

PAULA ALINE DA SILVA ABRANCHES

**SÍNTESE DE JULOLIDINAS ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS  
E ESTUDO MECANÍSTICO**

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

VIÇOSA  
MINAS GERAIS - BRASIL  
2018

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

T

Abranches, Paula Aline da Silva, 1986-  
A161s Síntese de julolidinas assistida por micro-ondas e estudo  
2018 mecanístico / Paula Aline da Silva Abranches. – Viçosa, MG,  
2018.

xxii, 192 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Sergio Antonio Fernandes.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 185-192.

1. Julolidinas. 2. Povarov, Reações de. 3. Síntese orgânica.  
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química.  
Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. II. Título.

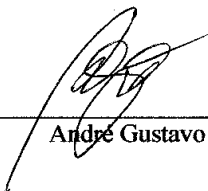
CDD 22. ed. 547.6

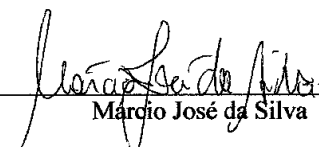
PAULA ALINE DA SILVA ABRANCHES

**SÍNTESE DE JULOLIDINAS ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS  
E ESTUDO MECANÍSTICO**

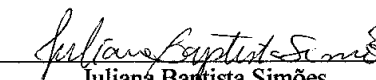
Tese apresentada à Universidade Federal  
de Viçosa, como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação em  
Agroquímica, para obtenção do título de  
*Doctor Scientiae*.

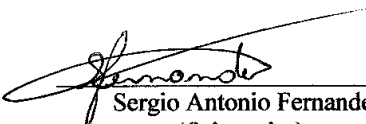
APROVADA: 26 de fevereiro de 2018.

  
\_\_\_\_\_  
André Gustavo Sato

  
\_\_\_\_\_  
Márcio José da Silva

  
\_\_\_\_\_  
Eduardo Vinícius Vieira Varejão

  
\_\_\_\_\_  
Juliana Baptista Simões

  
\_\_\_\_\_  
Sergio Antonio Fernandes  
(Orientador)

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar presente ao meu lado, me iluminando e dando força para levantar a cada queda, não me deixando desistir.

Ao grande amor da minha vida, minha filha Maria Eduarda. Sempre tão compreensiva nas minhas faltas, sempre sorridente e carinhosa, com um abraço que me faz descansar. Dedico a ela, minha companheira, que com seu amor me renova a cada dia e me faz sempre buscar o melhor para nós!

Ao meu orientador Sergio, por tudo que me ensinou em tantos anos de orientação. Fez o compromisso de formar uma boa profissional lá em 2007, quando me aceitou como aluna de iniciação, e hoje terminando o doutorado, não tenho palavras suficientes para agradecer. Foram muitos ensinamentos, muita atenção, paciência, dedicação, e muito encorajamento. Demonstrou ser muito mais do que um profissional qualificado, mas também um exemplo de pessoa íntegra, honesta, de ética impecável. Meu profundo agradecimento por todo estímulo para meu crescimento profissional e pessoal.

Ao meu coorientador, Prof. Ângelo de Fátima [Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB) – UFMG], por toda contribuição, os vários ensinamentos e pela disponibilidade de sempre.

Agradeço também aos membros da banca, Professores André, Márcio, Edurado e Profa. Juliana pelas contribuições que muito enriqueceram o trabalho.

Aos meus amados pais Paulo e Maria do Carmo por todo carinho e atenção que sempre tiveram comigo. A dedicação incansável e incentivo foram ponto forte para me ajudar a chegar até aqui. Tentei sempre praticar o exemplo que por eles me foi dado: honestidade, humildade e coragem para correr atrás dos meus sonhos. Hoje dedico este trabalho a meus pais, e agradeço muito por tudo que me ensinaram e encorajaram.

Ao meu irmão Rodrigo e a cunhada Júlia por todo carinho e por todo incentivo durante o período do Doutorado.

Aos amigos do Grupo de Química Supramolecular e Biomimética (GQSB). Foram muitos anos fazendo pesquisa, fazendo muitas amizades verdadeiras, uns entrando, outros saindo; assim o tempo foi passando e muitas pessoas passaram pela

minha vida. Um agradecimento especial aos amigos Anyela, Anna Luisa, Amanda, Jodieh, Sarah, Ingredy, Sandra, Ruth, Gabriel e Larissa. Dividimos bancadas, equipamentos, trabalhamos juntos, discutimos química, mas também dividimos muitas experiências de vida! Foram muitos lanches, festas, aniversários, enfim, momentos que me fizeram crescer em vários sentidos, e amigos que vou guardar para vida toda!

Ainda falando de amigos do grupo, não menos importantes, um agradecimento à aqueles que passaram pelo laboratório e deixaram sua marca de amizade, carinho, e muito trabalho: Natália, Juliana, Luana, Tiago, João Victor, Geraldo e Wagner. Um muito obrigada por toda ajuda, tudo que me ensinaram e pelos bons momentos que convivemos juntos. Amigos também para o resto da vida.

Agradeço aqui ao Walysson, companheiro de batalhas (rs). Trabalhando comigo desde o início do doutorado, foram muitos projetos, muitas colunas, risadas e muitas brigas, mas foi indispensável para a realização de um bom trabalho. Aprendemos muito um com o outro, e da mesma forma que espero ter ajudado no seu crescimento e amadurecimento como químico e pessoa, agradeço de coração a tudo que fez por mim! Mais uma amizade na conta!

Agradeço também aos demais colegas do Laboratório 428, pela boa convivência durante esses anos!

Um agradecimento especial ao Zé Luís!! Aquelas passadinhas no laboratório que deveriam durar 2 minutos e se tornavam horas de conversa, aquelas análises de última hora quando o CGMS do laboratório parava, que só o Zé fazia, as várias horas tentando resolver os problemas do equipamento (se nós falássemos menos não seriam horas, rss). Muito obrigada por toda ajuda, sempre prestativo, por todos bons momentos dentro e fora do trabalho, em especial as cervejinhas no fim da tarde! Agradeço também a toda família linda que essa amizade me proporcionou conhecer e admirar.

Agradeço agora ao Sergio, meu marido! Eu sempre disse que uma música traduz a pessoa que ele é, como diria Zeca Pagodinho, “...*essa vontade de quem vai vencer na vida, eu tô com Deus e sei que Deus está contigo, teu coração não cabe dentro do teu peito, que está lotado transbordando de amigos...*” Agradeço a ele pelo grande exemplo que sempre foi para mim, e hoje também é para nossa filha. Obrigada por toda ajuda, todo amor, por toda compreensão e paciência com as correrias do dia

a dia, por todos momentos felizes que me fazem descansar e seguir em frente cada dia mais forte! Essa tese é nossa! Um brinde!

Ao meu sogro e sogra, Ivonil e Margarida e minhas cunhadas Silvia e Sônia, por toda força que sempre me deram, estejam ao meu lado quando precisei e por entenderem muitas das nossas faltas, devido a correria do dia a dia.

Aos amigos, Natália, Márcio, Luiza e Matheus, pelos anos de amizade, a disponibilidade de sempre em nos ajudar, todo apoio incondicional e torcida! Presentes em todos os momentos, bons ou ruins, sem falar no carinho com a Duda. Obrigada de coração por tornarem tudo mais leve!

Agradeço aos amigos do grupo V.T.C! Cristiane, Ricardo, Dirlene, Jaiminho, Cida, Fabiana, Ulisses, Luísa, Henrique, Sueli, Cleiton, Lujan e Leandro! Obrigada por sempre estarem ao meu lado, torcendo por mim, me incentivando a continuar, acreditando! Foram muitos desafios, mas ter vocês ao meu lado nos dias ruins, me deu muita força, nos dias bons muitas alegrias, e em ambos, muita ressaca!

Não posso esquecer da criançada! Beatriz, Júlia, Guilherme, Laura, Luísa, Gabriel, Alice, outro Guilherme (rs), Helena e Gabi. Lindezas da tia! Junto com Dudinha sempre foi só alegria!

Em especial, minha lembrança e agradecimento ao amigo Leandro Barros, hoje já não mais entre nós, mas não menos importante nessa caminhada! Sempre me apoiou, me incentivou, me alegrou, enfim, foi exemplo! Tenho certeza que nessa reta final está sendo meu anjo da guarda! Obrigada amigo!

Aos amigos do bar do Dirim! Não poderia esquecer das grandes amizades feitas lá! Margareth, Edmar, Tarcísio, Rita, Luisinho, Carla! Um muito obrigada pelo apoio, a torcida, o carinho e pelos bons momentos de diversão!!

Meu agradecimento a técnica Cristiane, pela obtenção dos espectros de RMN, e ao técnico Márcio pelas análises de infravermelho.

Agradeço também aos secretários do DEQ, Shirley, Irani, Lucas, Luciano, Gabriel, Jorge e Ademir, pela ótima convivência! Sempre muito disponíveis a ajudar e sempre bons de conversa!

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

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

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

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudo.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIACÕES .....	ix
LISTA DE FIGURAS .....	xi
LISTA DE ESQUEMAS .....	xviii
LISTA DE TABELAS .....	xx
RESUMO .....	xxi
ABSTRACT .....	xxii
1 – INTRODUÇÃO .....	1
1.1–Julolidinas.....	1
1.2 – Organocatálise .....	5
1.3 - Calix[ <i>n</i> ]arenos como organocatalisadores .....	7
1.4 - Reações multicomponentes.....	10
1.5 – <i>N</i> -Heterociclos.....	11
1.6 – Reação de Povarov .....	12
1.7 - Irradiação de micro-ondas.....	16
2 - OBJETIVOS GERAIS.....	20
3 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	20
4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	21
4.1 - Síntese dos calix[ <i>n</i> ]arenos.....	21
4.1.1 - Síntese do <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (1) .....	21
4.1.2 - Síntese do calix[4]areno (2).....	25
4.1.3 - Síntese do ácido <i>p</i> -sulfônicocalix[4]areno (CX4SO <sub>3</sub> H).....	28
4.1.4 - Síntese do <i>p-terc</i> -butilcalix[6]areno (4) .....	31
4.1.5 - Síntese do calix[6]areno (5).....	34
4.1.6 - Síntese do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[6]areno (CX6SO <sub>3</sub> H).....	37
4.2 - SÍNTESE DE JULOLIDINAS .....	41
4.2.1 - Otimização das condições de reação para obtenção de julolidinas .....	41

4.2.2 - Otimização das condições de reação para obtenção de julolidinas utilizando irradiação micro-ondas .....	44
4.3 - Caracterização das julolidinas sintetizadas .....	48
4.3.1 - Caracterização das julolidinas ( $\pm$ )-1T e 1C .....	48
4.4 - Reciclagem e reuso do catalisador CX4SO <sub>3</sub> H .....	58
4.5 - Estudo mecanístico da reação de Povarov multicomponente .....	59
5 – CONCLUSÃO .....	66
6 - PARTE EXPERIMENTAL .....	67
6.1 - Procedimentos gerais .....	67
6.2 - Cromatografia em camada delgada .....	67
6.3 - Infravermelho .....	67
6.4 - Cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas .....	67
6.5 - Espectrometria de massas de alta resolução (ESI-MS) .....	67
6.6 - Ressonância magnética de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C .....	68
6.7 - Cromatografia líquida de alta eficiência .....	68
6.8 - Raios – X .....	68
6.9 - SÍNTESE DOS CALIX[N]ARENOS .....	70
6.9.1 - <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (1) .....	70
6.9.2 - Calix[4]areno (2) .....	71
6.9.3 - Ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno (CX4SO <sub>3</sub> H) .....	72
6.9.4 - <i>p-terc</i> -butilcalix[6]areno (4) .....	73
6.9.5 - Calix[6]areno (5) .....	74
6.9.6 - Ácido <i>p</i> -sulfônico calix[6]areno (CX6SO <sub>3</sub> H) .....	76
6.10 - Procedimento geral para a síntese de julolidinas através da reação de Povarov .....	77
6.10.1 - Convencional – Temperatura ambiente .....	77
6.10.2 - Irradiação micro-ondas (IMO) .....	77

6.11 - Procedimento geral para a recuperação e reuso do catalisador.....	78
6.12 - Estudo mecanístico da reação de povarov multicomponente .....	78
6.13 - Síntese das julolidinas .....	79
Anexos .....	113
Artigos Publicados durante o Doutorado .....	182
REFERÊNCIAS.....	185

## LISTA DE ABREVIACÕES

- AC - Aquecimento convencional
- CCD - Cromatografia em Camada Delgada
- $\text{CDCl}_3$  - Clorofórmio deuterado
- CG - Cromatografia Gasosa
- CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
- CX4- Calix[4]areno
- CX6- Calix[6]areno
- DPPBA – Ácido difenilfosfoniobenzóico
- d – Duplete
- DCM - Diclorometano
- dd – Duplete duplo
- EI - Ionização por impacto de elétrons (do inglês Electron ionization)
- EM - Espectrometria de Massas
- Et - Etila
- eV – Eletron volt
- FM - Fórmula molecular
- FTIR - Infravermelho / Transformata de Fourier
- h – Horas
- HPLC – Cromatografia Líquida de alta eficiência
- Hz - Hertz
- IMO - Irradiação de micro-ondas IV - Infravermelho
- $J$  - Constante de acoplamento
- m - Multiplete
- m/z - Razão massa/carga
- Me – Metila
- MHz - Mega Hertz

Min. - Minuto  
mL – Mililitros  
mmol - Milimol  
Mult. - Multiplicidade  
ppm - Partes por milhão  
PTBCX4 - *p-terc*-butilcalix[4]areno  
PTBCX6 - *p-terc*-butilcalix[6]areno  
q - Quarteto  
R - Grupo alquila  
Rend. - Rendimento  
RMC - Reação multicomponente  
RMCP - Reação multicomponente de Povarov  
RMN - Ressonância Magnética Nuclear  
RMN de <sup>13</sup>C - Ressonância magnética nuclear de carbono 13  
RMN de <sup>1</sup>H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio  
s – Simpleto  
SEA – Substituição Eletrofílica Aromática  
SO<sub>3</sub>H CX4 - ácido *p*-sulfônico calix[4]areno  
SO<sub>3</sub>H CX6 - ácido *p*-sulfônico calix[6]areno  
t - tripleto  
t.a. - Temperatura ambiente  
t.f - Temperatura de fusão  
UV - Ultravioleta  
W - Watt  
 $\delta$  - deslocamento químico  
 $\Delta\delta$  - Variação de deslocamento químico  
 $\bar{\nu}$  - número de onda

## LISTA DE FIGURAS

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

**Figura 2** - Estrutura geral dos calix[*n*]arenos.

**Figura 3** - Síntese linear tradicional *versus* RMC.

**Figura 4** - Alguns exemplos de fármacos *N*-heterociclos.

**Figura 5** - Compostos *N*-heterociclos e suas respectivas atividades.

**Figura 6** - Região de irradiação micro-ondas no espectro eletromagnético.

**Figura 7** - Gradiente de temperaturas em micro-ondas *versus* aquecimento convencional em banho de óleo.

**Figura 8** - Espectro no IV (reflectância) do *p*-*terc*-butilfenol.

**Figura 9** - Espectro no IV (reflectância) do *p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**1**).

**Figura 10** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) *p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**1**).

**Figura 11** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) do *p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**1**).

**Figura 12** - Espectro no IV (reflectância) do calix[4]areno (**2**).

**Figura 13** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) do calix[4]areno (**2**).

**Figura 14** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) do calix[4]areno (**2**).

**Figura 15** - Espectro no IV (reflectância) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**3**).

**Figura 16** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ;  $\delta_{\text{HDO}}$  4,67 ppm) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**3**).

**Figura 17** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**3**).

**Figura 18** - Espectro no IV (reflectância) do *p*-*terc*-butilcalix[6]areno (**5**).

**Figura 19** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) do *p*-terc-butilcalix[6]areno (**5**).

**Figura 20** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) do *p*-terc-butilcalix[6]areno (**5**).

**Figura 21** - Espectro no IV (reflectância) do calix[6]areno (**5**).

**Figura 22** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) do calix[6]areno (**5**).

**Figura 23** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) do calix[6]areno (**5**).

**Figura 24** - Espectro no IV (reflectância) do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (**6**).

**Figura 25** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ;  $\delta_{\text{HDO}}$  4,67 ppm) do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (**6**).

**Figura 26** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ) do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (**6**).

**Figura 27** - Reação-modelo para a síntese de julolidinas empregando a reação de Povarov

**Figura 28** - Síntese de diferentes julolidinas empregando diferentes anilinas.

**Figura 29** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**1T**.

**Figura 30** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**1T**.

**Figura 31** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**1T**.

**Figura 32** - Fragmentograma (CG-EM, 70 eV) de ( $\pm$ )-**1T**

**Figura 33** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **1C**.

**Figura 34** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **1C**.

**Figura 35** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **1C**.

**Figura 36** - Fragmentograma (CG-EM, 70 eV) de **1C**.

**Figura 37** - Cromatograma obtido por HPLC com coluna quiral (CHIRALCEL-OD, detector UV 254 nm). **a)** mistura reacional, **b)** julolidina ( $\pm$ )-**1T**, **c)** julolidina **1C** (composto *meso*).

**Figura 38** - Estrutura cristalina da molécula **1C** (composto *meso*).

**Figura 39** - Estruturas cristalinas de algumas julolidinas obtidas neste trabalho [( $\pm$ )-**2T** = -F, **3C** = -Cl, ( $\pm$ )-**6T** = -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, ( $\pm$ )-**9T** = -OPh, **15C** = -NO<sub>2</sub>].

**Figura 40** - Resultados de reciclagem e reuso do catalisador CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H na síntese de [( $\pm$ )-**1T+1C**].

**Figura 41** - Estudo da conversão dos intermediários acetais (**Ac1**, **Ac2** e **Ac3**) nas julolidinas [( $\pm$ )-**1T+1C**] a partir da análise de CG/EM.

**Figura 41** - Fragmentograma (CG/EM, 70 eV) do intermediário **Ac1**.

**Figura 42** - Fragmentograma (CG/EM, 70 eV) do intermediário **Ac2**.

**Figura 43** - Fragmentograma (CG/EM, 70 eV) do intermediário **Ac3**.

**Figura 44** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**1T**.

**Figura 45** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**1T**.

**Figura 46** - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**1T**.

**Figura 47** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **1C**.

**Figura 48** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **1C**.

**Figura 49** - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **1C**.

**Figura 50** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )- **2T**.

**Figura 51** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**2T**.

**Figura 52** - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**2T**.

**Figura 53** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **2C**.

**Figura 54** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **2C**.

**Figura 55** - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **2C**.

**Figura 56** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**3T**.

**Figura 57** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**3T**.

**Figura 58** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**3T**.

**Figura 59** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **3C**.

**Figura 60** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **3C**.

**Figura 61** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **3C**.

**Figura 62** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**4T**.

**Figura 63** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**4T**.

**Figura 64** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**4T**.

**Figura 65** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **4C**.

**Figura 66** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **4C**.

**Figura 67** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **4C**.

**Figura 68** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**5T**.

**Figura 69** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**5T**.

**Figura 70** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**5T**.

**Figura 71** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **5C**.

**Figura 72** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **5C**.

**Figura 73** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **5C**.

**Figura 74** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**6T**.

**Figura 75** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**6T**.

**Figura 76** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**6T**.

**Figura 77** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **6C**.

**Figura 78** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **6C**.

**Figura 79** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **6C**.

**Figura 80** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**7T**.

**Figura 81** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**7T**.

**Figura 82** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**7T**.

**Figura 83** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **7C**.

**Figura 84** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **7C**.

**Figura 85** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**8T**.

**Figura 86** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )- **8T**.

**Figura 87** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**8T**.

**Figura 88** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **8C**.

**Figura 89** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **8C**.

**Figura 90** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **8C**.

**Figura 91** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**9T**.

**Figura 92** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**9T**

**Figura 93** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**9T**.

**Figura 94** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **9C**.

**Figura 95** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **9C**.

**Figura 96** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **9C**.

**Figura 97** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**10T**.

**Figura 98** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**10T**.

**Figura 99** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**10T**.

**Figura 100** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **10C**

**Figura 101** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **10C**.

**Figura 102** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **10C**.

**Figura 103** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**11T**.

**Figura 104** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**11T**.

**Figura 105** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**11T**.

**Figura 106** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **11C**.

**Figura 107** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **11C**.

**Figura 108** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **11C**.

**Figura 109** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**12T**.

**Figura 110** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**12T**.

**Figura 111** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**12T**.

**Figura 112** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **12C**.

**Figura 113** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **12C**.

**Figura 114** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **12C**.

**Figura 115** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**13T**.

**Figura 116** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**13T**.

**Figura 117** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**13T**.

**Figura 118** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **13C**.

**Figura 119** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **13C**.

**Figura 120** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **13C**.

**Figura 121** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**14T**.

**Figura 122** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**14T**.

**Figura 123** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**14T**.

**Figura 124** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **14C**.

**Figura 125** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **14C**.

**Figura 126** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **14C**.

**Figura 127** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**15T**.

**Figura 128** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**15T**.

**Figura 129** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**5T**.

**Figura 130** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **15C**.

**Figura 131** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **15C**.

**Figura 132** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **15C**.

**Figura 133** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**16T**.

**Figura 134** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**16T**.

**Figura 135** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **16C**.

**Figura 136** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **16C**.

**Figura 137** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **16C**.

**Figura 138** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ )-**17T**.

**Figura 139** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**17T**.

**Figura 140** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ )-**17T**.

**Figura 141** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **17C**.

**Figura 142** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **17C**.

**Figura 143** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **17C**.

## LISTA DE ESQUEMAS

**Esquema 1** - Síntese da julolidina descrita por Glass e Weissberguer.

**Esquema 2** - Síntese da julolidina descrita por Katayama e colaboradores.

**Esquema 3** - Rota sintética para a obtenção da julolidina descrita por Smith e Yu .

**Esquema 4** - Síntese da julolidina descrita por Laped e colaboradores.

**Esquema 5** - Exemplos de reações multicomponentes de Povarov (RMCPs) para síntese de julolidinas.

**Esquema 6** - Primeira reação organocatalisada para síntese de Cianoidrina.

**Esquema 7** - Reação de anelação assimétrica de Robinson empregando (*L*)-prolina como organocatalisador.

**Esquema 8** - Condensação aldólica entre aldeído e cetona utilizando (*L*)-prolina como catalisador.

**Esquema 9** - Reação da reação de Povarov (1963) para síntese de tetraidroquinolinas e quinolinas.

**Esquema 10** - Síntese de THQ e julolidinas relacionadas por Mellor.

**Esquema 11** - Diferentes classes de moléculas acessadas através da reação de Povarov multicomponente.

**Esquema 12** - Alguns substratos empregados nas reações de Povarov.

**Esquema 13** - Proposta mecanística para a reação de Povarov: (a) através de uma reação imino Diels-Alder; (b) através de intermediário iônico (alquilação de Friedel-Crafts).

**Esquema 14** - Comparações sobre o efeito da forma de aquecimento realizadas por Guigere e Gedye.

**Esquema 15** - Procedimento geral para a síntese do catalisador ácido *p*-sulfônico calixa[4]areno.

**Esquema 16** - Reação para a obtenção do *p*-*terc*-butilcalix[4]areno (1).

**Esquema 17** - Reação para a obtenção do calix[4]areno (2).

**Esquema 18** - Reação para a obtenção do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (3).

**Esquema 19** - Reação para a obtenção do *p-terc*-butilcalix[6]areno (4).

**Esquema 20** - Reação para a obtenção do calix[6]areno (5).

**Esquema 21** - Reação para a obtenção do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (6).

**Esquema 22** - Proposta de fragmentação da julolidina e formação do pico base.

**Esquema 23** - Proposta mecanística para a formação de julolidinas através do mecanismo Aza-Diels-Alder.

**Esquema 24** - Proposta mecanística para a formação de julolidinas através do mecanismo iônico.

**Esquema 25** - Proposta mecanística para a formação do acetal partindo do intermediário catiônico formado no mecanismo iônico.

**Esquema 26** - Ciclo catalítico para a formação de julolidinas.

**Esquema 27** - Proposta mecanística para a formação dos diastereoisômeros ( $\pm$ )-1T e 1C.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Algumas aplicações de calix[*n*]arenos como organocatalisador em RMCs

**Tabela 2** - Otimização das condições reacionais para síntese das julolidinas **1**[(±)**T+C**]

**Tabela 3** - Otimização das condições reacionais para síntese das julolidinas **1**[(±)**T+C**] utilizando IMO

**Tabela 4** - Avaliação de diferentes catalisadores para a síntese das julolidinas **1**[(±)**T+C**]

**Tabela 5** - Comparação entre os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para as julolidinas (±)-**1T** e **1C**

## RESUMO

ABRANCHES, Paula Aline da Silva, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2018. **Síntese de julolidinas assistida por micro-ondas e estudo mecanístico**. Orientador: Sergio Antonio Fernandes. Coorientador: Ângelo de Fátima.

Neste trabalho empregou-se a reação de Povarov assistida por irradiação micro-ondas (IMO) para a síntese de novas julolidinas catalisada pelo ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX4SO<sub>3</sub>H). A reação de Povarov é uma reação multicomponente entre uma arilamina, um aldeído e um alqueno ou alquino, catalisada por ácidos de Lewis ou de Brønsted. Empregando-se a reação de Povarov foram sintetizadas 34 julolidinas a partir de diferentes anilinas com substituintes no C8 ou C9, formaldeído e 2,3-diidrofurano. As condições otimizadas para a síntese de julolidinas foram: acetonitrila como solvente, IMO (150 °C), o tempo de reação de 20 minutos e a concentração de catalisador de 1 mol% (CX4SO<sub>3</sub>H). Os rendimentos variaram de 45 a 96%. As julolidinas foram obtidas como uma mistura de diastereoisômeros que foram separados por coluna cromatográfica fornecendo 17 julolidinas com a estereoquímica *trans* [(±)-**1-17(T)**] e 17 julolidinas com a estereoquímica *cis* [**1-17(C)**]. A estereoquímica relativa das julolidinas foram determinadas com o auxílio da espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, UHPLC com coluna quiral e cristalografia de raios-X. De modo geral, as reações assistidas por micro-ondas foram eficientes, com tempos de reação curtos, livre de metais e com um catalisador não tóxico e reutilizável. Além disso, este procedimento permitiu a obtenção de novas julolidinas em uma única etapa, com a formação de quatro novas ligações carbono-carbono e duas ligações carbono-nitrogênio. Por fim, foi proposto e validado o mecanismo para a síntese de julolidinas que envolve no primeiro passo a reação de Mannich, seguida de uma adição e, enfim, a reação de alquilação de Friedel-Crafts.

## ABSTRACT

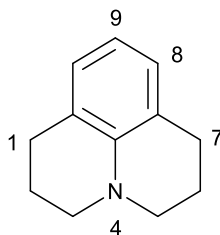
ABRANCHES, Paula Aline da Silva, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2018. **Synthesis of julolidines assisted by microwaves and mechanistic study.** Advisor: Sergio Antonio Fernandes. Co-advisor: Ângelo de Fátima.

In this work, microwave-assisted Povarov reaction was employed (IMO) for the synthesis of new using *p*-sulfonic acid calix-[4]-arene (CX4SO<sub>3</sub>H) as catalyst. Povarov reaction is a multi-component reaction between an arylamine, an aldehyde and an alkene or alkyne, catalyzed by Lewis or Brønsted acids. Using the Povarov reaction, 34 julolidines were synthesized from different anilines having C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub> substituents, formaldehyde, and 2,3-dihydrofuran. The optimized conditions for the synthesis of julolidins were: acetonitrile as solvent, IMO (150 °C or 302 °F), reaction time of 20 minutes, and catalyst concentration of 1 mol% (CX4SO<sub>3</sub>H). Yields ranged from 45 to 96%. The julolidines were obtained as a mixture of diastereoisomers that were separated by column chromatography providing 17 julolidines with *trans* stereochemistry [(±)-**1-17(T)**] and 17 julolidines with *cis* [**1-17 (C)**] stereochemistry. The relative stereochemistry of the julolidins was determined with the aid of <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, chiral column UHPLC and X-ray crystallography. In general, the reactions assisted by microwave were efficient, with short reaction times, metal free, and with a non-toxic and reusable catalyst. In addition, this procedure allowed to obtain new julolidins in a single step, with the formation of four new carbon-carbon bonds and two carbon-nitrogen bonds. Finally, the mechanism for the synthesis of julolidins involving the first step of the Mannich reaction followed by an addition and, at the very end, a Friedel-Crafts alkylation reaction was proposed and validated.

# 1 – INTRODUÇÃO

## 1.1 – Julolidinas

Julolidinas são uma classe de compostos conhecida a mais de um século, e são derivados da 2,3,6,7-tetraidro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]-quinolizina.<sup>1</sup> Essas moléculas são derivadas de anilinas com dois substituintes *N*-alquil que formam anéis de seis membros ligados ao carbono *orto* da anilina.

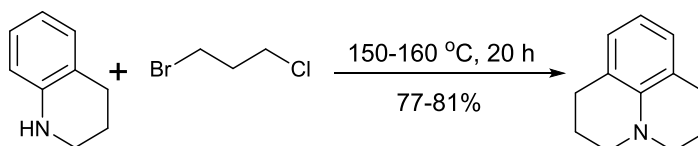


**Figura 1** – Estrutura da 2,3,6,7-tetraidro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]-quinolizina.

Nos últimos anos os derivados das julolidinas vem ganhando destaque, sendo amplamente estudados como corantes fluorescentes<sup>2</sup>, para detecção de metais<sup>3</sup>, como sensores óticos não-linear<sup>4</sup>, corantes sensibilizantes para células solares<sup>5</sup>, antidepressivos<sup>6</sup>, tranquilizantes<sup>7</sup>, materiais fotocondutores<sup>8</sup> e substâncias quimioluminescentes<sup>9</sup>.

O primeiro a descrever a síntese da julolidina foi Pinkus<sup>10</sup>, em 1892. Em 1912, Jones e Dunlop<sup>11</sup> empregaram o cloropropilfenil éter similarmente para a obtenção da mesma julolidina.

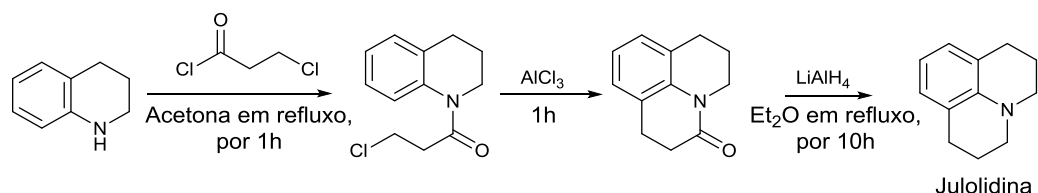
Glass e Weissberguer, em 1946, descreveram a primeira síntese de julolidinas a partir da tetraidroquinolina com excesso de 3-cloro-1-bromopropano sob refluxo, obtendo rendimentos de 77-81% (**Esquema 1**).<sup>12</sup>



**Esquema 1** – Síntese da julolidina descrita por Glass e Weissberguer.<sup>12</sup>

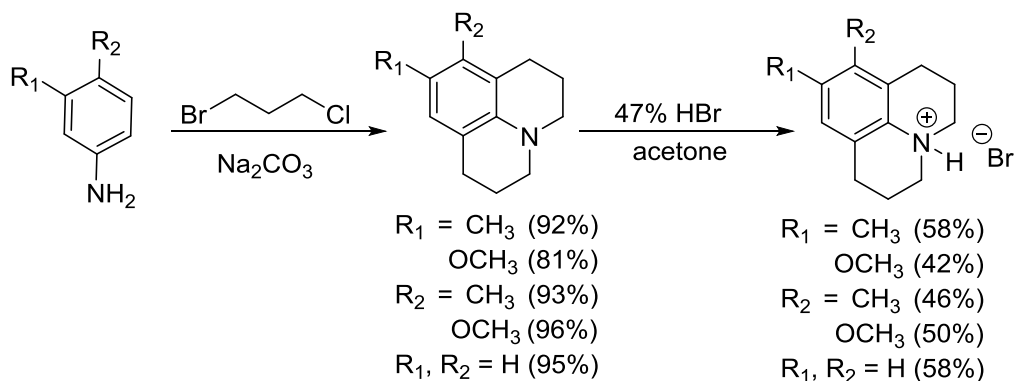
Em 1952, Smith e Yu<sup>13</sup> reportaram a síntese da julolidina a partir de três etapas. Inicialmente, foi realizada a alquilação da 1,2,3,4-tetraidroquinolina com cloreto de 3-

cloropropanoila, seguida de uma reação de alquilação de Friedel-Crafts catalisada por cloreto de alumínio que levou à formação da lactama 3-oxojulolidina (**Esquema 2**). Por fim, a carbonila da lactama foi reduzida com hidreto de lítio e alumínio sob refluxo, levando à formação da julolidina com rendimento total de 50% (**Esquema 2**).



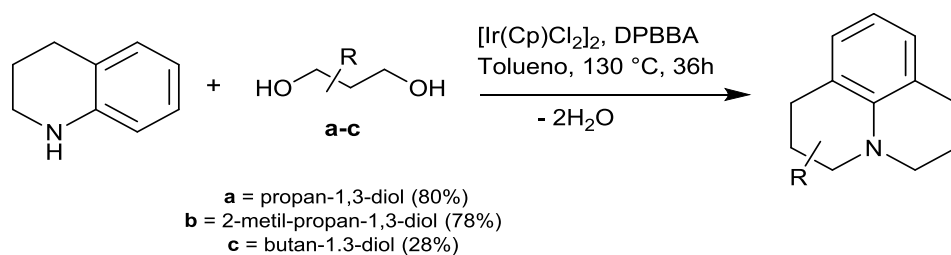
**Esquema 2** - Rota sintética para a obtenção da julolidina descrita por Smith e Yu.<sup>13</sup>

Katayama em 1980<sup>14</sup> reportou a síntese de cinco julolidinas empregando diferentes anilinas, 3-clorobromopropano, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e aquecimento gradual. As julolidinas foram convertidas nos respectivos sais de brometo de julolidinium, com rendimentos que variaram de 42-58% (**Esquema 3**).



**Esquema 3** – Síntese de julolidinas descrita por Katayama.<sup>14</sup>

Em 2015, Laped e colaboradores<sup>15</sup> reportaram a síntese de julolidinas através de processos de autotransferência de hidrogênio catalisada por irídio utilizando 1,3-propanodíóis e tetraidroquinolina (**Esquema 4**). Partindo de díóis simétricos primários, foi possível sintetizar julolidinas com rendimentos de até 80%.



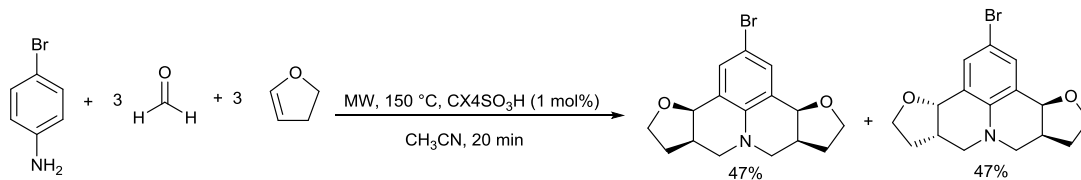
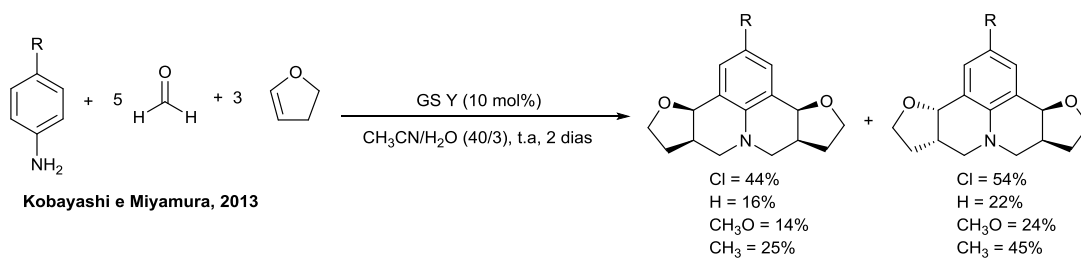
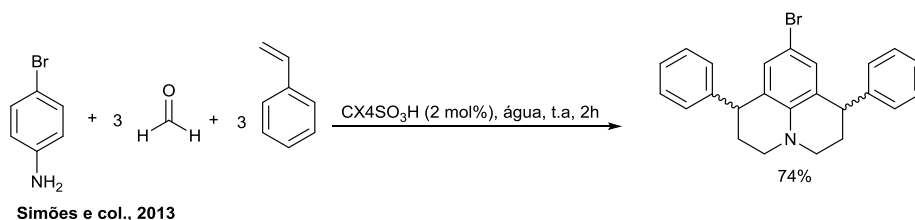
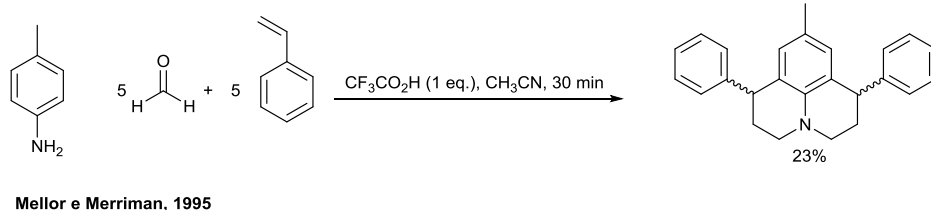
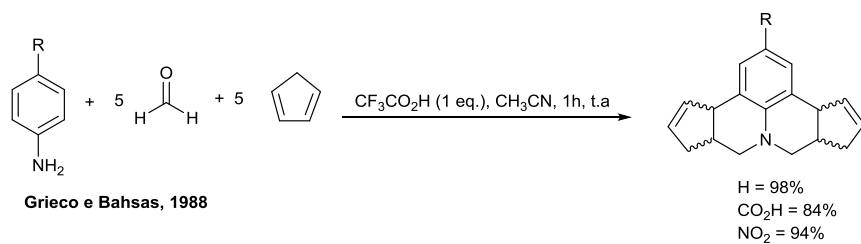
**Esquema 4**– Síntese de julolidina descrita por Laped e colaboradores.<sup>15</sup>

Apesar da primeira síntese da estrutura básica da julolidina datar de 1892, existem até o momento poucas metodologias capazes de inserir substituintes no carbono C9 da julolidina. Basicamente, existem duas metodologias: a bromação com *N*-bromosuccinamida (NBS) e a formilação de Vilsmeier-Haack.<sup>16</sup>

Em 1988, Grieco e Bahsas<sup>17</sup>, de forma acidental, foram os primeiros a reportar a síntese de julolidinas substituídas em C9 a partir da reação multicomponente de Povarov (RMCP) (**Esquema 5**). Os autores estavam interessados na síntese de azanorbomenos e observaram que, ao adicionar uma solução de anilina e 1 equivalente de ácido trifluoracético a 0 °C a uma mistura heterogênea de formaldeído (5 equivalentes) e ciclopentadieno (5 equivalentes), o produto obtido foi uma mistura dos isômeros *cis/trans* da julolidina na razão de 1:3,7 com rendimento de 98% (**Esquema 5**).

Mellor e Merrison<sup>18</sup>, em 1995, empregando a RMCP e os substratos 4-metilanilina, formaldeído e estireno catalisada por ácido trifluoracético em acetonitrila, sintetizaram uma mistura *cis/trans* da julolidina com um grupo metila no carbono C9 com rendimento de 23% (**Esquema 5**).

Simões e colaboradores, em 2013<sup>19</sup>, publicaram a síntese de 13 julolidinas empregando diferentes anilinas *p*-substituídas, formaldeído e estireno em água e o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (2 mol%) como catalisador, com rendimentos que variaram de 64-89% (**Esquema 5**). No mesmo ano, o grupo de Kobayashi e Miyamura<sup>20</sup>, publicou a síntese de quatro novas julolidinas empregando a RMCP e o 2,3-diidrofurano como alqueno, obtendo rendimentos que variaram de 38-98% (**Esquema 5**).



### Esquema 5 – Exemplos de reações multicomponentes de Povarov (RMCPs) para síntese de diferentes julolidinas.

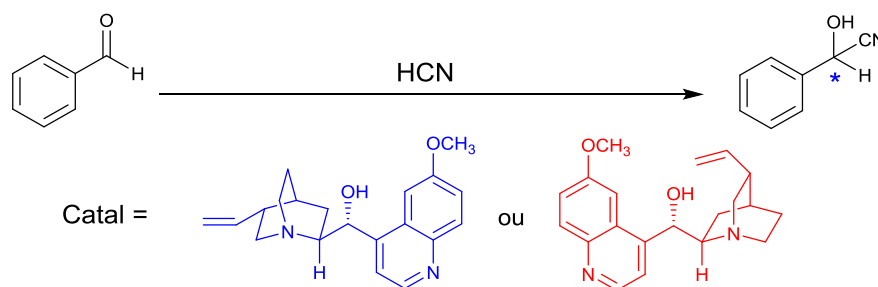
Inspirados nos trabalhos de Simões e col., 2013<sup>19</sup> e Kobayashi e Miyamura, 2013<sup>20</sup>, decidimos avaliar o potencial do organocatalisador ácido *p*-sulfônico calix[4]areno nas reações de Povarov multicomponentes para a síntese de diferentes julolidinas (**Esquema 5**).

## 1.2 – Organocatálise

Inspirados pela eficiência e seletividade da catálise enzimática, a utilização de moléculas orgânicas (organocatalisadores) capazes de promover ligações C-C, C-O e C-N tem despertado grande atenção nas últimas décadas.<sup>21</sup> Organocatálise, por definição, consiste em um processo no qual moléculas orgânicas em quantidades subestequiométricas aceleram reações químicas, sem a necessidade da presença de qualquer traço de metal.<sup>22,23</sup>

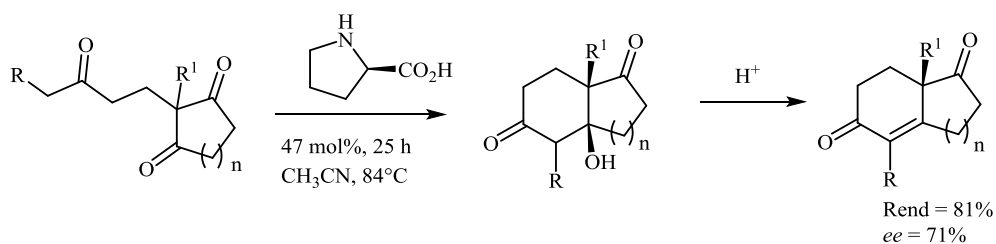
Comparados a outros tipos de catálise, a organocatálise se tornou uma ferramenta poderosa dentro da área de catálise, com potencial de economia de tempo, custo e energia, procedimentos experimentais mais simples, recuperação e reuso do catalisador e reduções de resíduos químicos.<sup>24</sup> Algumas vantagens dos organocatalisadores são: baixa toxicidade, baixa sensibilidade à presença de oxigênio atmosférico, simplicidade operacional e baixo custo da maioria dos catalisadores de origem natural ou sintética.<sup>25</sup>

A primeira reação organocatalisada que se tem registro é a reação de adição de ácido cianídrico ao benzaldeído catalisada pelos alcalóides quinina ou quinidina (**Esquema 6**).<sup>26</sup>

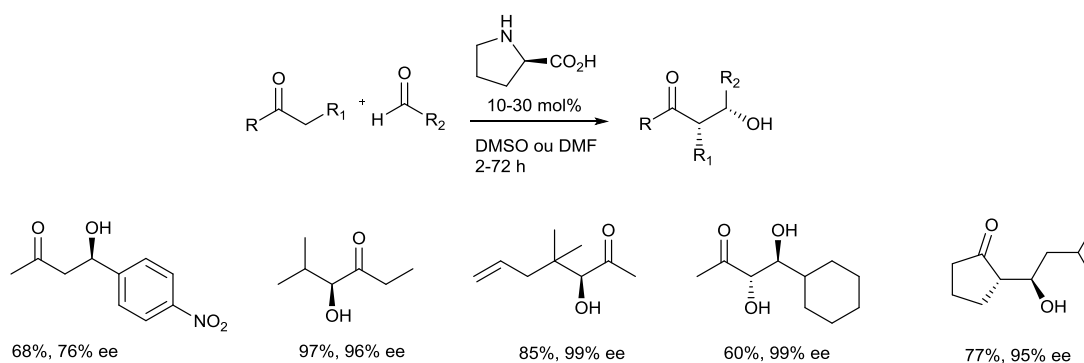


**Esquema 6** – Primeira reação organocatalisada para síntese de Cianoidrina.<sup>26</sup>

Na década de 70, dois grupos independentes descreveram o uso do aminoácido (*L*)-prolina como organocatalisador na reação aldólica intramolecular, conhecida como anelamento de Robinson com rendimento de 81% e excesso enantiomérico de 71% (**Esquema 7**).<sup>27</sup> A organocatálise só foi definida como uma área de pesquisa dentro da química orgânica após o trabalho publicado por List e col. (2000).<sup>28,29</sup>



**Esquema 7** - Reação de anelação assimétrica de Robinson empregando (*L*)-prolina como organocatalisador.<sup>27</sup>



**Esquema 8** - Condensação aldólica entre aldeído e cetona utilizando (*L*)-prolina como catalisador.<sup>28,29</sup>

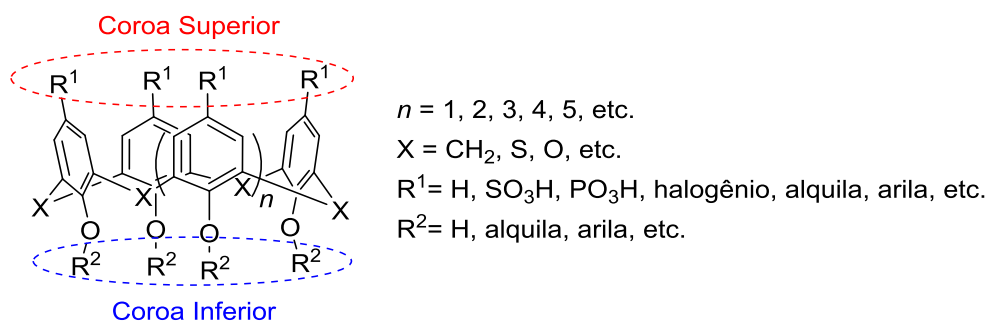
A partir de 2000, com o trabalho de List, vários pesquisadores passaram a utilizar esta estratégia de síntese e o número de publicações envolvendo organocatalisadores utilizados em síntese orgânica vem crescendo exponencialmente.<sup>19</sup>

Além disso, uma grande variedade de organocatalisadores tais como: aminoácidos<sup>30</sup>, hidratos de carbono<sup>31</sup>, hidróxiácidos<sup>32</sup>, ureias<sup>33</sup>, alcalóides<sup>32</sup> e ciclodextrinas<sup>34</sup> são naturalmente disponíveis a partir de fontes biológicas como enantiômeros individuais.<sup>35</sup> Dentre os organocatalisadores sintéticos os calix[*n*]arenes vem merecendo destaque por permitir modular sua atividade catalítica através da inserção de diferentes grupos funcionais em sua estrutura.<sup>36</sup>

### 1.3 - Calix[n]arenos como organocatalisadores

Calix[n]arenos, juntamente com éteres de coroa e ciclodextrinas, constituem interessantes macrocíclos orgânicos do ponto de vista da *Química Supramolecular*.<sup>37</sup>

Os calix[n]arenos (**Figura 2**) são uma classe de compostos resultantes da *orto*-condensação de fenóis *p*-substituídos com formaldeído na presença de uma base inorgânica, temperatura e solventes apropriados, fornecendo de maneira seletiva, macrociclos de quatro, seis, oito ou mais unidades fenólicas.<sup>38</sup> Estes compostos dispõem de uma química distinta dos fenóis *para*-substituídos, o que permite modificações estruturais aparentemente de difícil obtenção. Como consequência, o número de derivados de calix[n]arenos, de longe, excede o de outras classes de organocatalisadores.<sup>36</sup>



**Figura 2** - Estrutura geral dos calix[n]arenos.

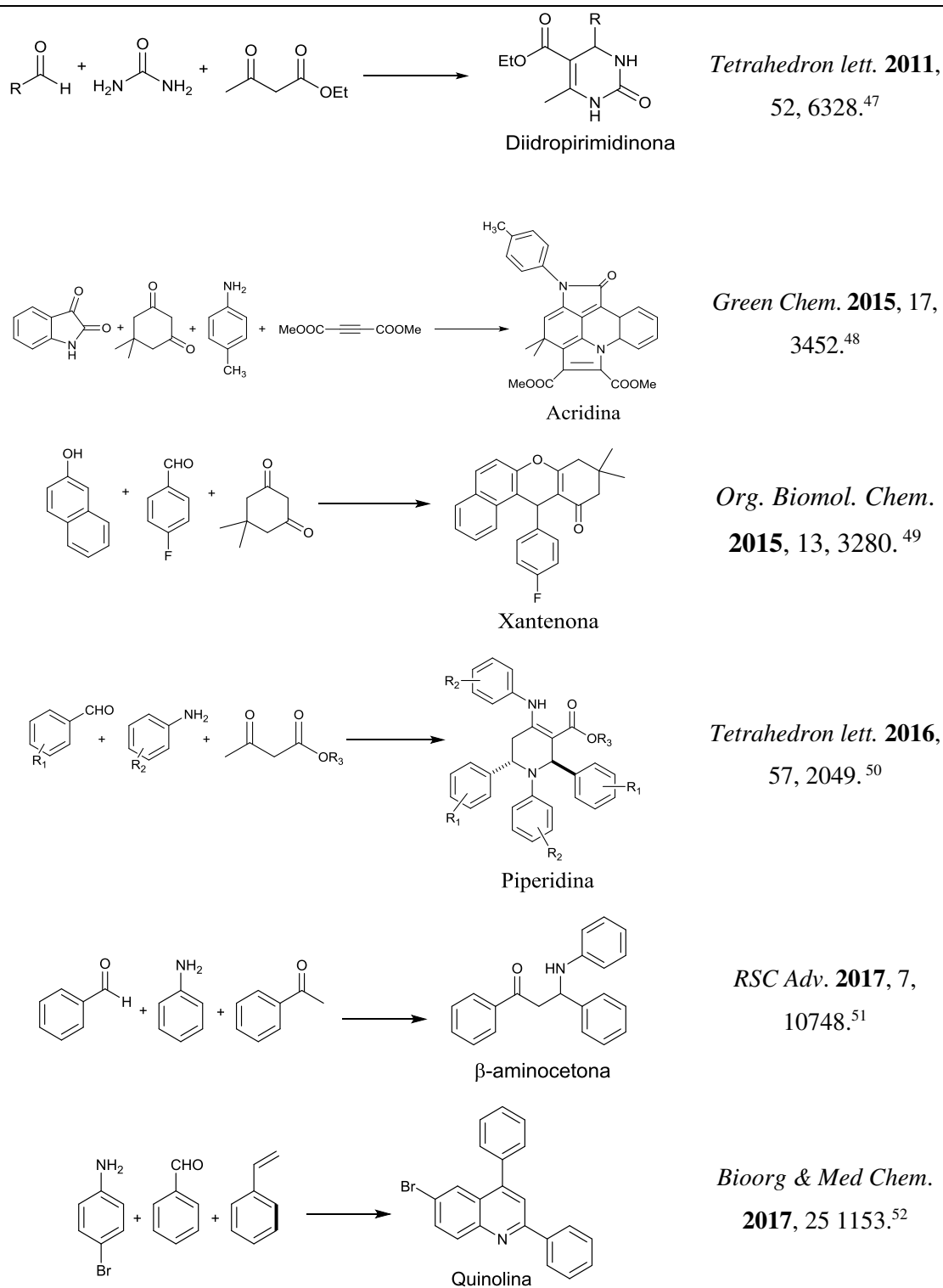
Uma importante característica dos calix[n]arenos encontra-se na facilidade com que estes podem ser estruturalmente modificados, tanto na região superior do anel fenólico (descrita como coroa superior) quanto na região inferior, as hidroxilas fenólicas (descrita como coroa inferior).<sup>37</sup> Essas modificações podem, por exemplo, modular as afinidades desses compostos por metais ou por moléculas orgânicas; conferir diferenças de solubilidade desses compostos em diferentes solventes; possibilitar a preparação de catalisadores ancorados em resinas ou sílicas, etc. referencias

De fato, os calix[n]arenos e as possibilidades de modificação estrutural que essas moléculas possibilitam nos permite obter macrociclos com propriedades/atividades específicas e úteis nas diferentes áreas da química.<sup>24,34</sup>

A aplicação de calix[*n*]arenes como catalisadores em transformações orgânicas tornou-se muito popular nos últimos anos. Diversas reações catalisadas por calix[*n*]arenes ou seus complexos metálicos tem sido descritas na literatura, como: reações de acoplamento de Suzuki<sup>39</sup>, reações de epoxidação/oxidação, reações de Diels-Alder, alquilações<sup>40</sup>, reações aldólicas<sup>41</sup>, reações de esterificação<sup>42</sup> e transesterificação<sup>43,44</sup> síntese de quinazolinonas<sup>45</sup>, reações assimétricas, dentre outras.<sup>46</sup>

Na última década, o emprego de calix[*n*]arenes como organocatalisadores em reações multicomponentes (RMCs) vem despertando grande interesse, com aplicações em reações como Biginelli, Povarov, Mannich, entre outras (**Tabela 1**).

**Tabela 1** – Alguns exemplos da aplicação de calix[n]arenos como organocatalisador em RMCs

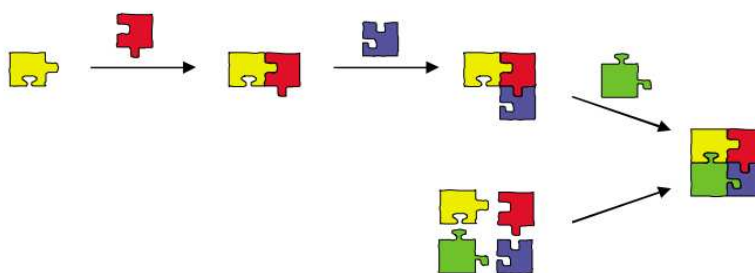


## 1.4 - Reações multicomponentes

Síntese Orgânica é uma das principais forças motrizes no desenvolvimento da química e contribui de forma significativa para enfrentar vários dos desafios científicos atualmente apresentados pela sociedade.<sup>53</sup> A capacidade de gerar novas entidades químicas (moléculas) de forma programada e eficiente é fundamental em muitos campos, como por exemplo, na química medicinal, bioquímica, ciências de materiais, entre outros. Apesar das questões clássicas de síntese orgânica tais como seletividade, complexidade molecular e eficiência, esforços tem sido demandados na investigação de novas características (sustentabilidade, síntese com diversidade orientada, entre outras), a fim de satisfazer as necessidades atuais.<sup>53,54</sup>

Em relação à síntese orgânica moderna, as reações multicomponentes (RMCs) detêm uma posição privilegiada, por permitir a conectividade de três ou mais materiais de partida para gerar um único produto de adição, em uma única operação, com alta economia atômica e formação eficiente de novas ligações químicas (**Figura 3**).<sup>55,56</sup>

Unir a complexidade estrutural com a simplicidade experimental é uma questão de interesse particular em química orgânica. Parâmetros como eficiência e seletividade, menor número de etapas, economia de átomos, simplicidade operacional, menor geração de resíduos e metodologias verdes estão se tornando cada vez mais importantes<sup>57,58</sup> para a rápida geração de moléculas com aplicações tecnológicas.<sup>59</sup>



**Figura 3** - Síntese linear tradicional *versus* RMCs.<sup>60</sup>

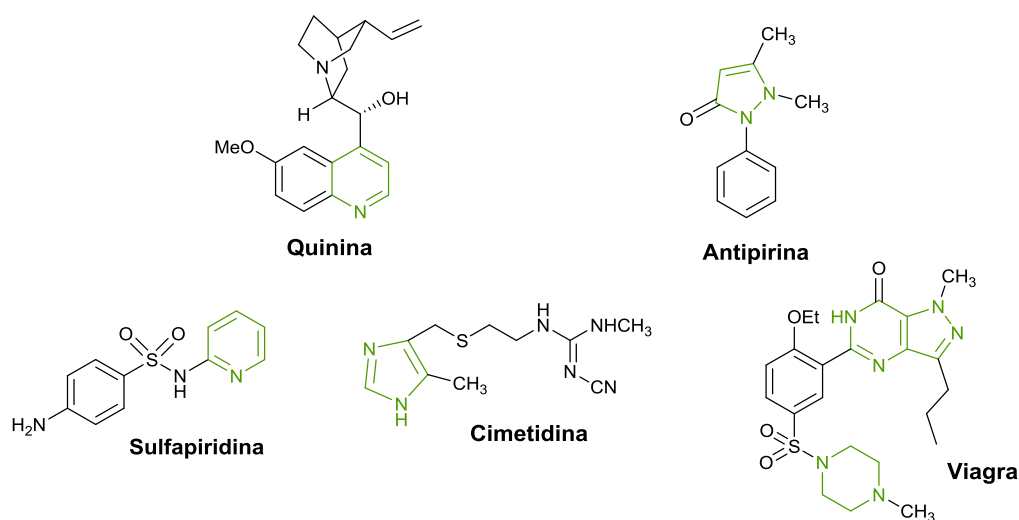
O emprego das RMCs abre a possibilidade de obtenção de uma ampla diversidade de compostos variando-se simplesmente os materiais de partida.<sup>61</sup> Neste sentido, estamos interessados na aplicação da reação multicomponente de Povarov

(RMCP) para a síntese de novas julolidinas empregando calix[*n*]arenos como organocatalisador.

## 1.5 – *N*-Heterociclos

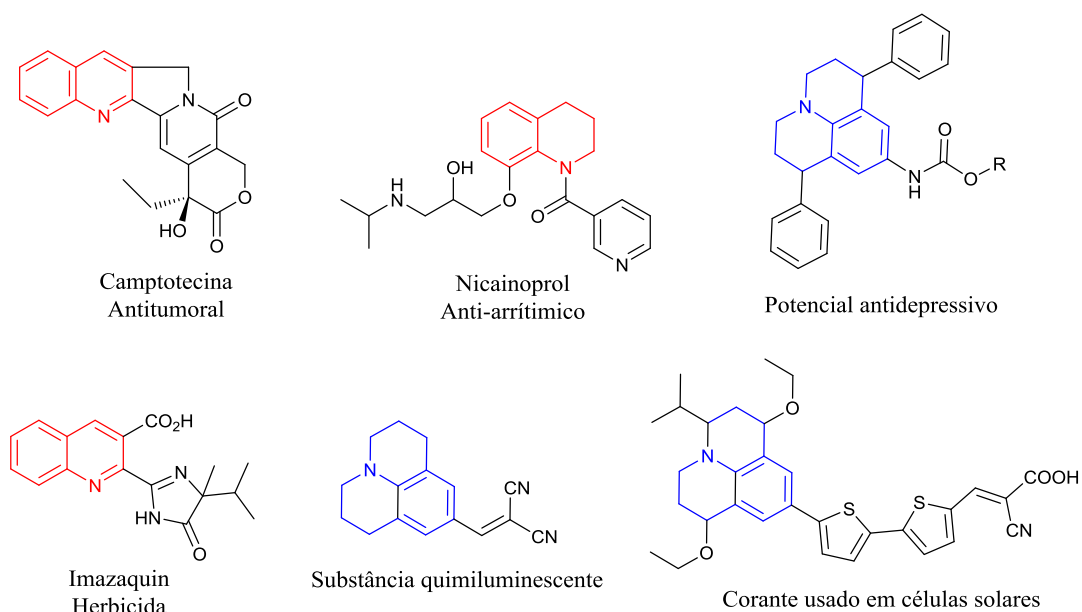
Compostos *N*-heterociclos estão entre uma das classes de moléculas orgânicas que são estruturalmente importantes, e com grande destaque na área de química medicinal, pois muitos destes compostos possuem atividades biológicas e farmacológicas documentadas.<sup>62</sup> Essas moléculas são consideradas estruturas de interesse para a síntese e o desenvolvimento de novos fármacos.<sup>63</sup>

Compostos *N*-heterociclos são relatados há séculos por possuírem ampla atividade biológica. A quinina, composto isolado da casca da chinchona, é utilizada para tratamento da malária desde o século XVI (**Figura 4**). Mais tarde, em 1883, a antipirina<sup>64</sup> foi sintetizada por Ludwig Knorr, e possui atividade antitérmica (**Figura 4**). Já no século XX, são exemplos de compostos *N*-heterociclos ativos a sulfapiridina<sup>65</sup> como antibiótico, a cimetidina<sup>66</sup> para tratamento de úlceras e o Viagra<sup>67</sup> relacionado à disfunção erétil (**Figura 4**).



**Figura 4** – Alguns exemplos de compostos *N*-heterociclos empregados como fármacos.

*N*-heterociclos funcionalizados, além de fármacos, possuem aplicações como agroquímicos<sup>68</sup>, corantes<sup>69</sup>, quimiossensores<sup>70</sup>, e como blocos sintéticos na preparação de vários alcaloides<sup>71</sup> (**Figura 5**).



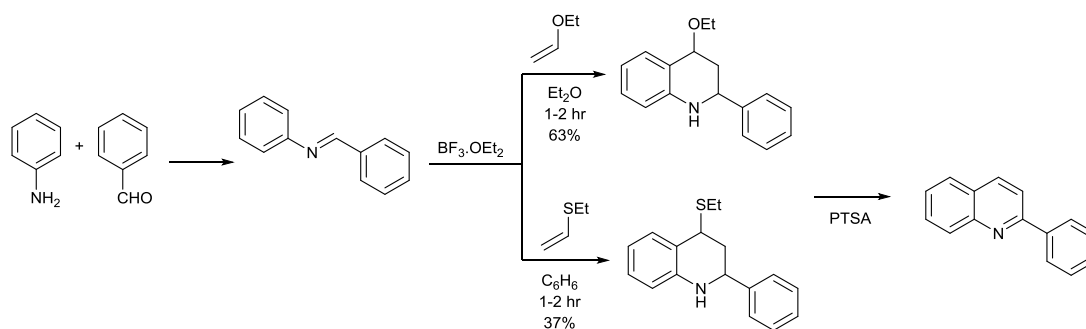
**Figura 5** - Compostos *N*-heterociclos e suas atividades biológicas e aplicações.<sup>72,73</sup>

Uma das reações atualmente mais empregadas para a síntese de compostos *N*-heterociclos é a reação de Povarov, que dependendo dos substratos e condições de reações, dá acesso a diferentes classes de molécula como quinolinas, tetraidroquinolinas e julolidinas.

### 1.6 – Reação de Povarov

A reação de Povarov é uma reação de ciclo condensação entre uma arilimina, com um alqueno ou alquino rico em densidade eletrônica, catalisada por um ácido de Lewis ou de Brönsted.

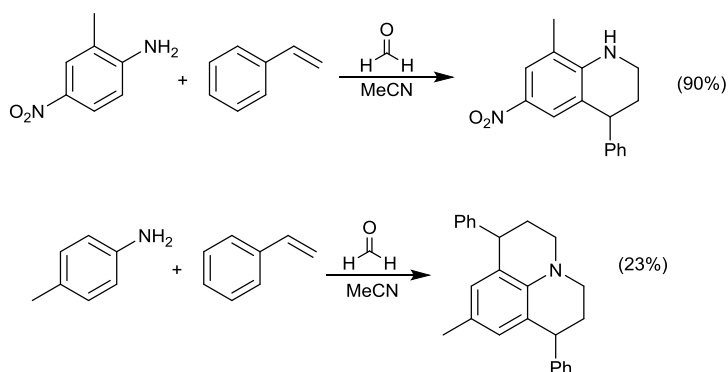
No trabalho original de 1963, Povarov<sup>74</sup> descreveu a reação entre a imina, resultante da reação de Mannich entre a anilina e o benzaldeído, e a posterior ciclo condensação com os alquenos vinil sulfeto e etóxieteno, para preparação das correspondentes tetraidroquinolinas (THQs), utilizando o  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como ácido de Lewis (**Esquema 9**).<sup>75,76,77</sup> As THQs foram posteriormente oxidadas na presença de ácido *p*-toluenosulfônico (PTSA) à correspondente quinolina.



**Esquema 9** – Reação da reação de Povarov (1963) para síntese de tetraidroquinolinas e quinolina.<sup>74</sup>

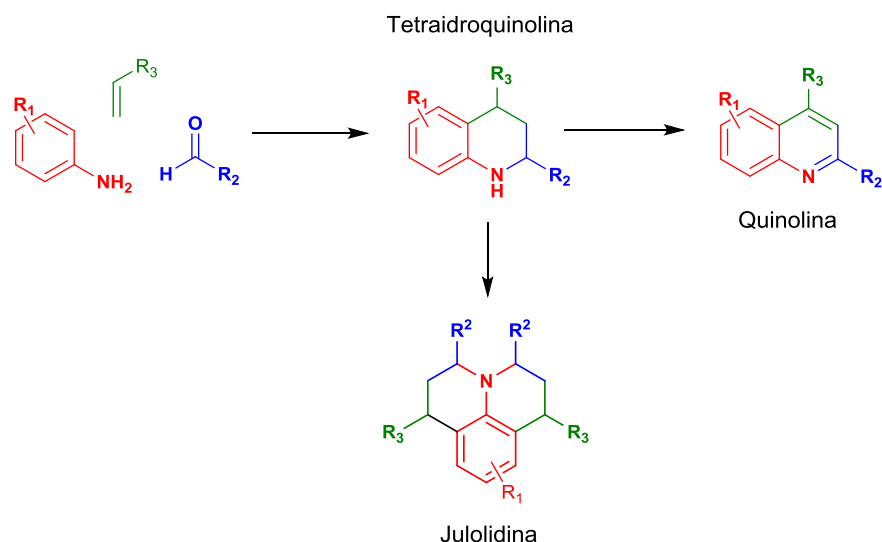
Em 1993, Narasaka e Shibata<sup>78</sup> descreveram a mesma reação de Povarov na versão multicomponentes, em que a imina foi gerada “*in situ*”. Neste trabalho, Narasaka e Shibata descreveram a reação entre a arilimina, formada a partir da reação entre anilina e benzaldeído, e uma variedade de vinil sulfetos, com rendimentos de 78-96% para as correspondentes THQs. Ainda neste trabalho, os autores descrevem a síntese de diferentes THQs, variando a estrutura do aldeído.<sup>78</sup>

Mellor e Merriman<sup>18</sup> descreveram em 1995 a síntese de tetraidroquinolinas a partir da reação de Povarov, entre ariliminas obtidas *in situ* com derivados do estireno. Quando anilinas sem substituintes na posição *orto* eram utilizadas, as julolidinas, produto correspondente a duas ciclizações, eram formadas.



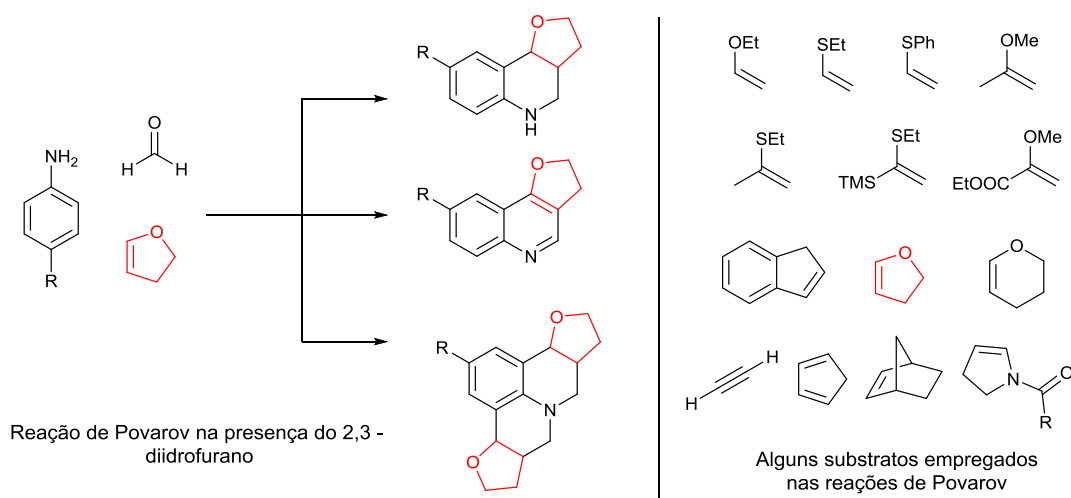
**Esquema 10** – Síntese de THQ e julolidinas relacionadas por Mellor.<sup>18</sup>

Nos dias atuais, a reação de Povarov pode ser modulada através dos substratos, catalisadores e condições experimentais para a obtenção de três classes de *N*-heterociclos (tetraidroquinolinas, quinolinas e julolidinas)<sup>80</sup> (**Esquema 11**).



**Esquema 11** – Diferentes classes de moléculas acessadas através da reação de Povarov multicomponente.

Diversos alquenos tem sido descrito com sucesso para essas reações, como por exemplo piranos e furanos, vinil éteres, vinil sulfetos, alquenos derivados do estireno, alquinos e enaminas.<sup>81</sup>



**Esquema 12** – Alguns substratos empregados nas reações de Povarov.<sup>81</sup>

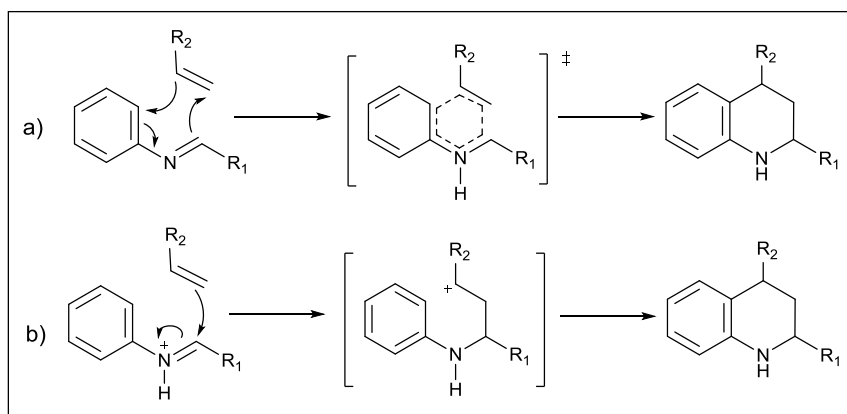
O uso do 2,3-diidrofurano como alqueno nas reações de Povarov tem sido bastante comum para síntese de quinolinas e tetraidroquinolinas<sup>82</sup>. As condições experimentais tradicionais descritas na literatura, para a reação de Povarov, empregam ácidos de Lewis como o trifluoreto de boro eterado ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) e triflato de lantanídeos ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{La}(\text{OTf})_3$ ), além de catalisadores metálicos, tendo

geralmente a acetonitrila como solvente.<sup>83</sup> O uso do 2,3-diidrofurano, para a síntese de julolidinas tem sido pouco explorado até o momento.<sup>20</sup>

Apesar da reação de Povarov dar acesso a diferentes classes de moléculas, ainda é motivo de debate na literatura o mecanismo da reação.

### Mecanismo da Reação

Apesar da reação de Povarov datar de 1963, ainda existe um debate na literatura sobre o provável mecanismo da reação. Alguns pesquisadores defendem que o mecanismo da reação segue o caminho concertado através de uma reação imino-Diels-Alder (**Esquema 13, a**).<sup>84</sup> Outro grupo de pesquisadores defendem o mecanismo iônico, através do qual, a partir da imina (reação de Mannich), o alquino ou alqueno ataca o íon imínio, gerando um carbocátions que, posteriormente, sofre uma reação de alquilação de Friedel-Crafts<sup>85</sup> (**Esquema 13, b**).



**Esquema 13** – Proposta mecanística para a reação de Povarov: a) através de uma reação imino-Diels-Alder; b) através de intermediário iônico (alquilação de Friedel-Crafts).

Nosso grupo de pesquisa vem estudando as reações de Povarov para síntese de quinolinas, e novas metodologias foram relatadas na literatura por Simões e col.<sup>46</sup> (2014) e Liberto e col.<sup>52</sup> (2017) utilizando o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno como organocatalisador.

Simões e col.<sup>46</sup> descreveram a síntese de quinolinas 2,4-substituídas, empregando aquecimento convencional (80°C) por 12 h em acetonitrila, obtendo rendimentos de 40-71%. Em 2017, Liberto e col.<sup>52</sup> empregaram a reação e Povarov

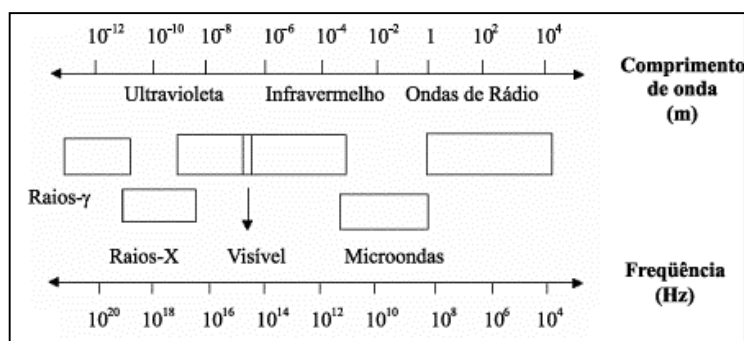
assistida por micro-ondas para a síntese de quinolinas 2,4-substituídas, conseguindo diminuir o tempo de reação de 12 h para apenas 20 min.

Tendo em mente os resultados alcançados por Liberto e col. resolvemos avaliar neste trabalho o aquecimento convencional e a reação assistida por microondas como forma de aquecimento<sup>86</sup> na reação multicomponente de Povarov para a síntese de julolidinas.

## 1.7 - Irradiação de micro-ondas

O uso da irradiação de micro-ondas (**IMO**), para aquecer as reações químicas, vem sendo amplamente utilizada<sup>87</sup> com aplicações em síntese orgânica<sup>52</sup>, química de polímeros<sup>88</sup>, ciências de materiais<sup>89</sup>, nanotecnologia<sup>90</sup>, química analítica<sup>91</sup> e processos bioquímicos<sup>92</sup>.

