

Estudos sobre o uso do NbCl_5 como ácido de Lewis em reações de Povarov

Luiz Carlos da Silva Filho* e Mayara Frenhe

Departamento de Química, Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista, Av. Eng. Luiz Edmundo Carrijo Coube, 14-01, 17033-360, Bauru, SP, Brasil

Received: 02 November 2010; revised: 23 December 2010; accepted: 02 February 2011.
Available online: 26 August 2011.

ABSTRACT: The aim of this work was to investigate the use of NbCl_5 as Lewis acid in cycloaddition reactions [Reaction Aza-Diels-Alder (Povarov)] between Schiff bases and enol ethers. Comparison of reaction yields, obtained products as well as reaction time with NbCl_5 were also a key point on this work. In the aza-Diels-Alder reactions between Schiff bases and enol ethers (dihydropyran or dihydrofuran), the NbCl_5 was an excellent catalyst for the synthesis of pyrano- and furanoquinoline derivatives. These derivatives are an important class of natural products that exhibit wide range of biological activity. The reactions were carried out at low concentration of niobium and in relatively short times, resulting in yields varying from 78 to 95%.

Keywords: niobium pentachloride; Povarov reactions; tetrahydroquinoline derivatives; aza-Diels-Alder reactions

Introdução

Derivados de tetraidroquinolinas constituem uma importante classe de produtos naturais apresentando diferentes atividades biológicas [1]: psicotrópico [2], antialérgico [3], antiinflamatório[4] e atividade estrogênica [5]. Os derivados de piranoquinolinas alvos de nossos estudos também apresentam potencial farmacológico [6]. Entre os compostos conhecidos e de atividade comprovada podemos citar o simulenolino (**1**) e o huajiasimulino (**2**) [7] (Figura 1), extraídos da *Zanthoxylum simulans*, um arbusto encontrado na China e em Taiwan, sendo estes potentes inibidores plaquetários.

Estudos recentes na literatura [8] mostram que derivados de tetraidroquinolinas

* Corresponding author. E-mail: lcsilva@fc.unesp.br

obtidas através de reações de Povarov tem grande aplicabilidade como agentes anti-câncer, através da inibição das cinesinas mitóticas, enzimas responsáveis pela divisão celular, também apresentam atividades no tratamento do mal de Alzheimer, através da inibição da enzima acetilcolinesterase, um mediador químico necessário para transmissão do impulso nervoso e responsável pela degradação da acetilcolina, um importante neurotransmissor.

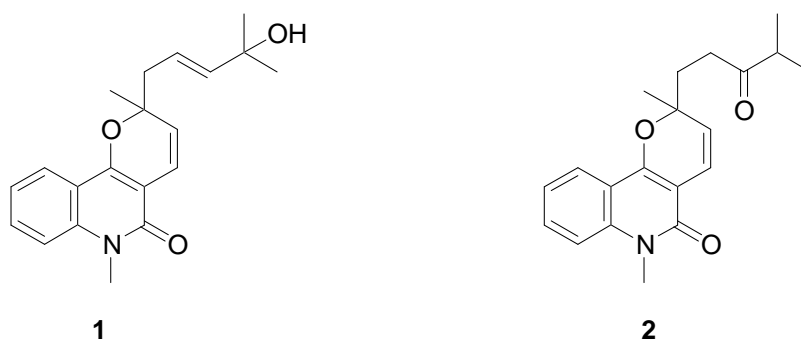


Figura 1: estrutura simulenolono (**1**) e o huajiaosimulino (**2**).

A reação [4+2] de cicloadição de *N*-aril iminas (bases de Schiff) com olefinas nucleofílicas é um dos métodos mais convenientes de preparação de derivados de tetraidroquinolinas, que geralmente é catalisada por ácidos de Lewis. Éteres enólicos como 2,3-diidrofurano e 3,4-diidropirano são os dienófilos mais usados em reações de aza-Diels-Alder desde os trabalhos pioneiros de Povarov [9-13]. A utilização desses éteres enólicos no processo de cicloadição permite preparar diversos derivados de furano-[3,2-*c*]-quinolinas (**3**) e pirano-[3,2-*c*]-quinolinas (**4**) que apresentam estereoquímica *cis*, entre os hidrogênios, na junção dos anéis (Figura 2).

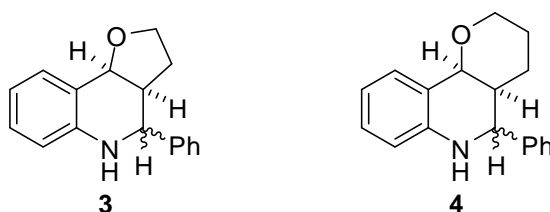
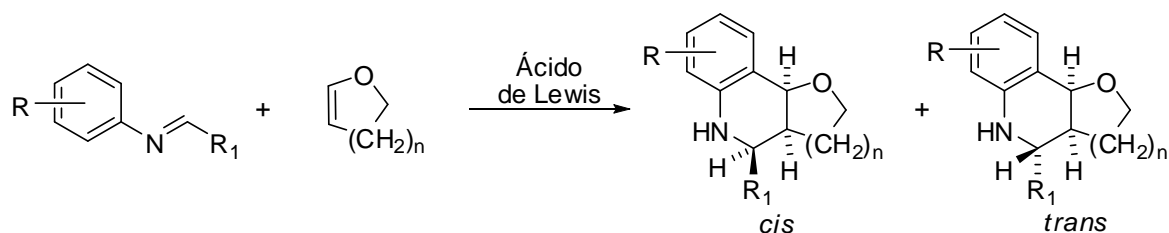


Figura 2: Estereoquímica dos derivados de tetraidroquinolinas

Este tipo de reação de cicloadição [4+2] pode ser encontrado na literatura com diversos nomes, como por exemplo: hetero Diels-Alder, aza-Diels-Alder ou imino-Diels-Alder [14]. Vários ácidos de Lewis são normalmente utilizados para catalisar tais reações, como: InCl_3 , LiBF_4 , e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ [15], onde são formados geralmente isômeros com estereoquímica *cis* e *trans* entre os hidrogênios (Esquema 1), apresentando diferentes proporções entre os isômeros formados dependendo das condições utilizadas, os

produtos formados podem ser separados facilmente em coluna cromatográfica de sílica-gel.



