

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

Dupla reação multicomponente de Povarov para obtenção de derivados de julolidinas: síntese e modificação química

Walysson Ferreira de Paiva
Doctor Scientiae

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2025**

WALYSSON FERREIRA DE PAIVA

Dupla reação multicomponente de Povarov para obtenção de derivados de julolidinas: síntese e modificação química

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*.

Orientador: Sergio Antonio Fernandes

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2025**

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

T

Paiva, Walysson Ferreira de, 1994-
P149d Dupla reação multicomponente de Povarov para obtenção
2025 de derivados de julolidinas: síntese e modificação química /
Walysson Ferreira de Paiva. – Viçosa, MG, 2025.
1 tese eletrônica (280 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndices.

Orientador: Sergio Antonio Fernandes.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Química, 2025.

Referências bibliográficas: f. 171-179.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2025.511>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Catálise. 2. Compostos heterocíclicos. 3. Análise
espectral. I. Fernandes, Sergio Antonio, 1975-. II. Universidade
Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de
Pós-Graduação em Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 547.215

WALYSSON FERREIRA DE PAIVA

Dupla reação multicomponente de Povarov para obtenção de derivados de julolidinas: síntese e modificação química

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

APROVADA: 24 de julho de 2025.

Assentimento:

Walysson Ferreira de Paiva
Autor

Sergio Antonio Fernandes
Orientador

Essa tese foi assinada digitalmente pelo autor em 13/08/2025 às 15:29:53 e pelo orientador em 13/08/2025 às 15:31:37. As assinaturas têm validade legal, conforme o disposto na Medida Provisória 2.200-2/2001 e na Resolução nº 37/2012 do CONARQ. Para conferir a autenticidade, acesse <https://siadoc.ufv.br/validar-documento>. No campo 'Código de registro', informe o código **EJB4.36CK.VUXF** e clique no botão 'Validar documento'.

*Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre
me incentivaram e se esforçaram para que eu
pudesse chegar até aqui.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela força, saúde e conhecimento que foram necessários para concluir toda essa trajetória.

Aos meus pais e meu irmão, pelo apoio e incentivo que sempre se fizeram presentes. Por sempre fazerem de tudo que fosse possível para que eu concluísse meus estudos, desde 2013, quando entrei para a graduação. Principalmente à minha mãe, que sempre lutou para que eu tivesse todas as oportunidades que ela não teve.

Aos meus tios Evaldo e Zaninha, e à minha afilhada Millena, por sempre se preocuparem, me apoiarem e torcerem por mim.

Ao Professor Sergio que me deu a oportunidade de trabalhar com ele quando eu ainda estava no meu 3º período da graduação, lá em 2014, por tudo o que me ensinou em todos esses anos, pela confiança, motivação, exemplo, conselhos e puxadas de orelha que contribuíram significativamente para o meu crescimento pessoal e acadêmico.

À Anna Luísa que esteve presente em absolutamente todos os momentos dessa longa jornada, nas conquistas, fracassos e desafios, por todo incentivo, amor e cuidado, desde quando ainda éramos apenas grandes amigos. E que, mesmo há quase 10 mil km de distância, se fez presente todos os dias. Seu apoio e amor foram essenciais para que eu chegasse até aqui.

Ao Gabriel Franco, amigo desde a QUI 2013 e que mesmo com a distância nada mudou. Pelas conversas, jogatinas e ajuda no processo de ida aos EUA. Por me recepcionar, apresentar coisas novas e pelos “rolês” que demos por lá.

Aos membros atuais e aos que já passaram pelo QGSB ao longo desses 11 anos, por todos os momentos bons, conversas, lanches, tretas, sínteses e colunas até altas horas. São muitas histórias e muito aprendizado que levarei para sempre comigo. Especialmente ao Gabriel pela parceria e disponibilidade em ajudar no que fosse preciso, e à Rafaela que foi minha aluna de IC e se tornou uma grande amiga, pela ajuda em várias colunas das moléculas que fazem parte deste trabalho, pelas piadas e risadas, pelo apoio e incentivo de sempre e por acreditar mais em mim do que eu mesmo.

À University of Minnesota e ao Kass Group, onde fui recebido muito bem durante meu período com eles. Ao Steve, por aceitar me receber em seu grupo de pesquisa, por fazer de tudo para que eu me sentisse em casa e parte do grupo, por todos os ensinamentos e desafios que me fizeram buscar sempre o meu melhor. À Sofia, Casey e Alex, pelo apoio e treinamento em equipamentos e técnicas que nunca sonhei ter acesso.

A todos os professores e funcionários da Universidade Federal de Viçosa e do Departamento de Química que fizeram parte de toda essa caminhada.

Aos membros da banca avaliadora, Professores Silvio Cunha, Eduardo Varejão, Antônio Demuner e Jodieh Varejão, por aceitarem o convite e pelas valiosas contribuições.

Às agências de fomento, FAPEMIG pela bolsa de doutorado e CAPES pela bolsa de doutorado sanduíche.

Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes agências de pesquisa brasileiras: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

RESUMO

PAIVA, Walysson Ferreira de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2025. **Dupla reação multicomponente de Povarov para obtenção de derivados de julolidinas: síntese e modificação química.** Orientador: Sergio Antonio Fernandes.

A reação multicomponente de Povarov (RMCP) vem despertando grande interesse dos químicos orgânicos sintéticos por ser um método eficiente para acessar diferentes classes de *N*-heterociclos como tetraidroquinolinas, quinolinas e julolidinas. Estes compostos são importantes para vários campos de pesquisa, como na área farmacológica com propriedades antibacterianas, anticancerígenas e anti-inflamatórias e na área tecnológica com aplicações como sondas fluorescentes para detecção de analitos e sensibilizantes para células solares. A reação envolve uma base de Schiff reagindo com um alqueno ou alquino rico em densidade eletrônica, catalisada por um ácido de Lewis ou Brønsted. Dentre os catalisadores avaliados para a RMCP, os calix[n]arenos vêm recebendo grande destaque. Este trabalho focou na síntese de derivados da julolidina através da dupla reação multicomponente de Povarov (DRMCP) e na modificação química de um destes derivados. Primeiramente, foram sintetizadas trinta piranojulolidinas através da DRMCP, sob condições de reação otimizadas (anilina (1 mmol), formaldeído (3 mmol), 3,4-diidro-2*H*-pirano (3 mmol), ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX4SO₃H) (1 mol%), acetonitrila (2 mL), 20 minutos de reação em reator de micro-ondas a 50W de potência e 150 °C de temperatura), com rendimentos variando de 42-92%, sendo vinte e oito destas moléculas inéditas na literatura. Os produtos obtidos foram caracterizados por CLAE com coluna quiral, Espectrometria de Massas e RMN de ¹H e ¹³C, e doze piranojulolidinas tiveram sua estrutura confirmada por difração de raios X de monocristal. Em seguida, foi desenvolvida uma nova metodologia para a síntese de vinte ciclopentenojulolidinas através da DRMCP, sob condições de reação otimizadas (anilina (1 mmol), formaldeído (3,5 mmol), ciclopentadieno (3,5 mmol), CX4SO₃H (2 mol%), acetato de etila (2 mL), 20 minutos de reação a temperatura ambiente) com rendimentos variando de 75-94%, sendo dezoito destas moléculas inéditas na literatura. Os produtos obtidos foram caracterizados por CLAE com coluna quiral, Espectrometria de Massas e RMN de ¹H e ¹³C. Por fim, foi sintetizado o iodeto de trifetilfosfônio derivado da ciclopentenojulolidina, através de reação de acoplamento com paládio e trifetilfosfina. O produto obtido foi caracterizado por Espectrometria de Massas de Alta Resolução e RMN de ¹H, ¹³C e ³¹P, e a

estrutura foi confirmada por difração de raios X de monocristal. O iodeto foi convertido para cloreto por meio de cromatografia de troca iônica. O produto obtido foi caracterizado por Espectrometria de Massas de Alta Resolução e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P . Foram realizados experimentos de cinética em um espectrômetro de RMN para avaliar a reatividade do ânion cloreto em reações $\text{S}_{\text{N}}2$ com 1-iodooctano e o valor da constante de pseudo-primeira ordem (k) foi determinado como $k = 0,000292 \text{ s}^{-1}$. O valor obtido foi comparado com a literatura e se aproximou ao do cloreto de fosfazênio, utilizado como padrão de cátion fracamente coordenante, cujo valor relatado foi de $0,000308 \text{ s}^{-1}$. Este resultado demonstra o potencial do composto sintetizado para futuras modificações estruturais e estudos de novas aplicações. Até o presente momento, não existem relatos na literatura deste tipo de modificação e estudo com derivados das julolidinas.

Palavras-chave: compostos *N*-heterocíclicos; micro-ondas; organocatálise; calix[*n*]arenos; sais de trifenilfosfônio

ABSTRACT

PAIVA, Walysson Ferreira de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2025. **Double multicomponent Povarov reaction to obtain julolidine derivatives: synthesis and chemical modification.** Adviser: Sergio Antonio Fernandes.

The multicomponent Povarov reaction (MCPR) has been attracting great interest from synthetic organic chemists, as it is an efficient method for accessing different classes of *N*-heterocycles such as tetrahydroquinolines, quinolines, and julolidines. These compounds are important in various research fields, including pharmacology, where they exhibit antibacterial, anticancer, and anti-inflammatory properties, and technology, with applications as fluorescent probes for analyte detection and as sensitizers for solar cells. The reaction involves a Schiff's base reacting with an electron-rich alkene or alkyne, catalyzed by a Lewis or Brønsted acid. Among the catalysts evaluated for the MCPR, calix[*n*]arenes has emerged as highly promising. This work focused on the synthesis of julolidine derivatives through the double multicomponent Povarov reaction (DMCPR) and the chemical modification of one of these derivatives. Initially, thirty pyranjulolidines were synthesized via the DMCPR under optimized conditions (aniline (1 mmol), formaldehyde (3 mmol), 3,4-dihydro-2*H*-pyran (3 mmol), *p*-sulfonic acid calixarene (CX4SO₃H) (1 mol%), acetonitrile (2 mL), 20 minutes in a microwave reactor at 50 W power and 150 °C), with yields ranging from 42% to 92%. Twenty-eight of these molecules are unpublished. The products obtained were characterized by chiral HPLC, mass spectrometry, and ¹H and ¹³C NMR, and the structures of twelve pyranjulolidines were confirmed by single-crystal X-ray diffraction. Then, a new methodology was developed for the synthesis of twenty cyclopentenejulolidines through the DMCPR under optimized conditions (aniline (1 mmol), formaldehyde (3.5 mmol), cyclopentadiene (3.5 mmol), CX4SO₃H (2 mol%), ethyl acetate (2 mL), 20 minutes at room temperature), with yields ranging from 75% to 94%. Eighteen of these molecules are unpublished. The products obtained were characterized by chiral HPLC, mass spectrometry, and ¹H and ¹³C NMR. Finally, the triphenylphosphonium iodide derivative of cyclopentenejulolidine was synthesized through a palladium-catalyzed coupling reaction with triphenylphosphine. The product obtained was characterized by high-resolution mass spectrometry and ¹H, ¹³C, and ³¹P NMR, and its structure was confirmed by single-crystal X-ray diffraction. The iodide was converted to chloride by ion-exchange chromatography, and the resulting product was characterized by high-resolution mass spectrometry and ¹H, ¹³C, and

³¹P NMR. Kinetic experiments were carried out using NMR spectroscopy to evaluate the reactivity of the chloride anion in S_N2 reactions with 1-iodooctane, and the pseudo-first order rate constant (*k*) was determined as $k = 0.000292 \text{ s}^{-1}$. The value obtained was compared with the literature and was close to that of phosphazanium chloride, which is used as a standard for weakly coordinating cations, with a reported value of 0.000308 s^{-1} . This result shows the potential of the synthesized compound for future structural modifications and studies of new applications. To date, there are no reports in the literature of this type of modification and study with julolidine derivatives.

Keywords: *N*-heterocyclic compounds; microwave; organocatalysis; calix[*n*]arenes; triphenylphosphonium salts

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação de uma RMC (A) e de uma síntese linear tradicional (B).	28
Figura 2 – Crescimento no número de publicações sobre RMCs ao longo dos últimos 65 anos (1961-2025).	30
Figura 3 – Tetraidroquinolinas com propriedades anti-HIV, antibacteriana e antifúngica.	32
Figura 4 – Fármacos comerciais contendo o núcleo quinolínico em sua estrutura química. ...	33
Figura 5 – Estrutura geral dos calix[<i>n</i>]arenos.	38
Figura 6 – Vaso grego “calix crater”, inspiração de Gutsche para o nome calix[<i>n</i>]areno.	39
Figura 7 – Espectro eletromagnético.	41
Figura 8 – Série de compostos obtidos a partir de diferentes anilinas, formaldeído e 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano ^a	47
Figura 9 – Cromatogramas obtidos por CLAE com coluna quiral (CHIRALCEL [®] OD-R, detector UV 254 nm) do bruto reacional (A) e dos produtos isolados (B e C).	50
Figura 10 – Estrutura de raios X do composto (±)-1T.	51
Figura 11 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-1T.	51
Figura 12 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 7,26 ppm) de (±)-1T.	53
Figura 13 – Mapa de contornos COSY (CDCl ₃) de (±)-1T.	53
Figura 14 – Cálculo do ângulo diedro pelo software Mercury a partir da estrutura de raios X de (±)-1T.	54
Figura 15 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,0 ppm) de (±)-1T.	55
Figura 16 – Espectro de RMN de ¹³ C, DEPT-135 de (±)-1T.	56
Figura 17 – Mapa de contornos HSQC (CDCl ₃) de (±)-1T.	56
Figura 18 – Estrutura de raios X do composto 1C.	57
Figura 19 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 1C.	57
Figura 20 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 7,26 ppm) de 1C.	58
Figura 21 – Mapa de contornos COSY (CDCl ₃) de 1C.	59
Figura 22 – Cálculo do ângulo diedro pelo software Mercury a partir da estrutura de raios X de 1C.	59
Figura 23 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,0 ppm) de 1C.	60
Figura 24 – Espectro de RMN de ¹³ C, DEPT-135 de 1C.	61
Figura 25 – Mapa de contornos HSQC (CDCl ₃) de 1C.	61
Figura 26 – Estruturas de raios X de algumas das piranojulolidinas sintetizadas.	64

Figura 27 – Resultados do reuso do catalisador CX4SO ₃ H na síntese piranojulolidinas 1[(±)-T+C]	65
Figura 28 – Cromatograma (CG-EM, IE, 70 eV) de 16[(±)-T+C]	71
Figura 29 – Série de ciclopentenojulolidinas obtidas a partir de diferentes anilinas, formaldeído e ciclopentadieno.....	72
Figura 30 – Diagrama de energia para a dimerização do ciclopentadieno.....	74
Figura 31 – Cromatogramas obtidos por CLAE com coluna quiral (CHIRALCEL [®] OD-R, detector UV 254 nm) do bruto reacional (A) e dos produtos isolados (B e C).	77
Figura 32 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-16T	78
Figura 33 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 7,26 ppm) de (±)-16T	79
Figura 34 – Mapa de contornos COSY (CDCl ₃) de (±)-16T	80
Figura 35 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,0 ppm) de (±)-16T	81
Figura 36 – Espectro de RMN de ¹³ C, DEPT-135 de (±)-16T	81
Figura 37 – Mapa de contornos HSQC (CDCl ₃) de (±)-16T	82
Figura 38 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 16C	83
Figura 39 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 7,26 ppm) de 16C	84
Figura 40 – Mapa de contornos COSY (CDCl ₃) de 16C	84
Figura 41 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,0 ppm) de 16C	85
Figura 42 – Espectro de RMN de ¹³ C, DEPT-135 de 16C	86
Figura 43 – Mapa de contornos HSQC (CDCl ₃) de 16C	86
Figura 44 – Resultados do reuso do catalisador CX4SO ₃ H na síntese ciclopentenojulolidinas 16[(±)-T+C]	89
Figura 45 – Principais classes de WCCs.	91
Figura 46 – Espectro de massas de alta resolução (ESI(+), TOF) de (±)-19T-PPh₃I	95
Figura 47 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 7,26 ppm) de (±)-19T-PPh₃I	96
Figura 48 – Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,0 ppm) de (±)-19T-PPh₃I	97
Figura 49 – Espectro de RMN de ³¹ P desacoplado de ¹ H (162 MHz, CDCl ₃) de (±)-19T-PPh₃I	97
Figura 50 – Estrutura de raios X do composto (±)-19T-PPh₃I	98
Figura 51 – Espectro de massas de alta resolução (ESI(+), TOF) de (±)-19T-PPh₃Cl	99
Figura 52 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 7,26 ppm) de (±)-19T-PPh₃Cl	100

Figura 53 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0 ppm) de (\pm)- 19T-PPh₃Cl	101
Figura 54 – Espectro de RMN de ^{31}P desacoplado de ^1H (162 MHz, CDCl_3) de (\pm)- 19T-PPh₃Cl	101
Figura 55 – Estruturas de WCCs sintetizados e avaliados por Dempsey e Kass (2022).....	105
Figura 56 – Dados de cinética de (\pm)- 19T-PPh₃Cl	106
Figura 57 – <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno.	118
Figura 58 – Ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno ($\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$).....	118
Figura 59 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-9-bromo-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(\pm)- 1T].	119
Figura 60 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-bromo-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (1C).	120
Figura 61 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-9-cloro-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(\pm)- 2T].....	121
Figura 62 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-cloro-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (2C).	122
Figura 63 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-9-fluor-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(\pm)- 3T].	123
Figura 64 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-fluor-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (3C).	124
Figura 65 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-9-(trifluorometil)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(\pm)- 4T].	125
Figura 66 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-(trifluorometil)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (4C).	126
Figura 67 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-9-(trifluorometoxi)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(\pm)- 5T].....	127
Figura 68 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-(trifluorometoxi)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (5C).....	128
Figura 69 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-9-metil-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(\pm)- 6T].	129
Figura 70 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-metil-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (6C).	130
Figura 71 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-9-carbonitrila [(\pm)- 7T].	131

Figura 72 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-9-carbonitrila (7C).	132
Figura 73 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-9-(<i>terc</i> -butil)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(±)- 8T].	133
Figura 74 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-(<i>terc</i> -butyl)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (8C).	134
Figura 75 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-8-(metiltio)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(±)- 9T].	135
Figura 76 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-8-(metiltio)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (9C).	136
Figura 77 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-8-(trifluorometil)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(±)- 10T].	137
Figura 78 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-8-(trifluorometil)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (10C).	138
Figura 79 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-9-fenoxi-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(±)- 11T].	139
Figura 80 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-fenoxi-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (11C).	140
Figura 81 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-8-nitro-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(±)- 12T].	141
Figura 82 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-8-nitro-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (12C).	142
Figura 83 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-9-nitro-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(±)- 13T].	143
Figura 84 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-nitro-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (13C).	144
Figura 85 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-9-fenil-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(±)- 14T].	145
Figura 86 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-fenil-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (14C).	146
Figura 87 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina [(±)- 15T].	147
Figura 88 – (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13 <i>H</i> -pirano[3,2- <i>c</i>]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina (15C).	148

Figura 89 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9-bromo-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina [(±)- 16T].	149
Figura 90 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9-bromo-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina (16C).	150
Figura 91 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9-cloro-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina [(±)- 17T].	151
Figura 92 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9-cloro-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina (17C).	152
Figura 93 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9-fluor-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina [(±)- 18T].	153
Figura 94 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9-fluor-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina (18C).	154
Figura 95 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9-iodo-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina [(±)- 19T].	155
Figura 96 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9-iodo-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina (19C).	156
Figura 97 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9-(trifluorometil)-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido [3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina [(±)- 20T].	157
Figura 98 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9-(trifluorometil)-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido [3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina (20C).	158
Figura 99 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9-(trifluorometoxi)-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina [(±)- 21T].	159
Figura 100 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9-(trifluorometoxi)-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina (21C).	160
Figura 101 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9-metil-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina [(±)- 22T].	161
Figura 102 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9-metil-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina (22C).	162
Figura 103 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9-(<i>terc</i> -butil)-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido [3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina [(±)- 23T].	163
Figura 104 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9-(<i>terc</i> -butil)-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido [3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina (23C).	164
Figura 105 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9-fenoxi-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolina [(±)- 24T].	165

Figura 106 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9-fenoxi-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>] ciclopenta[<i>c</i>]quinolina (24C).....	166
Figura 107 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9-fenil-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>] ciclopenta[<i>c</i>]quinolina [(±)- 25T].....	167
Figura 108 – (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9-fenil-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>] ciclopenta[<i>c</i>]quinolina (25C).....	168
Figura 109 – Iodeto de ((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)- 1,2,3,5,6,7,13,13'- octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolin-9-il)trifenilfosfônio [(±)- 19T-PPh₃I].....	169
Figura 110 – Cloreto de ((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)- 1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido [3,2,1- <i>ij</i>]ciclopenta[<i>c</i>]quinolin-9-il)trifenilfosfônio [(±)- 19T-PPh₃Cl].....	170
Figura 111 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)- 1T	181
Figura 112 – Espectro no IV (reflectância) de (±)- 1T	181
Figura 113 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (±)- 1T	182
Figura 114 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (±)- 1T	182
Figura 115 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 1C	183
Figura 116 – Espectro no IV (reflectância) de 1C	183
Figura 117 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de 1C	184
Figura 118 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de 1C	184
Figura 119 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)- 2T	185
Figura 120 – Espectro no IV (reflectância) de (±)- 2T	185
Figura 121 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (±)- 2T	186
Figura 122 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (±)- 2T	186
Figura 123 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 2C	187
Figura 124 – Espectro no IV (reflectância) de 2C	187
Figura 125 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de 2C	188
Figura 126 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de 2C	188
Figura 127 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)- 3T	189
Figura 128 – Espectro no IV (reflectância) de (±)- 3T	189
Figura 129 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (±)- 3T	190
Figura 130 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (±)- 3T	190
Figura 131 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 3C	191
Figura 132 – Espectro no IV (reflectância) de 3C	191
Figura 133 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de 3C	192

Figura 134 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 3C	192
Figura 135 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-4T	193
Figura 136 – Espectro no IV (reflectância) de (±)-4T	193
Figura 137 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (±)-4T	194
Figura 138 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (±)-4T	194
Figura 139 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 4C	195
Figura 140 – Espectro no IV (reflectância) de 4C	195
Figura 141 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 4C	196
Figura 142 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 4C	196
Figura 143 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-5T	197
Figura 144 – Espectro no IV (reflectância) de (±)-5T	197
Figura 145 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (±)-5T	198
Figura 146 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (±)-5T	198
Figura 147 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 5C	199
Figura 148 – Espectro no IV (reflectância) de 5C	199
Figura 149 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 5C	200
Figura 150 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 5C	200
Figura 151 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-6T	201
Figura 152 – Espectro no IV (reflectância) de (±)-6T	201
Figura 153 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (±)-6T	202
Figura 154 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (±)-6T	202
Figura 155 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 6C	203
Figura 156 – Espectro no IV (reflectância) de 6C	203
Figura 157 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 6C	204
Figura 158 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 6C	204
Figura 159 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-7T	205
Figura 160 – Espectro no IV (reflectância) de (±)-7T	205
Figura 161 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (±)-7T	206
Figura 162 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (±)-7T	206
Figura 163 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 7C	207
Figura 164 – Espectro no IV (reflectância) de 7C	207
Figura 165 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 7C	208
Figura 166 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 7C	208
Figura 167 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-8T	209

Figura 168 – Espectro no IV (reflectância) de (±)- 8T	209
Figura 169 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (±)- 8T	210
Figura 170 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (±)- 8T	210
Figura 171 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 8C	211
Figura 172 – Espectro no IV (reflectância) de 8C	211
Figura 173 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de 8C	212
Figura 174 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de 8C	212
Figura 175 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)- 9T	213
Figura 176 – Espectro no IV (reflectância) de (±)- 9T	213
Figura 177 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de (±)- 9T	214
Figura 178 – Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) de (±)- 9T	214
Figura 179 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 9C	215
Figura 180 – Espectro no IV (reflectância) de 9C	215
Figura 181 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 9C	216
Figura 182 – Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) de 9C	216
Figura 183 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)- 10T	217
Figura 184 – Espectro no IV (reflectância) de (±)- 10T	217
Figura 185 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de (±)- 10T	218
Figura 186 – Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) de (±)- 10T	218
Figura 187 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 10C	219
Figura 188 – Espectro no IV (reflectância) de 10C	219
Figura 189 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 10C	220
Figura 190 – Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) de 10C	220
Figura 191 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)- 11T	221
Figura 192 – Espectro no IV (reflectância) de (±)- 11T	221
Figura 193 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (±)- 11T	222
Figura 194 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (±)- 11T	222
Figura 195 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 11C	223
Figura 196 – Espectro no IV (reflectância) de 11C	223
Figura 197 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de 11C	224
Figura 198 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de 11C	224
Figura 199 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)- 12T	225
Figura 200 – Espectro no IV (reflectância) de (±)- 12T	225
Figura 201 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (±)- 12T	226

Figura 202 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)- 12T	226
Figura 203 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 12C	227
Figura 204 – Espectro no IV (reflectância) de 12C	227
Figura 205 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 12C	228
Figura 206 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 12C	228
Figura 207 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)- 13T	229
Figura 208 – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)- 13T	229
Figura 209 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)- 13T	230
Figura 210 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)- 13T	230
Figura 211 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 13C	231
Figura 212 – Espectro no IV (reflectância) de 13C	231
Figura 213 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 13C	232
Figura 214 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 13C	232
Figura 215 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)- 14T	233
Figura 216 – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)- 14T	233
Figura 217 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)- 14T	234
Figura 218 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)- 14T	234
Figura 219 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 14C	235
Figura 220 – Espectro no IV (reflectância) de 14C	235
Figura 221 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 14C	236
Figura 222 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 14C	236
Figura 223 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)- 15T	237
Figura 224 – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)- 15T	237
Figura 225 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)- 15T	238
Figura 226 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)- 15T	238
Figura 227 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 15C	239
Figura 228 – Espectro no IV (reflectância) de 15C	239
Figura 229 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 15C	240
Figura 230 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 15C	240
Figura 231 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)- 16T	241
Figura 232 – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)- 16T	241
Figura 233 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)- 16T	242
Figura 234 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)- 16T	242
Figura 235 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 16C	243

Figura 236 – Espectro no IV (reflectância) de 16C	243
Figura 237 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 16C	244
Figura 238 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 16C	244
Figura 239 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-17T	245
Figura 240 – Espectro no IV (reflectância) de (±)-17T	245
Figura 241 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (±)-17T	246
Figura 242 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (±)-17T	246
Figura 243 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 17C	247
Figura 244 – Espectro no IV (reflectância) de 17C	247
Figura 245 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 17C	248
Figura 246 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 17C	248
Figura 247 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-18T	249
Figura 248 – Espectro no IV (reflectância) de (±)-18T	249
Figura 249 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (±)-18T	250
Figura 250 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (±)-18T	250
Figura 251 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 18C	251
Figura 252 – Espectro no IV (reflectância) de 18C	251
Figura 253 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 18C	252
Figura 254 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de 18C	252
Figura 255 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-19T	253
Figura 256 – Espectro no IV (reflectância) de (±)-19T	253
Figura 257 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (±)-19T	254
Figura 258 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (±)-19T	254
Figura 259 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 19C	255
Figura 260 – Espectro no IV (reflectância) de 19C	255
Figura 261 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 19C	256
Figura 262 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de 19C	256
Figura 263 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-20T	257
Figura 264 – Espectro no IV (reflectância) de (±)-20T	257
Figura 265 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (±)-20T	258
Figura 266 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (±)-20T	258
Figura 267 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 20C	259
Figura 268 – Espectro no IV (reflectância) de 20C	259
Figura 269 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 20C	260

Figura 270 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de 20C	260
Figura 271 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-21T	261
Figura 272 – Espectro no IV (reflectância) de (±)-21T	261
Figura 273 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (±)-21T	262
Figura 274 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (±)-21T	262
Figura 275 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 21C	263
Figura 276 – Espectro no IV (reflectância) de 21C	263
Figura 277 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 21C	264
Figura 278 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de 21C	264
Figura 279 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-22T	265
Figura 280 – Espectro no IV (reflectância) de (±)-22T	265
Figura 281 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (±)-22T	266
Figura 282 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (±)-22T	266
Figura 283 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 22C	267
Figura 284 – Espectro no IV (reflectância) de 22C	267
Figura 285 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 22C	268
Figura 286 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de 22C	268
Figura 287 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-23T	269
Figura 288 – Espectro no IV (reflectância) de (±)-23T	269
Figura 289 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (±)-23T	270
Figura 290 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (±)-23T	270
Figura 291 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 23C	271
Figura 292 – Espectro no IV (reflectância) de 23C	271
Figura 293 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 23C	272
Figura 294 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de 23C	272
Figura 295 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-24T	273
Figura 296 – Espectro no IV (reflectância) de (±)-24T	273
Figura 297 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (±)-24T	274
Figura 298 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (±)-24T	274
Figura 299 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 24C	275
Figura 300 – Espectro no IV (reflectância) de 24C	275
Figura 301 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 24C	276
Figura 302 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de 24C	276
Figura 303 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)-25T	277

Figura 304 – Espectro no IV (reflectância) de (±)- 25T	277
Figura 305 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de (±)- 25T	278
Figura 306 – Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) de (±)- 25T	278
Figura 307 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 25C	279
Figura 308 – Espectro no IV (reflectância) de 25C	279
Figura 309 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 25C	280
Figura 310 – Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) de 25C	280

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Reações multicomponentes clássicas.	29
Esquema 2 – Primeira reação de Povarov, reportada em 1963.	31
Esquema 3 – RMCP e seus possíveis produtos.	32
Esquema 4 – Sensor químico fluorescente para detecção de Zn ²⁺ e Cu ²⁺ baseado em julolidina reportado por Ganesan <i>et al.</i> (2019).	33
Esquema 5 – Mecanismo geral da RMCP através da reação aza-Diels-Alder.	34
Esquema 6 – Intermediários iônicos interceptados por Abranches <i>et al.</i> (2018) na investigação do mecanismo da DRMCP.	35
Esquema 7 – Mecanismo geral da RMCP seguindo pelo caminho iônico por etapas.	37
Esquema 8 – Metodologia descrita por Abranches <i>et al.</i> (2018) para a síntese de furanojulolidinas, inspiração para este trabalho.	43
Esquema 9 – Síntese de piranojulolidinas empregando o 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano como alqueno, descrita por Mellor e Merriman (1995).	44
Esquema 10 – Ciclo catalítico proposto para a formação das piranojulolidinas via mecanismo iônico.	48
Esquema 11 – Caminho da reação para a formação dos diastereoisômeros das piranojulolidinas.	49
Esquema 12 – Proposta mecanística para a formação do pico base no espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (±)- 1T	52
Esquema 13 – Metodologias descritas por Grieco e Bahsas (1988) e Tolstikov <i>et al.</i> (2013) para a síntese de ciclopentenojulolidinas, inspirações para este trabalho.	67
Esquema 14 – Reação de dimerização do ciclopentadieno através da reação de Diels-Alder.	73
Esquema 15 – Proposta para a formação das ciclopentenojulolidinas via mecanismo concertado (aza-Diels-Alder).	75
Esquema 16 – Representação proposta para os estados de transição <i>endo</i> e <i>exo</i> para a 1 ^a e 2 ^a ciclização na formação das ciclopentenojulolidinas.	76
Esquema 17 – Experimento inicial de acoplamento com paládio a partir de (±)- 16T	93
Esquema 18 – Reação de acoplamento com paládio a partir de (±)- 19T	94
Esquema 19 – Reação S _N 2 de (±)- 19T-PPh₃Cl com 1-iodooctano para avaliar a reatividade do cloreto.	104
Esquema 20 – Rota sintética para obtenção do CX ₄ SO ₃ H.	113

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais para a síntese de piranojulolidinas ^a	46
Tabela 2 – Comparação entre os dados de RMN de ¹ H para os compostos (±)- 1T e 1C	62
Tabela 3 – Comparação entre os dados de RMN de ¹³ C para os compostos (±)- 1T e 1C	63
Tabela 4 – Experimentos iniciais variando solvente, tempo e temperatura ^a	69
Tabela 5 – Otimização das condições reacionais para a síntese das ciclopentenojulolidinas ^a	71
Tabela 6 – Comparação entre os dados de RMN de ¹ H para os compostos (±)- 16T e 16C . ..	87
Tabela 7 – Comparação entre os dados de RMN de ¹³ C para os compostos (±)- 16T e 16C . .	88
Tabela 8 – Comparação entre os dados de RMN de ¹ H para os compostos (±)- 19T-PPh₃I e (±)- 19T-PPh₃Cl	102
Tabela 9 – Comparação entre os dados de RMN de ¹³ C e de ³¹ P para os compostos (±)- 19T- PPh₃I e (±)- 19T-PPh₃Cl	103
Tabela 10 – Dados de cinética de (±)- 19T-PPh₃Cl ^a	107

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etila
ATR	Reflexão total atenuada
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG-EM	Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CX4SO ₃ H	Ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno
d	Dupleto
d.i.	Diâmetro interno
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
ddq	Duplo duplo quarteto
DEQ-UFV	Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa
d _f	Espessura do filme
dt	Duplo tripleto
<i>ed</i>	Excesso diastereoisomérico
Et	Etila
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
eV	Elétron Volt
g	Gramas
h	Horas
HRMS	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
Hz	Hertz
IE	Ionização por impacto de elétrons
IMO	Irradiação por micro-ondas
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
mg	Miligramas

MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mM	Milimolar ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
mmol	Milimol
mult.	Multiplicidade
NAQAA	Núcleo de Análises Químicas de Amostras Ambientais e Agroindustriais
p.f.	Ponto de fusão
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio(0)
Ph	Fenila
ppm	Partes por milhão
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
q	Quarteto
RMCP	Reação multicomponente de Povarov
RMCs	Reações multicomponentes
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ^{31}P	Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo-31
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
S_{EAr}	Substituição eletrofílica aromática
$\text{S}_{\text{N}2}$	Substituição nucleofílica bimolecular
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
td	Triplo duplete
TFA	Ácido trifluoroacético
UV	Ultravioleta
Vol.	Volume
WCCs	<i>Weakly Coordinating Cations</i>
δ	Deslocamento químico
μL	Microlitros

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	28
1.1	Reações Multicomponentes	28
1.2	Reação de Povarov	31
1.2.1	Mecanismo da reação de Povarov	34
1.3	Calix[n]arenos	38
1.4	Irradiação de Micro-ondas.....	40
2	OBJETIVO GERAL	42
3	CAPÍTULO 1 – SÍNTESE DE PIRANOJULOLIDINAS ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS	43
3.1	Introdução.....	43
3.2	Objetivos específicos	44
3.3	Resultados e discussão	44
3.4	Caracterização das piranojulolidinas.....	49
3.5	Recuperação e reuso do catalisador CX ₄ SO ₃ H.....	64
3.6	Conclusão	65
4	CAPÍTULO 2 - SÍNTESE DE CICLOPENTENOJULOLIDINAS	67
4.1	Introdução.....	67
4.2	Objetivos específicos	68
4.3	Resultados e discussão	68
4.4	Caracterização das ciclopentenojulolidinas.....	77
4.5	Recuperação e reuso do catalisador CX ₄ SO ₃ H.....	89
4.6	Conclusão	89
5	CAPÍTULO 3 – MODIFICAÇÃO DA CICLOPENTENOJULOLIDINA: SÍNTESE DE UM SAL DE TRIFENILFOSFÔNIO	91
5.1	Introdução.....	91
5.2	Objetivos específicos	92

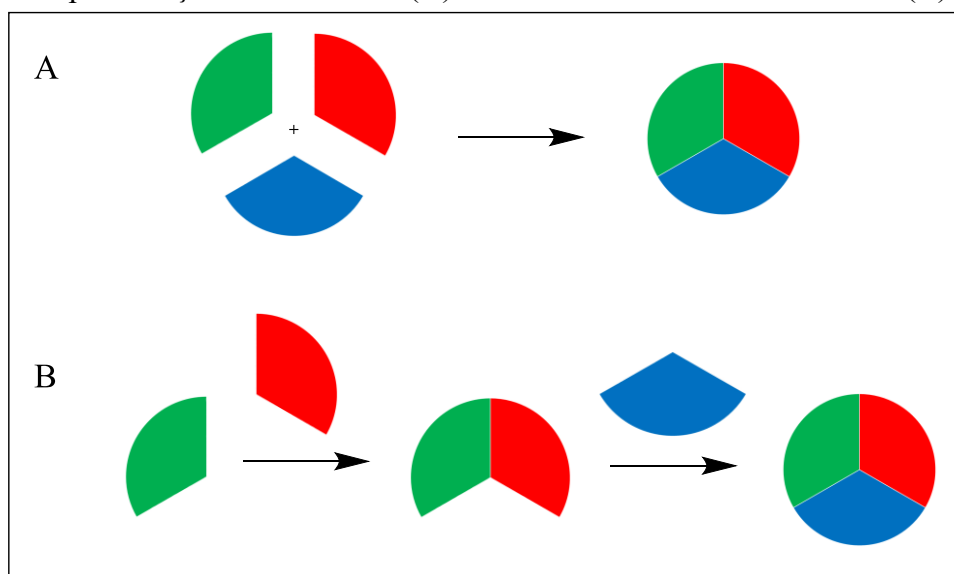
5.3	Resultados e discussão	93
5.4	Conclusão	108
6	CONCLUSÃO GERAL	109
7	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	110
7.1	Procedimentos gerais	110
7.2	Síntese do organocatalisador CX ₄ SO ₃ H	112
7.3	Procedimento geral para a síntese das piranojulolidinas	113
7.4	Procedimento para obtenção dos monocristais das piranojulolidinas	114
7.5	Procedimento para obtenção do ciclopentadieno	114
7.6	Procedimento geral para a síntese das ciclopentenojulolidinas	114
7.7	Procedimento geral para recuperação e reuso do catalisador CX ₄ SO ₃ H	115
7.8	Síntese do iodeto de trifenilfosfônio da ciclopentenojulolidina (±)-19T-PPh ₃ I.....	115
7.9	Procedimento para obtenção do monocristal de (±)-19T-PPh ₃ I	116
7.10	Síntese do cloreto de trifenilfosfônio da ciclopentenojulolidina (±)-19T-PPh ₃ Cl..	116
7.11	Procedimento geral para cinética por RMN.....	117
8	DADOS ESPECTROSCÓPICOS	118
8.1	<i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno e ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno (CX ₄ SO ₃ H)	118
8.2	Piranojulolidinas	119
8.3	Ciclopentenojulolidinas	149
8.4	Sais de trifenilfosfônio das ciclopentenojulolidinas	169
9	REFERÊNCIAS	171
	APÊNDICES	180
	APÊNDICE A – Espectros das piranojulolidinas.....	181
	APÊNDICE B – Espectros das ciclopentenojulolidinas.....	241

1 INTRODUÇÃO GERAL

1.1 Reações Multicomponentes

As reações multicomponentes (RMCs) são uma das estratégias sintéticas mais eficientes e sustentáveis na química orgânica moderna, pois permitem a síntese de moléculas estruturalmente complexas através da combinação de três ou mais reagentes em uma única etapa reacional, obtendo um produto final que incorpora a maioria, se não todos, os átomos provenientes de cada reagente (Castro; Fernandes, 2025). Esta característica faz com que as RMCs (**Figura 1, A**) sejam mais vantajosas que as sínteses lineares tradicionais (**Figura 1, B**), em que geralmente estão envolvidas várias etapas sintéticas e procedimentos de purificação para chegar ao produto final (Tandi *et al.*, 2025).

Figura 1 – Representação de uma RMC (**A**) e de uma síntese linear tradicional (**B**).



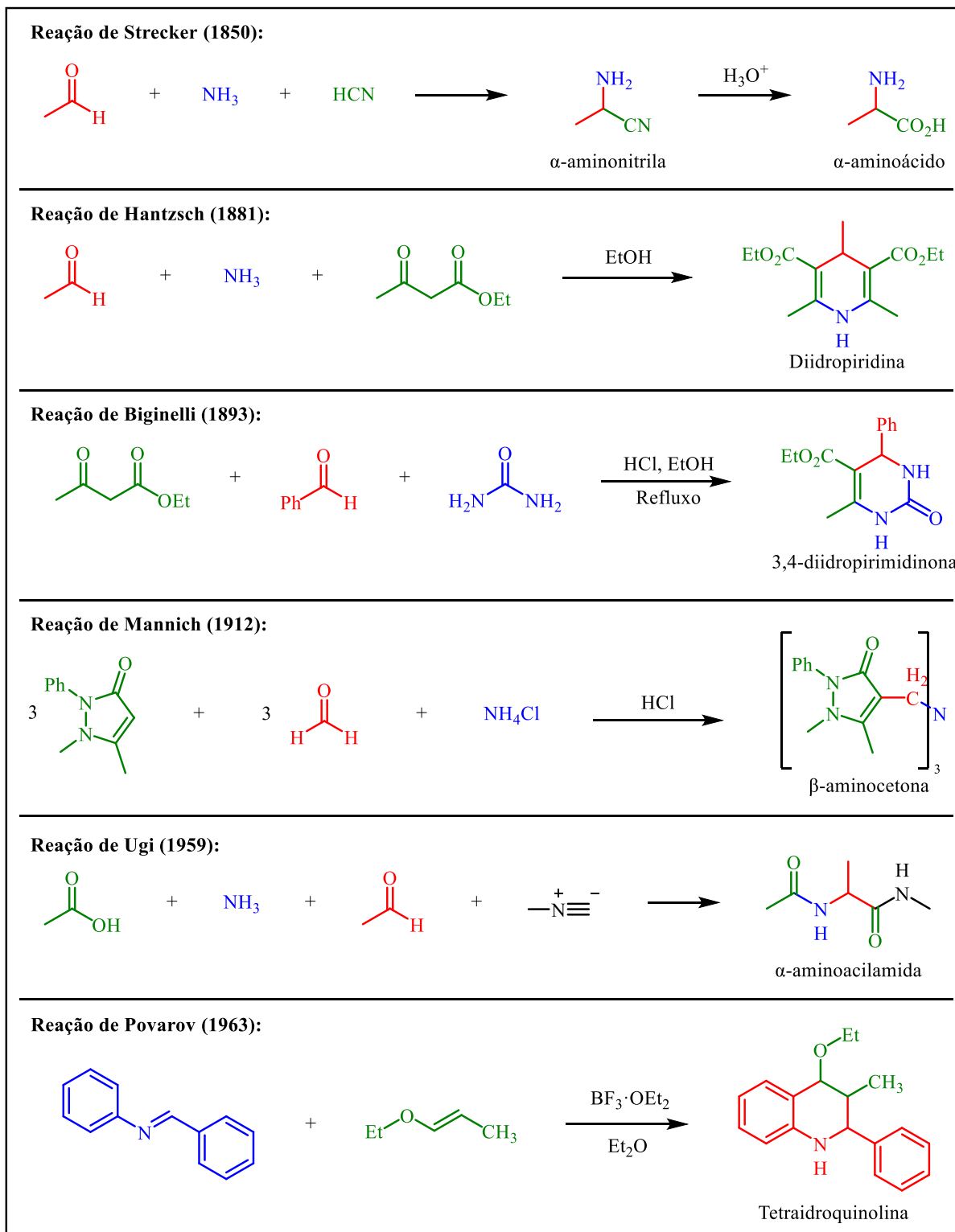
Fonte: Elaboração própria.

As RMCs se destacam pela eficiência, versatilidade e alinhamento com os princípios da química verde, proporcionando alta economia atômica, menor geração de resíduos e diminuição do impacto ambiental proveniente do processo sintético (Lima *et al.*, 2024).

A primeira RMC documentada foi a reação de Strecker, em 1850, onde foi reportada a síntese de α -aminoácidos a partir de um aldeído, amônia e cianeto (Strecker, 1850). A partir de então, diversas RMCs foram desenvolvidas, como a reação de Hantzsch para acessar diidropiridinas (Hantzsch, 1881), a reação de Biginelli para acessar diidropirimidinonas (Biginelli, 1893), a reação de Mannich para acessar β -aminocetonas (Mannich; Krösche, 1912),

a reação de Ugi para acessar α -aminoacilamidas (Ugi *et al.*, 1959) e a reação de Povarov para acessar tetraidroquinolinas (Povarov; Mikhailov, 1963) (**Esquema 1**).

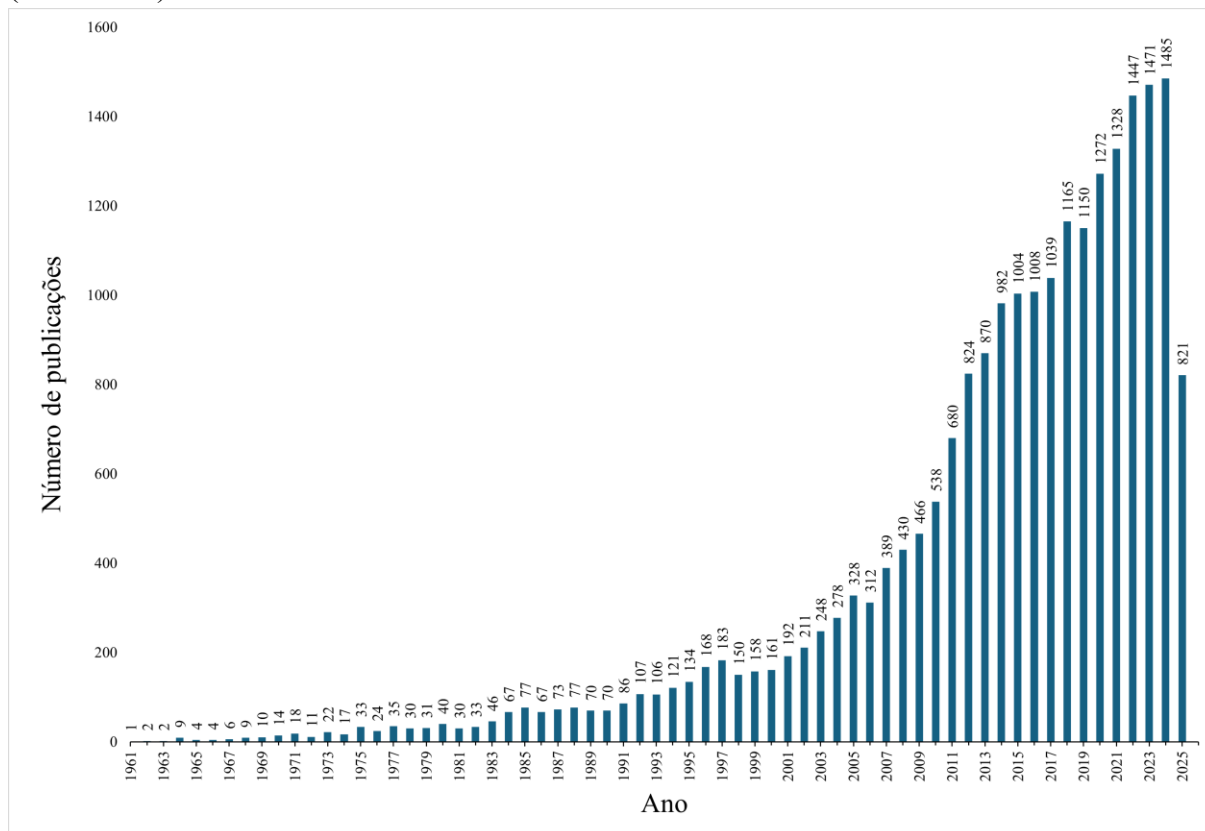
Esquema 1 – Reações multicomponentes clássicas.



Fonte: Elaboração própria.

Nas últimas décadas, o número de publicações sobre RMCs cresceu exponencialmente, evidenciando o crescente interesse científico por essa abordagem sintética (**Figura 2**).

Figura 2 – Crescimento no número de publicações sobre RMCs ao longo dos últimos 65 anos (1961-2025).



Fonte: Dados da plataforma Scopus. Disponível em: <https://www.scopus.com>. Acesso em: 19 mai. 2025.

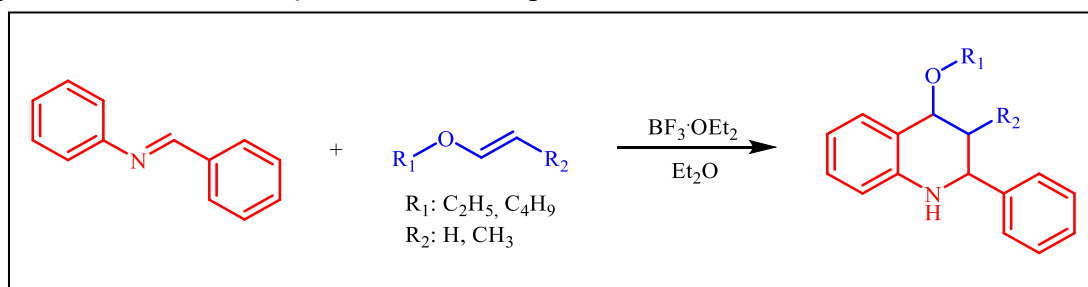
As RMCs são um poderosa e versátil ferramenta para a síntese de compostos heterocíclicos (Mallappa *et al.*, 2025). Os compostos heterocíclicos representam uma das mais importantes classes estruturais de compostos, estando presentes em uma ampla variedade de produtos farmacêuticos, agroquímicos, sensores elétricos e produtos veterinários (Kabir; Uzzaman, 2022). Estatisticamente, mais de 85% de todos os compostos biologicamente ativos são heterocíclicos, sendo mais frequente a presença do átomo de nitrogênio como heteroátomo, os chamados *N*-heterocíclicos (Heravi; Zadsirjan, 2020). Entre os duzentos principais produtos farmacêuticos que são prescritos atualmente, mais de 80% contêm pelo menos um átomo de nitrogênio na sua estrutura, e todos os dez principais agroquímicos utilizados mundialmente contêm o átomo de nitrogênio em sua estrutura (Chen *et al.*, 2021). Esses fatos mostram a importância dos compostos *N*-heterocíclicos para a pesquisa e o desenvolvimento de novos

produtos, e nesse contexto, as RMCs revolucionaram a síntese desses compostos. Dentre as diversas RMCs para a síntese de compostos *N*-heterocíclicos, a reação de Povarov destaca-se como um dos métodos mais eficientes, sendo objeto de estudo do nosso grupo de pesquisa e será o foco deste trabalho.

1.2 Reação de Povarov

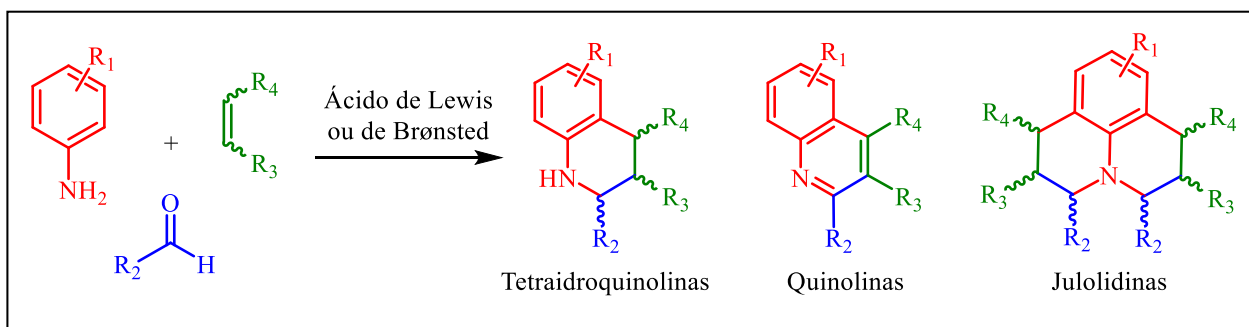
A reação de Povarov foi descrita pela primeira vez em 1963, quando, na tentativa de sintetizar quinolinas pela condensação de uma base de Schiff com alquil vinil éteres, foram obtidas as tetraidroquinolinas como produto principal (**Esquema 2**).

Esquema 2 – Primeira reação de Povarov, reportada em 1963.



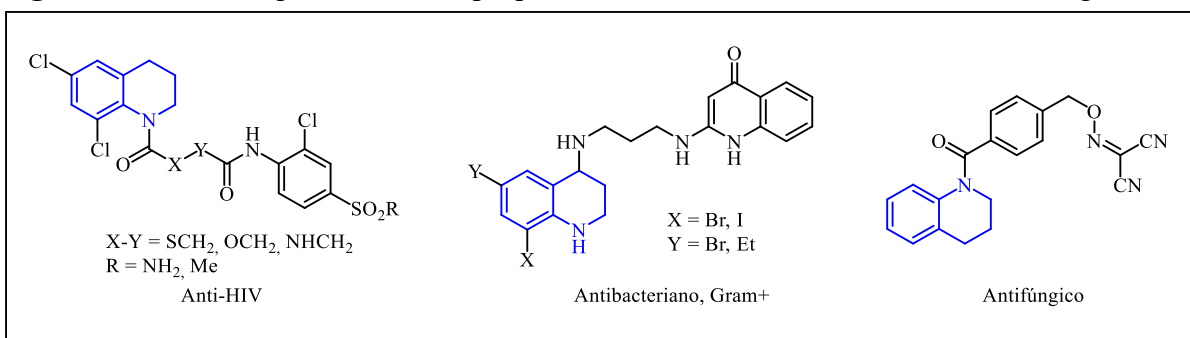
Fonte: Adaptado de Povarov e Mikhailov (1963).

A reação de Povarov consiste em uma ciclocondensação entre uma base de Schiff, com um alqueno ou alquino ricos em densidade eletrônica, catalisada por um ácido de Lewis ou de Brønsted (Povarov, 1967). Na sua versão multicomponente (RMCP), a base de Schiff é gerada *in situ* pela reação entre uma anilina e um aldeído (Kobayashi; Ishitani; Nagayama, 1995). Atualmente, por meio desta reação também é possível acessar compostos das classes das quinolinas e julolidinas (**Esquema 3**), que junto das tetraidroquinolinas são compostos de grande importância em uma variedade de campos, incluindo biologia, farmacologia e ciência dos materiais (de Paiva *et al.*, 2022). Através da RMCP, em uma única etapa, são formadas duas ligações $\text{Csp}^3\text{-Csp}^3$ e uma $\text{Csp}^3\text{-Nsp}^3$ na formação da tetraidroquinolina e duas ligações $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$ e uma $\text{Csp}^2\text{-Nsp}^2$ na formação da quinolina. A julolidina é obtida através da dupla reação multicomponente de Povarov (DRMCP), formando em uma única etapa quatro ligações $\text{Csp}^3\text{-Csp}^3$ e duas $\text{Csp}^3\text{-Nsp}^3$.

Esquema 3 – RMCP e seus possíveis produtos.

Fonte: Elaboração própria.

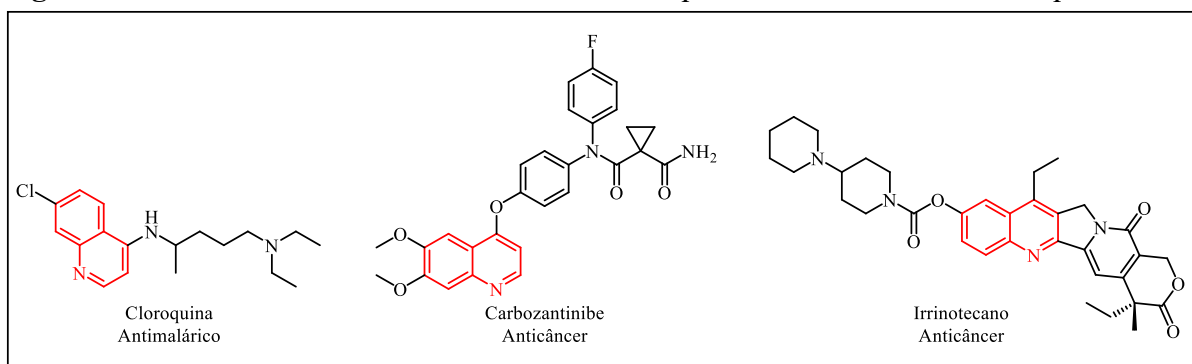
Diversas tetraidroquinolinas (Sridharan; Suryavanshi; Menéndez, 2011) e quinolinas (Weyesa; Mulugeta, 2020) descritas na literatura apresentam propriedades farmacológicas relevantes, incluindo atividades antibacteriana, antifúngica, anticancerígena, anti-inflamatória e antioxidante. Compostos que possuem o esqueleto tetraidroquinolínico em sua estrutura são encontrados em diversos produtos naturais isolados de plantas, muitos dos quais possuem atividades anti-HIV (Kimura *et al.*, 1996), antibacteriana (Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2005) e antifúngica contra o fungo *Rhizoctonia solani*, responsável pela queima-da-bainha do arroz, uma doença que ocorre nas áreas de cultivo de arroz em todo o mundo e é uma das três principais doenças agrícolas (Wu *et al.*, 2023) (**Figura 3**).

Figura 3 – Tetraidroquinolinas com propriedades anti-HIV, antibacteriana e antifúngica.

Fonte: Adaptado de Kimura *et al.* (1996), Schmeda-Hirschmann *et al.* (2005) e Wu *et al.* (2023).

Já as quinolinas são encontradas em diversos produtos naturais isolados de plantas (Yaluff *et al.*, 2025) e em fármacos comerciais, sendo os mais comuns os antimaláricos, como a cloroquina. O carbozantinibe é um medicamento utilizado para tratar câncer medular metastático da tireoide e o irrinotecano é um medicamento utilizado para tratar câncer colorretal (**Figura 4**) (Chauhan; Umar; Aulakh, 2023).

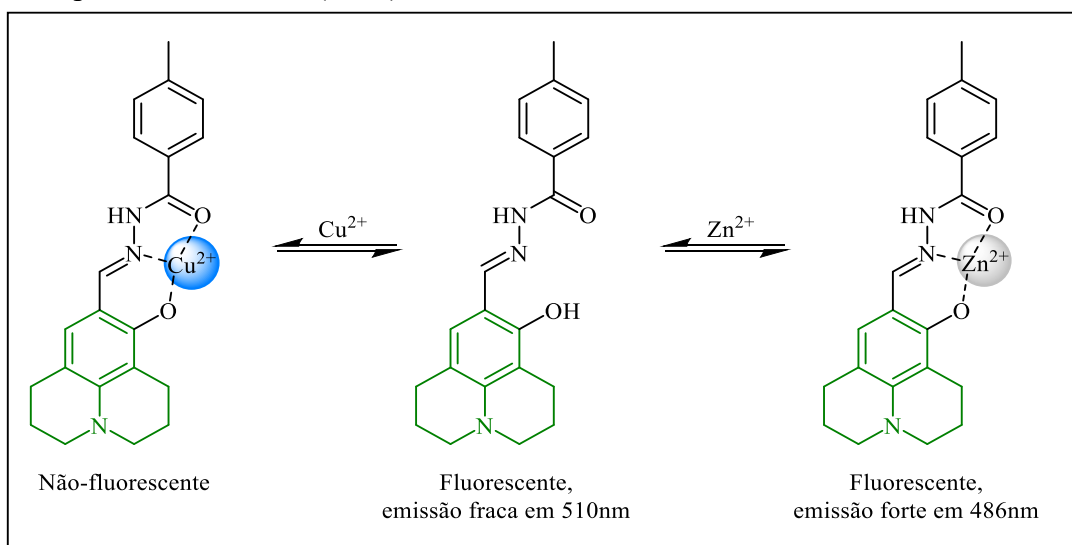
Figura 4 – Fármacos comerciais contendo o núcleo quinolínico em sua estrutura química.



Fonte: Adaptado de Chauhan, Umar e Aulakh (2023).

Outros compostos *N*-heterocíclicos sintetizados empregando a DRMCP, mas que ainda permanecem pouco explorados são as julolidinas, classe cujo esqueleto estrutural desempenha um papel vital no desenvolvimento de moléculas fluorescentes inovadoras para aplicações de alta tecnologia de grande interesse científico na área de materiais funcionais (Varejão; Varejão; Fernandes, 2019), como na detecção de íons em solução aquosa (**Esquema 4**) (Ganesan *et al.*, 2019), detecção de proteínas e imageamento de RNA em células vivas (Mondal *et al.*, 2023) e na detecção de nanoplasticos em amostras biológicas e de água ambiental (Moraz; Breider, 2021).

Esquema 4 – Sensor químico fluorescente para detecção de Zn^{2+} e Cu^{2+} baseado em julolidina reportado por Ganesan *et al.* (2019).



Fonte: Adaptado de Ganesan *et al.* (2019).

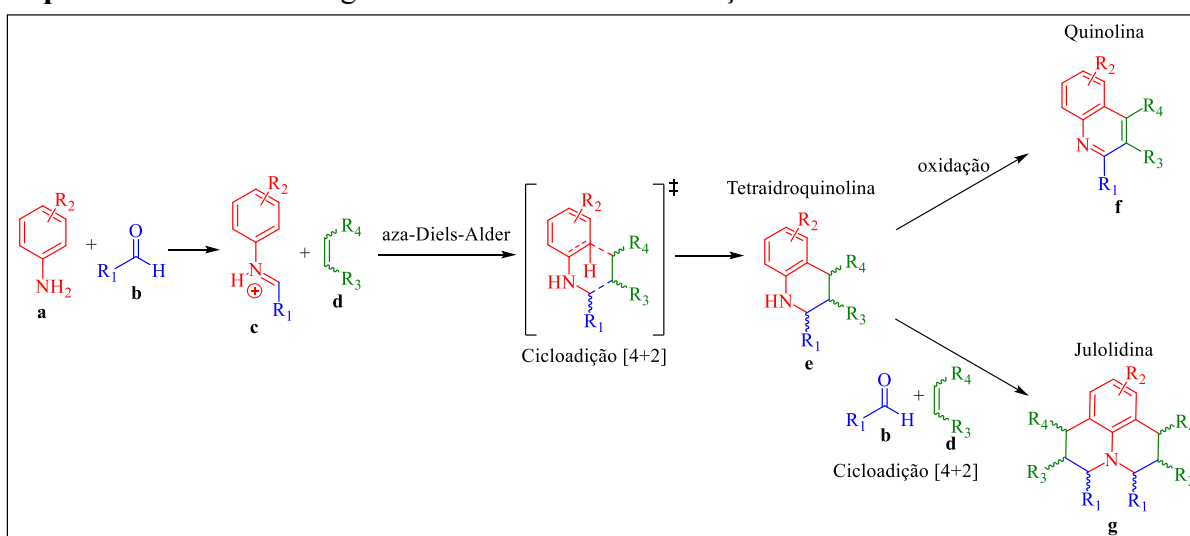
Em nosso grupo de pesquisa, a RMCP e a DRMCP vêm sendo bastante estudadas empregando o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX₄SO₃H) como organocatalisador, com ótimos resultados na síntese de tetraidroquinolinas (Rezende *et al.*, 2019), quinolinas (Liberto *et al.*, 2017; Simões *et al.*, 2014), e julolidinas (Abranches *et al.*, 2018; Braga *et al.*, 2020; de Paiva *et al.*, 2019; Simões *et al.*, 2013). As principais vantagens no uso deste tipo de organocatalisador estão na sua baixa toxicidade, estabilidade química e térmica, alta eficiência catalítica e possibilidade de recuperação e reuso.

1.2.1 Mecanismo da reação de Povarov

Mesmo após mais de 60 anos desde a sua descoberta, o mecanismo da RMCP continua a ser um tema de debate na literatura científica. Atualmente, existem duas propostas para explicar o mecanismo desta reação. A primeira sugere um processo de cicloadição [4+2] concertada (aza-Diels-Alder). Já a segunda propõe um mecanismo iônico em etapas, no qual ocorre inicialmente uma reação de Mannich entre um alqueno e uma imina, seguida por uma ciclização através de uma substituição eletrofílica aromática (Alquilação de Friedel-Crafts).

No caso do mecanismo envolvendo uma reação aza-Diels-Alder, a RMCP ocorre entre o íon imínio (**c**), formado *in situ* pela reação entre a anilina (**a**) e o aldeído (**b**), e um dienófilo rico em elétrons (**d**), sob catálise ácida. Essa etapa leva primeiramente à formação da tetraidroquinolina (**e**), que, ao ser oxidada, origina a quinolina (**f**). Se a tetraidroquinolina (**e**) reagir com uma nova anilina (**a**) e aldeído (**d**), ocorre uma segunda reação aza-Diels-Alder, resultando na formação da julolidina (**g**) (Esquema 5).

Esquema 5 – Mecanismo geral da RMCP através da reação aza-Diels-Alder.

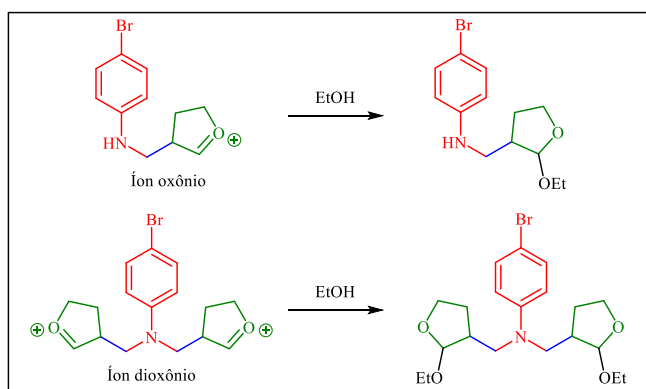


Fonte: Adaptado de de Paiva *et al.* (2022).

Diversos grupos de pesquisa têm contribuído para sustentar a abordagem mecanística via aza-Diels-Alder, utilizando estudos computacionais baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (Domingo; Sáez, 2009; Xu, Hao *et al.*, 2010; Domingo *et al.*, 2014; Ríos-Gutiérrez; Layeb; Domingo, 2015) e na análise de intermediários reacionais por experimentos de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) aliada aos estudos de DFT (Vasconcelos *et al.*, 2017). A combinação dessas ferramentas permite avaliar detalhes do estado de transição e das interações entre orbitais moleculares de fronteira, fortalecendo a proposta mecanística para a RMCP.

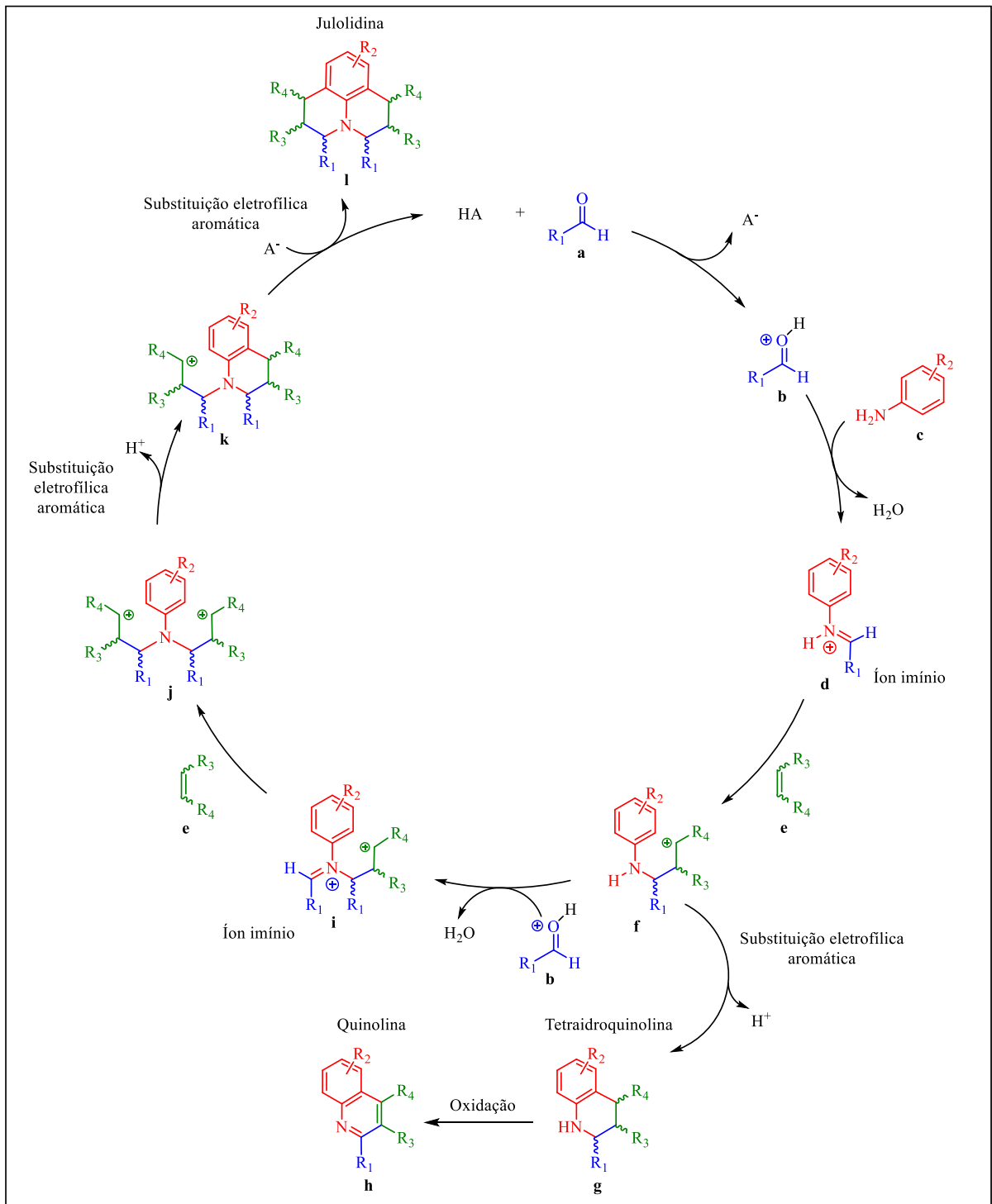
No entanto, nos últimos anos, o mecanismo iônico para a RMCP vem recebendo uma maior atenção da comunidade científica, com importantes contribuições experimentais que sustentaram o processo por etapas em vez de uma reação aza-Diels-Alder (Shindoh *et al.*, 2008; Dagousset; Zhu; Masson, 2011; Rodríguez-Núñez *et al.*, 2025). Nosso grupo de pesquisa forneceu importantes contribuições que validaram o mecanismo iônico da RMCP para a síntese de tetraidroquinolinas (Rezende *et al.*, 2019) e para a síntese de julolidinas através de catálise homogênea (Simões *et al.*, 2013; Abranches *et al.*, 2018; Castañeda *et al.*, 2024) e heterogênea (de Paiva *et al.*, 2019). No trabalho de Abranches *et al.* (2018), foi investigado o mecanismo da DRMCP para a síntese de derivados de julolidinas empregando a *p*-bromoanilina, formaldeído, 2,3-diidrofurano e o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX₄SO₃H) como catalisador. Neste trabalho, foram realizados experimentos para interceptar os intermediários iônicos que seriam formados caso a reação seguisse pelo mecanismo iônico, os íons oxônio e dioxônio (**Esquema 6**). Para isso, foi empregado etanol como solvente nucleofílico e o progresso da reação foi monitorado retirando alíquotas de tempos em tempos e analisadas por CG-EM. Os acetais formados pela adição nucleofílica de etanol aos íons oxônio e dioxônio foram detectados, estabelecendo que o mecanismo da reação segue pelo caminho iônico.

Esquema 6 – Intermediários iônicos interceptados por Abranches *et al.* (2018) na investigação do mecanismo da DRMCP.



Com base nestes estudos, o mecanismo geral da RMCP seguindo pelo caminho iônico por etapas é apresentado no **Esquema 7**. Assim como no mecanismo aza-Diels-Alder, o mecanismo iônico inicia-se com a ativação do aldeído (**a**) por um catalisador ácido, tornando-o mais reativo para a etapa seguinte. Em seguida, a anilina (**c**) reage com o aldeído ativado (**b**), formando o íon imínio (**d**). Esse íon imínio reage com o alqueno (**e**), levando à formação do carbocátion (**f**), que passa por uma reação de substituição eletrofílica aromática (S_{EAr}) e origina a tetraidroquinolina (**g**). A oxidação da tetraidroquinolina (**g**) leva à formação da quinolina (**h**). Caso o carbocátion (**f**) reaja com uma nova molécula de aldeído ativado (**b**), é formado o segundo íon imínio (**i**). Esse íon imínio reage com outra molécula de alqueno (**e**), originando o carbocátion (**j**), que passa por uma S_{EAr} , formando o intermediário (**k**). Por fim, ocorre uma segunda S_{EAr} , dando origem a julolidina (**l**) e a regeneração do catalisador (**Esquema 7**).

Esquema 7 – Mecanismo geral da RMCP seguindo pelo caminho iônico por etapas.

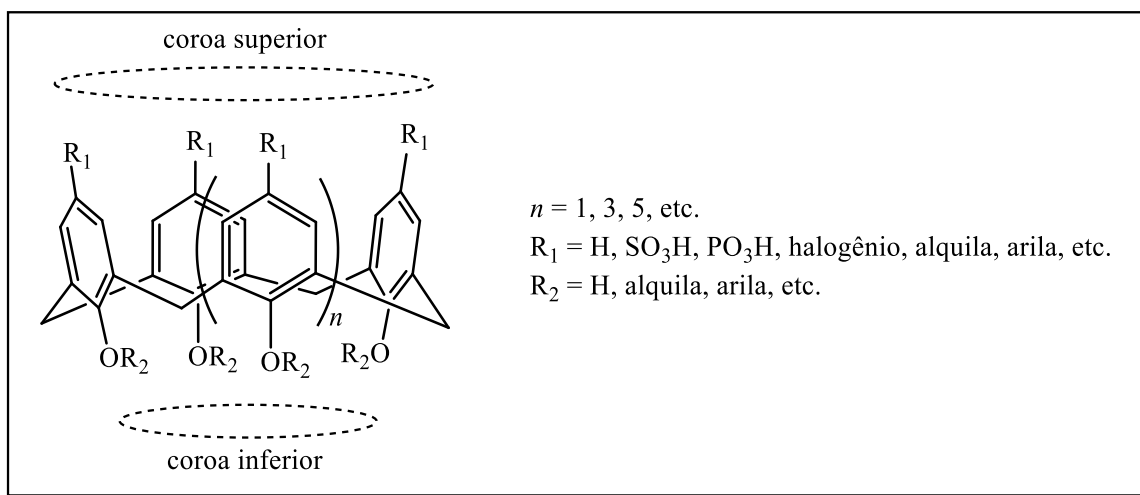


Fonte: Adaptado de de Paiva *et al.* (2022).

1.3 Calix[*n*]arenos

Os calix[*n*]arenos são compostos macrocíclicos formados por unidades fenólicas que estão ligadas entre si por grupos metílenos nas posições *orto* à hidroxila fenólica, com uma coroa superior e inferior (**Figura 5**).

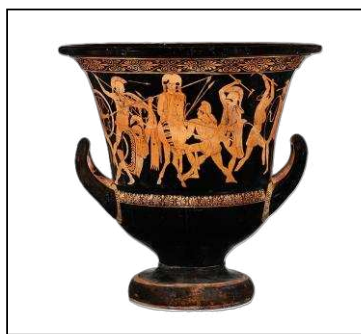
Figura 5 – Estrutura geral dos calix[*n*]arenos.



Fonte: Elaboração própria.

A história dos calix[*n*]arenos se inicia no século XIX, com as observações de Adolf von Baeyer sobre produtos resinosos a partir de reações entre fenol e formaldeído (Baeyer, 1872), que mais tarde levaram à descoberta da Baquelite por Leo Baekeland no início do século XX (Baekeland, 1907). Inicialmente foram vistos como subprodutos complexos, porém, o interesse científico impulsionado pelo sucesso comercial da Baquelite pavimentou o caminho para investigações mais profundas. A primeira tentativa de controlar a reação e caracterizar o composto foi realizada por Alois Zinke e Erich Ziegler em 1944, ao utilizarem *p-terc*-butilfenol e formaldeído, isolaram os primeiros macrociclos cristalinos com ponto de fusão elevado, o *p-terc*-butilcalix[4]areno (Zinke; Ziegler, 1944). Contudo, foi Carl David Gutsche, a partir da década de 1970, quem consolidou o campo escolhendo o nome "calix[*n*]areno" em 1975, inspirado na semelhança do macrociclo com o vaso grego *calix crater* (calix) (**Figura 6**) e na presença de anéis aromáticos (areno), com "[*n*]" indicando o número de unidades fenólicas (Gutsche, 2008). Gutsche elucidou as estruturas, desenvolveu sínteses reprodutíveis, estudou suas conformações e funcionalizações, e seus trabalhos foram cruciais para a ampliação do conhecimento do tema (Gutsche; Iqbal, 1990).

Figura 6 – Vaso grego “calix crater”, inspiração de Gutsche para o nome calix[*n*]areno.



Fonte: Wikidata. Disponível em: <https://www.wikidata.org/wiki/Q48997138>. Acesso em: 19 mai. 2025.

Sua síntese envolve a reação entre *p*-*tert*-butilfenol e formaldeído na presença de uma base. A escolha adequada da base, do solvente e da temperatura de reação permite obter seletivamente macrociclos com quatro, seis ou oito unidades fenólicas. Técnicas sintéticas também foram desenvolvidas para incorporar vários grupos funcionais na estrutura dos calix[*n*]arenos, tornando estes macrociclos blocos de construção úteis para a criação de vários sistemas tecnológicos, como sistemas de liberação de fármacos (de Sousa *et al.*, 2016), vacinas (da Silva Neto *et al.*, 2022; Mandon *et al.*, 2020) e novas fases estacionárias para cromatografia (Hu *et al.*, 2016). Além disso, destacam-se entre as plataformas supramoleculares por sua versatilidade na síntese e funcionalização, presença de grupos hidrofílicos e hidrofóbicos, variabilidade no tamanho da cavidade e flexibilidade conformacional (Español; Villamil, 2019).

Calix[*n*]arenos são utilizados em uma variedade de aplicações, incluindo encapsulamento de íons e moléculas (Othman *et al.*, 2020), sistemas de liberação de fármacos (Moussa; Venkataramanan; Wheate, 2020), nanopartículas (Montasser *et al.*, 2013) e surfactantes (Basílio; Garcia-Rio; Martín-Pastor, 2012). Dentre as diversas aplicações para os calix[*n*]arenos, a organocatálise é uma das aplicações mais proeminentes (Simões *et al.*, 2022).

Desde que foi descoberto que moléculas orgânicas menores podem catalisar reações químicas da mesma forma que moléculas maiores, como enzimas, a organocatálise emergiu como um amplo campo de estudo dentro da síntese orgânica, sendo utilizada em reações de Biginelli (da Silva *et al.*, 2011), reações de esterificação (Fernandes *et al.*, 2012), reações de despolimerização (Jehanno *et al.*, 2019) e na DRMCP com aquecimento por irradiação de micro-ondas (Abranches *et al.*, 2018). O uso do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX4SO₃H) como organocatalisador na DRMCP, aliado ao aquecimento por irradiação de micro-ondas, será o foco de parte deste trabalho.

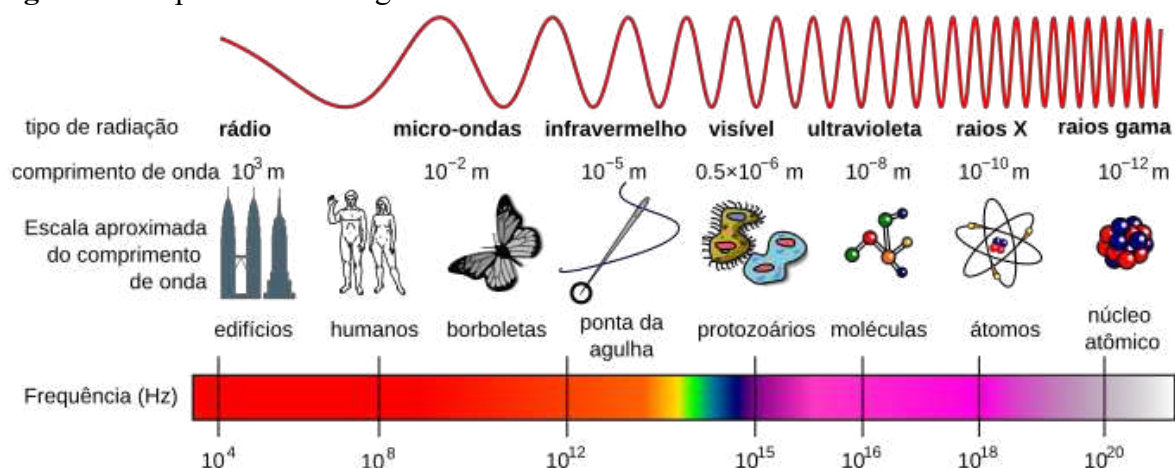
1.4 Irradiação de Micro-ondas

A irradiação de micro-ondas começou a ser desenvolvida durante a Segunda Guerra Mundial, quando pesquisadores britânicos desenvolveram um dispositivo gerador de micro-ondas chamado magnétron, que era o coração do RADAR, utilizado para detectar aeronaves inimigas. Como havia uma necessidade urgente na Inglaterra de produzir o magnétron em grande quantidade, os britânicos fizeram uma parceria com os Estados Unidos da América para produzir este equipamento que era crucial na defesa da Inglaterra contra os ataques aéreos alemães (Loupy, 2006). Em 1945, o engenheiro estadunidense Percy L. Spencer, enquanto conduzia experimentos com o magnétron, percebeu que o calor gerado pelas micro-ondas poderia ser usado para aquecer alimentos (Decareau; Peterson, 1986). Pouco tempo depois foi desenvolvido o primeiro forno de micro-ondas para aquecimento de alimentos, que pesava 340 kg, possuía 1,80 m de altura e custava cerca de 50 mil dólares em valores atuais (Spencer, 1945, 1947). No final da década de 1960 começaram a ser comercializados fornos de micro-ondas com as dimensões atuais e o aparelho começou a ser popularizado em escala mundial na década de 1980 (Loupy, 2006).

A utilização da irradiação de micro-ondas para aquecimento de reações químicas só aconteceu em meados da década de 1980, em reações de esterificação (Gedye *et al.*, 1986) e ciclo-adição (Giguere *et al.*, 1986). Gedye *et al.* (1986) relataram uma significativa redução no tempo das reações de esterificação, de 16 horas utilizando aquecimento convencional para 4 minutos quando foi empregada a irradiação de micro-ondas. Inicialmente, as reações eram conduzidas em fornos de micro-ondas domésticos adaptados, mas em meados da década de 1990 surgiram equipamentos dedicados especificamente para síntese orgânica e que permitiam um maior controle dos parâmetros reacionais e com isso, maior segurança e reprodutibilidade nos experimentos. Os equipamentos atuais permitem realizar quase todos os tipos de reações, desde reações sob pressão de 30 bar até reações em condições criogênicas (até -80 °C) (Souza; Miranda, 2011).

As micro-ondas são radiação eletromagnética não ionizante, que possuem frequência variando de 300 a 300.000 MHz com comprimentos de onda variando de 1 mm a 1 m. A região de micro-ondas se encontra entre a região de infravermelho e ondas de rádio no espectro eletromagnético (**Figura 7**).

Figura 7 – Espectro eletromagnético.



Fonte: Wikipédia. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Espectro_eletromagnético. Acesso em: 3 abr. 2025.

Diferentemente do aquecimento convencional, o aquecimento por micro-ondas eleva a temperatura de maneira uniforme. Este tipo de aquecimento está relacionado com o alinhamento do momento de dipolo das moléculas com o campo elétrico aplicado. Quando o campo é removido as moléculas voltam ao seu estado desordenado, dissipando energia que foi absorvida para a orientação dos dipolos na forma de calor (Kingston; Jassie, 1988). No geral, substâncias polares absorvem bem as micro-ondas, enquanto substâncias apolares, com momento de dipolo nulo ou materiais cristalinos absorvem fracamente as micro-ondas. Substâncias como o teflon e vidro são transparentes às micro-ondas, enquanto metais refletem as micro-ondas (Sanseverino, 2002).

As principais vantagens da utilização de irradiação de micro-ondas (IMO) sobre o aquecimento convencional são a redução do tempo de reação, a possibilidade de maiores rendimentos, maior seletividade e menor decomposição térmica. Além disso, pode-se aliar o uso dessa forma de aquecimento a reações livres de solventes, indo de acordo com os preceitos da química verde, já que não se faz necessário reciclar, descartar ou manipular solventes orgânicos (Javahershenas; Makarem; Klika, 2024). Devido as numerosas vantagens do aquecimento por IMO, esta metodologia foi escolhida como forma de aquecimento da síntese descrita no Capítulo 1 deste trabalho.

2 OBJETIVO GERAL

Considerando a relevância das aplicações dos compostos *N*-heterocíclicos citados anteriormente e o potencial catalítico dos calix[*n*]arenos em reações orgânicas, este trabalho propõe desenvolver metodologias para a obtenção de julolidinas via DRMCP catalisada por CX4SO₃H.

3 CAPÍTULO 1 – SÍNTESE DE PIRANOJULOLIDINAS ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS

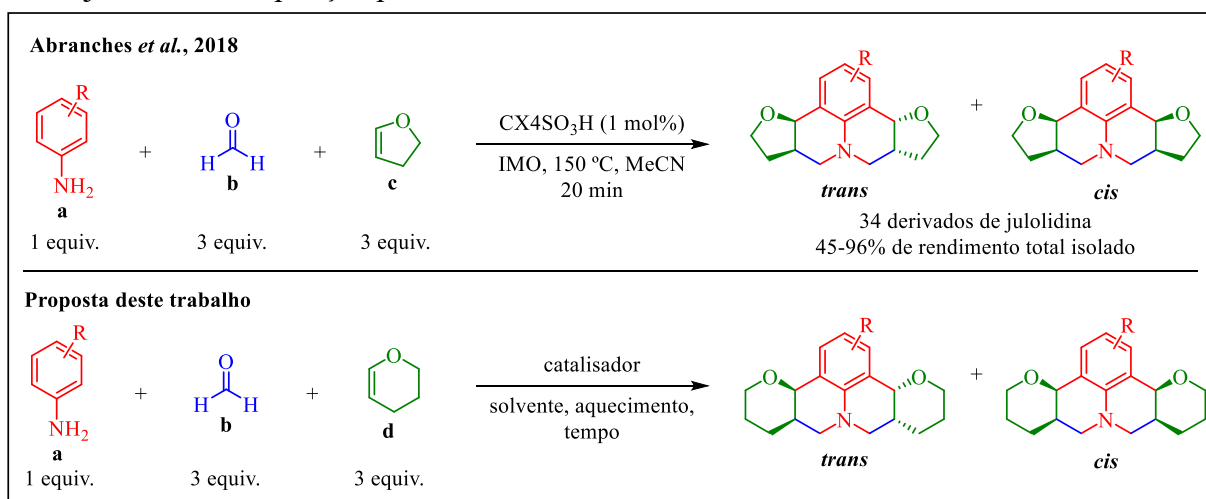
3.1 Introdução

O desenvolvimento de métodos sintéticos eficientes para a obtenção de compostos *N*-heterocíclicos é uma das áreas mais ativas da química orgânica, impulsionado pela ampla aplicação desses compostos em diversos campos. Neste cenário, os derivados de julolidina destacam-se como uma importante classe de compostos que vem despertando o interesse dos pesquisadores na última década. A estrutura rígida e conjugada da julolidina, resultante da ciclização de anilinas ou tetraidroquinolinas, na presença de um aldeído e um alqueno ou alquino, confere propriedades eletrônicas e ópticas relevantes. No entanto, essa característica também impõe desafios sintéticos, principalmente na introdução de substituintes em posições específicas do anel, como C8 e C9 (Varejão; Varejão; Fernandes, 2019).

Em 2018, Abranches *et al.* apresentaram uma abordagem inovadora para a síntese de furanojulolidinas, empregando a DRMCP catalisada por CX₄SO₃H sob IMO. O método se destaca pelo reduzido tempo de reação (20 minutos) e pelos bons rendimentos obtidos, variando entre 45% e 96%. Além disso, trata-se de uma metodologia livre de metais e tem como vantagem a facilidade de recuperação e reuso do catalisador, que mantém alta atividade por pelo menos cinco ciclos consecutivos.

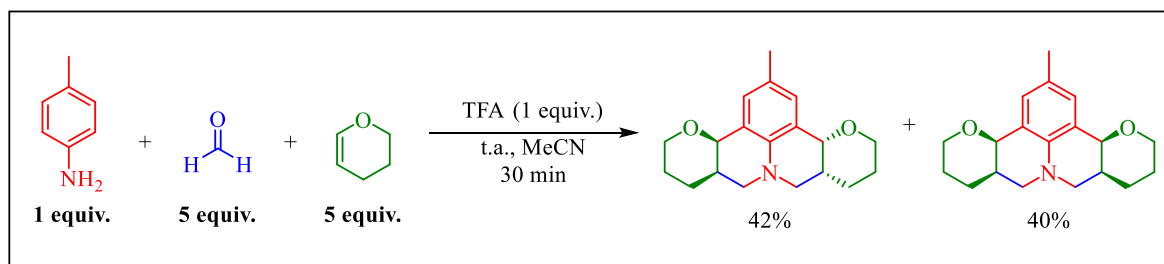
Considerando a eficiência desta metodologia para a síntese de furanojulolidinas e o número crescente de aplicações de derivados das julolidinas, decidiu-se avaliar sua aplicação para a síntese de piranojulolidinas, empregando o 3,4-diidro-2*H*-pirano (**d**) como alqueno (Esquema 8).

Esquema 8 – Metodologia descrita por Abranches *et al.* (2018) para a síntese de furanojulolidinas, inspiração para este trabalho.



Até o momento, este alqueno foi empregado em somente uma metodologia para a síntese de julolidinas, resultando em apenas dois exemplos de piranojulolidinas derivadas da *p*-toluidina (**Esquema 9**) (Mellor; Merriman, 1995).

Esquema 9 – Síntese de piranojulolidinas empregando o 3,4-diidro-2*H*-pirano como alqueno, descrita por Mellor e Merriman (1995).



Fonte: Adaptado de Mellor e Merriman (1995).

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a metodologia descrita por Abranches *et al.* (2018), que relatou a síntese de furanojulolidinas assistida por IMO por meio da DRMCP, para a síntese de piranojulolidinas;
- Avaliar como diferentes parâmetros reacionais afetam essa reação;
- Avaliar as generalidades da reação empregando diferentes anilinas substituídas;
- Avaliar a recuperação e o reuso do catalisador CX₄SO₃H.

3.3 Resultados e discussão

As condições otimizadas descritas por Abranches *et al.* (2018) foram inicialmente avaliadas utilizando como substratos modelo a *p*-bromoanilina (0,5 mmol), formaldeído (1,5 mmol) e 3,4-diidro-2*H*-pirano (1,5 mmol) em acetonitrila (2 mL) e com o CX₄SO₃H (1 mol%) atuando como organocatalisador. A reação ocorreu sob aquecimento por IMO a 150 °C e potência de 50W durante 20 minutos, obtendo as piranojulolidinas **1**[(±)-**T+C**] com um rendimento de 95% (**Tabela 1, Experimento 1**). A partir deste resultado, decidiu-se investigar como diferentes parâmetros influenciam essa reação, como o tempo de reação, a carga de catalisador, a potência de micro-ondas e o tipo de solvente. Os resultados obtidos estão sumarizados na **Tabela 1**.

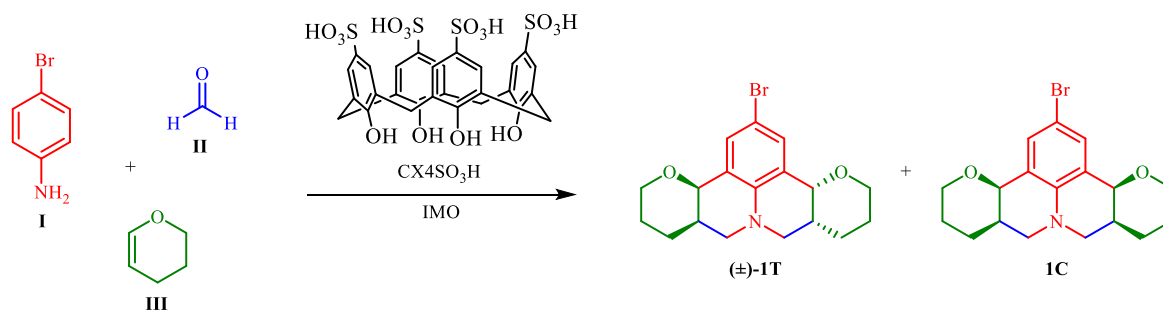
Ao reduzir o tempo de reação para 10 minutos (**Tabela 1, Experimento 2**) o rendimento caiu para 90%. Por outro lado, ao aumentar o tempo de reação para 30 minutos (**Tabela 1, Experimento 3**), o rendimento foi de 94%, não havendo variação significativa comparado com o rendimento obtido com 20 minutos (95%).

O segundo parâmetro avaliado foi a carga de catalisador, um aumento para 2,0 mol% ocasionou uma queda no rendimento para 87% (**Tabela 1, Experimento 4**), enquanto a redução para 0,5 mol% levou a um rendimento ainda menor, de 83% (**Tabela 1, Experimento 5**). Na ausência de catalisador (**Tabela 1, Experimento 6**) foram observados apenas os materiais de partida e a formação da imina.

A potência do reator de micro-ondas mostrou-se um fator relevante. Um aumento para 100 W resultou em uma queda no rendimento para 86% (**Tabela 1, Experimento 7**). Observou-se que, ao operar com potências superiores a 50 W, o equipamento reduz automaticamente a potência ao atingir a temperatura programada, o que impede uma potência constante durante o experimento. Por outro lado, potências inferiores a 50 W não foram suficientes para alcançar a temperatura de 150 °C, motivo pelo qual não foram consideradas na análise dos parâmetros.

Entre os solventes próticos avaliados foram observados rendimentos de 66%, 62% e 80% para água, metanol e etanol, respectivamente (**Tabela 1, Experimentos 8, 9 e 10**). Com o uso de diclorometano, um solvente aprótico, foi observado um rendimento de 48% (**Tabela 1, Experimento 11**). Na ausência de solvente, o rendimento foi de 75% (**Tabela 1, Experimento 12**). Contudo, a acetonitrila destacou-se como o solvente que levou aos maiores rendimentos.

Devido à similaridade estrutural dos substratos utilizados neste trabalho (3,4-diidro-2*H*-pirano, *p*-bromoanilina e formaldeído) com os substratos utilizados por Abranches *et al.* (2018) (2,3-diidrofurano, *p*-bromoanilina e formaldeído), a metodologia descrita por Abranches *et al.* (2018) se mostrou a mais eficiente para a reação desenvolvida neste trabalho, alcançando um elevado rendimento em apenas 20 minutos de reação (**Tabela 1, Experimento 1**).

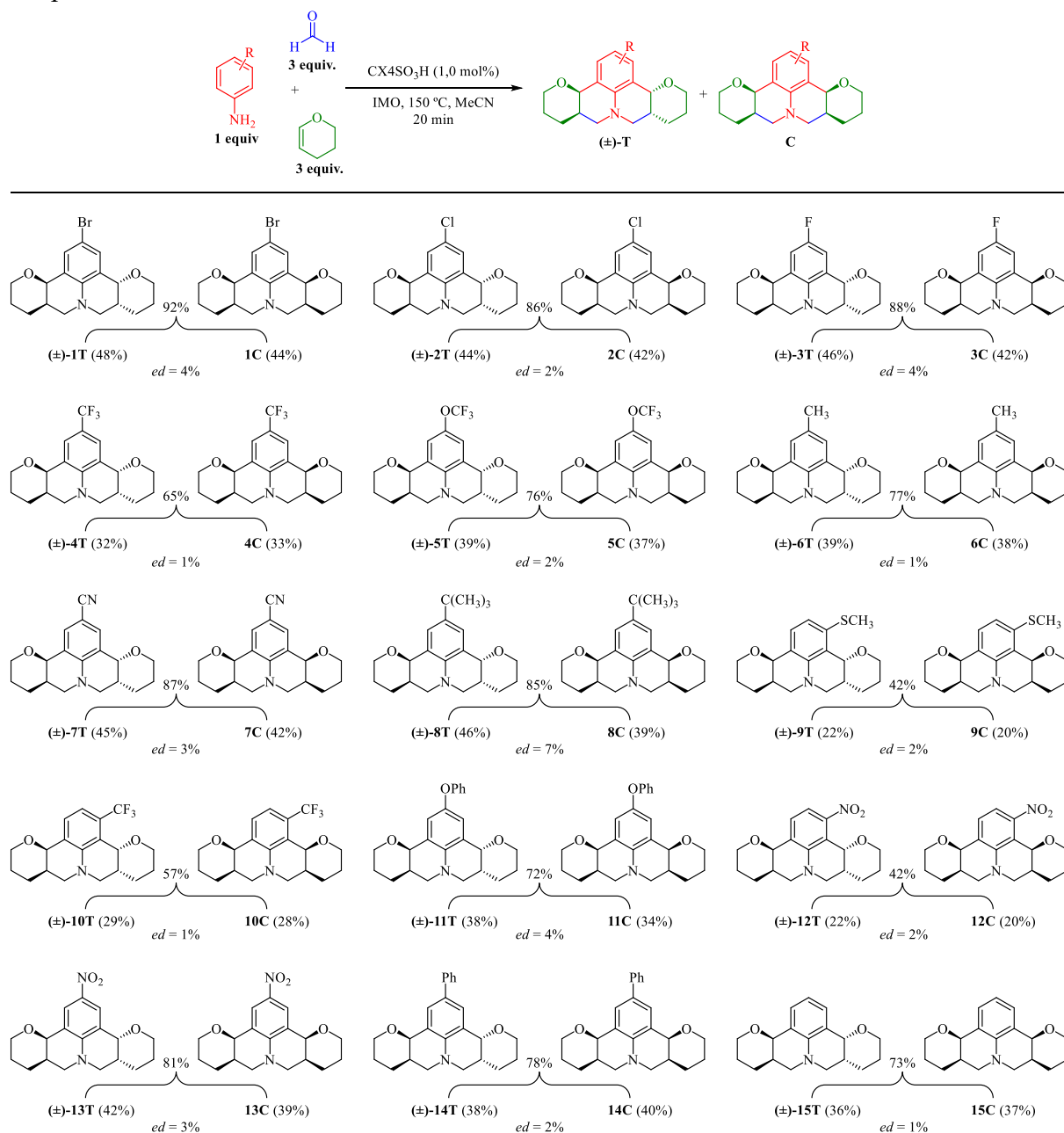
Tabela 1 – Otimização das condições reacionais para a síntese de piranojulolidinas^a.

Experimento	Potência (W)	CX4SO ₃ H (mol%)	Solvente	Tempo (min)	Rendimento ^b 1[(±)-T+C] (%)
1	50	1,0	CH ₃ CN	20	95
2	50	1,0	CH ₃ CN	10	90
3	50	1,0	CH ₃ CN	30	94
4	50	2,0	CH ₃ CN	20	87
5	50	0,5	CH ₃ CN	20	83
6	50	-	CH ₃ CN	20	-
7	100	1,0	CH ₃ CN	20	86
8	50	1,0	H ₂ O	20	66
9	50	1,0	MeOH	20	62
10	50	1,0	EtOH	20	80
11	50	1,0	DCM	20	48
12	50	1,0	-	20	75

^aReagentes e condições: As reações entre *p*-bromoanilina **I** (0,5 mmol), formaldeído **II** (1,5 mmol) e 3,4-diidro-2H-pirano **III** (1,5 mmol) foram realizadas a 150 °C. ^bRendimentos determinados por CG-EM.

Definidas as melhores condições para a síntese das piranojulolidinas, foram avaliadas as generalidades da reação utilizando uma série de 15 diferentes anilinas contendo grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica. Os produtos formados foram isolados e purificados por coluna cromatográfica de sílica-gel. Não foram observadas diastereosseletividades significativas na formação dos produtos. Os rendimentos totais de cada reação, bem como os rendimentos individuais de cada diastereoisômero isolado, estão apresentados na **Figura 8**.

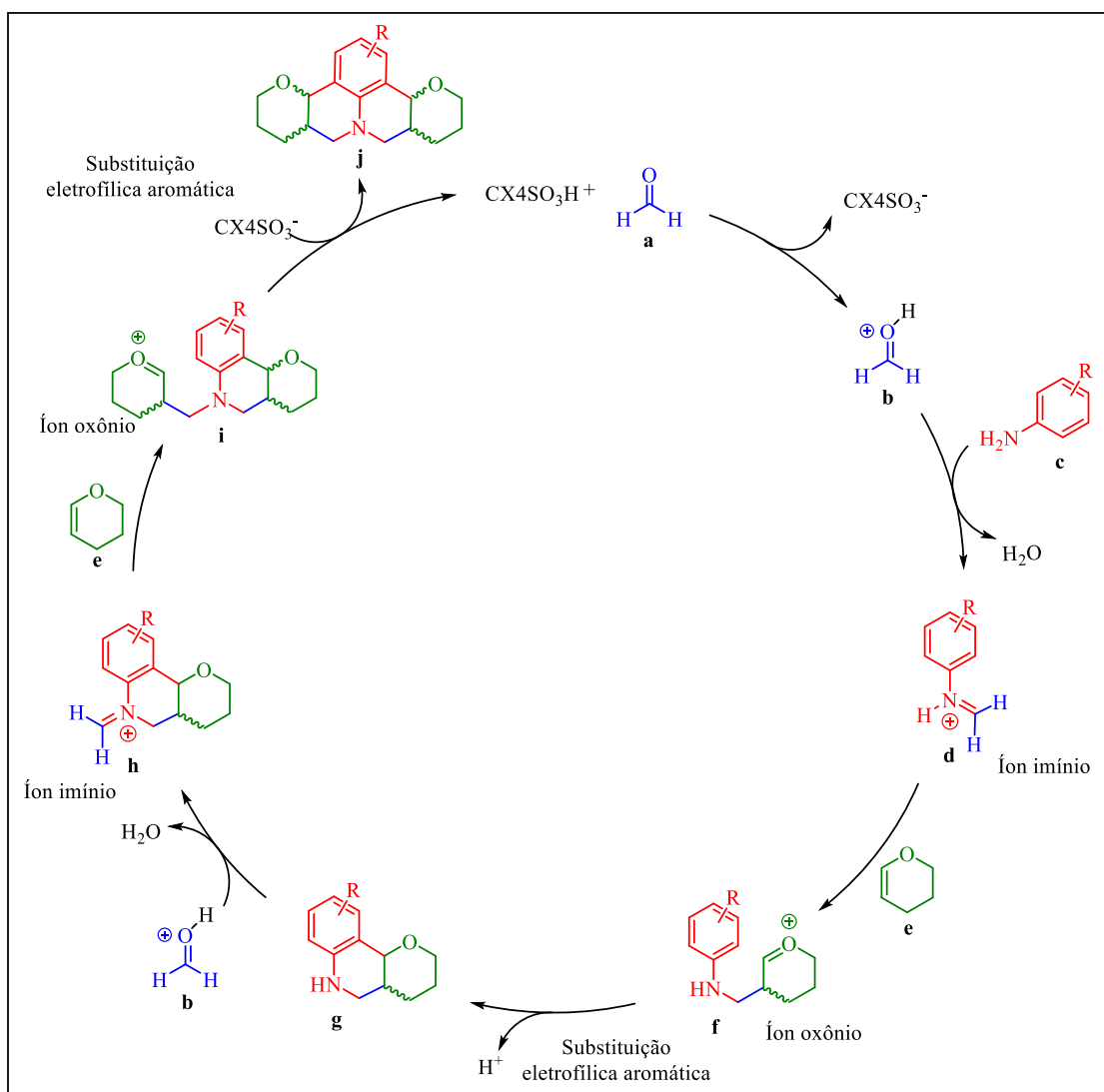
Figura 8 – Série de compostos obtidos a partir de diferentes anilinas, formaldeído e 3,4-diidro-2H-pirano^a.



^aReagentes e condições: As reações entre as anilinas (0,5 mmol, 1 equiv.), formaldeído (1,5 mmol, 3 equiv.) e 3,4-diidro-2H-pirano (1,5 mmol, 3 equiv.) foram realizadas de acordo com as condições otimizadas. Rendimentos isolados.

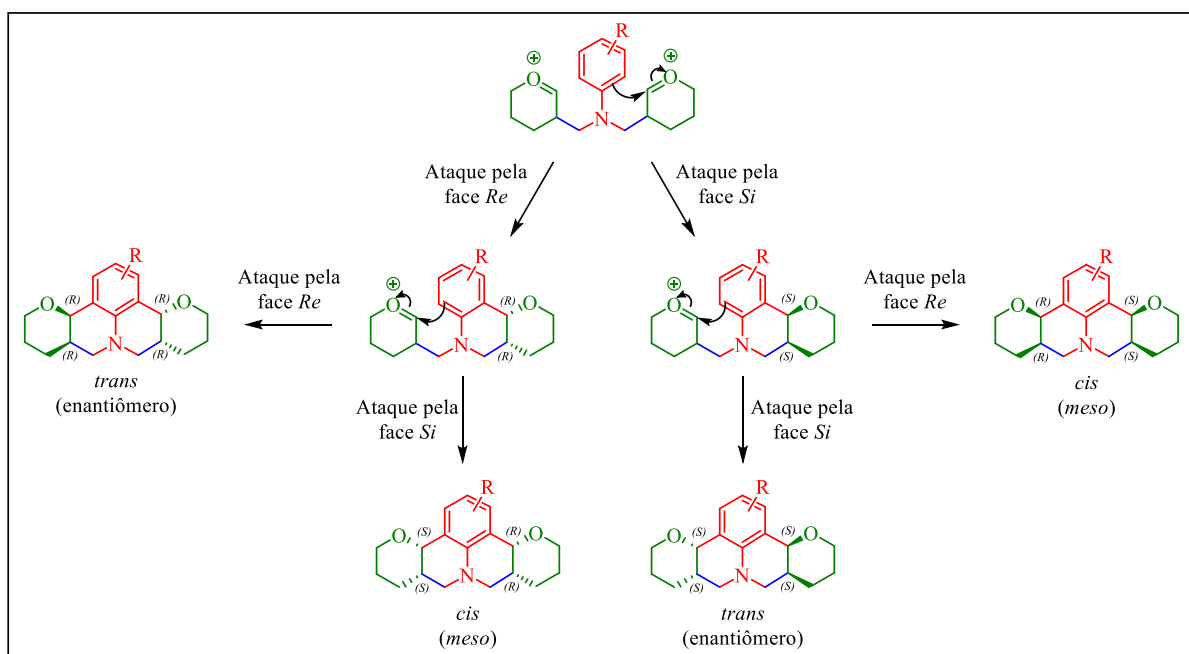
Para explicar a formação da mistura de diastereoisômeros **1-15** [(±)-T+C], foi feita uma proposta mecanística para a formação das piranojulolidinas (**Esquema 10**), inspirada no trabalho de Abranches *et al.* (2018). Inicialmente o catalisador CX₄SO₃H ativa a carbonila do formaldeído (**a**), tornando-o mais reativo. Em seguida, a anilina (**c**) ataca o formaldeído ativado (**b**), que após desidratação, leva à formação do íon imínio (**d**). O íon imínio reage com o 3,4-diidro-2H-pirano (**e**), gerando o íon oxônio (**f**), que em seguida sofre uma reação de S_EAr, resultando na formação da tetraidroquinolina (**g**). Posteriormente, a tetraidroquinolina reage novamente com formaldeído ativado (**b**), formando o segundo íon imínio (**h**) que em seguida reage com o 3,4-diidro-2H-pirano (**e**), originando um segundo íon oxônio (**i**). Por fim, esse novo íon oxônio passa por uma segunda S_EAr, levando à formação da julolidina (**j**) e regeneração do catalisador.

Esquema 10 – Ciclo catalítico proposto para a formação das piranojulolidinas via mecanismo iônico.



Segundo a proposta mecanística, a formação dos diastereoisômeros (*cis* e *trans*) das piranojulolidinas pode ser explicada pela formação de intermediários iônicos (íons oxônio). A formação da mistura de enantiômeros (*trans*) e do composto *meso* (*cis*) é determinada pela face em que ocorre o ataque da dupla ligação do anel aromático ao íon oxônio, na etapa de S_EAr (**Esquema 11**). Como não há impedimento estérico que favoreça o ataque a uma face específica, a reação pode ocorrer igualmente em ambas as faces do íon oxônio. Dessa forma, os diastereoisômeros são formados praticamente na mesma proporção, não havendo diastereoseletividade significativa para esta reação.

Esquema 11 – Caminho da reação para a formação dos diastereoisômeros das piranojulolidinas.



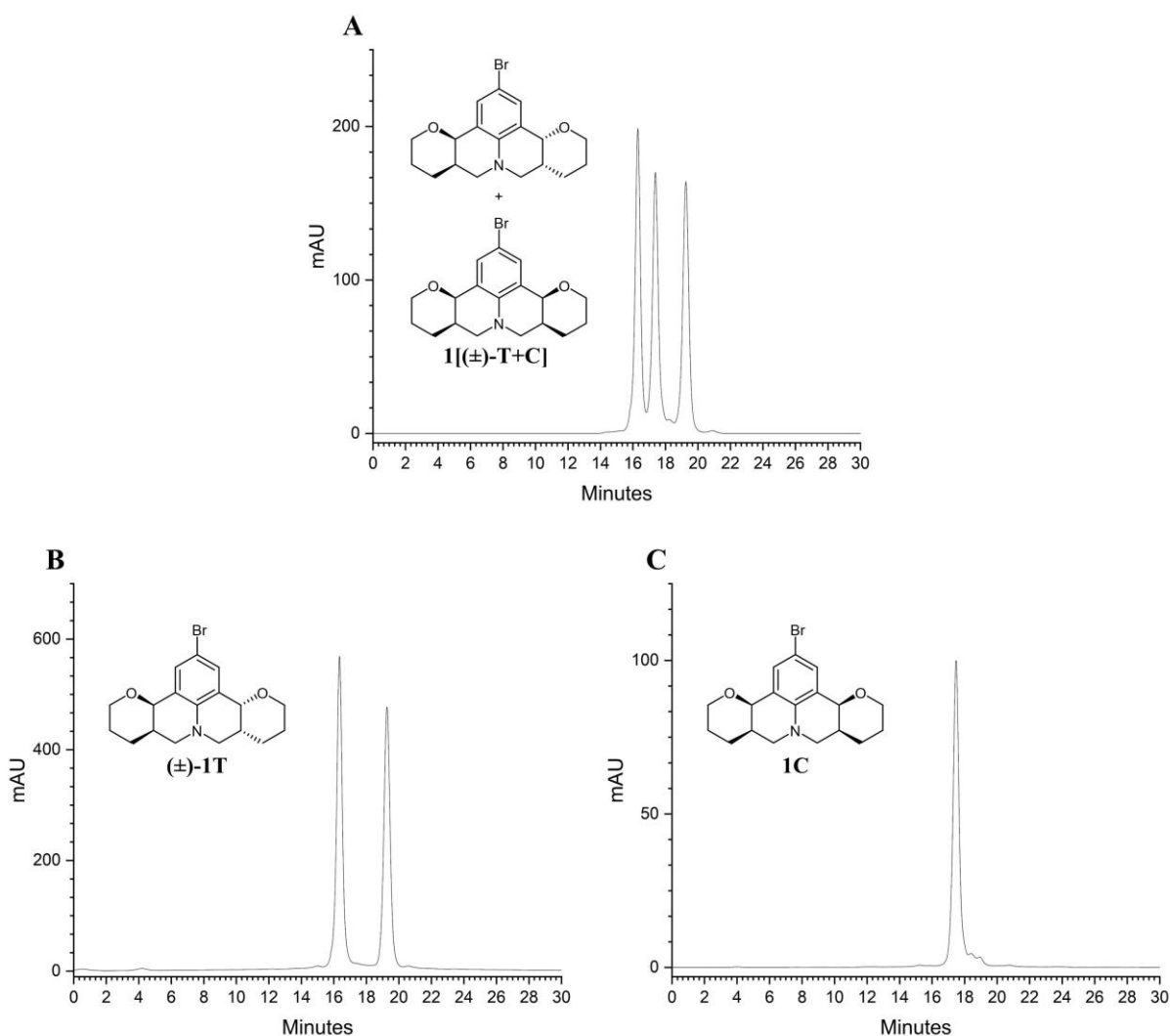
3.4 Caracterização das piranojulolidinas

Devido à similaridade estrutural dos produtos, optou-se por discutir em detalhes somente a caracterização dos produtos obtidos a partir da reação modelo, utilizando a *p*-bromoanilina, formaldeído e 3,4-diidro-2*H*-pirano como substratos. Os produtos (\pm)-**1T** e **1C**, isolados dessa reação, foram caracterizados por CLAE com coluna quiral CHIRALCEL[®] OD-R, difração de raios X de monocristal, CG-EM e RMN de ¹H e ¹³C. A seguir, são apresentados os dados de caracterização dos dois compostos.

Para auxiliar na identificação dos isômeros e na determinação da configuração relativa, foi utilizada a técnica de CLAE com coluna quiral. Inicialmente, o bruto da reação foi injetado, resultando na detecção de três picos (**Figura 9, A**). Em seguida, os isômeros foram isolados por

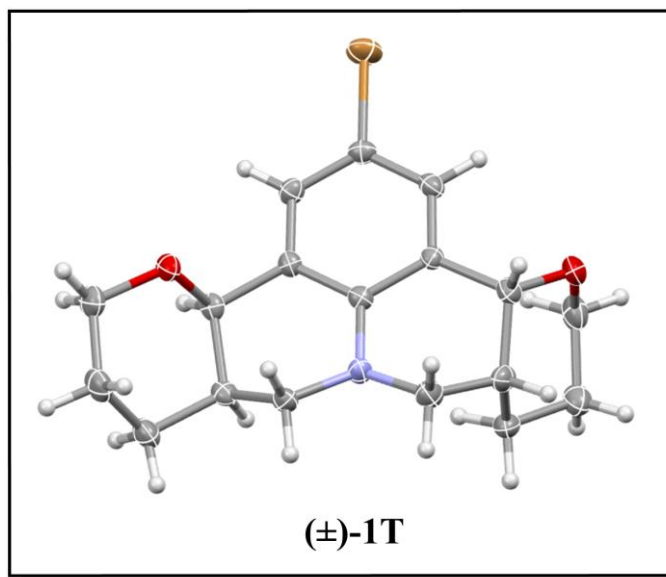
cromatografia em coluna de sílica-gel e, posteriormente, analisados individualmente por CLAE com a coluna quiral. Para o primeiro composto a eluir da coluna cromatográfica de sílica-gel foram observados dois picos, indicando tratar-se de um par de enantiômeros, caracterizando-o como (\pm) -**1T** (**Figura 9, B**). Já para o segundo composto a eluir da coluna cromatográfica foi observado apenas um pico, caracterizando-o como o composto *meso* **1C** (**Figura 9, C**).

Figura 9 – Cromatogramas obtidos por CLAE com coluna quiral (CHIRALCEL[®] OD-R, detector UV 254 nm) do bruto reacional (**A**) e dos produtos isolados (**B e C**).



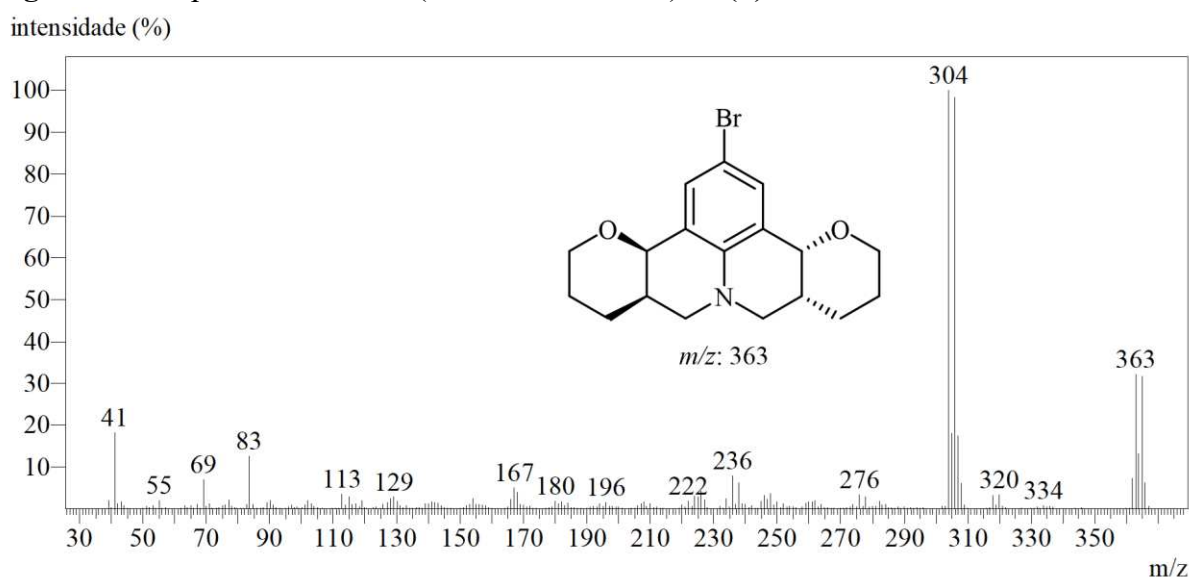
O composto (\pm) -**1T** foi obtido como um sólido branco, com uma faixa de fusão entre 164,3 °C e 165,7 °C. Por meio de recristalização em etanol, foi obtido o monocristal de (\pm) -**1T**, possibilitando a confirmação de sua estrutura cristalina por difração de raios X de monocristal (**Figura 10**).

Figura 10 – Estrutura de raios X do composto (\pm)-1T.

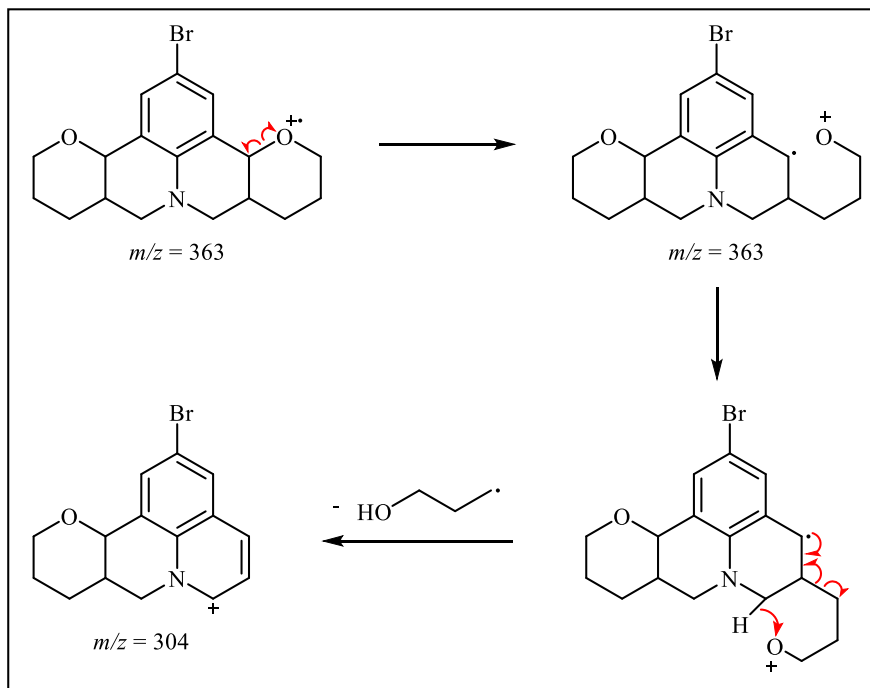


No espectro de massas (CG-EM) foi observada a presença do pico do íon molecular em m/z 363, acompanhado do pico $[M+2]$ de intensidade similar em m/z 365, confirmando a presença de um átomo de bromo na estrutura. Além disso, a massa ímpar observada está de acordo com a presença de um átomo de nitrogênio na estrutura (**Figura 11**). Uma proposta mecanística para a formação do pico base observado em m/z 304 está representada no **Esquema 12**.

Figura 11 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-1T.



Esquema 12 – Proposta mecânica para a formação do pico base no espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-1T.



A atribuição dos sinais de RMN de ^1H foi realizada com base nos espectros de RMN de ^1H (**Figura 12**) e no mapa de contornos COSY (**Figura 13**), onde pode-se observar as correlações entre hidrogênios vizinhos. No espectro de RMN de ^1H foi observado um simpleto em δ 7,25 com integração para dois hidrogênios, atribuído aos hidrogênios H8 e H10. O duplete em δ 4,49 ($J = 3,9$ Hz), também integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H1 e H7. Os sinais em δ 3,83 – 3,76 e 3,67 – 3,59 foram observados como multipletos integrados para dois hidrogênios cada e foram atribuídos aos hidrogênios (H11a e H11'b) e (H11b e H11'a), respectivamente. Em δ 3,29 ($J = 11,4, 8,8$ Hz) e 2,99 ($J = 11,4, 3,9$ Hz) foram observados duplo dupletos integrados para dois hidrogênios cada e foram atribuídos aos hidrogênios (H3a e H5b) e (H3b e H5a), respectivamente. Um multipletos em δ 2,14 – 2,05, integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H2 e H6. Por fim, os sinais em δ 1,87 – 1,63 e 1,58 – 1,47, observados como multipletos integrados para seis e dois hidrogênios, respectivamente, foram atribuídos aos hidrogênios (H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a) e (H12b e H12'a).

Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) de $(\pm)\text{-1T}$.

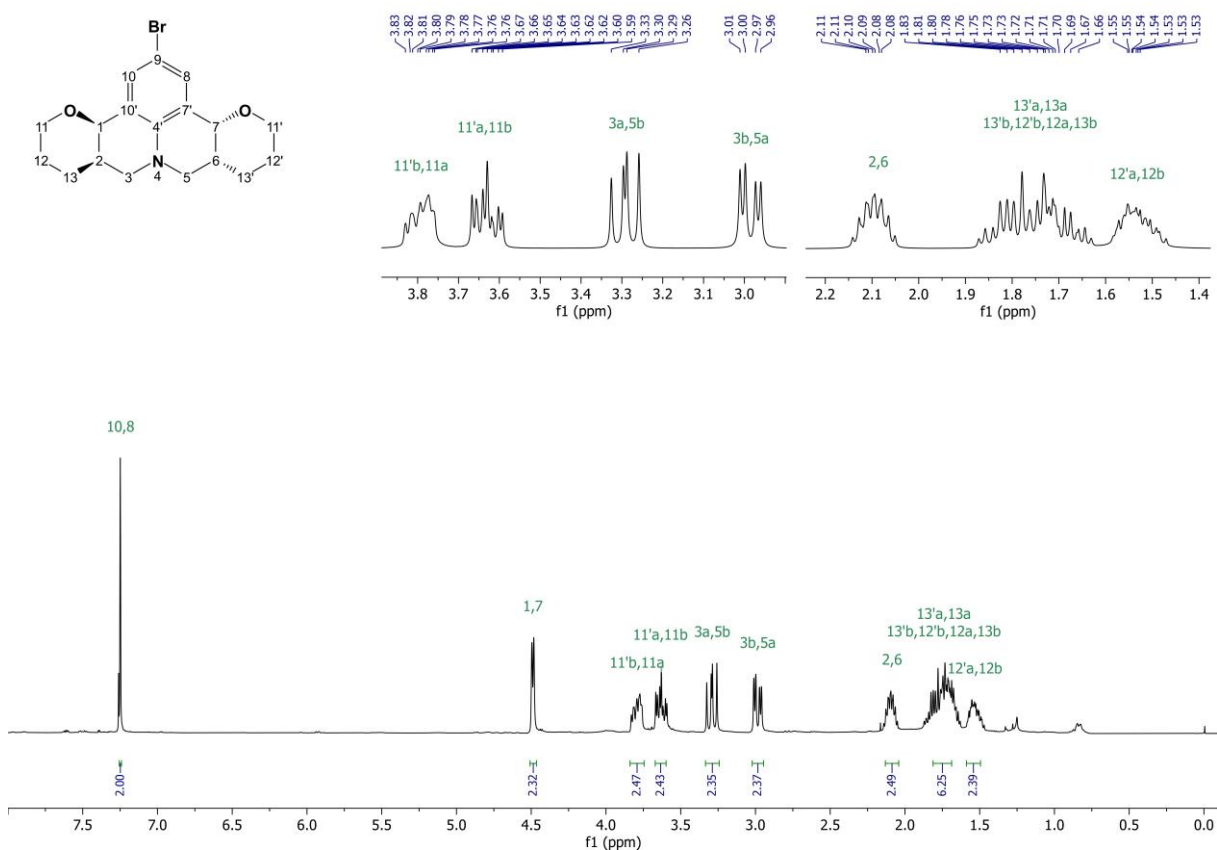
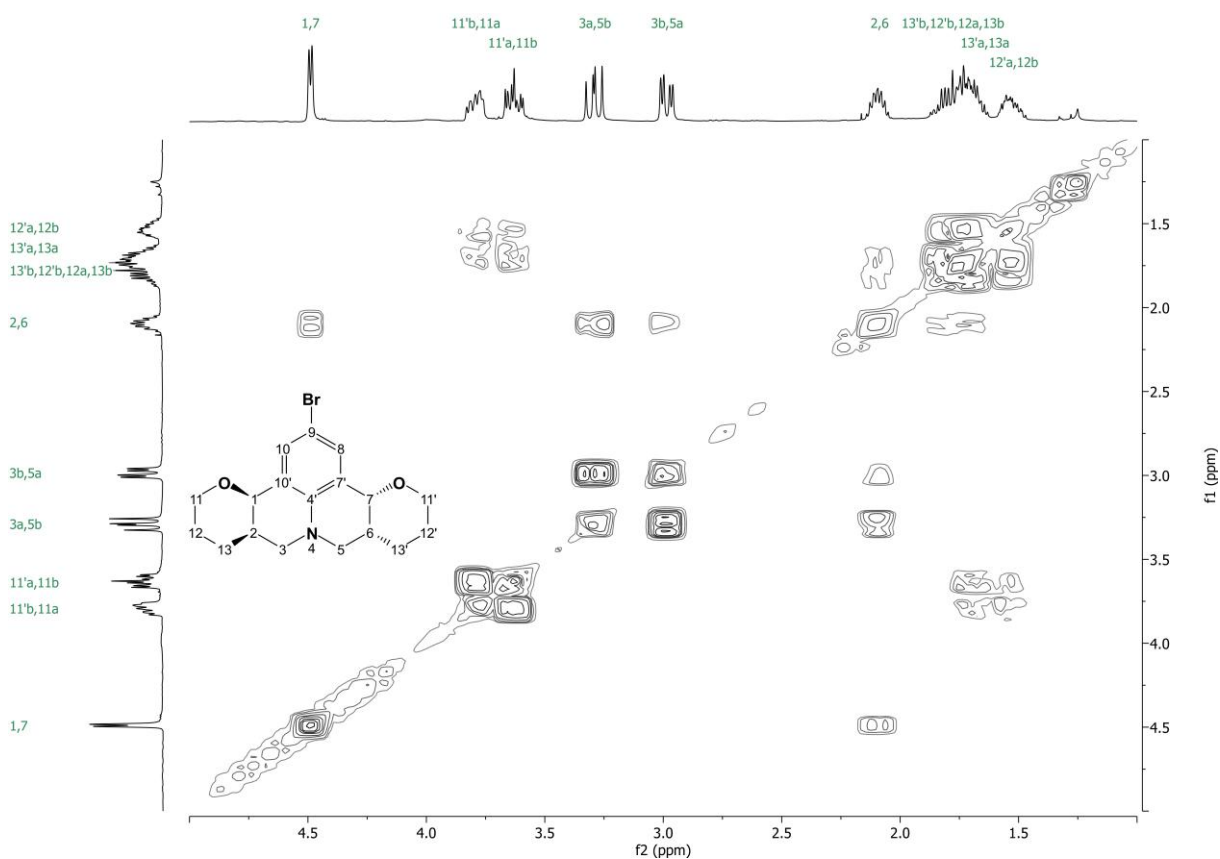
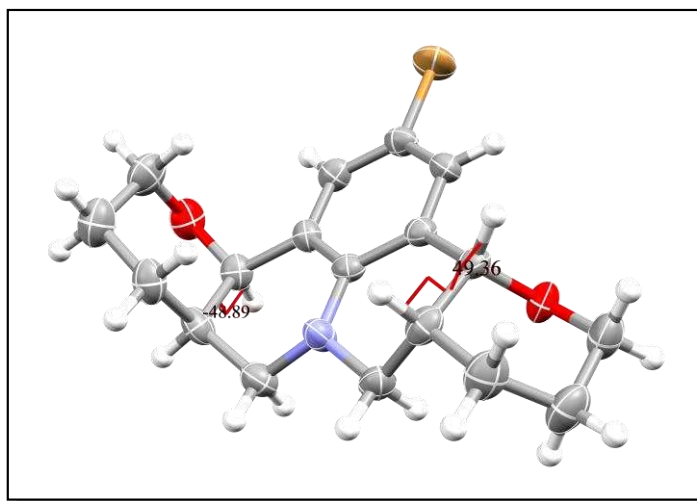


Figura 13 – Mapa de contornos COSY (CDCl_3) de $(\pm)\text{-1T}$.



A partir da estrutura de raios X de (\pm)-**1T**, utilizou-se o software Mercury (Macrae *et al.*, 2020) para calcular os ângulos diedro dos hidrogênios (H1 e H2, $\varphi = 48,89^\circ$) e (H7 e H6, $\varphi = 49,36^\circ$) (**Figura 14**).

Figura 14 – Cálculo do ângulo diedro pelo software Mercury a partir da estrutura de raios X de (\pm)-**1T**.



Esses ângulos foram empregados na Equação de Karplus (**Equação 1**), que correlaciona o ângulo diedro de uma ligação química com a constante de acoplamento observada em espectros de RMN de ^1H (Karplus, 1963):

$$J_{HH'} = A + B \cos \varphi + C \cos 2\varphi \quad (\text{Equação 1})$$

Sendo A, B e C constantes que dependem dos átomos e substituintes envolvidos na ligação, enquanto φ representa o ângulo diedro. No caso específico de ligações entre carbonos sp^3 , com comprimento de $1,543\text{\AA}$, os valores de A, B e C são definidos em: $A = 4,22$; $B = -0,5$; $C = 4,5$, conforme estabelecido o estudo original de Karplus (1963). Aplicando os valores dos ângulos obtidos na **Equação 1**, foram calculadas as constantes de acoplamento $J_{1,2} = 3,2\text{ Hz}$ e $J_{7,6} = 3,2\text{ Hz}$, sendo estes resultados próximos do valor obtido experimentalmente para o sinal referente aos hidrogênios H1 e H7, em $\delta 4,49$ ($J = 3,9\text{ Hz}$), corroborando a atribuição dos sinais de (\pm)-**1T**.

A atribuição dos carbonos foi realizada com base nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 15**), DEPT-135 (**Figura 16**) e no mapa de contornos HSQC (**Figura 17**), onde são observadas as correlações entre carbonos e hidrogênios diretamente ligados. No espectro de RMN de ^{13}C foram observados dez sinais, conforme esperado para a estrutura química de (\pm)-**1T**. Na região correspondente aos carbonos aromáticos, foram observados quatro sinais em $\delta 141,4$, $132,1$, $122,6$ e $107,8$ que foram atribuídos aos carbonos C4', (C8 e C10), (C7' e C10') e C9,

respectivamente. Já na região de carbonos alifáticos, foram observados seis sinais em δ 72,9, 65,6, 50,6, 31,6, 24,7 e 23,2 que foram atribuídos aos carbonos (C1 e C7), (C11 e C11'), (C3 e C5), (C2 e C6), (C12 e C12') e (C13 e C13'), respectivamente.

Figura 15 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0 ppm) de (\pm)-**1T**.

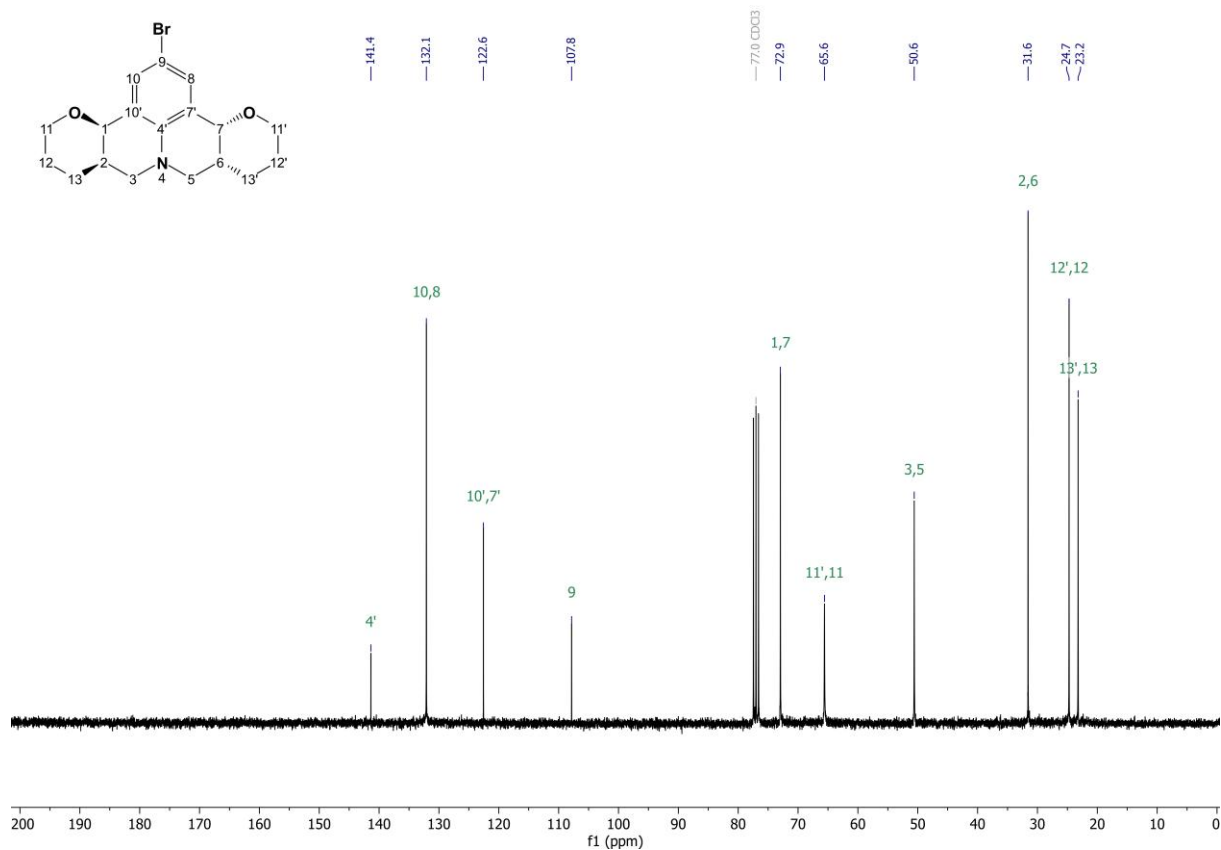


Figura 16 – Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 de (\pm)-1T.