As micro-ondas são radiações eletromagnéticas não ionizante, que estão situadas no espectro eletromagnético entre as ondas de rádio e a região do infravermelho, apresentando uma frequência entre 300 e 300.000 MHz (**Figura 6**).<sup>93</sup>

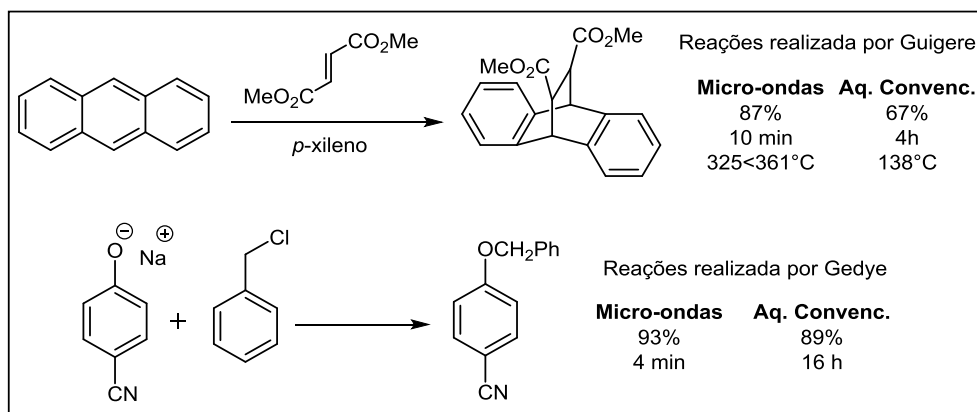


**Figura 6** - Região de micro-ondas no espectro eletromagnético.<sup>93</sup>

O aquecimento por micro-ondas vem sendo relatado na literatura por reduzir drasticamente tempos de reação em comparação com experimentos realizados empregando aquecimento convencional.<sup>94</sup>

Em 1986, pela primeira vez, micro-ondas domésticos foram utilizados como fonte energética para a realização de reações químicas.<sup>95</sup> Em trabalhos independentes, Gedye e Guigere<sup>95</sup> observaram redução no tempo de reação quando comparadas as formas de aquecimento por micro-ondas e aquecimento convencional (**Esquema 14**). As reações foram realizadas em tubo selado e sem controle de pressão.<sup>95</sup> Ao longo dos

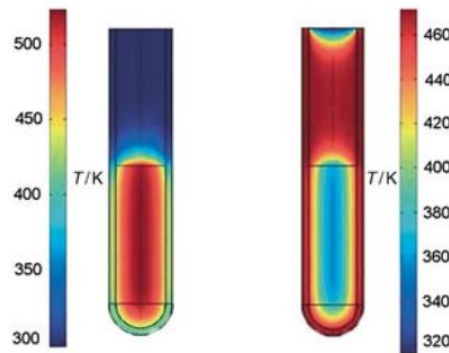
anos vários aperfeiçoamentos foram realizados, e o forno de micro-ondas para trabalho laboratorial foi desenvolvido, tornando a técnica segura, precisa, com maior reprodutibilidade e fornecendo os produtos, geralmente, com bons rendimentos.<sup>96</sup>



**Esquema 14** - Comparações sobre forma de aquecimento realizadas por Guigere e Gedye.<sup>95</sup>

O aquecimento convencional é um método, muitas vezes, lento e ineficiente na transferência de energia na forma de calor para uma mistura reacional, uma vez que o aquecimento ocorre por condução, convecção, irradiação e depende da condutividade térmica dos recipientes utilizados que contém os reagentes. Muitas vezes, a temperatura do recipiente de reação permanece maior que da mistura reacional.<sup>97</sup> Em contraste, a irradiação micro-ondas (IMO) é baseada no aquecimento do meio reacional por efeitos chamados de "aquecimento dielétrico". Este fenômeno é dependente da capacidade de um material específico, seja o solvente ou o reagente, em absorver energia de micro-ondas e convertê-la em calor.<sup>98</sup>

Os frascos utilizados para conter o meio reacional em equipamentos de micro-ondas geralmente são compostos de vidro ou teflon, materiais que não absorvem as micro-ondas, logo o aquecimento interno do meio é mais eficiente (**Figura 7**).<sup>97</sup>



**Figura 7** – Gradiente de temperaturas em micro-ondas *versus* aquecimento convencional em banho de óleo.<sup>99</sup>

A irradiação por micro-ondas aumenta a temperatura do volume inteiro simultaneamente (aquecimento a granel) enquanto que o banho de óleo no tubo é aquecido através da parede do recipiente, sendo menos efetivo (parede do recipiente é aquecida primeiro).

A irradiação de micro-ondas desencadeia o aquecimento por dois mecanismos principais.<sup>100,101</sup>

- *Rotação de dipolo* – Está relacionado ao alinhamento das moléculas com o campo elétrico aplicado. Caso o campo elétrico seja removido, as moléculas voltam a um estado desordenado, e a energia que foi absorvida é dissipada na forma de calor.<sup>100,101</sup>
- *Condução iônica* – Neste caso, o calor é gerado através de perdas por fricção. Essa condição ocorre através da migração de íons dissolvidos quando estão sob a influencia de um campo eletromagnético. Este mecanismo depende do tamanho, carga, condutividade dos íons e interação com o solvente.<sup>100,101</sup>

Em geral, solventes polares (como água, acetonitrila, etanol) absorvem melhor micro-ondas, enquanto que substâncias menos polares (hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos) ou substâncias com momento de dipolo nulo, absorvem micro-ondas fracamente. Materiais cristalinos altamente ordenados também são pouco aquecidos por micro-ondas.<sup>102,100</sup>

Algumas das principais vantagens da utilização de energia de micro-ondas frente ao aquecimento convencional para uma reação química, podem ser listadas, como: a redução do tempo de reação, o reator ou recipiente da reação pode ser

transparente às micro-ondas (como teflon, por exemplo), a energia é absorvida somente pelos reagentes ou solvente (ou até seletivamente por apenas um dos constituintes da reação), logo, a energia é transferida diretamente para a amostra, não havendo contato físico com a fonte de aquecimento, a possibilidade de maiores rendimentos, maior seletividade, menor decomposição térmica, dentre outras.<sup>103</sup>

Neste trabalho estamos focados na síntese de novas julolidinas empregando a reação multicomponente de Povarov assistida por micro-ondas, além do estudo mecanístico.

## 2 - OBJETIVOS GERAIS

Dada a variedade de aplicações dos compostos *N*-heterocícl $os$  citados anteriormente, e devido ao potencial dos calix[*n*]arenos como organocatalisadores em reações de Povarov, o presente trabalho tem como objetivos:

- ✓ Desenvolver uma metodologia para obtenção de *N*-heterocícl $os$ , empregando a reação de Povarov sob catálise de calix[*n*]arenos;
- ✓ Avaliar a atividade catalítica do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno na reação de Povarov para a síntese de julolidinas;
- ✓ Estudar o mecanismo da reação de Povarov multicomponente para a síntese de julolidinas.

## 3 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Até o momento existe na literatura apenas uma metodologia para a síntese de julolidinas empregando o 2,3-diidrofurano como alqueno.

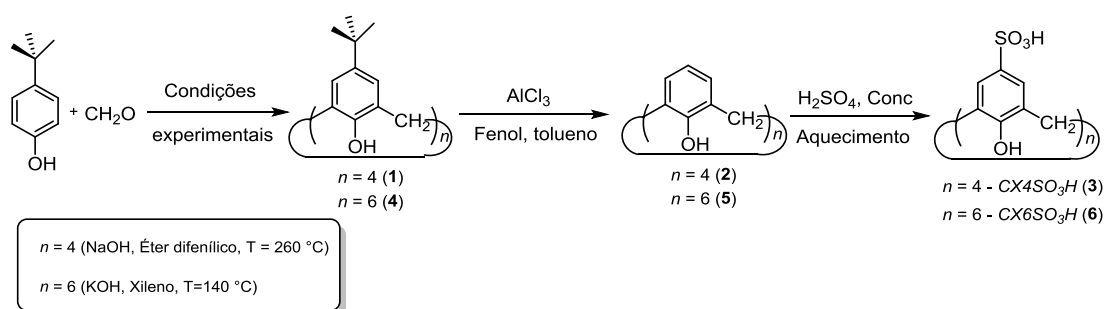
Tendo em vista o número limitado de metodologias para acessar julolidinas e o número crescente de aplicações desta classe de moléculas, os objetivos específicos deste trabalho são:

- ✓ Síntetizar os ácidos *p*-sulfônico calix[*n*]arenos ( $n = 4$  e  $6$ );
- ✓ Otimizar diferentes parâmetros de reação por meio de aquecimento convencional (solventes, proporção dos reagentes, quantidade de catalisador, tempo) e utilizando a irradiação micro-ondas (solventes, quantidade de catalisador, tempo e potência);
- ✓ Avaliar o reciclo e reuso do catalisador;
- ✓ Avaliar as generalidades da reação de Povarov para a síntese de julolidinas empregando diferentes anilinas;
- ✓ Investigar o mecanismo da reação de Povarov para a síntese de julolidinas utilizando espectrometria de massas.

## 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 - Síntese dos calix[*n*]arenos

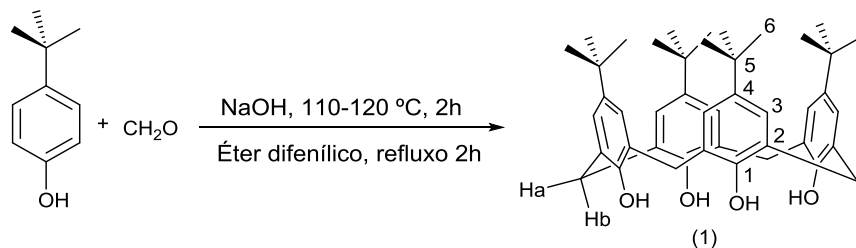
Os catalisadores (ácido *p*-sulfônico calix[*n*]areno, *n* = 4 e 6) foram sintetizados de acordo com a literatura (Esquema 15).<sup>107,109,111</sup>



**Esquema 15** - Procedimento geral para a síntese dos catalisadores ácido *p*-sulfônico calix[*n*]areno.

A estratégia de síntese consistiu numa primeira etapa de *orto*-condensação entre o *p-terc*-butilfenol com formaldeído em meio básico, fornecendo os *p-terc*-butilcalix[*n*]arenos (1) e (4). Na segunda etapa, realizou-se uma reação de desalquilação dos calix[*n*]arenos (1 e 4) empregando cloreto de alumínio, na presença de fenol, fornecendo então os calix[*n*]arenos (2) e (5). Finalmente os ácidos *p*-sulfônicos calix[4,6]arenos foram obtidos através da reação de sulfonação dos calix[*n*]arenos (2) e (5), fornecendo o CX4SO<sub>3</sub>H e CX6SO<sub>3</sub>H, respectivamente.<sup>107,109,111</sup>

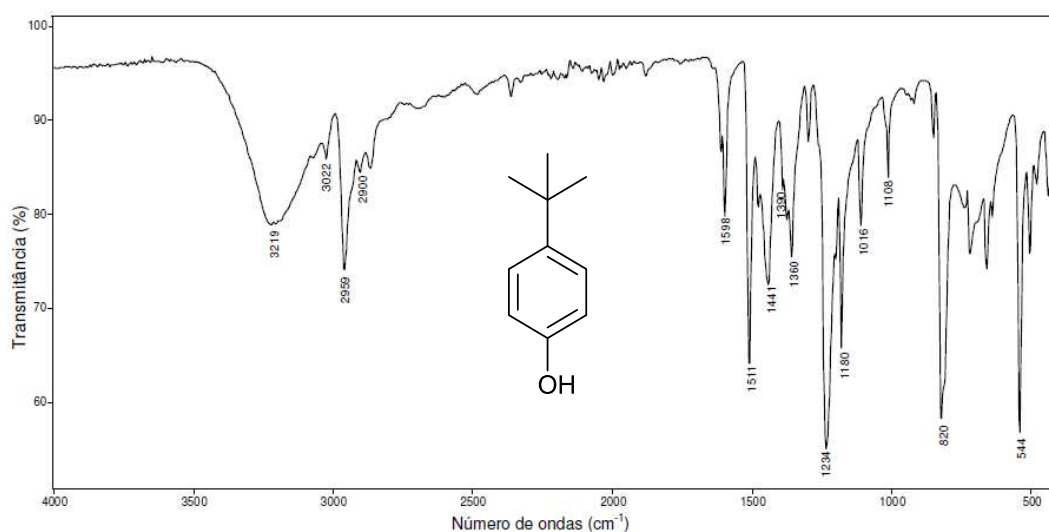
#### 4.1.1 - Síntese do *p-terc*-butilcalix[4]areno (1)



**Esquema 16** – Reação para a obtenção do *p-terc*-butilcalix[4]areno (1).

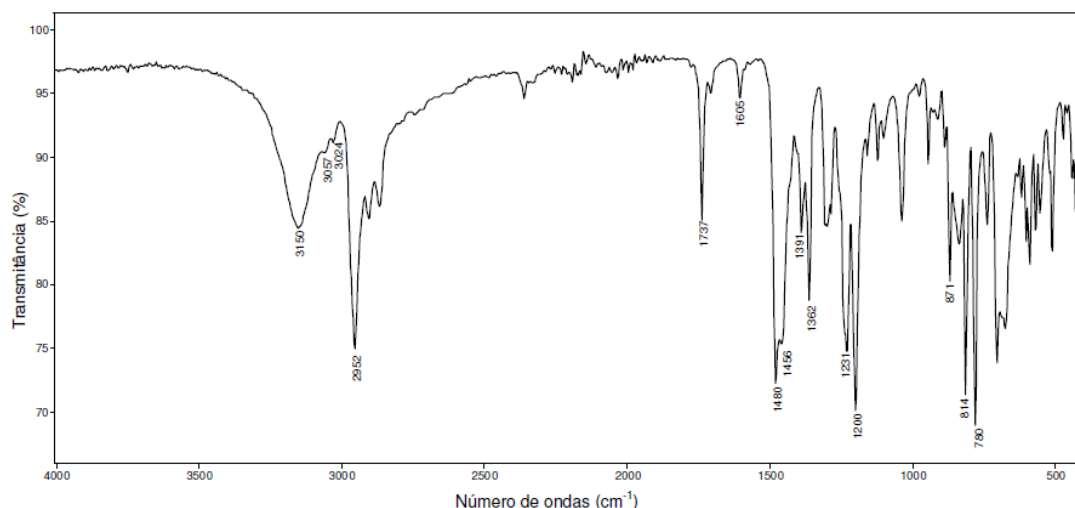
Para a síntese do *p-terc*-butilcalix[4]areno (**1**) foi utilizado o *p-terc*-butilfenol, solução de formaldeído (37 %), hidróxido de sódio e temperatura de 110-120 °C por duas horas. Após este período foi adicionado éter difenílico e o sistema reacional ficou sob refluxo por mais duas horas. (**Esquema 13**). O *p-terc*-butilcalix[4]areno foi obtido como um sólido branco com rendimento de 77%.<sup>111</sup>

Comparando os espectros do material de partida *p-terc*-butilfenol (**Figura 8**, **pág. 23**) com o do produto (**1**), observa-se que no primeiro a banda referente ao estiramento da ligação OH é mais larga e aparece em um número de onda maior 3219  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto no espectro do *p-terc*-butilcalix[4]areno essa banda foi observada em 3150  $\text{cm}^{-1}$ . Essa alteração no formato e na posição das bandas está relacionada com o tipo de ligação de hidrogênio que os compostos apresentam.<sup>104</sup> No *p-terc*-butilfenol, as ligações de hidrogênio são intermoleculares, enquanto que as do composto (**1**) são predominantemente intramoleculares<sup>105</sup>, o que justifica as diferenças observadas nos dois espectros.



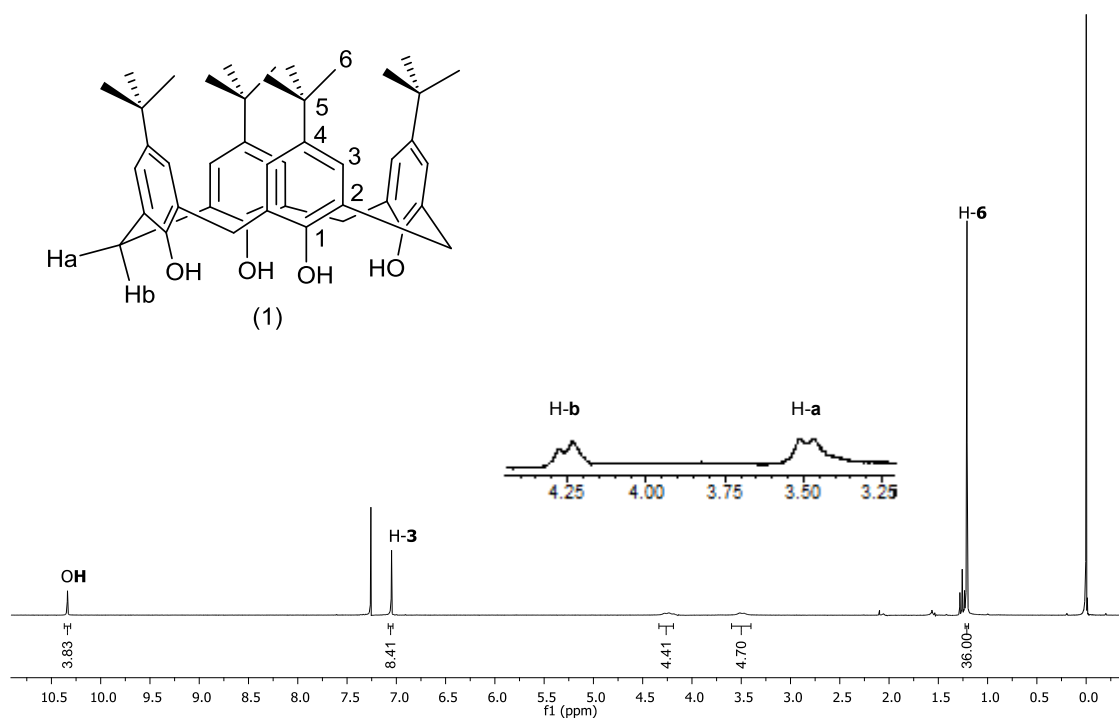
**Figura 8** - Espectro no IV (Reflectância) do *p-terc*-butilfenol.

Ainda com relação ao espectro de (**1**), **Figura 9**, podemos observar bandas de absorção em 2952 e 3024  $\text{cm}^{-1}$  correspondentes ao estiramento das ligações  $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$  e  $\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$ , respectivamente. As bandas referentes à deformação angular das metilas do grupo *terc*-butil estão presentes em 1362 e 1391  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura 9** - Espectro no IV(Reflectância) do *p-tert*-butilcalix[4]areno (**1**).

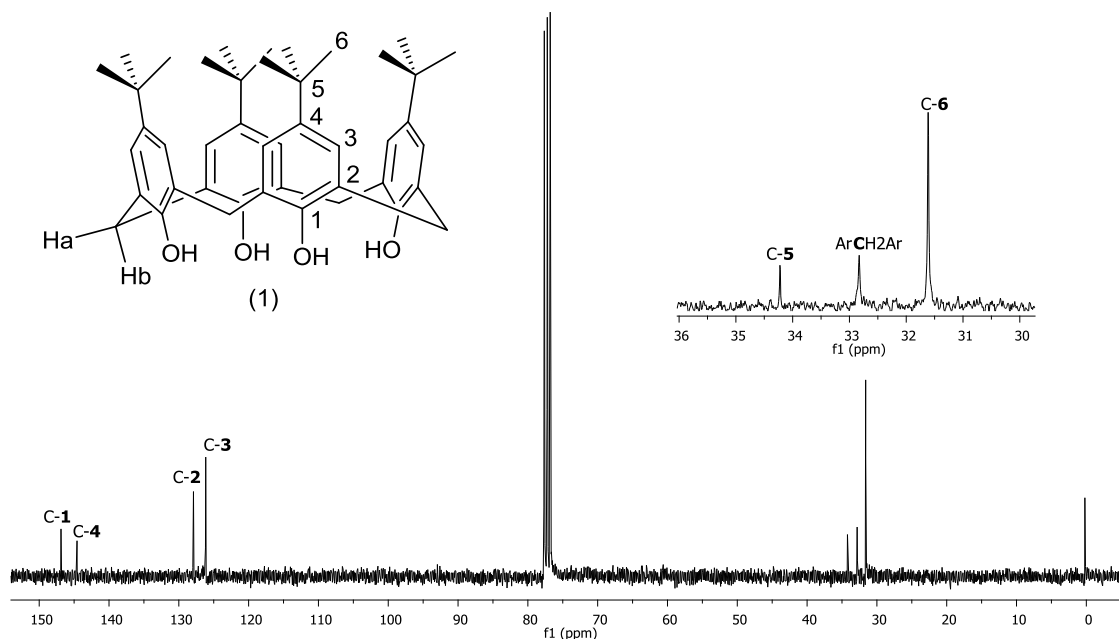
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (**1**), o sinal correspondente aos hidrogênios das hidroxilas foi observado em  $\delta$  10,34, esses átomos de hidrogênio se encontram consideravelmente desblindados, devido à formação de ligações de hidrogênio intramoleculares (**Figura 10**). Para análogos acíclicos os sinais para este tipo de átomo de hidrogênio ligado ao oxigênio são observados entre 5 e 7 ppm.<sup>106</sup> Ainda a respeito do espectro da (**Figura 10**), o sinal para os átomos de hidrogênio aromáticos em  $\delta$  7,05 (8H, s, H-**3**) são típicos de um anel aromático 1,2,4,6-tetrasubstituído e simétrico. Os sinais para os átomos de hidrogênios dos grupos metilênicos do composto (**1**) foram observados em  $\delta$  (3,49, H-**b**) e (4,26, H-**a**) na forma de dois dupletos, integrados para quatro hidrogênios cada, com  $J = 13,0$  Hz. Os hidrogênios H-**a** voltados para fora da cavidade do *p-tert*-butilcalix[4]areno apresentam-se mais desblindados ( $\delta$  4,26), enquanto que os hidrogênios H-**b** que estão voltados para o interior da cavidade do *p-tert*-butilcalix[4]areno apresentam-se mais blindados ( $\delta$  3,49). A diferença nos deslocamentos químicos desses hidrogênios é observada devido ao fato do *p-tert*-butilcalix[4]areno adotar a conformação cone como preferencial, o que faz com que tais hidrogênios sejam heterotópicos. Estes deslocamentos químicos e as multiplicidades são diagnósticos para a identificação do *p-tert*-butilcalix[4]areno. O sinal para os átomos de hidrogênios metílicos do grupo *tert*-butil (H-**6**) foram observados em  $\delta$  1,21 como um simpleto integrado para 36 hidrogênios.



**Figura 10** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (**1**).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (**1**), o sinal correspondente ao carbono C-6 foi observado em  $\delta$  31,6 (**Figura 11**). O sinal correspondente aos carbonos metilênicos ( $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ) foram observados em  $\delta$  32,8. O carbono quaternário do grupo *tert*-butila foi observado em  $\delta$  34,2.

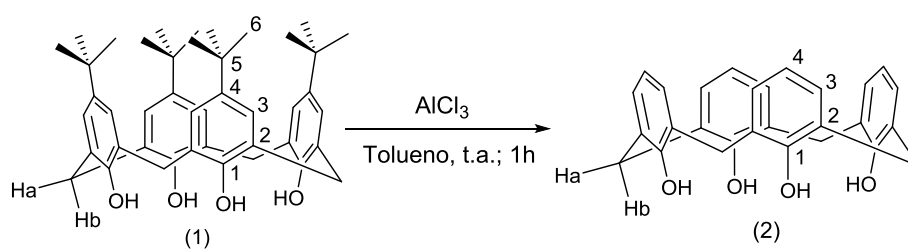
Notam-se ainda no espectro da **Figura 11**, os sinais dos carbonos aromáticos em:  $\delta$  126,1 (C-3), 127,9 (C-2), 144,6 (C-4) e 146,7 (C-1).



**Figura 11** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) do *p-tert*-butilcalix[4]areno (**1**).

#### 4.1.2 - Síntese do Calix[4]areno (**2**)

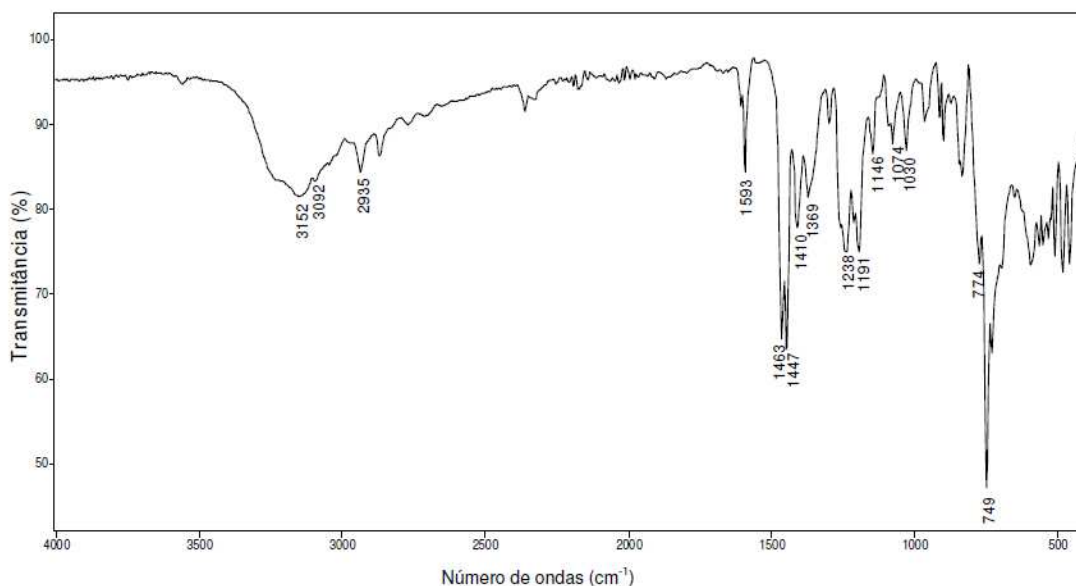
A síntese do calix[4]areno (**2**) foi realizada a partir do *p-tert*-butilcalix[4]areno (**1**), fenol, cloreto de alumínio e tolueno anidro. O sistema foi mantido sob agitação e atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente, durante uma hora (**Esquema 17**).<sup>107</sup>



**Esquema 17** - Reação para a obtenção do calix[4]areno (**2**).

No espectro no IV do composto (**2**), foi possível observar uma banda de absorção correspondente ao grupo hidroxila em  $3152\text{ cm}^{-1}$ , que é característica de fenóis que realizam ligações de hidrogênio intramoleculares (**Figura 12**). Ainda analisando o espectro da **Figura 12**, podemos observar que a reação para a retirada do grupo *tert*-butila foi realizada com sucesso, pois as bandas referentes à deformação

angular dos grupos CH<sub>3</sub> em torno de 1380 cm<sup>-1</sup> não estão presentes. Como esperado, a substância (1), apresenta um duplete correspondente a deformação angular de CH<sub>3</sub> em 1361 cm<sup>-1</sup> e 1391 cm<sup>-1</sup> (Figura 9, pág. 23), que não está presente no espectro do composto (2). Desse modo, é possível confirmar a perda do grupo *terc*-butila.



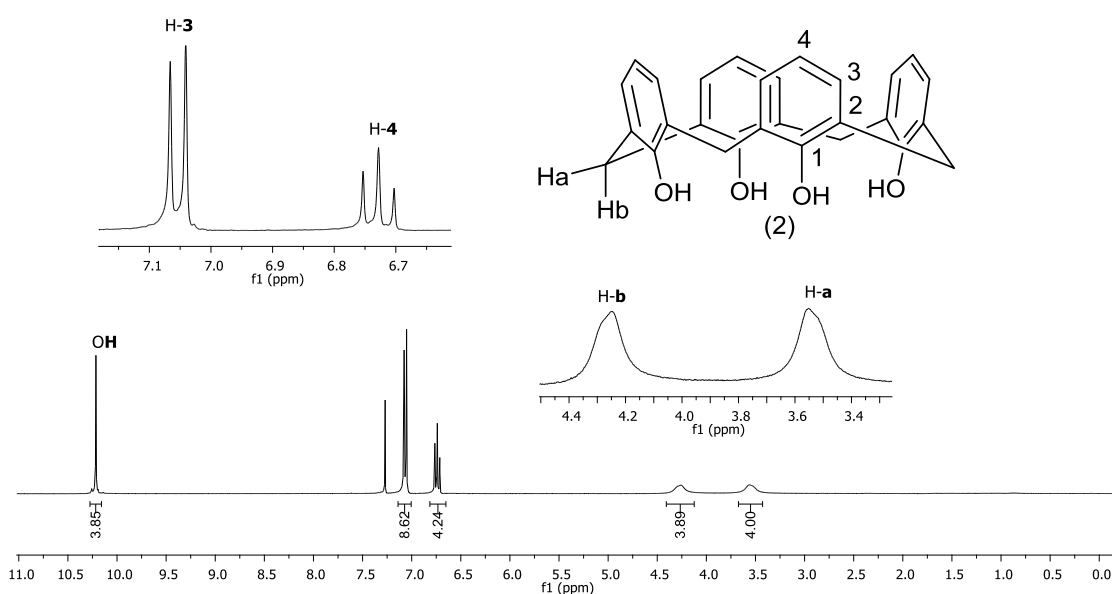
**Figura 12** - Espectro no IV (reflectância) do calix[4]areno (2).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (2), o sinal correspondente aos hidrogênios das hidroxilas foi observado em  $\delta$  10,20 (Figura 13). Esse deslocamento químico indica uma diminuição na intensidade das ligações de hidrogênio intramoleculares, visto que para o material de partida (1) o sinal para os hidrogênios das hidroxilas está presente em  $\delta$  10,34 (Figura 10). Para o calix[4]areno (2) a barreira energética (14,9 kcal mol<sup>-1</sup>) para o movimento de interconversão de uma conformação cone em outra é menor quando comparado com a do material de partida (1) (15,7 kcal mol<sup>-1</sup>) o que está de acordo com o deslocamento químico observado.<sup>108</sup> Essa diminuição na barreira energética explica o enfraquecimento das ligações de hidrogênio intramoleculares e é consequência da retirada do grupo *terc*-butila.

Os sinais de RMN de <sup>1</sup>H para os átomos de hidrogênios dos grupos metilênicos do composto (2) foram observados em  $\delta$  3,55 e 4,25 na forma de dois simpletos largos integrados para quatro hidrogênios cada. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do material de partida (1), os sinais para os hidrogênios metilênicos foram observados na forma de dois dupletos largos (Figura 10, pág.24). Essa diferença nos dois espectros é devido ao decréscimo da barreira energética para o movimento de interconversão<sup>106</sup>, em outras

palavras, a maior flexibilidade conformacional de **(2)** faz com que os sinais dos hidrogênios metilênicos tenham uma menor resolução no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  sendo observados na forma de simpletos largos.

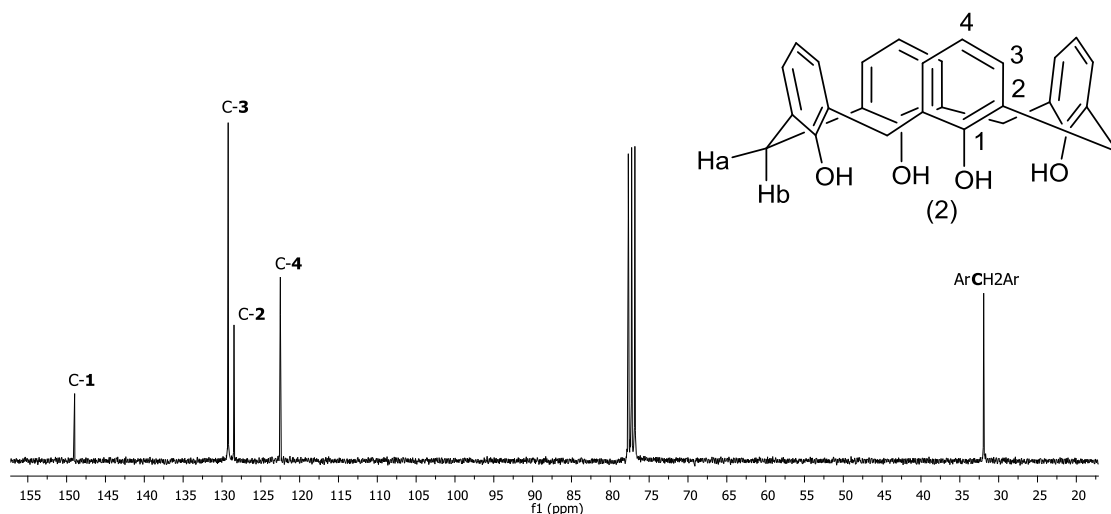
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , ainda foram observados um tripleto em  $\delta 6,75$  com integração para seis hidrogênios e um duplete em  $\delta 7,05$  com integração para doze hidrogênios, com constantes de acoplamento *orto* de 7,5 Hz o que confirmam a retirada do grupo *terc*-butila (**Figura 13**).



**Figura 13** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) do calix[4]areno **(2)**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **(2)**, estão presentes apenas cinco sinais (**Figura 14**), enquanto que o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do material de partida **(1)** foram observados sete sinais (**Figura 11, pág. 25**). O sinal correspondente aos carbonos metilênicos ( $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ) foi observado em  $\delta 31,7$ .

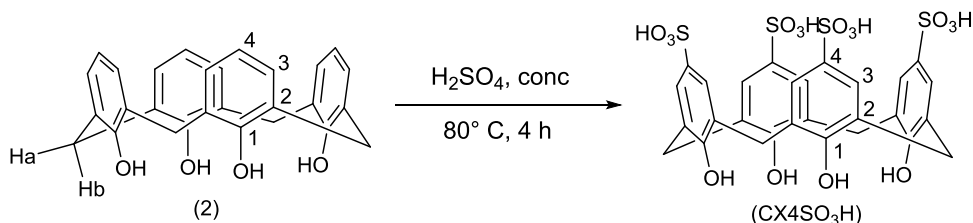
Foram observados ainda no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  os sinais dos carbonos aromáticos:  $\delta 122,2$  (C-4), 128,4 (C-2), 128,9 (C-3) e 148,7 (C-1).



**Figura 14** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) do calix[4]areno (**2**).

#### 4.1.3 - Síntese do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO<sub>3</sub>H**)

O catalisador ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO<sub>3</sub>H**) foi obtido pelo tratamento do calix[4]areno (**2**) com ácido sulfúrico concentrado a temperatura de 80°C por 4 horas sendo obtido com rendimento de 75% (**Esquema 18**).<sup>109</sup>

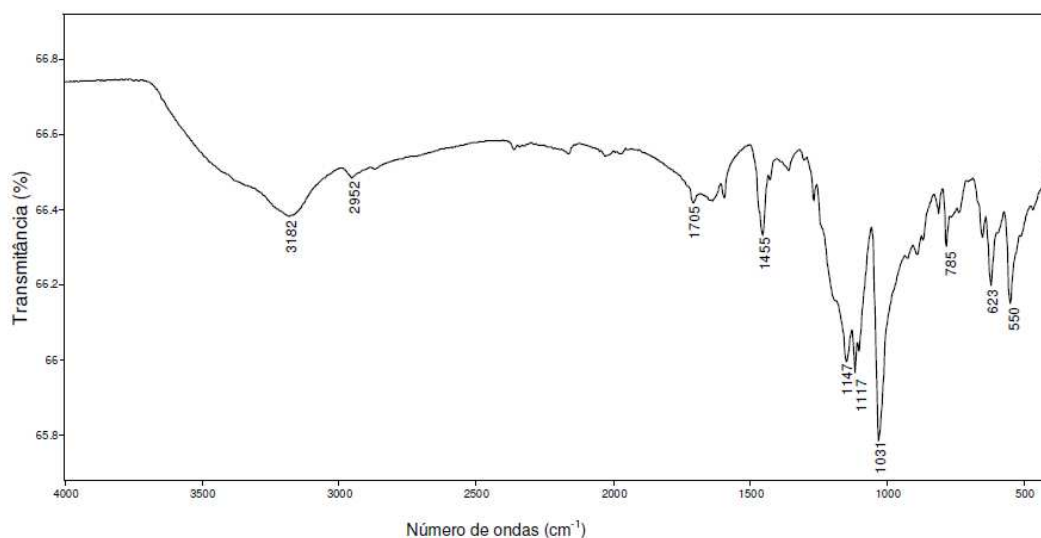


**Esquema 18** - Reação para a obtenção do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO<sub>3</sub>H**).

Foi observado no espectro no IV do composto **CX4SO<sub>3</sub>H**, uma banda de absorção correspondente as hidroxilas fenólicas em  $3182\text{ cm}^{-1}$ , que é característica de fenóis que realizam ligações de hidrogênio intramoleculares (**Figura 15**). Essa banda de absorção está mais alargada e presente em um maior número de onda se comparada com a mesma banda ( $3152\text{ cm}^{-1}$ ) do espectro do material de partida calix[4]areno (**Figura 12**, **pág.26**). Como relatado na literatura, esta diferença se deve à mudanças

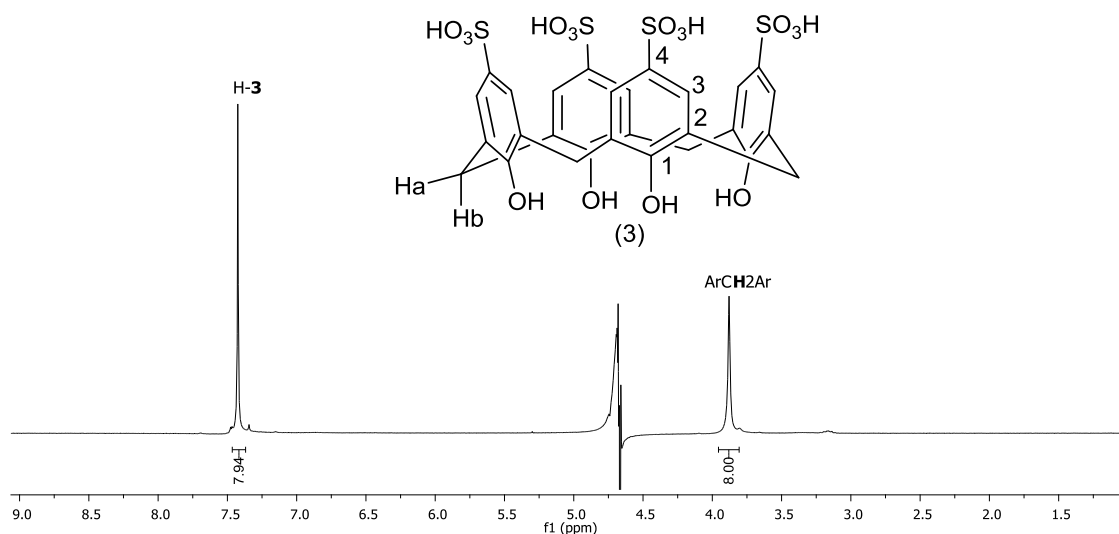
de conformação do calix[4]areno, que por sua vez, influenciam o tipo e a intensidade das ligações de hidrogênio.<sup>108</sup>

Ainda a respeito do espectro no IV da **Figura 15**, podemos observar uma banda de absorção em  $1147\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento da ligação S-O.<sup>104</sup>



**Figura 15** - Espectro no IV (reflectância) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX4SO<sub>3</sub>H).

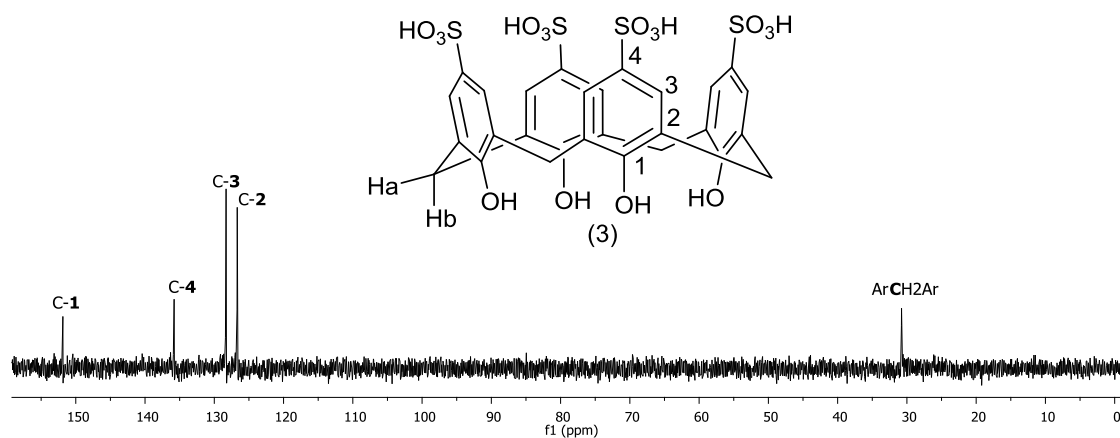
No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H, foi observado em  $\delta$  7,42 (8H, s) um sinal que foi atribuído ao H-3 (**Figura 16**). Nota-se ainda no espectro de RMN de <sup>13</sup>C um sinal que é diagnóstico para a caracterização do produto, um simpleto em  $\delta$  3,90 (8H, ArCH<sub>2</sub>Ar) (**Figura 16**).<sup>106</sup> Os hidrogênios metilênicos foram observados como um único sinal devido à maior flexibilidade conformacional da molécula.<sup>108,110</sup>



**Figura 16** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ;  $\delta_{\text{H}_2\text{O}}$  4,67 ppm) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO<sub>3</sub>H**).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (**CX4SO<sub>3</sub>H**), o sinal correspondente aos átomos de carbono metilênicos ( $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ) foram observados em  $\delta$  30,8 (**Figura 17**).

Analisando ainda o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **CX4SO<sub>3</sub>H**, foi possível observar a desblindagem do sinal C-4 ( $\delta$  135,8) comparado ao mesmo sinal ( $\delta$  122,2) no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **CX4** (**Figura 14, pág. 28**). Este fato é devido a presença do grupo sulfônico diretamente ligado ao C-4 (grupo retirador de densidade eletrônica). Foram observados ainda no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  os sinais em:  $\delta$  126,7 (C-2), 128,3 (C-3), 135,8 (C-4) e 151,7 (C-1) (**Figura 17**).

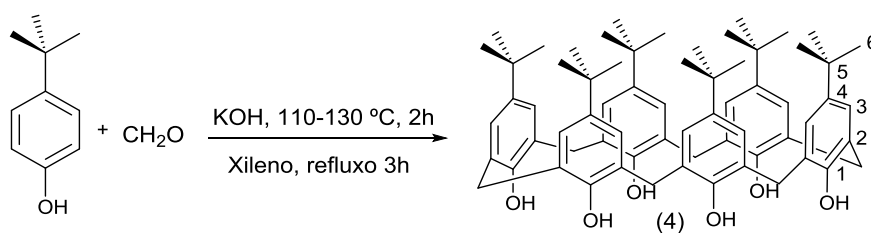


**Figura 17** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO<sub>3</sub>H**).

Devido à similaridade entre os calix[4]arenos (**1**, **2** e **CX4SO<sub>3</sub>H**) discutidas anteriormente, e os calix[6]arenos que serão descritos a seguir (**4**, **5** e **CX6SO<sub>3</sub>H**), optamos por destacar apenas algumas informações consideradas relevantes para a caracterização das substâncias (**4**, **5** e **CX6SO<sub>3</sub>H**).

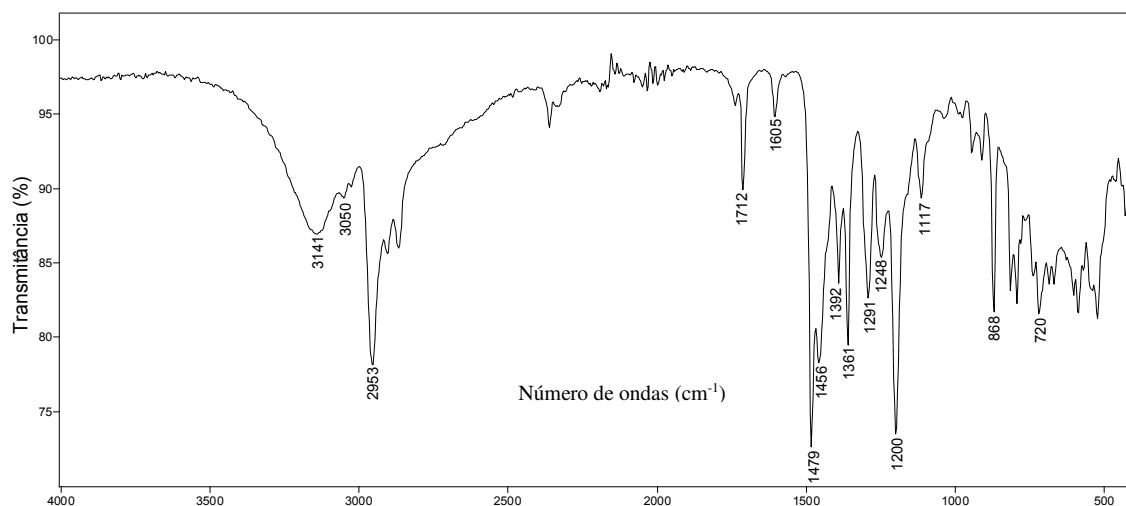
#### 4.1.4 - Síntese do *p*-*tert*-butilcalix[6]areno (**4**)

A síntese do *p*-*tert*-butilcalix[6]areno (**4**), foi realizada conforme descrito por Gustche e colaboradores (**Esquema 19**).<sup>111</sup>



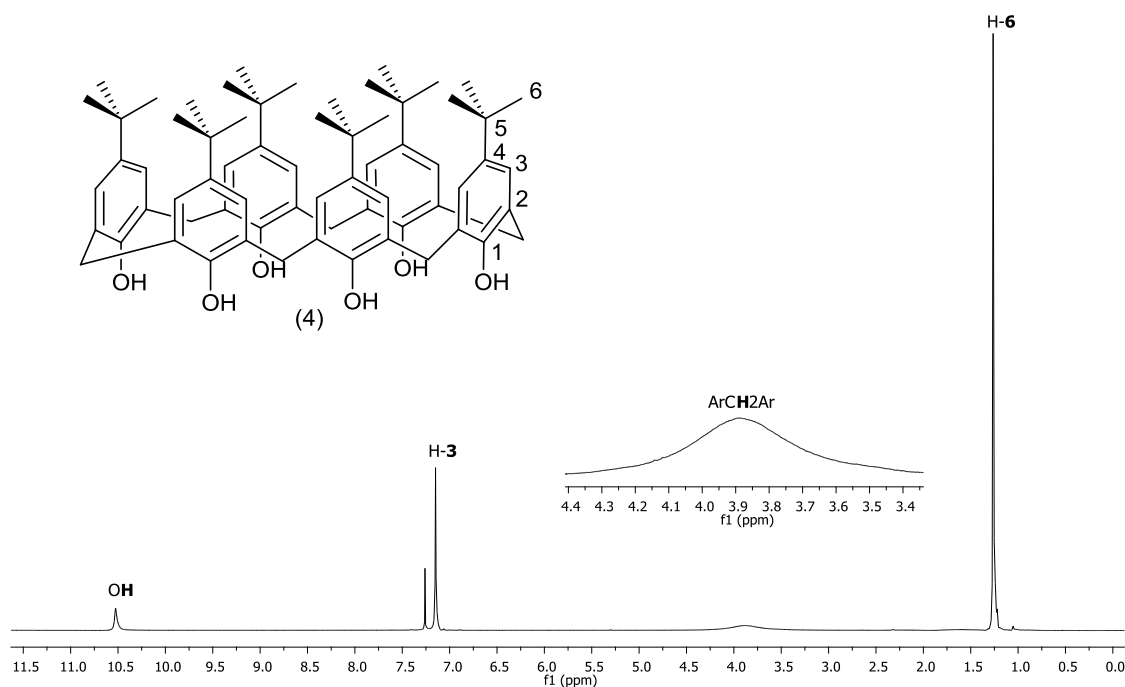
**Esquema 19** - Reação para a obtenção do *p*-*tert*-butilcalix[6]areno (**4**).

No espectro no IV do composto (**4**) foi observado uma banda larga em 3141  $\text{cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da ligação OH (**Figura 18**). Podemos observar ainda bandas de absorção em 3050 e 2953  $\text{cm}^{-1}$  correspondentes ao estiramento das ligações  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  e  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ , respectivamente. As bandas referentes à deformação angular das metilas do grupo *terc*-butila estão presentes em 1392 e 1361  $\text{cm}^{-1}$ .



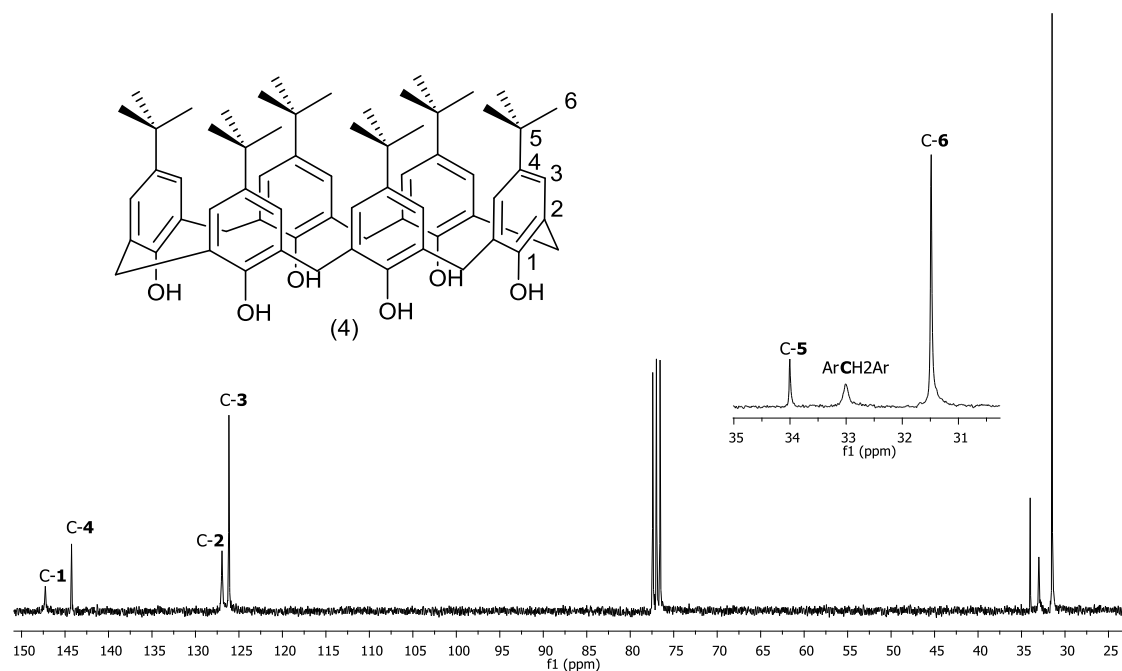
**Figura 18** - Espectro no IV (reflectância) do *p-terc*-butilcalix[6]areno (**4**).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do *p-terc*-butilcalix[6]areno, foi observado um simpleto largo em  $\delta$  3,90 que foi atribuído aos hidrogênios metilênicos ( $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ) (**Figura 19**).<sup>108,110</sup> Observa-se também no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do do composto (**4**) o sinal em  $\delta$  1,42 referente aos grupos  $\text{CH}_3$  do *terc*-butila (H-6) com integração para 54 hidrogênios, o sinal em  $\delta$  7,31 foi atribuído aos hidrogênios aromáticos H-3, com integração para 12 hidrogênios e o sinal em  $\delta$  10,53 integrado para seis hidrogênios foi atribuído as hidroxilas fenólicas (OH).



**Figura 19** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> 7,26 ppm) do *p*-*tert*-butilcalix[6]areno (4).

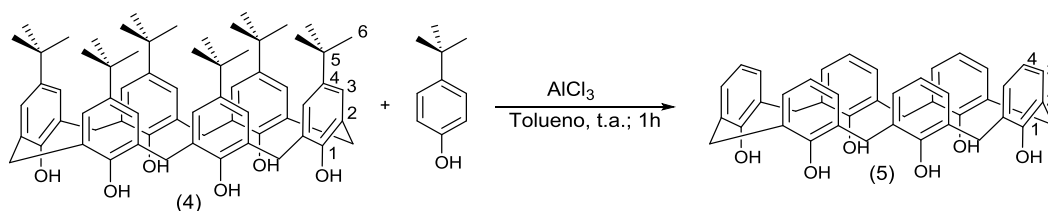
No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto (4), o sinal correspondente ao carbono C-6 foi observado em δ 31,6 (**Figura 20**). O sinal correspondente aos carbonos metilênicos (ArCH<sub>2</sub>Ar) foi observado em δ 32,8. O sinal do carbono quaternário do grupo *tert*-butila (C-5) foi observado em δ 34,2. Nota-se ainda no espectro da **Figura 20**, os sinais dos carbonos aromáticos em: δ 126,1 (C-3), 127,9 (C-2), 144,6 (C-4) e 146,7 (C-1).



**Figura 20** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) do *p-tert*-butilcalix[6]areno (**4**).

#### 4.1.5 - Síntese do calix[6]areno (**5**)

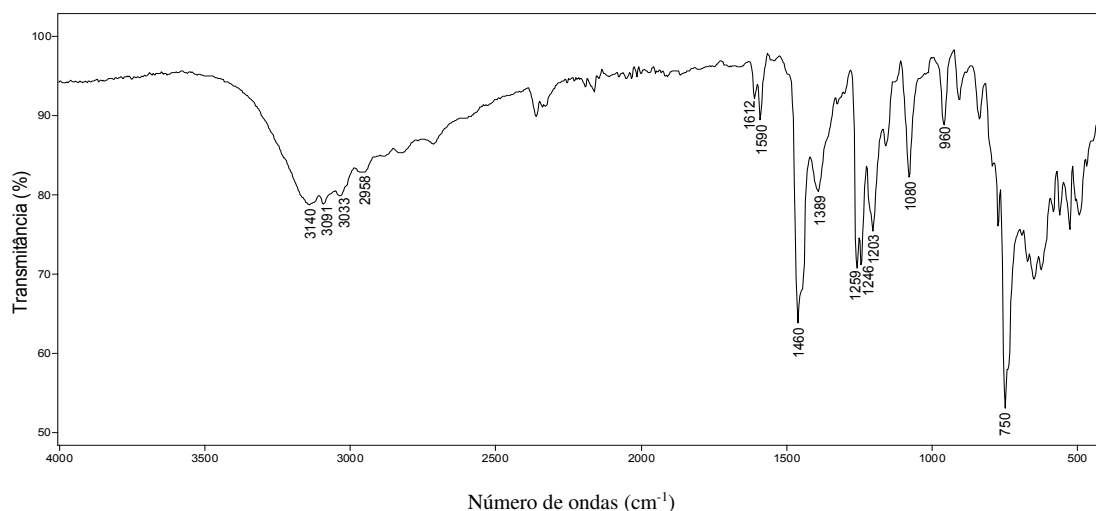
A síntese do calix[6]areno (**5**) foi realizada a partir do *p-tert*-butilcalix[6]areno (**4**), fenol, cloreto de alumínio e tolueno anidro a temperatura ambiente. O sistema foi mantido sob agitação e atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente, por uma hora (**Esquema 20**).<sup>107</sup>



**Esquema 20** - Reação para a obtenção do calix[6]areno (**5**).

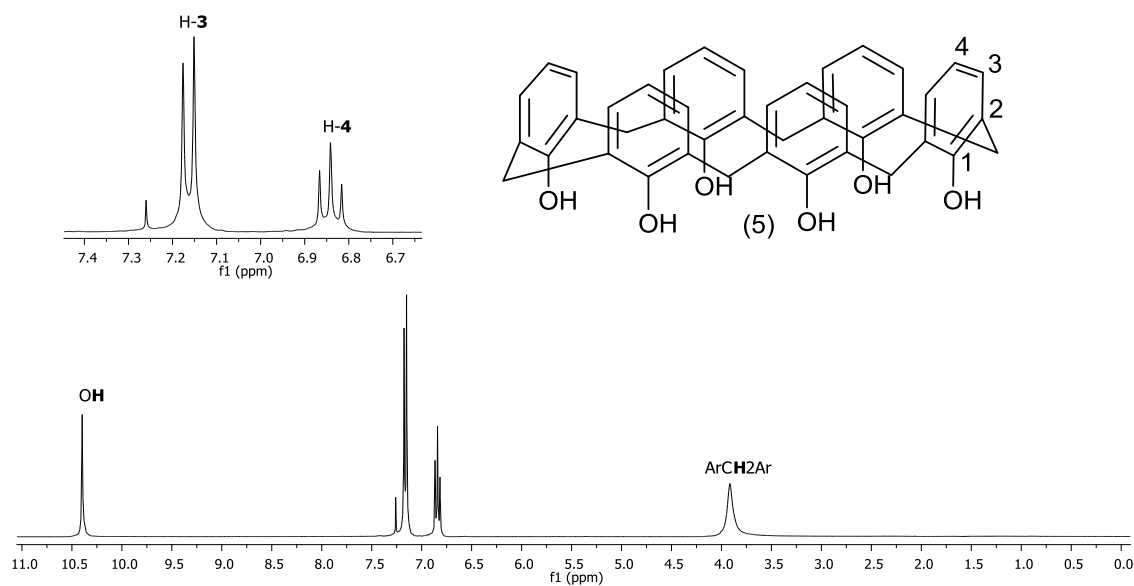
No espectro no IV do composto  $\text{CX}_6\text{SO}_3\text{H}$ , foi observado uma banda de absorção correspondente ao grupo hidroxila em  $3140\text{ cm}^{-1}$ , que é característica de fenóis que realizam ligações de hidrogênio intramoleculares (**Figura 21**).<sup>104</sup> Ainda analisando o espectro da **Figura 21**, podemos observar que a reação para a retirada do

grupo *tert*-butila foi realizada com sucesso, pois as bandas referentes à deformação angular de CH<sub>3</sub> (*tert*-butila) em 1380 cm<sup>-1</sup> não estão presentes.



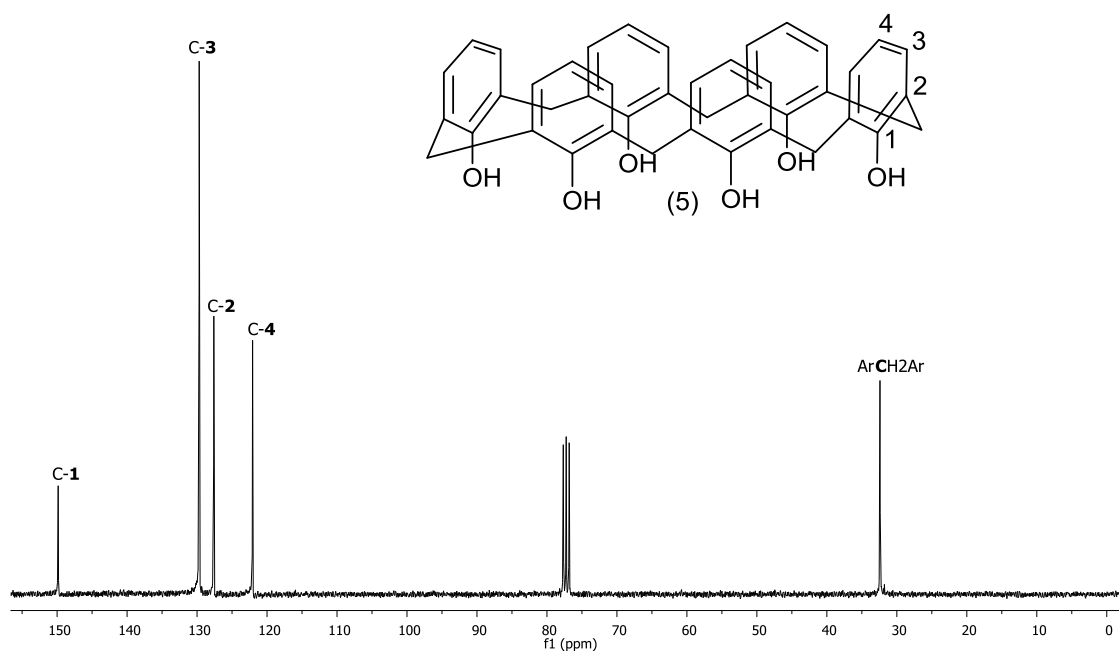
**Figura 21** - Espectro no IV (reflectância) do calix[6]areno (**5**).

Pela análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto (**5**) (**Figura 22**), nota-se em  $\delta$ 3,81 um simpleto referente aos hidrogênios metilênicos (ArCH<sub>2</sub>Ar). Observa-se também a presença de um duplete em  $\delta$ 6,84 que foi atribuído a H-4, com integração para seis hidrogênio e  $J = 7,5$  Hz, que foi atribuído a H-3. O sinal em  $\delta$ 7,16 observado como um triplo com  $J = 7,5$  Hz foi atribuído a H-4. Ainda de acordo com a **Figura 22**, em  $\delta$ 10,25 pode-se notar um sinal referente aos hidrogênios dos grupos hidroxilas OH, como um simpleto.



**Figura 22** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) do calix[6]areno (**5**).

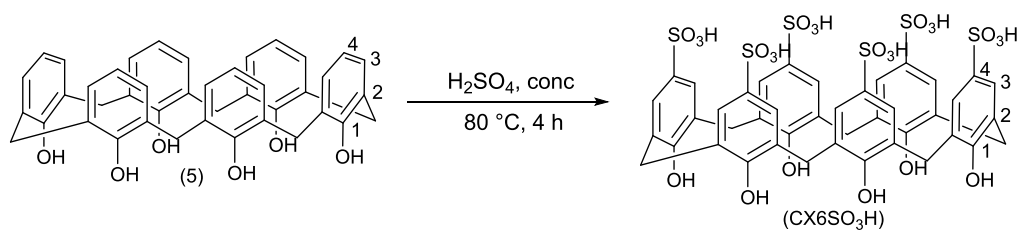
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (**5**), estão presentes apenas cinco sinais (**Figura 23**). Essa observação confirma a retirada do grupo *tert*-butila. O sinal correspondente aos carbonos metilênicos ( $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ) foi observado em  $\delta$  32,4. Nota-se ainda no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da **Figura 23**, os sinais dos carbonos aromáticos:  $\delta$  122,1 (C-4), 127,6 (C-2), 129,7 (C-3) e 149,9 (C-1).



**Figura 23** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) do calix[6]areno (**5**).

#### 4.1.6 - Síntese do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (**CX6SO<sub>3</sub>H**)

A síntese do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (**CX6SO<sub>3</sub>H**) foi realizada a partir do calix[6]areno (**5**), na presença de ácido sulfúrico concentrado, conforme o **Esquema 21**.<sup>112</sup>

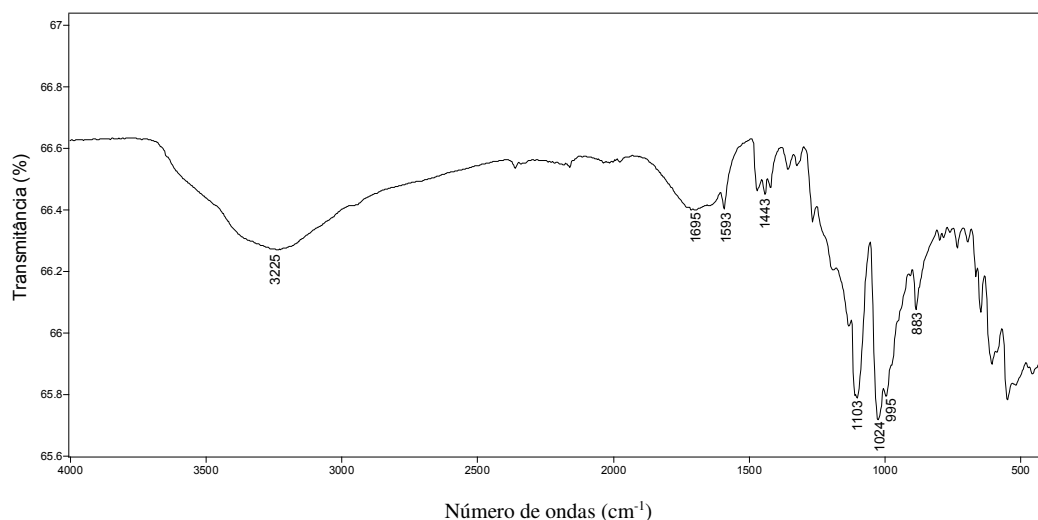


**Esquema 21** - Reação de obtenção do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (**CX6SO<sub>3</sub>H**).

No espectro no IV de **CX6SO<sub>3</sub>H**, foi observado uma banda de absorção correspondente as hidroxilas fenólicas observadas em  $3225\text{ cm}^{-1}$  (**Figura 24**). A banda de absorção em  $3140\text{ cm}^{-1}$  está mais alargada e deslocada para um maior número de onda se comparada com a banda correspondente do composto (**5**) (**Figura 21**, pág. 37). Como relatado na literatura, esta diferença se deve à mudanças de conformação

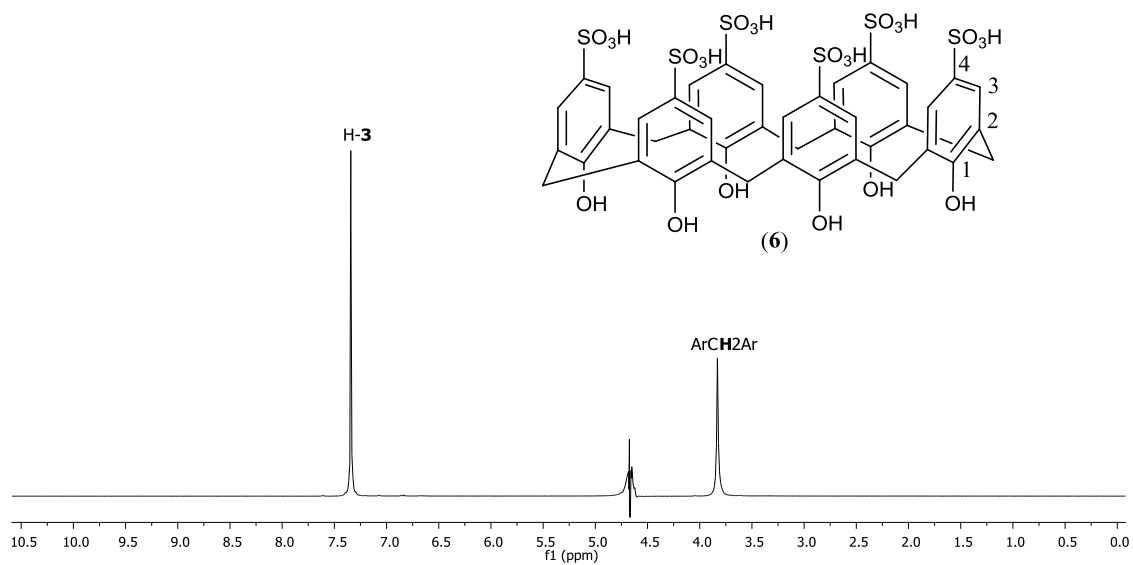
do calix[6]areno, que por sua vez, influenciam o tipo e a intensidade das ligações de hidrogênio.<sup>108,110</sup>

Ainda a respeito do espectro no IV da **Figura 24**, podemos observar uma banda de absorção em  $1147\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento da ligação S-O.<sup>104</sup>



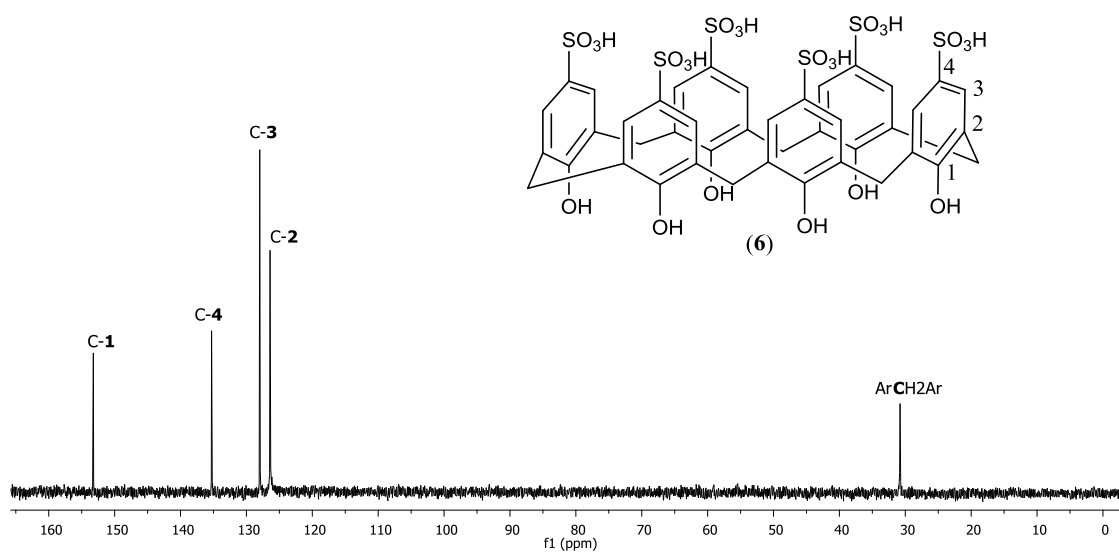
**Figura 24** - Espectro no IV (reflectância) do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (**CX6SO<sub>3</sub>H**).

A sulfonação do composto (**5**) foi confirmada no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **CX6SO<sub>3</sub>H** (**Figura 25**) devido à presença de um simpleto em  $\delta$  7,45 correspondente aos hidrogênios aromáticos de H-**3**, e um simpleto em  $\delta$  3,88 correspondente aos hidrogênios metilênicos (ArCH<sub>2</sub>Ar).



**Figura 25** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ;  $\delta_{\text{HDO}}$  4,67 ppm) do ácido  $p$ -sulfônico calix[6]areno (**CX6SO<sub>3</sub>H**).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **CX6SO<sub>3</sub>H**, foram observados cinco sinais. O sinal correspondente aos carbonos metilênicos ( $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ) foi observado em  $\delta$  31,0 (**Figura 26**). Os demais sinais foram atribuídos aos sinais dos carbonos aromáticos em  $\delta$  126,1 (C-2), 130,7 (C-3), 133,7 (C-4) e 155,9 (C-1).

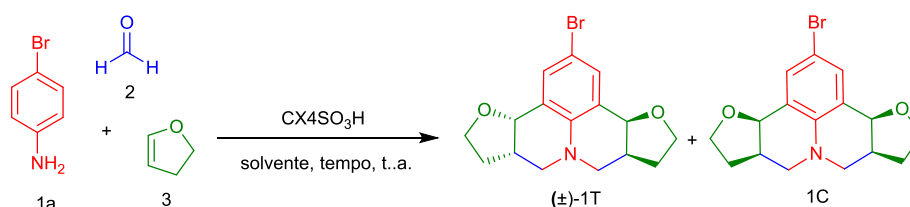


**Figura 26** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz; D<sub>2</sub>O) do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (CX6SO<sub>3</sub>H).

## 4.2 - SÍNTESE DE JULOLIDINAS

### 4.2.1 - Otimização das condições de reação para obtenção de julolidinas

Uma vez concluída a síntese dos catalisadores ácidos *p*-sulfônicos calix[*n*]arenos (**CX4SO<sub>3</sub>H** e **CX6SO<sub>3</sub>H**), e inspirados pelos trabalhos de Mellor e Merriman<sup>20</sup> (1995) e Simões e col.,<sup>19</sup> (2013), iniciamos os estudos sobre a potencial aplicação desses organocatalisadores na reação de Povarov para a síntese de julolidinas empregando o 2,3-diidrofurano como alqueno. Avaliamos a proporção dos substratos, a quantidade de catalisador, o solvente e o tempo de reação. Para tal, selecionamos como catalisador o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO<sub>3</sub>H**) e como substratos a 4-bromoanilina, formaldeído 37% (v/v) e o 2,3-diidrofurano (**Figura 27**).



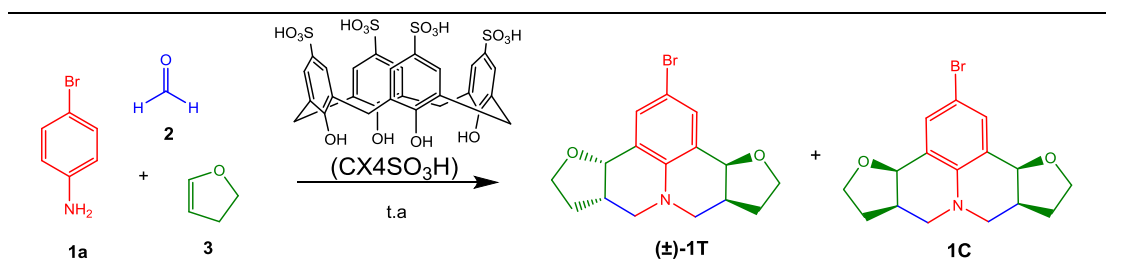
**Figura 27** – Reação modelo para a síntese de julolidinas empregando a reação de Povarov.

Inicialmente foi avaliado a proporção dos reagentes (**Tabela 2, experimentos 1 e 2**), sendo mantidos constantes a quantidade de catalisador (10 mol%), duas horas de reação, temperatura ambiente e acetonitrila como solvente. De acordo com a tabela 2, podemos verificar que para a proporção de 1:2:2 de 4-bromoanilina:formaldeído:2,3-diidrofurano foi alcançado o rendimento de 56% e para a proporção de 1:3:3 foi obtido o rendimento de 77% das julolidinas **1[(±)-T+C]** (**Tabela 2, experimentos 1 e 2**). Estes resultados estão de acordo com os observados por Simões e col., 2013 para a síntese de julolidinas empregando o estireno como alqueno.<sup>19</sup> Neste ponto, estabelecemos que a proporção de 1:3:3 dos reagentes foi a melhor condição e decidimos avaliar a quantidade de catalisador. Para tanto foram avaliadas as proporções de 10, 5, 2 e 1 mol% de CX4SO<sub>3</sub>H (**Tabela 2, experimentos 2-5**). De acordo com a tabela 1 podemos verificar que ao reduzir a quantidade de catalisador de 10 para 5 não houve variação significativa no rendimento (**experimentos 2 e 3**). Ao diminuirmos a concentração do catalisador de 10 para 2

mol% observamos um aumento no rendimento de 77 para 82% e, quando 1 mol% foi empregado, houve um decréscimo significativo no rendimento (**Tabela 2, experimentos 2, 4 e 5**). Sendo então estabelecido que a carga de catalisador de 1 mol% e a proporção de 1:3:3 dos substratos foram as melhores condições otimizadas até o momento

Após avaliarmos a proporção dos reagentes e a carga do catalisador, o próximo parâmetro avaliado foi o solvente da reação, para a obtenção das julolidinas **1[(±)-T+C]** através da reação de Povarov (**Tabela 2, experimentos 7-12**). Na busca do solvente mais eficiente (**Tabela 2**) para a síntese das julolidinas **1[(±)-T+C]**, foram avaliados solventes próticos como água, metanol, etanol e solventes apróticos como acetonitrila, diclorometano, acetona e também foi realizada a reação na ausência de solvente. Nos experimentos com os solventes próticos (água, metanol e etanol) foi observado por CG/EM a formação de uma mistura complexa, não sendo possível determinar o rendimento das julolidinas **1[(±)-T+C]** (**Tabela 2, experimentos 7-9**). Para as reações realizadas em diclorometano e acetona, os rendimentos não ultrapassaram 36%, sendo alcançado rendimento de 51% para a reação na ausência de solvente (**Tabela 2, experimentos 10-12**). De acordo com a tabela 2 (**Experimento 4, Tabela 2**), o melhor solvente para a síntese de **1[(±)-T+C]** foi a acetonitrila, sendo alcançado rendimento de 82%.

**Tabela 2** – Otimização das condições reacionais para síntese das julolidinas **1[(±)-T+C]**<sup>a</sup>



Experimento	Solvente	Proporção dos reagentes	Catalisador (mol %)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	Acetonitrila	1:2:2	CX4SO <sub>3</sub> H (10)	2	56
2	Acetonitrila	1:3:3	CX4SO <sub>3</sub> H (10)	2	77
3	Acetonitrila	1:3:3	CX4SO <sub>3</sub> H (5)	2	75
4	Acetonitrila	1:3:3	CX4SO <sub>3</sub> H (2)	2	82
5	Acetonitrila	1:3:3	CX4SO <sub>3</sub> H (1)	2	51
6	Acetonitrila	1:3:3	CX4SO <sub>3</sub> H (2)	1	35
7	Água	1:3:3	CX4SO <sub>3</sub> H (2)	2	-
8	Metanol	1:3:3	CX4SO <sub>3</sub> H (2)	2	-
9	Etanol	1:3:3	CX4SO <sub>3</sub> H (2)	2	-
10	Diclorometano	1:3:3	CX4SO <sub>3</sub> H (2)	2	36
11	Acetona	1:3:3	CX4SO <sub>3</sub> H (2)	2	34
12	Sem solvente	1:3:3	CX4SO <sub>3</sub> H (2)	2	51

<sup>a</sup>Reagentes e condições: 4-bromoanilina **1a**, formaldeído **2**, e 2,3-diidrofurano **3**. <sup>b</sup>Rendimento das julolidinas **1[(±)-T+C]** determinados por RMN de <sup>1</sup>H.