Esquema 1. Reação de Povarov entre bases de Schiff e éteres enólicos catalisados por ácidos de Lewis.

Devido à aplicabilidade de diversos ácidos de Lewis neste tipo de reação, neste trabalho relatamos nossos estudos sobre o uso do pentacloroeto de nióbio (NbCl₅) como catalisador em reações de Povarov. O pentacloroeto de nióbio é um reagente oxofílico, e tem mostrado ser um poderoso agente ativante em várias reações orgânicas [16], entre suas aplicações podemos citar reações do tipo: alilação de aldeídos e iminas, adições nucleofílicas a íons *N*-acil-imínio, reações aldólicas e aza-aldólicas, reação de Sakurai, síntese de γ -ceto-ésteres, reações de acoplamento cruzado, reações de acoplamento de compostos carbonílicos, reações de redução, entre outras [16, 17].

Em nossos estudos foram realizadas as reações de Povarov entre bases de Schiff e éteres enólicos, para a síntese de derivados de tetraidroquinolinas, na presença de NbCl₅, sendo utilizadas diferentes tipos de anilina substituídas na preparação das bases de Schiff.

Material e Métodos

Os espectros de RMN de ¹H (300 MHz) e de RMN de ¹³C (75 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX-300 utilizando CDCl₃ como solvente, os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, e colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s= singleto, sl= singleto largo, d= dubleto, t= tripleto, dd= duplo dubleto, ddd= duplo duplo dubleto, dddd= duplo duplo duplo dubleto, dt= duplo tripleto, ddt= duplo duplo tripleto, dtd= duplo triplo dubleto, tt= triplo tripleto, m= multipleto), a constante de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

As análises por cromatografia em camada delgada (ccd) foram feitas com placas de sílica gel 60 da Merck®. Purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 (70-230 mesh) da Merck®.

Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais [18].

Procedimento geral para a preparação das Bases de Schiff

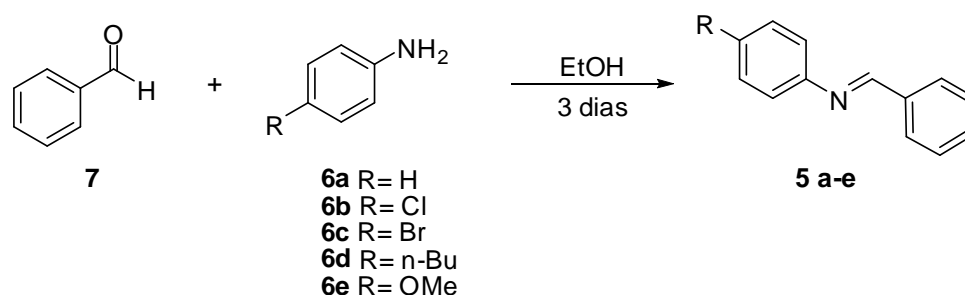
Em um balão de uma boca de 100 mL, contendo 20 mmols da anilina de interesse e 30,0 mL de EtOH foram adicionados 20 mmols de benzaldeído. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por um período de 3 dias, dependendo do substrato utilizado. Em seguida evaporou-se o solvente a pressão reduzida, obtendo-se apenas o produto de interesse.

Procedimento geral para as reações de aza-Diels-Alder entre as bases de Schiff e 2,3-di-hidrofurano e 3,4-di-hidropirano na presença NbCl₅

Para uma solução de NbCl₅ (0,5 eq.) em 1,0 mL de solvente anidro (CH₃CN) foi adicionada uma solução da base de Schiff (1 mmol) junto com o éter enólico (3,4-dihidropirano ou 2,3-di-hidrofurano) (2 mmol) em 1,0 mL de solvente anidro (CH₃CN). A adição foi feita à temperatura ambiente. O tempo de reação variou de 1 a 5 minutos. Em seguida adicionou-se solução aquosa de NaHCO₃ concentrado (2,0 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 20,0 mL) e com solução aquosa saturada de NaCl (2 x 20,0 mL), secou-se sob MgSO₄ anidro, e em seguida evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Os produtos formados na reação foram separados por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo-se com hexano:acetato de etila, 9,5:0,5, ou 9,0:1,0 dependendo do produto obtido.

Resultados e Discussão

Primeiramente, foi realizada a preparação das bases de Schiff **5a-e** utilizadas em nossos estudos. Neste trabalho realizamos a variação nos substituintes da anilina utilizada na preparação da base de Schiff, para isso utilizamos os derivados de anilina **6a-e**. As bases de Schiff **5a-e** foram preparadas através da reação entre derivados de anilina **6a-e** e benzaldeído (**7**), como descrito na literatura [19], dissolvendo-se os reagentes em etanol, em quantidades equimolares e deixando-se reagir por 3 dias, à temperatura ambiente, sob agitação (Esquema 2). Os resultados obtidos para cada base de Schiff preparada [20-24] estão mostrados na Tabela 1.



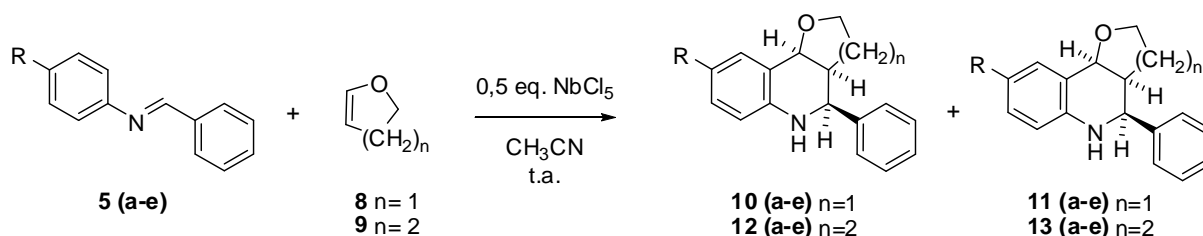
Esquema 2. Preparação das bases de Schiff.

