

JULIANA BAPTISTA SIMÕES

**CALIX[N]ARENOS COMO ORGANOCATALISADORES EM
REAÇÕES DE POVAROV**

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
2014

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

Simões, Juliana Baptista, 1985-
S593c Calix[n]arenos como organocatalisadores em reações de
2014 Povarov / Juliana Baptista Simões. – Viçosa, MG, 2014.
xxi, 288f. : il. ; 29 cm.

Inclui anexo.

Orientador: Sergio Antonio Fernandes.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Síntese orgânica. 2. Catálise. 3. Organocatálise.
4. Calixareno. 5. Reação de Povaron. I. Universidade Federal de
Viçosa. Departamento de Química. Programa de Pós-graduação
em Agroquímica. II. Título.

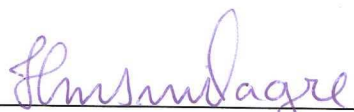
CDD 22. ed. 547

JULIANA BAPTISTA SIMÕES

**CALIX[M]ARENOS COMO ORGANOCATALISADORES EM
REAÇÕES DE POVAROV**

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

APROVADA: 15 de agosto de 2014.



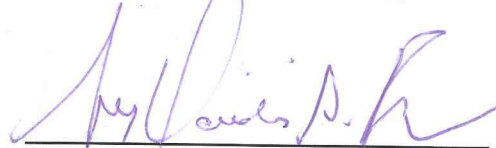
Humberto Marcio Santos Milagre



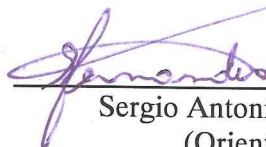
Rosemeire Brondi Alves



Ângelo de Fátima
(Coorientador)



Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
(Coorientador)



Sergio Antonio Fernandes
(Orientador)

Dedico este trabalho aos meus pais
Ângela e Geraldo pelos primeiros
ensinamentos que seviram de base para
toda minha vida.

AGRADECIMENTOS

À minha família, Angélica, Hudson, Marcela, Mikaella e Manuella, pelo apoio, carinho e compreensão. Ao meu querido Leonardo pelo constante incentivo e por ter paciência nos momentos em que estive ausente.

Ao professor Sergio pela orientação, ajuda e esclarecimentos durante todo o tempo em que este trabalho foi realizado. Aos professores Ângelo de Fátima e Luiz Cláudio pela coorientação, auxílio e correções. Ao professor Adão Sabino pela colaboração e análises de espectrometria de massas.

Aos amigos de laboratório, Help, Tiago, Nath, Sarah, Cássia, Eugênia, Angela, Angélica, Wagner, João Vitor, Paula, Deborah, pela ajuda sempre presente, dentre tantos outros amigos do departamento que tornaram esses anos mais felizes, em especial a amiga Luciana Moreno.

Ao Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa pela oportunidade de desenvolver este trabalho, aos técnicos Eduardo e Cristiane pelas análises e paciência. Ao Instituto Federal Fluminense por me conceder liberação parcial para terminar o doutorado e apoio.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	ix
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xv
Lista de Esquemas	xvi
RESUMO	xx
ABSTRACT	xxi
1. Introdução Geral.....	1
1.1. Organocatálise	1
1.2. Calix[<i>n</i>]arenos	8
1.3. Compostos <i>N</i> -heterocíclicos	14
1.4. Reações Multicomponentes	16
1.5. Reação de Povarov	19
2. Objetivos Gerais.....	27
3 CAPÍTULO 1 – SÍNTESE DE JULOLIDINAS E ESTUDO MECANÍSTICO POR ESPCTROMETRIA DE MASSAS	28
3.1 Introdução.....	29
3.2 Objetivos	33
3.3 Resultados e Discussão	34
3.3.1. Síntese e caracterização dos catalisadores ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno (CX4SO₃H) e ácido <i>p</i> -sulfônico calix[6]areno (CX6SO₃H)	34
3.3.2. Reações de Povarov na obtenção de Julolidinas	53
3.3.3. Reciclagem e reuso do catalisador CX4SO₃H	67
3.3.4. Estudo Mecanístico da reação de Povarov por Espectrometria de Massas	69

3.3.5. Caracterização Espectral.....	75
3.3.5.1. Caracterização da julolidina J1	75
3.3.5.2. Caracterização da 1,2,3,4-tetraidroquinolina T1	82
3.3.5.3. Caracterização da imina I1	86
3.4 Conclusão	90
4. CAPÍTULO 2 – SÍNTESE DE QUINOLINAS E ESTUDO MECANISTICO POR RMN DE ¹ H.....	91
4.1 Introdução	92
4.2 Objetivos	105
4.3 Resultados e Discussão	106
4.3.1 Reações de Povarov na obtenção de quinolinas	106
4.3.2 Recuperação e Reuso do catalisador CX4SO₃H	114
4.3.3 Estudo da reação de Povarov seguida da oxidação da 1,2,3,4- tetraidroquinolinas a quinolinas	115
4.3.4 Caracterização Espectral.....	123
4.3.4.1 Caracterização da quinolina Q1	123
4.3.4.2 Caracterização da 1,2,3,4-tetraidroquinolina T23	128
4.3.4.3 Caracterização da imina I22	133
4.3.4.4 Caracterização da amina A1	137
4.4 Conclusão	141
5. Parte Experimental Geral	142
5.1 Geral	142
5.2 Obtenção dos calix[<i>n</i>]arenos empregados como catalisadores.....	143
5.2.1 Obtenção do <i>p</i> -tert-butilcalix[4]areno	143
5.2.2 Obtenção do calix[4]areno	145
5.2.3 Obtenção do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno	146

5.2.4	Obtenção do <i>p</i> -tert-butilcalix[6]areno	147
5.2.5	Obtenção do calix[6]areno	148
5.2.6	Obtenção do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[6]areno	149
5.3	Obtenção das julolidinas	150
5.3.1	9-Bromo-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1- ij]quinolina (J1)	150
5.3.2	9-Fluoro-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1- ij]quinolina (J2)	151
5.3.3	9-Cloro-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1- ij]quinolina (J3)	152
5.3.4	1,7-Difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J4)	154
5.3.5	9- <i>tert</i> -Butil-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1- ij]quinolina (J5)	155
5.3.6	9-Metoxi-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1- ij]quinolina (J6)	156
5.3.7	Metiltio-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1- ij]quinolina (J7)	157
5.3.8	1,7-Difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolin-9-ol (J8)	158
5.3.9	1,7-Difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina-9-tiol (J9).	159
5.3.10	1,7-Difenil-9-(trifluorometil)-1,2,3,5,6,7- hexaidropirido[3,2,1-ij] (J10).	161
5.3.11	1,7-Difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina-9- ácido carboxílico (J11)	162
5.3.12	1,7-Difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolin-9- carbonitrila (J12)	163

5.3.13	9-Nitro-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J13)	164
5.3.14	Etil-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina-9-carboxilato (J14)	165
5.3.15	8,9-Dimetoxi-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J15)	167
5.3.16	8,9,10-Trimetoxi-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J16)	168
5.3.17	8-Nitro-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J17)	169
5.4	Obtenção das 1,2,3,4-Tetraidroquinolinas.....	170
5.4.1	6-Bromo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolina (T1).....	170
5.4.2	4-Fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolina-6-ácido carboxílico (T11)	171
5.4.3	4-Fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolina-6-carbonitrila (T12).....	172
5.4.4	6-Nitro-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolina (T13)	173
5.4.5	4-Fenil-1,2,3,4-tetraidrobenczo[h]quinolin-7-amina (T18)..	175
5.4.6	1,7-Difenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octaidroquinolino[8,7-h]quinolina (T19)	176
5.4.7	8-Nitro-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolina (T20)	177
5.4.8	4-Fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolina-8-ácido carboxílico (T21)	178
5.5	Obtenção de quinolinas	178
5.5.1	6-Bromo-2,4-difenil-quinolina (Q1)	179
5.5.2	(<i>E</i>)- <i>N</i> -Benzilideno-4-bromoanilina (I2).....	180
5.5.3	<i>N</i> -Benzil-4-bromoanilina (A1).....	181
5.5.4	6-Fluoro-2,4-difenilquinolina (Q2)	182
5.5.5	6-Cloro-2,4-difenilquinolina (Q3)	183

5.5.6	6-Metoxi-2,4-difenilquinolina (Q4).....	184
5.5.7	6-Metiltio-2,4-difenilquinolina (Q5).....	186
5.5.8	6- <i>tert</i> -Butil-2,4-difenilquinolina (Q6).....	187
5.5.9	2,4-Difenilquinolin-6-ol (Q7)	188
5.5.10	6-Nitro-2,4-difenilquinolina (Q8).....	189
5.5.11	2,4-Difenilquinolina-6-carbonitrila (Q9)	190
5.5.12	2,4-Difenil-6-(trifluorometil)quinolina (Q10)	191
5.5.13	5,6,7-Trimetoxi-2,4-difenilquinolina (Q11).....	193
5.5.14	6-Cloro-2,4-difenil-7-(trifluorometil)quinolina (Q12).....	194
5.5.15	6,8-Difenil-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolina (Q13)	195
5.5.16	Ácido 2,4-difenilquinolina-7-carboxílico (Q14).....	196
5.5.17	7-Nitro-2,4-difenilquinolina (Q15)	197
5.5.17	2,4-Difenilquinolina (Q16)	198
Anexos.....		200

LISTA DE ABREVIATURAS

APCI.....	Ionização química a pressão atmosférica (do inglês <i>Atmospheric pressure chemical ionization</i>)
CID.....	Dissociação por colisão induzida (do inglês <i>Collision-induced dissociation</i>)
d.....	Dupleto
dd.....	Dupleto duplo
<i>ed</i>	Excesso diastereoisométrico
<i>ee</i>	Excesso enantiomérico
EL.....	Ionização por impacto de elétrons (do inglês <i>Electron ionization</i>)
MS.....	Espectrometria de massas (do inglês <i>Mass spectrometry</i>)
ESI-MS.....	Espectrometria de massas com ionização por eletrospray (do inglês <i>Electrospray ionization-mass spectrometry</i>)
GC-MS.....	Cromatografia gasosa-espectrometria de massas (do inglês <i>Gas chromatography-mass spectrometry</i>)
GDE.....	Grupo doador de densidade eletrônica
GRE.....	Grupo retirador de densidade eletrônica
HA.....	Ácido de Brønsted
Hz.....	Hertz
IV.....	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
m.....	Multiplete
Me.....	Grupo metila
ppm.....	Partes por milhão
q.....	quarteto
quint.....	quinteto
RMC.....	Reações multicomponentes
RMN.....	Ressonância magnética nuclear

RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
nOe.....	“nuclear Overhauser effect”
s.....	Simpleto
t.....	Tripleto
td.....	Tripleto duplo
t.a.	Temperatura ambiente
δ	Deslocamento químico
$\Delta\delta$	Varição de deslocamento químico
$\bar{\nu}$	Número de onda

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Gráfico do crescimento no número de publicações sobre organocatálise no decorrer dos anos no site de buscas <i>SciFinder</i> (data da última atualização 09/04/2014).	6
Figura 2 – Exemplo de supramoléculas.	7
Figura 3 – Modelo molecular para o calix[4]areno (à esquerda) e o vaso “calix crater” (à direita).	8
Figura 4 – Estrutura dos ácidos <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno (CX4SO₃H) e <i>p</i> -sulfônico calix[6]areno (CX6SO₃H).	14
Figura 5 - Compostos <i>N</i> -heterocíclicos e suas respectivas atividades biológicas.	15
Figura 6 – Reações multicomponentes.....	17
Figura 7 – Síntese ideal.	19
Figura 8 - Espectro no IV (reflectância) do <i>p-tert</i> -butilcalix[4]areno (PTCX4).	36
Figura 9 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CHCl₃} 7,26; 25 °C) do <i>p-tert</i> -butil calix[4]areno (PTCX4).	37
Figura 10 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CDCl₃} 77,00; 25 °C) do <i>p-tert</i> -butilcalix[4]areno (PTCX4).	38
Figura 11 - Espectro no IV (reflectância) do calix[4]areno (CX4).....	39
Figura 12 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CHCl₃} 7,26; 25 °C) do calix[4]areno.	40
Figura 13 - Espectro de RMN de ¹³ C (75,459 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CDCl₃} 77,00; 25 °C) do calix[4]areno (CX4).....	41
Figura 14 – Espectro no IV (reflectância) do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno (CX4SO₃H).	42
Figura 15 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; D ₂ O; δ _{HDO} 4,67; 25 °C) do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno (CX4SO₃H).	43
Figura 16 - Espectro de RMN de ¹³ C (75,459 MHz; D ₂ O; 25 °C) do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno (CX4SO₃H).	44

Figura 17 - Espectro no IV (reflectância) do <i>p-tert</i> -butilcalix[6]areno (PTCX6).....	45
Figura 18 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CHCl₃} 7,26; 25 °C) do <i>p-tert</i> -butilcalix[6]areno (PTCX6).....	46
Figura 19 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CDCl₃} 77,00; 25 °C) do <i>p-tert</i> -butilcalix[6]areno (PTCX6).....	47
Figura 20 - Espectro no IV (reflectância) do calix[6]areno (CX6).....	48
Figura 21 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CHCl₃} 7,26; 25 °C) do calix[6]areno.	49
Figura 22 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CDCl₃} 77,00; 25 °C) do calix[6]areno (CX6).....	50
Figura 23 - Espectro no IV (reflectância) do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[6]areno (CX6SO ₃ H).	51
Figura 24 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; D ₂ O; δ _{HDO} 4,67; 25 °C) do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[6]areno (CX6SO ₃ H).	52
Figura 25 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; D ₂ O; 25 °C) do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[6]areno (CX6SO ₃ H).	53
Figura 26 – Imina I1	59
Figura 27 – Resultados da recuperação e reutilização do catalisador em reações para a obtenção de J1	68
Figura 28 – Espectro de ESI(+)-MS da reação de Povarov tricomponentes entre a <i>p</i> -bromoanilina, formaldeído e estireno, após 30 min. de reação.....	71
Figura 29 – Espectro de APCI(+)-MS da reação de Povarov tri-componente entre a <i>p</i> -bromoanilina, formaldeído e estireno, após 30 min. de reação.	71
Figura 30 – Mecanismo proposto para a reação de Povarov tricomponentes.	72
Figura 31 – Espectro no IV (reflectância) do aduto J1	75
Figura 32 – Espectro de massas (GC-MS) para o diastereoisômero <i>cis</i> J1 por impacto de elétrons.	76
Figura 33 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CHCl₃} 7,26; 25 °C) da julolidina J1	78

Figura 34 -a) Estrutura em 3D para o diastereoisomero <i>cis</i> de J1 ; b) Projeção de Newman C-2 e C-3.....	79
Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$; 25 °C) da julolidina J1	80
Figura 36 – a) Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) do composto J1 ; b) Experimento de NOEdiff irradiando seletivamente H-3.....	81
Figura 37 – Mapa de correlação COSY (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) do composto J1	82
Figura 38 - Espectro no IV (reflectância) da tetraidroquilina T1	83
Figura 39 – Espectro de massas (GC-MS) para a 1,2,3,4-tetrahydroquinolina T1 por impacto de elétrons.....	83
Figura 40 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) do composto T1	85
Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CHCl}_3} = 77,00$; 25 °C) da tetraidroquinolina T1	86
Figura 42 - Espectro no IV (reflectância) da imina I1	87
Figura 43 – Espectro de massas (GC-MS) para a imina I1 por impacto de elétrons.	87
Figura 44 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) do composto T1	88
Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$; 25 °C) da imina I1	89
Figura 46 – Escopo da reação tricomponentes de Povarov, empregando como catalisador o CX4SO₃H	112
Figura 47 – Porcentagem de recuperação do catalisador CX4SO₃H após sucessivas reações de formação de Q1 e rendimento de Q1 obtido empregando o catalisador recuperado.....	114
Figura 48 - a) Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN , $\delta_{\text{HD}_2\text{CN}}$ 1,96) da amina A1 na presença de CX4SO₃H ; b) Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN , $\delta_{\text{HD}_2\text{CN}}$ 1,96) da reação entre T23 e I22 com CX4SO₃H ; c) Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN , $\delta_{\text{HD}_2\text{CN}}$ 1,96) da reação da T23 na presença de	

CX4SO₃H ; d) Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ CN, δ _{HD₂CN} 1,96) da reação da T23 na ausência de CX4SO₃H	121
Figura 49 –a) Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, δ _{HDO} 4,66) do CX4SO₃H em D ₂ O. b) Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, δ _{HD₂CN} 1,96) do CX4SO₃H em CD ₃ CN.....	122
Figura 50 - Espectro no IV (reflectância) da quinolina Q1	124
Figura 51 – Espectro de massas (GC-MS) da quinolina Q1 por impacto de elétrons.	125
Figura 52 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CHCl₃} 7,26; 25 °C) da quinolina Q1	126
Figura 53 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CDCl₃} 77,00; 25 °C) da quinolina Q1	127
Figura 54 - Espectro no IV (reflectância) da tetraidroquinolina T23	129
Figura 55 – Espectro de Massas (GC-MS) para a tetraidroquinolina T23 por impacto de elétrons.	130
Figura 56 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CHCl₃} 7,26; 25 °C) da tetraidroquinolina T23	131
Figura 57 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CDCl₃} 77,00; 25 °C) da tetraidroquinolina T23	132
Figura 58 – a) Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; CDCl ₃ ; δ _{CHCl₃} 7,26; 25 °C) do composto T23 ; b) Experimento de nOediff irradiando seletivamente H-4.	133

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Alguns calix[<i>n</i>]arenos empregados como organocatalisadores e as respectivas reações.....	12
Tabela 2 - Reações de Povarov descritas por Mellor e Merriman empregando formaldeído e ácido trifluoroacético.	23
Tabela 3 – Otimização das condições experimentais para a obtenção do aduto J1	56
Tabela 4 – Avaliação de diferentes catalisadores para a síntese de julolidinas.....	59
Tabela 5 – Síntese de julolidinas variando os substituintes na anilina empregando o catalisador CX4SO₃H	60
Tabela 6 – Síntese de julolidinas variando os substituintes na anilina empregando o catalisador CX4SO₃H com 8 horas de reação	64
Tabela 7 – Otimização das condições de reação para obtenção de quinolinas	109
Tabela 8 – Efeito de diferentes ácidos de Brønsted na reação de Povarov para obtenção de quinolinas	111
Tabela 9 – Comparação dos dados espectrais de RMN de ¹ H e ¹³ C para quinolina Q1 com os dados reportados por Zhang e col.....	128

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Reação de autocondensação do acetaldeído catalisada pela sarcosina.....	2
Esquema 2 - Reação de anelação de Robinson catalisada pela (<i>L</i>)-prolina.	2
Esquema 3 – Epoxidação enantiosseletiva de alquenos descrita por Denmark, e col. e Yang, e col.	3
Esquema 4 – Reação assimétrica de Strecker.	4
Esquema 5 – Reação e produtos de condensação aldólicas catalisados pela (<i>L</i>)-prolina.	5
Esquema 6 - a) Síntese de calix[4]arenos através da rota sequencial e b) através da condensação de fragmentos.	10
Esquema 7 – Representação geral da síntese de Strecker de α -aminoácidos.....	17
Esquema 8 – Possíveis produtos da Reação de Povarov.....	19
Esquema 9 – Propostas mecanísticas para a reação de Povarov descritas na literatura.....	20
Esquema 10 – Reações descritas por Batey e Powell empregando aldeídos alifáticos e o 1,2-diidrofurano.	21
Esquema 11 – Alguns dienófilos empregados como substrato nas reações de Povarov.....	22
Esquema 12 – Metodologias que empregam o estireno e derivados como dienófilo para reações de Povarov na obtenção de tetraidroquinolinas.	25
Esquema 13 – Reações descritas por Shindoh e col. que empregam derivados do estireno como dienófilos para reações de Povarov na síntese de quinolinas.	25
Esquema 14 - Rota sintética para a obtenção de julolidina e derivados.	29
Esquema 15 – Obtenção de julolidinas a partir de anilinas.	30
Esquema 16 – Obtenção de julolidinas através da metodologia de Katritzky e col.	30
Esquema 17 – Julolidinas obtidas por Legros e col. com os respectivos rendimentos.	31

Esquema 18 – Julolidinas obtidas por Novikovaite e col..	31
Esquema 19 – Versão enantiosseletiva para obtenção de julolidinas (neste esquema está representado o diastereoisomero majoritário).	32
Esquema 20 – Síntese do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno.	35
Esquema 21 - Reação para a obtenção do <i>p-tert</i> -butilcalix[6]areno.	36
Esquema 22 – 1,2,3,4-tetraidroquinolinas e julolidinas obtidas nas reações de 2 horas com anilinas <i>para</i> -substituídas os grupos retiradores de densidade eletrônica.	63
Esquema 23 – Reação de Povarov empregando a naftaleno-1,5-diamina.	66
Esquema 24 – Reação de Povarov empregando a 2-nitroanilina e a 2-carboxianilina.	67
Esquema 25 - Proposta mecanística para formação de J1 considerando a diastereosseletividade.	73
Esquema 26 – Formação dos intermediários de reação empregando anilinas com grupos doadores e retiradores de elétrons.	74
Esquema 27 – Proposta mecanística para as fragmentações da julolidina J1 .	77
Esquema 28 – Proposta mecanística para as fragmentações da 1,2,3,4-tetraidroquinolina T1 .	84
Esquema 29 - Síntese de Skaup para obtenção de quinolinas.	92
Esquema 30 – Síntese de Combes para obtenção de quinolinas.	92
Esquema 31 – Reação para obtenção de quinolinas 2,4-dissubstituídas empregando micro-ondas e tricloreto de índio como catalisador.	93
Esquema 32 – Reação de Povarov para obtenção de quinolinas 2,4-dissubstituídas, empregando um alquino como dienófilo, em acetonitrila.	94
Esquema 33 - Reação de Povarov para obtenção de quinolinas 2,4-dissubstituídas, empregando um alquino como dienófilo, em tolueno.	94
Esquema 34 - Quinolinas 2,4-dissubstituídas sintetizadas na presença de cloreto de ferro III.	95
Esquema 35 - Processo de transferência de hidrogênio descrito por Shindoh e col.	96
Esquema 36 – Reações de oxidação de uma 1,2-diidroquinolina.	97

Esquema 37 – Desprotonação de diidroquinolina descrita por Ogata e col.....	97
Esquema 38 – Reação de Povarov foto-induzida com vinilpirrolidonas, vinilcarbazol, e estireno.	98
Esquema 39 – Reação descrita por Zhao e col. descrevendo o processo em cascata empregando CF ₃ SO ₃ H como catalisador.....	99
Esquema 40 – Condições de aromatização da 1,2,3,4-tetraidroquinolina descritos por Sridharan e col.	100
Esquema 41 - Mecanismo segundo Tanaka para obtenção de quinolinas.	101
Esquema 42 – Oxidação da 1,2,3,4-tetraidroquinolina.	101
Esquema 43 – Reação de Povarov, com formação da imina <i>in situ</i> catalisada por CAN.	102
Esquema 44 – Reação em cascata (Povarov/aromatização) descrita por Richter e Mancheño.	103
Esquema 45 – Reação de Povarov descrita por Jia e col. empregando o cátion radical TBPA.	104
Esquema 46 – Reação empregando um equivalente de cada um dos três reagentes.....	106
Esquema 47 – Reação de Povarov descrita por Kouznetsov e col.....	107
Esquema 48 – Reação de Povarov empregando o CX ₄ SO ₃ H como catalisador.	107
Esquema 49 – Regioisômeros obtidos por Jia e col. e Shindoh e col. empregando-se anilina <i>meta</i> substituídas.....	113
Esquema 50 – Proposta mecanística para oxidação da tetraidroquinolina T23 a quinolina Q1.	116
Esquema 51 – Reação de obtenção de quinolinas empregando excesso de imina como agente oxidante descrito por Shindoh e col.....	117
Esquema 52 – Investigação do processo de oxidação de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas para a correspondente quinolina.	119
Esquema 53 – Síntese de quinolinas 2,4-dissubstituídas via reação de Povarov.	123
Esquema 54 – Proposta mecanística para as fragmentações da quinolina Q1.....	125

Esquema 55 – Proposta mecanística para as fragmentações da tetraidroquinolina T23	130
Esquema 56 – Proposta mecanística para as fragmentações da imina I22	135
Esquema 57 – Proposta mecanística para as fragmentações da amina A1	139

RESUMO

SIMÕES, Juliana Baptista, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, agosto de 2014. **Calix[n]arenos como organocatalisadores em reações de Povarov.** Orientador: Sergio Antonio Fernandes. Coorientadores: Ângelo de Fátima e Luiz Claudio de Almeida Barbosa.

Neste trabalho empregou-se o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO₃H**) como organocatalisador em reações de Povarov para a obtenção de compostos *N*-heterocíclicos. A reação de Povarov é uma reação tricompentes entre uma arilamina, um aldeído e um alqueno ou alquino, catalisada por ácidos de Lewis ou de Brønsted. A reação de Povarov pode fornecer 1,2,3,4-tetraidroquinolinas, quinolinas e julolidinas dependendo das condições de reações empregadas. Neste trabalho foram sintetizadas dezoito julolidinas a partir de diferentes anilinas, estireno e formaldeído. As condições otimizadas para a síntese de julolidina foram: água como solvente, temperatura ambiente, o tempo de reação de 2 horas e a concentração de catalisador de 2 mol%. Os rendimentos variaram de 26% a 89%. As julolidinas foram obtidas como uma mistura de diastereoisômeros com excessos diastereoméricos que variaram de 31-74%, sendo o isômero majoritário *cis*. Uma nova investigação sobre o mecanismo da reação de Povarov foi estudado pela técnica de espectrometria de massas (ESI-MS), que permitiu detectar intermediários catiônicos para reação, comprovando que o mecanismo da reação de Povarov nessas condições é um processo em etapas. Além disso, foram obtidas oito 1,2,3,4-tetraidroquinolinas também foram obtidas seguindo a mesma metodologia em rendimentos de 9% a 60%. Outra classe de *N*-heterocíclicos obtida neste trabalho foi as quinolinas, para tanto o formaldeído foi substituído pelo benzaldeído na reação de Povarov. Novamente as condições de reação foram otimizadas, acetonitrila como solvente, temperatura de 80 °C, 12 horas de reação e concentração do catalisador de 1 mol%. Foram sintetizadas dezesseis quinolinas com rendimentos de 38% a 71%. O processo de oxidação da 1,2,3,4-tetraidroquinolina, intermediário da síntese de quinolinas, foi investigado pela técnica de ressonância magnética nuclear (RMN) visando determinar os possíveis aceptores de hidretos.

ABSTRACT

SIMÕES, Juliana Baptista, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, August, 2014. **Calix[n]arenes as organocatalysts in Reactions of Povarov.** Adviser: Sergio Antonio Fernandes. Co-advisers: Ângelo de Fátima and Luiz Claudio de Almeida Barbosa.

In this work we employed the *p*-sulphonic acid calix[4]arene (CX₄SO₃H) as organocatalyst in Povarov reactions for obtaining *N*-heterocyclic compounds. The Povarov reaction is tricomponent reaction between an aryl amine, an aldehyde and an alkene or alkyne catalyzed by Lewis or Brønsted acids. The Povarov reaction can provide 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, quinolines and julolidines depending on the reaction conditions employed. In this study eighteen julolidines were synthesized from various anilines, styrene and formaldehyde. The optimized conditions for synthesis julolidine were: water as solvent, room temperature, reaction time of 2 hours and the catalyst concentration of 2 mol%. Yields ranged from 26% to 89%. The julolidines were obtained as a mixture of diastereomers with diastereomeric excesses ranging from 31-74%, the major *cis* isomer. New research on the mechanism of the Povarov reaction was studied by technique of mass spectrometry (ESI-MS), which allowed to detect cationic reaction intermediates, confirming that the mechanism for reaction of Povarov these conditions is a process in steps. In addition, eight 1,2,3,4-tetrahydroquinoline obtained following the same methodology, the yields were of 9% and 60%. Another class of *N*-heterocyclic obtained in this work was quinolines, for this, the formaldehyde was replaced by the benzaldehyde in Povarov reaction. Again, the reaction conditions were optimized acetonitrile was used as solvent, at 80 ° C, 12 hours of reaction, catalyst concentration of 1 mol%. Sixteen quinolines were synthesized with yields of 38% to 71%. The oxidation of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, intermediate in the synthesis of quinoline was investigated by the technique of nuclear magnetic resonance (NMR) for determine potential acceptors hydrides.

1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1. Organocatálise

A organocatálise por definição consiste em um processo no qual moléculas orgânicas (compostos normalmente por C, H, O, N, S e P), catalisam reações orgânicas, sem a necessidade da presença de qualquer traço de metal. Essa forma de catálise se apresenta como uma poderosa ferramenta para a preparação de substâncias complexas de forma seletiva.¹

A organocatálise apresenta uma série de vantagens em comparação ao uso de metais como catalisadores, dentre elas destacam-se o potencial de economia de custos, tempo e energia, procedimentos experimentais mais fáceis e reduções de resíduos químicos gerados. As moléculas orgânicas usadas como catalisadores são geralmente menos sensíveis ao oxigênio e umidade que os catalisadores metálicos, por isso não há necessidade de condições especiais de reação e recipientes de armazenamento.² Além disso, uma grande variedade de catalisadores orgânicos tais como: aminoácidos, hidratos de carbono e hidroxil-ácidos são naturalmente disponíveis a partir de fontes biológicas como enantiômeros individuais.³

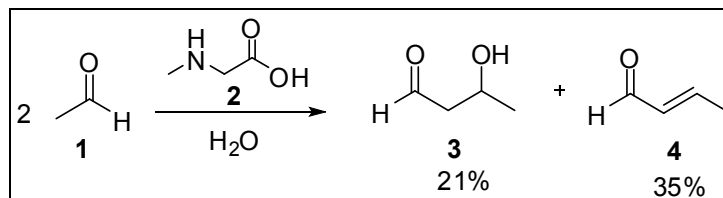
A organocatálise existe há muito tempo, como parte da química orgânica, e o primeiro relato de uma molécula orgânica catalisar uma reação foi em 1931 descrito por Ficher e Marschall, eles reportaram que aminas primárias e secundárias em soluções aquosas neutras catalisam a autocondensação aldólica do acetaldeído (1).⁴ Em 1941 Langenbeck e col., reportaram que aminoácidos

¹ List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5412-5415.

² MacMillan, D.W.C. *Nature* **2008**, *455*, 304-308.

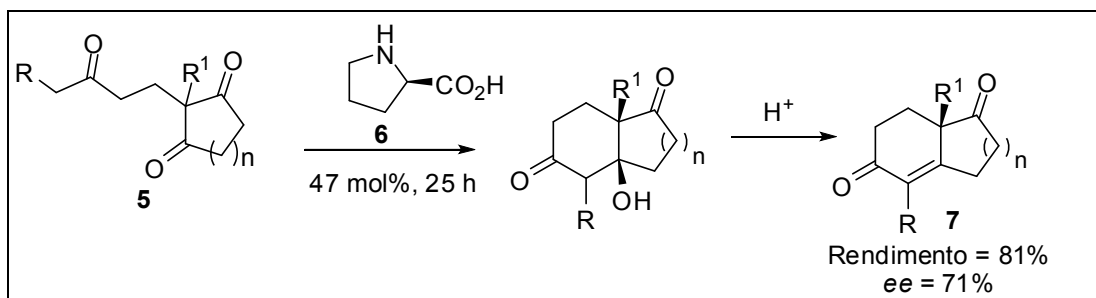
³ Mohr, J.T.; Krout, M.R.; Stoltz B.M. *Nature* **2008**, *455*, 323-332.

secundários como a sarcosina (**2**) também catalisam essa mesma reação (**Esquema 1**).⁴



Esquema 1 – Reação de autocondensação do acetaldeído catalisada pela sarcosina.¹³

Entretanto as primeiras publicações realizadas empregando o termo organocatálise datam de 1971, e foram descritas por Hajos e Parrish⁵, e Eder⁶ em publicações independentes. Ambos descreveram o uso da (*L*)-prolina (**6**) como catalisador da reação de anelação de Robinson assimétrica de uma tricetona (**5**) levando à formação de uma enona bicíclica (**7**) (**Esquema 2**).⁶



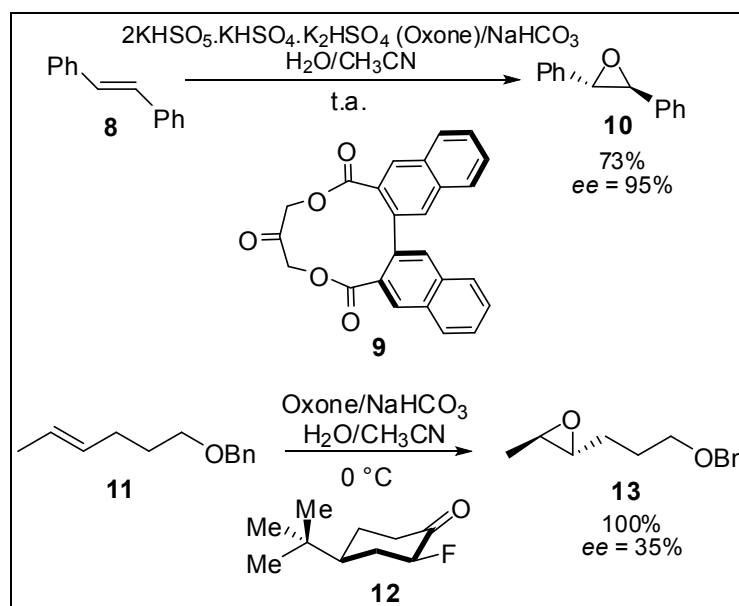
Esquema 2 - Reação de anelação de Robinson catalisada pela (*L*)-prolina.⁶

⁴ List B. *Amine-catalyzed Aldol Reactions*, Wiley Ed, vol. 1, Weinheim, **2004**.

⁵ Hajos, Z.G.; Parrish, D.R. *Asymmetric synthesis of optically active polycyclic organic compounds*. German patent DE 2102623 (**1971**).

⁶ Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.

Durante a década de 90 alguns trabalhos foram publicados por Denmark e col.,⁷ e Yang e col.,⁸ que demonstraram que cetonas enantiomericamente puras (estruturas **9** e **12**, **Esquema 3**) poderiam ser usadas para catalisar a epoxidação enantiosseletiva de alquenos (estruturas **8** e **11**, **Esquema 3**), em rendimentos variando de 73% a 100% e excesso enantiomérico (*ee*) de até 95%.



Esquema 3 – Epoxidação enantiosseletiva de alquenos descrita por Denmark, e col.⁷ e Yang, e col.⁸

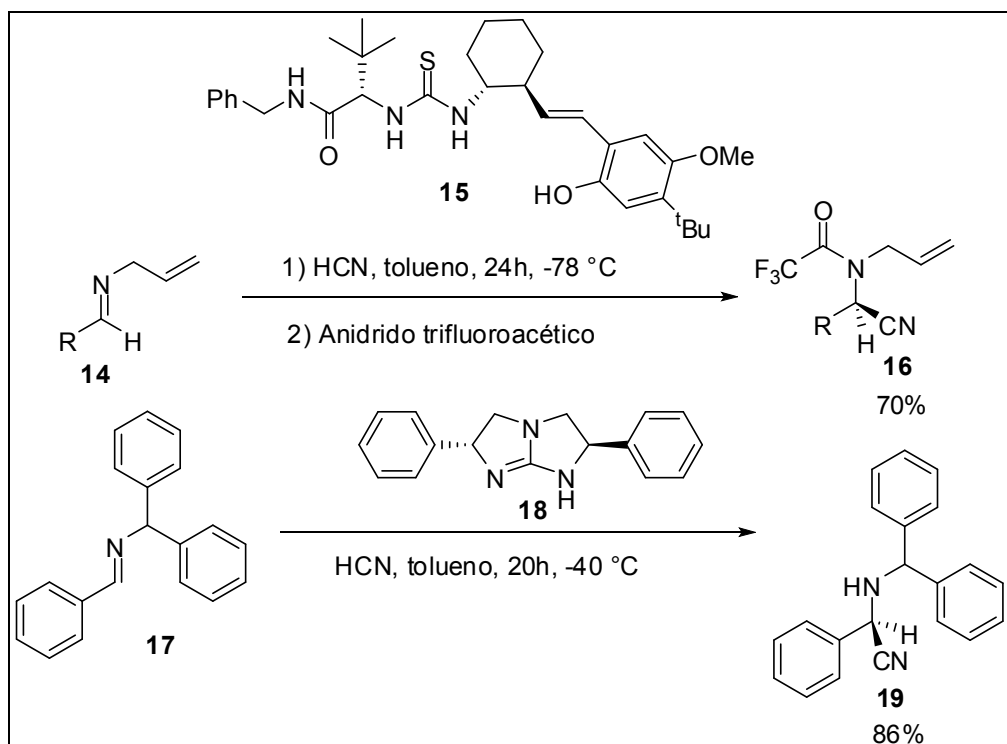
Em 1998, Sigman e Jacobsen,⁹ e no ano seguinte Corey e Grogan¹⁰, descreveram os primeiros exemplos da aplicação de organocatalisadores (estruturas **15** e **18**, **Esquema 4**) na reação de Strecker assimétrica, que é uma reação de hidrocianação de iminas, com rendimentos de 70-86% e excessos enantioméricos superiores a 80% (**Esquema 4**, pág. 25).

⁷ Denmark, S.E.; Wu, Z.; Crudden, C.; Matsushashi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8288-8289.

⁸ Yang, D.; Yip, Y.C.; Tang, M.W.; Wong, M.K.; Zheng, J.H.; Cheung, K.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491-492.

⁹ Sigman, M.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.

¹⁰ Corey, E.J.; Grogan, M.J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.

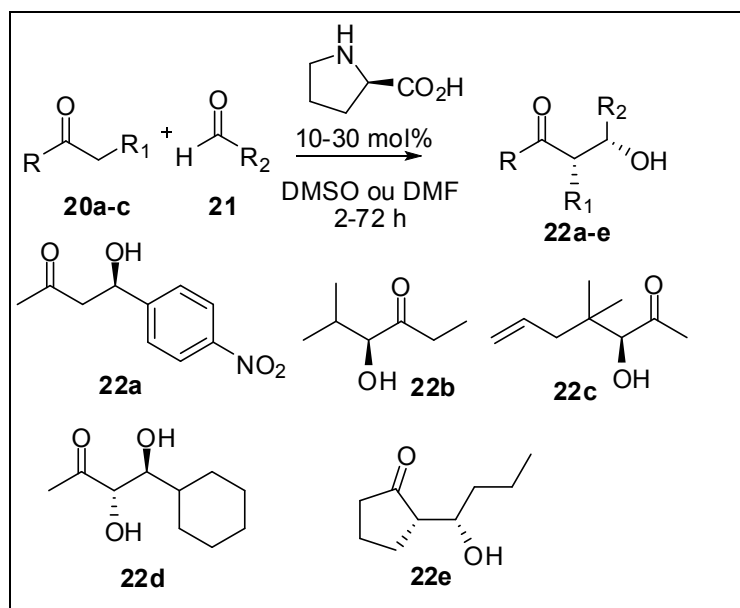


Esquema 4 – Reação assimétrica de Strecker.^{19, 20}

Somente em 2000 com o trabalho de List e col. que a organocatálise foi definida como uma área de pesquisa dentro da química orgânica.¹¹ O trabalho de List e col. foi um marco na organocatálise, porque mostrou que o mecanismo dos processos organocatalíticos poderia ser estendido e aplicado a outras reações aldólicas. Além disso, este trabalho mostra que pequenas moléculas orgânicas (tais como a prolina) podem catalisar as mesmas reações químicas como moléculas orgânicas muito maiores (enzimas) através de mecanismos semelhantes.¹¹

Estes autores descreveram a síntese de produtos de condensação aldólica (**Esquema 5**), obtidos por reações entre aldeídos e cetonas, catalisados pela (*L*)-prolina com rendimentos de 68-97% e *ee* acima de 80%.¹¹

¹¹ List, B.; Lerner, R.A.; Barbas III, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.



Esquema 5 – Reação e produtos de condensação aldólicas catalisados pela (*L*)-prolina.¹¹

Após o trabalho de List e col. o número de publicações com o tema organocatálise vem crescendo exponencialmente e vários novos organocatalisadores tem sido desenvolvidos e aplicados em síntese orgânica.¹²

O crescimento desta área de pesquisa pode ser comprovado através de uma busca, empregando-se o termo organocatálise no site de buscas *SciFinder* do ano de 1970 até o início de 2014, onde é possível notar a grande evolução no número de publicações relacionadas a essa promissora área da química orgânica (**Figura 1**).

¹² Amarante, G.W.; Coelho, F. *Quim. Nova.* **2009**, 32, 469-481.

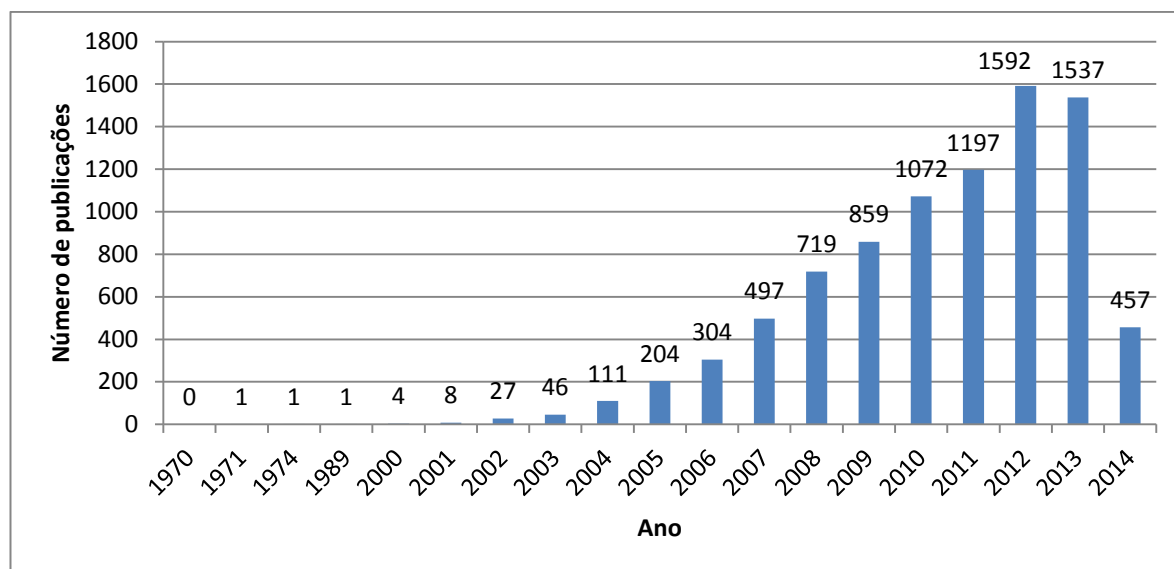


Figura 1 – Gráfico do crescimento no número de publicações sobre organocatálise no decorrer dos anos no site de buscas *SciFinder* (data da última atualização 09/04/2014).

O tipo de catálise mais eficiente e seletivo conhecido é a catálise enzimática. A organocatálise tem se inspirado nos processos catalíticos enzimáticos para seu desenvolvimento.¹³ Nos sistemas enzimáticos encontrados na natureza, a pré-organização do substrato no sítio ativo da enzima na etapa catalítica é o aspecto-chave para alcançar alta eficiência e seletividade nas transformações químicas. A enzima seleciona e acomoda o substrato para que os centros reativos se aproximem e estejam orientados de forma ótima para promover a reação desejada.¹⁴ Esses sistemas podem operar eficientemente sob condições de reação brandas de forma rápida e seletiva. A construção de sistemas que mimetizam as propriedades catalíticas de ocorrência natural é de fundamental importância do ponto de vista sintético e industrial.¹⁵

¹³ Ikeda, A.; Shinkai, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1713-1734.

¹⁴ (a) Kirby, A.J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 706-724; (b) Meunier, B.; de Visser, S.P.; Shaik, S. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947-3980; (c) Meyer, E.A.; Castellano, R.K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1210-1250.

¹⁵ Monnereau, C.; Rebilly, J-N.; Reinaud, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 166-175.

Assim, supramoléculas como as ciclodextrinas¹⁶, calix[n]arenos^{17,18}, resorcinarenos,⁵ porfirinas,¹⁹ cucurbiturils²⁰, e éteres de coroa²¹, constituem importantes plataformas para construção de catalisadores artificiais (**Figura 2**).

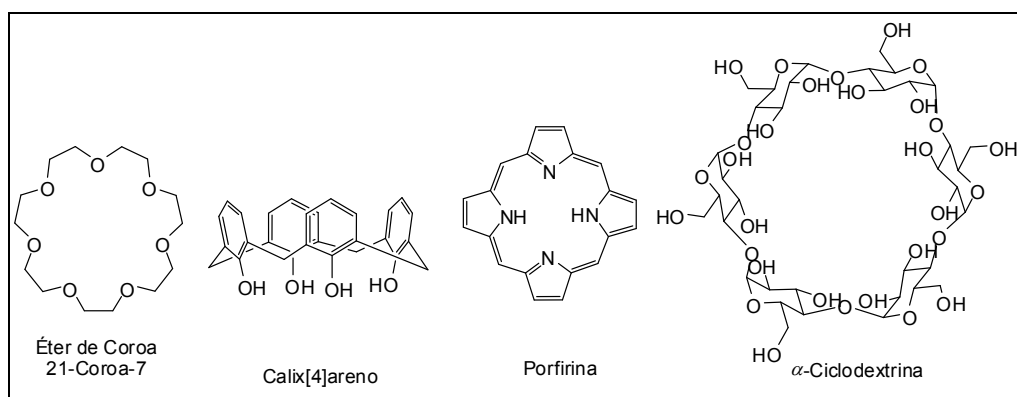


Figura 2– Exemplos de supramoléculas.

Dentre estas supramoléculas os calix[n]arenos vem merecendo destaque nos últimos anos devido a sua flexibilidade estrutural, o que permite o acolhimento como hóspede de um vasto número de moléculas orgânicas, além de

¹⁶ (a) Zafar, N.; Fessi, H.; Elaissari, A. *Int. J. Pharm.* **2014**, *461*, 351-366; (b) Santos, L.S.; Fernandes, S.A.; Pilli, R.A.; Marsaioli, A.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *13*, 2515-2519.

¹⁷ (a) da Silva, D.L.; Fernandes, S.A.; Sabino, A.A.; de Fátima, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6328-6330; (b) Fernandes, S.A.; Natalino, R.; Gazolla, P.A.R.; da Silva, M.J.; Jham, G.N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1630-1633; (c) Fernandes, S.A.; Natalino, R.; da Silva, M.J.; Lima, C.F. *Cat. Commun.* **2012**, *26*, 127-131.

¹⁸ Simões, J.B.; da Silva, D.L.; de Fátima A.; Fernandes, S.A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 949-971

¹⁹ Monnereau, C.; Ramos, P.H.; Deutman, A.B.C.; Elemans, J.A.A.W.; Nolte, R.J.M.; Rowan, A.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1529-1531.

²⁰ (a) Lagona, J.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44* (31), 4844-4870; (b) Joseph, R.; Masson, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *1*, 105-110.

²¹ (a) Gao, M.Z.; Yang, Y.Q.; Xu, Z.L. *Chinese J. Org. Chem.* **2001**, *21* (7), 477-484; (b) Wei, P.; Li, J.; Yan, X.; Zhou, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 126-129.

serem compostos sintéticos passíveis de modificação estrutural permitindo modular suas propriedades.²²

1.2. Calix[n]arenos

Calix[n]arenos são macrociclos formados por unidades fenólicas unidas através de ligações metilênicas nas posições *orto* à hidroxila fenólica, e combinam uma região polar e outra apolar. O nome calix[n]areno foi sugerido por Gutsche devido à semelhança por ele encontrada entre a geometria de um vaso grego (*calix crater*) e o modelo molecular do calix[4]areno (**Figura 3**). Desse modo, *calix* vem de vaso e *areno* indica a presença de grupos arila.²³ Para adaptar este nome a todos os calix[n]arenos, o tamanho do macrociclo é indicado por um número entre colchetes, inserido entre as palavras “calix” e “areno”.³⁰

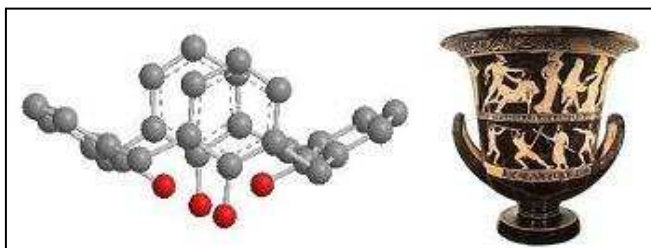


Figura 3 – Modelo molecular para o calix[4]areno (à esquerda) e o vaso “calix crater” (à direita).³⁰

Os calix[n]arenos são facilmente preparados pela reação entre o *p-tert*-butilfenol com formaldeído, onde a escolha da base, solvente e temperatura de

²² (a) Homden, D.M.; Redshaw, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5086-5130; (b) de Fátima, A.; Fernandes, S.A.; Sabino, A.A. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2009**, *6*, 151-170; (c) Fernandes, S.A.; Cabeça, L.F.; Marsaioli, A.J.; de Paula, E. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2007**, *57*, 395-402; (d) Arantes, L.M.; Scarelli, C.; Marsaioli, A.J.; de Paula, E.; Fernandes, S.A. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 757-763; (e) da Silva, D.L.; Tavares, E.C.; Conegero, L.S.; de Fátima, A.; Pilli, R.A.; Fernandes, S.A. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2011**, *69*, 149-155.

²³ Gutsche, C.D. *Calixarenes: An Introduction*, 2^a ed. RSC Publishing, Arizona, **2008**.

reação permitem a síntese seletiva de macrociclos que contêm quatro, seis ou oito unidades fenólicas.²⁴

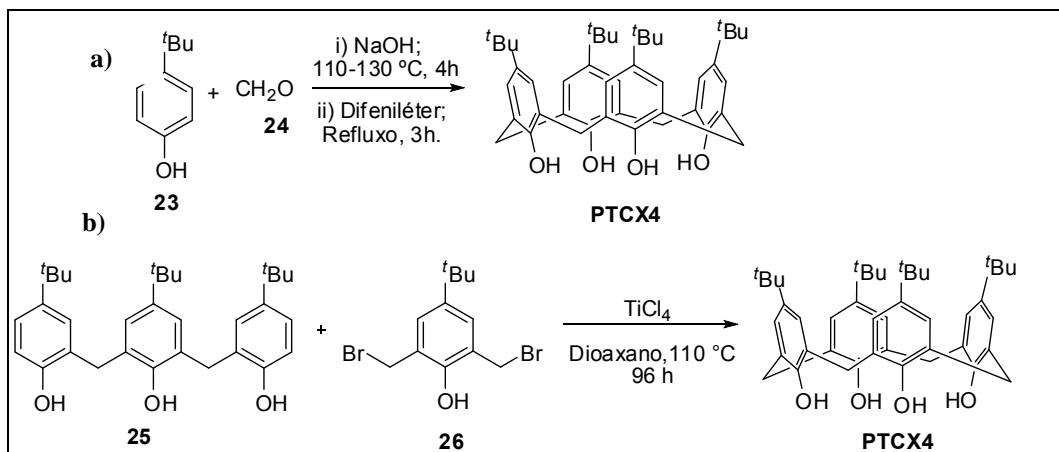
Historicamente, os calix[*n*]arenos foram sintetizados pela primeira vez em 1872 por Adolf von Bayer, porém ele não foi capaz de determinar a sua estrutura e não percebeu o seu potencial para o uso na química (Bayer tentava desenvolver corantes).²⁴ Mais tarde, em 1902, Baekeland desenvolveu as resinas fenol-formaldeído, um sucesso comercial sob o nome de baquelite.³² Nestas resinas as moléculas de fenol e formaldeído eram exaustivamente condensadas para formar polímeros com ligações cruzadas. A primeira tentativa de controlar a reação foi efetuada por Alois Zinke e Erich Ziegler em 1942. Eles empregaram fenóis *para*-substituídos para impedir a ligação cruzada e resultar em um polímero linear. Assim, empregando o *p-tert*-butilfenol com formaldeído e hidróxido de sódio em óleo de linhaça como solvente os autores obtiveram pela primeira vez um sólido cristalino com ponto de fusão elevado, o *p-tert*-butilcalix[4]areno, em vez de uma resina linear. Entretanto a caracterização estrutural limitou-se na determinação da massa molar e análise dos grupos funcionais.³² Cornforth, em 1955, repetiu o trabalho feito por Zinke e obteve uma mistura de produtos macrociclos de diferentes tamanhos (com 4, 6 e 8 unidades fenólicas) que foram elucidados estruturalmente por cristalografia de raios-X.²³ Somente na década de 90, os *p-tert*-butilcalix[*n*]arenos foram separados por cromatografia líquida a alta pressão²⁵ e caracterizados pelas técnicas espectroscópicas convencionais (UV, IV e RMN de ¹H e ¹³C).³²

Os dois principais métodos de obtenção de calix[*n*]arenos são: *i*) a condensação de fenóis *para*-substituídos com formaldeído em meio básico, chamado de síntese sequencial, na qual as unidades fenólicas são acrescentadas e depois ciclizadas e *ii*) a condensação de fragmentos, em que se sintetizam um produto linear de duas ou três unidades, que é posteriormente ciclizado com fenóis adequadamente substituídos (**Esquema 6, pág. 31**). Destes, o primeiro

²⁴ Gutsche, C.D. *Calixarenes Revisited: Monographs in Supramolecular Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **1998**.

²⁵ Stewart, D.R.; Gutsche, C.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4136-4146.

método é o mais empregado, pois permite obter calix[*n*]arenos com rendimentos razoáveis em uma única etapa química.²⁶



Esquema 6 - a) Síntese de calix[4]arenos através da rota sequencial e **b)** através da condensação de fragmentos.²⁷

Dentre as inúmeras aplicações dos calix[*n*]arenos, que incluem, receptores moleculares²⁷, quimiosensores²⁸, sistemas agregados²⁹, reconhecimento quiral³⁰, liberação prolongada de moléculas bioativas³¹, atividade anti-viral³² e anti-

²⁶ (a) Gutsche, D.; Iqbal, M. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 234-237; (b) Gutsche, C.D.; Dhawan, B.; Chen, S. *Makromol. Chem. Phys.* **1987**, *188*, 921-950.

²⁷ Ballistreri, F.P.; Notti, A.; Pappalardo, S.; Parisi, M.F.; Pisagatti, I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1071-1074.

²⁸ Rathore, R.; Abdelwahed, S.H.; Guzei, I.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13582-13583.

²⁹ Vysotsky, M.O.; Mogck, O.; Rudzevich, Y.; Shivanyuk, A.; Bohmer, V.; Brody, M.S.; Cho, Y.L.; Rudkevich, D.M.; Rebek, Jr. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6115-6120.

³⁰ Demirtasa, H.N.; Bozkurta, S.; Durmaza, M.; Yilmaza, M.; Sirit, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3014-3018.

³¹ (a) de Fátima, A.; Fernandes, S.A.; Sabino, A.A. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2009**, *6*, 151-170; (b) Arantes, L.M.; Scarelli, D.; Marsaioli, A.J.; de Paula, E.; Fernandes, S.A. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 757-763; (c) de Assis, J.V.; Teixeira, M.G.; Soares, C.G.P.; Lopes, J.F.; Carvalho, G.S.L.; Lourenço M.C.S.; Almeida, M.V.; Almeida W.B.; Fernandes, S.A. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2012**, *47*, 539.

³² Hawang, K.M.; Qi, Y.M.; Liu, S.Y.; Lee, T.C.; Choy, W.; Chen, J. *US Patent*, 5 409 959, 1995.

trombose³³, estruturas modelo para estudos biomiméticos³⁴, o uso em catálise proposto por Gutsche²⁰ em seu trabalho pioneiro (mimetizar enzimas no transporte seletivo de íons e agentes de complexação seletiva), continua sendo um desafio intelectual e de grande potencial em química orgânica.³⁵

Nosso grupo de pesquisa vem empregando os ácidos *p*-sulfônico calix[4]areno e *p*-sulfônico calix[6]areno como orgnocatalisadores em reações de esterificação^{17b} e em reações de Bigineli²⁶. Além de empregar calix[*n*]arenos como receptores moleculares, exemplos mais recentes são o uso do *p*-sulfonato de sódio calix[6]areno como receptor da isoniazida³⁶ e o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno como receptor da benzocaína³⁷.

A aplicação dos calix[*n*]arenos como catalisadores foi relatada em reações de alquilações, substituição nucleofílica, condensação aldólica, reação de Mannich, reações de Biginelli, reações de Friedel-Crafts, redução de iminas, esterificação, dentre outras (Tabela 1).¹⁸

³³ Aubert-Foucher, E.; Coleman, A.W.; Hulmes, *French Patent*, FR60252J, France, 1999.


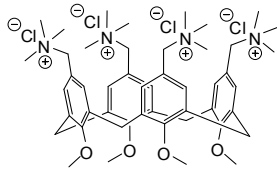
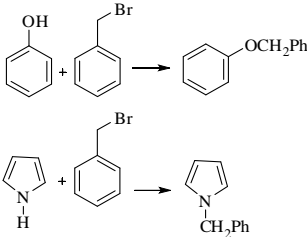
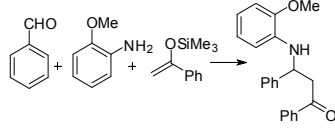
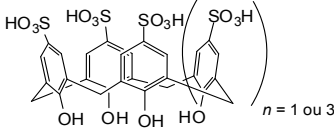
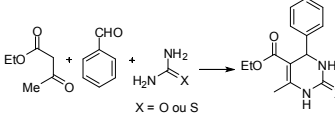
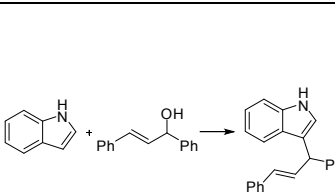
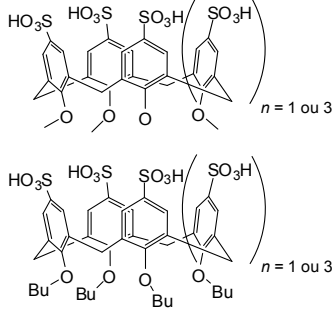
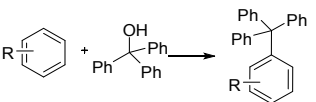
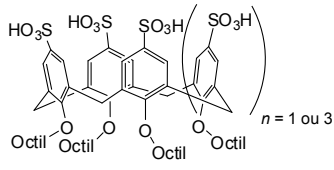
³⁴ Gutsche, C.D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 161-170.

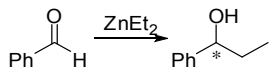
³⁵ Homden, D.M.; Redshaw, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5086-5130.

³⁶ de Assis, J.V.; Teixeira, M.G.; Soares, C.G.P.; Lopes, J.F.; Carvalho, G.S.L.; Lourenço M.C.S.; Almeida, M.V.; Almeida W.B.; Fernandes, S.A. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2012**, *47*, 539-548.

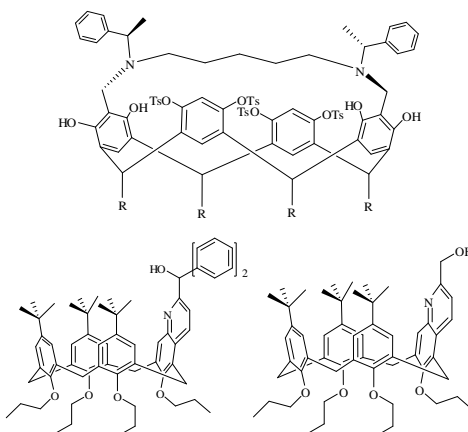
³⁷ Arantes, L.M.; Varejão, E.V.V.; Pelizzaro-Rocha, K.J.; Cereda, C.M.S.; de Paula, E.; Lourenço, M.P.; Duarte, H.A.; Fernandes SA. *Chem. Biol. Drug. Design.* **2014**, *83*, 550-559.

Tabela 1 – Calix[*n*]arenos empregados como organocatalisadores e as respectivas reações⁵

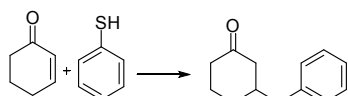
Reações	Catalisadores	Referências
 <p>GRE = CO₂CH₂CH₃, CN</p>		<p><i>Tetrahedron Lett.</i> 2007, 48, 4489-4493. <i>Chem. Commun.</i> 1997, <i>17</i>, 1629-1630. <i>Synlett</i> 2000, 1664-1666.</p>
<p>Condensação de Darzens.</p>		
		
<p>O/N alquilações.</p>		
<p>R-X + NaY → R-Y R = alquil X = Cl, Br e I Y = CN, SCN e I</p>		
<p>Substituição nucleofílica bimolecular (S_N2).</p>		
		<p><i>Green Chem.</i> 2006, <i>8</i>, 608- 614. <i>Tetrahedron Lett.</i> 2011, <i>52</i>, 6328-6330.</p>
<p>Reação de Mannich.</p>  <p>X = O ou S</p>		
<p>Reação de Biginelli.</p>		
		<p><i>Green Chem.</i> 2008, <i>10</i>, 635-640.</p>
<p>Reações de alquilação.</p>		
		<p><i>Tetrahedron Lett.</i> 2007, <i>48</i>, 7160-7163.</p>
<p>Aquilações de Friedel-Crafts.</p>		



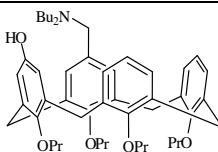
Adição de dietilzinco.



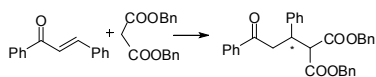
Synlett **2001**, 3, 412-414.
Sci. China Ser B-Chem.
2009, 52, 505-512.



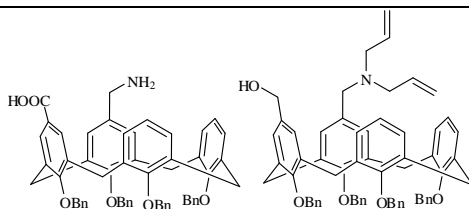
Adição de Michael.



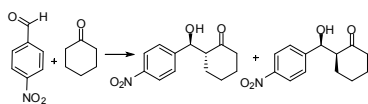
Org. Lett. **2007**, 9, 3117-3119.



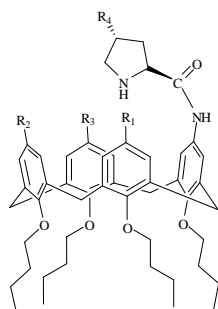
Adição de Michael Assimétrica.



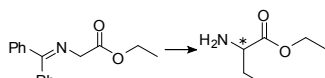
Eur. J. Org. Chem. **2009**,
1916-1924.



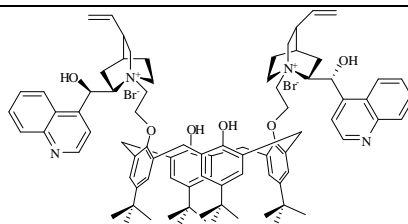
Reações aldólicas.



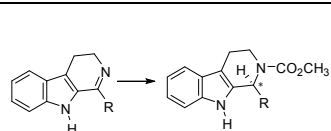
Lett. Org. Chem. **2010**, 7,
461-466.



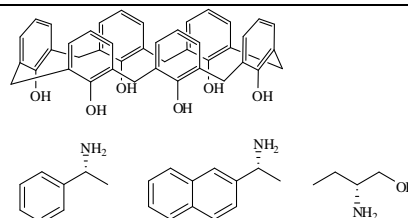
Síntese de amino ésteres.



Tetrahedron: Asymmetry
2008, 19, 618-623.



Redução assimétrica de iminas.



Tetrahedron: Asymmetry
2003, 13, 2515-2519.

Dentre os derivados do calix[*n*]areno, os ácidos *p*-sulfônicos calix[*n*]arenos merecem destaque, uma vez que a presença de grupos sulfônicos (SO₃H) (**Figura 4**), faz com que estes compostos apresentem características ácidas semelhantes às apresentadas por diversos ácidos sulfônicos relatados como catalisador.¹⁸

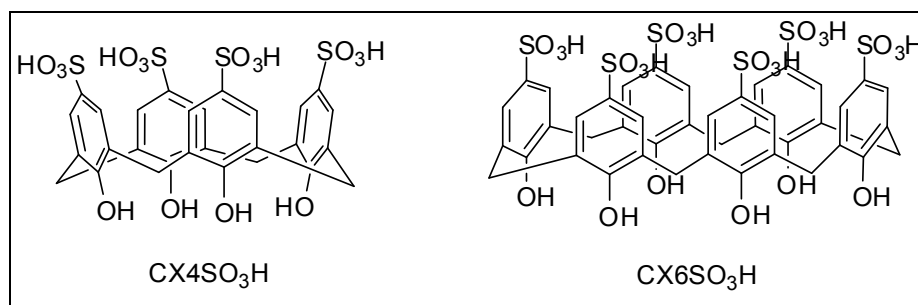


Figura 4 – Estrutura dos ácidos *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO₃H**) e *p*-sulfônico calix[6]areno (**CX6SO₃H**).

Neste trabalho nós propomos o uso dos ácidos *p*-sulfônico calix[4]areno e *p*-sulfônico calix[6]areno como orgnocatalisador, nas reações multicomponentes de Povarov, para obtenção de compostos *N*-heterocíclicos.

1.3. Compostos *N*-heterocíclicos

Os compostos *N*-heterocíclicos representam uma importante classe de moléculas orgânicas que vem despertando grande interesse nas áreas de síntese e química medicinal.³⁸ *N*-heterocíclicos funcionalizados têm aplicações como fármacos, agroquímicos³⁹, corantes⁴⁰, quimiossensores⁴¹, além de serem

³⁸ (a) Kantevari, S.; Yempala, T.; Surineni, G.; Sridhar, B.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4827-4833; (b) Prajapati, S.M.; Patel, K.D.; Vekariya, R.H.; Panchal, S.N.; Patel, H.D. *RSC Advances*, **2014**, *4*, 24463-24476.

³⁹ Cremllyn, R.J. *Agrochemical Preparation and Mode of Action*, ed. Jonh Wiley & Sons, Chichester, **1991**.

⁴⁰ Katritzky, A.R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031-15070.

empregados como blocos sintéticos na preparação de vários alcalóides (**Figura 5**).^{52,42}

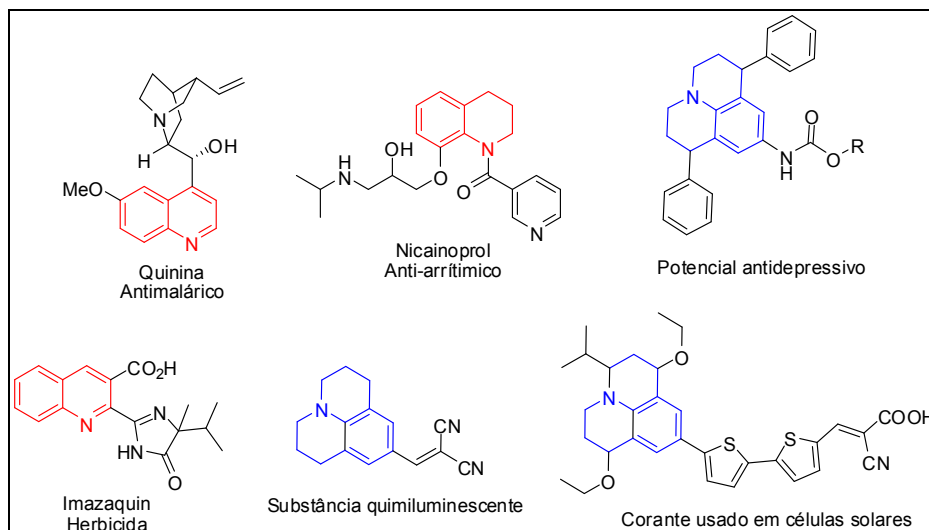


Figura 5 - Compostos *N*-heterocíclicos e suas respectivas aplicações.^{49a, 50, 51, 43}

A atividade biológica das quinolinas é conhecida desde os remotos tempos dos incas, que usavam as cascas de uma planta chamada cinchona cujo principal constituinte químico é a quinina (**Figura 5, pág. 35**) como remédio contra a malária. As quinolinas possuem atividade já descritas na literatura como anti-inflamatória,⁴⁴ antibactericida,⁴⁵ antiprotozoaria,⁴⁶ antimalarial,⁴⁷ antituberculose,⁴⁸ antihipertensiva,⁴⁹ antihelmintica,⁵⁰ anti-HIV,⁵¹ e anticâncer⁵².

⁴¹ Choi, H.; Lee, J.K.; Song, K.H.; Song, K.; Kang S.O.; Ko, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1553-1559.

⁴² Bello, D.; Ramón, R.; Lavilla, R. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 332-356.

⁴³ Twin, H.; Batey, R.A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4913-4916.

⁴⁴ Elmore, S.W.; Coghlan, M.J.; Anderson, D.D.; Pratt, J.K.; Green, B.E.; Wang, A.X.; Stashko, M.A.; Lin, C.W.; Tyree, C.M.; Miner, J.N.; Jacobson, P.B.; Wilcox, D.M.; Lane, B.C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4481-4491.

⁴⁵ Narender, P.; Srinivas, U.; Ravinder, M.; Rao, B.A.; Ramesh, C.; Harakishore, K.; Gangadasu, B.; Murthy, U.S.N.; Rao, V.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4600-4609.

⁴⁶ Franck, X.; Fournet, A.; Prina, E.; Mahieux, R.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3635-3638.

Além das quinolinas, outra classe de compostos *N*-heterocíclicos são as julolidinas relatadas na literatura como fotocondutores⁴⁵, substâncias com propriedades quimioluminescentes⁵³ (**Figura 5, pág. 35**), substratos cromogênicos em reações redox⁵⁴, intermediários para obtenção de corantes⁵⁵, antidepressivos e tranquilizantes⁵⁶.

Uma das formas de obtenção de *N*-heterocíclicos são as reações multicomponentes (RMC) dentre estas, para síntese de quinolinas, tetraidroquinolinas e julolidinas, destaca-se a reação de Povarov.

1.4. Reações Multicomponentes

Reações multicomponentes (RMCs) são caracterizadas como processos convergentes em que três ou mais reagentes são adicionados de forma “*one pot*” a

⁴⁷ Joshi, A.A.; Viswanathan, C.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2613-2617.

⁴⁸ Nayyar, A.; Malde, A.; Jain, R.; Coutinho, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 847-856;

⁴⁹ Muruganatham, N.; Sivakumar, R.; Anbalagan, N.; Gunasekaran, V.; Leonard, J.T. *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 1683-1687.

⁵⁰ Rossiter, S.; Peron, J.M.; Whitfield, P.J.; Jones, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4806-4808.

⁵¹ Fakhfakh, M.A.; Fournet, A.; Prina, E.; Mouscadet, J.F.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5013-5023.

⁵² Charris, J.; Martinez, P.; Dominguez, J.; Lopez, S.; Angel, J.; Espinoza, G. *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9*, 251-256

⁵³ (a) Zhu, L.; Qu, D.; Zhang, D.; Chen, Z.; Wang, Q.; Tian H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1254-1260;
(b) Van Gompel, J.; Schuster, G.B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1465-1468.

⁵⁴ Katritzky, A.R.; Rachwal, B.; Rachwal S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3117-3126 *in put* Braun, H.P.; Deneke, U.; Guethlein, W.; Nagel, R. Ger. Offen. DE 3917677, 1990; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 25542-25543.

⁵⁵ Katritzky, A.R.; Rachwal, B.; Rachwal, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3117-3126 *in put* Saito, K.; Suzuki, H.; Teruya, C.; Maki, A.; Fukasaku, N. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01 75470, 1989; *Chem Abstr.* **1990**, *112*, 138918-138919.

⁵⁶ Vejdeck, Z.; Protiva, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990**, *55*, 1290-1296.

um sistema reacional para formar um produto que agrega características reacionais de cada um dos reagentes⁵⁷ (**Figura 6**).

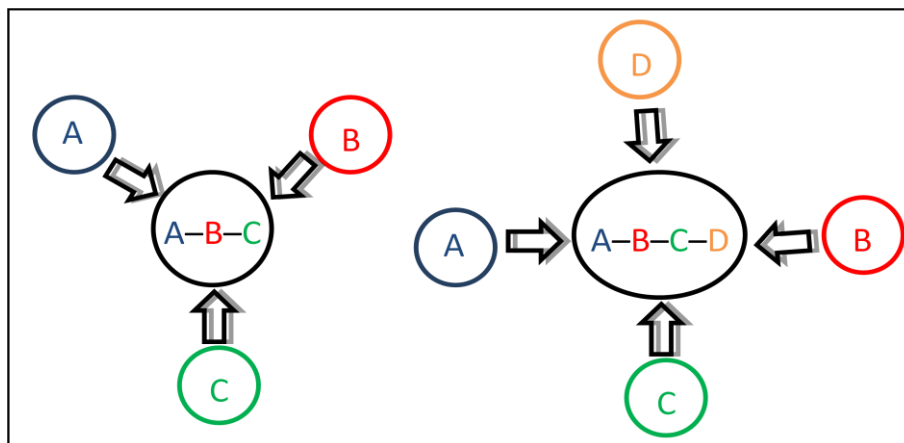
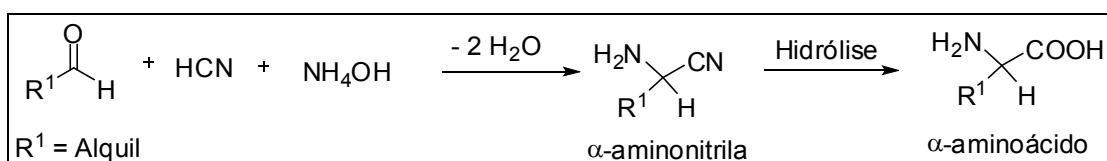


Figura 6 – Reações multicomponentes.

A busca por novas RMCs é foco de pesquisas desde 1850, quando Strecker, de forma pioneira, relatou em seu trabalho um novo método para obtenção de α -aminoácidos a partir de um aldeído, hidróxido de amônia e uma fonte de cianeto.^{58a} Nesta reação a α -aminonitrila formada é posteriormente submetida à hidrólise para obtenção do α -aminoácido correspondente (**Esquema 7**).⁵⁸



Esquema 7 – Representação geral da síntese de Strecker de α -aminoácidos.⁵⁸

⁵⁷ (a) Ramón, D.J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634; (b) Zhu, J.; Bienayme, H.; *Multicomponent Reactions* **2005**, Wiley-VCH, Weinheim.

⁵⁸ (a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45; (b) Masquelin, T.; Bui, H.; Brickley, B.; Stephenson, G.; Schwerkoske, J.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2989-2991.

As reações multicomponentes devem ser diferenciadas de outros processos “one pot”, como reações dominó, em tandem e cascata, que, em geral, são processos que envolvem a reação entre dois reagentes para produzir um intermediário que é capturado pela adição sucessiva de um novo reagente (reações de componentes sequenciais).⁴²

Embora a história da MCRs seja remota ao ano de 1850, com as reações de Strecker, foi apenas em 1959, com o trabalho de Ugi⁵⁹ e col. que o conceito de reações multicomponentes emergiu como uma ferramenta poderosa na química sintética.

As RMCs oferecem como vantagens a simplicidade e eficiência sintética. Praticamente todos os átomos dos reagentes são incorporados ao produto (economia atômica) e geralmente bons rendimentos são alcançados.⁶⁰ As RMCs aproxima o químico sintético do conceito de “síntese ideal” (**Figura 7, pág. 39**) em que o produto desejado é obtido em poucas etapas, em bons rendimentos e usando reagentes ambientalmente aceitáveis. As variáveis sintéticas a serem otimizadas são tempo, custo, rendimento total, simplicidade de operação e segurança. Na síntese sequencial, em etapas, o tempo e a complexidade operacional cresce à medida que se aumenta o número de etapas.⁶¹



⁵⁹ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrckner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 373-388.

⁶⁰ Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *42*, 463-472.

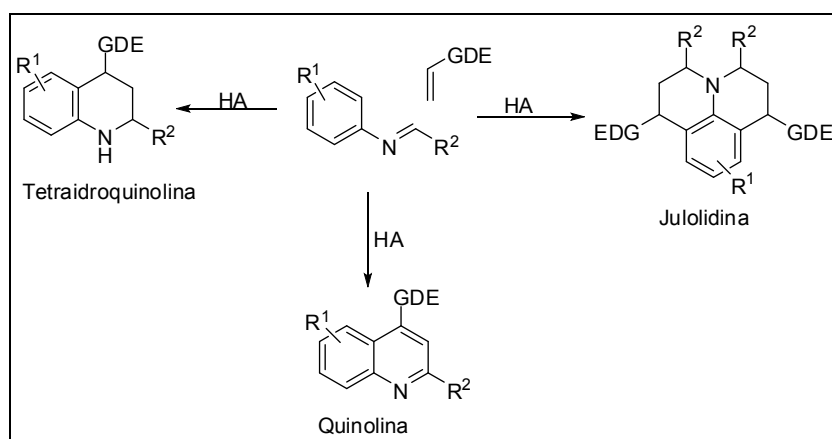
⁶¹ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.

Figura 7 – Vantagens das RMCs na obtenção de uma síntese ideal.⁶¹

Dentre as reações multicomponentes encontra-se a reação de Povarov na sua versão tricomponentes, na qual está baseado este trabalho visando sintetizar julolidinas e quinolinas.

1.5. Reação de Povarov

A reação de Povarov é uma reação de ciclo condensação entre uma arilimina, com um alqueno ou alquino rico em elétrons, catalisada por um ácido de Lewis ou de Brönsted, fornecendo como possíveis produtos tetraidroquinolinas, quinolinas ou julolidinas (**Esquema 8, pág. 40**). Em 1993, Naraska e Shibata desenvolveram a reação de Povarov na versão tricomponentes, em que as iminas são geradas “*in situ*” a partir de uma anilina e um aldeído.⁶² O produto da reação de Povarov depende das condições experimentais empregadas, assim podemos modular a reação de Povarov para obter três classes de moléculas: 1,2,3,4-tetraidroquinolinas, quinolinas e julolidinas (**Esquema 8, pág. 40**).⁶³



Esquema 8 – Possíveis produtos da Reação de Povarov.⁶³

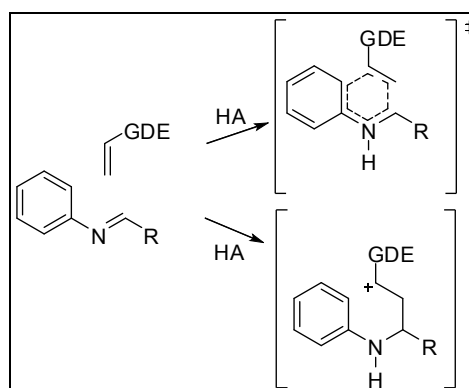
⁶² Narasaka, K.; Shibata, T. *Heterocycles* **1993**, 35, 1039-1053.

⁶³ Mellor, J.; Merriman, G. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6115-6132.

As condições experimentais tradicionais, para a reação de Povarov multicomponentes empregam ácidos de Lewis, como o trifluoreto de boro eterado ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) e triflatos de lantanídeos ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Dy}(\text{OTf})_3$, $\text{La}(\text{OTf})_3$), e acetonitrila como solvente, visando a obtenção de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas que são passíveis de serem oxidadas a quinolinas.⁶⁴

A reação de Povarov foi primeiramente classificada como uma reação de Diels-Alder heteronuclear com demanda inversa de elétrons, uma imino Diels-Alder.⁶⁵ Entretanto o mecanismo mais plausível para a reação é um mecanismo iônico e não pericíclico como ocorre nas reações de Diels-Alder carbonucleares.⁶⁶

Existem duas propostas mecanísticas para a reação de Povarov, o mecanismo concertado de uma ciclo-adição [4+2] e o mecanismo em etapas, via intermediários iônicos (**Esquema 9**).^{63,66,67}



Esquema 9 – Propostas mecanísticas para a reação de Povarov descritas na literatura.^{63,67}

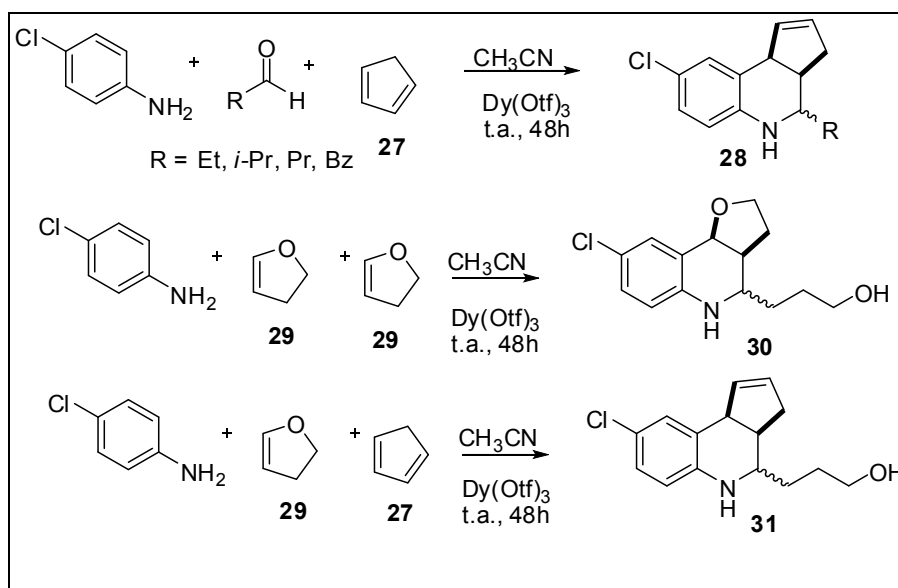
⁶⁴ Kouznetsov, V.V.; Bohórquez, A.R.R.; Stashenko, E.E. *Tetrahedron Let.* **2007**, *48*, 8855-8860

⁶⁵ Povarov, L.S.; Mikhailov, B.M. *Izv. Akad. Nauk SSR Ser. Khim.* **1963**, 953-956.

⁶⁶ Xie, M.; Chen, X.; Zhu, Y.; Gao, B.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 3799-3802.

1.5.1. Substratos empregados nas reações de Povarov

A reação de Povarov requer como substrato uma aril imina, um aldeído e um alqueno ou alquino, rico em densidade eletrônica, que atuará como dienófilo. Várias aril aminas têm sido descritas na literatura para reação de Povarov, com grupos retiradores e doadores de densidade eletrônica e com substituição em diversas posições. Aldeídos aromáticos⁶⁷ são relatados desde a descoberta da reação de Povarov em 1963. Entretanto somente em 2003, que Batey e Powell descreveram com sucesso a síntese de tetraidroquinolinas através da reação de Povarov tricomponentes, empregando aldeídos alifáticos com rendimentos de até 72% (estrutura **28**, **Esquema 10**, **pág. 42**).⁶⁸ Os mesmos autores relataram o uso do 1,2-diidrofurano (**29**) como equivalente ao aldeído na sua forma enolizada, porém os rendimentos obtidos foram menores que 27% (estruturas **30** e **31**, **Esquema 10**, **pág. 42**).

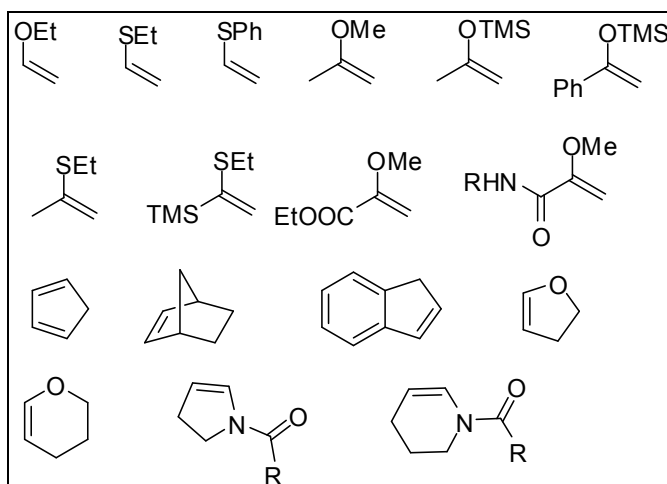


Esquema 10 – Reações descritas por Batey e Powell empregando aldeídos alifáticos e o 1,2-diidrofurano.⁶⁸

⁶⁷ Kouznetsov, V.V. *Tetrahedron* **2009**, 65 2721-2750.

⁶⁸ Powell, D.A.; Batey, R.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7569-7573.

Diversos dienófilos, tanto acíclicos como cíclicos, têm sido descritos com sucesso na obtenção de tetraidroquinolinas, como por exemplo: vinil éteres, vinil sulfetos, alquenos derivados do estireno, alquinos, enaminas,⁶⁹ ciclopentadieno, norboneno e o indeno (**Esquema 11**).^{52,53}



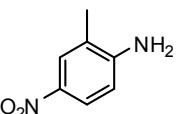
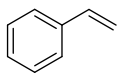
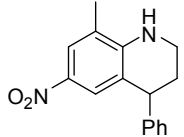
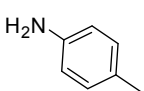
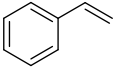
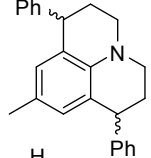
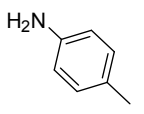

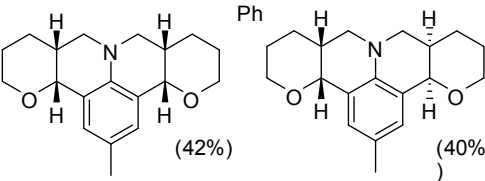
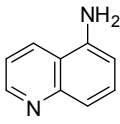
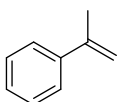
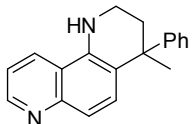
Esquema 11 – Alguns dienófilos empregados como substrato nas reações de Povarov.^{52,53,69}

O uso de dienófilos derivados do estireno foi descrito pela primeira vez em 1995 por Mellor e Merriman⁶³ na síntese de tetraidroquinolinas a partir de ariliminas obtidas “*in situ*” da condensação da 2-metil-4-nitroanilina com formaldeído. Os autores atribuem a escolha dessa amina ao fato da posição *orto* estar bloqueada pelo grupo metila impedindo uma segunda cicloadição evitando a formação de julolidinas. A reação da 2-metil-4-nitroanilina, estireno e formaldeído em acetonitrila na presença de ácido trifluoroacético forneceu a tetraidroquinolina correspondente com 90% de rendimento (**Tabela 2, Experimento 1**). Entretanto quando os autores empregaram a 4-metil-anilina (sem substituinte na posição *orto*), não foi detectado a tetraidroquinolina esperada e sim o aduto correspondente a duas cicloadições (julolidina) com 23% de rendimento (**Tabela 2, Experimento 2**). A 4-metil-anilina proporcionou adutos

⁶⁹ García, E.V.; Catti, F.; Ramón, R.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 860-863.

advindos de duas cicloadições com rendimento global de 82% quando a 3,4-diidro-2*H*-pirano foi empregado como alqueno (**Tabela 2, Experimento 3**). Já o uso da 5-aminoquinolina forneceu a tetraidroquinolina correspondente com rendimento de apenas 6% (**Tabela 2, Experimento 4**).

Tabela 2- Reações de Povarov descritas por Mellor e Merriman empregando formaldeído e ácido trifluoroacético como catalisador.⁶³

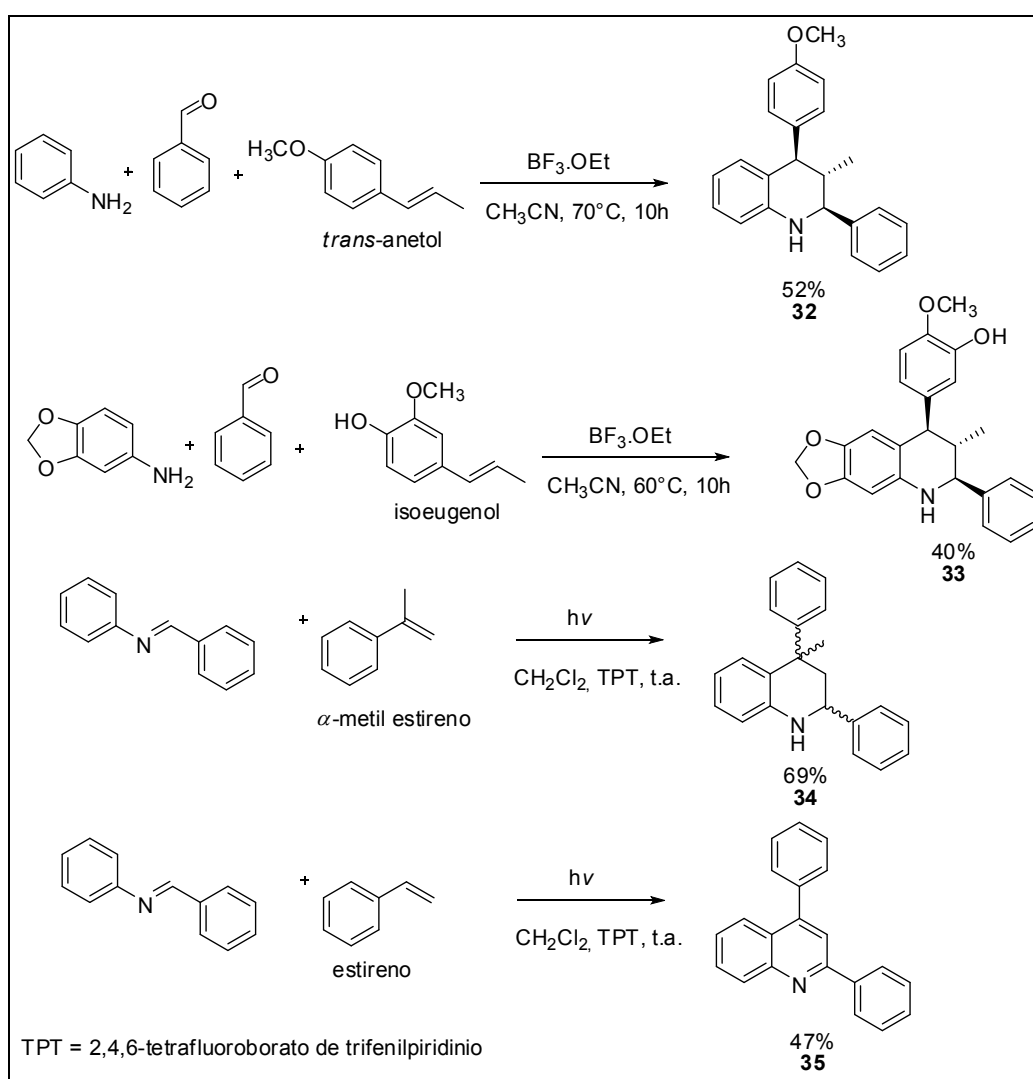
Entrada	Anilina	Alqueno	Produto (Rendimento)
1			 (90%)
2			 (23%)
3			 (42%) (40%)
4			 (6%)

Kouznetsov e col. também relataram o uso de dois derivados do estireno, o *trans*-anetol ((*E*)-1-metoxi-4-(prop-1-enil)benzeno) e o isoeugenol ((*E*)-2-metoxi-4-(prop-1-enil)fenol), na reação de Povarov para a obtenção de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas.^{65,70} Empregando o *trans*-anetol e o trifluoreto de boro eterado (BF₃.OEt₂) como catalisador Kouznetsov e col. obtiveram a 1,2,3,4-tetraidroquinolina em 52% de rendimento,⁶⁵ quando se fez uso do isoeugenol o rendimento foi de 40% para a 1,2,3,4-tetraidroquinolina correspondente (**Esquema 12**).⁶⁵

Já Zhang e col. relataram o uso do α -metilestireno (isopropenilbenzeno)

⁷⁰ Arenas, D.R.M.; Ruíz, F.A.R.; Kouznetsov, V.V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1388-1391.

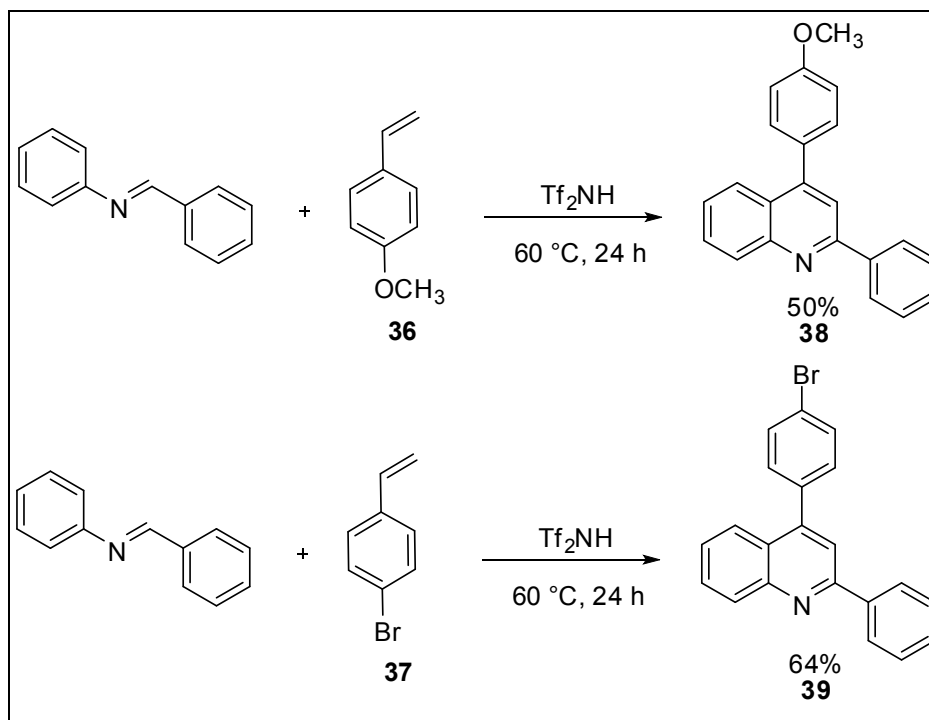
também na obtenção de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas empregando como catalisador o tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil pirílio (TPT), um fotossensibilizador de transferência de elétrons, sob radiação de luz visível ($\lambda = 345 \text{ nm}$), obtendo a 1,2,3,4-tetraidroquinolina em 69% de rendimento.⁷¹ Além desses, não se encontra outros relatos, até o presente momento, do uso de estireno e derivados na reação de Povarov, para obtenção de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas. Zhang e col.⁷² também obtiveram a respectiva quinolina quando empregaram o estireno no lugar do α -metilestireno (**Esquema 12, pág. 45**).



⁷¹ Zhang, W.; Jia, X.; Yang, L.; Liu, Z.L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9433-9436

Esquema 12 – Metodologias que empregam o estireno e derivados como dienófilo para reações de Povarov na obtenção de tetraidroquinolinas.^{65,71,72}

A obtenção de quinolinas, através da reação de Povarov, com o uso de derivados de estireno foi descrito por Shindoh e col.⁷² Os autores empregaram os derivados do estireno 1-metoxi-4-vinilbenzeno (**36**) e 1-bromo-4-vinilbenzeno (**37**) obtendo 50% e 64% de rendimento respectivamente empregando a *N,N*-trifluorometilamina (Tf₂NH) como catalisador (**Esquema 13, pág. 46**).⁷³



Esquema 13 – Reações descritas por Shindoh e col.⁷² que empregam derivados do estireno como dienófilos para reações de Povarov na síntese de quinolinas.

Além destes exemplos descritos acima, até a realização deste trabalho, não havia outros relatos na literatura que empregaram o estireno ou derivados como alqueno na reação de Povarov para a síntese de julolidinas e quinolinas.

⁷² Shindoh, N.; Tokuyama, H.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7451-7456

2.OBJETIVOS GERAIS

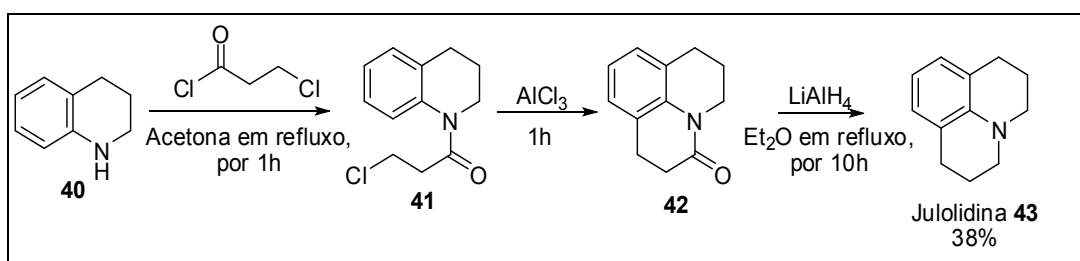
Dada a variedade de aplicações dos compostos *N*-heterocíclicos citados anteriormente e por não haver relatos na literatura de nenhum exemplo do potencial dos calix[*n*]arenos como organocatalisadores em reações de Povarov, o presente trabalho tem como objetivos:

- ✓ Desenvolver uma metodologia para obtenção de *N*-heterocíclicos, empregando a reação de Povarov sob catálise de calix[*n*]arenos;
- ✓ Avaliar a atividade dos calix[*n*]arenos como catalisadores para reações de Povarov na síntese de julolidinas e quinolinas 2,4-dissubstituídas;
- ✓ Estudar o mecanismo da reação empregando técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Espectrometria de Massas (EM).

3 CAPÍTULO 1 – SÍNTESE DE
JULOLIDINAS E ESTUDO
MECANÍSTICO POR
ESPCTROMETRIA DE MASSAS

3.1 INTRODUÇÃO

As julolidinas são uma classe de compostos conhecida a mais de um século e são derivados da 2,3,6,7-tetraidro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]-quinolizina (**Esquema 14**).⁷³ O primeiro a descrever a síntese de julolidinas foi Pinkus em 1892.⁷⁴ A rota de síntese tradicional para a obtenção das julolidinas, envolve três etapas a partir da alquilação da 1,2,3,4-tetraidroquinolina (**40**) com cloreto de 3-cloropropanoíla, obtendo a julolidina (**43**) em rendimento global de 38% (**Esquema 14**).⁷⁵



Esquema 14 - Rota sintética para a obtenção de julolidina e derivados.⁷⁵

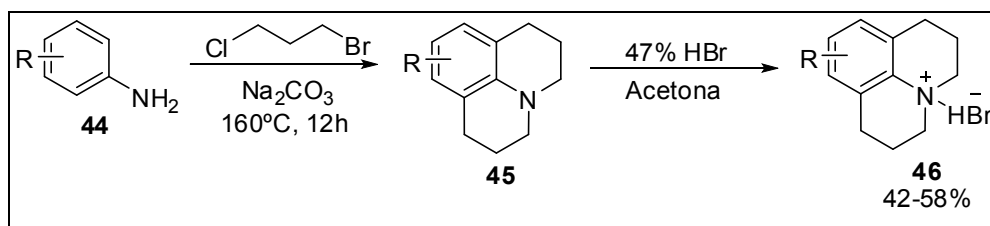
Katayama⁷⁶ e col. descreveram a obtenção de julolidinas com rendimentos de 42-58% a partir de anilinas e excesso de 3-cloro-1-bromopropano, sob refluxo. As julolidinas foram isoladas como os correspondentes sais quaternários de amônio pelo tratamento com uma solução aquosa de ácido bromídrico 47% em acetona (**Esquema 15, pág. 50**).

⁷³ Katritzky, A.R.; Rachwal, B.; Rachwal S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3117-3126 *in put* Pinkus, G. *Ber.* **1882**, *25*, 2798-2803.

⁷⁴ Pinkus, G. *Chem. Ber.* **1892**, *2*, 2798-2806.

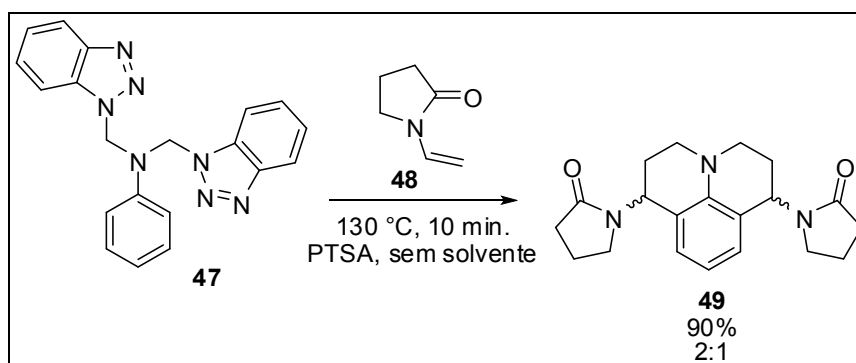
⁷⁵ Glass, D.B.; Weissberger, A. *Organic Syntheses*; ed. Wiley: New York, **1955**; Collect. Vol. III, p 504.

⁷⁶ Katayama, H.; Abe, E.; Kaneko, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *30*, 925-926.



Esquema 15 – Obtenção de julolidinas a partir de anilinas.⁷⁶

Os métodos citados acima, permitem poucas possibilidades de introduzir substituintes nos anéis da julolidina. Em 1996, Katritzky e col.⁴⁰ descreveram a síntese de julolidinas empregando anilinas com grupos benzotriazóis (**47**) e o ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) como catalisador. A julolidina (**49**) foi obtida como uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 2:1 (os autores não definiram a configuração relativa do diastereoisômero majoritário) e rendimento total de 90% (**Esquema 16**).

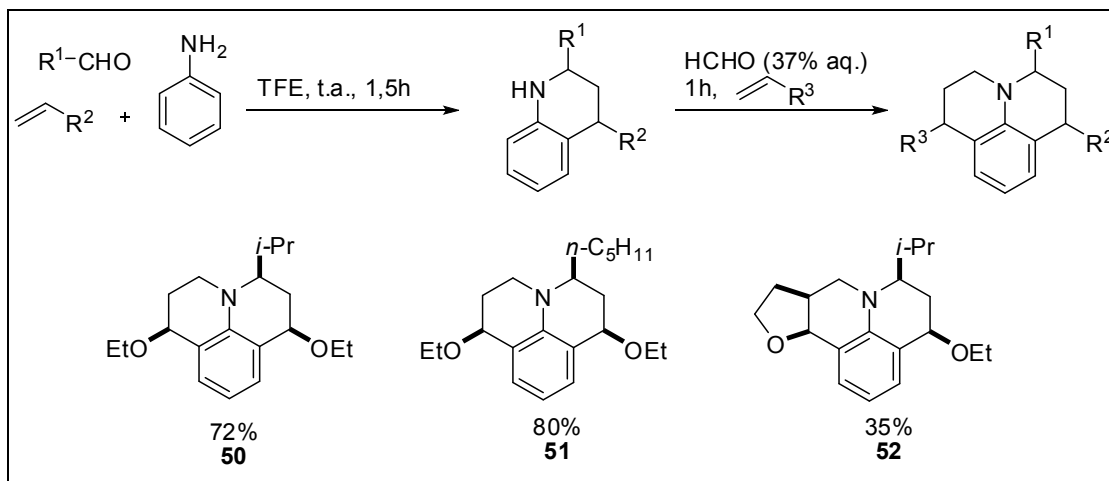


Esquema 16 – Obtenção de julolidinas através da metodologia de Katritzky e col.⁴⁰

Métodos mais recentes (2006) foram relatados por Legros e col.⁷⁷ e descreveram a obtenção de julolidinas substituídas, a partir de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas empregando solventes fluorados (trifluoetanol) sem a necessidade de catalisador. Os autores obtiveram três julolidinas (**50**, **51**, **52**) em

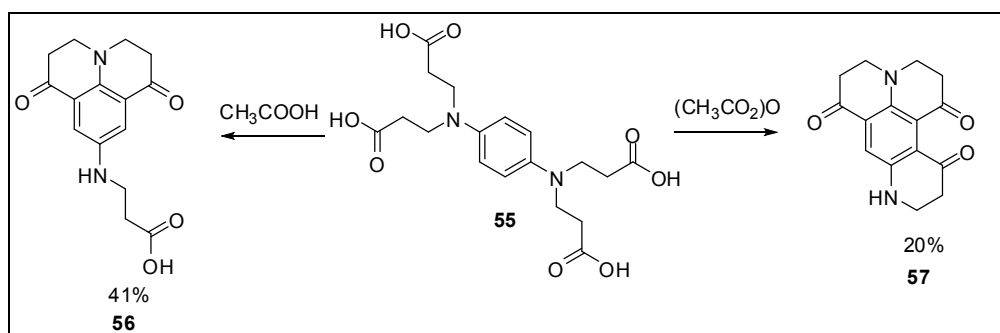
⁷⁷ Legros, J.; Crousse, B.; Ourévitch, M.; Delpon, D.B. *Synlet*. **2006**, *12*, 1899-1902.

rendimentos que variaram de 35% a 80% (**Esquema 17**), utilizando excesso de formaldeído e do alqueno. Com relação a configuração relativa das julolidinas os autores relataram a obtenção do diastereoisômero *cis* como majoritário.



Esquema 17 – Julolidinas obtidas por Legros e col. com os respectivos rendimentos.⁷⁷

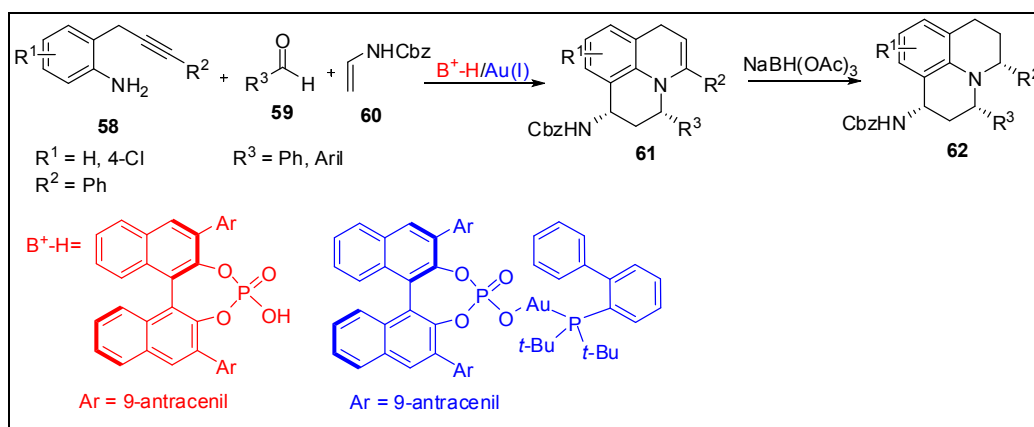
Novikovaite e col.⁷⁸ obtiveram julolidinas a partir do tetraácido (**55**) por aquecimento na presença de ácido acético ou de anidrido acético com rendimentos entre 20 e 41% (**Esquema 18**).



Esquema 18 – Julolidinas obtidas por Novikovaite e col..⁷⁸

⁷⁸ Novikovaite, V.; Beresnevicius, Z.I.; Mikulskiene, G. *Chem. Heterocyclic Compounds*, **2007**, *43*, 113-115.

Recentemente Wang e col.⁷⁹ descreveram uma versão assimétrica para a síntese de julolidinas. Os autores relataram a catálise assimétrica empregando a reação tricomponentes de Povarov e em seguida uma hidrogenação intramolecular sob catálise de um complexo formado por um derivado quiral do ácido fósfórico ((*R*)-3,3'-bis(9-antracênil)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogenofosfato) e um composto organometálico contendo ouro (**Esquema 19**). Os rendimentos variaram de 26 a 63%, e foram obtidos dois diastereoisômeros em proporções que variaram de 10:1 a 2:1 (*cis:trans*), e enantiosseletividade para os diastereoisômeros de até 98%.⁷⁹



Esquema 19 – Versão enantiosseletiva para obtenção de julolidinas (neste esquema está representado o diastereoisômero majoritário).⁷⁹

⁷⁹ Wang, C.; Han, Z.Y.; Luo, H.W.; Gong, L.Z. *Org. Lett.* **2010**, *10*, 2266-2269.

3.2 OBJETIVOS

- ✓ Desenvolver uma nova metodologia para obtenção de julolidinas, empregando a reação de Povarov tricomponentes sob catálise do ácido *p*-sulfônico calix[*n*]areno. E avaliar sua atividade catalítica frente a outros catalisadores ácidos.
- ✓ Estudar o mecanismo da reação empregando a técnica de espectrometria de massas (MS) com ionização por eletrospray (ESI) e ionização química a pressão atmosférica (APCI).

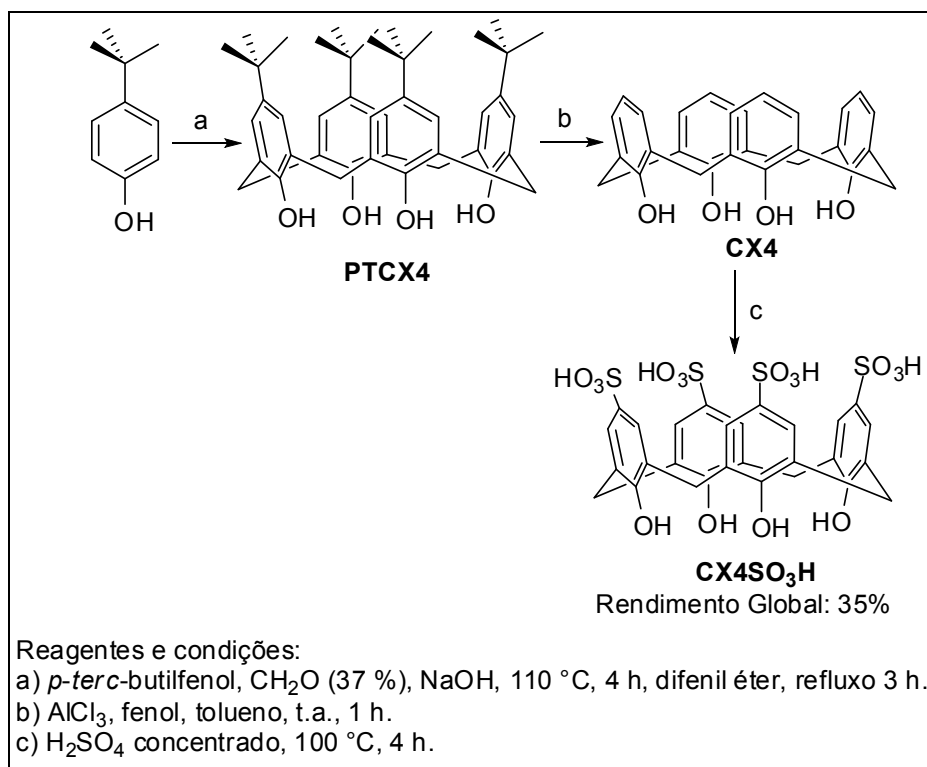
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1. Síntese e caracterização dos catalisadores ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX4SO₃H) e ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (CX6SO₃H)

Os ácidos *p*-sulfônico calix[4]areno e *p*-sulfônico calix[6]areno foram sintetizados de acordo com metodologia descrita por Gutsche e col.⁸⁰.

A síntese do *p-tert*-butilcalix[4]areno (**PTCX4**) foi realizada empregando-se *p-tert*-butilfenol, solução de formaldeído (37 %), hidróxido de sódio e aquecimento a 110 °C por quatro horas. Após este período foi adicionado difeniléter, quando foi observado a formação de um precipitado branco o **PTCX4** em 55% de rendimento (**Esquema 20, pág. 55**). O calix[4]areno (**CX4**) foi obtido pela retirada do grupo *tert*-butila do *p-tert*-butilcalix[4]areno com AlCl₃ e fenol, tendo tolueno como solvente, atmosfera de nitrogênio e agitação por uma hora (**Esquema 20, pág. 55**), o rendimento foi de 81%. O ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO₃H**) foi obtido pelo tratamento do calix[4]areno (**CX4**) com H₂SO₄ concentrado a 100 °C por 4 horas (**Esquema 20, pág. 55**) e rendimento de 78%.

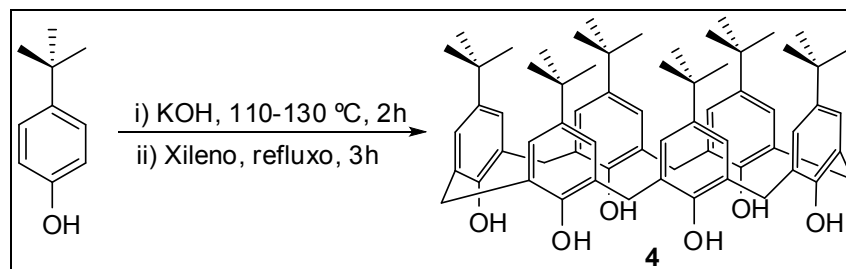
⁸⁰ (a) Gutsche, D.; Iqbal, M. *Org. Synth.* **1989**, 68, 234-237; (b) Gutsche, C.D.; Dhawan, B.; Chen, S. *Makromol. Chem. Phys.* **1987**, 188, 921-950.



Esquema 20 – Síntese do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno.

Para a obtenção do catalisador ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (**CX6SO₃H**), primeiramente foi obtido o *p-tert*-butilcalix[6]areno (**PTCX6**). Para síntese do **PTCX6**, a partir do *p-tert*-butilfenol, utiliza-se como base o hidróxido de potássio e uma temperatura entre 110-130 °C por 2h seguida da adição de xileno e refluxo por 3h, o rendimento de obtenção do **PTCX6** foi de 50% (**Esquema 21**)⁸¹. Para as demais etapas de obtenção do **CX6SO₃H** segue-se o mesmo procedimento para obtenção do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno **CX4SO₃H** descritas anteriormente (**Esquema 20**) obtendo-se rendimentos de 74% e 75% respectivamente.

⁸¹ Barbosa, L.C.A. *Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*, ed. UFV, Viçosa, 2007.



Esquema 21 - Reação para a obtenção do *p-tert*-butilcalix[6]areno.

3.3.1.1. Caracterização do *p-tert*-butilcalix[4]areno (PTCX4)

O espectro na região do IV do **PTCX4** apresentou uma banda larga em 3150 cm^{-1} , devido ao estiramento da ligação -OH (**Figura 8**) característica de grupos OH que fazem ligações de hidrogênio intramolecular.⁸¹ Foram observadas também as bandas de absorção em 3024 e 2952 cm^{-1} correspondentes ao estiramento das ligações $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$ e $\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$, respectivamente. As bandas referentes à deformação angular das metilas do grupo *tert*-butila estão presentes em 1391 e 1362 cm^{-1} .

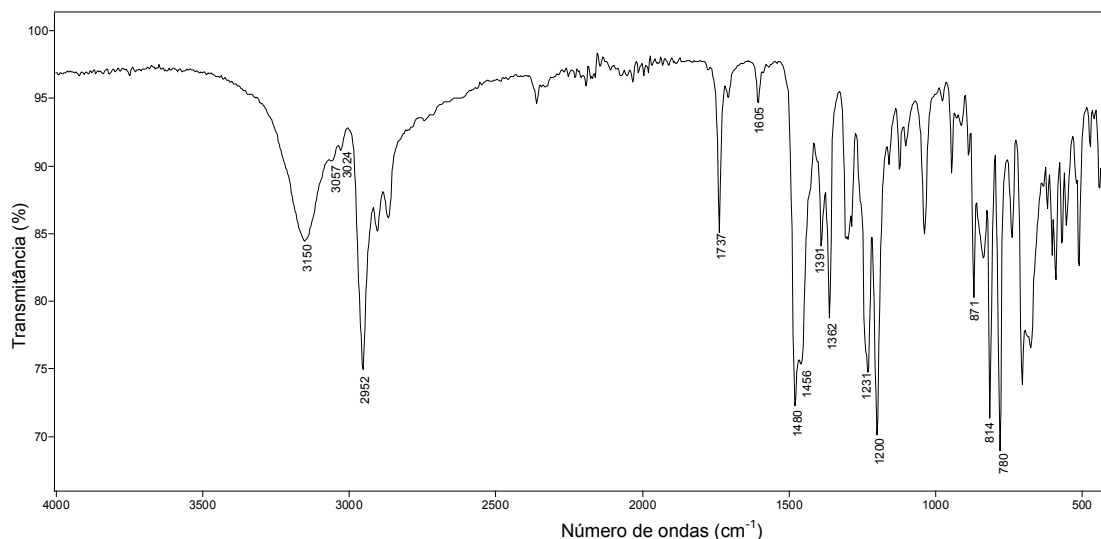


Figura 8 - Espectro no IV (reflectância) do *p-tert*-butilcalix[4]areno (PTCX4).

A reação de condensação e formação do macrociclo **PTCX4** foi confirmada pelos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H (**Figura 9**) os sinais em δ 3,49 e 4,25 são referentes aos grupos CH_2 . Os sinais

referentes aos grupos metilênicos aparecem em δ 3,49 e 4,26 como dois dupletos com constante de acoplamento geminal $J = 13,0$ Hz. Os hidrogênios H-6a se encontram voltados para o interior da cavidade, dessa maneira encontram-se mais blindados. Já os hidrogênios H-6b, os quais estão voltados para fora da cavidade, apresentam-se mais desblindados. O sinal em δ 10,34 foi atribuído aos hidrogênios das hidroxilas fenólicas, esse sinal se encontra consideravelmente desblindado, devido à formação de ligações de hidrogênio intramoleculares. Para análogos acíclicos os sinais para este tipo de átomo de hidrogênio ligado ao oxigênio (fenóis) são observados entre δ 7 e 9.⁸²

Ainda no espectro de ^1H do PTCX4, observam-se o simpleto em δ 1,33 referente aos hidrogênios H-1 dos grupos *tert*-butila, o simpleto em δ 7,13 referente aos hidrogênios aromáticos (H-4) (Figura 9).

