



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO
DE MESQUITA FILHO**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA
DOS MATERIAIS - PPGCM**

ANA PAULA DA ROCHA PISSURNO

ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE LACTONAS QUINOLÍNICAS

ILHA SOLTEIRA

2017

ANA PAULA DA ROCHA PISSURNO

ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE LACTONAS QUINOLÍNICAS

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do título de mestre em Ciência dos
Materiais, junto ao Programa de Pós-graduação em
Ciência dos Materiais (PPGCM) da Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Orientadora: Profa. Dra. Rosangela da Silva de Laurentiz

ILHA SOLTEIRA

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Desenvolvido pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

P678e Pissurno, Ana Paula da Rocha.
Estudo sobre a síntese de lactonas quinolínicas / Ana Paula da Rocha
Pissurno. -- Ilha Solteira: [s.n.], 2017
162 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira. Área de conhecimento: Química dos Materiais, 2017

Orientador: Rosângela da Silva de Laurentiz
Inclui bibliografia

1. Micro-ondas. 2. Compostos quinolínicos e dihidroquinolínicos. 3. Anilinolactonas. 4. Lignanas.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Estudo sobre a síntese de lactonas quinolínicas

AUTORA: ANA PAULA DA ROCHA PISSURNO

ORIENTADORA: ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ

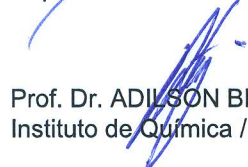
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA DOS MATERIAIS, área: QUÍMICA DOS MATERIAIS pela Comissão Examinadora:



Profa. Dra. ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira



Prof. Dr. JEAN RICHARD DASNOY MARINHO
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira



Prof. Dr. ADILSON BEATRIZ
Instituto de Química / Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Ilha Solteira, 09 de maio de 2017

DEDICATÓRIA

À Deus, por ser extremamente paciente e piedoso comigo...
Ao meu esposo Vinicius que foi companheiro em todas as horas...

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo dom da vida e saúde.

À Profa. Dra. Rosangela da Silva de Laurentiz, pelo companheirismo e amizade, pela troca de conhecimento, incentivo e paciência.

Ao meu esposo por todo apoio e cumplicidade, sem ele não teria conseguido.

Aos meus sogros Zózimo e Neusa, pela acolhida, auxílio e cuidado por todo esse período.

Aos meus pais Ana e João que mesmo distantes fazem parte desta conquista.

Aos amigos e colegas de laboratório Will, Regi, Fê, Rodolfo e Aline, pela força e pela vibração em relação a esta jornada.

À CAPES pela bolsa concedida.

À Fapesp (projeto 2014/07493-5) pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento do trabalho

EPÍGRAFE

“Por não saber que era impossível
Ele foi lá e fez.”

Jean Cocteau

RESUMO

Compostos contendo o núcleo quinolínico apresentam inúmeras propriedades biológicas e estão presentes em muitos fármacos utilizados atualmente contra malária, doenças coronárias e alergias. Existem inúmeras rotas sintéticas para a obtenção de derivados de quinolinas, entretanto, muitas delas são limitadas pelos materiais de partida utilizados e outras não se aplicam, por exemplo, à síntese dos compostos alvos desse trabalho que são lactonas quinolínicas, análogas a lignanas biologicamente ativas. Desta forma, o presente trabalho teve por objetivo propor uma rota sintética mais efetiva para a obtenção de lactonas quinolínicas através do uso de micro-ondas (MO), solventes e reagentes mais adequados reduzindo o tempo de reação e aumentando o rendimento do produto final. Inicialmente foi realizada a síntese dos intermediários anilinolactonas pela reação assistida por micro-ondas entre ácido tetrônico e anilinas. Os produtos foram obtidos após 40 minutos de reação com rendimentos variando de 74 a 98%. Para a obtenção de diferentes lactonas quinolínicas foi realizada a reação entre as várias anilinolactonas e aldeídos aromáticos contendo grupos sacadores e doadores de elétrons. As lactonas quinolínicas foram obtidas com 60 a 97% de rendimento como único produto. Foi testada também a reação para a obtenção de lactonas dihidroquinolínicas pela reação entre anilinolactonas e aldeídos aromáticos em HCl concentrado. A partir dessa rota foram obtidas as lactonas dihidroquinolínicas como produtos principais em rendimentos variando de 55 a 85%. Nessas condições quando a reação é realizada sob aquecimento por MO ocorre a formação de mistura das lactonas quinolínicas e dihidroquinolínicas em proporções próximas a 1:1. Os produtos obtidos foram isolados e suas estruturas foram confirmadas por RMN de ^1H e ^{13}C .

Palavras chave: micro-ondas, compostos quinolínicos e dihidroquinolínicos, anilinolactonas, lignanas.

ABSTRACT

Compounds containing the quinoline nucleus have numerous biological properties and are present in many currently used drugs against malaria, coronary diseases and allergies. There are numerous synthetic routes for obtaining quinolines derivatives, however, many of them are limited by the starting materials used and others do not apply, for example to synthesis of the compounds of this work which are quinolinic lactones, analogous to biologically active lignans. The present work propose a more effective synthetic route to obtain quinolinic lactones through the use of microwaves (MW), solvents and reagents more suitable reducing the reaction time and increasing the yield of the final product. Initially the synthesis of the anilinolactones intermediates was carried out by the microwave-assisted reaction between tetronic acid and anilines. The products were obtained after 40 minutes of reaction with yields ranging from 74 to 98%. To obtain different quinolinic lactones the reaction between various anilinolactones and aromatic aldehydes containing electron-donating or electron-withdrawing substituents. The quinolinic lactones were obtained in 60 to 97% yield as the sole product. The reaction for the preparation of dihydroquinolinic lactones by the reaction between anilinolactones and aromatic aldehydes in concentrated HCl was also tested. From this route, the dihydroquinolinic lactones were obtained, as main products, in yields ranging from 55 to 85%. Under these conditions when the reaction is carried out under heating by WM, the formation of a mixture of the quinolinic and dihydroquinolinic lactones in proportions close to 1:1 occurs. The obtained products were isolated and had their structures confirmed by ^1H and ^{13}C NMR.

Keywords: microwave, quinolinic and dihydroquinolinic compounds, anilinolactones, lignans.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fármacos heterocíclicos contendo o núcleo quinolínico e suas aplicações.....	14
Figura 2	Esqueleto geral das lignanas ariltetralínicas e arilnaftalênicas e de seus derivados quinolinicos.....	20
Figura 3	Espectro de RMN de ^1H do composto 3a	43
Figura 4	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3a	45
Figura 5	Espectro de RMN DEPT do composto 3a	46
Figura 6	Espectro de RMN de ^1H do composto 5aa	51
Figura 7	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5aa	52
Figura 8	Espectro de RMN DEPT-135 do composto 5aa	53
Figura 9	Espectros de absorção dos compostos 5aa-ai que contém 2 grupos metoxi.....	59
Figura 10	Espectros de absorção dos compostos 5ba- bi que contém os grupos hidroxí e metoxi.....	60
Figura 11	Espectros de absorção dos compostos 5af-5ef	61

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Reação de Skraup para obtenção da quinolina	15
Esquema 2	Síntese de 2,4 difenil quinolinas substituídas.....	15
Esquema 3	Síntese de derivados de tetrahydroquinolinas.....	15
Esquema 4	Rota para obtenção de derivado quinolinico catalisada por paládio.....	16
Esquema 5	Síntese de quinolinas substituídas via reação de Friedländer.....	17
Esquema 6	Síntese da 6-hidroxiquinolina.....	18
Esquema 7	Síntese de quinolinas via reação tri-componente assistida por MO.....	18
Esquema 8	Síntese de pirrol quinolinas assistida por MO.....	19
Esquema 9	Síntese de derivados quinolínicos por reação one-pot assistida por MO.	19
Esquema 10	Proposta de mecanismo de reação para a obtenção da anilinolactona 3..	43
Esquema 11	Reações para a obtenção da lactona quinolínica 5aa	48
Esquema 12	Proposta de mecanismo de reação para obtenção das lactonas quinolínicas.....	55
Esquema 13	Reação entre anilinolactonas 3 e aldeídos aromáticos 4 em HCl concentrado	56
Esquema 14	Proposta de mecanismo para a obtenção de 5 e 7 na ausência de <i>p</i> -cloranil.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Condições para otimização da reação de obtenção da anilinolactona 3a	41
Tabela 2	Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3a em DMSO (d_6).....	44
Tabela 3	Resultados das reações de obtenção das anilinolactonas 3a-i	47
Tabela 4	Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 5aa em DMSO (d_6).....	49
Tabela 5	Resultado das reações para obtenção das lactonas quinolínicas 5 utilizando a condição reacional 1.....	54
Tabela 6	Resultado das reações entre 3 e 4 usando HCl concentrado a temperatura ambiente e com aquecimento por MO.....	57

LISTA DE ABREVIÇÕES

arom	Aromático
BB	Broad Band
[Bmin]BF ₄	Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética de Carbono 13
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO-d ₆	Dimetilsufóxido Deuterado
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Próton
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
MO	Micro-ondas
OLED	Dispositivos Orgânicos Emissores de Luz
ppm	Parte por Milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TFA	Ácido Trifluoracético
UV	Ultravioleta
YbCl ₃	Cloreto de Itérbio

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1. Compostos quinolínicos.....	14
2.2. Síntese de quinolinas em reações assistidas por micro-ondas (MO).....	16
3. OBJETIVOS	22
4. EXPERIMENTAL	23
4.1-Equipamentos e reagentes.....	23
4.2- Sínteses.....	24
4.2.1. Reação de otimização para a obtenção das anilinolactonas 3	24
4.2.1.1- Dados de caracterização do composto 3a	25
4.2.2. Síntese das anilinolactonas 3a-i	25
4.2.2.1- Dados de caracterização dos compostos 3b-i	26
4.2.3- Síntese dos lactonas quinolinicas 5 e dihidroquinolinicas 6	29
4.2.3.1- Dados de caracterização dos compostos de esqueleto químico 5 e 6	30
5- RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1. Síntese de anilinolactonas 3a-i	40
5.2. Síntese das lactonas quinolínicas 5 e dihidroquinolinicas 6	48
6- CONCLUSÕES	62
7- REFERÊNCIAS	63
ANEXO 1 - Espectros de RMN compostos 3b-3i	68
ANEXO 2 - Espectros de RMN dos compostos 5 e 6	93

1.INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos são definidos como ciclos que possuem em suas estruturas ao menos um heteroátomo, sendo os mais comuns o nitrogênio, enxofre e oxigênio.¹ Esta classe de composto, de ocorrência natural ou sintética, apresenta diversas aplicações, desde a participação na biossíntese de proteínas, componentes de materiais fotográficos, materiais fluorescentes e principalmente como fármacos. Cerca de 65% dos fármacos usados atualmente em tratamentos são compostos heterocíclicos, sendo 95% nitrogenados e 25% contendo enxofre em sua composição.^{1,2}

Os compostos heterocíclicos contendo nitrogênio são alvos de estudos de vários grupos de pesquisa para o desenvolvimento de novas drogas, devido à grande variedade de propriedades biológicas que apresentam tais como atividade anticâncer, antialérgica, antimalárica, entre outras.^{3,4} Dentre os compostos heterocíclicos aqueles que possuem o núcleo quinolínic tem merecido grande destaque como a quinina e seus derivados que apresentam propriedades antimaláricas, antialérgicas, vasodilatadora entre outras (Figura 1).⁵⁻⁸

A literatura apresenta várias rotas sintéticas para a obtenção do núcleo quinolínic, entretanto, muitas delas exigem condições reacionais que envolvem o uso de solventes caros e tóxicos, processo em muitas etapas e baixos rendimentos, o que inviabiliza a obtenção em quantidade e variedade estrutural necessárias para a realização de ensaios biológicos.^{9,10}

Desta forma, novas rotas sintéticas mais eficientes ou a adequação de rotas já existentes aos princípios da Química Verde são necessárias para a obtenção desses compostos de forma mais rápida, em quantidade e variedade estrutural agilizando o

processo de avaliação biológica contribuindo de forma mais efetiva no desenvolvimento de novas drogas para as mais diversas enfermidades¹¹.

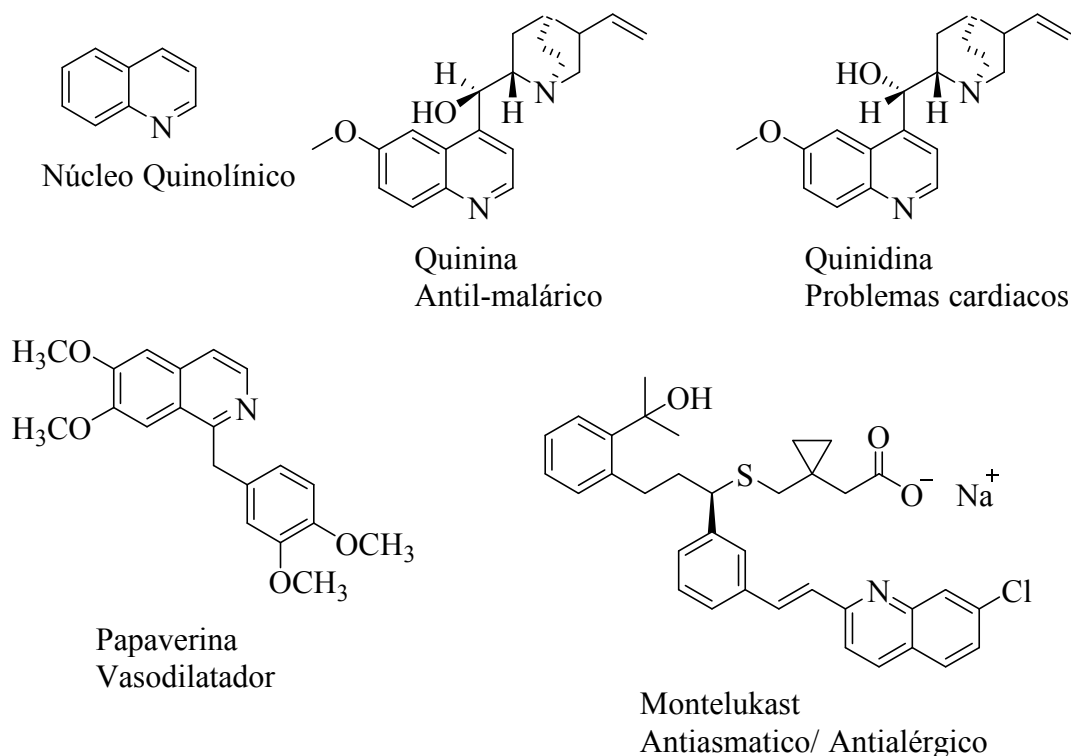


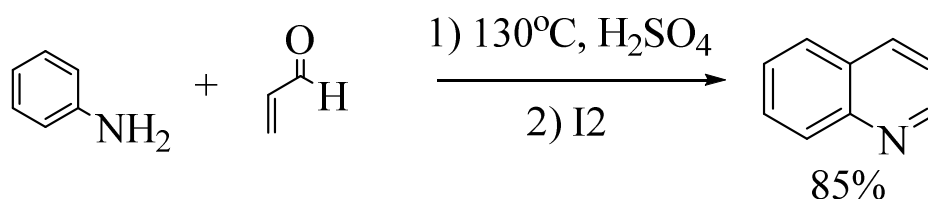
Figura 1. Fármacos heterocíclicos contendo o núcleo quinolínico e suas aplicações

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Compostos quinolínicos

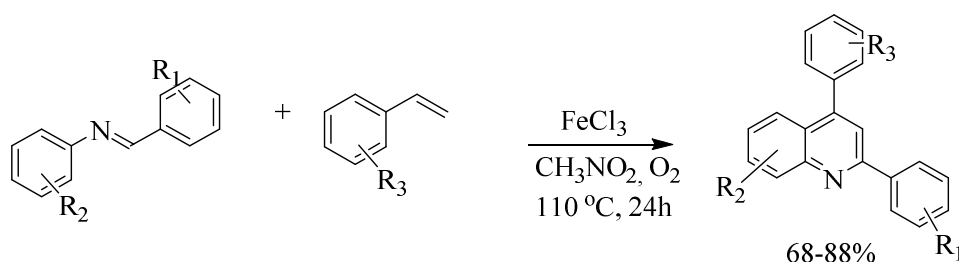
O núcleo quinolínico está presente em uma grande quantidade de produtos naturais e é responsável pela atividade apresentada por muitos fármacos como a quinina e quinidina (Figura 1), por isso vem sendo alvo de estudo de muitos grupos de pesquisa.^{12,13}

Um grande número de rotas sintéticas para a obtenção de compostos contendo o núcleo quinolínico são descritas na literatura^{6,12-25} sendo uma das mais conhecidas a reação de Skraup para a obtenção da quinolina (Esquema 1).¹²



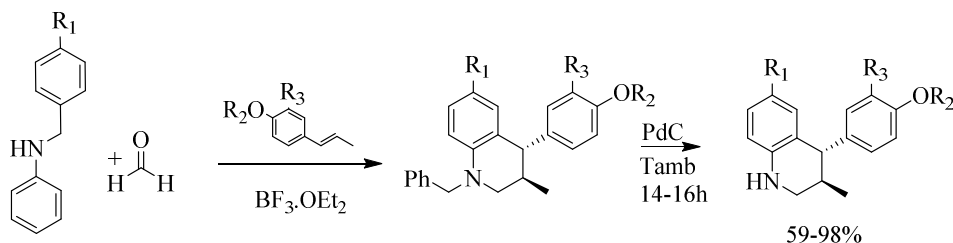
Esquema 1. Reação de Skraup para obtenção da quinolina

Outra metodologia para a obtenção de quinolinas substituídas foi descrita por Gandeepan (2014)¹³, através da reação de uma anilina benzílica com estireno. Os compostos obtidos foram avaliados biologicamente e apresentaram propriedades anticâncer e antimaláricas (Esquema 2), no entanto, a rota proposta apresentou tempo reacional extremamente elevado.



Esquema 2- Síntese de 2,4 difenil quinolinas substituídas

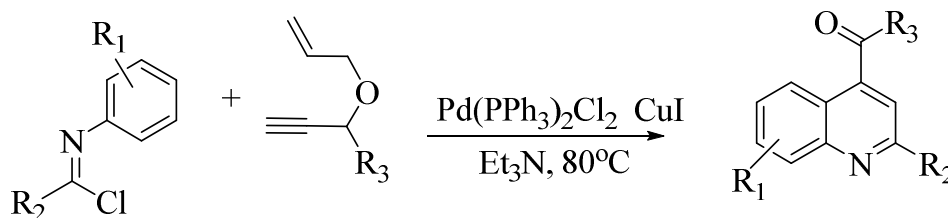
Ao sintetizar dois compostos derivados de tetrahydroquinolinas, Bohórquez (2015)¹⁴ utilizou-se de uma rota simples e eficiente, porém apresenta um tempo de reação elevado e materiais de partida com pouca variação estrutural (Esquema 3) o que dificulta sua obtenção para ensaios biológicos.



Esquema 3- Síntese de derivados de tetrahydroquinolinas

Gao et.al. (2010)⁶, descreveu em seu trabalho a obtenção de derivados quinolinicos que apresenta elevado potencial antimalárico, a partir de uma reação

catalisada por paládio (Esquema 4), porém utiliza produtos com potencial agressivo ao meio ambiente como o CuI, além de elevado tempo reacional, o que vai na contramão dos princípios da Química Verde.



Esquema 4. Rota para obtenção de derivado quinolinico catalisada por paládio.

Por todas as propriedades biológicas e aplicações como fármacos, os compostos quinolínicos são constantemente alvos no desenvolvimento de novas drogas e, por isso, novas alternativas de síntese tornam-se cada vez mais necessárias¹⁵, no intuito de se desenvolver rotas rápidas e eficientes que possam ser facilmente reproduzidas pela indústria farmacêutica, se necessário.

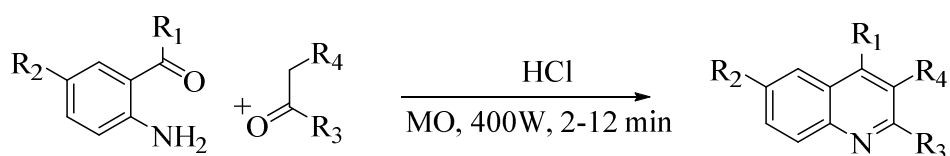
2.2. Síntese de quinolinas em reações assistidas por micro-ondas (MO)

Apesar de existirem várias rotas sintéticas para a obtenção do núcleo quinolínico muitas delas envolvem muitas etapas reacionais, reagentes pouco usuais e rendimentos nem sempre satisfatório, portanto novas alternativas de síntese se tornam cada vez mais importantes na obtenção desses derivados. Uma das novas estratégias para a otimização de rotas sintéticas vem sendo o uso de Micro-ondas (MO) como forma de melhorar o rendimento dos produtos e diminuir o tempo reacional^{16, 17}.

O aquecimento por MO se inicia do interior do frasco de reação para fora, o que garante uma maior uniformidade no aquecimento e evita o aparecimento de “hot spots”¹⁸,

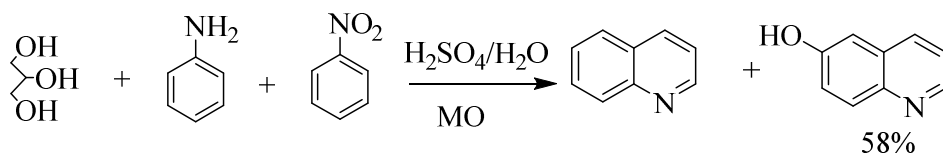
podendo reduzir o tempo de reação de dias e horas em minutos, além de ser considerada uma técnica limpa, que atende aos princípios da Química Verde ^{19,20}.

Um exemplo claro das vantagens do uso de MO é ilustrado pela obtenção de quinolinas substituídas utilizando 2-aminobenzofenonas e compostos carbonílicos ³ a partir da reação de Friedländer (Esquema 5). Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de 50 a 89%, reduzindo significativamente o tempo de reação em comparação ao aquecimento convencional, que foi em média de 6 horas a 100 °C. Entretanto, essa síntese se limita a um pequeno número de 2-aminobenzofenonas comerciais, pois a síntese desses compostos variando os grupos R₁ e R₂ não fornece rendimentos satisfatórios.³



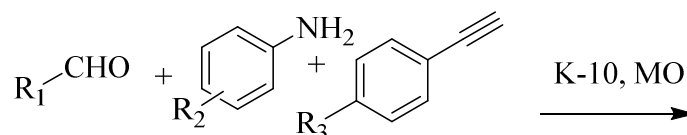
Esquema 5. Síntese de quinolinas substituídas via reação de Friedländer

Saggadi et. al. (2014)²¹ baseado na reação de Skraup, propôs uma rota sintética para a obtenção da 6-hidroxiquinolina, utilizando glicerol, anilina e nitrobenzeno, em reação assistida por MO (Esquema 6). A síntese proposta atende aos critérios de Química Verde, porém apresenta a desvantagem da formação de quinolina além da 6-hidroxiquinolina. A mesma reação sem a anilina forneceu a hidroxiquinolina em rendimento 77%.²¹



Esquema 6. Síntese da 6-hidroxiquinolina

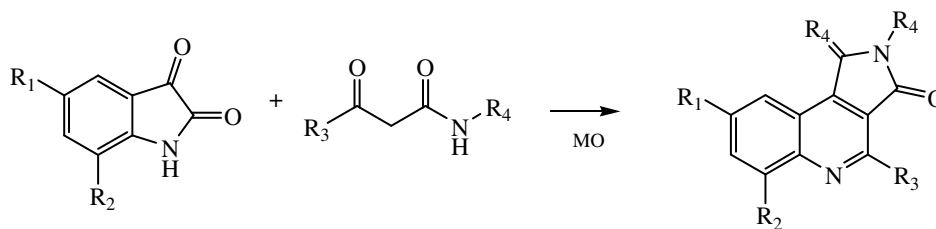
Derivados de quinolinas também foram sintetizados com excelentes rendimentos a partir da reação com fenilacetilenos, aldeídos e anilinas usando MO e montmorilonita (K10) como catalisador (Esquema 7). Essa síntese apesar de eficiente se restringe aos poucos fenilacetilenos disponíveis comercialmente.²²



Esquema 7. Síntese de quinolinas via reação tri-componente assistida por MO

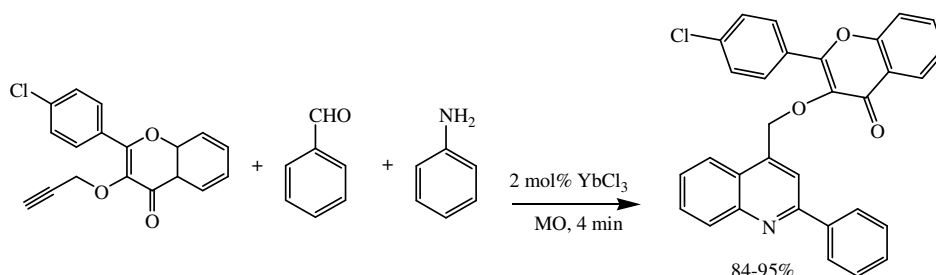
Cho (2014) utilizou esta mesma reação para síntese de derivados difenil-quinolínicos, utilizando o aquecimento convencional e o assistido por micro-ondas para observar a influência do método no rendimento e no tempo reacional. Com MO o tempo de reação foi de 30 minutos com um rendimento médio de 90%, enquanto o aquecimento convencional obteve rendimento superior a 95%, porém tempo reacional variando de 18 a 20 horas.²³

Derivados quinolínicos contendo o anel pirrol foram obtidos pela reação entre indol e uma butanamida (Esquema 8).²⁴ Os compostos foram obtidos em rendimentos de 5-40%, entretanto, quando essa reação foi submetida a irradiação por MO utilizando tolueno e o aditivo [Bmin]BF₄ os rendimentos foram de até 90%.²⁴



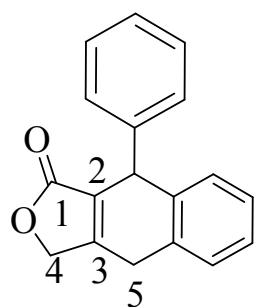
Esquema 8. Síntese de pirróis quinolínicos assistida por MO

Kumar et. al. (2015)²⁵, propuseram a síntese de derivados quinolínicos a partir da reação entre anilina, benzaldeídos e uma cromona, através de uma reação *one-pot*, assistida por MO e catalisada por YbCl₃ (Esquema 9). A reação apresentou um rendimento excelente, porém foi observado que a reação não ocorre na ausência do catalisador, e que abaixo da concentração citada o rendimento alcançado é de 74%. Na reação realizada por aquecimento convencional os rendimentos variaram de 5 a 85 % em tempo reacional em média de 55 min.²⁵

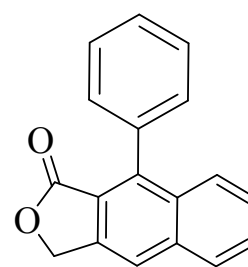


Esquema 9. Síntese de derivados quinolínicos por reação *one-pot* assistida por MO

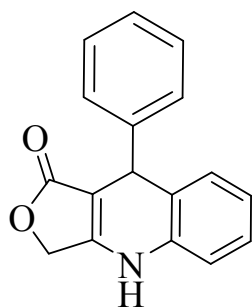
Apesar da literatura apresentar inúmeras rotas sintéticas para a obtenção de derivados quinolínicos são poucas as publicações sobre a introdução de um anel latônico na posição 2,3 do anel quinolínico gerando lactonas quinolinicas que são uma mistura de duas importantes classes de produtos naturais: quinolínicos e lignanas arilnaftalênicas (Figura 2).²⁶⁻³⁰



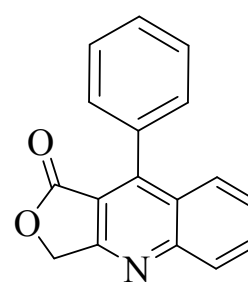
Ariltetralínicas



Arilnaftalênicas



Lactona 1,4-dihidroquinolínica



Lactona quinolínica

Figura 2. Esqueleto geral das lignanas ariltetralínicas e arilnaftalênicas e de seus derivados quinolínicos

Produtos naturais contendo o núcleo quinolínico apresentam vasta aplicação biológica¹⁵ assim como as lignanas³¹⁻³³, cujas propriedades biológicas estão intrinsecamente relacionadas com a estereoquímica, o nível de oxidação e natureza dos substituintes nos anéis aromáticos^{34,35}, sendo as ariltetralínicas e as arilnaftalênicas as principais classes de lignanas com atividade anti-câncer.³⁶⁻⁴¹

O estudo sobre a modificação estrutural de produtos naturais biologicamente ativos e estudos de relação estrutura atividade é de extrema importância no desenvolvimento de novas drogas. Morfina, ácido salicílico, podofilotoxina e quinina são exemplos clássicos na literatura de produtos naturais que sofreram modificações estruturais e forneceram derivados ainda mais potentes e menos tóxicos.^{31,34,35}

Portanto, a substituição de C5 por N no esqueleto das lignanas arilnaftalênicas e ariltetralínicas podem fornecer derivados ainda mais potentes Apesar de estarem

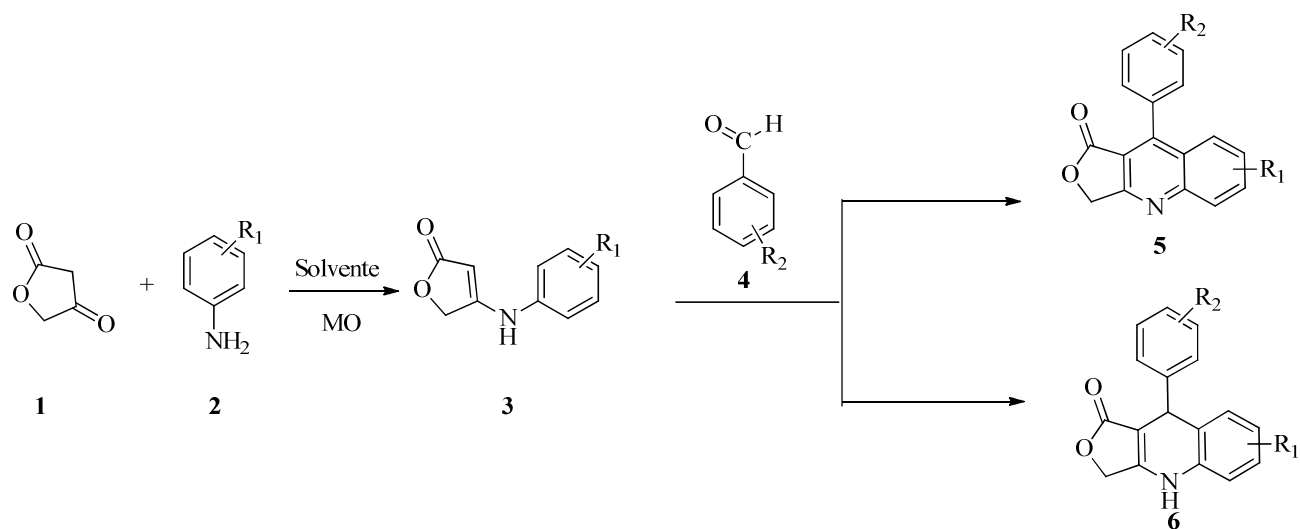
próximos na tabela periódica e serem ametais, carbono e nitrogênio possuem propriedades químicas bastante diferentes, portanto a troca de C por N pode gerar surpresas em relação não só a propriedades biológicas, mas também em relação às propriedades físicas e, portanto, diferentes aplicações para esses compostos⁴².

As anilinolactonas são intermediários sintéticos que podem ser utilizados para a síntese de inúmeras moléculas principalmente moléculas de interesse biológico. A presença do nitrogênio na cadeia carbônica aliada à versatilidade da função lactona em sofrer modificação estrutural possibilita a obtenção não só de compostos quinolínicos, mas também de compostos com diferentes funções orgânicas, tais como dióis pela redução do anel lactônico, furano pela oxidação do diol, lactol pela redução da carbonila do anel lactônico, sais de quinolina, amidas e cetais que podem contribuir na busca por moléculas alvo para o desenvolvimento de novas drogas⁴³⁻⁴⁵.

Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi propor uma rota sintética para a obtenção dos lactonas quinolínicas, análogas de lignanas naturais, de forma mais rápida e eficiente favorecendo assim o processo de avaliação biológica dos produtos obtidos e outras possíveis aplicações.

3. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi sintetizar lactonas quinolínicas **5** e diidroquinolínicas **6** a partir de anilinolactonas **3** e aldeídos aromáticos contendo diferentes substituintes nos anéis aromáticos



4. EXPERIMENTAL

4.1-Equipamentos e reagentes

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos de fontes comerciais (Alfa Aesar, Sigma-Aldrich, Synth) e usados sem purificação adicional. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada utilizando placas de sílica gel Merck 60 F₂₅₄ e visualizada por detecção por UV com auxílio de uma lanterna de emissão de radiação UV 254 nm e 365 nm BOITTON ou por revelação com solução de vanilina sulfúrica seguida de aquecimento. As reações foram realizadas utilizando-se agitadores magnéticos Marconi modelo MA 085.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN de ¹H e ¹³C, 400MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX-400, alocado no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (USP). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm), nos espectros de ¹H são colocados entre parênteses a multiplicidade (s=singlete, d= duplete, dd= duplo duplete, m= multiplete, etc). O número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz). Para as análises de RMN foram utilizados como padrões internos o DMSO-d₆ e CDCl₃.

Todas as reações utilizando irradiação por MO foram realizadas em um reator DISCOVER "REFLUX", CEM Corporation com potência máxima de 300W, o solvente das reações foi removido em rotaevaporador BUCHI, modelo R210, acoplado a bomba de vácuo Brinkmann, modelo B-169. Todos os pontos de fusão foram realizados no equipamento Fisatom modelo 431, com temperatura máxima de 300 °C. Todos esses equipamentos se encontram alocados no Laboratório de Síntese Orgânica localizado no

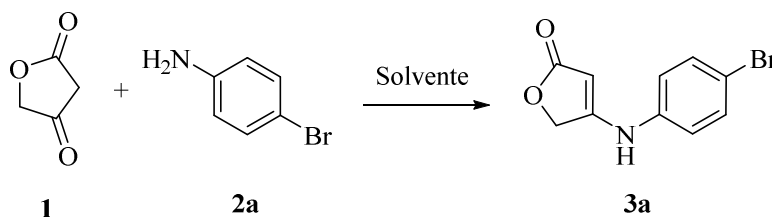
Departamento de Física e Química da Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira (FEIS-UNESP).

A numeração dos átomos de carbono das estruturas descritas neste trabalho, não obedeceu às regras da IUPAC, sendo utilizada apenas para facilitar a atribuição de sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Na identificação dos compostos sintetizados de estrutura **5** e **6**, a primeira letra atribuída identifica o aldeído de origem enquanto a segunda letra indica a anilinolactona de origem.

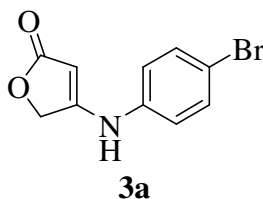
4.2- Sínteses

4.2.1. Reação de otimização para a obtenção das anilinolactonas **3**.



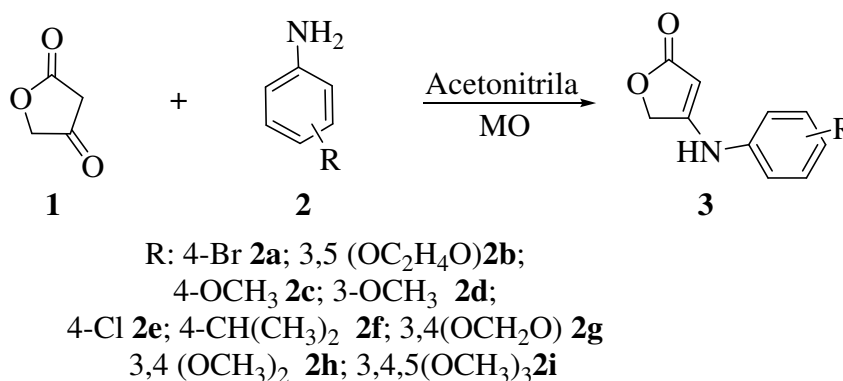
. A um balão de 5 mL foram adicionadas quantidade equimolares dos reagentes (1 mmol) e 2 mL de solvente. Foram avaliados como solventes o etanol, dioxano, acetonitrila, e água em temperatura ambiente e sob irradiação por MO (refluxo). As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada e após o consumo do ácido tetrônico o solvente foi removido por rotaevaporador e o resíduo purificado por lavagem com acetato de etila e hexano (2:8). O produto obtido foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C .

4.2.1.1- Dados de caracterização do composto (3a)



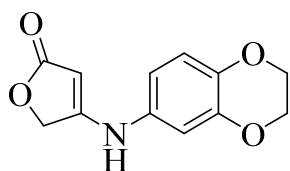
4-((4-bromofenil)amina)furan-2(5H)-ona (3a): 0,03113g, 0,123 mmol, 98%, PF 239-243°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,82 (s, 1 H, NH); 7,53 (d, 2H arom, $J = 8,8$ Hz); 7,16 (d, 2H arom, $J = 8,8$ Hz); 5,30 (s, 1H); 4,87 (s, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 174,8; 162,3; 139,5; 132,1; 120,4; 114,5; 84,4; 68,0.

4.2.2. Síntese das anilinolactonas 3a-i.

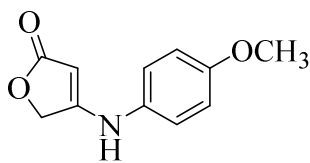


De acordo com as reações realizadas no item 4.2.1 a melhor condição reacional para a obtenção da anilinolactona **3a** foi utilizando a acetonitrila como solvente sob irradiação por MO (refluxo), desta forma essa condição foi aplicada para a obtenção das anilinolactonas **3b-3i**. Os produtos obtidos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C .

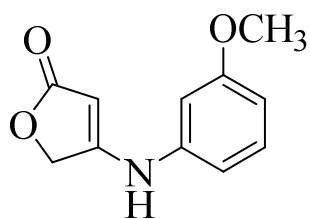
4.2.2.1- Dados de caracterização dos compostos 3b-i

**3b**

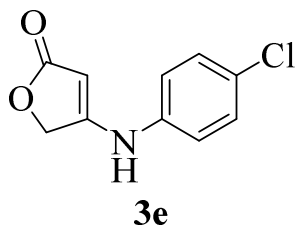
4-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)amino)furan 2(5H)-ona (3b): 0,0554g, 0,216 mmol, 97%, PF 227-231°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,52 (s, 1 H, NH); 6,86 (d, 1H arom, $J = 8,4$ Hz); 6,69 (d, 1H arom, $J = 8,4$ Hz); 6,66 (dd, 1H arom, $J = 2,5$ e $8,4$ Hz); 5,09 (s, 1H); 4,82 (s, 2H); 4,24 (m, 4H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 174,8; 163,3; 143,6; 139,6; 133,7; 117,5; 112,2; 107,9; 82,3; 67,7; 64,2; 63,8.