Tabela 1. Preparação das bases de Schiff **5a-e**

Anilina	Tempo (h)	Rendimento (%)	Base de Schiff
6a	120	97,5	5a
6b	120	98	5b
6c	120	99	5c
6d	120	99	5d
6e	120	98	5e

Após a preparação das bases de Schiff, as reações Povarov foram realizadas na presença de 0,5 equivalentes de NbCl_5 , utilizando os éteres enólicos cíclicos: 2,3-diidrofurano (**8**) e 3,4-diidropirano (**9**). As reações foram realizadas sob atmosfera de N_2 , à temperatura ambiente, utilizando CH_3CN anidra como solvente, e para o acompanhamento das reações foram realizadas cromatografias em camada delgada, retirando-se alíquotas minuto a minuto da mistura reacional, verificando-se o consumo da base de Schiff utilizada. Os produtos obtidos foram isolados e caracterizados através de métodos espectroscópicos e espectrométricos [25-43], e as proporções dos produtos formados foram obtidas através dos espectros de RMN de ^1H da amostra reacional bruta.

Os resultados obtidos estão listados no Esquema 3 e na Tabela 2.

**Tabela 2:** Dados obtidos para a reação de Povarov entre as bases de Schiff **5a-e** com 2,3-di-hidrofurano (**8**) e 3,4-di-hidropirano (**9**) na presença de 0,5 eq. de NbCl_5

Base de Schiff	Éter enólico	Tempo (min)	Rendimento (%)	Proporção dos produtos
5a	8	3	87	45 : 55 (10a : 11a)
5a	9	1	92	44 : 56 (12a : 13a)
5b	8	1	95	44 : 56 (10b : 11b)
5b	9	1	93	40 : 60 (12b : 13b)
5c	8	3	80	38 : 62 (10c : 11c)
5c	9	3	93	39 : 61 (12c : 13c)
5d	8	3	78	59 : 41 (10d : 11d)
5d	9	3	95	48 : 52 (12d : 13d)
5e	8	1	88	50 : 50 (10e : 11e)
5e	9	5	80	44 : 56 (12e : 13e)

Como observado na Tabela 2, o NbCl_5 é um ótimo ácido de Lewis para reações entre bases de Schiff e éteres enólicos, para síntese de derivados de tetraidroquinolinas. Nota-se que mesmo variando o tipo do substituinte do mesmo na estrutura da base de Schiff **5a-e** as reações se processam rapidamente se comparado com outros ácidos de Lewis descritos na literatura [15]. A comparação dos resultados com NbCl_5 e outros ácidos de Lewis é mostrado nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Comparação entre os dados da literatura e os obtidos com NbCl_5 , para a reação entre as Bases de Schiff **5a**, **5b**, **5c** e **5e** com 3,4-di-hidropirano (**9**).

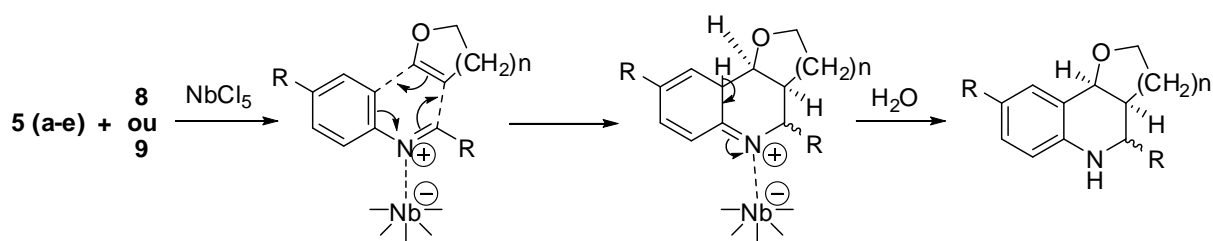
Base de Schiff	Ácido de Lewis	Tempo (min)	Proporção dos produtos 12 (a-e) / 13 (a-e)	Rendimento (%)
5a	NbCl_5	1	44 / 56	92
5a	LiBF_4	120	15 / 85	88
5a	InCl_3	30	41 / 59	80
5a	K10/Fe^{3+}	1020	42 / 58	86
5a	ZrCl_4	180	30 / 70	82
5a	$\text{PPh}_3 \cdot \text{HClO}_4$	30	73 / 27	91
5a	BiCl_3	15	30 / 70	95
5a	InCl_3	30	41 / 59	80
5a	Nitrato de Uréia	10	33 / 67	74
5b	NbCl_5	1	40 / 60	93
5b	InCl_3	30	34 / 66	50
5b	$\text{PPh}_3 \cdot \text{HClO}_4$	25	45 / 55	93
5b	Nitrato de Uréia	10	32 / 68	78
5c	NbCl_5	1	39 / 61	93
5c	ZrCl_4	180	33 / 67	76
5c	BiCl_3	25	15 / 85	91
5e	NbCl_5	5	44 / 56	80
5e	ZrCl_4	180	28 / 72	75
5e	InCl_3	240	58 / 42	70
5e	$\text{PPh}_3 \cdot \text{HClO}_4$	30	51 / 49	95

Tabela 4. Comparação entre os dados da literatura e os obtidos com NbCl_5 , para a reação entre a Base de Schiff **5a** e **5b** com 2,3-di-hidrofurano (**8**).

Base de Schiff	Ácido de Lewis	Tempo (min)	Proporção dos produtos 10a-b/11a-b	Rendimento (%)
5a	NbCl_5	3	45/55	87
5a	ZrCl_4	90	70/30	95
5a	Nitrato de Uréia	10	33/67	77
5b	NbCl_5	1	44/56	95
5b	ZrCl_4	60	77/33	97

Ao se analisar os dados das tabelas 3 e 4 e compararmos os resultados com os demais ácidos de Lewis, podemos notar que o NbCl_5 é mais ativo para as reações de Povarov, favorecendo a ocorrência das reações em tempos reacionais bastante curtos e com ótimos rendimentos, entretanto, este se mostrou pouco seletivo quanto a proporção dos produtos formados, em comparação aos demais ácidos de Lewis.

A Reação de Povarov, por se tratar de uma reação de aza-Diels-Alder, um provável mecanismo para esta reação é do tipo concertado, confirmado pelo fato de obtermos apenas os produtos de junção *cis* entre o anel quinolínico e o éter cíclico dos derivados de furano- e pirano-quinolinas, como mostrado no Esquema 4.



Esquema 4: Mecanismo da reação de Povarov.