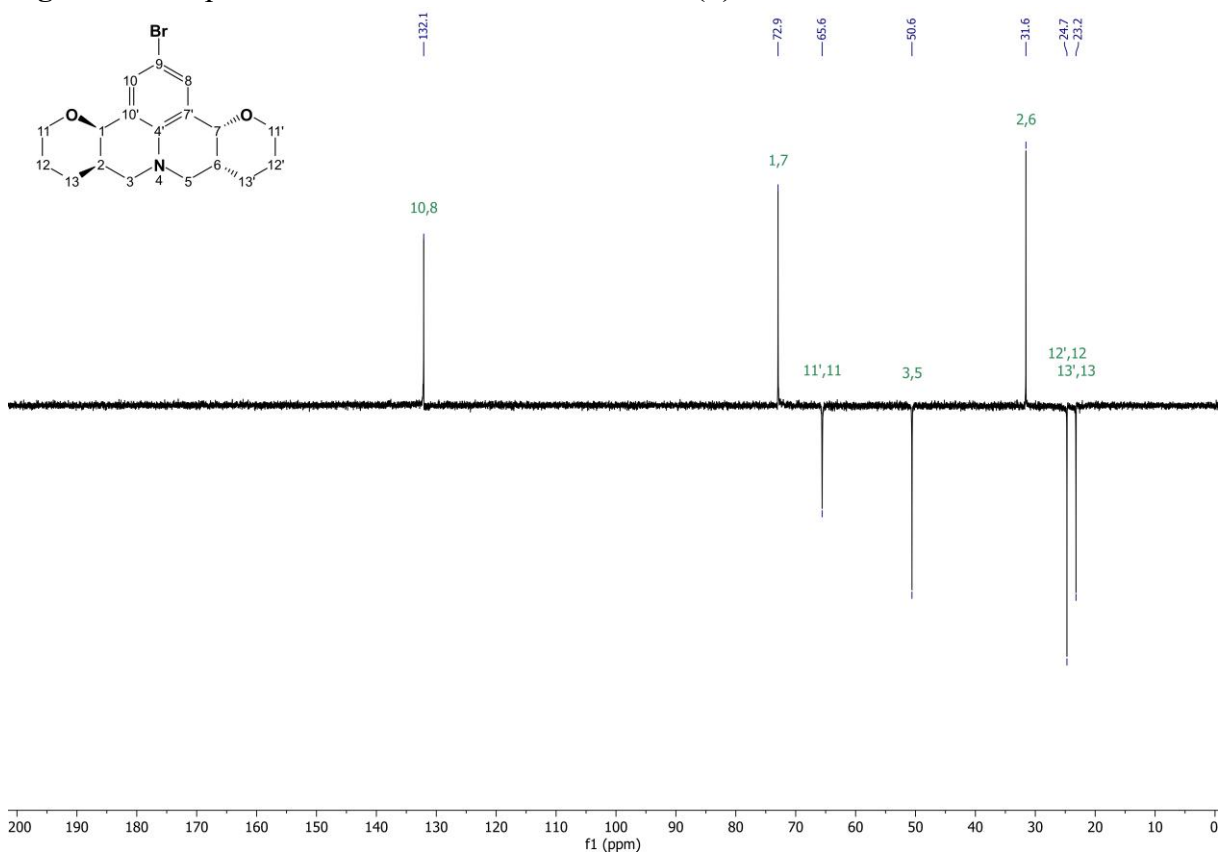
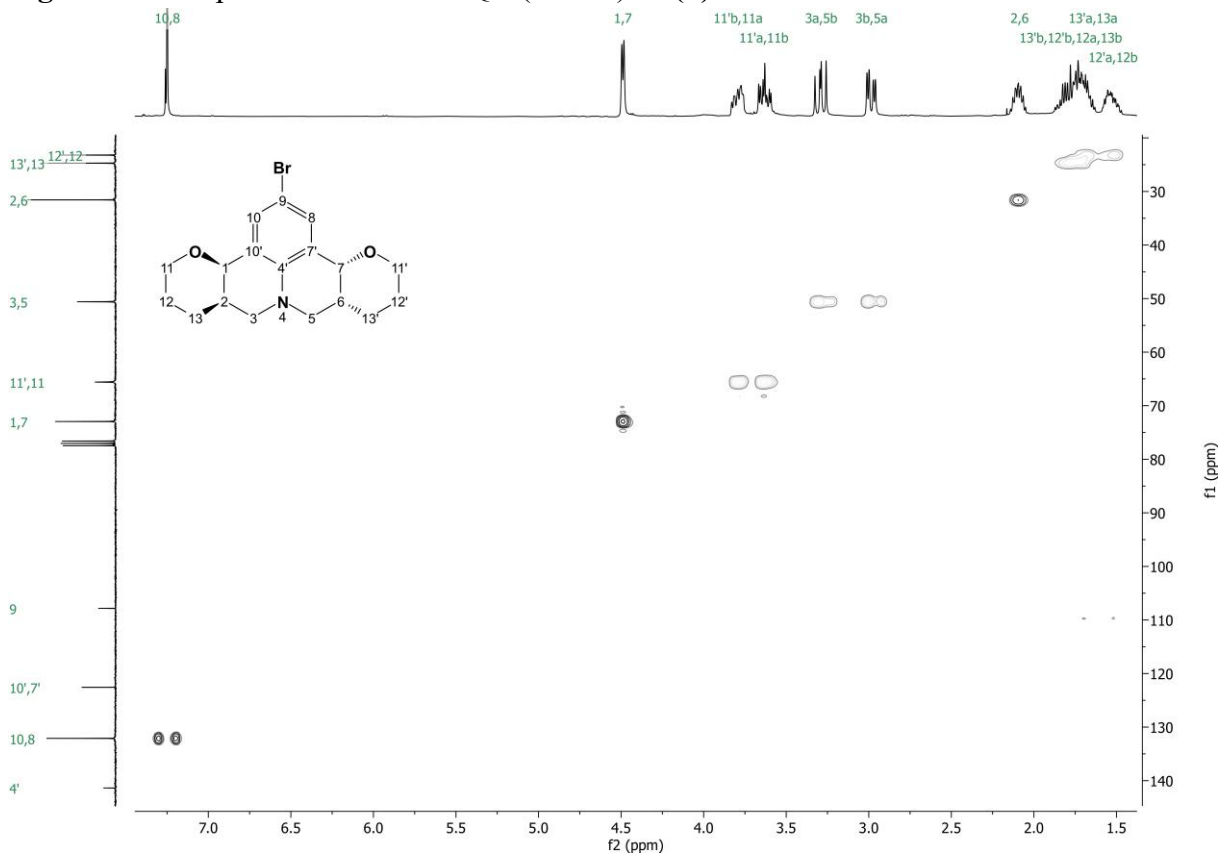
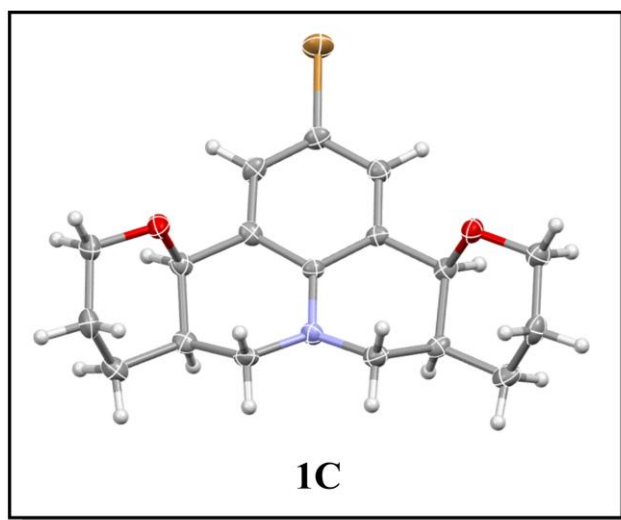


Figura 17 – Mapa de contornos HSQC (CDCl_3) de (\pm)-1T.



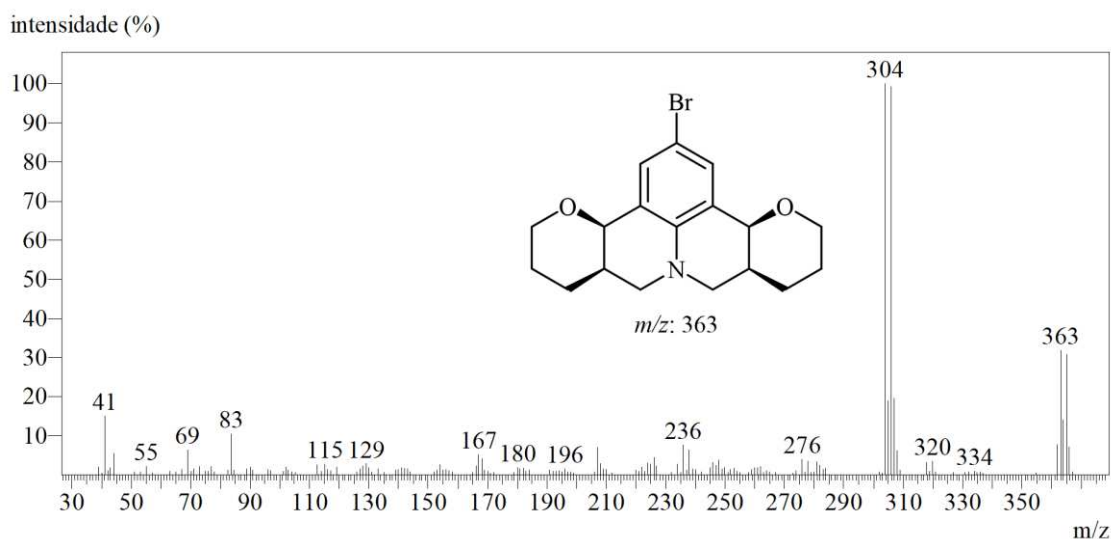
De forma análoga à (\pm)-**1T**, o composto **1C** foi obtido como um sólido branco, com uma faixa de fusão entre 176,6 °C e 177,2 °C. Por meio de recristalização em etanol, foi obtido o monocrystal de **1C**, possibilitando a confirmação de sua estrutura cristalina por difração de raios X de monocrystal (**Figura 18**).

Figura 18 – Estrutura de raios X do composto **1C**.



No espectro de massas (CG-EM) foi observada a presença do pico do íon molecular em m/z 363, acompanhado do pico $[M+2]$ de intensidade similar em m/z 365, indicando a presença de um átomo de bromo na estrutura. Além disso, a massa ímpar observada está de acordo com a presença de um átomo de nitrogênio na estrutura (**Figura 19**). O pico base é o mesmo que foi observado para o composto (\pm)-**1T** (**Figura 11**, página 51).

Figura 19 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **1C**.



A atribuição dos sinais de RMN de ^1H foi realizada com base nos espectros de RMN de ^1H (**Figura 20**) e no mapa de contornos COSY (**Figura 21**), onde pode-se observar as correlações entre hidrogênios vizinhos. No espectro de RMN de ^1H foi observado um simpleto em δ 7,21 com integração para dois hidrogênios, atribuído aos hidrogênios H8 e H10. O duplete em δ 4,31 ($J = 2,9$ Hz), também integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H1 e H7. O sinal em δ 3,98 – 3,91, observado como multiplete integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios H11a e H11'a. O sinal em δ 3,62 ($J = 10,9, 2,6$ Hz), observado como triplo duplete integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H11b e H11'b). O sinal em δ 3,44 ($J = 11,1$ Hz), se trata de um duplo duplete em que os sinais se sobrepuseram, formando um triplo aparente, integrado para dois hidrogênios, e foi atribuído aos hidrogênios H3a e H5a. O sinal em δ 2,83 ($J = 11,0, 3,9, 1,3$ Hz), observado como duplo duplo duplete integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H3b e H5b. Um multiplete em δ 2,13 – 2,03, integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H2 e H6. Por fim, os sinais em δ 1,91 – 1,71 e 1,48 – 1,37, observados como multipletos integrados para seis e dois hidrogênios, respectivamente, foram atribuídos aos hidrogênios (H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b) e (H12b e H12'b).

Figura 20 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) de **1C**.

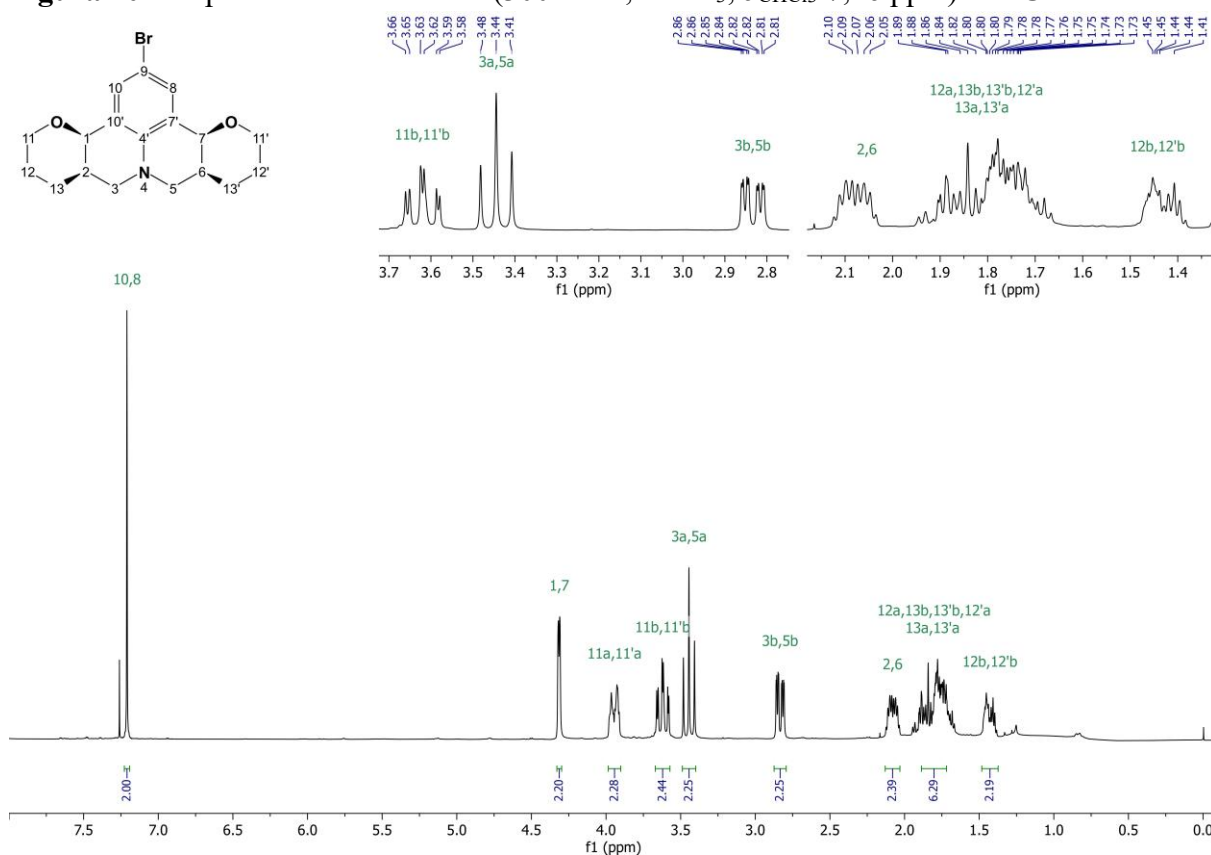
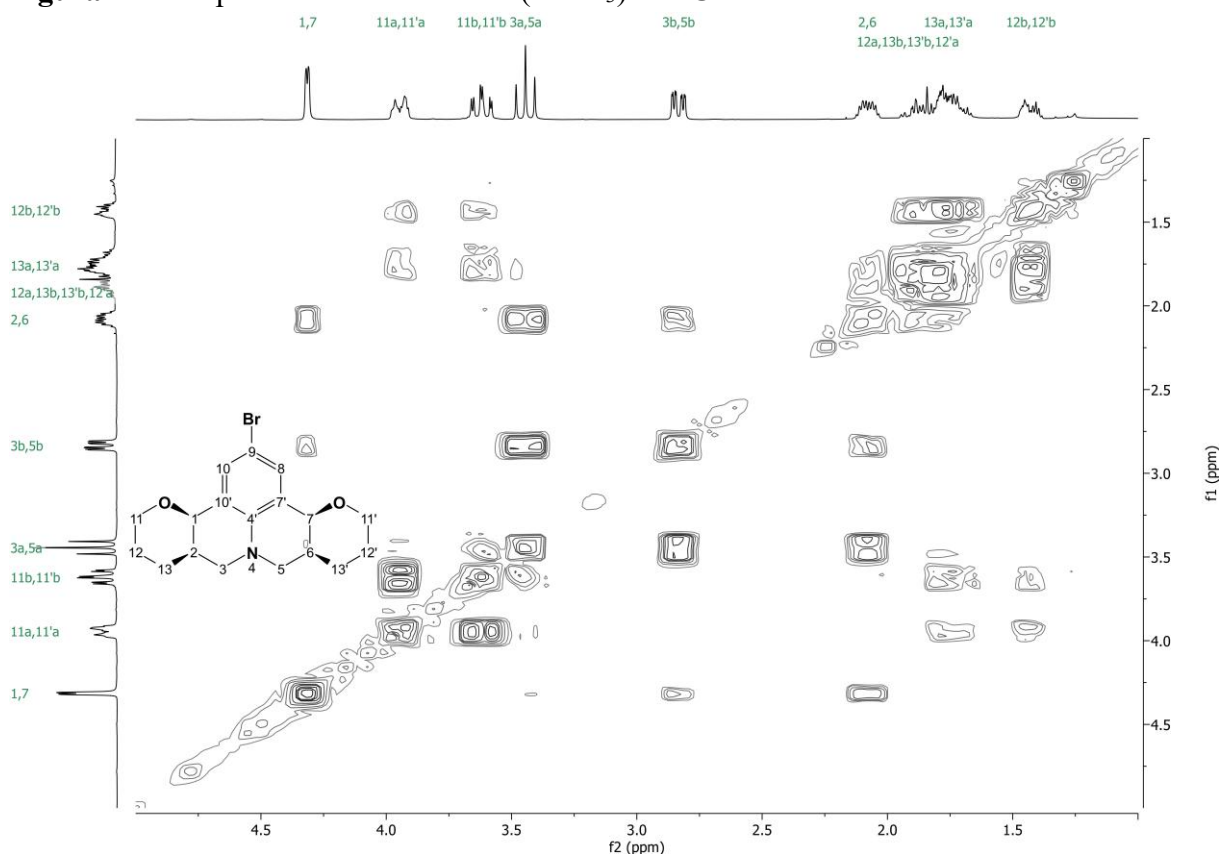
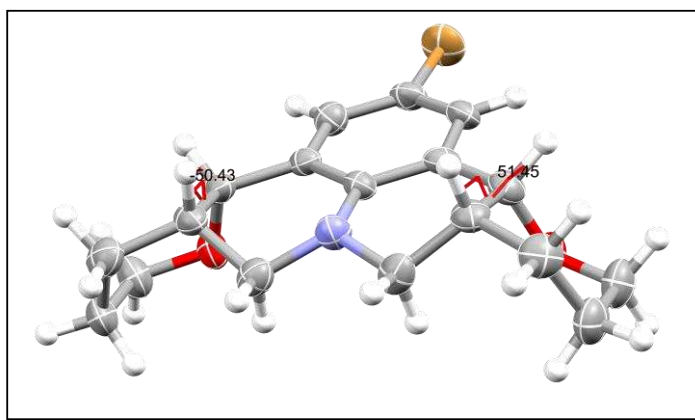


Figura 21 – Mapa de contornos COSY (CDCl_3) de **1C**.



De forma análoga à (\pm) -**1T**, a partir da estrutura de raios X de **1C**, utilizou-se o software Mercury (Macrae *et al.*, 2020) para calcular os ângulos diedro dos hidrogênios (H1 e H2, $\varphi = 50,43^\circ$) e (H7 e H6, $\varphi = 51,45^\circ$) (**Figura 22**)

Figura 22 – Cálculo do ângulo diedro pelo software Mercury a partir da estrutura de raios X de **1C**.



Aplicando os valores dos ângulos obtidos na Equação de Karplus (**Equação 1**, página 54), foram calculadas as constantes de acoplamento $J_{1,2} = 3,0$ Hz e $J_{7,6} = 2,9$ Hz, sendo estes

resultados próximos do valor obtido experimentalmente para o sinal referente aos hidrogênios H1 e H7, em δ 4,31 ($J = 2,9$ Hz), corroborando a atribuição dos sinais de **1C**.

A atribuição dos carbonos foi realizada com base nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 23**), DEPT-135 (**Figura 24**) e no mapa de contornos HSQC (**Figura 25**), onde são observadas as correlações entre carbonos e hidrogênios diretamente ligados. No espectro de RMN de ^{13}C foram observados dez sinais, conforme esperado para a estrutura química de **1C**. Na região correspondente aos carbonos aromáticos, foram observados quatro sinais em δ 142,0, 133,3, 123,3 e 107,6 que foram atribuídos aos carbonos C4', (C8 e C10), (C7' e C10') e C9, respectivamente. Já na região de carbonos alifáticos, foram observados seis sinais em δ 73,7, 67,7, 49,4, 32,1, 25,5 e 22,4 que foram atribuídos aos carbonos (C1 e C7), (C11 e C11'), (C3 e C5), (C2 e C6), (C12 e C12') e (C13 e C13'), respectivamente.

Figura 23 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0 ppm) de **1C**.

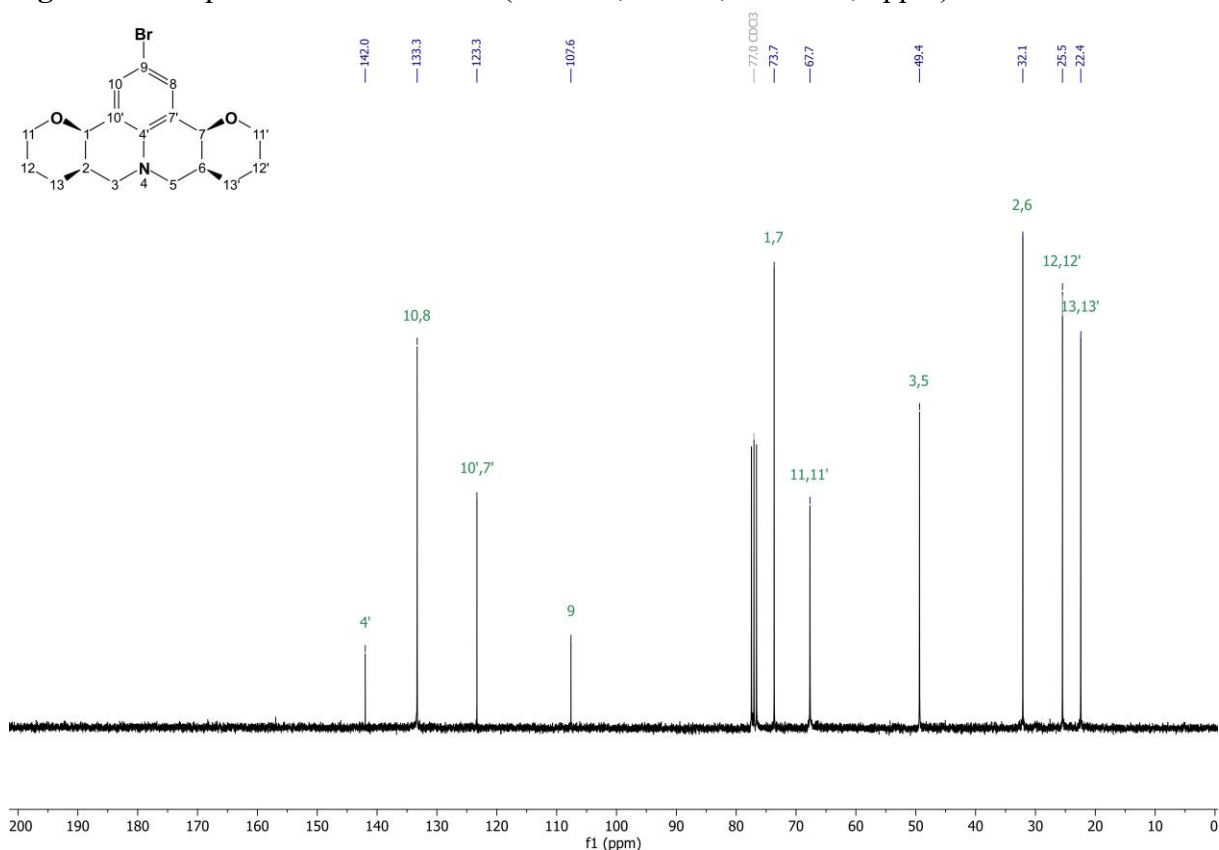


Figura 24 – Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 de **1C**.

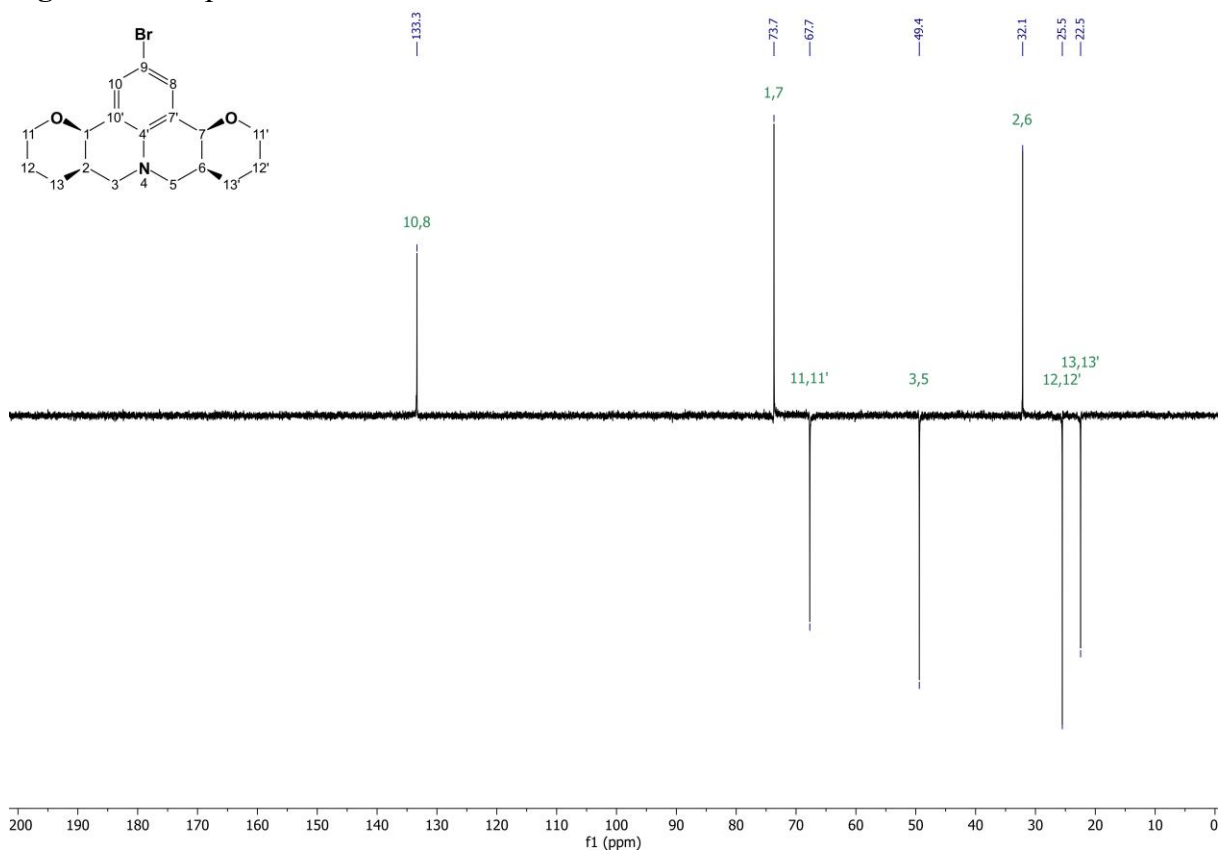
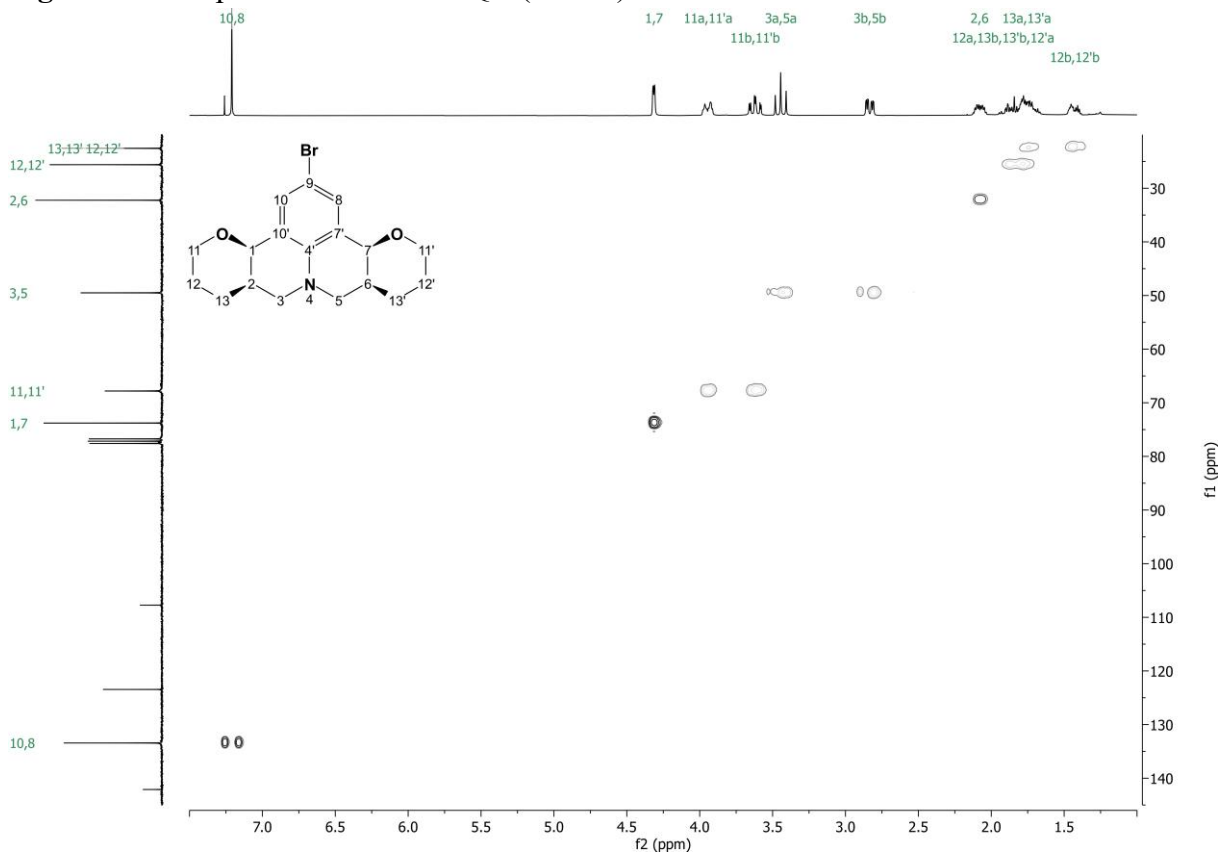
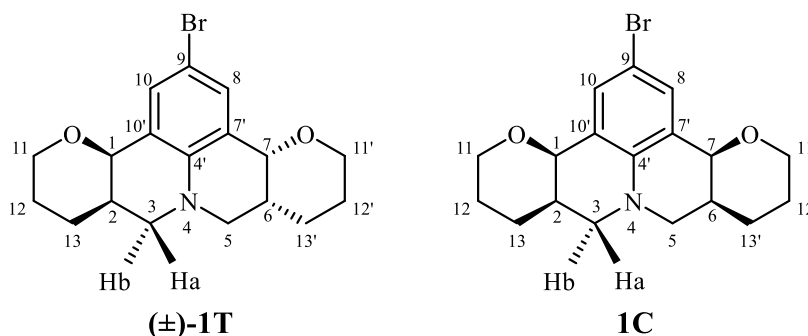


Figura 25 – Mapa de contornos HSQC (CDCl_3) de **1C**.

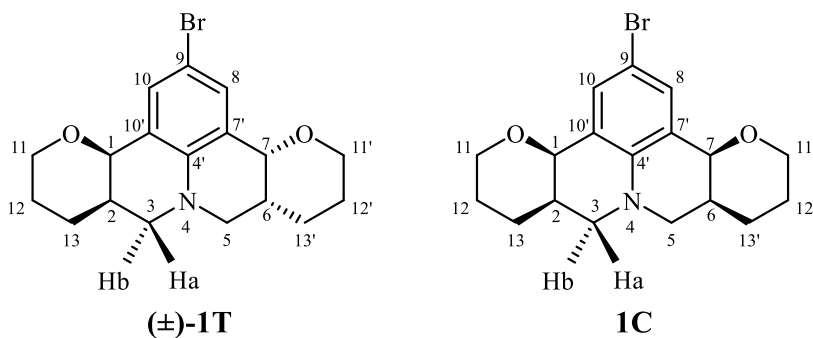


A atribuição dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C das piranojulolidinas (\pm)-1T e 1C estão organizados na **Tabela 2** e **Tabela 3**, visando facilitar a comparação entre os deslocamentos químicos e as multiplicidades das respectivas estruturas.

Tabela 2 – Comparação entre os dados de RMN de ^1H para os compostos (\pm)-1T e 1C.



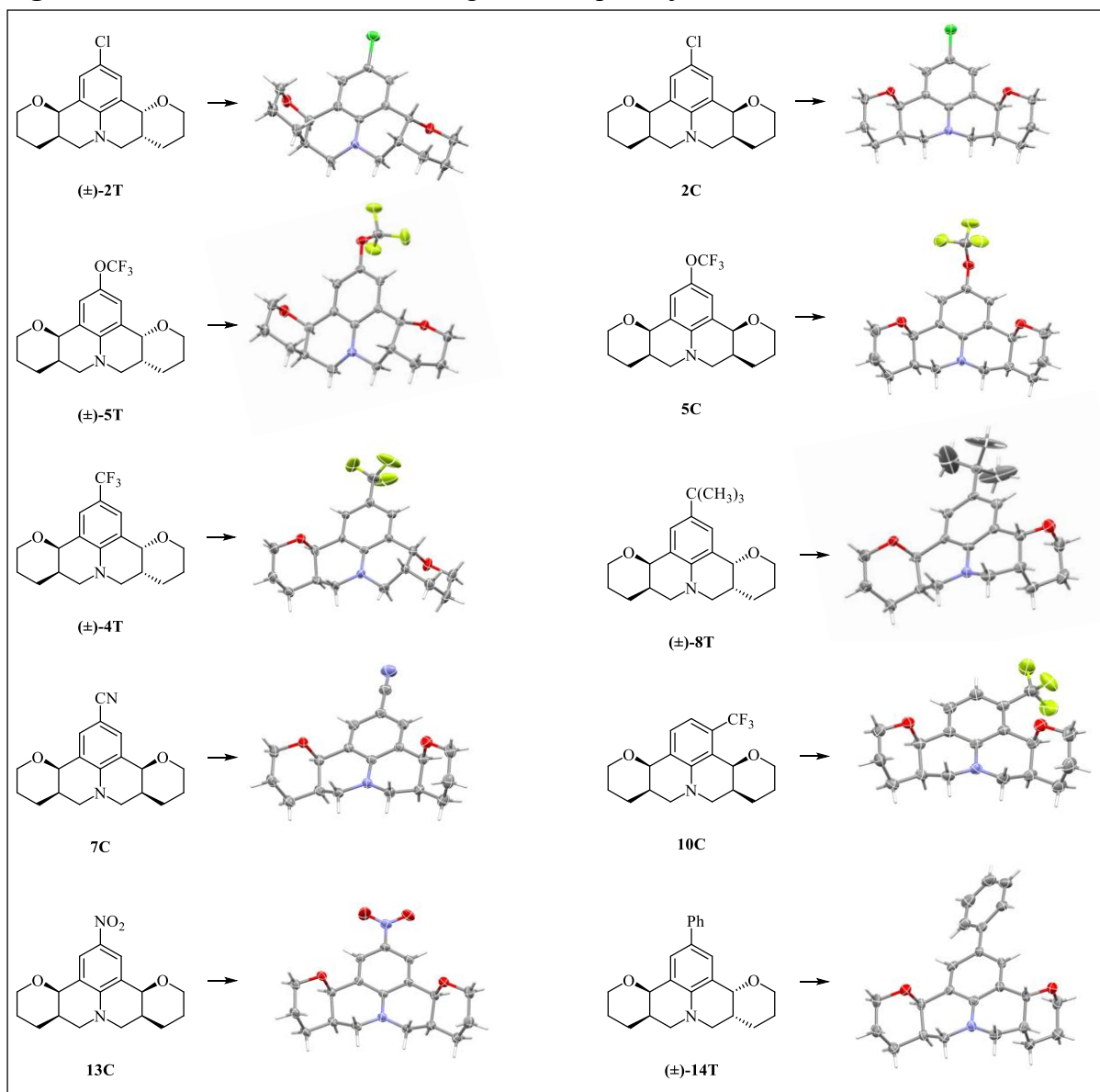
RMN de ^1H		
(\pm)-1T	1C	Atribuição
δ (mult., J)	δ (mult., J)	
1,58 – 1,47 (m)	-	H12b e H12'a
-	1,48 – 1,37 (m)	H12b e H12'b
1,87 – 1,63 (m)	1,91 – 1,71 (m)	H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a
2,14 – 2,05 (m)	2,13 – 2,03 (m)	H2 e H6
2,99 (dd, $J = 11,4, 3,9$)	-	H3b e H5a
3,29 (dd, $J = 11,4, 8,8$)	-	H3a e H5b
-	2,83 (ddd, $J = 11,0, 3,9, 1,3$)	H3b e H5b
-	3,44 (t, $J = 11,1$)	H3a e H5a
3,67 – 3,59 (m)	-	H11b e H11'a
3,83 – 3,76 (m)	-	H11a e H11'b
-	3,62 (td, $J = 10,9, 2,6$)	H11b e H11'b
-	3,99 – 3,90 (m)	H11a e H11'a
4,49 (d, $J = 3,9$)	4,31 (d, $J = 2,9$)	H1 e H7
7,25 (s)	7,21 (s)	H8 e H10

Tabela 3 – Comparação entre os dados de RMN de ^{13}C para os compostos (\pm)-1T e 1C.

RMN de ^{13}C		
(\pm)-1T	1C	Atribuição
δ	δ	
23,2	22,4	C13 e C13'
24,7	25,5	C12 e C12'
31,6	32,1	C2 e C6
50,6	49,4	C3 e C5
65,6	67,7	C11 e C11'
72,9	73,7	C1 e C7
107,8	107,6	C9
122,6	123,3	C7' e C10'
132,1	133,3	C8 e C10
141,4	142,0	C4'

Além das estruturas cristalinas dos compostos (\pm)-1T e 1C, foram obtidos os monocristais de outras dez piranojulolidinas (**Figura 26**).

Figura 26 – Estruturas de raios X de algumas das piranojulolidinas sintetizadas.

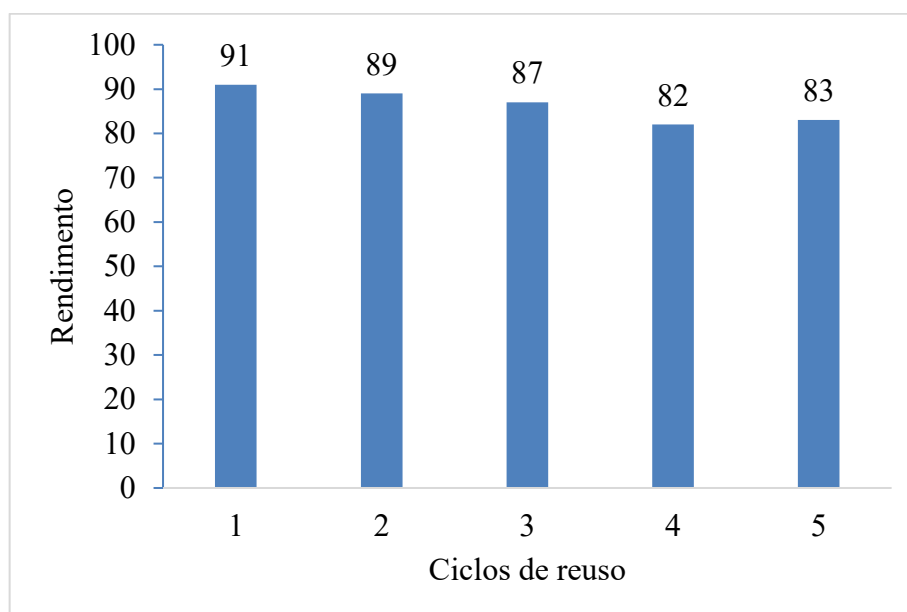


3.5 Recuperação e reuso do catalisador CX4SO₃H

A reciclagem e o reuso de catalisadores são estratégias importantes do ponto de vista ambiental e econômico. A reutilização de catalisadores se insere nos princípios da Química Verde, que sugere desenvolver processos químicos que minimizem o uso e a geração de substâncias nocivas à saúde humana e ao meio ambiente, além de diminuir os custos operacionais (Reis; Madureira, 2024).

Para avaliar a recuperação e o reuso do catalisador, foram selecionados como substratos modelo a *p*-bromoanilina, formaldeído e o 3,4-diidro-2*H*-pirano para a síntese das piranojulolidinas **1**[(±)-**T+C**]. Após o término da reação foi realizada a extração líquido-líquido com acetato de etila e água destilada, com o catalisador permanecendo solúvel na fase aquosa. Em seguida, a fase aquosa foi evaporada em rotaevaporador, permitindo a recuperação do catalisador, que então foi reutilizado em uma nova reação. O reuso do catalisador foi avaliado em cinco ciclos, sem que fosse observada perda significativa de sua capacidade catalítica entre ciclos consecutivos, porém observou-se que a capacidade catalítica começa a diminuir lentamente à medida em que mais ciclos de recuperação e reuso são realizados (**Figura 27**).

Figura 27 – Resultados do reuso do catalisador CX₄SO₃H na síntese piranojulolidinas **1**[(±)-**T+C**].



3.6 Conclusão

Neste trabalho, foram sintetizados novos derivados de julolidinas empregando a DRMCP, sob as seguintes condições de reação otimizadas: anilina (1 mmol), formaldeído (3 mmol), 3,4-diidro-2*H*-pirano (3 mmol), CX₄SO₃H (1 mol%), acetonitrila (2 mL) e 20 minutos de reação em reator de micro-ondas a 50W de potência e 150 °C de temperatura. A metodologia empregada apresenta importantes vantagens, como a ausência de metais, curto tempo de reação e o uso de um catalisador reciclável e reutilizável. Além disso, o único subproduto gerado é água. Outro ponto relevante é a formação de quatro ligações *Csp*³-*Csp*³ e duas ligações *Csp*³-*Nsp*³, em uma única etapa. Empregando diferentes anilinas, formaldeído e 3,4-diidro-2*H*-pirano, foram obtidas 30 piranojulolidinas como uma mistura de diastereoisômeros **1-15**[(±)-

T+C] com rendimentos de 42% a 92%. Os diastereoisômeros foram devidamente isolados por cromatografia em coluna de sílica-gel e caracterizados, sendo 15 piranojulolidinas com a configuração *cis* (**1-15C**) e 15 piranojulolidinas com a configuração *trans* (**1-15[(±)-T]**). Das 30 piranojulolidinas sintetizadas, 28 são inéditas (**1-5** e **7-15[(±)-T+C]**). A configuração relativa das piranojulolidinas foi determinada por CLAE com coluna quiral, RMN de ¹H e cristalografia de raios X. Além disso foram obtidos os monocristais e as estruturas cristalinas por difração de raios X de 12 piranojulolidinas (**(±)-1T, 1C, (±)-2T, 2C, (±)-5T, 5C, (±)-4T, (±)-8T, 7C, 10C, 13C** e **(±)-14T**).

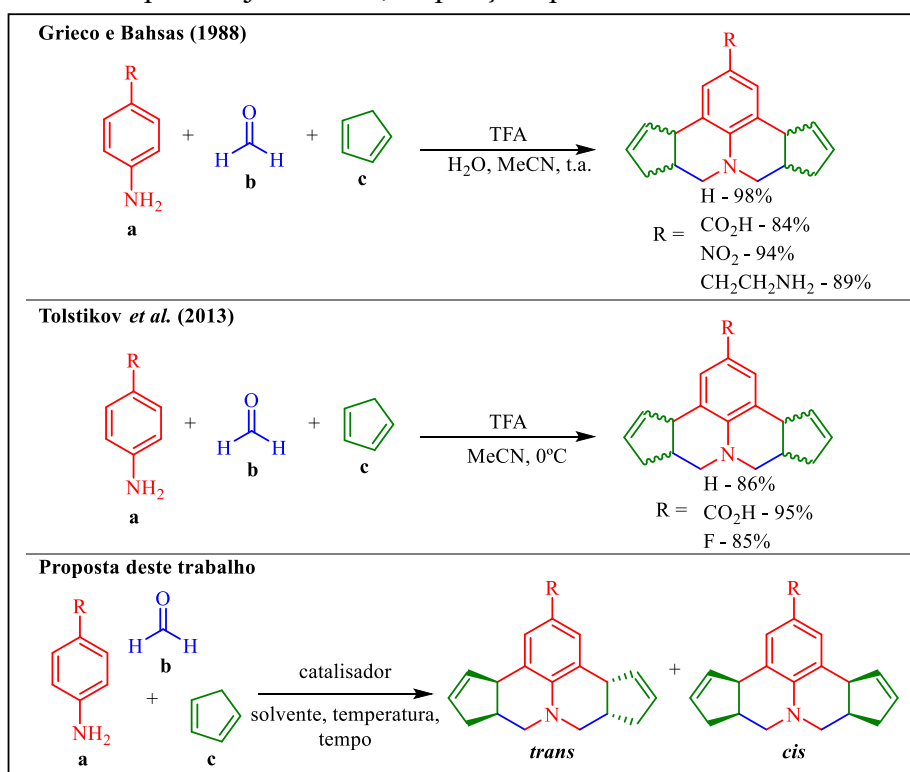
4 CAPÍTULO 2 - SÍNTESE DE CICLOPENTENOJULOLIDINAS

4.1 Introdução

Em 1988, Grieco e Bahsas, ao tentarem sintetizar azanorbornenos através da reação entre diferentes anilinas (**a**), formaldeído (**b**) e ciclopentadieno (**c**) na presença de ácido trifluoroacético (TFA), obtiveram quatro julolidinas, com rendimentos entre 84% e 98% (**Esquema 13**) (Grieco; Bahsas, 1988). As julolidinas foram obtidas como uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 3,7:1, sendo o produto majoritário isolado por coluna cromatográfica de sílica-gel e caracterizado por difração de raios X.

De forma semelhante, em 2013, Tolstikov *et al.* sintetizaram três julolidinas com rendimentos de 85% a 92% (**Esquema 13**) (Tolstikov *et al.*, 2013). Ao reproduzirem as condições de Grieco e Bahsas (1988), observaram a formação de um precipitado branco, que foi isolado e caracterizado por difração de raios X, confirmando a estrutura do produto obtido no estudo original. No filtrado, identificaram uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 10:1, que foi purificada em coluna cromatográfica de sílica-gel, porém sem a separação dos diastereoisômeros, sendo obtidos apenas como mistura. Em ambos os trabalhos, apenas as julolidinas com configuração *trans* foram isoladas e caracterizadas. O isômero *cis*, produto minoritário da reação, não foi isolado e caracterizado, sendo apenas identificado por CG-EM.

Esquema 13 – Metodologias descritas por Grieco e Bahsas (1988) e Tolstikov *et al.* (2013) para a síntese de ciclopentenojulolidinas, inspirações para este trabalho.



Considerando que estes derivados de julolidinas ainda permanecem pouco explorados, e inspirado nos trabalhos de Grieco e Bahsas (1988) e Tolstikov *et al.* (2013), que utilizaram o ciclopentadieno como substrato para obtenção de ciclopentenojulolidinas e de Simões *et al.* (2013), que relatou a síntese de derivados de julolidinas catalisadas pelo CX4SO₃H (Simões *et al.*, 2013), este trabalho propõe o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese de uma série de ciclopentenojulolidinas.

4.2 Objetivos específicos

- Desenvolver uma nova metodologia para a síntese de ciclopentenojulolidinas empregando a DRMCP;
- Avaliar a atividade catalítica do CX4SO₃H na DRMCP para a síntese de ciclopentenojulolidinas;
- Otimizar diferentes parâmetros reacionais, como solvente, carga de catalisador e tempo de reação;
- Avaliar as generalidades da reação empregando diferentes anilinas substituídas;
- Avaliar a recuperação e o reuso do catalisador CX4SO₃H.

4.3 Resultados e discussão

Inicialmente decidiu-se conduzir um experimento nas mesmas condições reportadas por Tolstikov *et al.* (2013). Para tal, foram utilizados *p*-bromoanilina (0,5 mmol), formaldeído (1,75 mmol) e ciclopentadieno (1,75 mmol) como substratos, TFA (0,5 mmol, 70 mol%) como catalisador, acetonitrila (2 mL) como solvente, em banho de gelo. As ciclopentenojulolidinas **16[(±)-T+C]** foram obtidas com 86% de rendimento e razão diastereoisomérica de 8:2, sendo observado também a formação do composto **TM**, formado a partir da redução do segundo íon imínio, com 7% de rendimento (**Tabela 4, Experimento 1**). Vale ressaltar que as ciclopentenojulolidinas **16[(±)-T+C]** não correspondem a nenhuma das sintetizadas por Tolstikov *et al.* (2013).

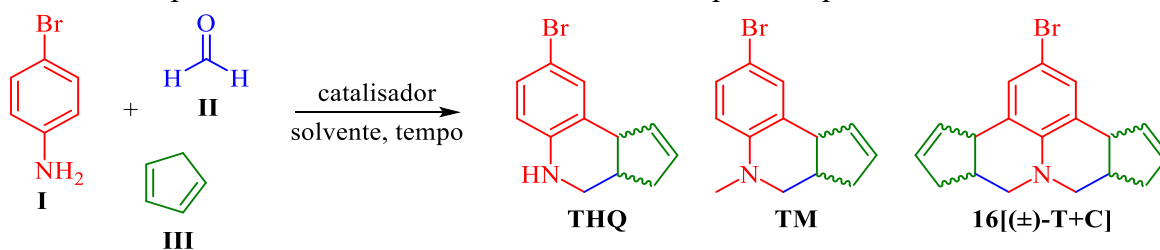
Um segundo experimento foi conduzido sob as mesmas condições, porém substituindo o TFA pelo CX4SO₃H a 2,0 mol% para avaliar o desempenho deste catalisador nesta reação. As ciclopentenojulolidinas **16[(±)-T+C]** foram obtidas com apenas 16% de rendimento e razão diastereoisomérica de 8:2, sendo o produto majoritário o composto **TM** (**Tabela 4, Experimento 2**).

Com base no trabalho de Simões *et al.* (2013), que descreve a síntese de derivados de julolidinas empregando água como solvente e o CX4SO₃H a 2,0 mol% como catalisador, optou-

se por substituir a acetonitrila por água com o objetivo de verificar se a mudança de solvente aumentaria o rendimento dos produtos de interesse. Nas reações utilizando água como solvente (**Tabela 4, Experimentos 3 e 4**), observou-se a formação da tetraidroquinolina **THQ** em vez de **TM** observado nos experimentos anteriores. Este dado indica que os rendimentos para a obtenção das ciclopentenojulolidinas **16[(±)-T+C]** podem ser otimizados, uma vez que quando o composto **TM** é formado, não é possível que a conversão em **16[(±)-T+C]** ocorra. Para que ocorra a formação das julolidinas, é necessário que a **THQ** reaja com uma segunda molécula de formaldeído, gerando um novo íon imínio, possibilitando que a segunda reação de Povarov ocorra com o ciclopentadieno. Dessa forma, os experimentos conduzidos em água se mostraram mais vantajosos para a obtenção do produto alvo. Além disso, foi observado que o rendimento de **16[(±)-T+C]** utilizando o TFA como catalisador (**Tabela 4, Experimento 3**) foi de 66%, enquanto utilizando o CX4SO₃H o rendimento foi de 79% (**Tabela 4, Experimento 4**), demonstrando maior eficiência catalítica.

Na tentativa de melhorar o rendimento, ao conduzir a reação em água com o CX4SO₃H em temperatura ambiente, as ciclopentenojulolidinas foram obtidas com 72% de rendimento em apenas 20 minutos de reação (**Tabela 4, Experimento 5**). Em todos os experimentos as ciclopentenojulolidinas foram obtidas com uma razão diastereoisomérica de 8:2, determinada por CG-EM.

Tabela 4 – Experimentos iniciais variando solvente, tempo e temperatura^a.



Experimento	Catalisador	Solvente	Temperatura (°C)	THQ (%) ^d	TM (%) ^d	16[(±)-T+C] (%) ^d
1 ^b	TFA 0,5 mmol	MeCN	0	-	7	86
2 ^b	CX4SO ₃ H 2,0 mol%	MeCN	0	-	65	16
3 ^b	TFA 0,5 mmol	H ₂ O	0	23	-	66
4 ^b	CX4SO ₃ H 2,0 mol%	H ₂ O	0	21	-	79
5 ^c	CX4SO ₃ H 2,0 mol%	H ₂ O	23	-	-	72

^aReagentes e condições: *p*-bromoanilina **I** (0,5 mmol), formaldeído **II** (1,75 mmol) e ciclopentadieno **III** (1,75 mmol). ^bTempo de reação de 1 hora. ^cTempo de reação de 20 minutos. ^dRendimentos determinados por CG-EM.

Com base nos resultados iniciais, decidiu-se investigar como diferentes parâmetros reacionais, como solvente, tempo de reação e carga de catalisador afetam o rendimento e a diastereoseletividade dos produtos.

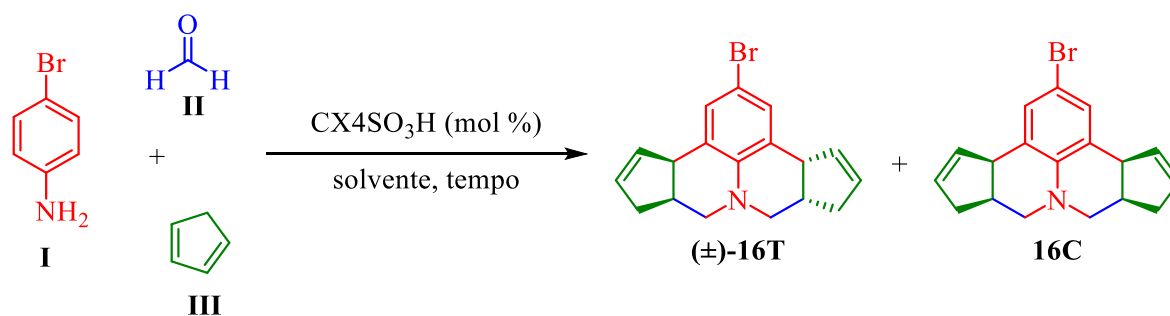
Decidimos iniciar a otimização das condições reacionais pelos solventes. Entre os solventes próticos avaliados foram observados rendimentos de 5%, 15% e 72% para etanol, metanol e água, respectivamente (**Tabela 5, Experimentos 1, 2 e 3**). Já para os solventes apróticos, foram observados rendimentos de 69% com diclorometano, 86% com hexano, 73% com éter etílico, 15% com acetonitrila e 97% com acetato de etila (**Tabela 5, Experimentos 4-8**). Este último resultado se mostrou vantajoso, uma vez que o acetato de etila é considerado um solvente verde devido à sua baixa toxicidade, pode ser obtido de fontes renováveis (biomassa) e recomendado pela CHEM21 (Prat *et al.*, 2015).

Após estabelecer o melhor solvente para a síntese de **16[(±)-T+C]**, foi avaliado o tempo de reação. Para tempos inferiores a 20 minutos, o rendimento diminui para 91 e 92% (**Tabela 5, Experimentos 9 e 10**), não sendo avaliados tempos de reação superiores a 20 minutos, já que o rendimento obtido é de 97% (**Tabela 5, Experimento 8**).

Seguindo a otimização, foi avaliada a carga de catalisador, na tentativa de minimizar custos. Na ausência de catalisador, a reação não leva à formação dos produtos de interesse e a redução na quantidade de catalisador resultou em menores rendimentos, 58% utilizando 0,5 mol% e 81% utilizando 1 mol% (**Tabela 5, Experimentos 11-13**).

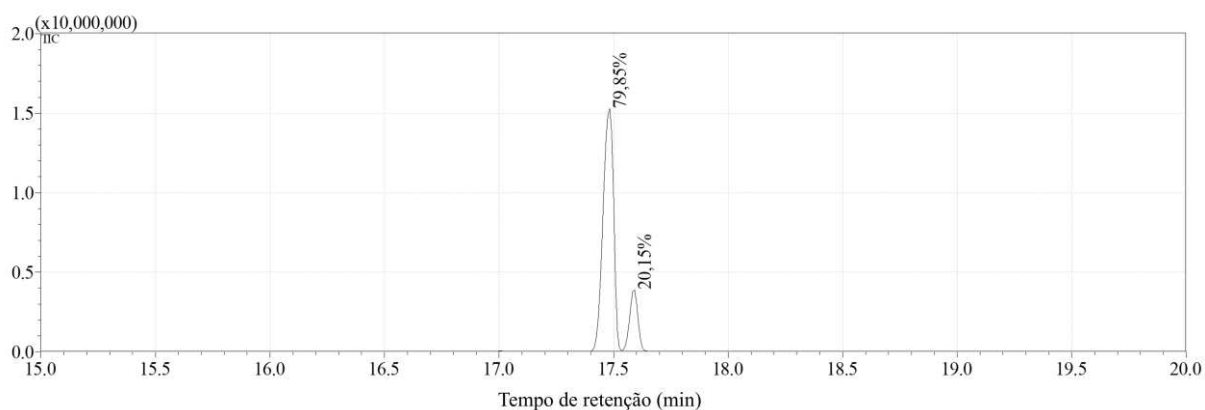
Entre os parâmetros de reação avaliados, a temperatura não foi considerada pois o ciclopentadieno pode atuar tanto como dieno quanto como dienófilo. Dessa forma, ele pode sofrer uma reação de Diels-Alder consigo mesmo, formando o dicitlopentadieno, mesmo em temperatura ambiente (Xu, Rui *et al.*, 2019).

Em todos os experimentos, as ciclopentenojulolidinas foram obtidas como uma mistura diastereoisomérica com uma proporção de 8:2, como pode ser observado no cromatograma (CG-EM) na **Figura 28**.

Tabela 5 – Otimização das condições reacionais para a síntese das ciclopentenojulolidinas^a.

Experimento	Solvente	Tempo (min)	Carga de catalisador (mol%)	Rendimento 16[(±)-T+C] (%) ^b
1	EtOH	20	2	5
2	MeOH	20	2	15
3	H ₂ O	20	2	72
4	DCM	20	2	69
5	Hexano	20	2	86
6	Et ₂ O	20	2	73
7	MeCN	20	2	15
8	AcOEt	20	2	97
9	AcOEt	10	2	91
10	AcOEt	15	2	92
11	AcOEt	20	-	-
12	AcOEt	20	0,5	58
13	AcOEt	20	1	81

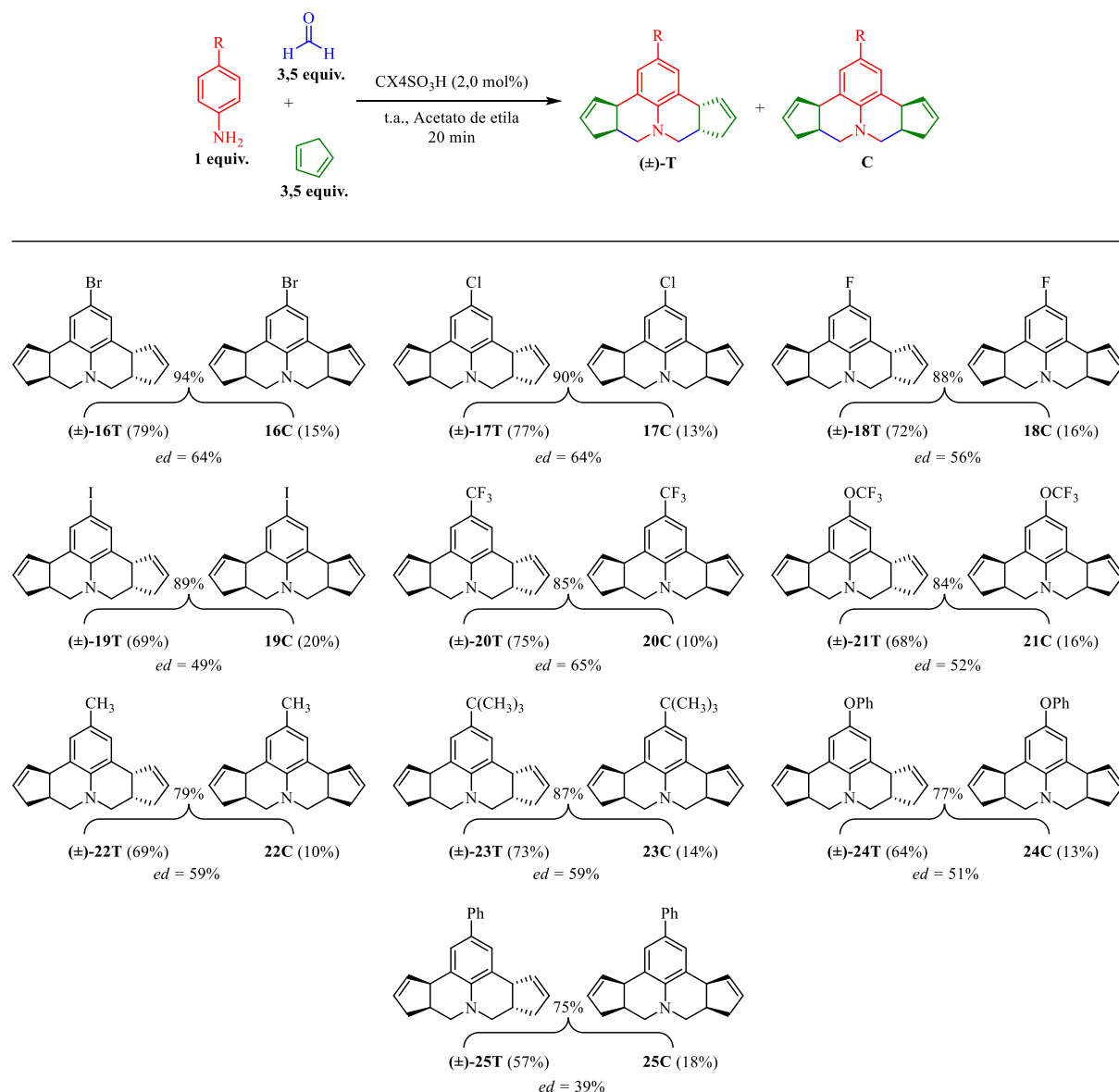
^aReagentes e condições: As reações entre *p*-bromoanilina **I** (0,5 mmol), formaldeído **II** (1,75 mmol) e ciclopentadieno **III** (1,75 mmol) foram realizadas a 23 °C. ^bRendimentos determinados por CG-EM.

Figura 28 – Cromatograma (CG-EM, IE, 70 eV) de 16[(±)-T+C].

Definidas as melhores condições para a síntese de 16[(±)-T+C], foram avaliadas as generalidades da reação utilizando uma série de 10 anilinas contendo grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica. Os produtos formados foram isolados e purificados através

de coluna cromatográfica de sílica-gel. As ciclopentenojulolidinas foram obtidas com alta diastereosseletividade, com uma proporção de 8:2 entre os diastereoisômeros **16-25[(±)-T]** e **16-25C**. Os rendimentos totais de cada reação, assim como os rendimentos individuais de cada diastereoisômero isolado, estão descritos na **Figura 29**.

Figura 29 – Série de ciclopentenojulolidinas obtidas a partir de diferentes anilinas, formaldeído e ciclopentadieno.



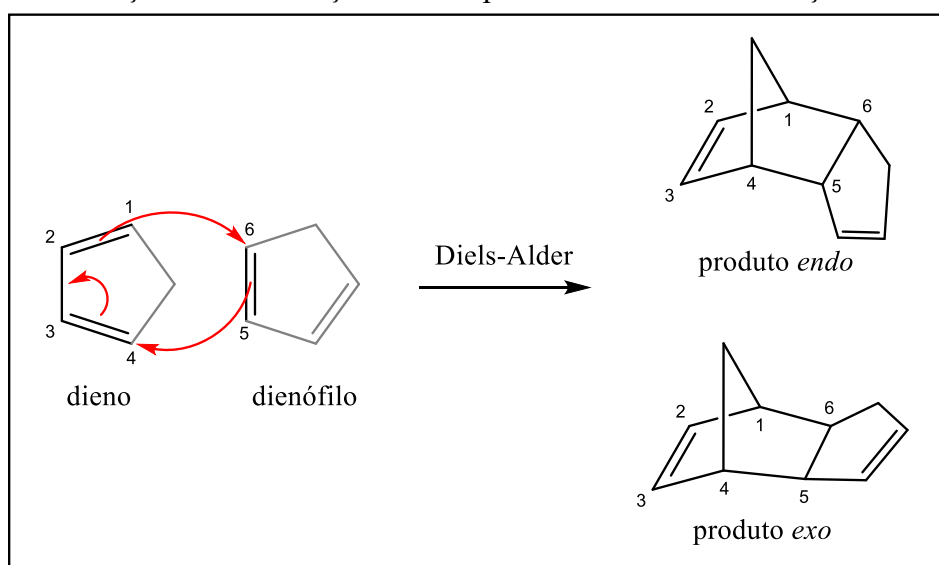
^aReagentes e condições: As reações entre as anilinas (0,5 mmol, 1 equiv.), formaldeído (1,75 mmol, 3,5 equiv.) e ciclopentadieno (1,75 mmol, 3,5 equiv.) foram realizadas de acordo com as condições otimizadas. Rendimentos isolados.

Conforme discutido no Capítulo 1 para as piranojulolidinas (página 48), caso a reação ocorra via mecanismo iônico, a formação dos diastereoisômeros é definida na etapa de S_EAr. Não havendo nenhum impedimento estérico que favoreça o ataque a uma face específica, a reação ocorre igualmente em ambas as faces do cátion formado após a reação do íon imínio

com o alqueno. Dessa forma, os diastereoisômeros seriam formados em proporção semelhante, sem diastereoseletividade significativa. No entanto, foi observada uma alta diastereoseletividade para a reação das ciclopentenojulolidinas, com uma proporção de 8:2 entre os produtos formados, o que sugere que o processo não ocorre predominantemente por um mecanismo iônico, mas sim por um mecanismo concertado (aza-Diels-Alder).

A reação de Diels-Alder pode gerar dois diastereoisômeros: o produto *endo* e o produto *exo*. Tomando como exemplo a reação de dimerização do ciclopentadieno (**Esquema 14**), no produto *endo* (prefixo grego que significa “dentro” ou “no interior”) o anel fica voltado para o interior, enquanto os hidrogênios 5 e 6 vindos do dienófilo ficam voltados para o exterior. Já no produto *exo* (prefixo grego que significa “fora” ou “no exterior”), o anel fica voltado para o exterior e os hidrogênios 5 e 6 vindos do dienófilo ficam voltados para o interior.

Esquema 14 – Reação de dimerização do ciclopentadieno através da reação de Diels-Alder.

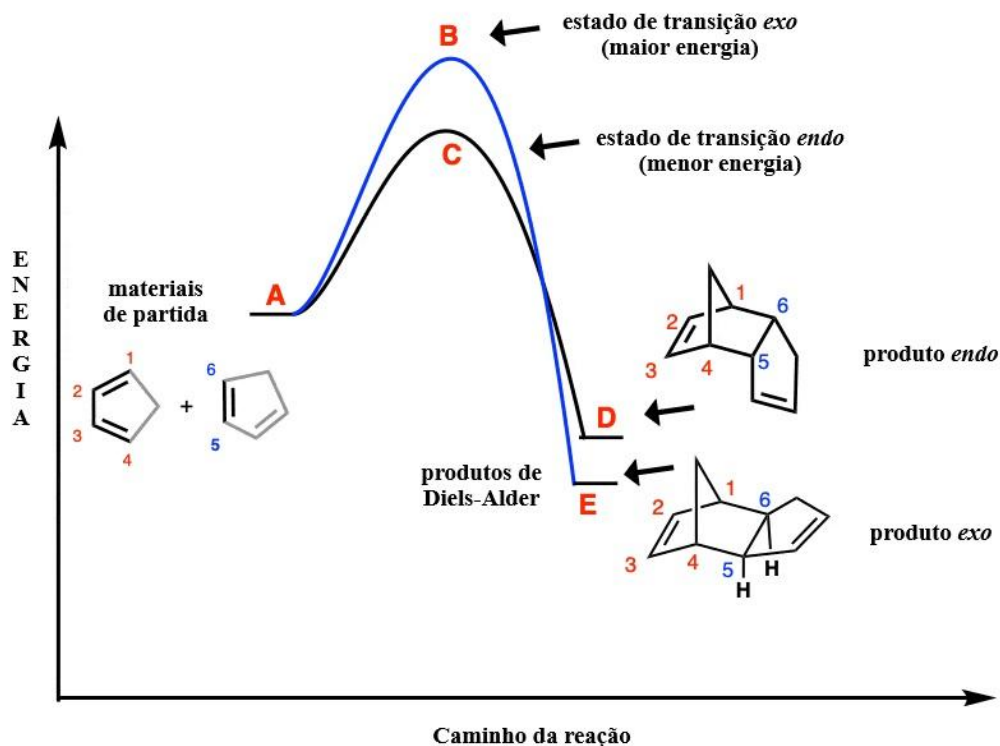


Fonte: Elaboração própria.

A maioria das reações de Diels-Alder tende a ter uma preferência pela formação do produto *endo*, tendência conhecida como a “regra *endo* de Alder” (Alder; Stein, 1937). Observando o diagrama de energia para a reação de dimerização do ciclopentadieno (**Figura 30**), o estado de transição (**C**) que leva ao produto *endo* (**D**) possui menor energia que o estado de transição (**B**) para o produto *exo* (**E**). Isso significa que o produto *endo* é formado mais rapidamente, sendo o produto cinético da reação, e o produto *exo* é considerado o produto termodinâmico da reação. Para reações realizadas a temperaturas mais baixas, o produto predominante é o *endo* (**D**), já para temperaturas mais altas o produto favorecido é o *exo* (**E**).

No entanto, em altas temperaturas, os produtos formados (**D** e **E**) podem sofrer a reação reversa, chamada retro-Diels-Alder, regenerando os materiais de partida (**A**).

Figura 30 – Diagrama de energia para a dimerização do ciclopentadieno.

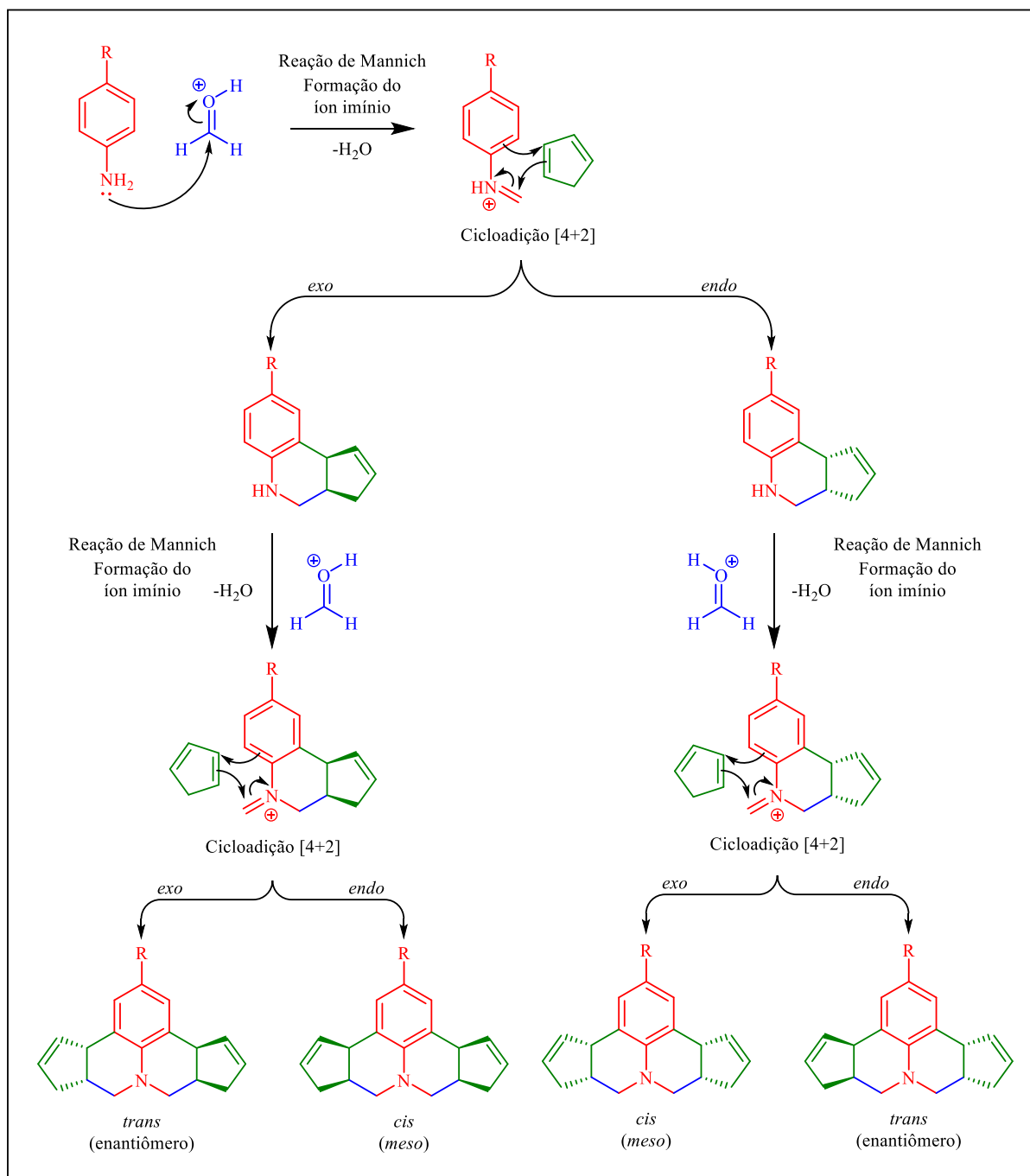


Fonte: Adaptado de Master Organic Chemistry.

Disponível em: <https://www.masterorganicchemistry.com/2018/09/03/diels-alder-kinetic-thermodynamic-exo-endo/>. Acesso em 22 mai. 2025.

Considerando a preferência da formação de produtos *endo* em reações de Diels-Alder, devido à menor energia do estado de transição e a possibilidade da DRMCP acontecer através desse mecanismo, foi desenvolvida uma proposta via mecanismo concertado (**Esquema 15**). O objetivo é explicar a formação dos diastereoisômeros das ciclopentenojulolidinas e a preferência pela formação dos diastereoisômeros *trans* como produto majoritário. Para que ocorra a formação do diastereoisômero *trans*, é necessário que ambas as etapas de ciclização ocorram via adições *endo*, o que seria energeticamente favorável, ou via adições *exo*, energeticamente menos favorável. Por outro lado, para a formação do diastereoisômero *cis*, é necessário que ocorra uma adição *endo* e outra *exo*, o que seria energeticamente menos favorável que na formação do produto *trans*, justificando a preferência da reação em gerar o diastereoisômero *trans* como produto majoritário.

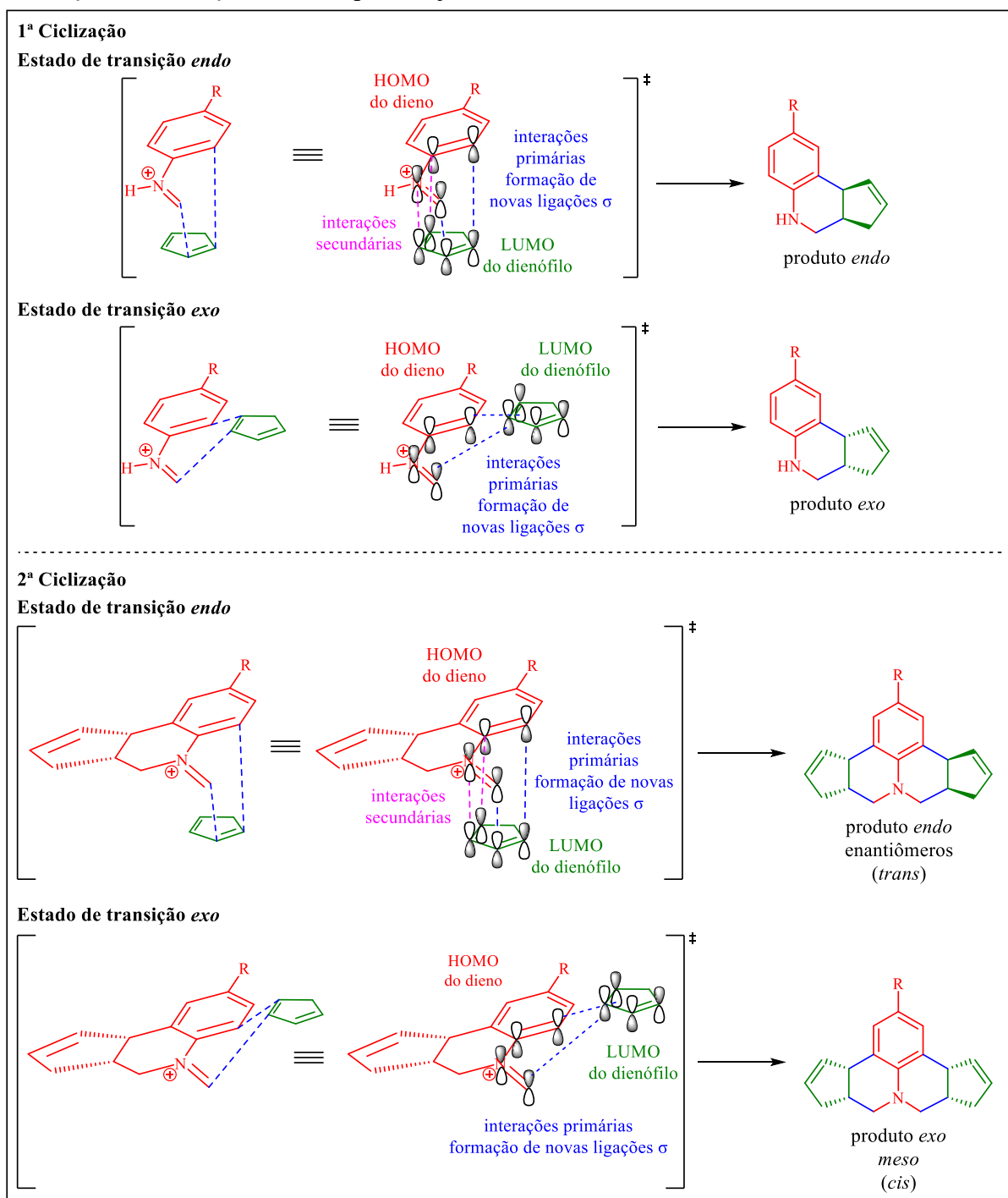
Esquema 15 – Proposta para a formação das ciclopentenojulolidinas via mecanismo concertado (aza-Diels-Alder).



A preferência pelo produto *endo* na reação de Diels-Alder é explicada pela interação entre os orbitais HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia) e LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia), através da Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira (Fleming, 2007). A formação das novas ligações sigma ocorre através de interações primárias entre o HOMO do dieno (íon imínio) e o LUMO do dienófilo (ciclopentadieno) (**Esquema 16**). Além disso, a seletividade *endo* ocorre através de interações orbitais

secundárias entre os orbitais internos do ciclopentadieno e os orbitais internos do sistema π do ion imínio. Essas interações adicionais, que não estão presentes na abordagem *exo*, diminuem a energia de ativação do caminho *endo*, tornando-a mais favorável do ponto de vista energético e, conseqüentemente, mais rápida (Levandowski *et al.*, 2019).

Esquema 16 – Representação proposta para os estados de transição *endo* e *exo* para a 1ª e 2ª ciclização na formação das ciclopentenojulolidinas.



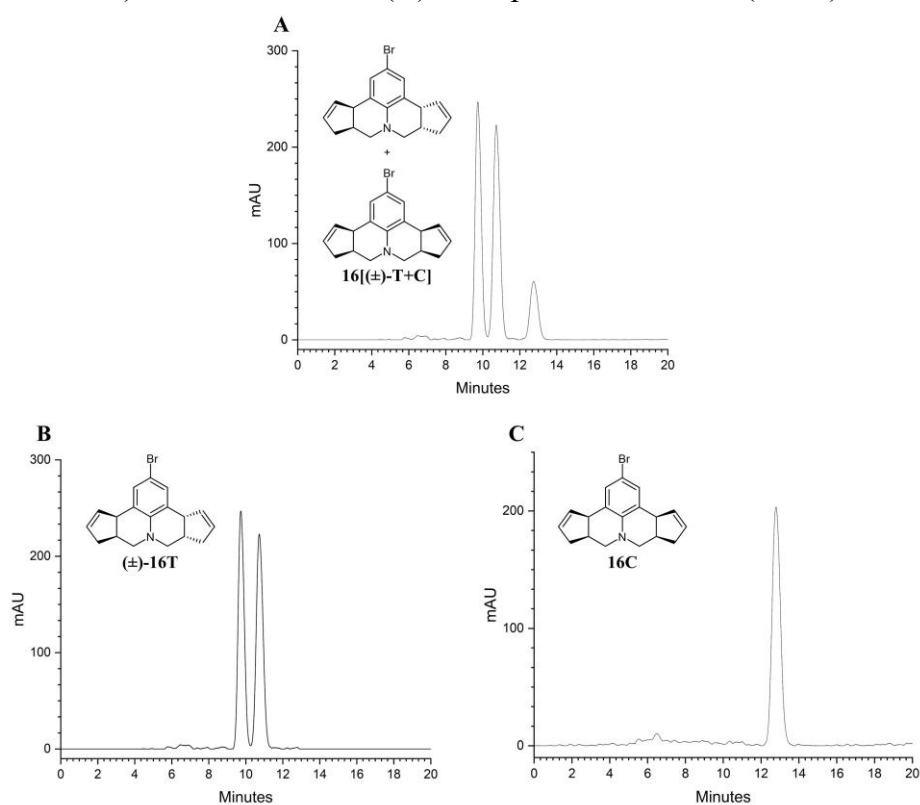
Fonte: Elaboração própria

4.4 Caracterização das ciclopentenojulolidinas

Devido à similaridade estrutural dos produtos, optou-se por discutir em detalhes somente a caracterização dos produtos obtidos a partir da reação modelo, utilizando a *p*-bromoanilina, formaldeído e ciclopentadieno como substratos. Os produtos (\pm)-**16T** e **16C**, isolados dessa reação, foram caracterizados por CLAE com coluna quiral CHIRALCEL[®] OD-R, CG-EM e por RMN de ¹H e ¹³C. A seguir, são apresentados os dados de caracterização dos compostos (\pm)-**16T** e **16C**.

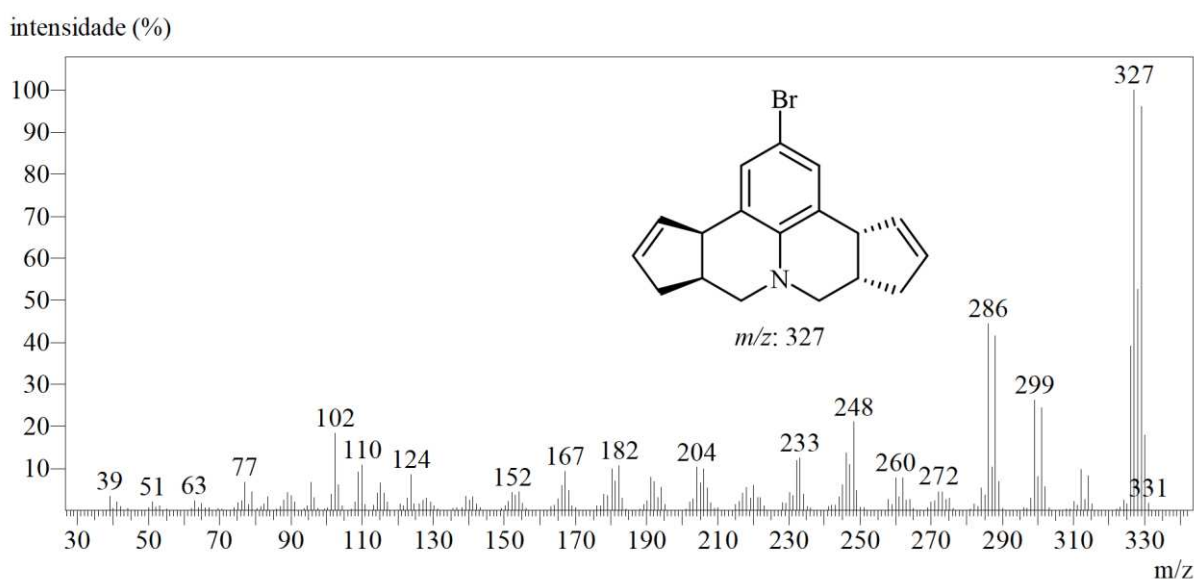
Para identificar qual dos isômeros é formado em maior quantidade e para a determinação da configuração relativa, foi utilizada a técnica de CLAE com coluna quiral. Inicialmente, o bruto da reação foi injetado, resultando na detecção de três picos (**Figura 31, A**). Em seguida, os isômeros foram isolados por cromatografia em coluna de sílica-gel e, posteriormente, analisados individualmente por CLAE com a coluna quiral. Para o primeiro composto a eluir da coluna cromatográfica de sílica-gel foram observados dois picos, indicando tratar-se de um par de enantiômeros, caracterizando-o como (\pm)-**16T** (**Figura 31, B**). Já para o segundo composto a eluir da coluna cromatográfica foi observado apenas um pico, caracterizando-o como o composto *meso* **16C** (**Figura 31, C**). Dessa forma, conclui-se que a reação é diastereosseletiva, favorecendo a formação do par de enantiômeros(\pm)-**16T**.

Figura 31 – Cromatogramas obtidos por CLAE com coluna quiral (CHIRALCEL[®] OD-R, detector UV 254 nm) do bruto reacional (**A**) e dos produtos isolados (**B** e **C**).

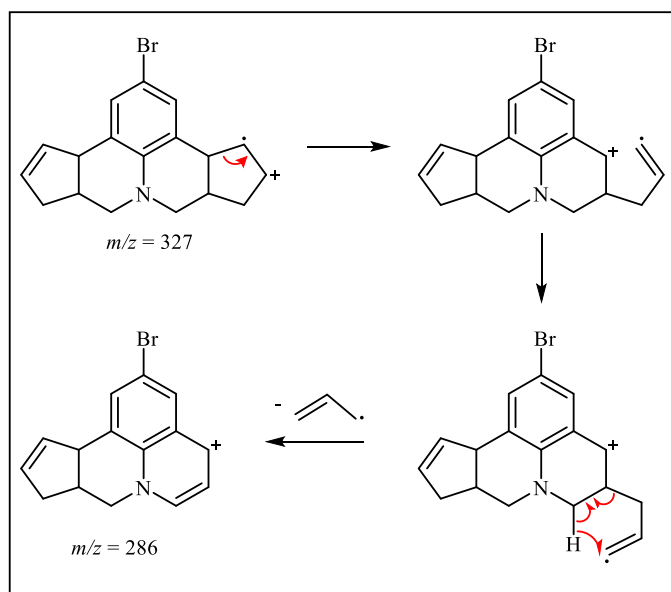


O composto (\pm)-**16T** foi obtido como um óleo marrom escuro. No espectro de massas (CG-EM) foi observada a presença do pico do íon molecular (pico base) em m/z 327, acompanhado do pico $[M+2]$ de intensidade similar em m/z 329, indicando a presença de um átomo de bromo na estrutura. Além disso, a massa ímpar observada está de acordo com a presença de um átomo de nitrogênio na estrutura (**Figura 32**). Uma proposta mecanística para a formação do fragmento observado em m/z 286 está representada no **Esquema 7**.

Figura 32 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-**16T**.



Esquema 7 – Proposta mecanística para a fragmentação no espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-**16T**.



A atribuição dos sinais de RMN de ^1H foi realizada com base nos espectros de RMN de ^1H (**Figura 33**) e no mapa de contornos COSY (**Figura 34**), onde pode-se observar as correlações entre hidrogênios vizinhos. No espectro de RMN de ^1H foi observado um simpleto em δ 7,04 com integração para dois hidrogênios, sendo atribuído aos hidrogênios H8 e H10. Um multipletto em δ 5,76 – 5,68, integrado para quatro hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios (H11, H11', H12 e H12'). O sinal em δ 3,86 ($J = 8,4, 2,2$ Hz), observado como duplo triplete e integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios H1 e H7. Os sinais em δ 2,88 – 2,77 e 2,74 – 2,55, integrados para quatro hidrogênios cada, foram atribuídos aos hidrogênios (H3a, H5b, H2 e H6) e (H3b e H5a, H13a e H13'b), respectivamente. Por fim, o sinal em δ 2,36 – 2,27, observado como multipletto integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H13b e H13'a.

Figura 33 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) de (\pm)-**16T**.

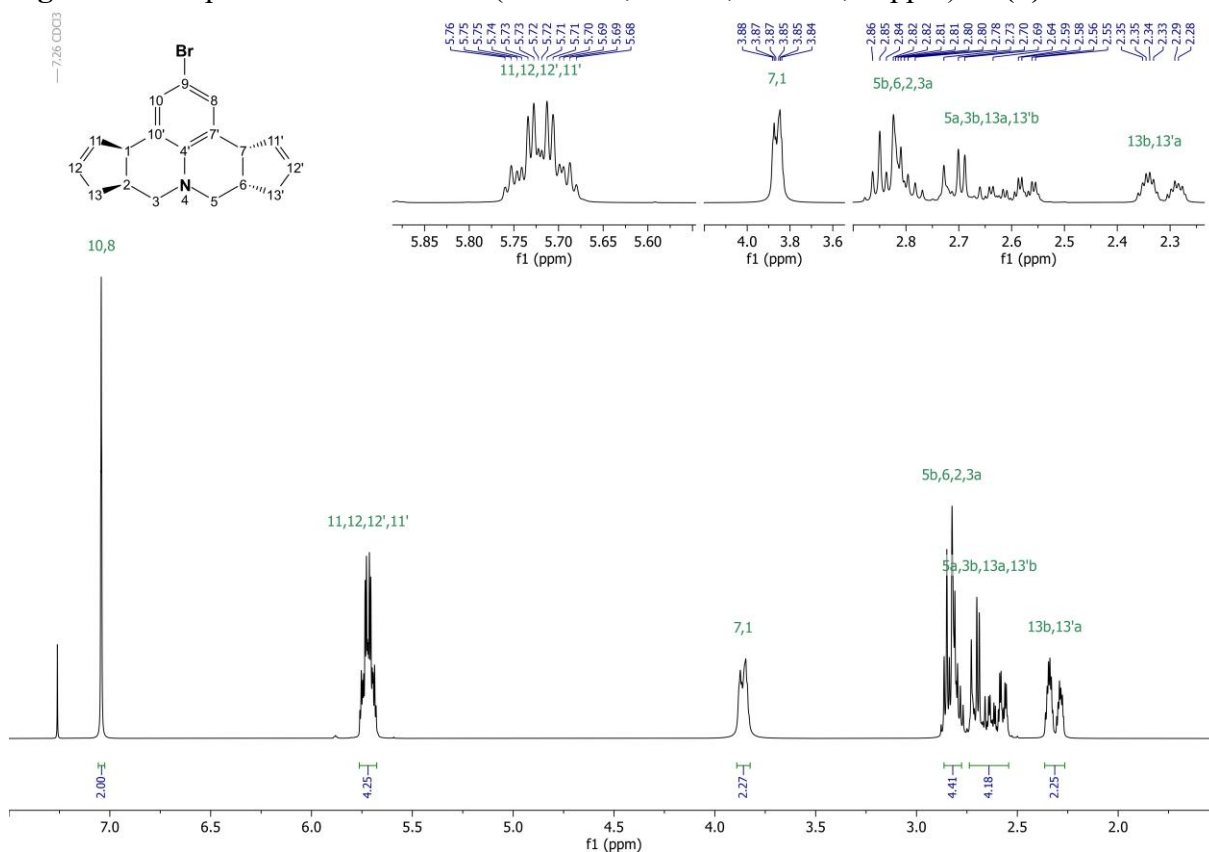
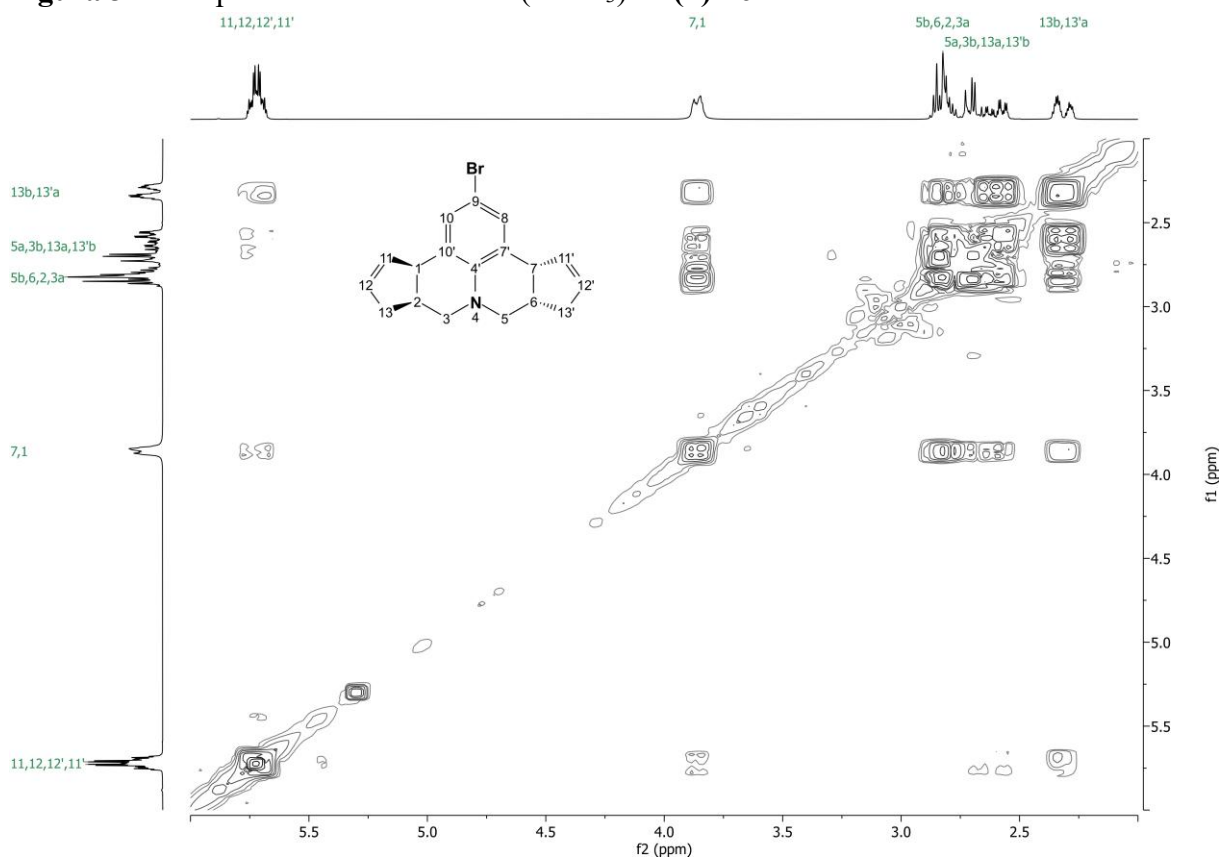


Figura 34 – Mapa de contornos COSY (CDCl_3) de (\pm) -**16T**.



A atribuição dos carbonos foi realizada com base nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 35**), DEPT-135 (**Figura 36**) e no mapa de contornos HSQC (**Figura 37**), onde foram observadas as correlações entre carbonos e hidrogênios diretamente ligados. No espectro de RMN de ^{13}C foram observados dez sinais, conforme esperado para a estrutura química de (\pm) -**16T**. Na região correspondente aos carbonos aromáticos, foram observados seis sinais em δ 144,4, 135,2, 129,8, 129,0, 128,8 e 110,2 que foram atribuídos aos carbonos $\text{C4}'$, (C11 e $\text{C11}'$), (C12 e $\text{C12}'$), (C8 e C10), ($\text{C7}'$ e $\text{C10}'$) e C9 , respectivamente. Já na região de carbonos alifáticos, foram observados quatro sinais em δ 53,4, 46,4, 37,1 e 35,7 que foram atribuídos aos carbonos (C3 e C5), (C1 e C7), (C13 e $\text{C13}'$) e (C2 e C6), respectivamente.

Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0 ppm) de (\pm)-**16T**.

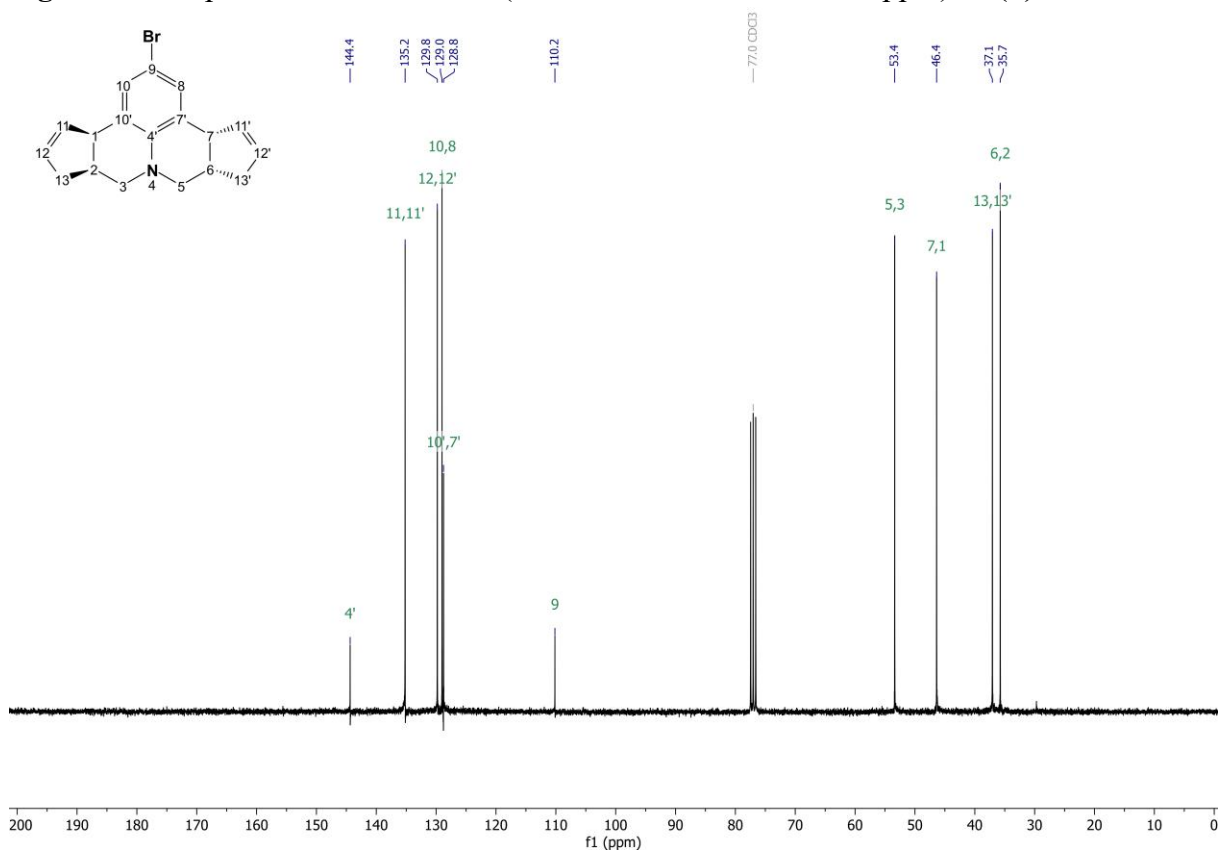


Figura 36 – Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 de (\pm)-**16T**.

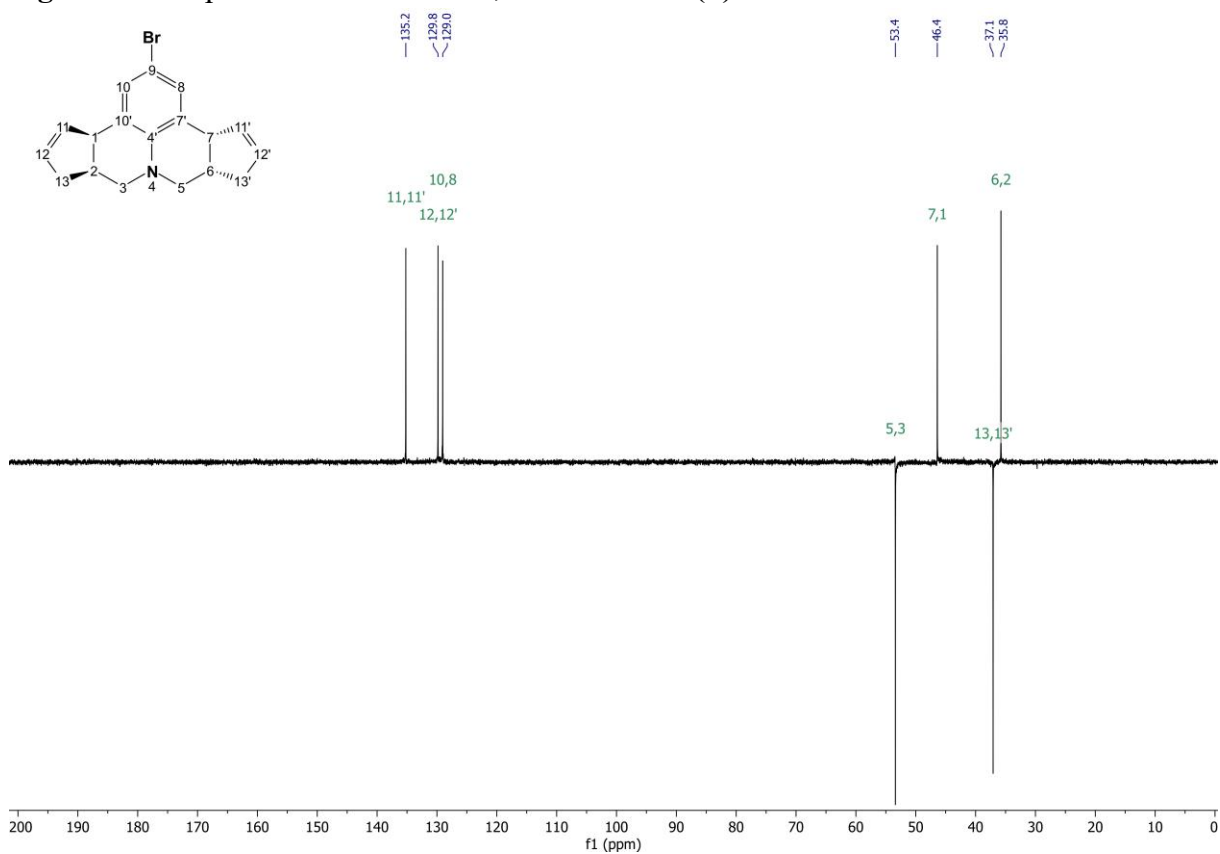
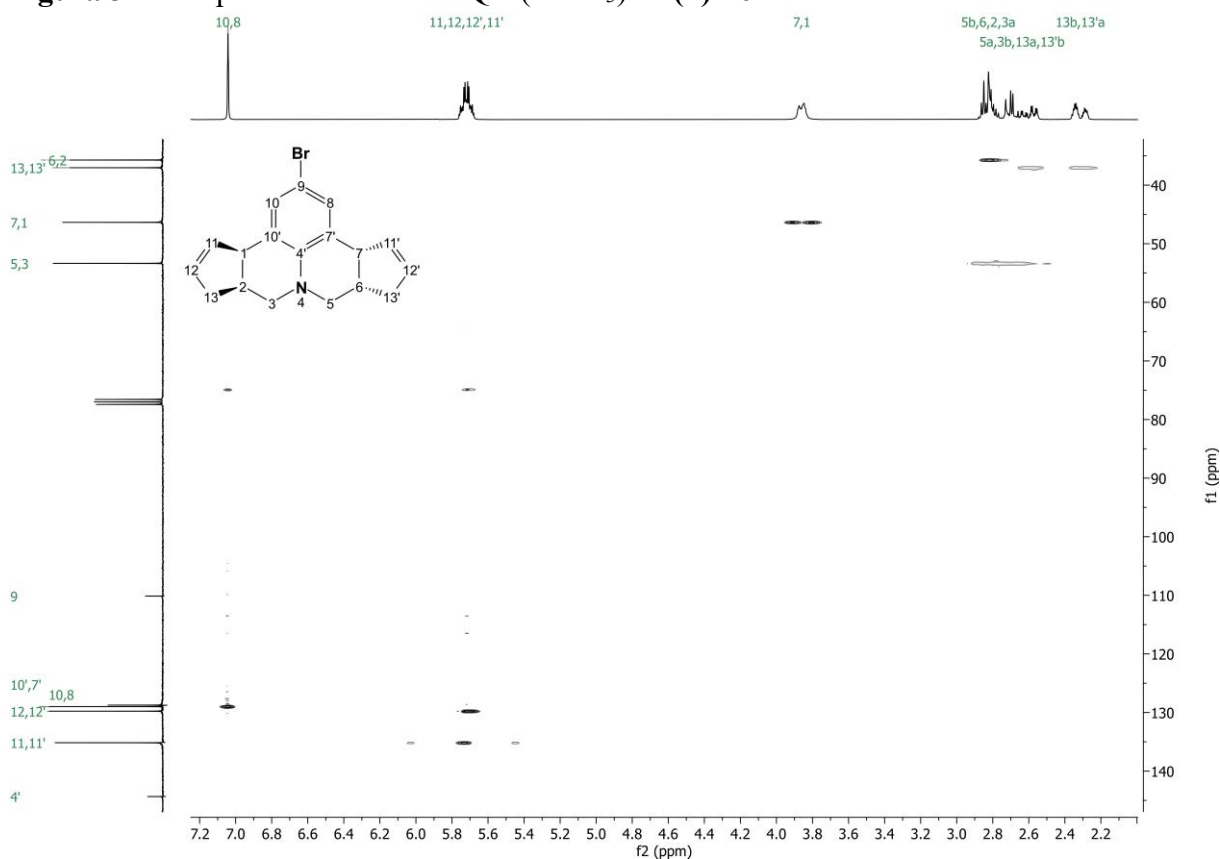
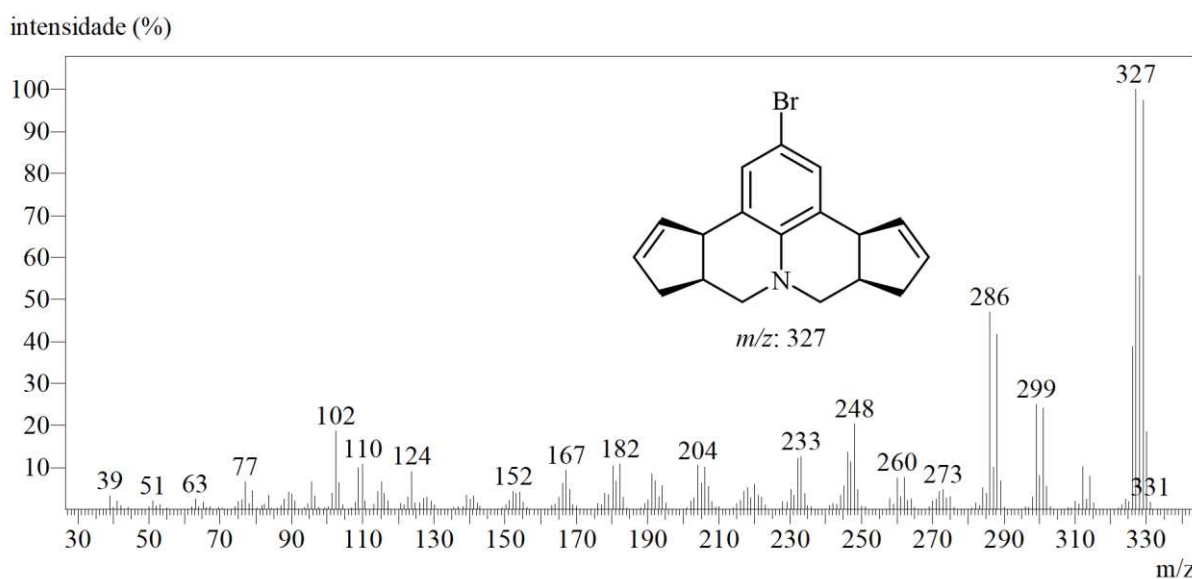


Figura 37 – Mapa de contornos HSQC (CDCl_3) de (\pm)-**16T**.



De forma análoga à (\pm)-**16T**, o composto **16C** foi obtido como um óleo marrom escuro. No espectro de massas (CG-EM) foi observada a presença do pico do íon molecular (pico base) em m/z 327, acompanhado do pico $[M+2]$ de intensidade similar em m/z 329, indicando a presença de um átomo de bromo na estrutura. O pico do íon molecular observado é também o pico base, assim como para o composto (\pm)-**16T** (Figura 32, página 78). Além disso, a massa ímpar observada está de acordo com a presença de um átomo de nitrogênio na estrutura (Figura 38).

Figura 38 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **16C**.

A atribuição dos sinais de RMN de ^1H foi realizada com base nos espectros de RMN de ^1H (**Figura 39**) e no mapa de contornos COSY (**Figura 40**), onde pode-se observar as correlações entre hidrogênios vizinhos. No espectro de RMN de ^1H foi observado um simpleto em δ 7,15 com integração para dois hidrogênios, sendo atribuído aos hidrogênios H8 e H10. Um multipletto em δ 5,81 – 5,77, integrado para dois hidrogênios, e um multipletto em δ 5,71 – 5,66, integrado para dois hidrogênios, foram atribuídos aos hidrogênios (H11 e H11') e (H12 e H12'), respectivamente. O sinal em δ 3,88 – 3,81, observado como multipletto e integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H1 e H7. Os sinais em δ 2,84 – 2,79, um multipletto integrado para dois hidrogênios e 2,77 – 2,65, um multipletto integrado para quatro hidrogênios, foram atribuídos aos hidrogênios (H3a e H5a) e (H3b e H5b, H2 e H6), respectivamente. Por fim, os sinais em δ 2,48 – 2,37 e 2,48 – 2,37, observado como multiplettos integrados para dois hidrogênios cada, foram atribuídos aos hidrogênios (H13a e H13'a) e (H13b e H13'b), respectivamente.

Figura 39 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) de **16C**.

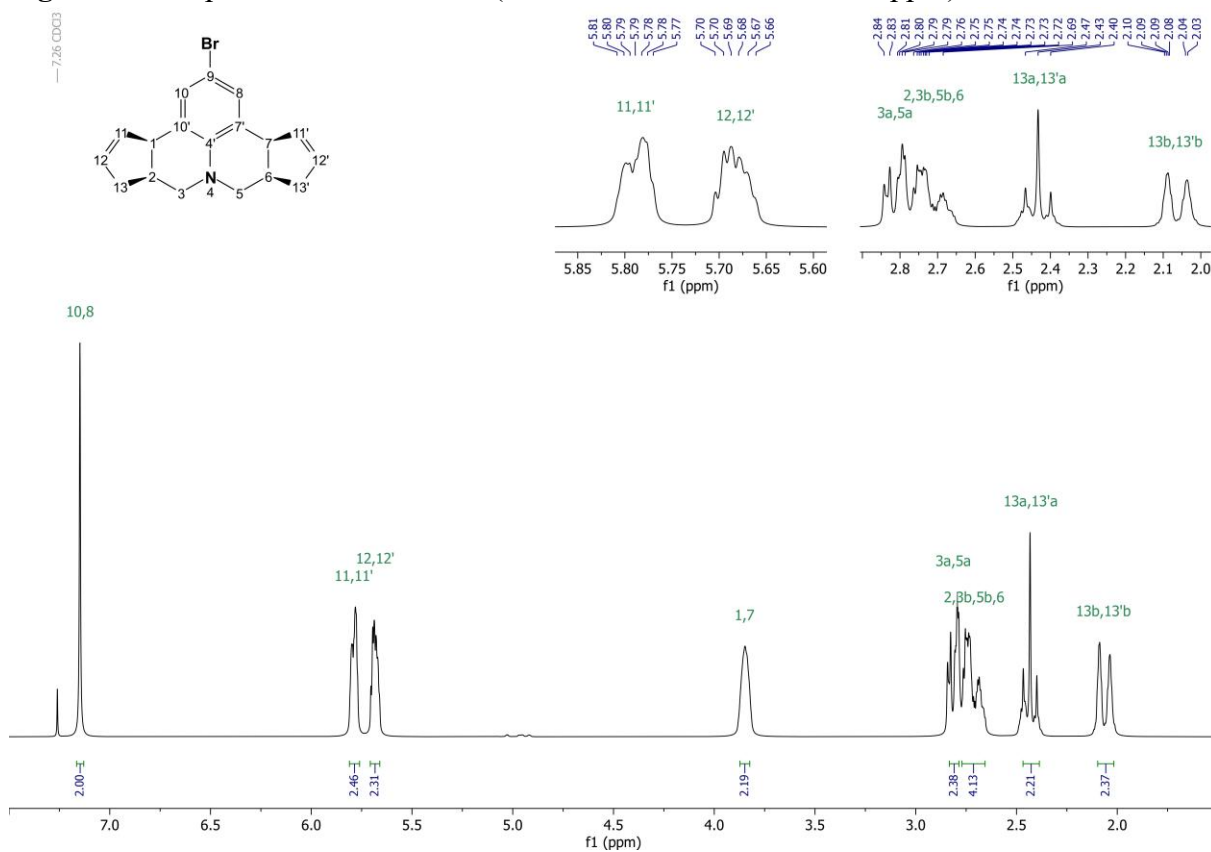
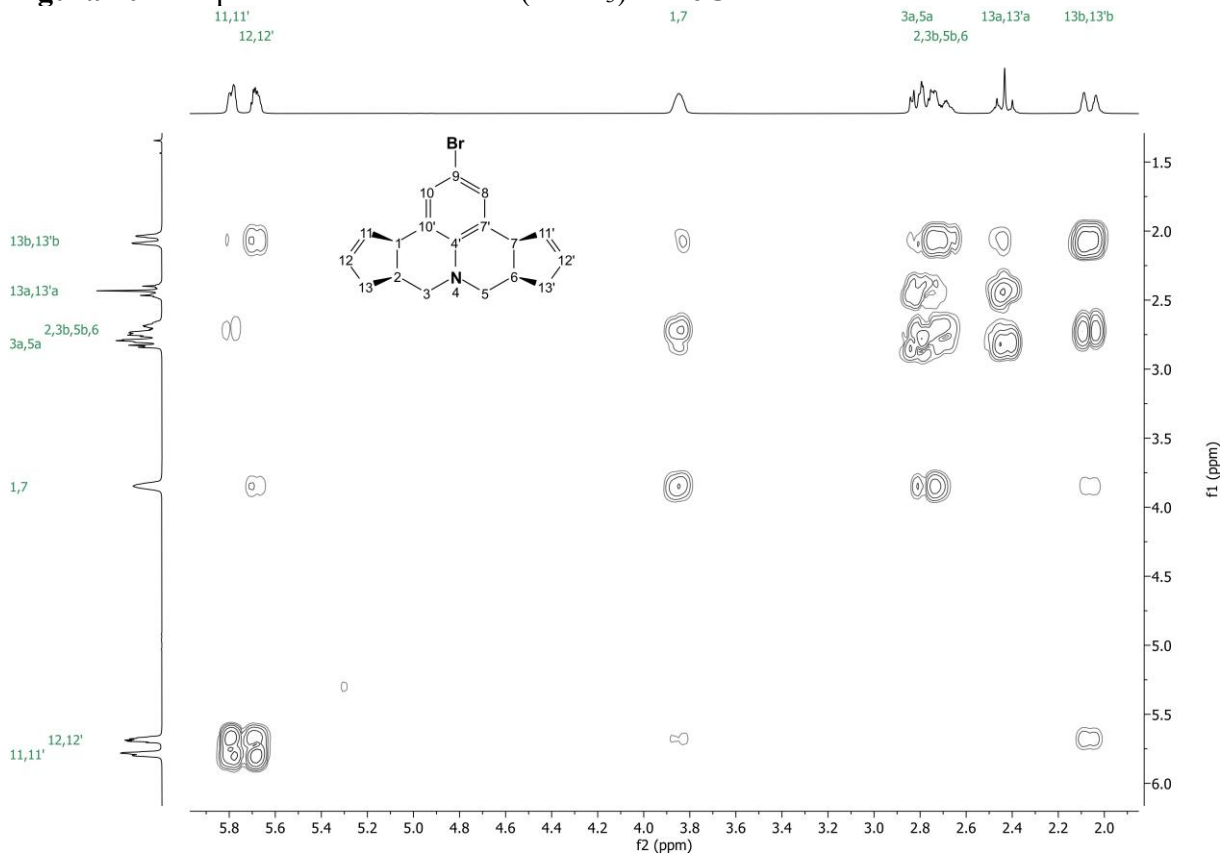


Figura 40 – Mapa de contornos COSY (CDCl_3) de **16C**.



A atribuição dos carbonos foi realizada com base nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 41**), DEPT-135 (**Figura 42**) e no mapa de contornos HSQC (**Figura 43**), onde foram observadas as correlações entre carbonos e hidrogênios diretamente ligados. No espectro de RMN de ^{13}C foram observados dez sinais, conforme esperado para a estrutura química de **16C**. Na região correspondente aos carbonos aromáticos, foram observados seis sinais em δ 144,3, 135,6, 129,4, 128,5, 128,0 e 110,1 que foram atribuídos aos carbonos C4', (C11 e C11'), (C12 e C12'), (C8 e C10), (C7' e C10') e C9, respectivamente. Já na região de carbonos alifáticos, foram observados quatro sinais em δ 53,1, 46,6, 37,6 e 34,7 que foram atribuídos aos carbonos (C3 e C5), (C1 e C7), (C13 e C13') e (C2 e C6), respectivamente.

Figura 41 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0 ppm) de **16C**.

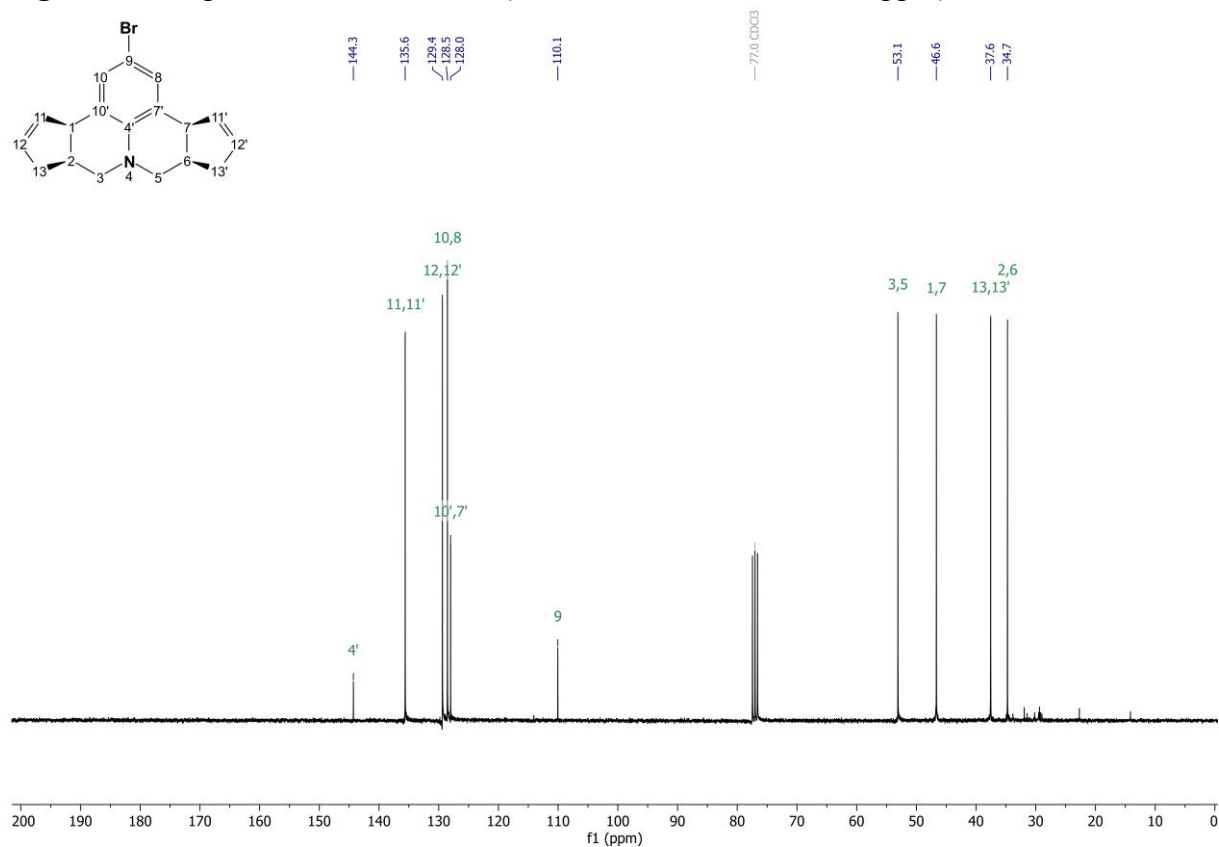


Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 de **16C**.

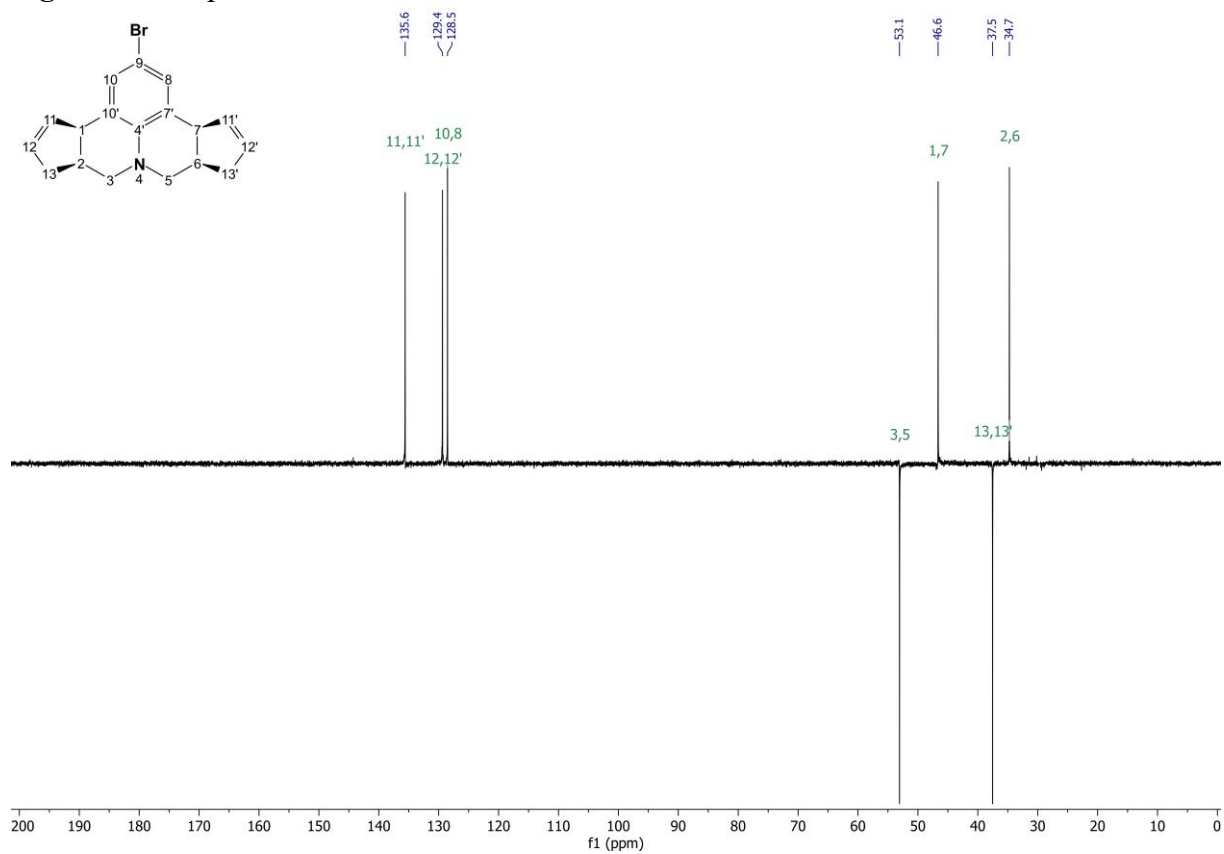
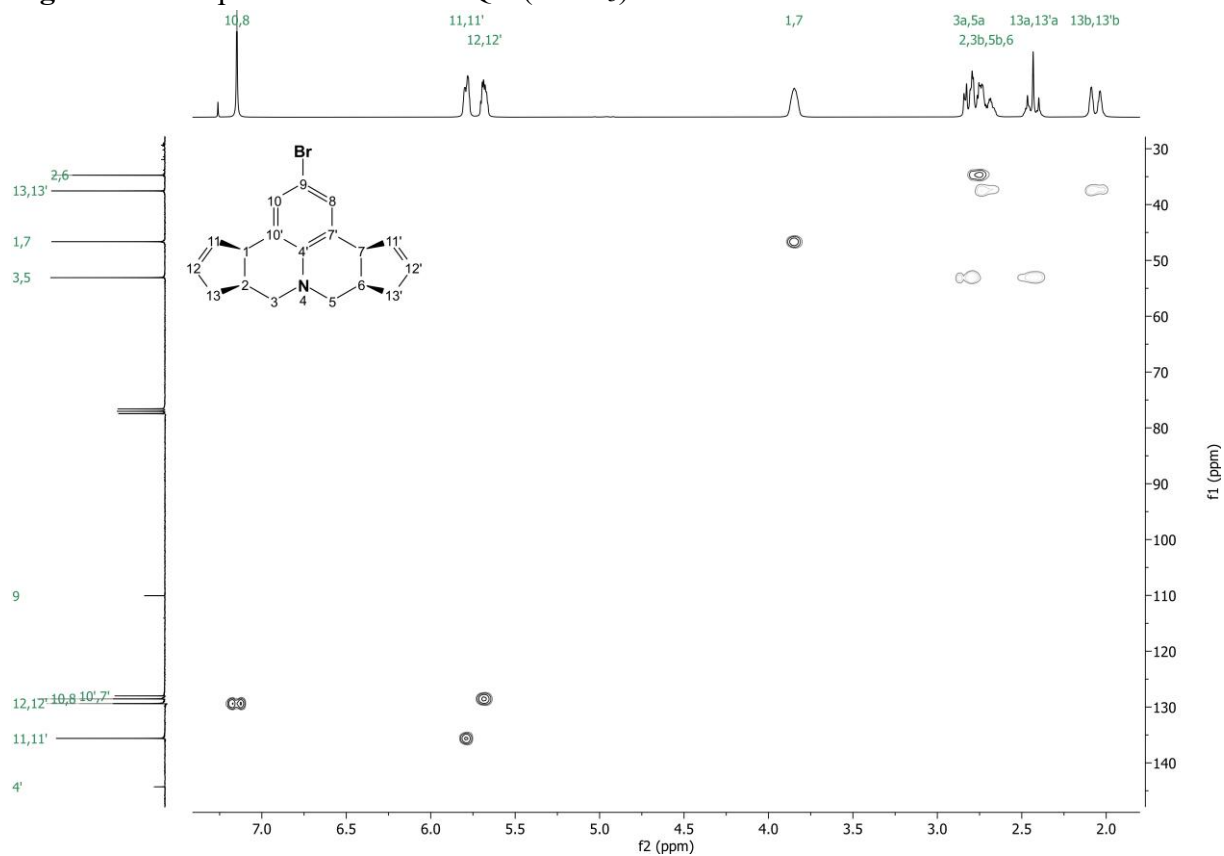
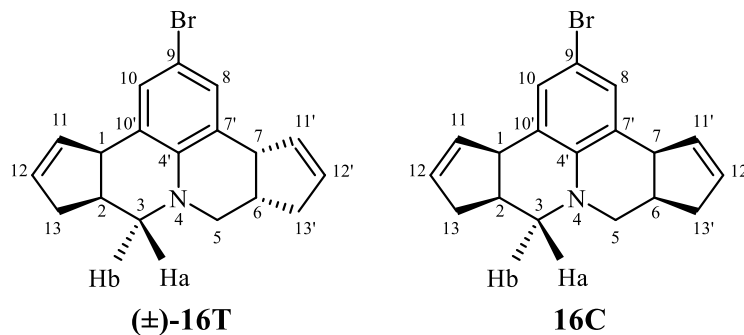


Figura 43 – Mapa de contornos HSQC (CDCl_3) de **16C**.

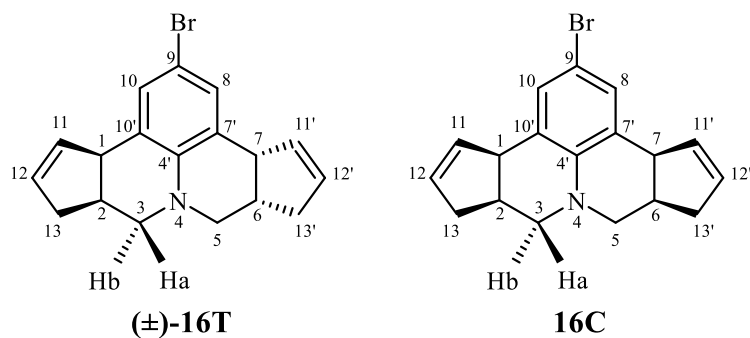


Os dados obtidos a partir das análises dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C das ciclopentenojulolidinas (\pm)-**16T** e **16C** estão organizados na **Tabela 6** e **Tabela 7**, visando facilitar a comparação entre os deslocamentos químicos das respectivas estruturas.

Tabela 6 – Comparação entre os dados de RMN de ^1H para os compostos (\pm)-**16T** e **16C**.



RMN de ^1H		
(\pm)- 1T	1C	Atribuição
δ (mult., <i>J</i>)	δ (mult., <i>J</i>)	
-	2,10 – 2,02 (m)	H13b e H13'b
2,36 – 2,27 (m)	-	H13b e H13'a
-	2,48 – 2,37 (m)	H13a e H13'a
2,74 – 2,55 (m)	-	H3b, H5a, H13a e H13'b
2,88 – 2,77 (m)	-	H3a, H5b, H2 e H6
-	2,84 – 2,79 (m)	H3a e H5a
-	2,77 – 2,65 (m)	H3b, H5b, H2 e H6
3,86 (dt, <i>J</i> = 8,4, 2,2)	3,88 – 3,81 (m)	H1 e H7
5,76 – 5,68 (m)	5,71 – 5,66 (m)	H12 e H12'
	5,81 – 5,77 (m)	H11 e H11'
7,04 (s)	7,15 (s)	H8 e H10

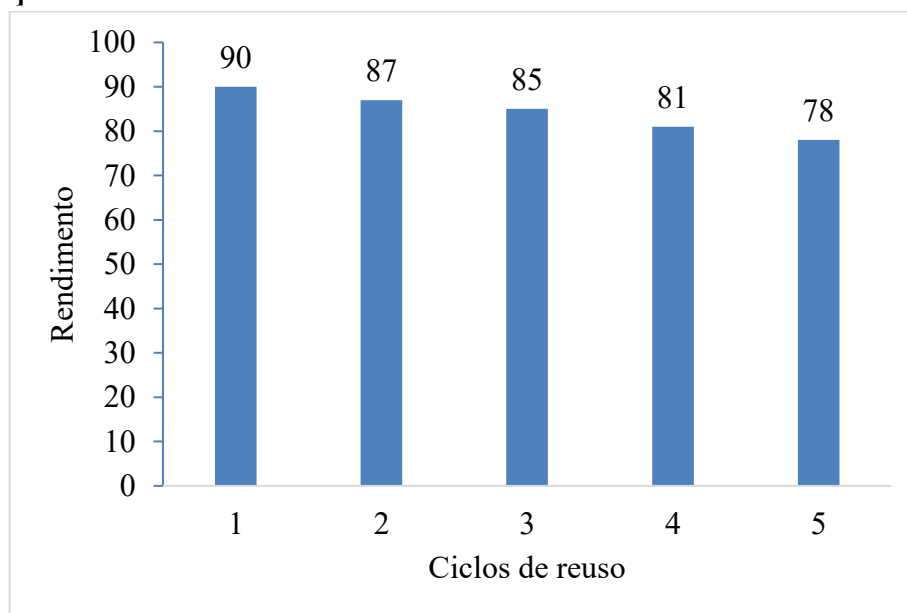
Tabela 7 – Comparação entre os dados de RMN de ^{13}C para os compostos (\pm)-16T e 16C.

RMN de ^{13}C		
(\pm)-1T	1C	Atribuição
δ	δ	
35,7	34,7	C2 e C6
37,1	37,6	C13 e C13'
46,4	46,6	C1 e C7
53,4	53,1	C3 e C5
110,2	110,1	C9
128,8	128,0	C7' e C10'
129,0	128,5	C8 e C10
129,8	129,4	C12 e C12'
135,2	135,6	C11 e C11'
144,4	144,3	C4'

4.5 Recuperação e reuso do catalisador CX4SO₃H

Da mesma maneira como foi realizado para a síntese de piranojulolidinas discutidas no Capítulo 1 (página 64), avaliou-se a possibilidade de recuperar e reutilizar o catalisador também na síntese das ciclopentenojulolidinas. Para isso, foram selecionados como substratos modelo a *p*-bromoanilina, formaldeído e o ciclopentadieno para a síntese das piranojulolidinas **16**[(±)-T+C]. Após o término da reação foi adicionada água destilada e realizada a extração líquido-líquido, com o catalisador permanecendo solúvel na fase aquosa. Em seguida, a fase aquosa foi evaporada em rotaevaporador, permitindo a recuperação do catalisador, que então foi reutilizado em uma nova reação. O reuso do catalisador foi avaliado em cinco ciclos, sem que fosse observada perda significativa de sua capacidade catalítica entre ciclos consecutivos, porém observou-se que a capacidade catalítica começa a diminuir lentamente à medida em que mais ciclos de recuperação e reuso são realizados (**Figura 44**).