**3c**

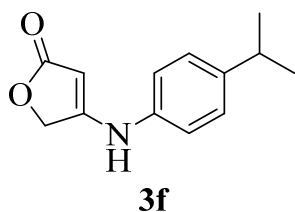
4-((4-metoxifenil)amino)furan-2(5H)-ona (3c): 0,023g, 0,112 mmol, 90%, PF 193-197°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,52 (s, 1 H, NH); 7,64 (s, 2H arom); 7,43 (s, 2H arom); 5,61 (s, 1H arom); 5,34 (s, 2H); 4,34 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 170,8; 159,0; 150,9; 127,7; 116,2; 109,2; 77,4; 62,9; 50,1.

**3d**

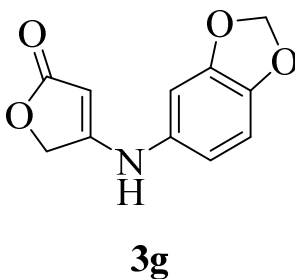
4-((3-metoxifenil)amino)furan-2(5H)-ona (3d): 0,0381g, 0,1859 mmol, 74%, PF 131-138°C, RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,52 (s, 1H, NH); 7,24 (t, 1H arom, $J = 7,6$ Hz); 6,73 (d, 2H arom, $J = 7,7$ Hz); 6,66 (s, 1H); 6,62 (d, 1H arom, $J = 7,7$ Hz); 5,67 (s, 1H arom); 5,39 (s, 2H); 4,41 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 174,8; 162,5; 160,0; 141,2; 129,9; 110,9; 108,5; 104,5; 83,8; 67,9; 54,8.



4-((4-clorofenil) amina) furan-2(5H)-ona (3e): 0,0440g, 0,21 mmol, 84%, PF 217-220°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,82 (s, 1 H, NH); 7,40 (d, 1H arom, $J = 8,8$ Hz); 7,22 (d, 2H arom, $J = 8,8$ Hz); 5,35 (s, 1H); 4,87 (s, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 174,8; 162,4; 139,1; 129,2; 126,6; 120,1; 84,3; 68,0.



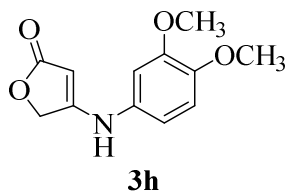
4-((4-isopropilfenil)amino)furan-2(5H)-ona (3f): 0,0227g, 0,1049 mmol, 84%, PF 173-176°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,65 (s, 1 H, NH); 7,24 (d, 2H arom, $J = 8,5$ Hz); 7,11 (d, 2H arom, $J = 8,5$ Hz); 5,20 (s, 1H); 4,85 (s, 2H); 2,87 (quint, 1H, $J = 6,9$ Hz); 1,20 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 174,9; 162,9; 143,2; 137,8; 127,1; 118,6; 83,0; 67,9.



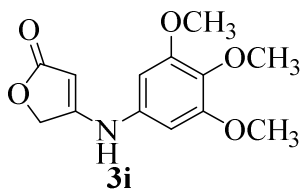
4-(benzo [d] [1,3] dioxi-5-lamina) furan-2(5H)-ona (3g): 0,02629g, 0,120 mmol, 96%, PF 218-223°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,56 (s, 1 H, NH); 6,90 (d, 1H arom, $J = 8,3$ Hz); 6,80 (d, 1H arom, $J = 2,2$ Hz); 6,65 (dd, 1H arom, $J = 2,2$ e 8,3 Hz); 6,03 (s, 2H); 5,13 (s, 1H); 4,82 (s, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 174,8; 163,4; 147,8; 143,3; 134,4; 112,1; 108,5; 101,2; 101,1; 82,6; 67,7.

4-((3,4-dimetoxifenil) amina) furan-2(5H)-ona (3h):

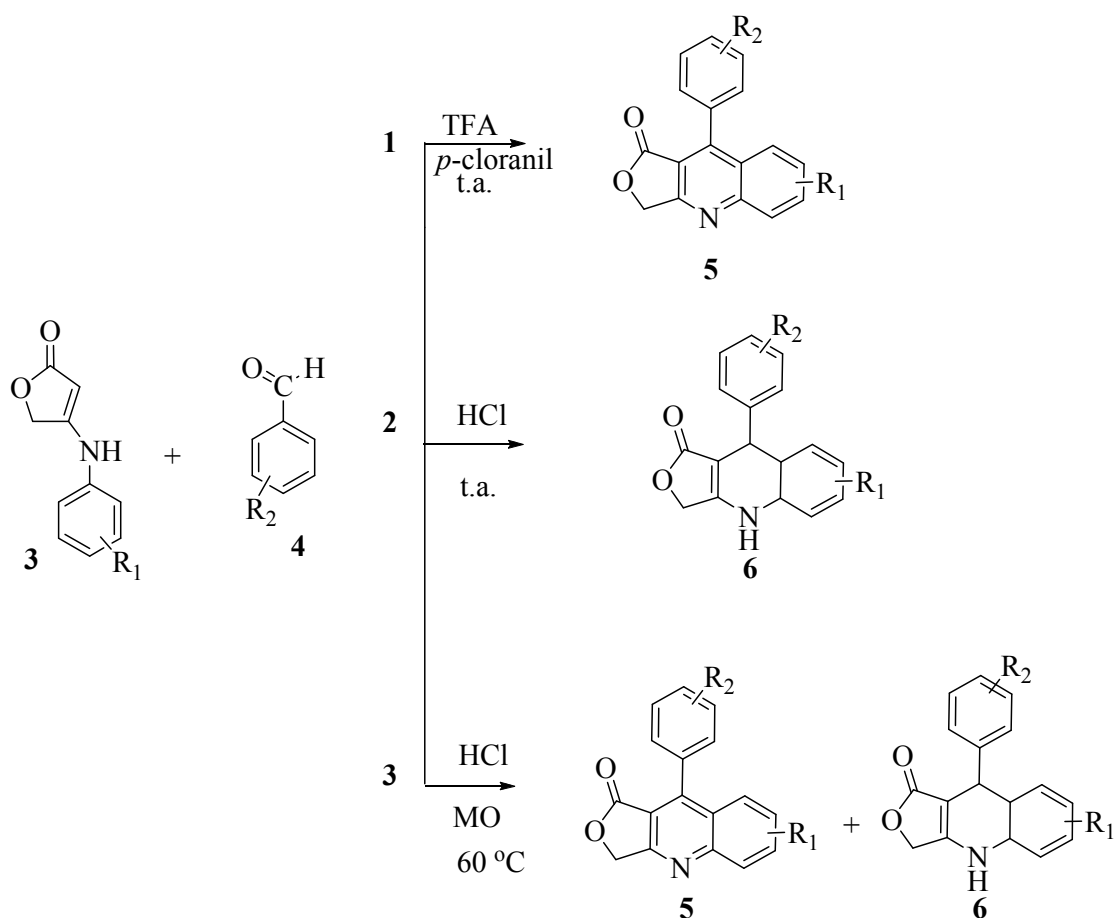
0,0545g, 0,232 mmol, 93%, PF 126-132°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) 9,55 (s, 1 H, NH); 6,94 (d, 1H arom, $J = 8,3$ Hz); 6,74 (d, 1H arom, $J = 2,5$ Hz); 6,72 (d, 1H arom, $J = 2,5$); 5,15 (s, 1H); 4,83 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,74 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) 174,9; 163,5; 149,2; 145,1; 133,4; 112,5; 110,9; 104,2; 82,2; 67,7; 55,7; 55,4.

**4-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)furan-2(5H)-ona (3i):**

0,02959g, 0,112 mmol, 89% PF 172-178°C, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,06 (s, 1 H, NH); 6,4 (s, 2H arom); 5,27(s, 1H arom); 4,80 (s, 2H); 3,84 (s, 6H); 3,83 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) 175,7; 163,2; 153,9; 135,4; 135,0; 98,3; 85,6; 68,2; 61,0; 56,2.



4.2.3- Síntese dos lactonas quinolinicas **5** e dihidroquinolinicas **6**



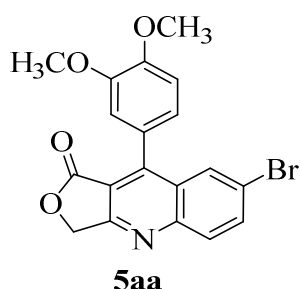
Rota 1: em um balão de 5mL foram adicionados a anilinolactonas **3** (1 mmol), o aldeído aromático **4** (1 mmol), *p*-cloranil (1 mmol) e 2 mL de TFA. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente sendo acompanhada por cromatografia em camada delgada. Após o término da reação o solvente foi removido por rotaevaporador e o resíduo purificado por lavagem com acetato de etila e hexano. Os produtos obtidos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C .

Rota 2: em um balão de 5 mL foram adicionados a anilinolactona **3** (1 mmol), o aldeído aromático **4** (1 mmol) e 2 mL de HCl concentrado. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente, sendo acompanhada por cromatografia em camada delgada. (somente a reação entre anilinolactona **5d** e o piperonal foi testada sob essa condição reacional)

Rota 3: em um balão de 5 mL foram adicionados a anilinolactona **3** (1 mmol), o aldeído aromático **4** (1 mmol) e 2 mL de HCl concentrado. A mistura reacional foi irradiada por MO à temperatura de 60 °C, sendo acompanhada por cromatografia em camada delgada, durante 20 minutos.

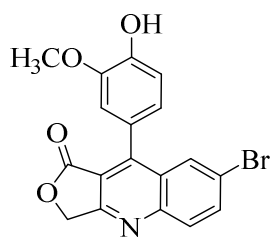
Após o término da reação (Rotas **2** e **3**) o solvente foi removido por rotaevaporador e o resíduo foi deixado sob agitação por 5 minutos com 2 mL de solução NaOH (0,2M). A seguir extraído com acetato de etila e rotaevaporado. O produto foi purificado por lavagem com acetato de etila e hexano. Os produtos obtidos foram caracterizados por RMN ¹H e ¹³C.

4.2.3.1- Dados de caracterização dos compostos de esqueleto químico **5** e **6**

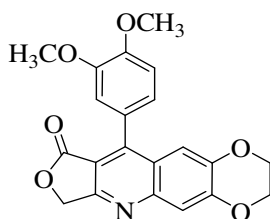


7-bromo-9-(3,4-dimetoxifenil)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5aa):

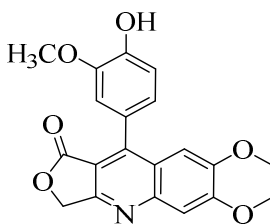
0,0243g, 0,061 mmol, 62%, PF 228-231°C, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8,14 (dd, 1H arom, *J* = 2,0 e 9,0 Hz); 8,11 (d, 1H arom, *J* = 9,5 Hz); 8,01 (d, 1H arom, *J* = 2,0 Hz); 7,19 (d, 1H arom, *J* = 8,3 Hz); 7,16 (d, 1H arom, *J* = 2,0 Hz); 7,06 (dd, 1H arom, *J* = 2,0 e 8,3 Hz); 5,52 (s, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,75 (s, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,3; 164,8; 149,0; 148,2; 135,3; 131,2; 129,35; 123,0; 122,7; 114,0; 111,3; 69,2; 55,6; 55,5.

**5ba**

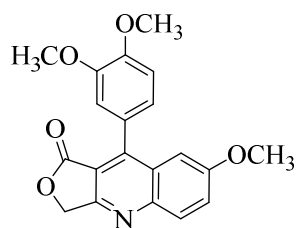
7-bromo-9-(4-hidroxi-3-metoxifenil) furo [3,4-b] quinolin-1(3H)-ona (5ba): 0,0263g, 0,068 mmol, 70%, PF 228-233°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,59 (s, 1H, OH); 8,15 (dd, 1H arom, $J = 1,7$ e 8,9 Hz); 8,11 (d, 1H arom, $J = 8,9$ Hz); 8,05 (d, 1H arom, $J = 1,7$ Hz); 7,14 (d largo, 1H arom, $J = 1,7$ Hz); 7,01 (d, 1H arom, $J = 8,7$ Hz); 6,94 (dd, 1H arom, $J = 1,7$ e 8,7 Hz); 5,51 (s, 2H); 3,79 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,4; 164,9; 149,0; 147,9; 147,2; 135,3; 129,4; 127,8; 123,1; 121,5; 115,2; 114,7; 114,1; 69,1; 55,8.

**5ab**

10-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g]furo[3,4b]quinolin-9(7H)-ona (5ab): 0,0255g, 0,067 mmol, 62%, PF 269-272°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,54 (s, 1H arom); 7,14 (m, 3H arom); 7,00 (m, 1H arom); 5,43 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,75 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 168,0; 162,9; 149,4; 149,3; 148,1; 144,6; 124,1; 122,3; 113,7; 113,0; 111,5; 111,5; 111,2; 68,9; 64,6; 64,1; 55,5.

**5bb**

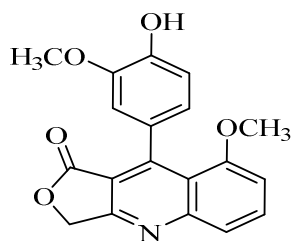
10-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g]furo[3,4-b]quinolin-9(7H)-ona (5bb): 0,0367g, 0,100 mmol, 93%, PF 270-275°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,48 (s, 1H, OH); 7,54 (s, 1H arom); 7,23 (s, 1H arom); 7,05 (d, 1H arom, $J = 1,8$ Hz); 6,96 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,86 (dd, 1H arom, $J = 1,8$ e 8,0 Hz); 5,41 (s, 2H); 4,45 (s largo, 2H); 4,38 (s largo, 2H); 3,77 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 168,0; 162,9; 149,3; 148,5; 147,5; 147,4; 147,1; 144,5; 122,7; 122,6; 122,2; 115,0; 114,3; 113,0; 111,6; 111,4; 68,8; 64,5; 64,1; 55,7.

**5ac****9-(3,4-dimetoxifenil)-7-metoxifuro [3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5ac):**

0,0263g, 0,075 mmol, 61%, PF 190-195°C, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,09 (d, 1H arom, $J = 9,2$ Hz); 7,55 (dd, 1H arom, $J = 2,7$ e $9,2$ Hz); 7,28 (s largo, 1H arom); 7,07 (s largo, 1H arom); 7,01 (s largo, 1H arom); 5,41 (s, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 3,79 (s, 3H).

9-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxifuro [3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5bc):

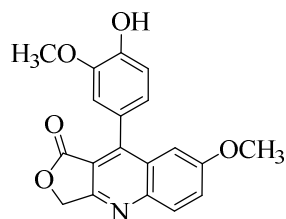
0,03949g, 0,118 mmol, 97%, PF 203-207°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9,50 (s, 1 H, OH); 8,10 (d, 1H arom, $J = 9,2$ Hz); 7,66 (dd, 1H arom, $J = 2,7$ e $9,2$ Hz); 7,27 (d, 1H arom, $J = 2,7$ Hz); 7,12 (s largo, 1H arom); 6,99 (dd, 1H arom, $J = 1,4$ e $8,1$ Hz); 6,96 (d, 1H arom, $J = 8,1$ Hz); 5,46 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,78 (s, 3H).

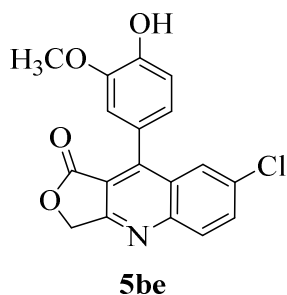
**5bd**

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 167,9; 162,0; 157,5; 148,6; 147,5; 147,1; 146,6; 130,4; 127,5; 124,7; 123,0; 122,3; 115,2; 114,4; 113,3; 105,3; 68,9; 55,7; 55,3.

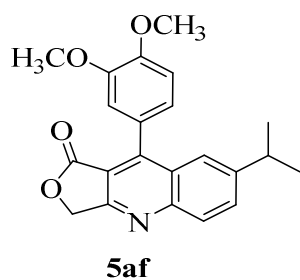
9-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-metoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5bc):

0,03388g, 0,100 mmol, 82%, PF 214-220°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9,50 (s, 1H, OH); 7,86 (d, 1H arom, $J = 9,3$ Hz); 7,54 (d, 1H arom, $J = 2,4$ Hz); 7,33 (dd, 1H arom, $J = 2,4$ e $9,3$ Hz); 7,08 (d, 1H arom, $J = 1,7$ Hz); 6,97 (d, 1H arom, $J = 8,0$ Hz); 6,89 (dd, 1H arom, $J = 1,7$ e $8,0$ Hz); 5,45 (s, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,77 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 168,0; 165,2; 162,5; 152,9; 150,0; 147,6; 147,0; 129,1; 123,1; 122,3; 121,4; 119,9; 115,0; 114,6; 111,2; 107,4; 68,9; 55,8; 55,7.

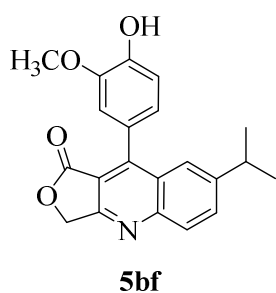
**5bc**

7-cloro-9-(4-hidroxi-3-metoxifenil)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona

(5be): 0,0250g, 0,074 mmol, 61%, PF156-162°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,59 (s, 1 H, OH); 8,22 (d, 1H arom, $J = 8,9$ Hz); 8,01 (dd, 1H arom, $J = 2,3$ e $8,9$ Hz); 7,89 (d, 1H arom, $J = 2,3$ Hz); 7,13 (d, 1H arom, $J = 2,3$ Hz); 7,01 (d, 1H arom, $J = 8,1$ Hz); 6,94 (dd, 1H arom, $J = 1,7$ e $8,1$ Hz); 5,50(s, 2H); 3,79 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 167,4; 164,8; 149,5; 148,9; 147,9; 147,2; 132,7; 131,8; 131,1; 129,3; 127,3; 126,2; 123,0; 121,5; 115,2; 114,7; 114,2; 69,1; 55,7.

9-(3,4-dimetoxifenil)-7-isopropilfuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona

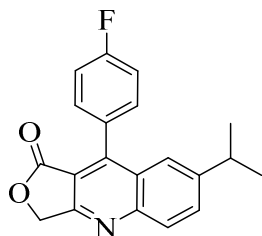
(5af): 0,0232g, 0,0639 mmol, 72%, PF 193-196°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,12 (d, 1H arom, $J = 9,5$ Hz); 7,82 (d, 1H arom, $J = 9,5$ Hz); 7,81 (s, 1H arom); 7,26 (s, 1H arom); 7,08 (m, 2H arom); 7,01 (s largo, 1H arom); 5,42 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 3,05 (hep, 1H, $J = 6,9$ Hz); 1,28 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168,2; 163,0; 150,3; 150,0; 148,6; 148,1; 132,3; 129,2; 127,2; 124,3; 123,9; 123,1; 113,6; 113,2; 110,8; 69,4; 56,0; 55,9; 34,2; 23,8.

9-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-isopropilfuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona

ona (5bf): 0,0347g, 0,0992 mmol, 86%, PF 213-218°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,50 (s, 1H, OH); 8,12 (d, 1H arom, $J = 8,7$ Hz); 7,94 (dd, 1H arom, $J = 1,6$ e $8,8$ Hz); 7,78 (s largo, 1H arom); 7,11 (d, 1H arom, $J = 1,7$ Hz); 6,99 (d, 1H arom, $J = 8,0$ Hz); 6,93 (dd, 1H arom, $J = 1,7$ e $8,0$ Hz); 5,48 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,04 (trip, 1H, $J = 6,9$ Hz); 1,22 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz,

DMSO-d₆): δ (ppm) 167,8; 163,6; 149,5; 147,6; 147,0; 132,1; 128,9; 126,3; 123,5; 123,2; 122,1; 115,0; 114,7; 113,1; 69,0; 55,7; 33,3; 23,4.

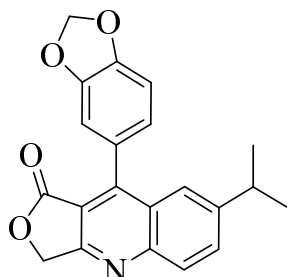
9-(4-fluorofenil)-7-isopropilfuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5cf):



5cf

0,02475g, 0,077 mmol, 70%, PF 181-189°C. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8,15 (d, 1H arom, $J = 8,8$ Hz); 7,97 (dd, 1H arom, $J = 8,8$ Hz); 7,56 (m, 1H arom); 7,44 (m, 1H arom); 5,51 (s, 2H); 3,04 (qui, 1H, $J = 6,9$ Hz); 1,22 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,8; 163,4; 149,4; 148,2; 147,6; 132,1; 132,09; 129,1; 128,0; 126,1; 123,0; 115,2; 115,0; 113,6; 69,2; 33,4; 23,4.

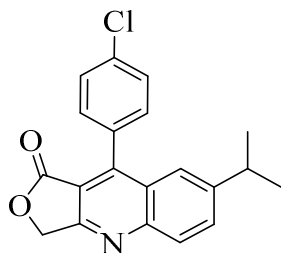
9-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-7-isopropilfuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5df):



5df

0,0281g, 0,081 mmol, 77%, PF 203-207°C. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8,13 (d, 1H arom, $J = 8,7$ Hz); 7,95 (dd, 1H arom, $J = 1,8$ e $8,8$ Hz); 7,67 (s largo, 1H arom), 7,14 (d, 1H arom, $J = 7,9$ Hz); 7,10 (d, 1H arom, $J = 1,3$ Hz); 6,95 (dd, 1H arom, $J = 1,3$ e $7,9$ Hz); 6,17 (s, 2H); 5,49 (s, 2H); 3,04 (quint, 1H, $J = 6,9$ Hz); 1,22 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,7; 163,5; 160,5; 149,1; 147,9; 147,4; 147,0; 145,7; 143,9; 132,0; 129,0; 125,2; 123,9; 123,3; 120,6; 110,5; 108,0; 101,4; 69,1; 33,4; 23,4.

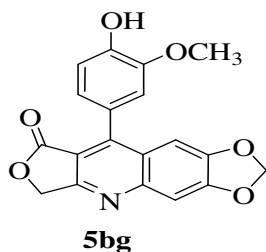
9-(4-clorofenil)-7-isopropilfuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5ef):



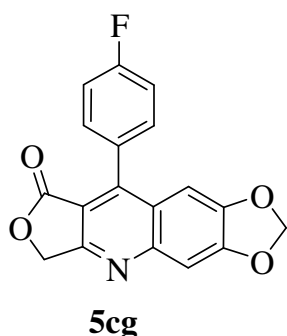
5ef

0,0225g, 0,0667 mmol, 60%, PF 219-223°C. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8,16 (d, 1H arom, $J = 8,8$ Hz); 7,97 (d, 1H arom, $J = 8,8$ Hz); 7,67 (d, 2H arom, $J = 8,2$ Hz); 7,54 (d, 2H arom, $J = 8,2$ Hz); 5,52 (s, 2H); 3,04 (qui, 1H, $J = 6,9$ Hz); 1,22 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,7; 163,4; 149,4;

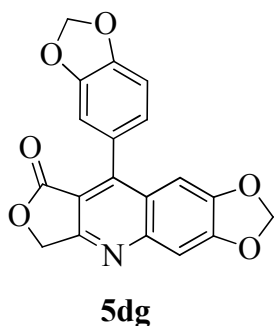
147,8; 147,7; 134,0; 132,2; 131,7; 130,6; 129,1; 128,2; 125,8; 122,9;
113,5; 69,3; 33,4; 23,4.



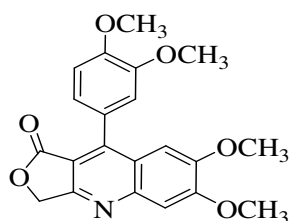
9-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(6H)-ona (5ag): 0,02941 g, 0,118 mmol, 90%, PF 266-270 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,45 (s, 1H, OH); 7,52 (s, 1H) 7,11 (s, 1H); 7,03 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz); 6,96 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,84 (dd, 1H, $J = 1,6$ e $8,0$ Hz); 6,28 (s, 2H); 5,45 (s, 2H); 3,77 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 167,8; 163,0; 152,9; 150,0; 148,5; 148,2; 147,2; 123,54, 122,7; 122,6; 115,1; 114,3; 111,8; 104,9; 102,9; 101,7; 68,7; 56,0; 18,5.



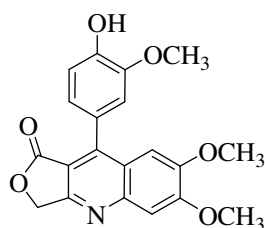
9-(4-fluorfenil)-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(6H)-ona (5ag): 0,01988g, 0,0989 mmol, 86%, PF 249-250°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7,56 (s, 1H) 7,50 (m, 2H); 7,42 (m, 2H); 6,90 (s, 1H); 6,30 (s, 2H); 5,44 (s, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 167,9; 162,8; 153,1; 150,0; 148,7; 146,5; 131,9; 131,8; 128,5, 128,4; 123,3; 115,3; 115,1; 112,0; 105,0; 103,1; 101,2; 69,0,



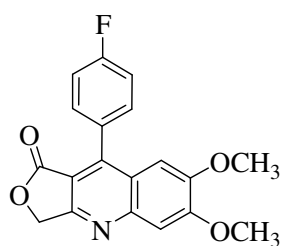
9-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(6H)-ona (5dg): 0,02856g, 0,098 mmol, 90%, PF 290-294°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7,55 (s, 1H) 7,11 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,04 (sl, 2H); 6,90 dd, 1H, $J = 1,6$ e $8,0$ Hz); 6,30 (s, 2H); 6,17 (d, 2H, $J = 12$ Hz); 5,44 (s, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 167,9; 162,9; 153,0; 150,0; 148,6; 147,8; 147,4; 147,1; 125,6; 123,5; 112,0; 110,2; 108,0; 104,9; 103,0; 101,4; 68,9.

9-(3,4-dimetoxifenil)-6,7-dimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona**5ah**

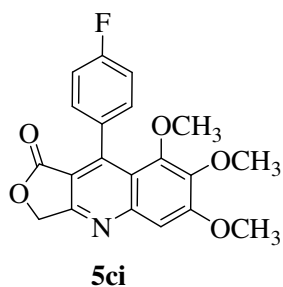
(**5ah**): 0,02902g, 0,0957 mmol, 91%, PF 239-240°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7,55 (s, 1H) 7,19 (s, 1H); 7,16 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,13 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz); 7,08 (dd, 1H, $J = 1,6$ e 8,1 Hz); 5,42 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,75 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 168,1; 162,8; 154,5; 149,7; 149,4; 148,5; 148,1; 147,3; 124,0; 122,7; 121,6; 113,8; 111,3; 111,2; 107,6; 104,5; 68,8; 56,1; 55,6; 55,5.

9-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6,7-dimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5bh)**5bh**

(**5bh**): 0,02923g, 0,0960 mmol, 92%, PF 260-262 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,47 (s, 1H, OH); 7,54 (s, 1H) 7,22 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,95 (m, 2H); 5,41 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,76 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 168,2; 162,8; 154,5; 149,7; 148,5; 147,8; 147,4; 147,1; 123,0; 122,5; 121,6; 115,1; 114,5; 111,2; 107,6; 104,6; 68,7; 56,1; 55,7; 55,4.

9-(4-fluorfenil)-6,7-dimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5ch)**5ch**

(**5ch**): 0,02924g, 0,0961 mmol, 92%, PF 219-221° C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7,57 (m, 3H); 7,43 (m, 2H); 6,99 (s, 1H); 5,45 (s, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,73 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 168,2; 162,6; 161,8; 160,6; 159,4; 154,7; 150,0; 148,6; 143,0; 142,9; 132,1; 132,0; 121,7; 115,9; 115,1; 113,8; 107,7; 103,9; 69,0; 56,1; 55,4.

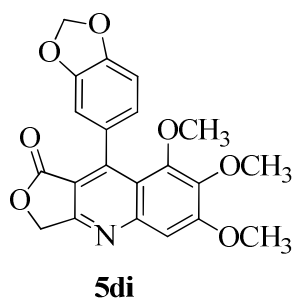


9-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona: (5ci):

0,02834g, 0,0167 mmol, 82%, PF 239-241 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7,46 (s, 1H); 7,39-7,34 (m, 2H); 7,29-7,23 (m, 2H); 5,42 (s, 2H); 4,04 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,24 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 167,6; 163,5; 158,1; 150,0; 149,4; 147,4; 142,3; 132,1; 129,7; 129,6; 117,0; 113,8; 113,6; 112,9; 104,6; 68,9; 66,7; 66,5, 56,3.

9-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6,7,8-trimetoxifuro[3,4-b]quinolin-

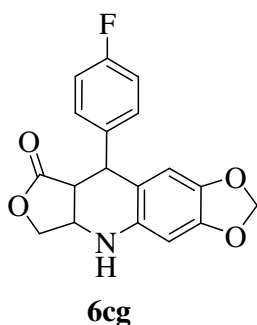
1(3H)-ona (5di): 0,02986g, 0,0195 mmol, 91%, PF 239-241 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7,43 (s, 1H); 6,96 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,91 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz); 6,74 (dd, 1H, $J = 1,6$ e 7,9 Hz); 6,11 (d, 2H, $J = 10$ Hz); 5,39 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,31 (s, 3H).



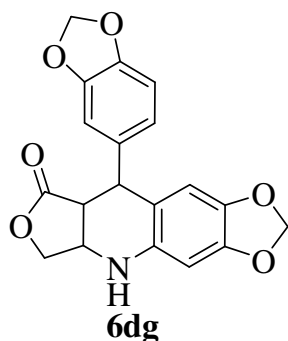
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 167,5; 163,5; 158,0; 150,1; 149,4; 148,2; 146,4; 146,0; 142,3; 129,4; 121,2; 117,2; 112,9; 108,7; 107,0; 104,5; 100,8; 68,5; 66,8; 66,6; 56,3.

9-(4-fluorfenil)-6,9-diidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-

8(5H)-one (6cg): 0,0243g, 0,055 mmol, 60%, PF 279-280 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,90 (s, 1H, NH); 7,24-7,19 (m, 2H); 7,11-7,05 (m, 2H); 6,56 (s, 1H); 6,53 (s, 1H); 5,95 (s, 1H); 5,90 (s, 1H); 4,95 (s, 1H); 4,93 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 4,85 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz).

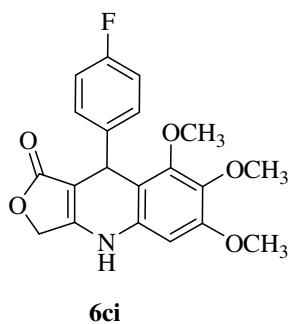


RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 171,99; 158,24; 146,55; 143,33; 143,08; 143,05; 130,49; 129,29; 129,21; 116,35; 115,04; 114,83; 109,54; 97,31; 94,23; 64,93; 38,81.



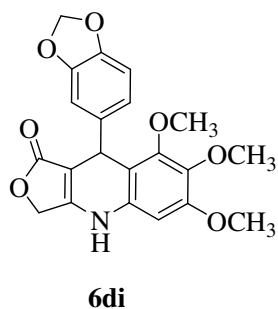
9-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-6,9-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo

[3,4-b]quinolin-8(5H)-one (6dg): 0,0203g, 0,048 mmol, 55 %, PF 286-288 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,87 (s, 1H, NH); 6,78 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,73 (s, 1H); 6,65 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 5,94 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz); 5,91 (d, 2H, $J = 20,0$ Hz); 4,94 (d, 1H, $J = 15,76$ Hz); 4,83 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 4,83 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 172,56; 158,70; 147,82; 147,00; 146,17; 143,80; 141,75; 130,94; 120,92; 117,27; 110,03; 108,51; 108,40; 101,68; 101,29; 97,79; 94,94; 65,43; 40,09.



9-(4-fluorofenil)-6,7,8-trimetoxi-4,9-diidrofuro[3,4-b]quinolin-

1(3H)-one (6ci). 0,0222g, 0,060 mmol, 60% (MO) 282-283 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,96 (s, 1H, NH); 7,17-7,11 (m, 2H); 7,10-7,03 (m, 2H); 6,39 (s, 1H); 4,96 (s, 1H); 4,89 (d, 1 H, $J = 15,7$ Hz); 4,81 (d, 1 H, $J = 15,7$ Hz); 3,79 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 3,36 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 171,93; 161,69; 159,28; 157,70; 152,89; 151,66; 143,11; 143,08; 137,49; 132,95; 129,26; 129,18; 114,71; 114,50; 109,82; 95,67; 95,51; 64,89; 60,29; 59,91; 55,65; 34,71.



9-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-6,7,8-trimethoxy-4,9-dihydrofuro[3,4-b]

quinolin-1(3H)-one (6di) 0,0150g,0,0389 mmol , 85 % PF > 300 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,93 (s, 1H, NH); 6,77 (d,

1H, $J = 7,9$ Hz); 6,63 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz); 6,54 (dd, 1H, $J = 7,9$ e 1,7

Hz); 6,38 (s, 1H); 5,94 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz); 5,93 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz);

4,90 (d, 1H $J = 15,7$ Hz); 4,88 (s, 1H); 4,79 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 3,79

(s, 3H), 3,64 (s, 3H); 3,42 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-

d_6): δ (ppm) 171,94; 157,59; 152,77; 151,66; 146,84; 145,27; 141,11;

137,47; 132,99; 120,37; 110,05; 108,00; 107,69; 95,92; 95,48; 64,84;

60,31; 60,01; 55,64; 34,92.

5- RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Síntese de anilinolactonas 3a-i

O solvente exerce um papel fundamental em todas as reações químicas, pois, é ele que proporciona o melhor contato entre os reagentes numa reação, por esse motivo a escolha do solvente é um dos principais fatores que afetam a velocidade de uma reação⁴⁶. Portanto o primeiro parâmetro a ser avaliado foi o solvente. Para a escolha do melhor solvente foi realizada a reação entre ácido tetrônico e a Br-anilina **2a**. Foram avaliados como solvente o dioxano, água, etanol, acetonitrila e ácido trifluoracético (Tabela 1) à temperatura ambiente e sob aquecimento por MO. O produto **3a** foi obtido em todas as reações como produto majoritário e teve sua estrutura elucidada por RMN de ¹H e ¹³C.

O primeiro solvente a ser avaliado foi o dioxano em temperatura ambiente, pois a literatura descreve essa condição reacional para a obtenção de anilinolactonas, entretanto, não menciona o tempo de reação. Ao seguirmos essa condição o produto foi obtido em rendimento de 86%, após 144h de reação. Quando a reação foi repetida sob MO o tempo reacional caiu para 2h, mas o rendimento também diminuiu com formação de subprodutos. O dioxano é um solvente apolar, com constante dielétrica e momento dipolar próximo a zero, mas foi utilizado sob condições de MO considerando-se a polaridade dos materiais de partida para gerar o aquecimento do solvente. O baixo rendimento e maior tempo reacional pode estar associado ao fato dos materiais de partida serem insolúveis em dioxano.

A reação em água também foi estudada e assim como em dioxano os materiais de partida também foram pouco solúveis, entretanto, o rendimento foi menor do que em dioxano com formação de subprodutos. A água é um solvente prótico e assim como o etanol e o TFA quando em contato com a anilina (base mais forte) formam o sal da

anilina tornando o nitrogênio menos nucleofílico e com isso o tempo reacional foi maior e os rendimentos menores nesses solventes.

Tabela 1- Condições para otimização da reação de obtenção da anilinolactona **3a**

4-Bromo anilina				
Reações	Solvente	Aquecimento	Rendimento (%)	Tempo reacional (h)
1	Dioxano	T ambiente	86	144
2		MO ^a	68	2 ^b
3	Água	T ambiente	60	72
4		MO	65	0,5 ^{bc}
5	Etanol	T ambiente	68	72
6		MO	70	0,6 ^b
7	TFA	T ambiente	60	72
8		MO	70	0,6 ^b
9	Acetonitrila	T ambiente	75	48
10		MO	98	0,5

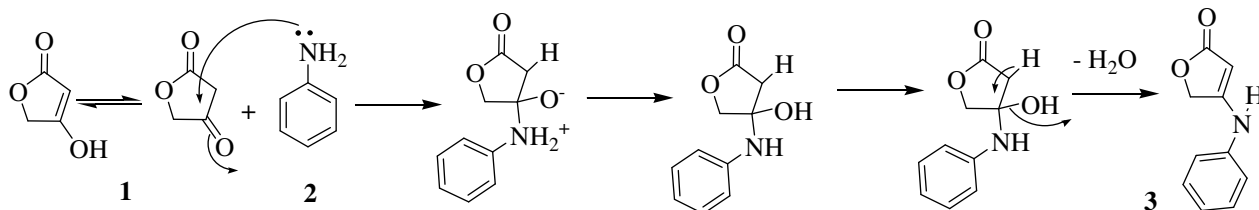
^aMO-refluxo por micro-ondas, 200 W; ^bformação de subprodutos, ^c consumo parcial dos materiais de partida

À temperatura ambiente a acetonitrila foi o solvente que forneceu o produto em menor tempo reacional e com rendimento semelhante aos obtidos para os outros solventes sob MO. Entretanto, quando a reação com acetonitrila foi submetida a aquecimento por MO o produto **3a** foi obtido em 98% de rendimento. A acetonitrila é um solvente polar aprótico que possui elevado momento dipolar, e elevada constante dielétrica bastante utilizado em reações assistidas por MO, além destas características na reação com acetonitrila a anilina não é ionizada como nos outros solventes, não tendo assim seu caráter nucleofílico afetado e, além disso, os materiais de partida são

completamente solúveis em acetonitrila, por esses fatores esse foi o melhor solvente para esta reação, onde o rendimento do produto foi o maior no menor tempo reacional.^{46,47}. O uso da acetonitrila aliado ao uso de MO aumentou o rendimento e diminuiu significativamente o tempo de reação para 30 minutos (Tabela 1, reação 10). Esses resultados demonstram a importância da escolha do solvente e do uso de MO.

O aquecimento por micro-ondas pode ocorrer de duas maneiras: por interações de dipolos e por condução iônica. O aquecimento por interações de dipolos só ocorre em solventes polares, pois, são os que melhor absorvem as micro-ondas. O uso de solventes apolares requer a adição de catalisadores, geralmente sais de paládio, porém, catalisadores heterogêneos também podem ser utilizados em diferentes tipos de reações orgânicas sob irradiação de micro-ondas como complexos de Fe(III) e NbCl₅/Al₂O₃.⁴⁸ O aquecimento em MO com dioxano (Tabela 1, reação 2) ocorreu, apesar de ser apolar, devido à influência da polaridade dos reagentes, uma vez que quando os mesmos se movem para o estado de transição a condutividade iônica aumenta e as moléculas se tornam mais suscetíveis ao efeito micro-ondas. O aquecimento por interação de dipolos se dá quando sob a irradiação de MO ocorre um campo elétrico que alinha os dipolos das moléculas, quando este campo é retirado o alinhamento se desfaz, e a energia absorvida é liberada na forma de calor. O aquecimento por MO ocorre de dentro para fora e não apresenta “hot-spots”, o que faz com que a reação ocorra mais rapidamente e geralmente com maiores rendimentos do que as reações em aquecimento convencional.^{18-20, 49,50}

De acordo com o mecanismo proposto, a reação entre a anilina e o ácido tetrônico ocorre pelo ataque do par de elétrons do nitrogênio da anilina à carbonila da função cetona do ácido tetrônico seguida pela eliminação de uma molécula de água gerando a ligação dupla à carbonila (Esquema 10).