Conclusão

O NbCl_5 se mostrou um ótimo catalisador para as reações de aza-Diels-Alder (Povarov) entre bases de Schiff e éteres enólicos (diidropirano e diidrofurano) para as sínteses de derivados de tetraidroquinolinas. As reações foram conduzidas com baixas concentrações de nióbio e em tempos relativamente curtos, obtendo-se rendimentos que variaram de 78 a 95%. No geral, os estudos realizados neste trabalho, mostraram que o pentacloreto de nióbio se comporta como um bom catalisador para a maioria das reações estudadas, demonstrando uma boa aplicabilidade do NbCl_5 como uma nova ferramenta em síntese orgânica.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro. Também agradecemos a CBMM - Companhia Brasileira de Mineralogia e Mineração pelo NbCl_5 fornecido.

Referências e Notas

- [1] a) Johnson, J. V.; *et. al. J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1942. b) Carling, R. W.; *et. al. J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1942. c) Lesson, P. D.; *et. al. J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1954. d) Carling, R. W.; *et. al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 56. e) Ramesh, M.; *et. al. Tetrahedron* **1984**, 40, 4041.
- [2] Nesterova, I. N.; Alekseeva, L. M.; Golovira, S. M.; Granik, V. G. *Khim-Fram. Zh.*

- 1995**, 29, 31 (Russ).
- [3] Yamada, N.; Kadowaki, S.; Takahashi.; Umezu, K. *Biochem. Pharmacol.* **1992**, 44, 1211.
- [4] Faber, K.; Stueckler, H.; Kappe, T. *Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1177.
- [5] Akhmed Khodzhaeva, K. S.; Bessonova, I. A. *Dokl. Akad. Nauk. Uzh. SSR.* **1982**, 34 (Russ).
- [6] Mohanmed, E. A. *Chem. Pap.* **1994**, 48, 261.
- [7] McLaughlin, M. J.; Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1049-1053.
- [8] (a) Shi, J.; Orth, J. D.; Mitchison, T. *Cancer Res.* **2008**, 68, 3269; (b) Tsui, M.; Xie, T.; Orth, J. D.; Carpenter, A. E.; Rudnicki, S.; kim, S.; Shamu, C. E.; Mitchison, T. J. *PLoS One* **2009**, 4, e7339; (c) Camps, P.; Formosa, X.; Galdeano, C.; Muñoz-Torrero, D.; Ramirez, I.; Gómez, E.; Isambert, N.; Lavilla, R.; Badia, A.; Clos, m. V.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Andrisano, V.; Arce, M. P.; Rodríguez-Franco, M. I.; Huertas, Ó.; Dafni, T.; Luque, F. J. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5365; (d) Schiemann, K.; Finsinger, D.; Zenke, F.; Amendt, C.; Knöchel, T.; Bruge, D.; Buchtaller, H. P.; Emde, U.; Stähle, W.; Anzali, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1491; (e) Gore, V. K.; Ma, V. V.; Yin, R.; Ligutti, J.; Immke, D.; Doherty, E. m.; Norman, M. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3573.
- [9] Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.* **1963**, 953-956.
- [10] Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.* **1963**, 2039-2041.
- [11] Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Karakhanov, R. A.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.* **1964**, 179-186.
- [12] Grigos, V. I.; Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.* **1965**, 2163-2171.
- [13] Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.* **1964**, 2221-2222.
- [14] a) Smith, M. B. *Organic Synthesis* McGRAW-HILL: New York, 1994, pg. 1149-1156. b) Boger, D. L.; Weinreb, S. M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Sythesis*, Academic: San Diego, 1987. c) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *Dienes in the Diels Alder Reactions*, Wiley: New York, 1990.
- [15] (a) Kobayashi, S. *Pure Appl. Chem.* **1998**, 1019-1026; (b) Yamamoto, H. *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Wiley-VHC: New York, NY, 2000; (c) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W.-L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227-2302. d) Cabral, J.; Laslo, P.; Montaufier, M. T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 547. e) Gilchrist, T. L.; Stannard, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3585. f) Cabral, J.; Laslo, P.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7237. g) Makioka, Y.; Shindo, T.; Tanaguchi, Y. Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Synthesis* **1995**, 801. h) Babu, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3225. i) Babu, G.; Nagarajan, R.; Natarajan, R.; Perumal, P. T. *Synthesis* **2000**, 661. j) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madhuri, C. R.; Sabitha, G. *Synthesis* **2001**, 1065. k) Anniyappan, M.; Nagarajan, R.; Perumal, P. T. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 99. l) Reddy, B. V. S.; Srinivas, R.; Yadav, J. S.; Ramalingam, T.; *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1075. m) Nagarajan, R.; Chitra, S.;