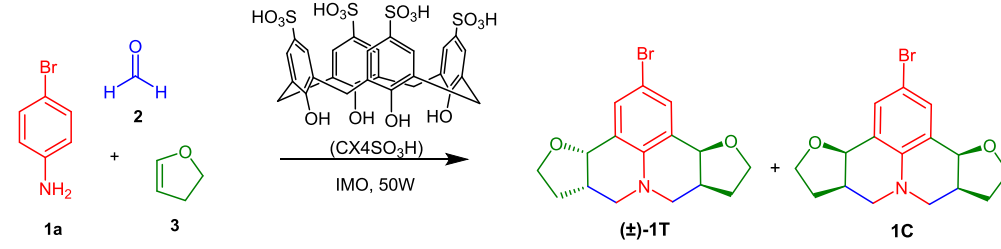
Após a otimização da proporção dos reagentes, quantidade de catalisador e solvente, foi avaliado a influência do tempo de reação no rendimento de **1[(±)-T+C]**. Na tentativa de diminuirmos o tempo de reação, foi realizado um experimento com uma hora de reação, sendo observado um decréscimo drástico no rendimento da reação para apenas 35% (**Tabela 2, experimento 6**). Após avaliarmos vários parâmetros de reação para a síntese das julolidinas **1[(±)-T+C]** (sendo a melhor condição: proporção dos reagentes 1:3:3, CX4SO<sub>3</sub>H como catalisador a 2 mol%, 2h, e acetonitrila como solvente) e obtermos bons rendimentos (82%), ainda havia o objetivo de diminuir o tempo de reação. Recentemente, foi publicado pelo nosso grupo de pesquisa a síntese de quinolinas empregando a reação multicomponente de Povarov, sendo o tempo de reação empregando aquecimento convencional de 12 horas e por IMO de apenas 20

min.<sup>113</sup> Inspirados por este trabalho, utilizamos da irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento na tentativa de diminuição do tempo de reação para a obtenção das julolidinas **1[(±)-T+C]**.

#### **4.2.2 - Otimização das condições de reação para obtenção de julolidinas utilizando irradiação micro-ondas**

Inicialmente, foi avaliado IMO como fonte de aquecimento (20 min, 50 W de potência) e as mesmas condições de reação descritas anteriormente, que compreendem ao emprego de 1 mmol da 4-bromoanilina, 3 mmol de formaldeído e 3 mmol do 2,3-diidrofurano na presença de 2 mol% do catalisador (CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H) e acetonitrila como solvente, sendo alcançado rendimento de 91% para **1[(±)-T+C]** (**Tabela 3, experimento 1**). De posse destes resultados incentivadores (aquecimento convencional 2 h, IMO apenas 20 min), e um aumento do rendimento de 82% para 91%, decidimos avaliar alguns outros parâmetros de reação (**Tabela 3, experimentos 1-8**) agora empregando IMO como fonte de aquecimento. Ao diminuirmos a quantidade de catalisador de 2 para 1 mol%, observamos um aumento no rendimento para 94%, e com 0,5 mol% o rendimento diminuiu para 85% (**Tabela 3, experimentos 1-3**). Outro parâmetro avaliado foi o tempo de reação. Para isso foram realizados experimentos com 30 e 10 min de reação, sendo observado rendimentos de 92 e 86%, respectivamente (**Tabela 3, experimentos 4 e 5**). Neste ponto avaliamos dois solventes próticos (água e etanol), além da reação sem solvente (**Tabela 3, experimentos 6-8**). Para água e etanol, foram observados rendimentos de 61 e 88%, respectivamente. Já para a reação sem solvente, o rendimento foi de apenas 54% (**Tabela 3, experimentos 6-8**).

**Tabela 3** - Otimização das condições reacionais para síntese de julolidinas **1[(±)-T+C]** utilizando IMO<sup>a</sup>



Experimento	CX4SO <sub>3</sub> H (mol%)	Solvente	Tempo (min)	Rendimento (%) <sup>b,c</sup>
1	2	Acetonitrila	20	91
2	1	Acetonitrila	20	94
3	0,5	Acetonitrila	20	85
4	1	Acetonitrila	30	92
5	1	Acetonitrila	10	86
6	1	Etanol	20	88
7	1	Água	20	61
8	1	-	20	54

<sup>a</sup>Reagentes e condições: 4-bromoanilina **1a** (1,0 mmol), formaldeído **2** (3,0 mmol) e 2,3-diidrofurano **3** (3,0 mmol). <sup>b</sup>Rendimento total **1[(±)-T+C]**. <sup>c</sup>Rendimentos determinado por RMN de <sup>1</sup>H.

Após otimizadas as condições de reação para a síntese de **1[(±)-T+C]**, avaliamos a eficiência catalítica dos dois catalisadores propostos neste trabalho (**CX4SO<sub>3</sub>H** e **CX6SO<sub>3</sub>H**) e os comparamos a outros catalisadores já descritos na literatura (**Tabela 4**). Para comparar a eficiência destes catalisadores, foi tomado o cuidado de manter o “número de hidrogênios ionizáveis” iguais para todos os catalisadores. Como descrito na **Tabela 4**, os melhores rendimentos para **1[(±)-T+C]** foram obtidos com os dois catalisadores propostos (**Tabela 4, experimentos 1 e 2**). O efeito da influência da organização das unidades monoméricas dos calix[*n*]arenos em sua atividade catalítica também foi verificado ao realizar a reação modelo empregando-se como catalisadores o ácido *p*-tolueno sulfônico (PTSA) e o ácido *p*-hidroxi-benzenosulfônico (PHSA) (**Tabela 4, entradas 3 e 4**). Os resultados obtidos confirmam que os calix[*n*]arenos foram mais eficientes como catalisadores quando comparados aos seus análogos monoméricos PTSA (86%) e PHSA (85%), com rendimentos de 94% e 93% para o CX4SO<sub>3</sub>H e CX6SO<sub>3</sub>H, respectivamente. Esses resultados sugerem que a presença de grupos sulfônicos e as hidroxilas fenólicas na

estrutura dos calix[*n*]arenos não são as únicas características estruturais responsáveis por sua atividade catalítica. Para os ácidos trifluoracético (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H) e sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) foram obtidos bons rendimentos, 89 e 90%, respectivamente (**Tabela 4, experimentos 5 e 6**). Para o ácido acético e a reação sem catalisador, foram obtidos rendimentos de 38 e 31%, respectivamente (**Tabela 4, experimento 7 e 8**).

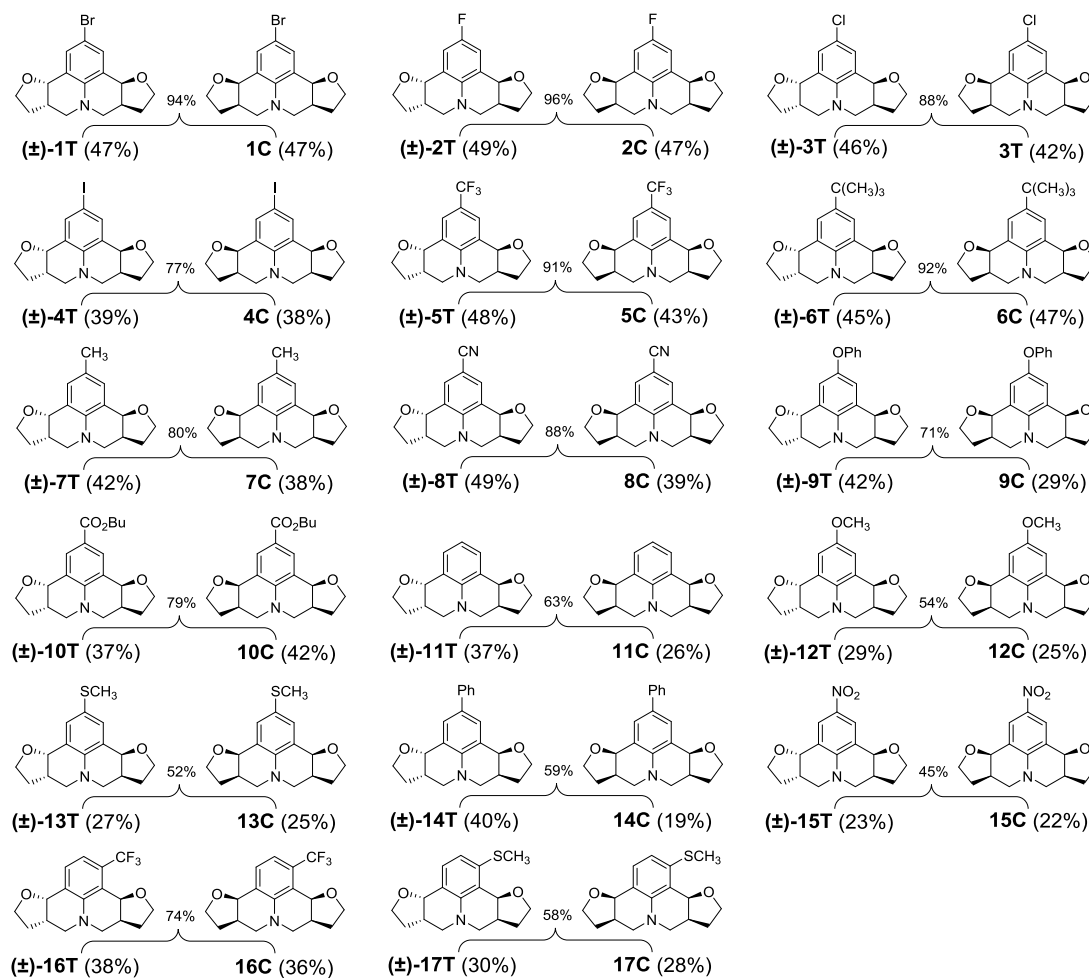
**Tabela 4** – Avaliação de diferentes catalisadores para a síntese das julolidinas **1[(±)-T+C]**<sup>a</sup>

Experimento	Catalisador (mol%) <sup>b</sup>	Rendimento (%) <sup>c,d</sup>
1	CX4SO <sub>3</sub> H (1,0)	94
2	CX6SO <sub>3</sub> H (0,7)	93
3	PTSA (4,0)	86
4	PHSA (4,0)	85
5	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (4,0)	89
6	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (2,0)	90
7	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (4,0)	38
8	-	31

<sup>a</sup>Reagentes e condições: 4-bromoanilina **1a** (1,0 mmol), formaldeído **2** (3,0 mmol), e 2,3-diidrofurano **3** (3,0 mmol). <sup>b</sup>A proporção de H<sup>+</sup> foi mantida constante. <sup>c</sup>Rendimento total **1[(±)-T+C]**. <sup>d</sup>Determinado por CG/EM.

Como descrito na **Tabela 4**, foram obtidos rendimentos similares empregando os dois catalisadores (**CX4SO<sub>3</sub>H** e **CX6SO<sub>3</sub>H**) propostos neste trabalho (**Experimentos 1 e 2**). Avaliando os resultados obtidos e algumas publicações do nosso grupo de pesquisa, em geral, o CX4SO<sub>3</sub>H é o mais eficiente organocatalisador entre os calix[*n*]arenos estudados.<sup>44,46,52</sup> De posse dos resultados obtidos, o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno foi, então, empregado como catalisador para avaliarmos as generalidades da reação de Povarov na síntese de julolidinas **2-17[(±)-T+C]** sendo empregado uma série de anilinas com substituintes doadores e retiradores de densidade eletrônica. Foram avaliadas 15 anilinas com substituintes na posição *para* **1-15[(±)-**

**T+C**]) e duas com substituintes na posição *meta* **16** e **17**[( $\pm$ )-**T+C**] sendo alcançados rendimentos que variaram de 45 a 96% (**Figura 28**). Os melhores rendimentos foram obtidos para as julolidinas **1-10** e **16**[( $\pm$ )-**T+C**] (**Figura 28**). As julolidinas **11-15** e **17**[( $\pm$ )-**T+C**] foram obtidas com os menores rendimentos (**Figura 28**).



**Figura 28** – Síntese de julolidinas empregando diferentes anilinas.

Não foi possível correlacionar os substituintes das anilinas com os rendimentos e não foram observados excessos diastereoisoméricos significativos, conforme já reportado na literatura para a reação RMCP.<sup>19</sup> As julolidinas **1**, **2**, **4-6**, **8-10** e **13-17**[( $\pm$ )-**T+C**] foram relatadas pela primeira vez na literatura, sendo um total de 26 julolidinas inéditas sintetizadas neste trabalho.

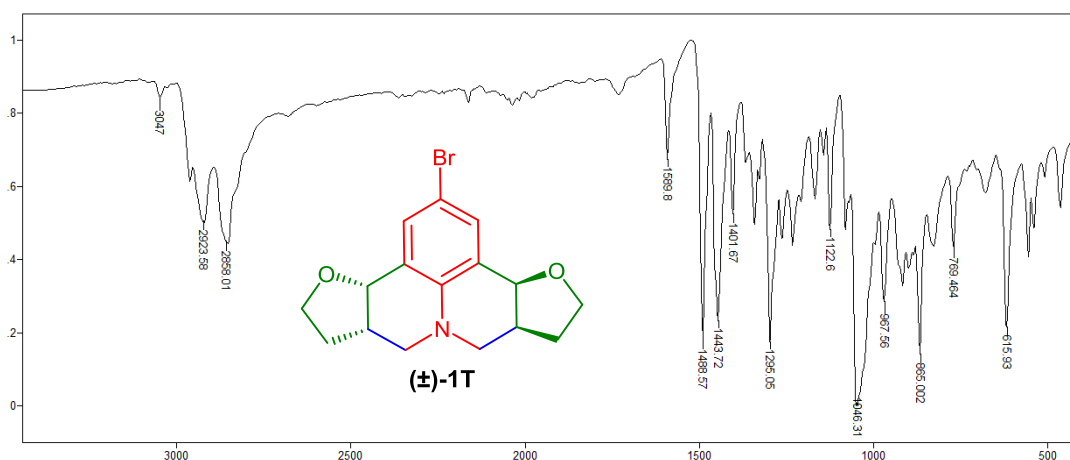
### 4.3 - Caracterização das julolidinas sintetizadas

Devido a semelhança estrutural das julolidinas sintetizadas **1-17[(±)-T+C]**, optamos por apresentar somente a discussão da caracterização das julolidinas **(±)-1T** e **1C**. A caracterização estrutural das julolidinas **(±)-1T** e **1C** foi realizada através de espectroscopia no infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massas, cristalografia de raios-X e HPLC com coluna quiral.

As demais julolidinas sintetizadas foram caracterizadas de maneira análoga, e os espectros obtidos encontram-se na Parte Experimental (**págs. 80-113**). Para todas as julolidinas sintetizadas, foram obtidos espectros de HRMS (ESI) que corroboraram para a confirmação das estruturas propostas.

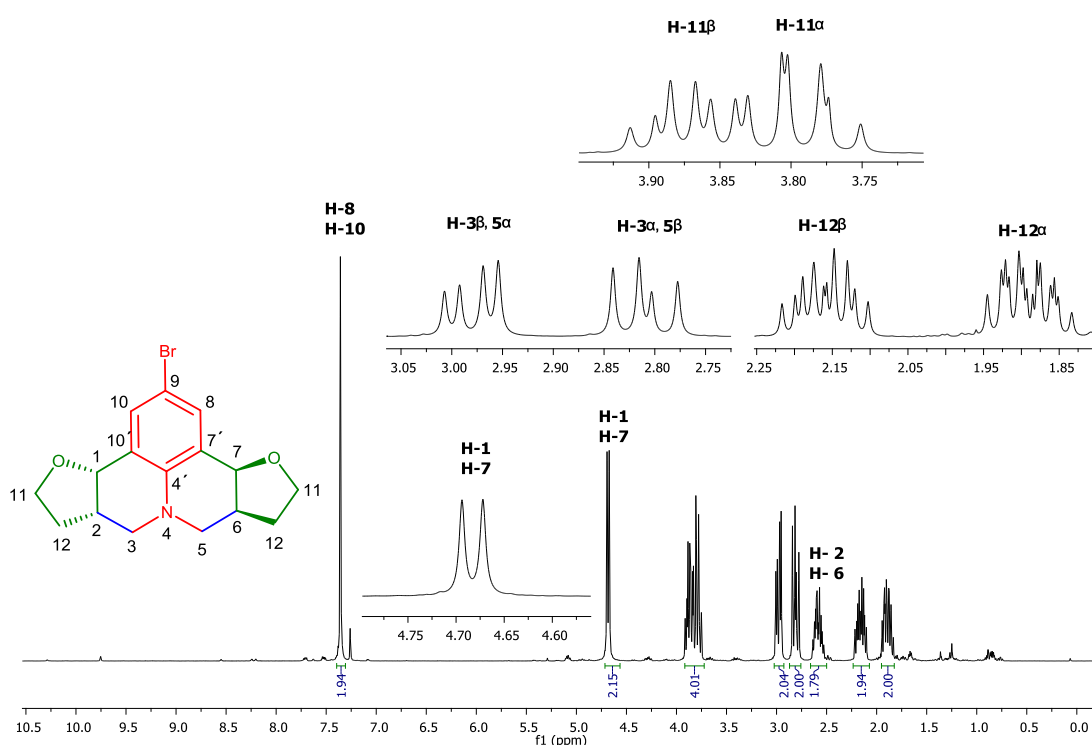
#### 4.3.1 - Caracterização das julolidinas **(±)-1T** e **1C**

No espectro no infravermelho da julolidina **(±)-1T** (**Figura 29**) foi observado as bandas características de absorção do estiramento das ligações  $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$  em  $3047\text{ cm}^{-1}$  e  $\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$  em  $2923\text{-}2858\text{ cm}^{-1}$ . A banda em  $1589\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída ao estiramento da ligação  $\text{C}=\text{C}$  e em  $1054\text{ cm}^{-1}$  ao estiramento simétrico  $\text{C-O}$ . Foi possível notar duas bandas em  $1443$  e  $1338\text{ cm}^{-1}$  correspondentes ao estiramento e à deformação angular da ligação  $\text{C-N}$ , respectivamente. Ainda na **Figura 29**, em  $615\text{ cm}^{-1}$  pode-se observar a banda característica do estiramento da ligação  $\text{C-Br}$  e em  $865$  e  $768\text{ cm}^{-1}$  nota-se duas bandas de deformação angular das ligações  $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$  e  $\text{C}=\text{C}$ .



**Figura 29** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **(±)-1T**.

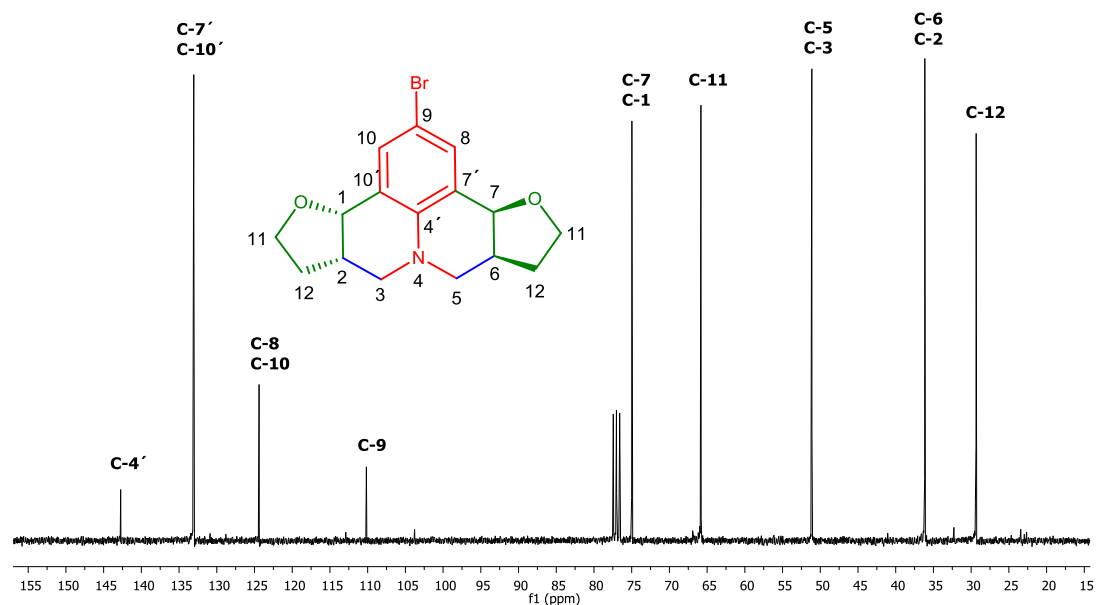
Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de ( $\pm$ )-**1T** (**Figura 30**), foram observados três multipletos, integrados para dois hidrogênios cada, em  $\delta$  1,83-1,95 (H-12 $\alpha$ ), 2,10-2,22 (H-12 $\beta$ ) e 2,53-2,64 (H-2 e 6). Os dois duplo dupletos em  $\delta$  2,81 e  $\delta$  2,98 integrados para dois hidrogênios cada, foram atribuídos aos hidrogênios H-3 $\alpha$ ,5 $\beta$  ( $J = 11,4$  e  $4,2$  Hz) e H-5 $\alpha$ ,3 $\beta$  ( $J = 11,4$  e  $7,6$  Hz), respectivamente. Os dois triplos dupletos em  $\delta$  3,79 e 3,88, integrados para dois hidrogênios cada, foram atribuídos aos hidrogênios H-11 $\alpha$  ( $J = 8,4$  e  $7,2$  Hz) e H-11 $\beta$  ( $J = 8,4$  e  $5,4$  Hz), respectivamente (**Figura 30**). O dupletto em  $\delta$  4,68, integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios H-1 e 7 com  $J = 6,6$  Hz. Por fim o simpleto em  $\delta$  7,36 integrado para dois hidrogênios foi atribuído a H-8 e 10.



**Figura 30** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ )-**1T**.

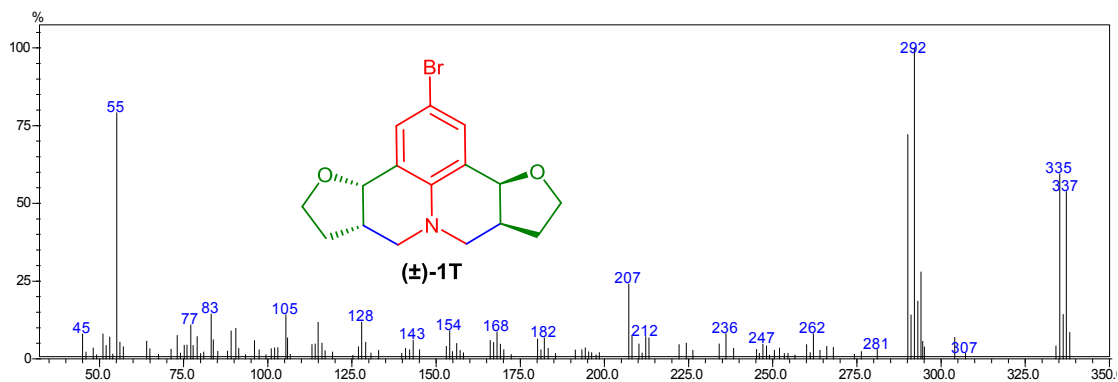
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da Julolidina ( $\pm$ )-**1T** observamos a presença de nove sinais (**Figura 31**). Os sinais dos carbonos alifáticos foram observados em  $\delta$  29,3, 36,1 e 51,1 e foram atribuídos aos C-12, C-2,6 e C-3,5, respectivamente. Os deslocamentos em  $\delta$  65,8 e 75,0 foram atribuídos aos carbonos C-11 e C-1,7 correspondentes aos carbonos da função éter de ( $\pm$ )-**1T**. Na região de carbonos

aromáticos os deslocamentos químicos em  $\delta$  110,2, 124,4, 133,0 e 142,7 correspondem, respectivamente, a C-8,10, C-9, C-7',10' e C-4'.

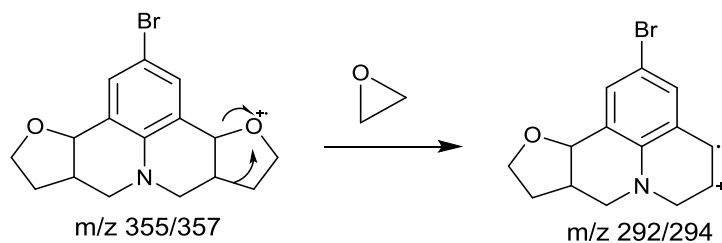


**Figura 31** - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de (±)-1T.

De acordo com o espectro de massas da julolidina (±)-1T foi possível observar o pico do íon molecular em  $m/z = 335/337$ . O íon molecular com razão  $m/z$  ímpar é característico da presença de um átomo de nitrogênio e a presença do M+2, característico da presença do átomo de bromo, o que está de acordo com a estrutura da julolidina (±)-1T (**Figura 32**). O pico base  $m/z = 292$  pode ser explicado através da perda de uma molécula de oxirano (**Esquema 22**).

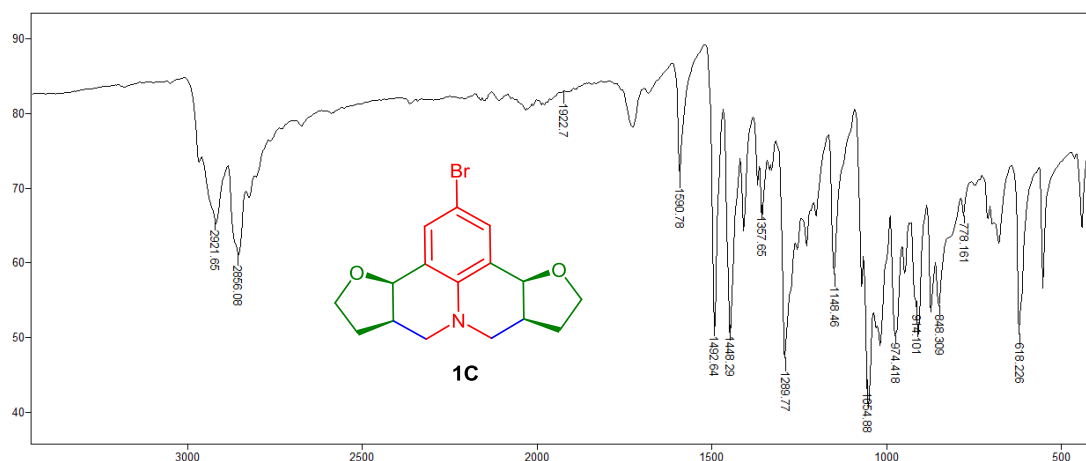


**Figura 32** - Fragmentograma (CG-EM, 70 eV) de (±)-1T.



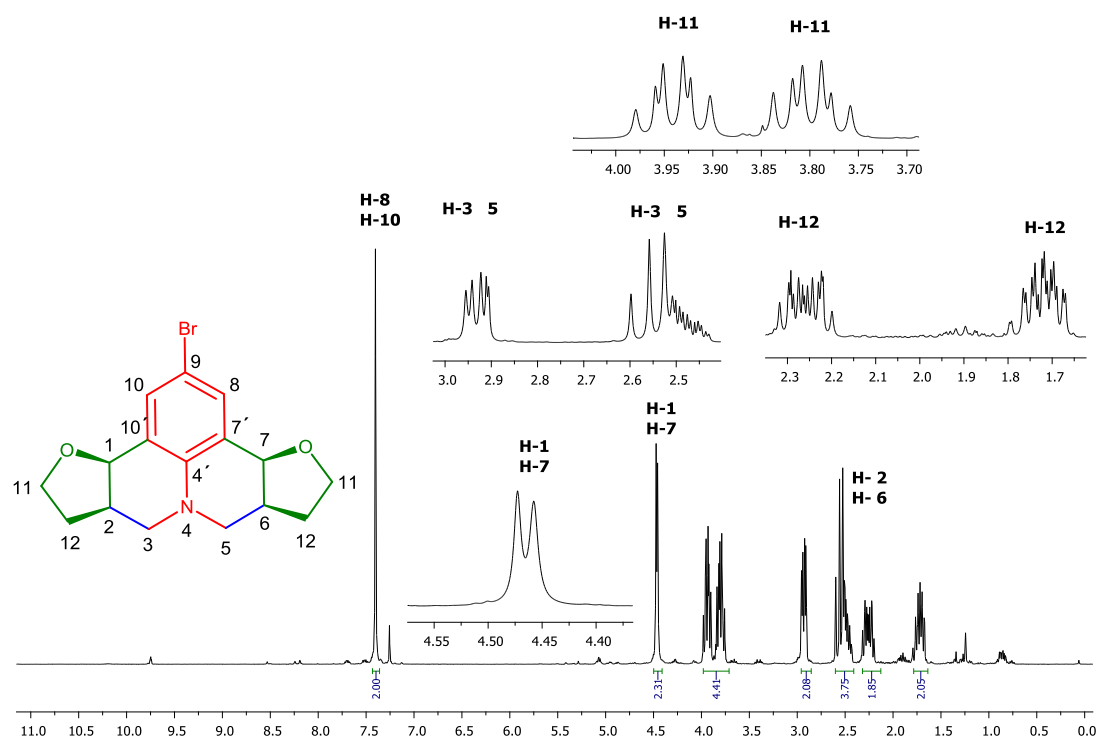
**Esquema 22** – Proposta para a fragmentação da julolidina e formação do pico base.

No espectro no IV da julolidina **1C** (**Figura 33**) foi possível observar as bandas referentes ao  $C_{sp^3}-H$  em 2921-2856  $cm^{-1}$ . A banda em 1590  $cm^{-1}$  foi atribuída ao estiramento da ligação  $C=C$  e em 1050  $cm^{-1}$  ao estiramento simétrico  $C-O$ . Foi possível observar ainda na **Figura 33**, duas bandas em 1448 e 1357  $cm^{-1}$  atribuídas ao estiramento e a deformação angular da ligação  $C-N$ , respectivamente. Em 618  $cm^{-1}$  foi observado a banda característica do estiramento da ligação  $C-Br$ . Ainda foram observadas em 871 e 771  $cm^{-1}$  duas bandas de deformação angular das ligações  $C_{sp^2}-H$  e  $C=C$ .



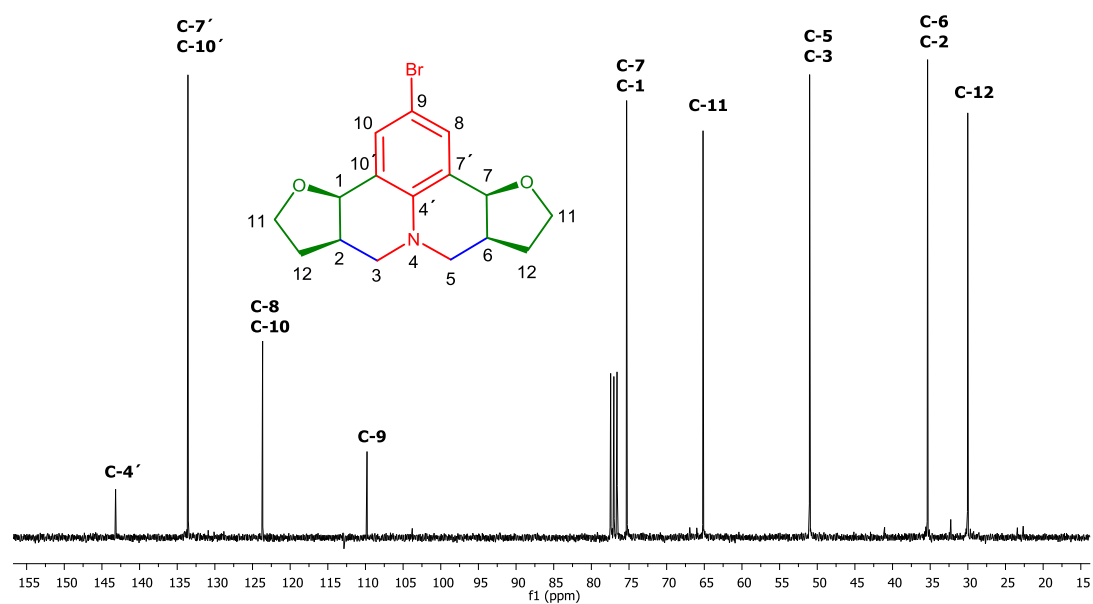
**Figura 33** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **1C**.

Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da Julolidina **1C** (**Figura 34**), foi possível observar três multipletos em  $\delta$  1,68-1,80, 2,20-2,32 e 2,44-2,53, integrados para dois hidrogênios cada, que foram atribuídos aos H-12 $\alpha$ , H-12 $\beta$  e H-2,6, respectivamente. Os sinais duplos dupletos em  $\delta$  2,56 e 2,94, integrados para dois hidrogênios cada, foram atribuídos aos H-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$  ( $J = 12,0$  e  $9,6$  Hz) e H-3 $\beta$ ,5 $\beta$  ( $J = 9,6$  e  $3,8$  Hz), respectivamente. Os dois sinais observados em 3,80 e 3,95 na forma de triplos dupletos, integrados para dois hidrogênios cada, foram atribuídos aos H-11 $\alpha$  ( $J = 6,3$  e  $9,0$  Hz) e H-11 $\beta$  ( $J = 8,4$  e  $6,3$  Hz), respectivamente. O sinal observado na **Figura 34**, como um dupletos de  $J = 4,5$  Hz em  $\delta$  4,47, e integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos H-1 e 7. Por fim, na região de hidrogênios aromáticos o sinal em  $\delta$  7,41, observado como um simpleto foi atribuído aos H-8 e 10.



**Figura 34** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **1C**.

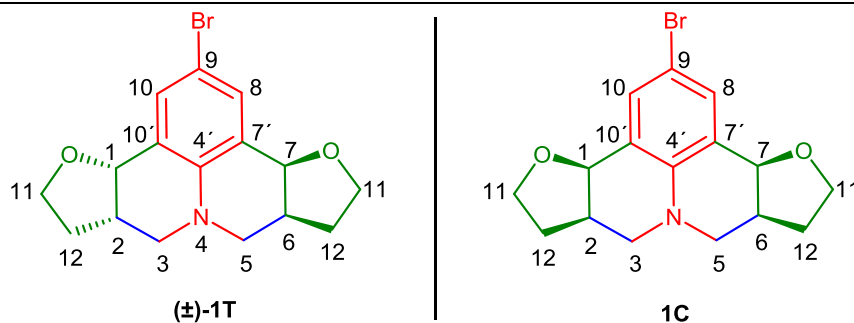
Analisando o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi possível observar nove sinais de carbono (**Figura 35**). Foi observado na região de carbonos alifáticos três sinais em  $\delta$  30,0, 35,3 e 51,0, que foram atribuídos aos C-12, C-2,6 e C-5, respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos da função éter em  $\delta$  65,2 e 75,3, foram atribuídos aos C-11 e C-1 e 7, respectivamente. Os carbonos aromáticos em  $\delta$  109,8, 123,7, 133,6 e 143,2 foram atribuídos aos C-8,10, C-9, C-7',10' e C-4', respectivamente.



**Figura 35** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm) de **1C**.

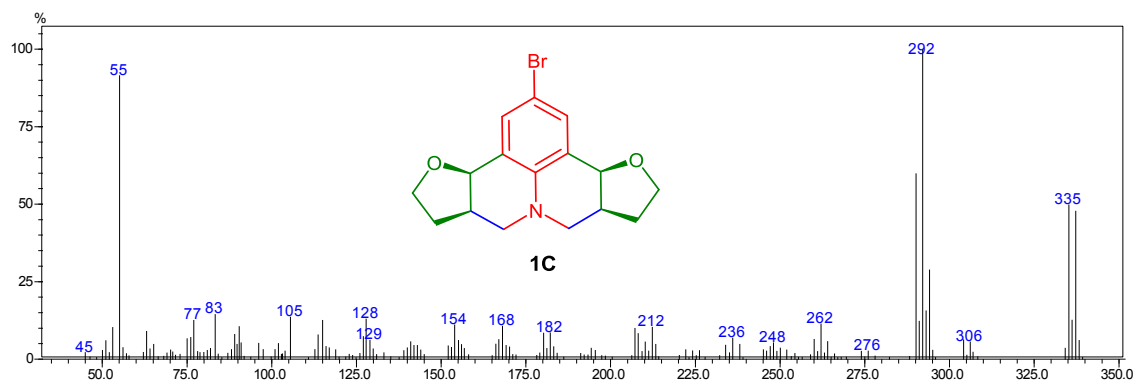
Os dados obtidos analisando os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  das julolidinas ( $\pm$ )-**1T** e **1C** estão dispostos na **Tabela 5**, a fim de facilitar a comparação e estão de acordo com as estruturas propostas.

**Tabela 5-** Comparação entre os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para as julolidinas ( $\pm$ )-1T e 1C



$\delta$ ( $\pm$ )-1T	$\delta$ $^{13}\text{C}$	Mult. ( $\pm$ )-1T	Mult. $^{13}\text{C}$	$J$ ( $\pm$ )-1T (Hz)	$J$ $^{13}\text{C}$ (Hz)	Atribuição
<b>RMN de <math>^1\text{H}</math></b>						
1,83-1,95	1,68-1,80	m	m	-	-	<b>H-12<math>\alpha</math></b>
2,10-2,2	2,20-2,32	m	m	-	-	<b>H-12<math>\beta</math></b>
2,53-2,64	2,44-2,53	m	m	-	-	<b>H-2,6</b>
2,81	-	dd	-	7,6; 11,4	-	<b>H-3<math>\alpha</math>,5<math>\beta</math></b>
2,98	-	dd	-	4,2; 11,4	-	<b>H-3<math>\beta</math>,5<math>\alpha</math></b>
-	2,56	-	dd	-	9,6; 12,0	<b>H-3<math>\alpha</math>,5<math>\alpha</math></b>
-	2,94	-	dd	-	3,8; 9,6	<b>H-3<math>\beta</math>,5<math>\beta</math></b>
3,79	3,80	td	td	7,2; 8,4	6,3; 9,0	<b>H-11<math>\alpha</math></b>
3,88	3,95	td	td	5,4; 8,4	6,3; 8,4	<b>H-11<math>\beta</math></b>
4,68	4,47	d	d	6,6	4,5	<b>H-1,7</b>
7,36	7,41	s	s	-	-	<b>H-8,10</b>
<b>RMN de <math>^{13}\text{C}</math></b>						
29,3	30,0	-	-	-	-	<b>C-12</b>
36,1	35,3	-	-	-	-	<b>C-6</b>
51,1	51,0	-	-	-	-	<b>C-5</b>
65,8	65,2	-	-	-	-	<b>C-11</b>
75,0	75,3	-	-	-	-	<b>C-7</b>
110,2	109,8	-	-	-	-	<b>C-8</b>
124,4	123,7	-	-	-	-	<b>C-9</b>
133,0	133,6	-	-	-	-	<b>C-7'</b>
142,7	143,2	-	-	-	-	<b>C-4'</b>

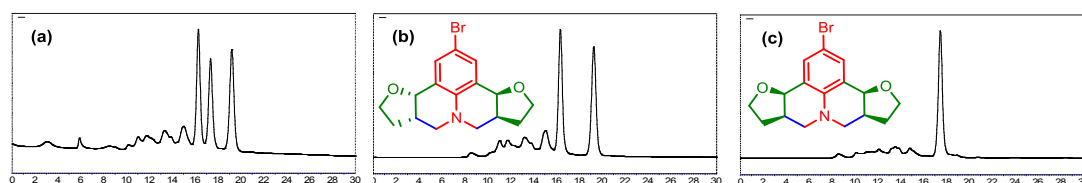
Conforme descrito para ( $\pm$ )-**1T**, o pico base para **1C** foi obtido pela perda do oxirano (**Esquema 22, pág. 51**).



**Figura 36** -Fragmentograma (CG-EM, 70 eV) de **1C**

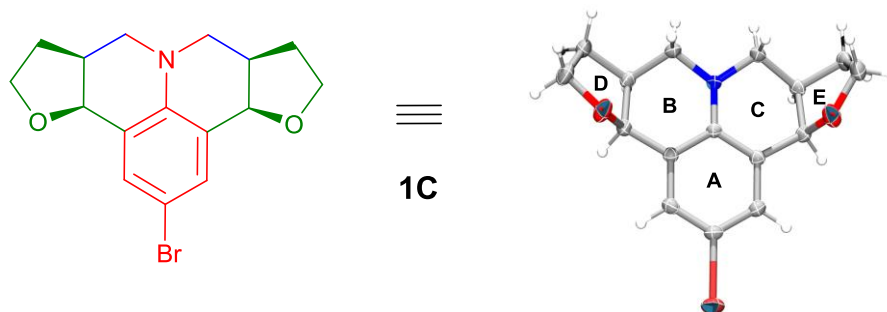
Devido à similaridade estrutural das julolidinas **1[( $\pm$ )-T+C]**, foram necessários mais alguns experimentos para que não pairassem dúvidas sobre a estrutura *trans* ( $\pm$ )-**1T** e o composto *meso* **1C**. Inicialmente a mistura reacional **1[( $\pm$ )-T+C]** foi analisada por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna quirál (HPLC-Quiral), e foram observados três picos principais (**Figura 37 a**). A mistura **1[( $\pm$ )-T+C]** foi separada por cromatografia em coluna de sílica gel e posteriormente injetada novamente no HPLC.

O composto que eluiu primeiro na coluna de sílica gel foi injetado no HPLC e podemos observar dois picos o que corresponde a julolidina ( $\pm$ )-**1T** (**Figura 37 b**). O segundo composto que eluiu na coluna de sílica gel, foi também injetado no HPLC e foi observado somente um pico o que corresponde a julolidina **1C** (**Figura 37 c**), sendo uma molécula com plano de simetria sendo então identificada como o composto *meso*.



**Figura 37** - Cromatograma obtido por HPLC com coluna quirál (CHIRALCEL-OD, detector UV 254 nm). **a)** mistura reacional **1[( $\pm$ )-T+C]**, **b)** julolidina ( $\pm$ )-**1T**, **c)** julolidina **1C** (composto *meso*).

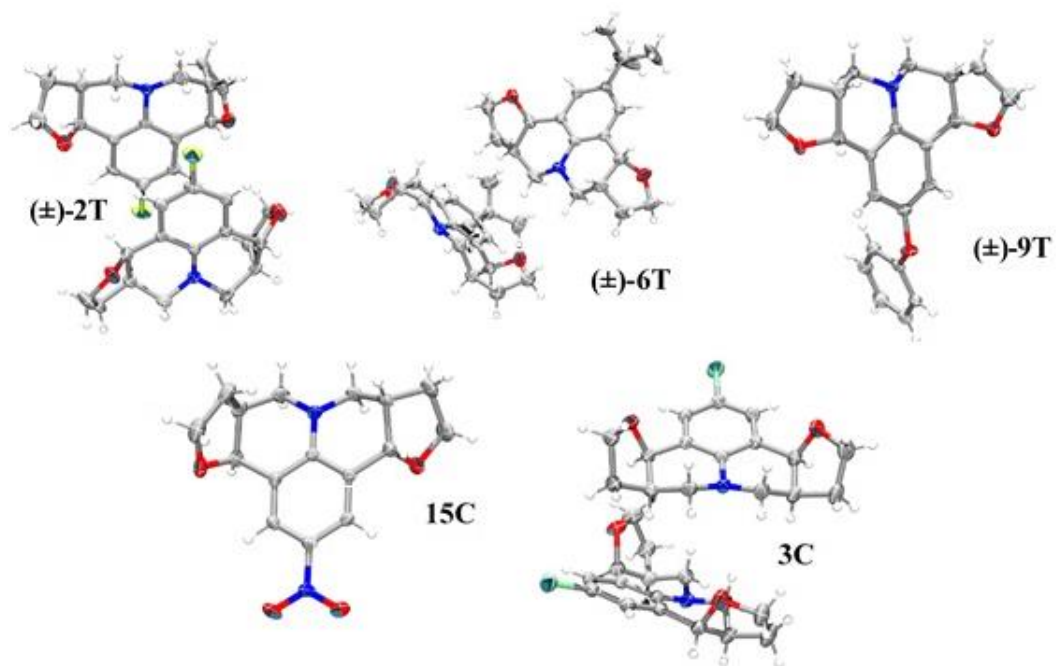
Para a molécula **1C** foi possível a obtenção do cristal, a partir da recristalização em etanol a quente, permitindo assim a determinação e confirmação de sua estrutura cristalina por difração de raios-X de monocristal (**Figura 38**). Estes resultados foram obtidos em colaboração com o grupo do Prof. Dr. Felipe Terra Martins da Universidade Federal de Goiás.



**Figura 38** – Estrutura cristalina da molécula **1C** (composto *meso*).

O composto **1C** cristalizou-se no sistema triclinico, grupo espacial P1. O núcleo da julolidina **1C**, formado pelos três anéis fundidos rotulados como **A-B-C** na **Figura 38**, são aproximadamente planar, com exceção para os anéis **B-C**, que assumem uma conformação de meia cadeira com os ciclos **D-E** ligados, voltados para fora do plano.

Durante este trabalho ainda foi possível obter cristais de mais cinco julolidinas substituídas na posição C-9, sendo três de configuração *trans* [(±)-**2T**, (±)-**6T** e (±)-**9T**] e duas de configuração *cis* (**3C** e **15C**) (**Figura 39**).

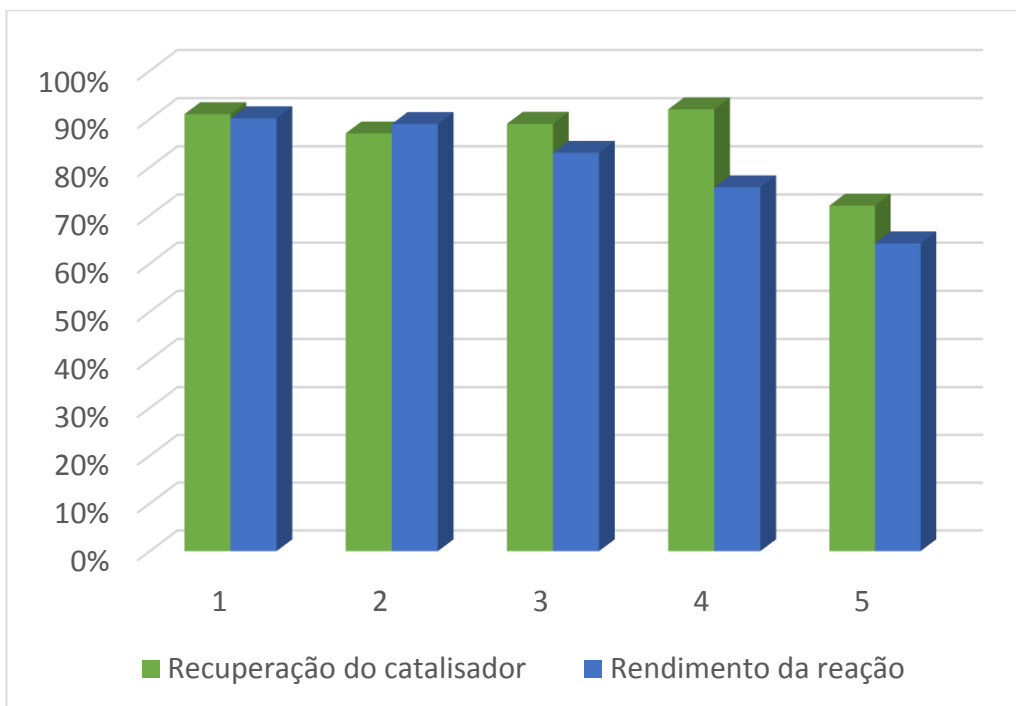


**Figura 39** – Estruturas cristalinas de algumas julolidinas obtidas neste trabalho ((±)-2T = -F, (±)-6T = -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, (±)-9T = -OPh, 3C = -Cl, , 15C = -NO<sub>2</sub>).

#### 4.4 - Reciclagem e reuso do catalisador CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H

A reciclagem e reuso de catalisadores são importantes do ponto de vista ambiental e econômico. O uso de catalisadores, que podem ser recuperados do meio de reação e reutilizados em uma nova reação, diminuem os custos e a geração de resíduos a serem descartados no ambiente.<sup>114</sup>

Para avaliar a atividade catalítica do catalisador após sua recuperação, as julolidinas **1**[(±)-T+C] foram obtidas e o catalisador foi recuperado por extração líquido-líquido. Ao final da reação, o solvente foi removido em evaporador rotativo e extraído com uma mistura de diclorometano e água, permanecendo o catalisador solúvel na fase aquosa. Depois da remoção da água por evaporação, foi obtido um resíduo sólido com 91% de rendimento. Após cinco ciclos de reuso do catalisador, foi observado uma redução de 28% na recuperação do catalisador e uma perda de 36% no rendimento de **1**[(±)-T+C] (**Figura 40**).

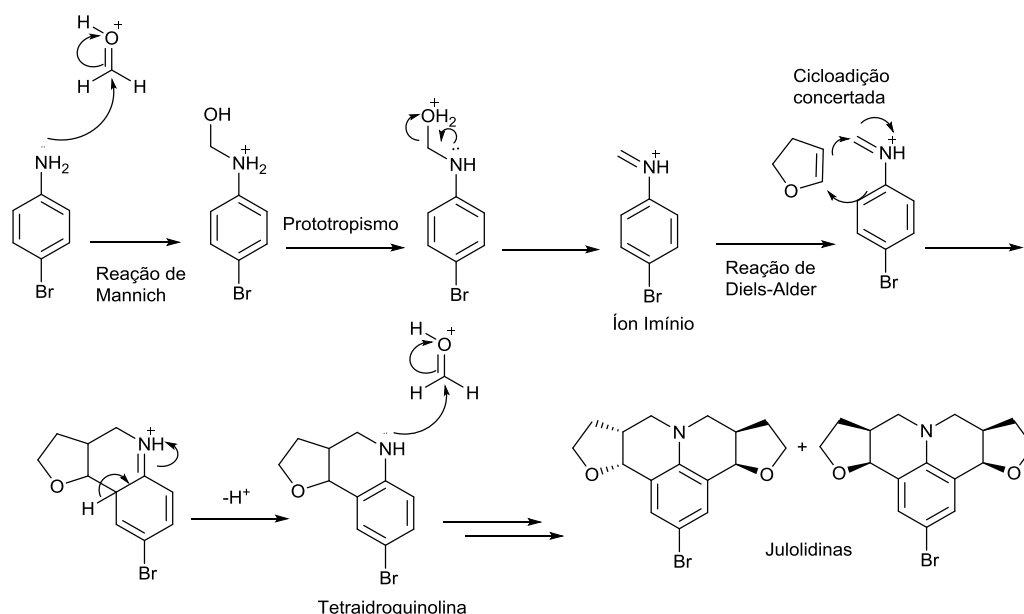


**Figura 40** – Resultados de reciclagem e reuso do catalisador CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H na síntese de **1[(±)-T+C]**.

#### 4.5 - Estudo mecanístico da reação de Povarov multicomponente

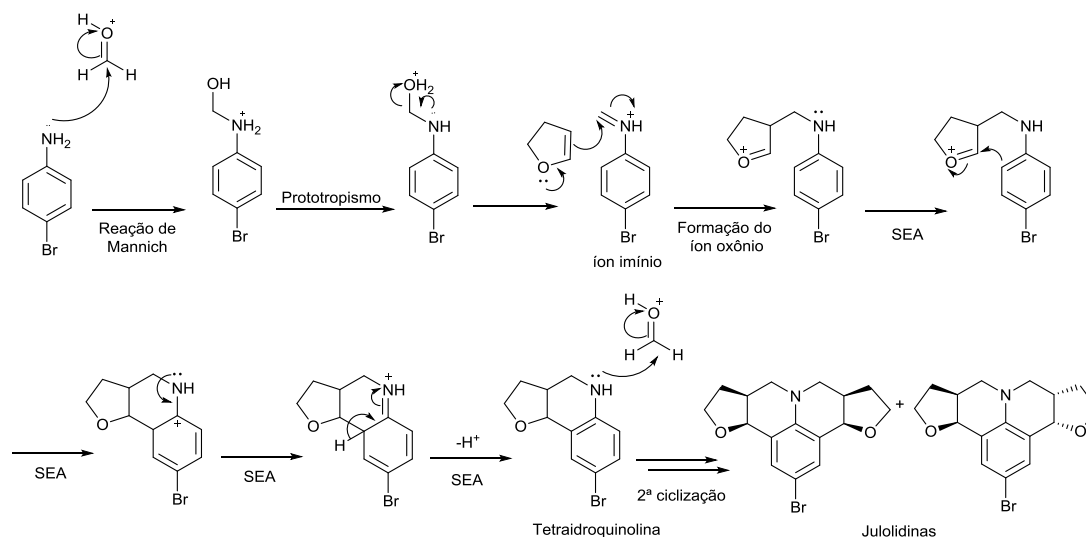
Existe um debate intenso na literatura sobre o mecanismo da reação de Povarov multicomponente. Existem duas propostas para o mecanismo da reação de Povarov:

1) A reação pode seguir o mecanismo de cicloadição concertada [4 + 2] clássica (Imino-Diels-Alder)<sup>115</sup>. Nesta proposta, na primeira etapa ocorre a formação do íon imínio proveniente da reação de Mannich que posteriormente reage com o 2,3-diidrofurano resultando na formação da correspondente tetraidroquinolina, seguida de uma segunda reação de Mannich e uma segunda cicloadição para formação das julolidinas.



**Esquema 23** – Proposta mecanística para a formação de julolidinas *via* mecanismo imino-Diels-Alder.

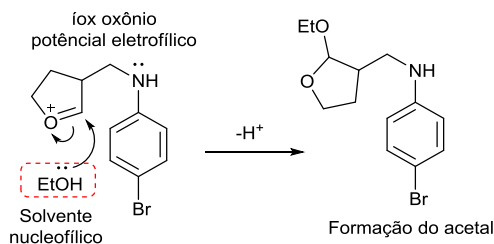
2) A reação em etapas, através de intermediários iônicos, gerados através da reação de Mannich, seguido de uma substituição eletrofílica aromática intramolecular (SEA) (Friedel-Crafts).<sup>75,85</sup>



**Esquema 24** – Proposta mecanística para a formação de julolidinas *via* mecanismo iônico.

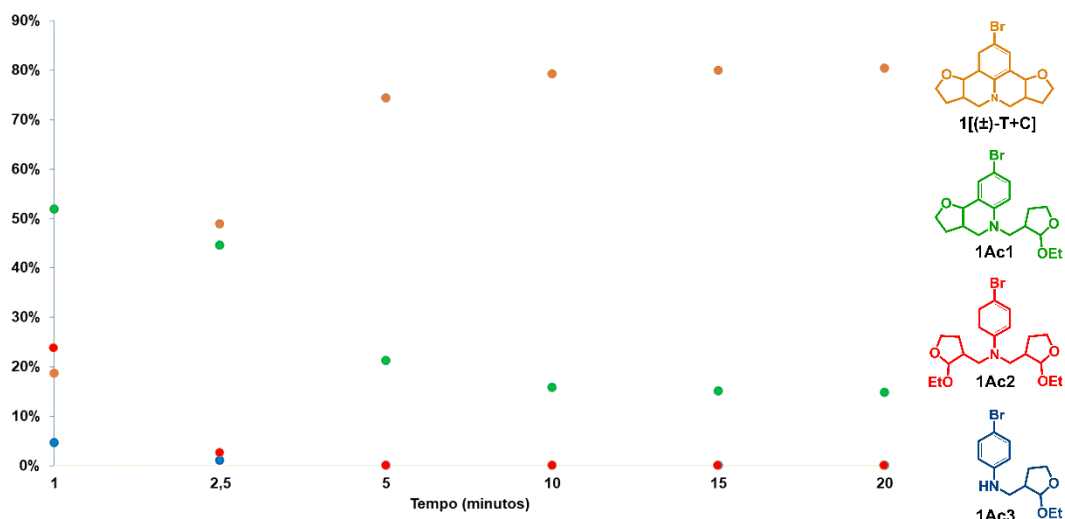
Apesar da reação de Povarov datar de 1963, ainda existem poucos estudos mecanísticos sobre a reação de Povarov multicomponente para a síntese de julolidinas.

Tendo em mente este debate sobre a natureza do mecanismo da reação de Povarov e a natureza polarizada da dupla ligação do 2,3-diidrofurano, decidimos avaliar a proposta de um mecanismo iônico com a formação de um intermediário oxônio. Se a hipótese do mecanismo iônico da reação for plausível, seria possível capturar o íon oxônio gerado após a reação do íon imínio com o 2,3-diidrofurano empegando um solvente nucleofílico como o etanol (**Esquema 25**).



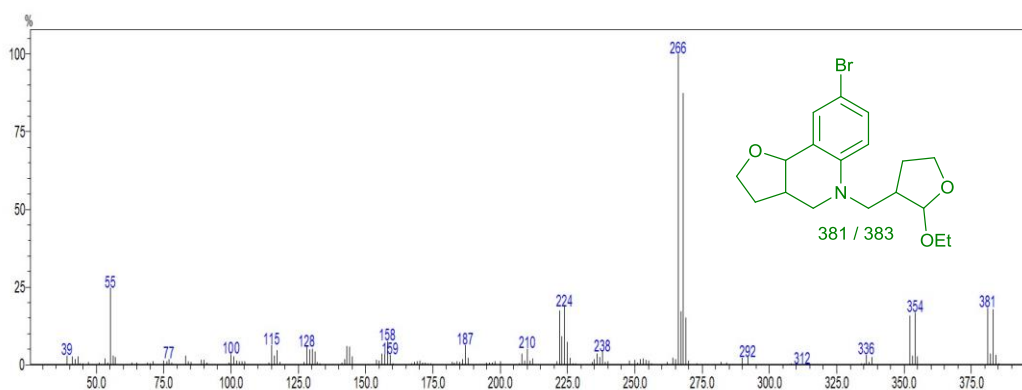
**Esquema 25** – Proposta mecanística para a formação do acetal.

Para verificar esta hipótese, foi planejado um experimento com a 4-bromoanilina, formaldeído e o 2,3-diidrofurano na presença de 1 mol% de CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H. Para este experimento empregamos o etanol como solvente nucleofílico e monitoramos o progresso da reação retirando alíquotas em intervalos de tempo pré-definidos e analisamos por CG/EM (**Figura 41**). Desta forma pudemos verificar que nos primeiros minutos de reação (1 min) os produtos majoritários não são as julolidinas **1[(±)-T+C]**, mas sim o acetal **Ac1**, seguido do diacetal **Ac2**, sendo ainda detectado um terceiro acetal **Ac3** (**Figuras 41**). Diferente do reportado por Menéndez e colaboradores (2008)<sup>117</sup>, onde os acetais formados não são convertidos na correspondente tetraidroquinolina, os acetais inicialmente formados neste estudo são convertidos nas respectivas julolidinas **1[(±)-T+C]** com o decorrer do tempo de reação (**Figura 41**).

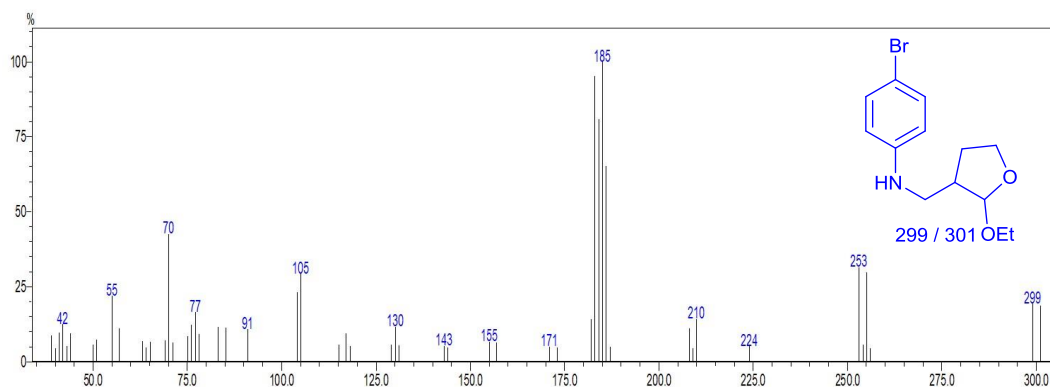


**Figura 41** – Estudo da conversão dos intermediários acetais (**Ac1**, **Ac2** e **Ac3**) nas julolidinas **1[(±)-T+C]** a partir da análise de CG/EM.

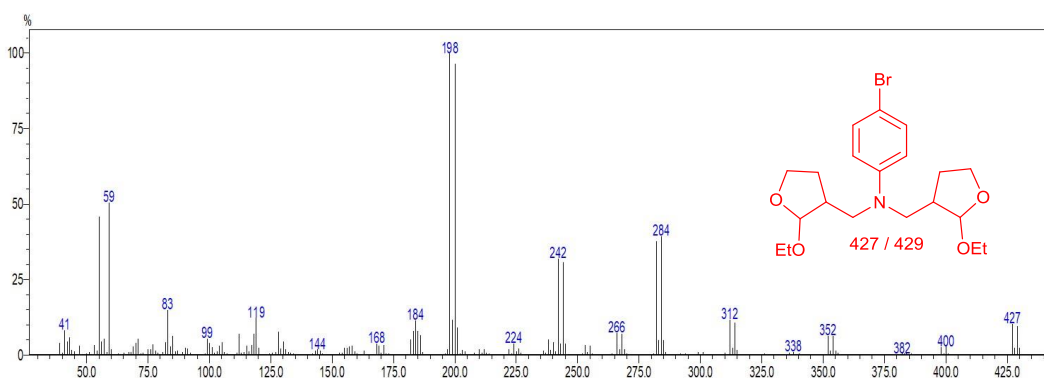
Todos os acetais formados foram detectados por CG/EM, e os fragmentogramas confirmam o íon molecular dos acetais propostos (**Figuras 42-44**). A presença do pico do íon  $M+2$  confirma a presença do átomo de bromo, e a massa do íon molecular ímpar confirma a presença do átomo de nitrogênio nas moléculas.



**Figura 42** – Fragmentograma (CG/EM, 70 eV) do intermediário **Ac1**.

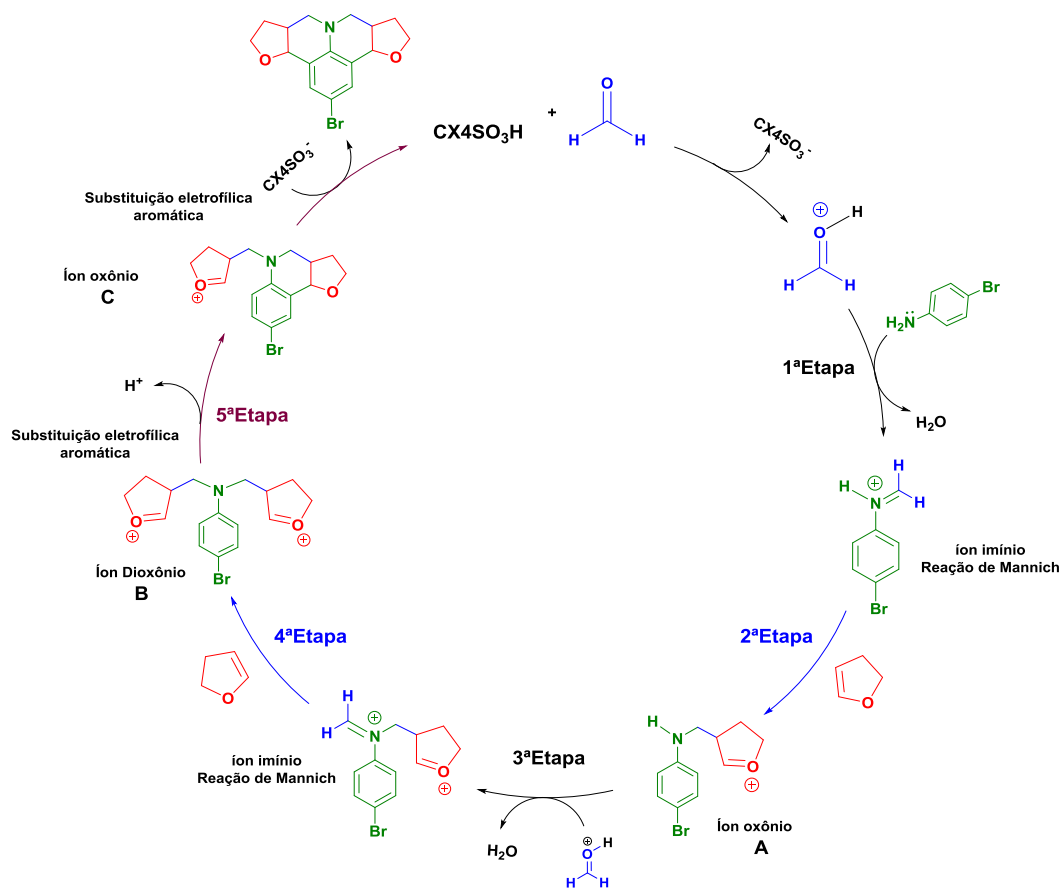


**Figura 43** – Fragmentograma (CG/EM, 70 eV) do intermediário **Ac2**.



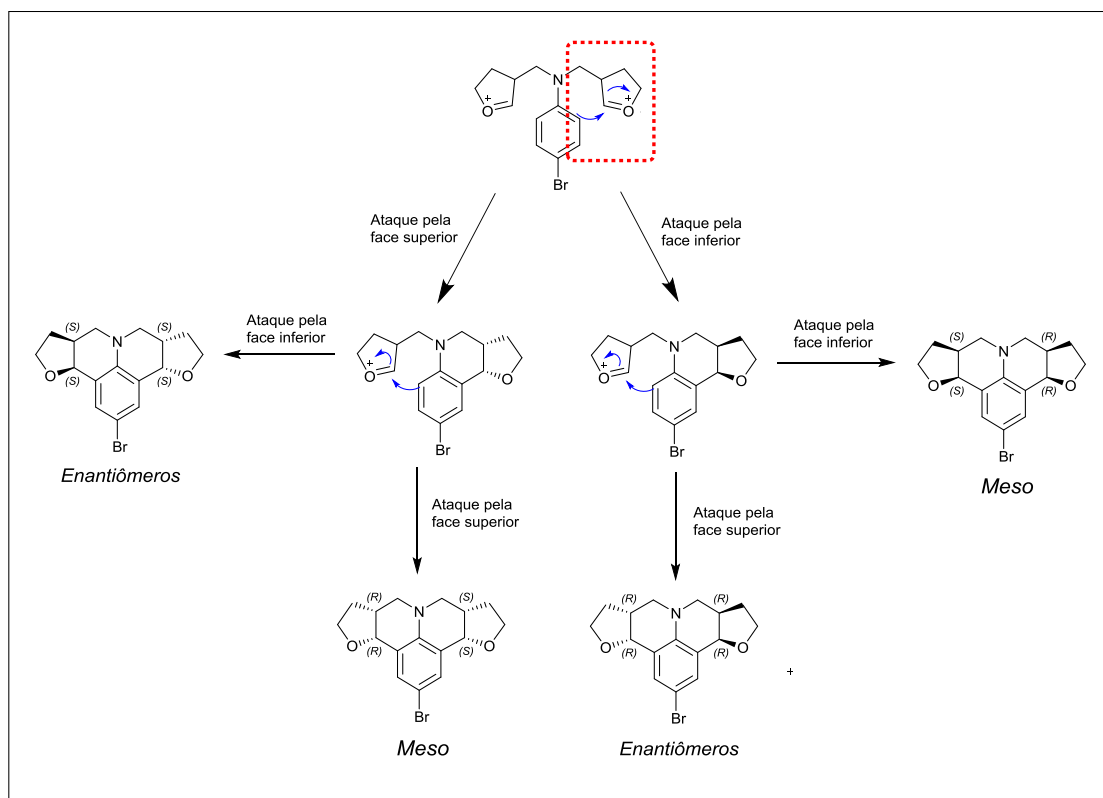
**Figura 44** – Fragmentograma (CG/EM, 70 eV) do intermediário **Ac3**.

Neste ponto, tendo confirmado a hipótese do mecanismo iônico para a síntese de julolidinas através da reação de Povarov, suportado pela identificação dos acetais por CG/EM (**Figura 41**), o ciclo catalítico com o caminho da reação foi proposto (**Esquema 26**). O primeiro passo consiste na reação entre a 4-bromoanilina e o formaldeído ativado fornecendo o íon imínio através da reação de Mannich (**Esquema 26 – Etapa 1**). A reação entre o íon imínio e o 2,3-diidrofurano leva à formação do correspondente íon oxônio **A** (**Esquema 26 - Etapa 2**). Posteriormente o íon oxônio **A**, reage com outra molécula de formaldeído ativado gerando em seguida o segundo íon imínio (**Esquema 26 – Etapa 3**). Em seguida, o segundo íon imínio reage com outra molécula de 2,3-diidrofurano dando origem ao íon dioxônio **B** (**Esquema 26 – Etapa 4**). O intermediário **B** sofre uma reação de substituição eletrofílica aromática (SEA) levando ao íon oxônio **C** que através de uma segunda reação de SEA dá origem as julolidinas **1[(±)-T+C]** e regeneração do catalisador (**Esquema 26 - Etapa 5**).



**Esquema 26** – Ciclo catalítico para síntese de julolidinas.

De acordo com o ciclo catalítico proposta para a reação de Povarov, através da formação de intermediários iônicos (íons oxônio), podemos propor a formação das julolidinas **1[(±)-T+C]** (**Esquema 26**). No **Esquema 27** de acordo com o ataque da dupla ligação do anel aromático ao íon oxônio foi possível verificar a formação da mistura de enantiômeros **(±)-1T** e também a formação do composto *meso* **1C** (**Esquema 27**).



**Esquema 27** – Caminho da reação para formação dos diastereoisômeros ( $\pm$ )-**1T** e **1C**.

## 5 – CONCLUSÃO

Neste trabalho, desenvolvemos uma nova metodologia para a síntese de novas julolidinas empregando a reação de Povarov multicomponente assistida por micro-ondas. As grandes vantagens da metodologia são a ausência de metais, curto tempo de reação, o uso de um catalisador (ácido *p*-sulfônico calix[4]areno) reciclável e reutilizável. Empregando diferentes anilinas, formaldeído e 2,3-diidrofurano foi possível sintetizar 34 julolidinas, obtidas como uma mistura de diastereoisômeros **1-17**[(±)-**T+C**] com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (45-96%). Das 34 julolidinas sintetizadas, 26 são inéditas (**1**, **2**, **4-6**, **8-10** e **13-17**[(±)-**T+C**]). A configuração relativa das julolidinas foi estabelecida empregando RMN de <sup>1</sup>H, HPLC-Quiral e cristalografia de raios-X. Outra contribuição significativa foi a elucidação do mecanismo da reação de Povarov para a síntese de julolidinas. Neste trabalho, conseguimos confirmar que o caminho da reação se dá por uma sequência de reações iônicas, através de uma reação de Mannich, seguida de uma reação de Friedel-Crafts.

## **6 - PARTE EXPERIMENTAL**

### **6.1 - Procedimentos gerais**

Os reagentes e solventes utilizados foram produtos analiticamente puros e/ou indicados pelos fabricantes, para uso em síntese orgânica. Sempre que necessário os reagentes e solventes foram submetidos aos métodos gerais de purificação.

### **6.2 - Cromatografia em camada delgada**

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), sendo utilizadas cromatoplasas de alumínio MERCK com sílica gel 60 GF254 como fase estacionária. A cromatografia em coluna foi realizada utilizando 0,063-0,2 mm de sílica gel (Da-visilR LC60A 40-63 Micron) com o solvente adequado.

### **6.3 - Infravermelho**

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro FTIR Varian 660 equipado com GladiATR (Departamento de Química – UFV). Os valores foram expressos em números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) e registrados no intervalo de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ .

### **6.4 - Cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas**

A diastereoseletividade e o estudo mecanístico da reação de Povarov foram realizados em um cromatografo a gás acoplado a um espectrômetro de massas (CG-EM) modelo GCMS-QP2010 Ultra mass spectrometer da Shimadzu. As condições usadas foram: Hélio como gás de arraste com fluxo de  $1,6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ; coluna RTx-5 MS, 30 metros, DI 0,25 mm com temperatura inicial de  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  (2 minutos), temperatura final de  $300 \text{ }^\circ\text{C}$  (15 minutos) e taxa de aquecimento igual a  $20 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ; temperatura do injetor igual a  $290 \text{ }^\circ\text{C}$ ; temperatura do detector igual a  $300 \text{ }^\circ\text{C}$  e o modo de ionização por impacto de elétrons a 70 eV.

### **6.5 - Espectrometria de massas de alta resolução (ESI-MS)**

As análise de massas de alta resolução foram realizados em um sistema Waters 1525 $\mu$  (bomba de HPLC binária, EUA) acoplado a uma espectrometro de massas Quattro micro API Waters (Beverly, EUA), constituída por um espectrômetro de

massa triplo quadrupolo equipado com fonte de ionização por eletropray. A separação cromatográfica foi realizada numa coluna Waters Symmetry® C18 (3,6  $\mu\text{m}$ , 4,6  $\times$  75 mm) à temperatura ambiente. A determinação EM foi realizada por eletropray em modo positivo. As condições empregadas foram: temperatura da coluna de 150 ° C; temperatura de dessolvatação de 400 ° C, voltagem capilar de 2.0 kV, voltagem do cone de 25 V. O gás argônio a 0,32 Pa foi usado para a dissociação induzida por colisão, com energia de 10-35 eV. Estas análises foram gentilmente realizadas pelo Prof Eduardo Pilau da Universidade Estadual de Maringá (UEM-PR).

### **6.6 - Ressonancia magnética de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$**

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz) foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300. Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, tomando-se como padrão de referência interna o sinal do clorofórmio ( $\delta = 7,26$  ppm para hidrogênio e  $\delta = 77,00$  ppm para carbono). Todas as constantes de acoplamento ( $J$ ) foram reportadas em Hertz (Hz). Os sinais foram caracterizados como simpleto (s), duplete (d), duplo duplete (dd), triplo duplete (td) e multiplete (m).

### **6.7 - Cromatografia líquida de alta eficiência**

Os experimentos de HPLC foram realizados em um HPLC Thermo Scientific Accela LC System (Detector Accela PDA, injetor automático Accela e bomba turbo Accela) empregando coluna quiral (CHIRALCEL® OD). Fase móvel acetonitrila/ $\text{H}_2\text{O}$  (50/50) com 1% de ácido trifluoroacético, fluxo de 300  $\mu\text{L mL}^{-1}$  e detector UV 254 nm.

### **6.8 - Raios – X**

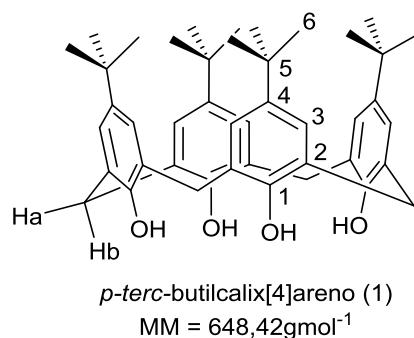
Os dados de difração de raios-X dos cristais, obtidos por recristalização a partir de etanol foram adquiridos usando um difractômetro Bruker-AXS Kappa Duo com um detector CCD APEX II. A radiação  $\text{MoK}\alpha$  de uma microfusão I $\mu\text{S}$  com óptica multicamada foi empregada. As imagens de difração foram gravadas por varreduras  $\varphi$  e  $\omega$  definidas usando o software APEX2. Este software também foi empregado para tratar o conjunto de dados bruto para indexação, integração, redução e dimensionamento das reflexões. A correção de absorção de varredura múltipla foi

aplicada ao conjunto de dados bruto. Em seguida, os softwares cristalográficos foram utilizados da seguinte forma: SHELXS-9739 e SHELXL-201440 para resolução e refinamento estrutural, respectivamente, e ORTEP-341 para análise de estrutura e representação gráfica.

O modelo inicial foi refinado por método de mínimos quadrados de matriz completa foi utilizado para todos os ciclos de refinamento da estrutura, e as diferenças entre os fatores de estrutura observados e calculados em  $F^2$ , foram minimizados. Parâmetros anisotrópicos de deslocamento térmico foram refinados para átomos não hidrogenóides, e parâmetros isotópicos de deslocamento térmicos foram adotados para átomos hidrogenóides, porém, tais parâmetros não foram refinados. No caso dos hidrogênios, seu  $U_{iso}$  foi ajustado para  $1,2U_{eq}$  do carbono ligado. As coordenadas de hidrogênio foram esterequimicamente definidas e restritas nos refinamentos, oscilando como a do carbono ligado para produzir ângulos e comprimentos de ligação idealizados. As estruturas cristalinas obtidas foram depositadas no Centro de Dados Cristalográficos Cambridge sob o código de depósito 1552657. As análises de raios-X foram gentilmente realizadas pelo Prof Felipe Terra Martins da Universidade Federal de Goiás (UFG).