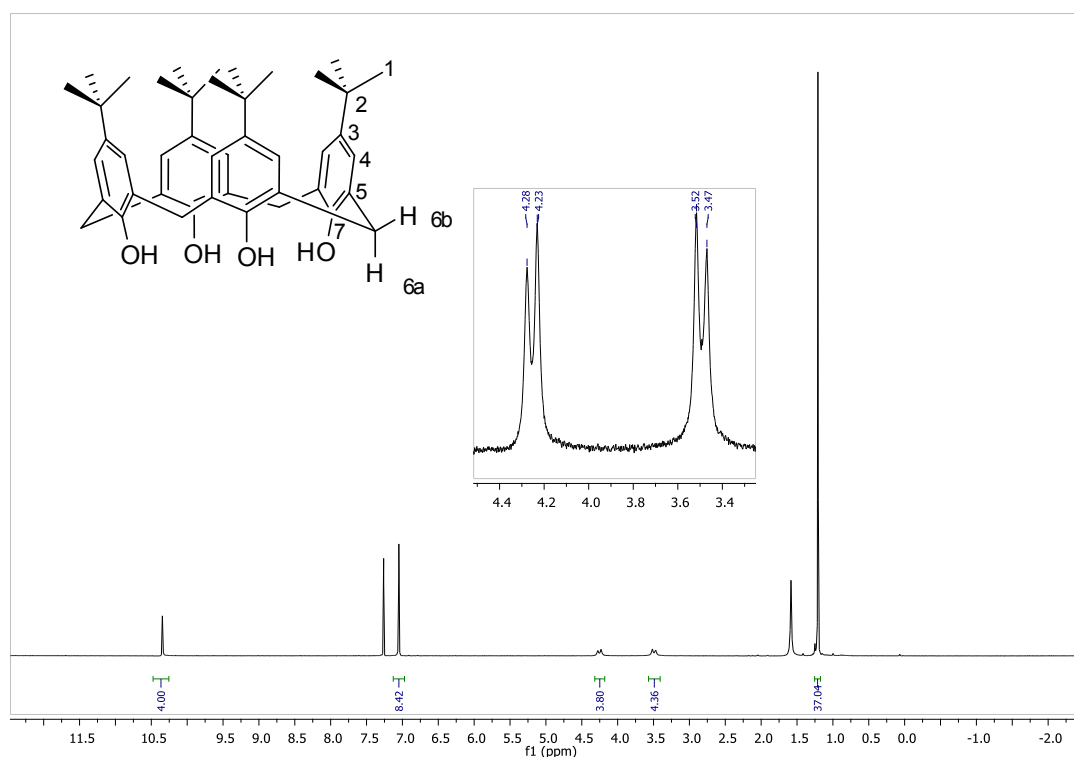


Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) do *p*-*tert*-butil calix[4]areno (PTCX4).

⁸² Pavia, D.L.; Lampman, G.M.; Kris, G.S. *Introduction Spectroscopy*, 3ª Ed.: Tomsom Learning, 2001.

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se o sinal correspondente ao carbono C-1 (metilas do grupo *tert*-butila) em δ 31,6 (**Figura 10**). O sinal correspondente aos carbonos metilênicos (C-6) foi observado em δ 32,8. O carbono quaternário do grupo *tert*-butila (C-2) foi observado em δ 34,2. Nota-se ainda no espectro da **Figura 10**, os sinais dos carbonos aromáticos em: δ 126,1 (C-3), 127,9 (C-5), 144,6 (C-4) e 146,7 (C-7).

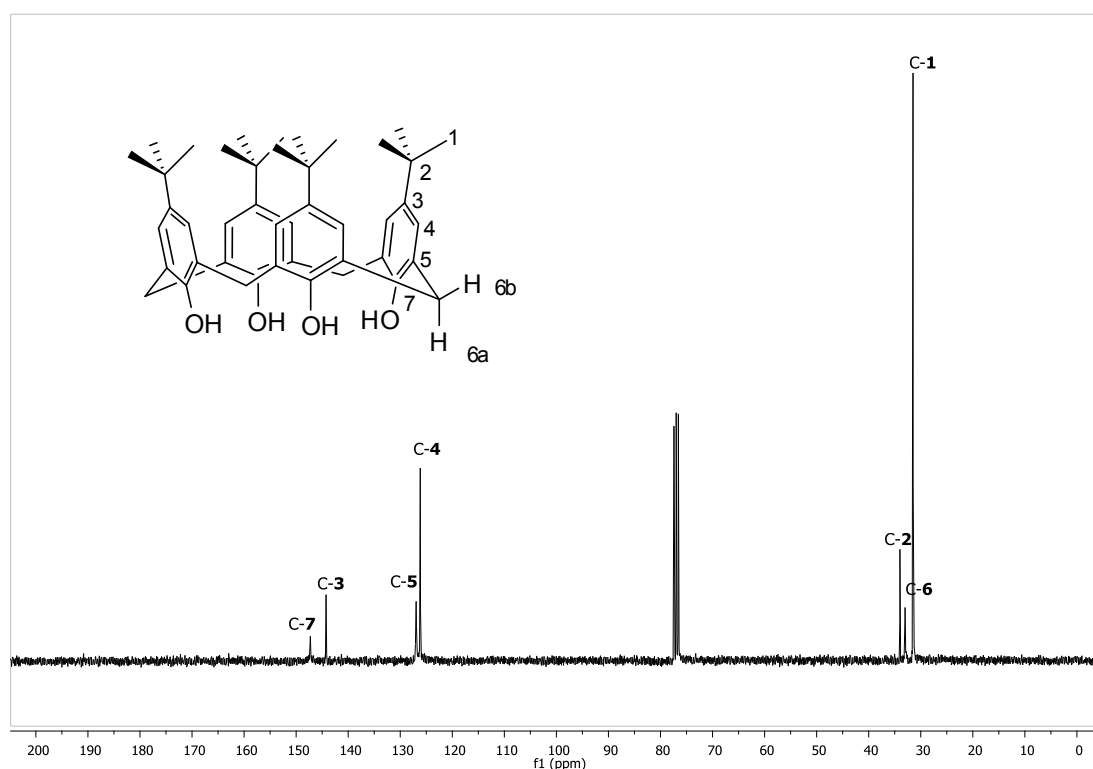


Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00; 25 °C) do *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (**PTCX4**).

3.3.1.2. Caracterização do calix[4]areno (**CX4**)

A obtenção de **CX4** a partir de **PTCX4** foi evidenciada pelo espectro na região do IV (**Figura 11**). O espectro no IV de **CX4**, apresenta uma banda de absorção correspondente ao grupo hidroxila observada em 3152 cm^{-1} e as bandas

referentes à deformação angular de CH₃ em torno de 1380 cm⁻¹ não estão presentes.

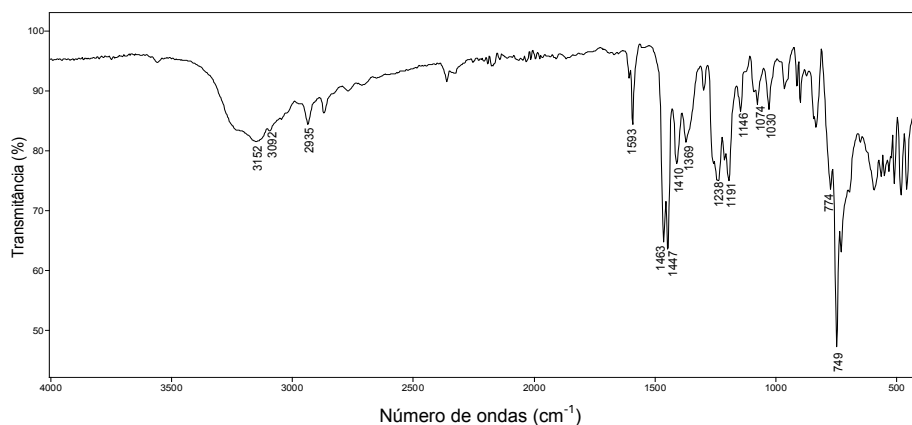


Figura 11 - Espectro na região do IV (reflectância) do calix[4]areno (**CX4**).

No espectro de RMN de ¹H foi observado um triplete em δ 6,75 com integração para seis hidrogênios e um duplete em δ 7,05 com integração para doze hidrogênios e com constantes de acoplamento *orto* de 7,5 Hz o que confirmam a retirada do grupo *tert*-butila (**Figura 12, pág. 60**) confirmando a obtenção de **CX4**. Os sinais de RMN de ¹H para os átomos de hidrogênios dos grupos metilênicos de **CX4** foram observados em δ 3,55 e 4,25 (H-4) na forma de dois sinais largos integrados para quatro hidrogênios cada. No espectro de RMN de ¹H do material de partida **PTCX4**, os sinais para os hidrogênios metilênicos foram observados na forma de dois dupletos (**Figura 12, pág 60**). Essa diferença nos dois espectros é devido ao decréscimo da barreira energética para o movimento de intertonversão conformacional, que é de 15,7 kcal/mol para o **PTCX4** e de 14,9 kcal/mol para o **CX4**.^{23,24} Essa diminuição na barreira energética explica o enfraquecimento das ligações de hidrogênio intramoleculares das hidroxilas fenólicas e é consequência da perda do grupo *tert*-butila

Em outras palavras, a maior flexibilidade do composto **CX4** faz com que os sinais dos hidrogênios metilênicos tenham uma menor resolução no espectro de RMN de ¹H sendo observados na forma de sinais largos. O simpleto em δ 10,20

foi atribuído aos hidrogênios do grupo hidroxila **OH** fenólicos (**Figura 12**, pág **60**).

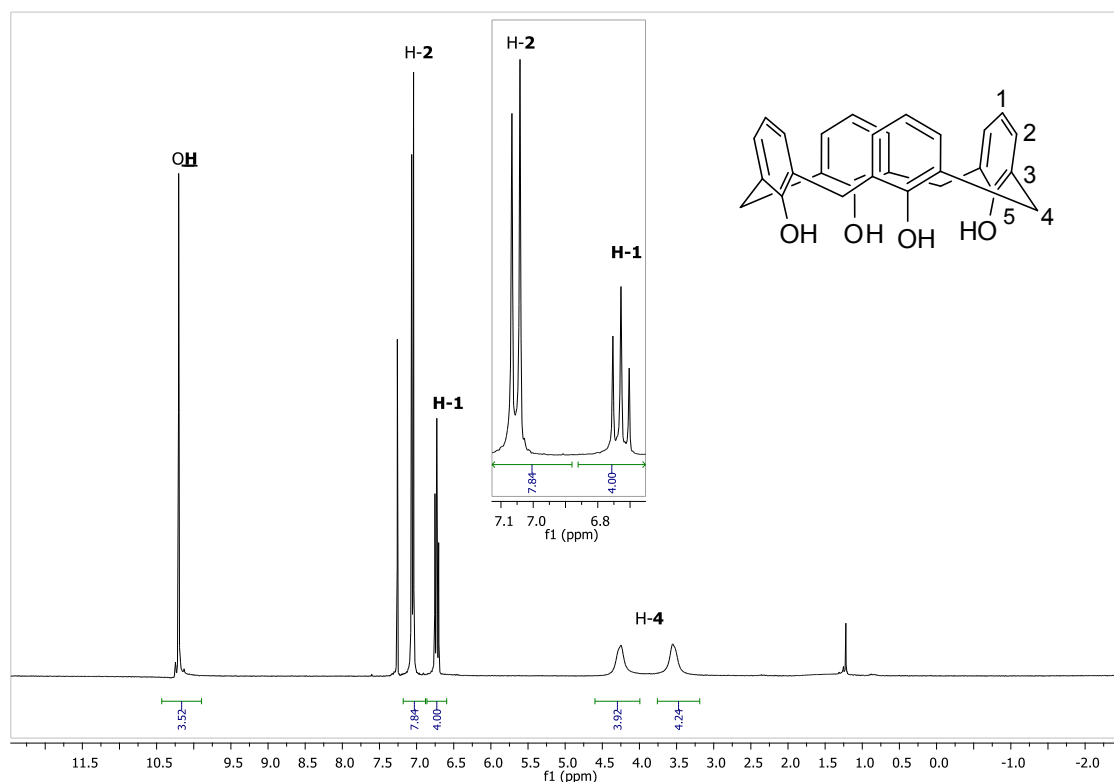


Figura 12 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl₃} 7,26; 25 °C) do calix[4]areno.

No espectro de RMN de ¹³C de **CX4**, estão presentes apenas cinco sinais (**Figura 15**, pág. **61**). Essa observação confirma a perda do grupo *tert*-butila. O sinal correspondente aos carbonos metilênicos (**C-4**) foi observado em δ 31,7. Nota-se ainda no espectro de RMN de ¹³C da **Figura 13**, os sinais dos carbonos aromáticos: δ 122,2 (**C-1**), 128,4 (**C-3**), 128,9 (**C-2**) e 148,7 (**C-5**).

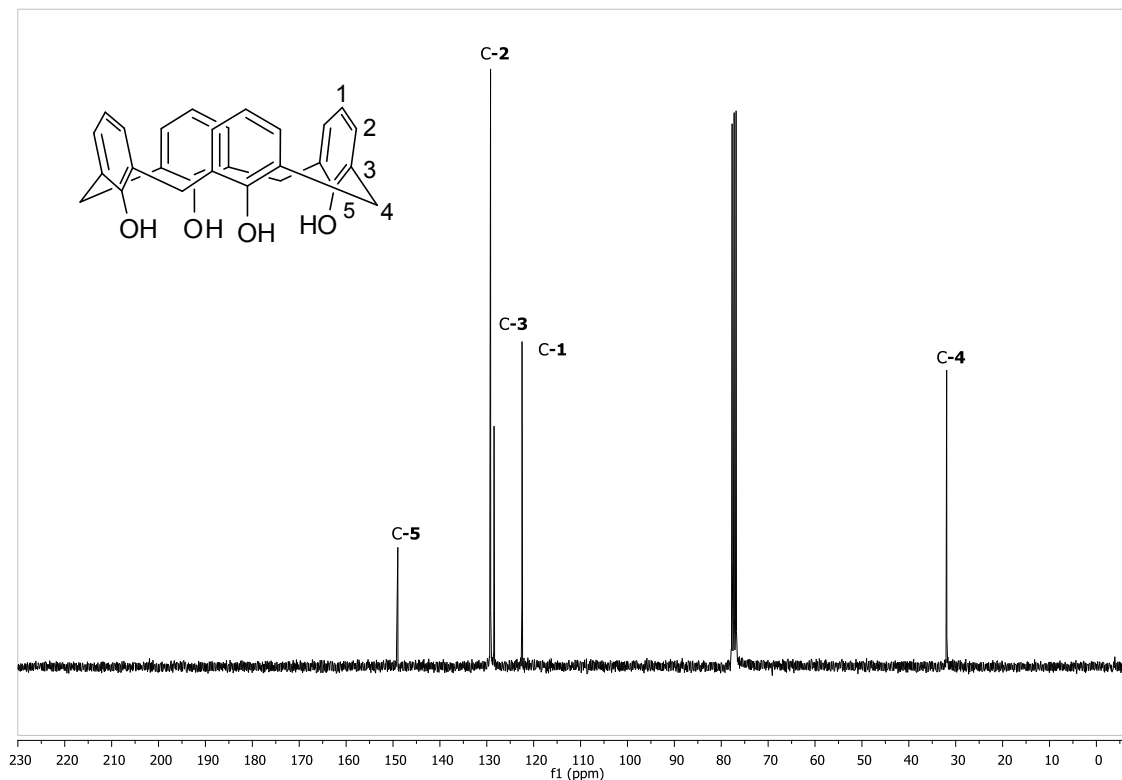


Figura 13 - Espectro de RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} 77,00; 25 °C) do calix[4]areno (CX4).

3.3.1.3. Caracterização do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX4SO₃H)

No espectro no IV de CX4SO₃H observa-se a banda de absorção em 1147 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da ligação S-O⁸² (**Figura 14**), além da banda larga em 3182 cm⁻¹ característica das ligações OH e as bandas em 785 cm⁻¹ e 623 cm⁻¹ características de deformação angular fora do plano das ligações C-H do anel aromático.

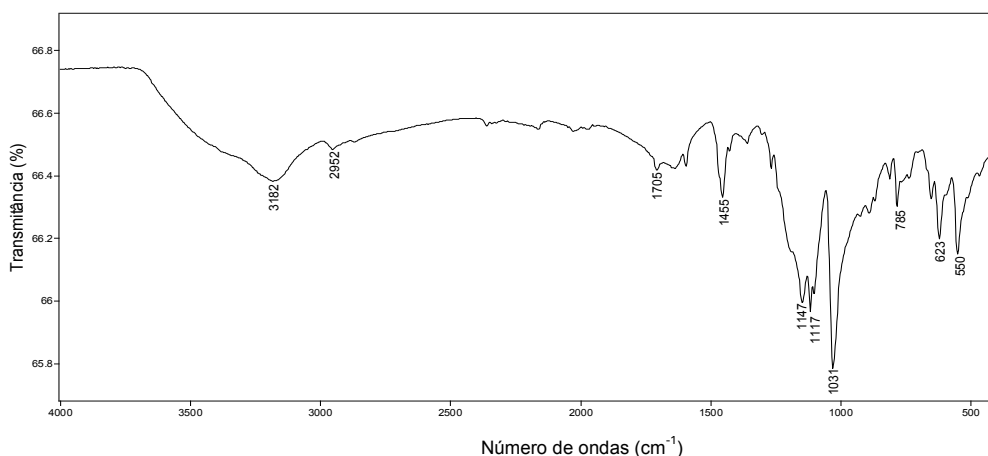


Figura 14 – Espectro na região do IV (reflectância) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO₃H**).

A obtenção de **CX4SO₃H** foi confirmada através do espectro de RMN de ¹H em que foi possível observar os sinais em δ 7,42 que correspondem respectivamente aos oito hidrogênios aromáticos simétricos (H-2) e em δ 3,88 referente aos quatro grupos metilênicos (**Figura 15**). Os hidrogênios metilênicos aparecem como um único sinal devido à maior flexibilidade conformacional da molécula na temperatura ambiente. Diferentemente dos mesmos hidrogênios do material de partida **CX4** que são observados como dois sinais na forma de duplete (**Figura 12, pág.56**).^{23, 24}

Como o solvente utilizado para a obtenção do espectro de RMN de ¹H de **CX4SO₃H** foi água deuterada (D₂O), os hidrogênios ligados aos oxigênios das hidroxilas e dos grupos sulfônicos (OH e SO₃H) sofreram troca química e foram substituídos por deutério não sendo observados no espectro de RMN de ¹H (**Figura 15**).

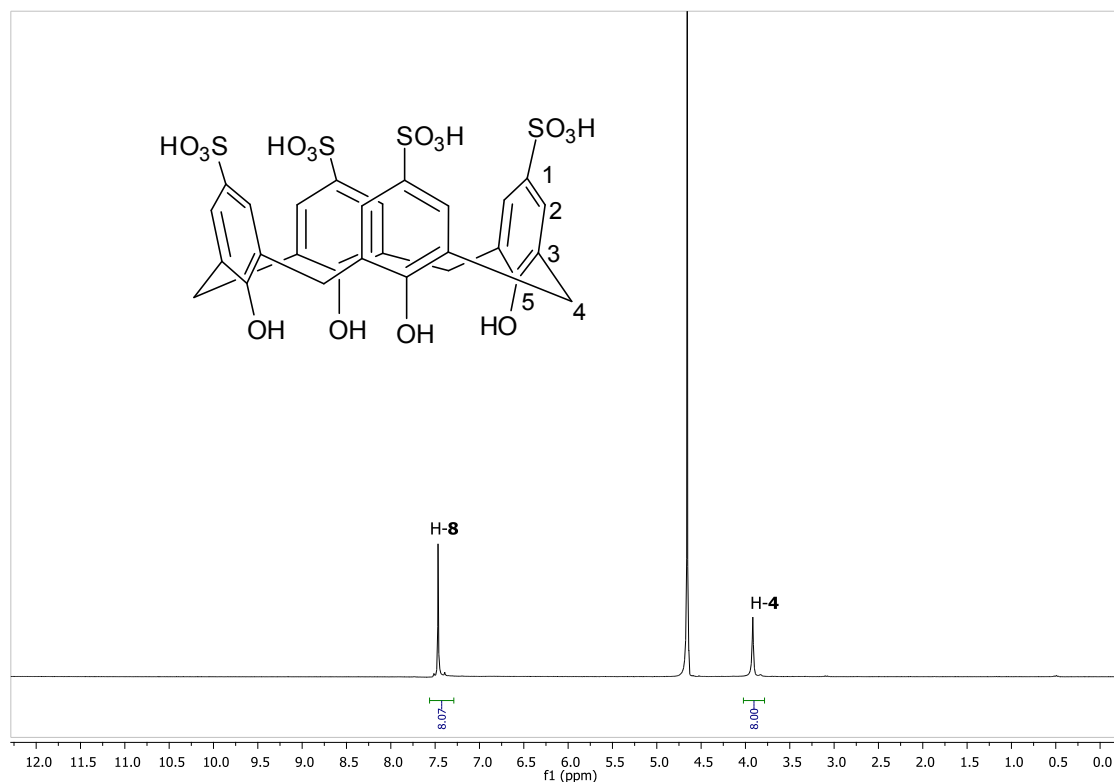


Figura 15 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; D_2O ; δ_{HDO} 4,67; 25 °C) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO₃H**).

No espectro de RMN de ^{13}C de **CX4SO₃H**, o sinal correspondente aos carbonos metilênicos (C-4) foi observado em δ 32,0 (**Figura 16, pág. 64**). Nota-se ainda no espectro de RMN de ^{13}C da **Figura 16**, os sinais dos carbonos aromáticos: δ 126,1 (C-3), 130,7 (C-2), 133,7 (C-1) e 155,9 (C-5). Cabe ressaltar que para o **CX4SO₃H**, o grupo sulfônico (SO_3H) se encontra diretamente ligado ao C-1, por se tratar de um grupo retirador de elétrons é esperado que ocorra um deslocamento do sinal do C-1 para frequências mais altas. Este fato foi observado no espectro de RMN de ^{13}C , ou seja, ocorreu uma desblindagem do sinal do C-1, quando comparado com o mesmo sinal (δ 122,2) no espectro de RMN de ^{13}C de **CX4** (**Figura 13, pág. 60**).

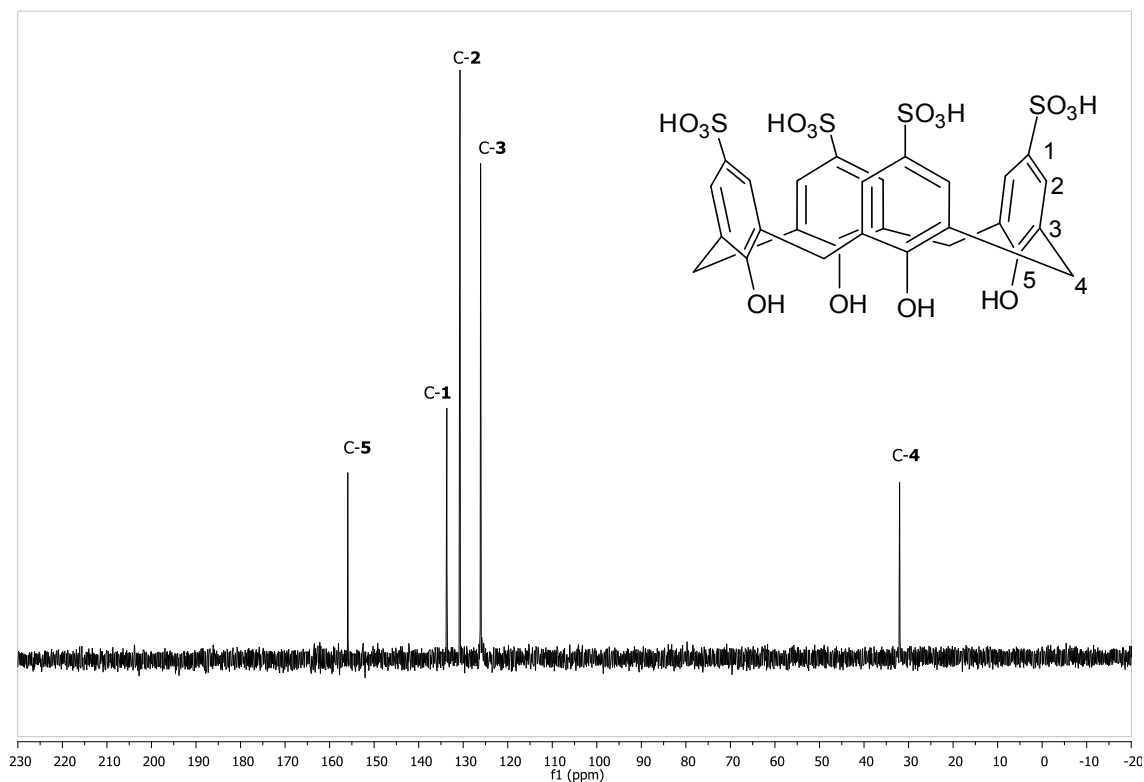


Figura 16 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,459 MHz; D_2O ; 25 °C) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO₃H**).

3.3.1.4. Caracterização do *p*-*tert*-butilcalix[6]areno (**PTCX6**)

O espectro na região do IV do **PTCX6** apresentou uma banda larga em 3141 cm^{-1} , devido ao estiramento da ligação OH (**Figura 17**). Foram observadas também as bandas de absorção em 3050 e 2953 cm^{-1} correspondentes ao estiramento das ligações $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ e $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$, respectivamente. As bandas referentes à deformação angular das metilas do grupo *tert*-butila estão presentes em 1392 e 1361 cm^{-1} .

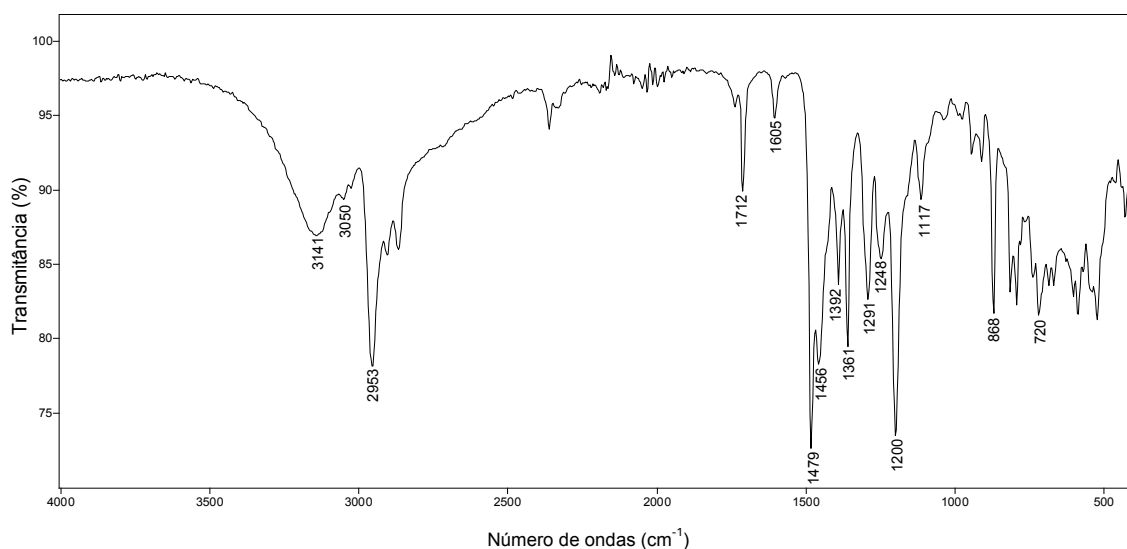


Figura 17 - Espectro na região do IV (reflectância) do *p-tert*-butilcalix[6]areno (**PTCX6**).

No espectro de RMN de ^1H do *p-tert*-butilcalix[6]areno, um sinal característico é o sinal largo em δ 3,90 devido aos hidrogênios metilênicos (**H-6**) (**Figura 18**, pág. 66) que à temperatura ambiente (25°C) sofrem intertonversão conformacional já que a barreira de energia para essa intertonversão conformacional do *p-tert*-butilcalix[6]areno é de $13,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ enquanto que para o *p-tert*-butilcalix[4]areno é de $15,7 \text{ kcal mol}^{-1}$. Observa-se também no espectro RMN de ^1H do **PTCX6** o sinal em δ 1,42 referente aos grupos CH_3 do *tert*-butila (**H-1**) com integração para 54 hidrogênios, o sinal em δ 7,31 referente aos hidrogênios aromáticos **H-4**, com integração para 12 hidrogênios e o sinal em δ 10,53 referente aos seis hidrogênios das hidroxilas (**OH**).

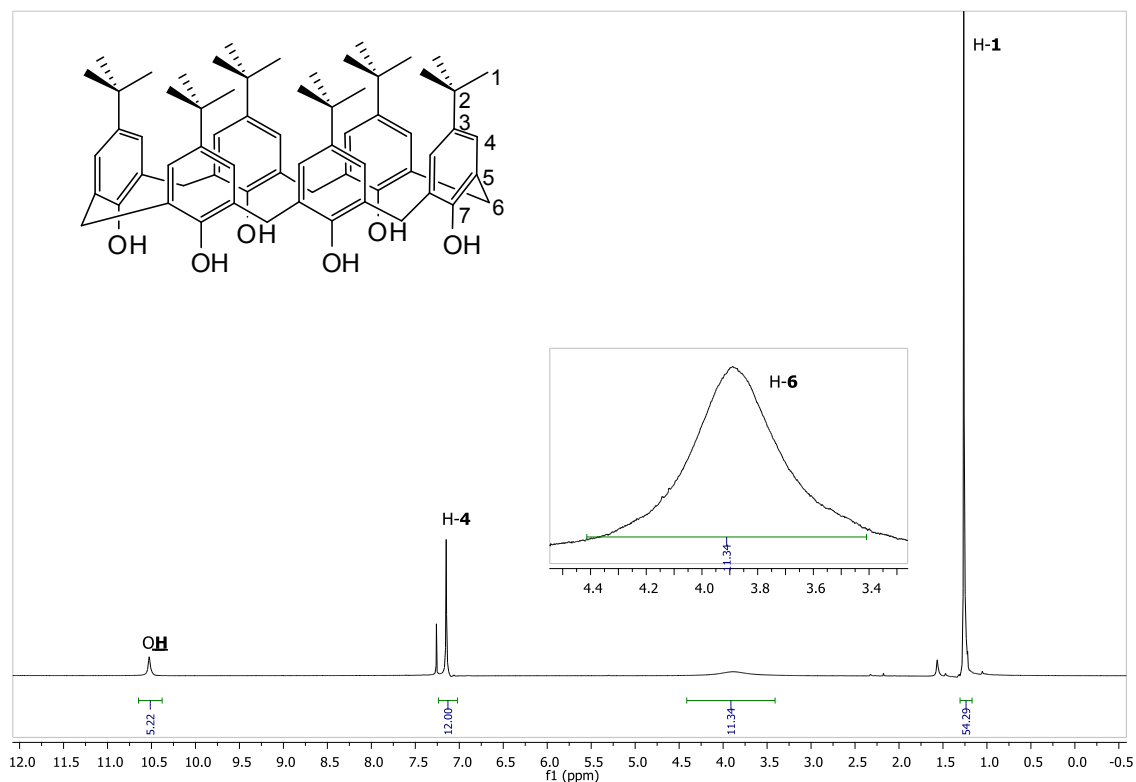


Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) do *p*-*tert*-butilcalix[6]areno (**PTCX6**).

No espectro de RMN de ^{13}C de **PTCX6**, o sinal correspondente ao carbono C-1 (metilas do grupo *tert*-butila) foi observado em δ 31,5 (**Figura 19**). O sinal correspondente aos carbonos metilênicos (C-6) foi observado em δ 33,0. O sinal do carbono quaternário do grupo *tert*-butila (C-2) foi observado em δ 34,0. Nota-se ainda no espectro da **Figura 19**, os sinais dos carbonos aromáticos em: δ 126,1 (C-3), 126,9 (C-2), 144,2 (C-4) e 147,3 (C-7).

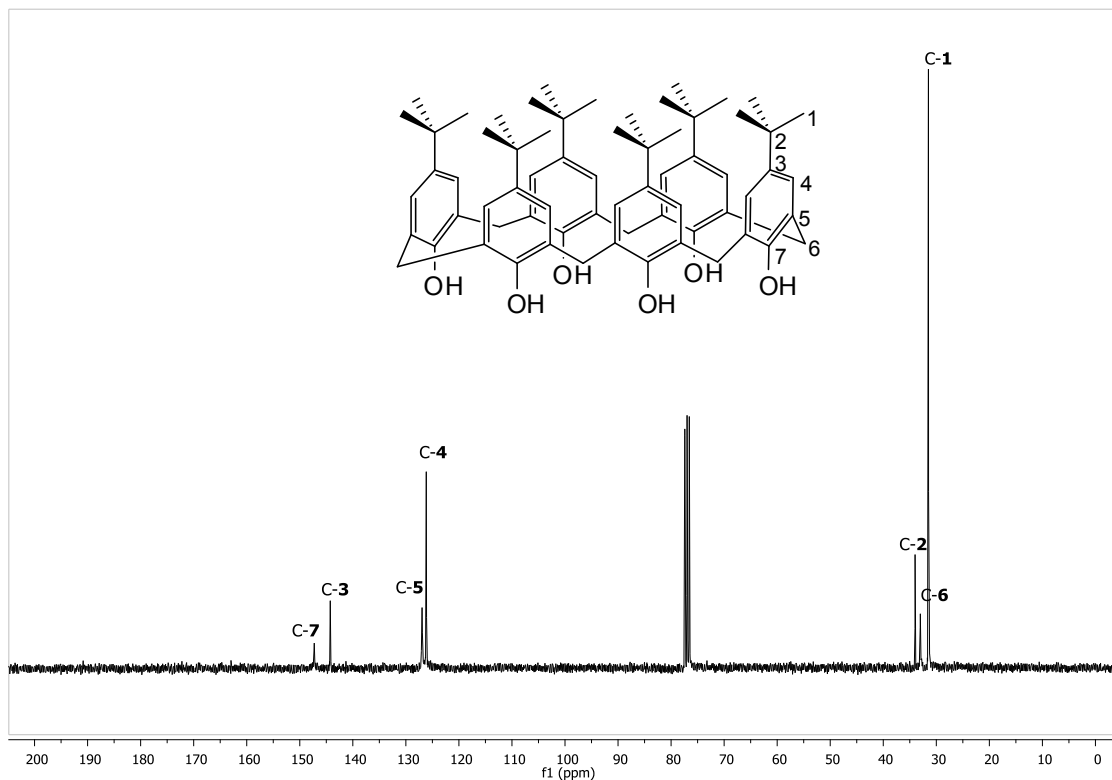


Figura 19 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} 77,00; 25 °C) do *p*-*tert*-butilcalix[6]areno (**PTCX6**).

3.3.1.5. Caracterização do calix[6]areno (**CX6**)

O espectro na região do IV de **CX6**, apresenta uma banda de absorção correspondente ao grupo hidroxila observada em 3140 cm⁻¹, que é característica de fenóis que realizam ligações de hidrogênio intramoleculares (**Figura 20, pág. 68**). Ainda analisando o espectro da **Figura 20**, observa-se que a reação para a retirada do grupo *tert*-butila foi realizada com sucesso, pois as bandas referentes à deformação angular de CH₃ em torno de 1380 cm⁻¹ não estão presentes.

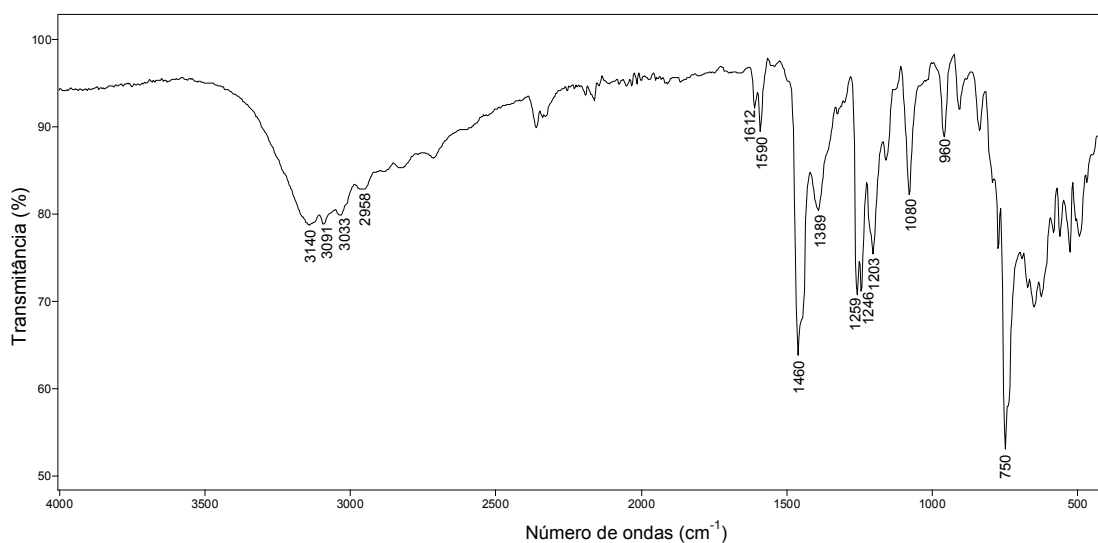


Figura 20 - Espectro no IV (reflectância) do calix[6]areno (**CX6**).

Pela análise do espectro de RMN de ^1H de calix[6]areno (**CX6**) (**Figura 21**) observa-se a presença de um duplete em δ 6,84 que foi atribuído a H-1 com integração para seis hidrogênios que acopla com o triplete em δ 7,16 com integração para doze hidrogênios que foi atribuído a H-2, constante de acoplamento *orto* de 7,5 Hz. Também nota-se um sinal largo em δ 3,81 referente aos hidrogênios metilênicos, H-4, e um sinpleto em δ 10,35 referente aos hidrogênios dos grupos hidroxilas OH. Em relação ao espectro do material de partida observa-se a ausência do singlete em δ 1,42 referente ao grupo *tert*-butila do **PTCX6**.

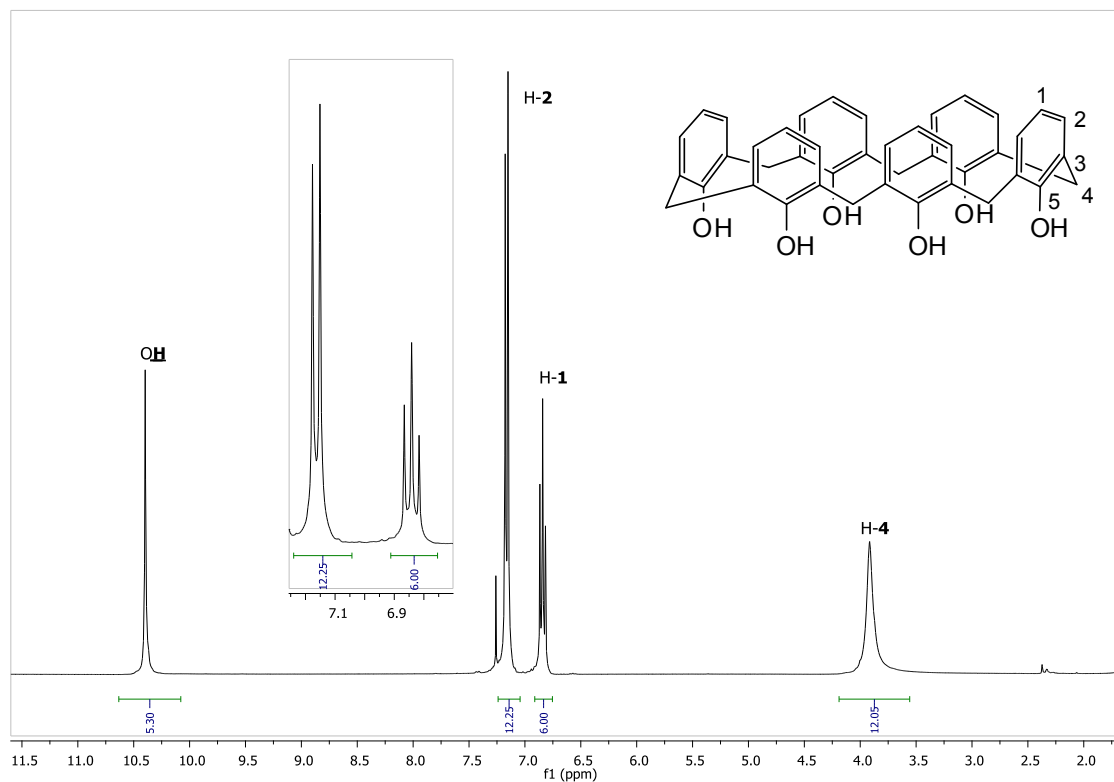


Figura 21 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) do calix[6]areno.

No espectro de RMN de ^{13}C de **CX6**, estão presentes apenas cinco sinais (**Figura 22**, **pág. 69**). Essa observação confirma a perda do grupo *tert*-butila. O sinal correspondente aos carbonos metilênicos (**C-4**) foi observado em δ 32,2. Nota-se ainda no espectro de RMN de ^{13}C da **Figura 22**, os sinais dos carbonos aromáticos: δ 121,8 (**C-1**), 127,4 (**C-3**), 129,4 (**C-2**) e 149,6 (**C-5**).

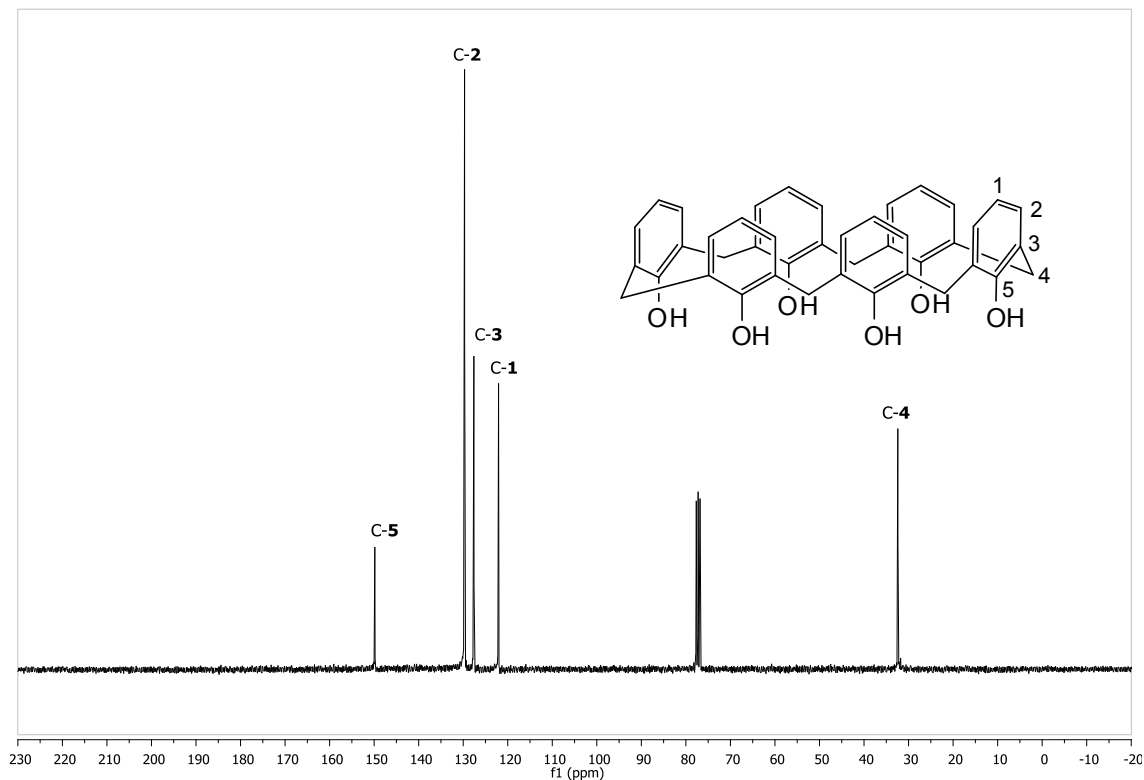


Figura 22 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00; 25 °C) do calix[6]areno (**CX6**).

3.3.1.6. Caracterização do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (**CX6SO₃H**)

O espectro na região do IV de **CX6SO₃H** (**Figura 23**, **pág. 70**), apresenta uma banda de absorção correspondente as hidroxilas do anel fenólico observada em 3225 cm^{-1} . Essa banda de absorção está mais alargada e deslocada para um maior número de onda se comparada com a banda correspondente do **CX6** (3140 cm^{-1}) (**Figura 20**, **pág. 64**). Como relatado na literatura, esta diferença se deve à mudanças de conformação do calix[6]areno, que por sua vez, influenciam o tipo e a intensidade das ligações de hidrogênio.^{23, 24}

Ainda a respeito do espectro no IV da **Figura 23**, pode-se observar uma banda de absorção em 1143 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação S-O.⁸²

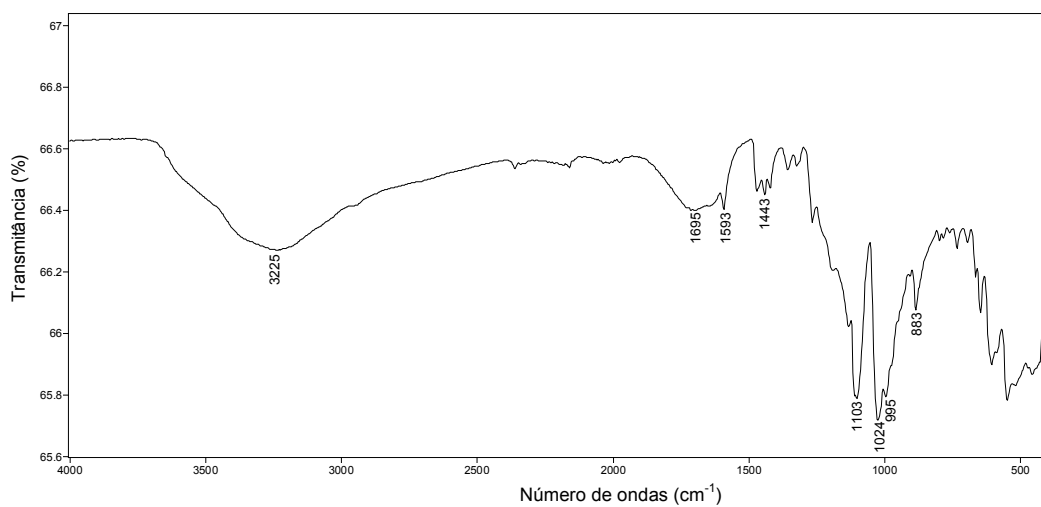


Figura 23 - Espectro na região do IV (reflectância) do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (**CX6SO₃H**).

A sulfonação de **CX6** foi confirmada no espectro de RMN de ¹H de **CX6SO₃H** (**Figura 24, pág. 72**) devido à presença de um simpleto em δ 7,35 correspondente aos hidrogênios aromáticos simétricos, H-2, e um simpleto em δ 3,78 correspondente aos hidrogênios metilênicos H-4.

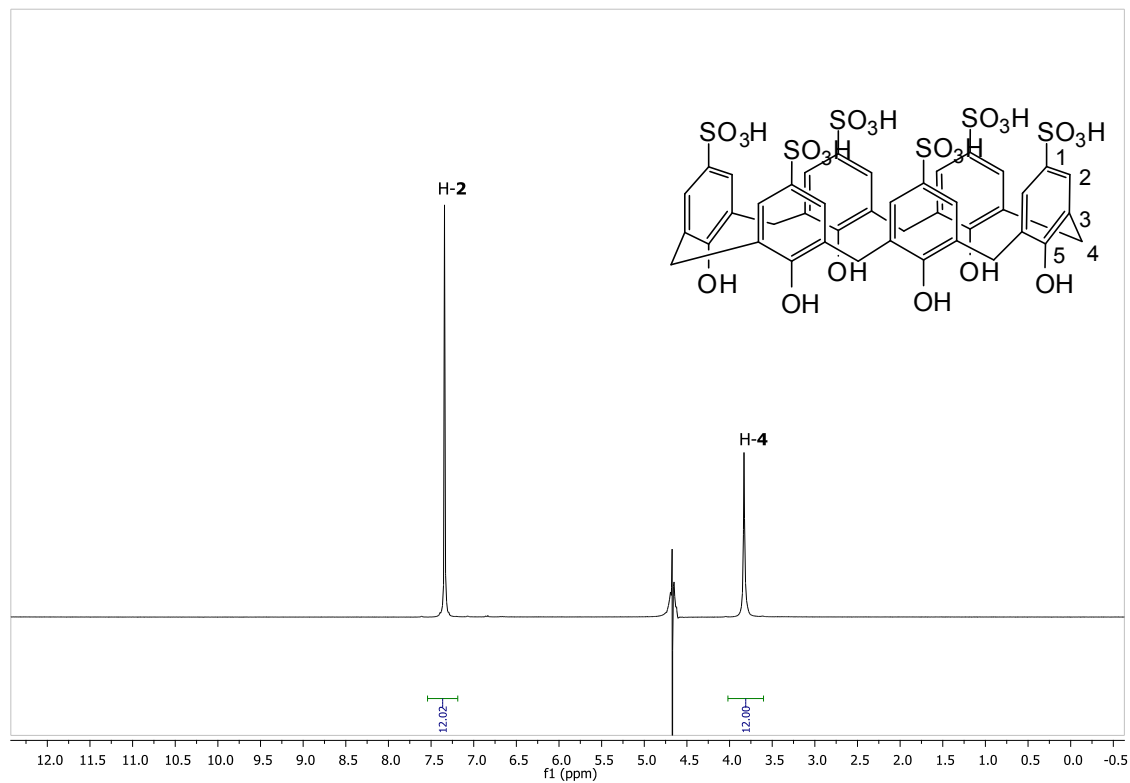


Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; D_2O ; δ_{HDO} 4,67; 25 °C) do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (**CX6SO₃H**).

No espectro de RMN de ^{13}C de **CX6SO₃H**, são observados cinco sinais. O sinal correspondente aos carbonos metilênicos (C-4) foi observado em δ 30,8 (**Figura 25**). E os demais sinais dos carbonos aromáticos em δ 126,4 (C-2), 127,9 (C-3), 134,3 (C-5) e 153,3 (C-1).

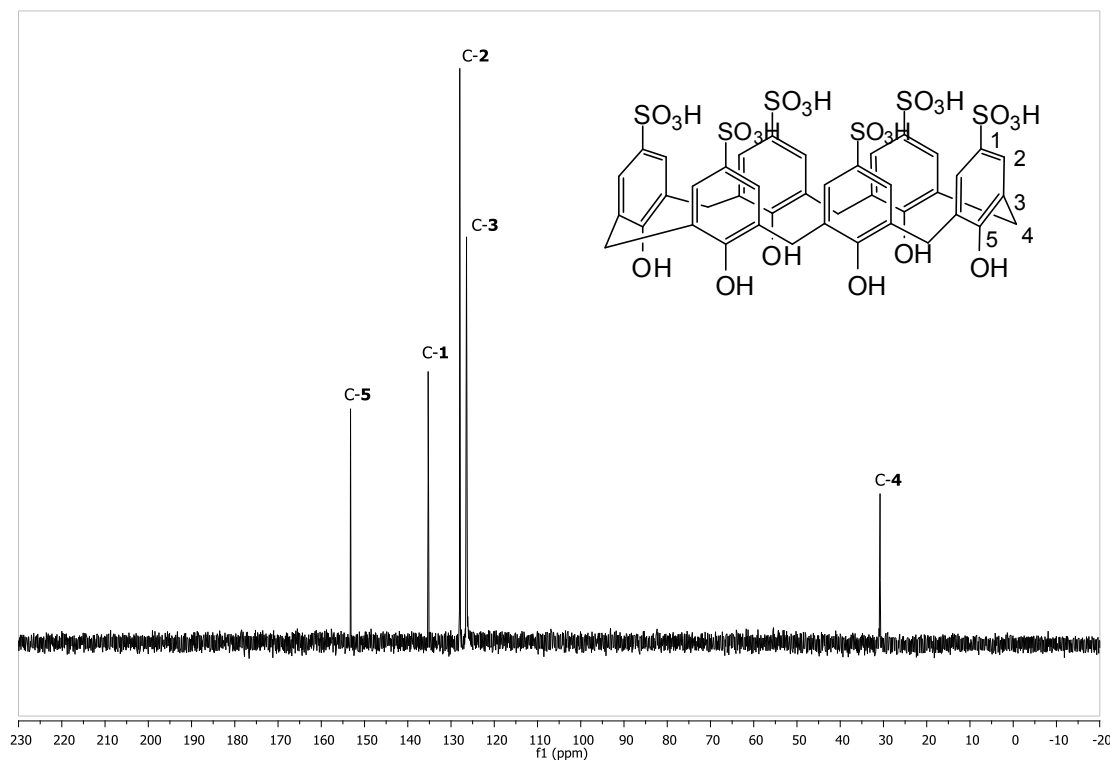


Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; D_2O ; 25 °C) do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno ($\text{CX6SO}_3\text{H}$).

3.3.2. Reações de Povarov na obtenção de Julolidinas

Inspirados no trabalho de Mellor e Merriman⁶³ que descreveram a síntese de julolidinas empregando como catalisador o ácido trifluoroacético e como substratos *p*-bromoanilina, formaldeído e estireno obtendo a julolidina correspondente em 23% de rendimento resolvemos iniciar nossos estudos de otimização das condições de reação empregando o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno como catalisador. Inicialmente foi reproduzida a reação descrita por Mellor e Merriman⁶³ para verificarmos a reprodutibilidade da metodologia na síntese de julolidinas (**Tabela 3, experimento 1, pág 76**).

Como ponto de partida para foram avaliados os catalisadores (*p*-sulfônico calix[4]areno ($\text{CX4SO}_3\text{H}$) e *p*-sulfônico calix[6]areno ($\text{CX6SO}_3\text{H}$)) na reação de Povarov para a síntese de julolidinas foram mantidos os mesmos substratos e condições experimentais descritas por Mellor e Merriman.⁶³

Neste ponto assumiu-se que todos os hidrogênios dos grupos sulfônicos de

CX4SO₃H são ionizáveis, e para manter a mesma concentração hidrogeniônica dividiu-se o número de mols do **CX4SO₃H** por quatro para se comparar com o ácido trifluoroacético (CF₃CO₂H). Como pode ser observado na Tabela 3 (**Experimentos 1 e 2, pág. 76**) o catalisador **CX4SO₃H** apresentou rendimento superior (54%) além de maior excesso diastereoisomérico quando comparado ao ácido trifluoroacético (31%).

A partir deste resultado incentivador e do fato deste catalisador (**CX4SO₃H**) não estar descrito na literatura para a síntese de julolidinas, decidimos variar alguns parâmetros de reação tais como: solvente, quantidade de catalisador e tempo, na tentativa de se obter melhores rendimentos. Para tanto começou-se por avaliar a influência de diferentes solventes no rendimento da julolidina (**Tabela 3, Experimentos 2-11, pág. 76**).

O uso de solventes apróticos como clorofórmio (CHCl₃), dimetilsulfóxido (DMSO) e tetraidrofurano (THF) (**Tabela 3, Experimentos 3, 4 e 5, pág. 76**) não forneceram a julolidina **J1** desejada. Nas reações em CHCl₃ e THF após 1 hora não houve conversão do material de partida, já em DMSO houve formação da imina **I1** (**Figura 26, Pág.79**) em 40% de rendimento. O uso de dimetilformamida (DMF) resultou na obtenção de **J1** em 30% de rendimento e excesso diastereoisomérico de 60% (**Tabela 3, Experimento 6, pág. 76**). O emprego de solventes biodegradáveis como o carbonato de dietila e o lactato de etila também forneceram **J1** em baixos rendimentos, 24% e 8%, respectivamente e excesso diastereoisomérico em torno de 60%, (**Tabela 3, Experimentos 7 e 8, pág. 76**). A reação sem solvente apresentou o rendimento de 39% e *ed* de somente 23% (**Experimento 9**). De acordo com os dados apresentados na **Tabela 3 (Experimentos 10, 11 e 12)** observa-se que quando foram empregados solventes próticos como, metanol, etanol ou água, os rendimentos e o excesso diastereoisomérico (*de*) foram melhores, 61% e *ed* = 72%, 58% e *ed* = 72%, 64% e *ed* = 74%, respectivamente. O melhor rendimento e excesso diastereoisomérico foi obtido quando água foi empregada como solvente da reação, 64% e *ed* = 74% (**Tabela 3, Experimento 12, pág. 76**) o que torna a nova metodologia ainda mais

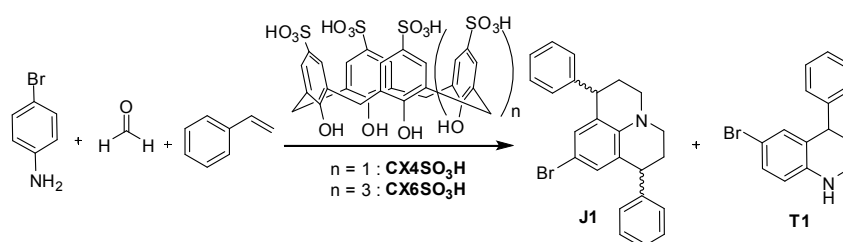
atraente pois água se enquadra nos princípios da química verde.⁸³ A partir deste ponto, definiu-se água como o solvente da reação e o próximo parâmetro avaliado foi à quantidade mínima de catalisador (**CX4SO₃H**) empregada para fornecer o aduto **J1** sem decréscimo do rendimento (**Tabela 3, Experimentos 12-17, pág. 76**). De acordo com os dados apresentados na **Tabela 3 (Experimentos 12-15)** não houve variação significativa dos rendimentos (64-66%) quando a quantidade de catalisador foi variada de 25 a 2 mol%. Para quantidades inferiores a 2 mol% foi observado um decréscimo acentuado do rendimento de 65% para 37% (**Tabela 3, Experimentos 15 e 16, pág. 76**) sendo a imina obtida em 69% de rendimento. Tendo estabelecido o solvente e a quantidade mínima de catalisador outro parâmetro avaliado foi o tempo de reação. Verificou-se que os melhores rendimentos para o aduto **J1** foi obtido com duas horas de reação (**Tabela 3, Experimento 17, pág. 76**) e que para períodos superiores há duas horas foi observado a formação de subprodutos e um decréscimo no rendimento do aduto **J1** (dados não apresentados). Com as condições otimizadas para o catalisador **CX4SO₃H**, realizou-se um experimento com o outro catalisador o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno, **CX6SO₃H** (**Tabela 3, Experimento 18, pág. 76**) para verificar se o tamanho da cavidade do calix[*n*]areno influencia no rendimento da julolidina. Neste experimento tomou-se o cuidado de dividir o número de mols do **CX6SO₃H** por seis para mantermos o mesmo número de hidrogênios dos grupos sulfônicos e constatou-se que o rendimento diminuiu para 50% sendo a diastereosseletividade semelhante, *ed* = 72% (**Tabela 3, Experimentos 17 e 18, pág. 76**).

Até o momento todos os experimentos foram realizados com excesso de formaldeído e estireno (3 mmol de cada) para 1 mmol de *p*-bromo anilina. Nesta etapa avaliou-se a influência da quantidade de aldeído e alqueno nos rendimentos de julolidinas. Verificou-se que utilizando a razão de 1:1:1 equivalentes de reagentes *p*-bromo anilina, formaldeído e estireno (**Tabela 3, Experimento 19, pág. 76**) ainda ocorre a formação da julolidina **J1** em rendimento considerável (15%) em relação à correspondente 1,2,3,4-tetraidroquinolina **T1** (26%). Usando

⁸³ Silva, F. M.; Lacerda, P.S.B.; Jones, J.J. *Quim. Nova* **2005**, *1*, 103-110.

os mesmos reagentes, agora na razão de 1:2:2 equivalentes resultou em um aumento no rendimento de ambos **J1** e **T1**, 24% e 35% respectivamente (**Tabela 3, Experimento 20**). O aumento no rendimento de **J1** foi duas vezes maior do que o aumento no rendimento de **T1**. A partir destes experimentos constatou-se que para o tempo de reação de 2 horas, o melhor rendimento para a julolidina **J1** é obtido usando um excesso de formaldeído e estireno como nos experimentos anteriores (1:3:3 razão de anilina: aldeído: alqueno).

Tabela 3 – Otimização das condições experimentais para a obtenção do aduto **J1**^a



Experimento	Catalisador (mol%)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento J1 (%) ^b	<i>ed (cis)</i> J1 (%) ^e
1	CF ₃ CO ₂ H (100)	CH ₃ CN	1	31	43
2	CX ₄ SO ₃ H (25)	CH ₃ CN	1	54	50
3	CX ₄ SO ₃ H (25)	CHCl ₃	1	-	-
4	CX ₄ SO ₃ H (25)	DMSO	1	-	-
5	CX ₄ SO ₃ H (25)	THF	1	-	-
6	CX ₄ SO ₃ H (25)	DMF	1	30	60
7	CX ₄ SO ₃ H (25)	Carbonato de dietila	1	24	58
8	CX ₄ SO ₃ H (25)	Lactato de etila	1	8	61
9	CX ₄ SO ₃ H (25)	Sem solvente	1	39	23
10	CX ₄ SO ₃ H (25)	CH ₃ OH	1	61	72
11	CX ₄ SO ₃ H (25)	EtOH	1	58	70
12	CX ₄ SO ₃ H (25)	H ₂ O	1	64	74
13	CX ₄ SO ₃ H (15)	H ₂ O	1	65	72
14	CX ₄ SO ₃ H (5,0)	H ₂ O	1	63	73
15	CX ₄ SO ₃ H (2,0)	H ₂ O	1	65	74
16	CX ₄ SO ₃ H (1,0)	H ₂ O	1	37	72
17	CX ₄ SO ₃ H (2,0)	H ₂ O	2	70	74
18	CX ₆ SO ₃ H (1,5)	H ₂ O	2	50	72
19 ^c	CX ₄ SO ₃ H (2,0)	H ₂ O	2	15	74
20 ^d	CX ₄ SO ₃ H (2,0)	H ₂ O	2	24	72

^a Condições de reação: temperatura ambiente, 1,0 equivalente da *p*-bromo anilina, 3,0 equivalentes de formaldeído, 3,0 equivalentes de estireno, 5,0 mL de solvente. ^b Rendimento do produto

isolado. ^c Reação com 1,0 equivalente da *p*-bromo-anilina, 1,0 equivalente de formaldeído, 1,0 equivalente de estireno, rendimento de 26% de **T1**. ^d Reação com 1,0 equivalente da *p*-bromo-anilina, 2,0 equivalentes de formaldeído, 2,0 equivalentes de estireno, rendimento de 35% de **T1**. ^e As razões *cis/trans* dos diastereoisômeros de **J1** foram determinadas por GC/MS e a configuração relativa do diastereoisômero majoritário foi determinado por métodos espectroscópicos (ver secção 3.3.5).

Após serem otimizadas as condições de reação avaliou-se a eficiência catalítica dos dois novos catalisadores (**CX4SO₃H** e **CX6SO₃H**) propostos neste trabalho frente há outros catalisadores já descritos na literatura⁷⁰⁻⁷² tomando o cuidado de manter o “número de hidrogênios ionizáveis iguais” para todos os catalisadores (**Tabela 4, pág. 79**). Como apresentado na **Tabela 4** os dois catalisadores propostos são mais eficientes tanto em rendimento quanto em diastereosseletividade para obtenção do aduto **J1**. Os ácidos trifluoroacético, acético, e *p*-toluenossulfônico (PTSA) não foram eficazes na catálise para a formação de **J1** (**Tabela 4, Experimentos 1-3, pág. 79**). Já empregando o ácido sulfúrico como catalisador a julolidina foi obtida em 60% de rendimento e excesso diastereoisomérico de apenas 12 % (**Tabela 4, Experimento 4, pág. 79**) que é superior ao observado empregando o catalisador **CX6SO₃H** (50%) mas inferior ao **CX4SO₃H** (70%).

Na tentativa de racionalizar a maior eficiência dos catalisadores calix[*n*]arenos testou-se o ácido *p*-hidroxibenzenosulfônico (PHSA) (**Tabela 4, Experimento 7, pág. 79**) um catalisador disponível comercialmente que se assemelha ao monômero dos catalisadores (**CX4SO₃H** e **CX6SO₃H**) (**Tabela 4, Experimentos 5 e 6, pág. 79**). Ao empregar o PHSA, a julolidina foi isolada em 19% de rendimento e 42% de excesso diastereoisomérico. Rendimento significamente inferior aos obtidos com os catalisadores **CX4SO₃H** e **CX6SO₃H** (70 e 50%, respectivamente).

Em geral, nas reações catalisadas por ácidos de Brønsted, a força ácida do catalisador é o principal fator responsável pela maior ou menor atividade catalítica.⁸⁴ Em solução aquosa, todos os grupos ácidos sulfônicos do monômero PHSA, e dos macrociclos **CX4SO₃H**, **CX6SO₃H** estão completamente

⁸⁴ Cardoso, A.L.; Augusti, R.; da Silva, M.J. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2008**, *85*, 555-560.

dissociados.⁸⁵ Entretanto, se a força ácida do catalisador fosse a única força motriz para essas reações, a atividade de todos os catalisadores deveria ser igual, porque eles foram usados na mesma concentração de íons H⁺. No entanto, este resultado não foi observado. Uma possível explicação para a atividade catalítica superior dos **CX4SO₃H** e **CX6SO₃H**, quando comparado com o monômero pode ser o número de sítios catalíticos por molécula. Zhao e col.⁸⁶ demonstraram que a atividade catalítica de um catalisador do tipo prolinamida em reações aldólicas pode ser melhorada através da introdução de centros catalíticos adicionais na molécula do catalisador. Como argumentado pelos autores, um maior número de centros catalíticos por estrutura pode aumentar as possibilidades de encontro entre o substrato e o centro catalítico, conduzindo assim a reatividade mais elevada.⁸⁷ No entanto, os rendimentos obtidos por meio do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno e o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno foi maior para o macrociclo composto por quatro grupos sulfônicos (70%) do que para o composto por seis grupos sulfônicos (50%). Portanto, outros aspectos também devem ser considerados.

Um estudo recente do nosso grupo de pesquisa⁸⁷ mostra que o monômero PHSA foi desativado pela presença de moléculas de água em reações de esterificação. Baseando-se neste trabalho pode-se inferir que a menor atividade catalítica do monômero pode ser atribuída ao uso de água como solvente.

Com relação à diastereosseletividade da reação foi possível verificar a ausência de seletividade facial quando o catalisador ácido acético ou ácido sulfúrico foi utilizado (**Experimentos 2 e 4, Tabela 4, pág. 79**). Para os ácidos trifluoroacético, *p*-toluenossulfônico e *p*-hidroxibenzenossulfônico foi observado uma seletividade facial (*ed* em torno de 45%) similar para os três catalisadores (**Tabela 4, Experimento 1, 3 e 7**) e inferior aos calix[*n*]arenos (**Tabela 4,**

⁸⁵ (a) Shinkai, S. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 1523-1528. (b) Guthrie, J.P. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2342-2354.

⁸⁶ (a) Samanta, S.; Liu, J.; Dodda, R.; Zhao, C.-G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5321-5323. (b) Bhanushali, M.; Zhao, C.-G. *Synthesis* **2011**, *12*, 1815-1830.

⁸⁷ Natalino, R.; Varejão, E.V.V.; da Silva, M.J.; Cardoso A.L.; Fernandes S.A., *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, *4*, 1369-1375.

Experimentos 5 e 6, pág. 79). Os catalisadores **CX4SO₃H** e **CX6SO₃H** apresentaram resultados similares de diastereosseletividade (*ed* = 74% e *ed* = 72%, respectivamente) e superiores a todos os outros catalisadores empregados (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Avaliação de diferentes catalisadores para a síntese de julolidinas

Nc1ccc(Br)cc1 + HCHO + C=Cc1ccccc1
 $\xrightarrow[\text{t. a.}]{\text{H}_2\text{O}, 2 \text{ h}}$
O=C1CN(C1Cc2ccccc2)Cc3ccccc3 (J1 cis)

O=C1CN(C1Cc2ccccc2)Cc3C=Cc4ccccc34 (J1 trans)

Experimento	Catalisador	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	<i>ed</i> ^b (cis) de J1
1	CF ₃ CO ₂ H (8,0)	2	42	50
2	CH ₃ CO ₂ H (8,0)	2	31	8
3	PTSA (8,0)	2	21	46
4	H ₂ SO ₄ (4,0)	2	60	12
5	CX4SO₃H (2,0)	2	70	74
6	CX6SO₃H (1,5)	2	50	72
7	PHSA (8,0)	2	19	42
8 ^c	-	24	-	-

^a Condições de reação: temperatura ambiente 25°C, 1,0 equivalente da *p*-bromoanilina, 3,0 equivalentes de formaldeído, 3,0 equivalentes de estireno, 5,0 mL de solvente (H₂O). ^b Determinado por GC/MS, a configuração relativa do diastereoisômero majoritário foi determinado por métodos espectroscópicos (ver secção 3.3.5). ^c A imina **II** foi obtida com 81% de rendimento.

Para se comprovar a necessidade de catalisador na reação de Povarov realizou-se um experimento nas mesmas condições de reação na ausência de catalisador (**Tabela 4, Experimento 8**). Após 24 horas nenhum aduto da reação de cicloadição foi detectado. O único produto isolado foi a imina (**II**) proveniente da reação da *p*-bromoanilina com formaldeído, em 81% de rendimento (**Figura 26**).

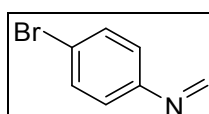
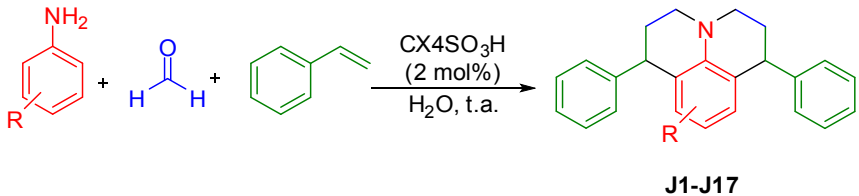
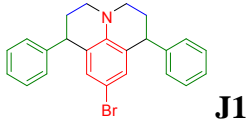
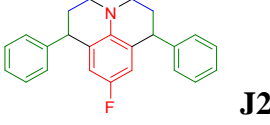
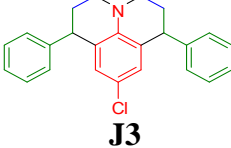
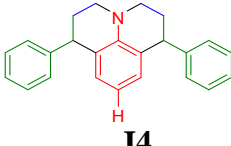
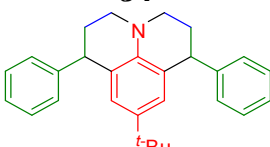
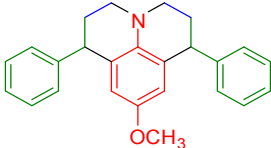
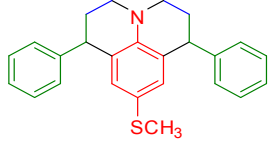
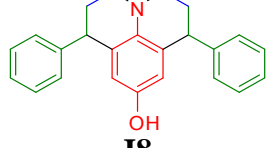
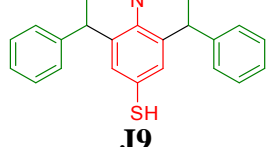
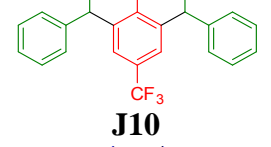
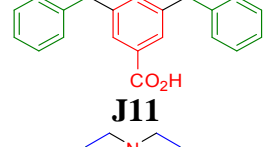
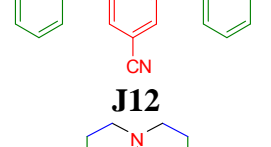
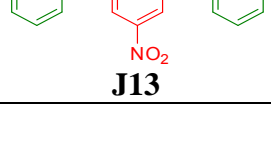


Figura 26 – Imina **II**.

Como apresentado anteriormente um dos catalisadores propostos (**CX4SO₃H**) se mostrou mais eficiente (**Tabela 4, Experimento 5**). Neste ponto decidiu-se aumentar o escopo da reação para a síntese de novas julolidinas (**J2-J17**) empregando anilinas com diferentes substituintes (doadores e retiradores de densidade eletrônica) utilizando o **CX4SO₃H** como catalisador (**Tabela 5, pág. 80**).

Tabela 5 – Síntese de julolidinas variando os substituintes na anilina empregando o catalisador **CX4SO₃H**^a

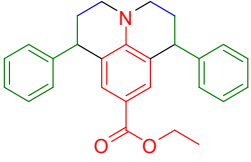
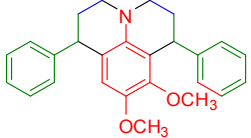
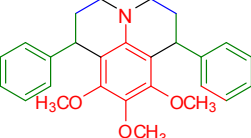
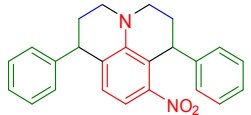
Experimento	Julolidinas	Tempo de Reação	Rend. de J1-J17 (%)	<i>ed cis</i> (%)	Rend. da literatura de J1-J17 (%)
	 <p style="text-align: center;">J1-J17</p>				
1	 <p style="text-align: center;">J1</p>	2h	70	75	Estrutura inédita
2	 <p style="text-align: center;">J2</p>	2h	74	64	Estrutura inédita
3	 <p style="text-align: center;">J3</p>	2h	76	61	Estrutura inédita
4	 <p style="text-align: center;">J4</p>	2h	75	63	Estrutura inédita
5	 <p style="text-align: center;">J5</p>	2h	80	31	Estrutura inédita

6	 J6	2h	83	63	Estrutura inédita
7	 J7	2h	89	70	Estrutura inédita
8	 J8	2h	69	71	Estrutura inédita
9	 J9	2h	64	60	Estrutura inédita
10	 J10	2h	37	53	Estrutura inédita
11	 J11	2h	30	46	41 ⁸⁸
12	 J12	2h	21	50	53 ⁸⁹
13	 J13	2h	30	45	41 ⁹⁰

⁸⁸ Sinha, C.S.; Bhat, S.S.; Chow, K.; Beard, R.L.; Donello, J.E. US 2009/0231322 A1.

⁸⁹ Sinha, C.S.; Bhat, S.S.; Chow, K.; Beard, R.L.; Donello, J.E. US 2009/0231322 A1.

⁹⁰ Sinha, C.S.; Bhat, S.S.; Chow, K.; Beard, R.L.; Donello, J.E.; Garts, M.E. WO 2009/137681.

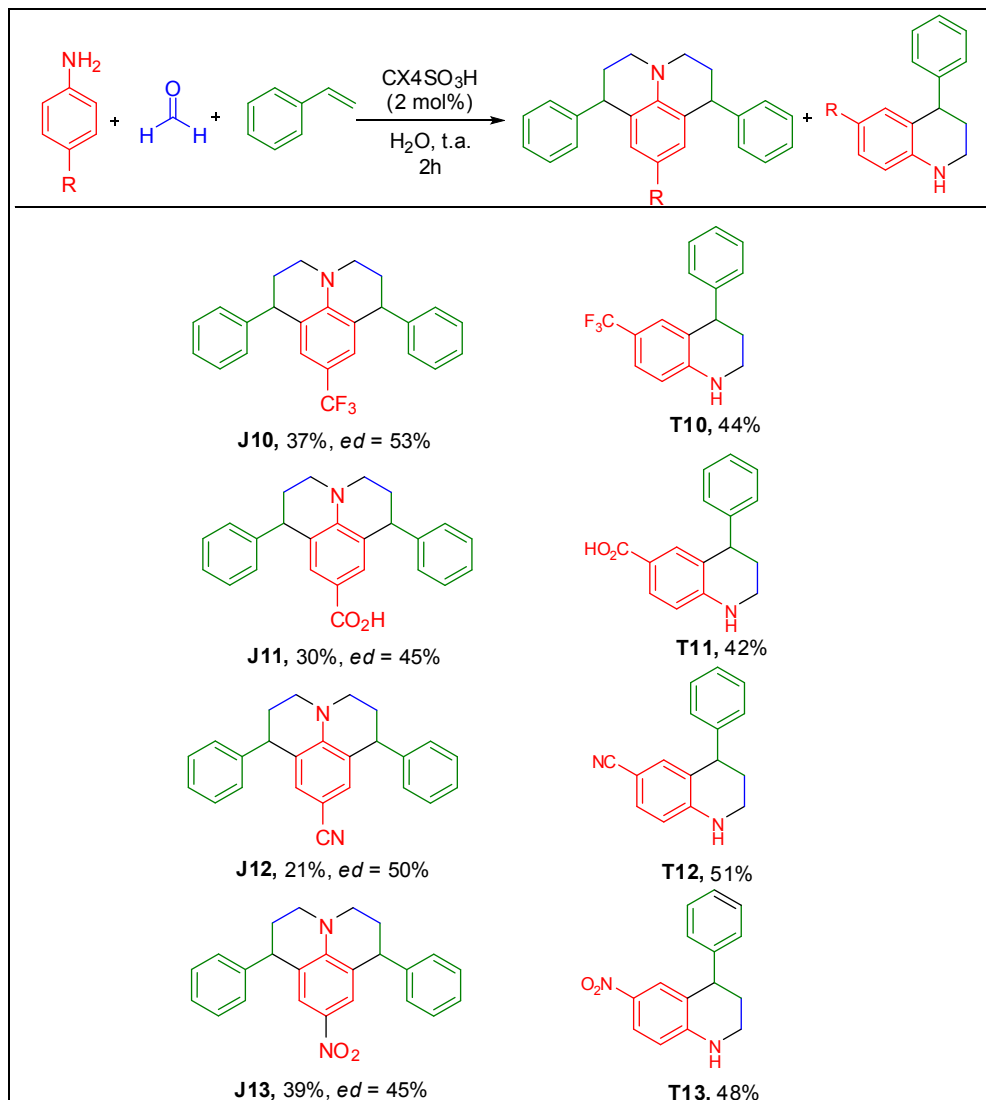
14		2h	71	47	68 ⁹⁵
	J14				
15		2h	48	63	Estrutura inédita
	J15				
16		2h	34	59	Estrutura inédita
	J16				
17		8h	26	42	Estrutura inédita
	J17				

^aCondições de reação: temperatura ambiente, 1,0 equivalente da anilina; 3,0 equivalentes de formaldeído; 3,0 equivalentes de estireno e 5,0 mL de H₂O.

Ao empregarmos como material de partida as anilinas *p*-halo-substituídas (Br, F e Cl) e a anilina os rendimentos obtidos para as julolidinas correspondentes foram semelhantes, variando de 70 a 76% e diastereosseletividades similares em torno de 67% de *ed* (**Tabela 5, Experimentos 1-3**). As anilinas com grupos doadores de densidade eletrônica na posição *para* (*tert*-butila, metóxi, e CH₃S) forneceram os melhores rendimentos (acima de 80%), mas em alguns casos a diastereosseletividade diminui (**Tabela 5, Experimentos 5-7**). As anilinas com grupos doadores de densidade eletrônica como hidroxila (OH) e tiol (SH) também em posição *para* forneceram rendimentos inferiores (69% e 64%) com diastereosseletividades de 71% para **J8** e 60% para **J9** (**Tabela 5, Experimentos 8 e 9**). O melhor resultado foi obtido quando o grupo (CH₃S) está em posição *para* (rendimento chega a 89% e diastereosseletividade de 70%). A maior diastereosseletividade foi obtida empregando a *p*-bromoanilina (*de* = 75%) como substrato sendo o rendimento de 79%.

As anilinas com grupos retiradores de densidade eletrônica (CF₃, NO₂, CN e CO₂H) em posição *para* forneceram as julolidinas **J10**, **J11**, **J12** e **J13** em baixos rendimentos (21-37%) com duas horas de reação. Destas reações foi

possível isolar as correspondentes 1,2,3,4-tetraidroquinolinas, **T10**, **T11**, **T12** e **T13** em rendimentos de 42% a 51% (**Esquema 22**, pág. 83).



Esquema 22 – 1,2,3,4-tetraidroquinolinas e julolidinas obtidas nas reações de 2 horas com anilinas *para*-substituídas os grupos retiradores de densidade eletrônica.

Na tentativa de melhorar os rendimentos das julolidinas quando as anilinas com grupos retiradores de densidade eletrônica foram empregadas os tempos de reação foram ampliados para 8 horas obtendo-se as julolidinas **J10**, **J11**, **J12** e **J13** em rendimentos comparáveis as demais julolidinas. Os rendimentos com 8 horas de reação são apresentados na **Tabela 6** (pág 84).

Tabela 6 – Síntese de julolidinas variando os substituintes na anilina empregando o catalisador **CX4SO₃H** com 8 h de reação

J1-J17

Experimento	Julolidinas	Tempo de Reação	Rend. de J1-J17 (%)	ed cis (%)	Rend. da literatura de J1-J17 (%)
1	<p>J10</p>	8h	70	53	Estrutura inédita
2	<p>J11</p>	8h	69	46	41 ⁹¹
3	<p>J12</p>	8h	72	50	Estrutura inédita
4	<p>J13</p>	8h	73	45	41 ⁹²

Condições de reação: temperatura ambiente, 1,0 equivalente da anilina; 3,0 equivalentes de formaldeído; 3,0 equivalentes de estireno e 5,0 mL de H₂O.

A julolidina **J14** com um grupo éster em posição *para* foi obtida com rendimento de 71% e excesso diastereoisomérico de 47% em 2 horas de reação (**Tabela 5, Experimento 14, pág. 81**). Apesar do grupo éster ser retirador de densidade eletrônica assim como os halogênios (**Experimentos 1-3, pág. 80**),

⁹¹ Sinha, C.S.; Bhat, S.S.; Chow, K.; Beard, R.L.; Donello, J. E. US 2009/0231322 A1.

⁹² Sinha, C. S.; Bhat, S.S.; Chow, K.; Beard, R.L.; Donello, J. E.; Garts, M. E. WO 2009/137681.

estes grupos são retiradores de elétrons mais fracos se comparados aos grupos CF₃, CO₂H, CN e NO₂ (**Experimentos 9-13, pág. 81**). Estes substituintes, halogênios e éster, forneceram melhores rendimentos (70-76%) que os substituintes retiradores de densidade eletrônica fortes, sem necessidade do aumento do tempo de reação. Os rendimentos das julolidinas **J1, J2, J3 e J14** foram comparáveis aos rendimentos das julolidinas com grupos doadores de densidade eletrônica (64-89%).

Empregando-se a 3,4-dimetoxianilina o rendimento foi de 48% e *ed* = 63% (**Tabela 5, Experimento 14**), quando a 3,4,5-trimetoxianilina foi empregada o rendimento foi de apenas 34% e *ed* = 59% (**Tabela 5, Experimento 15**). Podemos observar que um aumento no número de substituintes na anilina empregada como material de partida causou um decréscimo no rendimento de 83% (4-metoxianilina) para 34% para a 3,4,5-trimetóxianilina (**Experimentos 6, 15 e 16**), enquanto a diastereosseletividade se manteve entorno de 60%.

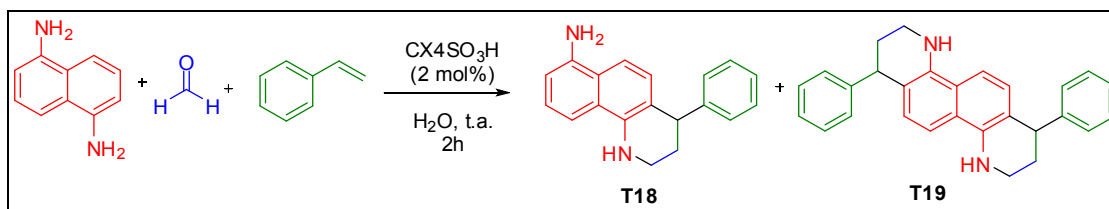
O uso da *m*-nitroanilina (**Experimento 17, Tabela 5, pág. 82**) resultou na obtenção da julolidina **J17**, em rendimento menor (26%) quando comparado com a *p*-nitroanilina (**J13, 73%, Tabela 6, Experimento 4, pág. 84**). Enquanto que as diastereosseletividade foram semelhantes 42% para **J17** e 45% para **J13**. Uma possível explicação para este resultado seria que grupos substituíntes na posição *meta* têm menor influência na etapa do mecanismo em que ocorre a substituição eletrofílica aromática intramolecular do que grupos substituíntes na posição *para*. Para confirmar esta hipótese cálculos teóricos devem ser realizados.

As julolidinas de **J1 a J10, J12 e J15 a J17** foram relatadas pela primeira vez na literatura, sendo um total de 13 julolidinas inéditas sintetizadas neste trabalho.

Uma vez estabelecida a metodologia empregando anilinas sem substituintes na posição *orto*, levando a obtenção de julolidinas, usamos as condições de reação otimizadas em anilinas *orto* substituídas para ampliar a metodologia para obtenção de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas. As 1,2,3,4-

tetraidroquinolinas também são uma importante classe de compostos *N*-heterocíclicos, com atividade antifúngica⁹³, antitumoral⁹⁴ e antibiótica⁹⁵.

A naftaleno-1,5-diamina, foi submetida às mesmas condições de reação que as demais anilinas, empregando a razão entre os reagentes de 1:3:3 (anilina: formaldeído: estireno). Nessa proporção foi obtida a tetraidroquinolina **T18** em 60% de rendimentos. Empregando-se a razão de 1:6:6 foram obtidas as tetraidroquinolinas **T18** (rendimento de 43%) e **T19** (rendimento de 19%) (**Esquema 23**). Como esperado essa diamina possui uma das posições *orto* impedida levando a formação das tetraidroquinolinas **T18** e **T19**.



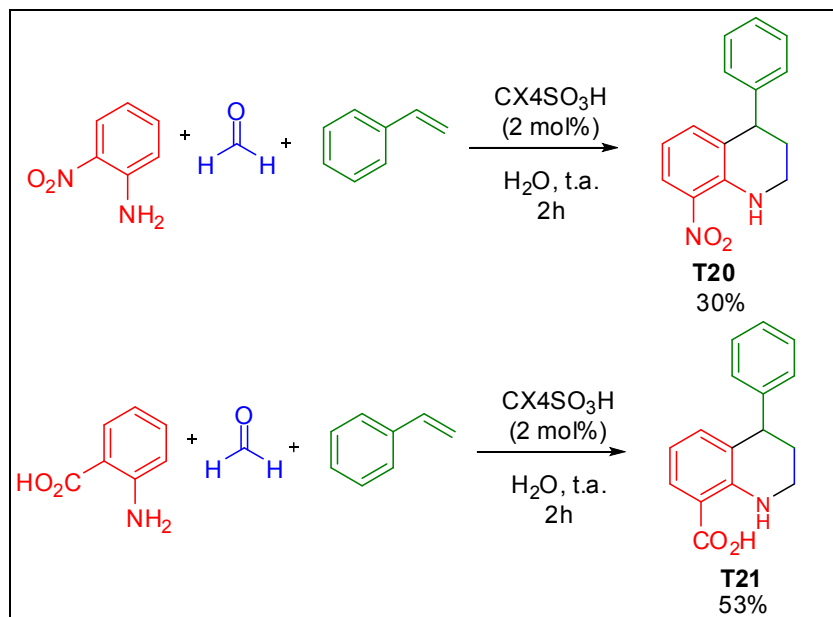
Esquema 23 – Reação de Povarov empregando a naftaleno-1,5-diamina.

A 2-nitroanilina e a 2-carboxianilina, anilinas com uma das posições *orto* impedidas, também foram submetidas às condições de reação anteriores, levando a formação das tetraidroquinolinas **T20** e **T21** com rendimentos de 30% e 53%, respectivamente (**Esquema 24**).

⁹³ Ménde, L.Y.V.; Zacchino, S.A.; Kouznetsov, V.V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 105-111.

⁹⁴ Ramesh, S.; Nagarajan, R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 545-558

⁹⁵ Burckhardt, T.; Harms, K.; Koert, U. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4674-4677.



Esquema 24 – Reação de Povarov empregando a 2-nitroanilina e a 2-carboxianilina.

Todas as tetraidroquinolinas (**T1**, **T11**, **T12**, **T13**, **T18**, **T19**, **T20** e **T21**) obtidas neste trabalho até o momento, não haviam sido descritas na literatura. Todas as julolidinas e tetraidroquinolinas obtidas foram caracterizadas por IV, MS (EI), RMN de ¹H e ¹³C. A estereoquímica relativa *cis* das julolidinas foi definida por técnicas espectroscópicas apropriadas, e a baixa diastereosseletividade observada é usual dessa classe de compostos.⁸⁰

A seção **3.3.5** deste capítulo trata da caracterização dos compostos sintetizados.

3.3.3. Reciclagem e reuso do catalisador CX₄SO₃H

A reciclagem e reuso de catalisadores são importantes do ponto de vista ambiental e econômico. O uso de catalisadores que podem ser recuperados do

meio de reação e reutilizados em uma nova reação diminui os custos e a geração de resíduos a serem descartados no ambiente.^{17,96}

Para avaliar a recuperação e atividade catalítica do catalisador após sua recuperação, a julolidina **J1** foi obtida e o catalisador foi recuperado por extração líquido-líquido. Ao final da reação, à mistura de reação foi adicionado diclorometano para extração dos produtos orgânicos, entretanto o catalisador permanece solúvel na fase aquosa. Depois da remoção da água por evaporação foi obtido um resíduo sólido em 97% de rendimento. Este resíduo sólido foi caracterizado por RMN de ¹H confirmando ser o **CX4SO₃H**, e este foi então reutilizado em sucessivas reações. Após quatro ciclos foi observado apenas uma redução de 7% na recuperação do catalisador e uma perda de 3% no rendimento de **J1**. Na figura 27 são apresentadas as porcentagens de recuperação do catalisador **CX4SO₃H** e os rendimentos de **J1** nos quatro ciclos de reação. A diastereosseletividade não variou significativamente nos quatro ciclos (72% a 75%).

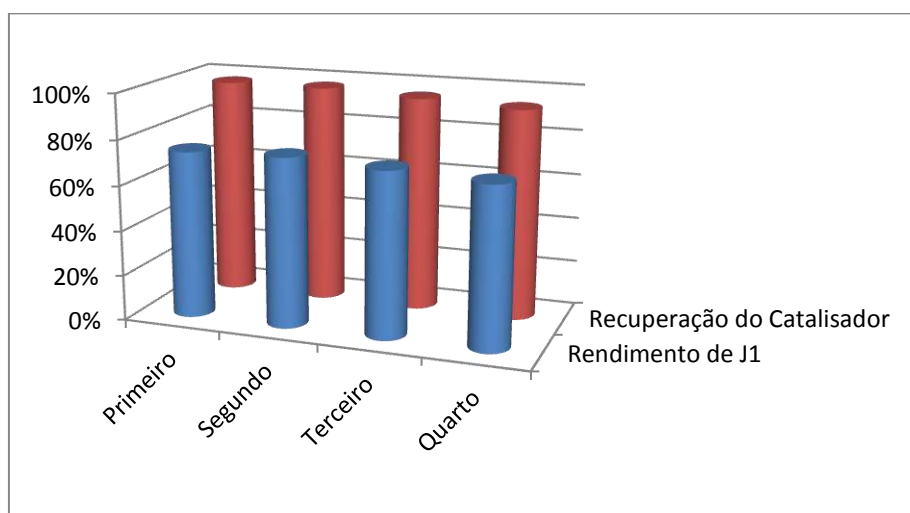


Figura 27– Resultados da recuperação e reutilização do catalisador em reações para a obtenção de **J1**.

⁹⁶ Hunt, A.J.; Anderson, C.W.N.; Bruce, N.; Garcia, A.M.; Graedel, T.E.; Hodson, M.; Meech, J.A.; Nassar, N.T.; Parker, H.L.; Rylott, E.L.; Sotiriou, K.; Zhang, Q.; Clark, J.H. *Green Process Synth* **2014**, 3, 3-22.

Comprovada a eficiência do catalisador para obtenção de julolidinas através da reação de Povarov, decidiu-se estudar o mecanismo da reação e os intermediários formados durante a reação.

3.3.4. Estudo Mecânico da reação de Povarov por Espectrometria de Massas

O mecanismo da reação de Povarov ainda é uma questão em debate na literatura.⁶⁸ Existem duas propostas para o mecanismo da reação de Povarov: uma que a reação se processa via cicloadição concertada $[4 + 2]$ ^{97, 98} clássica, e outra, em que a reação ocorre em etapas, através de intermediários iônicos, gerados através da reação de Mannich seguido de uma substituição eletrofílica aromática intramolecular. Estudos mais recentes como os de Powell e Batey⁶⁷ e Kouznetsov,⁶⁸ têm apoiado o mecanismo em etapas. Considerando o mecanismo em etapas, com formação de intermediários iônicos, decidiu-se aplicar a espectrometria de massas com ionização por eletrospray para estudar a reação.

A técnica de espectrometria de massas com ionização por eletrospray (ESI/MS) é conhecida pela sua notável capacidade de transferir suavemente espécies polares em solução para a fase gasosa,⁹⁹ e por isso esta técnica tem sido amplamente utilizada em estudos mecânicos.¹⁰⁰ Um método de ionização alternativo, é a ionização química a pressão atmosférica (APCI), que também foi utilizado neste estudo.

⁹⁷ Povarov, L.S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656-670.

⁹⁸ Zammit, M.D.; Davis, T.P.; Willett, G.D. *Macromolecules* **1997**, *30*, 5655-5559.

⁹⁹ Coelho, F.; Eberlin, M.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5261-5263.

¹⁰⁰ (a) Cole, R.B. *J. Mass Spectrometry* **2000**, *35*, 763-772; (b) Santos, L.S.; Pavam, C.H.; Almeida, W.P.; Coelho, F.; Eberlin, M.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330-4333; (c) Sabino, A.A.; Machado, A.H.L.; Correia C.R.D.; Eberlin, M.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514-2518.

Para os estudos de EM a reação para síntese da julolidina **J1** foi realizada conforme as condições de reação otimizadas descritas na secção 3.2.2 (pág. 75), a reação foi monitorada por 2 horas. A cada 30 minutos uma alíquota foi recolhida, diluída em metanol e injetada diretamente no espectrômetro de massas. Depois de decorrido os primeiros 30 minutos de reação e posterior injeção no espectrômetro de massas, foi possível detectar várias espécies previstas no mecanismo em etapas dessa reação (**Figura 28**). As análises foram guiadas pelo padrão isotópico característico de espécies bromadas, facilitando assim a elucidação e evitando falsa atribuição.

No espectro de IES(+)-EM (**Figura 28**) foram observados cinco picos intensos correspondentes a cinco íons que foram totalmente caracterizados por dissociação induzida por colisão (CID). O íon em $m/z = 288$ corresponde ao produto da primeira cicloadição entre a imina e o estireno (1,2,3,4-tetraidroquinolina), bem como o íon em $m/z = 404$ refere-se a julolidina **J1** protonada, obtida a partir de uma segunda cicloadição entre um cátion imínio, visualizado como o íon em $m/z = 300$, e uma segunda molécula de estireno. O primeiro íon imínio de $m/z = 184$ não foi observado por IES(+)-EM, mas foi detectado e confirmado por IQPA (+)-EM/EM, (**Figura 29**) bem como os outros íons importantes observados anteriormente por IES(+)-EM.

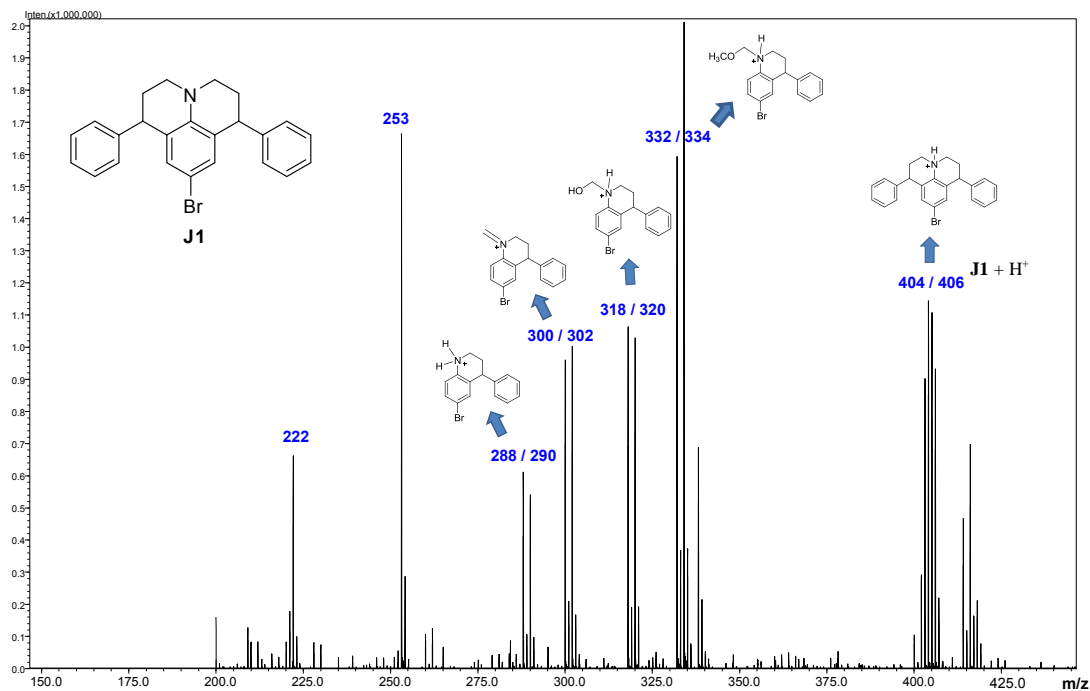


Figura 28 – Espectro de IES(+)-EM da reação de Povarov tricomponentes entre a *p*-bromoanilina, formaldeído e estireno, após 30 min. de reação.

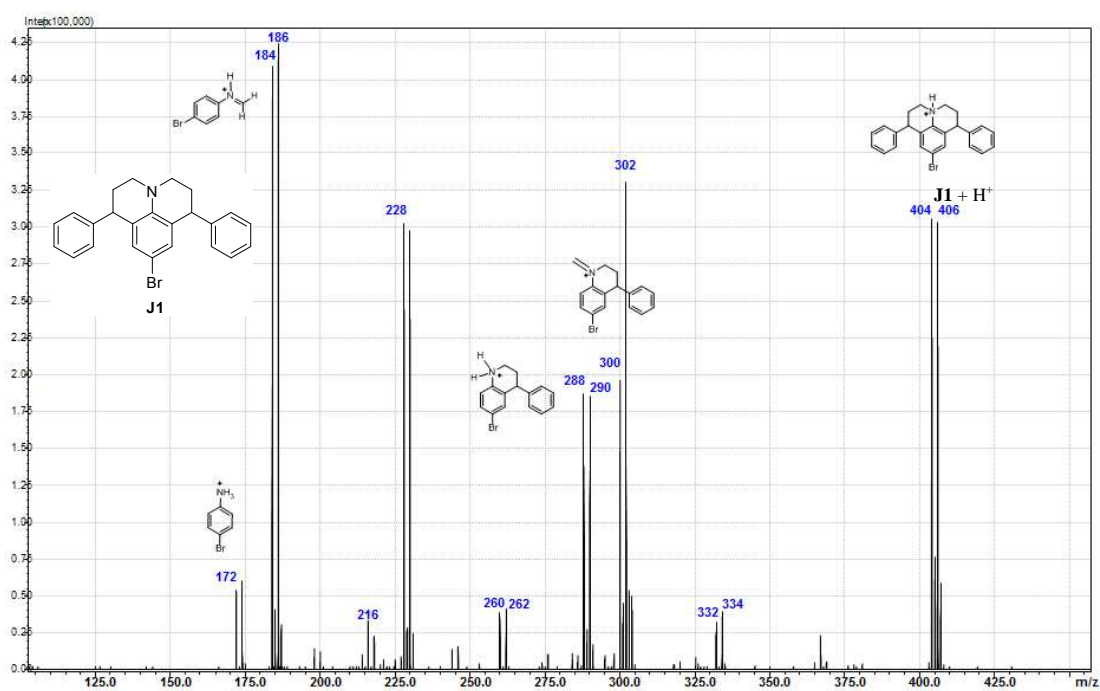


Figura 29 – Espectro de IQPA(+)-EM da reação de Povarov tricomponente entre a *p*-bromoanilina, formaldeído e estireno, após 30 min. de reação.

Através da espectrometria de massas foi observada a formação dos intermediários da reação de Povarov. Estes resultados confirmaram o mecanismo em etapas para a reação de Povarov tricomponentes empregada neste estudo, permitindo a síntese de julolidinas. A partir dos intermediários observados por EM o mecanismo para reação foi proposto com a formação dos intermediários catiônicos (**Figura 30**).

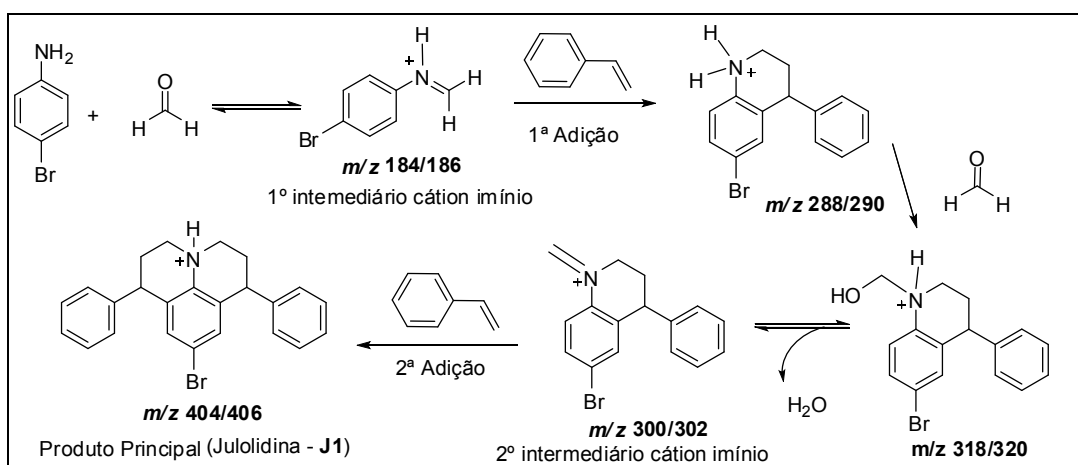
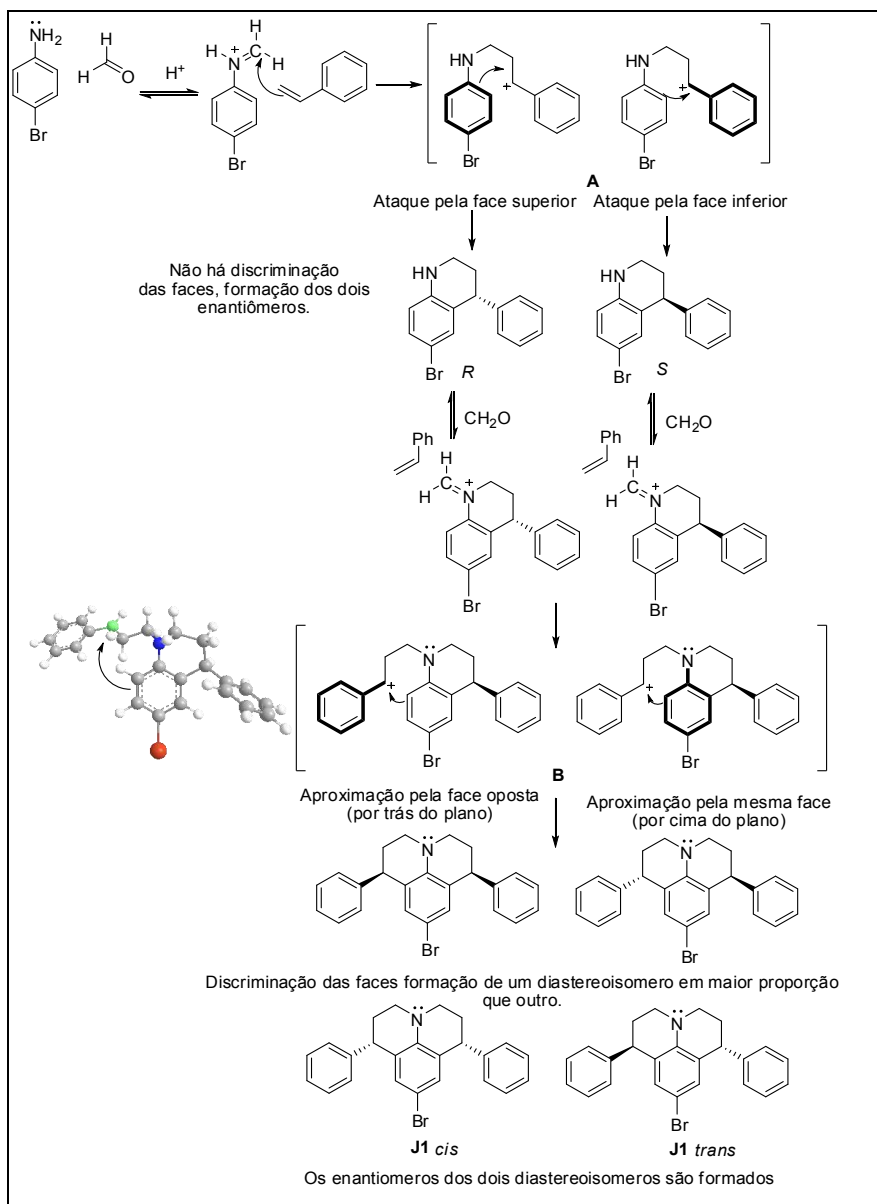


Figura 30 – Mecanismo proposto para a reação de Povarov tricomponentes.

Após a confrimação o mecanismo em etapas para a síntese de julolidinas através da reação de Povarov tentou-se investigar se a distereosseletividade da reação está relacionada com o favorecimento de algum intermediário.

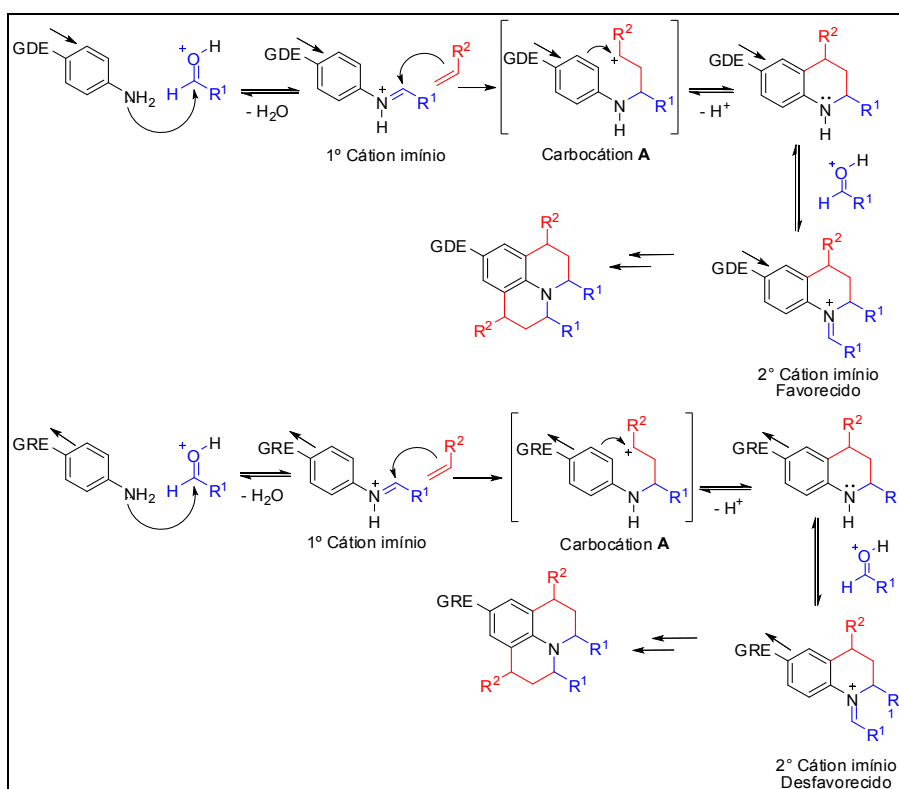
Admitindo-se um mecanismo iônico para a obtenção das julolidinas (**J1-J17**) o carbocátion benzílico formado é pró-quiral (**Intermediário A, Esquema 25, pág. 92**). Como não há discriminação entre as faces do intermediário **A**, o ataque eletrofílico aromático ocorre por ambas às faces levando a formação da 1,2,3,4-tetraidroquinolina como uma mistura de enantiômeros (**Esquema 25**). Na segunda cicloadição observa-se novamente a formação do carbocátion benzílico (**Intermediário B**), entretanto observa-se nas reações que um dos diastereoisômeros foi formado preferencialmente, ou seja, ocorre uma diferenciação entre as faces, levando a formação do composto em que as duas fenilas estão do mesmo lado do plano, ou seja, a estereoquímica relativa é *cis* (**Esquema 25**).



Esquema 25 - Proposta mecanística para formação de **J1** considerando a diastereosseletividade.

Ainda se baseando no mecanismo em etapas, tentou-se explicar a reatividade das anilinas com diferentes grupos substituídos na reação de Povarov. Para anilinas com substituintes na posição *para*, temos que anilinas com grupos doadores de elétrons facilitam o ataque a carbonila do formaldeído, na primeira etapa do mecanismo (formação do cátion imínio). Na segunda etapa o cátion imínio sofre o ataque da ligação dupla C=C rica em densidade eletrônica do

alqueno resultando na nova ligação C–C e na formação do carbocátion **A** (**Esquema 26**). Quanto maior a densidade eletrônica no sistema π aromático da anilina mais fácil é o ataque eletrofílico aromático ao carbocátion **A** fechando um anel de seis membros e fornecendo a 1,2,3,4-tetraidroquinolina correspondente (**Esquema 26**). Portanto substituintes doadores de densidade eletrônica contribuem para que a amina secundária da 1,2,3,4-tetraidroquinolina reaja novamente com o aldeído formando um novo cátion imínio, este por sua vez sofre o ataque do alqueno rico em densidade eletrônica, forma-se, então, o carbocátion e fecha-se o segundo anel de seis membros fornecendo a julolidina correspondente (**Esquema 26**). Grupos retiradores de densidade eletrônica deixam a anilina menos nucleofílica para formação do 2° cátion imínio, tal fato explicaria por que obtemos as 1,2,3,4-tetraidroquinolinas quando empregamos anilinas com grupos retiradores de densidade eletrônica.



Esquema 26 – Formação dos intermediários de reação empregando anilinas com grupos doadores e retiradores de elétrons.

3.3.5. Caracterização Espectral

Nesta seção será exposta a discussão sobre a caracterização estrutural de cada uma das classes de compostos obtidas no Capítulo 1, tomando como exemplo a julolidina (**J1**), a 1,2,3,4-tetraidroquinolina (**T1**) e a imina (**I1**).

3.3.5.1. Caracterização da julolidina **J1**

No espectro no infravermelho (IV) da julolidina **J1** observa-se as bandas características de absorção do estiramento das ligações Csp^2-H em 3029 cm^{-1} e Csp^3-H em $2959-2856\text{ cm}^{-1}$. A banda em 1454 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação C–N. É possível notar ainda duas bandas em 739 cm^{-1} e 700 cm^{-1} devido à deformação angular das ligações C–H e C=C (**Figura 31**).⁸²

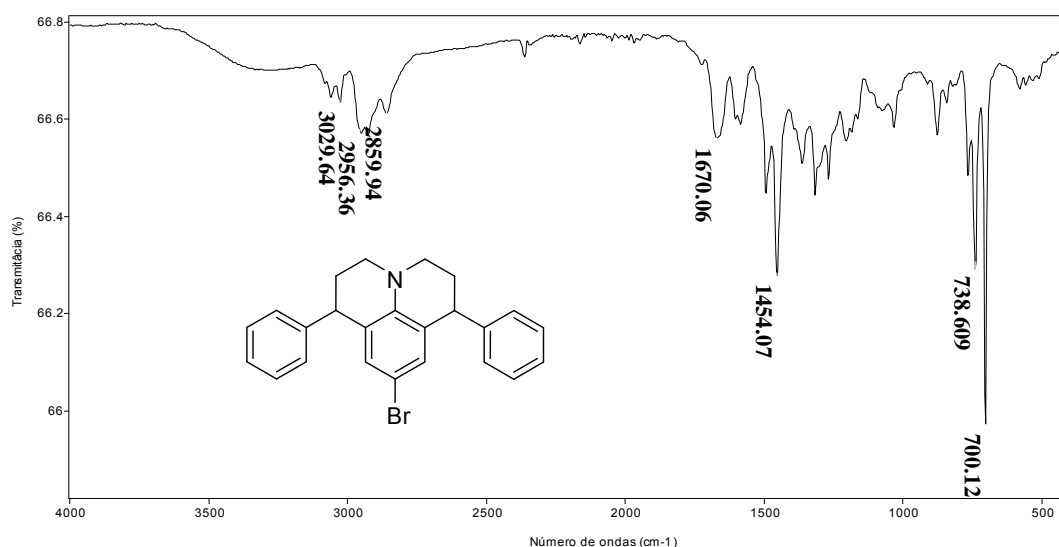


Figura 31 – Espectro no IV (reflectância) do aduto **J1**.

No espectro de massas de **J1** observa-se o pico do íon molecular em $m/z = 403$, confirmando a formação da julolidina como produto de uma segunda cicloadição da reação de Povarov. A massa ímpar evidência a presença de um átomo de nitrogênio e o íon $[M+2]$, na proporção de 1:1, confirma a presença do átomo de bromo (**Figura 32**). Avaliando a fragmentação pode-se observar a perda

do átomo de fenila em ($m/z = 324$) e a perda do átomo de bromo em ($m/z = 246$) (**Esquema 27**). O fragmento $m/z = 91$ é referente ao íon tropílio característico de compostos aromáticos (**Esquema 27**).

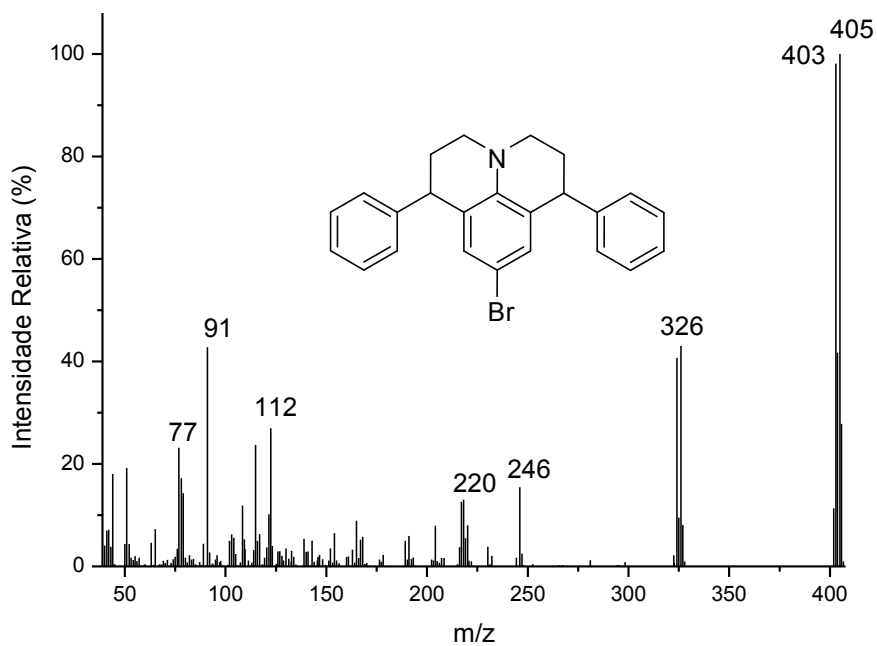
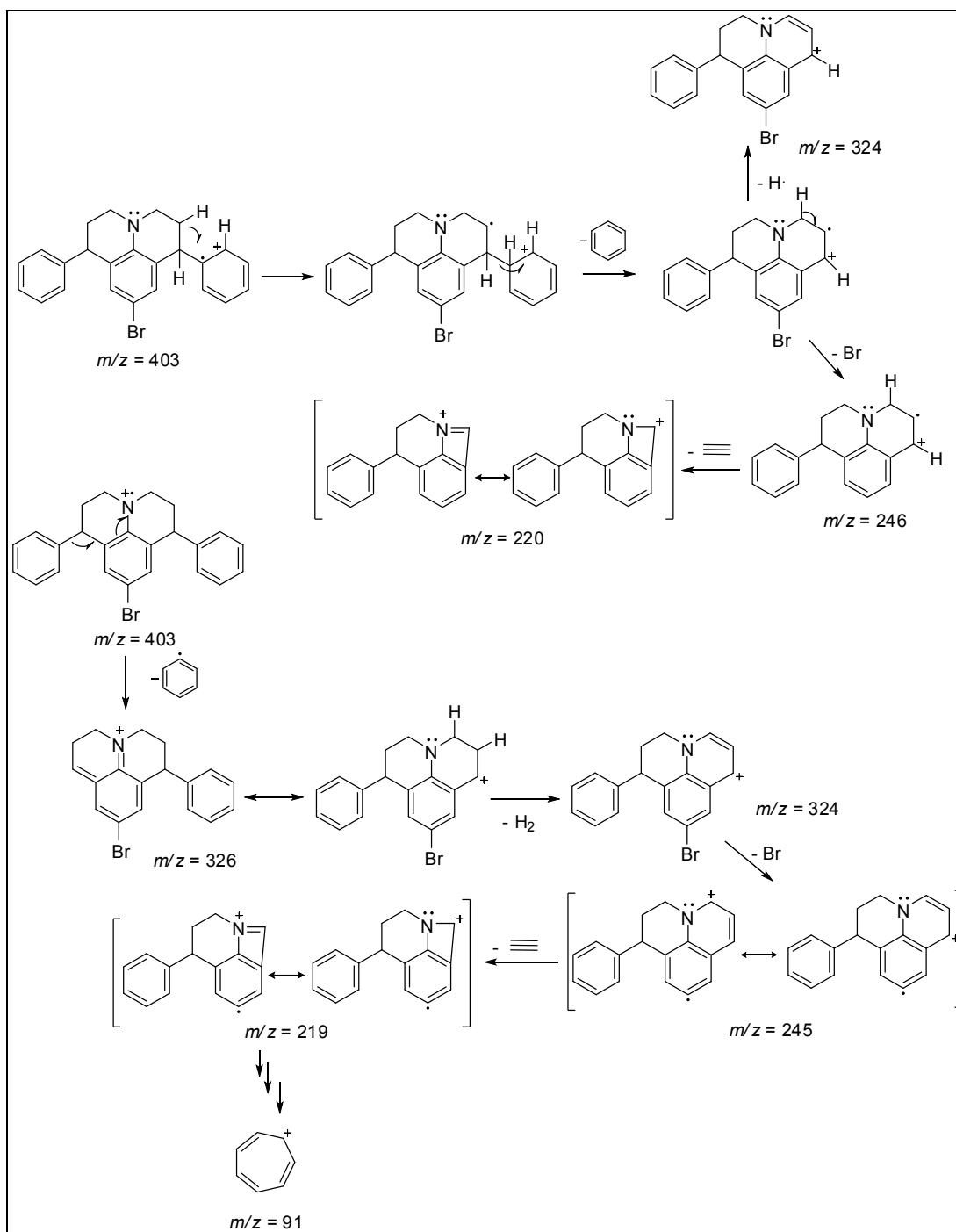


Figura 32 – Espectro de massas (GC-MS) para o diastereoisômero *cis* **J1** por impacto de elétrons.



