

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais
Campus de Bauru

Bruno Henrique Sacoman Torquato da Silva

**“Estudo sobre o uso de compostos de nióbio em reações
multicomponentes de aza-Diels-Alder”**

Bauru

2014

Bruno Henrique Sacoman Torquato da Silva

Estudo sobre o uso de compostos de nióbio em reações
multicomponentes de aza-Diels-Alder

Dissertação apresentada como requisito
para a obtenção do título de mestre em
Ciência e Tecnologia de Materiais ao
Programa de Pós-graduação em Ciência e
Tecnologia de Materiais (POSMAT) da
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

Bauru

2014

Silva, Bruno Henrique Sacoman Torquato da.
Estudo sobre o uso de compostos de nióbio em reações
multicomponentes de aza-Diels-Alder / Bruno Henrique
Sacoman Torquato da Silva, 2014
215 f.

Orientador: Luiz Carlos da Silva Filho

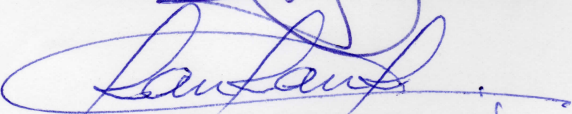
Dissertação (Mestrado)-Universidade Estadual
Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2014

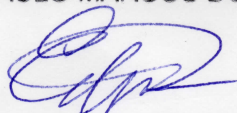
1. Pentacloroeto de Nióbio. 2. Pentaetóxido de
Nióbio. 3. Reações Multicomponentes de aza-Diels-
Alder. I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade
de Ciências. II. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE BRUNO HENRIQUE SACOMAN TORQUATO DA SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DO(A) FACULDADE DE CIÊNCIAS DE BAURU.

Aos 21 dias do mês de fevereiro do ano de 2014, às 09:00 horas, no(a) Anfiteatro da Pós-graduação/FC, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências de Bauru, Prof. Dr. PAULO MARCOS DONATE do(a) Departamento de Química / Universidade de São Paulo, Prof. Dr. EDUARDO RENÉ PEREZ GONZALEZ do(a) Departamento de Física, Química e Biologia / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de BRUNO HENRIQUE SACOMAN TORQUATO DA SILVA, intitulado "ESTUDO SOBRE O USO DE COMPOSTOS DE NÍOBIO EM REAÇÕES MULTICOMPONENTES DE AZA-DIELS-ALDER". Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO _____. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que, após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr.  LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO


Prof. Dr. PAULO MARCOS DONATE


Prof. Dr. EDUARDO RENÉ PEREZ GONZALEZ

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, por todo amor, carinho e paciência que demonstraram, e por me encorajarem a continuar sempre em frente nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por mais esta conquista.

Agradeço também aos meus pais Domingos e Luciana, meu irmão Matheus e minha avó Cidinha, que com seu amor demonstrado e por estar sempre junto a mim nos momentos de alegria e tristeza me deram condições para ser a pessoa que sou hoje e serei no futuro.

Ao meu avô Avelino, que mesmo não estando mais entre nós, teve sua incontestável importância nessa conquista e na formação do meu caráter.

Agradeço também à minha noiva e futura esposa Thalita, por todo o carinho, amor, cumplicidade e por toda a felicidade e paz que trouxe quando entrou na minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho por todos os conselhos, ensinamentos e pela imensa paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a realização desta dissertação.

Ao meu amigo Lucas, pela ajuda, risadas e por todo o agradável convívio que tivemos desde o início da faculdade.

Aos meus amigos de laboratório que conviveram comigo durante todo esse período de mestrado: Willian (Monstro), Giovany, Aloisio (Lolo), Paula e Ana.

À CBMM (companhia Brasileira de Mineralogia e Mineração) pelo pentacloreto de nióbio.

À FAPESP pela bolsa concedida que possibilitou a execução desse estudo.

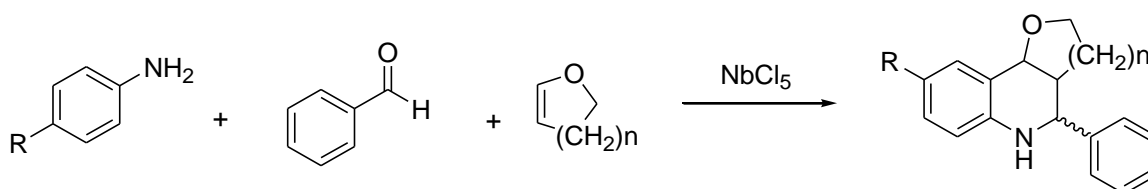
À FAPESP, CAPES e CNPq pelo apoio financeiro.

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos.”

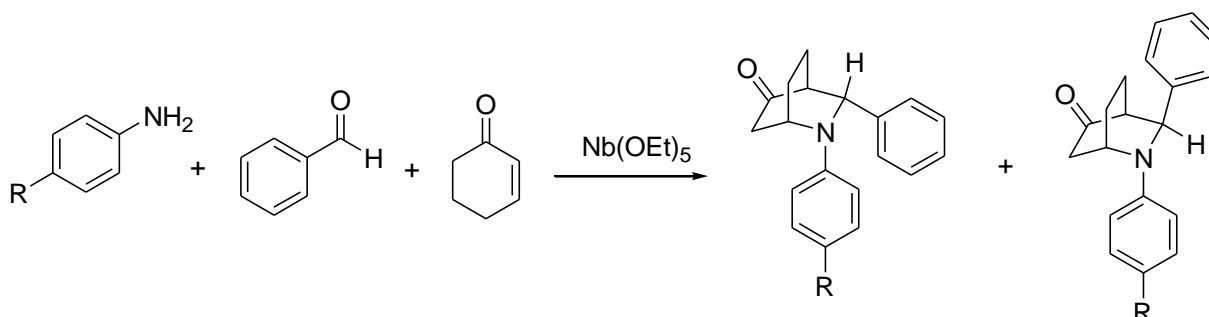
(Isaac Newton)

RESUMO

As reações multicomponentes (RMCs) são geralmente definidas como um processo em que três ou mais reagentes combinam-se, em um mesmo “pot” reacional, para formar um produto que tenha características estruturais de cada reagente utilizado, gerando produtos com uma boa complexidade estrutural em apenas uma etapa. Com base nisto este trabalho tem como objetivo a utilização de diferentes compostos de Nióbio como agente promotor de RMC de aza-Diels-Alder. O pentacloreto de nióbio promove a síntese de diferentes derivados de tetra-hidroquinolinas através da reação de derivados de anilina e benzaldeído e diferentes éteres enólicos cíclicos (di-hidropirano e di-hidrofurano), com baixos tempos reacionais, altos rendimentos e com ótimo excesso diastereoisoméricos.



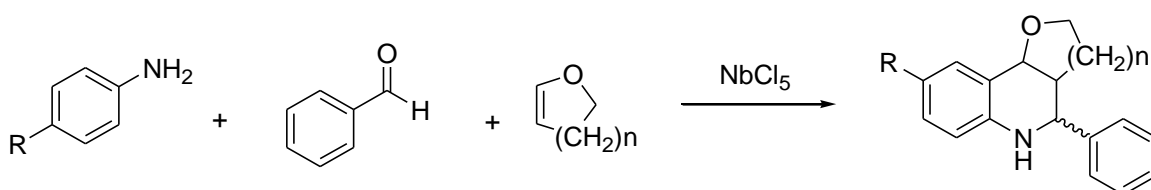
Foi estudada também, a utilização do pentaetóxido de nióbio na síntese de derivados de cetoaminas bicíclicas através da RMC entre derivados de anilina, benzaldeído e 2-ciclo-hexenona. A reação foi promovida em moderados tempos reacionais, obtendo-se os produtos com altos rendimentos e com moderados excessos diastereoisoméricos, em condições reacionais brandas.



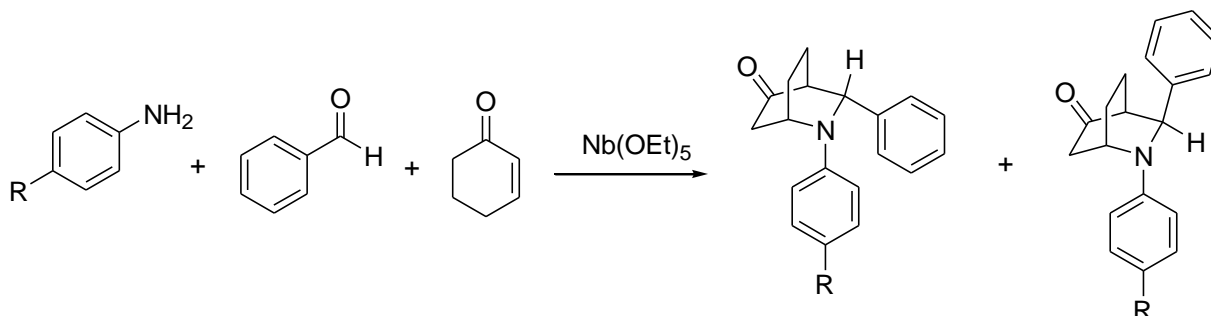
Paralelamente aos estudos com os compostos de nióbio, foram realizados estudos de elucidação estrutural inequívoca de alguns derivados de tetra-hidroquinolinas sintetizados, utilizando técnicas de RMN e cálculos teóricos.

ABSTRACT

The multicomponent reactions (MCRs) are defined as a process wherein three or more reactants combine, in the same reaction “pot” to form a product that contains the structural characteristics of each reagent utilized, forming products with a good structural complexity in one step. The aim of this work is the utilization of different niobium compounds as promoter of aza-Diels-Alder MCRs. The Niobium pentachloride promotes the synthesis of different tetrahydroquinolines derivatives through of reaction between aniline derivatives, benzaldehyde and different cyclic enolic ethers (dihydropyran and dihydrofuran), with low reaction times, high yields and with great diastereoisomeric ratio.



Was studied too, the utilization of niobium pentaethoxide in the synthesis of bicyclic ketamine derivatives through the MCR between aniline derivatives, benzaldehyde and cyclohexenone. The reaction was promoted in moderate reaction times, obtaining the products with high yields and with moderate diastereoisomeric ratio, in mild reaction conditions.



At the same time of the studies with niobium compounds, were realized studies of unequivocal structural elucidation of some tetrahydroquinoline derivatives synthesized, utilizing NMR techniques and theoretical calculations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura dimérica do pentacloro de Nióbio	7
Figura 2: Estruturas do Nb(OEt) ₅ : (a) dímero e (b) monômero..	8
Figura 3: Estrutura proposta para o complexo quiral com nióbio	9
Figura 4: Reações de Diels-Alder.....	18
Figura 5: Estrutura básica das quinolinas.....	23
Figura 6: Estrutura do simulenolino (1) e o huajiaosimulino (2).	23
Figura 7: Estereoquímica dos derivados de tetra-hidroquinolinas	24
Figura 8: Numeração do composto 8a para fins de atribuição de sinais.....	30
Figura 9: Espectro de RMN- ¹ H para o composto 8a	31
Figura 10: Espectro RMN- ¹³ C para o composto 8a	33
Figura 11: Espectro de IV para o composto 8a	35
Figura 12: Proporção dos produtos formados foi obtida através das análises dos espectros de RMN- ¹ H da amostra bruta.....	42
Figura 13: Proporção dos produtos formados foi obtida através das análises dos espectros de RMN- ¹ H da amostra bruta.....	43
Figura 14: Espectro de RMN- ¹ H do composto que apresentou maior proporção entre os produtos obtidos.....	44
Figura 15: Estruturas Endo e Exo dos derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.	45
Figura 16: Numeração do composto 20a para fins de atribuição de sinal.....	48
Figura 17: Espectro de RMN- ¹ H para o composto 20a	49
Figura 18: Espectro de RMN- ¹³ C para o composto 20a	51

Figura 19: Espectro de IV para o composto 20a	53
Figura 20: Estruturas estudadas neste trabalho de colaboração	55
Figura 21: Estruturas otimizadas para os derivados de tetra-hidroquinolinas	61
Figura 22: Gráficos de correlação para: A (composto 7a -RMN- ¹³ C); B (composto 7a – RMN- ¹ H) ; C (composto 8a – RMN- ¹³ C); D (composto 8a – RMN- ¹ H); E (composto 9a – RMN- ¹³ C); F (composto 9a – RMN- ¹ H); G (composto 10a – RMN- ¹³ C) e H (composto 10a – RMN- ¹ H).	68

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas.....	6
Esquema 2: Reação enantiosseletiva do tipo Mannich catalisada pelo complexo quiral com nióbio	9
Esquema 3: Reação de abertura de epóxidos realizadas por Arai et al.	9
Esquema 4: Reação de aza-Diels-Alder na presença de complexo quiral com nióbio	10
Esquema 5: Bromação em alcenos, em exemplo de reações acido-base de Lewis.	11
Esquema 6: Modelo esquemático das Reações Multicomponentes	14
Esquema 7: Biossíntese da Adenina via RMC	14
Esquema 8: Reação Multicomponente de Hantzsch na presença de $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ como ácido de Lewis.....	15
Esquema 9: Reação Multicomponente de Strecker na presença de diferentes ácidos de Lewis.....	16
Esquema 10: Reação Multicomponente de Mannich na presença de diferentes ácidos de Lewis	16
Esquema 11: Esquema genérico das RMCs de Povarov	19
Esquema 12: Reação de Povarov catalisada por NbCl_5	25
Esquema 13: Mecanismo para a RMC de Povarov, catalisada por NbCl_5	29
Esquema 14: Reação de Povarov na presença de $\text{Nb}(\text{OEt})_5$	36
Esquema 15: Reação de Povarov na presença de 10 mol % $\text{Nb}(\text{OEt})_5$	36
Esquema 16: RMC de Povarov com um dos reagentes em excesso	37
Esquema 17: RMC de Povarov para síntese de tetra-hidroquinolinas em refluxo	38
Esquema 18: RMC de Povarov com $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ como catalisador.	38

Esquema 19: RMC para síntese de derivados de Fenantrodinonas na presença de Nb(OEt) ₅	41
Esquema 20: Resultado esperado para RMC para síntese de derivados de Phenantrodinonas na presença de Nb(OEt) ₅	41
Esquema 21: Síntese de Phenantrodinonas na presença de InCl ₃	44
Esquema 22: RMC para a síntese de derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona na presença do Nb(OEt) ₅	46
Esquema 23: Proposta reacional para a síntese dos derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona na presença do Nb(OEt) ₅	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Reservas e produção de Nióbio em 2011.....	2
Tabela 2: Abundância na crosta terrestre dos elementos do grupo 5.....	3
Tabela 3: Algumas propriedades físicas do Nióbio e Vanádio.....	3
Tabela 4: Alguns ácidos e bases duros e moles	13
Tabela 5: Dados obtidos para as RMCs de Povarov na presença de 10 e 25 % em mol NbCl ₅	26
Tabela 6: Comparação entre os dados descritos na literatura e os produtos obtidos na síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas entre derivados de anilina, benzaldeído e dihidrofurano	27
Tabela 7: Comparação entre os dados descritos na literatura e os produtos obtidos na síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas entre derivados de anilina, benzaldeído e dihidropirano	28
Tabela 8: Dados espectroscópicos de RMN- ¹ H para o composto 8a	32
Tabela 9: Dados espectroscópicos de RMN- ¹³ C para o composto 8a	34
Tabela 10: Resultados das primeiras reações com pentaetóxido de Nióbio.....	39
Tabela 11: Comparação dos resultados entre Nb(OEt) ₅ e NbCl ₅	40
Tabela 12: Dados obtidos para a RMC para a síntese de derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona na presença do Nb(OEt) ₅	47
Tabela 13: Dados espectroscópicos de RMN- ¹ H do composto 20a	50
Tabela 14: Dados espectroscópicos de RMN- ¹³ C do composto 20a	52
Tabela 15: Comparação dos resultados obtidos para síntese de cetoaminas bicíclicas com outro catalisador descrito na literatura.....	54
Tabela 16: Atribuição dos dados 1D e 2D de RMN- ¹ H e ¹³ C para o composto 7a	57

Tabela 17: Atribuição dos dados 1D e 2D de RMN- ¹ H e ¹³ C para o composto 8a	58
Tabela 18: Atribuição dos dados 1D e 2D de RMN- ¹ H e ¹³ C para o composto 9a	59
Tabela 19: Atribuição dos dados 1D e 2D de RMN- ¹ H e ¹³ C para o composto 10a ..	60
Tabela 20: Energias inicial e final para os derivados de tetra-hidroquinolinas.....	62
Tabela 21: Deslocamentos químicos experimental e teórico de RMN- ¹ H e ¹³ C para o composto 7a	63
Tabela 22: Deslocamentos químicos experimental e teórico de RMN- ¹ H e ¹³ C para o composto 8a	64
Tabela 23: Deslocamentos químicos experimental e teórico de RMN- ¹ H e ¹³ C para o composto 9a	65
Tabela 24: Deslocamentos químicos experimental e teórico de RMN- ¹ H e ¹³ C para o composto 10a	66
Tabela 25: Coeficientes de correlação (R) para ¹³ C e ¹ H.	69

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIações

Ab initio – do latim, significa a partir do início.

Binol – Bifenilnaftol.

B3LYP – Terceira revisão do método de Becke, usando funcional de correlação Lee-Yang-Parr.

CAN – Nitrato de Cério e amônio (IV).

Cosy – Espectro de Correlação.

DME – 1,2-Dimetoxietano.

DNPM – Departamento Nacional de Produção Mineral.

EtOAc – Acetato de Etila.

EtOH – Etanol.

HMBC – *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*.

HSQC – *Heteronuclear Single Quantum Correlation*.

IEFPCM – Modelo Contínuo Polarizável usando Equação Integral.

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada.

IV – Espectroscopia de Infravermelho.

CH₃CN – Acetonitrila.

EM – Espectrometria de massas.

NLE – *Nonlinear effect*.

NMI – n-metil-imidazol.

NOEdiff – *Nuclear Overhauser Effect Difference*.

PhMe – Tolueno.

PMA – Ácido Fosfomolibdício.

RMC – Reação Multicomponente.

RMN – Ressonância Magnética Nuclear.

RMN-¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de ¹³C.

RMN-¹H – Ressonância Magnética Nuclear de ¹H.

RMN 2D – Ressonância Magnética Nuclear bidimensional.

t.a. – temperatura ambiente.

THF – Tetra-hidrofurano.

SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1. Sobre o nióbio	2
1.2. Pentacloreto de nióbio e pentaetóxido de nióbio.....	6
1.3. Ácidos de Lewis.....	11
1.4. Reações multicomponentes.....	14
2. Objetivos	20
3. Atividades realizadas e discussão dos resultados	22
3.1. Aplicação do pentacloreto de nióbio em reações multicomponentes de Povarov para a síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas.....	23
3.2. Aplicação do pentaetóxido de nióbio em reações multicomponentes para a síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas.....	36
3.3. Estudos da atribuição inequívoca da estrutura de derivados de tetra-hidroquinolinas.....	55
4. Parte experimental	70
4.1. Procedimento geral para as reações multicomponentes de Povarov para a preparação de derivados de tetra-hidroquinolinas, utilizando NbCl_5 como catalisador	71
4.2. Procedimento geral para as reações multicomponentes de Povarov para a preparação de derivados de tetra-hidroquinolinas, utilizando $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ como catalisador	82
4.3. Procedimento geral para as reações multicomponentes para a preparação de derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona, utilizando $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ como catalisador.....	83
5. Conclusões	89
6. Referências	91
7. Apêndice	100

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Sobre o Nióbio:

Segundo dados recentes do Departamento Nacional de Produção Mineral, o Brasil é o detentor das maiores reservas mundiais de nióbio com cerca de 98% das reservas conhecidas, seguido por outros países como: Canadá, Austrália, Egito, República Democrática do Congo, Groenlândia, Rússia e Finlândia. Além disso, o Brasil é o maior produtor deste metal, com cerca de 90% da produção mundial. As maiores reservas de nióbio no Brasil estão localizadas principalmente nos estados de Minas Gerais, Amazonas, Goiás, Rondônia e Paraíba. Dentre elas, destacam-se a reserva de Araxá em Minas Gerais, e a reserva em Catalão no Amazonas. Na tabela 1 a seguir, são descritos os valores reais das reservas de nióbio assim como a produção mundial do elemento em 2011 (DNPM, 2012).

Tabela 1: Reservas e produção de Nióbio em 2011.

Países	Reservas (t)	Produção (t)
Brasil	4.133.193	169.245
Canadá	61.000	4.600
Outros países	21.000	600

Devido a essa supremacia que o Brasil possui frente aos outros países, nada mais natural que a química do nióbio fosse desenvolvida por nós brasileiros.

O nióbio (Nb) é um metal e está localizado no grupo 5 da tabela periódica, mesmo grupo do tântalo (Ta) e do vanádio (V), este último com reconhecidas aplicações em síntese orgânica (HIRAO, 1997). A tabela 2 a seguir mostra a abundância na crosta terrestre dos elementos deste grupo (LEE, 1999).

Tabela 2: Abundancia na crosta terrestre dos elementos do grupo 5.

Elemento	ppm	Ordem de abundância relativa
V	136	19 ^o
Nb	20	32 ^o
Ta	1,7	53 ^o

O nióbio possui numero atômico 41, massa atômica relativa de 92,906 e estados de oxidação que podem variar de +5 a -3. Entretanto, aparece mais frequentemente em estados de oxidação maiores, principalmente o +5 (ANDRADE, 2004; ANDRADE, 2006). Na tabela 3 a seguir, são descritas algumas outras propriedades do nióbio comparadas ao vanádio (LEE, 1999).

Tabela 3: Algumas propriedades físicas do nióbio e vanádio.

Elemento	Raio covalente (A)	Raio iônico M ⁺³ (A)	Ponto de fusão (°C)	Ponto de ebulição (°C)	Densidade (g cm ⁻³)	Eletronegatividade de Pauling
Nb	1,34	0,720	2.468	4.758	8,57	1,6
V	1,22	0,640	1.915	3.350	6,11	1,6

O primeiro a relatar sua ocorrência foi Hatchett em 1802 (HATCHETT, 1802), que o nomeou de Columbium. Algumas décadas mais tarde, em 1844, foi renomeado para Niobium, e depois Niobe, em alusão a filha de Tantalus da mitologia grega. Por fim, somente em 1949, a IUPAC adotou oficialmente o nome nióbio (GREENWOOD, 2003).

O nióbio tem uma estimável afinidade por grupos oxigenados, o que concede à ele um alto caráter oxofílico, além disso, por ser um metal de transição, possui orbitais *d* vazios, podendo conseqüentemente acomodar vários ligantes, assumindo diferentes números de coordenações (LACERDA, 2012). Por estas razões a química de organometálicos deste elemento é bem vantajosa e diversos estudos têm sido publicados na literatura com esse escopo (LACERDA, 2012; ANDRADE, 2006; KOBAYASHI, 2005; ANDRADE, 2004).

Introdução

O nióbio não é encontrado livre na natureza sob a forma metálica, mas sim junto ao tântalo na maioria das rochas e nos minerais, isso ocorre devido a forte afinidade geoquímica que esses dois elementos possuem. Existem cerca de 90 diferentes espécies minerais de nióbio e tântalo, dentre elas, as mais importantes são: columbita-tantalita $(\text{Fe,Mn})(\text{Nb,Ta}_2)\text{O}_6$, com teor máximo de 76% de Nb_2O_5 ; o pirocloro $(\text{Na}_3,\text{Ca})_2(\text{Nb,Ti})(\text{O,F})_7$, com teor máximo de 71% de Nb_2O_5 e o bariopirocloro $(\text{Ba,Sr})_2(\text{Nb,Ti})_2(\text{O,OH})_7$, com teor máximo de 67% de Nb_2O_5 (DNPM, 2013).

O nióbio possui alta resistência a corrosão, alta condutividade elétrica e boa ductilidade, tornando-o ideal para aplicações siderúrgicas, metalúrgicas e químicas (SCHLEWTIZ, 1996). Consequentemente, aproximadamente 85 a 90% da produção mundial de nióbio é destinado na indústria do aço e ligas, que utilizam cerca de 40 a 70% do metal (ECKERT, 1996).

O aço é uma liga constituída principalmente por ferro e carbono e possui uma vasta importância em diversos setores industriais. Para obter um aço de maior resistência mecânica, o teor de carbono na liga pode ser aumentado, entretanto algumas outras propriedades como soldabilidade, tenacidade e conformabilidade são prejudicadas. Devido este problema, a indústria do aço vem continuamente buscando soluções para aumentar a resistência mecânica da liga sem prejudicar outras propriedades importantes. Graças a sua afinidade com o carbono, o nióbio surge como uma alternativa interessante. Nos aços feitos com nióbio, são utilizados cerca de 400 gramas de nióbio para cada tonelada de aço (DNPM, 2013).

O nióbio pode também ser utilizado na fabricação de aços inoxidáveis, úteis principalmente na indústria automobilística e na fabricação de escapamentos. Este tipo de aço possui alta resistência a temperatura, garantindo maior desempenho e durabilidade. O aço ferrítico, é um bom exemplo de aço inoxidável feito com nióbio e é responsável por aproximadamente 10% do seu consumo mundial (DNPM, 2013).

Outra aplicação siderúrgica importante do nióbio é nas superligas, que são projetadas para resistir à atmosferas oxidantes, corrosivas e sob altas temperaturas por longos períodos de tempo. A INCONEL 718, é umas das superligas mais importantes, possuindo cerca de 5,3% de nióbio. Alguns motores de jatos, feitos a partir dessa liga podem possuir até 300 kg de nióbio puro (DNPM, 2013).

Introdução

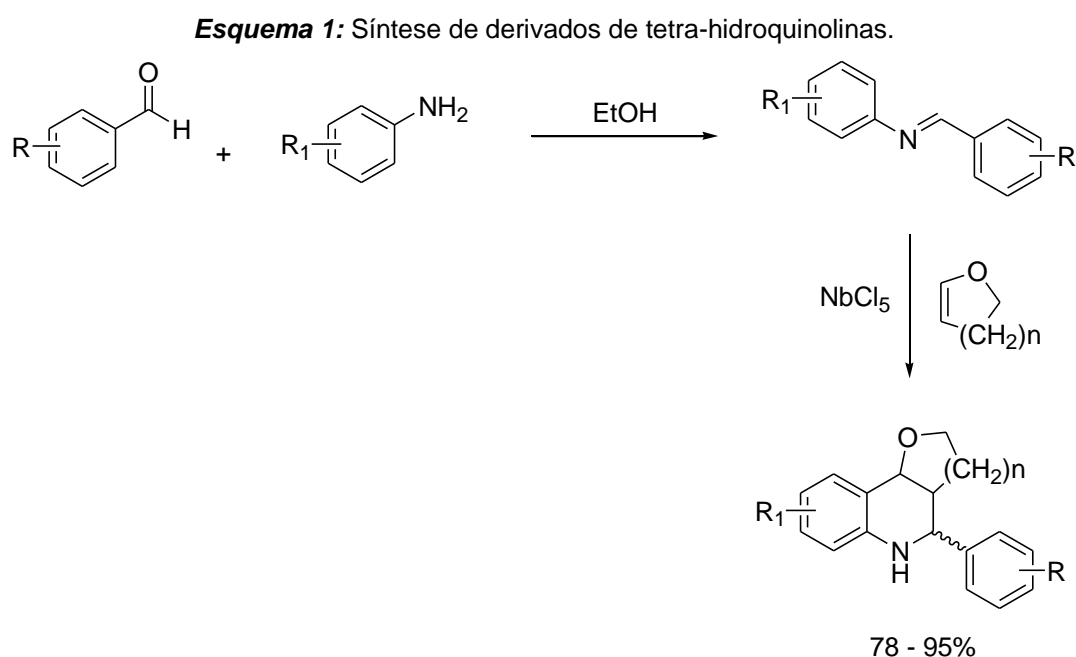
O nióbio também pode ser utilizado em lâmpadas de alta intensidade comumente utilizadas na iluminação pública das cidades (DNPM, 2013). Pode ser utilizado também em supercondutores, caracterizados pelo desaparecimento da resistência elétrica frente a temperaturas próximas ao zero absoluto (DNPM, 2013).

Além dessas aplicações já reconhecidas para esse metal, encontramos nióbio também em implantes cirúrgicos, associado ao titânio; na produção de diamantes sintéticos; na proteção catódica através de cabos anódicos de nióbio platinizados em plataformas marinhas; na indústria eletrônica; e inclusive em lâminas de barbear (DNPM, 2013).

Óxidos de nióbio também são bastante utilizados industrialmente, principalmente em cerâmicas finas (na fabricação de capacitores), em lentes ópticas, ferramentas, motores e etc. É importante destacar que essas cerâmicas requerem alta pureza do metal, com cerca de 99,9% (DNPM, 2013).

1.2. Pentacloroeto de nióbio e pentaetóxido de nióbio:

Novas aplicações para os compostos de nióbio, na química orgânica, vêm sendo descritas na literatura. Algumas das reações estudadas são: preparação de β -mercaptanas, síntese de 3,4-di-hidropirimidinonas (reação de Biginelli), síntese de β -cetoésteres, reações do tipo Mannich, condensação de Knoevenagel, acilação de Friedel-Crafts, acetilação de alcoóis e fenóis, reações de Diels-Alder, reações de abertura de epoxidos, reações multicomponentes, reações de proteção e desproteção de grupos funcionais, reações de demetilação e síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas (ANDRADE, 2004; ANDRADE, 2006; LARCERDA Jr, 2012). Esta última reação foi alvo de uma recente publicação de nosso grupo de pesquisa, onde obteve-se os derivados de tetra-hidroquinolinas em excelentes tempos reacionais, com alto rendimento e um ótimo excesso diastereoisomérico utilizando o pentacloroeto de nióbio (NbCl_5) como ácido de Lewis (SILVA-FILHO, 2011). (Esquema 1)



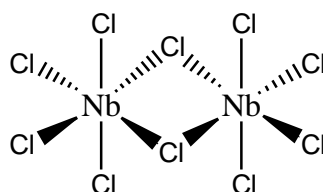
O pentacloroeto de nióbio, NbCl_5 , pode ser obtido por vários métodos, entretanto o jeito mais simples de sintetizá-lo é através da cloração direta do metal a altas temperaturas (SCHLEWTIZ, 1996). O NbCl_5 , é um sólido amarelo-limão,

Introdução

altamente reativo, que na presença de água hidrolisa rapidamente, gerando ácido clorídrico e óxidos de nióbio (SCHLEWTIZ, 1996). É solúvel em solventes não aquosos, como diclorometano e acetonitrila, característica que o torna apto a participar de reações orgânicas (FAIRBROTHER, 1967).

O pentacloreto de nióbio, na sua forma cristalina existe como um dímero, onde o metal é circundado por octaedro distorcido de átomos de cloro (ANDRADE, 2004; ANDRADE, 2006). (figura 1)

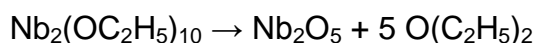
Figura 1: Estrutura dimérica do pentacloreto de Nióbio.



O NbCl_5 pode agir como um ácido de Lewis, em reações orgânicas, catalisando-as devido ao seu alto caráter eletrofílico. Diversos grupos de pesquisa em todo o mundo, estudam o uso deste composto como catalisador em química orgânica. Tendo sido aumentado o interesse pelo uso de NbCl_5 nas últimas duas décadas (ANDRADE, 2004; ANDRADE, 2006; LACERDA Jr., 2012).

O primeiro trabalho que se observa o uso desse composto na literatura, foi em 1937 por Grosse e Ipatieff, onde NbCl_5 atuou como catalisador na reação de Friedel-Crafts entre benzeno e etileno (GROSSE, 1937).

O pentaetóxido de nióbio é um líquido incolor e solúvel na maioria dos solventes orgânicos. Assim como o NbCl_5 , na presença de água, degrada-se facilmente em pentóxido de nióbio e EtOH (MARANA, 2013). Pode também sofrer decomposição térmica em temperaturas acima de 325 °C, gerando novamente pentóxido de nióbio e éter dietílico, conforme descrito na equação a seguir (RAHTU, 2002).



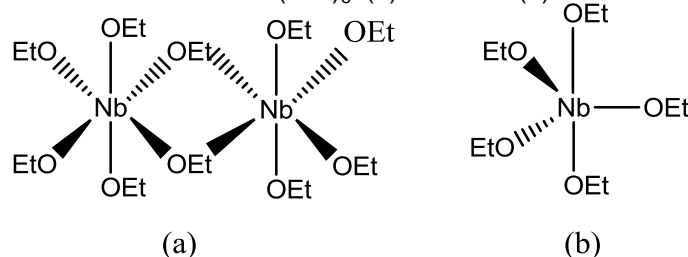
A estrutura desses alcoóxidos de nióbio foi sempre alvo de discordâncias na comunidade científica. Em 1968, Bradley através de seus estudos afirmou que o

Introdução

$\text{Nb}(\text{OEt})_5$ assumiria a forma de dímero em uma estrutura octaédrica distorcida, com grupos etoxilas agindo como ponte entre os dois átomos de nióbio do dímero. Entretanto, outros trabalhos relatam este composto como sendo um monômero (BRADLEY, 1968; KOBAYASHI, 2005).

Com o intuito de determinar a estrutura real desses alcoóxidos de nióbio, uma aluna de nosso grupo de pesquisa realizou um estudo teórico e experimental que culminou em sua dissertação de mestrado. Segundo os resultados obtidos, o $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ pode assumir duas diferentes estruturas dependendo do meio a que está submetido. Em sua forma pura, o $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ permanece na estrutura dimérica (Figura 2a), já quando está em solução o $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ assume uma estrutura monomérica (Figura 2b) (MARANA, 2013).

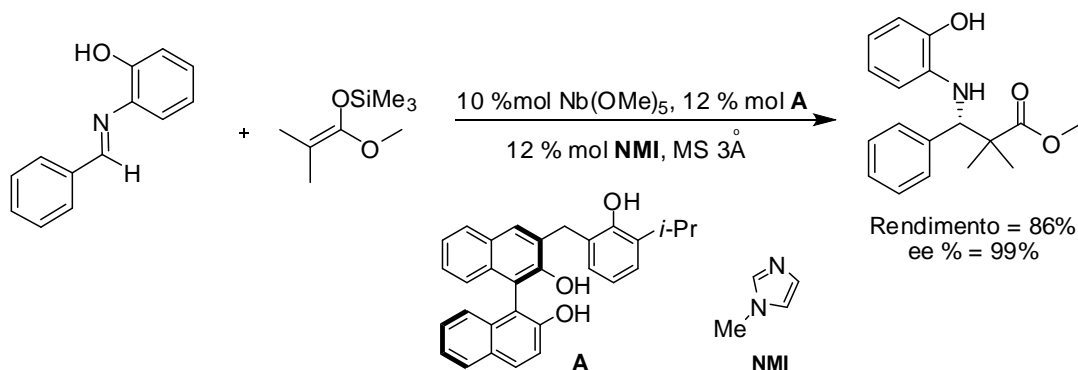
Figura 2: Estruturas do $\text{Nb}(\text{OEt})_5$: (a) dímero e (b) monômero.



Os alcoóxidos de nióbio podem ter várias aplicações na química orgânica. Uma delas, a catálise enantiosseletiva, foi descrita por Kobayashi *et al*, 2005. Eles desenvolveram a preparação *in situ* de catalisadores di-nucleares quirais a partir de alcoóxidos de nióbio $(\text{Nb}(\text{OR})_5)_2$, *N*-metilimidazol (NMI) e derivados de BINOL, obtendo excelentes rendimentos e excessos enantioméricos para reações tipo Mannich. (Esquema 2)

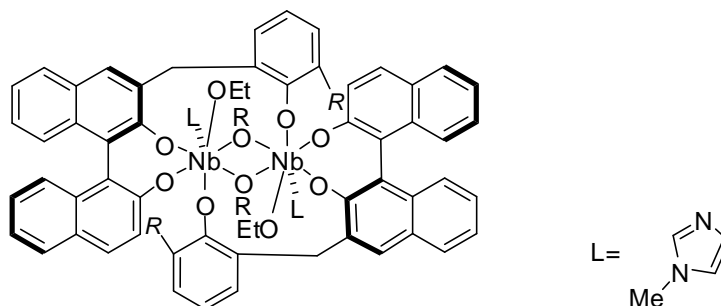
Introdução

Esquema 2: Reação enantiosseletiva do tipo Mannich catalisada pelo complexo quiral com nióbio.

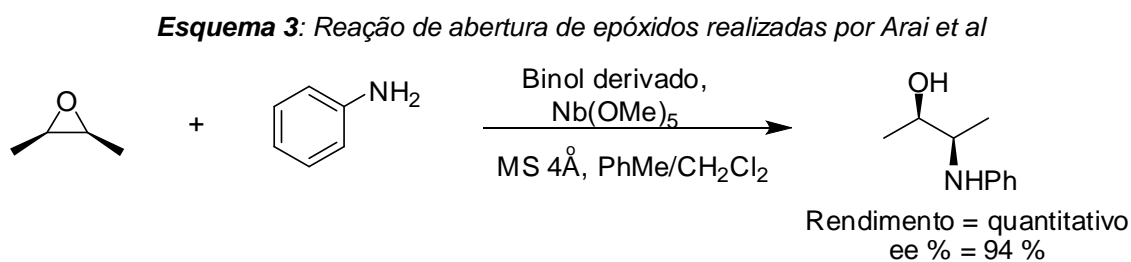


A estrutura do complexo di-nuclear quiral gerado *in situ* foi determinada por experimentos de efeito não-linear (NLE) e técnicas de RMN, e a estrutura proposta para este complexo está mostrada na Figura 3.

Figura 3: Estrutura proposta para o complexo quiral com nióbio.

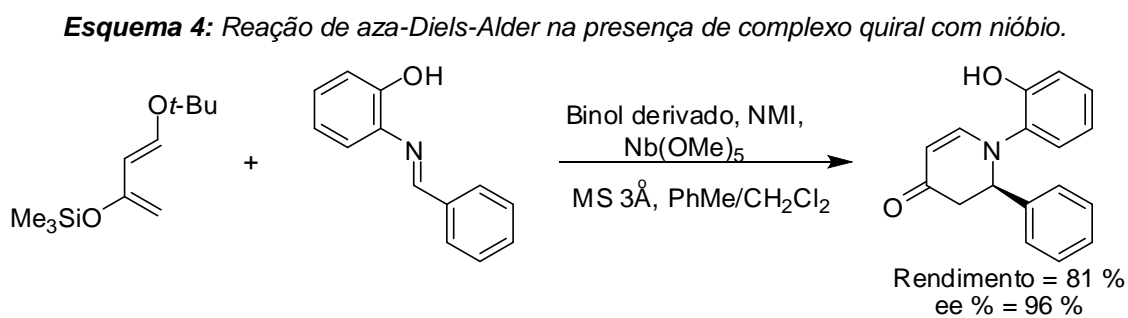


Arai et al., 2007, utilizaram esses complexos quirais de nióbio para abertura de anéis epóxidos, obtendo-se resultados promissores em praticamente todas as reações realizadas, com altos rendimentos e excelentes excessos enantioméricos dos produtos formados. (Esquema 3)



Introdução

Outra aplicação encontrada na literatura, ainda para os complexos quirais de nióbio, é descrita por Jurcik et. al, 2008. As reações de Diels-Alder estudadas se processaram com bons rendimentos e bom excessos enantioméricos. A reconhecida reação de Diels-Alder, é uma excelente ferramenta sintética, para a síntese de anéis de seis membros através da reação de um dieno e um dienófilo (LACERDA Jr, 2012). (esquema 4)



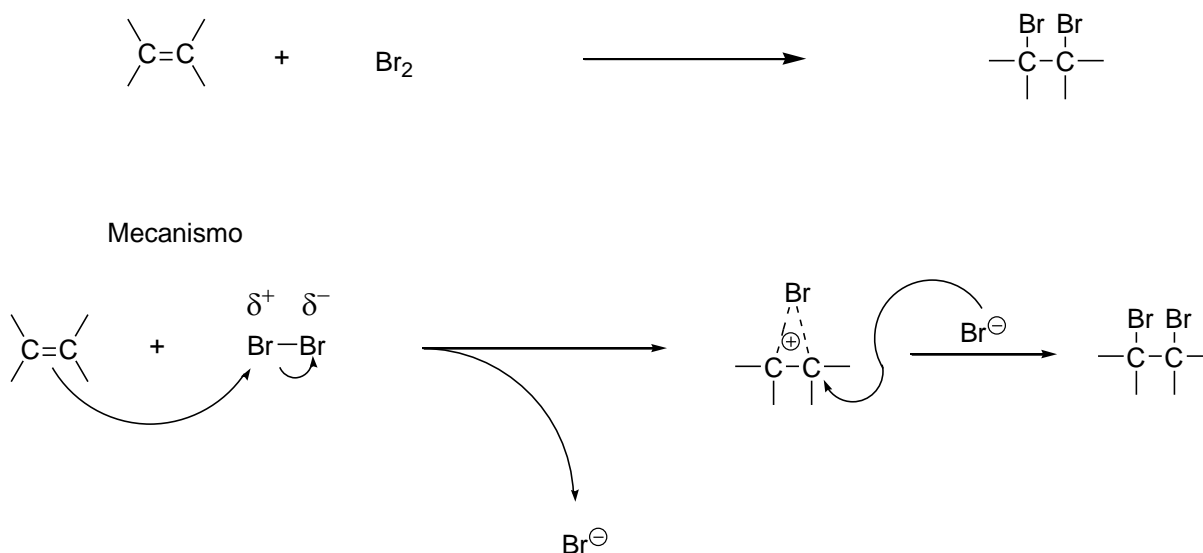
1.3. Ácidos de Lewis (CONSTANTINO, 2004):

Diversas teorias tentam explicar os conceitos e as características inerentes aos ácidos. Dentre elas, em 1938, Gilbert Newton Lewis, propôs uma definição mais ampla que as demais definições já existentes para ácidos e bases, como as definições propostas por Arrhenius e Bronsted-Lowry por exemplo. Para Lewis, ácido são espécies receptoras de pares eletrônicos, e bases são espécies químicas doadoras de pares eletrônicos.

Essa definição de ácidos e bases, torna possível classificar um grande número de compostos como ácidos e bases. Para os ácidos, além do H^+ , qualquer substância, cuja molécula possa receber um par eletrônico, e conseqüentemente ligar-se covalentemente a ele, é considerado um ácido de Lewis. Esta definição, inclui compostos como: $AlCl_3$, AlH_3 , BF_3 , $NbCl_5$, $Nb(OEt)_5$ e etc.

A definição de Lewis para reações ácido-base é muito ampla e envolve praticamente todas as reações (exceto radicalares ou pericíclicas) que envolvam a transferência de par eletrônico, em que o doador do par eletrônico é a base e o receptor o ácido da reação. Um exemplo disso, é a reação de bromação em alcenos. Analisando a equação global da reação, não parece-nos que se trata de uma reação ácido-base de Lewis, entretanto analisando o seu mecanismo verifica-se várias reações ácido-base. (esquema 5)

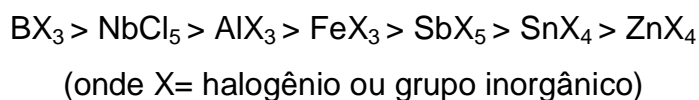
Esquema 5: Bromação em alcenos, em exemplo de reações ácido-base de Lewis.



Introdução

É muito complicado medir quantitativamente a força de um ácido de Lewis, uma vez que a força de um ácido de Lewis depende da natureza da base. Dessa forma, fica inviável construir tabelas comparativas de força de ácidos como se faz para os ácidos de Arrhenius e Bronsted-Lowry ou então para a escala de pKa.

Entretanto de uma maneira aproximada, é possível medir qualitativamente a força dos ácidos Lewis. Uma seqüência básica da força de alguns ácidos de Lewis é representado a seguir:



Entretanto, é importante frisar, que esta seqüência é superficial e pouco precisa, e que existem ácidos de Lewis mais fortes e mais fracos que não foram expressos nela. Pearson, propôs uma certa classificação para os ácidos de Lewis, com o intuito explicar a reatividade caótica deles. Segundo Pearson, os ácidos podem ser duros ou moles, e tem a seguinte preferência:

Ácidos duros preferem ligar-se a bases duras Ácidos moles preferem ligar-se a bases moles
--

É claro que ácidos duros podem ligar-se a bases moles, e vice versa, possuindo portanto, apenas uma preferência em ligar-se com espécies de mesma “dureza”. A dureza e moleza dos ácidos é uma característica totalmente distinta da força. Ácidos duros possuem átomos com alta eletronegatividade, baixa polarizabilidade e pouco oxidáveis; e ácidos moles, possuem características opostas aos duros.

Na tabela 4, a seguir, têm-se alguns exemplos de ácidos e bases duras e moles.

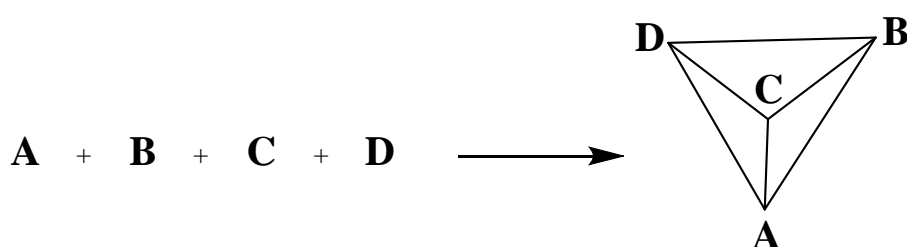
Tabela 4: Alguns ácidos e bases duros e moles.

	Duros	Intermediários	Moles
Ácidos	H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ Mg^{2+} , Ca^{2+} Al^{3+} , Cr^{3+} , Cr^{2+} , Fe^{3+} BF_3 , $B(OR)_3$ $AlMe_3$, $AlCl_3$, AlH_3 SO_3 RCO^+ , CO_2	Fe^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} Ni^{2+} , Zn^{2+} , Sn^{2+} , Ru^{2+} Sb^{2+} , Bi^{2+} SO_2 BMe_3 NO^+ R_3C^+ , $C_6H_5^+$	M^0 , Cu^+ , Ag^+ , Hg^+ Pd^{2+} , Pt^{2+} , Hg^{2+} BH_3 I_2 , Br_2 Carbenos
Bases	H_2O , OH^- , $FACO^-$, SO_4^{2-} , Cl^- , CO_3^{2-} , NO_3^- , PO_4^{3-} , ClO_4^- NH_3 , RNH_2 ROH , R_2O , RO	$ArNH_2$, C_5H_5N N_3^- , Br^- NO_2^- , SO_3^{2-}	R_2S , RSH , RS I SCN^- , $S_2O_3^-$ R_3P , $(RO)_3P$ CN^- , RNC , CO C_2H_4 , C_6H_6 H^- , R^-

1.4. Reações multicomponentes:

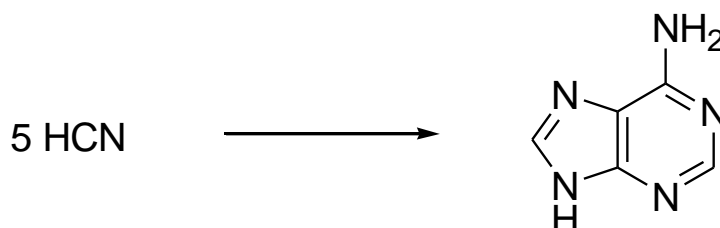
Reações multicomponentes (RMCs) são definidas como um processo em que três ou mais reagentes combinam-se em um mesmo “pot” reacional, formando um produto com características de cada reagente utilizado, complexidade estrutural e em apenas uma única etapa (ISAMBERT, 2008; D’SOUZA, 2007; BIENAYMÉ, 2000). (esquema 6)

Esquema 6: Modelo esquemático das Reações Multicomponentes.



Mesmo sendo uma tendência recente na química orgânica, as RMCs acontecem desde o começo da vida, acredita-se que a síntese da adenina, umas das bases nitrogenadas do DNA e RNA, é sintetizada pré-biologicamente (origem vegetal) através de 5 moléculas de ácido cianídrico em um mecanismo muito parecido ao das RMCs (UGI, 1994). (Esquema 7)

Esquema 7: Biossíntese da Adenina via RMC.



As reações multicomponentes apresentam diversas vantagens em relação as reações sequenciais comumente utilizadas em síntese orgânica, dentre elas: alta seletividade, economia de átomos (BIENAYMÉ, 2000) e não é necessário o isolamento e a purificação dos intermediários (UGI, 1994). Além disso, é possível

Introdução

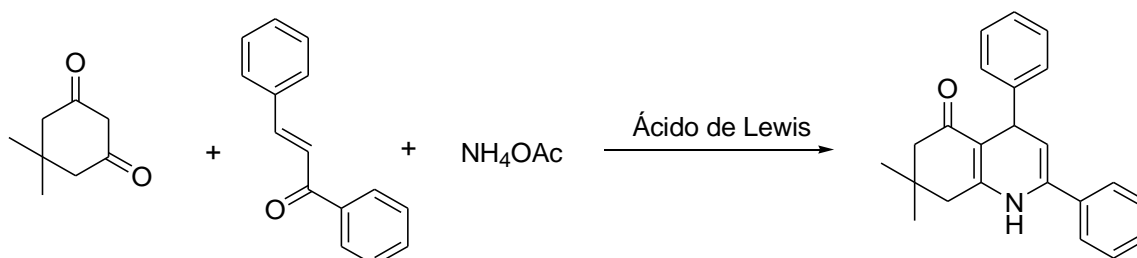
prever as características da molécula alvo, a partir das características de cada reagente utilizado (UGI, 1994).

As reações multicomponentes mais conhecidas são: Biginelli (KAPPE, 2004), Hantzsch (REDDY, 2008; DONDONI, 2007), Mannich (VERKADE, 2008), Passerini (DESIMONI, 2008), Strecker (CONNON, 2008; KANAI, 2005) e Ugi (DOMLING, 2000). Estas reações são utilizadas em larga escala na indústria farmacêutica (CORDIER, 2008; KALINSKI, 2008; DONDONI, 2006; HULME, 2003), com o intuito de sintetizar novas drogas, tendo como base a química combinatória (BIENAYMÉ, 2000).

Com o intuito de melhorar os rendimentos e tempos reacionais das RMCs, alguns catalisadores (ácidos, metálicos, ou enzimáticos) vêm sendo continuamente utilizados no desenvolvimento dessas reações. A utilização de catalisadores em RMCs é alvo de trabalho de vários grupos de pesquisa (MANSOOR, 2012; PRAKASH, 2013; WANG, 2007).

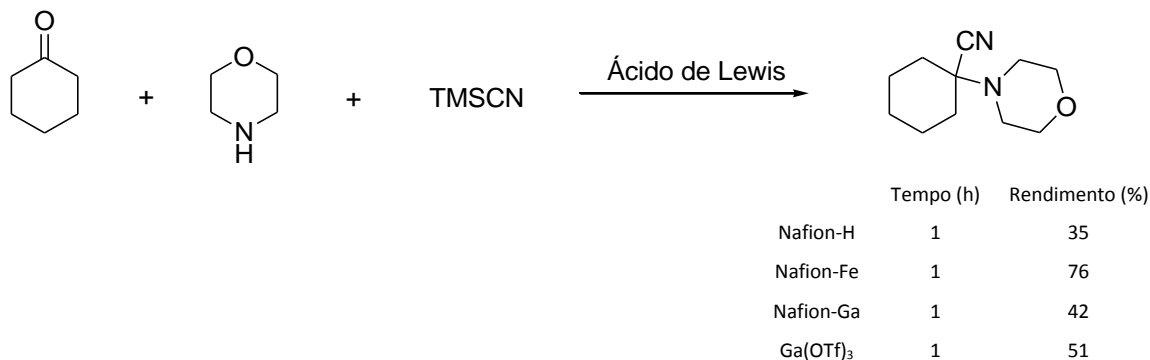
Os catalisadores atuam promovendo reações que não ocorreriam sem a presença deles, diminuindo os tempos reacionais, melhorando os rendimentos e variando a proporção dos produtos formados (esquemas 8, 9 e 10).

Esquema 8: Reação Multicomponente de Hantzsch na presença de $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ como ácido de Lewis (MANSOOR, 2012).

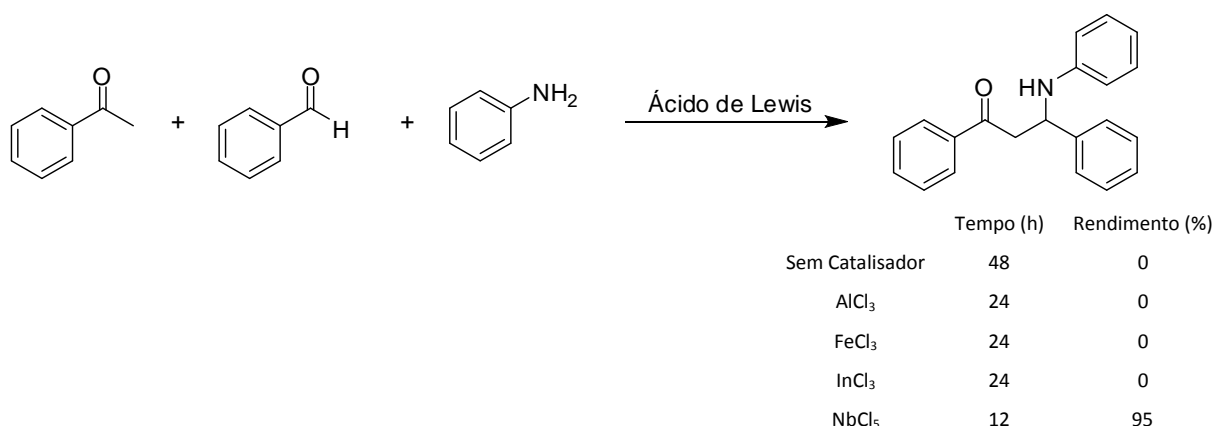


	Catalisador (%mol)	Tempo (h)	Rendimento (%)
$\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$	0,0	6,0	60
$\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$	0,8	3,0	87
$\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$	1,0	2,5	96
$\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$	1,4	2,0	85

Esquema 9: Reação Multicomponente de Strecker na presença de diferentes ácidos de Lewis (PRAKASH, 2013).



Esquema 10: Reação Multicomponente de Mannich na presença de diferentes ácidos de Lewis (WANG, 2007).



Analisando o Esquema 10, podemos verificar que apenas o pentacloro de nióbio (NbCl₅) é capaz de favorecer a ocorrência da RMC de Mannich, demonstrando o seu alto poder catalítico, favorecendo a ocorrência da reação em um bom tempo reacional com um ótimo rendimento, sendo que a mesma reação não se processa na presença de AlCl₃, um forte catalisador utilizado em diversas reações químicas.

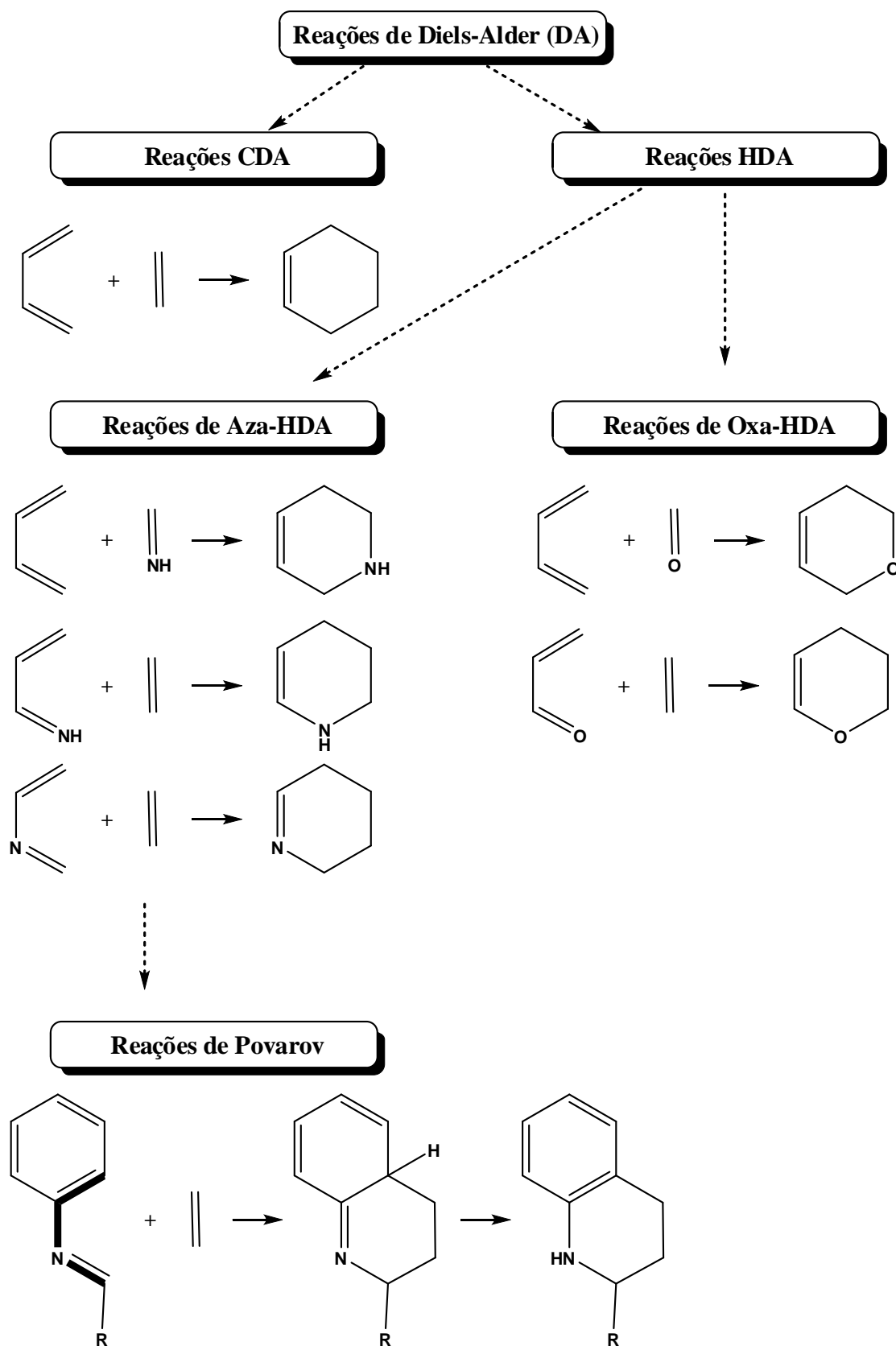
As reações RMCs de Povarov são um tipo especial da reconhecida reação de Diels-Alder. A reação de Diels-Alder é uma poderosa ferramenta nas estratégias sintéticas de policarbocíclicos naturais ou artificiais (SMITH, 2002). Essa reação recebeu esse nome devido aos seus autores, Otto Diels e Kurt Alder, que propuseram o seu mecanismo no início do século passado (DIELS, 1928), recebendo o prêmio Nobel de Química em 1950 por essa descoberta. A reação de

Introdução

Diels-Alder é frequentemente utilizada na síntese orgânica com a finalidade de sintetizar anéis de seis membros a partir de dienos e dienófilos.

A reação de Diels-Alder pode ser classificada de duas maneiras diferentes, a reação carbo-Diels-Alder (CDA) e reação hetero-Diels-Alder (HDA). Essas classificações são feitas devido a algumas variações na metodologia da reação. A reação hetero-Diels-Alder pode ser classificada também como reação oxa-Diels Alder (HDA de compostos carbonílicos) e reação imino(aza)-Diels-Alder (SILVA-FILHO, 2006). (figura 4)

Figura 4: Reações de Diels-Alder.



Introdução

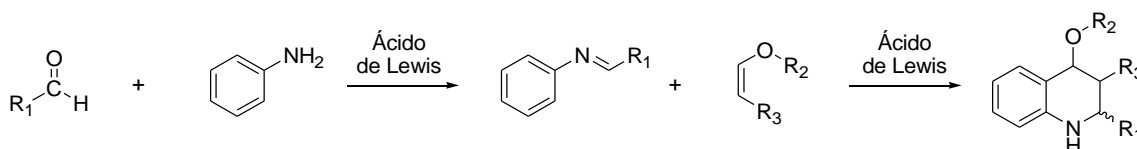
Esta última classificação das reações de Diels-Alder, as aza-Diels-Alder, está se tornando uma excelente ferramenta para a síntese de produtos naturais e heterocíclicos. Neste tipo de reação, leva-se em consideração que as iminas podem reagir com dienófilos ou azadienos (SILVA-FILHO, 2006).

A utilização deste tipo de reação, foi mencionada por Povarov desde os seus primeiros trabalhos publicados na literatura, por essa razão, rotineiramente essas reações costumam ser chamadas de Reações de Povarov (POVAROV, 1963; POVAROV, 1964; GRIGOS, 1965).

Os trabalhos encontrados na literatura (MA, 1999; WANG, 2004; YADAV, 2003; RAVINDRANATH, 2003), relatam sobre a utilização de reações multicomponente para a síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas a partir de derivados de anilina, benzaldeído e éteres enólicos, utilizando como catalisadores diversos tipos de ácidos de Lewis, como por exemplo $GdCl_3$, $InCl_3$, $LiBF_4$ e $BF_3 \cdot Et_2O$, num mecanismo muito parecido com as reações entre iminas e dienófilos das aza-Diels-Alder.

As reações multicomponentes de Povarov formam *in situ* derivados de imina (base de Schiff) através da reação entre derivados de anilina e benzaldeído. A base de Schiff reage então com a olefina ativada, gerando os respectivos adutos de aza-Diels-Alder (SILVA-FILHO, 2011). (esquema 11)

Esquema 11: Esquema genérico das RMCs de Povarov.



2. OBJETIVOS

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho foi investigar o uso de compostos de nióbio como ácidos de Lewis em reações multicomponentes de aza-Diels-Alder, verificando o efeito da concentração molar dos catalisadores nessas reações, assim como o efeito dos diversos substituintes no derivado de anilina, na velocidade e rendimento dessas reações.

2.2. Objetivos Específicos

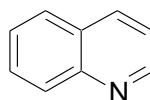
Este trabalho teve como objetivos específicos:

- Investigar o uso de compostos de nióbio [NbCl_5 , $\text{Nb}(\text{OEt})_5$] como ácidos de Lewis em RMCs de aza-Diels-Alder para a síntese dos derivados de tetra-hidroquinolinas.
- Verificar a influência dos diversos substituintes e concentração do catalisador no rendimento e na proporção dos produtos formados.
- Comparar os resultados obtidos com os descritos na literatura para essas reações com outros catalisadores.
- Por fim, teve-se também como objetivo, realizar um trabalho de correlação teórico experimental com alguns derivados de tetra-hidroquinolinas sintetizados previamente para a elucidação inequívoca das suas respectivas estruturas.

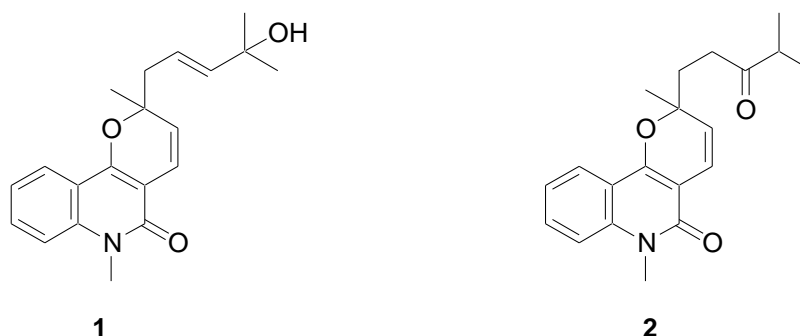
3. ATIVIDADES REALIZADAS E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. Atividades realizadas e discussão dos resultados.**3.1. Aplicação do pentacloreto de nióbio em reações multicomponentes de Povarov para a síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas.**

Os derivados de tetra-hidroquinolinas, compostos que possuem a estrutura básica das quinolinas (figura 5), constituem uma classe importante de produtos naturais e possuem diversas atividades biológicas importantes (JOHNSON, 1989; CARLING, 1992; RAMESH, 1984), entre elas: psicotrópico (NESTEROVA, 1995), antialérgico (YAMADA, 1992), anti-inflamatório (FABER, 1984) e atividade estrogênica (AKHMEDKHODZHAEVA, 1982).

Figura 5: Estrutura básica das quinolinas.

Os derivados de piranoquinolinas e furanoquinolinas, moléculas alvo de nossa pesquisa, apresentam potencial farmacológico (SILVA-FILHO, 2011). Entre esses compostos podemos citar o simulenolino (1) e o huajiaosimulino (2) (MCLAUGHLIN, 2001), (figura 6) compostos que atuam como fortes inibidores plaquetários. Esse dois compostos são extraídos da *Zanthoxylum simulans*, um arbusto encontrado na China e em Taiwan.

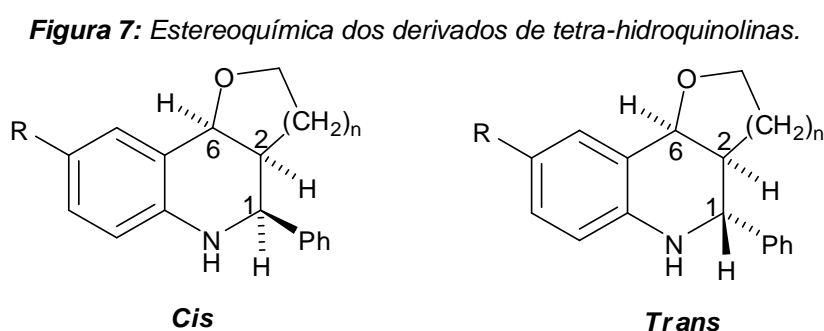
Figura 6: Estrutura do simulenolino (1) e o huajiaosimulino (2).

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Além dessa aplicação observada para o simulenolino e huajiasimulino, alguns estudos recentes encontrados na literatura (GORE, 2010; SCHIEMANN, 2010; CAMPS, 2009), mostram outros possíveis usos para derivados de tetra-hidroquinolinas. Entre elas, o uso como droga anti-câncer, atuando como inibidor das cinesinas mitóticas (enzimas responsáveis pela divisão celular) e também no tratamento do mal de Alzheimer, inibindo a enzima acetilcolinesterase, enzima necessária para a transmissão do impulso nervoso e também responsável pela degradação acetilcolina, um importante neurotransmissor (GORE, 2010; SCHIEMANN, 2010; CAMPS, 2009).

Os derivados de tetra-hidroquinolinas podem ser sintetizados através das reações multicomponentes (RMCs) de Povarov utilizando diferentes tipos de catalisadores: $GdCl_3$, $InCl_3$, $LiBF_4$, $BF_3 \cdot Et_2O$, VCl_3 , $CuBr_2$, Sml_2 , CAN e PMA (DUNBAR, 1994; MORALE, 2006; KADIEVA, 2005; CAWTHON, 2005; KOBAYASHI, 1998; WANG, 2004; RAVINDRANATH, 2003; MA, 1999).

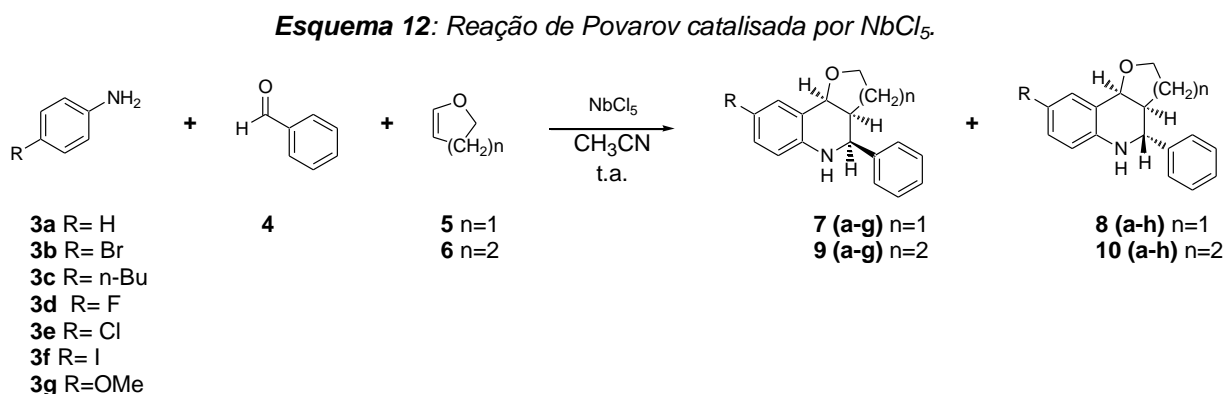
Os derivados de tetra-hidroquinolinas, apresentam estereoquímica *cis* entre os hidrogênios H-2 e H-6 na junção dos seus anéis (CONNON, 2008; KANAI, 2005). Entretanto, nas RMCs de Povarov obtém-se uma mistura de dois estereoisômeros, devido a isomeria geométrica gerada pelos hidrogênios H-1 e H-2 (figura 7).



Dando início ao desenvolvimento de nosso projeto de pesquisa, realizamos inicialmente estudos sobre a aplicação do pentacloroeto de Nióbio ($NbCl_5$) como ácido de Lewis para promover a reação multicomponente de Povarov entre os derivados de anilina {**3(a-g)**}, benzaldeído (**4**) e dois diferentes tipos de dienófilos

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

{2,3-di-hidrofurano (**5**) e 3,4-di-hidropirano (**6**)}, para a obtenção dos derivados de tetra-hidroquinolinas {**7**, **8**, **9** e **10(a-g)**}. (esquema 12)



As reações multicomponentes de Povarov na presença de NbCl₅, foram realizadas utilizando 1,0 mmol do derivado de anilina {**3(a-g)**}, 1,0 mmol de benzaldeído (**4**) e 1,0 mmol do éter enólico cíclico (**5** ou **6**), sob atmosfera inerte de N₂, à temperatura ambiente e utilizando CH₃CN anidra como solvente. Foi utilizado NbCl₅ como ácido de Lewis, nas proporções de 10 e 25% em mol para cada mol do derivado de anilina utilizado. Os produtos obtidos foram isolados por coluna cromatográfica de sílica-gel e caracterizados por métodos espectroscópicos e espectrométricos (RMN-¹H, RMN-¹³C, IV e EM).

Os resultados obtidos são mostrados na tabela 5 a seguir.

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados**Tabela 5:** Dados obtidos para as RMCs de Povarov na presença de 10 e 25 % em mol de NbCl₅.

Anilina	Éter Enólico	% NbCl ₅	Tempo (min)**	Rend. (%)	Proporção dos produtos *
3 a	5	10	30	70	11:89 (7a:8a)
3 a	6	10	30	85	5:95 (9a:10a)
3 a	5	25	15	71	25:75 (7a:8a)
3 a	6	25	20	80	15:85 (9a:10a)
3b	5	10	50	77	30:70 (7b:8b)
3 b	6	10	120	88	3:97 (9b:10b)
3 b	5	25	30	77	35:65 (7b:8b)
3 b	6	25	60	83	7:93 (9b:10b)
3 c	5	10	70	77	8:92 (7c:8c)
3 c	6	10	60	68	2:98 (9c:10c)
3 c	5	25	40	70	15:85 (7c:8c)
3 c	6	25	30	65	5:95 (9c:10c)
3 d	5	10	50	65	10:90 (7d:8d)
3 d	6	10	40	70	3:97 (9d:10d)
3 d	5	25	20	60	12:88 (7d:8d)
3 d	6	25	10	75	6:94 (9d:10d)
3 e	5	10	50	75	18:82 (7e:8e)
3 e	6	10	50	61	5:95 (9e:10e)
3 e	5	25	10	83	27:73 (7e:8e)
3 e	6	25	10	70	8:92 (9e:10e)
3 f	5	10	90	67	30:70 (7f:8f)
3 f	6	10	80	83	10:90 (9f:10f)
3 f	5	25	30	70	34:66 (7f:8f)
3 f	6	25	30	90	11:89 (9f:10f)
3 g	5	10	60	69	30:70 (7g:8g)
3 g	6	10	60	69	2:98 (9g:10g)
3 g	5	25	20	70	20:80 (7g:8g)
3 g	6	25	20	75	5:95 (9g:10g)

* A proporção dos produtos formados foi obtida através das análises dos espectros de RMN-¹H das amostras brutas.

** O término da reação foi verificado através de cromatografia em coluna delgada.

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Ao analisarmos a tabela 5, é possível observar a alta eficiência do pentacloreto de nióbio como ácido de Lewis, na catálise das reações entre derivados de anilina, benzaldeído e éteres enólicos, para a síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas, apresentando curtos tempos reacionais e altos rendimentos. É possível observar também que mesmo variando o substituinte da anilina, as reações se processam rapidamente e com bom rendimento, se comparado a outros catalisadores muito utilizados em síntese orgânica: $GdCl_3$, VCl_3 , $CuBr_2$, Sml_2 , CAN e PMA (DUNBAR, 1994; MORALE, 2006; KADIEVA, 2005; CAWTHON, 2005; KOBAYASHI, 1998; WANG, 2004; RAVINDRANATH, 2003; MA, 1999). É importante destacar também a alta diastereosseletividade apresentada em nossos testes reacionais ao realizarmos as reações com baixas concentrações de $NbCl_5$.

Nas tabelas 6 e 7, a seguir, os dados obtidos neste estudo são comparados com outros descritos na literatura (DUNBAR, 1994; MORALE, 2006; KADIEVA, 2005; CAWTHON, 2005; KOBAYASHI, 1998; WANG, 2004; RAVINDRANATH, 2003; MA, 1999), esta comparação tem o intuito de verificar a eficácia do pentacloreto de nióbio frente a outros catalisadores comumente utilizados nessas reações.

Tabela 6: Comparação entre os dados descritos na literatura e os produtos obtidos na síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas entre derivados de anilina, benzaldeído e di-hidrofurano.

Anilina	Ácido de Lewis	Proporção do catalisador (%)	Solvente	Tempo (min)	Proporção dos Produtos 7 (a-g) / 8 (a-h)	Rendimento (%)
3 a	$NbCl_5$	10	CH_3CN	30	11 / 89	70
3 a	$GdCl_3$	25	THF	180	24 / 76	96
3 a	CAN*	5	CH_3CN	30	46 / 54	93
3 a	VCl_3	20	CH_3CN	120	15 / 85	88
3 a	$CuBr_2$	50	CH_3CN	150	47 / 53	68
3 a	PMA**	1	-----	180	12 / 88	92
3 g	$NbCl_5$	10	CH_3CN	60	30 / 70	69
3 g	$CuBr_2$	50	CH_3CN	288	38 / 62	52

* CAN – Nitrato de Amônio e Cério (IV)

** PMA – Ácido Fosfomolíbico

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados**Tabela 7:** Comparação entre os dados descritos na literatura e os produtos obtidos na síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas entre derivados de anilina, benzaldeído e di-hidropirano.

Anilina	Ácido de Lewis	Proporção do catalisador (%)	Solvente	Tempo (min)	Proporção dos Produtos 9 (a-g) / 10 (a-g)	Rendimento (%)
3 a	NbCl₅	10	CH₃CN	30	5 / 95	85
3 a	GdCl ₃	25	CH ₃ CN	720	61 / 39	84
3 a	GdCl ₃	25	THF	1800	12 / 88	80
3 a	CAN	5	CH ₃ CN	90	42 / 58	81
3 a	Sml ₂	20	THF	600	28 / 72	90
3 a	Sml ₂	20	CH ₃ CN	600	27 / 73	88
3 a	Sml ₂	20	DME	600	40 / 60	70
3 a	Sml ₂	20	Et ₂ O	600	42 / 58	46
3 a	VCl ₃	20	CH ₃ CN	150	20 / 80	90
3 a	CuBr ₂	50	CH ₃ CN	120	21 / 79	76
3 a	PMA	1	----	210	10 / 90	90
3 b	NbCl₅	10	CH₃CN	120	3 / 97	88
3 b	GdCl ₃	25	THF	1800	18 / 82	82
3 b	VCl ₃	20	CH ₃ CN	180	25 / 75	82
3 b	CuBr ₂	50	CH ₃ CN	270	26 / 74	57
3 d	NbCl₅	10	CH₃CN	40	3 / 97	70
3 d	GdCl ₃	25	THF	2160	18 / 82	70
3 d	Sml ₂	20	THF	300	11 / 89	76
3 d	PMA	1	-----	210	15 / 85	87
3e	NbCl₅	10	CH₃CN	50	5 / 95	61
3e	GdCl ₃	25	THF	1800	20 / 80	82
3e	Sml ₂	20	THF	300	9 / 91	74
3 g	NbCl₅	10	CH₃CN	60	2 / 98	69
3 g	GdCl ₃	25	THF	2160	3 / 97	62
3 g	Sml ₂	20	THF	300	2 / 98	95
3 g	CuBr ₂	50	CH ₃ CN	135	37 / 63	46
3 g	PMA	1	-----	240	22 / 78	85

* CAN – Nitrato de Amônio e Cério (IV)

** PMA – Ácido Fosfomolibdico

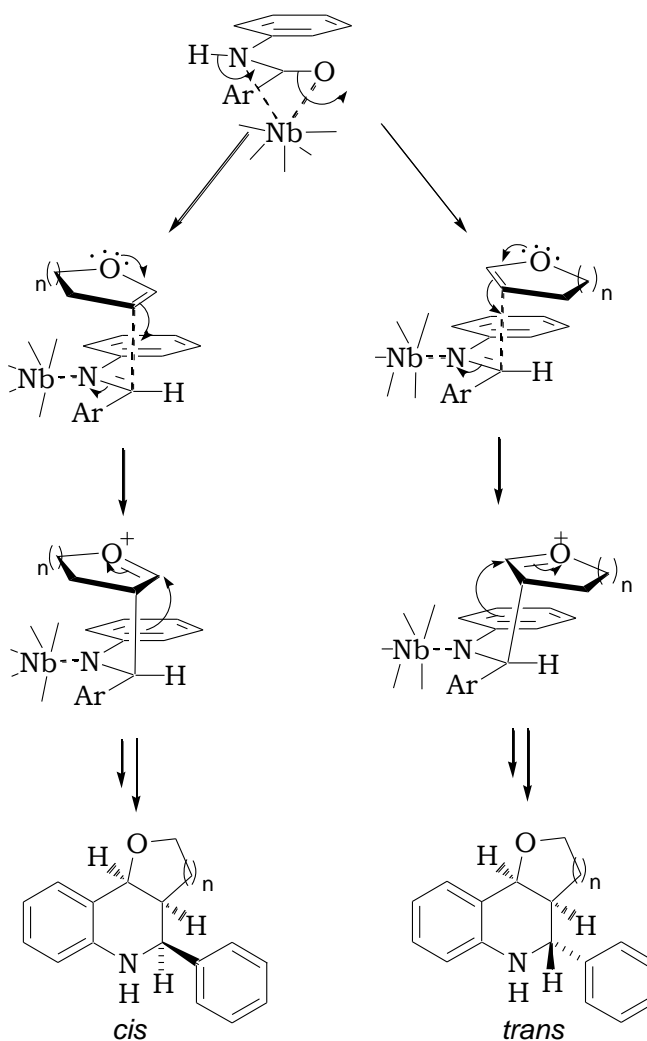
Ao compararmos os resultados apresentados nas tabelas 6 e 7, podemos notar que o pentacloreto de nióbio promove a reação multicomponente de Povarov em tempos reacionais menores do que outros ácidos de Lewis. Os testes reacionais realizados também demonstraram que o NbCl₅ apresenta altos

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

rendimentos e uma diastereosseletividade superior a alguns outros ácidos de Lewis.