## 6.9 - SÍNTESE DOS CALIX[N]ARENOS

### 6.9.1 - *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (1)



O *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (1), foi obtido a partir da metodologia descrita por Gustche<sup>111</sup> (**Esquema 10**). Em um balão de duas vias foram adicionados *p*-*tert*-butilfenol (50 g), 30 mL de uma solução de formaldeído a 37% (v/v) e hidróxido de sódio (0,6 g). A mistura foi mantida sob aquecimento (110 °C), agitação mecânica e fluxo de nitrogênio por aproximadamente duas horas, até que se tornasse um sólido. Posteriormente, ao sólido foi adicionado éter difenílico (200 mL), o sistema foi colocado sob agitação magnética por uma hora, até que o sólido fosse completamente solubilizado. Em seguida o sistema foi mantido sob refluxo durante duas horas para a remoção da água residual, através de um Dean Stark. Após este período, o sistema foi colocado em repouso até atingir a temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado acetato de etila (750 mL) ao sistema, e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos e colocada sob repouso por mais 30 minutos para a precipitação do *p*-*tert*-butilcalix[4]areno. O material sólido foi filtrado a vácuo em um funil de Buchner, lavado com acetato de etila (2 x 25 mL), ácido acético (100 mL) e água (2 x 50 mL), fornecendo um sólido branco de massa 37,5 g com rendimento de 75%.

**Fórmula Molecular:** C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>O<sub>4</sub>

**Aspecto:** sólido branco

**Solubilidade:** clorofórmio (baixa solubilidade)

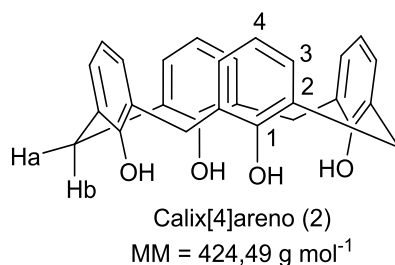
## DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

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

**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{CHCl_3}$  7,26 ppm)  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,29 (36H, s, H-6); 3,50 (4H, dl,  $J = 13,0$  Hz, H-a); 4,26 (4H, dl,  $J = 13,0$  Hz, H-b); 7,05 (8H, s, H-3); 10,34 (4H, s, OH).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{CDCl_3}$  77,00 ppm):  $\delta$  (atribuição); 31,6 (C-6); 32,8 (ArCH<sub>2</sub>Ar); 34,2 (C-5); 126,1 (C-3); 127,9 (C-2); 144,6 (C-4); 146,7 (C-1).

### 6.9.2 - Calix[4]areno (2)



A síntese do calix[4]areno foi descrita por Gustche e colaboradores.<sup>107</sup> Para um balão bitubulado de 250 mL sob atmosfera de nitrogênio, foram transferidos o *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (13 g), fenol (9 g) e tolueno (125mL), sob atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente por cinco minutos. Em seguida, adicionou-se cloreto de alumínio (21 g) e submeteu-se o sistema a agitação por uma hora a temperatura ambiente. Após a adição de cloreto de alumínio a solução resultante tornou-se vermelho intenso.

Decorrido esse período, a reação foi interrompida pela adição de 200 mL de solução aquosa de HCl (0,2 mol L<sup>-1</sup>). A fase orgânica foi separada em funil de separação e em seguida adicionou-se Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para a remoção da água residual. Após filtração, concentrou-se a fase orgânica sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido de coloração amarelada que foi lavado com 150 mL de metanol. O sólido obtido foi filtrado a vácuo em um funil de Buchner e recristalizado em uma mistura de metanol-clorofórmio 8:2 (v/v). Esse procedimento levou à obtenção de 6,69 g de um sólido branco com 81 % de rendimento.

**Fórmula Molecular:** C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>

**Aspecto:** sólido branco

**Solubilidade:** clorofórmio

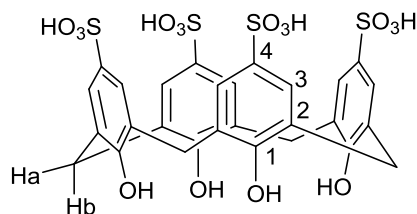
### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

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

**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm):  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 3,55 (4H, sl, H-a); 4,25 (4H, sl, H-b); 6,73 (4H, t, <sup>3</sup>J=7,5 Hz, H-4); 7,05 (8H, d, <sup>3</sup>J=7,5 Hz, H-3); 10,20 (4H, s, OH).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00 ppm):  $\delta$  (atribuição); 31,7 (ArCH<sub>2</sub>Ar); 122,2 (C-4); 128,4 (C-2); 128,9 (C-3); 148,7 (C-1).

### 6.9.3 - Ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H)



Ácido *p*-sulfônico calix[4]areno  
(CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H)  
MM = 744,74 g mol<sup>-1</sup>

Para a sulfonação do calix[4]areno<sup>109</sup>, este foi colocado em um balão de duas vias (5,5 g) juntamente com ácido sulfúrico concentrado (55 mL). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 100 °C e, durante a reação, alíquotas do meio reacional foram retiradas e adicionadas a quantidades mínimas de água, para testar sua solubilidade. Quando a amostra foi completamente solúvel, a reação foi interrompida. Esse processo levou em torno de 4 horas. Após esse período, o sólido presente no meio reacional foi filtrado sob pressão reduzida, e em seguida, o sólido foi lavado com metanol e re-precipitada com acetato de etila (150 mL). O sólido foi filtrado sob pressão reduzida, e mantido em dessecador por sete dias. Após este período foi obtido 7,5 g do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H), como um sólido de coloração marrom clara e rendimento de 75%.

**Fórmula Molecular:** C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>S<sub>4</sub>O<sub>16</sub>

**Aspecto:** sólido marron claro

**Solubilidade:** água

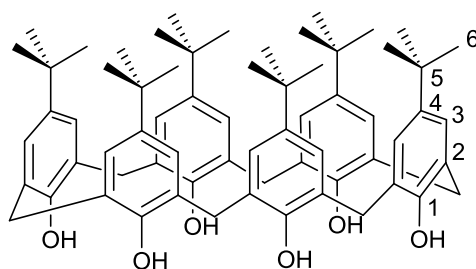
#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3182, 2952, 1705, 1445, 1147, 1117, 1031, 785, 623, 550.

**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz; D<sub>2</sub>O,  $\delta_{\text{HDO}}$  4,67)  $\delta$  (integração, multiplicidade, atribuição); 3,88 (8H, s, ArCH<sub>2</sub>Ar); 7,42 (8H, s, H-3).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz; D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (atribuição); 30,8 (ArCH<sub>2</sub>Ar); 126,7 (C-2); 128,3 (C-3); 135,8 (C-4); 151,9 (C-1).

#### **6.9.4 - *p*-*tert*-butilcalix[6]areno (4)**



*p*-*tert*-butilcalix[6]areno (4)  
MM = 972,56 g mol<sup>-1</sup>

A um balão de duas bocas foram adicionados 25 g de *p*-*tert*-butilfenol, 34 mL de solução de formaldeído (37%) e 3,75 g (40 mmol) de hidróxido de potássio. O aquecimento e agitação mecânica foram iniciados e um fluxo contínuo de nitrogênio foi acoplado ao sistema de reação de forma a facilitar a remoção da água gerada durante a reação. O sistema foi aquecido a uma temperatura de 110-130 °C. O sistema foi mantido nestas condições por aproximadamente duas horas. Com o progresso da reação, a solução originalmente clara tornou-se amarelada, e com a remoção da água, a mistura de reação adquiriu uma consistência viscosa de coloração amarela, até que ocorresse a formação de um sólido. Após esta etapa, foi adicionado xileno (500 mL) e a mistura foi mantida sob refluxo por três horas para que a água residual fosse removida com auxílio de um Dean Stark. Posteriormente, a mistura foi filtrada e o sólido lavado com xileno. O sólido obtido foi pulverizado e transferido para um erlenmeyer, onde foram adicionados clorofórmio (600 mL) e uma solução de HCl (2

mol L<sup>-1</sup>, 200 mL) e a mistura colocada sob agitação magnética por 30 minutos. A fase orgânica foi separada e tratada com sulfato de sódio para a remoção da água residual. O sulfato de sódio foi removido por filtração, a solução de clorofórmio foi concentrada para aproximadamente 100 mL por aquecimento. Adicionaram-se então 100 mL de acetona quente à solução de clorofórmio fervente. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada, e posteriormente seca em estufa. Desta forma foi obtido o *p-terc*-butilcalix[6]areno como um sólido branco com 50% de rendimento.<sup>111</sup>

**Fórmula Molecular:** C<sub>66</sub>H<sub>84</sub>O<sub>6</sub>

**Aspecto:** sólido branco

**Solubilidade:** clorofórmio (baixa solubilidade)

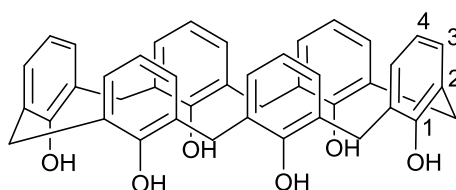
#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

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

**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{CHCl_3}$  7,26 ppm)  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,27 (54H, s, H-6); 3,90 (12H, s, ArCH<sub>2</sub>Ar); 7,16 (12H, s, H-3); 10,54 (6H, s, OH).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{CDCl_3}$  77,00 ppm):  $\delta$  (atribuição); 31,5 (C-6); 33,0 (ArCH<sub>2</sub>Ar); 34,0 (C-5); 126,2 (C-3); 127,0 (C-2); 144,3 (C-4); 147,3 (C-1).

#### 6.9.5 - Calix[6]areno (5)



Calix[6]areno (5)  
MM = 636,73 g mol<sup>-1</sup>

Para a retirada do grupo *terc*-butil do *p-terc*-butilcalix[6]areno (**4**)<sup>107</sup>, a um balão de duas vias sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado 20 g (6,2 mmol) de *p-terc*-butilcalix[6]areno (**4**), 9,0 g de fenol e 240 mL de tolueno. Em seguida foi adicionado 23,0 g de cloreto de alumínio (AlCl<sub>3</sub>), e a mistura de reação foi mantida

sob agitação por uma hora à temperatura ambiente. Posteriormente, foi adicionada água gelada ao sistema. A fase orgânica foi separada da fase aquosa por meio de um funil de separação e a água residual foi removida da fase orgânica por adição de  $\text{MgSO}_4$  e posterior filtração. O solvente foi removido sob pressão reduzida, sendo obtido um óleo. A este óleo foi adicionado metanol (1 L) para precipitar o calix[6]areno (**5**). A mistura foi filtrada a vácuo, lavada com metanol e o sólido levado à estufa para secar. O calix[6]areno foi obtido como um sólido branco com 74% de rendimento.

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{O}_6$

**Aspecto:** sólido branco.

**Solubilidade:** clorofórmio

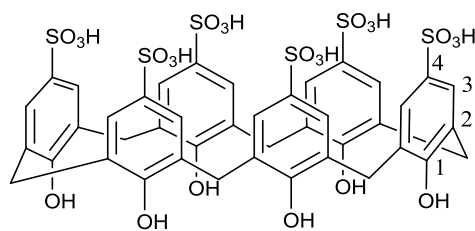
#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

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

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26):  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 3,93 (12H, sl,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ); 6,85 (6H, t,  $^3J = 7,6$  Hz, H-4), 7,17 (12H, d,  $^3J = 7,6$  Hz, H-3); 10,41 (6H, s, OH).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00):  $\delta$  (atribuição); 32,2 ( $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ); 121,8 (C-4); 127,4 (C-2); 129,4 (C-3); 149,6 (C-1).

### 6.9.6 - Ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno (**CX6SO<sub>3</sub>H**)



Ácido *p*-sulfônico calix[6]areno  
(**CX6SO<sub>3</sub>H**)

MM = 1117,11 g mol<sup>-1</sup>

Para a sulfonação do calix[6]areno (**CX6SO<sub>3</sub>H**)<sup>112</sup>, este foi colocado em um balão de duas vias (3 g) juntamente com ácido sulfúrico concentrado (30 mL). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 80 °C. Durante a reação, alíquotas do meio reacional foram retiradas e adicionadas a quantidades mínimas de água para testar sua solubilidade. Quando a amostra foi completamente solúvel em água, a reação foi interrompida e esse processo levou em torno de quatro horas. O sólido presente no meio foi filtrado à vácuo, e em seguida, lavado com uma pequena quantidade de metanol e precipitada com acetato de etila (150 mL). O sólido foi filtrado sob pressão reduzida, e o sólido obtido foi mantido em dessecador por 7 dias. Deste modo, foi obtido o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno (**CX6SO<sub>3</sub>H**) como um sólido de coloração marrom clara e rendimento de 65%.

**Fórmula Molecular:** C<sub>42</sub>H<sub>36</sub>S<sub>6</sub>O<sub>24</sub>

**Aspecto:** sólido marrom claro

**Solubilidade:** água

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3225, 1695, 1593, 1443, 1103, 1024, 995, 883.

**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz; D<sub>2</sub>O,  $\delta_{\text{HDO}}$  4,67 ppm):  $\delta$ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 3,83 (12H, s, ArCH<sub>2</sub>Ar), 7,34 (12H, s, H-3).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz; D<sub>2</sub>O):  $\delta$ (integração); 30,8 (CH<sub>2</sub>); 126,4 (C-2); 128,0 (C-3); 135,3 (C-4); 153,2 (C-1).

## **6.10 - Procedimento geral para a síntese de julolidinas através da reação de Povarov**

### **6.10.1 - Convencional – Temperatura ambiente**

Em um balão de uma via foram adicionados 1 mol% do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4SO<sub>3</sub>H**), 5 mL de acetonitrila e 1 mmol da correspondente anilina seguido de agitação até que a solução se tornasse límpida. A esta solução foi adicionada gota a gota, com auxílio de uma micropipeta, 3 mmol de formaldeído (37%, v/v) e 3 mmol do 2,3-diidrofurano. A reação foi mantida sob agitação por duas horas, sendo acompanhada por CCD. Ao final de duas horas, a acetonitrila foi removida sob vácuo empregando um rota evaporador e, ao bruto reacional, foram adicionados 10 mL de água destilada. Posteriormente, foi realizado uma extração líquido-líquido com diclorometano (3 x 10 mL). Com auxílio de um funil de separação, as fases orgânicas foram reunidas e removidas em rotaevaporador. O óleo obtido foi purificado através de coluna cromatográfica usando sílica-gel (200 mesh) como fase estacionária e como fase móvel uma mistura de hexano, diclorometano e acetato de etila na proporção 6:2:1 (v/v).

### **6.10.2 - Irradiação micro-ondas (IMO)**

A um tubo de 10 mL próprio para reação em micro-ondas contendo uma barra magnética, foram adicionados a correspondente anilina (1 mmol), formaldeído (3 mmol, 37% v/v), 2,3-diidrofurano (3 mmol), o catalisador (1 mol%) e acetonitrila como solvente (2 mL). O tubo foi tampado e inserido na cavidade do aparelho de micro-ondas. Utilizou-se o método em sistema fechado com agitação magnética durante 20 minutos. A reação ocorreu a uma temperatura de 150 °C e a potência foi programada para o máximo de 50 W.

Após o resfriamento do sistema, a mistura reacional foi transferida para um balão de 50 mL e a acetonitrila foi removida no rotaevaporador. Ao balão, foi adicionado 10 mL de diclorometano e esta mistura transferida para um funil de separação e adicionado 10 mL de água destilada. A extração com diclorometano foi repetida mais duas vezes, as fases orgânicas reunidas e, em seguida, sulfato de sódio anidro foi adicionado para a remoção da água residual. Após filtração, o solvente foi

removido no rotaevaporador e o óleo ou sólido obtido foi purificado através de coluna cromatográfica usando sílica-gel (200 mesh) como fase estacionária. A fase móvel empregada para separação dos produtos foi uma mistura de hexano, diclorometano e acetato de etila na proporção 6:2:1 (v/v). Todas as 34 julolidinas foram caracterizadas por RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$ , IV e ponto de fusão.

### **6.11 - Procedimento geral para a recuperação e reuso do catalisador**

Para verificar a possibilidade de recuperação e reuso do catalisador foi realizado um experimento para a síntese de **1[(±)-T+C]** a partir da 4-bromoanilina, formaldeído e 2,3-diidrofurano. Após o processo de extração líquido-líquido (Sessão 3.32), as fases aquosas foram reunidas e a água evaporada para a recuperação do catalisador. Após remoção da água foi obtido um resíduo sólido, sendo calculada a porcentagem de recuperação.

Após a recuperação do catalisador, este foi reutilizado em uma nova reação para síntese de julolidinas e o rendimento de **1[(±)-T+C]** calculado para o primeiro ciclo de reuso do catalisador. Esse procedimento de recuperação e reuso do catalisador foi realizado por cinco ciclos consecutivos.

### **6.12 - Estudo mecanístico da reação de povarov multicomponente**

A um tubo de 10 mL próprio para reação em micro-ondas contendo uma barra magnética, foram adicionados a 4-bromoanilina (1 mmol), formaldeído (3 mmol), 2,3-diidrofurano (3 mmol), o catalisador  $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$  (1 mol%) e 3 mL de etanol como solvente. O tubo foi tampado e inserido na cavidade do aparelho de micro-ondas. O equipamento de micro-ondas (IMO) foi programado para temperatura de 150 °C e a potência foi mantida em 50 W.

Alíquotas de 10  $\mu\text{L}$  foram retiradas nos intervalos de 0, 1, 2,5, 5, 10, 15 e 20 minutos para posterior análise por CG/EM.

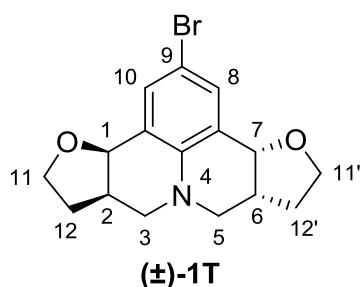
As alíquotas retiradas foram transferidas pra vials próprios para análise por CG/EM e o etanol removido com o auxílio de ar comprimido. As amostram foram armazenadas em freezer até o momento da análise, quando foram diluídas em 1 mL de diclorometano e analisadas por CG/EM

### 6.13 - Síntese das julolidinas

Neste trabalho foram sintetizadas 34 julolidinas, sendo 17 julolidinas de configuração *trans* **1-17(±)-T** e 17 julolidinas de configuração *cis* **1-17C**.

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

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 6:2:1 v/v), fornecendo 158 mg de (±)-**1T** como um sólido amarelo com 47% de rendimento.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

**T.F.** = 111,1-112,3 °C.

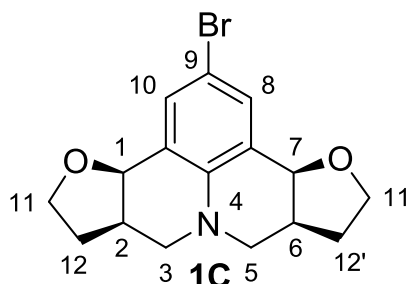
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,83-1,95 (m, 2H, H-12<sub>α</sub> e H-12'<sub>α</sub>); 2,10-2,22 (m, 2H, H-12<sub>β</sub> e H-12'<sub>β</sub>), 2,53-2,64 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,81 (dd, 2H, *J* = 7,6 e 11,4 Hz, H-3<sub>α</sub> e H-5<sub>β</sub>), 2,98 (dd, 2H, *J* = 4,2 e 11,4 Hz, H-3<sub>β</sub> e H-5<sub>α</sub>), 3,79 (td, 2H, *J* = 7,2 e 8,4 Hz, H-11<sub>α</sub> e H-11'<sub>α</sub>); 3,88 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11<sub>β</sub> e H-11'<sub>β</sub>), 4,68 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, H-1 e H-7), 7,36 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,3 (C-12 e C-12'), 36,1 (C-2 e C-6), 51,1 (C-3 e C-5), 65,8 (C-11 e C-11'), 75,0 (C-1 e C-7), 110,2 (C-8 e C-10), 124,4 (C-9), 133,0 (C-7' e C-10'), 142,7 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2960, 2920, 2851, 1590, 1047, 865, 616 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para  $[M+H]^+ = C_{16}H_{18}BrNO_2$  336,0593, encontrado 336,0588.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 6:2:1 v/v), fornecendo 157 mg de **1C** como um sólido amarelo com 47 % de rendimento.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 89,4-89,9 °C.

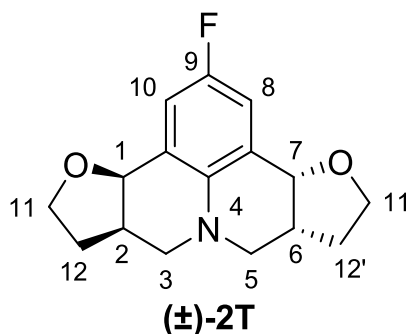
**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta = 7,26$  ppm):  $\delta$ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,68-1,80 (m, 2H, H-12 $\alpha$  e H-12' $\alpha$ ); 2,20-2,32 (m, 2H, H-12 $\beta$  e H-12' $\beta$ ), 2,44-2,53 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,56 (dd, 2H,  $J = 9,6$  e 12 Hz, H-2 $\alpha$  e H-5 $\alpha$ ), 2,94 (dd, 2H,  $J = 3,8$  e 9,6 Hz, H-2 $\beta$  e H-5 $\beta$ ), 3,80 (td, 2H,  $J = 6,3$  e 9,0 Hz, H-11 $\alpha$  e H-11' $\alpha$ ), 3,95 (td, 2H,  $J = 6,3$  e 8,4 Hz, H-11 $\beta$  e H-11' $\beta$ ), 4,47 (d, 2H,  $J = 4,5$  Hz, H-1 e H-7), 7,41 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_{CDCl_3} = 77,00$  ppm):  $\delta$  (atribuição); 30,0 (C-12 e C-12'), 35,3 (C-2 e C-6), 51,0 (C-3 e C-5), 65,2 (C-11 e C-11'), 75,3 (C-1 e C-7), 109,8 (C-8 e C-10), 123,7 (C-9), 133,6 (C-7' e C10'), 143,2 (C-4').

**IV ( $cm^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{max}$  2918, 2855, 2825, 1591, 1050, 871, 618  $cm^{-1}$ .

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para  $[M+H]^+ = C_{16}H_{18}BrNO_2$  336,0593, encontrado 336,0590.

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



Após a reação obteve-se um sólido amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 2:0,1 v/v), fornecendo 157 mg de (±)-**2T** como um sólido marrom.

Rendimento = 47%

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 115,8-116,4 °C.

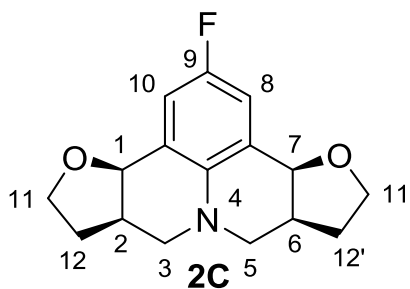
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,86-1,97 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,10-2,21 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,55-2,66 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,78 (dd, 2H, *J* = 7,5 e 11,4 Hz, H-3α e H-5β), 2,95 (dd, 2H, *J* = 4,2 e 11,4 Hz, H-3β e H-5α), 3,79 (td, 2H, *J* = 7,2 e 8,4 Hz, H-11α e H-11'α), 3,87 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11β e H-11'β), 4,70 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, H-1 e H-7), 6,99 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,4 (C-12 e C12'), 36,4 (C-2 e C-6), 51,6 (C-3 e C-5), 65,9 (C-11 e C-11'), 75,2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 1,5 Hz, C-1 e C-7), 116,8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21,8 Hz, C-8 e C-10), 124,0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 6,4 Hz, C-4'), 140,5 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 1,5 Hz, C-7' e C10'), 155,7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 236,3, C-9).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 2937, 2868, 2827, 1493, 1284, 855, 701 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>2</sub> 276,1394, encontrado 276,1398.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 2:0,1 v/v), fornecendo 130 mg de **2C** como um sólido marrom com rendimento de 47%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

**T.F** = 93,6-94,2 °C.

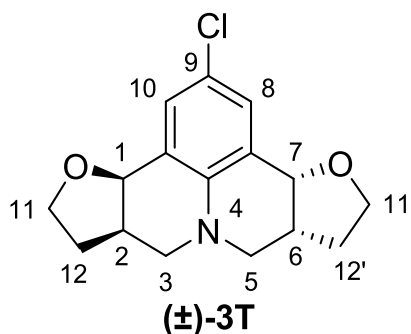
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,69-1,77 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,21-2,32 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,47-2,58 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,52 (dd, 2H, *J* = 7,5 e 11,4 Hz, H-3α e H-5α), 2,95 (dd, 2H, *J* = 4,2 e 11,4 Hz, H-3β e H-5β), 3,80 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,9 Hz, H-11α e H-11'α), 3,95 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,4 Hz, H-11β e H-11'β), 4,49 (d, 2H, *J* = 3,9 Hz, H-1 e H-7), 4,04 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ 30,1 (C-12 e C-12'), 35,6 (C-2 e C-6), 51,6 (C-3 e C-5), 65,3 (C-11 e C-11'), 75,55 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 1,3 Hz, C-1 e C-7), 117,3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21,8 Hz, C-8 e C-10), 123,3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 6,6 Hz, C-4'), 140,7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 1,7 Hz, C-7' e C-10') 155,4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 236,5, C-9).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2933, 2869, 2825, 1492, 1282, 864, 714 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>2</sub> 276,1394, encontrado 276,1396.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 2:0,1 v/v), fornecendo 134 mg de (±)-**3T** como um sólido marrom com rendimento de 46%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 104,3-104,8 °C.

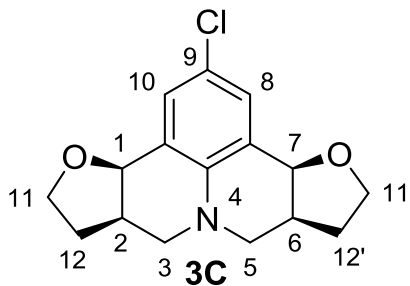
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,83-1,95 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,10-2,22 (m, 2H, H-12β e H-12β), 2,54-2,64 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,81 (dd, 2H, *J* = 7,5 e 11,4 Hz, H-3α e H-5β), 2,98 (dd, 2H, *J* = 4,2 e 11,4 Hz, H-3β e H-5α), 3,79 (td, 2H, *J* = 7,5 e 8,4 Hz, H-11α e H-11'α), 3,88 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11β e H-11'β), 4,68 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, H-1 e H-7), 7,22 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (atribuição); 29,4 (C-12 e C-12'), 36,2 (C-2 e C-6), 51,2 (C-3 e C-5), 65,8 (C-11 e C-11'), 75,0 (C-1 e C-7), 122,9 (C-7' e C-10'), 124,0 (C-9), 130,2 (C-8 e C-10), 142,3 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2933, 2891, 2858, 2823, 1487, 1452, 1052, 860, 637 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> 292,1098, encontrado 292,1099.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 2:0,1 v/v), fornecendo 123 mg de **3C** como um sólido marrom com rendimento de 42%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

**T.F** = 83,6-84,5 °C.

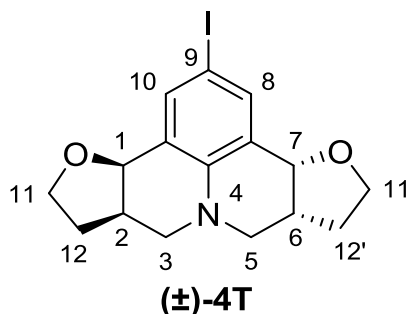
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,67-1,77 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,20-2,32 (m, 2H, H-12β e H-12β), 2,47-2,57 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,57-2,61 (m, 2H, H-3α e H-5α), 2,93 (dd, 2H, *J* = 3,6 e 9,6 Hz, H-3β e H-5β), 3,80 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,9 Hz, H-11α e H-11'α), 3,94 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,4 Hz, H-11β e H-11'β), 4,46 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz, H-1 e H-7), 7,27 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30,0 (C-12 e C-12'), 35,4 (C-2 e C-6), 51,1 (C-3 e C-5), 65,2 (C-11 e C-11'), 75,3 (C-1 e C-7), 122,6 (C-7' e C-10'), 123,3 (C-9), 130,7 (C-8 e C-10), 142,8 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max: 2926, 2865, 2828, 2803, 1490, 1452, 1049, 856, 644 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> 292,1098, encontrado 292,1094.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 6:2:1 v/v), fornecendo 149 mg de (±)-**4T** como um sólido marrom com rendimento de 39%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 109,7-110,4 °C.

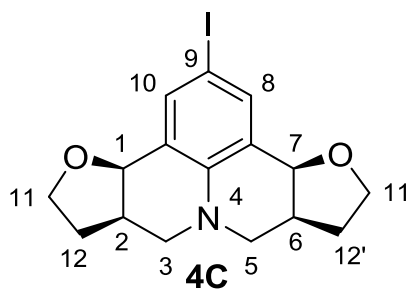
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,82-1,93 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,10-2,21 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,51-2,62 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,81 (dd, 2H, *J* = 7,6 e 11,4 Hz, H-3α e H-5β), 2,98 (dd, 2H, *J* = 4,5 e 11,4 Hz, H-3β e H-5α), 3,78 (td, 2H, *J* = 7,5 e 8,4 Hz, H-11α e H-11'α), 3,87 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11β e H-11'β), 5,16 (d, 2H, *J* = 6,3 Hz, H-1 e H-7), 7,52 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (atribuição); 29,3 (C-12 e C-12'), 36,0 (C-2 e C-6), 51,0 (C-3 e C-5), 65,8 (C-11 e C-11'), 74,8 (C-1 e C-7), 79,6 (C-9), 124,8 (C-7' e C-10'), 138,9 (C-8 e C-10), 143,3 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2912, 2864, 1584, 1489, 1453, 1294, 1034, 732 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>2</sub> 384,0455, encontrado 384,0449.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 6:2:1 v/v), fornecendo 146 mg de **4C** como um sólido marrom com rendimento de 38%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 87,1-87,8 °C.

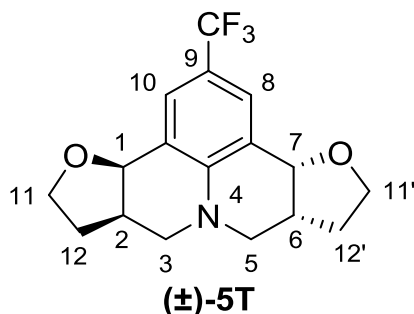
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,67-1,76 (m, 2H, H-12 $\alpha$  e H-12' $\alpha$ ), 2,20-2,32 (m, 2H, H-12 $\beta$  e H-12' $\beta$ ), 2,40-2,53 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,56 (dd, 2H, *J* = 10,2 Hz, *J* = 12,0 Hz, H-3 $\alpha$  e H-5 $\alpha$ ), 2,93 (dd, 2H, *J* = 4,2 Hz, *J* = 10,2 Hz, H-3 $\beta$  e H-5 $\beta$ ), 3,79 (td, 2H, *J* = 6,0 Hz, *J* = 8,2 Hz, H-11 $\alpha$  e H-11' $\alpha$ ), 3,97 (td, 2H, *J* = 6,0 Hz, *J* = 8,8 Hz, H-11 $\beta$  e H-11' $\beta$ ), 4,45 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz, H-1 e H-7), 7,60 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30,0 (C-12 e C-12'), 35,3 (C-2 e C-6), 50,9 (C-3 e C-5), 65,1 (C-11 e C-11'), 75,2 (C-1 e C-7), 79,1 (C-9), 124,1 (C-7' e C-10'), 139,4 (C-8 e C-10), 143,8 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2928, 2871, 1587, 1489, 1448, 1292, 1051, 731 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>2</sub> 384,0455, encontrado 384,0454.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 3:0,05 v/v), fornecendo 157 mg de (±)-**5T** como um sólido branco com rendimento de 48%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 126,8-127,6 °C.

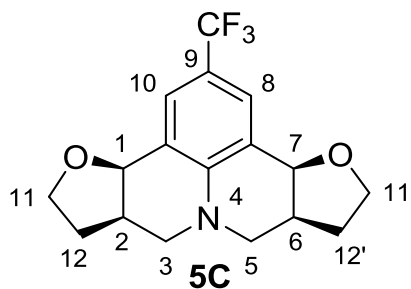
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,83-1,99 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,24-2,25 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,53-2,64 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,91 (dd, 2H, *J* = 8,1 e 11,7 Hz, H-3α e H-5β), 3,08 (dd, 2H, *J* = 4,8 e 11,7 Hz, H-3β e H-5α), 3,82 (td, 2H, *J* = 6,9 e 8,4 Hz, H-11α e H-11'α), 3,89 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11β e H-11'β), 4,72 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-1 e H-7), 7,50 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,3 (C-12 e C-12'), 35,7 (C-2 e C-6), 50,7 (C-3 e C-5), 65,7 (C-11 e C-11'), 75,0 (C-1 e C-7), 119,4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 32,6 Hz, C-8 e C-10), 122,8 (C-9), 124,6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 278,9 Hz, CF<sub>3</sub>), 127,7 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3,8 Hz, C-7' e C-10'), 145,7 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 2947, 2864, 1622, 1510, 1322, 1103, 733 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> 326,1362, encontrado 326,1361.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 3:0,05 v/v), fornecendo 140 mg de **5C** como um sólido branco com rendimento de 43%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

**T.F** = 104,5-105,6 °C.

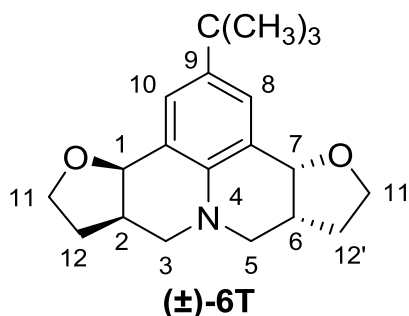
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,70-1,79 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,23-2,35 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,44-2,54 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,68 (dd, 2H, *J* = 10,8 e 11,7 Hz, H-3α e H-5α), 2,99 (dd, 2H, *J* = 5,1 e 10,8 Hz, H-3β e H-5β), 3,83 (td, 2H, *J* = 6,3 e 8,7 Hz, H-11α e H-11'α), 3,97 (td, 2H, *J* = 6,3 e 8,7 Hz, H-11β e H-11β), 4,51 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz, H-1 e H-7), 7,55 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,9 (C-12 e C-12'), 34,9 (C-2 e C-6), 50,6 (C-3 e C-5), 65,0 (C-11 e C-11'), 75,4 (C-1 e C-7), 119,1 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 32,7 Hz, C-8 e C-10), 122,7 (C-9), 124,6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 269,2 Hz, CF<sub>3</sub>), 128,2 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3,8 Hz, C-7' e C-10'), 146,4 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2968, 2856, 1620, 1514, 1322, 1059, 737 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> 326,1362, encontrado 326,1360.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 2:1:0,3 v/v), fornecendo 141 mg de (±)-**6T** como um sólido branco com rendimento de 45%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 120,7-121,4 °C.

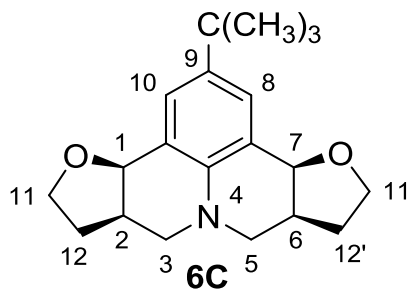
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,29 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>), 1,88-1,99 (m, 2H, H-12α e H-12'α); 2,11-2,22 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,57-2,69 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,81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

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,6 (3CH<sub>3</sub>), 31,4 (C-12 e C-12'), 33,9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36,43 (C-2 e C-6), 51,8 (C-3 e C-5), 65,8 (C-11 e C-11'), 75,8 (C-1 e C-7), 122,0 (C-7' e C-10'), 127,7 (C-8 e C-10), 141,6 (C-9), 145,18 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2951, 2868, 2798, 1368, 874, 769 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> 314,2114, encontrado 314,2113.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 2:1:0,3 v/v), fornecendo 148 mg de **6C** como um sólido branco com rendimento de 47%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 93,6-94,2 °C.

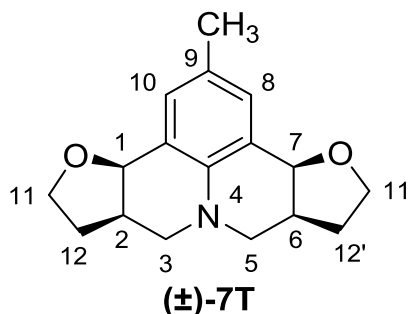
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,29 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>), 1,67-1,76 (m, 2H, H-12 $\alpha$  e H-12' $\alpha$ ), 2,22-2,34 (m, 2H, H-12 $\beta$  e H-12' $\beta$ ), 2,47-2,62 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,47-2,62 (m, 2H, H-3 $\alpha$  e H-5 $\alpha$ ), 2,89-2,99 (m, 2H, H-3 $\beta$  e H-5 $\beta$ ), 3,83 (td, 2H, *J* = 6,3 e 9,0 Hz, H-11 $\alpha$  e H-11' $\alpha$ ), 3,99 (td, 2H, *J* = 6,3 e 8,4 Hz, H-11 $\beta$  e H-11' $\beta$ ), 4,54 (d, 2H, *J* = 3,9 Hz, H-1 e H-7), 7,36 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30,2 (3 CH<sub>3</sub>), 31,4 (C-12 e C-12'), 33,8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35,5 (C-2 e C-6), 51,4 (C-3 e C-5), 65,2 (C-11 e C-11'), 76,1 (C-1 e C-7), 121,5 (C-7' e C-10'), 128,2 (C-8 e C-10), 141,6 (C-9), 145,18 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2946, 2856, 2819, 1367, 874, 710 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> 314,2114, encontrado 314,2116.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:1 v/v), fornecendo 114 mg de (±)-**7T** como um sólido amarelo com rendimento de 42%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

**T<sub>f</sub>** = 112,9-113,6 °C.

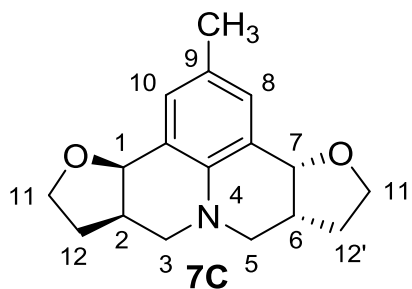
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,87-1,98 (m, 2H, H-12 $\alpha$  e H-12' $\alpha$ ), 2,10-2,19 (m, 2H, H-12 $\beta$  e H-12' $\beta$ ), 2,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,56-2,66 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,77 (dd, 2H, *J* = 7,8 e 11,1 Hz, H-3 $\alpha$  e H-5 $\beta$ ), 2,94 (dd, 2H, *J* = 4,2 e 11,1 Hz, H-3 $\beta$  e H-5 $\alpha$ ), 3,79 (td, 2H, *J* = 7,5 e 8,4 Hz, H-11 $\alpha$  e H-11' $\alpha$ ), 3,89 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11 $\beta$  e H-11' $\beta$ ), 4,74 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, H-1 e H-7), 7,09 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,5 (CH<sub>3</sub>), 36,6 (C-12 e C-12'), 52,0 (C-2 e C-6), 55,7 (C-3 e C-5), 66,0 (C-11 e C-11'), 75,6 (C-1 e C-7), 116,1 (C-7' e C-10'), 123,8 (C-9), 138,3 (C-8 e C-10), 152,3 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 2927, 2863, 2824, 1495, 1888, 1051, 863, 700 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> 272,1645, encontrado 272,1647.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:1 v/v), fornecendo 103 mg de **7C** como um sólido amarelo com rendimento de 38%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 91.6-92.1°C.

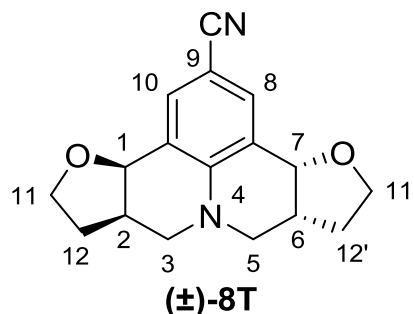
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,67-1,76 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,17-2,33 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,46-2,58 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,53 (dd, 2H, *J* = 12,1 e 6,0 Hz, H-3α e H-5α), 2,91 (dd, 2H, *J* = 12,1 e 17,8 Hz, H-3β e H-5β), 3,81 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,1 Hz, H-11α e H-11'α), 3,96 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,9 Hz, H-11β e H-11'β), 4,51 (d, 2H, *J* = 3,3 Hz, H-1 e H-7), 7,15 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 20,2 (C-13), 30,2 (C-12), 35,5 (C-6), 51,5 (C-5), 65,1 (C-11), 75,8 (C-7), 121,6 (C-7'), 127,3 (C-9'), 131,6 (C-8), 141,9 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2929, 2860, 2825, 1495, 1287, 1055, 825, 732 cm<sup>-1</sup>

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> 272,1645, encontrado 272,1647.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 2:2:0,5 v/v), fornecendo 139 mg de (±)-**8T** como um óleo amarelo com rendimento de 49%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

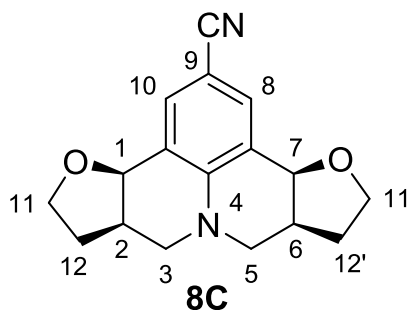
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,79-1,90 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,12-2,25 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,49-2,60 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,95 (dd, 2H, *J* = 8,1 e 12,0 Hz, H-3α e H-5β), 3,12 (dd, 2H, *J* = 4,8 e 12,0 Hz, H-3β e H-5α), 3,82 (td, 2H, *J* = 6,9 e 8,4 Hz, H-11α e H-11'α), 3,89 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11β e H-11'β), 4,65 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-1 e H-7), 7,49 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,2 (C-12 e C-12'), 35,2 (C-2 e C-6), 50,3 (C-3 e C-5), 65,6 (C-11 e C-11'), 74,5 (C-1 e C-7), 99,3 (C-9), 119,9 (CN), 121,9 (C-7' e C-10'), 134,5 (C-8 e C-10), 146,2 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2209, 1609, 1510, 1292, 1054, 734 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 283,1441, encontrado 283,1439.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 2:2:0,5 v/v), fornecendo 111 mg de **8C** como um óleo amarelo com rendimento de 39%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

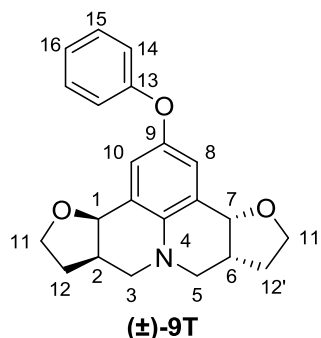
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,69-1,78 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,21-2,34 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,41-2,52 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,72 (dd, 2H, *J* = 12,0 e 11,4 Hz, H-3α e H-5α), 3,02 (dd, 2H, *J* = 5,1 e 11,4 Hz, H-3β e H-5β), 3,82 (td, 2H, *J* = 5,7 e 8,7 Hz, H-11α e H-11'α), 3,95 (td, 2H, *J* = 6,2 e 8,7 Hz, H-11β e H-11'β), 4,45 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-1 e H-7), 7,52 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,7 (C-12 e C-12'), 34,6 (C-2 e C-6), 50,2 (C-3 e C-5), 65,0 (C-11 e C-11'), 74,9 (C-1 e C-7), 99,2 (C-9), 119,8 (CN), 121,4 (C-7' e C-10'), 135,0 (C-8 e C-10), 147,1 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2211, 1612, 1508, 1295, 1054, 733 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 283,1441, encontrado 283,1440.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 4:2:1 v/v), fornecendo 147 mg de (±)-**9T** como um óleo marrom com rendimento de 42%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

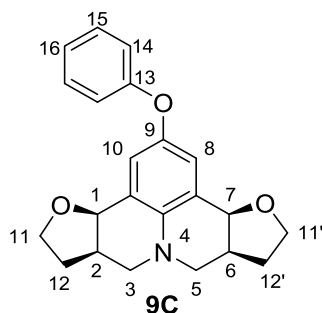
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,88-1,99 (m, 2H, H-12 $\alpha$  e H-12' $\alpha$ ), 2,11-2,22 (m, 2H, H-12 $\beta$  e H-12' $\beta$ ), 2,57-2,68 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,82 (dd, 2H, *J* = 7,6 e 11,3 Hz, H-3 $\alpha$  e H-5 $\beta$ ), 2,98 (dd, 2H, *J* = 4,4 e 11,3 Hz, H-3 $\beta$  e H-5 $\alpha$ ), 3,77 (td, 2H, *J* = 7,2 e 8,4 Hz, H-11 $\alpha$  e H-11' $\alpha$ ), 3,89 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11 $\beta$  e H-11' $\beta$ ), 4,69 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, H-1 e H-7), 7,00 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,95-7,03 (m, 1H, H-16), 7,23-7,29 (m, 4H, H-14, H-15).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ 30.2 (C-12 e C-12' $\alpha$ ), 35.6 (C-2 e C-6), 51.6 (C-3 e C-5), 65.3 (C-11 e C-11'), 75.8 (C-1 e C-7), 117.8 (C-7' e C-10'), 122.2 (C-16), 122.7 (C-15), 123.1 (C-14), 129.5 (C-8 e C-10), 140.8 (C-13), 148.2 (C-9), 158.5 (C-4).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 1592, 1486, 1217, 1036, 872 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> 350,1750, encontrado 350,1752.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 4:2:1 v/v), fornecendo 102 mg de **9C** como um óleo marrom com rendimento de 29%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

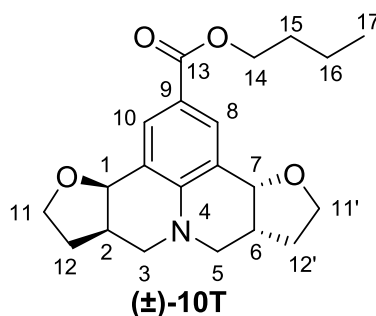
**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,26$  ppm):  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,68-1,77 (m, 2H, H-12 $\alpha$  e H-12' $\alpha$ ), 2,21-2,33 (m, 2H, H-12 $\beta$  e H-12' $\beta$ ), 2,46-2,53 (m, 4H, H-2 e H-6, H-3 $\alpha$  e H-5 $\alpha$ ), 2,87 (dd, 2H,  $J = 3,0$  e  $9,0$  Hz, H-3 $\beta$  e H-5 $\beta$ ), 3,71 (td, 2H,  $J = 6,1$  e  $9,0$  Hz, H-11 $\alpha$  e H-11' $\alpha$ ), 3,89 (td, 2H,  $J = 6,1$  e  $8,4$  Hz, H-11 $\beta$  e H-11' $\beta$ ), 4,40 (d, 2H,  $J = 3,6$  Hz, H-1 e H-7), 6,91 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,99 (m, 1H, H-16), 7,17-7,20 (m, 4H, H-14, H-15).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$  ppm):  $\delta$  29,7 (C-12 e C-12' $\alpha$ ), 30,2 (C-2 e C-6), 51,6 (C-3 e C-5), 65,3 (C-11 e C-11'), 75,8 (C-1 e C-7), 117,8 (C-7' e C-10'), 122,2 (C-16), 122,7 (C-15), 123,1 (C-14), 129,5 (C-8 e C-10), 140,8 (C-13), 148,2 (C-9), 158,5 (C-4).

**IV ( $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  1591, 1485, 1216, 1049, 875  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+ = \text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_3$  350,1750, encontrado 350,1754.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 2:2:1 v/v), fornecendo 122 mg de (±)-**10T** como um óleo marrom com rendimento de 37%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

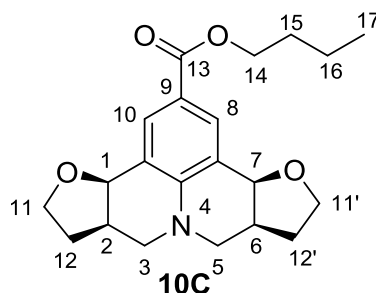
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,94 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, H-17), 1,36-1,49 (m, 2H, H-16), 1,64-1,74 (m, 2H, H-15), 1,80-1,91 (m, 2H, H-12 $\alpha$  e H-12' $\alpha$ ), 2,13-2,24 (m, 2H, H-12 $\beta$  e H-12' $\beta$ ), 2,50-2,61 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,93 (dd, 2H, *J* = 8,1 e 11,7 Hz, H-3 $\alpha$  e H-5 $\beta$ ), 3,08 (dd, 2H, *J* = 4,8 e 11,7 Hz, H-3 $\beta$  e H-5 $\alpha$ ), 3,82 (td, 2H, *J* = 6,9 e 8,4 Hz, H-11 $\alpha$  e H-11' $\alpha$ ), 3,89 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11 $\beta$  e H-11' $\beta$ ), 4,23 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, H-14), 4,72 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-1 e H-7), 7,94 (s, 2H, H-8 e H-10).

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

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 1701, 1610, 1296, 1195 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para  $[M+H]^+ = C_{19}H_{24}NO_4$  330,1699, encontrado 330,1696.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 2:2:1 v/v), fornecendo 139 mg de **10C** como um óleo marrom com rendimento de 42%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

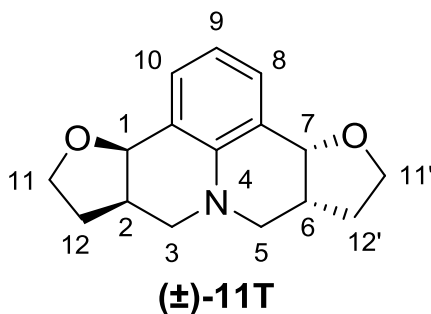
**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_{CHCl_3} = 7,26$  ppm):  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,94 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz, H-17), 1,43 (sext, 2H,  $J = 7,5$  Hz, H-16), 1,65-1,77 (m, 4H, H-15, H-2 e H-6), 2,21-2,34 (m, 2H, H-12 $\alpha$  e H-12' $\alpha$ ), 2,42-2,52 (m, 2H, H-12 $\beta$  e H-12' $\beta$ ), 2,72 (t, 2H,  $J = 11,5$  Hz, H-3 $\alpha$  e H-5 $\alpha$ ), 2,98 (dd, 2H,  $J = 5,4$  e 11,1 Hz, H-3 $\beta$  e H-5 $\beta$ ), 3,83 (td, 2H,  $J = 6,3$  e 9,0 Hz, H-11 $\alpha$  e H-11' $\alpha$ ), 3,96 (td, 2H,  $J = 6,3$  e 8,4 Hz, H-11 $\beta$  e H-11' $\beta$ ), 4,24 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz, H-14), 4,52 (d, 2H,  $J = 4,8$  Hz, H-1 e H-7), 7,98 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz;  $CDCl_3$ ,  $\delta_{CDCl_3} = 77,00$  ppm):  $\delta$  (atribuição); 13,8 (C-17), 19,2 (C-16), 29,9 (C-15), 30,9 (C-12 e C-12'), 34,8 (C-2 e C-6), 50,4 (C-3 e C-5), 64,2 (C-14), 65,9 (C-11 e C-11'), 75,6 (C-1 e C-7), 118,9 (C-9), 120,2 (C-7' e C-10'), 133,1 (C-8 e C-10), 147,5 (C-4'), 166,5 (C-13).

**IV ( $cm^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{max}$  1701, 1612, 1295, 1194  $cm^{-1}$ .

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para  $[M+H]^+ = C_{19}H_{24}NO_4$  330,1699, encontrado 330,1698.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:1 v/v) fornecendo 96 mg de (±)-**11T** como um sólido amarelo com rendimento de 37%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

**T.F** = 139,3-139,9 °C.

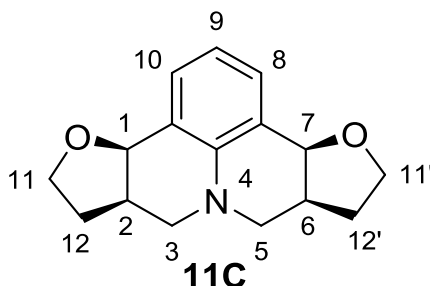
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,80-2,01(m, 2H), 2,09-2,26 (m, 2H), 2,52-3,34 (m, 2H), 2,75-2,91 (m, 2H), 2,94-3,09 (m, 2H), 3,65-4,06 (m, 4H), 4,77 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,5 (CH<sub>2</sub>), 36,2 (CH<sub>2</sub>), 51,4 (CH<sub>2</sub>), 65,7 (CH<sub>2</sub>), 75,5 (CH), 118,2 (C), 122,2 (CH), 130,6 (CH), 143,8 (C).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 2927, 2856, 2821, 1292, 1047, cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> 258,1488, encontrado 258,1491.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:1 v/v) fornecendo 67 mg de **11C** como um sólido amarelo com rendimento de 26%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 116,5-117,4 °C.

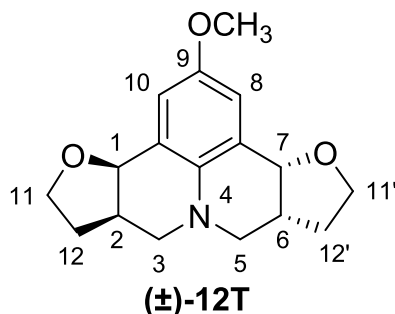
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,62-1,85 (m, 2H), 2,15-2,40 (m, 2H), 2,42-2,74 (m, 2H), 2,88-3,03 (2H), 3,72-4,08 (m, 4H), 4,55 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 6,82 (t, *J* = 7,6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

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30,1 (CH<sub>2</sub>), 35,3 (CH<sub>2</sub>), 51,2 (CH<sub>2</sub>), 65,0 (CH<sub>2</sub>), 75,8 (CH), 118,0 (C), 121,5 (CH), 131,2 (CH), 144,0 (C).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 2928, 2852, 2826, 1291, 1051, 753 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> 258,1488, encontrado 258,1491.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 2:2:1 v/v) fornecendo 81 mg de (±)-**12T** como um óleo marrom com rendimento de 29%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

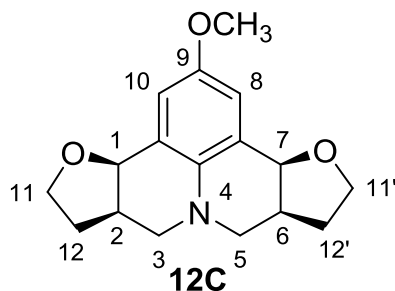
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,90-1,99 (m, 2H, H-12 $\alpha$  e H12' $\alpha$ ), 2,10-2,21 (m, 2H, H-12 $\beta$  e H-12' $\beta$ ), 2,58-2,69 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,76 (dd, 2H, *J* = 7,5 e 11,1 Hz, H-3 $\alpha$  e H-5 $\beta$ ), 2,92 (dd, 2H, *J* = 4,2 e 11,1 Hz, H-3 $\beta$  e H-5 $\alpha$ ), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (td, 2H, *J* = 7,5 e 8,4 Hz, H-11 $\alpha$  e H-11' $\alpha$ ), 3,88 (td, 2H, *J* = 5,1 e 8,4 Hz, H-11 $\beta$  e H-11' $\beta$ ), 4,73 (d, 2H, *J* = 6,3 Hz, H-1 e H-7), 6,87 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (atribuição); 29,5 (C-12 e C-12'), 36,6 (C-2 e C-6), 52,0 (C-3 e C-5), 55,7 (OCH<sub>3</sub>), 66,0 (C-11 e C-11'), 75,6 (C-1 e C-7), 116,1 (C-8 e C-10), 123,8 (C-7' e C-10'), 138,3 (C-4'), 152,3 (C-9).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 2930, 2864, 1493, 1455, 1281, 1047, 732, 697 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> 288,1594, encontrado 288,1593.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 2:2:1 v/v) fornecendo 72 mg de **12C** como um óleo marrom com rendimento de 25%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

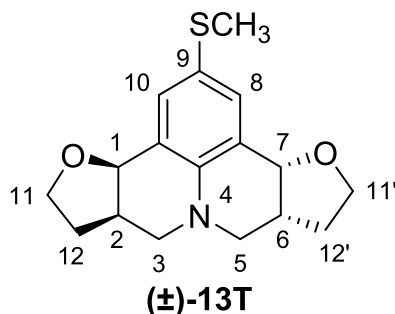
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,67-1,76 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,22-2,33 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,54-2,70 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,53 (dd, 2H, *J* = 2,1 e 10,2 Hz, H-3α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

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30,2 (C-12 e C-12'), 35,8 (C-2 e C-6), 51,9 (C-3 e C-5), 55,8 (OCH<sub>3</sub>), 65,3 (C-11 e C-11'), 76,0 (C-1 e C-7), 116,8 (C-8 e C-10), 123,1 (C-7' e C-10'), 138,5 (C-4'), 152,1 (C-9).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 2926, 2854, 1495, 1458, 1265, 1051, 734, 642 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> 288,1594, encontrado 288,1591.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 3:0,05 v/v) fornecendo 82 mg de ((±)-**13T** como um óleo amarelo com rendimento de 27%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

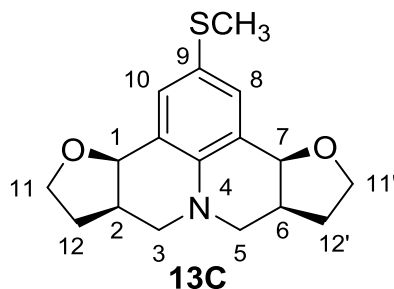
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,85-1,96 (m, 2H, H-12 $\alpha$  e H-12' $\alpha$ ), 2,11-2,22 (m, 2H, H-12 $\beta$  e H-12' $\beta$ ), 2,42 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,55-2,66 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,82 (dd, 2H, *J* = 7,8 e 11,4 Hz, H-3 $\alpha$  e H-5 $\beta$ ), 2,98 (dd, 2H, *J* = 4,5 e 11,4 Hz, H-3 $\beta$  e H-5 $\alpha$ ), 3,79 (td, 2H, *J* = 7,2 e 8,4 Hz, H-11 $\alpha$  e H-11' $\alpha$ ), 3,88 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11 $\beta$  e H-11' $\beta$ ), 4,71 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, H-1 e H-7), 7,28 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,1 (SCH<sub>3</sub>), 29,4 (C-12 e C-12'), 36,1 (C-2 e C-6), 51,4 (C-3 e C-5), 65,8 (C-11 e C-11'), 75,2 (C-1 e C-7), 123,3 (C-7' e C-10'), 126,1 (C-8 e C-10), 131,6 (C-9), 142,0 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2959, 2918, 2866, 1585, 1290, 1036, 795 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>S 304,1365, encontrado 304,1365.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 3:0,05 v/v) fornecendo 76 mg de **13C** como um óleo amarelo com rendimento de 25%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

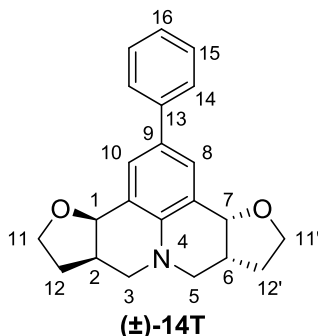
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,68-1,77 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,22-2,34 (m, 2H, H-12β e H-12β), 2,42 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,54-2,60 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,59 (dd, 2H, *J* = 2,7 e 9,0 Hz, H-3α e H-5α), 2,97 (dd, 2H, *J* = 3,3 e 9,0 Hz, H-3β e H-5β), 3,82 (td, 2H, *J* = 6,0 e 9,0 Hz, H-11α e H-11'α), 3,97 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,4 Hz, H-11β e H-11'β), 4,51 (d, 2H, *J* = 3,9 Hz, H-1 e H-7), 7,34 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,2 (SCH<sub>3</sub>), 30,1 (C-12 e C-12'), 35,3 (C-2 e C-6), 51,3 (C-3 e C-5), 65,3 (C-11 e C-11'), 75,5 (C-1 e C-7), 122,9 (C-7' e C-10'), 126,5 (C-8 e C-10), 128,1 (C-9), 132,3 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2928, 2851, 2813, 1589, 1290, 1051, 731.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>S 304,1365, encontrado 304,1368.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 3:0,1 v/v) fornecendo 134 mg de (±)-**14T** como um sólido amarelo com rendimento de 40%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 113,2-113,8 °C.

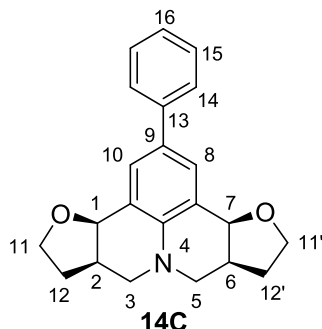
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,87-1,98 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,12-2,23 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,56-2,66 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,86 (dd, 2H, *J* = 7,6 e 11,4 Hz, H-3α e H-5β), 3,01 (dd, 2H, *J* = 4,5 e 11,4 Hz, H-3β e H-5α), 3,81 (td, 2H, *J* = 7,5 e 8,4 Hz, H-11α e H-11'α); 3,92 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11β e H-11'β), 4,80 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-1 e H-7), 7,22 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, H-16), 7,35 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, H-15), 7,54 (s, 2H, H-8 e H-10), 7,57 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz, H-14).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,5 (C-12 e C-12'), 36,2 (C-2 e C-6), 51,3 (C-3 e C-5), 65,8 (C-11 e C-11'), 75,6 (C-1 e C-7), 122,5 (C-7' e C-10'), 126,1 (C-16), 126,4 (C-14), 128,5 (C-8 e C-10), 129,2 (C-15), 130,9 (C-9), 140,7 (C-13), 143,1 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 2930, 2869, 2829, 1614, 1487, 1453, 1048, 731, 697 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> 334,1801, encontrado 334,1799.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 3:0,1 v/v) fornecendo 63 mg de **14C** como um sólido amarelo com rendimento de 19%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

**T.F** = 94,7-95,6 °C

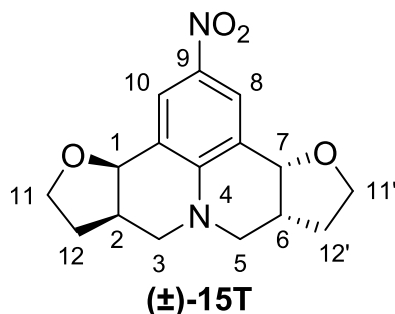
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,70-1,79 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,24-2,36 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,49-2,61 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,64 (dd, 2H, *J* = 10,5 e 12,0 Hz, H-3α e H-5α), 2,97 (dd, 2H, *J* = 4,5 e 10,5 Hz, H-3β e H-5β), 3,85 (td, 2H, *J* = 6,3 e 8,7 Hz, H-11α e H-11'α), 3,99 (td, 2H, *J* = 6,3 e 8,1 Hz, H-11β e H-11'β), 4,60 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz, H-1 e H-7), 7,25 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, H-16), 7,37 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, H-15), 7,59 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, H-14), 7,61 (s, 2H, H-8 e H-10),

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30,1 (C-12 e C-12'), 35,4 (C-2 e C-6), 51,1 (C-3 e C-5), 65,1 (C-11 e C-11'), 75,9 (C-1 e C-7), 121,8 (C-7' e C-10'), 126,1 (C-16), 126,3 (C-14), 128,5 (C-8 e C-10), 129,7 (C-15), 130,7 (C-9), 140,6 (C-13), 143,5 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2926, 2862, 2822, 1616, 1485, 1451, 1056, 772, 703 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> 334,1801, encontrado 334,1803.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 2:0,5 v/v) fornecendo 70 mg de (±)-**15T** como um sólido amarelo com rendimento de 23%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 156,7-157,8 °C.

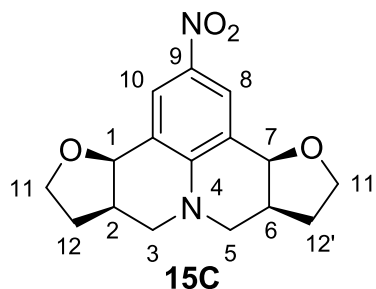
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,80-1,89 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,17-2,28 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,50-2,61 (m, 2H, H-2 e H-6), 3,05 (dd, 2H, *J* = 8,5 e 12,0 Hz, H-3α e H-5β), 3,20 (dd, 2H, *J* = 4,9 e 12,0 Hz, H-3β e H-5α), 3,85 (td, 2H, *J* = 7,5 e 8,4 Hz, H-11α e H-11'α), 3,89 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11β e H-11β), 4,69 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz, H-1 e H-7), 8,16 (s, 2H, H-8 e H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,1 (C-12 e C-12'), 35,0 (C-2 e C-6), 50,3 (C-3 e C-5), 65,5 (C-11 e C-11'), 74,7 (C-1 e C-7), 120,7 (C-7' e C-10'), 127,2 (C-8 e C-10), 137,7 (C-9), 147,8 (C-4).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2966, 2919, 2883, 2850, 1603, 1286, 1055, 897, 748 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 303,1339, encontrado 303,1338.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 2:0,5 v/v) fornecendo 69 mg de **15C** como um sólido amarelo com rendimento de 22%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 131,2-132,3 °C.

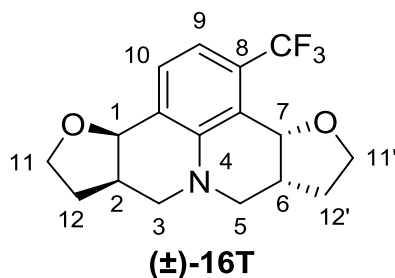
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,72-1,80 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,24-2,36 (m, 2H, H-12β e H-12β), 2,44-2,53 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,82 (dd, 2H, *J* = 11,7 e 12,0 Hz, H-3α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

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,6 (C-12 e C-12'), 34,5 (C-2 e C-6), 50,2 (C-3 e C-5), 65,0 (C-11 e C-11'), 75,1 (C-1 e C-7), 120,2 (C-7' e C-10'), 127,6 (C-8 e C-10), 137,4 (C-9), 148,8 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2964, 2932, 2884, 2839, 1606, 1267, 1051, 881, 749 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 303,1339, encontrado 303,1338.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 2:0,1 v/v) fornecendo 124 mg de (±)-**16T** como um sólido marrom com rendimento de 38%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

**T.F** = 102,3-102,8 °C.

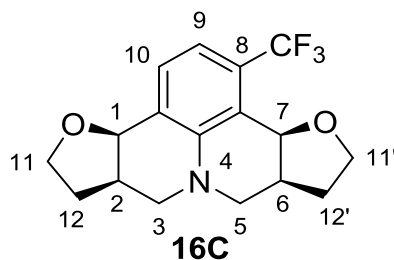
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,81-1,94 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,11-2,28 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,51-2,67 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,84-2,97 (m, 2H, H-3α e H-5β), 3,12 (dd, 2H, *J* = 4,2 Hz, *J* = 11,7 Hz, H-3α e H-5α), 3,76-3,97 (m, 4H, H-11α, H-11'α, H-11β e H-11'β), 4,79 (d, 1H, *J* = 6,6, H-1), 4,94 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz, H-7), 7,08 (d, 1H, *J* = 7,8, H-10), 7,35 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-9).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,4 (C-12), 29,8 (C-12'), 35,2 (C-6), 36,1 (C-2), 51,0 (C-5), 51,8 (C-3), 65,2 (C-11), 66,1 (C-11'), 71,7 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 1,5 Hz, C-7), 75,4 (C-1), 115,8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 6,0 Hz, C-9), 118,8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 1,2 Hz, C-7'), 122,6 (C-10'), 126,4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 2,4 Hz, C-10), 130,6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 29,7 Hz, CF<sub>3</sub>), 130,7 (C-8), 145,3 (C-4).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 2936, 2873, 1436, 1300, 1113, 1049, 818, 735 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> 326,1362, encontrado 326,1362.

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



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 2:0,1 v/v) fornecendo 117 mg de **16C** como um sólido marrom com rendimento de 36%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

**T.F** = 81,4-82,3 °C.

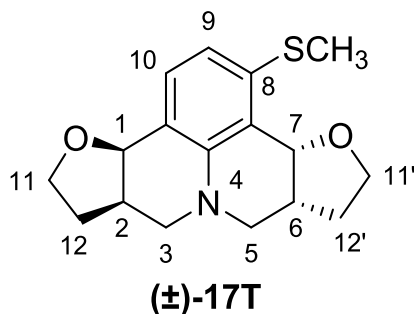
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,70-1,79 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,20-2,34 (m, 2H, H-12β e H-12β), 2,36-2,54 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,68 (t, 1H, *J* = 12,0 Hz, H-3α e H-5β), 2,78 (t, 1H, *J* = 12,0 Hz, H-3β e H-5α), 3,74-3,90 (m, 4H, H-11α, H-11'α, H-11β e H-11'β), 3,92-4,04 (m, 2H), 4,51 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, 1, H-1), 4,76 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz, H-7), 7,09 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-9), 7,40 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,5 (C-12), 30,0 (C-12'), 34,3 (C-6), 35,0 (C-2), 50,0 (C-5), 51,4 (C-3), 64,4 (C-11), 65,1 (C-11'), 71,8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 1,5 Hz, C-7), 75,7 (C-1), 115,4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 6,1 Hz, C-9), 118,0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 1,5 Hz, C-7'), 122,7 (C-10'), 125,4 (C-10), 131,0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 29,7 Hz, CF<sub>3</sub>), 131,4 (C-8), 145,1 (C-4).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2937, 2879, 1435, 1300, 1114, 1051, 825, 732 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> 326,1362, encontrado 326,1364.

(3*b*R,6*a*R,9*a*R,12*a*R)-1-(methylthio)-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinolone ((±)-**17T**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 2:0,1 v/v) fornecendo 91 mg de (±)-**17T** como um óleo marrom com rendimento de 30%.

#### DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

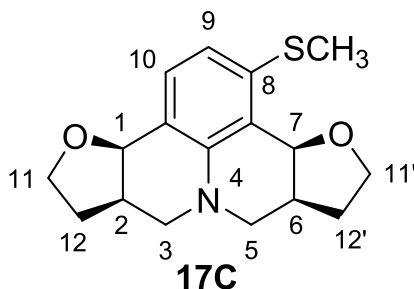
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,81-2,00 (m, 2H, H-12 $\alpha$  e H-12' $\alpha$ ), 2,07-2,26 (m, 2H, H-12 $\beta$  e H-12' $\beta$ ), 2,44 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,85-2,94 (m, 2H, H-2 e H-6), 3,03 (dd, 2H, *J* = 4,2 e 11,7 Hz, H-3 $\alpha$  e H-5 $\beta$ ), 2,98 (m, 2H, H-3 $\beta$  e H-5 $\alpha$ ), 3,72-3,94 (m, 4H, H-11 $\alpha$ , H-11' $\alpha$ , H-11 $\beta$  e H-11' $\beta$ ), 4,80 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz, H-1), 4,85 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz, H-7), 6,69 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, H-10), 7,23 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, H-9).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (atribuição); 15,9 (SCH<sub>3</sub>), 29,5 (C-12), 29,6 (C-12'), 35,8 (C-6), 36,5 (C-2), 51,3 (C-5), 51,9 (C-3), 65,3 (C-11), 65,9 (C-11'), 75,5 (C-7), 75,6 (C-1), 115,1 (C-9), 119,0 (C-7'), 119,4 (C-10'), 130,7 (C-10), 121,5 (C-8), 144,4 (C-4').

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  2924, 2866, 1586, 1293, 1048, 730 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>S 304,1365, encontrado 304,1367.

(3*b*R,6*a*R,9*a*S,12*a*S)-1-(methylthio)-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**17C**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 2:0,1 v/v) fornecendo 85 mg de **17C** como um óleo marrom com rendimento de 28%.

#### **DADOS ESPECTROSCÓPICOS:**

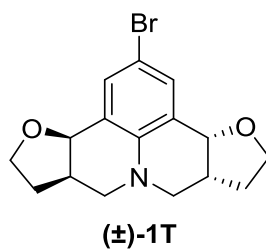
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,65-1,76 (m, 2H, H-12 $\alpha$  e H-12' $\alpha$ ), 2,19-2,32 (m, 2H, H-12 $\beta$  e H-12' $\beta$ ), 2,45 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,35-2,55 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,64 (td, 2H, *J* = 3,9 e 11,1 Hz, H-3 $\alpha$  e H-5 $\alpha$ ), 2,91 (td, 2H, *J*=4,8 e 11,1 H-3 $\beta$  e H-5 $\beta$ ), 3,71-3,03 (m, 4H, H-11 $\alpha$ , H-11' $\alpha$ , H-11 $\beta$  e H-11' $\beta$ ), 4,67 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, H-7), 4,49 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, H-1), 6,68 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, H-9), 7,29 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, H-10).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> = 77,00 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 15,8 (C-13), 29,7 (C-12), 30,1 (C-12'), 35,2 (C-6, C-2), 50,7 (C-5), 51,3 (C-3), 64,7 (C-11), 65,0 (C-11'), 73,9 (C-7), 75,9 (C-1), 114,5 (C-9), 118,1 (C-7'), 118,3 (C-10'), 131,4 (C-10), 141,8 (C-8), 144,5 (C-4).

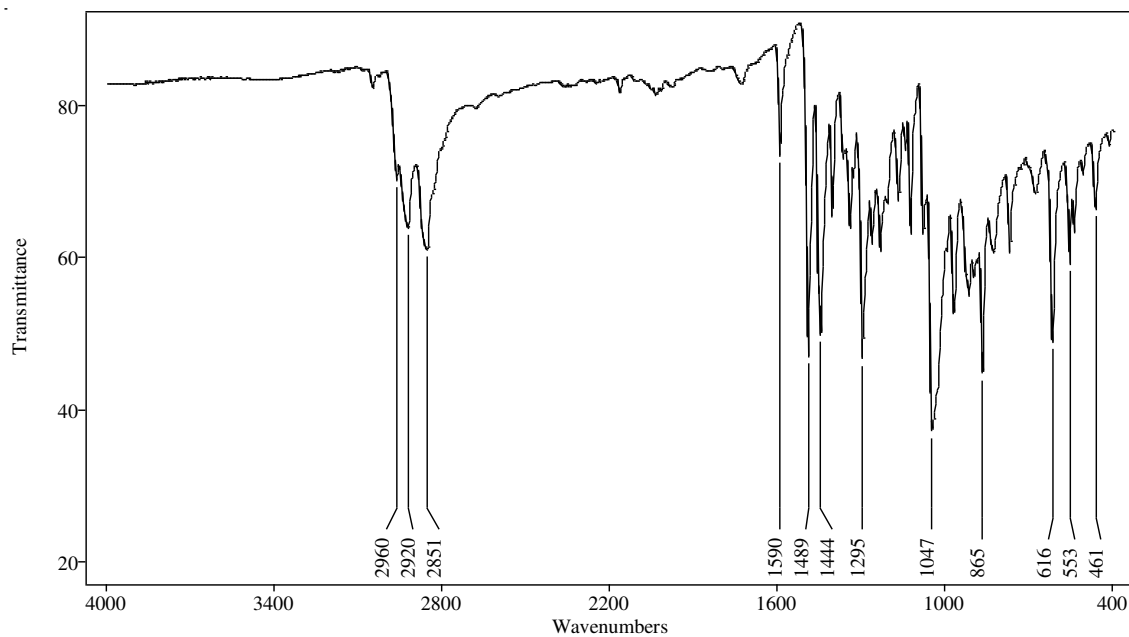
**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  : 2927, 2873, 1588, 1284, 1049, 731 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>S 304,1365, encontrado 304,1365.