Figura 44 – Resultados do reuso do catalisador CX4SO₃H na síntese ciclopentenojulolidinas **16**[(±)-T+C].



4.6 Conclusão

Neste trabalho, foi desenvolvida uma nova metodologia para a síntese de novas julolidinas derivadas do ciclopentadieno por meio da DRMCP, sob as seguintes condições de reação otimizadas: anilina (1 mmol), formaldeído (3,5 mmol), ciclopentadieno (3,5 mmol), CX4SO₃H (2 mol%), acetato de etila (2 mL) e 20 minutos de reação a temperatura ambiente. Cabe destacar as vantagens da metodologia desenvolvida, já que algumas estão alinhadas aos princípios da química verde, como a ausência de metais, curto tempo de reação, solvente verde

e o uso de um catalisador reciclável e reutilizável. Além disso, o único subproduto gerado é água. Outro ponto relevante é a formação de quatro ligações Csp^3-Csp^3 e duas ligações Csp^3-Nsp^3 , em uma única etapa. Empregando diferentes anilinas, formaldeído e ciclopentadieno, foram obtidas 20 ciclopentenojulolidinas como uma mistura de diastereoisômeros **16-25**[(±)-**T+C**] com rendimentos de 75% a 94%. Os diastereoisômeros foram devidamente isolados por cromatografia em coluna de sílica-gel e caracterizados, sendo 10 ciclopentenojulolidinas com a configuração *cis* (**16-25C**) e 10 ciclopentenojulolidinas com a configuração *trans* (**16-25**[(±)-**T**]). Das 20 ciclopentenojulolidinas sintetizadas, 18 são inéditas (**16, 17 e 19-25**[(±)-**T+C**]).

5 CAPÍTULO 3 – MODIFICAÇÃO DA CICLOPENTENOJULOLIDINA: SÍNTESE DE UM SAL DE TRIFENILFOSFÔNIO

O trabalho descrito neste capítulo foi desenvolvido durante o Programa de Doutorado-Sanduiche no Exterior (PDSE-CAPES) na University of Minnesota, em Minneapolis-MN, nos Estados Unidos da América, sob supervisão do Professor Steven R. Kass.

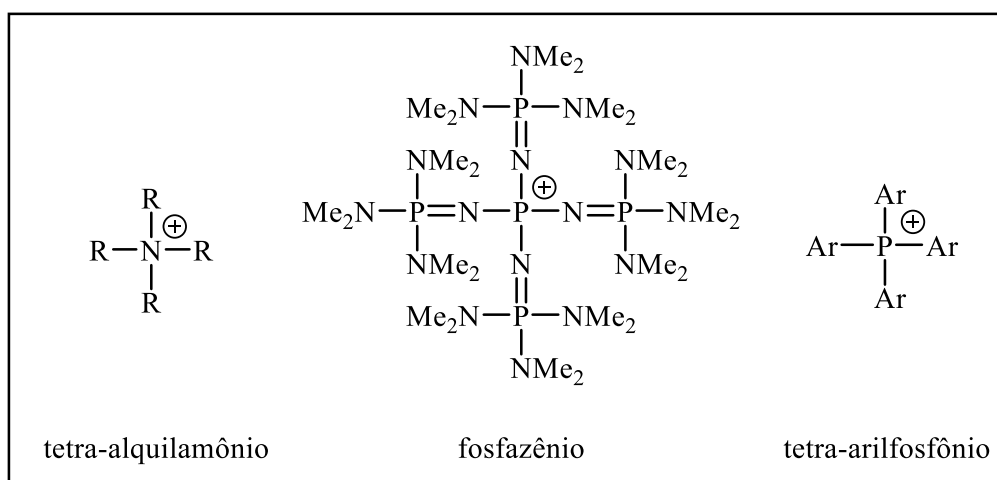
5.1 Introdução

A interação entre cátions e ânions em solução é fundamental para a reatividade, seletividade e estabilidade de processos químicos, especialmente em síntese orgânica e catálise. Nos últimos anos, tem crescido o interesse científico ao *design* de íons que minimizem essas interações, levando ao conceito de espécies “fracamente coordenantes”. Enquanto os ânions fracamente coordenantes (WCAs, do inglês, *Weakly Coordinating Anions*) são extensivamente estudados por sua capacidade de estabilizar cátions altamente eletrofílicos e reativos, o campo dos cátions fracamente coordenantes (WCCs, do inglês, *Weakly Coordinating Cations*) surgiu como uma área complementar e de crescente importância, focada em “libertar” a reatividade de ânions, tornando-os mais disponíveis e reativos (Dempsey; Kass, 2022).

Estes cátions são projetados para minimizar as interações eletrostáticas e específicas com ânions, reduzindo a formação de pares iônicos estáveis e, assim, favorecendo a dissociação dos íons no meio reacional. Como resultado, há um aumento significativo na reatividade de ânions nucleofílicos e de bases, além de facilitar a estabilização de complexos metálicos altamente reativos e melhorar a eficiência de processos catalíticos (Price *et al.*, 2009).

As principais classes de WCCs são os cátions tetra-alquilamônio, fosfazênio e tetra-arilfosfônio (**Figura 45**).

Figura 45 – Principais classes de WCCs.



Cátions tetra-arilfosfônio têm se destacado como WCCs surpreendentemente eficazes. Um exemplo é o cátion tetra-*p*-metoxifenilfosfônio, que tem sido estudado como componente de eletrólitos de alto desempenho para baterias de próxima geração, atendendo à crescente demanda do setor (Mandouma; Collins; Williams, 2023). Já os cátions fosfazênio são considerados o “padrão ouro” atual entre os WCCs, devido ao seu tamanho molecular excepcionalmente grande e à eficiente deslocalização da carga positiva através das múltiplas unidades P=N (Dempsey; Kass, 2022).

As propriedades físico-químicas dos WCCs, como alta solubilidade em solventes orgânicos, estabilidade térmica e eletroquímica, são consequências diretas de seu *design* molecular. O principal impacto desses cátions está na capacidade de modular a reatividade dos ânions pareados, permitindo que bases fortes, nucleófilos ou espécies cataliticamente ativas expressem suas reatividades sem a interferência de interações catiônicas fortes (Ong *et al.*, 2023).

Uma aplicação promissora dos WCCs é na catálise de redução eletroquímica de CO₂. Estudos recentes investigaram se WCCs, como tetra-alquilamônio, podem sustentar a redução eletroquímica de CO₂ na ausência de cátions metálicos alcalinos, tradicionalmente considerados essenciais para esse processo. Por meio de experimentos controlados para minimizar a contaminação por cátions metálicos alcalinos, foi demonstrado que eletrodos de ouro e prata catalisam a redução de CO₂ a CO de maneira eficiente utilizando WCCs como única espécie suportante. Esses resultados ampliam significativamente as possibilidades para o *design* de eletrólitos para a redução de CO₂, incluindo o uso de sais de cátions orgânicos solúveis em água, potencialmente mais eficientes e sustentáveis do que cátions metálicos convencionais (Weng; Toh; Surendranath, 2023).

Considerando a complexidade estrutural das julolidinas sintetizadas no Capítulo 2 deste trabalho e a possibilidade de modificação estrutural desses compostos, decidiu-se investigar a transformação de ciclopentenojulolidinas em WCCs e avaliar a reatividade do ânion em uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2).

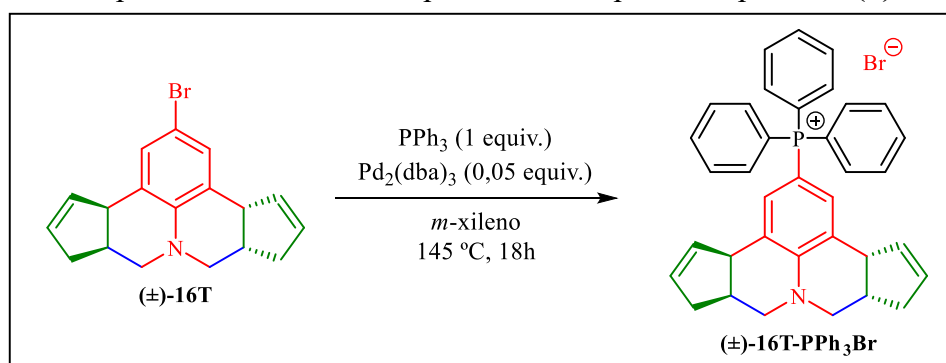
5.2 Objetivos específicos

- Sintetizar sais de iodeto e cloreto de trifenilfosfônio derivados da ciclopentenojulolidina;
- Investigar a capacidade do sal de trifenilfosfônio da ciclopentenojulolidina atuar como um WCC, avaliando a reatividade do ânion cloreto em uma reação S_N2 tendo como substrato modelo o 1-iodooctano.

5.3 Resultados e discussão

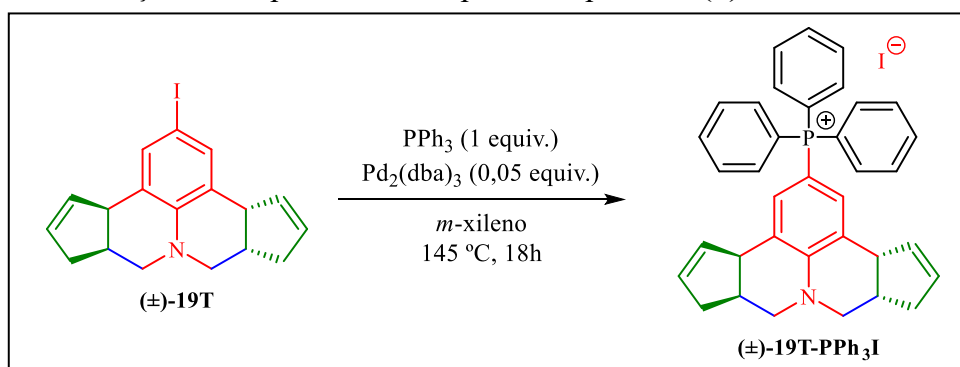
Inicialmente decidiu-se conduzir a reação de acoplamento com paládio a partir do composto substituído com o átomo de bromo no carbono 9, (\pm)-**16T**. Devido ao baixo rendimento do isômero *cis* deste composto, apenas o isômero *trans* foi considerado para essa transformação. Para as reações de acoplamento, foi utilizada a metodologia descrita por Dempsey e Kass (2022). Em uma câmara com atmosfera de nitrogênio (glovebox), 1,0 mmol de (\pm)-**16T** (1 equiv.), 1,0 mmol de trifetilfosfina (1 equiv.), 0,05 mmol de Pd₂(dba)₃ (0,05 equiv.) e 4,0 mL de *m*-xileno foram adicionados a um balão de fundo redondo de pressão que foi selado. O balão selado foi removido da câmara de nitrogênio e aquecido em um banho de óleo de silicone a 145 °C por 18 h (**Esquema 17**). Após resfriamento à temperatura ambiente, o frasco foi aberto, 100 mL de hexano foram adicionados e a mistura reacional foi agitada por 1 h. A mistura resultante foi filtrada a vácuo sobre celite em um funil de vidro sinterizado e lavada com 200 mL de hexano e 200 mL de éter dietílico. O material sobre o celite foi então dissolvido com diclorometano e a solução resultante foi concentrada em rotaevaporador.

Esquema 17 – Experimento inicial de acoplamento com paládio a partir de (\pm)-**16T**.



Após análise do bruto reacional por RMN de ¹H e ³¹P, foi constatado que o acoplamento não foi satisfatório, restando grande quantidade do material de partida e a presença de óxido de trifetilfosfina, um subproduto não desejado devido à dificuldade de purificação. Conforme reportado por Dempsey (2023), este tipo de acoplamento tende a ser mais eficiente com átomos de iodo que de bromo, e não ocorrer com átomos de cloro e flúor (Dempsey, 2023). Portanto, decidiu-se avaliar a reação de acoplamento a partir do composto substituído com o átomo de iodo no carbono 9, (\pm)-**19T** (**Esquema 18**).

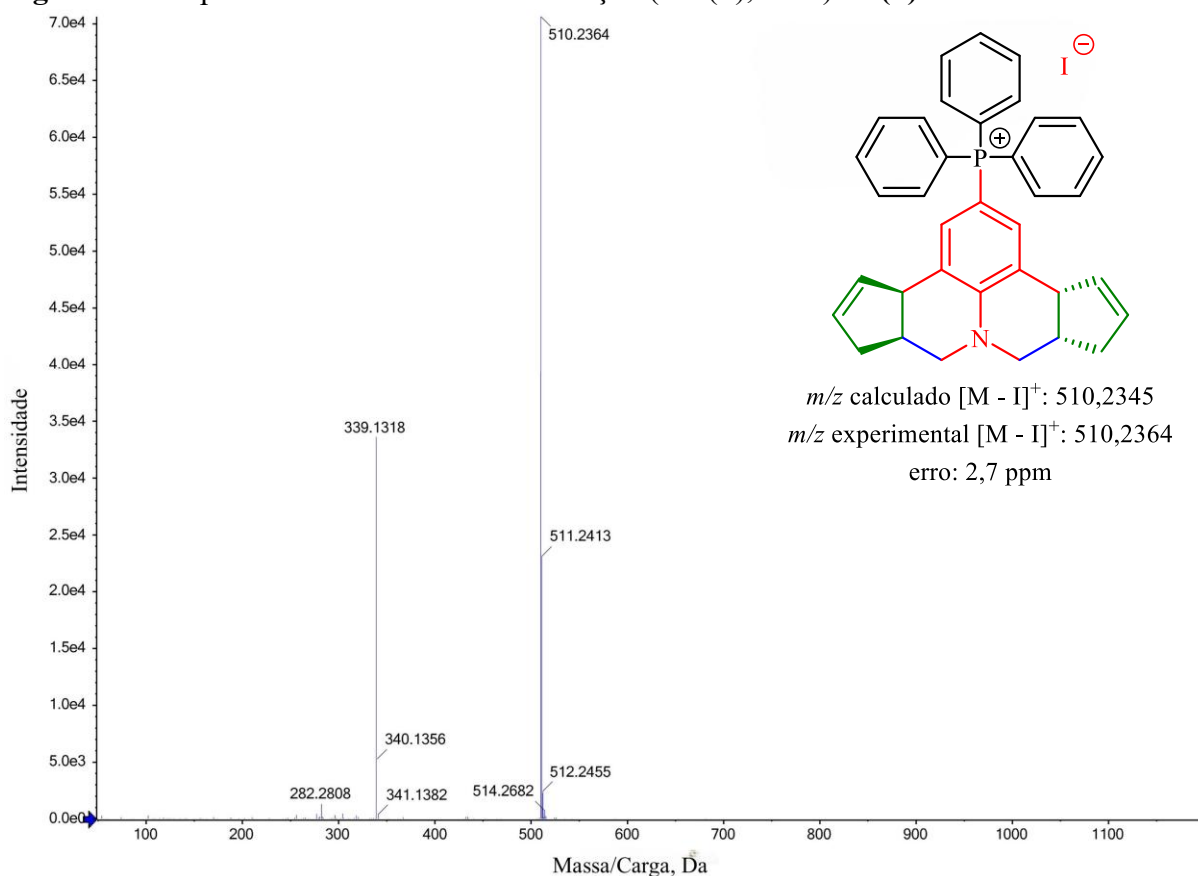
Esquema 18 – Reação de acoplamento com paládio a partir de **(±)-19T**.



Após análise do bruto reacional por RMN de ^1H e ^{31}P , foi constatado que o produto de interesse foi obtido de forma satisfatória, porém com uma pequena quantidade de óxido de trifenilfosfina presente. Na primeira tentativa de purificação por cromatografia em coluna, o material obtido foi injetado no equipamento de cromatografia flash automatizada (CombiFlash® Rf⁺, Teledyne ISCO) com coluna de sílica-gel de fase normal como fase estacionária e como fase móvel um gradiente de hexano e diclorometano, iniciando com hexano até atingir 100% de diclorometano. Contudo, a coluna selecionada não se mostrou eficaz para a separação dos compostos, uma vez que os picos apresentaram caudas e não houve separação dos compostos. Optou-se então por utilizar uma coluna de sílica funcionalizada com grupos amino como fase estacionária, e como fase móvel um gradiente de hexano e diclorometano, iniciando com hexano até atingir 100% de diclorometano. Houve uma boa separação dos picos e o material obtido foi concentrado em rotaevaporador e seco sob vácuo por 24 h, fornecendo o composto **(±)-19T-PPH₃I** com 66% de rendimento como um sólido marrom (p.f. = 137-139 °C).

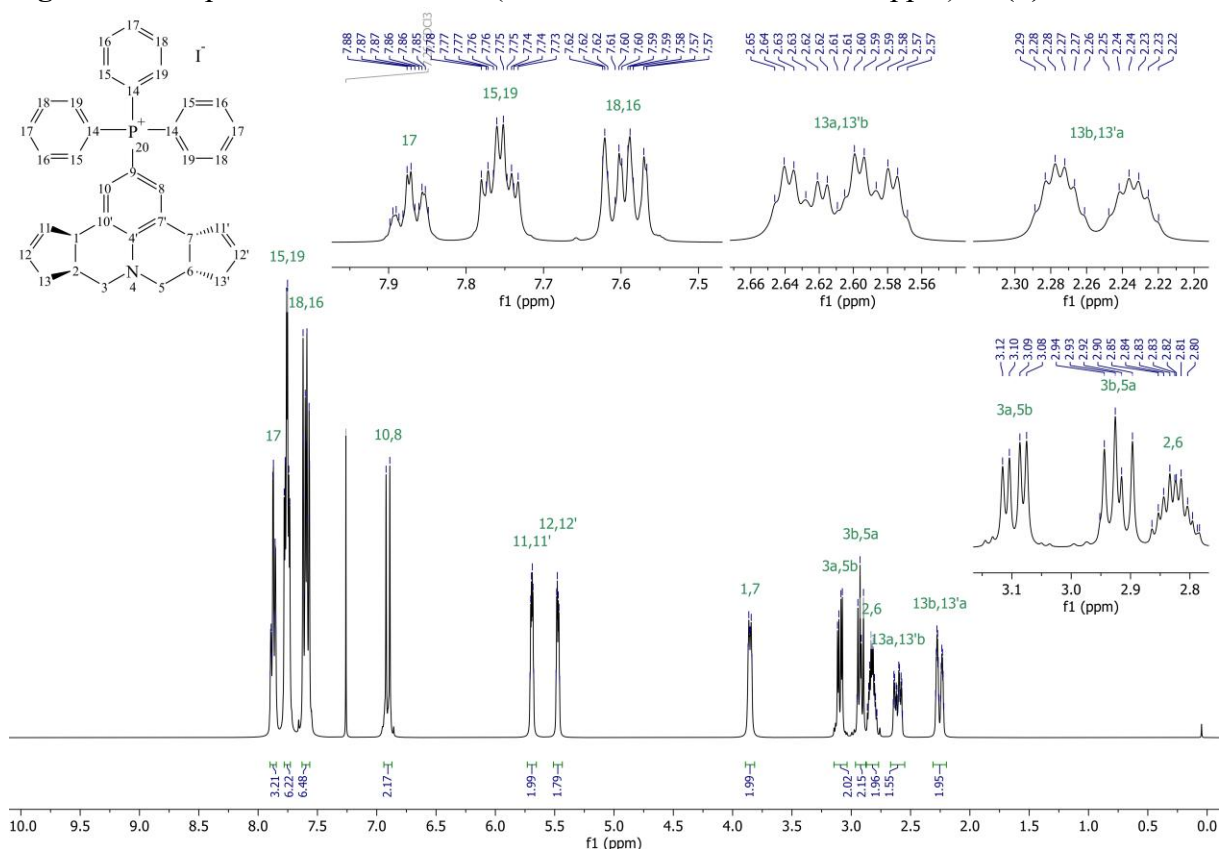
O composto sintetizado foi caracterizado por espectrometria de massas de alta resolução, RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P . A seguir, são apresentados os dados de caracterização do composto **(±)-19T-PPH₃I**.

No espectro de massas de alta resolução, o valor teórico para $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{NPI}$ (M-I^+) é de 510,2345 m/z , sendo obtido experimentalmente 510,2364 m/z (**Figura 46**). O contra-íon (I^-) não é observado.

Figura 46 – Espectro de massas de alta resolução (ESI(+), TOF) de (\pm)-19T-PPh₃I.

No espectro de RMN de ^1H (**Figura 47**) foi observado um multipeto em δ 7,92 – 7,83 com integração para três hidrogênios, sendo atribuído ao hidrogênio H17. Um multipeto em δ 7,80 – 7,71, integrado para seis hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H15 e H19. Um multipeto em δ 7,65 – 7,54, integrado para seis hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H16 e H18. O dupeto em δ 6,91 ($^3J_{\text{P-H}} = 12,6$ Hz) integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios H8 e H10. Em δ 5,69 ($J = 4,9, 2,4$ Hz) e 5,47 ($J = 4,7, 2,2$ Hz) foram observados dois duplo quartetos integrados para dois hidrogênios cada, que foram atribuídos aos hidrogênios (H11 e H11') e (H12 e H12'), respectivamente. O sinal em δ 3,85 ($J = 8,1, 2,5$ Hz), observado como duplo triplete e integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios H1 e H7. Em δ 3,10 ($J = 11,6, 4,6$ Hz) foi observado um duplo dupeto com integral para dois hidrogênios que foi atribuído aos hidrogênios H3a e H5b. Em δ 2,92 ($J = 11,6, 7,4$ Hz) foi observado um duplo dupeto com integral para dois hidrogênios que foi atribuído aos hidrogênios H3b e H5a. O sinal em δ 2,87 – 2,77 integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios (H2 e H6). Por fim, em δ 2,61 ($J = 16,4, 7,3, 2,2$ Hz) e 2,25 ($J = 16,5, 4,4, 2,3$ Hz) foram observados dois duplo duplo quartetos integrados para dois hidrogênios cada, que foram atribuídos aos hidrogênios (H13a e H13'b) e (H13b e H13'a), respectivamente.

Figura 47 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) de $(\pm)\text{-19T-PPh}_3\text{I}$.



No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 48**) foram observados quatorze sinais, conforme esperado para a estrutura química de $(\pm)\text{-19T-PPh}_3\text{I}$. Na região correspondente aos carbonos aromáticos, foram observados dez sinais em δ 151,1 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2,3$ Hz), 135,5 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 3,0$ Hz), 134,8, 134,3 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10,2$ Hz), 132,5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 11,3$ Hz), 130,7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 12,8$ Hz), 130,7, 127,6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13,5$ Hz), 119,3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 89,9$ Hz) e 99,5 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 99,7$ Hz) que foram atribuídos aos carbonos C4', C17, (C11 e C11'), (C16 e C18), (C7' e C10'), (C15 e C19), (C12 e C12'), (C8 e C10), C14 e C9, respectivamente. Já na região de carbonos alifáticos, foram observados quatro sinais em δ 52,1, 46,2, 37,1 e 35,2 que foram atribuídos aos carbonos (C3 e C5), (C1 e C7), (C13 e C13') e (C2 e C6), respectivamente.

No espectro de RMN de ^{31}P desacoplado de ^1H (**Figura 49**) foi observado apenas um sinal em δ 21,97.

Figura 48 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0 ppm) de (\pm)-19T-PPh $_3$ I.

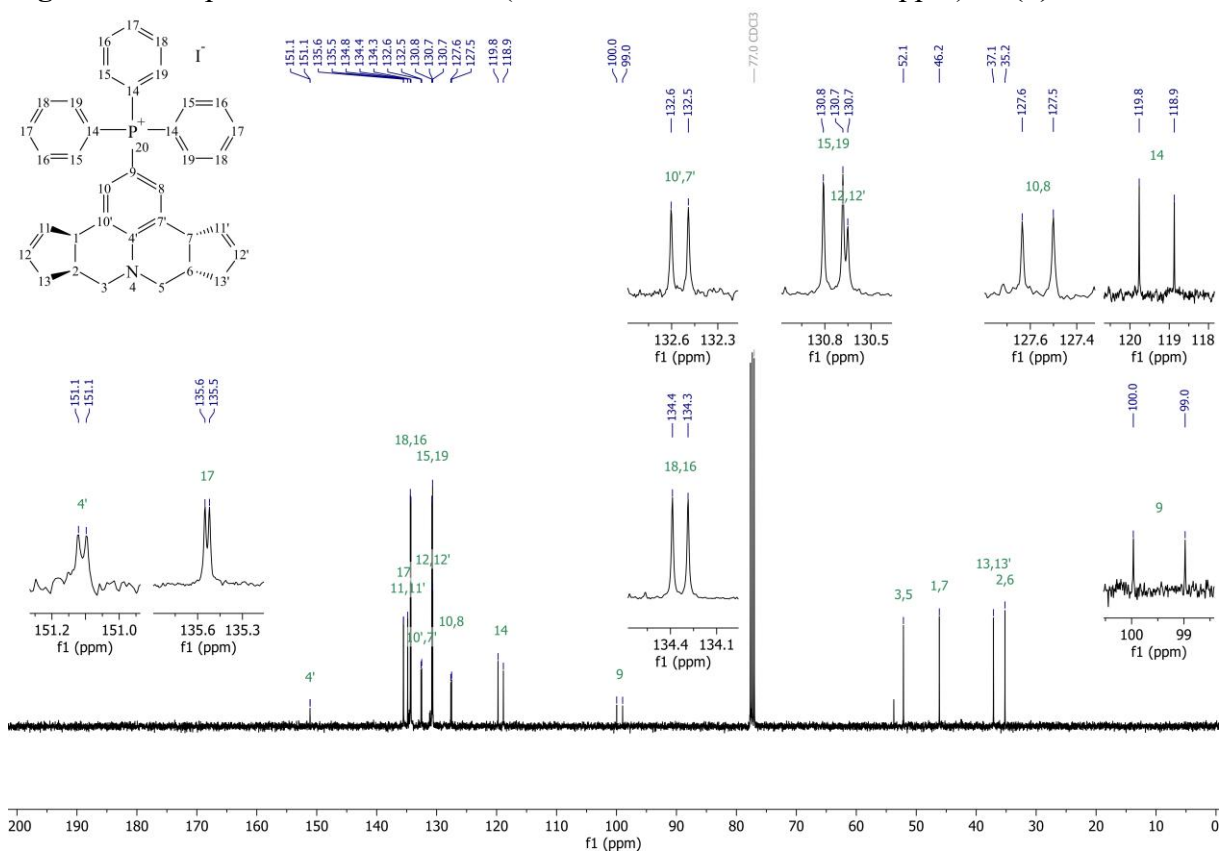
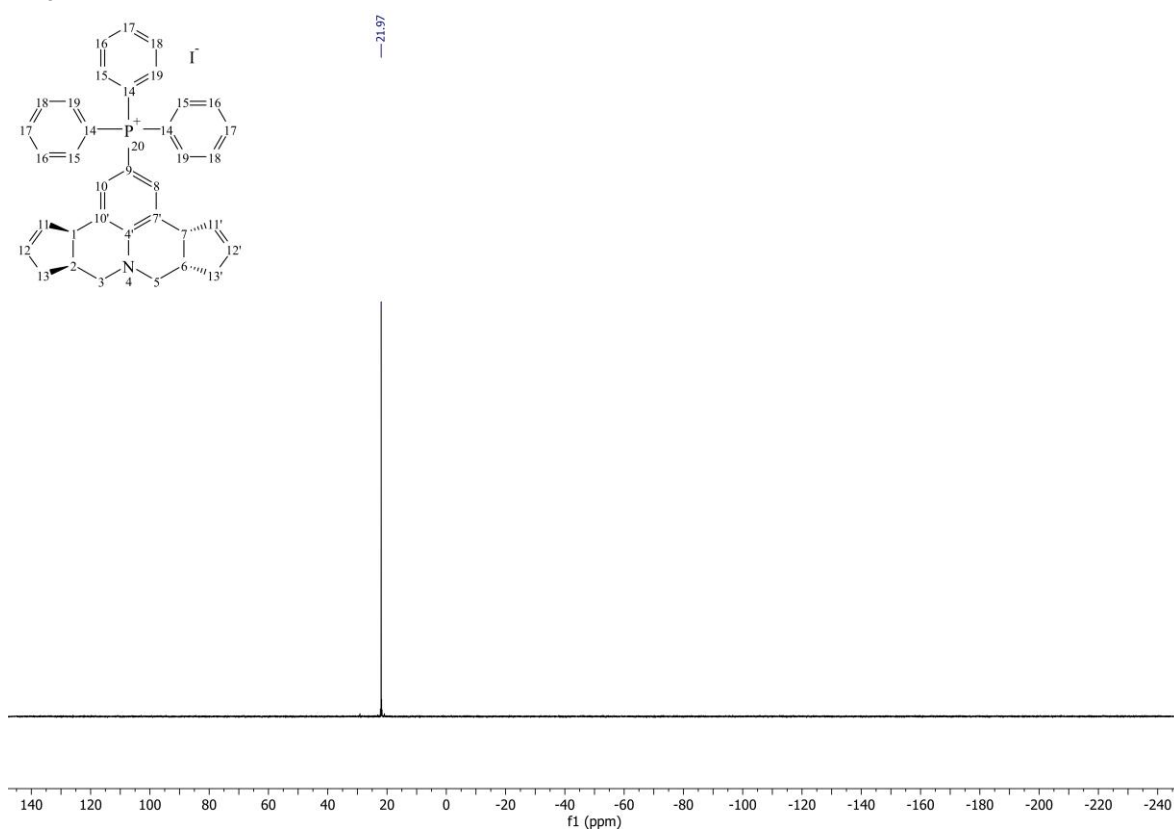
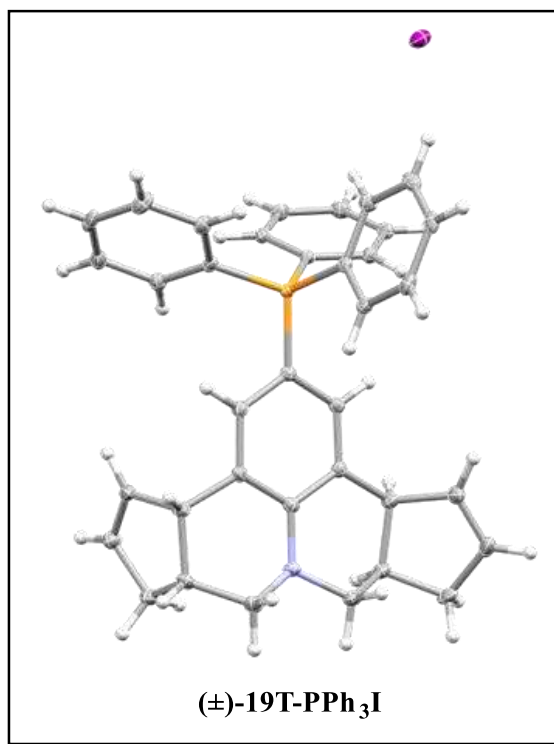


Figura 49 – Espectro de RMN de ^{31}P desacoplado de ^1H (162 MHz, CDCl_3) de (\pm)-19T-PPh $_3$ I.



Cristais adequados para cristalografia de raios X foram obtidos pela adição lenta de hexano sobre uma solução de diclorometano do produto, possibilitando a confirmação de sua estrutura cristalina por difração de raios X de monocristal (**Figura 50**).

Figura 50 – Estrutura de raios X do composto (\pm) -19T-PPh₃I.

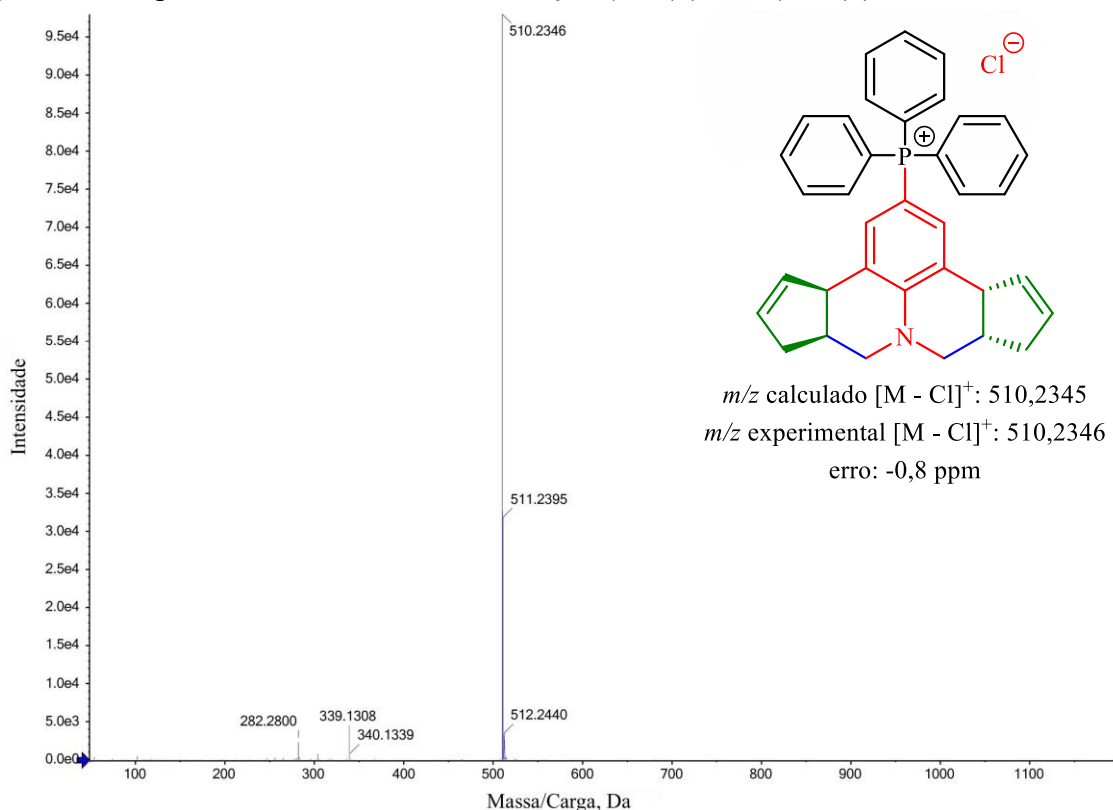


Para avaliar se o composto sintetizado seria um bom exemplo de WCC, foi efetuada a troca iônica do iodeto para cloreto, a fim de avaliar a reatividade do ânion cloreto em reações S_N2 com 1-iodooctano. Para isso, o composto (\pm) -19T-PPh₃I foi convertido em seu análogo de cloreto por meio de cromatografia de troca iônica usando a resina de troca iônica Diaion® PA418(Cl). O composto foi dissolvido em uma quantidade mínima de metanol (aproximadamente 3 mL) e transferido para a coluna de troca iônica. Em seguida, 300 mL de metanol foram adicionados ao topo da coluna para a eluição do composto, sendo posteriormente removido em rotaevaporador, fornecendo um óleo marrom. O material obtido foi seco sob vácuo por 24 h, fornecendo o composto (\pm) -19T-PPh₃Cl com 96% de rendimento na conversão e 63% de rendimento global, como um sólido marrom (p.f. 151-153 °C).

Para avaliar se a troca iônica foi eficiente, o composto foi caracterizado por espectrometria de massas de alta resolução, RMN de ¹H, ¹³C e ³¹P. A seguir, são apresentados os dados de caracterização do composto (\pm) -19T-PPh₃Cl.

No espectro de massas de alta resolução, o valor teórico para $C_{36}H_{33}NPCl$ ($M-Cl$)⁺ é de 510,2345 m/z , sendo obtido experimentalmente 510,2346 m/z (**Figura 46**). O contra-íon (Cl^-) não é observado.

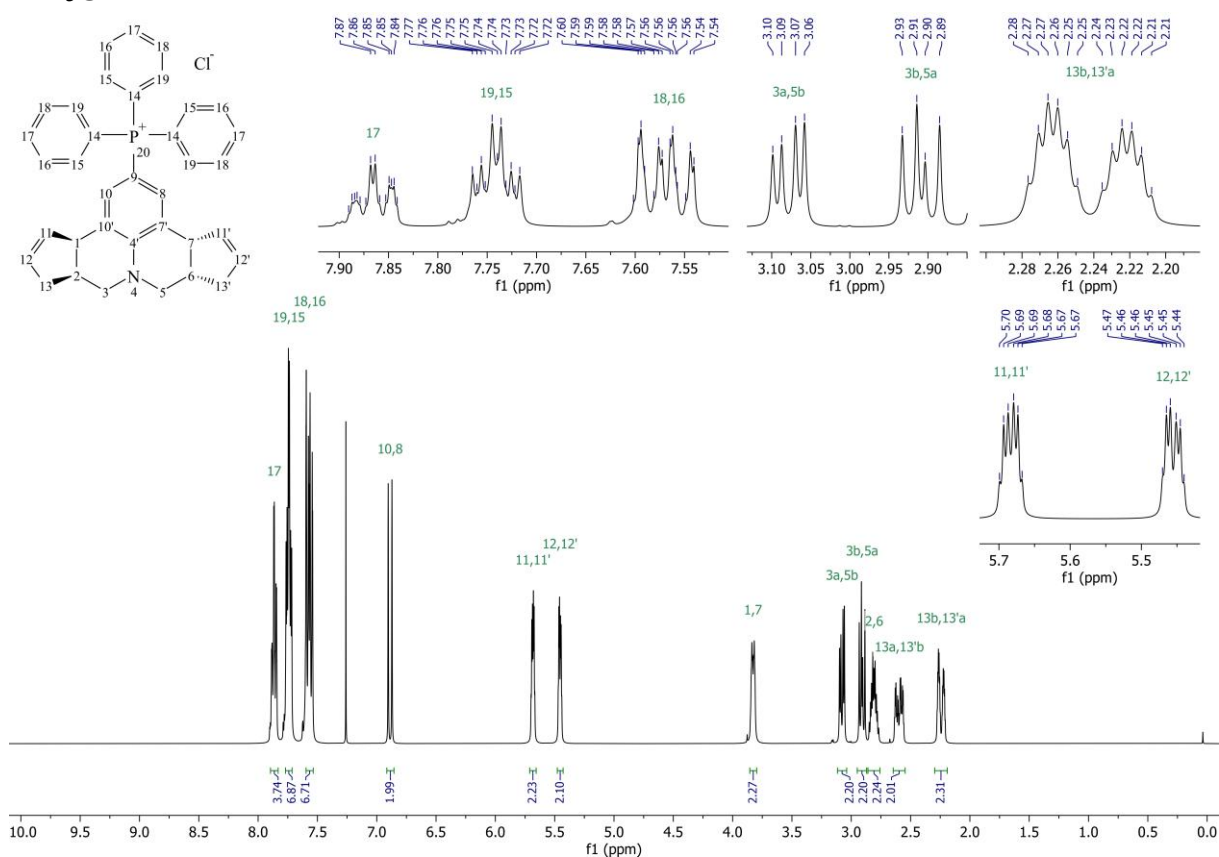
Figura 51 – Espectro de massas de alta resolução (ESI(+), TOF) de (\pm)-19T-PPh₃Cl.



No espectro de RMN de 1H (**Figura 52**) foi observado um multipeto em δ 7,90 – 7,83 com integração para três hidrogênios, sendo atribuído ao hidrogênio H17. Um multipeto em δ 7,77 – 7,71, integrado para seis hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H15 e H19. Um multipeto em δ 7,60 – 7,54, integrado para seis hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H16 e H18. O dupeto em δ 6,89 ($^3J_{P-H} = 12,7$ Hz) integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios H8 e H10. Em δ 5,68 ($J = 4,8, 2,3$ Hz) e 5,46 ($J = 4,5, 2,2$ Hz) foram observados dois duplo quartetos integrados para dois hidrogênios cada, que foram atribuídos aos hidrogênios (H11 e H11') e (H12 e H12'), respectivamente. O sinal em δ 3,83 ($J = 8,2, 2,3$ Hz), observado como duplo triplete e integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios H1 e H7. Em δ 3,08 ($J = 11,7, 4,6$ Hz) foi observado um duplo dupeto com integral para dois hidrogênios que foi atribuído aos hidrogênios H3a e H5b. Em δ 2,91 ($J = 11,7, 7,4$ Hz) foi observado um duplo dupeto com integral para dois hidrogênios que foi atribuído aos hidrogênios H3b e H5a. O sinal em δ 2,86 – 2,76 integrado para dois hidrogênios, foi atribuído

aos hidrogênios (H2 e H6). Por fim, em δ 2,60 ($J = 16,5, 7,9, 2,3$ Hz) e 2,24 ($J = 16,5, 4,4, 2,3$ Hz) foram observados dois duplo duplo quartetos integrados para dois hidrogênios cada, que foram atribuídos aos hidrogênios (H13a e H13'b) e (H13b e H13'a), respectivamente.

Figura 52 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) de (\pm) -**19T**- PPh_3Cl .



No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 53**) foram observados quatorze sinais, conforme esperado para a estrutura química de (\pm) -**19T**- PPh_3Cl . Na região correspondente aos carbonos aromáticos, foram observados dez sinais em δ 150,9 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2,6$ Hz), 135,3 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 3,0$ Hz), 134,5, 134,1 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10,2$ Hz), 132,3 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 11,3$ Hz), 130,5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 12,7$ Hz), 130,5, 127,3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13,3$ Hz), 119,1 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 89,9$ Hz) e 99,2 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 99,8$ Hz) que foram atribuídos aos carbonos C4', C17, (C11 e C11'), (C16 e C18), (C7' e C10'), (C15 e C19), (C12 e C12'), (C8 e C10), C14 e C9, respectivamente. Já na região de carbonos alifáticos, foram observados quatro sinais em δ 51,9, 45,9, 36,9 e 35,0 que foram atribuídos aos carbonos (C3 e C5), (C1 e C7), (C13 e C13') e (C2 e C6), respectivamente.

No espectro de RMN de ^{31}P desacoplado de ^1H (**Figura 54**) foi observado apenas um sinal em δ 21,99.

Figura 53 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0 ppm) de $(\pm)\text{-19T-PPH}_3\text{Cl}$.

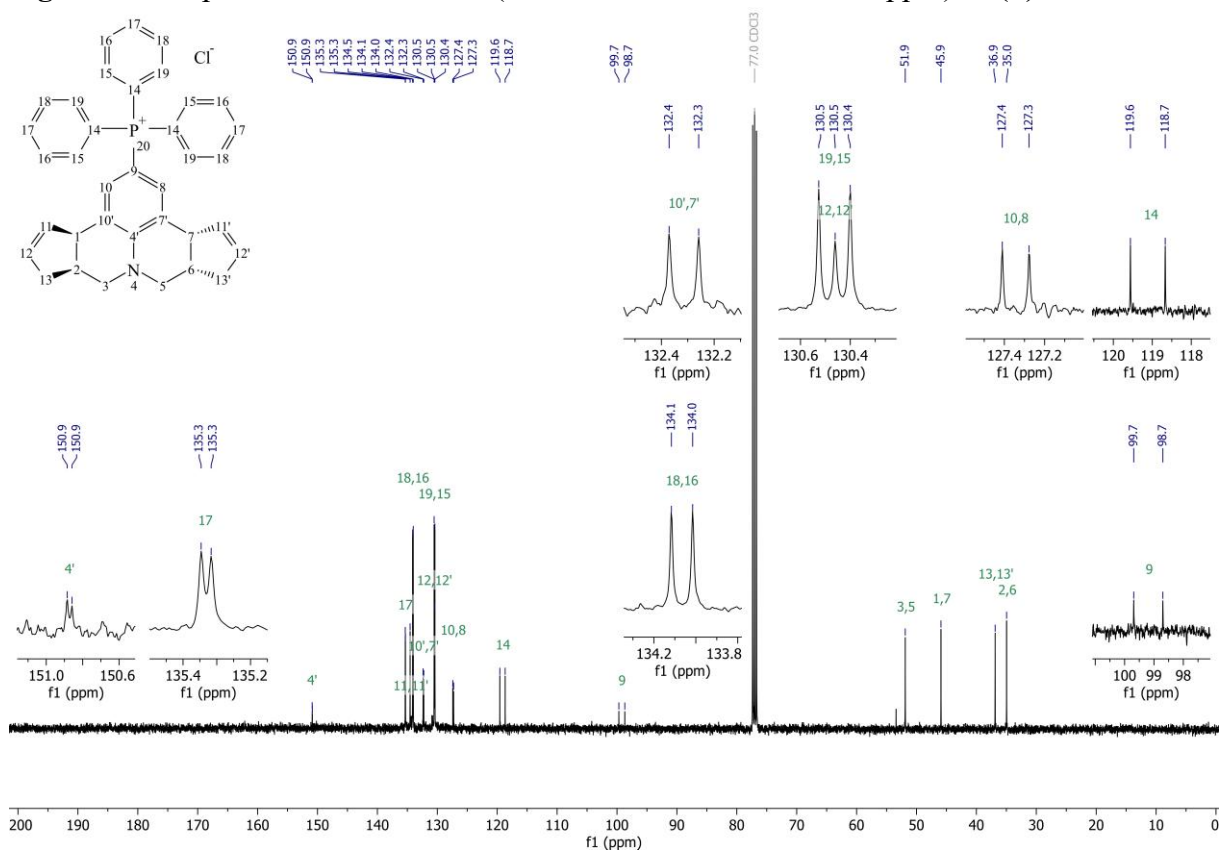
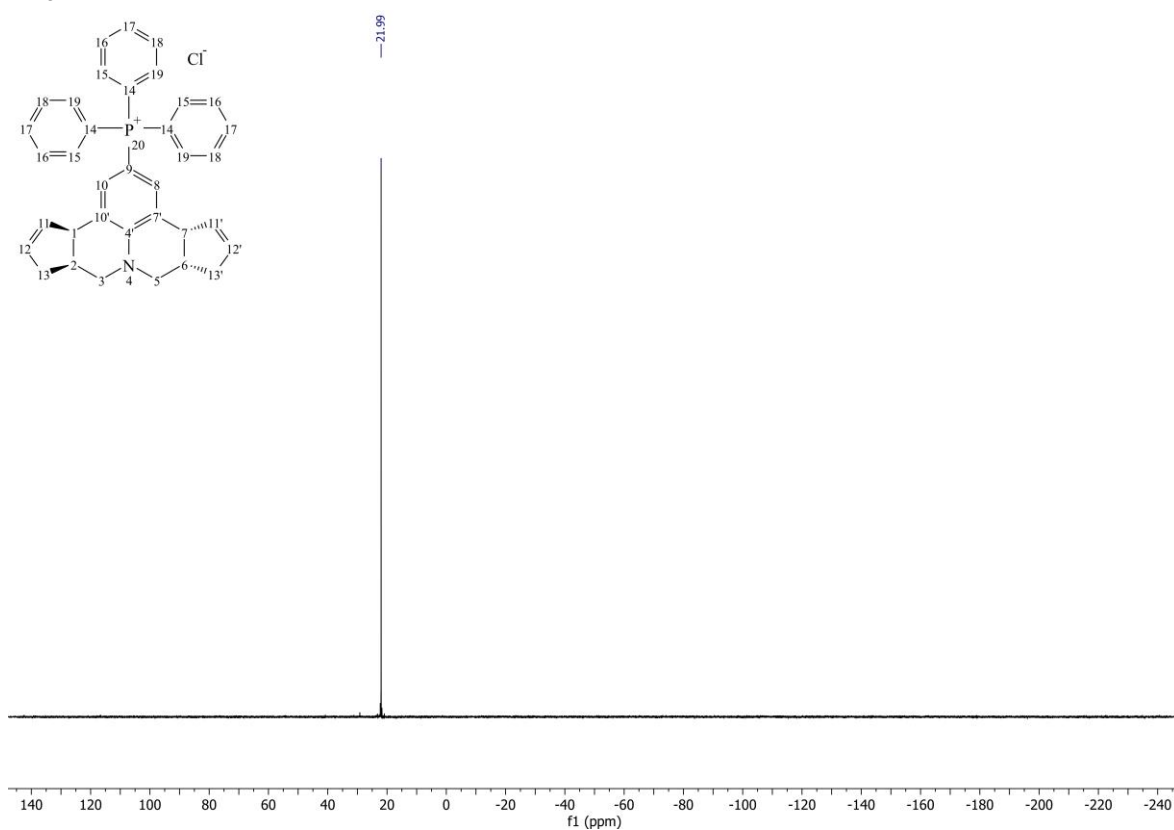
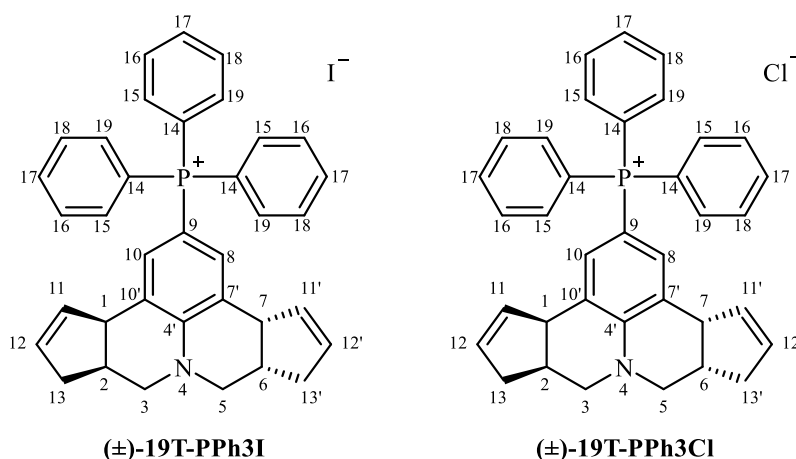


Figura 54 – Espectro de RMN de ^{31}P desacoplado de ^1H (162 MHz, CDCl_3) de $(\pm)\text{-19T-PPH}_3\text{Cl}$.



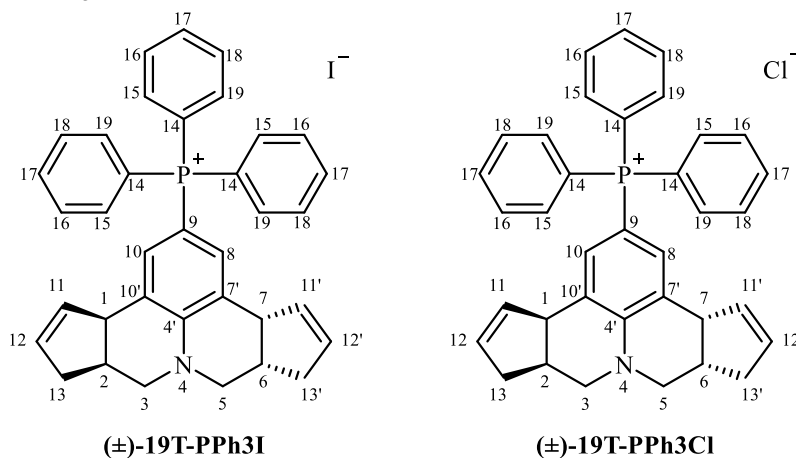
As atribuições dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P estão organizados na **Tabela 8** e **Tabela 9**, visando facilitar a comparação entre os deslocamentos químicos das respectivas estruturas.

Tabela 8 – Comparação entre os dados de RMN de ^1H para os compostos (\pm)-**19T-PPh3I** e (\pm)-**19T-PPh3Cl**.



RMN de ^1H		
(\pm)- 19T-PPh3I	(\pm)- 19T-PPh3Cl	Atribuição
δ (mult., J)	δ (mult., J)	
2,25 (ddq, $J = 16,5, 4,4, 2,3$)	2,24 (ddq, $J = 16,5, 4,4, 2,3$)	H13b e H13'a
2,61 (ddq, $J = 16,4, 7,3, 2,2$)	2,60 (ddq, $J = 16,5, 7,9, 2,3$)	H13a e H13'b
2,87 – 2,77 (m)	2,86 – 2,76 (m)	H2 e H6
2,92 (dd, $J = 11,6, 7,4$)	2,91 (dd, $J = 11,7, 7,4$)	H3b e H5a
3,10 (dd, $J = 11,6, 4,6$)	3,08 (dd, $J = 11,7, 4,6$)	H3a e H5b
3,85 (dt, $J = 8,1, 2,5$)	3,83 (dt, $J = 8,2, 2,3$)	H1 e H7
5,47 (dq, $J = 4,7, 2,2$)	5,46 (dq, $J = 4,5, 2,2$)	H12 e H12'
5,69 (dq, $J = 4,9, 2,4$)	5,68 (dq, $J = 4,8, 2,3$)	H11 e H11'
6,91 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 12,6$ Hz)	6,89 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 12,7$ Hz)	H8 e H10
7,65 – 7,54 (m)	7,60 – 7,54 (m)	H16 e H18
7,80 – 7,71 (m)	7,77 – 7,71 (m)	H15 e H19
7,92 – 7,83 (m)	7,90 – 7,83 (m)	H17

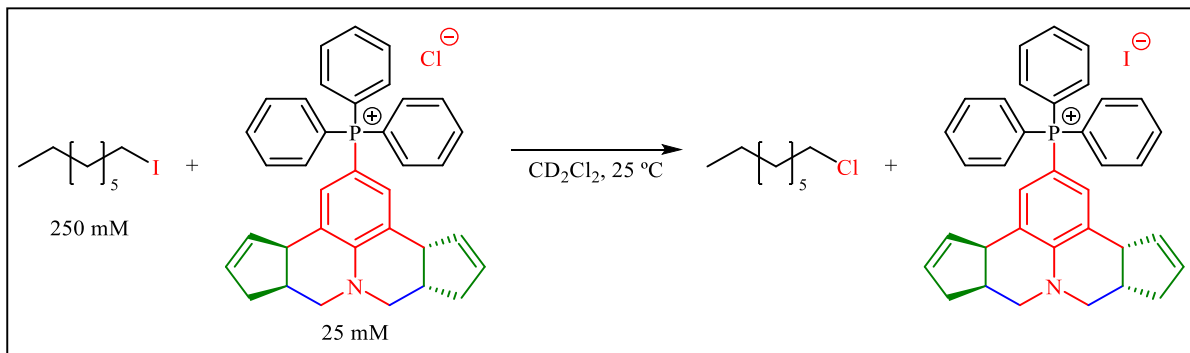
Tabela 9 – Comparação entre os dados de RMN de ^{13}C e de ^{31}P para os compostos $(\pm)\text{-19T-PPh}_3\text{I}$ e $(\pm)\text{-19T-PPh}_3\text{Cl}$.



RMN de ^{13}C		
$(\pm)\text{-19T-PPh}_3\text{I}$	$(\pm)\text{-19T-PPh}_3\text{Cl}$	Atribuição
δ	δ	
35,0	35,1	C2 e C6
36,9	37,0	C13 e C13'
46,0	46,0	C1 e C7
52,0	52,0	C3 e C5
99,3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 99,7$)	99,3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 99,8$)	C9
119,1 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 89,9$)	119,2 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 89,9$)	C14
127,4 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13,5$)	127,5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13,3$)	C8 e C10
130,5	130,6	C12 e C12'
130,6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 12,8$)	130,6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 12,7$)	C15 e C19
132,4 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 11,3$)	132,4 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 11,3$)	C7' e C10'
134,1 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10,2$)	134,2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10,2$)	C16 e C18
134,6	134,7	C11 e C11'
135,3 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 3,0$)	135,5 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 3,0$)	C17
150,9 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2,3$)	151,0 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2,6$)	C4'
RMN de ^{31}P		
$(\pm)\text{-19T-PPh}_3\text{I}$	$(\pm)\text{-19T-PPh}_3\text{Cl}$	
δ	δ	
21,97	21,99	

Com o composto devidamente caracterizado, foram realizados experimentos de cinética para avaliar a reatividade do ânion cloreto em reações $\text{S}_{\text{N}}2$ com 1-iodooctano. O experimento de cinética foi realizado utilizando um espectrômetro de RMN Bruker Avance III HD 400 MHz. Em uma câmara com atmosfera de nitrogênio (glovebox), foi preparada uma solução contendo 25 mM de $(\pm)\text{-19T-PPh}_3\text{Cl}$ e 250 mM de 1-iodooctano em 700 μL de diclorometano deuterado (Esquema 19).

Esquema 19 – Reação S_N2 de (±)-19T-PPh₃Cl com 1-iodooctano para avaliar a reatividade do cloreto.



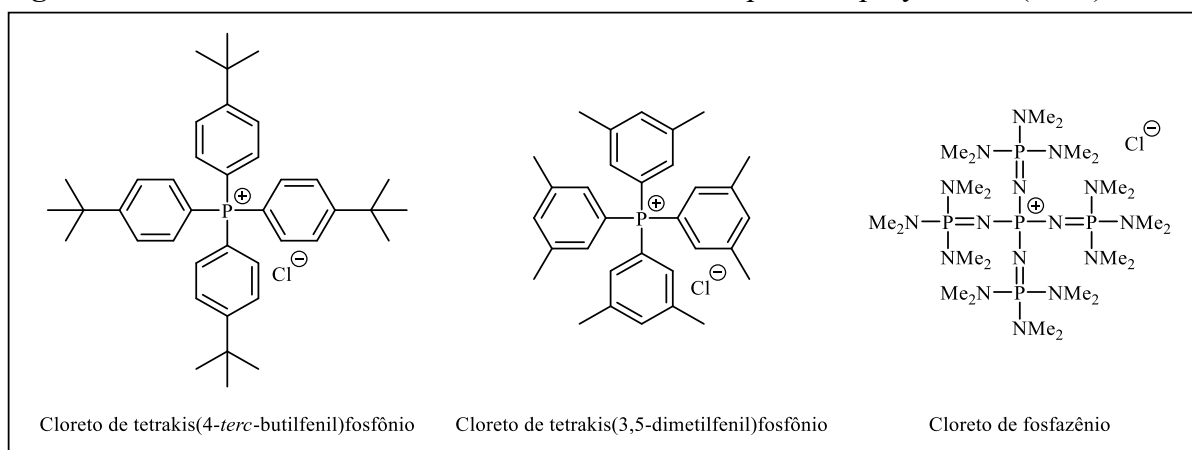
A solução foi transferida para um tubo de RMN com tampa de rosca. A solução foi então colocada no espectrômetro e os dados foram coletados a cada 10 minutos. Os dados foram processados através do módulo Reaction Monitoring do software MestReNova (MestReNova, 2023). A constante de taxa de pseudo-primeira ordem (k) foi determinada ajustando a área da integral do pico de 1-clorooctano como uma função do tempo para a **Equação 2**, com A_0 , A_{inf} , e k tratados como variáveis:

$$A_t = A_{inf} - (A_{inf} - A_0)e^{-kt} \text{ (Equação 2)}$$

Sendo A_t = Área da integral no tempo t ; A_{inf} = Área da integral no infinito; A_0 = Área da integral no tempo inicial; k = Constante de taxa de pseudo-primeira ordem; t = tempo em segundos.

Dois experimentos foram realizados nas mesmas condições, e o valor de k foi determinado pela média dos valores obtidos em cada experimento, resultando em $k = 0,000292 \text{ s}^{-1}$. Ao comparar este resultado com os dados publicados por Dempsey e Kass (2022), observa-se que o valor encontrado se aproxima ao de alguns sais de cloreto sintetizados e estudados pelos autores, como o cloreto de tetrakis(3,5-dimetilfenil)fosfônio ($k = 0,000257 \text{ s}^{-1}$) e o cloreto de tetrakis(4-*terc*-butilfenil)fosfônio ($k = 0,000310 \text{ s}^{-1}$). O valor de k obtido é bem próximo ao do cloreto de fosfazênio, considerado como “padrão ouro” de WCC (disponível comercialmente como cloreto de tetrakis[tris(dimetilamino)fosforanilidenamino]fosfônio), cujo valor relatado foi de $0,000308 \text{ s}^{-1}$ (**Figura 55**). Os dados coletados estão plotados como gráficos na **Figura 56** e apresentados na **Tabela 10**.

Figura 55 – Estruturas de WCCs sintetizados e avaliados por Dempsey e Kass (2022).



Este resultado demonstra o potencial do composto sintetizado para futuras modificações estruturais, abrindo caminho para a obtenção e modificação química de novos derivados das julolidinas, transformando-os em novos candidatos a WCCs. Até o presente momento, não existem relatos na literatura deste tipo de modificação e estudo com derivados de julolidinas.

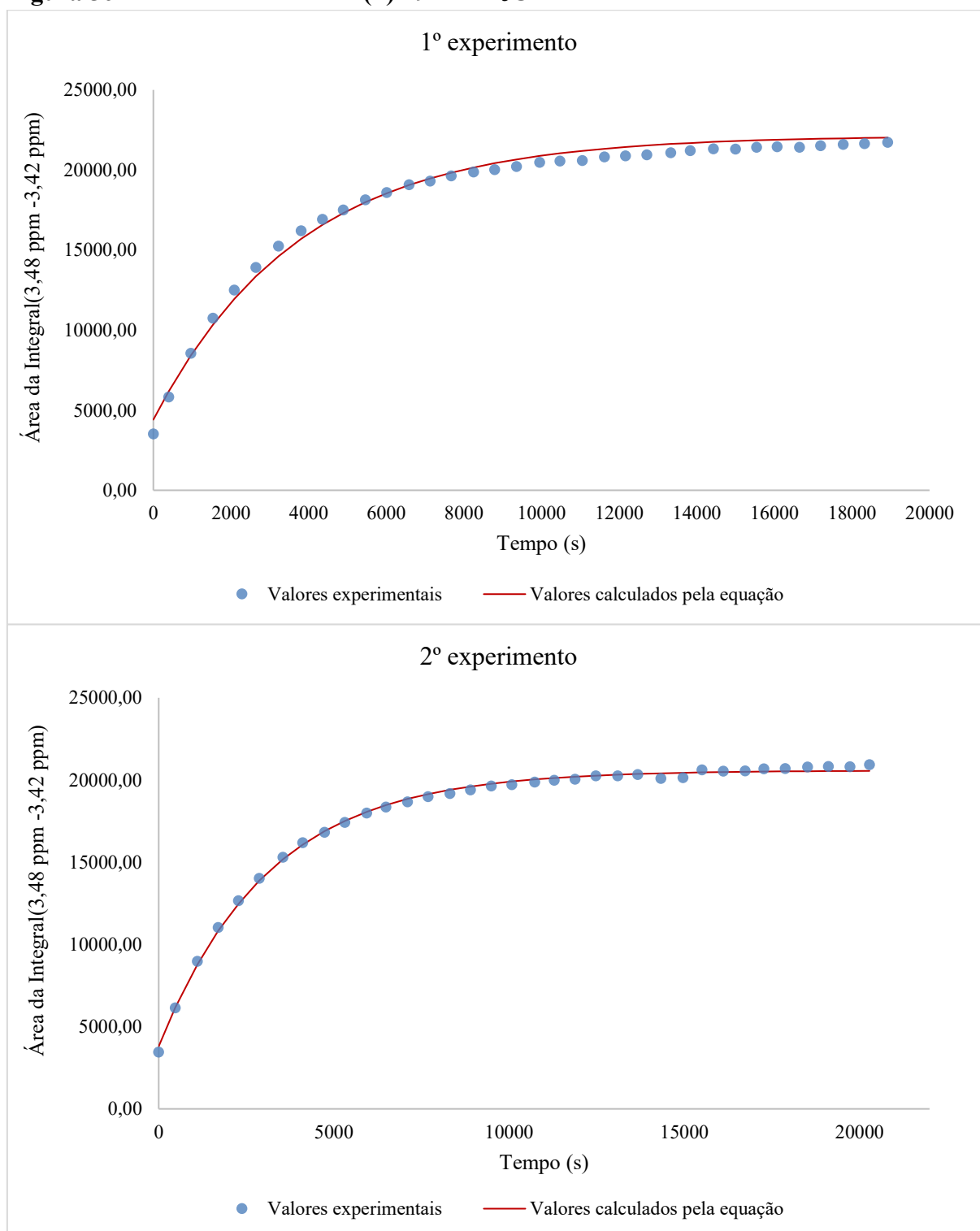
Figura 56 – Dados de cinética de (\pm) -19T-PPh₃Cl.

Tabela 10 – Dados de cinética de (\pm)-19T-PPh₃Cl^a

Experimento 1			Experimento 2		
A_{inf}	A_0	k	A_{inf}	A_0	k
22134,60	-17721,80	0,000265776	20580,80	-16781,60	0,000319506
Tempo (s)	Área experimental	Área calculada	Tempo (s)	Área experimental	Área calculada
0	3514,79	4412,85	0	3466,58	3799,14
396	5822,54	6183,22	477	6149,58	6171,37
965	8552,66	8421,96	1103	8988,71	8783,48
1534	10741,10	10346,50	1702	11034,80	10838,40
2084	12503,10	11949,60	2276	12673,30	12470,80
2645	13912,40	13360,40	2875	14025,90	13883,50
3223	15253,00	14609,90	3549	15309,80	15181,00
3811	16197,50	15698,50	4113	16195,60	16071,40
4361	16919,70	16573,80	4738	16824,90	16887,70
4894	17508,30	17308,30	5312	17423,00	17506,50
5463	18132,00	17985,70	5941	17996,70	18066,20
6014	18587,60	18550,80	6484	18360,00	18466,70
6592	19084,80	19061,20	7103	18681,10	18846,10
7134	19313,30	19473,50	7693	19003,20	19144,10
7676	19633,50	19830,50	8312	19179,30	19401,90
8253	19869,90	20158,10	8903	19407,10	19604,70
8796	20021,90	20423,70	9492	19647,10	19772,20
9356	20214,10	20660,30	10083	19720,10	19911,30
9953	20473,50	20876,60	10734	19882,40	20037,00
10476	20560,30	21039,90	11293	19988,90	20126,00
11054	20591,50	21195,80	11884	20049,30	20204,20
11623	20825,40	21327,50	12475	20257,00	20269,00
12164	20886,80	21435,60	13102	20260,90	20325,60
12716	20953,50	21531,00	13675	20345,40	20368,30
13332	21073,00	21622,20	14331	20101,30	20408,50
13836	21215,50	21686,40	14968	20143,70	20440,20
14432	21327,20	21752,10	15503	20633,50	20462,30
15001	21298,60	21805,80	16112	20553,60	20483,20
15543	21422,80	21849,90	16741	20568,60	20501,00
16075	21449,30	21887,40	17275	20694,50	20513,50
16654	21414,50	21922,70	17884	20701,50	20525,40
17196	21516,90	21951,10	18521	20802,60	20535,60
17774	21603,10	21977,20	19111	20827,80	20543,40
18324	21639,10	21998,60	19730	20812,90	20550,10
18922	21721,00	22018,60	20284	20944,10	20555,00

^aExperimento 1: Massa (\pm)-19T-PPh₃Cl = 9,5mg; Vol. 1-iodooctano = 32 μ L; Vol. CD₂Cl₂ = 700 μ L.
Experimento 2: Massa (\pm)-19T-PPh₃Cl = 9,4mg; Vol. 1-iodooctano = 32 μ L; Vol. CD₂Cl₂ = 700 μ L.

5.4 Conclusão

Neste trabalho, foi sintetizado o iodeto de trifetilfosfônio derivado da ciclopentenojulolidina, (\pm)-**19T-PPh₃I**, através do acoplamento com trifetilfosfina catalisado por paládio, com 66% de rendimento. Foram obtidos o monocristal e a estrutura cristalina por difração de raios X deste composto. O iodeto foi convertido para cloreto por meio de cromatografia de troca iônica, obtendo o composto (\pm)-**19T-PPh₃Cl** com 96% de rendimento. Os compostos foram devidamente caracterizados por Espectrometria de Massas de Alta resolução, RMN de ¹H, ¹³C e ³¹P. Foram realizados experimentos de cinética empregando um espectrômetro de RMN para monitorar a reatividade do ânion cloreto em reações S_N2 com 1-iodooctano e foi obtido o valor de 0,000292 s⁻¹ para a constante de pseudo-primeira ordem. Este valor está próximo ao do cloreto de fosfazênio reportado na literatura, utilizado como “padrão ouro” entre os WCCs, cujo valor relatado foi de 0,000308 s⁻¹. Os resultados obtidos demonstraram o potencial do composto sintetizado para futuras modificações estruturais. Até o presente momento, este é o primeiro relato deste tipo de modificação em derivados de julolidinas.

6 CONCLUSÃO GERAL

Neste trabalho foram apresentados avanços relevantes na síntese e modificação química de julolidinas, utilizando abordagens sintéticas sustentáveis e eficientes, como a DRMCP, o uso de IMO e de um organocatalisador possível de ser recuperado e reutilizado. Ao longo dos três capítulos, foram exploradas metodologias sintéticas eficientes para a obtenção de derivados de julolidinas com potencial de aplicação em diversas áreas, como na área farmacológica, agrícola e tecnológica, além de uma robusta caracterização estrutural de todos os compostos sintetizados.

No Capítulo 1, foi realizada a síntese de 30 piranojulolidinas (28 inéditas) via DRMCP assistida por IMO. A metodologia utilizada destacou-se pela ausência de metais, curto tempo de reação e uso do CX₄SO₃H como organocatalisador reciclável. As piranojulolidinas foram obtidas com rendimentos de bons a excelentes (42–92%), foram devidamente caracterizadas por CG-EM, RMN de ¹H e ¹³C e CLAE quiral. A estrutura cristalina de 12 compostos foi elucidada por difração de raios X de monocristal.

No Capítulo 2, foi desenvolvida uma nova metodologia para a síntese de 20 ciclopentenojulolidinas (18 inéditas) via DRMCP catalisada pelo CX₄SO₃H. A metodologia desenvolvida manteve as vantagens do capítulo anterior, com destaque para o uso de solvente verde, rendimentos ainda mais expressivos (75–94%) e com alta diastereoseletividade. Os compostos obtidos foram devidamente caracterizados CG-EM, RMN de ¹H e ¹³C e CLAE quiral. A metodologia apresentada reforçou a versatilidade da DRMCP na geração de estruturas complexas.

No Capítulo 3, o foco foi direcionado à funcionalização de uma das julolidinas sintetizadas no Capítulo 2, resultando no iodeto de trifenilfosfônio derivado da ciclopentenojulolidina (\pm)-**19T-PPh₃I** e sua posterior conversão em cloreto (\pm)-**19T-PPh₃Cl**. Estes compostos foram caracterizados por Espectrometria de Massas de Alta Resolução, RMN de ¹H, ¹³C e ³¹P, além de difração de raios X. Os experimentos de cinética realizados demonstraram que o ânion cloreto apresenta reatividade em reações S_N2 semelhante à de padrões conhecidos na literatura, evidenciando o potencial do composto para futuros estudos e modificações estruturais. Destaca-se que esta é a primeira vez que se relata esse tipo de modificação em derivados de julolidinas.

Por fim, este trabalho contribuiu de forma significativa para a expansão dos estudos sobre derivados de julolidinas, apresentando metodologias sintéticas eficientes e versáteis, que resultaram na obtenção de compostos inéditos e com potencial de aplicação em diversas áreas.

7 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

7.1 Procedimentos gerais

Todos os reagentes e solventes utilizados foram produtos analiticamente puros e/ou indicados pelos fabricantes para uso em síntese orgânica. Quando necessário, os reagentes e/ou solventes foram purificados de acordo com a metodologia apropriada (Armarego, 2017).

Todas as reações e colunas cromatográficas para isolamento e purificação dos compostos foram monitoradas por CCD, sendo utilizadas placas de alumínio recobertas com sílica-gel 60 GF₂₅₄ como fase estacionária (Sigma-Aldrich). As placas foram reveladas em câmara escura com luz UV e/ou câmara de iodo. O isolamento e purificação dos compostos por cromatografia em coluna foram realizados utilizando sílica-gel (70-230 mesh, Sigma-Aldrich) como fase estacionária. O isolamento e purificação dos compostos por cromatografia flash automatizada foram realizados utilizando o cromatógrafo flash *CombiFlash*[®] Rf⁺ (Teledyne ISCO) (Kass Lab, Department of Chemistry, University of Minnesota) com colunas de sílica-gel de fase normal RediSep Silver (Teledyne ISCO) e colunas de sílica funcionalizada com grupos amino FlashPure EcoFlex Amino (BUCHI Labortechnik).

Os experimentos que foram conduzidos em atmosfera inerte foram preparados em uma câmara com atmosfera de nitrogênio Inert Glovebox I-Lab 4 (Kass Lab, Department of Chemistry, University of Minnesota).

Os pontos de fusão foram determinados em um Aparelho de Ponto de Fusão Gehaka PF1500 (Laboratório de Química Supramolecular e Biomimética, Departamento de Química – UFV).

Os espectros de massas foram obtidos em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas SHIMADZU GCMS QP2010 Ultra (Núcleo de Análises Químicas de Amostras Ambientais e Agroindustriais – NAQAA, Departamento de Química – DEQ – UFV). Foi utilizada coluna de sílica fundida Supelco[®] SPB[®]-5 (30 m x 0,25 mm d.i. x 0,25 μm d_f), com a fase estacionária composta por 5% de difenil e 95% de dimetil polisiloxano. O volume de amostra injetado foi de 1 μL no injetor do tipo Split/Splitless, no modo de injeção split, com uma razão de split de 1/10. As condições do método empregado foram: Temperatura inicial de 40 °C mantida por 2 minutos, elevada à temperatura final de 300 °C a uma taxa de 20 °C min⁻¹, permanecendo nessa temperatura por 25 minutos; temperatura do injetor igual a 290 °C; temperatura do detector igual a 290 °C, e o modo de ionização por impacto de elétrons a 70 eV. O hélio de alta pureza foi utilizado como gás de arraste com fluxo de 1,6 mL·min⁻¹. O espectrômetro de massas foi empregado com faixa de $m/z = 35-700$.

Os espectros na região do infravermelho no modo de reflexão total atenuada (ATR) foram obtidos em equipamento modelo Perkin Elmer Frontier operando na faixa de 600-4000 cm^{-1} (Departamento de Química – Universidade Federal de Minas Gerais).

Os dados de difração de raios X dos cristais das piranojulolidinas foram adquiridos usando um difratômetro Bruker-AXS Kappa Duo com um detector CCD APEX II (Universidade Federal de Goiás). Os dados de difração de raios X do cristal do iodeto de trifenilfosfônio da ciclopentenojulolidina foram adquiridos usando um difratômetro Bruker-AXS Venture com um detector Photon-III CPAD (X-Ray Crystallographic Laboratory, Department of Chemistry, University of Minnesota). A radiação $\text{MoK}\alpha$ de uma microfusão $1\mu\text{S}$ com óptica multicamada foi empregada. As imagens de difração foram gravadas por varreduras φ e ω definidas usando o software APEX2. Este software também foi empregado para tratar o conjunto de dados bruto para indexação, integração, redução e dimensionamento das reflexões. A correção de absorção de varredura múltipla foi aplicada ao conjunto de dados bruto. Foram utilizados os softwares cristalográficos SHELXS-97 e SHELXT para resolução estrutural, SHELXL-2014 e SHELXL-2019/1 para refinamento estrutural, e Mercury para análise de estrutura e representação gráfica.

Os experimentos de CLAE foram realizados em um equipamento Thermo Scientific Accela LC System equipado com um amostrador automático Accela Autosampler, uma bomba quaternária com desgaseificador acoplado Accela 600 Pump e um detector UV-Vis Accela PDA 80 Hz Detector (NAQAA, DEQ – UFV), empregando coluna quiral CHIRALCEL® OD-R (250 x 4,6 mm d.i.) com fase estacionária de carbamato de celulose tris-3,5-dimetilfenil em partículas de sílica-gel de 10 μm (Daicel Chiral Technologies). As amostras foram preparadas em metanol grau HPLC na concentração de 1 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ e filtradas com filtro de membrana de 0,45 μm . Na análise das amostras das piranojulolidinas, foram injetados o volume de 1 μL de amostra e utilizada como fase móvel uma mistura de metanol/água (85/15), com fluxo de 300 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. Na análise das amostras das ciclopentenojulolidinas, foram injetados o volume de 1 μL de amostra e utilizada como fase móvel uma mistura de metanol/água (95/5), com fluxo de 1000 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. A coluna foi mantida em temperatura ambiente e o detector foi configurado para a região do UV em 254 nm.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C das piranojulolidinas e ciclopentenojulolidinas foram obtidos em espectrômetros Varian Mercury 300 MHz e Bruker AvanceCore 400 MHz (NAQAA, DEQ – UFV). Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P dos sais de trifenilfosfônio da julolidina foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance III HD 400 MHz equipado com um amostrador automático de 60 posições SampleXpress (Nuclear Magnetic Resonance

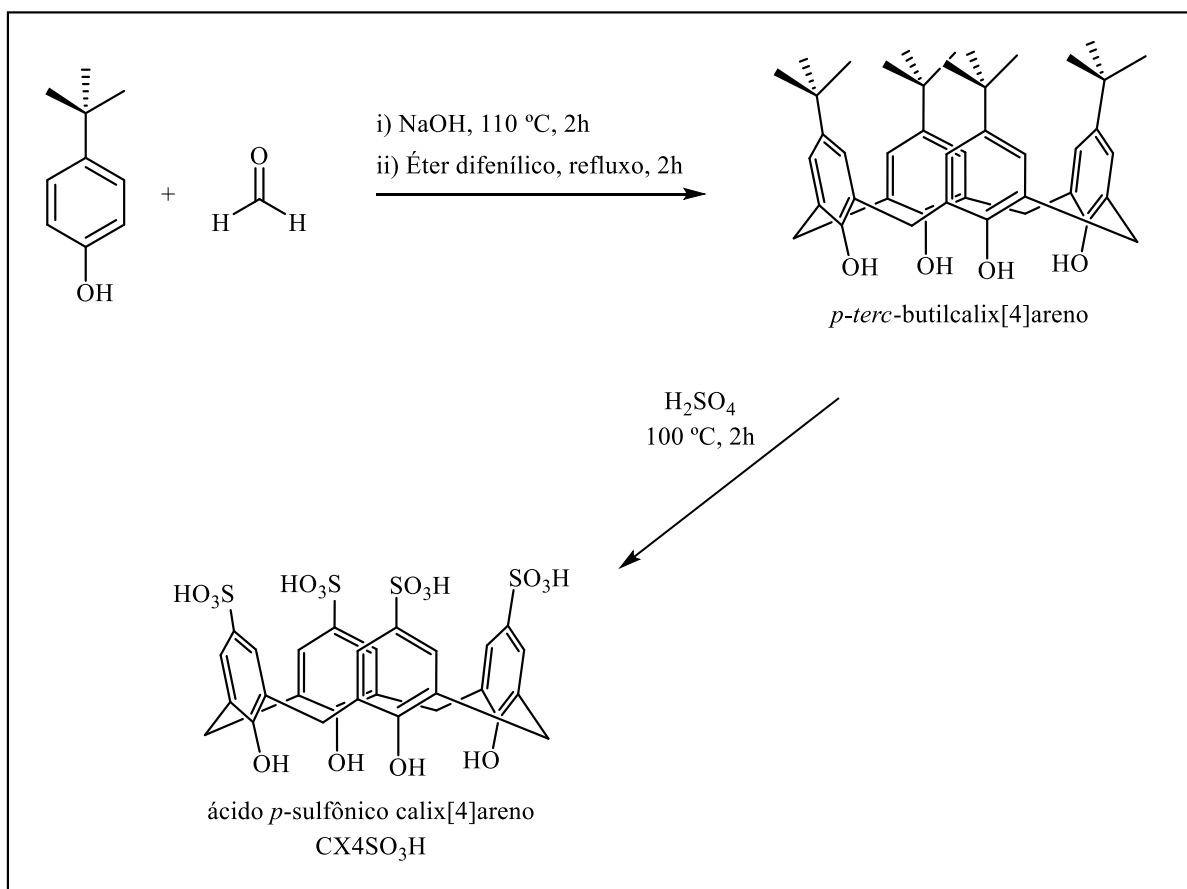
Laboratory, Department of Chemistry, University of Minnesota). Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, tomando como padrões de referência interna para os espectros de ^1H e ^{13}C os sinais do solvente deuterado (clorofórmio – δ_{CHCl_3} 7,26 ppm ^1H e δ_{CDCl_3} 77,0 ppm ^{13}C) (Babij *et al.*, 2016). Os deslocamentos químicos dos espectros de ^{31}P foram referenciados através do canal de deutério, de acordo com a escala unificada da IUPAC (Harris *et al.*, 2001).

7.2 Síntese do organocatalisador CX4SO₃H

O CX4SO₃H foi sintetizado de acordo com metodologia descrita por Gutsche e Iqbal (Gutsche; Iqbal, 1990) e Shinkai *et al.* (Shinkai *et al.*, 1984). Em um balão de três vias de 1000 mL, foram adicionados o *p-terc*-butilfenol (25 g), hidróxido de sódio (0,3 g) e formaldeído (solução 37%, 15 mL). Essa mistura foi submetida à agitação mecânica e aquecimento à 110 °C por duas horas, sob fluxo de nitrogênio, até a formação de um sólido amarelo claro ser observado. Após esse período, a mistura foi colocada em repouso até atingir a temperatura ambiente e então adicionou-se 200 mL de éter difenílico e a mistura foi mantida sob agitação magnética por uma hora, até a completa solubilização do sólido. Em seguida foi acoplado um Dean-Stark ao sistema, que foi mantido sob refluxo por duas horas para a remoção da água formada durante a reação. Decorrido esse período, o sistema foi mantido em repouso até atingir a temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila (750 mL) e o precipitado formado foi filtrado e seco, obtendo-se como produto o *p-terc*-butilcalix[4]areno, um sólido branco com rendimento de 77% (**Esquema 20**).

A conversão do *p-terc*-butilcalix[4]areno em CX4SO₃H foi realizada transferindo-se 10 g do *p-terc*-butilcalix[4]areno para um balão de duas vias de 250 mL, em seguida foi adicionado 100 mL de ácido sulfúrico concentrado. O sistema permaneceu sob agitação magnética por 4 h a 100 °C. Após o término da reação, a mistura reacional foi filtrada sob pressão reduzida em um funil de vidro sinterizado. O sólido obtido foi solubilizado em uma pequena quantidade de metanol e reprecipitado pela adição de 150 mL de acetato de etila. A mistura resultante foi filtrada e o sólido foi seco em vácuo, obtendo-se como produto o CX4SO₃H como um sólido marrom claro, com rendimento de 75% (**Esquema 20**).

Esquema 20 – Rota sintética para obtenção do CX4SO₃H.



7.3 Procedimento geral para a síntese das piranojulolidinas

A um tubo de 10 mL específico para o aparelho de micro-ondas CEM Discovery, foram adicionados 2 mL de acetonitrila, 0,5 mmol de diferentes anilinas, 1,5 mmol de formaldeído aquoso (37%, 112 μL), 1,5 mmol de 3,4-diidro-2*H*-pirano (141 μL) e 1,0 mol% de CX4SO₃H (4,5 mg). O tubo foi fechado com a tampa e septo próprios e inserido na cavidade do aparelho. Utilizou-se o método padrão para um sistema fechado, com agitação magnética por 20 minutos a uma temperatura de 150 °C e potência máxima de 50 W. Ao término da reação, após a mistura reacional atingir a temperatura ambiente, o solvente foi removido empregando rotaevaporador e, posteriormente, foi realizada a extração líquido-líquido com solução saturada de cloreto de sódio e acetato de etila (3 x 10 mL) a fim de remover o catalisador. As frações orgânicas foram reunidas e sulfato de sódio anidro foi adicionado para a remoção de água residual. Após filtração, o solvente foi removido no rotaevaporador e o material obtido foi purificado através de coluna cromatográfica utilizando sílica-gel (70-230 mesh) como fase estacionária, fornecendo as respectivas piranojulolidinas.

7.4 Procedimento para obtenção dos monocristais das piranojulolidinas

Os monocristais das piranojulolidinas (\pm)-1T, 1C, (\pm)-2T, 2C, (\pm)-5T, 5C, (\pm)-4T, (\pm)-8T, 7C, 10C, 13C e (\pm)-14T foram obtidos por meio do método de evaporação lenta do solvente (Cunha, 2008). Em um frasco de penicilina de 10 mL de capacidade, foram solubilizados 15mg do composto puro em cerca de 1 mL de etanol quente (aproximadamente 60 °C). O frasco foi então fechado hermeticamente com uma tampa de borracha, na qual foi introduzida uma agulha para permitir a evaporação lenta do solvente. O sistema foi mantido em repouso à temperatura ambiente até o aparecimento dos cristais. Os cristais obtidos foram lavados com etanol gelado e, em seguida, secos sob vácuo.

7.5 Procedimento para obtenção do ciclopentadieno

O ciclopentadieno é uma substância muito reativa e não está disponível comercialmente. Por isso, é preciso obtê-lo a partir do dicitlopentadieno comercial por meio de destilação fracionada. Durante a destilação, o aquecimento provoca uma reação retro Diels-Alder, transformando o dicitlopentadieno de volta em ciclopentadieno. O ciclopentadieno entra em ebulição a 41 °C, enquanto o dicitlopentadieno a 170 °C. Essa temperatura de 170 °C é também a ideal para o craqueamento do dímero.

A um balão de fundo redondo de 250 mL, foram adicionados 100 mL de dicitlopentadieno. Neste mesmo balão, adicionaram-se também cacos de porcelana para auxiliar em uma ebulição suave e uniforme. Em seguida, montou-se o aparato de destilação fracionada, utilizando uma coluna de Vigreux e um condensado de Liebig. A destilação foi realizada a 170 °C. No início da destilação, descartaram-se os primeiros 10 mL do líquido destilado. Logo após, o balão de coleta original foi substituído por um balão limpo. O balão de coleta limpo foi imediatamente mergulhado em uma mistura de gelo e cloreto de sódio, permanecendo nessa mistura durante todo o processo de destilação. Essa baixa temperatura ajuda a evitar que o ciclopentadieno recém-coletado se dimerize. O ciclopentadieno deve ser utilizado imediatamente após a destilação e destilado novamente antes de cada uso, garantindo a pureza do monômero (Armarego, 2017).

7.6 Procedimento geral para a síntese das ciclopentenojulolidinas

A um balão de fundo redondo de 10 mL, foram adicionados 2 mL de acetato de etila, 0,5 mmol de diferentes anilinas, 1,75 mmol de formaldeído aquoso (37%, 131 μ L), 1,75 mmol de ciclopentadieno recém destilado (143 μ L) e 2,0 mol% do catalisador CX4SO₃H (9,0 mg). O balão foi fechado com um septo de borracha e a mistura reacional foi submetida a agitação

magnética por 20 minutos à temperatura ambiente. Ao término da reação, foi realizada a extração líquido-líquido com solução saturada de cloreto de sódio e acetato de etila (3 x 10 mL) a fim de remover o catalisador. As frações orgânicas foram reunidas e sulfato de sódio anidro foi adicionado para a remoção de água residual. Após filtração, o solvente foi removido no rotaevaporador e o material obtido foi purificado através de coluna cromatográfica utilizando sílica-gel (70-230 mesh) como fase estacionária, fornecendo as respectivas ciclopentenojulolidinas.

7.7 Procedimento geral para recuperação e reuso do catalisador CX4SO₃H

A recuperação e reuso do catalisador foram feitos a partir das reações modelo utilizando *p*-bromoanilina, formaldeído e 3,4-diidro-2*H*-pirano para a síntese das piranojulolidinas e utilizando *p*-bromoanilina, formaldeído e ciclopentadieno para a síntese das ciclopentenojulolidinas. Após o término das reações, foi realizada a extração líquido-líquido com acetato de etila e água destilada (3x10 mL), com o catalisador permanecendo dissolvido na fase aquosa. As fases aquosas foram reunidas e a água evaporada para possibilitar a recuperação do catalisador. Após remoção da água foi obtido um resíduo sólido, tendo sua massa e porcentagem de recuperação determinadas. Em seguida, o catalisador recuperado foi reutilizado em uma nova reação e o rendimento dos produtos calculado para o primeiro ciclo de reuso. Esse procedimento de recuperação e reutilização do catalisador foi realizado por cinco ciclos consecutivos, permitindo avaliar sua eficiência ao longo dos usos.

7.8 Síntese do iodeto de trifetilfosfônio da ciclopentenojulolidina (±)-19T-PPh₃I

Síntese da ciclopentenojulolidina (±)-19T – Em um balão de fundo redondo de 25 mL, 4,0 mmol de 4-iodoanilina (876 mg) foram dissolvidos em 10 mL de acetato de etila. Subsequentemente foram adicionados 14,0 mmol de formaldeído aquoso (37%, 1.048 µL), 14,0 mmol de ciclopentadieno recém destilado (1.144 µL) e 8,0 mol % de PTSA (62 mg). O balão foi fechado com um septo de borracha e a mistura reacional foi submetida a agitação magnética por 20 minutos à temperatura ambiente. Ao término da reação, foram adicionados 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As frações orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi removido em rotaevaporador e o material obtido foi purificado através de cromatografia flash automatizada com coluna de sílica-gel de fase normal como fase estacionária, e 30% de diclorometano em hexano como fase móvel, fornecendo 1,25g (83% de rendimento) da ciclopentenojulolidina (±)-19T como um óleo marrom.

Síntese do iodeto de trifenilfosfônio (\pm)-19T-PPh₃I – Em uma câmara com atmosfera de nitrogênio (glovebox), 2,32 mmol da ciclopentenojulolidina (\pm)-19T (870 mg, 1 equiv.), 2,32 mmol de trifenilfosfina (608 mg, 1 equiv.), 0,116 mmol de Pd₂(dba)₃ (109 mg, 0,05 equiv.) e 9,5 mL de *m*-xileno foram adicionados a um balão de fundo redondo de pressão que foi selado. O balão selado foi removido da câmara de nitrogênio e aquecido em um banho de óleo a 145 °C por 18h. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o frasco foi aberto, 100 mL de hexano foram adicionados e a mistura reacional foi agitada por 1 h. A solução resultante foi filtrada sobre celite em um funil de vidro sinterizado e lavada com 200 mL de hexano e 200 mL de éter dietílico. O material no funil foi então dissolvido com diclorometano e a solução resultante foi concentrada em rotaevaporador, fornecendo o sal de iodeto bruto. O material obtido foi purificado através de cromatografia flash automatizada com coluna de sílica funcionalizada com grupos amino como fase estacionária, e como fase móvel um gradiente de hexano e diclorometano, iniciando com hexano até atingir 100% de diclorometano. O material obtido foi seco sob vácuo por 24 h, fornecendo 974 mg (66% de rendimento) de (\pm)-19T-PPh₃I como um sólido marrom (p.f. = 137-139 °C).

7.9 Procedimento para obtenção do monocrystal de (\pm)-19T-PPh₃I

O monocrystal do iodeto de trifenilfosfônio da ciclopentenojulolidina (\pm)-19T-PPh₃I foi obtido por meio do método de difusão lenta entre dois solventes de polaridades diferentes (Cunha, 2008). Em um frasco de penicilina de 10 mL de capacidade, foram solubilizados 15mg do composto puro em cerca de 1 mL de diclorometano. Com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, foram adicionados cerca de 8 mL de hexano, de forma cuidadosa para que os líquidos não se misturassem. O frasco foi então fechado hermeticamente com uma tampa de borracha e o sistema foi mantido em repouso à temperatura ambiente até o aparecimento dos cristais. Os cristais obtidos foram lavados com hexano e, em seguida, secos sob vácuo.

7.10 Síntese do cloreto de trifenilfosfônio da ciclopentenojulolidina ((\pm)-19T-PPh₃Cl

O iodeto de trifenilfosfônio da ciclopentenojulolidina ((\pm)-19T-PPh₃I) foi convertido em seu análogo de cloreto por meio de cromatografia de troca iônica usando a resina de troca iônica Diaion® PA418(Cl). 500 mg do iodeto foram dissolvidos em uma quantidade mínima de metanol e transferidos para a coluna de troca iônica. 300 mL de metanol foram adicionados ao topo da coluna para a eluição do composto, sendo posteriormente removido em rotaevaporador, fornecendo um óleo marrom. O material obtido seco sob vácuo por 24 h,

fornecendo 412 mg (96% de rendimento) de (\pm)-**19T-PPh₃Cl** como um sólido marrom (p.f. 151-153 °C).

7.11 Procedimento geral para cinética por RMN

O experimento de cinética foi realizado utilizando um espectrômetro Bruker Avance III HD 400 MHz. Antes de executar o experimento cinético, a temperatura da amostra do espectrômetro de RMN foi determinada usando um padrão de metanol puro. Todos os experimentos cinéticos foram conduzidos em uma faixa de temperatura de 298,0 a 298,6 K. Em uma câmara com atmosfera de nitrogênio (glovebox), 11,9 mg de (\pm)-**19T-PPh₃Cl** (25 mM na solução final) e 32 μ L de 1-iodooctano (250 mM na solução final) foram dissolvidos em 700 μ L de diclorometano deuterado e colocados em um tubo de RMN com tampa de rosca. A solução foi então colocada no espectrômetro e os dados foram coletados a cada 10 minutos. Os dados foram processados através do módulo Reaction Monitoring do software MestReNova (MestReNova, 2023). A constante de taxa de pseudo-primeira ordem foi determinada ajustando a área da integral do pico de 1-clorooctano como uma função do tempo para a **Equação 2**, com A_0 , A_{inf} , e k tratados como variáveis:

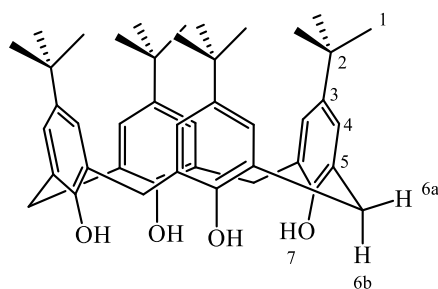
$$A_t = A_{inf} - (A_{inf} - A_0)e^{-kt} \text{ (Equação 2)}$$

Sendo A_t = Área da integral no tempo t ; A_{inf} = Área da integral no infinito; A_0 = Área da integral no tempo inicial; k = Constante de taxa de pseudo-primeira ordem; t = tempo em segundos.

8 DADOS ESPECTROSCÓPICOS

8.1 *p*-*tert*-butilcalix[4]areno e ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX4SO₃H)

Figura 57 – *p*-*tert*-butilcalix[4]areno.

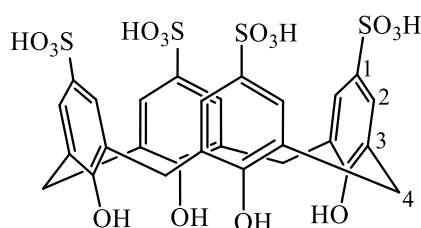


IV (ATR, cm⁻¹): 3150, 3057, 3024, 2952, 1737, 1605, 1480, 1456, 1391,1362, 1231, 1200, 871, 814, 780.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,26 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 10,34 (4H, s, OH), 7,05 (8H, s, H4), 4,26 (4H, d, *J* = 13,0 Hz, H6b), 3,50 (4H, d, *J* = 13,0 Hz, H6a), 1,29 (36H, s, H1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl₃} 77,0 ppm); δ (atribuição): 146,7 (C7), 144,6 (C5), 127,9 (C4), 126,1 (C3), 34,2 (C2), 32,8 (C6), 31,6 (C1).

Figura 58 – Ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX4SO₃H).



IV (ATR, cm⁻¹): 3182, 2952, 1705, 1445, 1147, 1117, 1031, 785, 623, 550.

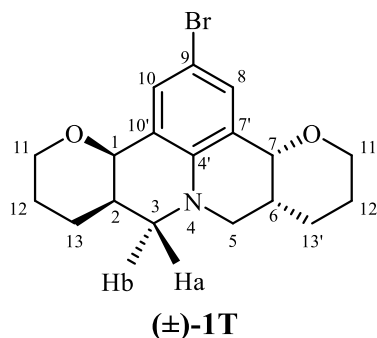
RMN de ¹H (300 MHz, D₂O, δ_{D₂O} 4,79 ppm); δ (multiplicidade, integração, atribuição): 7,42 (sl, 8H, H2), 3,88 (sl, 8H, H4).

RMN de ¹³C (75 MHz, D₂O); δ (atribuição): 151,9 (C1), 135,8 (C5), 128,3 (C3), 126,7 (C2), 30,8 (C4).

8.2 Piranojulolidinas

Neste trabalho foram obtidas 30 piranojulolidinas, sendo 15 piranojulolidinas de configuração *trans* [(±)-(1-15T)] e 15 piranojulolidinas de configuração *cis* (1-15C). As figuras referentes aos espectros descritos nesta seção se encontram no **Apêndice A**.

Figura 59 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-9-bromo-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-1T].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (6:2:1)

Aspecto físico: Sólido branco

Temperatura de fusão: 164,3-165,7 °C

Rendimento: 48%

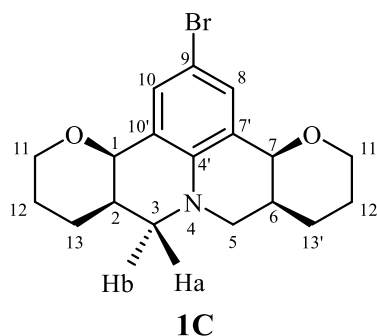
CG-EM m/z (abundância em %): 304 (98), 306 (100), 363 (33, M⁺), 365 (32, M+2).

IV (ATR, cm⁻¹): 2962, 2924, 2852, 2834, 2821, 1493, 1441, 1266, 1081, 1064, 869, 612.

RMN DE ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,25 (s, 2H, H8 e H10), 4,49 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,83 – 3,76 (m, 2H, H11a e H11'b), 3,67 – 3,59 (m, 2H, H11b e H11'a), 3,29 (dd, $J = 11,4, 8,8$ Hz, 2H, H3a e H5b), 2,99 (dd, $J = 11,4, 3,9$ Hz, 2H, H3b e H5a), 2,14 – 2,05 (m, 2H, H2 e H6), 1,87 – 1,63 (m, 6H, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,58 – 1,47 (m, 2H, H12b e H12'a).

RMN DE ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} 77,0 ppm); δ (atribuição): 141,4 (C4'), 132,1 (C8 e C10), 122,6 (C7' e C10'), 107,8 (C9), 72,9 (C1 e C7), 65,6 (C11 e C11'), 50,6 (C3 e C5), 31,6 (C2 e C6), 24,7 (C12 e C12'), 23,2 (C13 e C13').

Figura 60 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-9-bromo-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**1C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (6:2:1)

Aspecto físico: Sólido branco

Temperatura de fusão: 176,6-177,2 °C

Rendimento: 44%

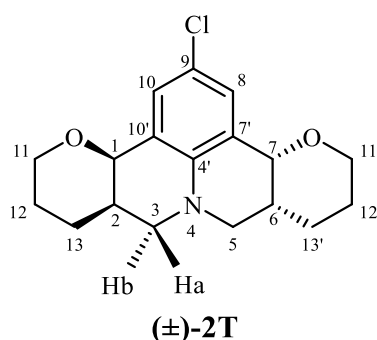
CG-EM m/z (abundância em %): 304 (96), 306 (100), 363 (32, M^+), 365 (33, $M+2$).

IV (ATR, cm^{-1}): 2941, 2919, 2848, 2849, 1501, 1445, 1261, 1190, 1064, 1051, 871, 614.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,21 (s, 2H, H8 e H10), 4,31 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,99 – 3,90 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,62 (td, $J = 10,9, 2,6$ Hz, 2H, H11b e H11'b), 3,44 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,83 (ddd, $J = 11,0, 3,9, 1,3$ Hz, 2H, H3b e H5b), 2,13 – 2,03 (m, 2H, H2 e H6), 1,91 – 1,71 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,48 – 1,37 (m, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 142,0 (C4'), 133,3 (C8 e C10), 123,3 (C7' e C10'), 107,6 (C9), 73,7 (C1 e C7), 67,7 (C11 e C11'), 49,4 (C3 e C5), 32,1 (C2 e C6), 25,5 (C12 e C12'), 22,4 (C13 e C13').

Figura 61 – 1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-9-cloro-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano [3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-**2T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (6:2:1)

Aspecto físico: Sólido branco

Temperatura de fusão: 154,2-155,7 °C

Rendimento: 44%

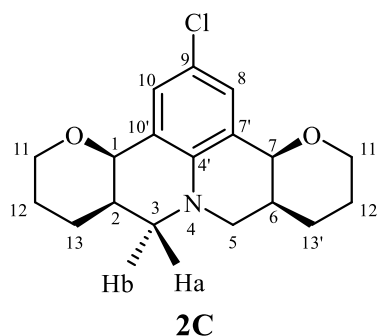
CG-EM m/z (abundância em %): 260 (100), 262 (39), 319 (28, M^+), 321 (10, $M+2$).

IV (ATR, cm^{-1}): 2964, 2925, 2853, 2837, 1494, 1442, 1301, 1266, 1082, 1064, 869, 633.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,13 (s, 2H, H8 e H10), 4,50 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,84 – 3,75 (m, 2H, H11a e H11'b), 3,69 – 3,58 (m, 2H, H11b e H11'a), 3,29 (dd, $J = 11,4, 8,8$ Hz, 2H, H3a e H5b), 2,99 (dd, $J = 11,4, 3,9$ Hz, 2H, H3b e H5a), 2,17 – 2,04 (m, 2H, H2 e H6), 1,87 – 1,64 (m, 6H, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,58 – 1,49 (m, 2H, H12b e H12'a).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 141,0 (C4'), 129,3 (C8 e C10), 122,2 (C7' e C10'), 120,9 (C9), 73,0 (C1 e C7), 65,6 (C11 e C11'), 50,7 (C3 e C5), 31,7 (C2 e C6), 24,8 (C12 e C12'), 23,3 (C13 e C13').

Figura 62 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-9-cloro-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**2C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (6:2:1)

Aspecto físico: Sólido branco

Temperatura de fusão: 162,9-163,5 °C

Rendimento: 42%

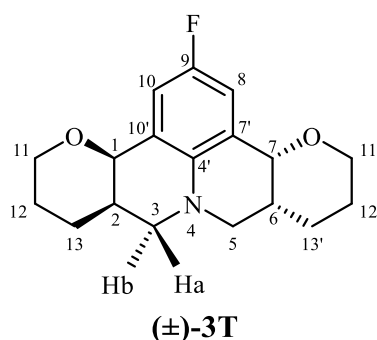
CG-EM m/z (abundância em %): 260 (100), 262 (40), 319 (28, M^+), 321 (10, $M+2$).

IV (ATR, cm^{-1}): 2944, 2922, 2850, 2829, 1502, 1447, 1262, 1190, 1065, 1052, 870, 636.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,09 (s, 2H, H8 e H10), 4,32 (dq, $J = 10,6, 2,7$ Hz, 2H, H1 e H7), 4,01 – 3,88 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,62 (td, $J = 10,6, 2,6$ Hz, 2H, H11b e H11'b), 3,44 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,84 (ddd, $J = 11,0, 3,9, 1,3$ Hz, 2H, H3b e H5b), 2,14 – 2,03 (m, 2H, H2 e H6), 1,96 – 1,66 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,49 – 1,37 (m, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 141,6 (C4'), 130,5 (C8 e C10), 122,9 (C7' e C10'), 120,7 (C9), 73,7 (C1 e C7), 67,7 (C11 e C11'), 49,4 (C3 e C5), 32,2 (C2 e C6), 25,5 (C12 e C12'), 22,5 (C13 e C13').

Figura 63 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-9-fluor-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-**3T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (6:2:1)

Aspecto físico: Sólido bege

Temperatura de fusão: 145,7-146,9 °C

Rendimento: 46%

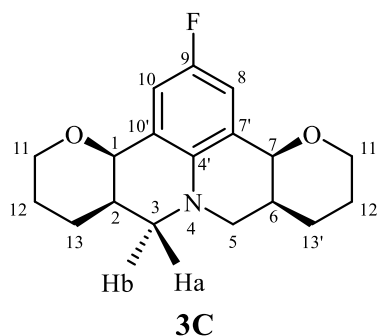
CG-EM m/z (abundância em %): 244 (100), 303 (30, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2939, 2925, 2859, 2830, 1497, 1445, 1267, 1088, 1065, 1051, 867.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 6,91 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H8 e H10), 4,53 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,82 – 3,69 (m, 2H, H11a e H11'b), 3,69 – 3,56 (m, 2H, H11b e H11'a), 3,23 (dd, $J = 11,3, 8,4$ Hz, 2H, H3a e H5b), 2,97 (dd, $J = 11,3, 3,7$ Hz, 2H, H3b e H5a), 2,19 – 2,04 (m, 2H, H2 e H6), 1,88 – 1,61 (m, 6H, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,61 – 1,47 (m, 2H, H12b e H12'a).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 155,1 (d, $J = 235,0$ Hz, C9), 139,0 (d, $J = 1,6$ Hz, C4'), 122,1 (d, $J = 6,0$ Hz, C7' e C10'), 115,7 (d, $J = 22,2$ Hz, C8 e C10), 72,9 (d, $J = 1,2$ Hz, C1 e C7), 65,2 (C11 e C11'), 51,1 (C3 e C5), 32,0 (C2 e C6), 24,7 (C12 e C12'), 23,4 (C13 e C13').

Figura 64 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-9-fluor-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**3C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (6:2:1)

Aspecto físico: Sólido bege

Temperatura de fusão: 151,6-152,6 °C

Rendimento: 42%

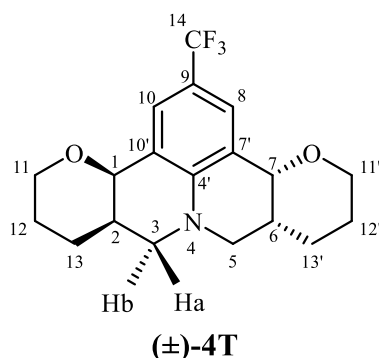
CG-EM m/z (abundância em %): 244 (100), 303 (31, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2966, 2907, 2847, 2830, 1504, 1454, 1282, 1068, 1046, 858.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H8 e H10), 4,35 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,99 – 3,86 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,62 (td, $J = 10,9, 2,9$ Hz, 2H, H11b e H11'b), 3,38 (t, $J = 10,9$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,82 (dd, $J = 10,7, 3,4$ Hz, 2H, H3b e H5b), 2,18 – 2,03 (m, 2H, H2 e H6), 1,95 – 1,64 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,52 – 1,36 (m, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 154,8 (d, $J = 235,3$ Hz, C9), 139,5 (d, $J = 1,7$ Hz, C4'), 122,7 (d, $J = 6,2$ Hz, C7' e C10'), 117,0 (d, $J = 21,8$ Hz, C8 e C10), 73,7 (d, $J = 1,4$ Hz, C1 e C7), 67,4 (C11 e C11'), 49,8 (C3 e C5), 32,4 (C2 e C6), 25,5 (C12 e C12'), 22,6 (C13 e C13').

Figura 65 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-9-(trifluorometil)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-**4T**].



Eluente utilizado na purificação: Éter de Petróleo/DCM/AcOEt (2:2:0,1)

Aspecto físico: Sólido branco

Temperatura de fusão: 191,6-192,8 °C

Rendimento: 32%

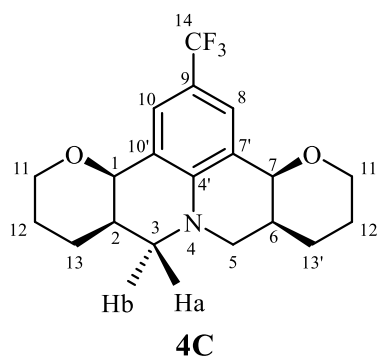
CG-EM m/z (abundância em %): 294 (100), 353 (19, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2940, 2924, 2860, 2841, 1625, 1535, 1325, 1205, 1088, 1060, 1040, 877.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,37 (s, 2H, H8 e H10), 4,50 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,89 – 3,80 (m, 2H, H11a e H11'b), 3,71 – 3,61 (m, 2H, H11b e H11'a), 3,44 (dd, $J = 11,7, 9,5$ Hz, 2H, H3a e H5b), 3,05 (dd, $J = 11,7, 4,3$ Hz, 2H, H3b e H5a), 2,20 – 2,05 (m, 2H, H2 e H6), 1,89 – 1,69 (m, 6H, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,59 – 1,47 (m, 2H, H12b e H12'a).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 144,5 ($C4'$), 127,1 (q, $J = 3,8$ Hz, ($C8$ e $C10$), 125,0 (q, $J = 270,6$ Hz, $C14$), 120,0 ($C7'$ e $C10'$), 117,7 (q, $J = 33,0$ Hz, $C9$), 73,3 ($C1$ e $C7$), 66,1 ($C11$ e $C11'$), 50,1 ($C3$ e $C5$), 31,1 ($C2$ e $C6$), 24,7 ($C12$ e $C12'$), 22,9 ($C13$ e $C13'$).

Figura 66 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-9-(trifluorometil)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**4C**).



Eluente utilizado na purificação: Éter de Petróleo/DCM/AcOEt (2:2:0,1)

Aspecto físico: Sólido branco

Temperatura de fusão: 202,7-203,8 °C

Rendimento: 33%

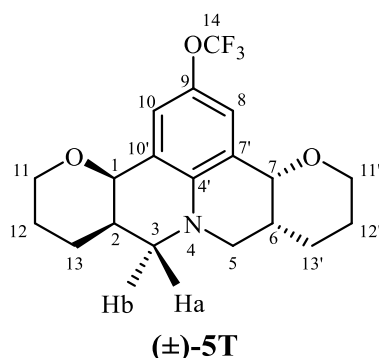
CG-EM m/z (abundância em %): 294 (100), 353 (18, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2935, 2849, 1624, 1521, 1325, 1098, 1206, 1065, 1046, 883.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,35 (s, 2H, H8 e H10), 4,40 – 4,33 (m, 2H, H1 e H7), 4,03 – 3,90 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,65 (td, $J = 11,1, 2,6$ Hz, 2H, H11b e H11'b), 3,56 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,90 (dd, $J = 10,9, 3,7$ Hz, 2H, H3b e H5b), 2,18 – 2,03 (m, 2H, H2 e H6), 1,96 – 1,73 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,50 – 1,39 (m, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 145,2 ($C4'$), 128,0 (q, $J = 3,7$ Hz, C8 e C10), 124,9 (q, $J = 270,3$ Hz, C14), 120,8 ($C7'$ e $C10'$), 117,3 (q, $J = 32,9$ Hz, C9), 73,7 (C1 e C7), 67,8 (C11 e C11'), 49,3 (C3 e C5), 31,8 (C2 e C6), 25,3 (C12 e C12'), 22,3 (C13 e C13').

Figura 67 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-9-(trifluorometoxi)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-**5T**].



Eluente utilizado na purificação: Éter de Petróleo/DCM/AcOEt (2:2:0,1)

Aspecto físico: Sólido bege

Temperatura de fusão: 122,7-123,9 °C

Rendimento: 39%

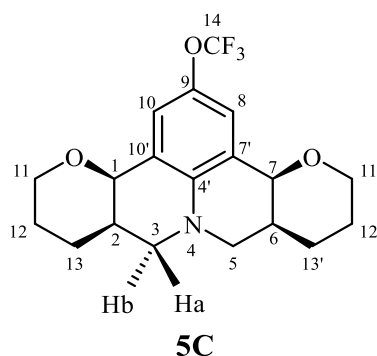
CG-EM m/z (abundância em %): 310 (100), 369 (29, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2941, 2899, 2862, 2842, 1502, 1447, 1246, 1214, 1158, 1141, 1087, 858.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,04 (s, 2H, H8 e H10), 4,52 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,83 – 3,72 (m, 2H, H11a e H11'b), 3,69 – 3,59 (m, 2H, H11b e H11'a), 3,30 (dd, $J = 11,4, 8,7$ Hz, 2H, H3a e H5b), 3,01 (dd, $J = 11,4, 3,9$ Hz, 2H, H3b e H5a), 2,19 – 2,04 (m, 2H, H2 e H6), 1,86 – 1,65 (m, 6H, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,61 – 1,47 (m, 2H, H12b e H12'a).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 141,2 ($C4'$), 139,5 (q, $J = 2,0$ Hz, $C9$), 122,6 ($C7'$ e $C10'$), 121,5 ($C8$ e $C10$), 120,7 (q, $J = 255,1$ Hz, $C14$), 72,9 ($C1$ e $C7$), 65,4 ($C11$ e $C11'$), 50,7 ($C3$ e $C5$), 31,6 ($C2$ e $C6$), 24,7 ($C12$ e $C12'$), 23,3 ($C13$ e $C13'$).

Figura 68 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-9-(trifluorometoxi)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**5C**).



Eluente utilizado na purificação: Éter de Petróleo/DCM/AcOEt (2:2:0,1)

Aspecto físico: Sólido bege

Temperatura de fusão: 158,4-159,8 °C

Rendimento: 37%

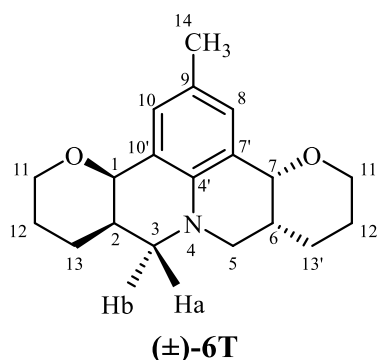
CG-EM m/z (abundância em %): 310 (100), 369 (29, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2935, 2898, 2836, 1507, 1453, 1440, 1251, 1211, 1148, 1064, 875.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,01 (s, 2H, H8 e H10), 4,37 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,97 – 3,88 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,62 (td, $J = 10,9, 2,7$ Hz, 2H, H11b e H11'b), 3,43 (t, $J = 11,0$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,87 (dd, $J = 11,0, 3,6$ Hz, 2H, H3b e H5b), 2,18 – 2,03 (m, 2H, H2 e H6), 1,97 – 1,63 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,52 – 1,37 (m, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 141,8 ($C4'$), 139,3 (q, $J = 2,0$ Hz, $C9$), 123,6 ($C7'$ e $C10'$), 122,1 ($C8$ e $C10$), 120,8 (q, $J = 255,2$ Hz, $C14$), 73,6 ($C1$ e $C7$), 67,3 ($C11$ e $C11'$), 49,6 ($C3$ e $C5$), 32,1 ($C2$ e $C6$), 25,4 ($C12$ e $C12'$), 22,6 ($C13$ e $C13'$).

Figura 69 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-9-metil-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-**6T**].



Eluente utilizado na purificação: DCM/AcOEt (3:0,5)

Aspecto físico: Óleo marrom escuro

Rendimento: 39%

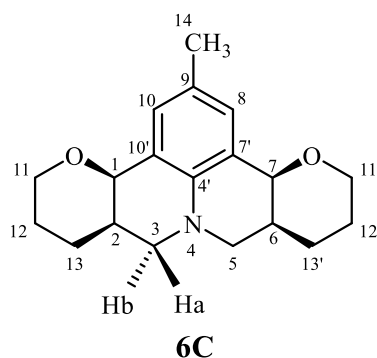
CG-EM m/z (abundância em %): 240 (100), 299 (33, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2924, 2854, 1677, 1500, 1450, 1308, 1265, 1065, 1048, 867.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 6,99 (s, 2H, H8 e H10), 4,53 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,87 – 3,74 (m, 2H, H11a e H11'b), 3,70 – 3,56 (m, 2H, H11b e H11'a), 3,26 (dd, $J = 11,2, 8,7$ Hz, 2H, H3a e H5b), 2,96 (dd, $J = 11,2, 3,8$ Hz, 2H, H3b e H5a), 2,20 (s, 3H, H14), 2,17 – 2,05 (m, 2H, H2 e H6), 1,87 – 1,64 (m, 6H, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,59 – 1,46 (m, 2H, H12b e H12'a).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 140,2 (C4'), 130,1 (C8 e C10), 125,4 (C7' e C10'), 120,6 (C9), 73,4 (C1 e C7), 65,4 (C11 e C11'), 51,0 (C3 e C5), 32,0 (C2 e C6), 24,9 (C12 e C12'), 23,4 (C13 e C13'), 20,3 (C14).

Figura 70 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-9-metil-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**6C**).



Eluente utilizado na purificação: DCM/AcOEt (3:0,5)

Aspecto físico: Óleo marrom escuro

Rendimento: 38%

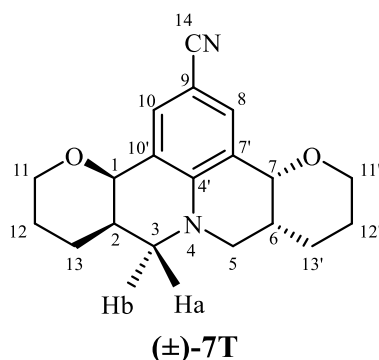
CG-EM m/z (abundância em %): 240 (100), 299 (33, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2938, 2917, 2853, 2835, 1622, 1507, 1456, 1261, 1191, 1068, 1051, 864.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 6,95 (s, 2H, H8 e H10), 4,31 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H, H1 e H7), 4,11 – 3,90 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,63 (td, $J = 11,2, 2,4$ Hz, 2H, H11b e H11'b), 3,47 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,77 (dd, $J = 10,7, 3,6$ Hz, 2H, H3b e H5b), 2,19 (s, 3H, H14), 2,16 – 2,05 (m, 2H, H2 e H6), 2,00 – 1,65 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,47 – 1,33 (m, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 140,9 (C4'), 131,7 (C8 e C10), 125,6 (C7' e C10'), 121,7 (C9), 74,4 (C1 e C7), 68,1 (C11 e C11'), 49,4 (C3 e C5), 32,6 (C2 e C6), 25,9 (C12 e C12'), 22,4 (C13 e C13'), 20,1 (C14).

Figura 71 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-9-carbonitrila [(±)-**7T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (1:3:0,5)

Aspecto físico: Sólido bege

Temperatura de fusão: 179,3-180,7 °C

Rendimento: 45%

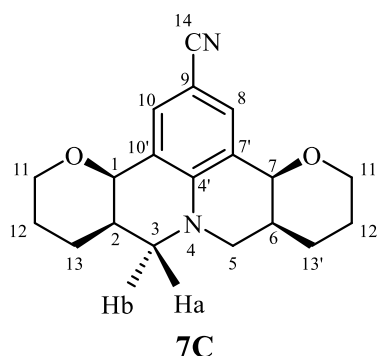
CG-EM m/z (abundância em %): 251 (100), 310 (21, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2928, 2851, 2204, 1610, 1516, 1447, 1303, 1086, 1063, 1051, 888.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,36 (s, 2H, H8 e H10), 4,42 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,89 – 3,79 (m, 2H, H11a e H11'b), 3,69 – 3,60 (m, 2H, H11b e H11'a), 3,48 (dd, $J = 12,0, 9,8$ Hz, 2H, H3a e H5b), 3,06 (dd, $J = 11,9, 4,5$ Hz, 2H, H3b e H5a), 2,15 – 2,04 (m, 2H, H2 e H6), 1,90 – 1,63 (m, 6H, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,59 – 1,44 (m, 2H, H12b e H12'a).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 145,1 ($C4'$), 134,1 ($C8$ e $C10$), 120,5 ($C7'$ e $C10'$), 120,5 ($C14$), 96,7 ($C9$), 72,9 ($C1$ e $C7$), 66,5 ($C11$ e $C11'$), 49,8 ($C3$ e $C5$), 30,7 ($C2$ e $C6$), 24,5 ($C12$ e $C12'$), 22,5 ($C13$ e $C13'$).

Figura 72 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-9-carbonitrila (**7C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (1:3:0,5)

Aspecto físico: Sólido bege

Temperatura de fusão: 193,4-194,5 °C

Rendimento: 42%

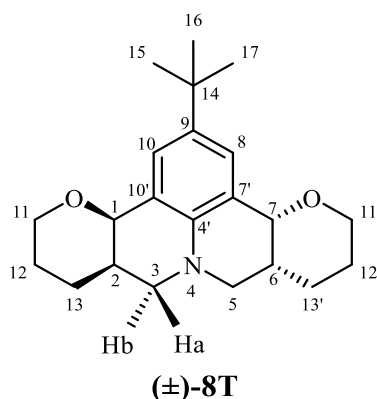
CG-EM m/z (abundância em %): 251 (100), 310 (20, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2391, 2851, 2208, 1614, 1521, 1452, 1301, 1067, 1041, 883.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,34 (s, 2H, H8 e H10), 4,32 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H, H1 e H7), 4,00 – 3,87 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,70 – 3,56 (m, 2H, H11b e H11'b), 3,57 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,94 (ddd, $J = 11,6, 4,3, 1,3$ Hz, 2H, H3b e H5b), 2,16 – 2,01 (m, 2H, H2 e H6), 1,97 – 1,63 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,52 – 1,37 (m, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 145,8 (C4'), 134,7 (C8 e C10), 121,2 (C7' e C10'), 120,4 (C14), 97,0 (C9), 73,2 (C1 e C7), 67,7 (C11 e C11'), 49,2 (C3 e C5), 31,3 (C2 e C6), 25,0 (C12 e C12'), 22,2 (C13 e C13').

Figura 73 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-9-(*terc*-butil)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-**8T**].



Eluente utilizado na purificação: Éter de Petróleo/DCM/AcOEt (6:2:1)

Aspecto físico: Sólido bege

Temperatura de fusão: 231,1-231,7 °C

Rendimento: 46%

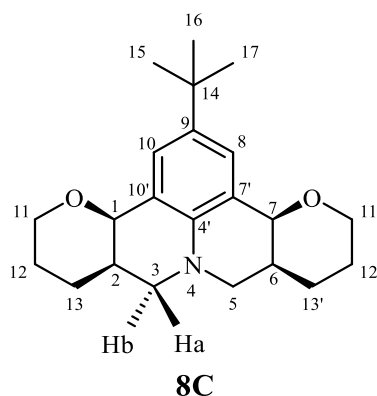
CG-EM m/z (abundância em %): 326 (100), 341 (33, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2932, 2861, 2827, 1618, 1514, 1191, 1067, 1038, 915, 870.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,20 (s, 2H, H8 e H10), 4,56 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,88 – 3,75 (m, 2H, H11a e H11'b), 3,71 – 3,57 (m, 2H, H11b e H11'a), 3,28 (dd, $J = 11,2, 8,7$ Hz, 2H, H3a e H5b), 2,97 (dd, $J = 11,1, 3,8$ Hz, 2H, H3b e H5a), 2,19 – 2,07 (m, 2H, H2 e H6), 1,86 – 1,60 (m, 6H, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,66 – 1,43 (m, 2H, H12b e H12'a), 1,27 (s, 9H, H15, H16 e H17).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 140,1 ($C4'$), 138,9 (C8 e C10), 126,6 ($C7'$ e $C10'$), 120,1 (C9), 73,7 (C1 e C7), 65,3 (C11 e C11'), 50,9 (C3 e C5), 33,8 (C2 e C6), 32,1 (C14), 31,5 (C15, C16 e C17), 25,0 (C12 e C12'), 23,4 (C13 e C13').

Figura 74 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-9-(*tert*-butyl)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**8C**).



Eluente utilizado na purificação: Éter de Petróleo/DCM/AcOEt (6:2:1)

Aspecto físico: Sólido bege

Temperatura de fusão: 193,8-194,6 °C

Rendimento: 39%

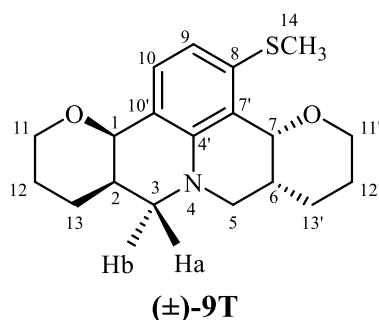
CG-EM m/z (abundância em %): 326 (100), 341 (34, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2933, 2892, 2857, 2833, 1619, 1502, 1191, 1067, 1044, 904, 880.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,15 (s, 2H, H8 e H10), 4,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H, H1 e H7), 4,04 – 3,94 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,64 (td, $J = 11,0, 2,5$ Hz, 2H, H11b e H11'b), 3,47 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,79 (ddd, $J = 10,7, 3,9, 1,3$ Hz, 2H, H3b e H5b), 2,17 – 2,06 (m, 2H H2 e H6), 1,92 – 1,73 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,47 – 1,38 (m, 2H, H12b e H12'b), 1,28 (s, 9H, H15, H16 e H17).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 140,8 (C4'), 138,8 (C8 e C10), 128,1 (C7' e C10'), 121,1 (C9), 74,5 (C1 e C7), 67,9 (C11 e C11'), 49,4 (C3 e C5), 33,7 (C2 e C6), 32,7 (C14), 31,5 (C15, C16 e C17), 26,0 (C12 e C12'), 22,5 (C13 e C13').

Figura 75 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-8-(metiltio)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-**9T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (2:1:0,5)

Aspecto físico: Óleo amarelo

Rendimento: 22%

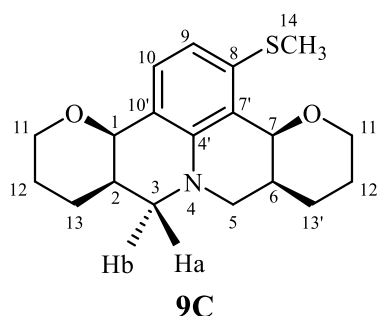
CG-EM m/z (abundância em %): 272 (100), 331 (34, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2923, 2852, 2832, 1585, 1437, 1086, 1068, 832, 764.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,15 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H9), 6,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H10), 4,65 – 4,64 (m, 2H, H1 e H7), 4,05 – 3,95 (m, 2H, H11a e H11'b), 3,68 – 3,59 (m, 4H, H11b, H11'a, H3a e H5b), 3,24 – 3,14 (m, 2H, H3b e H5a), 2,42 (s, 3H, H14), 1,89 – 1,66 (m, 8H, H2, H6, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,43 – 1,38 (m, 2H, H12b e H12'a).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 142,2 ($C4'$), 139,7 ($C8$), 129,2 ($C7'$), 117,9 ($C10'$), 117,3 ($C10$), 113,3 ($C9$), 73,0 ($C11'$), 71,5 ($C1$ e $C7$), 68,2 ($C11$), 53,4 ($C5$), 51,7 ($C3$), 31,4 ($C6$), 31,2 ($C2$), 25,6 ($C13'$), 24,1 ($C13$), 23,7 ($C12'$), 21,9 ($C12$), 16,0 ($C14$).

Figura 76 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-8-(metiltio)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**9C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (2:1:0,5)

Aspecto físico: Óleo amarelo

Rendimento: 20%

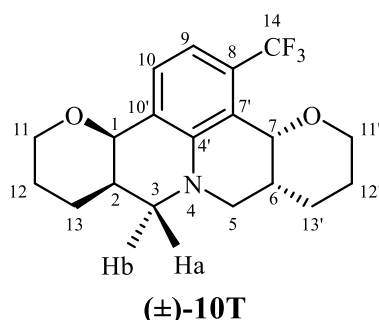
CG-EM m/z (abundância em %): 272 (100), 331 (34, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2924, 2852, 1592, 1495, 1439, 1301, 1191, 1064, 1043, 806.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H9), 6,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H10), 4,61 (dd, $J = 2,8, 1,5$ Hz, 1H, H7), 4,27 (dd, $J = 3,1, 1,3$ Hz, 1H, H1), 4,04 – 3,94 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,69 – 3,51 (m, 4H, H11b, H11'b, H3a e H5a), 2,83 – 2,70 (m, 2H, H3b e H5b), 2,42 (s, 3H, H14), 2,34 – 2,21 (m, 1H, H6), 2,10 – 2,00 (m, 1H, H2), 1,98 – 1,68 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,44 – 1,34 (m, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 143,2 ($C4'$), 140,6 (C8), 131,2 ($C7'$), 118,7 ($C10$ e $C10'$), 113,5 (C9), 74,3 ($C11'$), 71,5 (C1 e C7), 68,1 (C11), 49,2 (C5), 48,5 (C3), 32,3 (C6), 32,2 (C2), 25,9 ($C13'$), 25,7 (C13), 22,1 ($C12'$), 22,1 (C12), 15,8 (C14).

Figura 77 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-8-(trifluorometil)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-**10T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (4:1:0,5)

Aspecto físico: Sólido amarelo

Temperatura de fusão: 117,1-118,8 °C

Rendimento: 29%

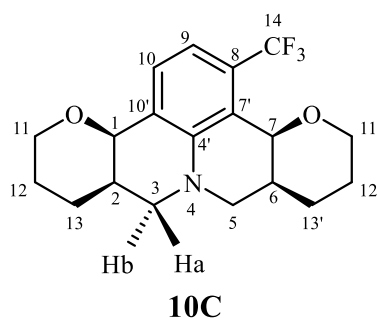
CG-EM m/z (abundância em %): 294 (100), 353 (15, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2941, 2912, 2835, 1513, 1442, 1297, 1117, 1045, 1017, 916, 815.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H9), 6,84 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H10), 4,58 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H, H1 e H7), 4,07 – 4,02 (m, 1H, H11a), 3,77 – 3,68 (m, 2H, H11b e H11'b), 3,67 – 3,58 (m, 2H, H11'a e H3a), 3,30 (dd, $J = 11,9, 8,1$ Hz, 1H, H5b), 3,18 (dd, $J = 11,9, 4,4$ Hz, 1H, H3b), 2,84 (ddd, $J = 11,3, 5,4, 1,3$ Hz, 1H, H5a), 2,13 – 2,01 (m, 2H, H2 e H6), 1,98 – 1,51 (m, 8H, H12b, H12'a, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 142,7 ($C4'$), 129,9 (q, $J = 29,5$ Hz, C8), 129,5 ($C10'$), 124,5 (q, $J = 274,5$ Hz, C14), 123,8 (q, $J = 1,1$ Hz, $C7'$), 117,2 (q, $J = 1,3$ Hz, C10), 112,6 (q, $J = 6,2$ Hz, C9), 73,3 (C1), 70,5 (q, $J = 1,8$ Hz, C7), 69,0 ($C11'$), 64,9 (C11), 51,0 (C5), 47,7 (C3), 30,6 (C6), 30,0 (C2), 25,4 ($C13'$), 24,1 (C13), 23,2 ($C12'$), 21,3 (C12).

Figura 78 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-8-(trifluorometil)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**10C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (4:1:0,5)

Aspecto físico: Sólido amarelo

Temperatura de fusão: 155,1-156,5 °C

Rendimento: 28%

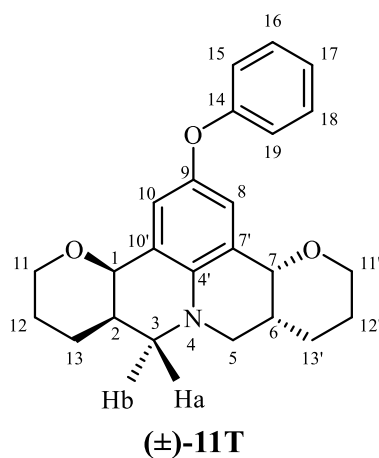
CG-EM m/z (abundância em %): 294 (100), 353 (14, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2914, 2850, 2831, 1436, 1299, 1122, 1052, 1024, 918, 818.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H9), 6,86 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H10), 4,58 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, H7), 4,33 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H, H1), 4,04 – 3,91 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,74 (dd, $J = 12,7, 10,9$ Hz, 1H, H11'b), 3,67 – 3,52 (m, 3H, H11b, H3a e H5a), 2,84 (ddd, $J = 19,0, 11,0, 4,3$ Hz, 2H, H3b e H5b), 2,10 – 2,01 (m, 2H, H2 e H6), 1,97 – 1,67 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,45 – 1,35 (m, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 143,6 ($C4'$), 131,0 ($C10'$), 130,2 (q, $J = 29,6$ Hz, C8), 124,9 (q, $J = 1,1$ Hz, $C7'$), 124,5 (q, $J = 274,9$ Hz, C14), 118,0 (q, $J = 1,4$ Hz, C10), 113,3 (q, $J = 6,3$ Hz, C9), 73,9 (C1), 70,5 (q, $J = 1,7$ Hz, C7), 68,9 ($C11'$), 67,7 (C11), 49,6 (C5), 48,1 (C3), 31,6 (C6), 30,8 (C2), 25,8 ($C13'$), 25,2 (C13), 22,3 ($C12'$), 21,6 (C12).

Figura 79 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-9-fenoxi-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-**11T**].



Eluente utilizado na purificação: Éter de Petróleo/DCM/AcOEt (6:2:1)

Aspecto físico: Sólido bege

Temperatura de fusão: 134,5-135,6 °C

Rendimento: 42%

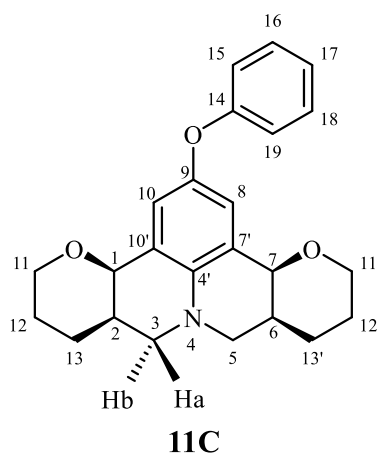
CG-EM m/z (abundância em %): 318 (100), 377 (71, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2943, 2898, 2858, 2835, 1489, 1443, 1220, 1065, 880, 749.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,29 – 7,21 (m, 2H, H16 e H18), 7,01 – 6,91 (m, 5H, H8, H10, H15, H17 e H19), 4,53 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,82 – 3,74 (m, 2H, H11a e H11'b), 3,64 – 3,56 (m, 2H, H11b e H11'a), 3,29 (dd, $J = 11,3, 8,6$ Hz, 2H, H3a e H5b), 3,00 (dd, $J = 11,3, 3,8$ Hz, 2H, H3b e H5a), 2,19 – 2,08 (m, 2H, H2 e H6), 1,89 – 1,63 (m, 6H, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,60 – 1,47 (m, 2H, H12b e H12'a).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 159,2 (C9), 146,6 (C14), 139,3 (C4'), 129,4 (C7' e C10'), 122,0 (C8 e C10), 121,7 (C15 e C19), 121,6 (C16 e C18), 117,1 (C17), 73,2 (C1 e C7), 65,3 (C11 e C11'), 51,0 (C3 e C5), 31,9 (C2 e C6), 24,8 (C12 e C12'), 23,4 (C13 e C13').

Figura 80 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-9-fenoxi-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**11C**).



Eluente utilizado na purificação: Éter de Petróleo/DCM/AcOEt (6:2:1)

Aspecto físico: Sólido bege

Temperatura de fusão: 158,5-159,8 °C

Rendimento: 30%

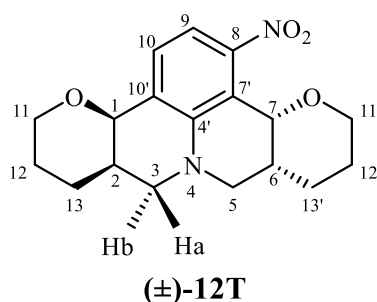
CG-EM m/z (abundância em %): 318 (100), 377 (68, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2951, 2924, 2902, 2850, 1485, 1449, 1212, 1062, 887, 756.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,29 – 7,21 (m, 2H, H16 e H18), 7,02 – 6,91 (m, 3H, H15, H17, H19), 6,89 (s, 2H, H8 e H10), 4,33 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,99 – 3,88 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,59 (td, $J = 10,9, 2,6$ Hz, 2H, H11b e H11'b), 3,45 (t, $J = 11,0$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,84 (ddd, $J = 10,9, 3,8, 1,3$ Hz, 2H, H3b e H5b), 2,19 – 2,07 (m, 2H, H2 e H6), 1,97 – 1,65 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,43 (dt, $J = 12,7, 3,7$ Hz, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 159,1 (C9), 146,5 (C14), 139,9 (C4'), 129,4 (C7' e C10'), 122,8 (C8 e C10), 122,8 (C15 e C19), 121,7 (C16 e C18), 117,2 (C17), 73,9 (C1 e C7), 67,6 (C11 e C11'), 49,7 (C3 e C5), 32,5 (C2 e C6), 25,7 (C12 e C12'), 22,5 (C13 e C13').