Esquema 10- Proposta de mecanismo de reação para a obtenção da anilinolactonas **3**.

Poderia também ocorrer à formação do composto onde a ligação dupla estaria entre o anel lactônico e o nitrogênio, entretanto, não se observa a presença de correspondente produto nos espectros de RMN de 1H e ^{13}C .

O produto obtido **3a** teve sua estrutura confirmada por RMN de 1H e ^{13}C .

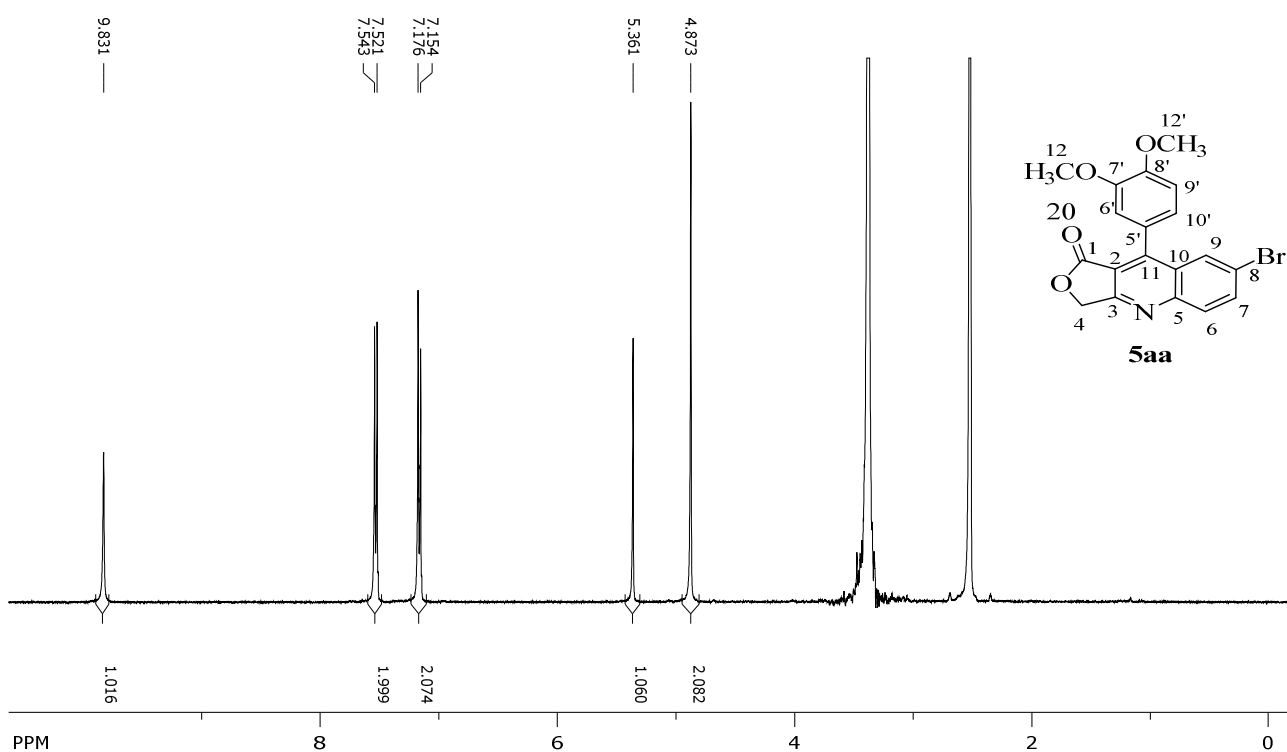


Figura 3-Espectro de RMN de 1H do composto **3a**

No espectro de 1H do composto **3a** (Figura 3) aparece um singlete em 9,82 ppm que corresponde ao H5 que está ligado ao nitrogênio. O sinal relativo a esse hidrogênio aparece em campo mais baixo do que um hidrogênio ligado ao nitrogênio da anilina devido ao efeito de desblindagem devido à dupla conjugada com a carbonila. A

substituição do Br no anel aromático em posição *para* faz com que os hidrogênios em *orto* relativamente ao Br sejam quimicamente equivalentes e os hidrogênios ligados em *orto* em relação à outra substituição também sejam equivalentes, portanto os pares de hidrogênios H7-H7' e H8-H8' são equivalentes entre si e tem o mesmo deslocamento químico. Por isso, o espectro de ^1H apresenta apenas dois sinais na região de hidrogênios aromáticos, cujo sinal em 7,53 ppm corresponde aos hidrogênios H8 e H8' e o sinal em 7,16 corresponde aos hidrogênios H7 e H7'. Os sinais em 7,53 ppm e 7,16 ppm são dupletos, respectivamente, resultantes do acoplamento de H8/H7 e H8'/H7' com $J = 8,8$ Hz e do acoplamento de H7/H8 e H7'/H8' com $J = 8,8$ Hz (Tabela 2).

Tabela 2- Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **3a** em DMSO.

C	$^{\circ}\text{C}(\text{ppm})$	H	$^{\circ}\text{H}(\text{ppm})$	Multiplicidade	Const. de acoplamento J (Hz)
1	174,8	-	-	-	-
2	84,5	2	5,30	s	-
3	162,3	-	-	-	-
4	68	4a		s	-
		4b	4,87		
N		5	9,82	-	-
6	139,5	-	-	-	-
7	120,5	7	7,16	d	8,8
7'	120,5	7'	7,16	d	8,8
8	132,2	8	7,53	d	8,8
8'	132,2	8'	7,53	d	8,8
9	114,6	-	-	-	-

O singlete em 5,30 ppm corresponde ao hidrogênio vinílico H2. Um singlete em 4,87 ppm integrando para 2H correspondente aos hidrogênios H4a e H4b que são quimicamente equivalentes. Os sinais em 3,34 ppm e 2,5 ppm correspondem,

respectivamente, ao solvente DMSO (traços de H₂O) e a hidrogênios residuais no DMSO. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 4) observam-se 8 sinais, sendo o sinal em 174,8 ppm o correspondente ao C1 da carbonila. Os sinais em 162,3 ppm e 139,5 ppm correspondem respectivamente a C3 e C6. Devido ao Br, estar ligado ao C9, os carbonos que estão em *orto* ao Br, e ao nitrogênio, são quimicamente equivalentes, portanto, C8-C8' e C7-C7' são equivalentes entre si e, portanto, seus sinais tem o mesmo deslocamento químico, respectivamente em 132,3 ppm e 120,5 ppm. Os demais sinais em 114,5 ppm, 84,5 ppm e 68,0 ppm correspondem respectivamente ao C9, C2 e C4.

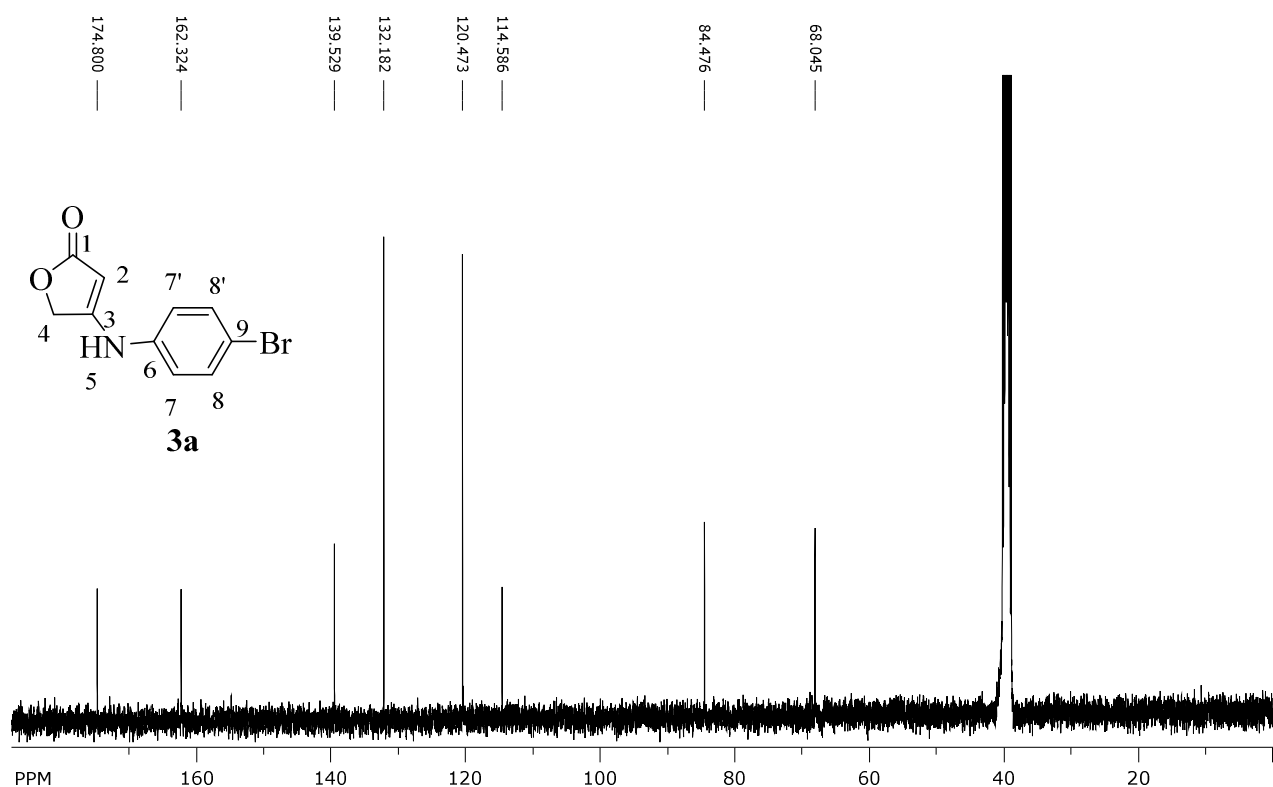


Figura 4-Espectro de RMN de ¹³C do composto **3a**

No espectro de RMN DEPT 135 (Figura 5), pode-se confirmar a presença de carbonos primários (CH), que são o C7/C7', C8/C8' que apresentam um sinal com

intensidade maior do que o C2, o que confirma que se trata de um sinal para dois átomos de carbono e o CH₂ que apresenta um sinal para baixo afirmando a presença do C4, e não apresentando sinais para os carbonos quaternários.

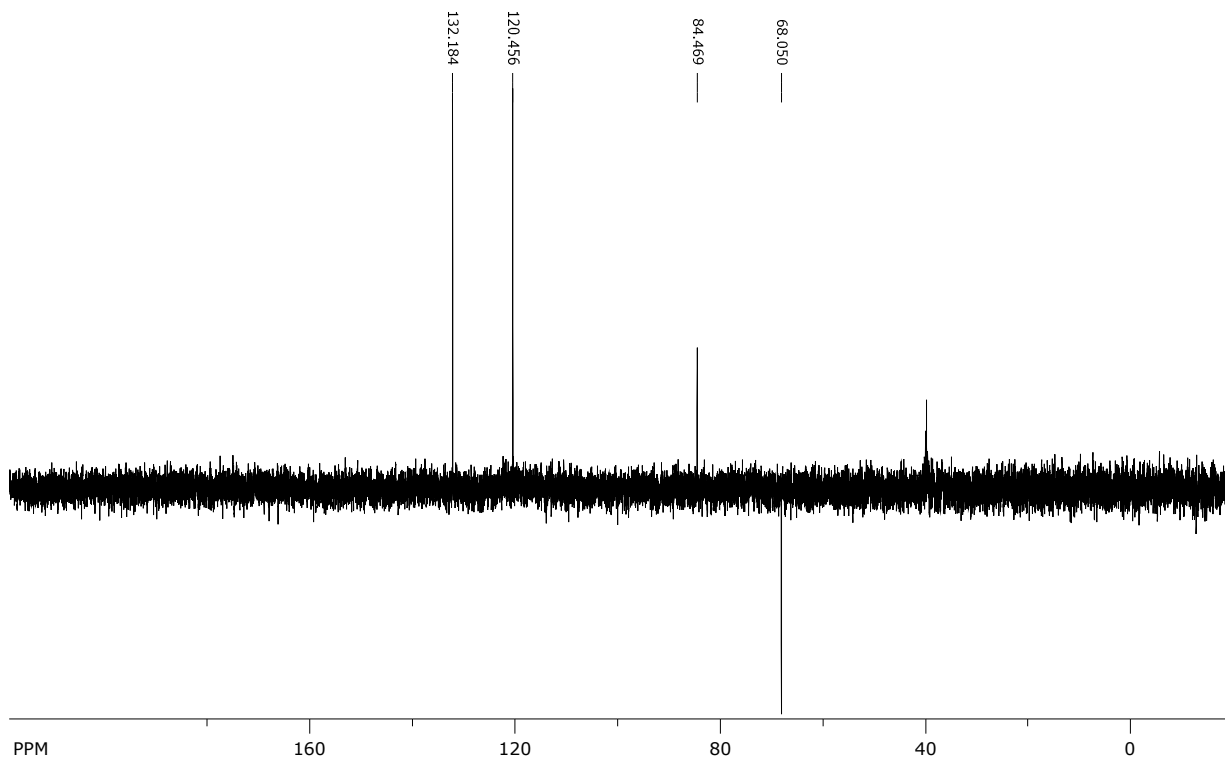


Figura 5-Espectro de RMN DEPT 135 do composto **3a**

Após a otimização da reação de obtenção do composto **3a** o alcance e a versatilidade da reação foram investigados utilizando anilinas contendo diferentes substituintes sacadores e doadores de elétrons no anel aromático (Tabela 3).

Os produtos **3b-3i** também tiveram suas estruturas confirmadas por análises de RMN de ¹H e ¹³C, e apresentam espectros semelhantes ao espectro do composto **3a**, com diferenças mais pronunciadas em relação aos hidrogênios aromáticos em função da posição e natureza dos substituintes desses anéis (Anexo 1).

Tabela 3. Resultado das reações de obtenção das anilinolactonas **3a-i**.

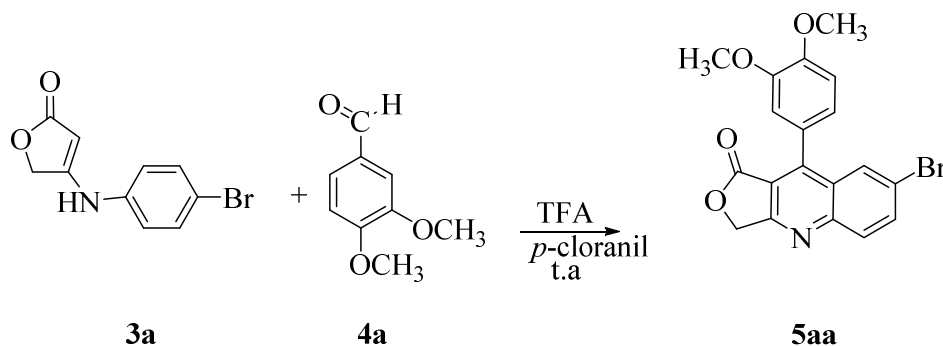
Reação	Anilina	Produto	Rendimento (%)
1	4-Br* (2a)	3a	98
2	3,4 (OC ₂ H ₄ O) (2b)	3b	97
3	4-(OCH ₃) (2c)	3c	90
4	3-(OCH ₃) (2d)	3d	74
5	4-Cl (2e)	3e	84
6	4-CH(CH ₃) ₂ (2f)	3f	84
7	3,4 (OCH ₂ O) (2g)	3g	96
8	3,4-(OCH ₃) ₂ (2h)	3h	93
9	3,4,5-(OCH ₃) ₃ (2i)	3i	89

Acetonitrila sob refluxo em MO a 200W por 40 minutos. * 30 minutos de reação

Dentre as anilinas utilizadas a que forneceu o produto **3** em menor rendimento (74%) foi a anilina **2d**, devido à substituição na posição *meta* ao grupo amino, neste caso o par de elétrons do nitrogênio está menos disponível para ser compartilhado do que nos outros isômeros posicionais como a *p*-metoxi anilina **2c**. A substituição somente na posição *meta* faz com que a anilina **2d** seja menos reativa do que aquelas com grupos na posição *para*, independentemente da natureza do substituinte. Para as outras anilinas utilizadas os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos variando de 84 a 98%. Não houve diferenças significativas nos tempos de reação ou rendimentos dos produtos em relação à natureza dos substituintes na anilina.

5.2. Síntese das lactonas quinolínicas 5 e dihidroquinolínicas 6

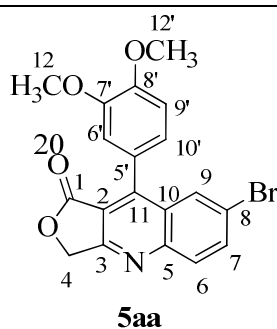
A reação entre a anilinolactona **3a** e o aldeído **4a**, forneceu a lactona quinolínica **5aa** em rendimento de 62% (Esquema 11).



Esquema 11. Reações para a obtenção da lactona quinolínica **5aa**

O produto obtido foi caracterizado por análises de RMN de ^1H e ^{13}C , tendo sua estrutura confirmada como **5aa**. Os valores de deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos, multiplicidade dos sinais e constantes de acoplamento são apresentados na Tabela 4.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 6), o duplete em 8,16 ppm corresponde ao H6 acoplado com H7 com J_{orto} de 9,0 Hz. O H7 aparece como um duplo duplete em 8,12 ppm, resultante do acoplamento com H6 ($J_{orto} = 9,0$ Hz) e com H9 ($J_{meta} = 2,0$ Hz). Em 7,2 ppm o duplete foi atribuído ao H9' com acoplamento em *orto* com H10' ($J = 8,3$ Hz). O duplo duplete em 7,07 ppm corresponde ao H10' em acoplamento *orto* com H9' e *meta* com H6', respectivamente, com J de 8,3 Hz e 2,0 Hz. O singlete integrando para 2H em 5,52 ppm corresponde a H4a e H4b que são quimicamente equivalentes. Os singletos em 3,9 ppm e 3,7 ppm foram atribuídos aos H12 e H12' que são os hidrogênios dos grupos OCH_3 ligados ao anel aromático e, portanto, cada singlete integra para 3 hidrogênios.

Tabela 4- Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **5aa** em DMSO (d_6)

C	$^{\circ}\text{C}(\text{ppm})$	H	$^{\circ}\text{H}(\text{ppm})$	Multiplicidade	Const. de acoplamento (Hz)
1	167,3	-	-	-	-
2	123,0	-	-	-	-
3	164,9	-	-	-	-
4	69,2	4a e 4b	5,52	s	-
5	149,8	-	-	-	-
6	131,2	6	8,16	d	$J_{6,7} = 9,0$
7	135,3	7	8,12	dd	$J_{7,9} = 2,0, J_{7,6} = 9,0$
8	120,5	-	-	-	-
9	129,3	9	8,01	d	$J_{9,7} = 2,0$
11	148,2	-	-	-	-
10	114,3	-	-	-	-
5'	127,7	-	-	-	-
6'	114,0	6'	7,17	d	$J_{6',10'} = 2,0$
7'	149,1	-	-	-	-
8'	149,1	-	-	-	-
9'	111,3	10'	7,19	d	8,3
10'	122,7	9'	7,07	dd	$J_{10',6'} = 2,0$ e $J_{10',9'} = 8,3$
12	55,6	12	3,89	s	-
12'	55,5	12'	3,75	s	-

A Figura 7 apresenta o espectro de RMN de ^{13}C do composto **5aa** onde o sinal em 167,4 ppm foi atribuído ao carbono da carbonila do anel lactônico, C1. O sinal em 164,9 ppm foi atribuído ao C3 que está em campo mais baixo devido ao efeito de desblindagem do nitrogênio sob esse carbono. O C5 é um carbono quaternário de anel aromático que também sofre efeito do nitrogênio e por isso apresenta sinal em 149,8 ppm. O sinal em 149,0 ppm foi atribuído ao C7' e C8', pois, ambos são carbonos de anel aromático sofrendo influência do oxigênio da metoxila proveniente do substituinte do aldeído utilizado. O sinal em 148,2 ppm foi atribuído ao C11, por se tratar de um carbono aromático dentro de um núcleo quinolinico, ou seja, está em campo mais baixo, pois, também sofre uma pequena influência do nitrogênio, além de ter ligado em si um outro anel aromático. Os sinais em 135,4 ppm, 131,2 ppm e 129,3 ppm, foram atribuídos respectivamente ao C7, C6, C9, todos carbonos aromáticos sob a influência do átomo de Bromo, proveniente da anilinolactona utilizada como material de partida.

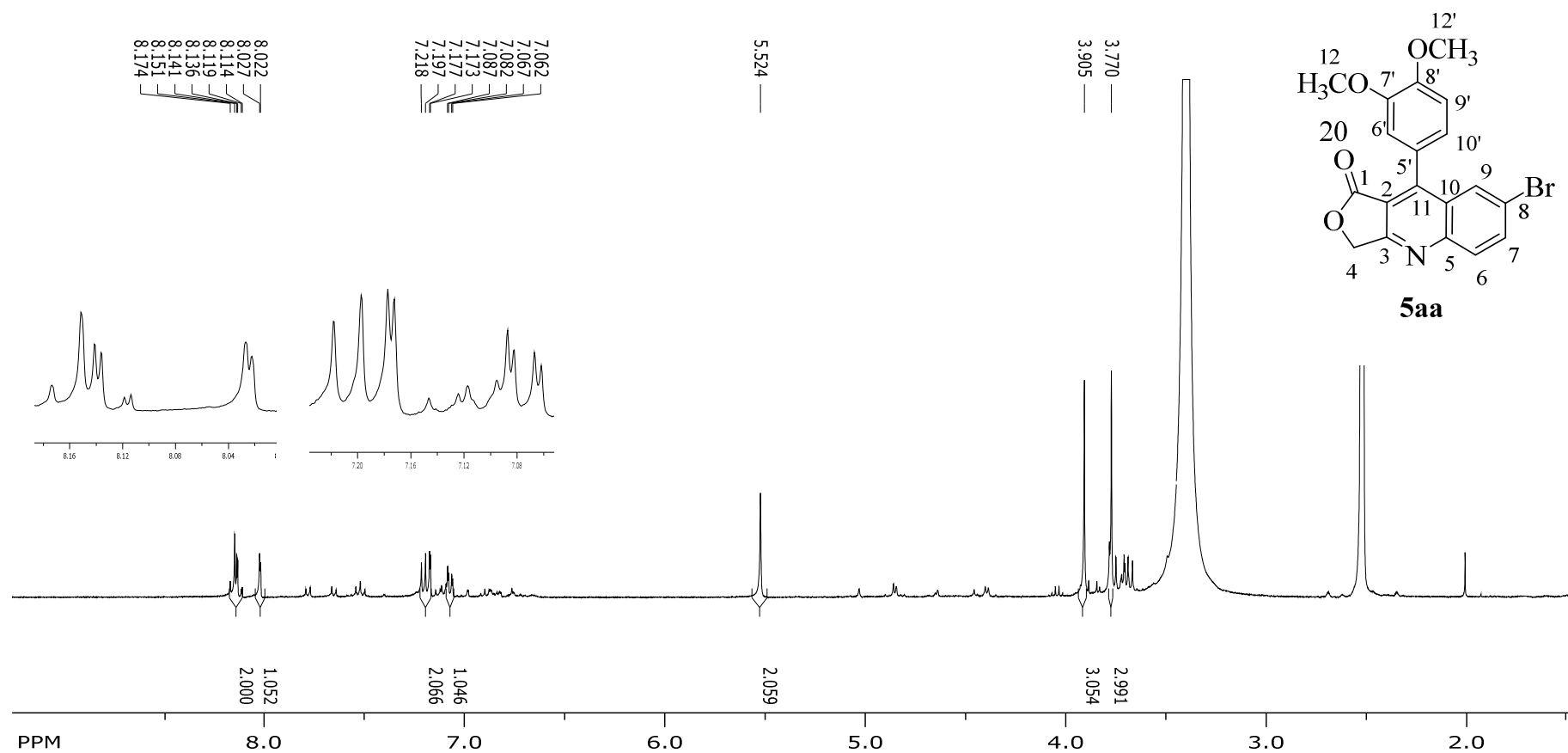


Figura 6 - Espectro de RMN de ^1H do composto **5aa**

Os sinais em 127,7 ppm, 123,0 ppm, 122,7 ppm, 120,5 ppm, 114,3 ppm, 114,0 ppm e 111,3 ppm foram atribuídos respectivamente ao C5', C2, C10', C8, C10, C6' e C9', sinais característicos do sistema aromático. Em 69,2 ppm aparece o sinal atribuído ao C4, que é um carbono alifático do anel lactônico, seguido dos sinais em 55,6 ppm e 55,5 ppm atribuídos respectivamente aos carbonos das metoxilas C12 e C12'.

Os sinais relativos aos carbonos quaternários desaparecem no DEPT e, portanto, é possível verificar os CH aromáticos que aparecem acima do plano junto com CH₃ das metoxilas, enquanto o sinal abaixo do plano é do C4 respectivo a CH₂ (Figura 8).

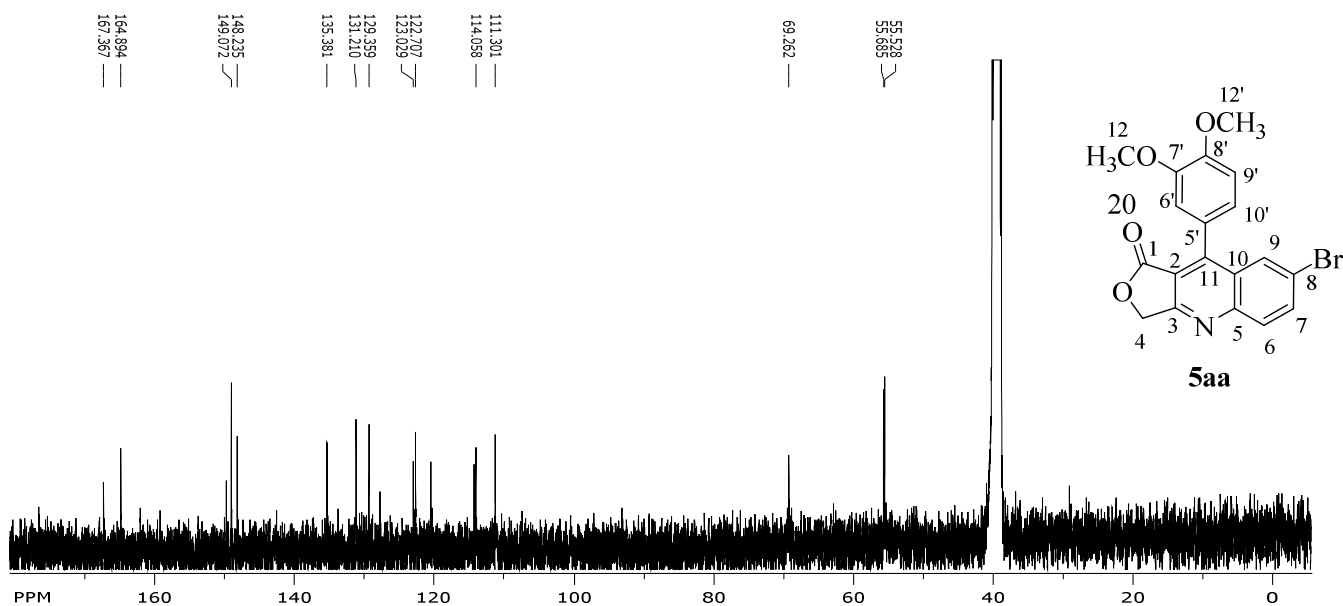


Figura 7- Espectro de RMN de ¹³C do composto **5aa**

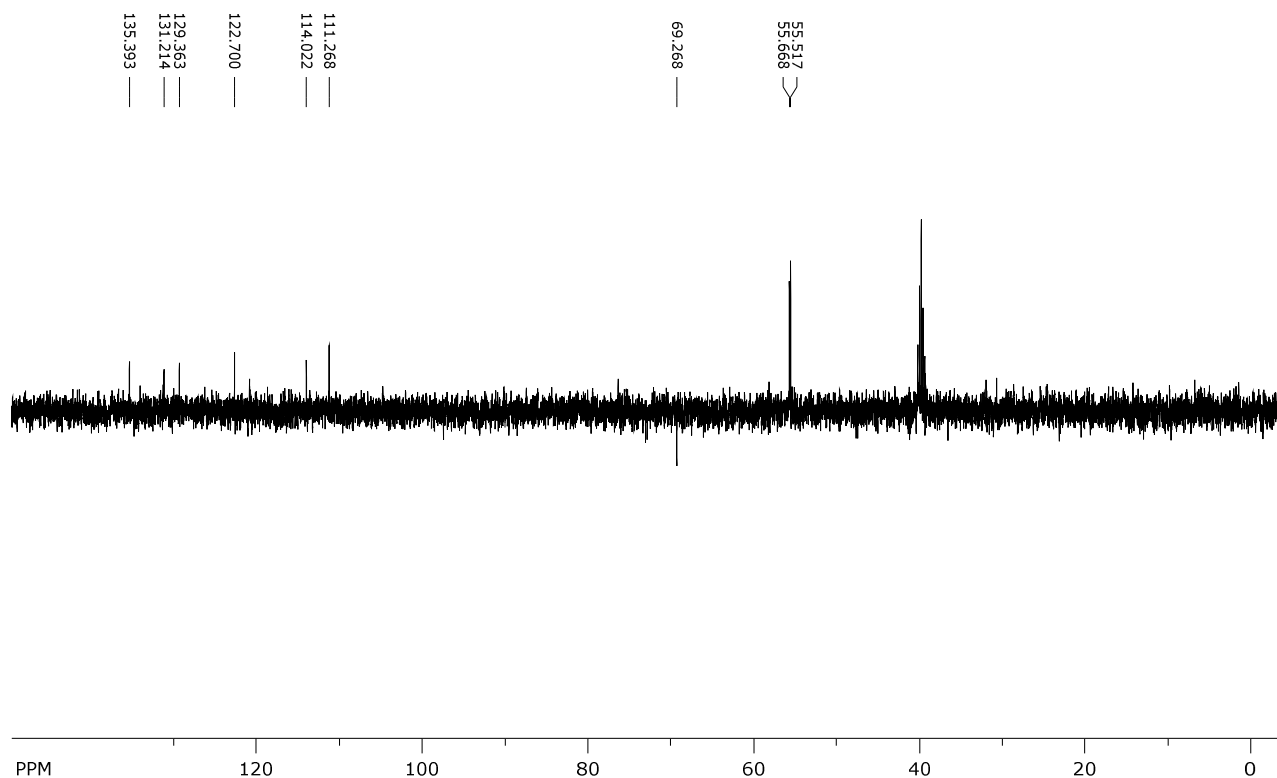


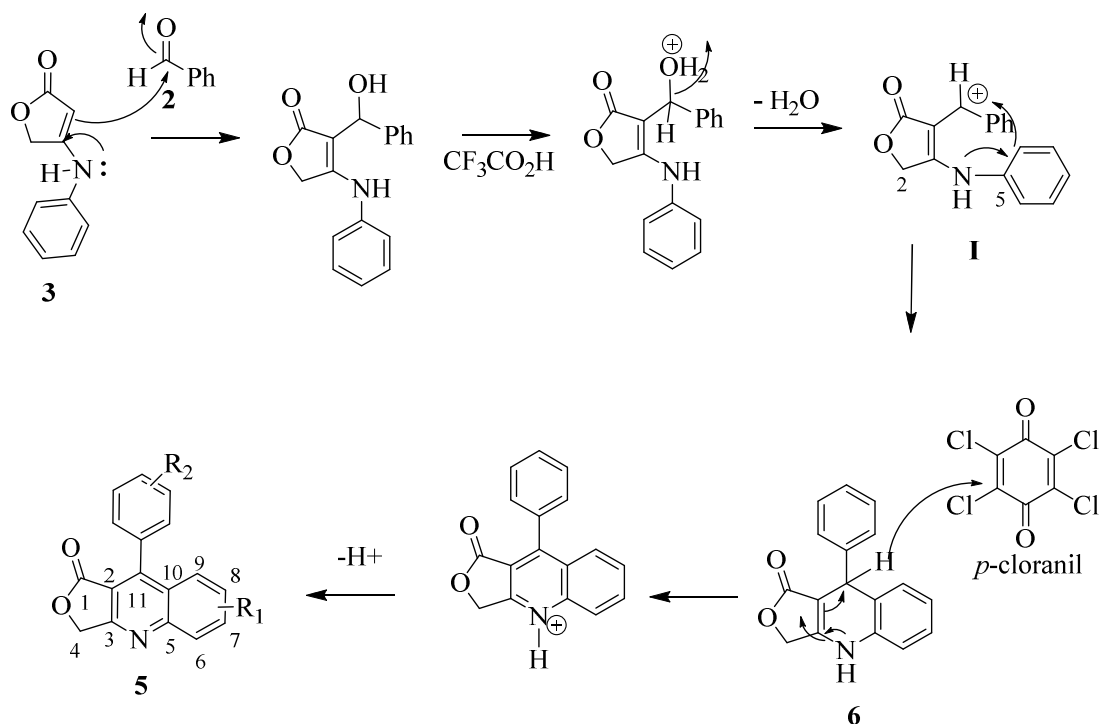
Figura 8- Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5aa**

Os resultados das reações entre as outras anilinolactonas e os demais aldeídos são apresentados na Tabela 5. Os compostos de esqueleto **5** foram obtidos em rendimentos satisfatórios variando de 61 a 97%, indicando que a reação se aplica a qualquer tipo de anilinolactonas e aldeídos aromáticos. Os compostos tiveram suas estruturas determinadas por análises de RMN de ^1H e ^{13}C (ANEXO 2)

Ao analisar os resultados da Tabela 5 é possível observar que os produtos em menores rendimentos foram aqueles obtidos a partir de anilinolactonas **3a**, **3e** e **3f** que contém, respectivamente, os grupos sacadores de elétrons Br e Cl e o grupo isopropil fracamente doador de elétrons. Esses resultados reforçam a proposta de mecanismo para essa reação descrita no Esquema 12.

Tabela 5. Resultado das reações para obtenção das lactonas quinolínicas **5** utilizando a condição reacional 1

Entrada	3	R do Aldeído	Produto	Rendimento (%)
1	3a	3,4-(OCH ₃) ₂ (4a)	5aa	62
2		3-OCH ₃ ,4-OH (4b)	5ba	70
3	3b	3,4-(OCH ₃) ₂ (4a)	5ab	80
4		3-OCH ₃ ,4-OH (4b)	5bb	93
5	3c	3,4-(OCH ₃) ₂ (4a)	5ac	70
6		3-OCH ₃ ,4-OH (4b)	5bc	97
7	3d	3-OCH ₃ ,4-OH (4b)	5bd	82
8	3e	3-OCH ₃ ,4-OH (4b)	5be	81
9	3f	3,4-(OCH ₃) ₂ (4a)	5af	72
10		3-OCH ₃ ,4-OH (4b)	5bf	86
11		4- F (4c)	5cf	70
12		3,4-(OCH ₂ O) (4d)	5df	77
13		4-Cl (4e)	5ef	70
14		3-OCH ₃ ,4-OH (4b)	5bg	90
15	3g	4- F (4c)	5cg	86
16		3,4-(OCH ₂ O) (4d)	5dg	90
17	3h	3,4-(OCH ₃) ₂ (4a)	5ah	91
18		3-OCH ₃ ,4-OH (4b)	5bh	92
19		4- F (4c)	5ch	85
21	3i	4- F (4c)	5ci	82
22		3,4-(OCH ₂ O) (4d)	5di	91

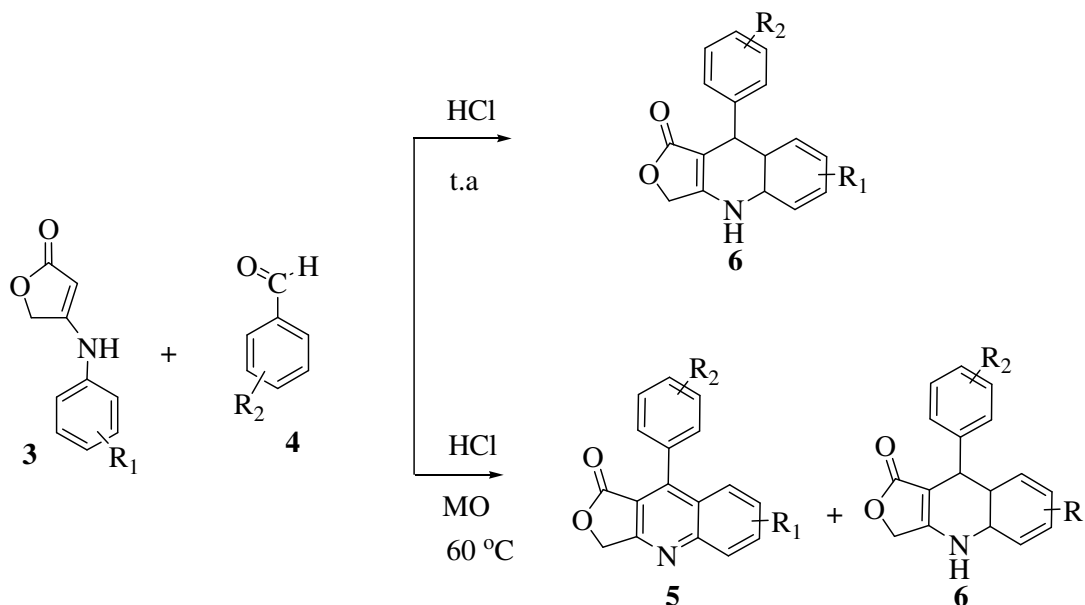


Esquema 12- Proposta de mecanismo de reação para obtenção das lactonas quinolínicas

De acordo com o mecanismo proposto a reação se inicia pela adição nucleofílica da anilinolactona à carbonila do aldeído gerando um álcool benzílico que rapidamente é protonado devido ao meio ácido. A perda da molécula de água gera o cátion I. A seguir a migração do par de elétrons do nitrogênio faz com a ligação π do anel aromático ataque o cátion formando uma nova ligação com C11 fornecendo o composto heterocíclico **6**. Esse composto apresenta o típico comportamento de dihidroquinolinas,⁵¹ ou seja, transfere seu H benzílico na forma de hidreto para o *p*-cloranil, que tem como função receber o hidreto que será liberado (age como oxidante). A seguir o cátion formado pela saída do hidreto perde um próton e dá origem a **5**.

Após o ataque da anilinolactona ao aldeído (etapa lenta da reação) as etapas posteriores são etapas rápidas, pois não se constata a presença de **6** durante o acompanhamento das reações por CCD, antes do término da reação somente se observa a presenças dos materiais de partida e do produto **5**. Portanto essa reação fornece os produtos (derivados **5**) em rendimentos satisfatórios. Na tentativa de obtenção de

derivados do composto **6** foram realizados testes na ausência de um acceptor de hidreto e utilizando HCl concentrado, a fim de protonar a carbonila do aldeído tornando-a mais eletrofílica (Esquema 13).