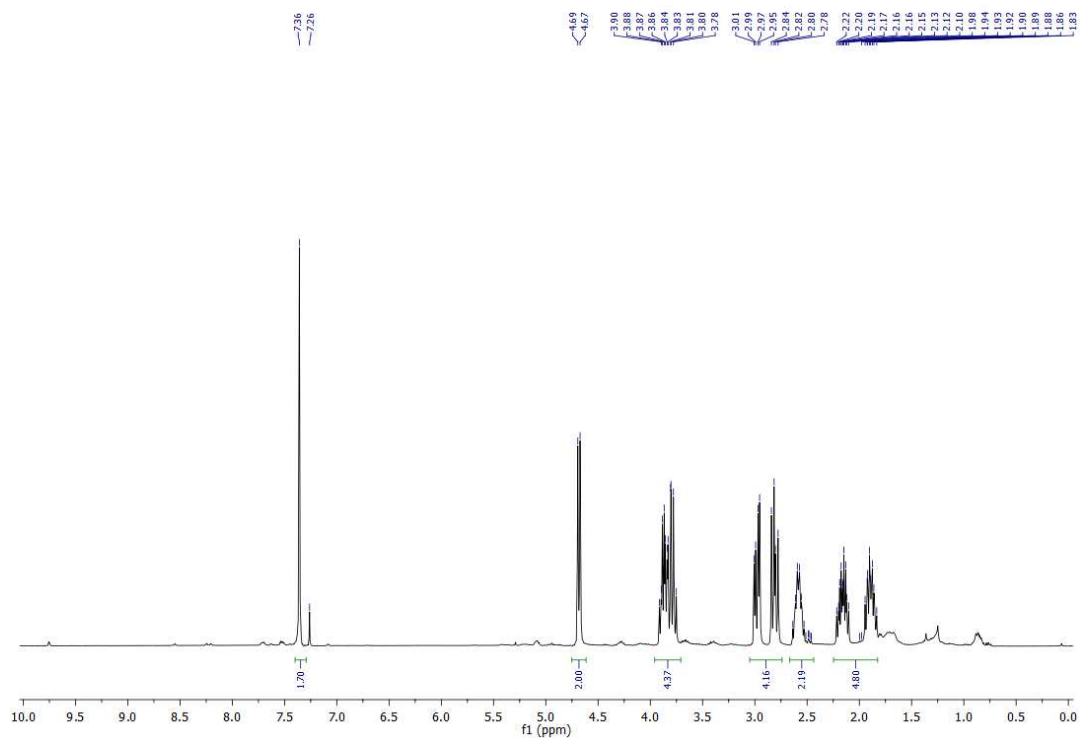
# Anexos



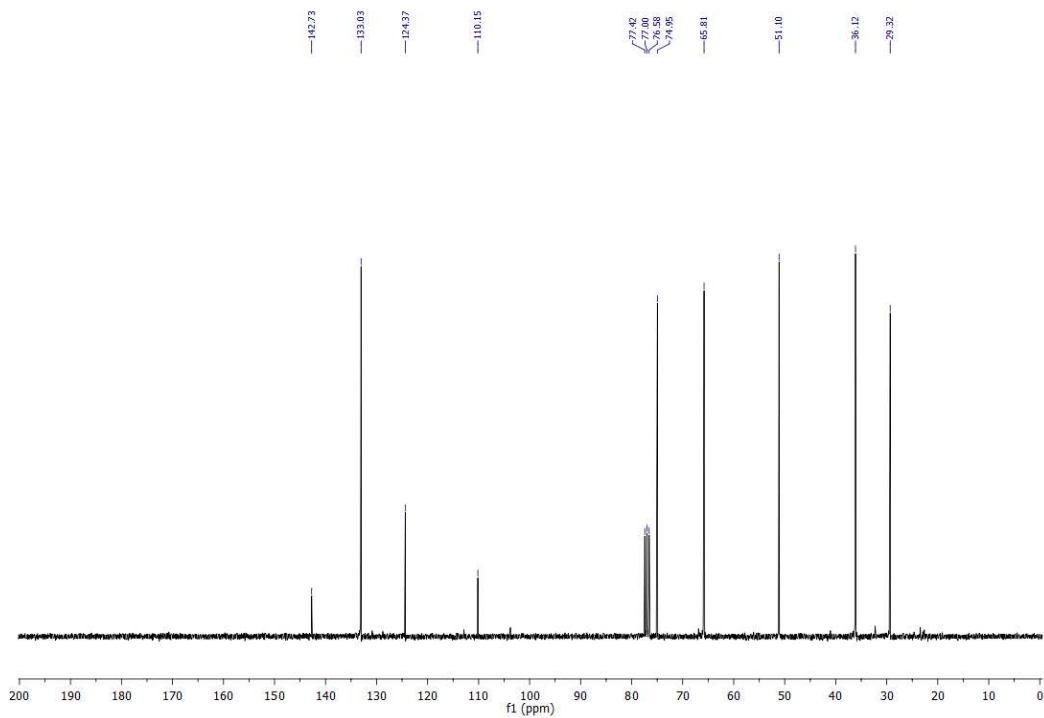
*(3bR,6aR,9aR,12aR)*-2-bromo-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline ((±)-1T).



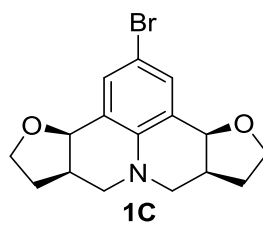
**Figura 44** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) 1T.



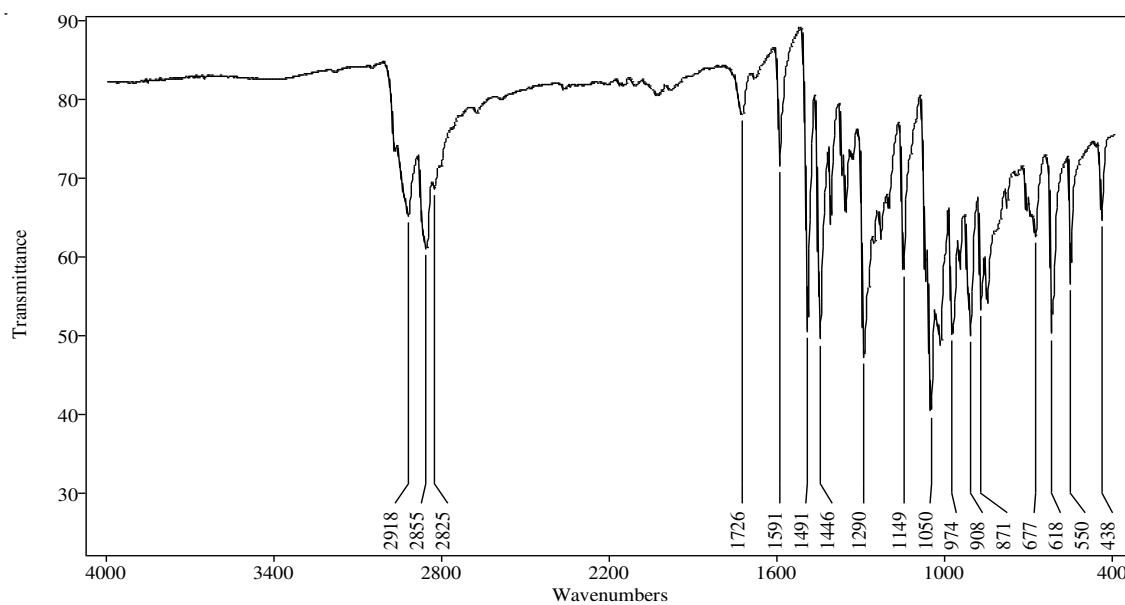
**Figura 45** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de  $(\pm)\text{-1T}$ .



**Figura 46** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de  $(\pm)\text{-1T}$ .



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



**Figura 47** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **1C**.

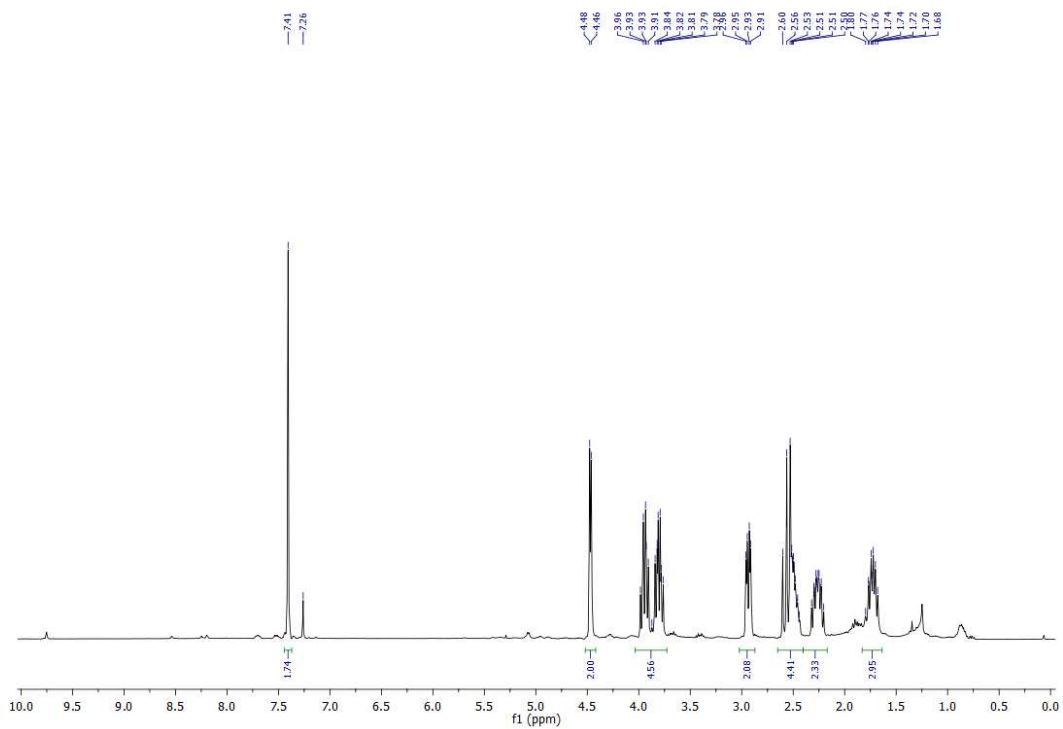


Figura 48 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **1C**.

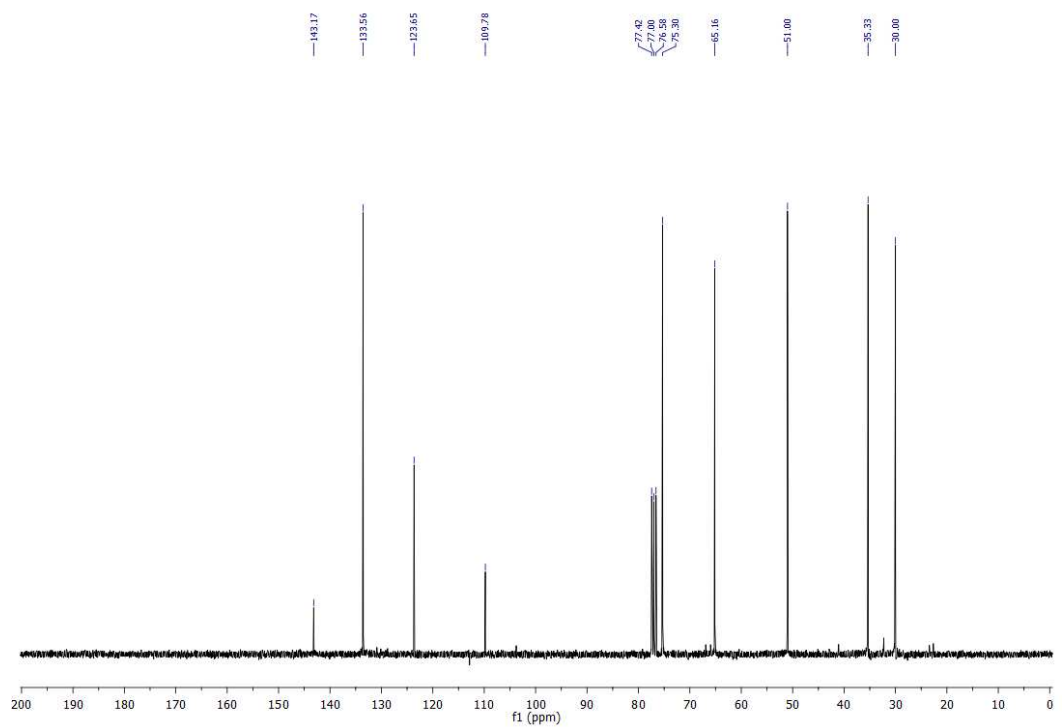
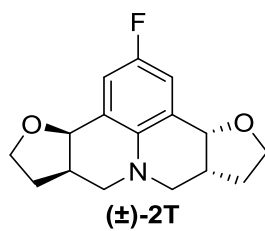
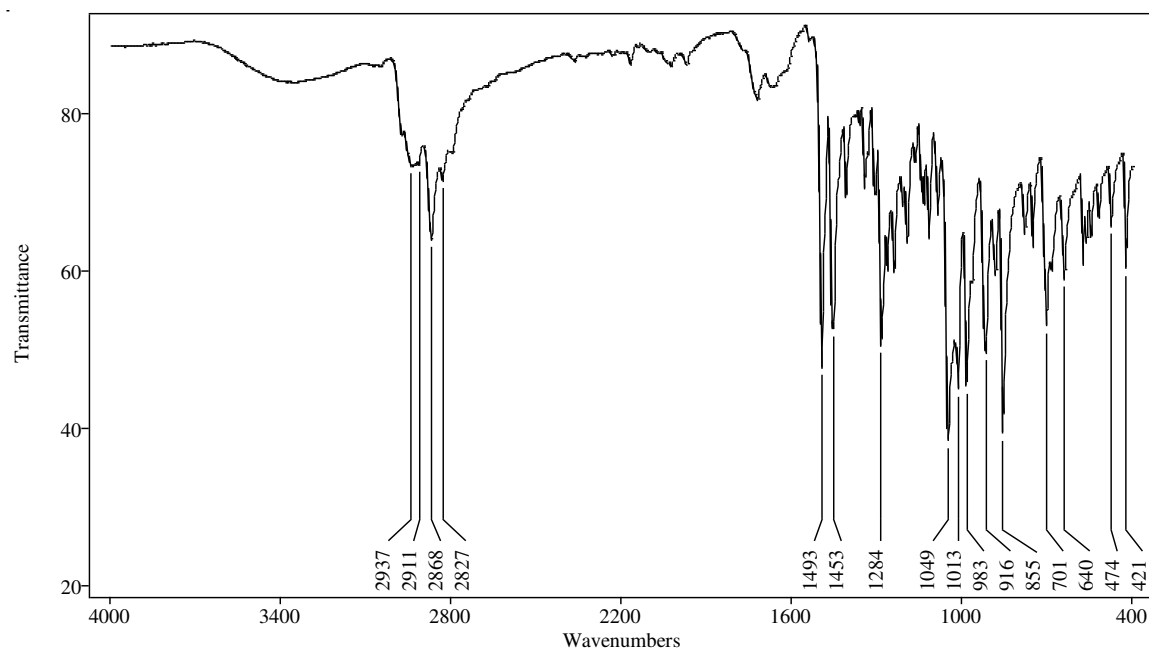


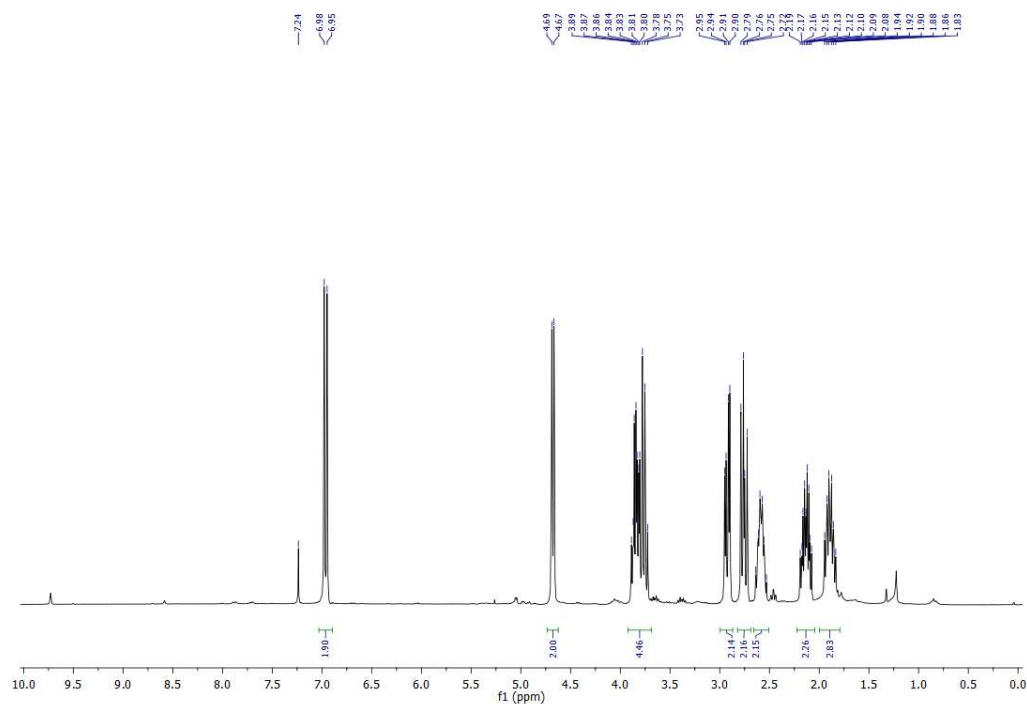
Figura 49 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **1C**.



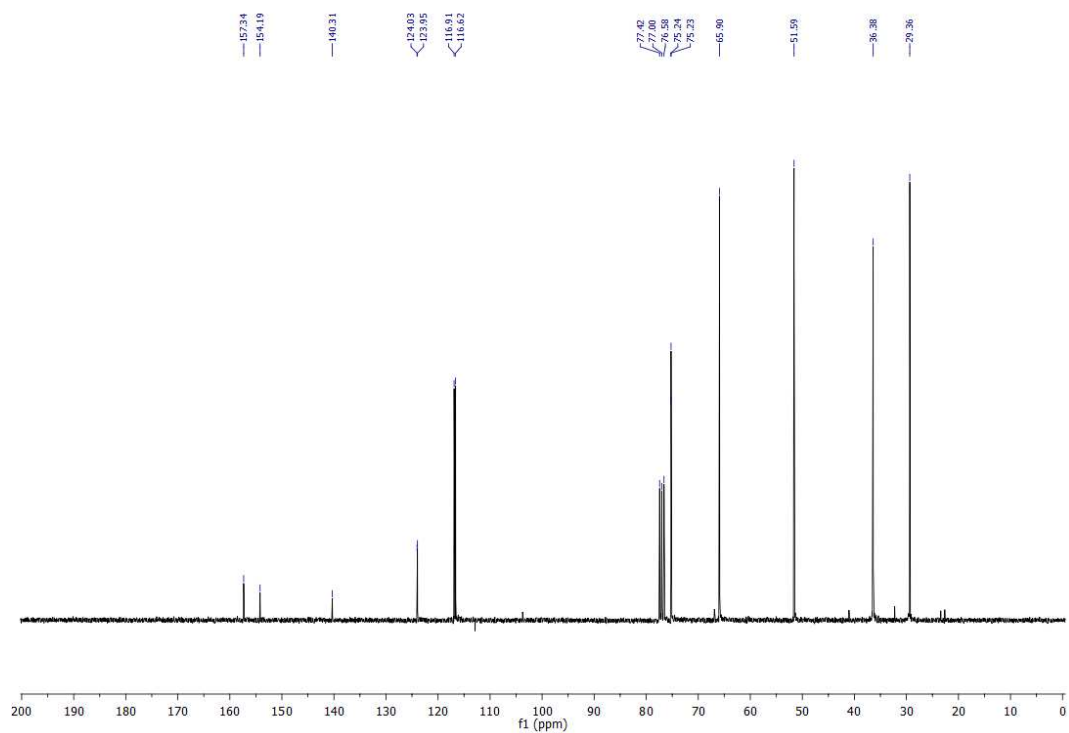
**(3*bR*,6*aR*,9*aR*,12*aR*)-2-fluoro-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline ((±)-2T).**



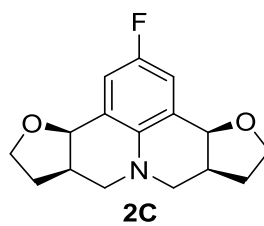
**Figura 50 - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) 2T.**



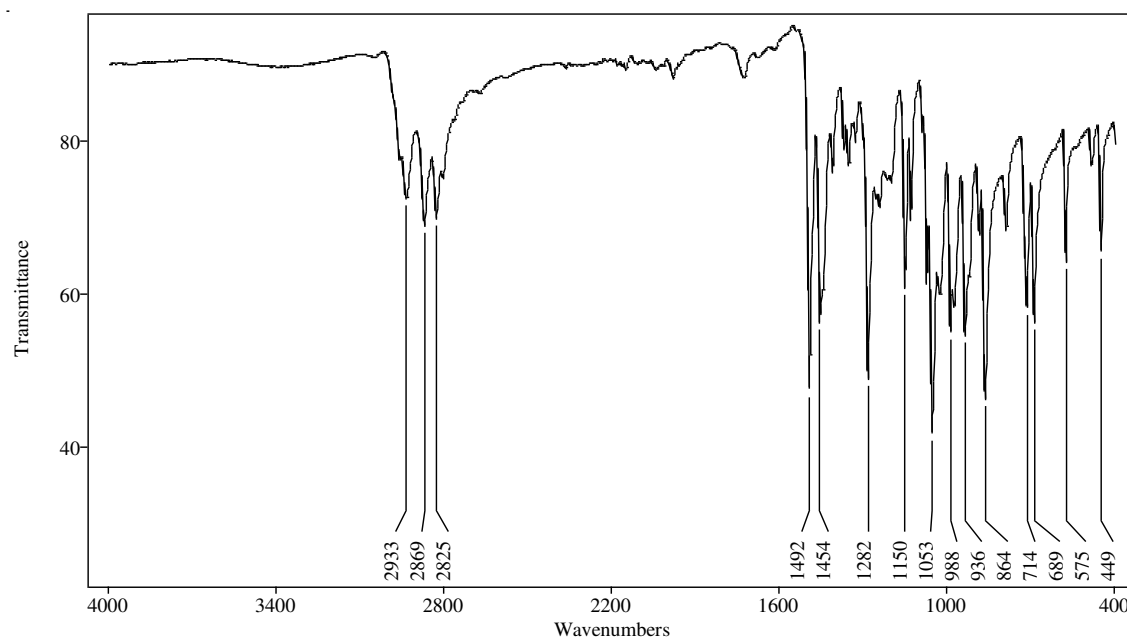
**Figura 51** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **2T**.



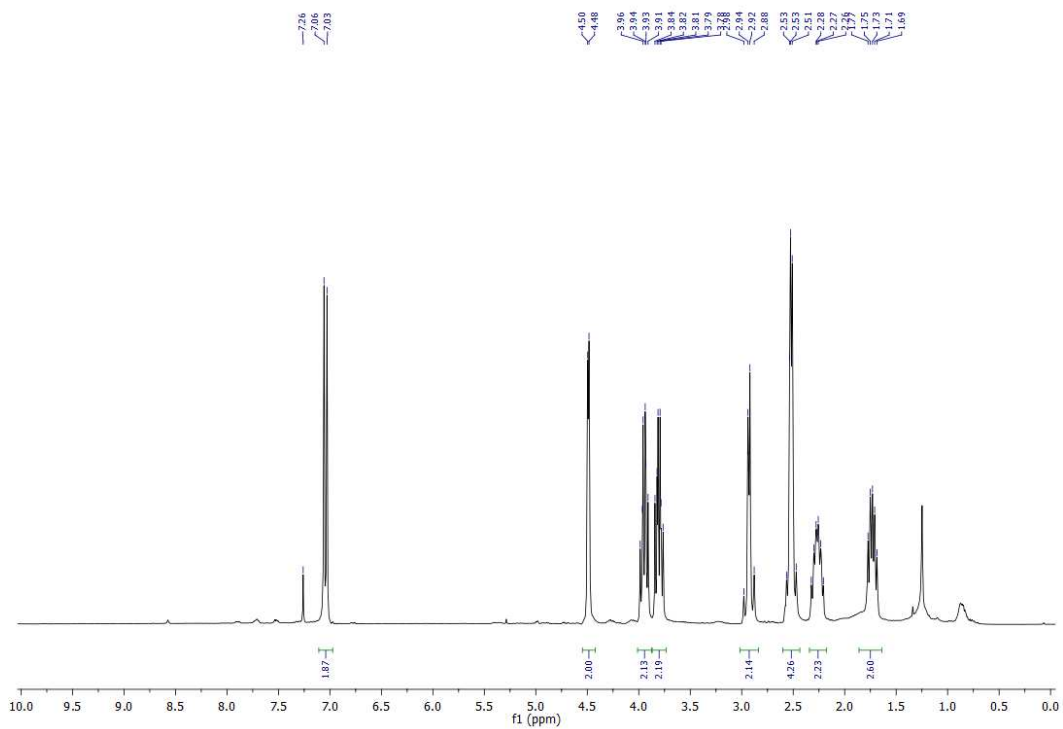
**Figura 52**- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **2T**.



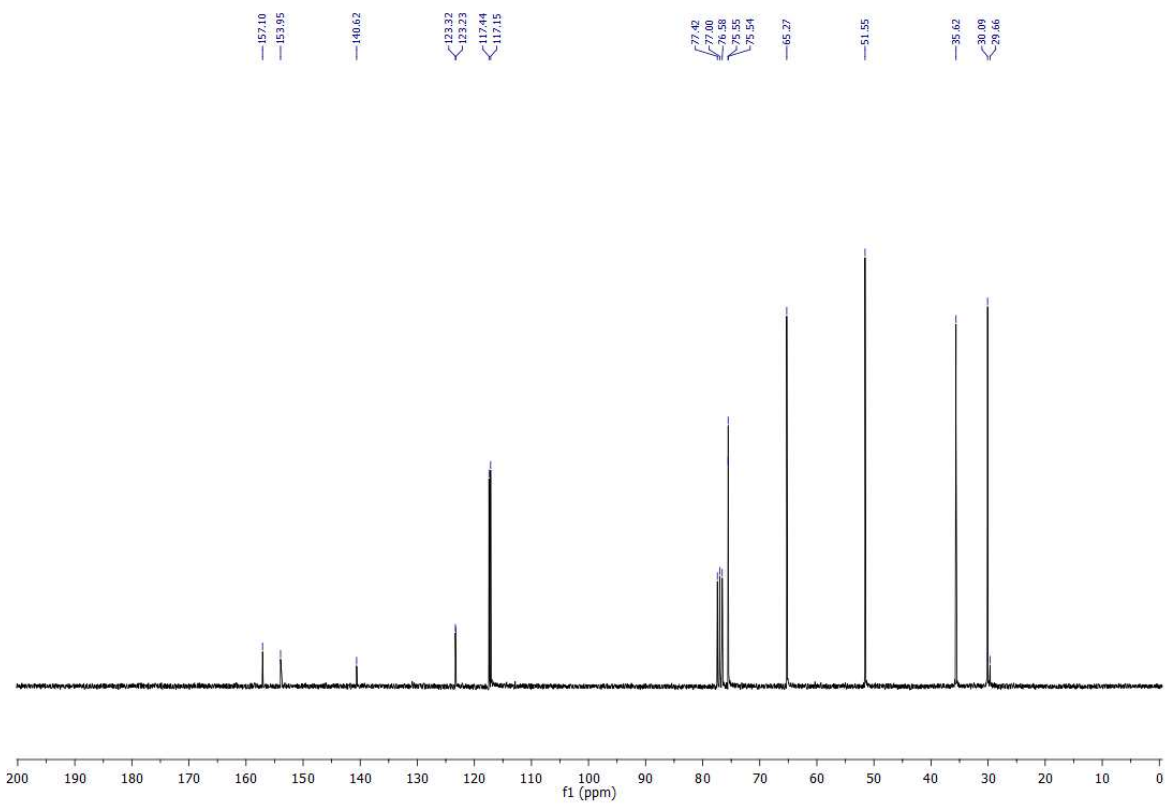
*(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-fluoro-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (2C).*



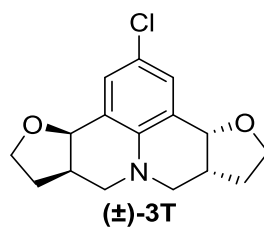
**Figura 53** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **2C**.



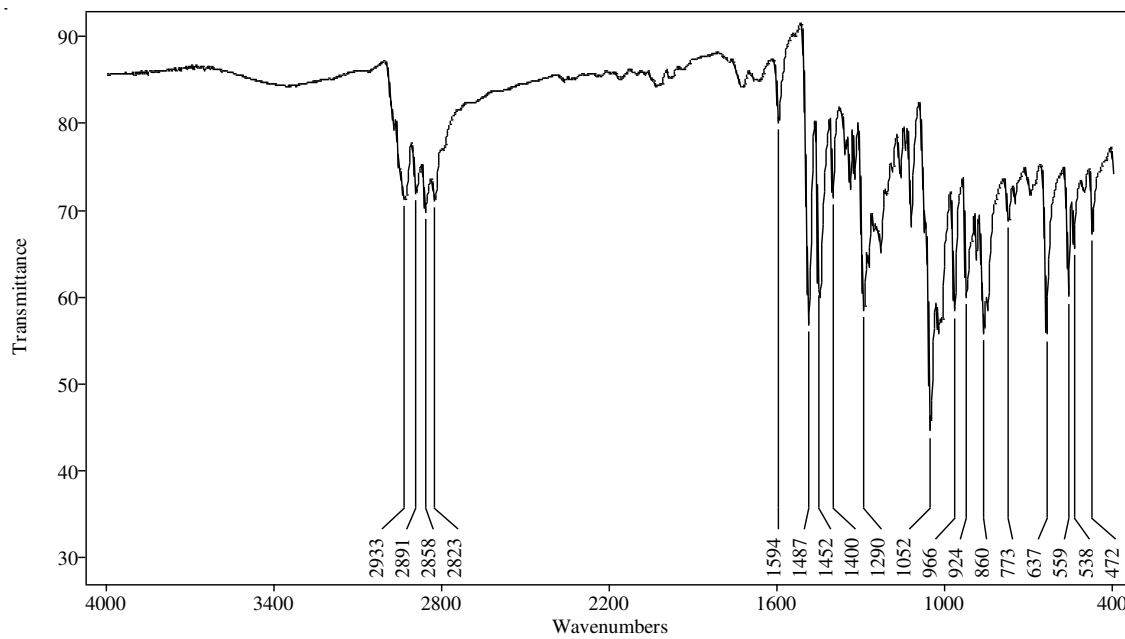
**Figura 54** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **2C**.



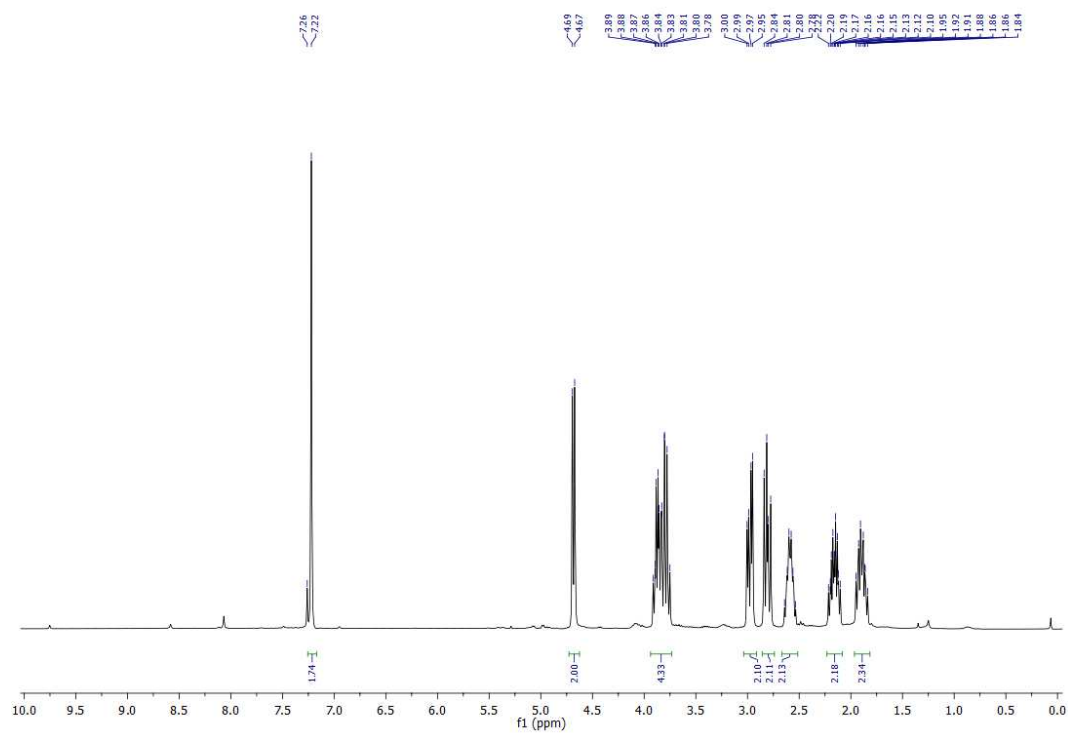
**Figura 55** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **2C**.



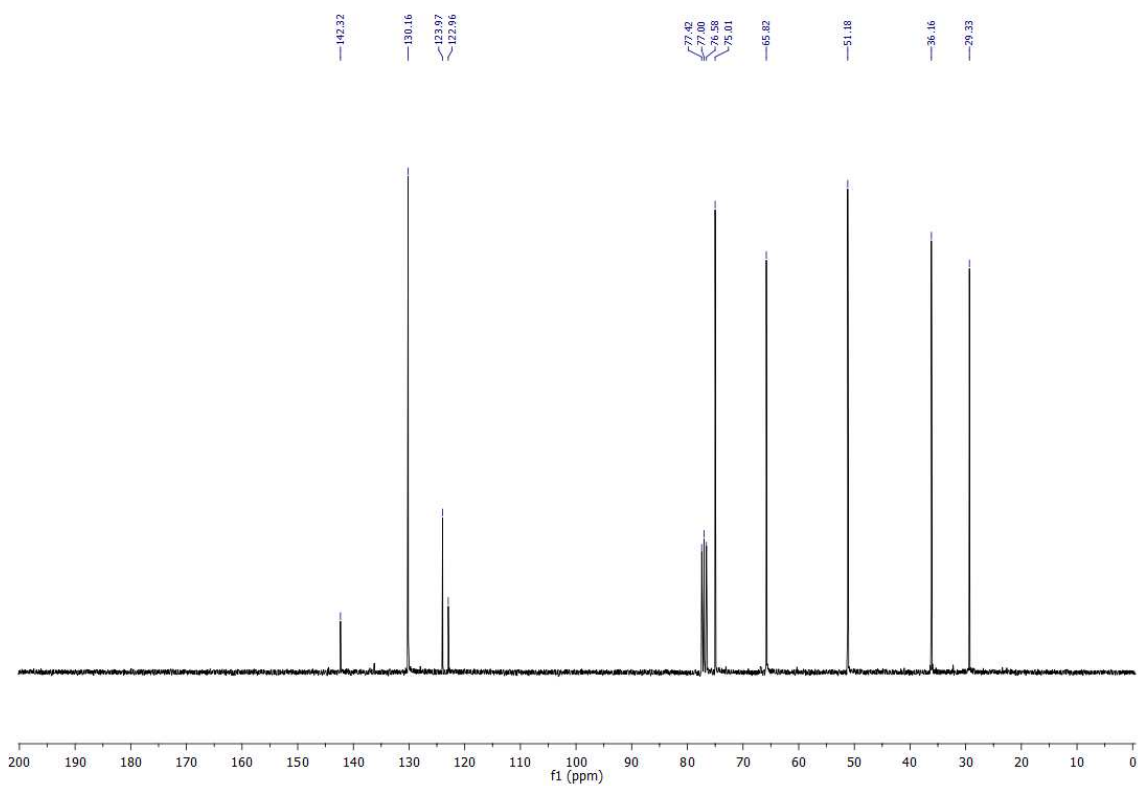
*(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-chloro-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-3T).*



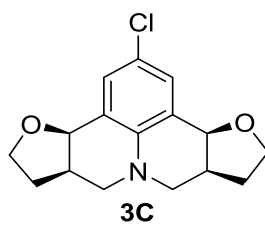
**Figura 56** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) 3T.



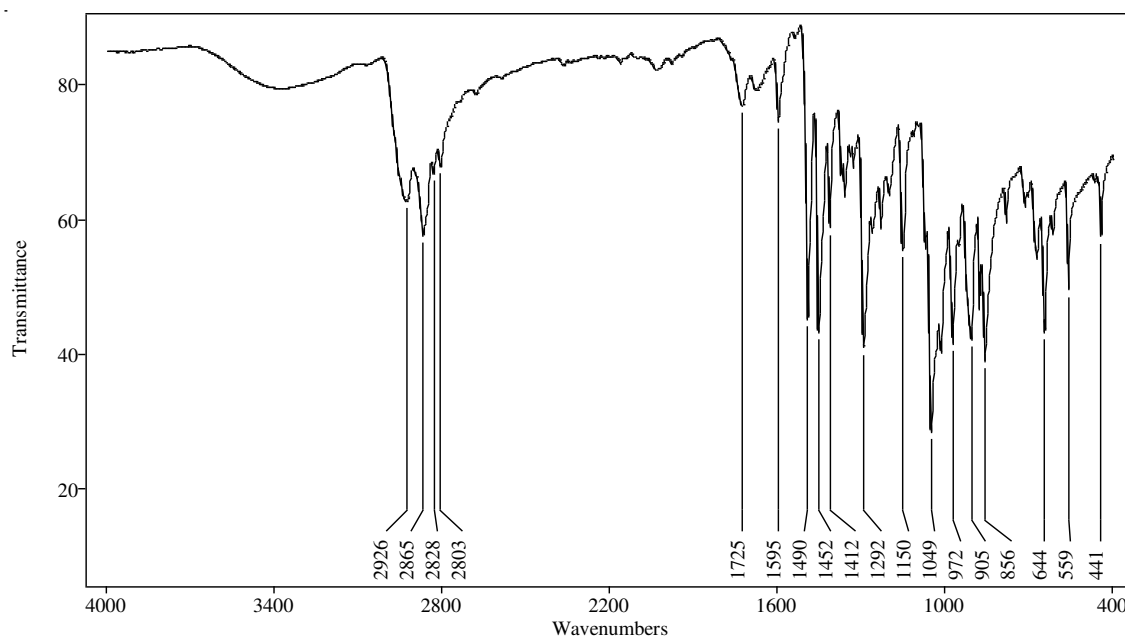
**Figura 57** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **3T**.



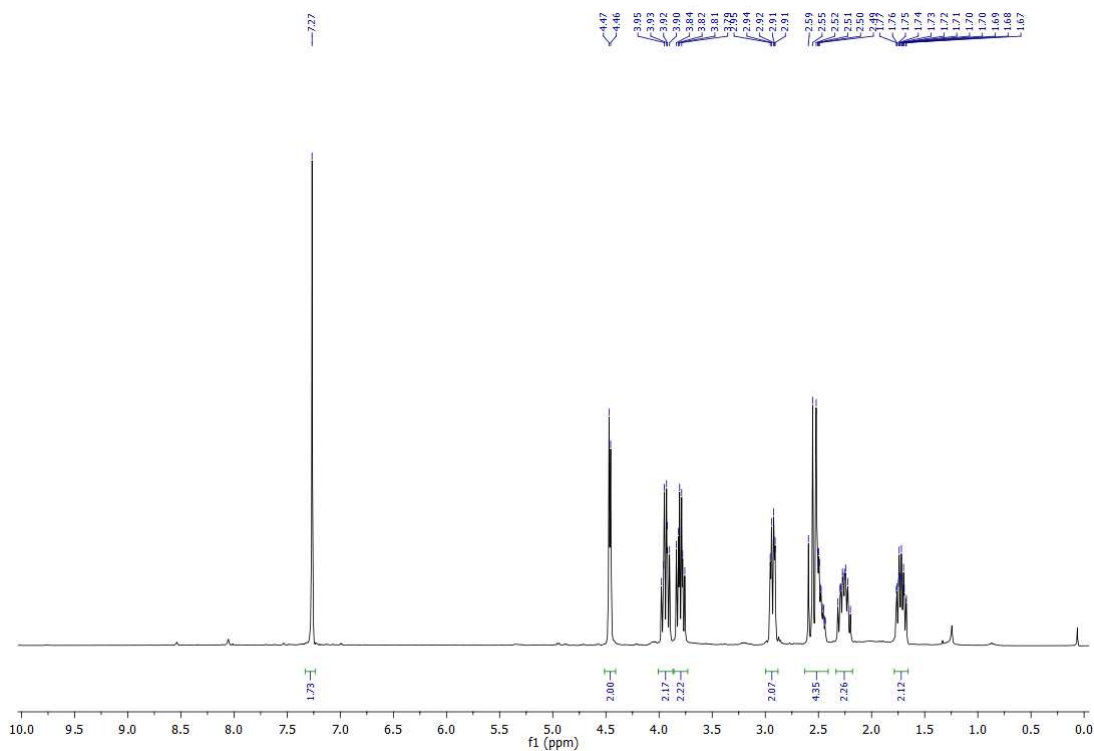
**Figura 58** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **3T**.



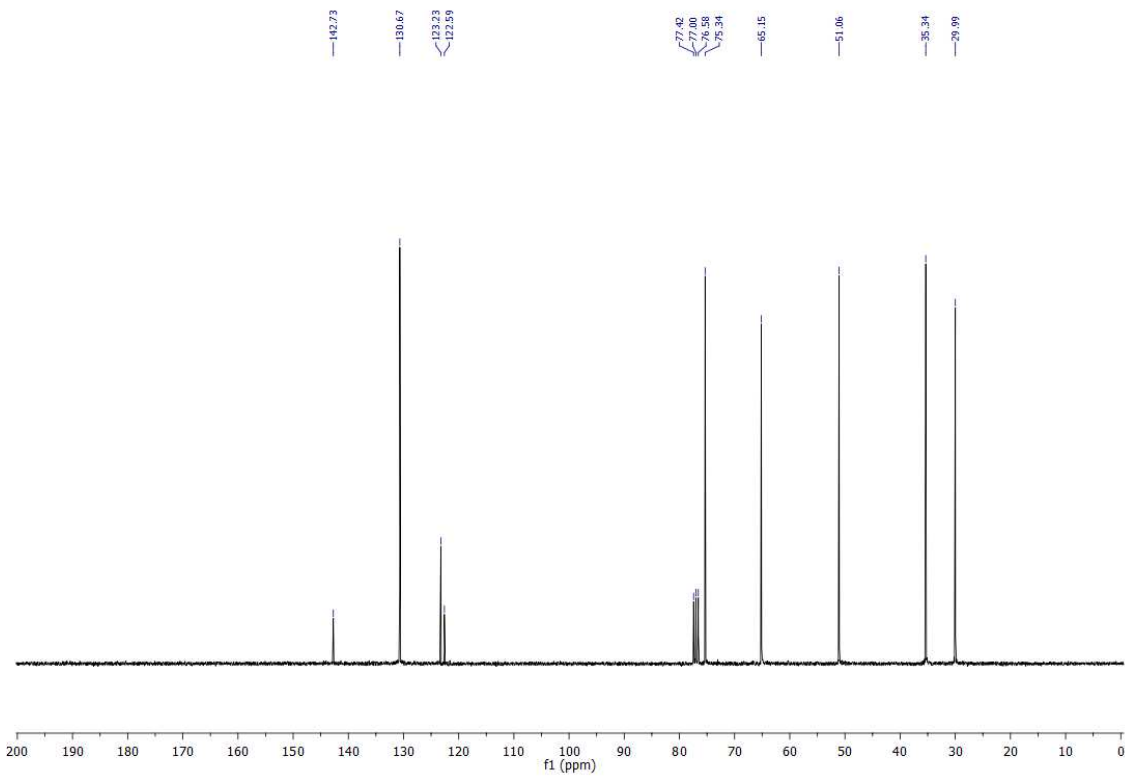
*(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-chloro-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (3C).*



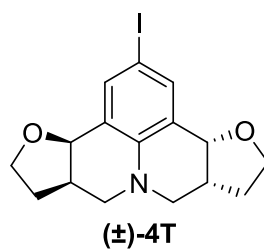
**Figura 59** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **3C**.



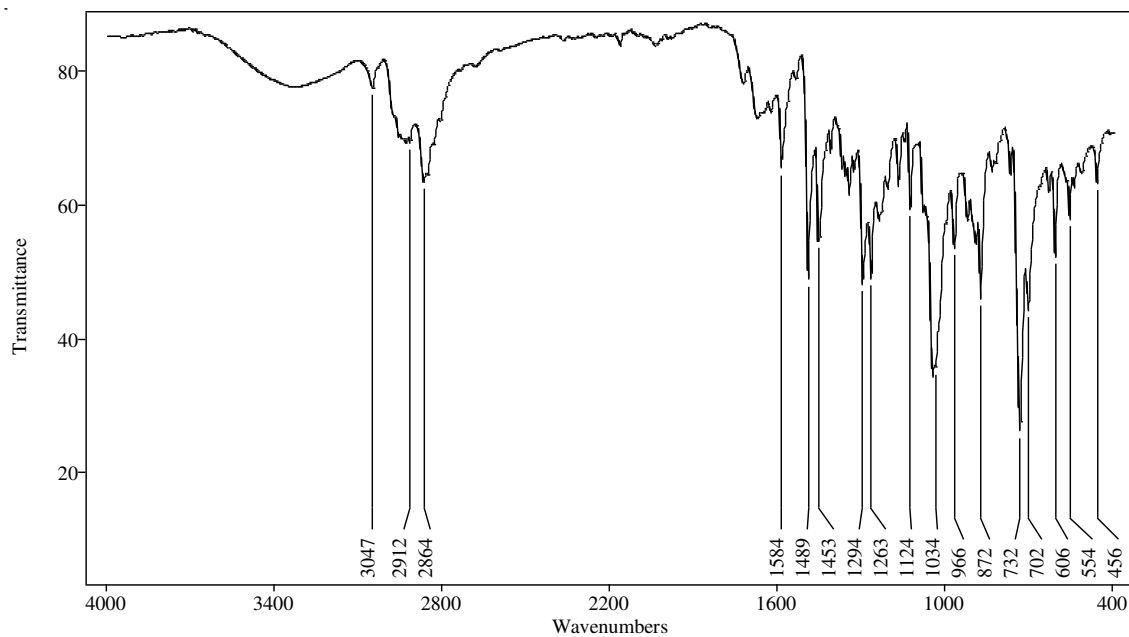
**Figura 60** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **3C**.



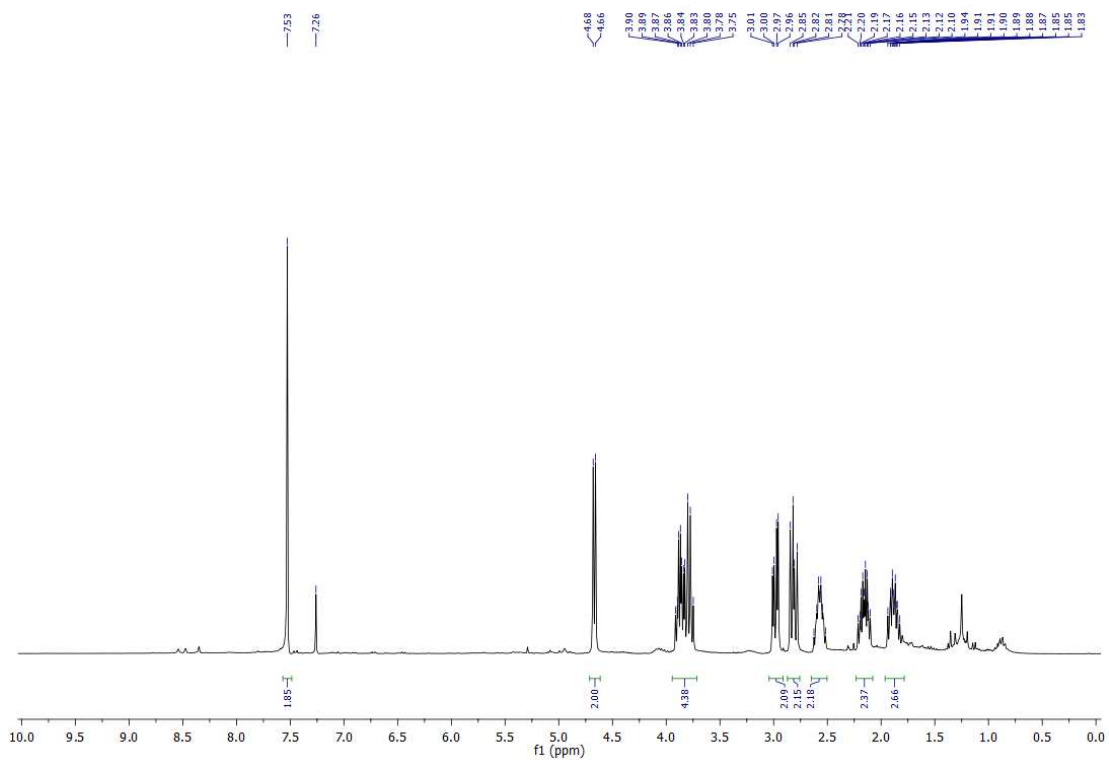
**Figura 61** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **3C**.



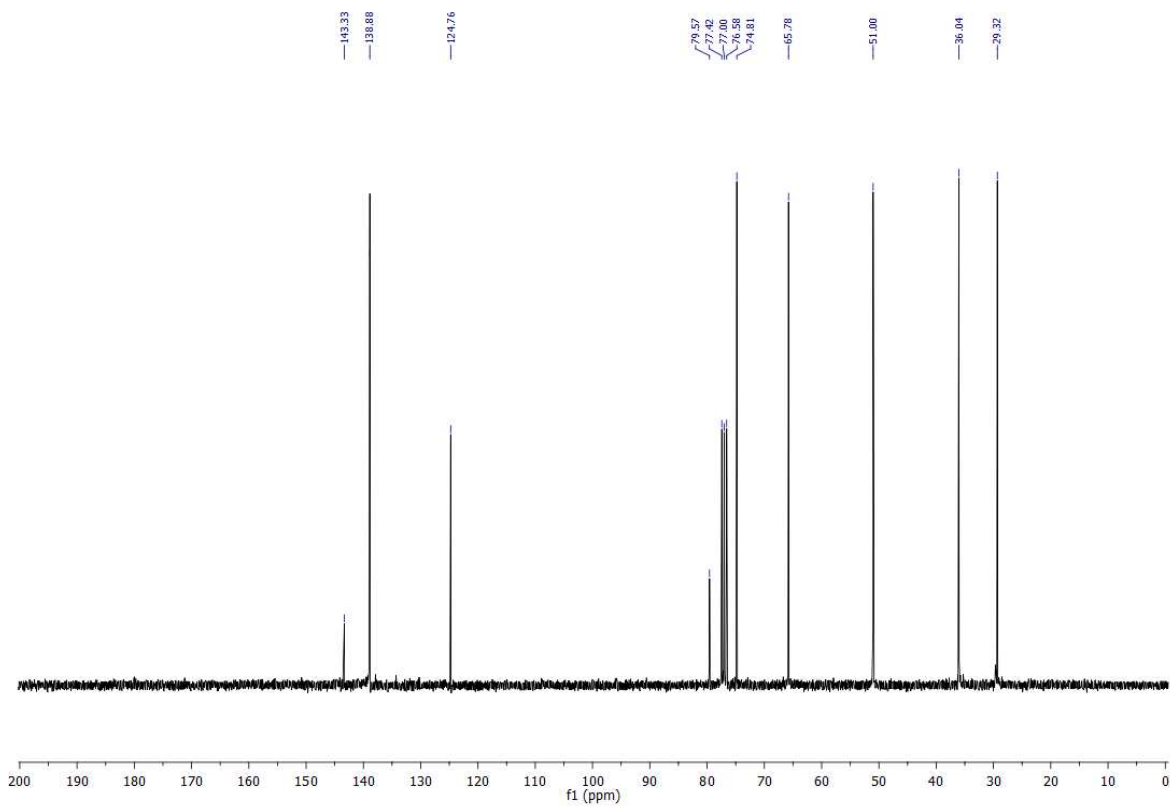
***(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-iodo-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-4T).***



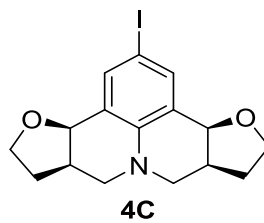
**Figura 62 - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) 4T.**



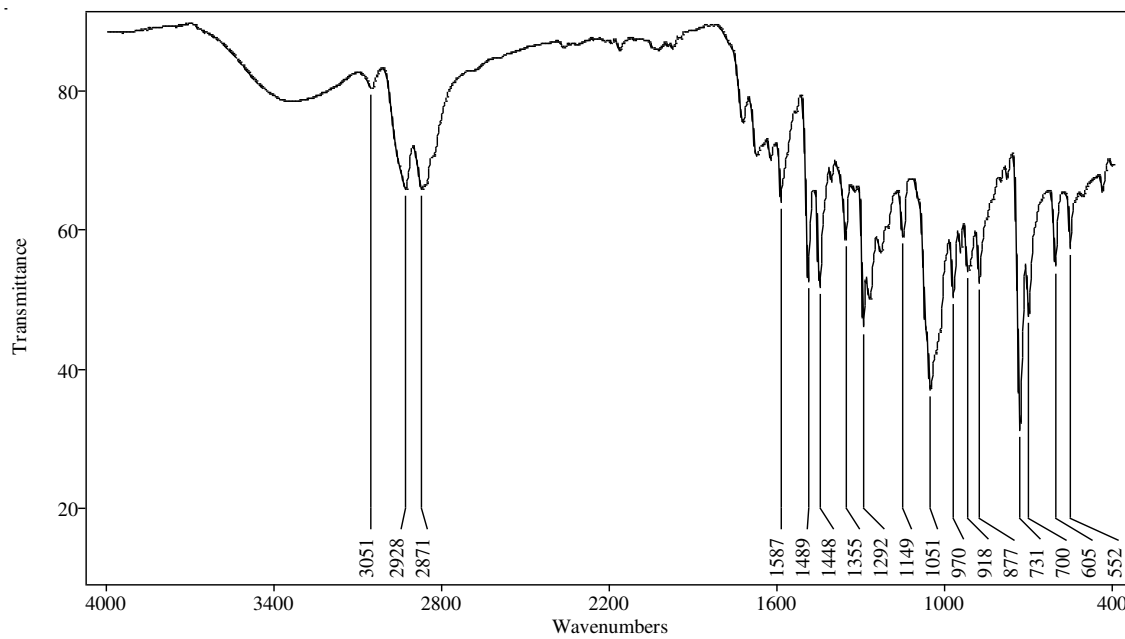
**Figura 63** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **4T**.



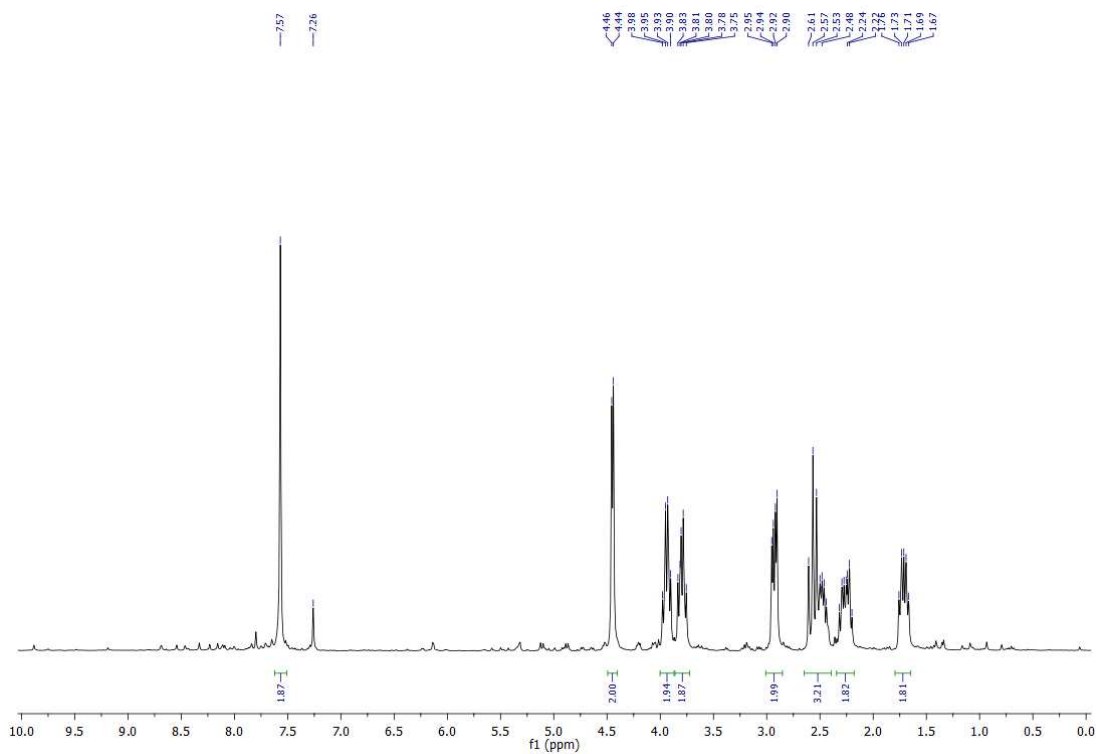
**Figura 64** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **4T**.



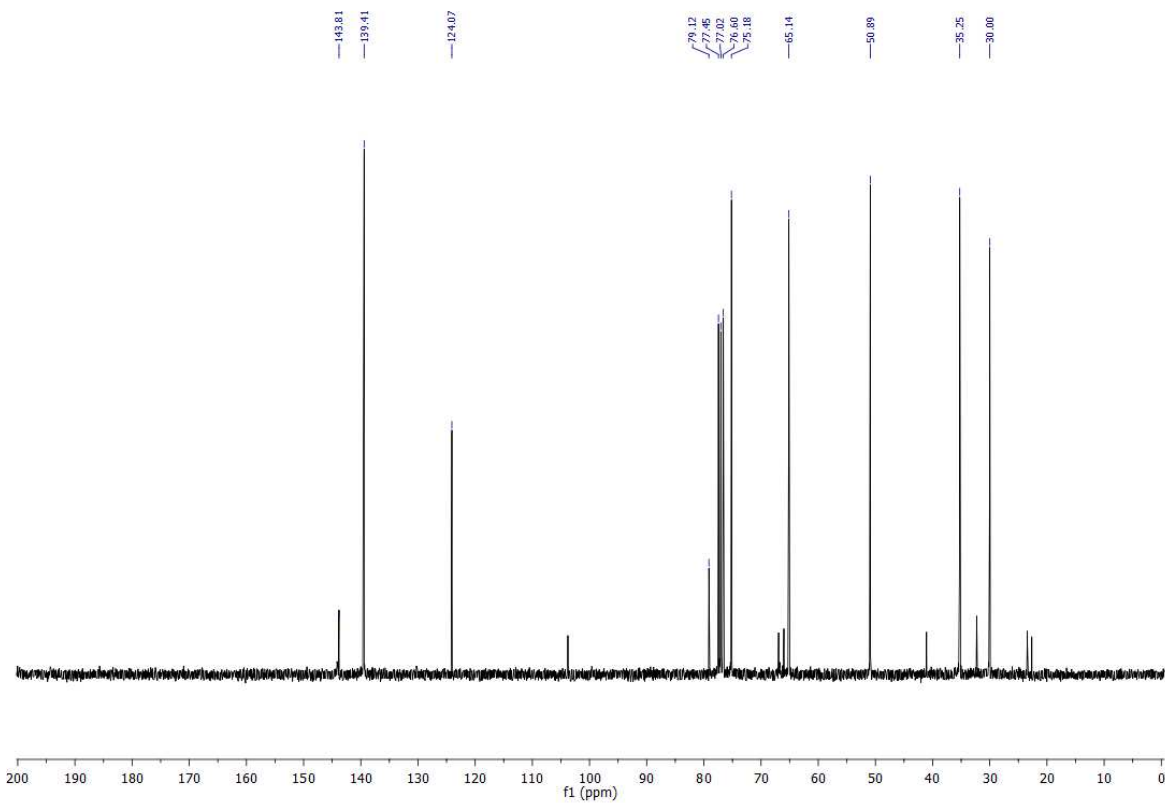
*(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-iodo-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (4C).*



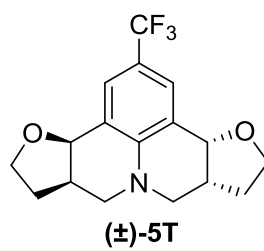
**Figura 65** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **4C**.



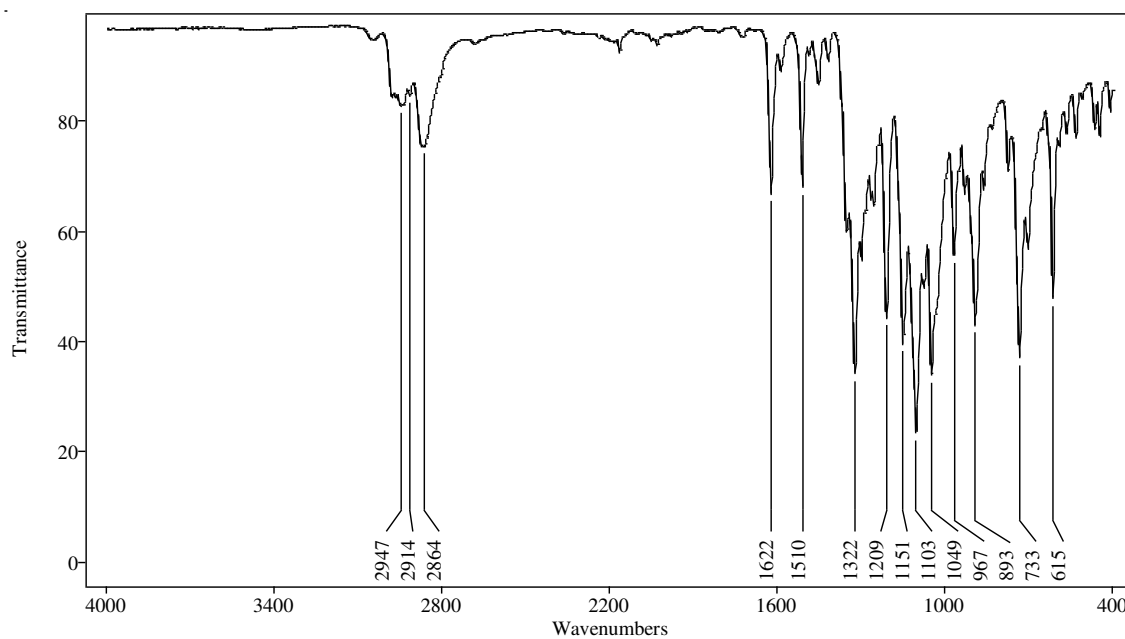
**Figura 66** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **4C**.



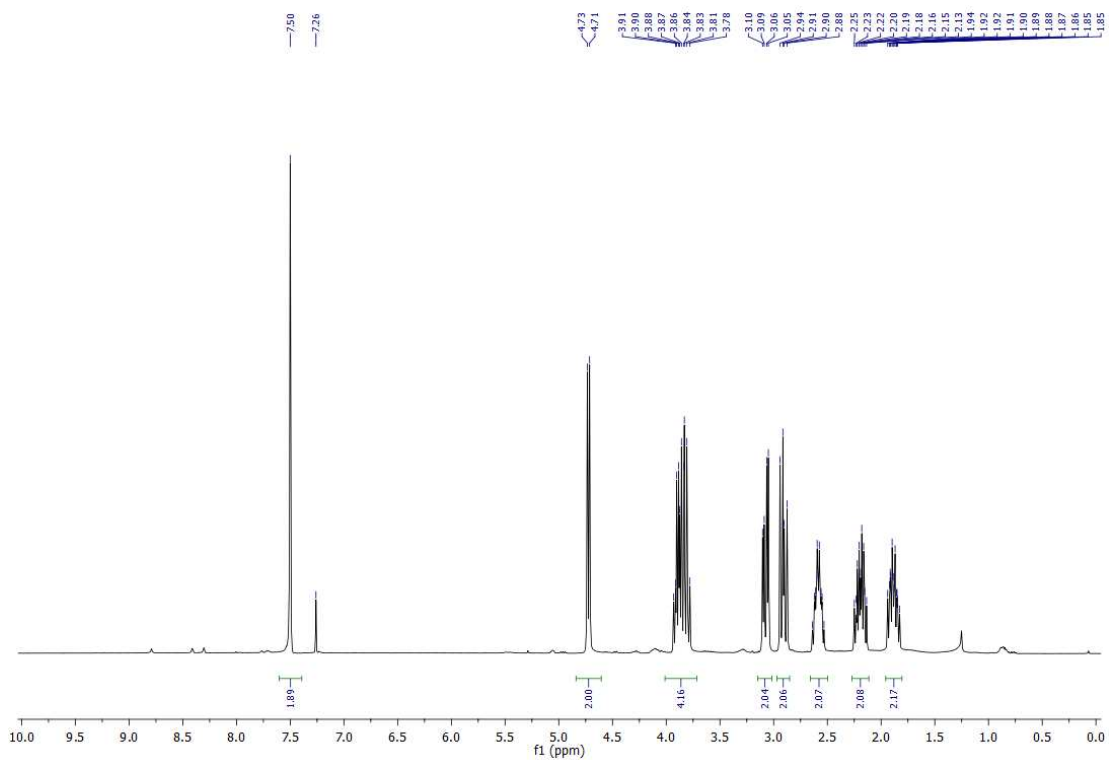
**Figura 67** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **4C**.



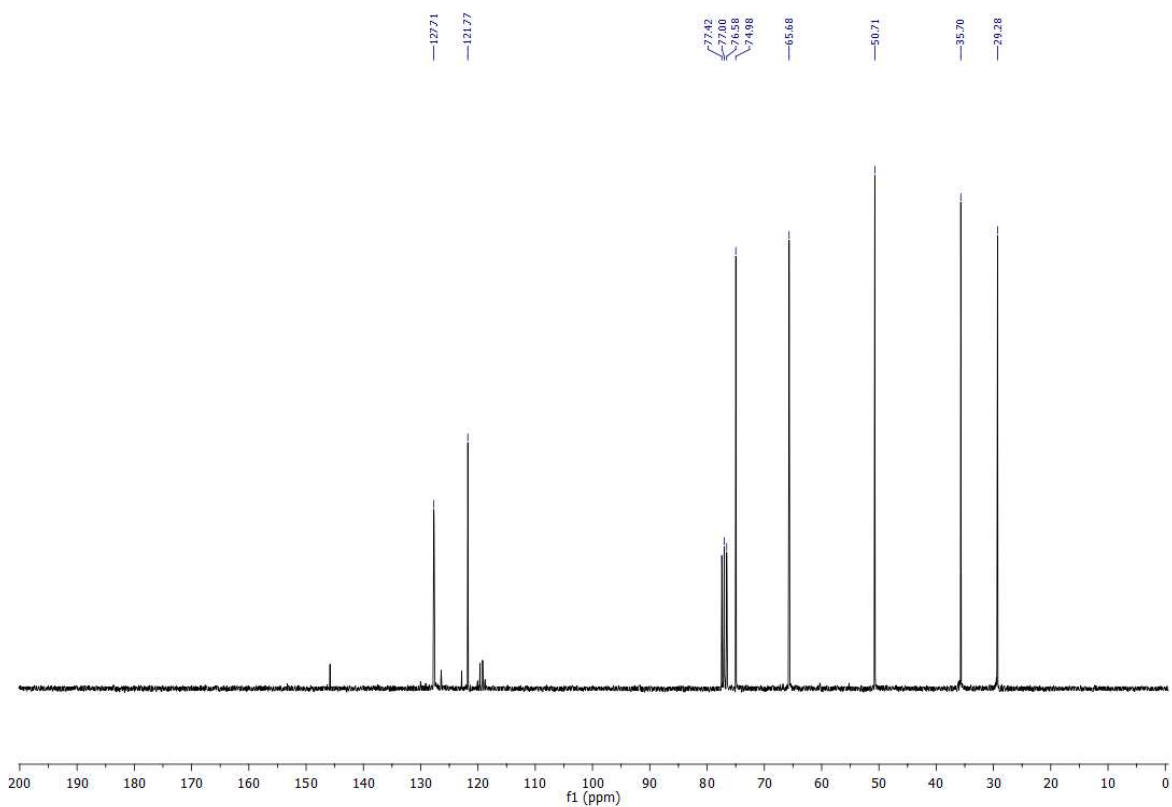
***(3bR,6aR,9aR,12aR)*-2-(trifluoromethyl)-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline ((±)-5T).**



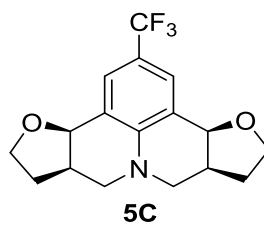
**Figura 68** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) **5T**.



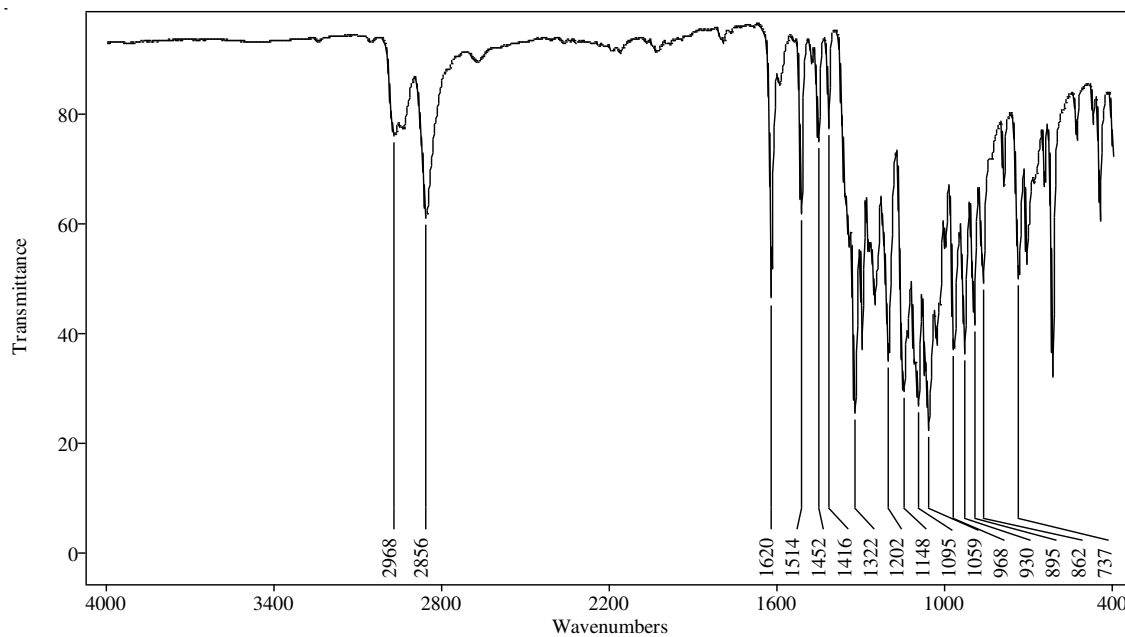
**Figura 69** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **5T**.



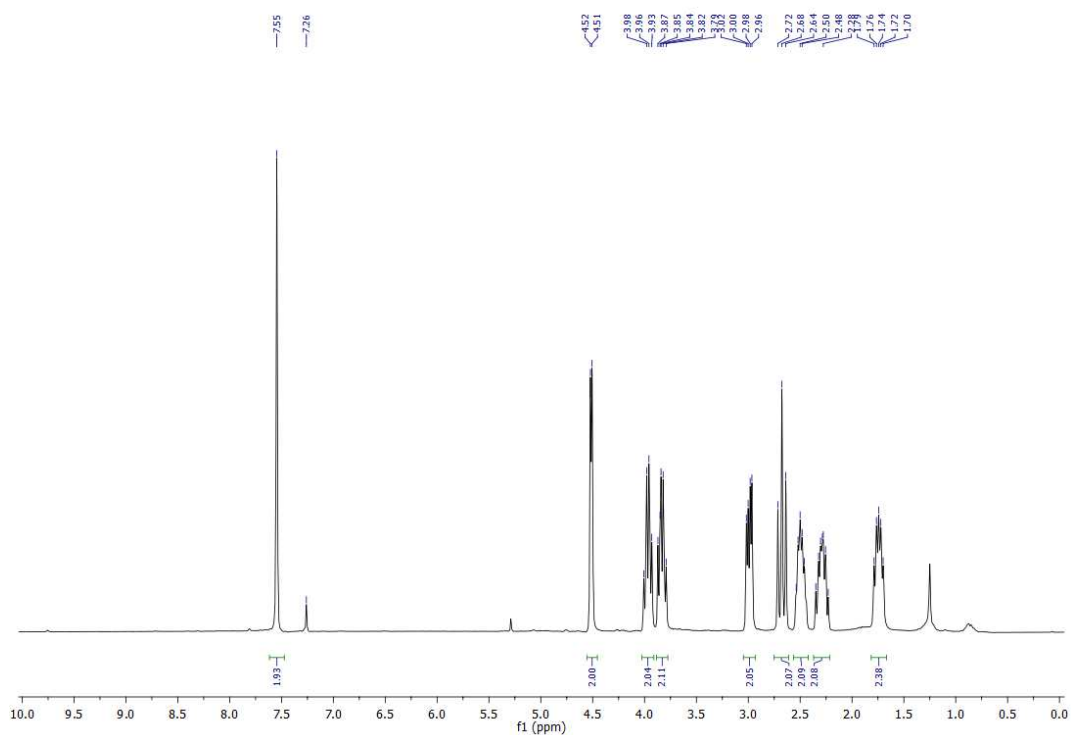
**Figura 70** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **5T**.



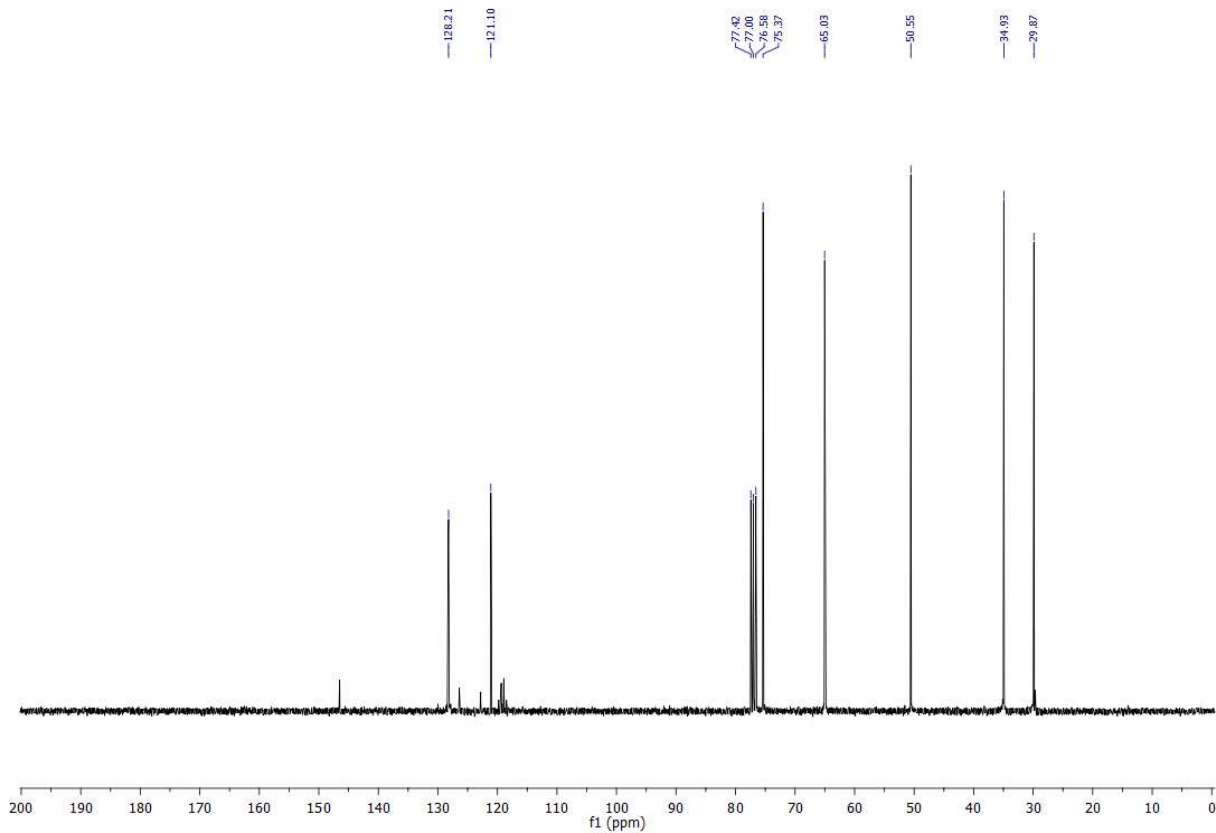
**(3*bR*,6*aR*,9*aS*,12*aS*)-2-(trifluoromethyl)-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (5C).**



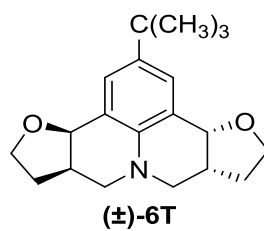
**Figura 71** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **5C**.