Figura 81 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-8-nitro-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-**12T**].



Eluente utilizado na purificação: DCM/AcOEt (3:0,1)

Aspecto físico: Sólido amarelo

Temperatura de fusão: 172,6-174,7 °C

Rendimento: 22%

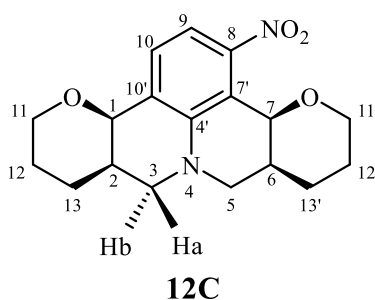
CG-EM m/z (abundância em %): 271 (100), 330 (18, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2926, 2848, 1524, 1504, 1441, 1365, 1078, 1050, 808, 733.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H9), 6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H10), 4,93 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, H7), 4,58 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H, H1), 3,87 – 3,79 (m, 1H, H11a), 3,70 – 3,56 (m, 3H, H11b, H11'b e H11'a), 3,52 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H, H3a), 3,31 (dd, $J = 11,9, 7,9$ Hz, 1H, H5b), 3,14 (dd, $J = 11,9, 4,1$ Hz, 1H, H3b), 2,92 (dd, $J = 11,5, 4,4$ Hz, 1H, H5a), 2,08 (ddp, $J = 15,0, 11,8, 4,2$ Hz, 2H, H2 e H6), 1,96 – 1,54 (m, 6H, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,48 – 1,38 (m, 2H, H12b e H12'a).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 151,0 (C8), 143,2 (C4'), 129,7 (C7'), 124,4 (C9), 112,8 (C10'), 110,7 (C10), 72,7 (C1), 68,7 (C7), 67,7 (C11'), 64,8 (C11), 51,2 (C5), 48,9 (C3), 30,8 (C6), 30,6 (C2), 24,9 (C13'), 24,1 (C13), 23,3 (C12'), 22,1 (C12).

Figura 82 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-8-nitro-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**12C**).



Eluente utilizado na purificação: DCM/AcOEt (3:0,1)

Aspecto físico: Sólido laranja

Temperatura de fusão: 136,2-138,0 °C

Rendimento: 20%

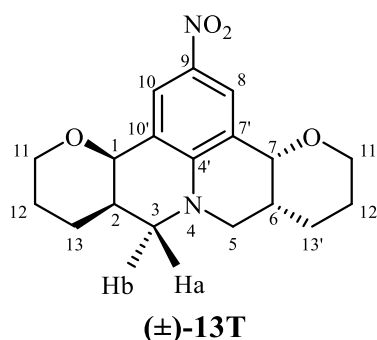
CG-EM m/z (abundância em %): 271 (100), 330 (17, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2931, 2850, 1522, 1502, 1301, 1191, 1063, 1042, 916, 807, 727.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H9), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H10), 4,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H7), 4,34 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, H1), 3,98 – 3,86 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,70 – 3,50 (m, 2H, H11b e H11'b), 3,51 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,93 – 2,81 (m, 2H, H3b e H5b), 2,14 – 2,02 (m, 2H, H2 e H6), 2,00 – 1,65 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,48 – 1,35 (m, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 151,2 (C8), 143,9 (C4'), 131,1 (C7'), 125,3 (C9), 113,7 (C10'), 111,1 (C10), 73,5 (C1), 68,7 (C7), 68,4 (C11'), 67,8 (C11), 49,5 (C5), 48,6 (C3), 31,7 (C6), 31,4 (C2), 25,3 (C13'), 25,1 (C13), 22,3 (C12'), 22,0 (C12).

Figura 83 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-9-nitro-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-**13T**].



Eluente utilizado na purificação: DCM/AcOEt (3:0,1)

Aspecto físico: Sólido amarelo

Temperatura de fusão: 195,7-196,4 °C

Rendimento: 42%

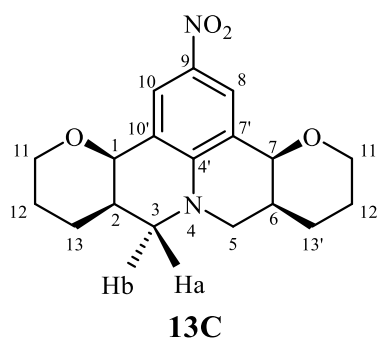
CG-EM m/z (abundância em %): 271 (100), 330 (16, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2925, 2851, 1604, 1530, 1442, 1289, 1252, 1086, 890, 749.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 8,04 (s, 2H, H8 e H10), 4,44 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,94 – 3,85 (m, 2H, H11a e H11'b), 3,72 – 3,63 (m, 2H, H11b e H11'a), 3,59 (dd, $J = 12,1, 10,2$ Hz, 2H, H3a e H5b), 3,10 (dd, $J = 12,3, 4,8$ Hz, 2H, H3b e H5a), 2,17 – 2,07 (m, 2H, H2 e H6), 1,95 – 1,66 (m, 6H, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,56 – 1,44 (m, 2H, H12b e H12'a).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 147,0 (C9), 136,0 (C4'), 127,1 (C8 e C10), 119,6 (C7' e C10'), 73,3 (C1 e C7), 66,9 (C11 e C11'), 49,7 (C3 e C5), 30,6 (C2 e C6), 24,5 (C12 e C12'), 22,3 (C13 e C13').

Figura 84 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-9-nitro-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**13C**).



Eluente utilizado na purificação: DCM/AcOEt (3:0,1)

Aspecto físico: Sólido amarelo

Temperatura de fusão: 233,1-234,8 °C

Rendimento: 39%

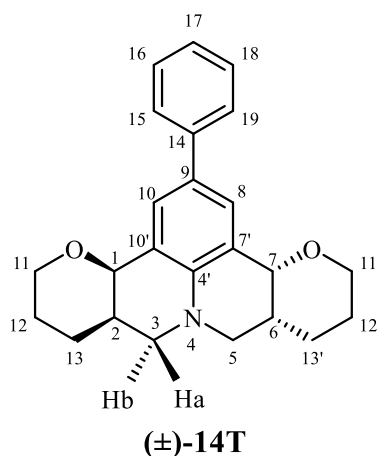
CG-EM m/z (abundância em %): 271 (100), 330 (15, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2932, 2862, 2843, 1606, 1497, 1440, 1250, 1091, 895, 749.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 8,01 (s, 2H, H8 e H10), 4,37 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,99 – 3,90 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,69 – 3,59 (m, 4H, H11b, H11'b, H3a e H5a), 3,00 (dd, $J = 11,9, 4,3$ Hz, 2H, H3b e H5b), 2,17 – 2,07 (m, 2H, H2 e H6), 1,97 – 1,84 (m, 2H, H13a, H13'a), 1,83 – 1,67 (m, 4H, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,52 – 1,41 (m, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 147,7 (C9), 136,2 (C4'), 127,4 (C8 e C10), 120,2 (C7' e C10'), 73,4 (C1 e C7), 67,7 (C11 e C11'), 49,5 (C3 e C5), 31,3 (C2 e C6), 24,9 (C12 e C12'), 22,1 (C13 e C13').

Figura 85 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-9-fenil-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-**14T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (2:1:0,5)

Aspecto físico: Sólido bege

Temperatura de fusão: 138,9-140,1 °C

Rendimento: 38%

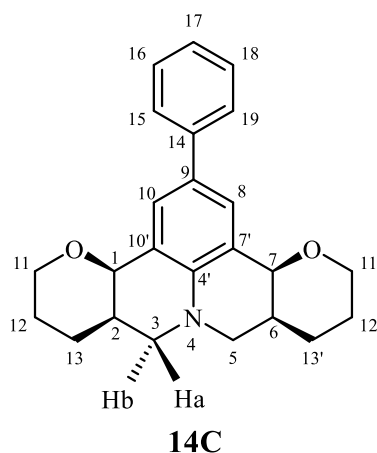
CG-EM m/z (abundância em %): 302 (100), 361 (56, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2923, 2844, 1489, 1450, 1312, 1079, 1066, 884, 763, 698.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,60 – 7,55 (m, 2H, H15 e H19), 7,47 (s, 2H, H8 e H10), 7,40 – 7,33 (m, 2H, H16 e H18), 7,27 – 7,19 (m, 1H, H17), 4,63 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,91 – 3,82 (m, 2H, H11a e H11'b), 3,73 – 3,63 (m, 2H, H11b e H11'a), 3,37 (dd, $J = 11,4, 8,9$ Hz, 2H, H3a e H5b), 3,05 (dd, $J = 11,4, 3,9$ Hz, 2H, H3b e H5a), 2,23 – 2,13 (m, 2H, H2 e H6), 1,93 – 1,66 (m, 6H, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,62 – 1,49 (m, 2H, H12b e H12'a).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 141,8 ($C4'$), 141,2 ($C14$), 128,9 ($C9$), 128,4 ($C7'$ e $C10'$), 128,3 ($C8$ e $C10$), 126,1 ($C15$ e $C19$), 125,7 ($C16$ e $C18$), 120,8 ($C17$), 73,5 ($C1$ e $C7$), 65,5 ($C11$ e $C11'$), 50,7 ($C3$ e $C5$), 31,8 ($C2$ e $C6$), 24,9 ($C12$ e $C12'$), 23,3 ($C13$ e $C13'$).

Figura 86 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-9-fenil-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**14C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (2:1:0,5)

Aspecto físico: Sólido bege

Temperatura de fusão: 199,7-201,1 °C

Rendimento: 40%

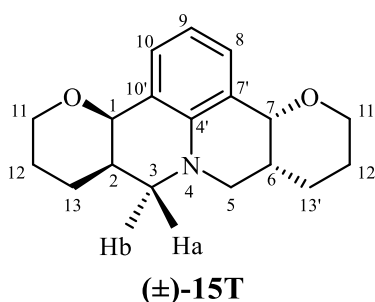
CG-EM m/z (abundância em %): 302 (100), 361 (56, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2931, 2833, 1492, 1452, 1291, 1065, 1046, 880, 765.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,60 – 7,54 (m, 2H, H15 e H19), 7,43 (s, 2H, H8 e H10), 7,40 – 7,32 (m, 2H, H16 e H18), 7,26 – 7,19 (m, 1H, H17), 4,45 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H, H1 e H7), 4,04 – 3,96 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,67 (td, $J = 10,9, 2,5$ Hz, 2H, H11b e H11'b), 3,54 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,88 (dd, $J = 10,9, 3,7$ Hz, 2H, H3b e H5b), 2,22 – 2,11 (m, 2H, H2 e H6), 2,00 – 1,70 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,51 – 1,41 (m, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 142,4 ($C4'$), 141,0 ($C14$), 129,6 ($C9$), 129,0 ($C7'$ e $C10'$), 128,4 ($C8$ e $C10$), 126,1 ($C15$ e $C19$), 125,7 ($C16$ e $C18$), 121,7 ($C17$), 74,2 ($C1$ e $C7$), 67,7 ($C11$ e $C11'$), 49,5 ($C3$ e $C5$), 32,4 ($C2$ e $C6$), 25,7 ($C12$ e $C12'$), 22,5 ($C13$ e $C13'$).

Figura 87 – (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina [(±)-**15T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (2:2:0,5)

Aspecto físico: Óleo marrom

Rendimento: 36%

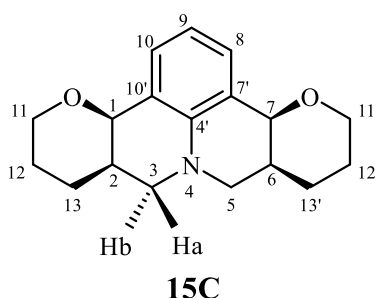
CG-EM m/z (abundância em %): 226 (100), 285 (26, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2933, 2858, 2832, 1600, 1493, 1444, 1303, 1079, 1064, 868, 749.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,15 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H8 e H10), 6,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H9), 4,54 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H, H1 e H7), 3,87 – 3,77 (m, 2H, H11a e H11'b), 3,69 – 3,59 (m, 2H, H11b e H11'a), 3,32 (dd, $J = 11,3, 8,9$ Hz, 2H, H3a e H5b), 3,00 (dd, $J = 11,3, 4,0$ Hz, 2H, H3b e H5a), 2,12 (dp, $J = 13,1, 4,2$ Hz, 2H, H2 e H6), 1,85 – 1,63 (m, 6H, H13a, H13'b, H12a, H12'b, H13b e H13'a), 1,58 – 1,46 (m, 2H, H12b e H12'a).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 142,3 ($C4'$), 129,7 ($C7'$ e $C10'$), 120,4 ($C9$), 116,1 ($C8$ e $C10$), 73,5 ($C1$ e $C7$), 65,5 ($C11$ e $C11'$), 50,7 ($C3$ e $C5$), 31,7 ($C2$ e $C6$), 24,8 ($C12$ e $C12'$), 23,2 ($C13$ e $C13'$).

Figura 88 – (1*R*,2*R*,6*S*,7*S*)-1,2,6,7,11,12,12',13'-octaidro-3*H*,5*H*,11'*H*,13*H*-pirano[3,2-*c*]pirano[2',3':4,5]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina (**15C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/DCM/AcOEt (2:2:0,5)

Aspecto físico: Óleo marrom

Rendimento: 37%

CG-EM m/z (abundância em %): 226 (100), 285 (26, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 2926, 2854, 1607, 1447, 1301, 1063, 1045, 914, 748.

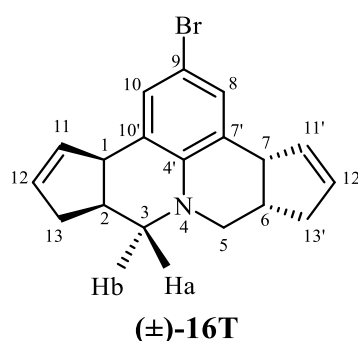
RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,11 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, H8 e H10), 6,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H9), 4,34 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H, H1 e H7), 4,04 – 3,91 (m, 2H, H11a e H11'a), 3,63 (td, $J = 11,1, 2,5$ Hz, 2H, H11b e H11'b), 3,50 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,81 (ddd, $J = 10,9, 3,9, 1,3$ Hz, 2H, H3b e H5b), 2,16 – 2,06 (m, 2H, H2 e H6), 1,93 – 1,67 (m, 6H, H13a, H13'a, H12a, H12'a, H13b e H13'b), 1,46 – 1,35 (m, 2H, H12b e H12'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 143,0 ($C4'$), 131,2 ($C7'$ e $C10'$), 121,4 ($C9$), 116,3 ($C8$ e $C10$), 74,3 ($C1$ e $C7$), 67,9 ($C11$ e $C11'$), 49,3 ($C3$ e $C5$), 32,3 ($C2$ e $C6$), 25,8 ($C12$ e $C12'$), 22,4 ($C13$ e $C13'$).

8.3 Ciclopentenojulolidinas

Neste trabalho foram obtidas 20 ciclopentenojulolidinas, sendo 10 ciclopentenojulolidinas de configuração *trans* [(±)-(16-25T)] e 10 piranojulolidinas de configuração *cis* (16-25C). As figuras referentes aos espectros descritos nesta seção se encontram no **Apêndice B**.

Figura 89 – (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*)-9-bromo-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina [(±)-16T].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (2:1)

Aspecto físico: Óleo marrom escuro

Rendimento: 79%

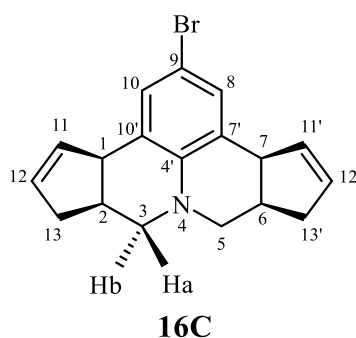
CG-EM m/z (abundância em %): 327 (100, M^+), 329 (98, $M+2$).

IV (ATR, cm^{-1}): 3050, 2922, 2844, 1615, 1483, 1442, 1391, 1286, 1020, 861, 701, 618.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,04 (s, 2H, H8 e H10), 5,76 – 5,68 (m, 4H, H11, H11', H12 e H12'), 3,86 (dt, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 2H, H1 e H7), 2,88 – 2,77 (m, 4H, H3a, H5b, H2 e H6), 2,74 – 2,55 (m, 4H, H3b, H5a, H13a e H13'b), 2,36 – 2,27 (m, 2H, H13b e H13'a).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 144,4 ($\text{C4}'$), 135,2 (C11 e $\text{C11}'$), 129,8 (C12 e $\text{C12}'$), 129,0 (C8 e C10), 128,8 ($\text{C7}'$ e $\text{C10}'$), 110,2 (C9), 53,4 (C3 e C5), 46,4 (C1 e C7), 37,1 (C13 e $\text{C13}'$), 35,7 (C2 e C6).

Figura 90 – (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-9-bromo-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina (**16C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (2:1)

Aspecto físico: Sólido marrom

Temperatura de fusão: 132,7-133,9 °C

Rendimento: 15%

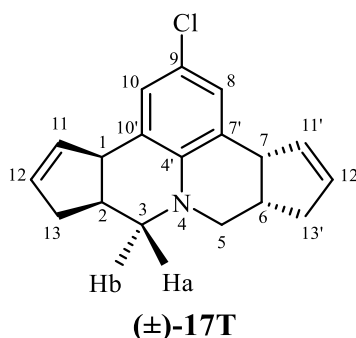
CG-EM m/z (abundância em %): 327 (100, M^+), 329 (96, $M+2$).

IV (ATR, cm^{-1}): 3057, 3046, 2920, 2848, 1485, 1446, 1340, 1280, 1026, 838, 752, 615.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,15 (s, 2H, H8 e H10), 5,81 – 5,77 (m, 2H, H11 e H11'), 5,71 – 5,66 (m, 2H, H12 e H12'), 3,88 – 3,81 (m, 2H, H1 e H7), 2,84 – 2,79 (m, 2H, H3a e H5a), 2,77 – 2,65 (m, 4H, H3b, H5b, H2 e H6), 2,48 – 2,37 (m, 2H, H13a e H13'a), 2,10 – 2,02 (m, 2H, H13b e H13'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 144,3 ($C4'$), 135,6 ($C11$ e $C11'$), 129,4 ($C12$ e $C12'$), 128,5 ($C8$ e $C10$), 128,0 ($C7'$ e $C10'$), 110,1 ($C9$), 53,1 ($C3$ e $C5$), 46,6 ($C1$ e $C7$), 37,6 ($C13$ e $C13'$), 34,7 ($C2$ e $C6$).

Figura 91 – (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*)-9-cloro-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina [(±)-**17T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (2:1)

Aspecto físico: Óleo marrom escuro

Rendimento: 77%

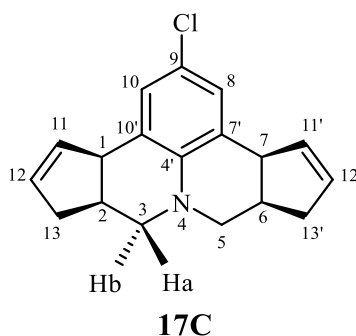
CG-EM m/z (abundância em %): 283 (100, M^+), 285 (34, $M+2$).

IV (ATR, cm^{-1}): 3051, 2923, 2846, 2809, 1484, 1445, 1277, 1021, 923, 863, 702.

RMN DE ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 6,91 (s, 2H, H8 e H10), 5,78 – 5,67 (m, 4H, H11, H11', H12 e H12'), 3,88 – 3,84 (m, 2H, H1 e H7), 2,87 – 2,79 (m, 4H, H3a, H5b, H2 e H6), 2,72 – 2,67 (m, 2H, H3b e H5a), 2,64 – 2,56 (m, 2H, H13a e H13'b), 2,36 – 2,29 (m, 2H, H13b e H13'a).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 143,9 ($\text{C4}'$), 135,2 (C11 e $\text{C11}'$), 129,8 (C12 e $\text{C12}'$), 128,3 (C8 e C10), 126,2 ($\text{C7}'$ e $\text{C10}'$), 122,7 (C9), 53,5 (C3 e C5), 46,5 (C1 e C7), 37,1 (C13 e $\text{C13}'$), 35,8 (C2 e C6).

Figura 92 – (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-9-cloro-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina (**17C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (2:1)

Aspecto físico: Óleo marrom escuro

Rendimento: 13%

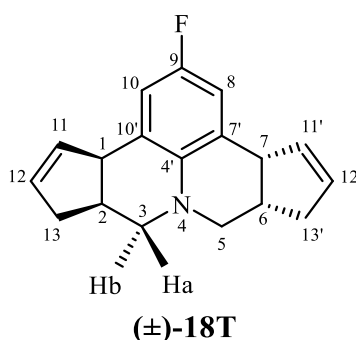
CG-EM m/z (abundância em %): 283 (100, M^+), 285 (33, $M+2$).

IV (ATR, cm^{-1}): 3049, 2923, 2850, 2814, 1485, 1448, 1340, 1279, 1026, 917, 753.

RMN DE 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 6,99 (s, 2H, H8 e H10), 5,79 – 5,64 (m, 4H, H11, H11', H12 e H12'), 3,85 – 3,81 (m, 2H, H1 e H7), 2,83 – 2,68 (m, 6H, H3a, H5a, H3b, H5b, H2 e H6), 2,46 – 2,37 (m, 2H, H13a e H13'a), 2,09 – 2,03 (m, 2H, H13b e H13'b).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 143,8 ($C4'$), 135,6 ($C11$ e $C11'$), 128,5 ($C12$ e $C12'$), 127,5 ($C8$ e $C10$), 126,5 ($C7'$ e $C10'$), 122,7 ($C9$), 53,2 ($C3$ e $C5$), 46,7 ($C1$ e $C7$), 37,5 ($C13$ e $C13'$), 34,7 ($C2$ e $C6$).

Figura 93 – (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*)-9-fluor-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina [(±)-**18T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (1:2)

Aspecto físico: Sólido verde escuro

Temperatura de fusão: 96,3-97,4 °C

Rendimento: 72%

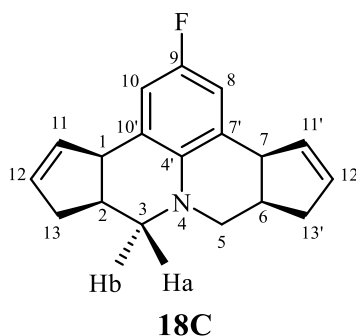
CG-EM m/z (abundância em %): 267 (100, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 3052, 2919, 2849, 1600, 1485, 1445, 1278, 856, 708, 666.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 6,68 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, H8 e H10), 5,77 – 5,70 (m, 4H, H11, H11', H12 e H12'), 3,90 – 3,87 (m, 2H, H1 e H7), 2,89 – 2,80 (m, 4H, H3a, H5b, H2 e H6), 2,72 – 2,58 (m, 4H, H3b, H5a, H13a e H13'b), 2,38 – 2,31 (m, 2H, H13b e H13'a).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 155,9 (d, $J = 237,0$ Hz, C9), 141,5 (d, $J = 1,8$ Hz, C4'), 135,1 (d, $J = 0,6$ Hz, C11 e C11'), 129,9 (C12 e C12'), 128,2 (d, $J = 6,5$ Hz, C7' e C10'), 112,7 (d, $J = 21,5$ Hz, C8 e C10), 53,9 (C3 e C5), 46,8 (d, $J = 1,4$ Hz, C1 e C7), 37,1 (C13 e C13'), 35,8 (d, $J = 0,6$ Hz, C2 e C6).

Figura 94 – (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-9-fluor-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina (**18C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (1:2)

Aspecto físico: Sólido verde escuro

Temperatura de fusão: 114,3-115,6 °C

Rendimento: 16%

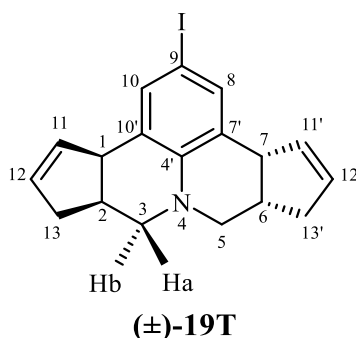
CG-EM m/z (abundância em %): 267 (100, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 6054, 2919, 2850, 1602, 1487, 1445, 1279, 1133, 858, 707, 656.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 6,78 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, H8 e H10), 5,81 – 5,78 (m, 2H, H11 e H11'), 5,71 – 5,68 (m, 2H, H12 e H12'), 3,89 – 3,84 (m, 2H, H1 e H7), 2,84 – 2,68 (m, 6H, H3a, H3b, H5a, H5b, H2 e H6), 2,44 – 2,37 (m, 2H, H13a e H13'a), 2,11 – 2,05 (m, 2H, H13b e H13'b).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 155,9 (d, $J = 236,9$ Hz, C9), 141,5 (d, $J = 1,8$ Hz, C4'), 135,4 (d, $J = 0,5$ Hz, C11 e C11'), 128,6 (C12 e C12'), 127,5 (d, $J = 6,6$ Hz, C7' e C10'), 113,1 (d, $J = 21,5$ Hz, C8 e C10), 53,7 (C3 e C5), 47,0 (d, $J = 1,5$ Hz, C1 e C7), 37,6 (C13 e C13'), 34,8 (d, $J = 0,6$ Hz, C2 e C6).

Figura 95 – (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*)-9-iodo-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina [(±)-**19T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (2:1)

Aspecto físico: Óleo marrom escuro

Rendimento: 69%

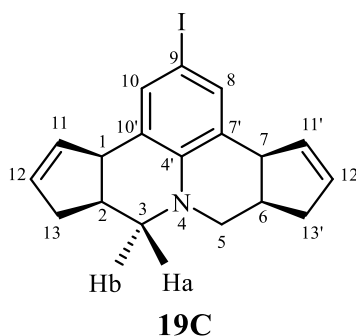
CG-EM m/z (abundância em %): 375 (100, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 3052, 2922, 2850, 1614, 1442, 1183, 1020, 852, 701, 607.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,22 (s, 2H, H8 e H10), 5,75 – 5,68 (m, 4H, H11, H11', H12 e H12'), 3,86 – 3,83 (m, 2H, H1 e H7), 2,86 – 2,77 (m, 4H, H3a, H5b, H2 e H6), 2,74 – 2,67 (m, 2H, H3b e H5a), 2,63 – 2,55 (m, 2H, H13a e H13'b), 2,34 – 2,27 (m, 2H, H13b e H13'a).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 144,9 ($C4'$), 135,1 ($C11$ e $C11'$), 134,8 ($C12$ e $C12'$), 129,7 ($C8$ e $C10$), 129,1 ($C7'$ e $C10'$), 80,0 ($C9$), 53,2 ($C3$ e $C5$), 46,1 ($C1$ e $C7$), 37,0 ($C13$ e $C13'$), 35,6 ($C2$ e $C6$).

Figura 96 – (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-9-iodo-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina (**19C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (2:1)

Aspecto físico: Óleo marrom escuro

Rendimento: 20%

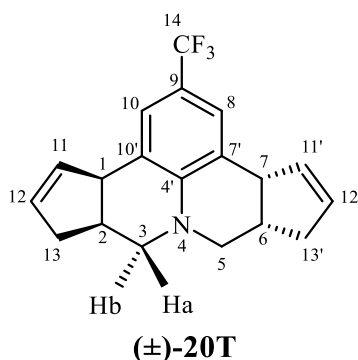
CG-EM m/z (abundância em %): 365 (100, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 3055, 2922, 2852, 1611, 1448, 1344, 1282, 1096, 948, 654.

RMN DE ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,32 (s, 2H, H8 e H10), 5,79 – 5,76 (m, 2H, H11 e H11'), 5,69 – 5,66 (m, 2H, H12 e H12'), 3,85 – 3,81 (m, 2H, H1 e H7), 2,83 – 2,66 (m, 6H, H3a, H5a, H3b, H5b, H2 e H6), 2,44 (t, $J = 10,4$ Hz, 2H, H13a e H13'a), 2,09 – 2,03 (m, 2H, H13b e H13'b).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 145,0 ($\text{C4}'$), 135,7 (C11 e $\text{C11}'$), 135,3 (C12 e $\text{C12}'$), 128,5 (C8 e C10), 128,5 ($\text{C7}'$ e $\text{C10}'$), 79,8 (C9), 52,9 (C3 e C5), 46,4 (C1 e C7), 37,5 (C13 e $\text{C13}'$), 34,7 (C2 e C6).

Figura 97 – (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*)-9-(trifluorometil)-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido [3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina [(±)-**20T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (3:1)

Aspecto físico: Sólido marrom

Temperatura de fusão: 110,3-111,5 °C

Rendimento: 75%

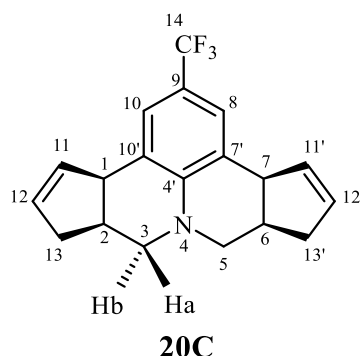
CG-EM m/z (abundância em %): 317 (100, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 3060, 2937, 2896, 2843, 2797, 1614, 1500, 1445, 1338, 1143, 1097, 898, 703.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,17 (s, 2H, H8 e H10), 5,79 – 5,70 (m, 4H H11, H11', H12 e H12'), 3,92 (dt, $J = 7,9, 2,4$ Hz, 2H, H1 e H7), 2,94 – 2,75 (m, 6H H3a, H5b, H2, H6, H3b e H5a), 2,66 – 2,58 (m, 2H, H13a e H13'b), 2,36 – 2,29 (m, 2H, H13b e H13'a).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 147,9 (q, $J = 1,1$ Hz, C4'), 135,3 (C7' e C10'), 129,8 (C11 e C11'), 126,2 (C12 e C12'), 124,9 (q, $J = 270,8$ Hz, C14), 123,5 (q, $J = 3,8$ Hz, C8 e C10), 119,5 (q, $J = 32,4$ Hz, C9), 53,0 (C3 e C5), 46,4 (C1 e C7), 37,1 (C13 e C13'), 35,6 (C2 e C6).

Figura 98 – (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-9-(trifluorometil)-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido [3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina (**20C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (3:1)

Aspecto físico: Sólido marrom

Temperatura de fusão: 117,4-119,6 °C

Rendimento: 10%

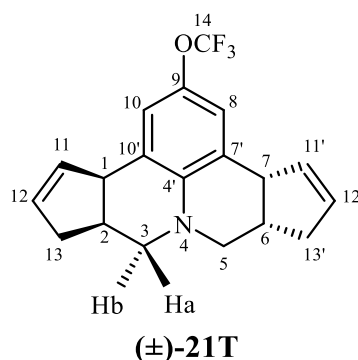
CG-EM m/z (abundância em %): 317 (100, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 3049, 2922, 2850, 2802, 1617, 1507, 1333, 1283, 1093, 1026, 903, 797.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,27 (s, 2H, H8 e H10), 5,84 – 5,81 (m, 2H, H11 e H11'), 5,71 – 5,68 (m, 2H, H12 e H12'), 3,92 – 3,87 (m, 2H, H1 e H7), 2,86 (dd, $J = 10,6, 4,8$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,81 – 2,69 (m, 4H, H3b, H5b, H2 e H6), 2,53 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H, H13a e H13'a), 2,11 – 2,05 (m, 2H, H13b e H13'b).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 147,8 (q, $J = 1,1$ Hz, C4'), 135,8 (C7' e C10'), 128,5 (C11 e C11'), 125,4 (C12 e C12'), 125,0 (q, $J = 271,5$ Hz, C14), 123,8 (q, $J = 3,8$ Hz, C8 e C10), 119,3 (q, $J = 32,7$ Hz, C9), 52,6 (C3 e C5), 46,7 (C1 e C7), 37,5 (C13 e C13'), 34,5 (C2 e C6).

Figura 99 – (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*)-9-(trifluorometoxi)-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina [(±)-**21T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (3:1)

Aspecto físico: Sólido marrom

Temperatura de fusão: 86,7-87,5 °C

Rendimento: 68%

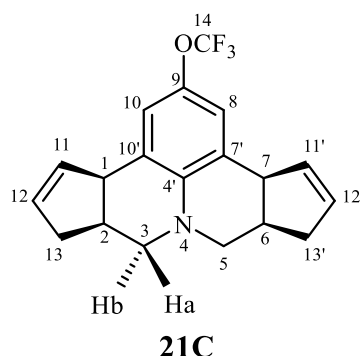
CG-EM m/z (abundância em %): 333 (100, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 3056, 2927, 2850, 1490, 1447, 1247, 1206, 1148, 851, 706, 601.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 6,80 (s, 2H, H8 e H10), 5,75 – 5,69 (m, 4H, H11, H11', H12 e H12'), 3,88 (td, $J = 5,4, 2,5$ Hz, 2H, H1 e H7), 2,88 – 2,80 (m, 4H, H3a, H5b, H2 e H6), 2,74 – 2,69 (m, 2H, H3b e H5a), 2,65 – 2,58 (m, 2H, H13a e H13'b), 2,36 – 2,30 (m, 2H, H13b e H13'a).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 144,0 ($C4'$), 140,9 (q, $J = 1,9$ Hz, $C9$), 135,1 ($C7'$ e $C10'$), 129,9 ($C11$ e $C11'$), 127,7 ($C12$ e $C12'$), 120,7 (q, $J = 255,1$ Hz, $C14$), 119,2 ($C8$ e $C10$), 53,5 ($C3$ e $C5$), 46,6 ($C1$ e $C7$), 37,1 ($C13$ e $C13'$), 35,7 ($C2$ e $C6$).

Figura 100 – (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-9-(trifluorometoxi)-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina (**21C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (3:1)

Aspecto físico: Sólido verde escuro

Temperatura de fusão: 111,1-112,4 °C

Rendimento: 16%

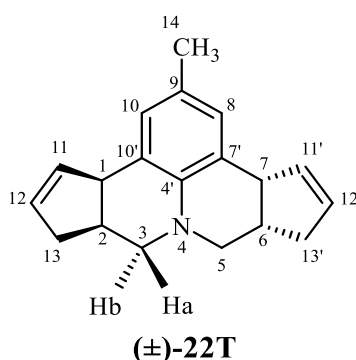
CG-EM m/z (abundância em %): 333 (100, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 3067, 3050, 2920, 2851, 2814, 2785, 1490, 1451, 1218, 1152, 1029, 852, 852.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 6,91 (s, 2H, H8 e H10), 5,80 – 5,77 (m, 2H, H11 e H11'), 5,71 – 5,68 (m, 2H, H12 e H12'), 3,89 – 3,85 (m, 2H, H1 e H7), 2,83 (dd, $J = 10,3, 4,8$ Hz, 2H, H3a e H5a), 2,80 – 2,68 (m, 4H, H3b, H5b, H2 e H6), 2,46 (t, $J = 10,3$ Hz, 2H, H13a e H13'a), 2,10 – 2,05 (m, 2H, H13b e H13'b).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 144,0 ($C4'$), 140,8 (q, $J = 2,0$ Hz, $C9$), 135,5 ($C7'$ e $C10'$), 128,6 ($C11$ e $C11'$), 127,0 ($C12$ e $C12'$), 120,7 (q, $J = 255,4$ Hz, $C14$), 119,6 ($C8$ e $C10$), 53,2 ($C3$ e $C5$), 46,9 ($C1$ e $C7$), 37,6 ($C13$ e $C13'$), 34,7 ($C2$ e $C6$).

Figura 101 – (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*)-9-metil-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina [(±)-**22T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (2:1)

Aspecto físico: Sólido marrom escuro

Temperatura de fusão: 145,5-146,8 °C

Rendimento: 69%

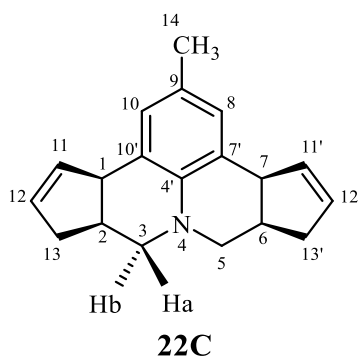
CG-EM m/z (abundância em %): 263 (100, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 3050, 2920, 2848, 1598, 1489, 1448, 1279, 1148, 1021, 855, 709.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 6,81 (s, 2H, H8 e H10), 5,82 – 5,79 (m, 2H, H11 e H11'), 5,72 – 5,69 (m, 2H, H12 e H12'), 3,94 – 3,86 (m, 2H, H1 e H7), 2,88 – 2,81 (m, 4H, H3a, H5b, H2 e H6), 2,74 – 2,58 (m, 4H, H3b, H5a, H13a e H13'b), 2,41 – 2,32 (m, 2H, H13b e H13'a), 2,26 (s, 3H, H14).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 142,8 (C4'), 135,7 (C11 e C11'), 129,3 (C12 e C12'), 127,2 (C8 e C10), 127,1 (C7' e C10'), 126,4 (C9), 53,8 (C3 e C5), 46,4 (C1 e C7), 37,0 (C13 e C13'), 35,8 (C2 e C6), 20,4 (C14).

Figura 102 – (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-9-metil-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina (**22C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (2:1)

Aspecto físico: Sólido marrom escuro

Temperatura de fusão: 115,9-116,7 °C

Rendimento: 10%

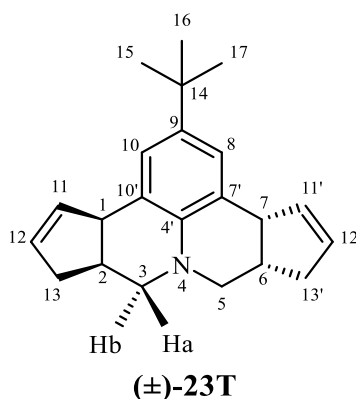
CG-EM m/z (abundância em %): 263 (100, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 3052, 2918, 2851, 1592, 1491, 1343, 1280, 1110, 852, 656.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 6,87 (s, 2H, H8 e H10), 5,84 – 5,81 (m, 2H, H11 e H11'), 5,67 – 5,63 (m, 2H, H12 e H12'), 3,87 – 3,83 (m, 2H, H1 e H7), 2,81 – 2,66 (m, 6H, H3a, H5a, H3b, H5b, H2 e H6), 2,45 – 2,38 (m, 2H, H13a e H13'a), 2,25 (s, 3H, H14), 2,08 – 2,02 (m, 2H, H13b e H13'b).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 142,8 (C4'), 136,2 (C11 e C11'), 128,0 (C12 e C12'), 127,5 (C8 e C10), 127,3 (C7' e C10'), 125,8 (C9), 70,5 (C3 e C5), 53,6 (C1 e C7), 46,7 (C13 e C13'), 37,6 (C2 e C6), 34,9 (C14).

Figura 103 – (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*)-9-(*tert*-butil)-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido [3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina [(±)-**23T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (2:1)

Aspecto físico: Sólido verde escuro

Temperatura de fusão: 120,7-121,5 °C

Rendimento: 73%

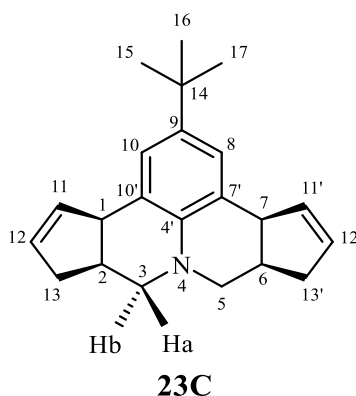
CG-EM m/z (abundância em %): 290 (100), 305 (51, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 3061, 2959, 2891, 2840, 2809, 1490, 1284, 1021, 704.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,09 (s, 2H, H8 e H10), 5,94 – 5,90 (m, 2H, H11 e H11'), 5,82 – 5,78 (m, 2H, H12 e H12'), 4,04 – 4,00 (m, 2H, H1 e H7), 2,98 – 2,91 (m, 4H, H3a, H5b, H2 e H6), 2,85 – 2,80 (m, 2H, H3b e H5a), 2,75 – 2,66 (m, 2H, H13a e H13'b), 2,48 – 2,42 (m, 2H, H13b e H13'a), 1,41 (s, 9H, H15, H16 e H17).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 142,7 (C4'), 140,6 (C11 e C11'), 135,9 (C12 e C12'), 129,3 (C8 e C10), 125,8 (C7' e C10'), 123,5 (C9), 53,6 (C3 e C5), 46,7 (C1 e C7), 37,1 (C13 e C13'), 35,9 (C2 e C6), 33,8 (C14), 31,5 (C15, C16 e C17).

Figura 104 – (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-9-(*tert*-butil)-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido [3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina (**23C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (2:1)

Aspecto físico: Sólido verde escuro

Temperatura de fusão: 146,2-147,3 °C

Rendimento: 14%

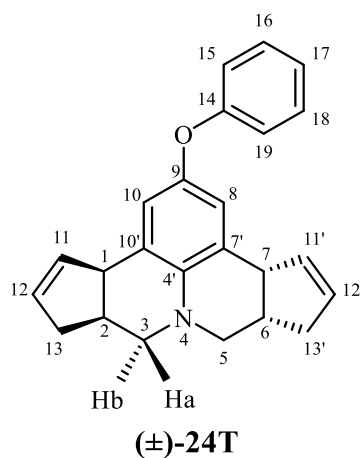
CG-EM m/z (abundância em %): 290 (100), 305 (45, M^+)..

IV (ATR, cm^{-1}): 3055, 2958, 2924, 2868, 1612, 1363, 1275, 1188, 1026, 852.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,09 (s, 2H, H8 e H10), 5,87 – 5,84 (m, 2H, H11 e H11'), 5,68 – 5,65 (m, 2H, H12 e H12'), 3,91 – 3,89 (m, 2H, H1 e H7), 2,83 – 2,67 (m, 6H, H3a, H5a, H3b, H5b, H2 e H6), 2,50 – 2,44 (m, 2H H13a e H13'a), 2,10 – 2,03 (m, 2H H13b e H13'b), 1,32 (s, 9H, H15, H16 e H17).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 142,8 ($C4'$), 140,6 ($C11$ e $C11'$), 136,4 ($C12$ e $C12'$), 128,0 ($C8$ e $C10$), 125,2 ($C7'$ e $C10'$), 123,9 ($C9$), 53,4 ($C3$ e $C5$), 47,0 ($C1$ e $C7$), 37,6 ($C13$ e $C13'$), 35,0 ($C2$ e $C6$), 33,9 ($C14$), 31,6 ($C15$, $C16$ e $C17$).

Figura 105 – (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*)-9-fenoxi-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina [(±)-**24T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (4:1)

Aspecto físico: Óleo marrom

Rendimento: 64%

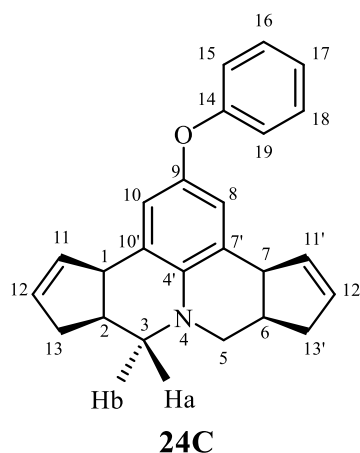
CG-EM m/z (abundância em %): 341 (100, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 3052, 2921, 2850, 1588, 1483, 1446, 1212, 753, 690.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,35 – 7,30 (m, 2H, H16 e H18), 7,08 – 7,00 (m, 3H, H15, H17 e H19), 6,73 (s, 2H, H8 e H10), 5,78 – 5,73 (m, 4H, H11, H11', H12 e H12'), 3,93 – 3,90 (m, 2H, H1 e H7), 2,93 – 2,85 (m, 4H, H3a, H5b, H2 e H6), 2,78 – 2,73 (m, 2H, H3b e H5a), 2,69 – 2,61 (m, 2H, H13a e H13'b), 2,43 – 2,36 (m, 2H, H13b e H13'a).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 158,8 (C9), 148,0 (C14), 141,7 (C4'), 135,4 (C11 e C11'), 129,6 (C12 e C12'), 129,4 (C7' e C10'), 128,0 (C16 e C18), 121,9 (C17), 118,0 (C15 e C19), 117,3 (C8 e C10), 53,9 (C3 e C5), 46,7 (C1 e C7), 37,1 (C13 e C13'), 35,8 (C2 e C6).

Figura 106 – (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-9-fenoxi-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina (**24C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (4:1)

Aspecto físico: Óleo marrom

Rendimento: 13%

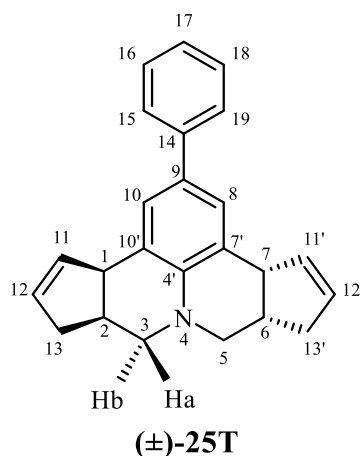
CG-EM m/z (abundância em %): 341 (100, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 3054, 2921, 2849, 1588, 1484, 1447, 1214, 753, 691.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,32 – 7,27 (m, 2H, H16 e H18), 7,05 – 6,97 (m, 3H, H15, H17 e H19), 6,80 (s, 2H, H8 e H10), 5,78 – 5,75 (m, 2H, H11 e H11'), 5,69 – 5,66 (m, 2H, H12 e H12'), 3,89 – 3,85 (m, 2H, H1 e H7), 2,86 – 2,68 (m, 6H, H3a, H5a, H3b, H5b, H2 e H6), 2,49 – 2,42 (m, 2H, H13a e H13'a), 2,11 – 2,05 (m, 2H, H13b e H13'b).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 158,9 (C9), 148,0 (C14), 141,7 (C4'), 135,8 (C11 e C11'), 129,5 (C12 e C12'), 128,4 (C7' e C10'), 127,4 (C16 e C18), 121,9 (C17), 118,5 (C15 e C19), 117,3 (C8 e C10), 53,7 (C3 e C5), 46,9 (C1 e C7), 37,6 (C13 e C13'), 34,9 (C2 e C6).

Figura 107 – (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*)-9-fenil-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina [(±)-**25T**].



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (4:1)

Aspecto físico: Sólido verde escuro

Temperatura de fusão: 149,4-150,2 °C

Rendimento: 57%

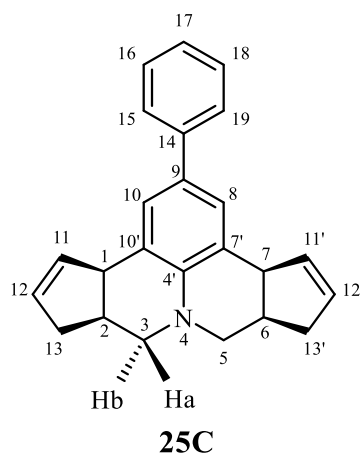
CG-EM m/z (abundância em %): 325 (100, M^+).

IV (ATR, cm^{-1}): 3061, 3042, 2955, 2913, 2836, 1602, 1484, 1449, 1286, 881, 760, 697.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,55 – 7,52 (m, 2H, H15 e H19), 7,40 – 7,36 (m, 2H, H16 e H18), 7,27 – 7,22 (m, 1H, H17), 7,19 (s, 2H, H8 e H10), 5,83 – 5,80 (m, 2H, H11 e H11'), 5,71 – 5,68 (m, 2H, H12 e H12'), 3,99 – 3,95 (m, 2H, H1 e H7), 2,91 – 2,82 (m, 4H, H3a, H5b, H2 e H6), 2,78 – 2,73 (m, 2H, H3b e H5a), 2,65 – 2,57 (m, 2H, H13a e H13'b), 2,38 – 2,31 (m, 2H, H13b e H13'a).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 144,6 ($C4'$), 141,5 ($C14$), 135,7 ($C9$), 131,2 ($C11$ e $C11'$), 129,5 ($C12$ e $C12'$), 128,6 ($C7'$ e $C10'$), 126,8 ($C16$ e $C18$), 126,5 ($C17$), 126,1 ($C15$ e $C19$), 125,4 ($C8$ e $C10$), 53,5 ($C3$ e $C5$), 46,6 ($C1$ e $C7$), 37,1 ($C13$ e $C13'$), 35,9 ($C2$ e $C6$).

Figura 108 – (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-9-fenil-1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolina (**25C**).



Eluente utilizado na purificação: Hexano/Clorofórmio (4:1)

Aspecto físico: Sólido verde escuro

Temperatura de fusão: 206,6-207,5 °C

Rendimento: 18%

CG-EM m/z (abundância em %): 325 (100, M^+).

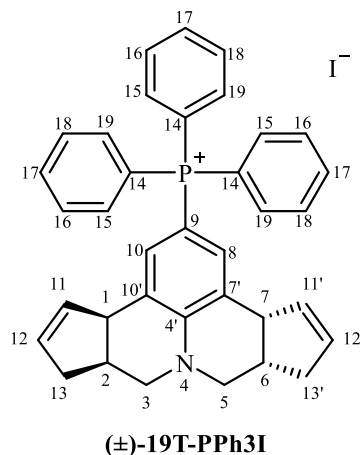
IV (ATR, cm^{-1}): 3053, 2921, 2849, 1600, 1484, 1449, 1281, 1025, 882, 761, 695.

RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,58 – 7,53 (m, 2H, H15 e H19), 7,44 – 7,39 (m, 2H, H16 e H18), 7,31 – 7,27 (m, 3H, H8, H10 e H17), 5,91 – 5,88 (m, 2H, H11 e H11'), 5,71 – 5,68 (m, 2H, H12 e H12'), 3,98 – 3,95 (m, 2H, H1 e H7), 2,88 – 2,70 (m, 6H, H3a, H5a, H3b, H5b, H2 e H6), 2,56 – 2,49 (m, 2H, H13a e H13'a), 2,12 – 2,06 (m, 2H, H13b e H13'b).

RMN DE ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl_3} 77,0 ppm); δ (atribuição): 144,7 ($C4'$), 141,5 ($C14$), 136,2 ($C9$), 131,0 ($C11$ e $C11'$), 128,6 ($C12$ e $C12'$), 128,3 ($C7'$ e $C10'$), 126,6 ($C16$ e $C18$), 126,2 ($C17$), 126,0 ($C15$ e $C19$), 125,8 ($C8$ e $C10$), 53,2 ($C3$ e $C5$), 46,9 ($C1$ e $C7$), 37,6 ($C13$ e $C13'$), 34,9 ($C2$ e $C6$).

8.4 Sais de trifenilfosfônio das ciclopentenojulolidinas

Figura 109 – Iodeto de ((1*R*,2*S*,6*S*,7*R*)- 1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido[3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolin-9-il)trifenilfosfônio [(±)-**19T-PPh₃I**].



Aspecto físico: Sólido marrom

Temperatura de fusão: 137-139 °C

Rendimento: 66%

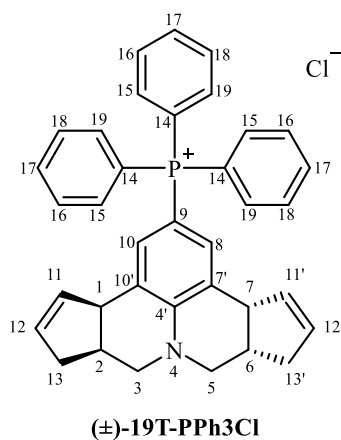
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,92 – 7,83 (m, 3H, H17), 7,80 – 7,71 (m, 6H, H15 e H19), 7,65 – 7,54 (m, 6H, H16 e H18), 6,91 (d, ³J_{P-H} = 12,6 Hz, 2H, H8 e H10), 5,69 (dq, *J* = 4,9, 2,4 Hz, 2H, H11 e H11'), 5,47 (dq, *J* = 4,7, 2,2 Hz, 2H, H12 e H12'), 3,85 (dt, *J* = 8,1, 2,5 Hz, 2H, H1 e H7), 3,10 (dd, *J* = 11,6, 4,6 Hz, 2H, H3a e H5b), 2,92 (dd, *J* = 11,6, 7,4 Hz, 2H, H3b e H5a), 2,87 – 2,77 (m, 2H, H2 e H6), 2,61 (ddq, *J* = 16,4, 7,3, 2,2 Hz, 2H, H13a e H13'b), 2,25 (ddq, *J* = 16,5, 4,4, 2,3 Hz, 2H, H13b e H13'a).

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 151,1 (d, ⁴J_{C-P} = 2,3 Hz, C4'), 135,5 (d, ⁴J_{C-P} = 3,0 Hz, C17), 134,8 (C11 e C11'), 134,3 (d, ³J_{C-P} = 10,2 Hz, C16 e C18), 132,5 (d, ³J_{C-P} = 11,3 Hz, C7'e C10'), 130,7 (d, ²J_{C-P} = 12,8 Hz, C15 e C19), 130,7 (C12 e C12'), 127,6 (d, ²J_{C-P} = 13,5 Hz, C8 e C10), 119,3 (d, ¹J_{C-P} = 89,9 Hz, C14), 99,5 (d, ¹J_{C-P} = 99,7 Hz, C9), 52,1 (C3 e C5), 46,2 (C1 e C7), 37,1 (C13 e C13'), 35,2 (C2 e C6).

RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ 21,97.

HRMS-ESI: Calculado para C₃₆H₃₃NPI (M-I)⁺ 510,2345, encontrado 510,2364.

Figura 110 – Cloreto de ((1*R*,2*S*,6*S*,7*R*)- 1,2,3,5,6,7,13,13'-octaidrociclopenta[4,5]pirido [3,2,1-*ij*]ciclopenta[*c*]quinolin-9-il)trifenilfosfônio [(±)-19T-PPh₃Cl].



Aspecto físico: Sólido marrom

Temperatura de fusão: 151-153 °C

Rendimento: 96% na conversão, 63% global

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,26 ppm); δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 7,90 – 7,83 (m, 3H, H17), 7,77 – 7,71 (m, 6H, H15 e H19), 7,60 – 7,54 (m, 6H, H16 e H18), 6,89 (d, ³J_{P-H} = 12,7 Hz, 2H, H8 e H10), 5,68 (dq, *J* = 4,8, 2,3 Hz, 2H, H11 e H11'), 5,46 (dq, *J* = 4,5, 2,2 Hz, 2H, H12 e H12'), 3,83 (dt, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 2H, H1 e H7), 3,08 (dd, *J* = 11,7, 4,6 Hz, 2H, H3a e H5b), 2,91 (dd, *J* = 11,7, 7,4 Hz, 2H, H3b e H5a), 2,86 – 2,76 (m, 2H, H2 e H6), 2,60 (ddq, *J* = 16,5, 7,9, 2,3 Hz, 2H, H13a e H13'b), 2,24 (ddq, *J* = 16,5, 4,4, 2,3 Hz, 2H, H13b e H13'a).

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} 77,0 ppm); δ (multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 150,9 (d, ⁴J_{C-P} = 2,6 Hz, C4'), 135,3 (d, ⁴J_{C-P} = 3,0 Hz, C17), 134,5 (C11 e C11'), 134,1 (d, ³J_{C-P} = 10,2 Hz, C16 e C18), 132,3 (d, ³J_{C-P} = 11,3 Hz, C7'e C10'), 130,5 (d, ²J_{C-P} = 12,7 Hz, C15 e C19), 130,5 (C12 e C12'), 127,3 (d, ²J_{C-P} = 13,3 Hz, C8 e C10), 119,1 (d, ¹J_{C-P} = 89,9 Hz, C14), 99,2 (d, ¹J_{C-P} = 99,8 Hz, C9), 51,9 (C3 e C5), 45,9 (C1 e C7), 36,9 (C13 e C13'), 35,0 (C2 e C6).

RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ 21,99.

HRMS-ESI: Calculado para C₃₆H₃₃NPCl (M-Cl)⁺ 510,2345, encontrado 510,2346.

9 REFERÊNCIAS

- ABRANCHES, P. A. da S.; DE PAIVA, W. F.; DE FÁTIMA, Â.; MARTINS, F. T.; FERNANDES, S. A. Calix[*n*]arene-Catalyzed Three-Component Povarov Reaction: Microwave-Assisted Synthesis of Julolidines and Mechanistic Insights. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 4, p. 1761–1771, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02532>.
- ALDER, K.; STEIN, G. Untersuchungen über den Verlauf der Diensynthese. **Angewandte Chemie**, v. 50, n. 28, p. 510–519, 1937. <https://doi.org/10.1002/ange.19370502804>.
- ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. Oxford: Elsevier, 2017.
- BABIJ, N. R.; MCCUSKER, E. O.; WHITEKER, G. T.; CANTURK, B.; CHOY, N.; CREEMER, L. C.; AMICIS, C. V. D.; HEWLETT, N. M.; JOHNSON, P. L.; KNOBELSDORF, J. A.; LI, F.; LORSBACH, B. A.; NUGENT, B. M.; RYAN, S. J.; SMITH, M. R.; YANG, Q. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Industrially Preferred Solvents Used in Process and Green Chemistry. **Organic Process Research & Development**, v. 20, n. 3, p. 661–667, 2016. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.5b00417>.
- BAEKELAND, L. H. **Method of making insoluble products of phenol and formaldehyde**. Depositante: US942699A. Depósito: 13 jul. 1907. Concessão: 7 dez. 1909.
- BAEYER, A. Ueber die Verbindungen der Aldehyde mit den Phenolen. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 5, n. 1, p. 280–282, 1872. <https://doi.org/10.1002/cber.18720050186>.
- BASÍLIO, N.; GARCIA-RIO, L.; MARTÍN-PASTOR, M. Calixarene-Based Surfactants: Evidence of Structural Reorganization upon Micellization. **Langmuir**, v. 28, n. 5, p. 2404–2414, 2012. <https://doi.org/10.1021/la204004h>.
- BIGINELLI, P. Derivati aldeidureidici degli eteri acetil-ed ossal-acetico. **Gazzetta Chimica Italiana**, v. 23, p. 360–416, 1893.
- BRAGA, I. B.; CASTAÑEDA, S. M. B.; VITOR DE ASSIS, J.; BARROS, A. O.; AMARANTE, G. W.; VALDO, A. K. S. M.; MARTINS, F. T.; ROSOLEN, A. F. D. P.; PILAU, E.; FERNANDES, S. A. Anise Essential Oil as a Sustainable Substrate in the Multicomponent Double Povarov Reaction for Julolidine Synthesis. **Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 23, p. 15622–15630, 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02459>.
- CASTAÑEDA, S. M. B.; DE PAIVA, W. F.; CASTRO, G. A. D.; VAREJÃO, E. V. V.; DA SILVA, M. J.; ALVARENGA, M. E.; MARTINS, F. T.; LESSA, M. D.; FIOROT, R. G.; CARNEIRO, J. W. de M.; FERNANDES, S. A. Multicomponent double Povarov reaction for julolidine: Synthesis and mechanistic insights. **Molecular Catalysis**, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2024.114487>.
- CASTRO, G. A. D.; FERNANDES, S. A. Furans derived from lignocellulosic biomass as renewable substrates in multicomponent reactions. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 44, p. 101948, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2025.101948>.
- CHAUHAN, S.; UMAR, T.; AULAKH, M. K. Quinolines: Privileged Scaffolds for Developing New Anti-neurodegenerative Agents. **ChemistrySelect**, v. 8, n. 14, 2023. DOI 10.1002/slct.202204960. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/slct.202204960>.

CHEN, X.; SONG, S.; LI, H.; GÖZAYDIN, G.; YAN, N. Expanding the Boundary of Biorefinery: Organonitrogen Chemicals from Biomass. **Accounts of Chemical Research**, v. 54, n. 7, p. 1711–1722, 2021. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00842>.

CUNHA, S. Métodos simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raios X. **Química Nova**, v. 31, n. 4, p. 906–909, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000400031>.

DA SILVA, D. L.; FERNANDES, S. A.; SABINO, A. A.; FÁTIMA, Â. de. *p*-Sulfonic acid calixarenes as efficient and reusable organocatalysts for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/-thiones. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 48, p. 6328–6330, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.08.175>.

DA SILVA NETO, L.; DA SILVA MAIA, A. F.; GODIN, A. M.; DE ALMEIDA AUGUSTO, P. S.; PEREIRA, R. L. G.; CALIGIORNE, S. M.; ALVES, R. B.; FERNANDES, S. O. A.; CARDOSO, V. N.; GOULART, G. A. C.; MARTINS, F. T.; DAS NEVES, M. de C. L.; GARCIA, F. D.; DE FÁTIMA, Â. Calix[*n*]arene-based immunogens: A new non-proteic strategy for anti-cocaine vaccine. **Journal of Advanced Research**, v. 38, p. 285–298, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.09.003>.

DAGOUSSET, G.; ZHU, J.; MASSON, G. Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction Using Enecarbamates as Dienophiles: Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Substituted 4-Aminotetrahydroquinolines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 37, p. 14804–14813, 2011. <https://doi.org/10.1021/ja205891m>.

DE PAIVA, W. F.; BRAGA, I. B.; DE ASSIS, J. V.; CASTAÑEDA, S. M. B.; SATHICQ, Á. G.; PALERMO, V.; ROMANELLI, G. P.; NATALINO, R.; DA SILVA, M. J.; MARTINS, F. T.; DE CARVALHO, G. S. G.; AMARANTE, G. W.; FERNANDES, S. A. Microwave-assisted multicomponent synthesis of julolidines using silica-supported calix[4]arene as heterogeneous catalyst. **Tetrahedron**, v. 75, n. 27, p. 3740–3750, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.05.049>.

DE PAIVA, W. F.; REGO, Y. de F.; DE FÁTIMA, Â.; FERNANDES, S. A. The Povarov Reaction: A Versatile Method to Synthesize Tetrahydroquinolines, Quinolines and Julolidines. **Synthesis**, v. 54, n. 14, p. 3162–3179, 2022. <https://doi.org/10.1055/a-1794-8355>.

DE SOUSA, S. M. R.; FERNANDES, S. A.; DE ALMEIDA, W. B.; GUIMARÃES, L.; ABRANCHES, P. A. S.; VAREJÃO, E. V. V.; NASCIMENTO JR., C. S. Theoretical investigation on the molecular inclusion process of prilocaine into *p*-sulfonic acid calix[6]arene. **Chemical Physics Letters**, v. 646, p. 52–55, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2016.01.022>.

DECAREAU, R. V.; PETERSON, R. A. **Microwave processing and engineering**. Chichester, England: Horwood, 1986.

DEMPSEY, S. H. **Evaluation and Development of Weakly Coordinating Cations and Their Application to Charge-Enhanced Base Organocatalysis**. 2023. University of Minnesota, Minneapolis, 2023.

DEMPSEY, S. H.; KASS, S. R. Liberating the Anion: Evaluating Weakly Coordinating Cations. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 87, n. 22, p. 15466–15482, 2022. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02001>.

DOMINGO, L. R.; AURELL, M. J.; SÁEZ, J. A.; MEKELLECHE, S. M. Understanding the mechanism of the Povarov reaction. A DFT study. **RSC Advances**, v. 4, n. 48, p. 25268, 2014. <https://doi.org/10.1039/c4ra02916j>.

DOMINGO, L. R.; SÁEZ, J. A. Understanding the mechanism of polar Diels–Alder reactions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 7, n. 17, p. 3576, 2009. <https://doi.org/10.1039/b909611f>.

ESPAÑOL, E. S.; VILLAMIL, M. M. Calixarenes: Generalities and Their Role in Improving the Solubility, Biocompatibility, Stability, Bioavailability, Detection, and Transport of Biomolecules. **Biomolecules**, v. 9, n. 3, p. 90, 2019. <https://doi.org/10.3390/biom9030090>.

FERNANDES, S. A.; NATALINO, R.; DA SILVA, M. J.; LIMA, C. F. A comparative investigation of palmitic acid esterification over *p*-sulfonic acid calix[4]arene and sulfuric acid catalysts via ¹H NMR spectroscopy. **Catalysis Communications**, v. 26, p. 127–131, 2012. <https://doi.org/10.1016/J.CATCOM.2012.05.007>.

FLEMING, I. **Frontier orbitals and organic chemical reactions**. Reprint. London: Wiley, 2007.

GANESAN, J. S.; GANDHI, S.; RADHAKRISHNAN, K.; BALASUBRAMANIAM, A.; SEPPERUMAL, M.; AYYANAR, S. Execution of julolidine based derivative as bifunctional chemosensor for Zn²⁺ and Cu²⁺ ions: Applications in bio-imaging and molecular logic gate. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 219, p. 33–43, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.04.029>.

GEDYE, R.; SMITH, F.; WESTAWAY, K.; ALI, H.; BALDISERA, L.; LABERGE, L.; ROUSELL, J. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 3, p. 279–282, 1986. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)83996-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)83996-9).

GIGUERE, R. J.; BRAY, T. L.; DUNCAN, S. M.; MAJETICH, G. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 41, p. 4945–4948, 1986. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)85103-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)85103-5).

GRIECO, P. A.; BAHSAS, A. Role Reversal in the Cyclocondensation of Cyclopentadiene with Heterodienophiles Derived from Aryl Amines and Aldehydes: Synthesis of Novel Tetrahydroquinolines. **Tetrahedron**, v. 29, n. 46, p. 5855–5858, 1988. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)82208-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)82208-X).

GUTSCHE, C. D. **Calixarenes: an introduction**. 2nd ed. Cambridge: RSC Pub, 2008.

GUTSCHE, C. D.; IQBAL, M. *p*-tert-butylcalix[4]arene. **Organic Syntheses**, v. 68, p. 234, 1990. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.068.0234>.

HANTZSCH, A. Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 14, n. 2, p. 1637–1638, 1881. <https://doi.org/10.1002/cber.18810140214>.

HARRIS, R. K.; BECKER, E. D.; CABRAL DE MENEZES, S. M.; GOODFELLOW, R.; GRANGER, P. NMR nomenclature. Nuclear spin properties and conventions for chemical shifts (IUPAC Recommendations 2001). **Pure and Applied Chemistry**, v. 73, n. 11, p. 1795–1818, 2001. <https://doi.org/10.1351/pac200173111795>.

HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. **RSC Advances**, v. 10, n. 72, p. 44247–44311, 2020. <https://doi.org/10.1039/D0RA09198G>.

HU, K.; ZHANG, W.; YANG, H.; CUI, Y.; ZHANG, J.; ZHAO, W.; YU, A.; ZHANG, S. Calixarene ionic liquid modified silica gel: A novel stationary phase for mixed-mode chromatography. **Talanta**, v. 152, p. 392–400, 2016. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2016.02.038>.

JAVAHERSHENAS, R.; MAKAREM, A.; KLIKA, K. D. Recent advances in microwave-assisted multicomponent synthesis of spiro heterocycles. **RSC Advances**, v. 14, n. 8, p. 5547–5565, 2024. <https://doi.org/10.1039/D4RA00056K>.

JEHANNO, C.; PÉREZ-MADRIGAL, M. M.; DEMARTEAU, J.; SARDON, H.; DOVE, A. P. Organocatalysis for depolymerisation. **Polymer Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 172–186, 2019. <https://doi.org/10.1039/C8PY01284A>.

KABIR, E.; UZZAMAN, M. A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. **Results in Chemistry**, v. 4, p. 100606, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100606>.

KARPLUS, Martin. Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, n. 18, p. 2870–2871, 1963. <https://doi.org/10.1021/ja00901a059>.

KIMURA, Y.; KUSANO, M.; KOSHINO, H.; UZAWA, J.; FUJIOKA, S.; TANI, K. Penigequinolones A and B, pollen-growth inhibitors produced by *Penicilium* sp., No. 410. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 28, p. 4961–4964, 1996. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00978-1](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00978-1).

KINGSTON, H. M.; JASSIE, L. B. (Orgs.). **Introduction to microwave sample preparation: theory and practice**. Washington, DC: American Chemical Society, 1988.

KOBAYASHI, S.; ISHITANI, H.; NAGAYAMA, S. Lanthanide Triflate Catalyzed Imino Diels-Alder Reactions; Convenient Syntheses of Pyridine and Quinoline Derivatives. **Synthesis**, v. 1995, n. 09, p. 1195–1202, 1995. <https://doi.org/10.1055/s-1995-4066>.

LEVANDOWSKI, B. J.; SVATUNEK, D.; SOHR, B.; MIKULA, H.; HOUK, K. N. Secondary Orbital Interactions Enhance the Reactivity of Alkynes in Diels–Alder Cycloadditions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 141, n. 6, p. 2224–2227, 2019. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b13088>.

LIBERTO, N. A.; SIMÕES, J. B.; DE PAIVA SILVA, S.; DA SILVA, C. J.; MODOLO, L. V.; DE FÁTIMA, Â.; SILVA, L. M.; DERITA, M.; ZACCHINO, S.; ZUÑIGA, O. M. P.; ROMANELLI, G. P.; FERNANDES, S. A. Quinolines: Microwave-assisted synthesis and their antifungal, anticancer and radical scavenger properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 3, p. 1153–1162, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.12.023>.

LIMA, J. G. D. M.; DOS SANTOS, J. R. N.; QUEIROZ, Y. B.; CARDOSO, B. S.; CORRÊA, J. R.; NETO, B. A. D. S.; RAMOS, L. M. DESENVOLVIMENTO DE REAÇÕES MULTICOMPONENTES CATALISADAS COM DERIVADOS DE LÍQUIDOS IÔNICOS PARA SÍNTESE DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS COM APLICAÇÃO BIOLÓGICA. **Química Orgânica: Conceitos, Fundamentos e Avanços**. 1. ed. [S. l.]: Editora Científica Digital, 2024. p. 68–85. DOI 10.37885/240115450. Disponível em: <http://www.editoracientifica.com.br/articles/code/240115450>. Acesso em: 9 abr. 2025.

LOUPY, A. (Org.). **Microwaves in organic synthesis**. 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2006.

MACRAE, C. F.; SOVAGO, I.; COTTRELL, S. J.; GALEK, P. T. A.; MCCABE, P.; PIDCOCK, E.; PLATINGS, M.; SHIELDS, G. P.; STEVENS, J. S.; TOWLER, M.; WOOD, P. A. *Mercury 4.0*: from visualization to analysis, design and prediction. **Journal of Applied Crystallography**, v. 53, n. 1, p. 226–235, 2020. <https://doi.org/10.1107/S1600576719014092>.

MALLAPPA; CHAHAR, M.; CHOUDHARY, N.; YADAV, K. K.; QASIM, M. T.; ZAIROV, R.; PATEL, A.; YADAV, V. K.; JANGIR, M. Recent advances in the synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds via multicomponent reaction and their emerging biological applications: a review. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 22, n. 1, p. 1–33, 2025. <https://doi.org/10.1007/s13738-024-03142-3>.

MANDON, E. D.; PIZZORNO, A.; TRAVERSIER, A.; CHAMPAGNE, A.; HAMELIN, M. E.; LINA, B.; BOIVIN, G.; DEJEAN, E.; ROSA-CALATRAVA, M.; JAWHARI, A. Novel calixarene-based surfactant enables low dose split inactivated vaccine protection against influenza infection. **Vaccine**, v. 38, n. 2, p. 278–287, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.018>.

MANDOUMA, G.; COLLINS, J.; WILLIAMS, D. Synthesis, Crystal Structure, and Conductivity of a Weakly Coordinating Anion/Cation Salt for Electrolyte Application in Next-Generation Batteries. **Accounts of Chemical Research**, v. 56, n. 11, p. 1263–1270, 2023. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00584>.

MANNICH, C.; KRÖSCHE, W. Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. **Archiv der Pharmazie**, v. 250, n. 1, p. 647–667, 1912. <https://doi.org/10.1002/ardp.19122500151>.

MELLOR, J. M.; MERRIMAN, G. D. Reaction of electron rich alkenes with anilines and formaldehyde: Syntheses of tetrahydroquinolines. **Tetrahedron**, v. 51, n. 21, p. 6115–6132, 1995. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(95\)00269-E](https://doi.org/10.1016/0040-4020(95)00269-E).

MESTRENOVA. Feliciano Barrera 9B, Bajo, 15706 Santiago de Compostela, Spain: Mestrelab Research S.L., 10 nov. 2023. Disponível em: <https://mestrelab.com/>.

MONDAL, I. C.; RAWAT, P.; GALKIN, M.; DEKA, S.; KARMAKAR, A.; MONDAL, P.; GHOSH, S. Julolidine-based small molecular probes for fluorescence imaging of RNA in live cells. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 21, n. 38, p. 7831–7840, 2023. <https://doi.org/10.1039/D3OB01314F>.

MONTASSER, I.; SHAHGALDIAN, P.; PERRET, F.; COLEMAN, A. Solid Lipid Nanoparticle-Based Calix[n]arenes and Calix-Resorcinarenes as Building Blocks: Synthesis, Formulation and Characterization. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 11, p. 21899–21942, 2013. <https://doi.org/10.3390/ijms141121899>.

MORAZ, A.; BREIDER, F. Detection and Quantification of Nonlabeled Polystyrene Nanoparticles Using a Fluorescent Molecular Rotor. **Analytical Chemistry**, v. 93, n. 45, p. 14976–14984, 2021. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c02055>.

MOUSSA, Y. E.; VENKATARAMANAN, N. S.; WHEATE, N. J. Demonstration of the first known 1:2 host-guest encapsulation of a platinum anticancer complex within a macrocycle. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 96, n. 1–2, p. 145–154, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10847-019-00960-4>.

ONG, H. C.; S. COIMBRA, J. T.; J. RAMOS, M.; XING, B.; A. FERNANDES, P.; GARCÍA, F. Beyond the TPP + “gold standard”: a new generation mitochondrial delivery vector based on extended PN frameworks. **Chemical Science**, v. 14, n. 15, p. 4126–4133, 2023. <https://doi.org/10.1039/D2SC06508H>.

OTHMAN, A. B.; MELLAH, B.; ABIDI, R.; KIM, J. S.; KIM, Y.; VICENS, J. Complexing properties of pyrenyl-appended calix[4]arenes towards lanthanides and transition metal cations. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 97, n. 3–4, p. 187–194, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10847-020-00993-0>.

POVAROV, L. S. $\alpha\beta$ -UNSATURATED ETHERS AND THEIR ANALOGUES IN REACTIONS OF DIENE SYNTHESIS. **Russian Chemical Reviews**, v. 36, n. 9, p. 656–670, 1967. <https://doi.org/10.1070/RC1967v036n09ABEH001680>.

POVAROV, L. S.; MIKHAILOV, B. M. A New Type of Diene Condensation Reaction. **Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya**, n. 5, p. 955–956, 1963.

PRAT, D.; WELLS, A.; HAYLER, J.; SNEDDON, H.; MCELROY, C. R.; ABOU-SHEHADA, S.; DUNN, P. J. CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. **Green Chemistry**, v. 18, n. 1, p. 288–296, 2015. <https://doi.org/10.1039/C5GC01008J>.

PRICE, C. J.; CHEN, H.; LAUNER, L. M.; MILLER, S. A. Weakly Coordinating Cations as Alternatives to Weakly Coordinating Anions. **Angewandte Chemie**, v. 121, n. 5, p. 974–977, 2009. <https://doi.org/10.1002/ange.200802605>.

REIS, E. D. S.; MADUREIRA, M. T. DESENVOLVIMENTO DE CATALISADORES VERDES PARA REAÇÕES SUSTENTÁVEIS. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 12, p. 1956–1967, 2024. <https://doi.org/10.51891/rease.v10i12.17419>.

REZENDE, T. R. M.; VAREJÃO, J. O. S.; SOUSA, A. L. L. D. A.; CASTAÑEDA, S. M. B.; FERNANDES, S. A. Tetrahydroquinolines by the multicomponent Povarov reaction in water: Calix[n]arene-catalysed cascade process and mechanistic insights. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 17, n. 11, p. 2913–2922, 2019. <https://doi.org/10.1039/c8ob02928h>.

RÍOS-GUTIÉRREZ, M.; LAYEB, H.; DOMINGO, L. R. A DFT study of the mechanism of Brønsted acid catalysed Povarov reactions. **Tetrahedron**, v. 71, n. 49, p. 9339–9345, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.10.012>.

RODRÍGUEZ-NÚÑEZ, Y. A.; SÁNCHEZ-MÁRQUEZ, J.; QUINTERO-SAUMETH, J.; J. GUERRA, C.; POLO-CUADRADO, E.; VILLAMAN, D.; A. FICA-CORNEJO, C.; BOHÓRQUEZ, A. R. R. Mechanistic insights on the Lewis acid-catalyzed three-component

cationic Povarov reaction: synthesis of N-propargyl 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. **RSC Advances**, v. 15, n. 15, p. 11799–11810, 2025. <https://doi.org/10.1039/D5RA01375E>.

SANSEVERINO, A. M. Microondas em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 25, n. 4, p. 660–667, 2002. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000400022>.

SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.; HORMAZABAL, E.; ASTUDILLO, L.; RODRIGUEZ, J.; THEODULOZ, C. Secondary metabolites from endophytic fungi isolated from the Chilean gymnosperm *Prumnopitys andina* (Lleuque). **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 21, n. 1, p. 27–32, 2005. <https://doi.org/10.1007/s11274-004-1552-6>.

SHINDOH, N.; TOKUYAMA, H.; TAKEMOTO, Y.; TAKASU, K. Auto-tandem catalysis in the synthesis of substituted quinolines from aldimines and electron-rich olefins: Cascade Povarov-hydrogen-transfer reaction. **Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 19, p. 7451–7456, 2008. <https://doi.org/10.1021/jo8009243>.

SHINKAI, S.; MORI, S.; TSUBAKI, T.; SONE, T.; MANABE, O. New water-soluble host molecules derived from calix[6]arene. **Tetrahedron Letters**, v. 25, n. 46, p. 5315–5318, 1984. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)81592-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)81592-6).

SIMÕES, J. B.; DE FÁTIMA, Â.; SABINO, A. A.; ALMEIDA BARBOSA, L. C.; FERNANDES, S. A. Efficient synthesis of 2,4-disubstituted quinolines: Calix[*n*]arene-catalyzed Povarov-hydrogen-transfer reaction cascade. **RSC Advances**, v. 4, n. 36, p. 18612–18615, 2014. <https://doi.org/10.1039/c4ra02036g>.

SIMÕES, J. B.; DE FÁTIMA, Â.; SABINO, A. A.; DE AQUINO, F. J. T.; DA SILVA, D. L.; BARBOSA, L. C. A.; FERNANDES, S. A. Organocatalysis in the three-component Povarov reaction and investigation by mass spectrometry. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 31, p. 5069–5073, 2013. <https://doi.org/10.1039/c3ob40927a>.

SIMÕES, J. B.; LEITE DA SILVA, D.; FERNANDES, S. A.; DE FÁTIMA, Â. Calix[*n*]arenes in Action: Recent Applications in Organocatalysis. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2022, n. 38, 2022. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200532>.

SOUZA, R. O. M. A. D.; MIRANDA, L. S. D. M. E. Irradiação de micro-ondas aplicada à síntese orgânica: uma história de sucesso no Brasil. **Química Nova**, v. 34, n. 3, p. 497–506, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000300023>.

SPENCER, P. L. **High-frequency apparatus**. Depositante: Raytheon Manufacturing Co. US2593067A. Depósito: 13 fev. 1947. Concessão: 15 abr. 1952.

SPENCER, P. L. **Method of treating foodstuffs**. Depositante: Raytheon Manufacturing Co. US2495429A. Depósito: 8 out. 1945. Concessão: 24 jan. 1950.

SRIDHARAN, V.; SURYAVANSHI, P. A.; MENÉNDEZ, J. C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 7157–7259, 2011. <https://doi.org/10.1021/cr100307m>.

STRECKER, A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper; **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 75, n. 1, p. 27–45, 1850. <https://doi.org/10.1002/jlac.18500750103>.

TANDI, M.; SHARMA, V.; GOPAL, B.; SUNDRIYAL, S. Multicomponent reactions (MCRs) yielding medicinally relevant rings: a recent update and chemical space analysis of the scaffolds. **RSC Advances**, v. 15, n. 2, p. 1447–1489, 2025. <https://doi.org/10.1039/D4RA06681B>.

TOLSTIKOV, A. G.; SAVCHENKO, R. G.; LUKINA, E. S.; AFON'KINA, S. R.; NEDOPEKIN, D. V.; KHALILOV, L. M.; ODINOKOV, V. N. Cyclocondensation of lower aliphatic aldehydes with arylamines and cyclopentadiene. **Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya**, v. 62, n. 11, p. 2377–2384, 2013. <https://doi.org/10.1007/s11172-013-0344-2>.

UGI, I.; MEYR, R.; FETZER, U.; STEINBRÜCKNER, C. Versuche mit Isonitrilen. **Angewandte Chemie**, v. 71, n. 11, p. 386, 1959. <https://doi.org/10.1002/ange.19590711110>.

VAREJÃO, J. O. S.; VAREJÃO, E. V. V.; FERNANDES, S. A. Synthesis and Derivatization of Julolidine: A Powerful Heterocyclic Structure. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, n. 27, p. 4273–4310, 2019. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900398>.

VASCONCELOS, S. N. S.; MENEZES DA SILVA, V. H.; BRAGA, A. A. C.; SHAMIM, A.; SOUZA, F. B.; PIMENTA, D. C.; STEFANI, H. A. 3-Alkenyltyrosines Accessed by Suzuki-Miyaura Coupling: A Key Intermediate in the Synthesis and Mechanistic Study of Povarov Multicomponent Reactions. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 6, n. 7, p. 913–920, 2017. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201700154>.

WENG, S.; TOH, W. L.; SURENDRANATH, Y. Weakly Coordinating Organic Cations Are Intrinsically Capable of Supporting CO₂ Reduction Catalysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 145, n. 30, p. 16787–16795, 2023. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c04769>.

WEYESA, A.; MULUGETA, E. Recent advances in the synthesis of biologically and pharmaceutically active quinoline and its analogues: a review. **RSC Advances**, v. 10, n. 35, p. 20784–20793, 2020. <https://doi.org/10.1039/d0ra03763j>.

WU, H.; LU, X.; XU, J.; ZHANG, X.; XU, H.; LI, Z.; HOU, C.; YANG, X.; LING, Y. Design, Synthesis, and Fungicidal Activity against Rice Sheath Blight of Novel *N*-Acyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Derivatives. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 71, n. 29, p. 11026–11034, 2023. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c02587>.

XU, H.; ZUEND, S. J.; WOLL, M. G.; TAO, Y.; JACOBSEN, E. N. Asymmetric Cooperative Catalysis of Strong Brønsted Acid-Promoted Reactions Using Chiral Ureas. **Science**, v. 327, n. 5968, p. 986–990, 2010. <https://doi.org/10.1126/science.1182826>.

XU, R.; JOCZ, J. N.; WIEST, L. K.; SARNGADHARAN, S. C.; MILINA, M.; COLEMAN, J. S.; IACCINO, L. L.; POLLET, P.; SIEVERS, C.; LIOTTA, C. L. Cyclopentadiene Dimerization Kinetics in the Presence of C₅ Alkenes and Alkadienes. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 58, n. 50, p. 22516–22525, 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b04018>.

YALUFF, G.; HERRERA, L.; ROLÓN, M. S.; VEGA, C.; CERECETTO, H. The quinoline framework and related scaffolds in natural products with anti-Leishmania properties. **Frontiers in Chemistry**, v. 13, 2025. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1571067>.

ZINKE, A.; ZIEGLER, E. Zur Kenntnis des Härtingsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 77, n. 3–4, p. 264–272, 1944. <https://doi.org/10.1002/cber.19440770322>.

APÊNDICES

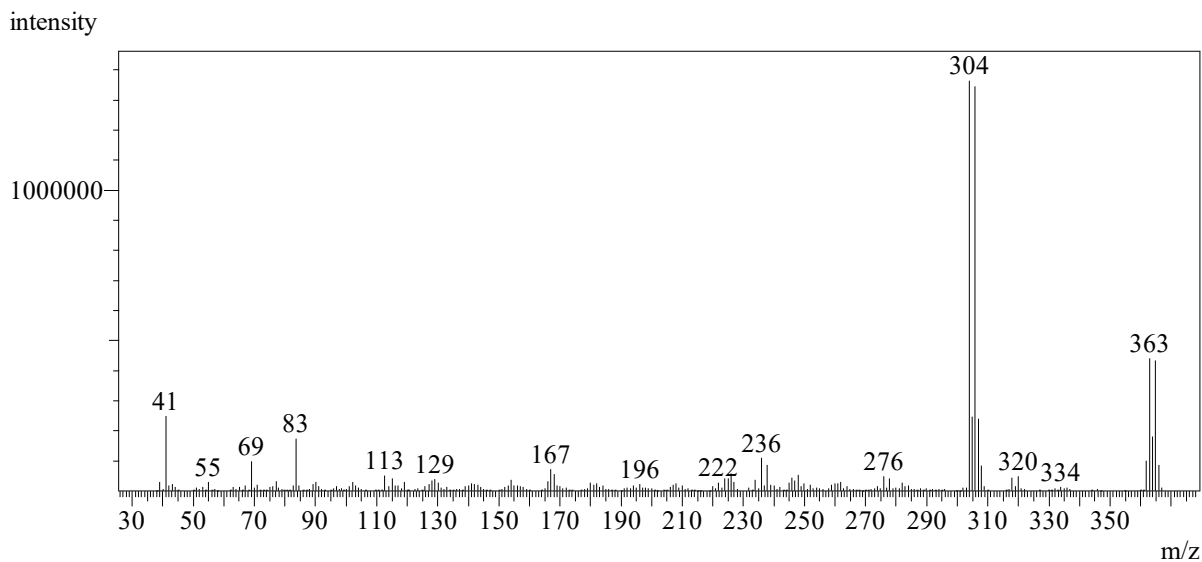
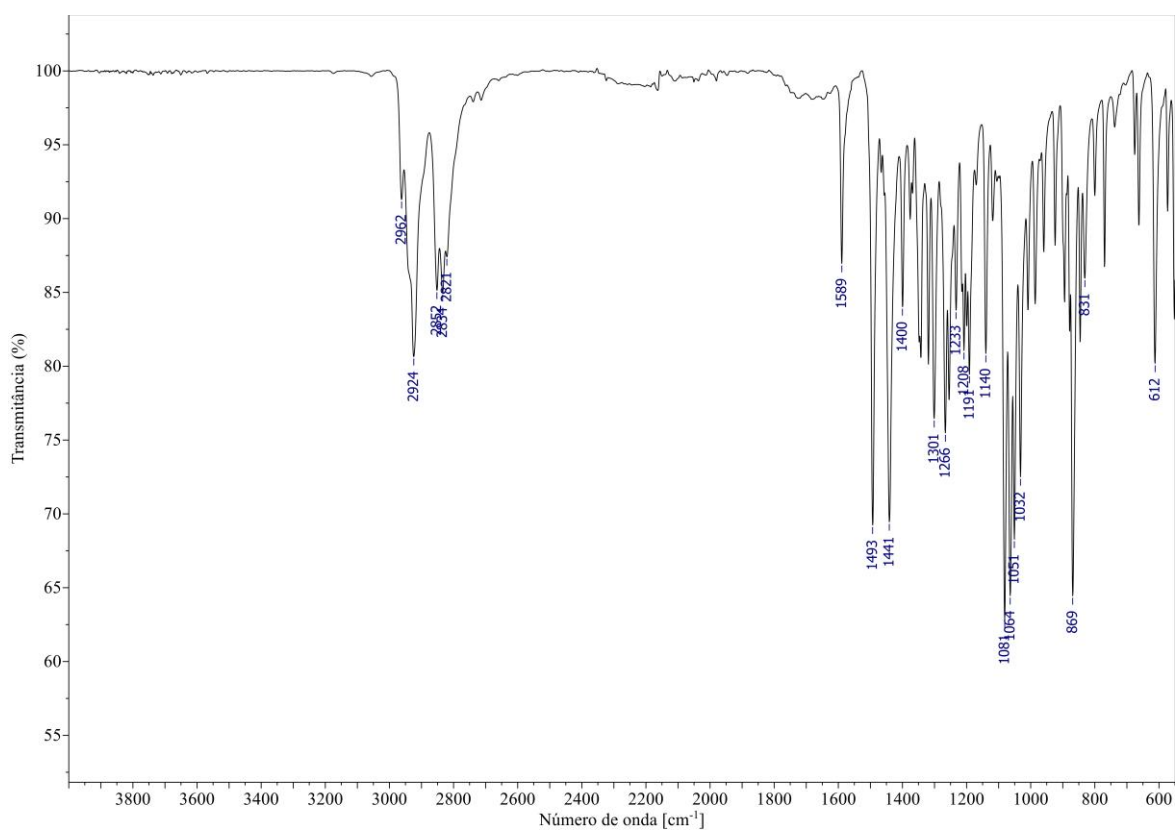
APÊNDICE A – Espectros das piranojulolidinas**Figura 111** – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-1T.**Figura 112** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-1T.

Figura 113 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)-1T.

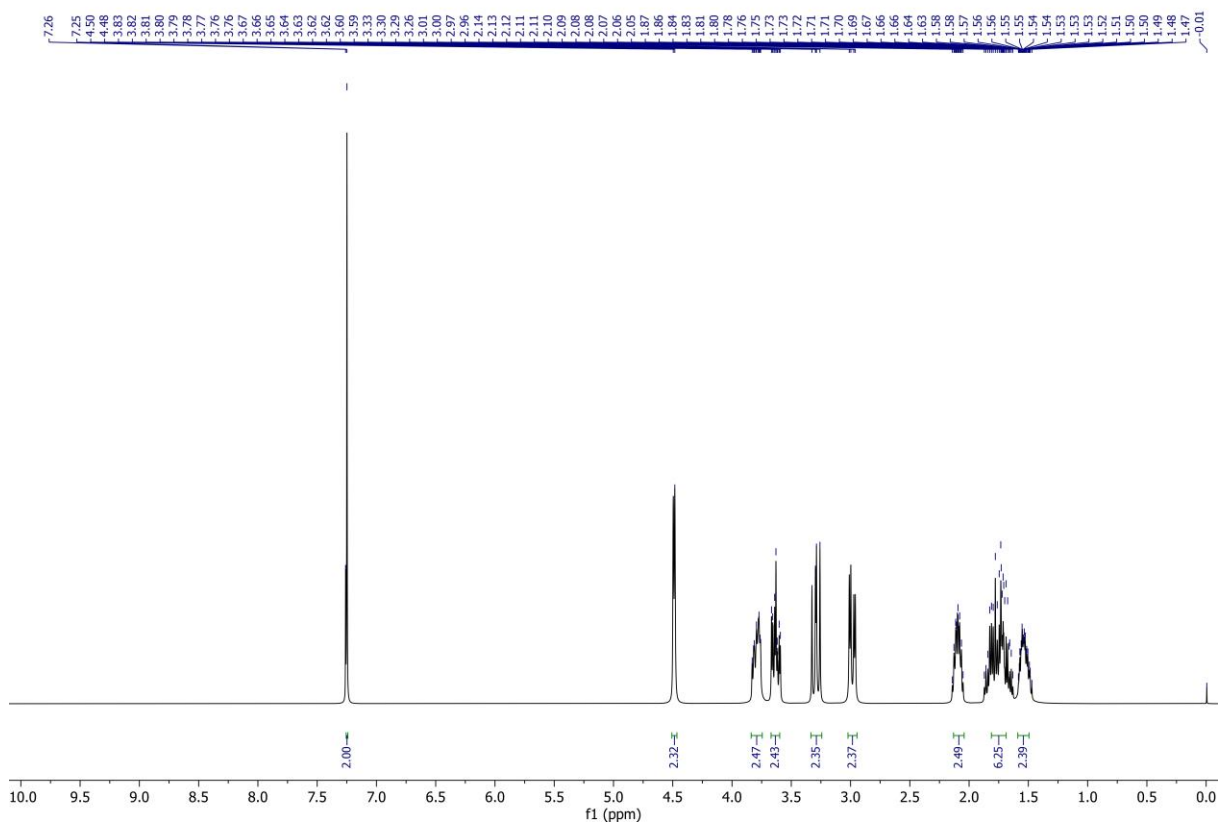


Figura 114 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)-1T.

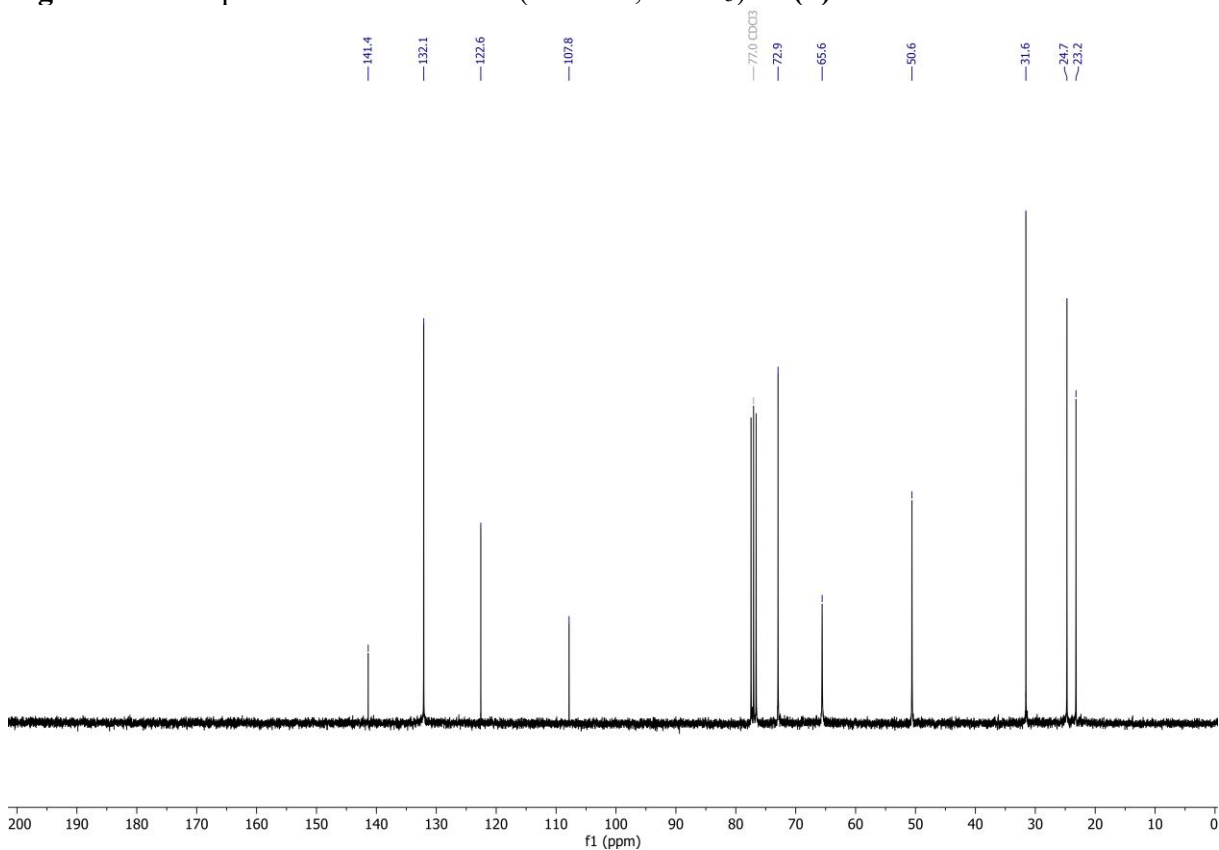


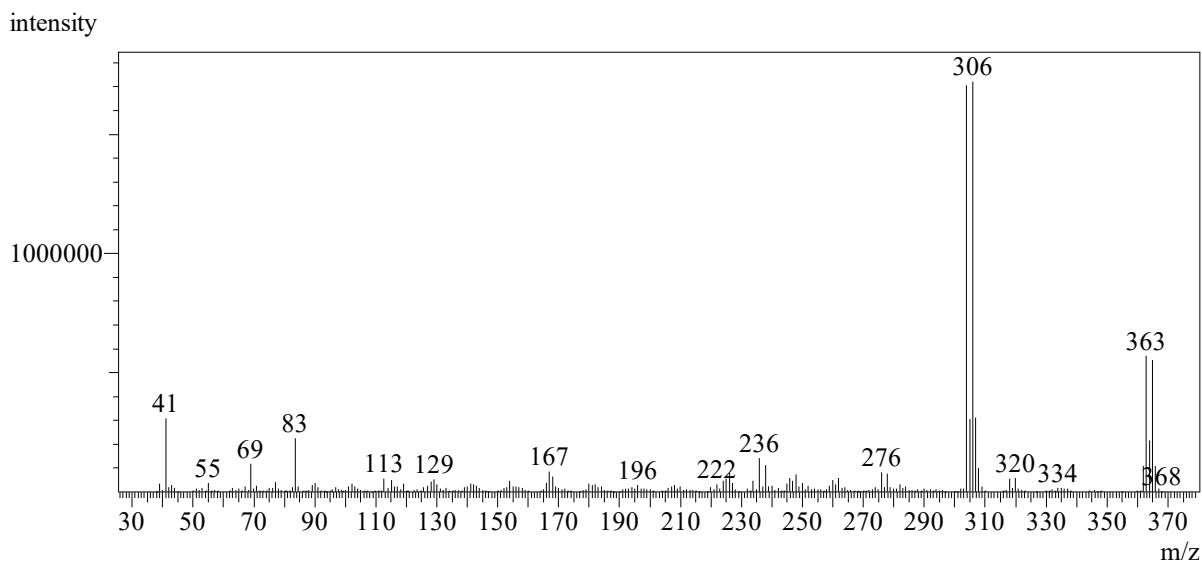
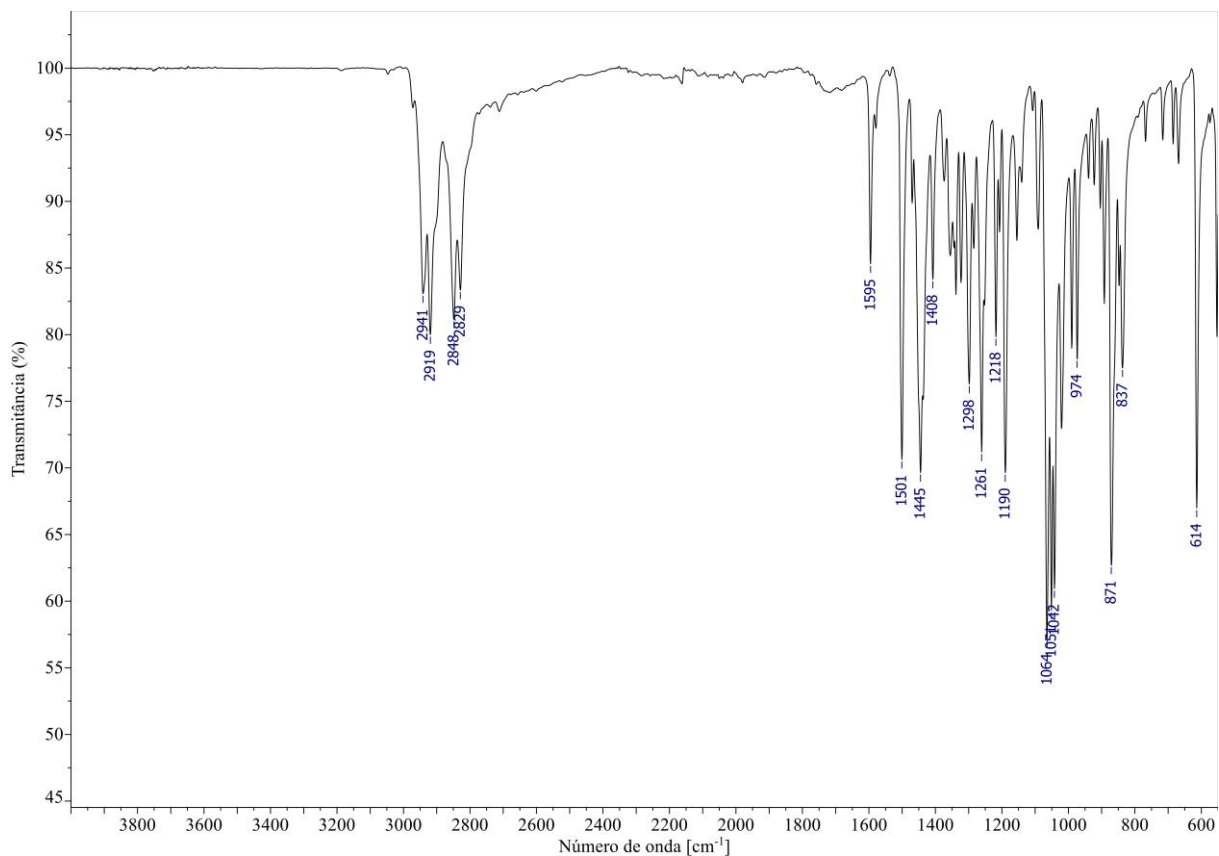
Figura 115 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **1C**.**Figura 116** – Espectro no IV (reflectância) de **1C**.

Figura 117 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **1C**.

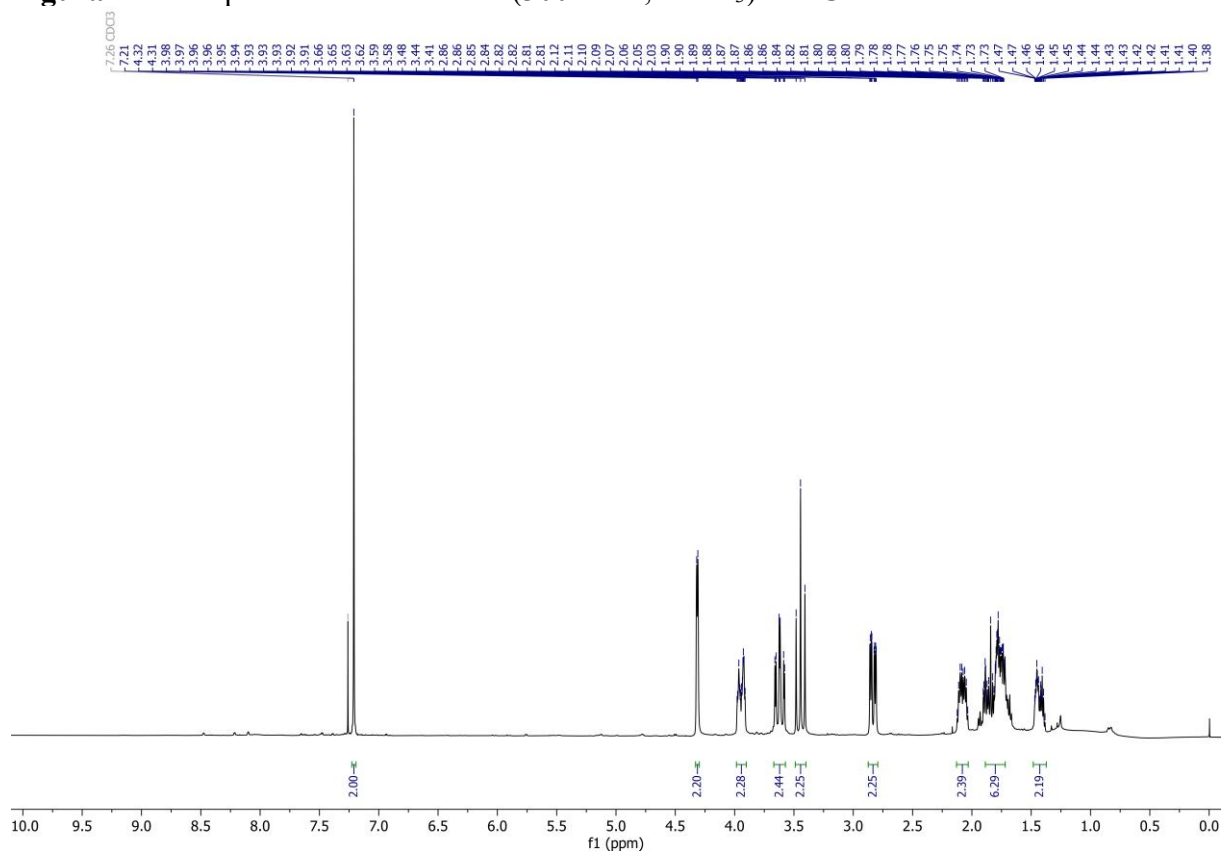


Figura 118 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **1C**.

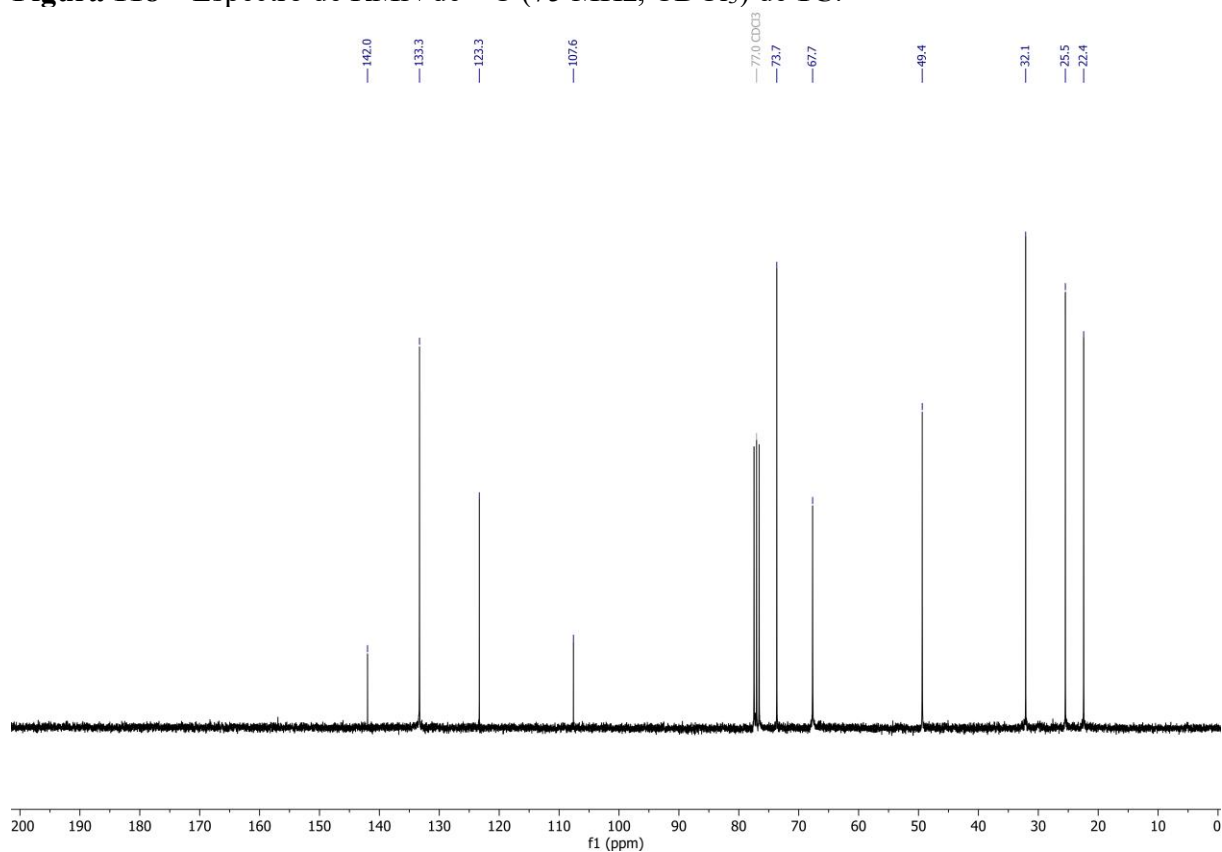


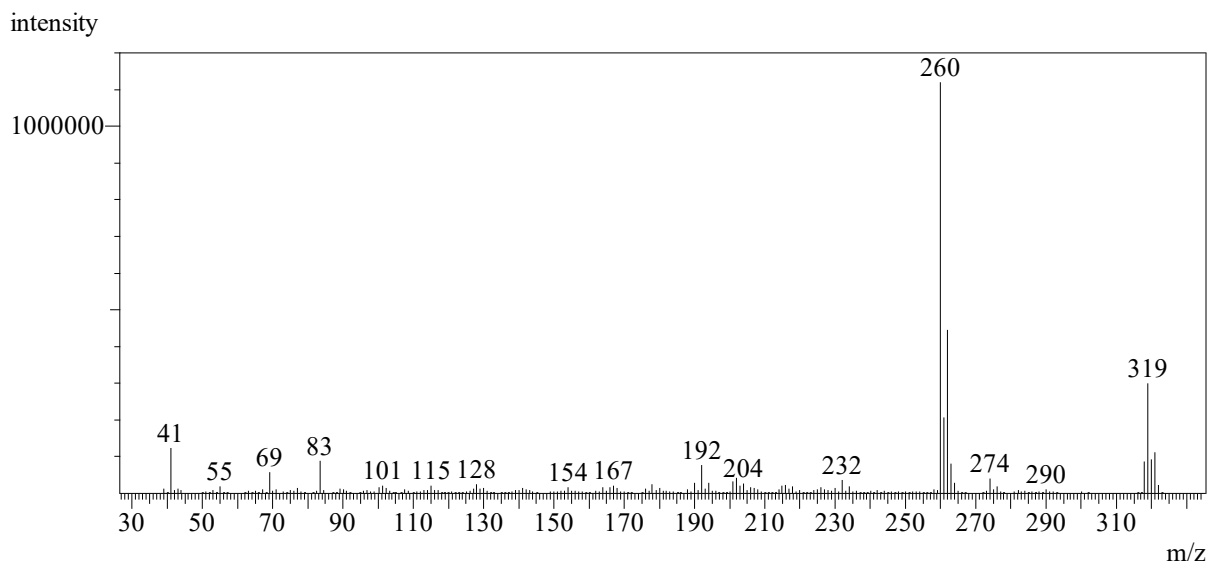
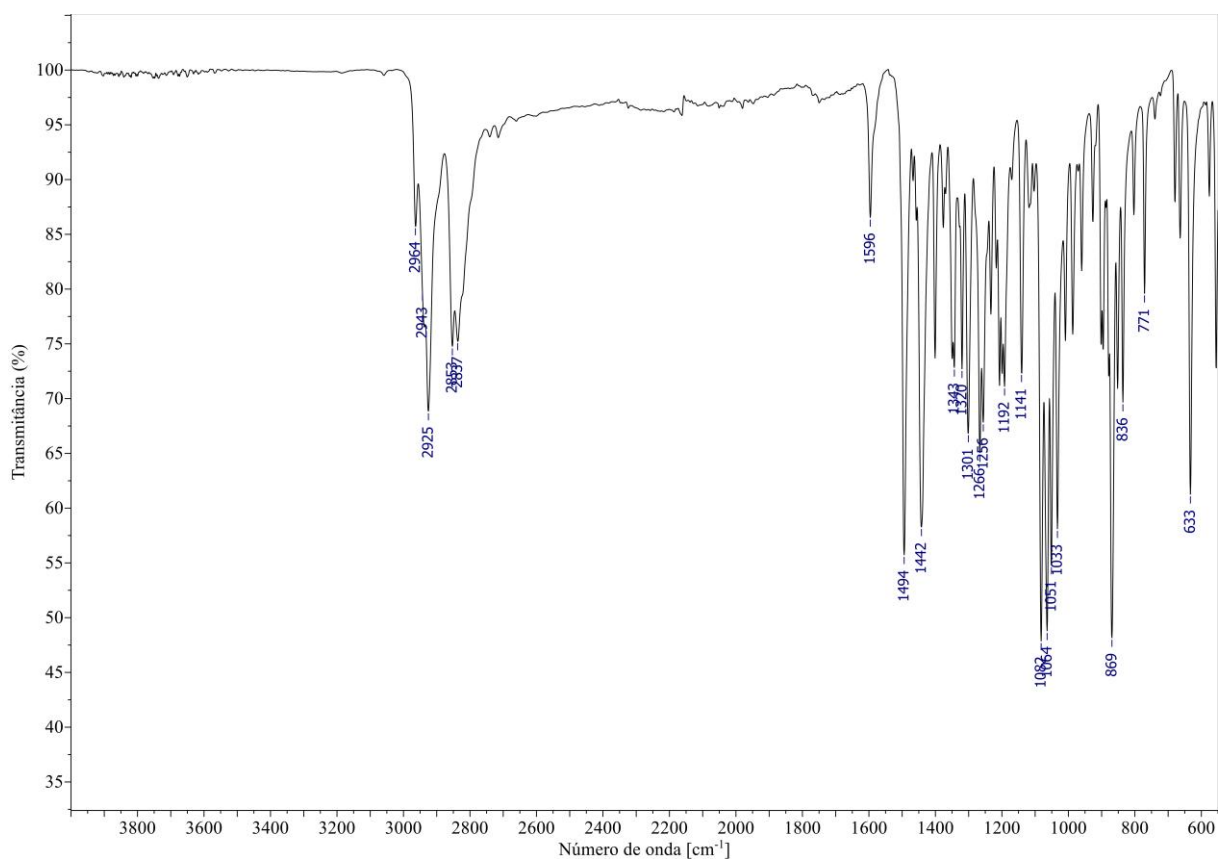
Figura 119 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-2T.**Figura 120** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-2T.

Figura 121 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**2T**.

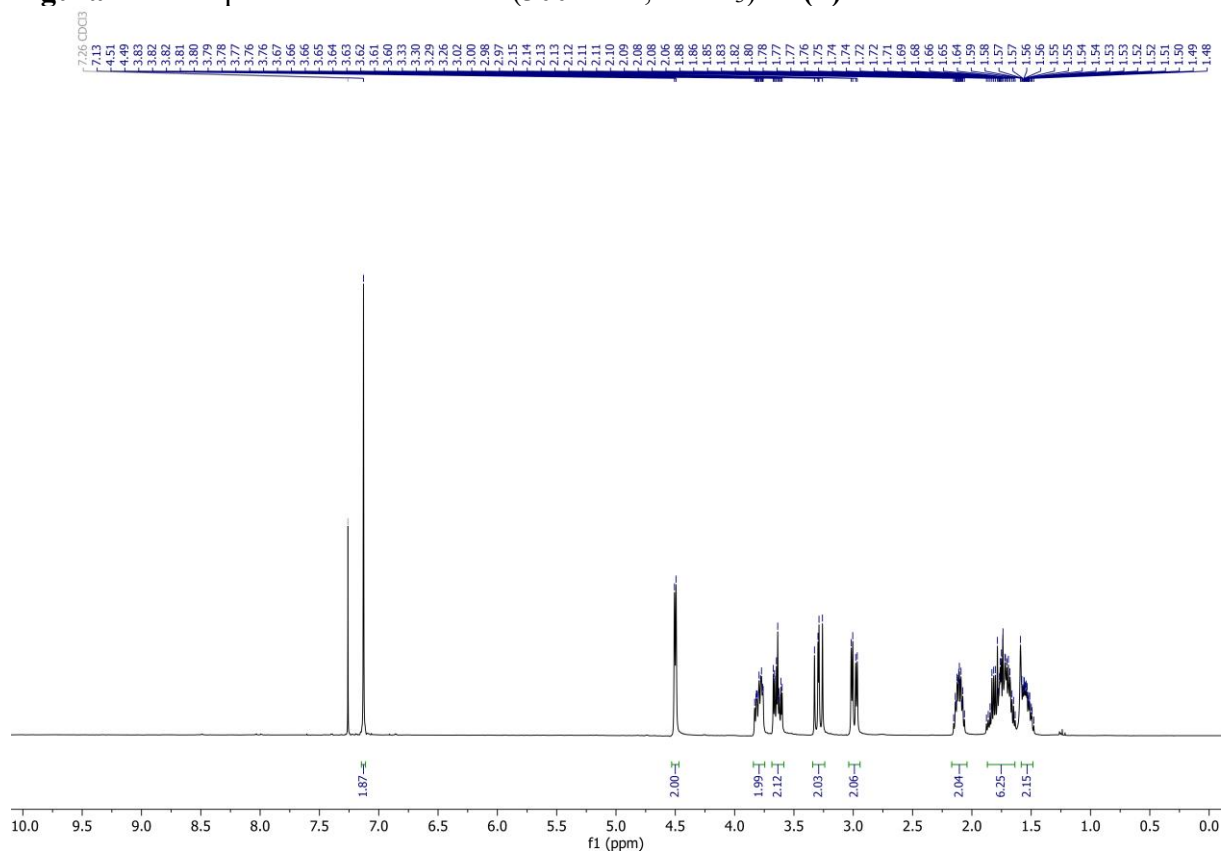


Figura 122 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**2T**.

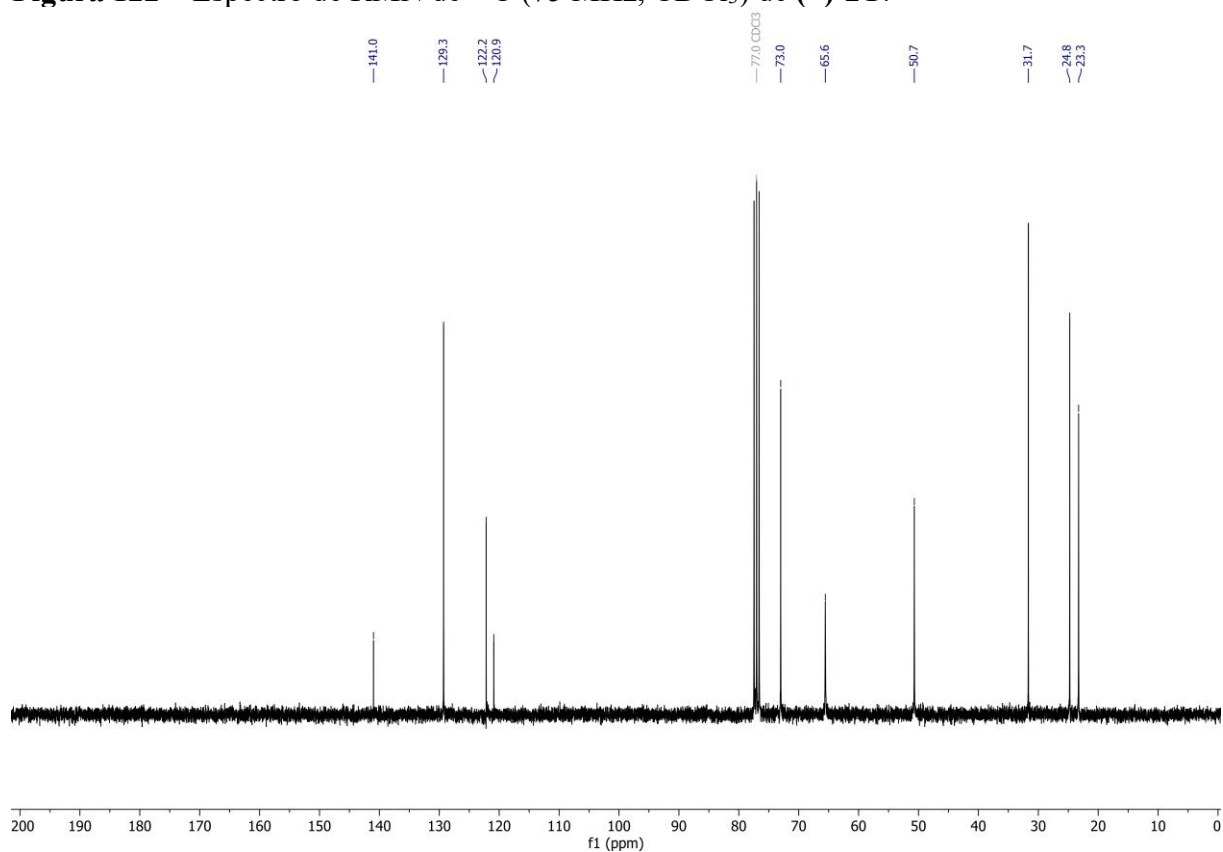


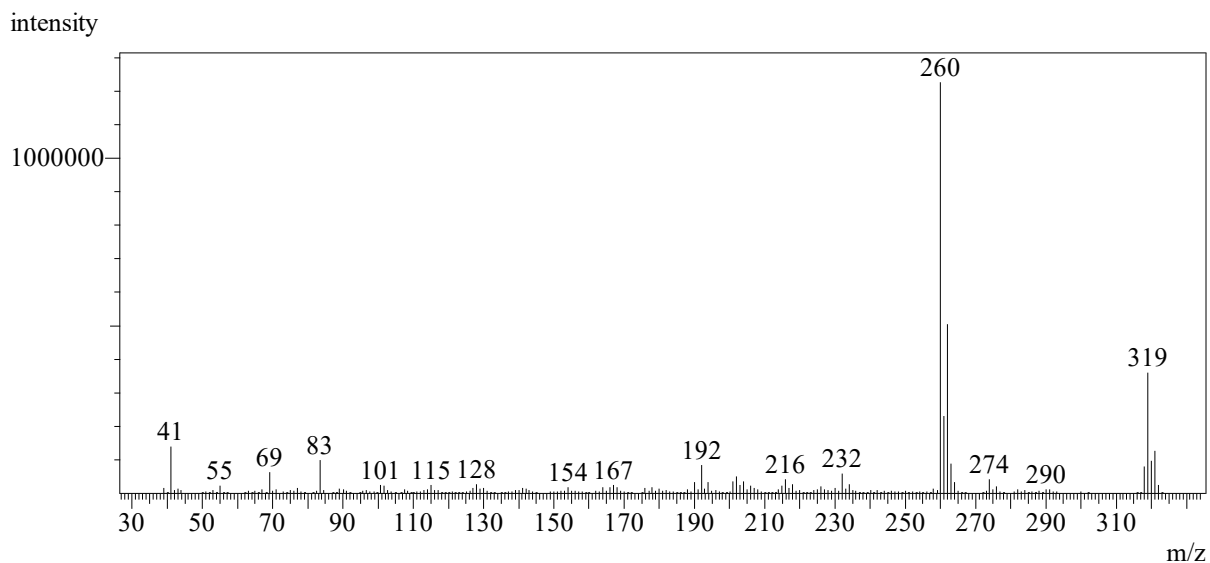
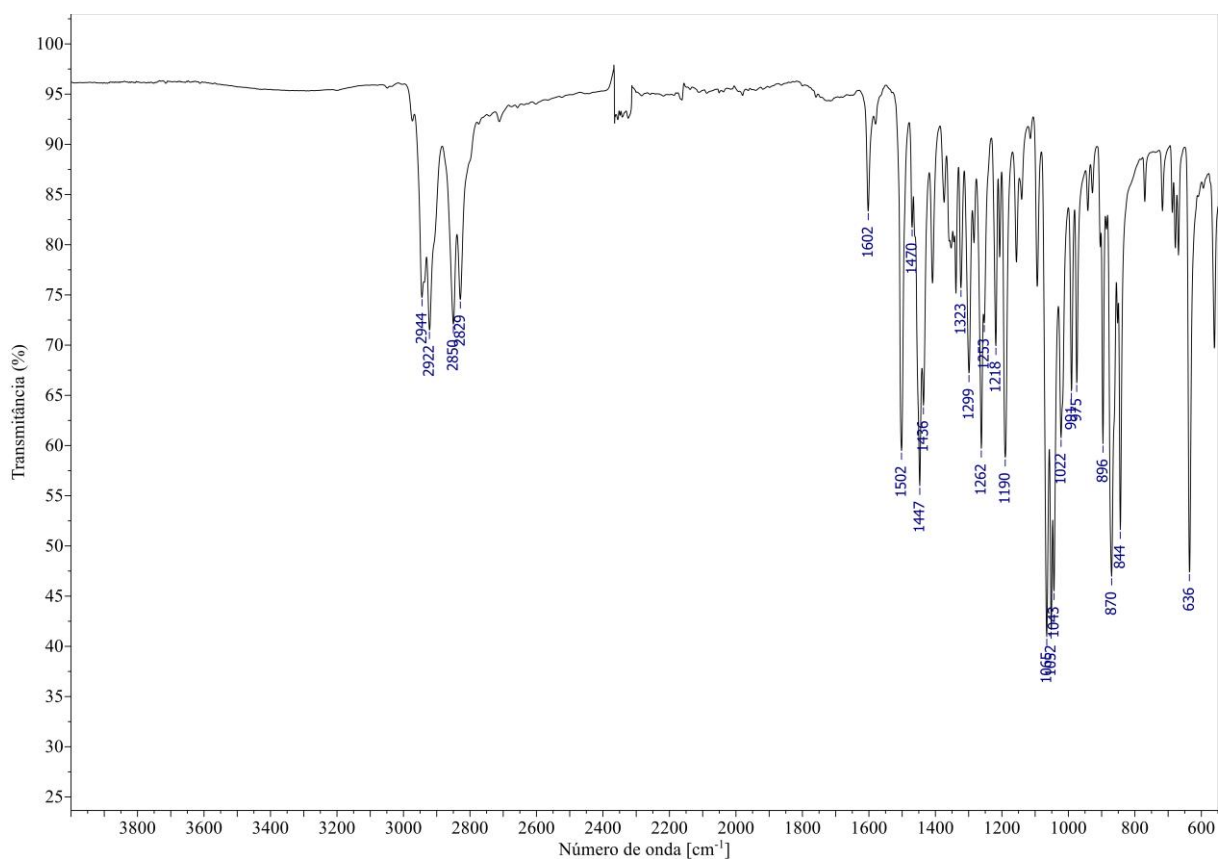
Figura 123 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **2C**.**Figura 124** – Espectro no IV (reflectância) de **2C**.

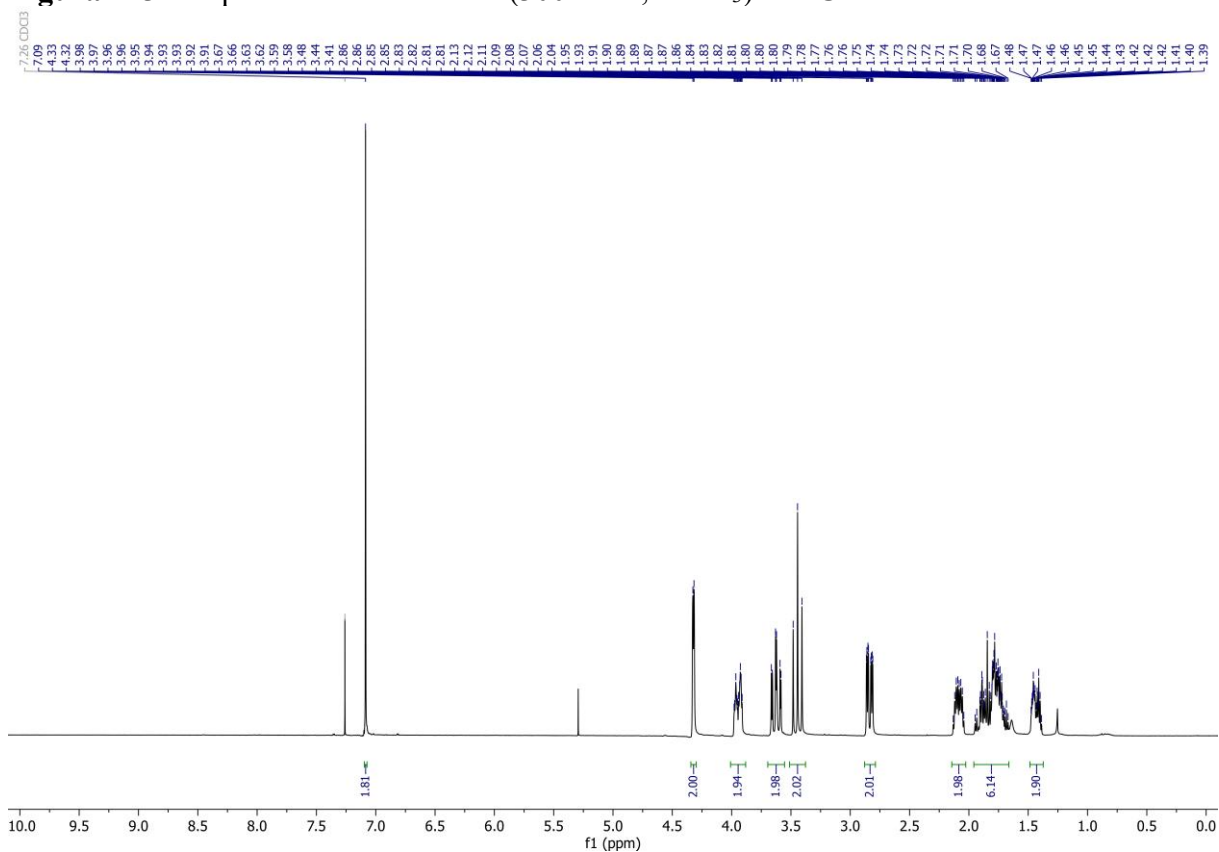
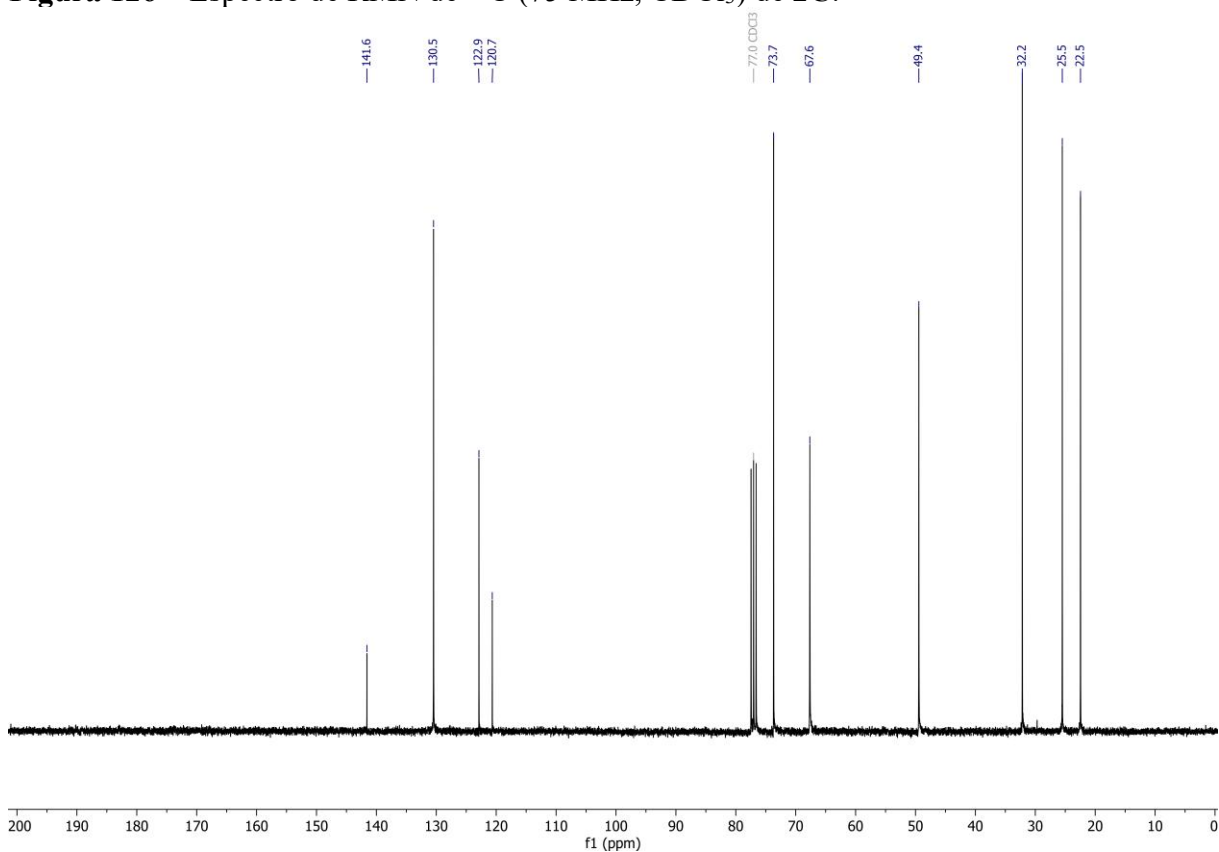
Figura 125 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **2C**.**Figura 126** – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **2C**.