Esquema 27 – Proposta mecanística para as fragmentações da julolidina **J1**.

O espectro de RMN de 1H da julolidina **J1** (**Figura 33, pág. 97**) apresenta dois multipletos em δ 2,05-2,14 e δ 2,22-2,33 referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-2 do grupo CH_2 . Através do deslocamento químico, fazendo analogia ao cicloexano, podemos inferir que o multipletto em δ 2,05-2,14

corresponde ao hidrogênio que encontra-se na face superior do plano, o que seria uma posição pseudo-axial (**Figura 33**), se considerarmos o grupo fenila na face oposta como conformação mais estável (numa posição pseudo-equatorial), nota-se que H-2 α é blindado pelo anel aromático enquanto que H-2 β (em posição pseudo-equatorial) aparece em δ 2,22-2,33 (**Figura33**). O multipeto em δ 3,11-3,17 foi atribuído aos hidrogênios, H-1, do outro grupo metilênico de **J1**. O sinal em δ 4,13 foi atribuído ao hidrogênio do grupo CH (H-3) que aparece como um duplete duplo distorcido devido ao acoplamento com os hidrogênios H-2 α e H-2 β com constantes de acoplamento: $J = 6,0$ Hz e $J = 12,0$ Hz (**Figura 33 e 34**).

Na região dos hidrogênios aromáticos o simpleto em δ 6,74 corresponde aos hidrogênios H-8 em posição *orto* ao átomo de bromo. Os demais hidrogênios aromáticos H-4, H-5 e H-6 aparecem como multipletos na região de δ 7,13 a 7,35 com integração para dez hidrogênios (**Figura 33**).

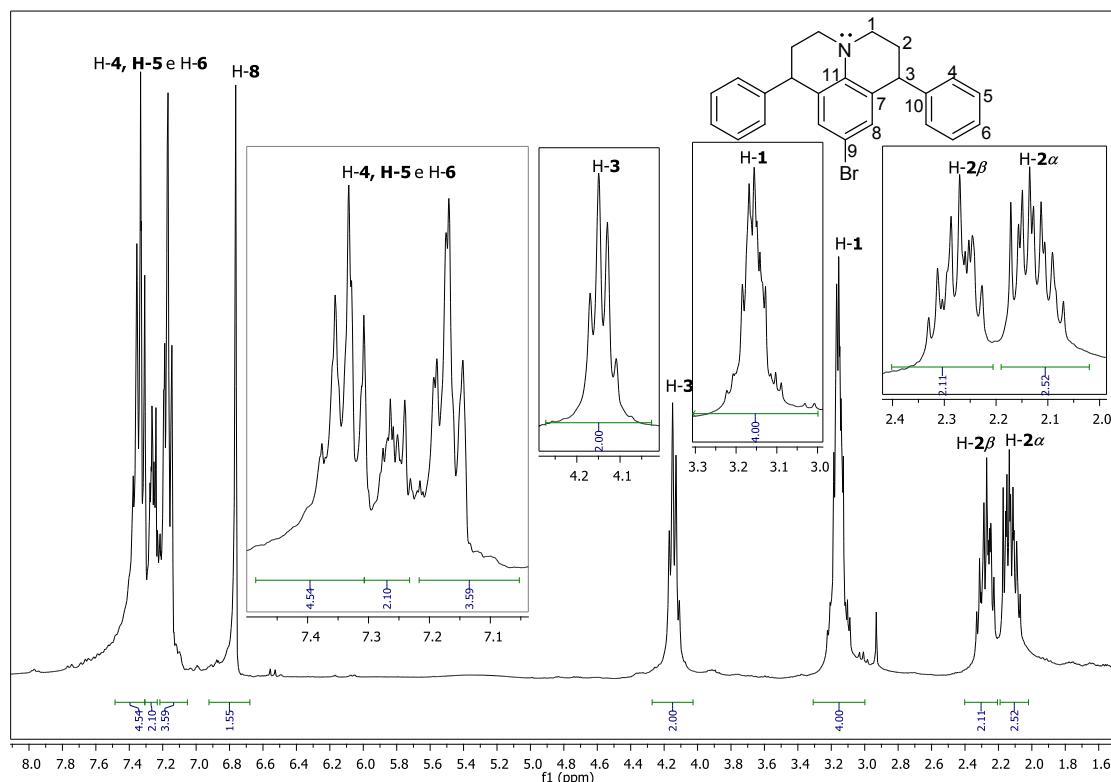


Figura 33 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) da julolidina **J1**.

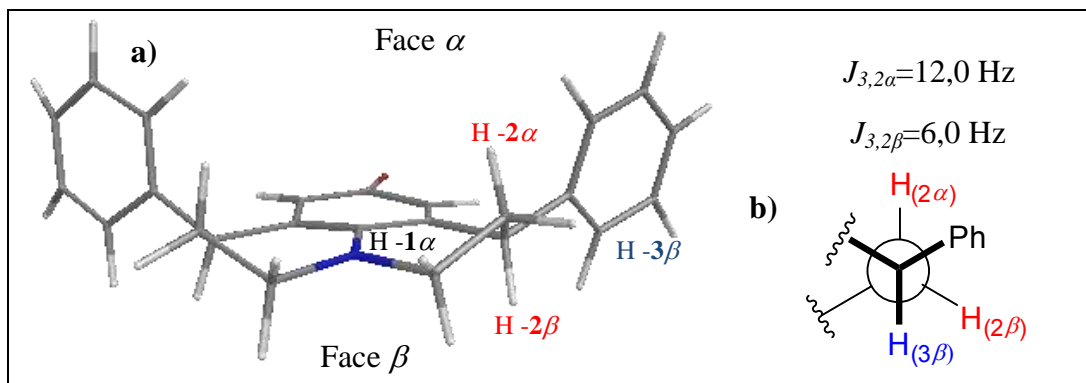


Figura 34 -a) Estrutura em 3D para o diastereoisômero *cis* de **J1**; b) Projeção de Newman C-2 e C-3.

No espectro de RMN de ^{13}C da julolidina **J1** (Figura 35, pág. 99) foi observado a presença de 11 sinais de carbono referentes aos 11 carbonos não equivalentes de **J1**, também é possível observar a duplicidade para a maioria dos sinais evidenciando uma mistura de diastereoisômeros. O sinal em δ 30,0 foi atribuído ao carbono C-2, o sinal em δ 43,6 foi atribuído ao carbono C-3 ligado a fenila CH_2CHPh e o sinal em δ 47,3 ao carbono C-1 ligado ao átomo de nitrogênio $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$. Em δ 107,5 observa-se o sinal de C-9 característico de aromático ligado a um átomo de bromo.¹⁰¹ Na região de δ 125,0 a δ 146,0 observa-se os sinais dos carbonos aromáticos. Os carbonos não hidrogenados C-11 e C-10 estão mais desblindados em δ 146,2 e δ 142,4 respectivamente, enquanto que o carbono C-7 na posição *orto* ao átomo de nitrogênio foi atribuído ao sinal em δ 125,7.

¹⁰¹ Silvertein R.M.; Webster, F.X. *Identificação Espectrométrica de compostos Orgânicos*, 6ª Ed. Rio de Janeiro: LCT – Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2000.

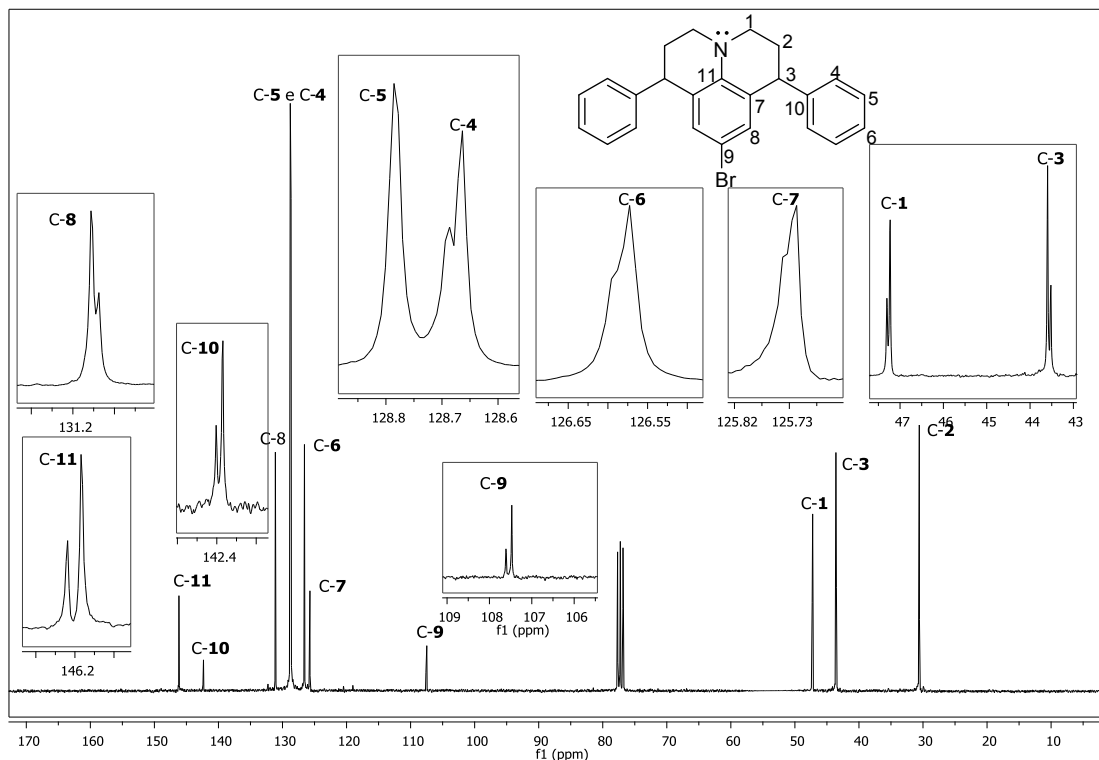


Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$; 25 °C) da julolidina **J1**.

Para determinar a estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário de **J1** foi realizado experimento de NOEdiff (**Figura 36**) irradiando-se seletivamente o hidrogênio H-3.

Analisando os incrementos de nOe podemos verificar que o incremento é maior no hidrogênio H-2 β , do que para os hidrogênios H-2 α o que esta de acordo com a estrutura onde os dois grupos fenilas estão na posição equatorial, ou seja, o isômero majoritário é o *cis*. Também são observados incrementos de nOe para os hidrogenios H-4 e H-8.

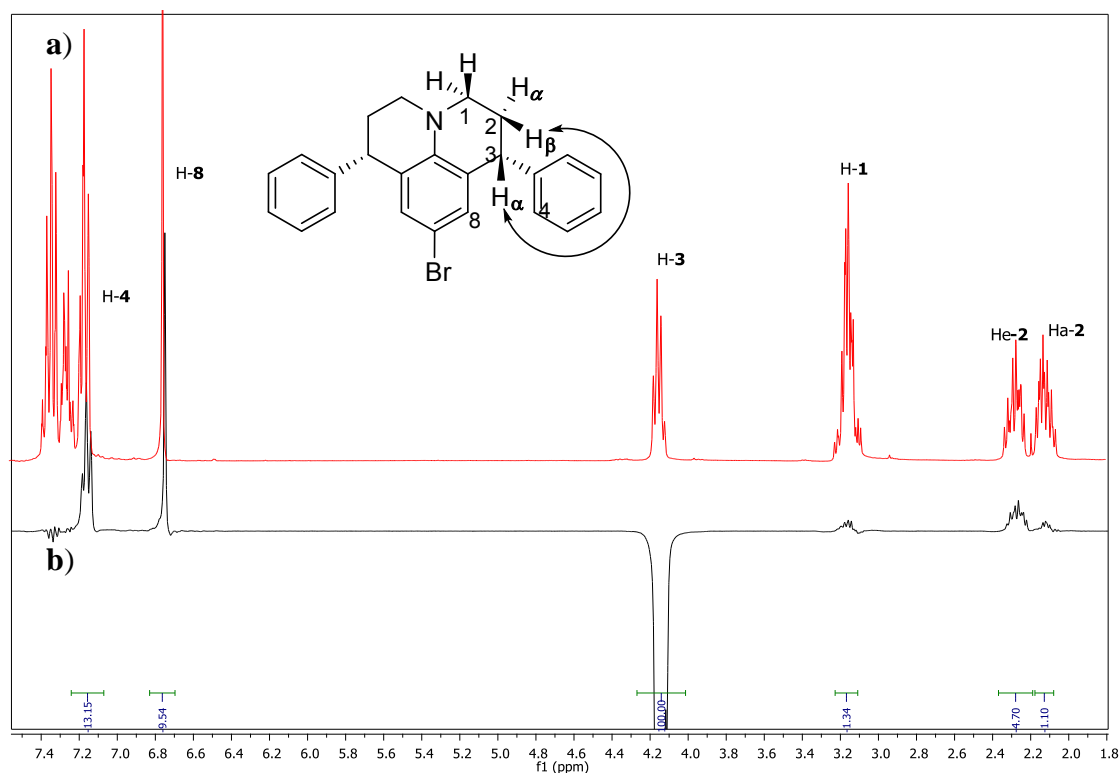


Figura 36 – a) Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) do composto **J1**; b) Experimento de NOEdiff irradiando seletivamente H-3.

O mapa de contornos $^1\text{H} - ^1\text{H}$ para **J1**, foi obtido através do experimento de COSY (**Figura 37**). Pode-se observar as correlações entre H-2 e H-4, H-2 e H-3, H-3 e H-8, confirmando as atribuições.

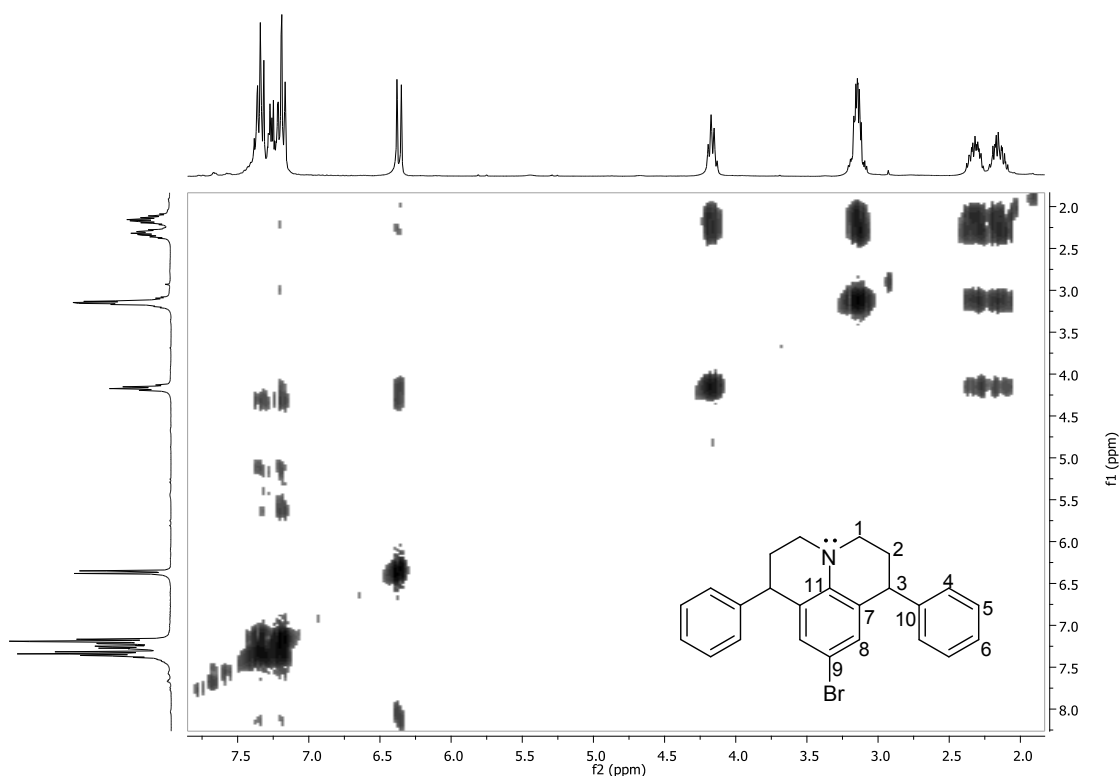


Figura 37 – Mapa de correlação COSY (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) do composto **J1**.

3.3.5.2. Caracterização da 1,2,3,4-tetraidroquinolina T1

O espectro na região do infravermelho da tetraidroquinolina **T1** (**Figura 38, pág. 102**) apresenta as bandas características de compostos aromáticos, em 3029 cm^{-1} , referente ao estiramento das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$, e as bandas de deformação angular fora do plano das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$ e $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$ na região de 800 a 500 cm^{-1} . Observa-se também a banda em 2952 cm^{-1} referente ao estiramento das ligações $\text{Csp}^3\text{-H}$. A banda em 3363 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação N-H e a banda em 1489 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação C-N .⁸²

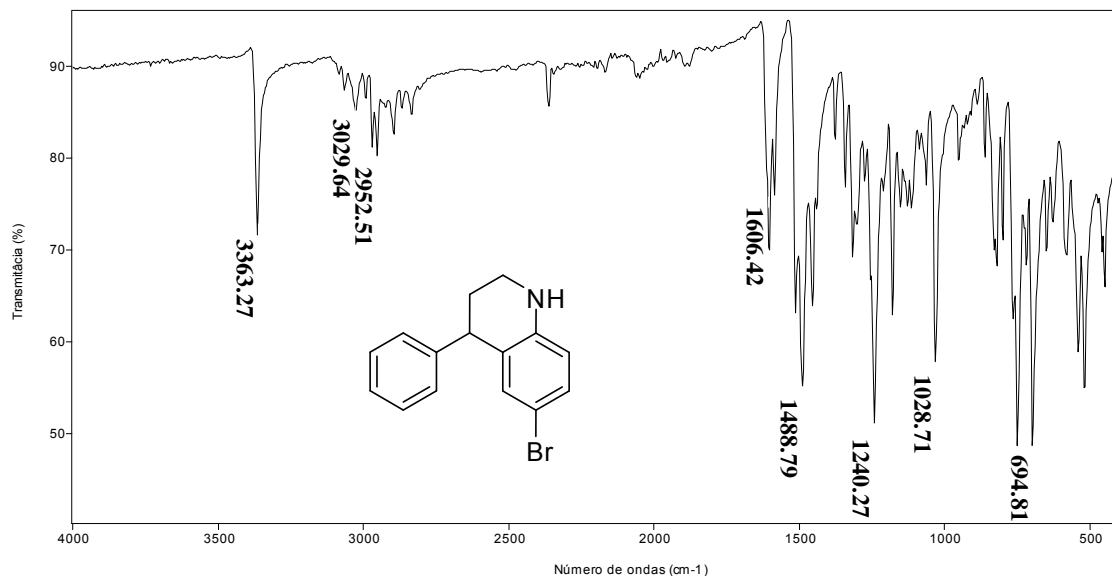


Figura 38 - Espectro na região do IV (reflectância) da tetraidroquinolina **T1**.

O espectro de massas da 1,2,3,4-tetraidoquinolina **T1** (**Figura 39**) apresenta o sinal do íon molecular em $m/z = 287$ e o sinal $[M+2]$ em $m/z = 289$ relativo ao átomo de bromo. O sinal em $m/z = 208$ corresponde à perda de fenila e o sinal em $m/z = 130$ a perda do átomo de bromo (**Esquema 28**).

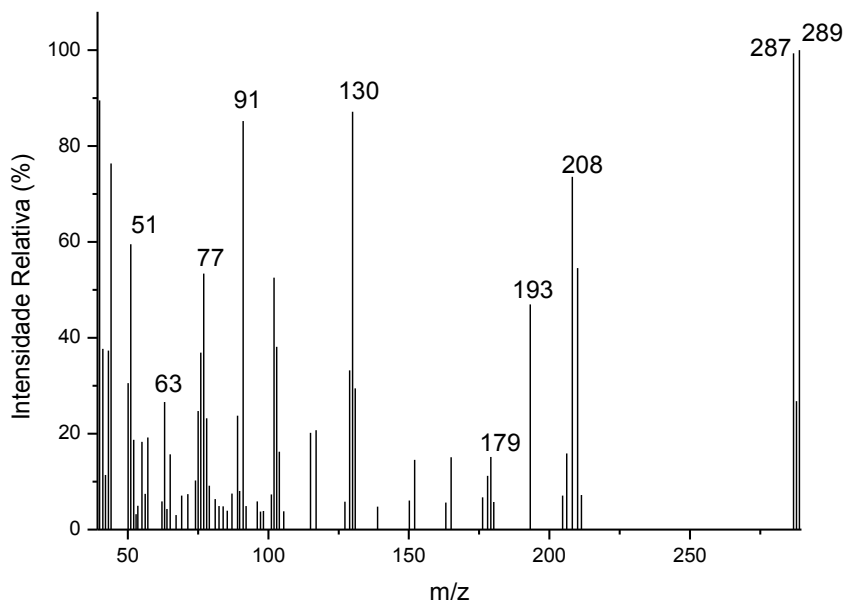
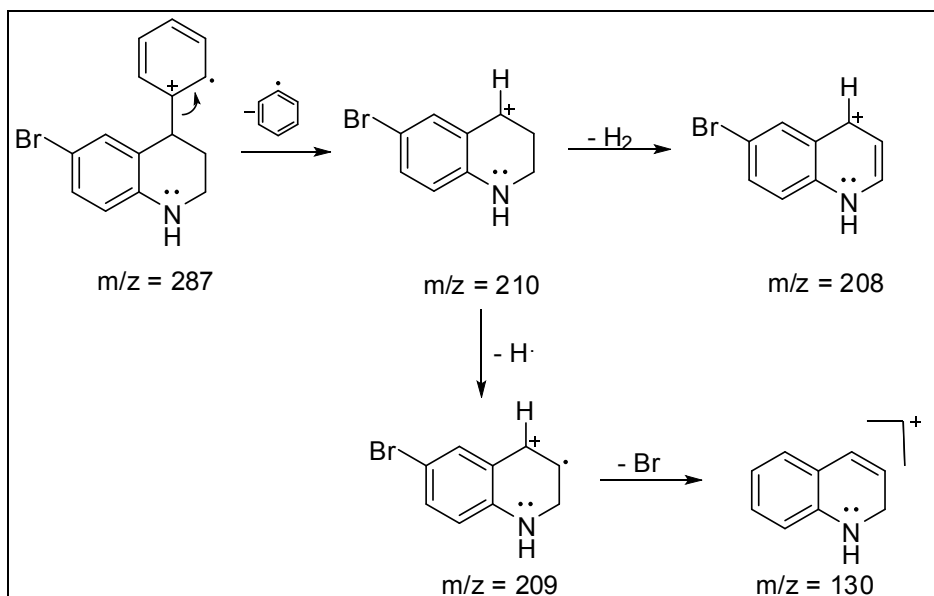


Figura 39 – Espectro de massas (GC-MS) para a 1,2,3,4-tetraidoquinolina **T1** por impacto de elétrons.



Esquema 28 – Proposta mecanística para as fragmentações da 1,2,3,4-tetraidroquinolina **T1**.

O espectro de RMN de ^1H da imina **II** apresenta um multipeto na região de δ 1,99-2,28 referente aos hidrogênios H-3 do grupo CH_2 mais blindado. Na região de δ 3,08-3,32 observa-se um multipeto referente aos hidrogênios do segundo grupo CH_2 do composto **T1**, H-2. Em δ 4,10 observa-se um triplete que foi atribuído ao hidrogênio H-4, com $J_{4,3} = 6,0$ Hz (**Figura 40**, pág. 104). O simpleto em δ 4,52 é referente ao hidrogênio do grupo amino, NH , H-1. Observa-se um dupeto em δ 6,43 com constante $J_{8,7} = 5,4$ Hz que foi atribuído a H-8. Os demais hidrogênios aromáticos aparecem como um multipeto na região de δ 7,03-7,38, com integração para sete hidrogênios.

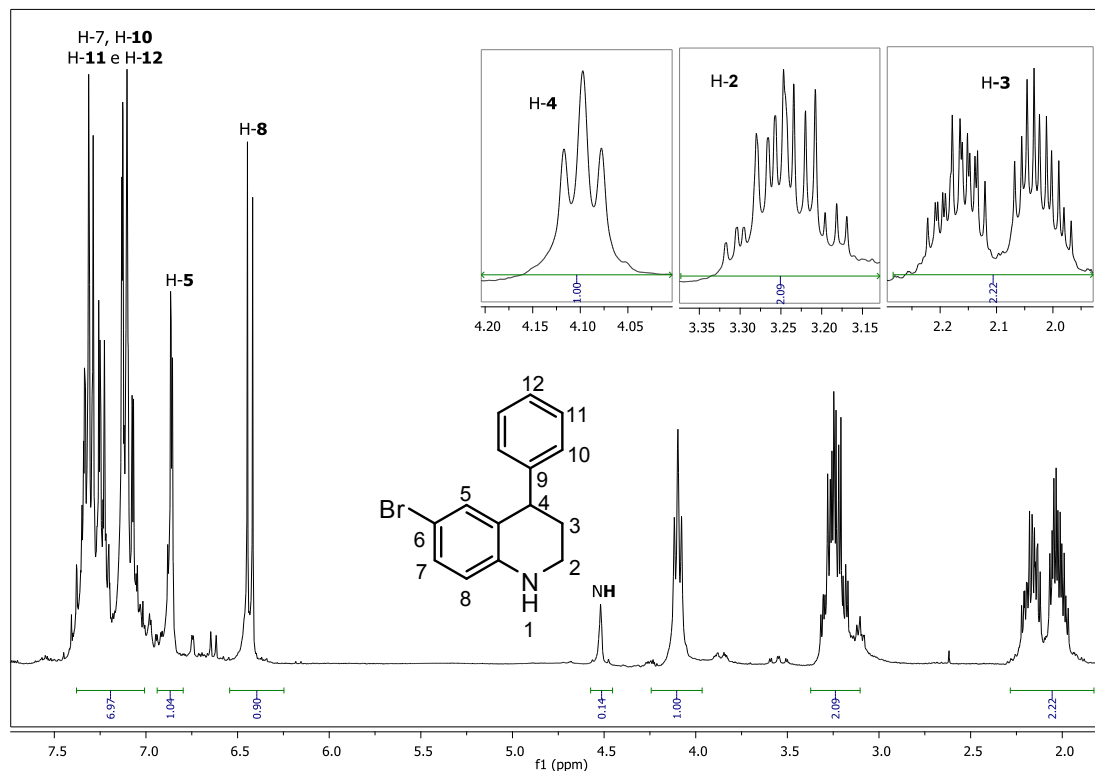


Figura 40 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl₃} 7,26; 25 °C) do composto **T1**.

No espectro de RMN de ¹³C da 1,2,3,4-tetraidroquinolina **T1** (**Figura 41**, **pág. 105**) observa-se a presença dos 13 sinais correspondentes aos treze carbonos não equivalentes de **T1**. O sinal em δ 30,8 foi atribuído ao carbono mais blindado entre os grupos alquila CH₂CH₂CH, C-3. O sinal em δ 39,1 foi atribuído ao carbono C-2 ligado ao átomo de nitrogênio CH₂CH₂N. Já o sinal em δ 43,9 ao carbono C-4 ligado a fenila CH₂CHPh. Em δ 115,9 observa-se o sinal de C-6 ligado ao átomo de bromo, em δ 119,0 nota-se o sinal referente a C-8. Na região de δ 126,0-132,0 observam-se os sinais dos demais carbonos aromáticos.

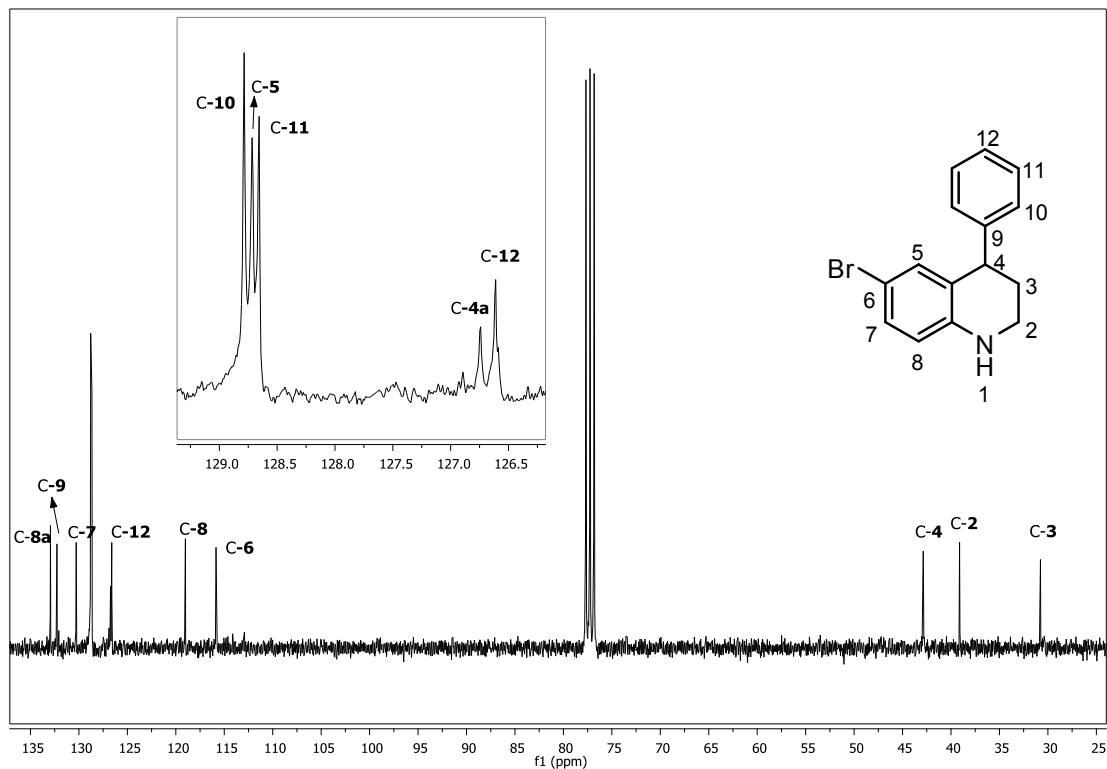


Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CHCl}_3} = 77,00$; 25 °C) da tetraidroquinolina **T1**.

3.3.5.3. Caracterização da imina **II**

O espectro na região do infravermelho da imina **II** (**Figura 42**, **pág. 106**) apresenta as bandas características de compostos aromáticos, em 3029 cm^{-1} , referente ao estiramento das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$, e as bandas de deformação angular fora do plano das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$ e $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$ na região de 800 a 500 cm^{-1} . Observa-se também a banda em 2952 cm^{-1} referente ao estiramento das ligações $\text{Csp}^3\text{-H}$. A banda em 1458 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação C-N .⁸²

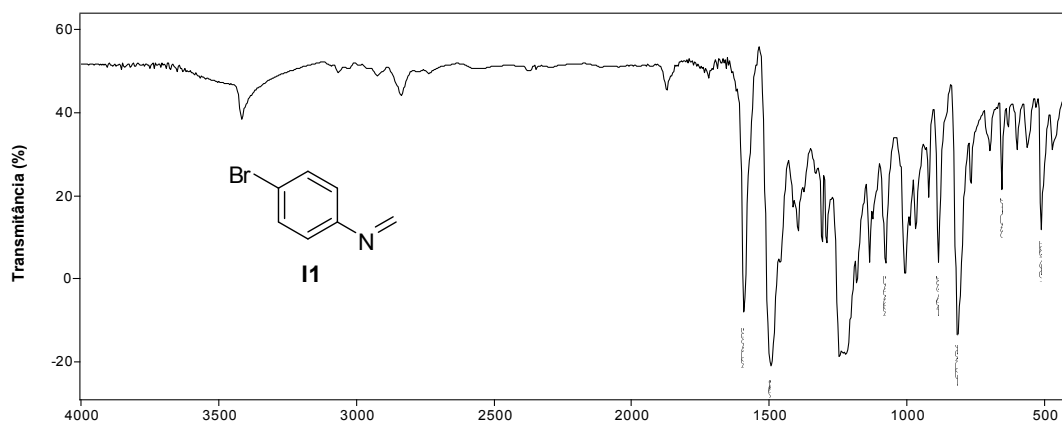


Figura 42 - Espectro na região do IV (reflectância) da imina **I1**.

O espectro de massas da imina **I1** (**Figura 43**) apresenta o sinal do íon molecular em $m/z = 183$ e o sinal $[M+2]$ em 185 devido a presença do átomo de bromo. O sinal $m/z = 104$ é referente à perda do átomo de bromo.

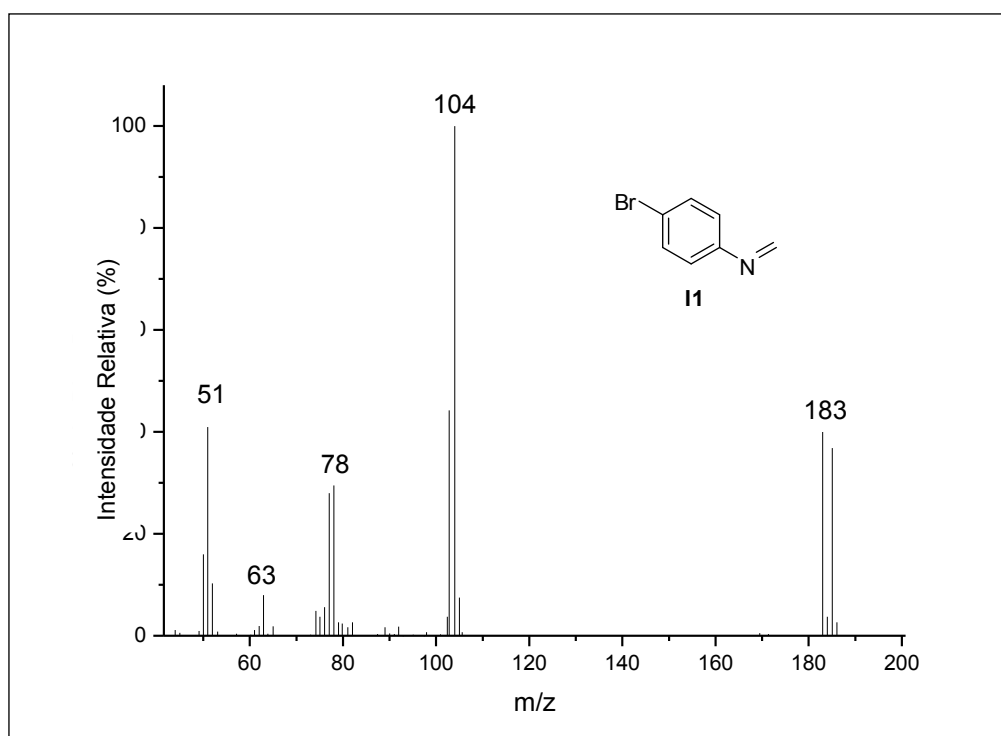


Figura 43 – Espectro de massas (GC-MS) para a imina **I1** por impacto de elétrons.

O espectro de RMN de ^1H da 1,2,3,4-tetraidroquinolina **T1** apresenta um multipletto na região de δ 7,29-7,33 referente aos hidrogênios H-4 e o multipletto em δ 6,81-6,85 referente aos hidrogênios H-3 mais blindado. O simpleto em δ 4,80 é referente aos hidrogênios H-1, do grupo CH_2 . Todos os sinais possuem integração para dois hidrogênios (**Figura 44**).

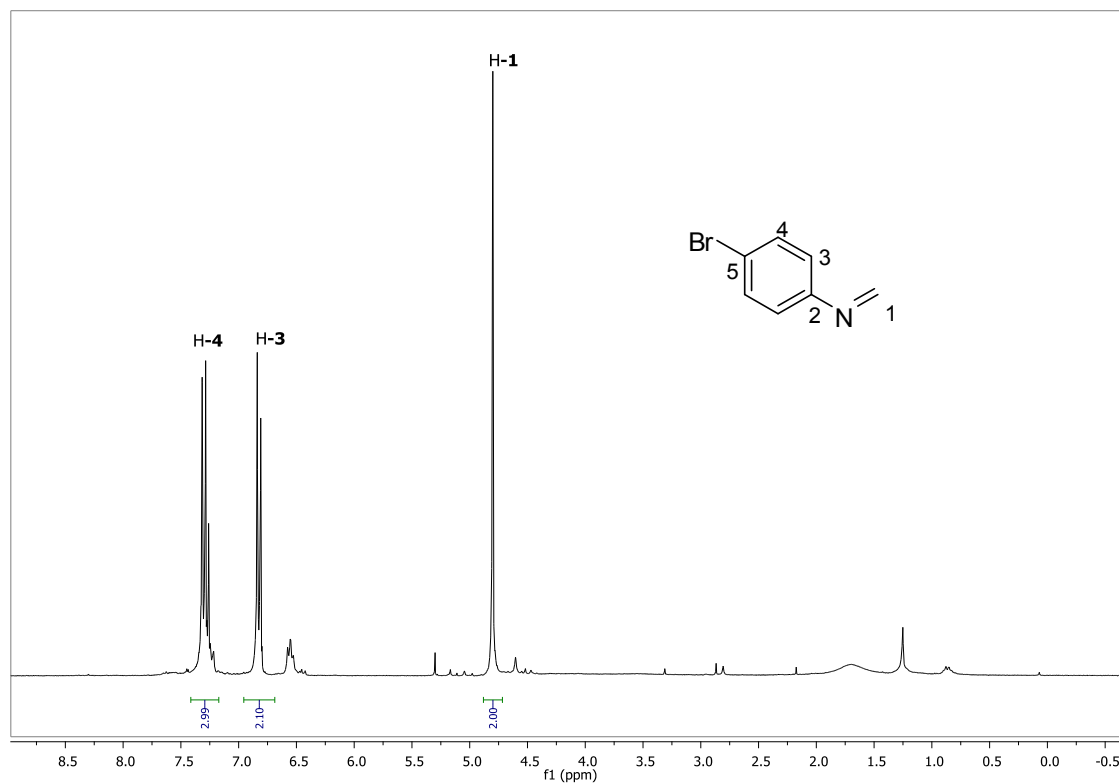


Figura 44 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) do composto **T1**.

No espectro de RMN de ^{13}C da imina **I1** (**Figura 45**, pág. 108) observa-se a presença dos cinco sinais correspondentes aos cinco carbonos não equivalentes de **I1**. O sinal em δ 68,6 foi atribuído ao carbono mais blindado ligado ao átomo de bromo C-5. O sinal em δ 113,9 foi atribuído ao carbono C-2. Já o sinal em δ 119,5 foi atribuído ao carbono C-4 e em δ 133,4 observa-se o sinal de C-3 sinais típicos de carbonos aromáticos. Em δ 147,6 nota-se o sinal referente ao carbono ligado ao nitrogênio, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C-1.

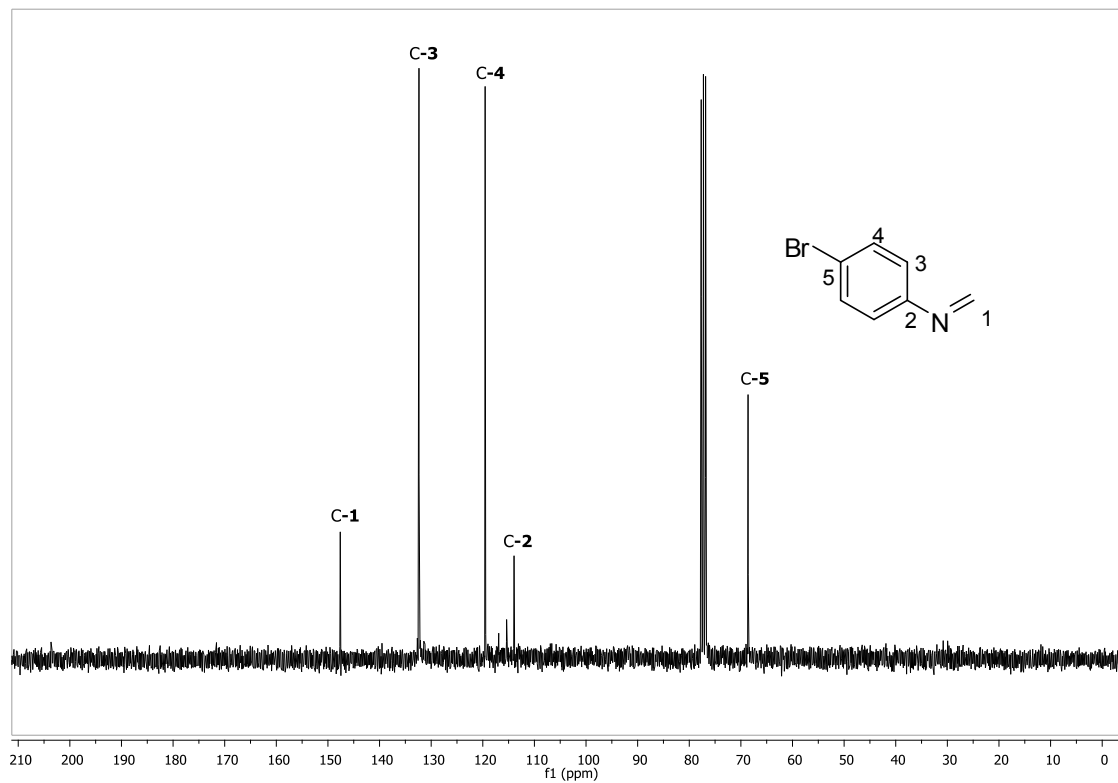


Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00; 25 °C) da imina **I1**.

3.4 CONCLUSÃO

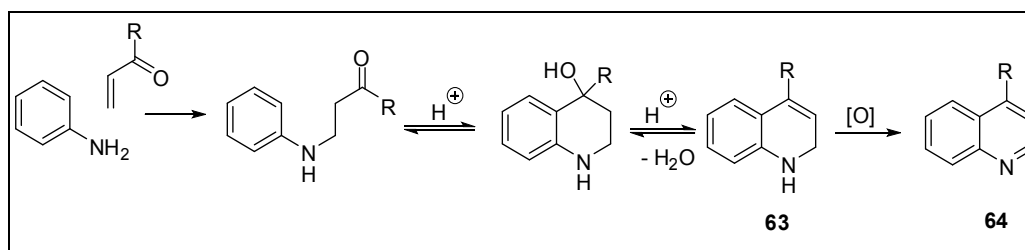
Neste trabalho desenvolvemos uma nova metodologia para a síntese de julolidinas empregando a reação de Povarov tricomponentes. A grande vantagem da metodologia desenvolvida é a ausência de metais, o uso de água como solvente e o uso de um catalisador (ácido *p*-sulfônico calix[4]areno) reciclável e reutilizável. Empregando anilinas substituídas, formaldeído e estireno foi possível sintetizar 17 julolidinas (**J1-J17**) com rendimentos que variaram de moderados a bons (21-89%) e excessos distereoiméricos entre 34% e 75%. Das 17 julolidinas sintetizadas 13 são inéditas (**J1-J10** e **J15-J17**). Outra classe de compostos obtidos durante a síntese de julolidinas como produtos minoritários foram as 1,2,3,4-tetraidroquinolinas (**T1**, **T11**, **T12** e **T13**). As 1,2,3,4-tetraidroquinolinas **T18**, **T19**, **T20** e **T21** com substituintes na posição *orto* da anilina foram obtidas em rendimentos de 19-60%. Todas as 1,2,3,4-tetraidroquinolinas são inéditas. Outra contribuição significativa foi dada com relação à elucidação do mecanismo da reação de Povarov. Os intermediários catiônicos da reação de Povarov foram detectados pelas técnicas de IES (+)-EM e IQPA-EM, comprovando o mecanismo em etapas via reação de Mannich seguida de uma substituição eletrofílica aromática intramolecular.

4. CAPÍTULO 2 – SÍNTESE DE
QUINOLINAS E ESTUDO
MECANÍSTICO POR RMN DE ^1H

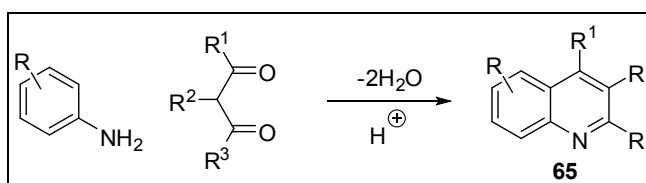
4.1 INTRODUÇÃO

4.1.1. Síntese de Quinolinas

A síntese de quinolinas, na maioria das vezes, ocorre por meio da oxidação de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas. Uma das formas mais tradicionais de sintetizar 1,2,3,4-tetraidroquinolinas e quinolinas é através do método desenvolvido por Skraup.¹⁰¹ A anilina adiciona-se a um composto α,β -insaturado numa adição de Michael, catalisada por ácido, e em seguida a dupla ligação do anel aromático ataca o carbono carbonílico (uma substituição eletrofílica aromática), fornecendo a diidroquinolina correspondente (**63**) após desidratação. A etapa de oxidação da diidroquinolina para quinolina pode ser executada empregando-se vários agentes oxidantes (DDQ, iodo molecular)¹⁰⁰ (**Esquema 29**). Outra rota alternativa é a síntese de Combes¹⁰¹ que a partir de uma anilina e uma dicetona permite a obtenção de quinolinas (**65**) substituídas após desidratação (**Esquema 30**).



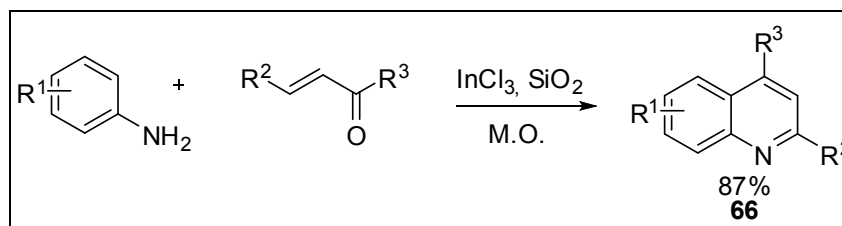
Esquema 29 - Síntese de Skraup para obtenção de quinolinas.¹⁰²



Esquema 30 – Síntese de Combes para obtenção de quinolinas.¹⁰¹

¹⁰² Kürti L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* Elsevier Inc 2005, United States of America.

Nos últimos anos, devido à importância biológica das tetraidroquinolinas e quinolinas substituídas, vários métodos têm sido desenvolvidos no âmbito destas reações.¹⁰³ Reações assistidas por micro-ondas (M.O.) entre anilinas e vinil cetonas catalisadas por tricloreto de índio III impregnado em sílica gel foram relatadas obtendo-se rendimentos de até 87%¹⁰⁴ (**Esquema 31**).



Esquema 31 – Reação para obtenção de quinolinas 2,4-dissubstituídas empregando micro-ondas e tricloreto de índio como catalisador.¹⁰³

Apesar dos diversos métodos disponíveis para obtenção de quinolinas, ainda existem limitações, especialmente no que diz respeito à obtenção de um número adequado de substituintes no esqueleto quinolínico.¹⁰⁵ Quinolinas 2,4-dissubstituídas têm sido relatadas como anti-helmítico¹⁰⁶ e têm sido eficazes no tratamento da leishmaniose, uma doença causada por um protozoário difundida em áreas tropicais da América do Sul.¹⁰⁴

As quinolinas 2,4-dissubstituídas também podem ser obtidas na presença de cloreto de ferro III e cloranil, um aceptor de hidreto, utilizando acetonitrila como solvente (**Esquema 32, pág.113**). Nessa reação, foram obtidas quinolinas 2,4-dissubstituídas em bons rendimentos (46-86%) e, dependendo do substituinte

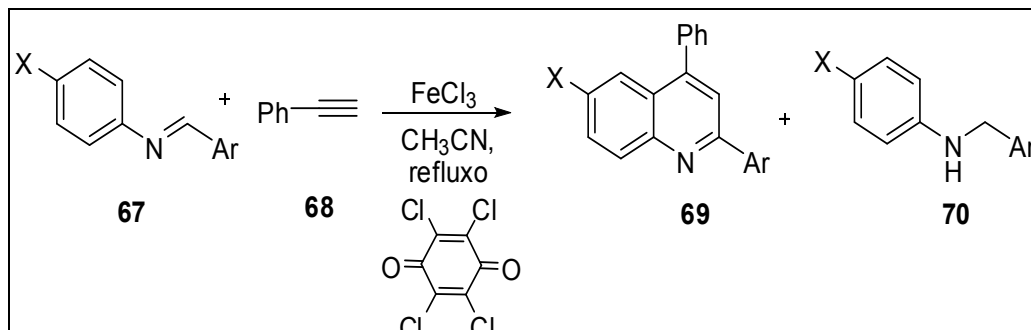
¹⁰³ Kouznetsov, V.V.; Méndez, L.Y.V.; Gómez, C.M.M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141-161.

¹⁰⁴ Ranu, B.C.; Hajra, A.; Jana, U. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 531-533.

¹⁰⁵ Jones, G. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.E., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1996**, Vol. 5, Ch. 5.05, p. 167.

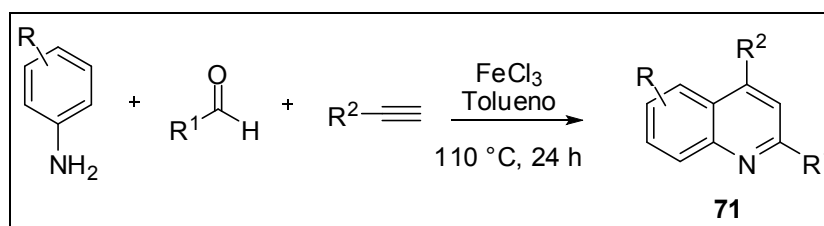
¹⁰⁶ Rossiter, S.; Péron, J.M.; Whitfield, P.J.; Jones, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4806-4808

X na imina (**70**), também foram obtidas aminas secundárias (**68**), porém em baixos rendimentos (14-28%).¹⁰⁷



Esquema 32 – Reação de Povarov para obtenção de quinolinas 2,4-dissubstituídas, empregando um alquino como dienófilo, em acetonitrila.¹⁰⁶

Cao e col. descreveram em 2009 uma reação semelhante, porém empregando a versão tricomponentes da reação de Povarov em tolueno¹⁰⁸. Os autores descrevem a participação do oxigênio atmosférico na reação já que a amina proveniente da redução da imina não foi detectada, os rendimentos foram de 65-92% (**Esquema 33**).¹⁰⁷

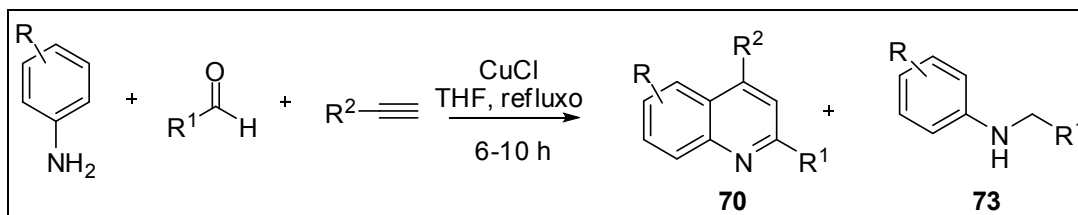


Esquema 33 - Reação de Povarov para obtenção de quinolinas 2,4-dissubstituídas, empregando um alquino como dienófilo, em tolueno.¹⁰⁷

¹⁰⁷ Leardine, R.; Nanni, D.; Tundo, A.; Zanardi, G.; Ruggieri, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1842-1848.

¹⁰⁸ Cao, K.; Zhang, F.M.; Tu, Y.Q.; Zhuo, X.T.; Fan, C.A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6332-6334

Outra forma de sintetizar quinolinas 2,4-dissubstituídas através da reação de Povarov, é a reação entre uma arilamina, um aldeído aromático e um alquino terminal na presença de THF e CuCl como catalisador (**Esquema 34**).¹⁰⁹ Deste modo, quinolinas 2,4-dissubstituídas foram obtidas com rendimentos de 34 a 48% juntamente com as aminas provenientes da redução das iminas geradas *in situ* em rendimentos de 40%.¹⁰⁷



Esquema 34 - Quinolinas 2,4-dissubstituídas sintetizadas na presença de cloreto de cobre I.¹⁰⁸

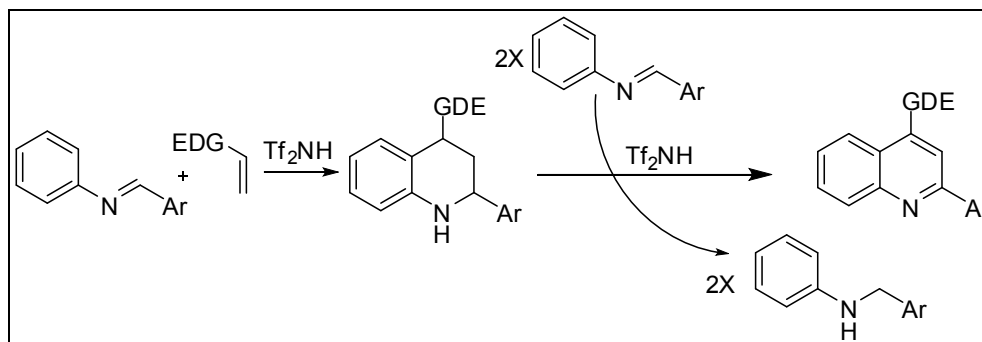
Devido à importância das quinolinas, o desenvolvimento de novas abordagens sintéticas para obtenção das mesmas continua a ser uma área de pesquisa em extrema atividade. A reação de Povarov tricomponentes vem se destacando como reação chave para obtenção de quinolinas devido a variações mecanísticas dessa reação que permite a obtenção de quinolinas em um único processo.^{101,106,107}

4.1.2 Variações Mecanísticas da Reação de Povarov

A obtenção de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas ou quinolinas através da reação de Povarov depende das condições de reação empregadas e da estrutura dos substratos.¹⁰¹

¹⁰⁹ Huma, H.Z.S.; Halder, R.; Kalra, S.S.; Das, J.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6485-6488.

Um exemplo de interferência redox na reação de Povarov é a oxidação da tetraidroquinolina a correspondente quinolina, por transferência de hidrogênio promovida por um catalisador, devido à presença de excesso de imina no meio de reação. Este processo em cascata foi descrito por Shindoh e col.⁷³ e consiste em realizar a reação entre um alqueno rico em densidade eletrônica e a imina, a baixa temperatura (0 C) na presença de Tf₂NH como catalisador, posteriormente a temperatura é então elevada (80°C), fornecendo a quinolina, bem como a quantidade estequiométrica da amina, proveniente da redução da imina (**Esquema 35**). A proporção entre os reagentes empregada por Shindoh e col.⁷³ é de 3 equivalentes da imina para 1 equivalente do alqueno nessas proporções o rendimento máximo atingido foi de 69%.



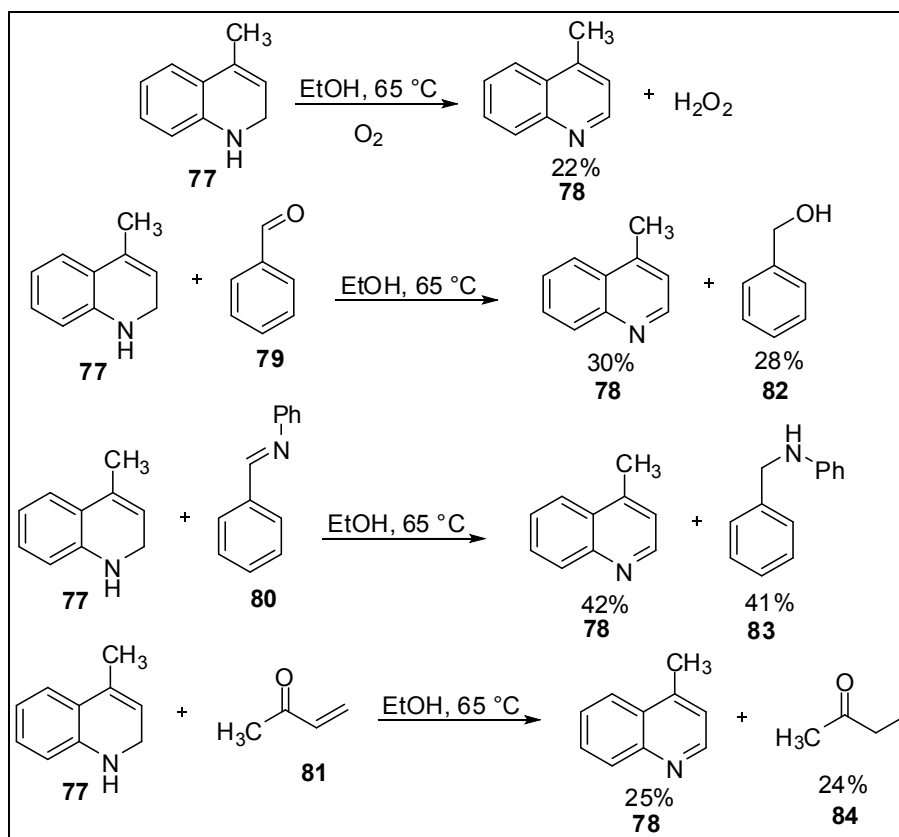
Esquema 35- Processo de transferência de hidrogênio descrito por Shindoh e col.⁷²

Ogata e col.¹¹⁰ já haviam descrito o processo de transferência de hidrogênio entre a 1,2-diidroquinolina e iminas em 1969, porém esse processo ainda não havia sido relatado a partir de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas até Zhang e col. em 2002.⁷¹

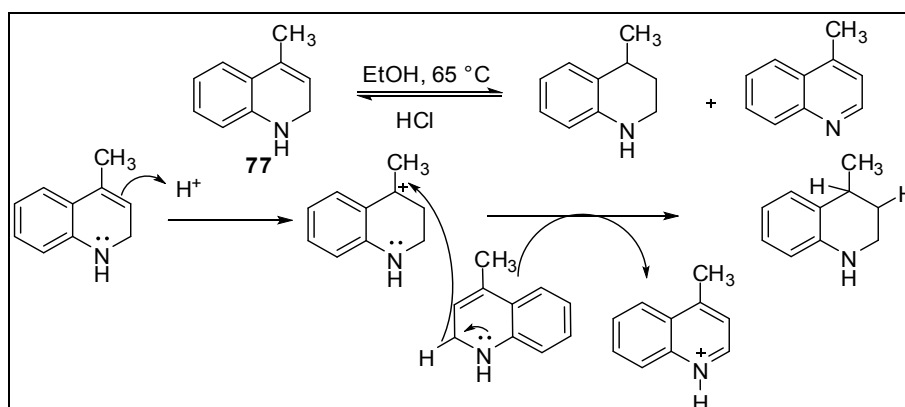
Ogata e col.¹⁰⁸ estudaram a oxidação da 1,2-diidroquinolina (**77**) em etanol, e demonstraram que a 1,2-diidroquinolina (**77**) é oxidada pelo oxigênio atmosférico, benzaldeído (**79**), iminas (**80**) e metil vinil cetonas (**81**) (**Esquema**

¹¹⁰ Ogata, Y.; Kawasaki, A.; Suyama, S. *Tetrahedron* **1969**, 25, 1361-1366.

36, pág. 116). Na presença de HCl sob as mesmas condições a 1,2-diidroquinolina (**77**) sofre autodesprotonação dando origem a 1,2,3,4-tetraidroquinolina (em rendimento de 47%) e a quinolina (em rendimento de 54%) (**Esquema 37, pág. 116**).

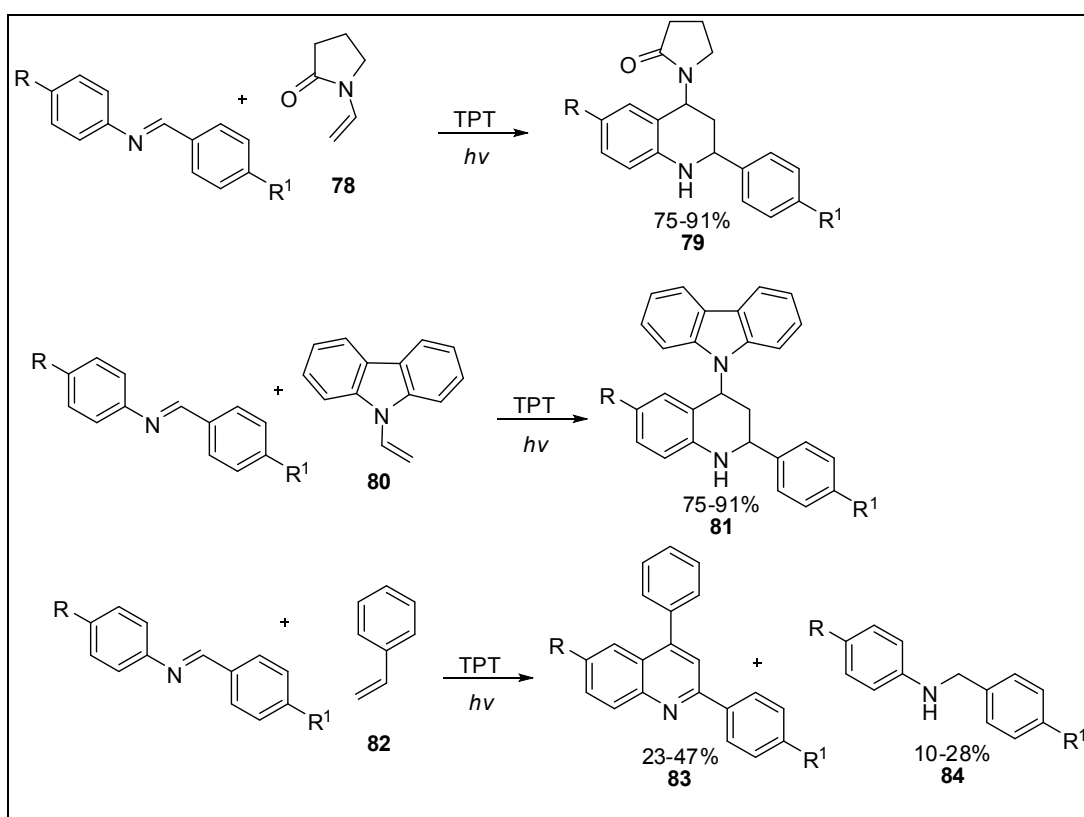


Esquema 36 – Reações de oxidação de uma 1,2-diidroquinolina.¹⁰⁹



Esquema 37 – Reações de auto-oxidação-redução de diidroquinolina descrita por Ogata e col.¹⁰⁹

A reação de Povarov foto-induzida foi descrita por Zhang e col.⁷¹, em 2002, empregando como alquenos vinilcarbazol (**80**), vinilpirrolidonas (**78**) e estireno (**82**)¹¹¹ na presença de tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil pirílio (TPT) sob radiação de luz visível ($\lambda = 345$ nm). A reação com vinilpirrolidinas e vinilcarbazol forneceram as correspondentes tetraidroquinolinas (**79**, **81**). Já as reações empregando estireno forneceram as quinolinas (**83**) correspondentes e os produtos de aminação reductiva (**84**) (Esquema 38).



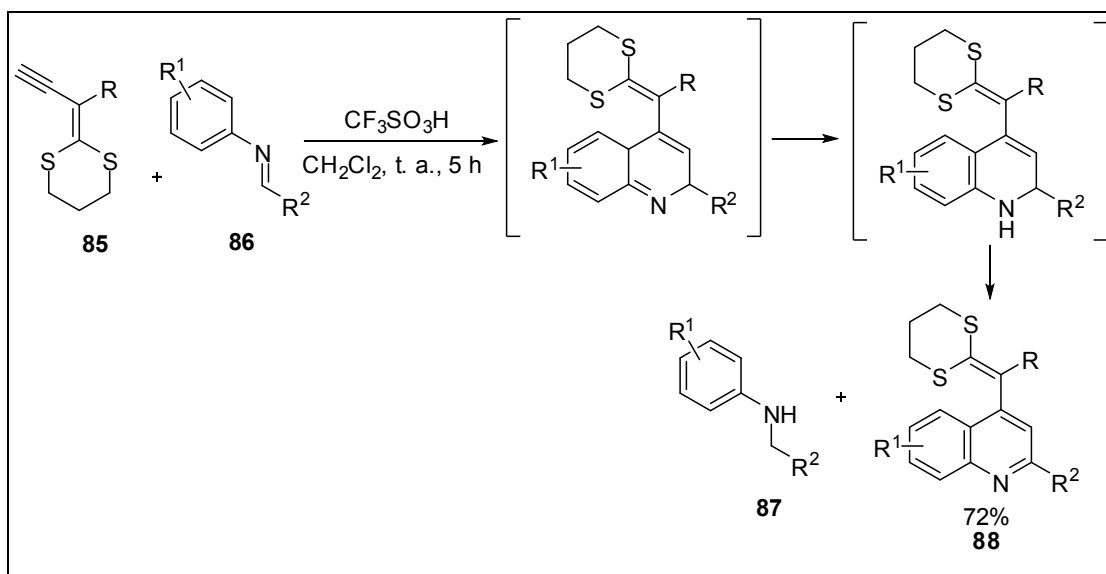
Esquema 38 – Reação de Povarov foto-induzida com vinilpirrolidonas, vinilcarbazol,¹¹⁰ e estireno.⁷²

Uma alternativa para empregar a reação de Povarov na obtenção de quinolinas é o uso de um alquino como dienófilo, neste caso o produto resultante

¹¹¹ Zhang, W.; Guo, Y.; Liu, Z.; Jin, X.; Yang, L.; Liu, Z-L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1325-1333.

é uma 1,2-diidroquinolina que podem ser oxidadas a quinolinas por agentes oxidantes brandos como O₂,^{112,113} agentes oxidantes orgânicos como benzaldeído, iminas e enonas.¹⁰⁹

Zhao e col.¹¹³ também descreveram este processo em cascata empregando CF₃SO₃H como catalisador, os autores empregaram como dienófilo o alquino (**85**) obtendo como intermediário da reação uma 1,2-diidroquinolina que é, então, oxidada a quinolina em até 72% de rendimento (**Esquema 39**).¹¹⁴



Esquema 39 – Reação descrita por Zhao e col. descrevendo o processo em cascata empregando CF₃SO₃H como catalisador.¹¹³

Sridharan e col.¹¹⁵ estudaram a reação de aromatização da 1,2,3,4-tetraidroquinolina **89** em solução de HCl (2 mol L⁻¹) em acetonitrila, os autores obtiveram a quinolina **90** em 29% de rendimento a temperatura ambiente após 14

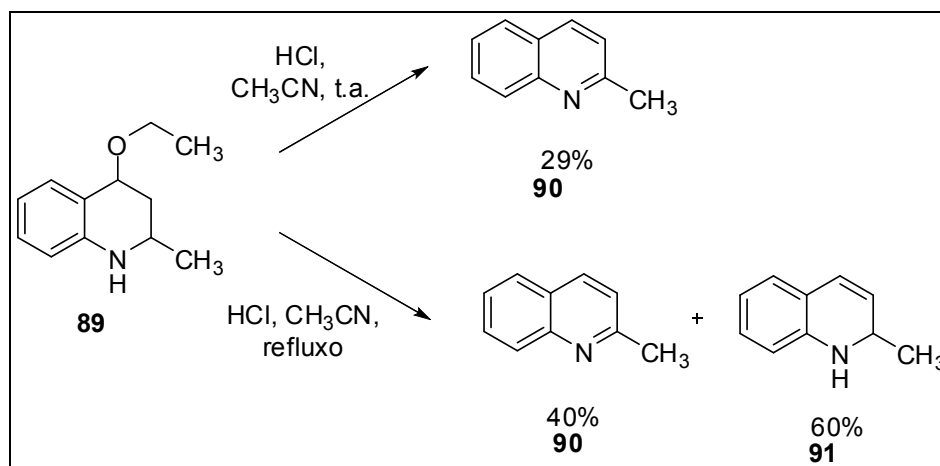
¹¹² (a) Tanaka, S.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 800-803; (b) Tarantin, A.V.; Glushkov, V.A.; Mayorova, O.A.; Shcherbinina, I.A.; Tolstikov, A.G. *Mendeleev Commun.* **2008**, *18*, 188-190.

¹¹³ Shindoh, N.; Tokuyama, H.; Takasu, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4749-4753.

¹¹⁴ Zhao, Y-L.; Zhang, W.; Wang, S.; Liu, Q. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4985-4988.

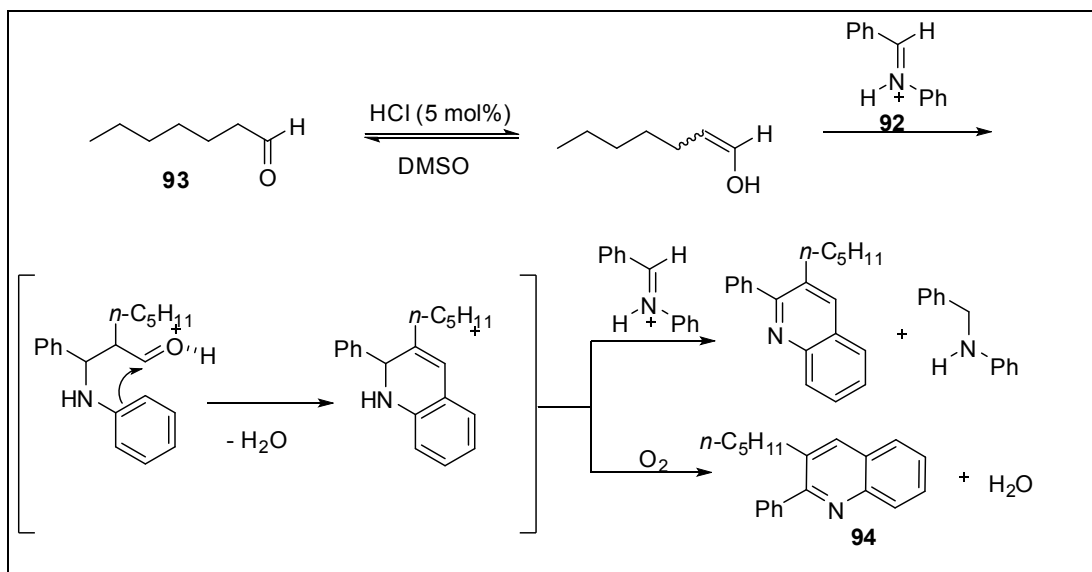
¹¹⁵ Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 673-681

horas. Elevando a temperatura a 80°C os autores obtiveram a quinolina **90** em 40% de rendimento e a 1,2-diidroquinolina **91** em 60% de rendimento, com 2 horas de reação. Neste caso ocorre juntamente com a formação da quinolina a perda de etanol (**Esquema 40**).



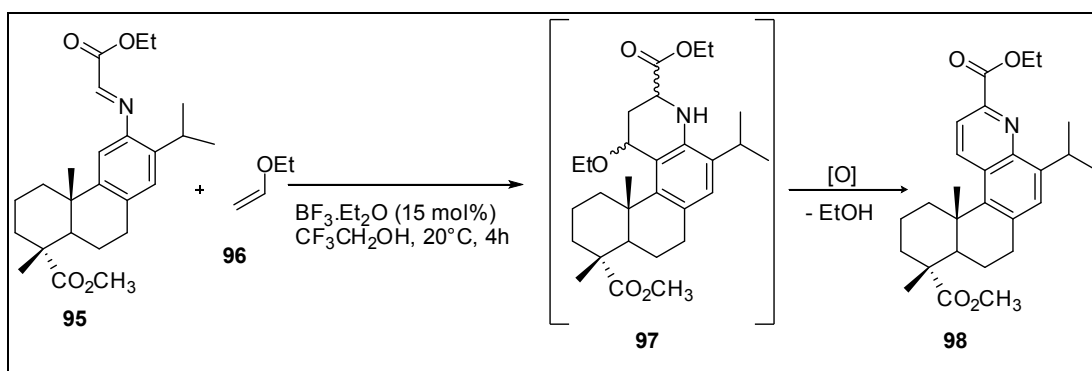
Esquema 40 – Condições de aromatização da 1,2,3,4-tetraidroquinolina **108** descritos por Sridharan e col.¹¹³

Tanaka e col.,^{111a} em 2006, empregaram a imina **92** (**Esquema 41**, pág. **120**) e o heptanal (**93**) na reação de Povarov, em dimetilsulfóxido (DMSO), empregando HCl como catalisador (5 mol%), a 60 °C e seis horas de reação. Empregando 1 equivalente da imina para 1 equivalente do heptanal em atmosfera de N₂, os autores obtiveram rendimento de 43%, e ao empregar 2 equivalentes da imina, também em atmosfera de N₂, o rendimento subiu para 81%. Ao retirarem a atmosfera de N₂ e realizarem a reação sob o ar atmosférico, porém empregando 1,2 equivalentes da imina os autores obtiveram 82% de rendimento. Tanaka e col.^{111a} atribuíram a formação da quinolina **94** ao processo de transferência de hidrogênio, ou seja, redução da imina, nos experimentos em atmosfera de N₂. Nos experimentos realizados sob atmosfera de O₂, a formação da quinolina **94** foi atribuída à oxidação por O₂. No mecanismo proposto pelos autores a imina **92** reage com a forma enólica do aldeído **93** seguida de perda de uma molécula de água gerando a 1,2-diidroquinolina que é então oxidada a quinolina **94** (**Esquema 41**).^{111a}



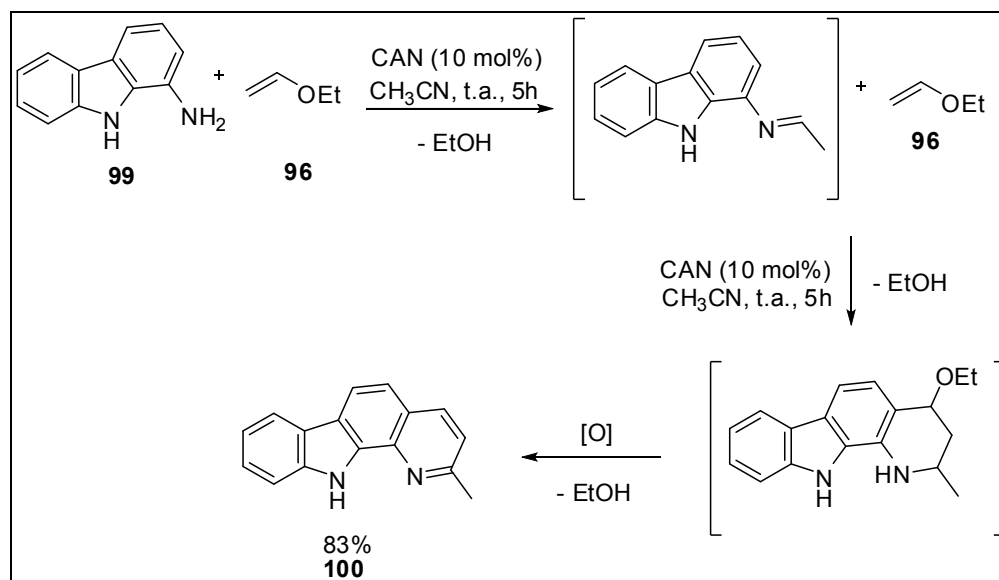
Esquema 41 - Mecanismo segundo Tanaka para obtenção de quinolinas.^{111a}

Tarantin e col.^{111b} relataram a aromatização da 1,2,3,4-tetraidroquinolina **97**, obtida na reação de Povarov entre a imina **95** e o etil vinil éter **96**. Os autores atribuíram que a aromatização ocorreu durante o tratamento da reação pela perda de etanol e oxidação em contato com o ar atmosférico (**Esquema 42**).



Esquema 42 – Oxidação da 1,2,3,4-tetraidroquinolina.^{111b}

Viji e Nagarajan¹¹⁶ relataram o mesmo processo (perda de etanol seguida por oxidação) empregando o nitrato de amônio e cério IV (CAN) como catalisador, 1 equivalente da arilamina **99** para 2 equivalentes do etil vinil éter **96** (**Esquema 43**).

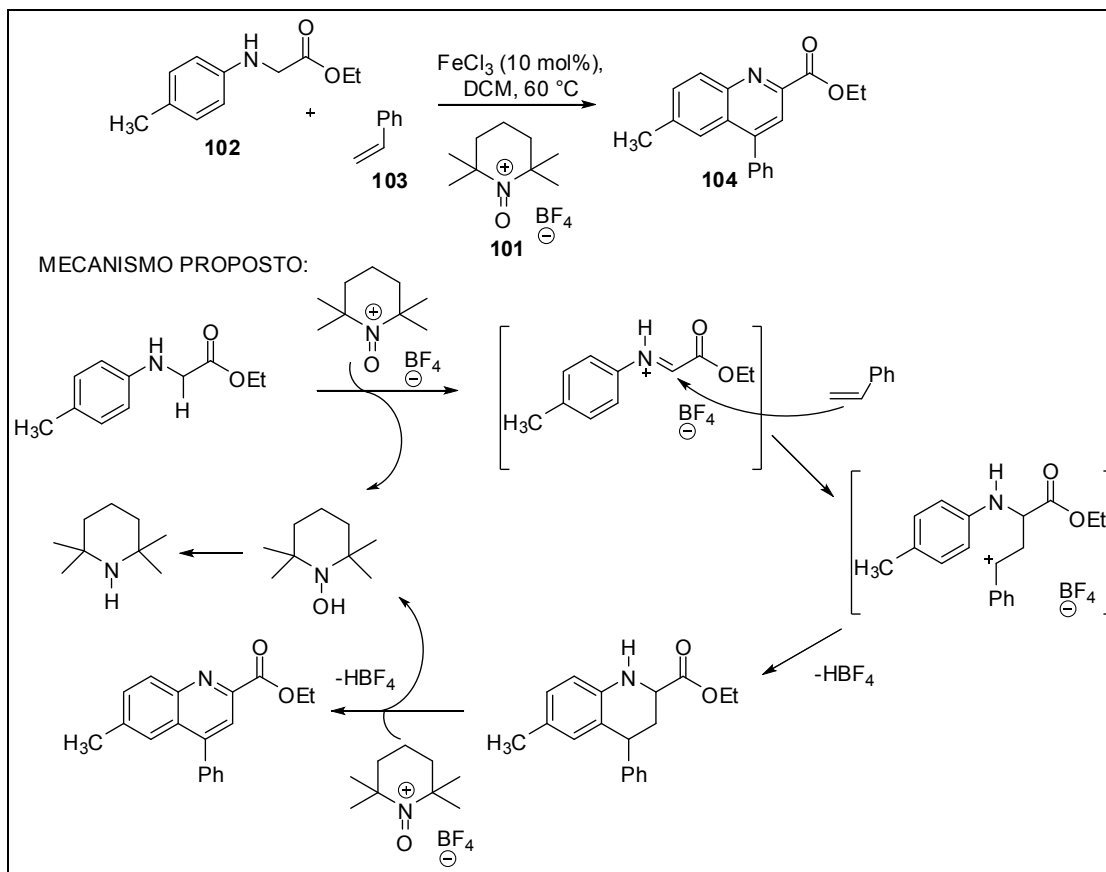


Esquema 43 – Reação de Povarov, com formação da imina *in situ* catalisada por CAN.¹¹⁵

Richter e Mancheño¹¹⁷ descreveram a síntese de quinolinas 1,4-dissubstituídas empregando o processo em cascata da reação de Povarov seguida de aromatização da 1,2,3,4-tetraidroquinolina. Os autores empregaram o tricloreto de Ferro III (FeCl₃) como catalisador juntamente com o sal tetrafluoroborato de oxoamônio (TEMPO) **101** como agente oxidante num processo “*one pot*”. Os autores descreveram rendimentos de até 93% após 18 horas de reação (**Esquema 44**, pág. 122).

¹¹⁶ Viji, M.; Nagarajan, R. *Synthesis* **2012**, 44, 253-258

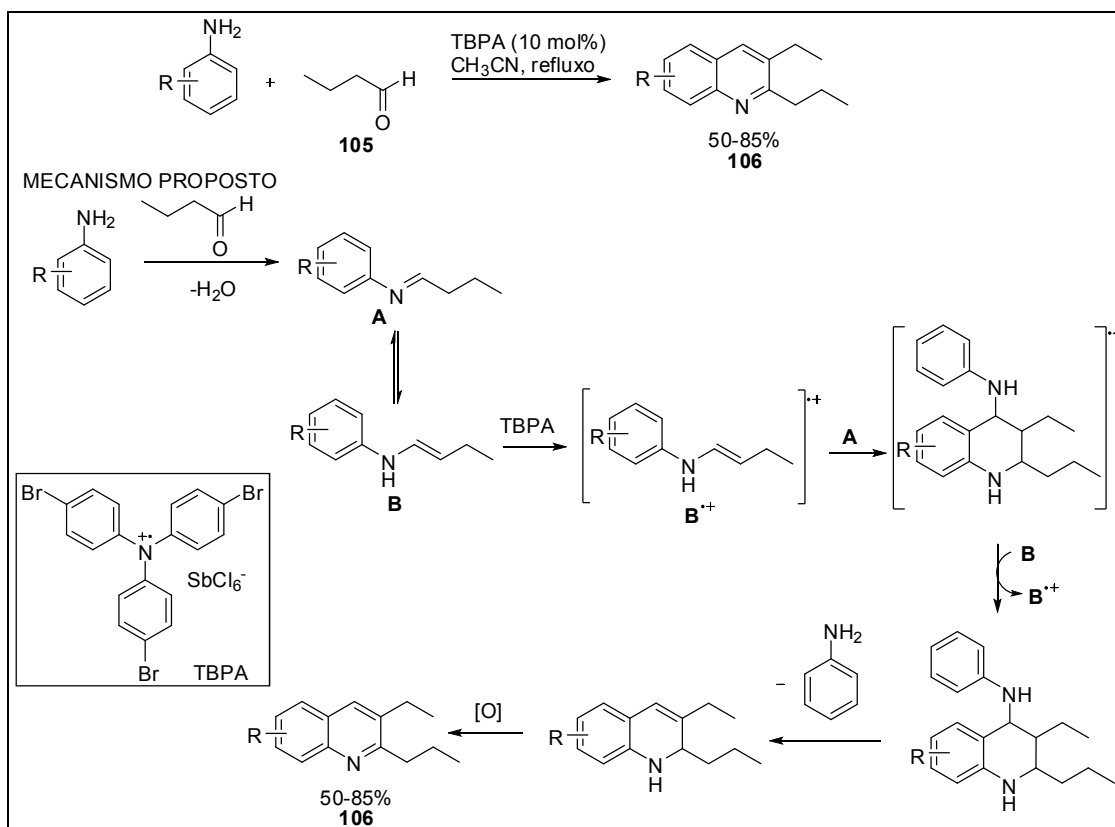
¹¹⁷ Richter, H.; Mancheño, O.G. *Org. Lett.* **2011**, 22, 6066-6069.



Esquema 44 – Reação em cascata (Povarov/aromatização) descrita por Richter e Mancheño.¹¹⁶

Jia e col.¹¹⁸ descreveram, em 2013, a síntese de quinolinas 2,3-dissubstituídas (**106**), empregando 1 equivalente de anilina para 2,5 equivalentes do aldeído **105**. Nesta reação a imina gerada *in situ* é enolizada e a enamina atua como dienófilo. O catalisador empregado foi o hexafluoroantimoniato de *tris*(4-bromofenil)-amônio (TBPA^+) na concentração de 10 mol% em acetonitrila com rendimentos variando de 50-85% (**Esquema 45, pág. 123**).

¹¹⁸ Jia, X.; Peng, F.; Qing, C.; Huo, C.; Wang, Y.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4950-4952



Esquema 45 – Reação de Povarov descrita por Jia e col. empregando o cátion radical TBPA.¹¹⁷

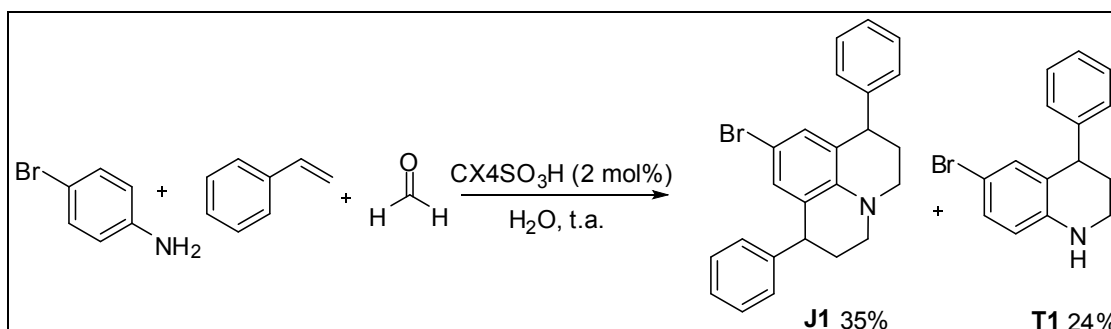
4.2 OBJETIVOS

- ✓ Desenvolver uma nova metodologia para a obtenção de quinolinas, empregando a reação de Povarov sob catálise do ácido *p*-sulfônico calix[*n*]areno.
- ✓ Avaliar a atividade catalítica do ácido *p*-sulfônico calix[*n*]areno frente a outros catalisadores ácidos.
- ✓ Estudar o mecanismo da reação empregando a técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.3.1 Reações de Povarov na obtenção de quinolinas

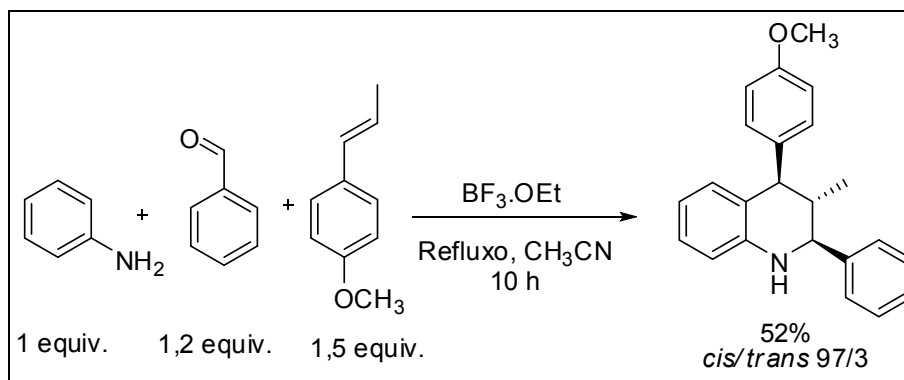
Após comprovar-se que o catalisador proposto neste trabalho foi efetivo para a síntese de julolidinas, utilizou-se a mesma metodologia na síntese de tetraidroquinolinas e quinolinas. Para tanto foi empregado um equivalente de cada um dos três reagentes (anilina, formaldeído e estireno) com o objetivo de evitar a segunda cicloadição. Nestas condições obtivemos uma mistura da julolidina **J1** (**Esquema 46**) e a correspondente 1,2,3,4-tetraidroquinolina **T1** com rendimento de 35% e 24%, respectivamente.



Esquema 46 – Reação empregando um equivalente de cada um dos três reagentes.

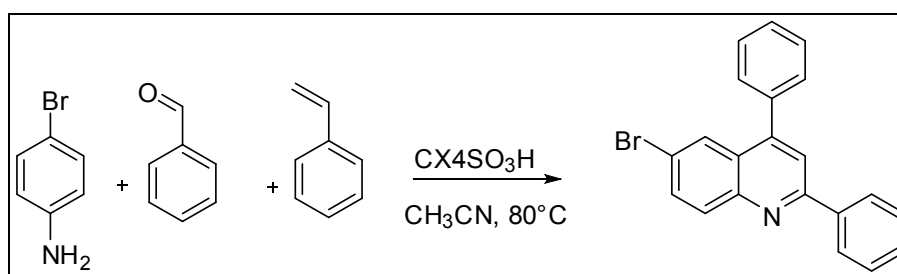
Apesar de formar a tetraidroquinolina desejada **T1**, o rendimento da julolidina **J1** foi superior a de **T1**, mesmo usando quantidades equivalentes dos reagentes não sendo detectada a quinolina correspondente.

Neste ponto optou-se por abordar outra metodologia para a síntese de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas e quinolinas. Kouznetsov e col.⁶⁴ descreveram a síntese de tetraidroquinolinas com rendimento moderado (52%) empregando BF₃.OEt₂ como catalisador e razão diastereoisomérica *cis:trans* de 97:3 (**Esquema 47, pág 126**).



Esquema 47 – Reação de Povarov descrita por Kouznetsov e col.⁶⁴

Inspirando-se na metodologia de Kouznetsov e col.,⁶⁴ com modificações iniciou-se os estudos tendo como solvente (CH₃CN), temperatura (80 °C), concentração do catalisador (1 equivalente de H⁺, **CX4SO₃H**) e como substratos a *p*-bromoanilina (1 equivalente), benzaldeído (1,2 equivalentes) e estireno (1,5 equivalentes) (**Esquema 48**). Após quatro horas de reação a análise por CCD indicava o consumo de todo material de partida.



Esquema 48 – Reação de Povarov empregando o **CX4SO₃H** como catalisador.

Após recristalização obteve-se um cristal translúcido que foi caracterização por GC/MS, IV, RMN de ¹H e ¹³C que confirmaram a formação não da tetraidroquinolina **T23** esperada e sim da quinolina **Q1** correspondente, em 61% de rendimento (**Tabela 6, Experimento 1, pág. 128**).

A síntese de quinolinas em um único processo através de uma RMC também é de interesse em síntese orgânica e medicinal, devido a ampla atividade biológica já relatada na literatura das quinolinas.^{52, 58, 59} Neste ponto resolveu-se avaliar o catalisador **CX4SO₃H** na síntese de quinolinas 2,4-dissubstituídas e para

tanto avaliamos parâmetros como solvente, concentração do catalisador e tempo de reação buscando as melhores condições para a obtenção de quinolinas.

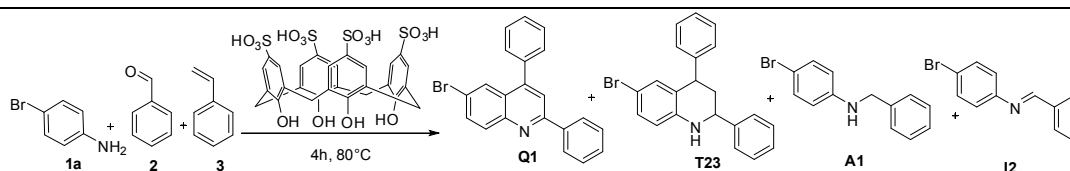
Outros solventes foram então avaliados para obtenção de quinolinas empregando o **CX4SO₃H** como catalisador com os mesmos substratos: *p*-bromoanilina, benzaldeído e estireno. Na tabela 7 estão descritos os resultados para diferentes solvente, concentração do catalisador e tempo de reação.

Como apresentado anteriormente o uso de acetonitrila como solvente forneceu a quinolina **Q1** em 61% de rendimento (**Tabela 7, Experimento 1**). Solventes biodegradáveis, como o carbonato de dietila e o lactato de etila, e solventes de uso tradicional em laboratório como o tetraidrofurano, dimetilsulfóxido e clorofórmio não forneceram a quinolina **Q1**, desejada (**Tabela 7, Experimentos 2-6**). Com exceção do lactato de etila em que o material de partida não reagiu, todos os outros solventes resultaram na formação da imina **I2** em rendimentos de moderados a bons (41-80%). Quando a reação foi conduzida em tolueno, água, etanol ou na ausência de solvente, uma mistura dos produtos **Q1**, **T23**, **I2** e **A1** foi obtida, com rendimentos variando de 8% a 25% para a quinolina **Q1** (**Tabela 76, Experimentos 7-10**). Como apresentado na tabela 6 (**Experimentos 8 e 9**), o uso de solvente polar prótico (etanol e água) favoreceu a tetraidroquinolina **T23** em 46% e 49% de rendimento, respectivamente. Estes resultados são interessantes abrindo uma nova perspectiva de obtenção dessas duas classes (quinolinas e julolidinas) de moléculas apenas com a troca do solvente empregado na reação.

Após ser avaliada a influência de diferentes solventes na obtenção de quinolinas, outro parâmetro avaliado foi a quantidade de catalisador. A concentração de catalisador variou de 25 mol % a 0,5 mol% (**Tabela7, Experimentos 11-16**). Até a concentração de 1 mol % foi observado um decréscimo no rendimento de 61% com concentração de 25 mol% para 46% (**Tabela 7, Experimentos 11-16**). Com a concentração de 0,5 mol% foi obtida a quinolina **Q1** com somente 5% de rendimento. Visando empregar uma menor quantidade de catalisador, avaliou-se a concentração de 10 mol% e 1 mol % extendendo o tempo de reação de quatro para doze horas (**Tabela 7, Experimentos 17-18**). No tempo de reação de doze horas a concentração do

catalisador de 10 mol % forneceu a quinolina **Q1** em 62% de rendimento, enquanto que a concentração de 1 mol% o rendimento foi de 65%. sendo então esta condição de reação considerada ideal (12 h, 1 mol%).

Tabela 7 – Otimização das condições de reação para obtenção de quinolinas ^a



Experimen to	Solventes	CX4SO ₃ H (mol %)	Rendimento (%) ^b			
			Q1	T23	A1	I2
1	CH ₃ CN	25	61	-	35	-
2	Carbonato de dietila	25	-	5	-	74
3	Lactato de etila	25	-	-	-	-
4	THF	25	-	-	-	60
5	DMSO	25	-	-	-	80
6	CHCl ₃	25	-	8	-	41
7	Tolueno	25	25	traços	-	50
8	H ₂ O	25	8	49 ^d	6	25
9	EtOH	25	9	46 ^e	7	30
10	-	25	17	10	15	40
11	CH ₃ CN	20	58	-	40	-
12	CH ₃ CN	10	59	-	33	-
13	CH ₃ CN	5,0	43	-	-	-
14	CH ₃ CN	2,0	40	-	36	5
15	CH ₃ CN	1,0	46	-	22	20
16	CH ₃ CN	0,5	5	-	-	78
17	CH ₃ CN ^c	10	62	-	32	-
18	CH ₃ CN ^c	1,0	65	-	34	-

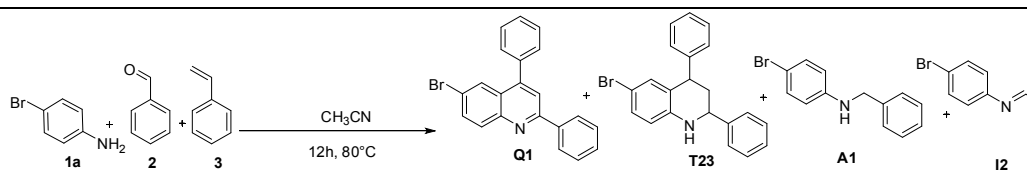
^a Condições de reação: temperatura de 80° C, 1,0 equivalente da *p*-bromoanilina, 1,2 equivalentes do benzaldeído, 1,5 equivalentes de estireno. ^b Rendimento isolado. ^c Tempo de reação de 12 h. ^d Excesso diastereoisomérico = 60% (*cis*). ^e Excesso diastereoisomérico = 58% (*cis*).

O uso do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (**CX6SO₃H**) forneceu a quinolina **Q1** em 63% de rendimento, resultado similar ao obtido com o

CX4SO₃H (65%) (**Tabela 8, Experimento 1 e 2**). Para comprovar a eficiência dos catalisadores propostos estes foram confrontados com outros catalisadores ácidos já relatados na literatura (**Tabela 8**). Entretanto, o uso do ácido *p*-hidroxibenzenossulfônico (PHA) que é o catalisador comercial mais próximo estruturalmente do monômero dos calix[*n*]arenos sulfonados resultou num rendimento de apenas 12% (**Tabela 8, Experimento 3**). Assim como na obtenção das julolidinas, o rendimento na síntese de quinolinas quando o monômero foi empregado comparado aos calix[*n*]arenos sulfonados com quatro e seis unidades fenólicas (**CX4SO₃H** e **CX6SO₃H**) foi consideravelmente menor. Estes resultados indicam que não somente os grupos sulfônicos e hidroxilas fenólicas são responsáveis pelo efeito catalítico dos calix[*n*]arenos **CX4SO₃H** e **CX6SO₃H**. Como discutido para as julolidinas outras interações catalisador/substratos podem estar ocorrendo além do fornecimento de H⁺ pelos ácidos de Brønsted. Além disso como mostrado por Natalino e col.⁸⁷ o ácido *p*-hidroxibenzenossulfônico é desativado pela presença de água, formada durante o curso da reação de síntese esterificação, efeito similar deve estar ocorrendo no processo de síntese de quinolinas. Entre os outros ácidos testados (**Tabela 8, Experimentos 4-6**), somente o ácido trifluoroacético forneceu a quinolina **Q1** em rendimento comparável aos obtidos com o uso dos calix[*n*]arenos. Entretanto, os calix[*n*]arenos (**CX4SO₃H** e **CX6SO₃H**) apresentam a vantagem de serem facilmente recuperados e reutilizados em outros ciclos catalíticos (ver secção **3.3.5 e 4.3.3, pag. 106 e 158**).

O uso dos ácidos acético e sulfúrico (**Tabela 8, Experimentos 5 e 6**) forneceram a imina **I2** em 73 e 70% de rendimento respectivamente, sendo observado ainda a formação da quinolina em 7% de rendimento na reação catalisada pelo ácido sulfúrico. Entre os ácidos orgânicos testados, o ácido láctico, oxálico e cítrico forneceram a quinolina **Q1** em rendimentos de 29%, 33% e 24%, respectivamente (**Tabela 8, Experimentos 7, 10 e 11**).

Tabela 8 – Efeito de diferentes ácidos de Brønsted na reação de Povarov para obtenção de quinolinas^a



Experi mento	Catalisador (mol %) ^b	Rendimento (%) ^c				Total ^d
		Q1	T23	A1	I2	
1	CX4SO ₃ H (1,0)	65	-	34	-	99
2	CX6SO ₃ H (0,7)	63	8	18	7	96
3	PHA (4,0)	12	-	-	53	65
4	CF ₃ CO ₂ H (4,0)	64	-	33	-	97
5	CH ₃ CO ₂ H (4,0)	-	-	-	73	73
6	H ₂ SO ₄ (2,0)	7	-	-	70	77
7	Ácido láctico (4,0)	29	trace	58	-	87
9	Ácido succínico (2,0)	-	-	8	30	38
10	Ácido oxálico (2,0)	33	-	trace	40	73
11	Ácido cítrico (1,3)	24	trace	50	trace	74

^a Condições de reação: temperatura de 80 °C, 1,0 equivalente da *p*-bromoanilina, 1,2 equivalente do benzaldeído e 1,5 equivalente de estireno. ^b A concentração de H⁺ foi mantida constante. ^c Rendimento isolado. ^d Soma das porcentagens dos rendimentos de Q1, T23, I2 e A1.

Para investigar o escopo desta nova metodologia na reação de Povarov seguida da oxidação da tetraidroquinolina à quinolina, outras anilinas foram submetidas as mesmas condições otimizadas (acetonitrila como solvente, 1 mol% de CX4SO₃H, 80 °C, 12 h, 1 equivalente de anilina, 1,2 equivalente do aldeído e 1,5 equivalente do estireno). As quinolinas e os respectivos rendimentos obtidos são apresentados na figura 46.

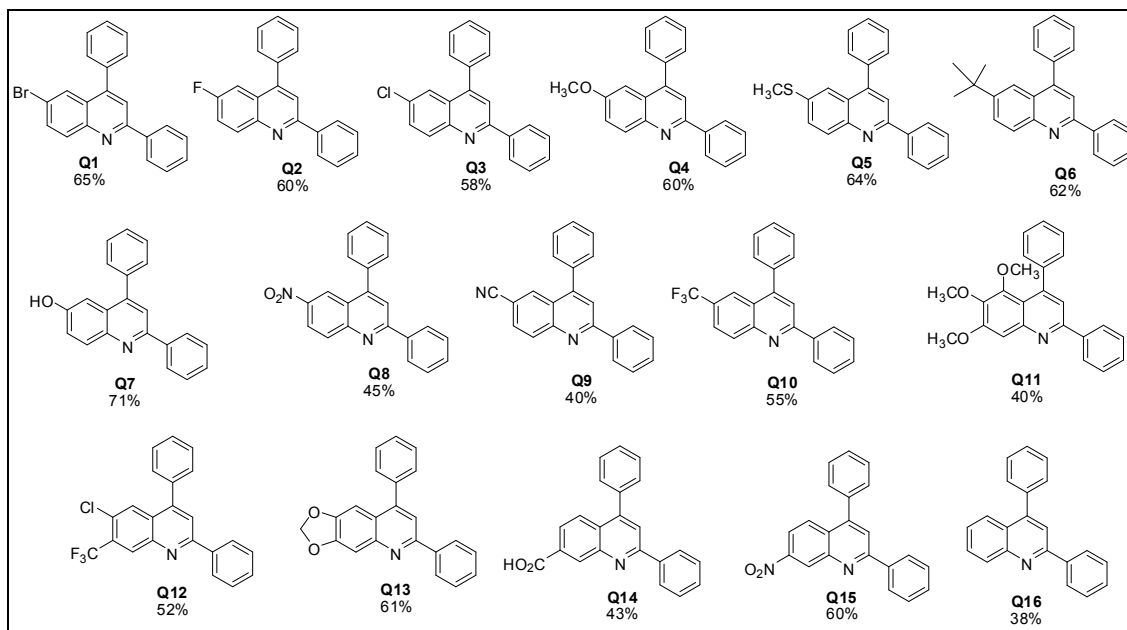


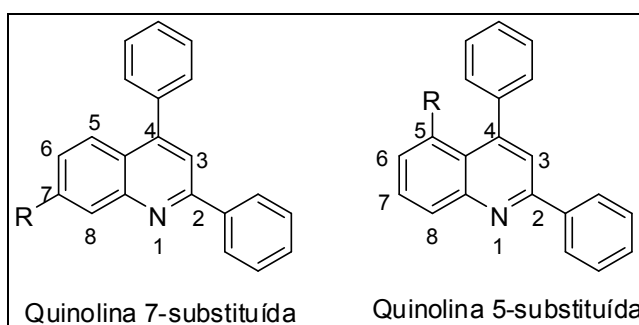
Figura 46 – Escopo da reação tricomponentes de Povarov, empregando como catalisador o $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$.

O uso de anilinas *para* substituídas com grupos retiradores de densidade eletrônica fracos (**Q1-Q3**) ou com substituintes doadores de densidade eletrônica (**Q4-Q7**) forneceram melhores rendimentos quando comparados com anilinas com grupos retiradores de densidade eletrônica fortes (**Q8-Q10**). O melhor rendimento foi quando a *p*-hidroxi-anilina foi avaliada, obtendo a quinolina **Q7** em 71% de rendimento. Quinolinas di- e tri-substituídas também foram obtidas em rendimentos moderados de 40% a 61% (**Q11-Q13**). A reação empregando anilinas *meta*-substituídas forneceram as quinolinas **Q14** e **Q15** como um único regioisômero em rendimentos de 43% e 60% respectivamente.

Estão relatados na literatura dois trabalhos que empregaram anilinas *meta* substituídas na reação de Povarov, *i*) Jia e col.¹¹⁶ *ii*) e Smith e col.¹¹⁷, nestes dois casos os autores obtiveram uma mistura de regioisômeros. No trabalho de Jia e col.¹¹⁶ o sal cátion radical hexacloroantimoniato de *tris*(4-bromofenil)amônio (TBPA) foi empregado como catalisador e a razão entre os regioisômeros foi de

2,6:1; sendo o regioisômero majoritário a quinolina 7-substituída (**Esquema 49, pág. 132**). Smith e col.¹¹⁹ empregaram como catalisador o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e obtiveram os regioisômeros nas razões de quinolina 7-substituída:quinolina 5-substituída de 1:1,8 e 1,3:1.

Diferentemente de Jia e col.¹¹⁶ que obtiveram uma mistura de regioisômeros sendo o regioisômero majoritário a quinolina 7-substituída, em nossos estudos foram obtidos um único regioisômero a quinolina 7-substituída o que pode ser atribuído ao catalisador ($\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$). Como o catalisador possui uma estrutura tridimensional o mesmo pode interagir com os substratos da reação favorecendo a formação da quinolina com o substituínte na posição 7 do anel quinolínico menos impedido (**Esquema 49**). Esta hipótese será investigada melhor através de estudos teóricos.



Esquema 49 – Regioisômeros obtidos por Jia e col.¹¹⁷ e Shindoh e col.⁶³ empregando-se anilina *meta* substituídas.

A anilina com o grupo nitro na posição *meta* forneceu melhor rendimento (60%) do que na posição *para* (45%). Grupos retirados de densidade eletrônica na posição *meta* possuem uma menor influência sobre o grupo amino da anilina do que na posição *para*, devido às estruturas de ressonância, assim a reatividade da anilina *para* substituída com grupo nitro deve ser menor quando comparada com a anilina *meta* substituída. O uso da anilina sem substituíntes forneceu a quinolina

¹¹⁹ Smith, C.D.; Gavriilyuk, J.I.; Lough, A.J.; Batey, R.A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 702-715.

Q16 com o mais baixo rendimento (38%). As quinolinas **Q5**, **Q6**, **Q12**, **Q13** e **Q14** são estruturas inéditas até o presente momento.

4.3.2 Recuperação e Reuso do catalisador $\text{CX4SO}_3\text{H}$

Comprovada a eficiência do catalisador $\text{CX4SO}_3\text{H}$ na síntese de quinolinas via reação de Povarov, avaliou-se a possibilidade de recuperar e reutilizar o catalisador. Para testar a recuperação e reuso do catalisador foi obtida a quinolina **Q1** nas condições de reação otimizadas (pág. 128). O catalisador $\text{CX4SO}_3\text{H}$ foi recuperado após a reação pela adição de diclorometano seguida por extração líquido-líquido com água. O catalisador $\text{CX4SO}_3\text{H}$ sóluvel na fase aquosa foi recuperado como um sólido com 95% de rendimento bruto após a remoção da água por evaporação. Este resíduo sólido foi caracterizado por RMN de ^1H confirmando ser o $\text{CX4SO}_3\text{H}$, e este foi então reutilizado em sucessivas reações. Após três ciclos de reação a recuperação do catalisador teve uma redução de apenas 8% e o rendimento de **Q1** teve uma perda de apenas 7% em relação ao rendimento inicial. Na figura 47 estão descritos os resultados de porcentagem de recuperação do catalisador e rendimento da reação de obtenção de **Q1** empregando o catalisador recuperado.

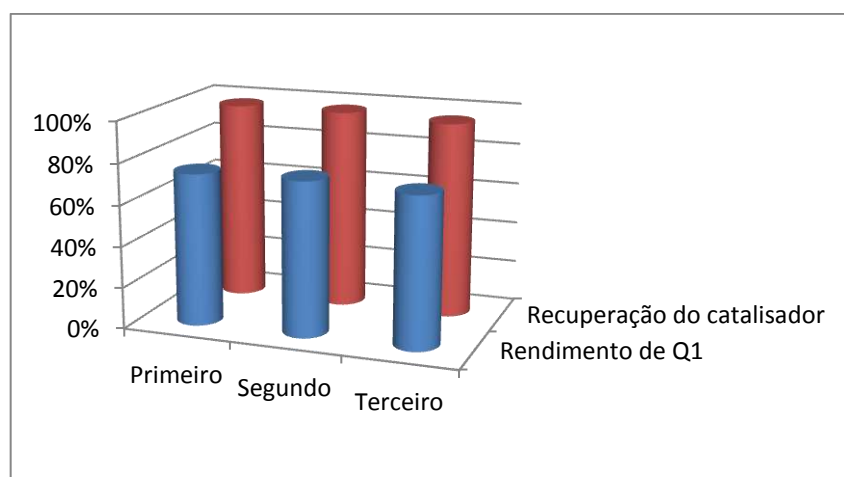


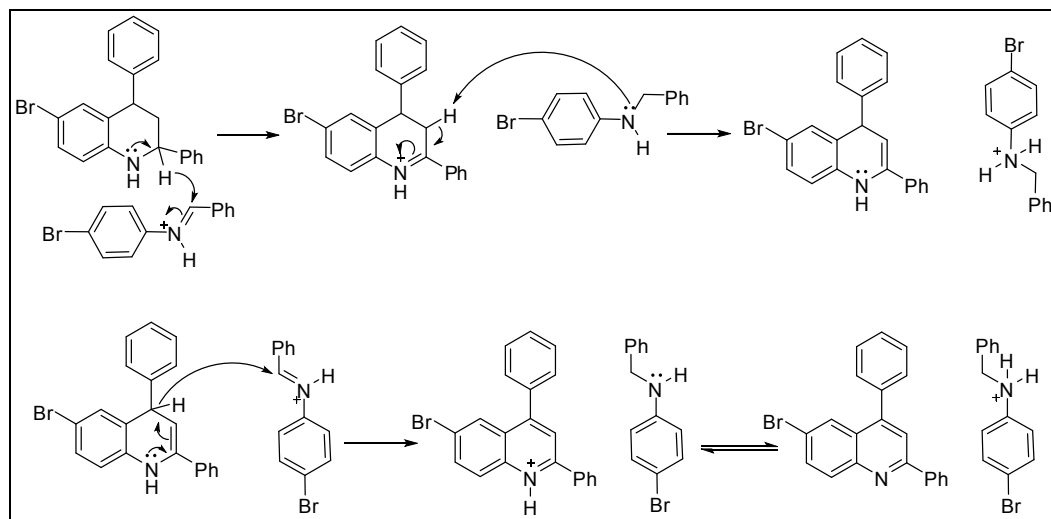
Figura 47 – Porcentagem de recuperação do catalisador $\text{CX4SO}_3\text{H}$ após sucessivas reações e rendimento de **Q1** obtido empregando o catalisador recuperado.

Após comprovada a eficiência do catalisador para obtenção de quinolinas e como existem poucos relatos da síntese de quinolinas 2,4-dissubstituídas através da reação de Povarov num processo em cascata, decidimos estudar o mecanismo da reação de Povarov para formação das quinolinas ao invés das 1,2,3,4-tetraidroquinolinas nas condições de reação otimizadas (secção 4.3.1., pág.128).

4.3.3 Estudo da reação de Povarov seguida da oxidação da 1,2,3,4-tetraidroquinolinas a quinolinas

A formação de quinolinas na reação de Povarov foi relatada pela primeira vez na literatura por Shindoh e col.,⁷² devido à transferência de hidrogênios da tetraidroquinolina para a imina gerada *in situ*. Nesse processo a imina é reduzida e a tetraidroquinolina é oxidada a quinolina (**Esquema 52, pág 134**).⁷² Este processo pode ocorrer via transferência de hidreto ou de forma radicalar.^{72,115} Fazendo uma analogia com a reação de Canizzaro, onde ocorre também um processo de oxirredução e há transferência de hidreto¹²⁰, o cátion imínio atua como um aceptor de hidreto, e a tetraidroquinolina como doador de hidreto (**Esquema 50**). Em uma condição ideal onde fosse obtido a quinolina em 100 % de rendimento seriam necessários três equivalentes da anilina, três equivalentes do aldeído e um equivalente do alqueno, onde dois equivalentes da imina gerada *in situ* seriam reduzidos pela tetraidroquinolina que seria transformada na correspondente quinolina. Além disso, deveriam ser isolados a quinolina e a amina proveniente da redução da imina na razão de um equivalente da quinolina para dois equivalentes da amina.

¹²⁰ McMurry, J. *Química Orgânica*, 6ª Ed. São Paulo: Tomsom Learning, 2005.



Esquema 50 – Proposta mecanística para oxidação da tetraidroquinolina **T23** a quinolina **Q1**.

A oxidação de 1,2-diidroquinolinas foi investigada em detalhes, por Ogata e col.¹⁰⁶, e os autores demonstraram que este processo de oxidação pode ocorrer empregando-se agentes oxidantes fracos como o oxigênio atmosférico, e oxidantes orgânicos (benzaldeído, iminas e enonas).¹⁰⁸ A desidrogenação de 1,2-diidroquinolinas também pode ocorrer na presença de HCl.^{109,121}

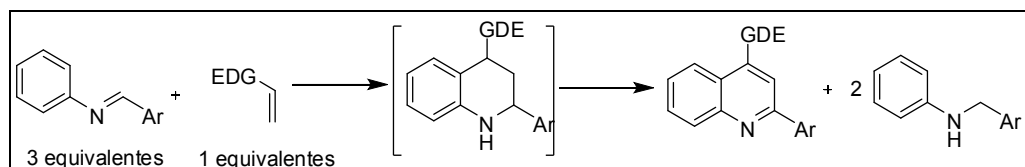
A aromatização de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas, adutos da reação de Povarov tem sido relatadas empregando agentes oxidantes como Br₂, DDQ e NaIO₄.¹²²

Até o presente momento, tem sido relatado na literatura somente um processo envolvendo a sucessiva desidrogenação de tetraidroquinolinas na reação de Povarov obtendo-se quinolinas, sem a adição de um agente oxidante, mas neste caso o processo é mediado por um excesso de imina (usa-se três equivalentes de imina para um equivalente do alqueno) na presença do catalisador *N,N*-trifluorometilamina (Tf₂NH).⁷² Além disso, a amina proveniente da redução da

¹²¹ Vicente-García, E.; Catti, F.; Ramón, R.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 860-863

¹²² Kudale, A.A.; Kendall, J.; Miller, D.O.; Collins, J.L.; Bodwell, G.J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8437-8447.

imina foi obtida em quantidade duas vezes maior que a quinolina (**Esquema 51**) ou seja, são necessários a participação de dois equivalentes da imina no processo de oxidação da tetraidroquinolina.



Esquema 51 – Reação de obtenção de quinolinas empregando excesso de imina como agente oxidante descrito por Shindoh e col.⁷²

Na metodologia aqui descrita, foram empregados 1,0 equivalente de anilina e 1,2 equivalente do aldeído para 1,5 equivalente do alqueno. Como o reagente limitante da reação é a anilina que dará origem *in situ* a imina a partir de uma desidratação do aldeído, não há imina em excesso no meio de reação. Portanto, se a formação da quinolina ocorreu por meio de desidrogenação mediada somente pela imina o rendimento máximo da quinolina seria de 33%. Entretanto, foram obtidas as quinolinas com rendimentos que variaram de 38-71% e as aminas com rendimento máximo de 40%. De posse destas observações experimentais torna clara a participação de outro acceptor de hidreto no processo de oxidação da 1,2,3,4-tetraidroquinolina à quinolina. Assim, investigou-se melhor esse processo de oxidação. Para tanto há algumas hipóteses de possíveis aceptores de hidreto para serem investigados: **1)** imina, **2)** benzaldeído, **3)** oxigênio atmosférico, **4)** ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (catalisador), **5)** acetonitrila (solvente) ou mesmo um consórcio destes.

O primeiro experimento realizado foi empregando uma imina a qual já há relatos na literatura de ser um acceptor de hidreto no processo de oxidação da tetraidroquinolina para quinolina. Tal experimento foi planejado adicionando-se tanto a um equivalente da imina **I2** e um equivalente da 1,2,3,4-tetraidroquinolina **T23** (**Esquema 52, pág. 138**) nas mesmas condições da reação de Povarov para a síntese de quinolinas descrito anteriormente (**pag. 128**). Neste experimento

observou-se 25% de conversão da tetraidroquinolina a quinolina após purificação (**Esquema 52, pág. 138**). Conforme já descrito por Shindoh e col.⁷² a participação da imina na oxidação da tetraidroquinolina foi novamente confirmada a partir do isolamento da amina correspondente (**Esquema 52, pág. 138**).

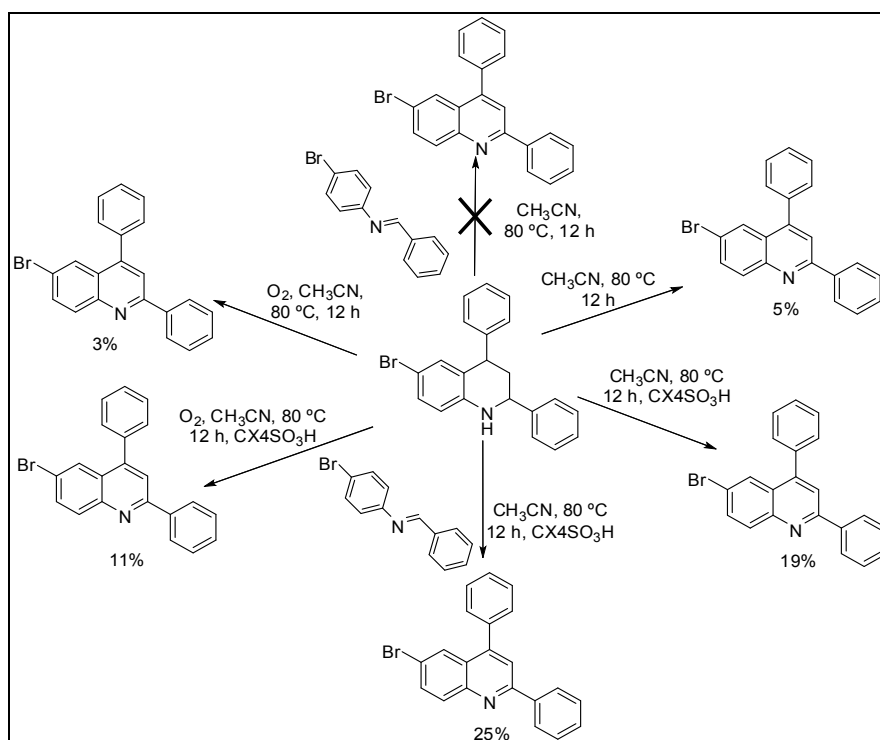
Outra investigação foi a participação do oxigênio atmosférico no processo de oxidação da tetraidroquinolina para quinolina, também já descrito na literatura por Tanaka e col.,^{111a} e Viji e col.¹¹⁴. A oxidação da tetraidroquinolina **T23** sob atmosfera de oxigênio nas mesmas condições (80 °C, 12 horas, **CX4SO₃H** 1 mol%) resultou na conversão de 11% da tetraidroquinolina **T23** para quinolina **Q1**, confirmando a participação do oxigênio (**Esquema 52, pág. 138**).