Mecanicamente a reação se inicia pela reação entre o derivado de anilina e benzaldeído catalisada por NbCl_5 , formando *in situ* a respectiva Base de Schiff. É importante observar que o nióbio interage com o nitrogênio da anilina e com o oxigênio da carbonila do aldeído, formando um complexo reativo. Em seguida, a imina gerada reage com o éter enólico, formando o derivado de tetra-hidroquinolina, através de uma reação aza-Diels-Alder (SILVA-FILHO, 2011). (Esquema 13)

Esquema 13: Mecanismo para a RMC de Povarov, catalisada por NbCl_5 .

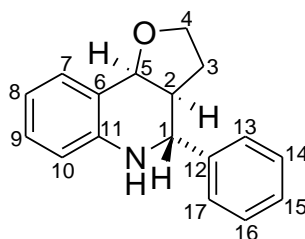


Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

É importante ressaltar que essa reação multicomponente de Povarov possui demanda inversa de elétrons. Nesta classificação das reações de Diels-Alder, o dieno encontra-se substituído por grupo retiradores de elétrons, enquanto que o dienófilo encontra-se substituído por grupos doadores de elétrons. Assim, a diferença de energia do orbital LUMO do dieno para o orbital HOMO do dienófilo é menor, fazendo com que a reação ocorra. (SILVA-FILHO, 2006).

No decorrer deste texto, serão descritas as análises realizadas para o composto **8a**, uma vez que as mesmas características observadas em seus espectros sejam elas RMN e IV, se aplicam aos demais compostos sintetizados em nossos estudos, isto é devido a grande semelhança estrutural apresentada pelos diferentes derivados de tetra-hidroquinolinas sintetizados em nossos estudos. Na figura 8, vem descrita a estrutura do composto **8a** é numerada para fins de atribuição de sinais.

Figura 8: Numeração do composto **8a** para fins de atribuição de sinais.

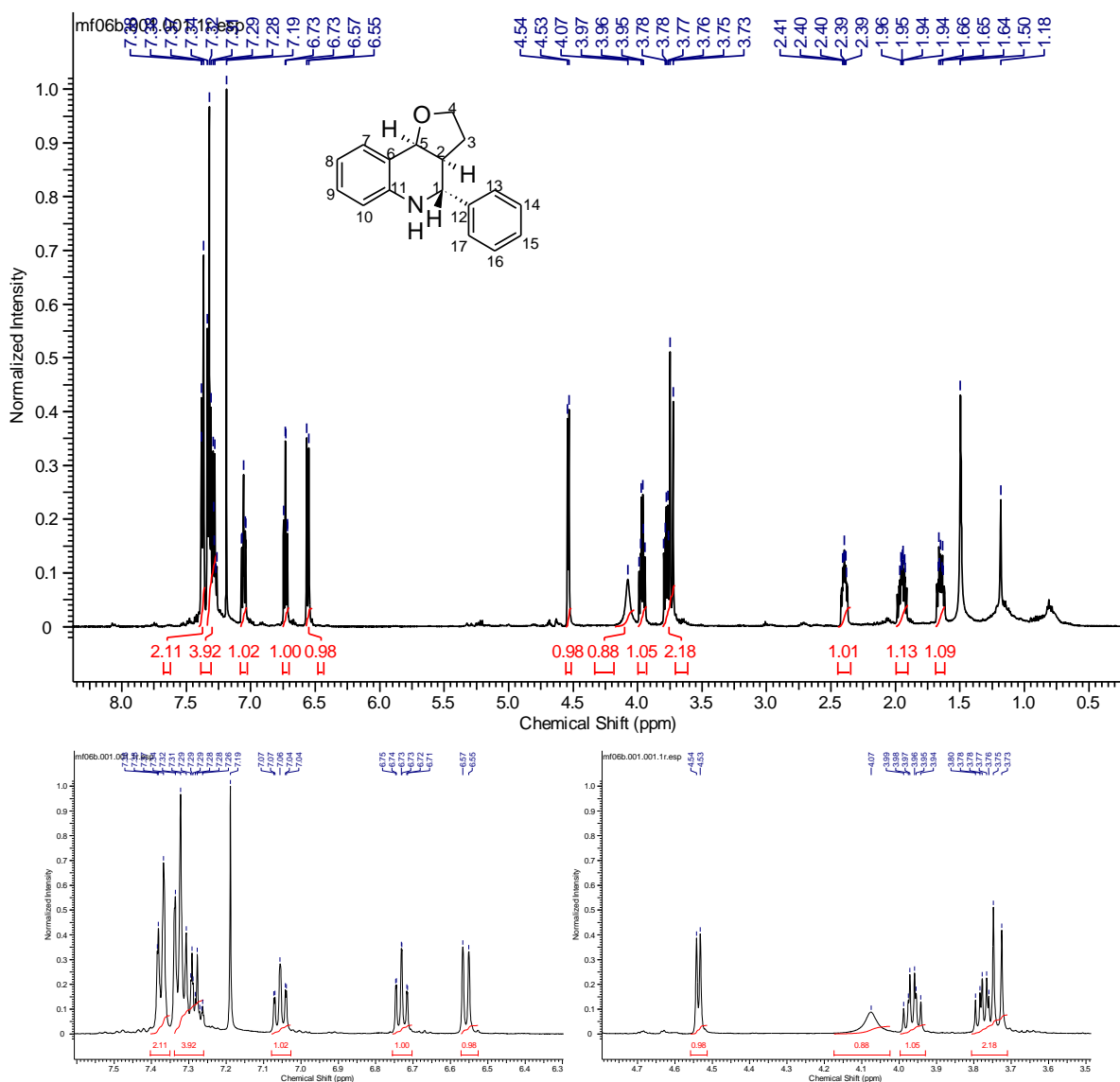


8a

O espectro de RMN-¹H do composto **8a** é mostrado na figura 9 a seguir.

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Figura 9: Espectro de RMN-¹H para o composto **8a** (CDCl₃, 300MHz, TMS).



Analisando o espectro de RMN-¹H para o composto **8a** (figura 9), podemos verificar um duplete 7,37 integrando para 2 hidrogênios correspondente aos prótons aromáticos H13 e H17, um multiplete de 7,35 – 7,27 integrando para 4 hidrogênios correspondentes aos prótons H7, H9, H14 e H16. Em 7,06 encontra-se um duplo tripleto com integral para 1 hidrogênio, correspondente ao próton H15, em seguida em 6,73 encontra-se outro duplo tripleto com integral para 1 hidrogênio corresponde ao próton H8. Em 6,56 observa-se um duplete integrando para um hidrogênio, correspondente ao próton H10. Em 4,54, observa-se um duplete corresponde ao hidrogênio H5, em 4,06 têm-se um singleto largo integrando para um hidrogênio, que é correspondente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio HN. Em

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

seguida de 3,99 – 3,94, tem-se um multiplete integrando para um hidrogênio correspondente ao hidrogênio H4, já em 3,80 – 3,77 têm-se outro multiplete integrando para um hidrogênio correspondentes aos hidrogênios H4'. No deslocamento de 3,74, tem-se um dubleto com integral para um hidrogênio corresponde ao próton H1. De 2,41 – 2,37, tem-se outro multiplete com integração para um hidrogênio corresponde ao hidrogênio H2. Em seguida nas faixas de deslocamento químico 1,98 – 1,91 e de 1,68 – 1,62, têm-se dois multipletos integrando cada um deles para um hidrogênio, correspondentes aos hidrogênios H3 e H3'.

Na tabela 8 abaixo, são mostrados os dados espectroscópicos de RMN-¹H para o composto **8a**.

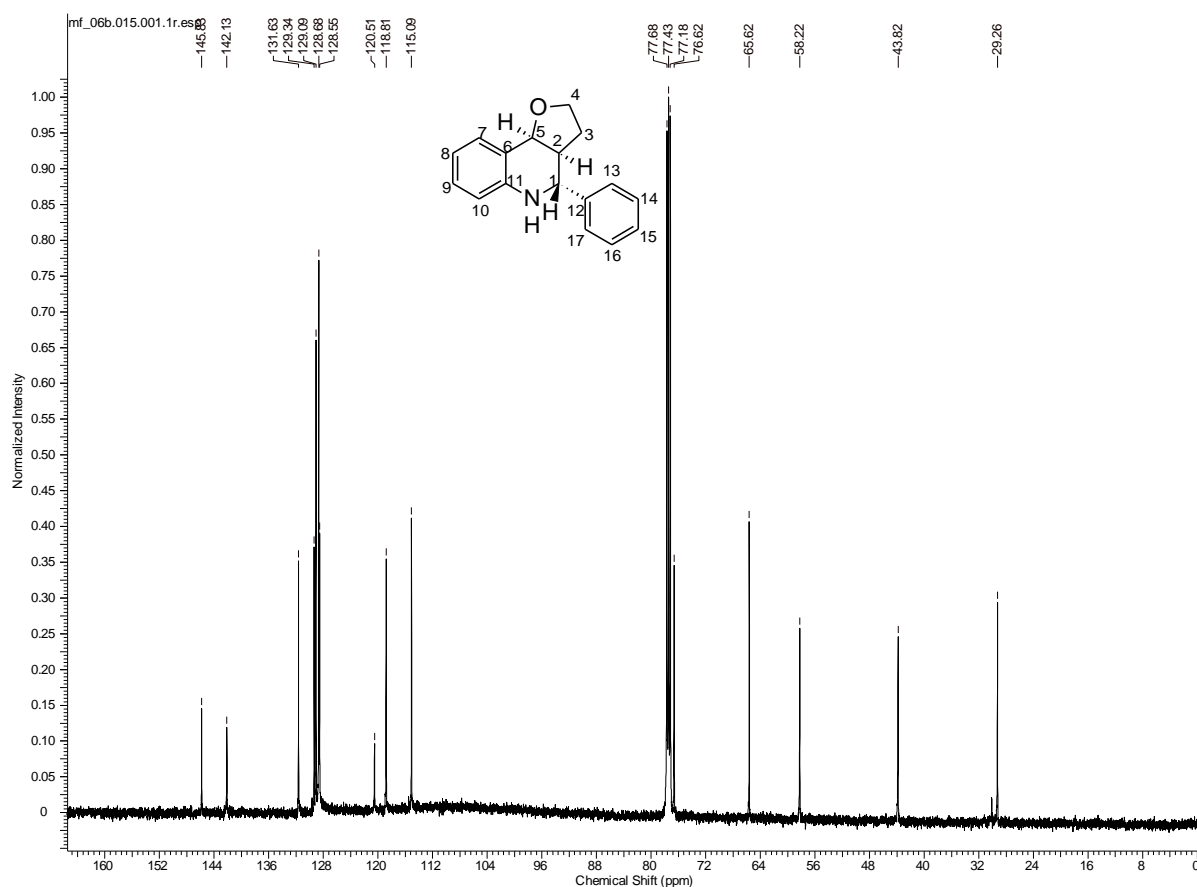
Tabela 8: Dados espectroscópicos de RMN-¹H para o composto **8a**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,37	H13 e H17	D	$J=7,0$
7,35 – 7,27	H7, H9, H14 e H16	M	
7,06	H15	Dd	$J_1= 8,3$ e $J_2=7,0$
6,73	H8	Dd	$J_1= 8,3$ e $J_2=7,7$
6,56	H10	D	$J=7,7$
4,54	H5	D	$J=4,9$
4,07	H-N	S	
3,99 – 3,94	H4	M	
3,80 – 3,77	H4'	M	
3,74	H1	D	$J=11,2$
2,41 – 2,37	H2	M	
1,98 – 1,91	H3 ou H3'	M	
1,68 – 1,62	H3 ou H3'	M	

O espectro de RMN-¹³C do composto **8a** é mostrado na figura 10 a seguir.

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Figura 10: Espectro de RMN-¹³C do composto **8a** (CDCl₃, 75 MHz, TMS).



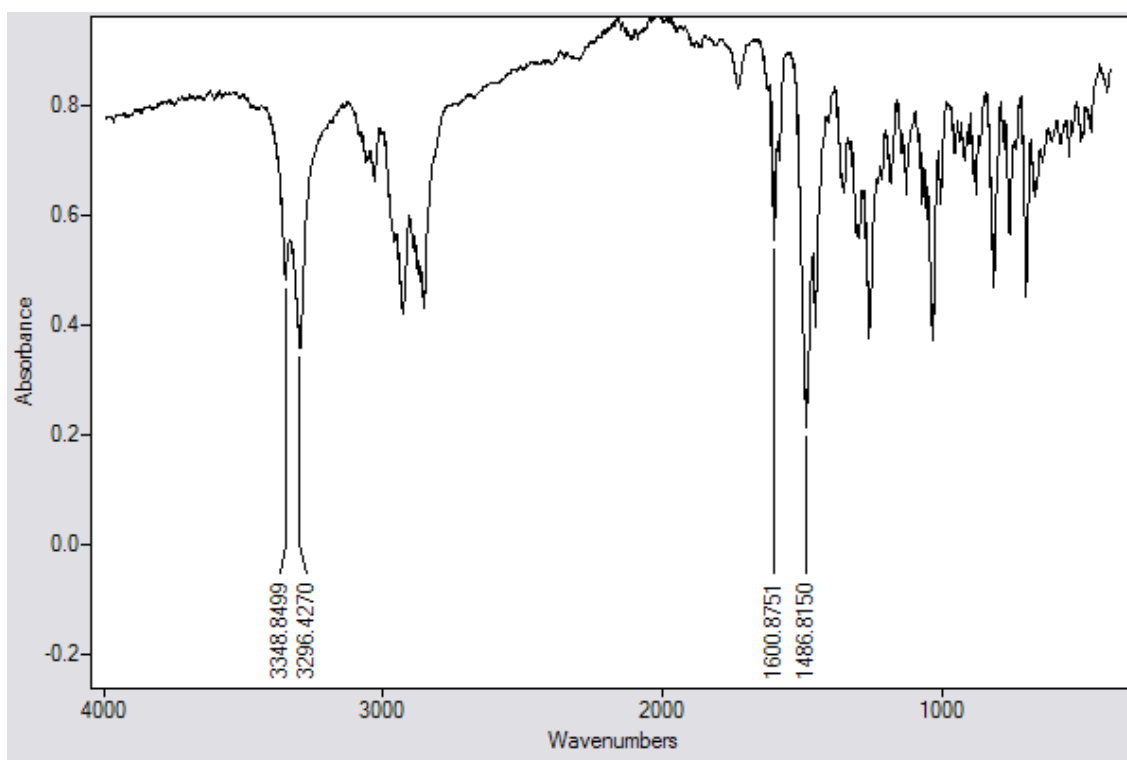
No espectro de RMN-¹³C para na figura 10, podemos verificar a presença dos 3 carbonos terciários da molécula em 145,8 , 142,1 e 118,8 correspondente respectivamente aos carbonos C11, C12 e C6. Podemos verificar também, a presença dos dois grupos CH₂ em 65,3 e 29,3 correspondentes respectivamente aos carbonos C4 e C3. Em 131,6 e 129,6 verifica-se a presença de dois grupos CH correspondente aos carbonos C7 e C9. Em 129,1 e 128,7, observa-se dois picos muito intensos correspondes aos quatro carbonos C13, C14, C16 e C17. Em 128,6, 120,5 e 115,5 observa novamente a presença de três grupos CH correspondentes aos carbonos C15, C8 e C10 respectivamente. Em 76,6, 58,2 e 43,8 verifica-se três grupos CH, correspondente aos carbonos C5, C1 e C2. Na tabela 9 a seguir são mostrados os dados espectroscópicos de RMN-¹³C do composto **8a**.

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Tabela 9: Dados espectroscópicos de RMN-¹³C do composto **8a**.

δ (ppm)	Atribuição
145,8	C11
142,1	C12
131,6	C7
129,6	C9
129,1	C13 e C17
128,7	C14 e C16
128,6	C15
120,5	C8
118,8	C6
115,5	C10
76,6	C5
65,3	C4
58,2	C1
43,9	C2
29,3	C3

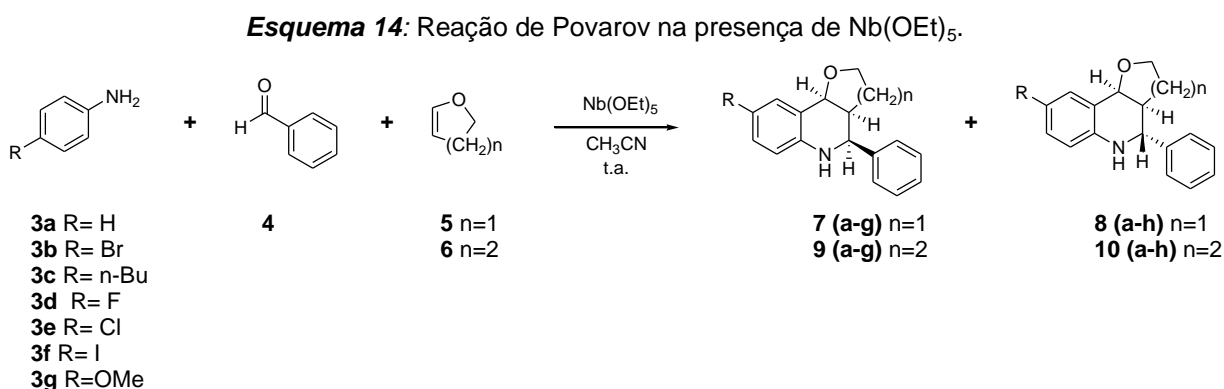
Na figura 11 a seguir, têm-se o espectro de IV do composto **8a**.

Figura 11: Espectro de IV para o composto **8a**.

Analisando o espectro de infravermelho podemos notar a presença da principal banda de absorção para o composto **8a**, a banda próxima a 3290 cm^{-1} que corresponde a presença de ligação N-H na estrutura. Além disso é possível notar as bandas em 1600 e 1486 cm^{-1} características de compostos aromáticos, referentes às vibrações das ligações C-H e C=C respectivamente.

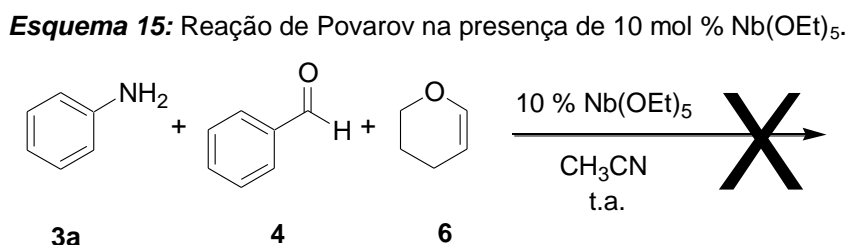
3.2. Aplicação do pentaetóxido de nióbio em reações multicomponentes de Povarov para a síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas.

Dando sequencia ao desenvolvimento de nosso projeto de pesquisa, realizamos um estudo sobre a utilização do pentaetóxido de nióbio, $\text{Nb}(\text{OEt})_5$, em reações multicomponentes de Povarov, utilizando os mesmos derivados de anilina (**3 a-g**), benzaldeído (**4**) e os éteres enólicos {di-hidrofurano (**5**) e di-hidropirano (**6**)}, utilizados em nossos estudos com o pentacloreto de nióbio, para que pudéssemos comparar os resultados obtidos. (Esquema 14)



As reações multicomponentes de Povarov na presença de $\text{Nb}(\text{OEt})_5$, foram realizadas sob atmosfera inerte de N_2 , à temperatura ambiente e utilizando CH_3CN anidra como solvente.

Ao iniciarmos nossos testes utilizando a anilina (**3a**), benzaldeído (**4**) e di-hidropirano (**6**), na presença de 10 mol % do pentaetóxido de Nióbio não foi verificado a formação das tetra-hidroquinolinas de interesse **9a** e **10a**, num tempo reacional de 160 horas. (Esquema 15)

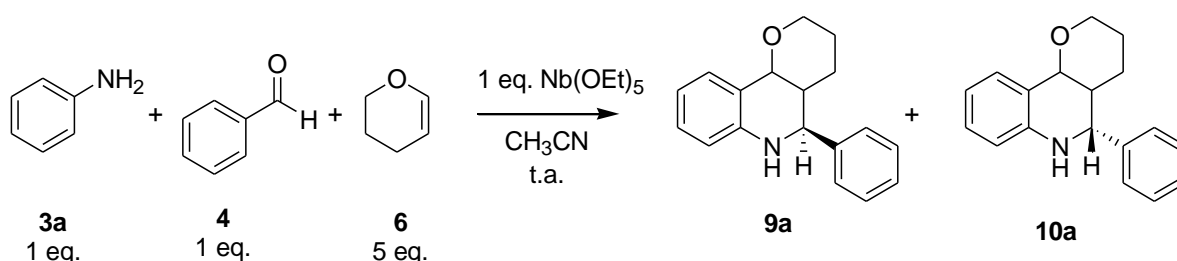


Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Com base neste resultado, resolvemos realizar a mesma reação utilizando concentrações maiores do pentaetóxido de Níbio (25, 50 e 100 mol %). Contudo apenas quando utilizamos a concentração de 100 mol % (ou 1 equivalente em mol) de $\text{Nb}(\text{OEt})_5$, foi possível verificar a formação de uma pequena quantidade dos derivados de tetra-hidroquinolinas **9a** e **10a**, onde o rendimento obtido após 48 horas de reação foi de apenas 20%. Mesmo realizando a reação com 1 equivalente em mol de $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ com tempos reacionais maiores (96 horas), não foi verificado um aumento do rendimento reacional.

Visando melhorar os tempos reacionais e os rendimentos obtidos para essas reações, propomos realizar os mesmos estudos, colocando um dos reagentes em excesso. Portanto, reagiu-se aproximadamente 1,0 equivalente em mol de anilina (**3a**), 1,0 equivalente de benzaldeído (**4**) e 5,0 equivalentes de di-hidropirano (**6**) (esquema 16).

Esquema 16: RMC de Povarov com um dos reagentes em excesso.



Entretanto, mesmo com excesso do éter cíclico, a reação se processa em tempos reacionais altos e com baixos rendimentos.

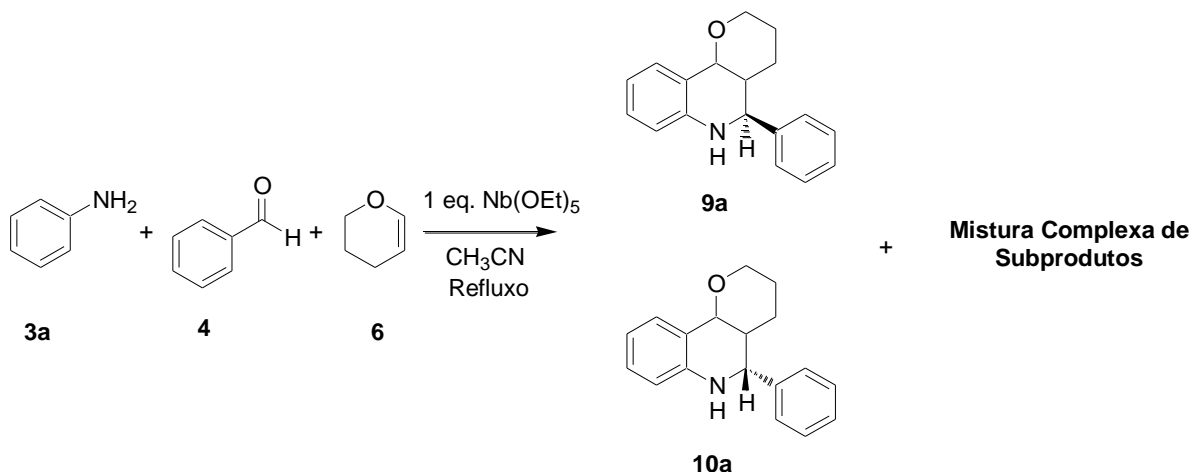
Uma possível explicação para os baixos rendimentos encontrados pode ser devido a forte complexação do oxigênio presente no éter enólico com o átomo de níbio, impedindo que o mesmo fique livre para reagir com a base de Schiff, semelhante ao fenômeno observado por Kobayashi *et al.*, 2005, em seus trabalhos utilizando outros tipos de éteres (JURCIK, 2008; ARAI, 2007). Além disso, os baixos rendimentos podem ser explicados pelo fato de $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ ser um ácido de Lewis mais fraco se comparado ao NbCl_5 .

Contudo, uma última tentativa para aumentar o rendimento reacional de nossas reações foi realizada, reagindo-se a anilina (**3a**), benzaldeído (**4**) e di-

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

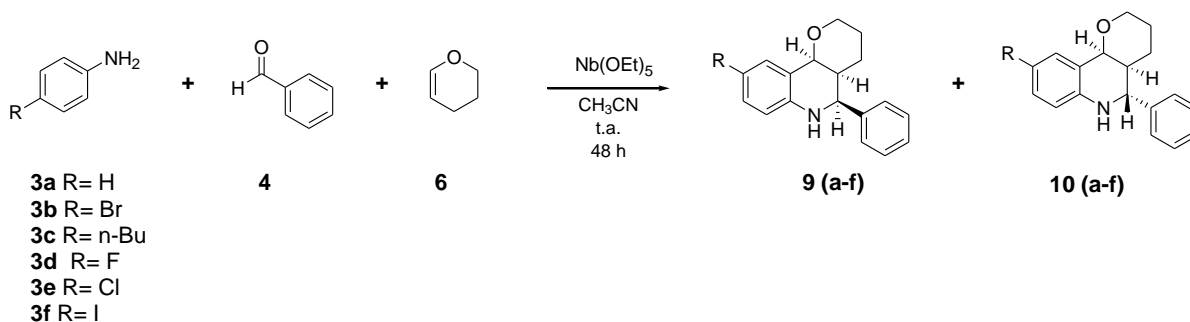
hidropirano (**5**), à uma temperatura de 110 °C (em refluxo). Entretanto, ao realizarmos o teste reacional desta RMC nas condições citadas, foi verificada uma grande formação de subprodutos impossibilitando o isolamento das tetra-hidroquinolinas de interesse **9a** e **10a**. (esquema 17)

Esquema 17: RMC de Povarov para síntese de tetra-hidroquinolinas em refluxo.



Contudo, como um dos principais objetivos propostos em nosso projeto de pesquisa é comparar os resultados obtidos entre diferentes ácidos de Lewis para a reação multicomponente de Povarov, resolvemos dar continuidade a nossos estudos utilizando o pentaetóxido de nióbio, como ácido de Lewis, para a reação multicomponente entre derivados de anilina {**3(a-f)**}, benzaldeído (**4**) e dihidropirano (**6**), e comparar esses resultados com os obtidos para o pentacloreto de Nióbio. (Esquema 18)

Esquema 18: RMC de Povarov com $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ como catalisador.



Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Para esses testes reacionais, foi adotado um tempo máximo de 48 horas de reação, com base em nossos resultados anteriores, as reações foram feitas a temperatura ambiente, utilizando acetonitrila (CH₃CN) anidra como solvente. Os resultados obtidos são mostrados na tabela 10.

Tabela 10: Resultados das RMCs de Povarov na presença de pentaetóxido de Nióbio.

Anilina	R	Rendimento (%)[*]	Proporção dos produtos formados (%)
3 a	H	20	24:76 (9a:10a)
3 b	Br	23	21:79 (9b:10b)
3 c	<i>n</i> -Bu	27	20:80 (9c:10c)
3 d	F	19	31:69 (9d:10d)
3 e	Cl	18	21:79(9e:10e)
3 f	I	24	24:76 (9f:10f)

* As reações foram realizadas utilizando 1 equivalente em mol de Nb(OEt)₅ e adotando um tempo reacional fixo de 48 horas.

Observando os resultados obtidos na tabela 10, podemos perceber que o Nb(OEt)₅, promove a síntese dos derivados de tetra-hidroquinolinas, entretanto a reação acontece em altos tempos reacionais e com baixo rendimento.

A tabela 11, traz uma breve comparação entre os resultados obtidos com Nb(OEt)₅ e NbCl₅.

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados**Tabela 11:** Comparação dos resultados entre Nb(OEt)₅ e NbCl₅.

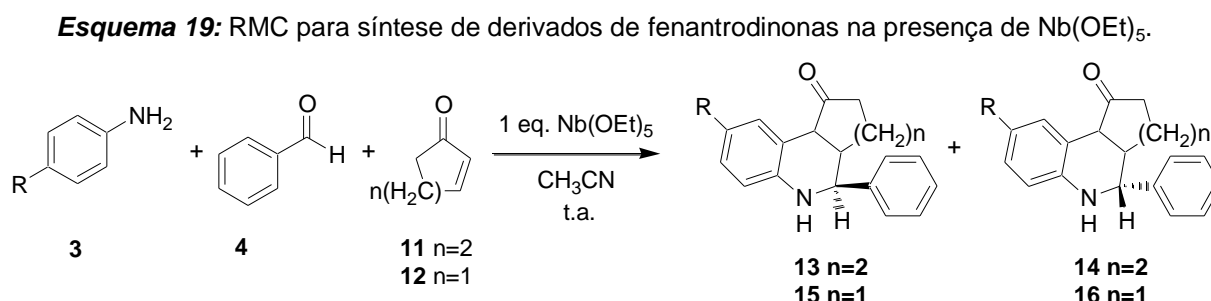
Anilina	R	Composto de Nióbio	Tempo (horas)	Rendimento (%)	Proporção dos produtos formados (%)
3 a	H	1,0 eq. Nb(OEt) ₅	48	20	24:76
		0,1 eq. NbCl ₅	0.5	85	5:95
3 b	Br	1,0 eq. Nb(OEt) ₅	48	23	21:79
		0,1 eq. NbCl ₅	2	88	3:97
3 c	<i>n</i> -Bu	1,0 eq. Nb(OEt) ₅	72	27	20:80
		0,1 eq. NbCl ₅	1	68	2:98
3 d	F	1,0 eq. Nb(OEt) ₅	48	19	31:69
		0,1 eq. NbCl ₅	0.7	70	3:97
3 e	Cl	1,0 eq. Nb(OEt) ₅	48	18	21:79
		0,1 eq. NbCl ₅	0.8	61	5:95
3 f	I	1,0 eq. Nb(OEt) ₅	48	24	24:76
		0,1 eq. NbCl ₅	1.3	83	10:90

Ao compararmos os resultados mostrados na tabela 11 podemos comprovar que o pentacloreto de nióbio (NbCl₅) é melhor promotor da reação multicomponente de Povarov do que o pentaetóxido de nióbio [Nb(OEt)₅], apresentando tempos reacionais relativamente curtos e com altos rendimentos. Outro ponto interessante nesses resultados é que o NbCl₅ promove um maior excesso diastereoisomérico entre os produtos formados, sendo mais seletivo.

De certa forma já era esperado que o Nb(OEt)₅ se apresentasse como um ácido de Lewis mais fraco que o NbCl₅, devido a presença dos grupos etoxila como ligantes ao invés dos átomos de cloro, pois os grupos etoxila apresentam um forte efeito doador de elétrons, aumentando a densidade eletrônica no átomo de nióbio e assim diminuindo sua característica de aceitar elétrons. Além disso, os alcóoxidos de nióbio tem facilidade para se complexarem com éteres e alcoóis, explicando também este fato observado (KOBAYASHI, 2005).

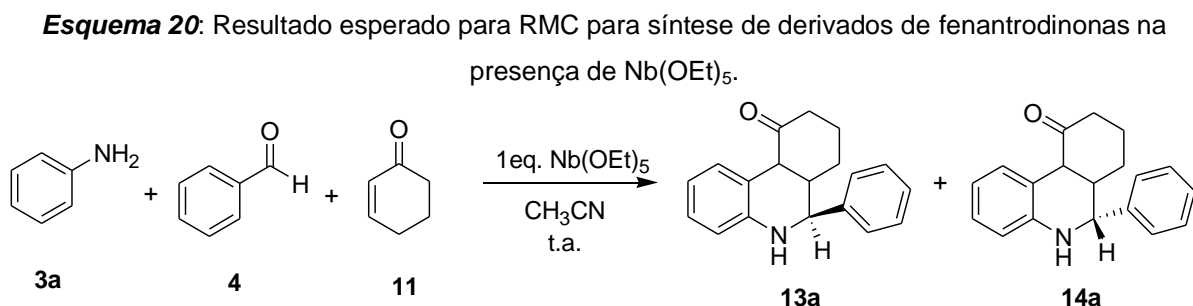
Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Propusemos então a utilização de enonas cíclicas {ciclo-hexenona (**11**) e ciclopentenona (**12**)}, atuando como dienófilos, para a obtenção de diferentes derivados de tetra-hidroquinolinas **13** a **16**, também conhecidos como de derivados de fenantrodinonas, na presença do pentaetóxido de nióbio. (Esquema 19)



É descrito na literatura a utilização de diferentes ácidos de Lewis para a preparação dos derivados de fenantrodinonas, dentre eles podemos citar: InCl_3 , BiCl_3 , SnCl_2 e TMSCl (BABU, 1997; REDDY, 2001; MORE, 2006; NAGARAPU, 2011).

Em nossos testes reacionais inicialmente reagiu-se 1,0 mmol da anilina **3a**, 1,0 mmol do benzaldeído (**4**) e 1,0 mmol da 2-ciclo-hexenona (**11**), utilizando 1 equivalente em mol de $\text{Nb}(\text{OEt})_5$, esperando obter nessa síntese os derivados de de fenantrodinonas **13a** e **14a**. (esquema 20). A reação foi realizada a temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio.

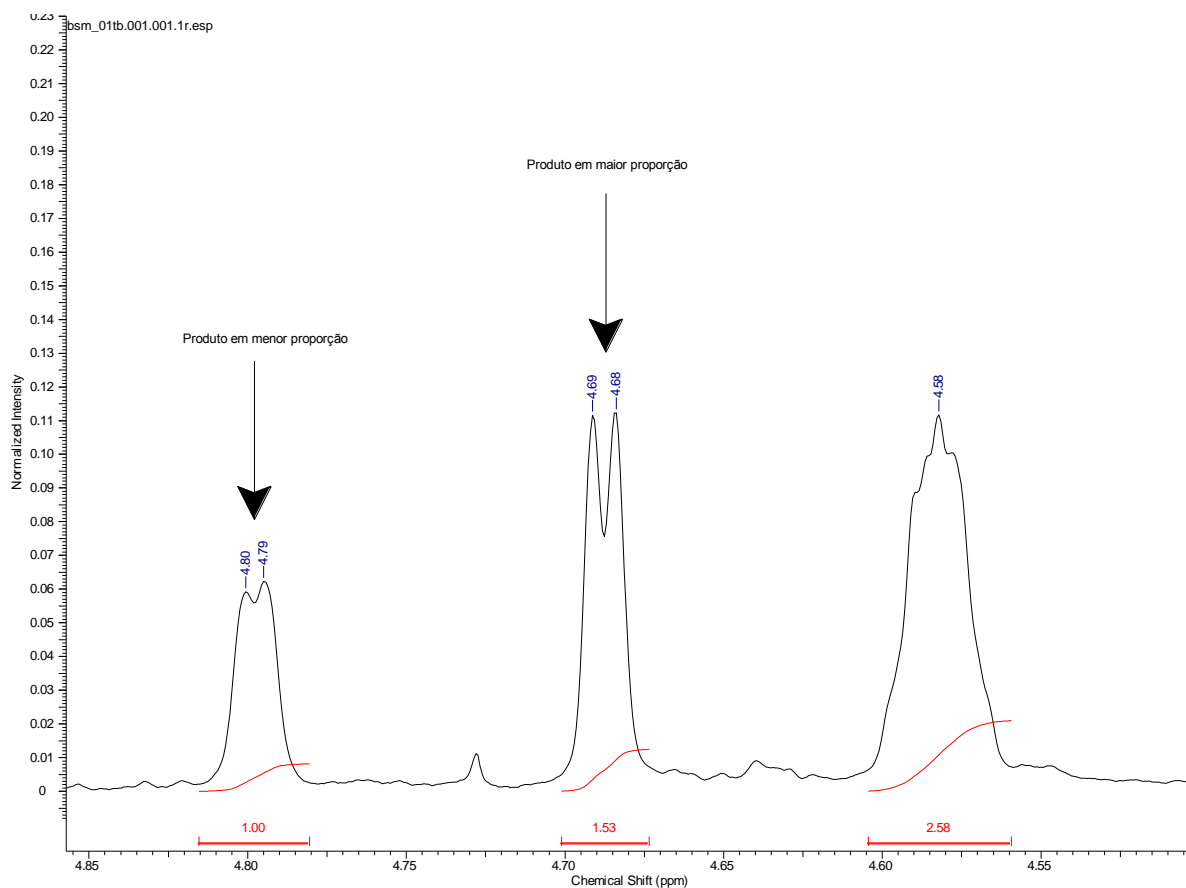


Após 4 dias de reação foi verificado a formação de dois produtos reacionais, os quais após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, apresentaram um rendimento de 80% dos produtos isolados, sendo que a proporção dos produtos

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

formados foi de 60:40, conforme mostrado na figura 8. A proporção dos produtos formados foi obtida através das análises dos espectros de RMN- ^1H da amostra bruta.

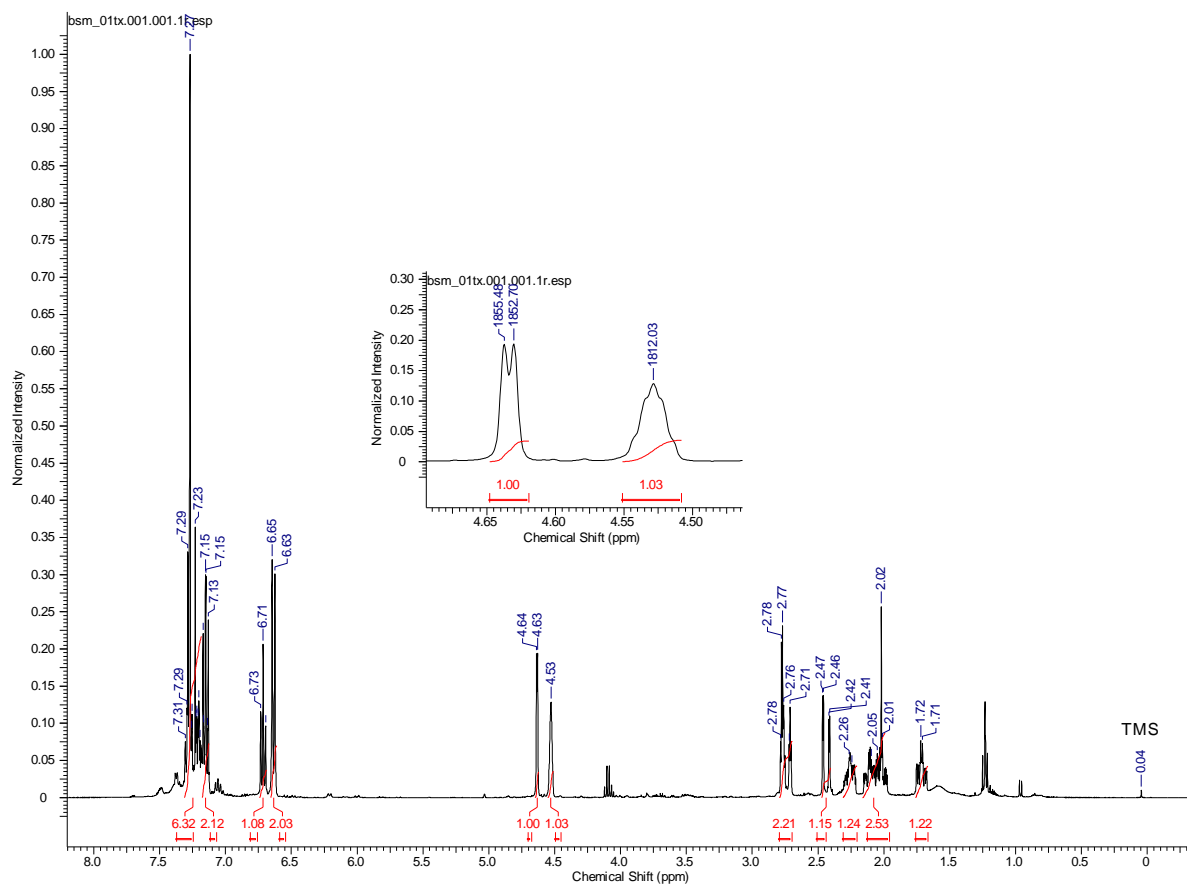
Figura 12: Proporção dos produtos formados foi obtida através das análises dos espectros de RMN- ^1H da amostra bruta (CDCl_3 , 400MHz, TMS).



Os produtos isolados foram submetidos a análise de Ressonância Magnética Nuclear e apresentaram os espectros mostrados nas figuras 13 e 14.

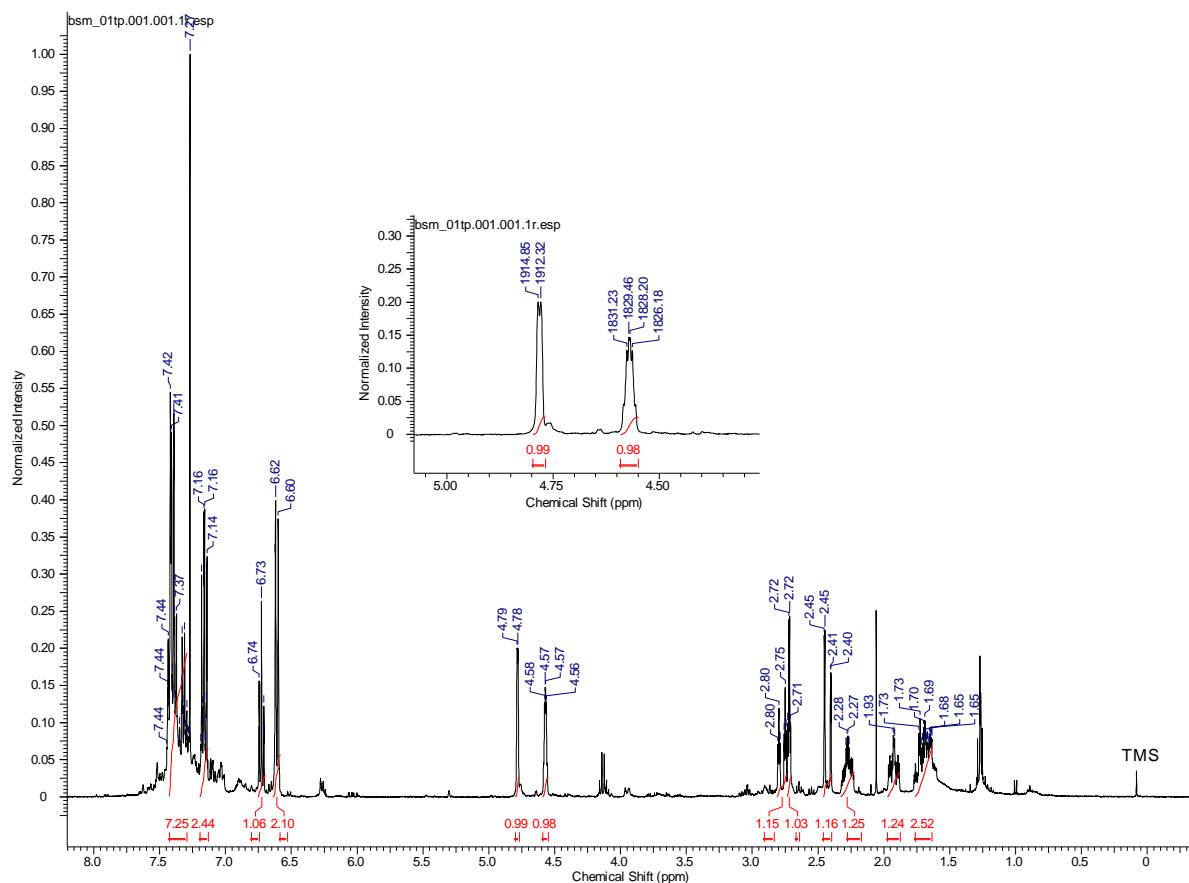
Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Figura 13: Espectro de RMN-¹H do composto que apresentou maior proporção entre os produtos obtidos (CDCl₃, 400MHz, TMS).



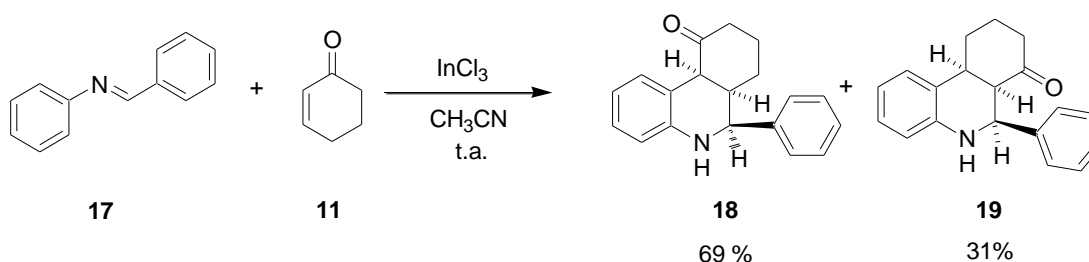
Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Figura 14: Espectro de RMN-¹H do composto que apresentou menor proporção entre os produtos obtidos (CDCl₃, 400MHz, TMS).



Ao analisarmos inicialmente os espectros de RMN-¹H e ¹³C das amostras isoladas, verificamos que os dados espectroscópicos de RMN não estavam de acordo com os descritos na literatura por Babu e Perumal para os derivados de fenantrodinonas sintetizados por eles (BABU, 1997; REDDY, 2001; MORE, 2006; NAGARAPU, 2011), através da reação entre a base de Schiff **17** e a 2-ciclohexenona (**11**) catalisada por InCl₃. (Esquema 21)

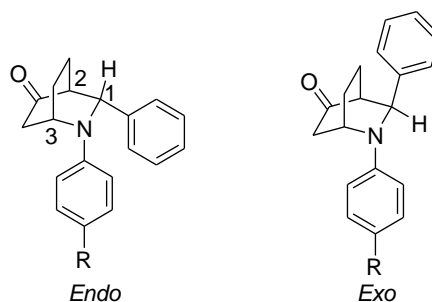
Esquema 21: Síntese de Fenantrodinonas na presença de InCl₃.



Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Com base nas informações obtidas nos espectros de RMN- ^1H e ^{13}C , juntamente com as análises de RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC e NOE-*diff*) e comparando com artigos já descritos na literatura (ASTUDILLO, 2008; BABU, 1998; LIN, 2006; COSTANTINO, 2009; SHANTHI, 2005; HE, 2012; BORKIN, 2011; LANARI, 2011; LIU, 2006; RUEPING, 2006; YANG, 2009), concluímos que os produtos formados em nossas reações multicomponentes tratam-se de derivados de cetoaminas bicíclicas, de acordo com as estruturas propostas na figura 15.

Figura 15: Estruturas Endo e Exo dos derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.

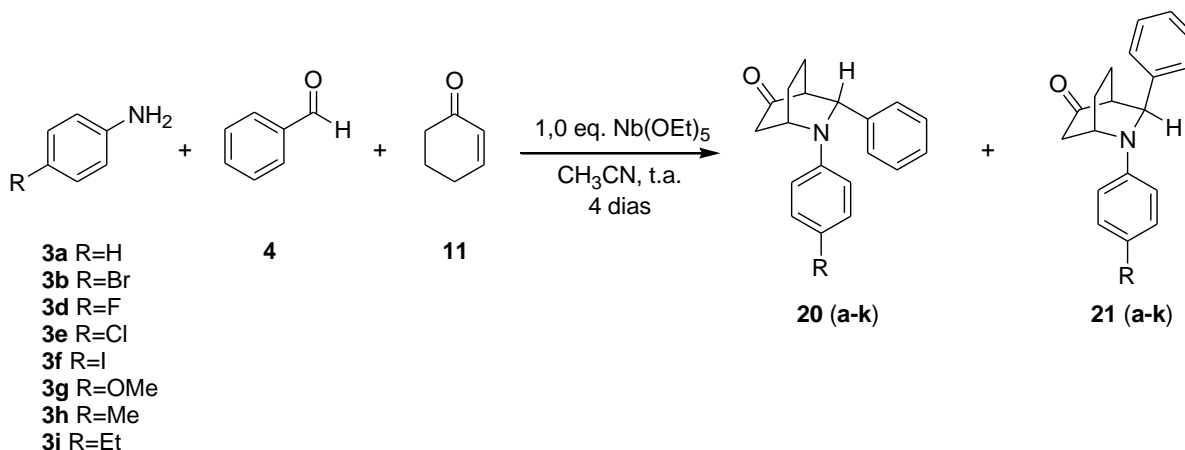


Esses derivados de cetoaminas bicíclicas possuem diversas atividades farmacológicas importantes, dentre elas: antiparasitários, agente antimalarial e anti-Leishmania e no tratamento do mal de Alzheimer, através da inibição da enzima acetilcolinesterase (HUANG, 2013; CAMPS, 2009).

Com base nesses resultados, resolvemos dar sequência a nossos estudos sobre a utilização do $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ em RMCs para a síntese de derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona, foram realizados testes reacionais variando-se o derivado de anilina utilizado {**3(a-j)**}, benzaldeído (**4**) e 2-ciclo-hexenona (**11**) na proporção de 1,0:1,0:1,0 mmol de cada reagente utilizado. As reações foram realizadas sob atmosfera inerte de N_2 , utilizando acetonitrila anidra como solvente. A proporção de $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ utilizado foi de 1,0 equivalente para cada mmol do derivado de anilina utilizado. (Esquema 22)

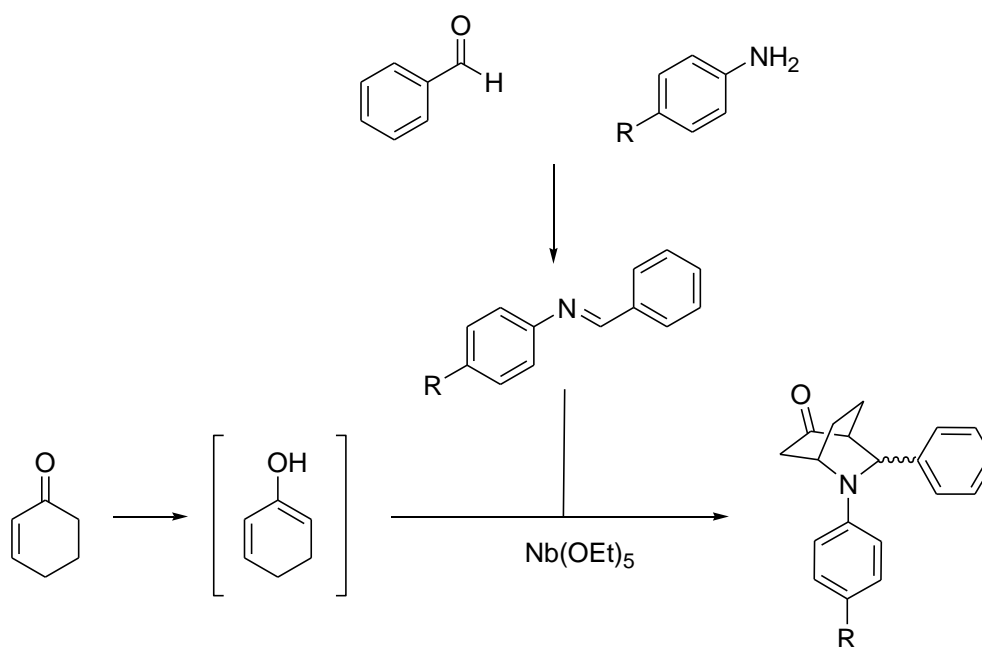
Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Esquema 22: RMC para a síntese de derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona na presença do $\text{Nb}(\text{OEt})_5$.



A formação desses derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona acontece provavelmente em um típico mecanismo de uma reação aza-Diels-Alder entre a base de Schiff formada *in situ* e a forma enolizada da 2-ciclo-hexenona (**11**), graças às condições ácidas do meio. Na literatura encontra-se outros catalisadores atuando como ácido de Lewis nessas reações, como exemplo: BiCl_3 e InCl_3 (ASTUDILLO, 2008; BABU, 1998). (esquema 23)

Esquema 23: Proposta reacional para a síntese dos derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona na presença do $\text{Nb}(\text{OEt})_5$.



Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Os resultados são mostrados na tabela 12 a seguir.

Tabela 12: Dados obtidos para a RMC para a síntese de derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona na presença do Nb(OEt)₅.

Anilina	R	Rendimento (%)	Proporção dos produtos formados(%)
			<i>Endo (20) :Exo (21)*</i>
3a	H	80	60:40
3b	Br	86	45:55
3d	F	94	49:51
3e	Cl	78	48:52
3f	I	86	46:54
3g	OMe	74	57:43
3h	Me	93	61:39
3i	Et	95	59:41

*A proporção dos produtos formados foi obtida a partir do espectro de RMN-¹H da reação bruta.

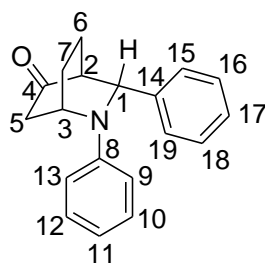
** As reações foram realizadas utilizando 1 equivalente em mol de Nb(OEt)₅ e adotando um tempo reacional fixo de 4 dias.

Analisando os dados mostrados na tabela 12, pode-se concluir que o Nb(OEt)₅ é um bom promotor para a reação multicomponente realizada entre derivados de anilina [**3(a-k)**], benzaldeído (**4**) e 2-ciclo-hexenona (**11**), obtendo os derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona em altos rendimentos e razoáveis excessos diastereoisoméricos, em condições brandas de reação.

No decorrer deste texto, serão descritas as análises realizadas para o composto **20a**, uma vez que as mesmas características observadas em seus espectros sejam elas RMN e IV, se aplicam aos demais compostos sintetizados em nesses estudos, isto é devido a grande semelhança estrutural apresentada pelos diferentes derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona sintetizados. Na figura 16 a seguir, é mostrada a estrutura do composto **20a** numerada para fins de atribuição.

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Figura 16: Numeração do composto **20a** para fins de atribuição de sinais.

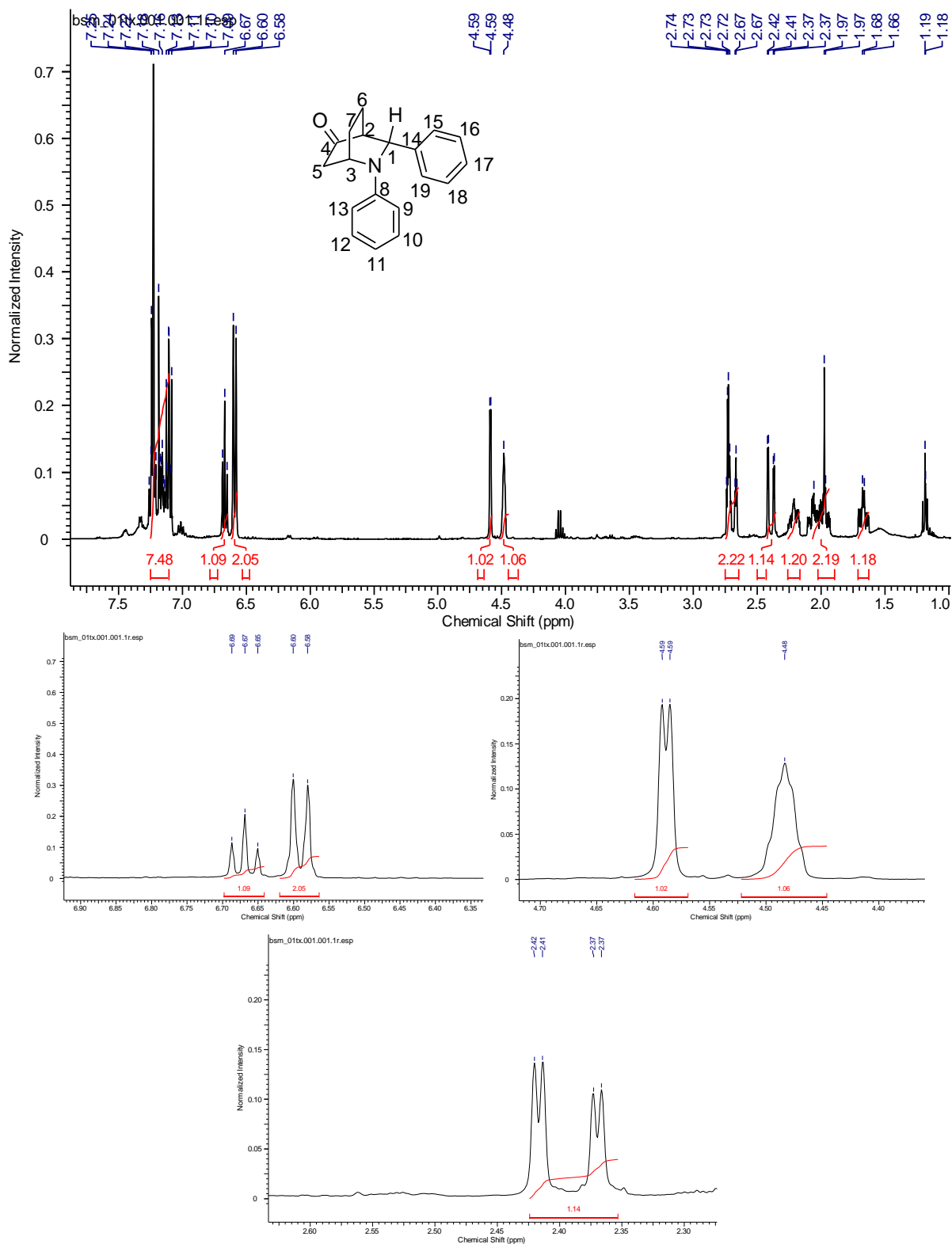


20a

O espectro de RMN-¹H para o composto **20a** é mostrado a seguir. (figura 17)

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Figura 17: Espectro de RMN-¹H do composto 20a (CDCl₃, 400MHz, TMS).



Analisando o espectro da figura 17, pode se verificar primeiramente de 7,25 – 7,08 um multipeto com integral para 7 hidrogênios correspondente aos prótons H10, H12, H15, H16, H17, H18 e H19. Em 6,67 verifica-se um tripleto com integral

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

para um hidrogênio correspondente ao próton aromático H11, já em 6,59, verifica-se um dubleto com integral para dois hidrogênios correspondente aos prótons H9 e H13, esse desdobramento se dá devido ao acoplamento de cada um dos prótons (H9 ou H13) com seu próton vizinho no anel aromático (H10 ou H12). Em seguida, observa-se em 4,59 um dubleto com integral para um hidrogênio correspondente ao próton H1. Já em 4,51 – 4,47 observa-se um multiplete com integral para 1 hidrogênio que corresponde ao próton H3, enquanto que na faixa 2,76 – 2,66 observa-se um multiplete integrando para dois hidrogênios, correspondente aos prótons H5 e H5'. Observa-se um duplo dubleto em 2,39, com integral para 1 hidrogênio correspondendo ao próton H2. Na faixa de deslocamento de 2,26 – 2,18, com integral para 1 hidrogênio correspondente ao próton H7, já na faixa de 2,11 – 1,93 tem-se um multiplete integrando para dois hidrogênios correspondente aos prótons H6 e H6', e por fim, verifica-se o multiplete na faixa de 1,70 – 1,63, com integral para um hidrogênio correspondente ao próton H7'. Na tabela a seguir são descritos os dados espectroscópicos de RMN-¹H para o composto **20a**.

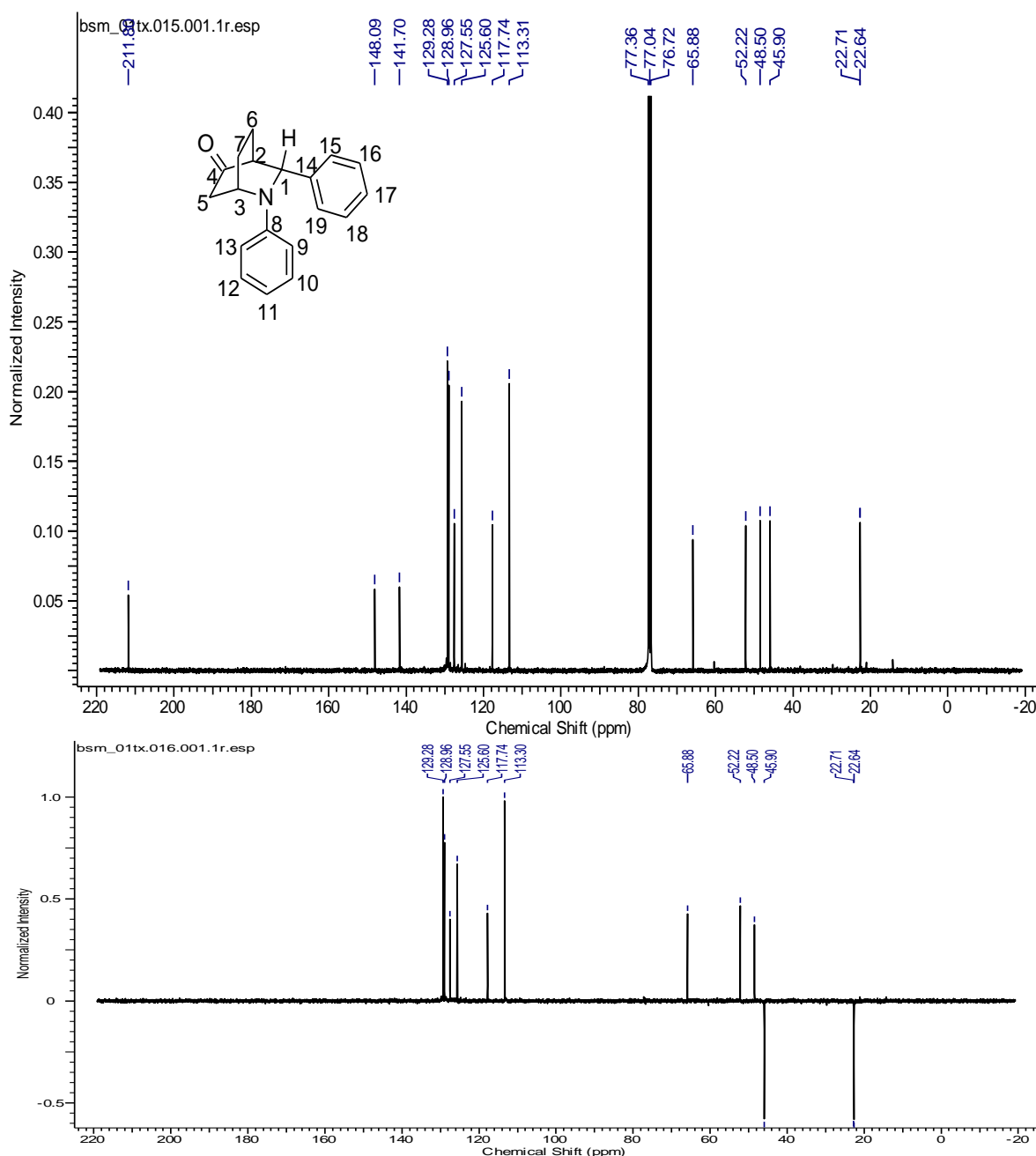
Tabela 13: Dados espectroscópicos de RMN-¹H para o composto **20a**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,25 – 7,08	H10, H12, H15, H16, H17, H18 e H19	m	
6,67	H11	t	$J_1=J_2=7,3$
6,59	H9 e H13	d	$J=8,1$
4,59	H1	d	$J=2,8$
4,51 – 4,47	H3	m	
2,76 – 2,66	H5 e H5'	m	
2,39	H2	dd	$J_1=19,0$ e $J_2=2,5$
2,26 – 2,18	H7	m	
2,11 – 1,93	H6 e H6'	m	
1,70 – 1,63	H7'	m	

Na figura 18 é mostrado o espectro de RMN-¹³C do composto **20a**.

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Figura 18: Espectro de RMN-¹³C do composto **20a** (CDCl₃, 100MHz, TMS).



Analisando a figura 18, pode-se verificar em 211,8 ppm a presença do carbono quaternário carbonílico (C4), em seguida pode verificar nos deslocamentos químicos de 148,1 e 141,7 ppm os outros dois carbonos quaternários da molécula correspondendo respectivamente aos carbonos C8 e C14. No deslocamento químico de 129,3 ppm observa-se um pico intenso correspondente a dois grupos CH, correspondentes aos carbonos C15 e C19. Já no deslocamento químico de 129,0 ppm verifica-se o sinal referente aos grupos CHs, correspondente aos

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

carbonos C16 e C18. Em 127,6 verifica-se outro grupamento CH correspondente ao carbono C17. Em 125,6 ppm observa-se um pico intenso relativo a dois outros grupos CH, correspondentes aos carbonos C10 e C12. Em 117,7 ppm verifica-se um grupo CH correspondente ao carbono C11, já em 113,3 ppm observa-se outro pico intenso relativo a dois grupos CHs, correspondendo aos carbonos C9 e C13. Em seqüência, observa três picos com deslocamento 65,9, 52,2 e 48,5 correspondente aos carbonos C1, C2 e C3 respectivamente. Por fim, nos deslocamentos químicos 45,9, 22,7 e 22,6 ppm verifica os 3 grupos CH₂ da molécula, correspondente aos carbonos C5, C6 e C7 respectivamente. Na tabela a seguir são descritos os dados espectroscópicos de RMN-¹³C para o composto **20a**.

Tabela 14: Dados espectroscópicos de RMN-¹³C para o composto **20a**.

δ (ppm)	Atribuição
211,8	C4
148,1	C8
141,7	C14
129,3	C15 e C19
129,0	C16 e C18
127,6	C17
125,6	C10 e C12
117,7	C11
113,3	C9 e C13
65,9	C1
52,2	C2
48,5	C3
45,9	C5
22,7	C6
22,6	C7

Na figura 19, é descrito o espectro de infravermelho do composto **20a**.

Figura 19: Espectro de IV do composto **20a**.

Ao verificar o espectro de infravermelho do composto **20a** (figura 19), podemos verificar os picos mais importantes para essa estrutura. A banda 1724 cm^{-1} indica a presença de cetona cíclica (carbonila) na estrutura, assim como a banda próxima a 1600 cm^{-1} indica a presença de carbonos aromáticos. É importante frisar que, como esses derivados de cetoaminas bicíclicas não possuem hidrogênio ligado átomo de nitrogênio, não há uma banda de absorção próximo a região de 3000 cm^{-1} como observado para os derivados de tetra-hidroquinolinas.

Na tabela 15, a seguir, é feita uma breve comparação entre os dados obtidos na síntese desses derivados com $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ com outros catalisadores descritos na literatura (ASTUDILLO, 2008; BABU, 1998).

Tabela 15: Comparação dos resultados obtidos para síntese de cetoaminas bicíclicas com outro catalisador descrito na literatura.

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

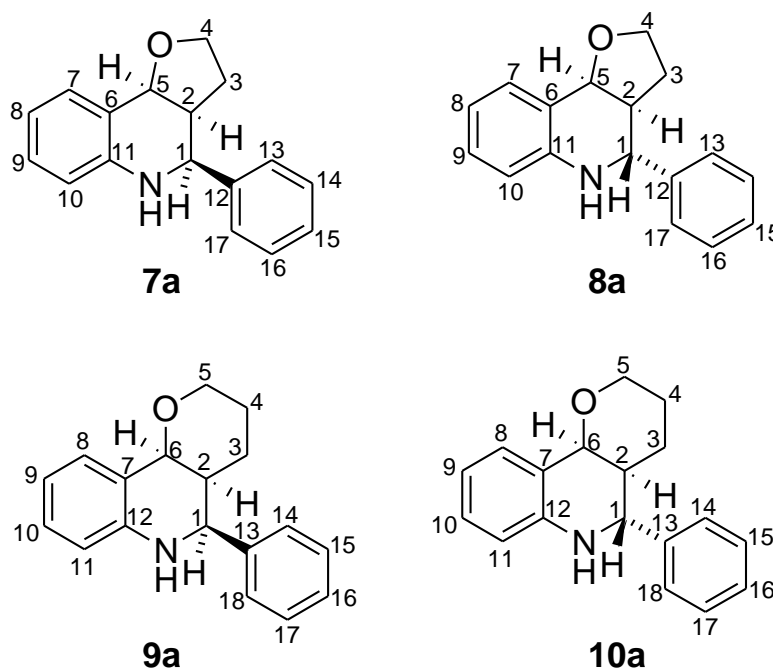
Anilina	Ácido de Lewis	Proporção	Solvente	Tempo (horas)	Proporção dos	Rendimento (%)
		do catalisador (%)			produtos (%)	
					<i>Endo (20)</i> <i>:Exo(21)</i>	
3 a	Nb(OEt)₅	100	CH₃CN	96	60 / 40	80
	BiCl ₃	20	MeCN	14	69 / 31	72
	InCl ₃	20	CH ₃ CN	24	69 / 31	65
3 g	Nb(OEt)₅	100	CH₃CN	96	57 / 43	74
	InCl ₃	20	CH ₃ CN	24	68 / 32	60
3 h	Nb(OEt)₅	100	CH₃CN	96	61 / 39	93
	InCl ₃	20	CH ₃ CN	24	73 / 27	62

Analisando a tabela 15, podemos notar que o pentaetóxido de nióbio promove a reação de síntese dos derivados de cetoaminas bicíclicas com altos rendimentos se comparados aos outros catalisadores. Entretanto é importante observar também que é necessário uma concentração cinco vezes maior de Nb(OEt)₅, e também tempos reacionais bem maiores para chegar nesses rendimentos, se comparado aos demais catalisadores.

3.3. Estudos da atribuição inequívoca da estrutura de derivados de tetra-hidroquinolinas.

Paralelamente ao desenvolvimento de nosso projeto de pesquisa, realizamos um trabalho em colaboração com outro membro de nosso grupo de pesquisa, onde este trabalho teve como objetivo realizar um estudo teórico/experimental para determinar inequivocamente a estrutura e a conformação das tetra-hidroquinolinas **7a**, **8a**, **9a** e **10a** (figura 20), através da correlação de cálculos *ab initio* de minimização de energia e determinação dos tensores blindagem (deslocamento químico) com experimentos de Ressonância Magnética Nuclear.

Figura 20: Estruturas estudadas neste trabalho de colaboração.



A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) vem mostrando ser uma técnica poderosa e extremamente versátil para resolução de muitos problemas encontrados na química. Uma das principais utilidades dos espectros de RMN é a caracterização do ambiente químico individual dos átomos, e por consequência a elucidação estrutural de diversos compostos. Entretanto, a atribuição correta do

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

sinal assim como a compreensão da relação entre o deslocamento químico e estrutura molecular podem ser problemas difíceis de solucionar (SASS, 2012; SEBASTIANI, 2001; AGRAWAL, 1992). Com o intuito de solucionar esses problemas, cálculos *ab initio* estão cada vez mais precisos, sendo possível utilizá-los como ferramenta para auxiliar na solução desses problemas. Assim, o uso em conjunto dessas duas técnicas pode ser bastante útil para fazer atribuições inequívocas e entender a estrutura química de moléculas (SALLES, 2012; MAURI, 1996; DUNNING, 1989).

A atribuição dos dados de RMN 1D e 2D para os compostos **7a**, **8a**, **9a** e **10a** estão mostradas nas tabelas 16 a 19.

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados**Tabela 16:** Atribuição dos dados 1D e 2D de RMN-¹H e ¹³C para o composto **7a**.

Atribuição	δ C (ppm)	HSQC	δ H (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	COSY	HMBC
C1	56,5	H1	4,71	d	$J_1= 3,0$	H2	H2, H3', H13, H17
C2	44,8	H2	2,80	dddd	$J_1= 10,4; J_2= 8,1; J_3= 8,0; J_4= 3,0$	H1, H3', H3'', H5	H1, H3', H3'', H4', H4'', H5
C3	23,7	H3'	2,21	dddd	$J_1= 11,9; J_4= 10,4; J_3= 8,8; J_4= 8,6$	H2, H3'', H4', H4''	H1, H2, H4', H4'', H5
		H3''	1,55	dddd	$J_1= 11,9; J_2= 8,1; J_3= 7,5; J_4= 3,4$	H2, H3', H4', H4''	
C4	65,8	H4'	3,84	ddd	$J_1= 8,8; J_2= 8,3; J_3= 3,4$	H3', H3'', H4''	H3', H5
		H4''	3,74	ddd	$J_1= 8,6; J_2= 8,3; J_3= 7,5$	H3', H3'', H4'	
C5	74,9	H5	5,29	d	$J_1= 8,0$	H2	H1, H2, H3'', H4', H4'', H10
C6	121,7	---	---	---	---	---	H2, H5, H8, H9, H10
C7	129,1	H7	7,47	d	$J_1= 7,6$	H8	H5, H8, H9
C8	118,2	H8	6,82	dd	$J_1= 7,6; J_2= 7,0$	H7, H9	H9, H10
C9	127,3	H9	7,10	dd	$J_1= 8,0; J_2= 7,0$	H8, H10	H5, H7, H8, H10
C10	113,9	H10	6,61	d	$J_1= 8,0$	H9	H7, H8, H9
C11	143,9	---	---	---	---	---	H1, H5, H7, H8, H9, H10
C12	141,2	---	---	---	---	---	H1, H13, H17
C13	127,6	H13	7,36	m	---	H14	---
C14	125,5	H14	7,36	m	---	H13, H15, H16	---
C15	126,6	H15	7,36	m	---	H14, H16	---
C16	125,5	H16	7,36	m	---	H14, H15, H17	---
C17	127,6	H17	7,36	m	---	H16	---

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados
Tabela 17: Atribuição dos dados 1D e 2D de RMN-¹H e ¹³C para o composto **8a**.

Atribuição	δ C (ppm)	HSQC	δ H (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	COSY	HMBC
C1	58,2	H1	3,74	d	$J_1= 11,2$	H2	H2, H3', H3'', H5, H13, H17
C2	43,8	H2	2,40	dddd	$J_1= 11,2; J_2= 7,7; J_3= 4,9; J_4= 2,1$	H1, H3', H3'' H5	H1, H3', H3'', H4', H4''
C3	29,7	H3'	1,95	dddd	$J_1= 13,2; J_2= 8,3; J_3= 6,0; J_4= 2,1$	H2, H3'', H4', H4''	H2, H4', H4'', H5
		H3''	1,65	dddd	$J_1= 13,2; J_2= 9,2; J_3= 7,7; J_4= 6,2$	H2, H3', H4', H4''	
C4	65,6	H4'	3,96	ddd	$J_1= 8,8; J_2= 8,3; J_3= 6,2$	H3', H3'', H4''	H2, H3', H3''
		H4''	3,77	ddd	$J_1= 9,2; J_2= 8,8; J_3= 6,0$	H3', H3'', H4'	
C5	76,6	H5	4,54	d	$J_1= 4,9$	H2	H3'', H4', H4'', H7, H10
C6	120,5	---	---	---	---	---	H5, H7, H8, H9, H10
C7	131,6	H7	7,37	d	$J_1= 7,0$	H8	H5, H8, H9, H10
C8	118,8	H8	6,73	dd	$J_1= 8,3; J_2= 7,7$	H7, H9	H7, H9, H10
C9	129,6	H9	7,06	dd	$J_1= 8,3; J_2= 7,0$	H8, H10	H1, H7, H8
C10	115,1	H10	6,56	d	$J_1= 7,7$	H9	H7, H8, H9
C11	145,8	---	---	---	---	---	H1, H5, H7, H8, H9
C12	142,1	---	---	---	---	---	H1, H2, H13, H17
C13	129,1	H13	7,31	m	---	H14	---
C14	128,7	H14	7,31	m	---	H13, H15, H16	---
C15	128,6	H15	7,31	m	---	H14, H16	---
C16	128,7	H16	7,31	m	---	H14, H15, H17	---
C17	129,1	H17	7,31	m	---	H16	---

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados**Tabela 18:** Atribuição dos dados 1D e 2D de RMN-¹H e ¹³C para o composto **9a**.