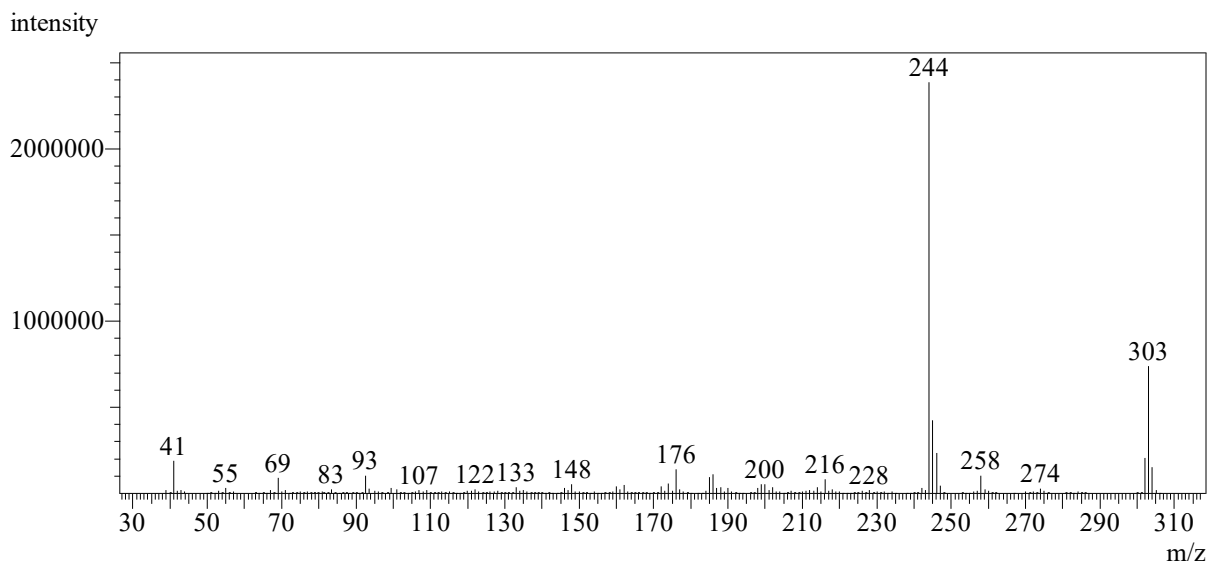
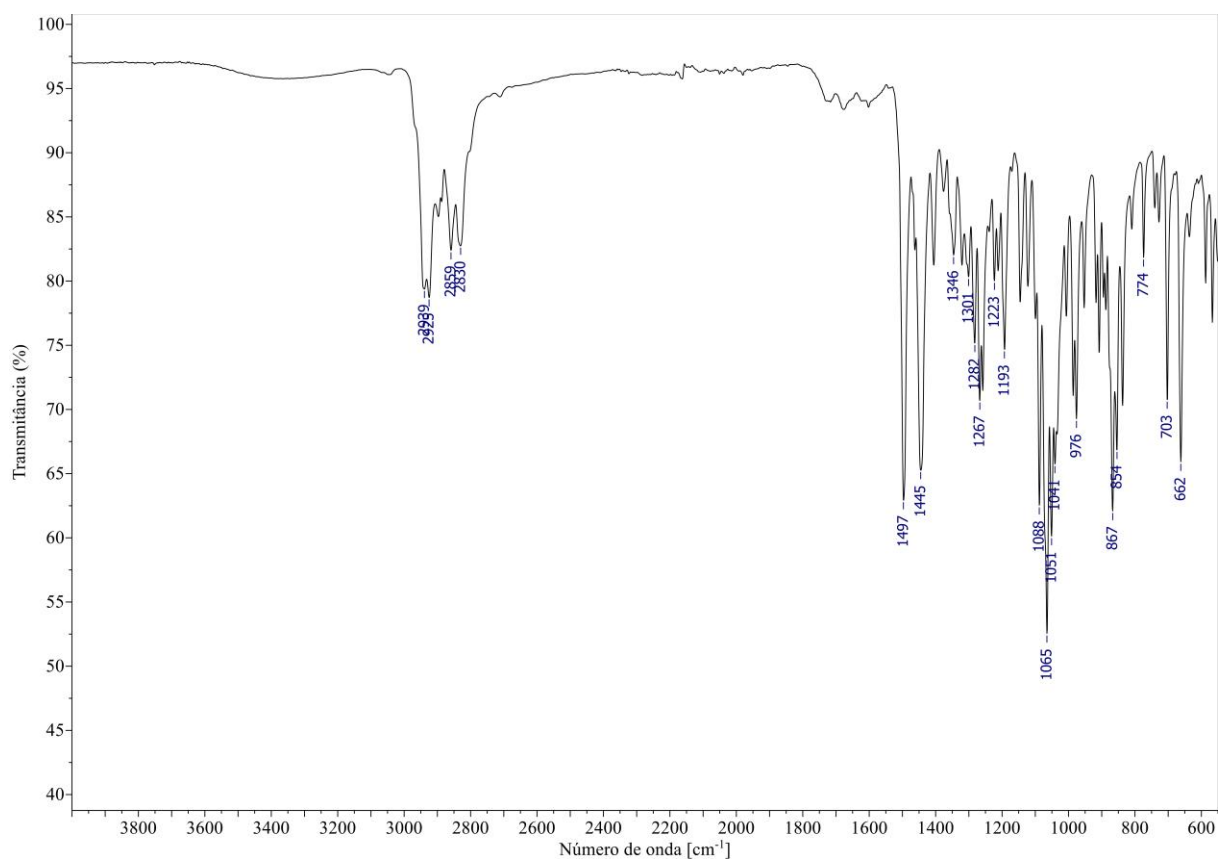
Figura 127 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-3T.**Figura 128** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-3T.

Figura 129 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**3T**.

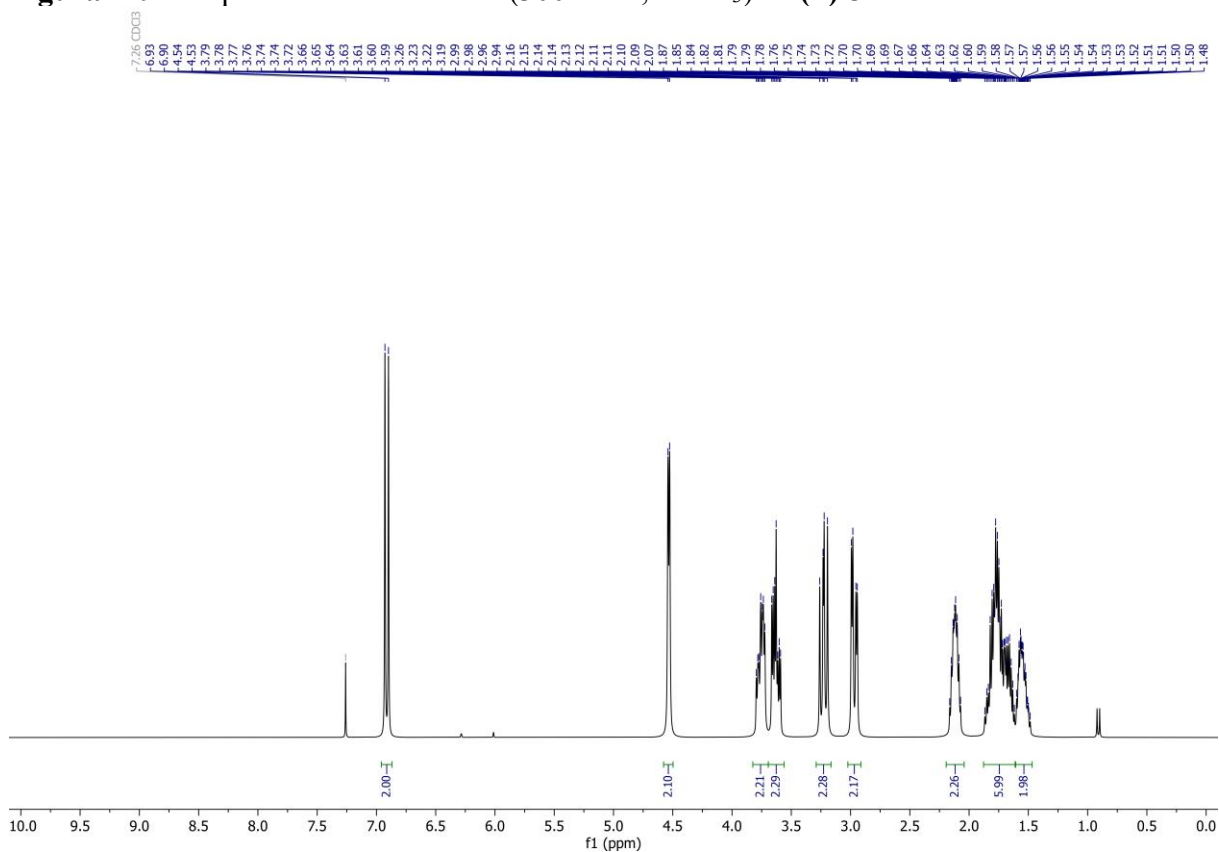


Figura 130 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**3T**.

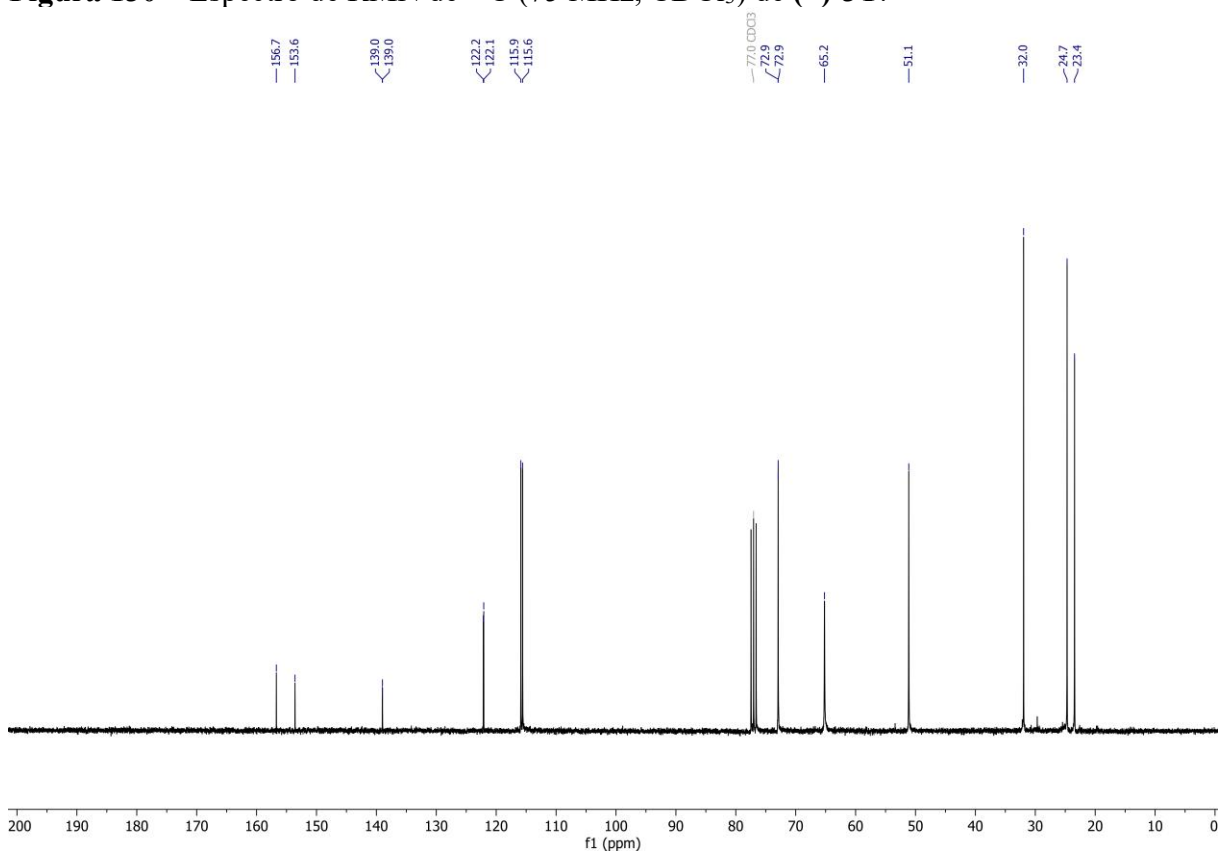


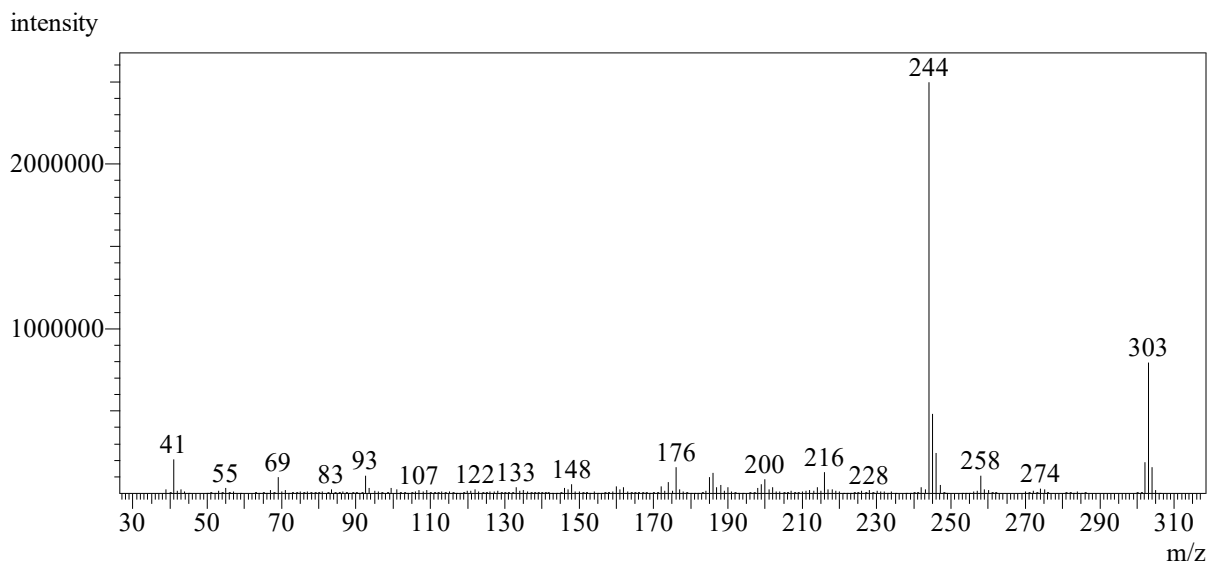
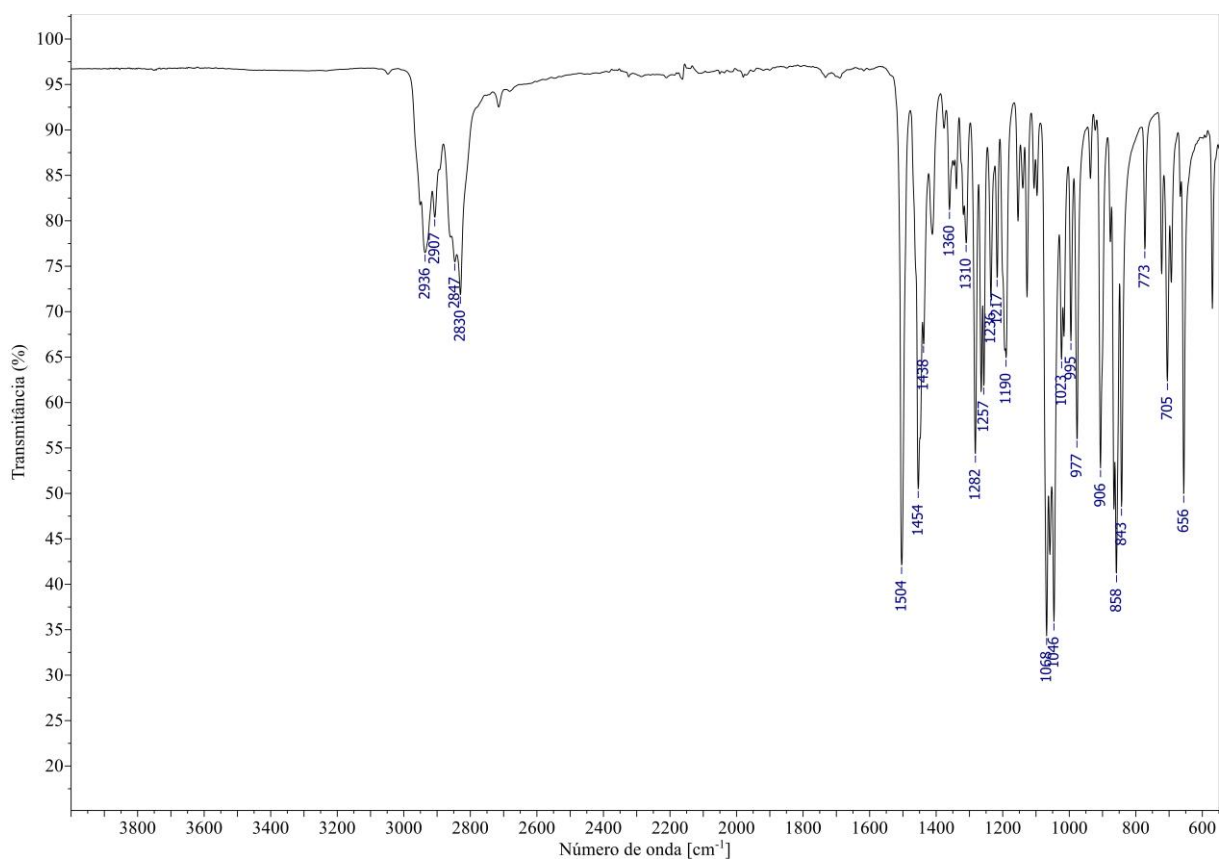
Figura 131 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **3C**.**Figura 132** – Espectro no IV (reflectância) de **3C**.

Figura 133 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **3C**.

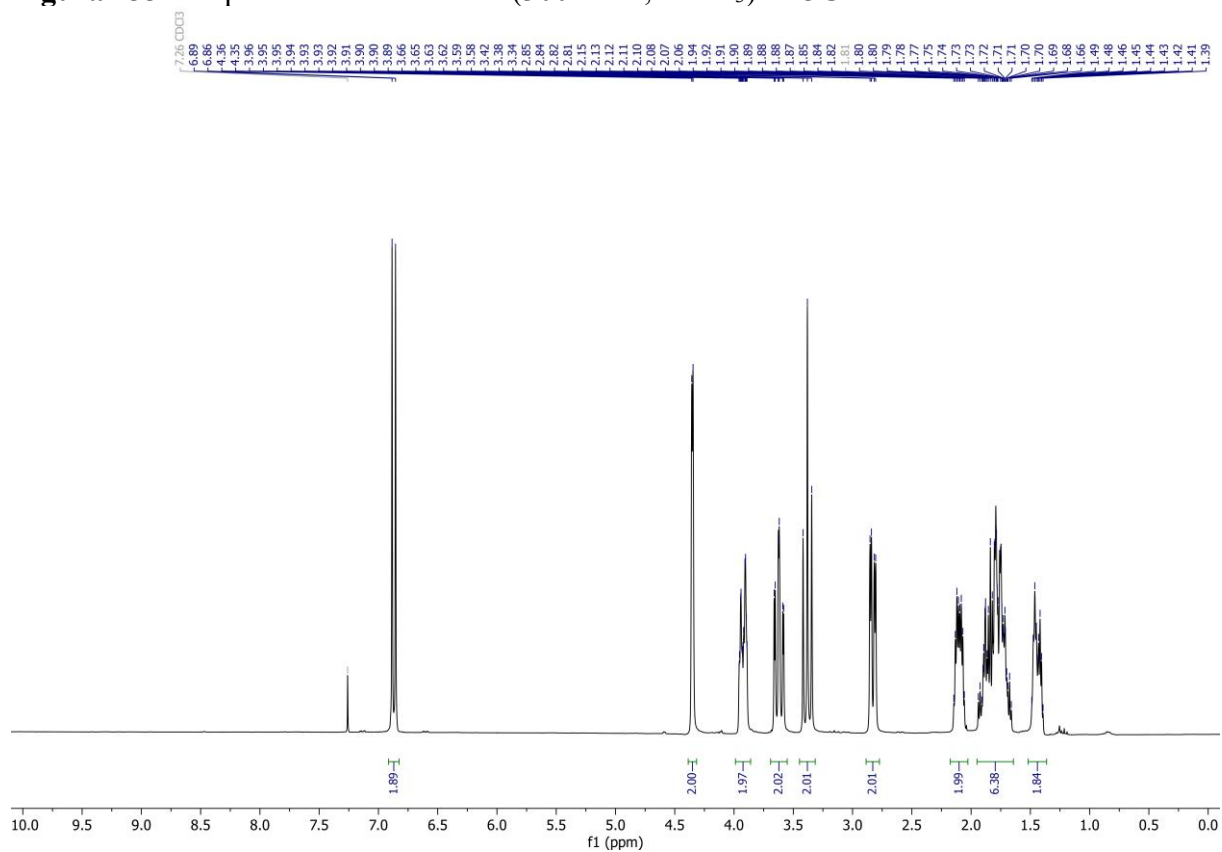


Figura 134 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **3C**.

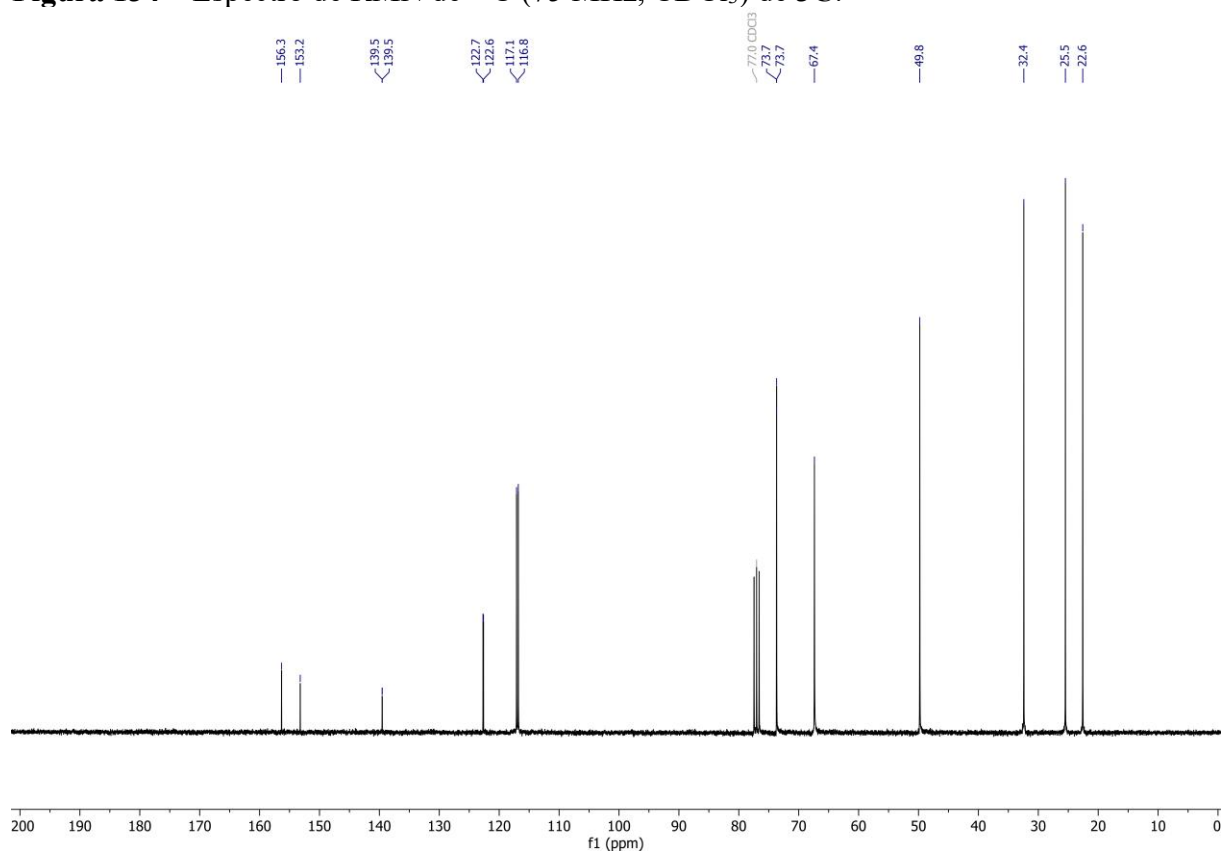


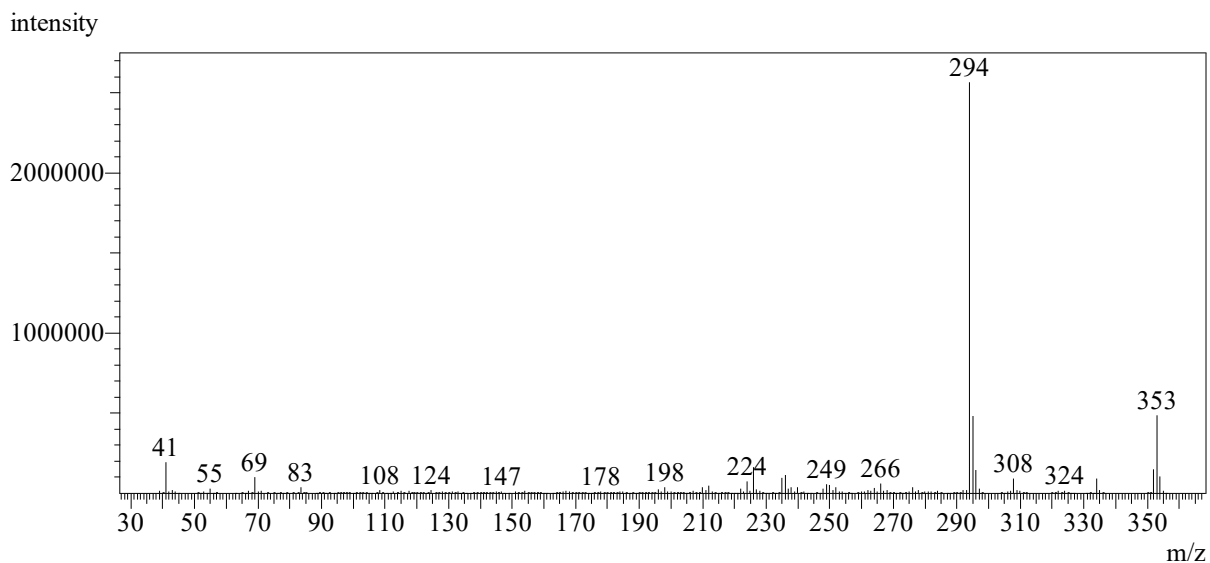
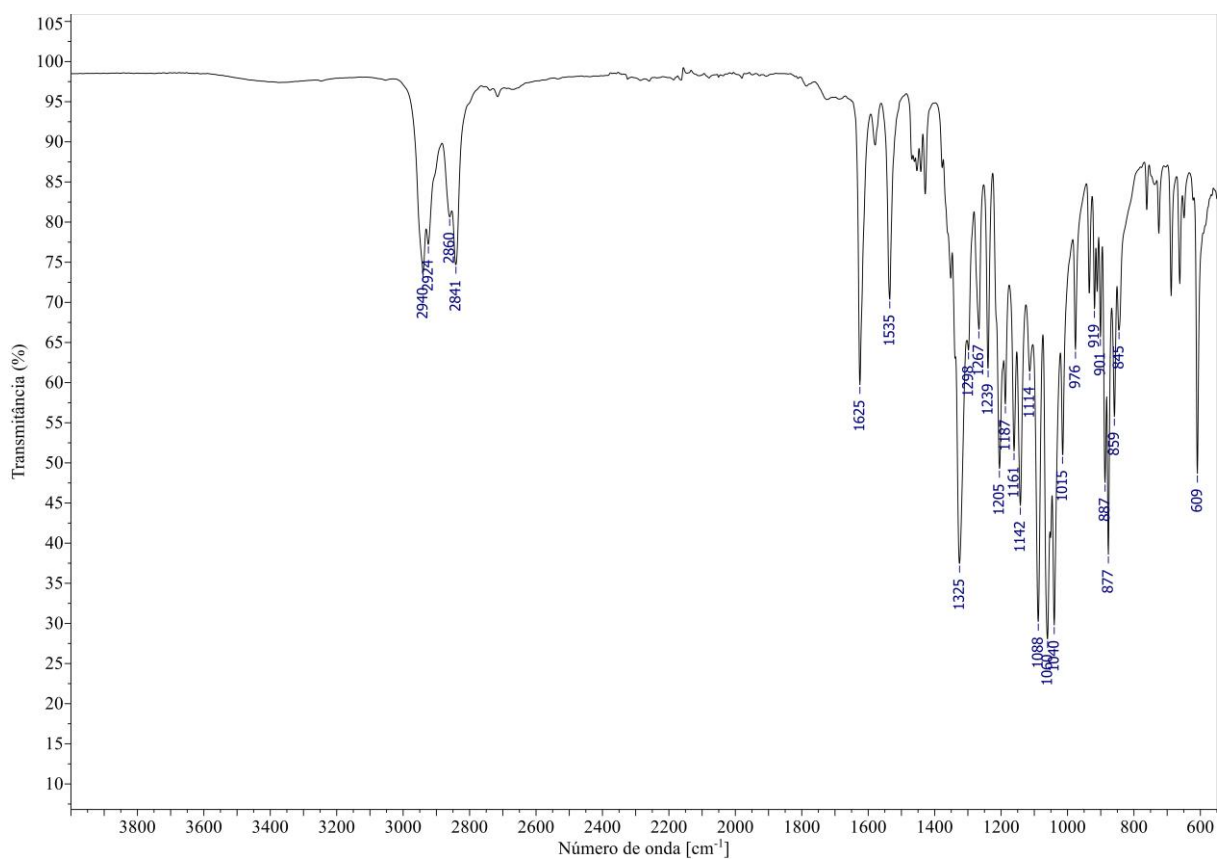
Figura 135 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-4T.**Figura 136** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-4T.

Figura 137 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)-4T.

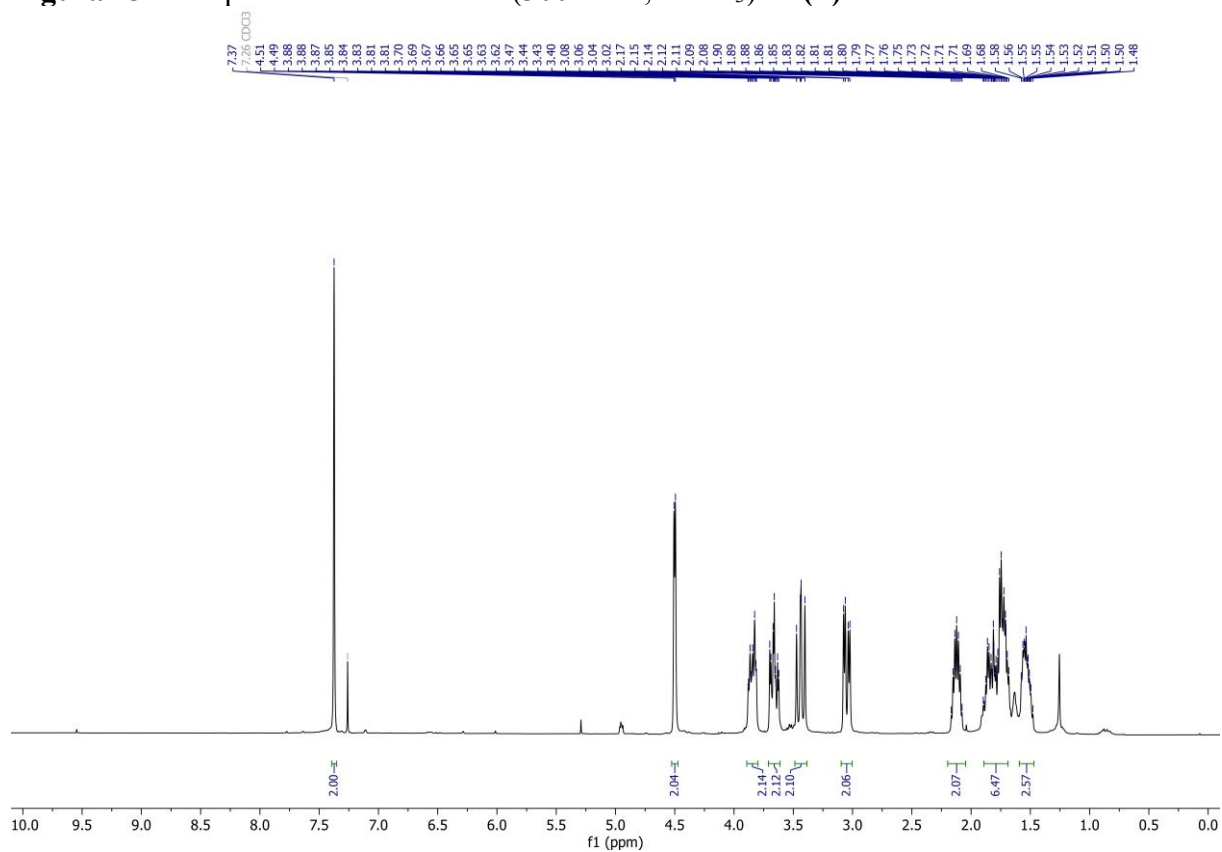


Figura 138 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)-4T.

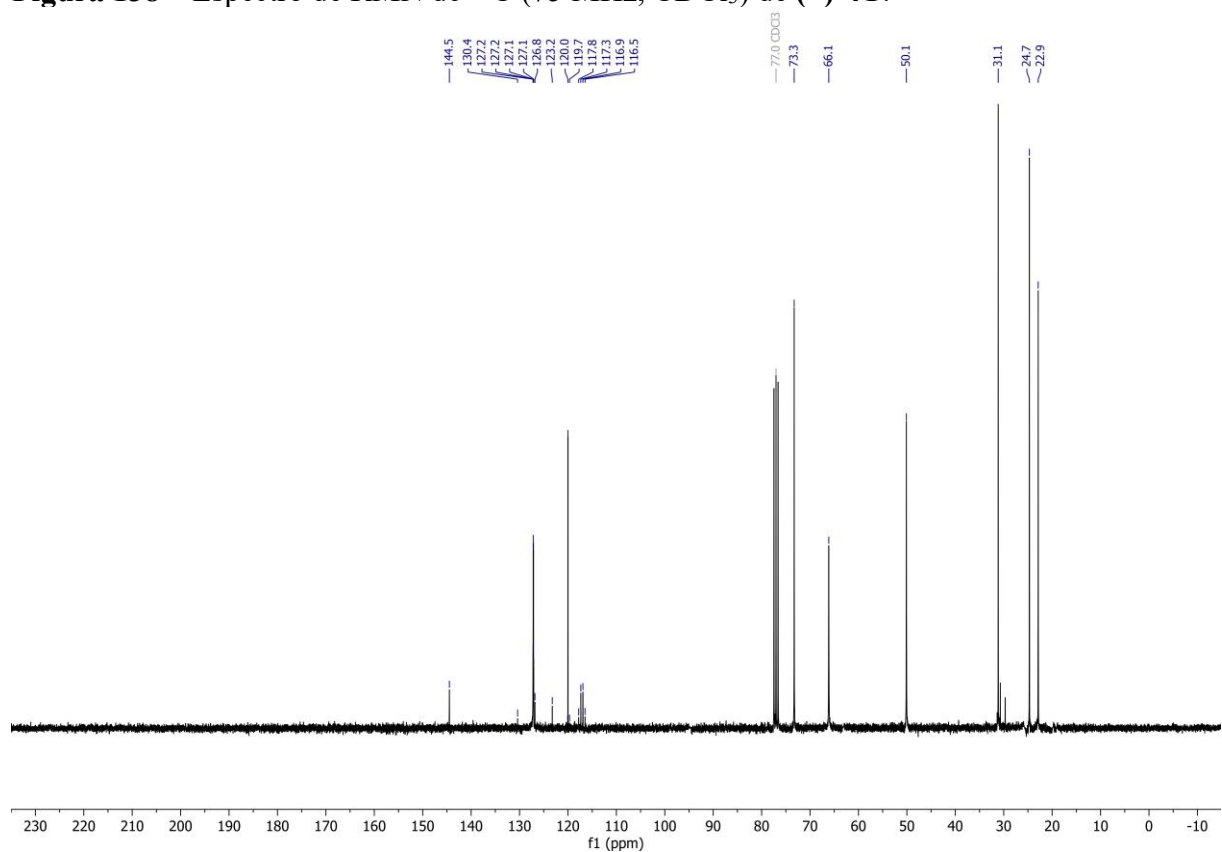


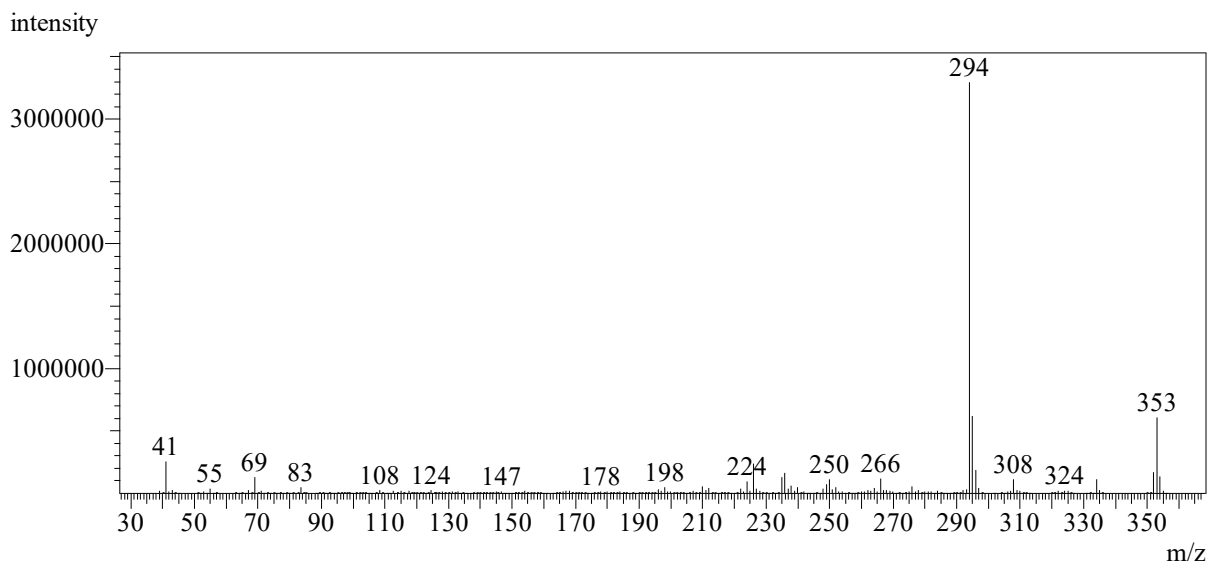
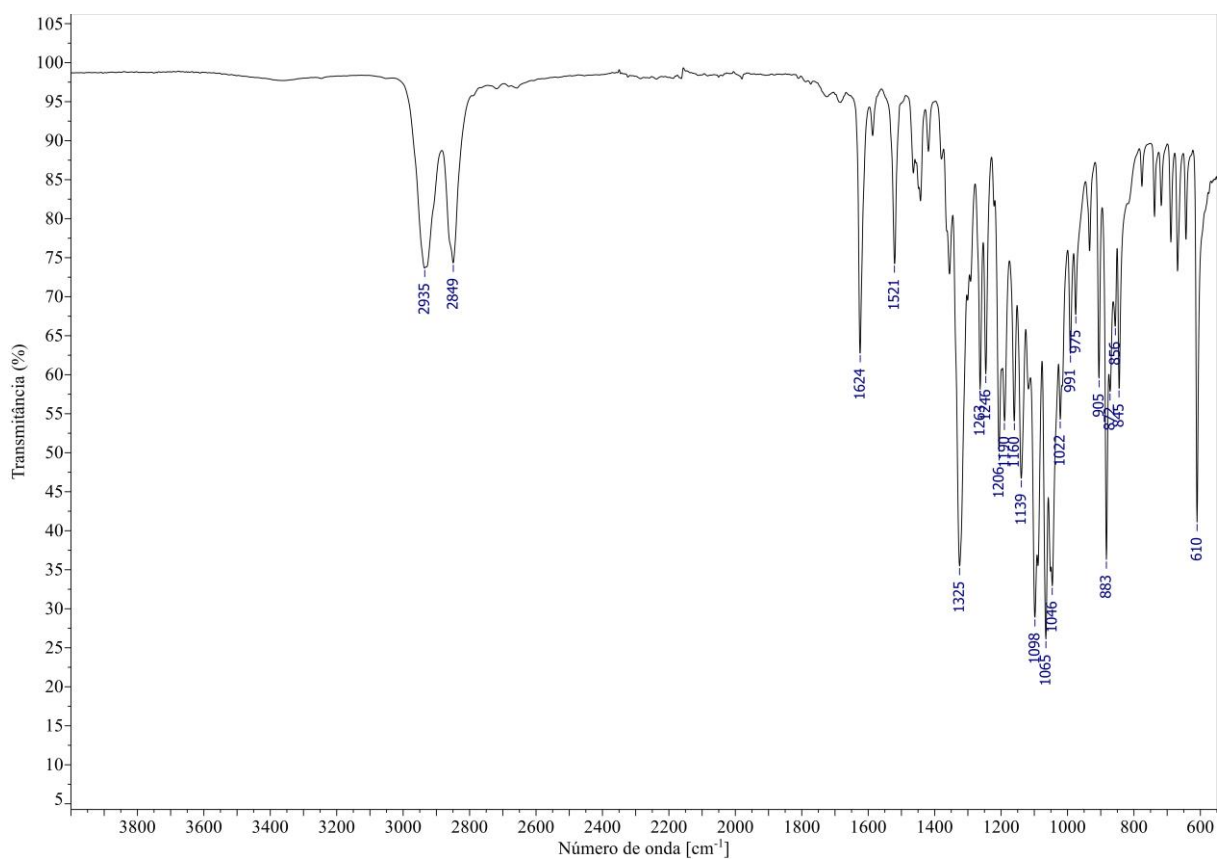
Figura 139 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 4C.**Figura 140** – Espectro no IV (reflectância) de 4C.

Figura 141 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **4C**.

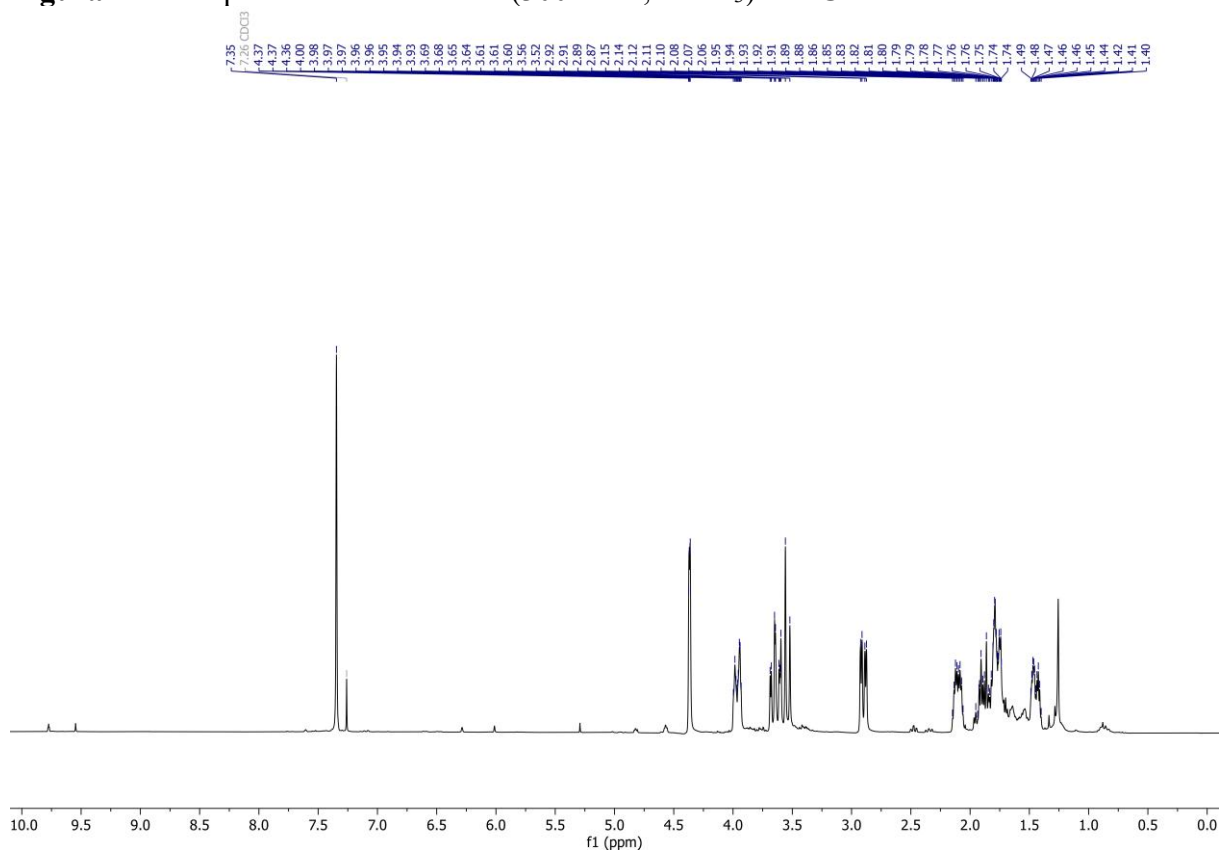


Figura 142 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **4C**.

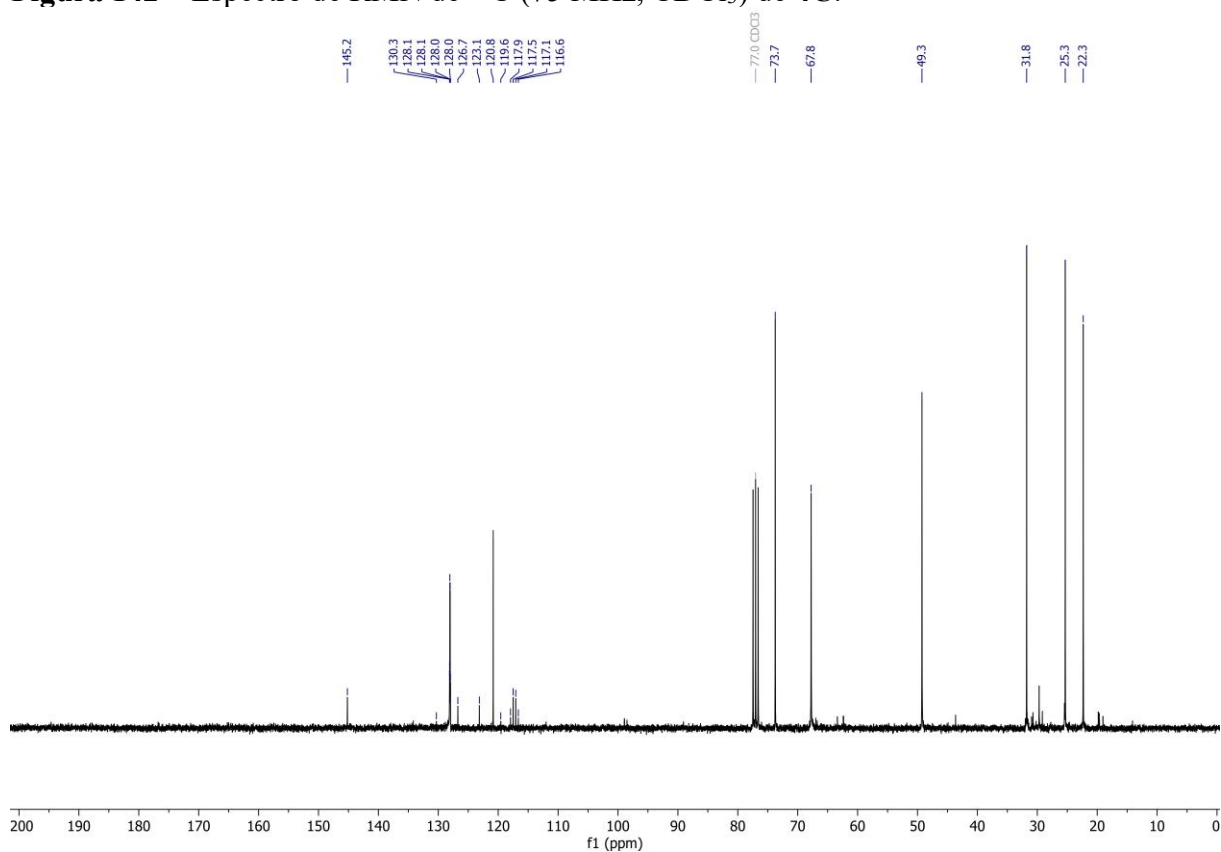


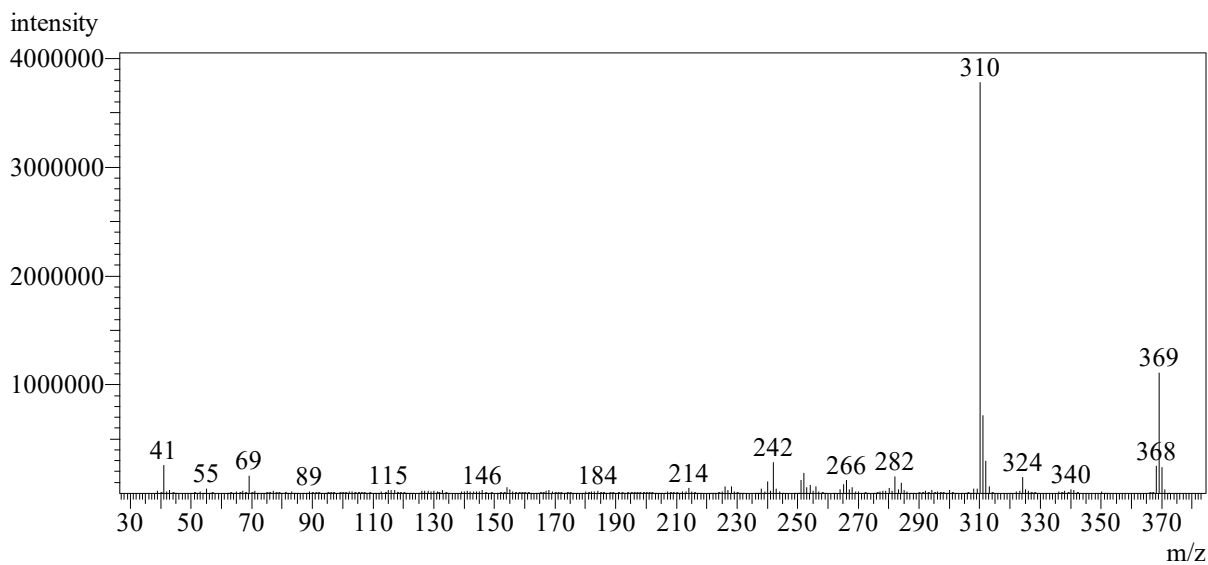
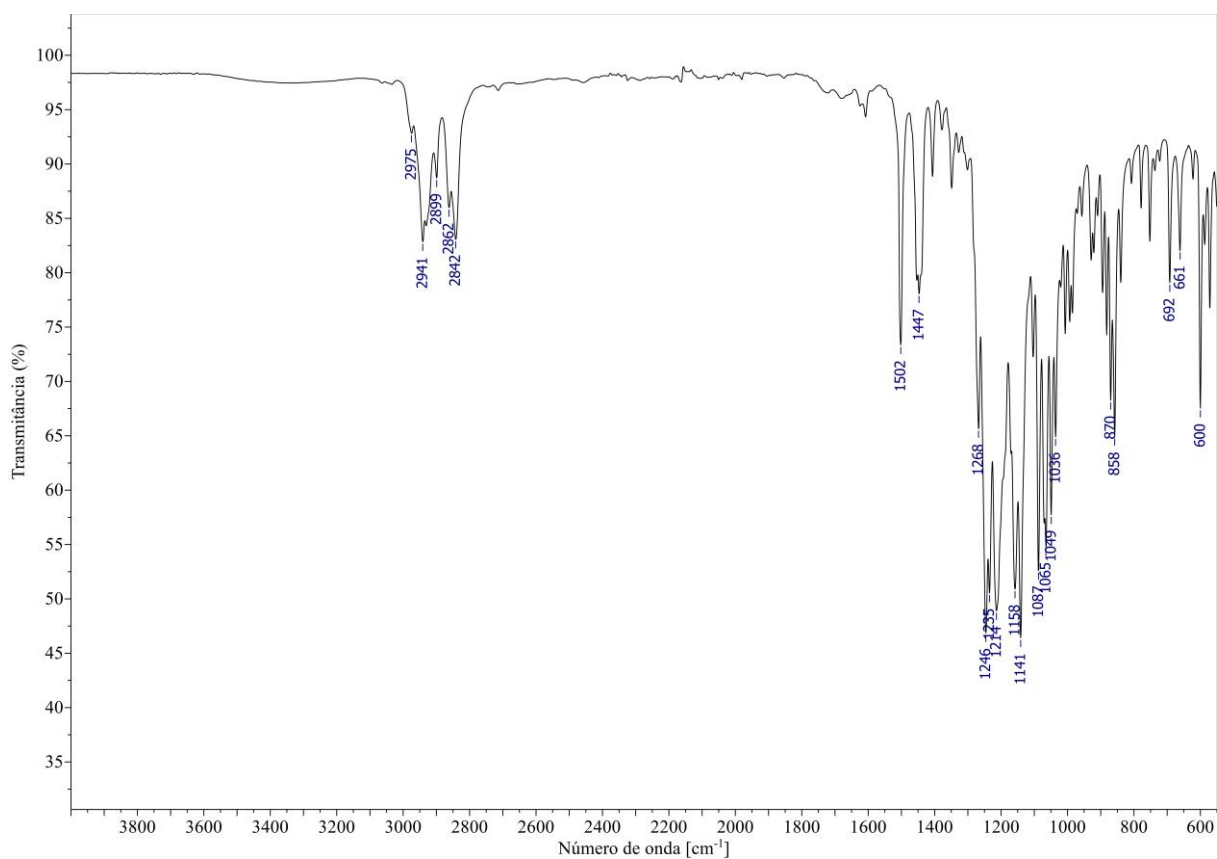
Figura 143 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-5T.**Figura 144** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-5T.

Figura 145 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**5T**.

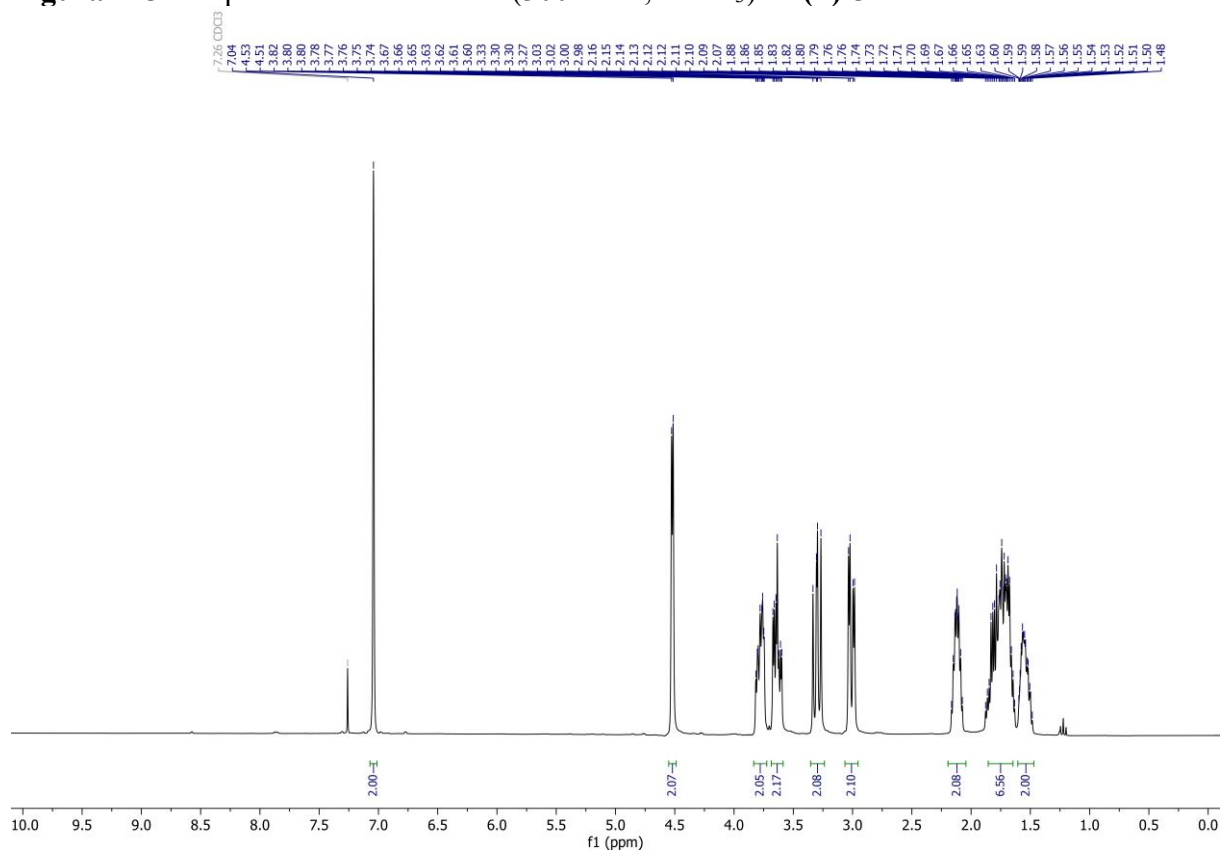


Figura 146 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**5T**.

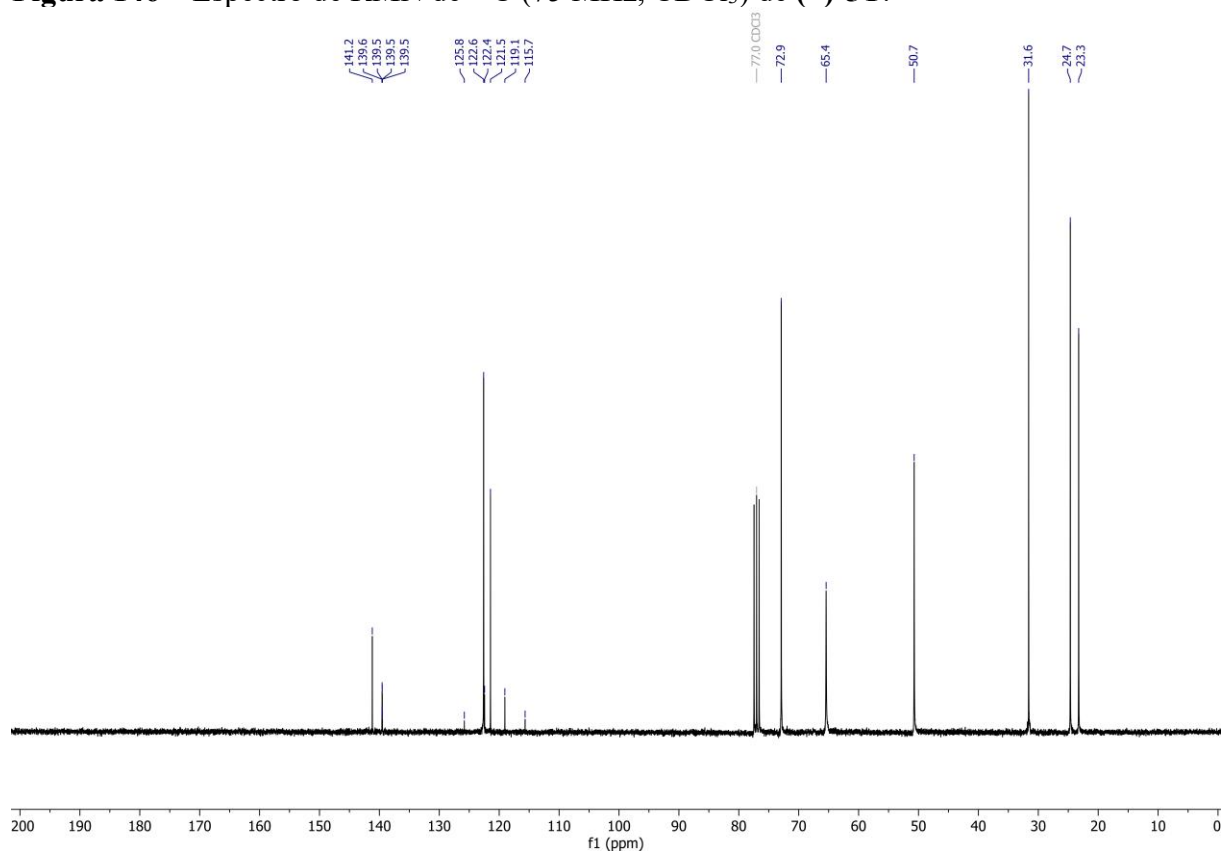


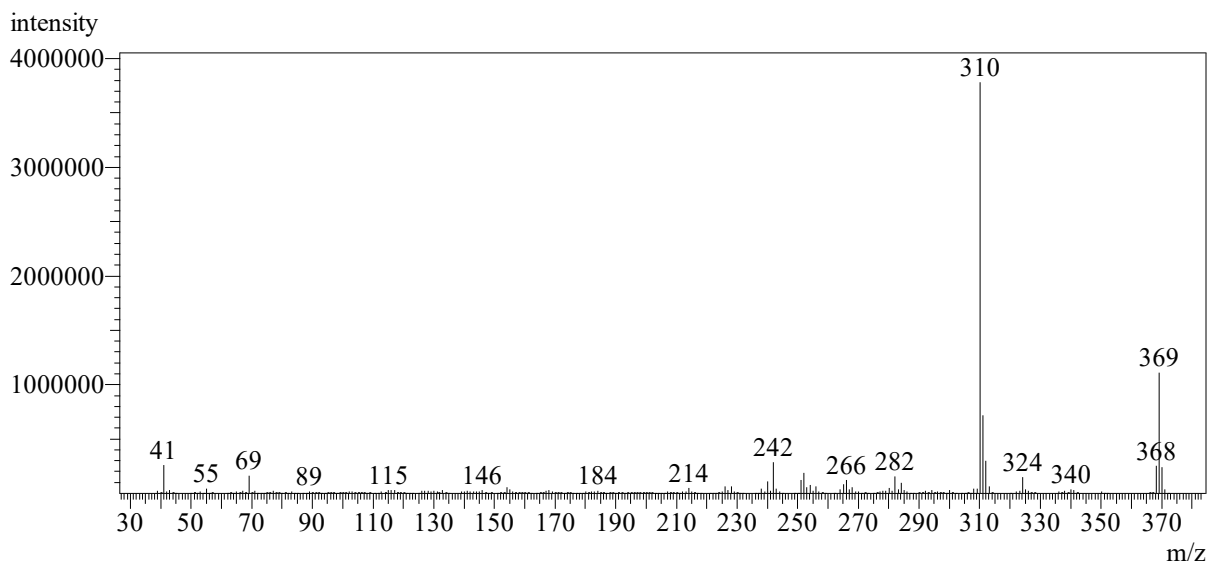
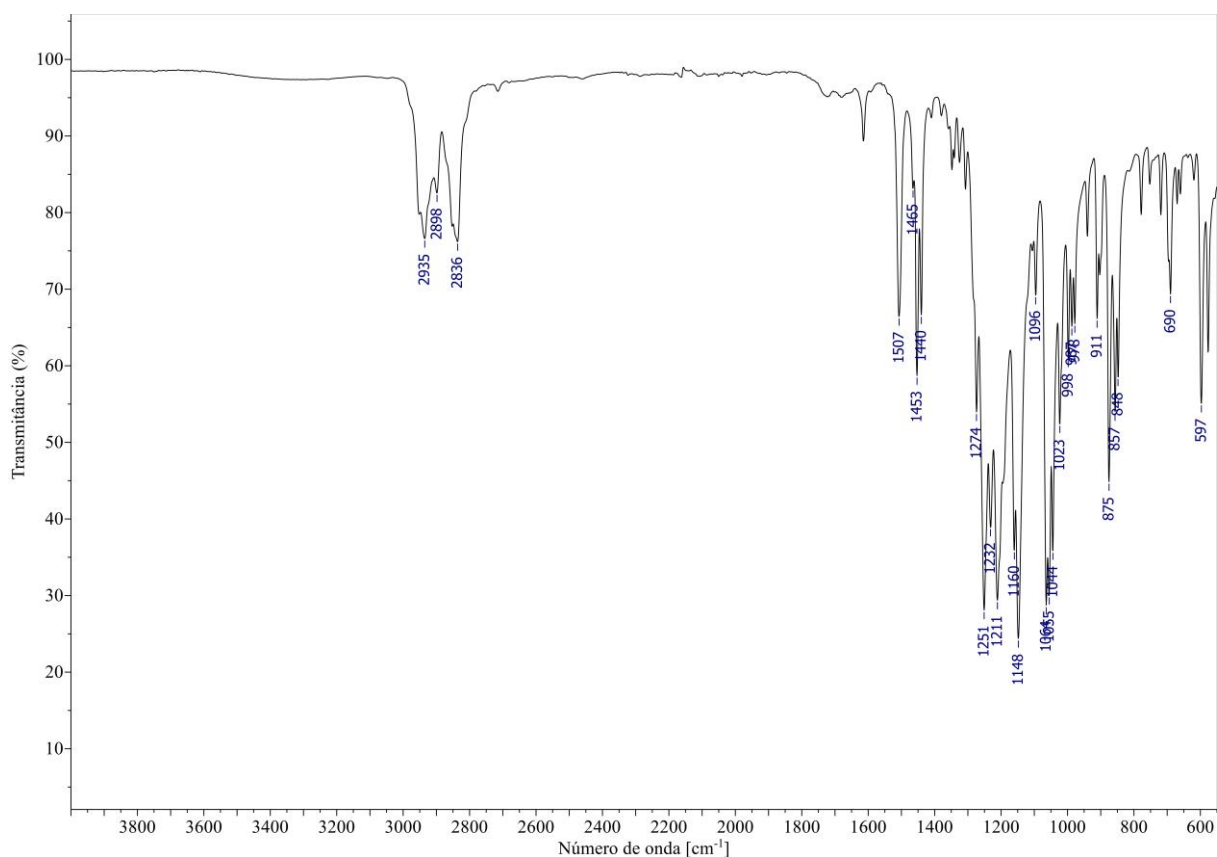
Figura 147 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **5C****Figura 148** – Espectro no IV (reflectância) de **5C**.

Figura 149 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **5C**.

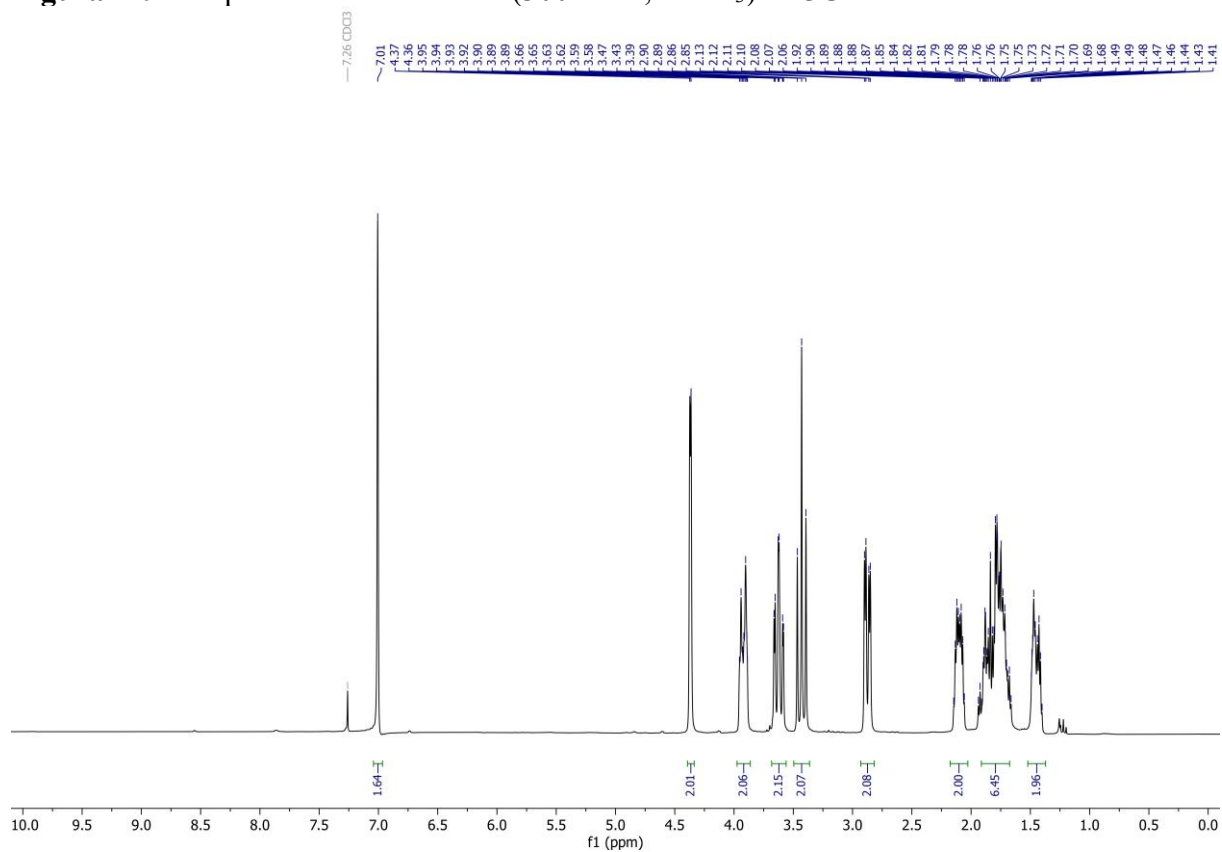


Figura 150 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **5C**.

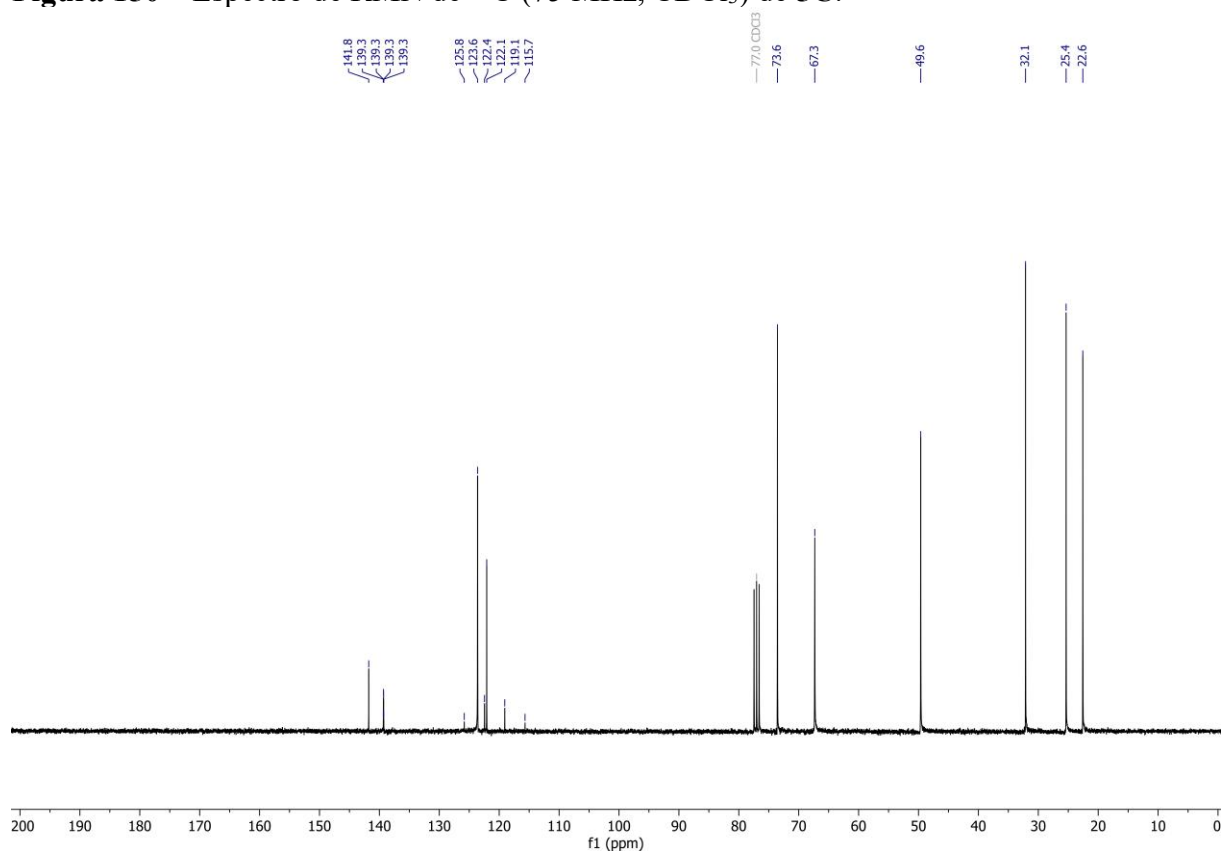


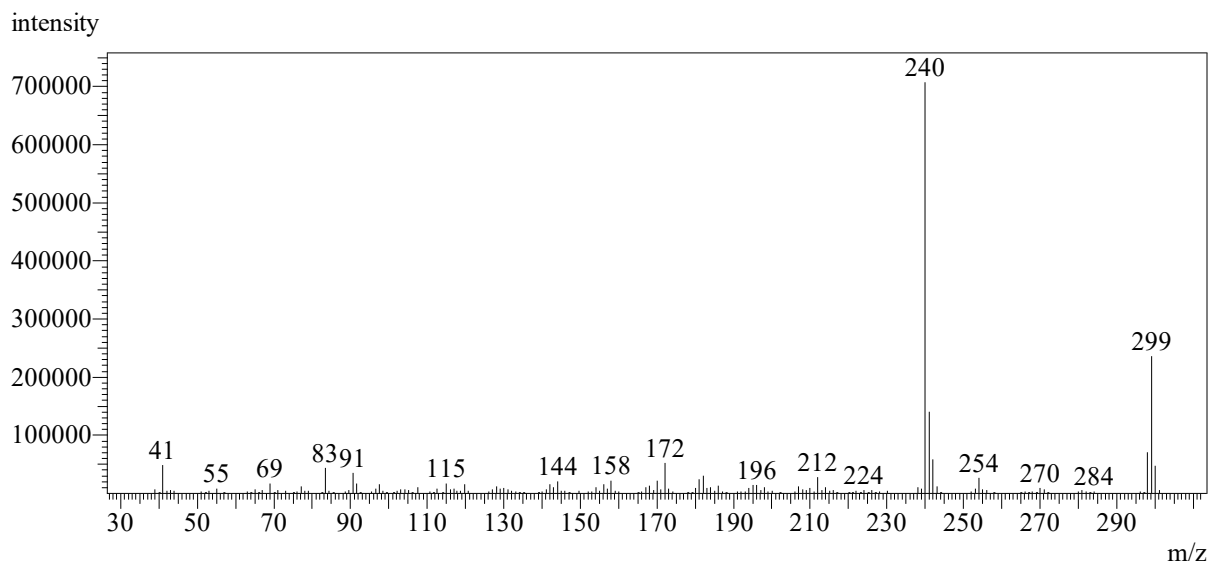
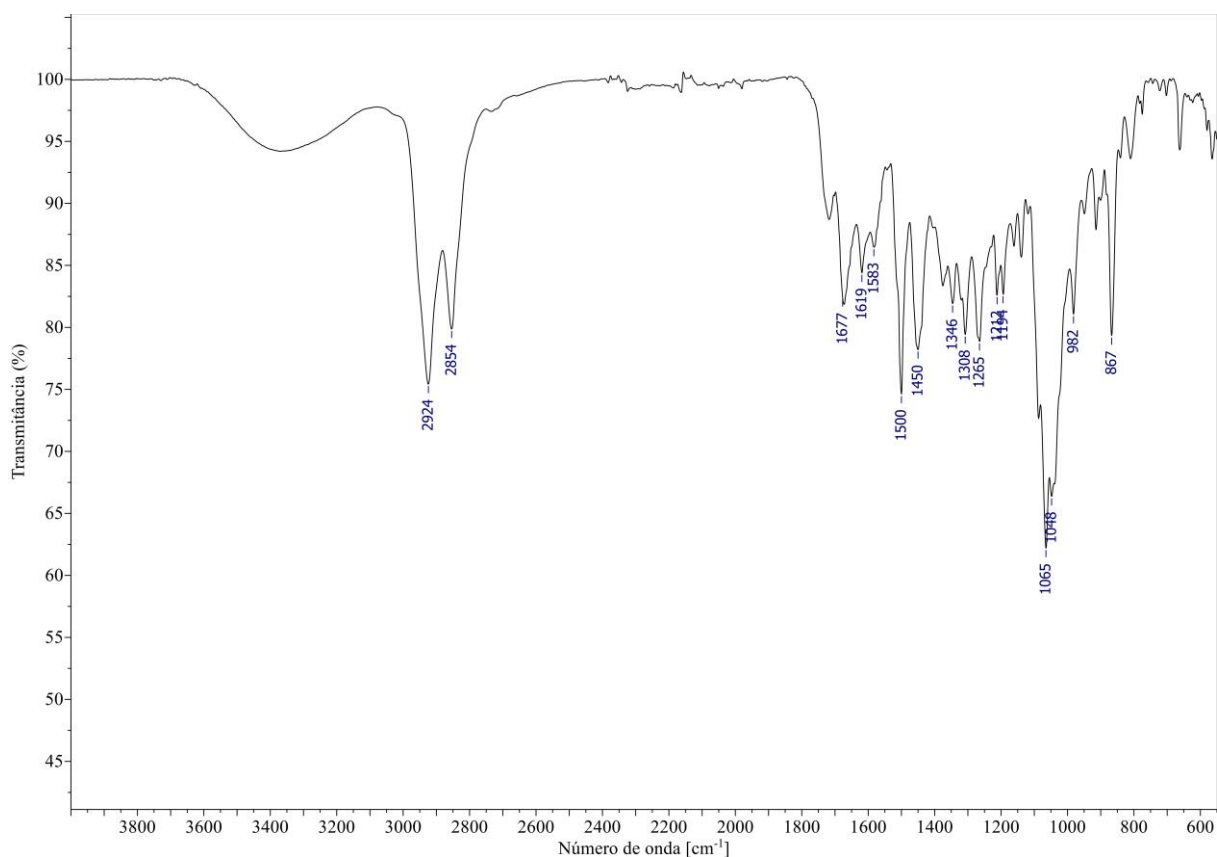
Figura 151 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-6T.**Figura 152** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-6T.

Figura 153 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)-6T.

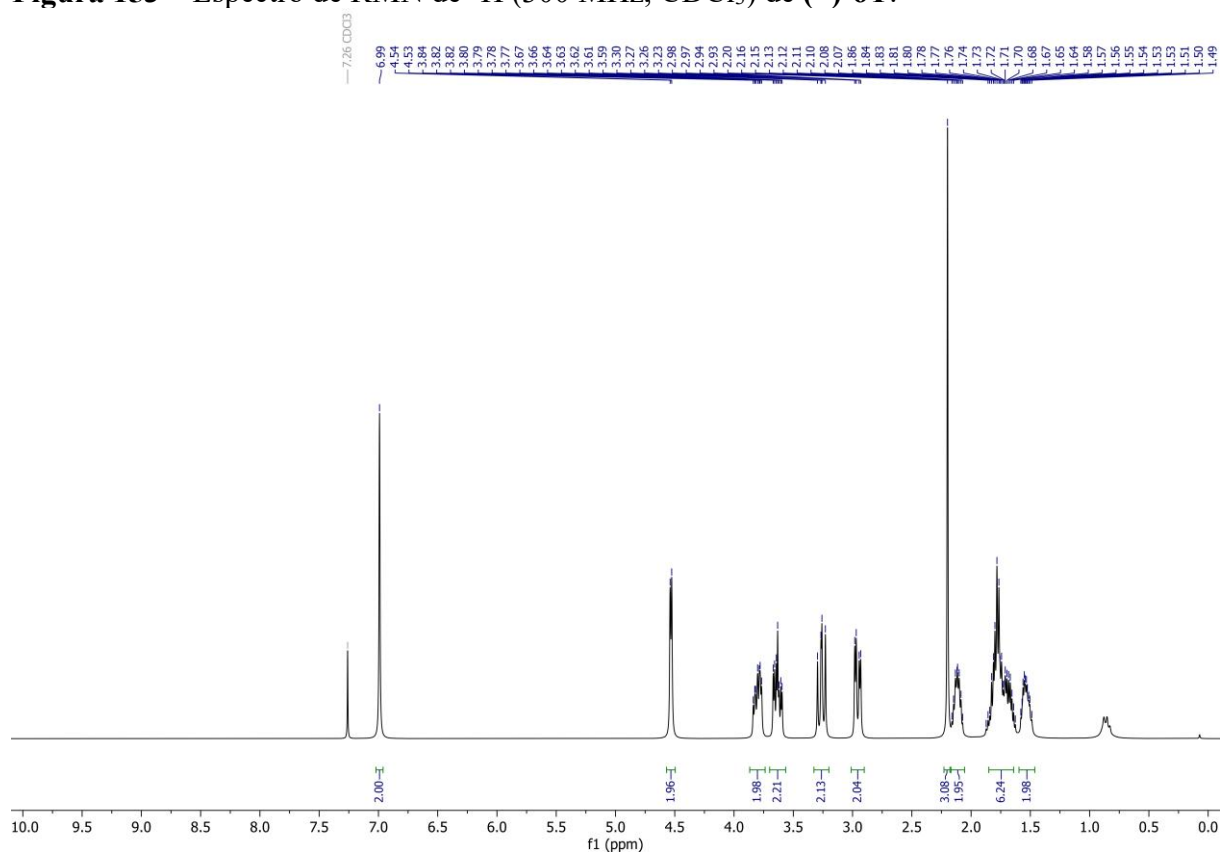


Figura 154 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)-6T.

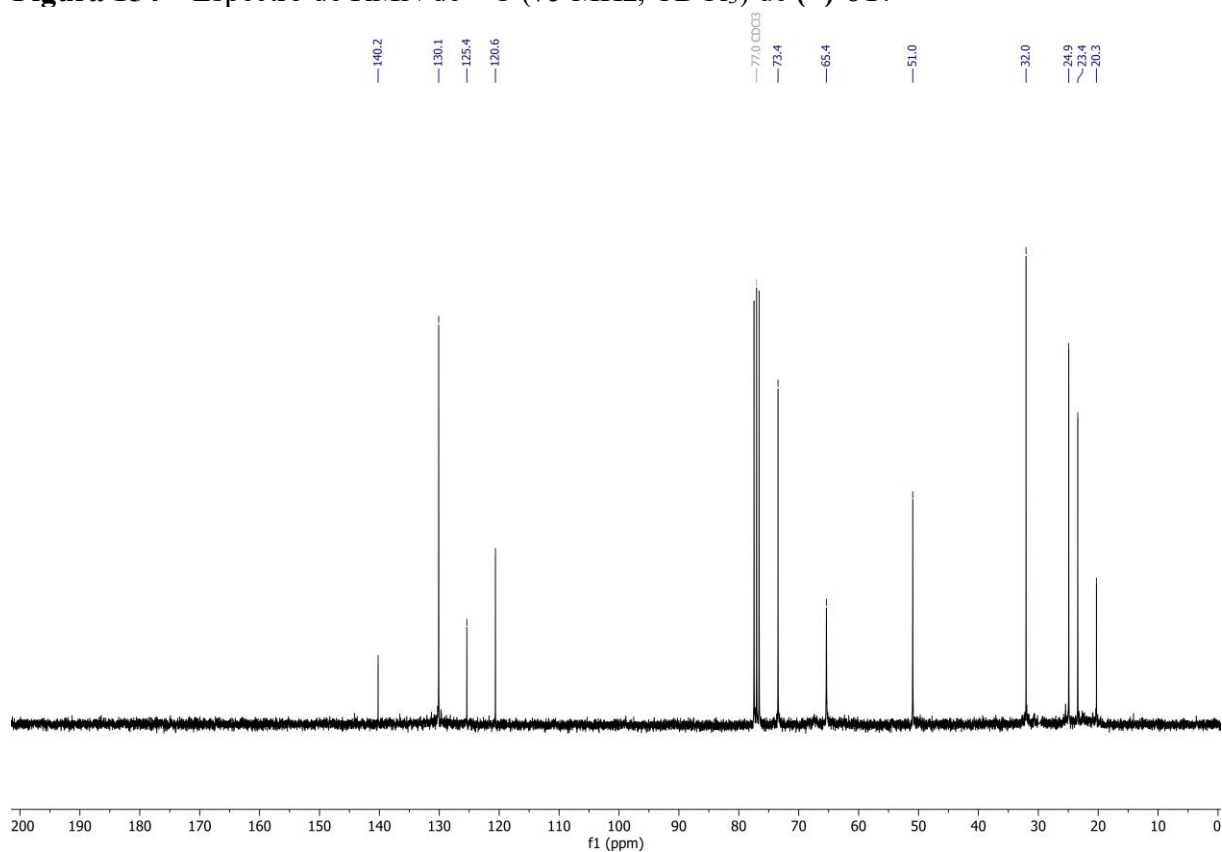


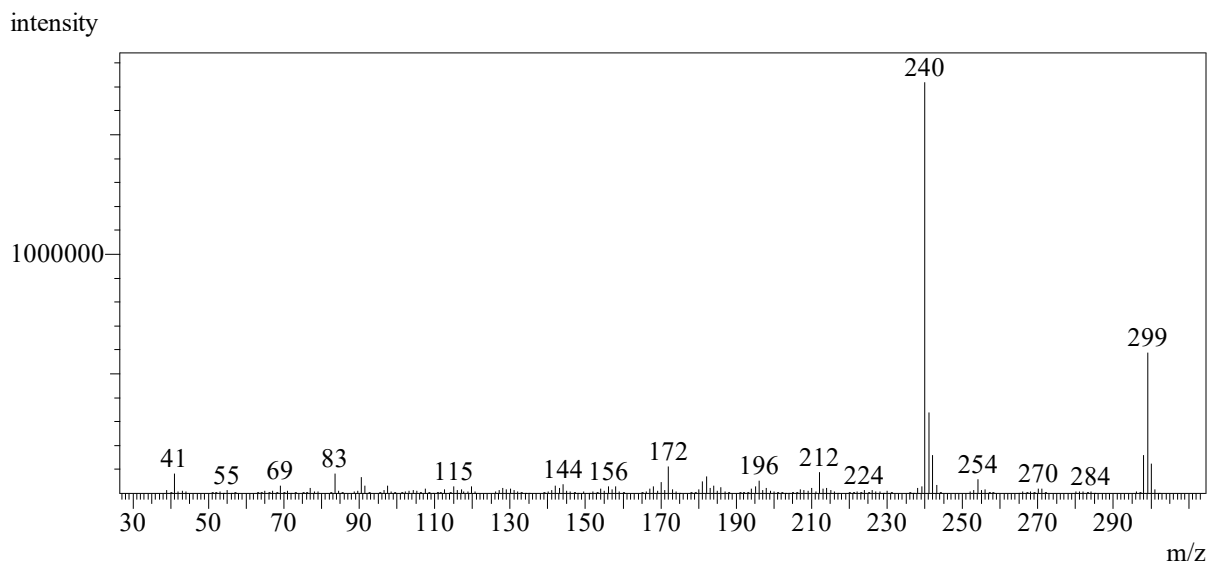
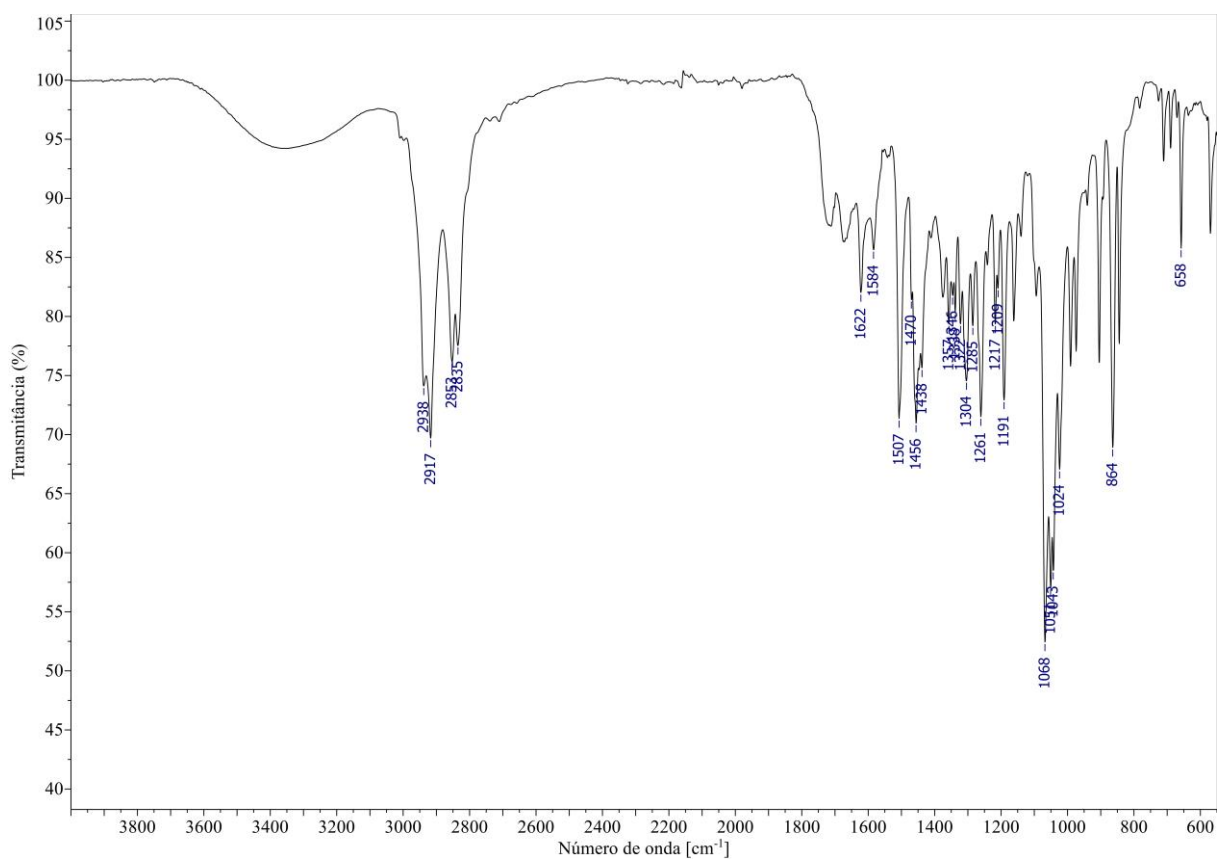
Figura 155 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **6C**.**Figura 156** – Espectro no IV (reflectância) de **6C**.

Figura 157 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **6C**.

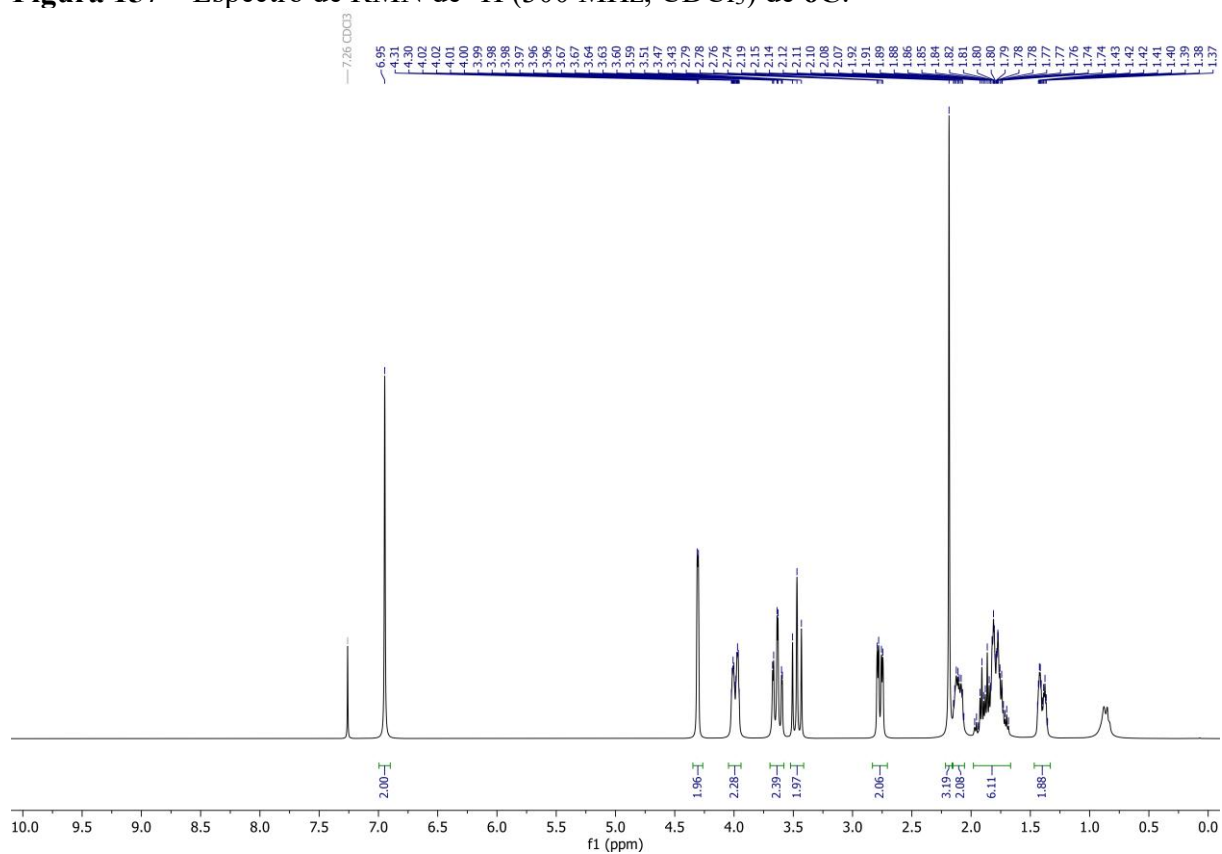


Figura 158 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **6C**.

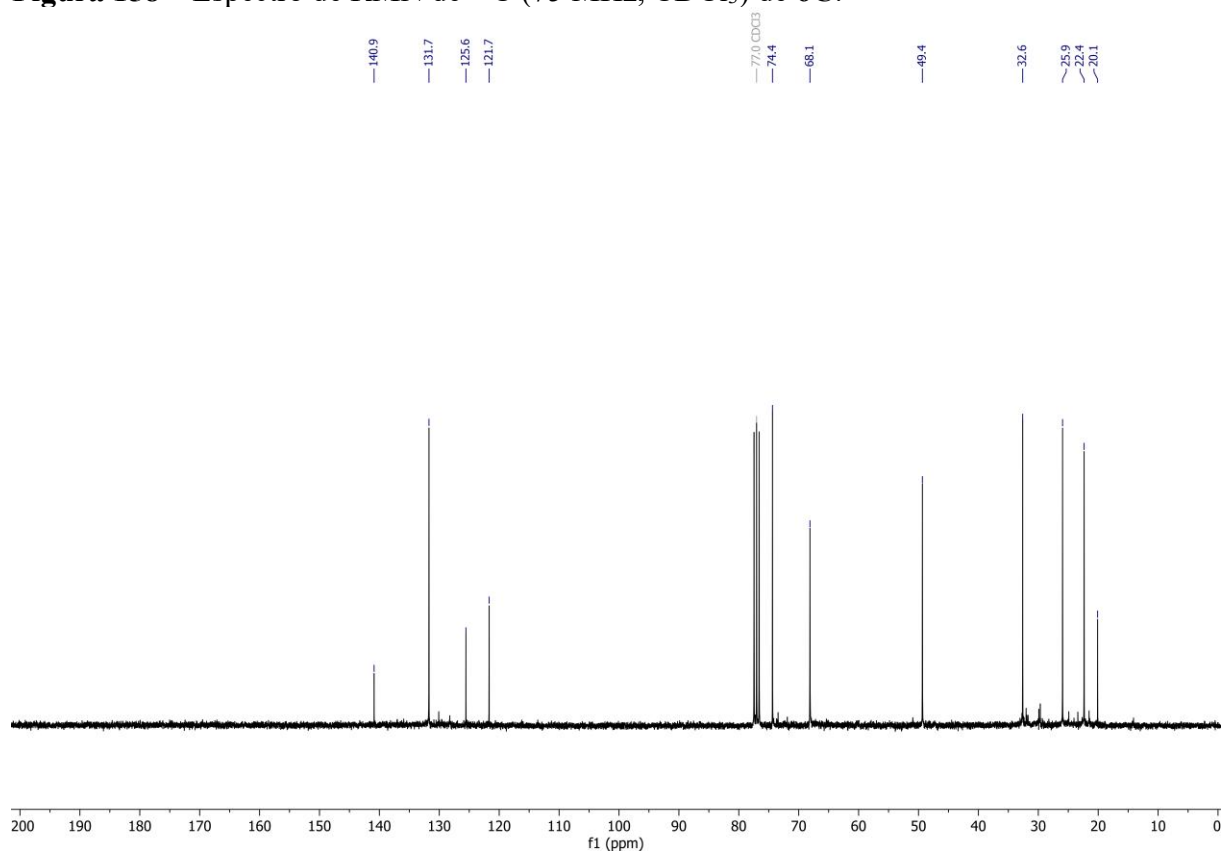


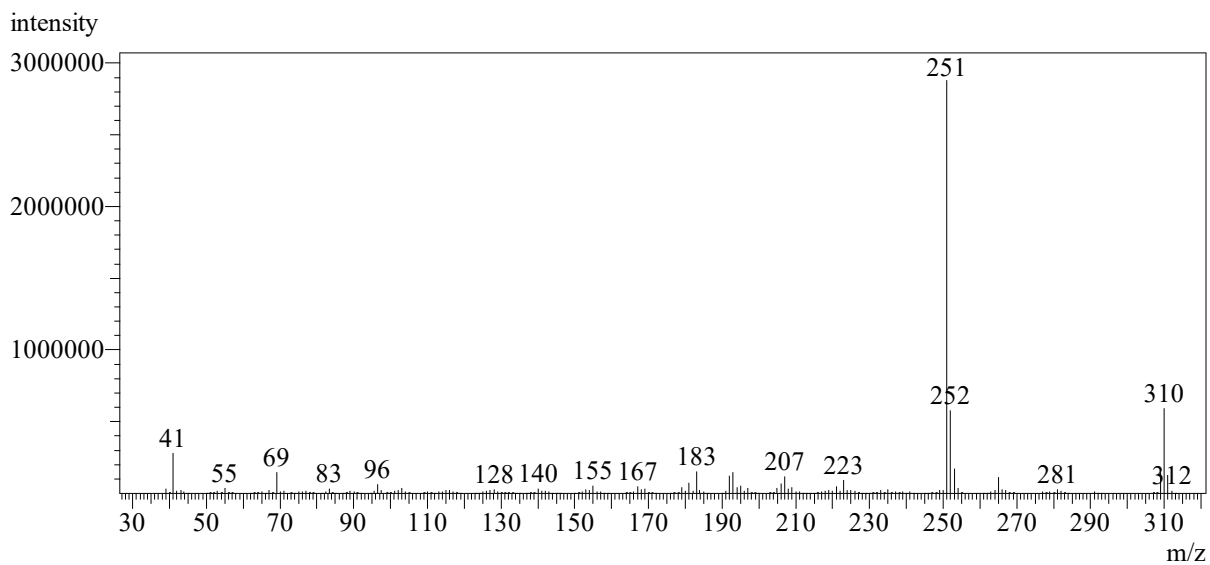
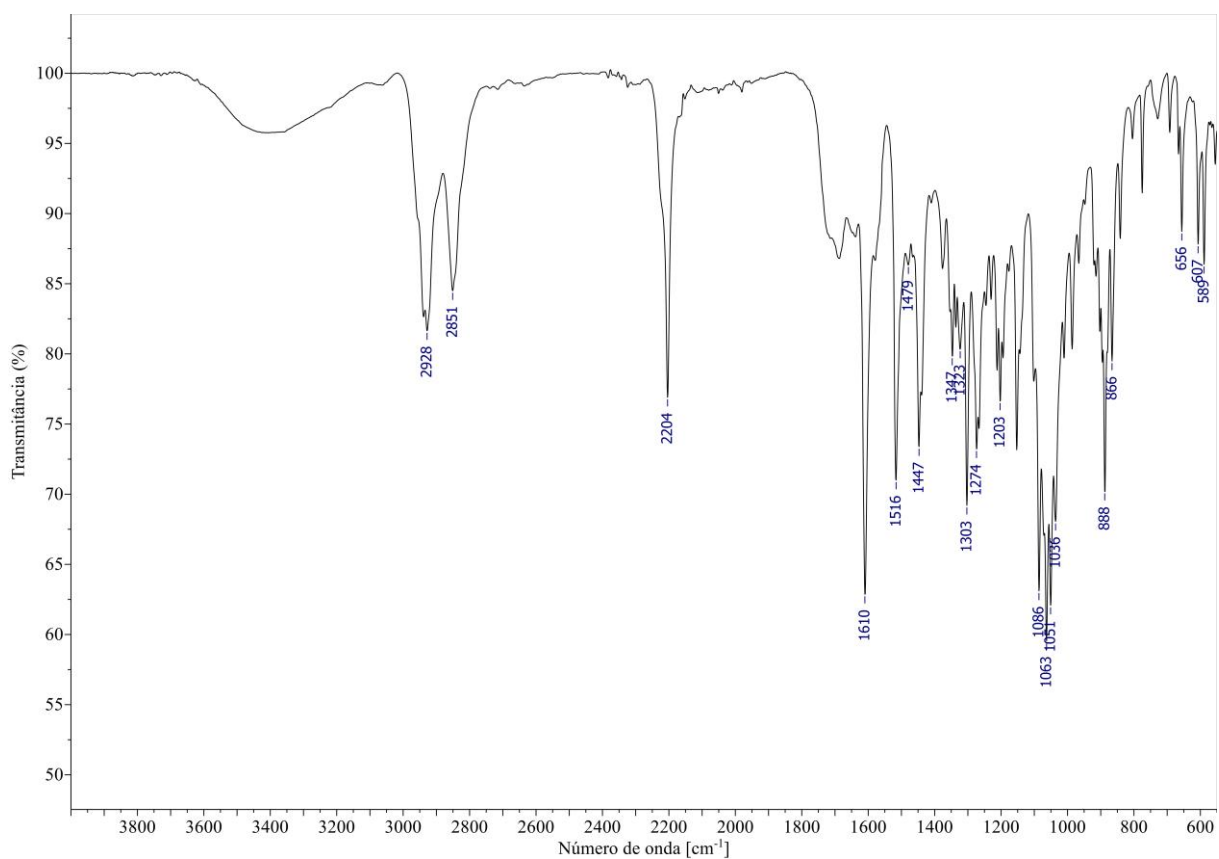
Figura 159 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-7T.**Figura 160** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-7T.

Figura 161 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**7T**.

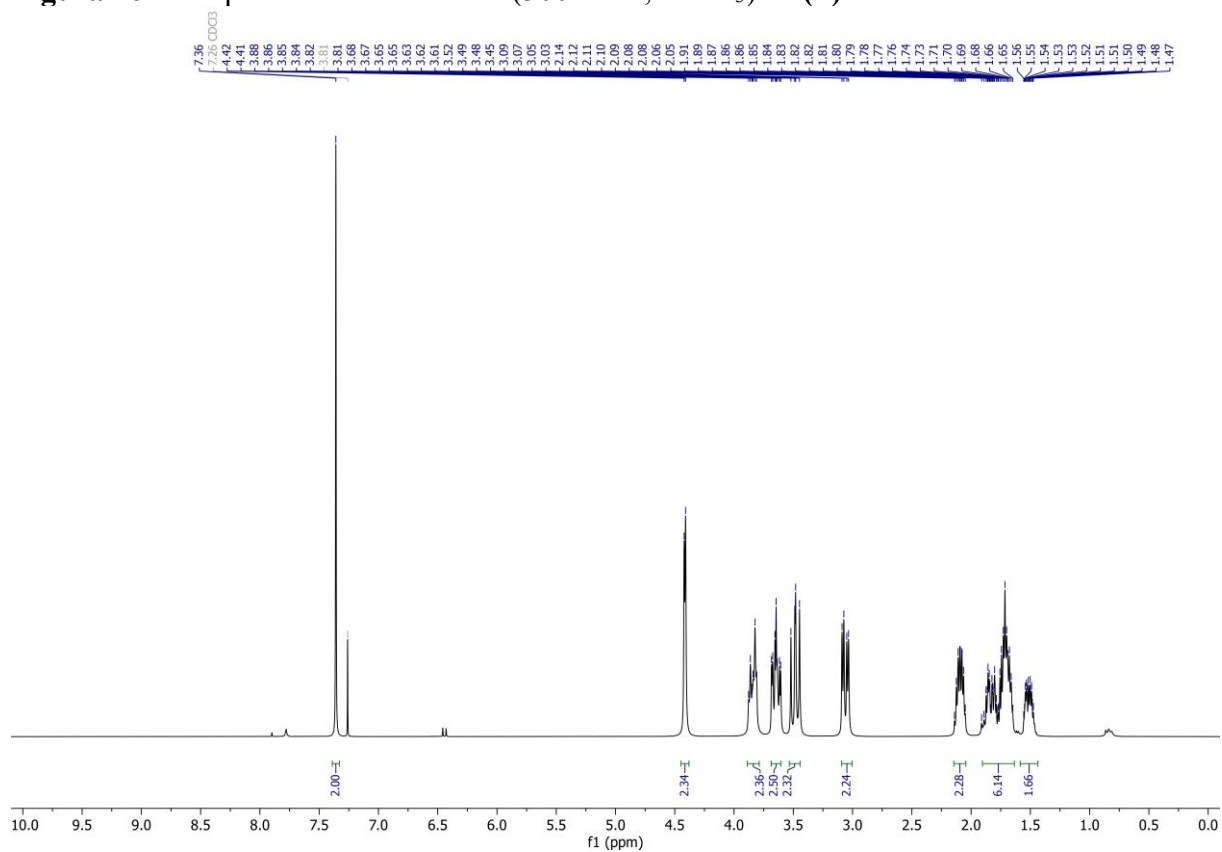


Figura 162 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**7T**.

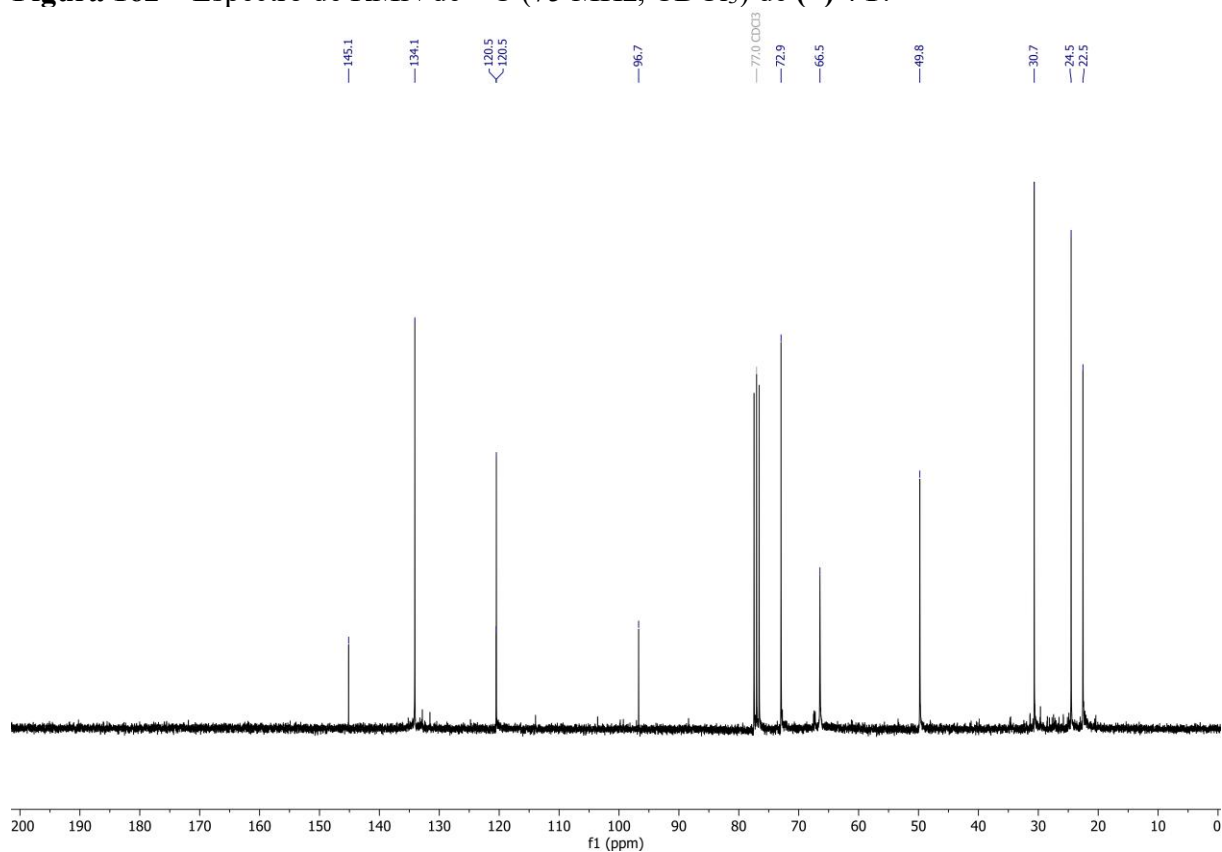


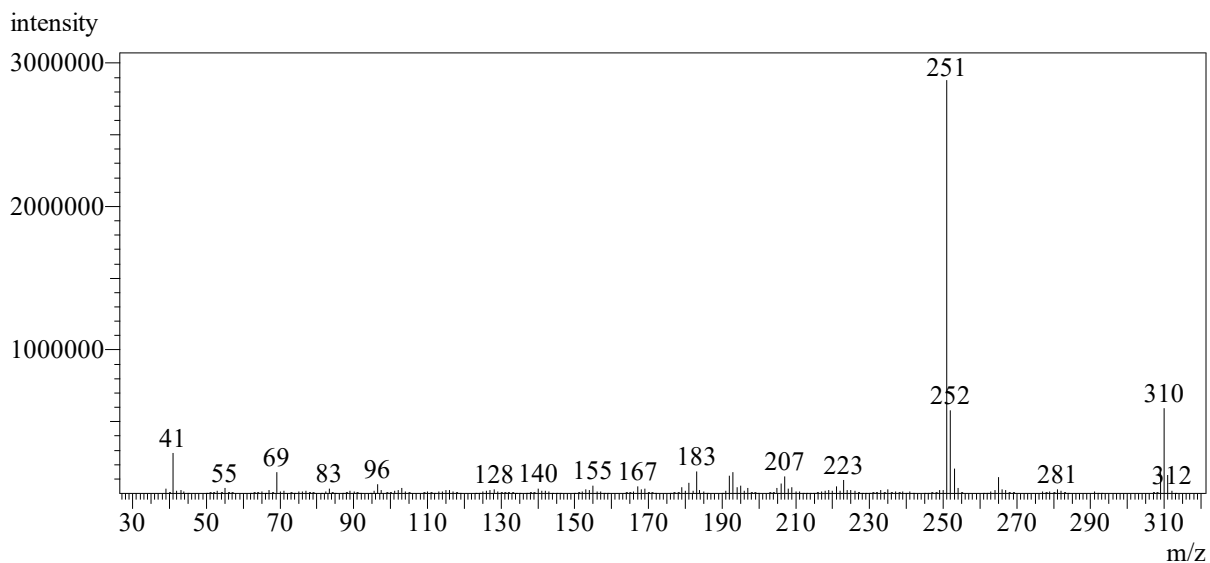
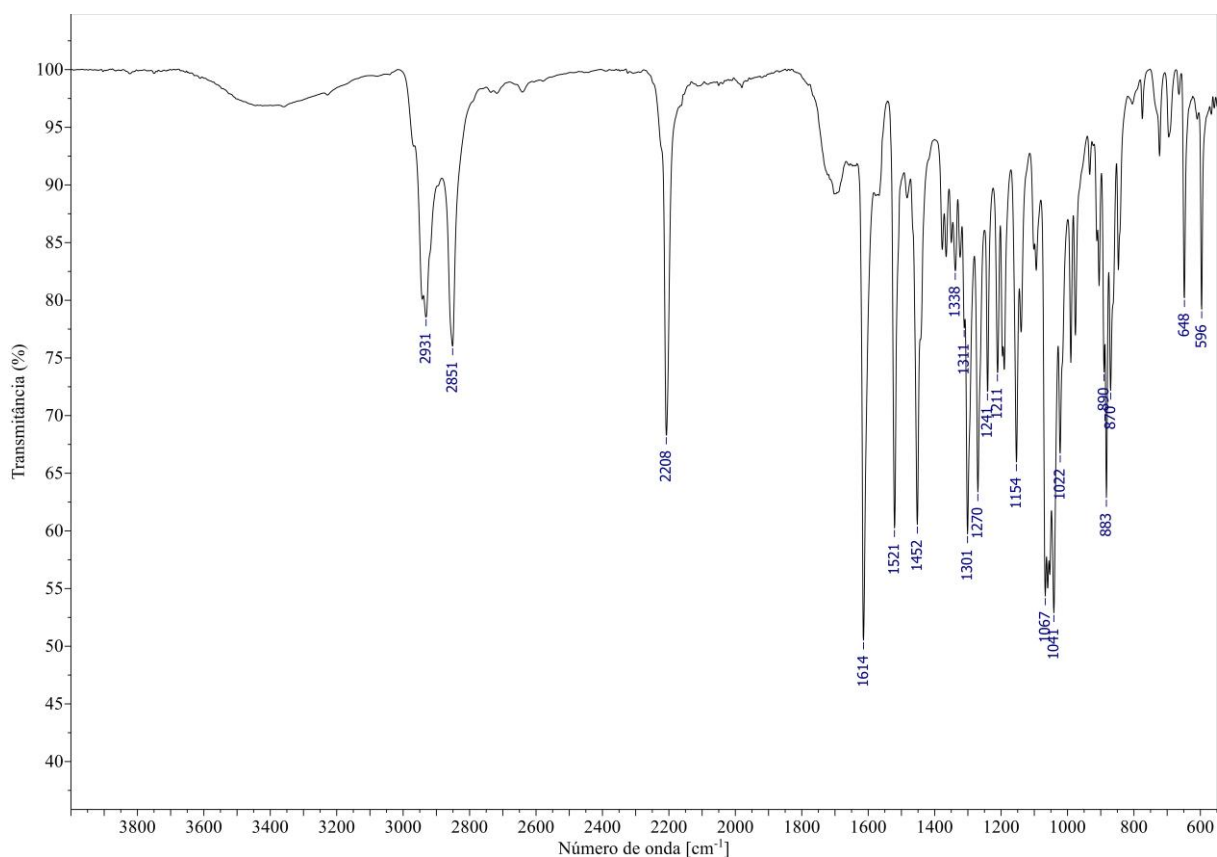
Figura 163 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 7C.**Figura 164** – Espectro no IV (reflectância) de 7C.

Figura 165 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **7C**.

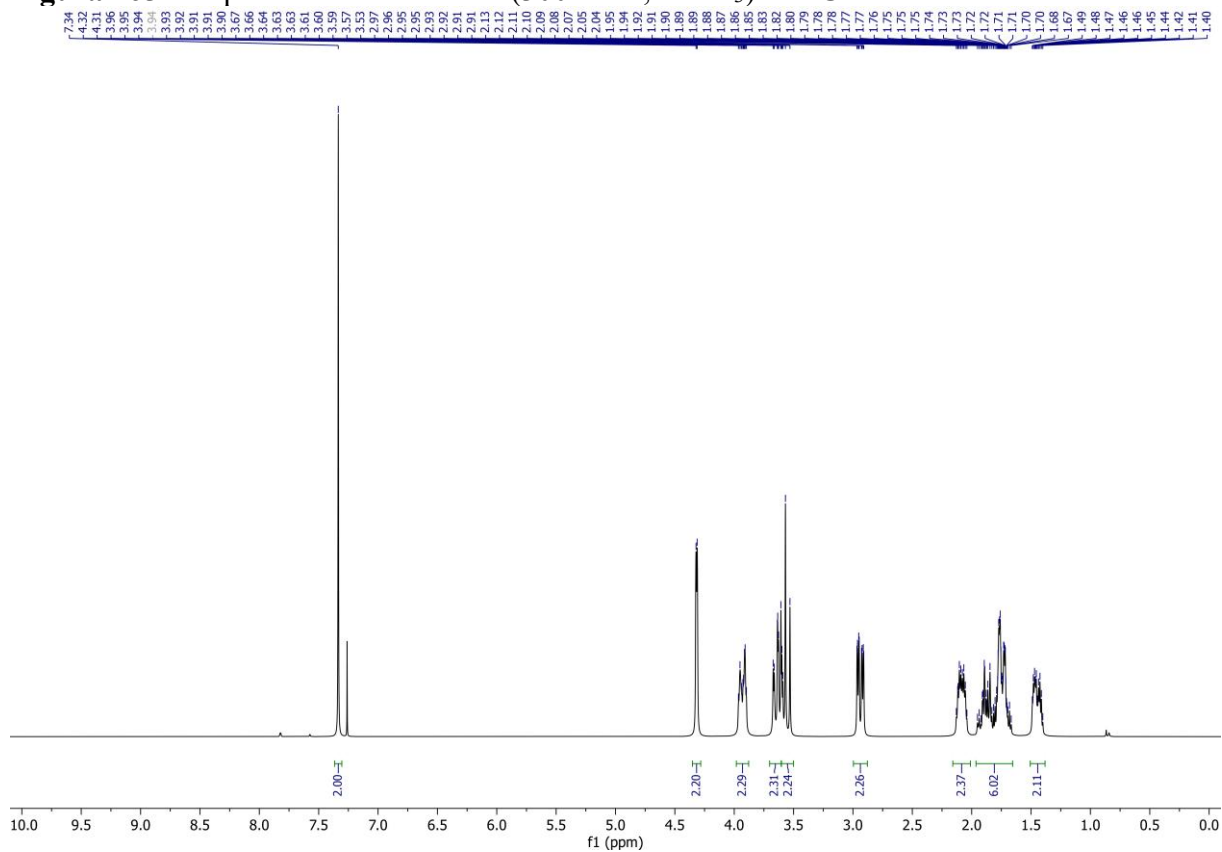


Figura 166 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **7C**.

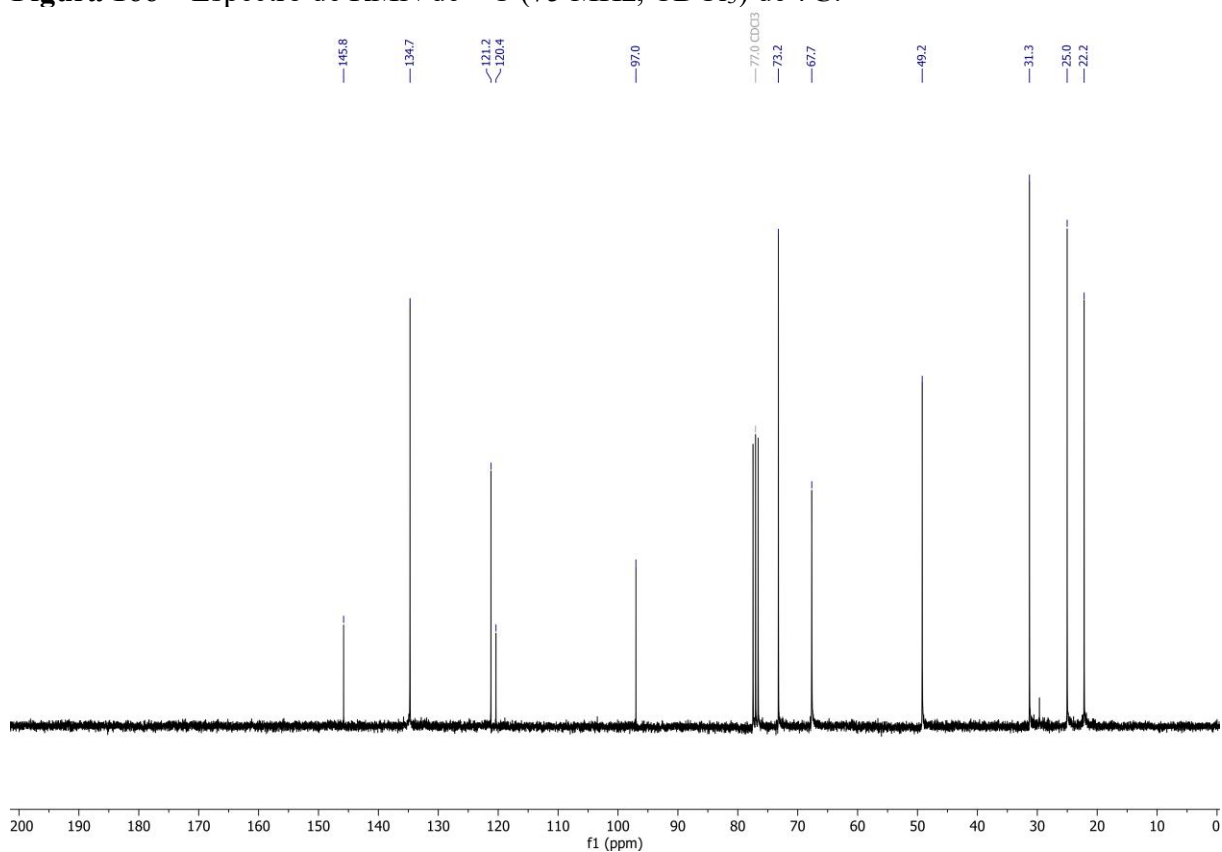


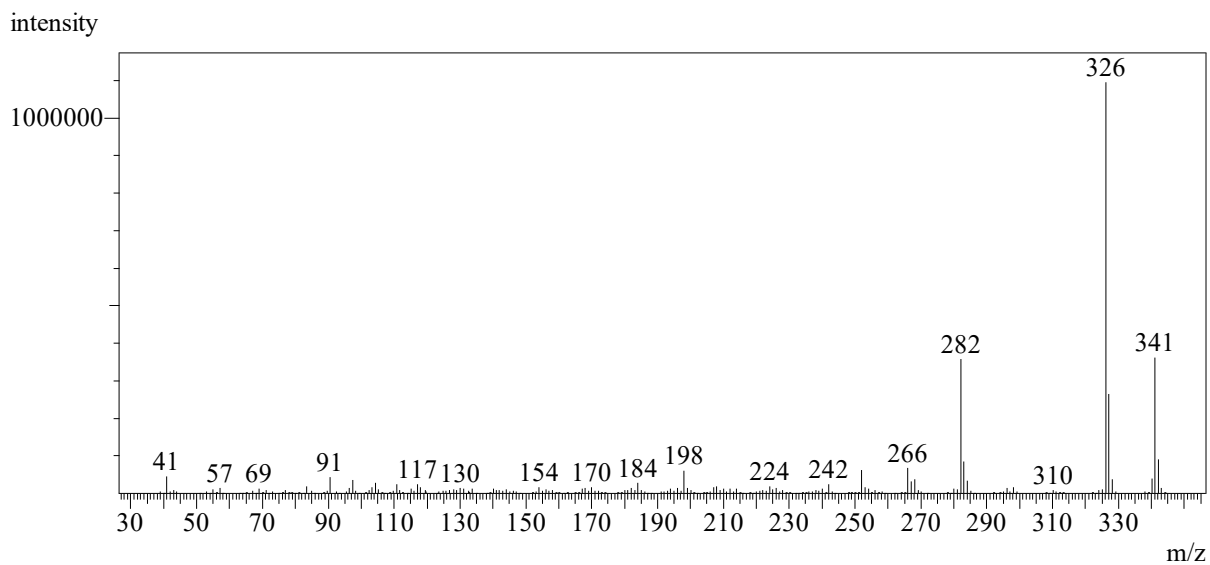
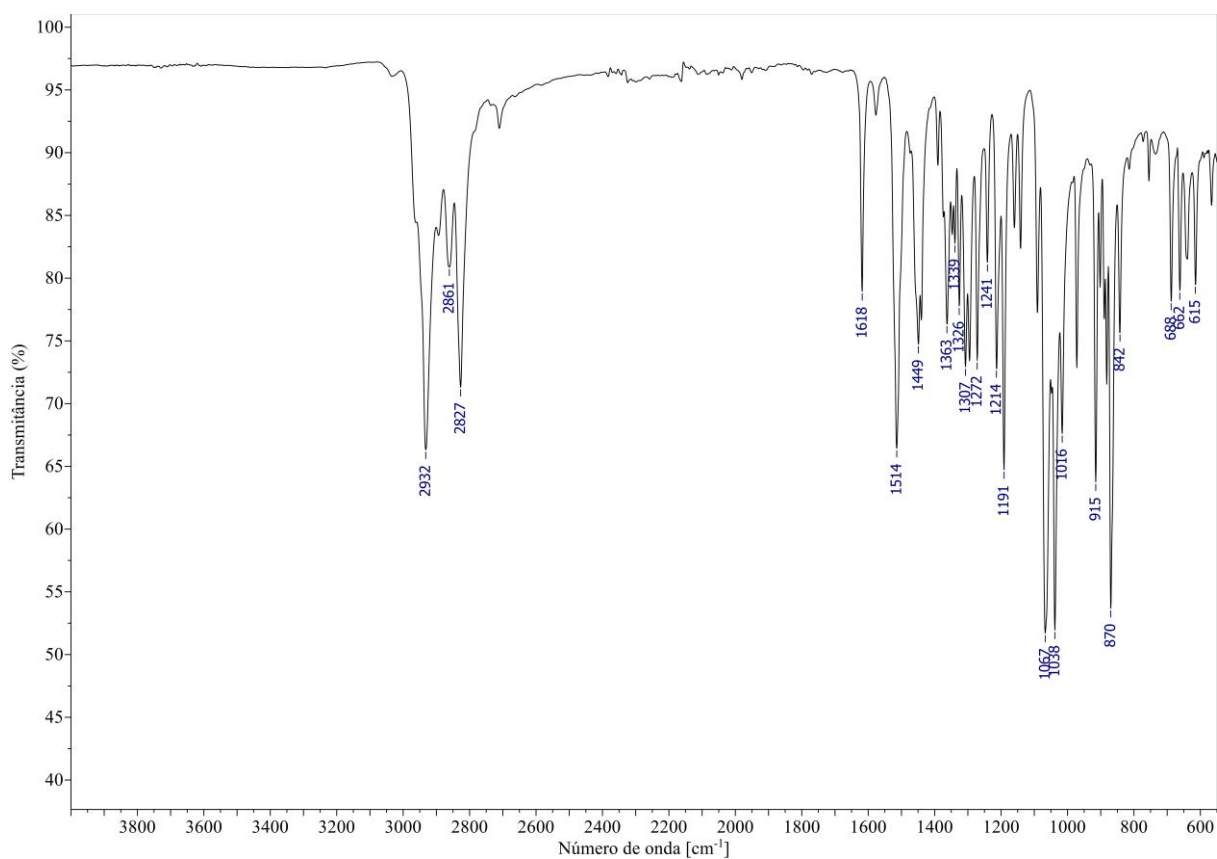
Figura 167 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-8T.**Figura 168** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-8T.

Figura 169 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**8T**.

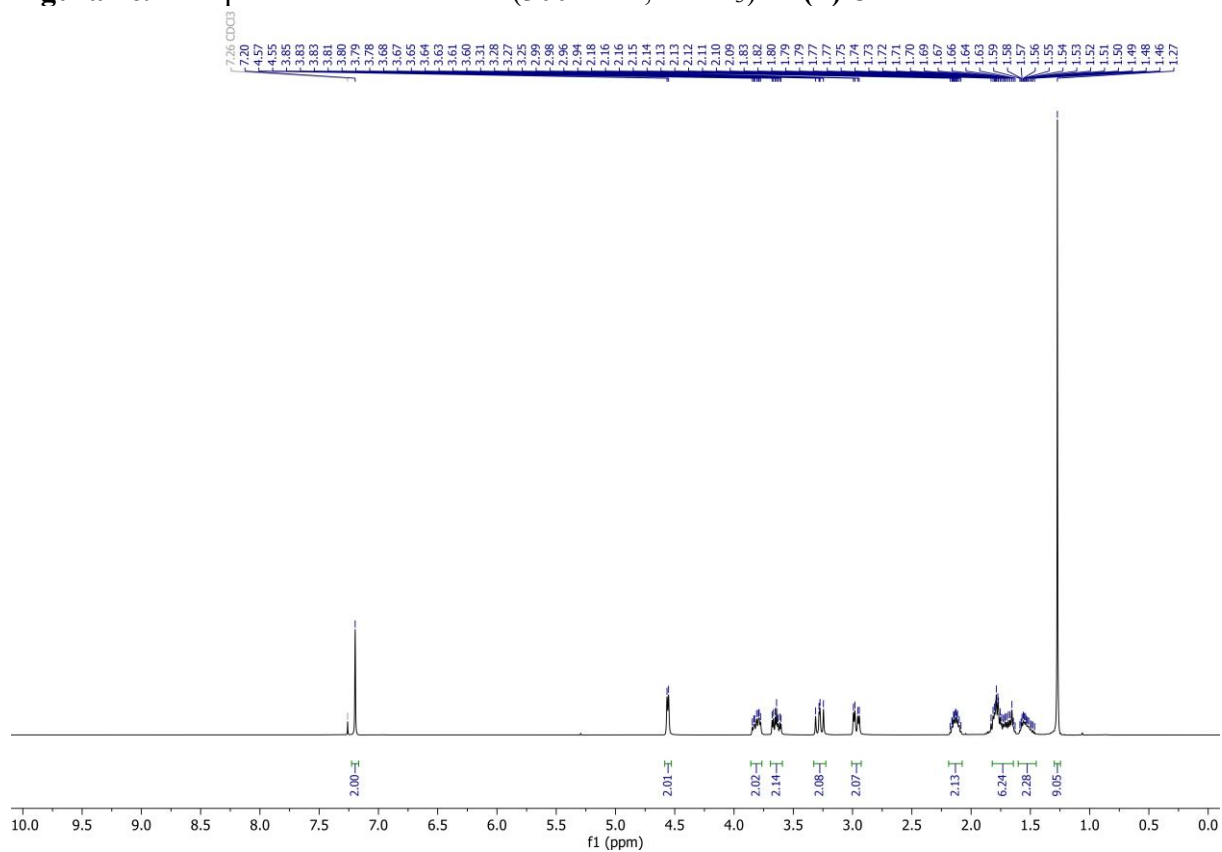


Figura 170 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**8T**.

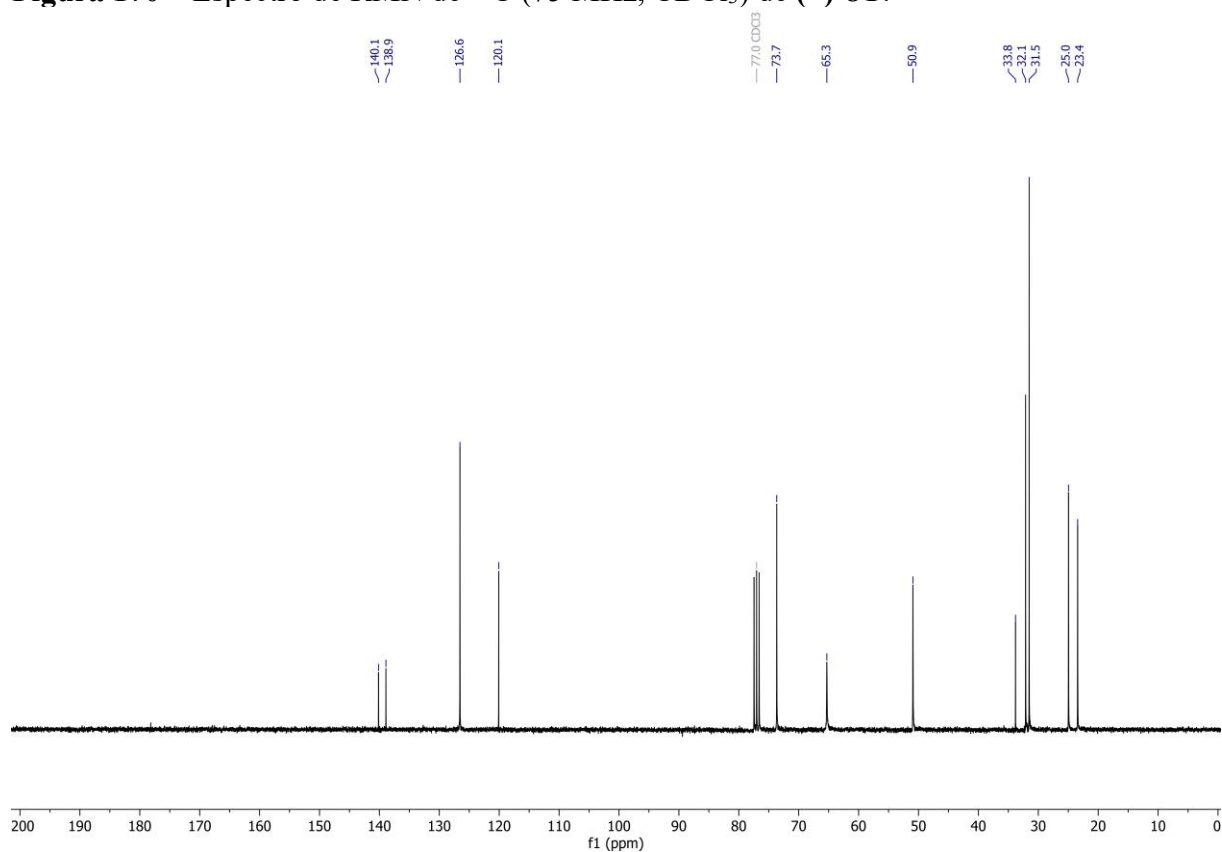


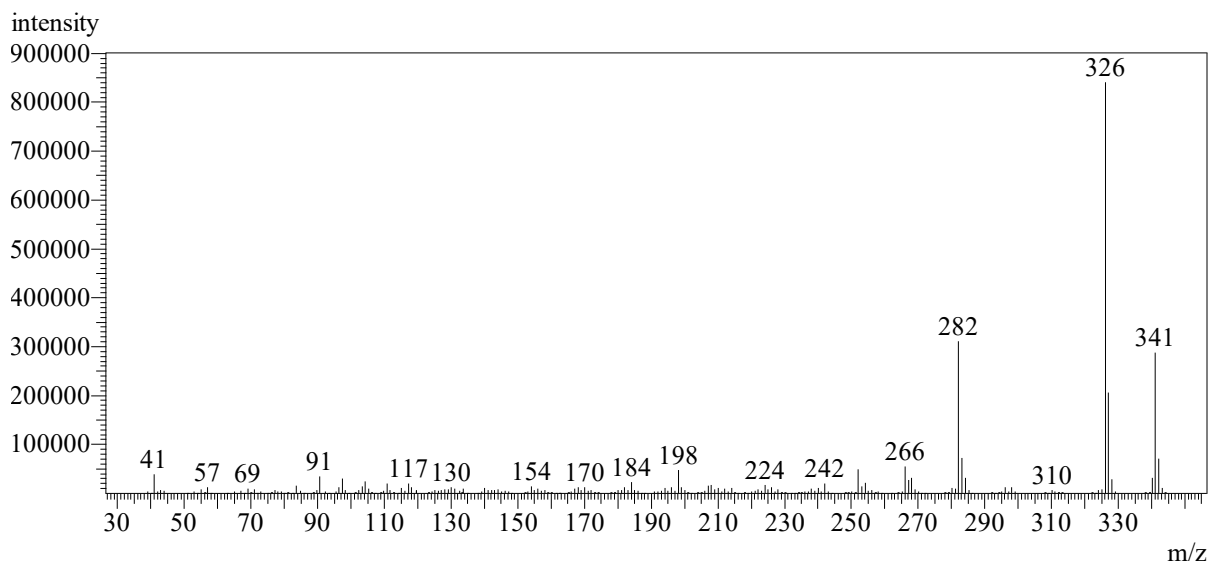
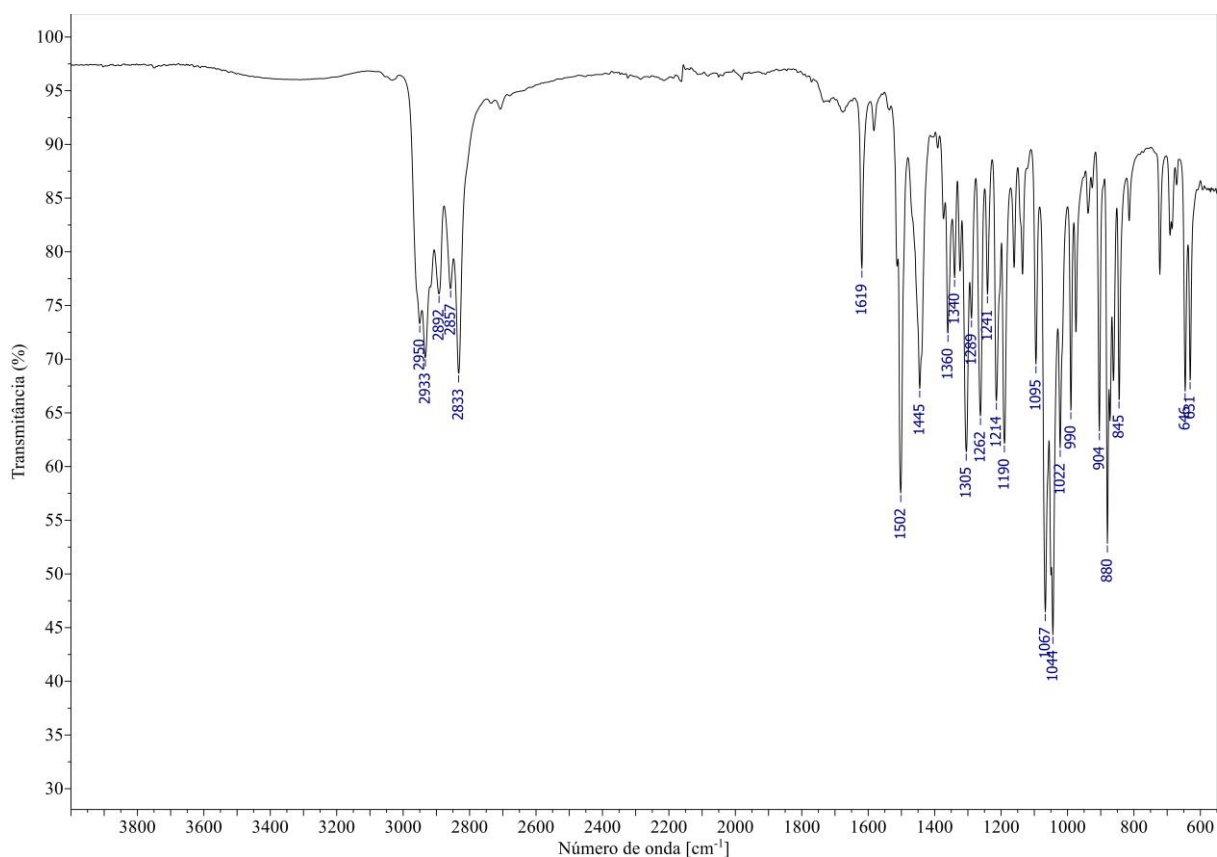
Figura 171 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **8C**.**Figura 172** – Espectro no IV (reflectância) de **8C**.