Para investigar a possível participação do catalisador (**CX4SO₃H**) no processo de oxidação da tetraidroquinolina para quinolina, foi planejado um experimento empregando um equivalente da imina **I2** e um equivalente da tetraidroquinolina, porém na ausência do catalisador, e em atmosfera de nitrogênio. Neste experimento não foi observado a presença da quinolina e conseqüentemente não ocorreu a transferência de hidreto para a imina e conseqüente oxidação da tetraidroquinolina. Outro experimento foi realizado nas mesmas condições só que agora sob atmosfera de oxigênio, e ausência do catalisador, sendo isolado apenas 3% da correspondente quinolina **Q1**. Estes resultados sugerem que a imina atua como um agente oxidante e o **CX4SO₃H** como um catalisador *auto-tandem* ativando duas reações mecanisticamente diferentes, a reação de Povarov e a transferência de hidreto em cascata (**Esquema 52, pág. 138**).

Outra hipótese investigada foi a participação do aldeído como acceptor de hidreto durante a oxidação da tetraidroquinolina **T23**. Para tanto um equivalente da tetraidroquinolina **T23** e um equivalente do benzaldeído foram mantidos sob as condições de reação descritas (80°C, 12h, **CX4SO₃H** 1 mol%). Após as 12h de reação não foi observada a formação da quinolina **Q1** nem a presença do álcool benzílico.

Por fim outra hipótese levantada e investigada foi a participação da acetonitrila (solvente) no processo de oxidação da tetraidroquinolina para

quinolina. Para verificar se a acetonitrila estava atuando como agente oxidante na reação de Povarov, preparou-se um experimento com um equivalente da 1,2,3,4-tetraidroquinolina **T23** em acetonitrila nas mesmas condições de reação (80 °C, 1 mol% de **CX4SO₃H**, 12 horas de reação) sob atmosfera de nitrogênio. Após o fim da reação observou-se a conversão da 1,2,3,4-tetraidroquinolina para quinolina em 19% de rendimento. Outro experimento foi realizado para verificar se a presença do catalisador **CX4SO₃H** era importante na transferência de hidreto, para isto, foi preparado o experimento empregando a 1,2,3,4-tetraidroquinolina **T23** em acetonitrila, a 80°C por 12 horas de reação, na ausência de **CX4SO₃H** e sob atmosfera de nitrogênio. Neste caso o rendimento de obtenção de **Q1** foi de apenas 5%. Estes resultados indicam a participação da acetonitrila no processo de oxidação da tetraidroquinolina a correspondente quinolina (**Esquema 52**).¹²³



Esquema 52 – Investigação do processo de oxidação de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas para a correspondente quinolina.

¹²³ Simões, J.B.; de Fátima, A.; Sabino, A.A.; Barbosa, L.C.A.; Fernandes, S.A. *RSC Advances*, **2014**, *4*, 18612-18615.

De acordo com os resultados experimentais obtidos até o momento sugerimos que a primeira transferência de hidrogênio ocorre entre a tetraidroquinolina e a imina e/ou acetonitrila. Após a primeira transferência de hidrogênio e formação da diidroquinolina o processo pode ocorrer por desprotonação; ou uma nova transferência de hidreto para a acetonitrila e/ou imina formada por redução inicial da acetonitrila ou ainda por oxidação pelo oxigênio (O₂).

Na tentativa de se obter mais subsídios da participação da acetonitrila no processo de oxidação da 1,2,3,4-tetraidroquinolina para quinolina foram realizadas algumas investigações por RMN de ¹H. Todos os experimentos descritos a seguir foram realizados em tubo de RMN de 5 mm, acetonitrila deuterada (CD₃CN) como solvente, aquecimento a 80°C por 24 horas.

Experimento 1 – A amina **A1** foi solubilizada em CD₃CN e a esta solução foi adicionado o catalisador **CX4SO₃H** (1 mol %). O catalisador **CX4SO₃H** permaneceu insolúvel e foi removido por filtração após 24 horas. Sendo então obtido o espectro de RMN de ¹H do filtrado (**Figura 48a**).

Experimento 2 – A tetraidroquinolina **T23** e a imina **I22** (um equivalente, cada) foram solubilizadas em CD₃CN na presença do catalisador **CX4SO₃H** (1 mol%). O catalisador **CX4SO₃H** permaneceu insolúvel durante o período de reação e foi removido por filtração após 24h sendo posteriormente adquirido o espectro de RMN de ¹H (**Figura 48b**).

Experimento 3 – A tetraidroquinolina **T23** foi solubilizada em CD₃CN e o catalisador **CX4SO₃H** foi adicionado (1 mol%). O catalisador **CX4SO₃H** permaneceu insolúvel e foi removido por filtração ao final da reação sendo adquirido o espectro de RMN de ¹H (**Figura 48c**).

Experimento 4 – A tetraidroquinolina **T23** foi solubilizada em acetonitrila deuterada (CD₃CN) na ausência do catalisador e após 24h o espectro de RMN de ¹H foi obtido (**Figura 48d**).

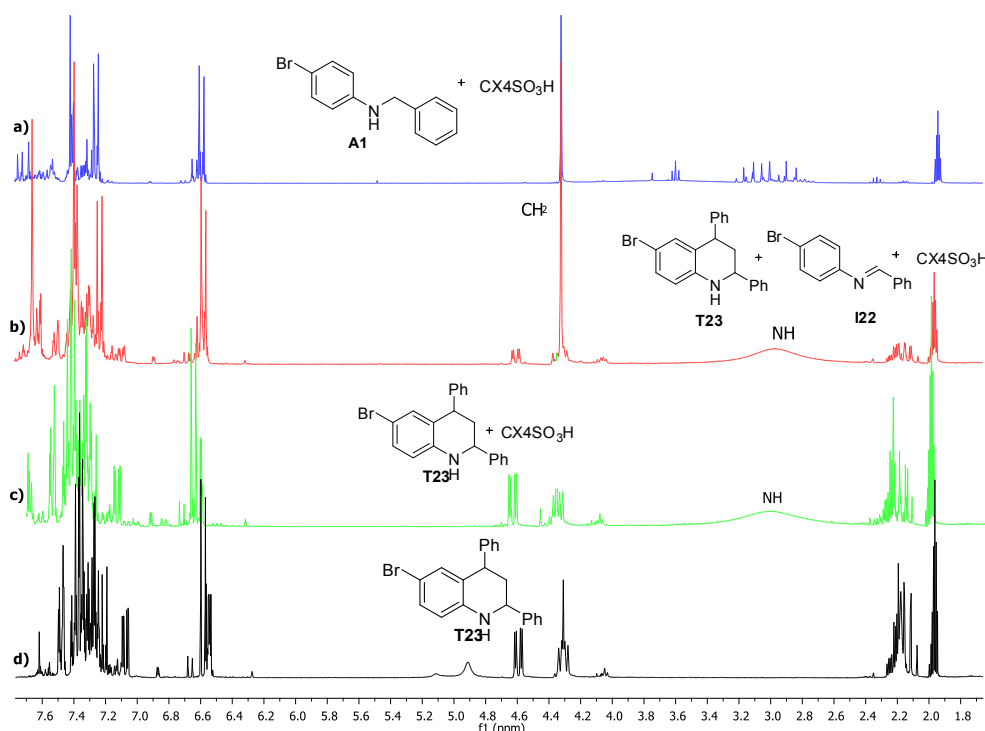


Figura 48 - **a)** Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN , $\delta_{\text{HD}_2\text{CN}}$ 1,96) do Experimento 1; **b)** Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN , $\delta_{\text{HD}_2\text{CN}}$ 1,96) do Experimento 2; **c)** Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN , $\delta_{\text{HD}_2\text{CN}}$ 1,96) do Experimento 3; **d)** Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN , $\delta_{\text{HD}_2\text{CN}}$ 1,96) do Experimento 4.

Como se pode observar na figura 48 o espectro de RMN de ^1H da reação conduzida na presença de $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$ (1 mol %) e da imina apresentou um sinal largo em δ 2,90 (**Experimento 2**) (**Figura 48c**) assim como o experimento 3 (**Figura 48b**) realizado na ausência da imina. Enquanto que o espectro de RMN de ^1H da 1,2,3,4-tetraidroquinolina **T23** mantida sob as mesmas condições de reação mas na ausência do catalisador e da imina (**Experimento 4**) (**Figura 48d**), não apresentou este sinal. A partir desses resultados pode-se inferir que este sinal é devido a redução da acetonitrila que ocorre somente na presença do catalisador. O experimento 1 em que forma mantidos a imina **I22** e o $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$ sob as condições de reação (80°C, 24 h) não apresentou o sinal largo em δ 2,90 confirmando que este sinal é proveniente da redução da acetonitrila.

Para comprovar que o sinal em δ 2,90 não é referente ao catalisador **CX4SO₃H**, este foi adicionado em acetonitrila deuterada, como o mesmo permaneceu insolúvel, foi obtido o espectro de RMN de ¹H do filtrado, que não apresentou o sinal em δ 2,90 (**Figura 49**). Portanto reforçou-se a hipótese que este sinal é referente à redução da acetonitrila e formação da ligação N–H. O espectro de RMN de ¹H do **CX4SO₃H** em CD₃CN não corresponde à estrutura do **CX4SO₃H** que é confirmada pelo espectro de RMN de ¹H em água deuterada (D₂O).

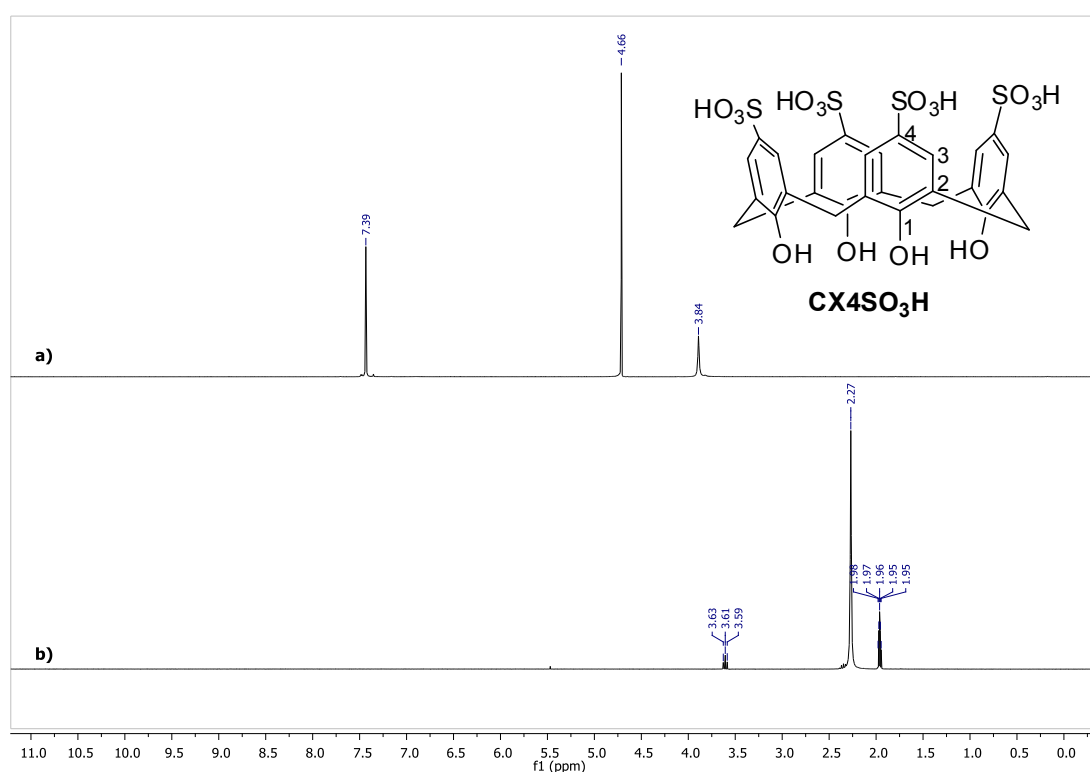
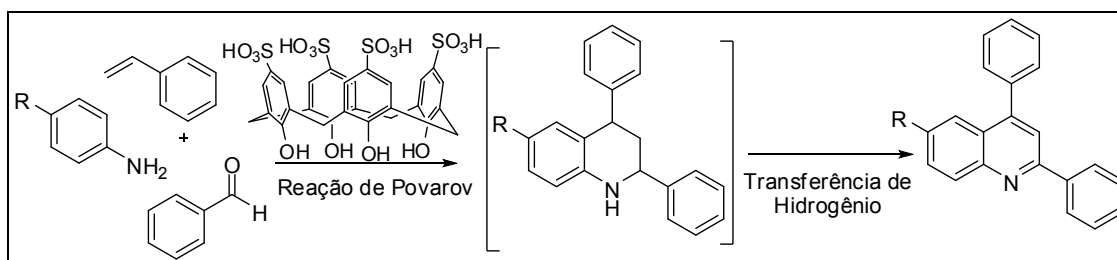


Figura 49–a) Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, D₂O, δ_{HDO} 4,66) do **CX4SO₃H** em D₂O. **b)** Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, δ_{HD2CN} 1,96) do **CX4SO₃H** em CD₃CN.

Como demonstrado, sob as condições de reação descritas (**pág. 128**), a reação de Povarov pode fornecer, em um processo “one pot”, quinolinas ao invés das comumente obtidas 1,2,3,4-tetraidroquinolinas. Foram relatadas pela primeira vez na literatura, a reação de Povarov tri-componente na síntese de quinolinas 2,4-dissubstituídas catalisadas por **CX4SO₃H** e a participação da acetonitrila no

processo de oxidação/aromatização. Como mostrado no esquema 53, o processo inicial envolve a produção da 1,2,3,4-tetraidroquinolina, este intermediário é então oxidado pela imina gerada *in situ* e/ou pela acetonitrila empregada como solvente.



Esquema 53 – Síntese de quinolinas 2,4-dissubstituídas via reação de Povarov.

4.3.4 Caracterização Espectral

Nesta seção será exposta a caracterização estrutural de um composto de cada uma das classes obtidas no Capítulo 2, tomando como exemplo a quinolina (**Q1**), a 1,2,3,4-tetraidroquinolina (**T23**), a imina (**I22**) e amina (**A1**).

4.3.4.1 Caracterização da quinolina **Q1**

No espectro de absorção na região do IV da quinolina **Q1** (**Figura 51**) foi observado absorções fracas na região de 3060 cm^{-1} correspondente ao estiramento $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos. As bandas de absorção do espectro presentes na região de impressão digital normalmente apresentam pouca informação estrutural, entretanto é possível observar no espectro no IV as bandas em 781 cm^{-1} , 730 cm^{-1} , 712 cm^{-1} e 695 cm^{-1} que correspondem a deformação angular de cinco hidrogênios aromáticos adjacentes, característica de anéis monossustituídos.⁸² A quinolina **Q1** apresenta dois anéis aromáticos monossustituídos.

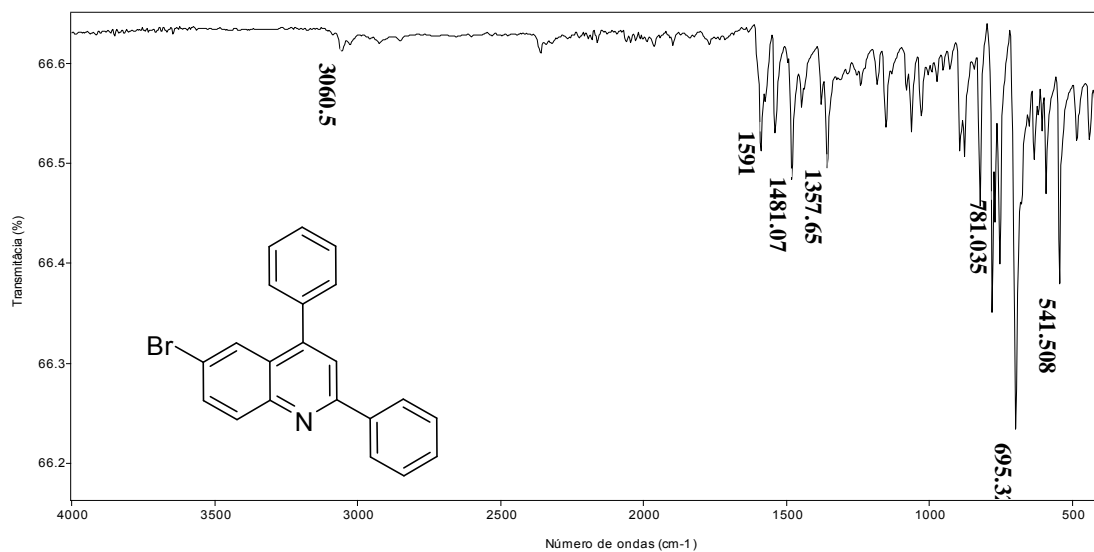


Figura 50 - Espectro de absorção na região do IV (reflectância) da quinolina **Q1**.

No espectro de massas da quinolina **Q1** (**Figura 52**) foi verificado o sinal do íon molecular em $m/z = 359$ e $[M+2]$ em $m/z = 361$. Foi possível observar ainda os fragmentos resultantes da perda do átomo de bromo em $m/z = 280$ e o sinal em $m/z = 203$, referente à perda do átomo de bromo seguida por perda de fenila (**Esquema 54**).

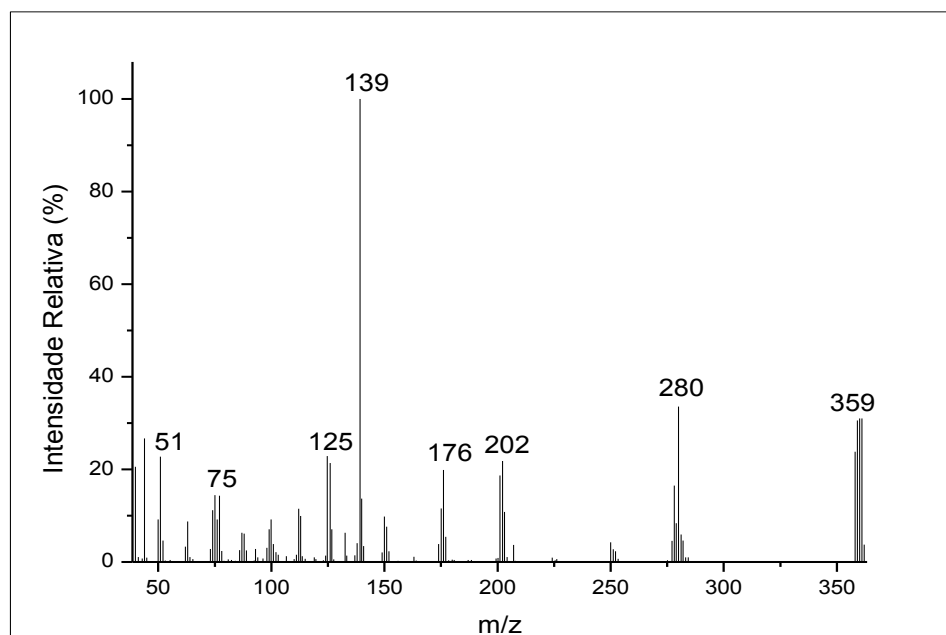
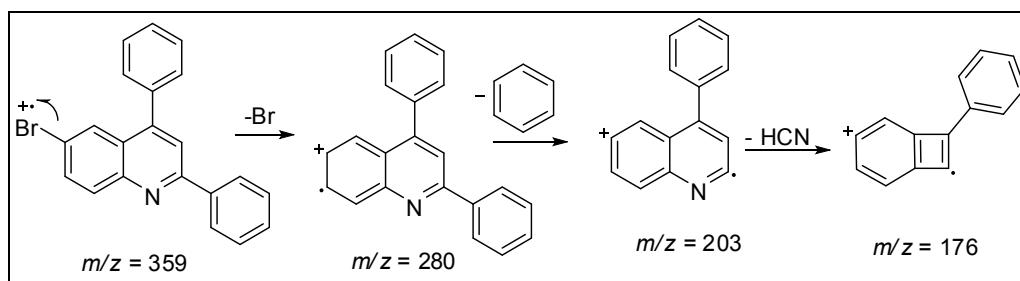


Figura 51 – Espectro de massas (GC-MS) da quinolina Q1 por impacto de elétrons.



Esquema 54 – Proposta mecânica para as fragmentações da quinolina Q1.

A estrutura da quinolina **Q1** foi confirmada pelo espectro de RMN de ^1H (**Figura 53**), onde os hidrogênios dos grupos fenílicos H-11, H-12, H-14, H-15 e H-16 foram observados como um multipeto na região de δ 7,48-7,61 com integração para oito hidrogênios. Em δ 7,90 observa-se um dupeto duplo referente à H-7, com constante de acoplamento *orto* $J_{7,8} = 8,9$ Hz, e *meta* $J_{7,5} = 2,2$ Hz. O simpleto em δ 7,84 foi atribuído ao hidrogênio H-3. Em δ 8,03 observa-se um dupeto referente à H-5 com constante de acoplamento *meta* $J_{5,7} = 2,2$ Hz. Em

δ 8,17 nota-se um duplete referente a H-8 com constante de acoplamento *orto* $J_{8,7} = 8,9$ Hz. O tripleto duplo em δ 8,20 foi atribuído a H-10 com $J_{10,11} = 6,6$ Hz; $J_{10,12} = 1,7$ Hz.

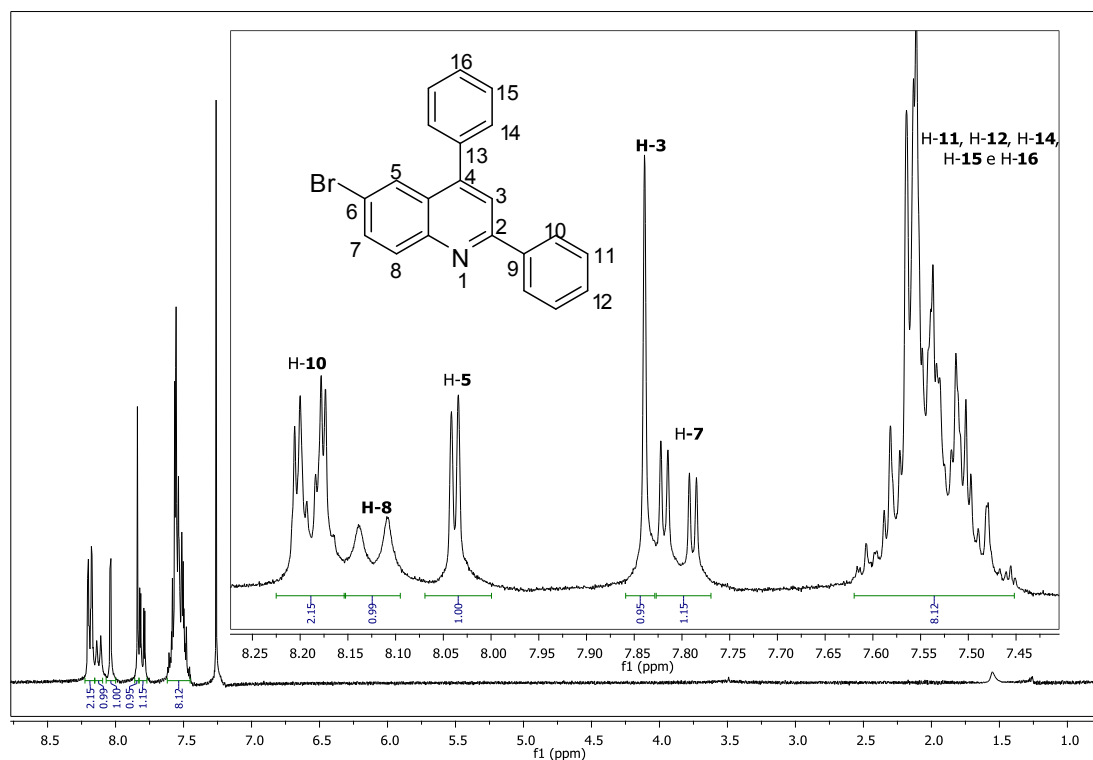


Figura 52 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) da quinolina **Q1**.

No espectro de RMN de ¹³C da quinolina **Q1** (**Figura 54**) observou-se a presença dos 17 sinais correspondentes aos carbonos não equivalentes de **Q1**. Os carbonos C-3 e C-6 mais blindados foram atribuídos aos sinais em δ 120,1 e δ 120,6, respectivamente. Os sinais dos carbonos dos grupos CH das fenilas aparecem na região de δ 127,8-133,7. Os demais sinais de carbonos são observados nas regiões características de núcleos quinolínicos⁸³, sendo C-2 o mais desblindado em δ 157,0.

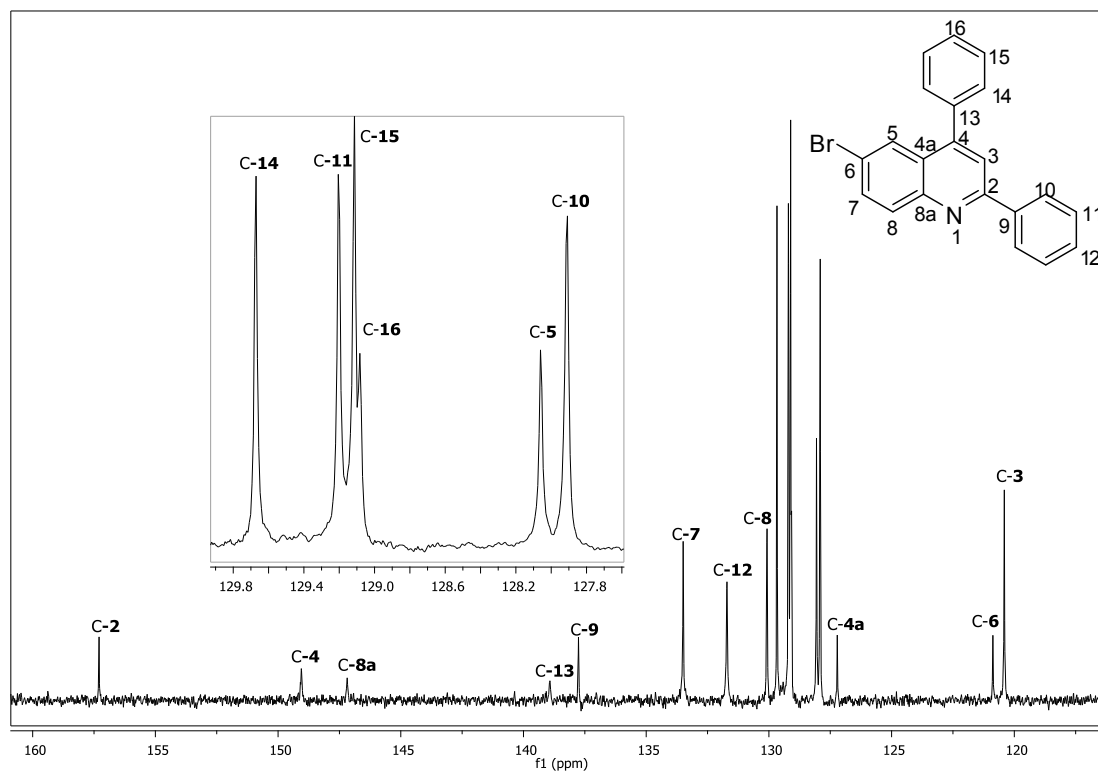


Figura 53- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00; 25 °C) da quinolina **Q1**.

Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C para quinolina **Q1** foram descritos por Zhang e col.¹²⁴ em 2013. Os dados espectroscópicos de RMN dos autores acima citados com os obtidos neste trabalho (**Tabela 9**).

¹²⁴ Zhang, L.; Wu, B.; Zhou, Y.; Xia, J.; Zhou, S.; Wang S. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 465-471.

Tabela 9 – Comparação dos dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C para quinolina **Q1** com os dados relatados por Zhang e col.¹²³

	Este trabalho ^a		Zhang e col. ^b	
	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H
C2	157,0	--	157,2	--
C3	120,1	7,84	120,1	7,79-7,84
C4	148,0	--	148,4	--
C4a	126,8	--	127,0	--
C5	127,8	8,03	127,8	8,04
C6	120,6	--	120,5	--
C7	133,2	7,90	133,0	7,79-7,84
C8a	147,4	--	147,4	--
C8	129,8	8,12	129,7	8,12
C9	137,3	--	137,7	--
C10	127,7	8,20	127,6	8,19
C11	129,3	--	128,9	--
C12	131,8	7,48-7,61	131,8	7,51-7,56
C13	139,4	--	139,2	--
C14	129,8	7,48-7,61	129,5	7,51-7,56
C15	129,1	7,48-7,61	128,8	7,51-7,56
C16	129,0	7,48-7,61	128,7	7,56-7,51

^a referência CDCl_3 (δ 7,26), solvente CDCl_3 , temperature ambiente. ^b referência: TMS (δ 0,00), solvente: CDCl_3 , temperature ambiente.

4.3.4.2 Caracterização da 1,2,3,4-tetraidroquinolina T23

O espectro na região do infravermelho da tetraidroquinolina **T23** (**Figura 55**) apresenta as bandas características de compostos aromáticos, em 3026 cm^{-1} , referente ao estiramento das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$, e as bandas de deformação angular fora do plano das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$ e $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$ na região de $800\text{ a }500\text{ cm}^{-1}$. Observa-se também a banda em 2968 cm^{-1} referente ao estiramento das ligações

Csp^3-H . A banda em 3365 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação N-H e a banda em 1488 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação C-N.⁸²

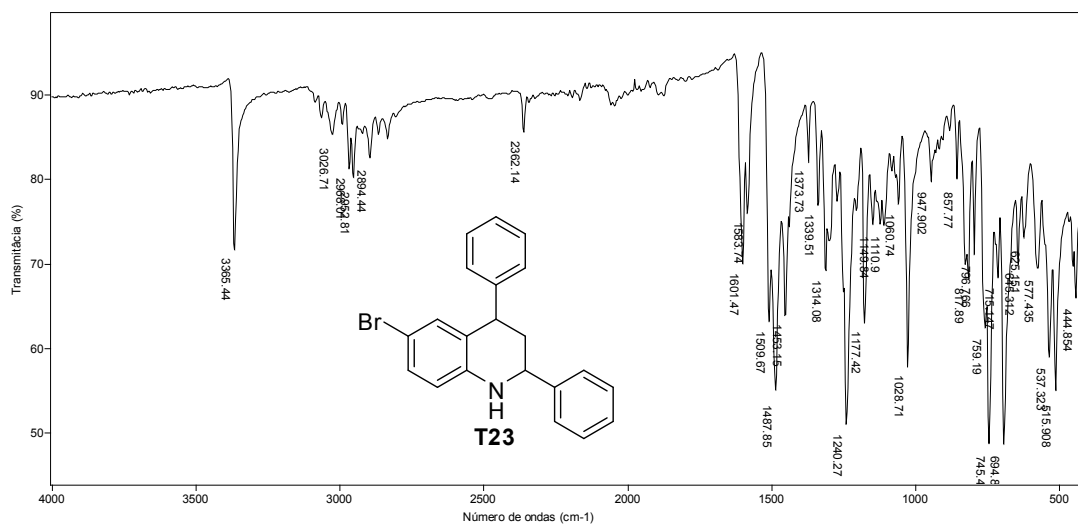


Figura 54 - Espectro no IV (reflectância) da tetraidroquinolina **T23**.

O espectro de massas da tetraidroquinolina **T23** (**Figura 56**, pág. 148) apresenta o sinal do íon molecular em $m/z = 363$ e o $[M+2]$ em $m/z = 365$, devido ao efeito isotópico do átomo de bromo. O sinal em $m/z = 284$ corresponde à perda de bromo ou a perda de hidrogênio e um grupo fenila. A perda de bromo em seguida da perda do grupo fenila origina o sinal $m/z = 207$. O sinal base em $m/z = 193$ corresponde à perda do átomo de bromo seguida da perda de um radical tropílio (**Esquema 55**).

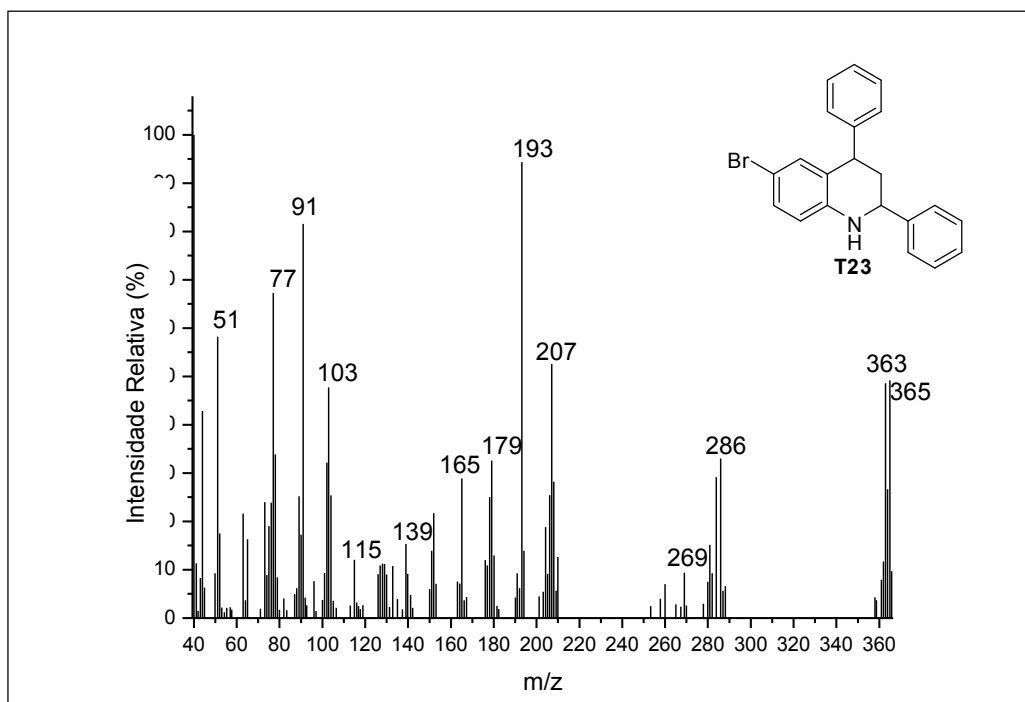
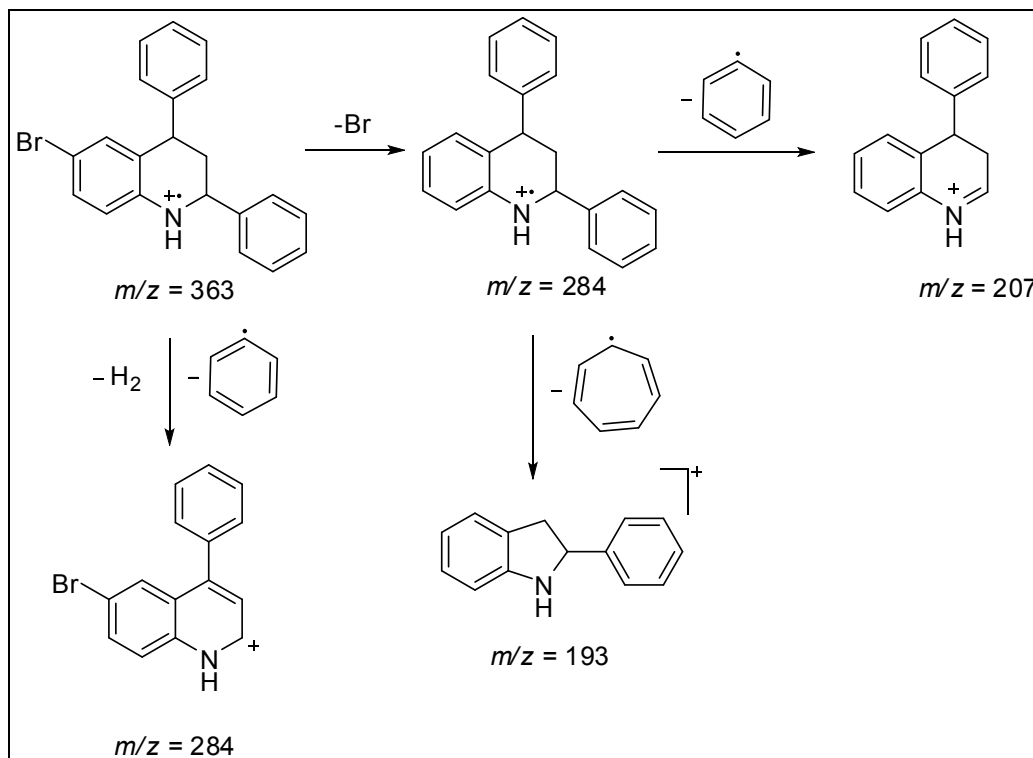


Figura 55 – Espectro de massas (GC-MS) para a tetraidroquinolina **T23** por impacto de elétrons.



Esquema 55 – Proposta mecanística para as fragmentações da tetraidroquinolina **T23**.

No espectro de RMN de ^1H da tetraidroquinolina **T23** foi observado um multipeto na região de δ 2,18-2,30 referente aos hidrogênios H-3 do grupo CH_2 mais blindado. Na região de δ 4,20 observa-se um dupeto duplo referente ao hidrogênio H-4, com $J_{4,3\alpha} = 12,0$ Hz e $J_{4,3\beta} = 4,8$ Hz acoplando com os hidrogênios de H-3 diastereotópicos. Em δ 4,70 observa-se um segundo dupeto duplo que foi atribuído ao hidrogênio H-2, com $J_{2,3\alpha} = 11,1$ Hz e com $J_{2,3\beta} = 3,3$ Hz acoplando com H-3. Observa-se um dupeto em δ 6,51 com constante *orto* $J_{8,7} = 8,4$ Hz que foi atribuído a H-8. O triplete em 6,86 é referente ao hidrogênio H-5, com constante *meta* $J_{5,7} = 1,5$ Hz acoplando com H-7. Os demais sinais de hidrogênios aromáticos aparecem como um multipeto na região de δ 7,19-7,44, com integração para onze hidrogênios.

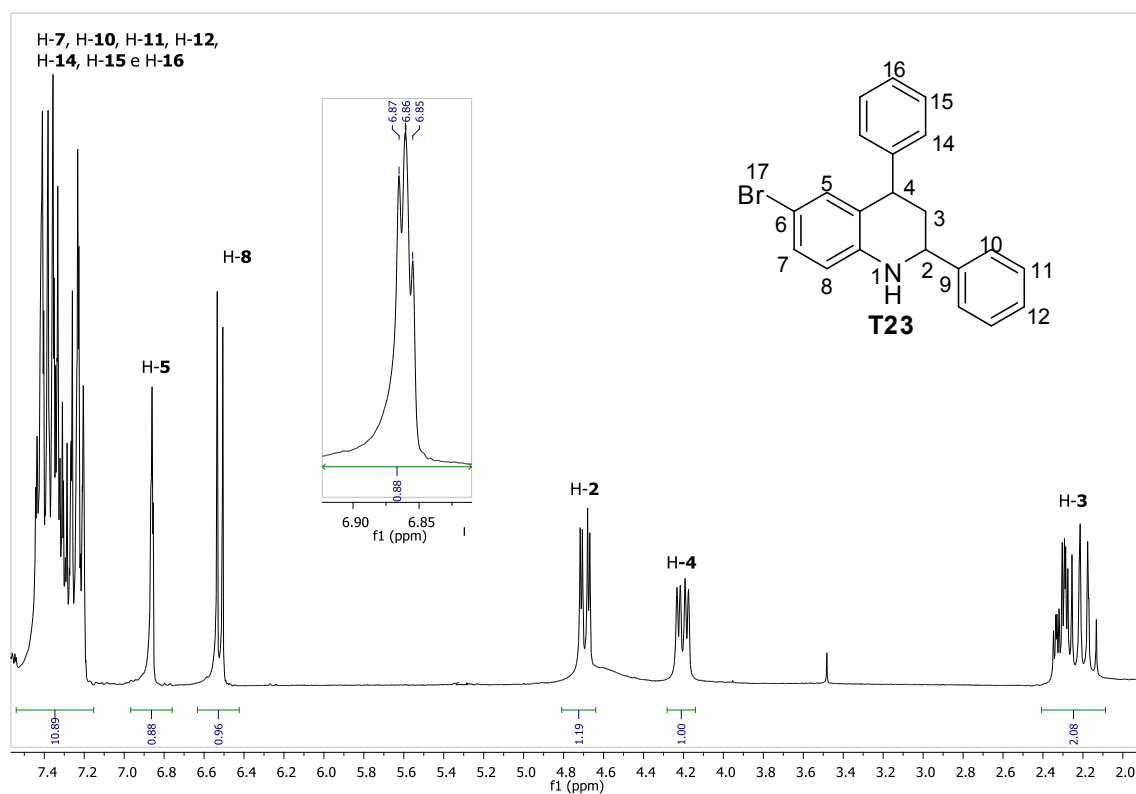


Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) da tetraidroquinolina **T23**.

No espectro de RMN de ^{13}C da tetraidroquinolina **T23** (Figura 58, pág. 150) observa-se a presença dos 17 sinais correspondentes aos dezessete carbonos não equivalentes de **T23**. O sinal em δ 41,7 foi atribuído ao carbono mais blindado entre os grupos alquila $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ (C-3). O sinal em δ 44,7 foi atribuído ao carbono C-2 ligado ao átomo de nitrogênio $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{HN}$ (C-2). Já o sinal em δ 57,1 foi atribuído ao carbono C-4 ligado a fenila $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{HPh}$. Em δ 113,0 observa-se o sinal de C-6 ligado ao átomo de bromo, em δ 120,9 nota-se o sinal referente a C-8. Na região de δ 124,5-149,0 observa-se os sinais dos demais carbonos aromáticos.

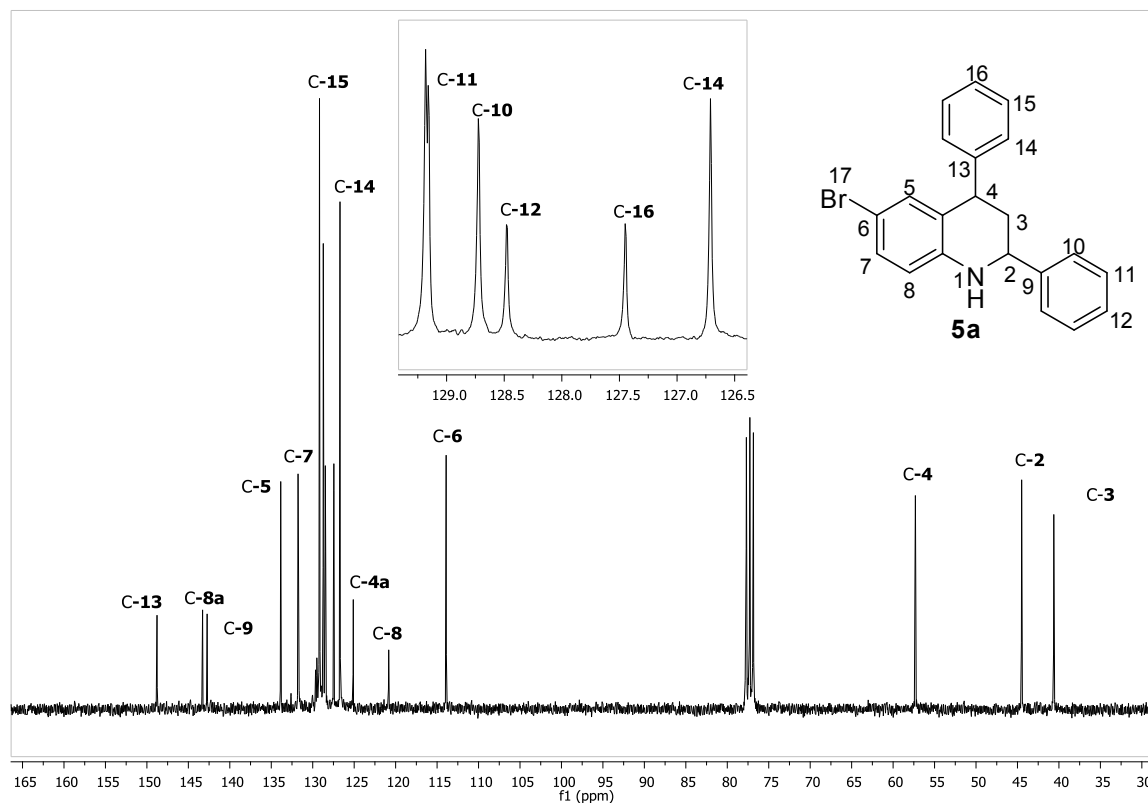


Figura 57 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00; 25 °C) da tetraidroquinolina **T23**.

Para determinar a estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário de **T23** foi realizado um experimento de NOEdiff (Figura 58) irradiando-se seletivamente o hidrogênio H-4.

Analisando o espectro de NOEdiff podemos verificar que há incremento de nOe no sinal do hidrogênio H-2, quando o hidrogênio H-4 foi irradiado seletivamente (**Figura 58**). Este incremento de nOe confirma que os hidrogênios H-2 e H-4 estão próximos no espaço, ou seja que os mesmos estão do mesmo lado, confirmando o isômero majoritário como sendo *cis*. Também foram observados incrementos de nOe entre os hidrogênios H-4 e os hidrogênios H-3 e H-5 (**Figura 61**).

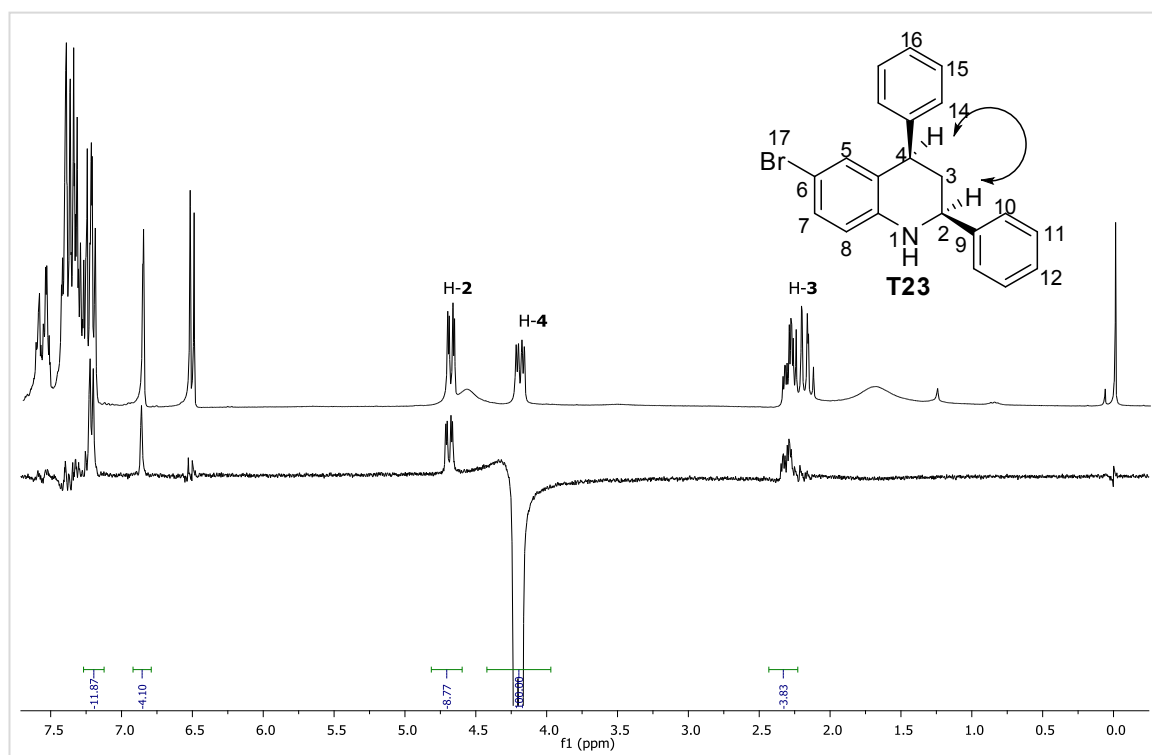


Figura 58 – a) Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) do composto **T23**; b) Experimento de nOediff irradiando seletivamente H-4.

4.3.4.3 Caracterização da imina **I22**

O espectro na região do infravermelho da imina **I22** (**Figura 59**, **pág. 152**) apresenta as bandas características de compostos aromáticos, em 3026 cm^{-1} , referente ao estiramento das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$, e as bandas de deformação angular

fora do plano das ligações Csp^2-H e Csp^2-Csp^2 na região de 800 a 500 cm^{-1} . A banda em 1625 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação $C=N$.⁸²

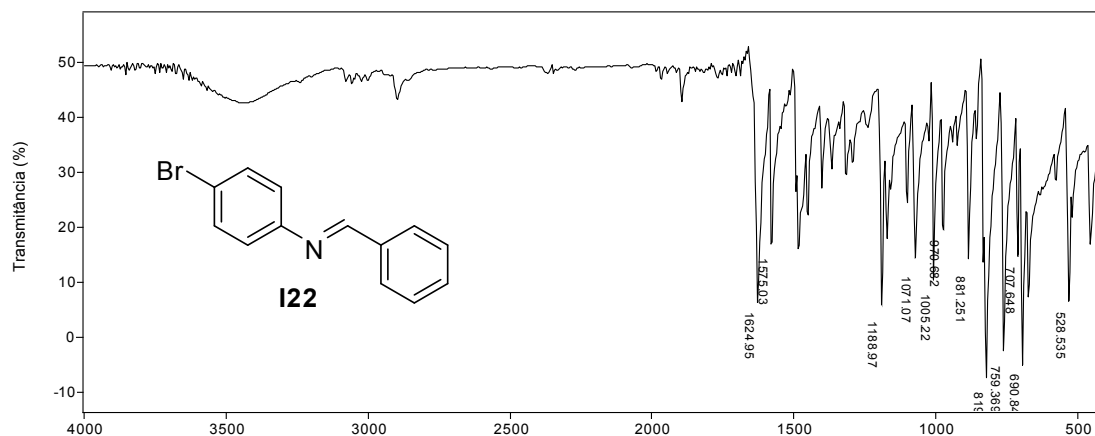


Figura 59 - Espectro no IV (reflectância) da imina I22.

O espectro de massas da imina **I22** (**Figura 60**) apresenta o sinal do íon molecular em $m/z = 259$ e o $[M+2]$ em $m/z = 261$, devido ao efeito isotópico do átomo de bromo. O sinal em $m/z = 182$ corresponde à perda de fenila. A perda de bromo origina o sinal $m/z = 180$. O sinal em $m/z = 155$ corresponde à perda do átomo de fenila seguida da perda de HCN (**Esquema 56**).

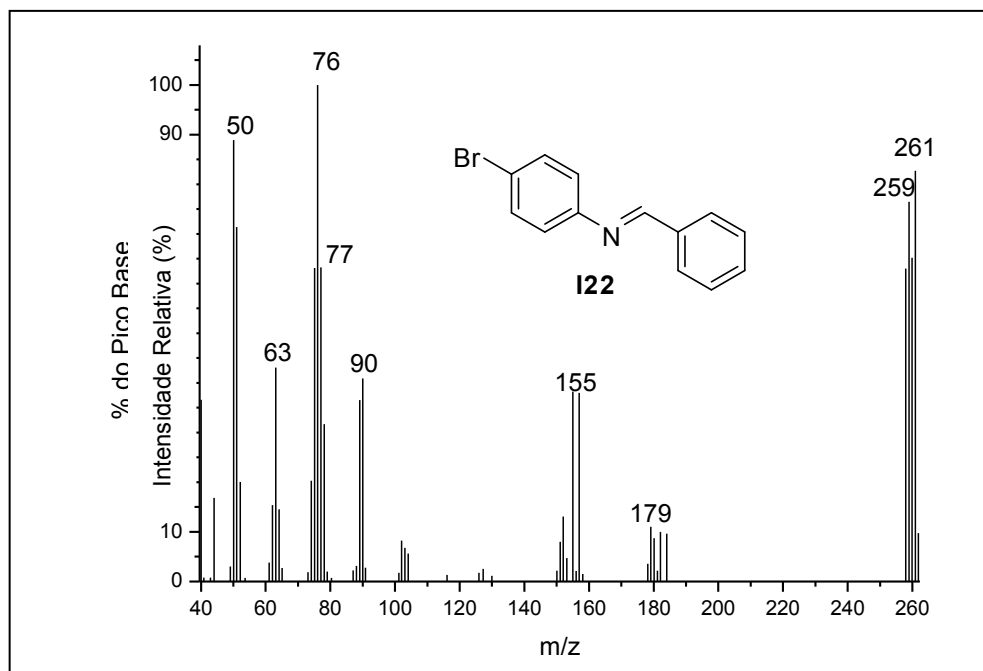
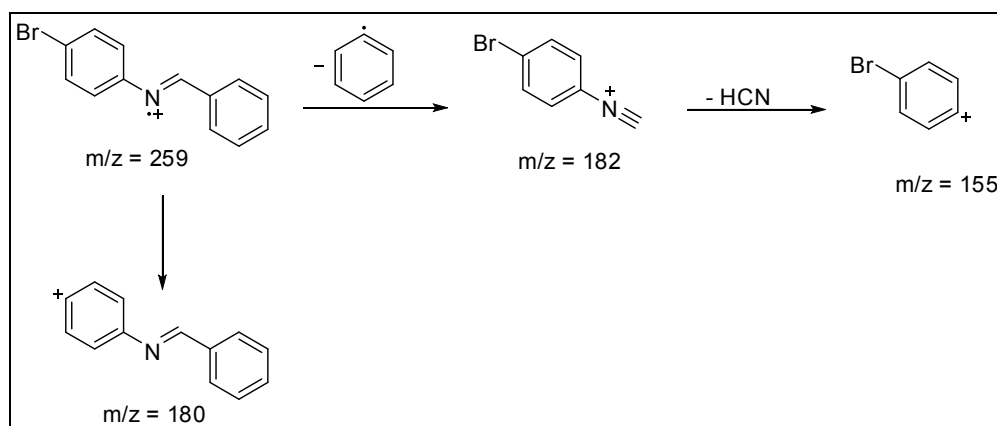


Figura 60 – Espectro de massas (GC-MS) para a tetraidroquinolina **I22** por impacto de elétrons.



Esquema 56 – Proposta mecanística para as fragmentações da imina **I22**.

No espectro de RMN de ^1H da imina **I22** (**Figura 61**, pág. 154) foi observado um duplete em δ 7,09 referente aos hidrogênios H-2 mais blindado com $J_{2,3} = 9,0$ Hz. Na região de δ 7,50 observa-se um multipeto referente H-7, H-8 e H-9. Em δ 7,91 observa-se um multipeto que foi atribuído ao hidrogênio H-3. Observa-se ainda um simpleto em δ 8,43 referente ao hidrogênio H-5.

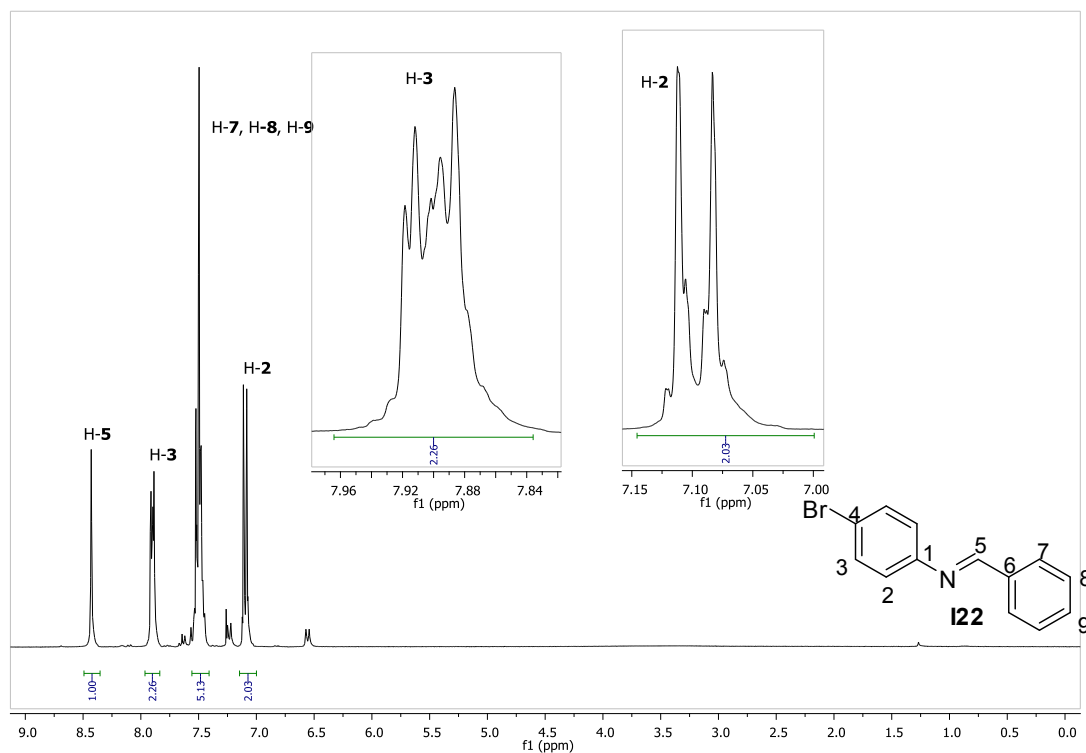


Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) da imina **I22**.

No espectro de RMN de ^{13}C da imina **I22** (**Figura 62**, pág. 155) observa-se a presença dos 9 sinais correspondentes aos nove carbonos não equivalentes de **I22**. O sinal em δ 119,6 foi atribuído ao carbono mais blindado ligado ao átomo de bromo (C-4). O sinal em δ 122,8 foi atribuído ao carbono C-2. Os sinais em δ 129,0 e em δ 129,1 foram atribuídos aos carbonos C-7 e C-8. Em δ 131,9 nota-se o sinal referente a C-9, em δ 132,4 observa-se o sinal referente a C-3. O sinal em δ 136,1 é referente ao carbono não hidrogenado C-6. Observa-se ainda na figura 62 os sinais em δ 151,2 referente ao carbono C-1 e em δ 161,0 referente ao carbono C-5.

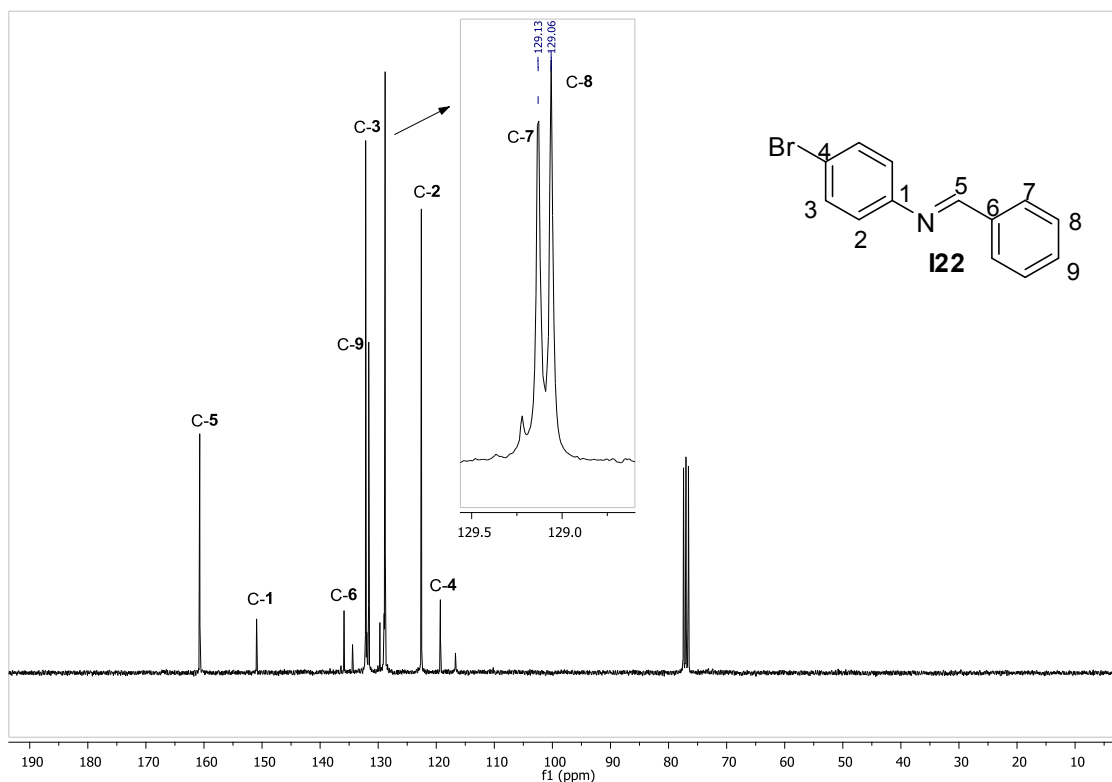


Figura 62 – Espectro de RMN de ^{13}C (75,459 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00; 25 °C) da imina **I22**.

4.3.4.4 Caracterização da amina **A1**

O espectro na região do infravermelho da amina **A1** (**Figura 63**) apresenta as bandas características de compostos aromáticos, em 3026 cm^{-1} , referente ao estiramento das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$. Observa-se também a banda em 2950 cm^{-1} referente ao estiramento das ligações $\text{Csp}^3\text{-H}$. A banda em 3349 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação N-H e a banda em 1520 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação C-N .⁸²

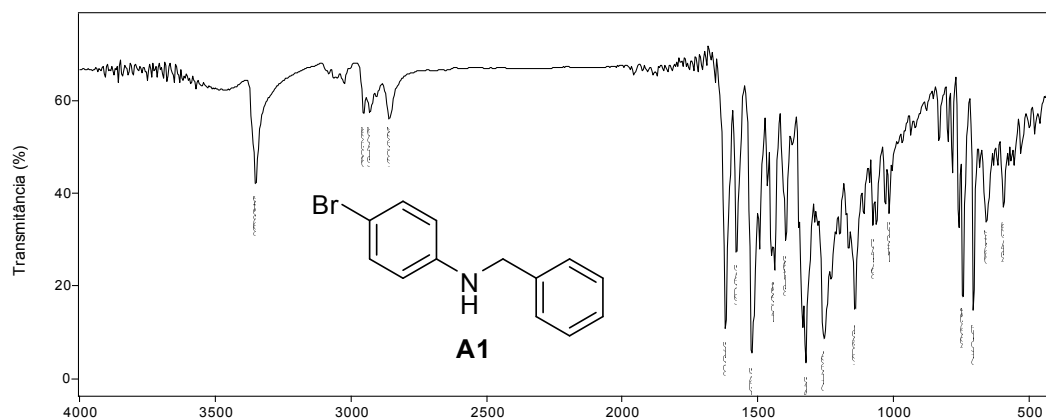


Figura 63 - Espectro no IV (reflectância) da amina A1.

O espectro de massas da imina **I22** (**Figura 64**) apresenta o sinal do íon molecular em $m/z = 261$ e o $[M+2]$ em $m/z = 263$, devido ao efeito isotópico do átomo de bromo. O sinal base em $m/z = 91$ corresponde ao cátion tropílio. (**Esquema 57**).

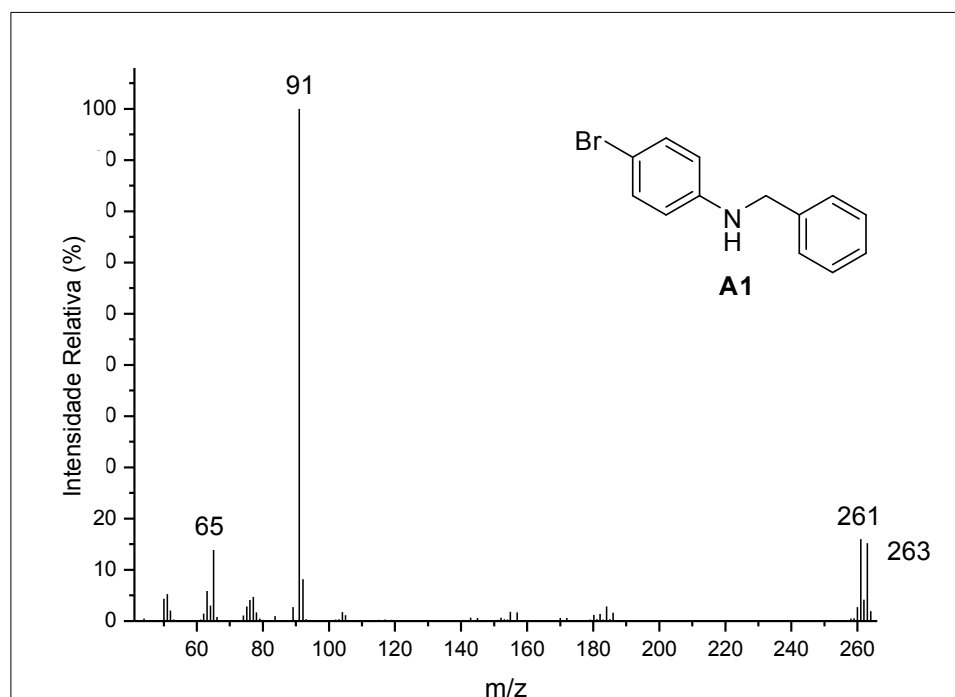
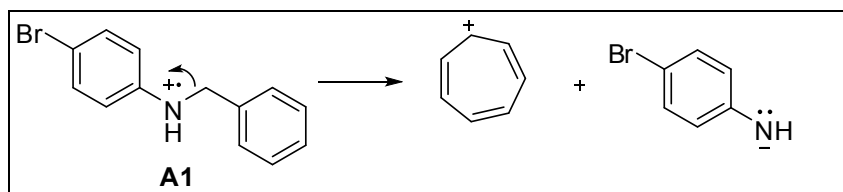


Figura 64 – Espectro de massas (GC-MS) para a tetraidroquinolina I22 por impacto de elétrons.



Esquema 57 – Proposta mecanística para as fragmentações da amina **A1**.¹²⁵

No espectro de RMN de ^1H da amina **A1** (**Figura 65**) foi observado um simpleto em δ 4,30 referente aos hidrogênios metilênicos H-5. Um duplete em δ 6,51 referente à H-2 com constante de acoplamento $J_{2,3} = 6,0$ Hz. Em δ 7,25 observa-se um segundo duplete referente à H-3 com constante de acoplamento $J_{3,2} = 6,0$ Hz. Em δ 7,36 observa-se um multiplete que foi atribuído aos demais hidrogênios aromáticos H-7, H-8 e H-9.

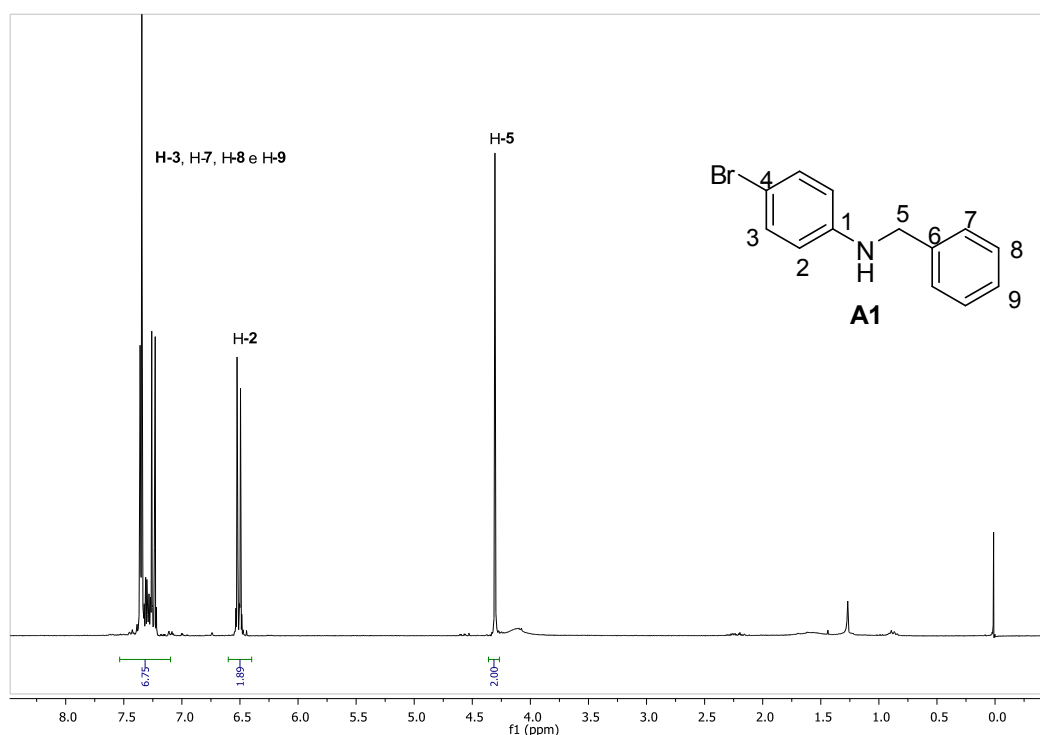


Figura 65 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26; 25 °C) da imina **I22**.

¹²⁵ Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5164- 5173.

No espectro de RMN de ^{13}C da amina **A1** (Figura 66) observa-se a presença dos 9 sinais correspondentes aos nove carbonos não equivalentes de **A1**. O sinal em δ 48,2 foi atribuído ao carbono C-5 do grupo metilênico. O sinal em δ 109,1 foi atribuído ao carbono ligado ao átomo de bromo C-4. O sinal em δ 114,3 foi atribuído ao carbono C-2. O sinal em δ 127,37 e em δ 127,38 foram atribuído ao carbono C-7 e C-8. Em δ 128,7 nota-se o sinal referente a C-9, em δ 131,9 observa-se o sinal referente a C-3. Observa-se ainda na figura 66 os sinais dos carbonos não hidrogenados em δ 138,8 referente ao carbono C-6 e em δ 145,0 referente ao carbono C-1.

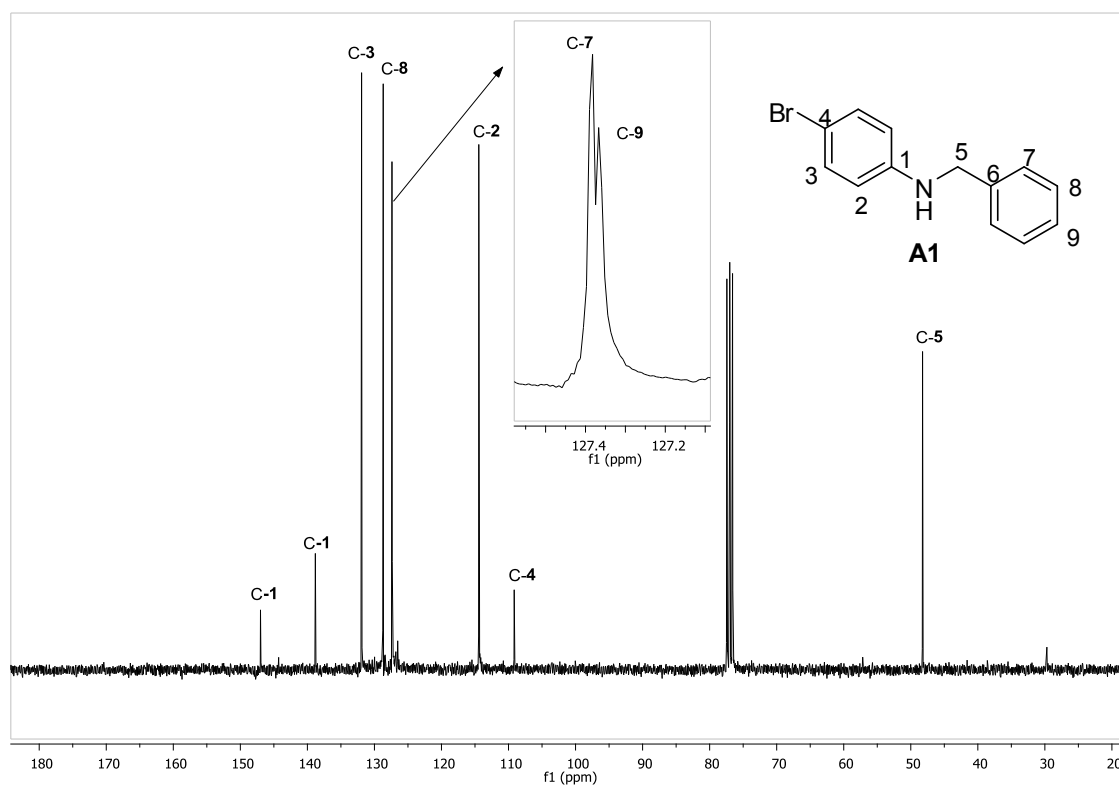


Figura 66 – Espectro de RMN de ^{13}C (75,459 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00; 25 °C) da amina **A1**.

4.4 CONCLUSÃO

Nesta parte do trabalho foi desenvolvido um processo em cascata envolvendo a reação de Povarov tricomponentes seguida por oxidação e aromatização de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas para síntese de quinolinas 2,4-dissubstituídas empregando o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO₃H**) como catalisador em apenas 1 mol%. Foram sintetizadas 16 quinolinas (**Q1-Q16**) com rendimentos de 38% a 71%, variando-se as anilinas. As quinolinas **Q6**, **Q7**, **Q12**, **Q13** e **Q14** eram estruturas inéditas, até a publicação dessa parte do trabalho de doutorado.

Outra contribuição dada na síntese de quinolinas foi a constatação da participação da acetonitrila e do oxigênio atmosférico no processo de oxidação da 1,2,3,4-tetraidroquinolina a quinolina junto com a imina gerada *in situ*, que contribuem para o aumento do rendimento das quinolinas. Foi possível comprovar a participação da acetonitrila no processo de oxidação a partir de experimentos de RMN de ¹H, em que foi detectado um sinal em δ 2,90 referente a uma nova ligação N–H formada durante a reação. O **CX4SO₃H** atua como um catalisador *auto-tandem* ativando duas reações mecanisticamente diferentes, a reação de Povarov e a transferência de hidrogênio em cascata. Nós relatamos pela primeira vez na literatura, a reação de Povarov tricomponentes na síntese de quinolinas 2,4-dissubstituídas catalisada por **CX4SO₃H** e a participação da acetonitrila no processo de oxidação/aromatização.

5. PARTE EXPERIMENTAL

GERAL

5.1 Geral

Os reagentes e solventes utilizados foram produtos analiticamente puros e/ou indicados pelos fabricantes, para uso em síntese orgânica.

Durante a realização deste trabalho, todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), sendo utilizadas cromatoplasas de alumínio MERCK com sílica gel 60 GF₂₅₄ como fase estacionária. As separações cromatográficas em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel (63-200 mesh), como fase estacionária.

As temperaturas de fusão não corrigidas foram determinadas em um aparelho MQAPF-302 (Departamento de Química-UFV) e os valores obtidos para os compostos conhecidos comparados com a literatura.

Os espectros no infravermelho foram realizados em espectrômetro FTIR Varian 660 equipado com GladiATR (Departamento de Química – UFV). Os valores foram expressos em números de onda (cm^{-1}) e registrados no intervalo de 4000-450 cm^{-1} .

Os espectros de massas foram realizados em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas (GC-MS) SHIMADZU modelo GC-17A-QP5000 utilizando-se o método de análise com as seguintes especificações:

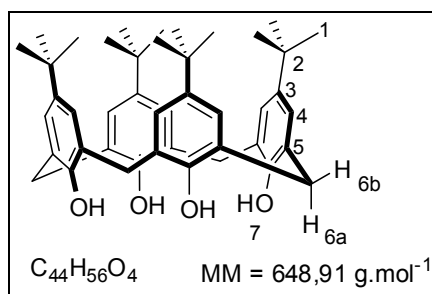
- Coluna: DB-5, 30 metros, Diâmetro 0,25 mm.
- Gás de arraste: Hélio.
- Temperatura do injetor: 250 °C.
- Programa de temperatura para a coluna:
 - Temperatura inicial: 120 °C (1 minuto).
 - Temperatura final: 300 °C (20 minutos).
 - Rampa de temperatura: 15 °C.min⁻¹ (12 minutos).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos em espectrômetro *Varian Mercury* 300 MHz ($B_0 = 7\text{ T}$), operando a 300,069 MHz para ^1H e 75,459 MHz para ^{13}C (Departamento de Química – UFV). Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, tomando-se como padrões de referência interna o sinal HDO (4,67 ppm) ou o sinal do clorofórmio (7,26 ppm). Os sinais obtidos foram caracterizados como: s = simpleto, d = duplete, dd = duplete duplo, dt = tripleto duplo, t = tripleto, q = quarteto, m = mutiplete.

As análises e monitoramento por espectrometria de massas de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro Shimadzu LCMS-IT-TOF trabalhando a alta resolução (<5 ppm) sob as seguintes condições: ionização por eletrospray (IES) a 4,5 KV em modo simultâneo (positivo e negativo), nebulizador de gás a um fluxo de $1,5\text{ Lmin}^{-1}$. As amostras foram dissolvidas em metanol ou acetonitrila e injetadas por infusão direta a uma velocidade de fluxo de $10\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, os espectros de massas foram obtidos com uma varredura de $m/z = 50\text{-}500$. Experimentos MS/MS foram realizados por seleção dos íons observados e, em seguida, fragmentados através de dissociação induzida por colisão (CID) utilizando hélio como gás de colisão.

5.2 Obtenção dos calix[n]arenos empregados como catalisadores

5.2.1 Obtenção do *p*-tert-butilcalix[4]areno



Para um balão bitubulado de 1000 mL, foi transferido o *p*-tert-butilfenol (50 g, 0,33 mol), hidróxido de sódio (0,6 g, 15 mmol) e formaldeído (solução 40% ou 37%, 31 mL), que foram submetidos à agitação mecânica. A mistura de reação

foi aquecida entre 110-120 °C. Com o progresso da reação, a solução originalmente transparente tornou-se amarela e com a remoção da água, a mistura de reação adquiriu uma consistência espessa ('goma') com coloração amarela dourada. Após um período de duas horas adicionaram-se 400 mL de éter difenílico e manteve-se agitação mecânica por mais uma hora, até que toda a massa semi-sólida fosse solubilizada. Em seguida a mistura reagente foi aquecida a 121 °C, sob um fluxo de nitrogênio para a remoção de água residual, empregando-se um sistema Dean-Stark para remoção de água. Durante o refluxo notou-se uma mudança na cor da mistura reagente de amarelo para marrom escuro. Decorrido esse período, o aquecimento foi removido e a mistura reacional atingiu a temperatura ambiente. Ao meio reagente foram adicionados 750 mL de acetato de etila, e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos e depois foi colocada sob repouso por mais 30 minutos. O sólido foi filtrado a vácuo e lavado com acetato de etila (50 mL), ácido acético (100 mL) e água (50 mL), nesta ordem. Esse procedimento levou à obtenção de um pó branco com 29,9 g (46,1 mmol) e rendimento de 55 %.

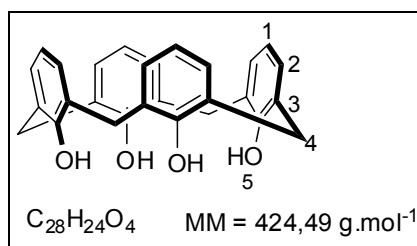
DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3150, 3057, 3024, 2952, 1737, 1605, 1480, 1456, 1391, 1362, 1231, 1200, 871, 814, 780.

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26) δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,29 (36H, s, H-1); 3,50 (4H, dl, ²J = 13,0 Hz, H-6a); 4,26 (4H, dl, ²J = 13,0 Hz, H-6b); 7,05 (8H, s, H-4); 10,34 (4H, s, OH).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 31,6 (C-1); 32,8 (C-6); 34,2 (C-2); 126,1 (C-3); 127,9 (C-4); 144,6 (C-5); 146,7 (C-7).

5.2.2 Obtenção do calix[4]areno



Para um balão bitubulado de 250 mL sob atmosfera de nitrogênio, foram transferidos o *p-tert*-butilcalix[4]areno (5,897 g; 9,10 mmol), fenol (4,00 g; 42,5 mmol) e tolueno (60 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente por cinco minutos. Em seguida, adicionou-se cloreto de alumínio (11,0 g; 82,4 mmol) e submeteu-se o sistema a agitação por uma hora a temperatura ambiente. Após a adição de cloreto de alumínio a solução resultante tornou-se vermelho intenso.

Decorrido esse período, a reação foi interrompida pela adição de 200 mL de solução aquosa de HCl (0,2 mol L⁻¹). A fase orgânica foi separada em funil de separação e em seguida adicionou-se Na₂SO₄ para a remoção da água residual. Após filtração, concentrou-se a fase orgânica sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido de coloração amarelada que foi lavado com 150 mL de metanol. O material foi recristalizado em uma mistura de metanol-clorofórmio.⁸⁰ Esse procedimento levou à obtenção de 3,12 g (7,36 mmol) de um sólido branco com 89 % de rendimento.

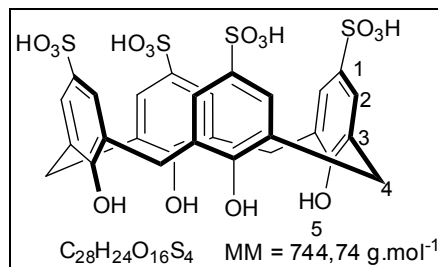
DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3152, 3092, 2935, 1593, 1463, 1447, 1410, 1369, 1238, 1191, 1146, 1074, 1030, 774, 749.

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 3,55 (4H, sl, H-4a); 4,25 (4H, sl, H-4b); 6,73 (4H, t, ³J = 7,5 Hz, H-1); 7,05 (8H, d, ³J = 7,5 Hz, H-2); 10,20 (4H, s, OH).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 31,7 (C-4); 122,2 (C-1); 128,4 (C-2); 128,9 (C-3); 148,7 (C-5).

5.2.3 Obtenção do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno



Para um balão de 100 mL, foram transferidos o calix[4]areno (3,00 g; 7,07 mmol) e 30 mL de ácido sulfúrico concentrado (98%). A mistura reagente permaneceu sob agitação magnética a temperatura de 80 °C. A solução resultante após a adição de ácido sulfúrico tornou-se marrom escuro. Decorrido um período de quatro horas, retirou-se uma alíquota que foi submetida a um teste de solubilidade em água, como essa foi totalmente solúvel a reação foi considerada completa. Após o término da reação, filtrou-se a mistura reagente sob pressão reduzida em um funil sinterizado. Em seguida, o sólido obtido foi solubilizado em uma quantidade mínima de metanol e reprecipitado pela adição de 150 mL de acetato de etila. O precipitado foi separado e mantido sob vácuo por vários dias¹²⁶. Esse procedimento levou a obtenção de 4,11 g (5,52 mmol) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (78 % de rendimento).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

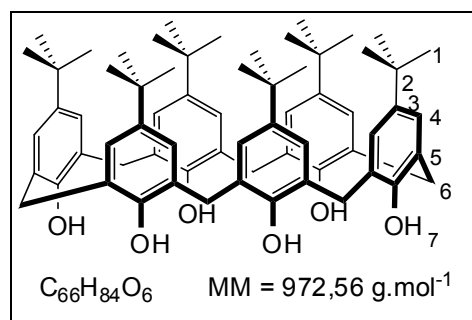
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3182, 2952, 1705, 1445, 1147, 1117, 1031, 785, 623, 550.

RMN de ¹H (300,069 MHz; D₂O; δ_{HDO} 4,67): δ (integração, multiplicidade, atribuição); 3,88 (8H, sl, C-4); 7,42 (8H, sl, H-2).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; D₂O): δ (atribuição); 30,8 (C-4); 126,7 (C-2); 128,3 (C-3); 135,8 (C-5); 151,9 (C-1).

¹²⁶ Scharff, J.; Mahjoubi, M. *New. J. Chem.* **1991**, *15*, 883-887.

5.2.4 Obtenção do *p*-tert-butilcalix[6]areno



Para um balão bitubulado, foram transferidos o *p*-tert-butilfenol (3,00 g; 20 mmol), formaldeído (solução 40%, 4,1 mL) e hidróxido de potássio (0,45 g; 8,03 mmol). A mistura reagente foi submetida a aquecimento (110-130 °C) e agitação mecânica, e após 15 min um fluxo de nitrogênio foi acoplado ao sistema. Com o progresso da reação, a solução originalmente transparente tornou-se amarela luminosa e, com a remoção da água, a mistura reagente adquiriu uma consistência espessa (“goma”) na cor amarela dourada. Durante este período um pouco de espuma foi observado, e a mistura reagente se expandiu antes de regredir ao volume original. Após um período de duas horas adicionaram-se 200 mL de xileno para solubilizar completamente a massa semi-sólida que havia sido formada. Em seguida, submeteu-se o sistema a refluxo, e após 30 minutos um precipitado começou a se formar, e a cor da mistura reagente mudou de amarela para laranja. O refluxo foi mantido por um total de três horas e em seguida deixou-se a mistura reagente atingir à temperatura ambiente. Posteriormente, filtrou-se em um funil de Buchner e o precipitado foi lavado com xileno a frio. O material foi pulverizado, transferido para um erlenmeyer, dissolvido em 100 mL de clorofórmio e tratado com 25 mL de ácido clorídrico (1 mol.L⁻¹) sob agitação (10-15 min). Logo após esse período, transferiu-se a mistura para um funil de separação. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com clorofórmio (3 x 25 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e na fase orgânica obtida adicionou-se Na₂SO₄ para remoção da água residual. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada sob aquecimento até aproximadamente 60 mL. Em seguida, adicionaram-se 60 mL de acetona quente à solução resultante.

Posteriormente, a mistura atingiu a temperatura ambiente e foi submetida a filtração simples.⁸⁰ Esse procedimento levou à obtenção de 2,4 g (2,5 mmol) do *p-tert*-butilcalix[6]areno como um pó branco com 50% de rendimento.

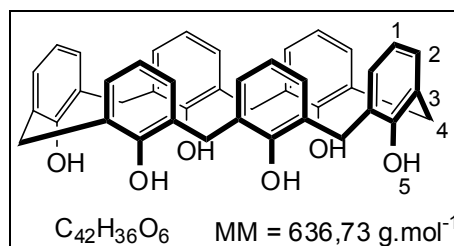
DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3141, 3050, 2953, 1712, 1605, 1479, 1392, 1361, 1291, 1248, 1200, 1117, 868, 720.

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26) δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,27 (54H, s, H-1); 3,90 (12H, sl, H-6); 7,16 (12H, s, H-4); 10,54 (6H, s, OH).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 31,5 (C-1); 33,0 (C-6); 34,0 (C-2); 126,2 (C-3); 127,0 (C-4); 144,3 (C-5); 147,3 (C-7).

5.2.5 Obtenção do calix[6]areno



Para a preparação do calix[6]areno seguiu-se o mesmo procedimento experimental descrito para a síntese do calix[4]areno (pag. 159).⁸⁰ Obtendo-se um sólido branco com 74% de rendimento (1,18 g; 1,85 mmol) a partir de 2,5 mmol do *p-tert*-butilcalix[6]areno (2,4 g), 11,21 mmol de fenol (10,90 g) e 21,60 mmol de cloreto de alumínio (2,88 g). A estrutura do calix[6]areno foi confirmada pelos dados espectrais descritos a seguir.

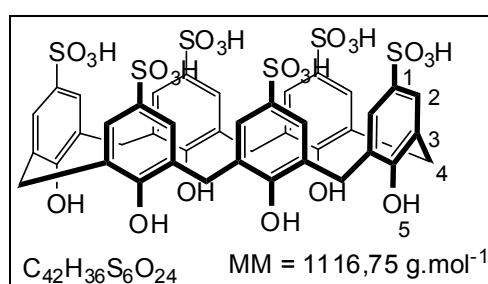
DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3140, 3091, 3033, 2953, 1612, 1590, 1460, 1389, 1259, 1246, 1203, 1080, 960, 750.

RMN de ^1H (300,069 MHz; CDCl_3 ; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 3,93 (12H, sl, H-4); 6,85 (6H, t, $^3J = 7,6$ Hz, H-1), 7,17 (12H, d, $^3J = 7,6$ Hz, H-2); 10,41 (6H, s, OH).

RMN de ^{13}C (75,459 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 32,2 (C-4); 121,8 (C-4); 127,4 (C-2); 129,4 (C-3); 149,6 (C-5).

5.2.6 Obtenção do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno



Para a obtenção do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno empregou-se o mesmo procedimento experimental descrito para a síntese do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX4SO₃H).⁸⁰ O ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (CX6SO₃H) foi obtido com 74% de rendimento (1,30 g; 1,16 mmol) como um sólido cinza a partir de 1,57 mmol do calix[6]areno (1,00 g). A estrutura foi confirmada pelos dados espectrais descritos a seguir.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3225, 1695, 1593, 1443, 1103, 1024, 995, 883.

RMN de ^1H (300,069 MHz; D_2O ; δ_{HDO} 4,67): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 3,83 (12H, s, C-4), 7,34 (12H, s, H-2).

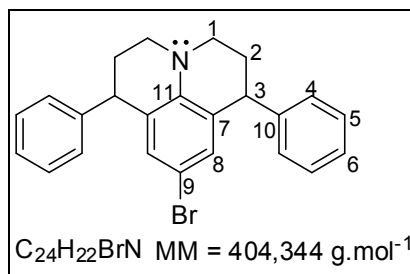
RMN de ^{13}C (75,459 MHz; D_2O): δ (integração); 30,8 (C-4); 126,4 (C-2); 128,0 (C-3); 135,3 (C-4); 153,2 (C-1).

5.3 Obtenção das julolidinas

Neste trabalho foram obtidos 17 derivados da julolidina empregando-se o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO₃H**) como catalisador. O procedimento geral para obtenção das julolidinas esta descrito a seguir.

Em um balão de duas vias contendo uma solução de 5 mL de água (H₂O) e 18,12 mg (2 mol %) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO₃H**) sob agitação foi adicionado 1 mmol da anilina correspondente. A esta solução foi adicionado gota a gota, com auxílio de uma seringa, uma mistura heterogênea de 3 mmol (0,349 mL, 312 mg) de estireno e 3 mmol, (244 mL) de formaldeído 37% v/v. Ao se adicionar estireno e formaldeído, a mistura reagente tornou-se turva com posterior formação de precipitado. A reação foi mantida, sob agitação, por duas horas, sendo acompanhada por CCD. Ao término deste período adicionaram-se 5 mL de água e transferiu a mistura de reação para um funil de separação. A mistura reagente foi extraída com diclorometano (4 x 10 mL). As frações orgânicos foram combinadas e adicionou-se Na₂SO₄ para remoção da água residual. Após filtração simples, a fase orgânica foi concentrada no evaporador rotatório. O material obtido foi submetido a coluna cromatográfica fornecendo as respectivas julolidinas.

5.3.1 9-Bromo-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (**J1**)



Após a reação obteve-se um óleo viscoso marron claro, que foi submetido a coluna cromatográfica, empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 9:1 v/v, fornecendo 282 mg do composto **J1** (R_f = 0,70),

como um óleo amarelado. O óleo ao ser solubilizado em metanol quente e posteriormente resfriamento forneceu um sólido branco que foi confirmado como sendo o composto **J1**.

Rendimento = 70%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 86,5-88,1 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3059, 3026, 2949, 2857, 1667, 1456, 736, 700.

GC-MS (EI): (t_R = 15,987); m/z (abundância em %); 403 (54, M⁺); 324 (52); 246 (25); 207 (48); 91 (70); 44 (100).

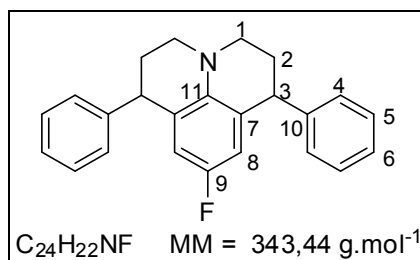
GC-MS (EI): (t_R = 16,180), m/z (abundância em %); 403 (100, M⁺); 326 (55); 246 (25); 207 (30); 91 (95).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,05-2,14 (2H, m, H-2 α); 2,22-2,33 (2H, m, H-2 β); 3,14 (4H, m, H-1); 4,13 (2H, dd, $J_{3,2\alpha}$ = 12,0 Hz, $J_{3,2\beta}$ = 6,0 Hz, H-3); 6,74 (2H, s, H-7); 7,16 (4H, dt, $J_{4,5}$ = 6,1 Hz, $J_{4,6}$ = 1,4 Hz, H-4); 7,24-7,26 (2H, m, H-6) 7,30-7,35 (2H, m, H-5).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição): 30,58 (C-2); 43,52/43,60 (C-3); 47,23/47,30 (C-1); 107,47/107,61 (C-9); 125,72 (C-6); 126,57 (C-5); 128,06-128,78 (C-4 e C-7); 131,08/131,11 (C-8); 142,34/142,41 (C-11); 146,17/146,24 (C-10).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para [[M+H]]⁺ = C₂₄H₂₃BrN 404,1014, encontrado 404,0607.

5.3.2 9-Fluoro-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J2)



Ao final da reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica, empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 9:1 v/v, fornecendo 254 mg do composto **J2** ($R_f = 0,75$), como um óleo amarelo.

Rendimento = 74%

Mistura de diastereoisômeros $ed = 64\%$ (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3024, 2922, 2853, 1597, 1491, 1452, 750, 698.

GC-MS (EI) ($t_R = 13,417$), m/z (abundância em %): 343 (54, M^+), 264 (58), 115 (27), 91 (100).

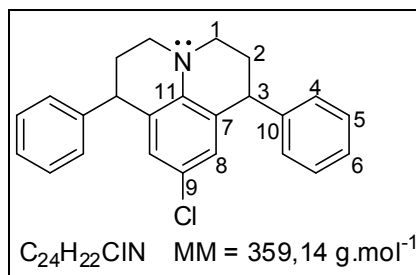
GC-MS (EI) ($t_R = 13,567$), m/z (abundância em %): 343 (100, M^+), 264 (88), 115 (30), 91 (95).

RMN de ^1H (300,069 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26) δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,13-2,19 (2H, m, H-2 α); 2,29-2,34 (2H, m, H-2 β); 3,14 (4H, m, H-1); 4,16 (2H, dd, $J_{3,2\alpha} = 12,0$ Hz, $J_{3,2\beta} = 6,0$ Hz, H-3) 6,37 (2H, d, $J_{\text{H-F}} = 9,3$ Hz, H-8); 7,16-7,24 (4H, td, $J_{4,5} = 7,0$ Hz, $J_{4,6} = 1,5$ Hz, H-4); 7,24-7,29 (2H, m, H-6); 7,31-7,39 (4H, m, H-5).

RMN de ^{13}C (75,459 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 31,70/31,37 (C-2); 44,04/44,93 (C-1); 47,82/48,09 (C-3); 114,91/114,98 (C-8); 125,42/125,50 (C-7); 125,57 (C-6); 128,66 (C-5); 128,90 (C-4); 140,11 (C-11); 146,55/146,63 (C-10); 153,26/156,36 (C-9, $J_{\text{C-F}} = 232$ Hz).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para $[\text{M}+\text{H}] = \text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NF}$ 344,1815, encontrado 344,1496.

5.3.3 9-Cloro-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J3)



Ao final da reação obteve-se um óleo, que foi submetido a coluna cromatográfica, empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 85:15 v/v, fornecendo 273 mg do composto **J3** ($R_f = 0,75$), como um sólido amarelo.

Rendimento = 74%.

Mistura de diastereoisômeros $ed = 61\%$ (*cis*).

TF. = 89,0-92,2 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3054, 3027, 2953, 2857, 1667, 1455, 736, 700.

GC-MS (EI) ($t_R = 15,317$), m/z (abundância em %): 359 (54, M^+), 324 (58), 115 (27), 91 (100).

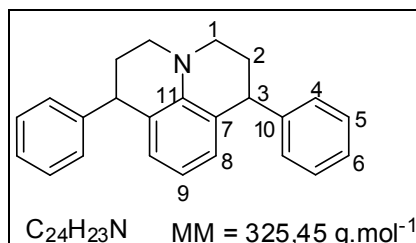
GC-MS (EI) ($t_R = 15,566$), m/z (abundância em %): 359 (100, M^+), 324 (88), 115 (30), 91 (95).

RMN de ¹H (300,069 MHz; $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26) δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): δ 2,09-2,17 (m, 2H, H-**2 α**), 2,23-2,33 (m, 2H, H-**2 β**), 3,12-3,18 (m, 4H, H-**1**), 4,14 (dd, 2H, $J_{3,2\alpha} = 12,0$ Hz, $J_{3,2\beta} = 6,0$ Hz, H-**3**), 6,61 (s, 2H, H-**7**), 7,17 (td, 4H, $J_{4,6} = 9,0$ Hz, $J_{4,5} = 1,5$ Hz, H-**4**), 7,22-7,28 (m, 2H, H-**6**), 7,30-7,38 (m, 4H, H-**5**).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; $CDCl_3$; δ_{CDCl_3} 77,00): δ 30,68 (C-**2**); 43,62/43,67 (C-**3**); 47,36/47,45 (C-**1**); 120,32/120,44 (C-**9**); 125,32 (C-**6**); 126,58 (C-**5**); 128,28/128,31 (C-**4**); 128,67 (C-**7**); 128,82 (C-**8**); 141,97/142,03 (C-**11**); 146,25/146,28 (C-**10**).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculated for [M+H] = C₂₄H₂₃NCl 360,1519, encontrado 360,1473.

5.3.4 1,7-Difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J4)



Após a reação obteve-se um óleo, que foi submetido a coluna cromatográfica, empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 9:1 v/v, fornecendo 244 mg do composto **J1** (R_f = 0,62), como um óleo amarelado.

Rendimento = 75%

Mistura de diastereoisômeros *ed* = 63% (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IR (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3061, 3024, 2949, 2860, 1668, 1454, 738, 700.

GC-MS (EI): (*t_R* = 16,933); *m/z* (abundância em %); 325 (100, M⁺); 281 (10); 220 (15); 207 (20); 143 (15); 91 (10); 44 (20).

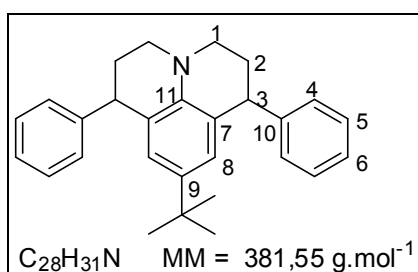
GC-MS (EI): (*t_R* = 16,980), *m/z* (abundância em %); 325 (100, M⁺); 281 (10); 220 (15); 207 (20); 143 (15); 91 (10); 44 (20).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,08-2,14 (2H, m, H-2 α); 2,24-2,28 (2H, m, H-2 β); 3,08-3,22 (4H, m, H-1); 4,14 (2H, dd, $J_{3,2\alpha} = 12,0$ Hz, $J_{3,2\beta} = 6,0$ Hz, H-3); 7,09 (1H, t, $J_{9,8} = 7,9$ Hz, H-9); 7,14-7,19 (4H, td, $J_{4,5} = 6,3$ Hz, $J_{4,6} = 1,5$ Hz, H-4); 7,22-7,28 (2H, m, H-6); 7,31-7,36 (4H, m, H-5).

RMN de ^{13}C (75,459 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição): 31,68 (C-2); 43,80/44,00 (C-3); 47,29/47,49 (C-1); 123,81/123,03 (C-9); 125,84/125,92 (C-10); 126,18 (C-6); 128,42 (C-4); 128,96 (C-8); 138,32/138,51 (C-5); 141,29/141,38 (C-11); 147,43/147,57 (C-7).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para $[\text{M}+\text{H}] = \text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}$ 326,1800, encontrado 326,0607.

5.3.5 9-*tert*-Butil-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-*ij*]quinolina (J5)



Ao final da reação obteve-se um óleo, que foi submetido a coluna cromatográfica, empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 9:1 v/v, fornecendo 305 mg do composto **J6** ($R_f = 0,72$), como um óleo amarelado.

Rendimento = 80%

Mistura de diastereoisômeros $ed = 31\%$ (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3030, 2951, 2863, 1612, 1505, 1361, 1299, 736, 700.

GC-MS (EI) ($t_R = 15,833$), m/z (abundância em %): 381 (50, M^+), 366 (100), 105 (14), 91 (25).

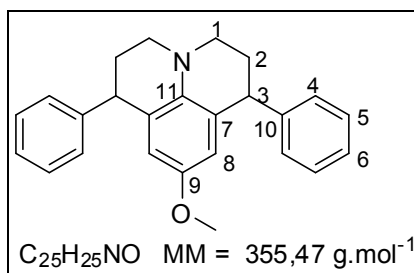
GC-MS (EI) ($t_R = 16,050$), m/z (abundância em %): 381 (55, M^+), 366 (100), 105 (14), 91 (25).

RMN de ^1H (300,069 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,07 (9H, s, CH_3) 2,09-2,19 (2H, m, H- 2α); 2,28-2,39 (2H, m, H- 2β); 3,12 (4H, m, H- 1); 4,22 (2H, dd, $J_{3,2\alpha}=12,0$ Hz, $J_{3,2\beta}=6,0$ Hz, H- 3); 6,69 (2H, s, H- 8); 7,16-7,35 (10H, m, H- 4 , H- 5 e H- 6).

RMN de ^{13}C (75,459 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 31,40 (C- 2); 31,60 (CCH_3); 33,90 (C); 43,80/44,60 (C- 3); 47,29/47,49 (C- 1); 122,81/123,03 (C- 7); 125,84/125,92 (C- 8); 126,18 (C- 6); 128,42/128,96 (C- 4 /C- 5); 138,32/138,51 (C- 9); 141,29/141,38 (C- 11); 147,43/147,57 (C- 10).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para $[\text{M}+\text{H}] = \text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}$ 382,2535, encontrado 382,2203.

5.3.6 9-Metoxi-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J6)



Ao final da reação obteve-se um óleo marron, que foi submetido a coluna cromatográfica, empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 9:1 v/v, fornecendo 295 mg do composto **J6** ($R_f = 0,65$), como um óleo amarelado.

Rendimento = 83%

Mistura de diastereoisômeros $ed = 63\%$ (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3030, 2924, 2823, 1490, 1453, 1299, 1152, 1090, 1317, 754, 699.

GC-MS (EI) ($t_R = 17,033$), m/z (abundância em %): 355 (100, M^+), 340 (70), 276 (25), 208 (10), 91 (12).

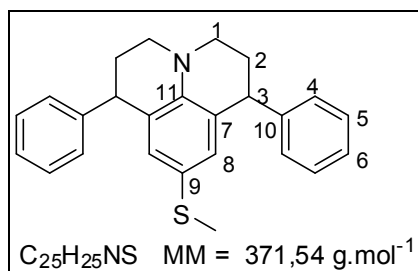
GC-MS (EI) ($t_R = 17,283$), m/z (abundância em %): 355 (100, M^+), 340 (70), 276 (30), 208 (10), 91 (12).

RMN de 1H (300,069 MHz; $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,06-2,13 (2H, m, H-2 α) 2,23-2,27 (2H, m, H-2 β); 3,06-3,14 (4H, m, H-1); 3,63 (3H, s, OCH_3); 4,11 (2H, t, $J_{3,2} = 6,5$ Hz, H-3); 6,36 (2H, s, Hz, H-8); 7,31-7,30 (10H, m, H-4, H-5 e H-6).

RMN de ^{13}C (75,459 MHz; $CDCl_3$; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 31,85 (C-2); 43,99/44,10 (C-3); 49,21 (C-1); 55,90 (OCH_3); 112,71/123,03 (C-7); 113,19 (C-8); 116,19 (C-6); 126,36 (C-4); 128,52 (C-5); 142,02 (C-11); 146,71 (C-10); 151,46 (C-9).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para $[M+H] = C_{25}H_{26}NO$ 356,2014, encontrado 356,1690.

5.3.7 Metiltio-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J7)



Ao final da reação obteve-se um óleo, que foi submetido a coluna cromatográfica, empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 9:1 v/v, fornecendo 330 mg do composto **J7** ($R_f = 0,72$), como um sólido amarelado.

Rendimento = 89%

Mistura de diastereoisômeros $ed = 70\%$ (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 89,5-90,7

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3026, 2920, 2854, 1592, 1491, 1450, 1312, 1029, 761, 728, 698.

GC-MS (EI) ($t_R = 20,150$), m/z (abundância em %): 371 (100, M⁺), 356 (50), 292 (10), 207 (10), 91 (8).

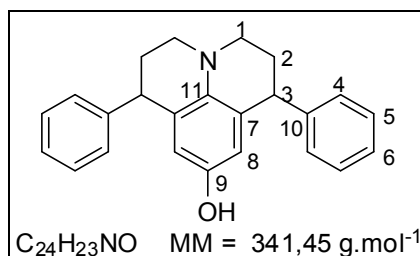
GC-MS (EI) ($t_R = 20,492$), m/z (abundância em %): 371 (100, M⁺), 356 (50), 292 (10), 207 (7), 91 (10).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,09-2,19 (2H, m, H-2 α); 2,21 (3H, s, SCH₃); 2,26-235 (2H, m, H-2 β); 3,09-3,23 (4H, m, H-1); 4,17 (2H, dd, $J_{3,2\alpha} = 12,0$ Hz, $J_{3,2\beta} = 6,0$ Hz, H-3); 6,72 (2H, s, H-8); 7,16-7,38 (10H, m, H-4, H-5 e H-6).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 16,16/19,28 (SCH₃); 30,71/30,77 (C-2); 43,56/44,68 (C-3); 47,34 (C-1); 122,09 (C-7); 124,35/124,40 (C-8); 126,45 (C-6); 128,60 (C-4); 128,87 (C-5); 130,67/130,87 (C-9); 142,35 (C-11); 146,57/146,67 (C-10).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para [M+H] = C₂₅H₂₆NS 372,1786, encontrado 372,1459.

5.3.8 1,7-Difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolin-9-ol (J8)



Ao final da reação obteve-se um óleo marron, que foi submetido a coluna cromatográfica, empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 2:1 v/v, fornecendo 232 mg do composto **J3** ($R_f = 0,65$), um óleo amarelado.

Rendimento = 68%

Mistura de diastereoisômeros $ed = 71\%$ (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3345, 2921, 2854, 1725, 1606, 1490, 1445, 1239, 702.

GC-MS (EI) ($t_R = 15,575$), m/z (abundância em %): 341 (10, M⁺), 262 (15), 91 (33), 44 (100).

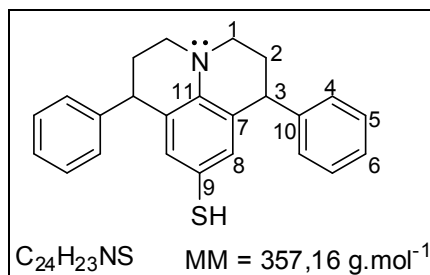
GC-MS (EI) ($t_R = 15,775$), m/z (abundância em %): 341 (20, M⁺), 262 (35), 115 (37), 91 (80), 44 (100).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,15-2,20 (2H, m, H-2 α); 2,31-2,39 (2H, m, H-2 β); 3,14 (4H, m, H-1); 4,13 (2H, dd, $J_{3,2\alpha} = 12,0$ Hz, $J_{3,2\beta} = 6,0$ Hz, H-3); 6,74 (2H, s, H-8); 7,16 (4H, td, $J_{4,5} = 6,1$ Hz, $J_{4,6} = 1,4$ Hz, H-4); 7,24-7,26 (2H, m, H-6) 7,30-7,35 (2H, m, H-5).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 30,58 (C-2); 43,52/43,60 (C-1); 47,23/47,30 (C-3); 107,47/107,61 (C-8); 125,72 (C-7); 126,57 (C-6); 128,06/128,78 (C-5); 131,08/131,11 (C-4); 142,34/142,41 (C-10); 146,17/146,24 (C-9).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para [M+H] = C₂₄H₂₄NO 342,1858, encontrado 342,1547.

5.3.9 1,7-Difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina-9-tiol (J9).



Ao final da reação obteve-se um óleo, que foi submetido a coluna cromatográfica, empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 7:3 v/v, fornecendo 228 mg do composto **J9** ($R_f = 0,65$), um óleo amarelo claro.

Rendimento = 64%

Mistura de diastereoisômeros *ed* = 60% (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3345, 2921, 2854, 1725, 1606, 1490, 1445, 1239, 702.

GC-MS (EI) ($t_R = 17,505$), m/z (abundância em %): 357 (10, M^+), 324(15), 91 (33), 44 (100).

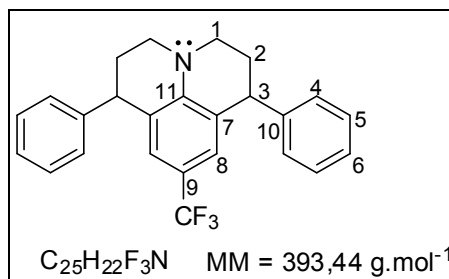
GC-MS (EI) ($t_R = 17,715$), m/z (abundância em %): 357 (20, M^+), 324 (35), 115 (37), 91 (80), 44 (100).

RMN de ^1H (300,069 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): δ 2,13-2,18 (2H, m, H-**2 α**); 2,28-2,35 (2H, m, H-**2 β**); 3,16-3,20 (4H, m, H-**1**); 3,57 (SH); 4,17 (2H, dd, $J_{3,2a} = 12,0$ Hz, $J_{3,2\beta} = 6,0$ Hz, H-**3**); 6,79 (2H, s, H-**8**); 7,15-7,36 (10H, m, H-**4**, H-**5**, H-**6**).

RMN de ^{13}C (75,459 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição) δ 30,71/30,77 (C-**2**); 43,56/43,68 (C-**1**); 47,34 (C-**3**); 124,35/124,40 (C-**8**); 126,45 (C-**7**); 128,60/128,76/128,87 (C-**6**/C-**5**); 130,67/130,85 (C-**4**); 142,35 (C-**10**); 146,57/146,67 (C-**9**).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para $[M+H] = C_{24}H_{24}NS$ 358,1629, encontrado 358,1494.

5.3.10 **1,7-Difenil-9-(trifluorometil)-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij] (J10).**



Ao final da reação obteve-se um óleo, que foi submetido a coluna cromatográfica, empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 4:1 v/v, fornecendo 275 mg do composto **J10** ($R_f = 0,65$), como um óleo amarelo claro.

Rendimento = 70%

Mistura de diastereoisômeros $ed = 53\%$ (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3026, 2932, 2853, 1597, 1491, 1452, 750, 698.

GC-MS (EI) ($t_R = 26,733$), m/z (abundância em %): 393 (100, M^+), 314 (55), 288 (13), 212 (10), 115 (10), 91 (20).

GC-MS (EI) ($t_R = 26,933$), m/z (abundância em %): 393 (100, M^+), 314 (60), 288 (13), 212 (10), 91 (20).

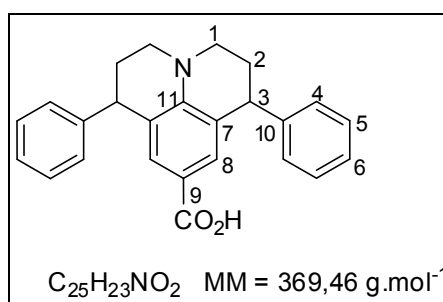
RMN de ^1H (300,069 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,06-2,17 (2H, m, H-2 α), 2,22-2,33 (2H, m, H-2 β); 3,16-3,23 (4H, m, H-1); 4,19 (2H, dd, $J_{3,2\alpha} = 12,0$ Hz, $J_{3,2\beta} = 6,0$ Hz, H-3); 6,91 (2H, s, H-8); 7,06-7,16 (4H, m, H-4); 7,22-7,29 (4H, m, H-6); 7,31-7,41 (4H, m, H-5).

RMN de ^{13}C (75,459 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição) 29,94 (C-2); 43,36/43,47 (C-3); 46,84/46,94 (C-1); 116,26 (C-7); 122,73 (C-8); 125,66 (C-6);

126,63/126,66 (C-4); 128,65 (C-5); 128,70/128,73 (C-9/C-10); 145,67/145,63 (C-11).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para [M+H] = C₂₅H₂₃NF 394,1783, encontrado 394,1741.

5.3.11 1,7-Difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina-9-ácido carboxílico (J11)



Obteve-se um óleo incolor, este foi submetido a coluna cromatográfica empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 1:1 v/v, fornecendo 254 mg do composto **J11** (R_f = 0,60), como um sólido branco.

Rendimento = 69%

Mistura de diastereoisômeros *ed* = 46% (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 256,9-257,1 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3026, 2922, 2850, 2538, 2362, 1652, 1599, 1520, 1426, 1260, 1200, 770, 697.

GC-MS (EI) (*t_R* = 18,192), *m/z* (abundância em %): 351 (24, [M-18]⁺), 271 (36), 193 (21), 91 (98), 77 (100).

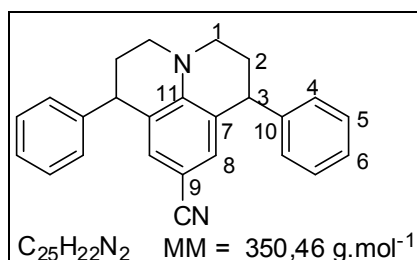
GC-MS (EI) ($t_R = 18,400$), m/z (abundância em %): 351 (15, $[M-18]^+$), 350 (14), 271 (33), 167 (7), 91 (100), 77 (67).

RMN de 1H (300,069 MHz; $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,05-2,15 (2H, m, H-2 α); 2,19-2,20 (2H, m, H-2 β); 3,16-3,24 (4H, m, H-1); 4,19 (2H, t, $J_{3,2} = 4,8$ Hz, H-3); 7,07-7,43 (12H, m, H-4, H-5, H-6 e H-8).

RMN de ^{13}C (75,459 MHz; $CDCl_3$; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 29,59 (C-2); 43,18 (C-3); 46,77 (C-1); 114,89/115,06 (C-7); 122,06 (C-8); 126,53/126,57 (C-6); 128,56/128,65 (C-4/C-5); 131,27/131,34 (C-9); 145,54/145,76 (C-10); 147,24/147,32 (C-11); 172,43/172,46 (C=O).

HRMS [ESI(-), IT-TOF] calculado para $[M+H] = C_{25}H_{22}NO_2$ 368,1651, encontrado 368,1702.

5.3.12 1,7-Difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolin-9-carbonitrila (**J12**)



Após a reação, obteve-se um sólido branco, este foi submetido a coluna cromatográfica empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 5:1 v/v, fornecendo 252 mg do composto **J12** ($R_f = 0,55$), como um sólido branco.

Rendimento = 72%

Mistura de diastereoisômeros $ed = 50\%$ (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 136,5-137,8 °C

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3366, 3027, 2953, 2924, 2853, 2207, 1603, 1518, 1317, 699.

GC-MS (EI) (t_R = 18,192), m/z (abundância em %): 351 (24, M⁺), 271 (36), 193 (21), 91 (98), 77 (100).

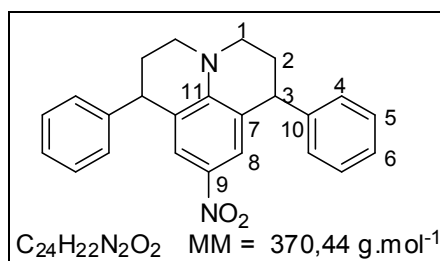
GC-MS (EI) (t_R = 18,400), m/z (abundância em %): 351 (15, M⁺), 350 (14), 271 (33), 167 (7), 91 (100), 77 (67).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,17-2,21 (2H, m, H-2 α); 2,36-2,42 (2H, m, H-2 β); 3,30-3,51 (4H, m, H-1); 4,12 (2H, t, $J_{3,2}$ = 5,0 Hz, H-3); 7,10-7,53 (12H, m, H-4, H-5, H-6 e H-8).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 29,51 (C-2); 42,28 (C-3); 49,77 (C-1); 100,49 (C-9); 114,89/115,06 (C=N); 126,06 (C-8); 126,79/126,88 (C-6); 127,29 (C-7); 128,78 (C-5); 129,33/129,56 (C-4); 144,21/144,71 (C-10); 145,29/145,32 (C-11).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para [M+H] = C₂₅H₂₃N₂ 351,1861, encontrado 351,1834.

5.3.13 9-Nitro-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J13)



Após a reação, obteve-se um sólido amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano,

2:1 v/v, fornecendo 270 mg do composto **J4** ($R_f = 0,60$), como um sólido amarelo.

Rendimento = 73%

Mistura de diastereoisômeros $ed = 45\%$ (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 128,8-129,7 °C

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3363, 3027, 2953, 2924, 2853, 2207, 1603, 1518, 1317, 699.

GC-MS (EI) ($t_R = 21,658$), m/z (abundância em %): 370 (5, M⁺), 291 (8), 115 (10), 91 (25), 40 (100).