Atribuição	δC (ppm)	HSQC	δH (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	COSY	HMBC
C1	59,7	H1	4,69	d	$J_1 = 2,3$	H2	H2, H3', H3'', H6, H14, H18
C2	39,3	H2	2,16	dddd	$J_1 = 11,9; J_2 = 5,6; J_3 = 4,0;$ $J_4 = 2,3$	H1, H3', H3'', H6	H1, H3', H3'', H4', H4'', H6
C3	25,8	H3'	1,46	m	---	H2, H3'', H4', H4''	H1, H2, H4', H4'', H5', H5''
		H3''	1,43	m	---	H2, H3', H4', H4'', H5'	
		H4'	1,55	m	---	H3', H3'', H4'', H5', H5''	
C4	18,4	H4''	1,31	dddd	$J_1 = 10,4; J_2 = 5,0; J_3 = 3,5;$ $J_4 = 2,5$	H3', H3'', H4', H5''	H1, H2, H3', H3'', H5', H5'', H6
C5	61,0	H5'	3,58	dddd	$J_1 = 11,4; J_2 = 4,3; J_3 = 2,0;$ $J_4 = 2,0$	H3'', H4', H4'', H5''	H2, H3', H4', H6
		H5''	3,43	td	$J_1 = 11,4; J_2 = 11,4; J_3 = 2,5$	H4', H4'', H5'	
C6	73,2	H6	5,33	d	$J_1 = 5,6$	H2	H1, H3', H5', H5'', H8, H9
C7	120,3	---	---	---	---	---	H6, H8, H9, H11
C8	129,2	H8	7,30	dd	$J_1 = 7,7; J_2 = 1,0$	H9, H10	H7, H9, H10, H11
C9	118,7	H9	6,79	ddd	$J_1 = 7,7; J_2 = 7,1; J_3 = 0,8$	H8, H10, H11	H8, H10, H11
C10	128,8	H10	7,09	ddd	$J_1 = 8,0; J_2 = 7,1; J_3 = 1,0$	H8, H9, H11	H8, H9, H11
C11	114,8	H11	6,60	dd	$J_1 = 8,0; J_2 = 0,8$	H9, H10	H8, H9, H10
C12	145,6	---	---	---	---	---	H1, H6, H8, H9, H10
C13	141,5	---	---	---	---	---	H1, H14, H18
C14	128,7	H14	7,40	m	---	H15, H16	---
C15	128,0	H15	7,40	m	---	H14, H16, H17	---
C16	127,2	H16	7,40	m	---	H14, H15, H17, H18	---
C17	127,9	H17	7,40	m	---	H15, H16, H18	---
C18	128,5	H18	7,40	m	---	H16, H17	---

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados**Tabela 19:** Atribuição dos dados 1D e 2D de RMN-¹H e ¹³C para o composto **10a**.

Atribuição	δC (ppm)	HSQC	δH (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	COSY	HMBC
C1	55,2	H1	4,72	d	$J_1= 10,9$	H2	H3', H3'', H6, H14, H18
C2	39,3	H2	2,11	ddt	$J_1= 10,9; J_2= 4,8; J_3= 2,8;$ $J_4= 2,8$	H1, H3', H3'', H6	H1, H3', H3'', H4', H4''
C3	24,5	H3'	1,65	ddt	$J_1= 13,6; J_2= 13,4; J_3= 4,8;$ $J_4= 4,8$	H2, H3'', H4', H4''	H2, H4', H4'', H5', H5''
		H3''	1,47	dtdd	$J_1= 13,6; J_2= 4,3; J_3= 4,3;$ $J_4= 2,8; J_5= 2,3$	H2, H3', H4', H4'', H5'	
C4	22,4	H4'	1,84	tddd	$J_1= 13,4; J_2= 13,4; J_3= 11,4,$ $J_4= 4,3; J_5= 2,3$	H3', H3'', H4'', H5', H5''	H1, H2, H3', H3'', H5', H5'', H6
		H4''	1,33	dddd	$J_1= 13,4; J_2= 4,8; J_3= 4,3;$ $J_4= 2,5$	H3', H3'', H4', H5''	
C5	69,0	H5'	4,10	ddt	$J_1= 11,4; J_2= 4,3; J_3= 2,3;$ $J_4= 2,3$	H3'', H4', H4'', H5''	H2, H3', H4'
		H5''	3,72	td	$J_1= 11,4; J_2= 11,4; J_3= 2,5$	H4', H4'', H5'	
C6	74,9	H6	4,39	d	$J_1= 2,8$	H2	H1, H3', H5', H5'', H8, H9
C7	121,0	---	---	---	---	---	H6, H9, H11
C8	131,3	H8	7,22	dd	$J_1= 7,7; J_2= 1,3$	H9, H10	H9, H10, H11
C9	117,9	H9	6,71	ddd	$J_1= 7,7; J_2= 7,3; J_3= 0,7$	H8, H10, H11	H10, H11
C10	129,8	H10	7,09	ddd	$J_1= 8,1; J_2= 7,3; J_3= 1,3$	H8, H9, H11	H8, H9
C11	114,5	H11	6,53	dd	$J_1= 8,1; J_2= 0,7$	H9, H10	H8, H9, H10
C12	145,1	---	---	---	---	---	H1, H6, H8, H9, H10
C13	142,7	---	---	---	---	---	H1, H2, H14, H18
C14	129,0	H14	7,37	m	---	H15, H16	---
C15	128,3	H15	7,37	m	---	H14, H16, H17	---
C16	128,2	H16	7,37	m	---	H14, H15, H17, H18	---
C17	128,3	H17	7,37	m	---	H15, H16, H18	---
C18	129,0	H18	7,37	m	---	H16, H17	---

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

As estruturas dos derivados de tetra-hidroquinilínicos estudados, foram otimizadas com o efeito do solvente clorofórmio pelo método IEFPCM no nível B3LYP (CIMINO, 2004) com o conjunto de funções de base cc-pVDZ (BECKE, 1997). Os deslocamentos químicos foram calibrados com valores calculados para TMS, utilizando o mesmo nível de teoria. Todos os cálculos foram feitos utilizando o programa Gaussian09 (FRISCH, 2009). Os gráficos e os coeficientes de correlação entre os dados teóricos e experimentais foram obtidos com o auxílio do programa Origin™.

Os derivados tetra-hidroquinolínicos, tiveram primeiramente suas estruturas otimizadas, no qual se obteve um mínimo de energia para todas as estruturas. Os resultados obtidos são descritos na figura 21 e tabela 20.

Figura 21: Estruturas otimizadas para os derivados de tetra-hidroquinolinas.

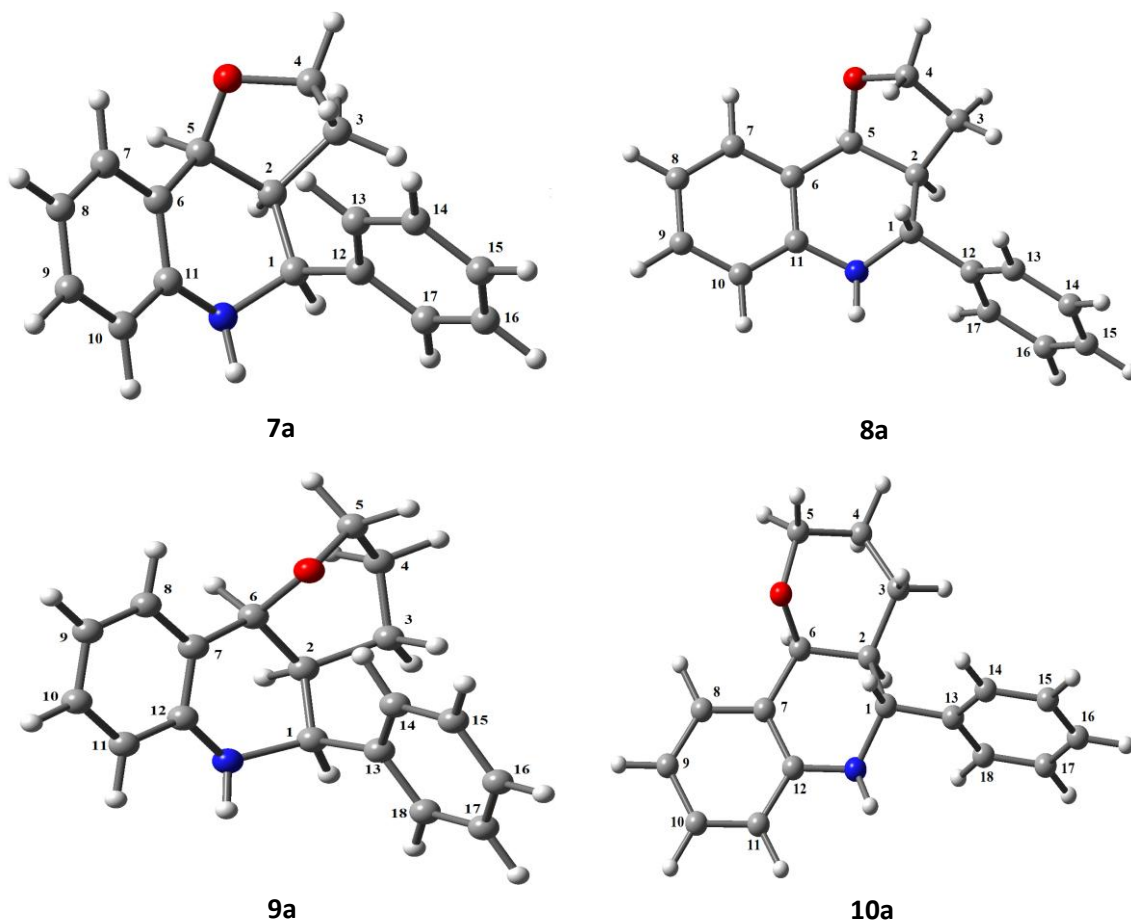


Tabela 20: Energias inicial e final para os derivados de tetra-hidroquinolinas.

Composto	Energia (u.a.)
7 a	-788,03
8 a	-788,07
9 a	-827,38
10 a	-827,38

Analisando a figura 21 e a tabela 20, podemos perceber que as estruturas **7a** e **8a** possuem sua energia bem próxima, diferindo apenas em 0,04 u.a., entretanto as estruturas **9a** e **10a**, após a otimização, passaram a ter uma energia igual, além de possuírem a menor energia entre todos os derivados estudados.

Os dados de RMN teóricos foram obtidos a partir das estruturas já minimizadas e os deslocamentos químicos dos átomos de ^1H e ^{13}C foram obtidos e calibrados com valores calculados de TMS ($\delta\text{C} = 196,70$ e $\delta\text{H} = 32,23$). Os valores obtidos dos deslocamentos químicos teóricos e experimentais para as quatro estruturas estão dispostos nas tabelas 21 a 24.

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados**Tabela 21:** Deslocamentos químicos experimental e teórico de RMN-¹H e ¹³C para o composto **7a**.

C	δC^a	δC^b	H	δH^a	δH^b
1	56,5	61,5	1	4,71	5,36
2	44,8	51,9	2	2,80	4,05
3	23,7	37,9	3'	2,21	2,60
			3''	1,55	1,89
4	65,8	73,8	4'	3,84	6,89
			4''	3,74	4,31
5	74,9	80,4	5	5,29	5,76
6	121,7	133,7	---	---	----
7	129,1	133,2	7	7,47	8,31
8	118,2	122,6	8	6,82	7,53
9	127,3	131,4	9	7,10	7,69
10	113,9	119,1	10	6,61	7,02
11	143,9	147,5	---	----	----
12	141,2	141,9	---	----	----
13	127,6	135,7	13	7,36	9,38
14	125,5	131,1	14	7,36	7,71
15	126,6	128,7	15	7,36	7,99
16	125,5	131,8	16	7,36	7,98
17	127,6	133,2	17	7,36	7,82

^a valores experimentais^b valores teóricos

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados**Tabela 22:** Deslocamentos químicos experimental e teórico de RMN-¹H e ¹³C para o composto **8a**.

C	δC^a	δC^b	H	δH^a	δH^b
1	58,2	68,5	1	3,74	3,99
2	43,8	59,2	2	2,40	3,28
3	29,7	37,4	3'	1,95	2,57
			3''	1,65	2,49
4	65,6	69,3	4'	3,96	4,60
			4''	3,77	4,41
5	76,6	81,4	5	4,54	5,78
6	120,5	130,7	---	---	---
7	131,6	132,8	7	7,37	8,29
8	118,8	122,1	8	6,73	7,61
9	129,6	130,8	9	7,06	7,85
10	115,1	117,8	10	6,56	7,35
11	145,8	149,8	---	---	---
12	142,1	149,5	---	---	---
13	129,1	132,7	13	7,31	8,52
14	128,7	131,2	14	7,31	8,26
15	128,6	130,6	15	7,31	8,17
16	128,7	131,4	16	7,31	8,12
17	129,1	132,7	17	7,31	8,06

^a valores experimentais^b valores teóricos

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados**Tabela 23:** Deslocamentos químicos experimental e teórico de RMN-¹H e ¹³C para o composto **9a**.

C	δC^a	δC^b	H	δH^a	δH^b
1	59,7	67,0	1	4,69	4,71
2	39,3	49,0	2	2,16	3,30
3	25,8	29,8	3'	1,46	2,33
			3''	1,43	2,24
4	18,4	29,1	4'	1,55	2,65
			4''	1,31	2,34
5	61,0	71,2	5'	3,58	5,01
			5''	3,43	4,76
6	73,2	74,3	6	5,33	5,23
7	120,3	127,8	---	---	---
8	129,2	134,1	8	7,30	8,11
9	118,7	120,9	9	6,79	7,46
10	128,8	131,9	10	7,09	7,73
11	114,8	118,3	11	6,60	6,95
12	145,6	146,9	---	---	---
13	141,5	147,2	---	---	---
14	128,7	133,2	14	7,40	7,89
15	128,0	131,7	15	7,40	8,02
16	127,2	130,5	16	7,40	8,80
17	127,9	131,6	17	7,40	8,08
18	128,5	130,9	18	7,40	7,95

^a valores experimentais^b valores teóricos

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados**Tabela 24:** Deslocamentos químicos experimental e teórico de RMN-¹H e ¹³C para o composto **10a**.

C	δC^a	δC^b	H	δH^a	δH^b
1	55,2	67,9	1	4,72	4,33
2	39,3	53,9	2	2,11	2,53
3	24,5	29,2	3'	1,47	2,11
			3''	1,33	1,85
4	22,4	28,9	4'	1,84	2,55
			4''	1,65	2,21
5	69,0	71,5	5'	4,10	4,94
			5''	3,72	4,69
6	74,9	75,7	6	4,39	5,03
7	121,0	126,9	---	---	---
8	131,3	135,4	8	7,22	8,06
9	117,9	121,1	9	6,71	7,51
10	129,8	131,8	10	7,09	7,85
11	114,5	117,7	11	6,53	7,23
12	145,1	149,9	---	---	---
13	142,7	148,1	---	---	---
14	129,0	133,1	14	7,37	8,42
15	128,3	132,6	15	7,37	8,22
16	128,2	131,3	16	7,37	8,15
17	128,3	131,4	17	7,37	8,11
18	129,0	130,4	18	7,37	8,11

^a valores experimentais^b valores teóricos

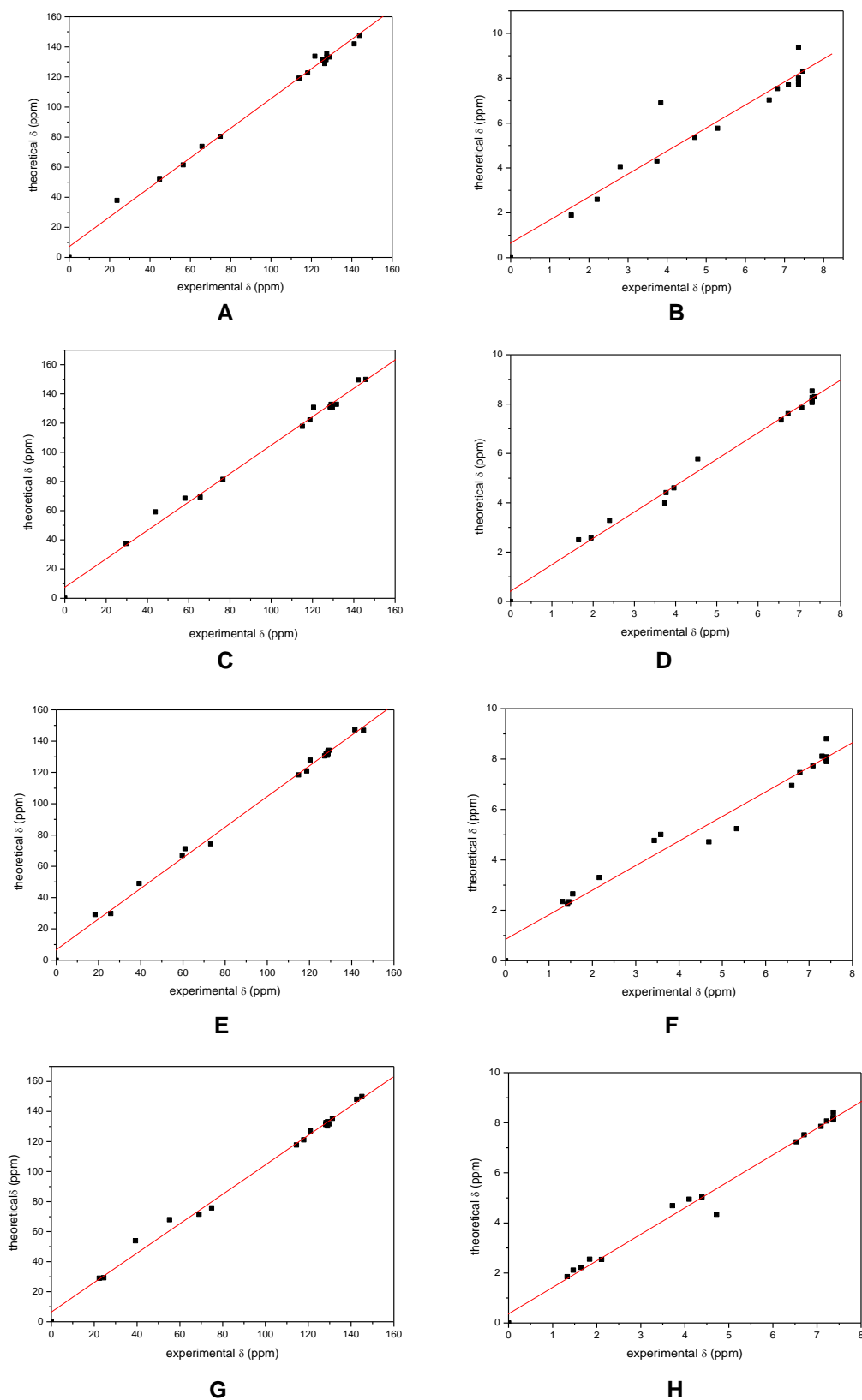
Ao analisarmos as tabelas de 20 a 24, é possível notar a boa concordância dos valores teóricos com os experimentais, assim sendo, é possível concluir que o nível de teoria utilizado para a simulação dos compostos foi adequado e nos proporcionou uma análise mais precisa quanto aos deslocamentos químicos experimentais.

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Para uma melhor comparação dos dados teóricos com os experimentais, foram feitos gráficos de correlação dos deslocamentos químicos teóricos e experimentais (figura 22). Os coeficientes de correlação obtidos são descritos na tabela 25.

Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados

Figura 22: Gráficos de correlação para: A (composto **7a** -RMN-¹³C); B (composto **7a** – RMN-¹H) ; C (composto **8a** – RMN-¹³C); D (composto **8a** – RMN-¹H); E (composto **9a** – RMN-¹³C); F (composto **9a** – RMN-¹H); G (composto **10a** – RMN-¹³C) e H (composto **10a** – RMN-¹H).



Atividades Realizadas e Discussão dos Resultados**Tabela 25:** Coeficientes de correlação (R) para ^{13}C e ^1H .

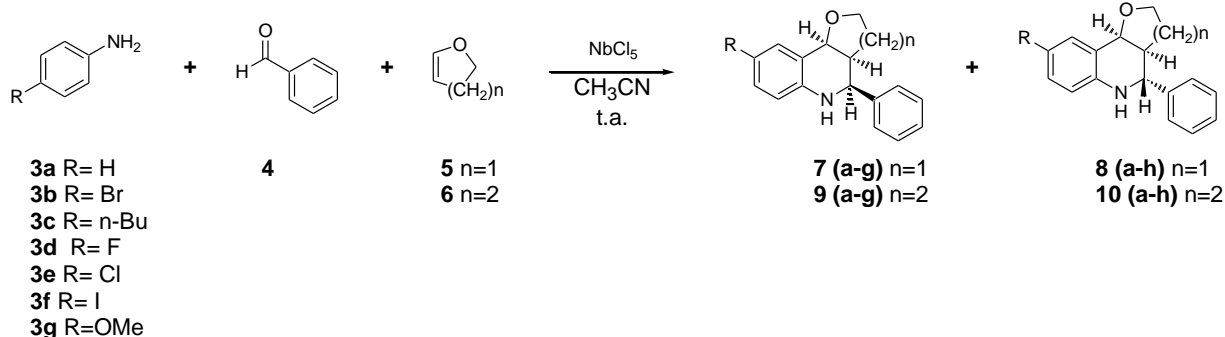
Composto	R – ^{13}C	R – ^1H
7 a	0,99682	0,96042
8 a	0,99610	0,99576
9 a	0,99794	0,98581
10 a	0,99706	0,99437

Analisando a figura 22 e a tabela 25, podemos perceber a relação linear entre os dados, já que os valores dos coeficientes estão próximos 1, principalmente os dados para RMN- ^{13}C .

Portanto, pode-se concluir que o nível de teoria adotado em nossos estudos para descrever a estrutura dos derivados tetra-hidroquinolínicos foi adequado, apresentando uma boa correlação teórico-experimental, auxiliando a determinação inequívoca da estrutura dos compostos.

A correlação entre os dados experimentais e teóricos mostra ser uma excelente ferramenta para auxiliar a elucidação estrutural e atribuição inequívoca de sinais de RMN das tetra-hidroquinolinas estudadas. Outro ponto a ser destacado neste trabalho é que os valores teóricos de deslocamento químico de RMN obtidos com o nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ, possibilita associar um custo computacional não tão elevado a uma precisão apurada dos resultados obtidos.

4. Parte Experimental

4. Parte Experimental**4.1. Procedimento geral para as reações multicomponentes de Povarov para a preparação de derivados de tetra-hidroquinolinas, utilizando NbCl₅ como catalisador.**

Procedimento: Para uma solução de NbCl₅ [10 ou 25 mol %, 0,027 g ou 0,068 g, respectivamente] dissolvidos em 2,0 mL de acetonitrila anidra (CH₃CN) foi adicionado uma solução contendo os correspondentes derivados de anilina utilizados {**3(a-g)**} (1,0 mmol), benzaldeído (**4**) (1,0 mmol) e 1,0 mmol do éter enólico cíclico (3,4-di-hidrofurano (**5**) ou 2,3-di-hidropirano (**6**) dissolvidos em 3 mL de solvente anidro (CH₃CN). A reação foi realizada em atmosfera inerte de N₂, a temperatura ambiente e em constante agitação. Os tempos reacionais variaram de 10 a 120 minutos, dependendo do derivado de anilina utilizado. O termino da reação foi verificado monitorando o consumo da anilina utilizada em cromatografia de coluna delgada. A reação foi cessada pela adição de água destilada e extraída com acetato de etila (EtOAc) (3 x 20 mL), as fases foram separadas, e a fase orgânica lavada com soluções saturadas de NaHCO₃ (1 x 10 mL) e NaCl (1 x 10 mL). 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.

Dados Espectroscópicos:

- Composto **7a**:(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofuro[3,2-c]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):δ (ppm) 7,47 (d, 1H, J₁= 7,6 Hz); 7,43 – 7,40 (m, 5H); 7,10 (dd, 1H, J₁= 8,0 e J₂=7,0 Hz); 6,82 (dd, 1H, J₁= 7,6 e J₂=7,0 Hz); 6,61 (d, 1H,

Parte Experimental

$J = 8,0$ Hz); 5,29 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 4,71 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz); 3,88 – 3,70 (m, 2H); 2,80 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 1,55 (m, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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).

IV ν_{\max} : 3348; 2975; 2855; 1615; 1480; 1039 cm⁻¹.

EM m/z : 251 (M)⁺; 220; 206; 174; 130; 115; 91; 77.

- Composto **8a**: (3a*S*,4*R*,9b*S*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofuro[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,37 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz); 7,35 – 7,27 (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 (ppm) 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).

IV ν_{\max} : 3348; 2975; 2855; 1615; 1480; 1039 cm⁻¹.

EM m/z : 251 (M)⁺; 220; 206; 174; 130; 115; 91; 77.

- Composto **9a**: (4a*S*,5*S*,10b*S*)-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,44 – 7,35 (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); 1,58-1,47 (m, 2H); 1,43 (m, 1H); 1,31 (m, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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).

IV ν_{\max} : 3312; 2941; 2865; 1608; 1486; 1317; 1265; 1069; 737 cm⁻¹.

EM m/z : 265 (M)⁺; 234; 220; 194; 129; 117; 91; 77.

Parte Experimental

- Composto **10a**: (4a*S*,5*R*,10b*S*)-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,44 – 7,30 (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-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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 (CH₂); 55,2 (CH); 39,3 (CH); 24,5 (CH₂); 22,4 (CH₂).

IV *v*_{max}: 3360; 2940; 2865; 1610; 1488; 1315; 1265; 1070; 737 cm⁻¹.

EM *m/z*: 265 (M)⁺; 234; 220; 194; 129; 117; 91; 77.

- Composto **7b**: (3a*S*,4*S*,9b*S*)-8-bromo-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofuro[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,49 – 7,30 (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); 2,82 – 2,71 (m, 1H); 2,20 – 2,12 (m, 1H); 1,58 – 1,48 (m, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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 (CH₂); 57,1 (CH); 45,3 (CH); 24,4 (CH₂).

IV *v*_{max}: 3296; 2929; 2852; 1600; 1486; 1452; 1261; 1032 cm⁻¹.

EM *m/z*: 329 (M)⁺; 331 (M+2); 300; 286; 284; 252; 224; 208; 193; 143; 131; 115; 91; 77.

- Composto **8b**: (3a*S*,4*R*,9b*S*)-8-bromo-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofuro[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,51 (d, 1H, *J*=2,4 Hz); 7,46 – 7,33 (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

Parte Experimental

Hz); 4,18 (sl, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,75 (d, 1H, $J=10,5$ Hz); 2,48 – 2,39 (m, 1H); 2,06 – 1,95 (m, 1H); 1,76 – 1,66 (m, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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 (CH₂); 57,6 (CH); 43,1 (CH); 28,7 (CH₂).

IV ν_{\max} : 3296; 2929; 2852; 1600; 1486; 1452; 1261; 1032 cm⁻¹.

EM m/z : 329 (M)⁺; 331 (M+2); 300; 286; 284; 252; 224; 208; 193; 143; 131; 115; 91; 77.

- Composto **9b**: (4a*S*,5*S*,10*bS*)-9-bromo-5-fenil-3,4,4a,5,6,10*b*-hexa-hidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,54 (d, 1H, $J= 2,3$ Hz); 7,48 – 7,27 (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); 3,72 – 3,32 (m, 2H); 2,26 – 2,02 (m, 1H); 1,62 – 1,19 (m, 4H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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 (CH₂); 59,1 (CH); 38,4 (CH); 25,2 (CH₂); 17,9 (CH₂). .

IV ν_{\max} : 3336; 2925; 2845; 1605; 1582; 1490; 1254; 1029 cm⁻¹.

EM m/z : 343 (M)⁺; 345 (M+2); 314; 300; 286; 284; 208; 193; 179; 143; 129; 115; 91; 77.

- Composto **10b**: (4a*S*,5*R*,10*bS*)-9-bromo-5-fenil-3,4,4a,5,6,10*b*-hexa-hidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,40 – 7,32 (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); 4,15 – 4,05 (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-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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 (CH₂); 54,9 (CH); 38,6 (CH); 24,0 (CH₂); 22,0 (CH₂).

IV ν_{\max} : 3336; 2925; 2845; 1605; 1582; 1490; 1254; 1029 cm⁻¹.

Parte Experimental

EM m/z : 343 (M)⁺; 345 (M+2); 314; 300; 286; 284; 208; 193; 179; 143; 129; 115; 91; 77. ESI-HRMS: m/z calcd para C₂₁H₂₆NO [M + H]⁺: 308,20089; encontrado 308,2008.

- Composto **8c**: (3a*S*,4*R*,9b*S*)-8-butyl-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofuro[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,49-7,37 (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); 2,59 – 2,40 (m, 3H); 2,01 (m, 1H); 1,72 (m, 1H); 1,63 – 1,52 (m, 2H); 1,42 – 1,29 (m, 2H); 0,92 (t, 3H, $J_1=$ 7,3 Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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 (CH₂); 58,1 (CH); 43,5 (CH); 34,8 (CH₂); 33,9 (CH₂); 28,9 (CH₂); 22,4 (CH₂); 14,0 (CH₃).

IV ν_{\max} : 3328; 2956; 2864; 1618; 1504; 1453; 1312; 1252; 1040 cm⁻¹.

EM m/z : 307 (M)⁺; 292; 262; 246; 222; 186; 170; 144; 131; 115; 91; 77. ESI-HRMS: m/z calcd para C₂₁H₂₆NO [M + H]⁺: 308,20089; encontrado 308,2008.

- Composto **9c**: (4a*S*,5*S*,10b*S*)-9-butyl-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,52 (d, 1H, $J=$ 7,5 Hz); 7,43 – 7,30 (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); 4,68 (s, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,46 (m, 1H); 2,35 (m, 2H); 2,18 (m, 1H); 1,65 – 1,30 (m, 8H); 0,95 (t, 3H, $J=$ 7,3 Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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).

IV ν_{\max} : 3342; 2929; 2855; 1619; 1509; 1362; 1260; 1033 cm⁻¹.

EM m/z : 321 (M)⁺; 306; 276; 262; 246; 232; 194; 170; 156; 144; 130; 115; 91; 77. ESI-HRMS: m/z calcd para C₂₂H₂₈NO [M + H]⁺: 322,21650; encontrado 322,2168.

Parte Experimental

- Composto **10c**: (4a*S*,5*R*,10b*S*)-9-butil-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,51 – 7,37 (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); 2,60 – 2,54 (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 (ppm) 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).

IV ν_{\max} : 3342; 2929; 2855; 1619; 1509; 1362; 1260; 1033 cm⁻¹.

EM m/z : 321 (M)⁺; 306; 276; 262; 246; 232; 194; 170; 156; 144; 130; 115; 91; 77.

ESI-HRMS: m/z calcd para C₂₂H₂₈NO [M + H]⁺: 322,21650; encontrado 322,2168.

- Composto **8d**: (3a*S*,4*R*,9b*S*)-8-flúor-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofuro[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,39 – 7,25 (m, 5H); 7,06 (dd, 1H, $J_1=9,1$ e $J_2=2,8$ Hz); 6,79 (ddd, 1H, $J_1=9,1$, $J_2=8,8$ e $J_3=3,0$ Hz); 6,51 (dd, 1H, $J_1=8,8$ e $J_2=4,6$ Hz); 4,50 (d, 1H, $J=5,3$ Hz); 3,96 (td, 1H, $J_1=8,3$, $J_2=8,3$ e $J_3=6,0$ Hz); 3,76 (dt, 1H, $J_1=9,1$, $J_2=9,1$ e $J_3=6,3$ Hz); 3,68 (d, 1H, $J=11,1$ Hz); 2,41 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

IV ν_{\max} : 3303; 2874; 2827; 1498; 1452; 1257; 1033 cm⁻¹.

EM m/z : 269 (M)⁺; 238; 224; 192; 164; 148; 135; 115; 91; 77. ESI-HRMS: m/z calcd para C₁₇H₁₇FNO [M + H]⁺: 270,12886; encontrado 270,1303.

- Composto **9d**: (4a*S*,5*S*,10b*S*)-9-flúor-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,41 – 7,36 (m, 5H); 7,10 (d, 1H, $J_1= 2,7$ Hz); 6,78 (dd, 1H, $J_1=8,5$ e $J_2=2,7$ Hz); 6,44 (d, 1H, $J_1= 8,5$ Hz); 5,20 (d, 1H, $J_1= 5,6$ Hz); 4,60 (d, 1H, $J_1= 2,7$ Hz); 3,57 (dd, 1H, $J_1=11,5$ e $J_2=2,7$ Hz); 4,39 (dt, 1H, $J_1= 11,5$ e $J_2= 2,7$ Hz); 2,10 (m, 1H); 1,62 -1,20 (m, 4H).

IV ν_{\max} : 3349; 2910; 2851; 1503; 1438; 1361; 1254; 1032 cm⁻¹.

Parte Experimental

EM m/z : 283 (M)⁺; 252; 238; 224; 212; 198; 162; 148; 135; 115; 91; 77. ESI-HRMS: m/z calcd para C₁₈H₁₉FNO [M + H]⁺: 284,14452; encontrado 284,1461.

- Composto **10d**: (4a*S*,5*R*,10*bS*)-9-flúor-5-fenil-3,4,4a,5,6,10*b*-hexa-hidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,40 – 7,32 (m, 5H); 6,95 (d, 1H, $J_1 = 2,7$ Hz); 6,80 (dd, 1H, $J_1 = 8,5$ e $J_2 = 2,7$ Hz); 6,44 (d, 1H, $J_1 = 8,5$ Hz); 4,65 (d, 1H, $J_1 = 10,7$ Hz); 4,32 (d, 1H, $J_1 = 2,7$ Hz); 4,10 (m, 1H); 3,68 (dt, 1H, $J_1 = 11,5$ e $J_2 = 2,7$ Hz); 2,10 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,60 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,35 (m, 1H).

IV ν_{\max} : 3349; 2910; 2851; 1503; 1438; 1361; 1254; 1032 cm⁻¹.

EM m/z : 283 (M)⁺; 252; 238; 224; 212; 198; 162; 148; 135; 115; 91; 77. ESI-HRMS: m/z calcd para C₁₈H₁₉FNO [M + H]⁺: 284,14452; encontrado 284,1461.

- Composto **7e**: (3a*S*,4*S*,9*bS*)-8-cloro-4-fenil-2,3,3a,4,5,9*b*-hexa-hidrofuro[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,47 – 7,30 (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-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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 (CH₂); 57,3 (CH); 45,4 (CH); 24,5 (CH₂).

IV ν_{\max} : 3293; 2928; 2877; 1606; 1486; 1453; 1261; 1033 cm⁻¹.

EM m/z : 285 (M)⁺; 287 (M+2); 256; 240; 208; 193; 180; 164; 151; 131; 115; 102; 91; 77.

- Composto **8e**: (3a*S*,4*R*,9*bS*)-8-cloro-4-fenil-2,3,3a,4,5,9*b*-hexa-hidrofuro[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,44 – 7,35 (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).

Parte Experimental

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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 (CH₂); 57,8 (CH); 43,2 (CH); 287 (CH₂).

IV ν_{\max} : 3293; 2928; 2877; 1606; 1486; 1453; 1261; 1033 cm⁻¹.

EM *m/z*: 285 (M)⁺; 287 (M+2); 256; 240; 208; 193; 180; 164; 151; 131; 115; 102; 91; 77.

- Composto **9e**:(4a*S*,5*S*,10*bS*)-9-cloro-5-fenil-3,4,4a,5,6,10*b*-hexa-hidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,41 – 7,30 (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); 1,53 – 1,43 (m, 2H); 1,32 (m, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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 (CH₂); 59,3 (CH); 38,6 (CH); 25,3 (CH₂); 18,0 (CH₂).

IV ν_{\max} : 3342; 2910; 2846; 1609; 1492; 1361; 1254; 1031 cm⁻¹.

EM *m/z*: 299 (M)⁺; 301 (M+2); 268; 254; 240; 228; 193; 180; 164; 128; 115; 102; 91; 77.

- Composto **10e**: (4a*S*,5*R*,10*bS*)-9-cloro-5-fenil-3,4,4a,5,6,10*b*-hexa-hidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,41 – 7,29 (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-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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 (CH₂); 54,9 (CH); 38,6 (CH); 23,9 (CH₂); 22,0 (CH₂).

IV ν_{\max} : 3342; 2910; 2846; 1609; 1492; 1361; 1254; 1031 cm⁻¹.

EM *m/z*: 299 (M)⁺; 301 (M+2); 268; 254; 240; 228; 193; 180; 164; 128; 115; 102; 91; 77.

Parte Experimental

- Composto **7f**: (3a*S*,4*S*,9b*S*)-8-iodo-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofuro[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,70 (d, 1H, *J*=1,9 Hz); 7,50 – 7,32 (m, 6H); 6,41 (d, 1H, *J*=8,6 Hz); 5,25 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 4,70 (d, 1H, *J*=3,0 Hz); 3,82 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 2,79 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,58 (m, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144,4 (C); 141,7 (C); 138,7 (CH); 136,9 (CH); 128,7 (2CH); 128,3 (2CH); 127,8 (CH); 125,2 (C); 117,0 (CH); 80,0 (C); 75,4 (CH); 66,3 (CH₂); 57,1 (CH); 45,4 (CH); 24,5 (CH₂).

IV ν_{\max} : 3296; 2933; 2870; 1735; 1596; 1485; 1452; 1298; 1262; 1031 cm⁻¹.

EM *m/z*: 377 (M)⁺; 249; 332; 300; 272; 256; 218; 205; 193; 179; 152; 129; 115, 104, 91, 77. ESI-HRMS: *m/z* calcd para C₁₇H₁₇INO [M + H]⁺: 378,03493; encontrado 378,0350.

- Composto **8f**: (3a*S*,4*R*,9b*S*)-8-iodo-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofuro[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): (ppm) δ 7,72 (d, 1H, *J*=2,0 Hz); 7,49 – 7,39 (m, 6H); 6,44 (d, 1H, *J*=8,6 Hz); 4,55 (d, 1H, *J*=5,0 Hz); 4,05 (dt, 1H, *J*₁=8,4, e *J*₂=6,2 Hz); 3,85 (dt, 1H, *J*₁=9,1 e *J*₂=5,9 Hz); 3,80 (d, 1H, *J*=11,1); 2,45 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 1,75 (m, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 145,0 (C); 141,2 (C); 139,6 (CH); 137,4 (CH); 128,8 (2CH); 128,2 (2CH); 126,4 (CH); 122,7 (C); 116,8 (CH); 79,0 (C); 75,5 (CH); 65,2 (CH₂); 57,6 (CH); 43,1 (CH); 28,7 (CH₂).

IV ν_{\max} : 3296; 2933; 2870; 1735; 1596; 1485; 1452; 1298; 1262; 1031 cm⁻¹.

EM *m/z*: 377 (M)⁺; 249; 332; 300; 272; 256; 218; 205; 193; 179; 152; 129; 115, 104, 91, 77. ESI-HRMS: *m/z* calcd para C₁₇H₁₇INO [M + H]⁺: 378,03493; encontrado 378,0350.

- Composto **10f**: (4a*S*,5*R*,10b*S*)-9-iodo-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexa-hidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,44 (d, 1H, *J*=2,1 Hz); 7,38 – 7,25 (m, 6H); 6,24 (d, 1H, *J*=8,6 Hz); 4,60 (d, 1H, *J*=10,6 Hz); 4,02 (m, 1H); 3,63 (dt, 1H, *J*₁=11,4 e *J*₂=2,3 Hz); 1,97 (m, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,57 (m, 1H); 1,27 (m, 1H); 1,18 (m, 1H).

Parte Experimental

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 143,6 (C); 142,3 (C); 139,6 (CH); 138,2 (CH); 129,1 (2CH); 128,5 (CH); 128,1 (2CH); 127,0 (C); 123,5 (C); 116,6 (CH); 74,2 (CH); 68,9 (CH₂); 55,2 (CH); 38,9 (CH); 24,4 (CH₂); 22,4 (CH₂).

IV ν_{\max} : 3339; 2926; 2826; 1734; 1596; 1490; 1254; 1029 cm⁻¹.

EM *m/z*: 391 (M)⁺; 362; 346; 332; 320; 270; 256; 233; 218; 205; 179; 143; 129; 115; 102, 91, 77. ESI-HRMS: *m/z* calcd para C₁₈H₁₉INO [M + H]⁺: 392,05058; encontrado 392,0505.

- Composto **7g**: (3a*S*,4*S*,9b*S*)-8-metóxi-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofuro[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,46 – 7,42 (m, 2H); 7,40 – 7,31 (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 e *J*₂ = 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 (ppm) 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).

IV ν_{\max} : 3296; 2925; 2858; 1602; 1502; 1247; 1037 cm⁻¹.

EM *m/z*: 281 (M)⁺; 266; 253; 236; 204; 193; 176; 160; 131; 115; 91; 77.

- Composto **8g**: (3a*S*,4*R*,9b*S*)-8-metóxi-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexa-hidrofuro[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,48 – 7,44 (m, 2H); 7,40 – 7,35 (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 (ppm) 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).

Parte Experimental

IV ν_{\max} : 3294; 2930; 2857; 1602; 1505; 1247; 1037 cm^{-1} .

EM m/z : 281 (M)⁺; 266; 253; 236; 204; 193; 176; 160; 131; 115; 91; 77.

- Composto **9g**: (4a*S*,5*S*,10*bS*)-9-metóxi-5-fenil-3,4,4a,5,6,10*b*-hexa-hidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,43 – 7,34 (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); 1,64 – 1,41 (m, 3H); 1,31 (m, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 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).

IV ν_{\max} : 3362; 2937, 2858; 1733; 1612; 1509; 1453; 1233; 1029 cm^{-1} .

EM m/z : 295 (M)⁺; 237; 225; 160; 142; 115; 91; 77.

- Composto **10g**: (4a*S*,5*R*,10*bS*)-9-metóxi-5-fenil-3,4,4a,5,6,10*b*-hexa-hidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolina.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,44 – 7,40 (m, 2H); 7,39 – 7,34 (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).

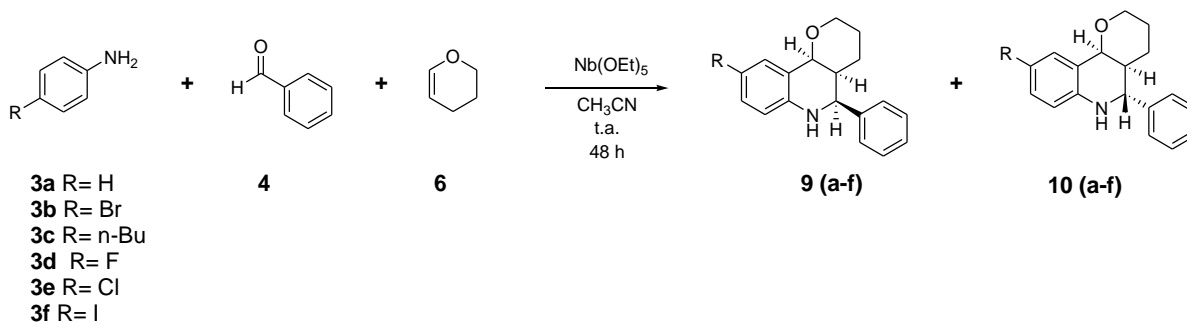
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 152,0 (C); 142,4 (C); 139,1 (C); 128,6 (2 CH); 127,8 (2 CH); 127,8 (CH); 121,3 (C); 116,9 (CH); 115,5 (CH); 114,8 (CH); 74,6 (CH); 68,5 (CH₂); 55,9 (CH₃); 55,2 (CH); 39,0 (CH); 24,2 (CH₂); 22,1 (CH₂).

IV ν_{\max} : 3360; 2939, 2858; 1740; 1615; 1509; 1445; 1229; 1030 cm^{-1} .

EM m/z : 295 (M)⁺; 237; 225; 160; 142; 115; 91; 77.

Parte Experimental

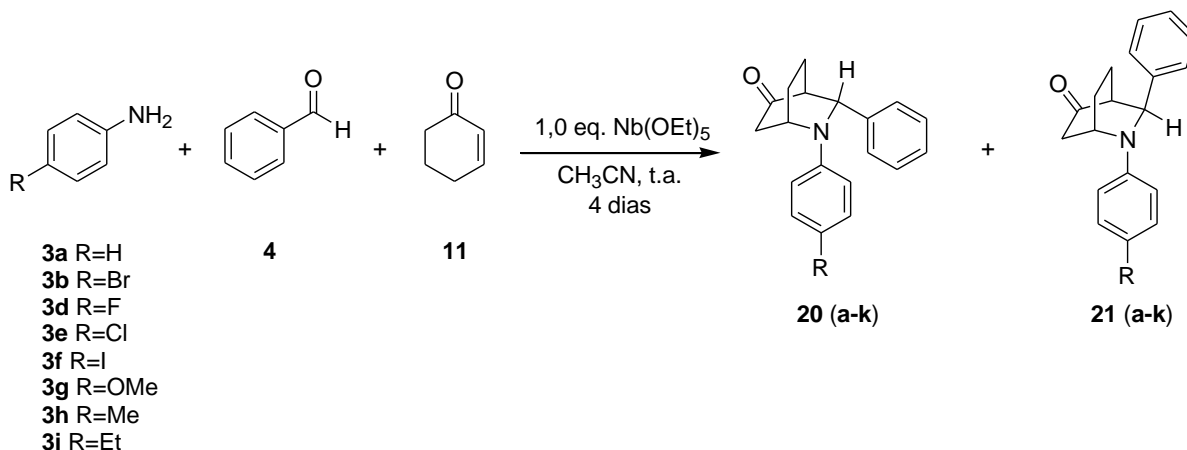
4.2. Procedimento geral para as reações multicomponentes de Povarov para a preparação de derivados de tetra-hidroquinolinas, utilizando $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ como catalisador.



Procedimento: Para uma solução de $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ [1 eq., 0,318 g,] dissolvidos em 2,0 mL de acetonitrila anidra (CH_3CN) foi adicionado uma solução contendo os correspondentes derivados de anilina utilizados {**3(a-f)**} (1,0 mmol), benzaldeído (**4**) (1,0 mmol) e 2,3-di-hidropirano (1,0 mmol) (**6**) dissolvidos em 3 mL de solvente anidro (CH_3CN). A reação foi realizada em atmosfera inerte de N_2 , a temperatura ambiente e em constante agitação. Os tempos reacionais são todos de 48 horas, independente do derivado de anilina utilizado. A reação foi cessada pela adição de água destilada e extraída com acetato de etila (EtOAc) (3 x 20 mL), as fases foram separadas, e a fase orgânica lavada com soluções saturadas de NaHCO_3 (1 x 10 mL) e NaCl (1 x 10 mL). 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.

Parte Experimental

4.3. Procedimento geral para as reações multicomponentes para a preparação de derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona, utilizando $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ como catalisador.



Procedimento: Para uma solução de $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ [1eq., 0,318g] dissolvidos em 2,0 mL de acetonitrila anidra (CH_3CN) foi adicionado uma solução contendo os correspondentes derivados de anilina utilizados {**3(a, b, d, e, f, g, h, i, j, k)**} (1,0 mmol), benzaldeído (**4**) (1,0 mmol) e 2-ciclo-hexenona (1,0 mmol) (**11**) dissolvidos em 3 mL de solvente anidro (CH_3CN). A reação foi realizada em atmosfera inerte de N_2 , a temperatura ambiente e em constante agitação. Os tempos reacionais foram de 4 dias. A reação foi cessada pela adição de água destilada e extraída com acetato de etila (EtOAc) (3 x 20 mL), as fases foram separadas, e a fase orgânica lavada com soluções saturadas de NaHCO_3 (1 x 10 mL) e NaCl (1 x 10 mL). 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.

Dados Espectroscópicos:

Composto **20a**: 3-Endo-fenil-2-fenil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN -¹H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,25 – 7,08 (m, 7H); 6,67 (t, 1H, $J_1=J_2=7,3\text{Hz}$); 6,39 (d, 2H, $J_1=8,1\text{Hz}$); 4,59 (d, 1H, $J_1=2,8\text{Hz}$); 4,48 (m, 1H); 2,76 – 2,66 (m, 2H); 2,39 (dd, 1H, $J_1=19,0$ e $J_2=2,5$); 2,23 (m, 1H); 2,11 – 1,93 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Parte Experimental

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 211,8 (C=O); 148,1 (C); 141,7 (C); 129,3 (2CH); 129,0 (2CH); 127,6 (CH); 125,6 (2CH); 117,7 (CH); 113,3 (2CH); 65,9 (CH); 52,2 (CH); 48,5 (CH); 45,9 (CH₂); 22,9 (CH₂); 22,6 (CH₂).

IV ν_{\max} : 1723; 1595; 1501; 748; 693 cm⁻¹.

Composto **21a**: 3-Exo-fenil-2-fenil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,35 – 7,05 (m, 7H); 6,65 (t, 1H, $J_1=J_2=7,3$ Hz); 6,53 (d, 2H, $J_1=8,1$ Hz); 4,70 (d, 1H, $J_1=2,5$ Hz); 4,49 (m, 1H); 2,71 (dt, 1H, $J_1=18,4$ e $J_2=J_3=3,3$ Hz); 2,64 (dd, 1H, $J_1=5,8$ e $J_2=3,0$ Hz); 2,35 (dd, 1H, $J_1=18,7$ e $J_2=1,8$ Hz); 2,19 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,69 – 1,54 (m, 2H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 213,7 (C=O); 148,2 (c); 140,0 (c); 129,3 (2CH); 128,4 (2CH); 127,4 (CH); 126,1 (2CH); 117,7 (CH); 113,1 (2CH); 62,4 (CH); 51,0 (CH); 48,1 (CH); 42,3 (CH₂); 26,0 (CH₂); 16,3 (CH₂).

IV ν_{\max} : 1718; 1593; 1494; 1221; 746; 690 cm⁻¹.

Composto **20b**: 3-Endo-fenil-2(4-bromo-fenil) -2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,30 – 7,15 (m, 5H); 6,93 – 6,88 (m, 2H); 6,48 – 6,43 (m, 2H); 4,49 (d, 1H, $J_1=2,5$ Hz); 4,42 (m, 1H); 2,75 – 2,65 (m, 2H); 2,39 (dd, 1H, $J_1=18,9$ e $J_2=2,9$ Hz); 2,16 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 1,73 – 1,65 (m, 2H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 211,2 (C=O); 147,0 (C); 141,0 (C) 132,0 (2CH); 129,1 (2CH); 127,8 (CH); 125,5 (2CH); 115,0 (2CH); 109,9 (C); 65,9 (CH); 52,1 (CH); 48,8 (CH); 45,7 (CH₂); 22,8 (CH₂); 22,5 (CH₂).

IV ν_{\max} : 1727; 1588; 1490; 700; 669 cm⁻¹.

Composto **21b**: 3-Exo-fenil-2(4-bromo-fenil) -2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,40 – 7,30 (m, 5H); 7,23 – 7,19 (m, 2H); 6,48 – 6,45 (m, 2H); 4,71 (d, 1H, $J_1=2,3$ Hz); 4,49 (m, 1H); 2,74 2,68 (m, 2H); 2,42 (dd, 1H $J_1=18,7$ e $J_2=1,7$); 2,25 (m, 1H); 1,91 (m 1H); 1,72 – 1,68 (m, 2H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 213,2 (C=O); 147,1 (C); 139,3 (C) 132,0 (2CH); 129,0 (2CH); 127,6 (CH); 126,1 (2CH); 114,7 (2CH); 109,7 (C); 62,3 (CH); 50,9 (CH); 48,5 (CH); 42,3 (CH₂); 25,9 (CH₂); 16,2 (CH₂).

IV ν_{\max} : 1723; 1589; 1488; 803; 694 cm⁻¹.

Parte Experimental

Composto **20d**: 3-Endo-fenil-2(4-flúor-fenil) -2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,30 – 7,15 (m, 5H); 6,84 – 6,76 (m, 2H); 6,53 – 6,48 (m, 2H); 4,52 (d, 1H, $J_1=2,5$ Hz); 4,38 (m, 1H); 2,73 – 2,68 (m, 2H); 4,45 (dd, 1H, $J_1=18,7$ e $J_2=2,5$ Hz); 2,19 (m, 1H); 2,10 – 1,95 (m, 2H); 1,68 (m, 1H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 211,6 (C=O); 155,82 (C-F, $J_1=236,4$ Hz); 145,0 (C) 141,6 (C); 129,0 (2CH); 127,7 (CH); 125,6 (2CH); 115,8 (CH); 115,5 (CH); 114,3 (CH); 114,2 (CH); 66,3 (CH); 52,2 (CH); 49,3 (CH); 46,0 (CH₂); 22,6 (CH₂); 22,5 (CH₂).

IV ν_{\max} : 1730; 1509; 1264; 731, 702 cm⁻¹.

Composto **21d**: 3-Exo-fenil-2(4-flúor-fenil) -2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,35 – 7,25 (m, 5H); 6,80 – 6,75 (m, 2H); 6,46 – 6,46 (m, 2H); 4,64 (d, 1H, $J_1=2,0$ Hz); 4,39 (m, 1H); 2,70 – 2,60 (m, 2H); 2,34 (dd, 1H, $J_1=18,7$ e $J_2=1,8$ Hz); 2,20 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,67 – 1,58 (m, 2H);

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 213,6 (C=O); 155,7 (C-F, $J_1=236,4$ Hz); 144,7 (C) 139,9 (C); 128,9 (2CH); 127,5 (CH); 126,1 (2CH); 115,8 (CH); 115,6 (CH); 114,0 (CH); 113,9 (CH); 62,7 (CH); 51,0 (CH); 48,8 (CH); 42,0 (CH₂); 26,2 (CH₂); 16,2 (CH₂).

IV ν_{\max} : 1724; 1507; 1226; 747; 702 cm⁻¹.

Composto **20e**: 3-Endo-fenil-2(4-cloro-fenil) -2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,32 – 7,22 (m, 5H); 7,12 – 7,07 (m, 2H); 6,63 – 6,55 (m, 2H); 4,61 (d, 1H, $J_1=2,8$ Hz); 4,49 (m, 1H); 2,81- 2,74 (m, 2H); 2,47 (dd, 1H, $J_1=18,9$ e $J_2=2,8$ Hz); 2,25 (m, 1H); 2,15 – 2,05 (m, 2H); 1,75 (m, 1H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 146,6 (C=O); 141,1 (C); 129,2 (2CH) 129,1 (2CH); 127,7 (CH); 125,5 (CH); 122,6 (C); 116,2 (C); 114,5 (2CH); 65,9 (CH); 52,1 (CH); 48,9 (CH); 45,8 (CH₂); 22,7 (CH₂); 22,5 (CH₂).

IV ν_{\max} : 1729; 1494; 1264; 733; 701 cm⁻¹.

Composto **21e**: 3-Exo-fenil-2(4-cloro-fenil) -2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,40 – 7,31 (m, 5H); 7,10 – 7,05 (m, 2H); 6,53 – 6,48 (m, 2H); 4,73 (d, 1H, $J_1=2,3$ Hz); 4,49 (m, 1H); 2,75 – 2,68 (m, 2H); 2,42 (dd, 1H, $J_1=18,7$ e $J_2=1,8$); 2,25 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); 1,76 – 1,64 (m, 2H).

Parte Experimental

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 213,3 (C=O); 146,7 (C); 139,4 (C) 129,1 (2CH); 129,0 (2CH); 127,6 (CH); 126,1 (2CH); 122,6 (C); 114,2 (2CH); 62,4 (CH); 50,9 (CH); 48,5 (CH); 42,3 (CH₂); 25,9 (CH₂); 16,2 (CH₂).

IV ν_{max}: 1725; 1494; 1264; 734; 702 cm⁻¹.

Composto **20f**: 3-Endo-fenil-2(4-iodo-fenil) -2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,44 – 7,39 (m 2H); 7,34 – 7,24 (m, 5H); 6,45 – 6,40 (m, 2H); 4,61 (d, 1H, *J*₁=2,8 Hz); 4,49 (m, 1H); 2,82 – 2,70 (m, 2H); 2,46 (dd, 1H, *J*₁=18,9 e *J*₂=2,8 Hz); 2,23 (m, 1H); 2,14 – 2,01 (m, 2H); 1,75 (m, 1H);

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 211,2 (C=O); 147,6 (C); 140,9 (C) 137,8 (2CH); 129,1 (2CH); 127,8 (CH); 125,5 (2CH); 115,6 (2CH); 79,0 (C); 65,7 (CH); 52,1 (CH); 48,8 (CH); 45,7 (CH₂); 22,8 (CH₂); 22,5 (CH₂).

IV ν_{max}: 1724; 1487; 1272; 799; 703; 500 cm⁻¹.

Composto **21f**: 3-Exo-fenil-2(4-iodo-fenil) -2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,41 – 7,35 (m, 5H); 7,32 – 7,29 (m, 2H); 6,39 – 6,34 (m, 2H); 4,72 (d, 1H, *J*₁=2,5 Hz); 4,49 (m, 1H); 2,71 (m, 2H); 2,42 (dd, 1H, *J*₁=18,7 e *J*₂=1,8 Hz); 2,25 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); 1,75 – 1,63 (m, 2H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 213,1 (C=O); 147,6 (C); 139,2 (C) 138,0 (2CH); 129,0 (2CH); 127,6 (CH); 126,0 (2CH); 115,4 (2CH); 79,0 (C); 62,2 (CH); 51,0 (CH); 48,3 (CH); 42,4 (CH₂); 25,4 (CH₂); 16,2 (CH₂).

IV ν_{max}: 1725; 1488; 1283; 798; 701; 497 cm⁻¹.

Composto **20g**: 3-Endo-fenil-2-(4-metóxi-fenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,32 – 7,21 (m, 5H); 6,83 – 6,73 (m, 2H); 6,65 – 6,58 (m, 2H); 4,58 (d, 1H, *J*₁=2,5 Hz); 4,44 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 2,81 – 2,71 (m, 2H); 2,46 (dd, 1H, *J*₁=18,7 e *J*₂=2,5 Hz); 2,31 – 2,23 (m, 1H); 2,16 – 2,05 (m, 2H); 1,88 – 1,70 (m, 1H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 212,0 (C=O); 152,1 (C); 142,5 (C); 142,2 (C); 128,9 (2CH); 127,5 (CH); 125,7 (2CH); 114,7 (2CH); 114,5 (2CH); 66,2 (CH); 55,7 (CH₃); 52,3 (CH); 49,3 (CH); 46,2 (CH₂); 22,7 (CH₂); 22,3 (CH₂).

IV ν_{max}: 1727; 1510; 1264; 731; 703 cm⁻¹.

Parte Experimental

Composto **21g**: 3-Exo-fenil-2-(4-metóxi-fenil)-2-azabicciclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,45 – 7,27 (m, 5H); 6,77 – 6,73 (m, 2H); 6,58 – 6,52 (m, 2H); 4,70 (d, 1H, $J_1=2,0$ Hz); 4,46 – 4,43 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 2,76 (dt, 1H, $J_1=3,0$ e $J_2=J_3=18,7$ Hz); 2,67 (m, 1H); 2,38 (dd, 1H, $J_1=18,7$ e $J_2=1,8$ Hz); 2,27 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,72 (m, 2H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 214,0 (C=O); 152,0 (C); 142,7 (C); 140,4 (C); 128,8 (2CH); 127,4 (CH); 126,3 (2CH); 114,9 (2CH); 114,3 (2CH); 66,7 (CH); 55,7 (CH₃); 51,1 (CH); 48,8 (CH); 41,9 (CH₂); 26,3 (CH₂); 16,3 (CH₂).

IV ν_{\max} : 1729; 1508; 1267; 729; 700 cm⁻¹.

Composto **20h**: 3-Endo-fenil-2(4-metil-fenil) -2-azabicciclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,31 – 7,22 (m, 5H); 7,01 – 6,96 (d, 2H, $J_1=8,3$ Hz); 6,60 – 6,56 (m, 2H); 4,62 (d, 1H, $J_1=2,5$ Hz); 4,51 (m, 1H); 2,80 – 2,72 (m, 2H); 2,46 (dd, 1H, $J_1=18,7$ e $J_2=2,5$ Hz); 2,28 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,15 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 1,75 (m, 1H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 212,0 (C=O); 145,9 (C); 141,9 (C); 129,8 (2CH); 128,9 (2CH); 127,5 (CH); 127,0 (C); 126,0 (2CH); 113,4 (2CH); 65,9 (CH); 52,2 (CH); 48,7 (CH); 45,9 (CH₂); 22,7 (CH₂); 22,5 (CH₂); 20,2 (CH₃).

IV ν_{\max} : 1729; 1516; 1264; 732; 703 cm⁻¹.

Composto **21h**: 3-Exo-fenil-2(4-metil-fenil) -2-azabicciclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,42 – 7,27 (m, 5H); 6,96 (d, 2H, $J_1=1,41$ Hz); 6,51 (d, 2H, $J_1=8,6$ Hz); 4,74 (d, 1H, $J_1=1,8$ Hz); 4,51 (m, 1H); 2,75 (dt, 1H, $J_1=18,7$ e $J_2=J_3=3,0$ Hz); 2,69 (dd, 1H, $J_1=5,6$ e $J_2=2,8$ Hz); 2,42 (dd, 1H, $J_1=18,9$ e $J_2=1,8$ Hz); 2,25 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 1,89 (m, 1H); 1,75 – 1,62 (m, 2H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 213,9 (C=O); 146,0 (C); 140,2 (C); 129,9 (2CH); 128,8 (2CH); 127,4 (CH); 126,9 (C); 126,2 (2CH); 113,1 (2CH); 62,4 (CH); 51,0 (CH); 48,3 (CH); 42,1 (CH₂); 26,1 (CH₂); 20,2 (CH₂); 16,4 (CH₃).

IV ν_{\max} : 1724; 1517; 1264; 732; 703 cm⁻¹.

Composto **20i**: 3-Endo-fenil-2(4-etil-fenil) -2-azabicciclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,32 – 7,22 (m, 5H); 7,01 (m, 2H, $J_1=8,8$ Hz); 6,60 (m, 2H); 4,63 (d, 1H, $J_1=2,8$ Hz); 4,12 (m, 1H); 2,79 – 2,72 (m, 2H); 2,53 (q,

Parte Experimental

2H, $J_1=15,2$ e $J_2=7,6$ Hz); 2,47 (dd, 1H, $J_1=18,9$ e $J_2=2,8$ Hz); 2,28 (m, 1H); 2,13 (m, 1H); 1,73 (m, 1H); 1,26 (m, 1H); 1,17 (t, 3H, $J_1=J_2=7,6$ Hz).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 212,0 (C=O); 146,1 (C); 142,0 (C); 133,5 (C); 128,9 (2CH); 128,6 (2CH); 127,5 (CH); 125,6 (2CH); 113,4 (2CH); 66,0 (CH); 52,3 (CH); 48,6 (CH); 46,0 (CH₂); 27,7 (CH₂); 22,7 (CH₂); 22,6 (CH₂); 15,7 (CH₃).

IV ν_{\max} : 1728; 1514; 1265; 731; 701 cm⁻¹.

Composto **21i**: 3-Exo-fenil-2(4-etil-fenil) -2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,42 – 7,25 (m, 5H); 6,99 (d, 2H, $J_1=8,8$ Hz); 6,54 (m, 2H); 4,74 (d, 1H, $J_1=2,3$ Hz); 4,52 (m, 1H); 2,76 (dt, 1H, $J_1=18,7$, $J_2=J_3=3,0$); 2,69 (dd, 1H, $J_1=5,8$, $J_2=2,8$ Hz); 2,50 (q, 2H $J_1=15,2$, $J_2=7,6$ Hz); 2,39 (dd, 1H, $J_1=18,7$ e $J_2=1,8$ Hz); 2,25 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,72 (m, 1H); 1,64 – 1,56 (m, 2H); 1,15 (t, 3H, $J_1=J_2=7,6$ Hz).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 213,9 (C=O); 146,2 (C); 140,3 (C); 133,5 (C); 128,8 (2CH); 128,6 (2CH); 127,4 (CH); 126,2 (2CH); 113,1 (2CH); 62,5 (CH); 51,0 (CH); 48,2 (CH); 42,2 (CH₂); 27,7 (CH₂); 26,1 (CH₂); 16,4 (CH₂); 15,7 (CH₃).

IV ν_{\max} : 1728; 1514; 1265; 731; 702 cm⁻¹.

5. Conclusões

5. Conclusões

Primeiramente, é possível concluir que o NbCl_5 é um bom promotor para RMC de Povarov para a síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas, promovendo a síntese em baixos tempos reacionais e ótimos rendimentos. É importante frisar também a alta estereoseletividade deste catalisador.

Outra conclusão obtida em nossos estudos é que o $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ também promove a síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas, em uma típica RMC de Povarov, entretanto a reação se processa com baixo rendimento e em altos tempos reacionais, se comparados aos resultados obtidos com NbCl_5 .

Pode-se concluir também, que o $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ promove as reações entre derivados de anilina, benzaldeído e 2-ciclo-hexenona, para a síntese dos derivados de 2,3-diaril-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona ao invés dos derivados de fenantrodinonas esperados, as reações são promovidas em moderados tempos reacionais, com ótimos rendimentos e moderados excessos diastereoisoméricos.

Por fim, conclui-se que a utilização da correlação de dados experimentais e teóricos de ressonância magnética nuclear para elucidação inequívoca se mostrou uma ferramenta muito útil e confiável para os derivados de tetra-hidroquinolinas.

6. REFERÊNCIAS

Referências

AGRAWAL, P .K. NMR spectroscopy in the structural elucidation of oligosaccharides and glycosides. **Phytochemistry**, Oxford, v.31, p.3307, 1992.

AKHMEDKHODZHAEVA, Kh. S.; BESSONOVA, I. A. Some data on the relation between chemical structure and estrogen activity in a series of quinoline alkaloids. **Doklady Akademii Nauk UzSSR**, [s.l.], p.34, 1982.

ANDRADE, C. K. Z. Niobium Pentachloride in Organic Synthesis: Applications and Perspectives. **Current Organic Synthesis**, Bussum. v.1, p. 333, 2004.

ANDRADE, C. K.. Z. et al. Recent Applications of Niobium Catalysts in Organic Synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, Bussum,v. 3, p. 271, 2006.

ARAI, K. et al. The development of Scalemic Multidentate Niobium Complexes as catalysts for the Highly Stereoselective Ring Opening of meso-Epoxides and meso-Aziridines. **Journal of the American Chemistry Society**, Washington,v. 129, p. 8103, 2007.

ASTUDILLO, S.et al. An efficient synthesis of 2,3-diaryl-2-azabicyclooctanones via BiCl₃-catalysed three-component aza-Diels-Alder reaction. **Letters in Organic Chemistry**, Bussum, v.5, p.559, 2008.

BABU, G. et al. Indium trichloride (InCl₃) catalyzed imino Diels-Alder reactions: an efficient synthesis of cyclopentaquinolines, azabicyclooctanones and azabicyclononanes. **Tetrahedron**, Oxford, v.54, p.1627, 1998.

BABU, G.; PERUMAL, P. T. Imino Diels-Alder reactions catalyzed by indium trichloride (InCl₃).Facile synthesis of quinoline and phenanthridinone derivatives.**Tetrahedron Letters**, Oxford, v.38, p.5025, 1997.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. V. Systematic optimization of exchange-correlation functional. **Journal of Chemical Physics**, [s.l.], v.107, p.8554, 1997.

BIENAYMÉ, H. et al. Maximizing Synthetic Efficiency: Multi-component Transformations Lead the Way. **Chemistry: A European Journal**,Weinheim,v.6, p.3321, 2000.

BORKIN, D. et al. Heteropoly acid-catalyzed microwave-assisted three-component aza-Diels-Alder cyclizations: diastereoselective synthesis of potential drug candidates for Alzheimer's disease. **Organic and Biomolecular Chemistry**,Cambridge, v.9, p.1394, 2011.

BRADLEY, D. C. et al. Nuclear Magnetic Resonance Studies on Niobium and Tantalum Penta-alkoxides. **Journal of the Chemical Society (A)**,[s.l.], p.219, 1968.

Referências

- CAMPS, P. et al. Pyrano[3,2-c]quinoline-6-Chlorotacrine Hybrids as a Novel Family of Acetylcholinesterase- and β -Amyloid-Directed Anti-Alzheimer Compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v.52, p.5365, 2009.
- CARLING, R. W. et al. 2-Carboxytetrahydroquinolines. Conformational and stereochemical requirements for antagonism of the glycine site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v.35, p.1942, 1992.
- CAWTHON, D. E. et al. Quantitative analysis of phosphoproteins in a Parkinson's disease model using phosphoprotein isotope-coded solid-phase tags. **American Journal of Neuroprotection and Neuroregeneration**, Valencia, v.1, p.98, 2005.
- CIMINO, P.; et al. Comparison of different theory models and basis sets in the calculation of ^{13}C NMR chemical shifts of natural products G. **Magnetic Resonance in Chemistry**, Chichester, v.42, p.S26, 2004.
- CONNOR, S. J. The catalytic asymmetric Strecker reaction: ketimines continue to join the fold. **Angewandte Chemie**, Weinheim, v.47, p. 1176, 2008.
- CONSTANTINO, M. G. **Química Orgânica**, v. 1, 2004.
- CORDIER, C. et al. Natural products as an inspiration in the diversity-oriented synthesis of bioactive compound libraries. **Natural Product Reports**, Cambridge v.25, p.719, 2008.
- COSTANTINO, U. et al. Direct aza-Diels-Alder reaction in water catalyzed by layered α -zirconium hydrogen phosphate and sodium dodecyl sulfate. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, p.1214, 2009.
- DESIMONI, G. et al. News from the 80-Year-Old Passerini Variant of the Friedel Crafts Alkylation of Indole. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, p.6232, 2008.
- DIELS, O.; ALDER, K. Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, Weinheim, v. 460, p.98, 1928.
- DNPM (Departamento Nacional de Produção Mineral), Sumário Mineral 2012. Disponível em: <https://sistemas.dnpm.gov.br/publicacao/mostra_imagem.asp?IDBancoArquivoArquivo=7400> Acesso em: 23 de agosto de 2013.
- DNPM (Departamento Nacional de Produção Mineral). Disponível em: <https://sistemas.dnpm.gov.br/publicacao/mostra_imagem.asp?IDBancoArquivoArquivo=3976>. Acesso em 15 de jul. 2013.
- DOMLING, A.; UGI, I. Multicomponent reactions with isocyanides. **Angewandte Chemie**, Weinheim, v.39, p.3168, 2000.

Referências

DONDONI A. et al. Hantzsch-Type Three-Component Approach to a New Family of Carbon-Linked Glycosyl Amino Acids. Synthesis of C-Glycosylmethyl Pyridylalanines. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v.72, p. 7677, 2007.

DONDONI, A.; MASSI, A. Design and Synthesis of New Classes of Heterocyclic C-Glycoconjugates and Carbon-Linked Sugar and Heterocyclic Amino Acids by Asymmetric Multicomponent Reactions (AMCRs). **Accounts of Chemical Research**, Washington, v.39, p.451, 2006.

DUNBAR, P. G. et al. Design, Synthesis, and Neurochemical Evaluation of 2-Amino-5-(alkoxycarbonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridines and 2-Amino-5-(alkoxycarbonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidines as M1 Muscarinic Receptor Agonists. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v.37, p.2774, 1994.

DUNNING Jr., T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. **Journal of Chemical Physics**, [s.l.], v.90, p.1007, 1989.

D'SOUZA, D.; MULLER, T. J. Multi-component syntheses of heterocycles by transition-metal catalysis. **Chemical Society Reviews**, Cambridge, v. 36, p. 1095, 2007.

ECKERT, J. et al. Niobium and Niobium Compounds. **Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry**, Weinheim, v. A17, p. 251, 1996.

FABER, K. et al. Non-steroidal antiinflammatory agents. 1. Synthesis of 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-ylalkanoic acids by the Wittig reaction of quinisatins. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, Hoboken, v.21, p.1177, 1984.

FAIRBROTHER, F. **The Chemistry of Niobium and Tantalum**, Elsevier Publishing Company: Amsterdam, London, New York, 1967.

FRISCH, M. J., TRUCKS, G. W., SCHLEGEL, H. B., et. al., **Gaussian 09, Revision A.1**, Inc., Wallingford CT, 2009.

GORE, V. K. et al. Structure-activity relationship (SAR) investigations of tetrahydroquinolines as BKCa agonists. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, Oxford, v.20, p.1491, 2010.

GREENWOOD, N. N. Vanadium to niobium: from confusion through clarity to complexity. **Catalysis Today**, Amsterdam, v.78, p.5, 2003.

GRIGOS, V. I. et al. Reactions of Schiff bases with vinyl alkyl ethers. **Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya**, Moscow, p.2163, 1965.

GROSSE, A. V. et al. Niobium metal halide catalysts for hydrocarbon reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v.1, p.559, 1937.

Referências

HATCHETT, C. **Philosophical Transactions of the Royal Society**, Londres, p. 49, 1802. Disponível em : <<http://www.jstor.org/stable/107114>>. Acesso em 04 jul. 2013.

HE, Y. H. et al. Enzyme-Catalyzed Direct Three-Component Aza-Diels-Alder Reaction Using Hen Egg White Lysozyme. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v.77, p.200, 2012.

HIRAO, T. Vanadium in Modern Organic Synthesis. **Chemistry Reviews**, Tunbridge Wells, v.97, p. 2707, 1997.

HUANG, L.; CHEN, L; JIN, C.; SU, W. An efficient synthesis of 2,3-diaryl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ones and their acetylcholinesterase inhibitory activity. **Chinese Chemical Letters**, Londres, v. 24, p. 347, 2013.

HULME, C.; GORE, V. Multi-component reactions: emerging chemistry in drug discovery from xylocain to crixivan. **Current Medicinal Chemistry**, Bussum, v. 10, p.51, 2003.

ISAMBERT, N.; LAVILLA, R. Heterocycles as key substrates in multicomponent reactions: the fast lane towards molecular complexity. **Chemistry: A European Journal**, Weinheim, v. 14, p. 8444, 2008.

JOHNSON, J. V. et al. 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidines and analogs as antibacterial agents. 12. 1,2-Dihydroquinolymethyl analogs with high activity and specificity for bacterial dihydrofolate reductase. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v.32, p.1942, 1989.

JURCIK, V. et al. Niobium-Catalyzed Highly Enantioselective Aza-Diels–Alder Reactions. **Advanced Synthesis and Catalysis**, Weinheim, v.350, p.647, 2008.

KADIEVA, M. G. et al. neurotoxins and drugs for the treatment of Parkinson's Disease. Part I: Neurotoxins, levodopa, and agents influencing dopamine metabolism. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, Nova Iorque, v.39, p.453, 2005.

KALINSKI, C. et al. Multicomponent reactions as a powerful tool for generic drug synthesis. **Synthesis**. v.24, p.4007, 2008.

KANAI, M. et al. Recent progress in Lewis acid-Lewis base bifunctional asymmetric catalysis. **Pure Applied Chemistry**, Berlin, v. 77, p.2047, 2005.

KAPPE, C. O.; STADLER, A. The Biginelli dihydropyrimidinone synthesis. **Organic Reactions**, Hoboken, v.63, p.1, 2004.

KOBAYASHI S. et al. A Novel Dinuclear Chiral Niobium Complex for Lewis Acid Catalyzed Enantioselective Reactions: Design of a Tridentate Ligand and Elucidation of the Catalyst Structure. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v.44, p.761, 2005.

KOBAYASHI, S. New types of Lewis acids used in organic synthesis. **Pure Applied Chemistry**, Berlin, v.70, p.1019, 1998.

LACERDA Jr. et al., V. The Growing Impact of Niobium in Organic Synthesis and Catalysis. **Aldrichimica Acta**, Milwaukee, v.45, p.19, 2012.

LANARI, D.; MONTARI, F.; MARMOTINI, F.; PIERMATTI, O.; ORRÙ, M.; VACCARO, L. New zirconium hydrogen phosphate alkyl and/or aryl phosphonates with high surface area as heterogeneous Bronsted acid catalysts for aza-Diels-Alder reaction in aqueous medium. **Journal Catalysis**, Maryland Heights, v.277, p.80, 2011.

LEE, J. D. Química inorgânica não tão concisa. Tradução da 5ª Ed. Inglesa. Editora Blucher. p.352-359, 1999.

LIN, C. et al. Stereoselective Three-Component Synthesis of trans-endo-Decahydroquinolin-4-one Derivatives from Aldehydes, Aniline, and Acetylcyclohexene. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v.71, p.6588, 2006.

LIU, H.; CUN, L. F.; MI, A. Q.; JIANG, Y. Z.; GONG, L. Z. Enantioselective Direct Aza Hetero-Diels-Alder Reaction Catalyzed by Chiral Bronsted Acids. **Organic Letters**, Washington, v.8, p.6023, 2006.