Esquema 13. Reação entre anilinolactonas **3** e aldeídos aromáticos **4** em HCl concentrado

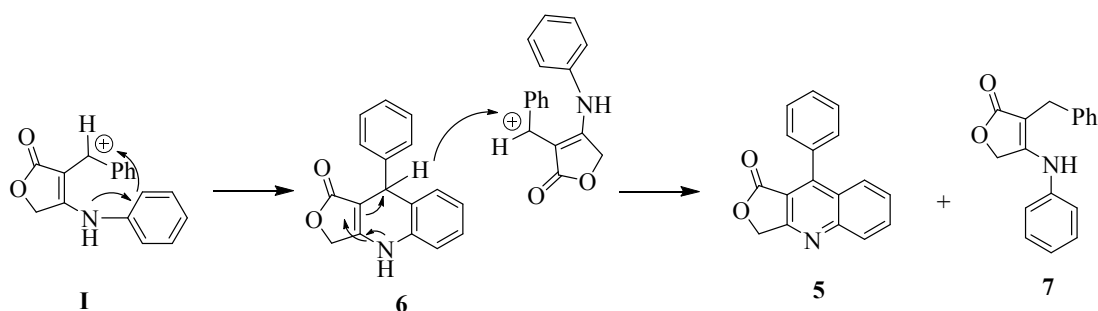
A reação na presença de HCl concentrado, à temperatura ambiente, foi realizada utilizando as anilinolactonas **3g** e **3i** e os aldeídos 4-fluorbenzaldeído (**4c**) e piperonal (**4d**). As reações foram acompanhadas por CCD até o consumo dos materiais de partida (2 horas de reação) e todas forneceram como único produto os respectivos derivados **6** (Tabela 6). Quando essas duas reações foram repetidas utilizando aquecimento por MO a 60 °C durante 20 minutos (CCD) foi obtida mistura dos derivados **5** e **6** (Tabela 6). A proporção entre os produtos foi calculada de acordo com as integrais dos espectros de RMN de ^1H .

O HCl catalisou a reação de adição nucleofílica à carbonila do aldeído, pois o tempo de reação foi de 2 h, muito menor do que o necessário para a obtenção de **5** pela condição reacional 1 (uso de TFA e *p*-cloranil). Como nesta condição reacional não se usou o *p*-cloranil como acceptor de hidretos o derivado **6** foi obtido como único produto.

Tabela 6. Resultado das reações entre 3 e 4 usando HCl concentrado a temperatura ambiente e com aquecimento por MO.

Entrada	3	R- Aldeído	Temp.	Tempo (min)	Produto	(%)	Proporção 5:6
1	3g	4-F (4c)	t. a	120	6cg	55	----
2			60 ° C	20	5cg:6cg	70	41:59
3		3,4-(OCH ₂ O)(4d)	t. a	120	6dg	60	----
4			60 ° C	20	5dg:6dg	75	50:50
5	3i	4-F (4c)	t. a	120	6ci	60	----
6			60 ° C	20	5ci:6ci	70	42:58
7		3,4-(OCH ₂ O)(4d)	t. a	120	6di	85	----
8			60 ° C	20	5di:6di	76	45:55

O uso de aquecimento favoreceu a transferência de hidreto de **6** com a formação de **5**. O aquecimento por MO foi avaliado em temperatura variando de 50 °C até refluxo, sendo a melhor condição a 60 °C, temperatura maiores afetam o rendimento da reação e favorecem a formação de subprodutos. Quando essas reações são feitas em TFA na ausência de *p*-cloranil em MO ocorre a formação de **5**, **6** e de **7** como mostra o Esquema 14. O cátion benzílico, gerado pela reação entre **3** e **4**, após ciclização, fornece o derivado **6** que transfere um hidreto para esse cátion fornecendo **5** e **7**. Na reação com HCl não foi observada a formação de **7**.



Esquema 14. Proposta de mecanismo para a obtenção de **5** e **7** com TFA na ausência de *p*-cloranil

A reação entre **3** e **4** na presença de HCl concentrado fornece o composto **6** desde que o tempo reacional seja controlado para evitar a formação de **5**. Desta forma é possível obter os derivados **5** e **6** separadamente como produtos principais a partir dos mesmos materiais de partida alterando-se apenas o ácido utilizado e a presença ou ausência do *p*-cloranil que atua um forte agente oxidante.

Os compostos de esqueleto **3**, **5** e **6** foram submetidos a ensaios biológicos para atividade antiparasitária, antimicrobiana e citotoxicidade contra linhagens de células tumorais.

Durante o acompanhamento das reações por CCD notou-se que ao observar as placas contendo os compostos **5** sob a luz UV no comprimento de onda de 254 nm, ocorre a emissão de luz amarela e azul. Devido ao extenso sistema de ligações π conjugadas apresentado por esses compostos quando absorvem a luz UV os elétrons são excitados para níveis de maior energia e quando retornam ao estado fundamental liberam o excesso de energia na forma de um fóton de luz visível. Essa luz visível é a cor fluorescente que os olhos percebem⁵². Desta forma, é possível que os derivados **5** sintetizados possam apresentar fluorescência e visando uma possível aplicação em OLEDs todos foram submetidos a análises de UV a fim de se determinar os comprimentos de ondas de máximas absorção, além de avaliar o efeito dos substituintes nos anéis aromáticos sobre o deslocamento dessas bandas.

Os espectros de absorção foram separados de acordo com os substituintes nos anéis aromáticos ligados no carbono 11 e no nitrogênio.

Nas figuras 9 e 10, onde os compostos possuem o mesmo substituinte ligado ao anel aromático em C11, pode-se observar que os diferentes substituintes do anel aromático ligado ao nitrogênio não afetam significativamente o deslocamento das bandas de absorção que aparecem com máximos em torno de 200 - 290 nm e 320-369 nm.

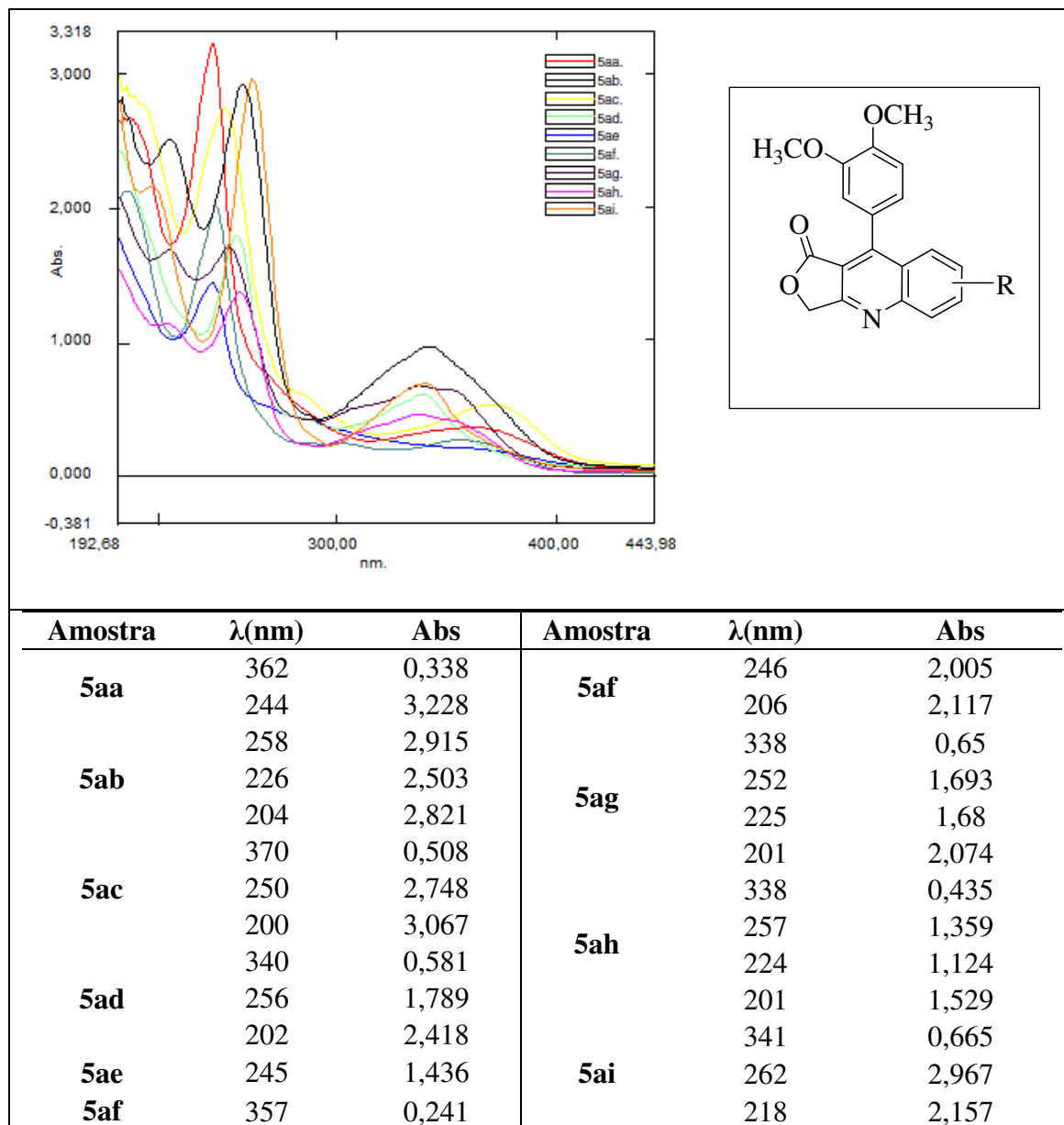


Figura 9- Espectros de absorção dos compostos **5aa-ai** que contém 2 grupos metoxi

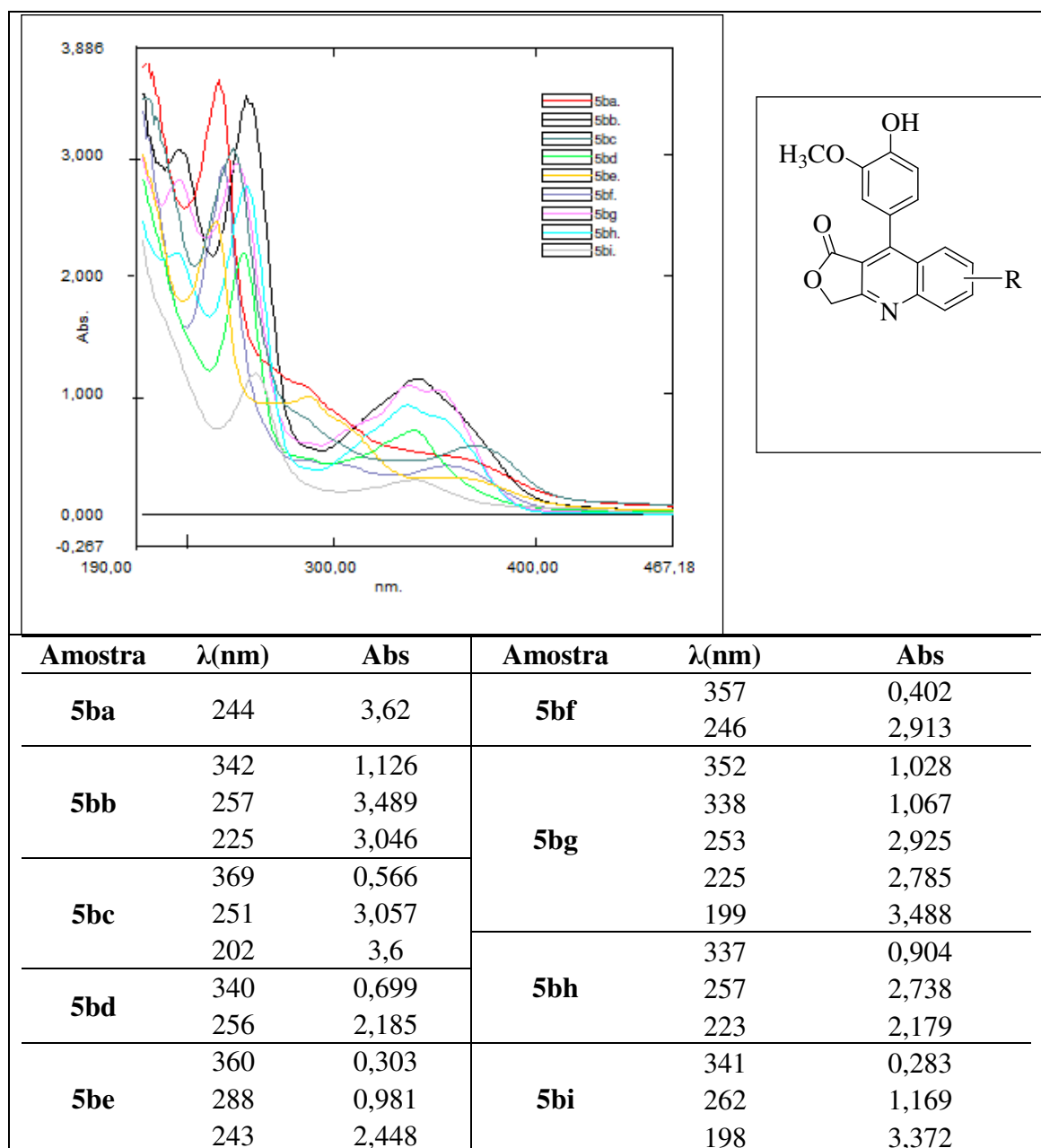


Figura 10- Espectros de absorção dos compostos **5ba- bi** que contém os grupos hidróxi e metóxi

Os espectros de absorção foram obtidos utilizando acetonitrila como solvente, devido à solubilidade dos materiais estudados e também por que esse solvente não apresenta bandas de absorção na região em que os compostos avaliados absorvem. A escolha do solvente para essas análises é fundamental, pois alguns solventes podem deslocar as bandas de absorção do composto avaliado de forma bastante significativa⁵².

Na figura 11 são apresentados os espectros de UV dos compostos **5** contendo o mesmo substituinte no anel aromático ligado ao nitrogênio (grupo isopropil) com diferentes grupos ligados ao anel aromático em C11.

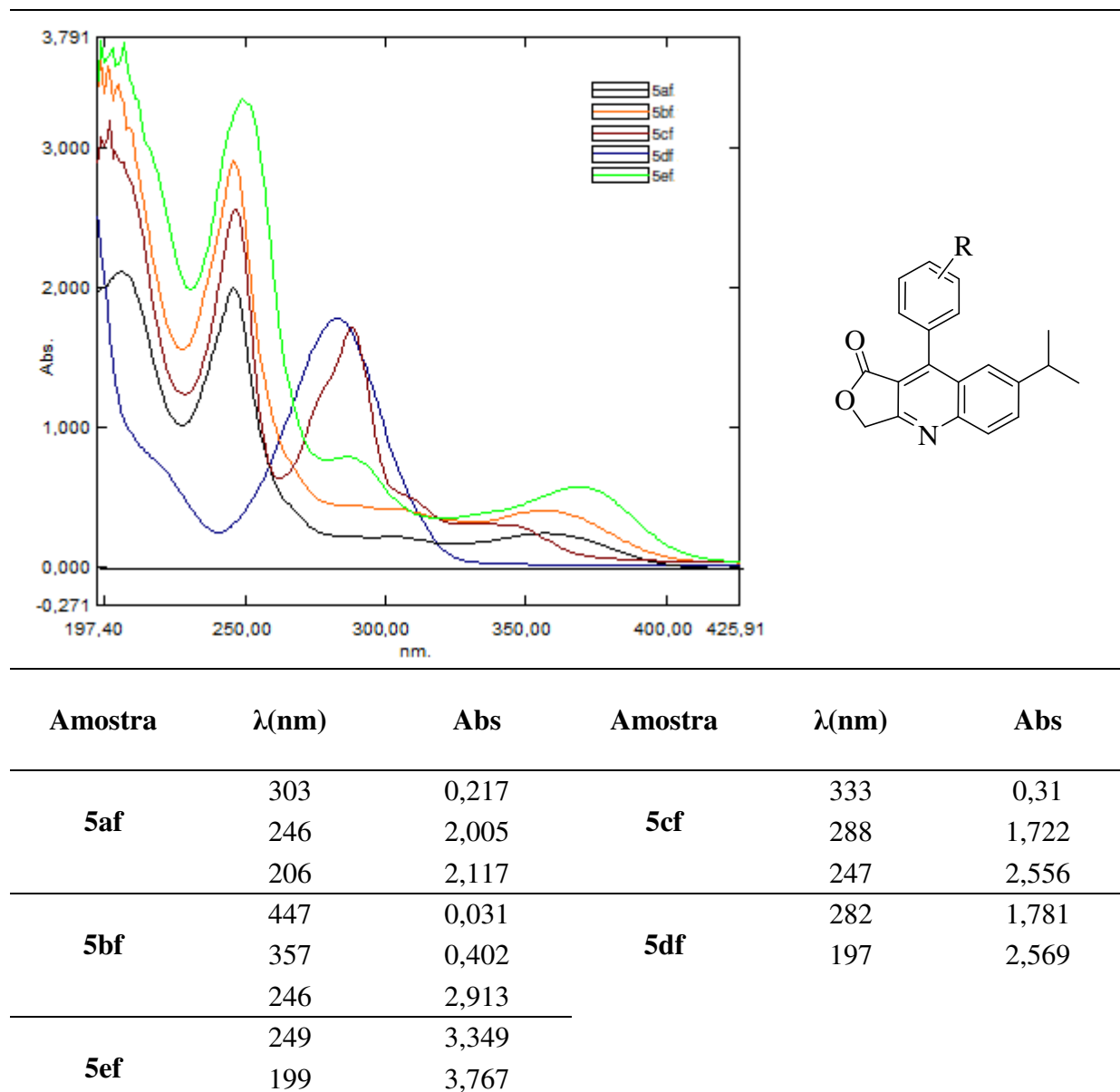


Figura 11. Espectros de absorção dos compostos **5af-5ef**

Ao se comparar os dados obtidos nos espectros de UV é possível observar que também não houve deslocamento das bandas de absorção para maiores comprimentos de onda em função dos substituintes do anel ligado em C11.

Os dados mostram que todos os compostos submetidos a análises por UV absorvem na região abaixo de 370 nm.

6. CONCLUSÕES

- A rota sintética proposta forneceu as anilinolactonas em excelentes rendimentos e em menor tempo reacional;
- a rota se aplica a qualquer anilina mono, di ou tri substituída com grupos sacadores ou doadores de elétrons;
- as lactonas quinolínicas **5** foram obtidas em rendimentos variando de 60-93%, sendo os menores rendimentos obtidos a partir de anilinolactonas com grupos sacadores de elétrons
- a reação das anilinolactonas **3** com aldeídos aromáticos com diferentes substituintes pode fornecer derivados de esqueleto **5** ou **6** de acordo com o ácido utilizado e a ausência ou presença de um acceptor de hidreto

8. REFERÊNCIAS

- 1 – Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications*. 3rd ed. Wiley- VCH, **2013**.
- 2- Moura, W. C. S.; Lima, Z. N.; Junior, F. J. B. M.; Moura, R. O. Desenvolvimento através da síntese, elucidação estrutural e avaliação biológica de derivados 2-amino-tiofênicos-substituídos como potenciais fármacos antifúngicos. *Revista de Biologia e Farmácia*, **2014**, 10(4), p. 17-25.
- 3- Majumder, A.; Gupta, R.; Jain, A. Microwave-assisted synthesis of nitrogen-containing heterocycles. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **2013**, 6(2), p. 151-182.
- 4 – Gomtsyan, A. Heterocycles in drugs and drug discovery. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2012**,48(1), p. 7-10.
- 5- Marques, M. V.; Bisol, T. B.; Sá, M. M. Reações multicomponentes de Biginelli e de Mannich nas aulas de química orgânica experimental. Uma abordagem didática de conceitos da química verde. *Química Nova* **2012**, 35(8), p. 1696-1699.
- 6- Gao, G.L. Unexpected Domino Reaction via Pd-Catalyzed Sonogashira Coupling of Benzimidoyl Chlorides with 1,6-Enynes and Cyclization To Synthesize Quinoline Derivatives. *Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 75, p. 1305–1308
- 7- Czyrski, A.; Girreser, U.; Hermann, T. ¹⁵N NMR chemical shifts in papaverine decomposition products. *Journal of Molecular Structure*, **2013**, 1036, p. 111-114.
- 8- Gandhi. H. M. et.al. Isolation and identification of a potential unknown impurity in montelukast drug substance resulting from photolytic degradation. *Analytical Methods*, **2016**, 1667 (8), p. 6-12.
- 9- Aghapoor, K. et. al. L-Tryptophan-catalyzed Paal–Knorr pyrrole cyclocondensation: an efficient, clean and recyclable organocatalyst. *Research on Chemical Intermediates*, **2016**, 42, p. 407–415.
- 10- Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M.; Akbari, A. Arylglyoxals in Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Chemical Reviews*, **2013**, 113, p. 2958-3043.

- 11- Yuan, H. et. al. The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products. *Molecules*, **2016**, 21, p. 559-563.
- 12- Heterocyclic Chemistry. Professor J. Stephen Clark. **2011-2012**
<http://www.chem.gla.ac.uk/staff/stephenc/UndergraduateTeaching.html>
- 13- Gandeepan, P.; Rajamalli, P.; Cheng, C. H. Synthesis of Substituted Quinolines by Iron (III)-Catalyzed Three- Component Coupling Reaction of Aldehydes, Amines, and Styrenes. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 3, p. 303-308.
- 14- Bohórquez, A. R. R.; Kouznetsov, V. V.; Zachino, S.A. Synthesis and in vitro Evaluation of Antifungal Properties of Some 4-Aryl-3-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydroquinolines Derivatives. *Universitas Scientiarum*, **2015**, 20, p. 177-189.
- 15- Chen, Y. L.; Zacharias, J., Vince, R.; Geraghty, Z. W. C-6 aryl substituted 4-quinolone -3-carboxylic acids as inhibitors of hepatitis C virus. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **2012**, 20, p. 4790-4800.
- 16- Bui, H. T. B. et.al. Microwave assisted synthesis and cytotoxic activity evaluations of new benzimidazole derivatives. *Tetrahedron Letters*, **2016**, 57, p. 887-891.
- 17 -El Sayed, H. et. al. Microwave Assisted Synthesis of Quinoline Derivatives from Isatin. *Synthetic Communications*, **2005**, 35, p. 2243-2250.
- 18- Rodriguez, A. M. et. al. Influence of Polarity and Activation Energy in Microwave– Assisted Organic Synthesis (MAOS). *Chemistry Open*, **2015**, 4, p. 308 – 317.
- 19- Zhang, H., Jiang, L. Microwave-assisted solvent-free synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines via a three-component reaction. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, p. 2777-2779.
- 20- Song-Lei, Z. et. al. Microwave-Assisted Synthesis of New Spiroindoline-3,4'-quinoline Derivatives via a One-Pot Multicomponent Reaction. *Synthetic Communications*, **2009**, 39, p. 1355-1366.

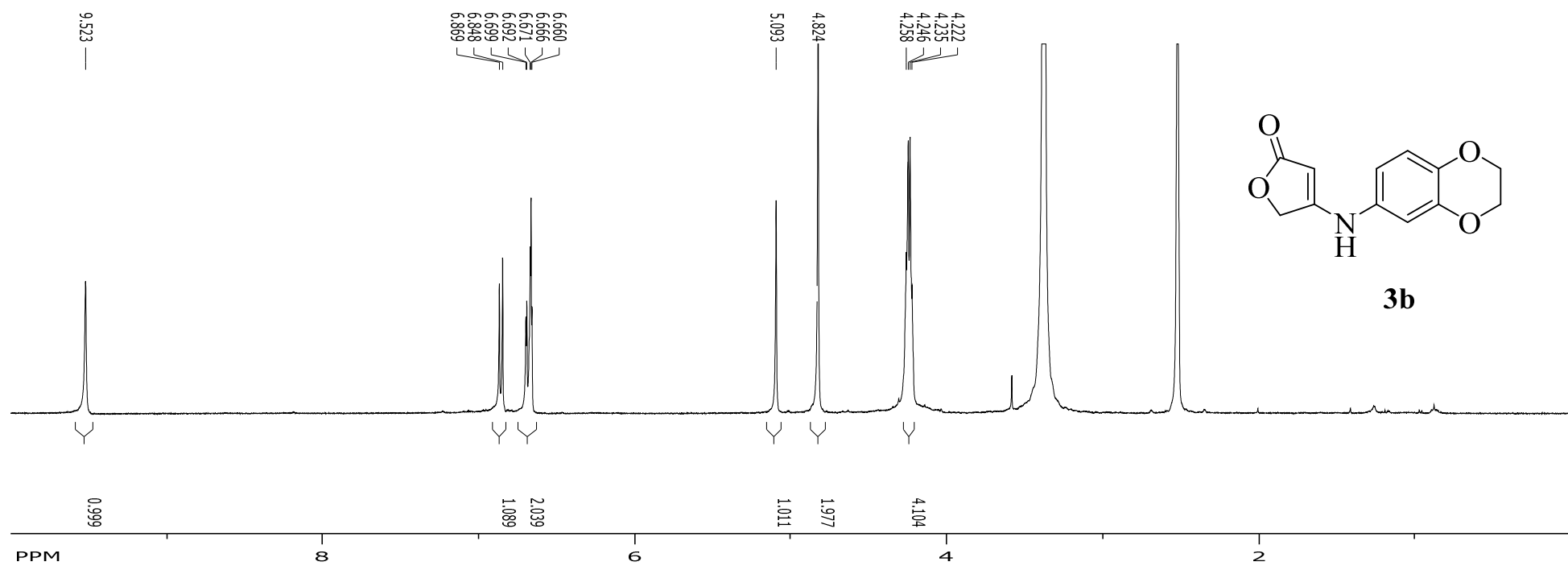
- 21- Saggadi, H. et.al. Toward the synthesis of 6-hydroxyquinoline starting from glycerol via improved microwave-assisted modified Skraup reaction. *Catalysis Communications*, **2014**, 44, p. 15-18.
- 22- Kulkarni, A.; Török, B. Microwave-assisted multicomponent domino cyclization–aromatization: an efficient approach for the synthesis of substituted quinolones. *Green Chemistry*, **2010**, 12, p. 875-878.
- 23- Cho, H.; Török, B.; Török, F. Energy efficiency of heterogeneous catalytic microwave-assisted organic reactions. *Green Chemistry*, **2014**, 16, p. 3623-3664.
- 24- Xia, L. et.al. Microwave-Assisted Synthesis of Diverse Pyrrolo[3,4-c]quinoline-1,3-diones and Their Antibacterial Activities. *ACS Combinatorial Science*, **2014**, 16, p. 333-341.
- 25- Kumar, S.; Patel, A., Ahmed, N. Microwave-assisted expeditious and efficient synthesis of novel quinolin-4-ylmethoxychromen- 2- and -4-ones catalyzed by YbCl₃ under a solvent free one-pot three component domino reaction and their antimicrobial activity. *RSC Advances*, **2015**, 5, p. 93067-93080.
- 26- Terço, J. W. S.; Lima, R. A. Identification of the classes of secondary metabolites in the ethanolic extract of fruit and *Solanum paniculatum* L. *Journal of Basic Education, Technical and Technological*, **2016**, 3 (2), p. 92-99.
- 27- Sangi, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: o emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. *Química Nova*, **2016**, 39 (8), p. 995-1006.
- 28- Marques, E. F.; Vieira, P. C.; Severino, R. P. Alcalóides acridônicos inibem a catepsina L e V. *Química Nova*, **2016**, 39 (1), p. 58-62.
- 29- Joule, J. Natural Products Containing Nitrogen Heterocyclic- Some Highlights 1990-2015. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **2016**, 119(4), p. 81-104
- 30- Moretto, B.; Piloto, J. A. R. Tratamento da artrite reumatoide com cloroquina: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, **2014**, 7(3), p. 46-51.

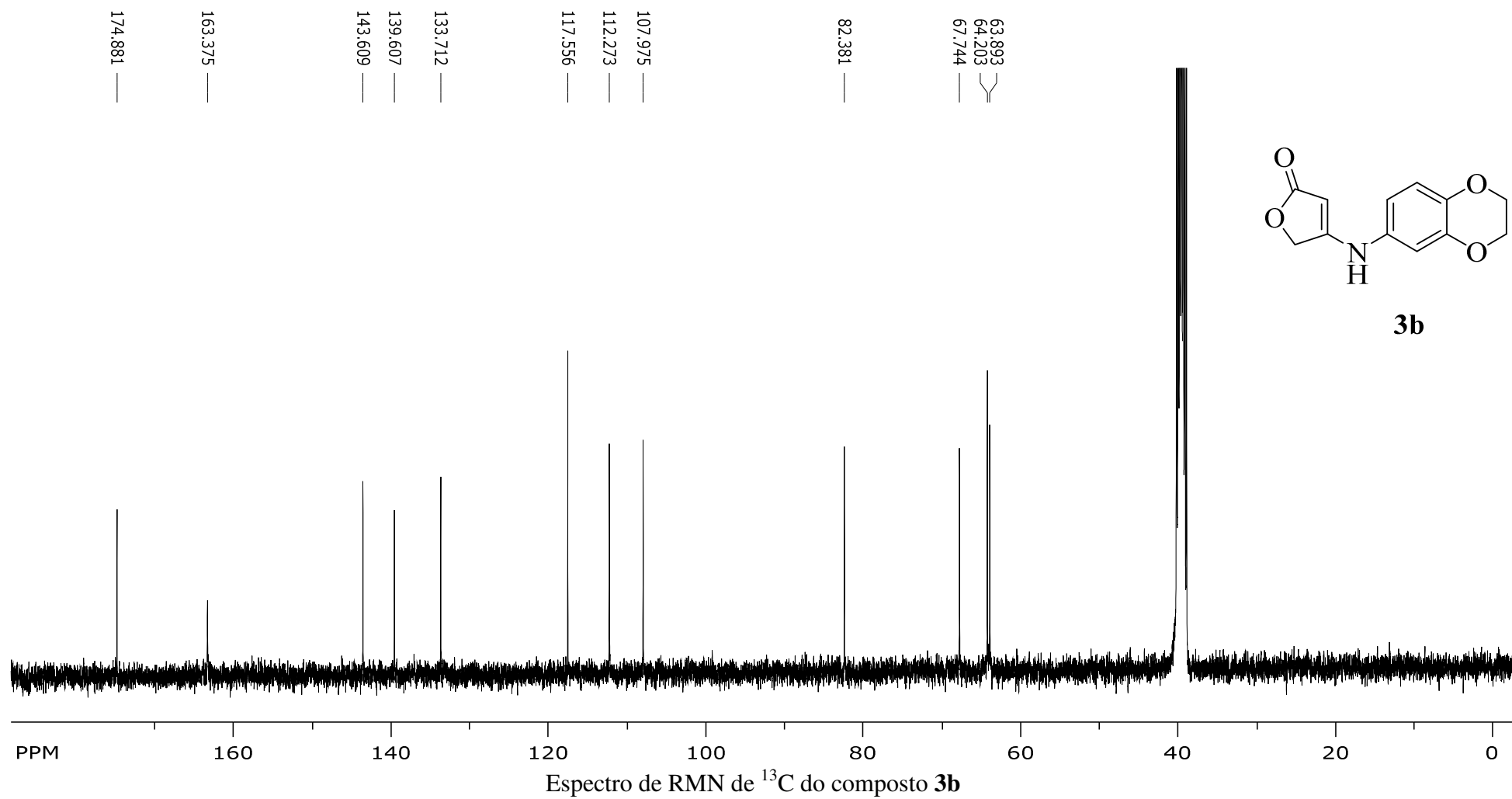
- 31 - Medrado, H. H. S.; David, J. M.; David, J. P.; Brandão, H. N. Distribuição, atividade biológica, síntese e métodos de purificação de podofilotoxina e seus derivados. *Química Nova*, **2015**, 38 (2), p. 243-258.
- 32- Marcotullio, M. C.; Pelosi, A.; Curini, M. Hinokinin, an Emerging Bioactive Lignan. *Molecules*, **2014**, 19, p. 14863-14878.
- 33- Zhang, J.; Chen, J.; Liang, Z.; Zhao, C. New lignans and their biological activities. *Chemistry & Biodiversity*, **2014**, 11, p. 1-54.
- 34- Nain-Pérez et al. Synthesis and characterization of new podophyllotoxin derivative. *Avances en Ciencias e Ingeniería*, **2014**, 5(4), p. 57-66.
- 35- Souza, V. A.; Nakamura, C. V.; Corrêa, A. G. Atividade Antichagásica de Lignanas e Neolignanas. *Revista Virtual de Química*, **2012**, 4(3), p. 197-207.
- 36- Ren, Y. Potent Cytotoxic Arylnaphthalene Lignan Lactones from *Phyllanthus poilanei*. *Journal of Natural Products*, **2014**, 77, p. 1494-1504.
- 37- Hui, J.; Zhao, Y.; Zhu, L. Synthesis and in vitro anticancer activities of novel aryl-naphthalene lignans. *Medicinal Chemistry Research*, **2012**, 21, p. 3994-4001.
- 38- Hemmati, S.; Seradj, H. Justicidin B: A Promising Bioactive Lignan. *Molecules*, **2016**, 21, p. 2-20.
- 39- Kocsis, L. S.; Brummond, K. M. Intramolecular Dehydro-Diels–Alder Reaction Affords Selective Entry to Arylnaphthalene or Aryldihydronaphthalene Lignans. *Organic Letters*, **2014**, 16, p. 4158- 4161.
- 40- Sellars, J. D.; Stell, P. G. Advances in the Synthesis of Aryltetralin Lignan Lactones. *European Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 23, p. 3815-3828.
- 41- Hitotsuyanagi, Y. et.al. A Facile Synthesis of the 4-Aza-analogs of 1-Arylnaphthalene Lignans Chinensin, Justicidin B, and Taiwanin C. *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38(48), p. 8295-8296.