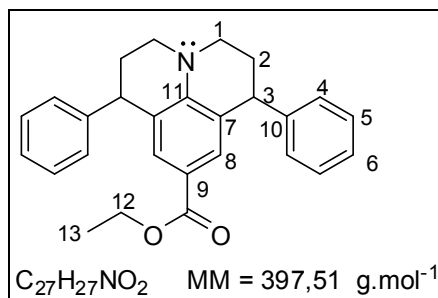
GC-MS (EI) ($t_R = 21,942$), m/z (abundância em %): 370 (10, M⁺), 291 (13), 115 (12), 91 (50), 40 (100).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,27-2,31 (2H, m, H-2 α); 2,47-2,50 (2H, m, H-2 β); 3,31-3,34 (4H, m, H-1); 4,07 (2H, t, $J_{3,2} = 6,0$ Hz, H-3); 7,08-7,33 (12H, m, H-4, H-5, H-6 e H-8)

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 29,71 (C-2); 47,21/47,27 (C-3); 49,83/50,03 (C-1); 117,44/117, 69 (C-8); 126,79 (C-6); 129,11/129,26-129,58 (C-4/C-5); 131,02/131,21 (C-7); 139,91 (C-9); 144,84/144,96 (C-10); 149,67/149,84 (C-11).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para [M+H] = C₂₄H₂₃N₂O₂ 371,1760, encontrado 371,1738.

5.3.14 Etil 1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina-9-carboxilato (J14)



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 4:1 v/v, fornecendo 282 mg do composto **J14** ($R_f = 0,60$), como um sólido branco.

Rendimento = 71%

Mistura de diastereoisômeros *ed* = 47% (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 118,4-119,3 °C

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3366, 3017, 2958, 2924, 2853, 2207, 1723, 1518, 1317, 699.

GC-MS (EI) ($t_R = 36,238$), m/z (abundância em %): 397 (100, M^+), 352 (8), 318 (45), 290 (15), 220 (10), 91 (20).

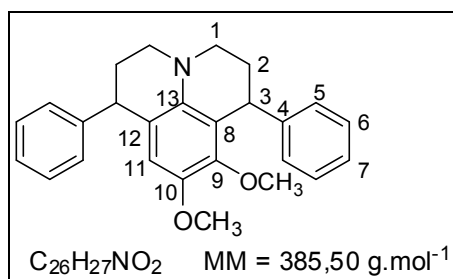
GC-MS (EI) ($t_R = 36,592$), m/z (abundância em %): 397 (100, M^+), 352 (13), 318 (42), 290 (10), 220 (10), 91 (20).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,30-1,16 (3H, m, H-**13**); 2,16-1,99 (1H, m, H-**2 α**); 2,26 (1H, ddd, $J_{2\beta,2\alpha} = 17,0$; $J_{2\beta,1} = 8,4$ e $J_{2\beta,3} = 4,8$ Hz, H-**2 β**); 3,26-3,01 (2H, m, H-**1**); 4,29-4,03 (4H, m, H-**3** e H-**12**); 7,56-6,90 (11H, m, H-**4**, **5**, **6** e **8**).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 167,35/167,31 (C=O); 146,18/145,78 (C-**11**); 130,72/130,69 (C-**10**);

128,70/128,64/128,62/128,60 (C-4/C-5); 126,50/126,47 (C-8); 121,89/121,80 (C-6); 116,57/116,44/116,31 (C-9/C-7); 60,17 (C-12); 46,59/46,44 (C-1); 43,20/43,02 (C-3); 29,96/29,67 (C-2); 14,66 (C-13).

5.3.15 8,9-Dimetoxi-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J15)



Após a reação obteve-se um óleo escuro, que foi submetido a coluna cromatográfica empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 4:1 v/v, fornecendo 185 mg do composto **J14** ($R_f = 0,60$), como um óleo marron.

Rendimento = 48%

Mistura de diastereoisômeros *ed* = 63% (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3366, 3027, 2953, 2924, 2853, 2207, 1518, 1503, 1402, 1317, 699.

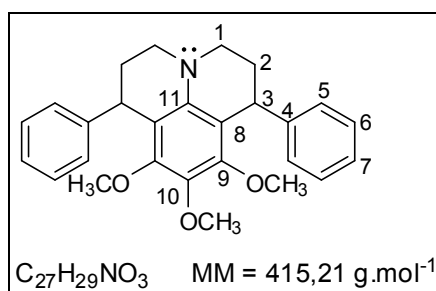
GC-MS (EI) ($t_R = 29,234$), m/z (abundância em %): 385 (10, M⁺), 355 (100), 281 (45), 149 (67), 71 (20).

GC-MS (EI) ($t_R = 29,398$), m/z (abundância em %): 385 (8, M⁺), 355 (100), 281 (42), 149 (70), 71 (20).

RMN de ^1H (300,069 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,13 (2H, m, H-**2 β**); 2,22-2,39 (2H, m, H-**2 α**); 2,96 - 3,10 (2H, m, H-**1**); 3,61 (3H, s, OCH_3); 3,77 (3H, s, OCH_3); 4,11 (1H, t, $J_{3,2} = 6,6$ Hz, H-**3**); 6,48 (1H, d, $J_{11,4'} = 2,7$ Hz, H-**11**); 6,81 - 7,32 (10H, m, H-**5**, **6** e **7**).

RMN de ^{13}C (75,459 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 29,93 (C-**2**); 31,85 (C-**3**); 40,26 (C-**3'**); 43,99 (C-**1**); 49,21 (OCH_3); 55,90 (OCH_3); 112,71/113,19 (C-**7**); 116,29 (C-**5**); 126,36/126,78 (C-**6**); 128,52/128,90 (C-**11**); 142,02 (C-**10**); 146,71 (C-**4**); 151,46 (C-**9**).

5.3.16 8,9,10-Trimetoxi-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J16)



Após a reação obteve-se um óleo escuro, que foi submetido a coluna cromatográfica empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 4:1 v/v, fornecendo 141 mg do composto **J14** ($R_f = 0,47$), como um óleo marron..

Rendimento = 34%

Mistura de diastereoisômeros $ed = 59\%$ (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3264, 3023, 2958, 2924, 2853, 2207, 1518, 1503, 1402, 1317, 698.

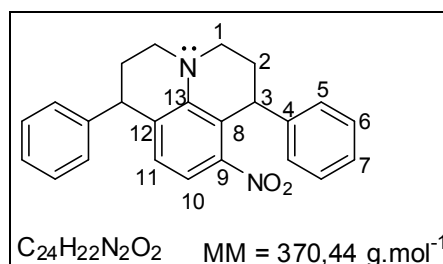
GC-MS (EI) ($t_R = 29,154$), m/z (abundância em %): 415 (50, M^+), 400 (100), 280 (15), 169 (10), 91 (8).

GC-MS (EI) ($t_R = 29,429$), m/z (abundância em %): 415 (50, M^+), 400 (100), 280 (15), 169 (10), 91 (8).

RMN de 1H (300,069 MHz; $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,19-2,28 (4H, m, H-2); 3,31 (6H, s, OCH_3); 3,58 (3H, s, OCH_3); 4,17 (4H, m, H-1); 4,53 (2H, t, $J_{3,2} = 5,1$ Hz, H-3); 7,08-7,42 (10H, m, H-5, H-6 e H-7).

RMN de ^{13}C (75,459 MHz; $CDCl_3$; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 14,66 (C-2); 29,57 (C-3); 29,67/29,96 (C-1); 43,02 (OCH_3); 43,20 (OCH_3); 60,17 (OCH_3); 116,44/116,57 (C-8); 121,80/121,89 (C-7); 126,47/126,50 (C-5); 128,60/128,62 (C-6); 128,64/128,70 (C-10); 130,69/130,72 (C-11); 146,18/145,78 (C-4); 167,31/167,35 (C-9).

5.3.17 8-Nitro-1,7-difenil-1,2,3,5,6,7-hexaidropirido[3,2,1-ij]quinolina (J17)



Após a reação obteve-se um óleo laranja, que foi submetido a coluna cromatográfica empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 4:1 v/v, fornecendo 96 mg do composto **J14** ($R_f = 0,47$), como um óleo amarelo.

Rendimento = 26%

Mistura de diastereoisômeros $ed = 42\%$ (*cis*).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3264, 3023, 2958, 2924, 2853, 2207, 1518, 1503, 1402, 1317, 698.

GC-MS (EI) ($t_R = 33,584$), m/z (abundância em %): 370 (55, M⁺), 336 (100), 259 (15), 218 (20), 165 (12), 129 (13), 91 (10).

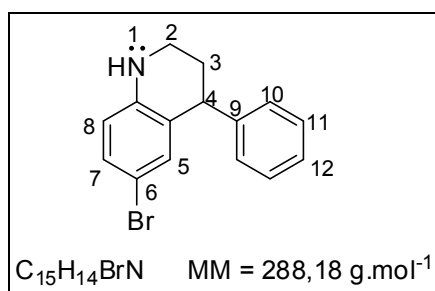
GC-MS (EI) ($t_R = 34,412$), m/z (abundância em %): 370 (55, M⁺), 336 (100), 259 (15), 218 (20), 165 (12), 129 (13), 91 (10).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); δ 1,76 - 2,39 (4H, m, H-2); 2,91 - 3,33 (4H, m, H-1); 4,77 (2H, dd, $J_{3,2\alpha} = 8,6$ e $J_{3,2\beta} = 4,8$ Hz, H-3); 7,48-6,71 (12H, m, H-5, H-6, H-7, H-10 e H-11).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 29,59 (C-2); 43,06/43,18 (C-3); 46,77 (C-3'); 46,93 (C-1); 114,89 (C-10); 122,06 (C-8); 126,53 (C-7); 128,56 (C-11); 128,65 (C-12); 131,27/131,34 (C-6); 145,54/145,76 (C-5); 147,24 (C-4); 172,46 (C-9).

5.4 Obtenção das 1,2,3,4-Tetraidroquinolinas

5.4.1 6-Bromo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolina (T1)



Seguindo o mesmo procedimento descrito no item 5.3, porém empregando quantidades equivalentes dos substratos, 1 mmol da *p*-bromoanilina (171 mg), 1 mmol de estireno (104 μ L) e 1 mmol de formaldeído. Foram obtidos 69 mg da

1,2,3,4-tetraidroquinolina **T1** como um óleo amarelo, após coluna cromatográfica, utilizando como eluente hexano:diclorometano, 9:1 v/v. $R_f = 0,4$.

Rendimento = 24%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3363, 3029, 2952, 1606, 1489, 1240, 1029, 649, 700.

GC-MS (EI) ($t_R = 18,192$), m/z (abundância em %): 287 (100, M^+), 289 (98, $[M+2]^+$), 210 (75), 208 (90), 193 (50), 130 (55), 91 (98), 77 (25).

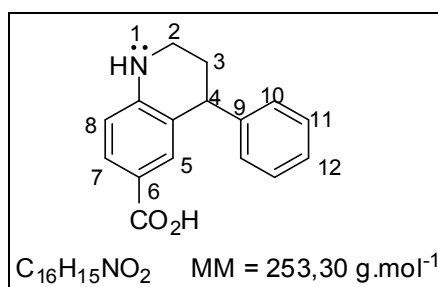
RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,97-2,26 (2H, m, H-3); 3,03-3,32 (2H, m, H-2); 4,10 (1H, t, $J_{4,3} = 6,0$ Hz, H-4); 4,52 (1H, s, H-1); 6,43 (1H, d, $J_{8,7} = 5,4$ Hz, H-8); 7,03-7,38 (7H, m, H-5, H-7, H-10, H-11 e H-12).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 30,77 (C-3); 39,12 (C-2); 42,28 (C-4); 110,01 (C-8); 115,85 (C-6); 126,61 (C-12 e C-11); 126,74 (C-4a); 126,61; 128,66 (C-5); 128,72 (C-10); 130,28 (C-7); 132,94 (C-8a); 139,26 (C-9).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para $[M+H] = C_{15}H_{15}BrN$ 288,0388, encontrado 288,0090.

As tetraidroquinolinas **T11**, **T12** e **T13** foram obtidas como co-produto nas reações de obtenção das julolidinas. A caracterização destes compostos é dada a seguir.

5.4.2 4-Fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolina-6-ácido carboxílico (T11)



Durante o fracionamento da reação de obtenção de **J11** obteve-se um óleo rosa mais polar empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 1:3 v/v, fornecendo 106 mg do composto **T11** ($R_f = 0,40$), como um óleo rosa.

Rendimento: 42,0%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3355, 3026, 2946, 2858, 2805, 1726, 1491, 1445, 1239, 826, 703, 559.

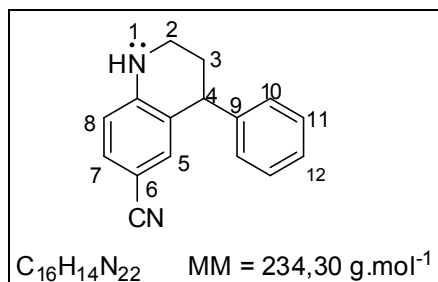
GC-MS (EI) ($t_R = 18,192$), m/z (abundância em %): 234 (54, M^+), 219 (20), 155 (100), 91 (50), 77 (18).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,07-2,24 (2H, m, H-3); 3,11-3,27 (2H, m, H-2); 4,07 (1H, t, $J_{4,3} = 5,8$ Hz, H-4); 5,30 (1H, s, H-1); 6,73 (1H, d, $J_{8,7} = 9,0$ Hz, H-8); 7,17-7,41 (6H, m, H-5, H-10, H-11 e H-12); 7,67 (1H, d, $J_{7,8} = 6,1$ Hz, H-7).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 30,81 (C-3); 37,94 (C-2); 43,27 (C-4); 114,48 (C-8); 116,05 (C-6); 126,49 (C-4a); 126,79 (C-12); 128,78 (C-11); 129,11 (C-10); 129,51 (C-7); 132,47 (C-5); 144,936 (C-9); 153,16 (C-8a); 167,79 (C=O).

HRMS [ESI(-), IT-TOF] calculated for M-H = C₁₆H₁₄NO₂ 252,1025, encontrada 252,1090.

5.4.3 4-Fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolina-6-carbonitrila (T12)



Durante o fracionamento da reação de obtenção de **J12** obteve-se um sólido branco mais polar empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 1:2 v/v, fornecendo 119 mg do composto **T11** ($R_f = 0,60$).

Rendimento: 51%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 166,9-167,8 °C

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3474, 3343, 3025, 2916, 2848, 2853, 2205, 1594, 1513, 1316, 1171, 821, 540.

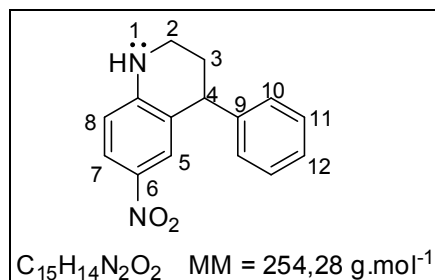
GC-MS (EI) ($t_R = 18,192$), m/z (abundância em %): 234 (54, M⁺), 219 (20), 155 (100), 91 (50), 77 (18).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,11-2,27 (2H, m, H-3); 3,13-3,44 (2H, m, H-2); 4,10 (1H, t, $J_{4,3} = 6,0$ Hz, H-4); 5,19 (1H, s, H-1); 6,76 (1H, d, $J_{8,7} = 9,0$ Hz, H-8); 7,20-7,62 (7H, m, H-5, H-7, H-10, H-11 e H-12).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 30,83 (C-3); 37,94 (C-2); 43,26 (C-4); 95,11 (C-6); 117,64 (C-8); 119,29 (C≡N); 125,98 (C-4a); 126,79 (C-12); 128,78 (C-11); 129,11 (C-10); 130,03/130,95 (C-5/C-7); 144,93 (C-9); 148,41 (C-8a).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para [M+H] = C₁₆H₁₅N₂ 235,1235, encontrado 235,0981.

5.4.4 6-Nitro-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolina (T13)



Durante o fracionamento da reação de obtenção de **J13** obteve-se um sólido amarelo mais polar empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 1:2 v/v, fornecendo 119 mg do composto **T13** ($R_f = 0,30$).

Rendimento: 47,8%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 149,0-152,1 °C

IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3411, 3039, 2877, 2621, 1630, 1493, 1155, 1034, 814, 622, 438.

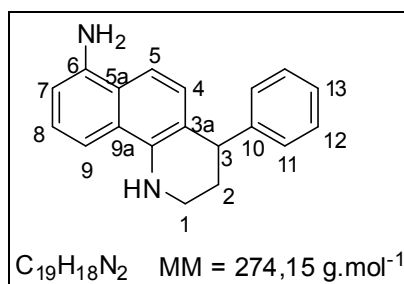
GC-MS (EI) ($t_R = 18,192$), m/z (abundância em %): 254 (48, M^+), 207 (15), 193 (18), 175 (83), 130 (50), 91 (100), 77 (70), 51 (65), 40 (50).

RMN de ^1H (300,069 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,09-2,29 (2H, m, H-3); 3,10-3,29 (2H, m, H-2); 4,09 (1H, t, $J_{4,3} = 6,0$ Hz, H-4); 4,77 (1H, s, H-1); 6,77 (1H, d, $J_{8,7} = 9,0$ Hz, H-8); 7,03-7,38 (6H, m, H-5, H-10, H-11 e H-12); 7,73 (1H, dd, $J_{7,5} = 3,0$, $J_{7,8} = 9,0$ Hz, H-7).

RMN de ^{13}C (75,459 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 30,87 (C-3); 38,22 (C-2); 43,27 (C-4); 115,55 (C-8); 123,01 (C-5); 126,16/126,79 (C-7/ C-12); 128,78 (C-11 e C-4a); 129,11 (C-10); 132,94 (C-8a); 138,60 (C-6); 139,26 (C-9); 144,96 (C-7).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculated for $[M+H] = C_{16}H_{15}N_2O_2$ 254,1135 encontrado 254,0981.

5.4.5 4-Fenil-1,2,3,4-tetraidrobenzo[h]quinolin-7-amina (T18)



Seguindo o mesmo procedimento descrito no item 5.3, foram obtidos 118 mg da tetraidroquinolina **T18** como um óleo amarelo escuro, após coluna cromatográfica, utilizando como eluente hexano:diclorometano, 9:1 v/v. $R_f = 0,50$.

Rendimento = 43%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

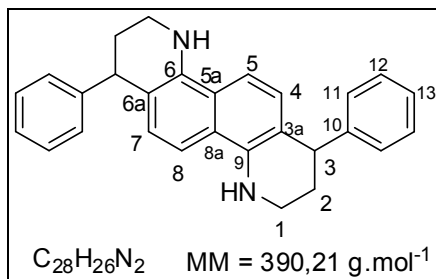
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3363, 3029, 2952, 1606, 1489, 1240, 1029, 649, 700.

GC-MS (EI) ($t_R = 29,175$), m/z (abundância em %): 274 (100, M^+), 245 (6), 197 (24), 195 (12), 115 (10), 98 (14), 97 (7).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,09-2,12 (1H, m, H-2 β); 2,28-2,32 (1H, m, H-2 α); 3,33-3,44 (2H, m, H-1); 4,30 (1H, t, $J_{3,2} = 6,0$ Hz, H-3); 7,93-6,56 (10H, m, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9, H-11, H-12 e H-13).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 11,23 (C-2); 31,19 (C-1); 46,90 (C-3); 118,39; 119,01; 119,95 (C-7); 122,83 (C-9); 128,74 (C-5); 129,71 (C-3a); 129,95 (C-5a); 131,99 (C-4); 132,82/132,96 (C-8/C-13); 138,20 (C-11); 141,81 (C-12); 146,02 (C-9a); 146,82 (C-9b); 160,06 (C-6); 162,14 (C-10).

5.4.6 1,7-Difenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octaidroquinolino[8,7-h]quinolina (T19)



Seguindo o mesmo procedimento descrito no item 5.3, porém empregando as seguintes quantidades dos substratos: 1 mmol da naftaleno-1,5-diamina (158 mg), 6 mmol de estireno (624 μ L) e 6 mmol de formaldeído. Foram obtidos 88 mg da 1,2,3,4-tetraidroquinolina **T18**, descrita no item anterior, e 74 mg da 1,2,3,4-tetraidroquinolina **T19**. Após coluna cromatográfica, utilizando como eluente hexano:diclorometano, 9:1 v/v, obteve-se um óleo amarelo, $R_f = 0,60$.

Rendimento = 19%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

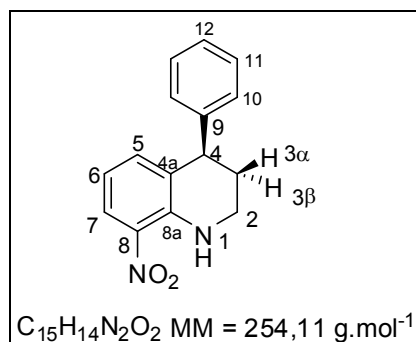
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3363, 3029, 2952, 1606, 1489, 1240, 1029, 649, 700.

GC-MS (EI) ($t_R = 32,408$), m/z (abundância em %): 390 (60, M^+), 324 (50), 191 (24), 115 (15), 91 (100).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,85 - 2,33 (4H, m, H-2); 3,06-3,38 (4H, m, H-1); 4,10 (2H, t, $J = 5,9$ Hz, H-3); 6,43 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-4, H-8); 6,82 - 7,51 (12H, m, H-5, H-9, H-11, H-12 e H-13).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 30,78 (C-2); 39,12 (C-1); 42,87 (C-3); 108,58, (C-5 e C-8); 115,86 (C-3a e C-6a); 125,46 (C-5a e C-8a); 126,62 (C-4 e 7); 128,66/128,79 (C-11/C-13); 145,99 (C-10); 130,29 (C-12); 144,15 (C-6 e C-9).

5.4.7 8-Nitro-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolina (T20)



Seguindo o mesmo procedimento descrito no item 5.3, foram obtidos 76 mg da 1,2,3,3-tetraidroquinolina **T20** como um sólido amarelo, após coluna cromatográfica, utilizando como eluente hexano:diclorometano, 1:1 v/v, $R_f = 0,40$.

Rendimento = 30%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

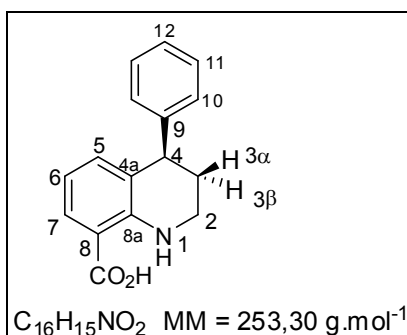
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3363, 3029, 2952, 1606, 1489, 1240, 1029, 649, 700.

GC-MS (EI) ($t_R = 22,325$), m/z (abundância em %): 254 (70, M^+), 206 (20), 175 (100), 152 (15), 130 (40), 91 (50), 77 (55%).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,01-2,30 (1H, m, H-**3β**); 3,38 (1H, dddd, $J_{3\alpha,3\beta} = 12,8$; $J_{3\alpha,2\alpha} = 8,4$; $J_{3\alpha,4} = 4,3$; $J_{3\alpha,2\beta} = 2,4$ Hz, H-**3α**); 3,46-3,66 (2H, m, H-**2**); 4,19 (1H, t, $J_{4,3} = 5,5$ Hz, H-**4**); 6,48 (1H, dd, $J_{6,5} = 8,7$; $J_{6,7} = 1,0$ Hz, H-**6**); 6,94 - 7,48 (6H, m, H-**5**, H-**10**, H-**11**, H-**12**); 8,06 (1H, dd, $J_{7,6} = 8,7$; $J_{7,5} = 1,6$ Hz, H-**7**).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição): 28,21 (C-**3**); 38,24 (C-**2**); 42,92 (C-**4**); 114,41 (C-**6**); 125,43 (C-**4a**); 126,7/126,95 (C-**7/C-12**); 128,25 (C-**10**); 128,65 (C-**11**); 131,05 (C-**8**); 136,43 (C-**5**); 143,43 (C-**8a**); 144,41 (C-**9**).

5.4.8 4-Fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolina-8-ácido carboxílico (T21)



Seguindo o mesmo procedimento descrito no item 5.3, foram obtidos 134 mg da 1,2,3,4-tetraidroquinolina **T21** como um sólido amarelo, após coluna cromatográfica, utilizando como eluente hexano:diclorometano, 1:1, $R_f = 0,50$.

Rendimento = 53%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3363, 3029, 2952, 1606, 1489, 1240, 1029, 649, 700.

GC-MS (EI) ($t_R = 23,167$), m/z (abundância em %): 253 (90, M^+), 206 (50), 156 (40), 130 (50), 108 (40), 91 (50), 77 (100%).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); δ 2,06-2,26 (1H, m, H-**3 α**); 2,26-2,57 (1H, m, H-**3 β**); 7,71-7,94 (1H, m, H-**7**); 3,21 (2H, dd, $J_{2,3\alpha} = 6,7$; $J_{2,3\beta} = 4,1$ Hz, H-**2**); 4,01-4,26 (1H, t, $J_{4,3} = 6,0$ Hz, H-**4**); 4,96 - 5,12 (1H, m, H-**1**); 6,78 (1H, t, $J_{6,5e7} = 7,7$ Hz, H-**6**); 6,94 - 7,49 (6H, m, H-**5**, H-**10**, H-**11**, H-**12**).

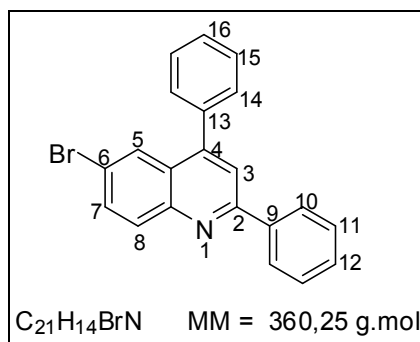
RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00); (atribuição): δ 29,94 (C-**3**); 41,73 (C-**2**); 42,49 (C-**4**); 111,82 (C-**6**); 119,13 (C-**4a**); 125,71/126,82 (C-**7/ C-12**); 128,44 (C-**10**); 128,67 (C-**11**); 129,67 (C-**8**); 135,59 (C-**5**); 144,54 (C-**8a**); 146,74 (C-**9**); 164,00 (C=O).

5.5 Obtenção de quinolinas

Os adutos de Povarov (quinolinas) obtidos, foram preparados seguindo o procedimento geral descrito abaixo, empregando o benzaldeído em lugar do formaldeído.

Em um balão de três vias a solução de ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (9,10 mg; 1 mol%) e *p*-bromoanilina (1 mmol, 172 mg, 1 equiv) em acetonitrila (5 mL) foram adicionados estireno (175 μ L; 1,5 mmol; 1,5 equiv) e benzaldeído (117 μ L; 1,1 mmol; 1,1 equiv). A mistura de reação foi mantida sob agitação por 12 horas a 80 °C, quando a análise por CCD mostrou o total consumo da *p*-bromoanilina que é o substrato limitante da reação. A reação foi interrompida por adição de água (10 mL) e o produto extraído com diclorometano (4 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução aquosa de NH₄OH (0,1 mol L⁻¹), e posteriormente foi adicionado Na₂SO₄ para a remoção de água residual. O solvente foi removido à pressão reduzida no evaporador rotatório. O sólido obtido foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/diclorometano) ou por recristalização em metanol para fornecer o produto requerido.

5.5.1 6-Bromo-2,4-difenil-quinolina (Q1)



Após o tratamento da reação foi obtido um óleo amarelado que foi solubilizado em metanol quente com gotas de diclorometano e posteriormente resfriado fornecendo 229 mg de cristais transparentes do composto **Q1**.

Rendimento = 64%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 151,9-153,3 °C (literatura 151 °C)¹²⁷

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3052, 1587, 1538, 1479, 1335, 778, 695, 541.

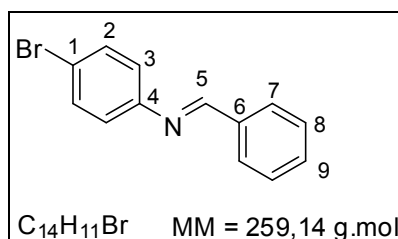
GC-MS (EI) ($t_R = 14,967$), m/z (abundância em %): 359 (64, M⁺), 361 (67, M+2), 280 (50), 202 (33), 176 (30), 140 (84), 139 (100), 125 (38), 77 (16).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl_3} 7,26) δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 7,48-7,61 (8H, m, H-11, H-12, H-14, H-15 e H-16); 7,80 (1H, dd, $J_{7,8} = 9,0$; $J_{7,5} = 2,2$ Hz, H-7); 7,83 (2H, s, H-3); 8,03 (1H, d, $J_{5,7} = 2,2$ Hz, H-5); 8,12 (1H, d, $J_{8,7} = 9,0$ Hz, H-8); 8,03 (2H, td, $J_{10,11} = 6,6$; $J_{10,12} = 1,7$ Hz, H-10).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 120,4 (C-3); 120,9 (C-6); 127,2 (C-4a); 127,9/128,1 (C-5/C-16); 129,1/129,2/129,2/129,7/130,1 (C-8/C-10/C-11/C-15/C-14); 131,7 (C-12); 133,2 (C-7); 137,8 (C-9); 147,2 (C-13); 149,0 (C-8'); 157,3 (C-4).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado por [M+H]⁺ = 360,0388; encontrado 360,0260

5.5.2 (E)-N-Benzilideno-4-bromoanilina (I2)



A imina **I2** foi isolada como intermediário nas reações para a síntese da quinolina **Q1** (pág. 192), como um cristal transparente solúvel em metanol.

¹²⁷ Song, S.J.; Cho, S.J.; Park, D.K.; Kwon, T.W.; Jenekhe, S.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44,255-257.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 65,8-66,6 °C (literatura 65-66,5 °C)¹²⁸

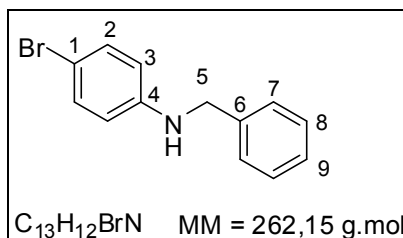
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3050, 2849, 1587, 1492, 1288, 1226, 1134, 1013, 965, 883, 813, 651, 509.

GC-MS (EI) ($t_R = 14,967$), m/z (abundância em %): 261 (35, M+2); 259 (35, M⁺); 260 (30); 258 (30); 179 (10); 155 (25); 91 (25); 77 (38); 76 (100); 55 (89).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00) δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 7,05-7,14 (2H, m, H-3); 7,43-7,56 (5H, m, H-7, H-8 e H-9); 7,84-7,96 (2H, m, H-2); 8,43 (1H, s, H-5).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 119,55 (C-1); 122,82 (C-3); 129,06/129,13 (C-8/C-7); 131,89 (C-9); 132,42 (C-2); 136,14 (C-6); 151,20 (C-4); 160,99 (C-5).

5.5.3 *N-Benzil-4-bromoanilina (A1)*



Isolado como intermediário nas reações de obtenção de **Q1** (pág. 192), através de coluna cromatográfica (hexano/diclorometano = 1:1 v/v). Óleo amarelo.

¹²⁸ Brandsher, C.K.; Hunt, D.A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 327-330.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

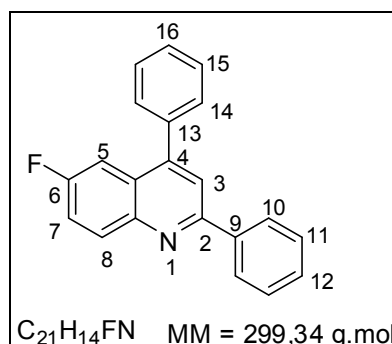
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3416, 1587, 1492, 1288, 1224, 1218, 1134, 1013, 965, 883, 813, 651, 509.

GC-MS (EI) ($t_R = 14,967$), m/z (abundância em %): 261 (9, M⁺); 263 (9, M+2); 91 (100); 65 (12).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00) δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 4,06 (1H, s, NH); 4,30 (2H, s, H-5); 6,51 (2H, d, $J_{3,2} = 8,9$ Hz, H-3); 7,43-7,05 (7H, m, H-2, H-7, H-8, H-9).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 48,24 (C-5); 109,15 (C-3); 114,43 (C-1); 127,37/127,38 (C-9/C-7); 128,69 (C-8); 131,92 (C-2); 138,81 (C-6); 146,99 (C-4).

5.5.4 6-Fluoro-2,4-difenilquinolina (Q2)



Após a reação obteve-se um sólido amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica empregando-se como sistema de eluente hexano:diclorometano, 1:1, fornecendo 179 mg do composto **Q2** ($R_f = 0,40$), como um sólido branco.

Rendimento = 60%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 102,8-103,7 °C

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3042, 1623, 1547, 1462, 1359, 1228, 1193, 1077, 1028, 919, 889, 833, 712, 587, 556, 503.

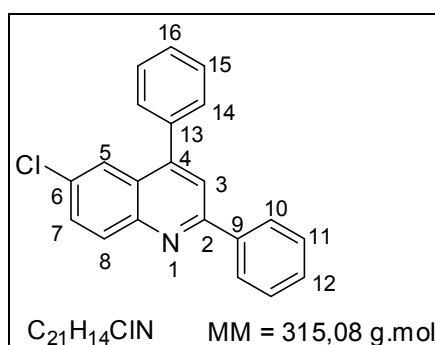
GC-MS (EI) (t_R = 23,708), m/z (abundância em %): 299 (90, M⁺), 298 (100), 220 (20), 148 (23), 139 (15), 77 (6).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00) δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 7,64-7,45 (10H, m, H-5, H-8, H-11, H-12, H-14, H-15, H-16); 7,85 (1H, s, H-3); 8,15-8,21 (2H, m, H-H-10); 8,25 (1H, dd, $J_{8,7} = 8,9$; $J_{8,5} = 5,5$ Hz, H-7).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 108,86 (C-5); 109,17 (C-5); 119,48 (C-2); 119,82 (C-2); 119,85 (C-3); 127,41; 128,61 (C-4a/C-7); 128,75 (C-4a/C-7); 128,84 (C-12); 129,31//129,38 (C-10/C-11); 132,41/132,53 (C-14/C-15); 137,87 (C-8); 139,29 (C-9); 145,86 (C-13); 148,60/148,67 (C-8a/C-4); 162,15 (C-6), 156,28 (C-2); 158,88 (C-6).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para [M+H]⁺ = 300,1189; encontrado 300,1091

5.5.5 6-Cloro-2,4-difenilquinolina (Q3)



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a recristalização em metanol quente e gotas de diclorometano, fornecendo 183 mg do composto **Q3** (Rf = 0,50), como um cristal transparente.

Rendimento = 58%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 122,3-123,3 °C (literatura 124,4-125,3 °C)¹²⁹

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3054, 1588, 1541, 1483, 1357, 1152, 1076, 1027, 891, 824, 780, 755, 699, 608, 546.

GC-MS (IE) ($t_R = 23,708$), m/z (abundância em %): 315 (100, M⁺); 316 (32, M+1); 280 (28); 236 (15); 201 (27); 176 (17); 139 (97); 77 (20).

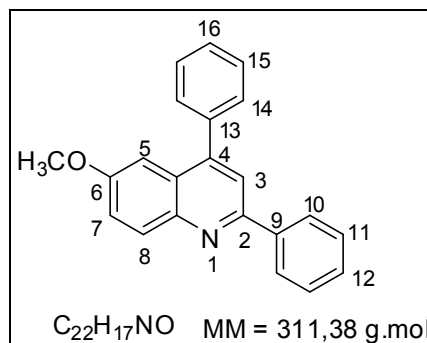
RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); δ 7,48-7,61 (8H, m, H-11, H-12, H-14, H-15, H-16); 7,67 (1H, dd, $J_{5,7} = 9,0$; $J_{5,8} = 2,4$ Hz, H-5); 7,85 (1H, s, H-3); 7,89 (1H, d, $J_{8,5} = 2,4$ Hz, H-8); 8,16-8,23 (3H, m, H-7, H-10).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 120,07 (C-3); 124,49 (C-4a); 126,47 (C-16); 127,56 (C-10); 128,74/128,84 (C-11/C-15); 128,92 (C-14); 129,47/129,63 (C-7/ C-12); 130,47 (C-4); 131,70 (C-6); 132,21 (C-8); 137,71 (C-9); 139,16 (C-13); 147,19 (C-8a); 148,45 (C-4); 157,06 (C-2).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para $[[\text{M}+\text{H}]^+ = 316,0838$; encontrado 316,1309

5.5.6 6-Metoxi-2,4-difenilquinolina (Q4)

¹²⁹ Yao, C.; Qin, B.; Zhang, H.; Lu, J.; Wang, D.; Tu, S. *RSC Advances*, **2012**, 2, 3759-3761.



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica com eluente hexano/diclorometano = 2:1 v/v, fornecendo 186 mg do composto como um sólido amarelo, ($R_f = 0,35$).

Rendimento = 60%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 119-120,6 °C (literatura 116-117,1 °C)¹¹²

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3018, 2954, 2828, 16161, 1588, 1511, 1487, 1400, 1295, 1265, 1235, 1220, 1178, 1113, 1026, 891, 836, 784, 705, 587, 521.

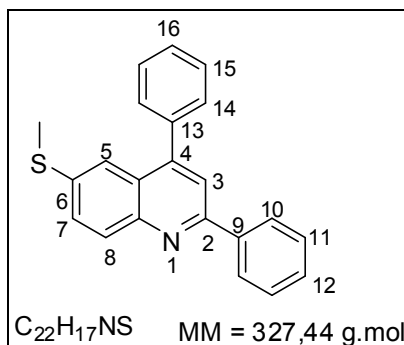
GC-MS (EI) ($t_R = 23,708$), m/z (abundância em %): 315 (100, M^+); 316 (32, $M+1$); 280 (28); 236 (15); 201 (27); 176 (17); 139 (97); 77 (20).

RMN de ¹H (300,069 MHz; $CDCl_3$; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 7,21 (1H, d, $J_{5,7} = 2,7$ Hz, H-5); 7,41 (1H, dd, $J_{7,8} = 9,2$; $J_{7,5} = 2,7$ Hz, H-7); 7,46 (1H, d, $J = 9,1$ Hz, H-8); 7,49-7,65 (6H, m, H-11, H-12, H-15, H-16); 7,79 (1H, s, H-3); 8,13-8,24 (4H, m, H-10, H-14).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; $CDCl_3$; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 55,08 (H_3CO); 120,07 (C-3); 124,49 (C-5); 126,47 (C-4a); 127,56 (C-7); 128,74/128,84/128,92 (C-10/C-11/C-12); 129,47/129,63 (C-14/ C-15); 130,47 (C-16); 131,70 (C-8); 132,21 (C-9); 137,71 (C-13); 139,16 (C-8a); 147,19 (C-4); 148,45 (C-2); 157,06 (C-6).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para $[M+H]^+ = 312,1388$; encontrado 312,1309.

5.5.7 6-Metiltio-2,4-difenilquinolina (Q5)



Após a reação obteve-se um sólido amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica com eluente hexano/diclorometano = 1:1 v/v, fornecendo 209 mg do composto como um sólido creme, ($R_f = 0,50$).

Rendimento = 64%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 142,2-143,0 °C

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3038, 2920, 1582, 1541, 1478, 1355, 1155, 1073, 1025, 830, 786, 760, 704, 588.

GC-MS (EI) ($t_R = 23,708$), m/z (abundância em %): 315 (100, M^+); 316 (32, $M+1$); 280 (28); 236 (15); 201 (27); 176 (17); 139 (97); 77 (20).

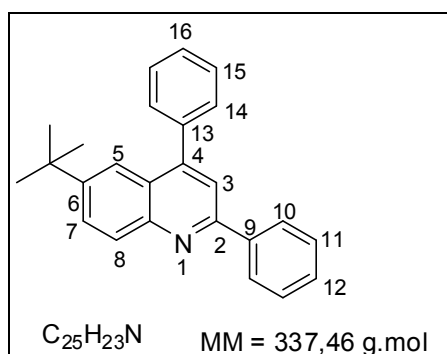
RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,48 (3H, s, SCH₃); 7,73-7,41 (10H, m, H-5, H-7, H-11, H-12, H-14, H-15, H-16); 7,81 (1H, s, H-3); 8,17 (3H, m, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 16,01 (SCH₃); 120,13 (C-3); 121,19 (C-5); 126,37 (C-4a); 127,67 (C-16); 128,74/128,94 (C-10/C-15); 129,09 (C-10); 129,14/129,53/129,70 (C-8/C-11/C-14); 130,61 (C-12);

137,28 (C-6); 138,46 (C-7); 139,73 (C-9); 147,28 (C-13); 148,07 (C-4); 156,30 (C-2).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para $[M+H]^+$ = 328,1160; encontrado 328,1106.

5.5.8 6-*tert*-Butil-2,4-difenilquinolina (Q6)



Após a reação obteve-se um sólido amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica com eluente hexano/diclorometano = 2:1 v/v, fornecendo 209 mg do composto como um sólido amarelo, ($R_f = 0,55$).

Rendimento = 62%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 75,3-75,9 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3050, 2959, 2860, 1699, 1588, 1544, 1489, 1449, 1353, 1262, 1199, 1159, 1024, 893, 833, 765, 702, 666, 614, 583.

GC-MS (EI) ($t_R = 26,308$), m/z (abundância em %): 337 (25, M^+); 322 (100); 280 (5); 147 (17); 139 (12); 77 (10).

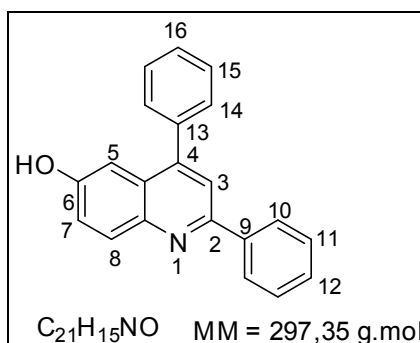
RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,36 (9H, s, CCH₃); 7,41-7,64 (9H, m, H-

5, H-7, H-11, H-12, H-15, H-16); 7,80 (1H, s, H-3); 7,84 (2H, dd, $J_{14,15} = 8,8$; $J_{14,16} = 2,2$ Hz, H-14); 8,13-8,25 (3H, m, H-8, H-10).

RMN de ^{13}C (75,459 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 31,40 (C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃); 35,31 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3$)₃); 119,72 (C-3); 120,73 (C-5); 125,45 (C-4a); 127,75 (C-7); 128,58/128,63 (C-16/C-10); 128,81/129,05 (C-11/C-15); 129,36/129,78/129,86 (C-14/ C-8/C-12); 138,85 (C-9); 140,10 (C-13); 147,58 (C-8a); 149,19 (C-6); 149,38 (C-2); 156,60 (C-4).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338,1909$; found 338,1847.

5.5.9 2,4-Difenilquinolin-6-ol (Q7)



Após a reação obteve-se um sólido marron escuro, que foi submetido a coluna cromatográfica com eluente hexano/diclorometano = 1:1 v/v, fornecendo 208 mg de **Q7** como um cristal transparente, ($R_f = 0,40$).

Rendimento = 70%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 224,7-225,8 °C (literatura 222-223 °C)¹³⁰

¹³⁰ Leardini, R.; Nanni, D.; Tundo, A.; Zanardi, G.; Ruggieri, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1842-1848.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3046, 1614, 1591, 1493, 1362, 1227, 1154, 1029, 889, 834, 760, 706, 696, 622, 589.

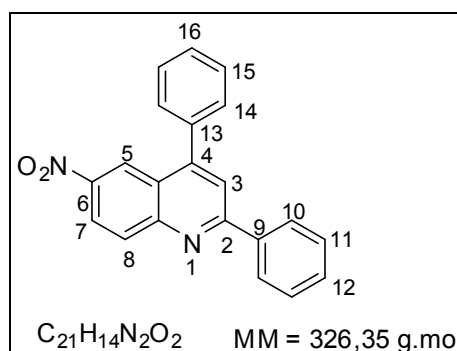
GC-MS (EI) ($t_R = 27,250$), m/z (abundância em %): 297 (100, M⁺); 296 (90); 280 (10); 190 (17); 139 (20); 77 (10).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 7,55 (5H, m, H-5, H-7, H-12, H-15, H-16); 7,77-7,88 (4H, m, H-14, H-11); 8,06 (1H, s, H-3); 8,10 (1H, d, $J_{8,7} = 9,0$ Hz, H-8); 8,31 (2H, d, $J_{10,11} = 8,6$ Hz, H-10).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 116,46 (C-5); 120,37 (C-3); 122,62 (C-7); 127,83 (C-4a); 128,84 (C-16); 129,06/129,58 (C-10/C-15); 131,49 (C-11); 136,22 (C-14); 138,59 (C-12); 139,69 (C-8); 142,44 (C-9); 144,48 (C-13); 148,18 (C-8a); 154,75 (C-2); 155,12 (C-4); 159,30 (C-6).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para $[[\text{M}+\text{H}]^+ = 298,1232$; encontrado 298,1225.

5.5.10 6-Nitro-2,4-difenilquinolina (Q8)



Após a reação obteve-se um sólido amarelo alaranjado, que foi submetido a coluna cromatográfica com eluente hexano/diclorometano = 1:1 v/v, fornecendo 147 mg de **Q8** como um sólido amarelo, ($R_f = 0,32$).

Rendimento = 45%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 255,5-257,0 °C (literature 256,5-258,2 °C)¹¹³

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3030, 1601, 1531, 1473, 1282, 1109, 829, 751, 732, 697.

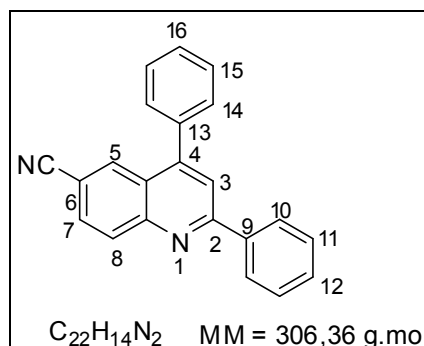
GC-MS (EI) (t_R = 28,250), m/z (abundância em %): 326 (60, M⁺); 309 (10); 279 (100); 202, (20); 176 (17); 139 (25); 77 (10).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 7,45-7,64 (6H, m, H-11, H-12, H-15, H-16); 7,77-7,88 (4H, m, H-10, H-14); 8,06 (1H, s, H-3); 8,10 (1H, d, $J_{7,8}$ = 9,0 Hz, H-7); 8,29 (1H, d, $J_{8,7}$ = 9,0 Hz, H-8); 8,32 (1H, s, H-5).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 113,23 (C-3); 118,98 (C-5); 119,92 (C-7); 121,68 (C-4a); 127,52 (C-16); 128,27 (C-10); 129,18/129,23/129,62 (C-11/C-14/C-15); 132,16 (C-8); 132,89 (C-12); 133,76 (C-9); 137,48 (C-13); 143,41 (C-8a); 147,57 (C-6); 149,23 (C-4); 154,98 (C-2).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para [M+H]⁺ = 327,1134; encontrado 327,1069.

5.5.11 2,4-Difenilquinolina-6-carbonitrila (Q9)



Após a reação obteve-se um sólido creme, que foi submetido a coluna cromatográfica com eluente hexano/diclorometano = 1:1 v/v, fornecendo 122 mg de **Q9** como um sólido branco, (Rf = 0,32).

Rendimento = 40%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 189,9-192 °C (literatura 189-190 °C)¹³¹.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3078, 2221, 1599, 1588, 1538, 1481, 1353, 1152, 1058, 879, 835, 825, 690, 651, 624, 589.

GC-MS (EI) (t_R = 28,250), m/z (abundância em %): 306 (50, M⁺); 305 (100); 227 (10); 152 (10); 139 (25); 77 (30).

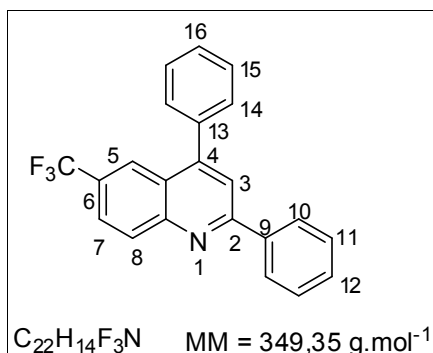
RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 7,50-7,62 (4H, m, H-12, H-15, H-16); 7,82 (4H, m, H-14, H-11); 8,06 (1H, d, $J_{5,7}$ = 2,0 Hz, H-5); 8,10 (1H, d, $J_{8,7}$ = 9,0 Hz, H-8); 8,24-8,39 (3H, m, H-7, H-10).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 113,02 (C-6); 118,70 (C-3); 119,65 (C≡N); 121,43 (C-4a); 127,29/127,89/128,02 (C-5/C-7/C-16); 128,66/128,93/128,98 (C-10/C-15/C-11); 131,93 (C-14); 132,63 (C-12); 133,51 (C-8); 137,26 (C-9); 143,18 (C-13); 147,36 (C-8a); 148,99 (C-2); 154,73 (C-4).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para [M+H]⁺ = 307,1235; encontrado 307,1161.

5.5.12 2,4-Difenil-6-(trifluorometil)quinolina (Q10)

¹³¹ Kulkarni, A.; Török, B. *Green Chem.* **2010**, *12*, 875-878.



Após a reação obteve-se um óleo amarelado, que foi submetido a coluna cromatográfica com eluente hexano/diclorometano = 2:1 v/v, fornecendo 192 mg de **Q10** como um sólido branco ($R_f = 0,35$).

Rendimento = 55%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 137,9-138,5 °C (Literatura 138 °C)¹³²

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3054, 1592, 1543, 1483, 1357, 1303, 1154, 1123, 1101, 906, 786, 702, 687.

GC-MS (EI) ($t_R = 26,958$), m/z (abundância em %): 349 (100, M^+); 330 (70); 280 (30); 261 (25); 232 (20); 174 (20); 163 (20), 139 (60); 77 (20).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 7,70-7,40 (8H, m, H-3, H-11, H-12, H-15, H-16); 8,00-7,79 (2H, m, H-14); 8,29-8,12 (3H, m, H-10 e H-7); 8,35 (1H, dd, $J_{8,7} = 8,8$; $J_{8,5} = 0,7$ Hz, H-8).

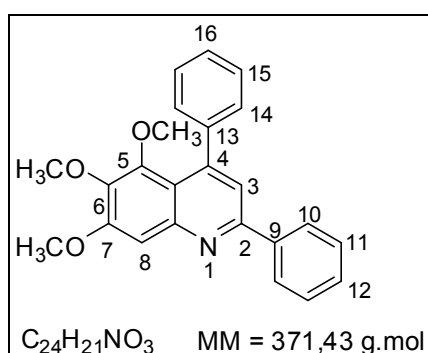
RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 123,65 (q, $J_{C-F} = 9,0$ Hz, C-5); 127,57 (C-10); 128,21 (q, $J_{C-F} = 15,0$ Hz, C-8); 128,92 (q, $J_{C-F} = 627$ MHz, CF₃); 128,94 (C-3); 129,03/129,12 (C-11/C-15); 129,37 (C-4a/C-6); 129,44

¹³² Prasad, K.R. *J. Org. Chem.* **2006**, *18*, 7079-7082.

(C-4a/C-6); 129,95 (C-16); 130,13 (C-14); 131,25 (q, $J_{C-F} = 66$ Hz, C-7); 136,91 (C-12); 137,39 (C-9); 138,93 (C-13); 149,83 (C-8a); 150,13, (C-4); 158,81 (C-2).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para $[M+H]^+ = 384,0767$; encontrado 384,0756.

5.5.13 5,6,7-Trimetoxi-2,4-difenilquinolina (Q11)



Após a reação obteve-se um óleo marron escuro, que foi submetido a coluna cromatográfica com eluente hexano/diclorometano = 2:1 v/v, fornecendo 148 mg de **Q11** como um óleo verde ($R_f = 0,55$).

Rendimento = 40%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3042, 2928, 2820, 1611, 1397, 1235, 1035, 999, 801, 772, 698, 633, 573, 546,

GC-MS (EI) ($t_R = 28,392$), m/z (abundância em %): 371 (100, M^+); 356 (25); 224 (20); 296 (20); 139 (10); 120 (20).

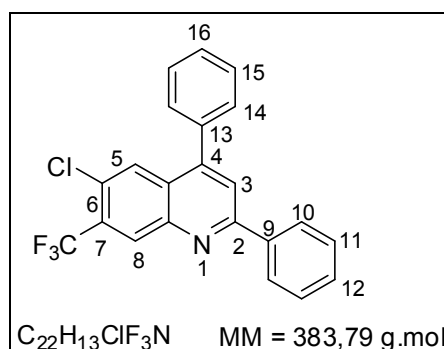
RMN de 1H (300,069 MHz; $CDCl_3$; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 3,20 (3H, s, OCH_3); 3,93 (3H, s, OCH_3);

4,06 (3H, s, OCH₃); 5,88 (1H, s, H-3); 7,45 (8H, m, H-11, H-12, H-14, H-15, H-16); 8,19-8,01 (2H, d, $J_{10,11} = 6,9$, H-10).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} 77,00): δ (atribuição); 49,10 (OCH₃); 56,34 (OCH₃); 60,92 (OCH₃); 61,35 (C-8); 90,54 (C-3); 105,67 (C-14 e C-15); 120,06 (C-10 e C-11); 127,25 (C-12 e C-16); 127,40/127,58/127,62 (C-9/C-13/C-6); 127,83 (C-5); 128,91 (C-8a); 129,03 (C-7); 129,41 (C-4); 154,15 (C-2); 161,42 (C-4a).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para [M+H]⁺ = 372,1600; encontrado 372,1547.

5.5.14 6-Cloro-2,4-difenil-7-(trifluorometil)quinolina (Q12)



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a recristalização em metanol quente com gotas de diclorometano, fornecendo 199 mg de **Q12** como cristal transparente, (R_f = 0,55).

Rendimento = 52%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 102,9-103,5 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3054, 1592, 1543, 1483, 1357, 1303, 1154, 1123, 1101, 906, 786, 702, 687.

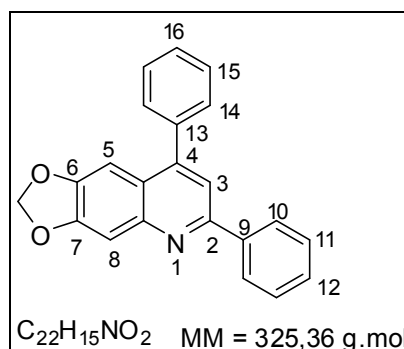
GC-MS (EI) ($t_R = 24,958$), m/z (abundância em %): 383 (100, M^+); 382 (99); 348 (30); 308 (30); 296 (20); 261 (25); 232 (20); 174 (20); 163 (20); 139 (60); 77 (20).

RMN de 1H (300,069 MHz; $CDCl_3$; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 7,24-7,75 (8H, m, H-5, H-11, H-12, H-14, H-15, H-16); 7,94 (s, H-8); 8,02 (1H, s, H-3); 8,08-8,35 (2H, m, H-10); 8,62 (1H, s, H-8).

RMN de ^{13}C (75,459 MHz; $CDCl_3$; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 111,54 (q, $J_{C-F} = 9,0$ Hz, C-5); 111,50 (q, $J_{C-F} = 15,0$ Hz, C-8); 111,58 (q, $J_{C-F} = 627$ Hz, CF_3); 111,65 (C-3); 116,11 (C-4a); 121,11 (C-16); 127,57 (C-10); 129,03 (C-15); 129,12/129,37 (C-6/C-11); 130,13 (C-14); 136,91 (C-12); 138,07 (q, $J_{C-F} = 66$ Hz, C-7); 138,44 (C-9); 146,19 (C-13); 146,46 (C-8a); 148,35 (C-4); 158,36 (C-2).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para $[M+H]^+ = 384,0767$; encontrado 384,0756.

5.5.15 6,8-Difenil-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolina (Q13)



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica com eluente hexano/diclorometano = 2:1 v/v, fornecendo 198 mg de **Q13** como cristal transparente, ($R_f = 0,50$).

Rendimento = 61%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 102,9-103,5 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3046, 2892, 2780, 1616, 1559, 1495,1459, 1360, 1242, 1209, 1151, 1037, 939, 861, 764, 711, 689, 660, 609, 574.

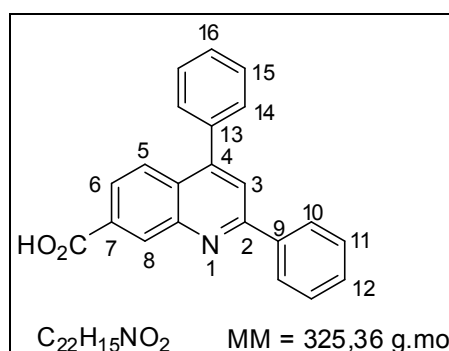
GC-MS (EI) m/z (abundance %): 325 (100, M⁺), 324 (80), 267 (15), 207 (20), 133 (30), 119 (15), 77 (10).

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 6,08 (2H, s, **CH₂**); 7,16 (1H, s, H-**5**); 7,57-7,41 (9H, m, H-**3**, H-**11**, H-**12**, H-**14**, H-**15**, H-**16**); 7,67 (1H, s, H-**8**); 8,14 (2H, d, $J_{10,11} = 7,0$ Hz, H-**10**).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 101,30 (C-**5**); 101,93 (**C_{H2}**); 106,67 (C-**8**); 118,11 (C-**3**); 122,83 (C-**16**); 127,51 (C-**10**); 128,53 (C-**11**/C-**15**); 128,88/129,02 (C-**11**/C-**15**/C-**14**); 129,19/129,59 (C-**9**/C-**12**); 139,10 (C-**13**); 139,94 (C-**8a**); 147,40 (C-**6**); 148,15 (C-**4a**); 148,28 (C-**2**); 150,76 (C-**4**); 155,15 (C-**7**).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = 326,1167; encontrado 326,1156.

5.5.16 Ácido 2,4-difenilquinolina-7-carboxílico (Q14)



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica com eluente hexano/diclorometano = 1:1 v/v, fornecendo 139 mg de **Q12** como cristal transparente, ($R_f = 0,50$).

Rendimento = 43%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 167,9-168,8 °C.

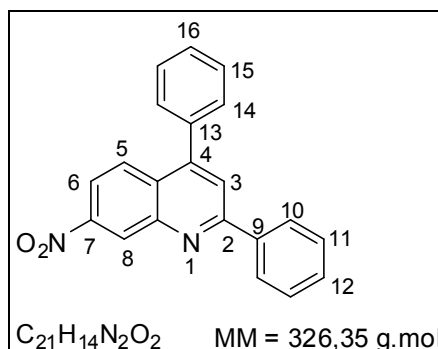
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3411, 3050, 1691, 1580, 1544, 1485, 1449, 1354, 1250, 1159, 1028, 897, 833, 773, 694, 587.

RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 7,48-7,61 (8H, m, H-11, H-12, H-14, H-15, H-16); 7,67 (1H, dd, $J_{6,5} = 9,0$; $J_{6,8} = 2,3$ Hz, H-6); 7,85 (1H, s, H-3); 7,89 (1H, d, $J_{8,6} = 2,3$ Hz, H-8); 8,16-8,23 (3H, m, H-5, H-10).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 120,07 (C-3); 124,49 (C-6); 126,47 (C-5); 127,56 (C-4a); 128,74 (C-10 e C-16); 128,84/128,92 (C-11/C-15); 129,47/129,63 (C-7/C-14); 130,47 (C-12); 131,70 (C-8); 132,21 (C-9); 137,71 (C-13); 139,16 (C-8a); 147,19 (C-4); 148,45 (C-2); 157,06 (C=O).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para $[\text{M-H}]^+$ = 324,1025; encontrado 324,1064.

5.5.17 7-Nitro-2,4-difenilquinolina (Q15)



Após a reação obteve-se um óleo laranja, que foi submetido a coluna cromatográfica com eluente hexano/diclorometano = 1:1 v/v, fornecendo 195 mg de **Q15** como cristal amarelo, ($R_f = 0,50$).

Rendimento = 60%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

TF = 180,9-182,8 °C (literature 180-182 °C)¹³³.

GC-MS (EI) ($t_R = 27,157$), m/z (abundância em %): 326 (60, M^+); 309 (10); 279 (100); 202, (20); 176 (17); 139 (25); 77 (10).

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3042, 1611, 1598, 1397, 1235, 1035, 999, 801, 772, 698, 633, 573, 546.

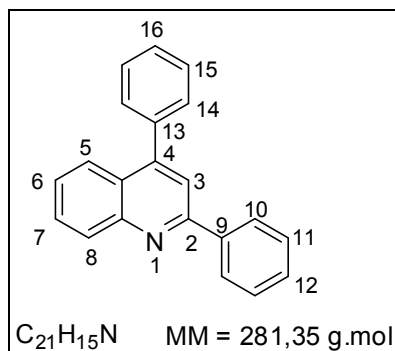
RMN de ¹H (300,069 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 7,49-7,66 (8H, m, H-11, H-12, H-14, H-15, H-16); 7,99 (1H, s, H-3); 8,05 (1H, d, $J_{5,6} = 9,2$ Hz, H-5); 8,17-8,28 (3H, m, H-6, H-10); 9,11 (1H, d, $J_{8,6} = 2,3$ Hz, H-8).

RMN de ¹³C (75,459 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 119,45 (C-3); 121,75 (C-6); 126,11 (C-5); 127,49/127,64 (C-8/C-16); 128,94/129,02/129,07 (C-10/C-15/C-11); 129,44 (C-14); 130,23 (C-12); 137,18 (C-9); 138,37 (C-13); 147,94 (C-8a); 148,17 (C-7); 149,36 (C-13); 159,01 (C-2).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] calculado para $[M+H]^+ = 327,1134$; encontrado 327,1067.

5.5.17 2,4-Difenilquinolina (Q16)

¹³³ Bortolotti, B.; Leardini, R.; Nan, D.; Zanardi, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10157-10174.



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica com eluente hexano/diclorometano = 4:1 v/v, fornecendo 107 mg de **Q16** como óleo amarelo, ($R_f = 0,55$).

Rendimento = 38%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3054, 1696, 1586, 1547, 1490, 1354, 1260, 1159, 1026, 894, 839, 772, 700, 590.

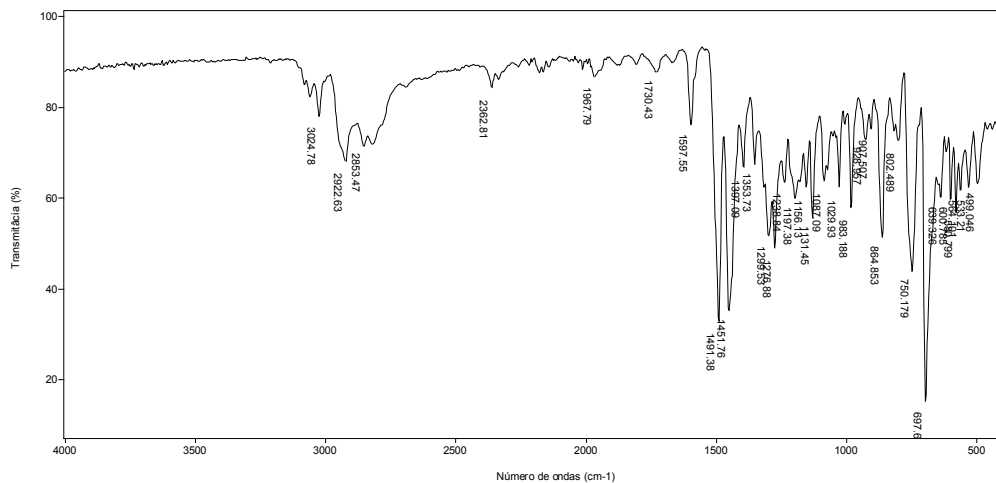
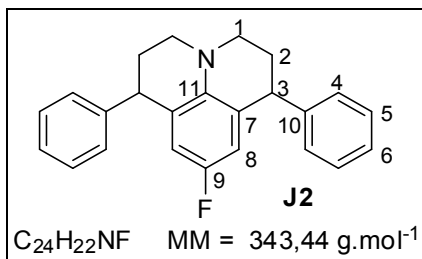
GC-MS (EI) m/z (abundance %): 281 (100, M^+), 204 (13), 203 (15), 129 (30), 127 (11), 77 (10).

RMN de ^1H (300,069 MHz; CDCl_3 ; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 7,35 (1H, m, H-6); 7,42-7,62 (8H, m, H-11, H-12, H-14, H-15, H-16); 7,68 (1H, td, $J_{7,6,8} = 9,0$; $J_{7,5} = 2,3$ Hz, H-7); 7,85 (1H, s, H-3); 7,88 (1H, dd, $J_{5,7} = 9,0$; $J_{5,7} = 2,3$ Hz, H-5); 8,10-8,22 (3H, m, H-8, H-10).

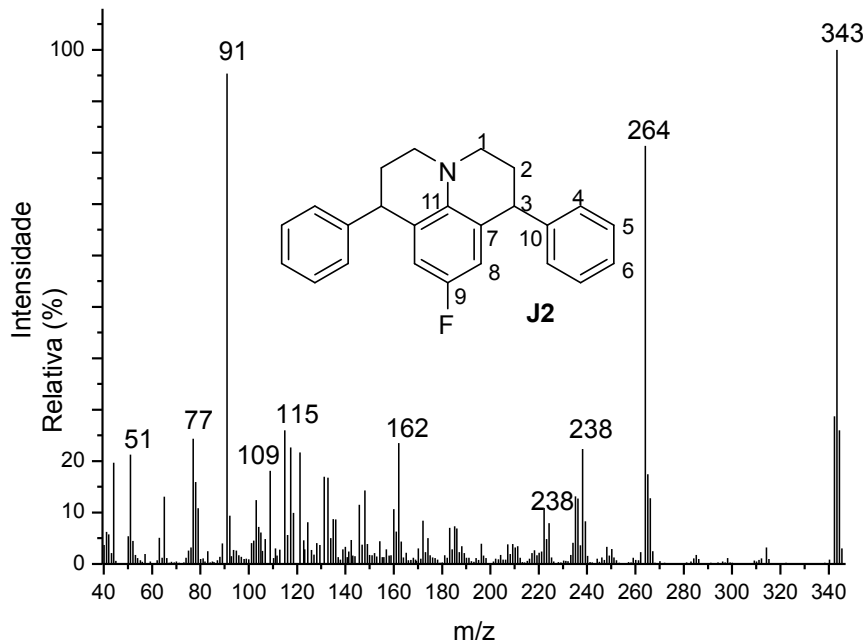
RMN de ^{13}C (75,459 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00): δ (atribuição); 113,90 (C-3); 120,08 (C-5); 122,49 (C-4a); 124,49 (C-6); 127,34 (C-16); 127,39 (C-10/C-10'); 127,55 (C-10/C-10'); 128,68 (C-15/C-15'), 128,73/128,82/128,89/129,04 (C-15/C-15'/C-11/C-11')/(C-14/C-14'); 129,42/129,63 (C-14/C-14'/C-7), 130,50 (C-8); 131,60 (C-12); 132,24 (C-9); 137,69 (C-13); 147,09 (C-8a); 148,56 (C-4); 157,07 (C-2).

ANEXOS

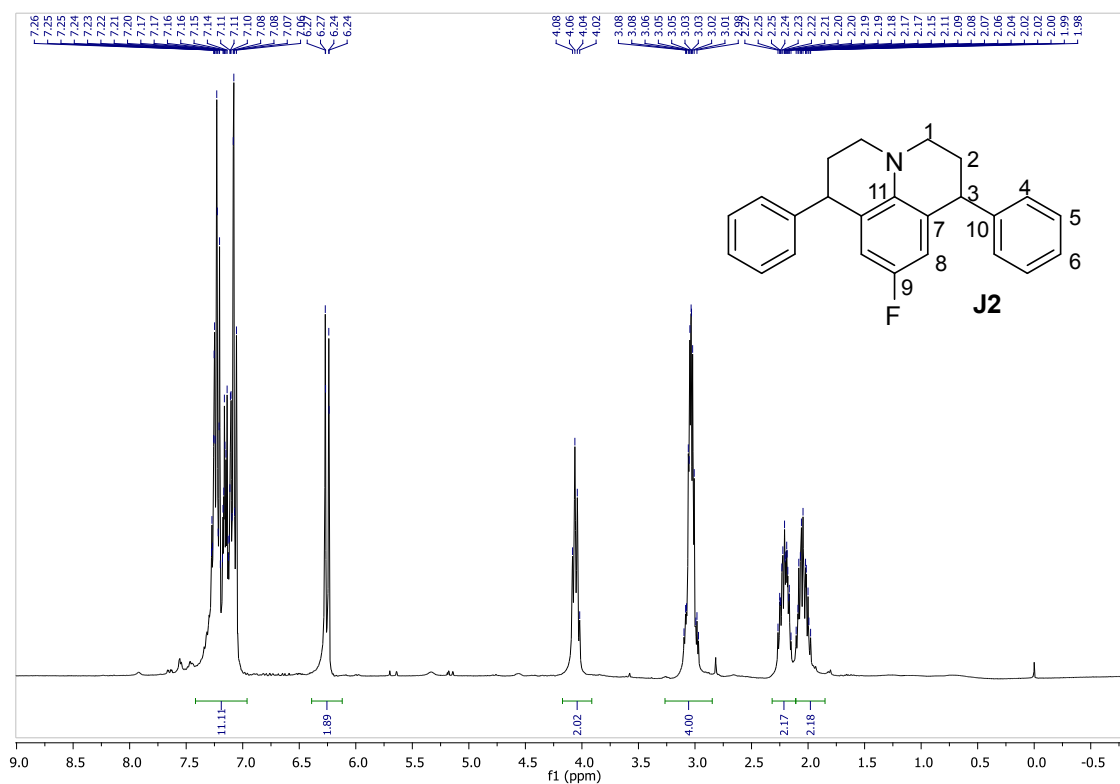
Julolidinas



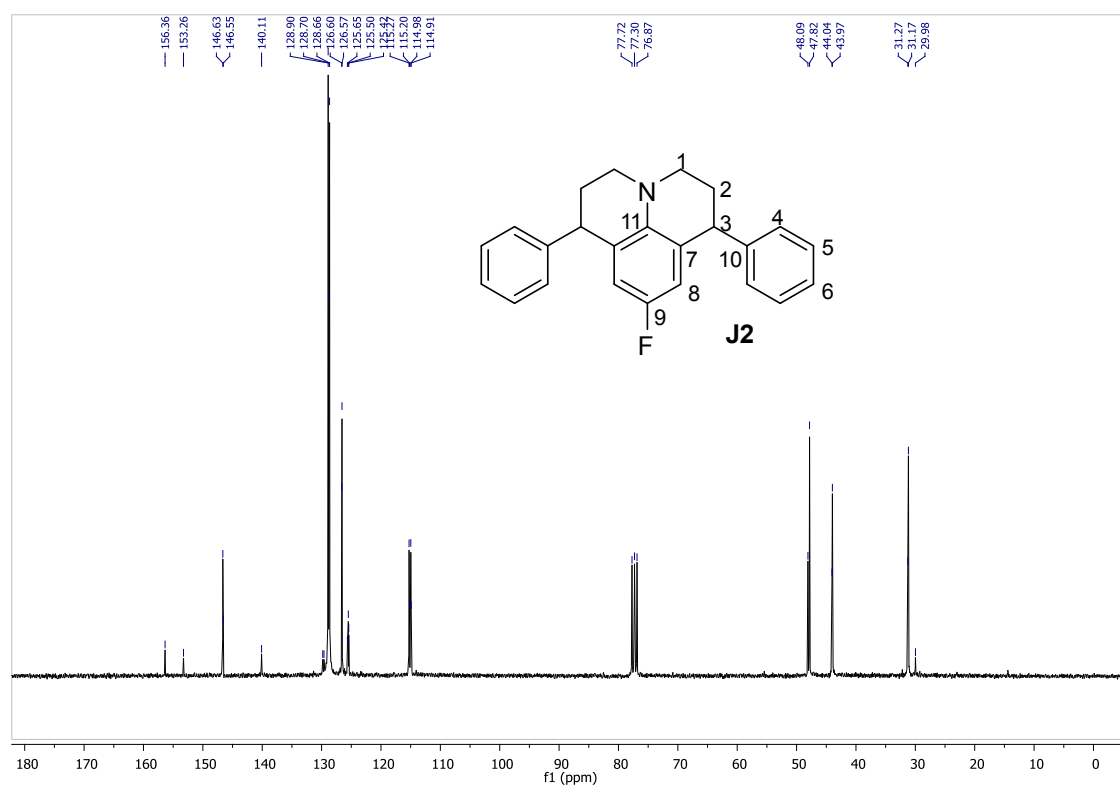
Espectro no IV (reflectância) de **J2**



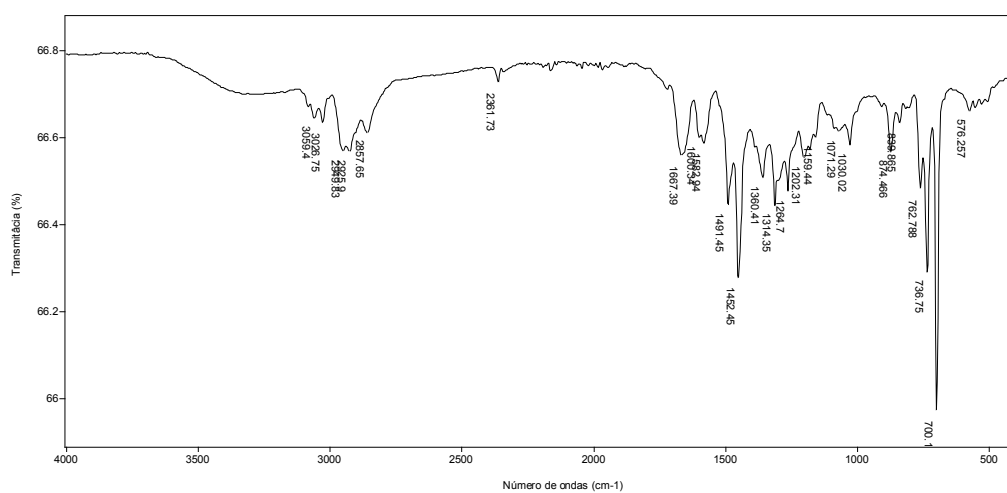
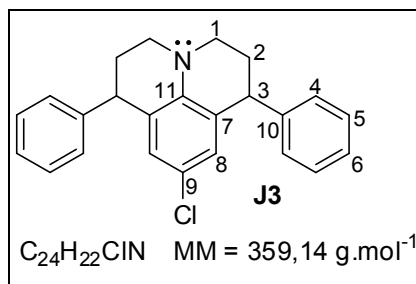
Espectro de massas de **J2**



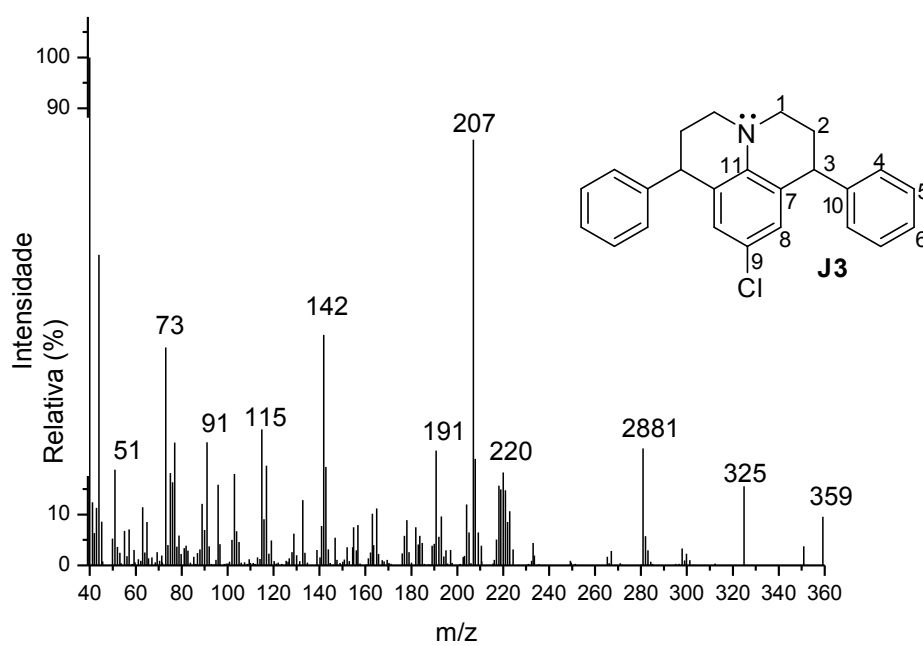
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J2**.



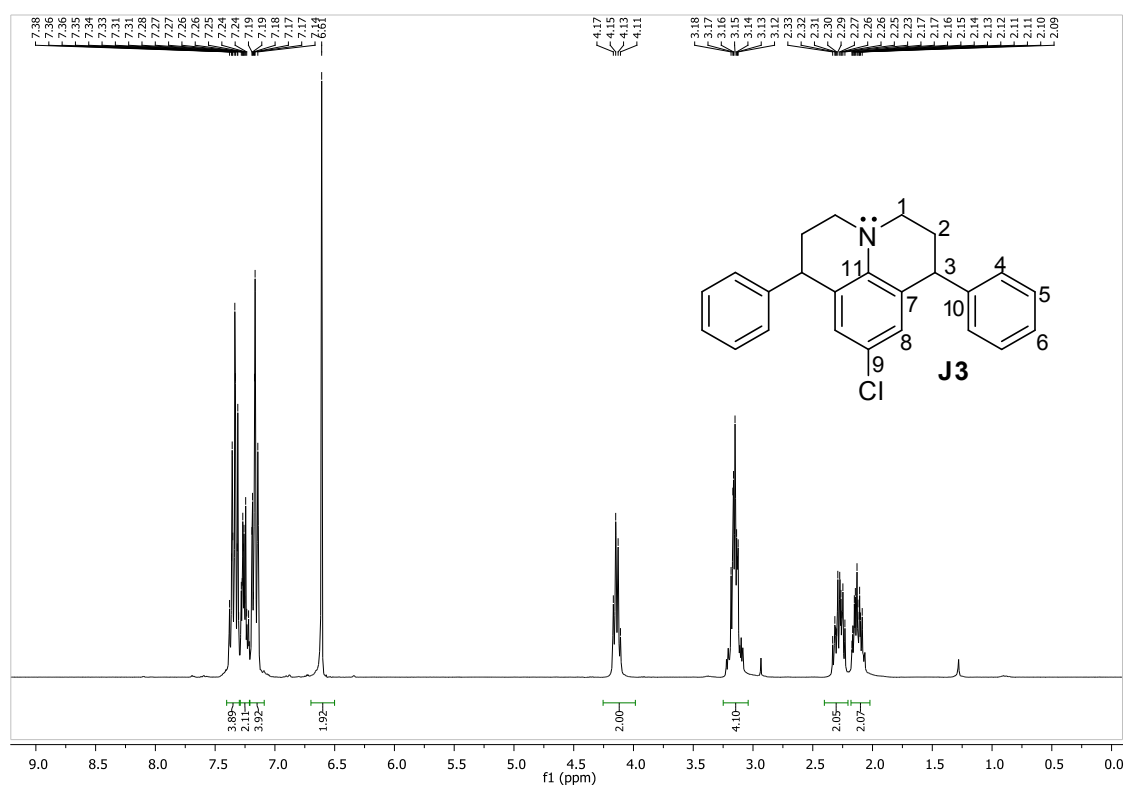
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) of **J2**.



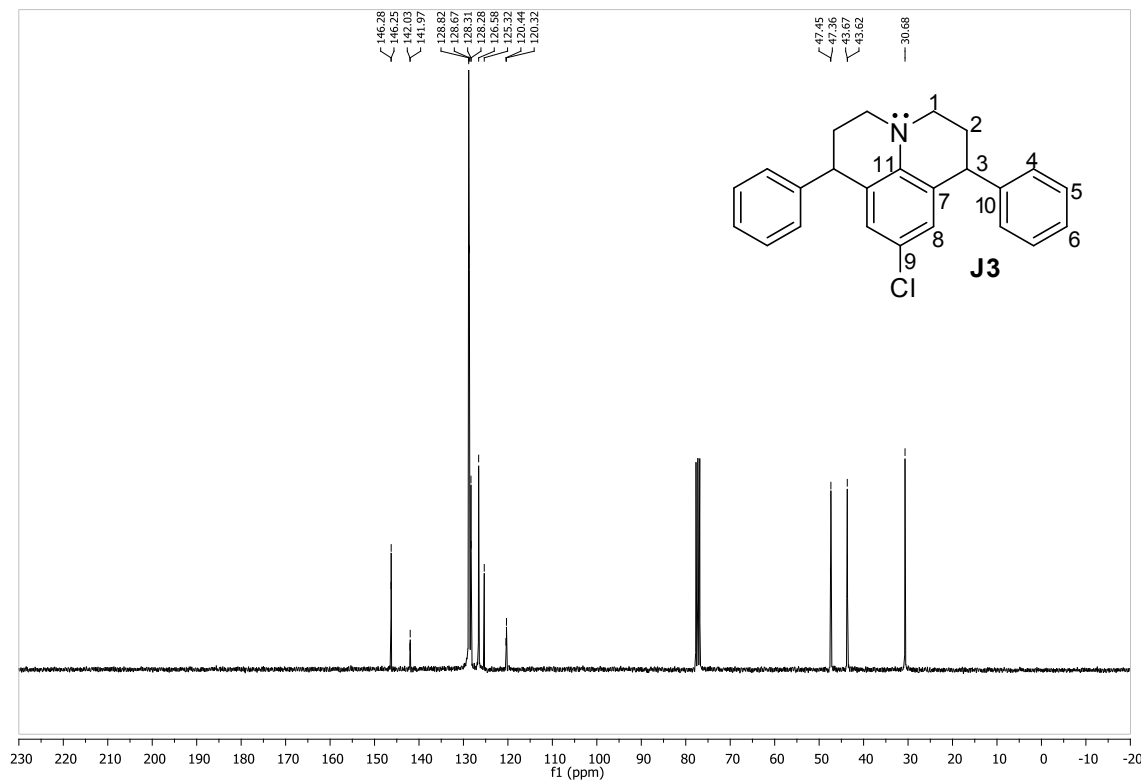
Espectro no IV (reflectância) de **J3**



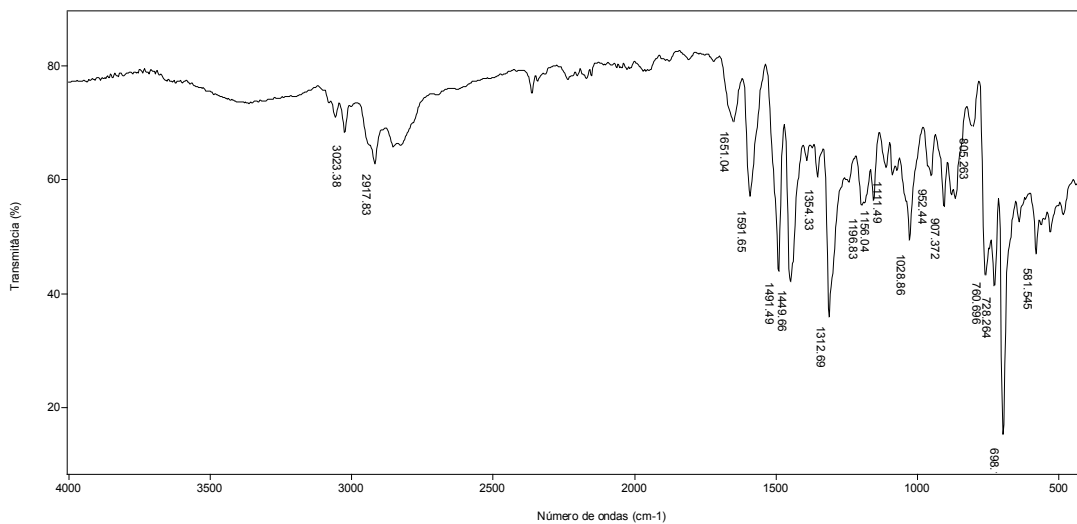
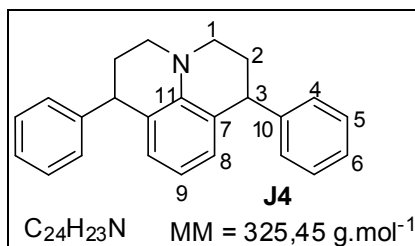
Espectro de massas de **J3**



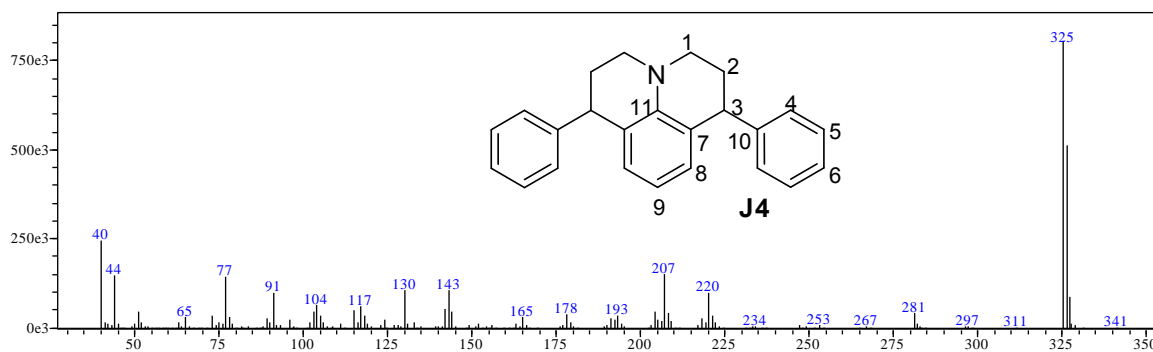
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J3**.



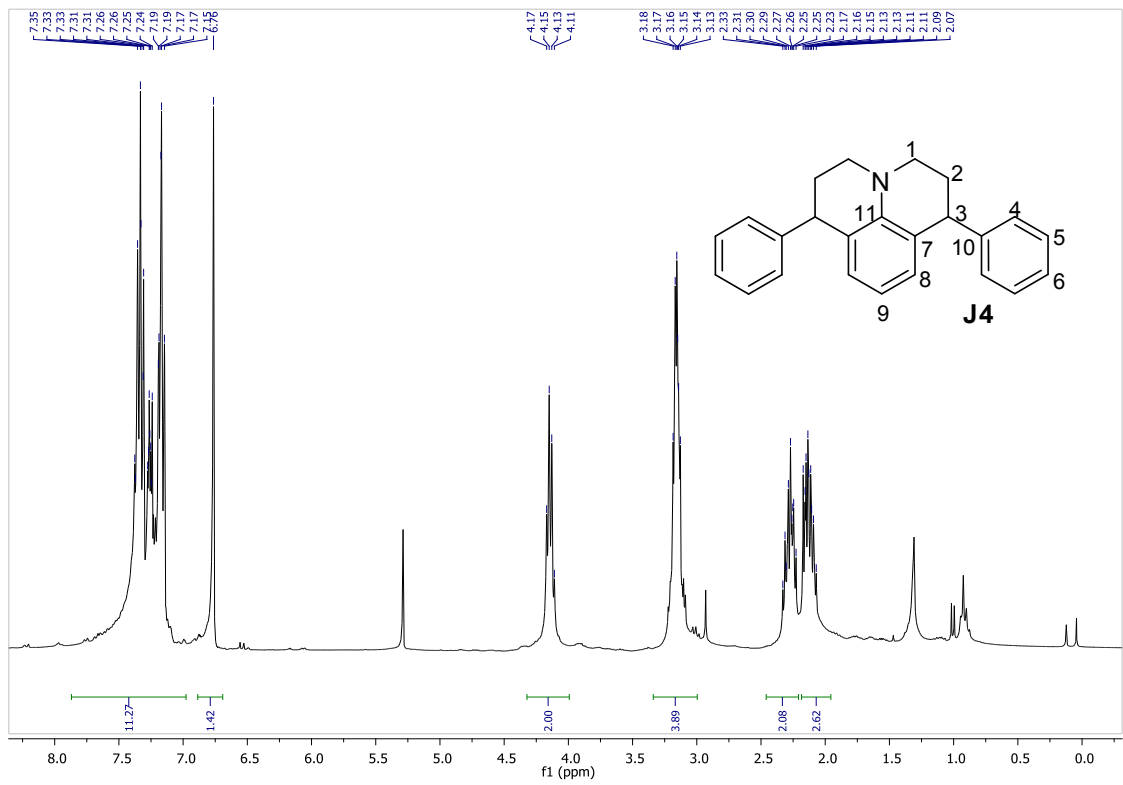
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **J3**.



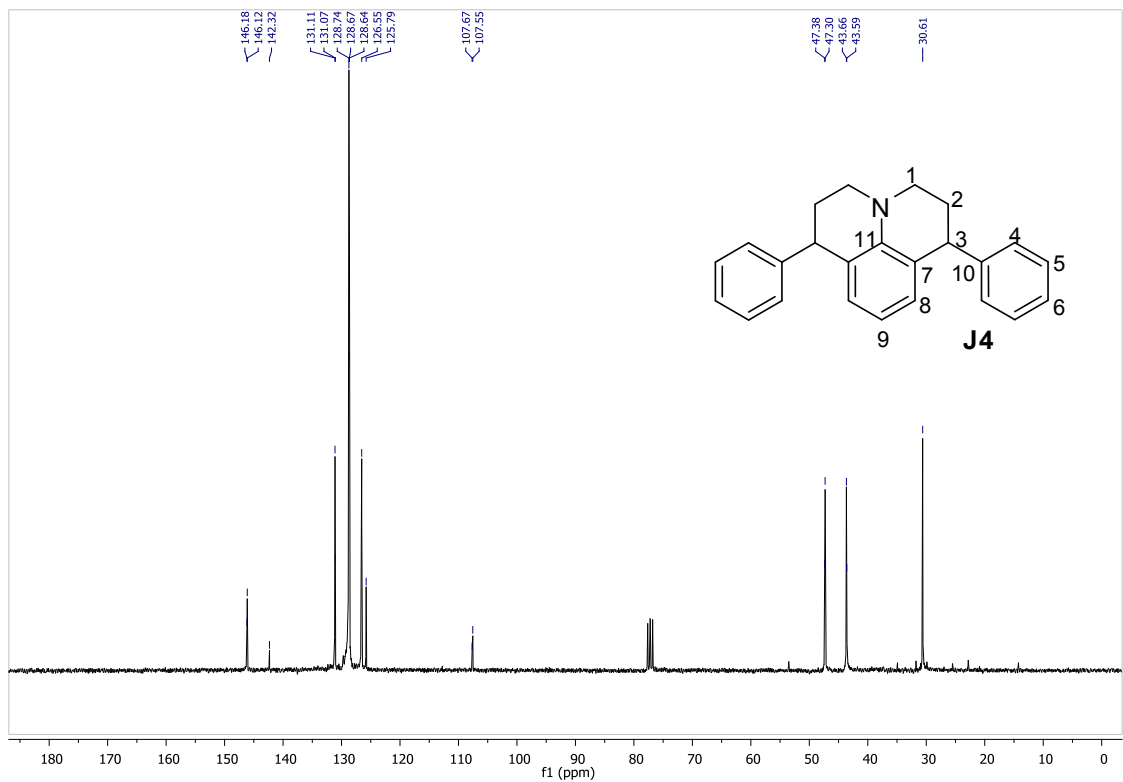
Espectro no IV (reflectância) de **J4**



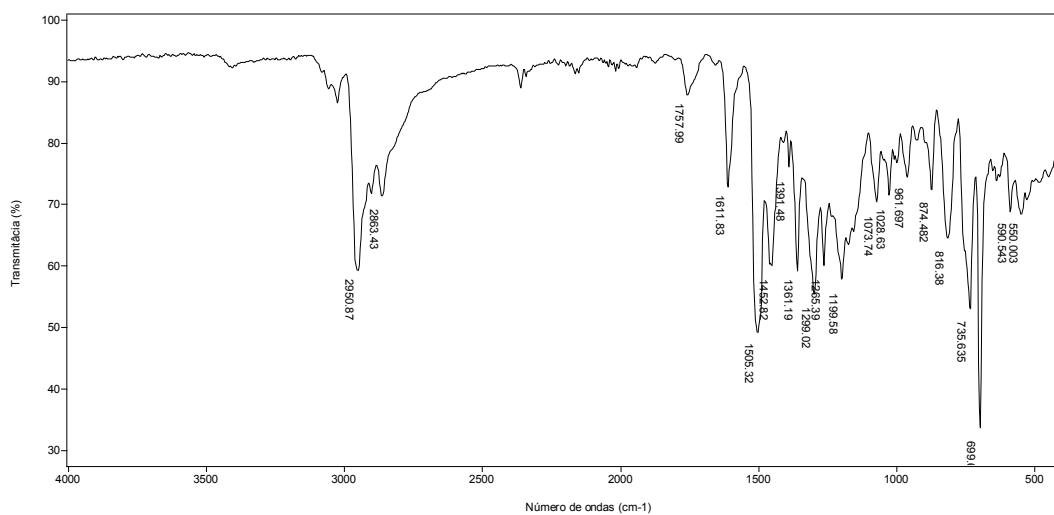
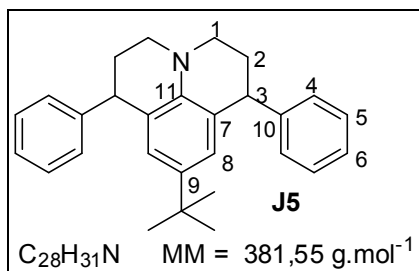
Espectro de massas de **J4**



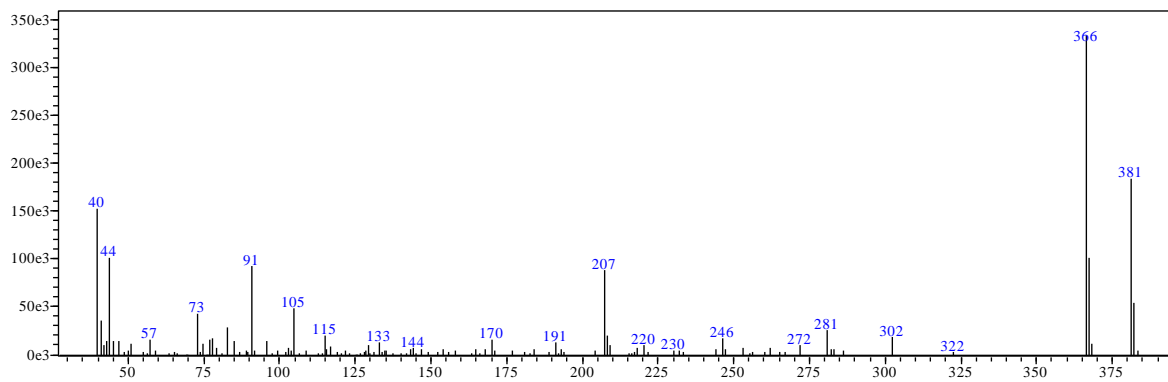
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J4**



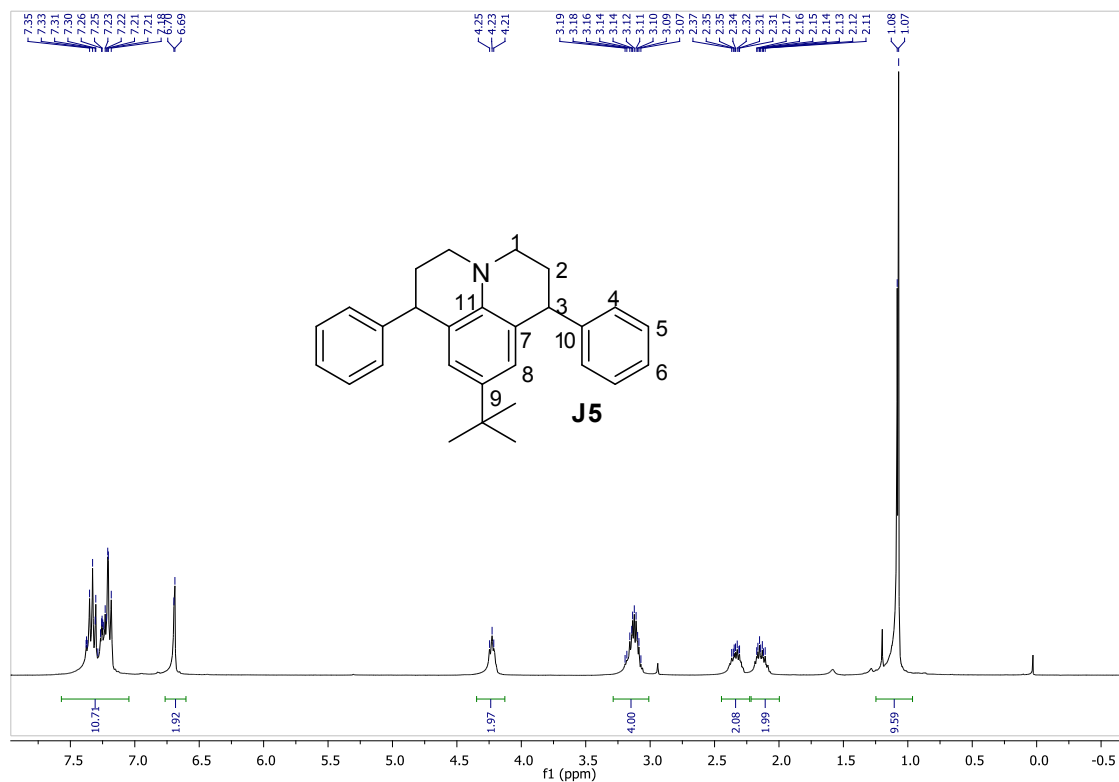
RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **J4**



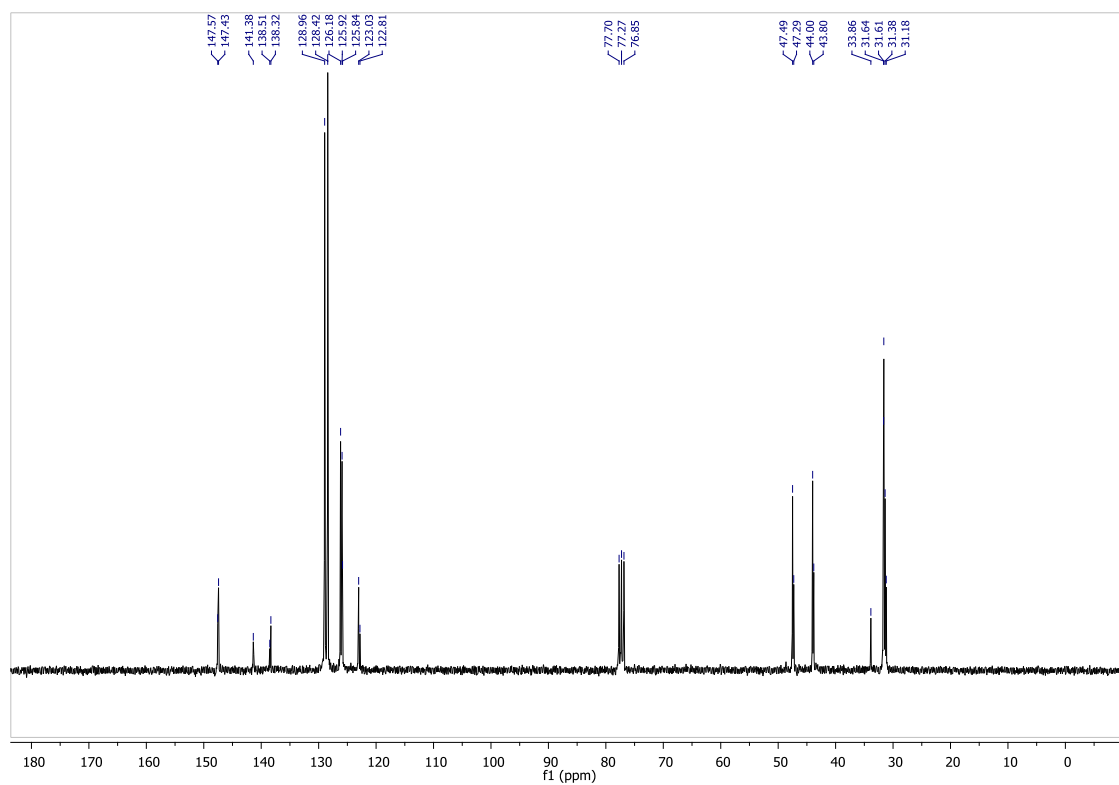
Espectro no IV (reflectância) de **J5**



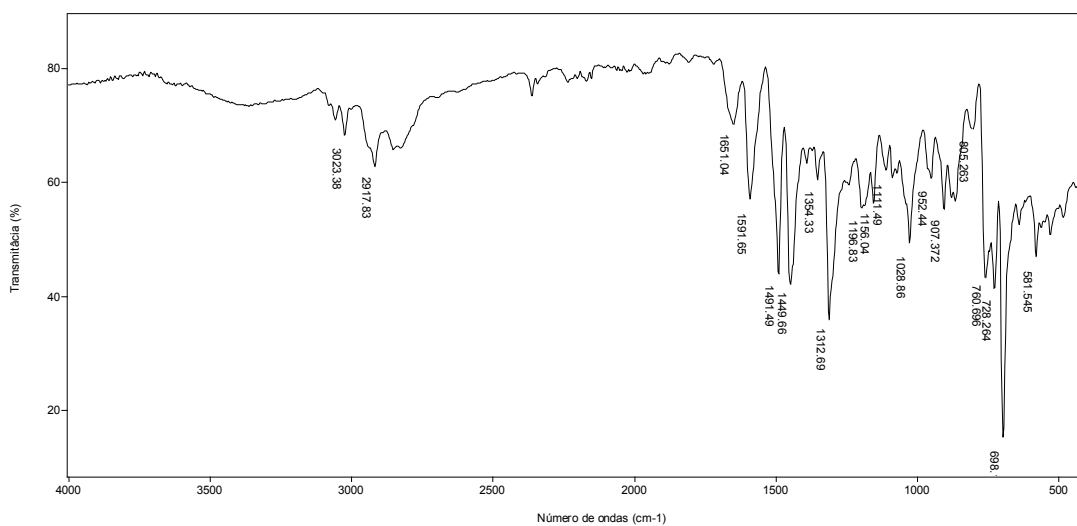
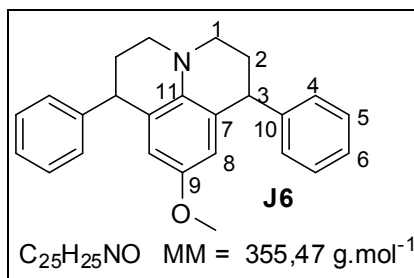
Espectro de massas de **J5**



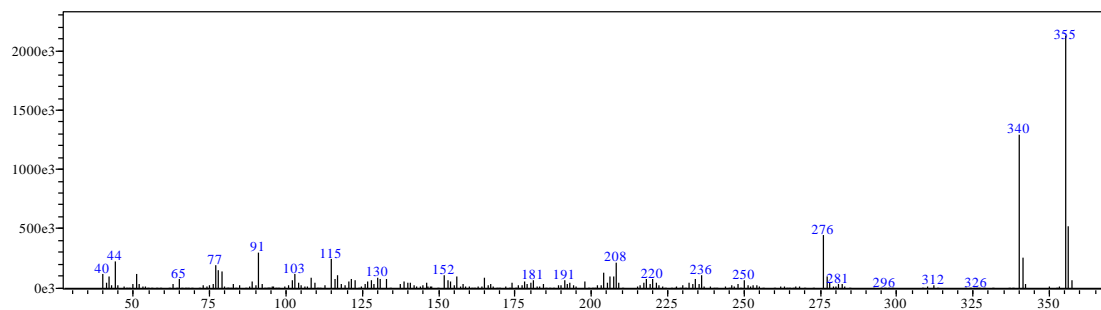
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J5**.



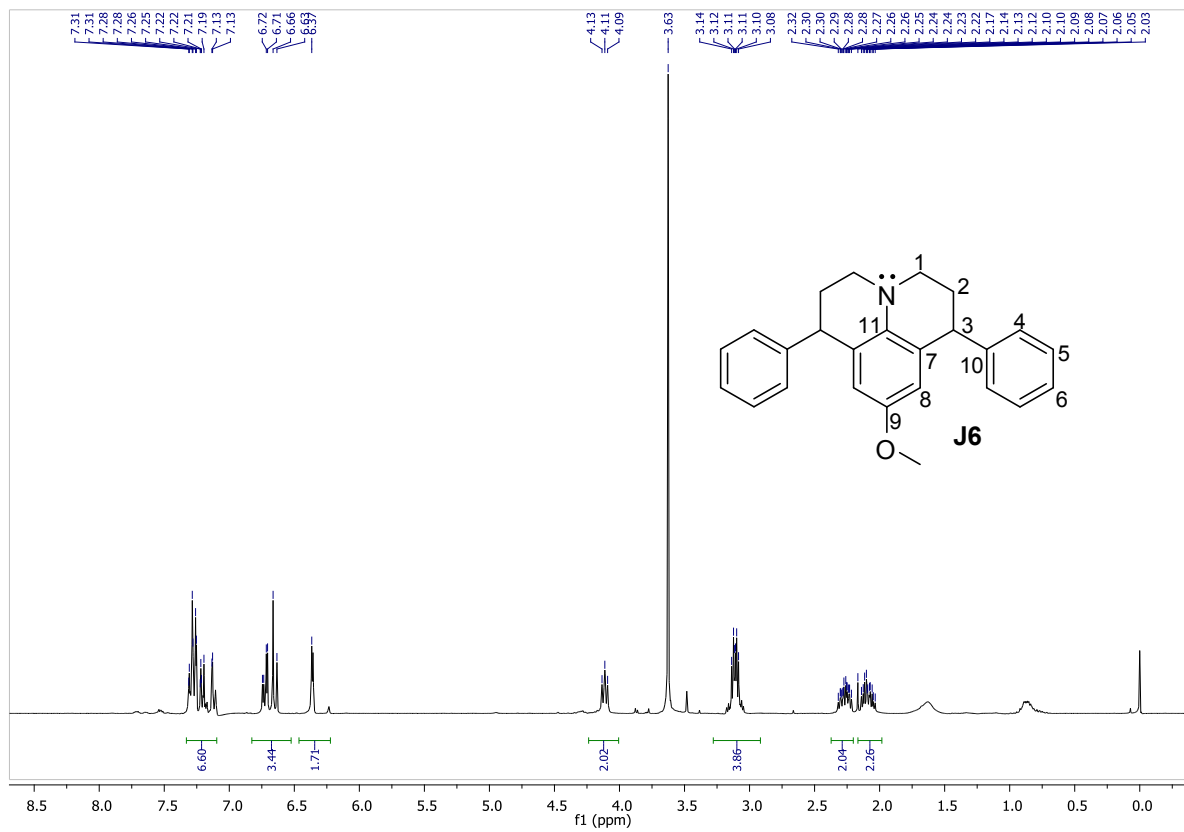
NMR de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) of **J5**.



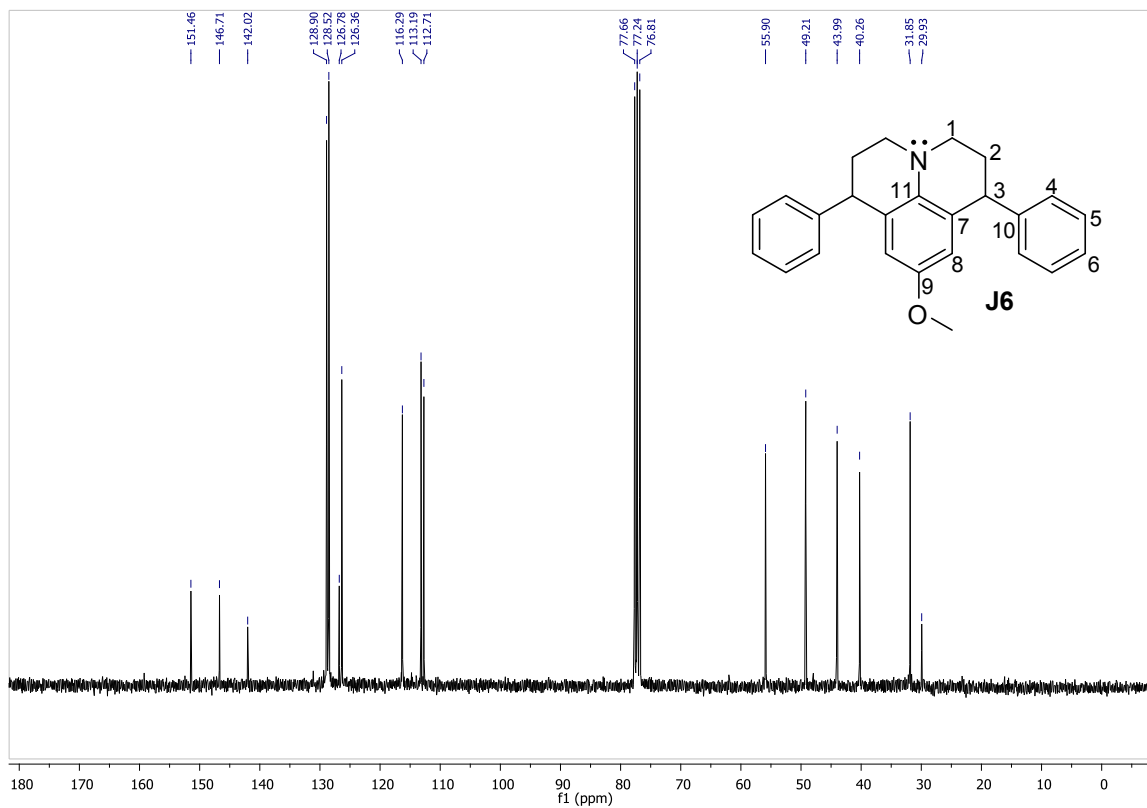
Espectros no IV (reflectância) de **J6**



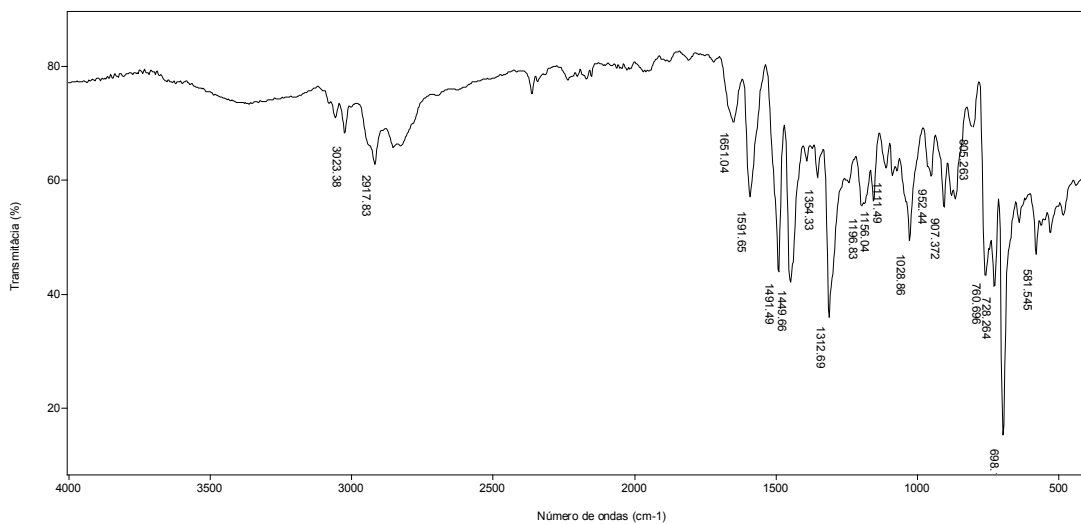
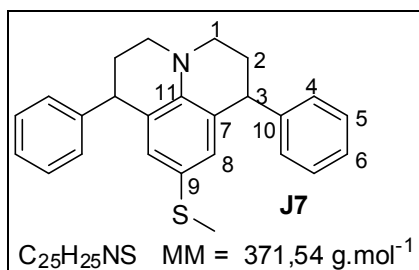
Espectro de massas de **J6**



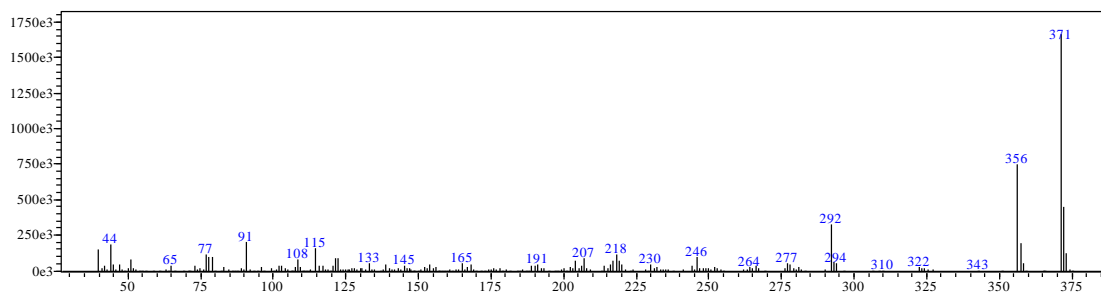
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J6**.



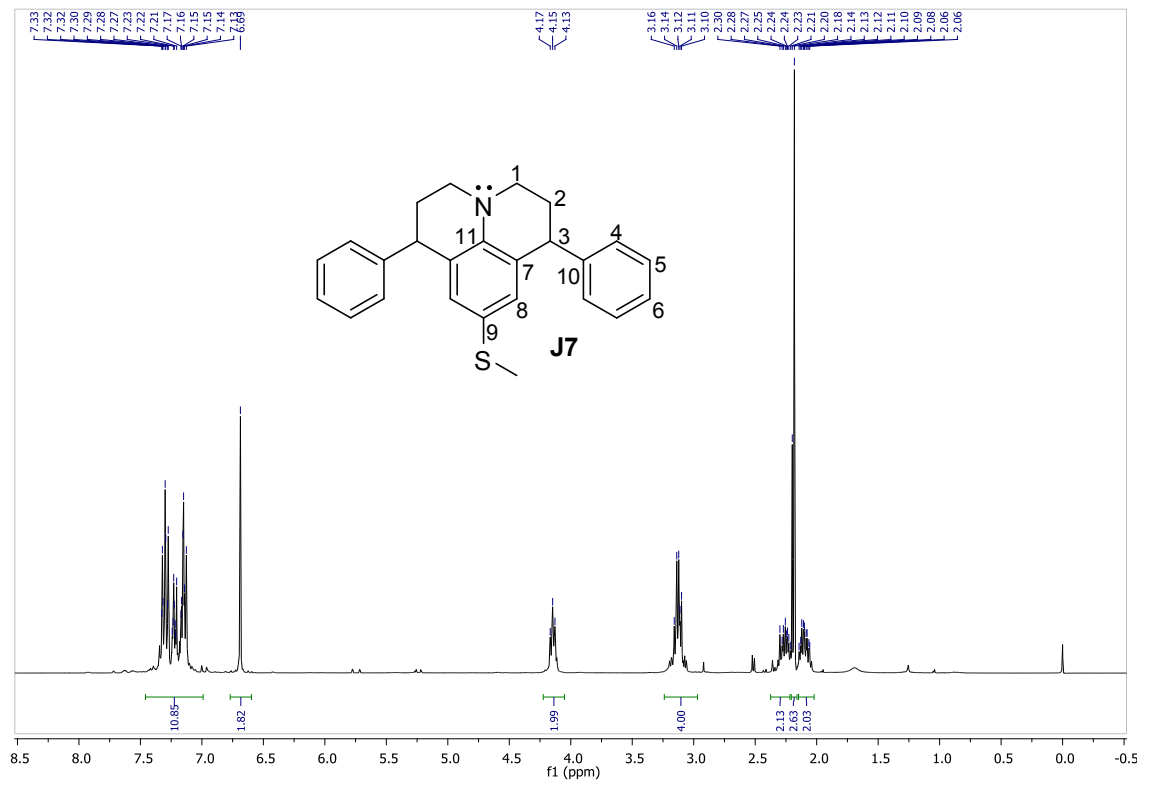
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **J6**.



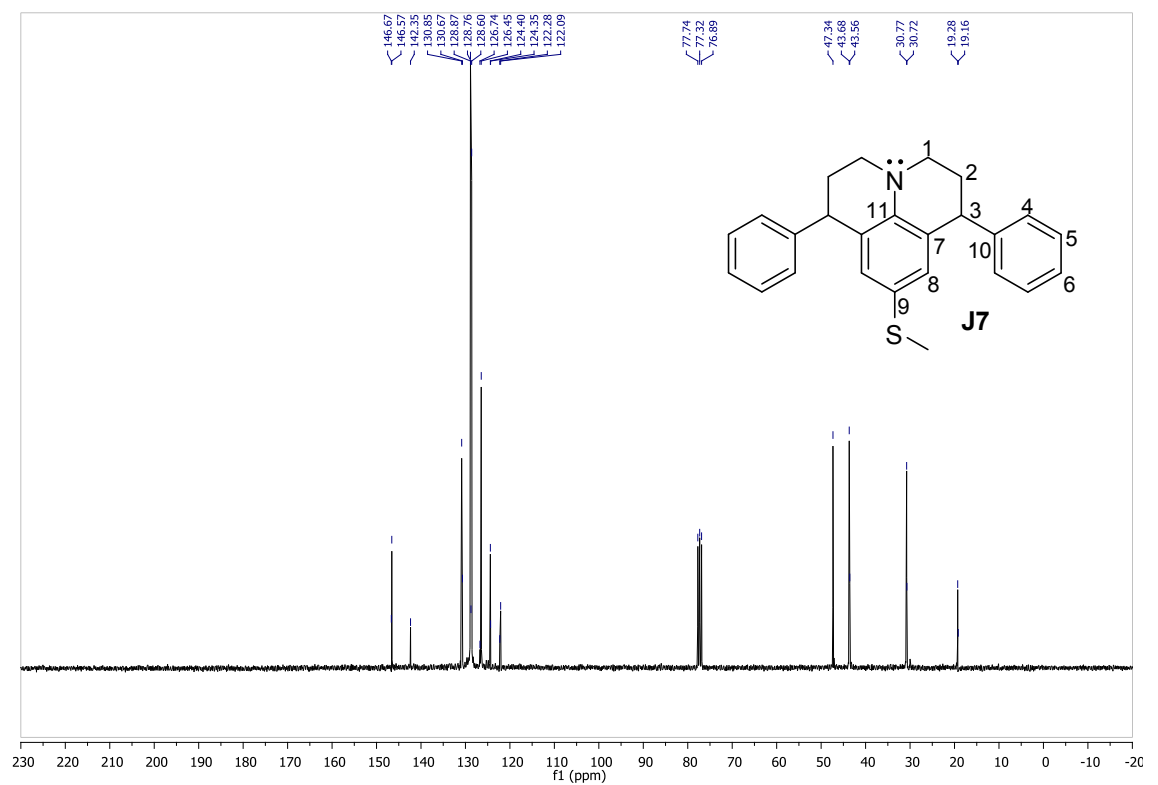
Espectro no IV (reflectância) de **J6**



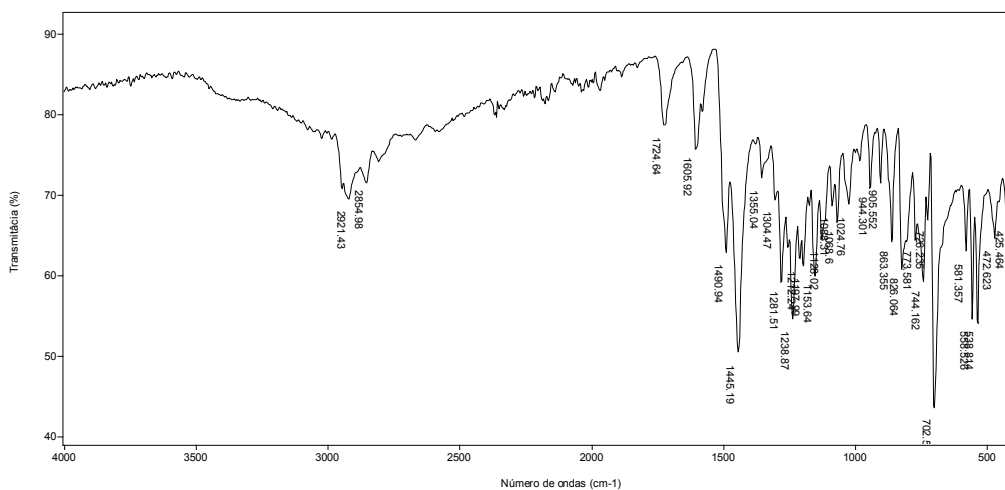
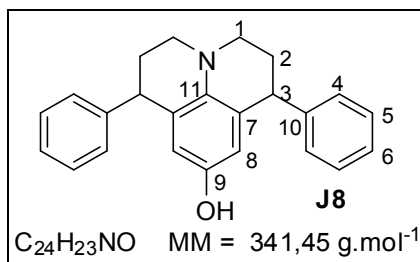
Espectro de massas de **J6**.