Figura 173 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **8C**.

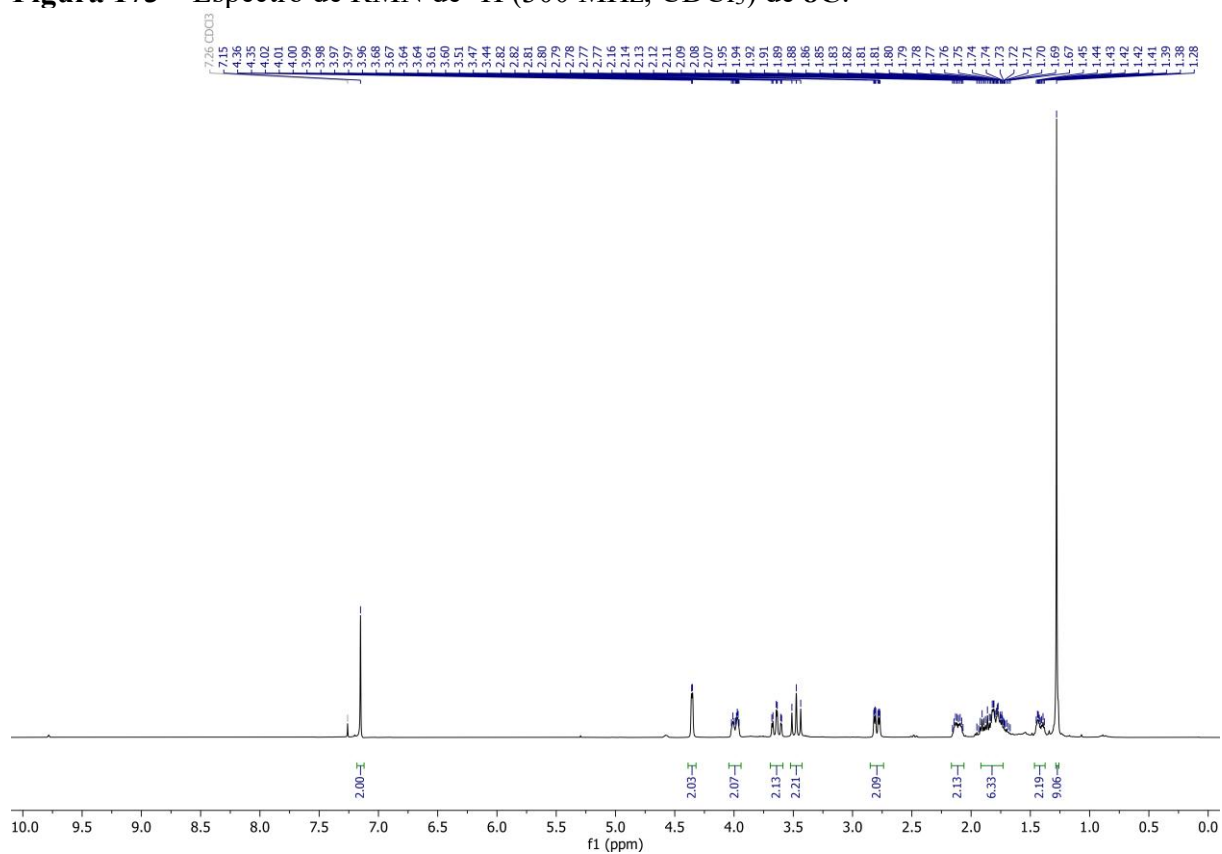


Figura 174 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **8C**.

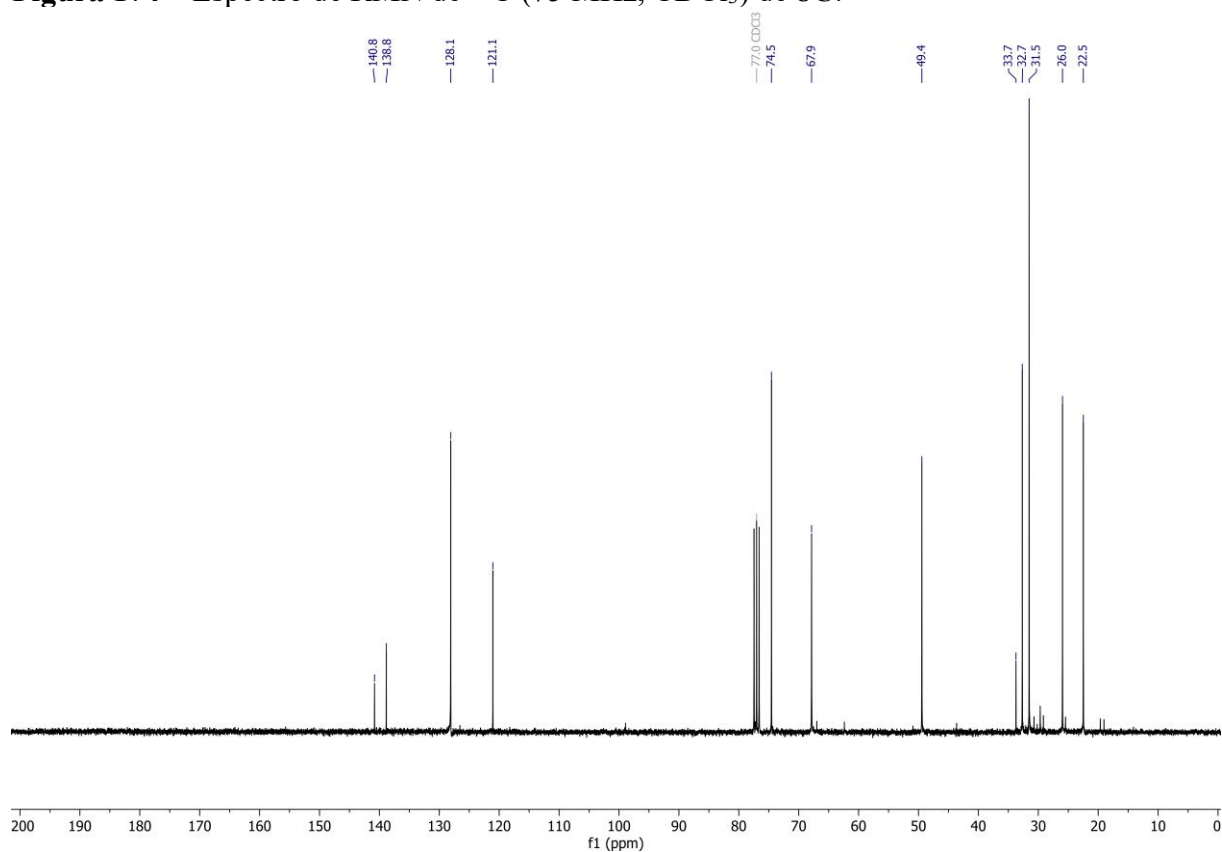


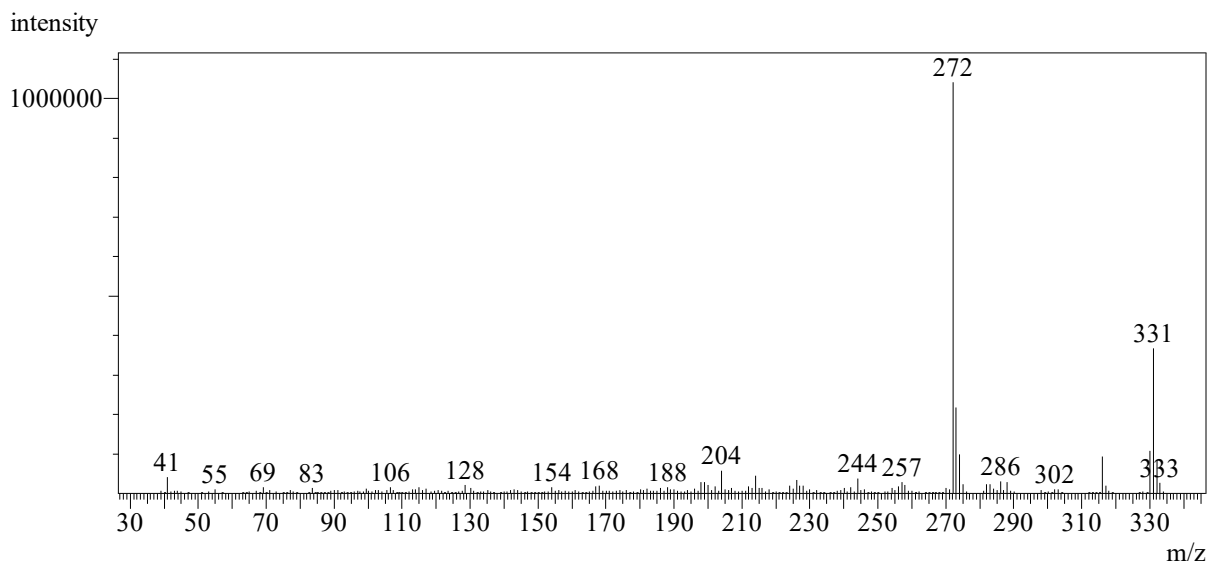
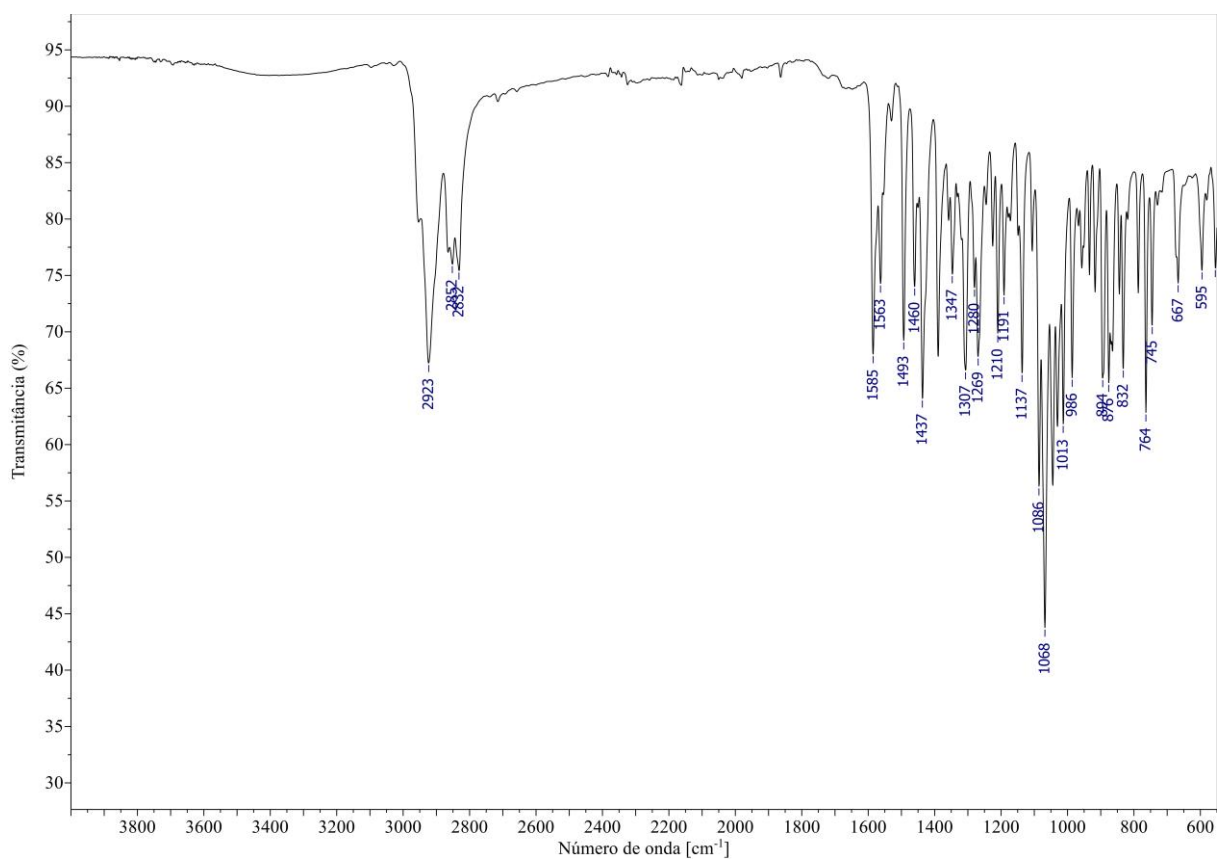
Figura 175 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-9T.**Figura 176** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-9T.

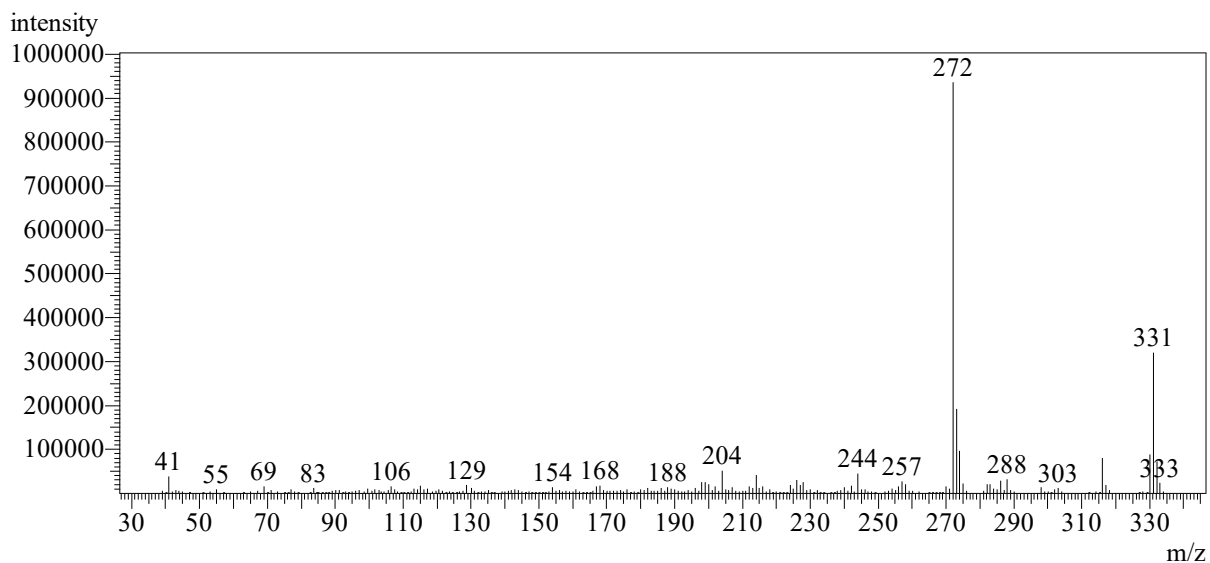
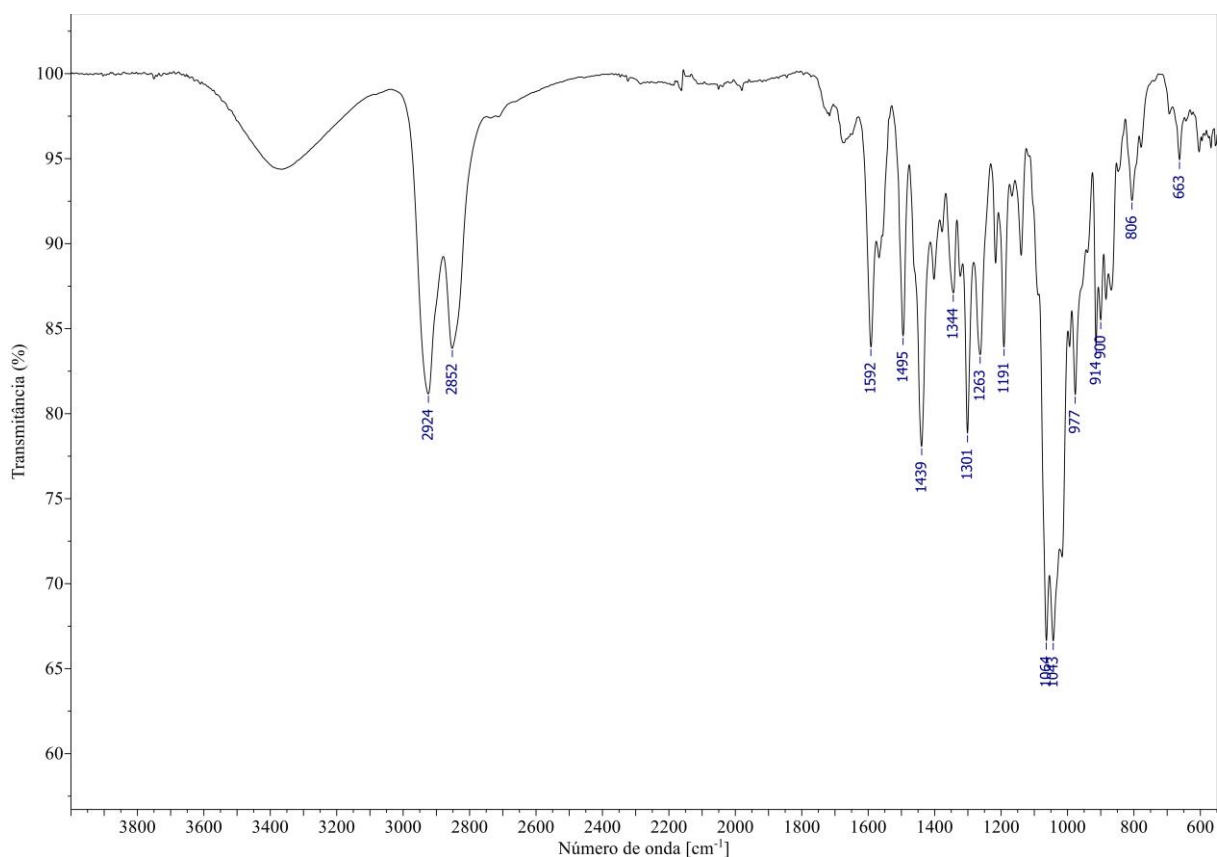
Figura 179 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de 9C.**Figura 180** – Espectro no IV (reflectância) de 9C.

Figura 181 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **9C**.

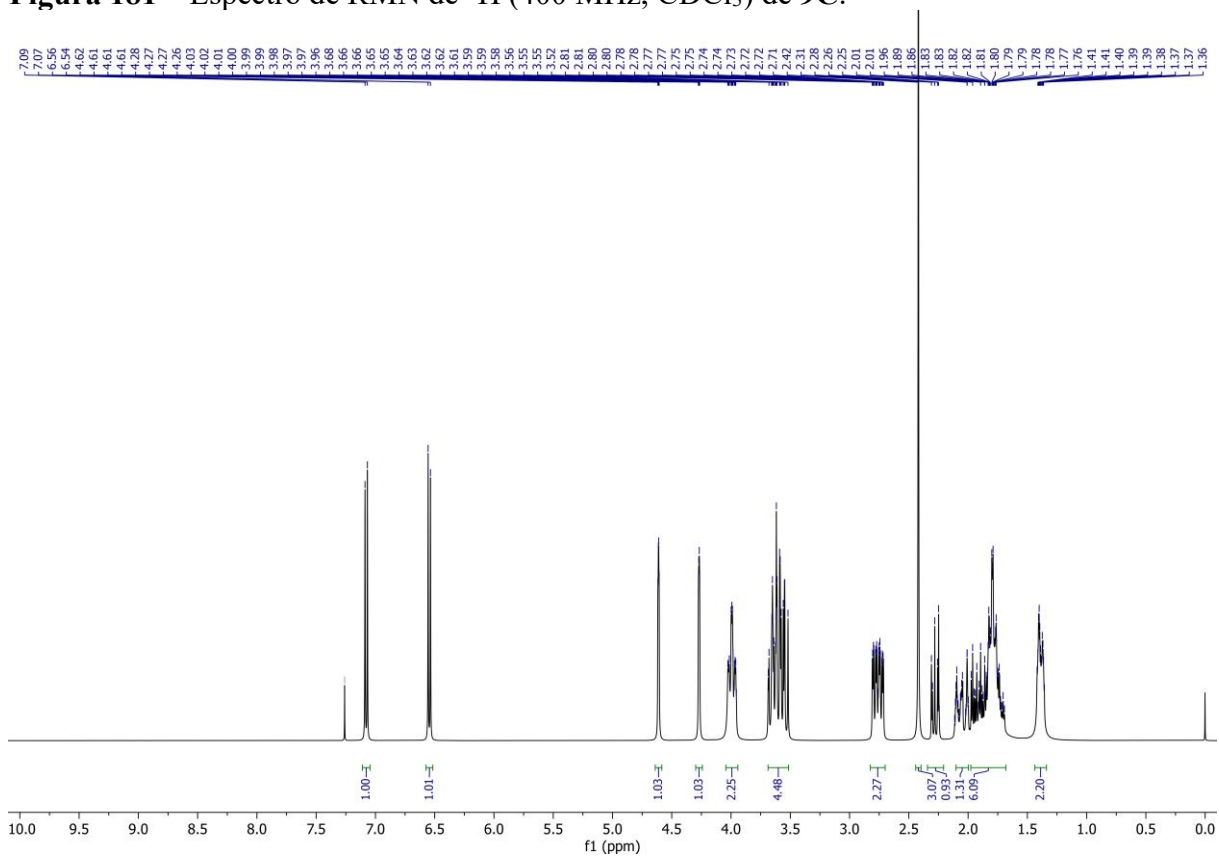


Figura 182 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **9C**.

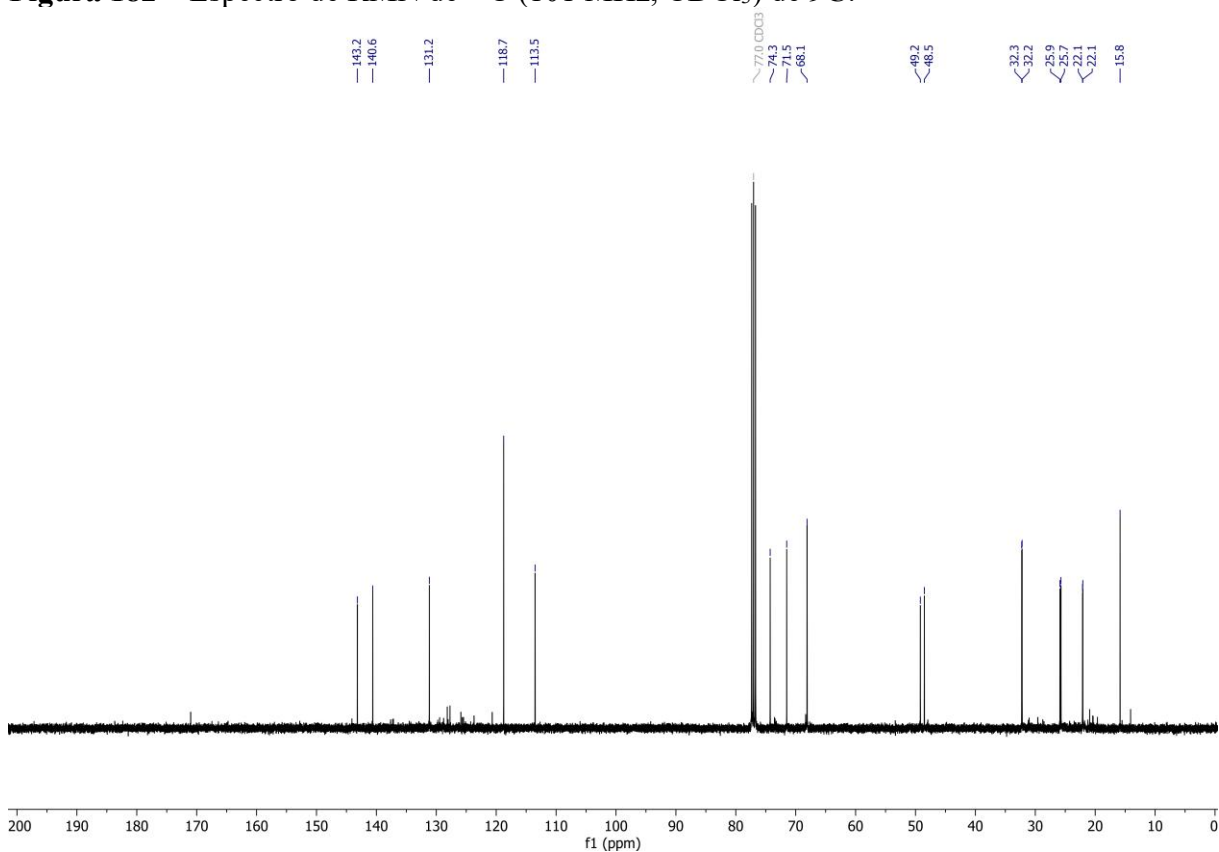


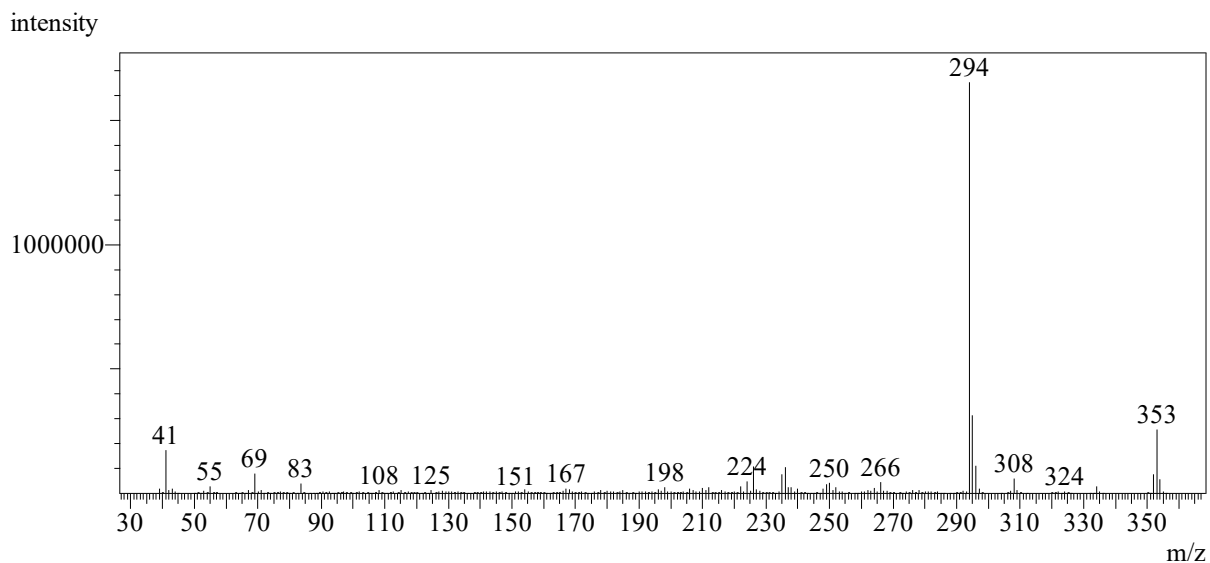
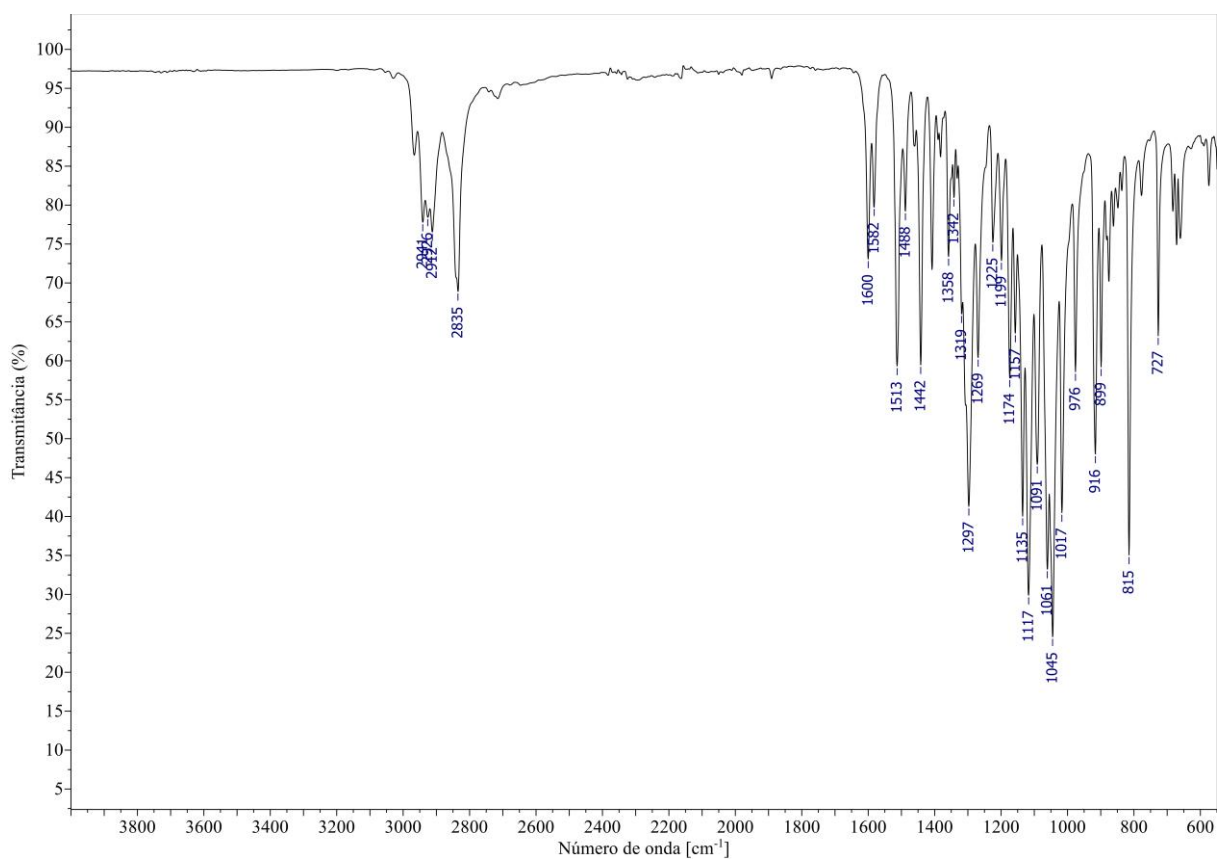
Figura 183 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-10T.**Figura 184** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-10T.

Figura 185 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (\pm) -10T.

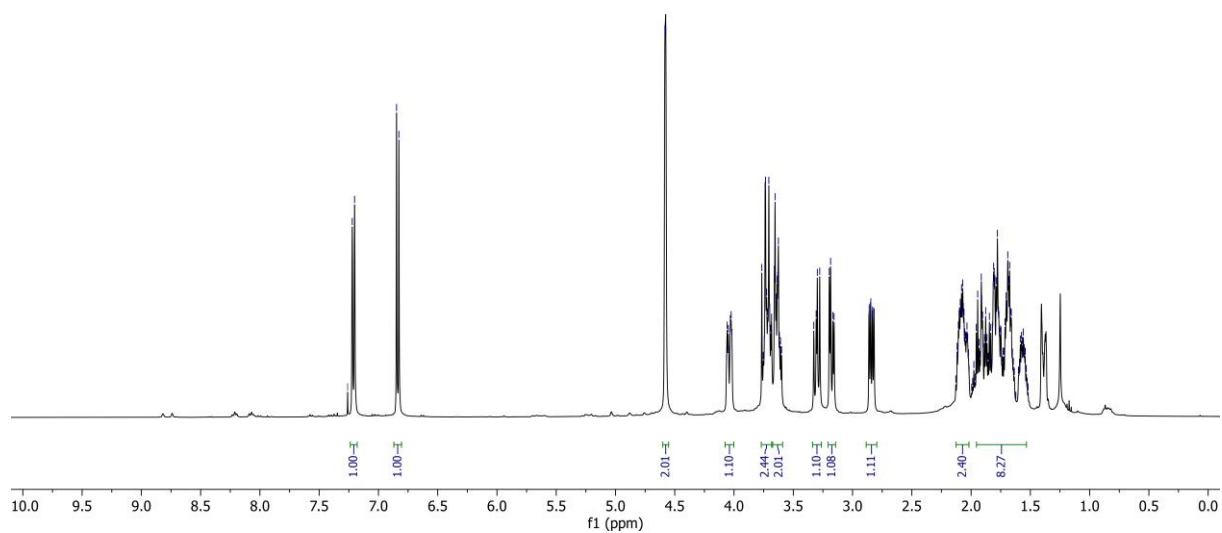


Figura 186 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (\pm) -10T.

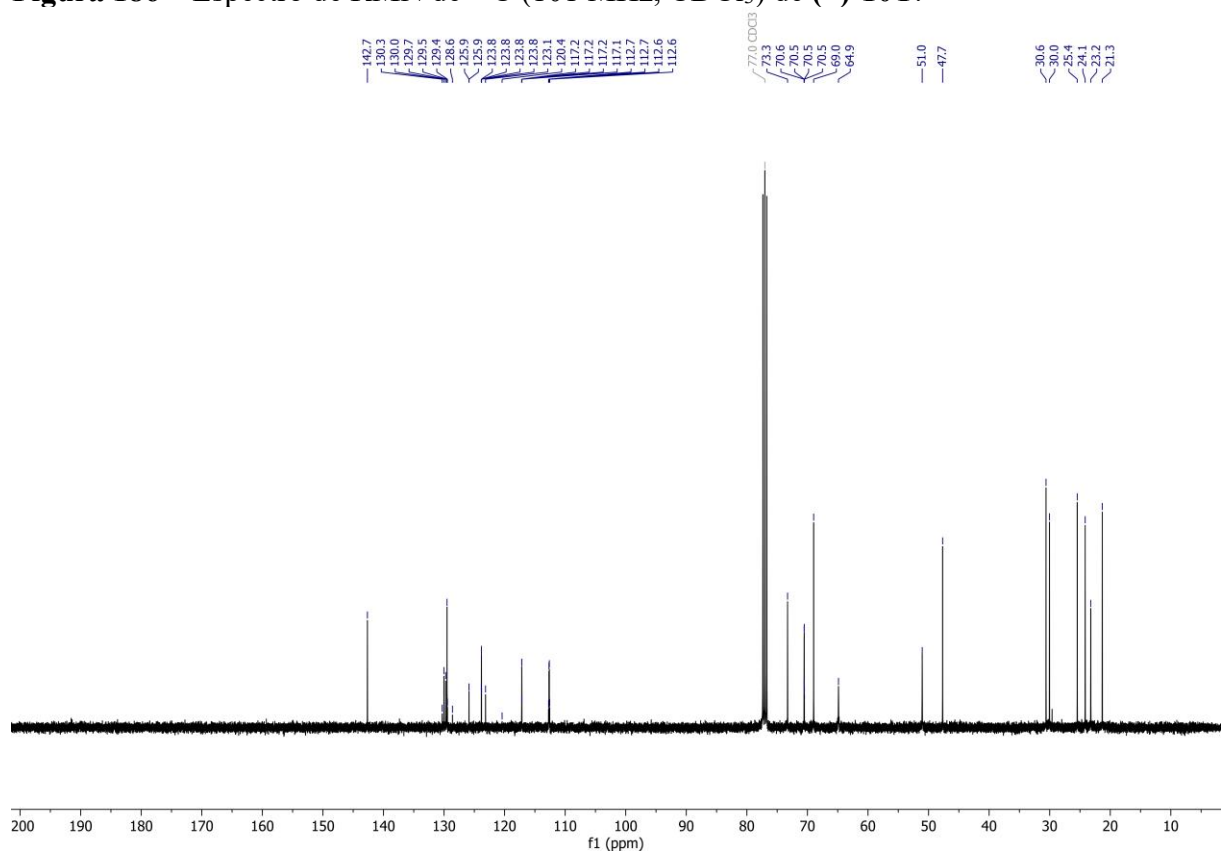


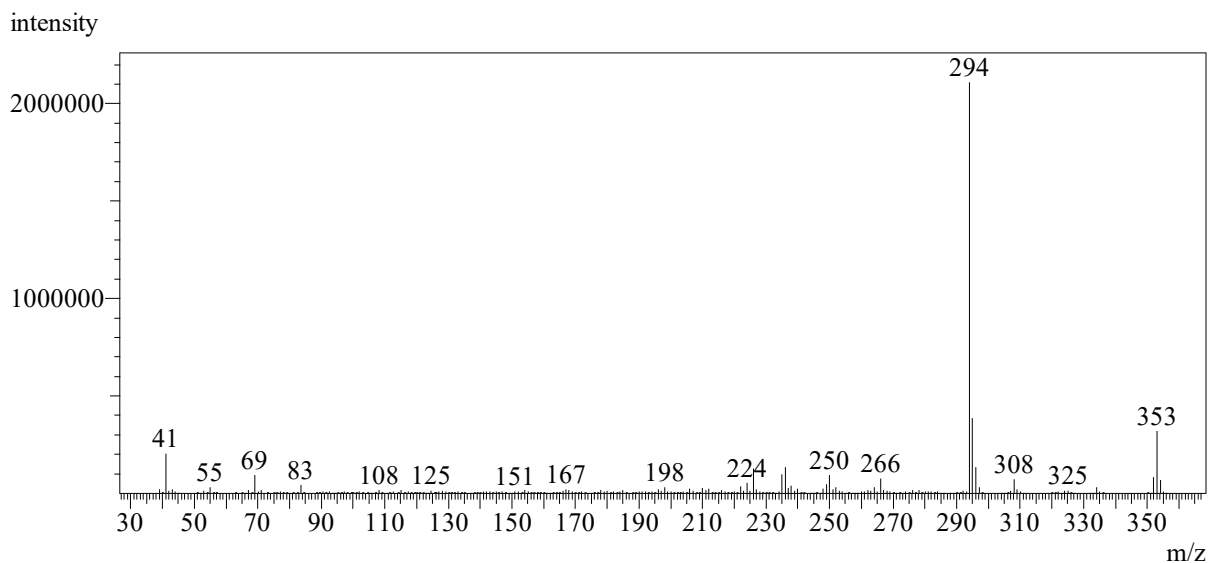
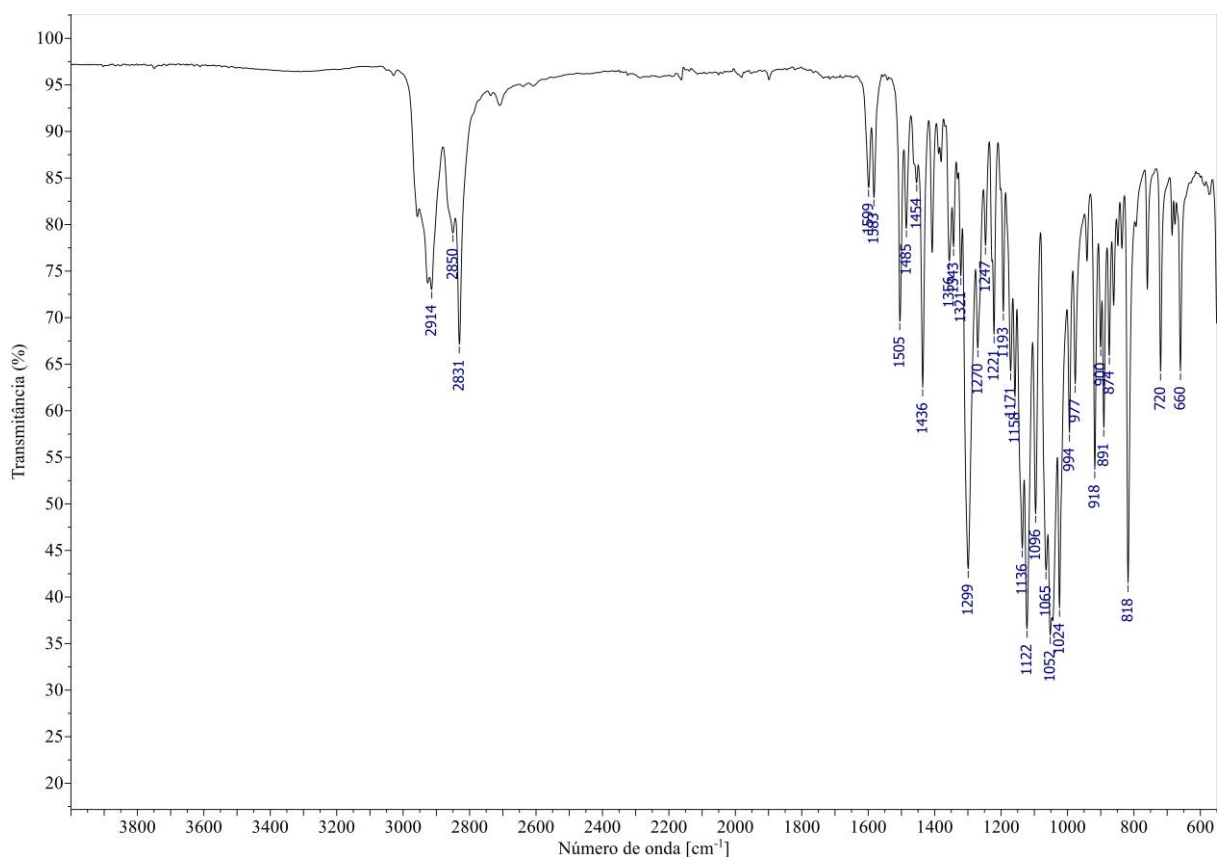
Figura 187 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **10C**.**Figura 188** – Espectro no IV (reflectância) de **10C**.

Figura 189 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **10C**.

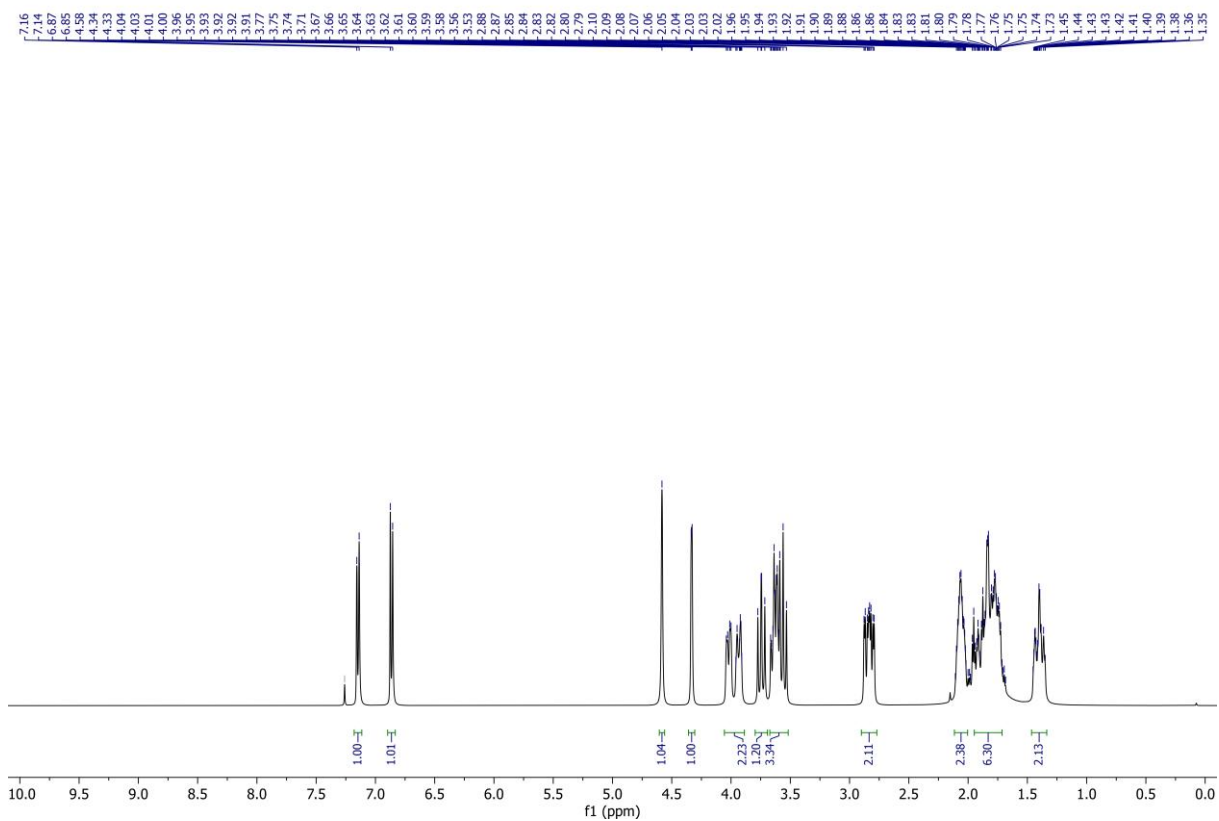


Figura 190 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **10C**.

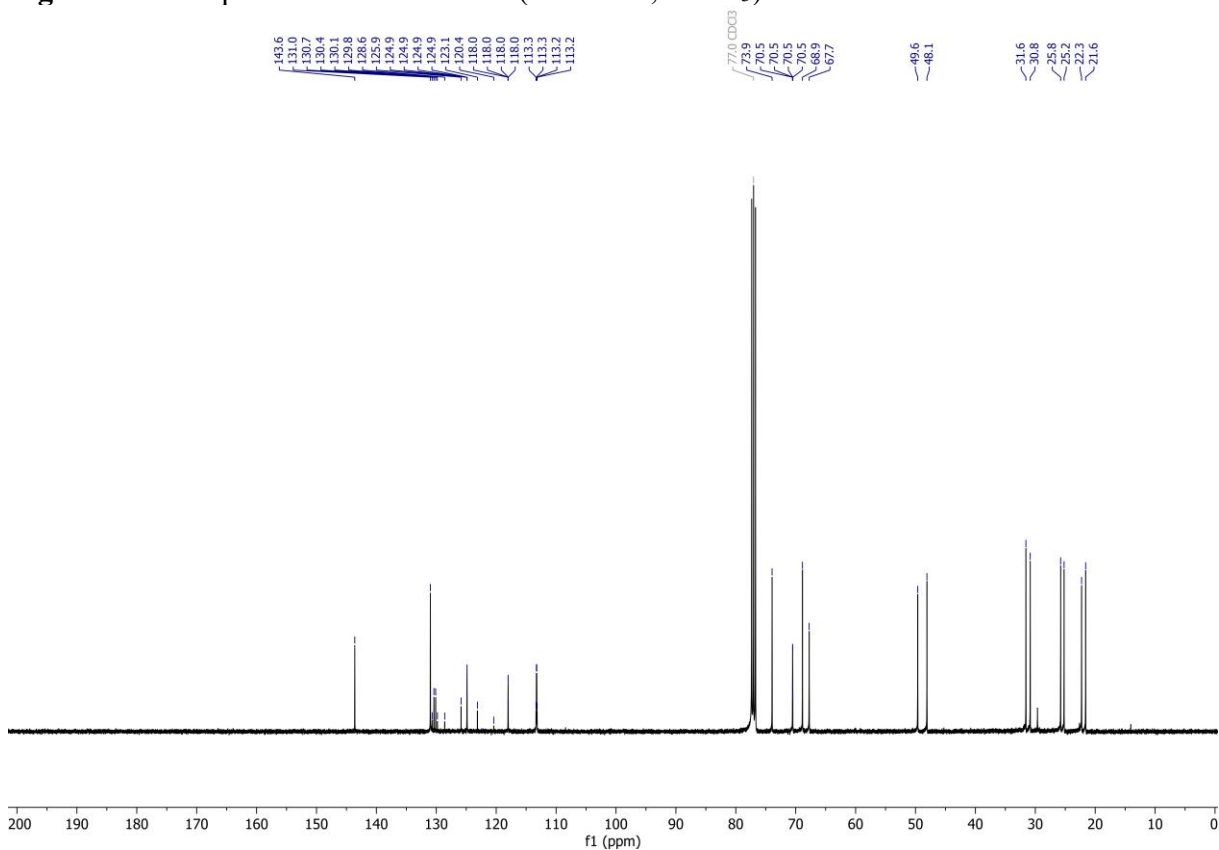


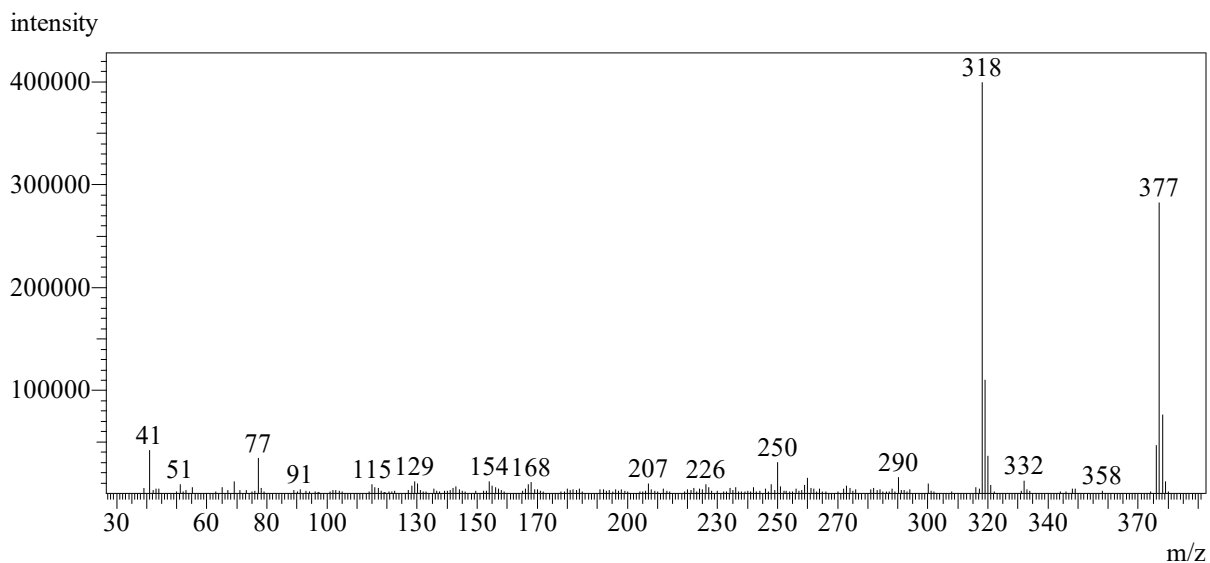
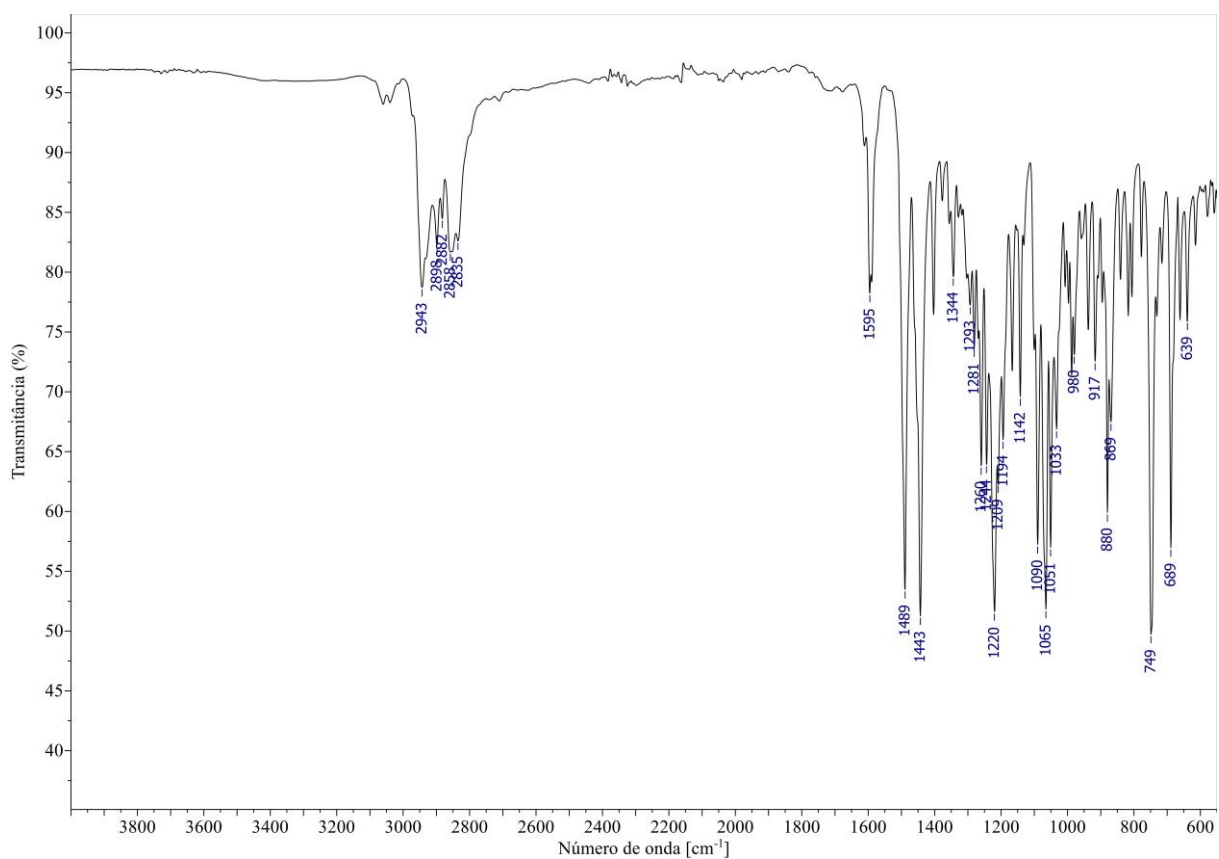
Figura 191 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-11T.**Figura 192** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-11T.

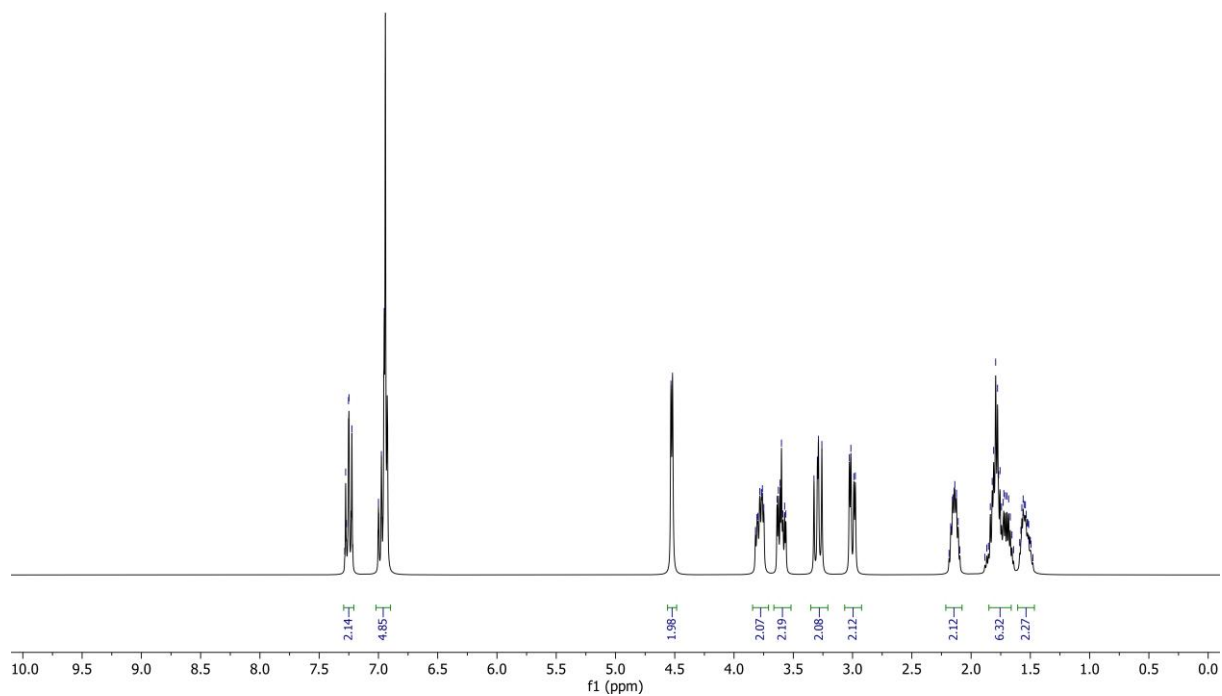
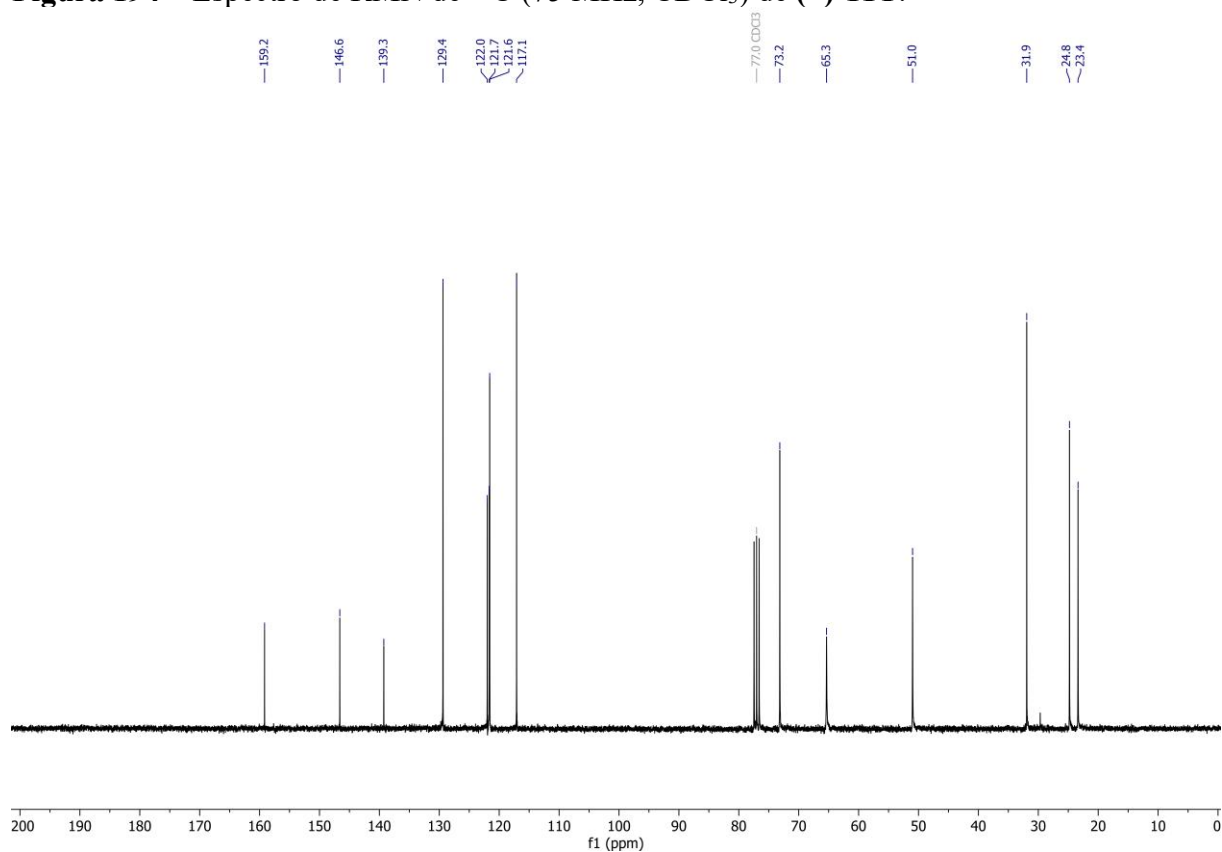
Figura 193 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)-11T.**Figura 194** – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)-11T.

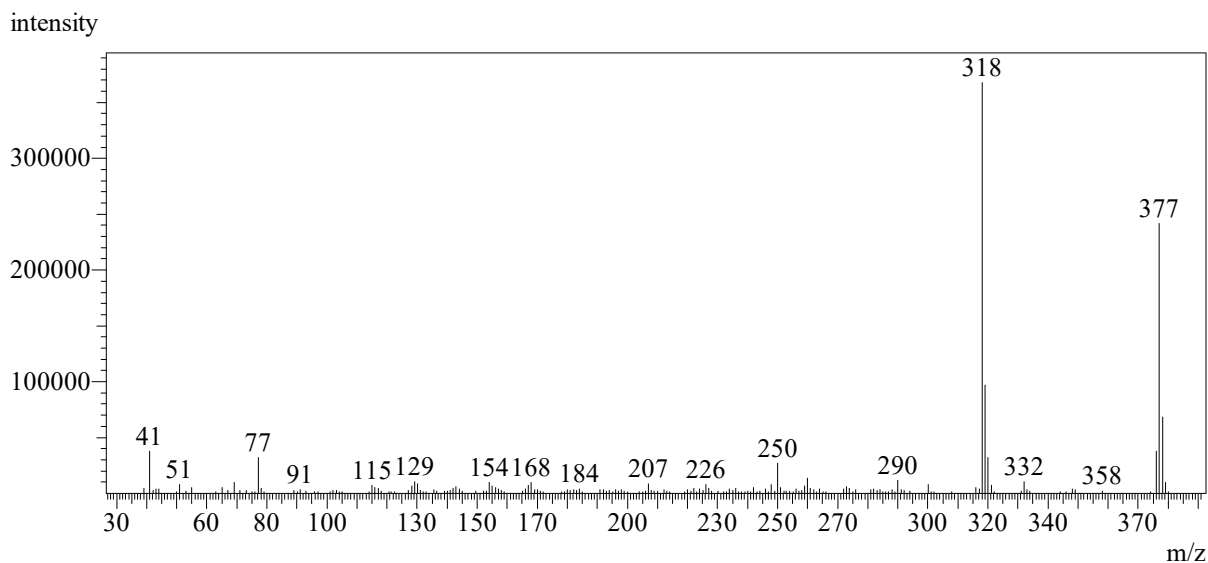
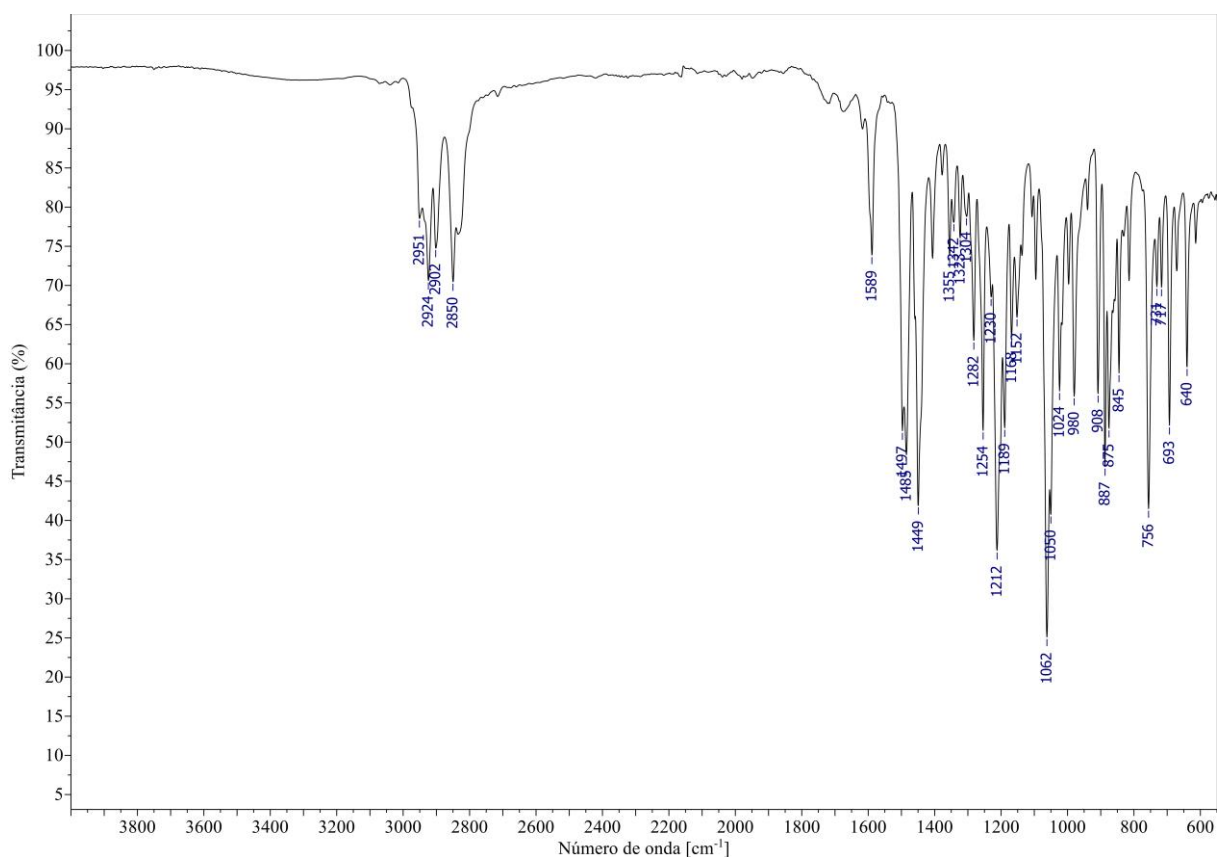
Figura 195 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **11C**.**Figura 196** – Espectro no IV (reflectância) de **11C**.

Figura 197 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **11C**.

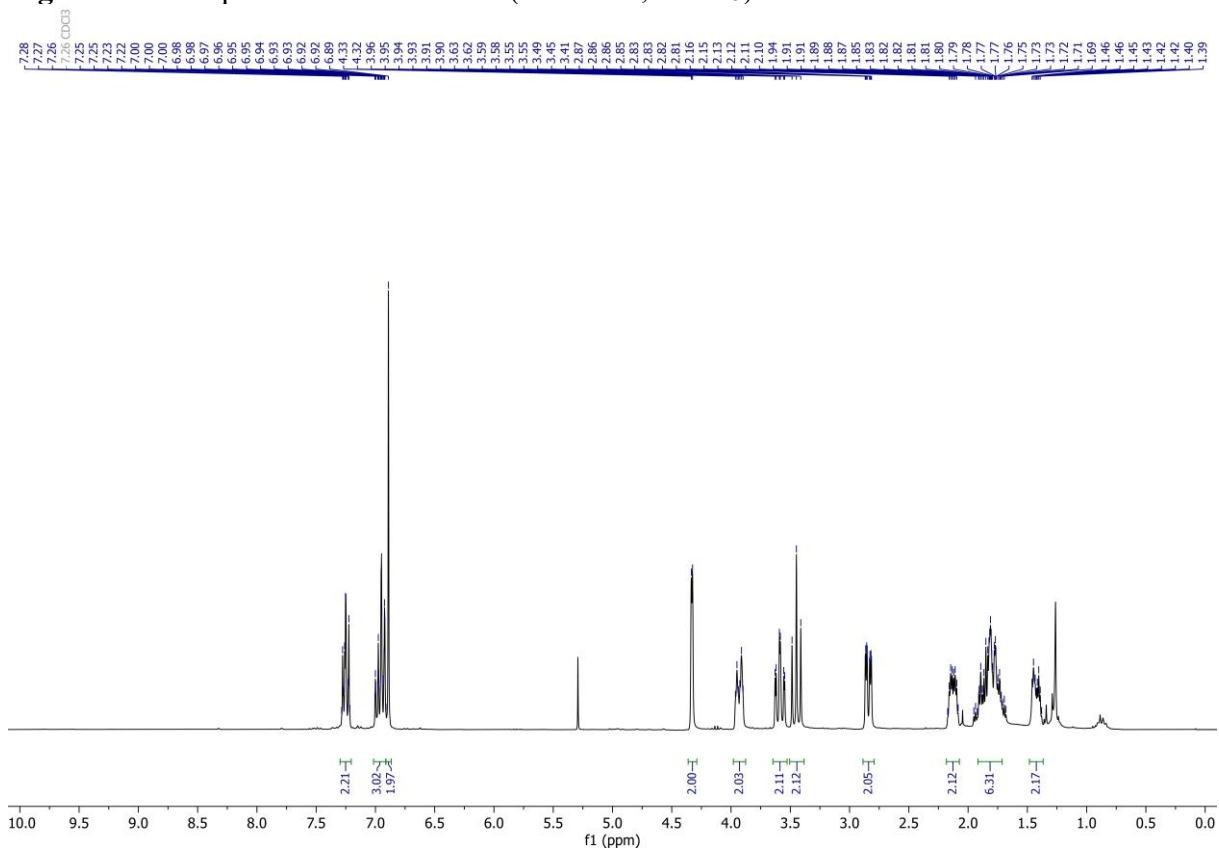


Figura 198 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **11C**.

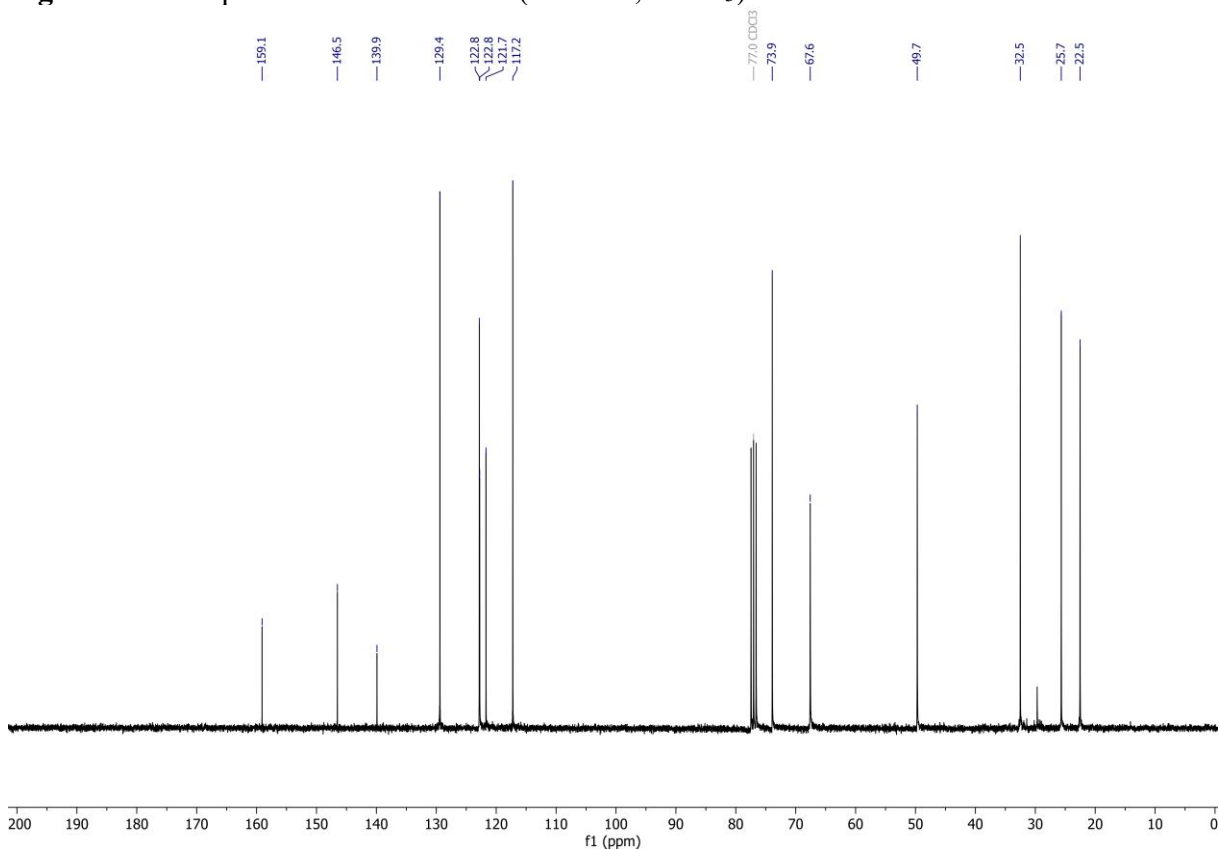


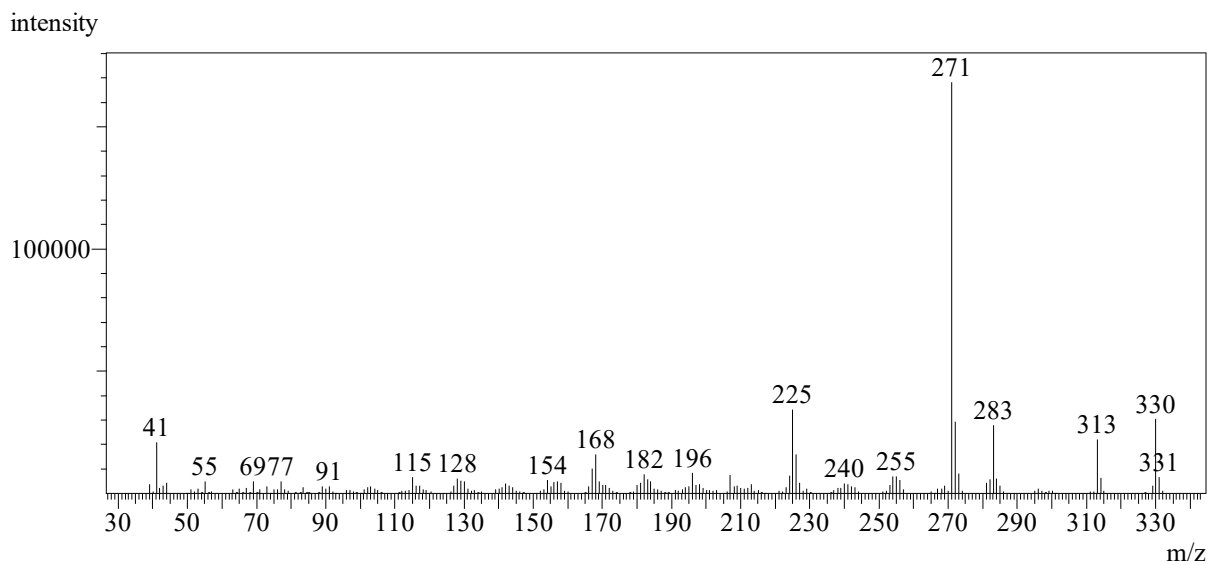
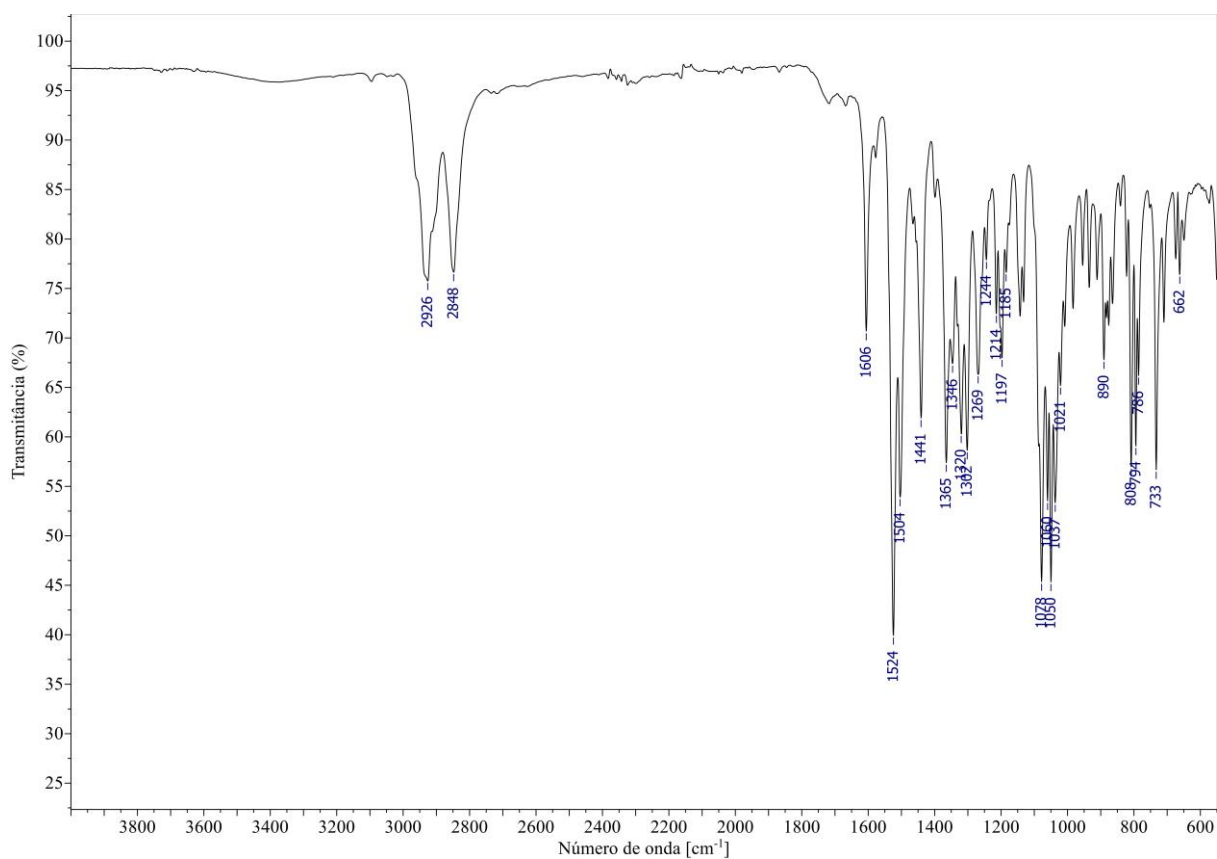
Figura 199 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-12T.**Figura 200** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-12T.

Figura 201 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm) -12T.

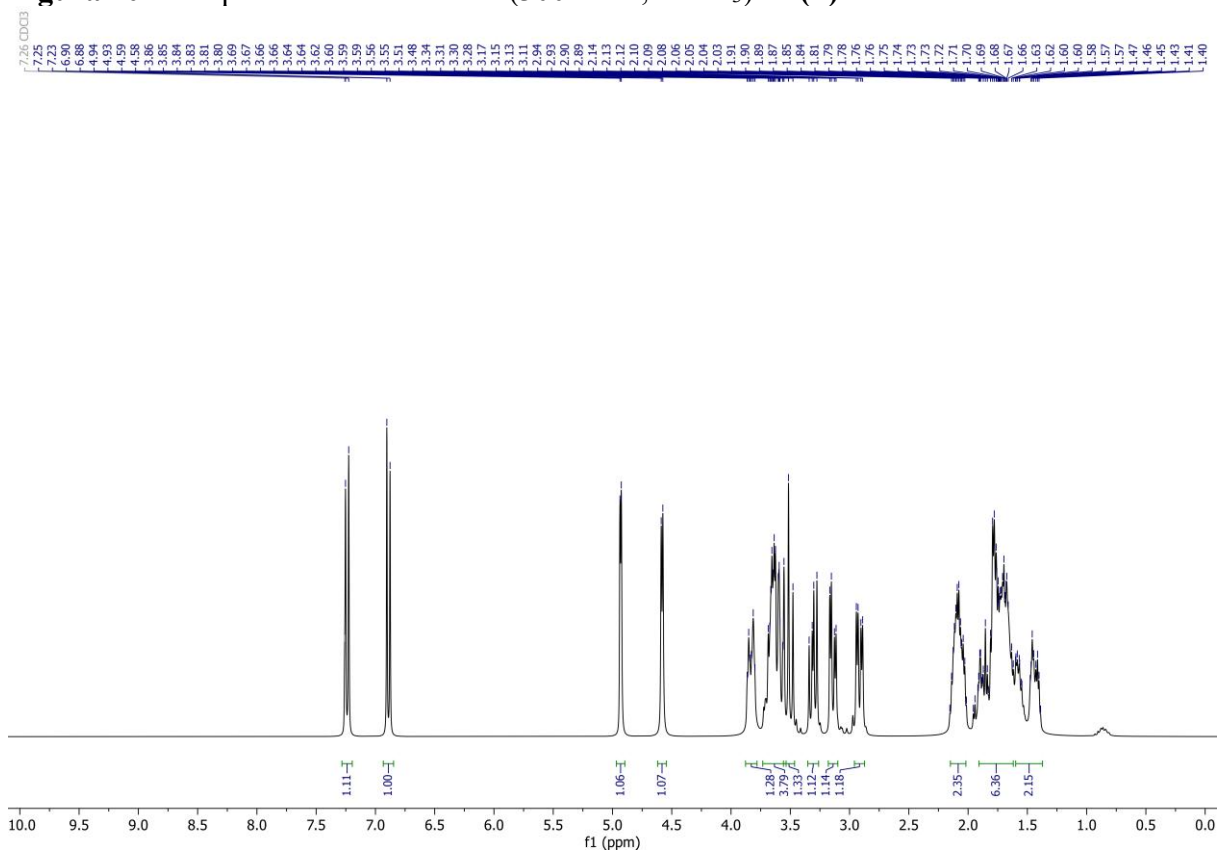


Figura 202 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm) -12T.

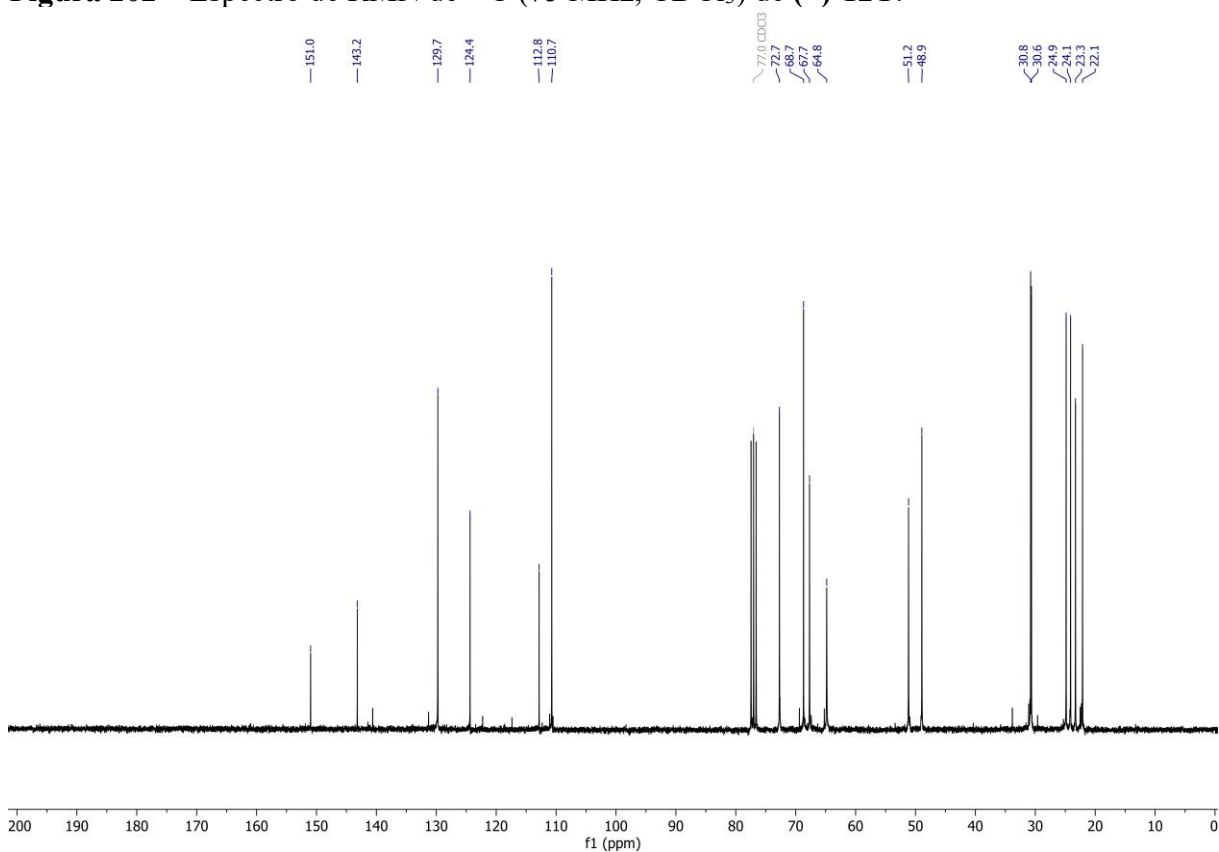


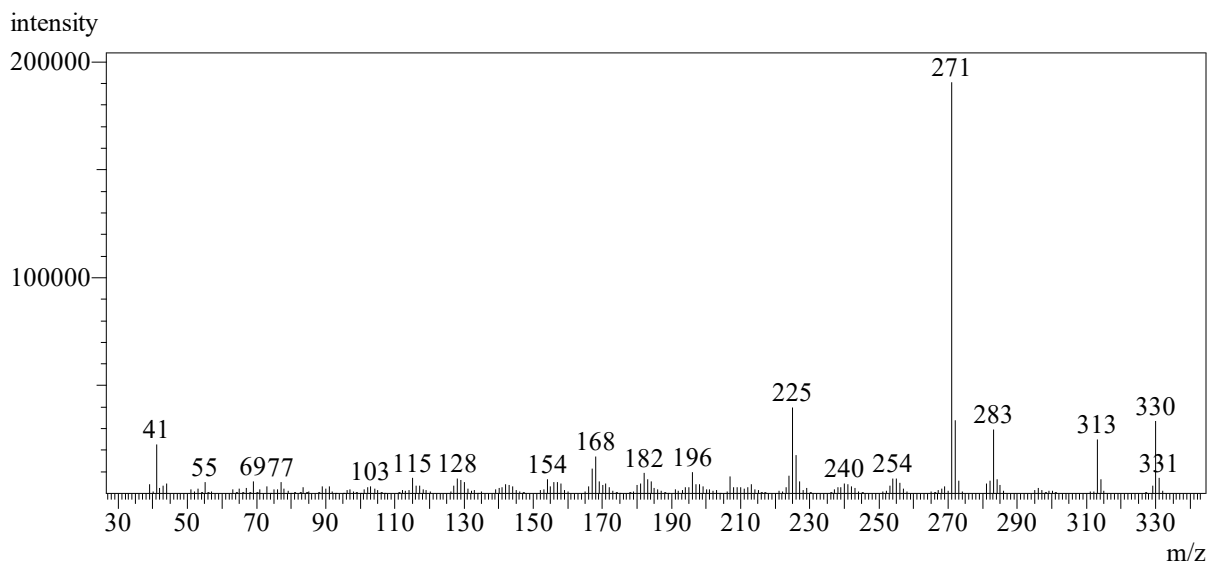
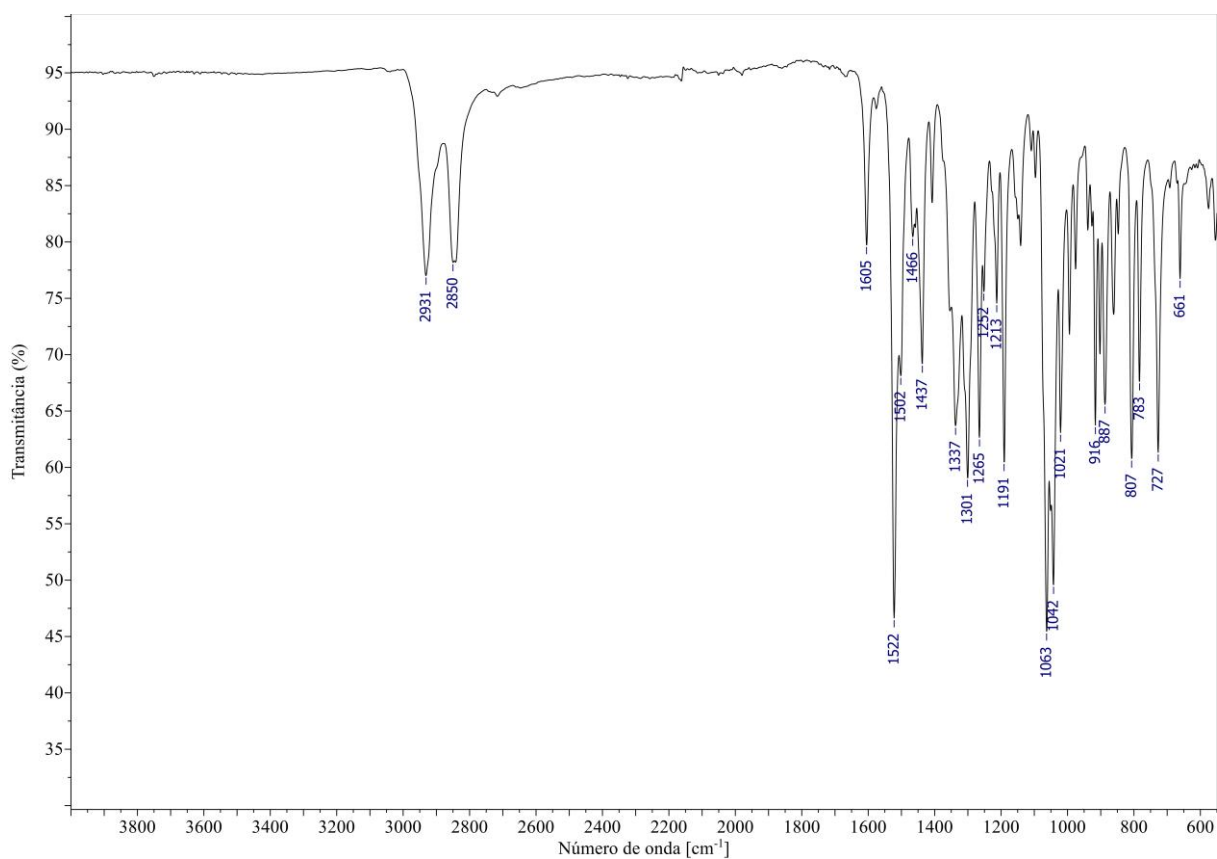
Figura 203 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **12C**.**Figura 204** – Espectro no IV (reflectância) de **12C**.

Figura 205 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **12C**.

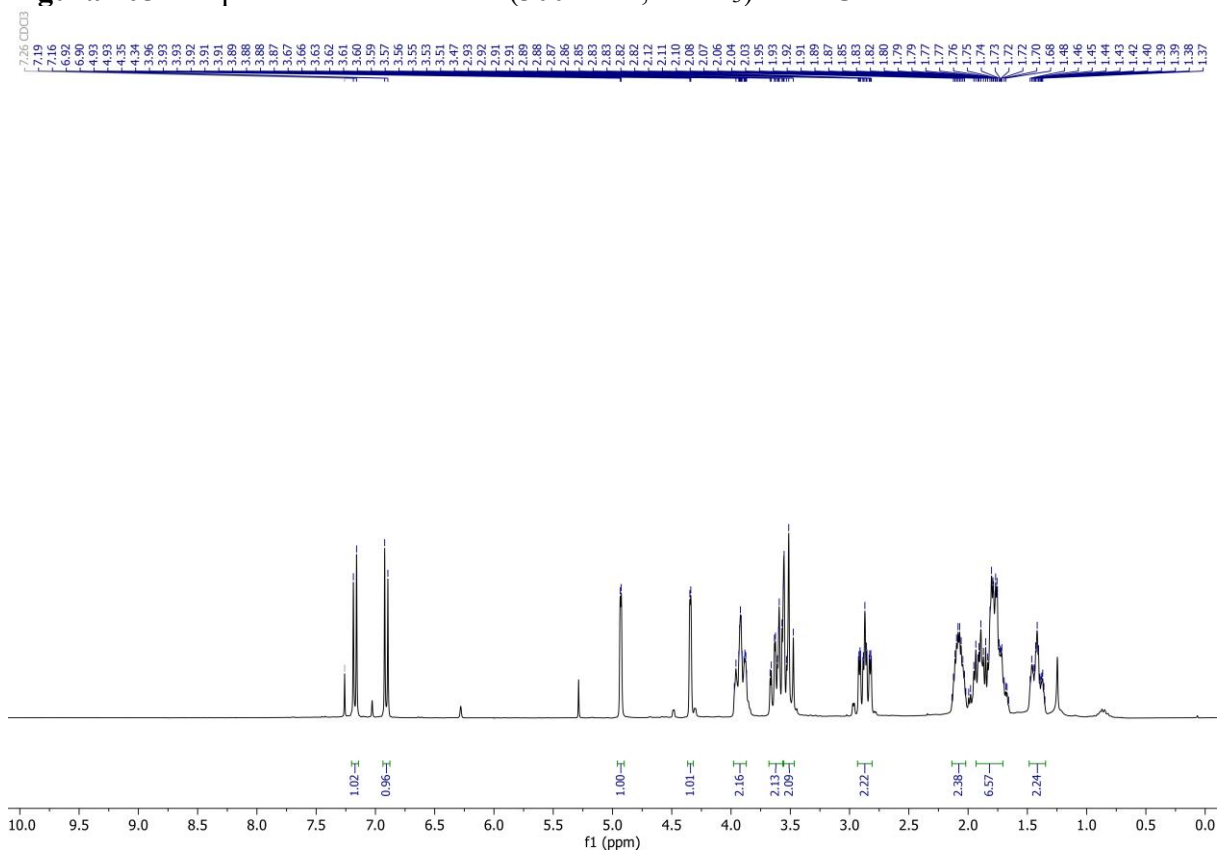


Figura 206 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **12C**.

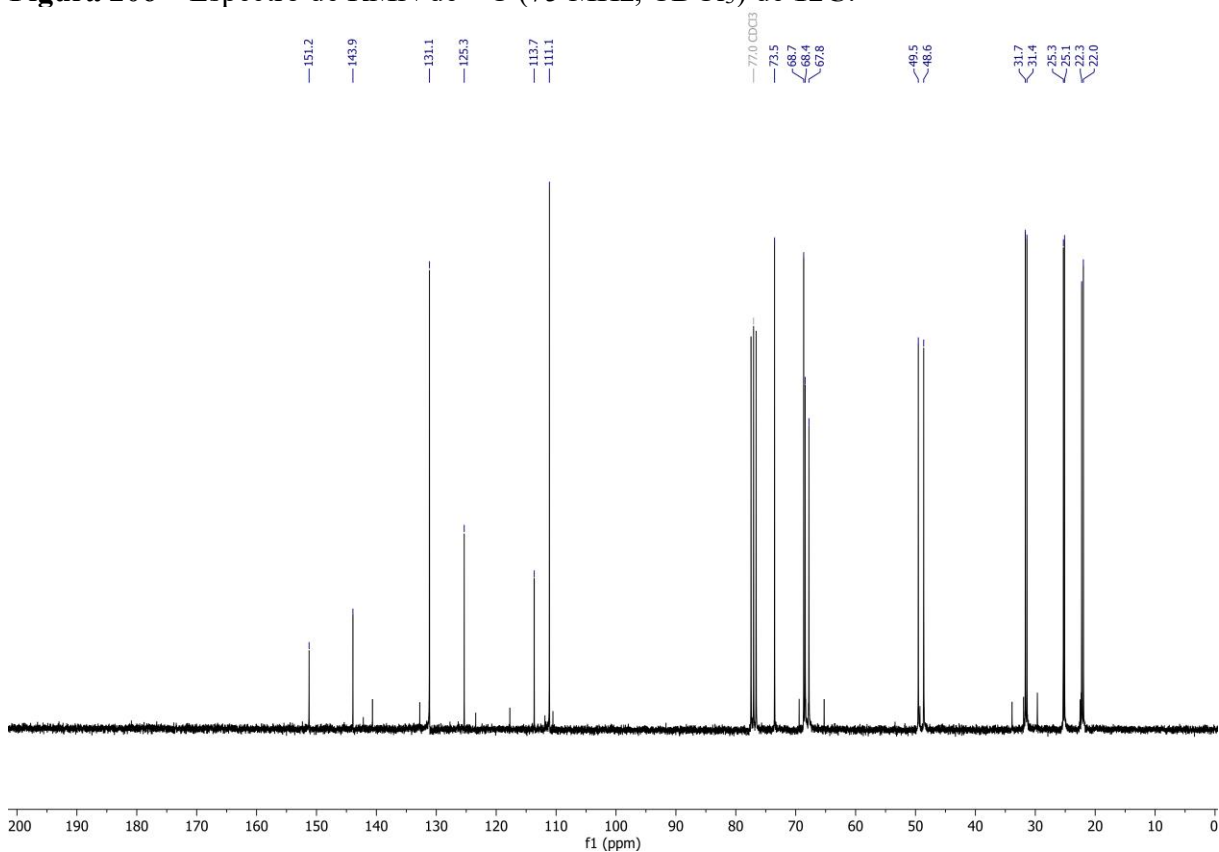


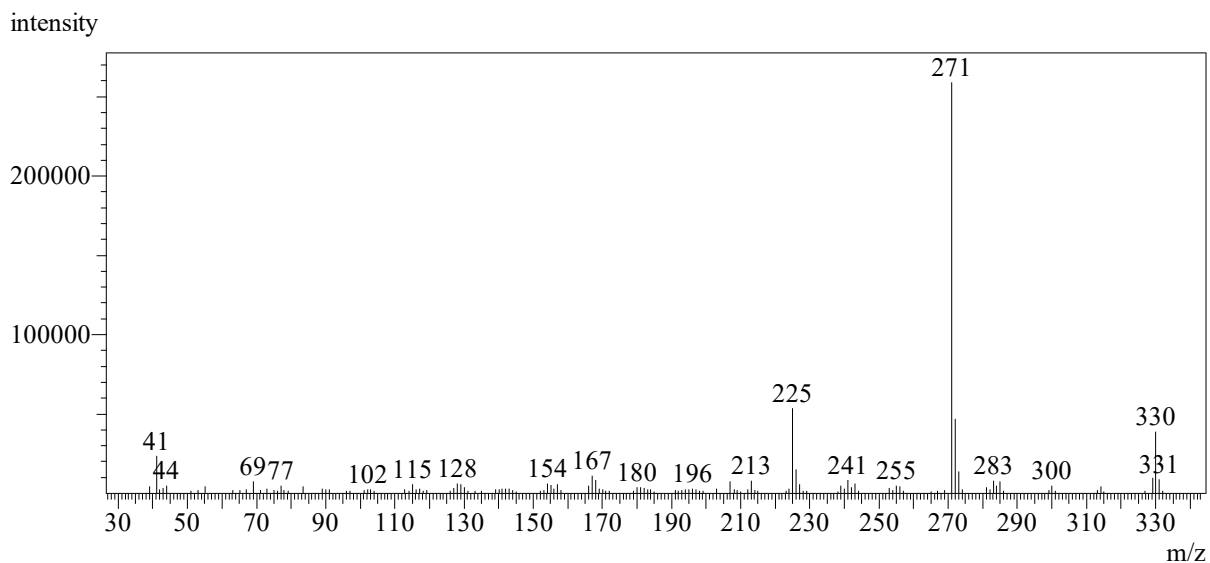
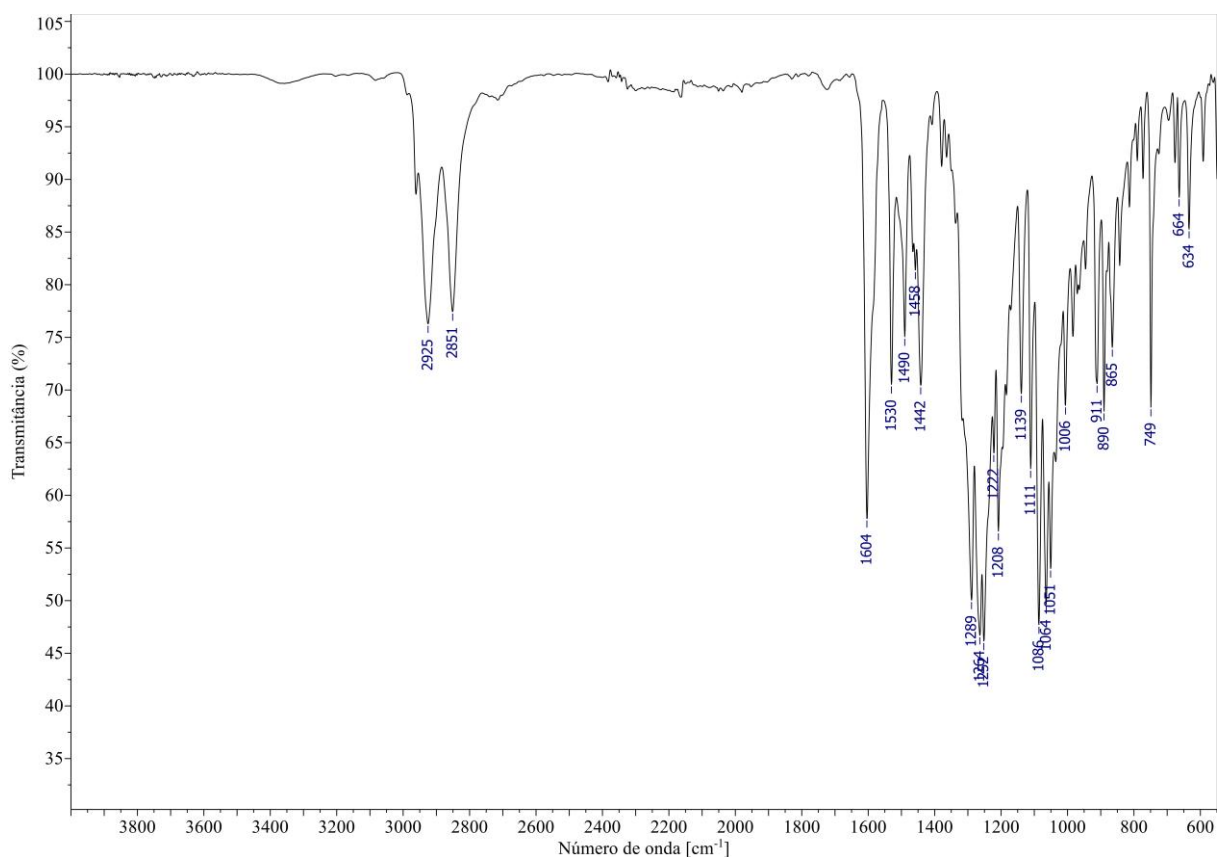
Figura 207 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-13T.**Figura 208** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-13T.

Figura 209 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**13T**.

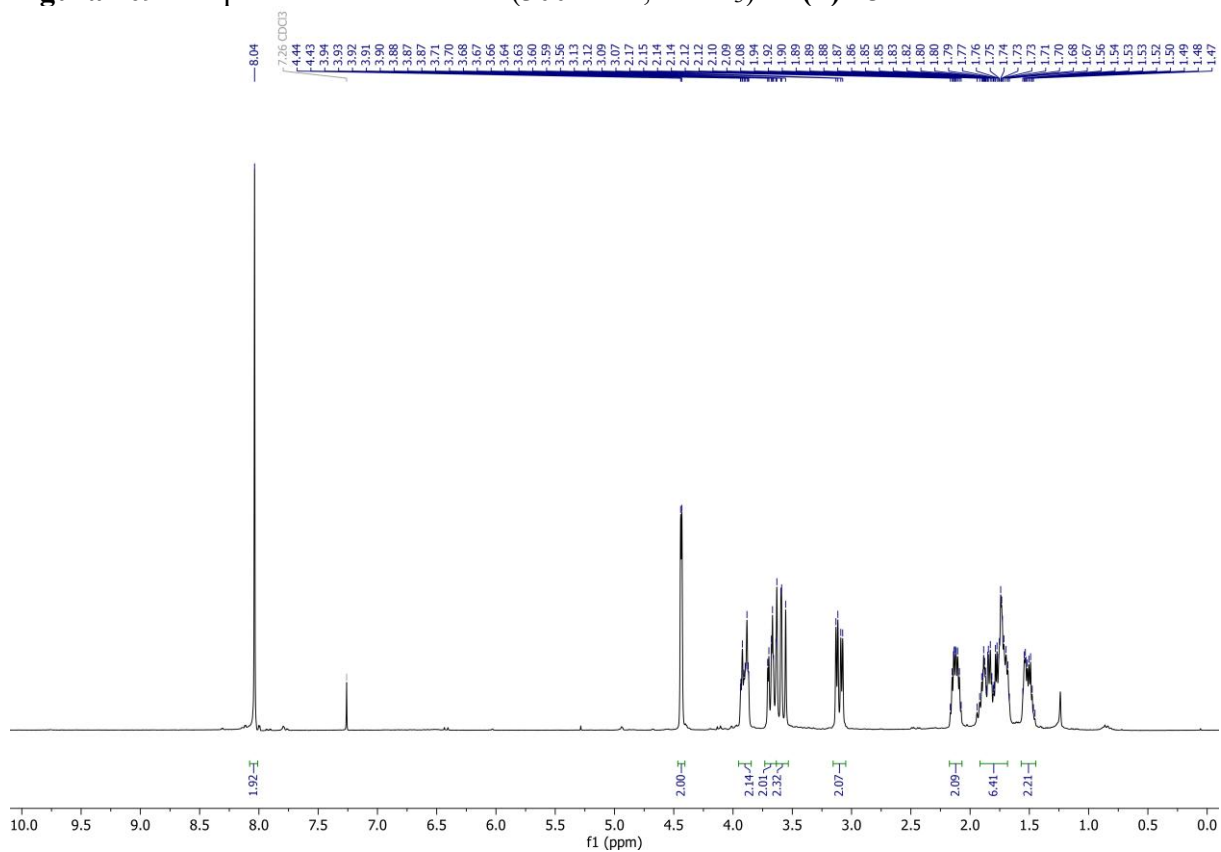


Figura 210 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**13T**.

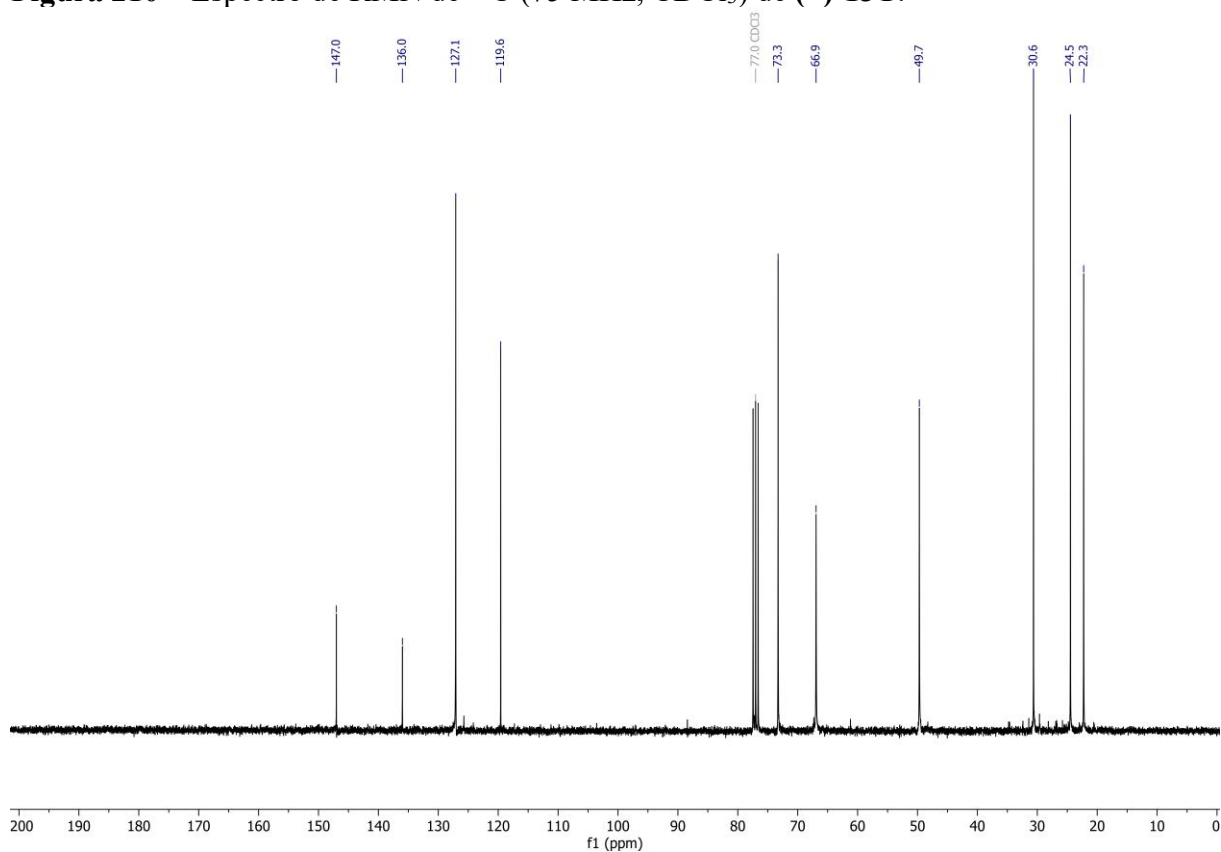


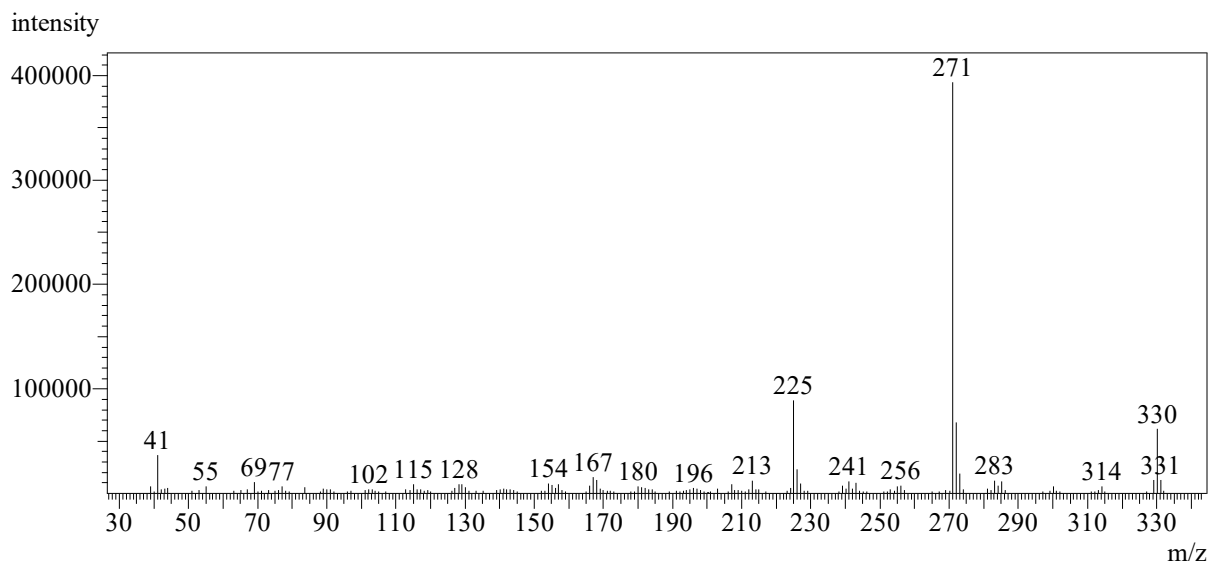
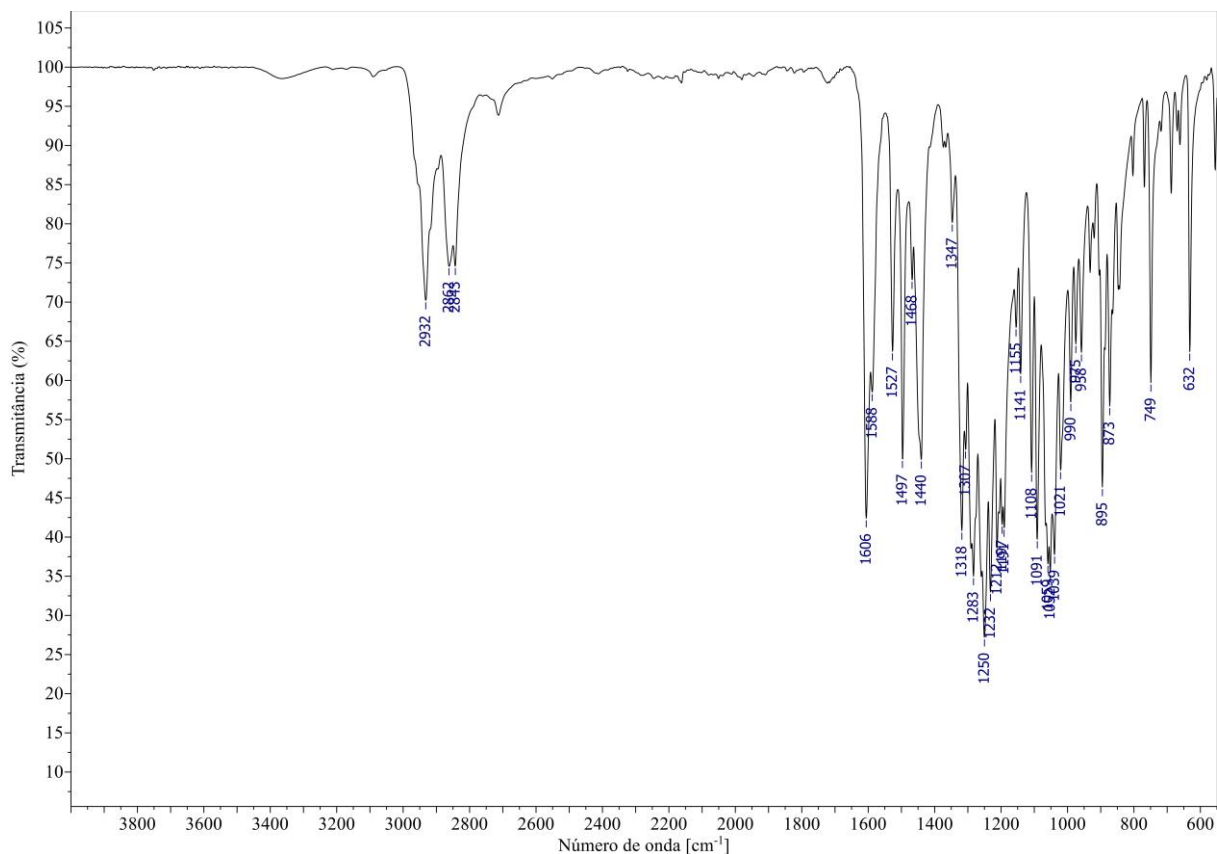
Figura 211 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **13C**.**Figura 212** – Espectro no IV (reflectância) de **13C**.

Figura 213 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **13C**.

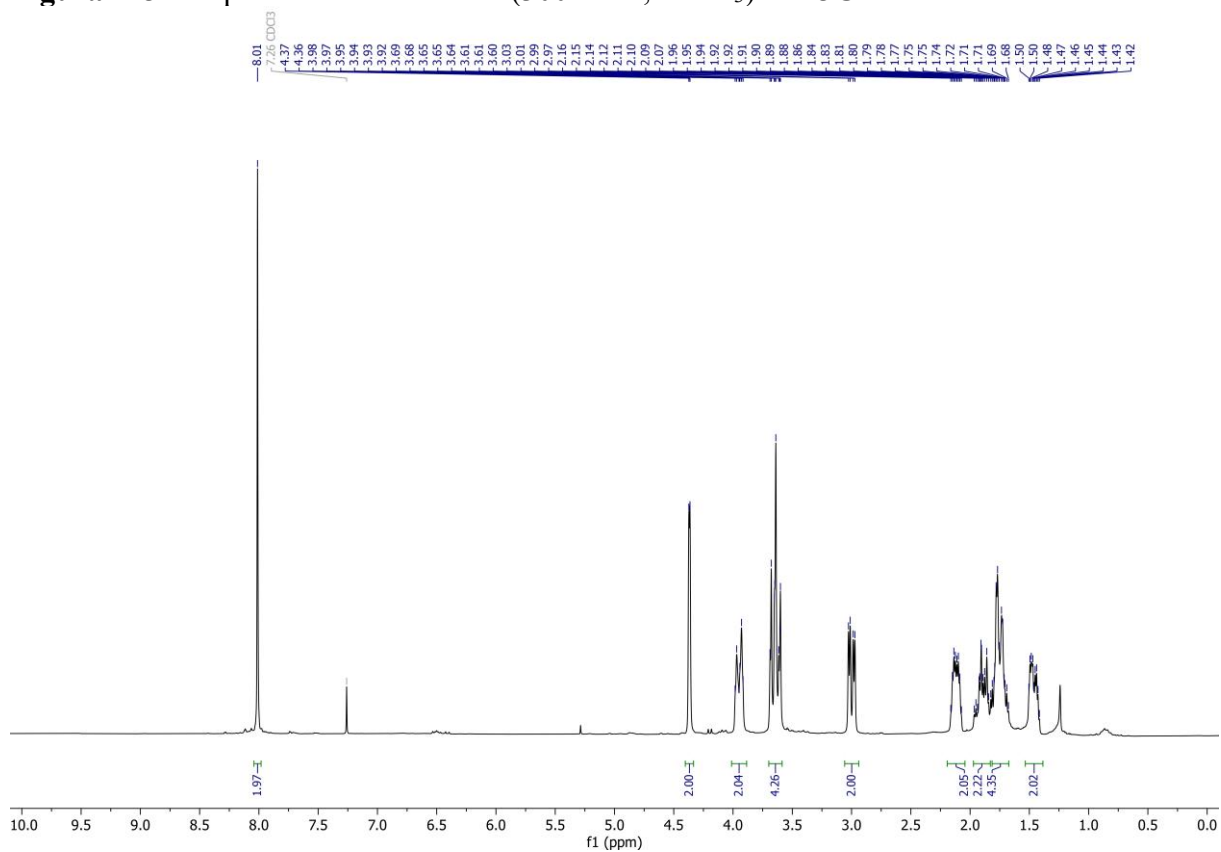


Figura 214 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **13C**.

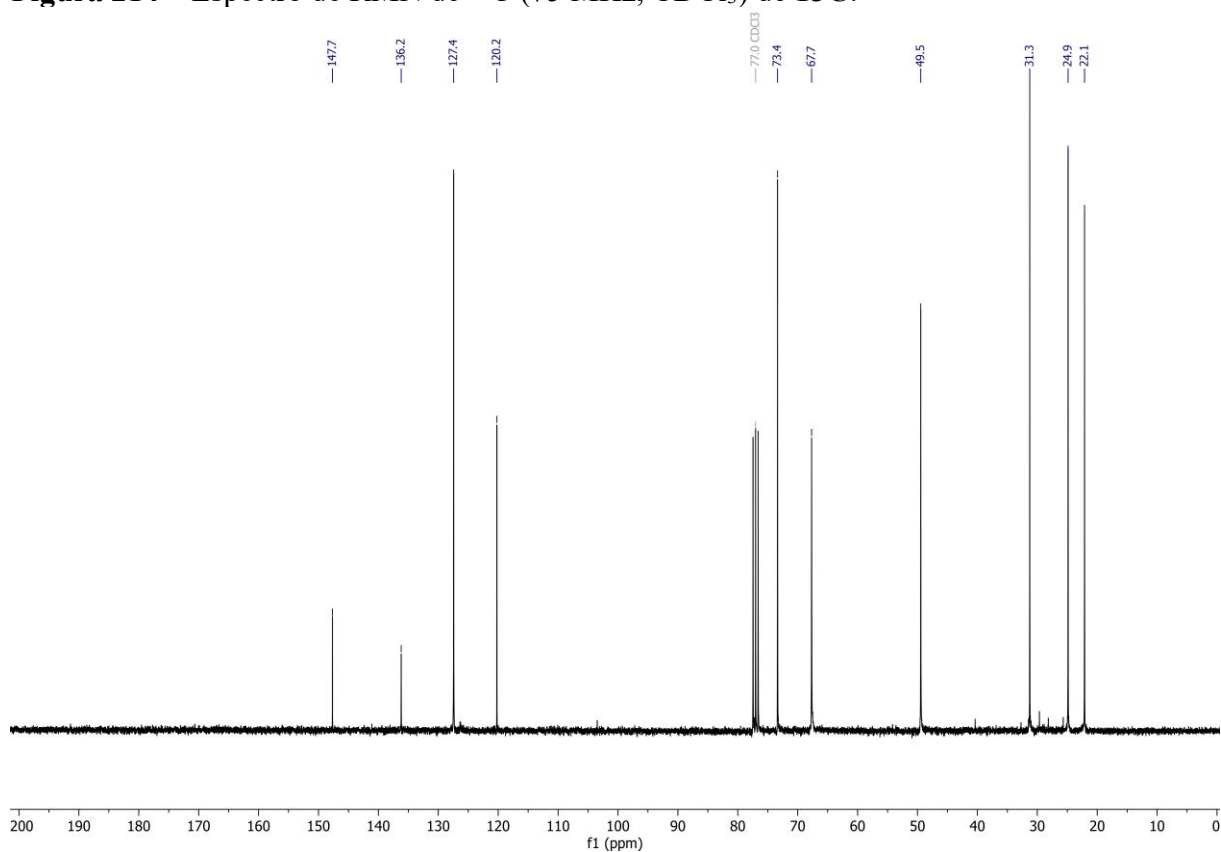


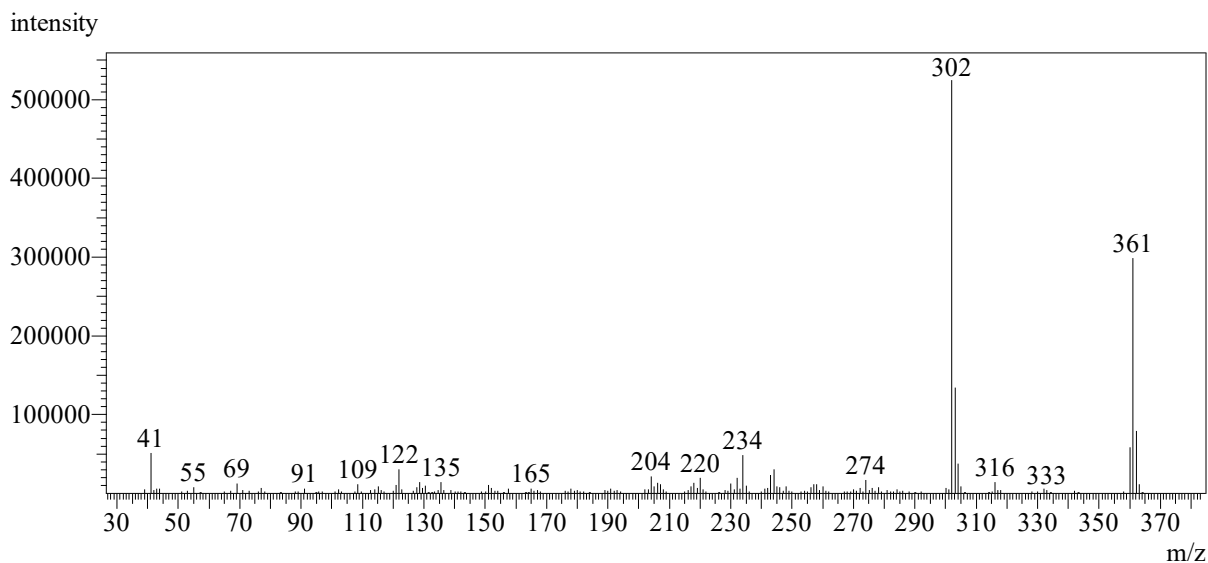
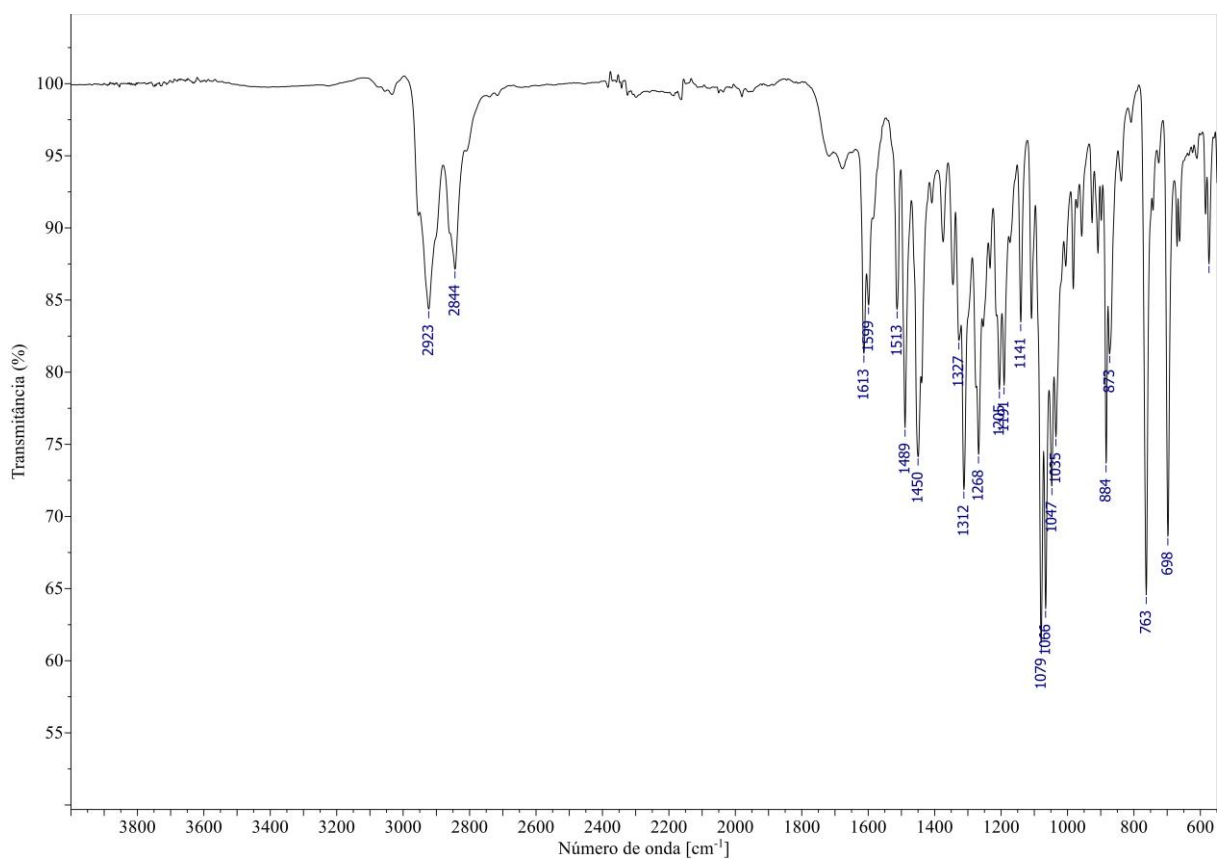
Figura 215 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-14T.**Figura 216** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-14T.

Figura 217 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)-14T.

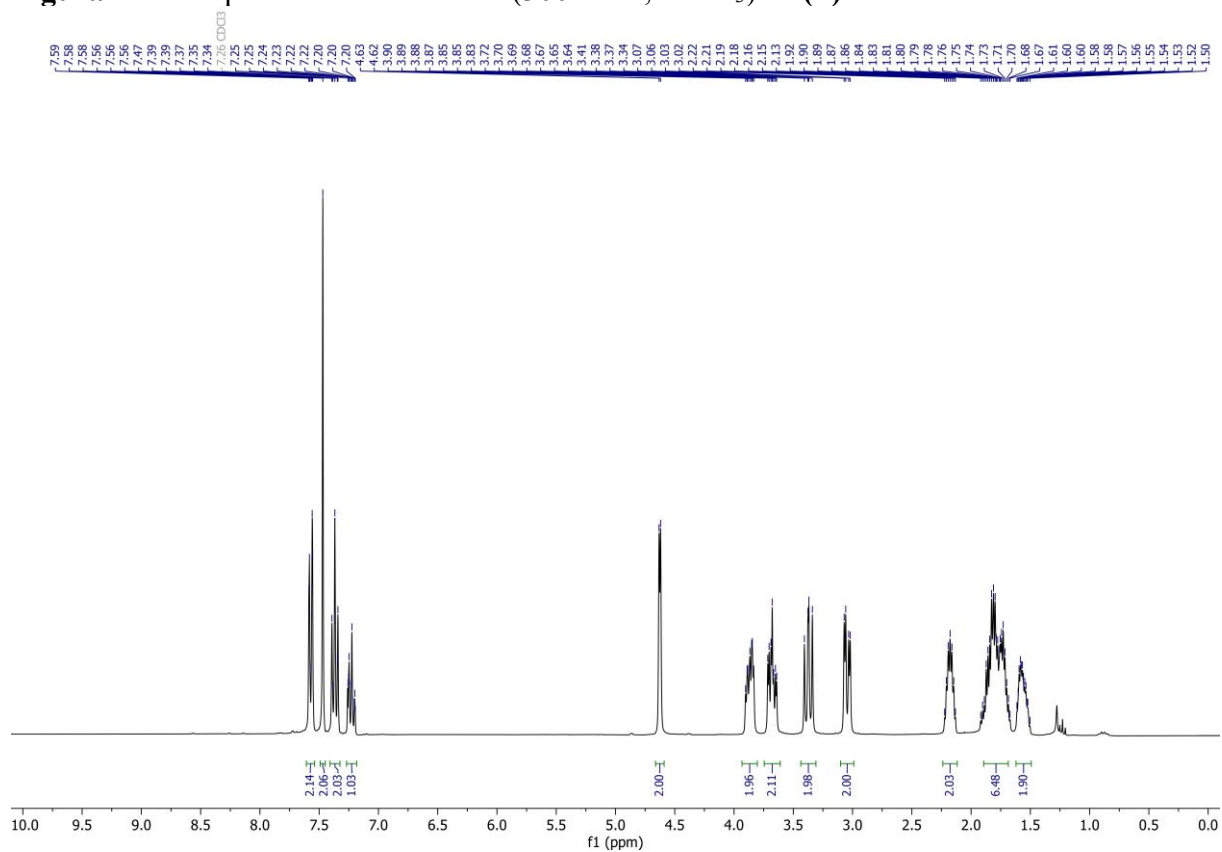


Figura 218 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)-14T.