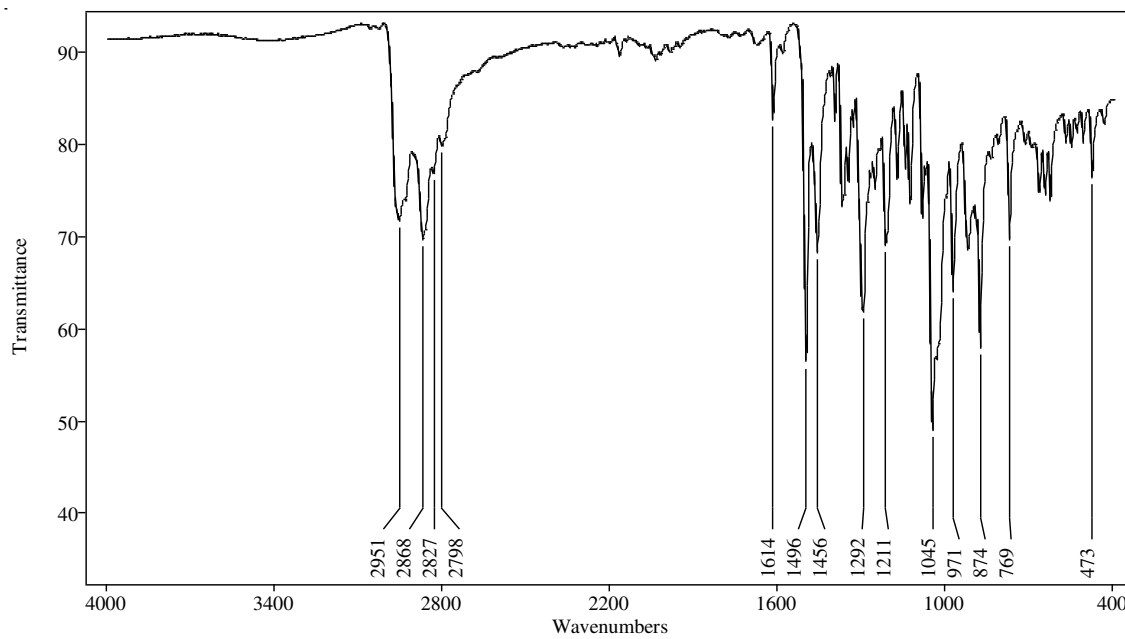
**Figura 72** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **5C**.



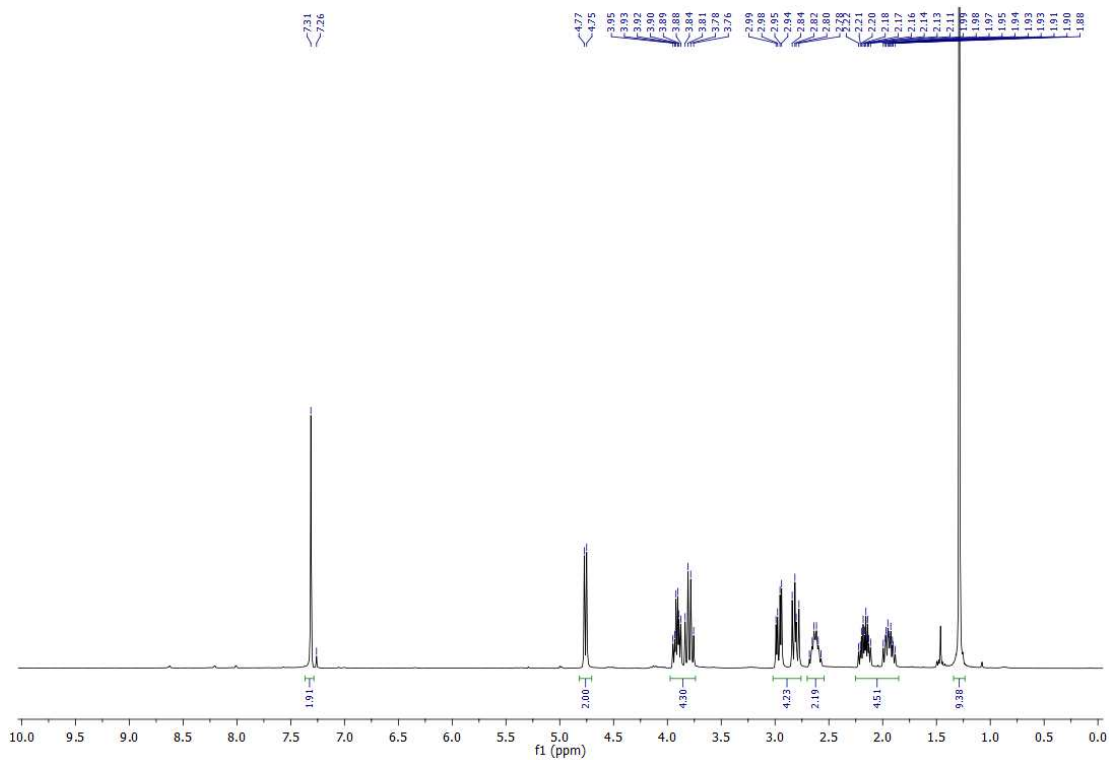
**Figura 73** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **5C**.



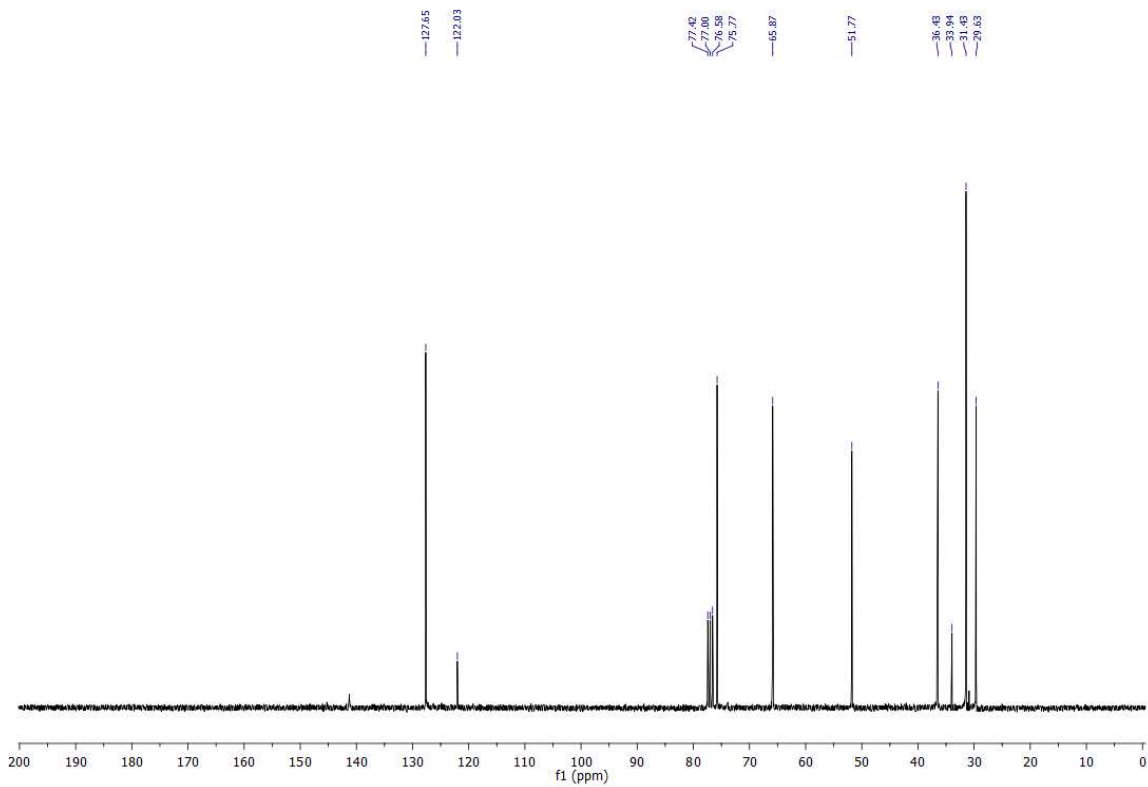
*(3bR,6aR,9aR,12aR)*-2-(*tert*-butyl)-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-  
furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline ((±)-6T).



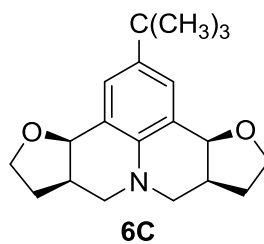
**Figura 74** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) **6T**.



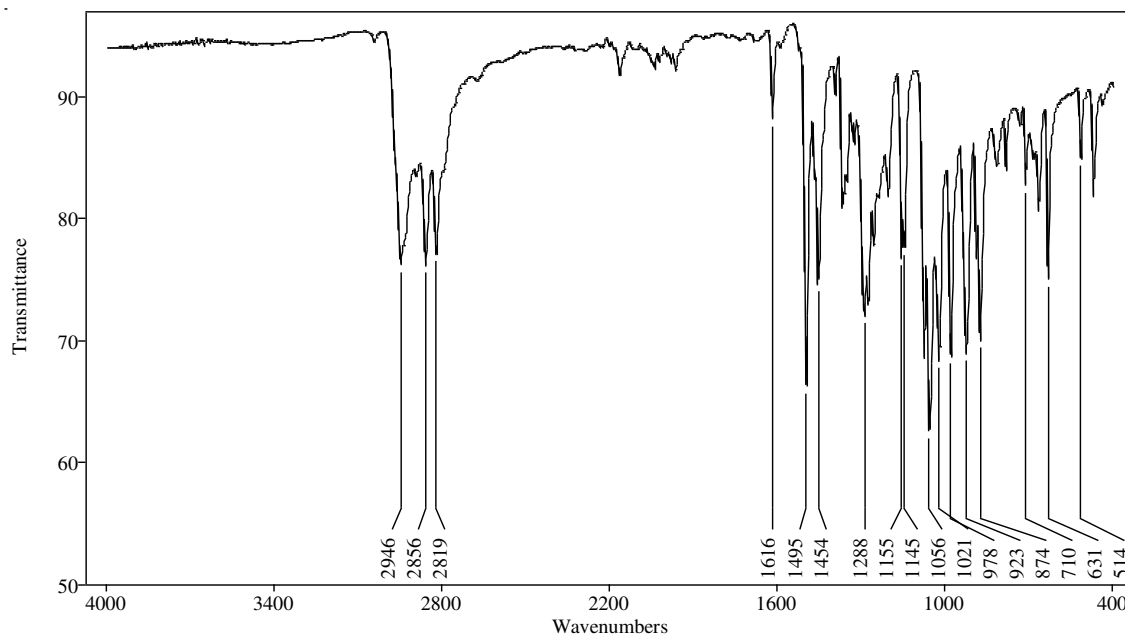
**Figura 75** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **6T**.



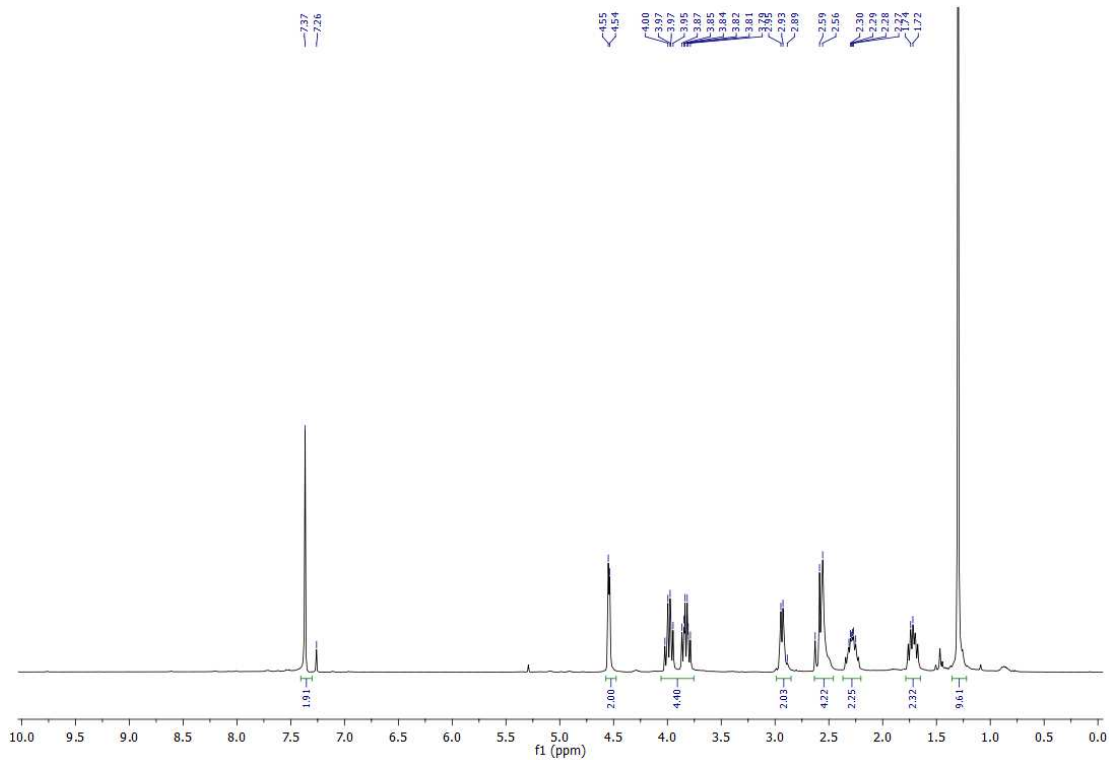
**Figura 76** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **6T**.



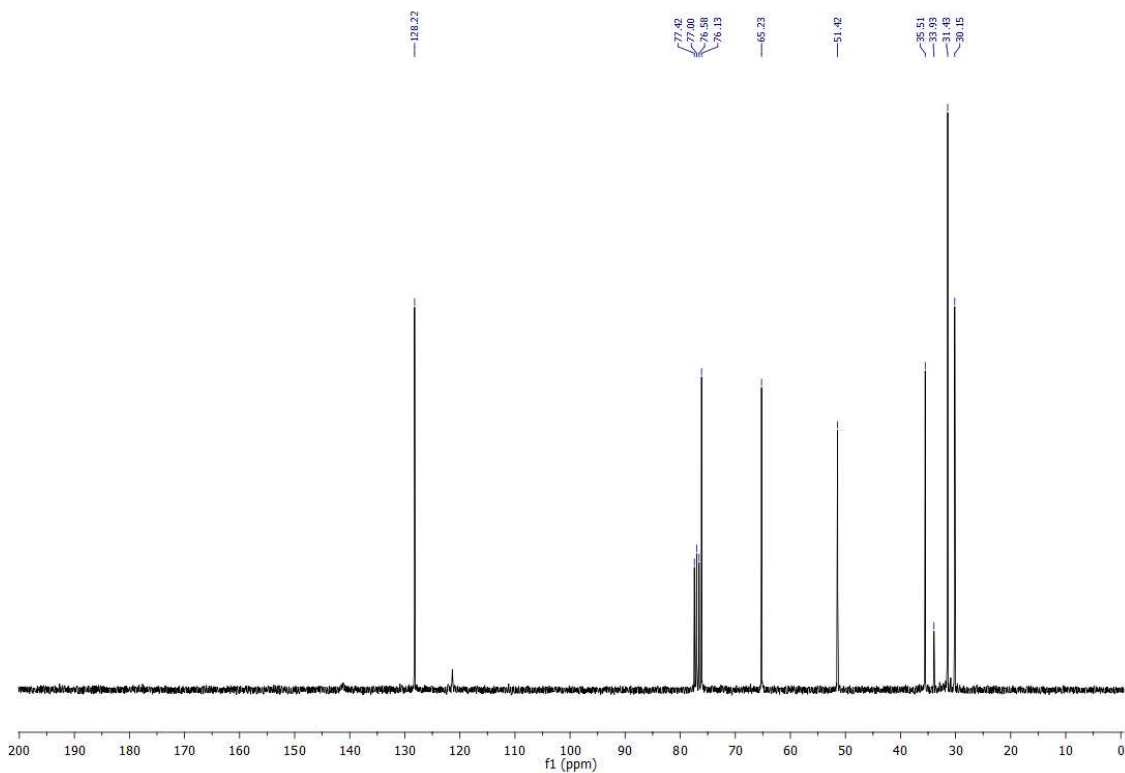
***(3bR,6aR,9aS,12aS)*-2-(*tert*-butyl)-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (6C).**



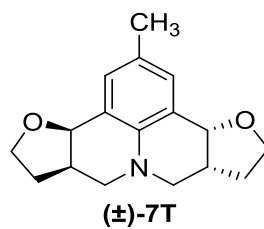
**Figura 77 - Espectro no IV (reflectância) da julolidina 6C.**



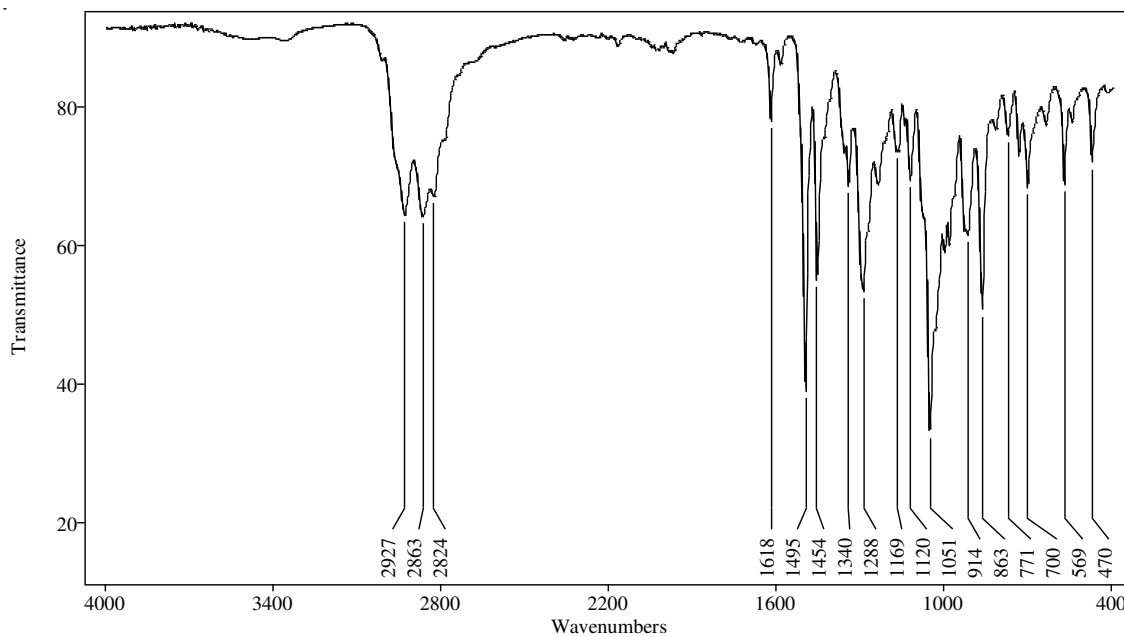
**Figura 78** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **6C**.



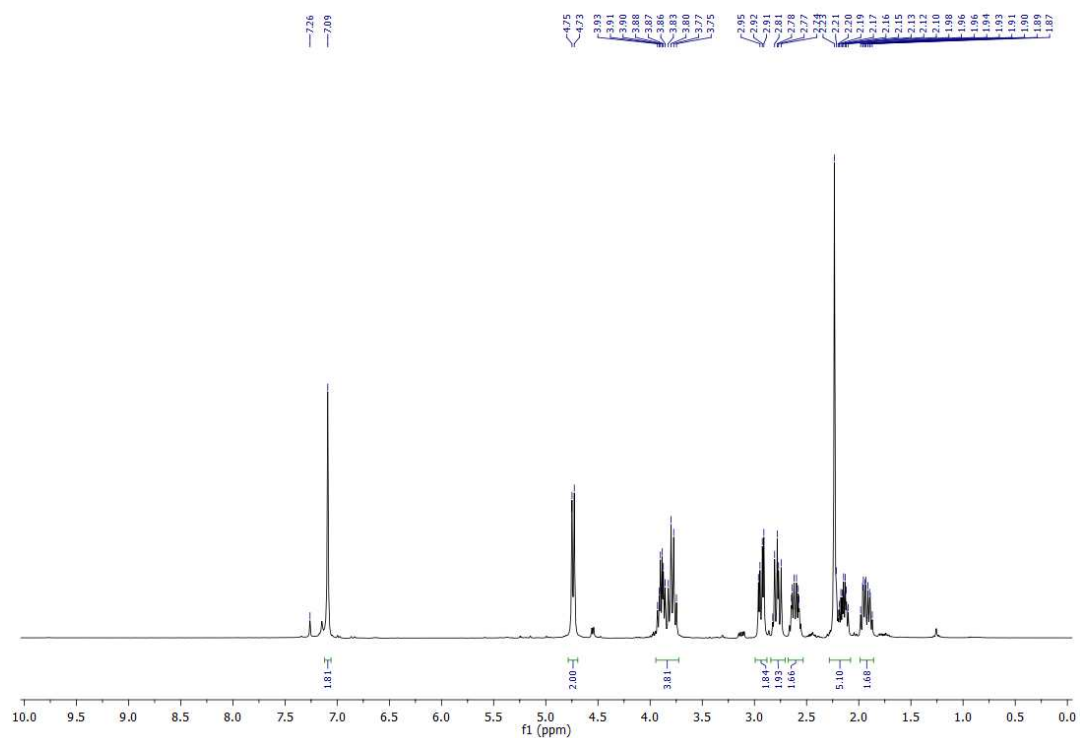
**Figura 79** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **6C**.



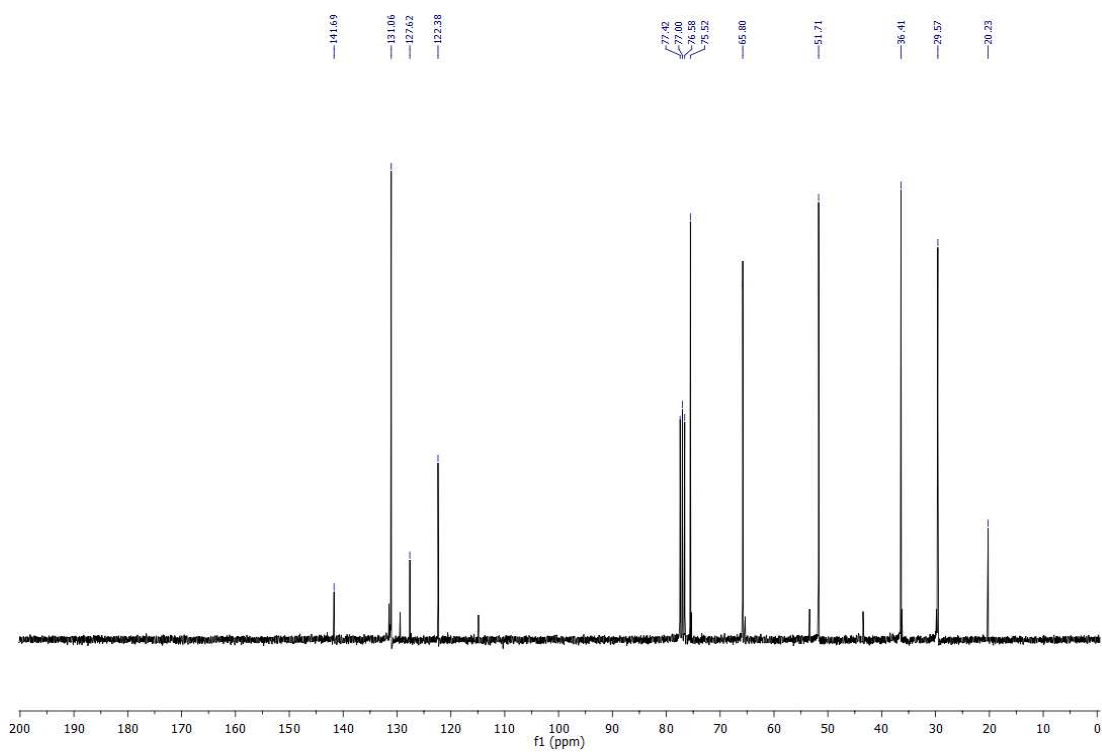
*(3bR,6aR,9aR,12aR)*-2-methyl-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline ((±)-7T).



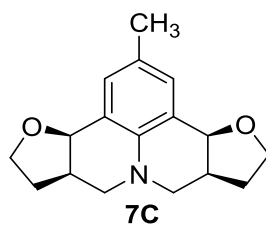
**Figura 80** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) 7T.



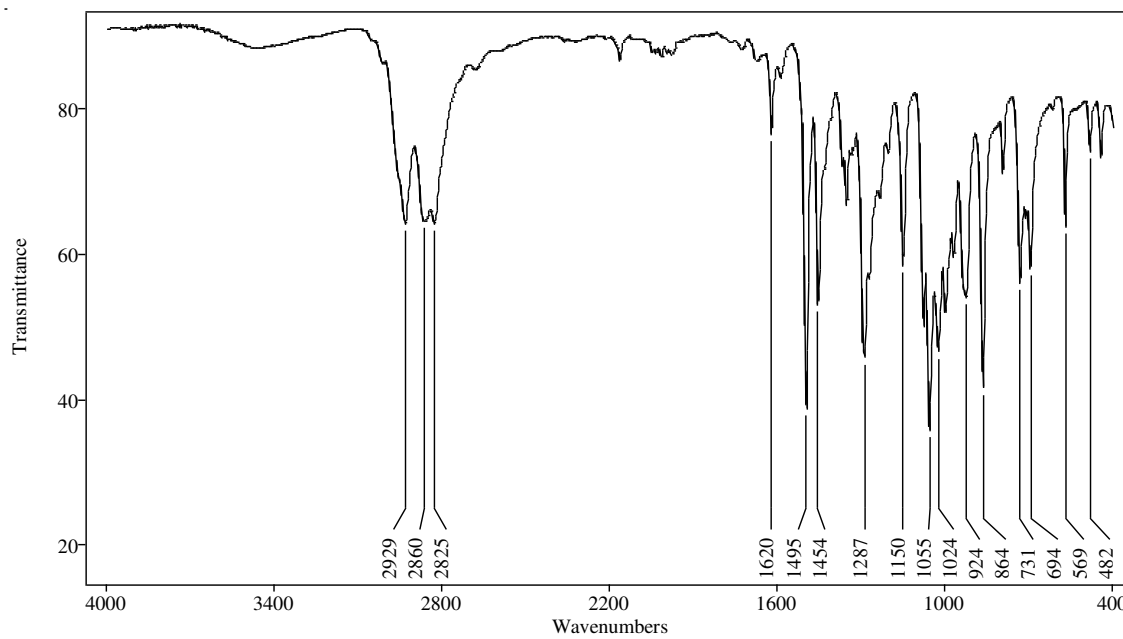
**Figura 81** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **7T**.



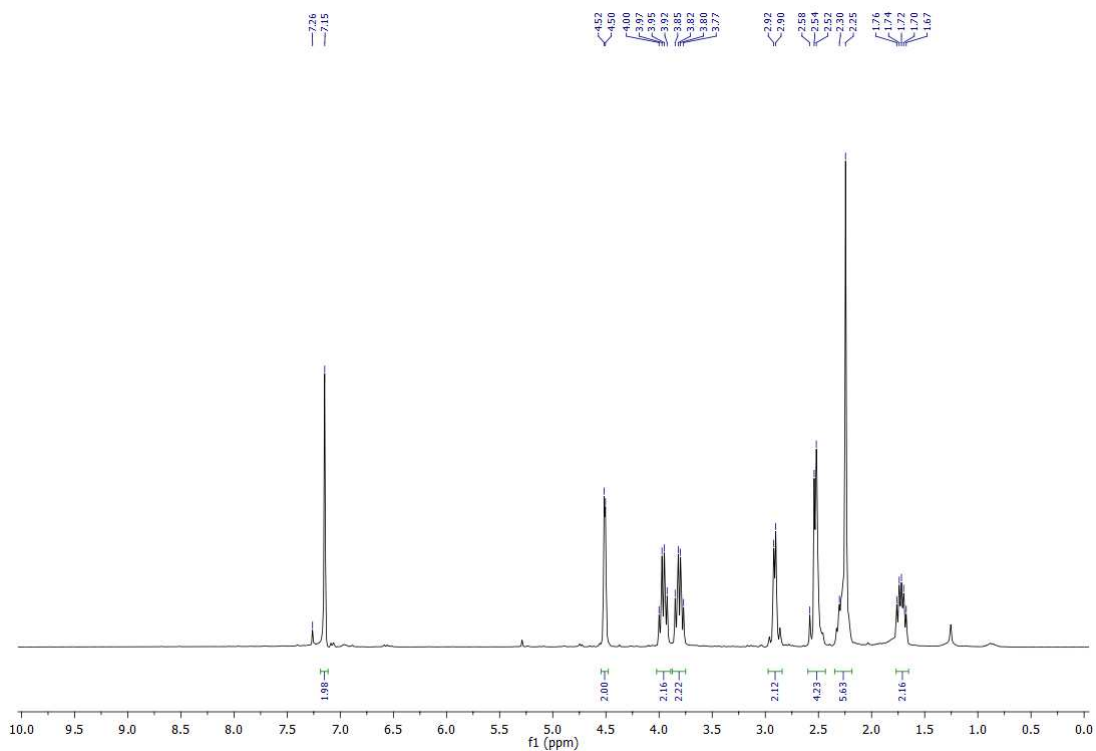
**Figura 82** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **7T**.



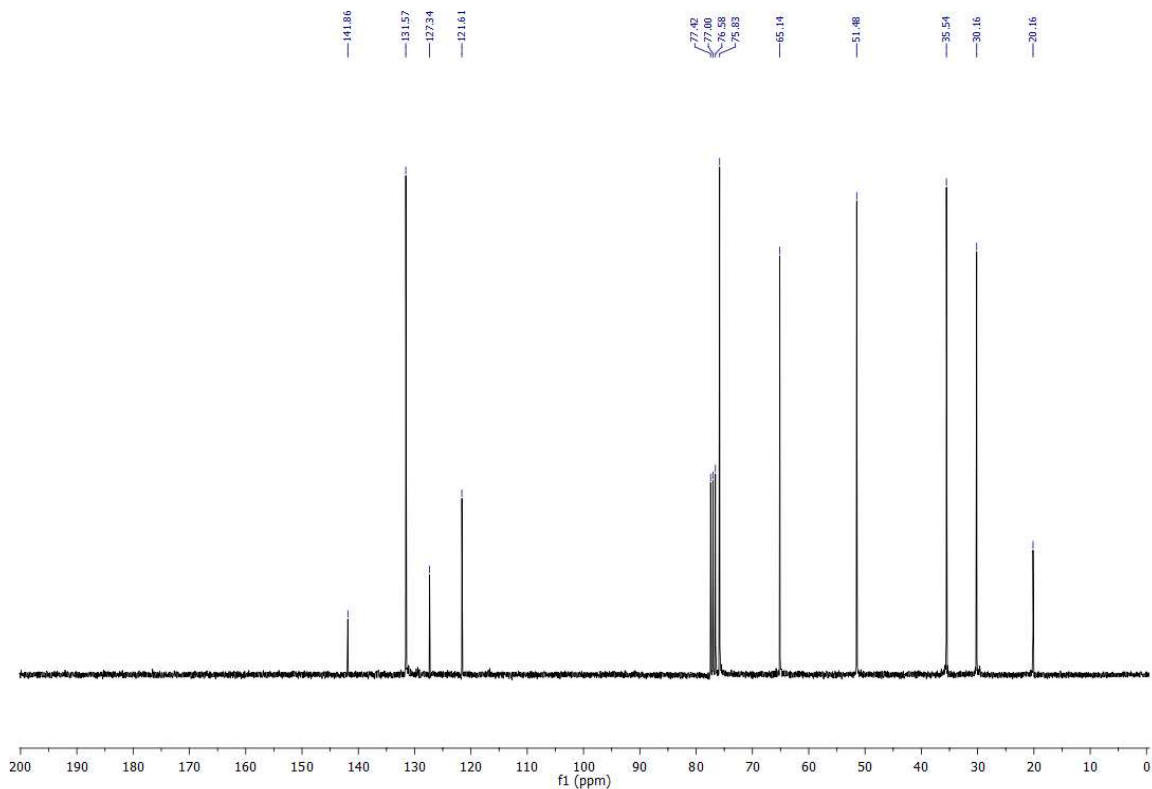
*(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-methyl-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (7C).*



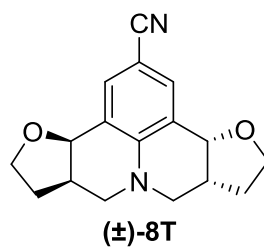
**Figura 7** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **7C**.



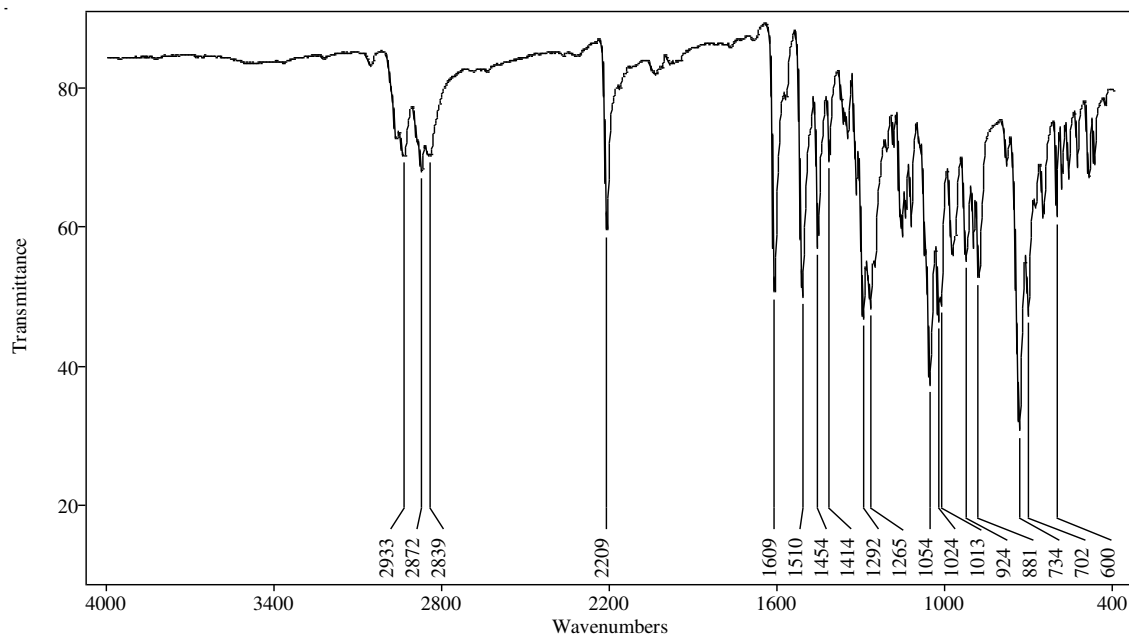
**Figura 83**– Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **7C**.



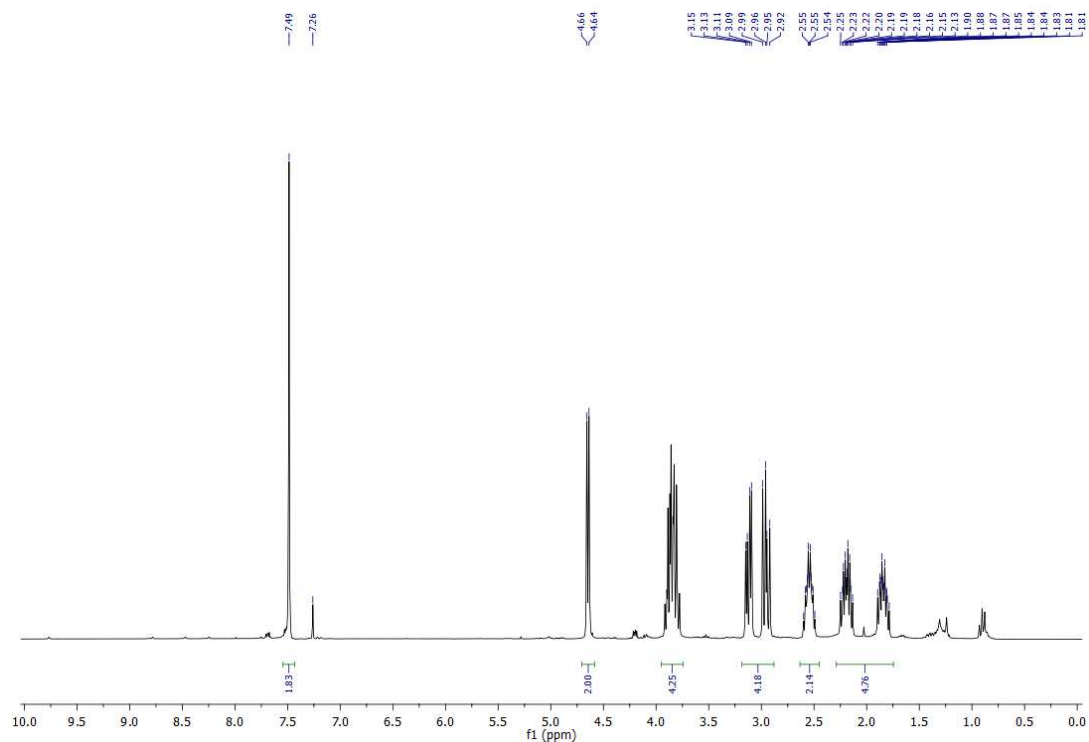
**Figura 84** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **7C**.



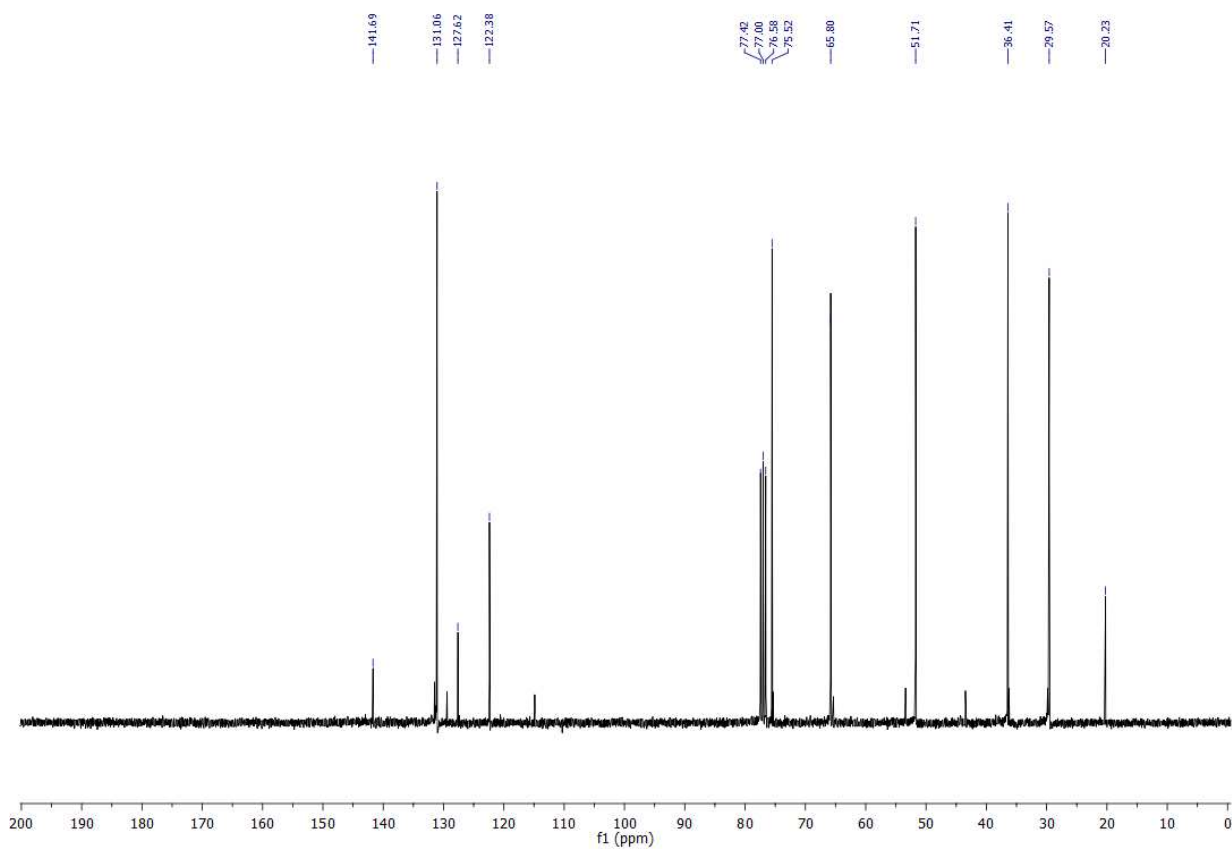
***(3bR,6aR,9aR,12aR)*-3*b,5,6,6a,9a,10,11,12a*-octahydro-7*H,9H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-2-carbonitrile ((±)-8T).**



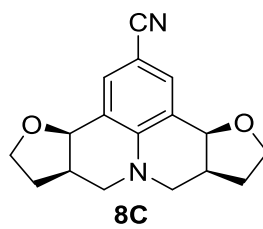
**Figura 85** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) **8T**.



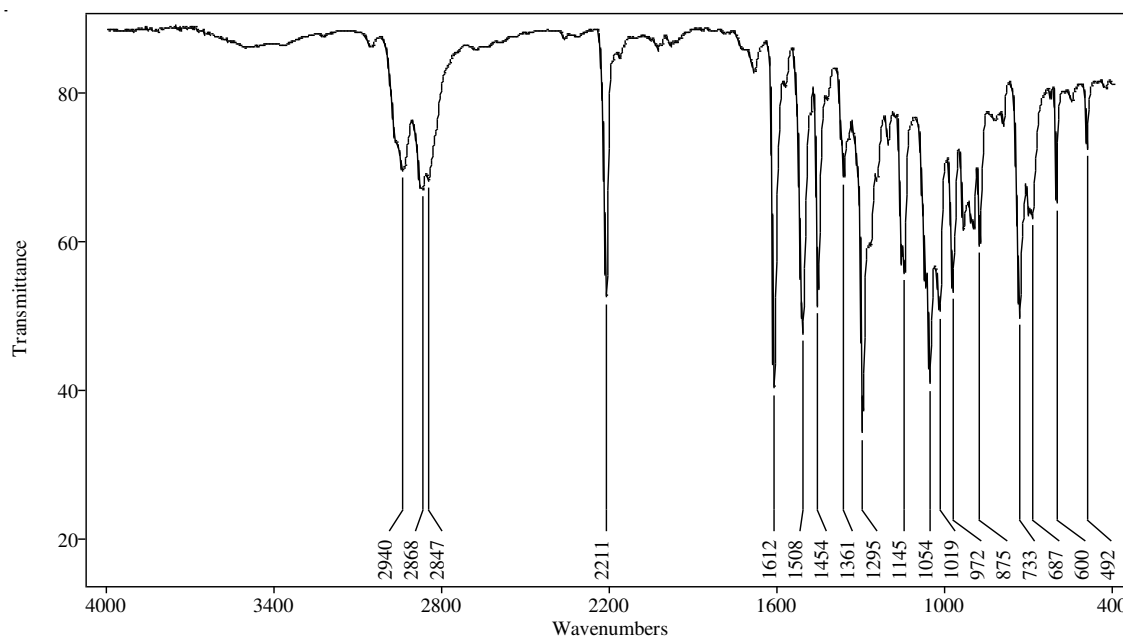
**Figura 86** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **8T**.



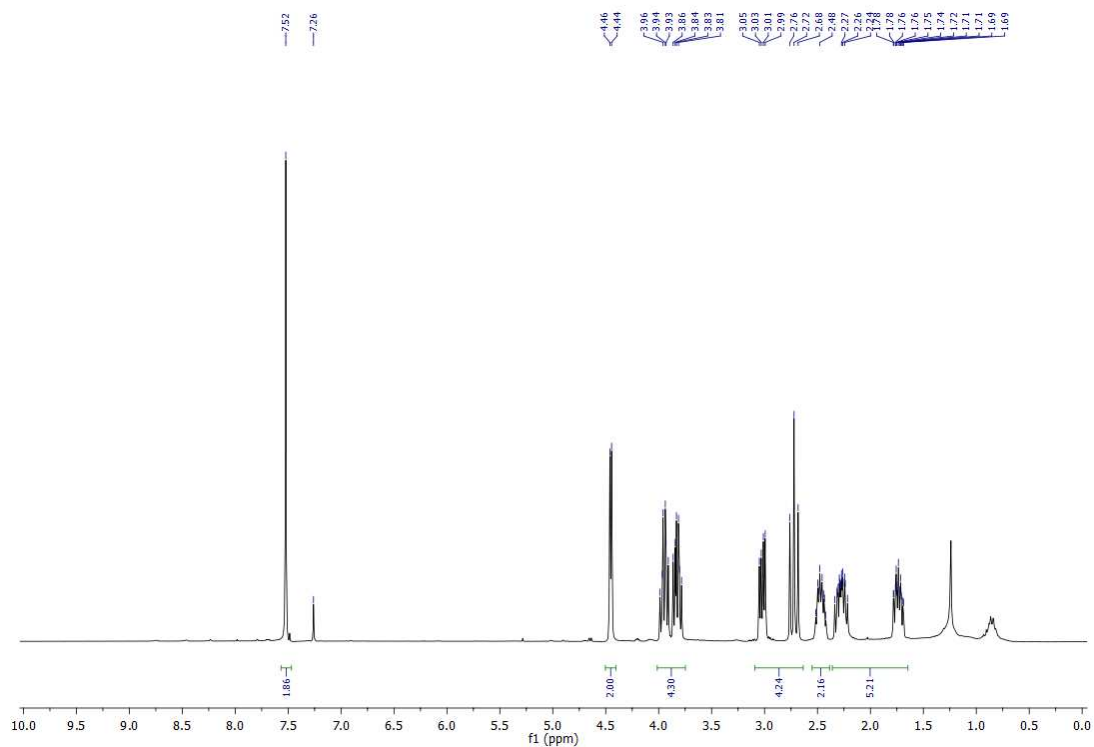
**Figura 87** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **8T**.



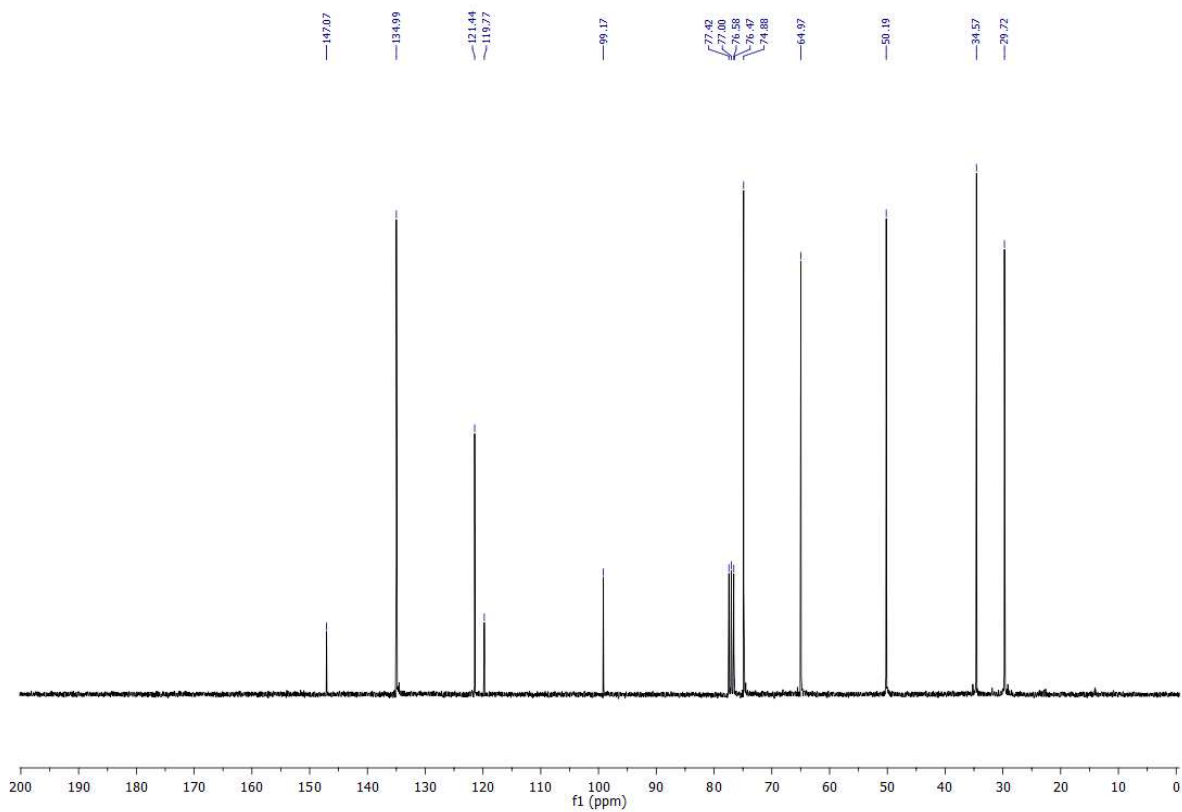
*(3bR,6aR,9aS,12aS)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carbonitrile (8C).*



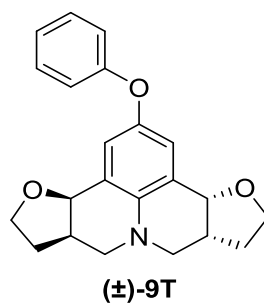
**Figura 88** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **8C**.



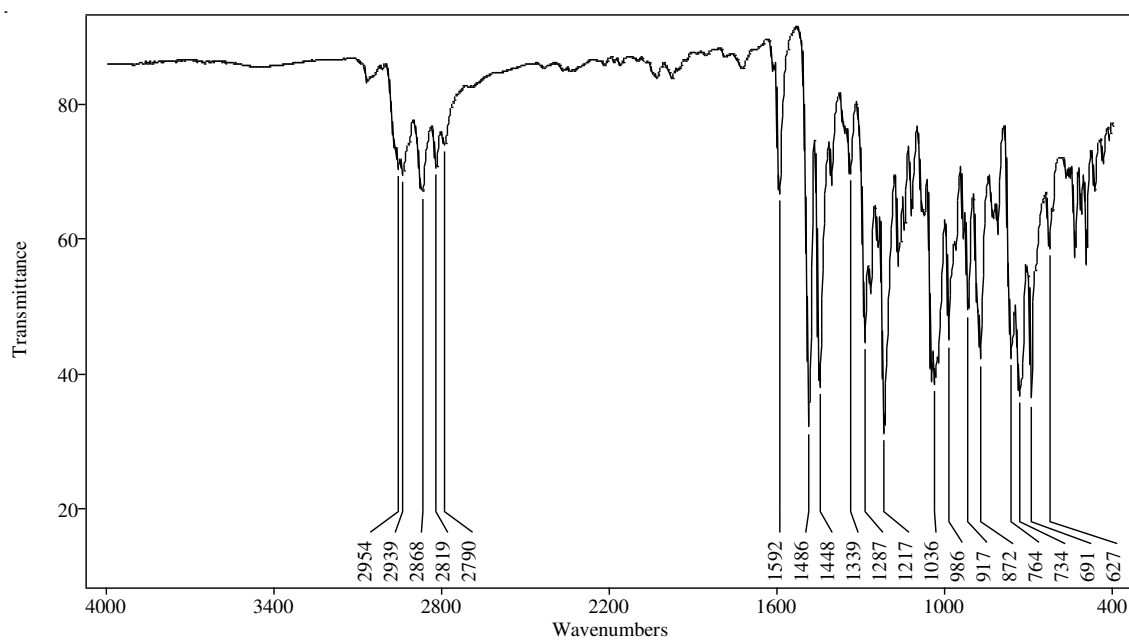
**Figura 89** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **8C**.



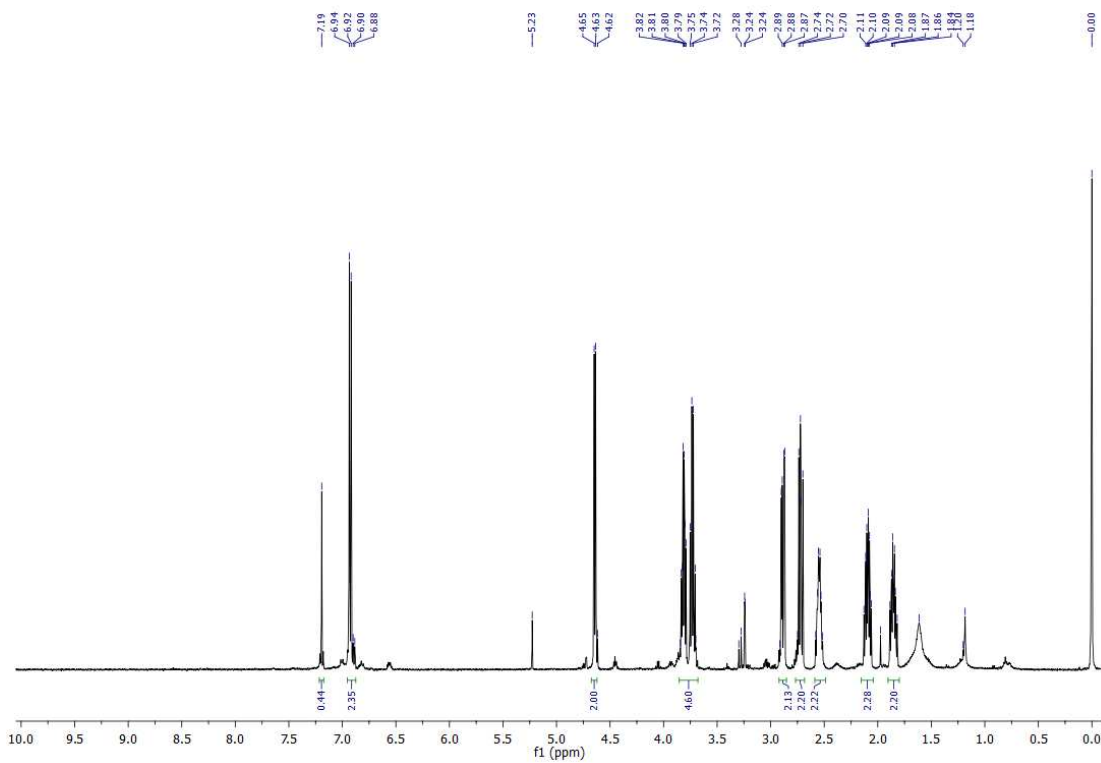
**Figura 90** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **8C**.



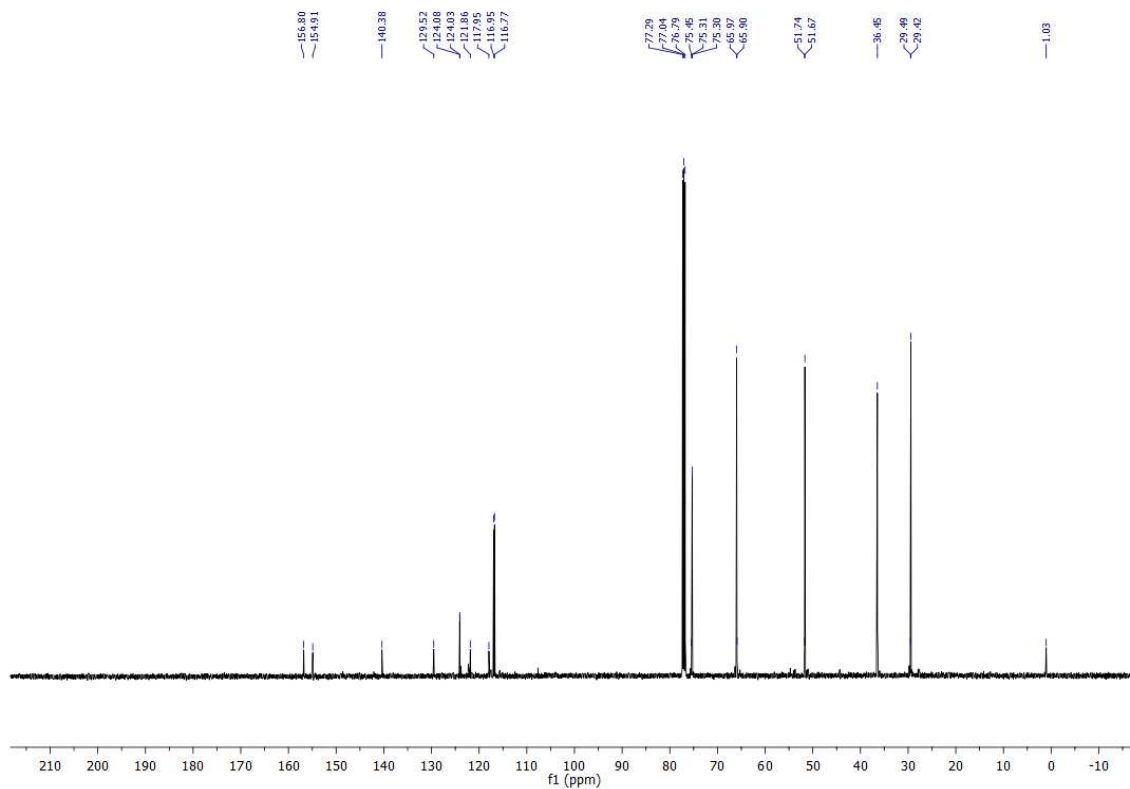
*(3bR,6aR,9aR,12aR)*-2-*phenoxy*-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-*octahydro*-7*H*,9*H*-*furo*[3,2-*c*]*furo*[2',3':4,5]*pyrido*[3,2,1-*ij*]*quinoline* ((±)-9T).



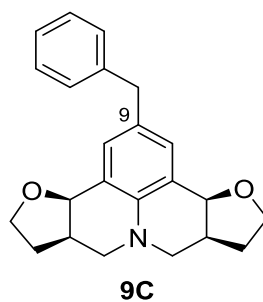
**Figura 91** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) 9T.



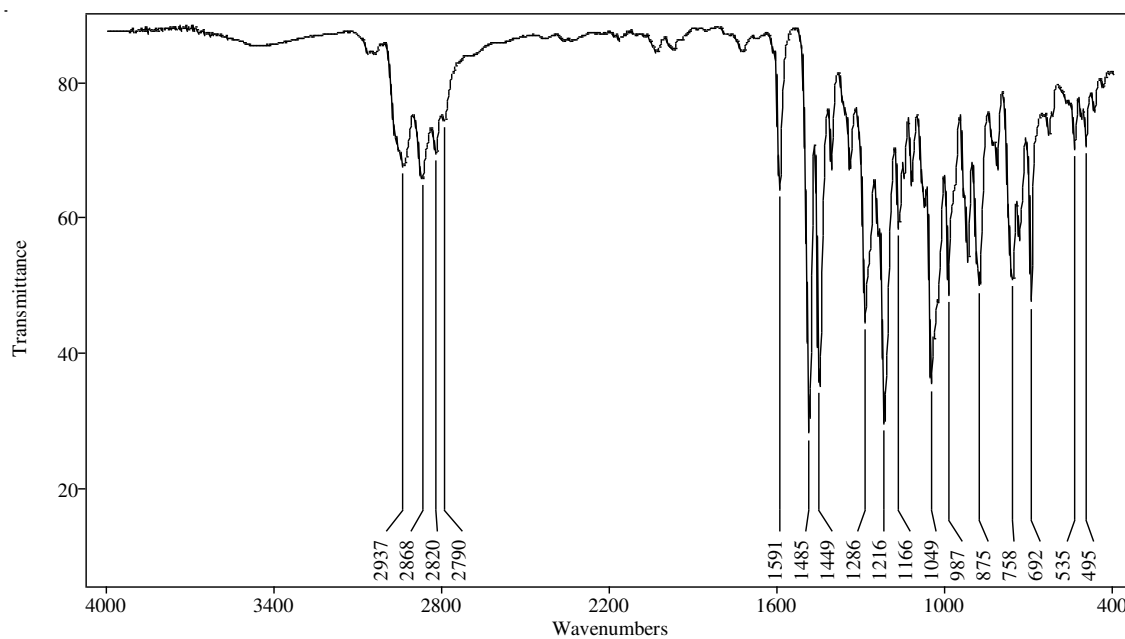
**Figura 92** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **9T**.



**Figura 93** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **9T**.



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



**Figura 94** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **9C**.

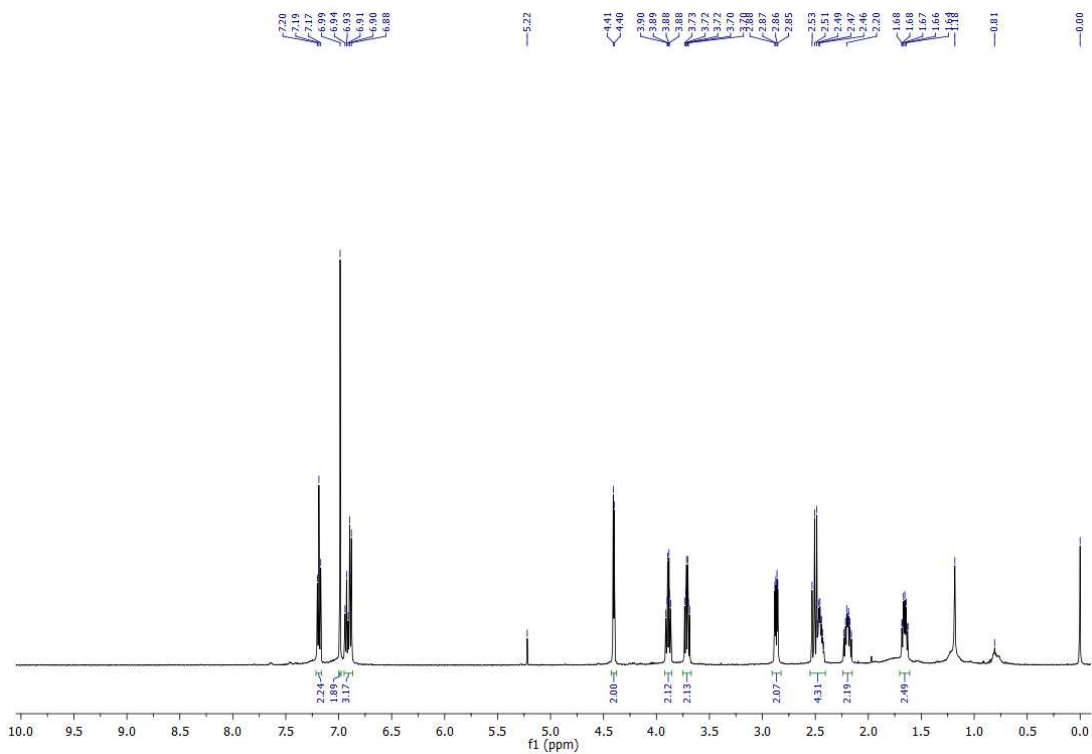


Figura 95 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **9C**.

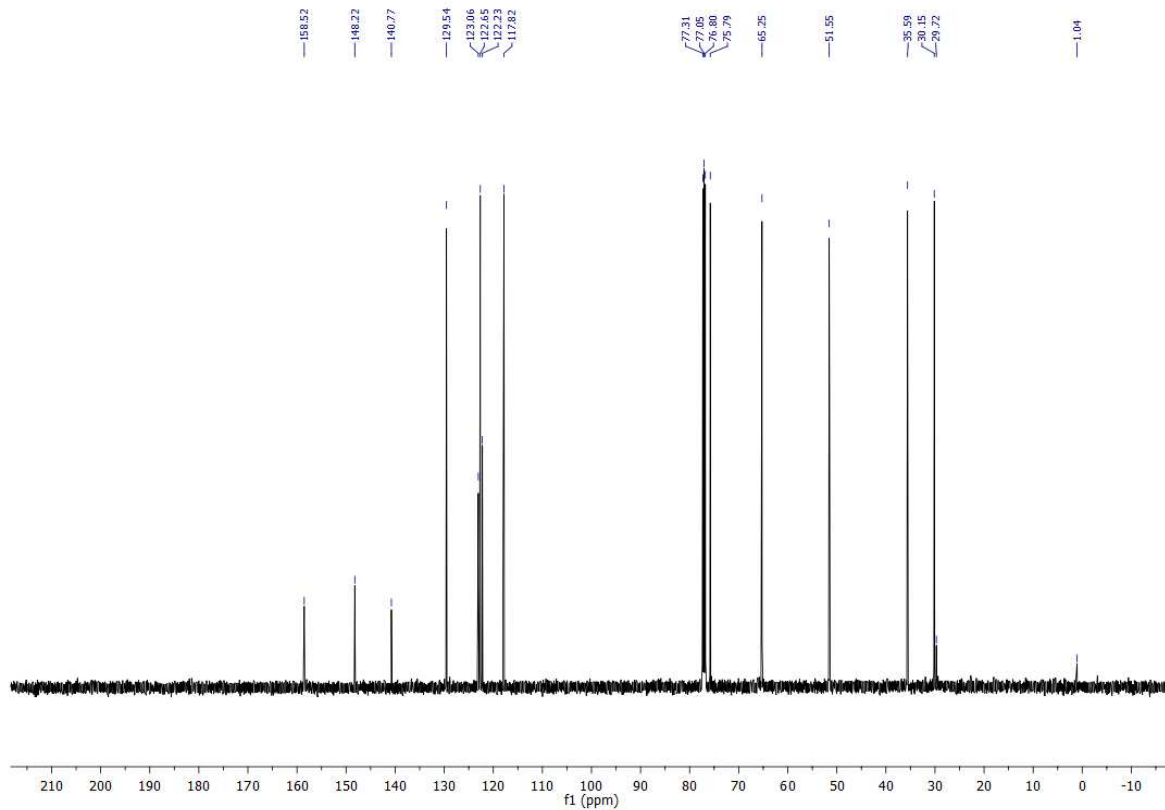
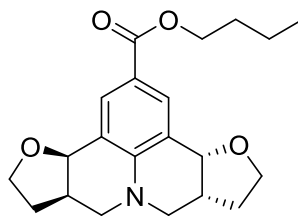
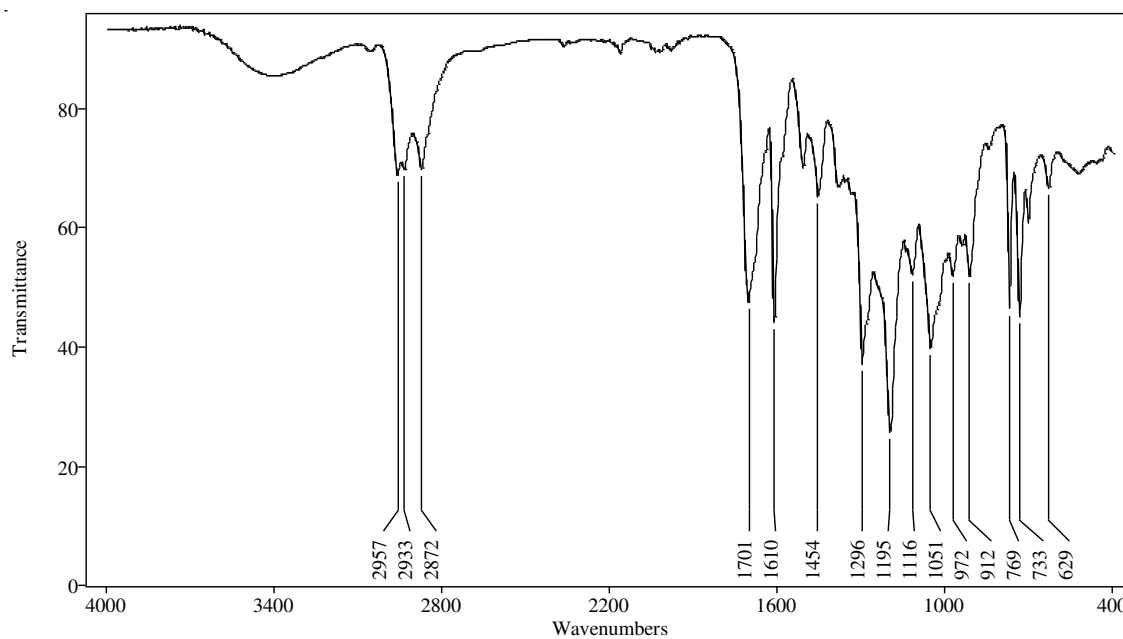


Figura 96 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **9C**.

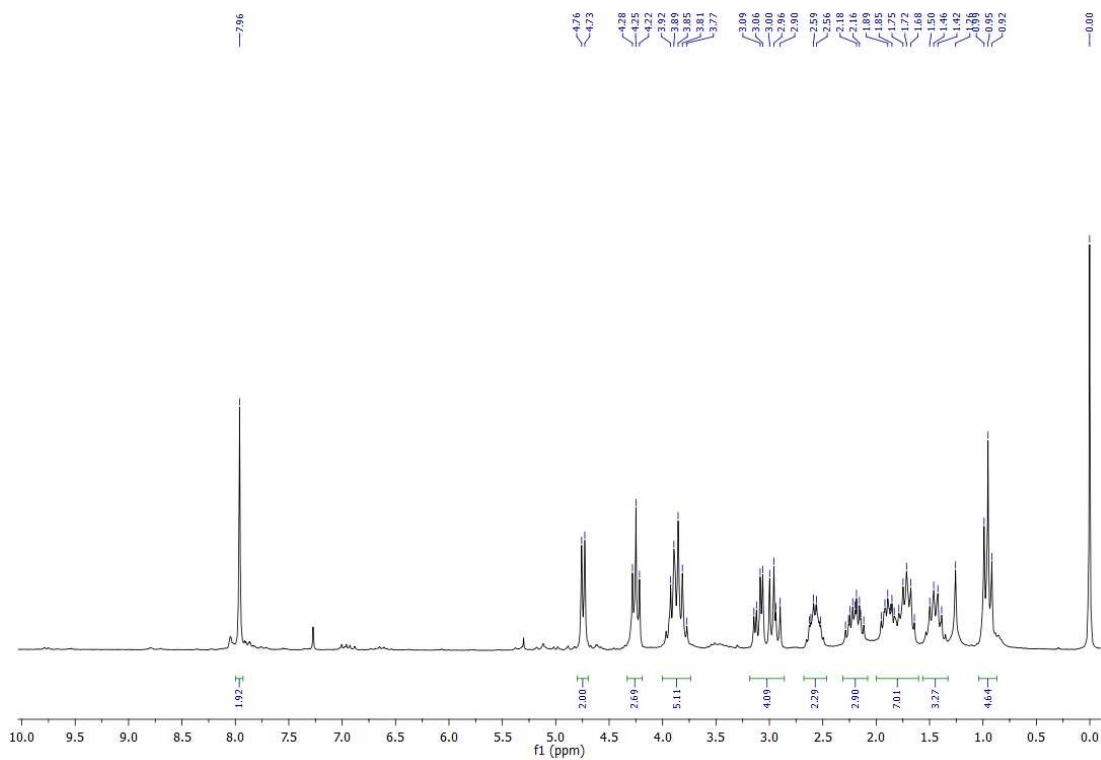


(±)-10T

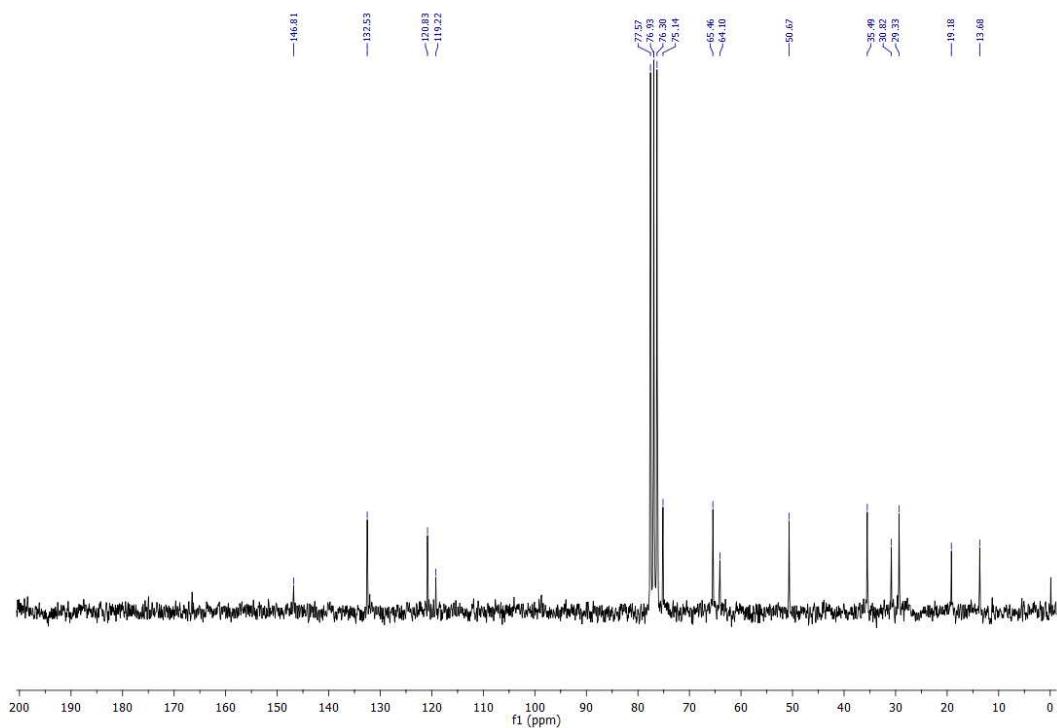
*butyl (3bR,6aR,9aR,12aR)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylate ((±)-10T).*



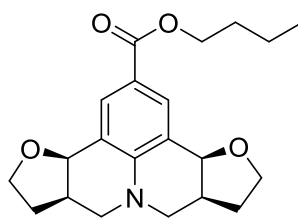
**Figura 97** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) 10T.