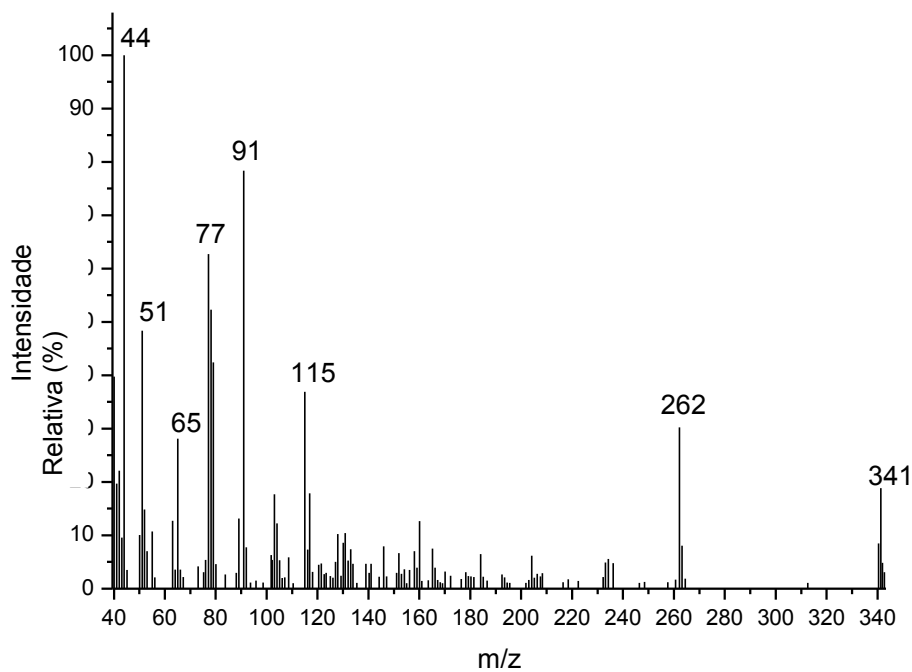
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J7**.



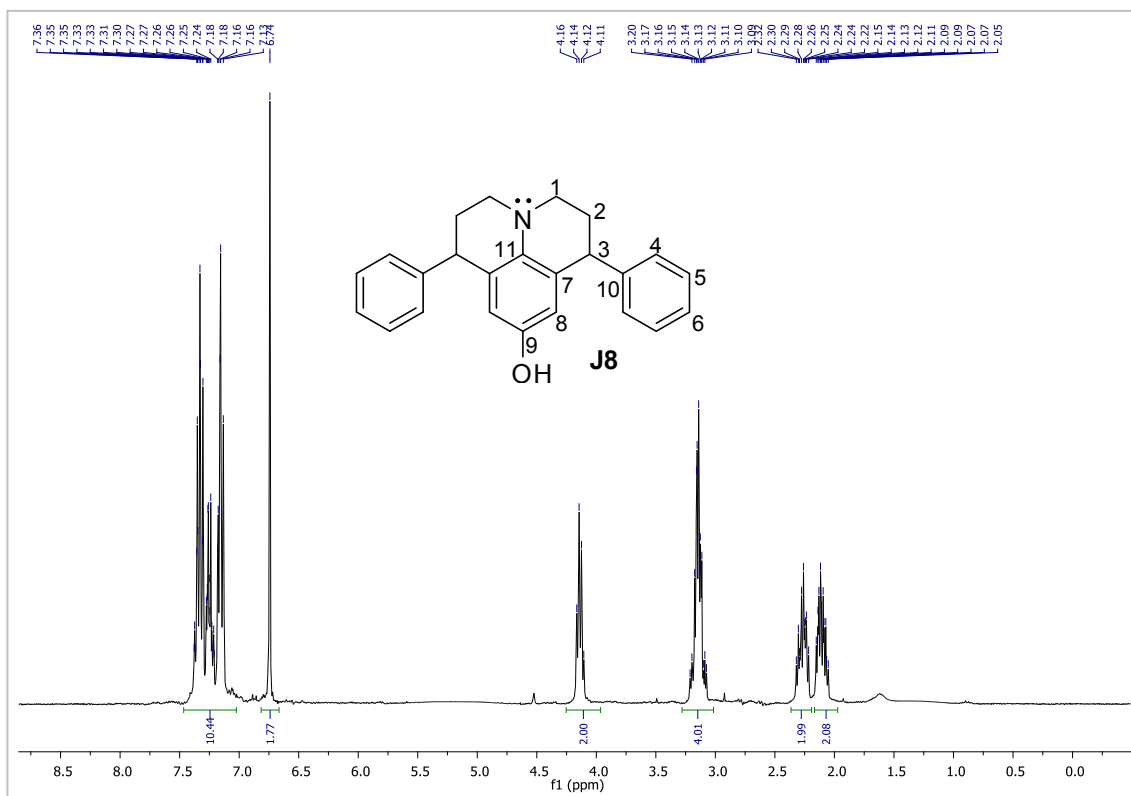
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **J7**.



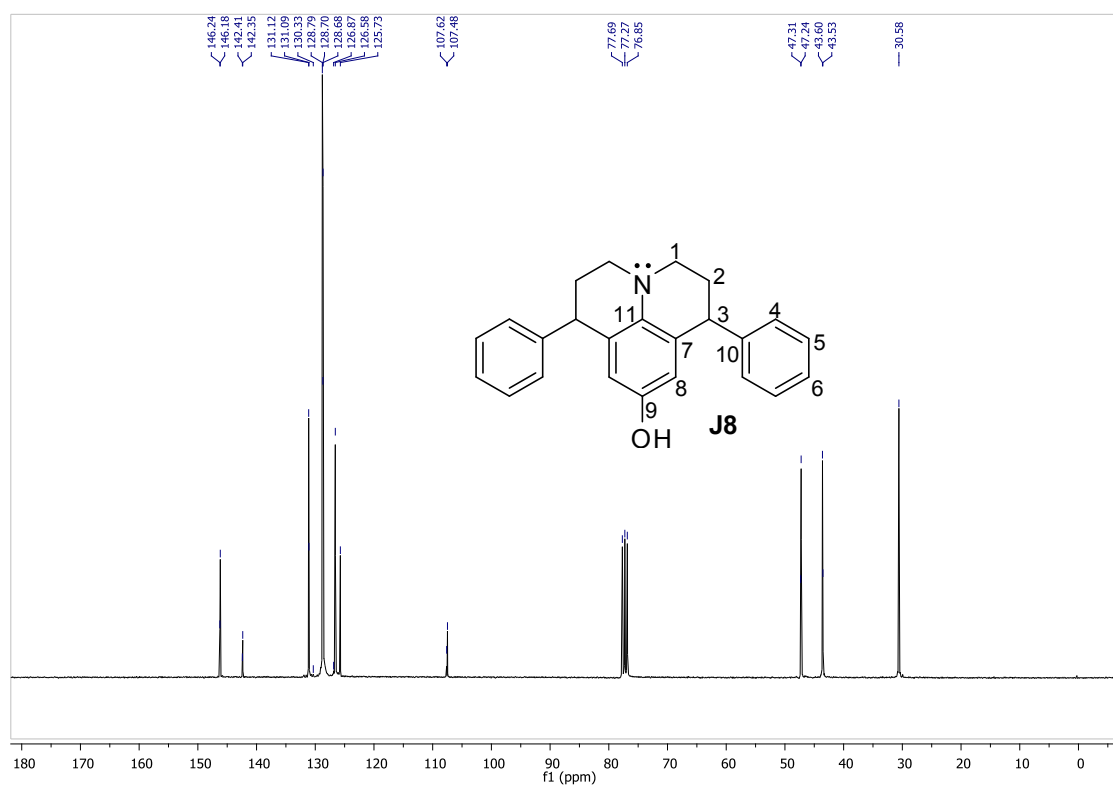
Espectro no IV (reflectância) de **J8**.



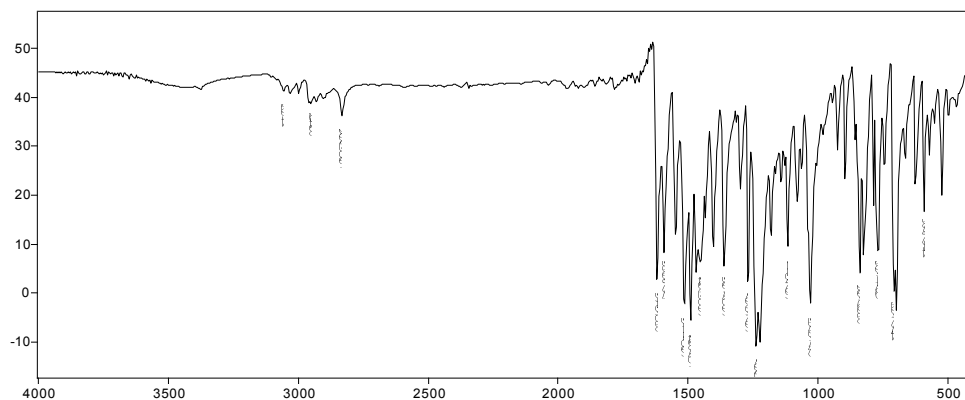
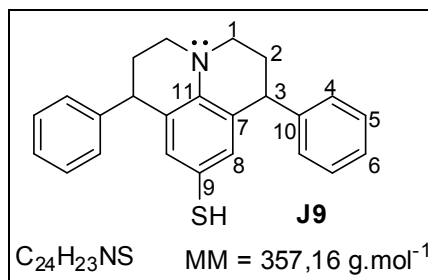
Espectro de massas de **J8**.



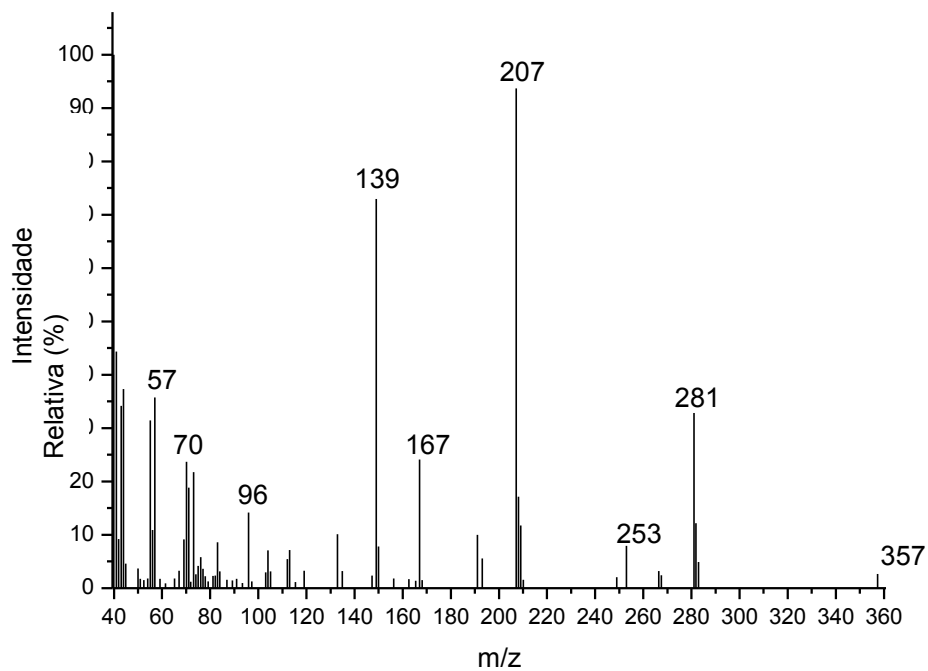
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J8**.



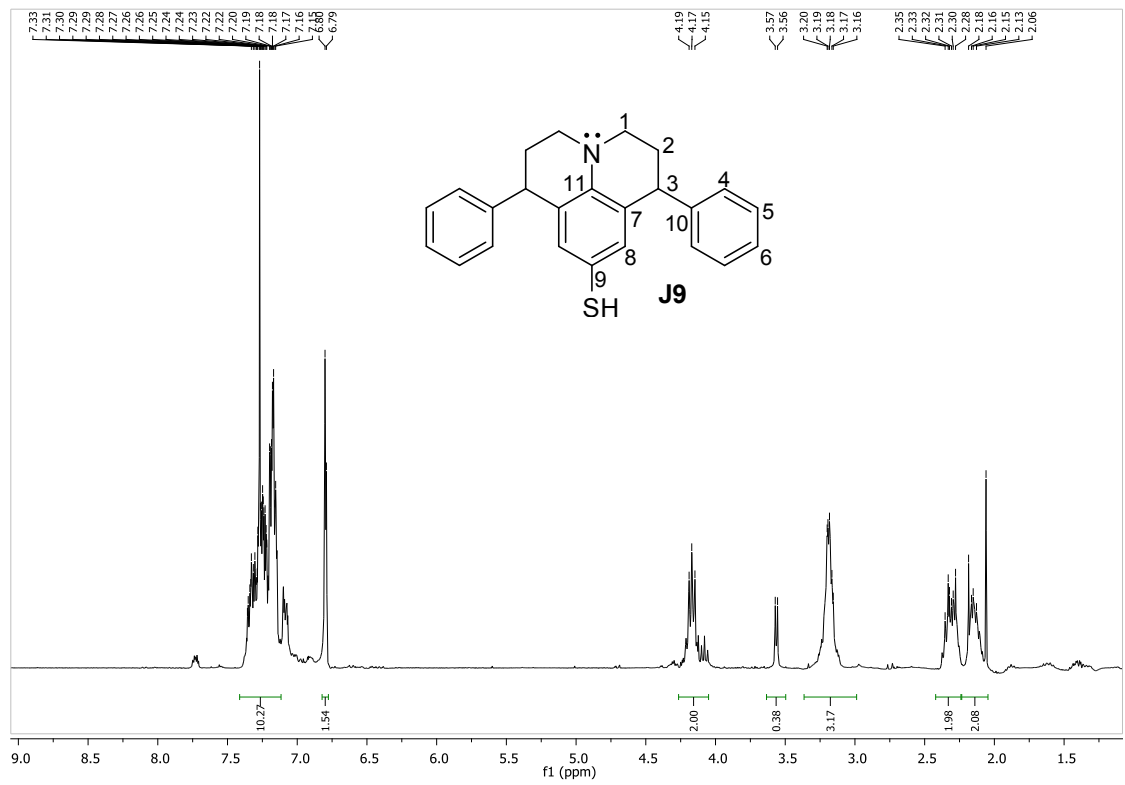
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **J8**.



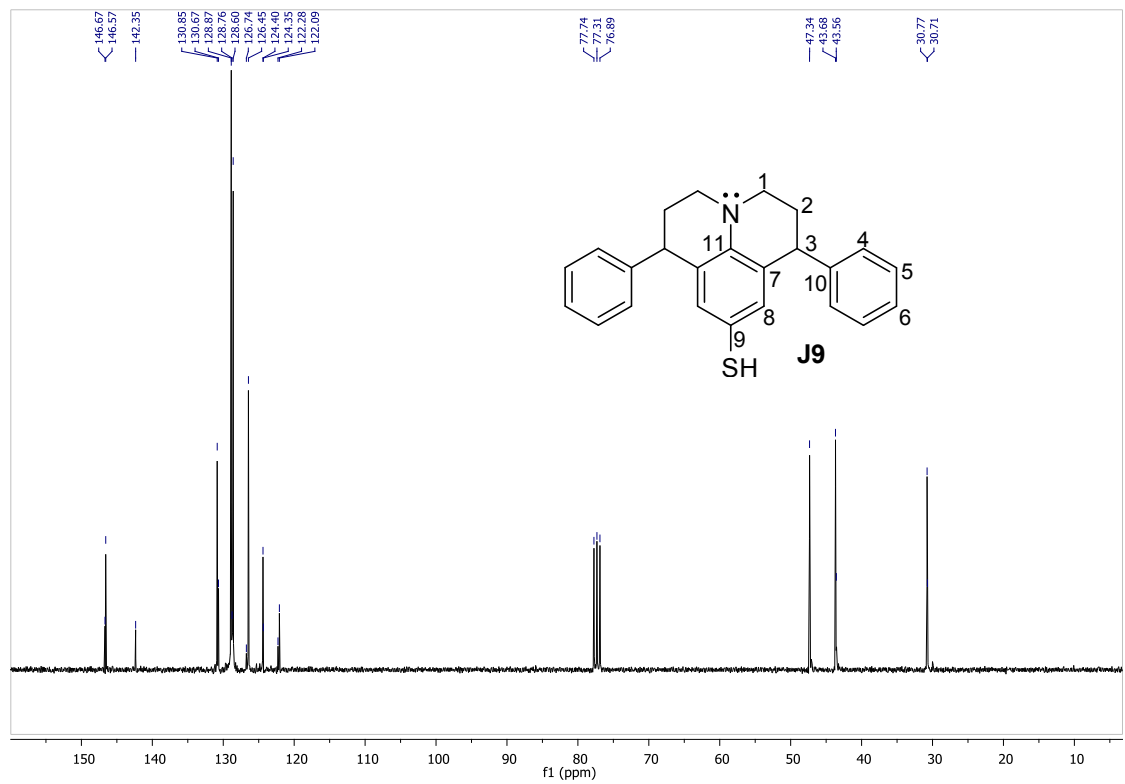
Espectro no IV (reflectância) **J9**.



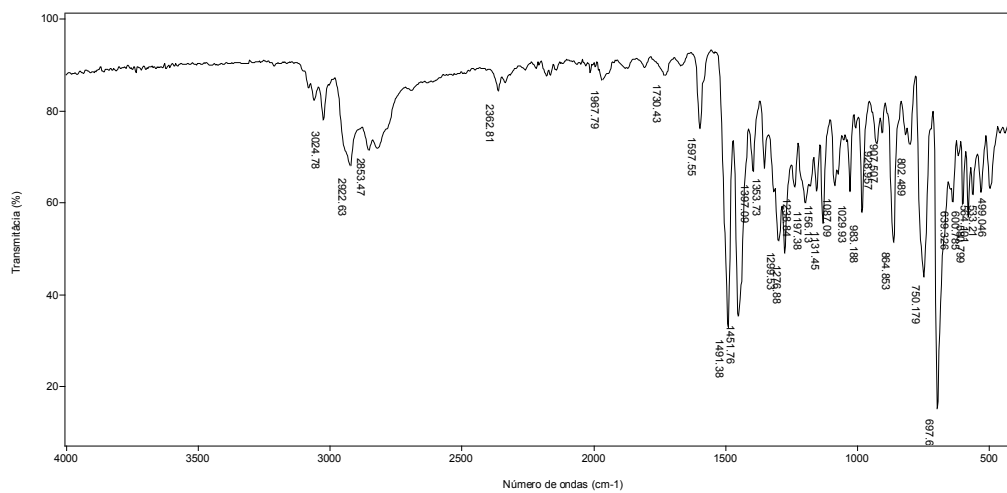
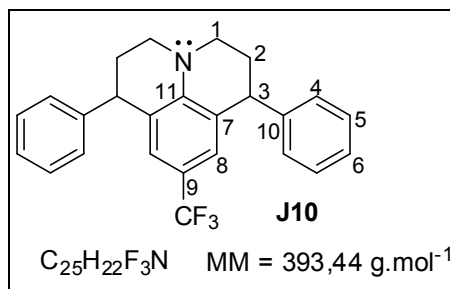
Espectro de massas de **J9**.



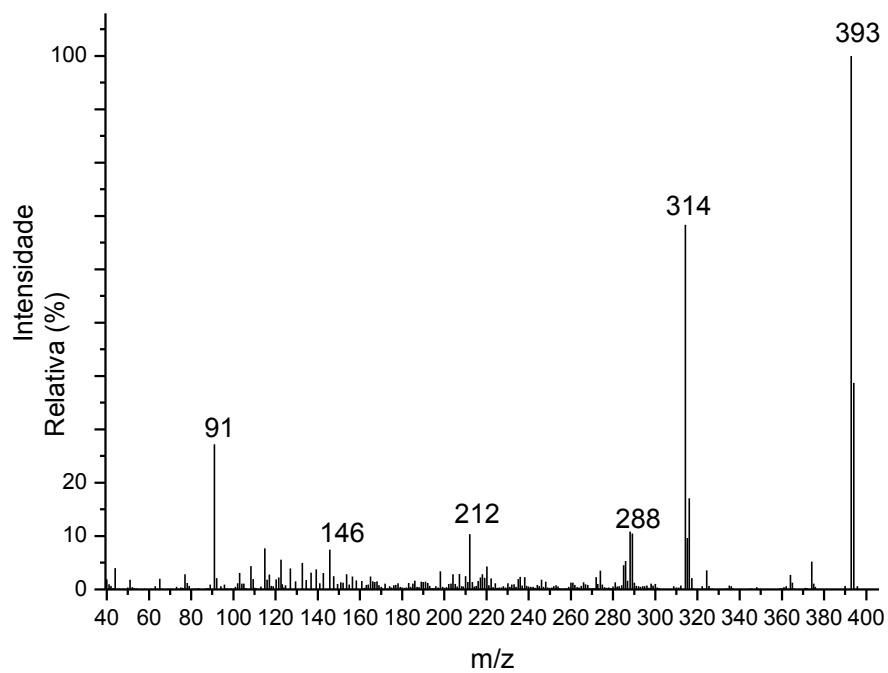
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J9**.



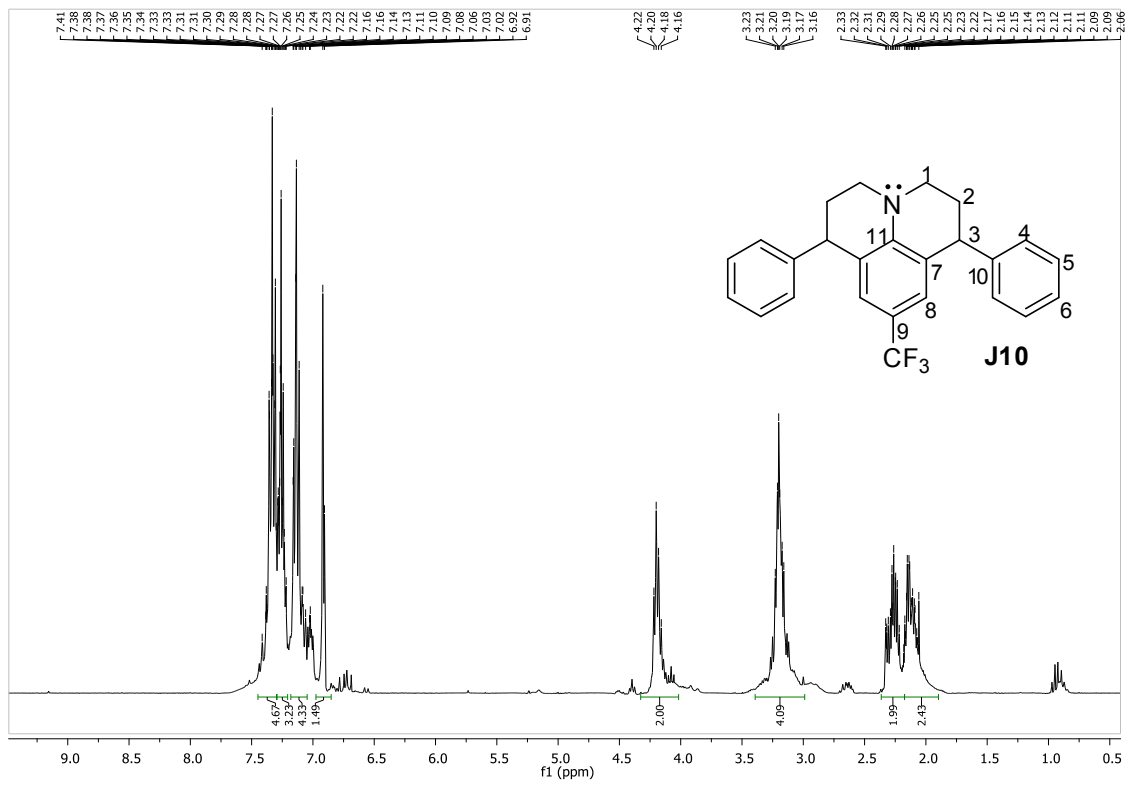
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **J9**.



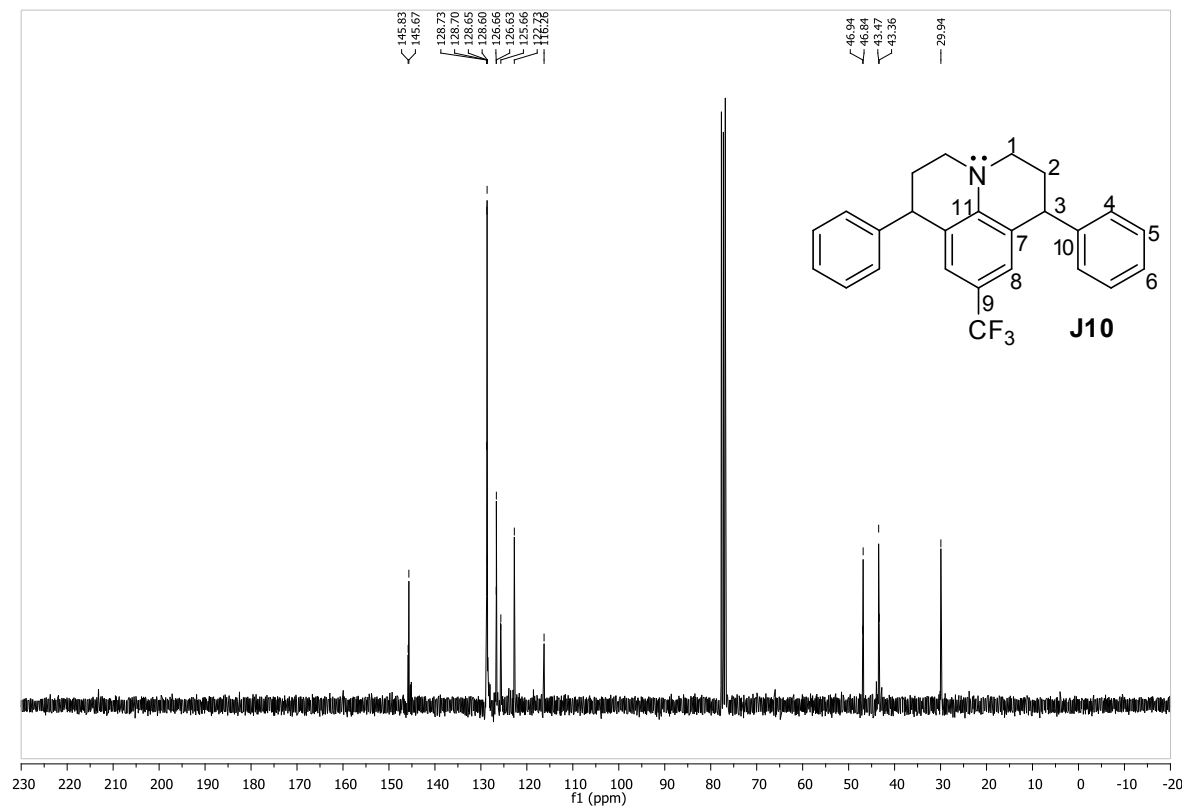
Espectro no IV (reflectância) de **J10**.



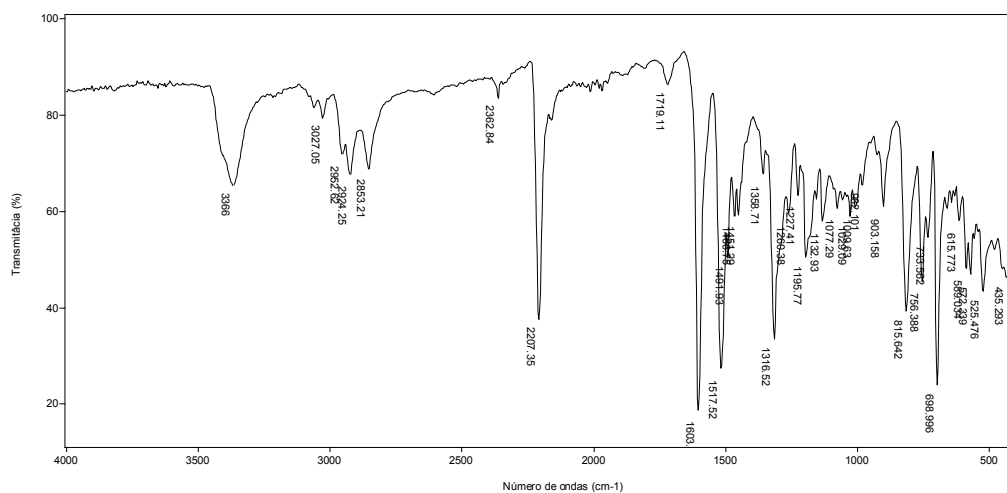
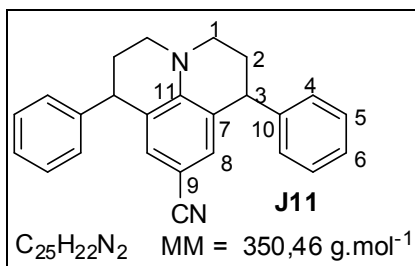
Espectro de massas de **J10**.



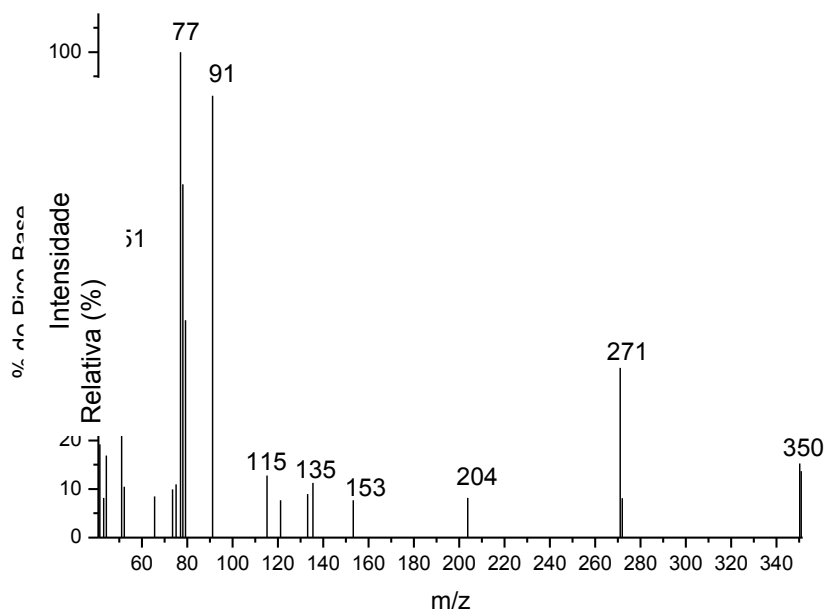
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J10**.



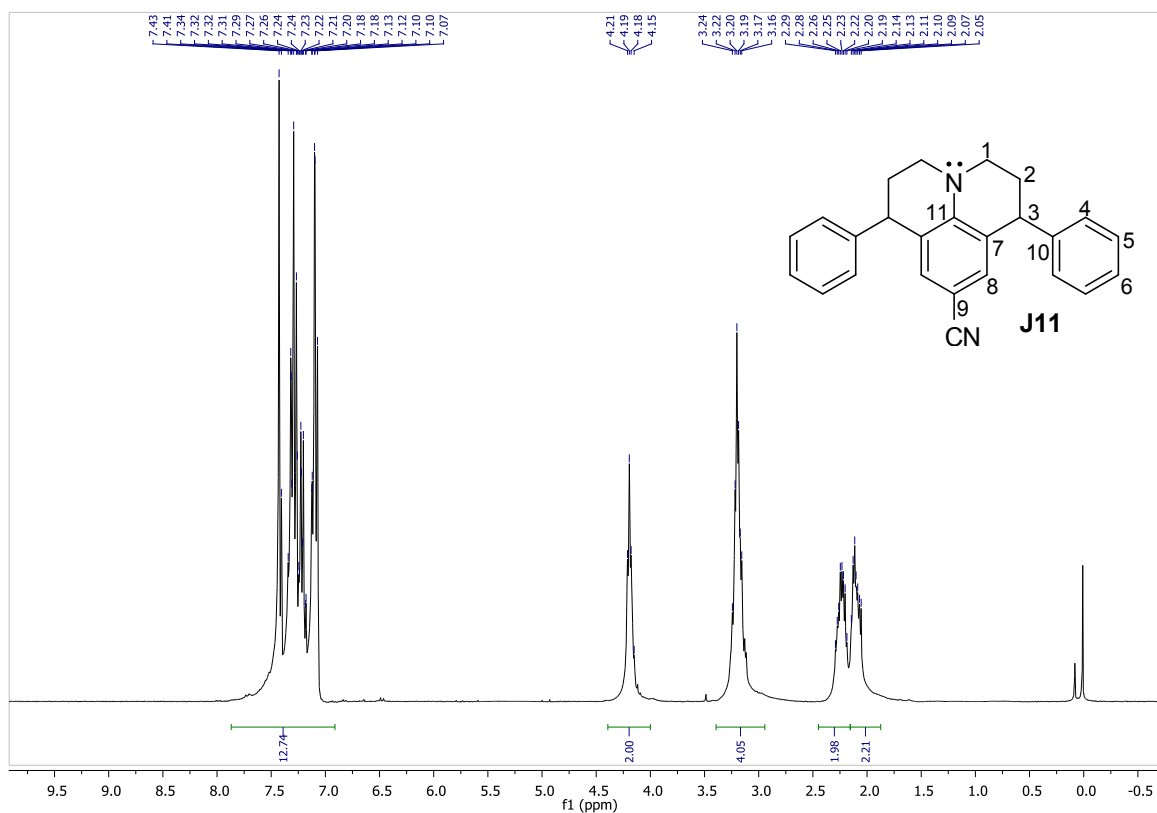
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **J10**.



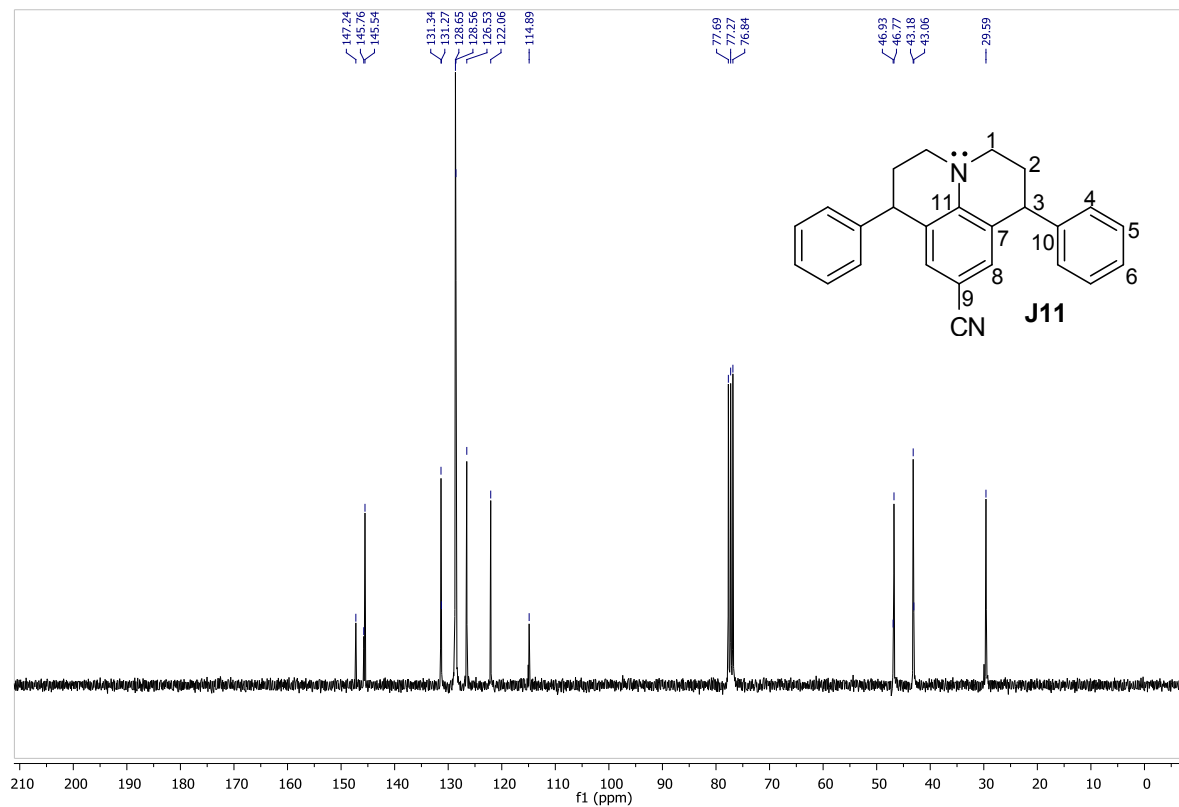
Espectro no IV (reflectância) **J11**.



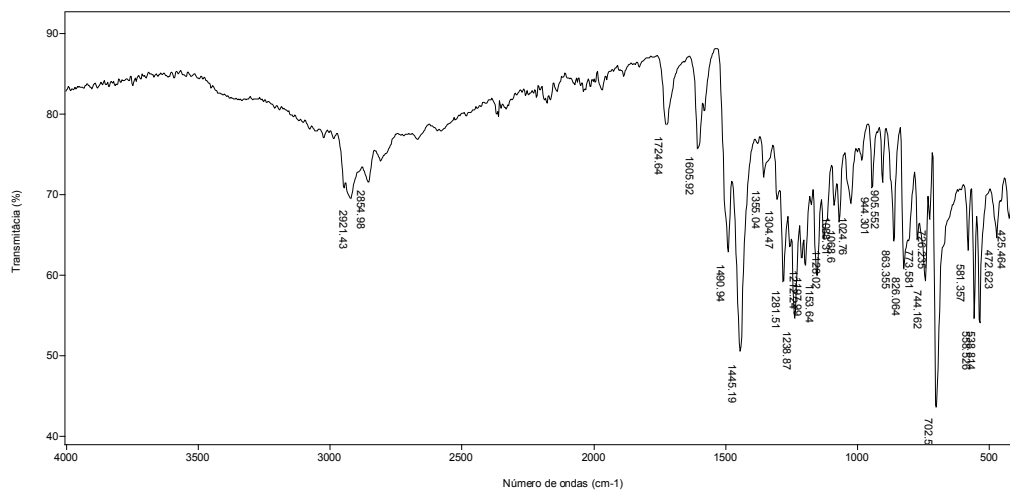
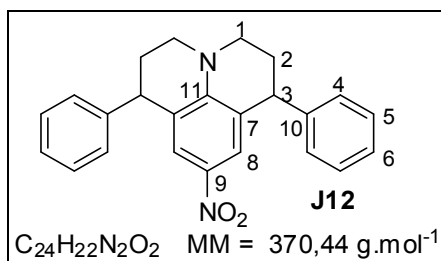
Espectro de massas de **J11**.



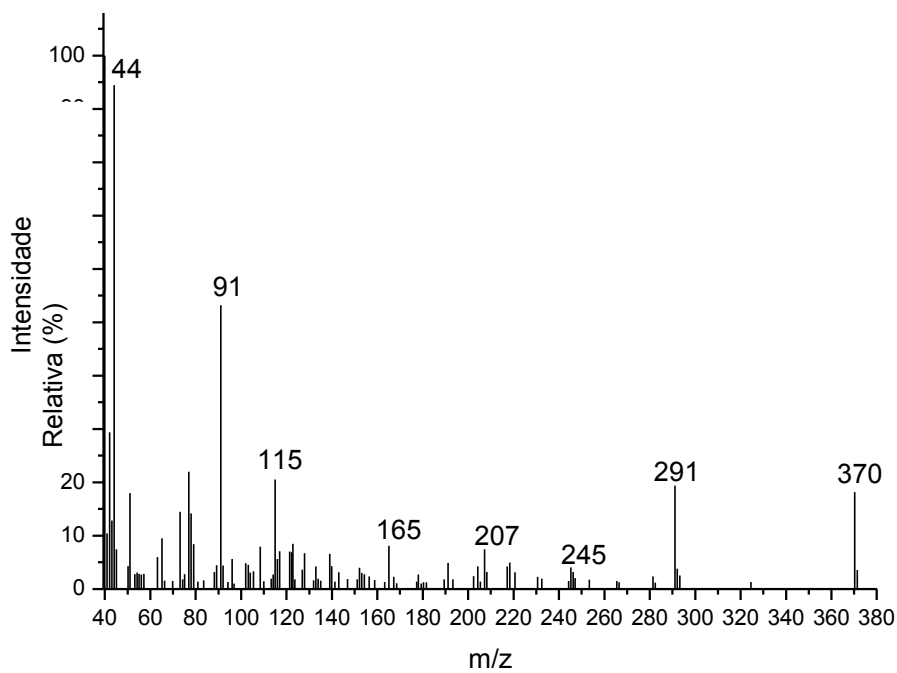
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J11**.



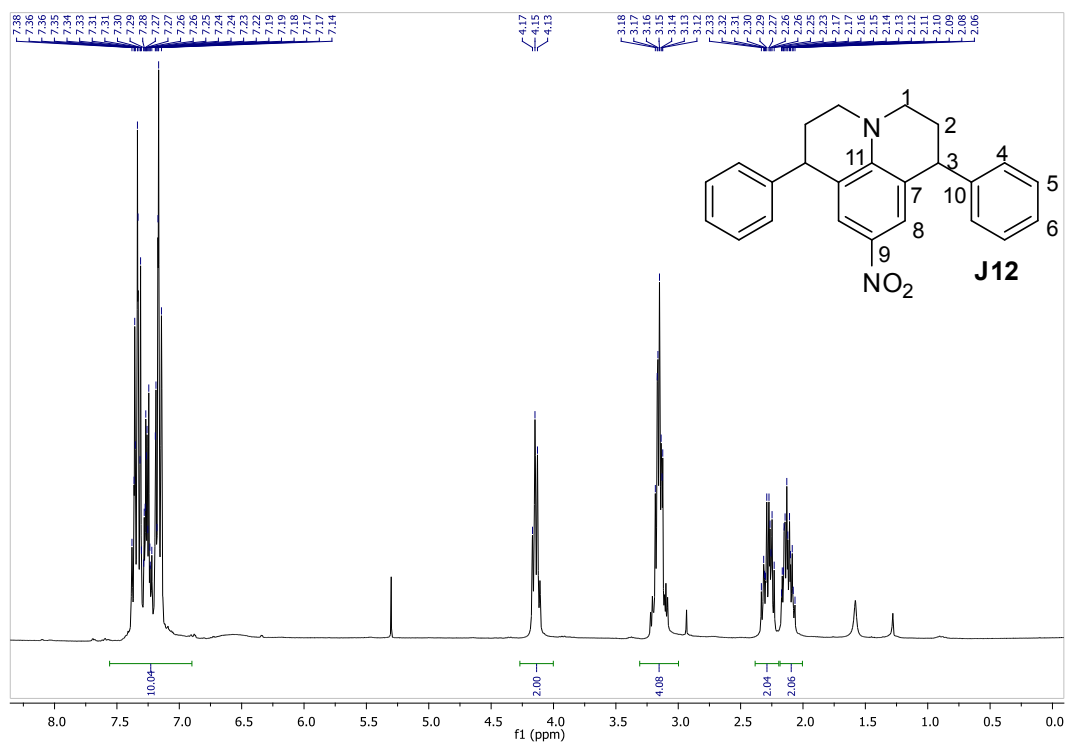
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **J11**.



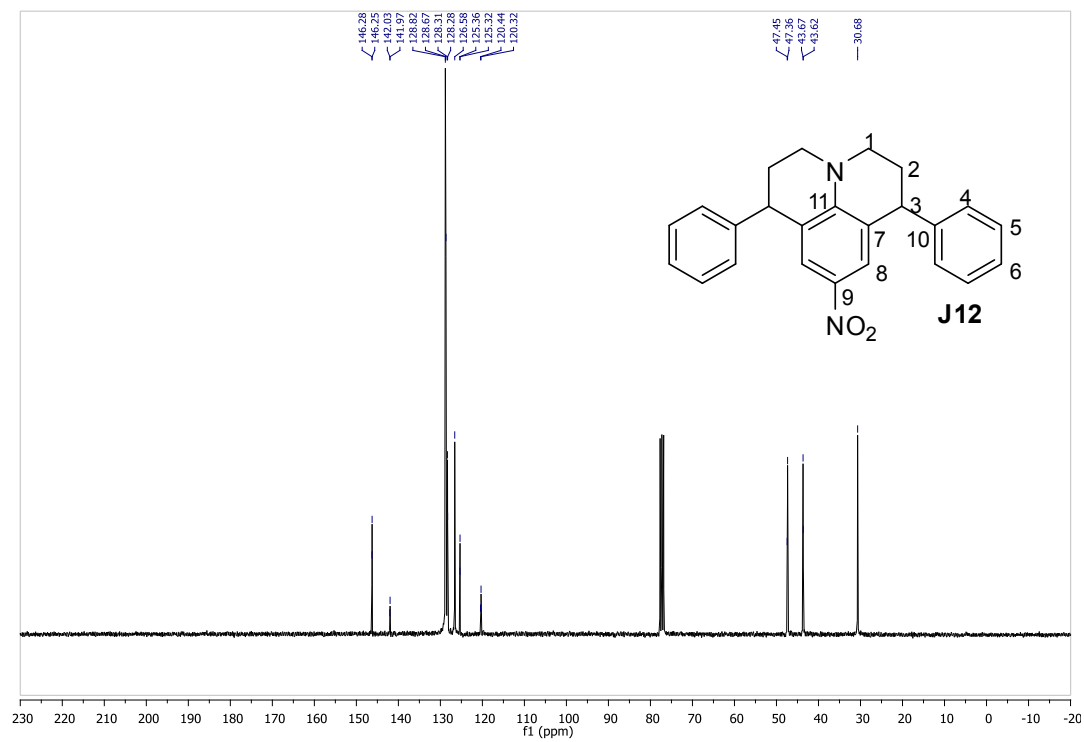
Espectro no IV (reflectância) de **J12**.



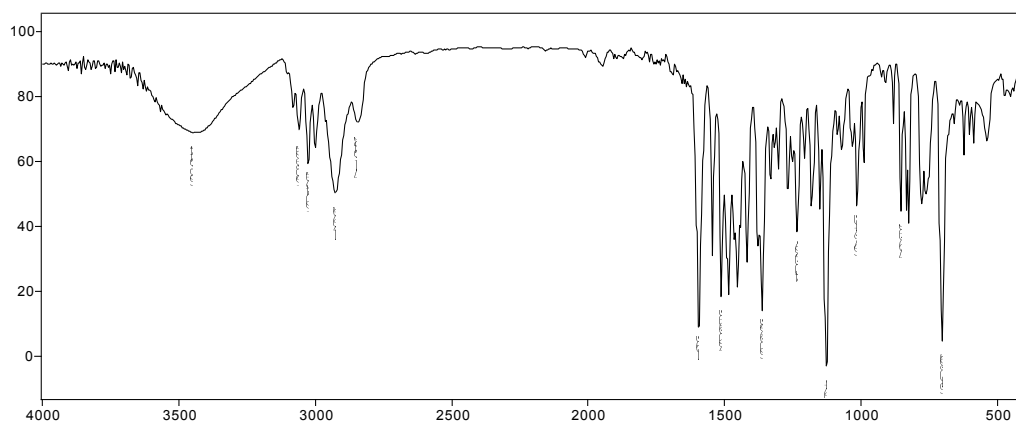
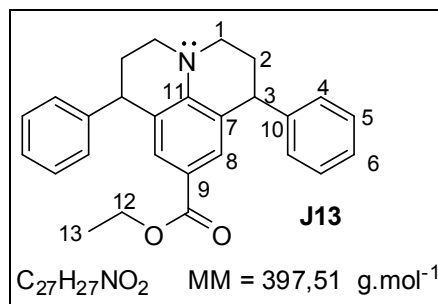
Espectro de massas de **J12**.



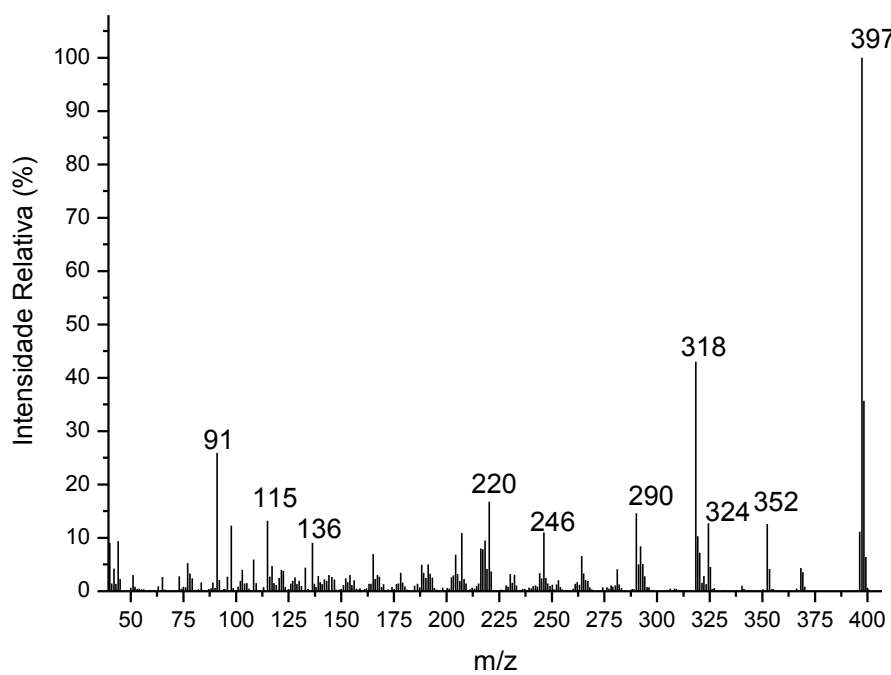
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J12**.



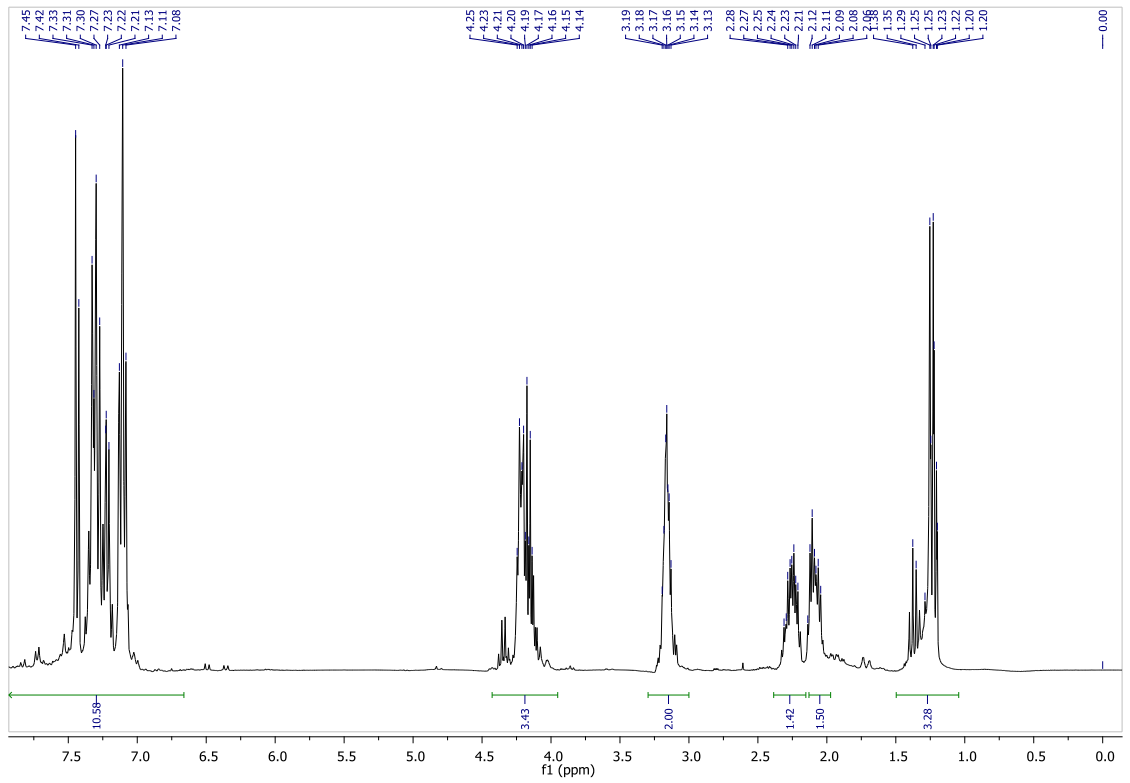
RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **J12**.



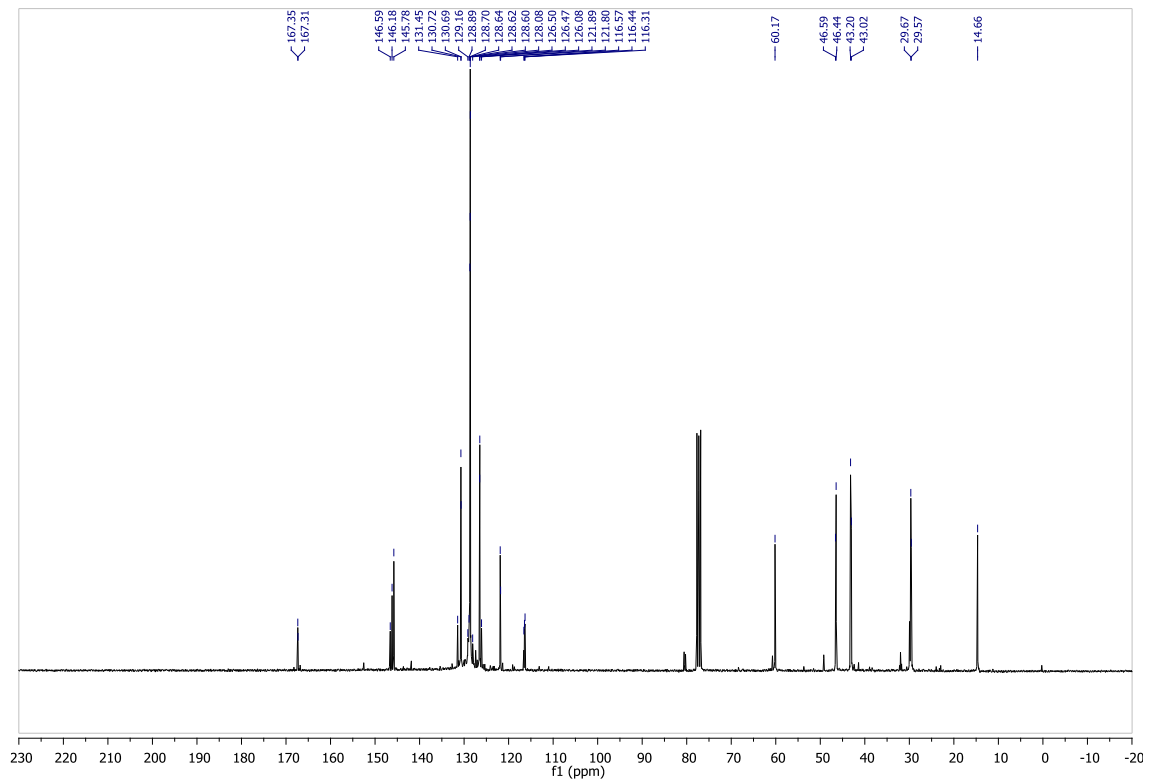
Espectro no IV (reflectância) de **J13**.



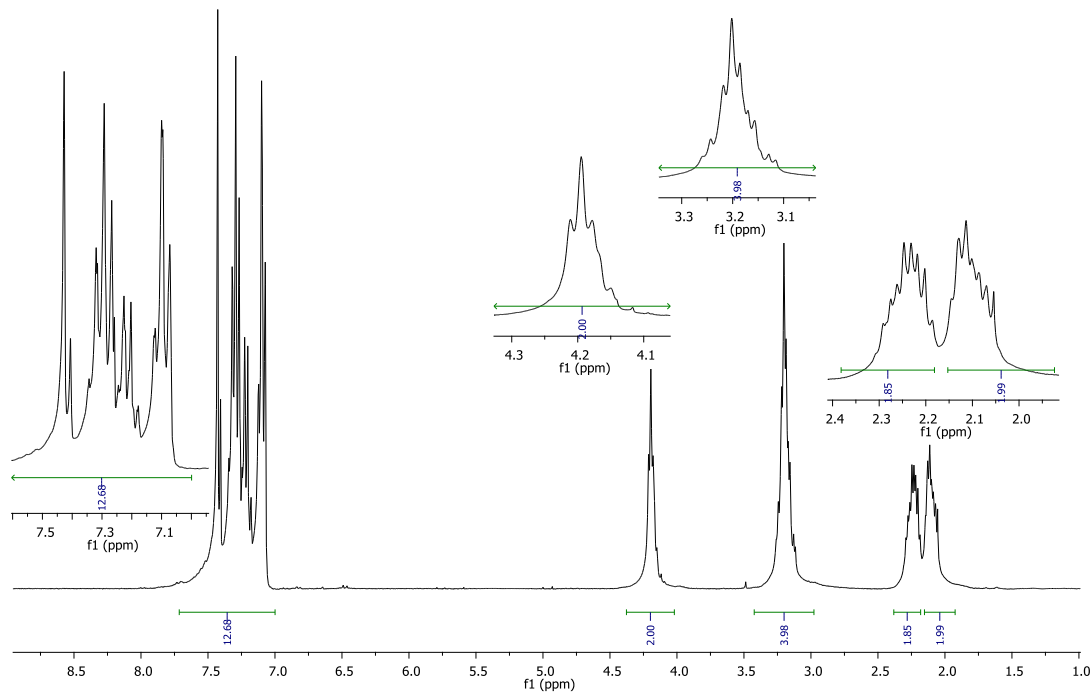
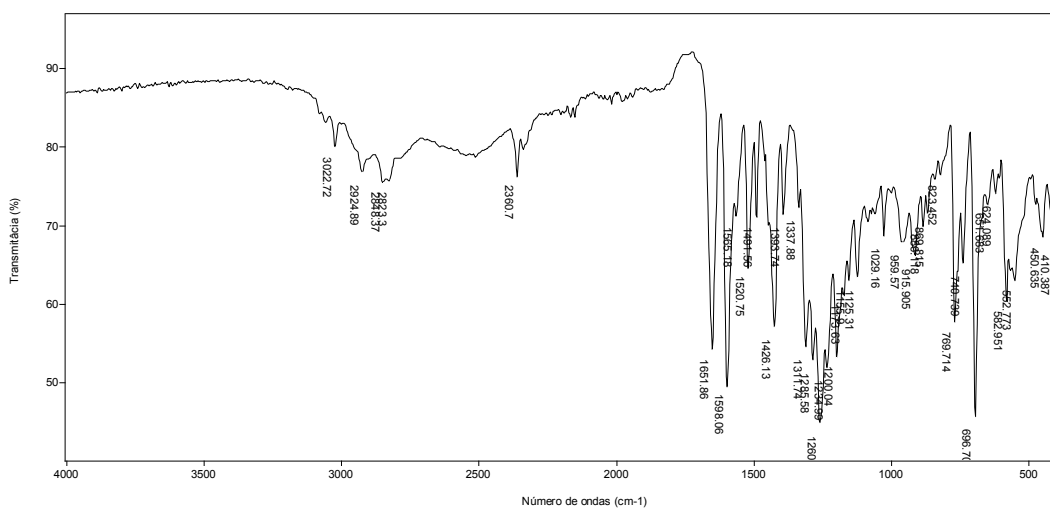
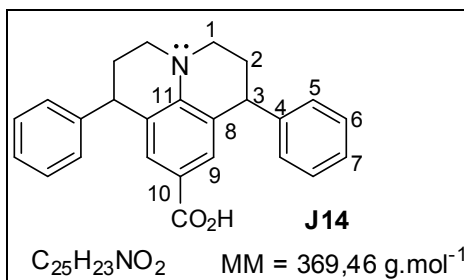
Espectro de Massas de **J13**.



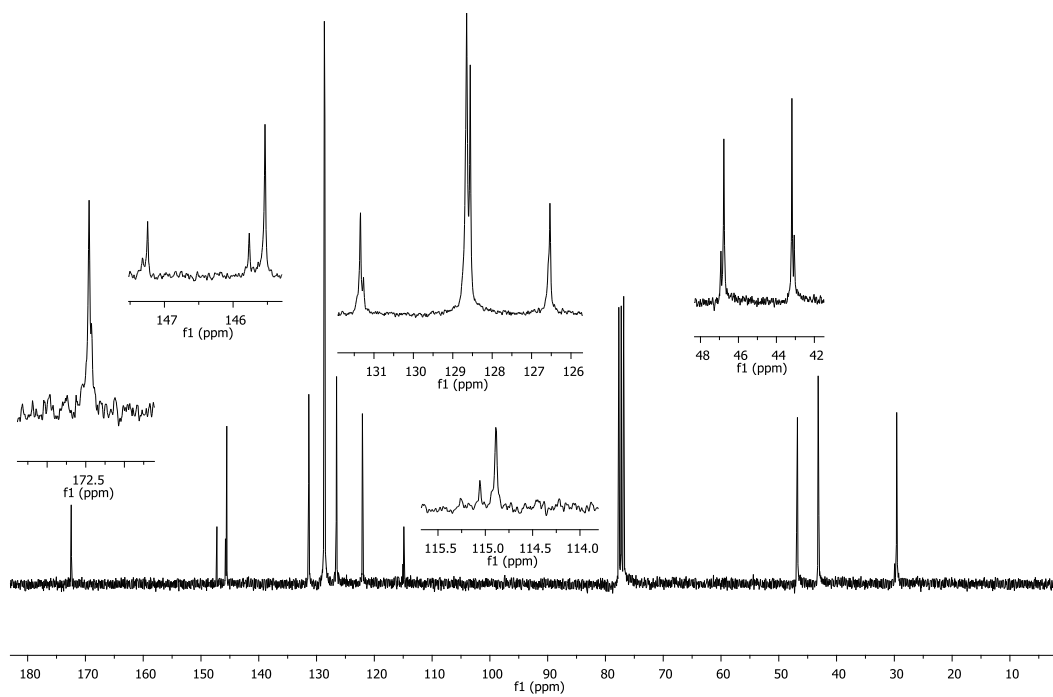
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J13**.



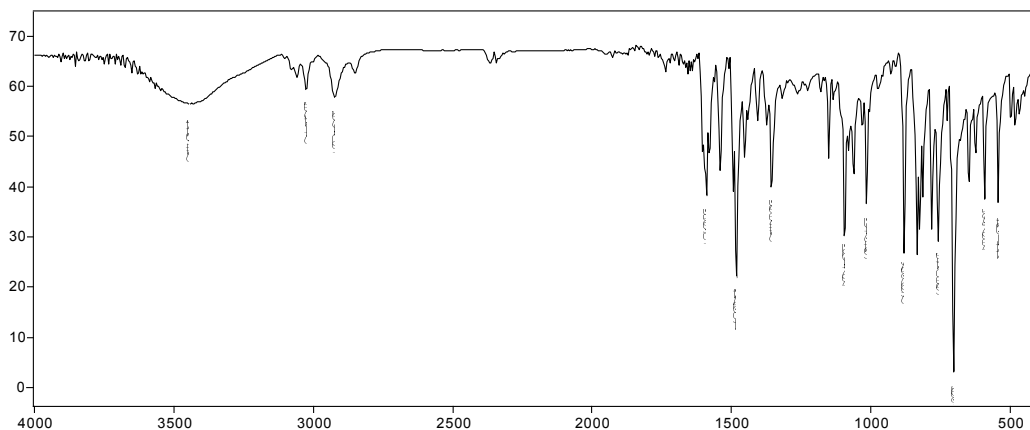
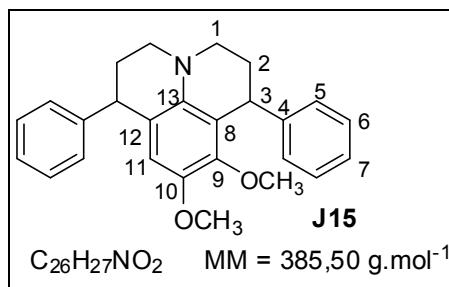
RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **J13**.



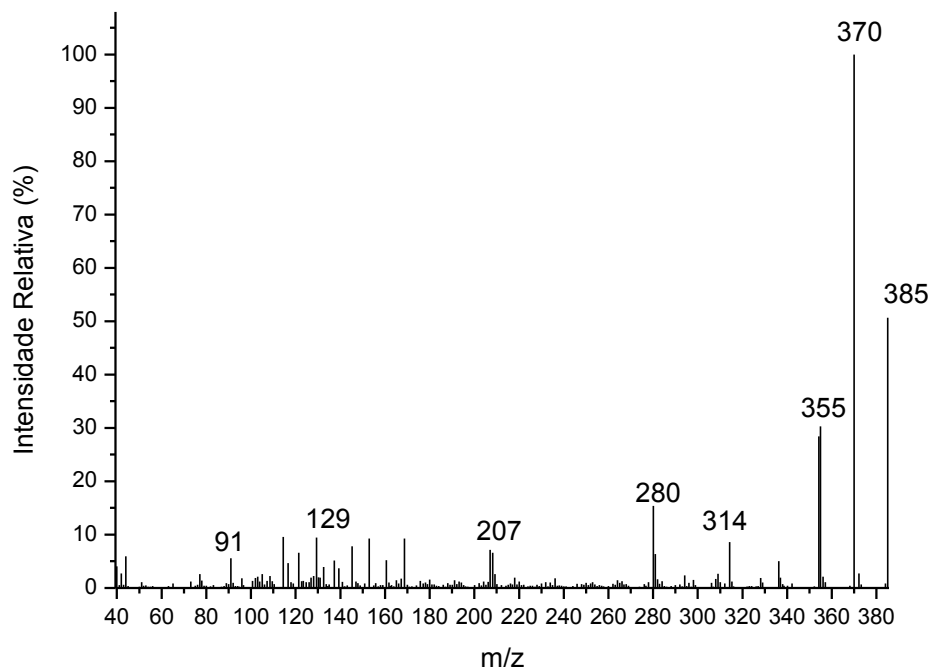
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **J14**.



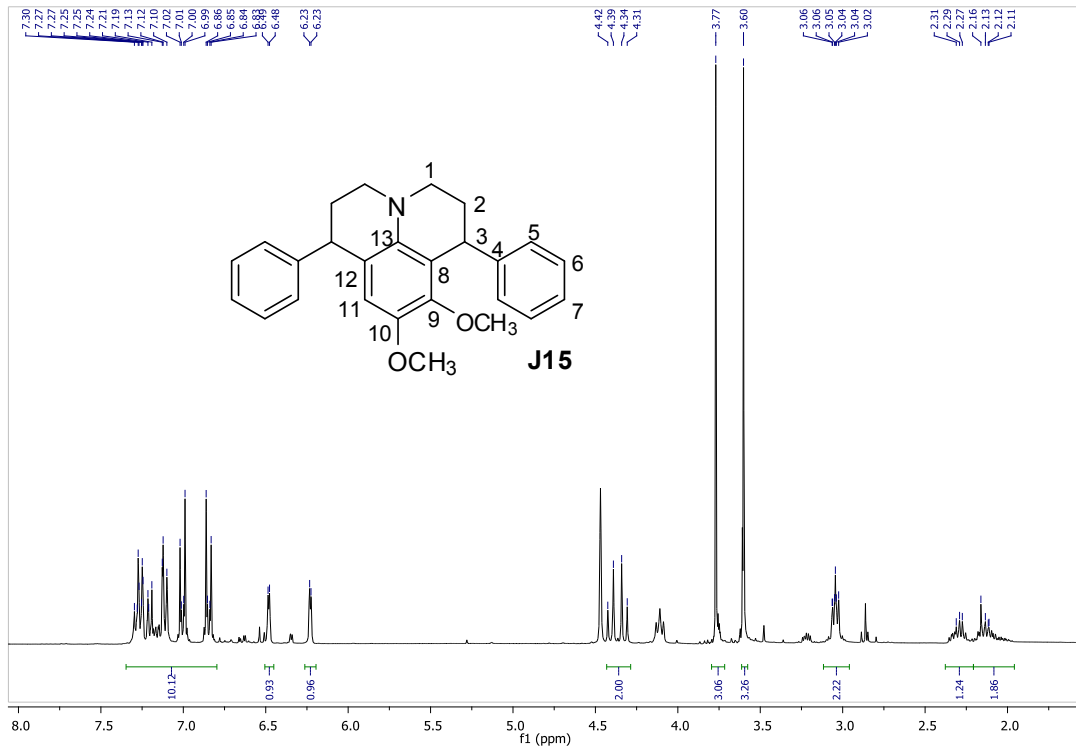
RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **J14**.



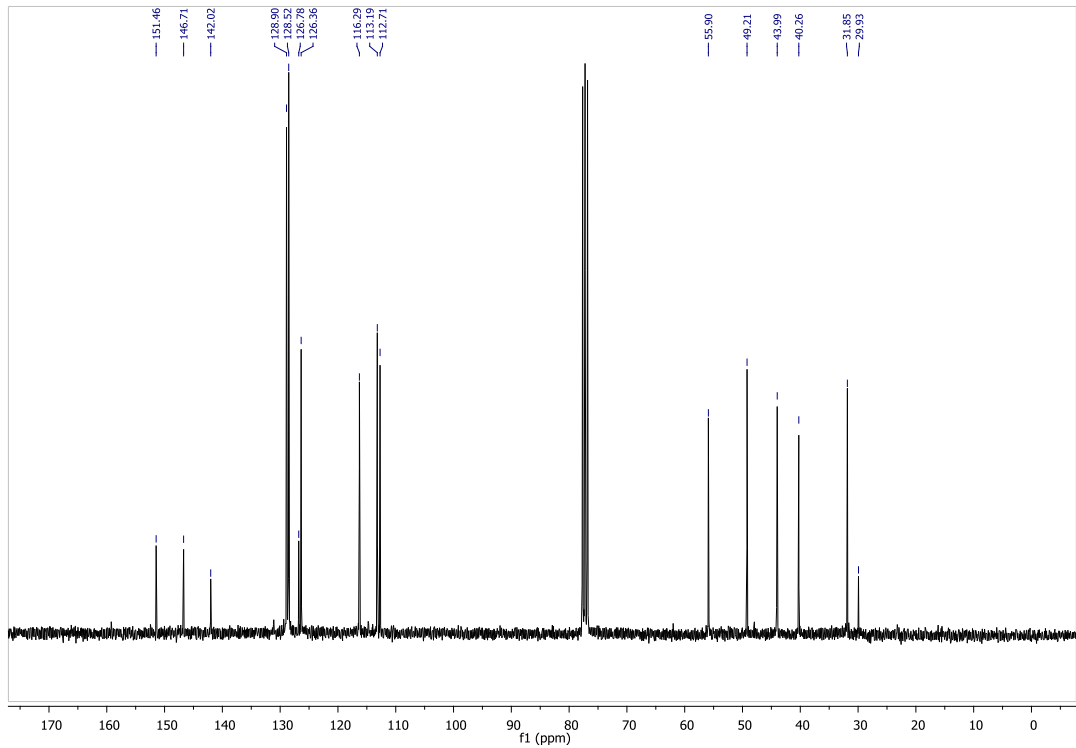
IV (reflectância) de **J15**.



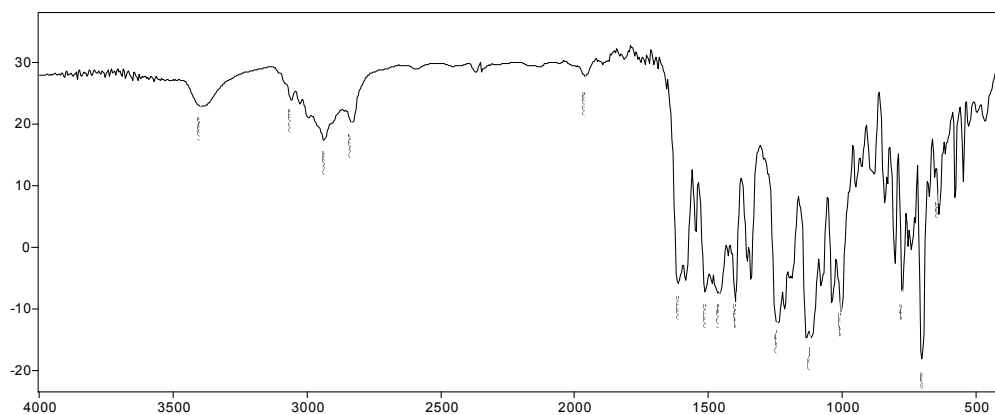
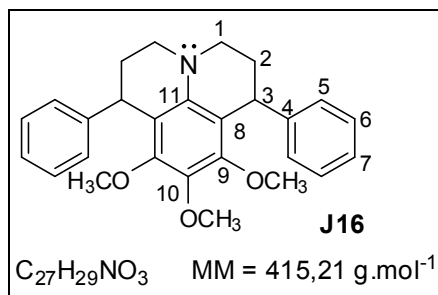
Espectro de Massas de **J15**.



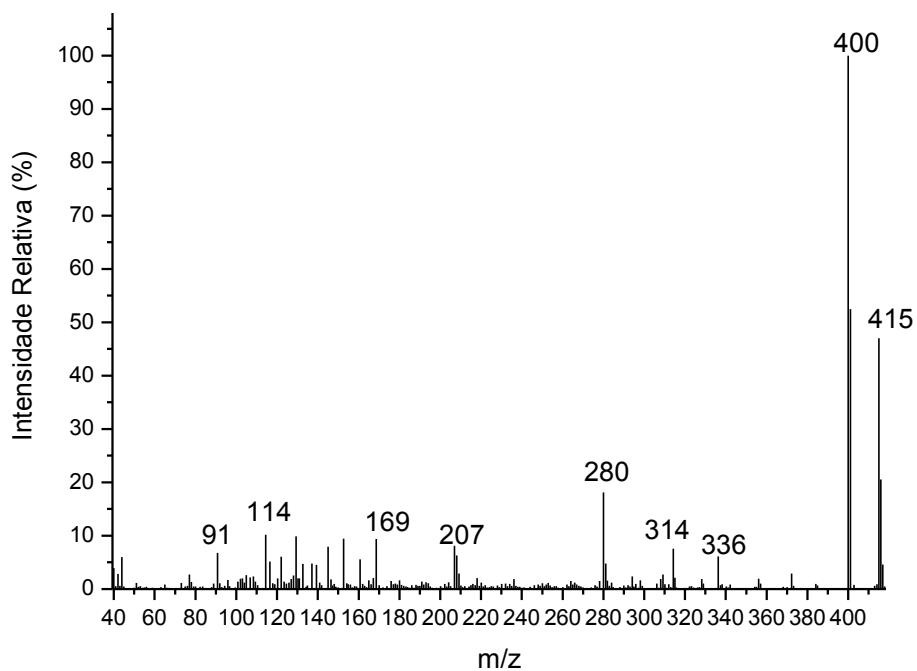
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **J15**.



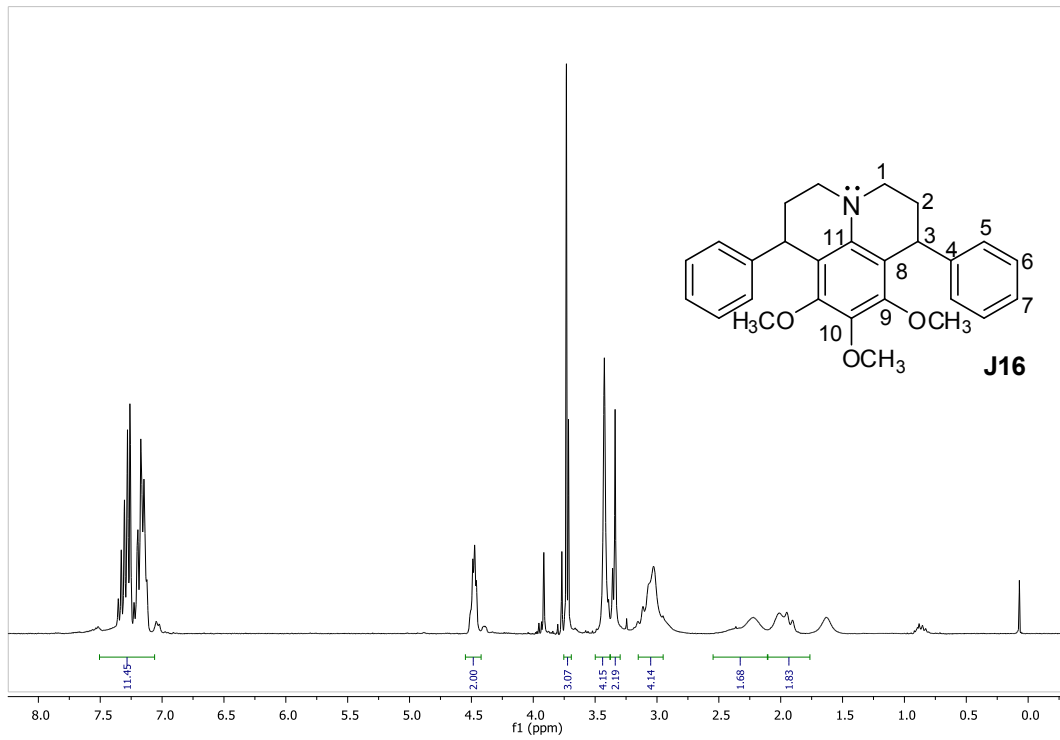
RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) de **J15**.



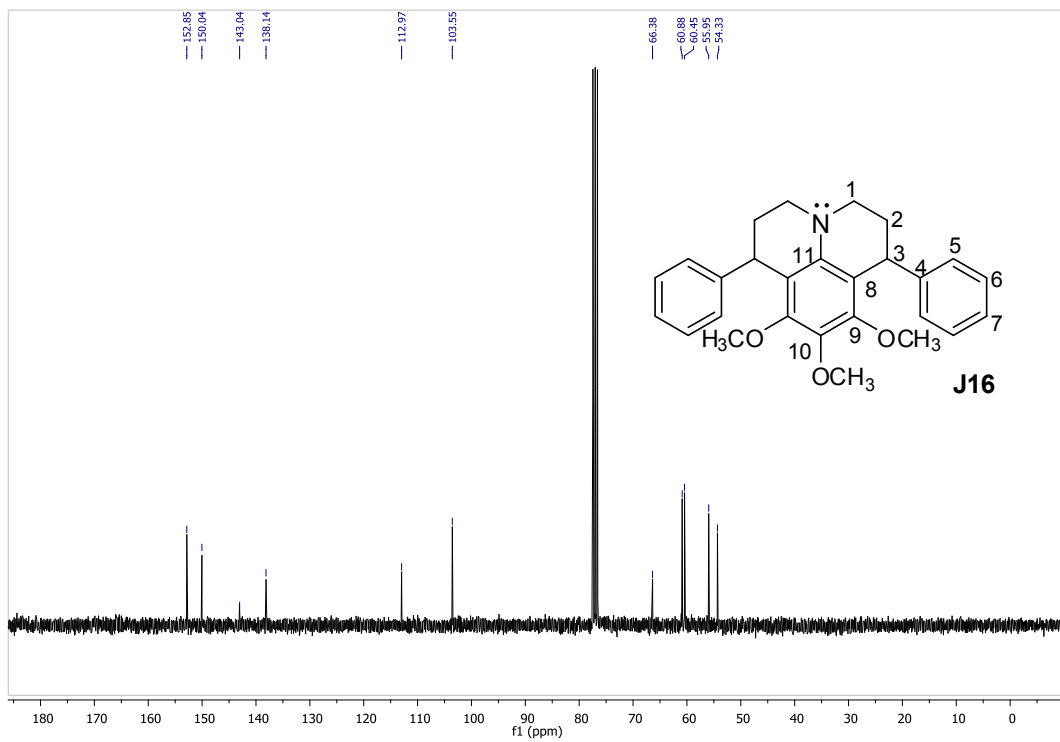
IV (reflectância) de **J16**.



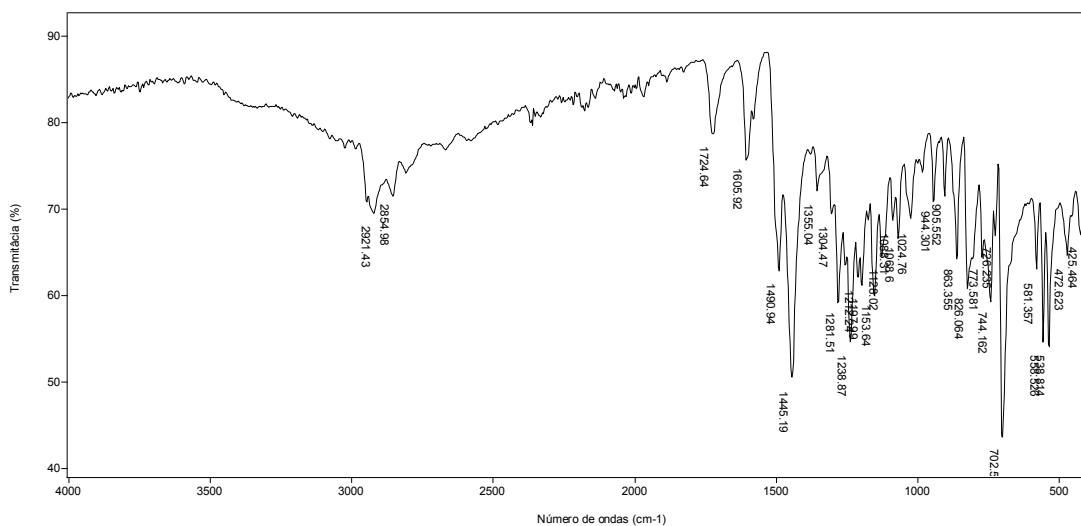
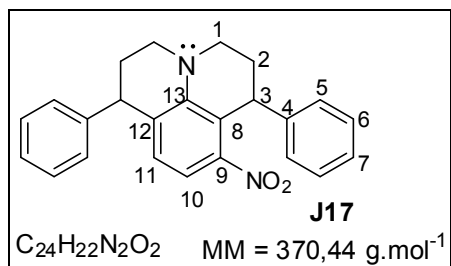
Espectro de Massas de **J16**.



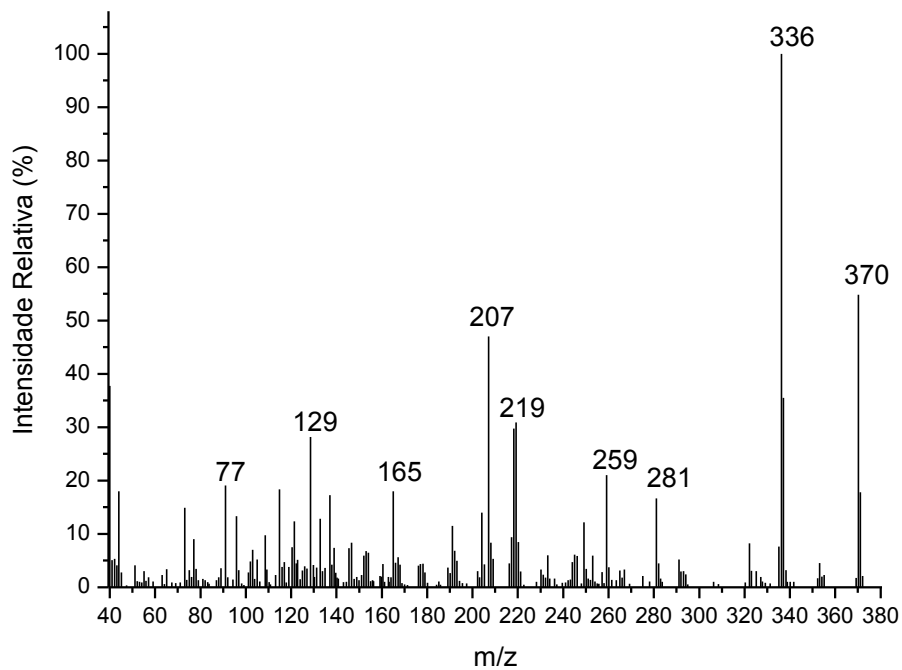
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J16**.



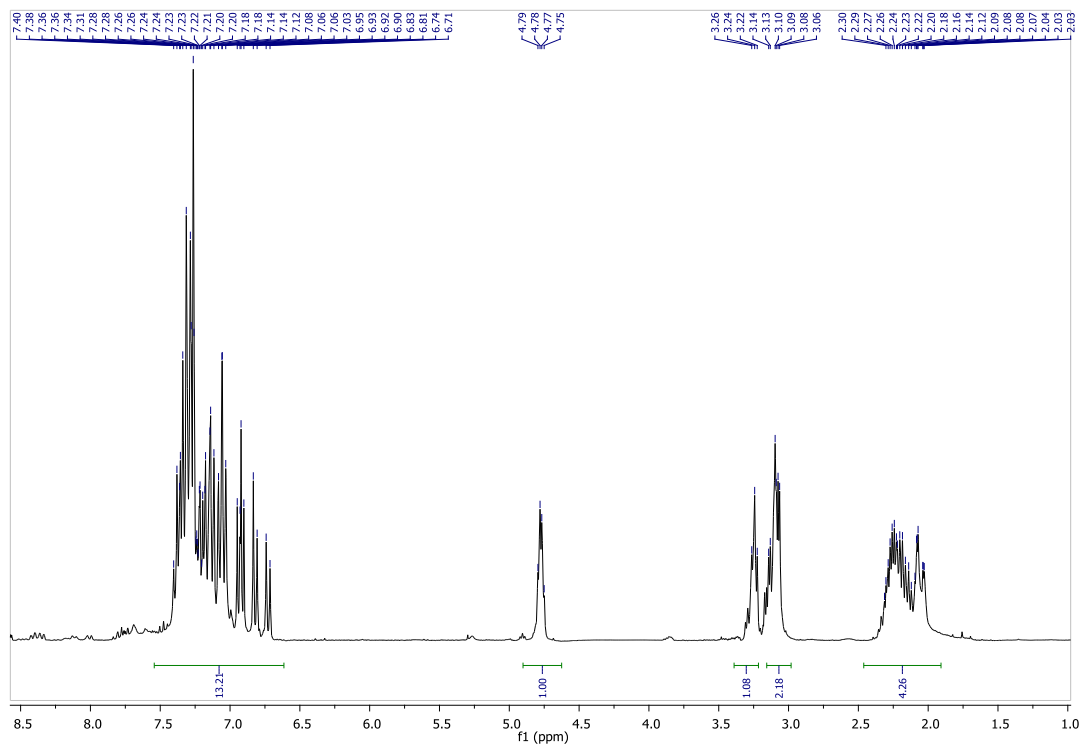
RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **J16**.



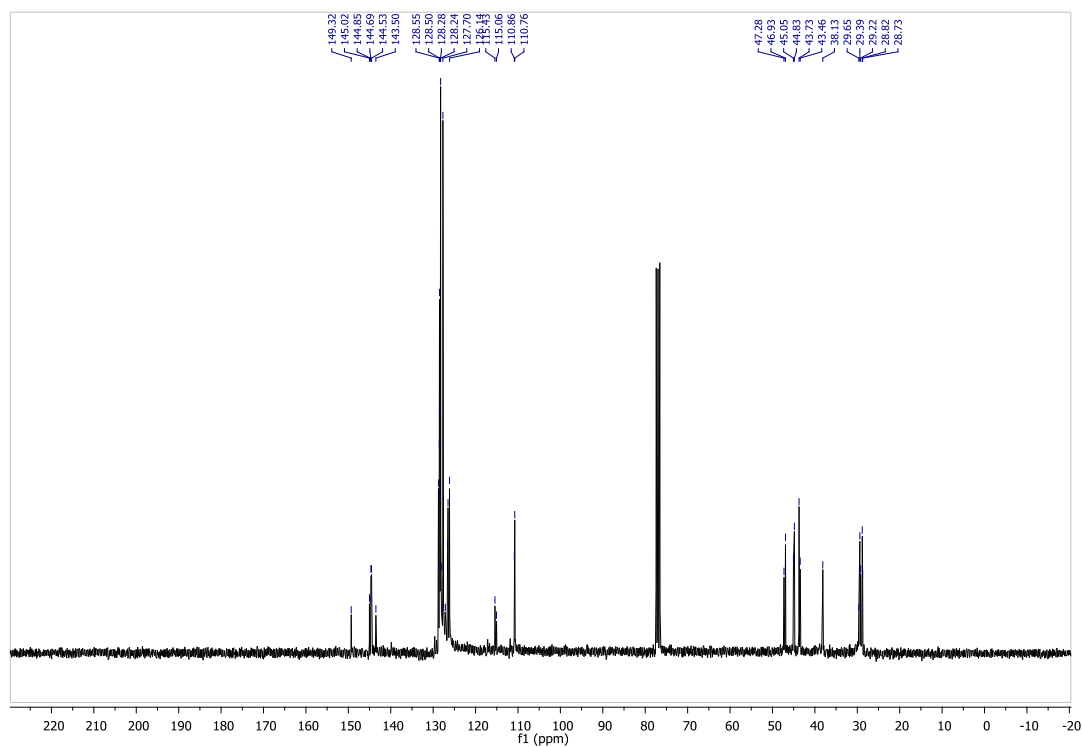
IV (reflectância) de **J17**.



Espectro de Massas de **J17**.

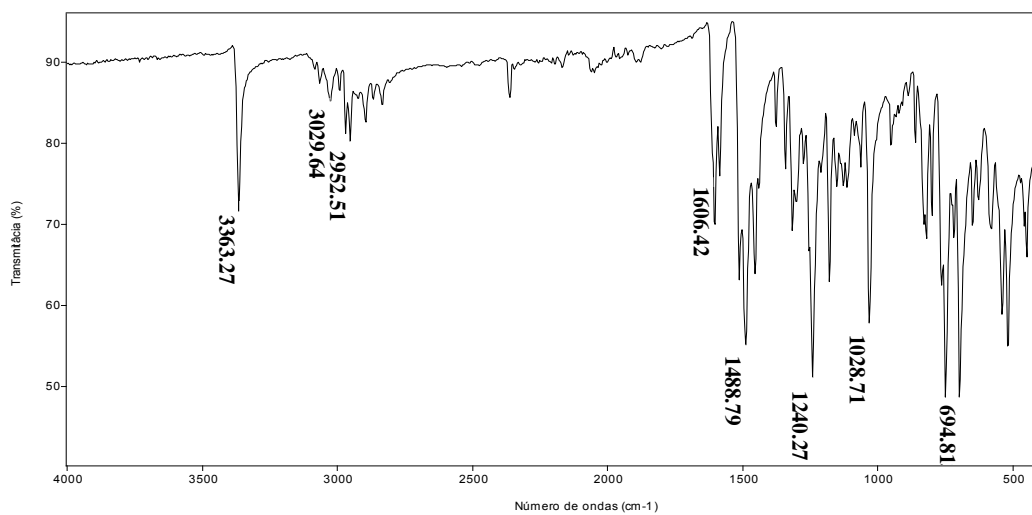
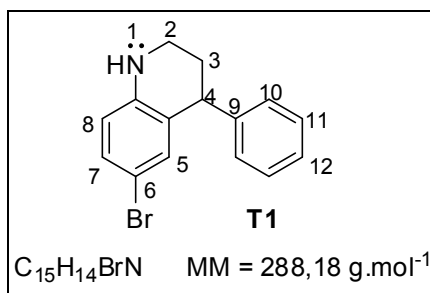


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **J17**.

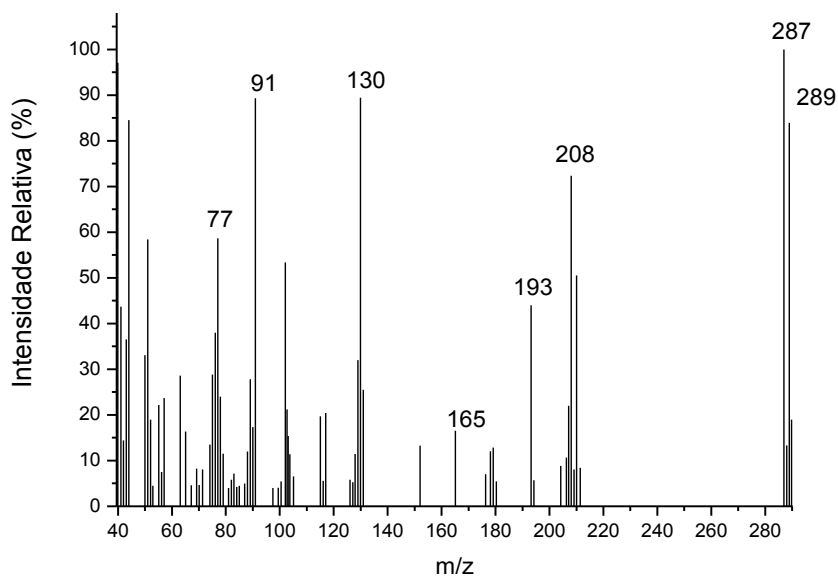


RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **J17**.

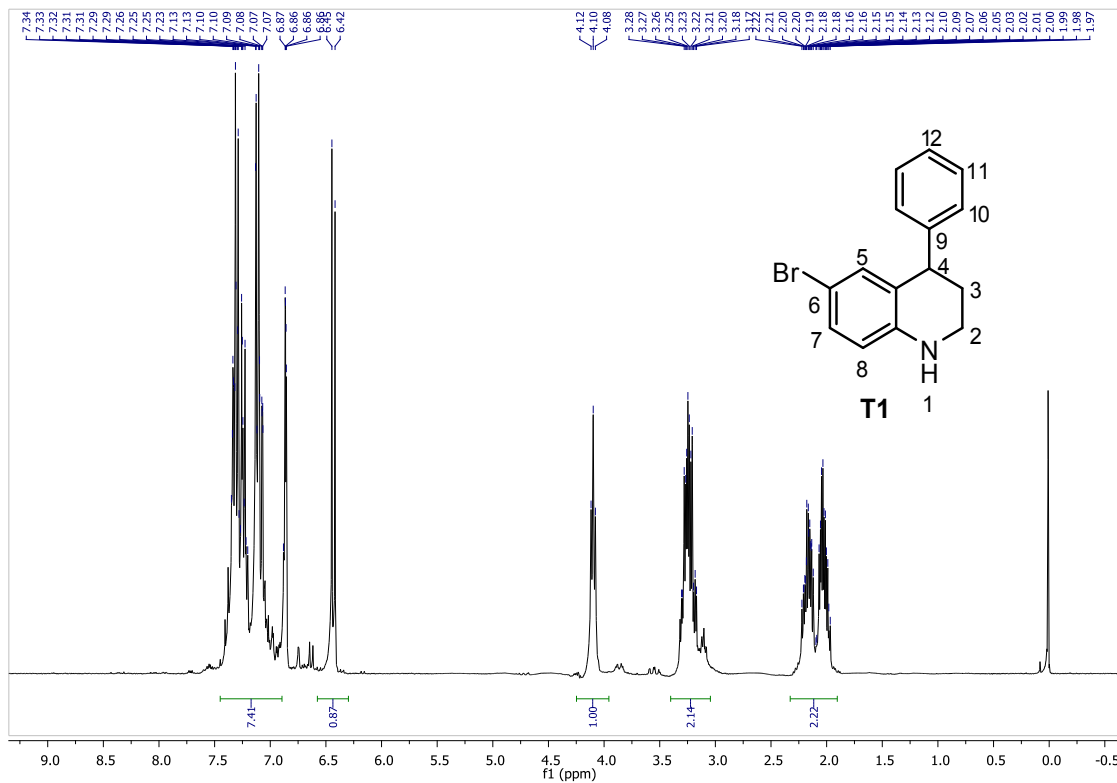
Tetraidroquinolinas



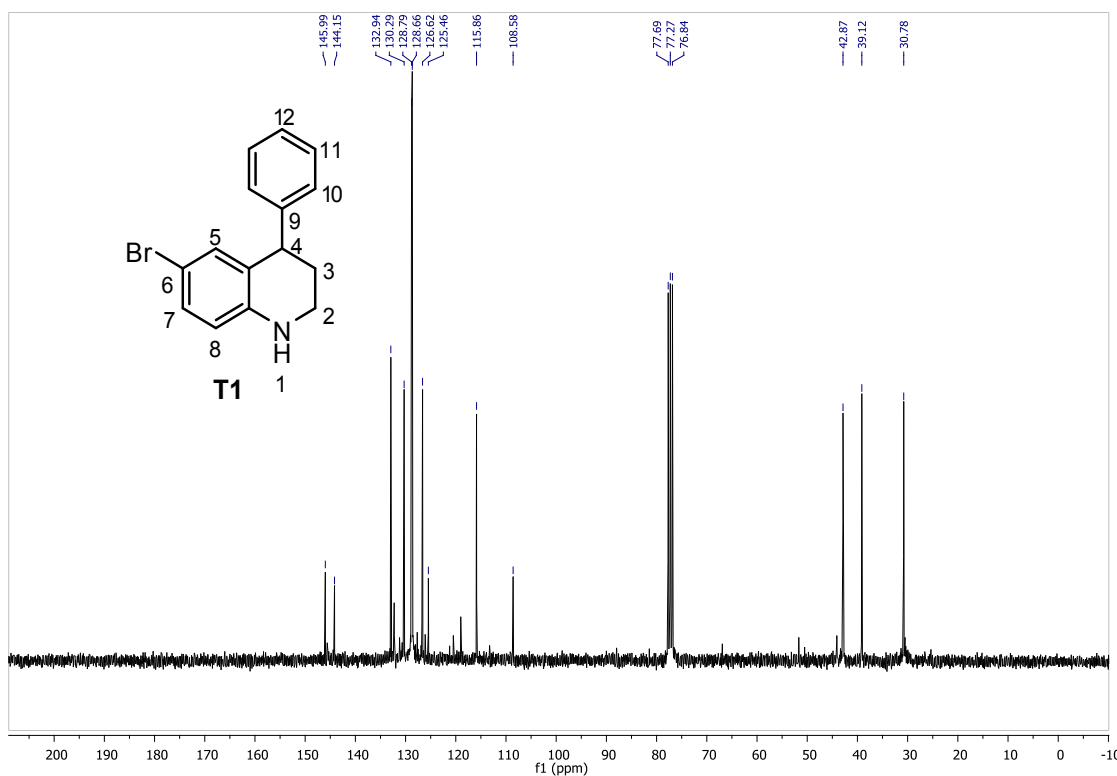
IV (reflectância) de **T1**.



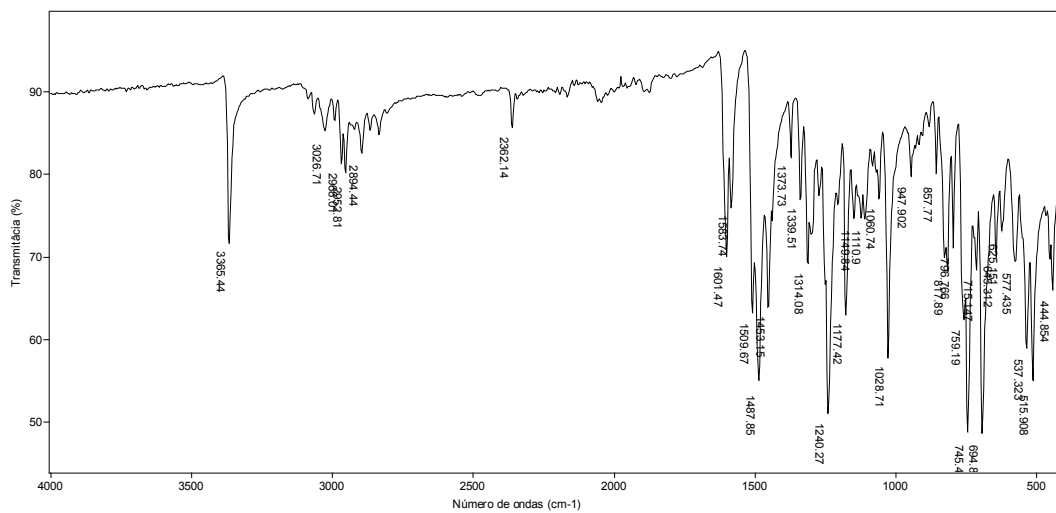
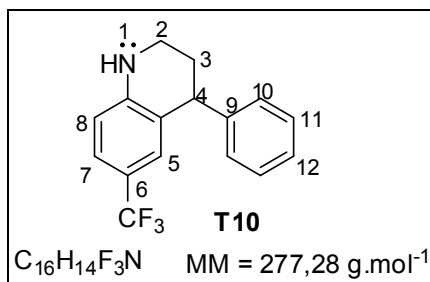
Espectro de Massas de **T1**.



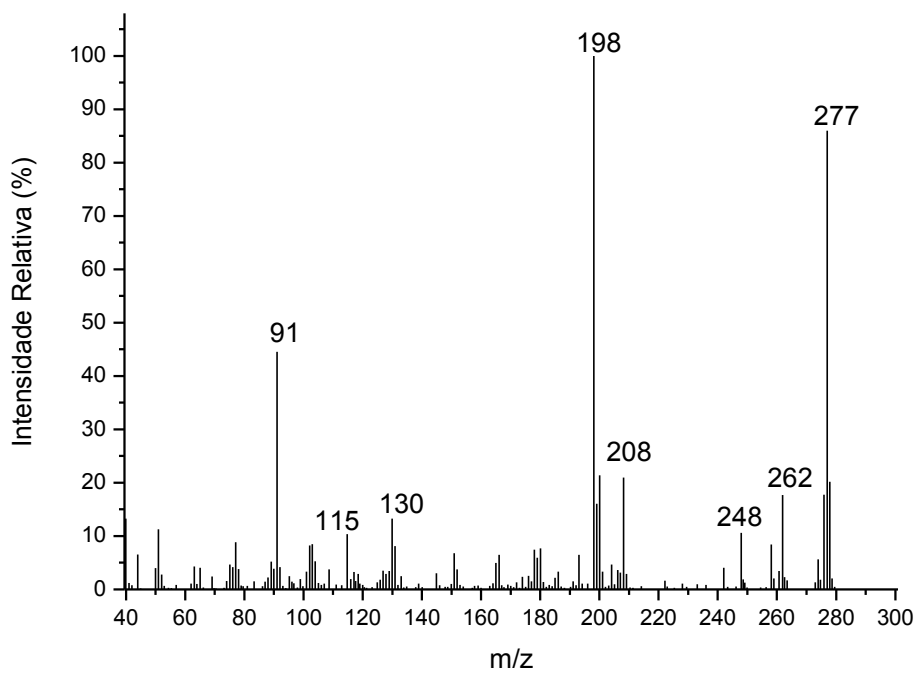
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **T1**.



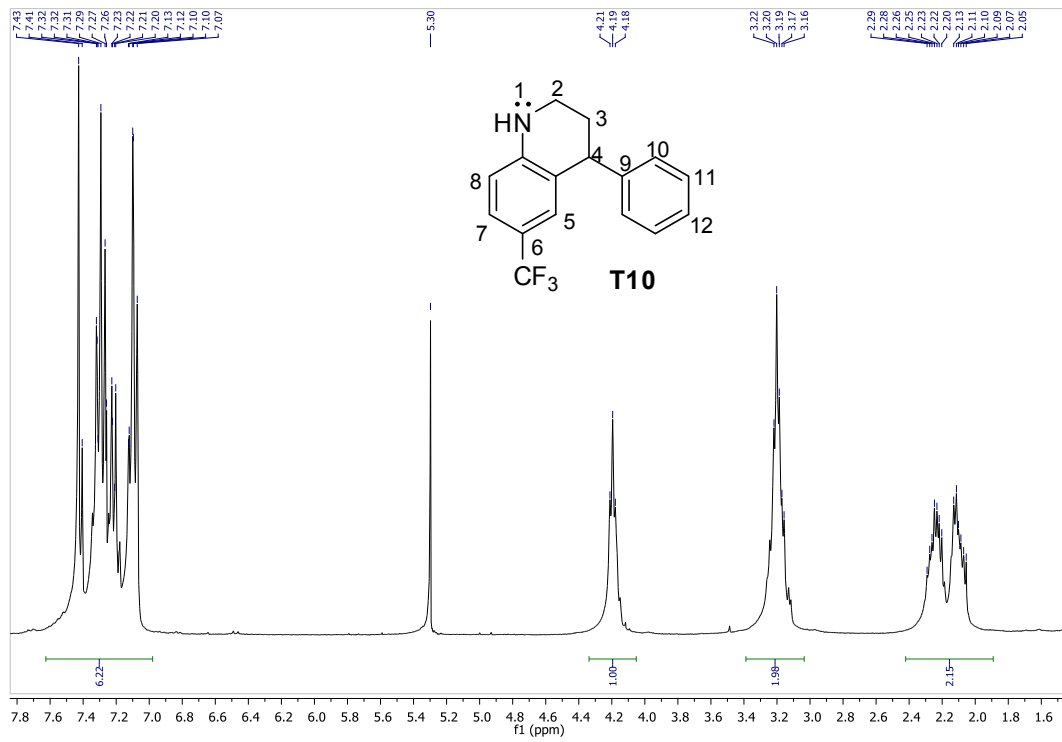
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de **T1**.



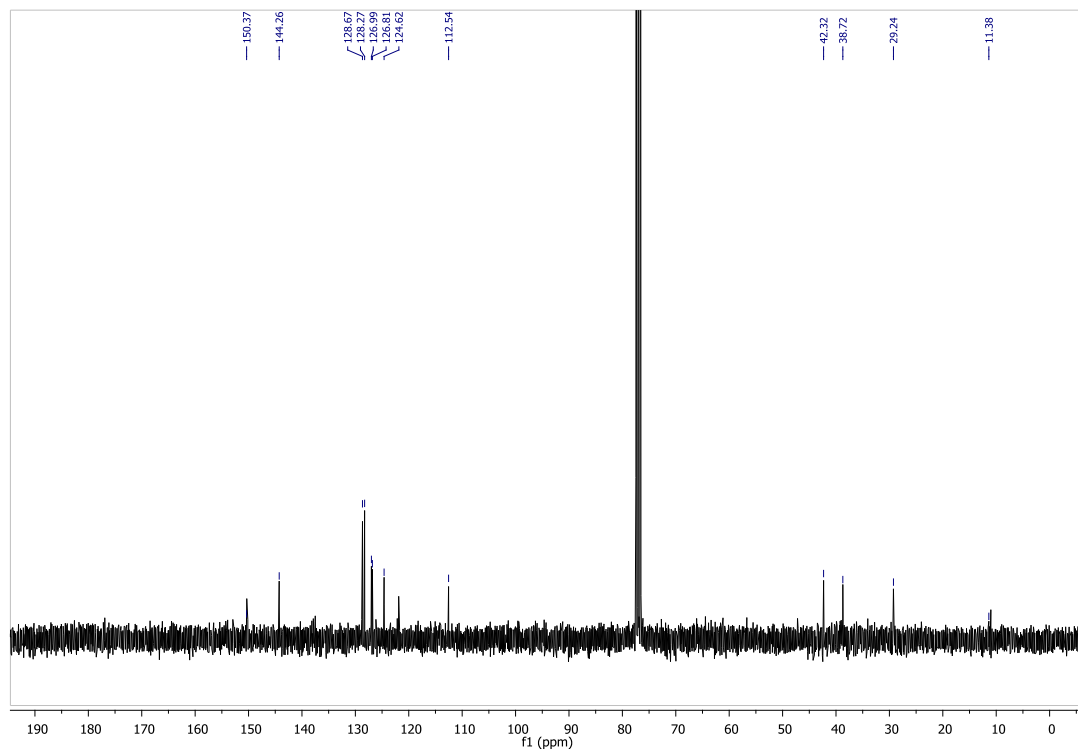
IV (reflectância) de **T10**.



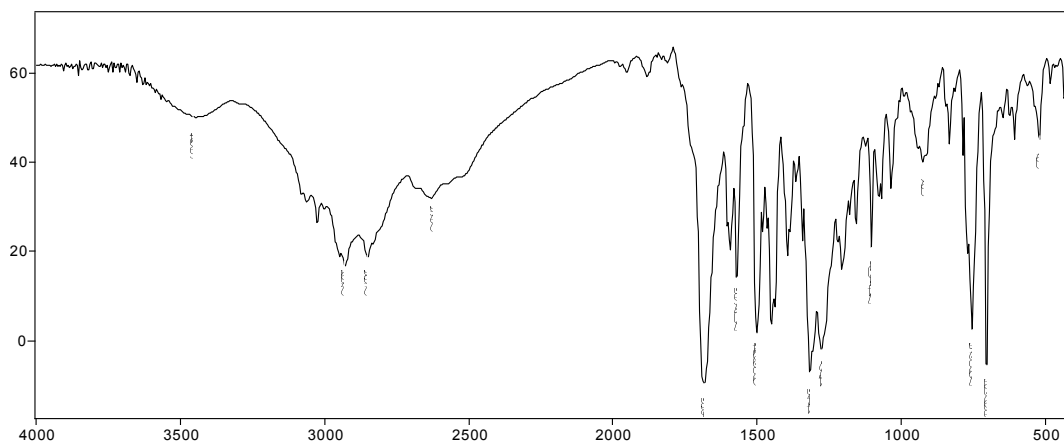
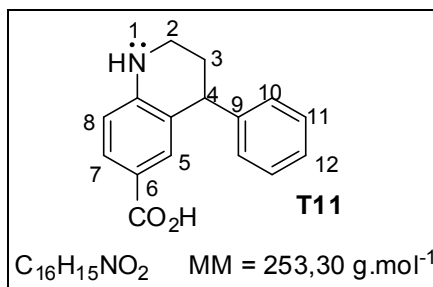
Espectro de Massas de **T10**.



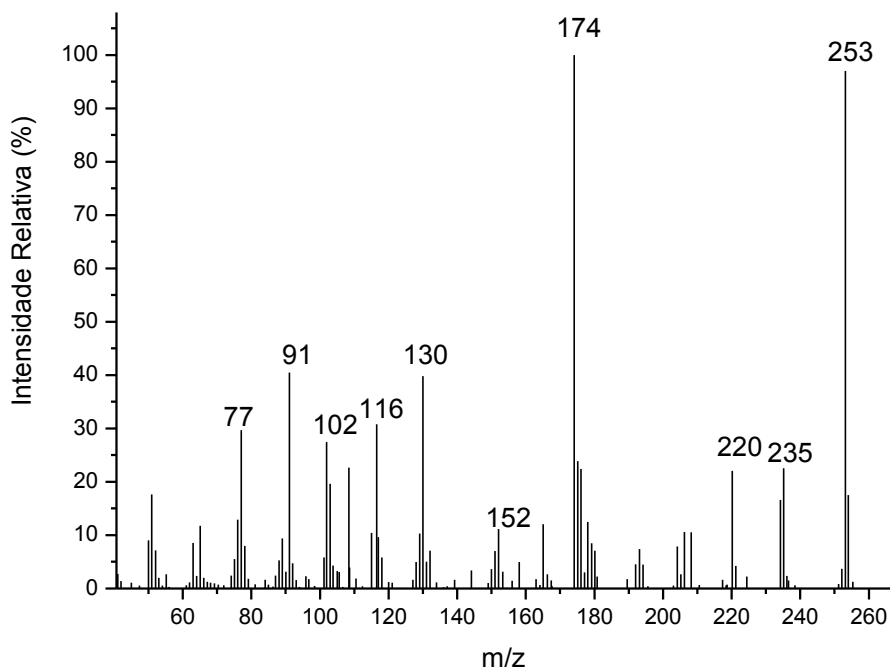
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de T10.



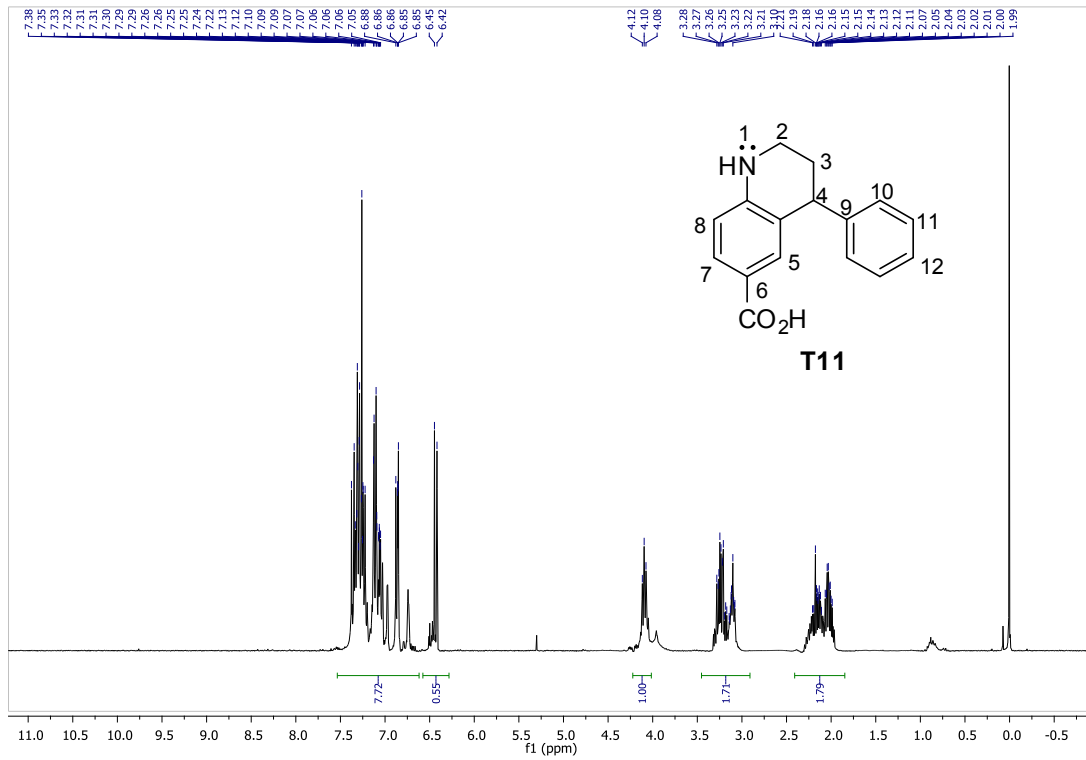
RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) de T10.



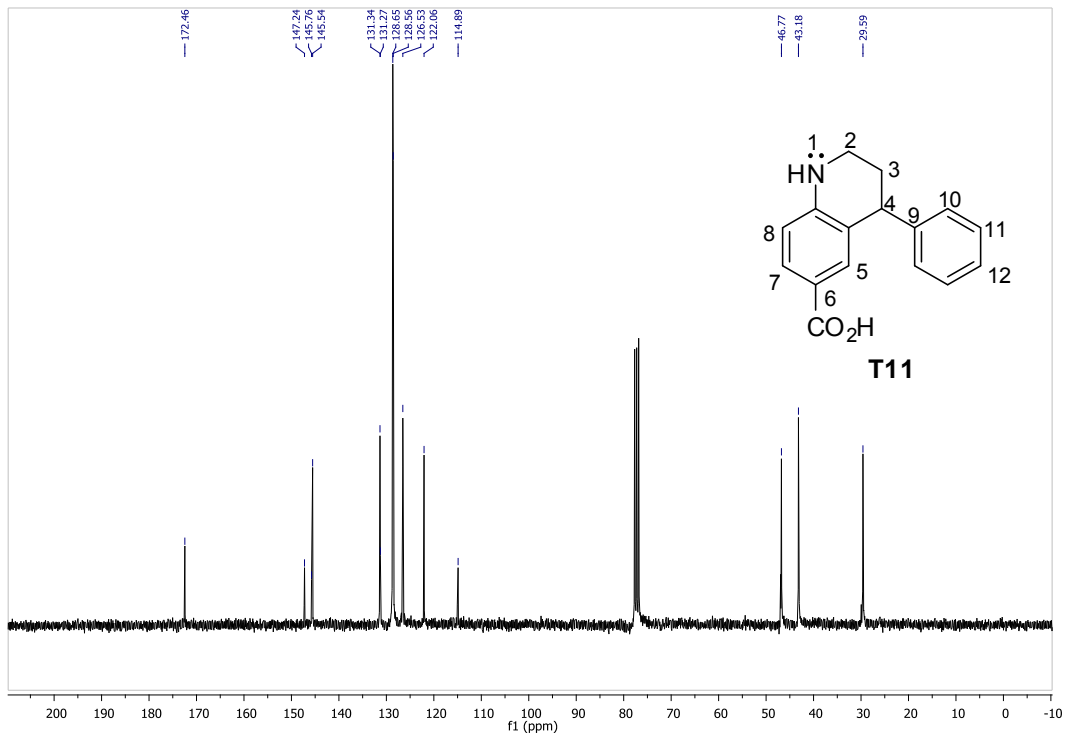
IV (reflectância) de **T11**.