- Perumal, P. T.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *57*, 3419. n) Mahesh, M.; Reddy, C. V.; Reddy, K. S.; Raju, P. V. K.; Reddy, V. V. N.; *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4089.
- [16] (a) Azevedo, N. R.; Andrade, C. K. Z. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6473; (b) Andrade, C. K. Z.; Oliveira, G.; Azevedo, N. R. *Synthesis* **2002**, 928; (c) Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491; (d) Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Magalhães, L. A.; Panisset, C. M. A. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 109; (e) Yamamoto, M.; Nakazawa, M.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S. *Chem. Comm.* **1996**, *20*, 2353; (f) Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F. *J. A. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6551; (g) Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F.; Dragovich, P. S.; Hartung, J. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4736; (h) Hartung, J. B.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5468; (i) Furstner, A.; Hupperts, A.; Ptock, A.; Janssen, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215; (j) Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moise, C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3867; (k) Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moise, C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2841; (l) Sato, M.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **1992**, *5*, 157; (m) Kauffmann, T.; Kallweit, H. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 149; (n) Kataoka, Y.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 365; (o) Andrade, C. K. Z.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, *8*, 1189; (p) Maeta, H.; Nagasawa, T.; Handa, Y.; Takei, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 899; (q) Howarth, J.; Gillespie, K. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6011; (r) Howarth, J.; Gillespie, K. *Molecules* **2000**, *5*, 993; (s) Hashimoto, T.; Maeta, H.; Matsumoto, T.; Morooka, M.; Ohba, S.; Suzuki, K. *Synlett.*, **1992**, *4*, 340.
- [17] a) da Silva-Filho, L. C.; Constantino, M. G.; Lacerda Jr.; V., da Silva, G. V. J. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 360. b) da Silva-Filho, L. C.; Constantino, M. G.; Cunha Neto, A.; Heleno, V. C. G.; da Silva, G. V. J.; Lopes, J. L. C. *Spectrochimica Acta Part A* **2004**, *61*, 171. c) da Silva-Filho, L. C.; Constantino, M. G.; Lacerda Jr.; V., da Silva, G. V. J.; Invernize, P. R. *Beil. J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 14. d) da Silva-Filho, L. C.; Constantino, M. G.; Lacerda Jr.; V., da Silva, G. V. J.; Invernize, P. R. *Synth. Comm.* **2007**, *37*, 3529. e) da Silva-Filho, L. C.; Constantino, M. G.; Lacerda Jr.; V., da Silva, G. V. J. *Synthesis* **2008**, *16*, 2527. f) da Silva-Filho, L. C.; Constantino, M. G.; Polo, E. C.; da Silva, G. V. J. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 763.
- [18] Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª edição, Pergamon Press Ltd: Oxford, 1980.
- [19] a) Neuvonen, K.; Fülöp, F.; Neuvonen, H.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Pihlaja, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2151. b) outros métodos de síntese das bases de Schiff: Katagiri, N.; Miura, Y.; Niwa, R.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 538. c) Putten, A. V.; Pavlik, J. W. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3007.
- [20] **N-(fenilmetileno)-anilina(5a)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,44 (s, 1H); 7,87 – 7,93 (m, 2H); 7,44 – 7,49 (m, 3H); 7,36 – 7,42 (m, 2H); 7,19 – 7,20 (m, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160,4 (CH); 151,9 (C); 136,1 (C); 131,4 (CH); 129,1 (2 CH); 128,8 (2 CH); 128,7 (2 CH); 125,9 (CH); 120,9 (2 CH).
- [21] **N-(fenilmetileno)-4-cloroanilina (5b)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,41 (s, 1H); 7,87 – 7,90 (m, 2H); 7,43 – 7,50 (m, 3H); 7,34 (m, 2H); 7,14 (m, 2H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 161,2 (CH); 150,9 (C); 136,3 (C); 132,1 (CH); 130,2 (C);

- 129,6 (2 CH); 129,3 (2 CH); 129,2 (2 CH); 122,6 (2 CH).
- [22] **N-(fenilmetileno)-4-bromoanilina (5c)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,44 (s, 1H); 7,87 – 7,93 (m, 2H); 7,46 – 7,54 (m, 5H); 7,10 (m, 2H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160,8 (CH); 151,0 (C); 135,9 (C); 132,2 (CH); 131,7 (CH); 129,0 (2 CH); 128,8 (2 CH); 122,6 (3 CH); 119,3 (C).
- [23] **N-(fenilmetileno)-4-n-butilanilina (5d)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (s, 1H); 7,88 – 7,93 (m, 2H); 7,45 – 7,51 (m, 5H); 7,18 (m, 2H); 2,64 (t, 2H, *J*=7,8 Hz); 1,59 – 1,66 (m, 2H); 1,34 – 1,42 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, *J*= 7,3Hz) RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 159,6 (CH); 149,6 (C); 140,9 (C); 136,4 (C); 131,1 (CH); 129,1 (2 CH); 128,8 (2 CH); 128,7 (CH); 120,8 (2 CH); 115,2 (CH); 35,2 (CH₂); 33,7 (CH₂); 22,4 (CH₂); 14,0 (CH₃).
- [24] **N-(fenilmetileno)-4-metoxianilina (5e)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (s, 1H); 7,89 (m, 2H); 7,46 (m, 3H); 7,24 (m, 2H); 6,93 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 158,5 (CH); 158,3 (C); 144,8 (C); 136,4 (C); 131,1 (CH); 128,7 (2 CH); 128,6 (2 CH); 122,2 (2 CH); 114,4 (2 CH); 55,5 (CH₃).
- [25] **(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofurano[3,2-c]quinolina (10a)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,47 (d, 1H, *J*₁= 7,6 Hz); 7,30 – 7,43 (m, 5H); 7,10 (dd, 1H, *J*₁= 8,0 e *J*₂=7,0 Hz); 6,82 (dd, 1H, *J*₁= 7,6 e *J*₂=7,0 Hz); 6,61 (d, 1H, *J*= 8,0 Hz); 5,29 (d, 1H, *J*= 7,9 Hz); 4,71 (d, 1H, *J*= 2,4 Hz); 3,70 – 3,88 (m, 2H); 2,80 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 1,55 (m, 1H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 143,9 (C); 141,2 (C); 129,1 (CH); 127,6 (2 CH); 127,3 (CH); 126,6 (CH); 125,5 (2 CH); 121,7 (C); 118,2 (CH); 113,9 (CH); 74,9 (CH); 65,8 (CH₂); 56,5 (CH); 44,8 (CH); 23,7 (CH₂).
- [26] **(3aS,4R,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofurano[3,2-c]quinolina (11a)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (d, 1H, *J*= 7,0 Hz); 7,27 – 7,35 (m, 5H); 7,06 (dd, 1H, *J*₁= 8,3 e *J*₂=7,0 Hz); 6,73 (dd, 1H, *J*₁= 8,3 e *J*₂=7,7 Hz); 6,56 (d, 1H, *J*= 7,7 Hz); 4,54 (d, 1H, *J*= 4,9 Hz); 3,96 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,74 (d, 1H, *J*= 11,2 Hz); 2,40 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 145,8 (C); 142,1 (C); 131,6 (CH); 129,6 (CH); 129,1 (CH); 128,7 (CH); 128,6 (CH); 120,5 (CH); 118,8 (C); 115,1 (CH); 76,63 (CH); 65,6 (CH₂); 58,2 (CH); 43,8 (CH); 29,3 (CH₂).
- [27] **(4aS,5S,10bS)-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (12a)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,35 – 7,44 (m, 5H); 7,30 (m, 1H); 7,09 (dt, 1H, *J*₁= 7,7 e *J*₂=0,8 Hz); 6,79 (dt, 1H, *J*₁= 7,7 e *J*₂=1,0 Hz); 6,60 (dd, 1H, *J*₁= 7,7 e *J*₂= 0,8 Hz); 5,33 (d, 1H, *J*= 5,6 Hz); 4,69 (d, 1H, *J*= 2,3 Hz); 3,85 (NH, 1H); 3,58 (m, 1H); 3,43 (dt, 1H, *J*₁= 11,6 e *J*₂=2,5 Hz); 2,16 (m, 1H); 1,47-1,58 (m, 2H); 1,43 (m, 1H); 1,31 (m, 1H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 145,6 (C); 141,5 (C); 129,2 (CH); 128,8 (CH); 128,7 (CH); 128,5 (CH); 128,0 (CH); 127,9 (CH); 127,2 (CH); 120,3 (C); 118,7 (CH); 114,8 (CH); 73,2 (CH); 61,0 (CH₂); 59,7 (CH); 39,3 (CH); 25,8 (CH₂); 18,4 (CH₂).
- [28] **(4aS,5R,10bS)-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (13a)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,30 – 7,44 (m, 5H); 7,22 (dd, 1H, *J*₁= 7,7 e *J*₂= 1,3 Hz); 7,09 (dt, 1H, *J*₁= 7,7 e *J*₂=1,3 Hz); 6,71 (dt, 1H, *J*₁= 7,3