MA, Y. et al. Lanthanide Chloride Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction. One-Pot Synthesis of Pyrano[3,2-c]- and Furo[3,2-c]quinolines. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v.64, p.6462, 1999.

MANSOOR, S. S. et al. Silica-supported perchloric acid (HClO₄-SiO₂): a mild, reusable and highly efficient heterogeneous catalyst for multicomponent synthesis of 1,4-dihydropyridines via unsymmetrical Hantzsch reaction. **Research on Chemical Intermediates**, Dordrecht, 2012.

MARANA, N. L. "Preparação e Caracterização Estrutural de Complexos Quirais de Nióbio, utilizando Álcoois Terpênicos Quirais como Ligantes." Dissertação de mestrado, UNESP, Bauru, 2013 (Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva-Filho).

MAURI, F.; PFROMMER, B. G.; LOUIE, S. G. Ab initio theory of NMR chemical shifts in solids and liquids. **Physical Review Letters**, [s.l.], v.77, p.5300, 1996.

MCLAUGHLIN, M. J. et al. Total syntheses of pyranoquinoline alkaloids: simulenoline, huajiaosimuline, and (+/-)-7-demethoxyzanthodioline. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v.66, p.1049, 2001.

MORALE, M. C. et al. Estrogen, neuroinflammation and neuroprotection in Parkinson's disease: Glia dictates resistance versus vulnerability to neurodegeneration. **Neuroscience**. Oxford, v.138, p.869, 2006.

Referências

MORE, S. V. TMSCl-catalyzed aza-Diels-Alder reaction: a simple and efficient synthesis of pyrano- and furanoquinolines. **Synlett**, Stuttgart, v.9, p.1399, 2006.

NAGARAPU, L. et al. Tin(II) chloride-catalyzed synthesis of pyranoquinolines, phenanthridinone and phenanthridine derivatives. **Chemistry: A European Journal**, Weinheim, v.2, p.260, 2011.

NESTEROVA, I. N. et al. Synthesis and pharmacological activity of derivatives of 5-(dimethylamino)pyrano[3,2-c]quinolin-2-ones. **Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal**, Moscow, v.29, p.31, 1995.

OriginPro 8.0, OriginLab Corporation, Northampton, U.S.A. (1991-2012)

POVAROV, L. S. et al. Reactions of benzylideneaniline with some unsaturated compounds. **Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya**, Moscow, p.2039, 1963.

POVAROV, L. S.; MIKHAILOV, B. M. Reaction of aromatic amines with vinyl alkyl ethers. **Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya**, Moscow p.2221, 1964.

PRAKASH, G. K. S. et al. Nafion–Fe: A New Efficient “Green” Lewis Acid Catalyst for the Ketonic Strecker Reaction. **Catalysis Letters**, Nova Iorque, v.143, p.303, 2013.

RAHTU, A. “**Atomic Layer Deposition of High Permittivity Oxides: Film Growth and In Situ Studies.**” Tese de doutorado, Universidade de Helsinki, Finlândia, 2002. Disponível em: <<https://helda.helsinki.fi/handle/10138/21065>>. Acesso em 23 de agosto de 2013.

RAMESH, M. et al. A convenient synthesis of flindersine, atanine and their analogs. **Tetrahedron**, Oxford, v.40, p.4041, 1984.

RAVINDRANATH, N. et al. Studies on novel synthetic methodologies. A facile and convenient three-component coupling protocol for the synthesis of pyrano- and furanoquinolines. **Chemical Letters**, [s.l.], v.32, p.222, 2003.

REDDY, B. V. S. et al. Bismuth(III) chloride catalyzed aza-Diels-Alder reaction. **Synthetic Communications**, Philadelphia, v.31, p.1075, 2001.

REDDY, C. S.; RAGHU, M. Cerium(IV) ammonium nitrate-catalysed facile and efficient synthesis of polyhydroquinoline derivatives through Hantzsch multicomponent condensation. **Chinese Chemical Letters**, Londres, v.19, p.775, 2008.

RUEPING, M.; AZAP, C. Cooperative coexistence: effective interplay of two Brønsted acids in the asymmetric synthesis of isoquinuclidines. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v.45, p.7832, 2006.

Referências

SALLES, R. C.; LACERDA Jr., V.; BARBOSA, L. R.; ITO F. M.; DE LIMA, D. P.; DOS SANTOS, R. B.; GRECO, S. J.; NETO, Á. C.; CASTRO, E. V. R. GIAO chemical shifts calculations of some polycyclic cage compounds: Unambiguous assignment of NMR signals and stereoisomers. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v.1007, p.191, 2012.

SASS, D. C.; HELENO, V. C. G.; SOARES, A. C. F.; LOPES J. L. C.; CONSTANTINO, M. Detailed ¹H and ¹³C NMR structural assignment and relative stereochemistry determination for three new and one known semi-synthetic sesquiterpene lactones. **Journal of Molecular Structure, Amsterdam**, v.1008, p.24, 2012.

SCHIEMANN, K. et al. The discovery and optimization of hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolines (HHPQs) as potent and selective inhibitors of the mitotic kinesin-5. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, Oxford, v.20, p.1491, 2010.

SCHLEWTIZ, J. H. Niobium and Niobium Compounds. **Encyclopedia of Chemical Technology**, [s.l.], v. 17, p. 43, 1996.

SCHUBERT, U. Sol-gel Processing of metal compounds. **Comprehensive Coordination Chemistry II**, [s.l.], v.7, p.629, 2003.

SEBASTIANI, D.; PARRINELLO, M. A New ab-Initio Approach for NMR Chemical Shifts in Periodic Systems. **The Journal of Physical Chemistry A**, Moscow, v.105, p.1951, 2001.

SHANTHI, G. et al. Triphenyl phosphonium perchlorate-catalyzed imino Diels-Alder synthesis of azabicyclo[2.2.2]octan-5-ones. **Synthetic Communications**, Philadelphia, v.35, p.1319, 2005.

Sigma-Aldrich. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?interface=All&term=niobium&lang=pt®ion=BR&focus=product&N=0+220003048+219853075+219853286&mode=match%20partialmax>> Acesso em 09 de agosto de 2013.

SILVA, B. H. S. T. et al. Niobium Pentachloride catalyzed Multicomponent Povarov Reaction. **Synlett**, Stuttgart, v.23, p.1973, 2012.

SILVA-FILHO, L. C. "**Pentacloreto de nióbio como ácido de Lewis em Reações de Cicloadição [2 + 2] e [4 + 2]**". Tese de doutorado, USP, Ribeirão Preto, 2006 (orientador: Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino).

SILVA-FILHO, L. C.; FRENHE, M. Estudos sobre o uso do NbCl₅ como ácido de Lewis em reações de Povarov, **Orbital – The Eletronic Journal of Chemistry**, Campo Grande, v. 3, p. 1, 2011.

Referências

SILVA-FILHO, L. C.; VALDEMAR, L. Jr.; CONSTANTINO, M., G.; SILVA, G. V. J. Fast and Efficient Synthesis of Pyrano[3,2-c]quinolines Catalyzed by Niobium(V) Chloride. **Synthesis**, Stuttgart, v. 16, p. 2527, 2008.

SMITH, M. B. **Organic Synthesis**, 2nd ed.; Mc Graw-Hill: New York, NY, **2002**; pp 844.

UGI, I. et al. Multicomponent Reaction in Organic Chemistry. **Endeavor**, Houston, v.18, p.115,1994.

VERKADE, J. M. M. et al. Organocatalysed asymmetric Mannich reactions. **Chemical Society Reviews**, Cambridge v.37, p.29, 2008.

VICENTE-GARCIA, E. et al. Multicomponent reaction access to complex quinolines via oxidation of the Povarov adducts. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, Frankfurt,v.7, p.980, 2011.

WANG, R. et al. NbCl₅-Catalyzed one-pot Mannich-type reaction: three component synthesis of β -amino carbonyl compounds. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 48, p.2071, 2007.

WANG, Y. G. et al. An efficient protocol for the liquid-phase synthesis of furanoquinolines and pyranoquinolines. **Synlett**, Stuttgart, v.7, p.1175, 2004.

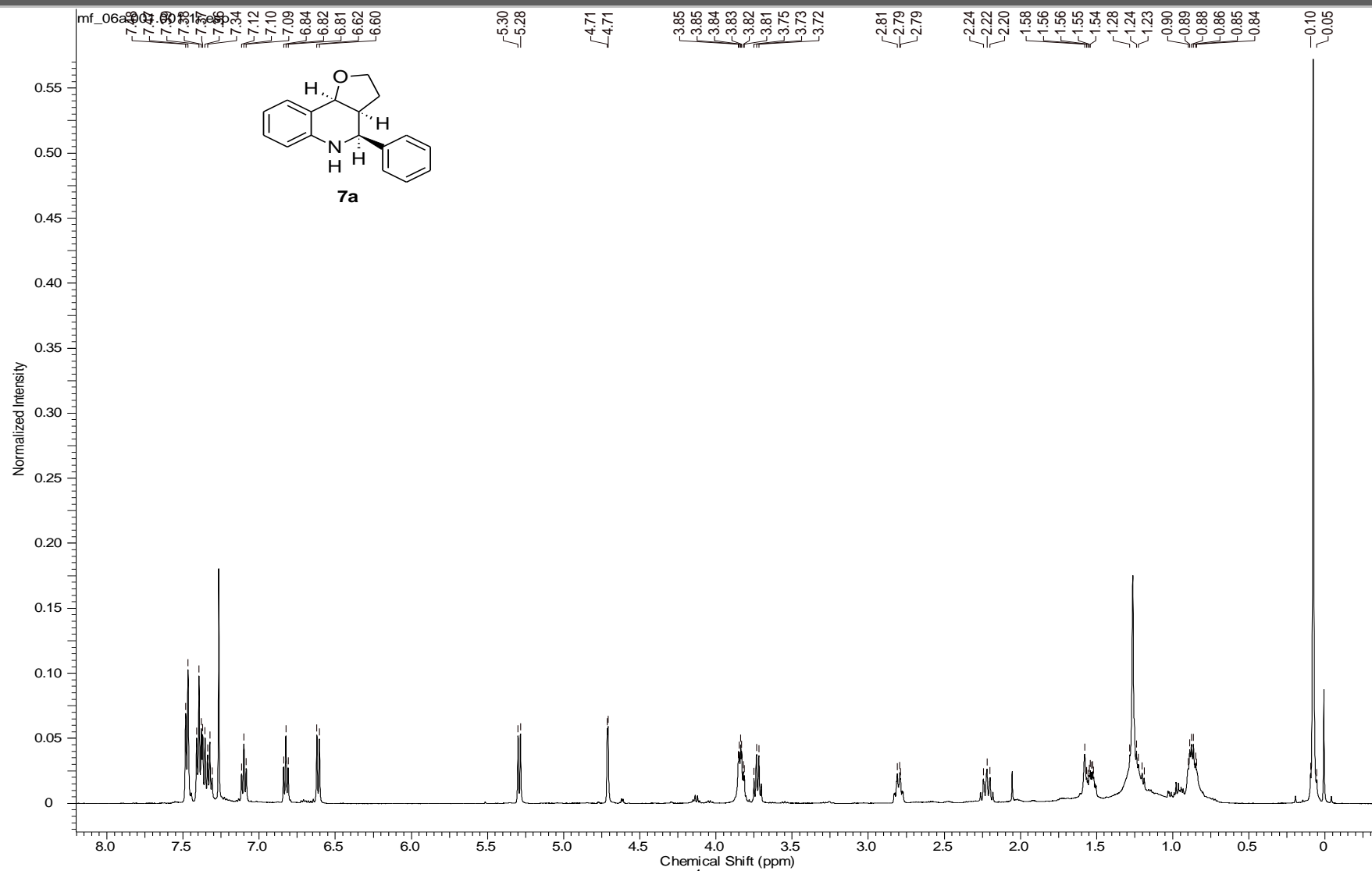
YADAV, J. S. et al. Aza-Diels-Alder reactions in ionic liquids. A facile synthesis of pyrano- and furanoquinolines. **Tetrahedron**, Oxford, v.59, p.1599, 2003.

YAMADA, N. et al. MY-1250, a major metabolite of the antiallergic drug repirinast, induces phosphorylation of a 78-kDa protein in rat mast cells. **Biochemical Pharmacology**, Philadelphia, v.44, p.1211, 1992.

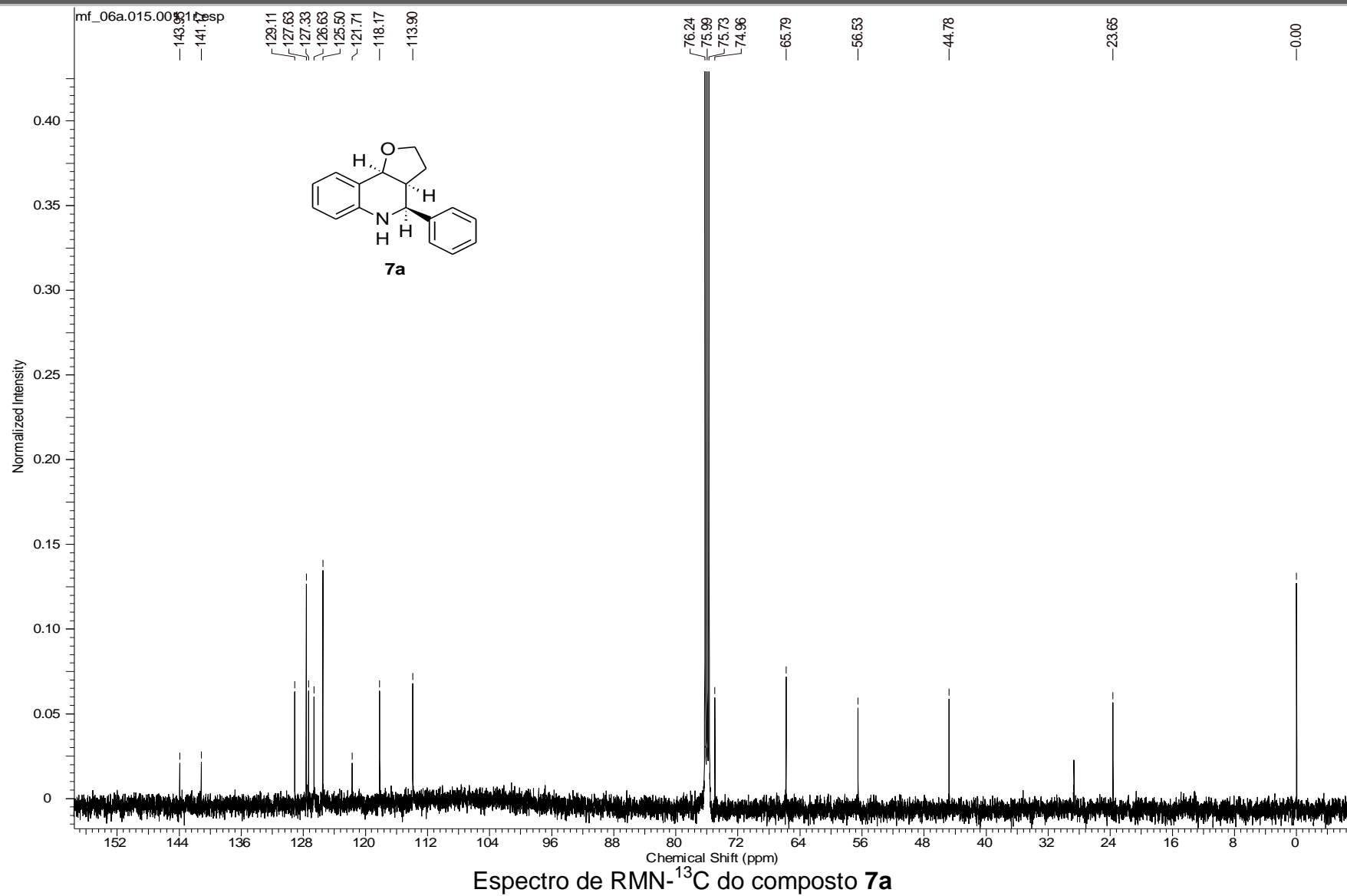
YANG, H.; CARTER, R. G. Asymmetric Construction of Nitrogen-Containing [2.2.2] Bicyclic Scaffolds Using N-(p-Dodecylphenylsulfonyl)-2-pyrrolidinecarboxamide. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 74, p. 5151, 2009.