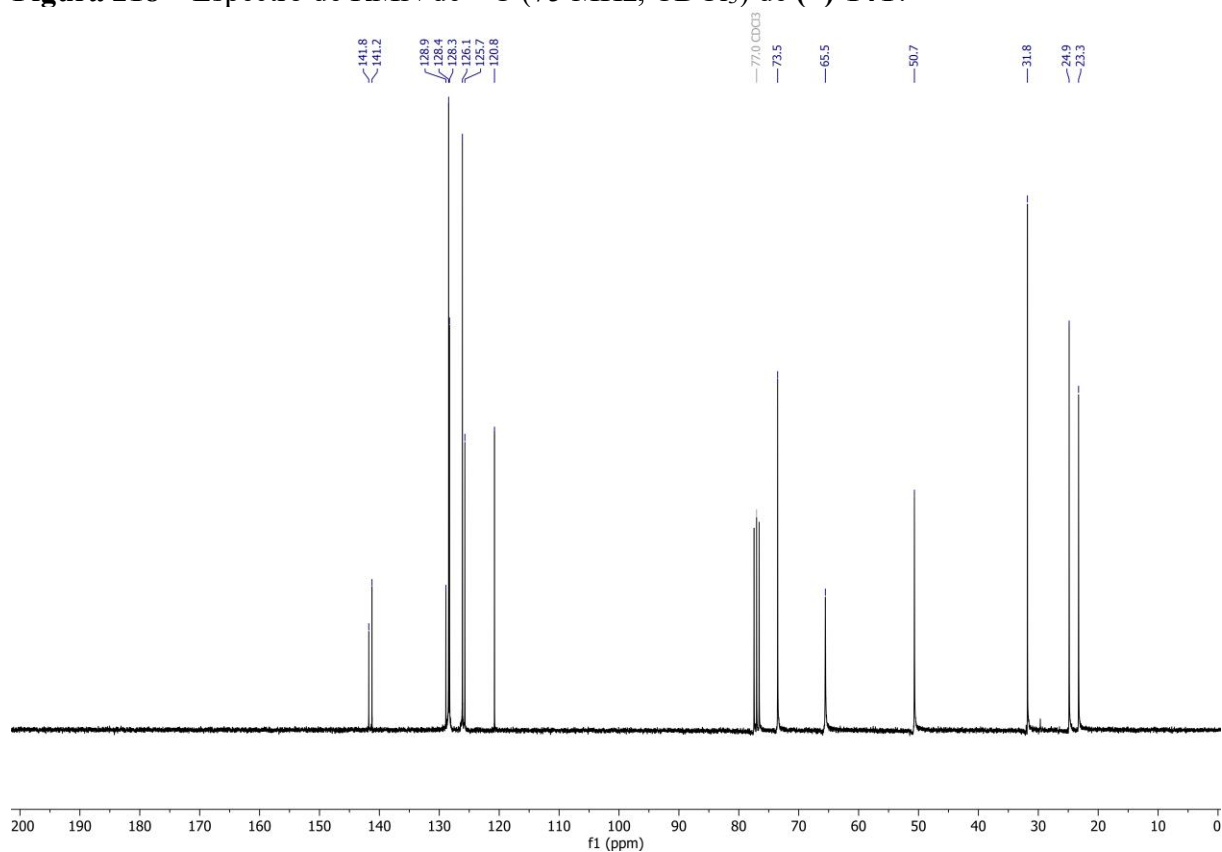


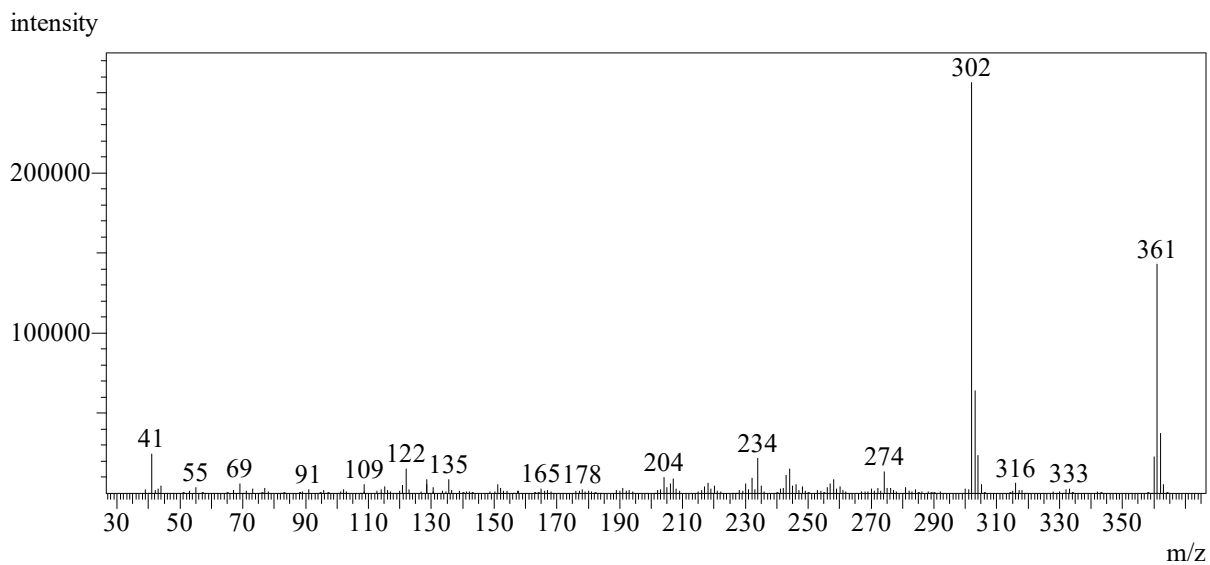
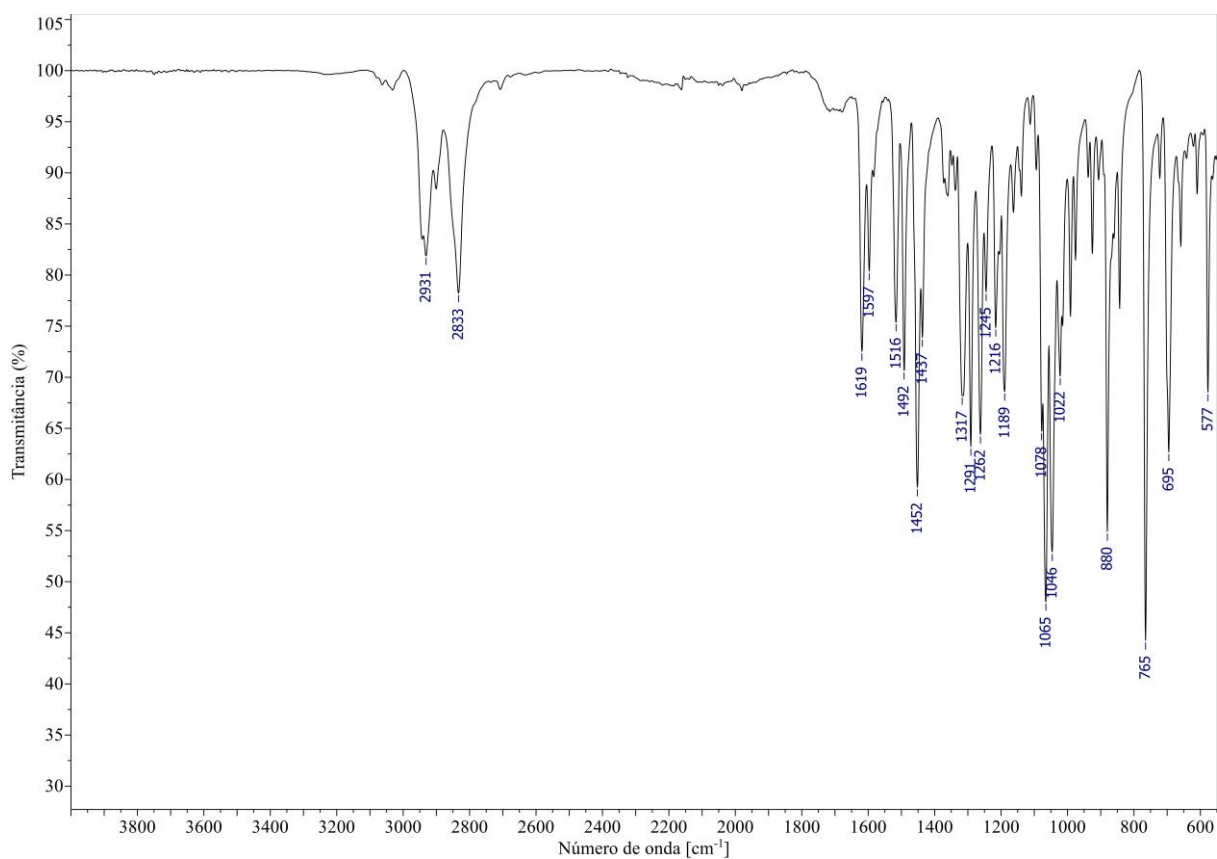
Figura 219 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **14C**.**Figura 220** – Espectro no IV (reflectância) de **14C**.

Figura 221 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **14C**.

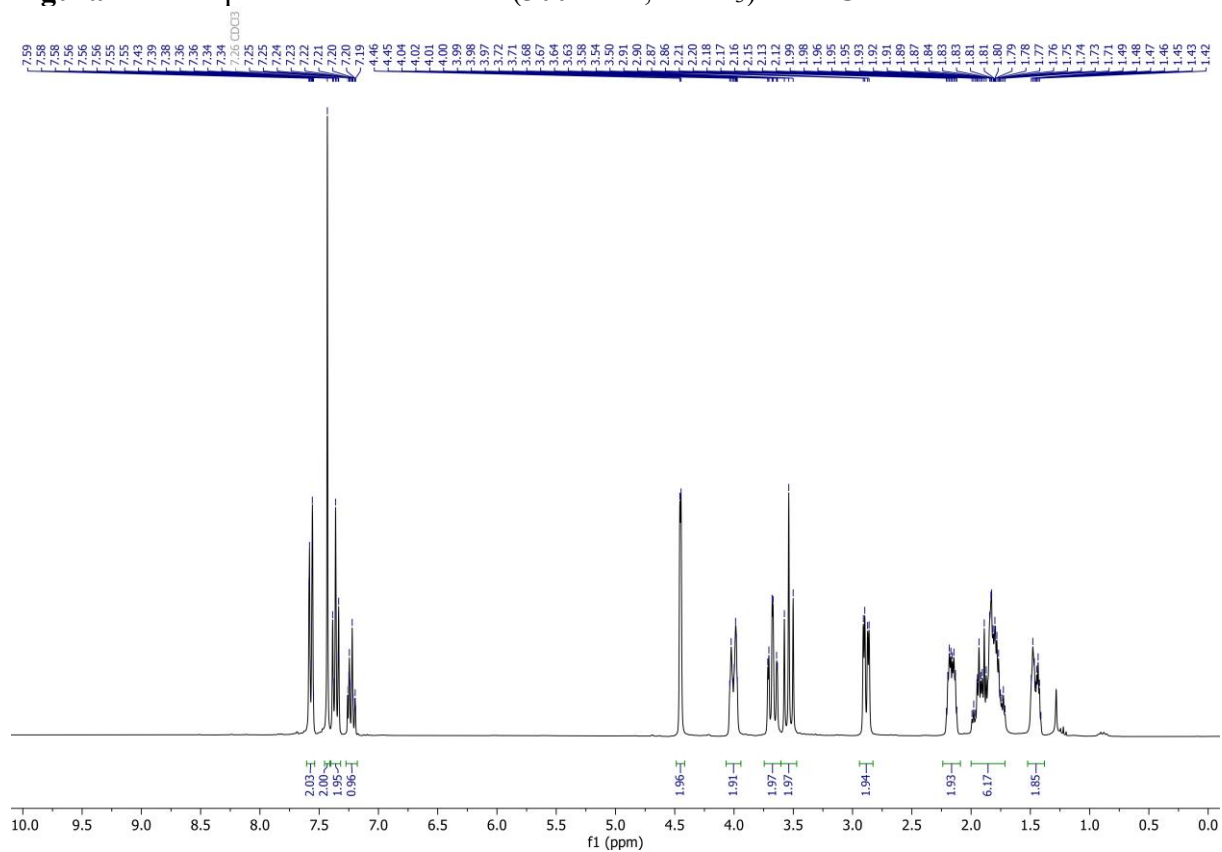


Figura 222 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **14C**.

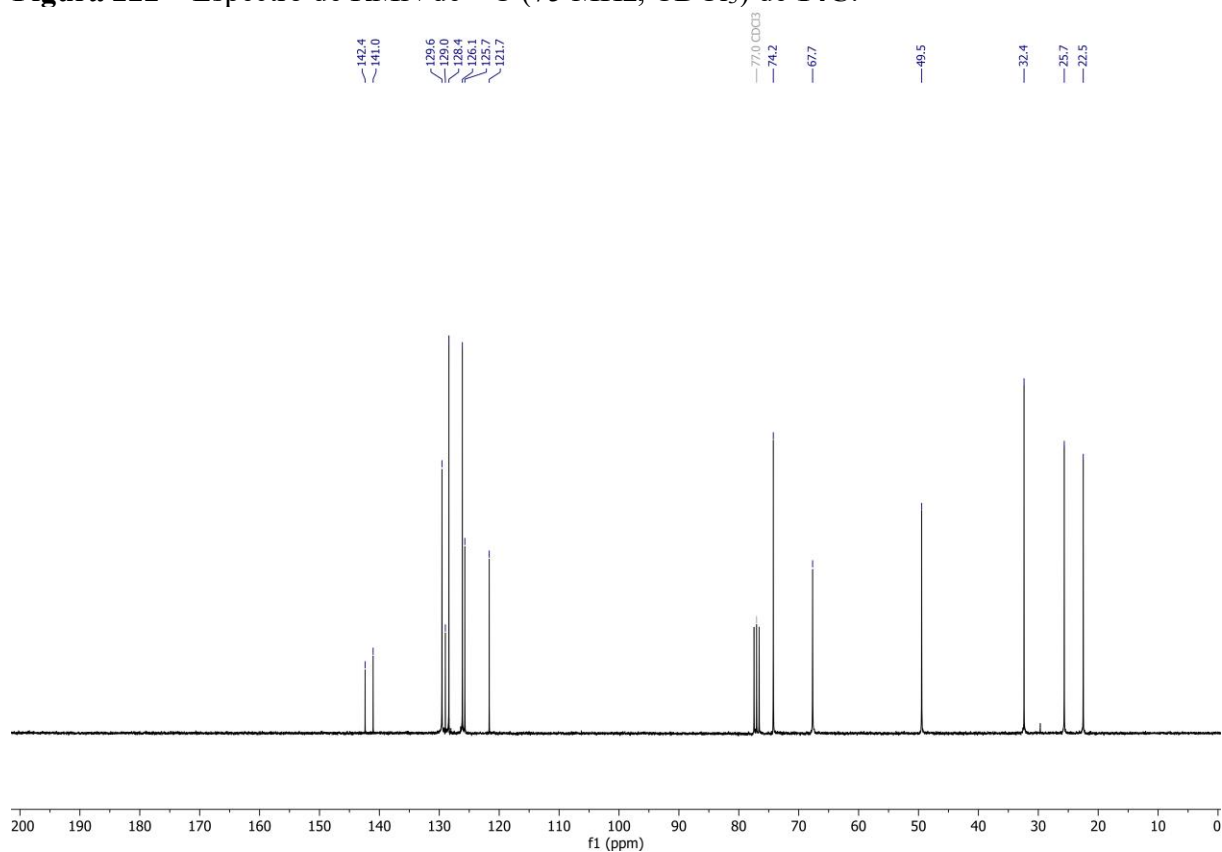


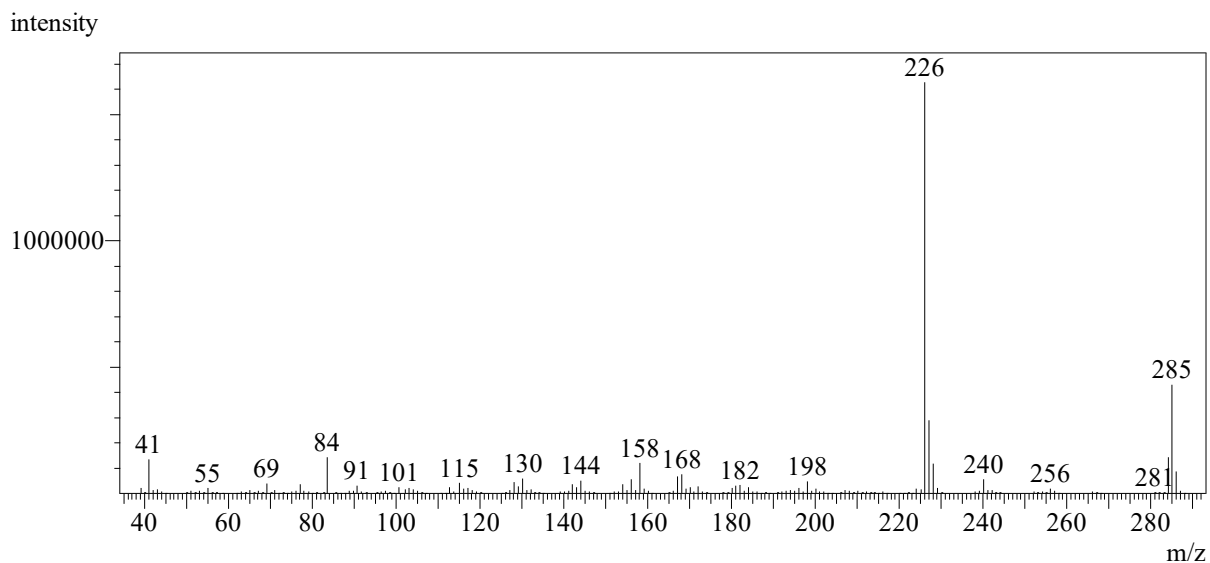
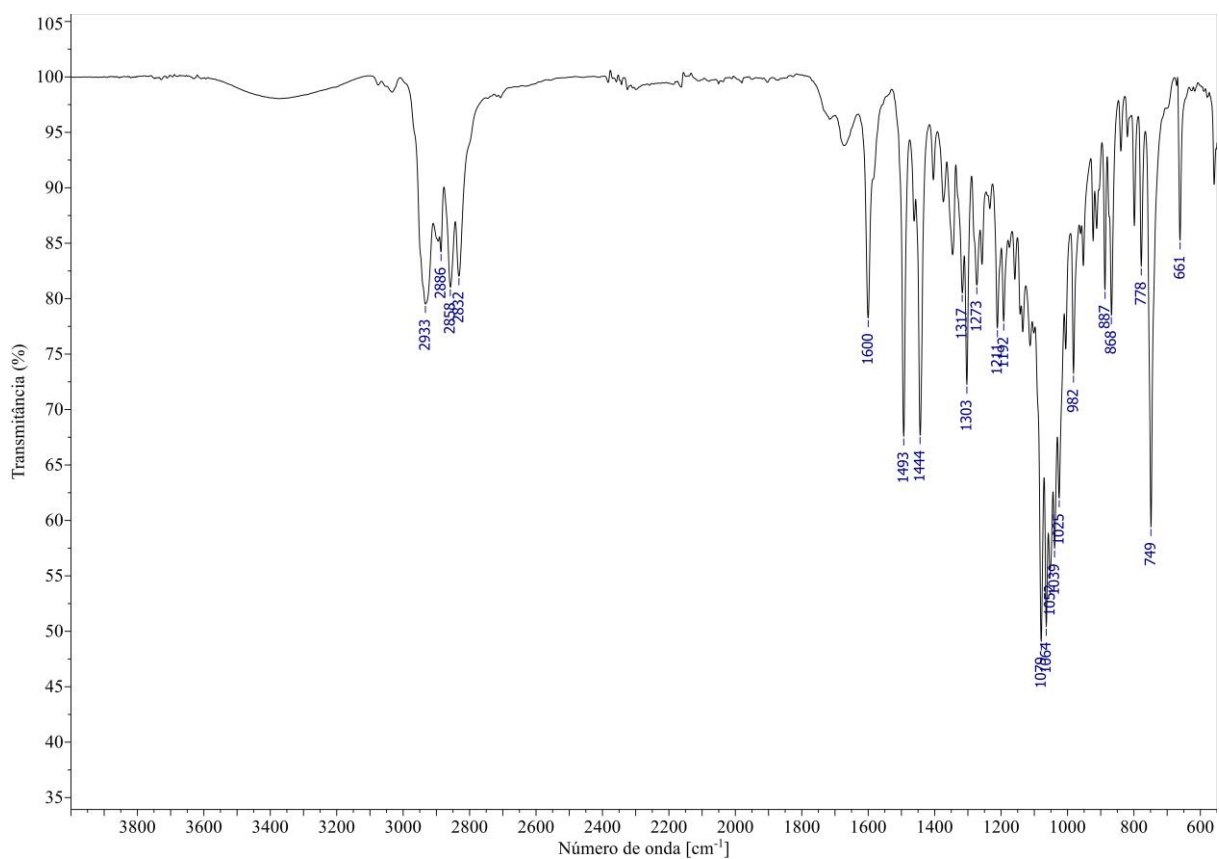
Figura 223 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-15T.**Figura 224** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-15T.

Figura 225 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)-15T.

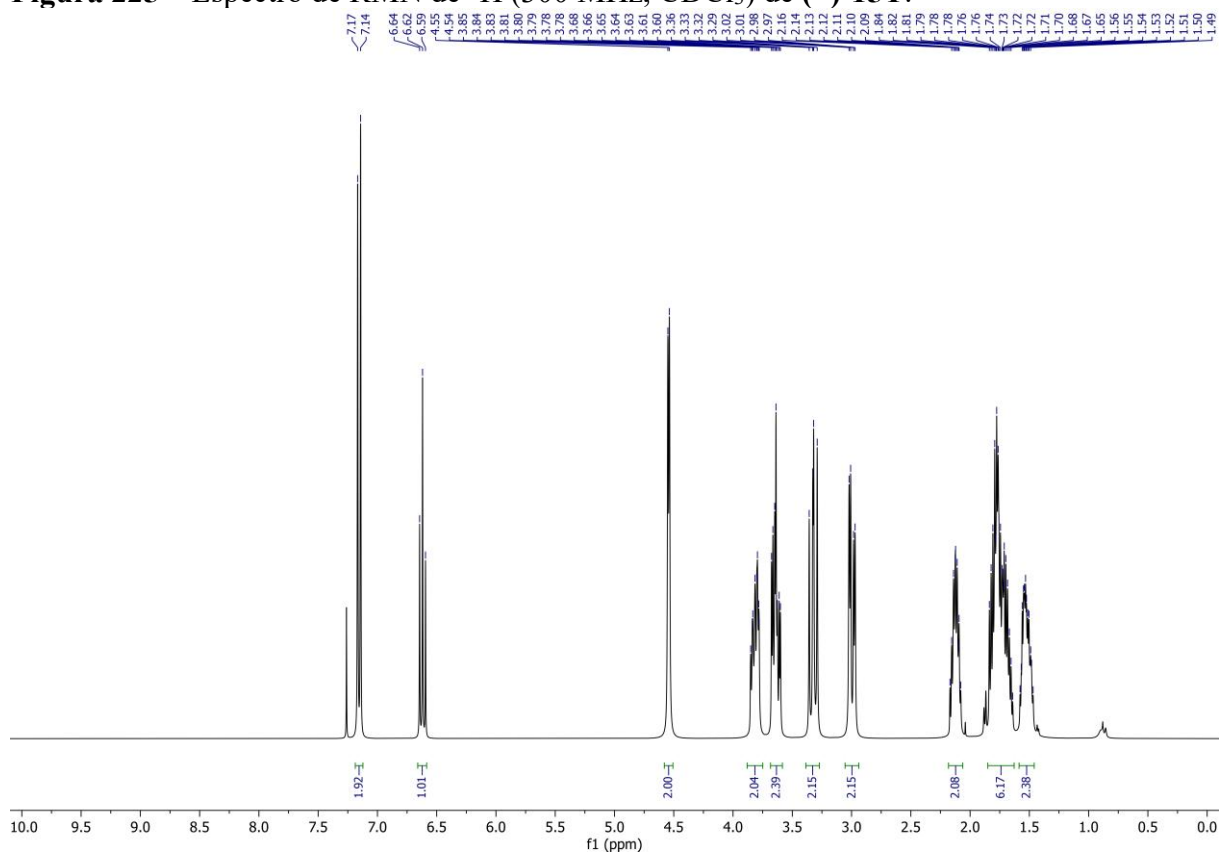


Figura 226 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)-15T.

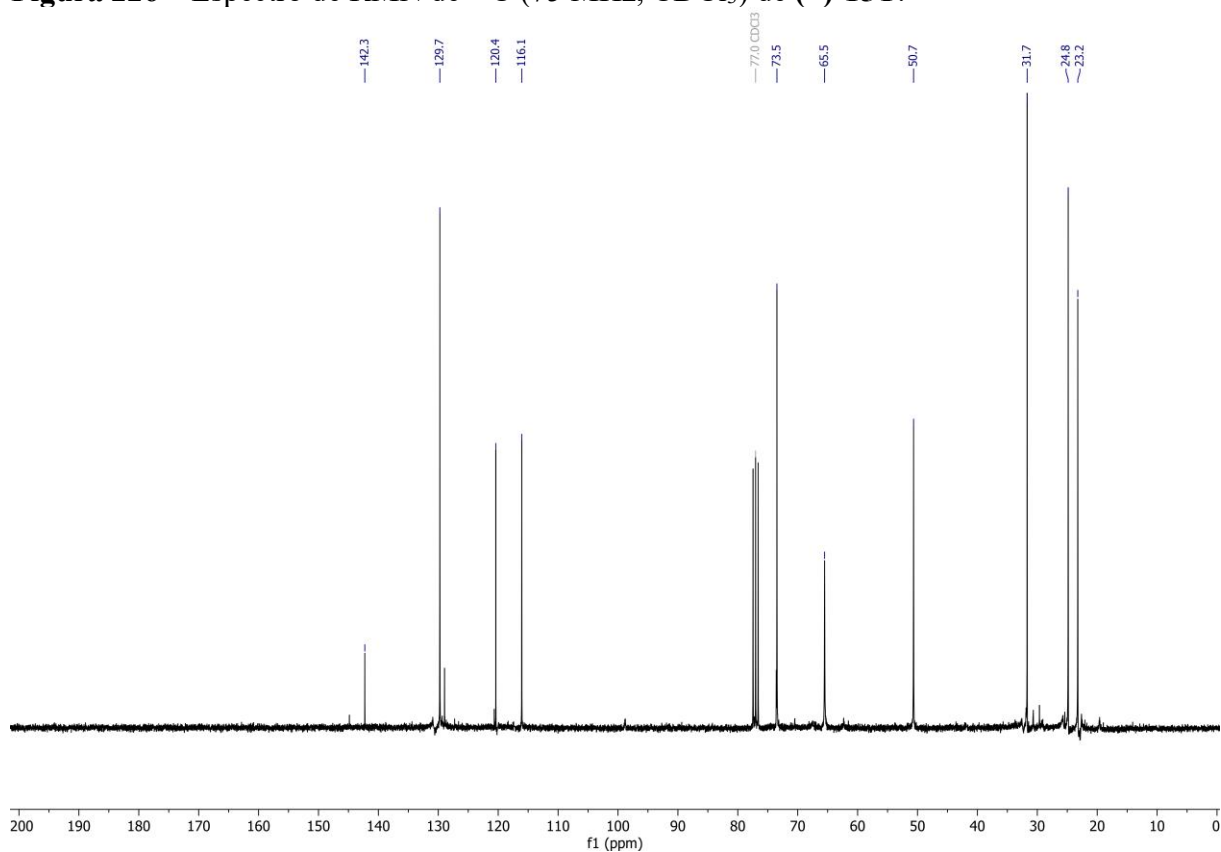


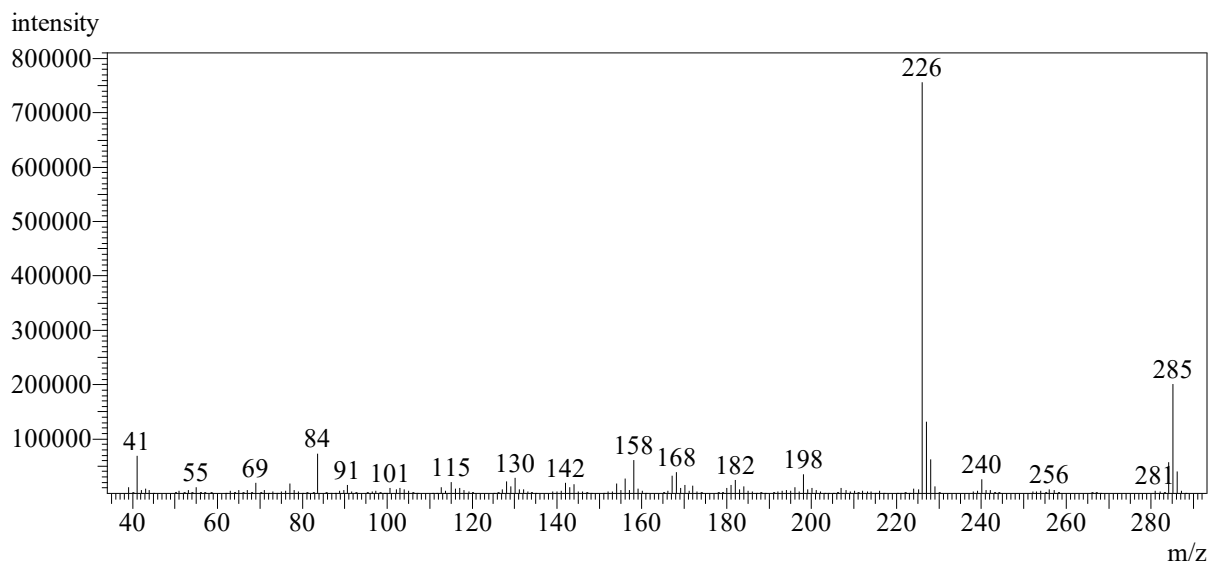
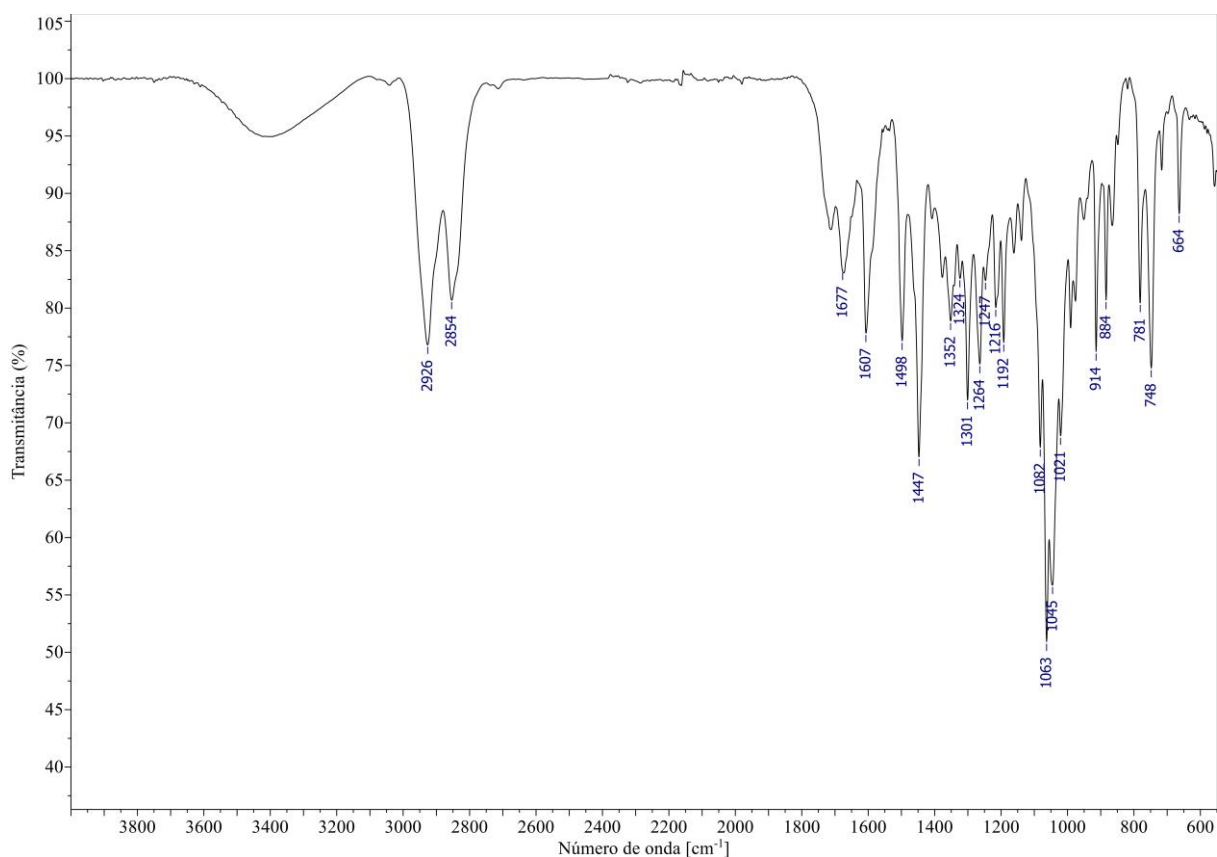
Figura 227 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **15C**.**Figura 228** – Espectro no IV (reflectância) de **15C**.

Figura 229 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **15C**.

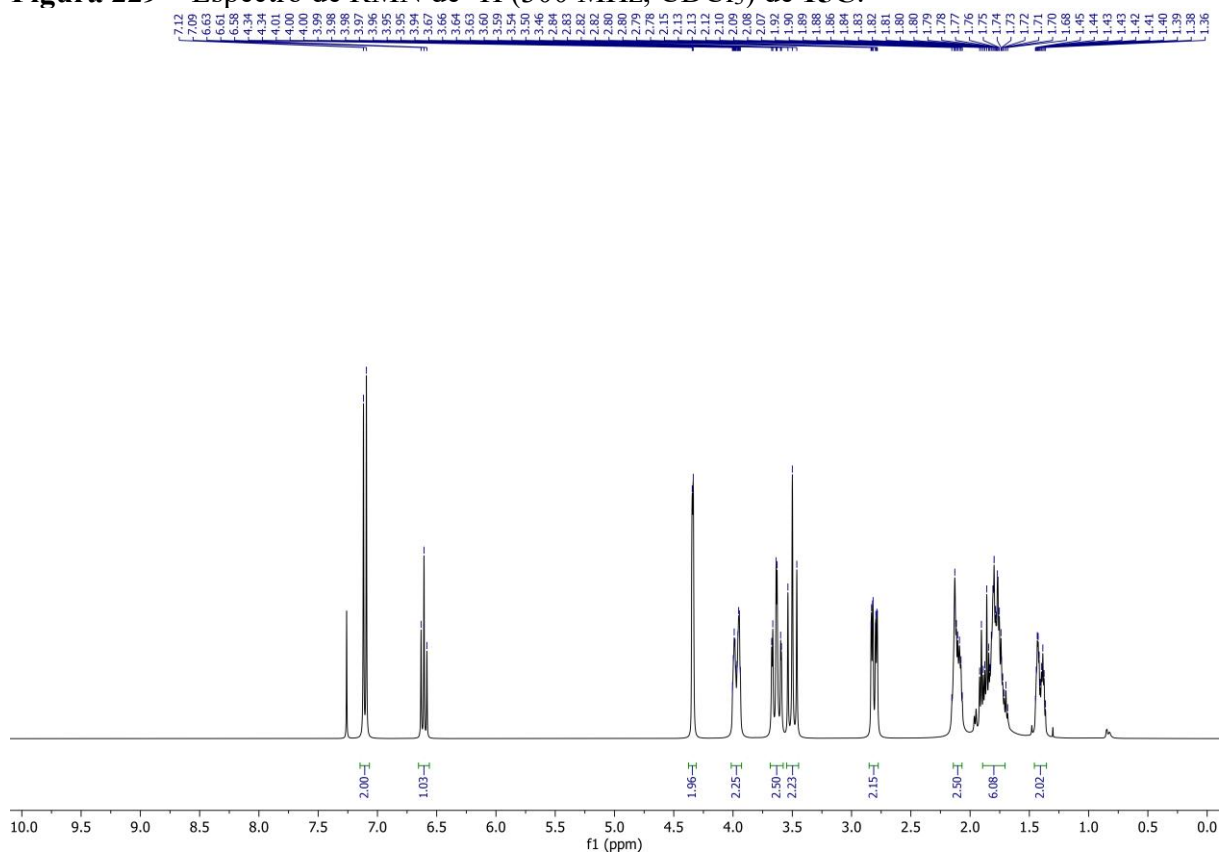
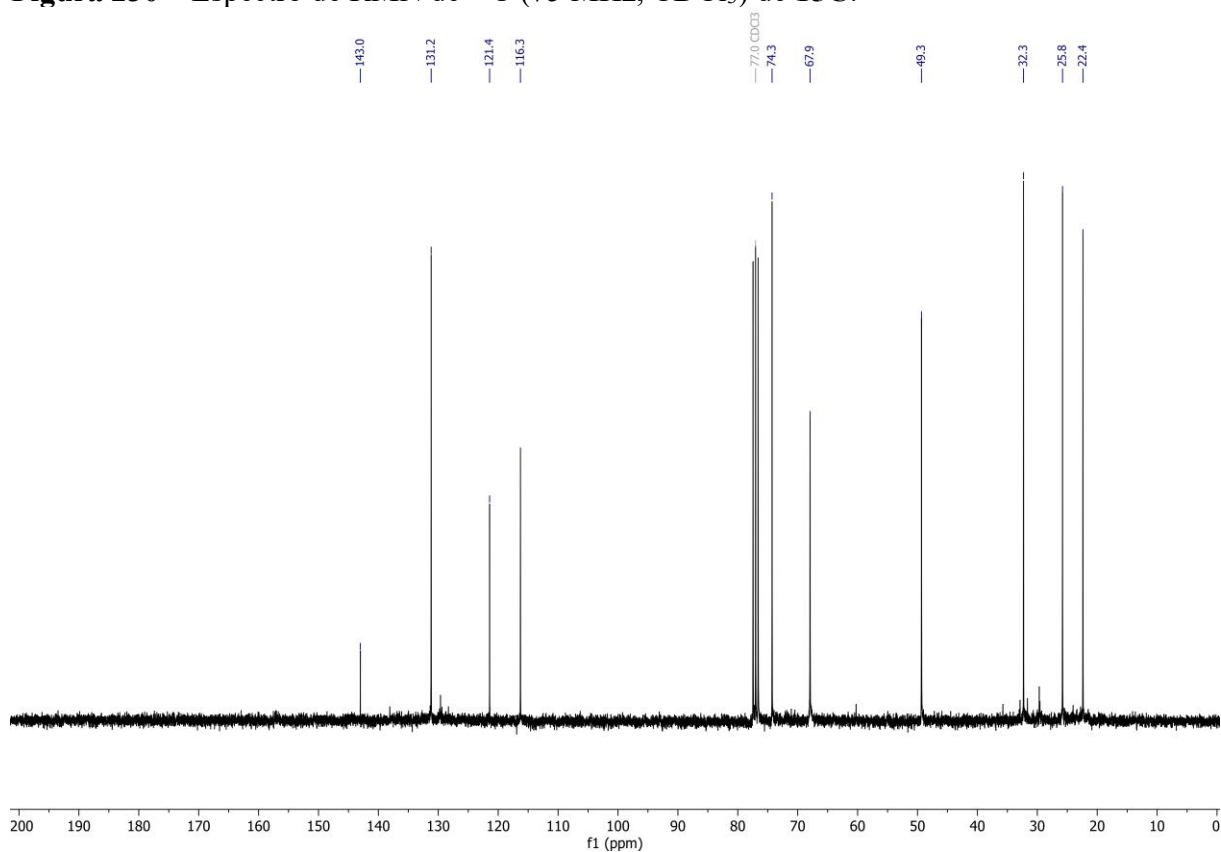


Figura 230 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **15C**.



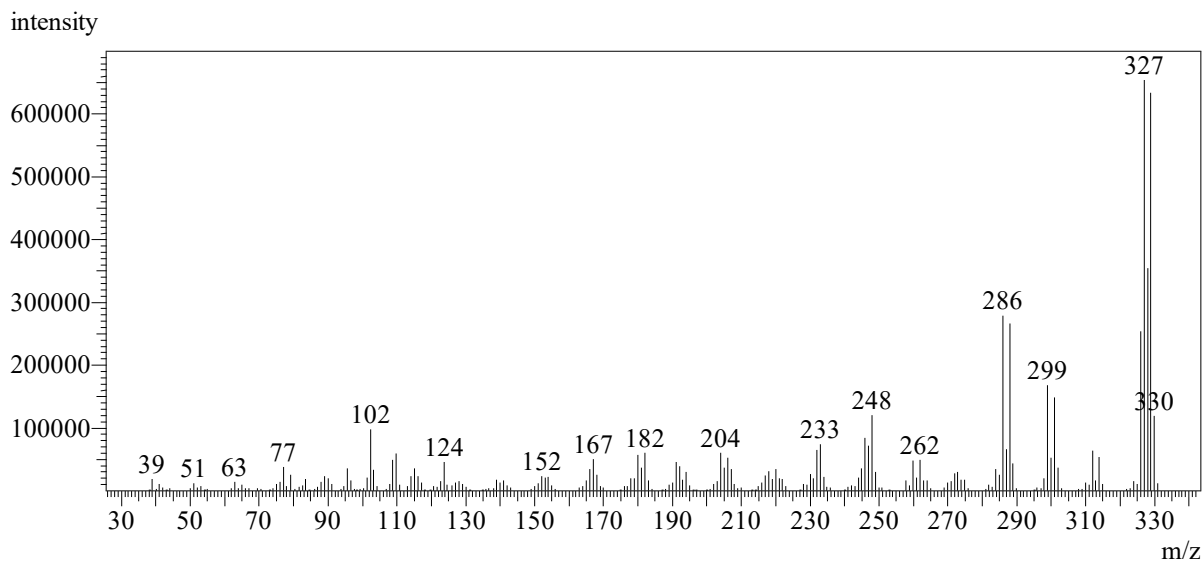
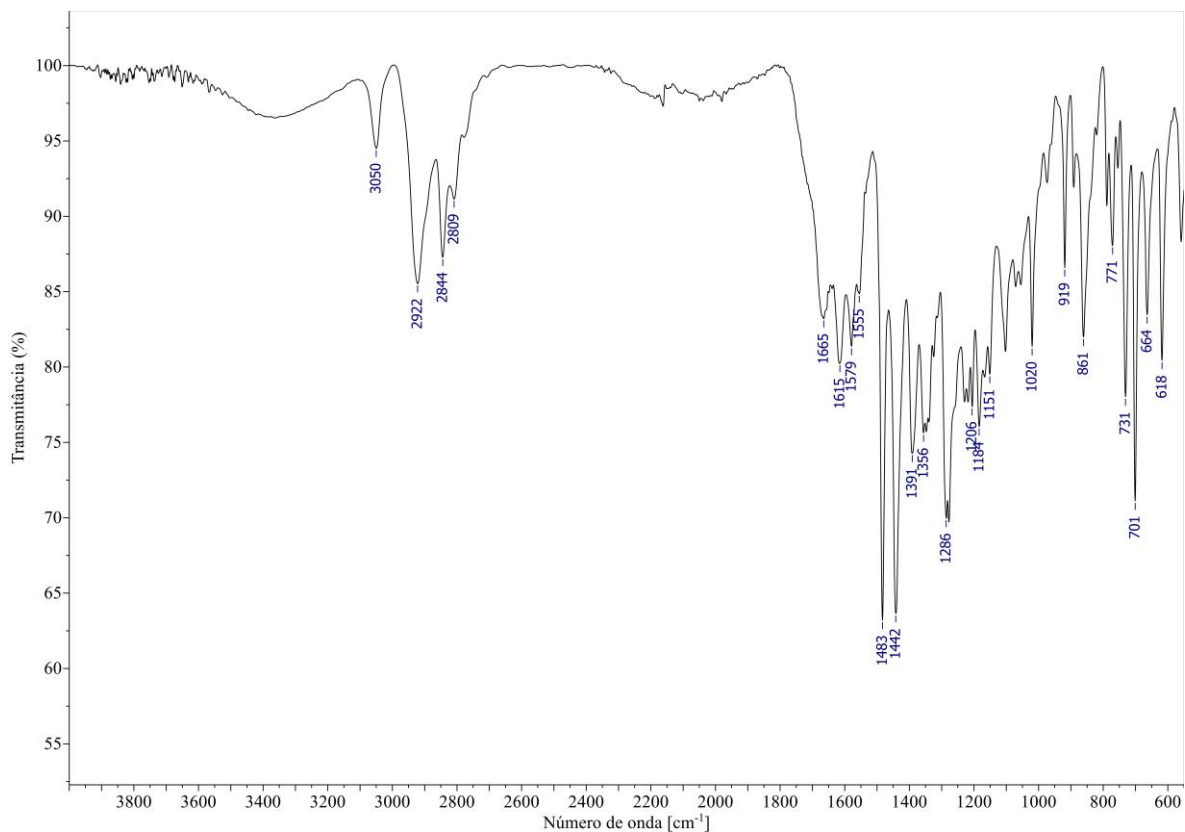
APÊNDICE B – Espectros das ciclopentenojulolidinas**Figura 231** – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-16T.**Figura 232** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-16T.

Figura 233 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (\pm)-16T.

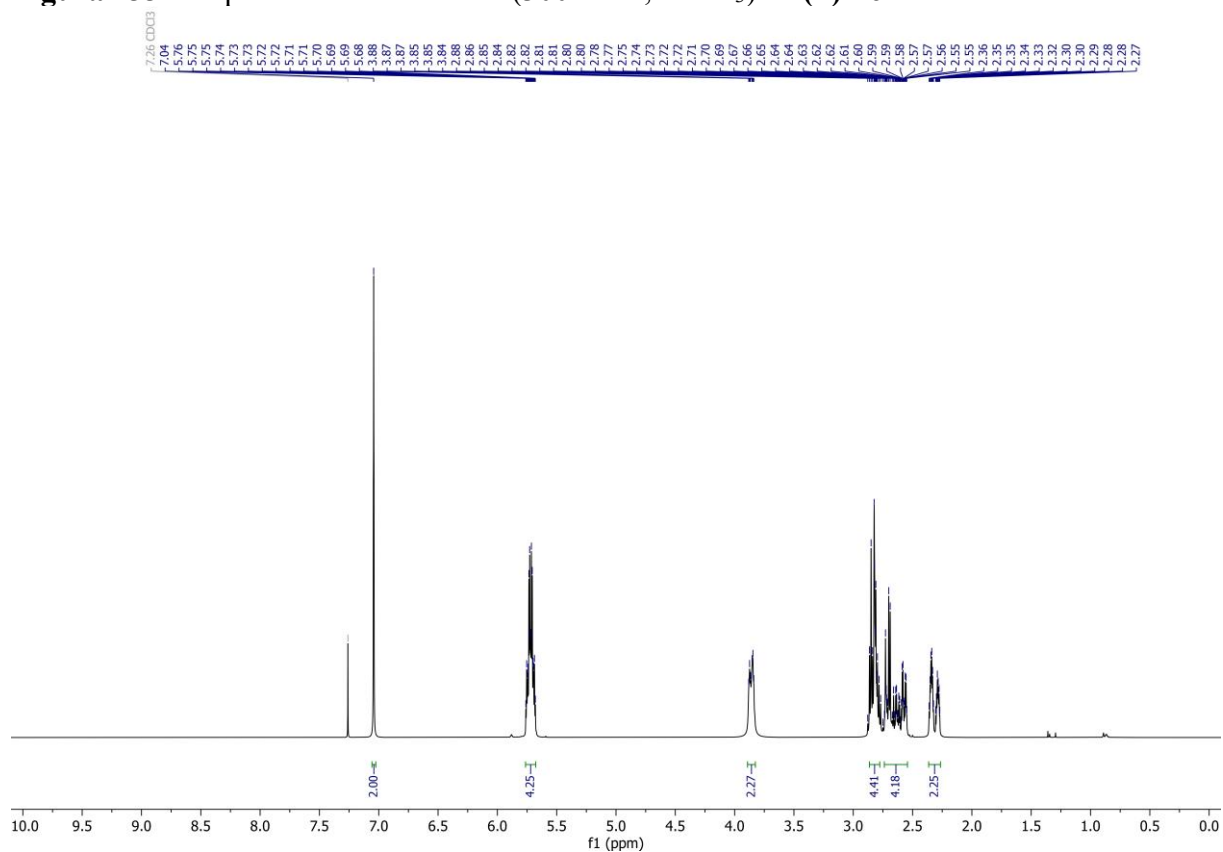


Figura 234 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (\pm)-16T.

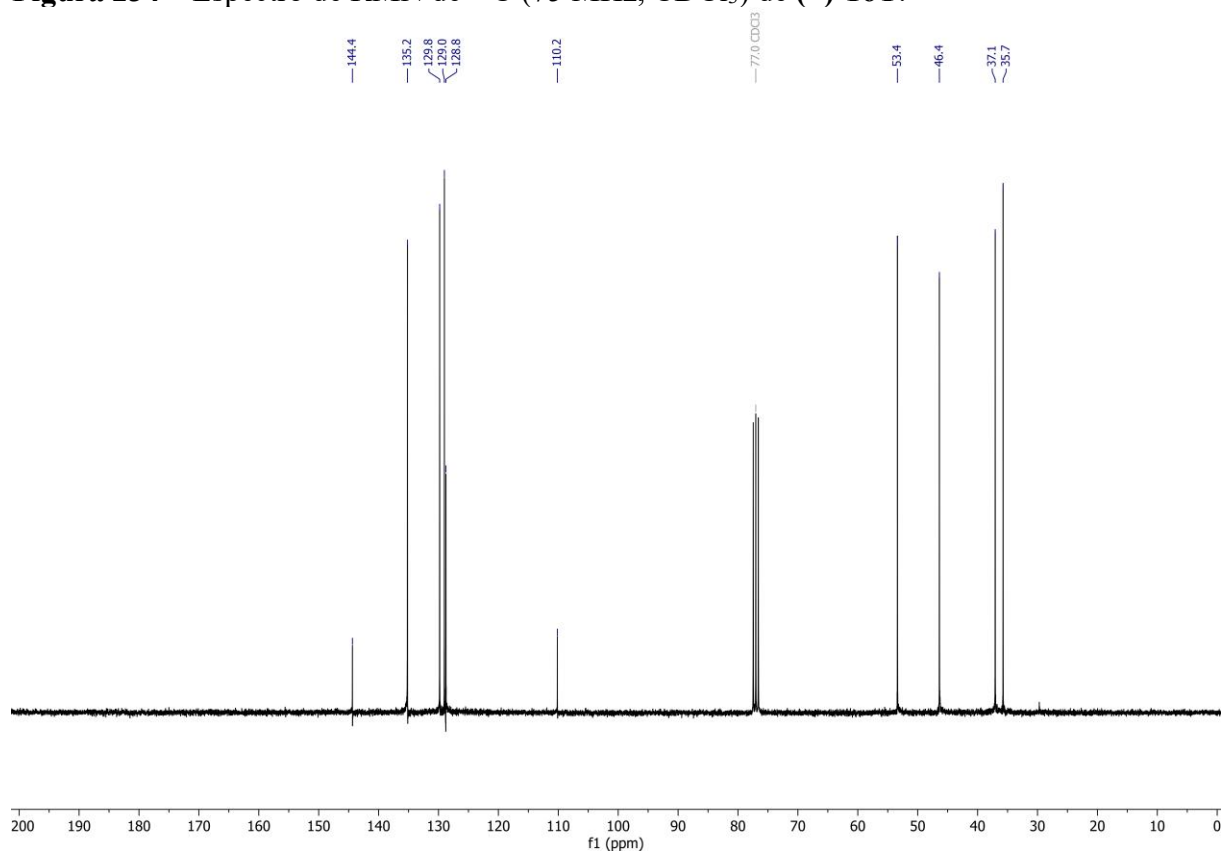


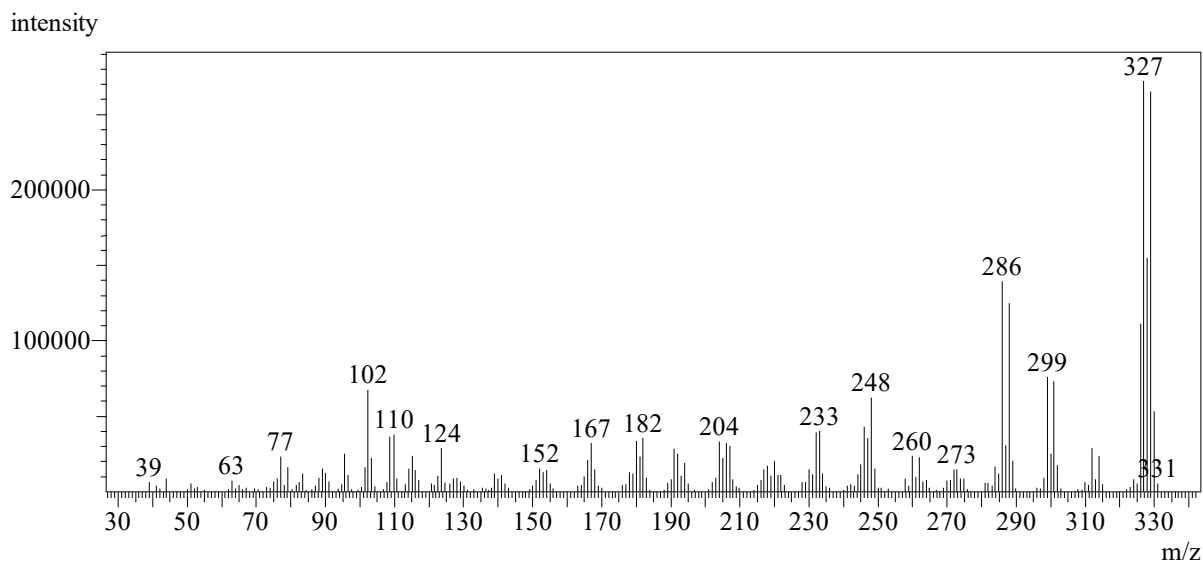
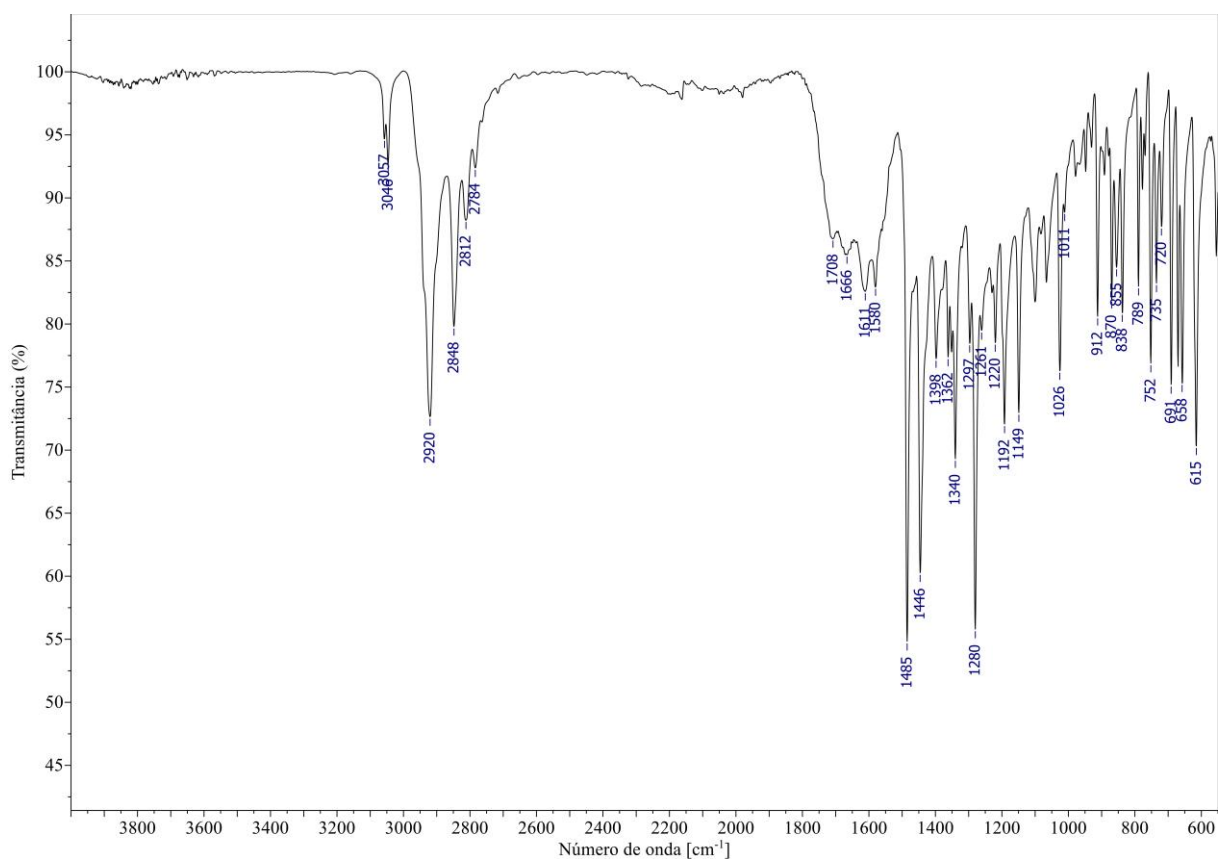
Figura 235 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **16C**.**Figura 236** – Espectro no IV (reflectância) de **16C**.

Figura 237 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **16C**.

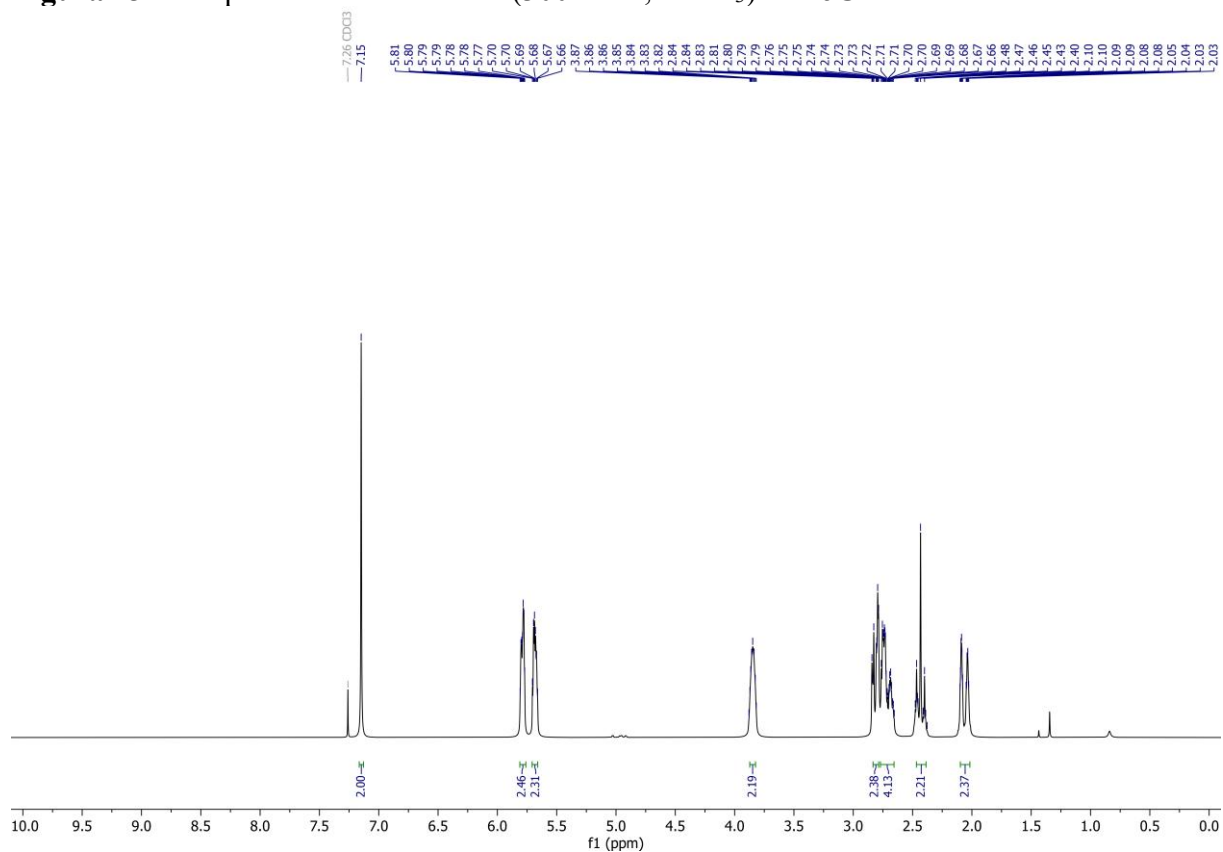


Figura 238 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **16C**.

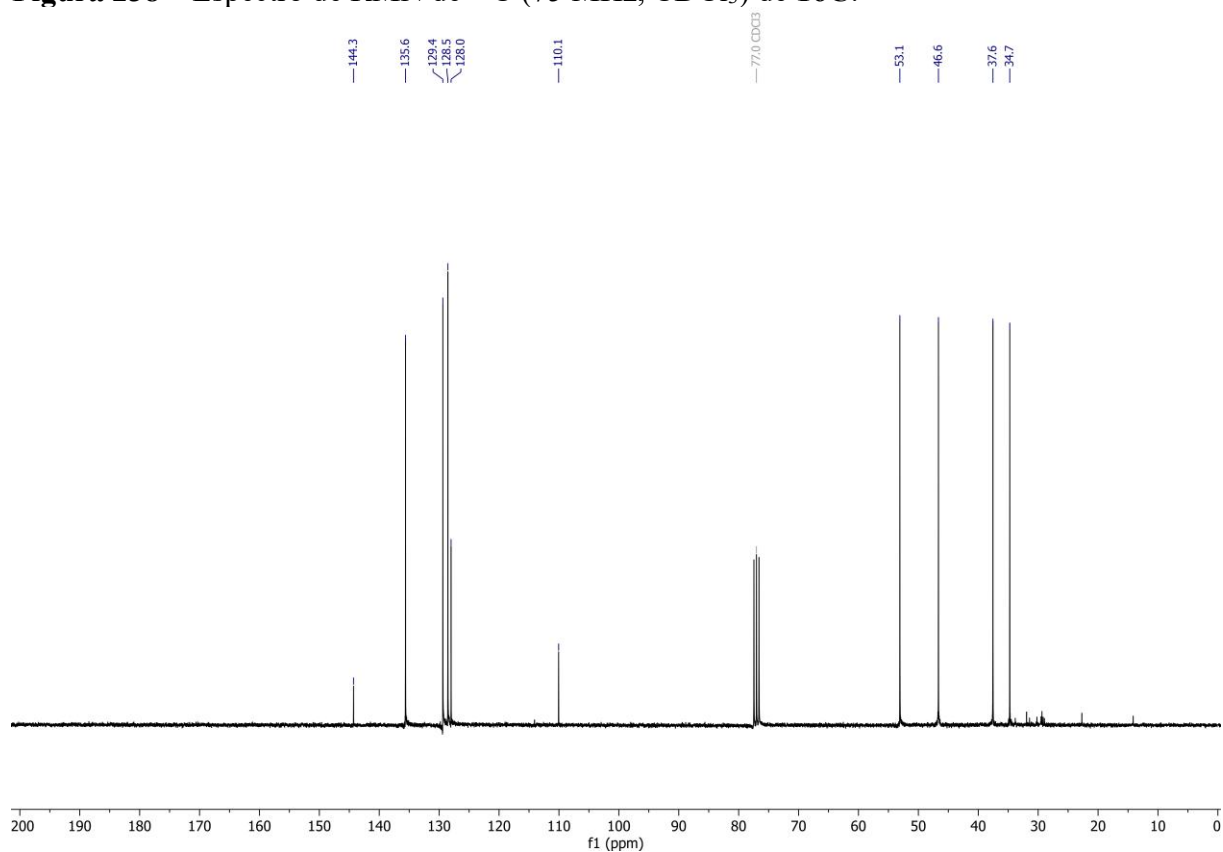


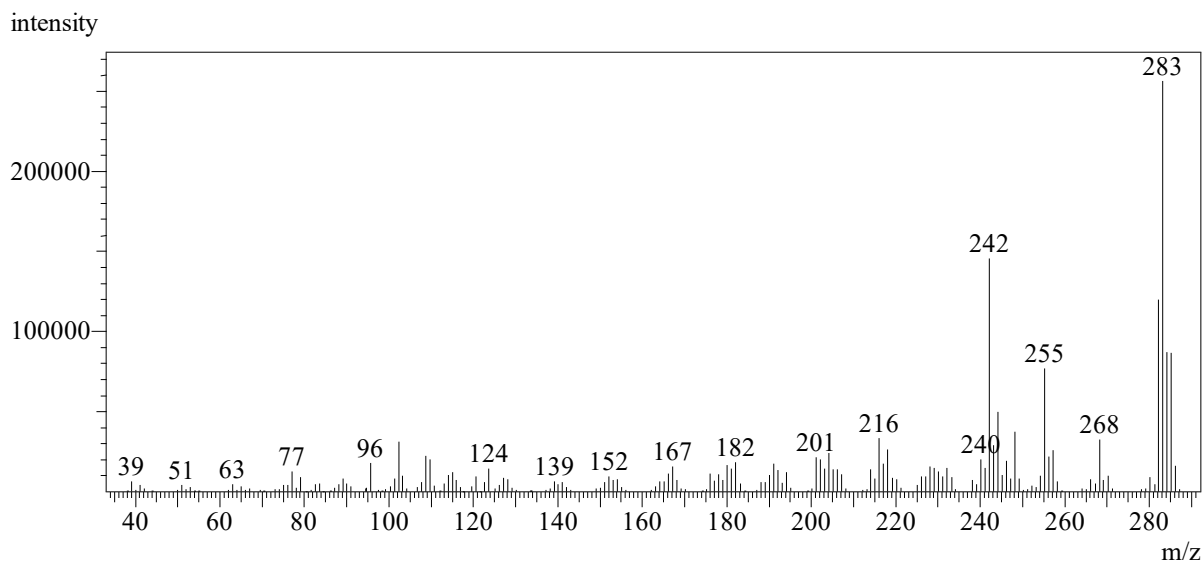
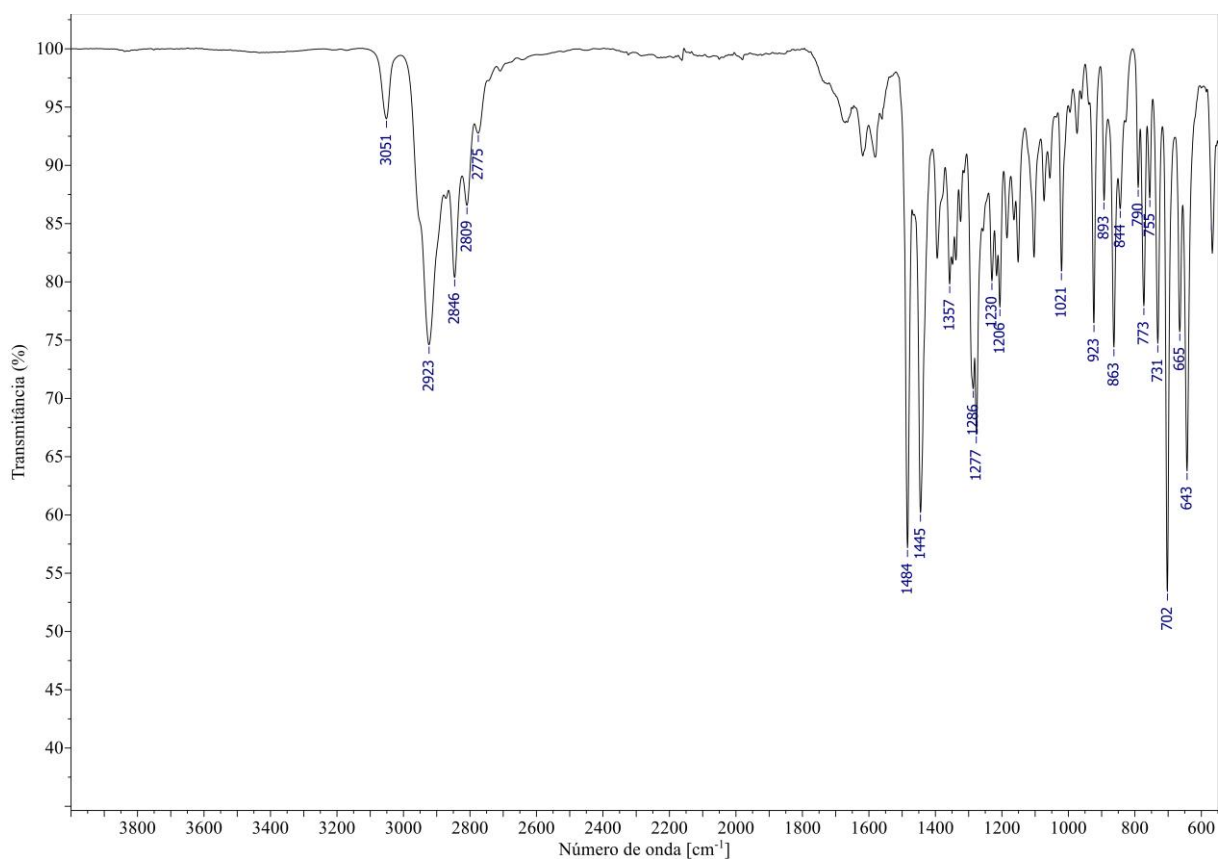
Figura 239 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-17T.**Figura 240** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-17T.

Figura 241 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (\pm)-17T.

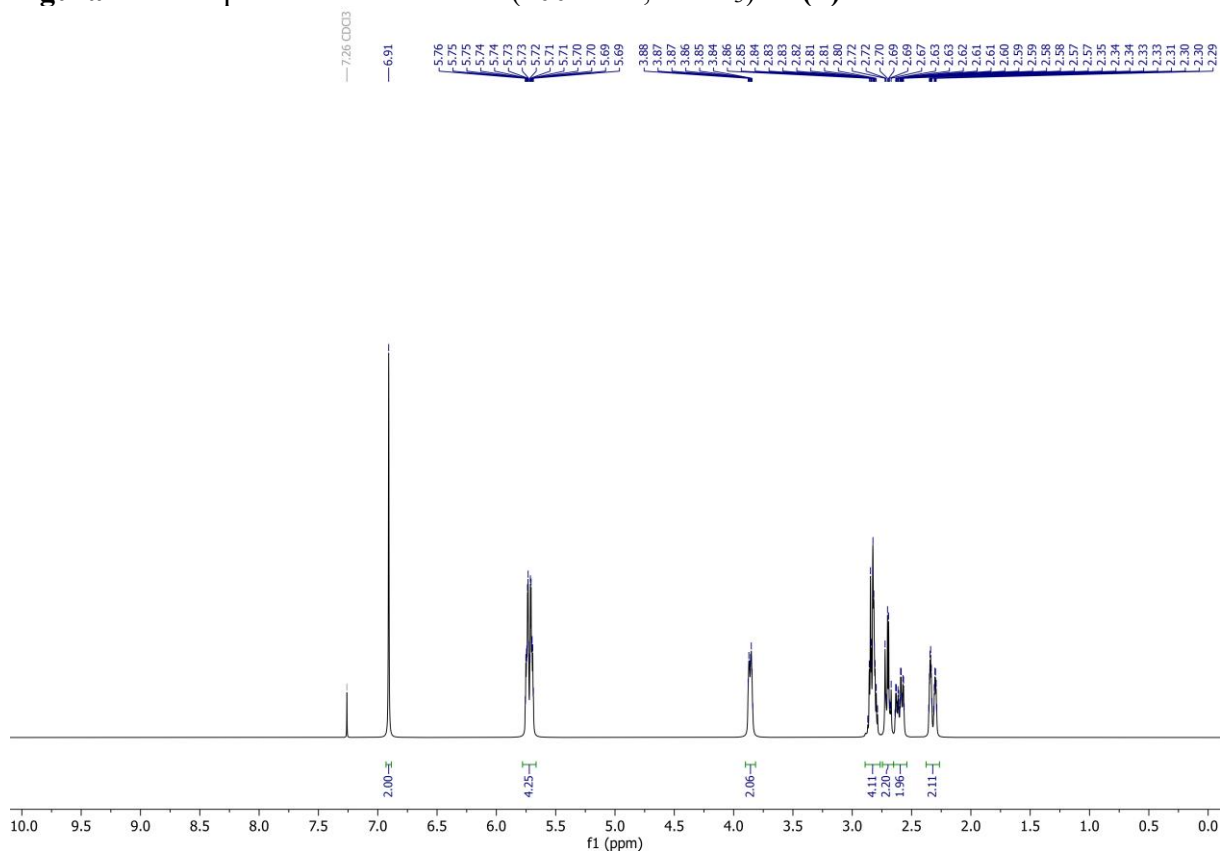


Figura 242 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (\pm)-17T.

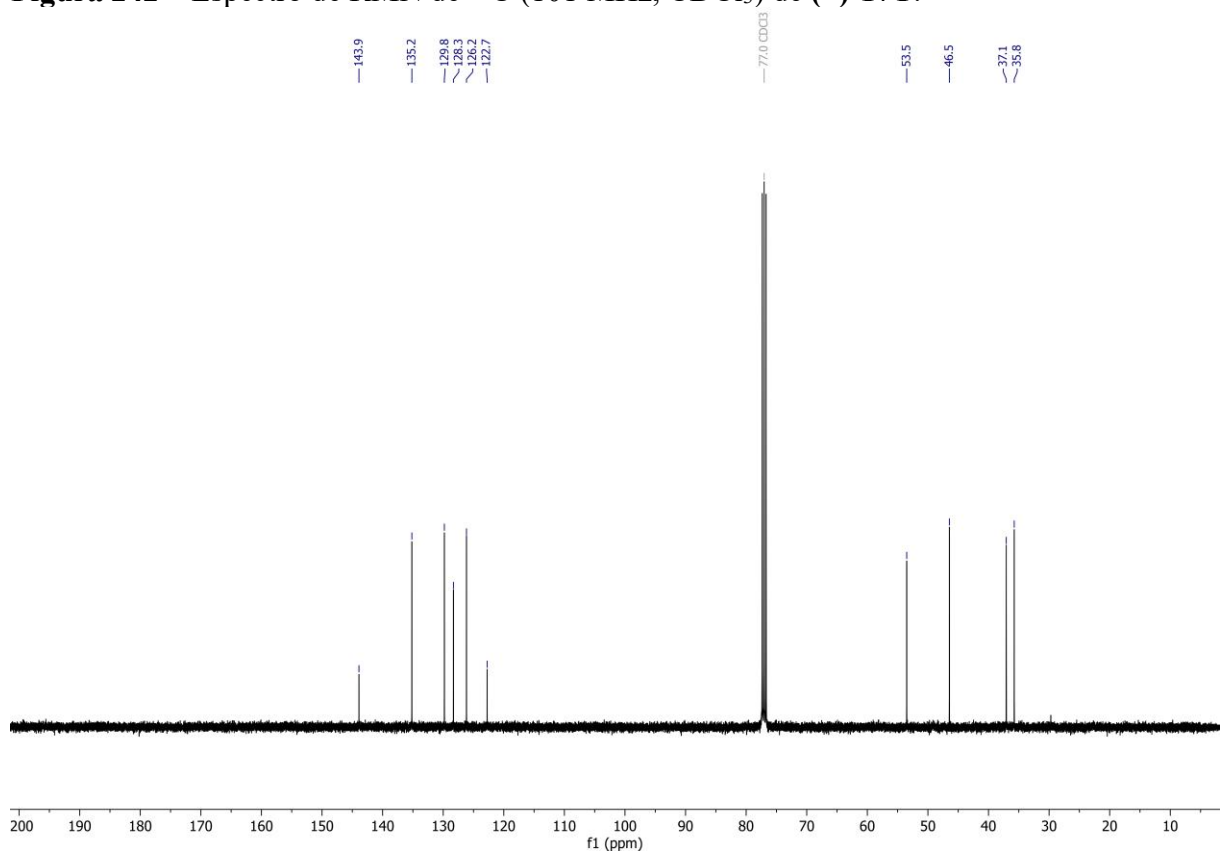


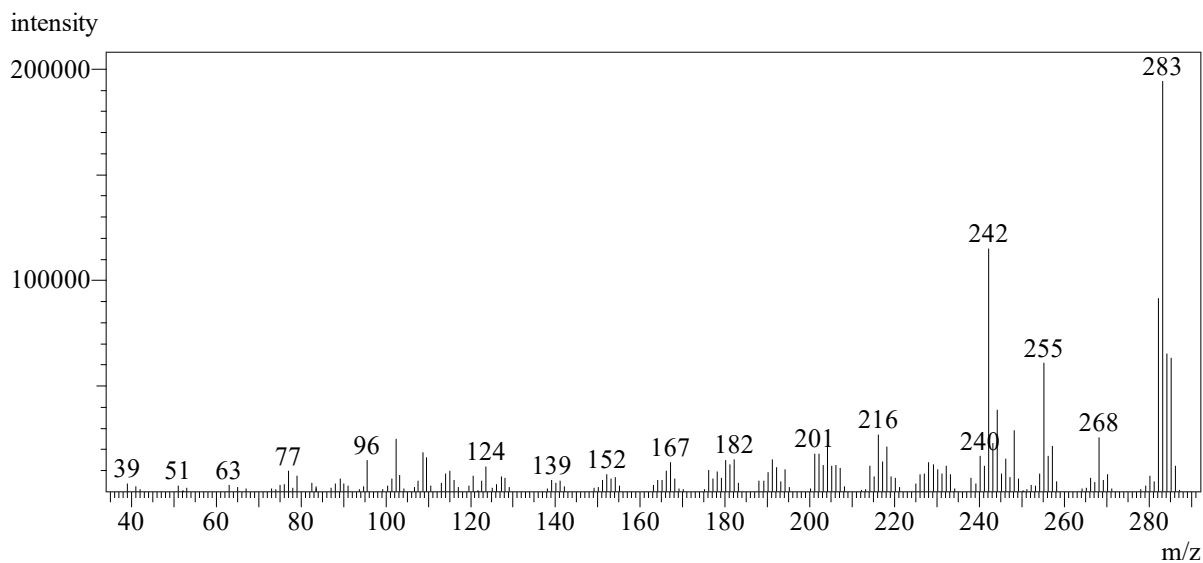
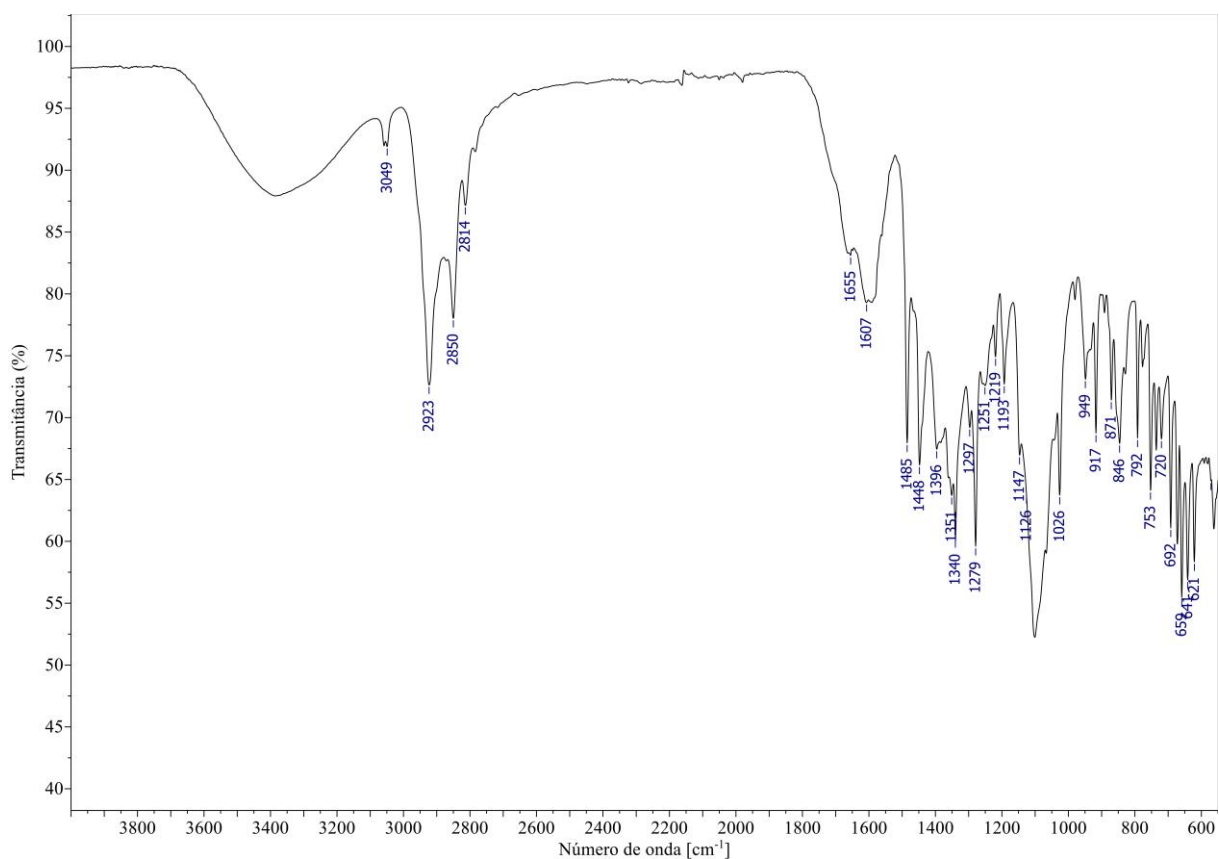
Figura 243 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **17C**.**Figura 244** – Espectro no IV (reflectância) de **17C**.

Figura 245 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **17C**.

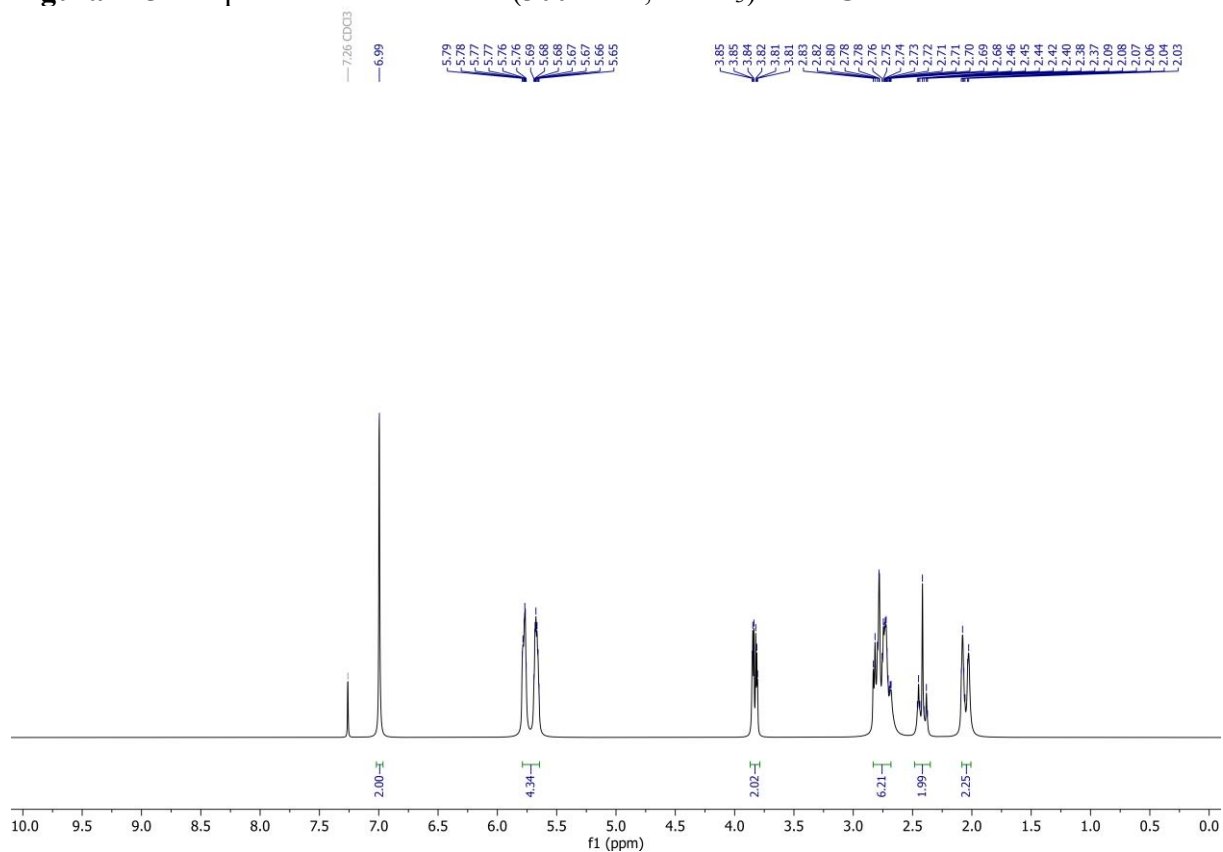


Figura 246 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **17C**.

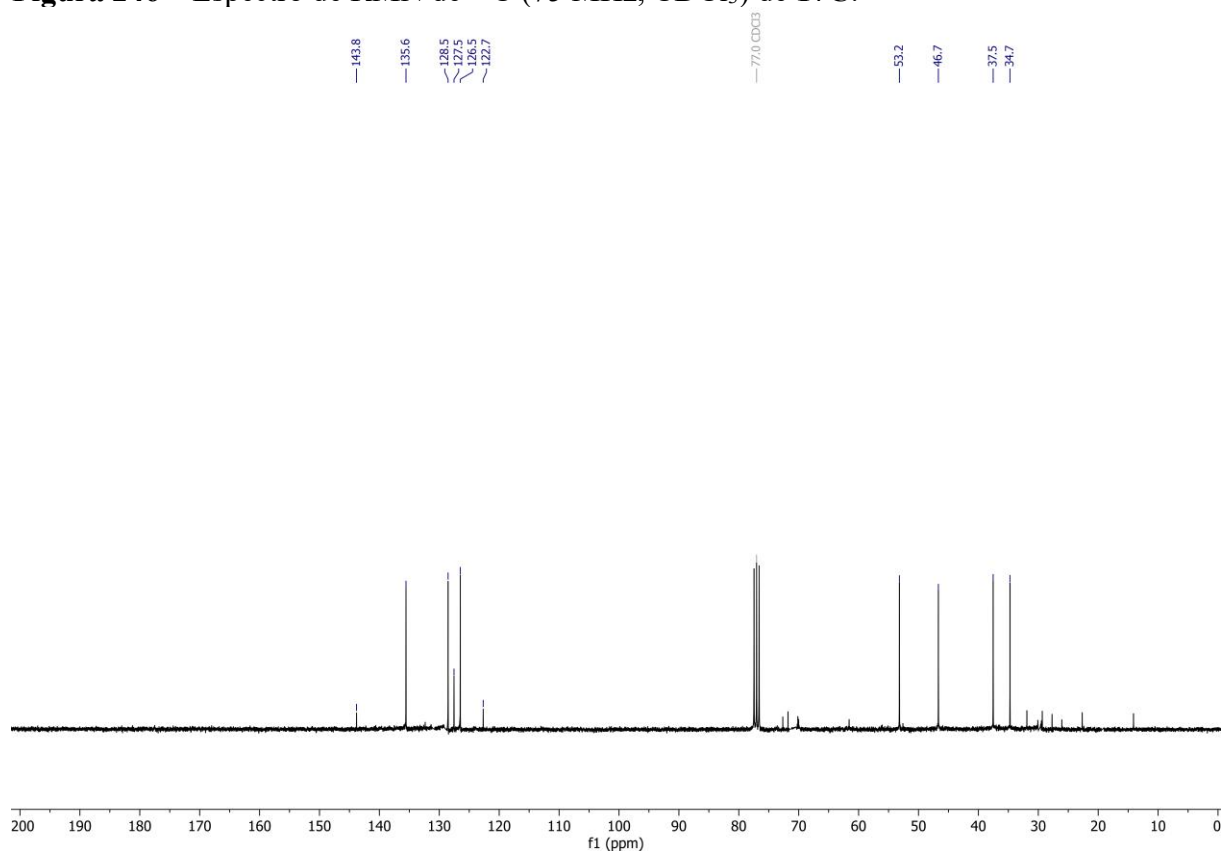


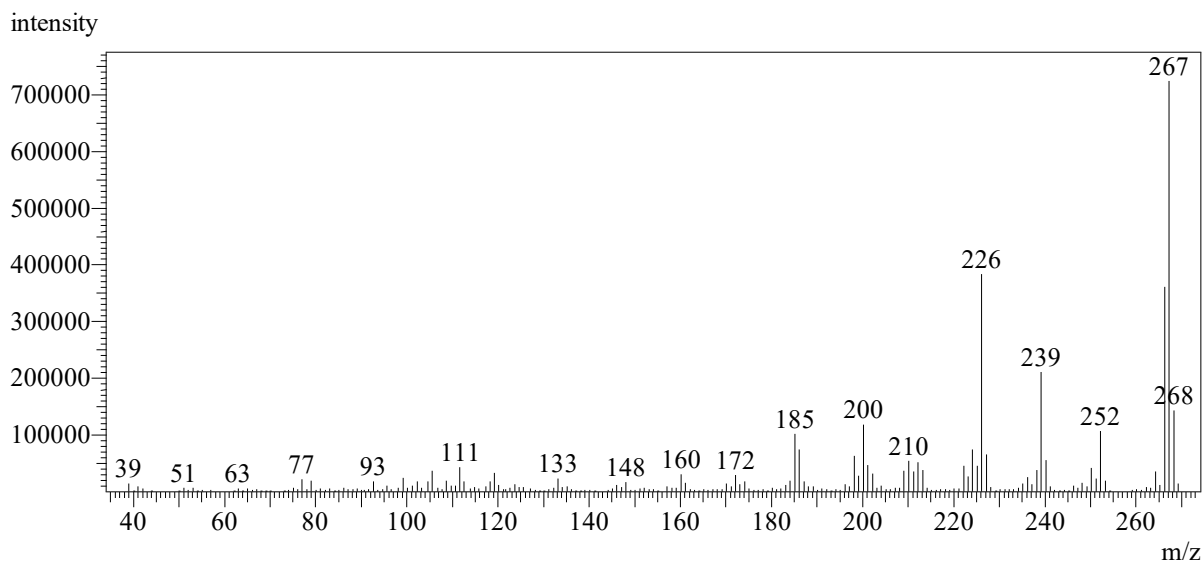
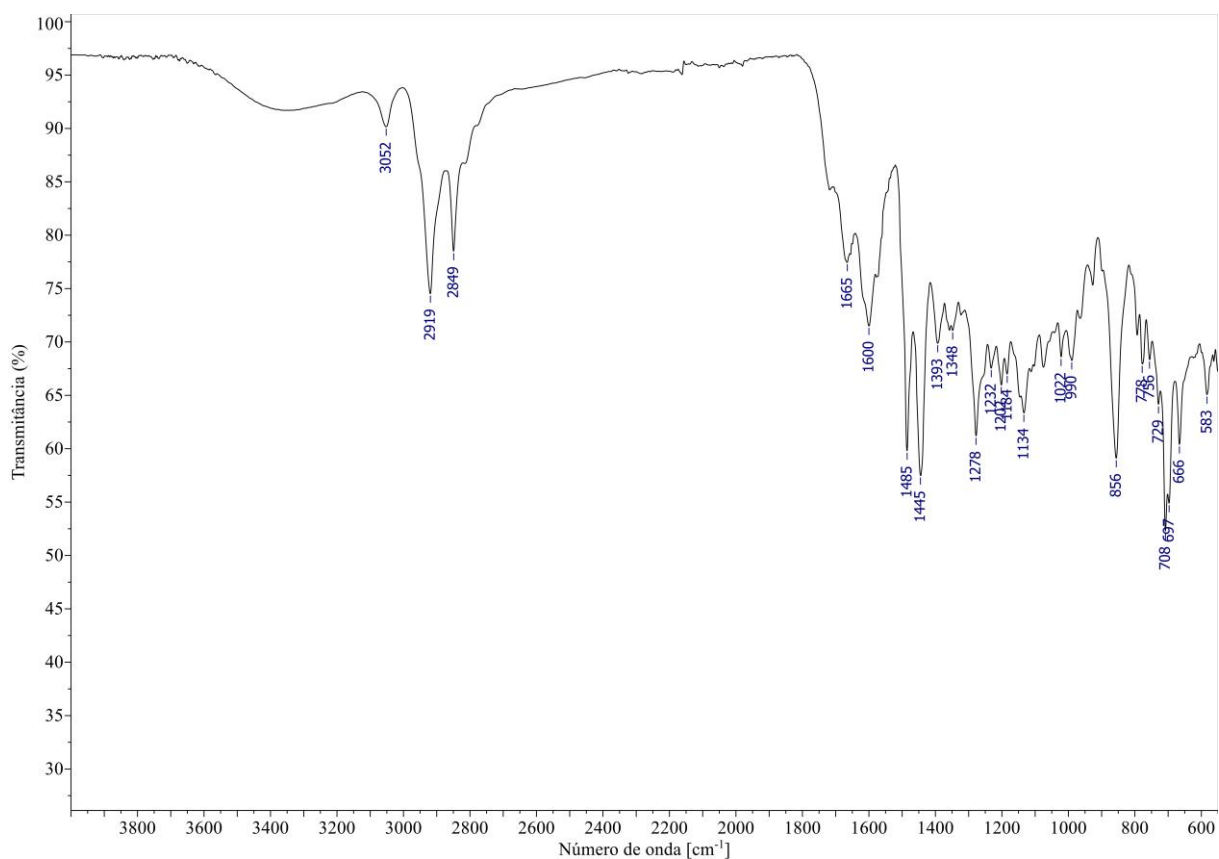
Figura 247 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-18T.**Figura 248** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-18T.

Figura 249 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**18T**.

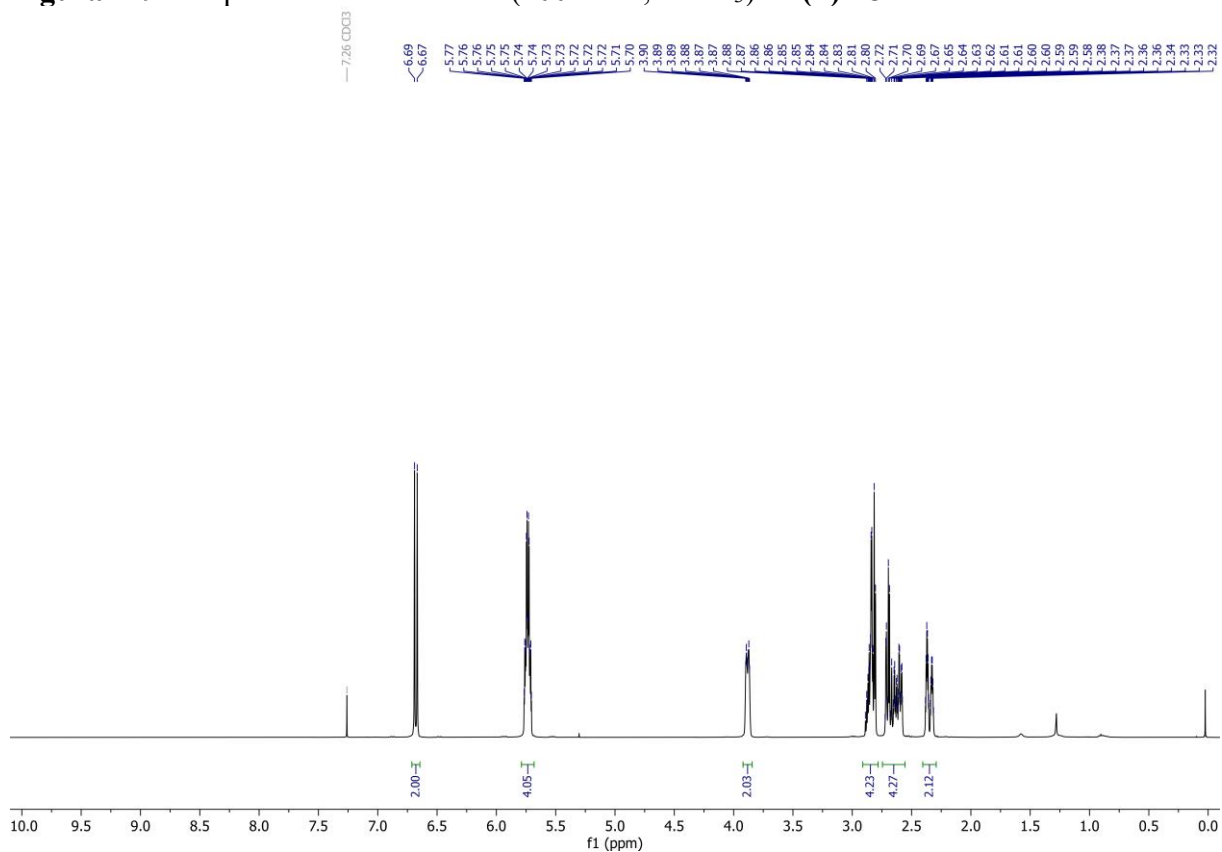


Figura 250 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**18T**.

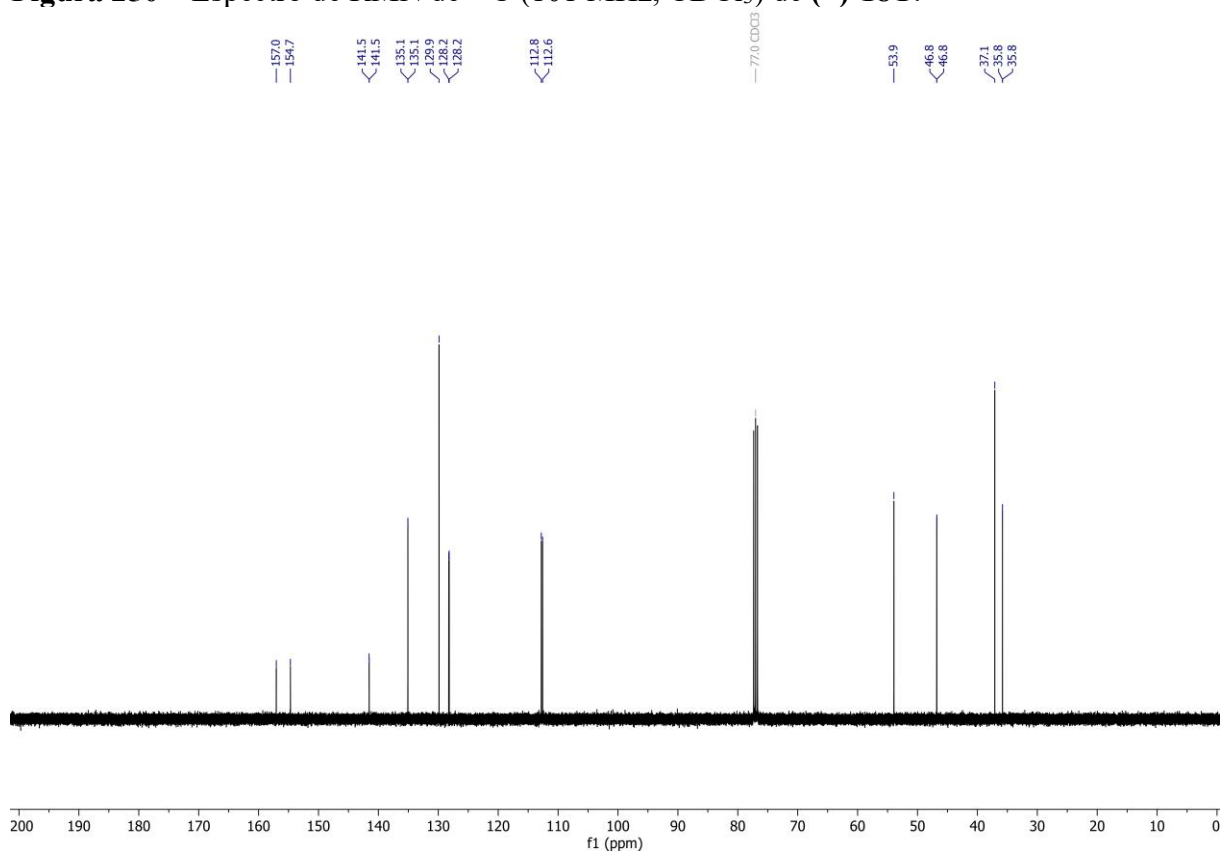


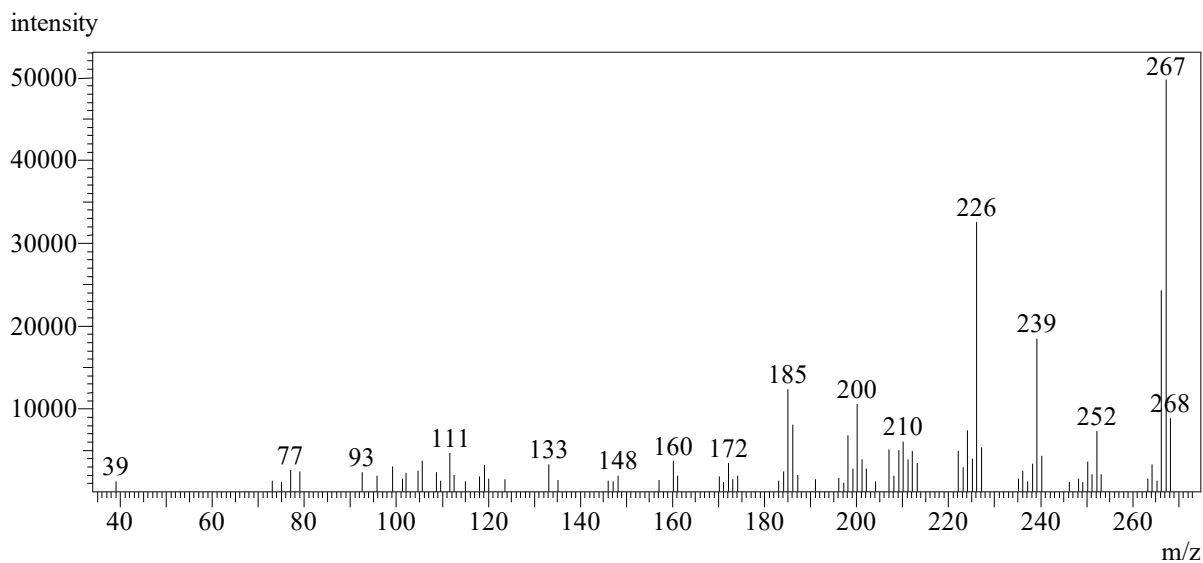
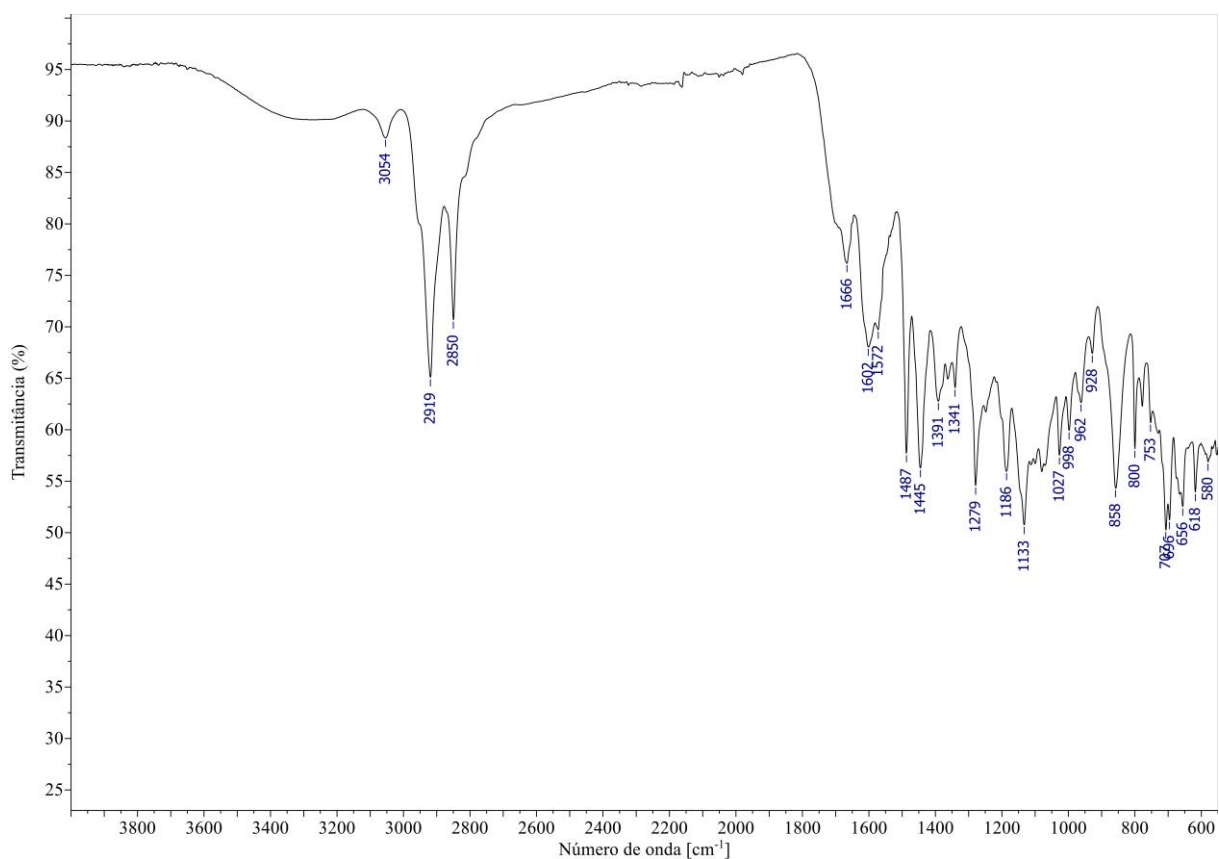
Figura 251 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **18C**.**Figura 252** – Espectro no IV (reflectância) de **18C**.

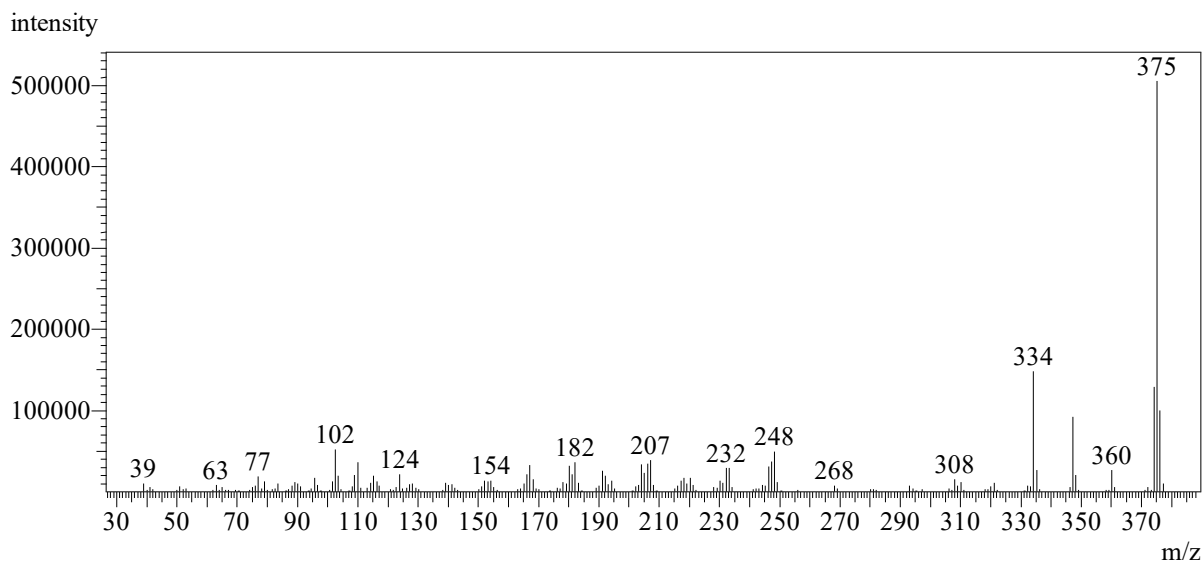
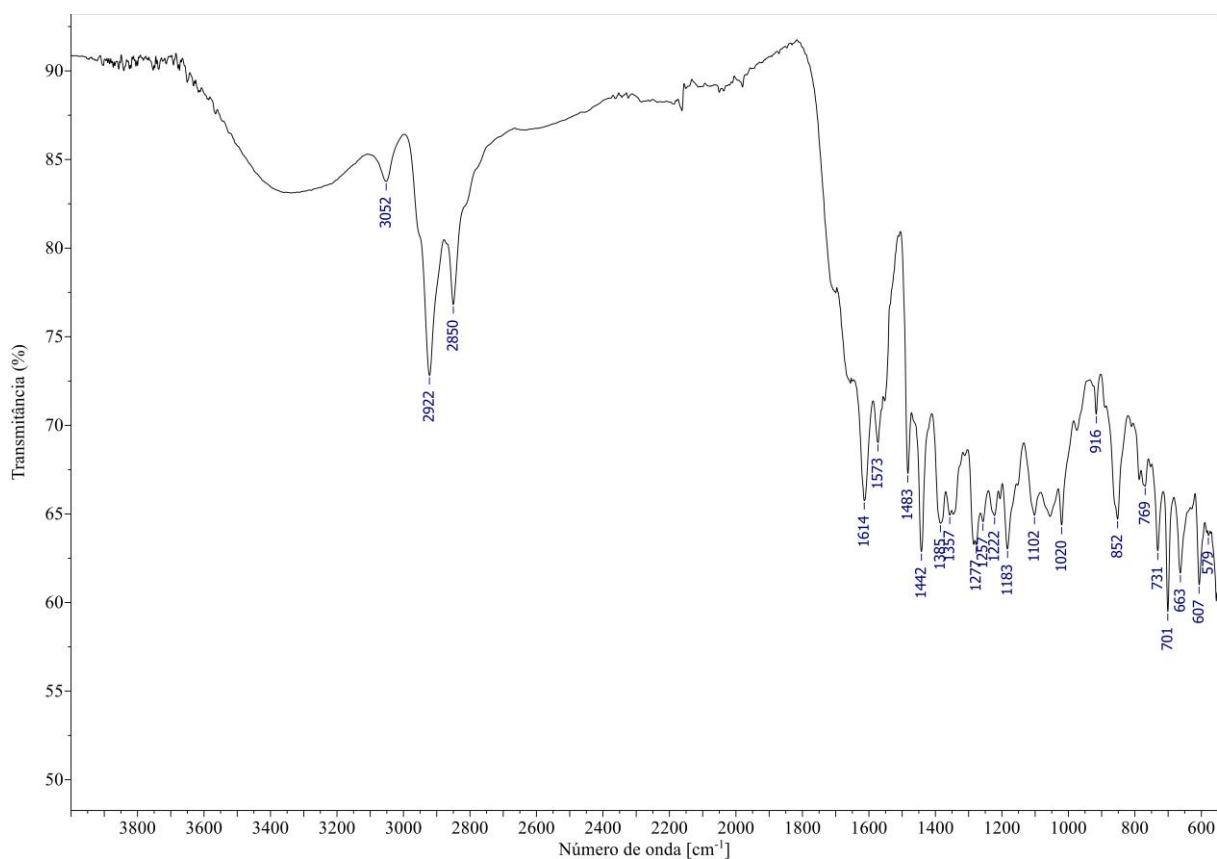
Figura 255 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-19T.**Figura 256** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-19T.

Figura 257 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (\pm)-19T.

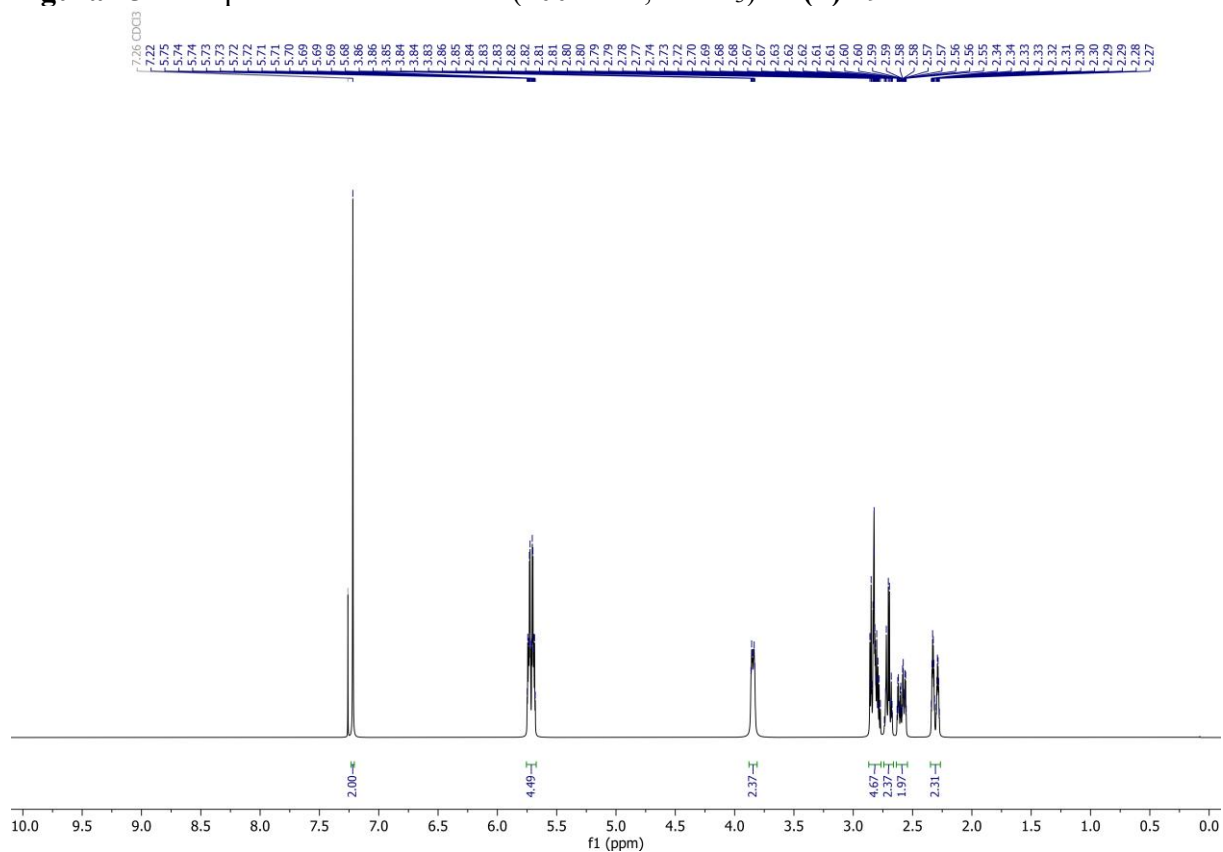


Figura 258 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (\pm)-19T.

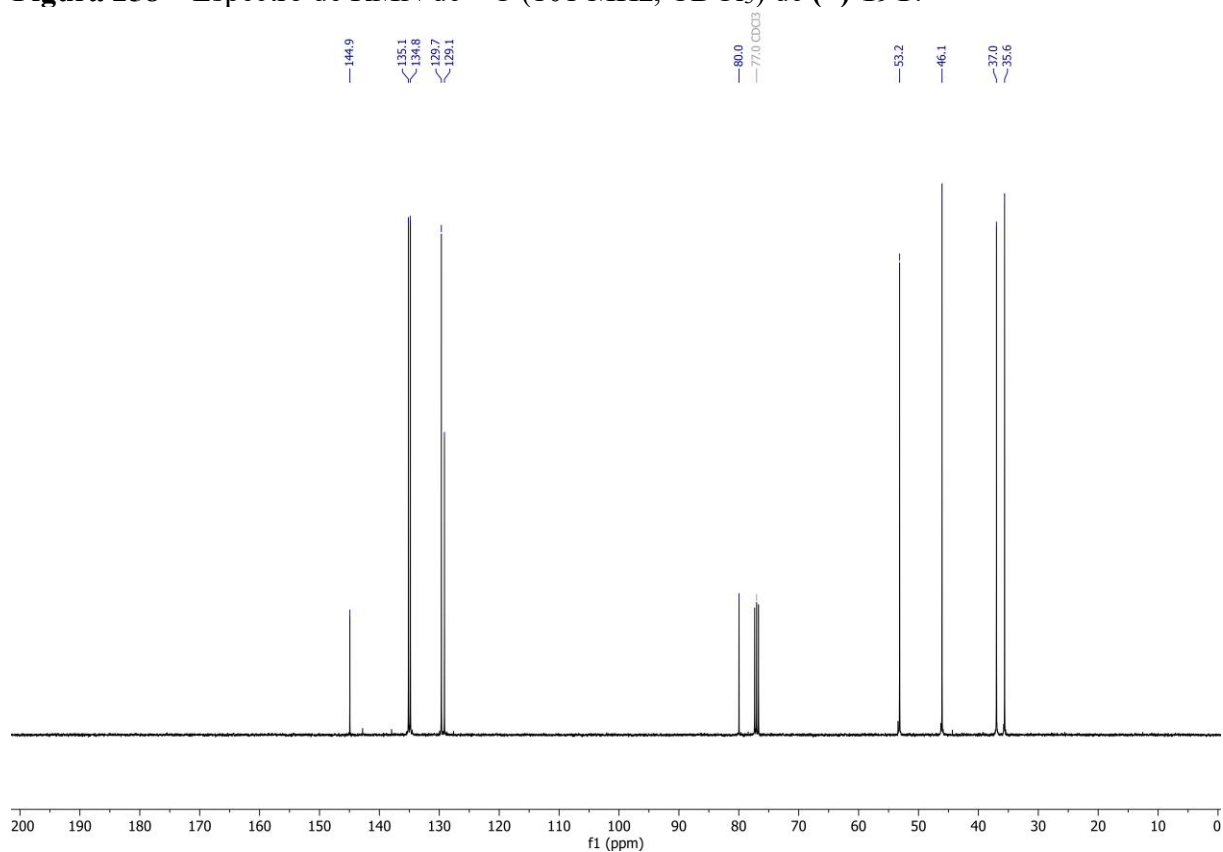


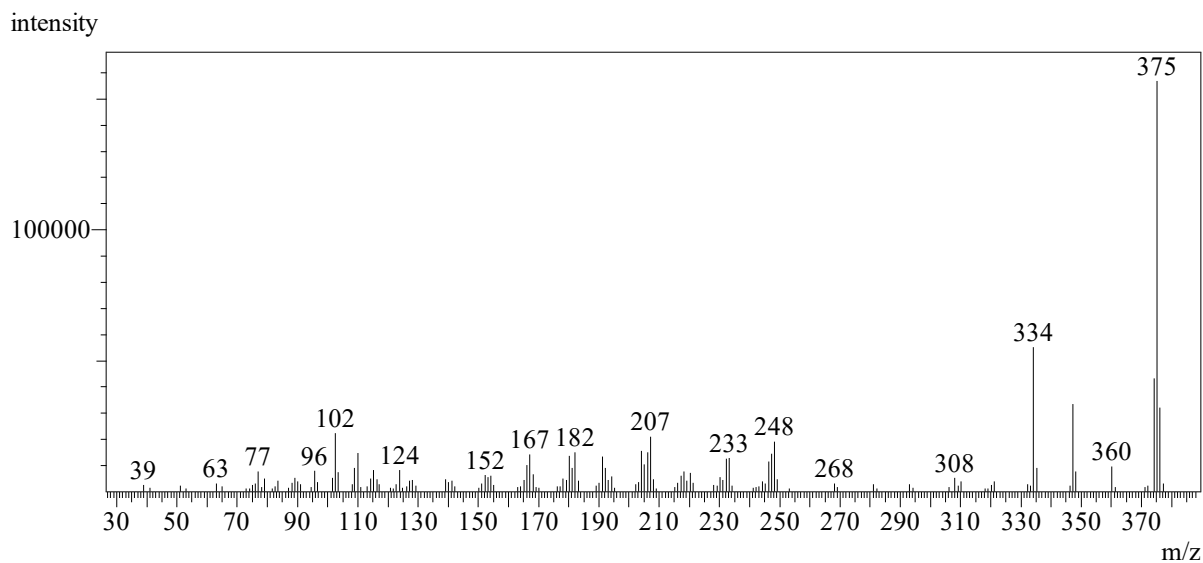
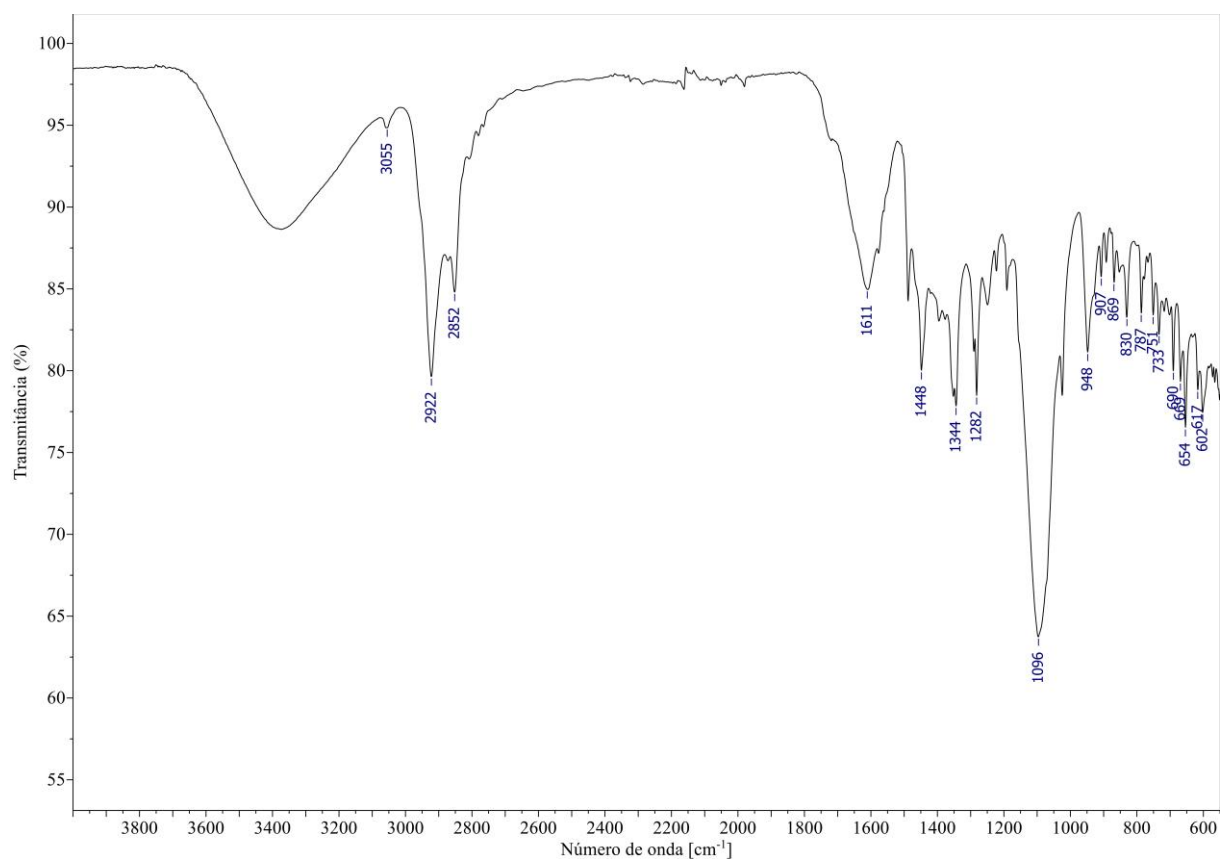
Figura 259 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **19C**.**Figura 260** – Espectro no IV (reflectância) de **19C**.

Figura 261 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **19C**.

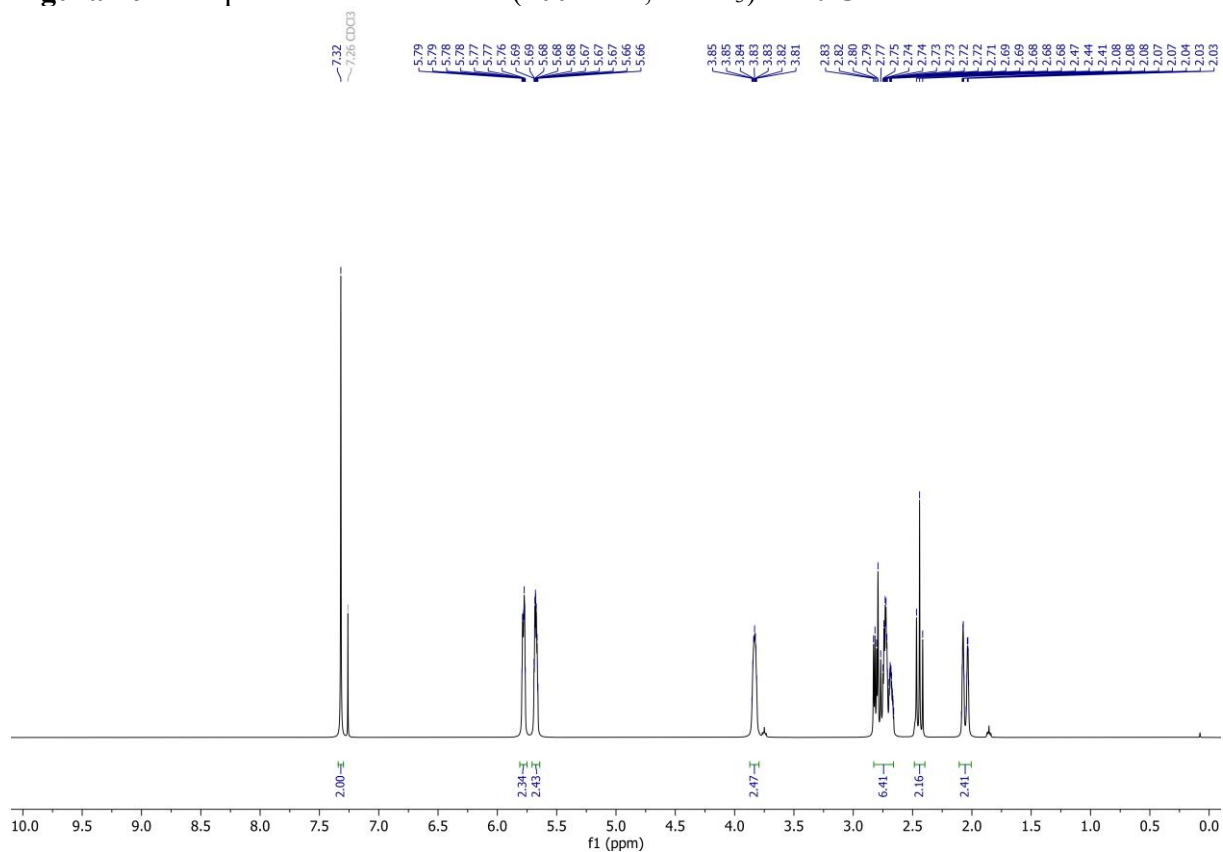


Figura 262 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **19C**.

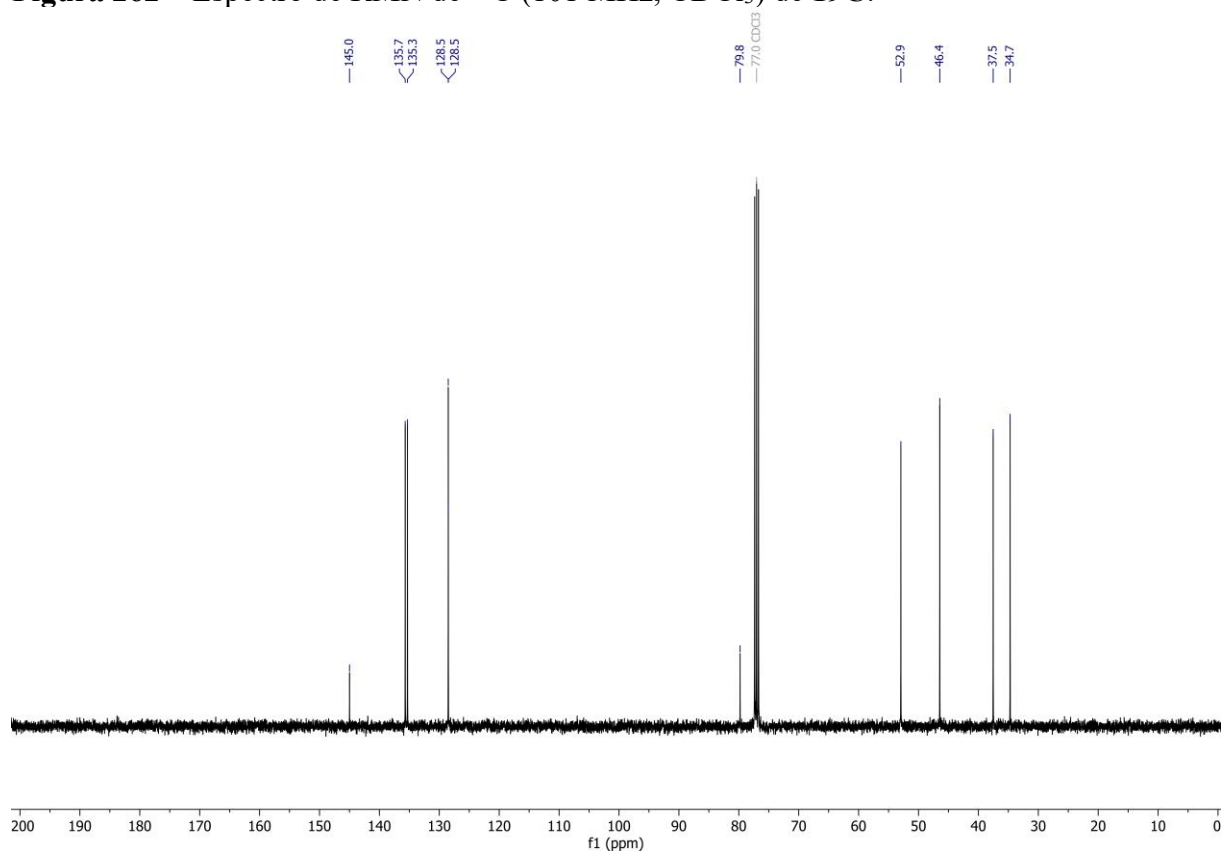


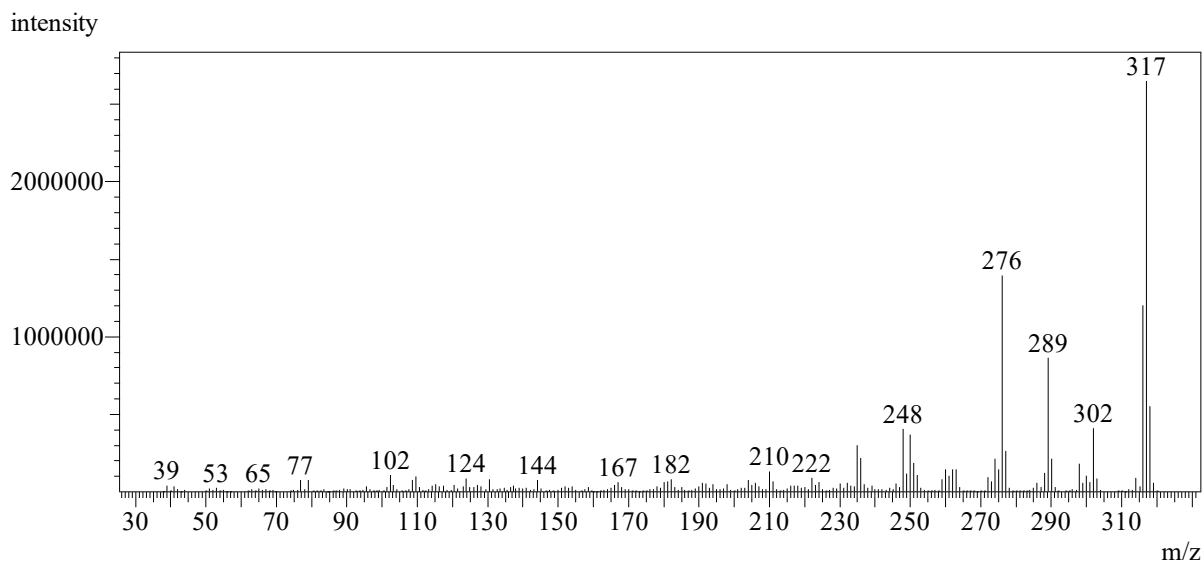
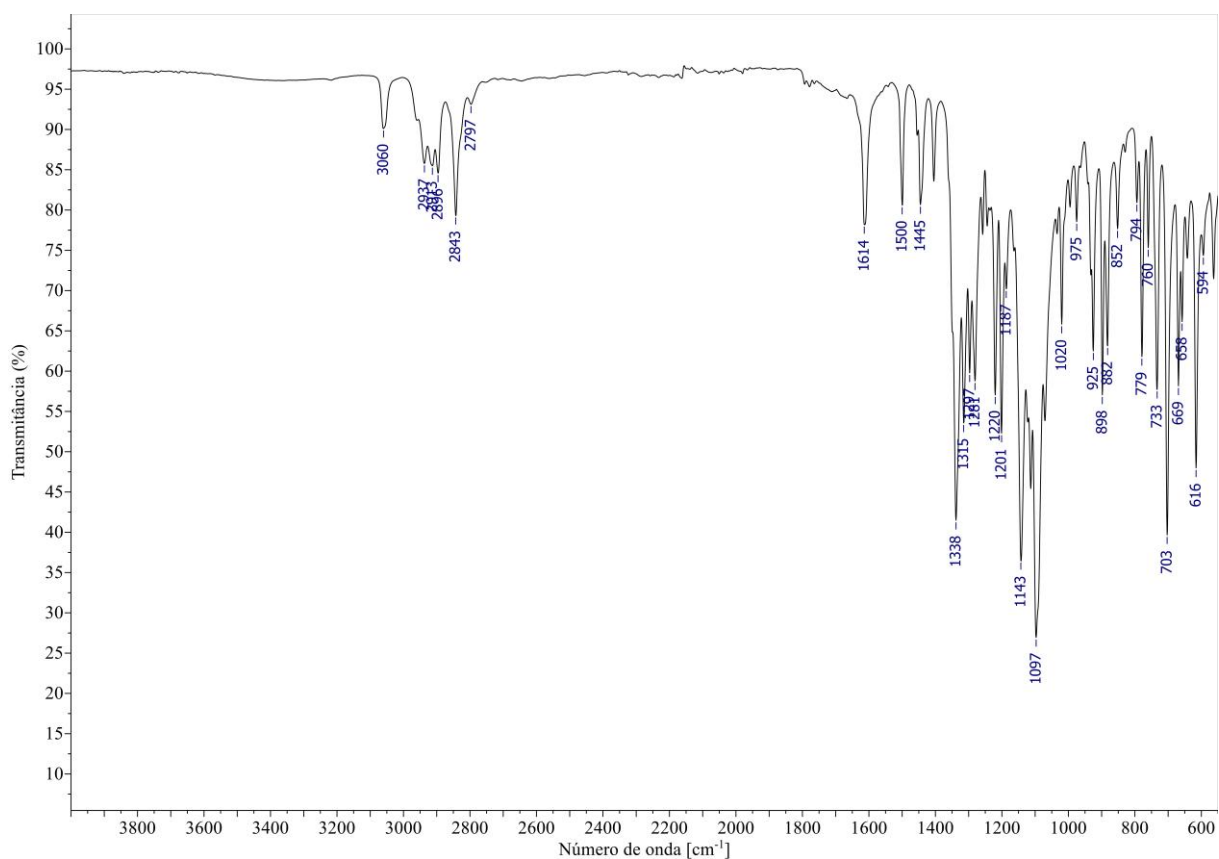
Figura 263 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-20T.**Figura 264** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-20T.

Figura 265 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**20T**.

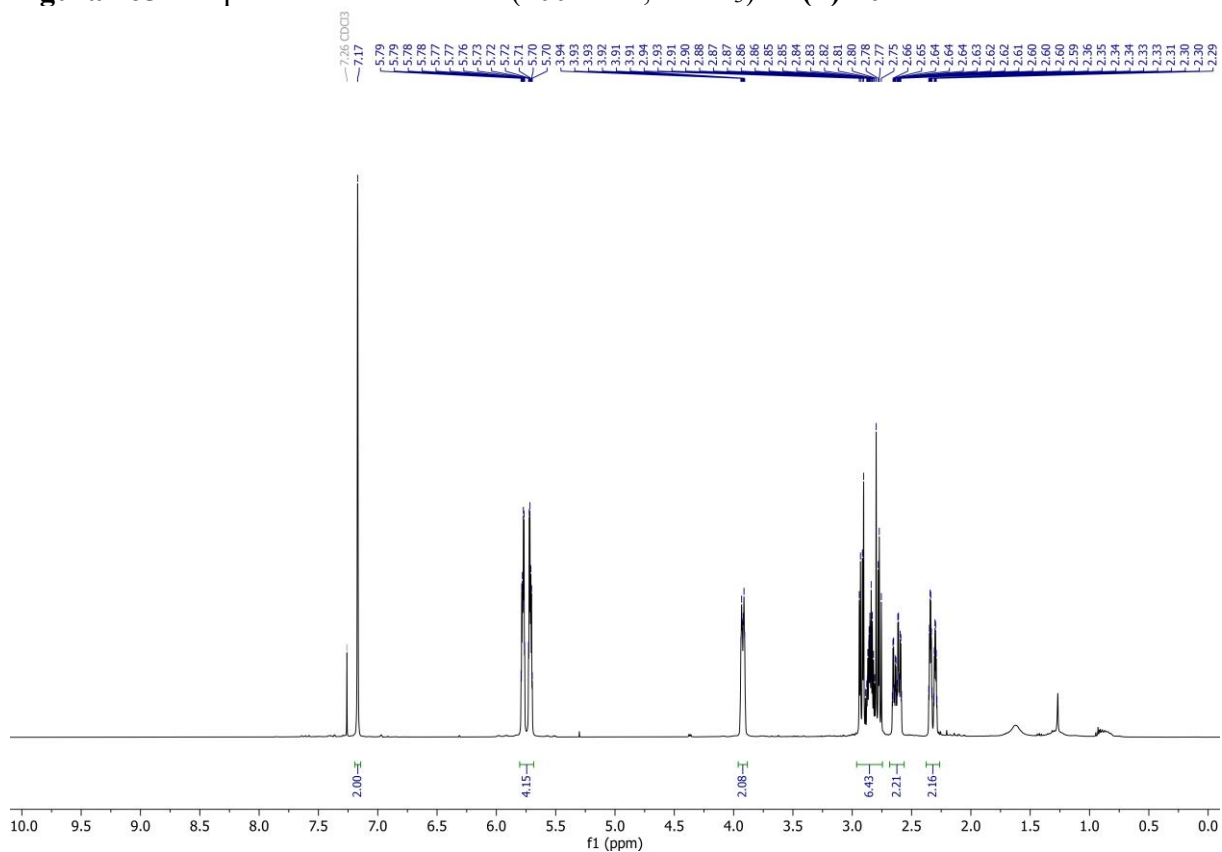


Figura 266 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**20T**.