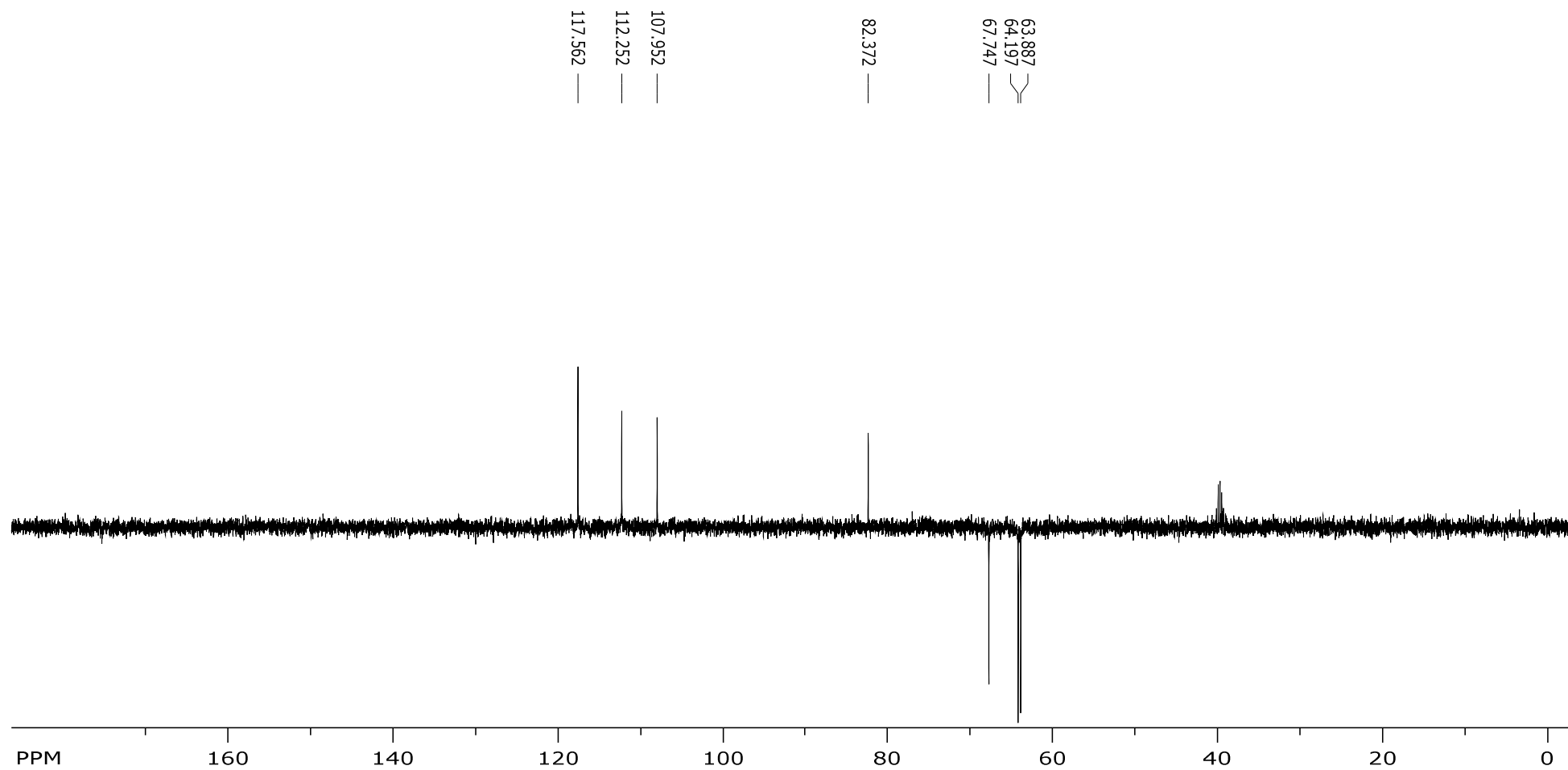
- 42- Luo, J.; Hu, Y.; Kong, W.; Yang, M. Evaluation and Structure-Activity Relationship Analysis of a New Series of Arylnaphthalene lignans as Potential Anti-Tumor Agents. *Plos One*, **2014**, 9(3), e93516.
- 43- M. Pistolozzi et al. Enantiomeric HPLC resolution and absolute stereochemistry assignment of a new poligamain derivative. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2013**, 75, p. 118–122.
- 44- Silva R., et al. Synthesis and biological activity evaluation of lignan lactones derived from (-)-cubebin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2005**, 15, p.1033–1037.
- 45- Laurentiz r.S. et al. Convenient synthesis of ketal derivatives from cubebin using amberlist as heterogeneous catalyst. *Chemistry of Natural Compounds*, **2015**, 51(1), p. 34-39.
- 46- Morrison, R. and Boyd, R. *Química Orgânica 13th edição*, Fundação Calouste Gulbenkian, **1996**
- 47- Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*. 3rd ed. Wiley-VCH, **2003**.
- 48- Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. Irradiação de micro-ondas aplicada a síntese orgânica: uma história de sucesso no Brasil. *Química Nova*, **2011**, 34(3), p. 497-506.
- 49- Rauf, A.; Farshori, N. N. *Microwave- Induced Synthesis of Aromatic Heterocycles*. Springer Briefs in Green Chemistry for Sustainability, **2012**
- 50- Rodriguez, A. M. et. al. Influence of polarity and activation energy in microwave-assisted organic synthesis (MAOS). *Chemistry Open*, **2015**, 4, p. 308 – 317.
- 51- Eisner, U.; Kuthan, J. The chemistry of dihydropyridines. *Chemical Review*, **1972**, 72(1), p. 1-4248- Kellogg, R. M. *Comprehensive organic chemistry: reduction*. Pergamon Press, Oxford, **1991**, 8, p. 79-103.
- 52- Ghosh, K. et.al. Quinoline based receptor in fluorometric discrimination of carboxylic acids. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 52 (4), p. 1-12

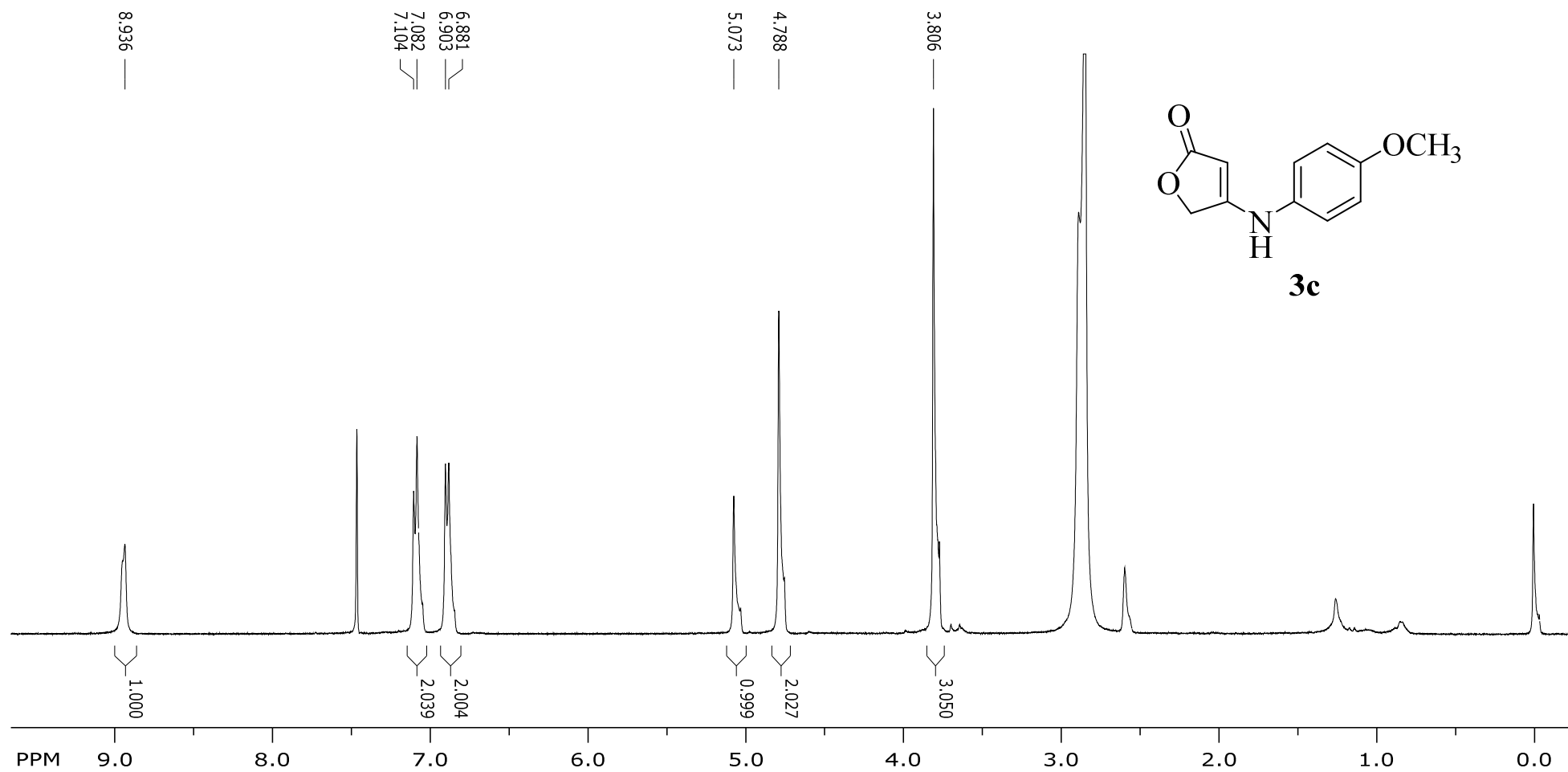
ANEXO 1

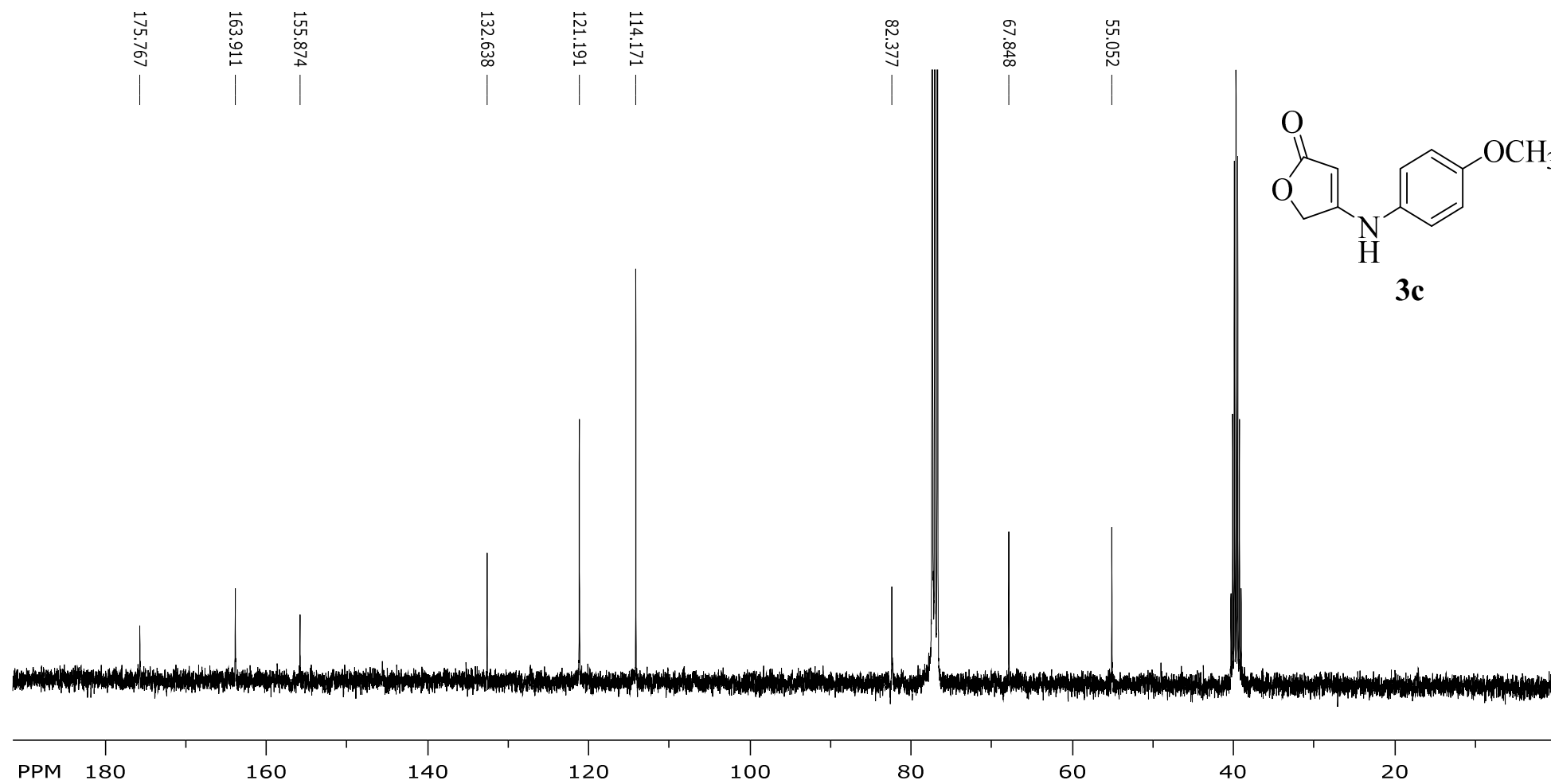
Espectros de RMN dos compostos 3b-3i

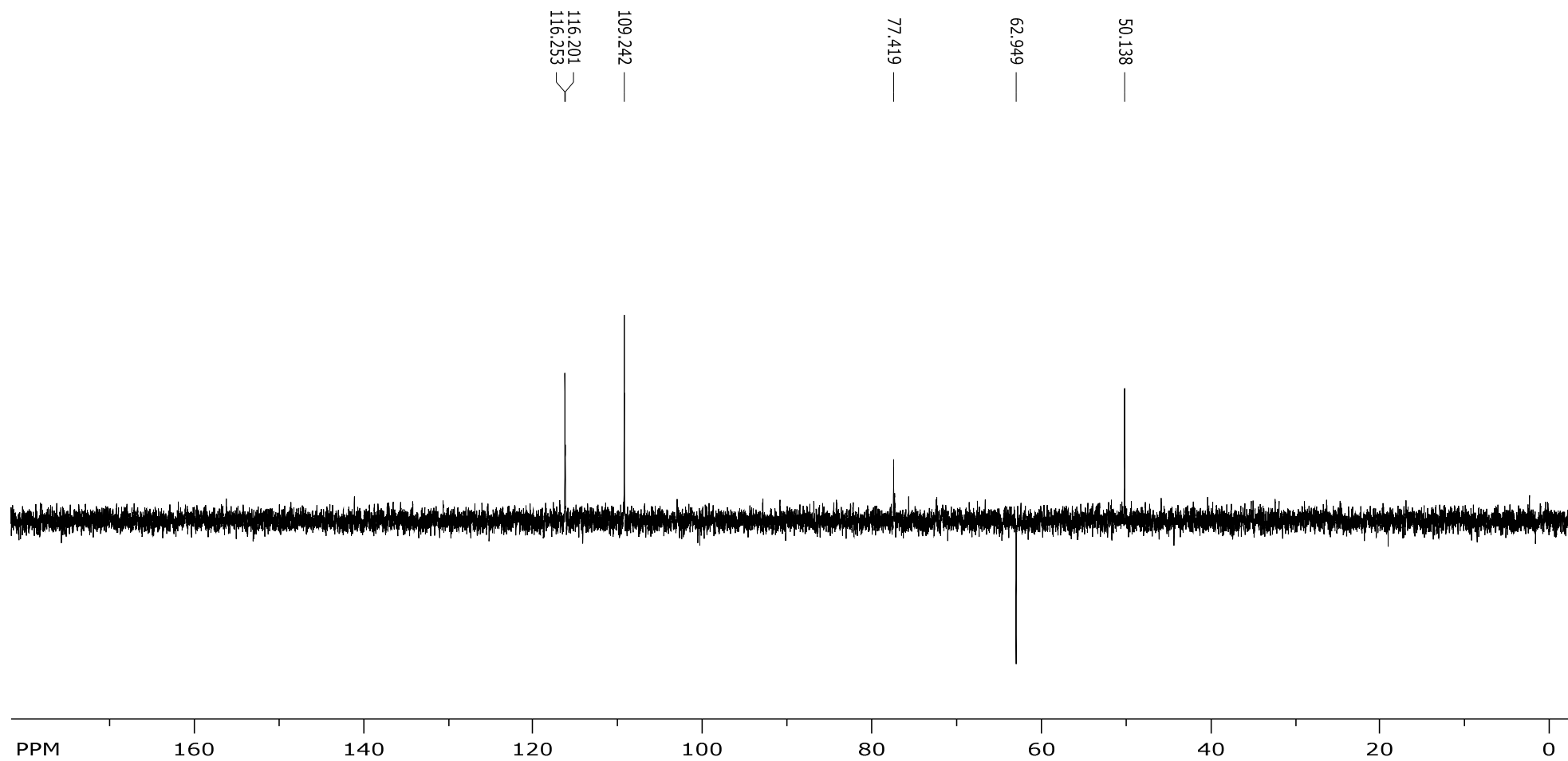
Espectro de RMN de ^1H do composto **3b**

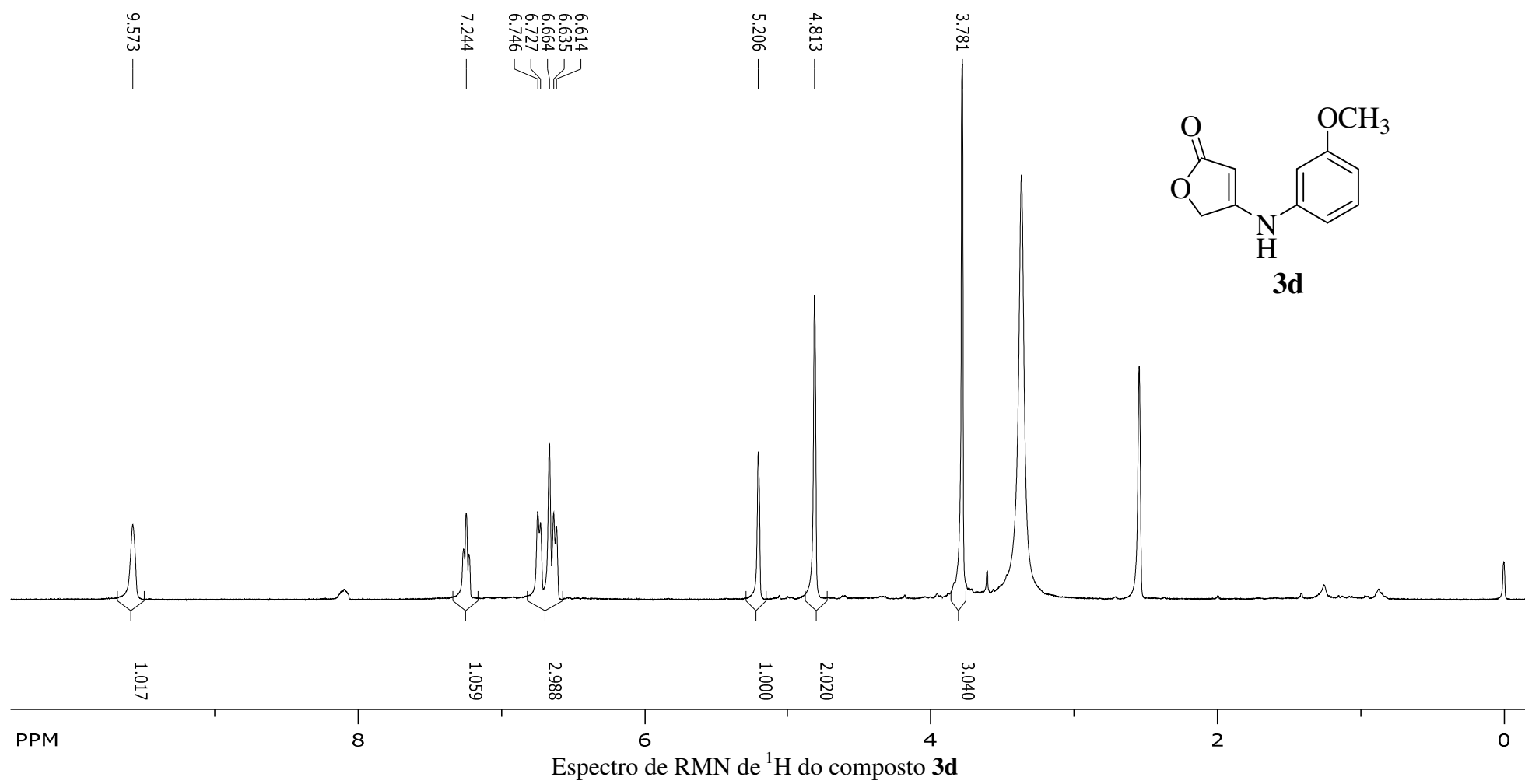


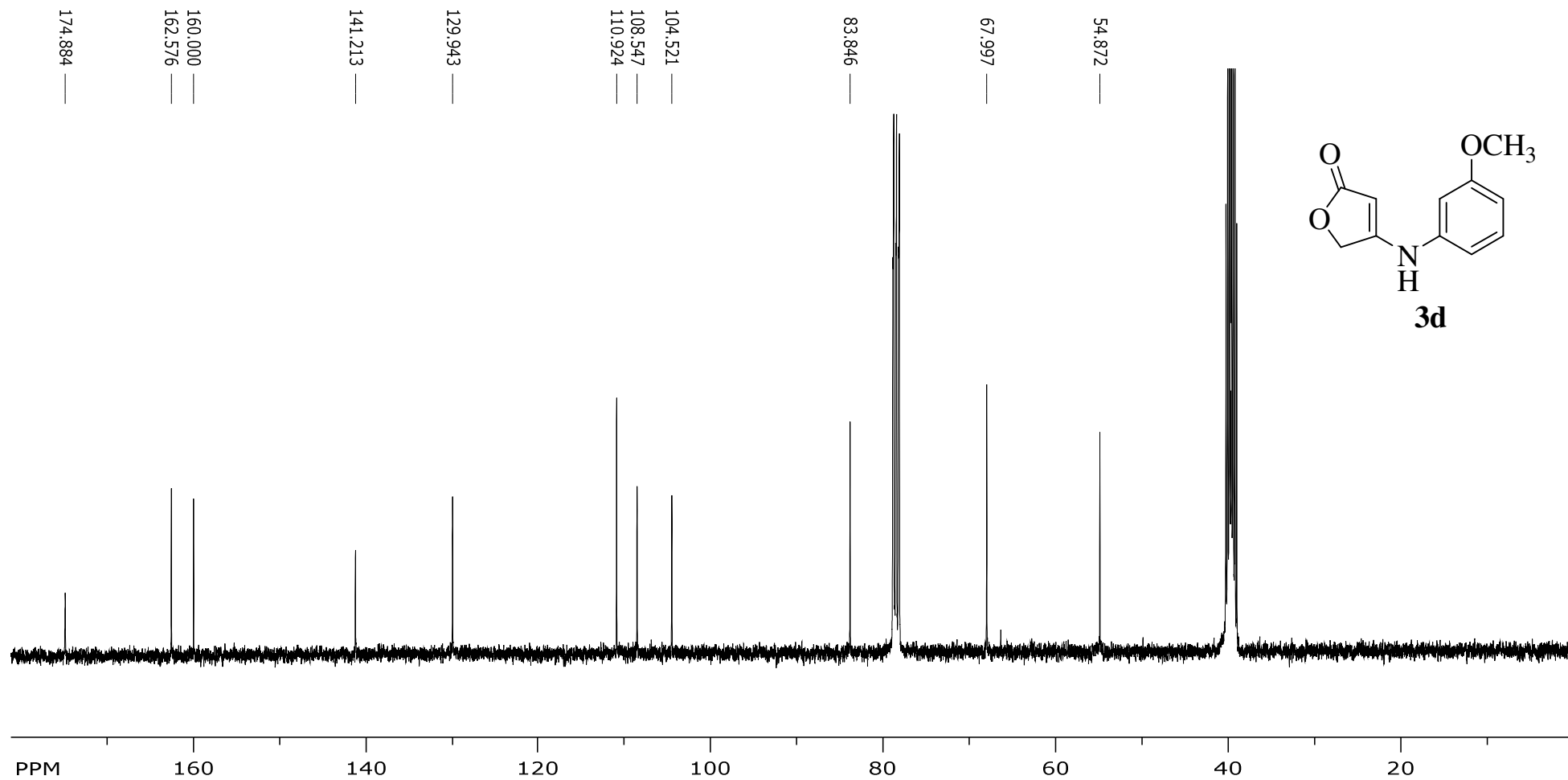
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **3b**

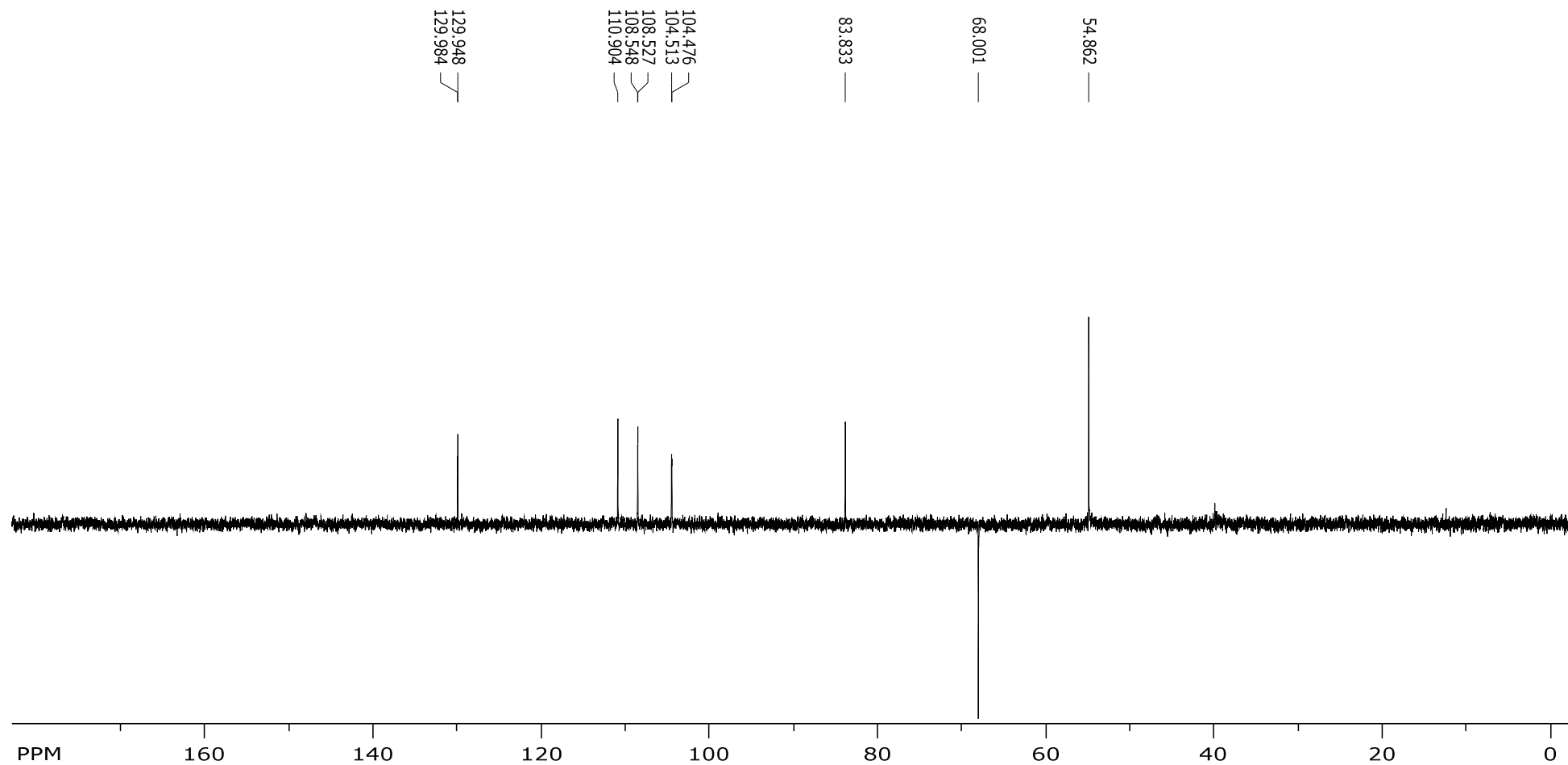
Espectro de RMN de ^1H do composto **3c**

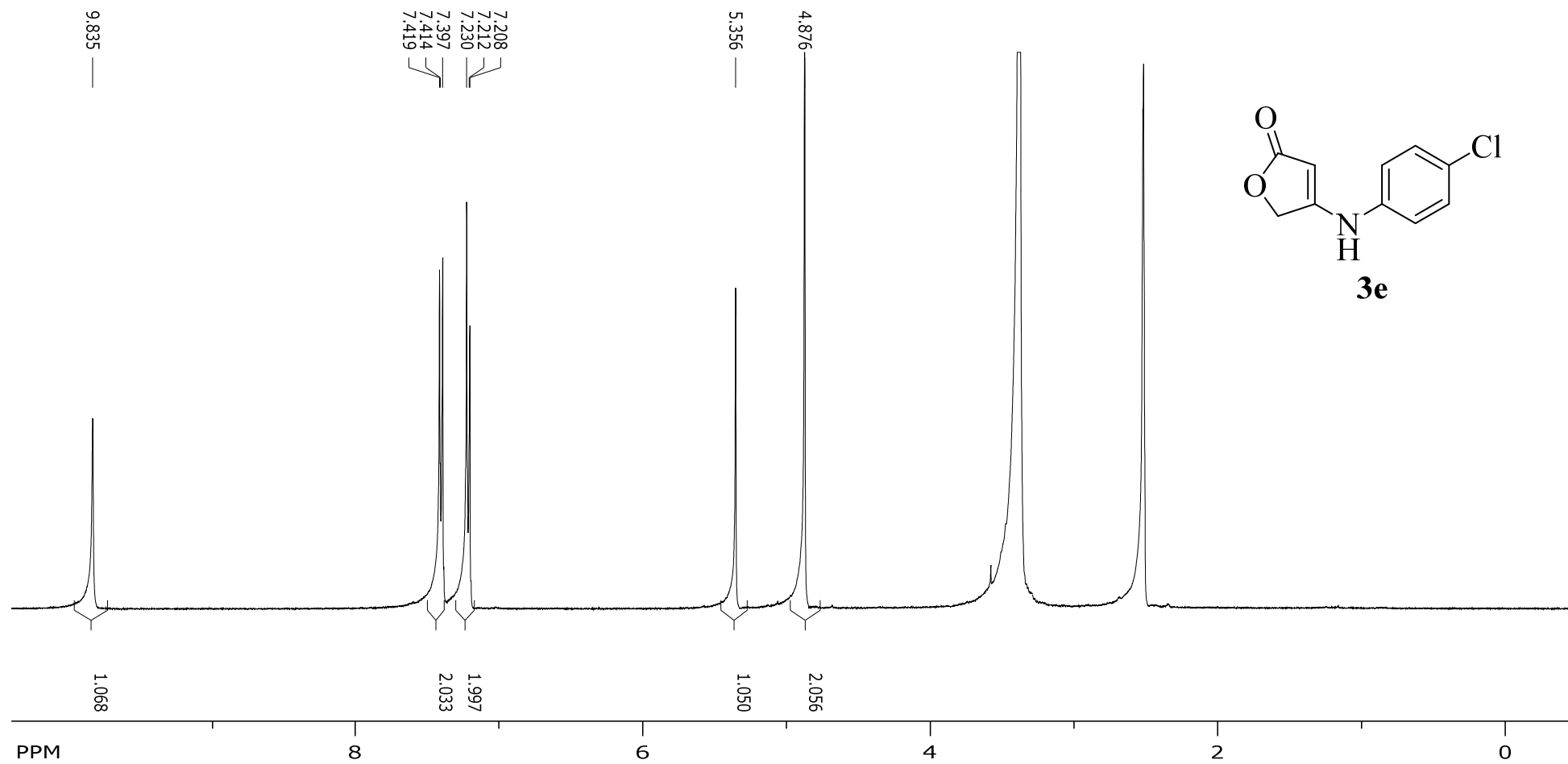


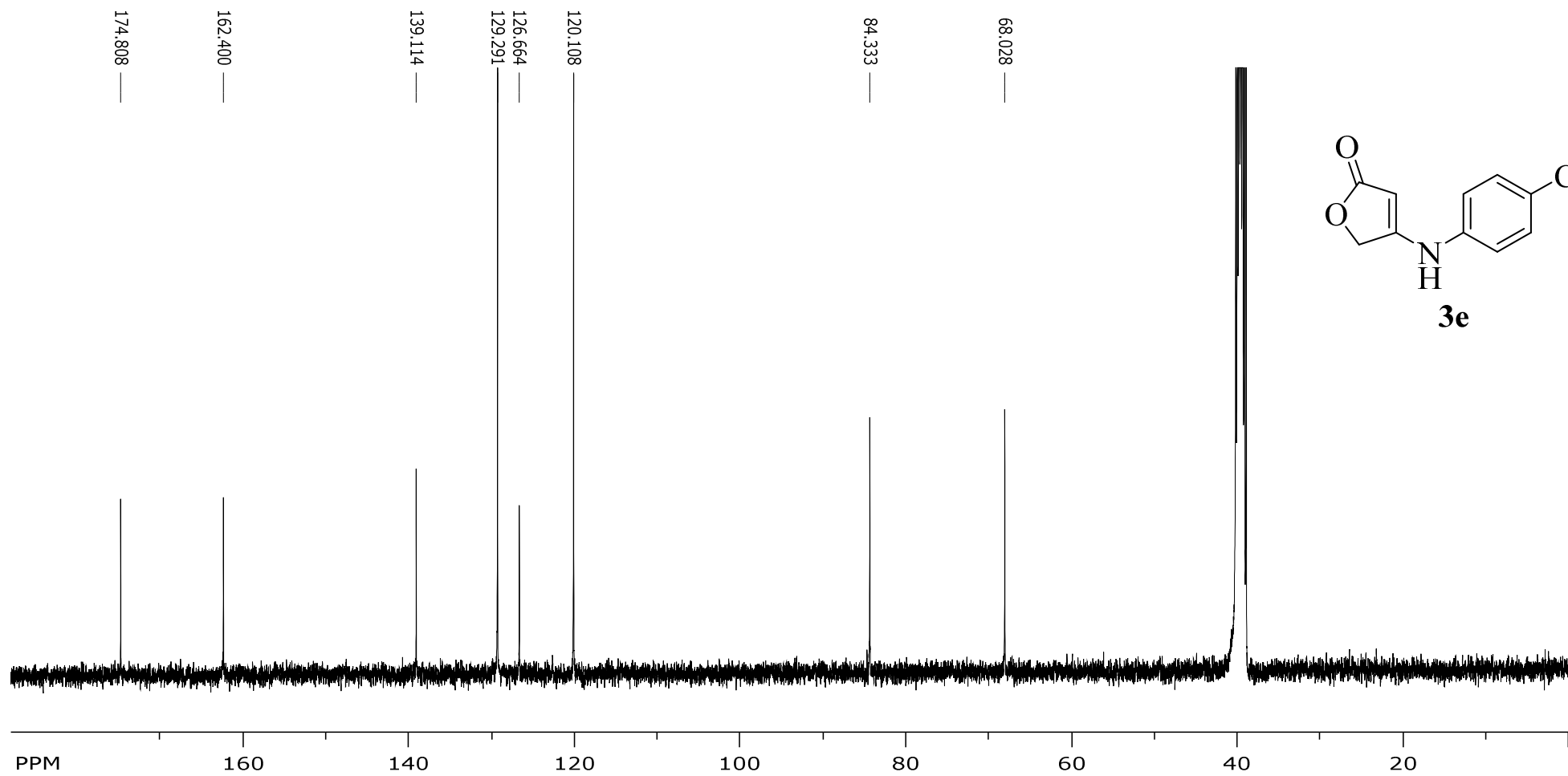
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **3c**

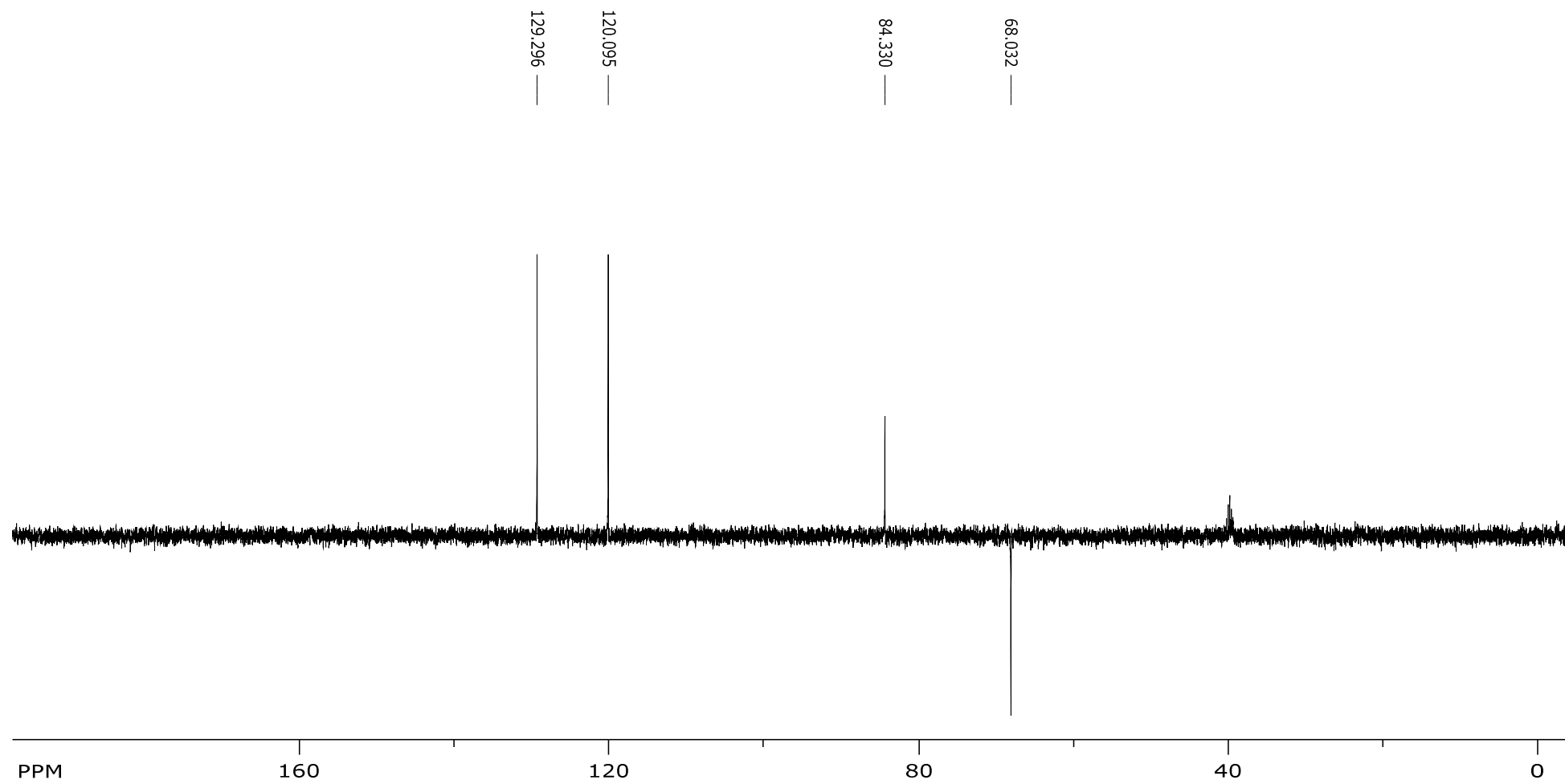


Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3d**

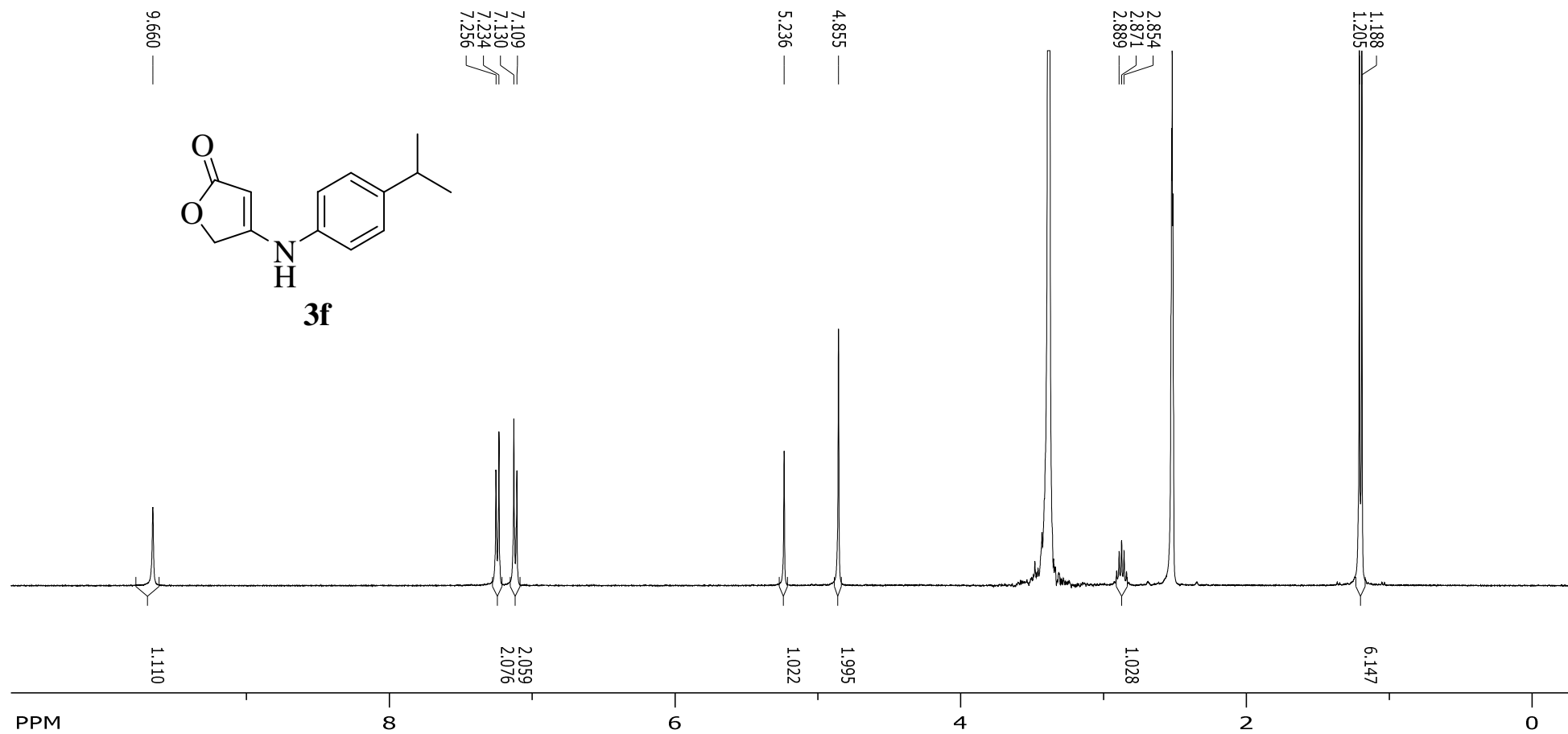
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **3d**