APÊNDICE

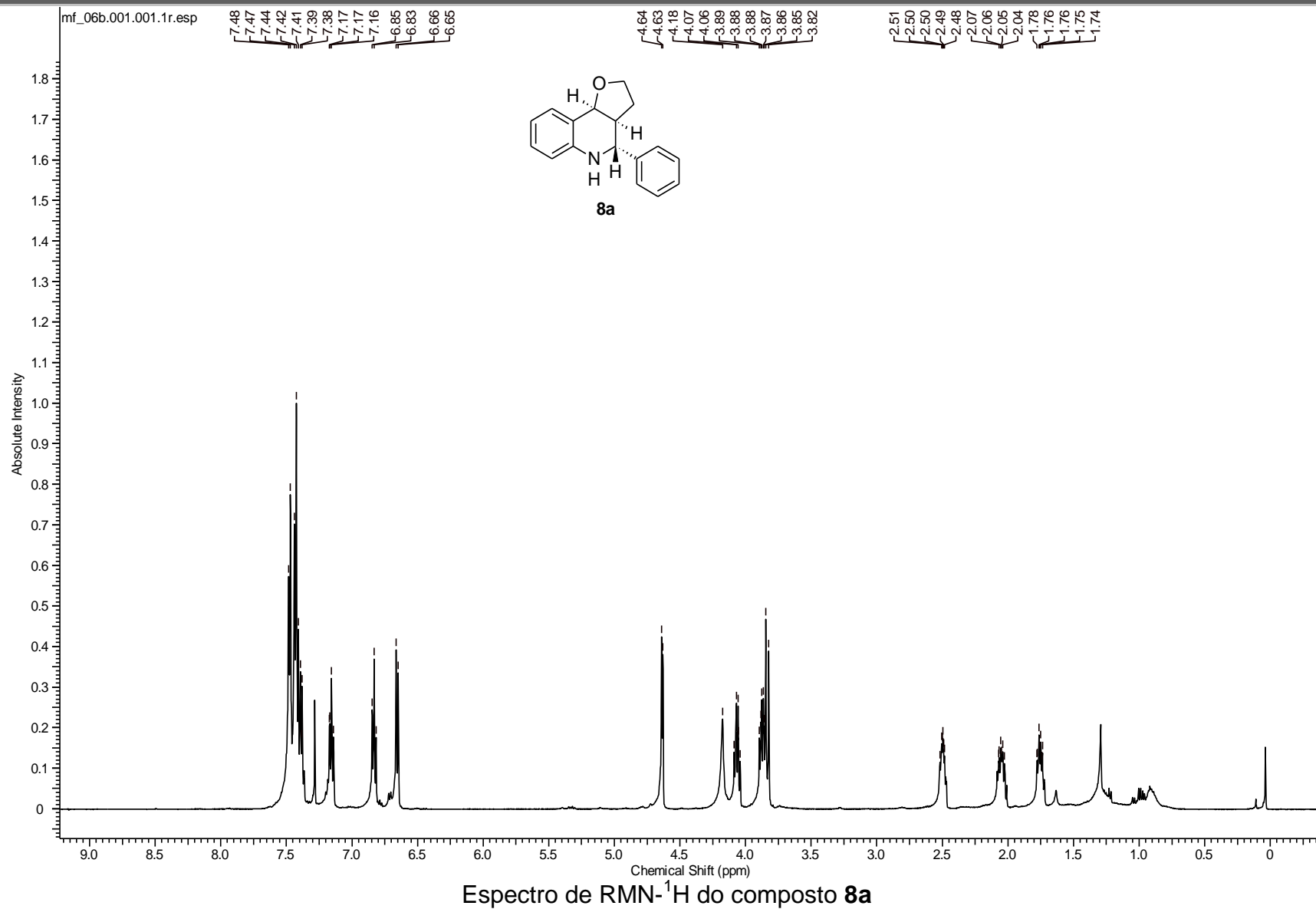
Apêndice



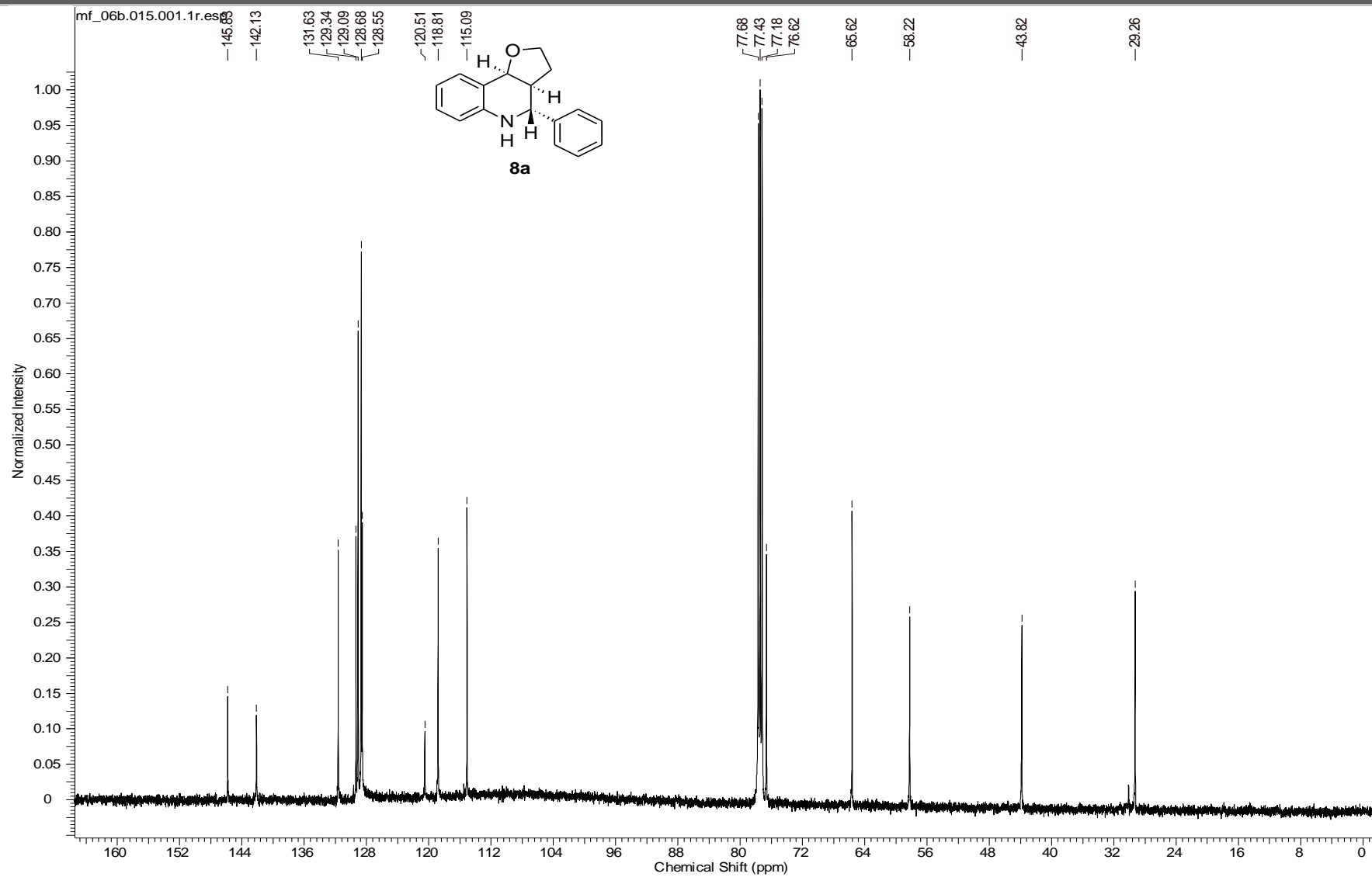
Apêndice



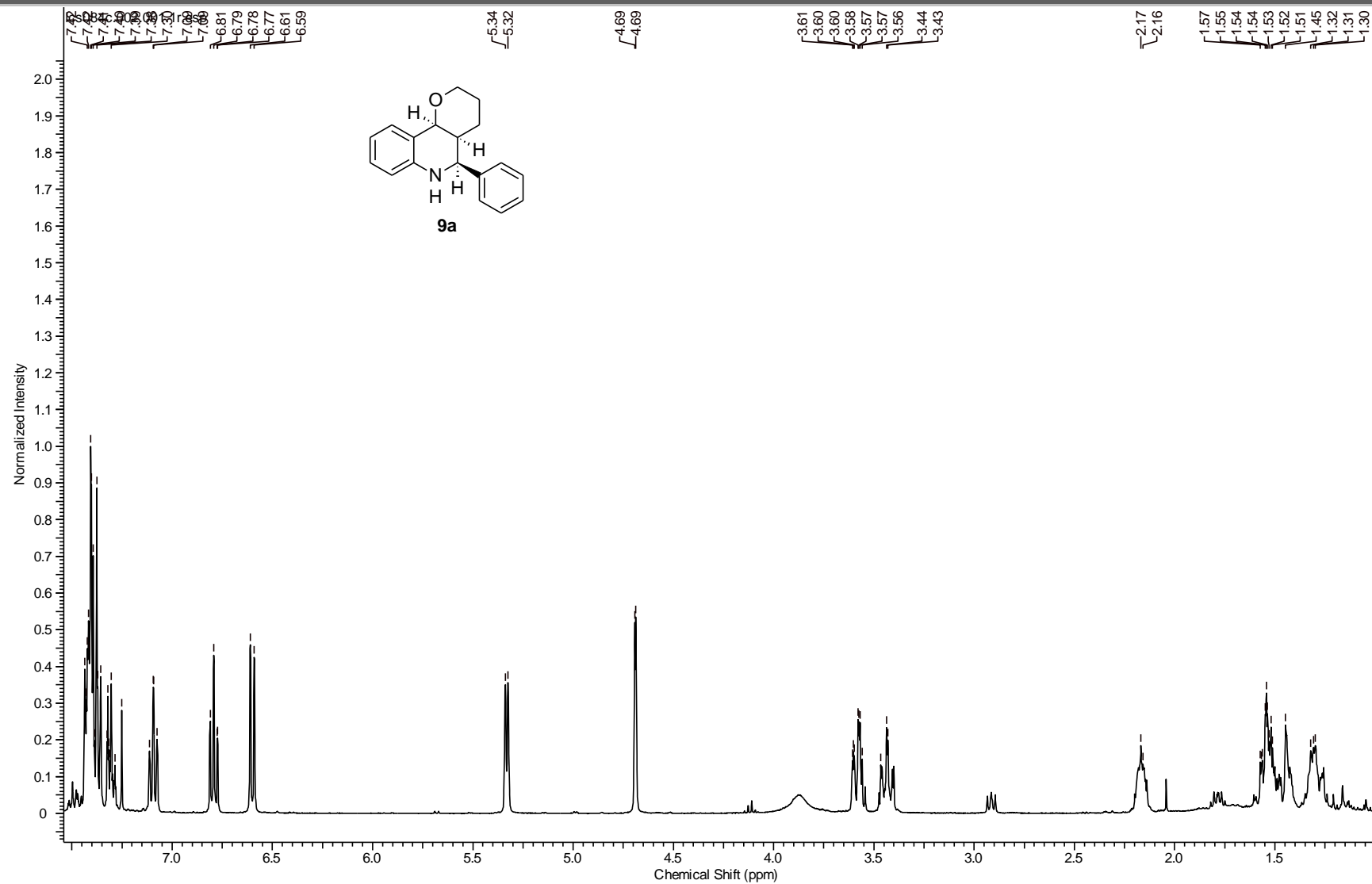
Apêndice



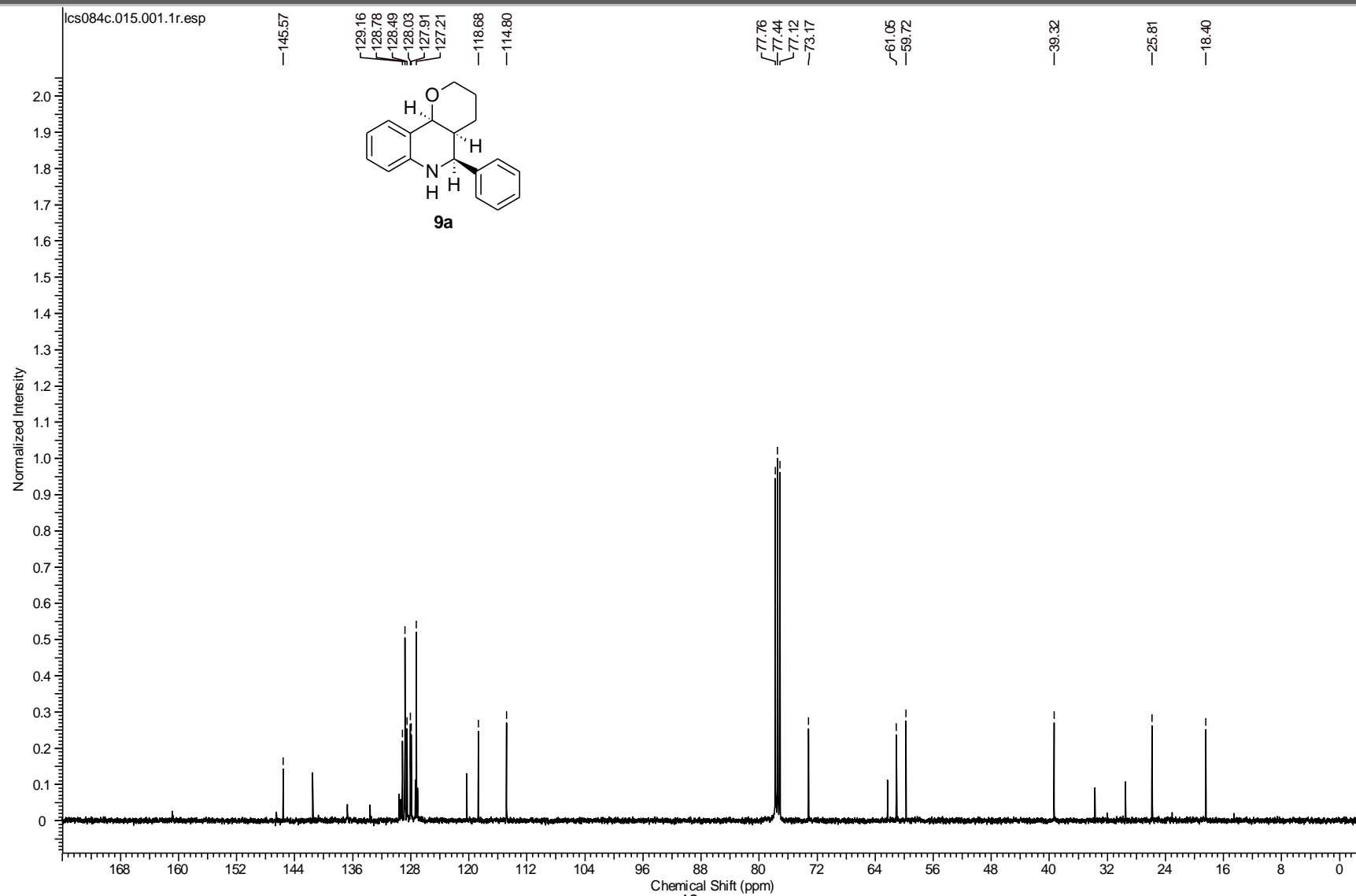
Apêndice

Espectro de RMN-¹³C do composto **8a**

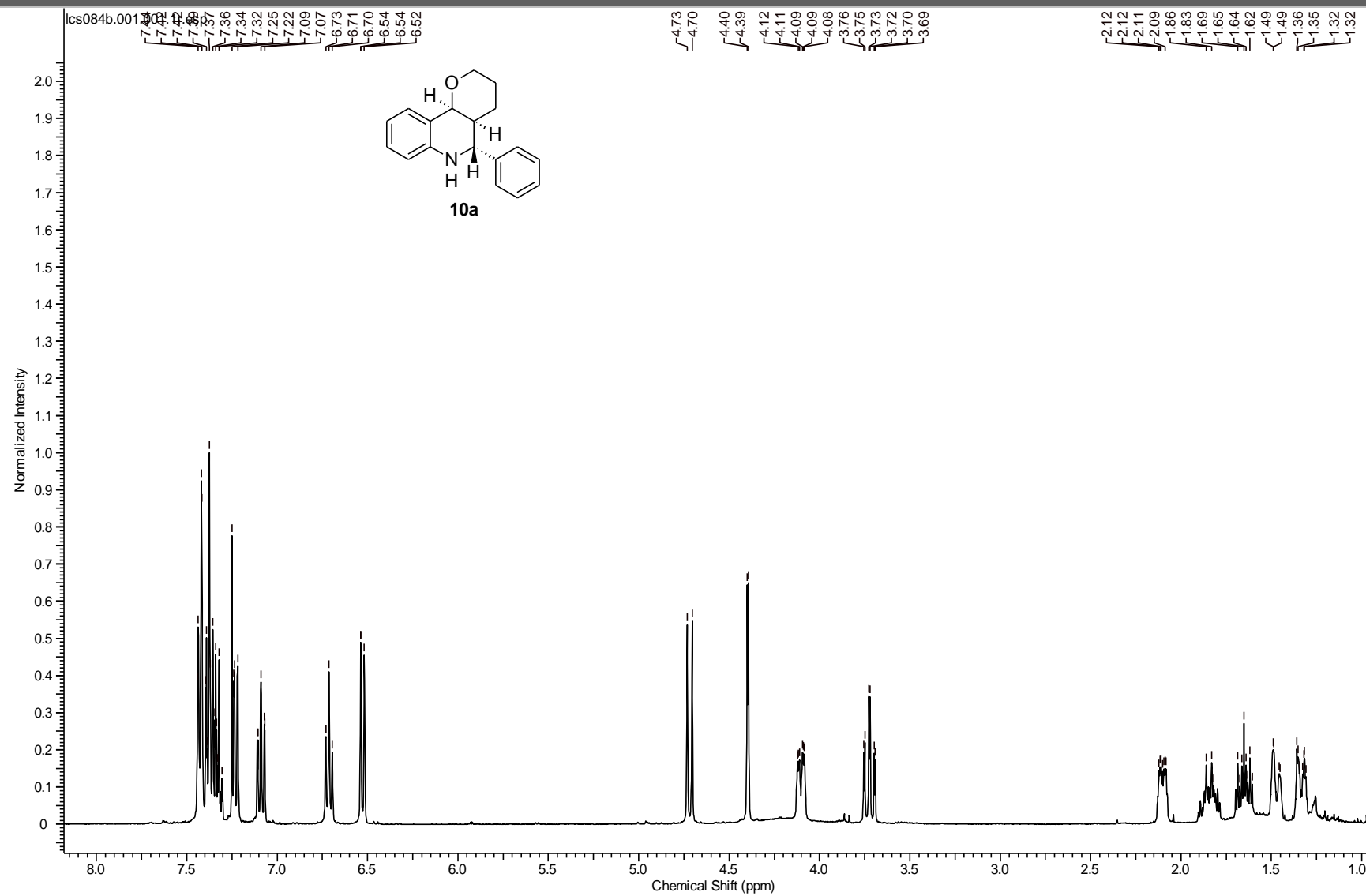
Apêndice

Espectro de RMN- ^1H do composto **9a**

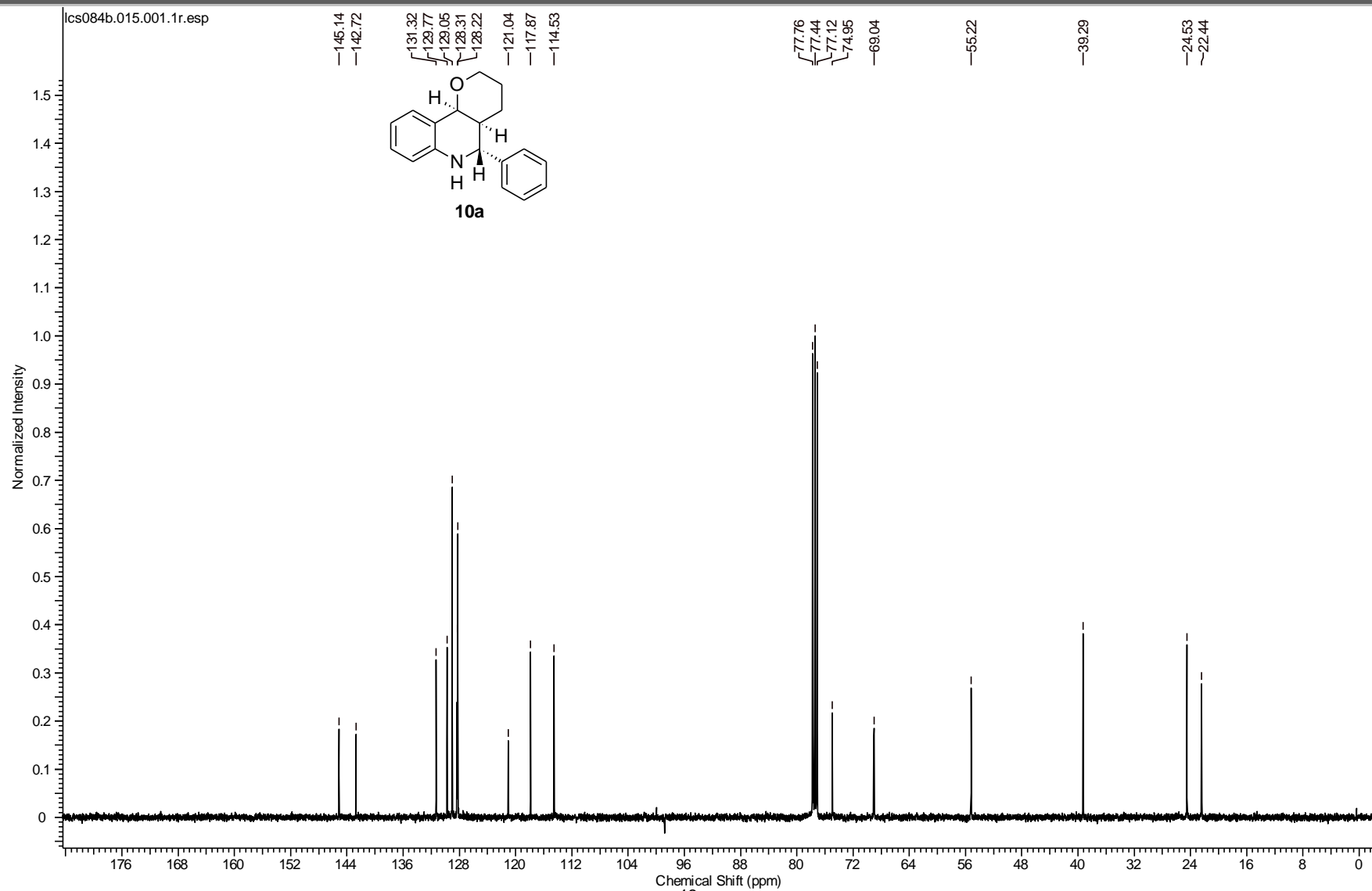
Apêndice

Espectro de RMN-¹³C do composto **9a**

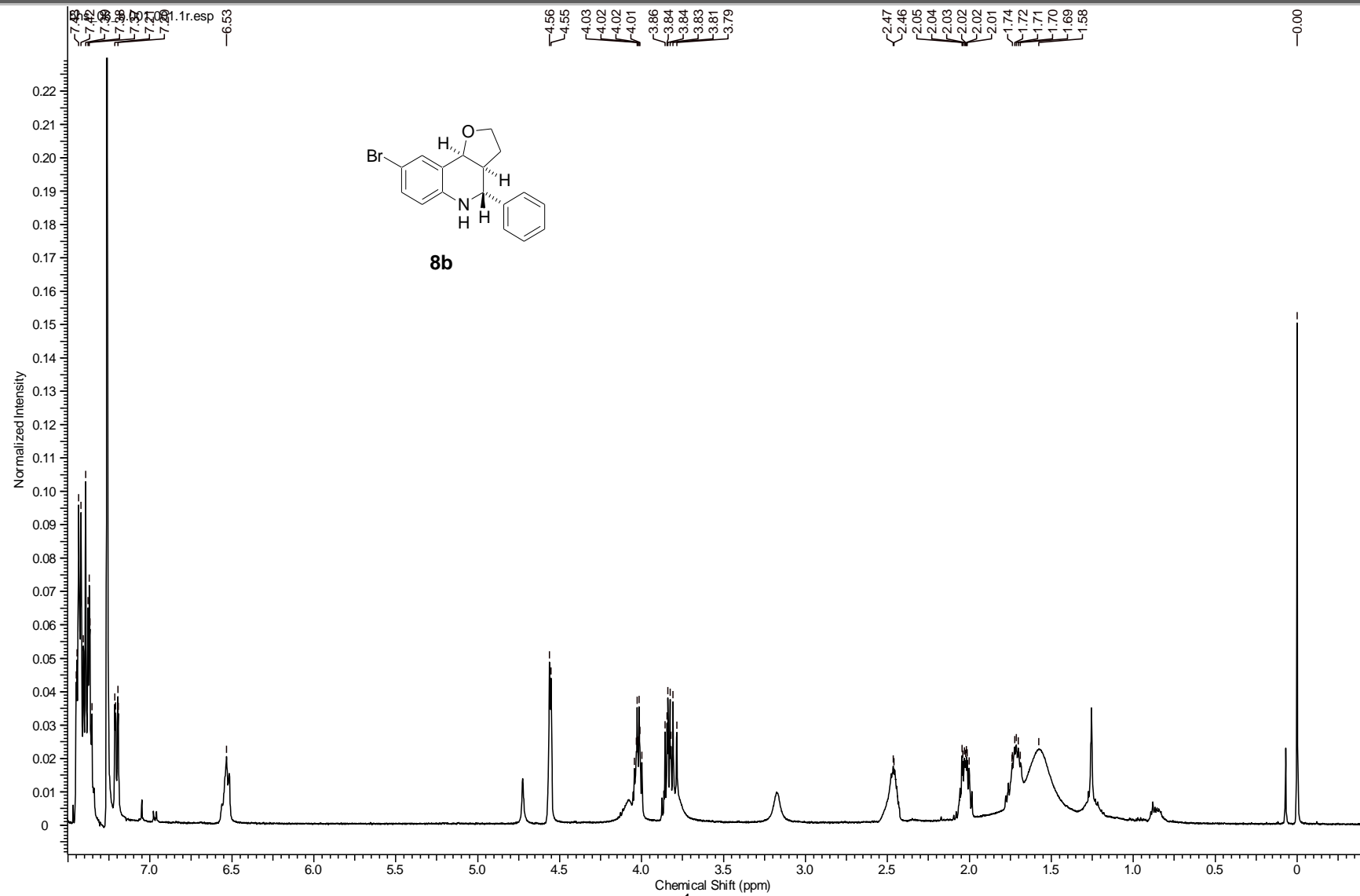
Apêndice

Espectro de RMN-¹H do composto **10a**

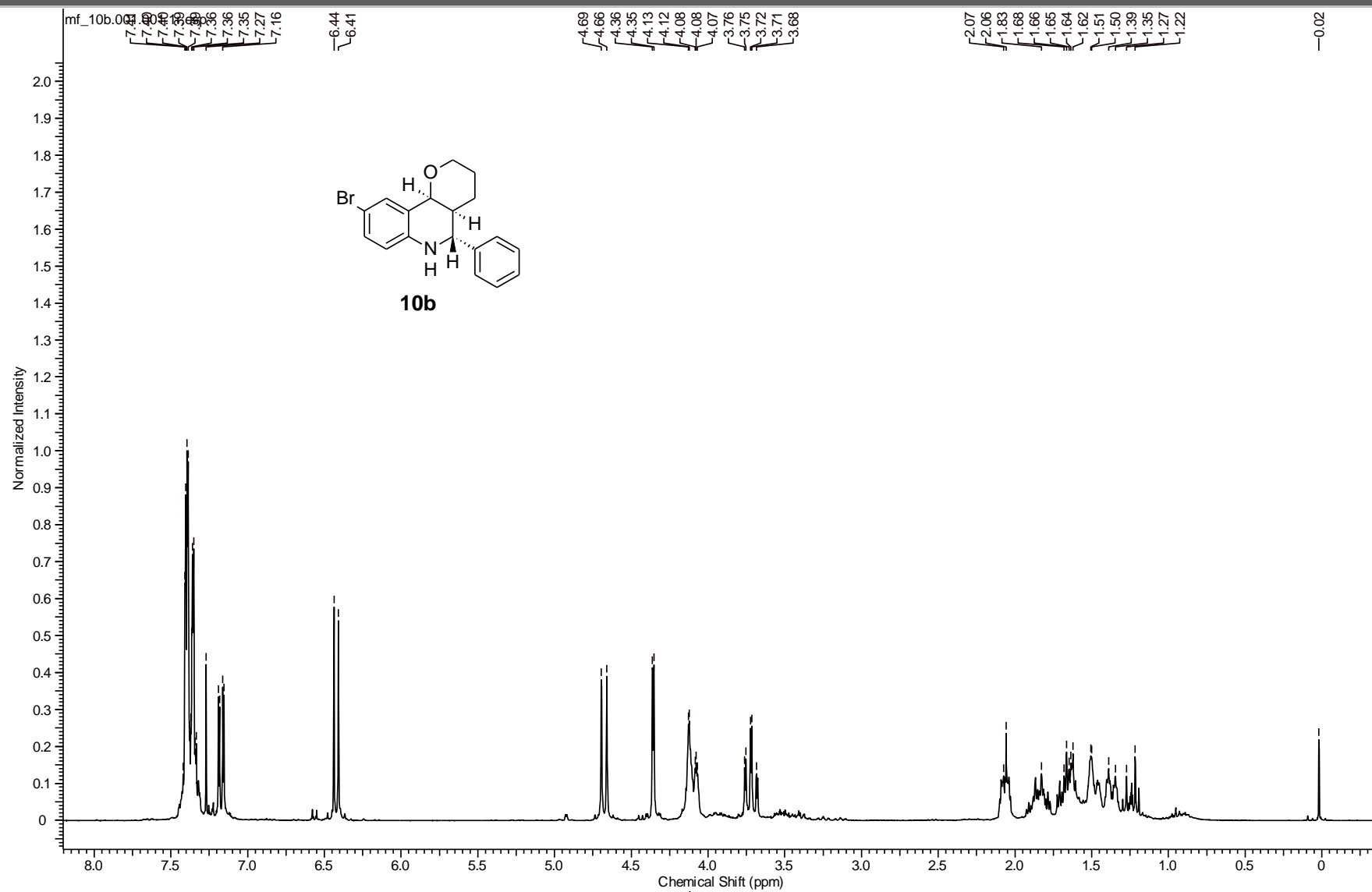
Apêndice



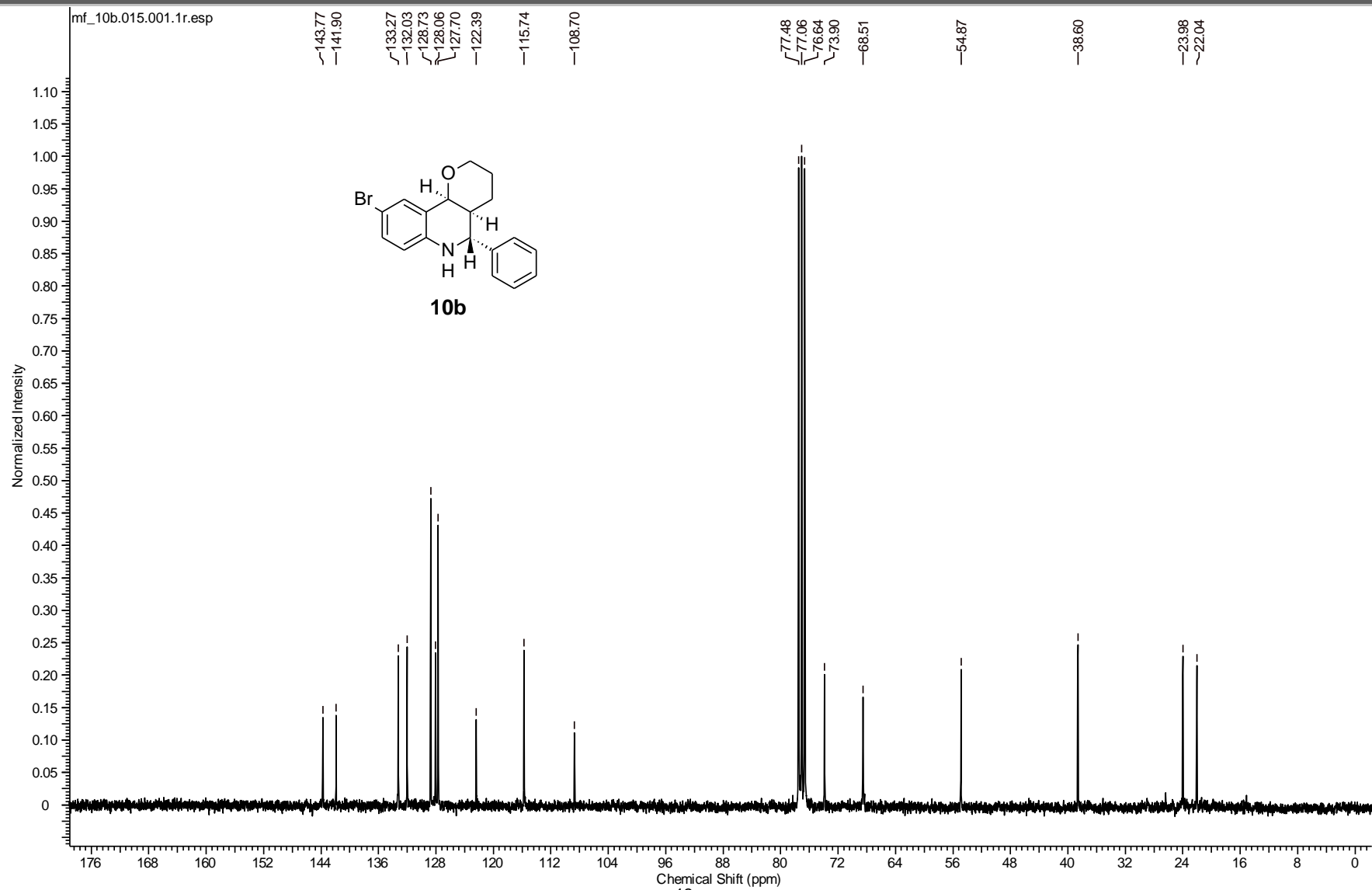
Apêndice

Espectro de RMN- ^1H do composto **8b**

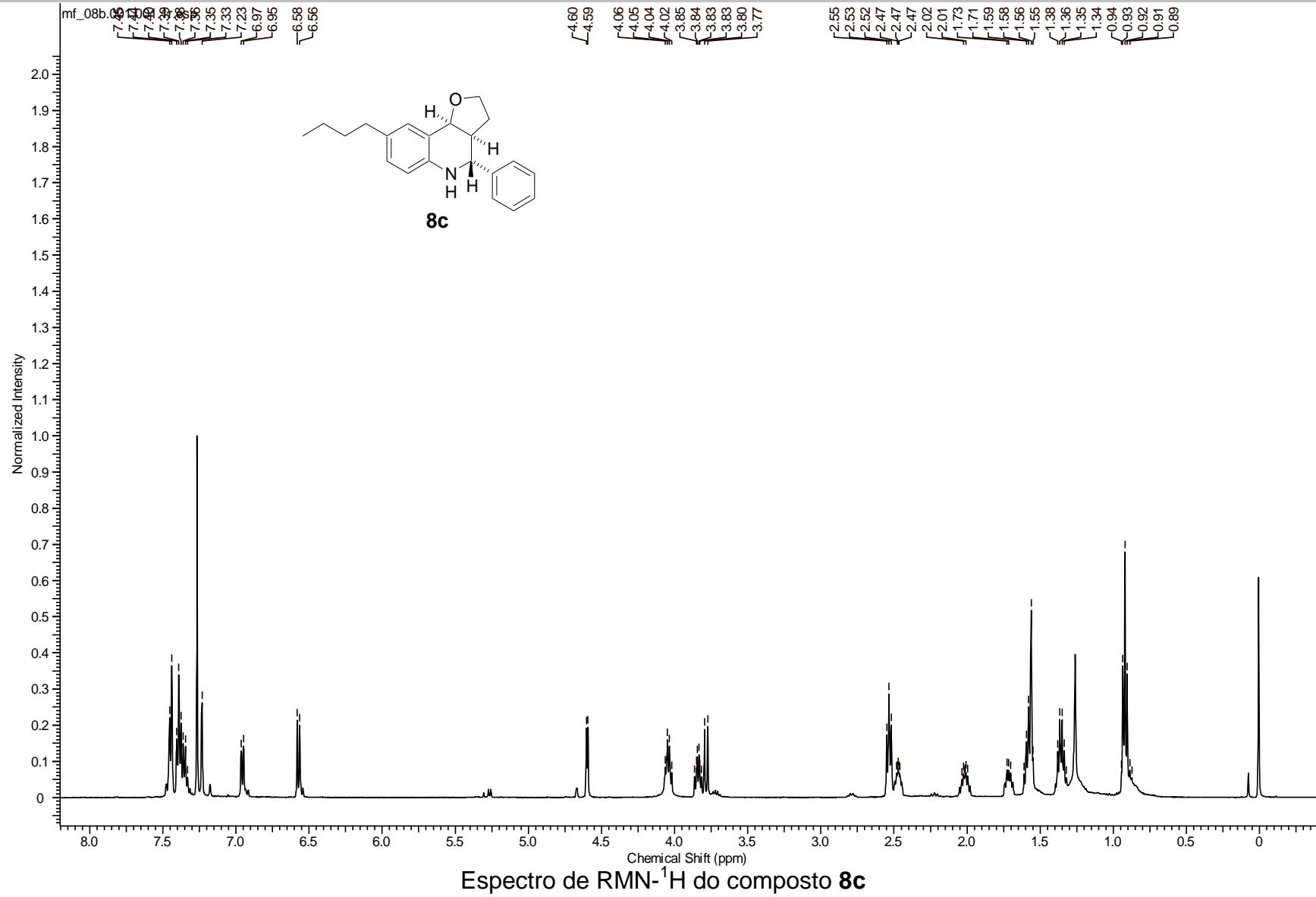
Apêndice

Espectro de RMN-¹H do composto **10b**

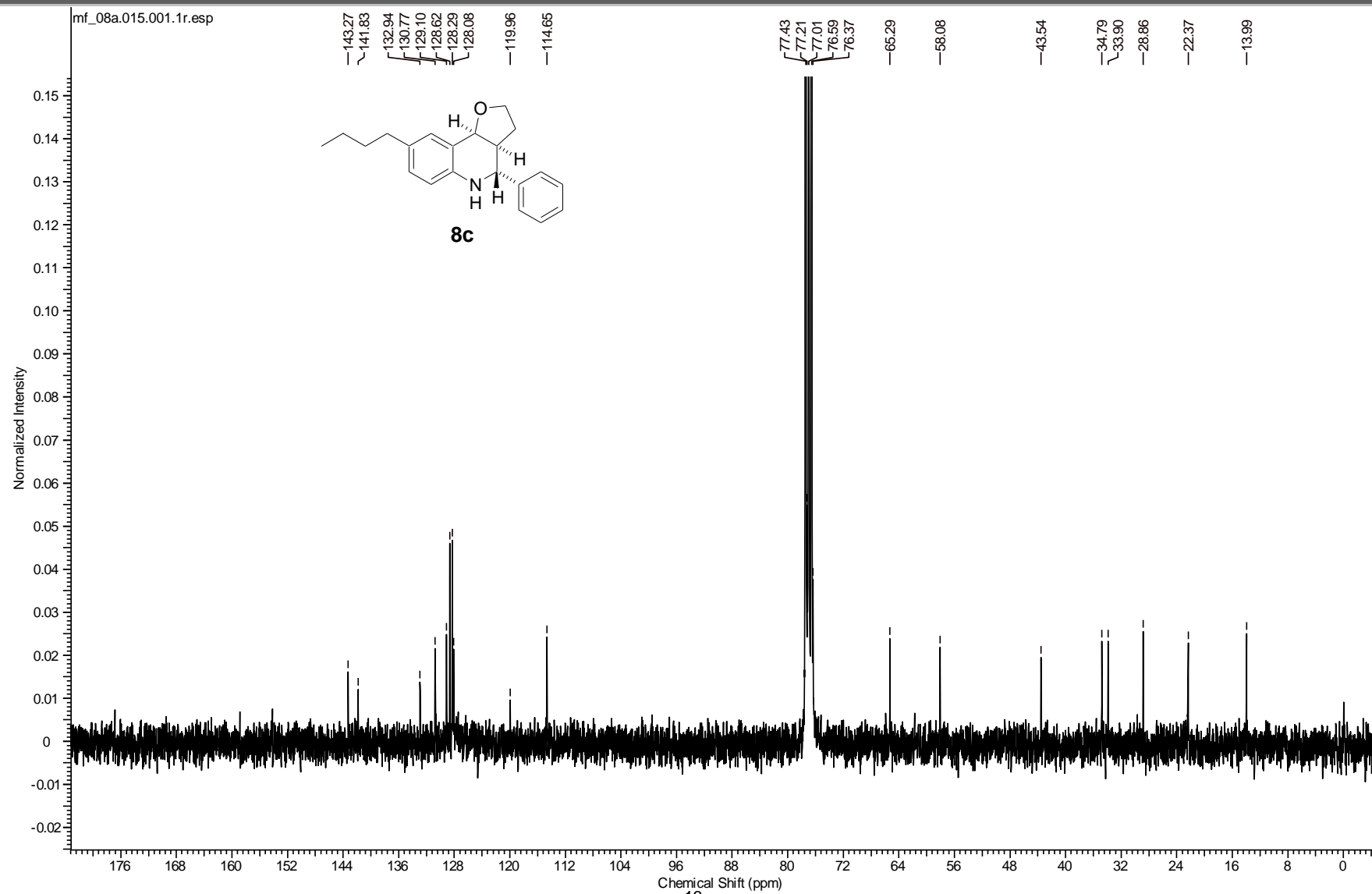
Apêndice

Espectro de RMN-¹³C do composto **10b**

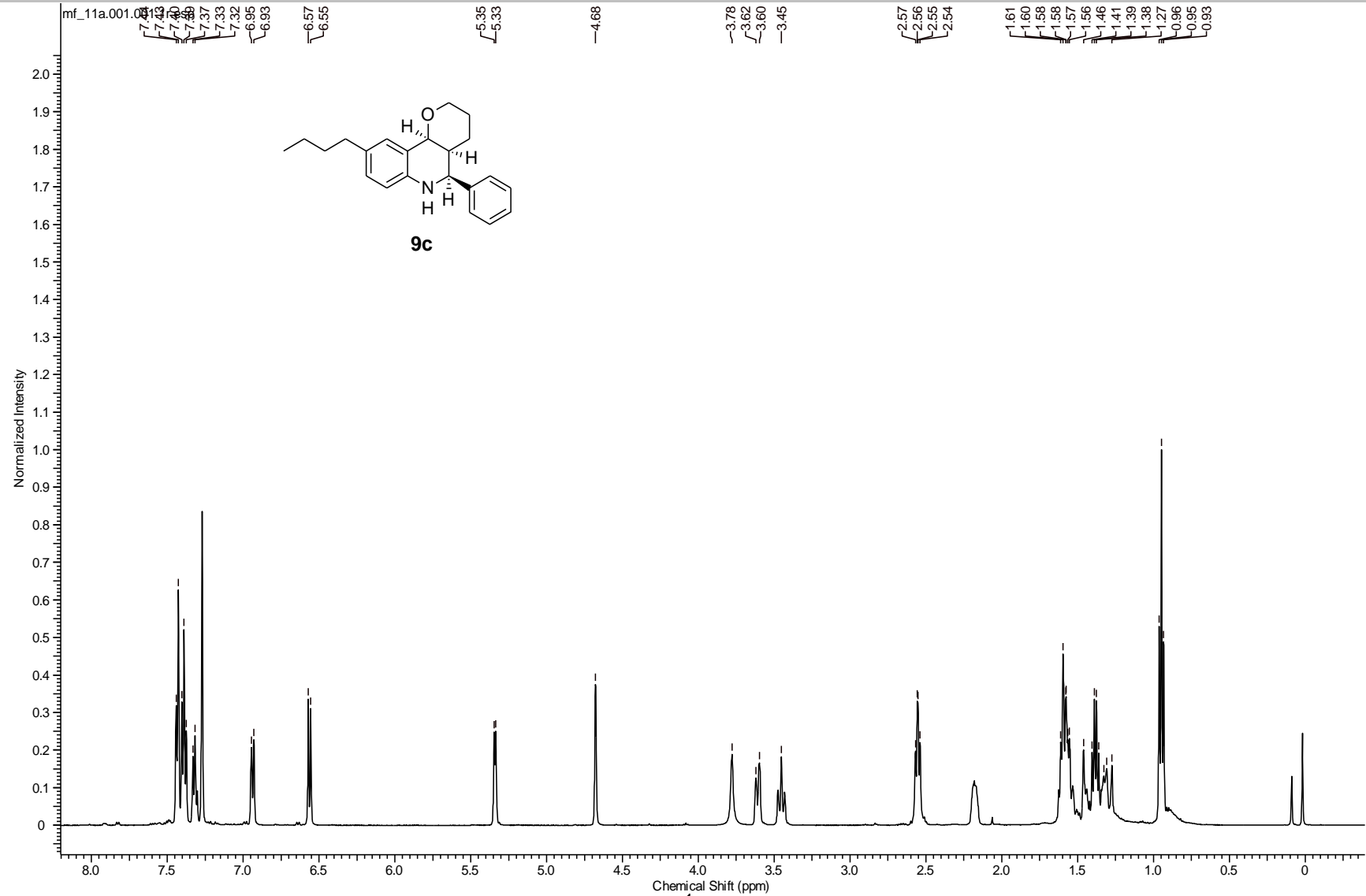
Apêndice



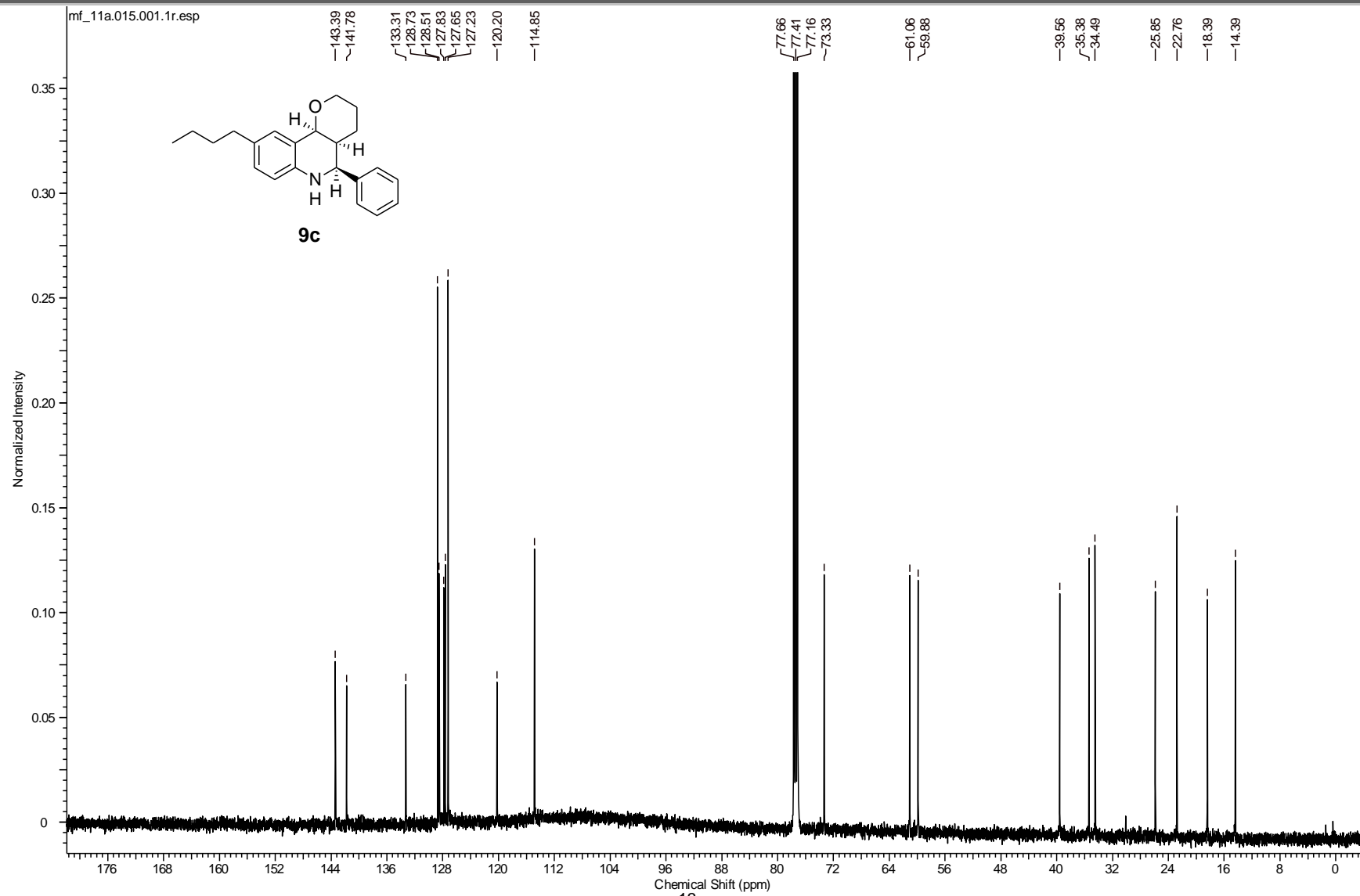
Apêndice



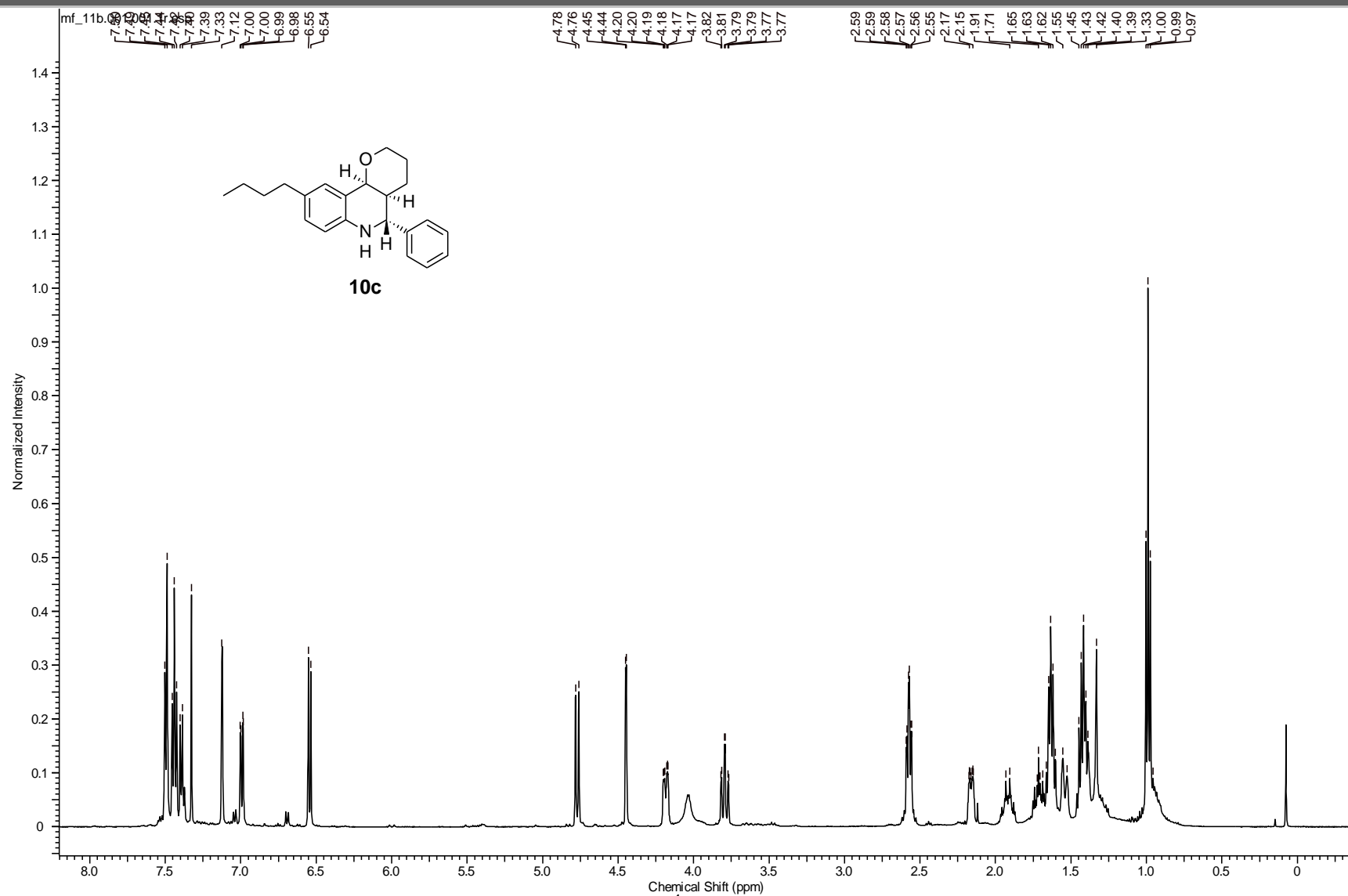
Apêndice

Espectro de RMN- ^1H do composto **9c**

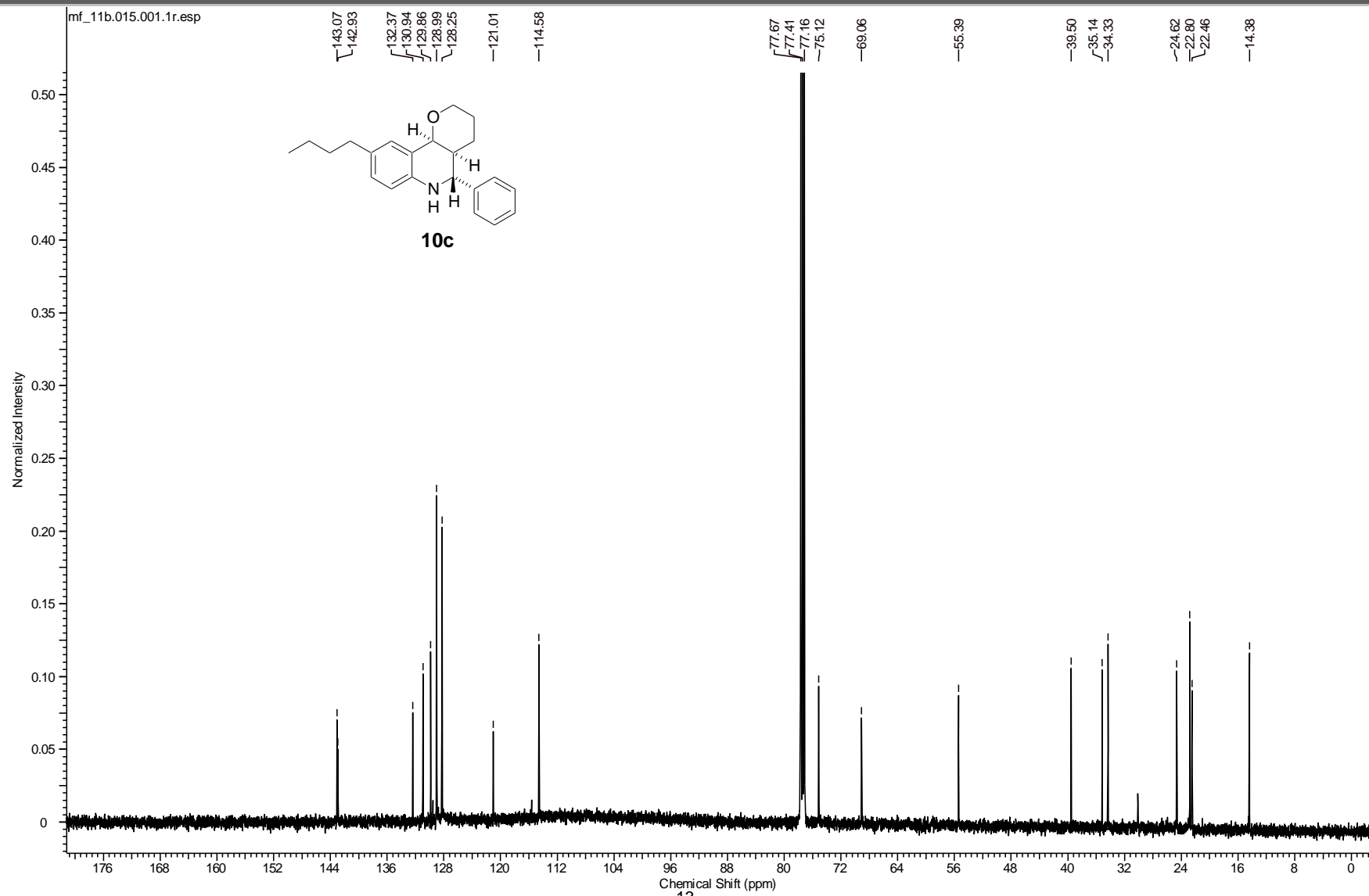
Apêndice



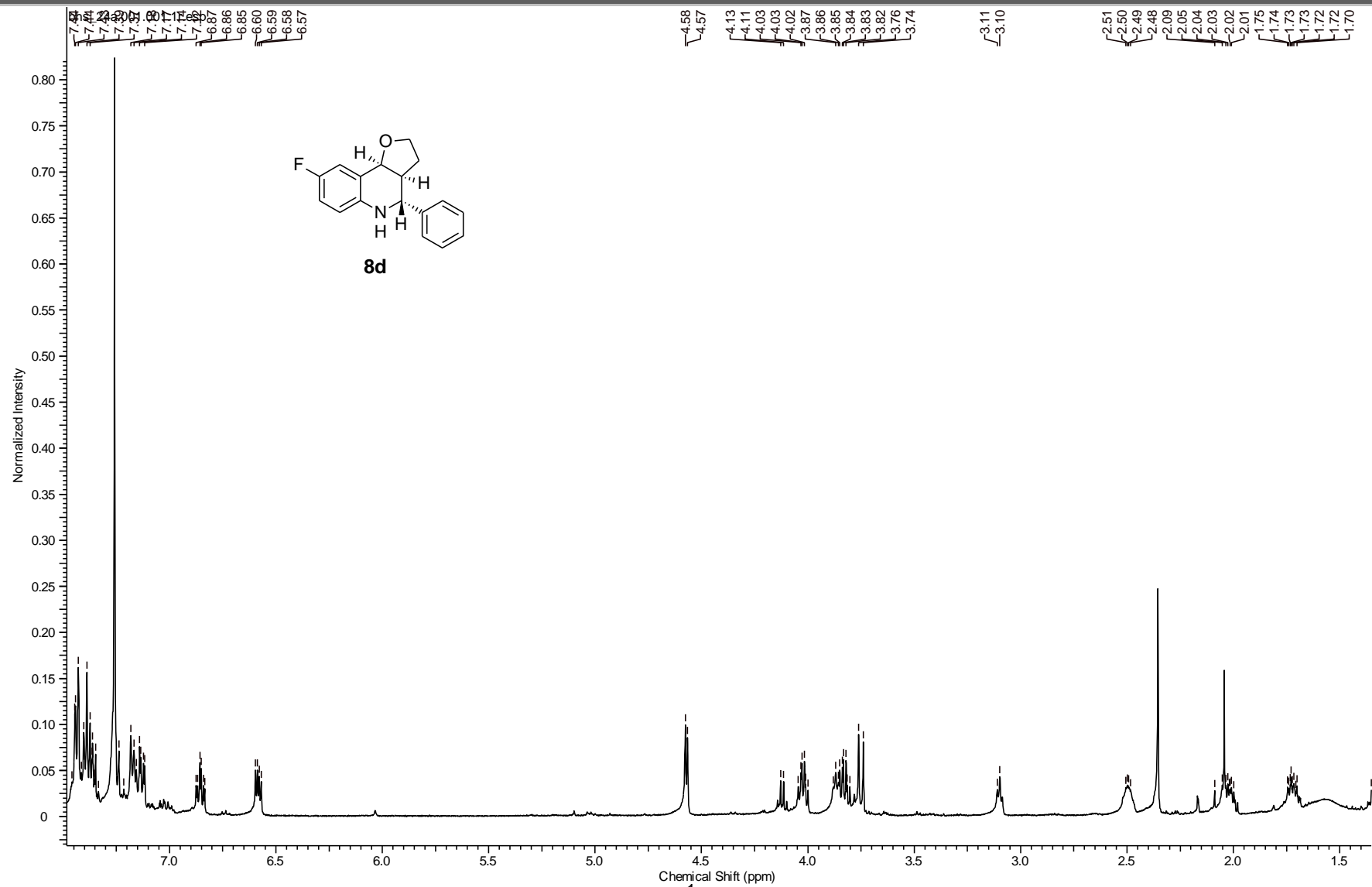
Apêndice

Espectro de RMN-¹H do composto **10c**

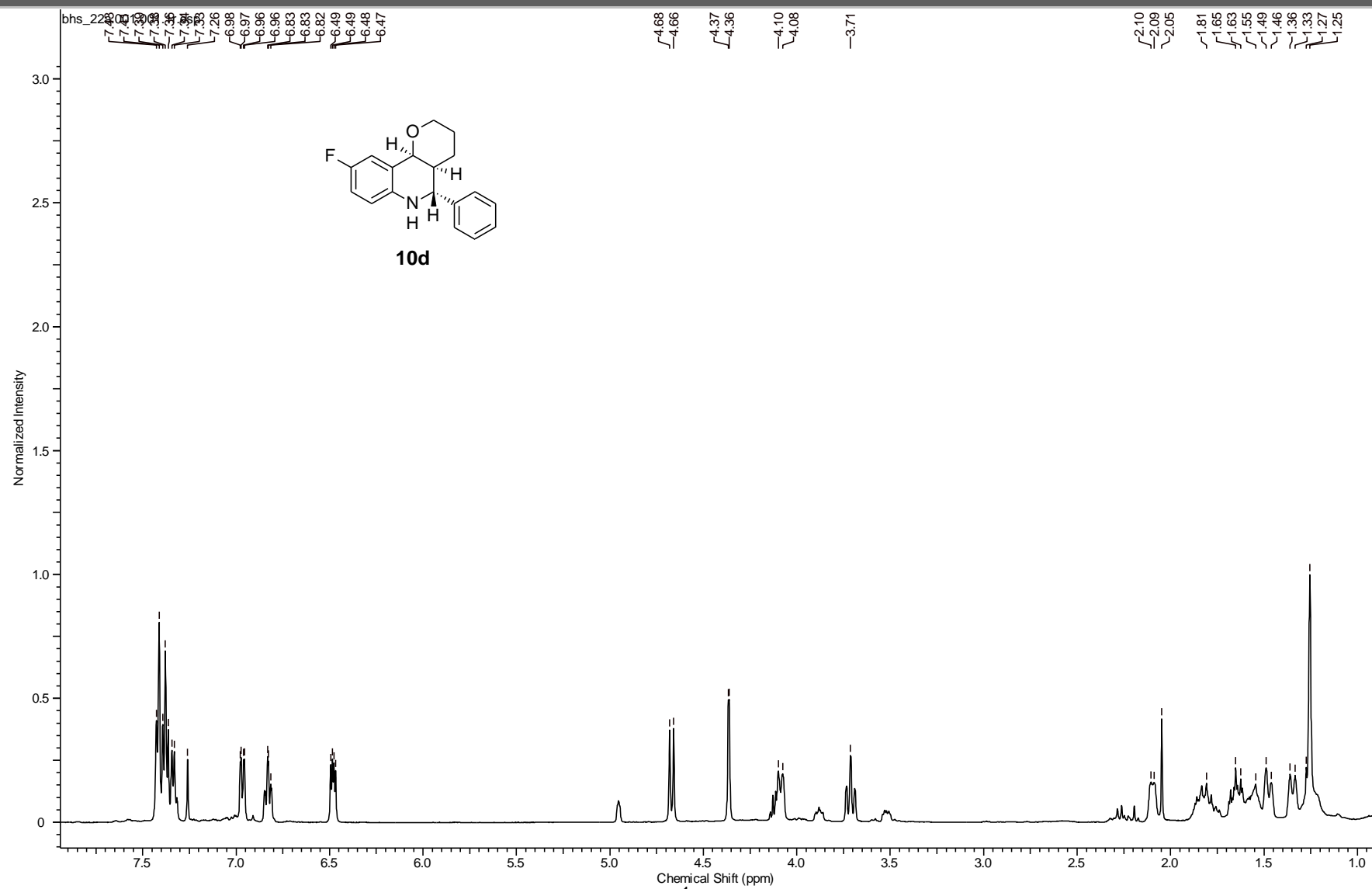
Apêndice



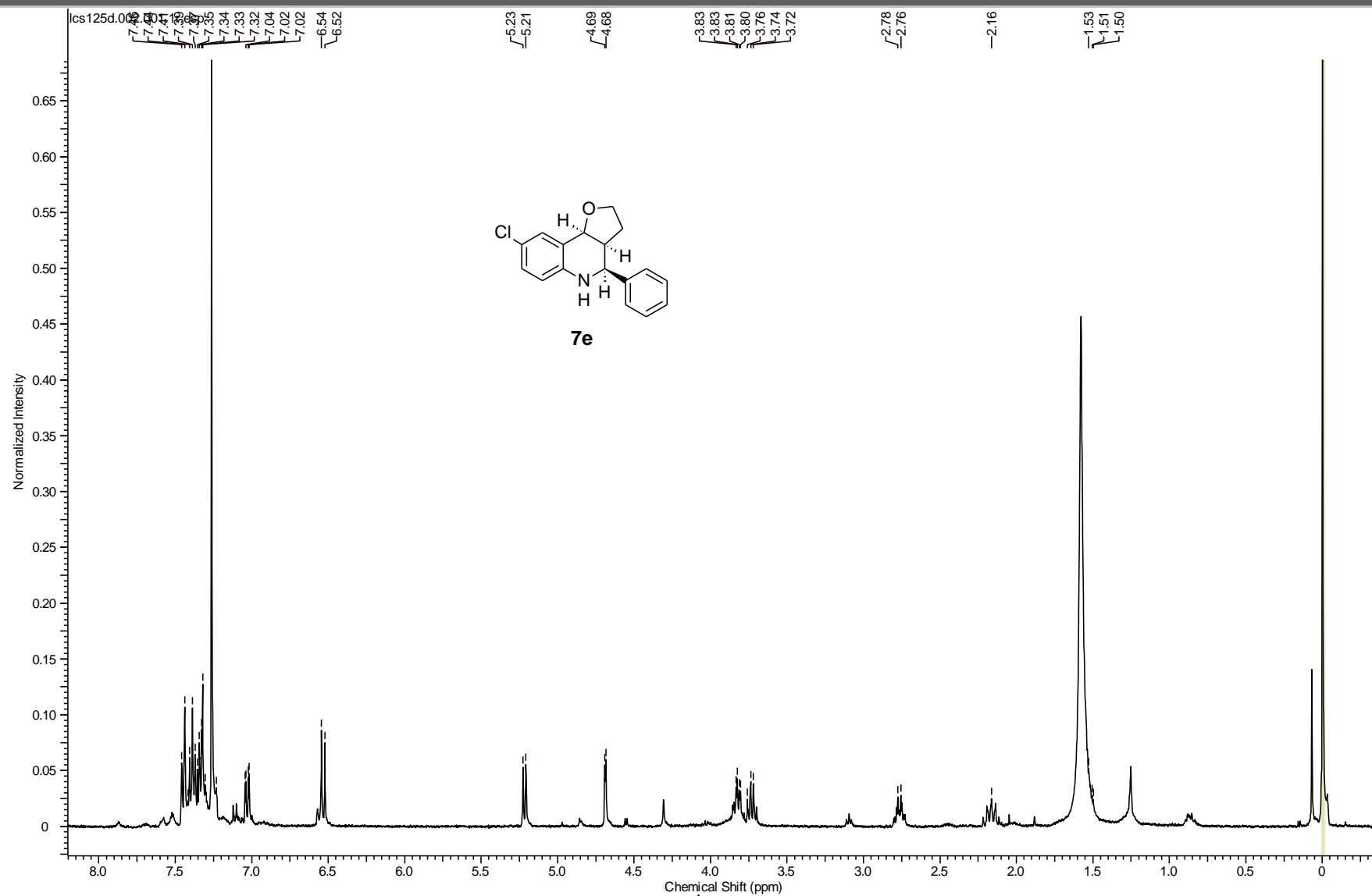
Apêndice

Espectro de RMN- ^1H do composto **8d**

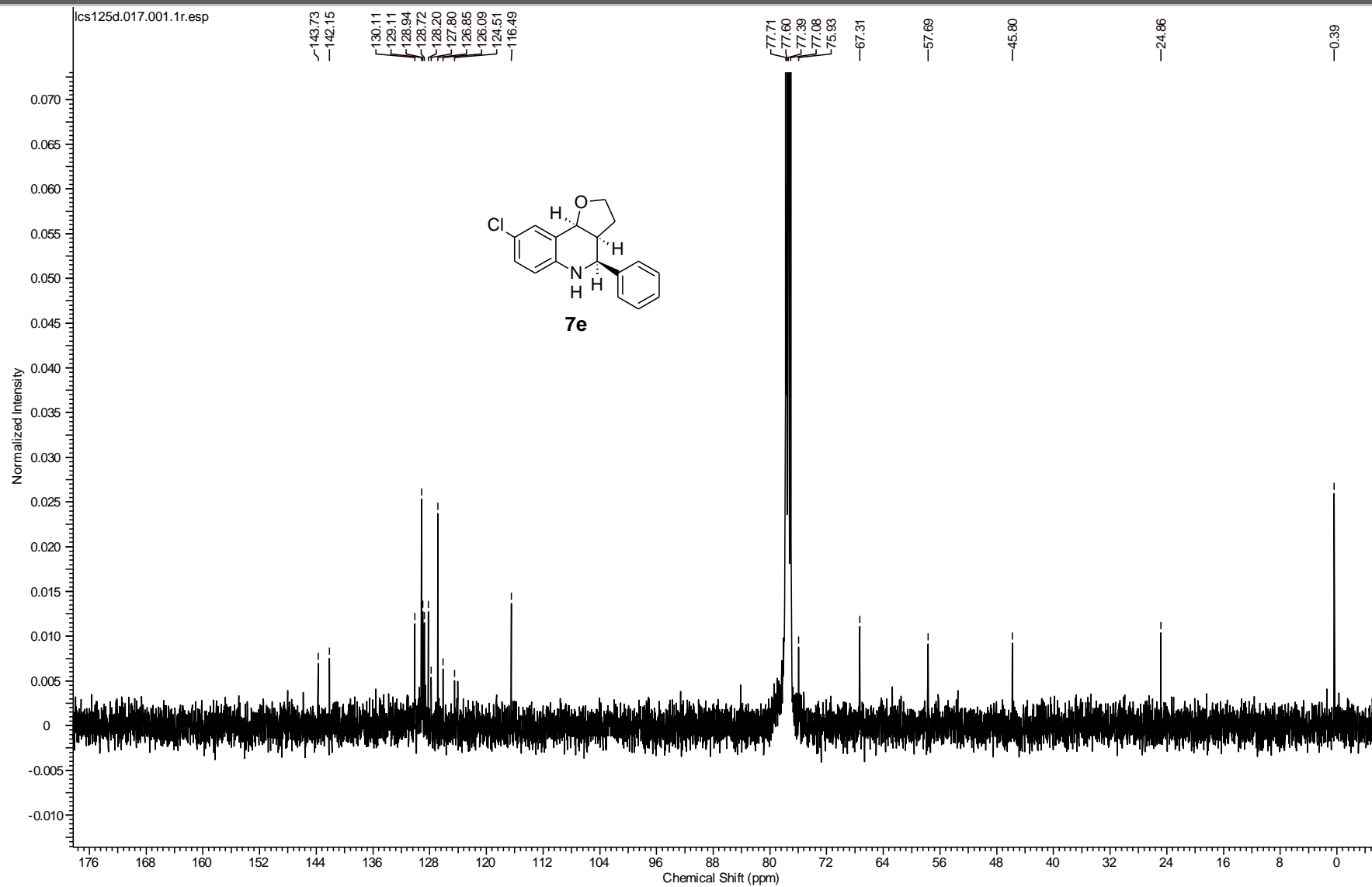
Apêndice

Espectro de RMN-¹H do composto **10d**

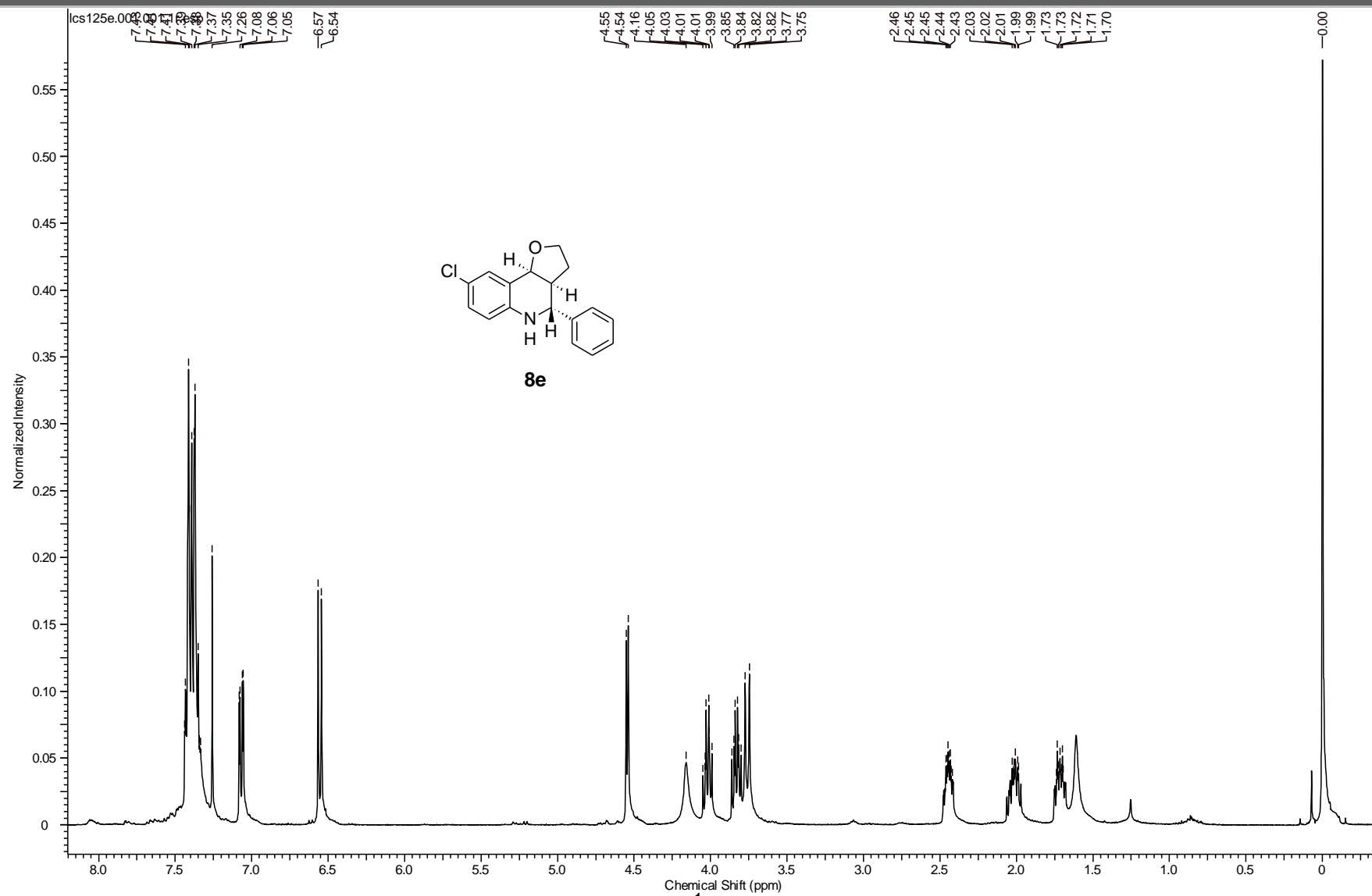
Apêndice

Espectro de RMN-¹H do composto **7e**

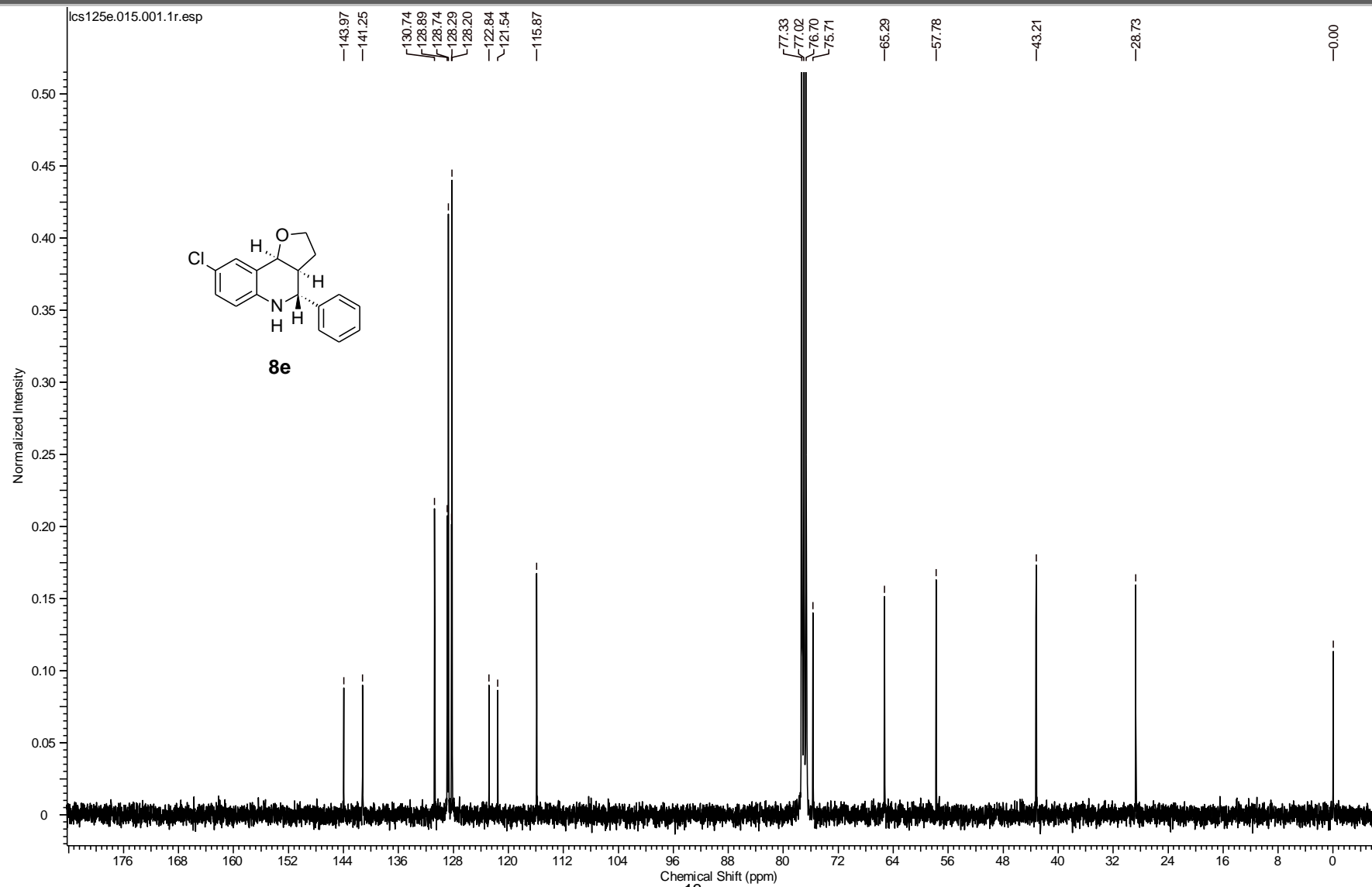
Apêndice

Espectro de RMN- ^{13}C do composto **7e**

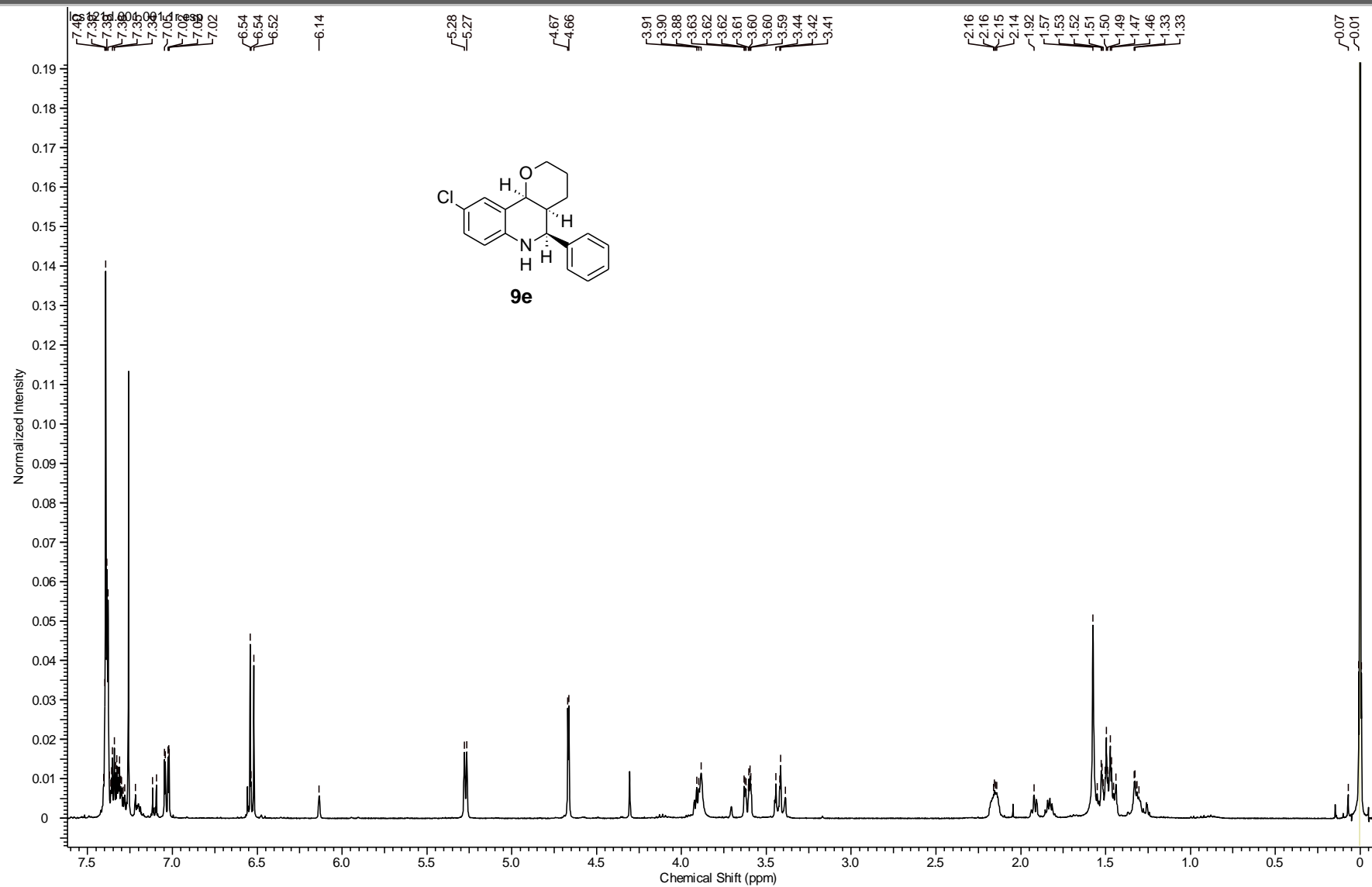
Apêndice

Espectro de RMN- ^1H do composto **8e**

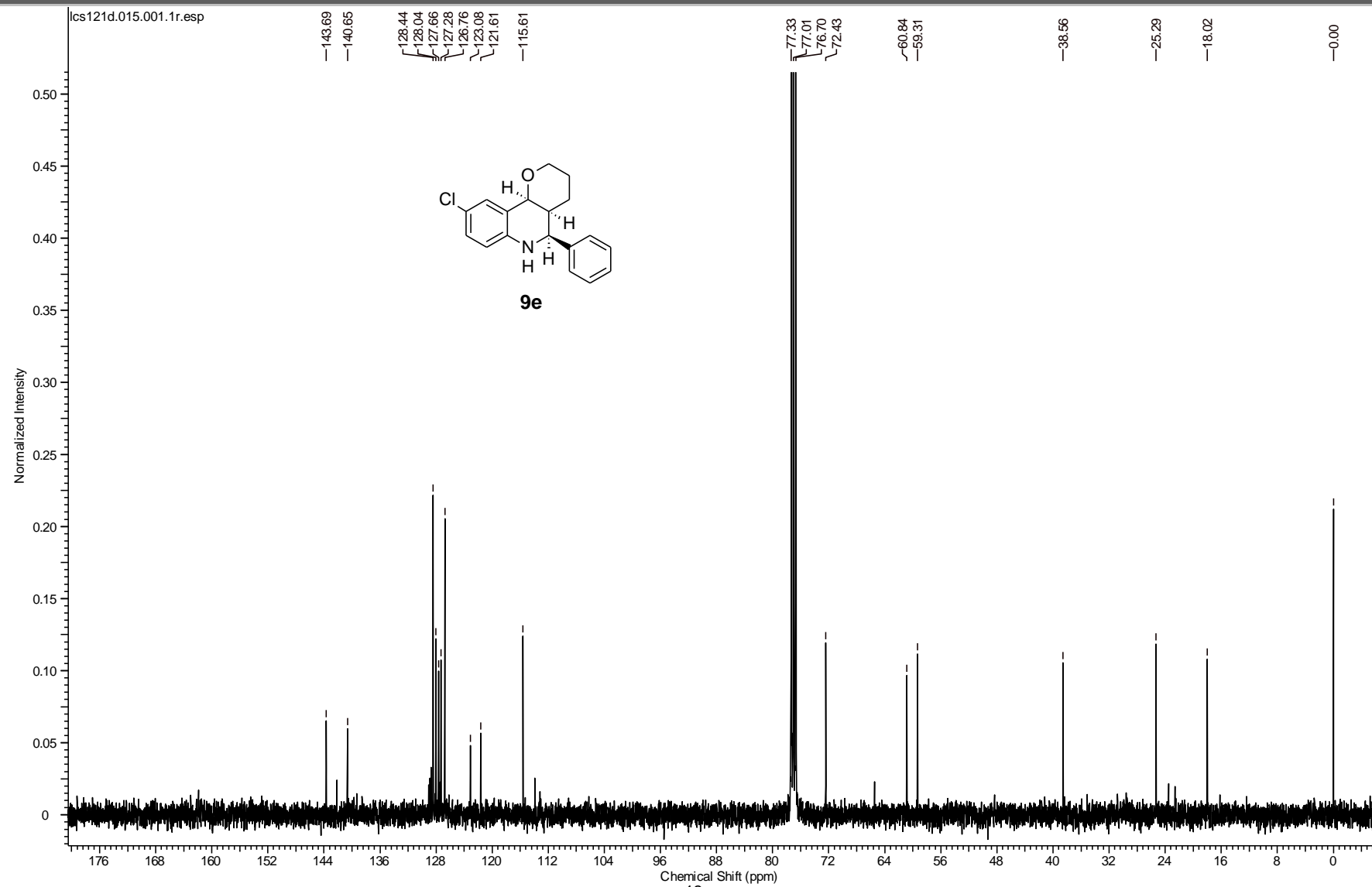
Apêndice



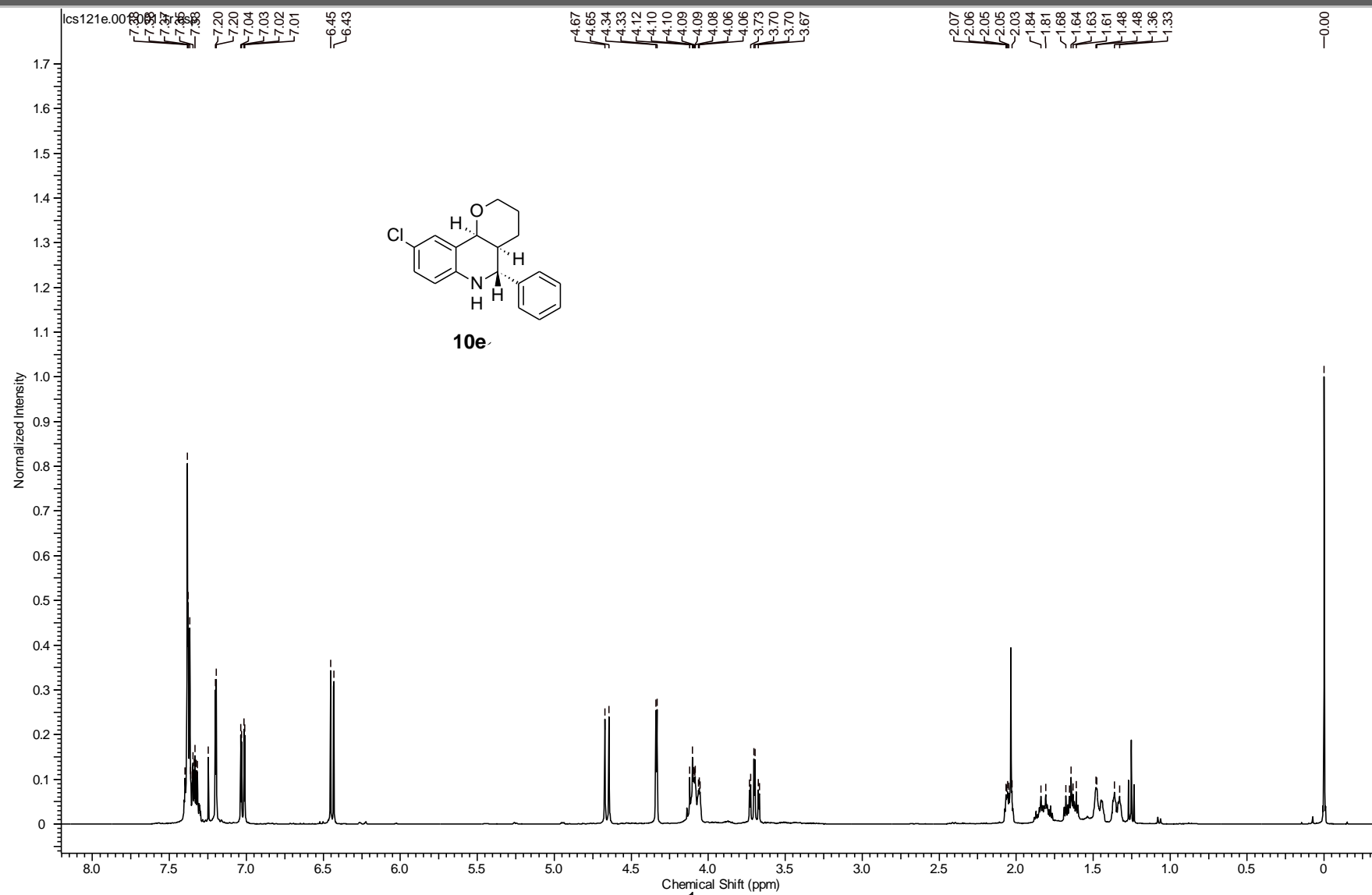
Apêndice



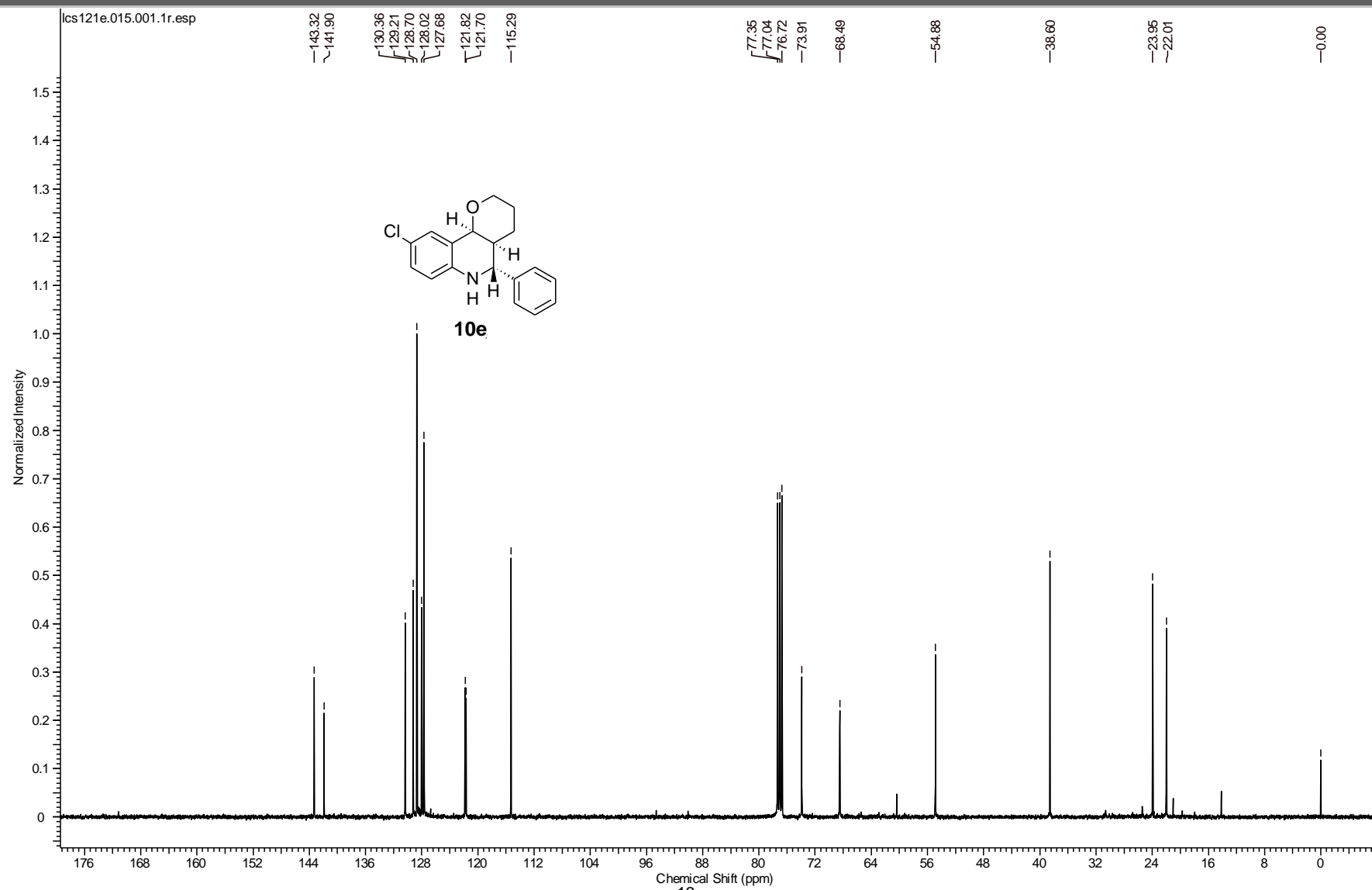
Apêndice



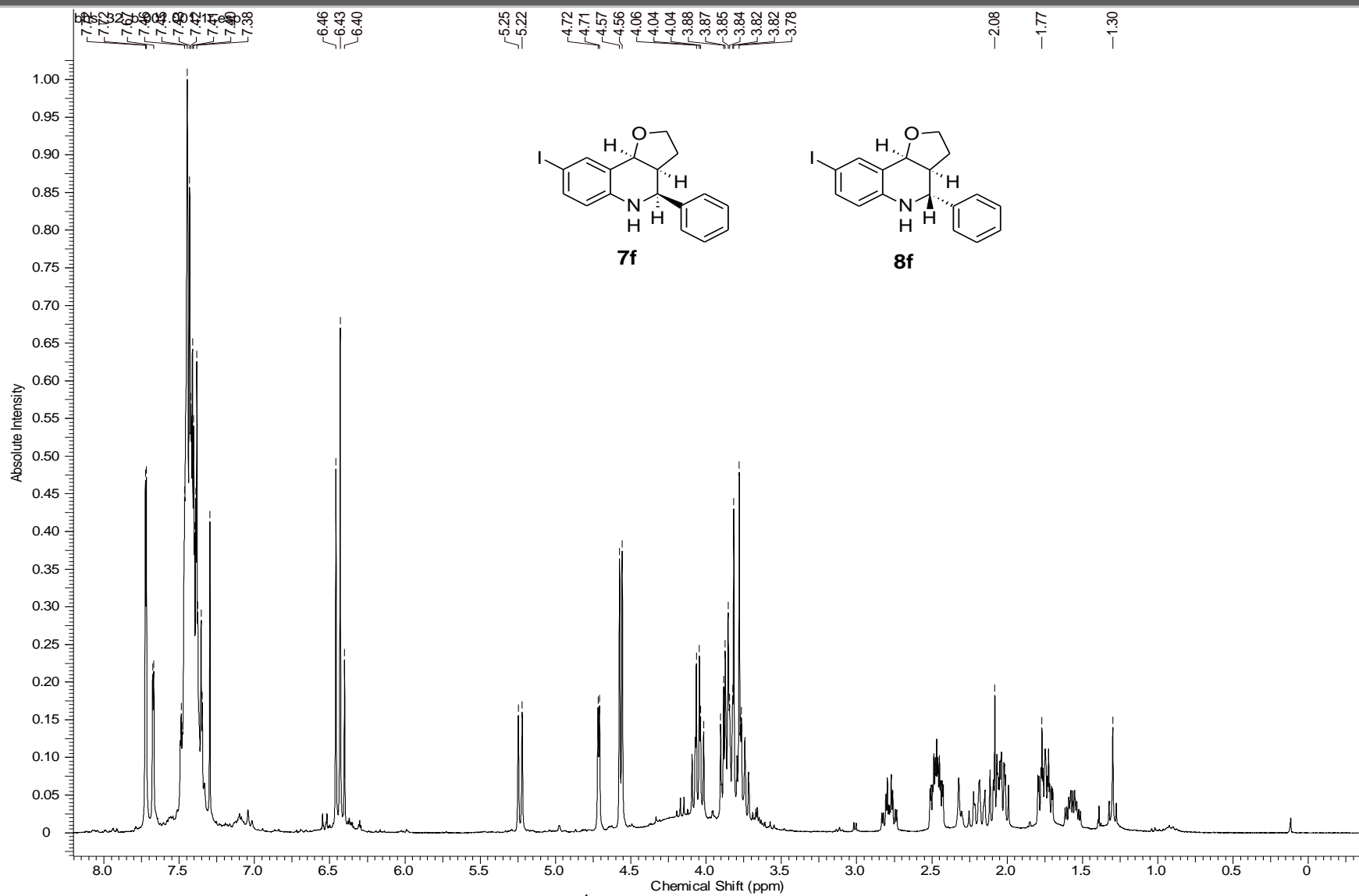
Apêndice

Espectro de RMN- ^1H do composto **10e**

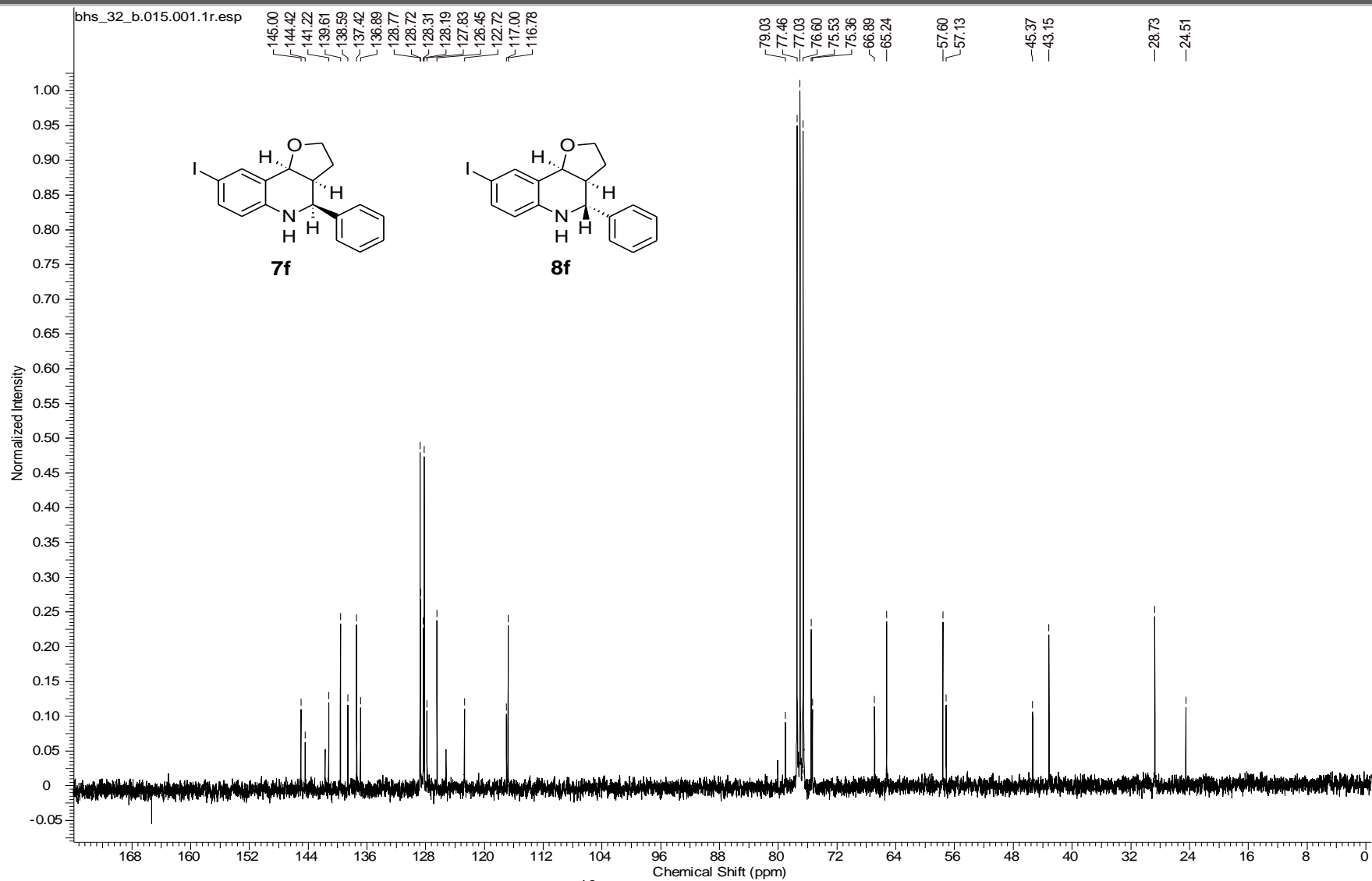
Apêndice



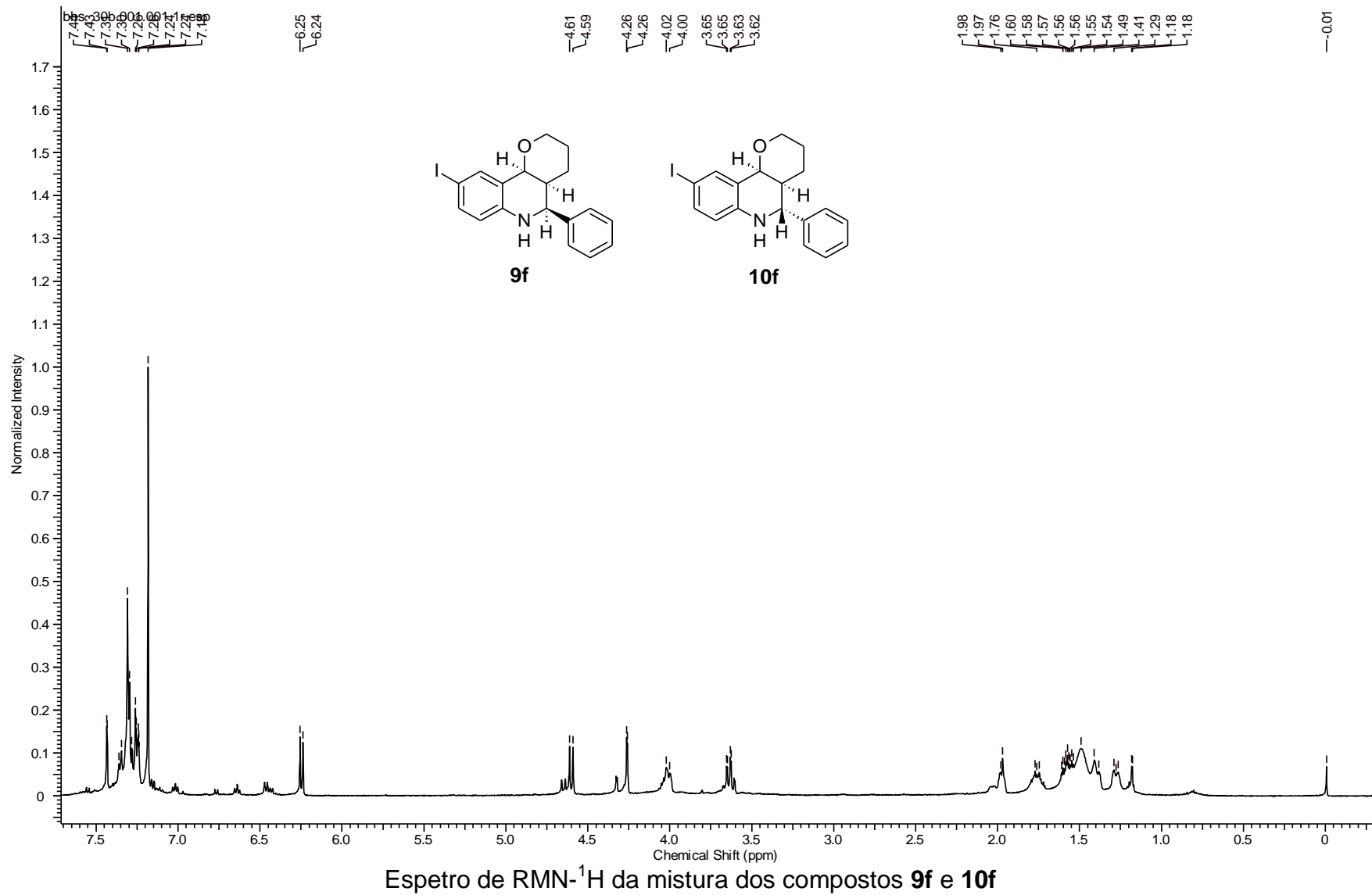
Apêndice

Espectro de RMN-¹H da mistura dos compostos **7f** e **8f**

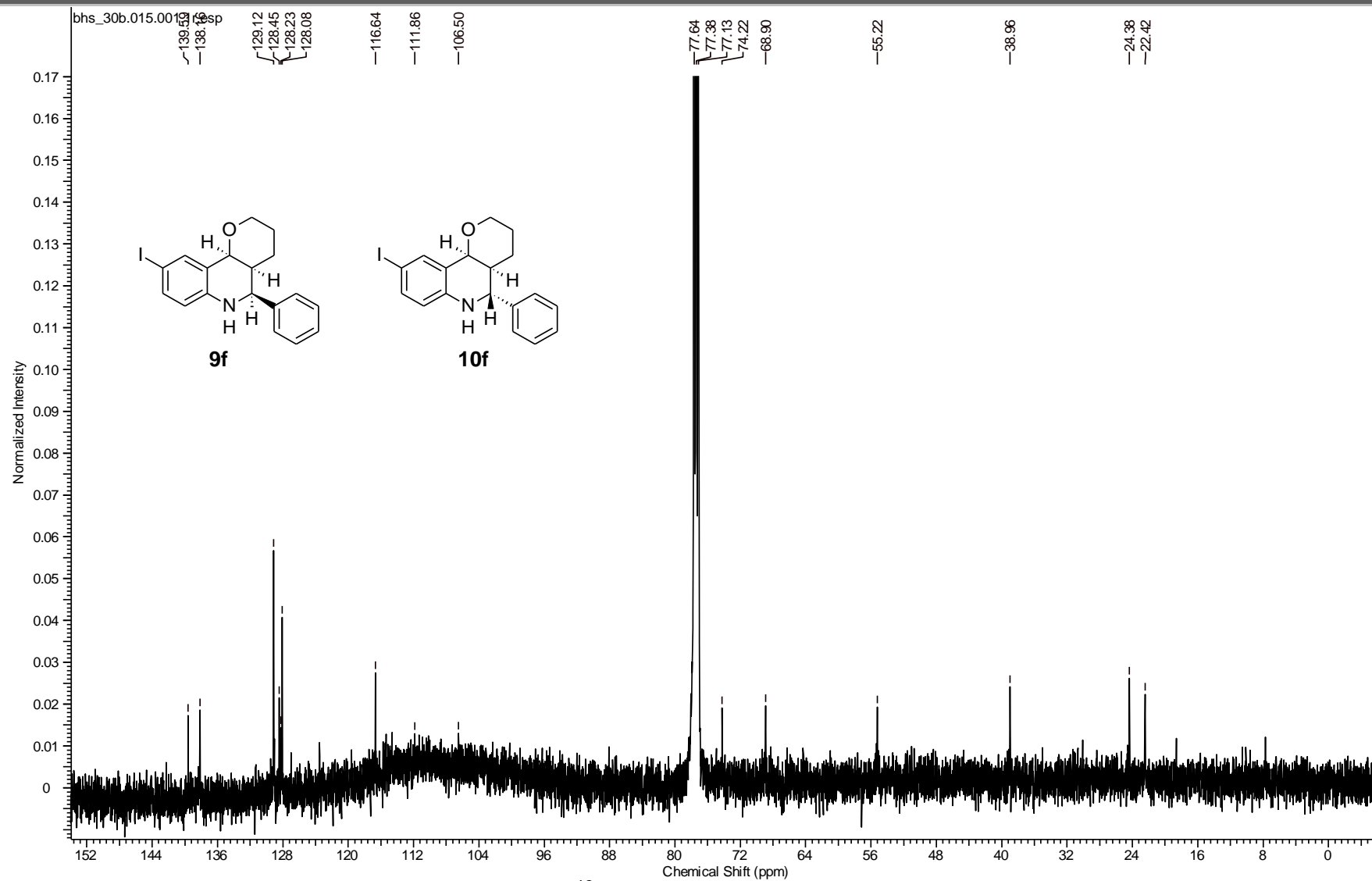
Apêndice



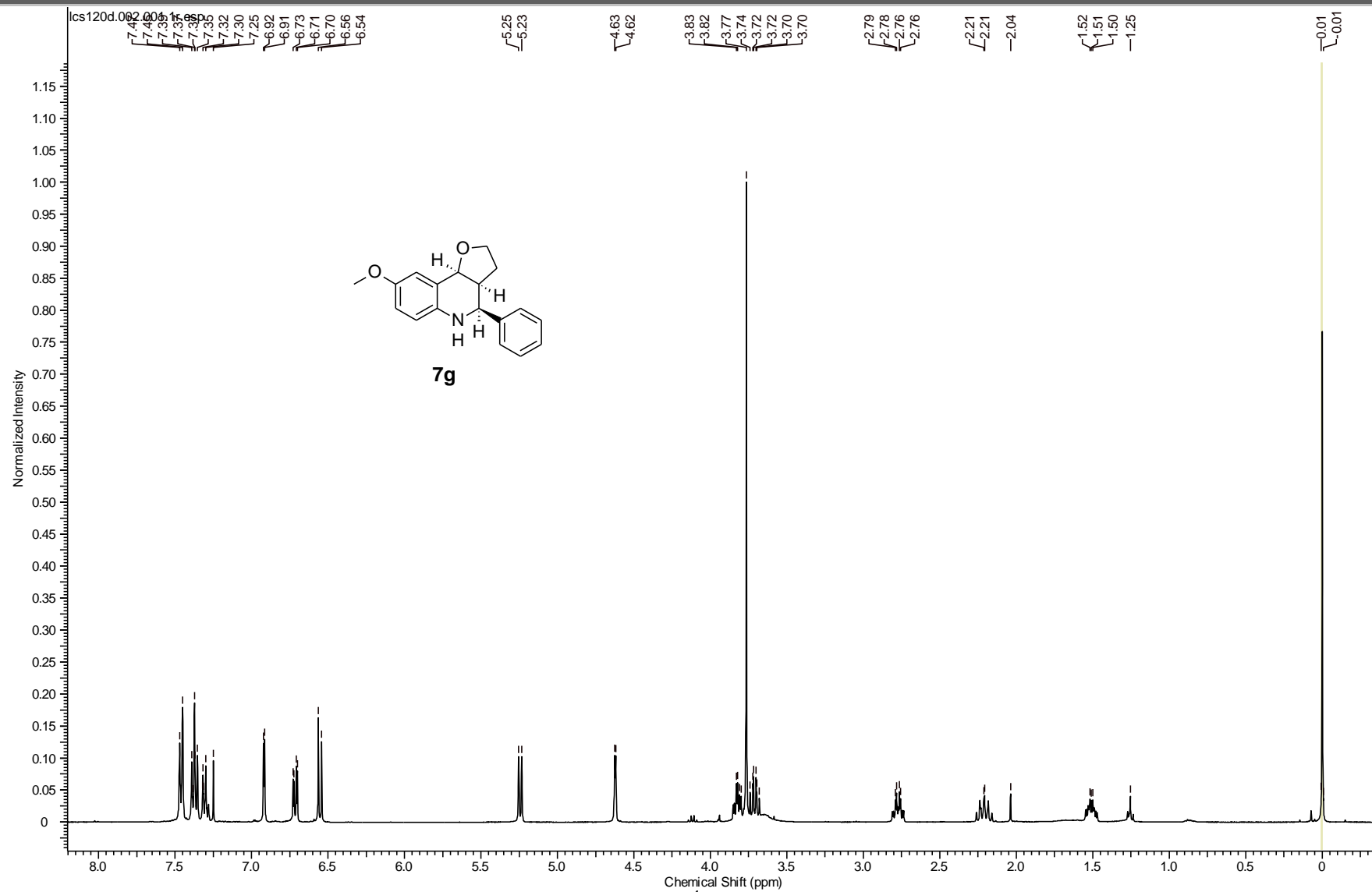
Apêndice



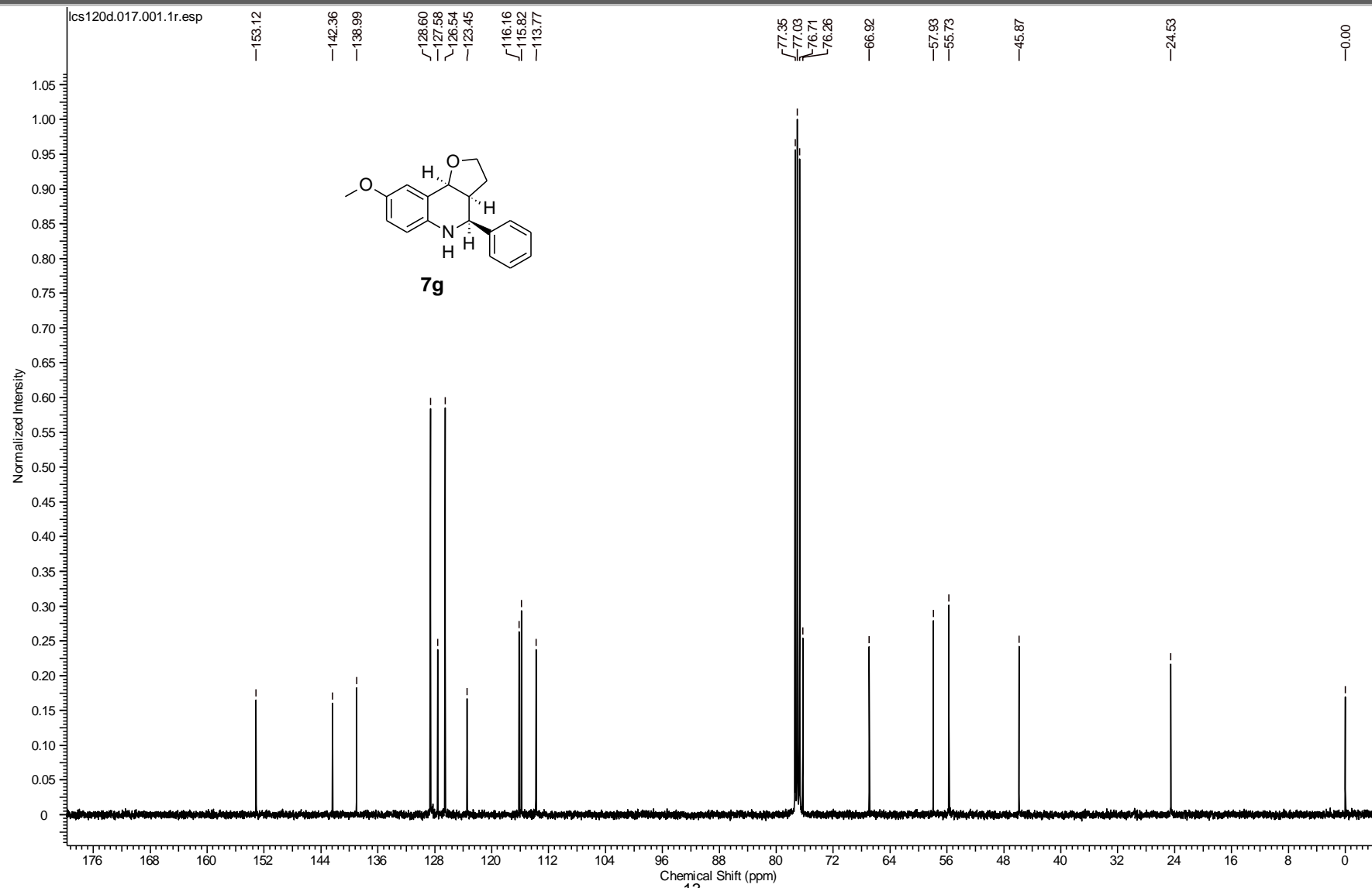
Apêndice

Espectro de RMN- ^{13}C da mistura dos compostos **9f** e **10f**.