**Figura 98** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **10T**.

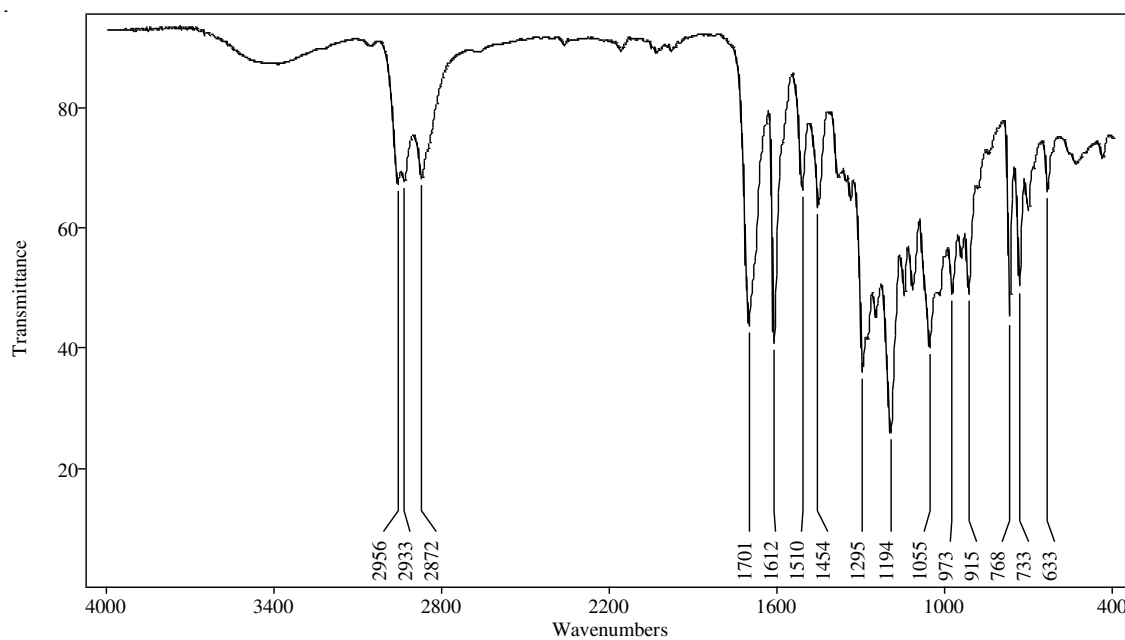


**Figura 99** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **10T**.



**10C**

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



**Figura 100** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **10C**.

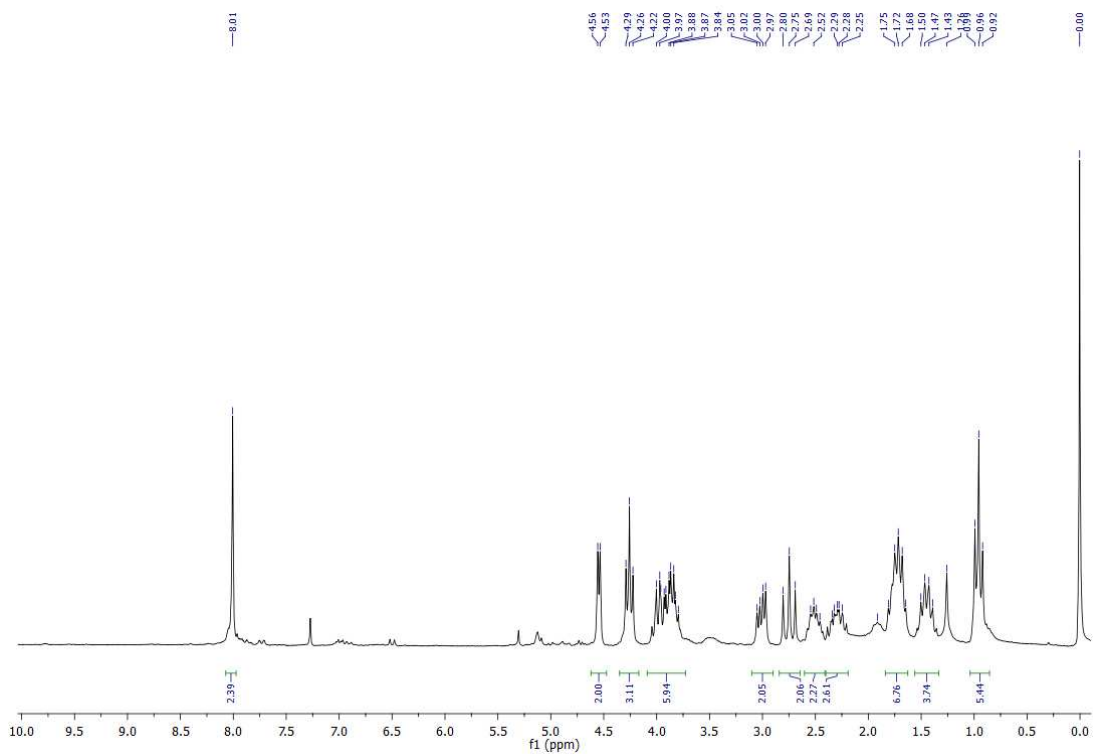


Figura 101 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **10C**.

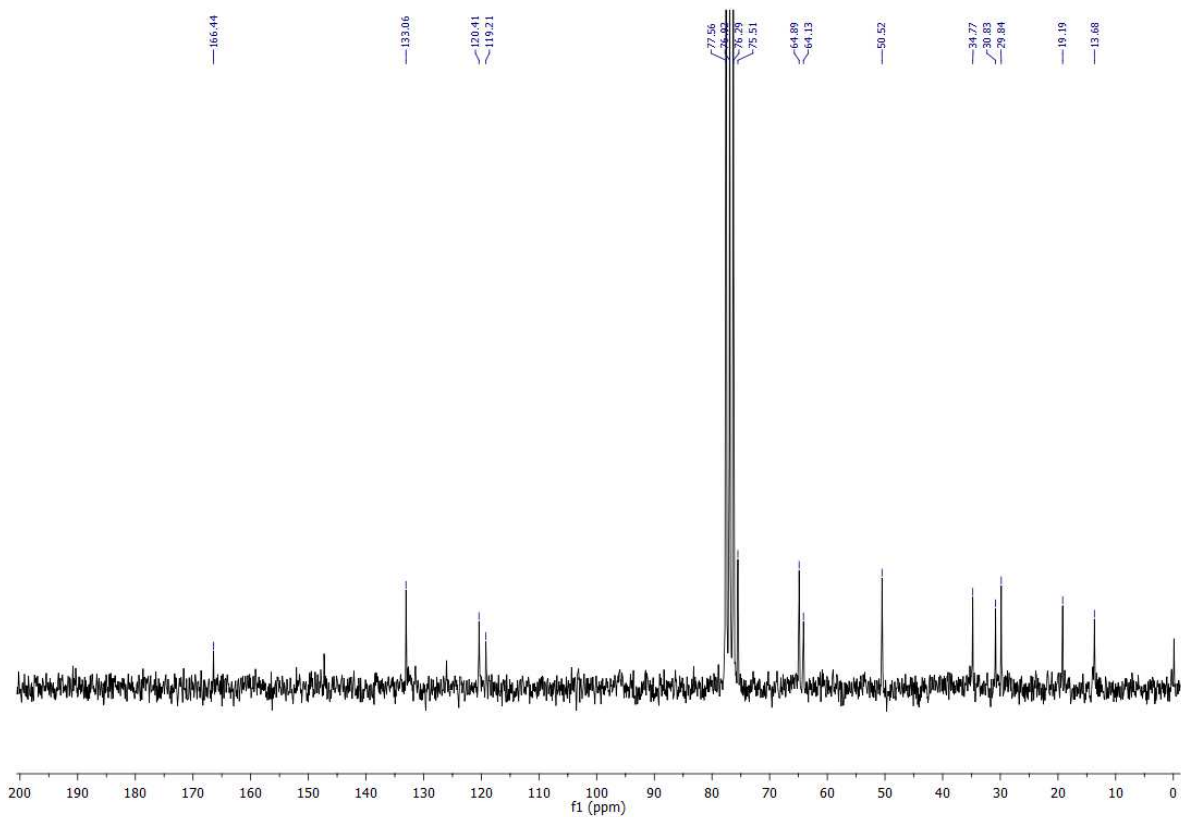
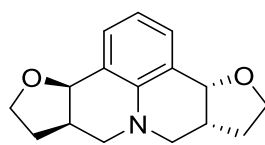


Figura 102 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **10C**.



(±)-11T

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

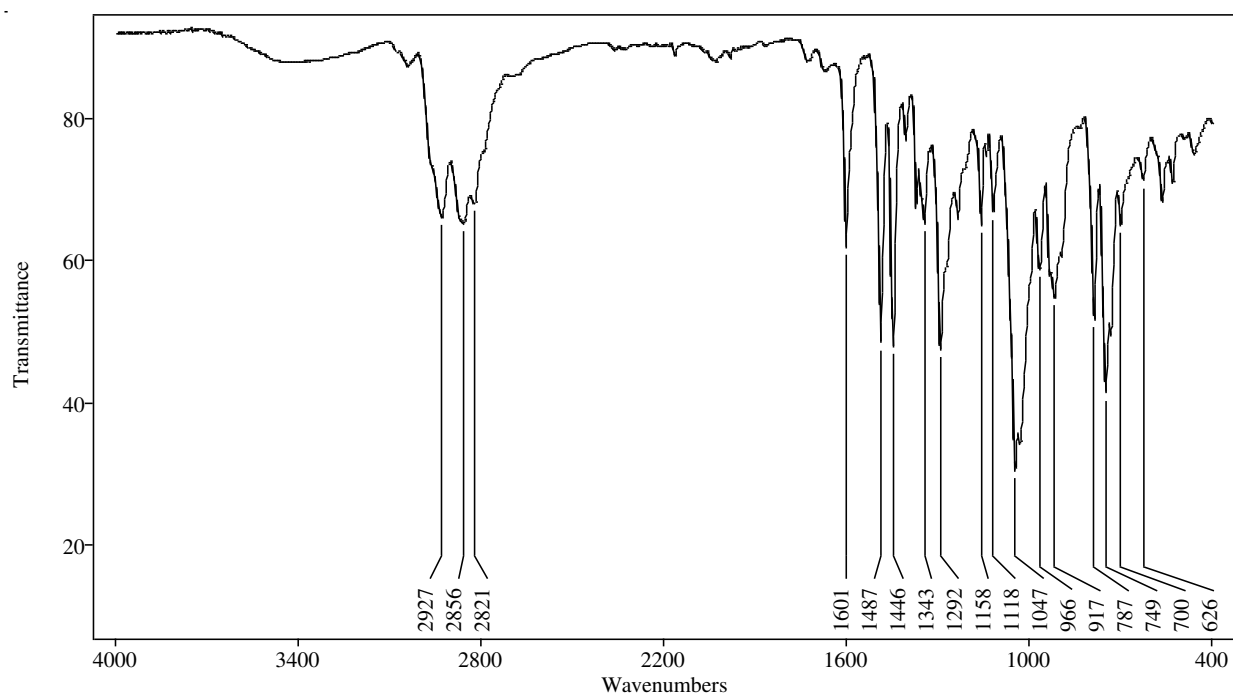
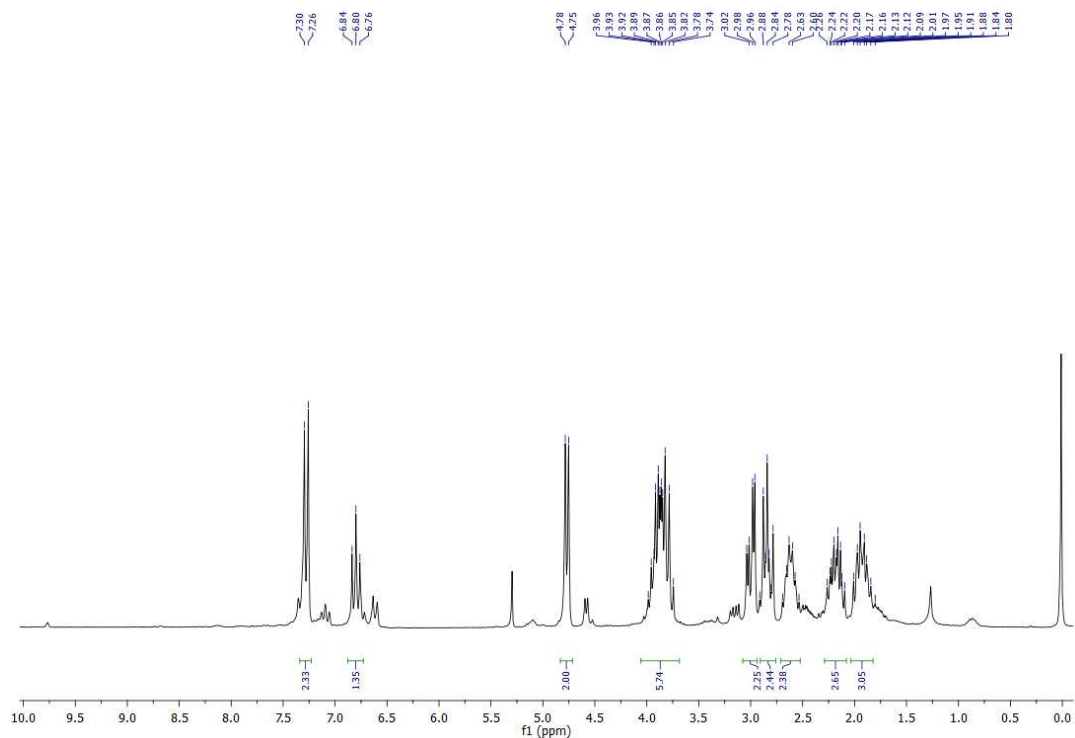
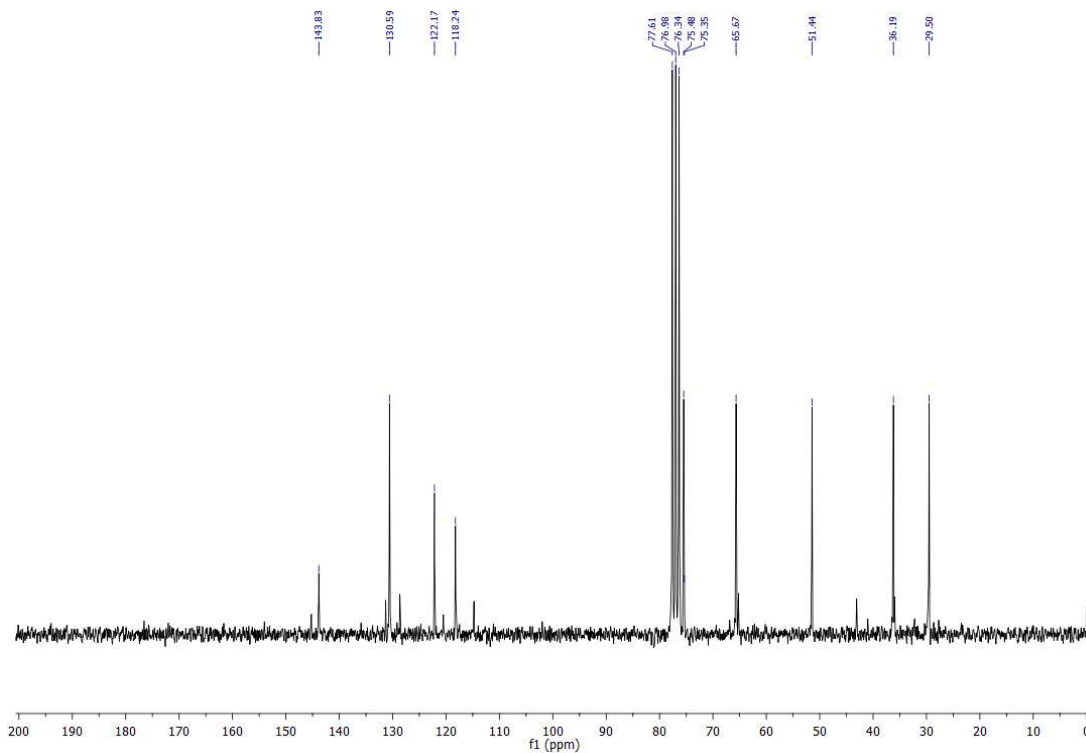


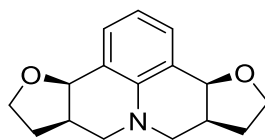
Figura 103 - Espectro no IV (reflectância) da julolidina 11T.



**Figura 104** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **11T**.

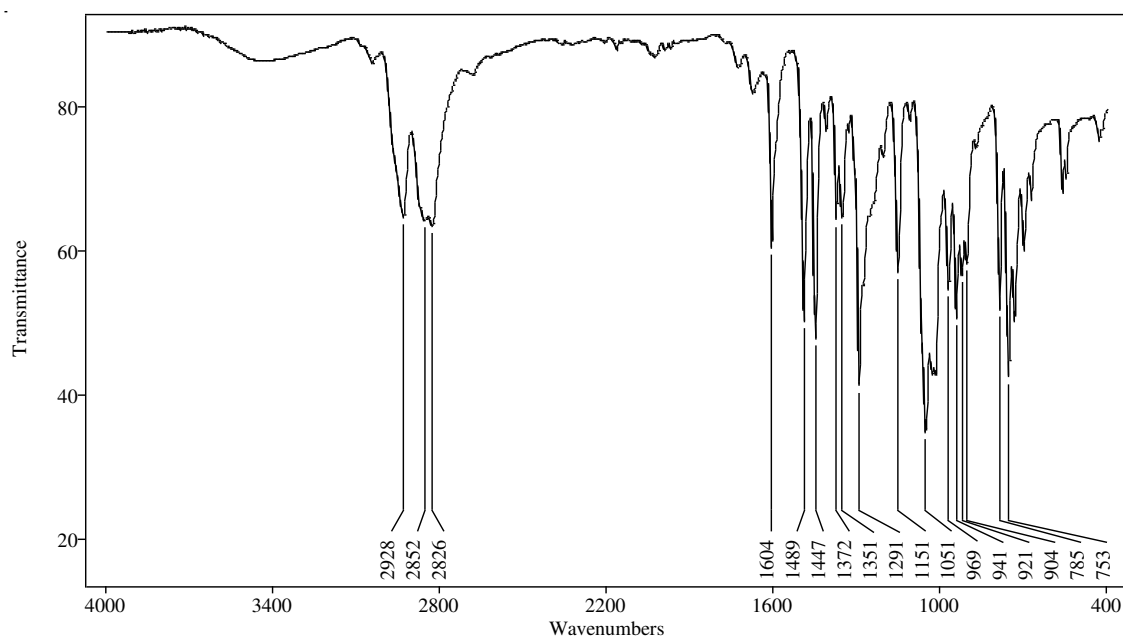


**Figura 105** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **11T**.

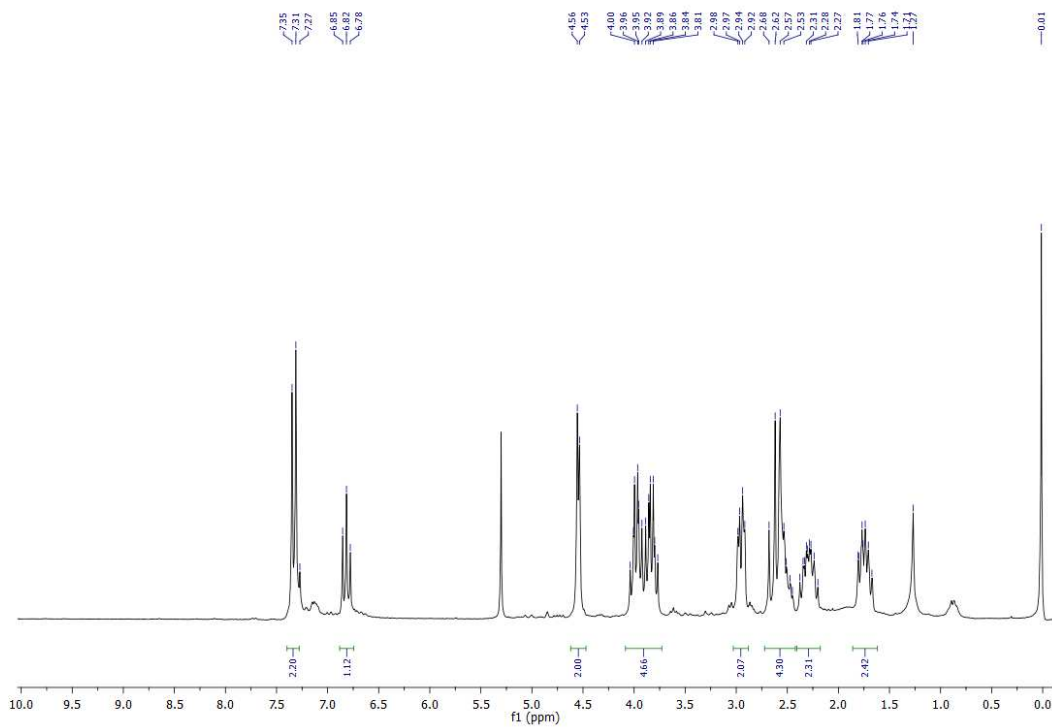


**11C**

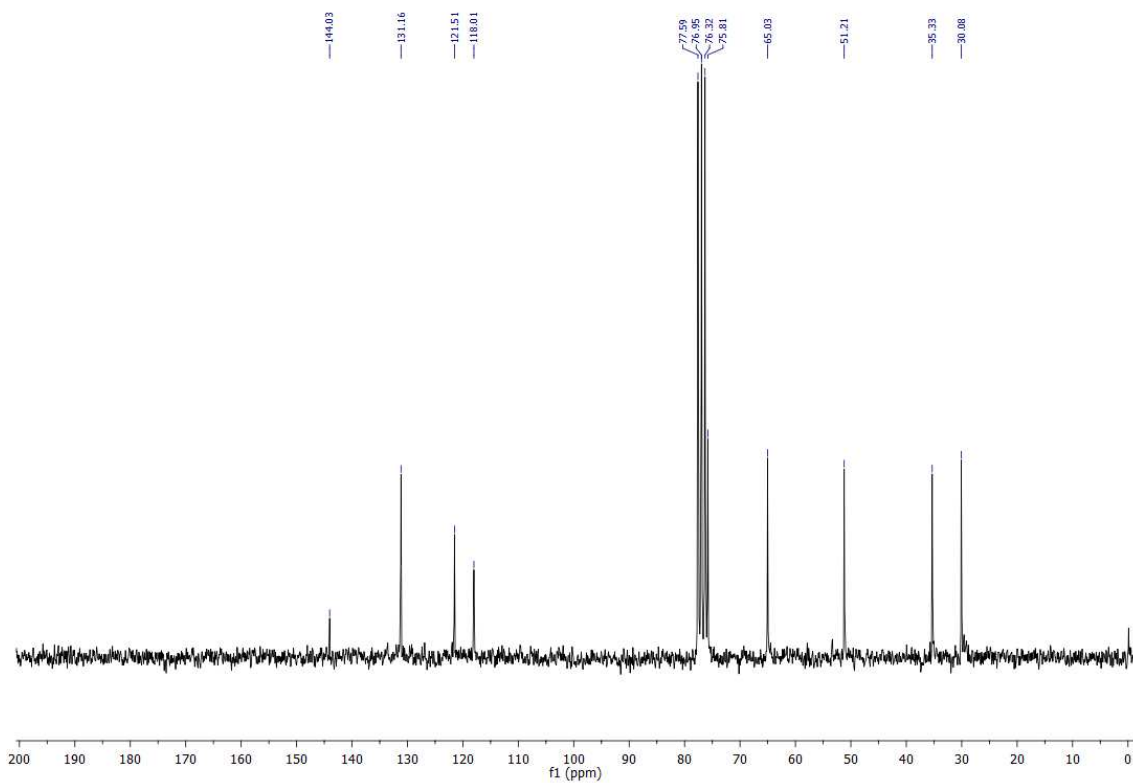
*(3bR,6aR,9aS,12aS)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinolone (11C).*



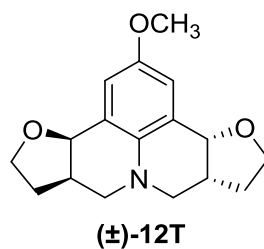
**Figura 106** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **11C**.



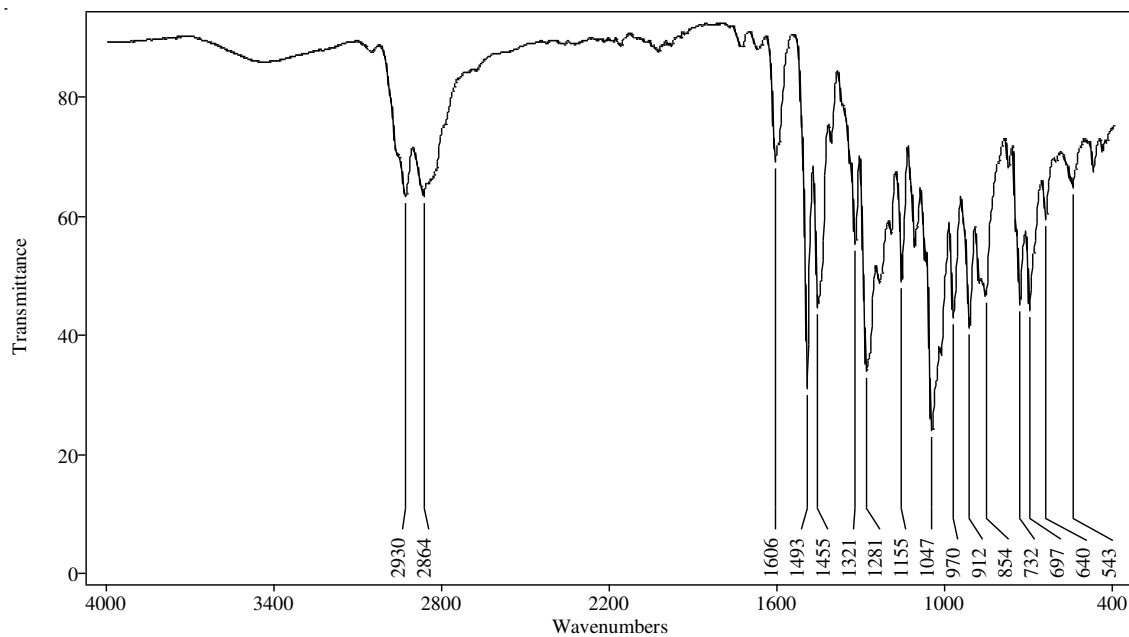
**Figura 107** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **11C**.



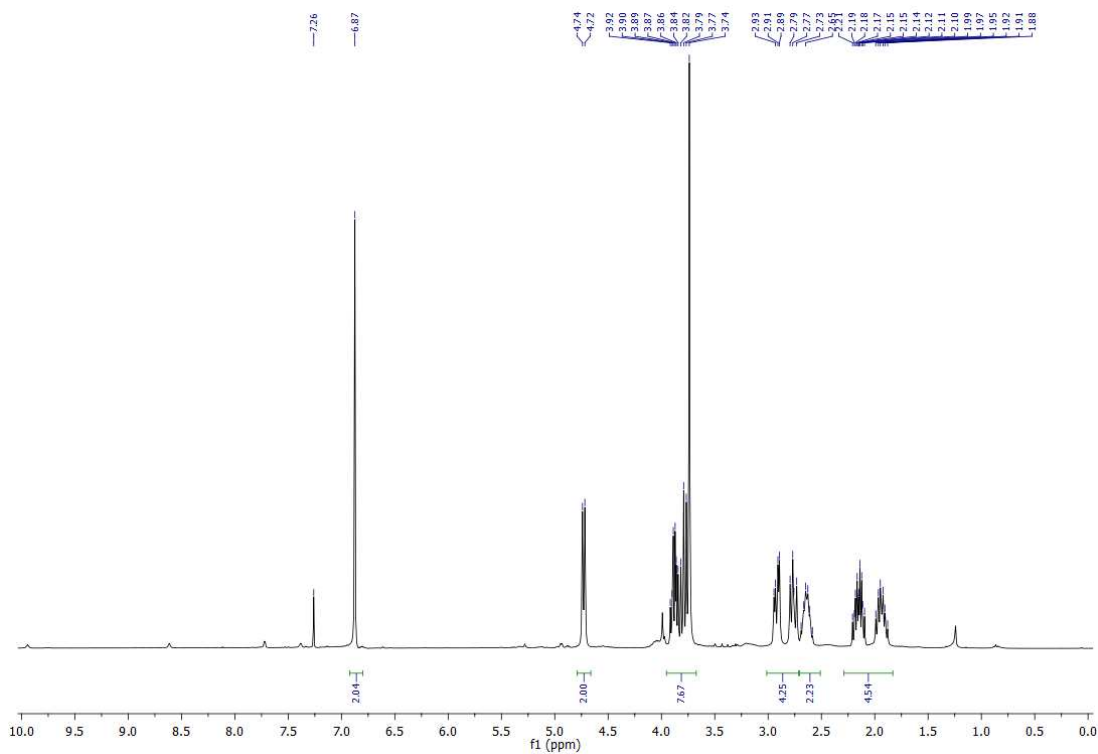
**Figura 108** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **11C**.



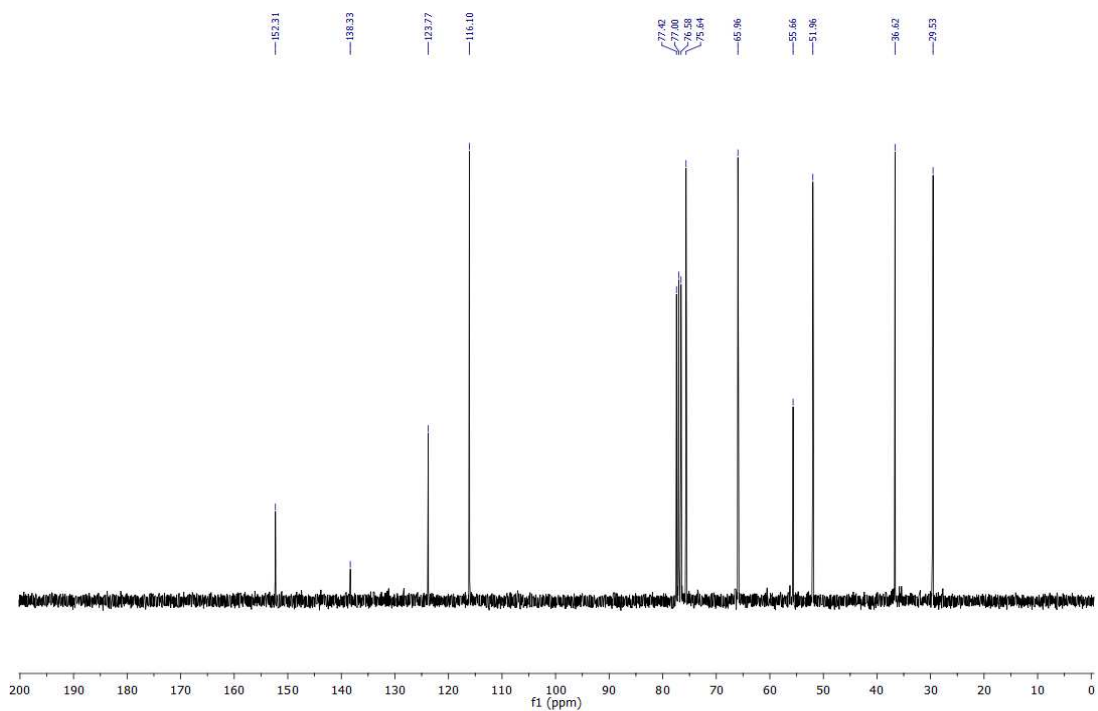
***(3bR,6aR,9aR,12aR)*-2-methoxy-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-  
furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline ((±)-12T).**



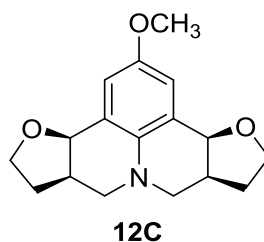
**Figura 109** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) **12T**.



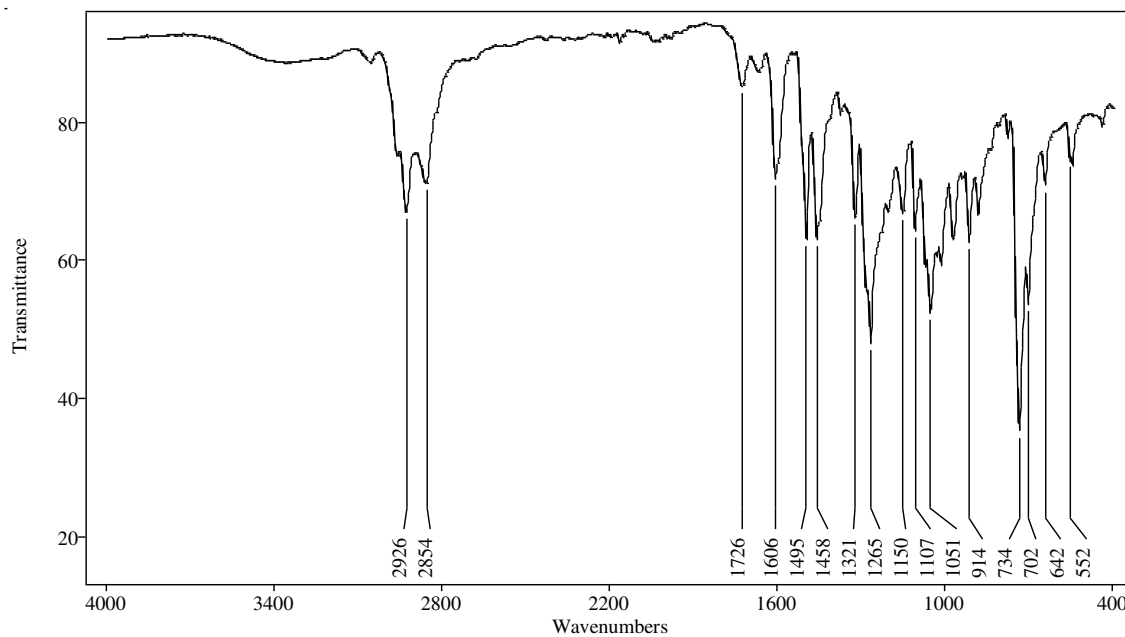
**Figura 110** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **12T**.



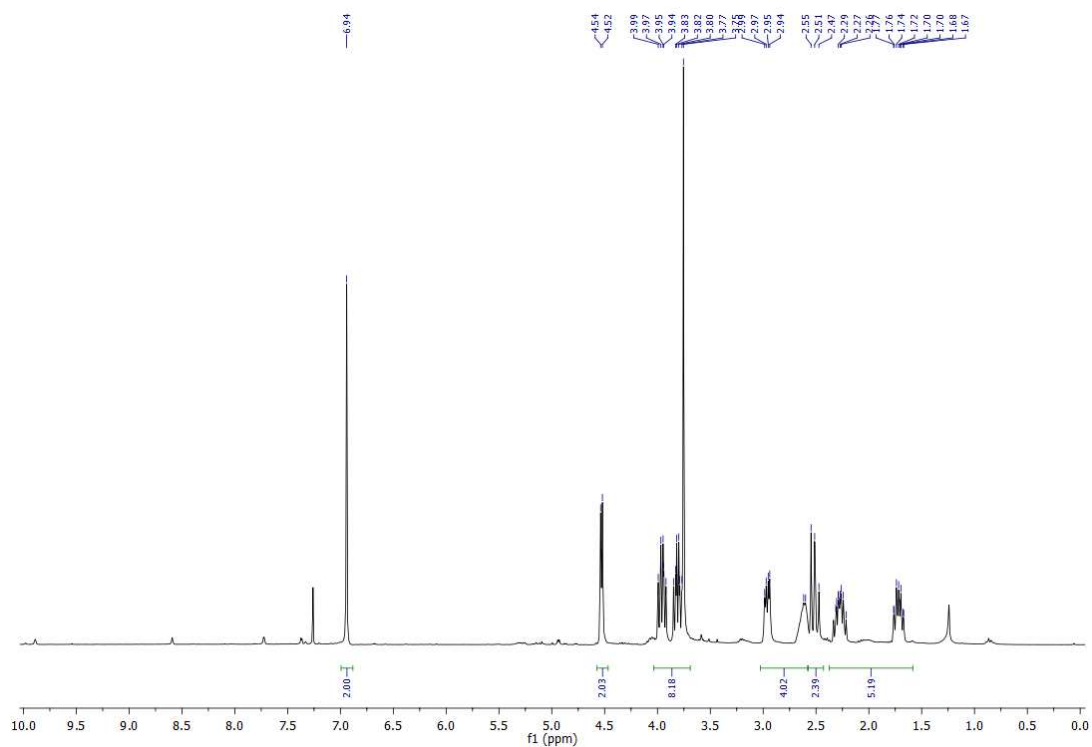
**Figura 111** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **12T**.



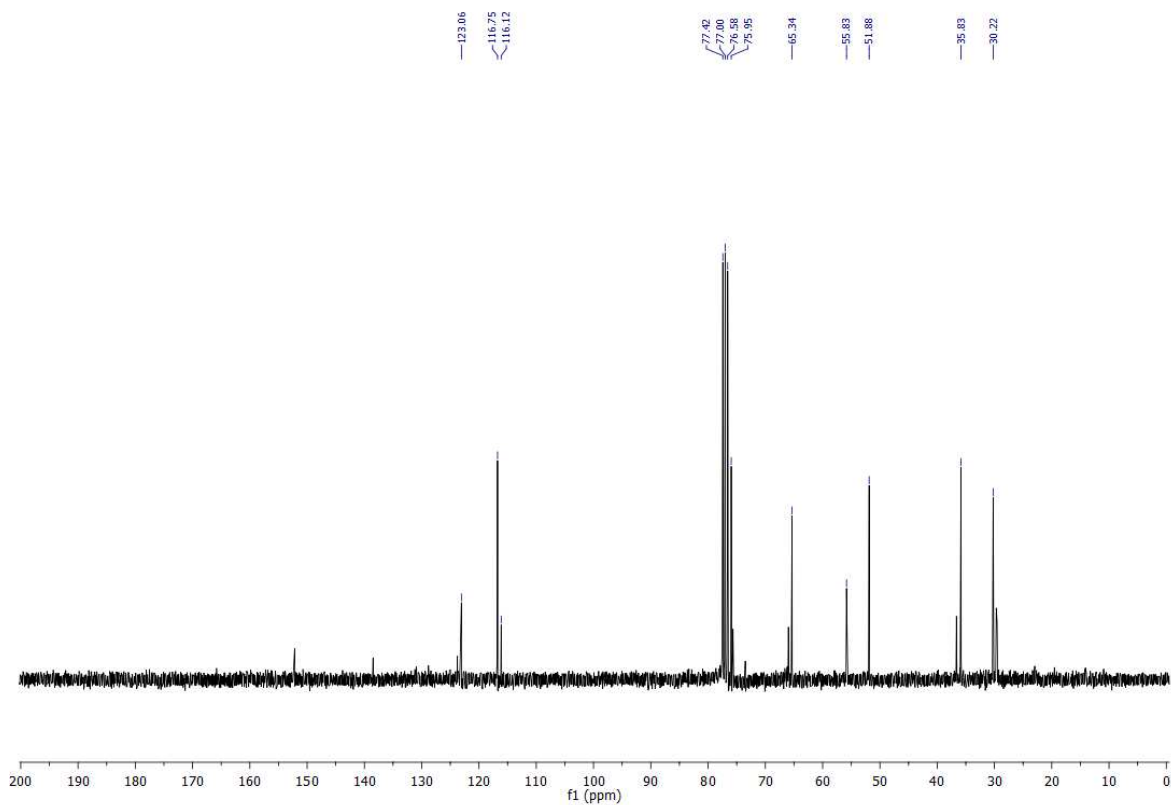
*(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-methoxy-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (12C).*



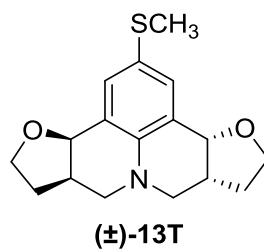
**Figura 112** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina ( $\pm$ ) **12C**.



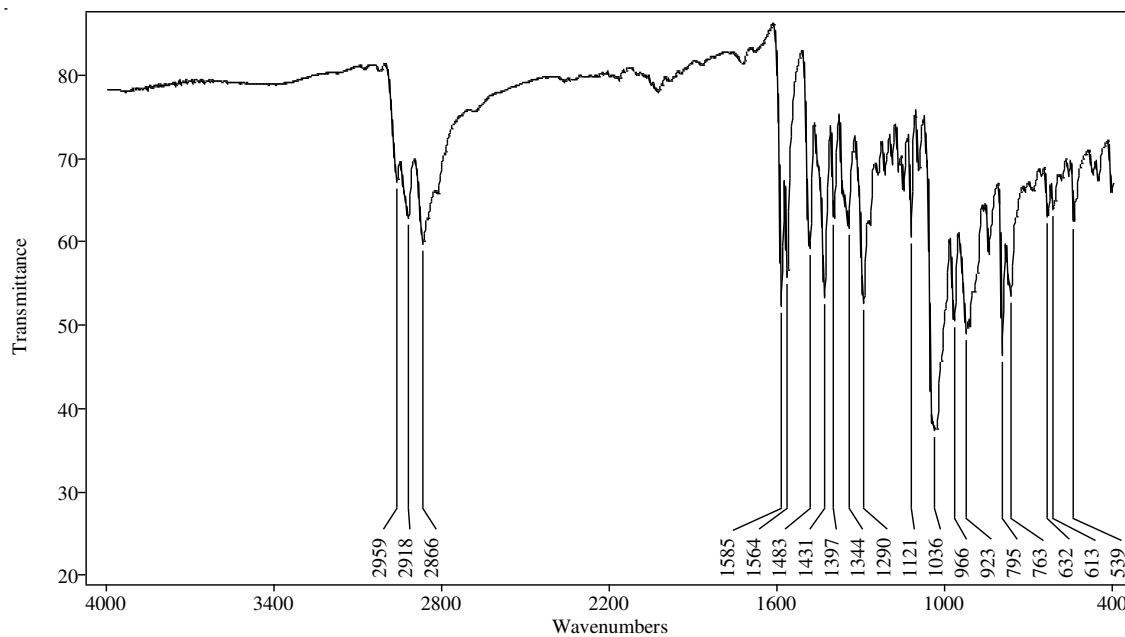
**Figura 113** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **12C**.



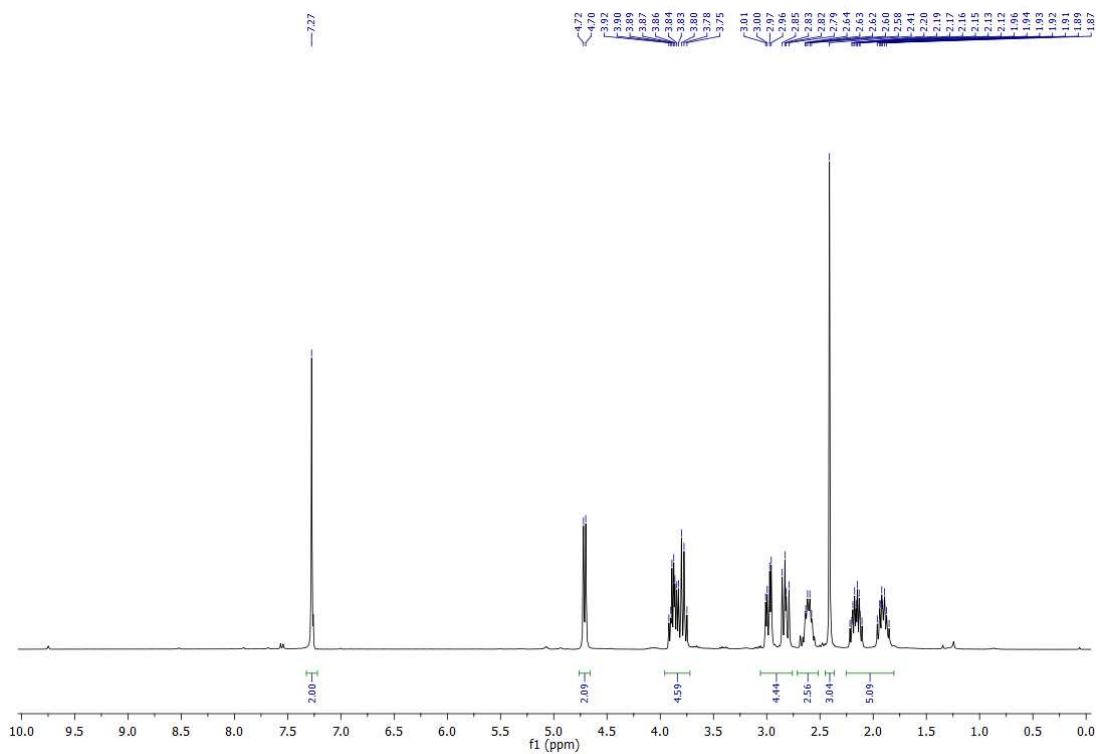
**Figura 114** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **12C**.



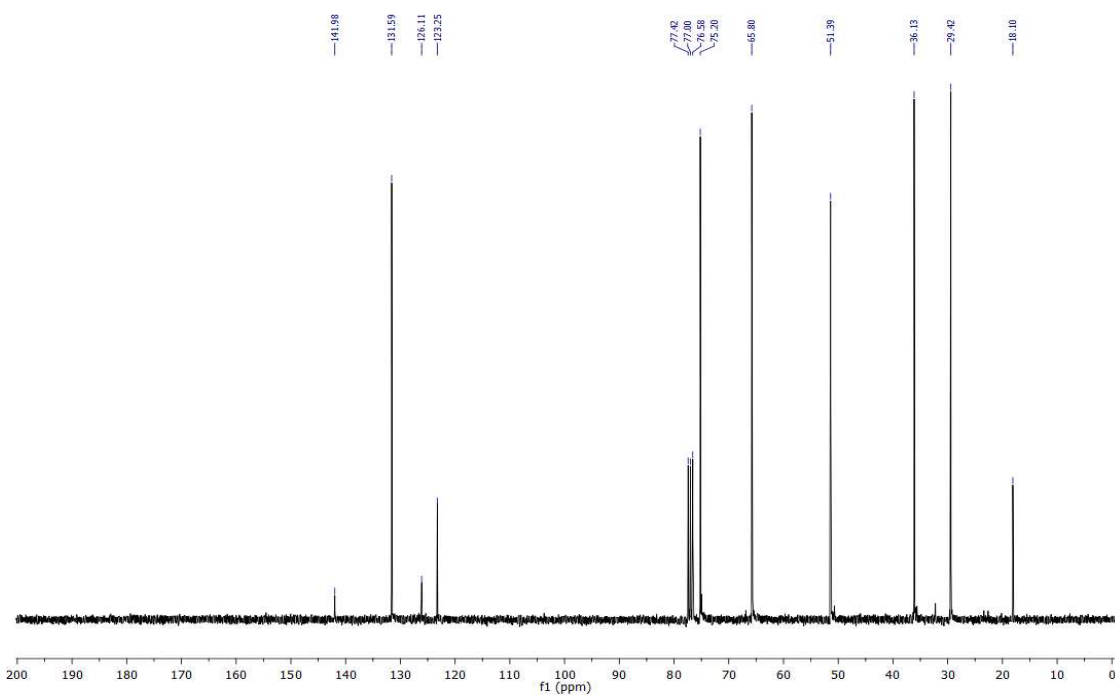
***(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-(methylthio)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-13T).***



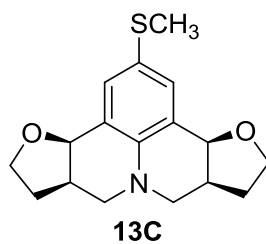
**Figura 115 - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) 13T.**



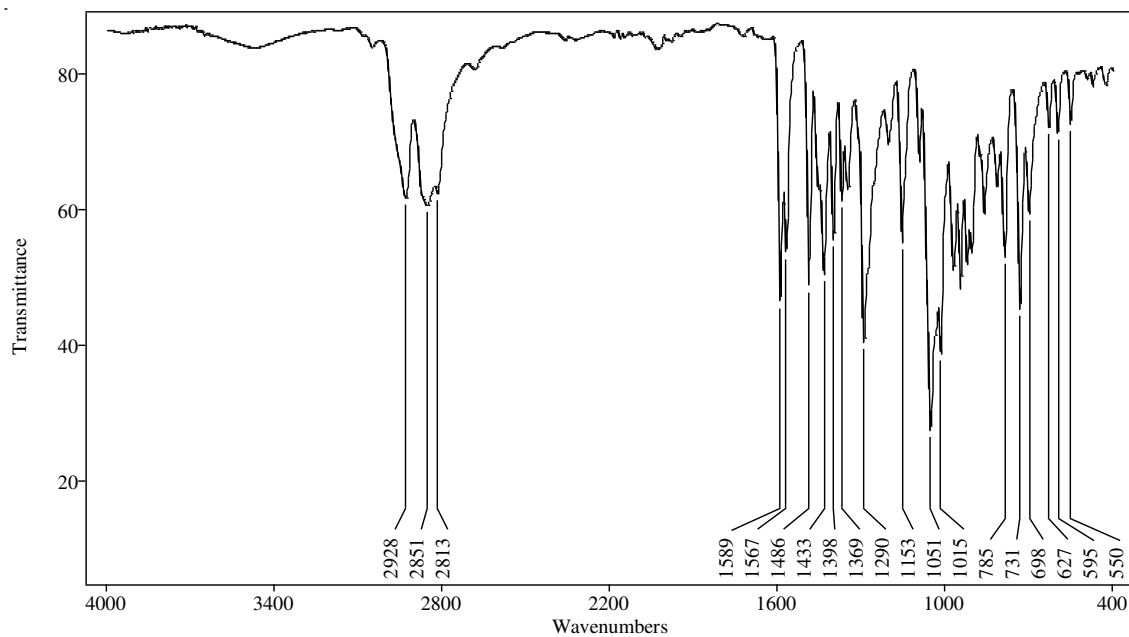
**Figura 116** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **13T**.



**Figura 117** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **13T**.



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



**Figura 118 - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **13C**.**

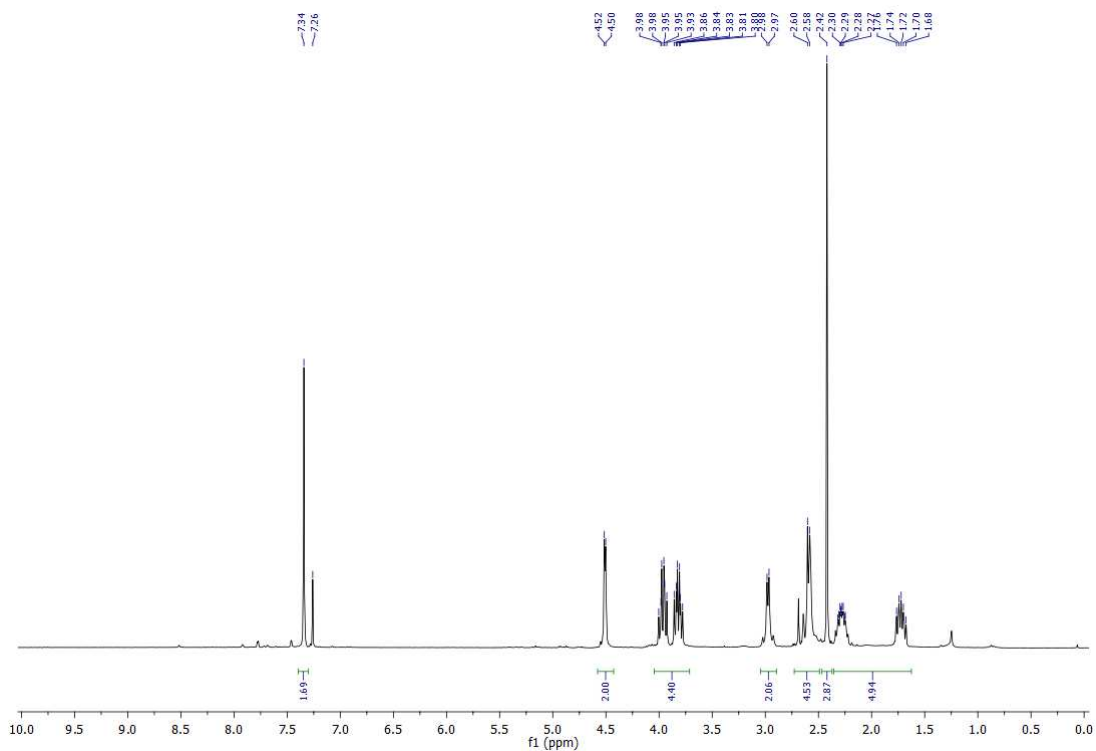


Figura 119 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **13C**.

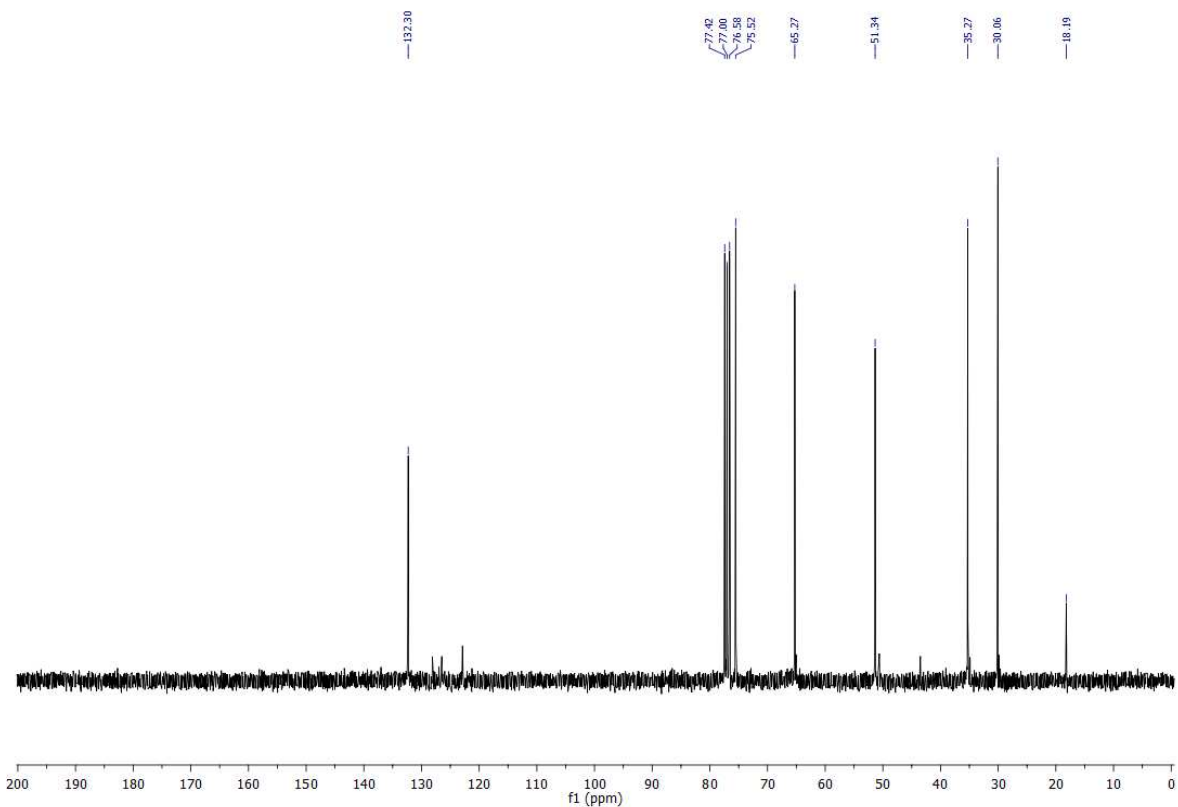
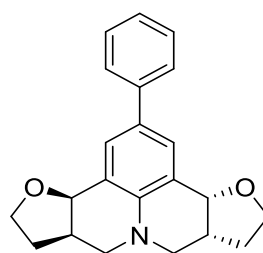
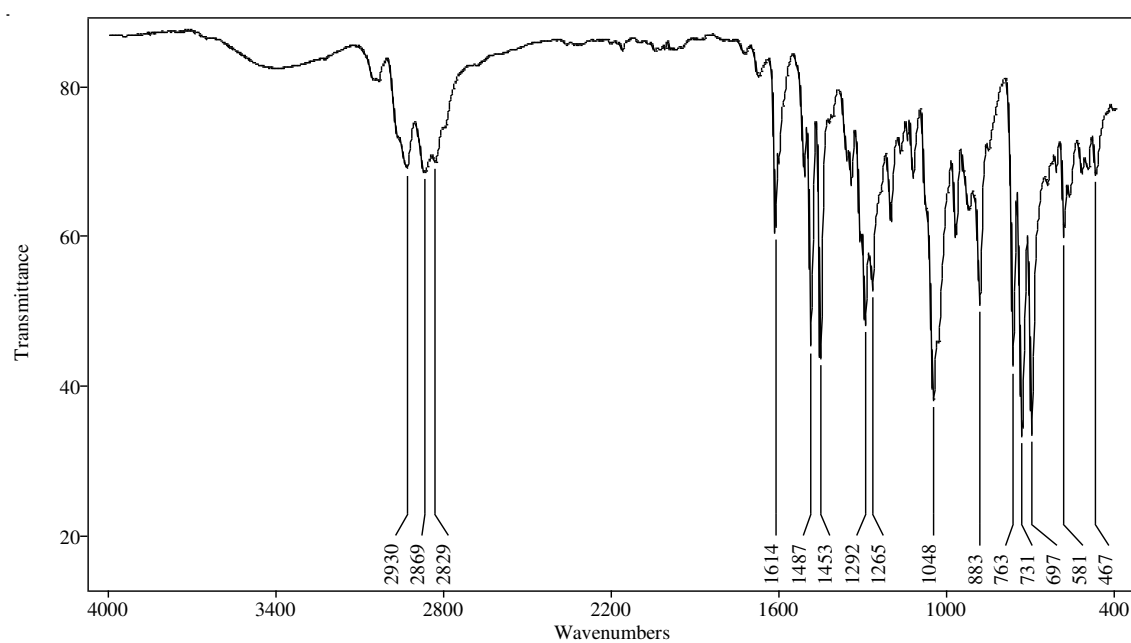


Figura 120 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **13C**.

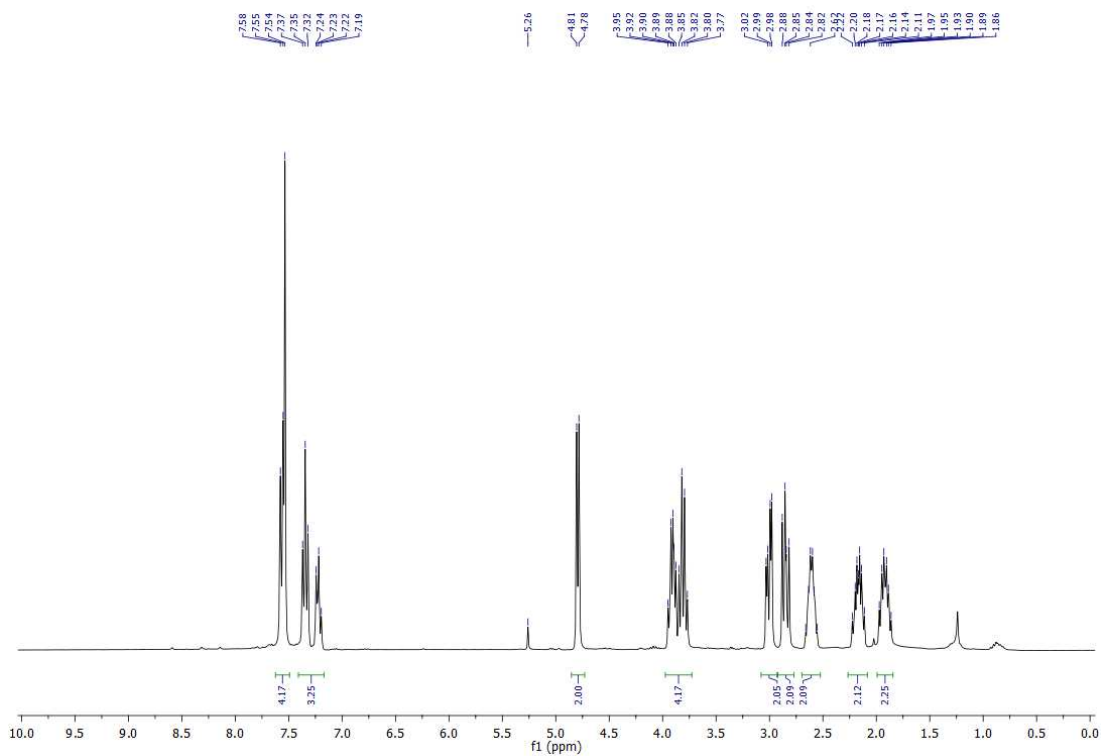


**(±)-14T**

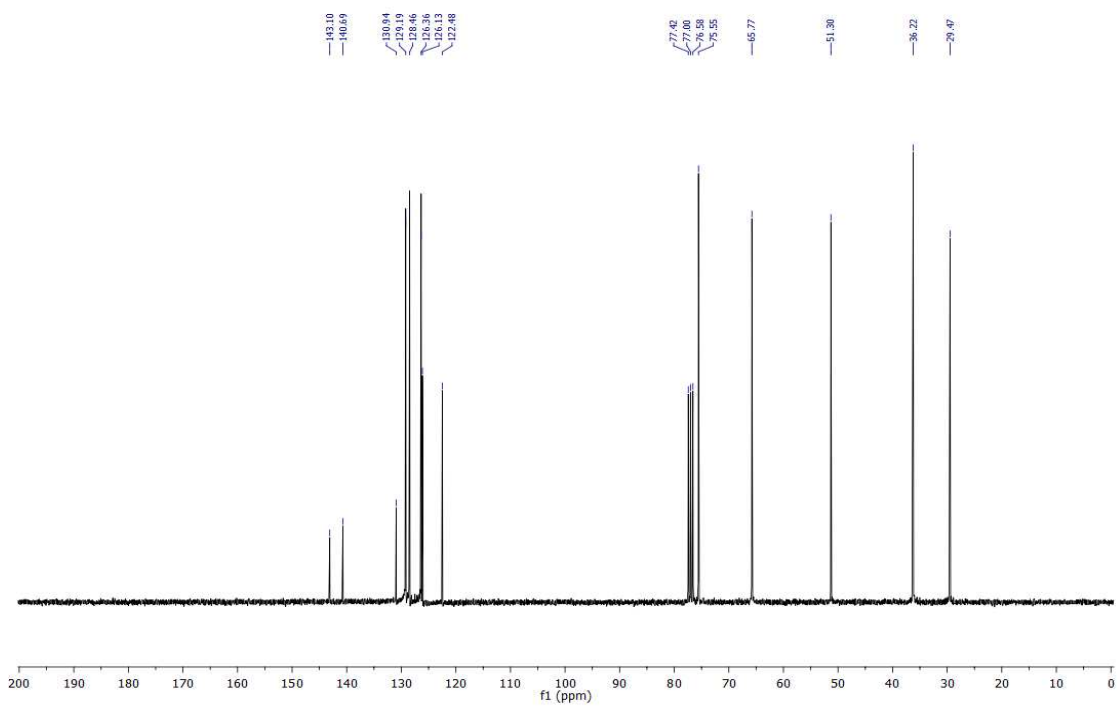
*(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-phenyl-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-14T).*



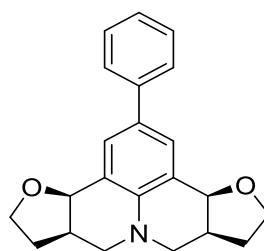
**Figura 121** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) **14T**.



**Figura 122** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **14T**.

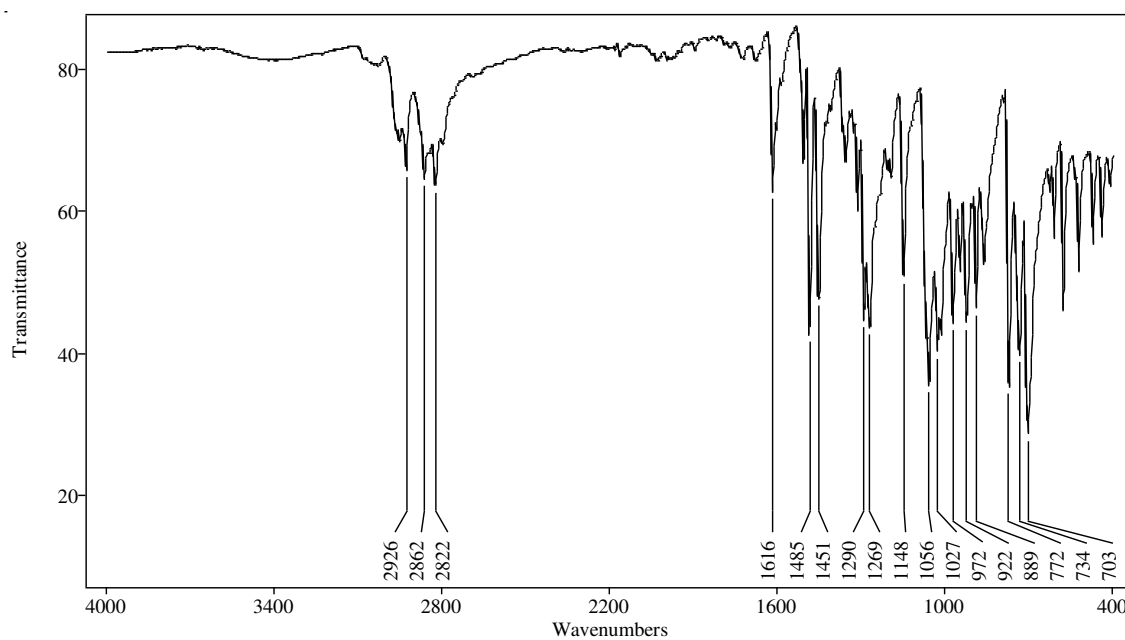


**Figura 123** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **14T**.

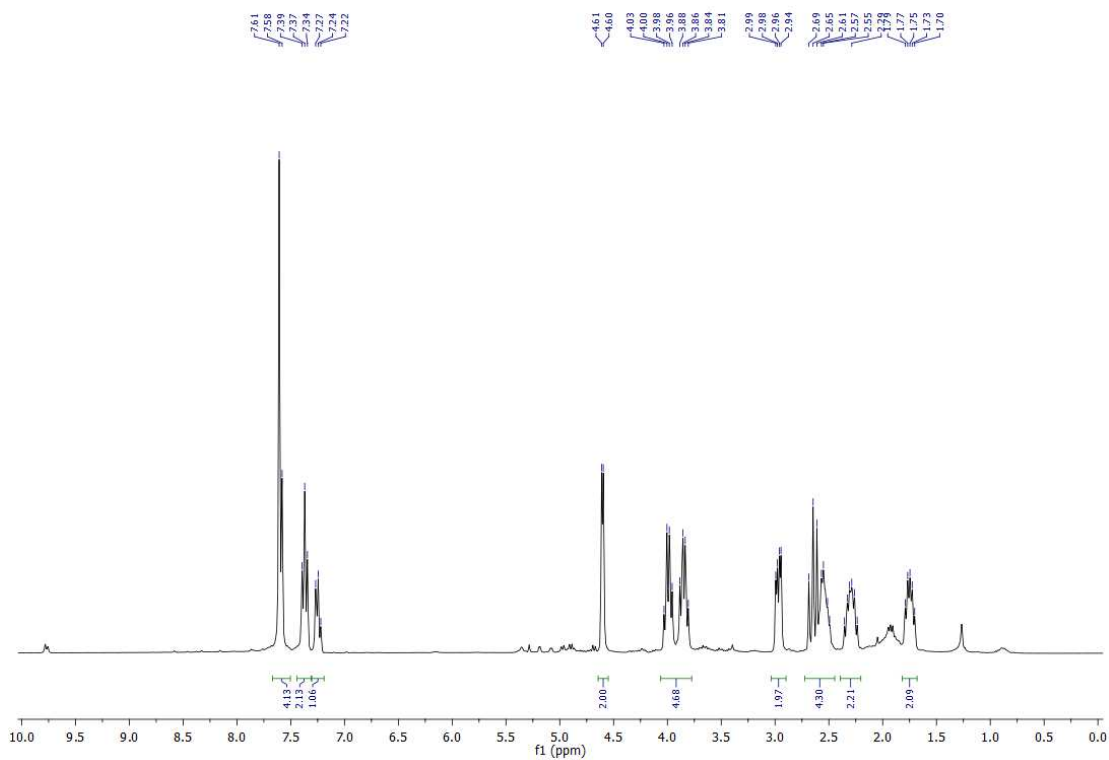


**14C**

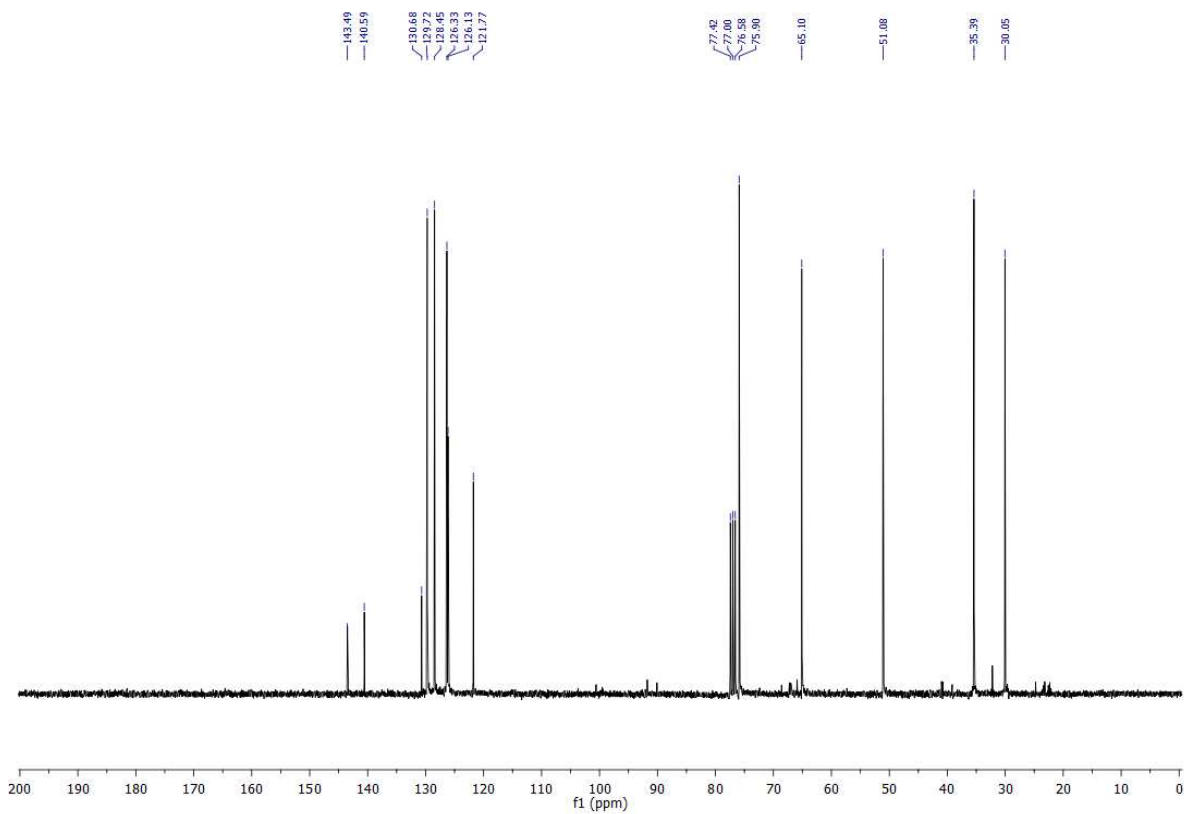
*(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-phenyl-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (14C).*



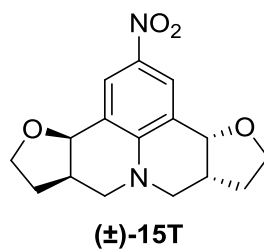
**Figura 124** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **14C**.



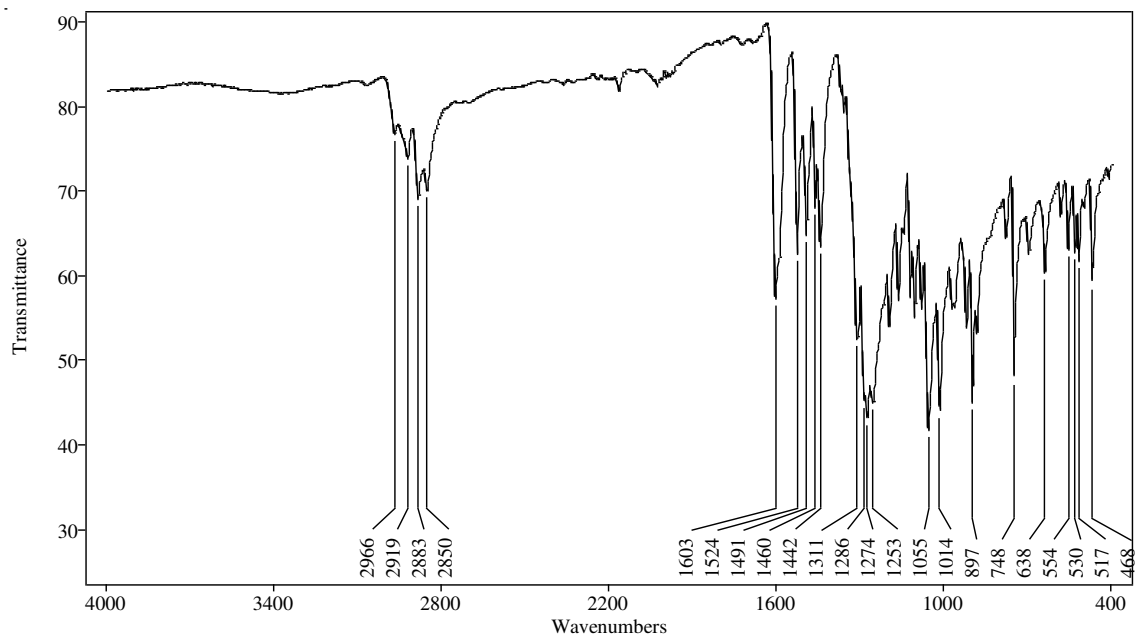
**Figura 125** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **14C**.



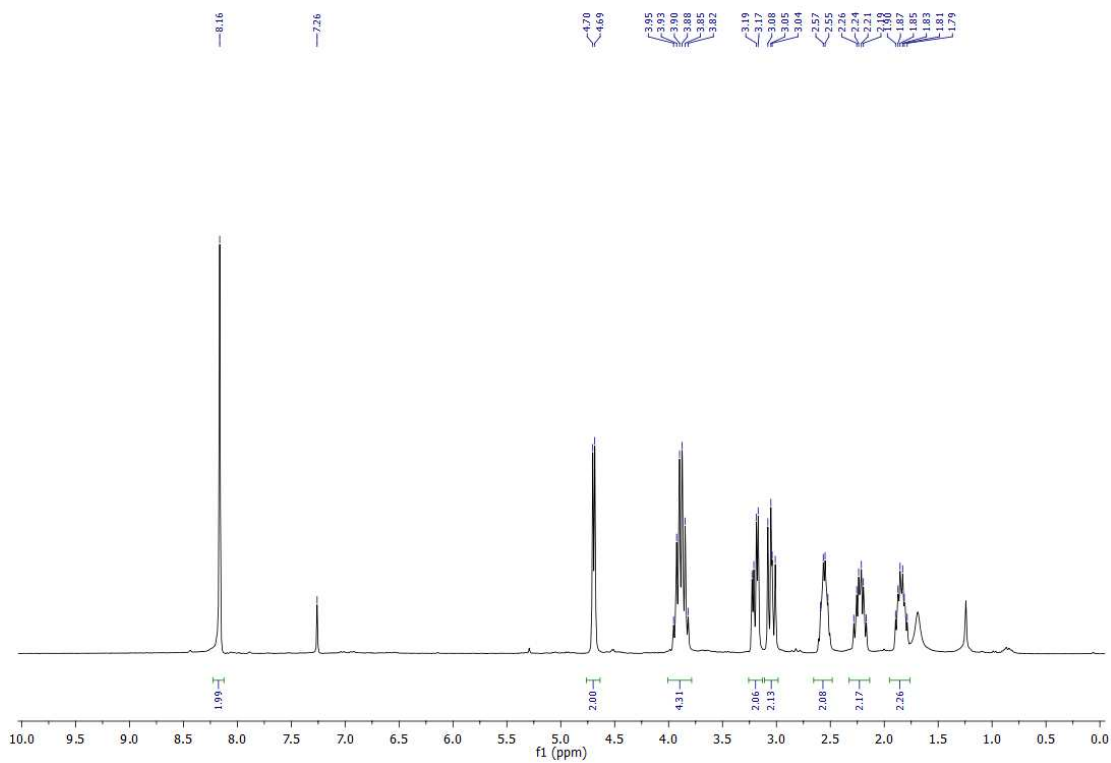
**Figura 126** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **14C**.