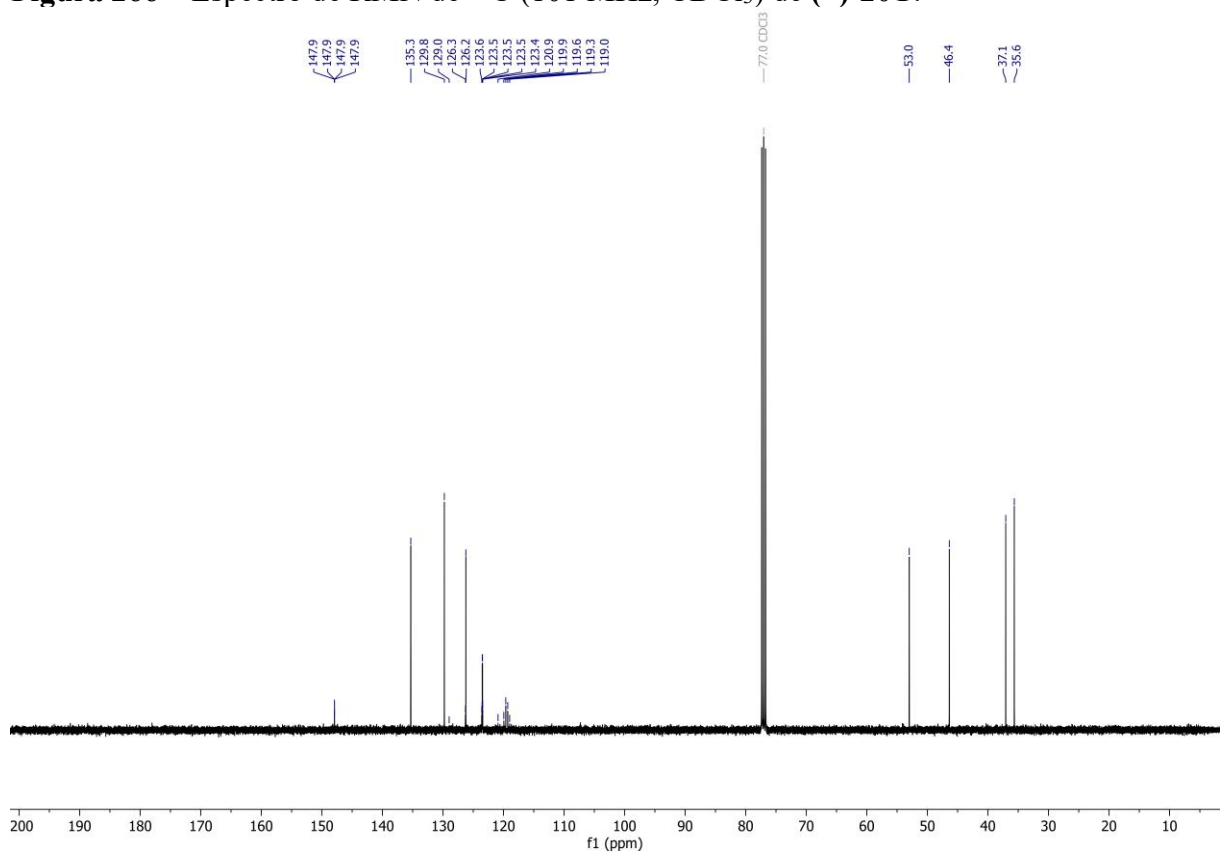


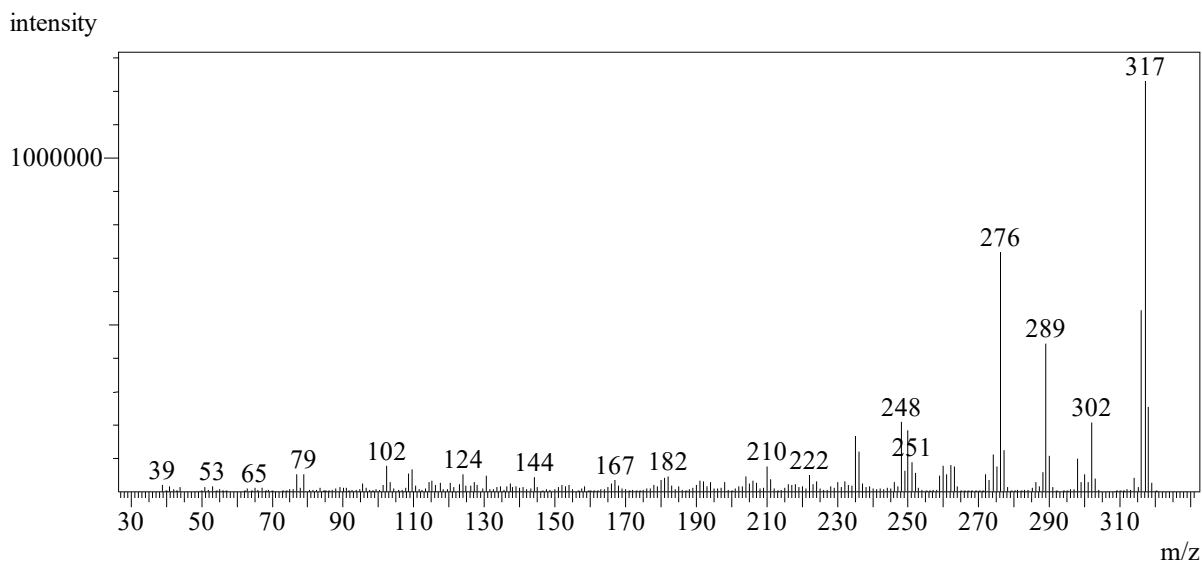
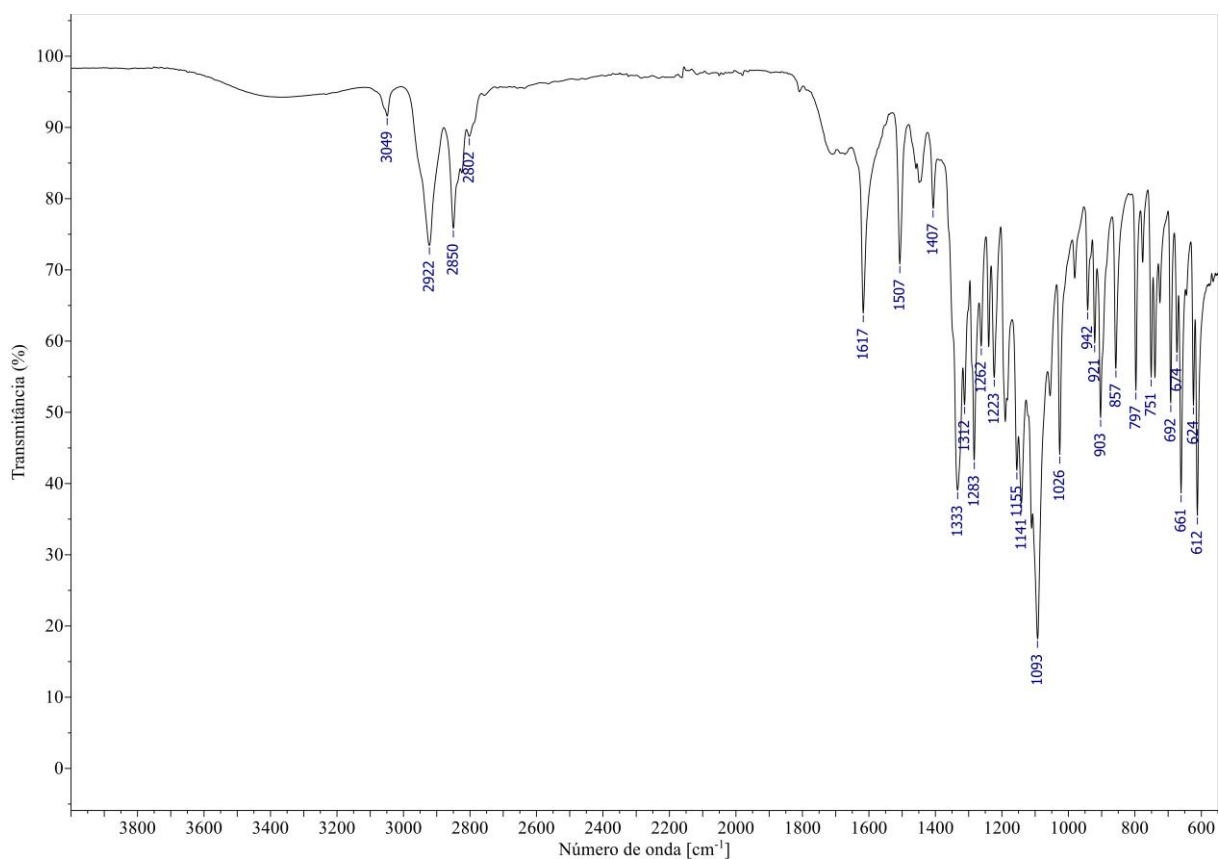
Figura 267 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **20C**.**Figura 268** – Espectro no IV (reflectância) de **20C**.

Figura 269 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **20C**.

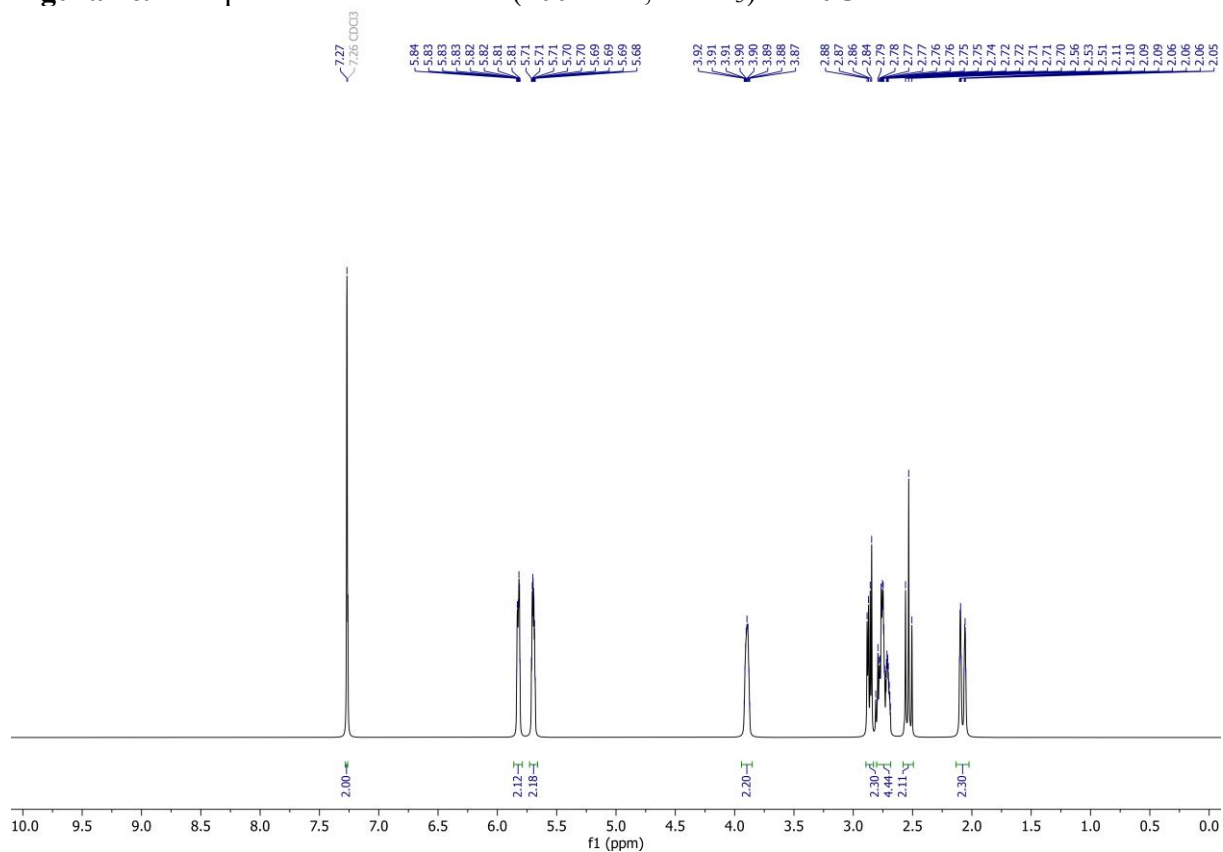


Figura 270 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **20C**.

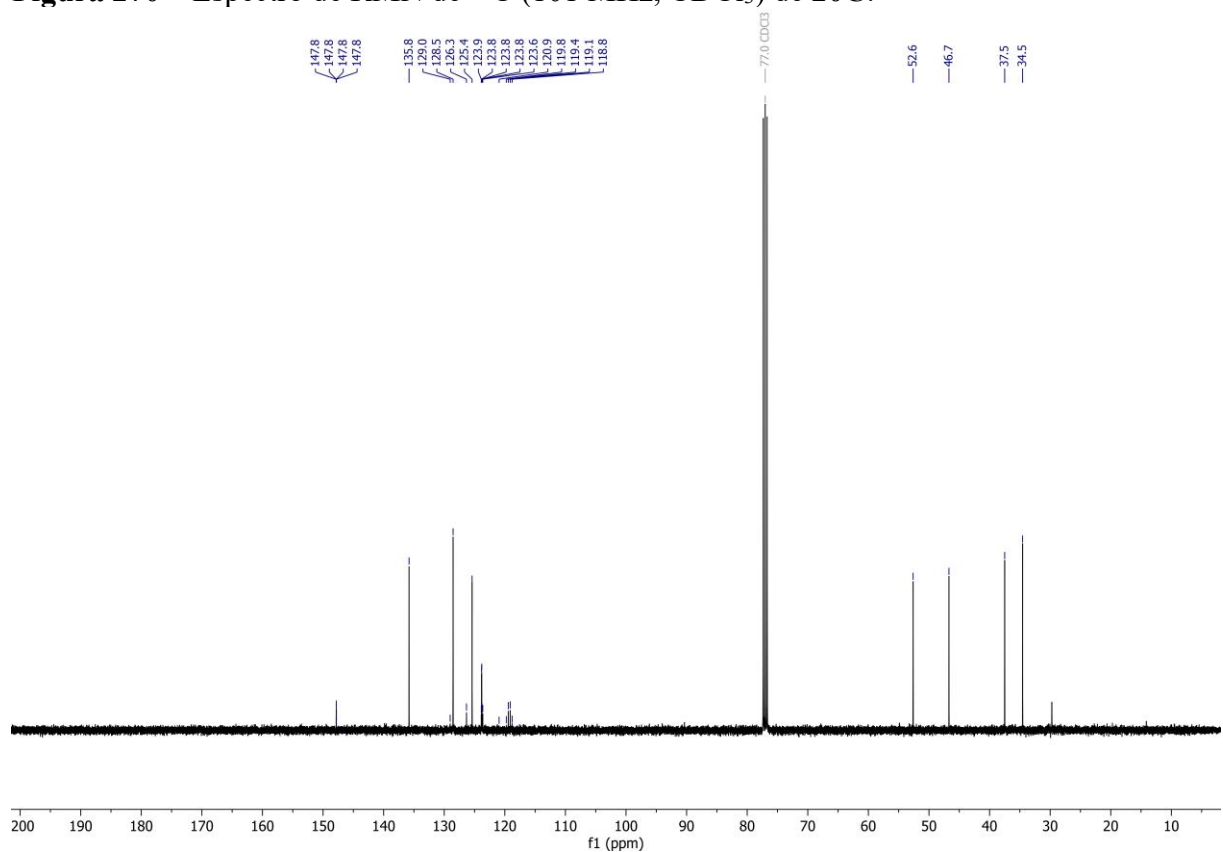


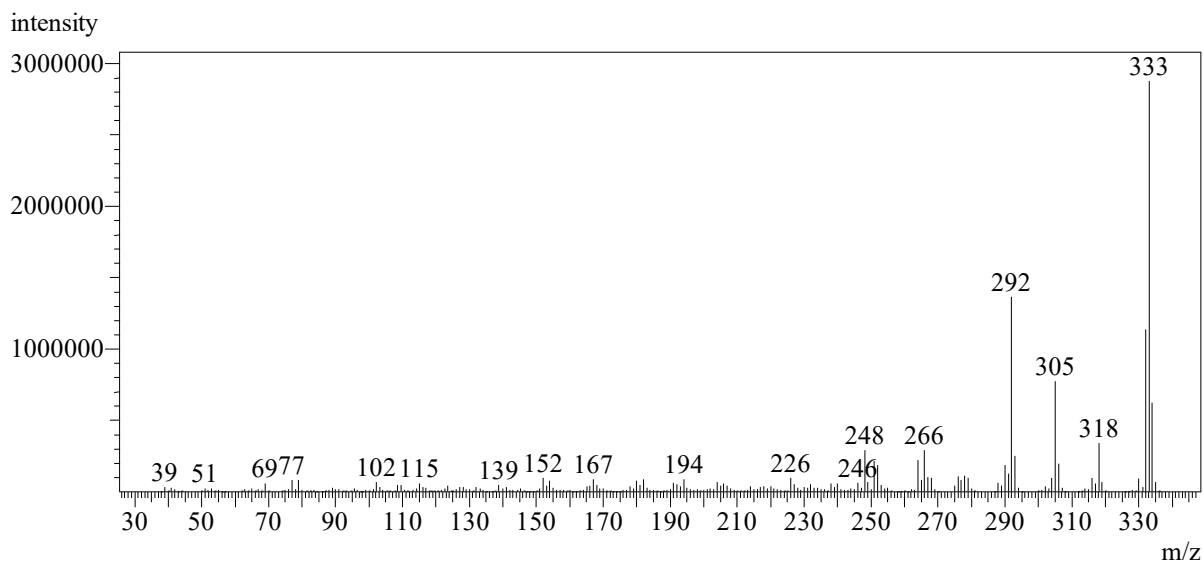
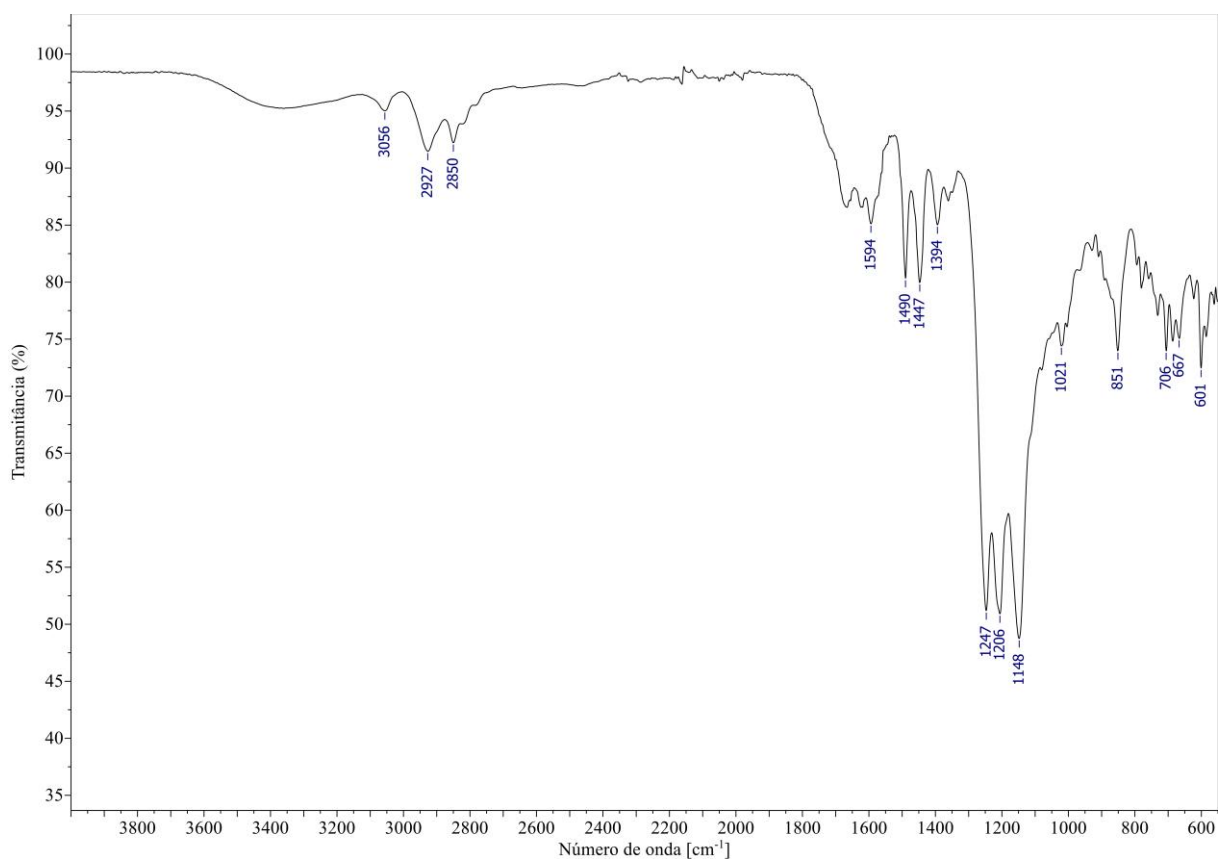
Figura 271 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-21T.**Figura 272** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-21T.

Figura 273 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**21T**.

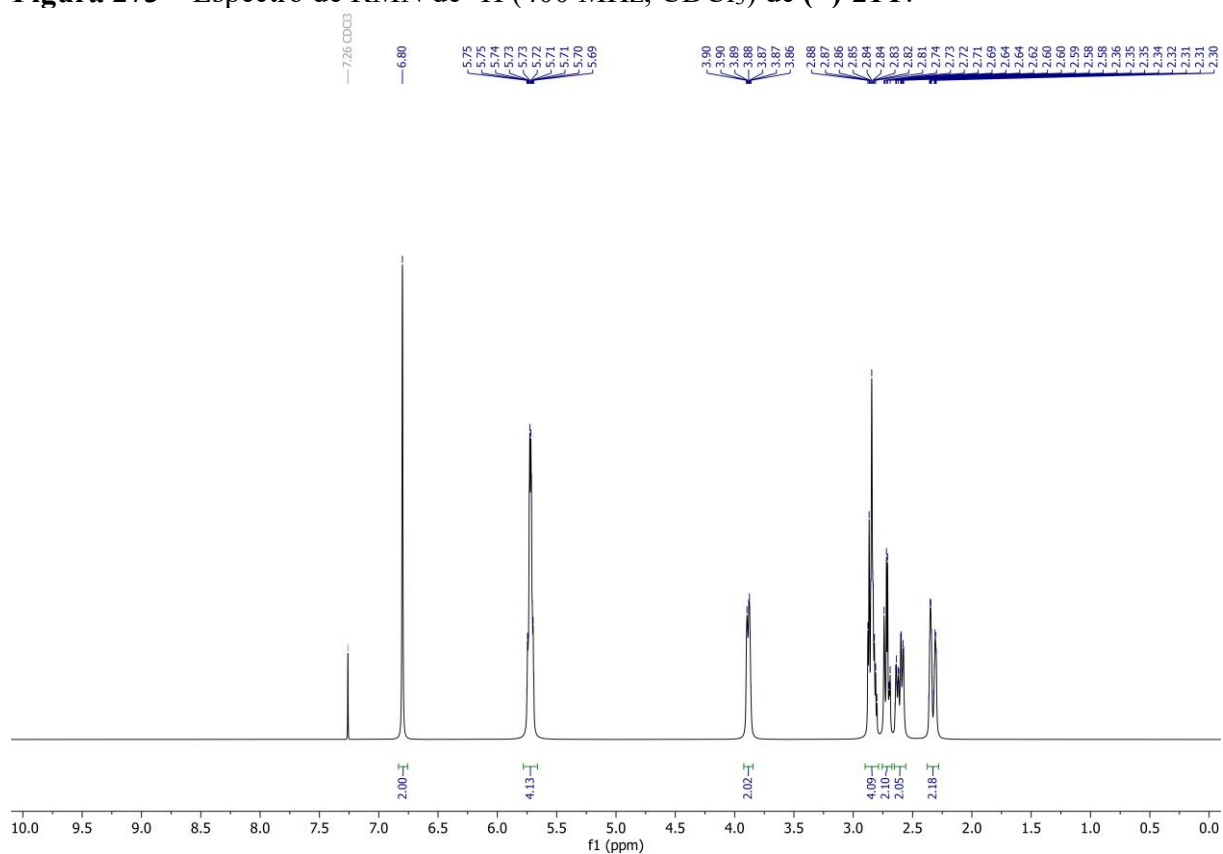


Figura 274 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**21T**.

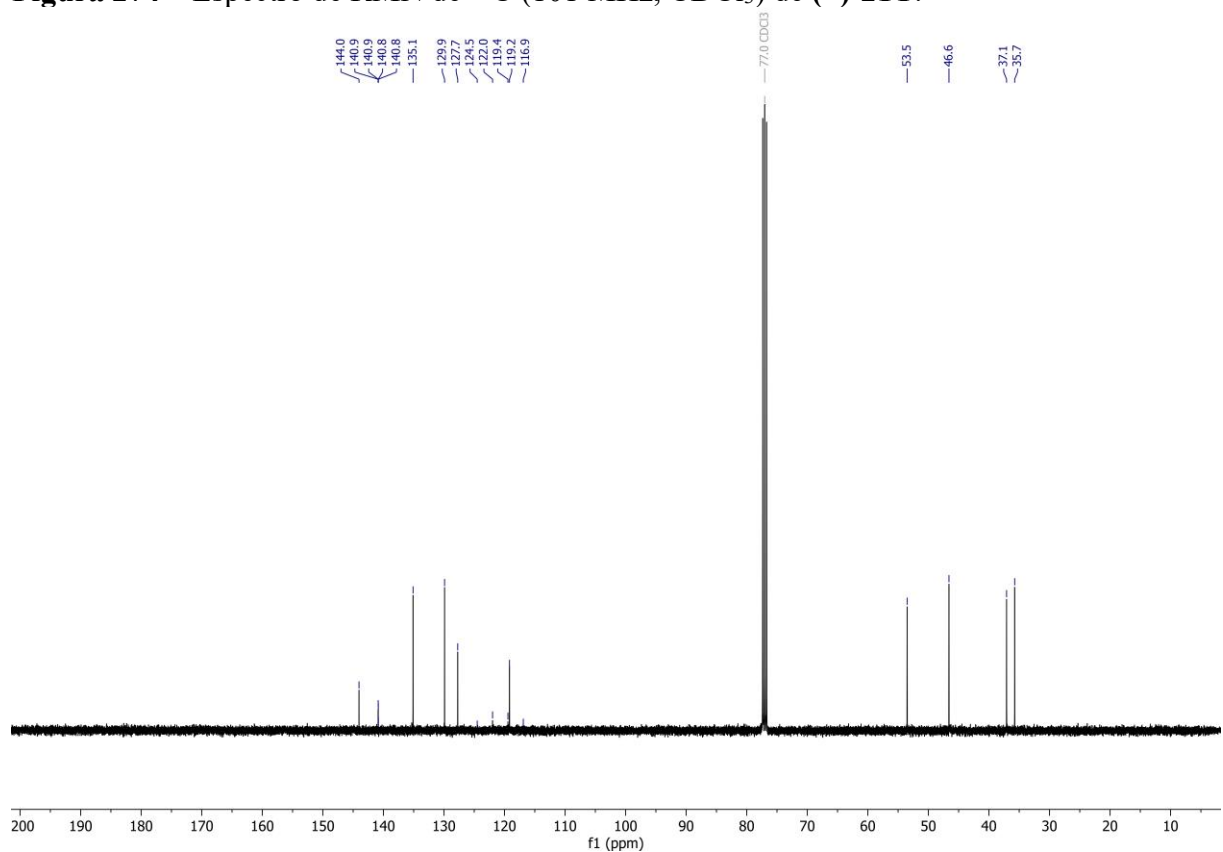


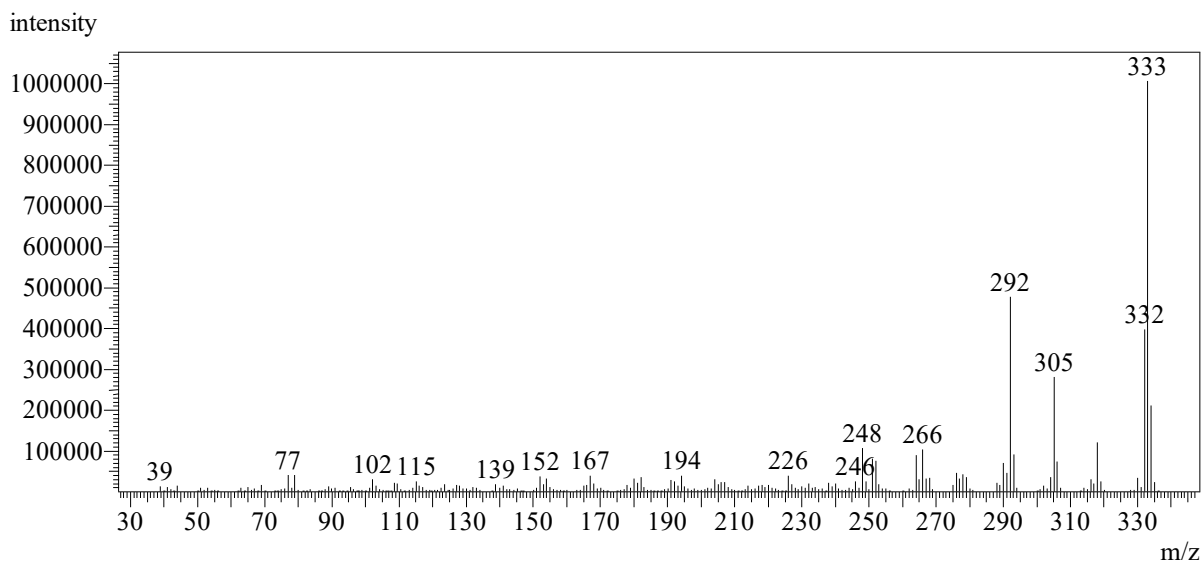
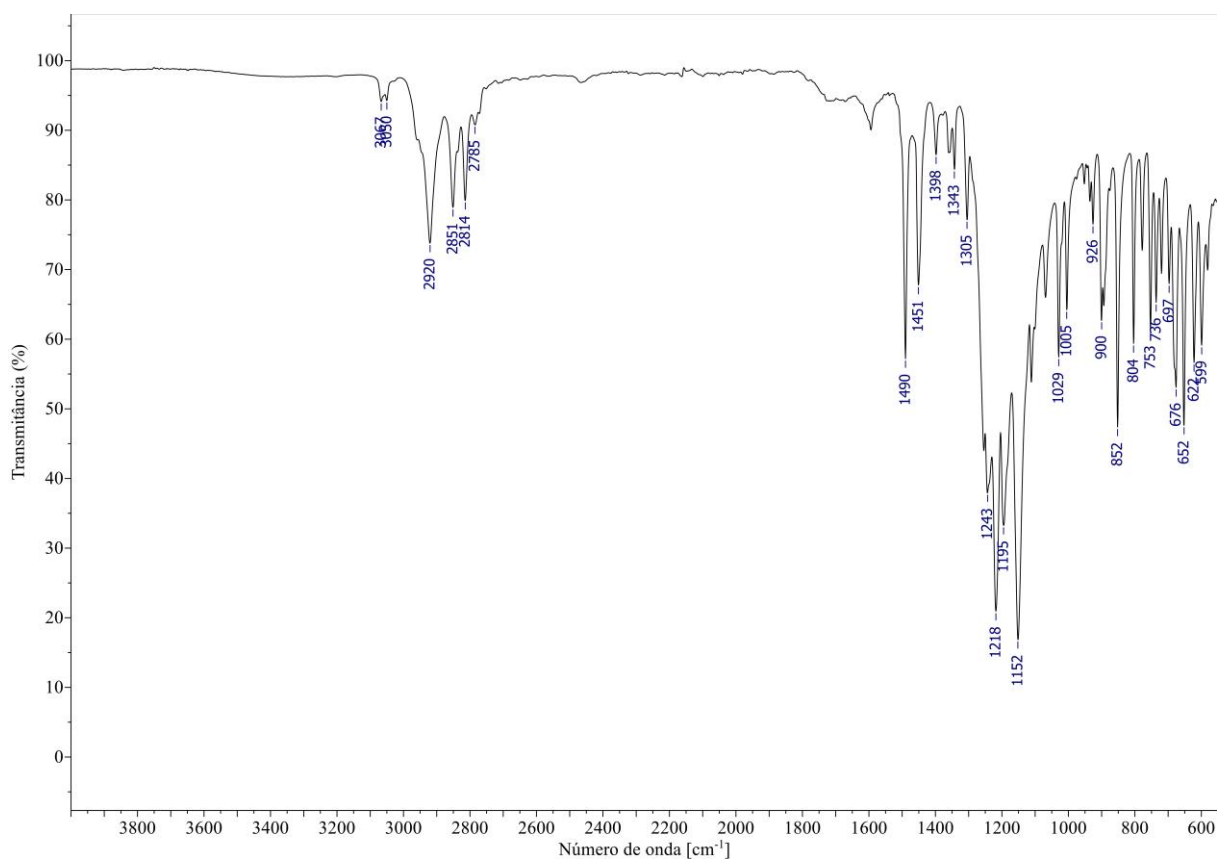
Figura 275 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **21C**.**Figura 276** – Espectro no IV (reflectância) de **21C**.

Figura 277 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **21C**.

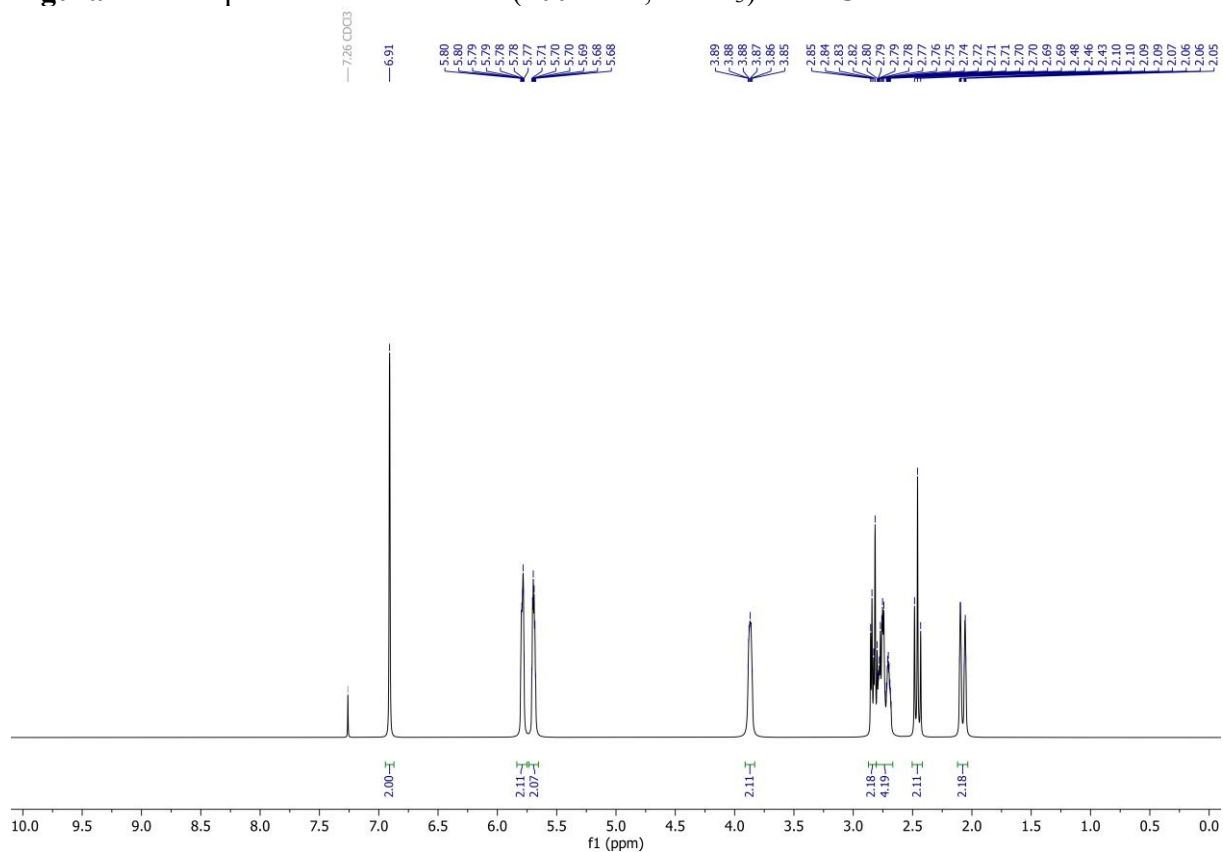


Figura 278 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **21C**.

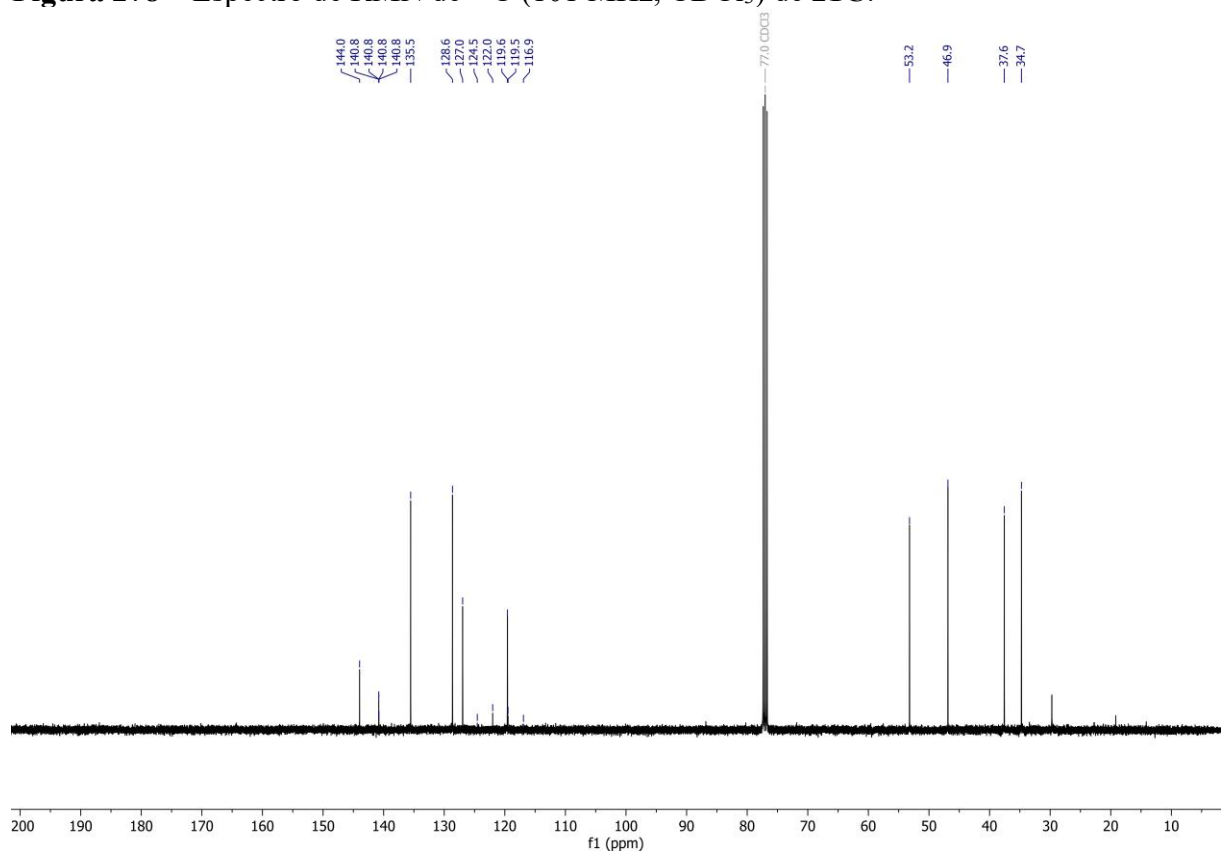


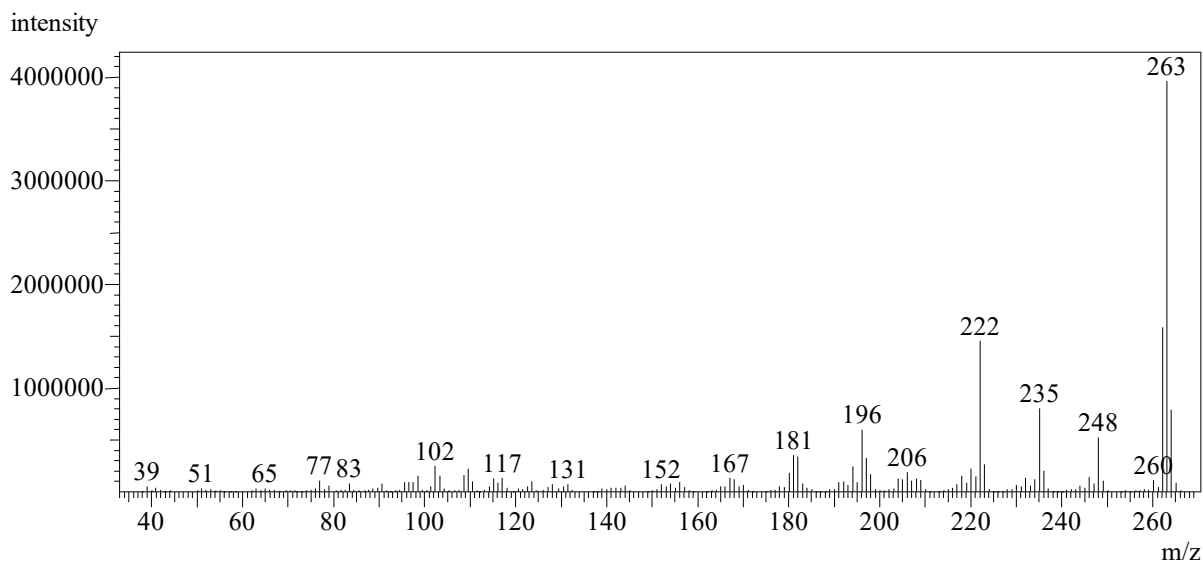
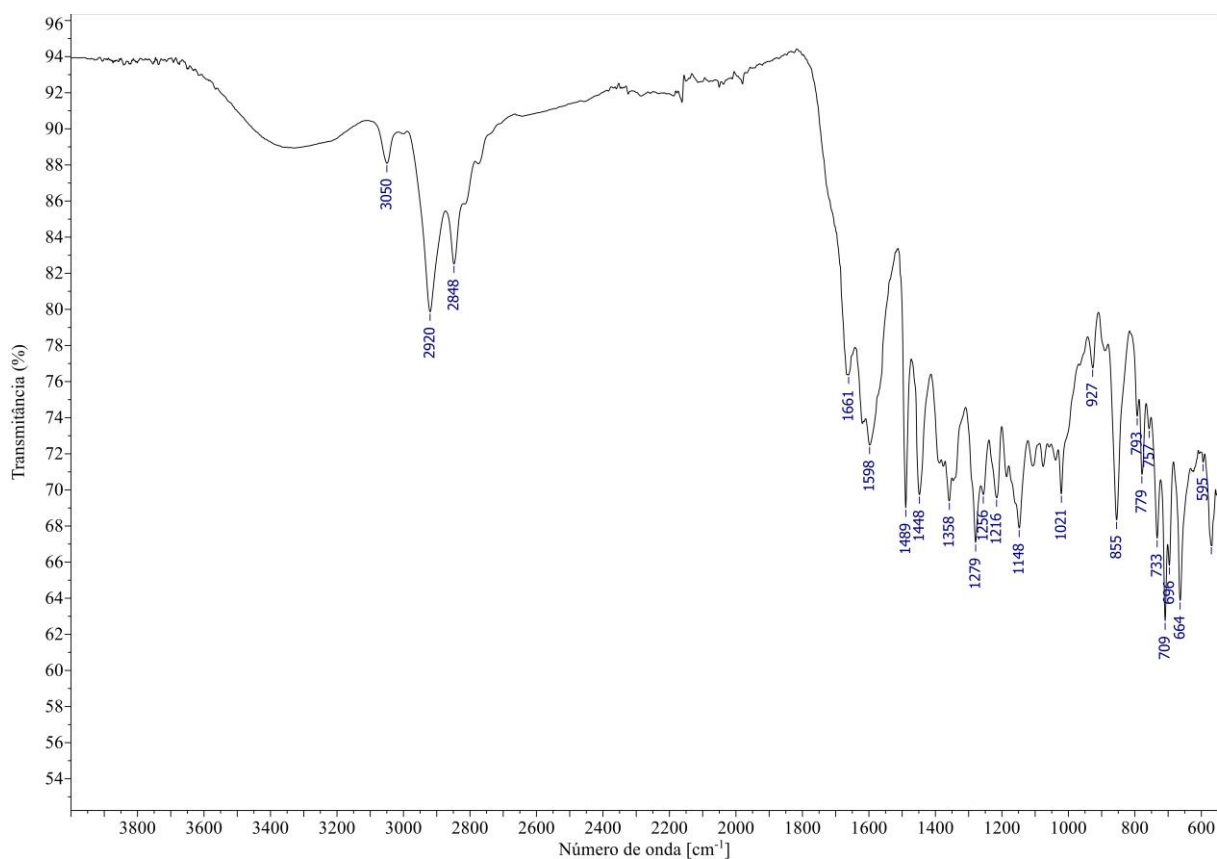
Figura 279 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-22T.**Figura 280** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-22T.

Figura 281 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**22T**.

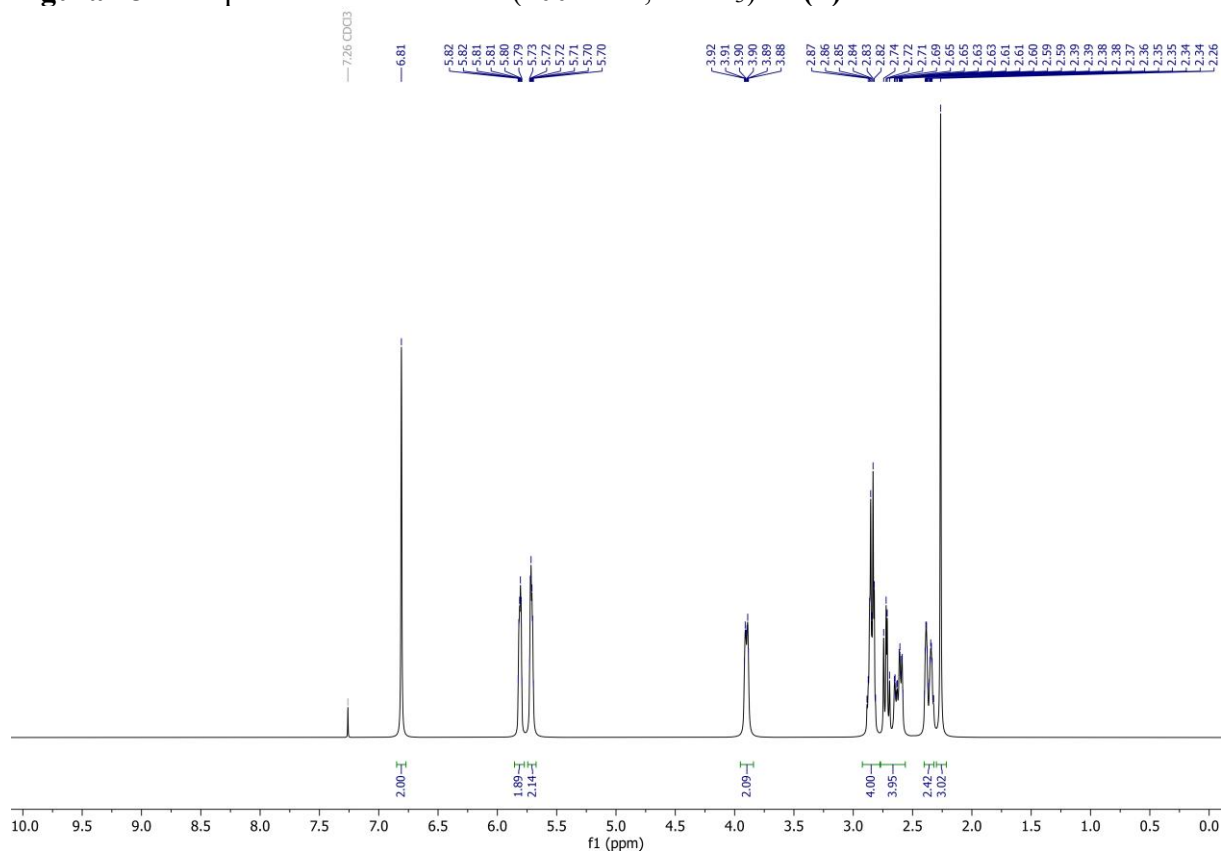


Figura 282 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**22T**.

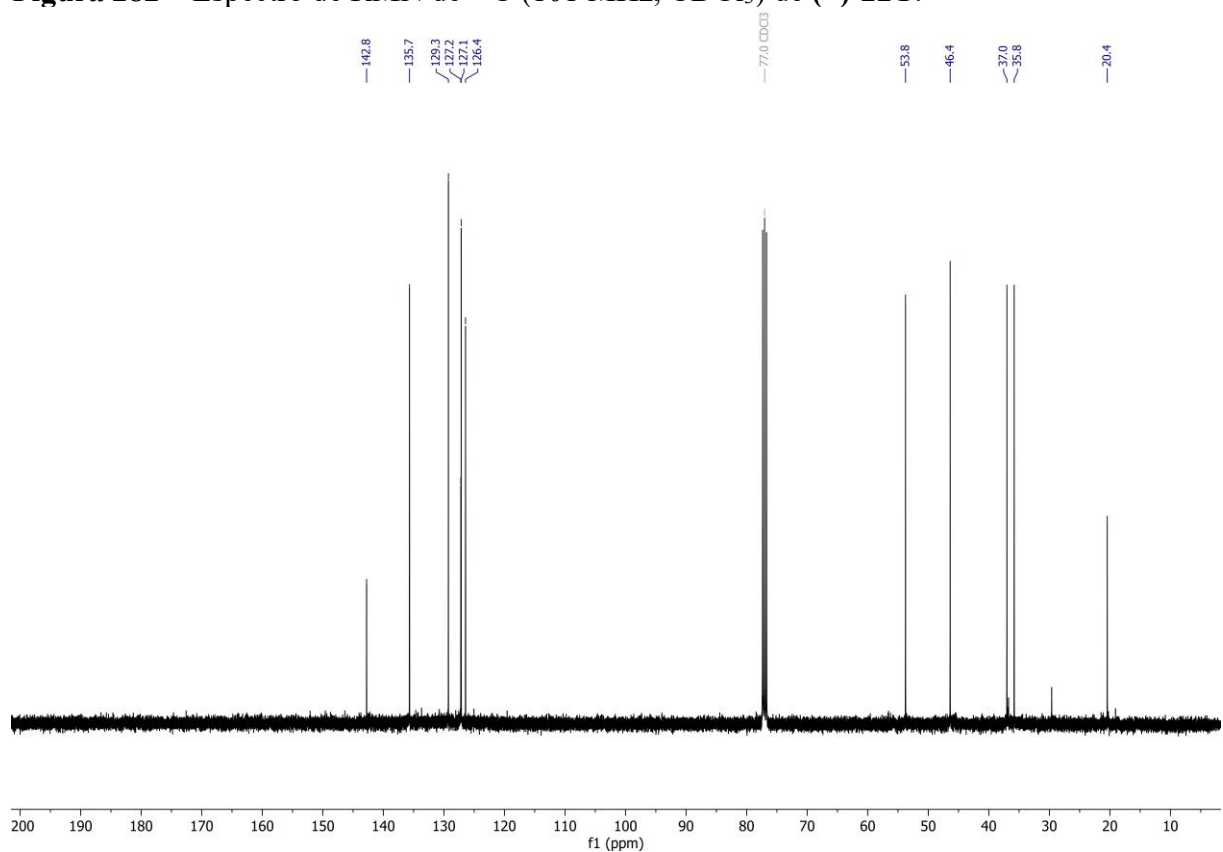


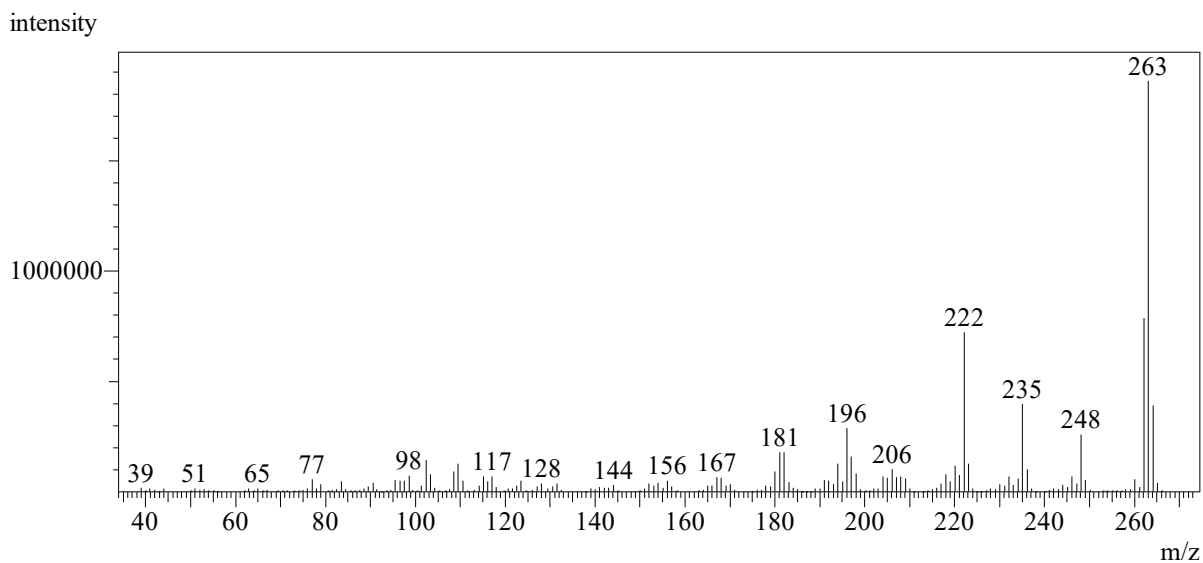
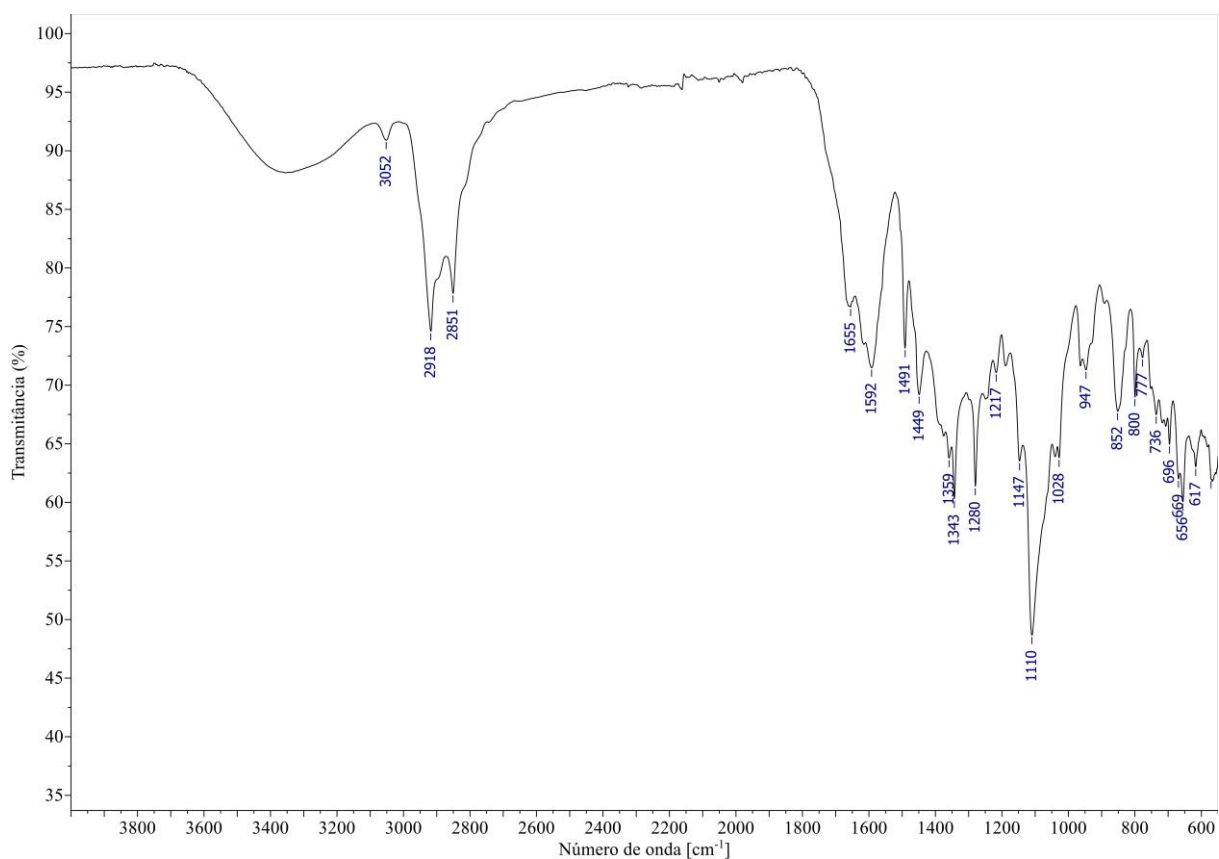
Figura 283 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **22C**.**Figura 284** – Espectro no IV (reflectância) de **22C**.

Figura 285 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **22C**.

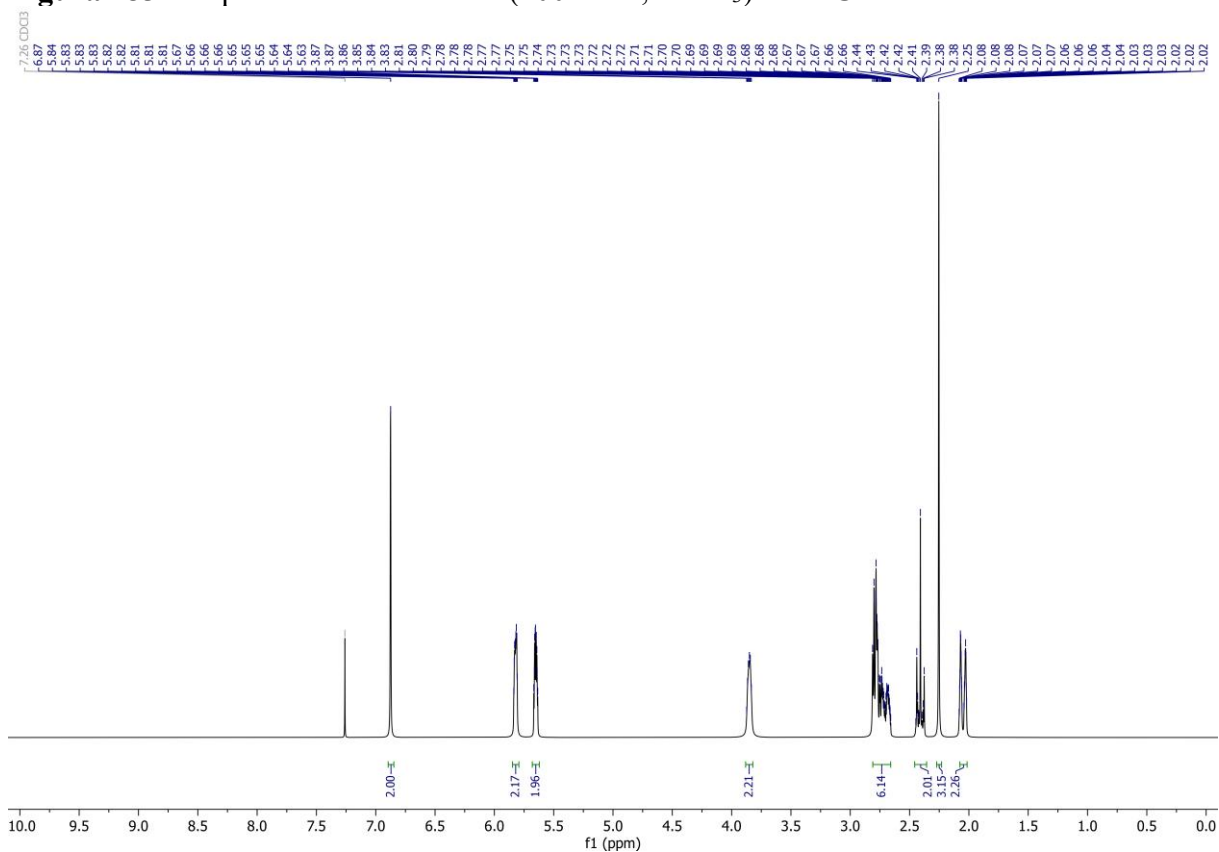


Figura 286 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **22C**.

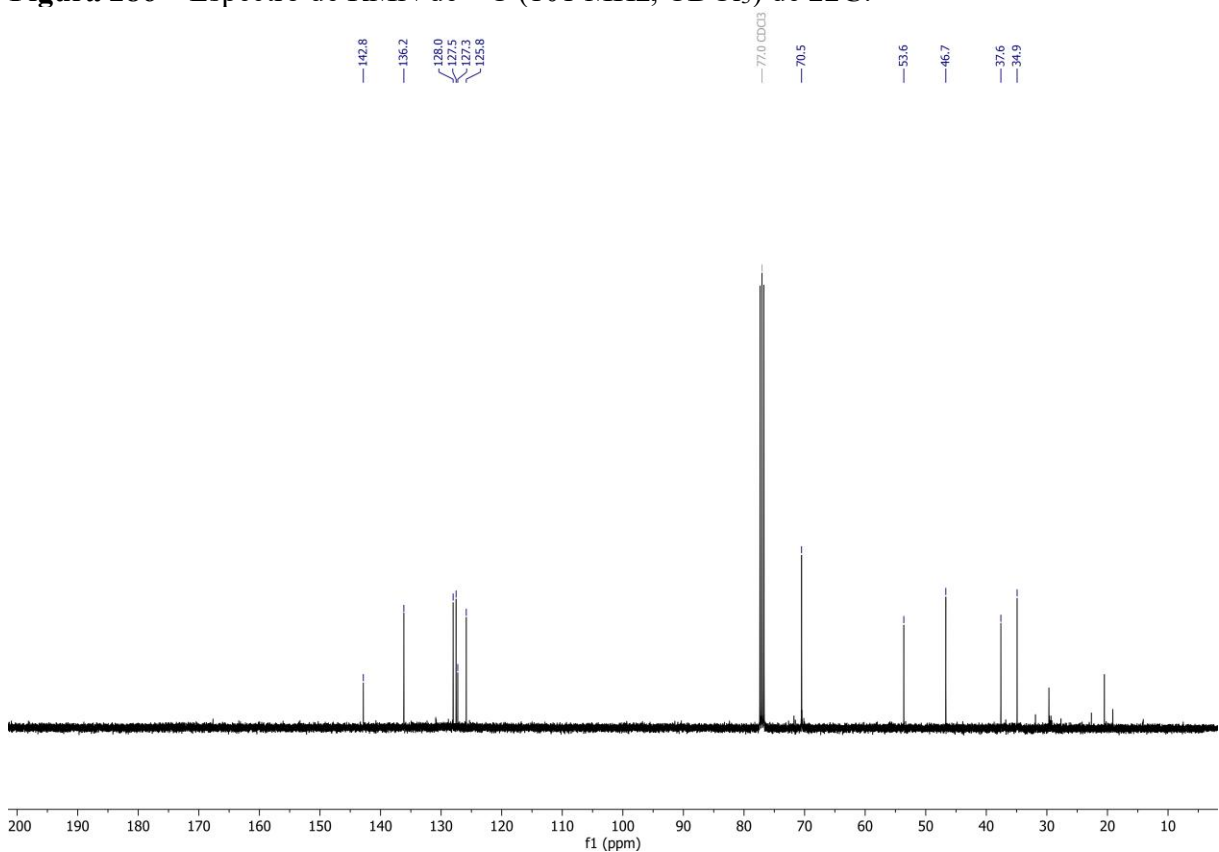


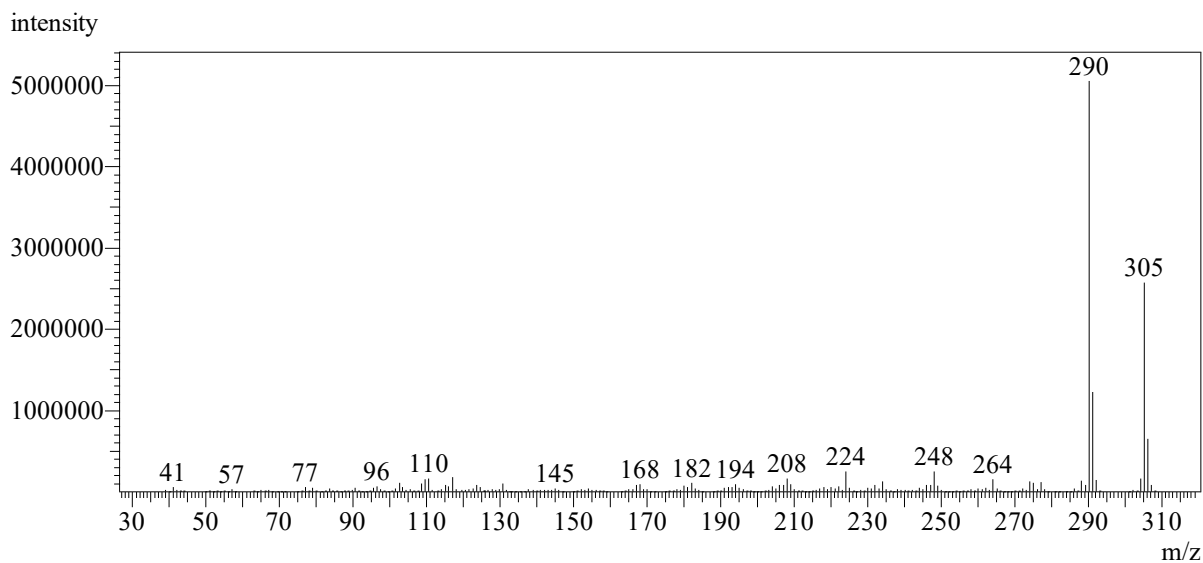
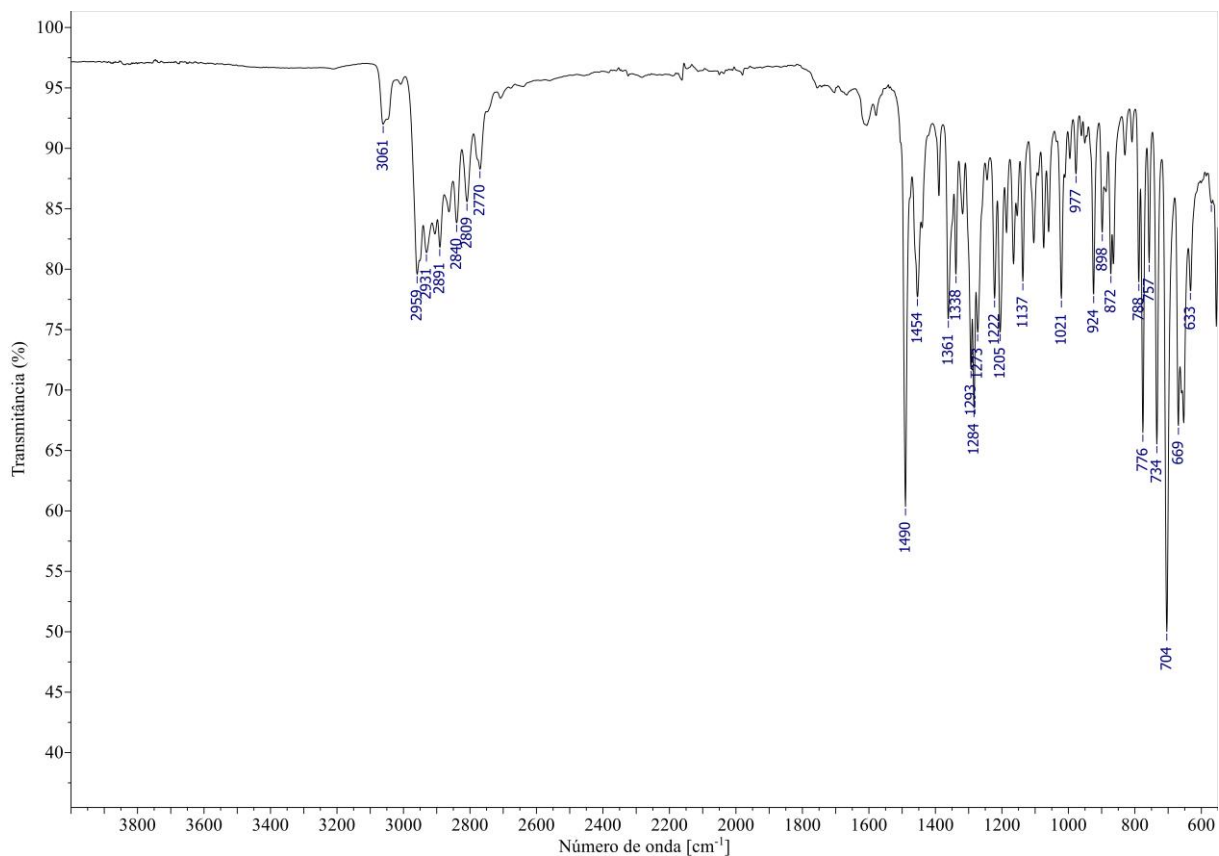
Figura 287 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-23T.**Figura 288** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-23T.

Figura 289 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**23T**.

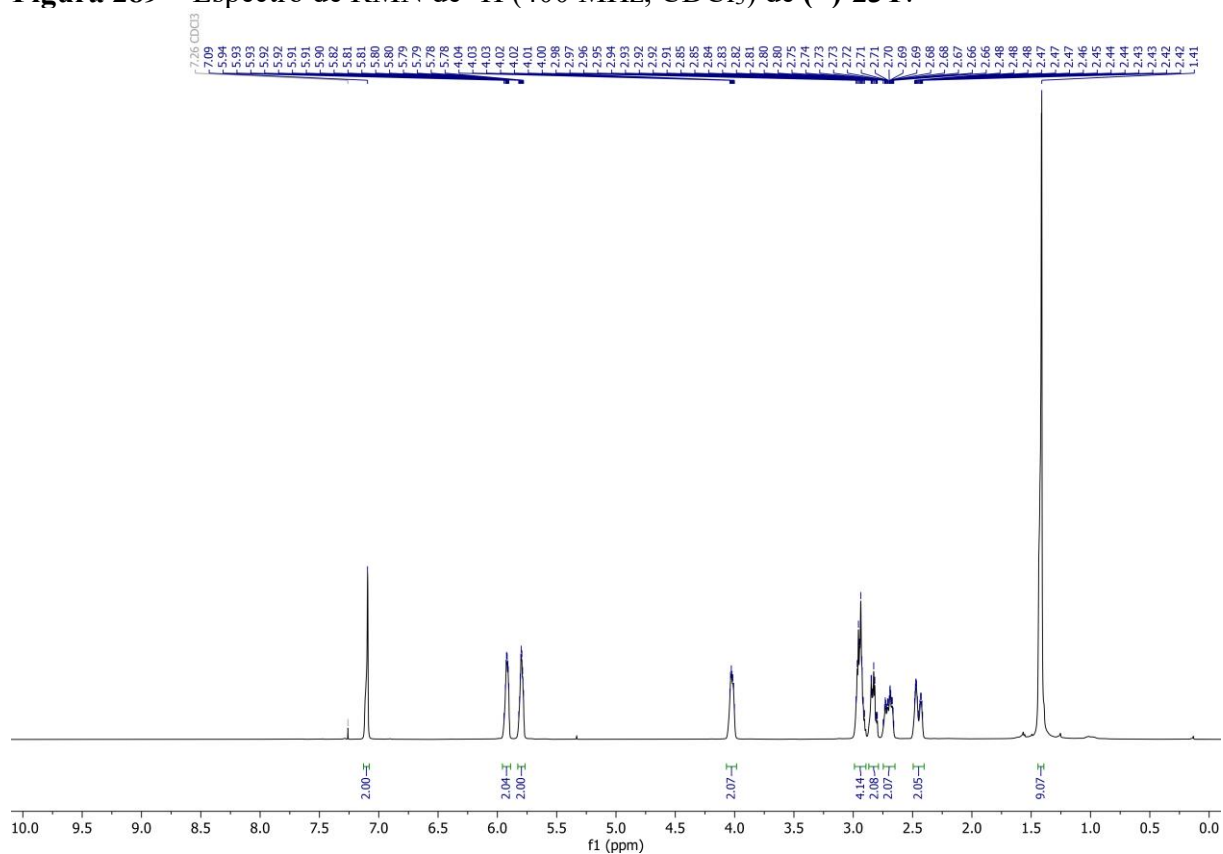


Figura 290 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**23T**.

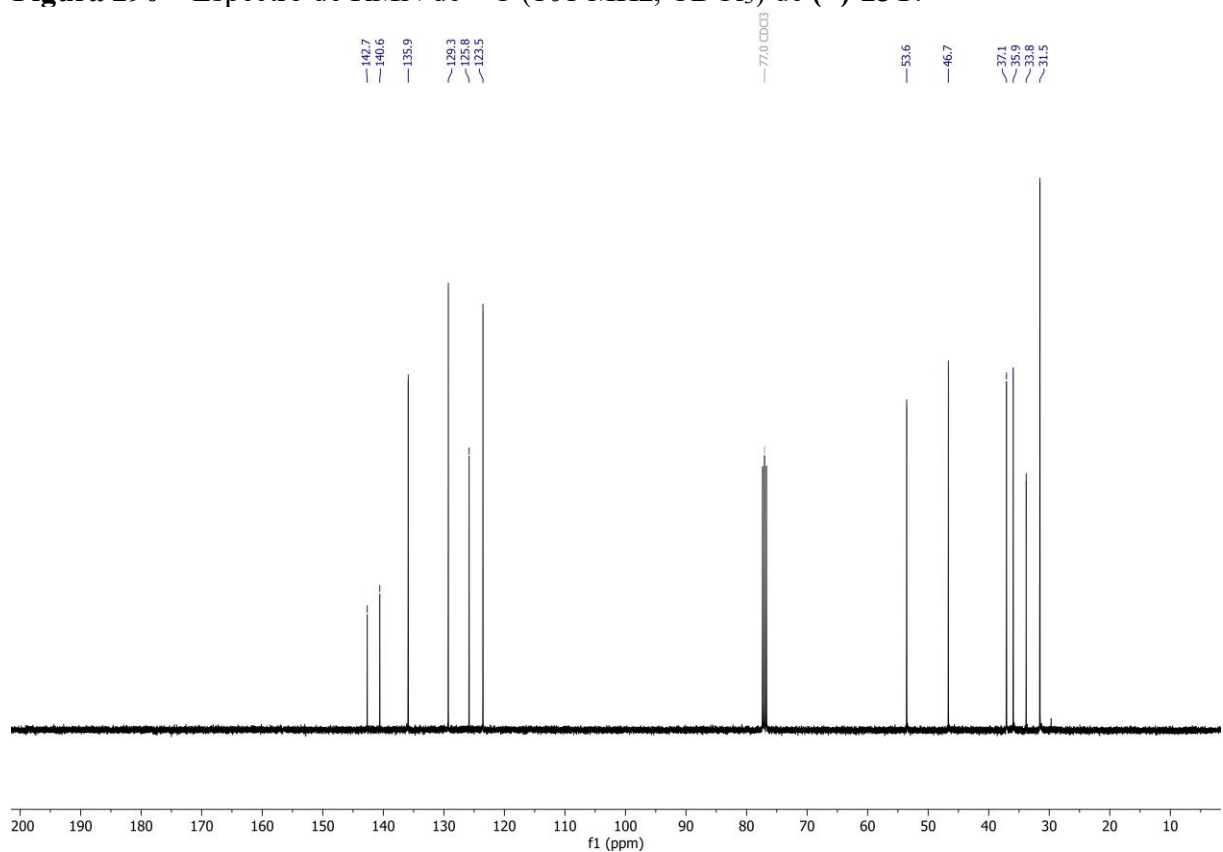


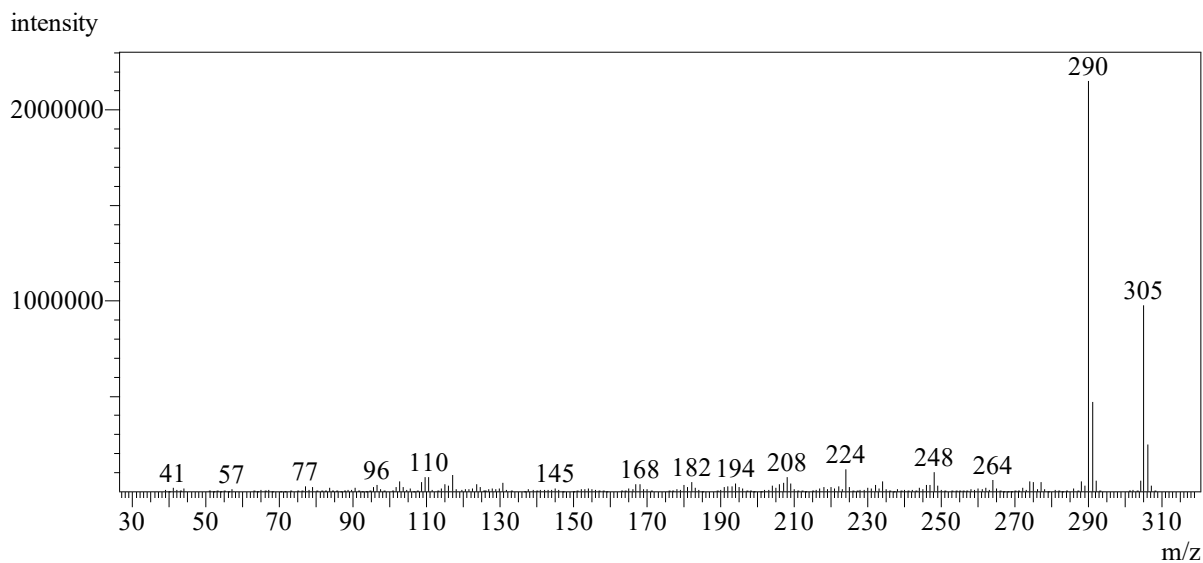
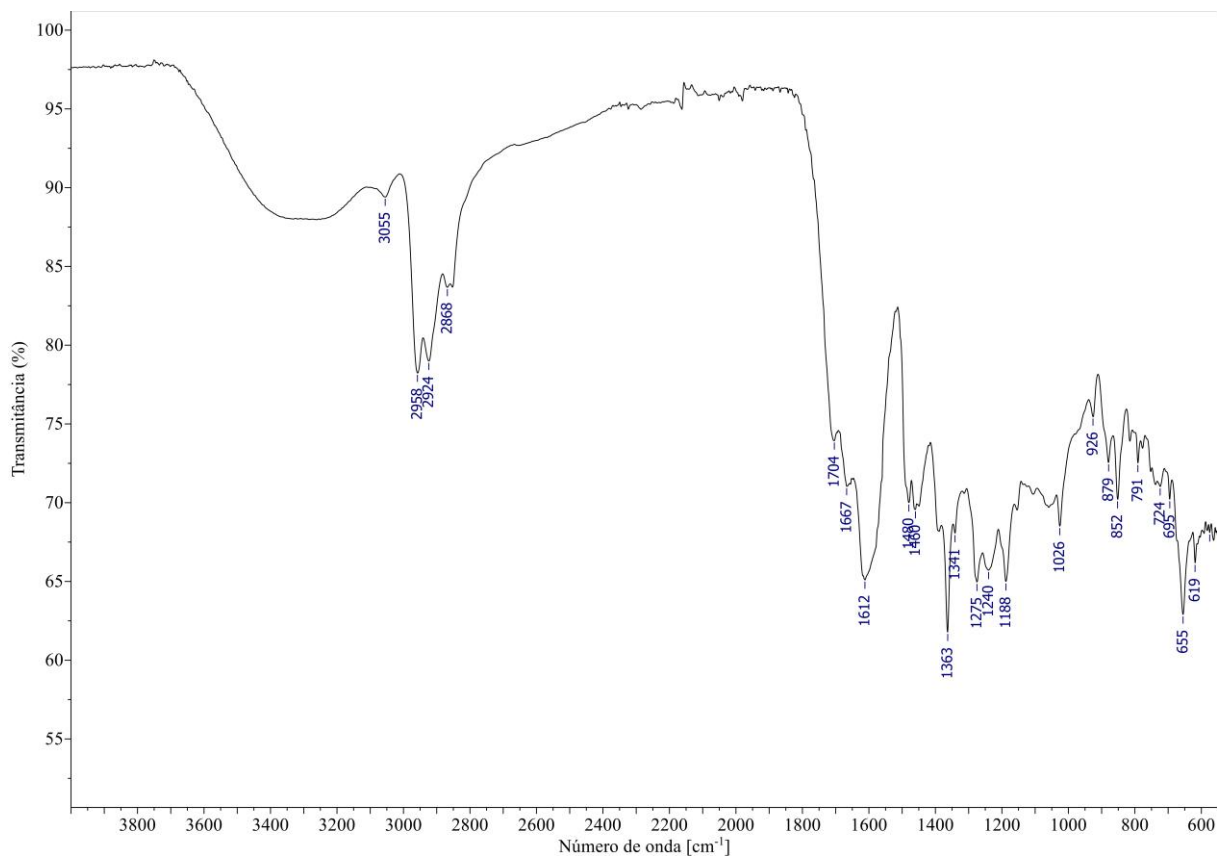
Figura 291 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **23C**.**Figura 292** – Espectro no IV (reflectância) de **23C**.

Figura 293 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **23C**.

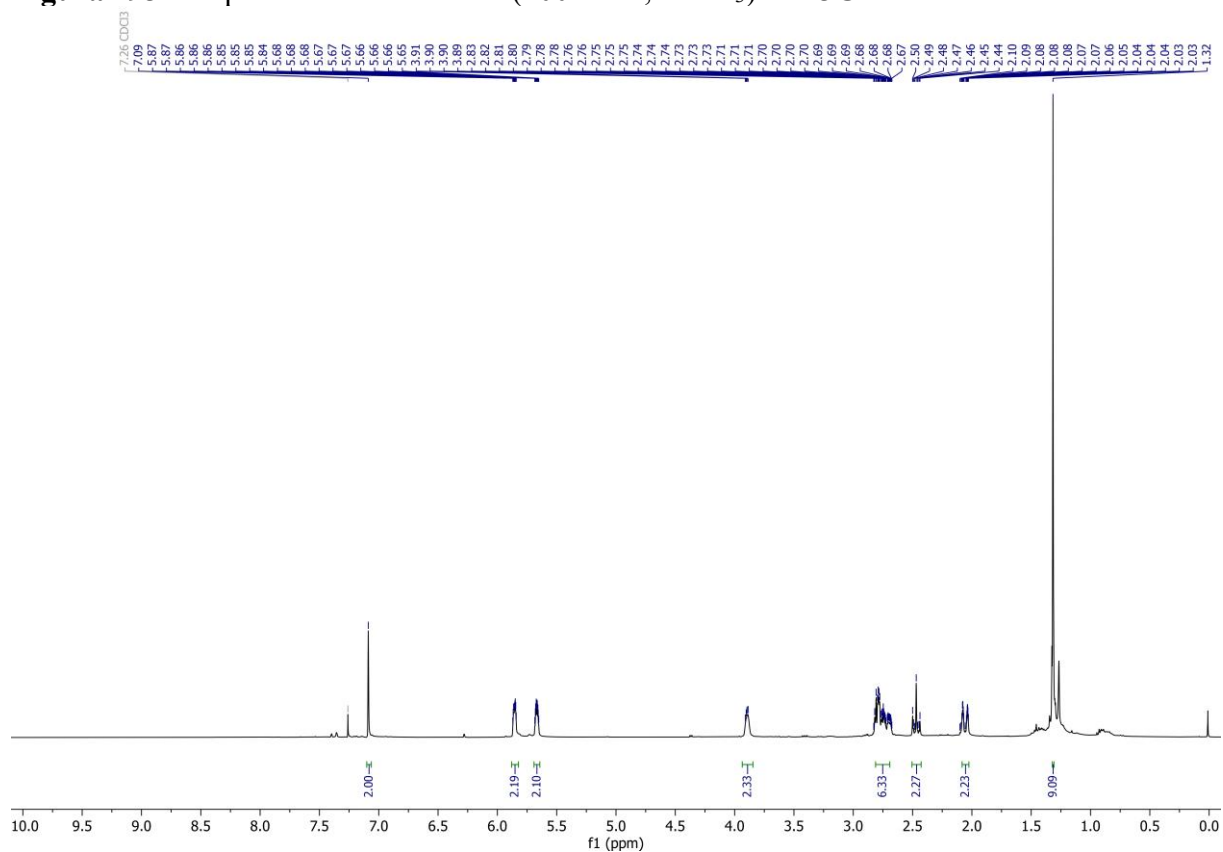


Figura 294 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **23C**.

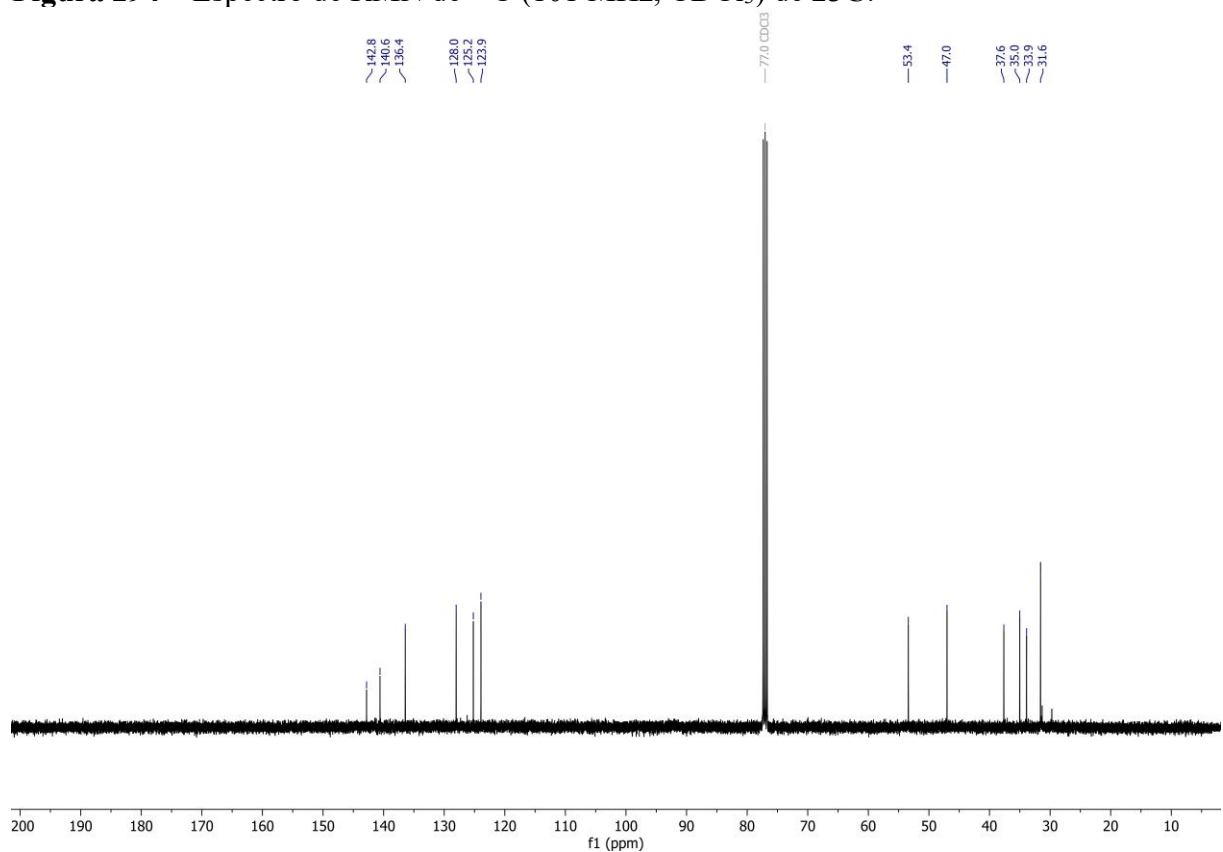


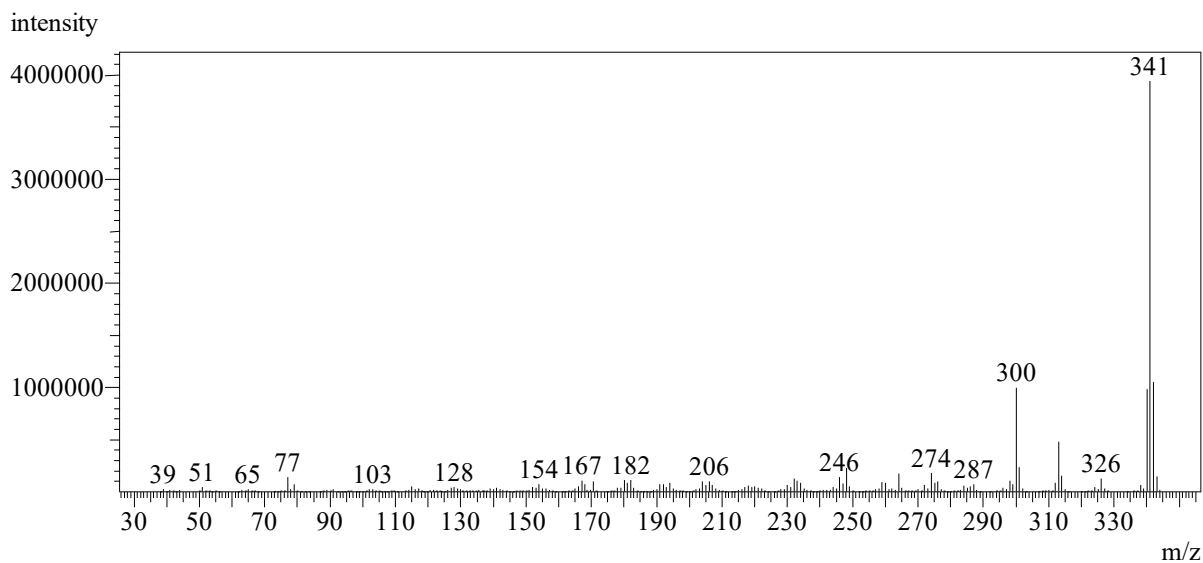
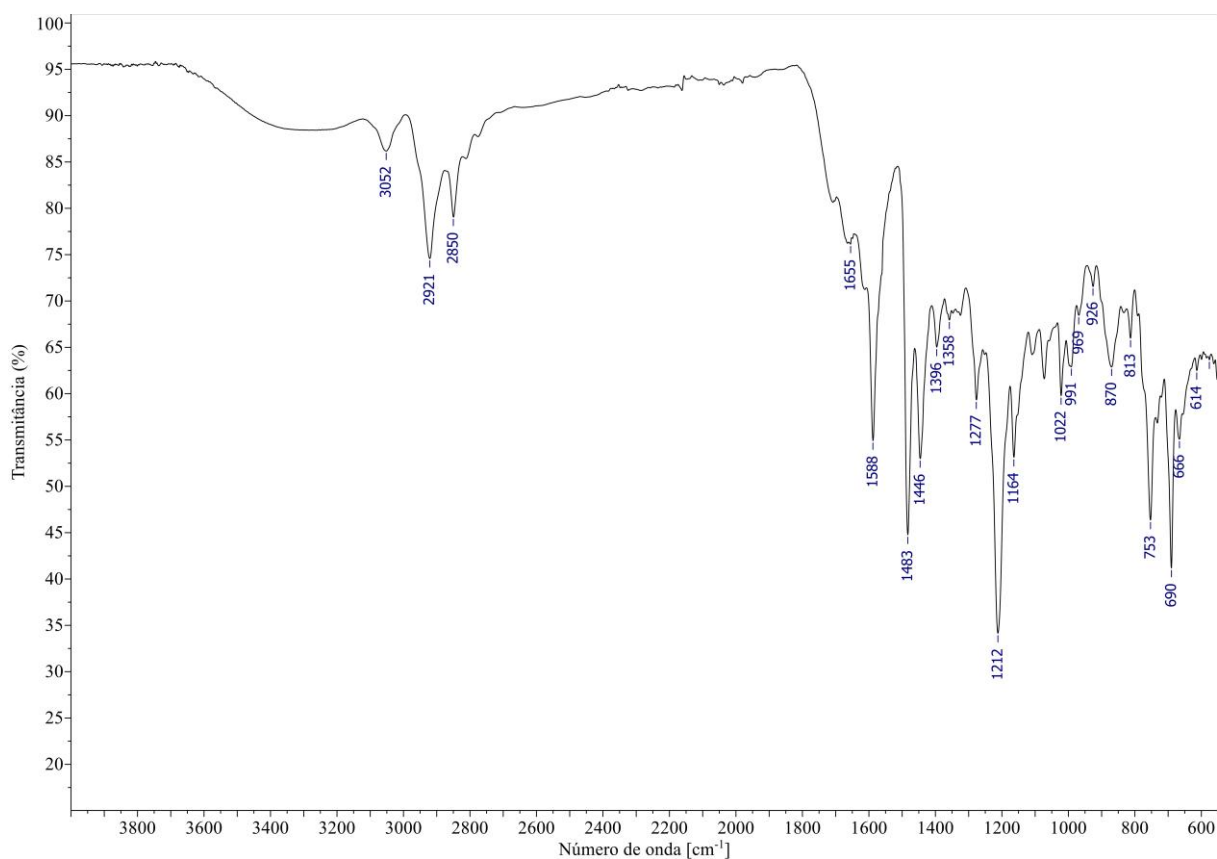
Figura 295 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-24T.**Figura 296** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-24T.

Figura 297 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (\pm) -24T.

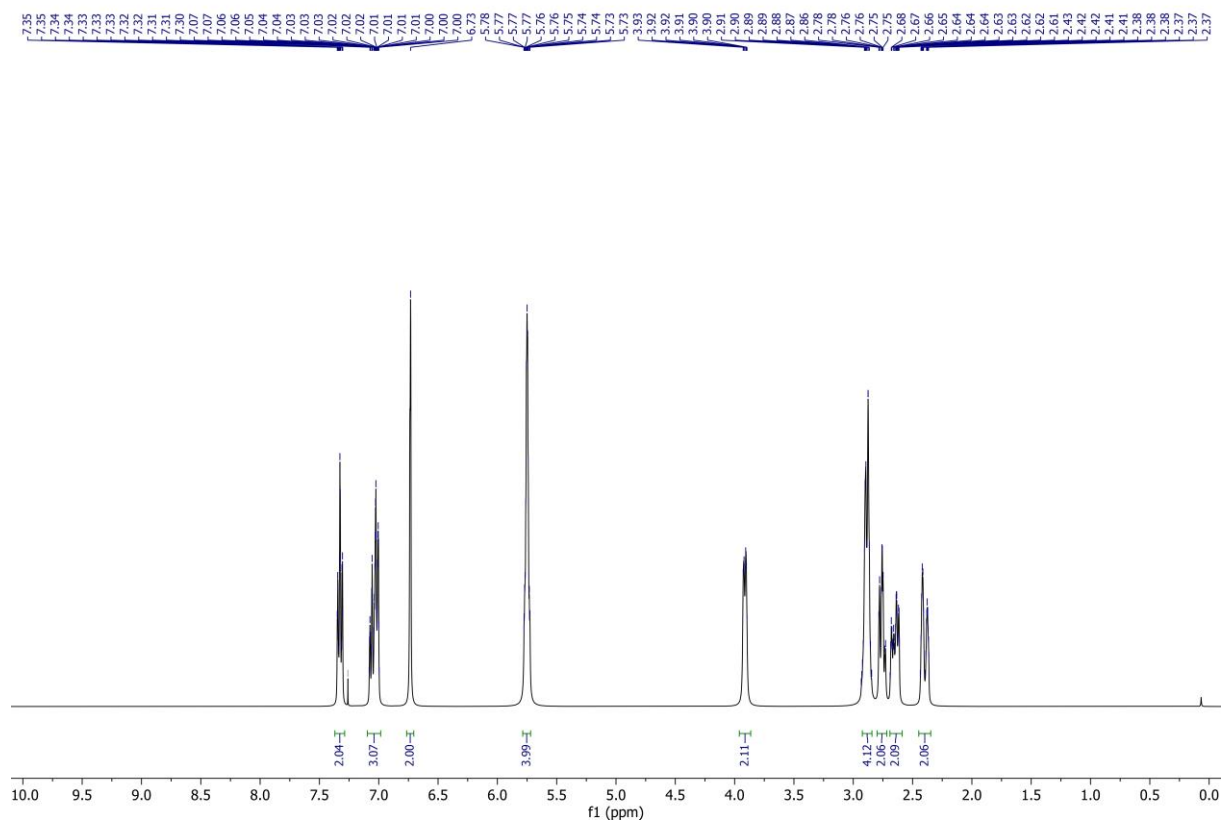


Figura 298 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (\pm) -24T.

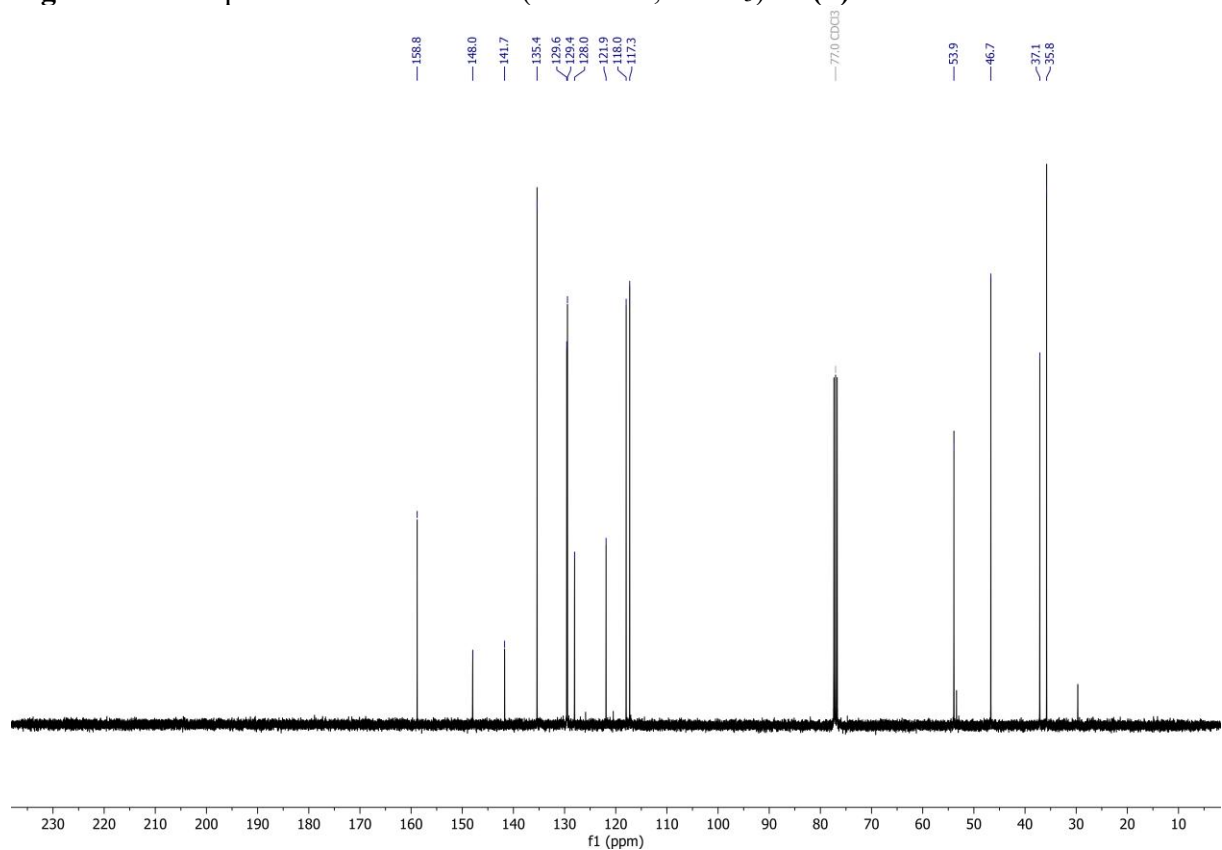


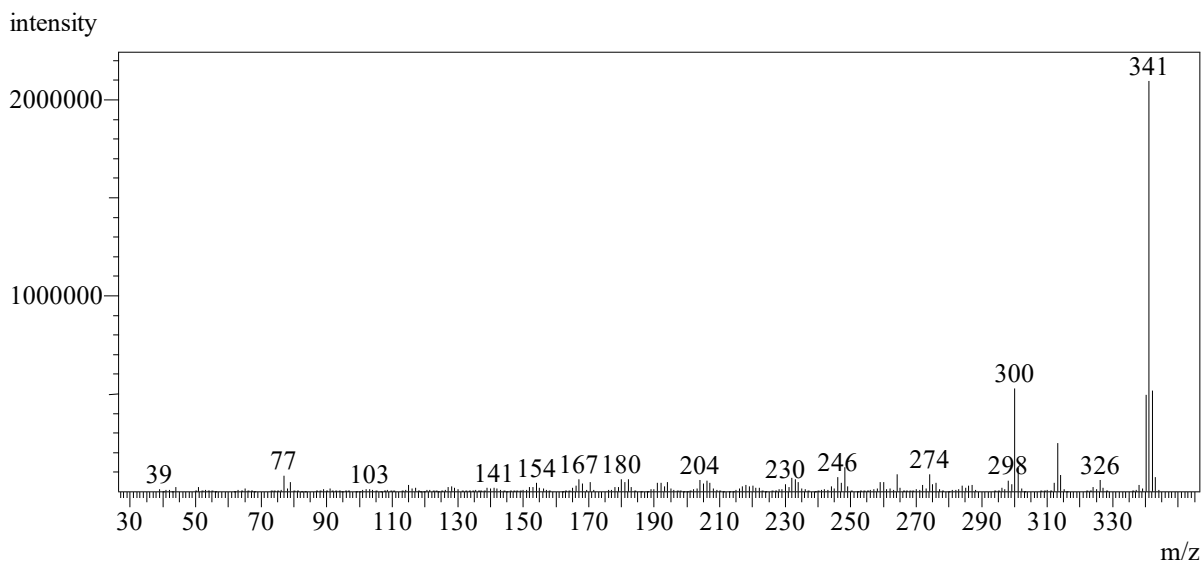
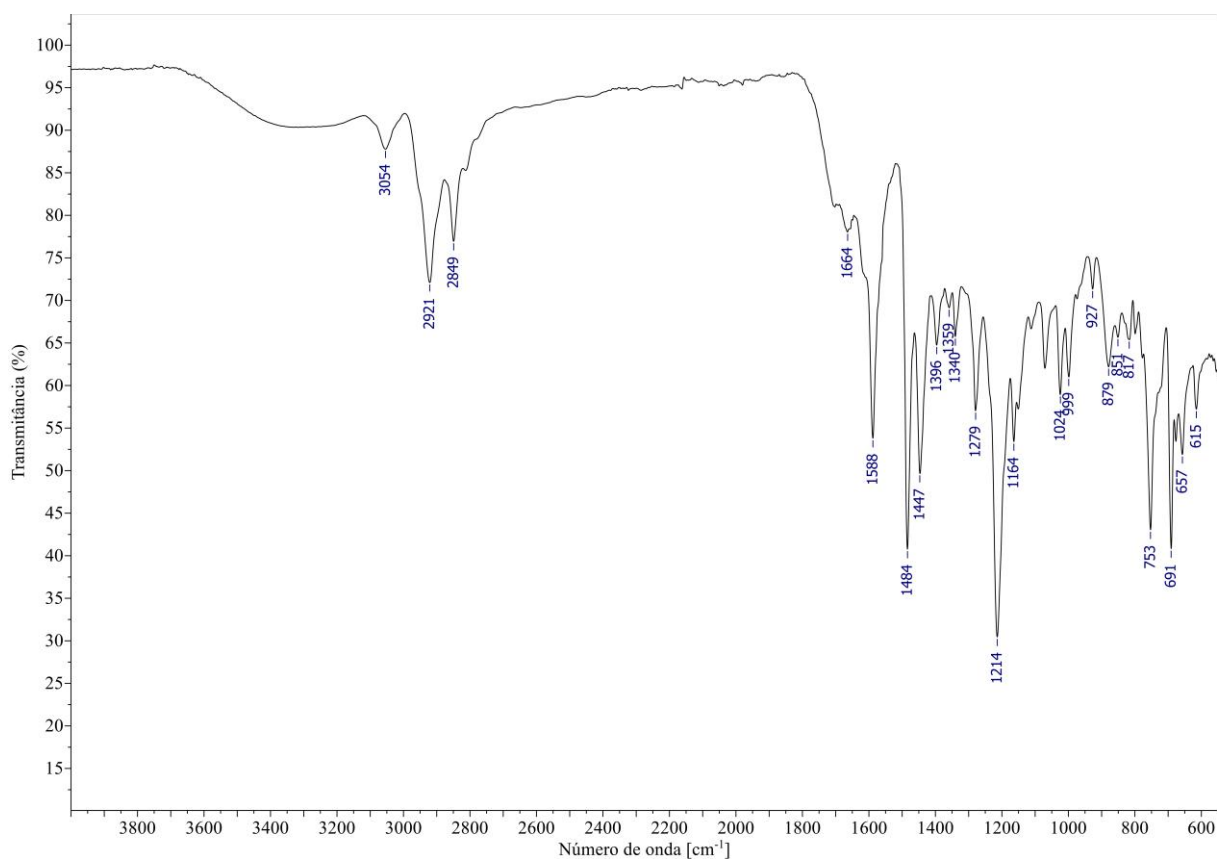
Figura 299 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **24C**.**Figura 300** – Espectro no IV (reflectância) de **24C**.

Figura 301 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **24C**.

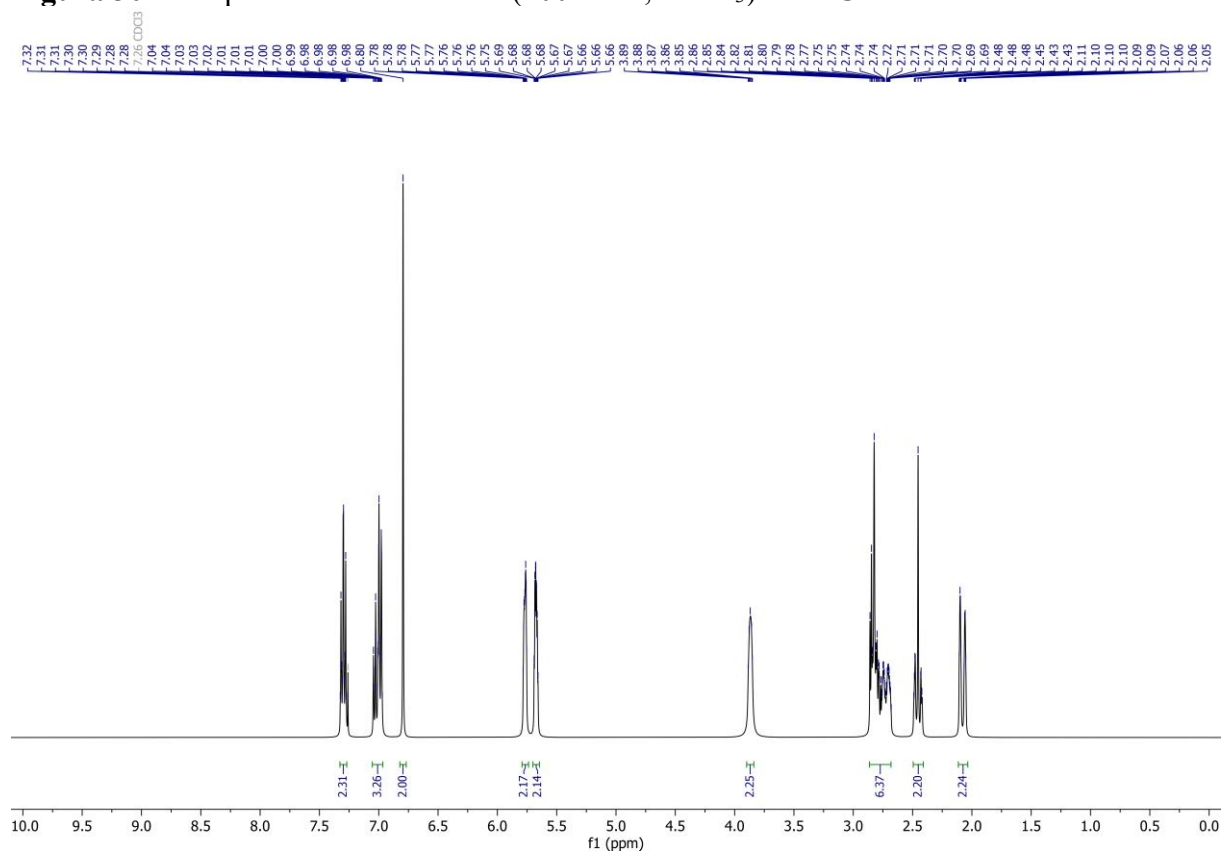


Figura 302 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **24C**.

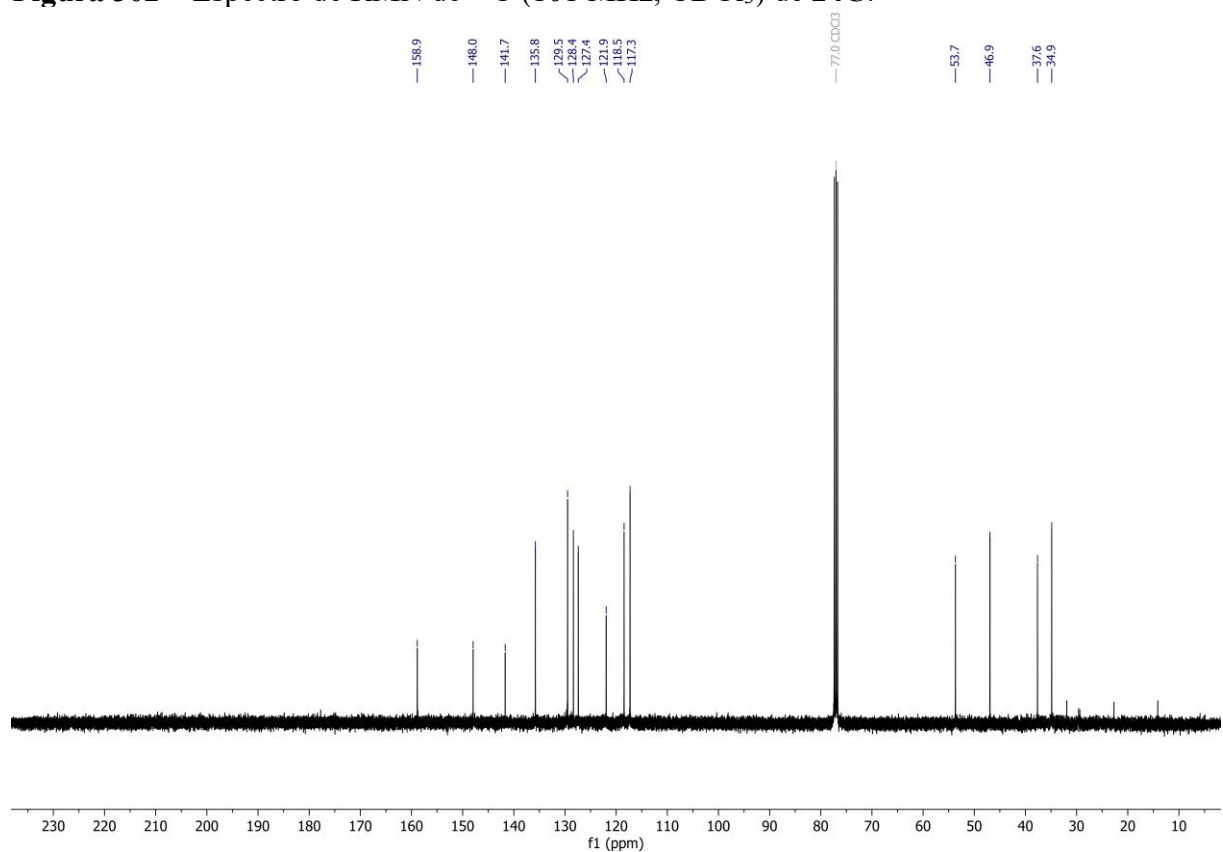


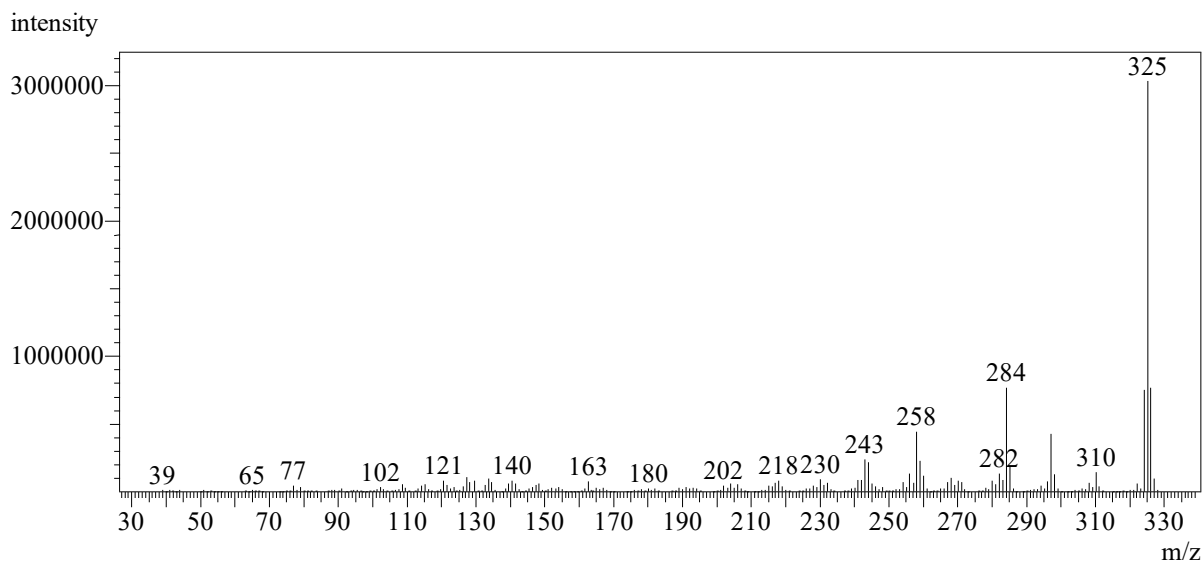
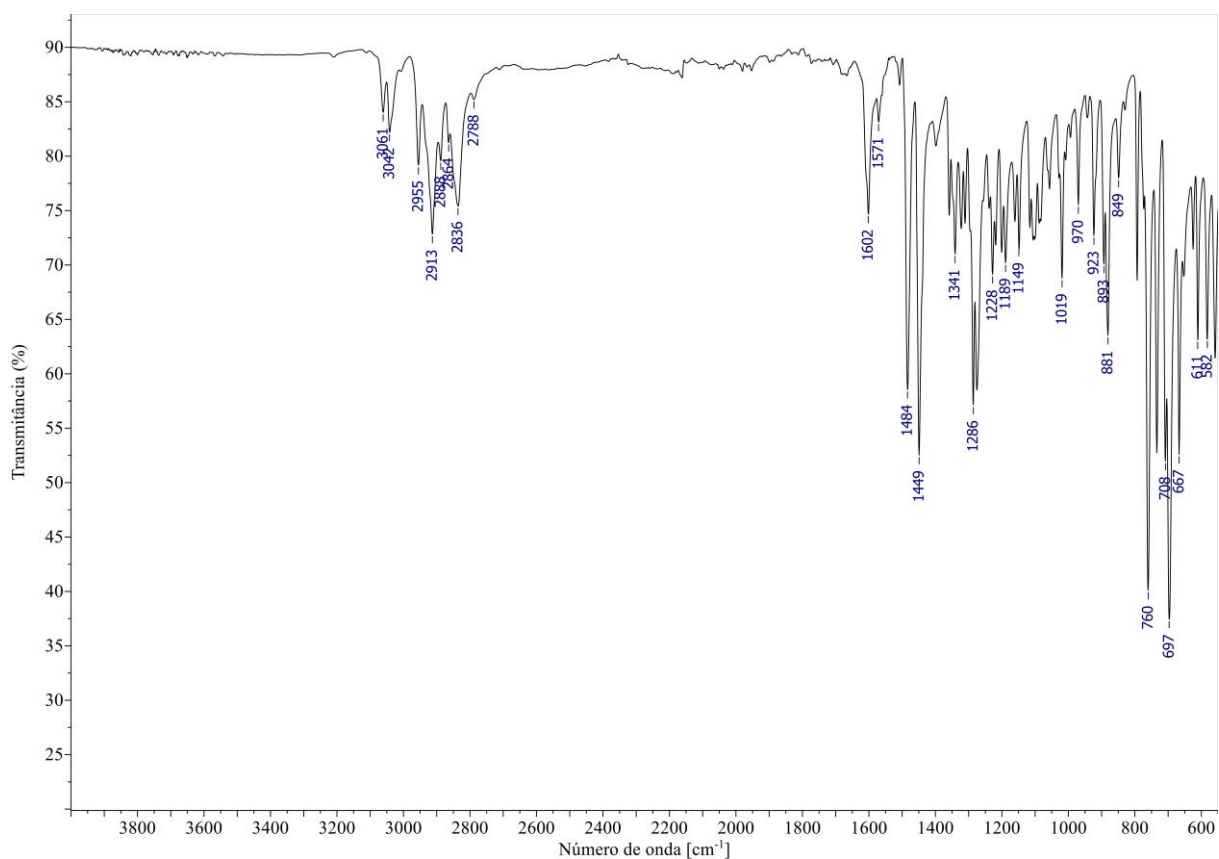
Figura 303 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de (\pm)-25T.**Figura 304** – Espectro no IV (reflectância) de (\pm)-25T.

Figura 305 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (\pm)-25T.

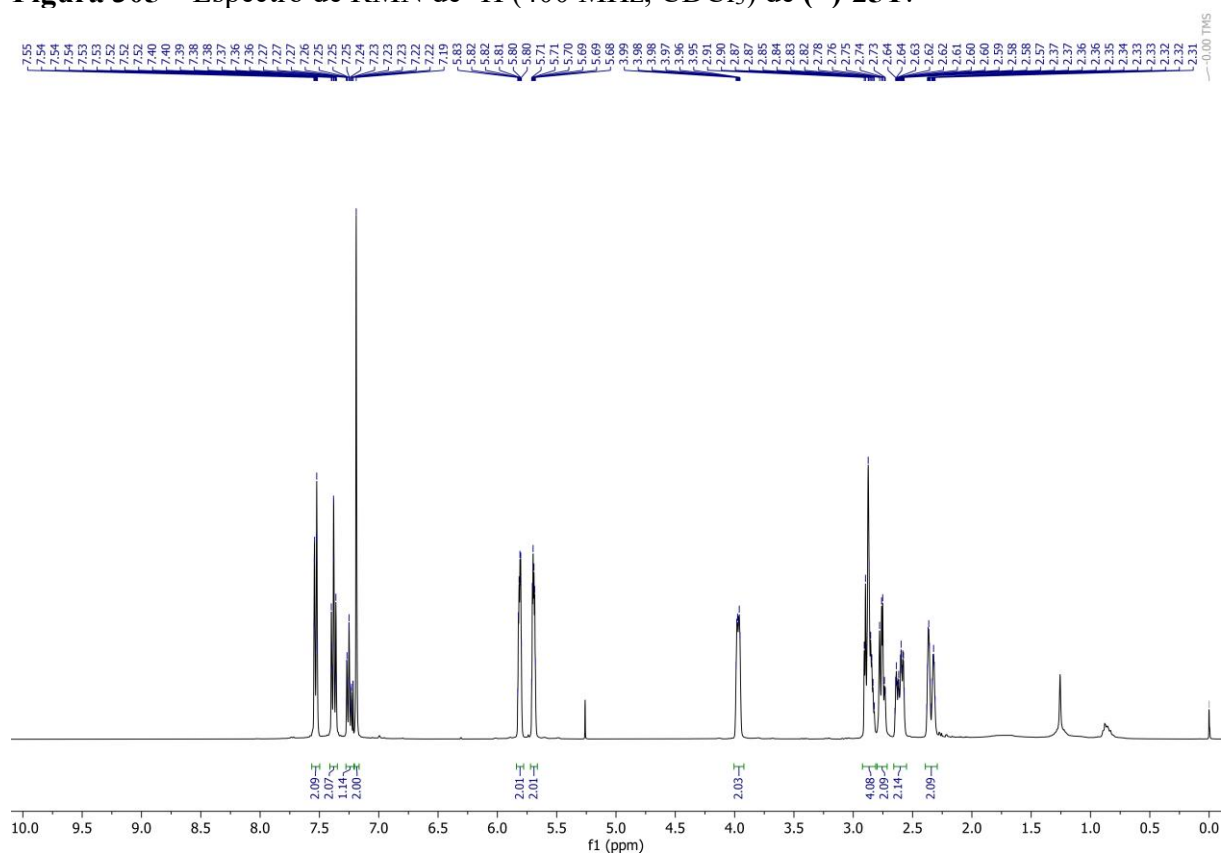


Figura 306 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de (\pm)-25T.

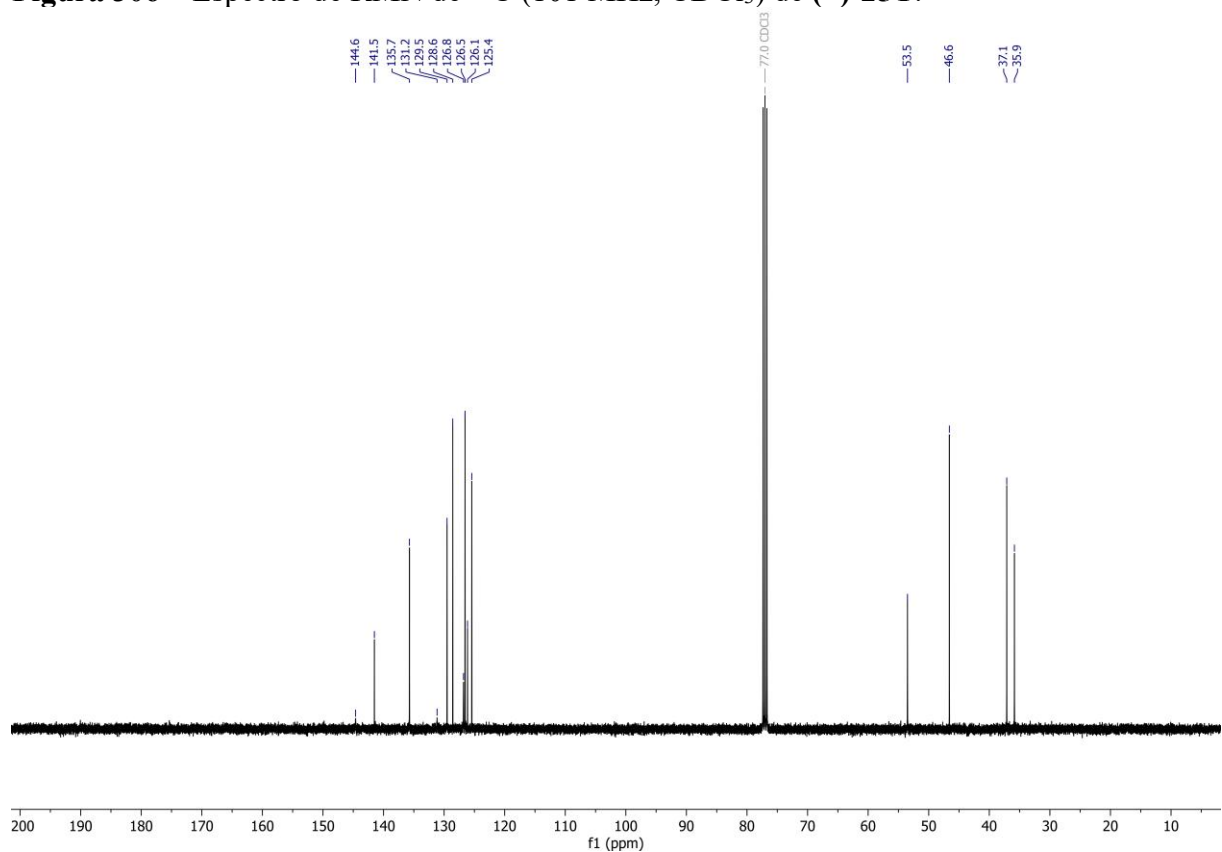


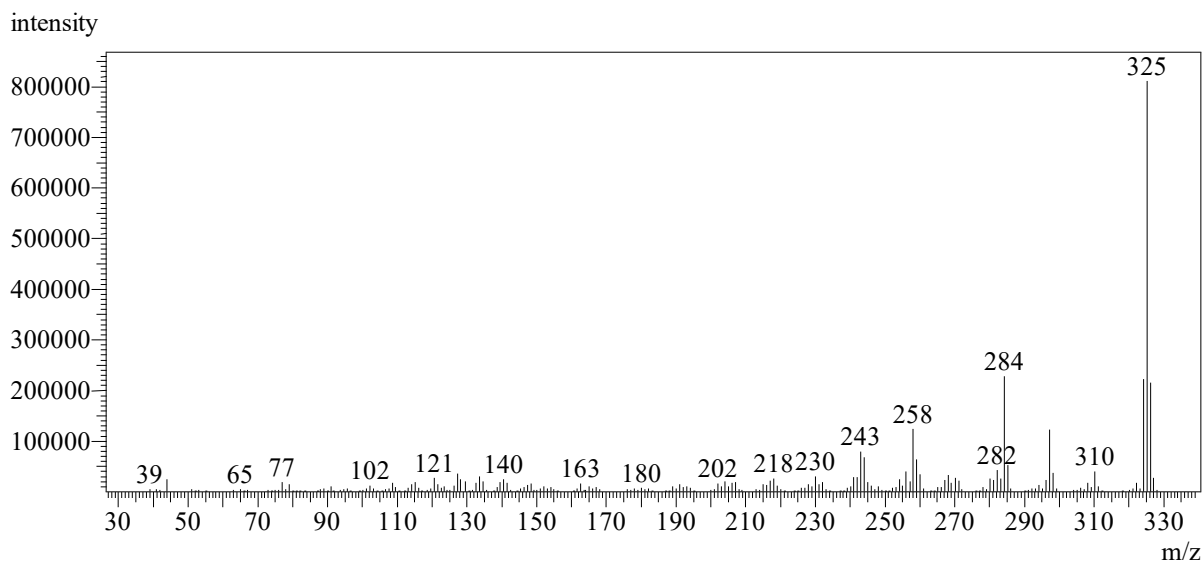
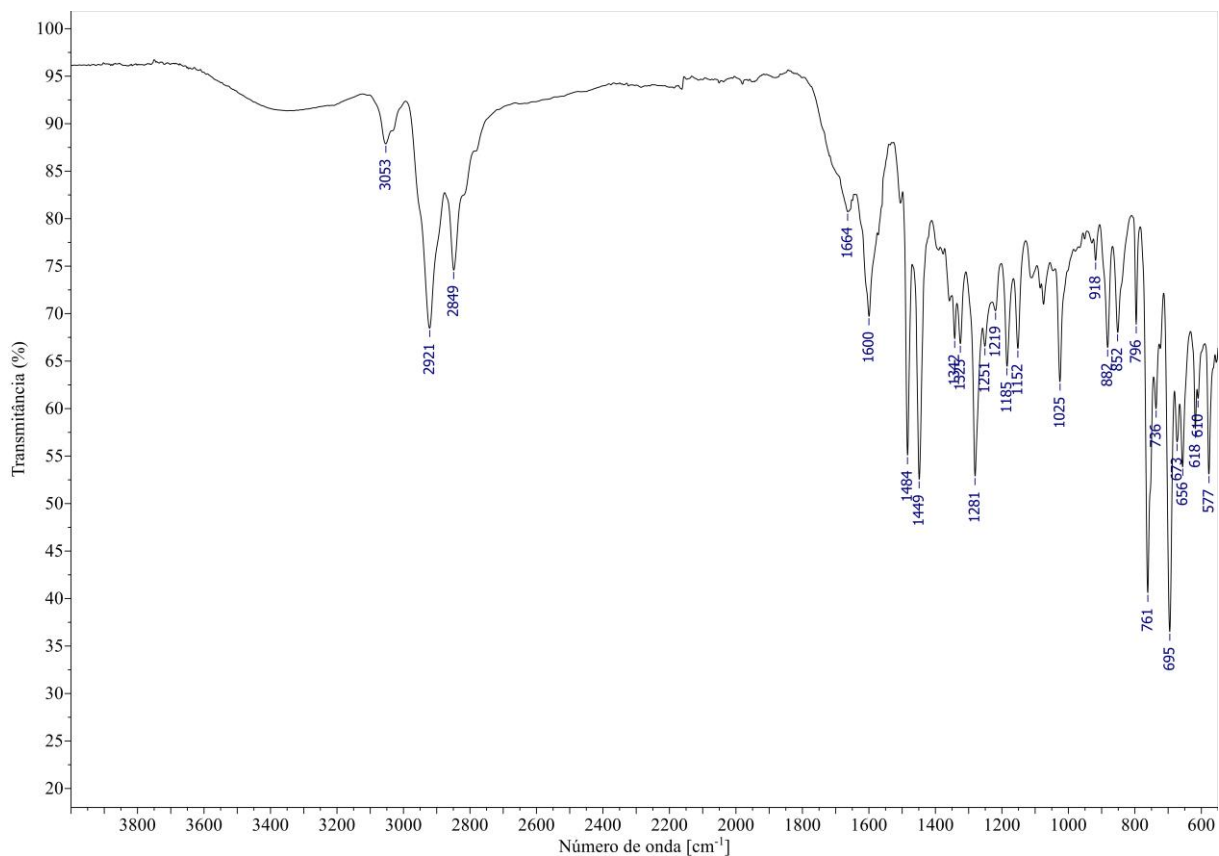
Figura 307 – Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) de **25C**.**Figura 308** – Espectro no IV (reflectância) de **25C**.

Figura 309 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **25C**.

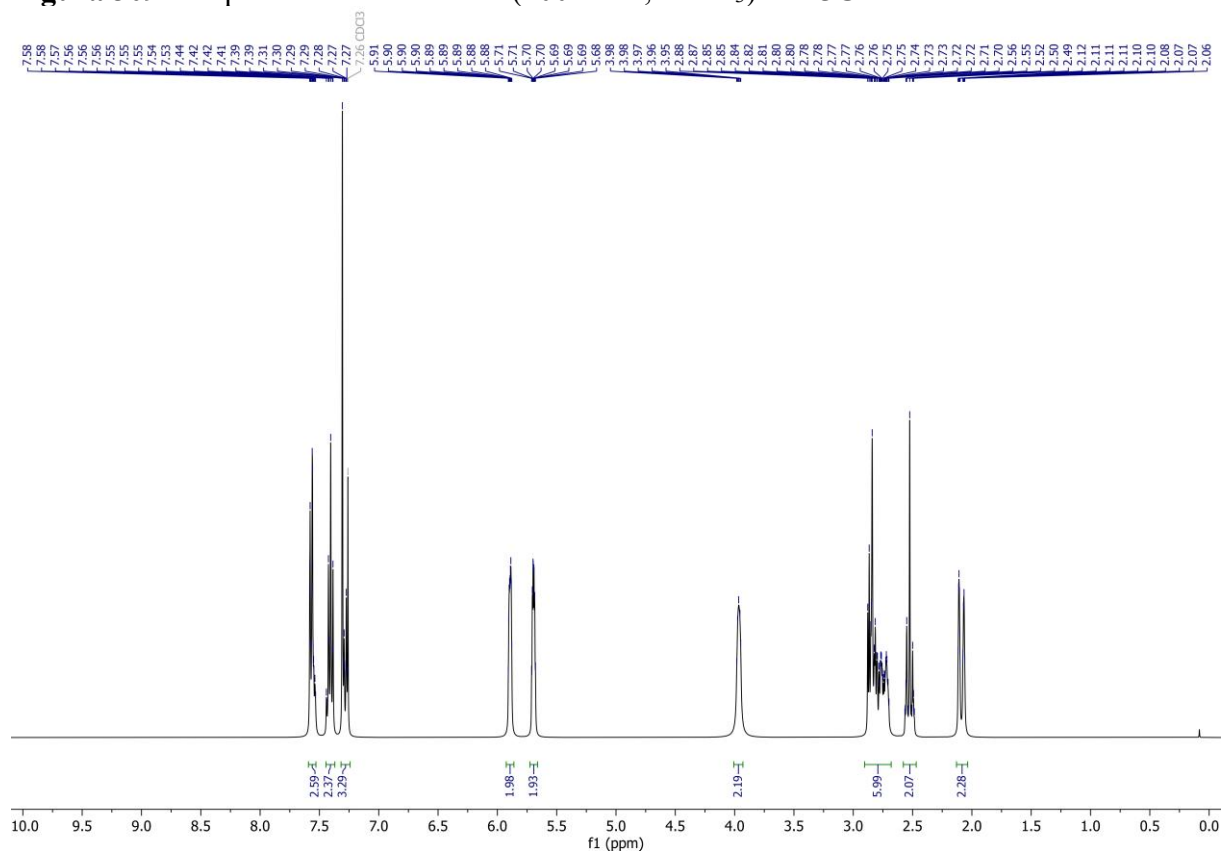


Figura 310 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **25C**.