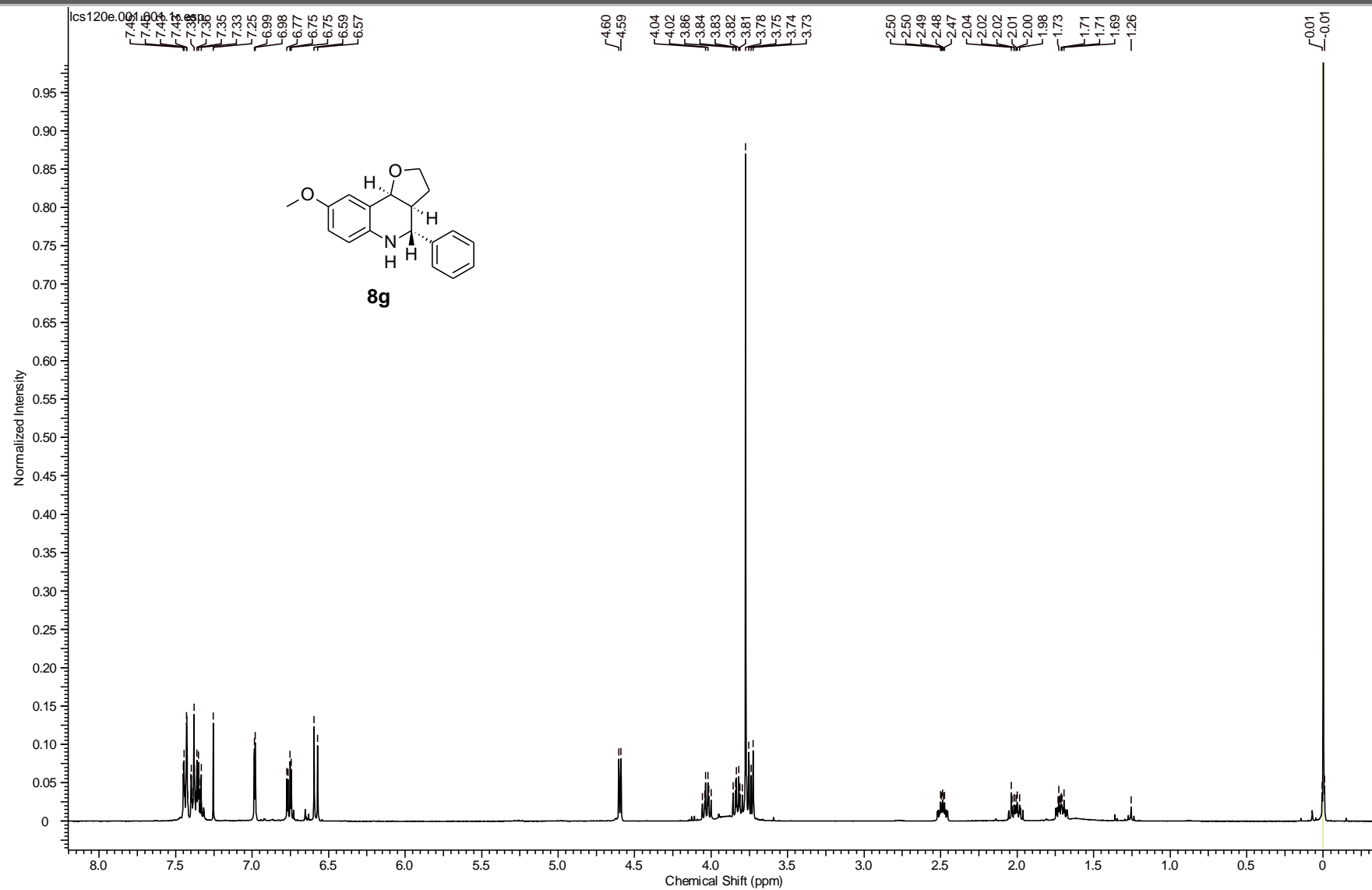
Apêndice

Espectro de RMN- ^1H do composto **7g**

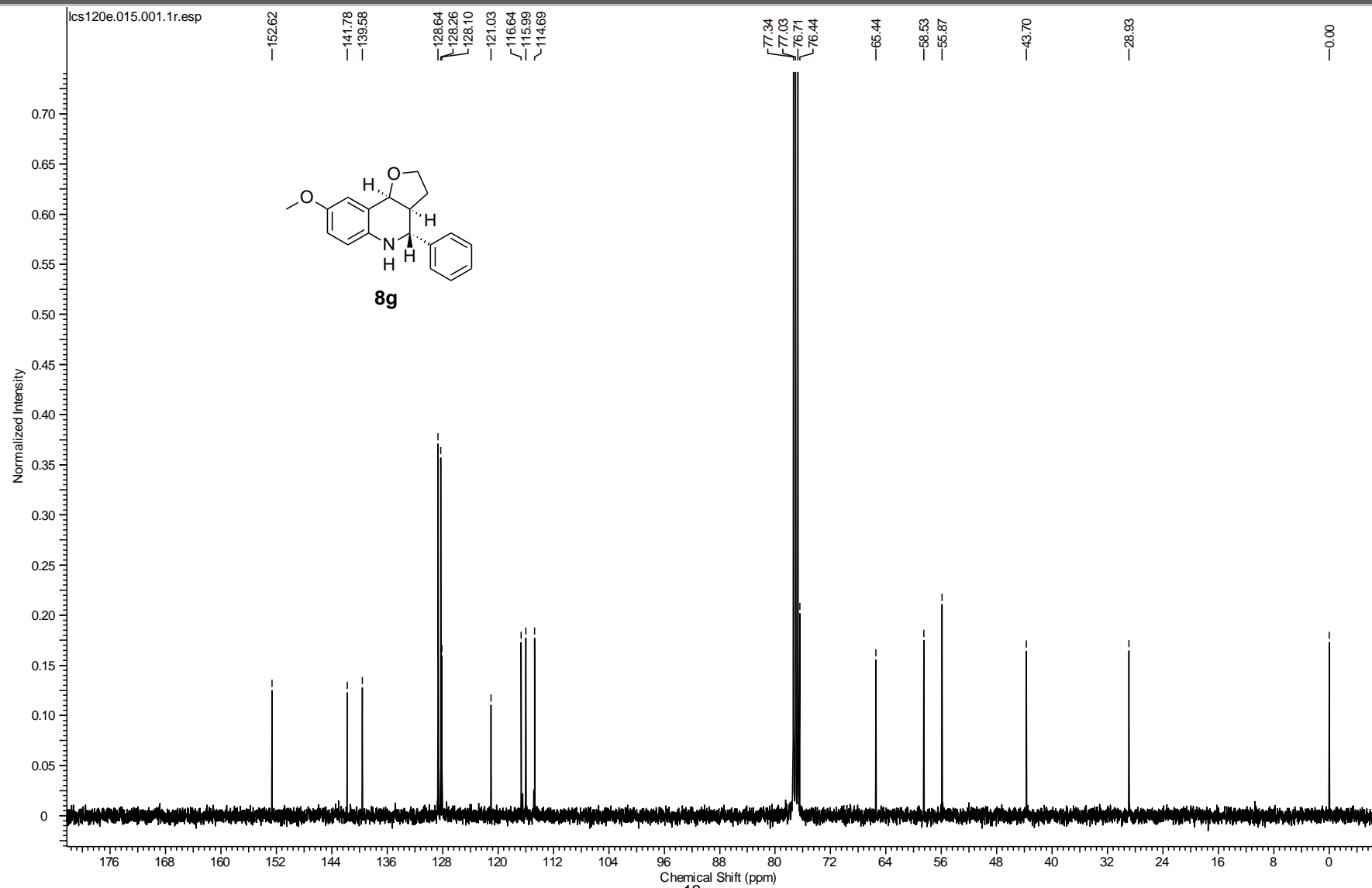
Apêndice



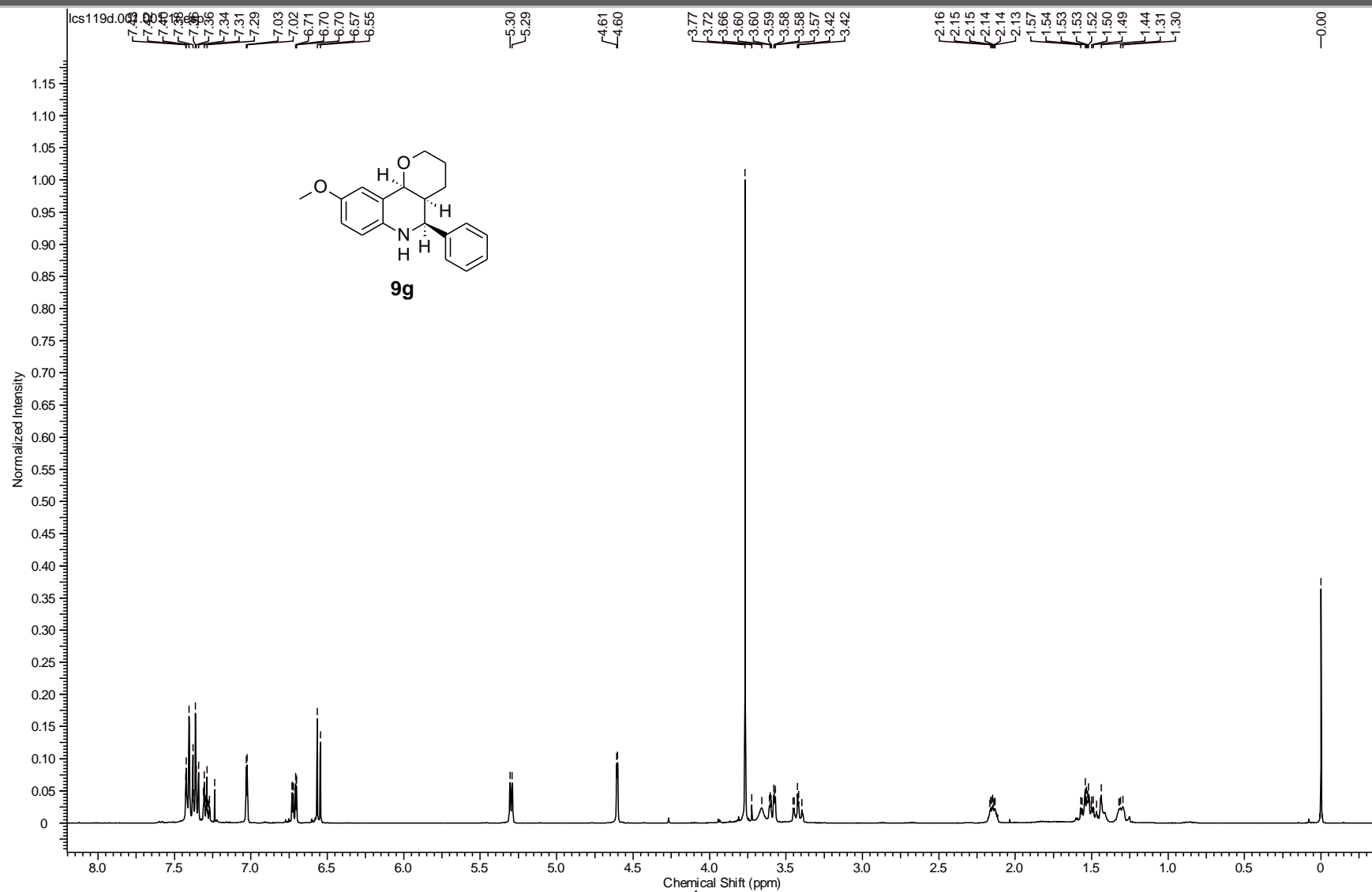
Apêndice



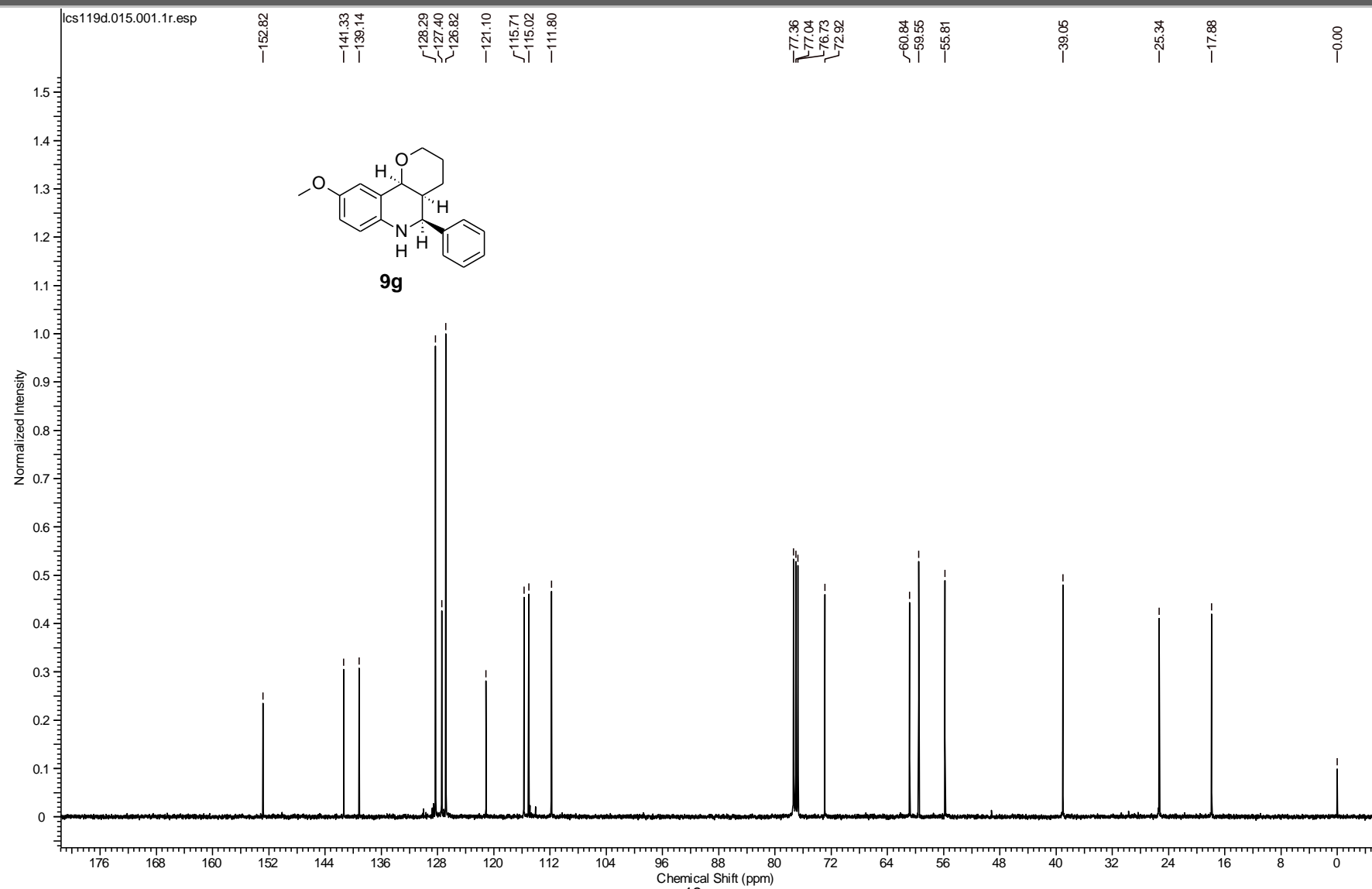
Apêndice



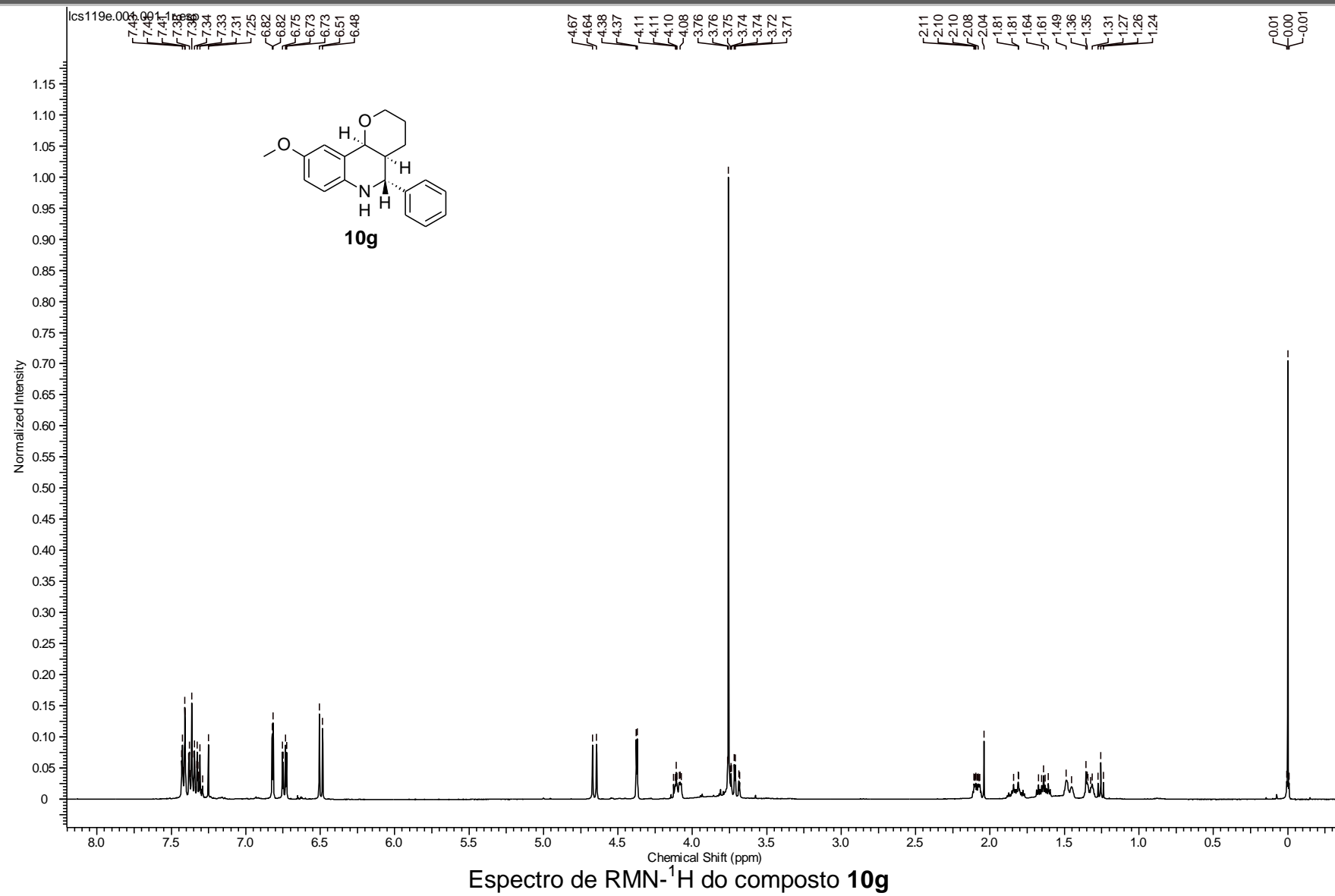
Apêndice



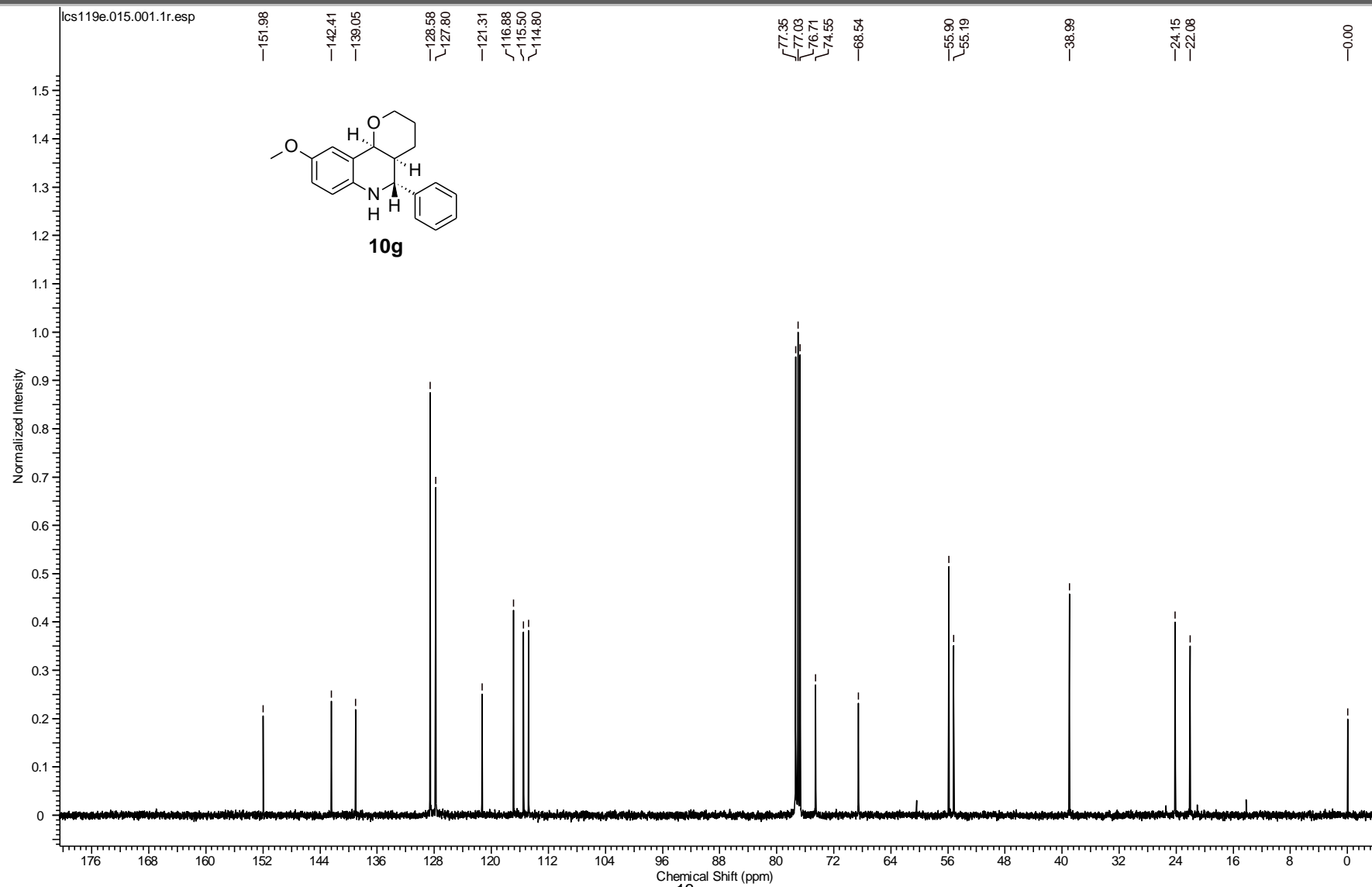
Apêndice



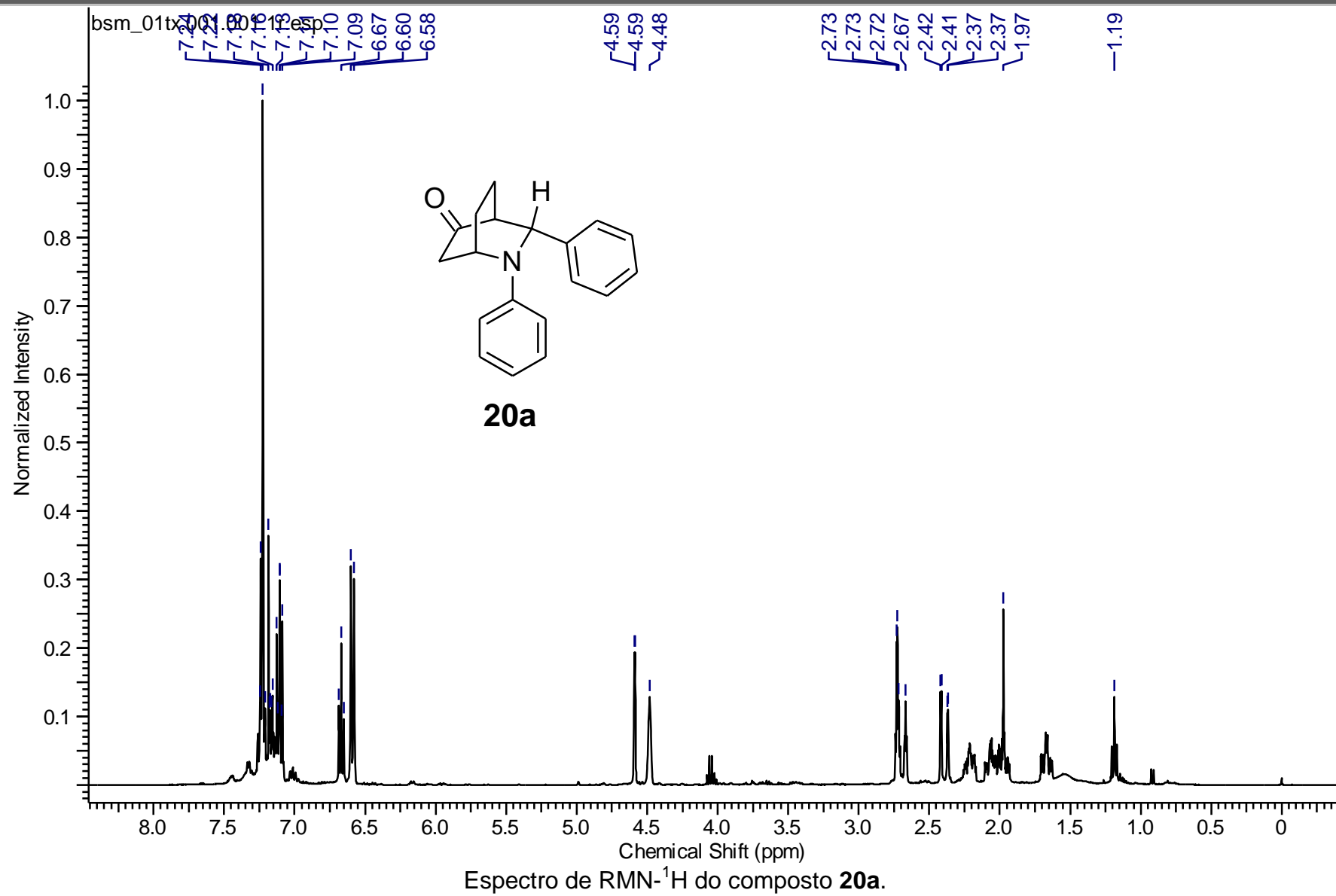
Apêndice



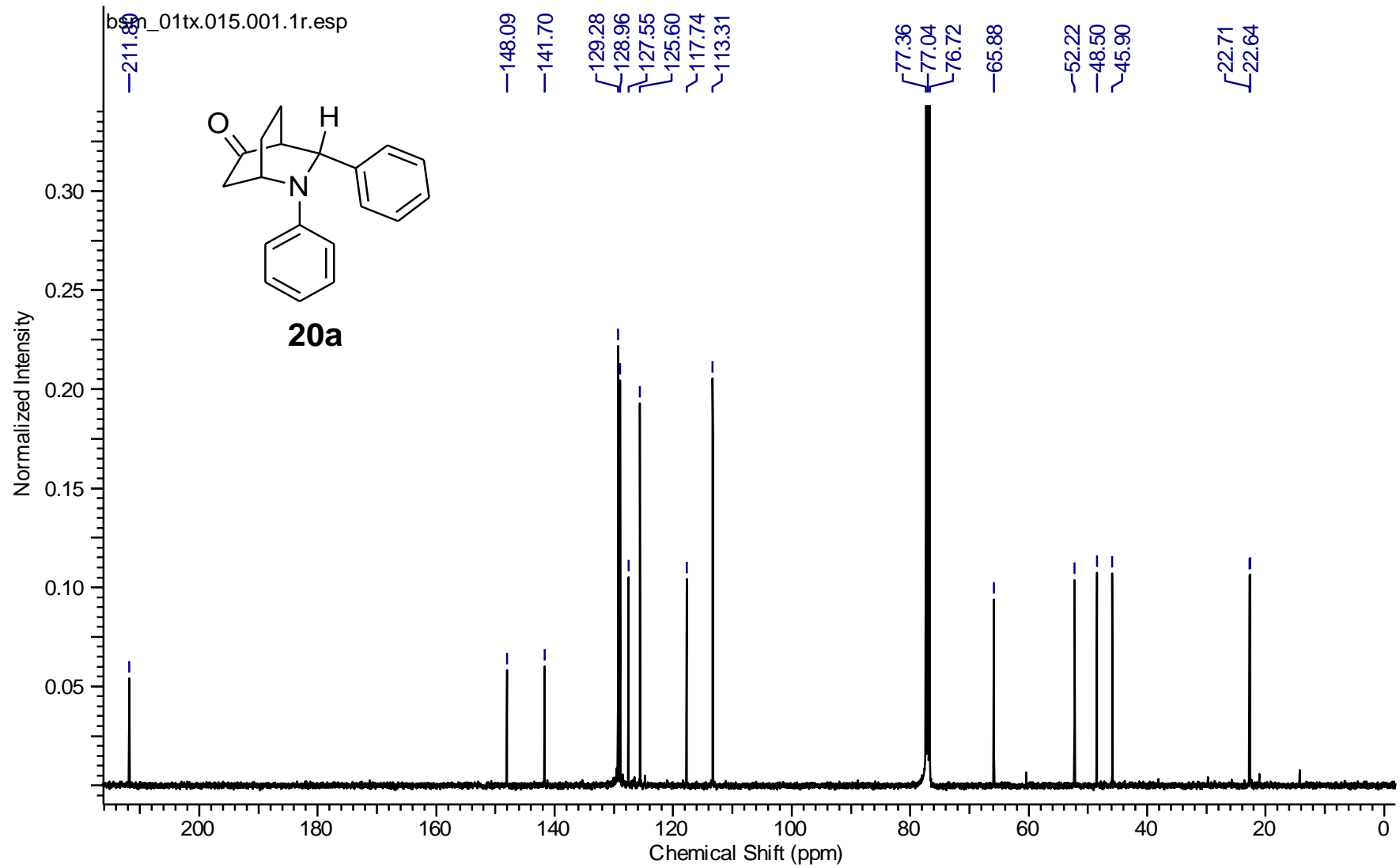
Apêndice

Espectro de RMN-¹³C do composto **10g**

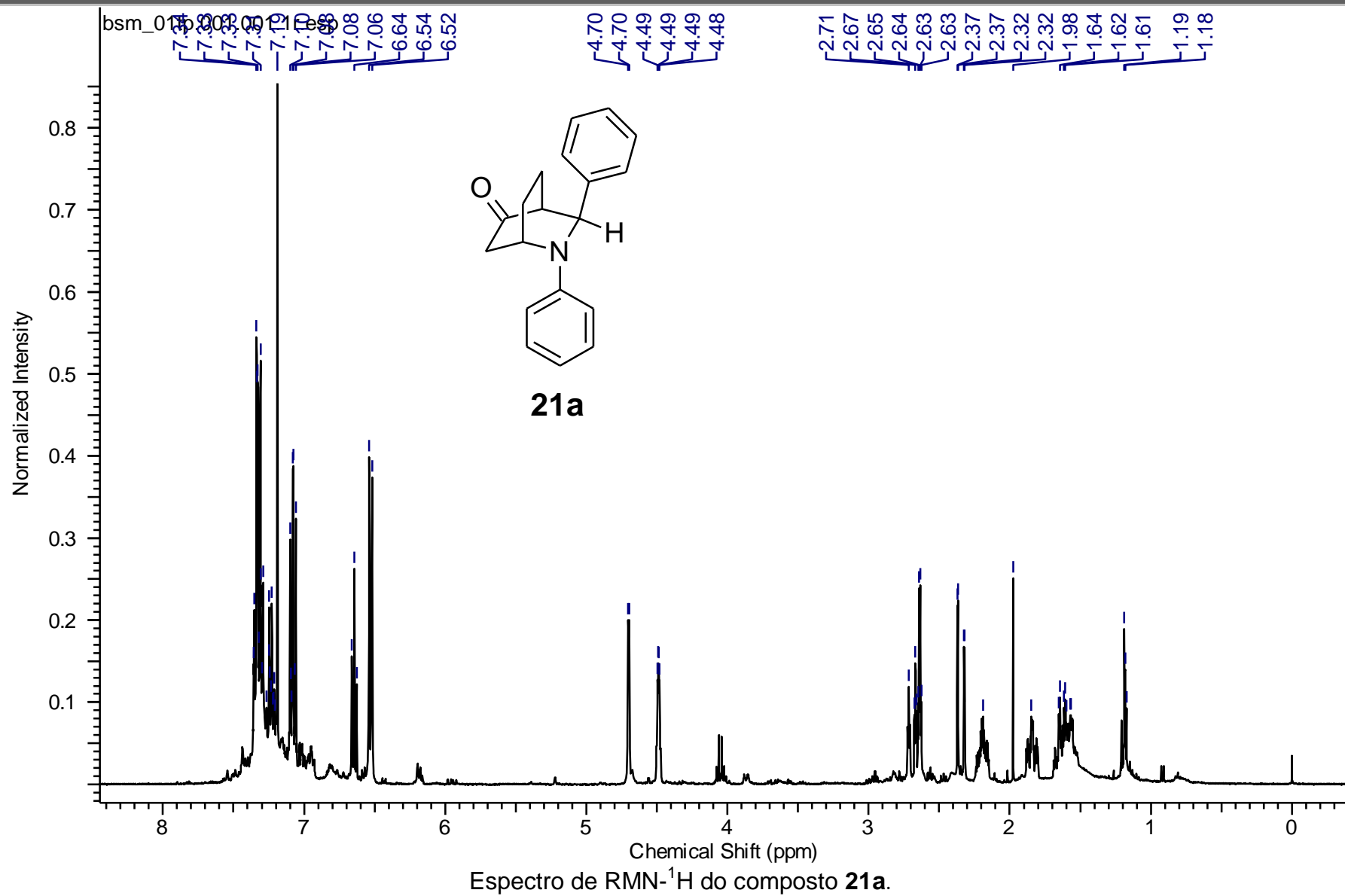
Apêndice



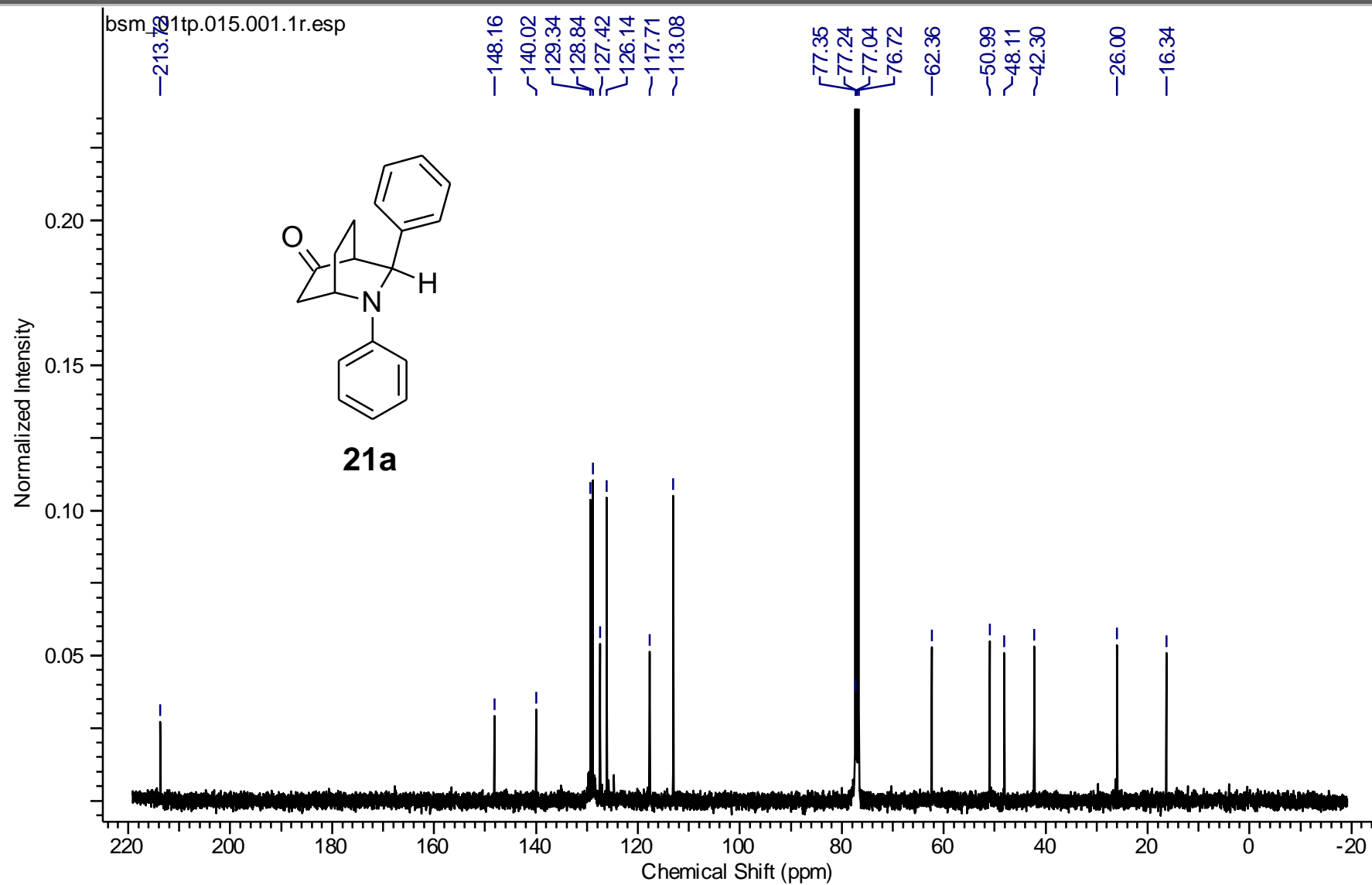
Apêndice



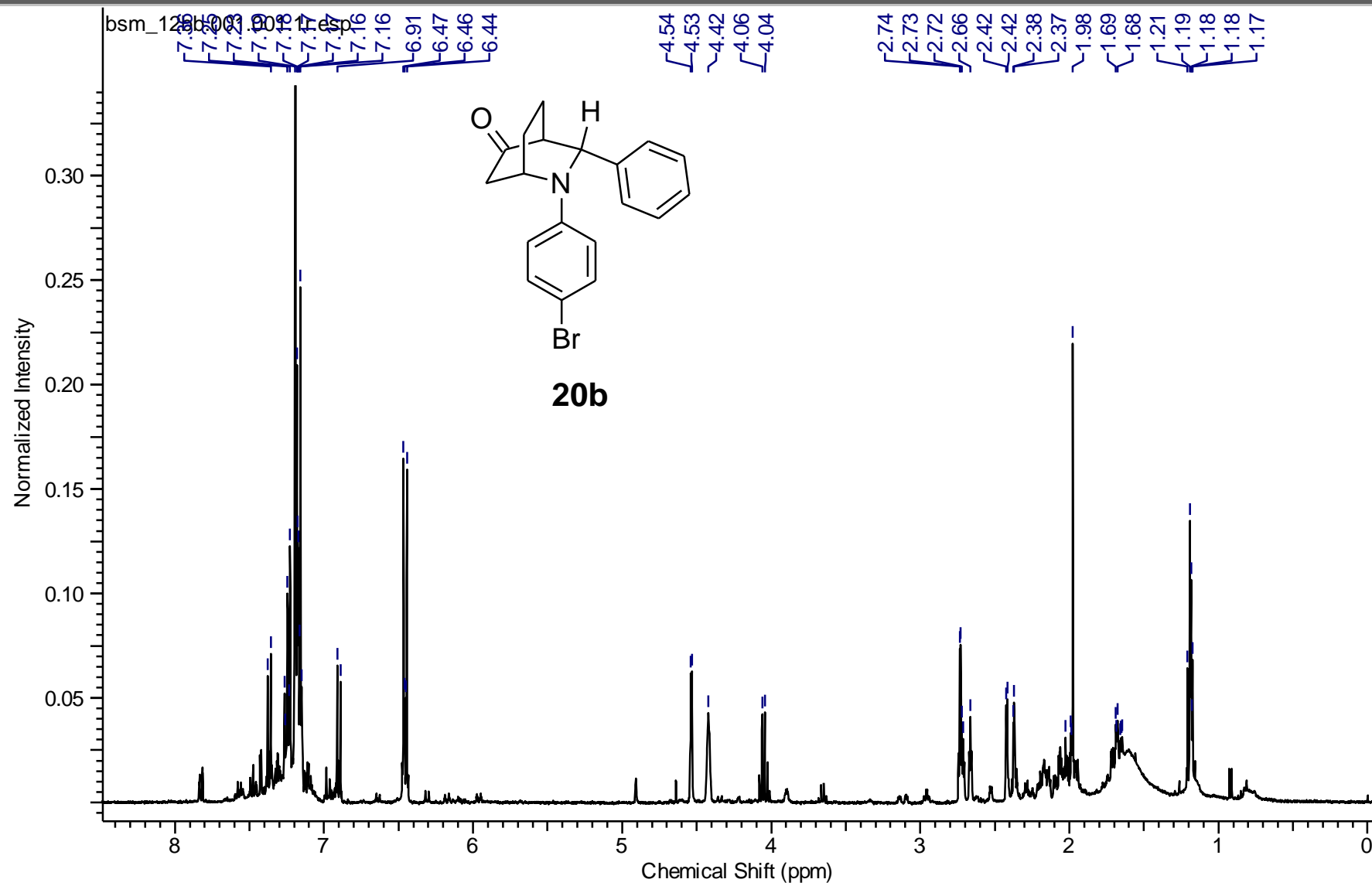
Apêndice



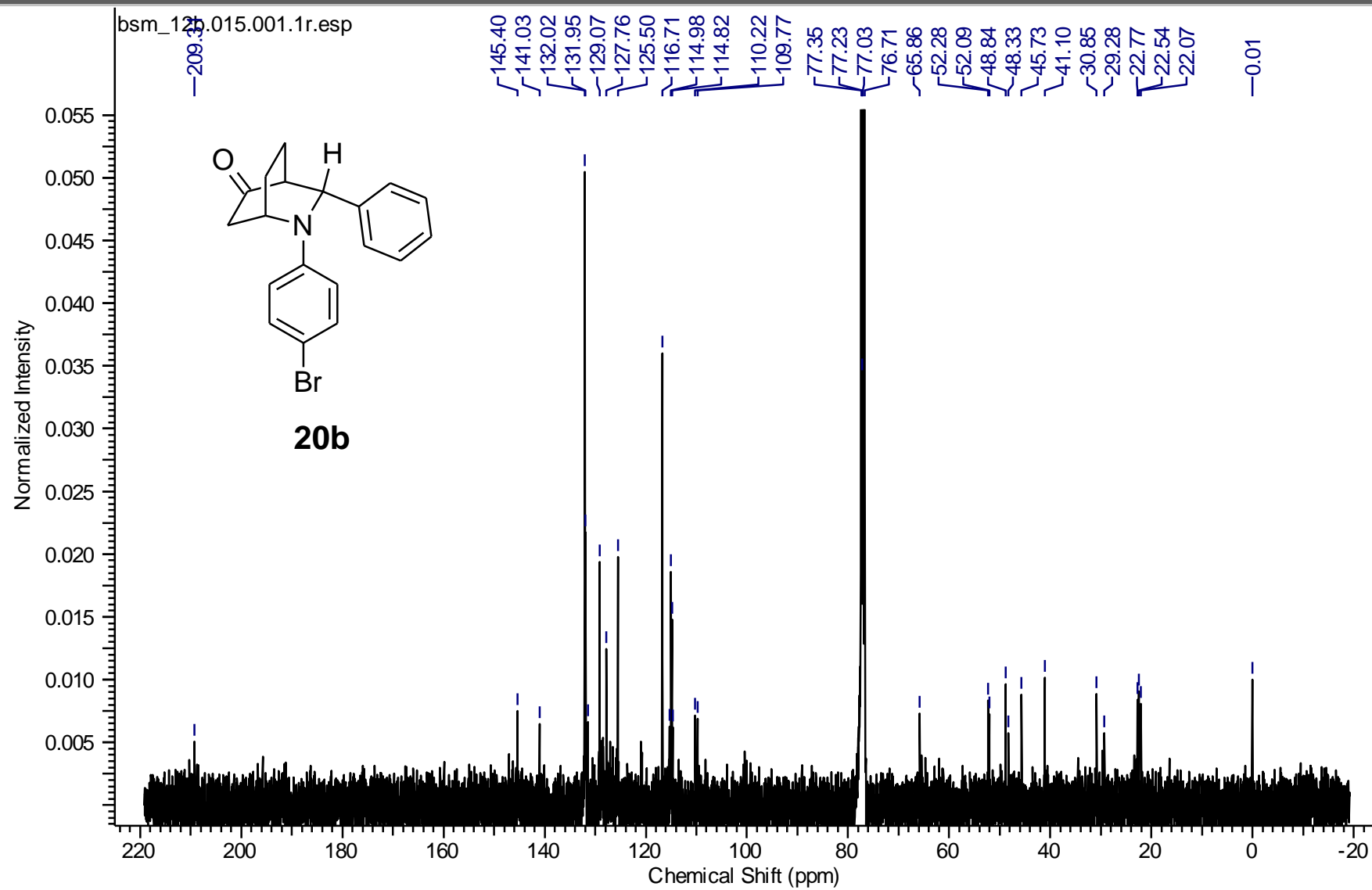
Apêndice



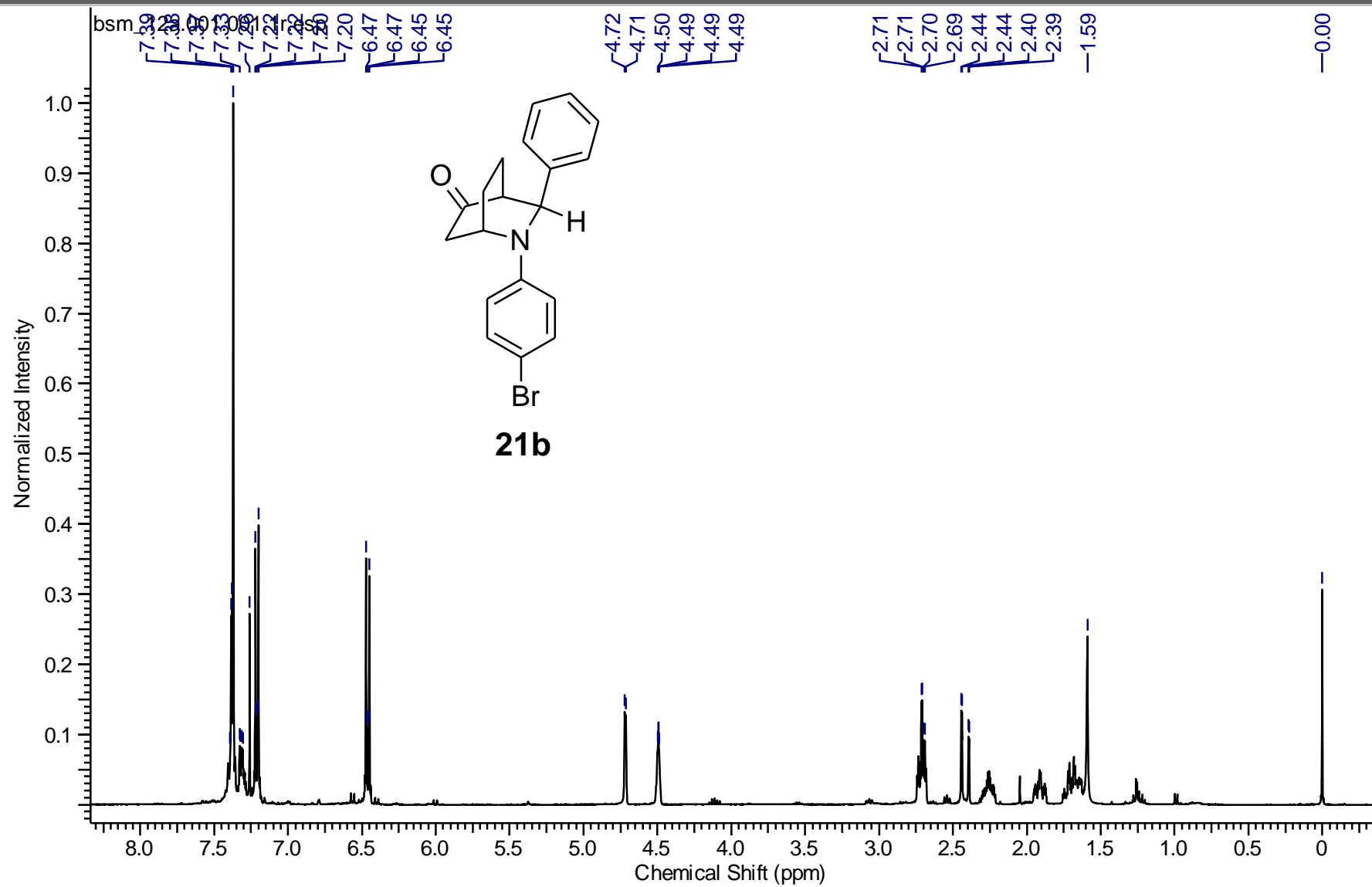
Apêndice



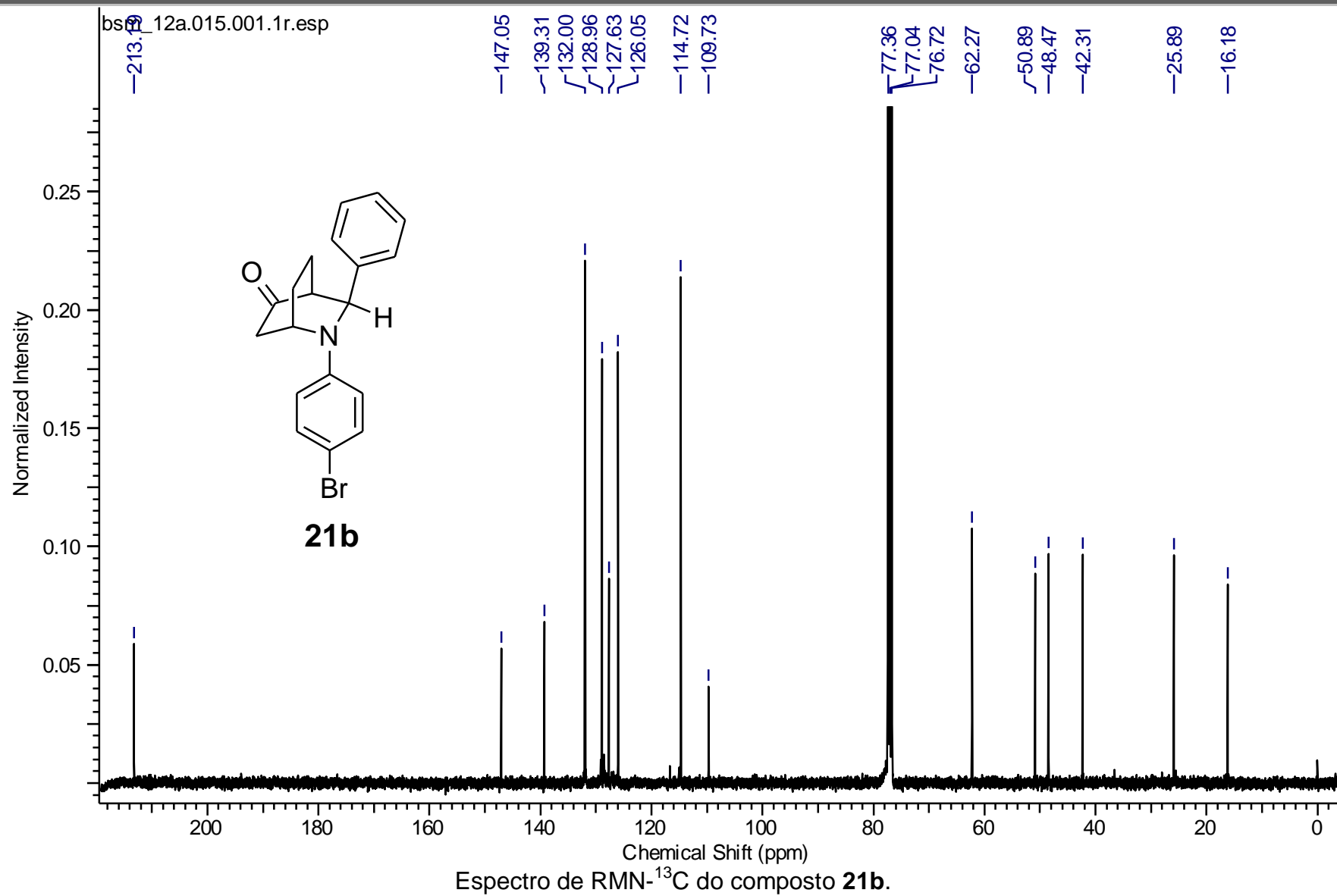
Apêndice



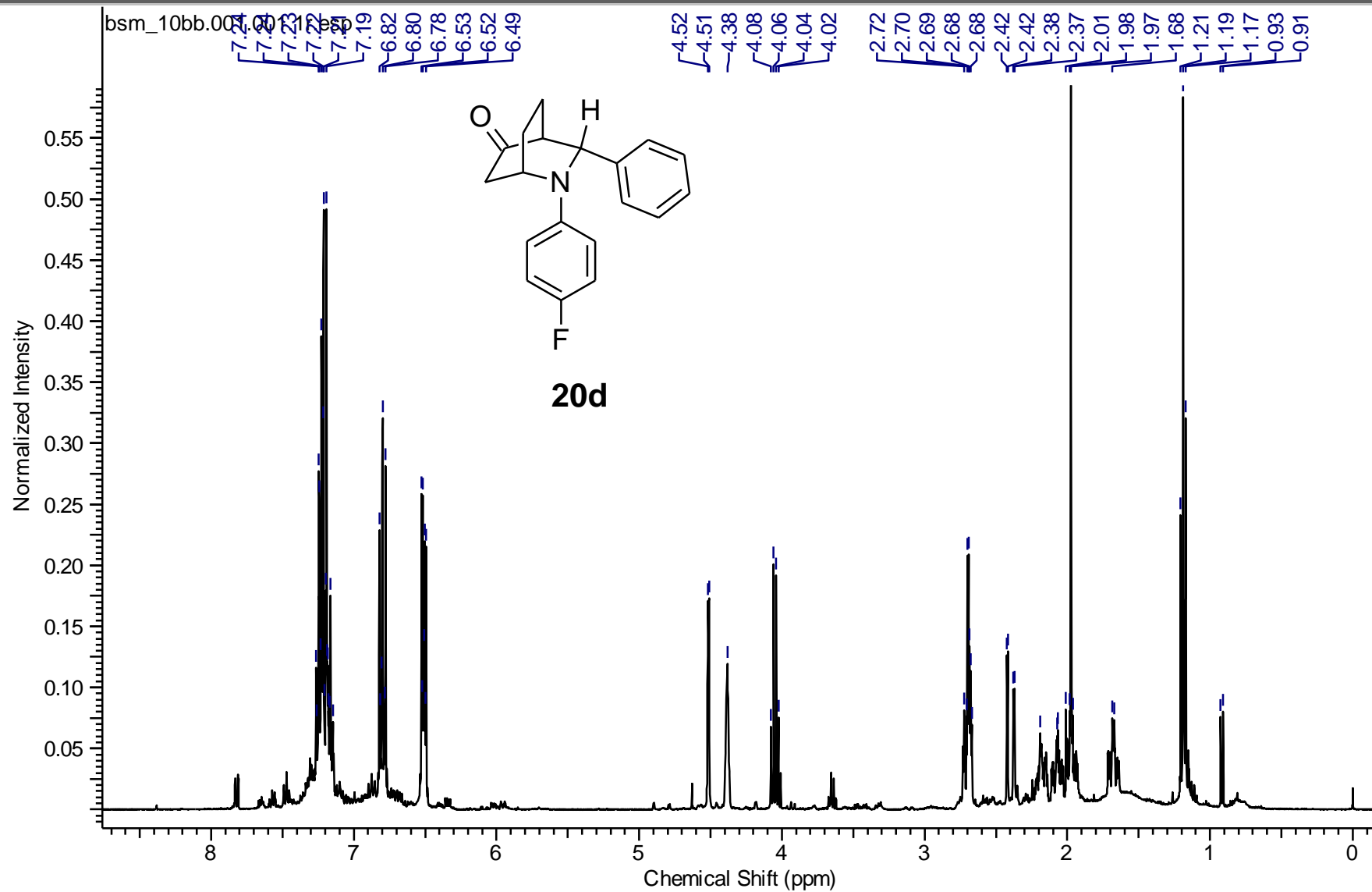
Apêndice

Espectro de RMN-¹H do composto **21b**.

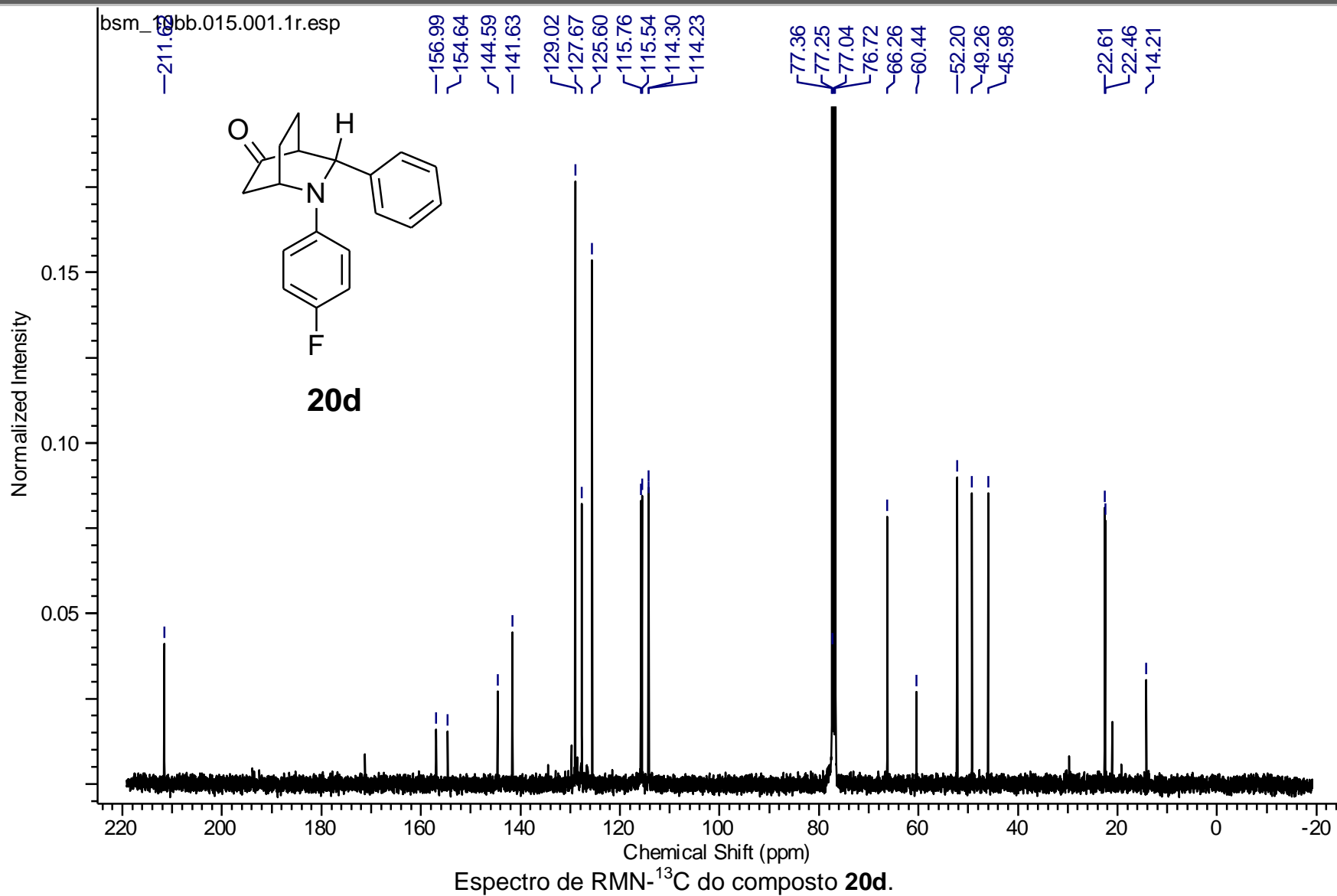
Apêndice



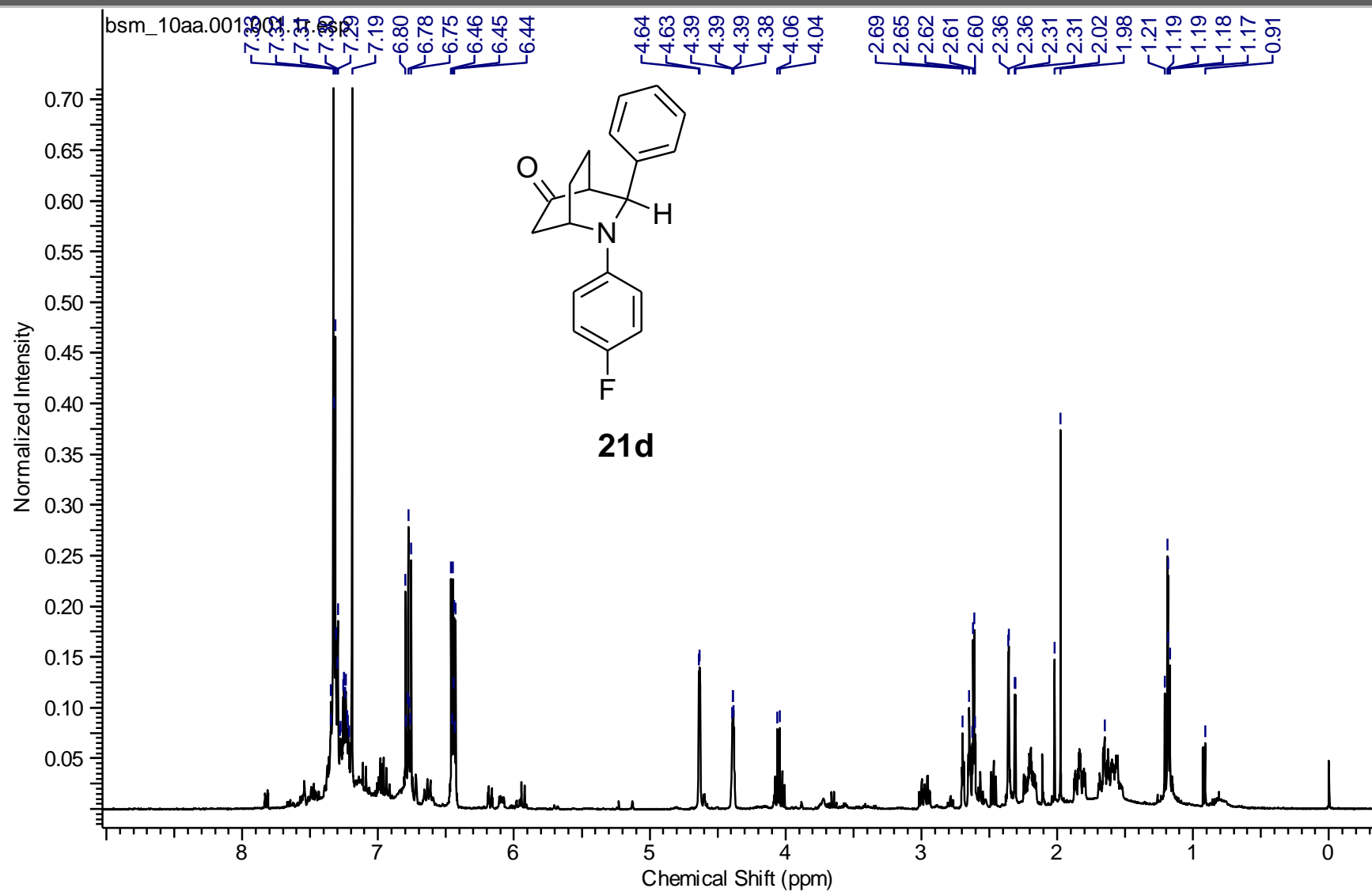
Apêndice



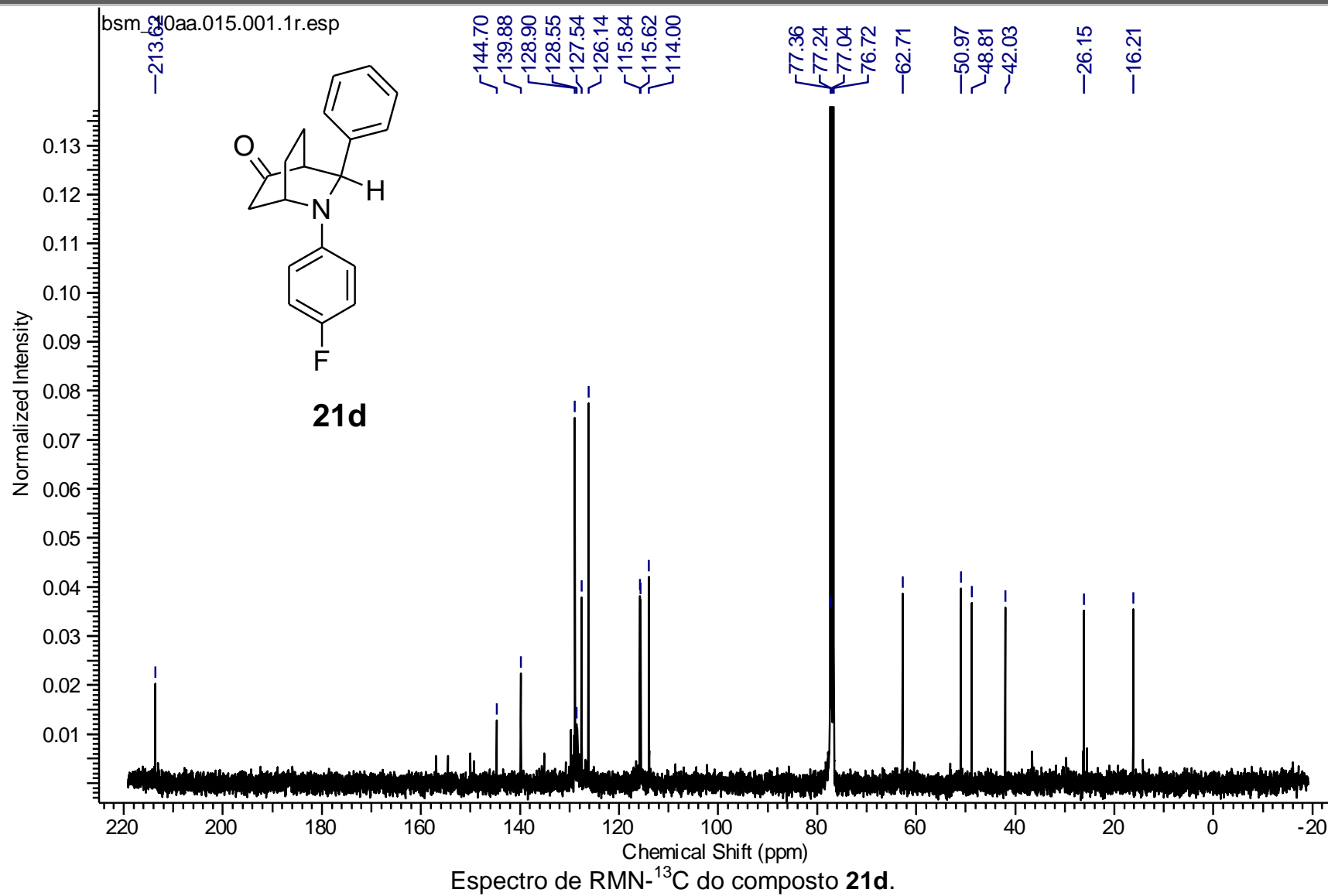
Apêndice



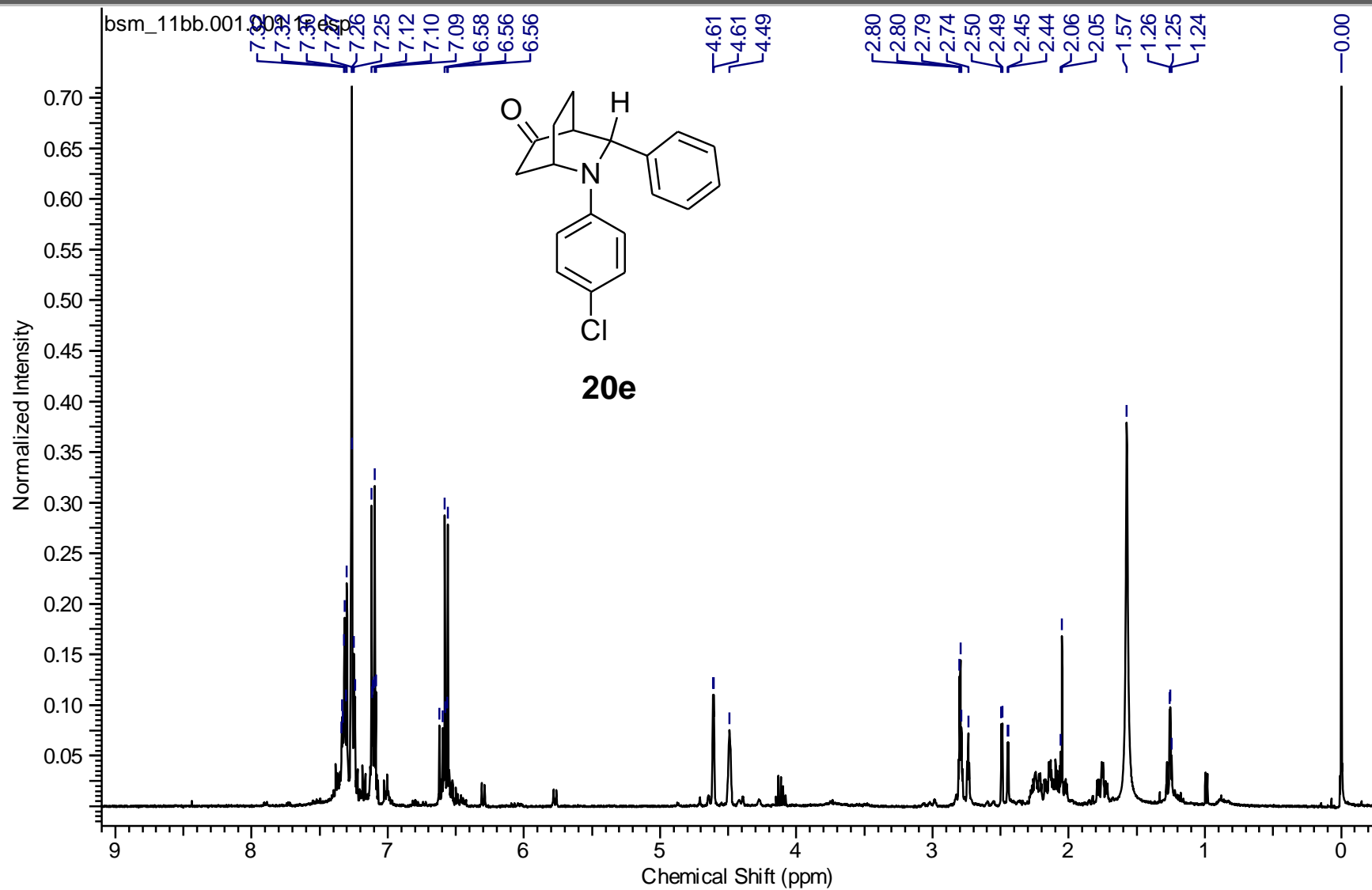
Apêndice



Apêndice



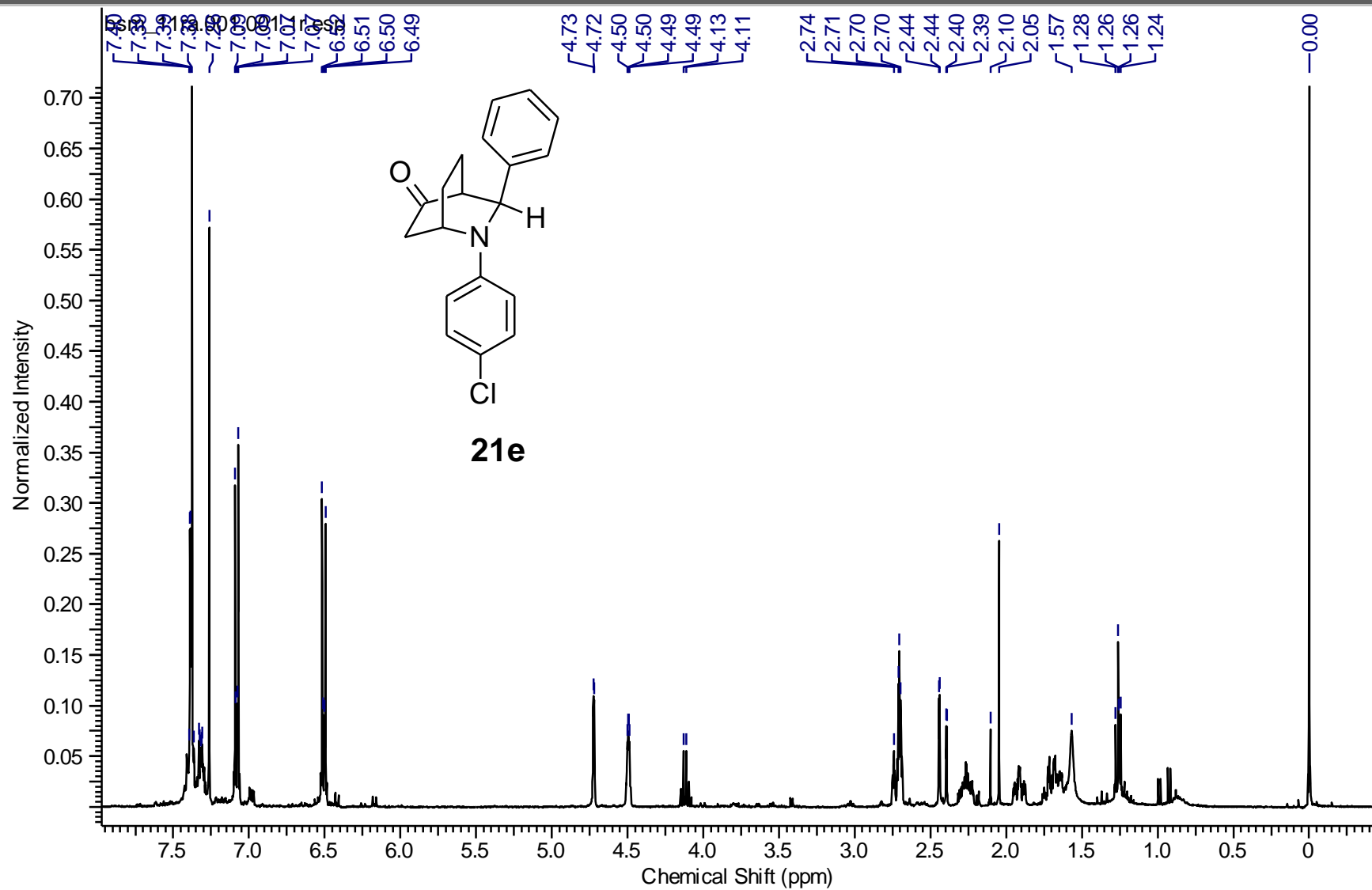
Apêndice



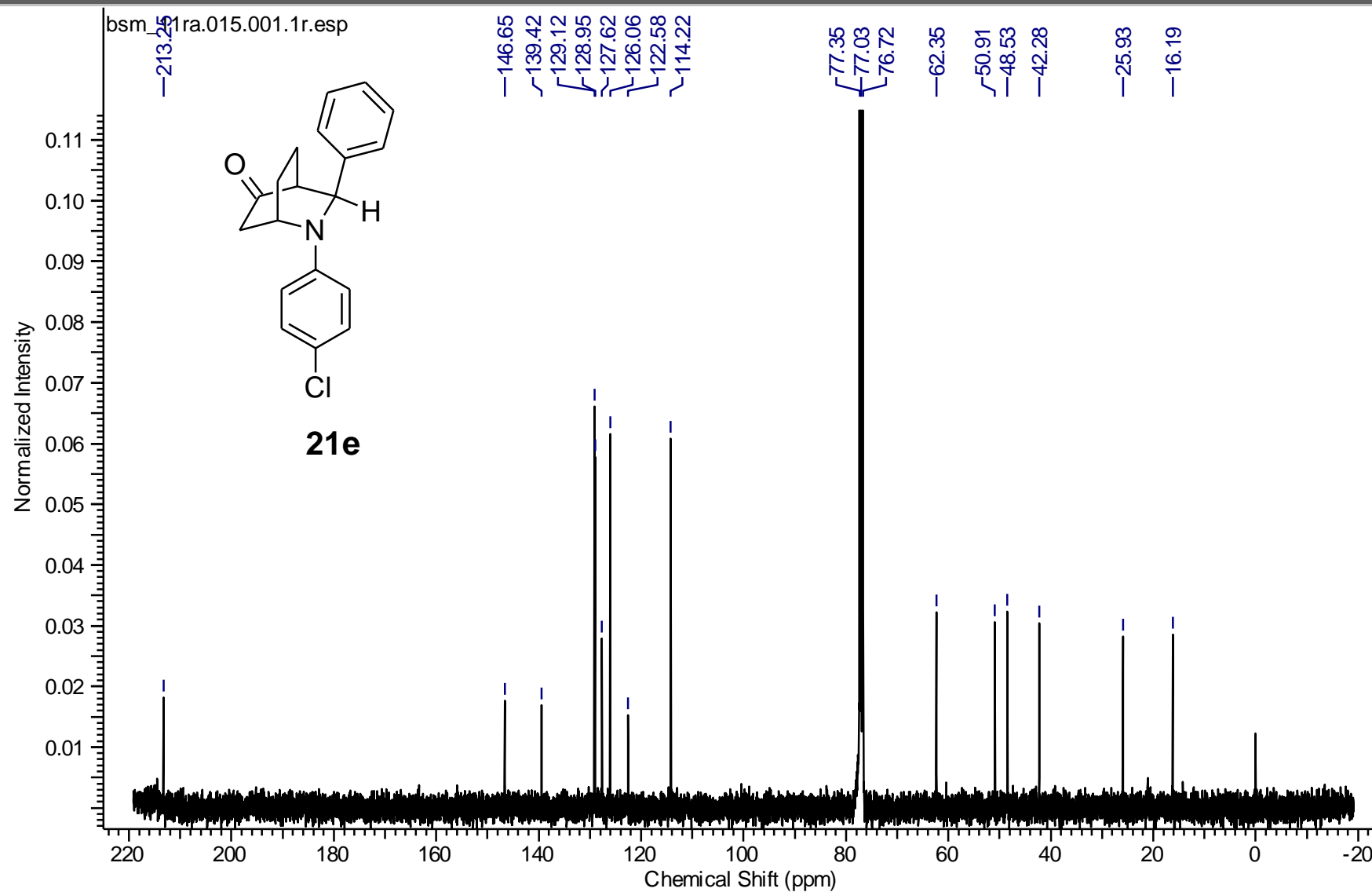
Apêndice



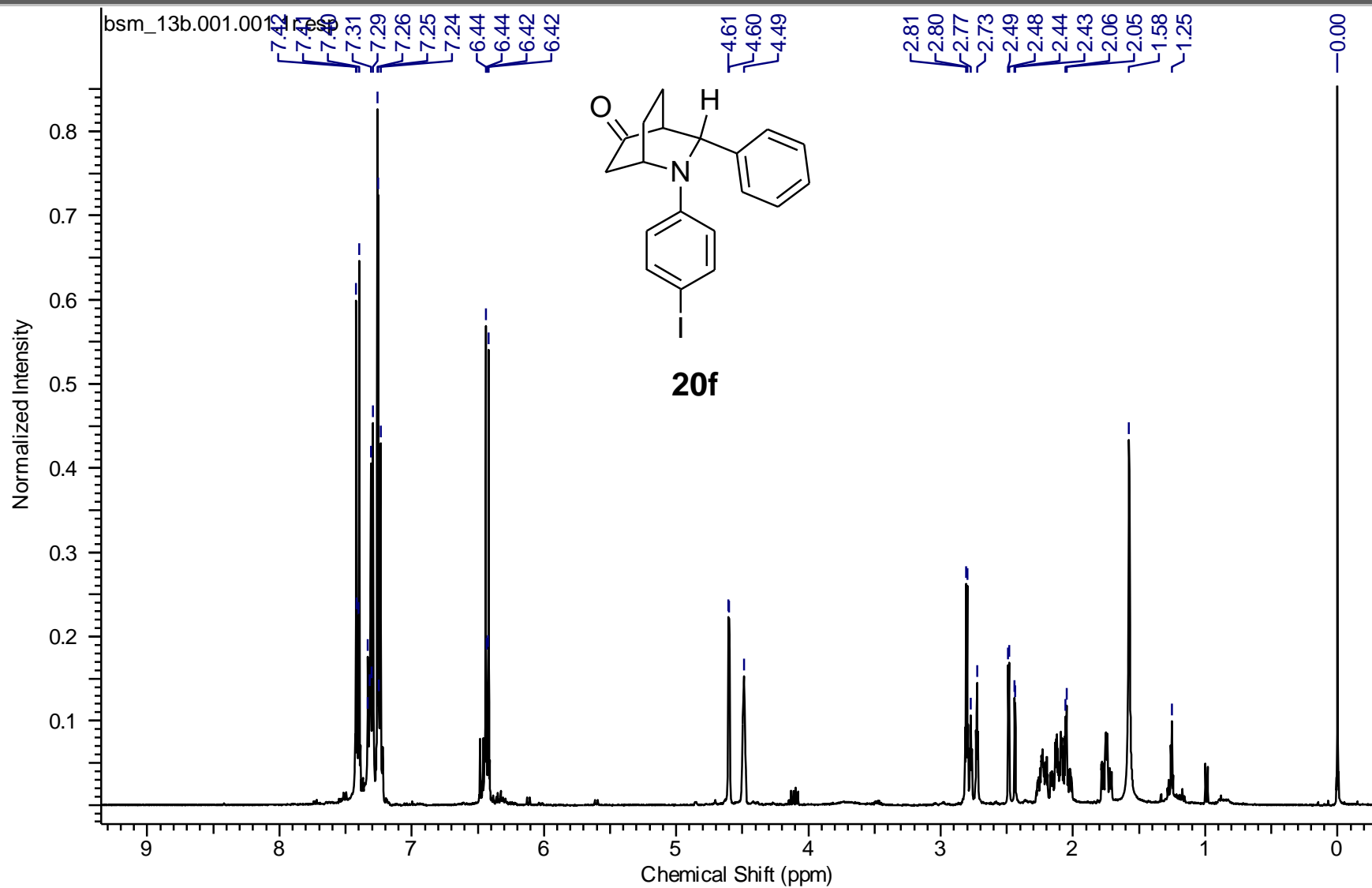
Apêndice

Espectro de RMN-¹H do composto **21e**.