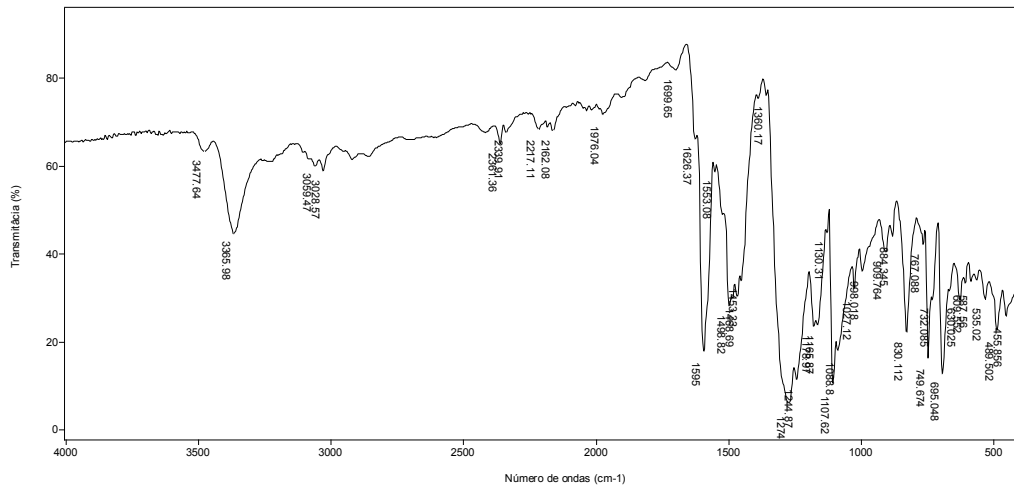
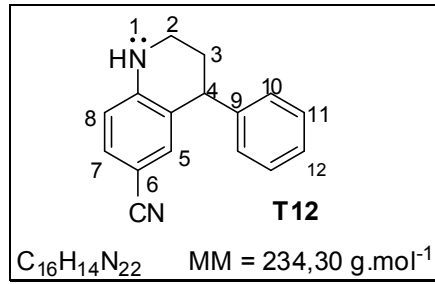
Espectro de Massas de **T11**.



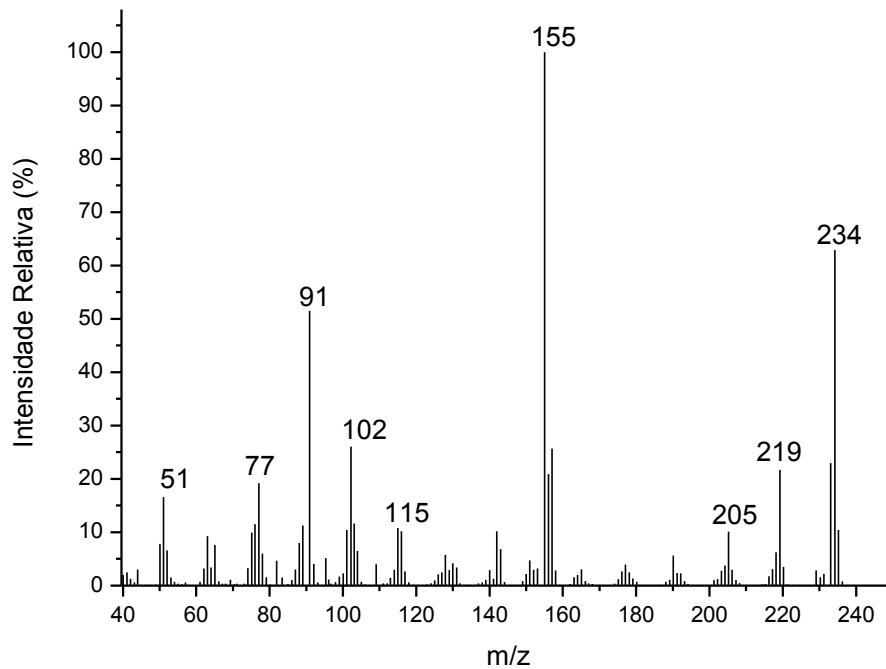
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de T11.



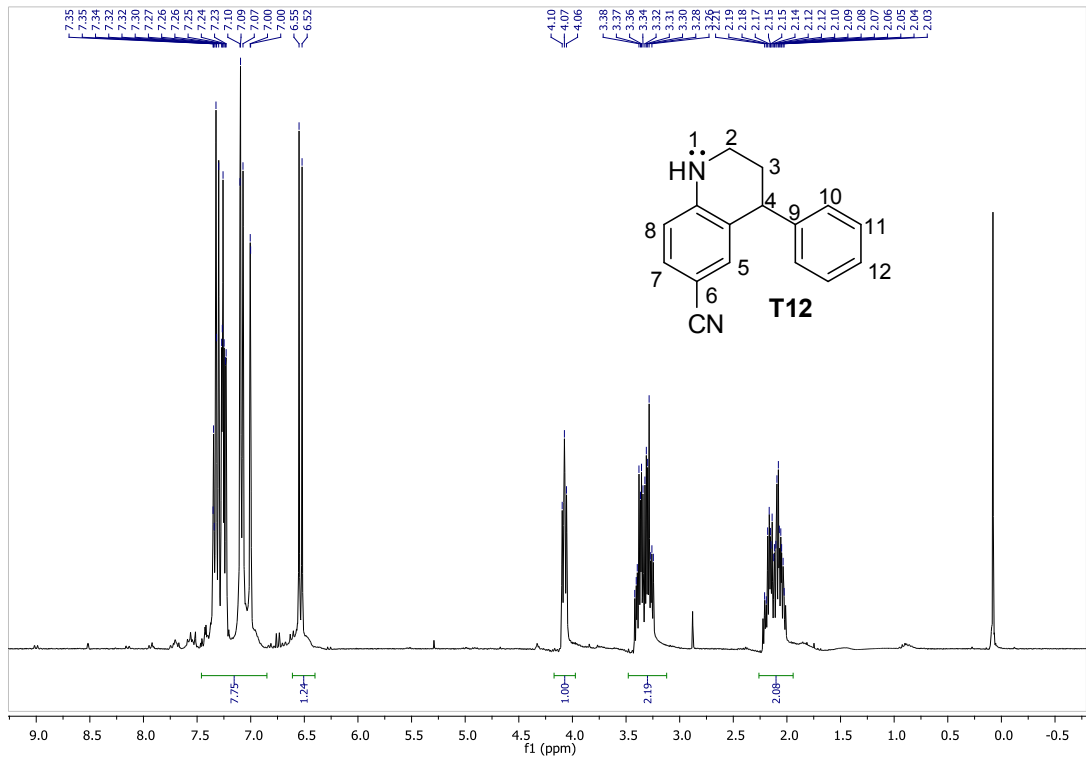
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de T11.



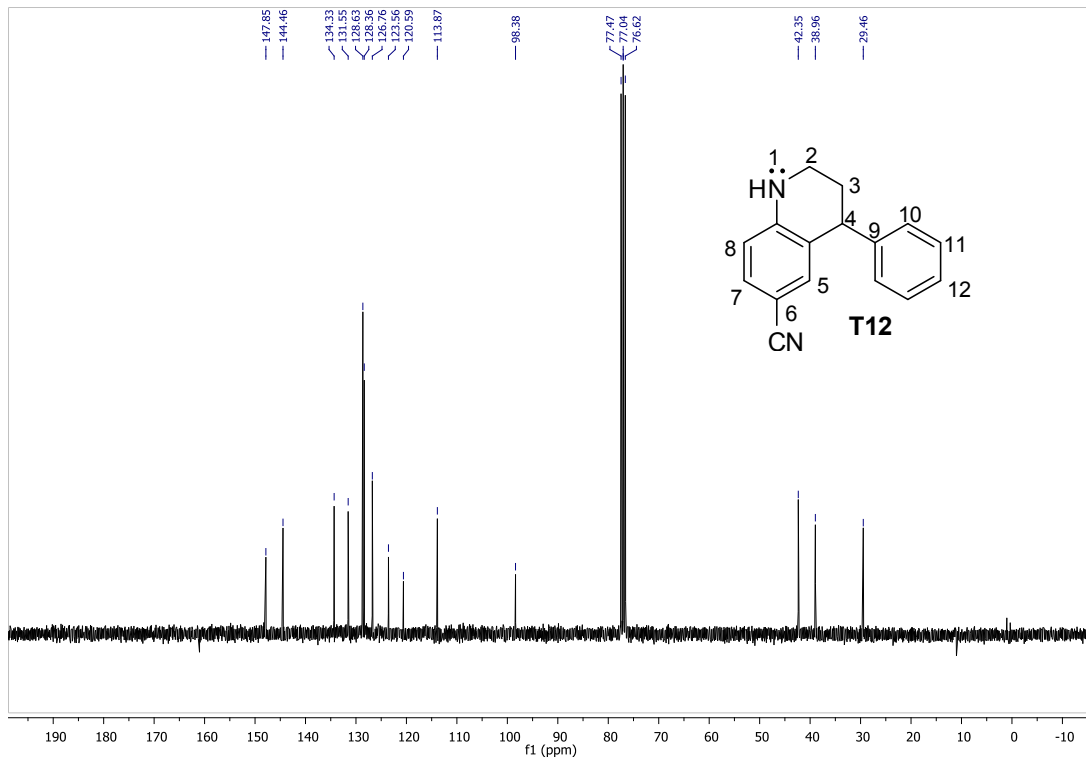
IV (reflectância) de **T12**.



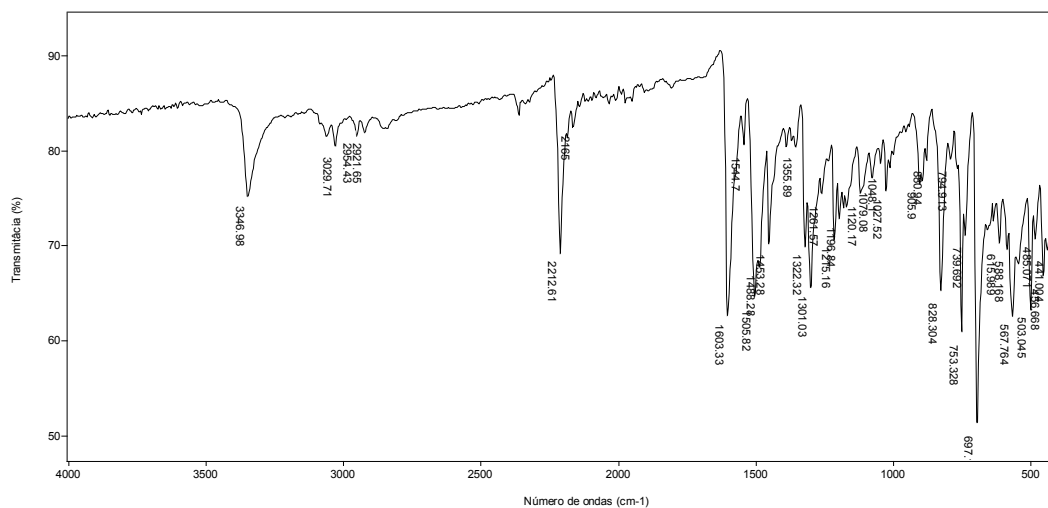
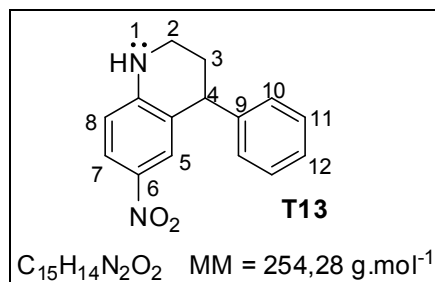
Espectro de Massas de **T12**.



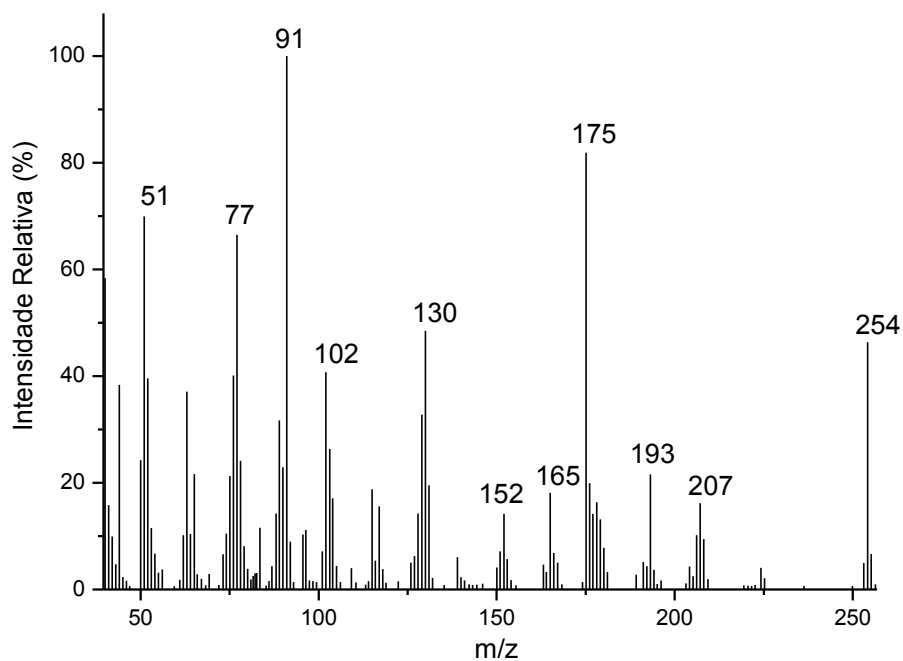
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de T12.



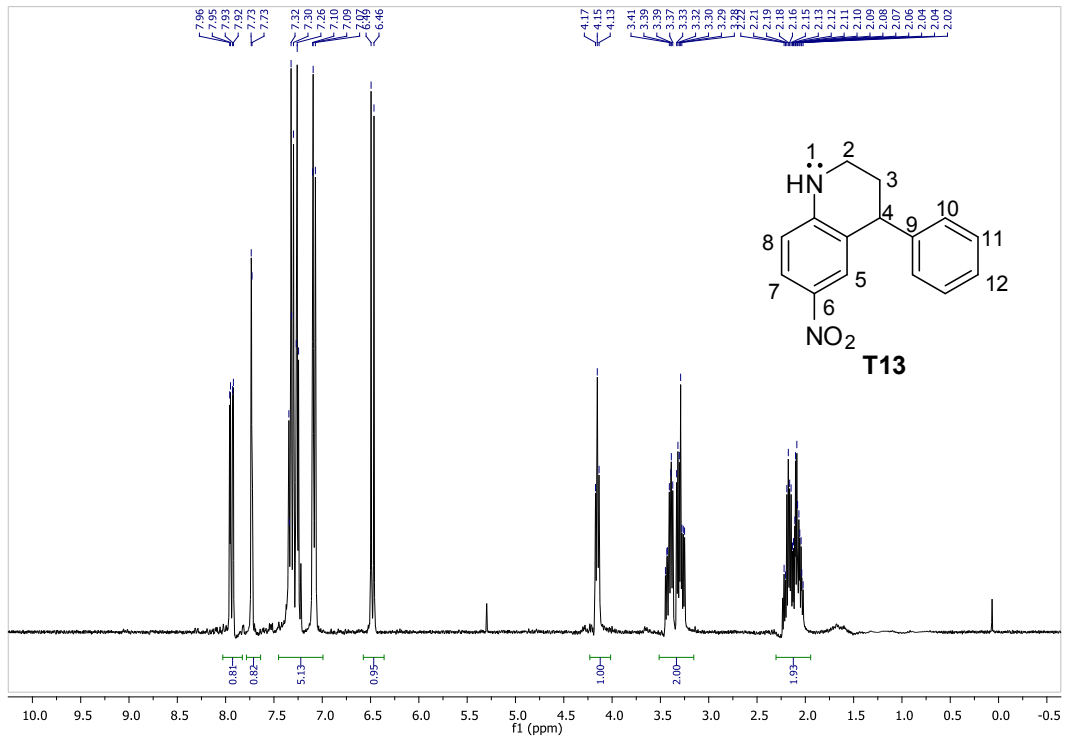
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de T12.



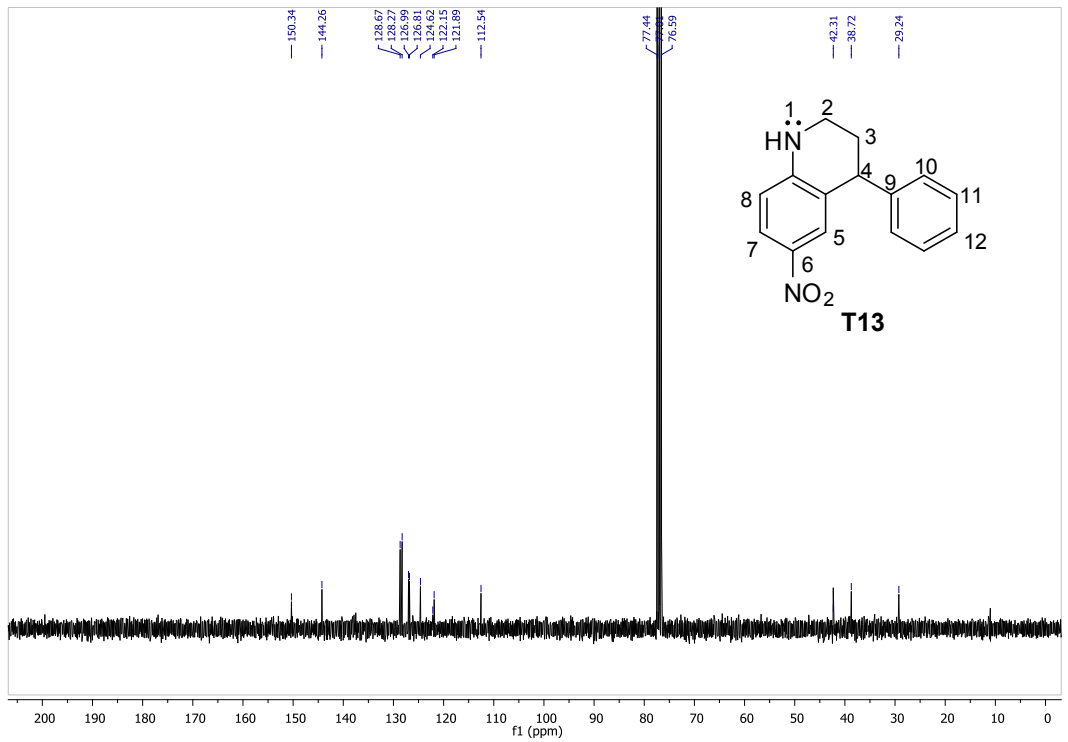
Espectro no IV (reflectância) de **T13**.



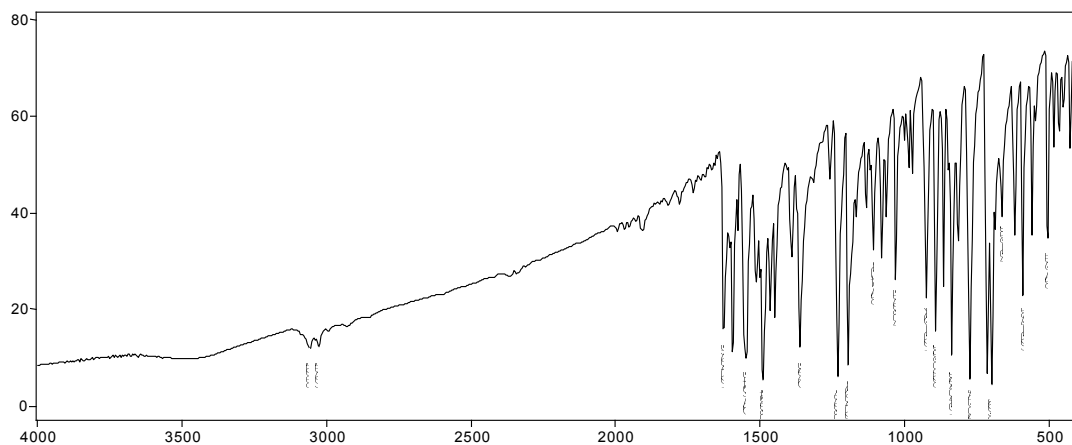
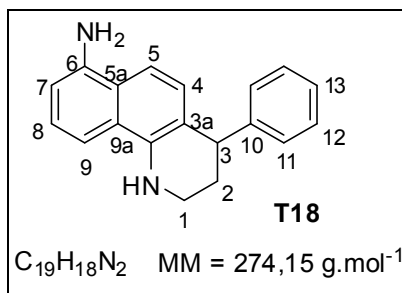
Espectro de massas de **T13**.



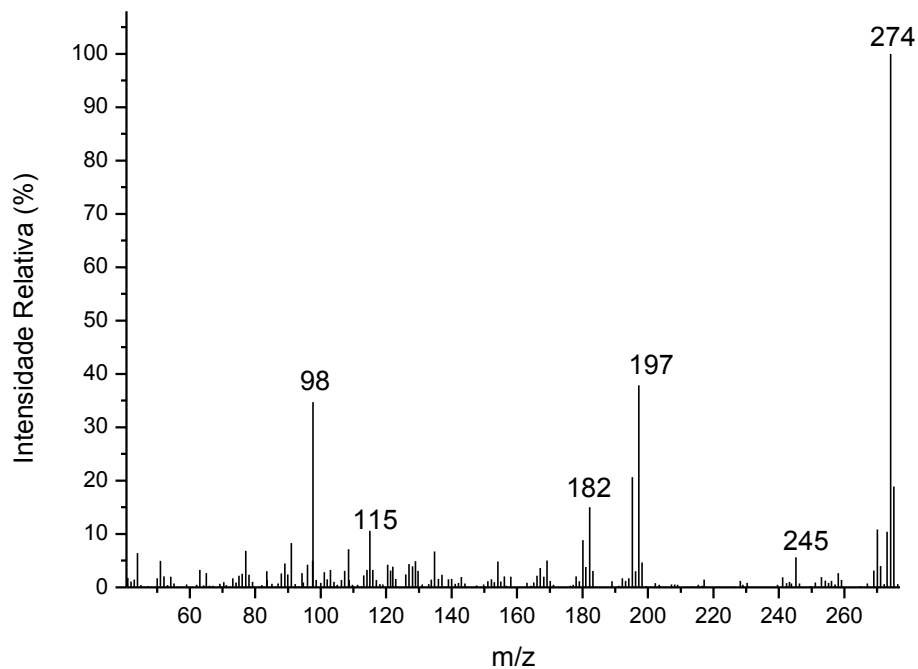
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de T13.



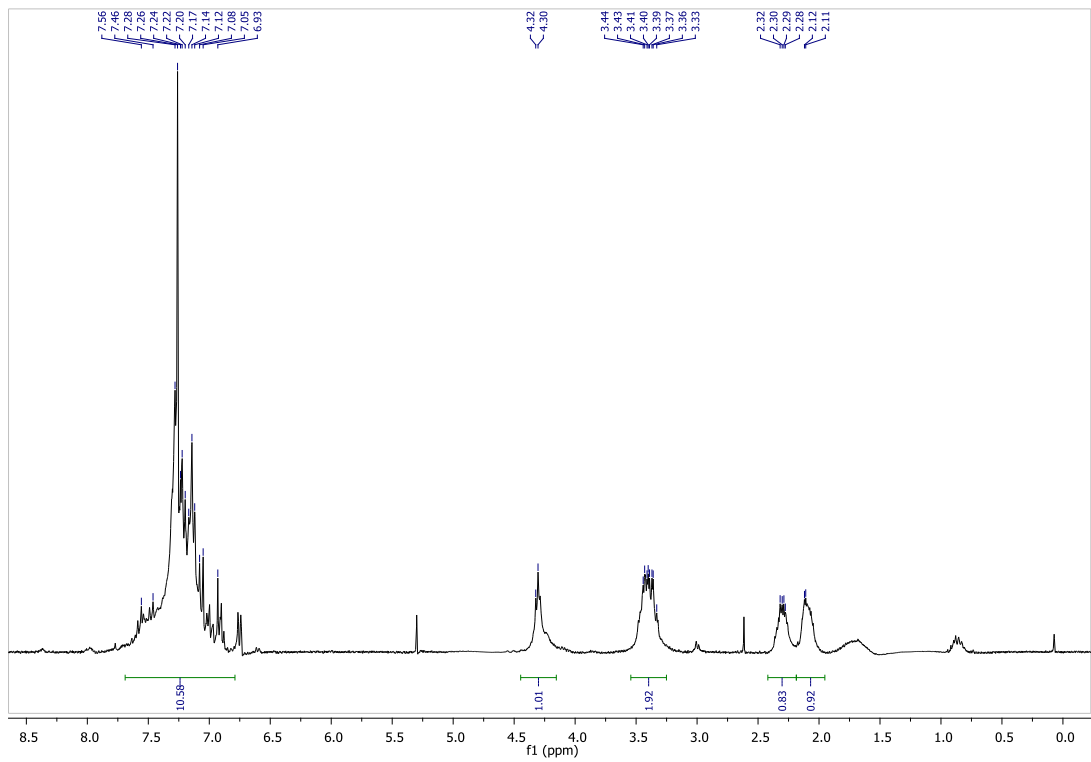
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de T13.



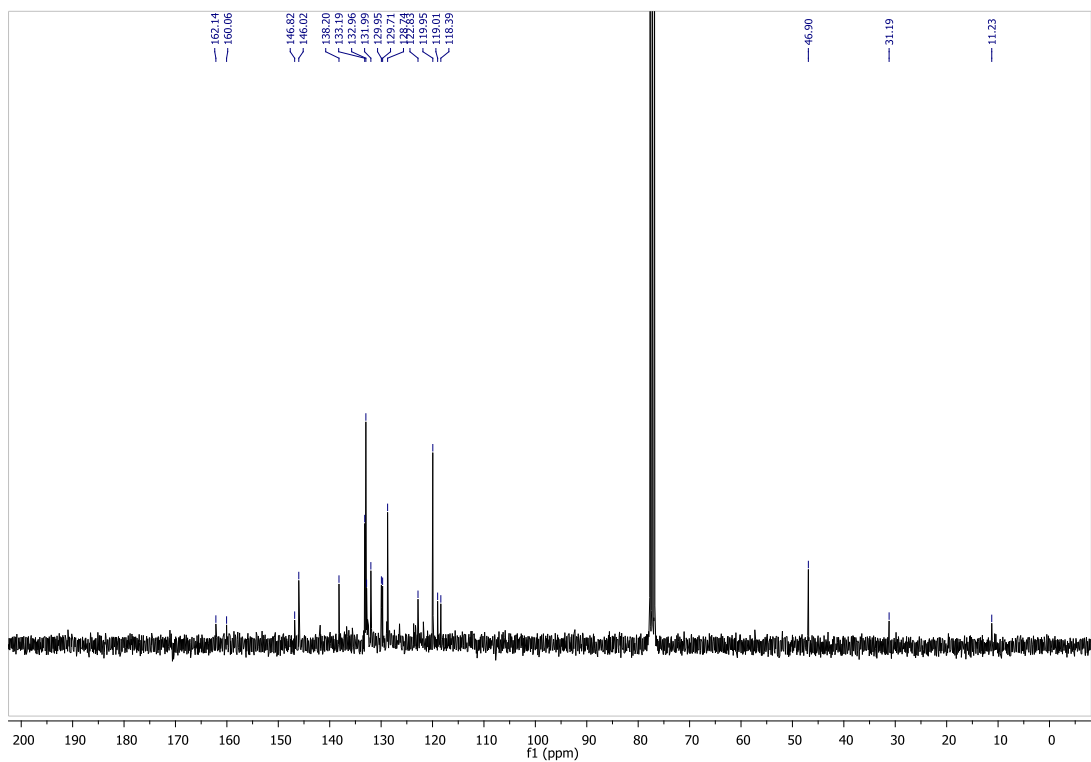
Espectro no IV (reflectância) de **T18**.



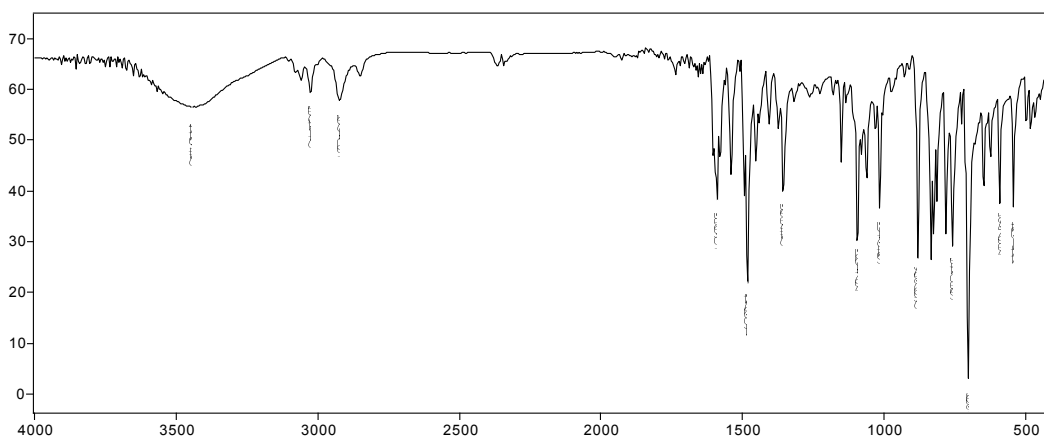
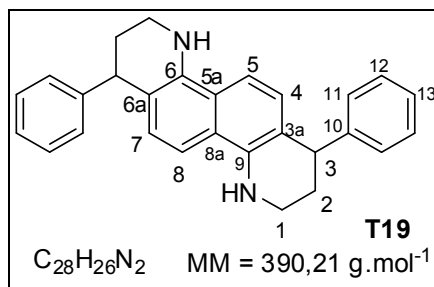
Espectro de massas de **T18**.



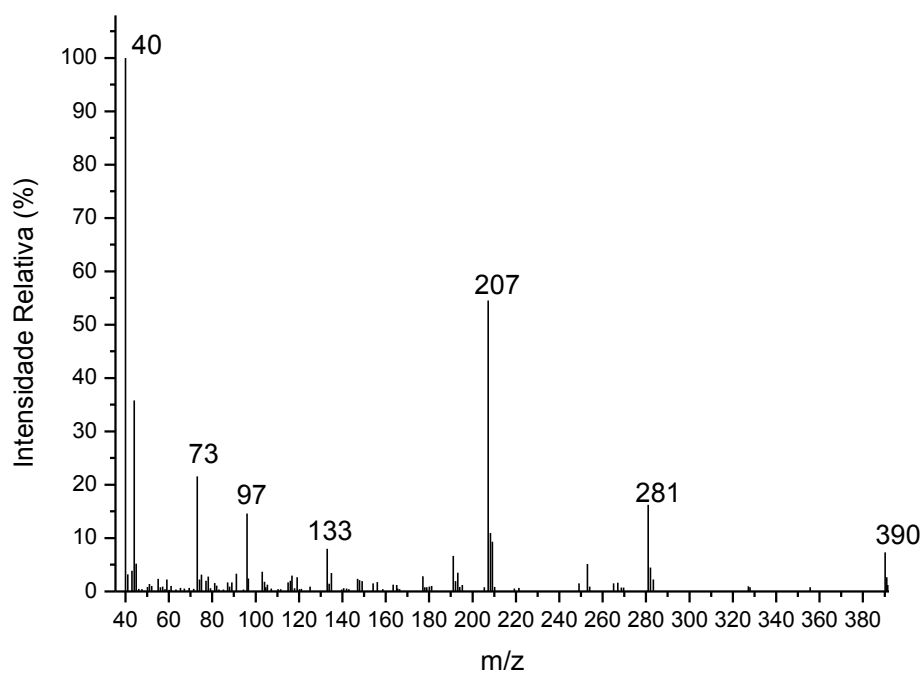
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **T18**.



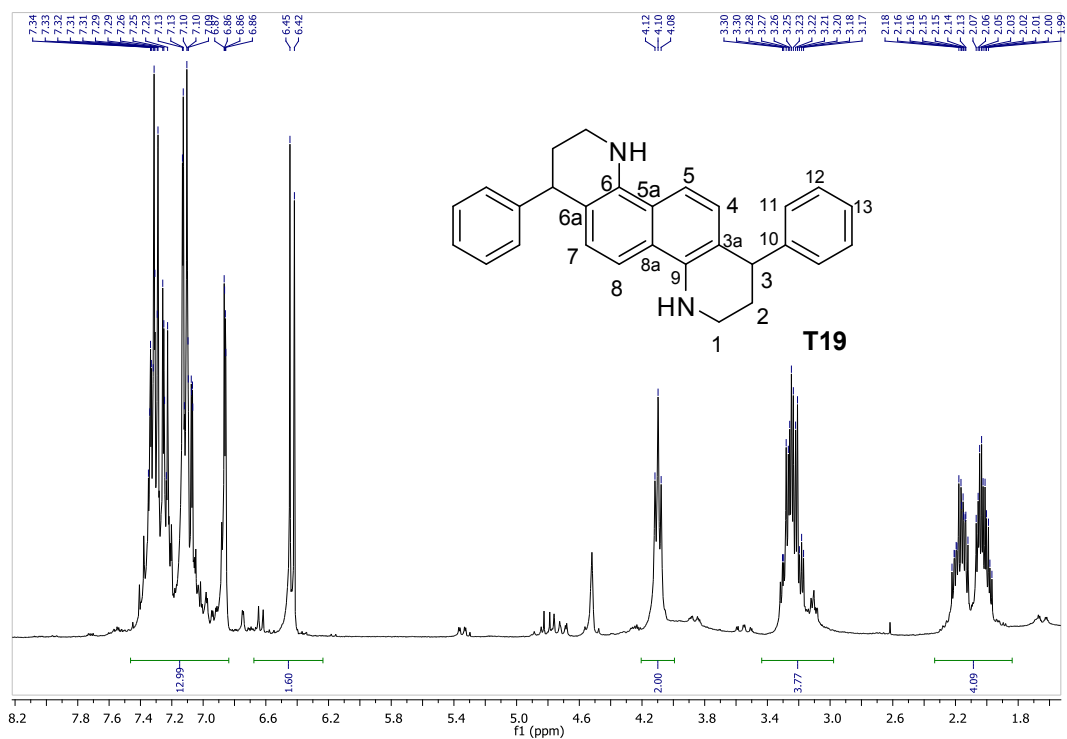
RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **T18**.



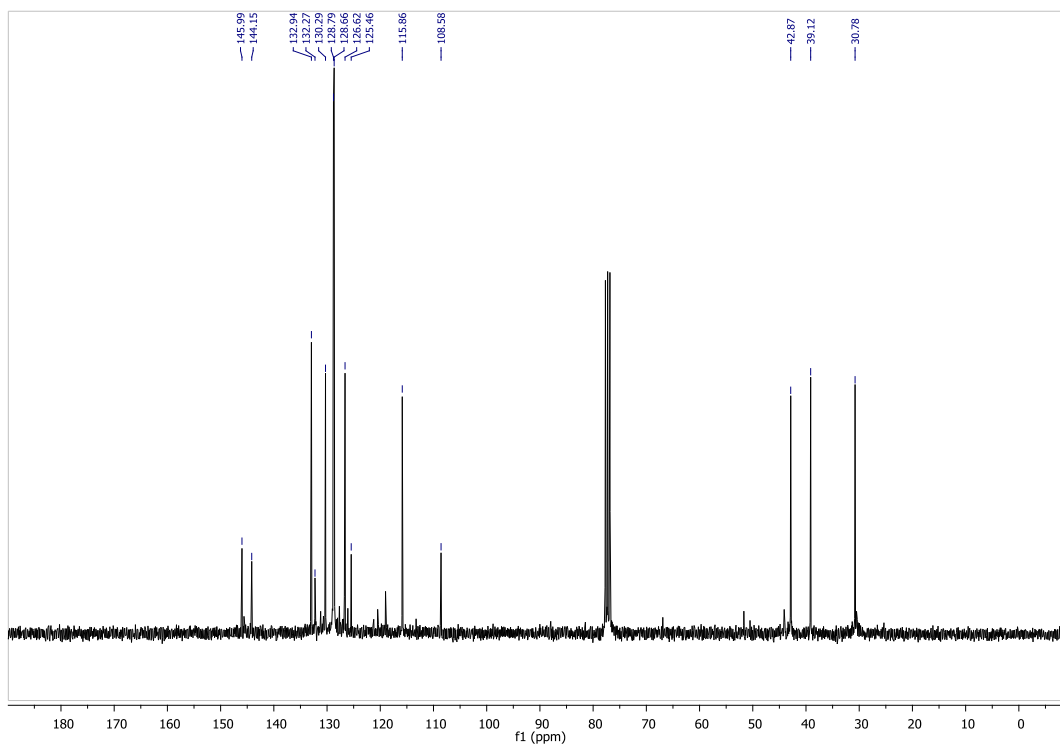
Espectro no IV (reflectância) de **T19**.



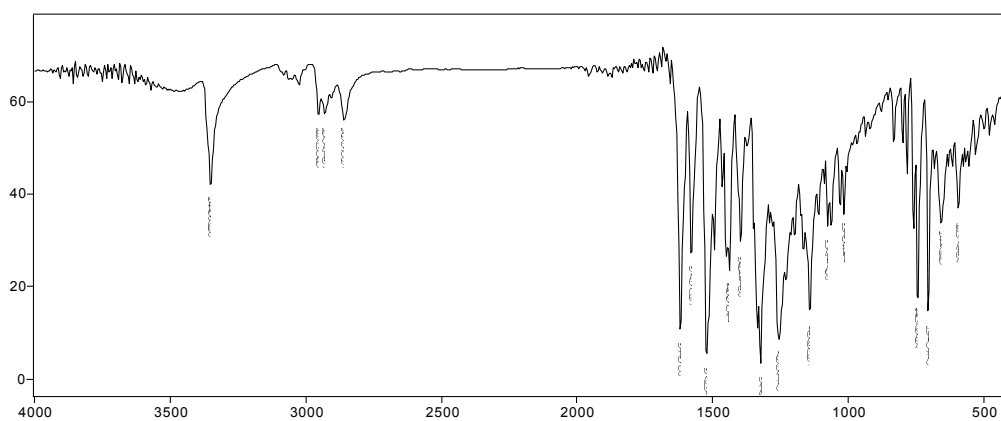
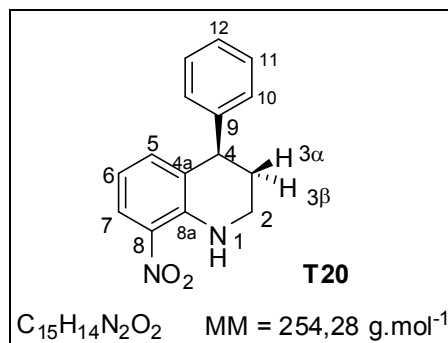
Espectro de massas de **T19**.



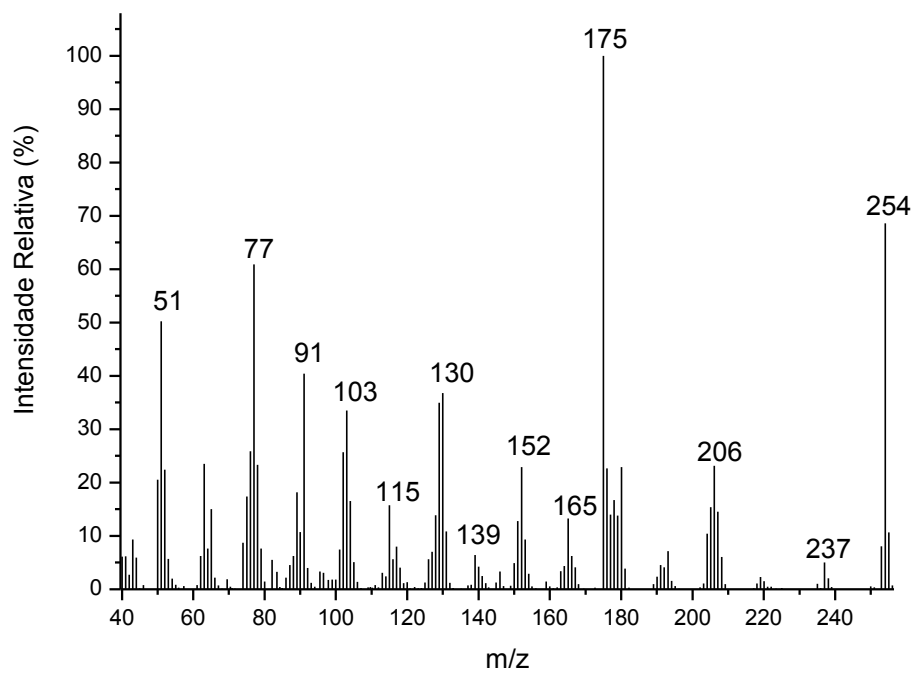
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **T19**.



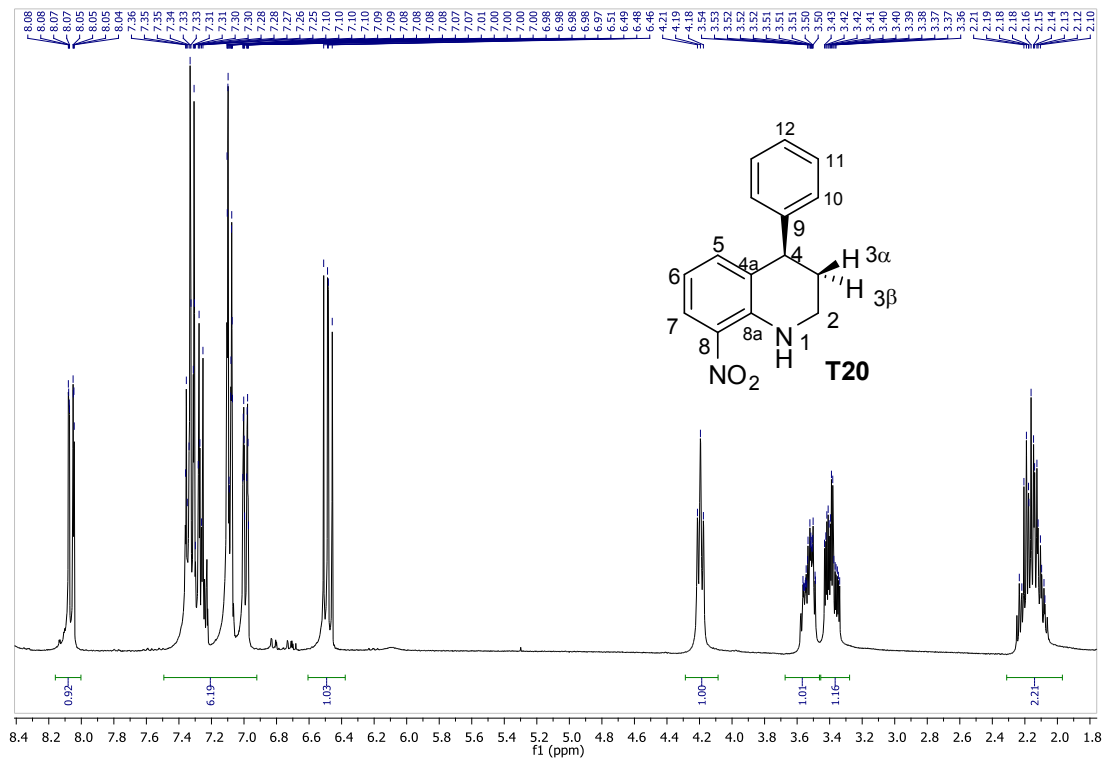
RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **T19**.



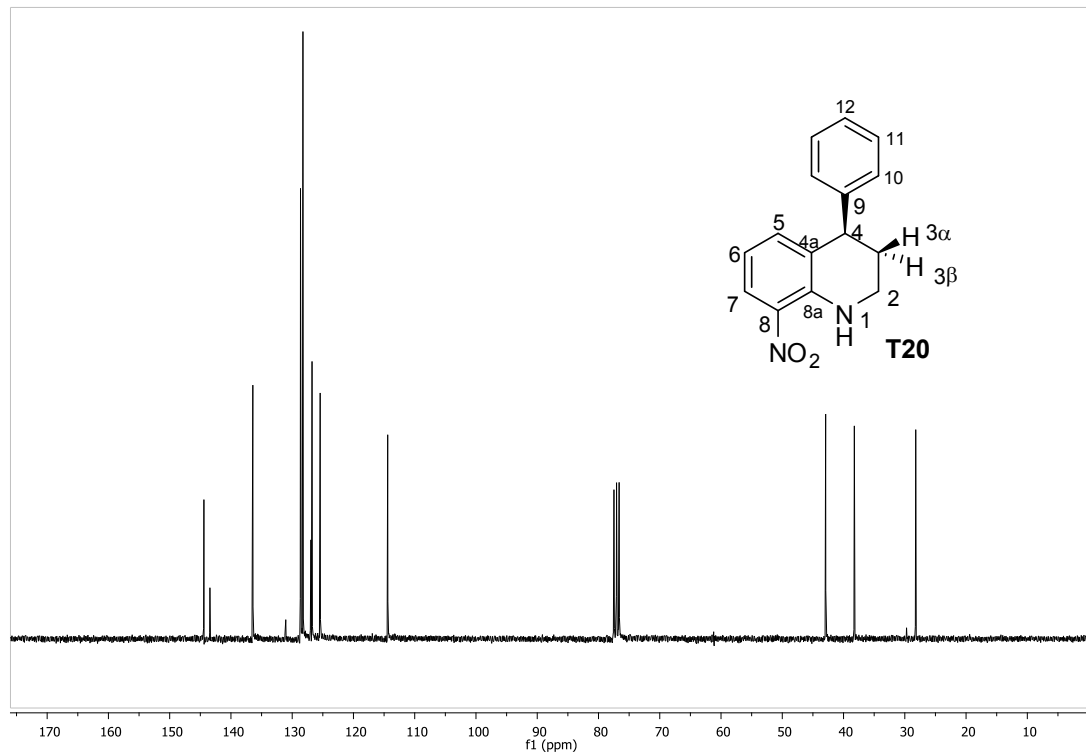
Espectro no IV (reflectância) de **T20**.



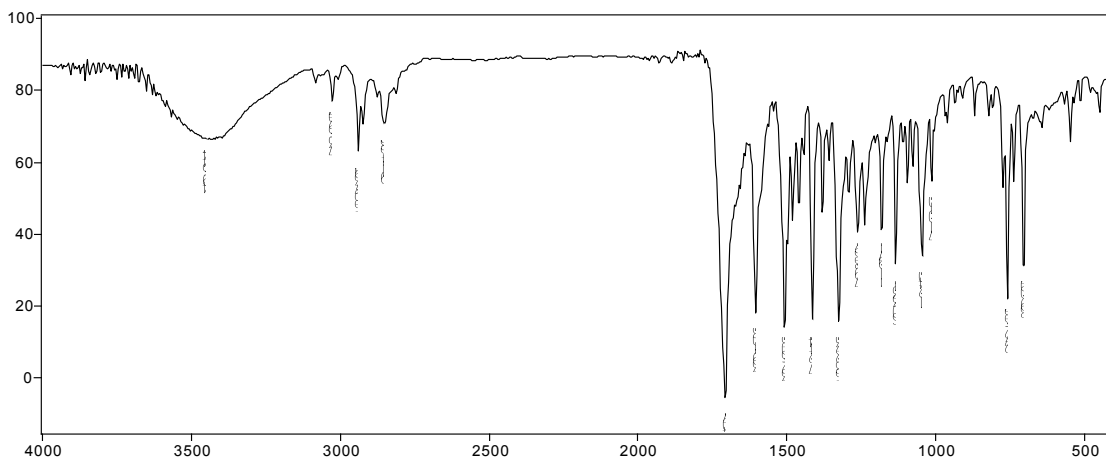
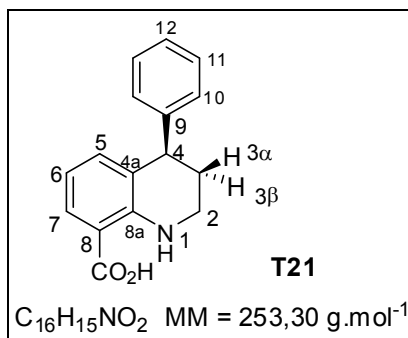
Espectro de massas de **T20**.



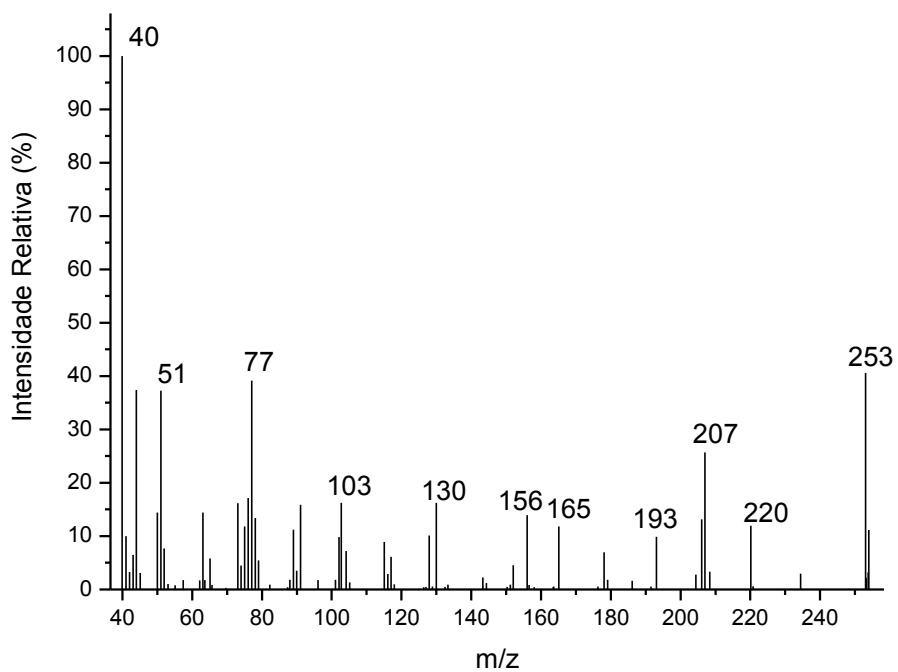
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de T20.



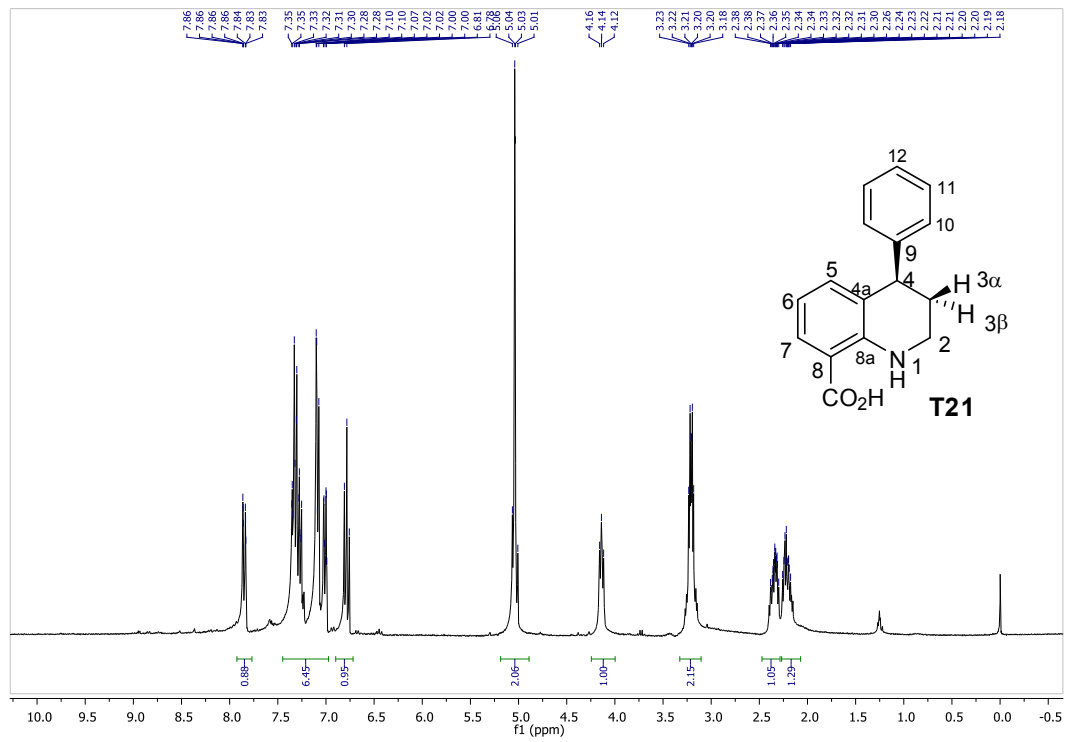
RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de T20.



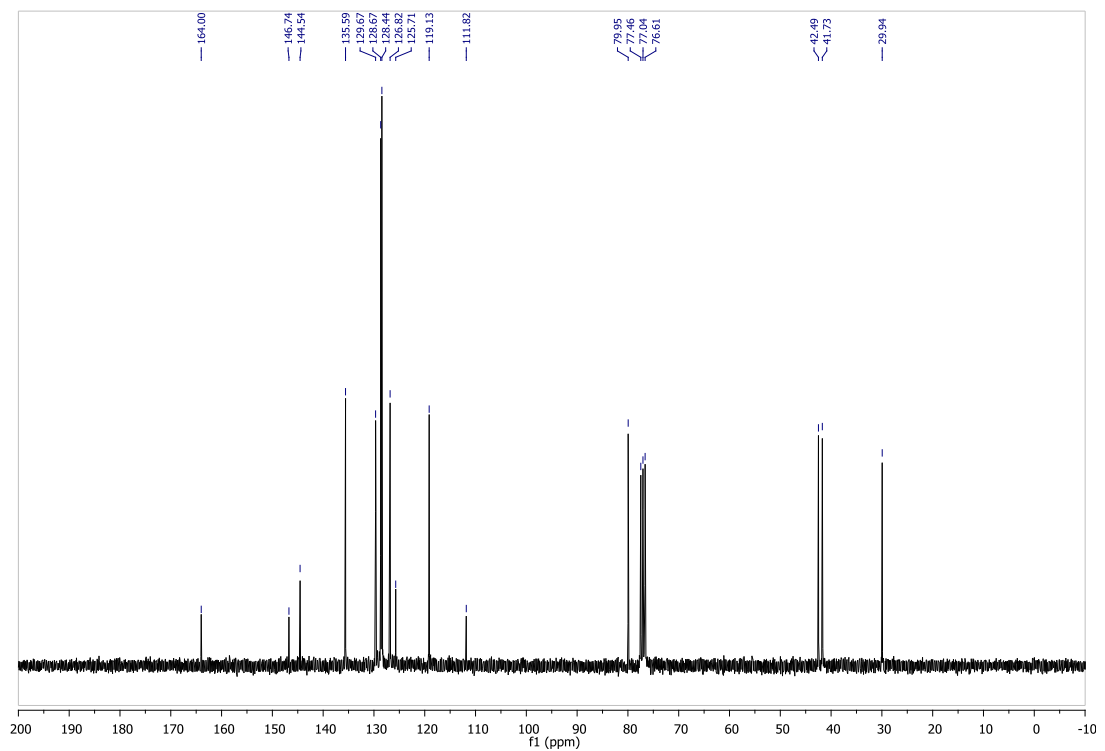
Espectro no IV (reflectância) de **T21**.



Espectro de massas de **T21**.

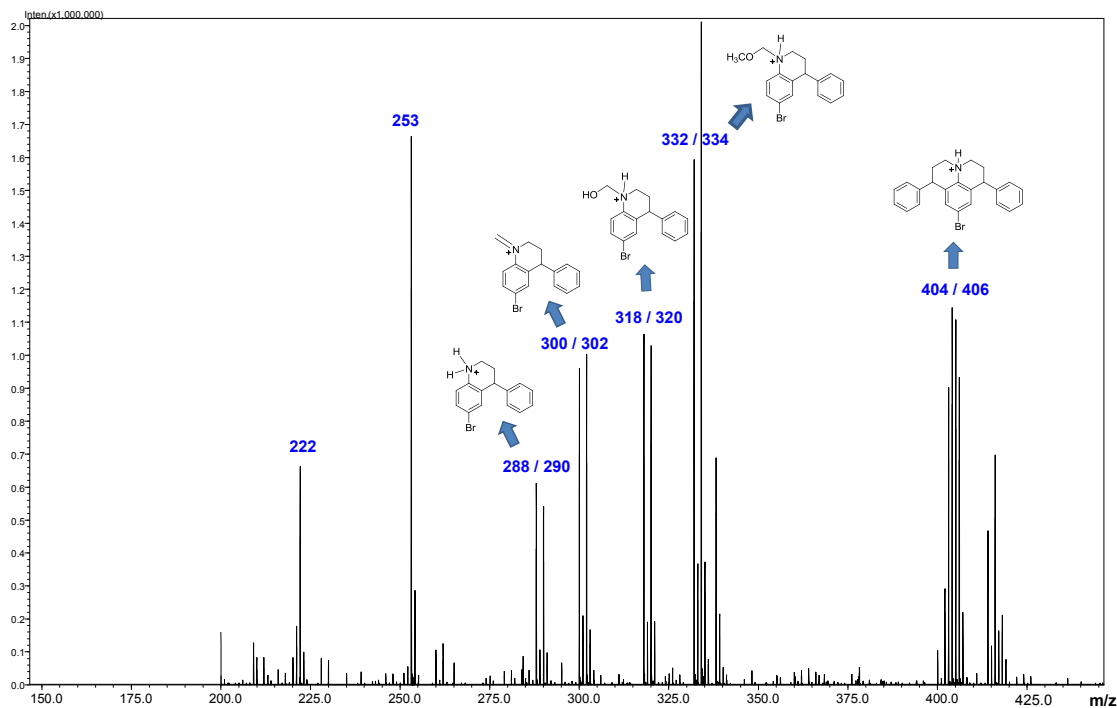


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **T21**.

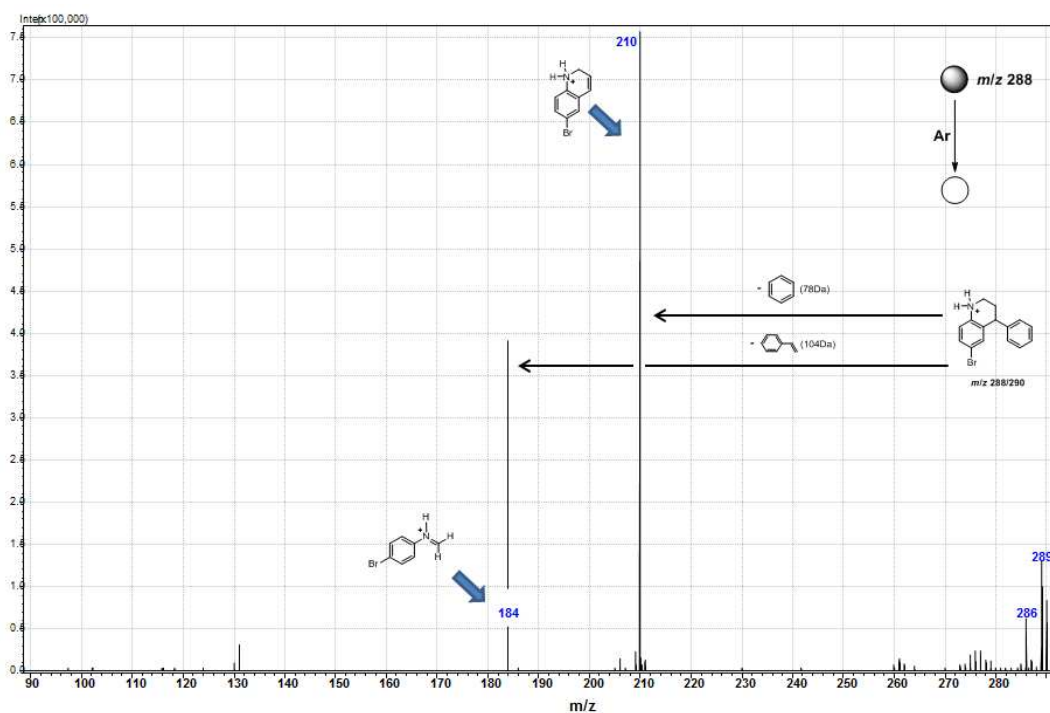


RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) de **T21**.

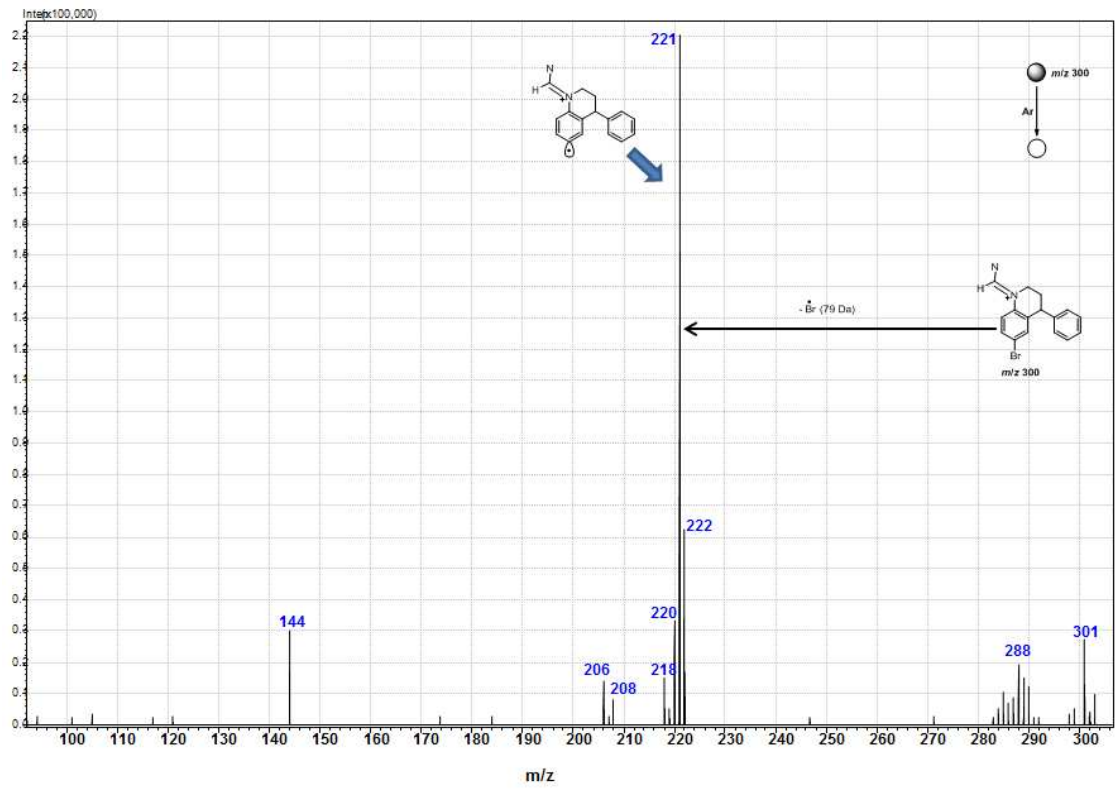
Espectros de ESI-MS e ESI-MS/MS do monitoramento da reação de Povarov tri-componentes entre a *p*-bromoanilina, formaldeído e estireno empregando o catalisador ácido *p*-sulfônico calix[4]areno.



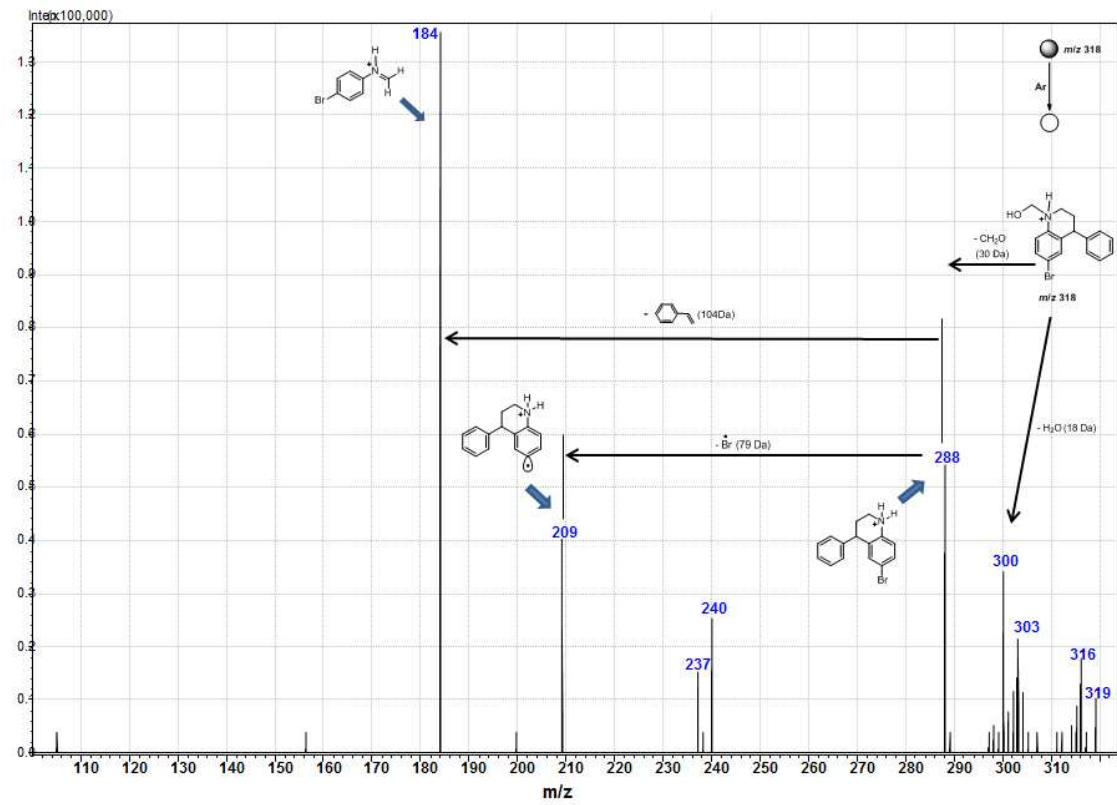
Espectro de ESI(+)-MS da Reação de Povarov tri-componentes entre a *p*-bromoanilina, formaldeído e estireno, depois de 30 min. de reação para formação da julolidina **J1**.



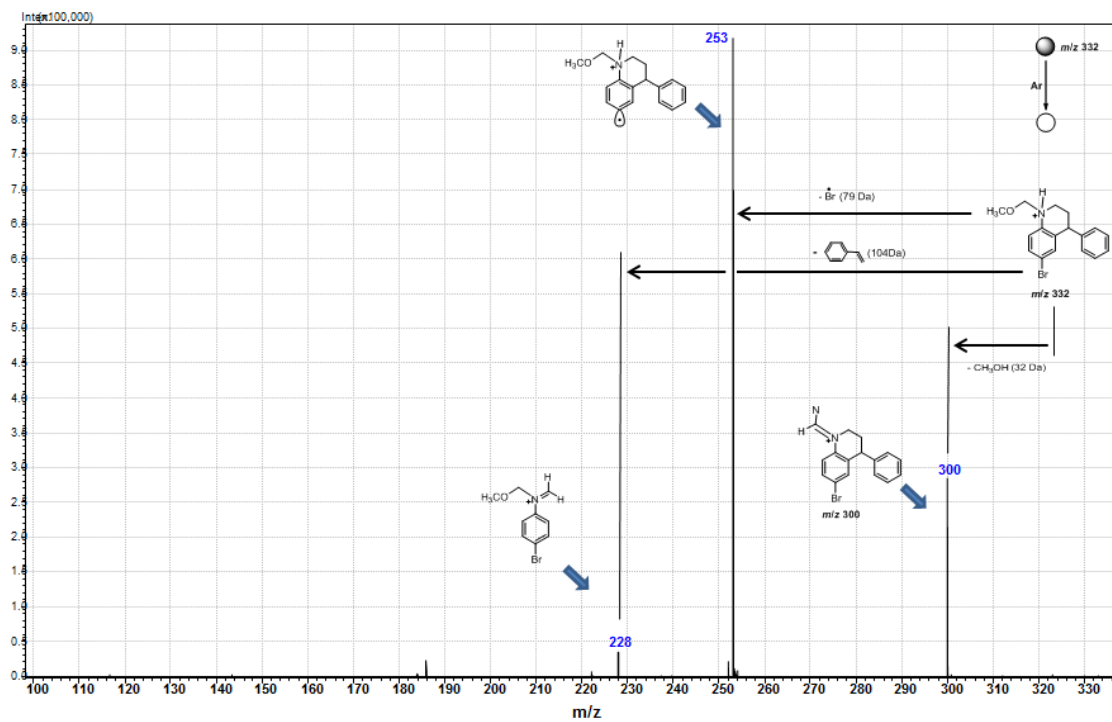
Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon m/z 288 selecionado.



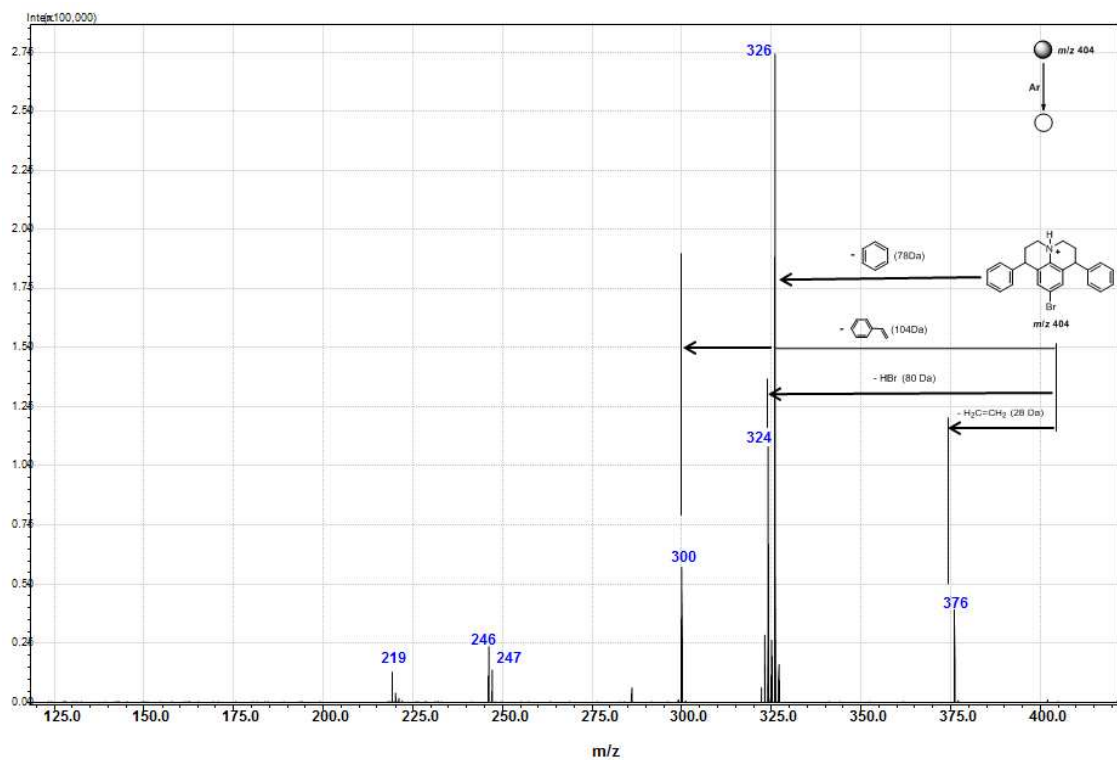
Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon m/z 300 selecionado.



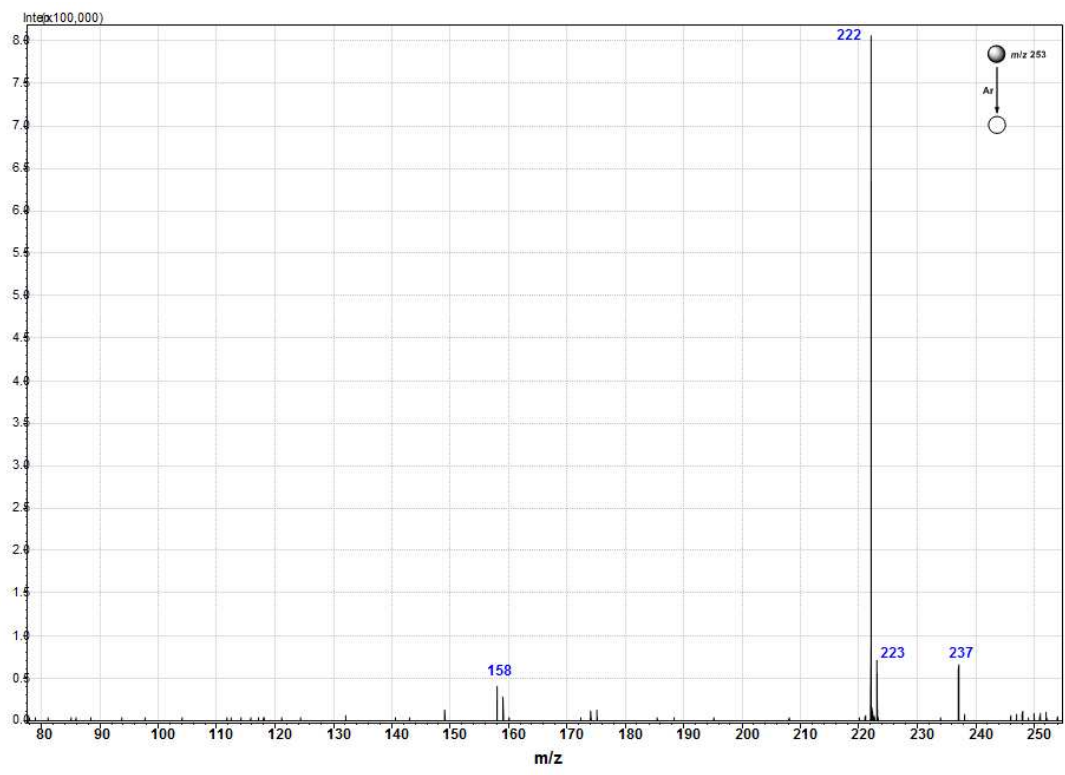
Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon m/z 318 selecionado.



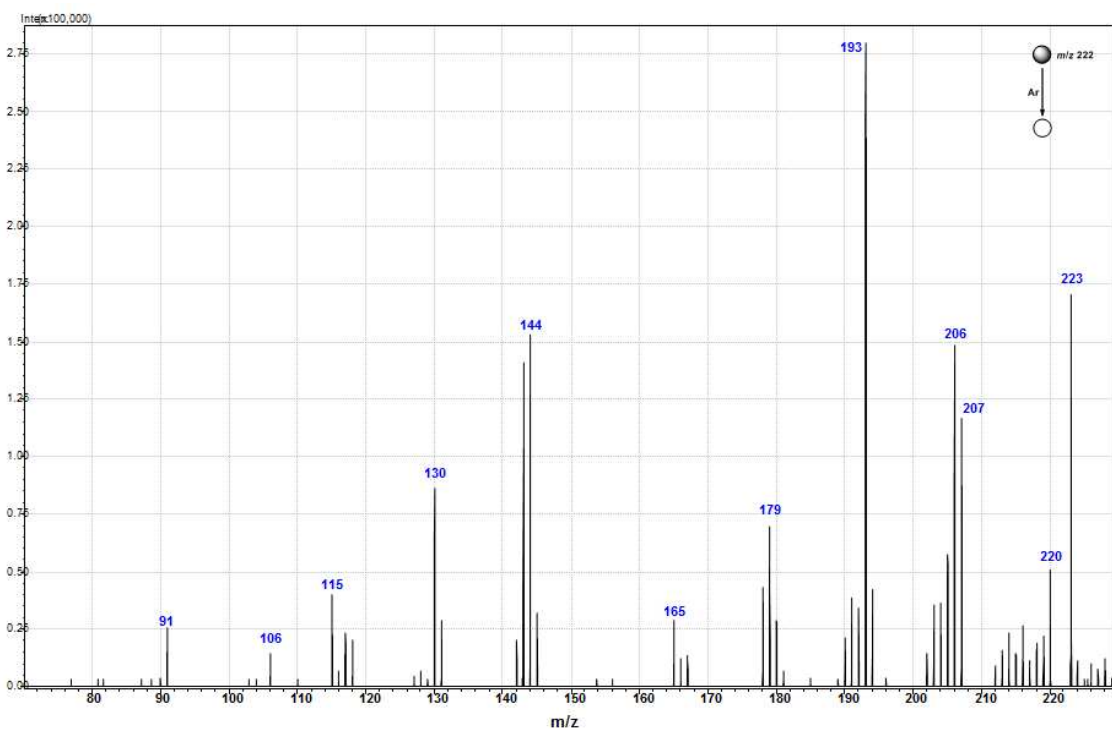
Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon m/z 332 selecionado.



Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon m/z 404 selecionado.

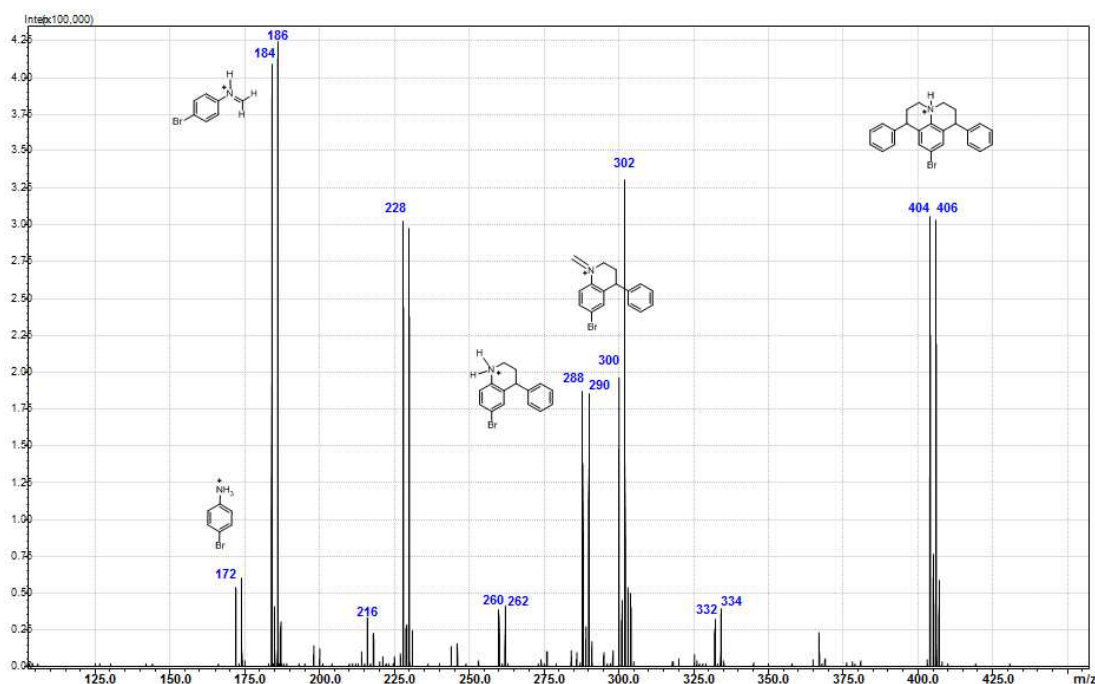


Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon m/z 253 selecionado.

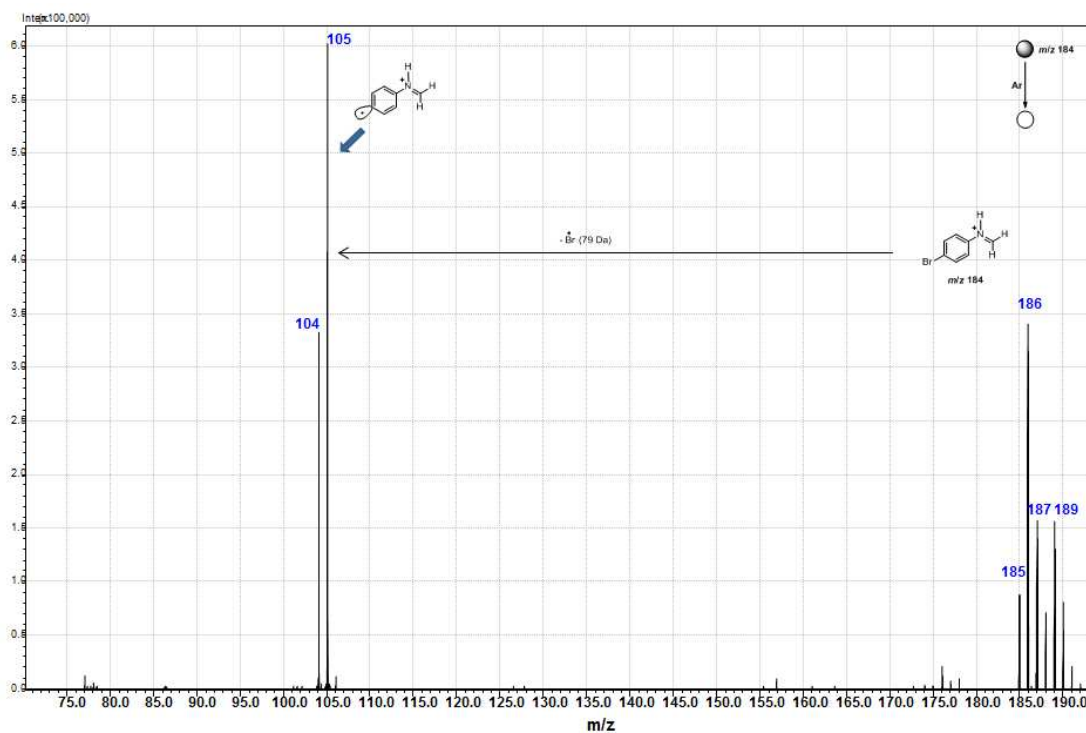


Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon m/z 222 selecionado.

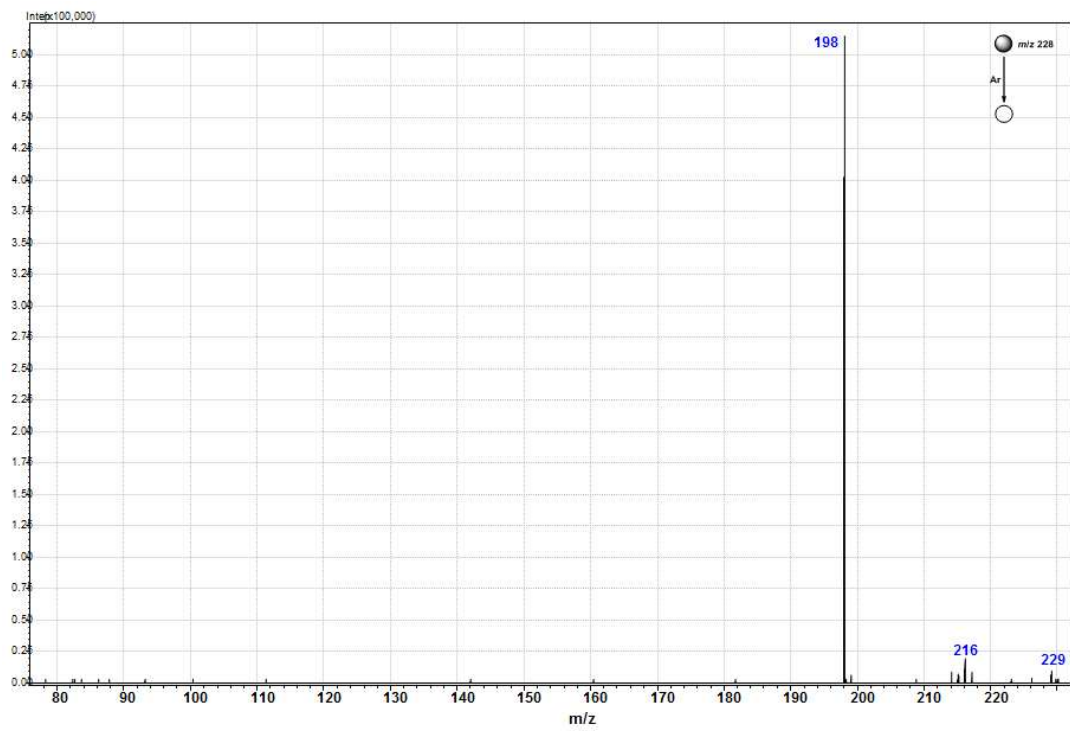
Espectros de APCI-MS e APCI-MS/MS do monitoramento da reação de Povarov tri-componentes entre a *p*-bromoanilina, formaldeído e estireno empregando como catalisador o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno.



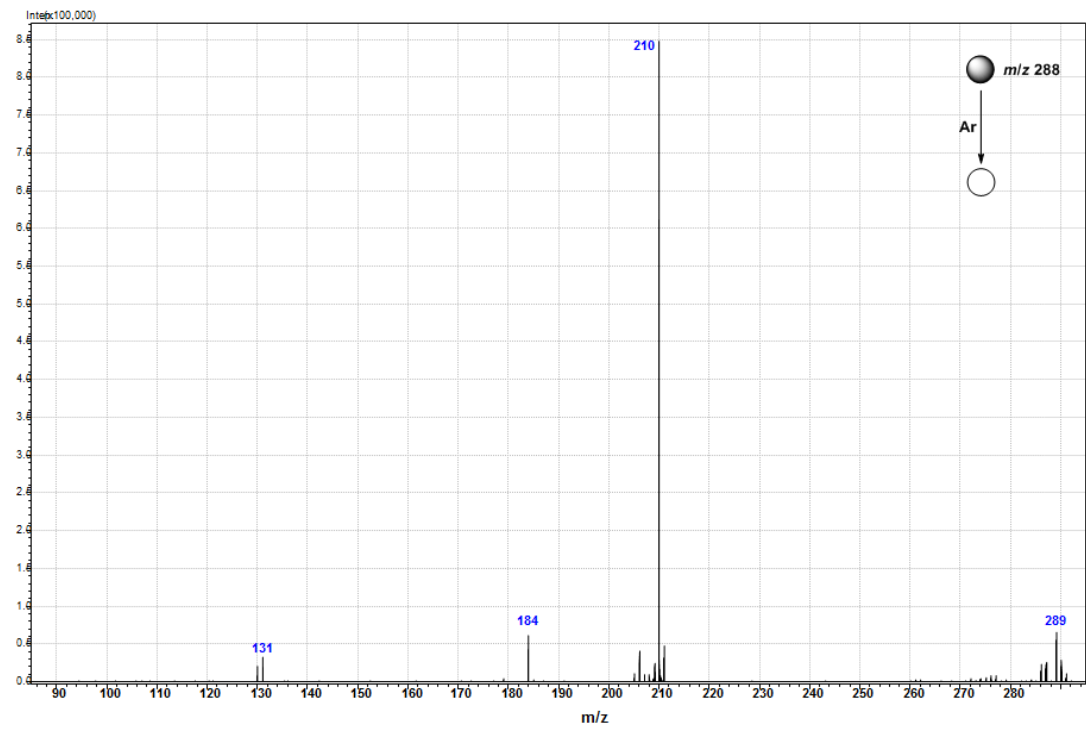
Espectros de APCI-MS da reação de Povarov tri-componentes entre a *p*-bromoanilina, formaldeído e estireno empregando como catalisador o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno, após 30 min. de reação, para formação de **J1**.



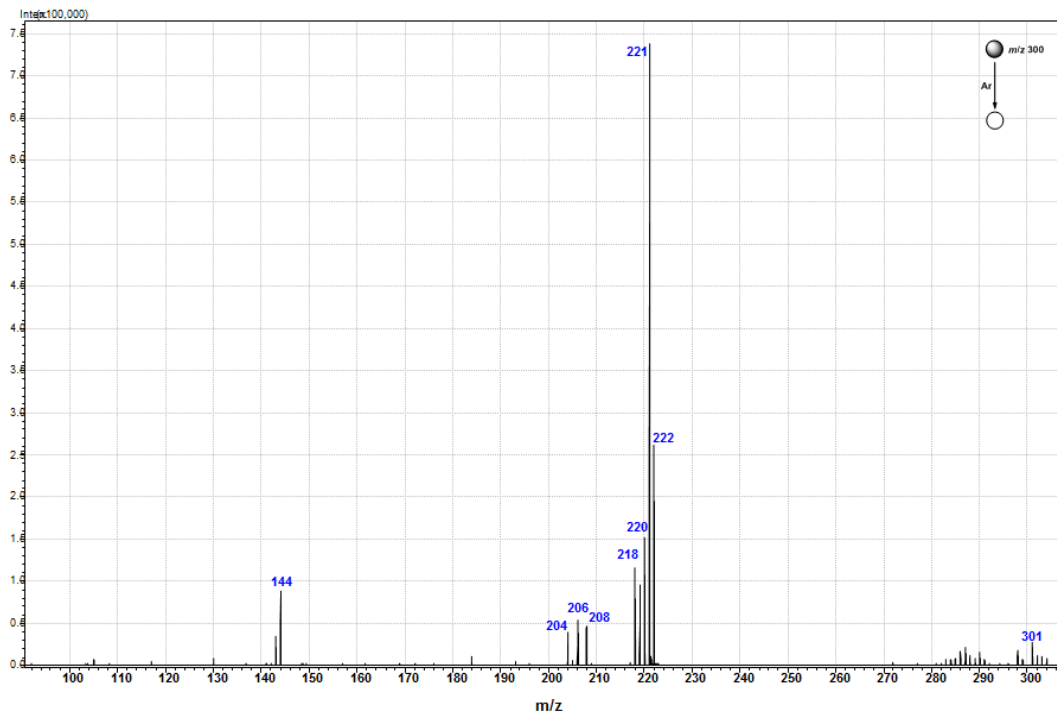
Espectro de APCI(+)-MS/MS do íon m/z 184 selecionado.



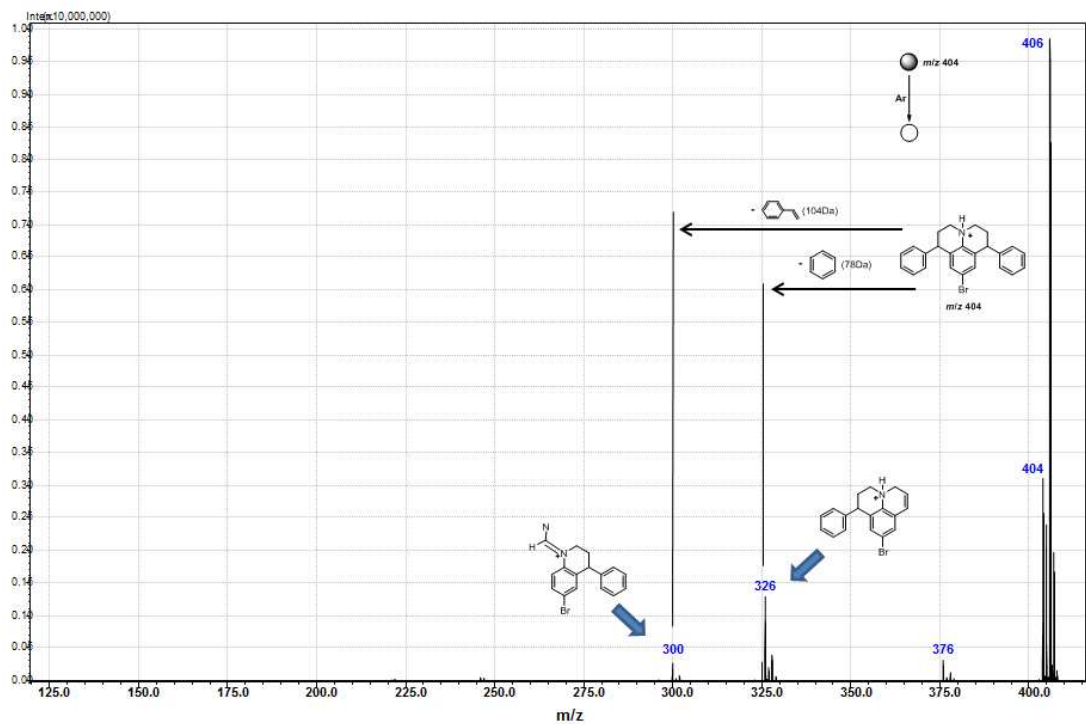
Espectro de APCI(+)-MS/MS do íon m/z 228 selecionado.



Espectro de APCI(+)-MS/MS do íon m/z 288 selecionado.



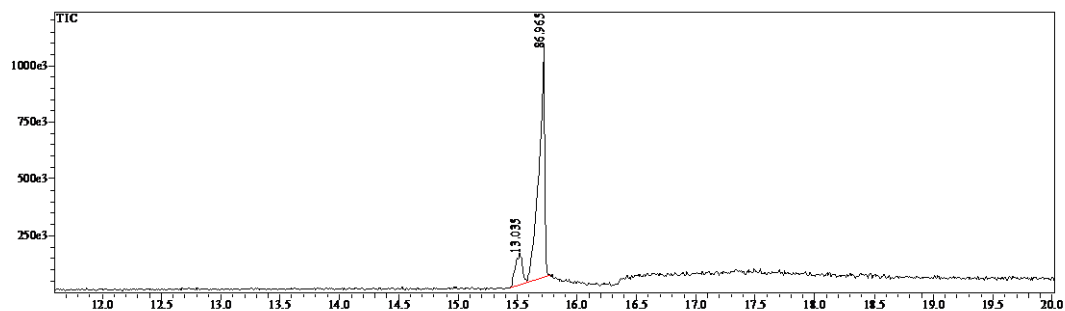
Espectro de APCI(+)-MS/MS do íon m/z 300 selecionado.



Espectro de APCI(+)-MS/MS do íon m/z 404 selecionado.

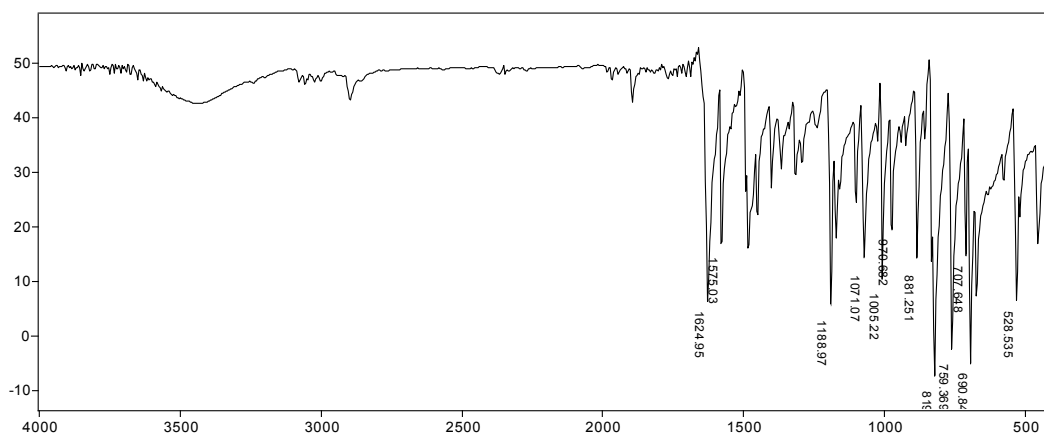
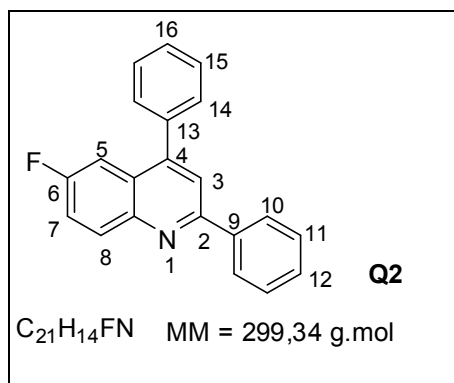
Determinação do excesso diastereomérico

A determinação do excesso diastereomérico (*de*) das julolidinas foi realizada empregando a cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (GC/MS), através da integração dos sinais dos dois diastereoisômeros. O cromatograma da julolidina **J1** foi selecionado como composto representativo.

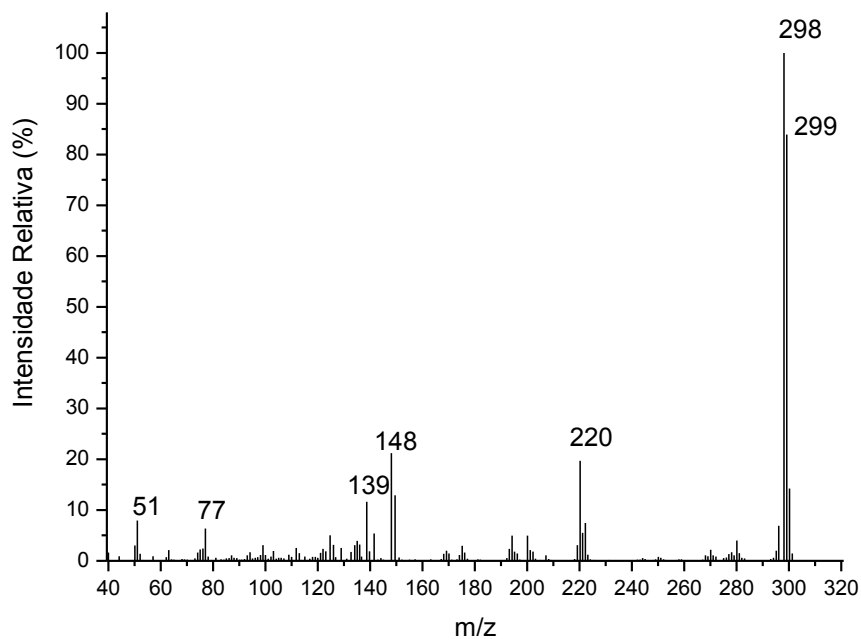


Cromatograma de GC/MS para julolidina **J1**.

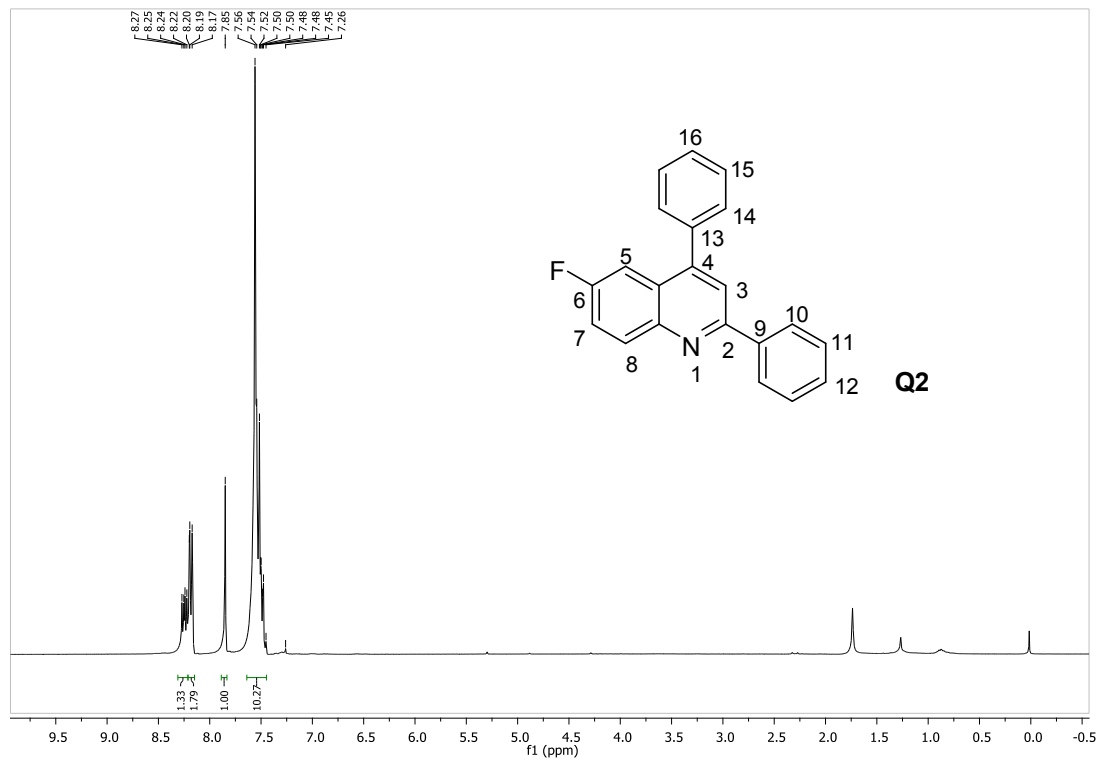
Quinolinas



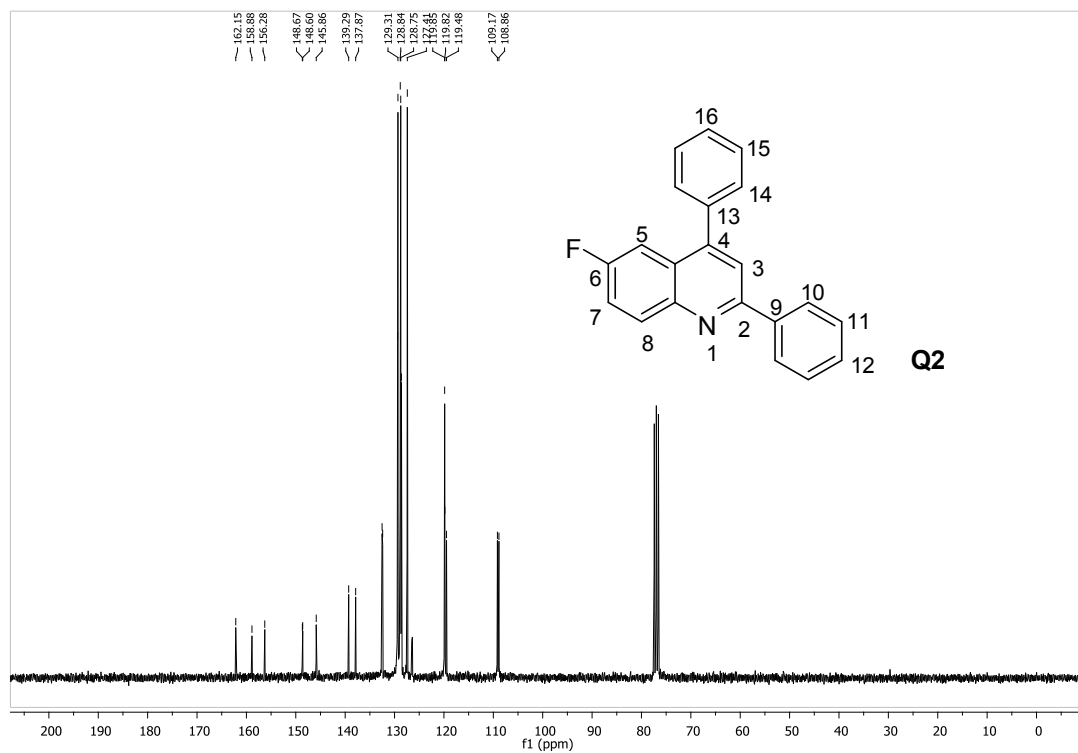
Espectro no IV (reflectância) de **Q2**.



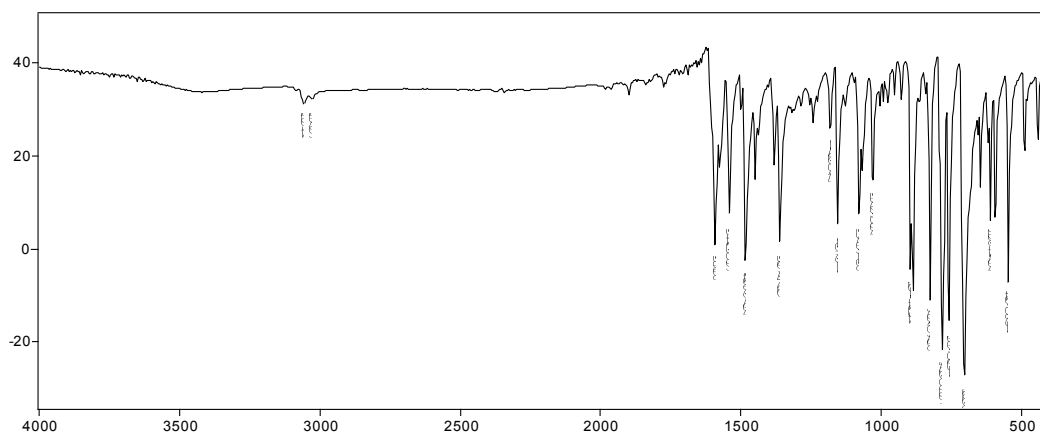
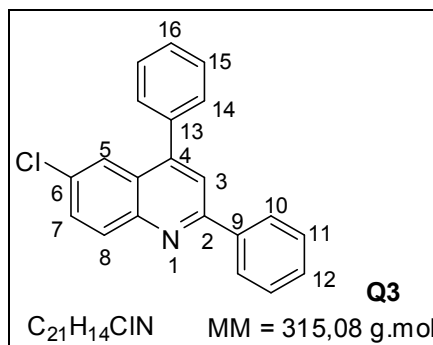
Espectro de massas de **Q2**.



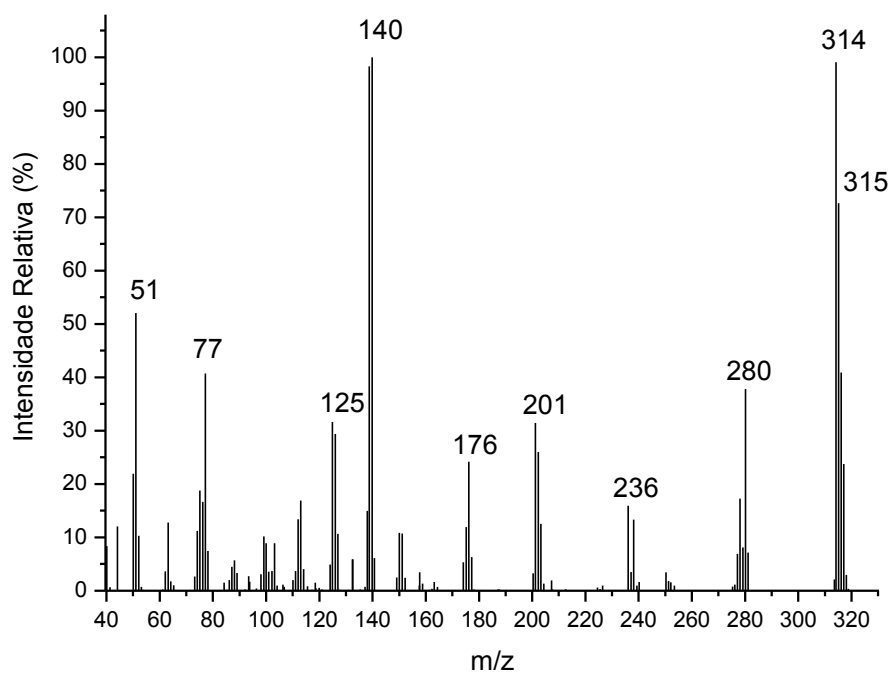
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **Q2**.



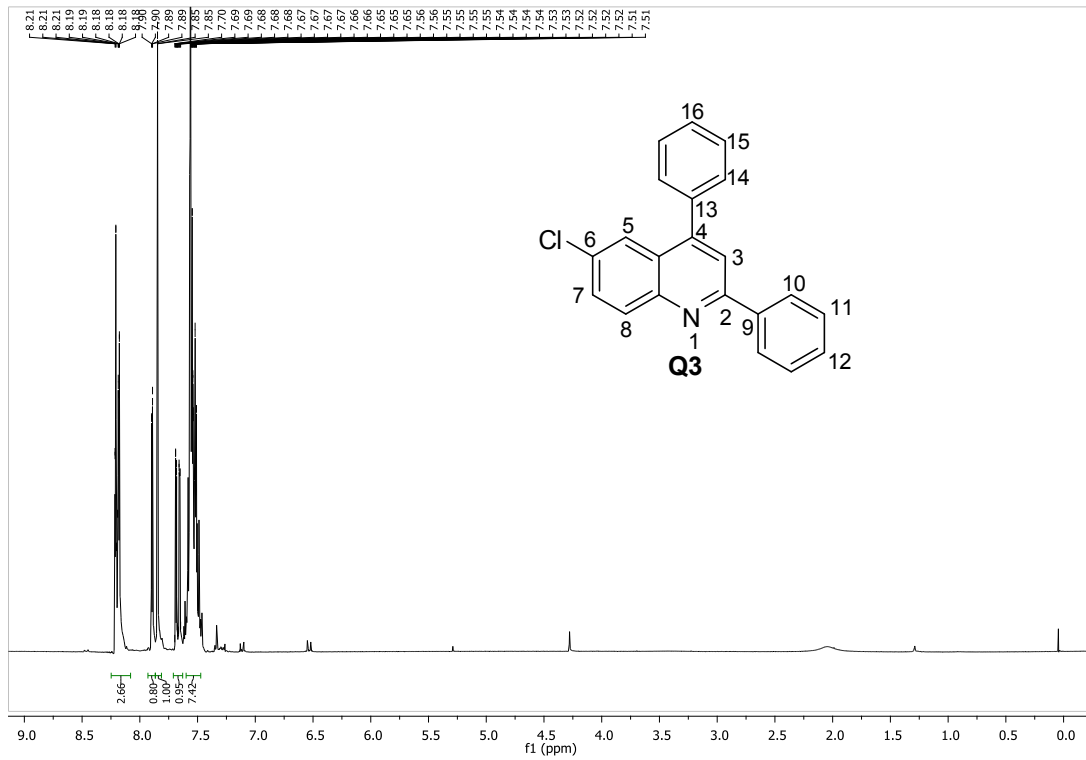
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de **Q2**.



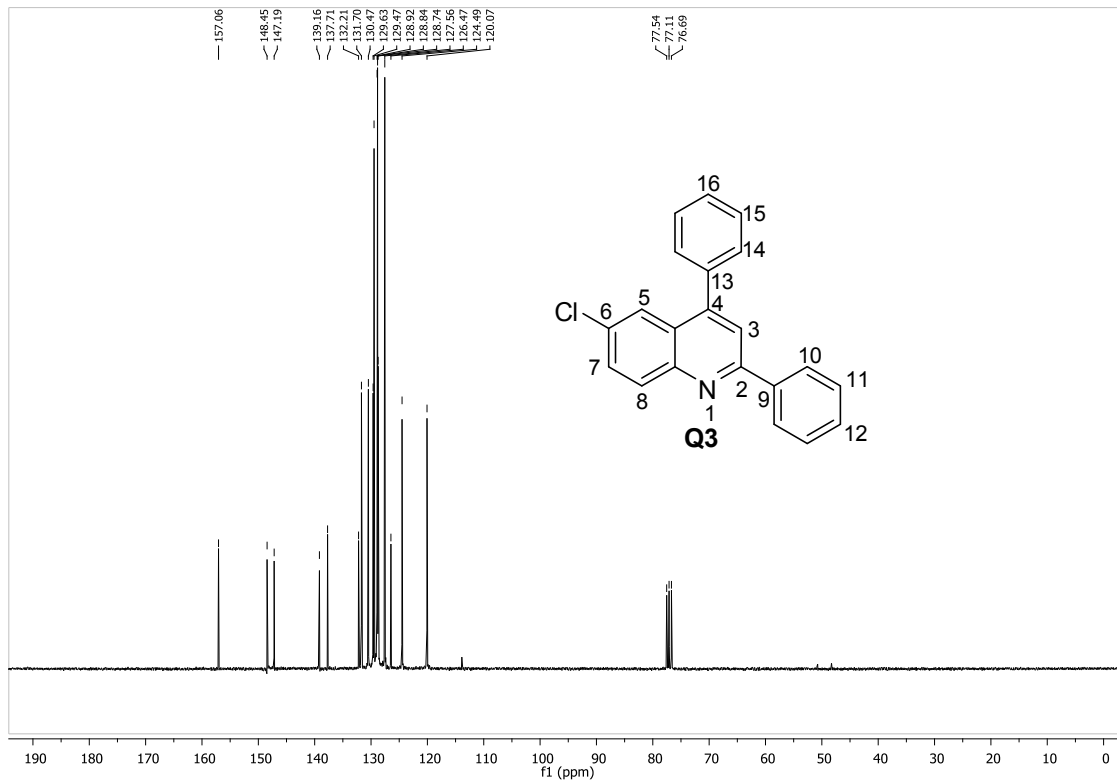
Espectro no IV (reflectância) de **Q3**.



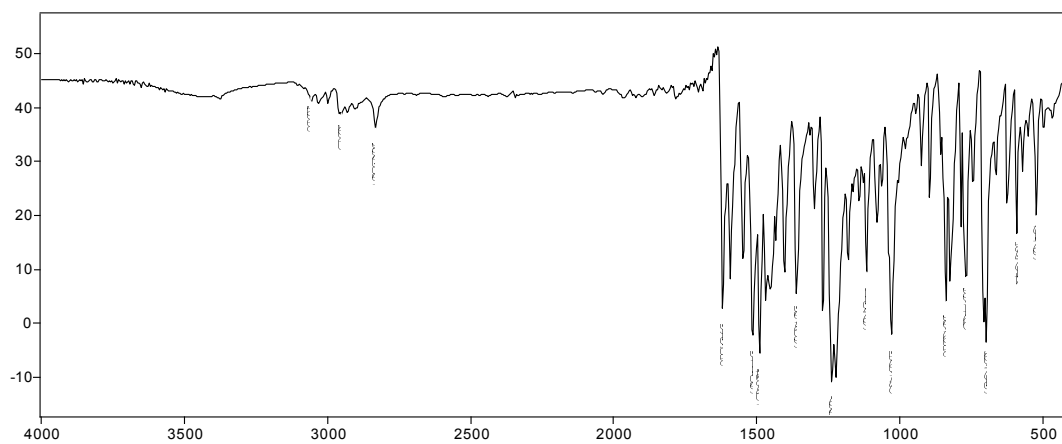
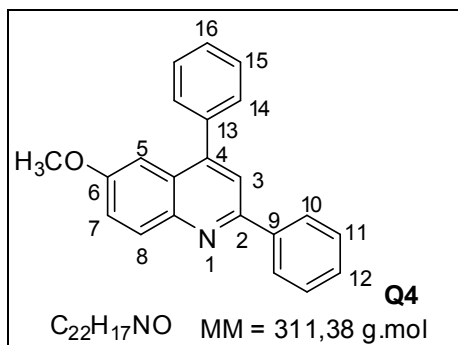
Espectro de massas de **Q3**.



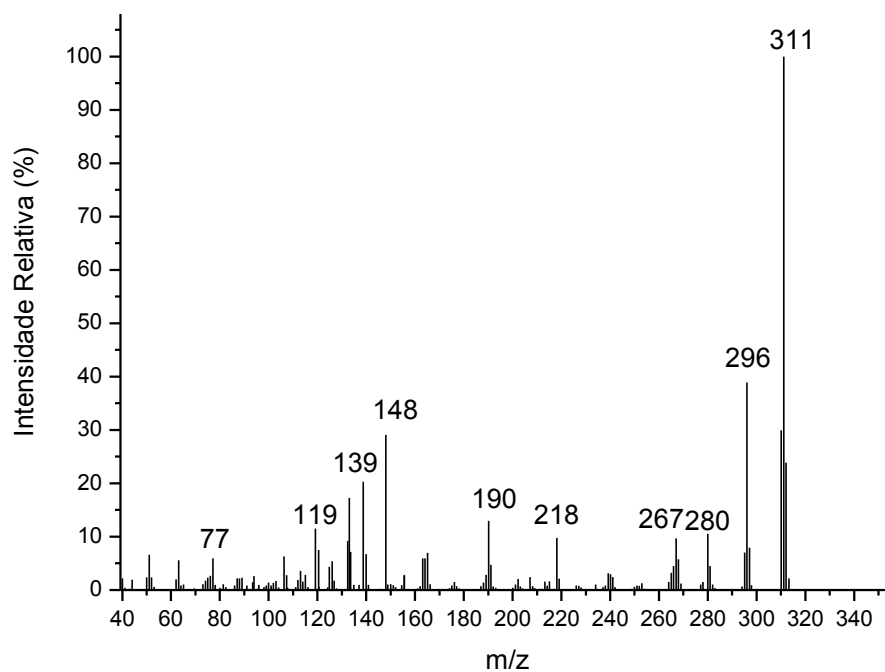
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **Q3**.