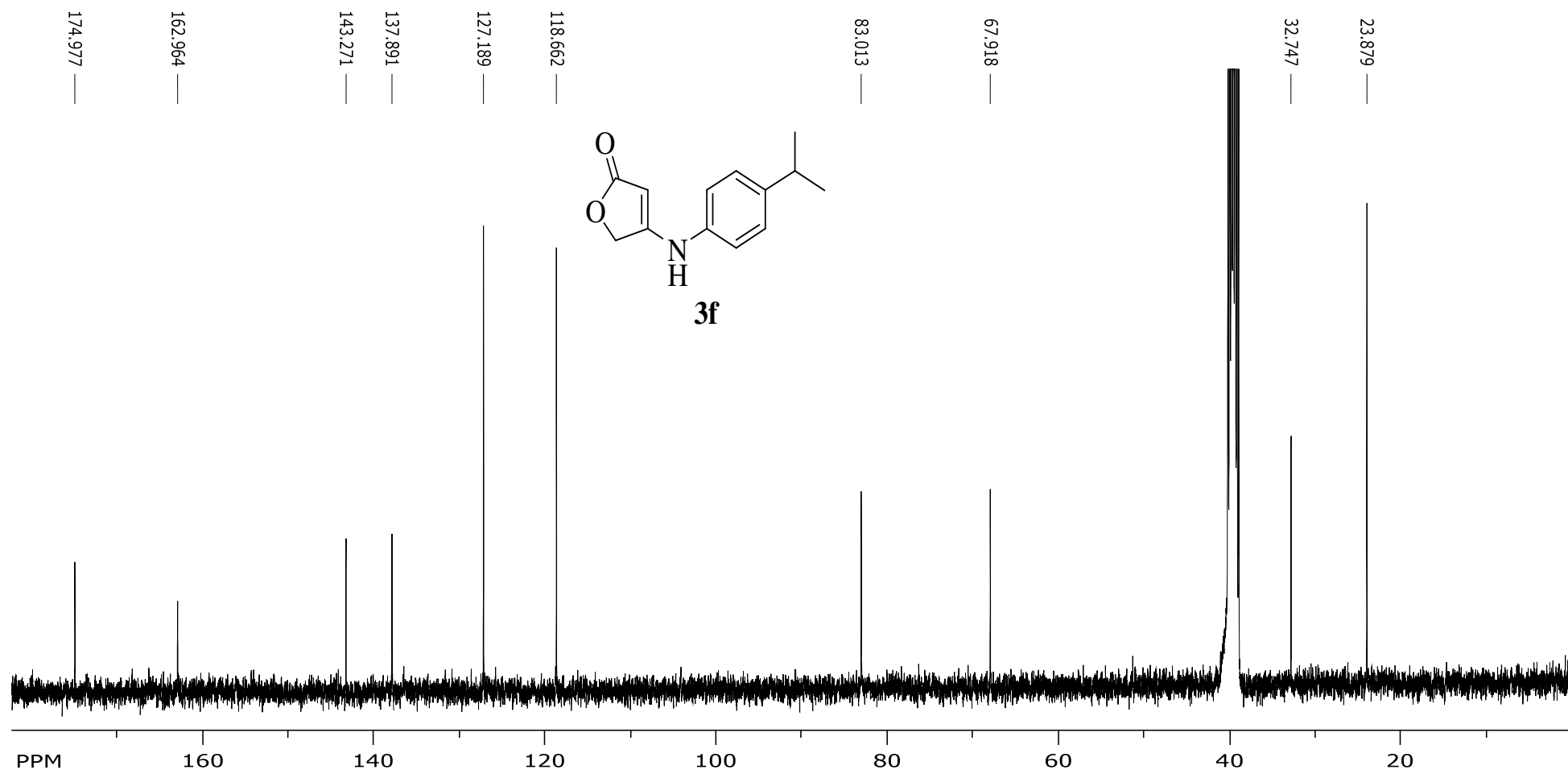
Espectro de RMN de ^1H do composto **3e**

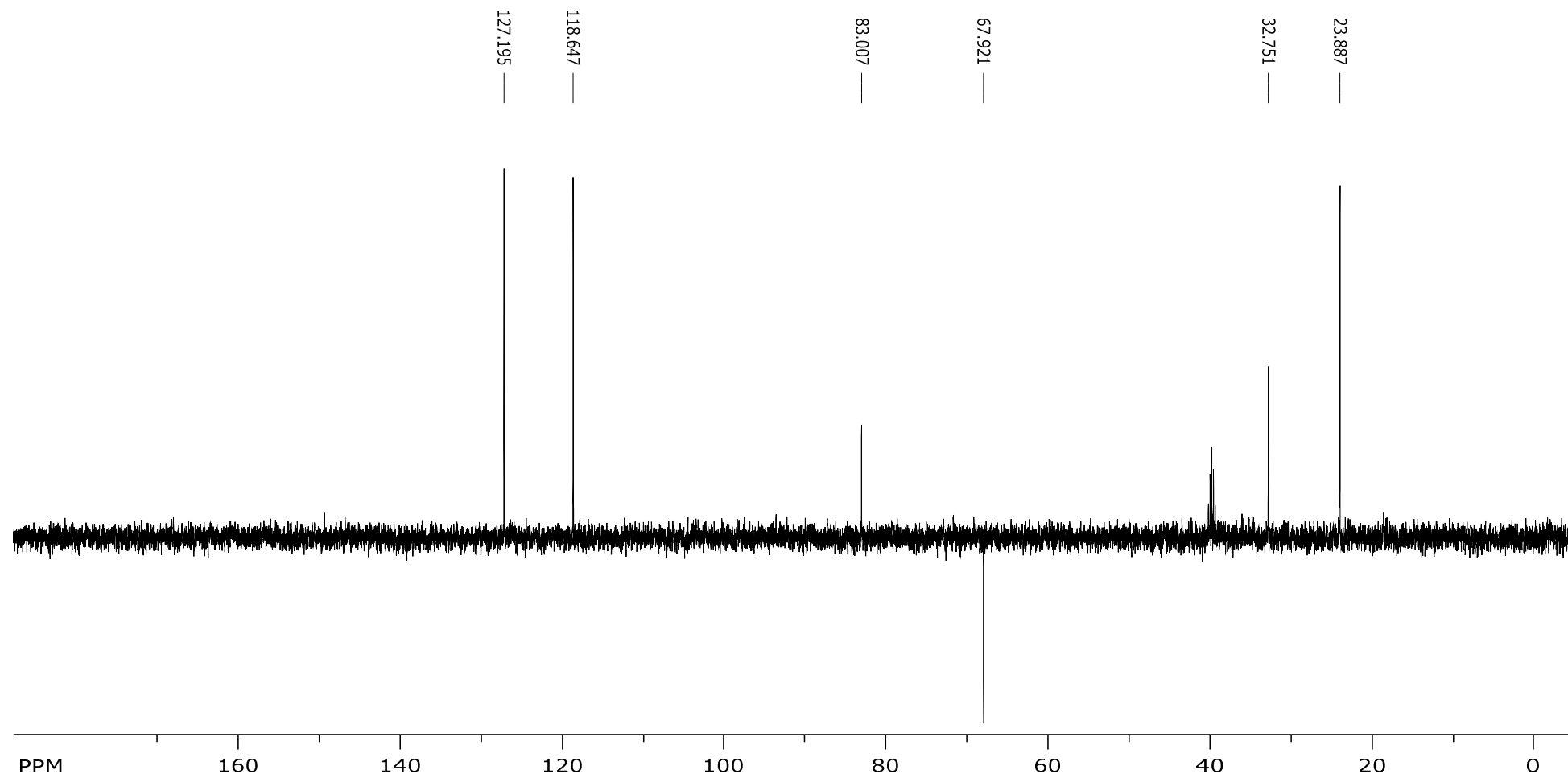




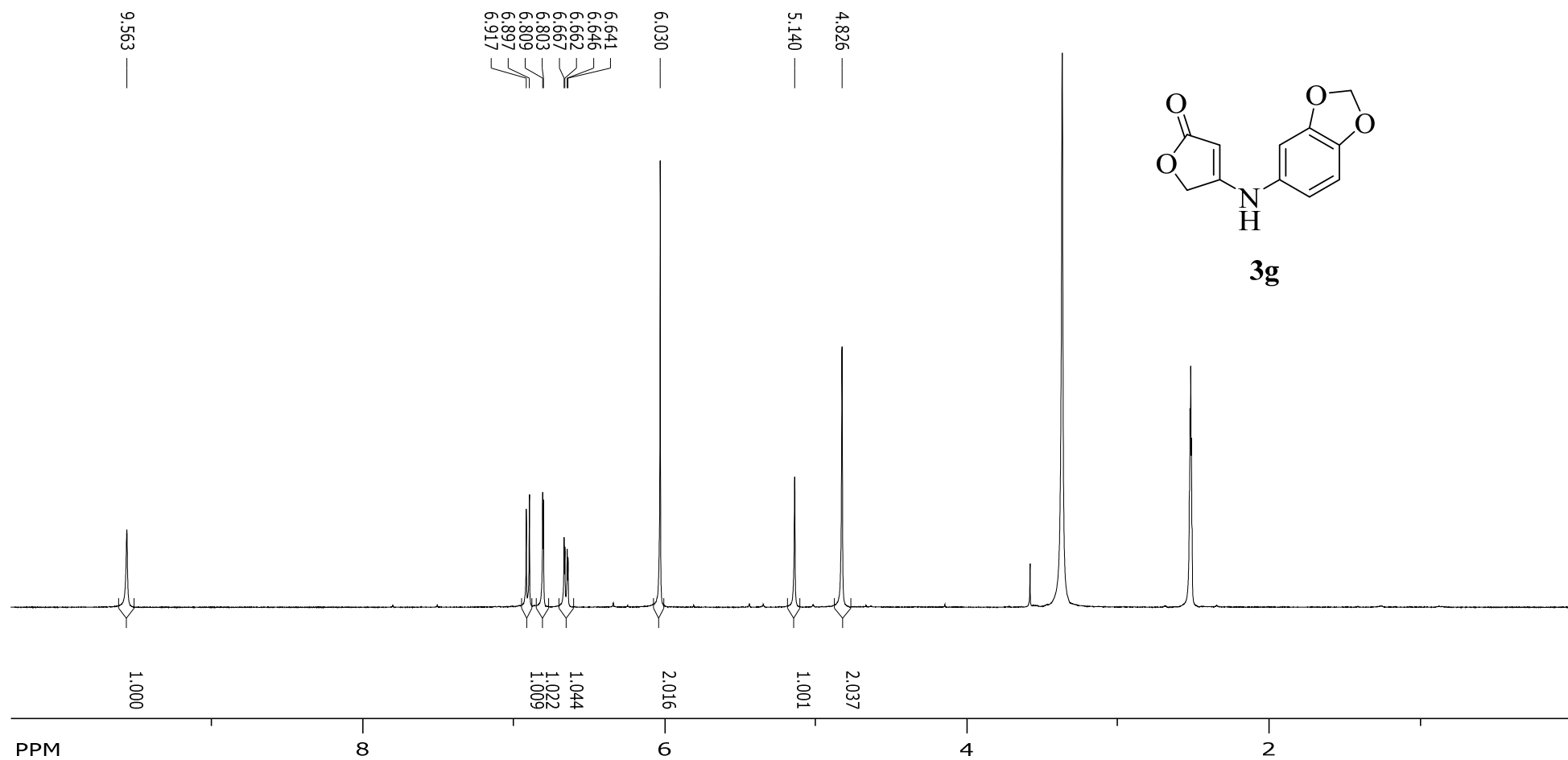
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **3e**

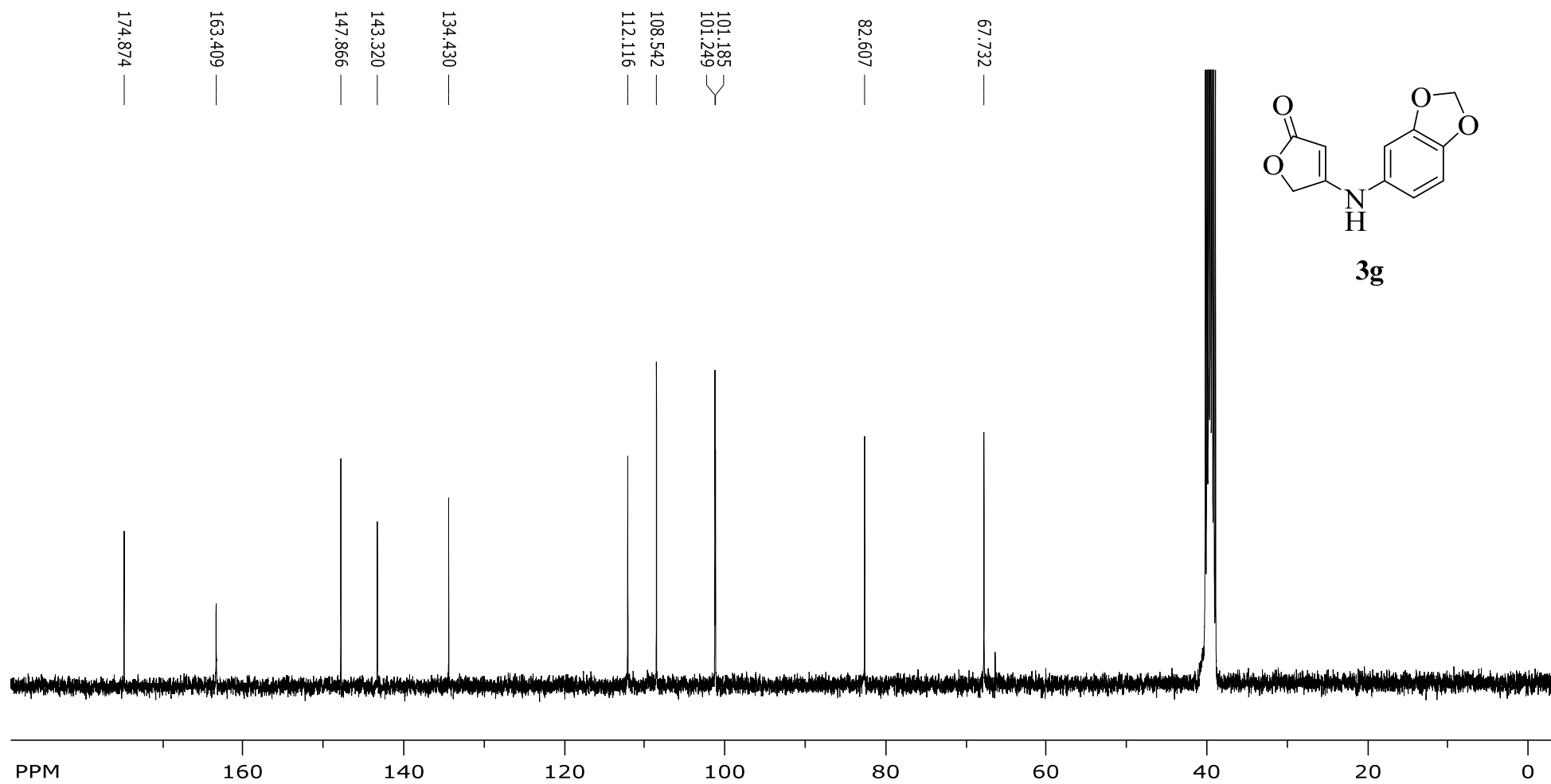
Espectro de RMN de ^1H do composto **3f**

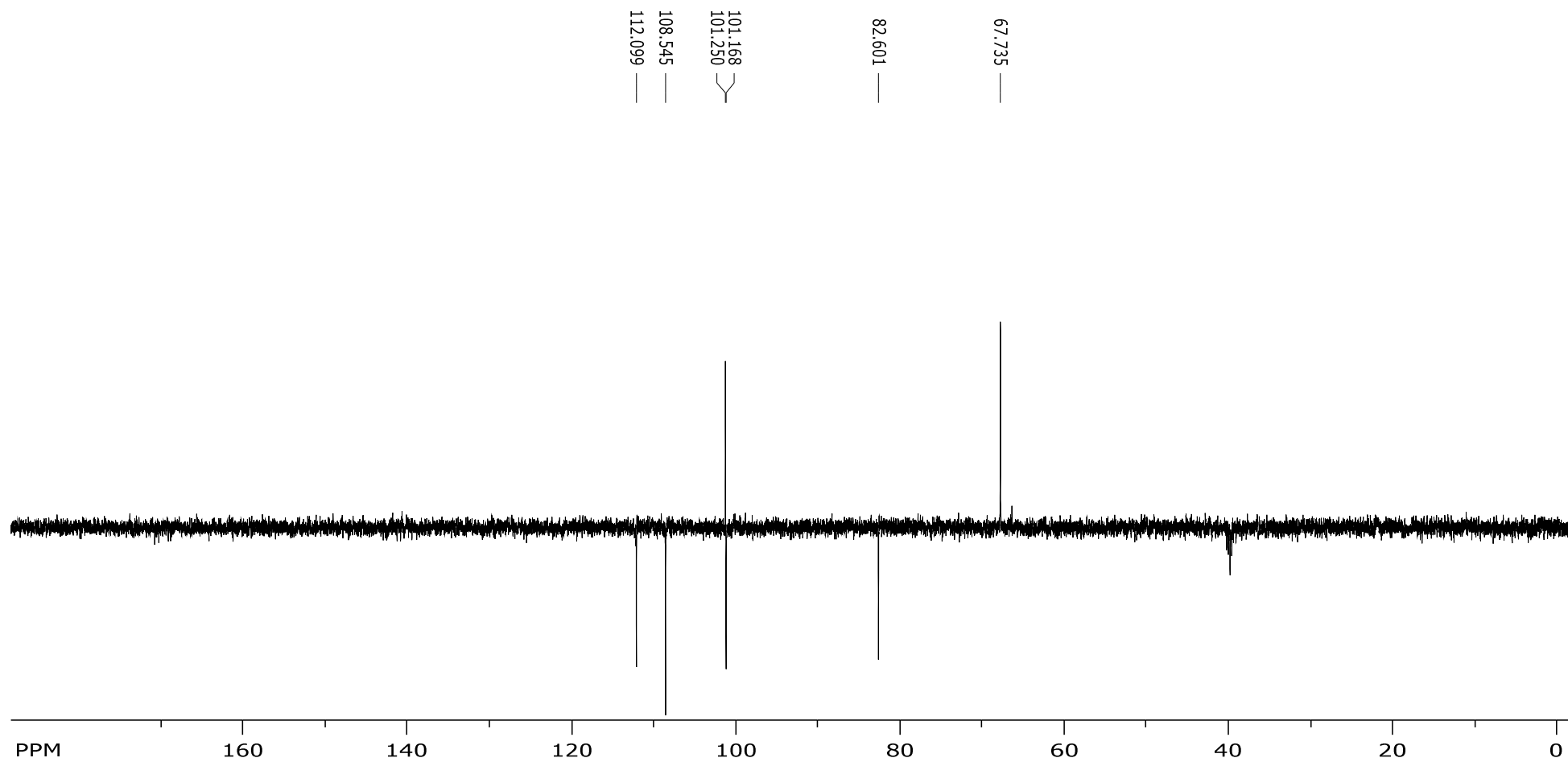
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3f**



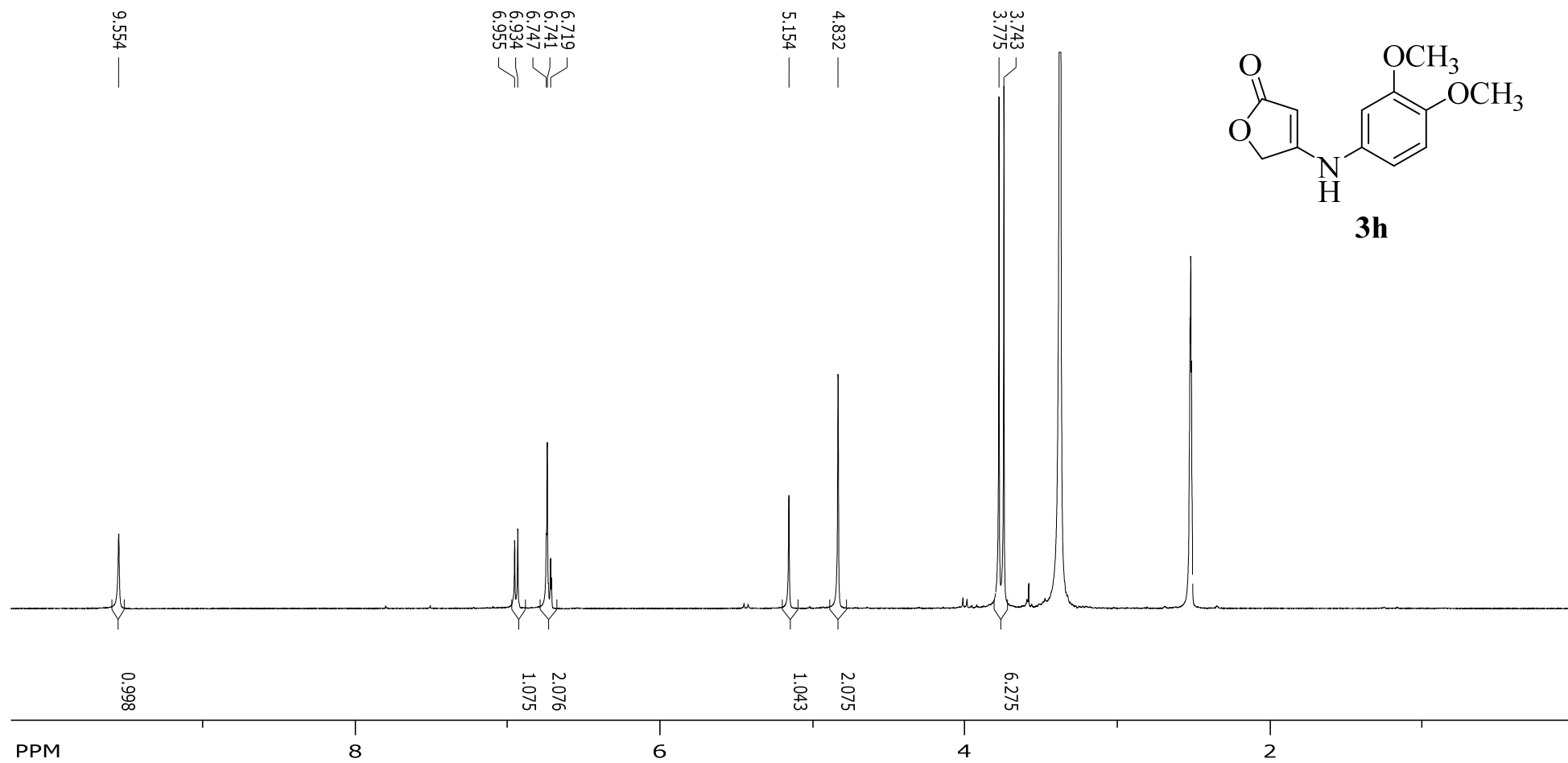
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **3f**

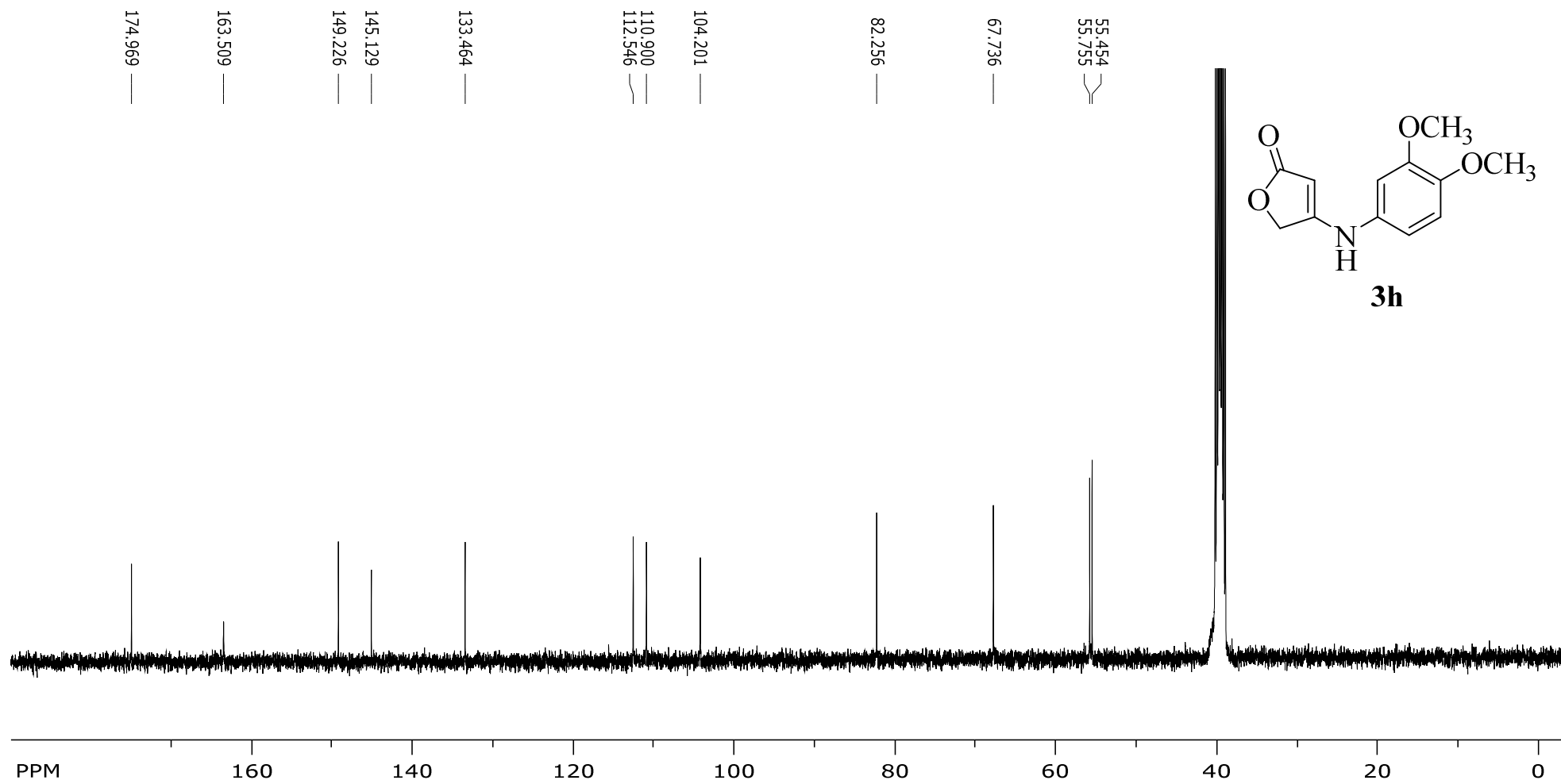
Espectro de RMN de ^1H do composto **3g**

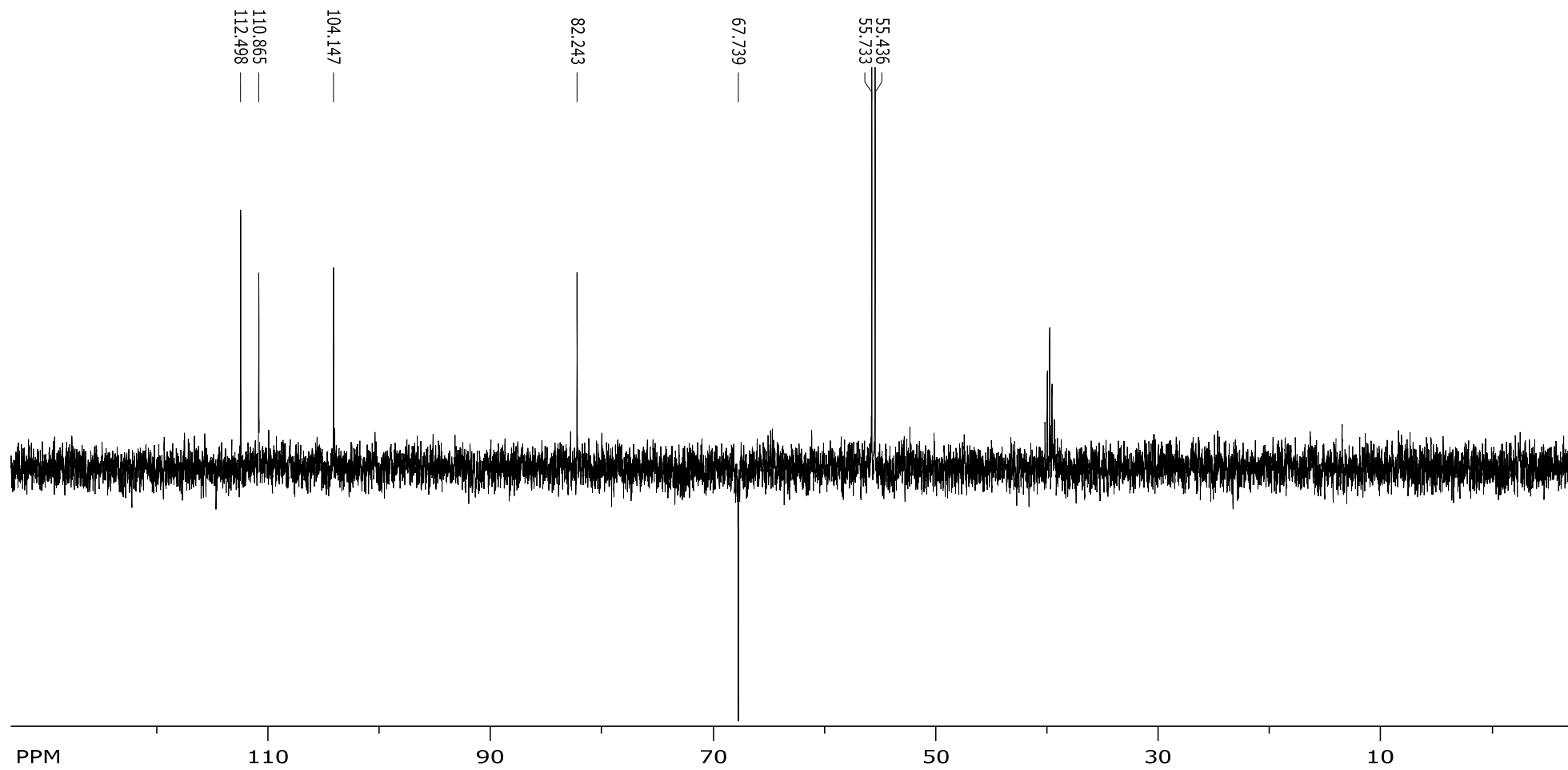




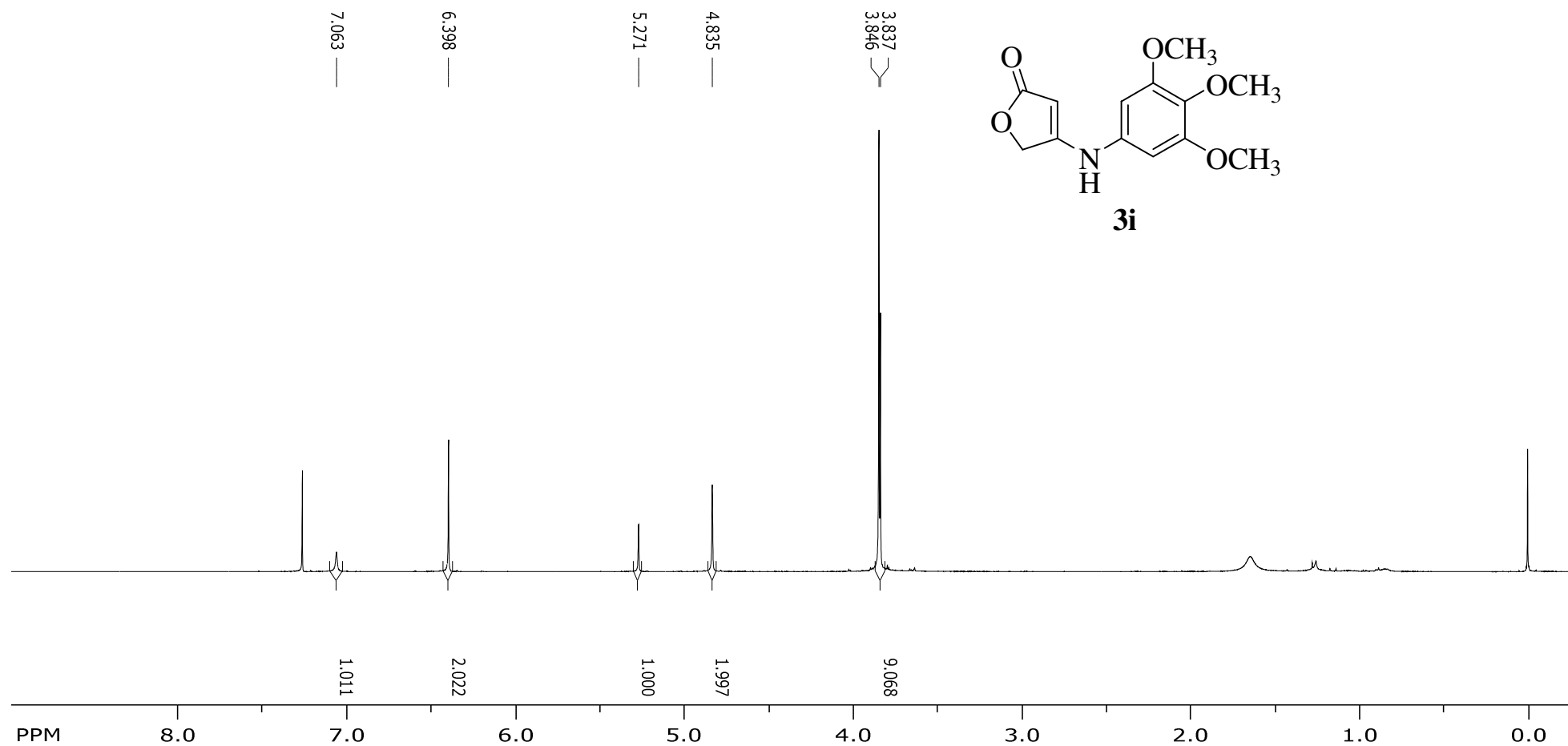
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **3g**

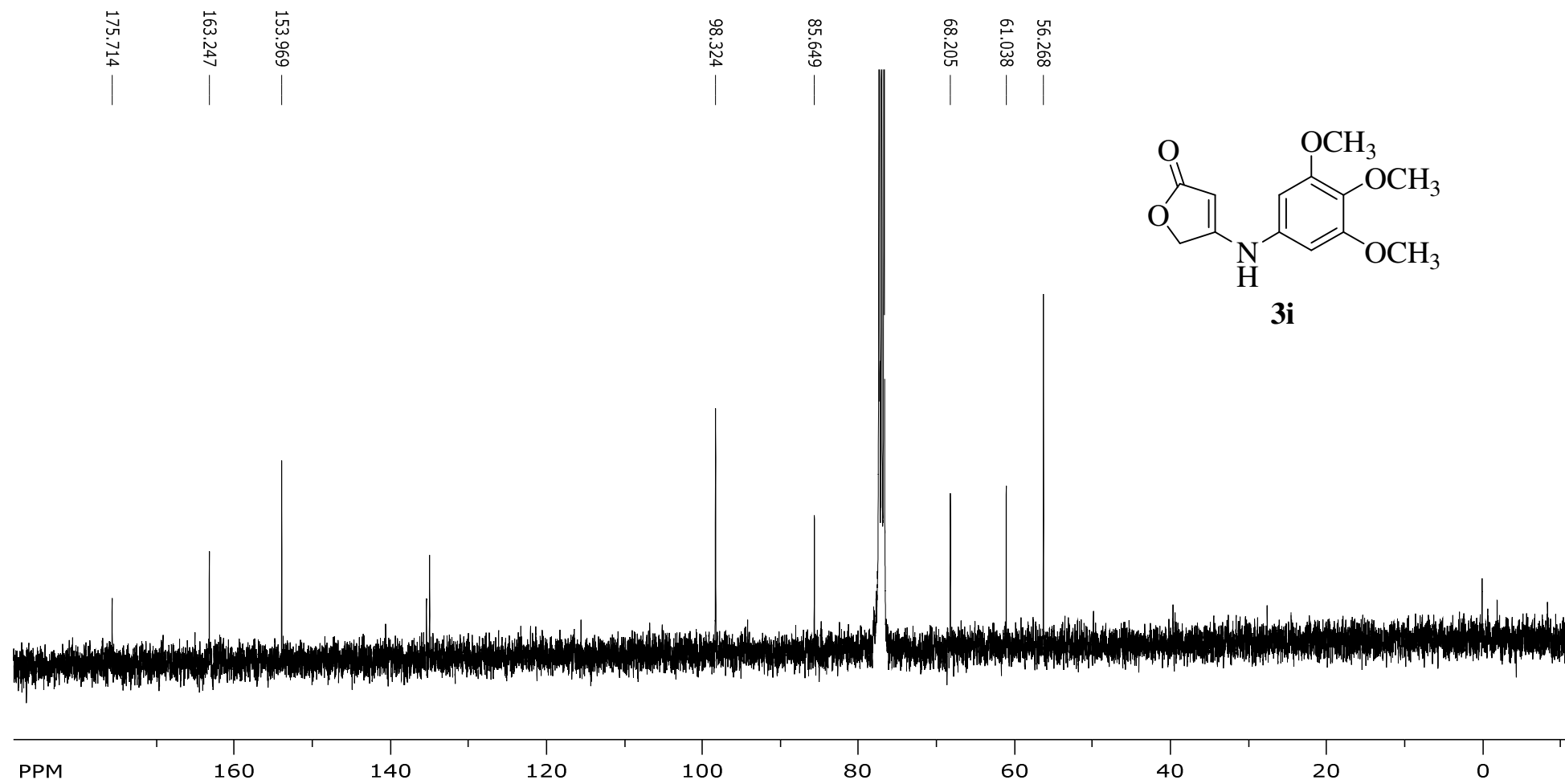
Espectro de RMN de ^1H do composto **3h**

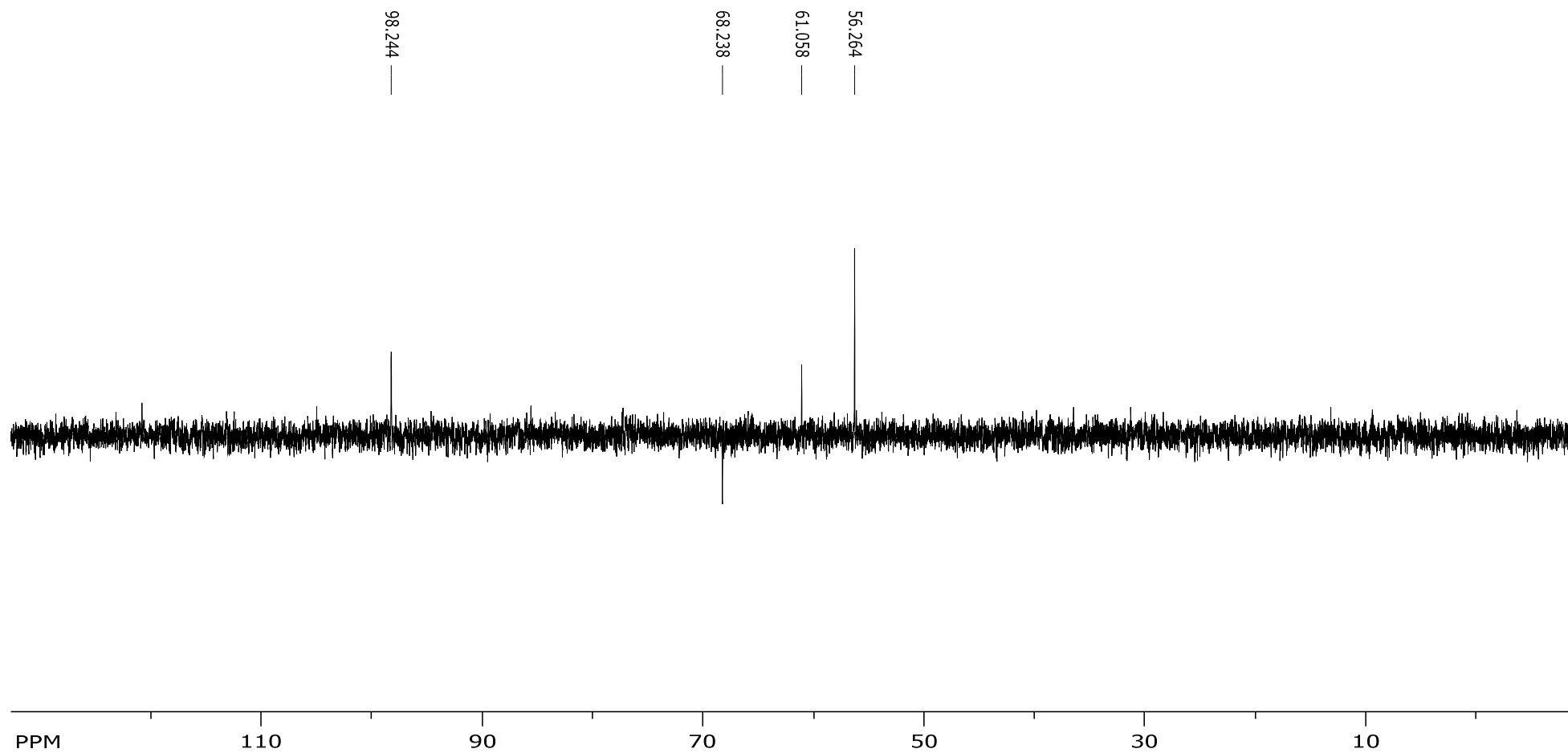
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3h**