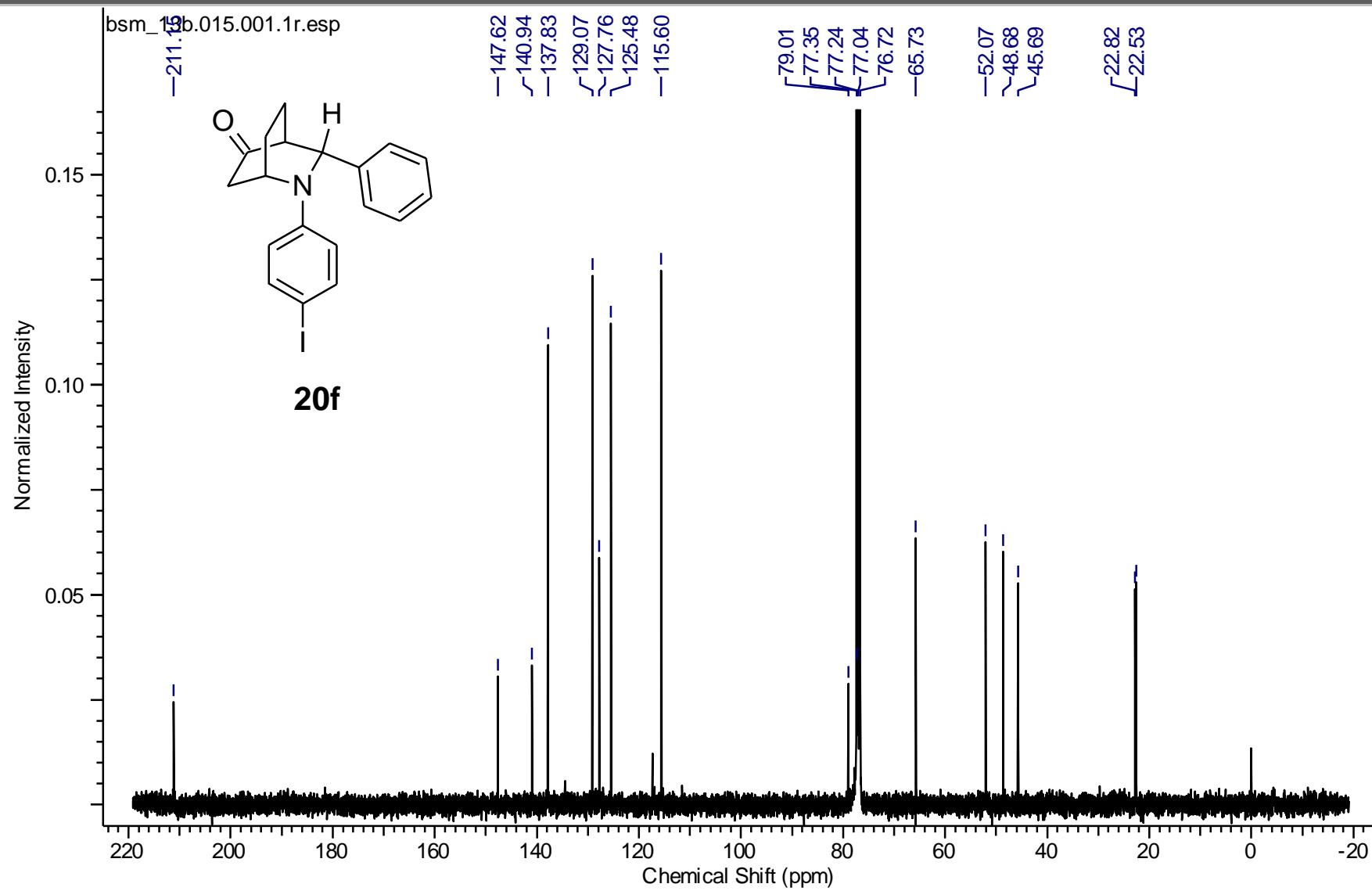
Apêndice



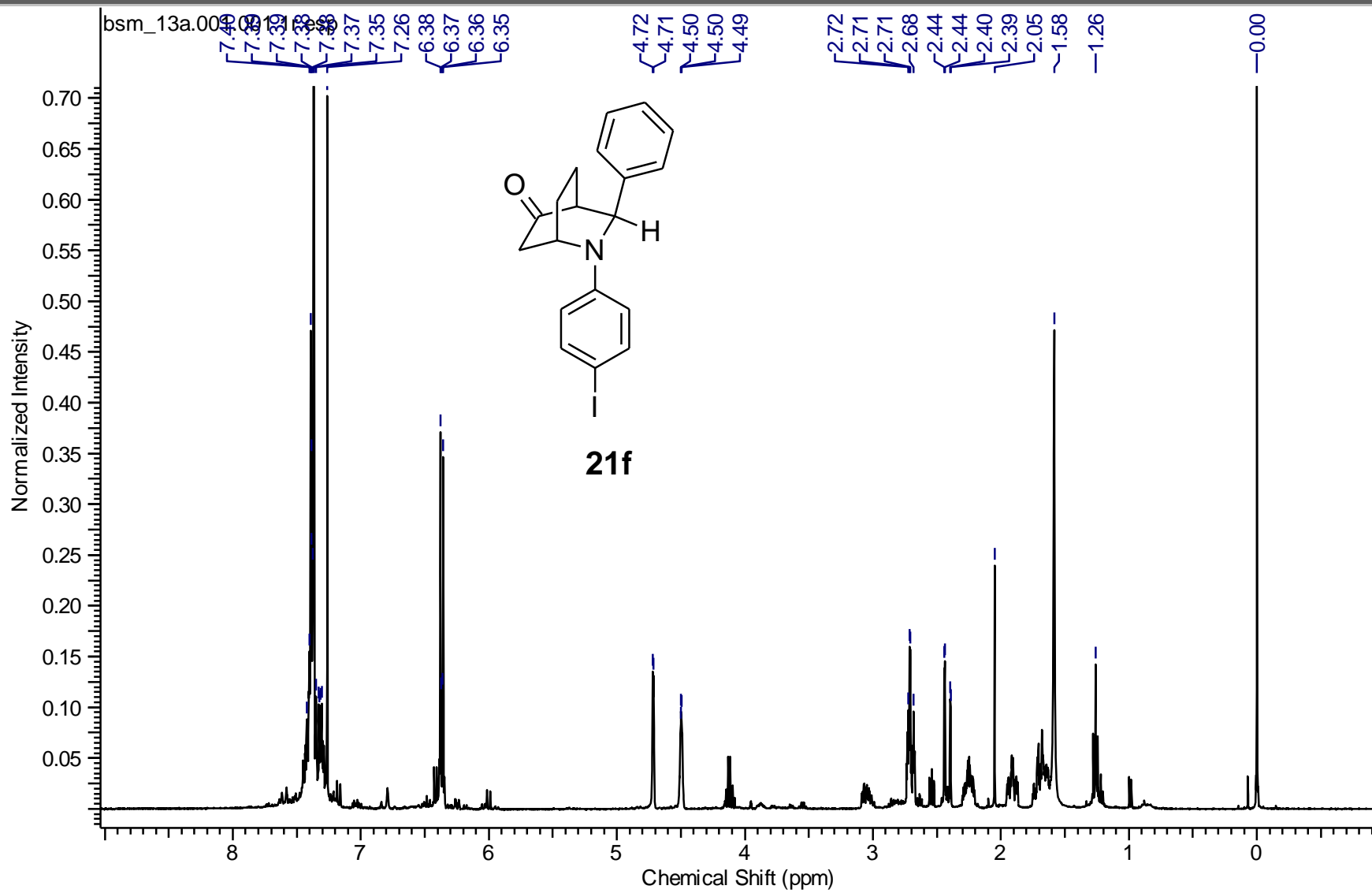
Apêndice



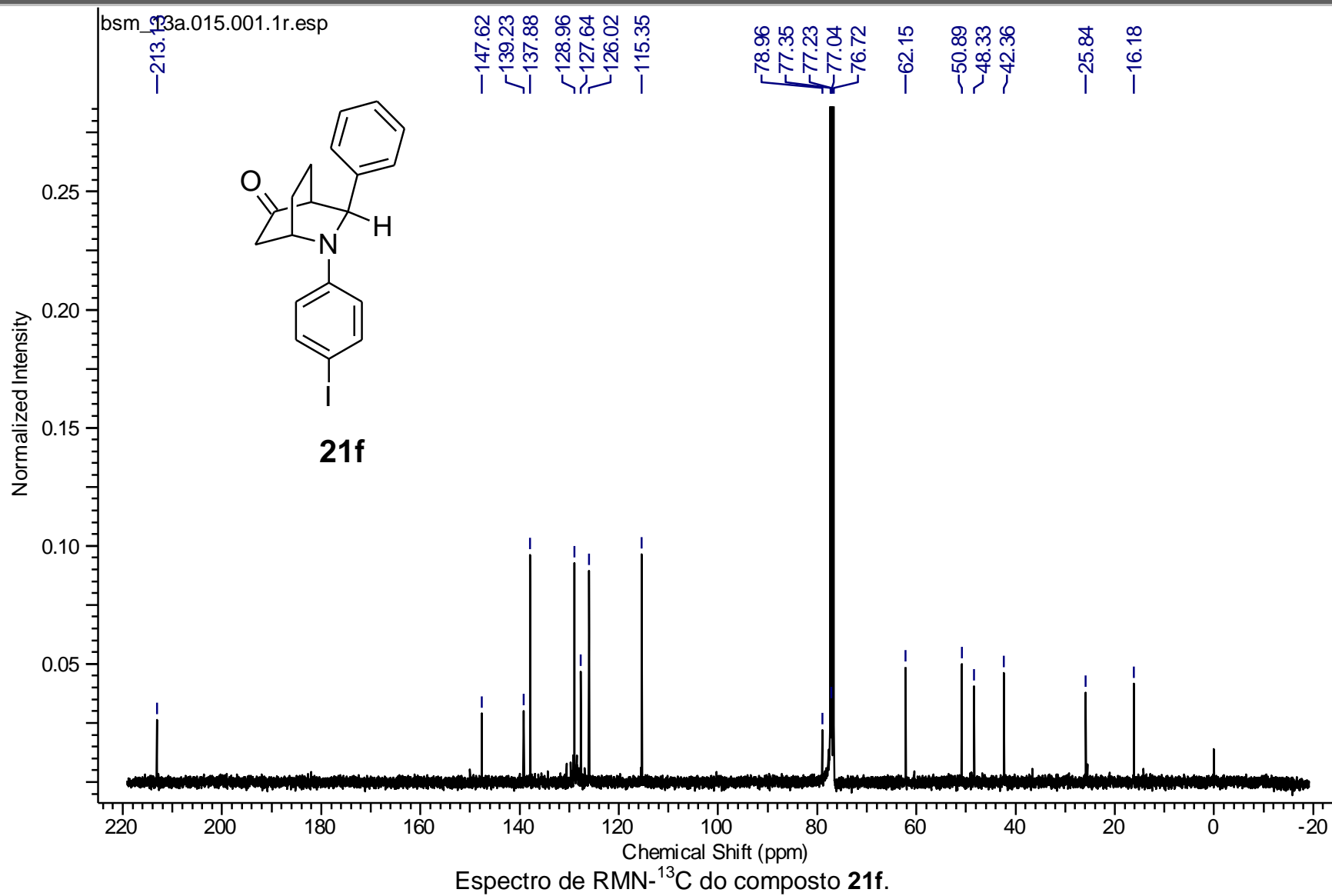
Apêndice



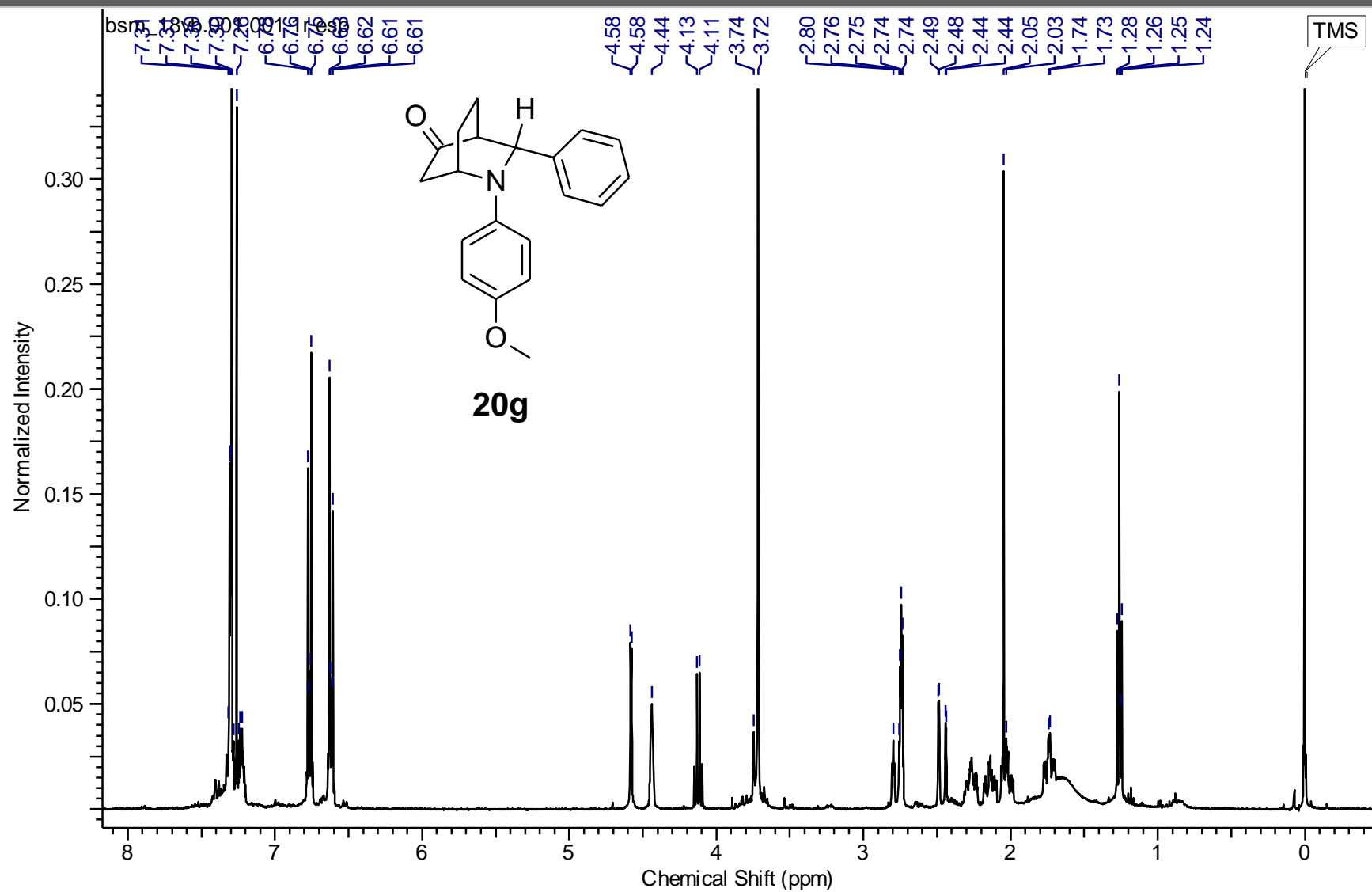
Apêndice



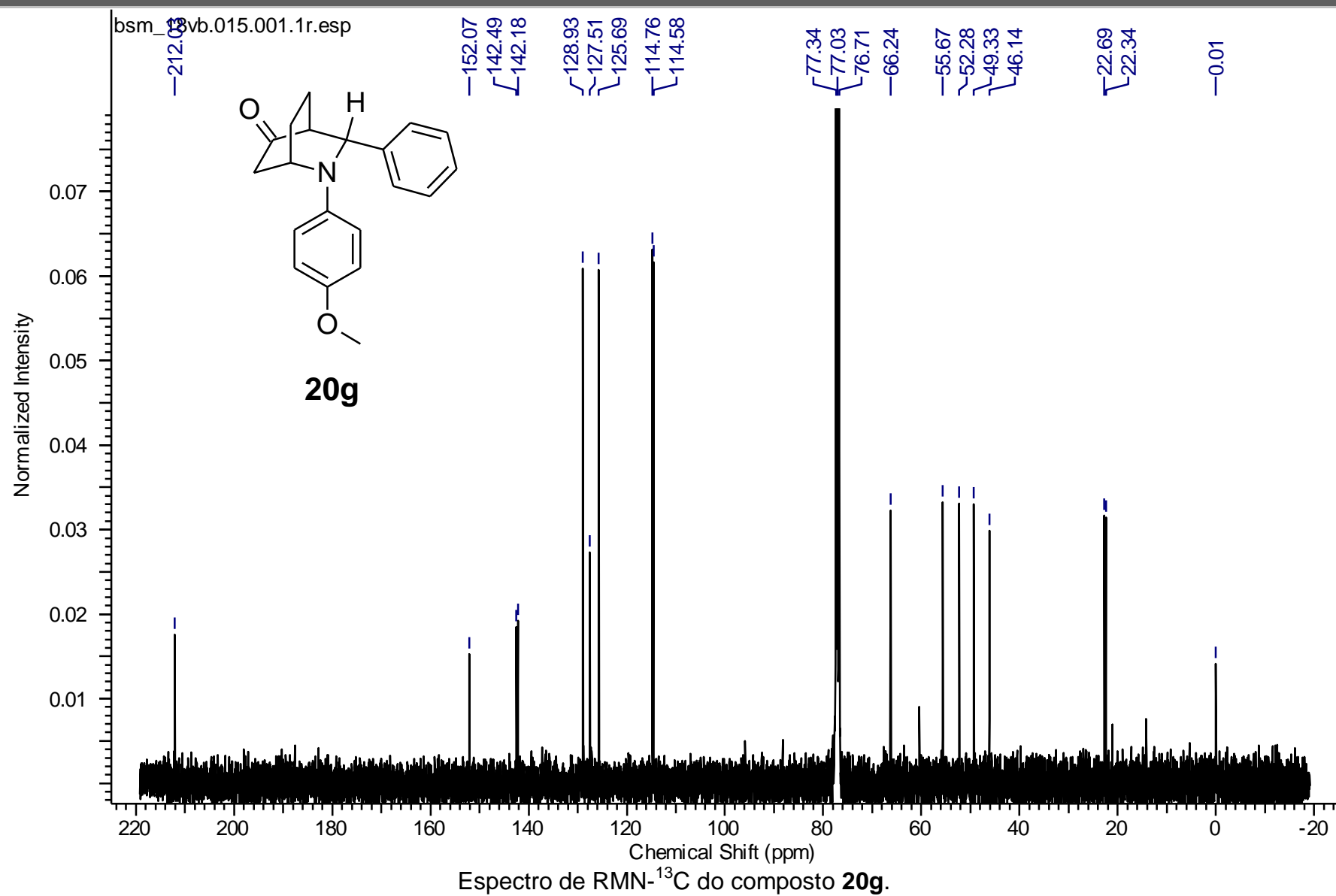
Apêndice



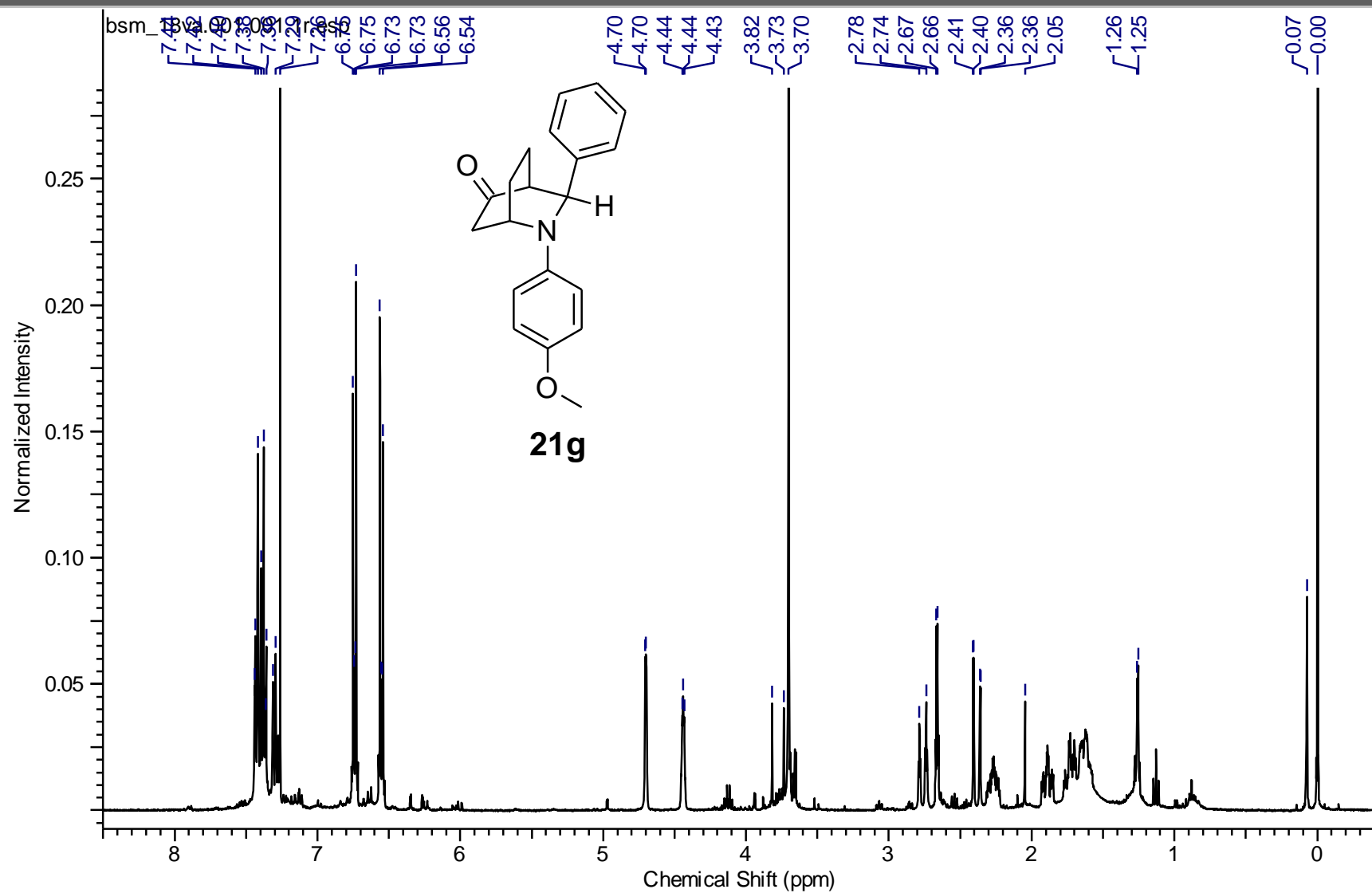
Apêndice



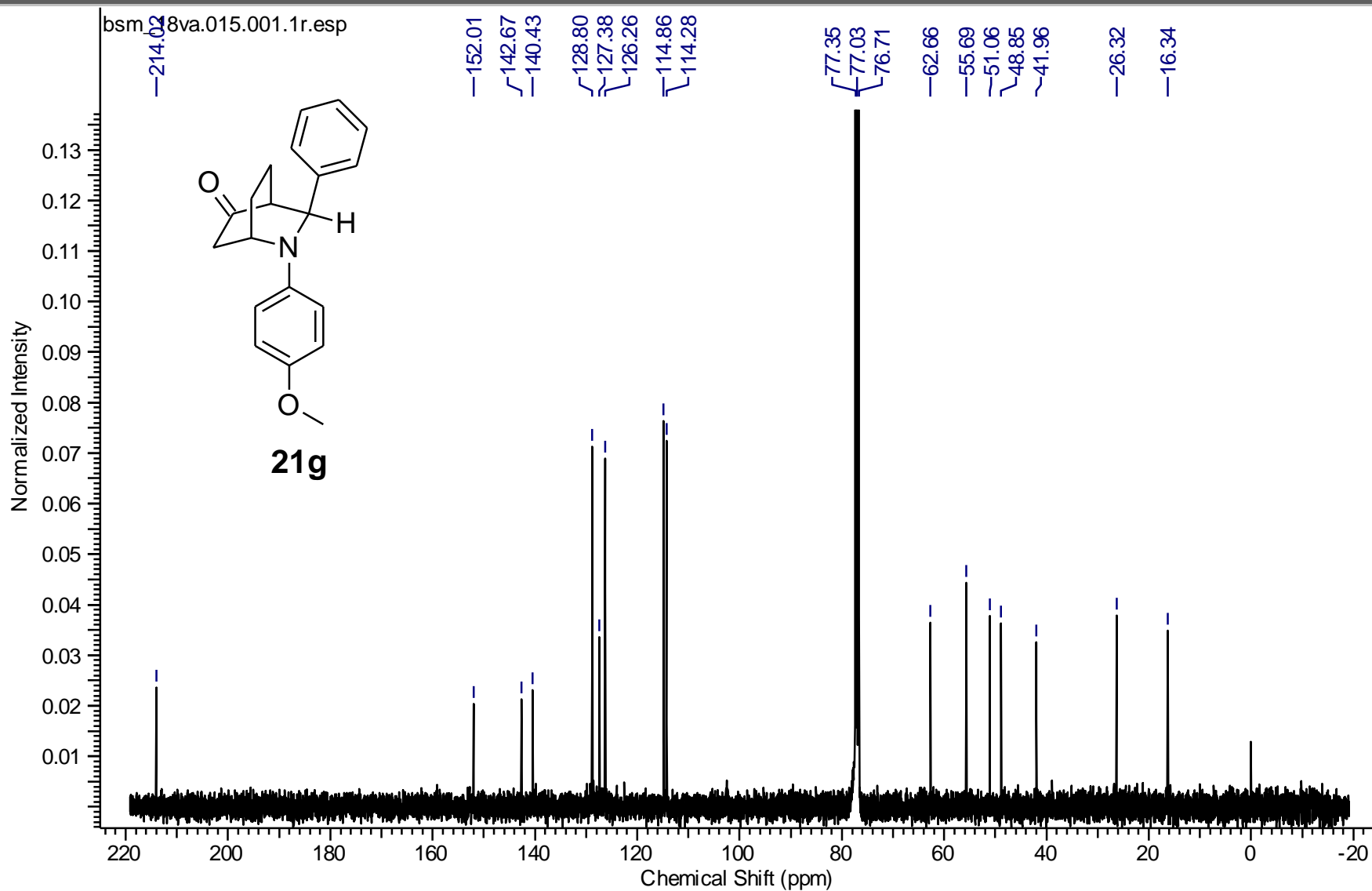
Apêndice



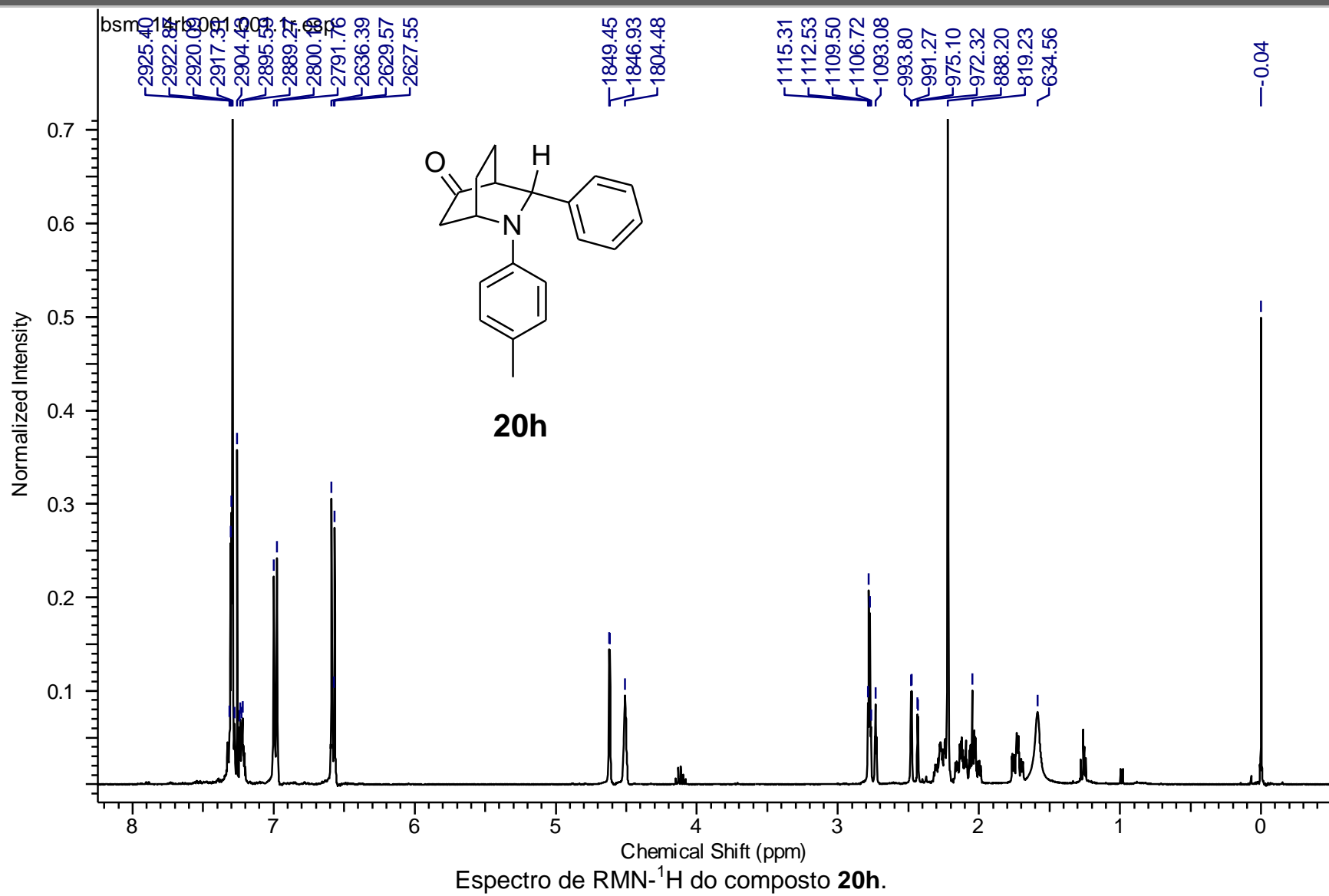
Apêndice



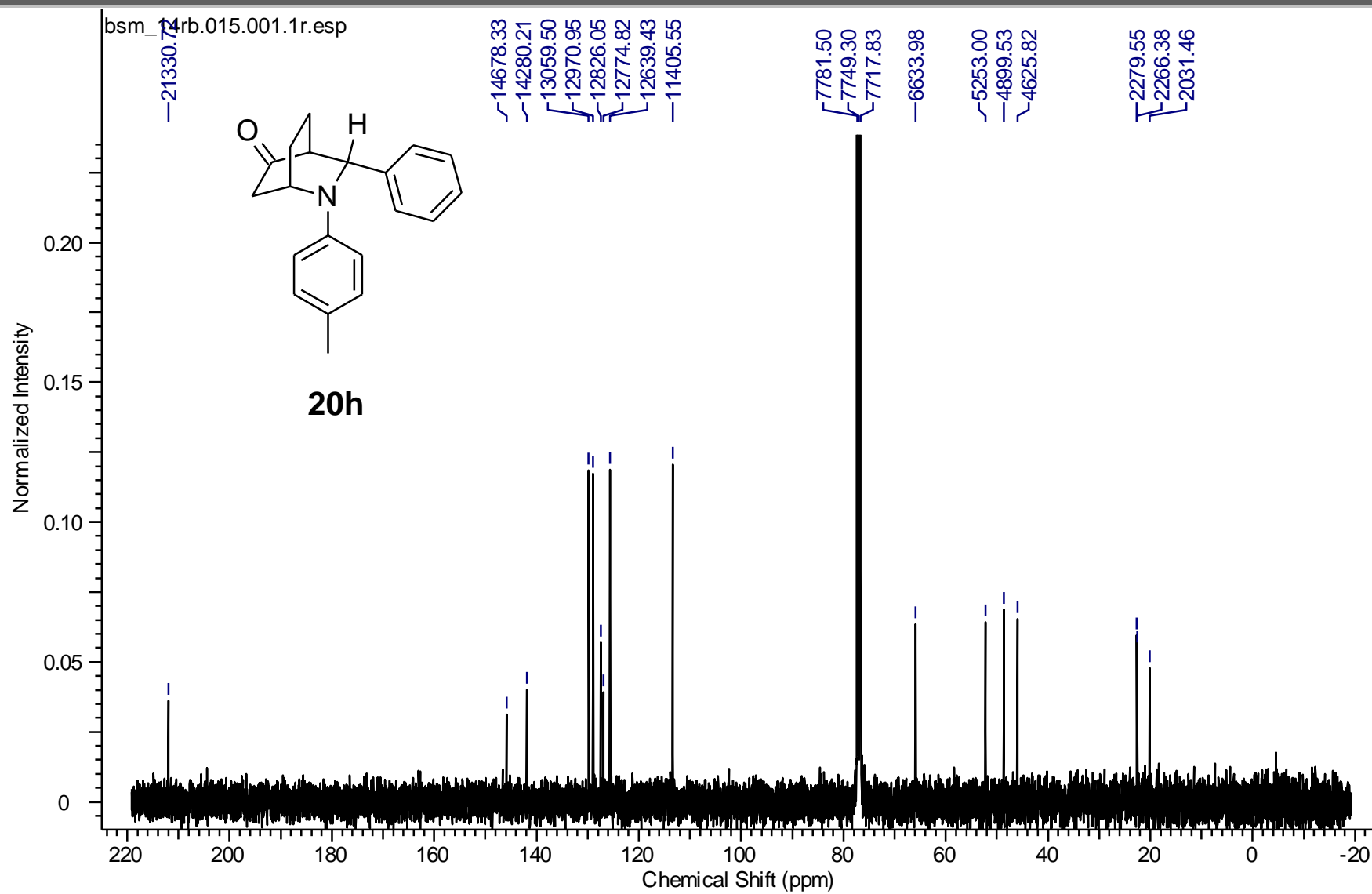
Apêndice



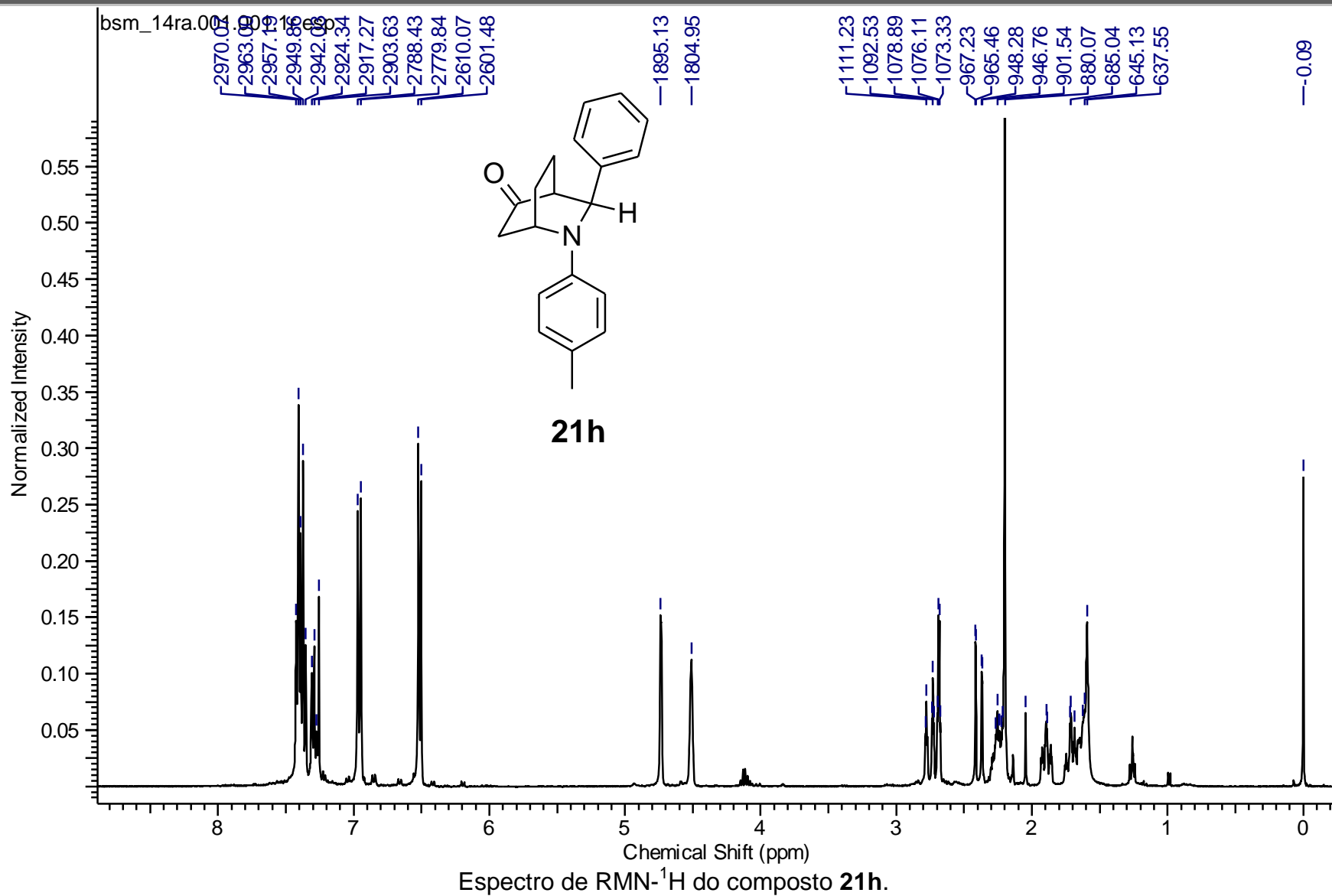
Apêndice



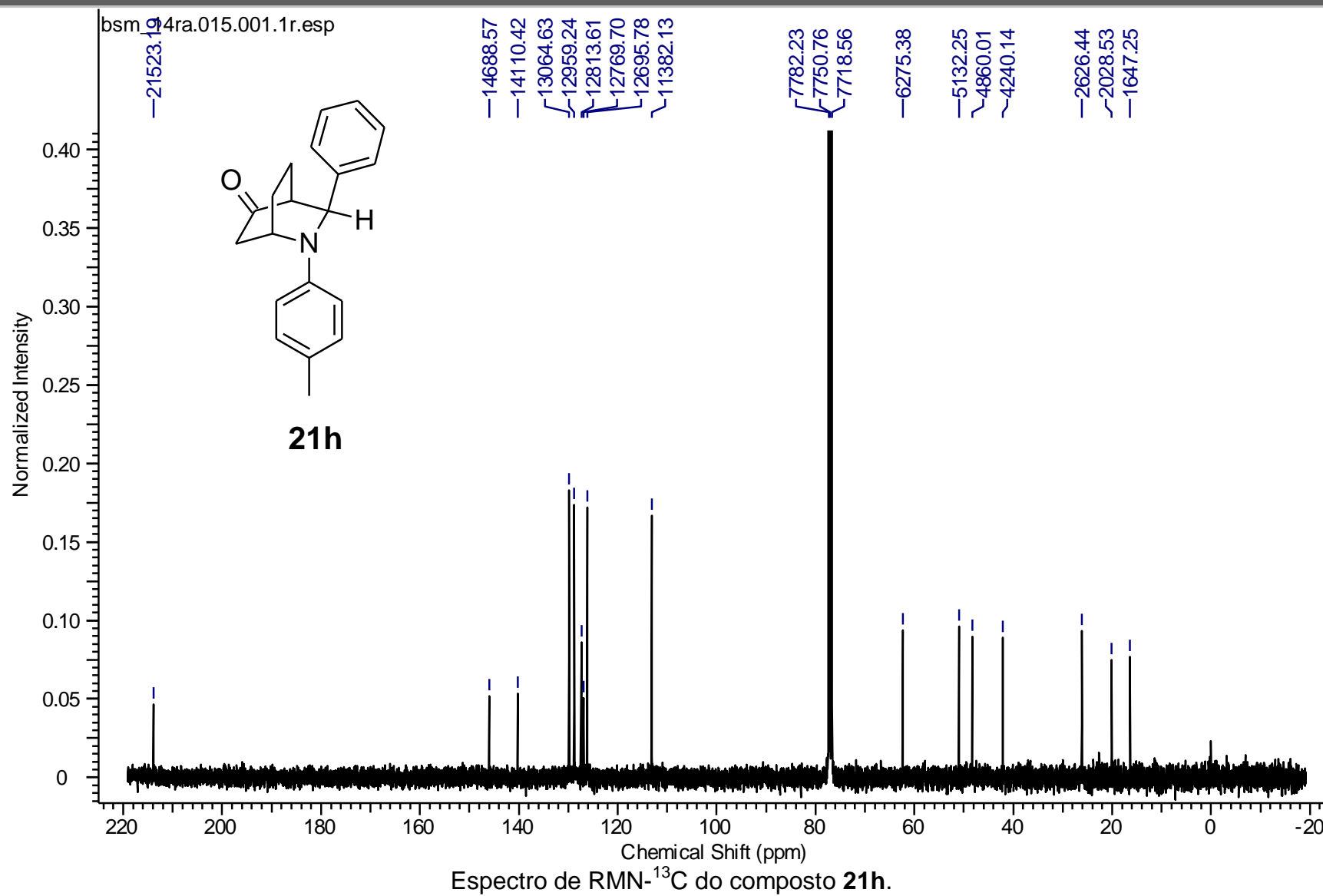
Apêndice



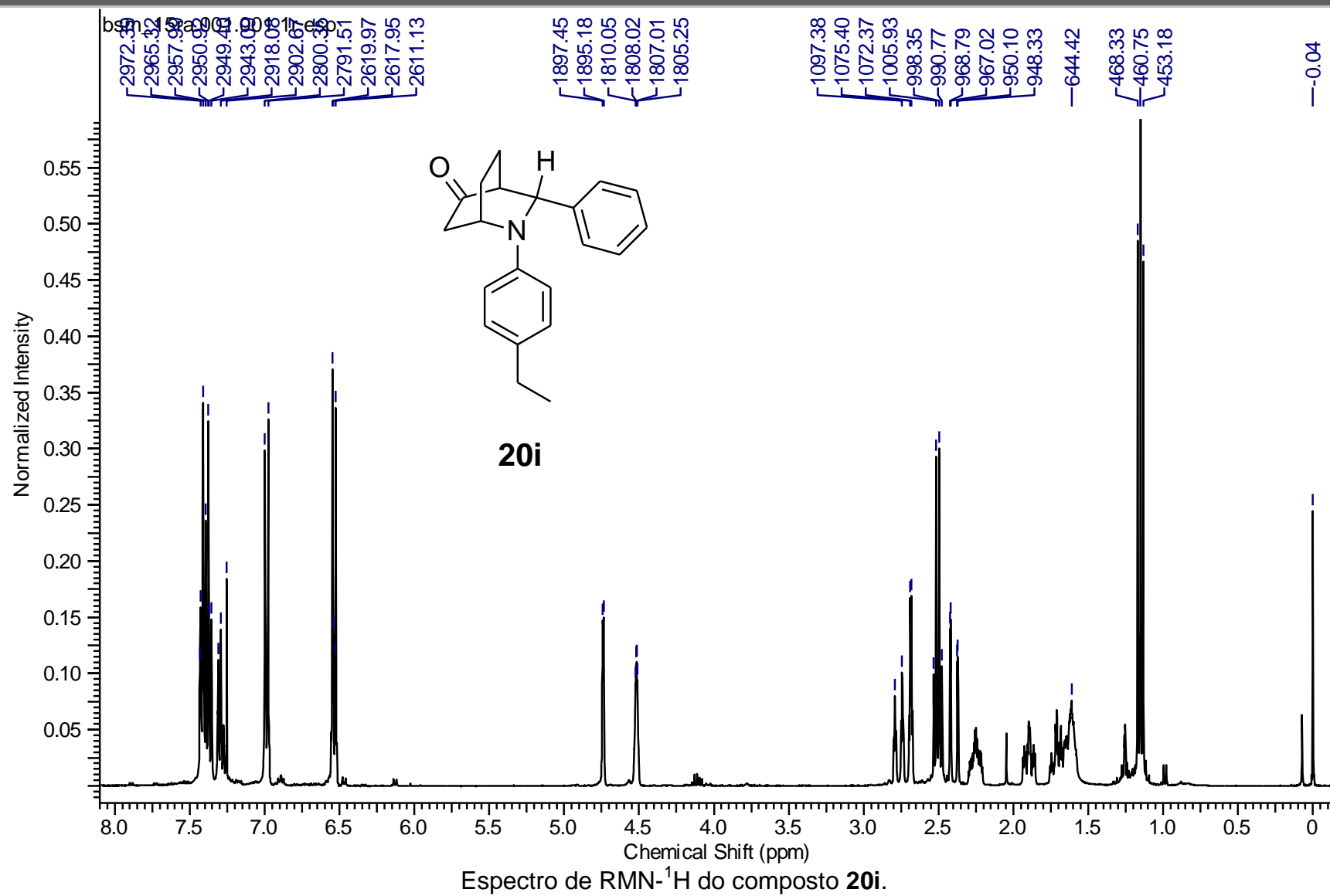
Apêndice



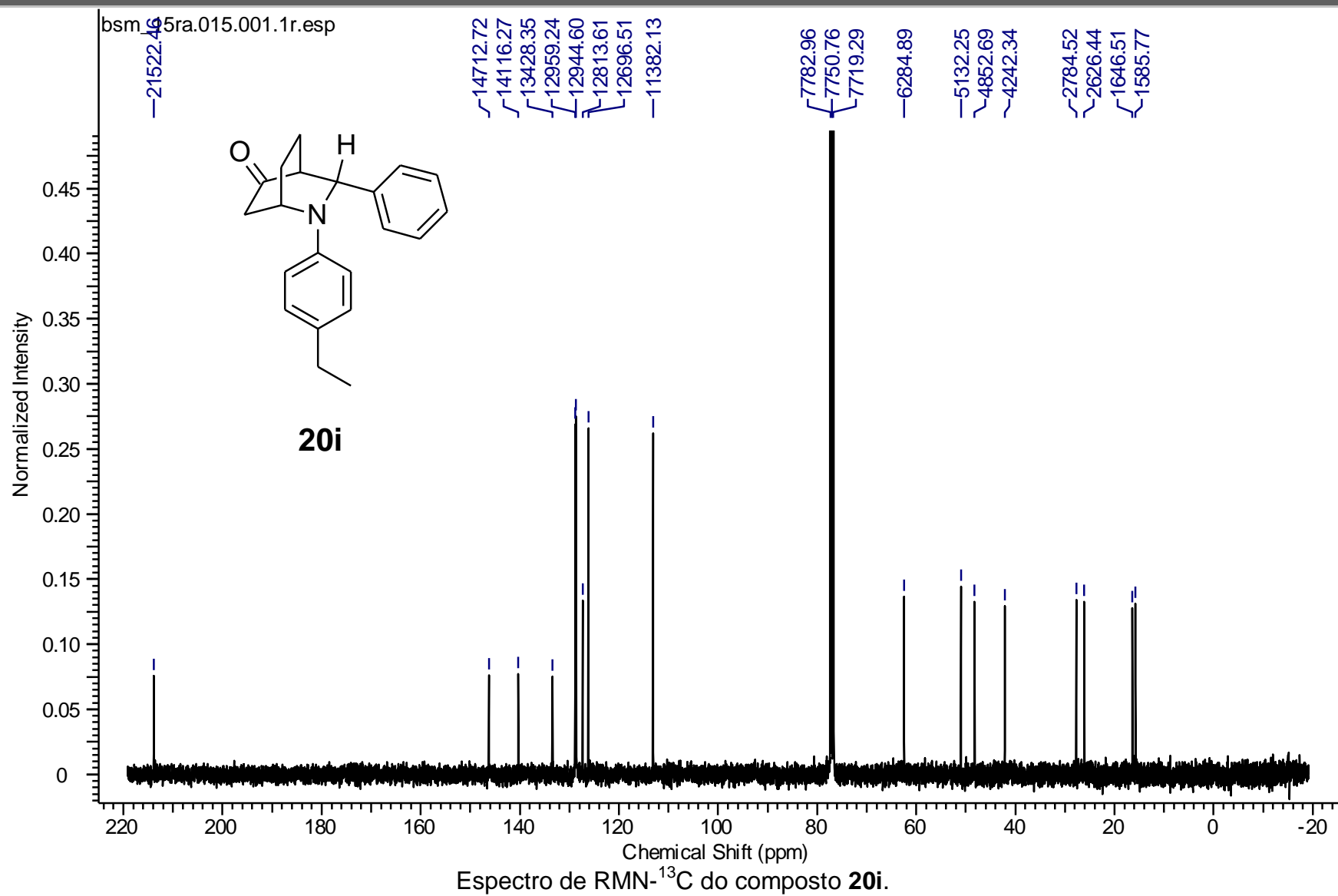
Apêndice



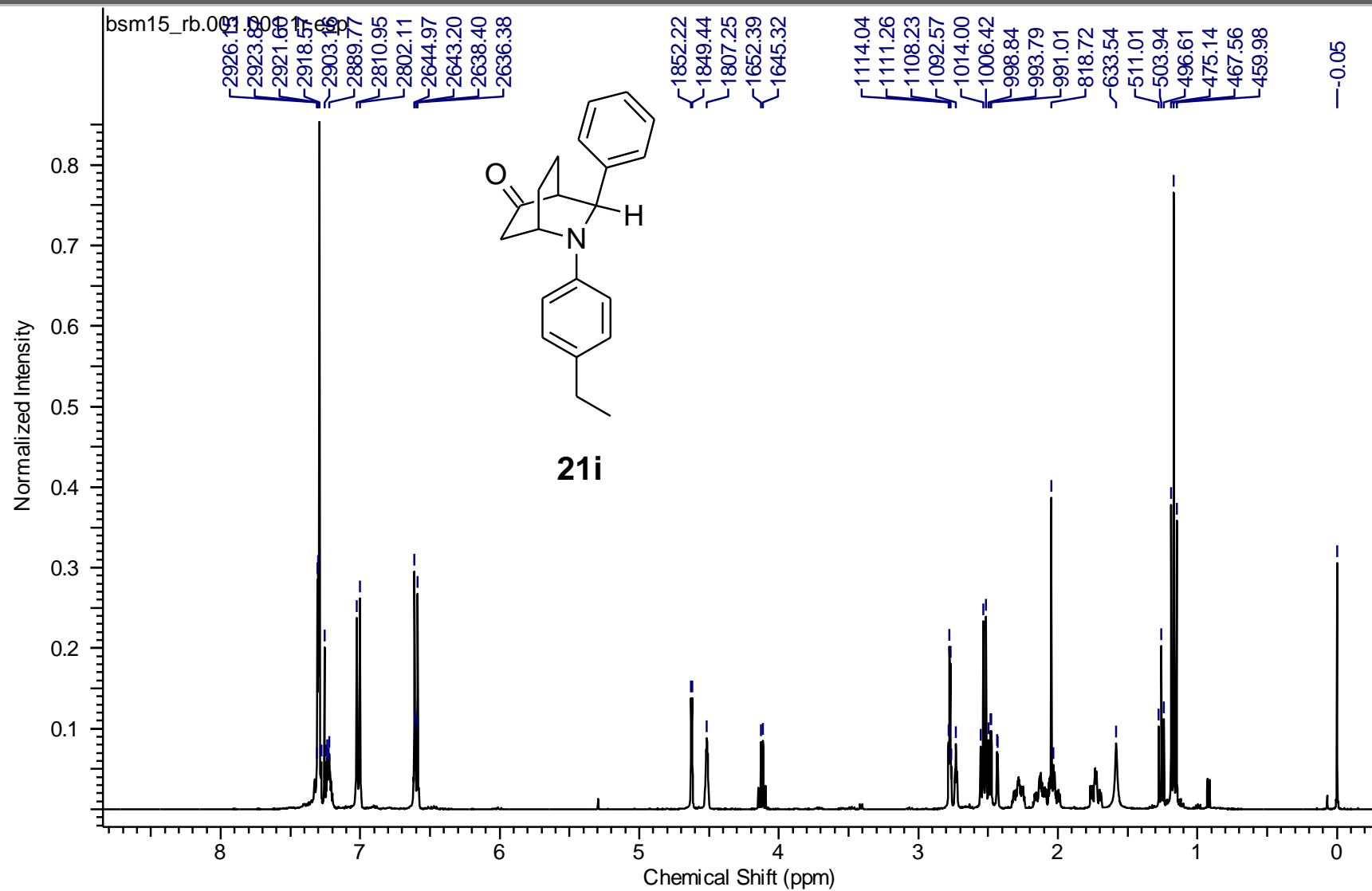
Apêndice



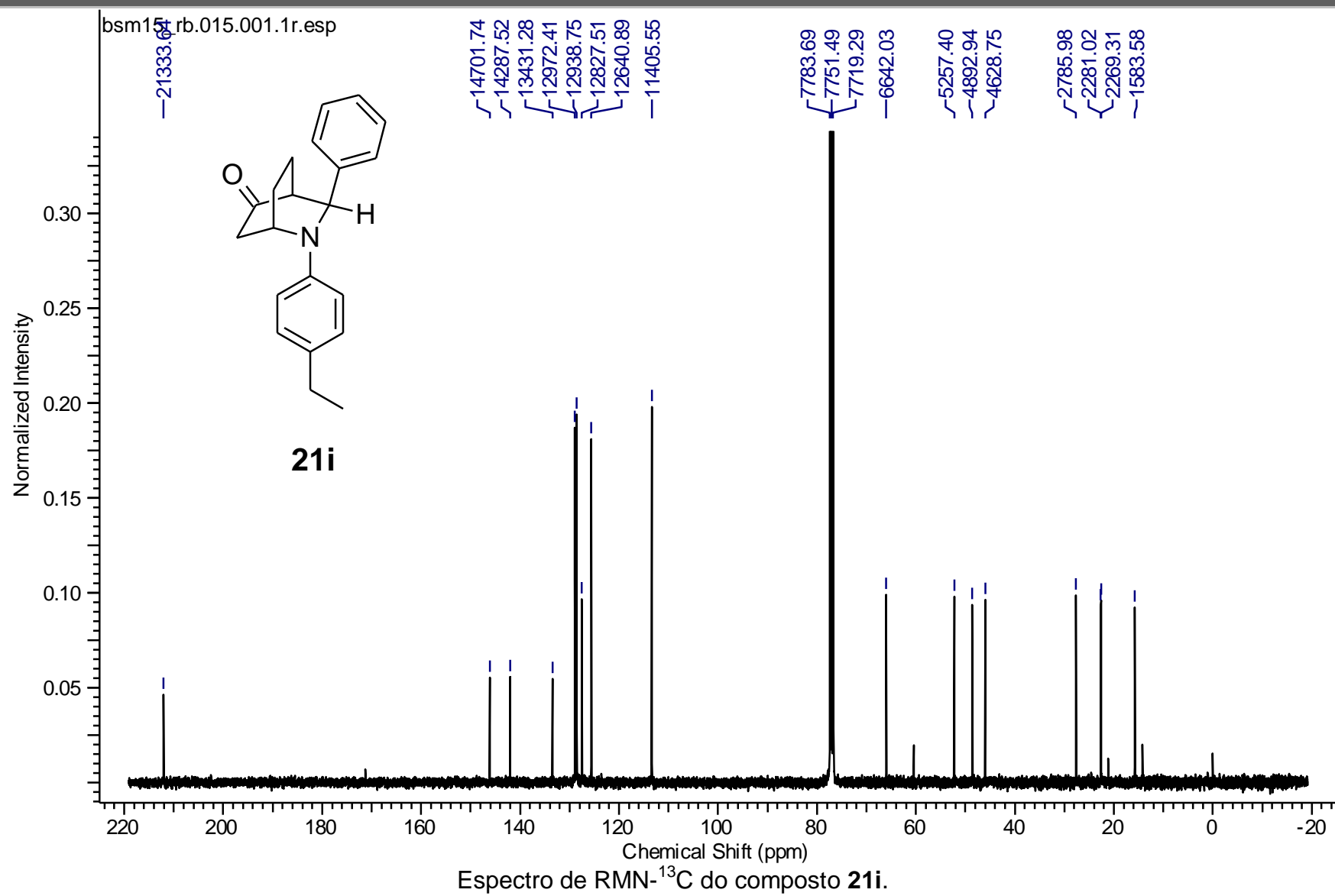
Apêndice



Apêndice



Apêndice



Niobium Pentachloride Catalyzed Multicomponent Povarov Reaction

Bruno Henrique Sacoman Torquato da Silva, Lucas Michelão Martins, Luiz Carlos da Silva-Filho*

Department of Chemistry, São Paulo State University (UNESP), 17033-360 Bauru, São Paulo State, Brazil
Fax +55(14)31036099; E-mail: lcsilva@fc.unesp.br

Received: 26.03.2012; Accepted after revision: 08.06.2012

Abstract: A single-step method for the synthesis of furan- and pyranoquinoline derivatives through multicomponent Povarov reactions between aniline derivatives, benzaldehyde and two different enol ethers (2,3-dihydrofuran and 3,4-dihydropyran) using niobium pentachloride as catalyst under mild conditions, providing good yields and high diastereoselectivity, is described.

Key words: niobium pentachloride, multicomponent Povarov reaction, furanoquinolines, pyranoquinolines, Lewis acid

The tetrahydroquinoline derivatives, compounds that have the basic structure of quinolines, are an important class of natural products and have several important biological activities,¹ such as psychotropic,² antiallergic,³ anti-inflammatory⁴ and estrogenic activity.⁵ Pyranoquinoline and furanoquinoline derivatives have pharmacological potential.⁶ Among these compounds we can mention the simulenoline (**1**) and the huajiaosimuline⁷ (**2**; Figure 1), extracted from the *Zanthoxylum simulans*, a bush found in China and Taiwan, compounds that act as strong platelet inhibitors.

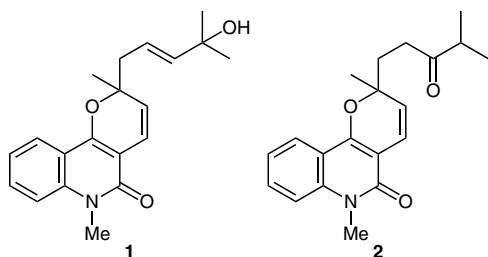


Figure 1 Structures of the simulenoline (**1**) and the huajiaosimuline (**2**)

In addition to this good applicability observed for the simulenoline and the huajiaosimuline, some recent studies found in the literature⁸ show other possible applications for tetrahydroquinoline derivatives. Among them, their application as an anticancer drug, acting as mitotic kinesin inhibitors (enzyme responsible for cell division) and also for Alzheimer's disease treatment, inhibiting the acetylcholinesterase enzyme (an enzyme necessary for the transmission of nerve impulses and also responsible for acetylcholine degradation, an important neurotransmitter).

The tetrahydroquinoline derivatives can be easily synthesized through Povarov multicomponent reactions (MCRs) using several catalysts⁹ (Lewis acids), such as, InCl_3 , LiBF_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ and others, in which, usually, a pair of diastereoisomers with *cis* and *trans* stereochemistry (Figure 2) is formed between the hydrogens H-1 and H-2, providing different ratios between these isomers, depending on the conditions used.

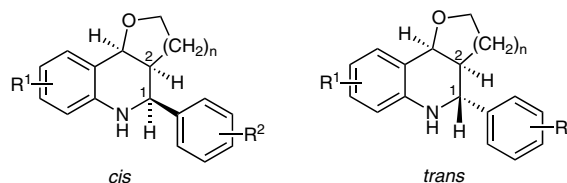


Figure 2 Stereochemistry of the tetrahydroquinoline derivatives

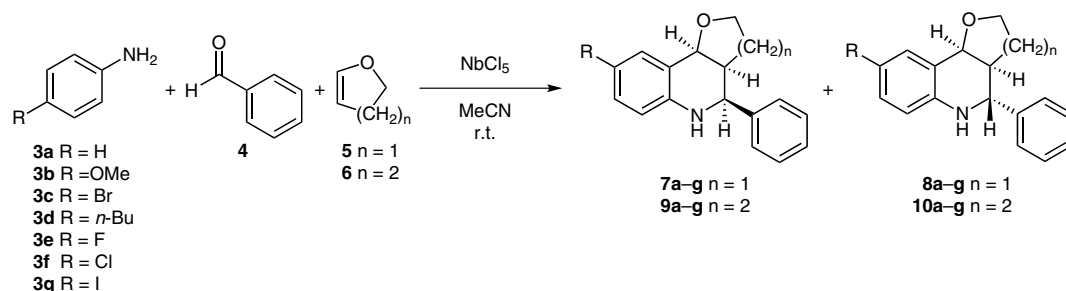
Some of the Lewis acids are not easily available or are expensive. In addition, they require longer reaction times and form the products with poor yields. Therefore, developing simple and efficient synthetic methods for preparing this type of compound becomes increasingly important.

Niobium pentachloride, which is a low-cost and commercially available reagent, has been used by our group and other researchers as an effective catalyst in synthetic methodologies in a variety of reactions.^{10,11}

In the present report, we describe a highly efficient one-pot method for the synthesis of furano- and pyranoquinolines using NbCl_5 as catalyst. We reacted aniline derivatives **3a–g**, benzaldehyde (**4**) and different dienophile types [2,3-dihydrofuran (**5**) and 3,4-dihydropyran (**6**)], in the presence of NbCl_5 as catalyst (Scheme 1), producing the tetrahydroquinoline derivatives **7–9** and **10a–g**, in a typical Povarov multicomponent reaction.

The Povarov multicomponent reactions were carried out under an inert atmosphere of N_2 , at room temperature and using anhydrous MeCN as solvent. NbCl_5 was used as catalyst, at the proportions of 10 mol% and 25 mol% for each aniline derivative used. The products obtained were purified by column chromatography on silica gel and characterized by spectroscopic methods,¹² whenever possible. The results obtained are described in Tables 1 and 2.

Through the analysis of Tables 1 and 2, it is possible to observe the high efficiency of niobium pentachloride as a catalyst in the reactions between aniline derivatives, benzaldehyde and enol ethers for the tetrahydroquinoline derivatives synthesis, presenting short reaction times and



Scheme 1 Povarov multicomponent reaction catalyzed by NbCl₅

good yields in both cases. Also, a high diastereoselectivity can be verified when using 3,4-dihydropyran (**6**) as dienophile. The diastereoselectivity of the products formed was determined by comparing the integrals of the vicinal hydrogens to nitrogen atom, for both products, in the ¹H NMR spectrum of crude product.

It was also possible to observe that, even when we changed the aniline substituent, the reactions took place rapidly and presented good yield when compared with other catalysts largely used in organic syntheses.⁹ It was also observed in Tables 3 and 4 that high diastereoselectivity was obtained when low concentrations of the catalyst were used.

In Tables 3 and 4, the results obtained in this work are compared with other studies described in the literature.

When compared with other Lewis acids,⁹ niobium pentachloride is more effective, requiring shorter reaction times, providing competitive yields and high diastereo-

selectivity in some of the cases, especially with lower molar concentrations of NbCl₅. These notable features make this procedure a useful and attractive process for the synthesis of furano- and pyranoquinolines, compounds with high biological interest, evidenced in a recent research.⁸

Recent reports¹³ in the literature suggest that multicomponent Povarov reaction occur by formal aza-Diels–Alder cycloaddition with inverse electron demand by a nonconcerted process, and a possible explanation to the high diastereoisomeric difference found, is that in the moment of the Schiff base formation, the Lewis acid bonds with the nitrogen causing an steric impediment in the reaction, making the formation of the *cis* adduct difficult. On the formation of the *trans* adduct this impediment has no influence, favoring then the formation of this adduct in a larger proportion (Scheme 2).

This affirmation can be confirmed by NMR analyses used to determine the relative stereochemistry of the products.

Table 1 Multicomponent Povarov Reaction Catalyzed by Niobium Pentachloride for the Synthesis of Furanoquinolines **7a–g** and **8a–g**

Aniline	NbCl ₅ (mol%)	Time (min)	Yield (%)	Ratio ^a 7/8
3a	10	30	70	11:89
	25	15	71	25:75
3b	10	60	69	30:70
	25	20	70	20:80
3c	10	50	77	30:70
	25	30	77	35:65
3d	10	70	77	08:92
	25	40	70	15:85
3e	10	50	65	10:90
	25	20	60	12:88
3f	10	50	75	18:82
	25	10	83	27:73
3g	10	90	67	30:70
	25	30	70	34:66

^a The products ratios were determined by ¹H NMR analysis of the crude product.

Table 2 Multicomponent Povarov Reaction Catalyzed by Niobium Pentachloride for the Synthesis of Piranoquinolines **9a–g** and **10a–g**

Aniline	NbCl ₅ (mol%)	Time (min)	Yield (%)	Ratio ^a 9/10
3a	10	30	85	5:95
	25	20	80	15:85
3b	10	60	69	2:98
	25	20	75	5:95
3c	10	120	88	3:97
	25	60	83	7:93
3d	10	60	68	2:98
	25	30	65	5:95
3e	10	40	70	3:97
	25	10	75	6:94
3f	10	50	61	5:95
	25	10	70	8:92
3g	10	80	83	10:90
	25	30	90	11:89

^a The products ratios were determined by ¹H NMR analysis of the crude product.

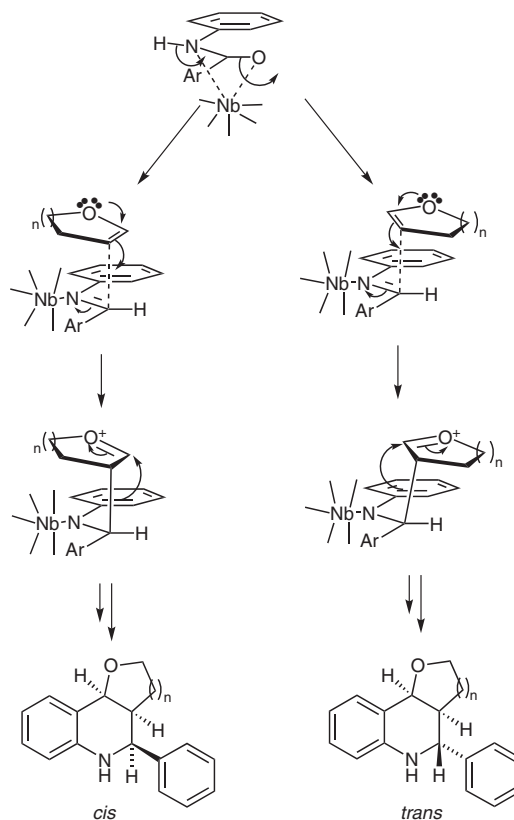
Small values of ^1H - ^1H scalar coupling constant between the hydrogens H-3a and H-9b ($J_{3a,9b}$), in the adducts obtained in the reaction with 2,3-dihydrofuran (**5**), and between hydrogens H-4a and H-10b ($J_{4a,10b}$), in the adducts obtained through reaction with 3,4-dihydropyran (**6**), are characteristic of *cis* conformation between these hydrogens, confirming the mechanism proposed. The product with *trans* orientation between these hydrogens was not isolated (Figure 3).

Table 3 Comparison of this Work with Literature Results; Furanoquinoline Derivatives

Aniline	Lewis acid	mol%	Time (min)	Yield (%)	Ratio 7/8
3a	NbCl₅	25	15	71	25:75
	GdCl ₃ ^{9e}	25	180	96	24:76
	VCl ₃ ^{9q}	20	120	88	15:85
	CuBr ₂ ^{9r}	50	150	68	47:53
3b	NbCl₅	10	60	69	30:70
	CuBr ₂ ^{9r}	50	288	53	38:62

Table 4 Comparison of this Work with Literature Results; Pyranoquinoline Derivatives

Aniline	Lewis acid	mol%	Time (min)	Yield (%)	Ratio 9/10
3a	NbCl₅	25	20	80	15:85
	SmI ₂ ^{9m}	20	600	88	27:73
	GdCl ₃ ^{9e}	25	720	84	61:39
	VCl ₃ ^{9q}	20	150	90	20:80
	CuBr ₂ ^{9r}	50	120	76	21:79
	3b	NbCl₅	25	20	75
SmI ₂ ^{9m}		20	300	95	02:98
GdCl ₃ ^{9e}		25	2160	62	03:97
CuBr ₂ ^{9r}		50	135	46	37:63
3c	NbCl₅	25	60	83	07:93
	GdCl ₃ ^{9e}	25	1800	82	18:82
	VCl ₃ ^{9q}	20	180	82	25:75
	CuBr ₂ ^{9r}	50	270	57	26:74
3e	NbCl₅	25	10	75	06:94
	SmI ₂ ^{9m}	20	300	76	11:89
	GdCl ₃ ^{9e}	25	2160	70	18:82
3f	NbCl₅	25	10	70	08:92
	SmI ₂ ^{9m}	20	300	74	09:91
	GdCl ₃ ^{9e}	25	1800	82	20:80



Scheme 2 Mechanistic proposal for Povarov multicomponent reaction catalyzed by NbCl₅

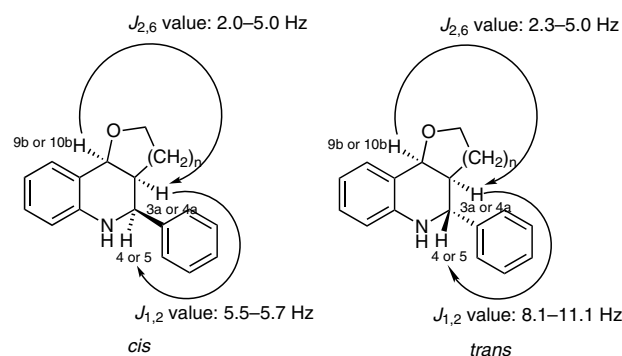


Figure 3 Coupling constant values used for determining stereochemistry

Another important information obtained through NMR analyses to determine the relative stereochemistry is that on the position of furan or pyran ring. The *cis* adducts, show smaller coupling constants $J_{4/3a}$ or $J_{5/4a}$ (5.5–5.7 Hz), typical for a *gauche* conformation. This is consistent with an orientation where the furan or pyran ring and the phenyl group are on the same side (Figure 3). In *trans* adducts, the coupling constants are significantly higher, $J_{4/3a}$ or $J_{5/4a}$ between 8.1 and 11.1 Hz, indicative of the *anti* orientation of H-4/H-3a and H-5/H-4a, which is only possible when the furan or pyran ring and the phenyl group are on opposite sides of the quinoline ring.

In summary, we have developed an efficient, rapid and good-yielding procedure to synthesize tetrahydroquinolines derivatives. Notable features of this protocol are mild reaction conditions, good selectivity, cleaner reaction profiles, short reaction times, and operational simplicity.

Acknowledgment

The authors would like to thank the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Procs. 2010/18022-2), the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), the Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES) and the Pró-Reitoria de Pesquisa da UNESP (PROPE-UNESP) for their financial support. We would also like to thank CBMM, Companhia Brasileira de Mineralogia e Mineração, for the NbCl₅ samples. We express our special thanks to L.A.B. de Moraes, N.P. Lopes and J.C. Tomaz at the University of São Paulo in Ribeirão Preto for the MS and HRMS analyses.

Supporting Information for this article is available online at <http://www.thieme-connect.com/ejournals/toc/synlett>.

References

- (1) (a) Johnson, J. V.; Rauckman, B. S.; Baccanari, D. P.; Roth, B. J. *Med. Chem.* **1989**, *32*, 1942. (b) Carling, R. W.; Leeson, P. D.; Moseley, A. M.; Baker, R.; Foster, A. C.; Grimwood, S.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1942. (c) Lesson, P. D.; Carling, R. W.; Moore, K. W.; Moseley, A. M.; Smith, J. D.; Stevenson, G.; Chan, T.; Baker, R.; Foster, A. C.; Grimwood, S.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R.; Hoogsteen, K. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1954. (d) Carling, R. W.; Leeson, P. D.; Moseley, A. M.; Smith, J. D.; Saywell, K.; Trickbank, M. D.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R.; Foster, A. C.; Grimwood, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 65. (e) Ramesh, M.; Mohan, P. S.; Shanmugan, P. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4041.
- (2) Nesterova, I. N.; Alekseeva, L. M.; Golovira, S. M.; Granik, V. G. *Khim-Fram. Zh.* **1995**, *29*, 31.
- (3) Yamada, N.; Kadowaki, S.; Takahashi, K.; Umez, 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. Uzb. SSR.* **1982**, *34*.
- (6) Mohanmed, E. A. *Chem. Pap.* **1994**, *48*, 261.
- (7) McLaughlin, M. J.; Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1049.
- (8) (a) 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. (b) Schiemann, K.; Finsinger, D.; Zenke, F.; Amendt, C.; Knöchel, T.; Brüge, D.; Buchstaller, H. P.; Emde, U.; Stähle, W.; Anzali, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1491. (c) Camps, P.; Formosa, X.; Galdeano, C.; Muñoz-Torrero, D.; Ramírez, L.; 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.
- (9) (a) Vicente-García, E.; Ramon, R.; Lavilla, R. *Synthesis* **2011**, 2237. (b) Vicente-García, E.; Ramon, R.; Preciado, S.; Lavilla, R. *Beil. J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 980. (c) Khan, A. T.; Das, D. K.; Khan, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4539. (d) Smith, C. D.; Gavrilyuk, J. I.; Lough, A. J.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 702. (e) Yu, Y.; Zhou, J.; Yao, Z.; Xu, F.; Shen, Q. *Heteroat. Chem.* **2010**, *21*, 351. (f) Vicente-García, E.; Catti, F.; Ramon, R.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 860. (g) Kouznetsov, V. V.; Gómez, C. M. M.; Jaimes, J. H. B. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1148. (h) Guchait, S. K.; Jadeja, K.; Madaan, C. *Tetrahedron* **2009**, *50*, 6861. (i) Liu, A.; Dagousset, G.; Masson, G.; Reailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598. (j) Khadem, S.; Udachin, K. A.; Enright, G. D.; Prakesch, M.; Arya, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6661. (k) Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Synthesis* **2008**, 1039. (l) Kudale, A. A.; Kendall, J.; Miller, D. O.; Collins, J. L.; Bodwell, G. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8437. (m) Zhou, Z.; Xu, F.; Han, X.; Zhou, J.; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5265. (n) Mahajan, D.; Ganai, B. A.; Sharma, R. L.; Kapoor, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7919. (o) Nagaiah, K.; Sreenu, D.; Rao, R. S.; Vashishta, G.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4409. (p) Mandal, P. K.; Misra, A. K. *Org. Chem.* **2006**, *3*, 848. (q) Sabitha, G.; Reddy, M. S. K.; Arundhathi, K.; Yadav, J. S. *ARKIVOC* **2006**, (vii), 153. (r) Semwal, A.; Nayak, S. K. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 227. (s) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, J. S. S.; Rao, R. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1599. (t) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sunitha, V.; Reddy, K. S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1203. (u) Ma, Y.; Qian, C.; Xie, M.; Sun, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6462.
- (10) (a) da Silva-Filho, L. C.; Constantino, M. G.; Lacerda, V. Jr.; da Silva, G. V. J. *Synthesis* **2008**, 2527. (b) da Silva-Filho, L. C.; Constantino, M. G.; Polo, E. C.; da Silva, G. V. J. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 763. (c) da Silva-Filho, L. C.; Constantino, M. G.; Lacerda, V. Jr.; da Silva, G. V. J.; Invernize, P. R. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3529. (d) da Silva-Filho, L. C.; Constantino, M. G.; Lacerda, V. Jr.; da Silva, G. V. J.; Invernize, P. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 14. (e) da Silva-Filho, L. C.; Constantino, M. G.; Lacerda, V. Jr.; da Silva, G. V. J. *Lett. Org. Sem.* **2004**, *1*, 360. (f) 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.
- (11) (a) Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 271. (b) Andrade, C. K. Z. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 333. (c) Shimada, N.; Hanari, T.; Kurosaki, Y.; Anada, M.; Nambu, H.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6572. (d) Yadav, J. S.; Ganganna, B.; Dinesh, C. B.; Srihari, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4318. (e) Gao, S. T.; Zhao, Y.; Li, C.; Ma, J. J.; Wang, C. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2221. (f) Oh, K.; Knabe, W. E. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2966. (g) Yadav, J. S.; Bhunia, D. C.; Singh, V. K.; Srihari, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2470. (h) Majhi, A.; Kim, S. S.; Kim, H. S. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 466. (i) Wang, R.; Li, B.-G.; Huang, T.-K.; Shi, L.; Lu, X.-X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2071. (j) Yadav, J. S.; Narsaiah, A. V.; Basak, A. K.; Sreenu, G. D.; Nagaiah, B. K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *255*, 78. (k) Narsaiah, A. V.; Sreenu, D.; Nagaiah, K. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3183. (l) Leelavathi, P.; Kumar, S. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *240*, 99. (m) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Eeshwaraiah, B.; Reddy, P. N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 875. (n) Constantino, M. G.; de Oliveira, K. T.; Polo, E. C.; da Silva, G. V. J.; Brocksom, T. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9880. (o) Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4669. (p) Yadav, J. S.; Narsaiah, A. V.; Reddy, B. V. S.; Nagaiah, B. K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *230*, 107. (q) Nagaiah, K.; Reddy, B. V. S.; Sreenu, D.; Narsaiah, A. V. *ARKIVOC* **2005**, (iii), 192.
- (12) **General Procedure for the Multicomponent Povarov Reaction of Benzaldehyde, Aniline Derivatives and Enol**

Ether with NbCl₅: To a solution of niobium pentachloride (10 mol% or 25 mol%) in anhyd MeCN (2.0 mL), maintained at r.t. under a nitrogen atmosphere, was added a solution of the benzaldehyde (1.0 mmol), 2,3-dihydrofuran or 3,4-dihydropyran (1.0 mmol) and the respective aniline (**3a–g**; 1.0 mmol) in anhyd MeCN (3.0 mL). After completion of the addition, stirring was continued at r.t. The reaction mixture was quenched with H₂O addition (3.0 mL). The mixture was extracted with EtOAc (10.0 mL). The organic layer was separated and washed with sat. NaHCO₃ solution (3 × 10.0 mL), sat. brine (2 × 10.0 mL), and then dried over anhyd MgSO₄. The solvent was removed under vacuum and the products were purified by column chromatography through silica gel using mainly a mixture of hexane and EtOAc (9.0:1.0) as eluent.

(3aS,4S,9bS)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydrofuran-[3,2-c]quinoline (7a): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 (d, 1 H, *J*₁ = 7.6 Hz), 7.40–7.43 (m, 5 H), 7.10 (dd, 1 H, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 7.0 Hz), 6.82 (dd, 1 H, *J*₁ = 7.6 Hz, *J*₂ = 7.0 Hz), 6.61 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 5.29 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz), 4.71 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz), 3.70–3.88 (m, 2 H), 2.80 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H). ¹³C NMR (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). IR (film): 3348, 2975, 2855, 1615, 1480, 1039 cm⁻¹. MS: *m/z* = 251 [M]⁺, 220, 206, 174, 130, 115, 91, 77.

(3aS,4R,9bS)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydrofuran-[3,2-c]quinoline (8a): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 (d, 1 H, *J* = 7.0 Hz), 7.27–7.35 (m, 5 H), 7.06 (dd, 1 H, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 7.0 Hz), 6.73 (dd, 1 H, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 7.7 Hz), 6.56 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 4.54 (d, 1 H, *J* = 4.9 Hz), 3.96 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.74 (d, 1 H, *J* = 11.2 Hz), 2.40 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H). ¹³C NMR (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). IR (film): 3348, 2975, 2855, 1615, 1480, 1039 cm⁻¹. MS: *m/z* = 251 [M]⁺, 220, 206, 174, 130, 115, 91, 77.

(4aS,5S,10bS)-5-Phenyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyran[3,2-c]quinoline (9a): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.44 (m, 5 H), 7.30 (m, 1 H), 7.09 (dt, 1 H, *J*₁ = 7.7 Hz, *J*₂ = 0.8 Hz), 6.79 (dt, 1 H, *J*₁ = 7.7 Hz, *J*₂ = 1.0 Hz), 6.60 (dd, 1 H, *J*₁ = 7.7 Hz, *J*₂ = 0.8 Hz), 5.33 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 4.69 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz), 3.85 (NH, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 3.43 (dt, 1 H, *J*₁ = 11.6 Hz, *J*₂ = 2.5 Hz), 2.16 (m, 1 H), 1.47–1.58 (m, 2 H), 1.43 (m, 1 H), 1.31 (m, 1 H). ¹³C NMR (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). IR (film): 3312, 2941, 2865, 1608, 1486, 1317, 1265, 1069, 737 cm⁻¹. MS: *m/z* = 265 [M]⁺, 234, 220, 194, 129, 117, 91, 77.

(4aS,5R,10bS)-5-Phenyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyran[3,2-c]quinoline (10a): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.30–7.44 (m, 5 H), 7.22 (dd, 1 H, *J*₁ = 7.7 Hz, *J*₂ = 1.3 Hz), 7.09 (dt, 1 H, *J*₁ = 7.7 Hz, *J*₂ = 1.3 Hz), 6.71 (dt, 1 H, *J*₁ = 7.3 Hz, *J*₂ = 0.7 Hz), 6.53 (dd, 1 H, *J*₁ = 7.7 Hz, *J*₂ = 0.7 Hz), 4.72 (d, 1 H, *J* = 10.9 Hz), 4.39 (d, 1 H, *J* = 2.8 Hz), 4.10 (dt, 1 H, *J*₁ = 11.4 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz), 3.72 (dt, 1 H, *J*₁ = 11.4 Hz, *J*₂ = 2.5 Hz), 2.11 (m, 1 H), 1.84 (tdt, 1 H, *J*₁ = 13.4 Hz, *J*₂ = 12.4 Hz, *J*₃ = 4.5 Hz), 1.65 (tt, 1 H, *J*₁ = 13.4 Hz, *J*₂ = 4.5 Hz), 1.47 (m, 1 H), 1.33 (m, 1 H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 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 (CH₂), 55.2 (CH), 39.3 (CH), 24.5 (CH₂), 22.4 (CH₂). IR (film): 3360, 2940, 2865, 1610, 1488, 1315, 1265, 1070, 737 cm⁻¹. MS: *m/z* = 265 [M]⁺, 234, 220, 194, 129, 117, 91, 77.

- (13) (a) Bello, D.; Ramón, R.; Lavilla, R. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 332. (b) Jiménez, O.; de la Rosa, G.; Lavilla, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6521.

NIBIUM PENTACHLORIDE PROMOTED SYNTHESIS OF TETRAHYDROPIRIDINES BY MULTICOMPONENT REACTION

Lucas Michelão Martins, Bruno Henrique Sacoman Torquato da Silva, Manoel Lima de Menezes and Luiz Carlos da Silva-Filho*

*Laboratory of Organic Synthesis and Catalysis (LOSC), POSMAT-São Paulo State University (UNESP), 17033-360 Bauru, São Paulo State, Brazil
Fax +55(14) 31036099; E-mail: lcsilva@fc.unesp.br*

ABSTRACT

One-pot multicomponent synthesis of tetrahydropyridine derivatives between aniline derivatives, benzaldehyde and two different β -keto ester (methyl and ethyl acetoacetate) using niobium pentachloride as catalyst under mild conditions, providing good yields.

KEYWORDS: tetrahydropyridines derivatives, Niobium Pentachloride, Multicomponent reaction, Natural Products.

INTRODUCTION

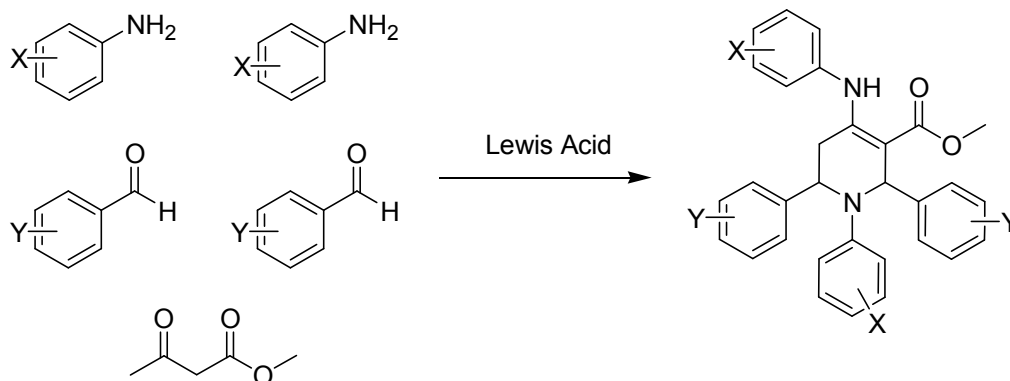
Tetrahydropyridines are known for having great pharmacological potential due to the piperidine ring, present in various natural products structures. The piperidine subunit is known as a good pharmacophore, being present in various natural and synthetic products^{i-vi}.

Tetrahydropyridines are used in the treatment of Parkinson and Alzheimer diseases^{vii-xii}, and are also used in neurodegeneration studies^{xiii}. They present muscarinic^{i,xiv,xv}, nicotinic^{xvi}, analgesic^{xvii}, hyperglycemic^{xviii} and antipsychotic^{xviii} activity, among others. Some tetrahydropyridine derivatives are also responsible for calcium ions flux regulation^{xvi,xix,xx}, and for GABA (gamma-Aminobutyric acid) inhibition^{xviii,xxi}. Recently, Misra and co-authors described some good results of antimalarial activity for tetrahydropyridine derivatives against the *Plasmodium falciparum*^{xxii}.

Due to those reasons, in the last years, a great effort has been made to develop new methods in an attempt to synthesize the tetrahydropyridine derivatives, seeking more efficiency and lesser environmental impact. There are several ways to produce the tetrahydropyridine derivatives, such as the cyclocondensation of Carbonyl compounds and amines^{xxiii}, cyclocondensation of δ -haloimines^{xxiv}, pyridine salts hydrogenation^{xxv}, Hantzsch cyclization^{xix,xxvi,xxvii,xxviii}, Diels-Alder reactions^{xxix,xxx} and Makayama Michaels^{xxxi-xxxiii}. Many of these methods involve long synthetic routes, with low yields and products mixture.

In contrast to those routes, a different method – involving a multicomponent reaction, in which five components react in the same reaction pot in the presence of a Lewis Acid – was recently described in the literature (scheme I). In this method, 2.0 mmols of aniline derivative, 2.0 mmols

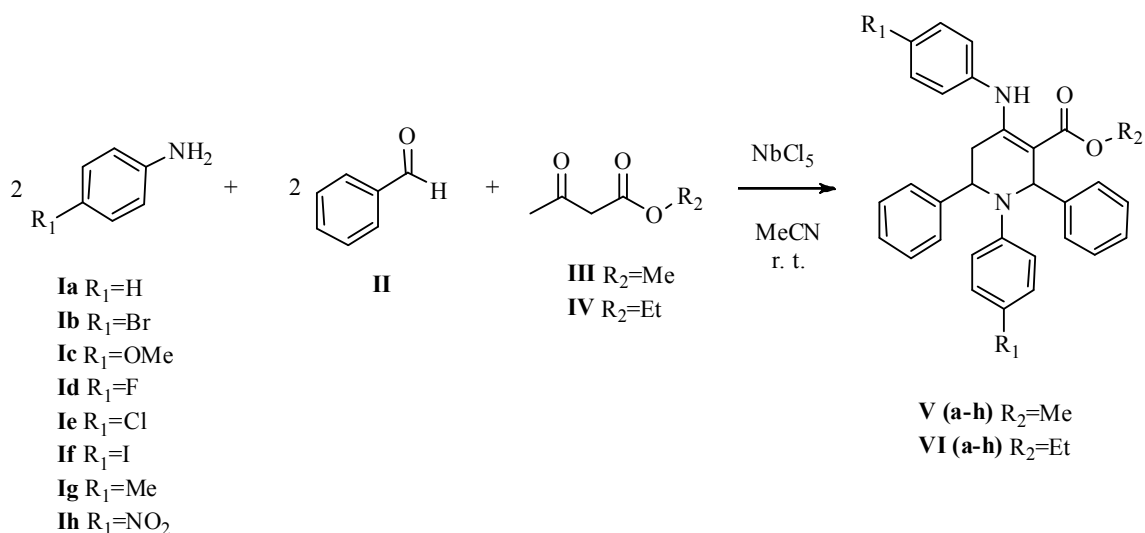
of benzaldehyde derivative and 1.0 mmol of methyl acetoacetate were used, presenting low yield and high reaction time^{xxxiv-xlvi}.



Scheme I. Synthesis of tetrahydropyridine derivatives in the presence of a Lewis acid.

Some of the Lewis acids are not easily available or are expensive. In addition, they require longer reaction times and result in products with poor yields. Therefore, developing simple and efficient synthetic methods for preparing this type of compound is increasingly important.

In this work, we have reported our studies on the use of Niobium Pentachloride (NbCl_5) as a catalyst in these multicomponent reactions. Niobium pentachloride is highly electrophilic and, therefore, can act as a Lewis acid, catalyzing several organic reactions^{xlvi-liv}. As part of our research work on synthetic methodologies using niobium pentachloride in a variety of reactions^{lv-lxiv}, in this work, we described our studies in the pentacomponent one-pot reaction for the synthesis of tetrahydropyridine derivatives using niobium pentachloride as catalyst, in reaction between aniline derivatives (**I a-h**), benzaldehyde (**II**) and β -keto ester {methyl acetoacetate (**III**) or ethyl acetoacetate (**IV**)}, in the presence of 50 mol% of NbCl_5 , producing the tetrahydropyridine derivatives **Va-h** and **VIa-h**, with good yields and good reaction times. (scheme II).



Scheme II. Multicomponent reaction catalyzed by niobium pentachloride.