- e $J_2 = 0,7$ Hz); 6,53 (dd, 1H, $J_1 = 7,7$ e $J_2 = 0,7$ Hz); 4,72 (d, 1H, $J = 10,9$ Hz); 4,39 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz); 4,10 (dt, 1H, $J_1 = 11,4$ e $J_2 = 2,3$ Hz); 3,72 (dt, 1H, $J_1 = 11,4$ e $J_2 = 2,5$ Hz); 2,11 (m, 1H); 1,84 (tdt, 1H, $J_1 = 13,4$; $J_2 = 12,4$ e $J_3 = 4,5$ Hz); 1,65 (tt, 1H, $J_1 = 13,4$ e $J_2 = 4,5$ Hz); 1,47 (m, 1H); 1,33 (m, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 145,1 (C); 142,7 (C); 131,3 (CH); 129,8 (CH); 129,0 (2 CH); 128,3 (2 CH); 128,2 (CH); 121,0 (C); 117,9 (CH); 114,5 (CH); 74,9 (CH); 69,0 (CH_2); 55,2 (CH); 39,3 (CH); 24,5 (CH_2); 22,4 (CH_2).
- [29] **(3aS,4S,9bS)-8-cloro-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofurano[3,2-c]quinolina (10b)**: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,30 – 7,47 (m, 6H); 7,03 (dd, 1H, $J_1 = 8,6$ e $J_2 = 2,3$ Hz); 6,53 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz); 5,22 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 4,69 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 3,83 (dt, 1H, $J_1 = 8,6$ e $J_2 = 3,0$ Hz); 3,73 (m, 1H); 2,77 (m, 1H); 2,17 (m, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 143,3 (C); 141,7 (C); 129,7 (CH); 128,8 (C); 128,7 (2 CH); 128,7 (C); 128,3 (CH); 127,8 (CH); 126,5 (2 CH); 116,1 (CH); 75,5 (CH); 66,9 (CH_2); 57,3 (CH); 45,4 (CH); 24,5 (CH_2).
- [30] **(3aS,4R,9bS)-8-cloro-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofurano[3,2-c]quinolina (11b)**: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,35 – 7,44 (m, 6H); 7,07 (dd, 1H, $J_1 = 8,6$ e $J_2 = 2,5$ Hz); 6,56 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz); 4,54 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz); 4,02 (ddd, 1H, $J_1 = 9,1$; $J_2 = 8,1$ e $J_3 = 6,0$ Hz); 3,83 (dt, 1H, $J_1 = 9,1$ e $J_2 = 6,0$ Hz); 3,76 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz); 2,45 (m, 1H); 2,00 (dddd, 1H, $J_1 = 13,3$; $J_2 = 9,1$; $J_3 = 8,1$ e $J_4 = 6,0$ Hz); 1,72 (dddd, 1H, $J_1 = 13,3$; $J_2 = 8,1$; $J_3 = 6,0$ e $J_4 = 2,0$ Hz); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 143,9 (C); 141,3 (C); 130,7 (CH); 128,9 (CH); 128,7 (CH); 128,3 (2 CH); 128,2 (2 CH); 122,8 (C); 121,5 (C); 115,9 (CH); 75,7 (CH); 65,3 (CH_2); 57,8 (CH); 43,2 (CH); 28,7 (CH_2).
- [31] **(4aS,5S,10bS)-9-cloro-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (12b)**: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,30 – 7,41 (m, 6H); 7,03 (dd, 1H, $J_1 = 8,3$ e $J_2 = 2,5$ Hz); 6,52 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz); 5,27 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 4,67 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 3,61 (m, 1H); 3,42 (dt, 1H, $J_1 = 11,1$ e $J_2 = 2,3$ Hz); 2,16 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,43 – 1,53 (m, 2H); 1,32 (m, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 143,7 (C); 140,6 (C); 128,4 (2 CH); 128,0 (CH); 127,7 (CH); 127,3 (CH); 126,8 (2 CH); 123,1 (C); 121,6 (C); 115,6 (CH); 72,4 (CH); 60,8 (CH_2); 59,3 (CH); 38,6 (CH); 25,3 (CH_2); 18,0 (CH_2).
- [32] **(4aS,5R,10bS)-9-cloro-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (13b)**: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,29 – 7,41 (m, 5H); 7,20 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 7,02 (dd, 1H, $J_1 = 8,6$ e $J_2 = 2,5$ Hz); 6,44 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz); 4,66 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz); 4,34 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz); 4,07 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz); 3,70 (dt, 1H, $J_1 = 11,6$ e $J_2 = 2,5$ Hz); 2,05 (m, 1H); 1,82 (tdt, 1H, $J_1 = 12,9$; $J_2 = 11,6$ e $J_3 = 4,3$ Hz); 1,64 (ddt, 1H, $J_1 = 13,9$; $J_2 = 12,9$ e $J_3 = 4,5$ Hz); 1,47 (m, 1H); 1,35 (m, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 143,3 (C); 141,9 (C); 130,4 (CH); 129,2 (CH); 128,7 (2 CH); 128,0 (CH); 127,7 (2 CH); 121,8 (C); 121,7 (C); 115,3 (CH); 73,9 (CH); 68,5 (CH_2); 54,9 (CH); 38,6 (CH); 23,9 (CH_2); 22,0 (CH_2).
- [33] **(3aS,4S,9bS)-8-Bromo-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofurano[3,2-c]quinolina (10c)**: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,30 – 7,49 (m, 6H); 7,15 (dd, 1H, $J_1 = 8,7$ e $J_2 = 2,4$ Hz); 6,48 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 5,21 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 4,66