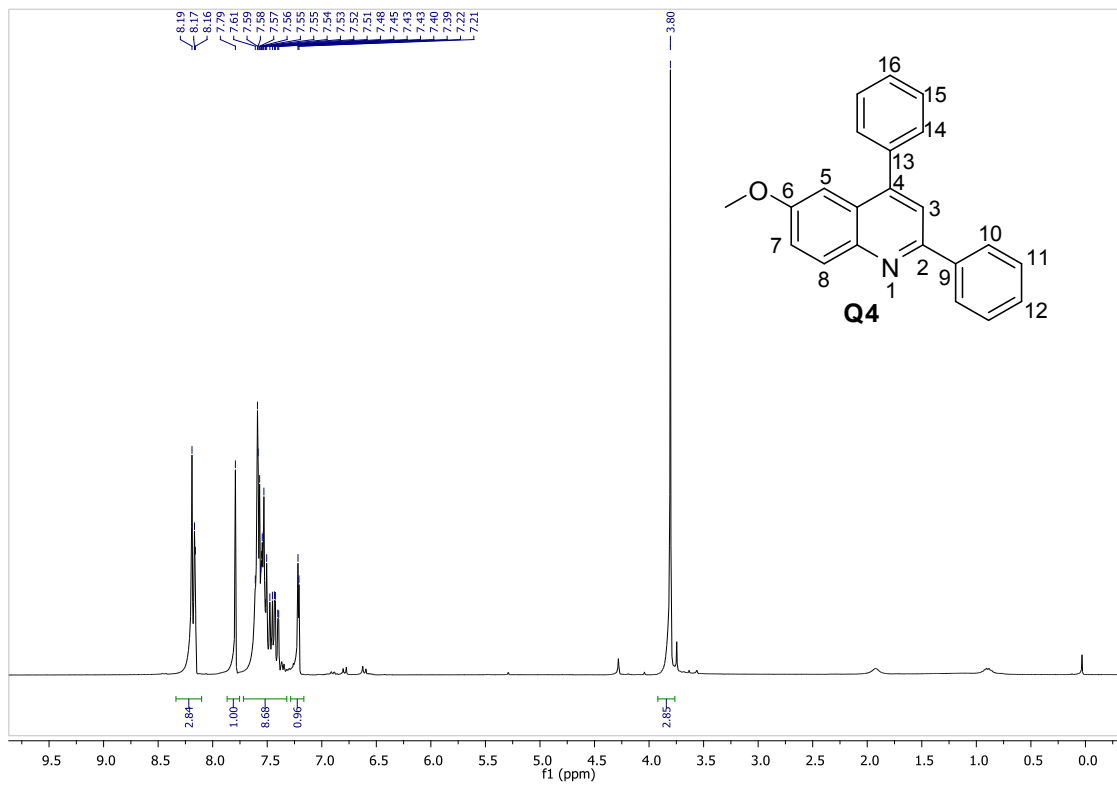
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de **Q3**.



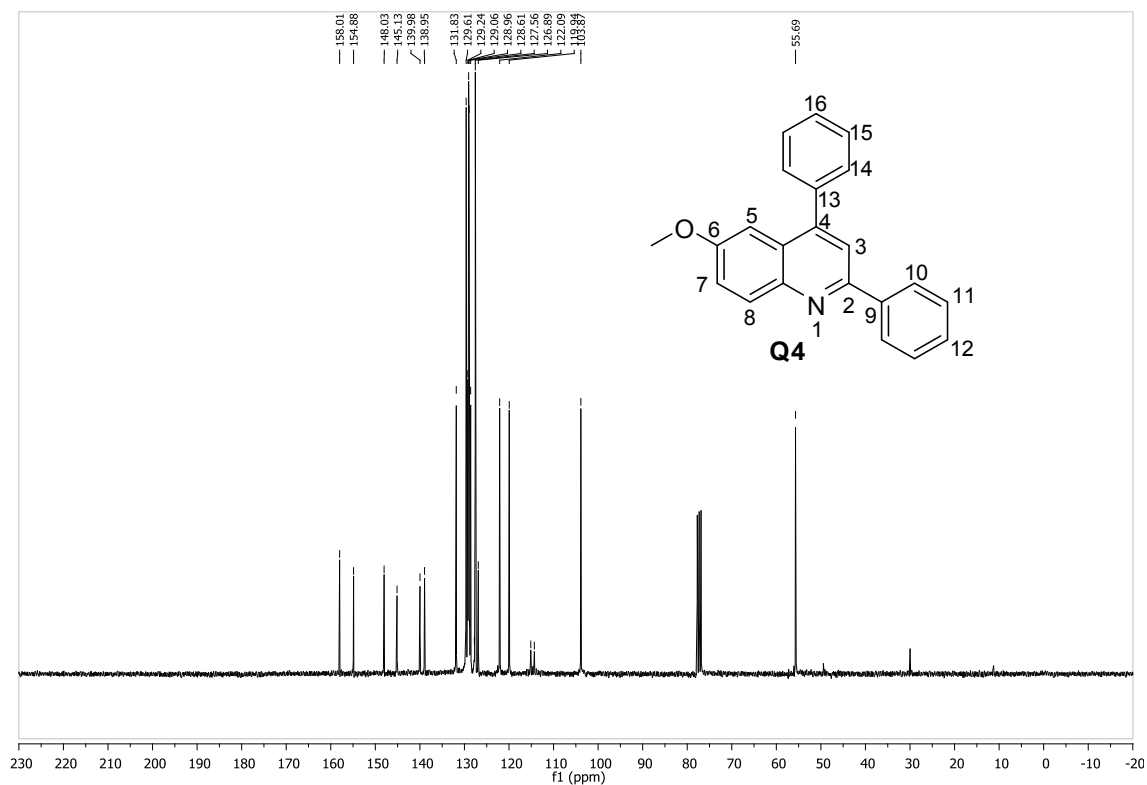
Espectro no IV (reflectância) de **Q4**.



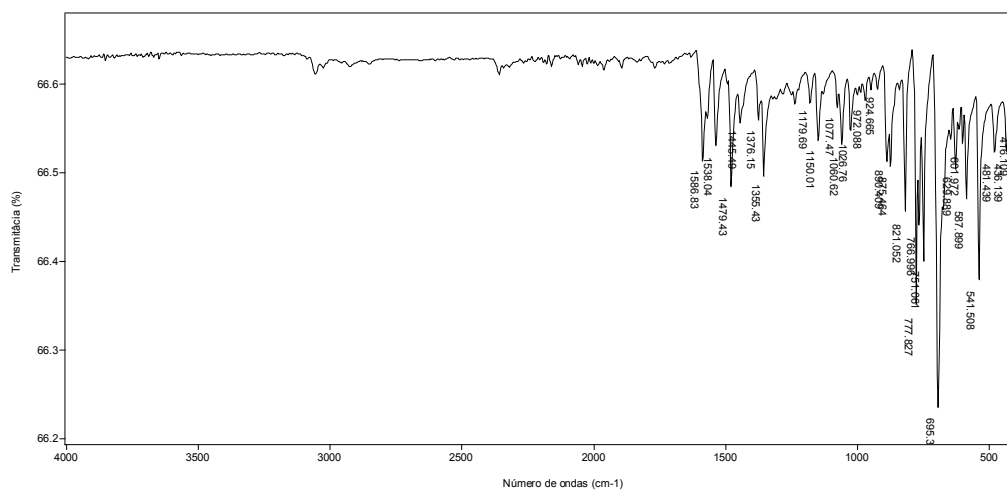
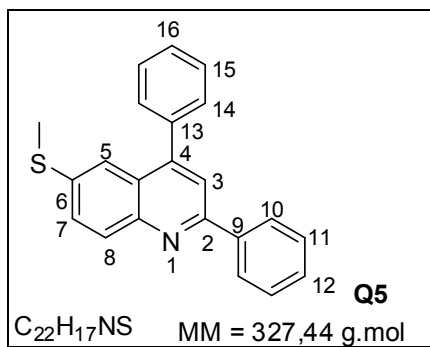
Espectro de massas de **Q4**.



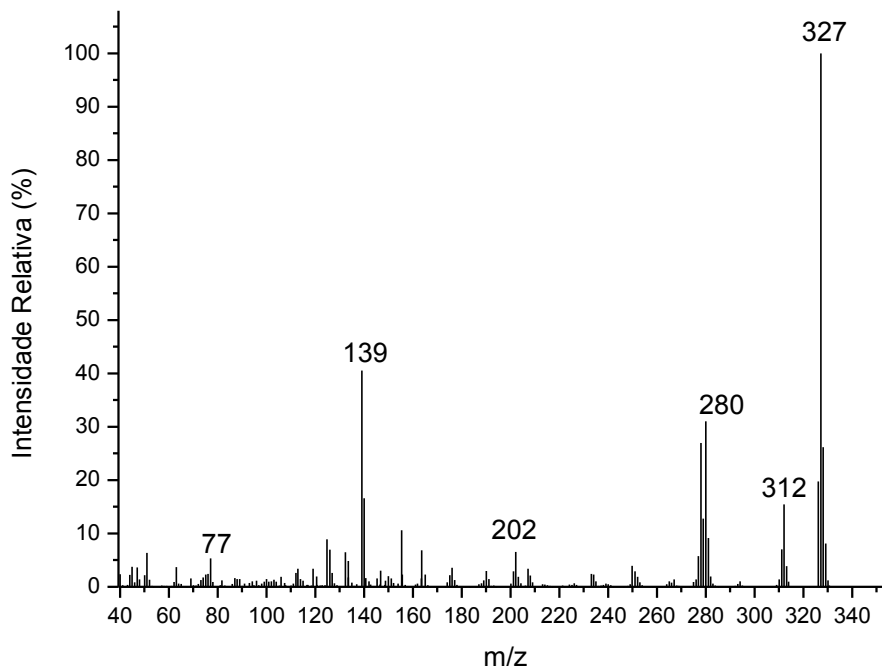
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **Q4**.



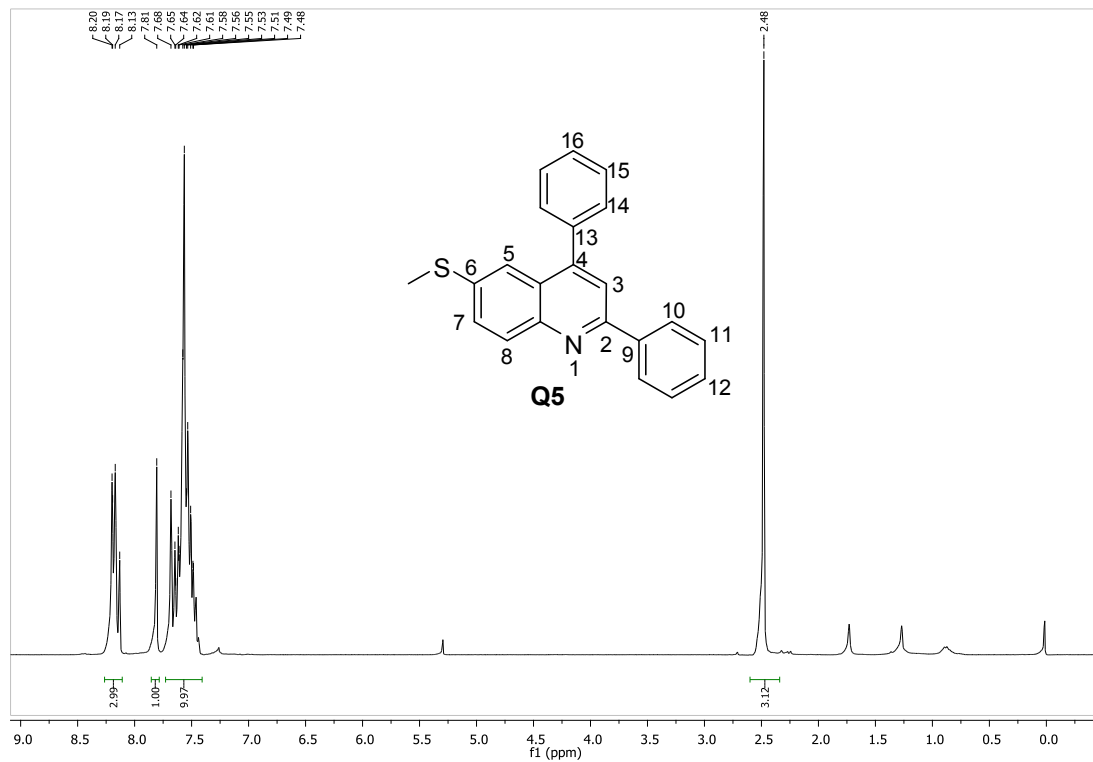
RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **Q4**.



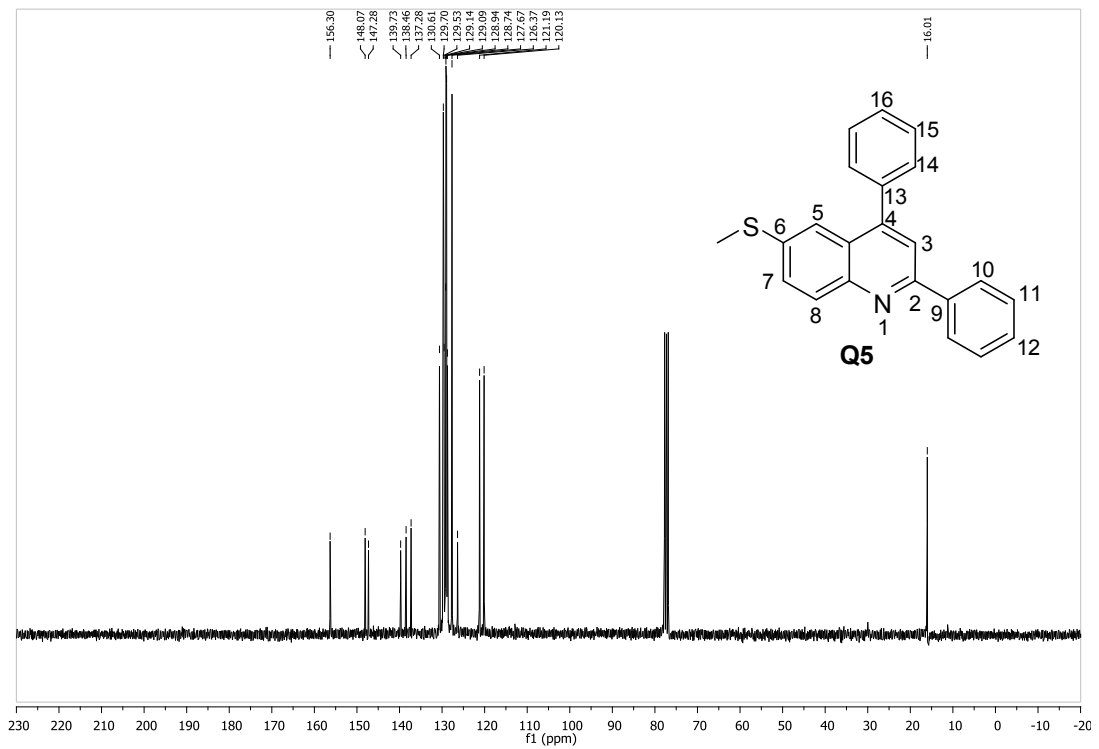
Espectro no IV (reflectância) de **Q5**.



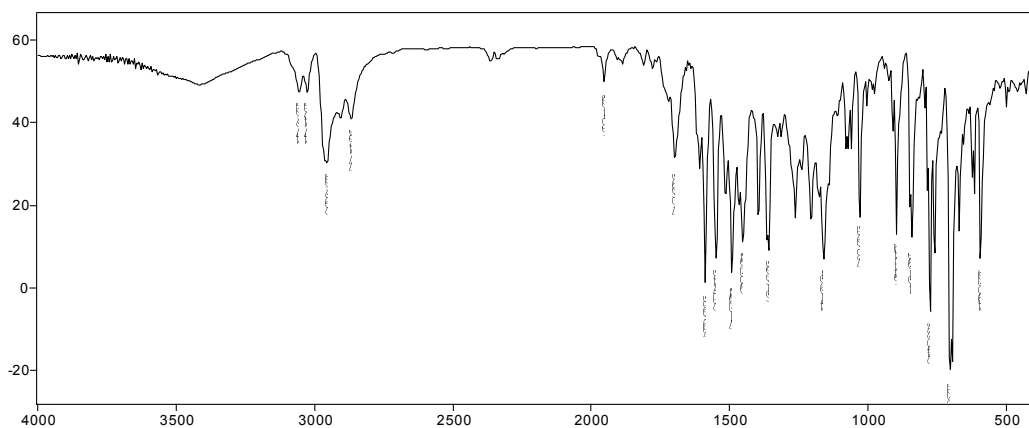
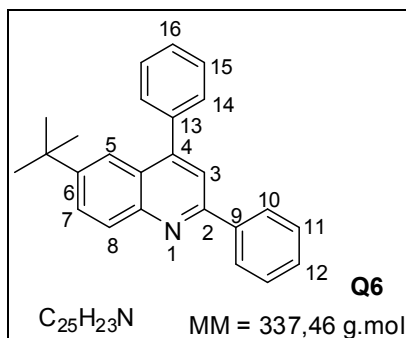
Espectro de massas de **Q5**.



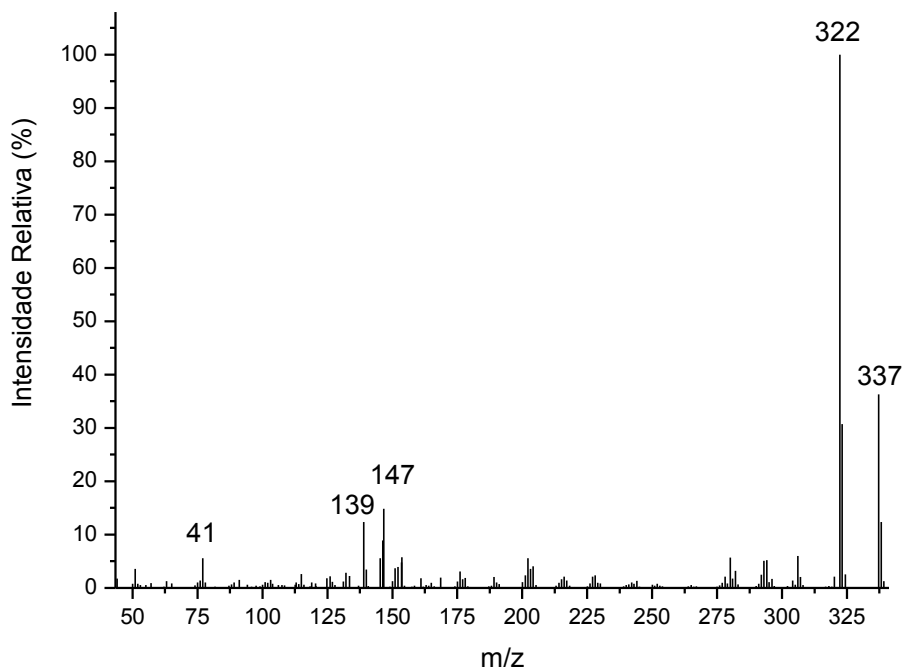
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **Q5**.



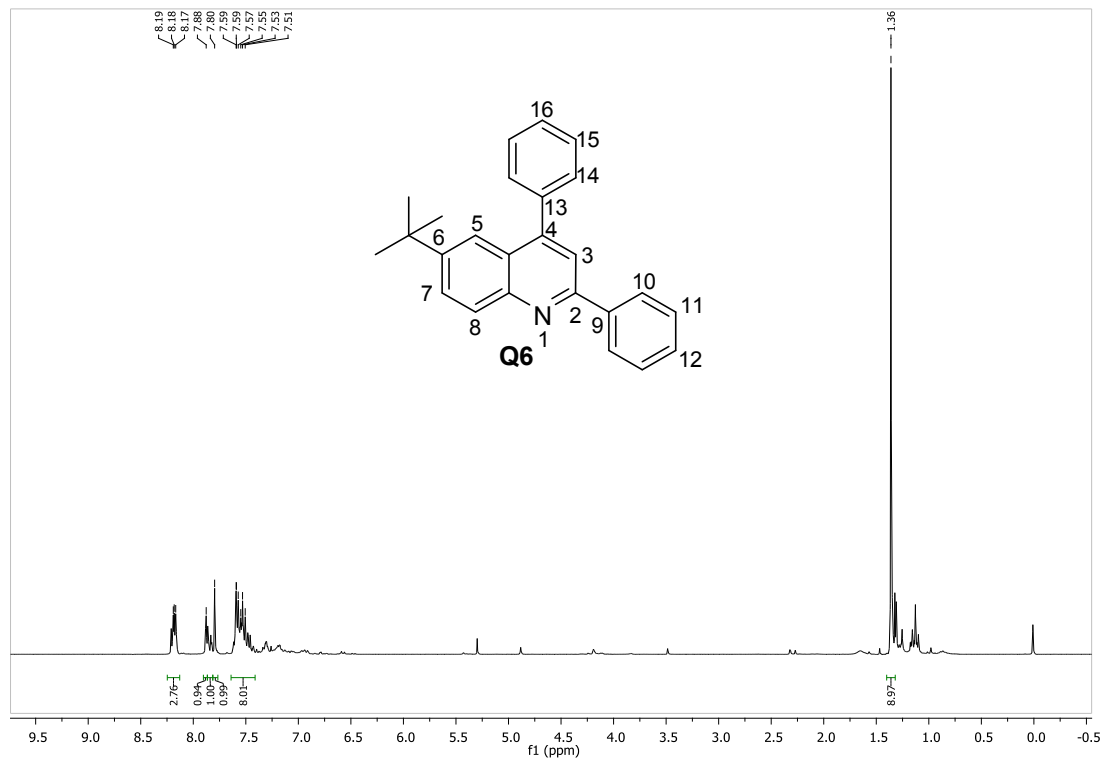
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de **Q5**.



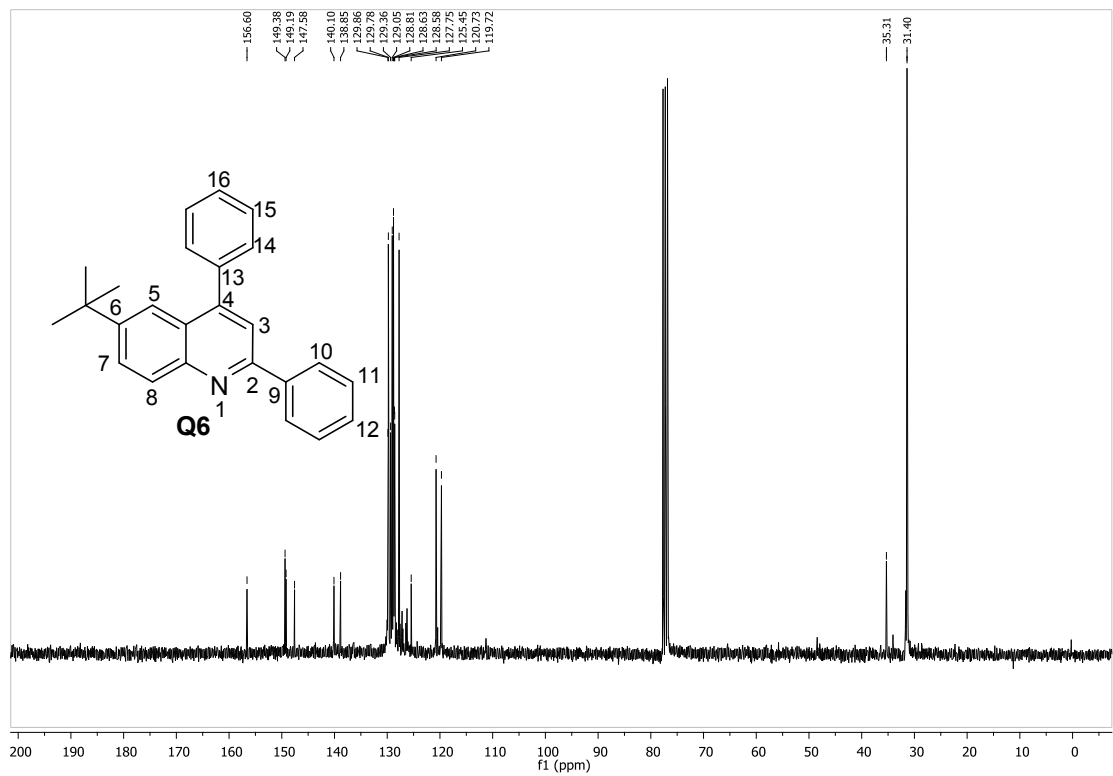
Espectro no IV (reflectância) de **Q6**.



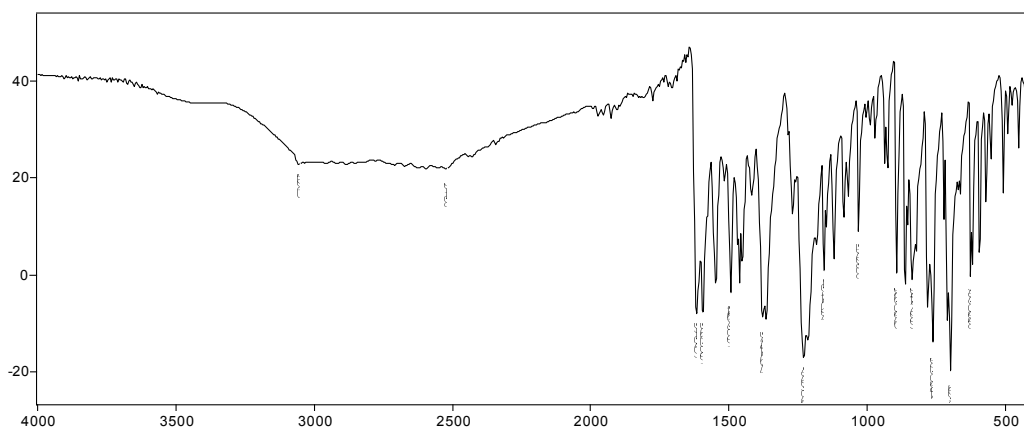
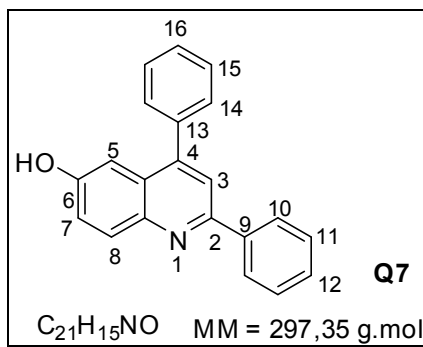
Espectro de massas de **Q6**.



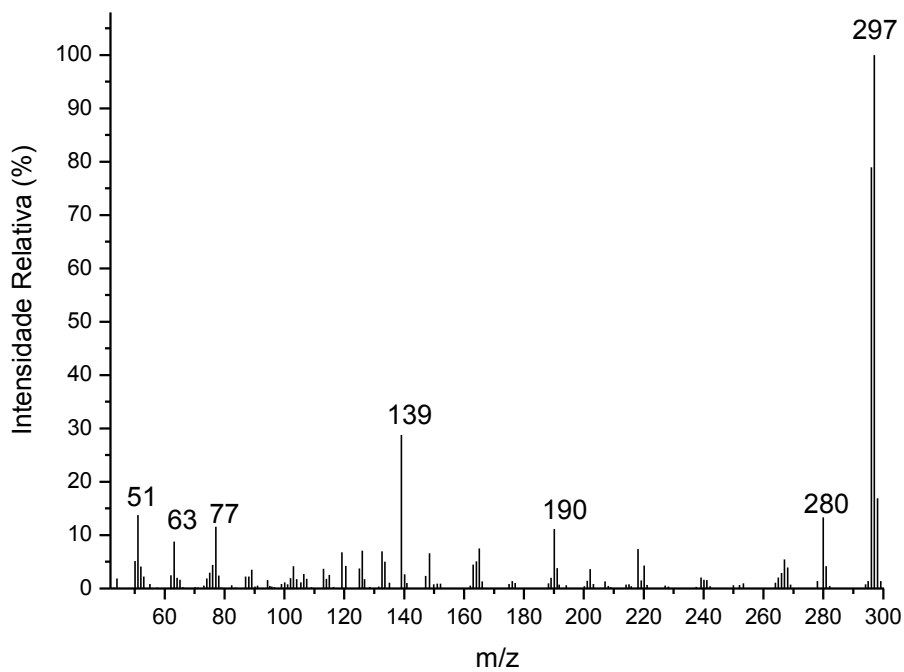
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **Q6**.



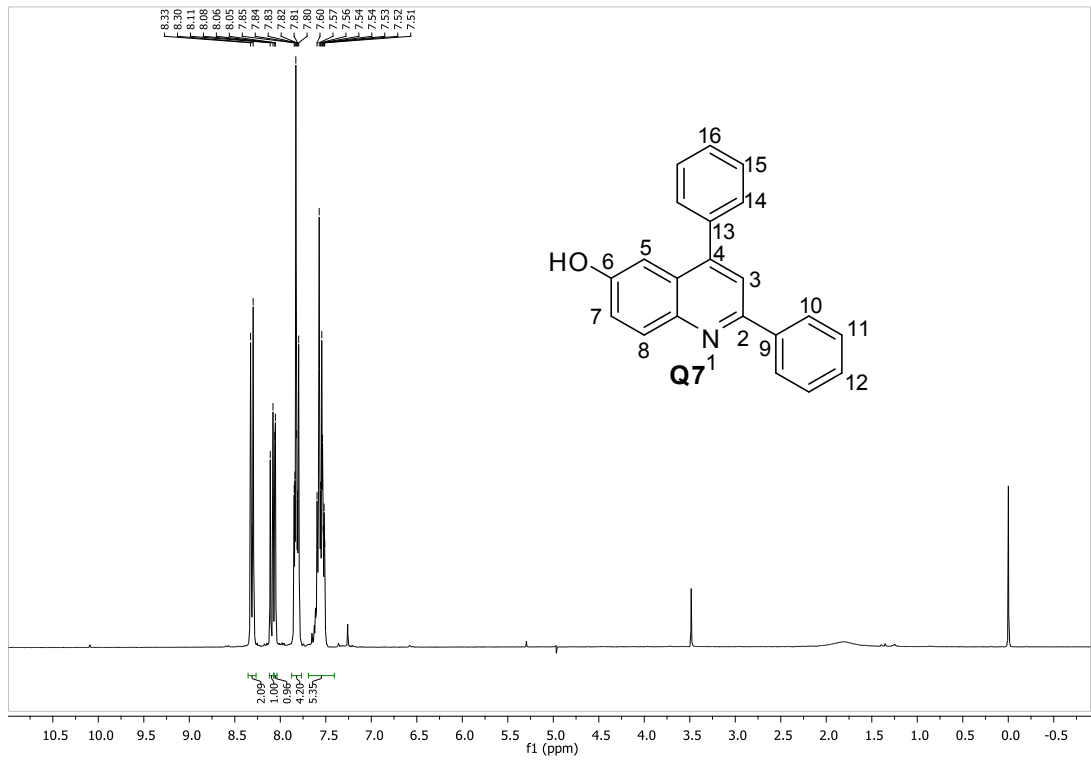
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **Q6**.



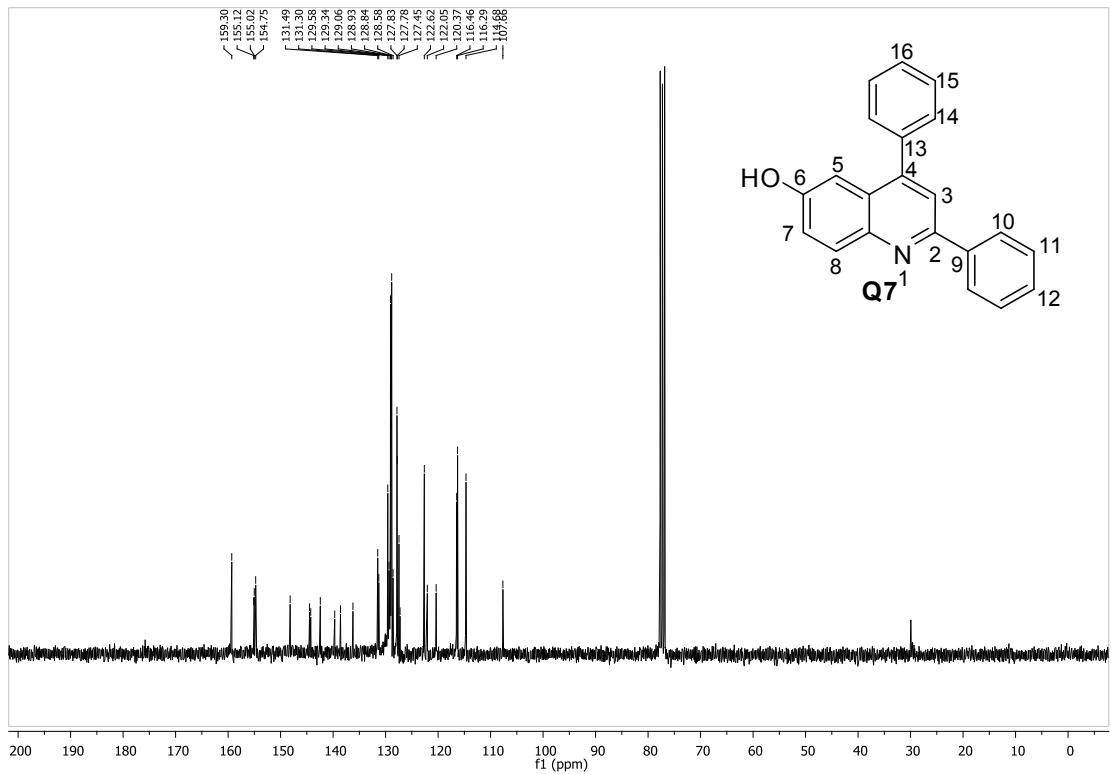
Espectro no IV (reflectância) de **Q7**.



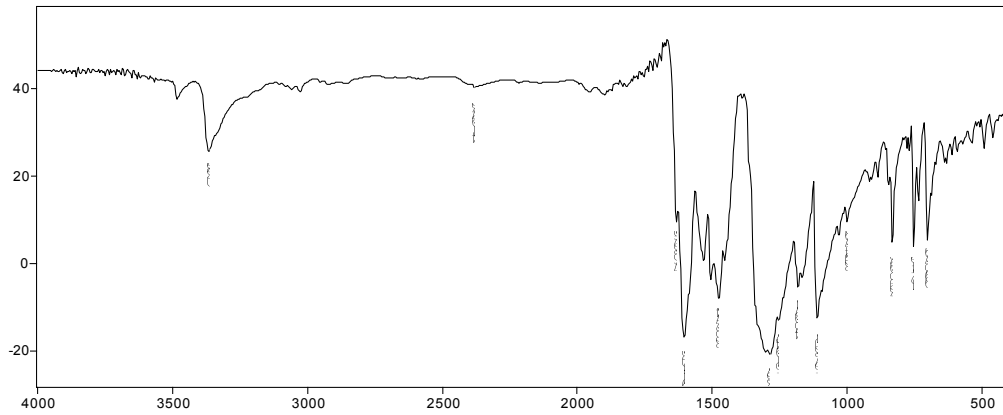
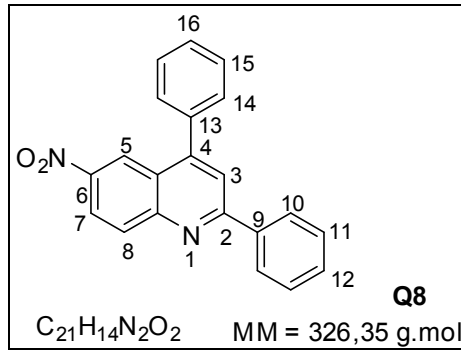
Espectro de massas de **Q7**.



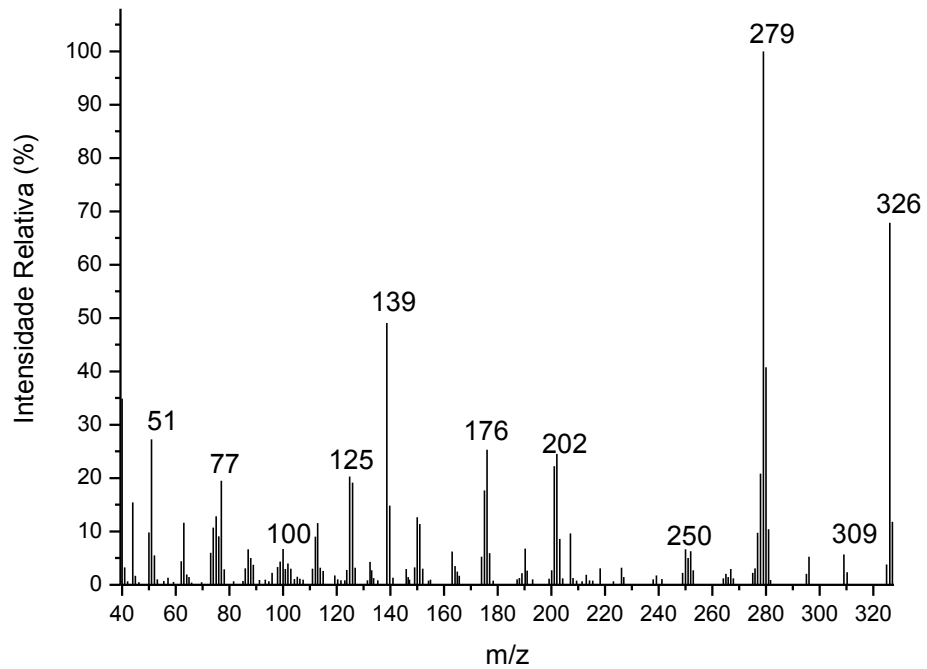
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **Q7**.



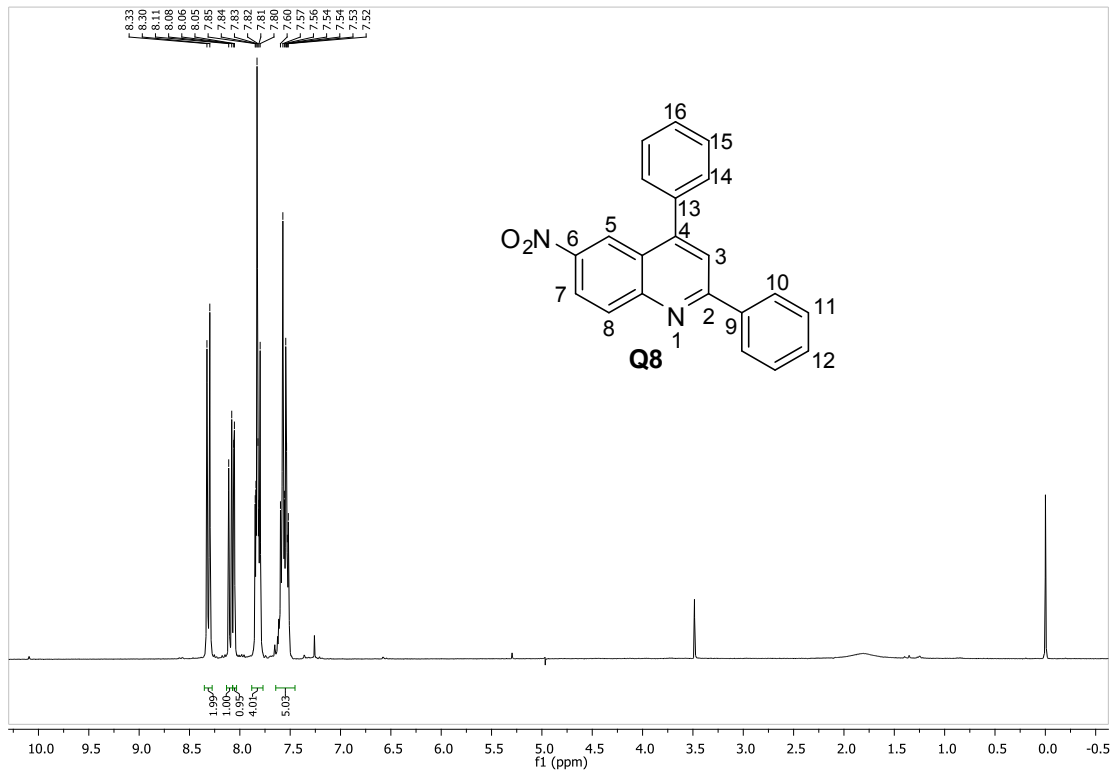
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **Q7**.



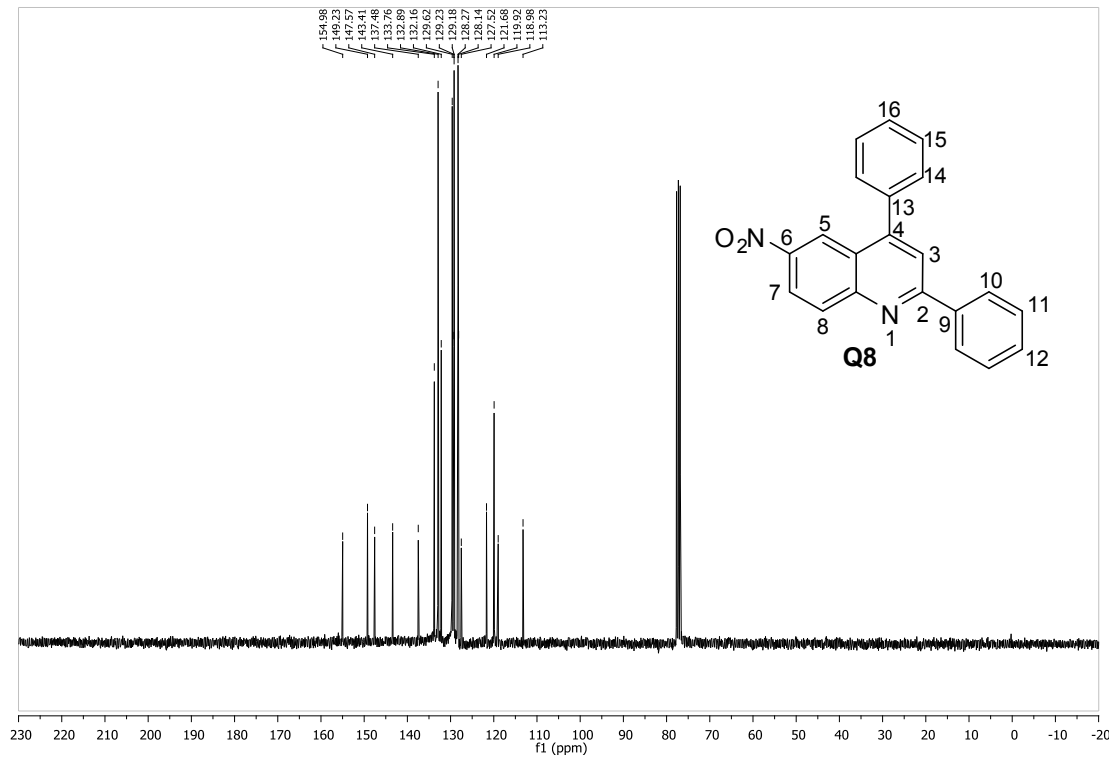
Espectro no IV (reflectância) de **Q8**.



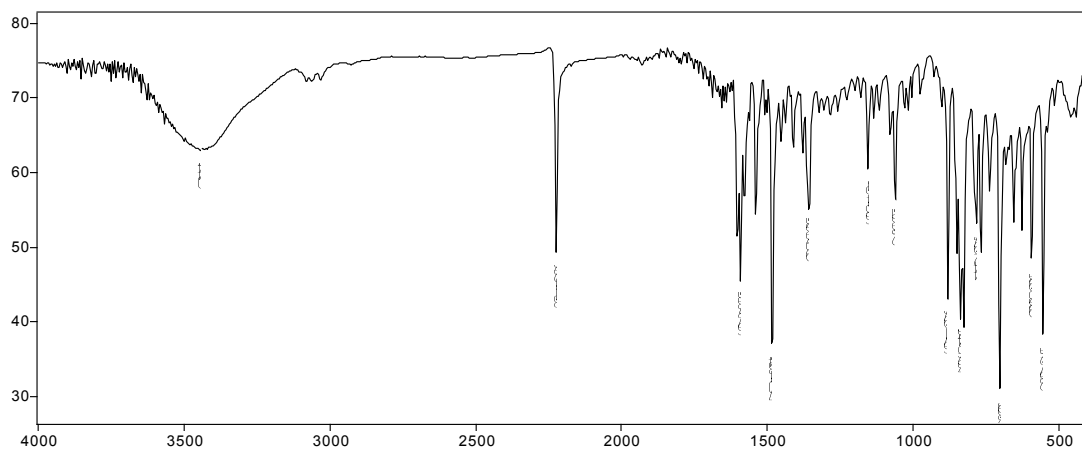
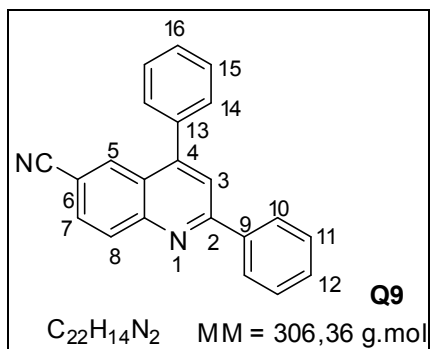
Espectro de massas de **Q8**.



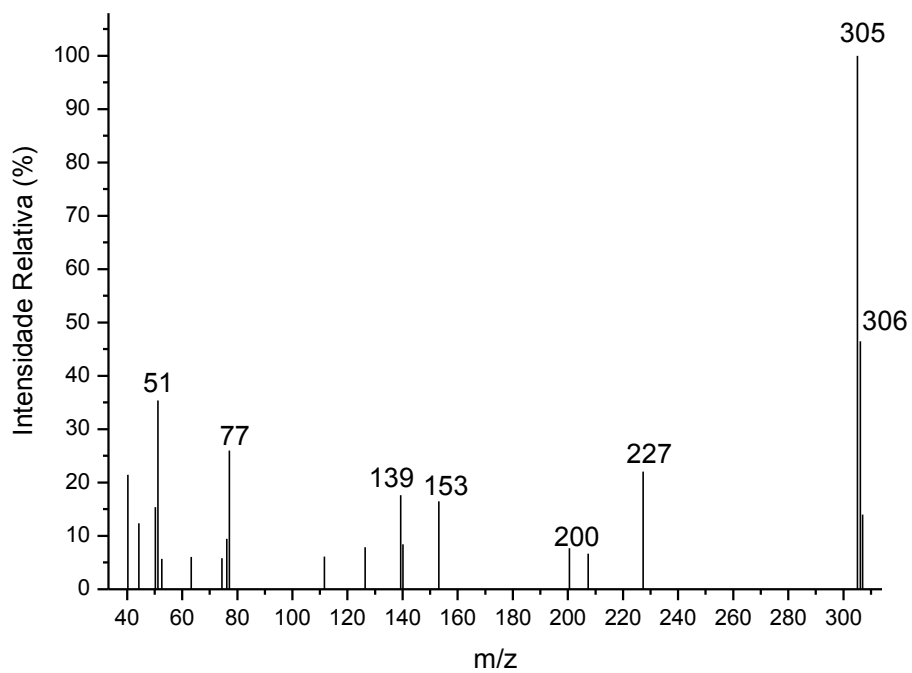
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de Q8.



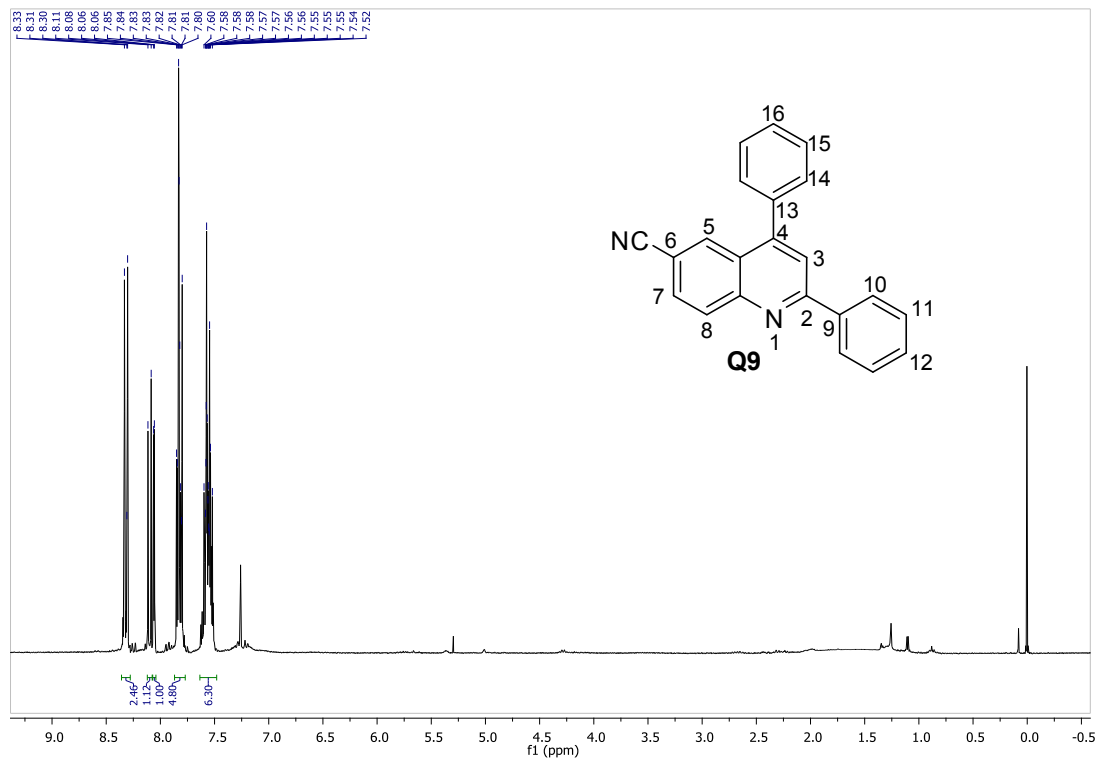
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de Q8.



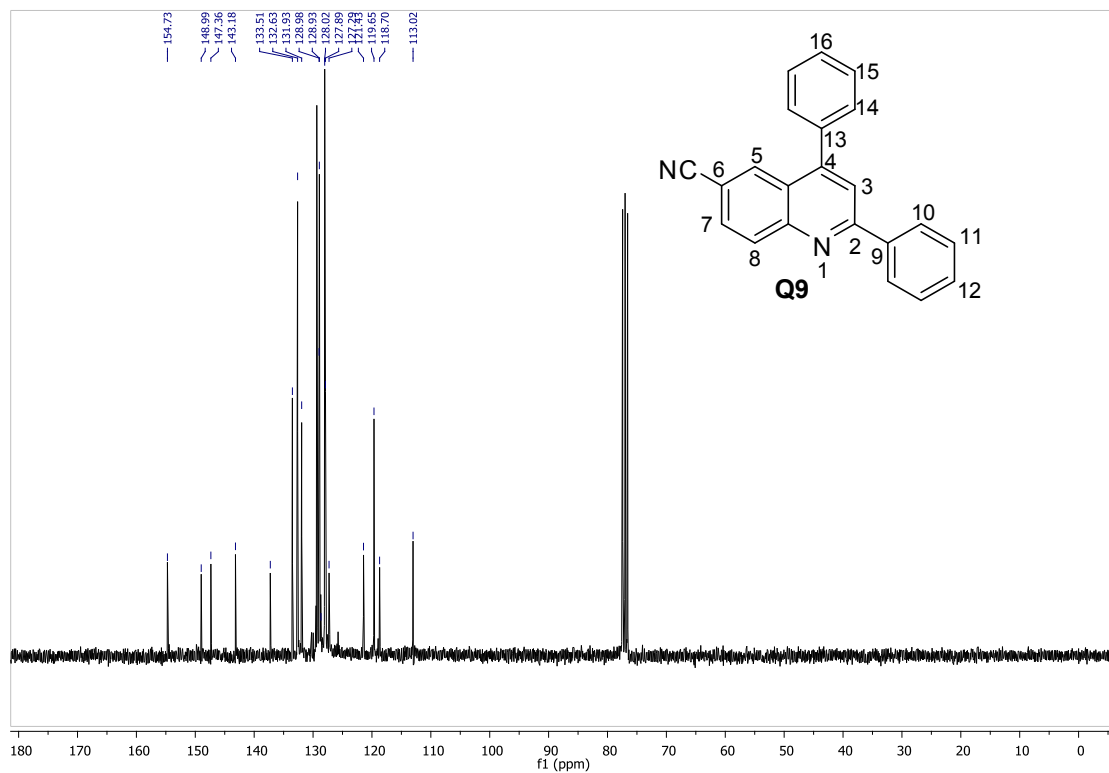
Espectro no IV (reflectância) de **Q9**.



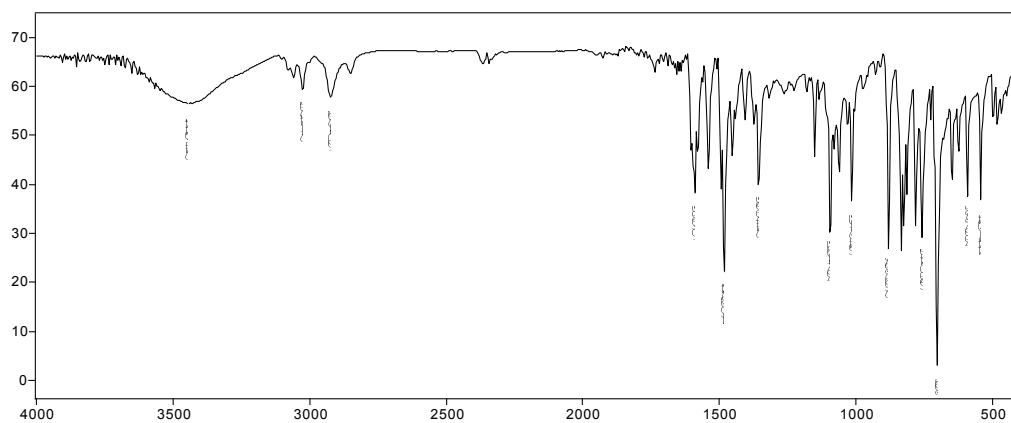
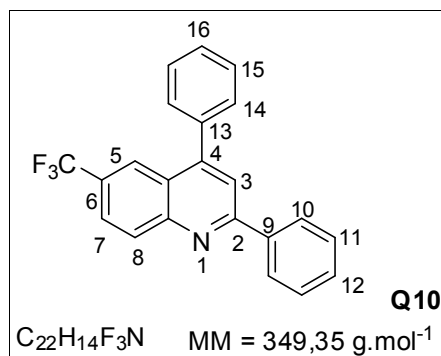
Espectro de massas de **Q9**.



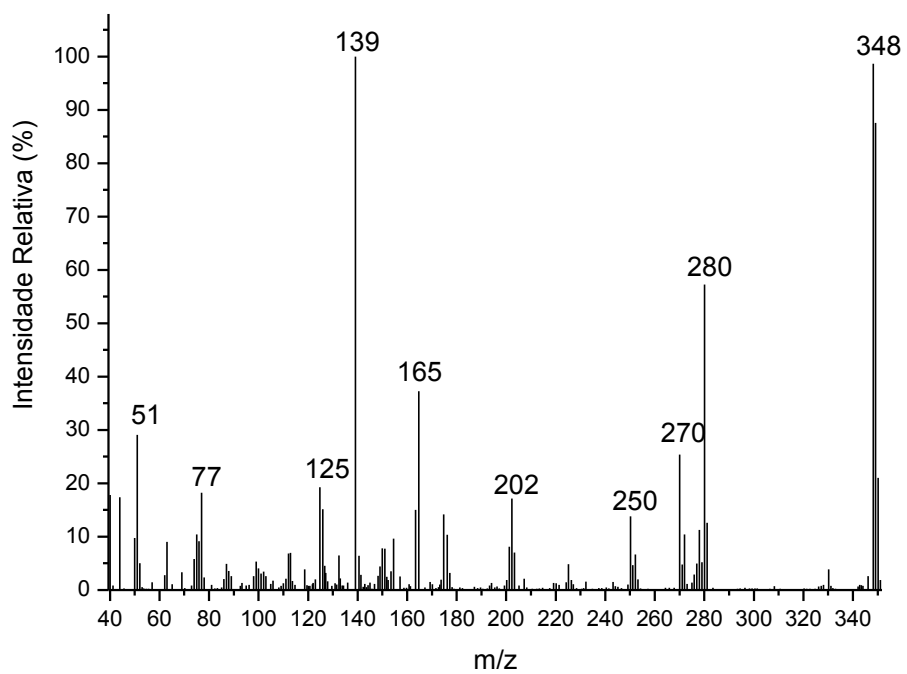
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **Q9**.



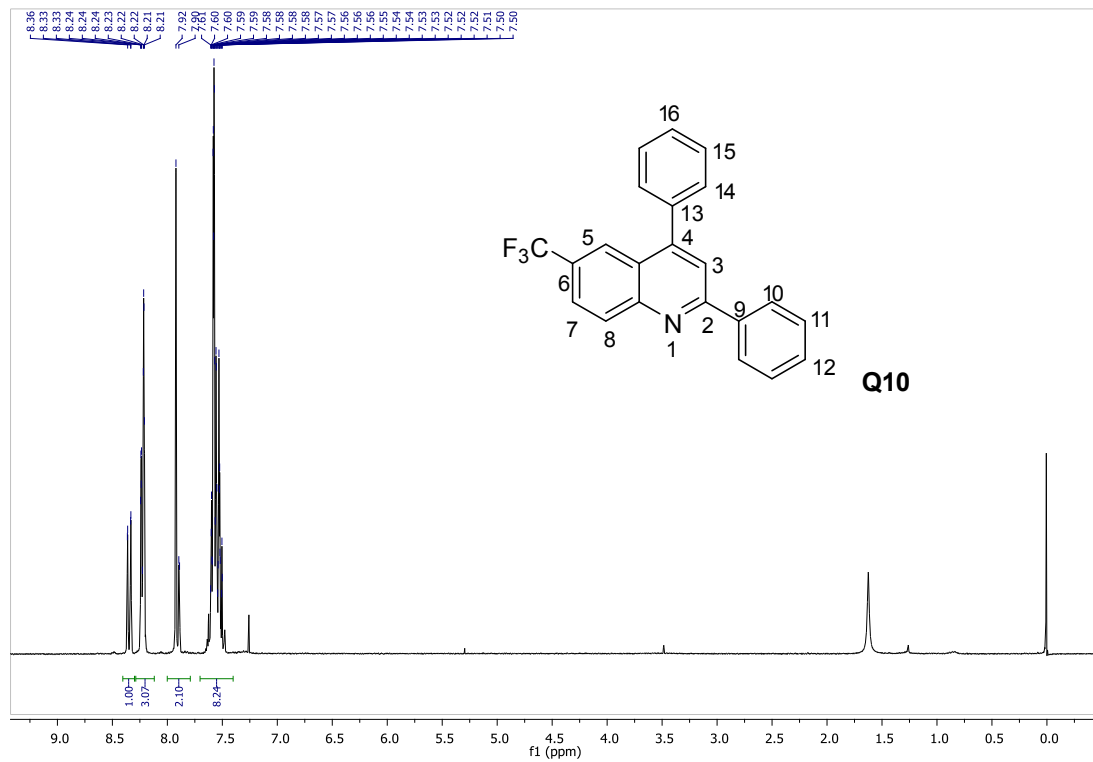
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **Q9**.



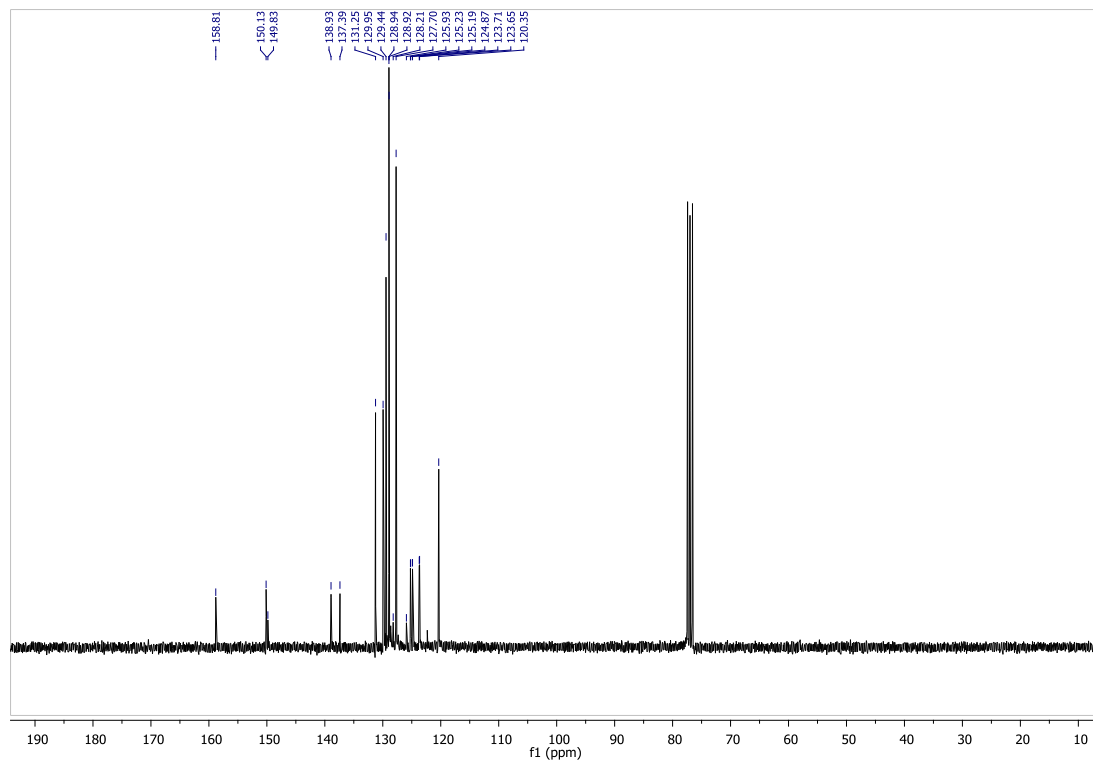
Espectro no IV (reflectância) de **Q10**.



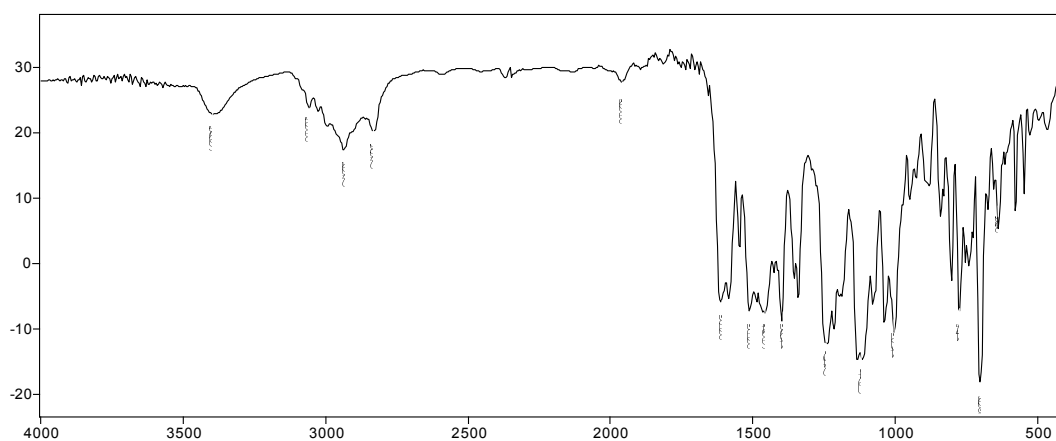
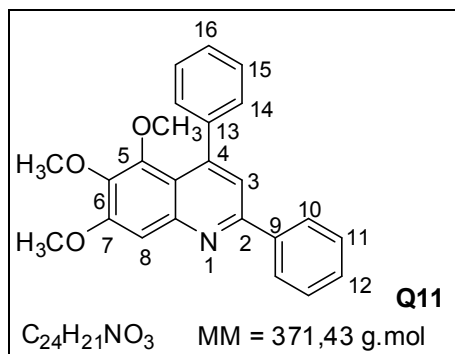
Espectro de massas de **Q10**.



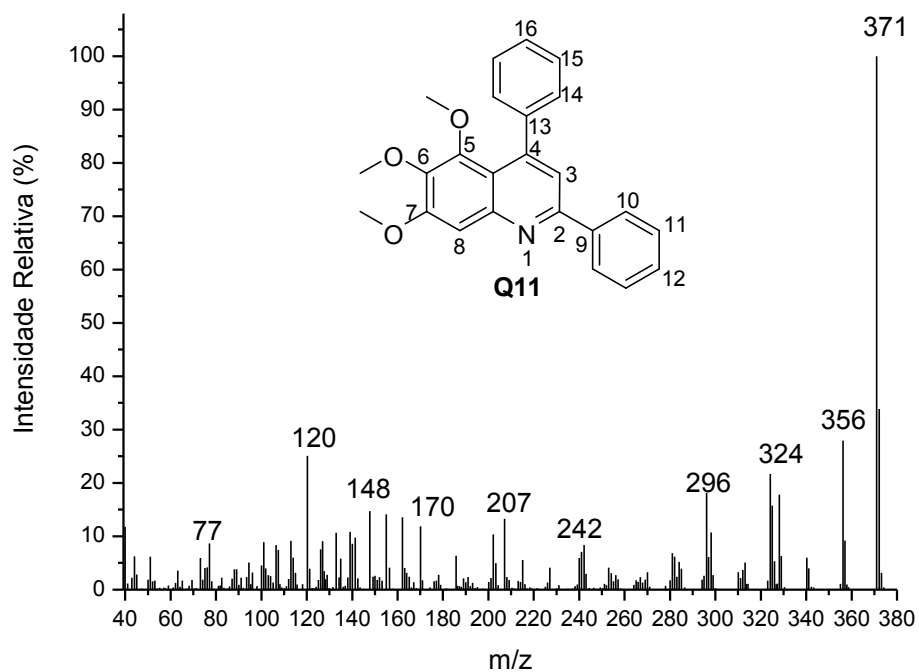
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **Q10**.



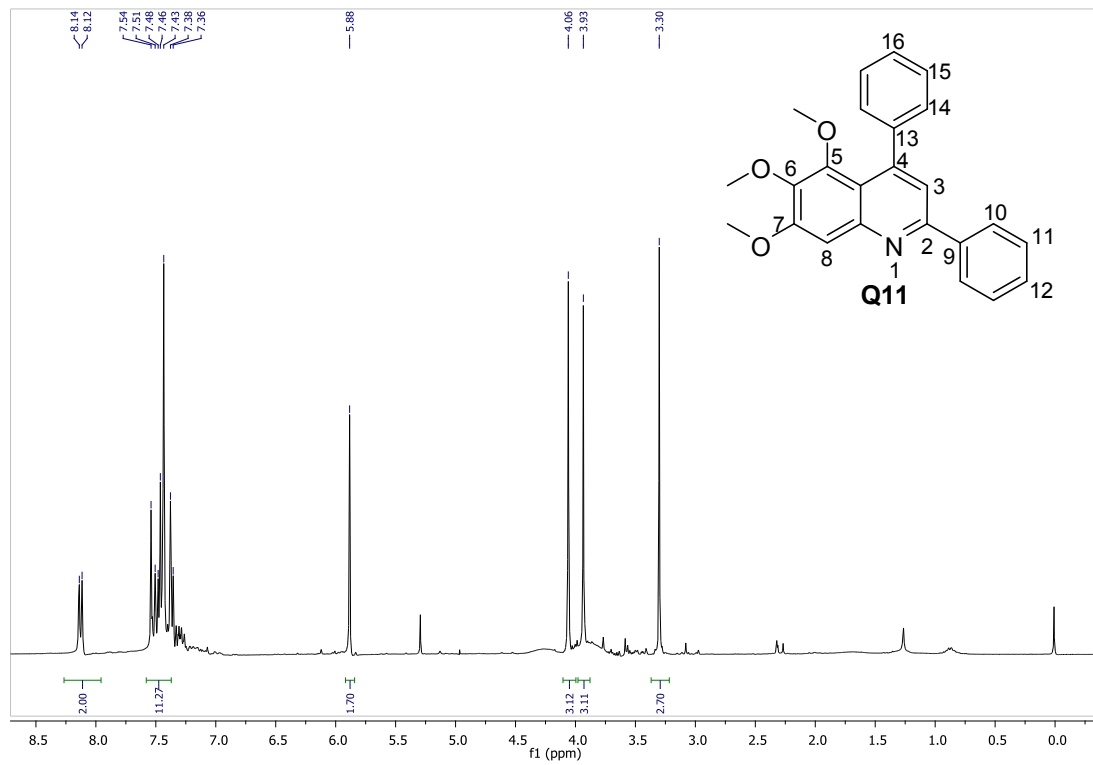
RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) de **Q10**.



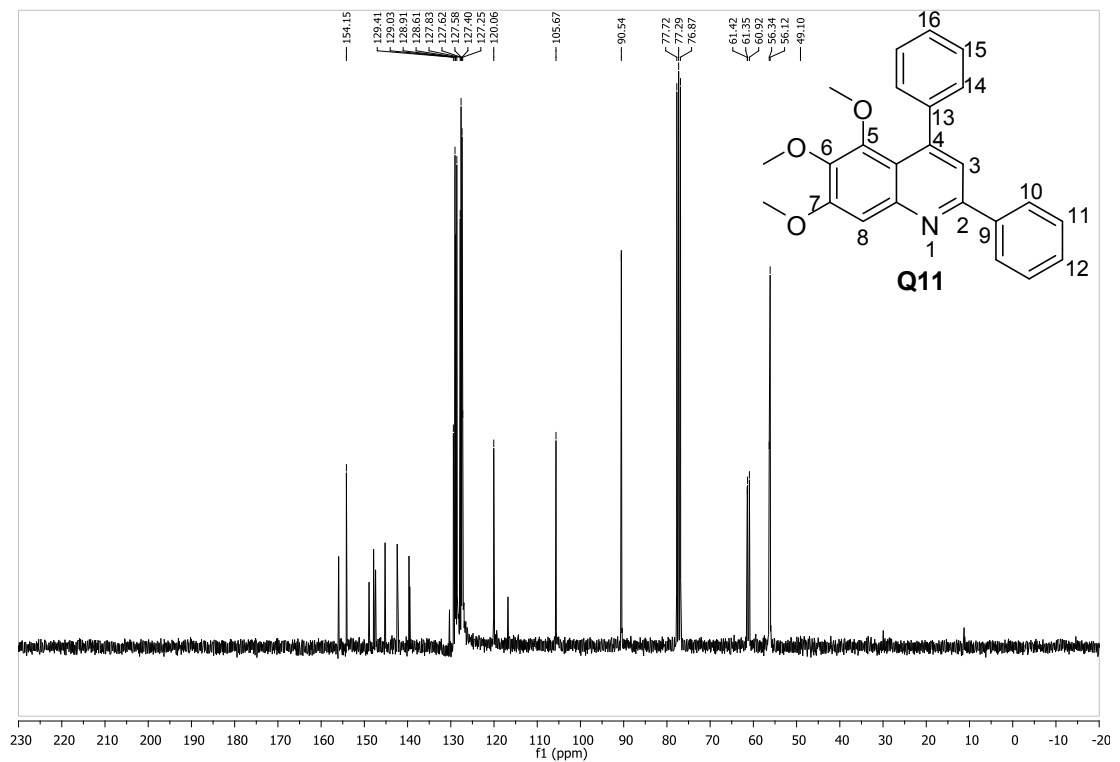
Espectro no IV (reflectância) de **Q11**.



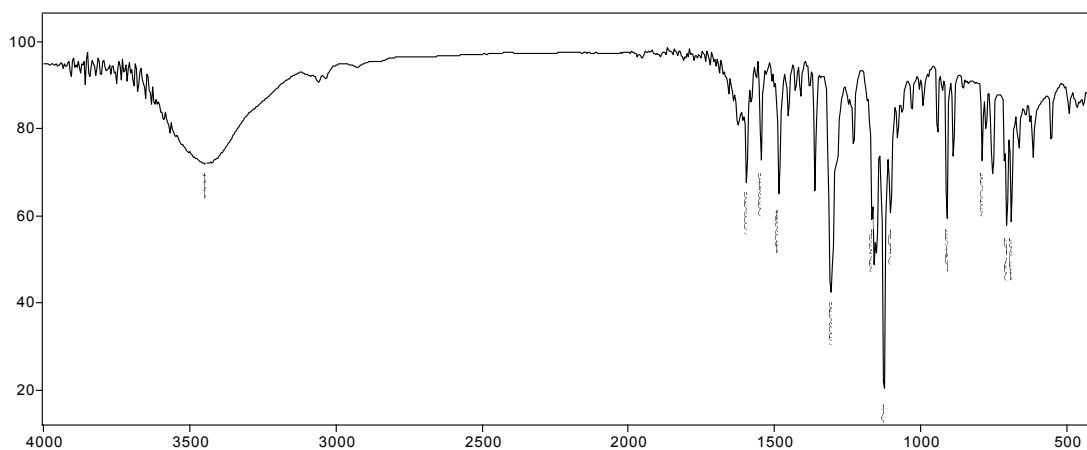
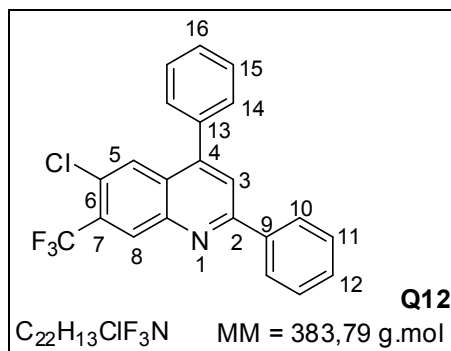
Espectro de massas de **Q11**.



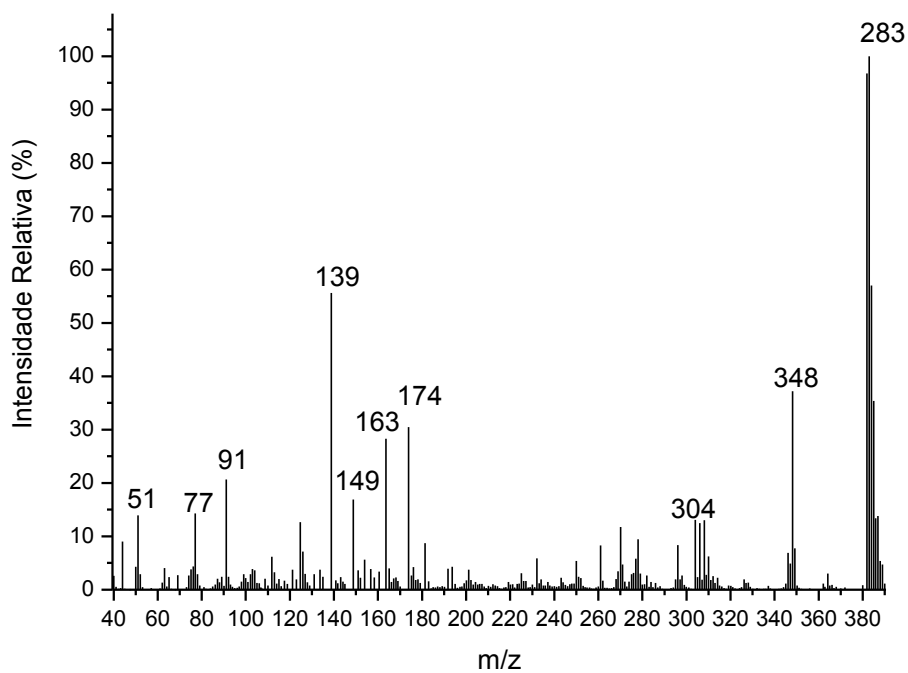
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de Q11.



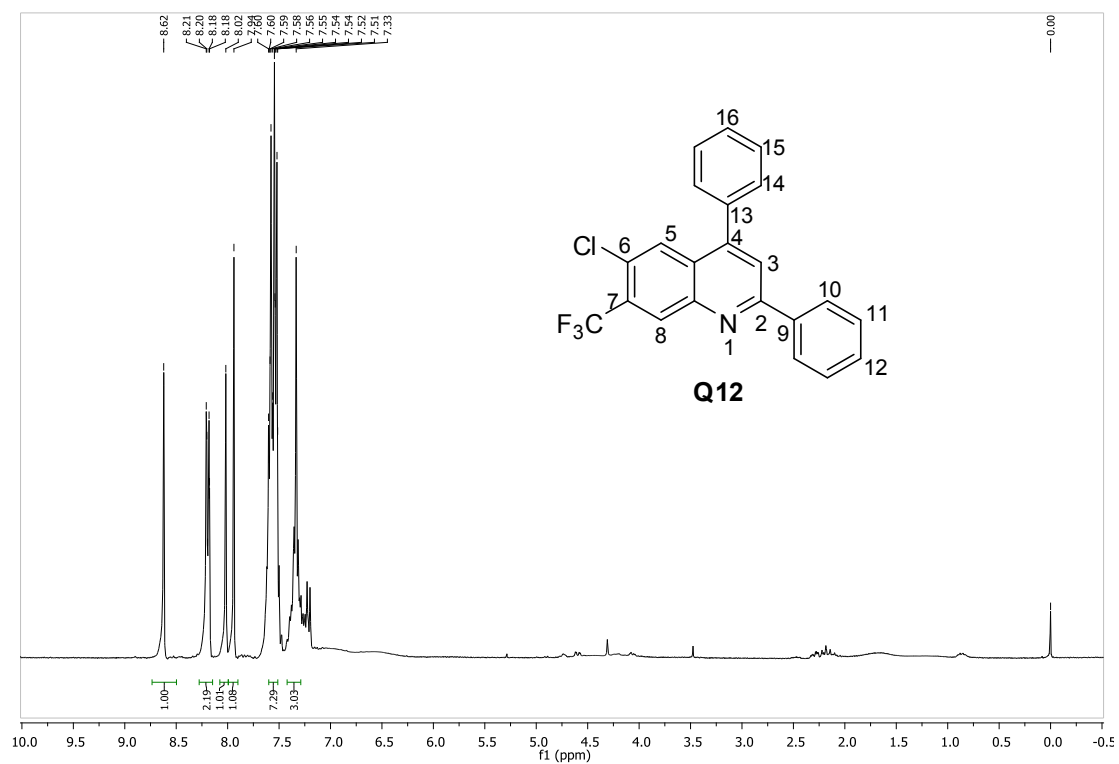
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de Q11.



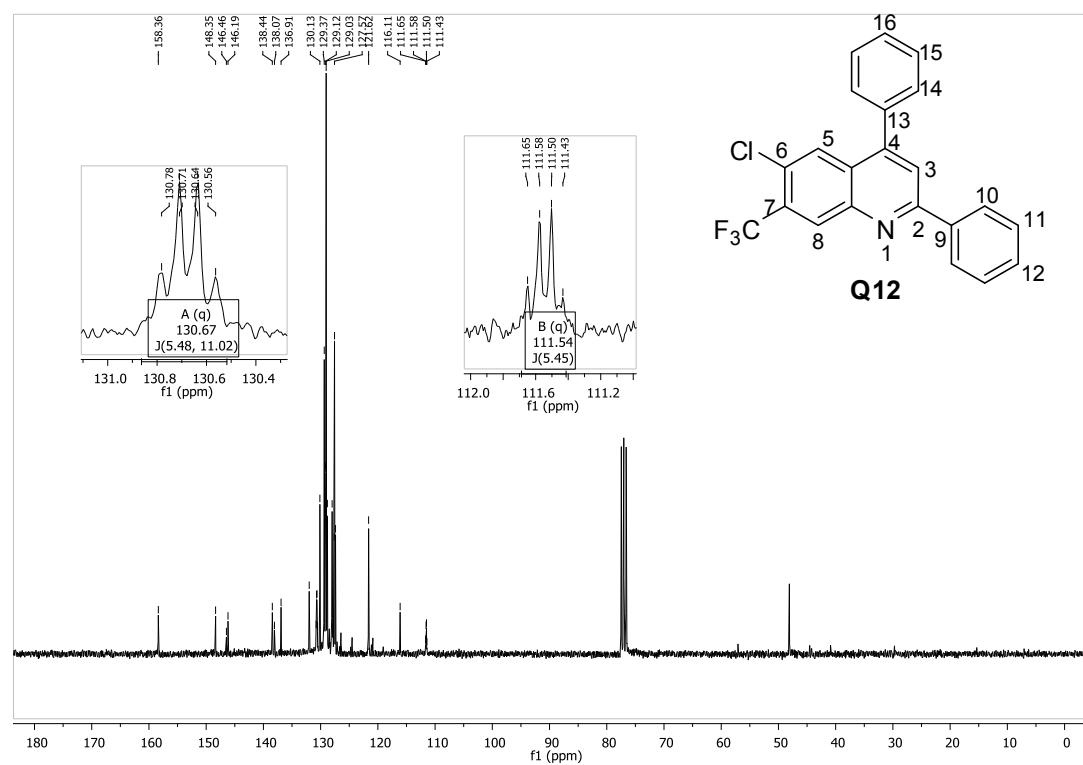
Espectro no IV (reflectância) de **Q12**.



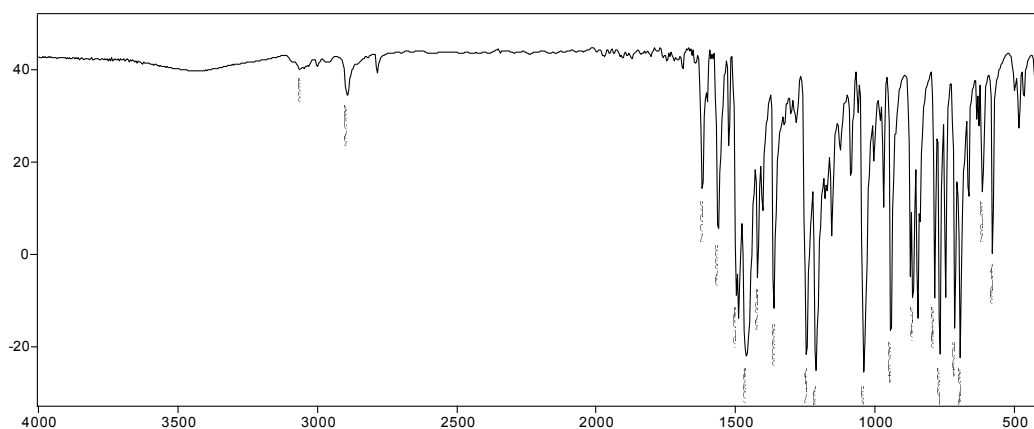
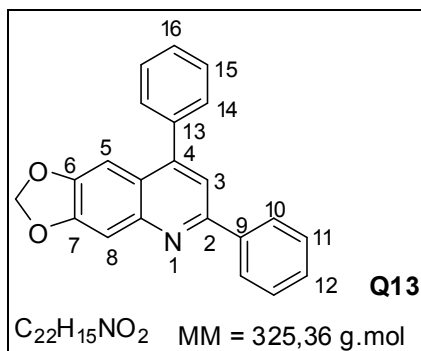
Espectro de massas de **Q12**.



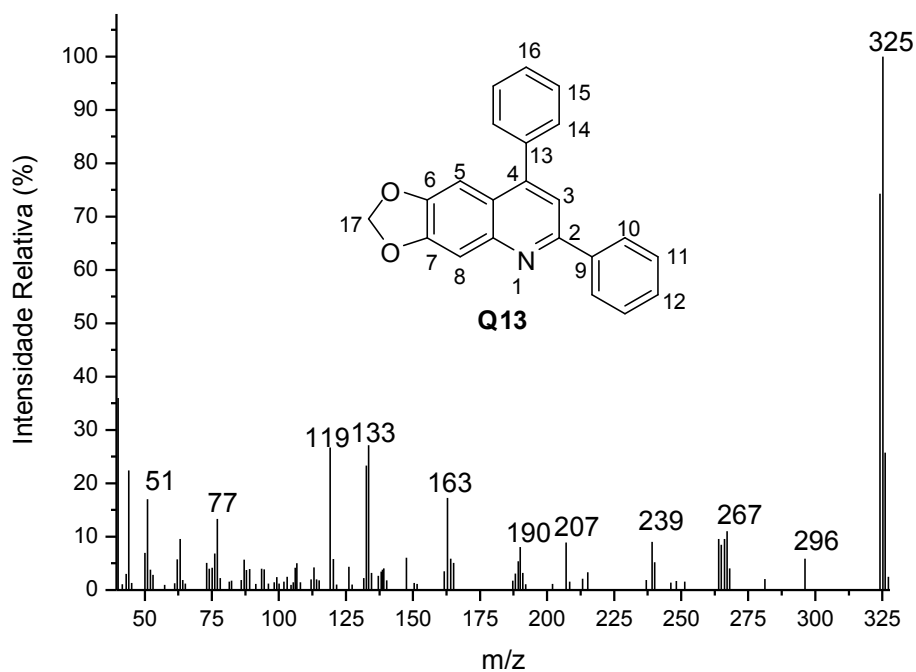
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **Q12**.



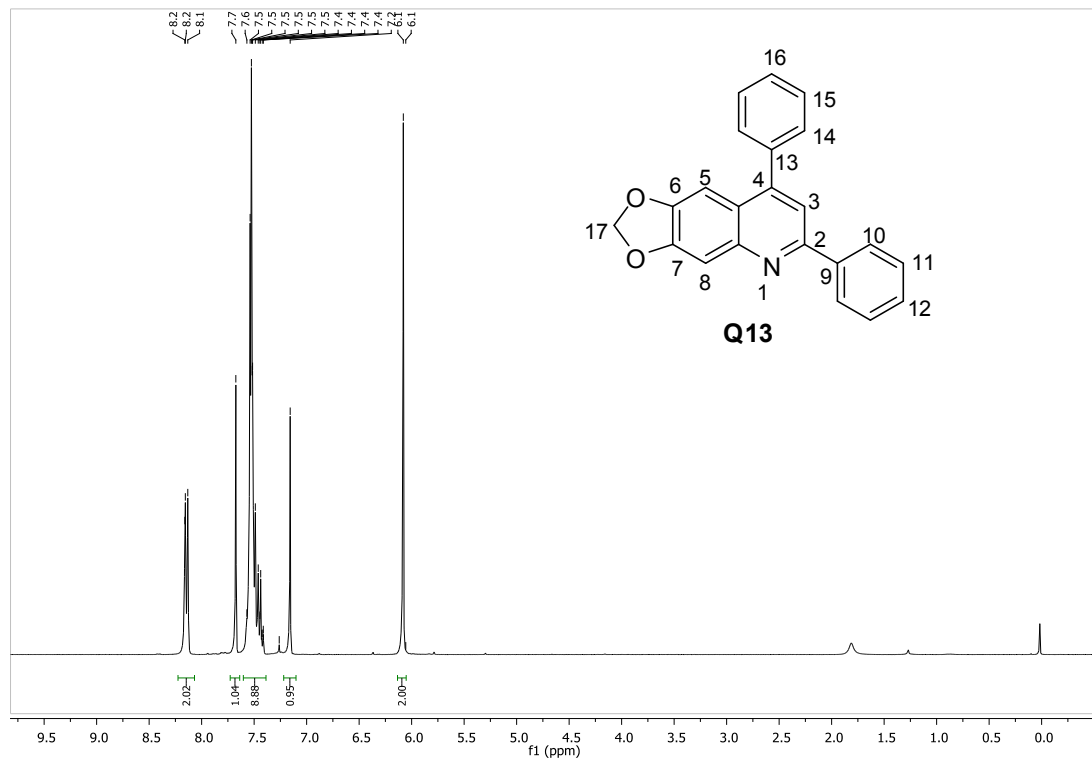
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de **Q12**.



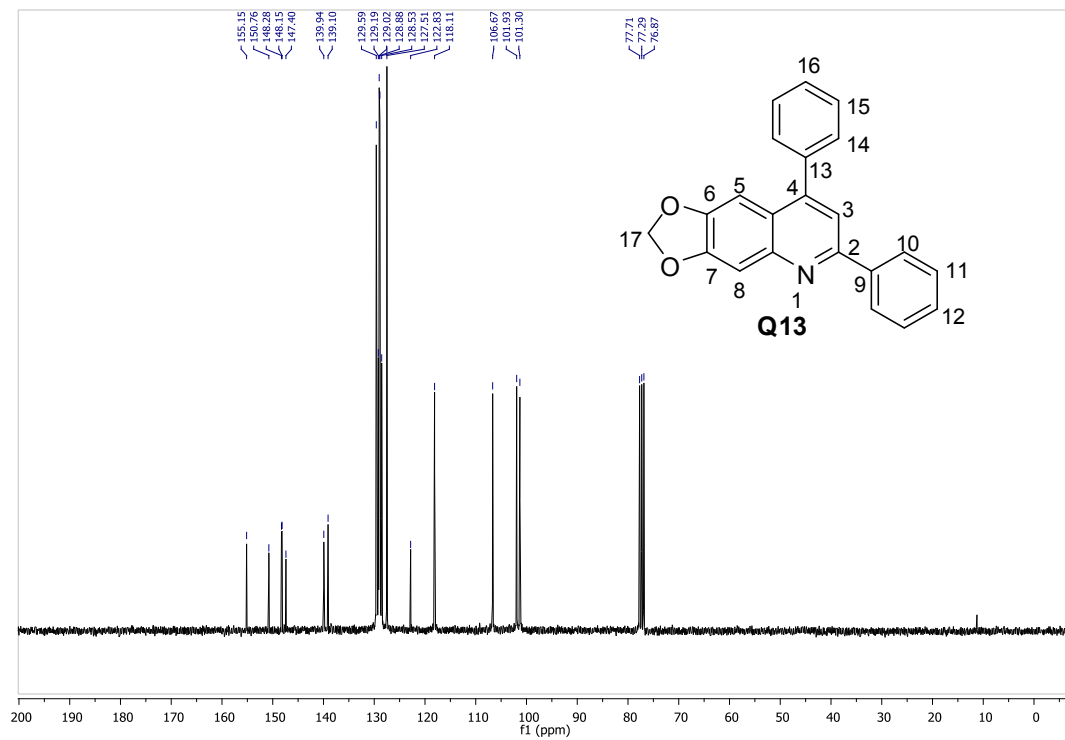
Espectro no IV (reflectância) de **Q13**.



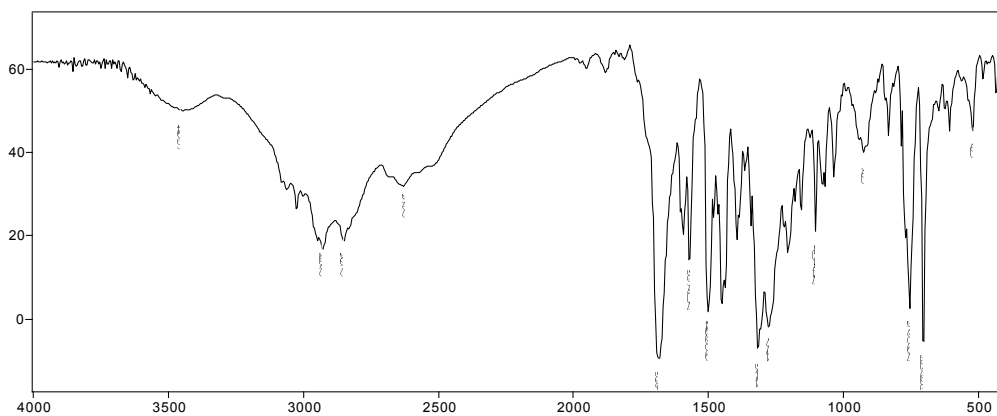
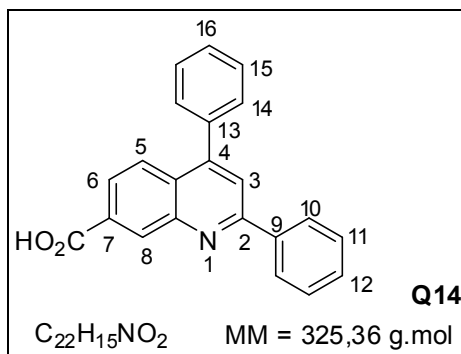
Espectro de massas de **Q13**.



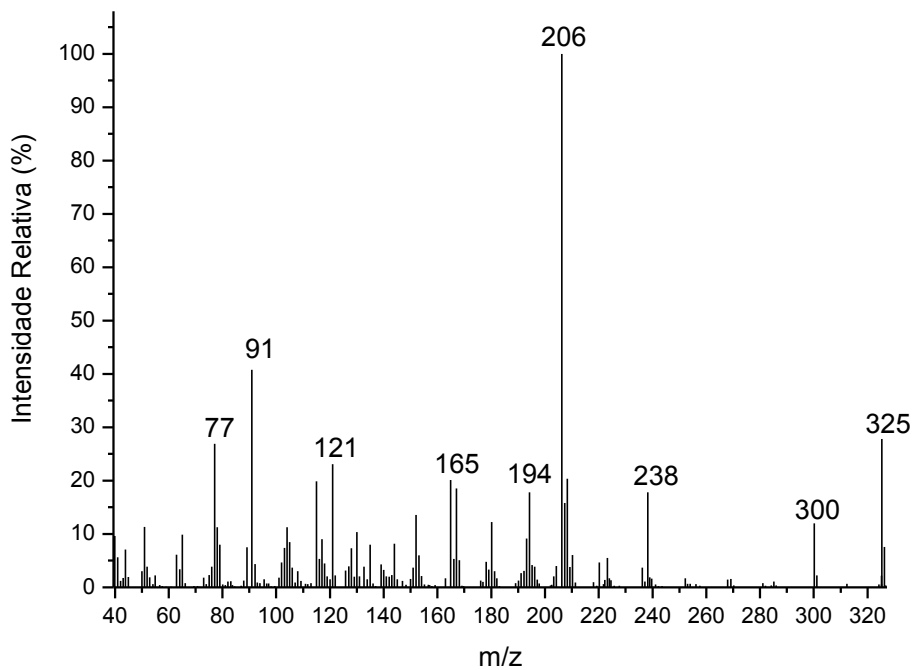
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **Q13**.



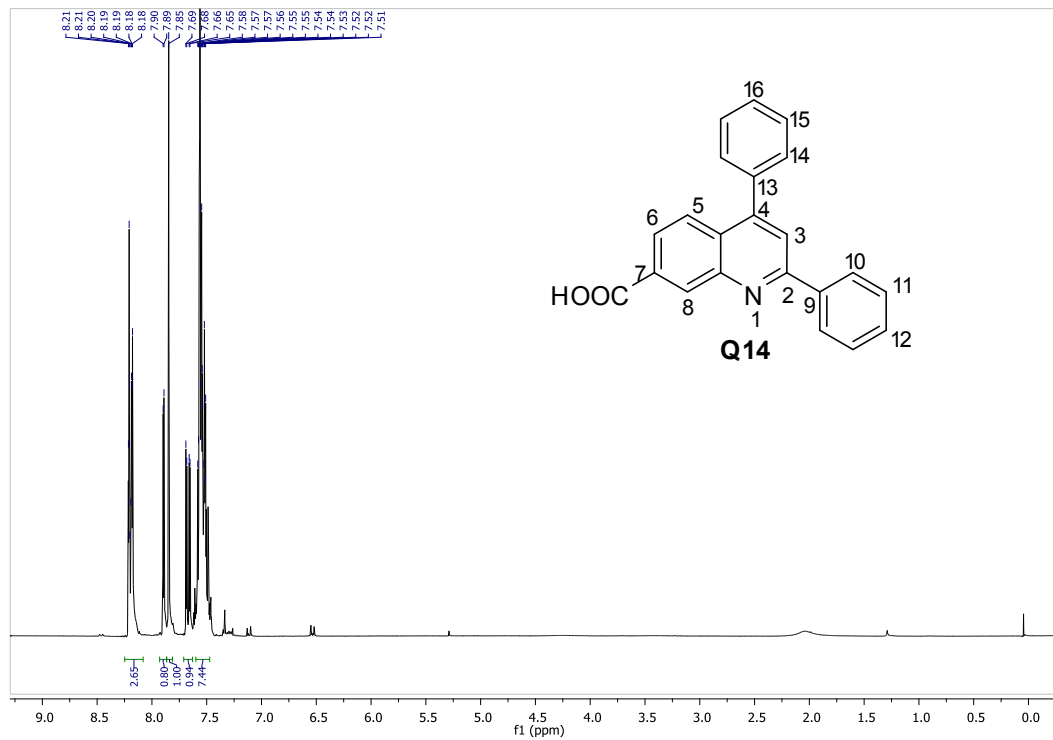
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de **Q13**.



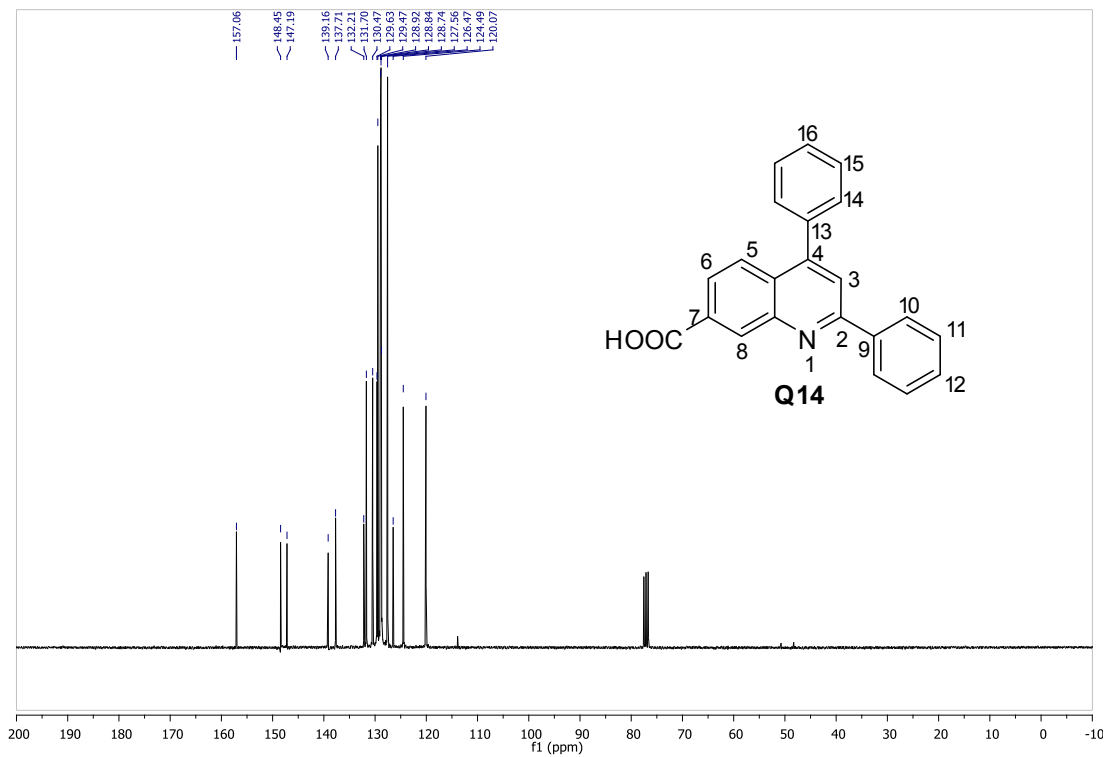
Espectro no IV (reflectância) de **Q14**.



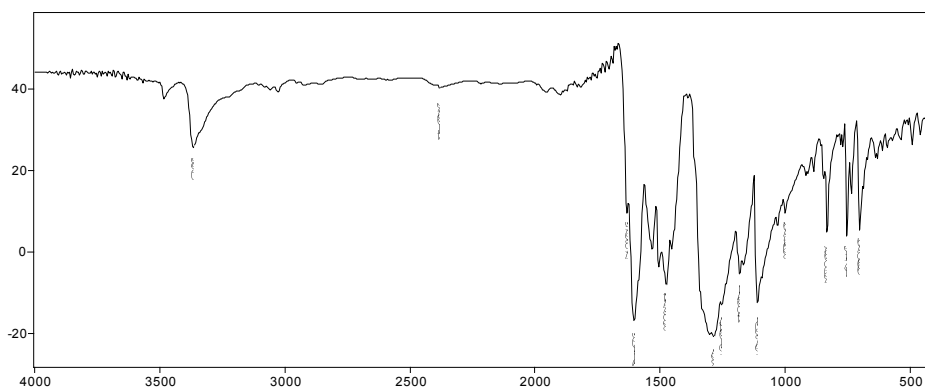
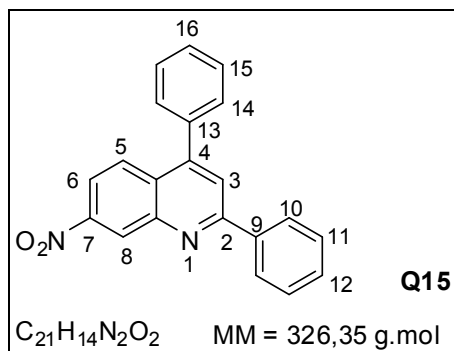
Espectro de massas de **Q14**.



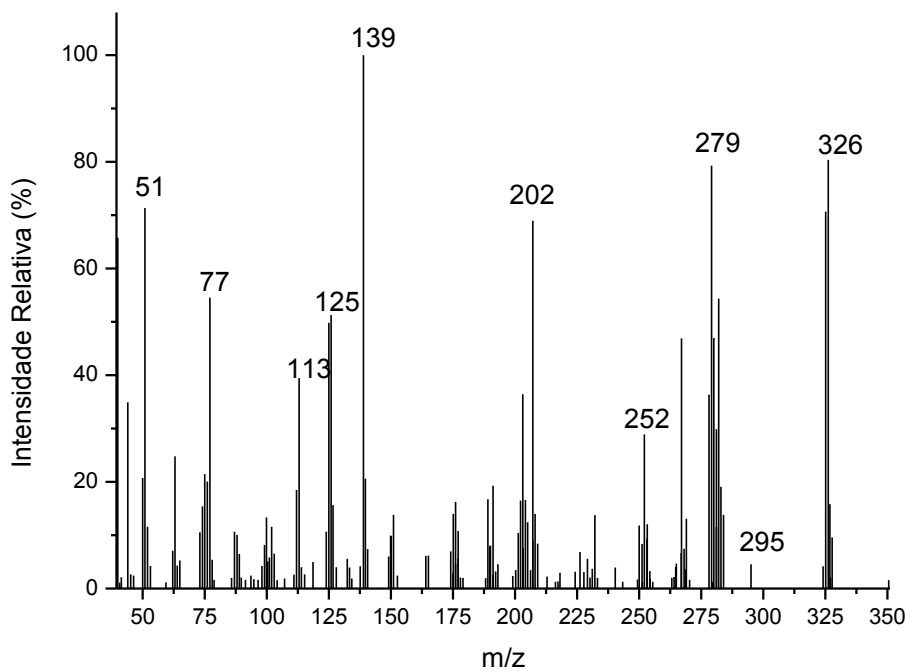
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **Q14**.



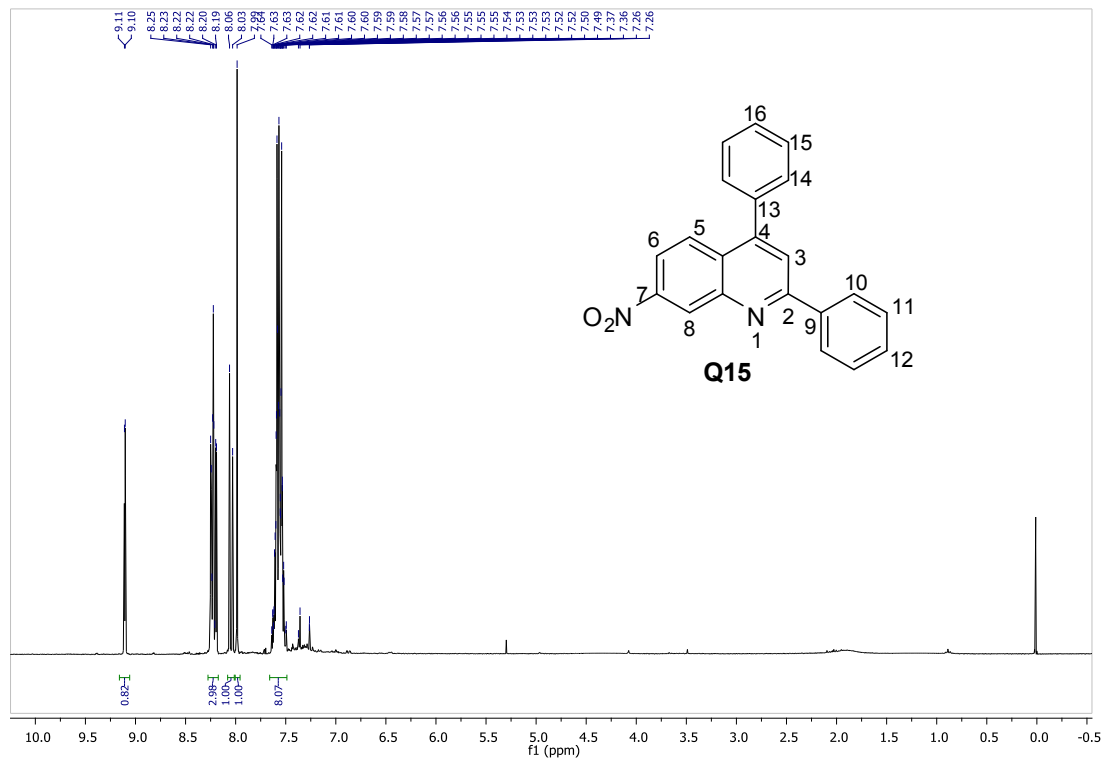
RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) de **Q14**.



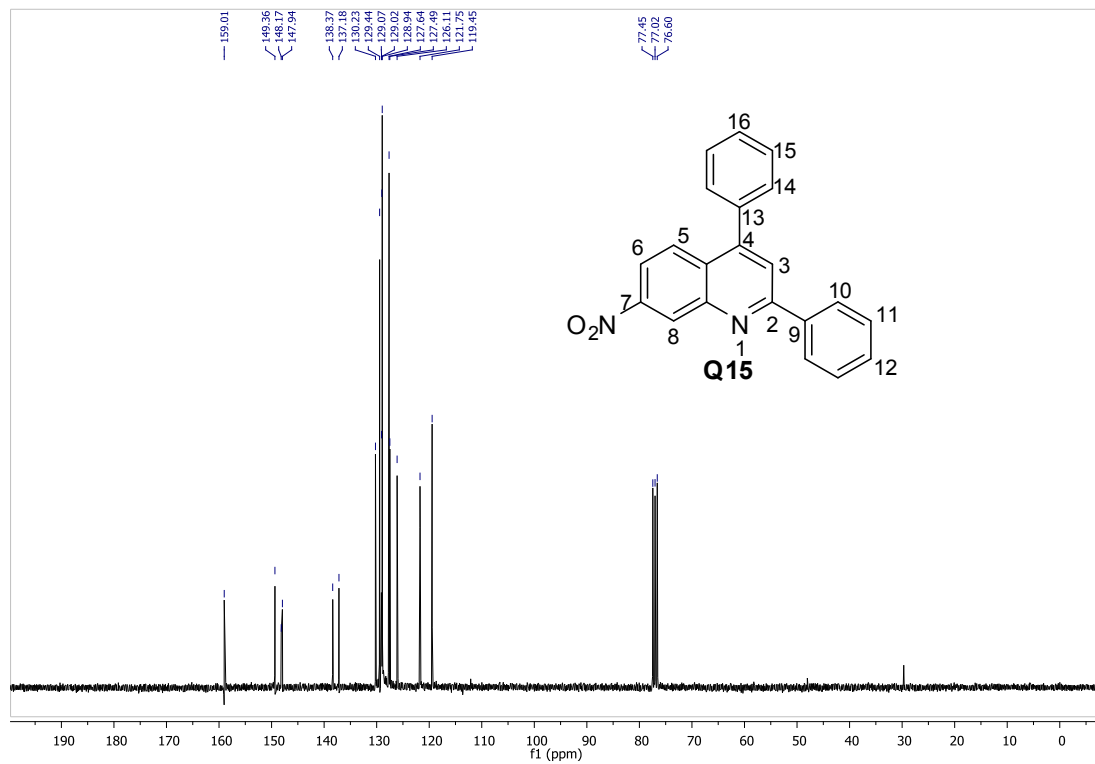
Espectro no IV (reflectância) de **Q15**.



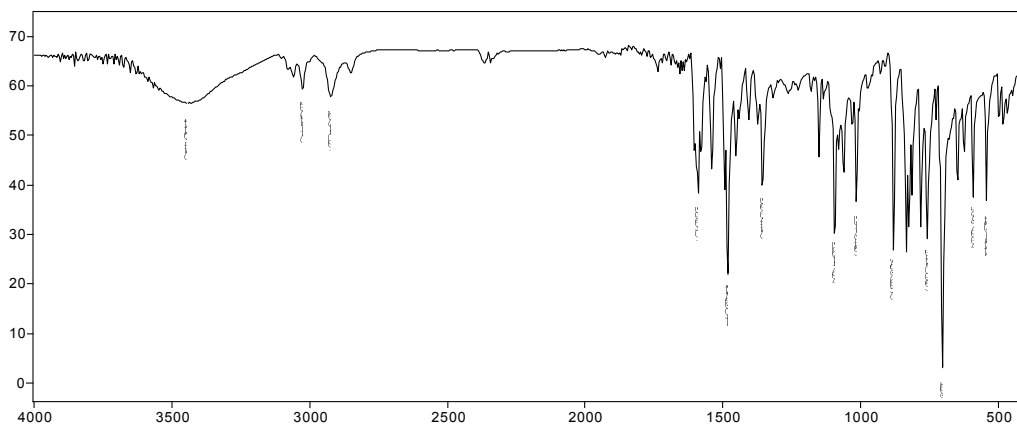
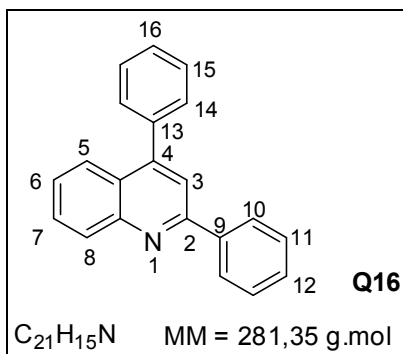
Espectro de massas de **Q15**.



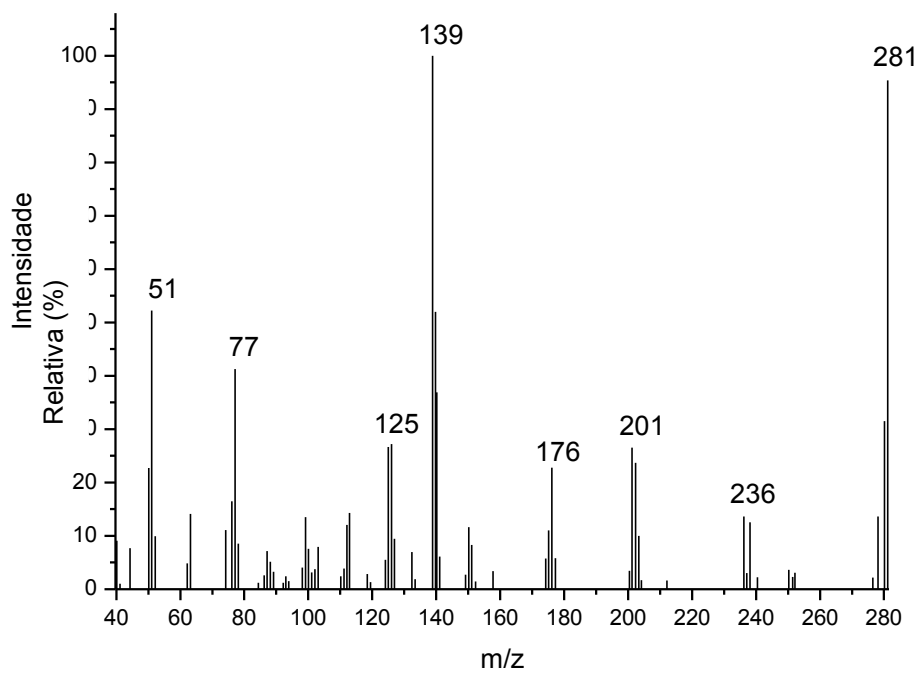
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **Q15**.



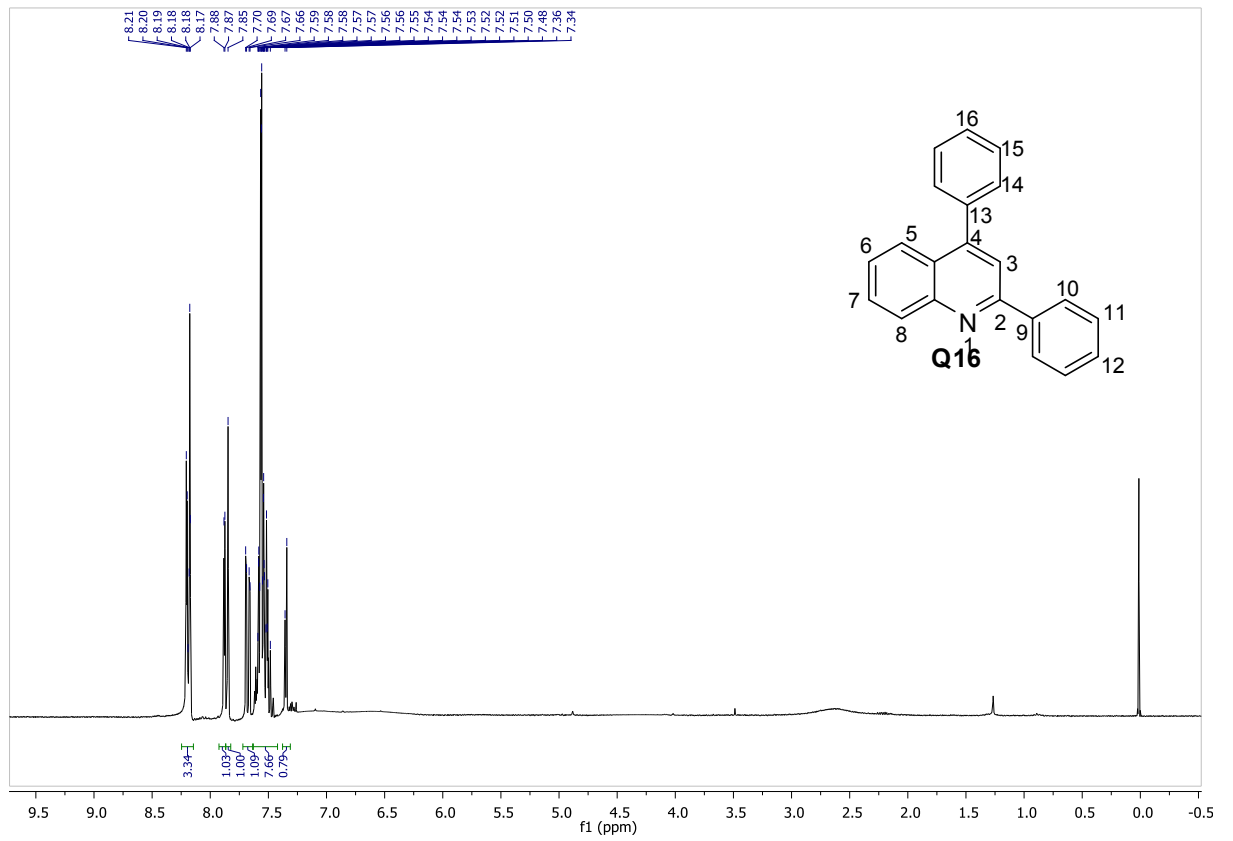
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **Q15**.



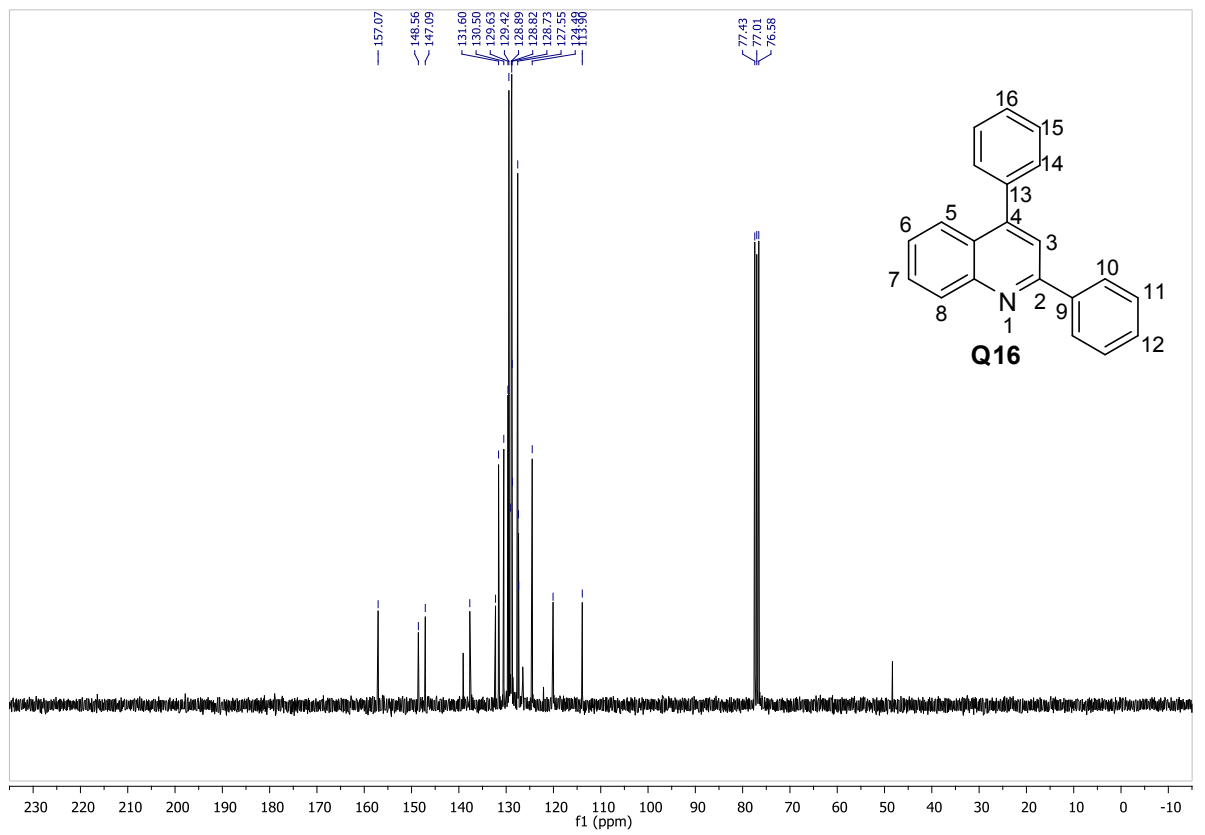
Espectro no IV (reflectância) de **Q16**.



Espectro de massas de **Q16**.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **Q16**.



RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **Q16**.