Espectro de RMN DEPT-135 do composto **3h**

Espectro de RMN de ^1H do composto **3i** em CDCl_3

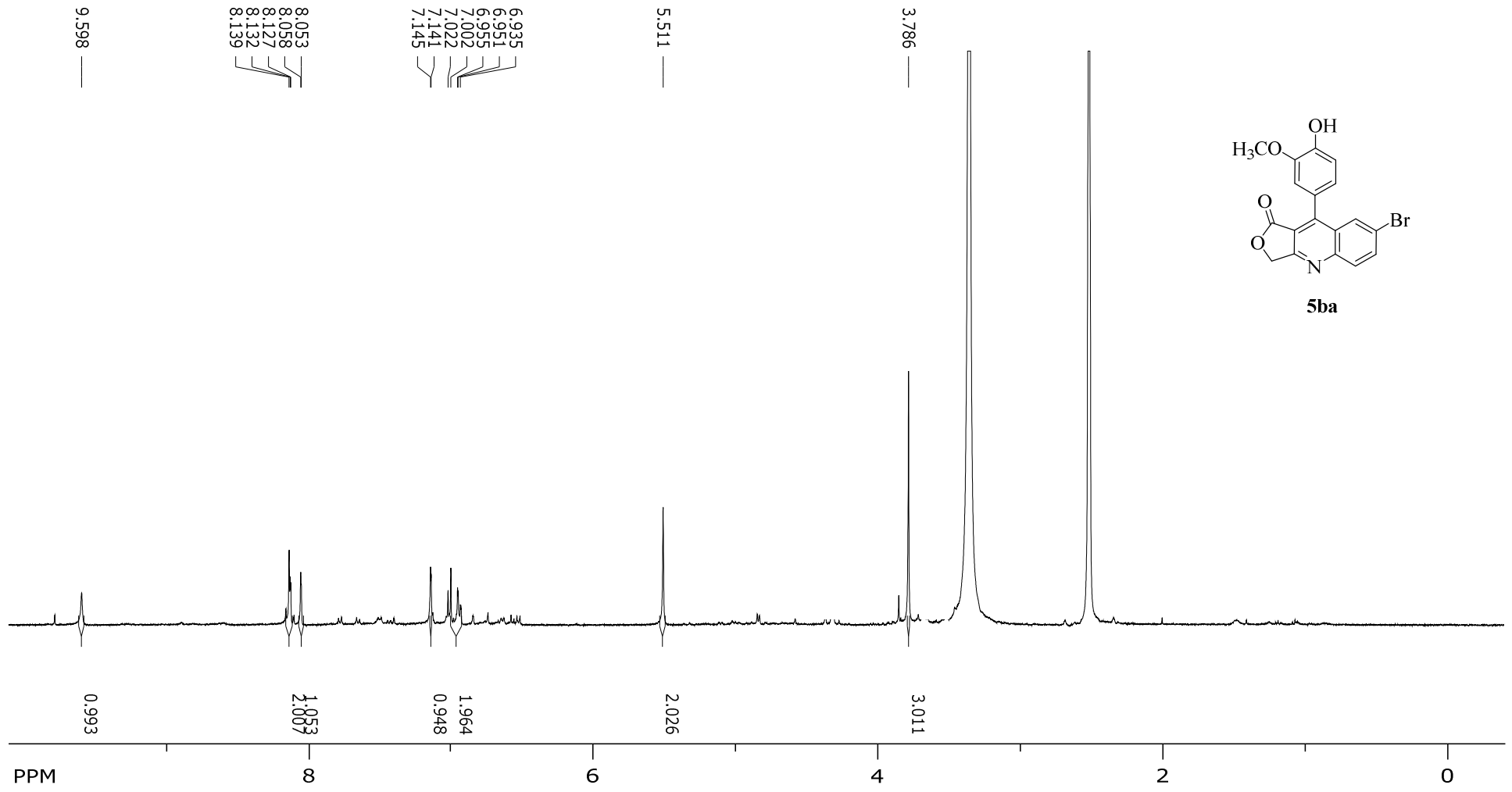
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3i**

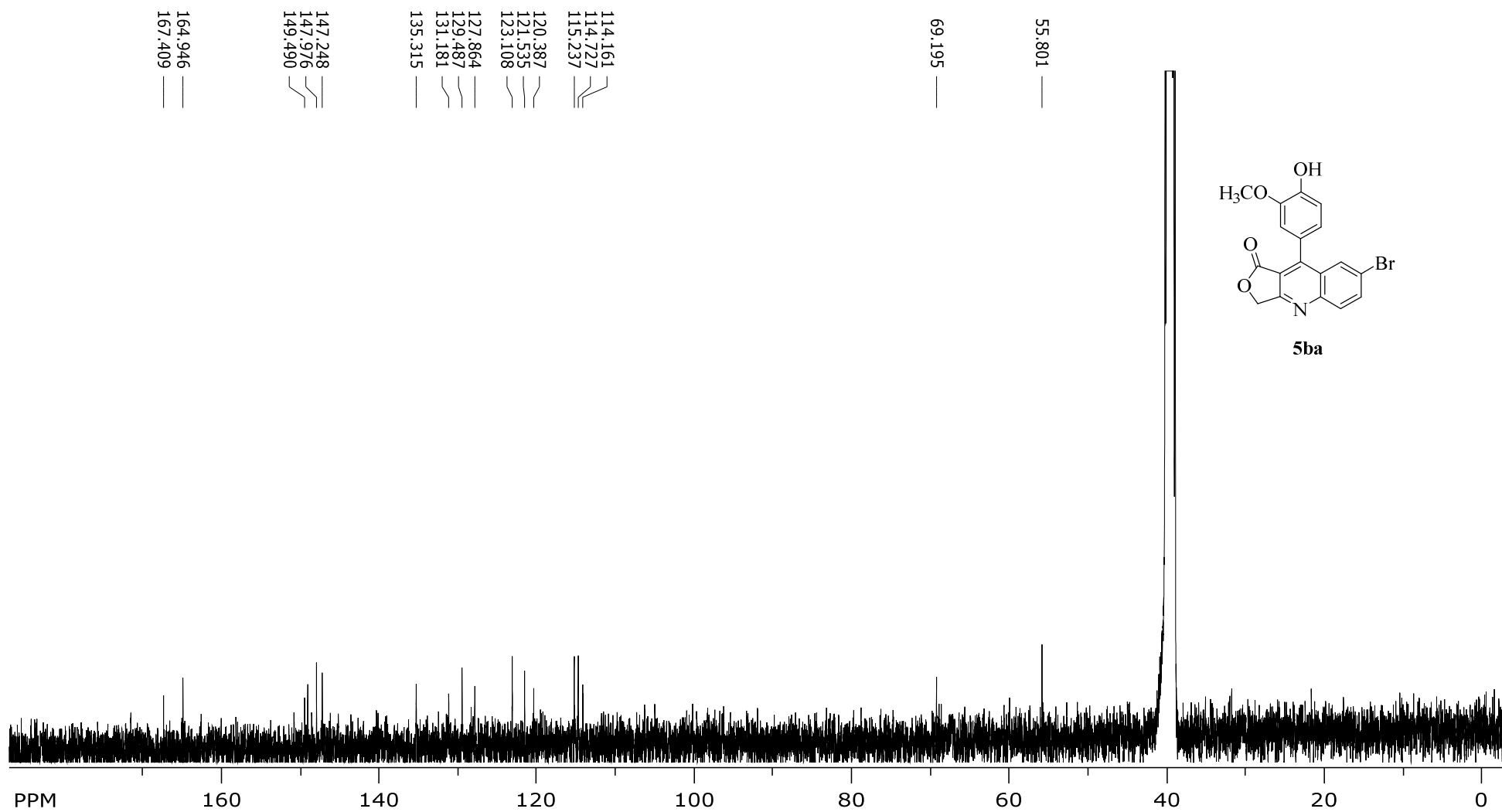


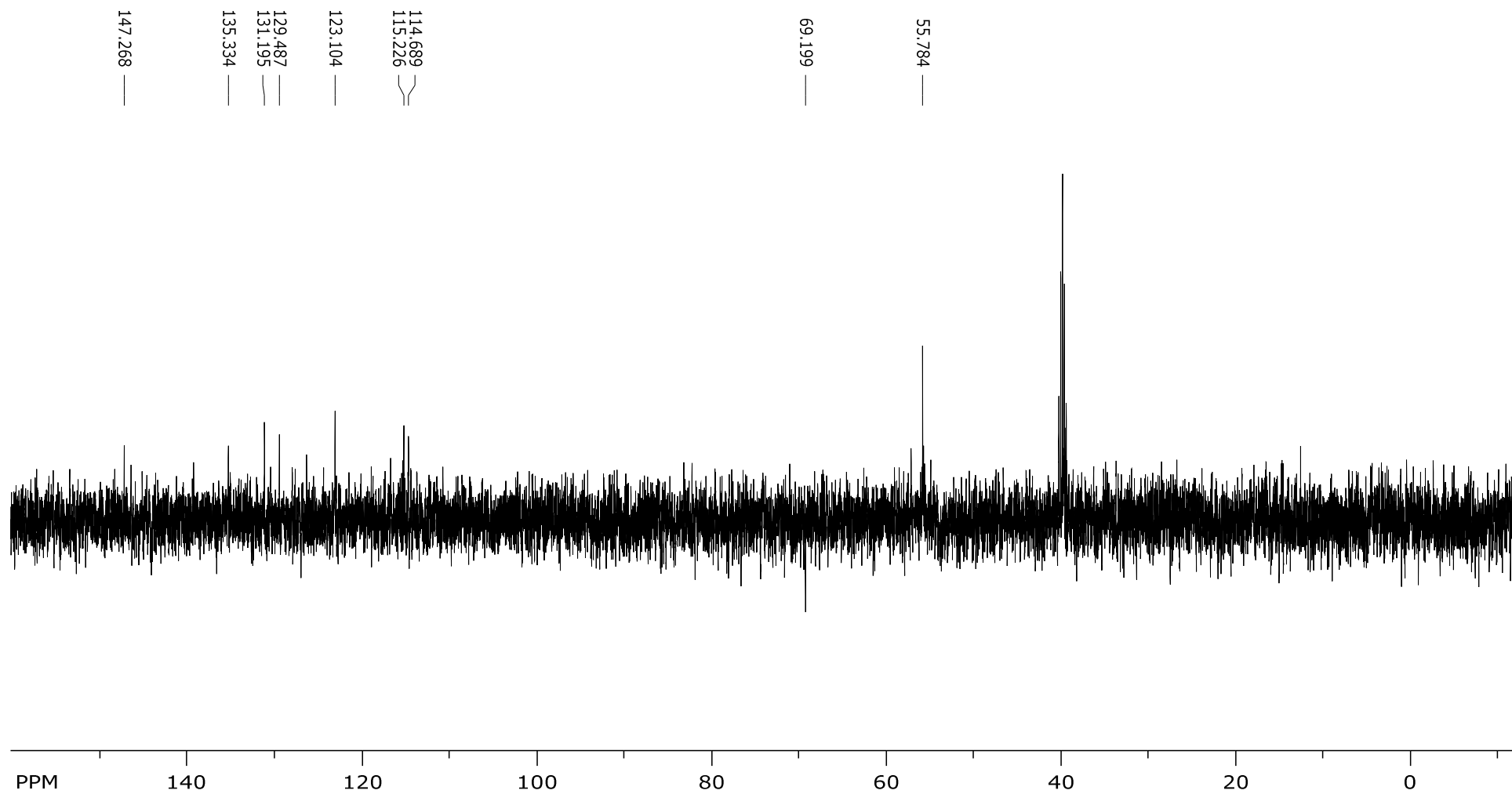
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **3i**

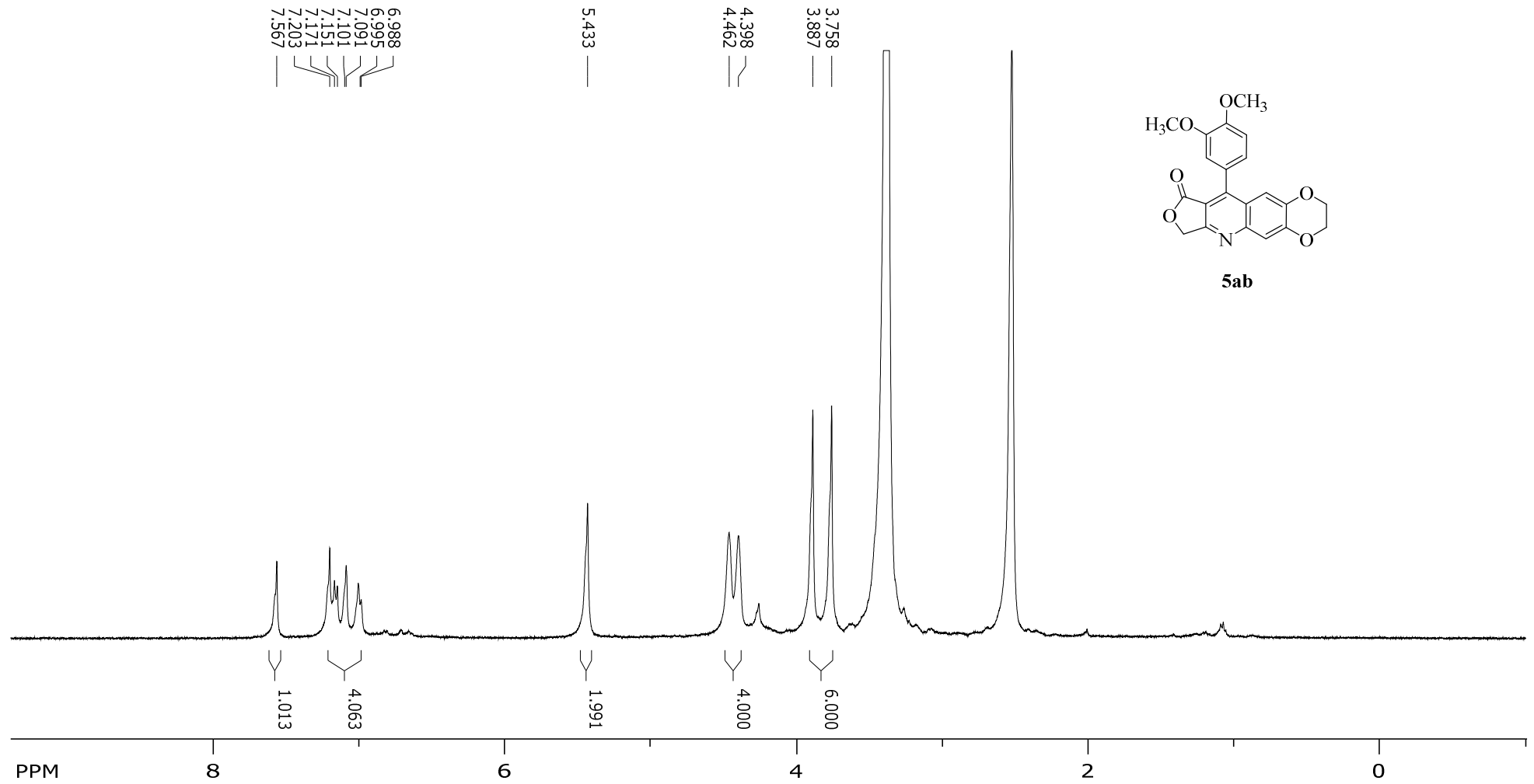
ANEXO 2

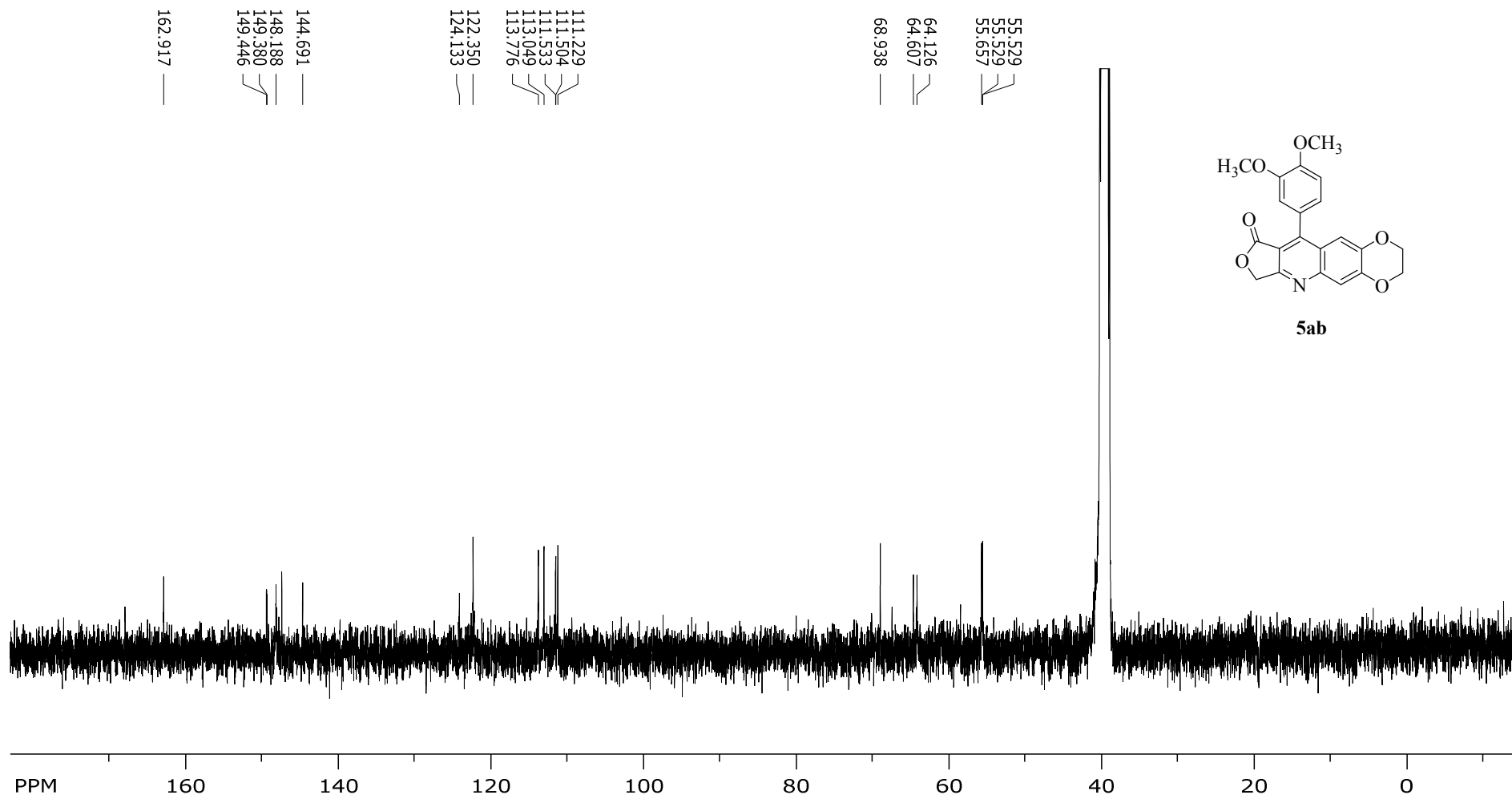
Espectros de RMN dos compostos 5 e 6

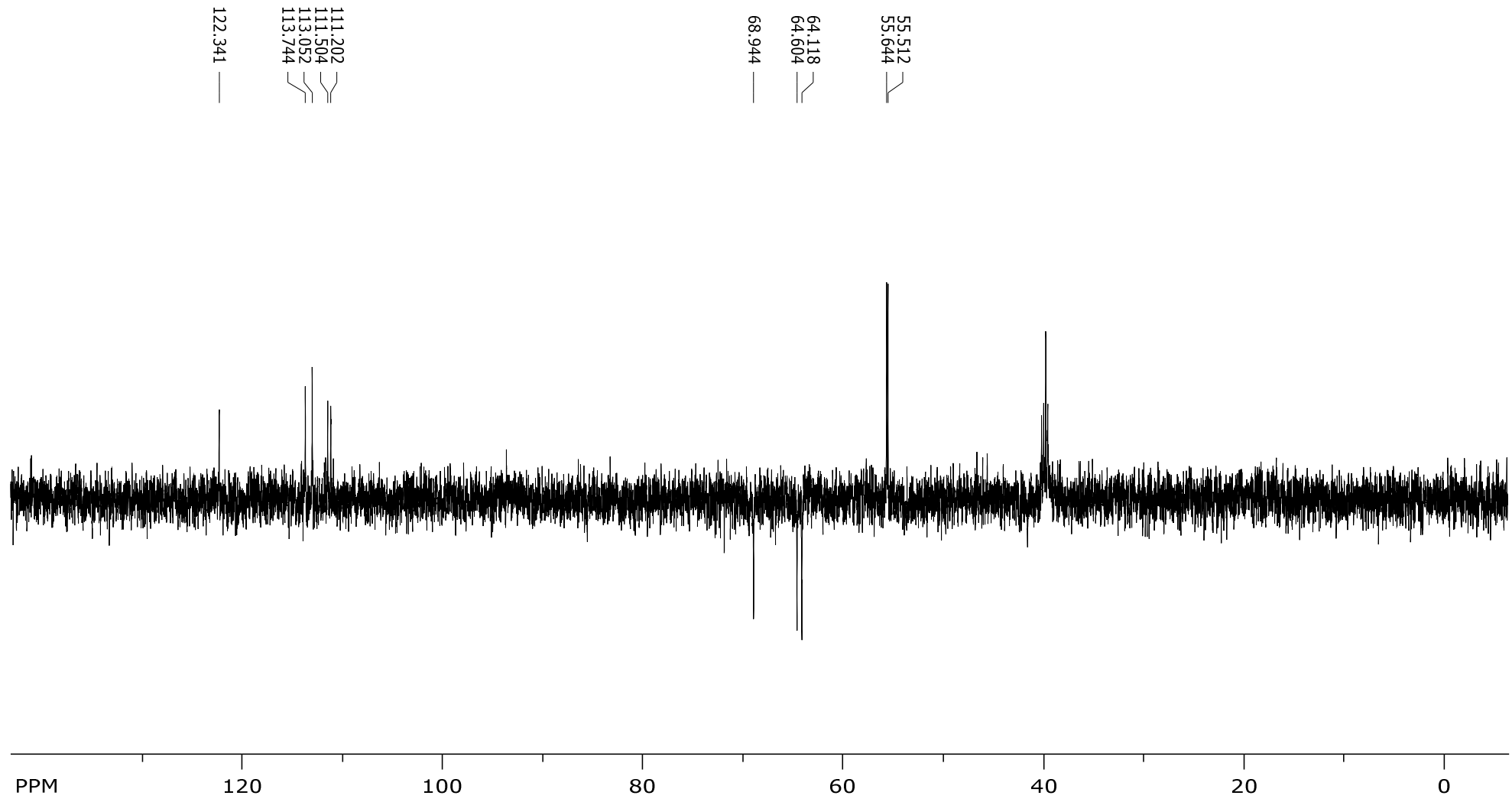
Espectro de RMN de ¹H do composto **5ba**

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5ba**

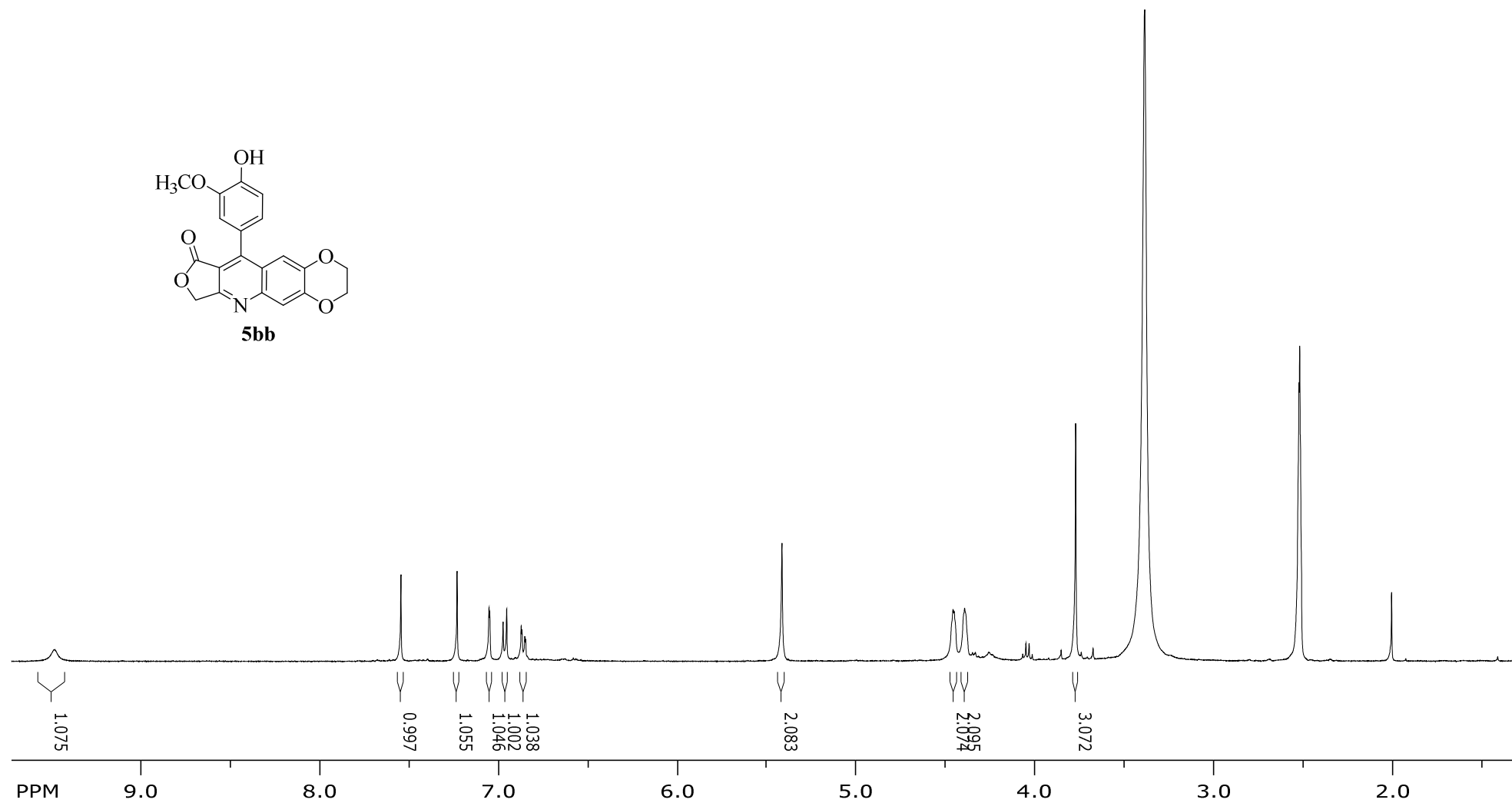
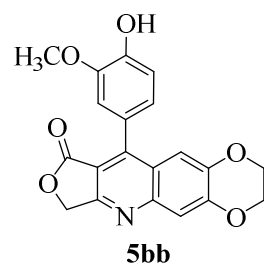
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5ba**

Espectro de RMN de ^1H do composto **5ab**

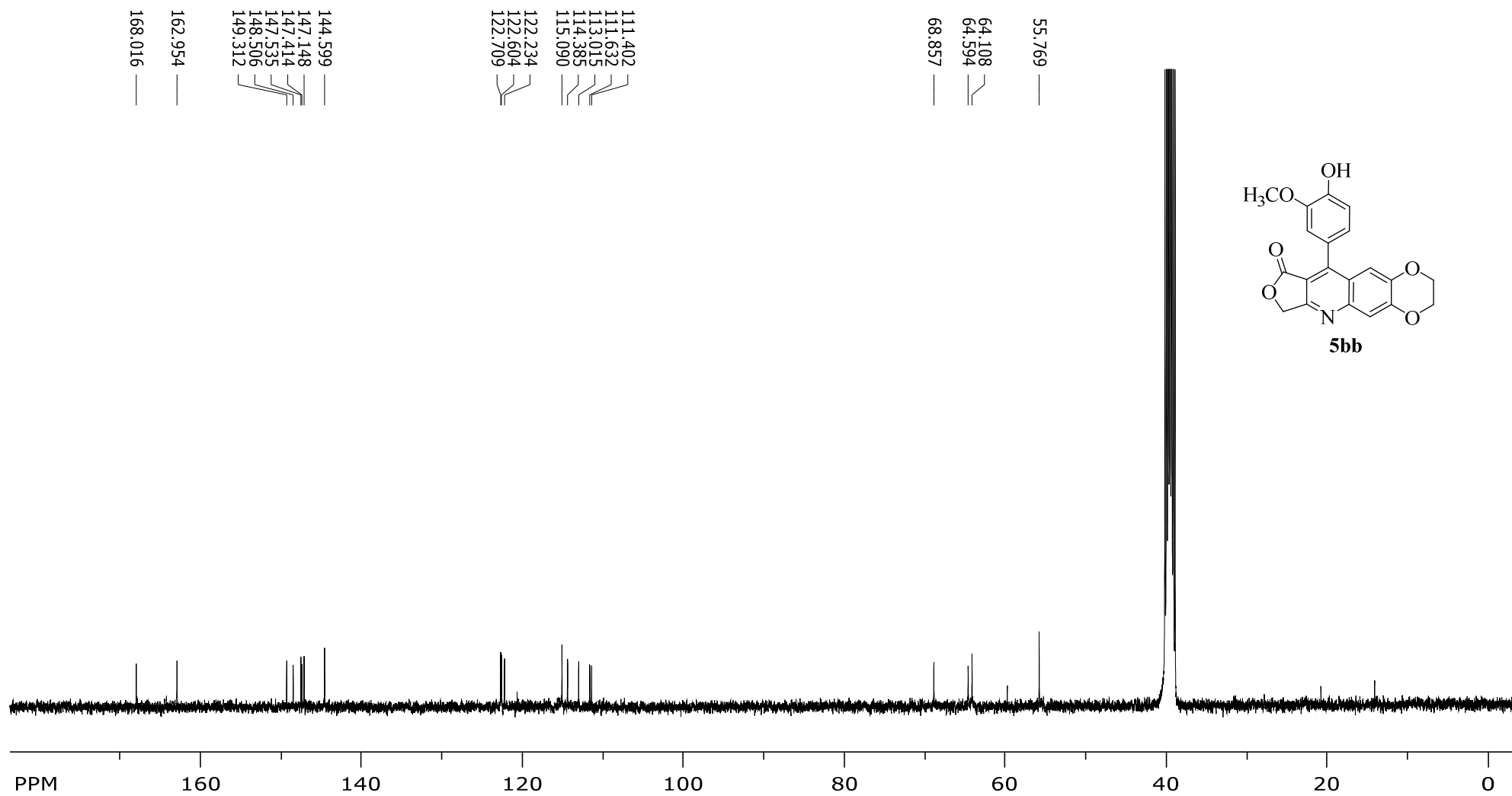
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5ab**

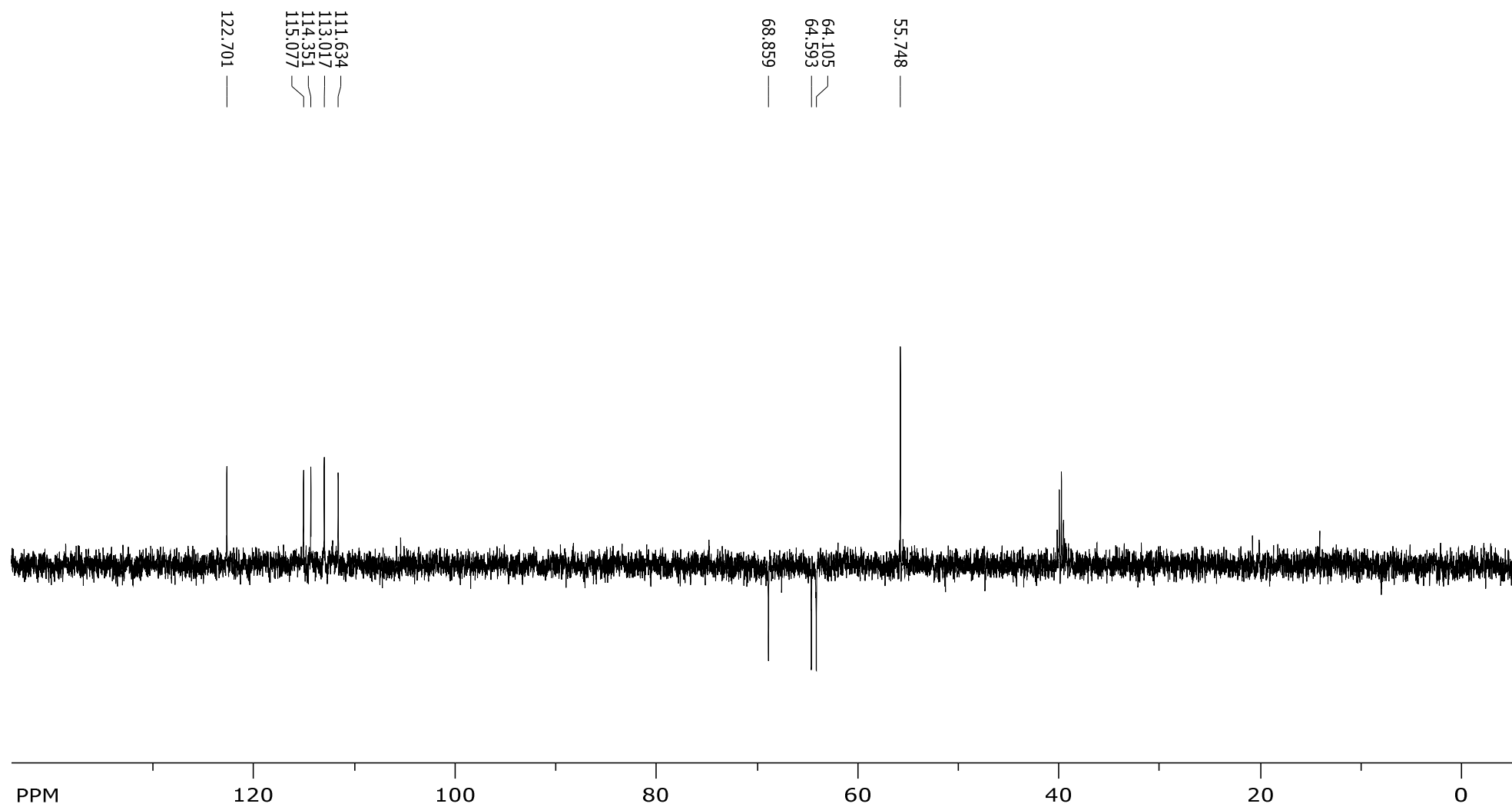


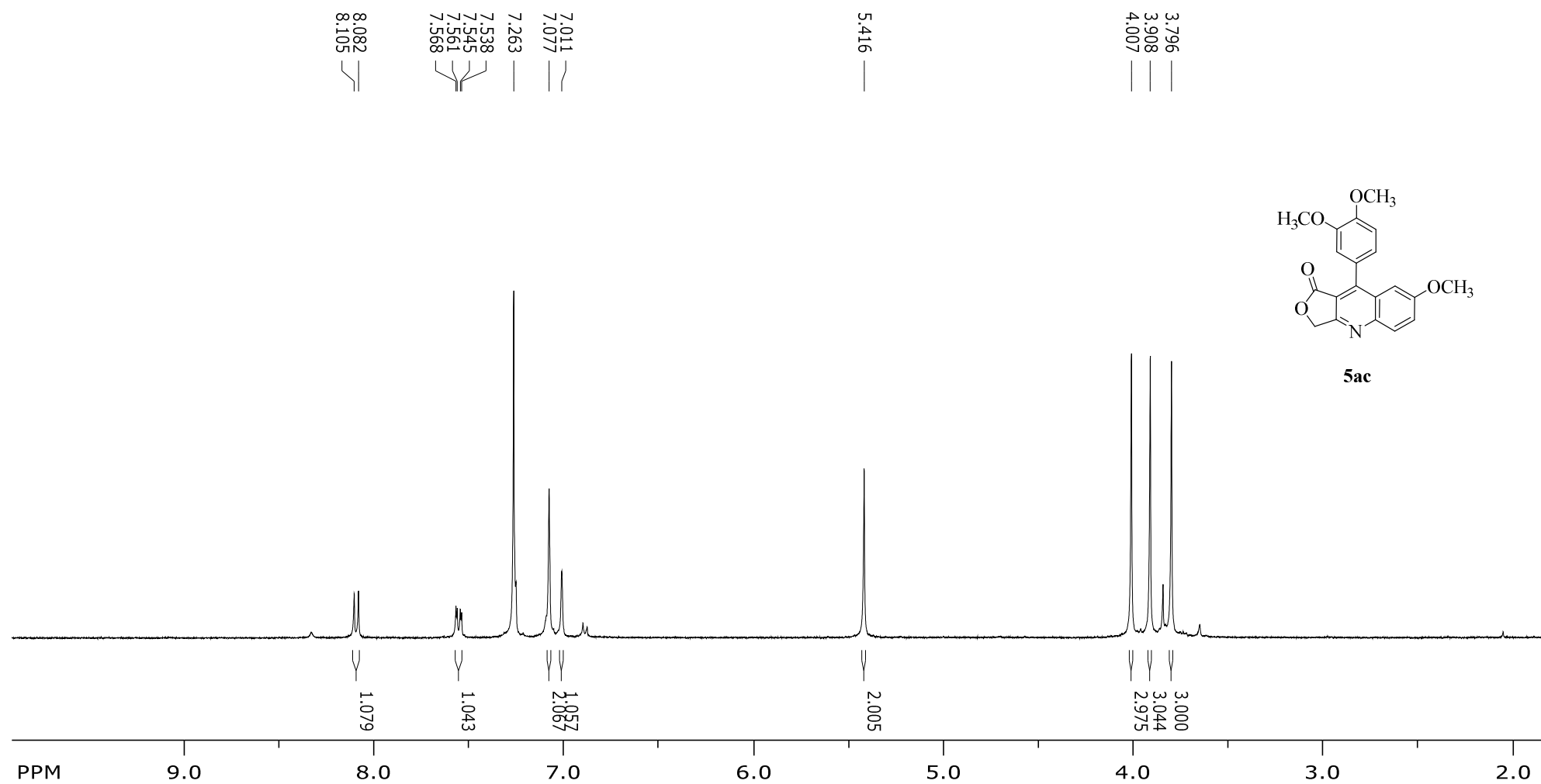
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5ab**