- (d, 1H, $J=3,0$ Hz); 3,90 (sl, 1H); 3,82 (td, 1H, $J_1=8,7$ e $J_2=3,1$ Hz); 3,70 (m, 1H); 2,71 - 2,82 (m, 1H); 2,12 - 2,20 (m, 1H); 1,48 - 1,58 (m, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 143,7 (C); 141,7 (C); 132,6 (CH); 131,1 (CH); 128,7 (2 CH); 127,8 (CH); 126,4 (2 CH); 124,6 (C); 116,5 (CH); 110,7 (C); 75,4 (CH); 66,9 (CH_2); 57,1 (CH); 45,3 (CH); 24,4 (CH_2).
- [34] **(3aS,4R,9bS)-8-Bromo-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofurano[3,2-c]quinolina (11c)**: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (d, 1H, $J=2,4$ Hz); 7,33 - 7,46 (m, 5H); 7,20 (dd, 1H, $J_1=8,7$ e $J_2=1,8$ Hz); 6,51 (d, 1H, $J=8,7$ Hz); 4,54 (d, 1H, $J=5,1$ Hz); 4,18 (sl, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,75 (d, 1H, $J=10,5$ Hz); 2,39 - 2,48 (m, 1H); 1,95 - 2,06 (m, 1H); 1,66 - 1,76 (m, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 144,4 (C); 141,1 (C); 133,6 (CH); 131,6 (CH); 128,7 (2 CH); 128,3 (2CH); 128,2 (CH); 122,0 (C); 116,2 (CH); 109,8 (C); 75,6 (CH); 65,2 (CH_2); 57,6 (CH); 43,1 (CH); 28,7 (CH_2).
- [35] **(4aS,5S,10bS)-9-Bromo-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (12c)**: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,54 (d, 1H, $J=2,3$ Hz); 7,27 - 7,48 (m, 5H); 7,17 (dd, 1H, $J_1=8,5$ e $J_2=2,3$ Hz); 6,48 (d, 1H, $J=8,5$ Hz); 5,26 (d, 1H, $J=5,5$ Hz); 4,64 (d, 1H, $J=2,4$ Hz); 3,97 (s, 1H); 3,32 - 3,72 (m, 2H); 2,02 - 2,26 (m, 1H); 1,19 - 1,62 (m, 4H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 144,1 (C); 140,5 (C); 130,7 (CH); 128,4 (2 CH); 127,6 (2 CH); 126,7 (CH); 121,9 (C); 115,9 (C); 110,0 (CH); 72,2 (CH); 60,7 (CH_2); 59,1 (CH); 38,4 (CH); 25,2 (CH_2); 17,9 (CH_2).
- [36] **(4aS,5R,10bS)-9-Bromo-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (13c)**: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,32 - 7,44 (m, 6H); 7,17 (dd, 1H, $J_1=8,6$ e $J_2=2,5$ Hz); 6,42 (d, 1H, $J=8,6$ Hz); 4,68 (d, 1H, $J=10,8$ Hz); 4,36 (d, 1H, $J=8,6$ Hz); 4,05 - 4,15 (m, 2H); 3,72 (dt, 1H, $J_1=11,5$ e $J_2=2,7$ Hz); 2,07 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,67 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,37 (m, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 143,8 (C); 141,9 (C); 133,3 (CH); 132,0 (CH); 128,3 (2 CH); 128,1 (CH); 127,7 (2 CH); 122,4 (C); 115,7 (C); 108,7 (CH); 73,9 (CH); 68,5 (CH_2); 54,9 (CH); 38,6 (CH); 24,0 (CH_2); 22,0 (CH_2).
- [37] **(3aS,4R,9bS)-8-n-butyl-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofurano[3,2-c]quinolina (11d)**: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,49 (m, 5H); 7,24 (s, 1H); 6,96 (d, 1H, $J=6,1$ Hz); 6,58 (d, 1H, $J=8,1$ Hz); 4,61 (d, 1H, $J=5,2$ Hz); 4,04 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 3,78 (d, 1H, $J=11,1$ Hz); 2,40-2,59 (m, 3H); 2,01 (m, 1H); 1,72 (m, 1H); 1,52-1,63 (m, 2H); 1,29-1,42 (m, 2H); 0,92 (t, 3H, $J_1=7,3$ Hz); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 143,3 (C); 141,8 (C); 132,9 (C); 130,8 (CH); 129,1 (CH); 128,6 (2 CH); 128,3 (2 CH); 128,1 (CH); 119,9 (C); 114,7 (CH); 76,4 (CH); 65,3 (CH_2); 58,1 (CH); 43,5 (CH); 34,8 (CH_2); 33,9 (CH_2); 28,9 (CH_2); 22,4 (CH_2); 14,0 (CH_3).
- [38] **(4aS,5S,10bS)-9-n-butyl-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (12d)**: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,52 (d, 1H, $J=7,5$ Hz); 7,30 - 7,43 (m, 5H); 6,94 (d, 1H, $J=7,8$ Hz); 6,57 (d, 1H, $J=8,1$ Hz); 5,35 (d, 1H, $J=5,5$ Hz); 2,35 (m, 2H); 4,68 (s, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,46 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 1,30 - 1,65 (m, 8H); 0,95 (t, 3H, $J=7,3$ Hz); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 143,4