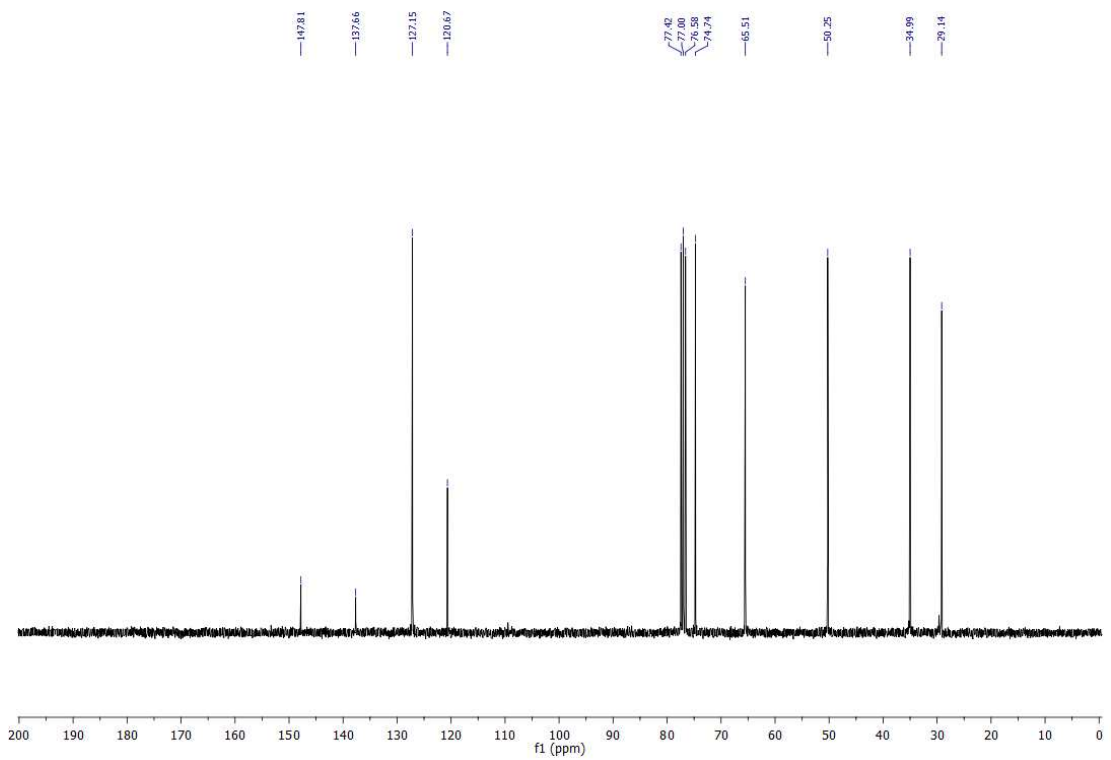
*(3bR,6aR,9aR,12aR)*-2-nitro-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline ((±)-15T).



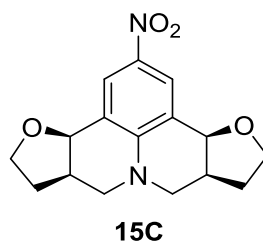
**Figura 127** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) 15T.



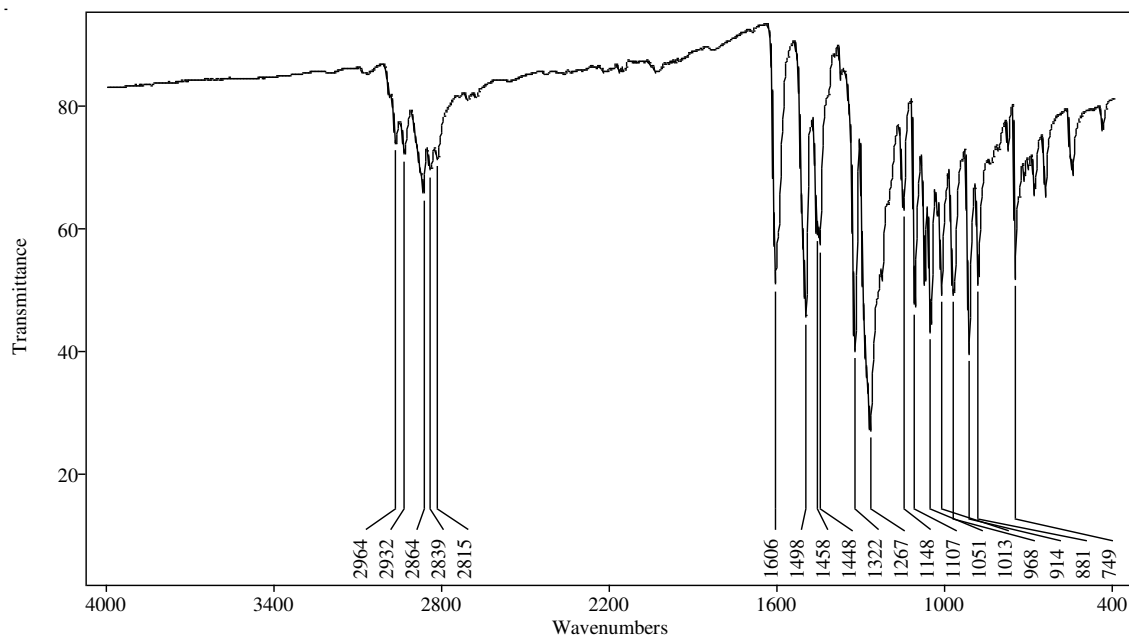
**Figura 128** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **15T**.



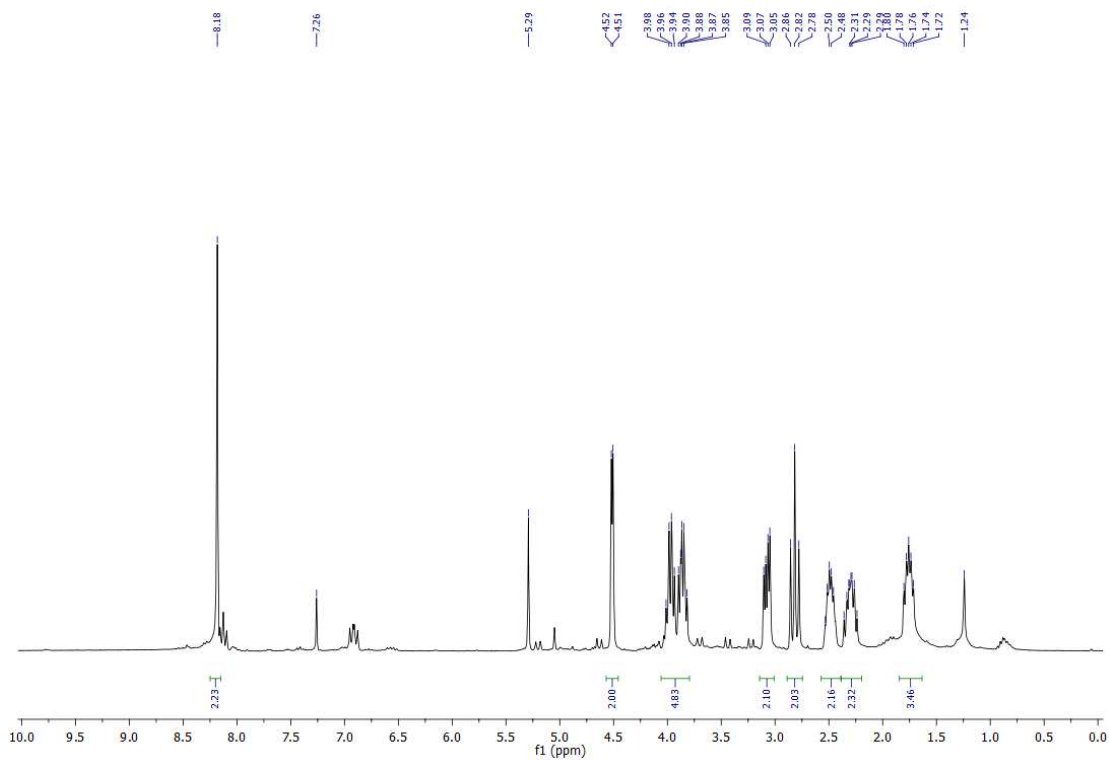
**Figura 129** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **5T**.



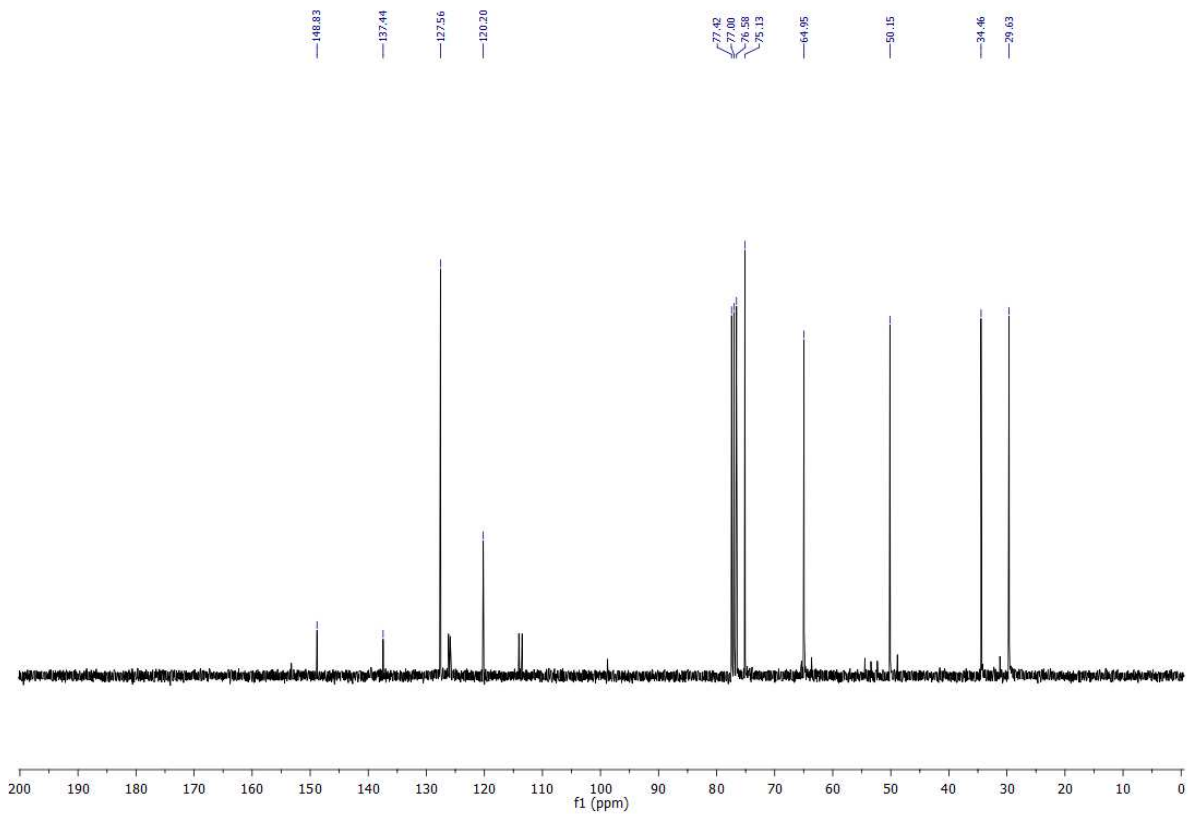
*(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-nitro-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (15C).*



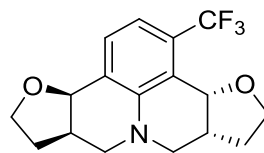
**Figura 130** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **15C**.



**Figura 131** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **15C**.

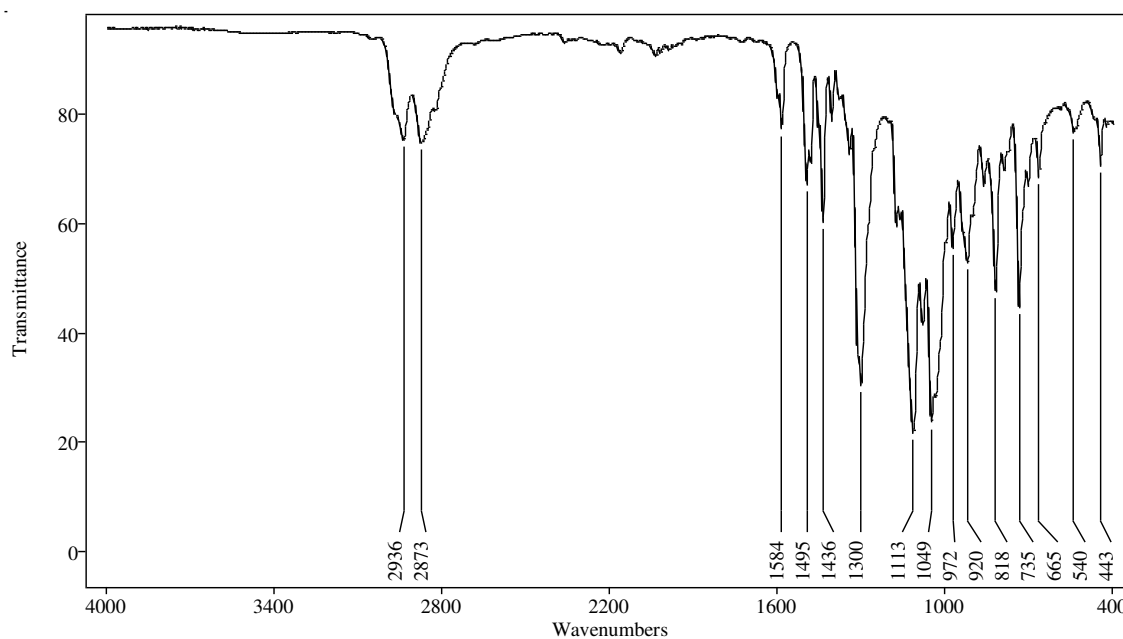


**Figura 132** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **15C**.

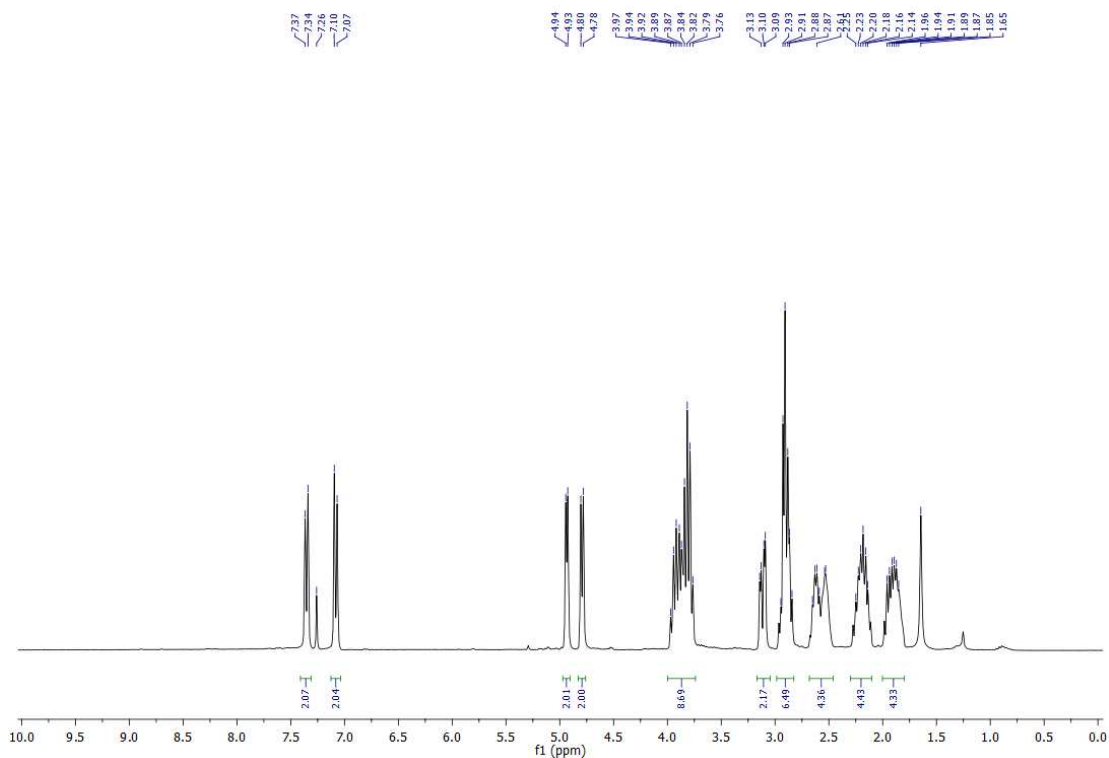


**(±)-16T**

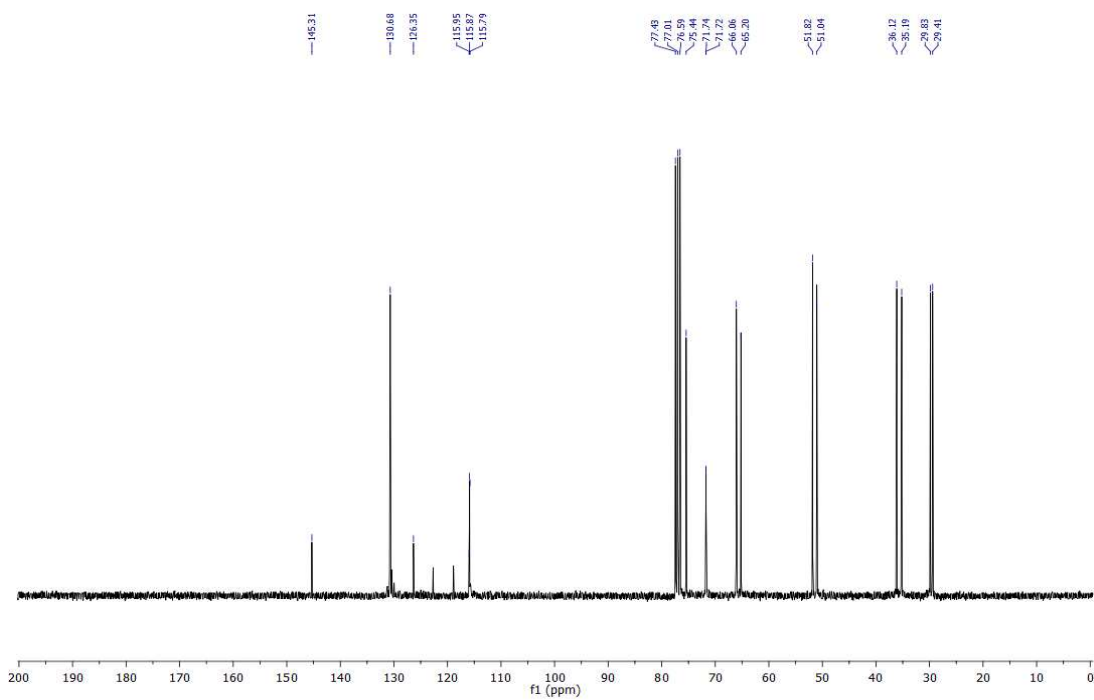
***(3bR,6aR,9aR,12aR)-1-(trifluoromethyl)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-16T).***



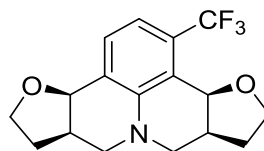
**Figura 133 - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) 16T.**



**Figura 134** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **16T**.

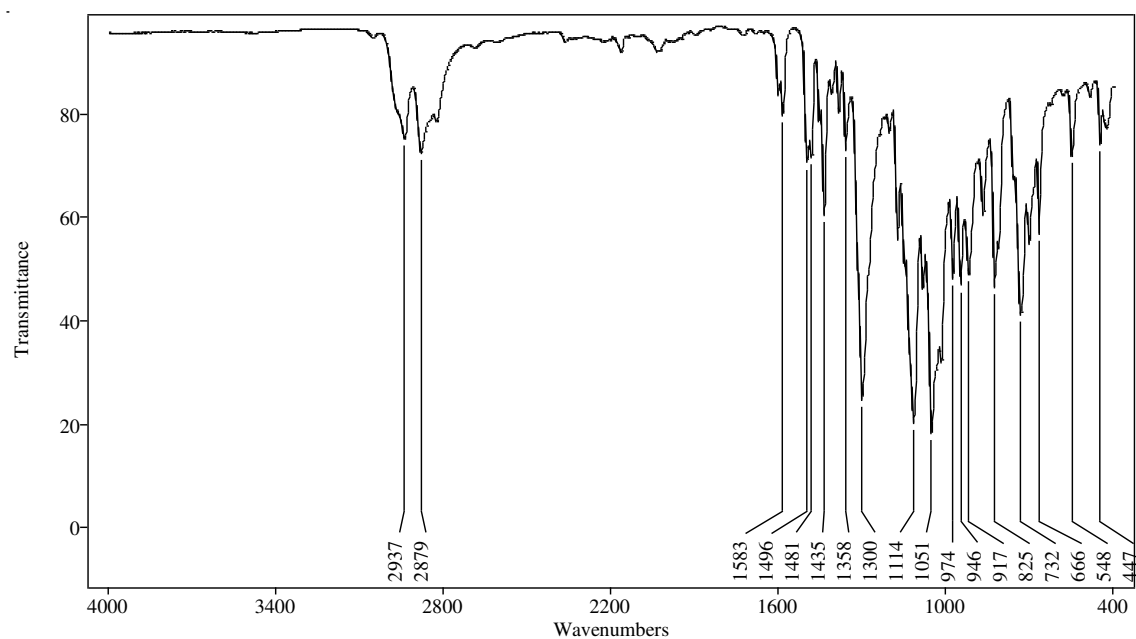


**Figura 13** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **16T**.

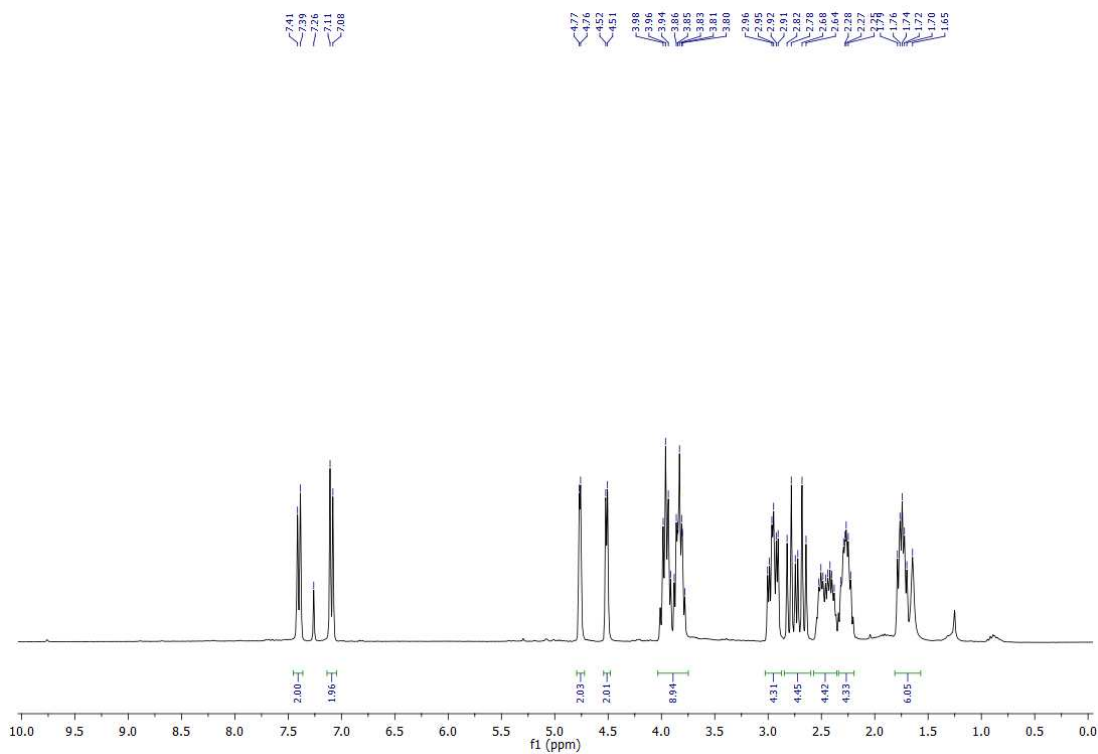


**16C**

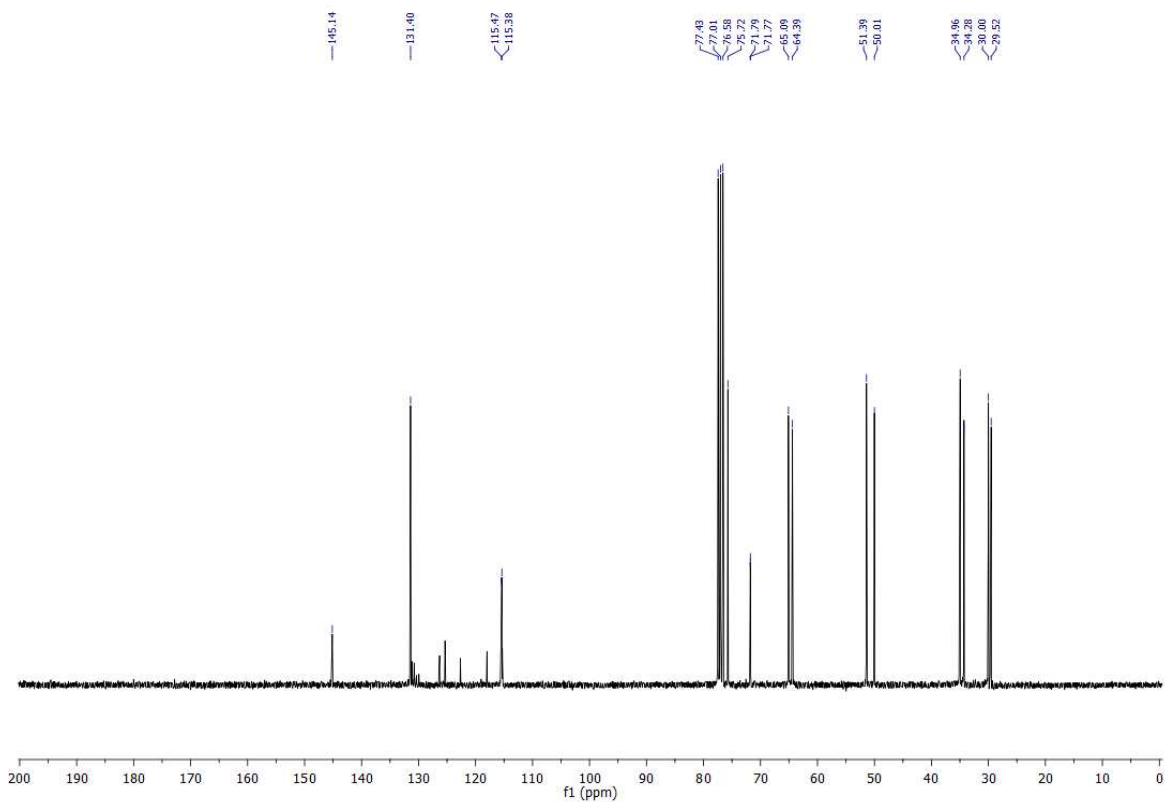
*(3bR,6aR,9aS,12aS)-1-(trifluoromethyl)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (16C).*



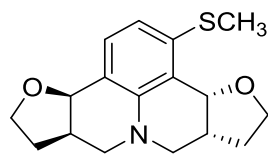
**Figura 135** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **16C**.



**Figura 136** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **16C**.

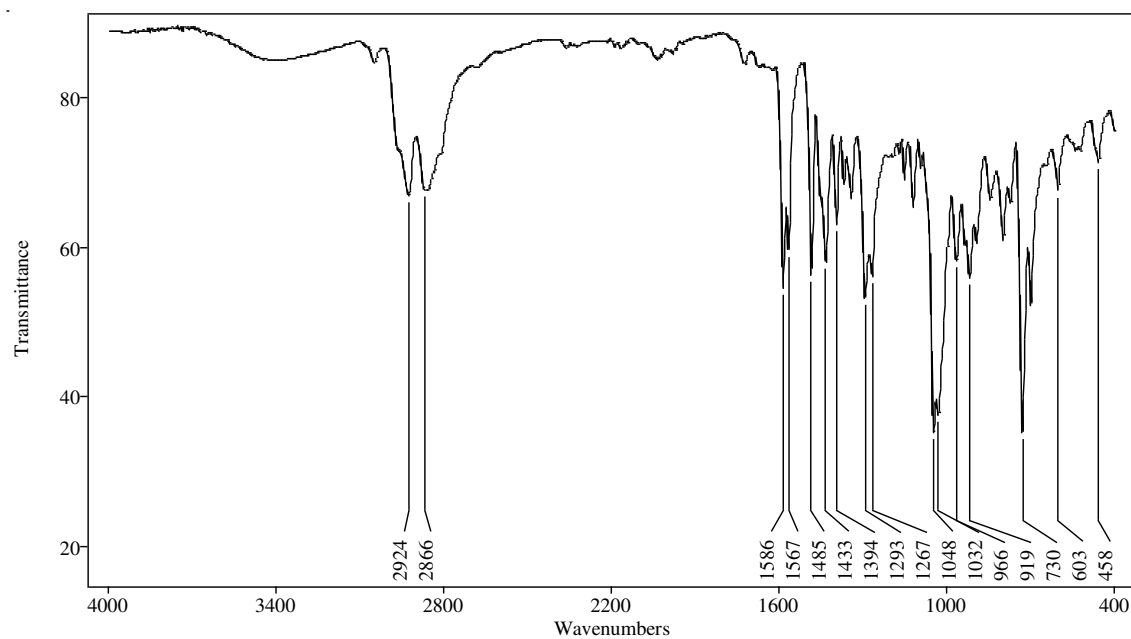


**Figura 137** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **16C**.

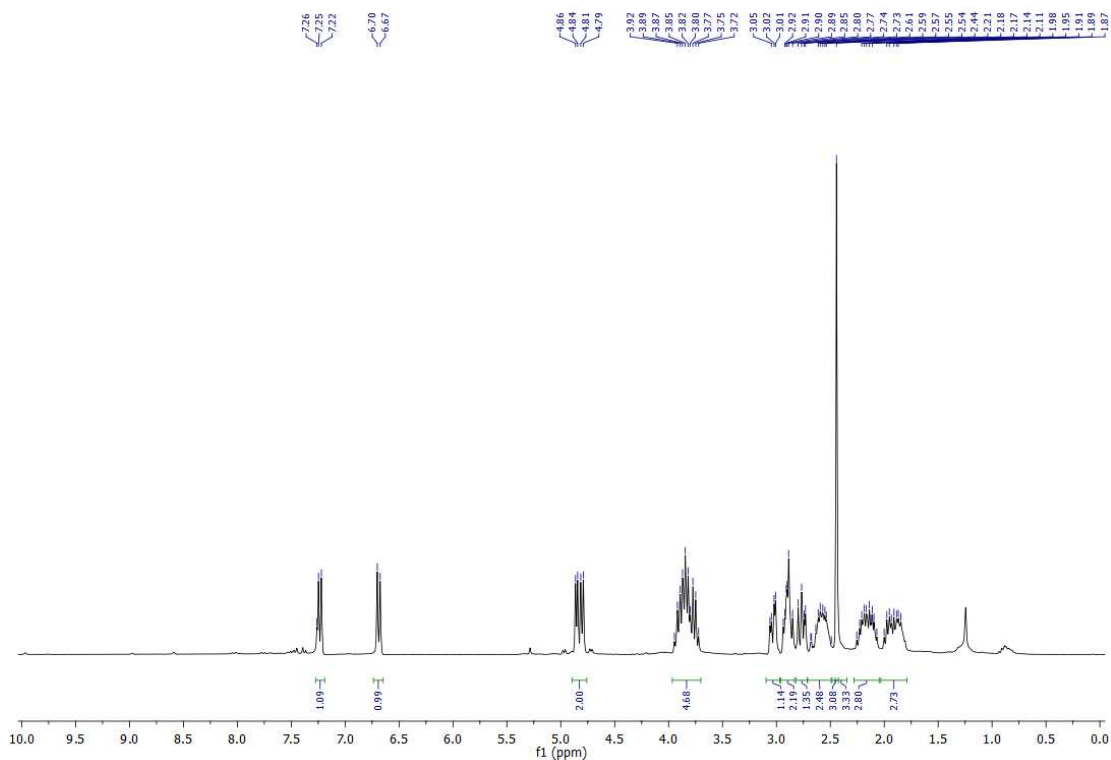


(±)-17T

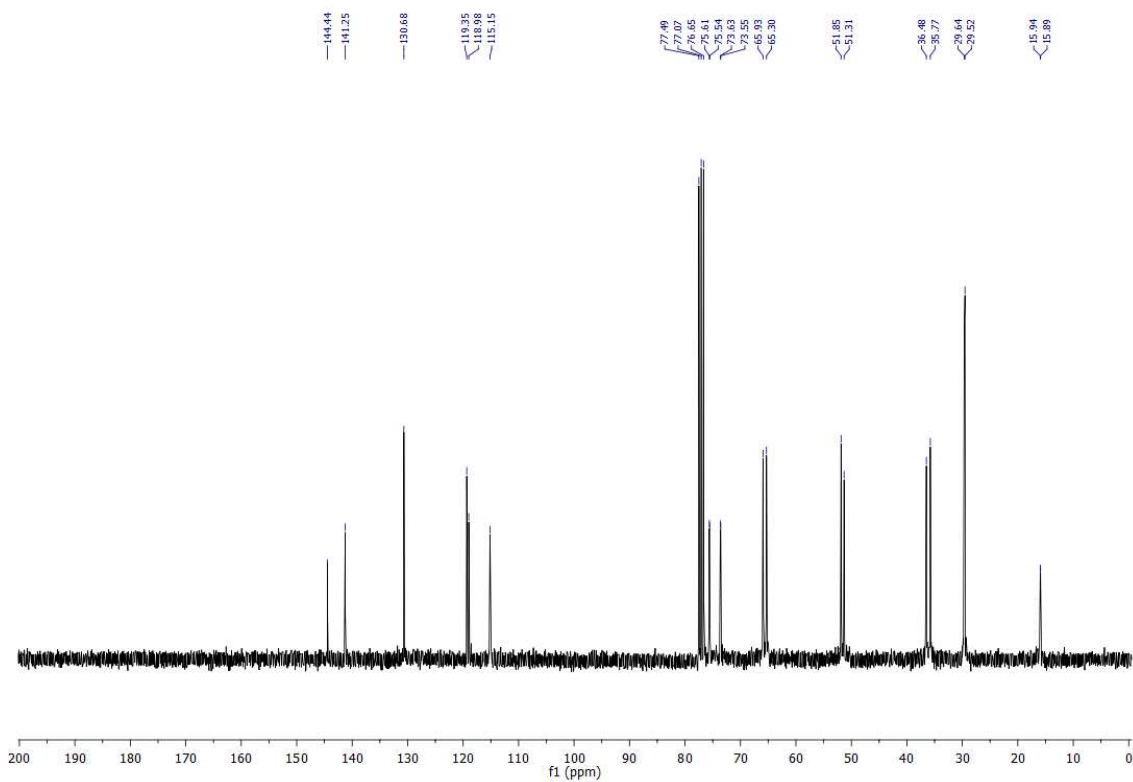
*(3bR,6aR,9aR,12aR)-1-(methylthio)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinolone ((±)-17T).*



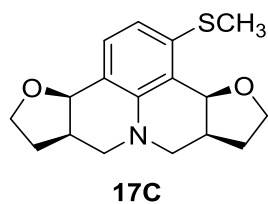
**Figura 138** - Espectro no IV (reflectância) da julolidina (±) 17T.



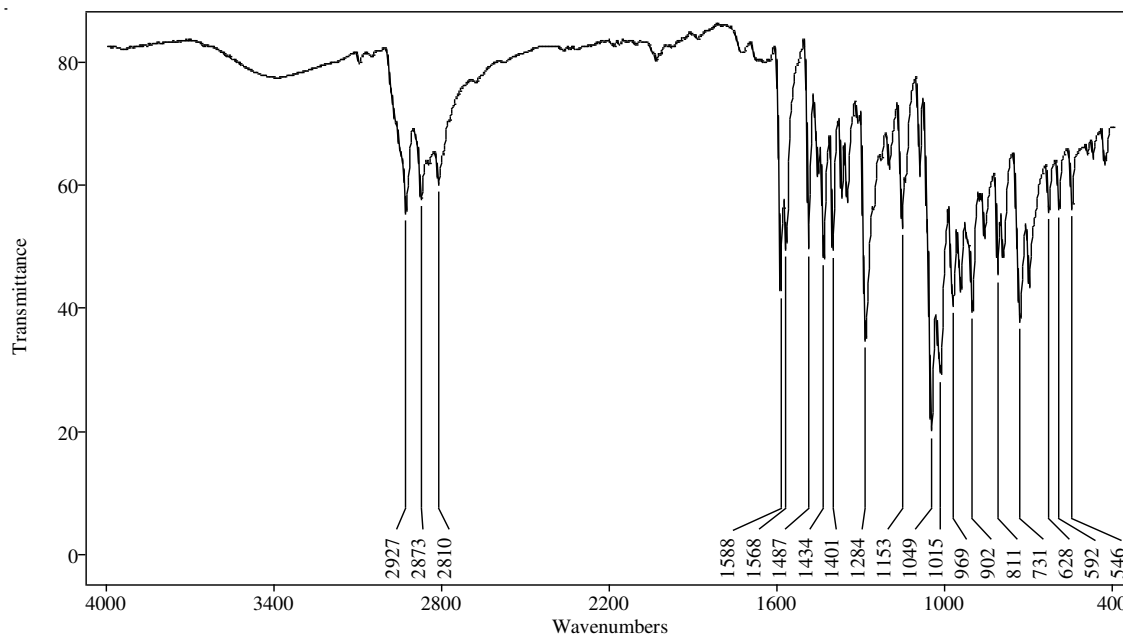
**Figura 139** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de ( $\pm$ ) **17T**.



**Figura 140** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de ( $\pm$ ) **17T**.



***(3bR,6aR,9aS,12aS)-1-(methylthio)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (17C).***



**Figura 141 - Espectro no IV (reflectância) da julolidina **17C**.**

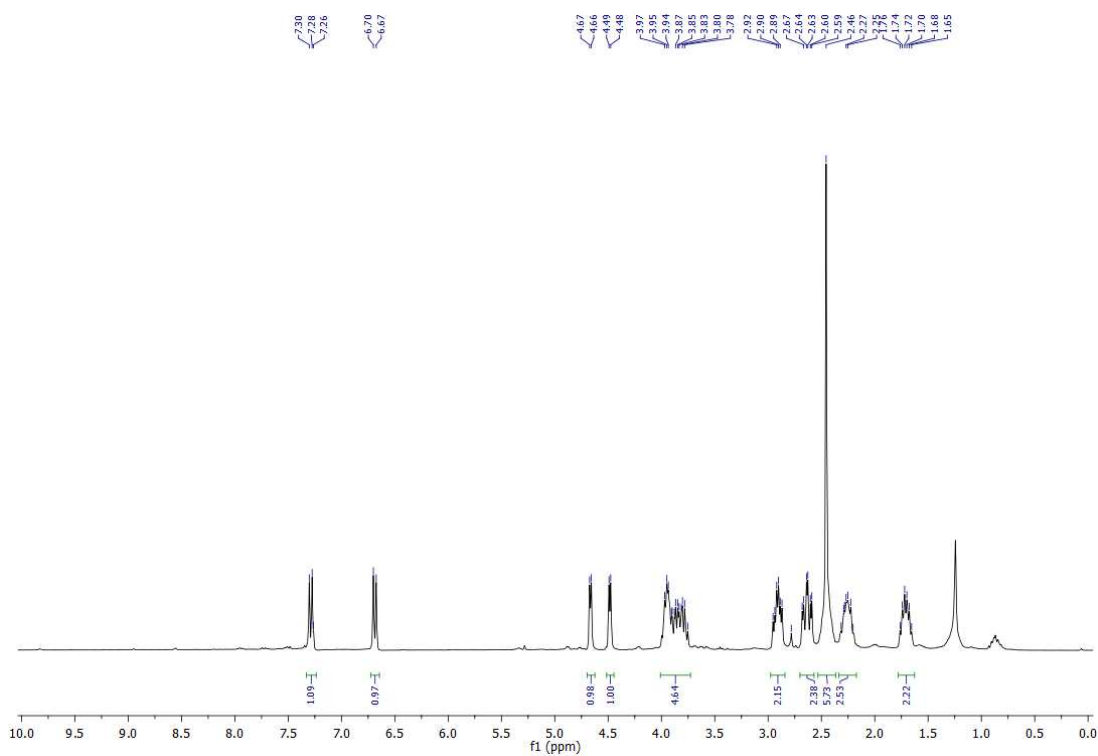


Figura 142 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,26 ppm) de **17C**.

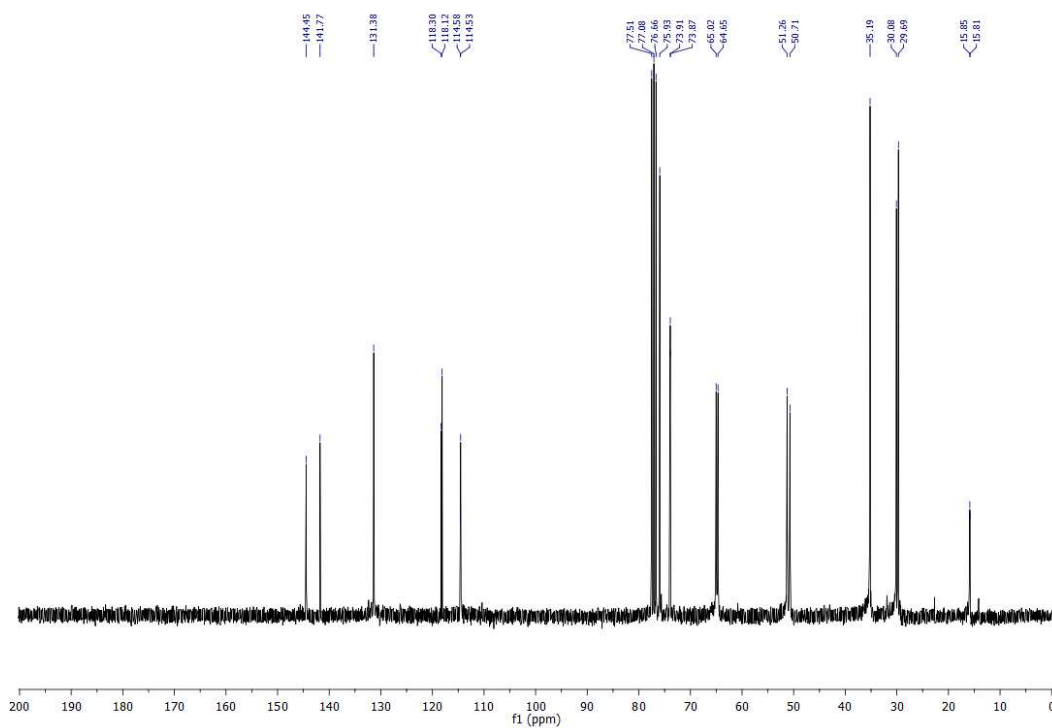


Figura 143 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  77,00 ppm) de **17C**.



Cite this: RSC Adv., 2016, 6, 24285

## *p*-Sulfonic acid calix[4]arene-functionalized alkyl-bridged organosilica in esterification reactions

J. V. de Assis,<sup>a</sup> P. A. S. Abranches,<sup>a</sup> I. B. Braga,<sup>a</sup> O. M. P. Zufiiga,<sup>b</sup> A. G. Sathico,<sup>b</sup> G. P. Romanelli,<sup>b</sup> A. G. Sato<sup>a</sup> and S. A. Fernandes<sup>\*a</sup>

Two new *p*-sulfonic acid calix[4]arene- and *p*-sulfonic acid calix[5]arene-functionalized organosilica have been synthesized using a sol-gel method and applied as heterogeneous catalysts in esterification reactions. The catalytic performance was evaluated using the esterification of carboxylic acids with ethanol, and good catalytic activity (i.e., 55–85%) was observed under the optimum reaction conditions. This study reports the first promising example of the successful employment of calix[*n*]arenes as a heterogeneous catalyst for catalytic esterification. The catalyst was easily separated by filtration and reused five times without any significant loss of activity.

Received 31st January 2016  
Accepted 25th February 2016

DOI: 10.1039/c6ra02908f

www.rsc.org/advances

### Introduction

Esters are among the most important functional groups in organic synthesis due to their usefulness.<sup>1</sup> Esters have attracted more attention due to their wide applications in polymers, plastic derivatives, perfumes, flavours, chemicals, pharmaceutical and agrochemicals intermediates, and biodiesel.<sup>2</sup>

However, to develop an environmentally benign process and simplify the existing processes associated with homogeneous acid catalysts, substantial efforts have been focused on exploring heterogeneous solid acid catalysts, which offer significant advantages, such as easy recovery, little corrosion, low toxicity and environmental safety.<sup>3</sup> Recently, the combination of the chemical properties of organo-sulfonic acid catalysts and the physical properties of different nanomaterials has been a subject of great interest in heterogeneous catalysis.<sup>3a–f</sup>

In last two decades, research interest in calix[*n*]arene chemistry has increased dramatically due to their applications in several fields of chemistry related to supramolecular chemistry including molecular recognition,<sup>4</sup> self-assembling systems,<sup>5</sup> mechanically interlocked molecules,<sup>7</sup> and nanoporous materials.<sup>6</sup> The application of calix[*n*]arenes as catalysts in organic transformations has become very popular.<sup>8</sup> In addition, we have recently reported excellent results for the esterification of carboxylic acids using *p*-sulfonic acid calix[4]arene (CX4SO<sub>3</sub>H) or *p*-sulfonic acid calix[6]arene (CX6SO<sub>3</sub>H) as a homogeneous catalyst (Fig. 1).<sup>10</sup> In this study, we report novel

calix[*n*]arenes catalysts with Brønsted acid and heterogeneous properties as well as results from esterification reactions to synthesize carboxylic esters. To the best of our knowledge, this is the first application of *p*-sulfonic acid calix[*n*]arenes as heterogeneous catalysts in these esterification reactions.

### Results and discussion

To develop catalytic methodologies with easy recovery, little corrosion, low toxicity and environmental safety for the esterification of carboxylic acids, we designed an effective system using calix[*n*]arenes as a heterogeneous catalyst (Scheme 1).

*p*-Sulfonic acid calix[4]arene (CX4SO<sub>3</sub>H) and *p*-sulfonic acid calix[6]arene (CX6SO<sub>3</sub>H) were synthesized in our laboratory (Scheme 1) according to previously reported protocols.<sup>11</sup> Catalysts 1a and 1b were synthesized using a sol-gel technique. A mixture of CX4SO<sub>3</sub>H or CX6SO<sub>3</sub>H, water and a hydrochloric acid solution was added to tetraethyl orthosilicate. The mixture was stirred for 5 h at room temperature. Then, the mixture was allowed to stand for 3 days, and after breaking the formed hydrogel with a Teflon stick, the sample was dried in a vacuum for one week at room temperature (Scheme 1 and Fig. 2). Catalysts 1a and 1b were characterized based on acidity and XRD.

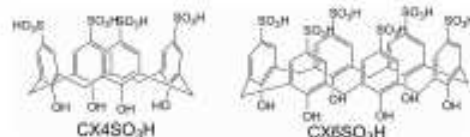


Fig. 1 Molecular structures of the two catalysts: *p*-sulfonic acid calix[4]arene (CX4SO<sub>3</sub>H) and *p*-sulfonic acid calix[6]arene (CX6SO<sub>3</sub>H).

<sup>a</sup>Grupo de Química Supramolecular e Biomimética (QSQB), Departamento de Química, CCE, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brazil, 36570-000. E-mail: sathico@ufv.br; sathico@ufv.br; sathico@ufv.br; Fax: +55 31 3699 2865; Tel: +55 31 3699 3071

<sup>b</sup>Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Basso" (CINDECA-CIC-CONICET), Universidad Nacional de La Plata, Calle 47 No. 257, B1900AJK La Plata, Argentina



## Theoretical investigation on the molecular inclusion process of prilocaine into *p*-sulfonic acid calix[6]arene



Sara M.R. de Sousa<sup>a</sup>, Sergio A. Fernandes<sup>b</sup>, Wagner B. De Almeida<sup>c</sup>, Luciana Guimarães<sup>a</sup>, Paula A.S. Abranches<sup>b</sup>, Eduardo V.V. Varejão<sup>b</sup>, Clebio S. Nascimento Jr.<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> IQTC, Laboratório de Química Teórica e Computacional, Departamento de Ciências Naturais (DCNAT), Universidade Federal de São João del-Rei (UFSD),

Campus Dom Bosco, 35301-100 São João del-Rei, MG, Brazil

<sup>b</sup> Grupo de Química Supramolecular e Bioinorgânica (GQSB), Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa (UFV), 36570-000 Viçosa, MG, Brazil

<sup>c</sup> Laboratório de Química Computacional, Departamento de Química Inorgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense (UFF),

Campus do Valongombo, 24020-141 Centro, Niterói, RJ, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 23 November 2015

In final form 8 January 2016

Available online 14 January 2016

### ABSTRACT

The present letter reports, for the first time, results from a theoretical analysis of the inclusion process involving the prilocaine into the *p*-sulfonic acid calix[6]arene. Structure and stabilization energies were calculated, in both gas and aqueous phases, using a sequential methodology based on semiempirical and Density Functional Theory (DFT) calculations. From the results, a qualitative structure-property relationship could be established with some main structural features being relevant for inclusion complex stabilization: (i) the hydrogen bonds established between guest and host molecules, (ii) the dispersion effect and (iii) the inclusion mode of guest molecule into the host cavity.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Local anesthetics (LAs) are agents that act performing a reversible blockade nervous conduction in a specific area of the body, causing loss of sensation without altering the level of consciousness [1]. Nowadays, the LAs most employed, especially in dentistry, are those belonging to the amide-type group. These kinds of LAs possess an amide linkage in the intermediate chain, separating the lipophilic aromatic ring and amine group [1,2]. Among the amide-type LA, prilocaine (PLC), whose structure is depicted in Figure 1, is one of the most widely used in dentistry and medicine, constituting the most suitable LA for intravenous regional anesthesia [3,4].

In the local and regional applying procedures of prilocaine as anesthetic, a substantial fraction of PLC is removed from the site of injection by the systemic circulation, which reduces the duration of the local anesthesia and may cause toxicity to the central nervous and cardiovascular systems [5,6]. The adverse effects include seizures, ventricular arrhythmia and methemoglobinemia. This last condition results from the metabolism of prilocaine to orthotoluidine, an oxidizing agent that oxidizes hemoglobin to methemoglobin. Because methemoglobin is incapable of binding

and transport oxygen, methemoglobinemia may cause cyanosis and tissue hypoxia, constituting a threatening condition especially for neonates, pregnant women and patients under treatment with oxidative drugs [7].

Prolongation of the analgesic (local) effect and diminution of the systemic toxicity of local anesthetics, including prilocaine, have been achieved by association with a vasoconstrictor agent. However, the use of vasoconstrictors in anesthetic formulations increases the potential of adverse events such as hypertension, cardiac dysrhythmias and fibrillation which represents a contraindication for their use in individuals with heart diseases [8,9].

In this sense, development of drug delivery systems which are able to encapsulate LA has been regarded as an efficient alternative to avoid such problems. The crucial role of drug delivery systems is to transport a required amount of drug to the target site for a period of time, both efficiently and precisely [10,11]. These formulations may provide desirable pharmacokinetic and pharmacodynamic effects such as improvement of drug solubility, slow drug release, prolonged local anesthetic action and reduced systemic toxicity [12]. Among the most investigated encapsulating agents for drug delivery of anesthetics are liposomes [13–16] and cyclodextrins [17–20].

Calix[n]arenes (CLXs) constitute another class of encapsulation agents which has been proved to be a promising alternative for the development of drug delivery systems [21,22]. CLXs are phenolic macrocycles linked by methylenic bridges, combining a hydrophilic

\* Corresponding author.

E-mail address: [clebio@ufsd.edu.br](mailto:clebio@ufsd.edu.br) (C.S. Nascimento Jr.).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cpl.2016.01.022>

0009-2614/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

## Calix[n]arene-Catalyzed Three-Component Povarov Reaction: Microwave-Assisted Synthesis of Julolidines and Mechanistic Insights

Paula Aline da Silva Abranches,<sup>†</sup> Walysson Ferreira de Paiva,<sup>†</sup> Ângelo de Fátima,<sup>‡</sup> Felipe Terra Martins,<sup>§</sup> and Sergio Antonio Fernandes<sup>\*,†</sup>

<sup>†</sup>Departamento de Química, CCE, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG 36570-900, Brazil

<sup>‡</sup>Departamento de Química, ICEX, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG 31270-901, Brazil

<sup>§</sup>Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 74001-970, Brazil

Supporting Information

**ABSTRACT:** A new one-pot cascade reaction-based application of Povarov reactions with a *p*-sulfonic acid calix[4]arene catalyst for the synthesis of a series of 34 julolidine derivatives with substituents at C8 or C9 in good to excellent yields is reported. These microwave-assisted reactions proceeded efficiently, had short reaction times, were metal-free, were low cost, and used an inexpensive, easily available and nontoxic catalyst. These advantages, along with a simple workup procedure, make this protocol a very efficient and green alternative to the traditional methods for constructing these types of *N*-heterocyclic skeletons. In addition, this protocol allows the formation of julolidine structures, which requires the construction of four new C=C bonds and two C=N bonds. A mechanism for the Povarov reaction involving a stepwise sequence via ionic intermediates was proposed and validated.



### INTRODUCTION

In recent years, interest in the synthesis and use of fluorescence imaging techniques has grown substantially, and research in the area has become broader. In the field of functional materials, design plays a pivotal role in the development of innovative fluorescent molecules for high-tech applications of great interest to the science and technology fields.<sup>1</sup> The julolidine derivatives are one of the most widely studied classes of fluorescent dyes, and they are probably one of the most frequently used fluorescent compounds.<sup>2</sup> Julolidine derivatives have been shown to have potential in many applications such as for metal sensing,<sup>3</sup> dye-sensitized solar cells,<sup>4</sup> antidepressants,<sup>5</sup> tranquilizers,<sup>6</sup> photoconductive materials,<sup>7</sup> chemiluminescent substances,<sup>8</sup> and nonlinear optical materials<sup>9</sup> (Figure 1).

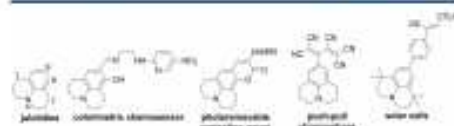
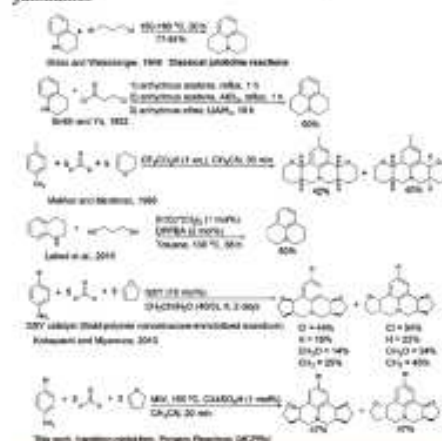


Figure 1. Some examples and applications of julolidine derivatives.

The traditional synthesis of julolidines usually involve a reaction of an aniline or tetrahydroquinoline with 3-chloro-1-bromopropane (Scheme 1).<sup>10</sup> Different research groups have also reported different variants on the synthesis of julolidines (Scheme 1).<sup>11</sup> While julolidine is chemically an aniline derivative with two *N*-alkyl substituents that cyclize back onto the aromatic ring, the fused rings lock the lone-pair of electrons

### Scheme 1. Different Variations on the Synthesis of Julolidines



on nitrogen into conjugation with the aromatic ring, which leads to unusual reactivity. The published routes for the synthesis of julolidines are not readily adaptable to the

Received: October 5, 2017

Published: January 16, 2018

## REFERÊNCIAS

---

- <sup>1</sup> (a) Legros, J.; Crousse, B.; Ourévitch M.; Bonnet-Delpon, D. *Synlett* **2006**, 12, 1899; (b) Wang, C.; Han, Z.Y.; Luo, H.W.; Gong, L.Z. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2266.
- <sup>2</sup> (a) Mustafic, A.; Elbel, K. M.; Theodorakis, E.A.; Haidekker, M. *J. Fluoresc.* **2015**, 25, 729; (b) Chevalier, A.; Renault, K.; Boschetti, F.; Renard, P.Y.; Romieu, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 152; (c) Chevalier, A.; Renarda P.Y.; Romieu, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 8330.
- <sup>3</sup> (a) Anjong, T.F.; Park, Y.M.; Jang, H.Y.; Kim, J.B. *Kor. Chem. Soc.* **2016**, 37, 905; (b)Choi, Y.W.; Lee, J.J.; You, G.R.; Lee, S.Y.; Kim, C. *RSC Adv.* **2015**, 5, 86463; (c) Kim, Y.S.; Park, G.J.; Lee, J.J.; Lee, S.Y.; Kim, C. *RSC Adv.* **2015**, 5, 11229.
- <sup>4</sup> (a) Yang, Y.; Liu, F.; Wang, H.; Zhang, M.; Xu, H.; Bo, S.; Liu, J.; Qiu, L.; Zhen, Z.; Liu, X. *Phys. Chem. Ch. Ph.* **2014**, 16, 20209; (b) Liu, X.; Wu, J.; Zhen, Z.; Liu, J.; Bo, S.; Zhou, T.; Qiu, L.F.Z.S. **2013**, CN 102875546A20130116; (c) Kamisaka,T.; Yamaguchi, Y.; Nishikata, Y.; Jpn. Kokai Tokkyo Koho **2006**, JP2006350083A20061228.
- <sup>5</sup> (a) Bao, L.Q.; Nguyen, T.H.; Lee, C.H.; Thogiti, S.; Kim, J.H. *J. Nanosc. Nanotechnol.* **2015**, 15, 8813; (b) Choi, E.Y.; Nam, S.Y.; Song, C.E.; Kong, K.J.; Lee, C.; Jung, I.H.; Yoon, S.C. *RSC Adv.* **2015**, 5, 107540; (c) Feng, Q.; Lu, X.; Zhou, G.; Wang, Z.S. *Phys. Chem. Ch. Ph.* **2012**, 14, 7993.
- <sup>6</sup> Vejdelek, Z.; Protiva, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990**, 55, 1290.
- <sup>7</sup> Sinha, C.S.; Bhat, S.S.; Chow, K.; Beard, R.L.; Donello, J.E. US 2009/0231322 A1, **2009**.
- <sup>8</sup> Choi, H.; Lee, J.K.; Song, K.H.; Song, K.; Kang, S.O.; Ko, J. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 1553.
- <sup>9</sup> (a) Zhu, L.; Qu, D.; Zhang, D.; Chen, Z.; Wang, Q.; Tian, T. *Tetrahedron.* **2010**, 66, 1254; (b) Gompel, J.V.; Schuster, G.B. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1465; (c) Gutkowski, K.I.; Japas, M.L.; Aramendia, P.F. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, 426, 329.
- <sup>10</sup> Pinkus, B. **1892**. 25, 2802.

- 
- <sup>11</sup> Jones, H.O.; Dunlop, J.G.M. *J. Chem. Soc.* **1912**, 101, 1752.
- <sup>12</sup> Glass, B.; Weissberger, A. *Org. Synth.* **1946**, 26, 40.
- <sup>13</sup> Smith, P.S.; Yu, T.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 1096.
- <sup>14</sup> Katayama, H.; Abe, E.; Kaneko, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, 30, 925-926.
- <sup>15</sup> Labed, A.; Jiang, F.; Labed, I.; Lator, A.; Peters, M.; Achard, M.; Kabouche, A.; Kabouche, Z.; Sharma, J. V. M.; Bruneau, C. *ChemCatChem.* **2015**, 7, 1090.
- <sup>16</sup> (a) Colman, E.Z.; Siegel, J.S. *Can. J. Chem.* **2009**, 87, 440; (b) Specht, D.P.; Martic, P. A.; Farid, S. *Tetrahedron.* **1982**, 38, 1203.
- <sup>17</sup> Grieco, P.A.; Bahsasl, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5855.
- <sup>18</sup> Mellor, J.M.; Merriman, G.D. *Tetrahedron.* **1995**, 51, 6115.
- <sup>19</sup> Simões, J.B.; de Fátima, A.; Sabino, A.A.; de Aquino, F.J.T.; da Silva, D.L.; Barbosa, L.C.A.; Fernandes, S.A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5069.
- <sup>20</sup> Kobayashi, S.; Miyamura, H. **2013**, JP 5293651 B2 2013.9.18.
- <sup>21</sup> Zhan, G.; Wei Du, W.; Chen, Y.C. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 1675.
- <sup>22</sup> Alexakis, A. *Chimia.* **2007**, 61, 212.
- <sup>23</sup> MacMillan, D.W.C. *Nature.* **2008**, 455, 304.
- <sup>24</sup> Natalino, R.; Varejão, E.V.V.; da Silva, M.J.; Cardoso, A.L.; Fernandes, S. A. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 1369.
- <sup>25</sup> List, B.; Yang, J.W. *Science.* **2006**, 313, 1584.
- <sup>26</sup> Fiske, W.S.; Bredig, G. *Biochem. Zeitschrift.* **1912**, 46,7.
- <sup>27</sup> Hajos, Z.G.; Parrish, D.R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615. (b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496.
- <sup>28</sup> List, B.; Lerner, R.A.; Barbas, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- <sup>29</sup> Jen, W.S.; Wiener, J.J.M.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874.
- <sup>30</sup> Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, 47, 6138.
- <sup>31</sup> Henderson, A.S.; Bower, J.F.; Galan, M.C. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 4008.

- 
- <sup>32</sup> Maruoka, K. (ed.) *Asymmetric Phase Transfer Catalysis* (Wiley-VCH, **2008**).
- <sup>33</sup> Reisman, S.E.; Doyle, A.G.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7198.
- <sup>34</sup> Liberto, N.A.; de Paiva S.S.; de Fátima, A.; Fernandes, S.A. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 8245.
- <sup>35</sup> Mohr, J.T.; Krout, M.R.; Stoltz, B.M. *Nature*. **2008**, 455, 323.
- <sup>36</sup> Simões, J.B.; da Silva, D.L.; de Fátima, A.; Fernandes, S.A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16, 949.
- <sup>37</sup> de Fátima, A.; Fernandes, S.A.; Sabino, A.A. *Curr. Drug Discov. Techn.* **2009**, 6, 151.
- <sup>38</sup> Gutsche, C.D.; Dhawan, B.; No, K.H.; Muthukrishnan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3782. Gutsche, C.D.; Iqbal, M. *Org. Synth.* **1989**, 68, 234. Casnati, A.; Ca, N.D.; Sansone, F.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7869. Shinkai, S.; Araki, K.; Tsubaki, T.; Some, T.; Manabe, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**, 2297.
- <sup>39</sup> Semeril, D.; Lejeune, M.; Jeunesse, C.; Matt, D. *J. Mol. Cat. A – Chem.* **2005**, 239.
- <sup>40</sup> Liu, Y.L.; Liu, L.; Wang, Y.L.; Han, Y.C.; Wang, D.; Chem, Y.J. *Green Chem.* **2008**, 10, 635.
- <sup>41</sup> Shimizu, S.; Shirakawa, S.; Suzuki, T.; Sasaki, Y. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 6169.
- <sup>42</sup> Natalino, R.; da Silva, M.J.; Lima, C.F.; Fernandes, S.A. *Catal. Comm.* **2012**, 26, 127.
- <sup>43</sup> Fernandes, S.A.; Natalino, R.; Gazolla, P.A.R.; da Silva, M.J.; Jham, G.N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1630
- <sup>44</sup> de Assis, J.V.; Abranches, P.A.S.; Braga, I.B.; Zunigã, O.M.P.; Sathicq, A.G.; Romanelli, G. P.; Sato, A.G.; Fernandes, S.A. *RSC Adv.* **2016**, 6, 24285.
- <sup>45</sup> Rahman, M.; Ling, I.; Abdullah, N.; Hashim, R.; Hajra, A. *RSC Adv.* **2015**, 5, 7755.
- <sup>46</sup> Simões, J.B.; de Fátima, A.; Sabino, A.A.; Barbosa, L.C.A.; Fernandes, S.A. *RSC Adv.* **2014**, 4, 18612.
- <sup>47</sup> da Silva, D.L.; Fernandes, S.A.; Sabino, A.A.; de Fátima, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6328.
- <sup>48</sup> Sarkar, P.; Mukhopadhyay, C. *Green Chem.* **2015**, 17, 3452.

- 
- <sup>49</sup> da Silva, D.L.; Terra, B.S.; Lage, M.R.; Ruiz, A.L.T.G.; da Silva, C.C.; de Carvalho, J.E.; Carneiro, J.W.M.; Martins, F.T.; Fernandes, S.A.; de Fátima, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3280.
- <sup>50</sup> Palermo, V.; Sathicq, A.; Liberto, N.A.; Fernandes, S.A.; Langer, P.; Jios, J.; Romanelli, G.P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2049.
- <sup>51</sup> Sayin, S.; Yilmazb, M. *RSC Adv.* **2017**, 7, 10748.
- <sup>52</sup> Liberto, N.A.; Simões, J.B.; de Paiva, S.S.; da Silva, C.J.; Modolo, L.V.; de Fátima, A.; Silva, L.M.; Derita, M.; Zacchino, S.; Zuñiga, O.M.P.; Romanelli, G.P.; Fernandes, S.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 1153.
- <sup>53</sup> Banfi, A.; Basso, A.; Moni, L.; Riva, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2005.
- <sup>54</sup> Zhang, W.; Cue, B.W. *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*. John Wiley & Sons. 2018.
- <sup>55</sup> Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R.V.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234.
- <sup>56</sup>(a) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3300; (b) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168; (c) Bienayme, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321; (d) Orru, R.V.A.; de Greef, M. *Synthesis*. **2003**, 1471; (e) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 51; (f) RamTn, D.J.; Yus, M. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1628; (g) RamTn, D.J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 4, 1602; (h) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.
- <sup>57</sup> Răzvan, C.C.; Ruijter, E.; Romano, V. A.O. *Green Chem.* **2014**, 16, 2958.
- <sup>58</sup> Ugi, I.; Domling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 3168.
- <sup>59</sup> (a) Levi, L.; Müller, T.J.J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 2825; (b) Maity, A.; Kundu, A.; Pramanik, A. *RSC Adv.* **2015**, 5, 52852; (c) Vitório, F.; Pereira, T.M.; Castro, R.N.; Guedes, G.P.; Graebina, C.S.; Kümmerle, A.E. *New J. Chem.* **2015**, 39, 2323.
- <sup>60</sup> Strübing, D.; Neumann, H.; Klaus, S.; Hübner, S.; Beller, M. *Tetrahedron.* **2005**, 61, 11333.
- <sup>61</sup> Xiao-Hua, C.; Xiao-Ying, X.; Hua, L.; Lin-Feng, C.; Liu-Zhu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14802.
- <sup>62</sup> Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3505.

- 
- <sup>63</sup> Majumder, A.; Ragini, G.; Jain, A. *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, 6, 151.
- <sup>64</sup> Schofield, K.; Grimmett, M.R.; Keene, B.R.T. *Heteroaromatic nitrogen compounds: the azoles*. Cambridge University Press, **1976**, 86.
- <sup>65</sup> Joel, G.; Lee, E.; Limbird, P.B.; Molinoff, R.W.R.; Gilman, A.G. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. **1996**, 43, 1029
- <sup>66</sup> (a) Hardman, J.G., Limbird, L.E., Gilman, A.G. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, **2001**; (b) Lima, L.M. *Quim. Nova*. **2007**, 30, 456; (c) Molinder H.K. *J. Clin. Gastroenterol.* **1994**, 19, 248.
- <sup>47</sup> Terrett, N.K.; Bell, A.S.; Brown, A.; Ellis, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1819.
- <sup>68</sup> Cremllyn, R.J. *Agrochemical Preparation and Mode of Action*, ed. John Wiley & Sons, Chichester, **1991**.
- <sup>69</sup> Katritzky, A.R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron*. **1996**, 52, 15031.
- <sup>70</sup> Choi, H.; Lee, J.K.; Song, K.H.; Song, K.; Kang S.O.; Ko, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1553.
- <sup>71</sup> Bello, D.; Ramón, R.; Lavilla, R. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 332.
- <sup>72</sup> (a) Nayyar, A.; Malde, A.; Jain, R.; Coutinho, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 847; (b) Muruganatham, N.; Sivakumar, R.; Anbalagan, N.; Gunasekaran, V.; Leonard, J.T. *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, 27, 1683; (c) Rossiter, S.; Peron, J.M.; Whitfield, P.J.; Jones, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4806.
- <sup>73</sup> Twin, H.; Batey, R.A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4913.
- <sup>74</sup> Povarov, L.S.; Mikhailov, B.M. *Izv. Akad. Nauk SSR Ser. Khim.* **1963**, 953.
- <sup>75</sup> Kouznetsov, V.V. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 2721.
- <sup>76</sup> Gutierrez, M.R.; Layeb, H.; Domingo, L.R. *Tetrahedron* **2015**, 71, 9339.
- <sup>77</sup> Povarov, L.S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 1533.
- <sup>78</sup> Narasaka, K.; Shibata, T. *Heterocycles*. **1993**, 35, 1039.
- <sup>80</sup> Forero, J.S.B.; Junior, J.J.; da Silva, F.M. *Curr. Org. Synt.* **2016**, 13, 157.

- 
- <sup>81</sup> (a) Fakhfakh, M.A.; Fournet, A.; Prina, E.; Mouscadet, J.F.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5013; (b) Charris, J.; Martinez, P.; Dominguez, J.; Lopez, S.; Angel, J.; Espinoza, G. *Heterocycl. Commun.* **2003**, 9, 251.
- <sup>82</sup> José Luis Diaz Fernández, Ute Christmann. *Substituted pyrano and furanoquinolines, their preparation and use as medicaments*. US9408842 B2
- <sup>83</sup> Moshapo, P.T.; Sokamisa, M.; Mmutlane, E.M.; Mampab, R.M.; Kinfe, H.H. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5627.
- <sup>84</sup> Fochi, M.; Caruana, J.; Bernardi, L. *Synthesis*. **2014**, 46, 0135.
- <sup>85</sup> Xie, M.; Chen, X.; Zhu, Y.; Gao, B.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, 49, 3799.
- <sup>86</sup> Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 9225.
- <sup>87</sup> Moseley, J.D.; Kappe, C.O. *Green Chem.* **2011**, 13, 794.
- <sup>88</sup> Santos, D.M.; Bukzem, A.L.; Campana-Filho, S.P. *Carbohydr. Polym.* **2016**, 138, 317.
- <sup>89</sup> Hassanpour, M., Safardoust, H., Ghanbari, D. *J Mater Sci: Mater Electron.* **2016**, 27, 2718.
- <sup>90</sup> Seshadri, I.; Esquenazi, G.L.; Cardinal, T.; Borca-Tasciuc, T.; Ramanath, G. *Nanotechnology*. **2016**, 27, 175601.
- <sup>91</sup> Wang, H.; Ding, J.; Ren, N. *Trends in Analytical Chemistry*. **2016**, 75, 197.
- <sup>92</sup> Ahirwar, R.; Tanwar, S.; Borac, U.; Nahar, P. *RSC Adv.* **2016**, 6, 20850.
- <sup>93</sup> Zlotorzynski, A. *Crit. Rev. Analyt. Chem.* **1995**, 25, 1, 43.
- <sup>94</sup> Kappe, C.O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1088.
- <sup>95</sup> Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279; Giguere, R.J.; Bray, T.L.; Duncan, S.M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
- <sup>96</sup> a) Stadler, A.; Kappe, C.O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 2, 1363; b) Stadler, A.; Kappe, C.O. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 919. c) Garbacia, S.; Desai, B.; Lavastre, O.; Kappe, O.C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9136.

- 
- <sup>97</sup> Kappe, C.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250.
- <sup>98</sup> Kappe, C.O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1127.
- <sup>99</sup> Schanche, J.S. *Mol. Diversity.* **2003**, 7, 293.
- <sup>100</sup> Sanseverino, A.M. *Quim. Nova*, **2002**, 25, 4, 660.
- <sup>101</sup> Kranjc, K.; Koevar, M. *Current Organic Chemistry.* **2010**, 14, 1050. (a) Mingos, D. M. P.; Baghurst, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1. (c) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27.
- <sup>102</sup> Lindstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 45, 9225.
- <sup>103</sup> Langa, F.; de la Cruz, P.; de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Díez-Barra, E. M. *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 4, 373.
- <sup>104</sup> Barbosa, L. C. A. *Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*, ed. UFV, Viçosa, **2007**.
- <sup>105</sup> Andretti, G. D.; Pochini, A.; Ungaro, R. *J. Chem. Soc.* **1983**, 2, 1773.
- <sup>106</sup> Silverstein, R. M.; Welester, F. X. *Identificação de compostos orgânicos*. 6 ed. **2000**.
- <sup>107</sup> Gutsche, C.D.; Lin, J.G. *Tetrahedron.* **1986**, 42, 1633
- <sup>108</sup> Gutsche, C. D. *Calixarenes: An Introduction*, 2nd ed. Royal Society of Chemistry: Cambridge. **2008**.
- <sup>109</sup> Scharff, J.P.; Mahjoubi, M. *New. J. Chem.* **1991**, 15, 883.
- <sup>110</sup> Gutsche, C.D. *Calixarenes Revisited: Monographs in Supramolecular Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **1998**.
- <sup>111</sup> (a) Gutsche, C.D.; Iqbal, M. *Org. Synth.* **1989**, 68, 234. (b) Gutsche, C.D.; Dhawan, B.; Chen, S. *Makromol. Chem.* **1987**, 921.
- <sup>112</sup> Shinkai, S.; Mori, S.; Tsubaki, T.; Sone, T.; Manabe, O. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5315.
- <sup>113</sup> Liberto, N.A.; Simões, J.B.; Silva, S.P.; da Silva, C.J.; Modolo, L.V.; de Fátima, A.; Silva, L.M.; Derita, M.; Zacchino, S.; Zuñiga, O.M.P.; Romanelli, G.P.; Fernandes, S.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 1153.

---

<sup>114</sup> Hunt, A.J.; Anderson, C.W.N.; Bruce, N.; Garcia, A.M.; Graedel, T.E.; Hodson, M.; Meech, J.A.; Nassar, N.T.; Parker, H.L.; Rylott, E.L.; Sotiriou, K.; Zhang, Q.; Clark, J.H. *Green Process Synth.* **2014**, 3, 3.

<sup>115</sup> (a) Povarov, L.S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 656. (b) Zammit, M.D; Davis, T.P; Willett, G.D. *Macromolecules.* **1997**, 30, 5655.

<sup>117</sup> Sridharan, V; Avendaño, C; Menéndez, J.C. *Synth.* **2008**, 7, 1039.