RESULTS AND DISCUSSION

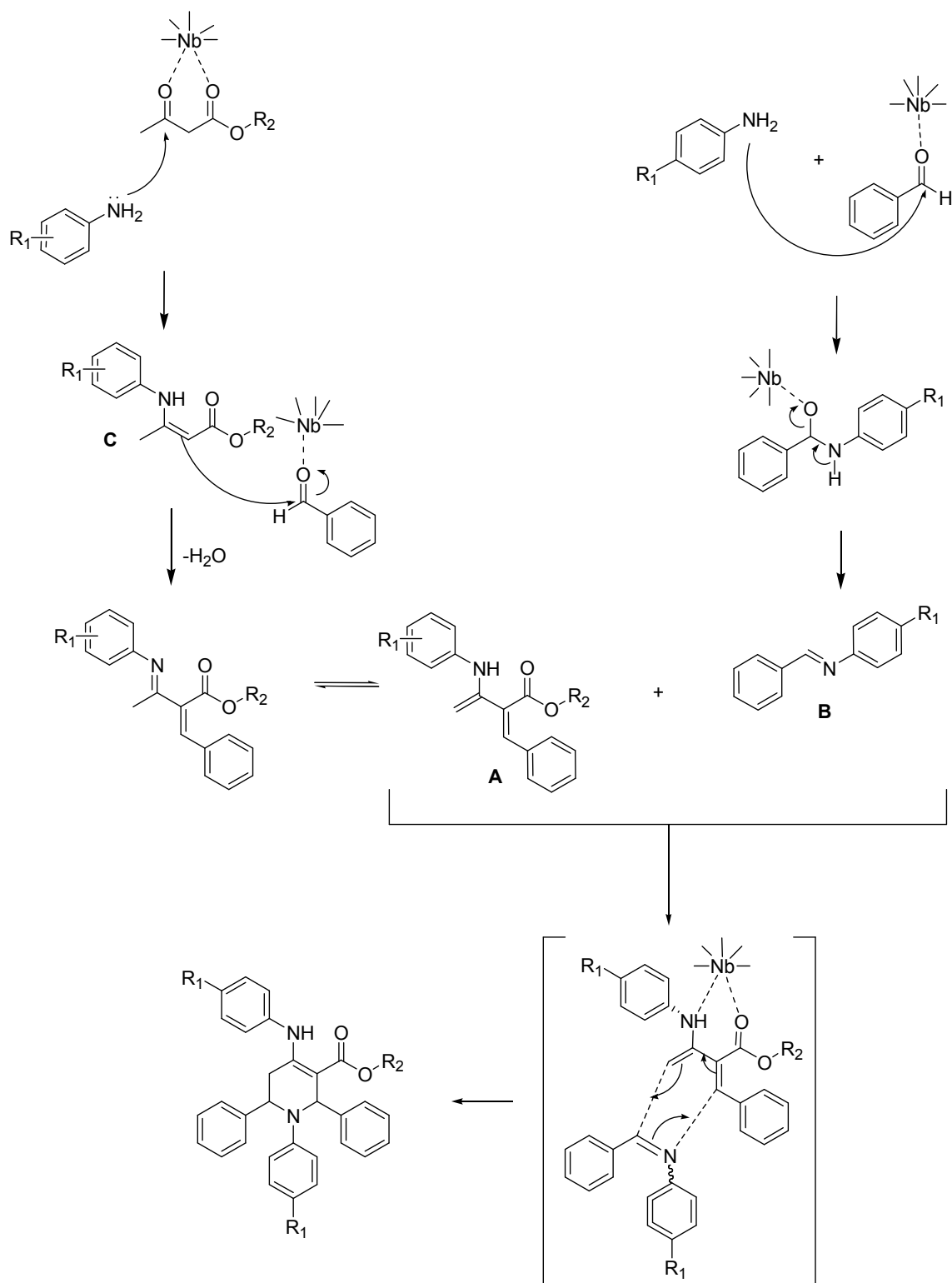
The multicomponent reactions between benzaldehyde (**II**) (2.0 eq.), aniline derivatives (**I a-h**) (2.0 eq.) and β -keto ester (**III** or **IV**) (1.0 eq.) were conducted under an atmosphere of N_2 , at room temperature, under constant stirring and using anhydrous acetonitrile (CH_3CN) as solvent. Niobium Pentachloride was used as a catalyst in the proportion of 50% for each mol of aniline derivative. The products **V (a-h)** and **VI(a-h)** were purified by recrystallization in ethanol and characterized by spectroscopic and spectrometric methods. Table I shows the results obtained for these multicomponent reactions catalyzed by $NbCl_5$.

Table I. Reaction time and yields of the synthesis of tetrahydropyridine derivatives.

Aniline	β -keto ester	Reaction time (h)	Yield (%)
I a	III	24	49 (V a)
	IV	24	60 (VI a)
I b	III	24	69 (V b)
	IV	24	66 (VI b)
I c	III	24	61 (V c)
	IV	24	70 (VI c)
I d	III	24	72 (V d)
	IV	24	71 (VI d)
I e	III	24	66 (V e)
	IV	24	65 (VI e)
I f	III	24	68 (V f)
	IV	24	63 (VI f)
I g	III	24	55 (V g)
	IV	24	67 (VI g)
I h	III	48	78 (V h)
	IV	48	89 (VI h)

Analyzing Table I, it is possible to observe that the products were generated with good yields and a good reaction time, demonstrating that niobium pentachloride is a good catalyst in the reaction between aniline derivatives, benzaldehyde and β -keto esters to synthesize tetrahydropyridine derivatives. We can verify that there is little variation in the results, with similar results that do not depend on the substrate used.

Mechanistically, according to our results and to the literature^{xxxii-xliv}, the multicomponent reaction for the formation of tetrahydropyridines occurs in three steps, two of them are necessary to the “*in situ*” formation of the intermediates (**A** and **B**) and the third consists of the cycloaddition reaction between these intermediates to obtain the tetrahydropyridine derivatives (scheme III).



Scheme III. Proposed mechanism for the synthesis of tetrahydropyridine derivatives catalyzed by NbCl₅.

The intermediate **A** is obtained by the initial reaction between the aniline derivative and the β -keto ester, forming the corresponding enamine **C**. This enamine reacts with one equivalent of the benzaldehyde through Knoevenagel condensation, followed by water elimination and the isomerization of the double bond to obtain **A**. The other intermediate obtained is the Schiff base **B**, resulting from the condensation reaction between the aniline derivative and the benzaldehyde derivative. In the final step, the intermediates **A** and **C** react with each other, in an aza-Diels-Alder reaction, to produce the tetrahydropyridine derivative.

In conclusion, it has been shown that the Niobium pentachloride is an efficient catalyst for multicomponent reactions between benzaldehyde, aniline derivatives and β -keto esters to synthesize the tetrahydropyridine derivatives, with good reaction times (24-48h) and product yields (49-89%), under mild reaction conditions and with operational simplicity.

EXPERIMENTAL

All reactions were performed under N_2 atmosphere using Acetonitrile anhydrous. All of the chemicals were purchased from Sigma-Aldrich Chemical Co. (St. Louis, MO, USA) and used without further purification. Thin-layer chromatography was performed on Aldrich silica gel aluminum sheets, which were visualized with a vanillin/methanol/water/sulfuric acid mixture. Aldrich silica gel 60 was employed for column chromatography. Bruker DRX 400 and DRX 500 spectrometers were used for the NMR spectra ($CDCl_3$ solutions) using tetramethylsilane as internal reference for 1H and $CDCl_3$ as an internal reference for ^{13}C . A Bruker FTIR model VERTEX 70 was used to record IR spectra (neat or film). HRMS analyses were recorded on micrOTOF (Bruker), with ESI-TOF detector operating on positive mode.

General Procedure for the Multicomponent Reaction between benzaldehyde, aniline derivatives and β -keto ester with $NbCl_5$:

To a solution of niobium pentachloride (50 mol%) in 1.0 mL of anhydrous Acetonitrile, maintained at room temperature under a nitrogen atmosphere, we added a solution of the benzaldehyde (**II**) (2.0 mmol), methyl acetoacetate (**III**) or ethyl acetoacetate (**IV**) (1.0 mmol) and respectively aniline (**I a-g**) (2.0 mmol) in 5.0 mL of anhydrous Acetonitrile. After completion of the addition, stirring was continued at room temperature. The reaction mixture was quenched with water (3.0 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (10.0 mL). The organic layer was separated and washed with saturated sodium bicarbonate solution (3 x 10.0 mL), saturated brine (2 x 10.0 mL), and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was removed under vacuum and the resulting mixture was dissolved in EtOAc (1.0 mL), followed by the addition of EtOH, which resulted in a yellow solid. This solid was recrystallized in EtOH to obtain a white solid.

1,2,6-Triphenyl-4-phenylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (Va): RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10.25 (sl, 1H), 7.33-7.04 (m, 15H), 6.60 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.52 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.27 (m, 2H), 5.15 (sl, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.87 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=2.5$ Hz, 1H). RMN- ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.6 (C=O), 156.3 (C), 146.9 (C), 143.9 (C), 142.7 (C), 137.8 (C), 128.9 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.1 (CH), 126.6 (2 CH), 126.4 (2 CH), 126.3 (CH), 125.9 (2 CH), 125.8 (CH), 116.1 (CH), 112.9 (2CH), 97.9 (C), 58.2 (CH), 55.1 (CH), 51.0 (CH_3), 33.6 (CH_2). IR (ν_{max}/cm^{-1}): 1661, 1585, 1502, 1252, 1078, 748, 700. ESI-HRMS: m/z calcd for $C_{31}H_{29}N_2O_2$ [$M + H$] $^+$: 461.22235; found 461.2213.

1-(4-Bromo-phenyl)-4-(4-bromo-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (Vb): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10.18 (sl, 1H), 7.30-7.11 (m, 16H), 6.38 (d, 3H), 6.10 (d, 2H), 5.11 (sl, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.87 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=2.3$ Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 168.5 (C=O), 155.5 (C), 145.9 (C), 143.0 (C), 142.1 (C), 136.8 (C), 132.0 (2CH), 131.6 (2CH), 128.9 (2CH), 128.4 (2CH), 127.5 (CH), 127.4 (2CH), 126.6 (CH), 126.5 (2CH), 126.3 (2CH), 119.3 (C), 114.5 (2CH), 108.4 (C), 98.5 (C), 58.3 (CH), 55.2 (CH), 51.2 (CH₃), 33.4 (CH₂). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3259, 1651, 1599, 1500, 1489, 1317, 1254, 1078, 798, 721, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₁H₂₇Br₂N₂O₂ [M + H]⁺: 617.04338; found 617.0244.

1-(4-Methoxy-phenyl)-4-(4-methoxy-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (Vc): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10.09 (sl, 1H), 7.31-7.16 (m, 13H), 6.63 (dd, 4H), 6.43 (d, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.19 (d, 2H), 5.05 (sl, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.79 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=2.5$ Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 168.7 (C=O), 157.8 (C), 157.0 (C), 150.8 (C), 144.2 (C), 143.2 (C), 141.5 (C), 130.6 (C), 128.6 (2CH), 128.2 (2CH), 127.9 (2CH), 127.1 (CH), 126.8 (2CH), 126.5 (2CH), 126.2 (CH), 114.5 (2CH), 113.9 (4CH), 97.0 (C), 58.3 (CH), 55.7 (CH₃), 55.6 (CH), 55.4 (CH₃), 50.9 (CH₃), 33.6 (CH₂). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3257, 1650, 1510, 1236, 1074, 1033, 810, 700. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₃H₃₃N₂O₄ [M + H]⁺: 521.24348; found 521.2416.

1-(4-Fluoro-phenyl)-4-(4-fluoro-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (Vd): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10.14 (sl, 1H), 7.33-7.15 (m, 12H), 6.80-6.73 (m, 4H), 6.43-6.39 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.21-6.18 (m, 2H), 5.08 (sl, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.84 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=2.5$ Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 168.6 (C=O), 160.8 ($J_{\text{CF}}=245.9$ Hz), 156.3 (C), 155.0 ($J_{\text{CF}}=234.9$ Hz), 143.5 (C), 143.4 (C), 142.7 (C), 133.7 (C), 128.8 (2CH), 128.3 (2CH), 128.2 (2CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (2CH), 126.5 (CH), 126.4 (2CH), 115.8 (CH), 115.6 (CH), 115.4 (CH), 115.2 (CH), 113.5 (CH), 97.8 (C), 58.4 (CH), 55.5 (CH), 51.1 (CH₃), 33.6 (CH₂). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1659, 1595, 1506, 1254, 1229, 1182, 1067, 810, 770, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₁H₂₇F₂N₂O₂ [M + H]⁺: 497.20351; found 497.2026.

1-(4-Chloro-phenyl)-4-(4-chloro-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (Ve): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10.19 (sl, 1H), 7.33-7.20 (m, 10H), 7.15 (dd, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.42 (d, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.14 (d, 2H), 5.10 (sl, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.85 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=2.5$ Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 168.5 (C=O), 155.6 (C), 145.5 (C), 143.1 (C), 142.2 (C), 136.3 (C), 131.5 (C), 129.0 (2CH), 128.8 (2CH), 128.7 (2CH), 128.4 (2CH), 127.5 (CH), 127.1 (2CH), 126.6 (CH), 126.5 (2CH), 126.3 (2CH), 121.2 (C), 113.9 (2CH), 98.4 (C), 58.3 (CH), 55.2 (CH), 51.2 (CH₃), 33.5 (CH₂). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3259, 1651, 1601, 1491, 1317, 1254, 1078, 800, 729, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₁H₂₇Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 529.14441; found 529.1419.

1-(4-Iodo-phenyl)-4-(4-iodo-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (Vf): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10.19 (sl, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.32-7.13 (m, 12H), 6.36 (s, 1H), 6.30 (d, 2H), 5.98 (d, 2H), 5.10 (sl, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.85 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=2.3$ Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 168.4 (C=O), 155.3 (C), 146.4 (C), 143.0 (C), 142.0 (C), 138.0 (2CH), 137.5 (C), 137.4 (2CH), 128.9 (2CH), 128.4 (2CH), 127.5 (2CH), 126.6 (CH), 126.5 (2CH), 126.3 (2CH), 117.8 (CH), 115.3 (2CH), 98.6 (C), 90.2 (C), 77.6 (C), 58.2 (CH), 55.1 (CH), 51.3 (CH₃), 33.4 (CH₂).

IR($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3259, 1655, 1591, 1516, 1317, 1254, 1076, 795, 768, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 713.01565; found 713.0160.

2,6-Diphenyl-1-p-tolyl-4-p-tolylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (Vg): RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.16 (sl, 1H), 7.32-7.17 (m, 10H), 6.88 (t, 4H), 6.43-6.39 (m, 3H), 6.14 (d, 2H), 5.10 (sl, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.83 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J_1=14.9$ e $J_2=2.5$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168.6 (C=O), 156.7 (C), 144.8 (C), 144.2 (C), 143.0 (C), 135.7 (C), 135.1 (C), 129.4 (4CH), 128.6 (2CH), 128.2 (2CH), 127.1 (CH), 126.7 (2CH), 126.4 (2CH), 126.2 (CH), 126.0 (2CH), 125.0 (C), 112.8 (2CH), 97.4 (C), 58.2 (CH), 55.2 (CH), 50.9 (CH_3), 33.5 (CH_2), 20.9 (CH_3), 20.1 (CH_3). IR($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3259, 1655, 1591, 1516, 1317, 1254, 1076, 795, 768, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 489.25365; found 489.2544.

1-(4-Nitro-phenyl)-4-(4-nitro-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (Vh): RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.55 (sl, 1H), 7.98 (m, 4H), 7.36-7.25 (m, 10H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.56-6.53 (m, 3H), 6.41 (d, 2H), 5.32 (sl, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.07 (dd, $J_1=15.4$ e $J_2=5.6$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=1.8$ Hz, 1H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168.1 (C=O), 153.2 (C), 151.6 (C), 144.2 (C), 143.8 (C), 141.1 (C), 140.4 (C), 137.9 (C), 129.3 (2CH), 128.9 (2CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 126.1 (2CH), 126.0 (2CH), 125.8 (2CH), 125.0 (2CH), 123.2 (2CH), 112.2 (2CH), 101.6 (C), 58.7 (CH), 55.8 (CH), 51.9 (CH_3), 33.6 (CH_2). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1657, 1581, 1516, 1487, 1335, 1257, 1121, 1068, 752, 704. ESI-HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 551.19251; found 551.1914.

1-(4-Bromo-phenyl)-4-(4-bromo-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (VIb): RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.23 (sl, 1H), 7.30-7.11 (m, 16H), 6.39 (d, 3H), 6.10 (d, 2H), 5.10 (sl, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 2.86 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=2.0$ Hz, 1H), 1.47 (t, 3H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168.1 (C=O), 155.3 (C), 145.9 (C), 143.1 (C), 142.1 (C), 136.9 (C), 131.9 (2CH), 131.6 (2CH), 128.9 (2CH), 128.4 (2CH), 127.5 (CH), 127.3 (2CH), 126.6 (CH), 126.5 (2CH), 126.3 (2CH), 119.1 (C), 114.6 (2CH), 108.4 (C), 98.8 (C), 59.9 (CH_2), 58.3 (CH), 55.2 (CH), 33.4 (CH_2), 14.8 (CH_3). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3232, 1643, 1601, 1489, 1315, 1248, 1068, 798, 719, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 631.05903; found 631.0296.

1-(4-Methoxy-phenyl)-4-(4-methoxy-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (VIc): RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.13 (sl, 1H), 7.33-7.16 (m, 10H), 6.66 (d, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.45 (d, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.19 (d, 2H), 5.05 (sl, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.79 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=2.8$ Hz, 1H), 1.44 (t, 3H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168.3 (C=O), 157.7 (C), 156.9 (C), 150.8 (C), 144.4 (C), 143.3 (C), 141.2 (C), 130.7 (C), 128.6 (2CH), 128.1 (2CH), 127.9 (2CH), 127.1 (CH), 126.8 (2CH), 126.5 (2CH), 126.2 (CH), 114.5 (2CH), 114.0 (2CH), 113.9 (2CH), 97.2 (C), 59.5 (CH_2), 58.3 (CH), 55.6 (2 CH_3), 55.4 (CH), 33.6 (CH_2), 14.8 (CH_3). IR($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3242, 1647, 1593, 1508, 1236, 1072, 1038, 806, 700. ESI-HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 535.25913; found 535.2570.

1-(4-Fluoro-phenyl)-4-(4-fluoro-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (VIId): RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.18 (sl, 1H), 7.33-7.15 (m, 10H), 6.79-6.74 (m, 4H), 6.44-6.39 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.22-6.18 (m, 2H), 5.08 (sl, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 2.83 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=2.5$ Hz, 1H), 1.47 (t, 3H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168.2 (C=O), 160.8 (JCF=245.9 Hz), 156.1 (C), 155.0 (JCF=234.9 Hz), 143.6 (C), 143.4 (C), 142.8 (C), 133.8 (C), 128.8 (2CH), 128.3 (2CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (2CH), 126.4 (CH),

126.4 (2CH), 115.8 (CH), 115.5 (CH), 115.4 (CH), 115.2 (CH), 113.7 (CH), 113.6 (CH), 59.8 (CH₂), 58.4 (CH), 55.5 (CH), 33.6 (CH₂), 14.8 (CH₃). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3240, 1645, 1593, 1508, 1317, 1249, 1225, 1209, 1070, 812, 768, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₂H₂₉F₂N₂O₂ [M + H]⁺: 511.21916; found 511.2193.

1-(4-Chloro-phenyl)-4-(4-chloro-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (VIe): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.24 (sl, 1H), 7.33-7.22 (m, 8H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.43 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.17 (d, 2H), 5.10 (sl, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 2.85 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=2.3$ Hz, 1H), 1.47 (t, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.2 (C=O), 155.4 (C), 145.5 (C), 143.3 (C), 142.3 (C), 136.4 (C), 131.4 (C), 129.0 (2CH), 128.8 (2CH), 128.7 (2CH), 128.4 (2CH), 127.5 (CH), 127.0 (2CH), 126.6 (CH), 126.5 (2CH), 126.3 (2CH), 121.2 (C), 114.0 (2CH), 98.7 (C), 59.9 (CH₂), 58.3 (CH), 55.2 (CH), 33.5 (CH₂), 14.8 (CH₃). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1645, 1603, 1495, 1319, 1250, 1070, 802, 727, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₂H₂₉Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 543.16006; found 543.1578.

1-(4-Iodo-phenyl)-4-(4-iodo-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (VI f): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.24 (sl, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.31-7.21 (m, 10H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.30 (d, 2H), 5.98 (d, 2H), 5.10 (sl, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 2.85 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=2.3$ Hz, 1H), 1.47 (t, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.1 (C=O), 155.1 (C), 146.5 (C), 143.1 (C), 142.1 (C), 138.0 (2CH), 137.6 (C), 137.5 (2CH), 128.9 (2CH), 128.4 (2CH), 127.5 (CH), 127.4 (2CH), 126.6 (CH), 126.5 (2CH), 126.3 (2CH), 115.3 (2CH), 98.9 (C), 90.1 (C), 77.6 (C), 60.0 (CH₂), 58.2 (CH), 55.1 (CH), 33.4 (CH₂), 14.8 (CH₃). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1647, 1601, 1497, 1317, 1250, 1072, 1007, 797, 716, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₂H₂₉I₂N₂O₂ [M + H]⁺: 727.03130; found 727.0293.

2,6-Diphenyl-1-p-tolyl-4-p-tolylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (VIg): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.20 (s, 1H), 7.34-7.16 (m, 10H), 6.88-6.86 (m, 4H), 6.42 (d, 3H), 6.14 (d, 2H), 5.10 (sl, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 2.83 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J_1=15.2$ e $J_2=2.5$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.45 (t, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.3 (C=O), 156.5 (C), 144.8 (C), 144.4 (C), 143.0 (C), 135.5 (C), 135.2 (C), 129.5 (2CH), 129.4 (2CH), 128.6 (2CH), 128.2 (2CH), 127.0 (CH), 126.7 (2CH), 126.4 (2CH), 126.2 (CH), 125.9 (2CH), 125.0 (C), 112.9 (2CH), 97.7 (C), 59.6 (CH₂), 58.2 (CH), 55.2 (CH), 33.6 (CH₂), 20.9 (CH₃), 20.1 (CH₃), 14.8 (CH₃). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3240, 1647, 1593, 1516, 1315, 1248, 1074, 795, 700. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₄H₃₅N₂O₂ [M + H]⁺: 503.26930; found 503.2679.

1-(4-Nitro-phenyl)-4-(4-nitro-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (VIh): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.61 s, 1H), 8.01-7.97 (m, 4H), 7.38-7.24 (m, 10H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.57-6.52 (m, 3H), 6.41 (d, 2H), 5.31 (sl, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 1.52 (t, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.4 (C=O), 153.1 (C), 151.6 (C), 144.1 (C), 143.9 (C), 141.1 (C), 140.4 (C), 137.9 (C), 129.2 (2CH), 128.8 (2CH), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 126.1 (2CH), 126.0 (2CH), 125.8 (2CH), 125.0 (2CH), 123.2 (CH), 123.0 (CH), 112.2 (2CH), 101.9 (C), 60.8 (CH₂), 58.7 (CH), 55.8 (CH), 33.6 (CH₂), 14.7 (CH₃); IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1657, 1581, 1516, 1487, 1335, 1257, 1121, 1068, 752, 704. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₂H₂₉N₄O₆ [M + H]⁺: 565.20816; found 565.2068.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES) and Pró-Reitoria de Pesquisa da UNESP (PROPe-UNESP) for their financial support. We would also like to thank CBMM – Companhia Brasileira de Mineralogia e Mineração for the NbCl₅ samples. Special Thanks to J. N. Mendença, N. P. Lopes and J. C. Tomaz to University of São Paulo in Ribeirão Preto by analyses of HRMS .

REFERENCES

- i. Desideri, N.; Galli, A.; Sestili, J.; Stein, M. L. *Arch Pharm* 325, 29, (1992).
- ii. Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; Kim, H. S.; Wataya, Y. *J Org Chem* 64, 6833, (1999).
- iii. Harrison, T.; Williams, B. J.; Swain, C. J.; Ball, R. G. *Bioorg Med Chem Lett* 4, 2545, (1994).
- iv. Desai, M. C.; Lefkowitz, S. L.; Thadeio, P. F.; Longo, K. P.; Snider, R. M. *J Med Chem* 35, 4911, (1992).
- v. Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org Lett* 2, 3679, (2000).
- vi. Pinder, A. R. *Nat Prod Rep* 9, 491, (1992).
- vii. Dunbar, P. G.; Rho, T.; Ojo, B.; Huzl, J. J.; Smith, A. D.; El-Assadi, A. A.; Sbeih, S.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J Med Chem* 37, 2774, (1994).
- viii. Morale, M. C.; Serra, P. A.; L'Episcopo, F.; Tirolo, C.; Caniglia, S.; Testa, N.; Gennuso, F.; Giaquinta, G.; Rocchitta, G.; Desole, M. S.; Miele, E.; Marchetti, B. *Neuroscience* 138, 869, (2006).
- ix. Kadieva, M. G.; Oganesyanyan, E. T.; Mutsueva, S. K. *Pharm Chem J* 39, 453, (2005).
- x. Zanatta, N.; Fernandes, I. S.; Nachtigall, F. M.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur J Org Chem* 1435, (2009).
- xi. Ascherio, A.; Dluzen, D. E.; Schwarschild, M. A. *J Neurosci* 26, 535, (2006).
- xii. Cawthon, D.; Soderblom, E. J.; Xu, Z. A.; Slikker Jr, W.; Duhart, H.; Ali, S.; Goshe, M. B. *Int J Neuroprot Neuroregener* 1, 98, (2005).
- xiii. Rimoldi, J. M.; Gadepalli, R. S. V. S.; Steyn, S.; Castagnoli, N. *Bioorg Med Chem* 11, 5229, (2003).
- xiv. Mitch, C. H.; Bymater, F. P.; Calligaro, D. O.; Quimby, S. J.; Schoepp, D. D.; Wong, D. T.; Shannon, H. F. *Bioorg Med Chem Lett* 4, 1721, (1994).
- xv. Dunbar, P. G.; Durant, G. J.; Fang, Z.; Abuh, Y. F.; El-Assadi, A. A.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J Med Chem* 36, 842, (1993).
- xvi. Olesen, P. H.; Swedberg, M. D. B.; Rimvall K., *Bioorg Med Chem* 6, 1623, (1998).
- xvii. Knaus, E. E.; Yeung, J. M.; Corleto, L. A. *J Med Chem* 25, 720, (1982).
- xviii. Glase, S. A.; Akunne, H. C.; Heffner, T. G.; Jaen, J. C.; MacKenzie, R. G.; Meltzer, L. T.; Pugsley, T. A.; Smith, S. J.; Wise, L. D. *J Med Chem* 39, 3179, (1996).
- xix. Ogawa, T.; Matsumoto, K.; Yoshimura, M.; Hatayama, K.; Kitamura, K.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett* 34, 1967, (1993).
- xx. Taylor, M. D.; Badger, E. W.; Steffen, R. P.; Haleen, S. J.; Pugsley, T. A.; Shih, Y. H.; Weishaar, R. E. *J Med Chem* 31, 1659, (1988).
- xxi. Ramachandran, P. V.; Burghardt, T. E.; Bland-Berry, L. *J Org Chem* 70, 7911, (2005).
- xxii. Misra, M.; Pandey, S. K.; Pandey, V. P.; Pandey, J.; Tripathi, R.; Tripathi, R. P. *Bioorg*

- Med Chem 17, 625, (2009).
- xxiii. Foos, J.; Fraenkel, G.; Ho, C. C.; Liang, Y.; Rizvi, S. Q. A.; Stucki, H.; Steel, F. *Tetrahedron Lett* 19, 327, (1978).
- xxiv. De Kimpe, N.; Aelterman, W. *Tetrahedron* 54, 2563, (1998).
- xxv. Wenkert, E.; Dave, K. G.; Haglid, F.; Lewis, R. G.; Oishi, T.; Stevens, R. V.; Terashima, M. *J Org Chem* 33, 747, (1968).
- xxvi. Gandolfi, C. A.; Frigerio, M.; Zaliani, A.; Riva, C.; Palmisano, G.; Pilati, T. *Tetrahedron Lett* 29, 6335, (1988).
- xxvii. Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Eur J Org Chem* 4957, (2004).
- xxviii. Bonne, D.; Coquerel, Y.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Tetrahedron Asym* 21, 1085, (2010).
- xxix. Waldmann, H. *Synthesis* 6, 535, (1994).
- xxx. Oh, T.; Reilly, M. *Org Prep Proceed Int* 26, 131, (1994).
- xxxi. Comins, D. L.; Kuethe, J. T. *Org Lett* 1, 1031, (1999).
- xxxii. Paulsen, H.; Antons, S.; Brandes, A.; Lögers, M.; Müller, S. N.; Naab, P.; Schmeck, C.; Schneider, S.; Stoltefuss, J. *Angew Chem Int Ed* 38, 3373, (1999).
- xxxiii. Otera, J.; Fujita, Y.; Fukuzumi, S. *Tetrahedron* 52, 9409, (1996).
- xxxiv. Clarke, P. A.; Zaytsev, A. V.; Whitwood, A. C. *Tetrahedron Lett* 48, 5209, (2007).
- xxxv. Clarke, P. A.; Zaytsev, A. V.; Whitwood, A. C. *Synthesis* 21, 3530, (2008).
- xxxvi. Ramachandran, R.; Jayanthi, S.; Jeong, Y. T. *Tetrahedron* 68, 363, (2012).
- xxxvii. Khan, A. T.; Khan, M. M.; Bannuru, K. K. R. *Tetrahedron* 66, 7762, (2010).
- xxxviii. Khan, A. T.; Parvin, T.; Choudhury, L. H. *J Org Chem* 73, 8398, (2008).
- xxxix. Brahmachari, G. Das, S. *Tetrahedron Lett* 53, 1479, (2012).
- xl. Sajadikhah, S. S.; Maghsoodlou, M. T.; Hazeri, N.; Habibi-Khorassani, S. M.; Willis, A. C. *Chinese Chem Lett* 23, 569, (2012).
- xli. Verma, S.; Jain, S. L.; Sain, B. *Beilstein J Org Chem* 7, 1334, (2011).
- xl.ii. Verma, S.; Kumar, S.; Jain, S. L.; Sain, B. *Org Biomol Chem* 9, 6943, (2011).
- xl.iii. Wang, H.; Mo, L.; Zhang, Z. *ACS Comb Sci* 13, 181, (2011).
- xl.iv. Umamahesh, B.; Sathesh, V.; Ramachandran, G.; Sathishkumar, M.; Sathiyarayanan, K. *Catal Lett* 142, 895, (2012).
- xl.v. Sajadikhah, S. S.; Maghsoodlou, M. T.; Hazeri, N.; Habibi-Khorassani, S. M.; Shams-Najafi, S. J. *Monatsh Chem* 143, 939, (2012).
- xl.vi. Pal, S.; Choudhury, L. H.; Parvin, T. *Mol Divers* 16, 129, (2012).
- xl.vii. Andrade, C. K. Z. *Curr Org Synth* 1, 333, (2004).
- xl.viii. Batista, C. M. S.; Melo, S. C. S.; Gelbard, G. *J Chem Res* 3, 92, (1997).
- xl.ix. Constantino, M. G.; Júnior, V. L.; Aragão, V. *Molecules* 6, 770, (2001).
- l. Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem Eur J* 6, 3491, (2000).
- li. Hou, J. T.; Liu, Y. H.; Zhang, Z. H. *J Heterocyclic Chem* 47, 703, (2010).
- lii. Hou, J. T.; Gao, J. W.; Zhang, Z. H. *Appl Organometal Chem* 25, 47, (2011).
- liii. Hou, J. T.; Gao, J. W.; Zhang, Z. H. *Monatsh Chem* 142, 495, (2011).
- li.v. Hou, J. T.; Chen, H. L.; Zhang, Z. H. *Sulfur Silicon Relat Elem* 186, 88, (2011).
- li.v. dos Santos, W. H.; da Silva-Filho, L. C. *Synthesis* 44, 3361, (2012).
- li.vi. da Silva, B. H. S. T.; Martins, L. M.; da Silva-Filho, L. C. *Synlett* 23, 1973, (2012).
- li.vii. Lacerda Jr., V.; dos Santos, D. A.; da Silva-Filho, L. C.; Greco, S. J.; dos Santos, R. B. *Aldrichim Acta* 45, 19, (2012).
- li.viii. Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; da Silva-Filho, L. C.; da Silva, G. V. J.

- Lett Org Chem 1, 360, (2004).
- lix. Constantino, M. G.; da Silva-Filho, L. C.; Cunha Neto, A.; Heleno, V. C. G., da Silva, G. V. J.; Lopes, J. L. C. Spectrochim Acta Part A 61, 171, (2004).
- lx. da Silva-Filho, L. C.; Lacerda Jr., V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.; Invernize, P. R. Beil J Org Chem 1, 14, (2005).
- lxi. Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; Invernize, P. R.; da Silva-Filho, L. C.; da Silva, G. V. J. Synth Comm 37, 3529, (2007).
- lxii. da Silva-Filho, L. C.; Lacerda Jr., V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J. Synthesis 16, 2527, (2008).
- lxiii. Polo, E. C.; da Silva-Filho, L. C.; da Silva, G. V. J.; Constantino, M. G. Quim Nova 31, 763, (2008).
- lxiv. Frenhe, M.; da Silva-Filho, L. C. Orbital Elec J Chem 3, 1, (2011).

Received on May 17, 2013.

A theoretical and experimental study to unequivocal structural assignment of tetrahydroquinoline derivatives

Bruno Henrique Sacoman Torquato da Silva ·
Naiara Letícia Marana · Ana Carolina Mafud ·
Luiz Carlos da Silva-Filho

Received: 11 February 2013 / Accepted: 10 June 2013 / Published online: 21 June 2013
© Springer Science+Business Media New York 2013

Abstract The tetrahydroquinoline derivatives can be easily synthesized through Povarov reaction and have several important biological activities. This work describes a comparative study for the unequivocal assignment of molecular structure of different tetrahydroquinoline derivatives, through a complete analysis of NMR 1D and 2D NMR spectra (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, and HMBC), and the correlation this data with theoretical calculations of energy-minimization and chemical shift (δ), employing the theory level of DFT/B3LYP with set of the cc-pVDZ basis. For these derivatives the experimental analyses and the theoretical model adopted were sufficient to obtain a good description of its structures, and these results can be used to assign the structure of various others tetrahydroquinoline derivatives.

Keywords Tetrahydroquinoline derivatives · Theoretical study · NMR · Chemical shifts calculations · Povarov adducts

Introduction

As an important class of natural products, the tetrahydroquinolines derivatives are compounds that have the basic structure of quinolines and have several important

biological activities [1–5], among them: psychotropic [6], antiallergic [7], anti-inflammatory [8], and estrogenic activity [9]. The pyranquinolines and furanquinolines derivatives exhibit a pharmacological potential [10]. Recently published studies demonstrated that quinoline derivatives also show good applications in solar cells, due to the high number of conjugated π electrons in its structure [11–15].

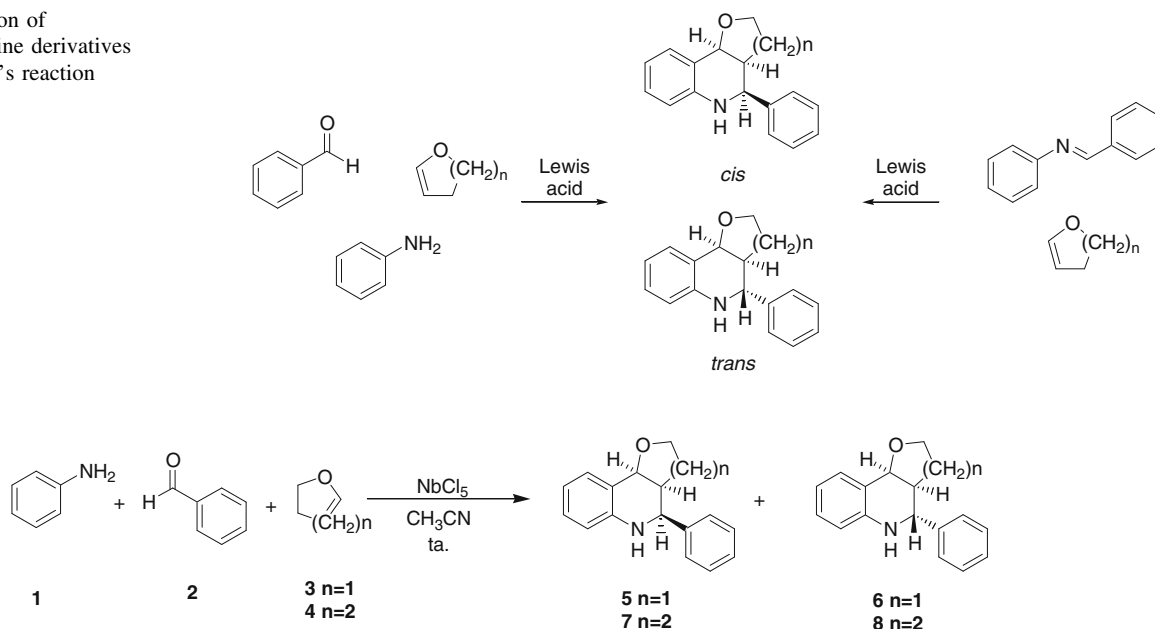
The tetrahydroquinoline derivatives can be easily synthesized through Povarov's reaction (single or multi-step) using several kinds of catalysts, such as: NbCl_5 , InCl_3 , LiBF_4 , and $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ [16–29]. The Povarov's reaction is derived from aza-Diels–Alder reaction and it is an excellent tool for the synthesis of natural products and heterocyclic. In this reaction, imines react with dienophiles to obtain the tetrahydroquinolines derivatives through of a concerted mechanism (Fig. 1).

Povarov's reaction for obtaining the tetrahydroquinoline derivatives generally lead to the formation of a pair of diastereoisomers, with stereochemistry *cis* and *trans* between the hydrogens H-1 and H-2, providing different proportions between these isomers, depending on the conditions used [16–29]. However, even with the wide variety of these catalysts used to the obtention of these derivatives, we did not find, at the literature, more detailed studies about the structure determination of these compounds. Therefore, this work had an objective to realize a theoretical and experimental study, in order to determine unequivocally the structure assignment and the conformation of the different tetrahydroquinoline derivatives, using *ab initio* calculations and nuclear magnetic resonance experiments, and then correlating these two methods. This was achieved by the use of several techniques, such as COSY, HMQC, HMBC analysis, associated with theoretical calculations.

B. H. S. T. da Silva · N. L. Marana · L. C. da Silva-Filho (✉)
Laboratory of Organic Synthesis and Catalysis (LOSC),
POSMAT-São Paulo State University (UNESP), Bauru,
SP 17033-360, Brazil
e-mail: lcsilva@fc.unesp.br

A. C. Mafud
Institute of Physics of São Carlos (IFSC), University of São
Paulo (USP), São Carlos, SP, Brazil

Fig. 1 Preparation of tetrahydroquinoline derivatives through Povarov's reaction



Scheme 1 Reaction of preparation of tetrahydroquinolines derivatives studied

The nuclear magnetic resonance (NMR) has been one of the most powerful methods in structural elucidation, and it is proving to be a versatile technique to solve a lot of chemical problems. The data obtained from NMR spectra are largely used to characterize chemical environment of the individual atoms [30–32].

However, the correct attribution of signal, as well as the understanding of the relationship between chemical shifts and molecular structure, can be difficult problems to solve. *Ab initio* calculations are increasingly precise, being possible to use them as tool to help in the solution of many problems. Thus, the use of two techniques together can be very useful to make correct assignment, and to understand the molecule chemical structure [33–38].

Experimental and theoretical methods

All reactions were performed under an atmosphere of N_2 , unless otherwise specified. Acetonitrile was distilled with calcium hydride. All commercially available reagents were used without further purification. Thin-layer chromatography was performed on Aldrich® silica gel aluminum sheets, which were visualized with a vanillin/methanol/water/sulfuric acid mixture. Aldrich® silica gel 60 was employed for column chromatography.

Synthesis of tetrahydroquinoline derivatives

The tetrahydroquinolines (**5**, **6**, **7** and **8**) were prepared, through Povarov multicomponent reaction, among aniline

(**1**), benzaldehyde (**2**), 2,3-dihydrofuran (**3**) or 3,4-dihydropyran (**4**), using $NbCl_5$ -as Lewis acid (Scheme 1) [16–18].

To a solution of niobium pentachloride (10 or 25 mol%) in 2.0 mL of anhydrous Acetonitrile, maintained at room temperature under a nitrogen atmosphere, we added a solution of the benzaldehyde (**2**) (1.0 mmol), 2,3-dihydrofuran (**3**) or 3,4-dihydropyran (**4**) (1.0 mmol), and aniline (**1**) (1.0 mmol) in 3.0 mL of anhydrous acetonitrile. After completion of the addition, stirring was continued at room temperature. The reaction mixture was quenched with water addition (3.0 mL). The mixture was extracted with

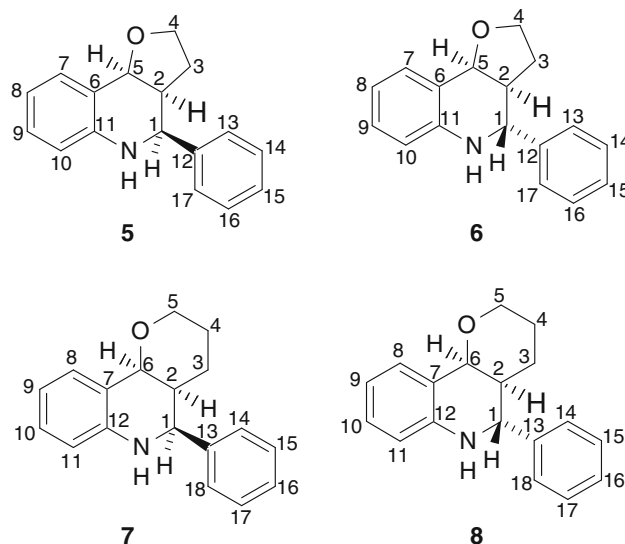


Fig. 2 Structure of tetrahydroquinoline derivatives **5**, **6**, **7** and **8**

Table 1 Attribution of 1D and 2D NMR data for compound **5**

Attribution	δ_C (ppm)	HSQC	δ_H (ppm)	Multiplicity	J (Hz)	COSY	HMBC
C1	56.5	H1	4.71	d	$J_1 = 3.0$	H2	H2, H3', H13, H17
C2	44.8	H2	2.80	dddd	$J_1 = 10.4; J_2 = 8.1; J_3 = 8.0;$ $J_4 = 3.0$	H1, H3', H3'', H5	H1, H3', H3'', H4', H4'', H5
C3	23.7	H3'	2.21	dddd	$J_1 = 11.9; J_4 = 10.4; J_3 = 8.8;$ $J_4 = 8.6$	H2, H3'', H4', H4''	H1, H2, H4', H4'', H5
		H3''	1.55	dddd	$J_1 = 11.9; J_2 = 8.1; J_3 = 7.5;$ $J_4 = 3.4$	H2, H3', H4', H4''	
C4	65.8	H4'	3.84	ddd	$J_1 = 8.8; J_2 = 8.3; J_3 = 3.4$	H3', H3'', H4''	H3', H5
		H4''	3.74	ddd	$J_1 = 8.6; J_2 = 8.3; J_3 = 7.5$	H3', H3'', H4'	
C5	74.9	H5	5.29	d	$J_1 = 8.0$	H2	H1, H2, H3'', H4', H4'', H10
C6	121.7	–	–	–	–	–	H2, H5, H8, H9, H10
C7	129.1	H7	7.47	d	$J_1 = 7.6$	H8	H5, H8, H9
C8	118.2	H8	6.82	dd	$J_1 = 7.6; J_2 = 7.0$	H7, H9	H9, H10
C9	127.3	H9	7.10	dd	$J_1 = 8.0; J_2 = 7.0$	H8, H10	H5, H7, H8, H10
C10	113.9	H10	6.61	d	$J_1 = 8.0$	H9	H7, H8, H9
C11	143.9	–	–	–	–	–	H1, H5, H7, H8, H9, H10
C12	141.2	–	–	–	–	–	H1, H13, H17
C13	127.6	H13	7.36	m	–	H14	–
C14	125.5	H14	7.36	m	–	H13, H15, H16	–
C15	126.6	H15	7.36	m	–	H14, H16	–
C16	125.5	H16	7.36	m	–	H14, H15, H17	–
C17	127.6	H17	7.36	m	–	H16	–

Table 2 Attribution of 1D and 2D NMR data for compound **6**

Attribution	δ_C (ppm)	HSQC	δ_H (ppm)	Multiplicity	J (Hz)	COSY	HMBC
C1	58.2	H1	3.74	d	$J_1 = 11.2$	H2	H2, H3', H3'', H5, H13, H17
C2	43.8	H2	2.40	dddd	$J_1 = 11.2; J_2 = 7.7; J_3 = 4.9;$ $J_4 = 2.1$	H1, H3', H3'' H5	H1, H3', H3'', H4', H4''
C3	29.7	H3'	1.95	dddd	$J_1 = 13.2; J_2 = 8.3; J_3 = 6.0;$ $J_4 = 2.1$	H2, H3'', H4', H4''	H2, H4', H4'', H5
		H3''	1.65	dddd	$J_1 = 13.2; J_2 = 9.2; J_3 = 7.7;$ $J_4 = 6.2$	H2, H3', H4', H4''	
C4	65.6	H4'	3.96	ddd	$J_1 = 8.8; J_2 = 8.3; J_3 = 6.2$	H3', H3'', H4''	H2, H3', H3''
		H4''	3.77	ddd	$J_1 = 9.2; J_2 = 8.8; J_3 = 6.0$	H3', H3'', H4'	
C5	76.6	H5	4.54	d	$J_1 = 4.9$	H2	H3'', H4', H4'', H7, H10
C6	120.5	–	–	–	–	–	H5, H7, H8, H9, H10
C7	131.6	H7	7.37	d	$J_1 = 7.0$	H8	H5, H8, H9, H10
C8	118.8	H8	6.73	dd	$J_1 = 8.3; J_2 = 7.7$	H7, H9	H7, H9, H10
C9	129.6	H9	7.06	dd	$J_1 = 8.3; J_2 = 7.0$	H8, H10	H1, H7, H8
C10	115.1	H10	6.56	d	$J_1 = 7.7$	H9	H7, H8, H9
C11	145.8	–	–	–	–	–	H1, H5, H7, H8, H9
C12	142.1	–	–	–	–	–	H1, H2, H13, H17
C13	129.1	H13	7.31	m	–	H14	–
C14	128.7	H14	7.31	m	–	H13, H15, H16	–

Table 2 continued

Attribution	δ_C (ppm)	HSQC	δ_H (ppm)	Multiplicity	J (Hz)	COSY	HMBC
C15	128.6	H15	7.31	m	–	H14, H16	–
C16	128.7	H16	7.31	m	–	H14, H15, H17	–
C17	129.1	H17	7.31	m	–	H16	–

ethyl acetate (10.0 mL). The organic layer was separated and washed with saturated sodium bicarbonate solution (3 × 10.0 mL), saturated brine (2 × 10.0 mL), and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was removed under vacuum, and the products were purified by column chromatography through silica gel using mainly a mixture of hexane and ethyl acetate (9.0:1.0) as eluent.

NMR spectra

For obtaining spectra the NMR 1D (^1H and ^{13}C) and 2D (COSY, HSQC and HMBC) of synthesized compounds, was used an equipment Bruker AVANCE DRX 500

spectrometer (5 mm z-gradient BBI probe) operating at 500.13 MHz (^1H) or 125.78 MHz (^{13}C), using as internal standard the tetramethylsilane (TMS), using CDCl_3 as solvent.

Computational calculations

The structure of tetrahydroquinolines derivatives studied was optimized with the chloroform solvent effect by IE-FPCM method on the level B3LYP with the set of functions of cc-pVDZ basis [39]. The chemical shifts were calibrated with values calculated to TMS, using the GIAO

Table 3 Attribution of 1D and 2D NMR data for compound 7

Attribution	δ_C (ppm)	HSQC	δ_H (ppm)	Multiplicity	J (Hz)	COSY	HMBC
C1	59.7	H1	4.69	d	$J_1 = 2.3$	H2	H2, H3', H3'', H6, H14, H18
C2	39.3	H2	2.16	dddd	$J_1 = 11.9; J_2 = 5.6; J_3 = 4.0; J_4 = 2.3$	H1, H3', H3'', H6	H1, H3', H3'', H4', H4'', H6
C3	25.8	H3'	1.46	m	–	H2, H3'', H4', H4''	H1, H2, H4', H4'', H5', H5''
		H3''	1.43	m	–	H2, H3', H4', H4'', H5'	
C4	18.4	H4'	1.55	m	–	H3', H3'', H4'', H5', H5''	H1, H2, H3', H3'', H5', H5'', H6
		H4''	1.31	dddd	$J_1 = 10.4; J_2 = 5.0; J_3 = 3.5; J_4 = 2.5$	H3', H3'', H4', H5''	
C5	61.0	H5'	3.58	dddd	$J_1 = 11.4; J_2 = 4.3; J_3 = 2.0; J_4 = 2.0$	H3'', H4', H4'', H5''	H2, H3', H4', H6
		H5''	3.43	td	$J_1 = 11.4; J_2 = 11.4; J_3 = 2.5$	H4', H4'', H5'	
C6	73.2	H6	5.33	d	$J_1 = 5.6$	H2	H1, H3', H5', H5'', H8, H9
C7	120.3	–	–	–	–	–	H6, H8, H9, H11
C8	129.2	H8	7.30	dd	$J_1 = 7.7; J_2 = 1.0$	H9, H10	H7, H9, H10, H11
C9	118.7	H9	6.79	ddd	$J_1 = 7.7; J_2 = 7.1; J_3 = 0.8$	H8, H10, H11	H8, H10, H11
C10	128.8	H10	7.09	ddd	$J_1 = 8.0; J_2 = 7.1; J_3 = 1.0$	H8, H9, H11	H8, H9, H11
C11	114.8	H11	6.60	dd	$J_1 = 8.0; J_2 = 0.8$	H9, H10	H8, H9, H10
C12	145.6	–	–	–	–	–	H1, H6, H8, H9, H10
C13	141.5	–	–	–	–	–	H1, H14, H18
C14	128.7	H14	7.40	m	–	H15, H16	–
C15	128.0	H15	7.40	m	–	H14, H16, H17	–
C16	127.2	H16	7.40	m	–	H14, H15, H17, H18	–
C17	127.9	H17	7.40	m	–	H15, H16, H18	–
C18	128.5	H18	7.40	m	–	H16, H17	–

Table 4 Attribution of 1D and 2D NMR data for compound **8**

Attribution	δ_C (ppm)	HSQC	δ_H (ppm)	Multiplicity	J (Hz)	COSY	HMBC
C1	55.2	H1	4.72	d	$J_1 = 10.9$	H2	H3', H3'', H6, H14, H18
C2	39.3	H2	2.11	ddt	$J_1 = 10.9; J_2 = 4.8, J_3 = 2.8;$ $J_4 = 2.8$	H1, H3', H3'', H6	H1, H3', H3'', H4', H4''
C3	24.5	H3'	1.65	ddt	$J_1 = 13.6; J_2 = 13.4; J_3 = 4.8;$ $J_4 = 4.8$	H2, H3'', H4', H4''	H2, H4', H4'', H5', H5''
		H3''	1.47	dtdd	$J_1 = 13.6; J_2 = 4.3; J_3 = 4.3;$ $J_4 = 2.8; J_5 = 2.3$	H2, H3', H4', H4'', H5'	
C4	22.4	H4'	1.84	tddd	$J_1 = 13.4; J_2 = 13.4; J_3 = 11.4,$ $J_6 = 4.3; J_5 = 2.3$	H3', H3'', H4'', H5', H5''	H1, H2, H3', H3'', H5', H5'', H6
		H4''	1.33	dddd	$J_1 = 13.4; J_2 = 4.8; J_3 = 4.3;$ $J_4 = 2.5$	H3', H3'', H4', H5''	
C5	69.0	H5'	4.10	ddt	$J_1 = 11.4; J_2 = 4.3; J_3 = 2.3;$ $J_4 = 2.3$	H3'', H4', H4'', H5''	H2, H3', H4'
		H5''	3.72	td	$J_1 = 11.4; J_2 = 11.4; J_3 = 2.5$	H4', H4'', H5'	
C6	74.9	H6	4.39	d	$J_1 = 2.8$	H2	H1, H3', H5', H5'', H8, H9
C7	121.0	–	–	–	–	–	H6, H9, H11
C8	131.3	H8	7.22	dd	$J_1 = 7.7; J_2 = 1.3$	H9, H10	H9, H10, H11
C9	117.9	H9	6.71	ddd	$J_1 = 7.7; J_2 = 7.3; J_3 = 0.7$	H8, H10, H11	H10, H11
C10	129.8	H10	7.09	ddd	$J_1 = 8.1; J_1 = 7.3; J_1 = 1.3$	H8, H9, H11	H8, H9
C11	114.5	H11	6.53	dd	$J_1 = 8.1; J_2 = 0.7$	H9, H10	H8, H9, H10
C12	145.1	–	–	–	–	–	H1, H6, H8, H9, H10
C13	142.7	–	–	–	–	–	H1, H2, H14, H18
C14	129.0	H14	7.37	m	–	H15, H16	–
C15	128.3	H15	7.37	m	–	H14, H16, H17	–
C16	128.2	H16	7.37	m	–	H14, H15, H17, H18	–
C17	128.3	H17	7.37	m	–	H15, H16, H18	–
C18	129.0	H18	7.37	m	–	H16, H17	–

method and same level of theory. All the calculations were made using the Gaussian09 program [40]. The graphics and the correlation coefficients between the theoretical and experimental data were obtained with the aid of the OriginTM program [41].

To analyze the ring conformation, the parameters were calculated using the standards of Cremer and Pople [42], for implementation CONFORM [43]. The input data was the same of calculated by GIAO level, without shifts, which caused an extrapolation of the data.

Results and discussion

The unequivocal assignment of all chemical shifts of carbons and hydrogens, and measured hydrogen coupling constants to the tetrahydroquinoline derivatives **5**, **6**, **7**, and **8**, are shown in Fig. 2 and Tables 1, 2, 3, and 4, respectively.

Through NMR analysis, it was possible to determinate all chemical shifts for carbons and hydrogens, and another important information obtained by NMR analysis was the determination of the relative stereochemistry of the hydrogens H1 and H2, by determination of its coupling constants. The *cis* adducts, compounds **5** and **7**, show smaller coupling constants ($J_{1/2} = 3.0$ and 2.3 Hz, respectively), typical for a *cis* conformation between this hydrogens. In *trans* adducts, compounds **6** and **8**, the coupling constants are significantly higher ($J_{1/2} = 11.2$ and 10.9 Hz, respectively), indicative of the *trans* orientation of H-1 and H-2.

To confirm the correct attribution of all chemical shifts obtained experimentally, a theoretical study was realized for calculation of all ¹H and ¹³C NMR chemical shifts of the tetrahydroquinoline derivatives studied. The structure of tetrahydroquinolines was initially optimized using B3LYP level of theory and with the basis set functions

cc-pVTZ as input, and the minimum energy obtained for all structures are shown in Fig. 3.

The optimized structures of the tetrahydroquinoline derivatives show that the pyran ring, in compounds **7** and **8**, take on twist-boat conformation, due to the rigidity of the quinolinic ring and the “*syn*” addition mechanism of the aza-Diels–Alder reaction, that occur on the multicomponent Povarov reaction. The bond length and the bond angles between the atoms oxygen and nitrogen obtained in calculated structures for compound **5** (Table 5), are similar with the experimental data values obtained through of X-ray crystallography [44], which proves that the theory utilized for the simulation of these compounds was adequate, and the data obtained are near of the real compounds. The calculated dihedral angles, between the hydrogens H2/H5 to compounds **5** and **7**, and H2/H6 to compounds **6** and **8**, near the 0° justified the values of coupling constant measured for this hydrogens, because they are in accordance to Karplus equations, that correlate

the relationship between the dihedral angle and the vicinal coupling constant ${}_3J$ [45–47] (Table 6).

About the ring conformation, in the calculated compounds **5** and **6**, the furan ring adopts a twist conformation with puckering parameters $q_2 = 20.875$ (3) Å and $\Phi_2 = 314.984$ (9)° for compound **5**, and $q_2 = 19.755$ (6) Å and $\Phi_2 = 164.92$ (1)° for molecule **6**; and the piperidine ring exists in a half-boat conformation for both structures [$\theta = 43.323$ (1)° and $\Phi = 240.046$ (1)° for compound **5**, and $Q = 5150.372$ (4) Å, $\theta = 136.774$ (1)° and $\Phi = 60.022$ (1)° for compound **6**]. For the calculated compounds **7** and **8**, the pyran rings adopts a half-boat conformation [$Q = 3990.713$ (4) Å, $\theta = 136.546$ (1)° and $\Phi = 59.574$ (1)° for compound **7**, and $Q = 3990.713$ (4) Å, $\theta = 136.546$ (1)° and $\Phi = 59.574$ (1)° for compound **8**], like the piperidine rings for the same compounds [$Q = 1813.727$ (6) Å, $\theta = 136.396$ (1)° and $\Phi = 59.983$ (1)° for compound **7**, and $Q = 582.962$ (6) Å, $\theta = 44.159$ (1)° and $\Phi = 239.887$ (1)° for compound **8**].

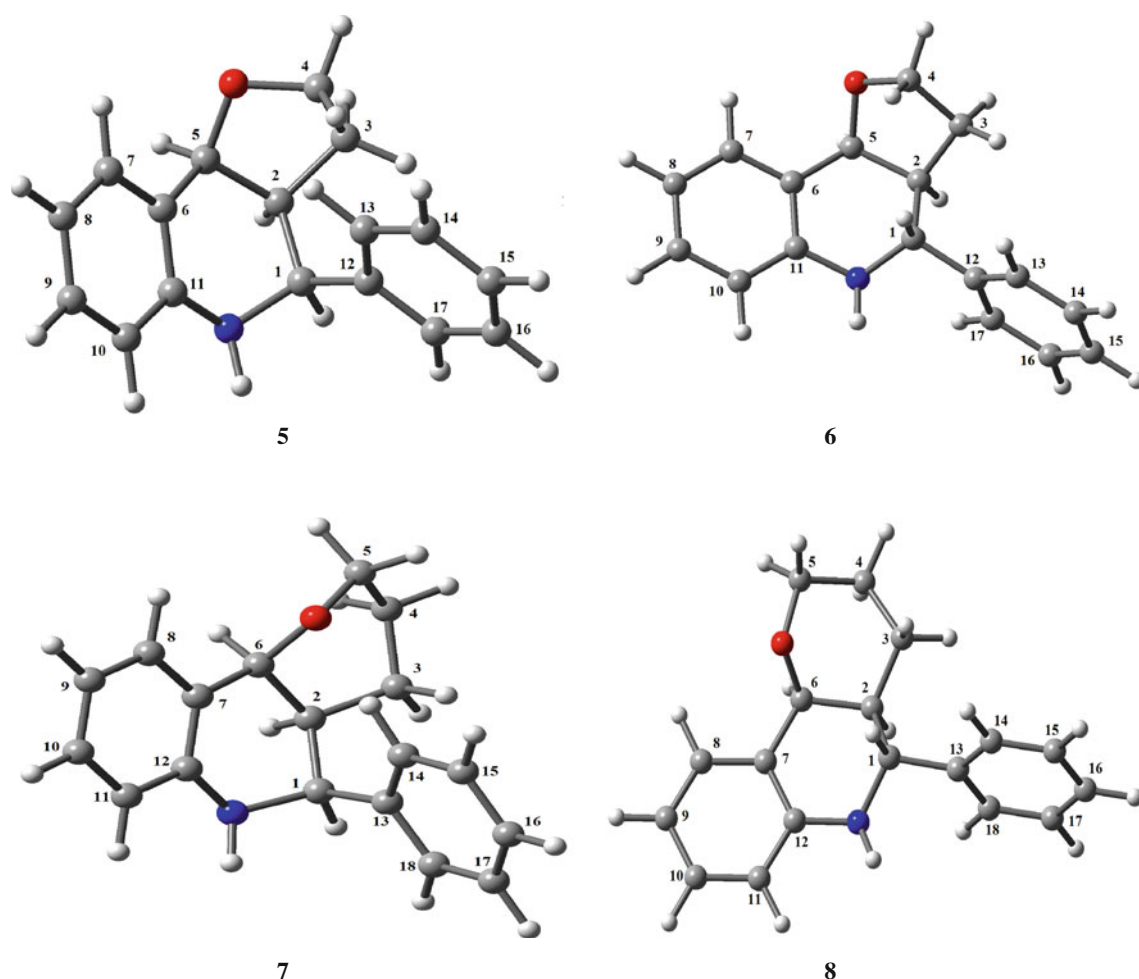


Fig. 3 Structure optimized for the tetrahydroquinoline derivatives

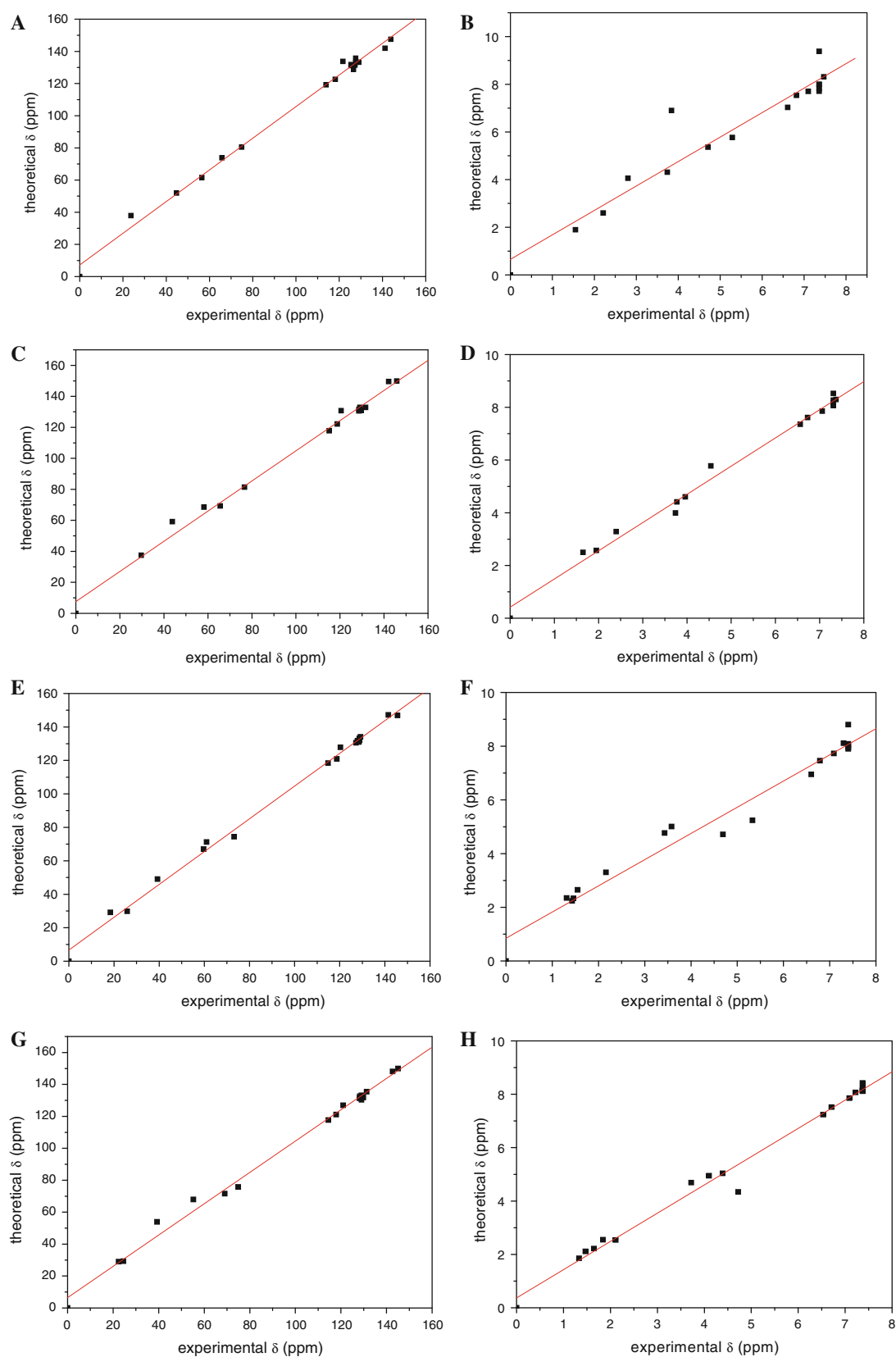


Fig. 4 Correlation graphics for: **a** (compound 5—NMR ^{13}C); **b** (compound 5—NMR ^1H); **c** (compound 6—NMR ^{13}C); **d** (compound 6—NMR ^1H); **e** (compound 7—NMR ^{13}C); **f** (compound 7—NMR ^1H); **g** (compound 8—NMR ^{13}C); **h** (compound 8—NMR ^1H)

Table 5 Calculated and experimental bond length (Å) and bond angle (°) for the tetrahydroquinoline derivatives

Compound	Bond	Calculated bond length (Å)	Experimental bond length (Å)*		Calculated bond angle (°)	Experimental bond angle (°)*
5	O–C ₄	1.42	1.425	C ₄ –O ₅ –C ₅	108.15	107.84
	O–C ₅	1.44	1.429			
	N–C ₁	1.47	1.457	C ₁ –N ₅ –C ₁₁	114.92	120.02
	N–C ₁₁	1.40	1.386			
6	O–C ₄	1.42	–	C ₄ –O ₆ –C ₅	108.15	–
	O–C ₅	1.44	–			–
	N–C ₁	1.47	–	C ₁ –N ₆ –C ₁₁	114.92	–
	N–C ₁₁	1.40	–			–
7	O7–C ₅	1.43	–	C ₅ –O ₇ –C ₆	112.48	–
	O7–C ₆	1.44	–			–
	N7–C ₁	1.47	–	C ₁ –N ₇ –C ₁₂	118.20	–
	N7–C ₁₂	1.40	–			–
8	O–C ₅	1.43	–	C ₅ –O ₈ –C ₆	111.90	–
	O–C ₆	1.43	–			–
	N–C ₁	1.46	–	C ₁ –N ₈ –C ₁₂	116.92	–
	N–C ₁₂	1.40	–			–

* Ref [44]

Table 6 Calculated dihedral angle for the tetrahydroquinoline derivatives

Compound	Hydrogens	Diedral angle (°)	J_{exp} (Hz)
5	H1/H2	26.0	3.0
	H2/H5	–10.1	8.0
6	H1/H2	166.2	11.2
	H2/H5	–10.1	7.7
7	H1/H2	46.5	2.3
	H2/H6	–27.7	5.6
8	H1/H2	–180.0	10.9
	H2/H6	–34.1	2.8

The calculated NMR shielding tensors were converted into chemical shifts, considering the isotropic values of the shielding tensors of ¹H and ¹³C of TMS ($\delta_C = 196.70$ and $\delta_H = 32.23$), calculated at the same levels of theory. The values obtained from chemical shifts for the four structures are shown in Tables 7, 8, 9, and 10.

Analyzing the Tables 7, 8, 9, and 10, it is verified that there is a good agreement between experimental and theoretical data, thus, the theoretical level utilized for the simulation of the compounds was appropriate, and provided us a more precise analysis in relation to the chemical shifts. However, a comparison between experimental and theoretical data was realized from the graphics (Fig. 4) and correlation coefficients (Table 11) to confirm a good correlation existing between the two methods utilized.

Table 7 Theoretical and experimental ¹H and ¹³C chemical shifts (ppm) for compound 5

C	δ_C^a	δ_C^b	H	δ_H^a	δ_H^b
1	56.5	61.54	1	4.71	5.36
2	44.8	51.90	2	2.80	4.05
3	23.7	37.93	3'	2.21	2.60
			3''	1.55	1.89
4	65.8	73.82	4'	3.84	6.89
			4''	3.74	4.31
5	74.9	80.45	5	5.29	5.76
6	121.7	133.75	–	–	–
7	129.1	133.21	7	7.47	8.31
8	118.2	122.61	8	6.82	7.53
9	127.3	131.40	9	7.10	7.69
10	113.9	119.19	10	6.61	7.02
11	143.9	147.52	–	–	–
12	141.2	141.94	–	–	–
13	127.6	135.70	13	7.36	9.38
14	125.5	131.13	14	7.36	7.71
15	126.6	128.79	15	7.36	7.99
16	125.5	131.80	16	7.36	7.98
17	127.6	133.21	17	7.36	7.82

^a Experimental values^b Theoretical values

The analysis of Fig. 4 and Table 11 allows us to confirm the excellent concordance between the results, since all the correlation coefficients are close to 1, which indicates that

Table 8 Theoretical and experimental ^1H and ^{13}C chemical shifts (ppm) for compound **6**

C	$\delta_{\text{C}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{C}}^{\text{b}}$	H	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{b}}$
1	58.2	68.50	1	3.74	3.99
2	43.8	59.22	2	2.40	3.28
3	29.7	37.48	3'	1.95	2.57
			3''	1.65	2.49
4	65.6	69.31	4'	3.96	4.60
			4''	3.77	4.41
5	76.6	81.44	5	4.54	5.78
6	120.5	130.72	–	–	–
7	131.6	132.84	7	7.37	8.29
8	118.8	122.14	8	6.73	7.61
9	129.6	130.84	9	7.06	7.85
10	115.1	117.80	10	6.56	7.35
11	145.8	149.87	–	–	–
12	142.1	149.55	–	–	–
13	129.1	132.77	13	7.31	8.52
14	128.7	131.29	14	7.31	8.26
15	128.6	130.61	15	7.31	8.17
16	128.7	131.49	16	7.31	8.12
17	129.1	132.74	17	7.31	8.06

^a Experimental values^b Theoretical values**Table 9** Theoretical and experimental ^1H and ^{13}C chemical shifts (ppm) for compound **7**

C	$\delta_{\text{C}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{C}}^{\text{b}}$	H	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{b}}$
1	59.7	67.04	1	4.69	4.71
2	39.3	49.09	2	2.16	3.30
3	25.8	29.80	3'	1.46	2.33
			3''	1.43	2.24
4	18.4	29.16	4'	1.55	2.65
			4''	1.31	2.34
5	61.0	71.25	5'	3.58	5.01
			5''	3.43	4.76
6	73.2	74.39	6	5.33	5.23
7	120.3	127.85	–	–	–
8	129.2	134.11	8	7.30	8.11
9	118.7	120.94	9	6.79	7.46
10	128.8	131.97	10	7.09	7.73
11	114.8	118.37	11	6.60	6.95
12	145.6	146.90	–	–	–
13	141.5	147.21	–	–	–
14	128.7	133.22	14	7.40	7.89
15	128.0	131.76	15	7.40	8.02
16	127.2	130.55	16	7.40	8.80

all the experimental data are in good agreement with the theoretical data, for both the chemical displacements (carbon and hydrogen).

Table 9 continued

C	$\delta_{\text{C}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{C}}^{\text{b}}$	H	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{b}}$
17	127.9	131.68	17	7.40	8.08
18	128.5	130.93	18	7.40	7.95

^a Experimental values^b Theoretical values**Table 10** Theoretical and experimental ^1H and ^{13}C chemical shifts (ppm) for compound **8**

C	$\delta_{\text{C}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{C}}^{\text{b}}$	H	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{b}}$
1	55.2	67.99	1	4.72	4.33
2	39.3	53.97	2	2.11	2.53
3	24.5	29.29	3'	1.84	2.11
			3''	1.33	1.85
4	22.4	28.99	4'	1.65	2.55
			4''	1.47	2.21
5	69.0	71.57	5'	4.10	4.94
			5''	3.72	4.69
6	74.9	75.75	6	4.39	5.03
7	121.0	126.96	–	–	–
8	131.3	135.46	8	7.22	8.06
9	117.9	121.10	9	6.71	7.51
10	129.8	131.82	10	7.09	7.85
11	114.5	117.71	11	6.53	7.23
12	145.1	149.97	–	–	–
13	142.7	148.11	–	–	–
14	129.0	133.11	14	7.37	8.42
15	128.3	132.60	15	7.37	8.22
16	128.2	131.30	16	7.37	8.15
17	128.3	131.48	17	7.37	8.11
18	129.0	130.41	18	7.37	8.11

^a Experimental values^b Theoretical values**Table 11** Correlation coefficient (*R*) for ^1H and ^{13}C chemical shifts

Compound	$R-^{13}\text{C}$	$R-^1\text{H}$
5	0.99682	0.96042
6	0.99610	0.99576
7	0.99794	0.98581
8	0.99706	0.99437

Therefore, we can to conclude that the theoretical level adopted in our studies to describe the structure of tetrahydroquinolines derivatives was appropriate, showing a good theoretical–experimental correlation, which helped us in the determining the structure of studied derivatives.

The correlation between the experimental and theoretical data show to be an excellent tool to help the structural elucidation and unequivocally attribution of all

NMR signals of tetrahydroquinolines studied. Other point to be detached in this work is that the values of NMR chemical displacement obtained with the theoretical level B3LYP/cc-pVDZ allows the association of a computational cost not so high and an accurate precision of results obtained.

Conclusion

Based on the results mentioned above, we can conclude that the theoretical data showed an excellent correlation with the experimental data and reinforce the structural elucidation and assignments of all NMR signals for Povarov adducts treated in this work. For these derivatives, the experimental analyses and the theoretical model adopted were sufficient to obtain a good description of its structures, and these results can be used to assign the structure of various others tetrahydroquinoline derivatives synthesized by Povarov reaction. The theory-level B3LYP/cc-pVDZ proved to be an effective model to perform the calculation of the chemical shift of ^1H and ^{13}C -NMR.

Acknowledgments The authors would like to thank Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Procs. N° 2010/18022-2; 2011/15186-7 and 2011/04006-8), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES), and Pró-Reitoria de Pesquisa da UNESP (PROPe-UNESP) for their financial support.

References

- Johnson JV, Rauckman BS, Baccanari DP (1989) *J Med Chem* 32:1942–1949
- Carling RW, Leeson PD, Moseley AM, Baker RA, Foster C, Grimwood S, Kemp JA, Marshall GR (1992) *J Med Chem* 35:1942–1953
- Lesson PD, Carling RW, Moore KW, Moseley AM, Smith JD, Stevenson G, Chan T, Baker R, Foster AC, Grimwood S, Kemp JA, Marshall GR, Hoogsteen K (1992) *J Med Chem* 35:1954–1968
- Carling RW, Leeson PD, Moseley AM, Smith JD, Saywell K, Trickbank MD, Kemp JA, Marshall GR, Foster AC (1993) *Bioorg Med Chem Lett* 3:65–70
- Ramesh M, Mohan PS, Shanmugan PA (1984) *Tetrahedron* 40:4041–4049
- Nesterova IN, Alekseeva LM, Golovira SM, Granik VG (1995) *Khim-Farm Zh* 29:31
- Yamada N, Kadowaki S, Takahashi K, Umezumi K (1992) *Biochem Pharmacol* 44:1211–1213
- Faber K, Stueckler H, Kappe T (1984) *Heterocycl Chem* 21:1177–1181
- Akhmed Khodzhaeva KS, Bessonova IA (1982) *Dokl Akad Nauk Uzh SSR* 34–36 (Russ.); (1983) *Chem Abstr* 98:83727q
- Mohammed EA (1994) *Chem Pap* 48:261–267
- Dumouchel S, Mongin F, Trecourt F (2003) *Tetrahedron Lett* 44:2033–2035
- Arisawa M, Theeraladanon C, Nishida A, Nakagawa M (2001) *Tetrahedron Lett* 42:8029–8033
- Cho CS, Kim JS, Oh BH, Kim TJ, Shim CS (2000) *Tetrahedron* 56:7747–7750
- Nedeltchev AK, Han H, Bhowmik PK (2010) *J Polym Sci A Polym Chem* 48:4611–4620
- Nedeltchev AK, Han H, Brownmik PK (2010) *Tetrahedron* 66:9319–9326
- da Silva BHST, Martins LM, da Silva-Filho LC (2012) *Synlett* 23:1973–1977
- Frenhe M, da Silva-Filho LC (2011) *Orbital Electronic J Chem* 3:1–14
- da Silva-Filho LC, Lacerda V Jr, Constantino MG, da Silva GVJ (2008) *Synthesis* 16:2527–2536
- Vicente-García E, Ramon R, Lavilla R (2011) *Synthesis* 14:2237–2246
- Vicente-García E, Ramon R, Preciado S, Lavilla R (2011) *Beil J Org Chem* 7:980–987
- Khan AT, Das DK, Khan M (2011) *Tetrahedron Lett* 51:4539–4542
- Smith CD, Gavriluk JI, Lough AJ, Batey RA (2010) *J Org Chem* 75:702–715
- Yu Y, Zhou J, Yao Z, Xu F, Shen Q (2010) *Heteroatom Chem* 21:351–354
- Vicente-García E, Catti F, Ramon R, Lavilla R (2010) *Org Lett* 12:860–863
- Bello D, Ramon R, Lavilla R (2010) *Curr Org Chem* 14:332–356
- Kouznetsov VV, Gómez CMM, Jaimés JHB (2010) *J Heterocyclic Chem* 47:1148–1152
- Guchait SK, Jadeja K, Madaan CA (2009) *Tetrahedron* 50:6861–6865
- Liu A, Dagousset G, Masson G, Reailleau P, Zhu J (2009) *J Am Chem Soc* 131:4598–4599
- Khadem S, Udachin KA, Enright GD, Prakesch M, Arya P (2009) *Tetrahedron Lett* 50:6661–6664
- Sass DC, Heleno VCG, Soares ACF, Lopes JLC, Constantino MG (2012) *J Mol Struct* 1008:24–28
- Sebastiani D, Parrinello M (2001) *J Phys Chem A* 105:1951–1958
- Agrawal PK (1992) *Phytochemistry* 31:3307–3330
- Abraham RJ (1999) *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* 35:85–152
- Salles RC, Lacerda V Jr, Barbosa LR, Ito FM, de Lima DP, dos Santos RB, Greco SJ, Neto AC, Castro EVR, Beatriz A (2012) *J Mol Struct* 1007:191–195
- Queiroz LHK Jr, Lacerda V Jr, dos Santos RB, Greco SJ, Neto AC, Castro EVR (2011) *Magn Reson Chem* 49:140–146
- Mauri F, Pfrommer BG, Louie SG (1996) *Phys Rev Lett* 77:5300–5303
- Dunning TH Jr (1989) *J Chem Phys* 90:1007–1023
- Cimino P, Gómez-Paloma L, Duca D, Riccio R, Bifulco G (2004) *Mag Reson Chem* 42:S26–S33
- Becke AD (1997) *J Chem Phys* 107:8554–8560
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr. JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas

- Ö, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2009). In: Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009
41. OriginPro 8.0 (1991–2012). In: OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA
42. Cremer D, Pople JA (1975) *J Am Chem Soc* 6:1354–1358
43. Iulek J, Zukerman-Schpector J (1997) *Quim Nova* 20:433–434
44. Ravikumar K, Sridhar B, Mahesh M, Narayana Reddy VV (2006) *Acta Cryst E*62:o542–o544
45. Karplus M, Anderson DH (1959) *J Chem Phys* 30:6–10
46. Karplus M (1959) *J Chem Phys* 30:11–15
47. Karplus M (1963) *J Am Chem Soc* 85:2870–2871