- (C); 141,8 (C); 133,3 (C); 128,7 (2 CH); 128,5 (CH); 127,8 (CH); 127,6 (CH); 127,2 (2 CH); 120,2 (C); 114,8 (CH); 73,3 (CH); 61,1 (CH₂); 59,9 (CH); 39,6 (CH); 35,4 (CH₂); 34,5 (CH₂); 25,9 (CH₂); 22,8 (CH₂); 18,4 (CH₂); 14,4 (CH₃).
- [39] **(4aS,5R,10bS)-9-*n*-butil-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (13d)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,37 – 7,51 (m, 5H); 7,12 (s, 1H); 6,69 (dd, 2H, *J*₁ = 8,3 e *J*₂ = 1,8 Hz); 6,55 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz); 4,77 (d, 1H, *J* = 10,9 Hz); 4,44 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz); 4,18 (m, 1H); 3,79 (dt, 1H, *J*₁ = 11,7 e *J*₂ = 2,3 Hz); 2,54 – 2,60 (m, 1H); 2,17 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,63 (m, 1H); 1,55 (m, 1H); 1,43 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 0,98 (t, 3H, *J*₁ = 7,3 Hz). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 143,1 (C); 142,9 (C); 132,4 (C); 130,9 (CH); 129,9 (CH); 129,0 (2 CH); 128,26 (2 CH); 121,0 (C); 114,6 (CH); 75,1 (CH); 69,1 (CH₂); 55,4 (CH); 39,5 (CH); 35,1 (CH₂); 34,3 (CH₂); 24,6 (CH₂); 22,8 (CH₂); 22,5 (CH₂); 14,4 (CH₃).
- [40] **(3aS,4S,9bS)-8-metóxi-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofurano[3,2-c]quinolina (10e)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,42 – 7,46 (m, 2H); 7,31 – 7,40 (m, 3H); 6,98 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz); 6,76 (dd, 1H, *J*₁ = 8,8 e *J*₂ = 2,8 Hz); 6,58 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz); 4,59 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz); 4,03 (ddd, 1H, *J*₁ = 8,8; *J*₂ = 8,3 e *J*₃ = 6,1 Hz); 3,82 (dt, 1H, *J*₁ = 8,8 e *J*₂ = 6,1 Hz); 3,77 (s, 3H); 3,74 (d, 1H, *J* = 11,0 Hz); 2,49 (dddd, 1H, *J*₁ = 11,0; *J*₂ = 8,1; *J*₃ = 5,3 e *J*₄ = 2,3 Hz); 2,01 (dddd, 1H, *J*₁ = 13,2; *J*₂ = 8,8; *J*₃ = 8,1 e *J*₄ = 6,1 Hz); 1,71 (dddd, 1H, *J*₁ = 13,2; *J*₂ = 8,3; *J*₃ = 6,1 e *J*₄ = 2,3 Hz); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 152,6 (C); 141,8 (C); 139,6 (C); 128,6 (2 CH); 128,3 (2 CH); 128,1 (CH); 121,0 (C); 116,6 (CH); 116,0 (CH); 114,7 (CH); 76,4 (CH); 65,9 (CH₂); 58,5 (CH₃); 55,9 (CH); 43,7 (CH); 28,9 (CH₂).
- [41] **(3aS,4R,9bS)-8-metóxi-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofurano[3,2-c]quinolina (11e)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,44 – 7,48 (m, 2H); 7,35 – 7,40 (m, 2H); 7,30 (m, 1H); 6,92 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz); 6,71 (dd, 1H, *J*₁ = 8,6 e *J*₂ = 2,8 Hz); 6,55 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz); 5,24 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 4,62 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz); 3,77 (s, 3H); 3,82 (dt, 1H, *J*₁ = 8,6 e *J*₂ = 3,5 Hz); 3,71 (dt, 1H, *J*₁ = 8,6 e *J*₂ = 6,8 Hz); 2,72 (dddd, 1H, *J*₁ = 11,6; *J*₂ = 8,6; *J*₃ = 8,1 e *J*₄ = 2,9 Hz); 2,21 (ddt, 1H, *J*₁ = 12,0; *J*₂ = 11,6 e *J*₃ = 8,6 Hz); 1,51 (dddd, 1H, *J*₁ = 12,0; *J*₂ = 8,6; *J*₃ = 6,8 e *J*₄ = 3,5 Hz); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 153,1 (C); 142,4 (C); 139,0 (C); 128,6 (2 CH); 127,6 (CH); 126,5 (2 CH); 123,4 (C); 116,2 (CH); 115,8 (CH); 113,8 (CH); 76,3 (CH); 66,9 (CH₂); 57,9 (CH₃); 55,7 (CH); 45,9 (CH); 24,5 (CH₂).
- [42] **(4aS,5S,10bS)-9-metóxi-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (12e)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,34 – 7,43 (m, 4H); 7,29 (m, 1H); 7,03 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz); 6,71 (dd, 1H, *J*₁ = 8,6 e *J*₂ = 2,8 Hz); 6,56 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz); 5,30 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz); 4,60 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz); 3,77 (s, 3H); 3,59 (m, 1H); 3,42 (dt, 1H, *J*₁ = 11,4 e *J*₂ = 2,5 Hz); 2,05 (m, 1H); 1,41-1,61 (m, 3H); 1,31 (m, 1H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 152,8 (C); 141,3 (C); 139,1 (C); 128,3 (2 CH); 127,4 (CH); 126,8 (2 CH); 121,1 (C); 115,7 (CH); 115,0 (CH); 111,8 (CH); 72,9 (CH); 60,8 (CH₂); 59,5 (CH₃); 55,8 (CH); 39,0 (CH); 25,3 (CH₂); 17,9 (CH₂).
- [43] **(4aS,5R,10bS)-9-metóxi-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (13e)**: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40 – 7,44 (m, 2H); 7,34 – 7,39

(m, 2H); 7,31 (m, 1H); 6,82 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 6,74 (dd, 1H, $J_1 = 8,8$ e $J_2 = 3,0$ Hz); 6,50 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 4,66 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz); 4,37 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 4,09 (s, 3H); 3,71 (dt, 1H, $J_1 = 11,6$ e $J_2 = 2,5$ Hz); 2,09 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,64 (tt, 1H, $J_1 = 12,9$ e $J_2 = 4,8$ Hz); 1,47 (m, 1H); 1,33 (m, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 152,0 (C); 142,4 (C); 139,1 (C); 128,6 (2 CH); 127,8 (2 CH); 127,8 (CH); 121,3 (C); 116,9 (CH); 115,5 (CH); 114,8 (CH); 74,6 (CH); 68,5 (CH₂); 55,9 (CH₃); 55,2 (CH); 39,0 (CH); 24,2 (CH₂); 22,1 (CH₂).