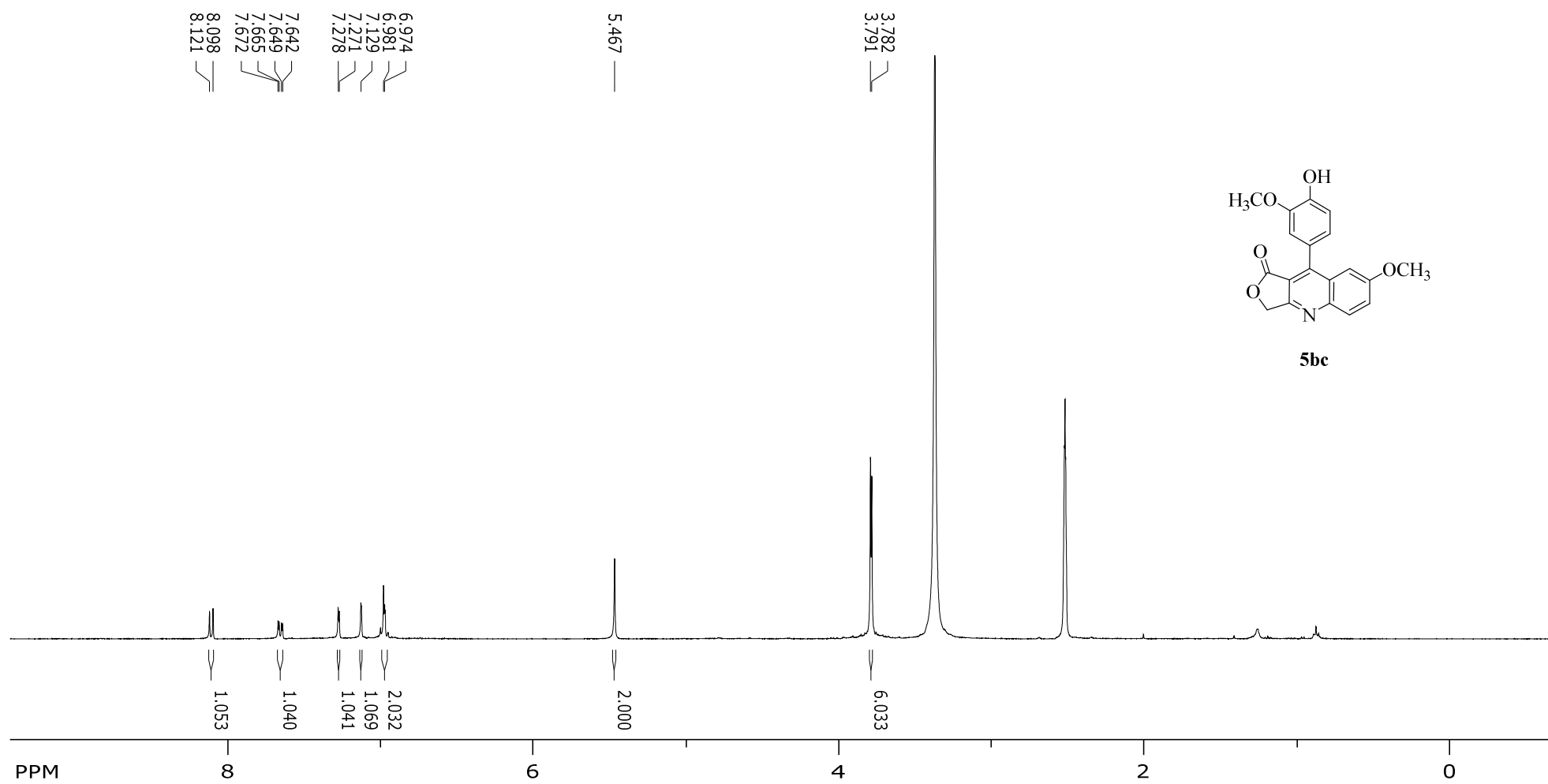


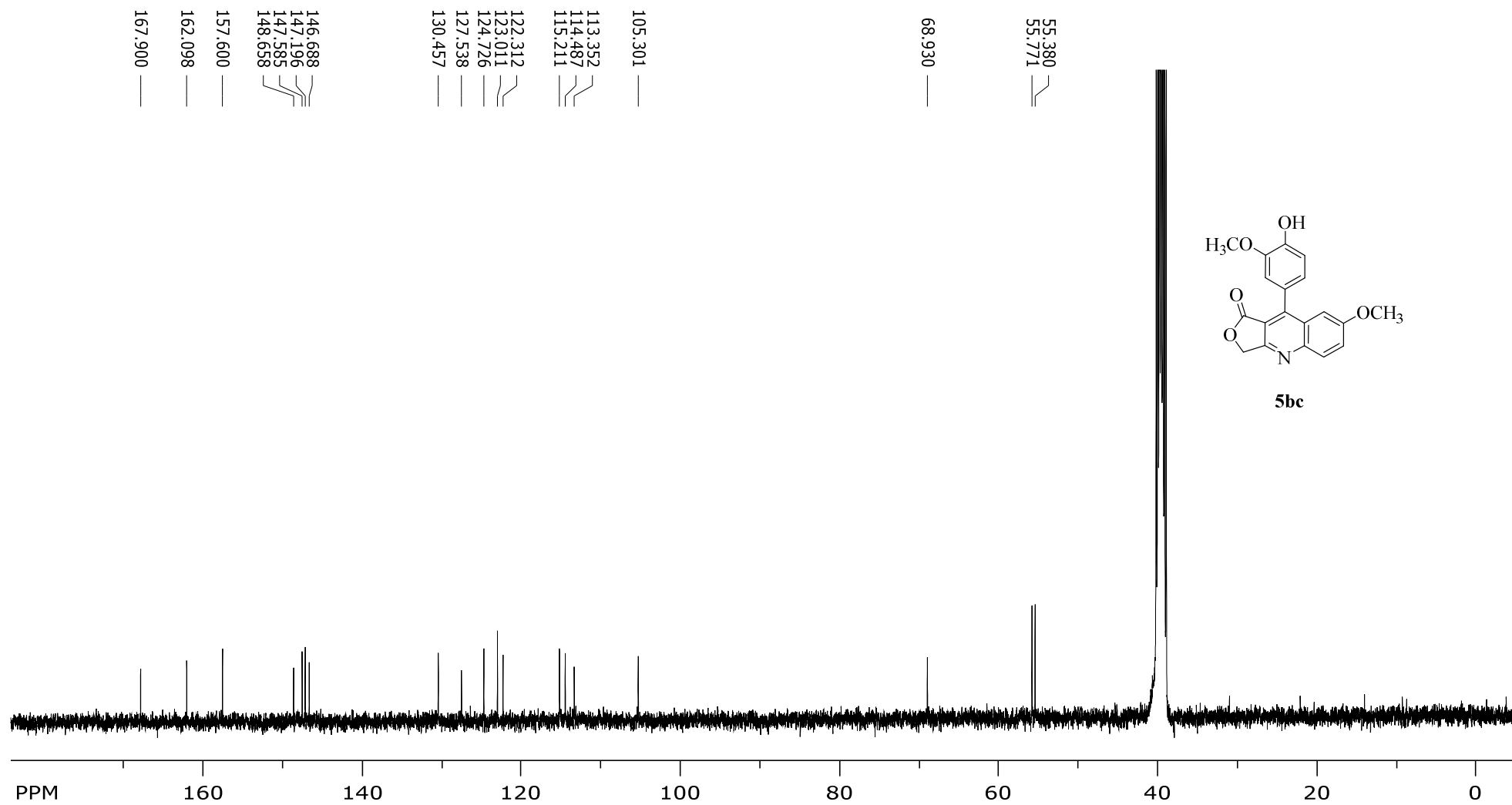
Espectro de RMN de ¹H do composto **5bb**

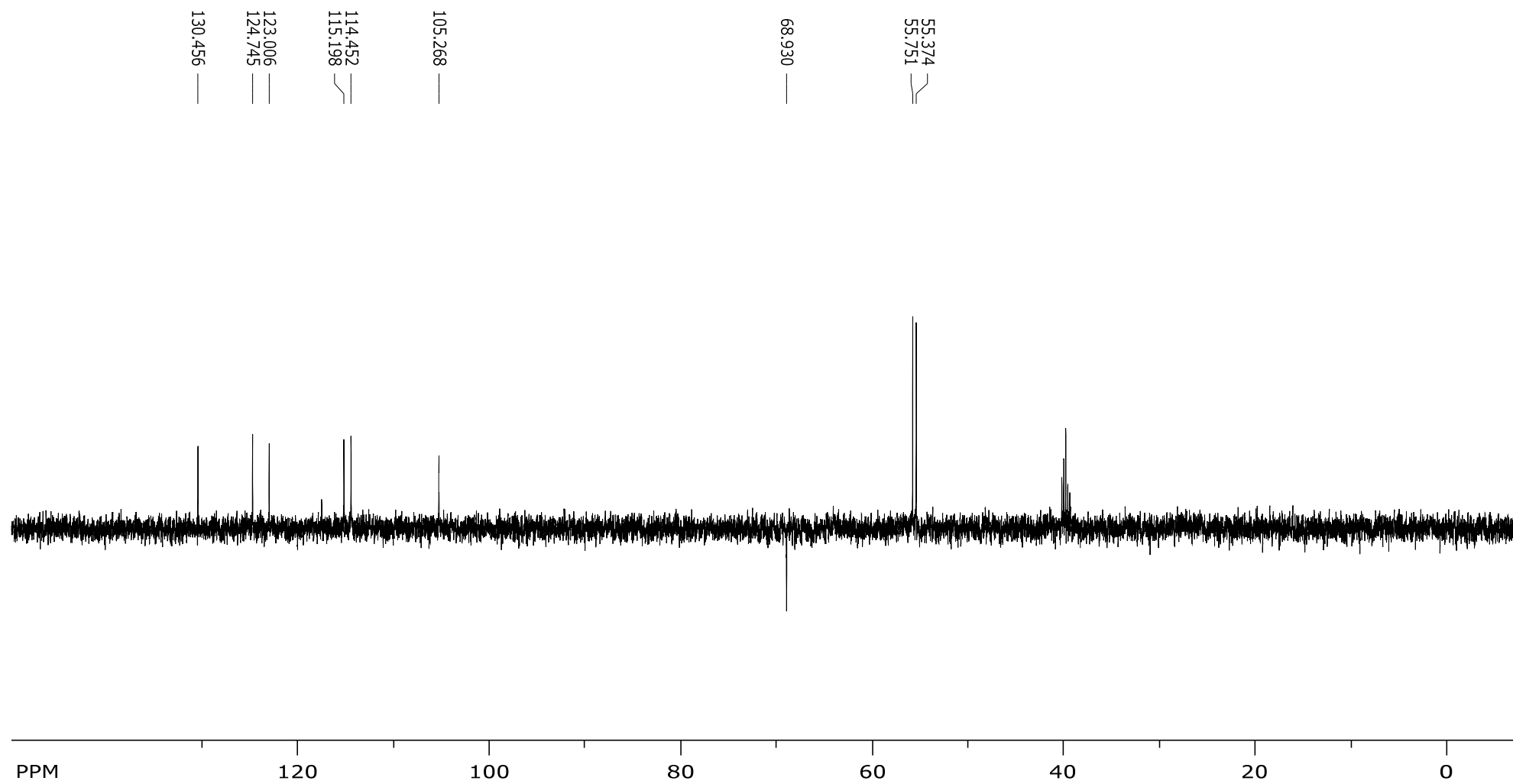
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5bb**

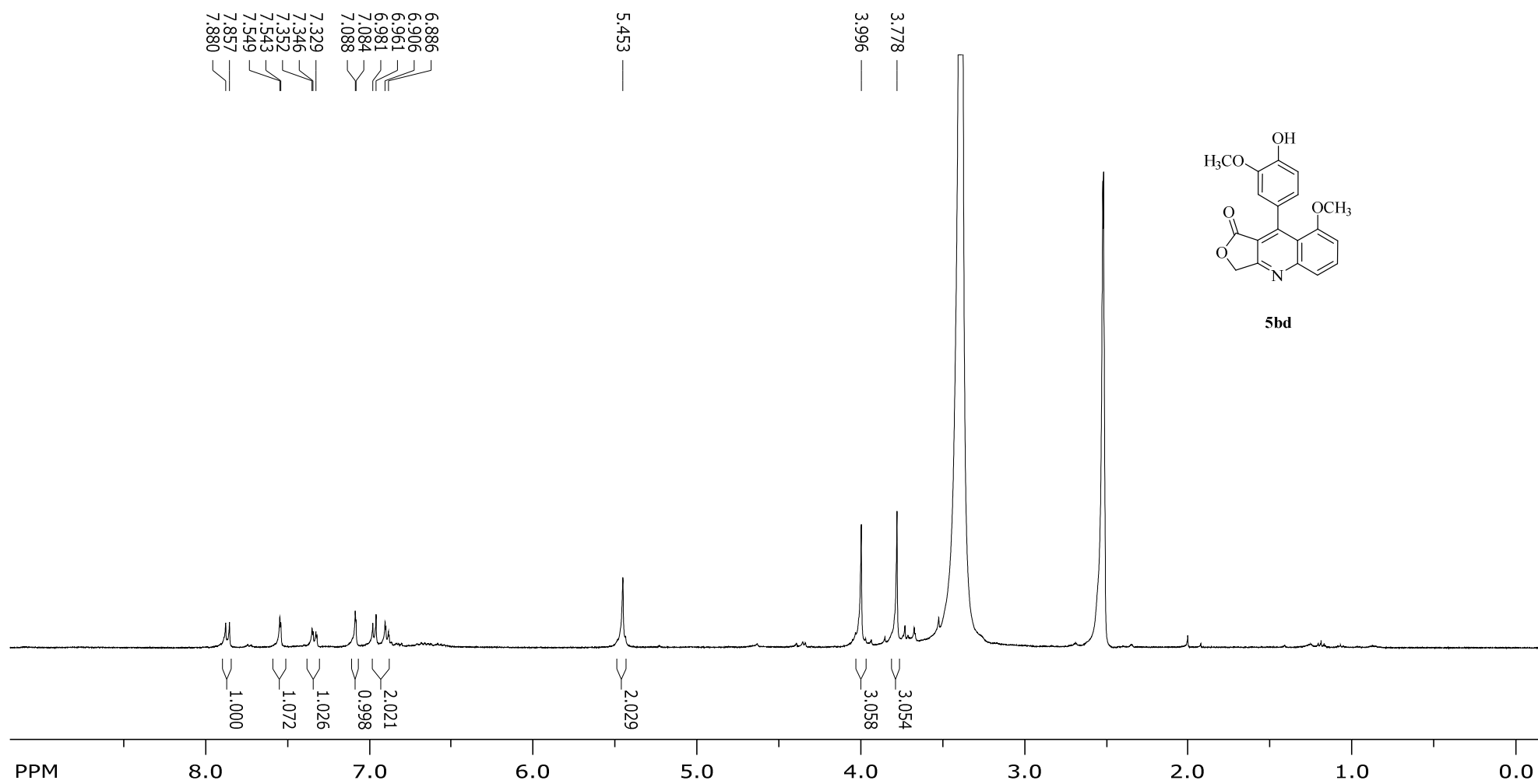
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5bb**

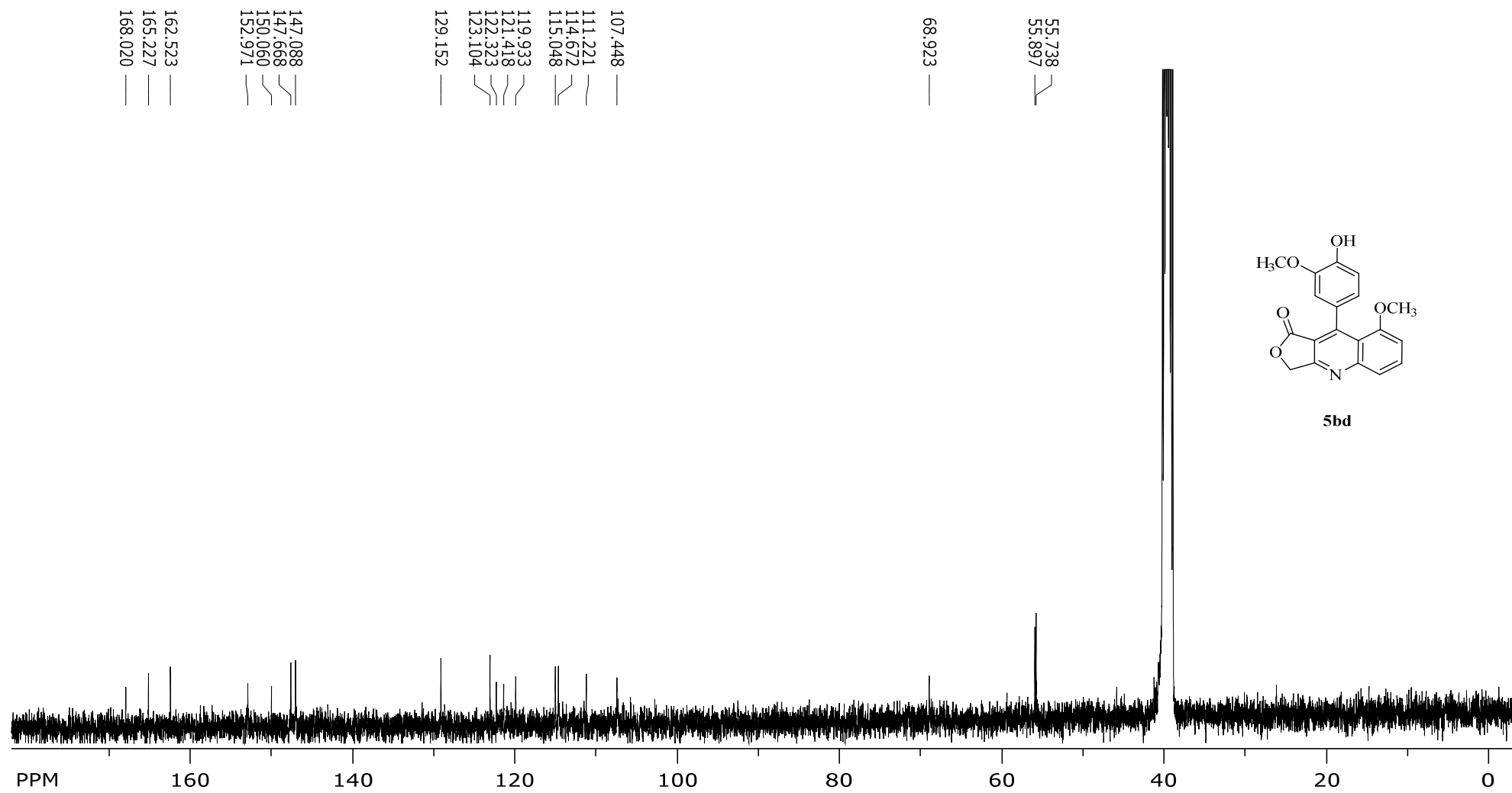
Espectro de RMN de ^1H do composto **5ac** em CDCl_3

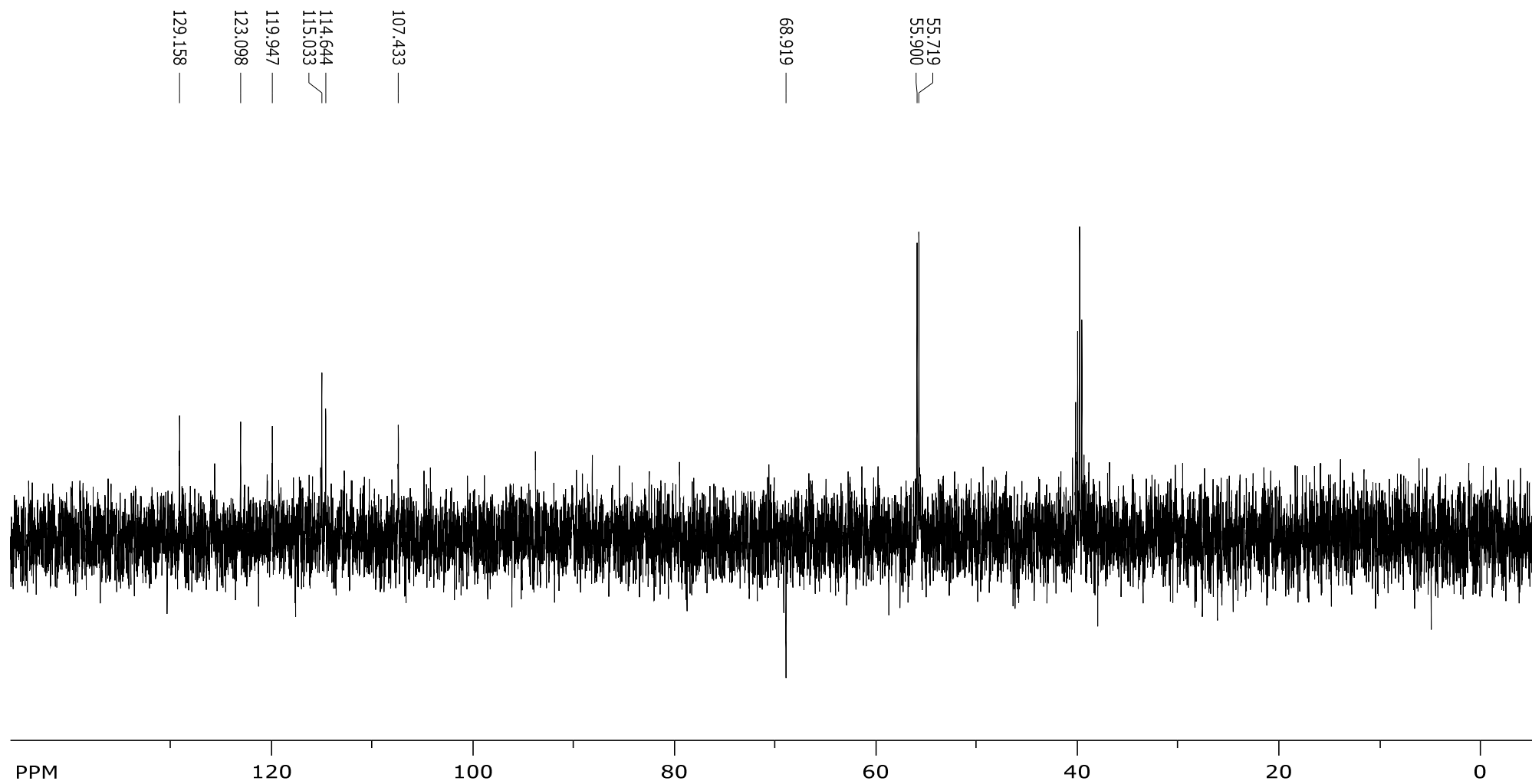
Espectro de RMN de ^1H do composto **5bc**

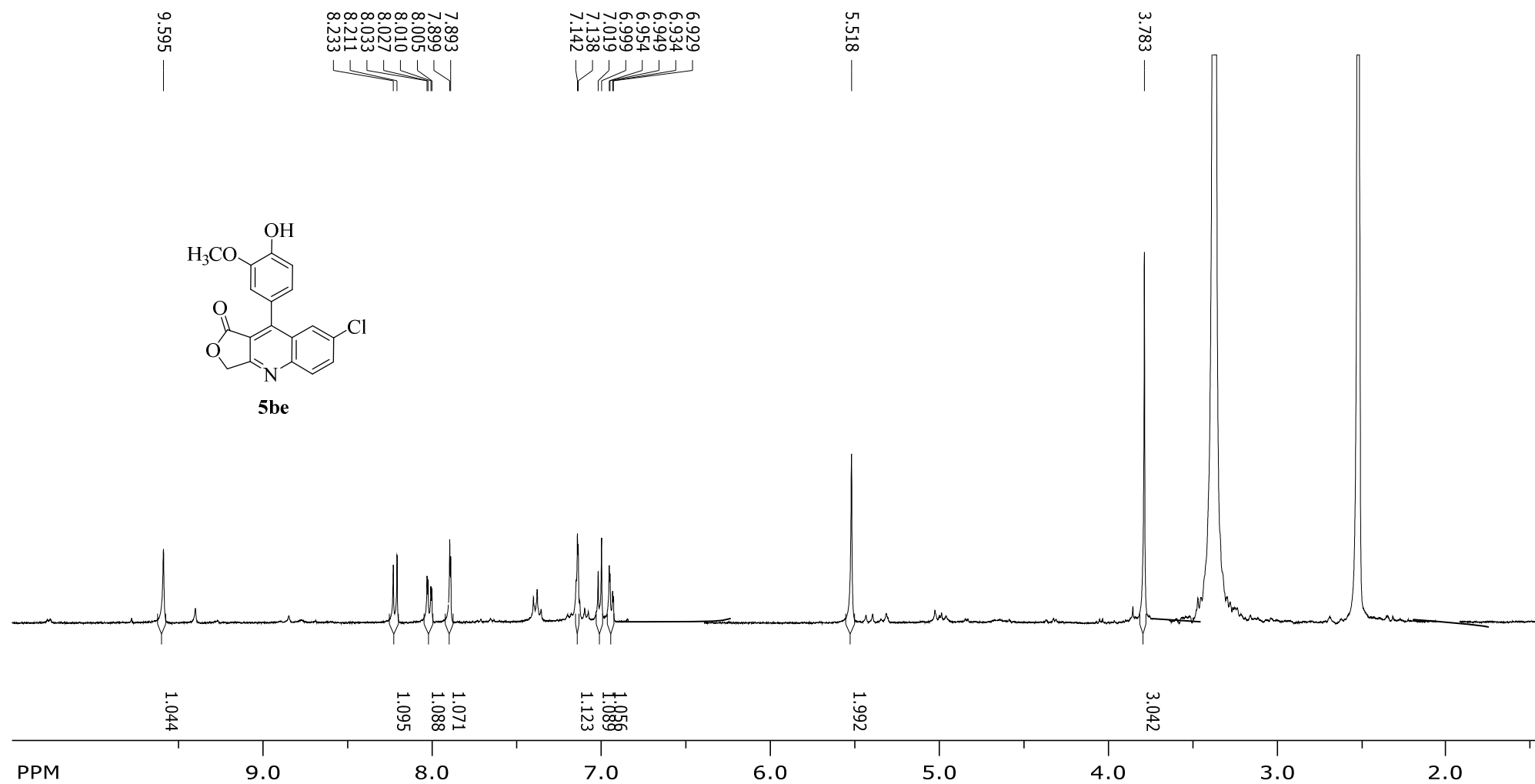
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5bc**

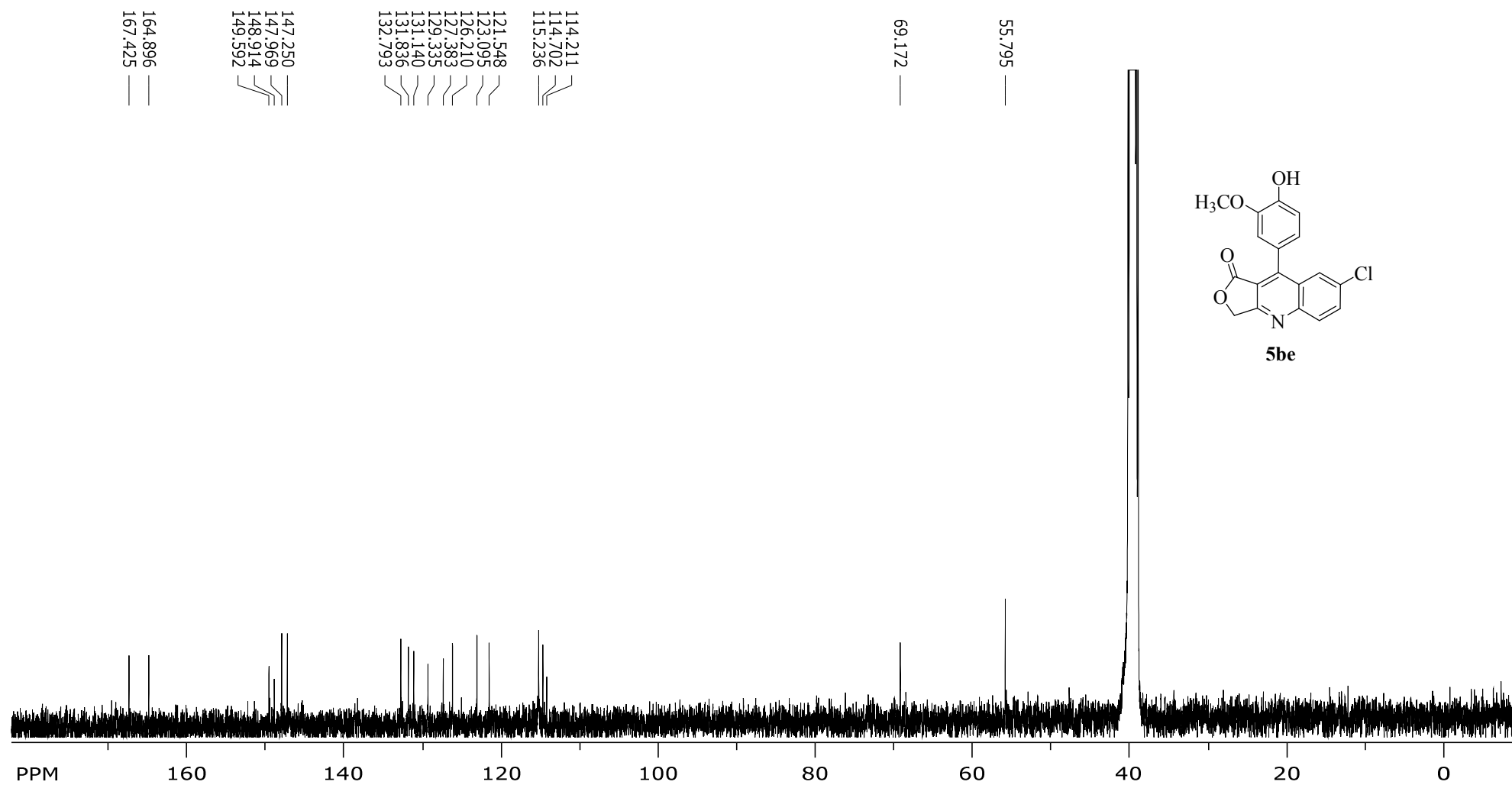
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5bc**

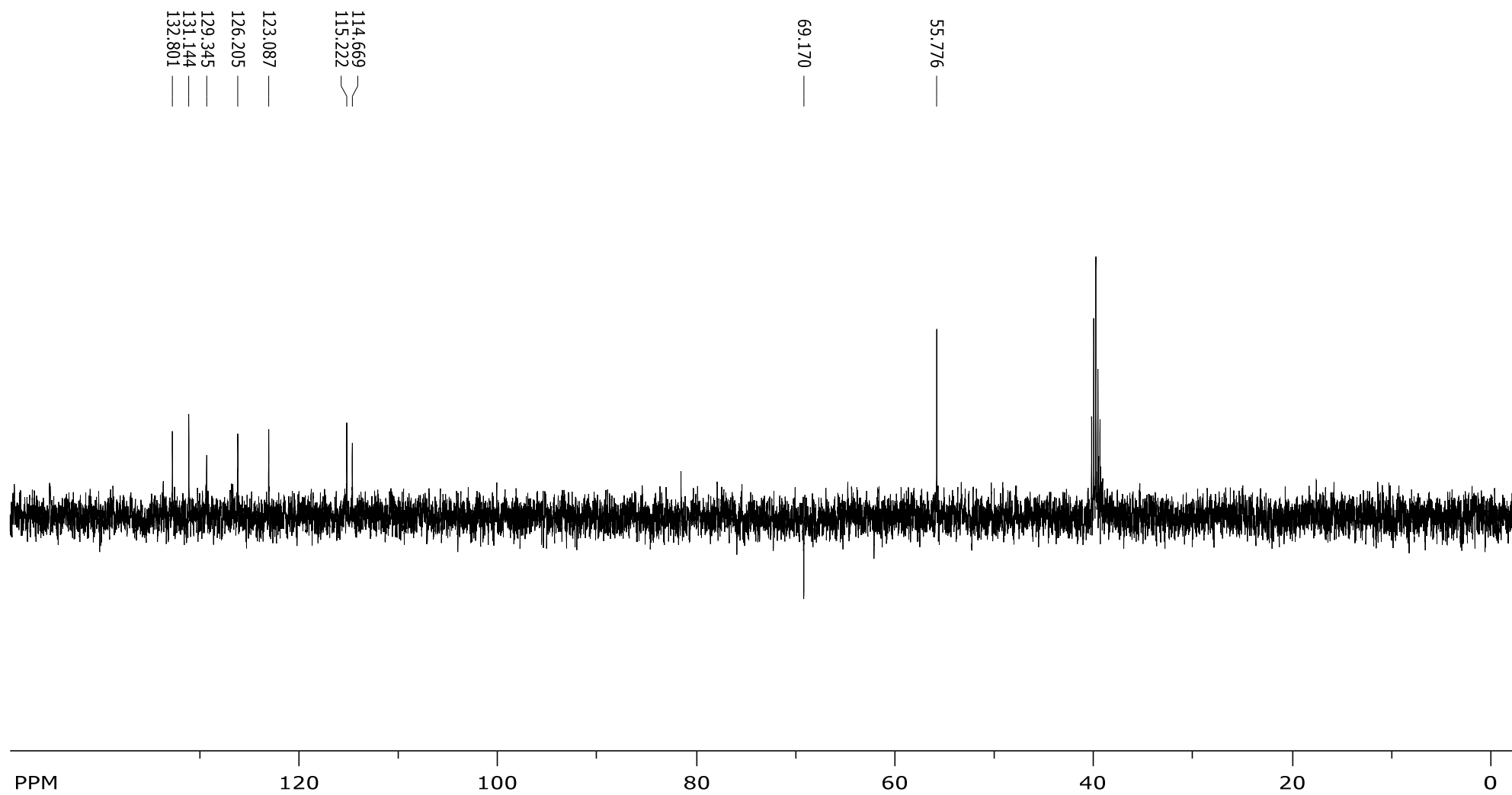
Espectro de RMN de ^1H do composto **5bd**

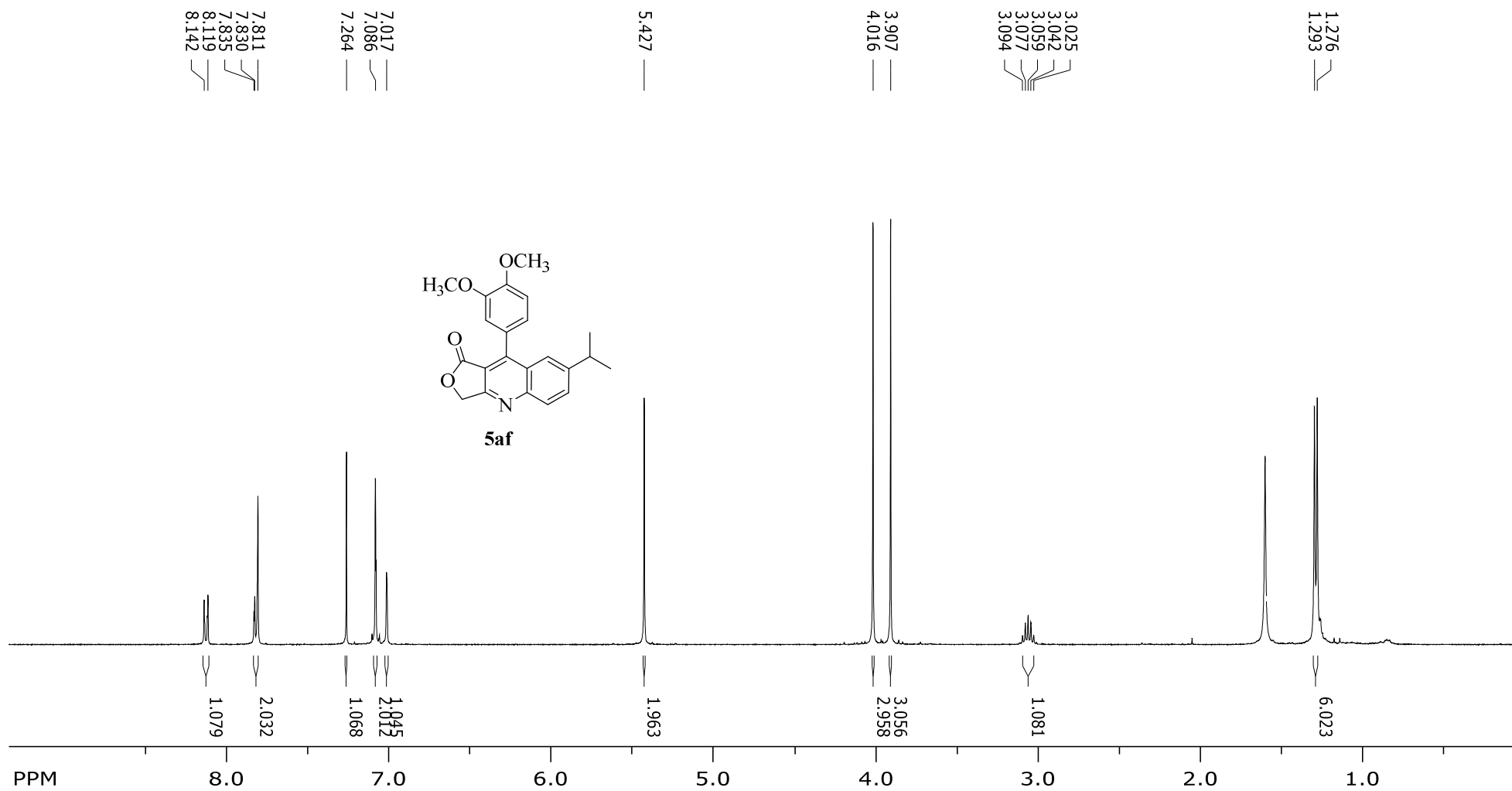
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5bd**

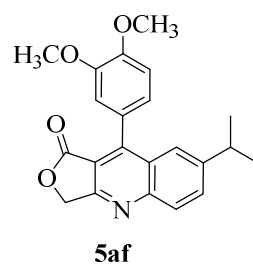
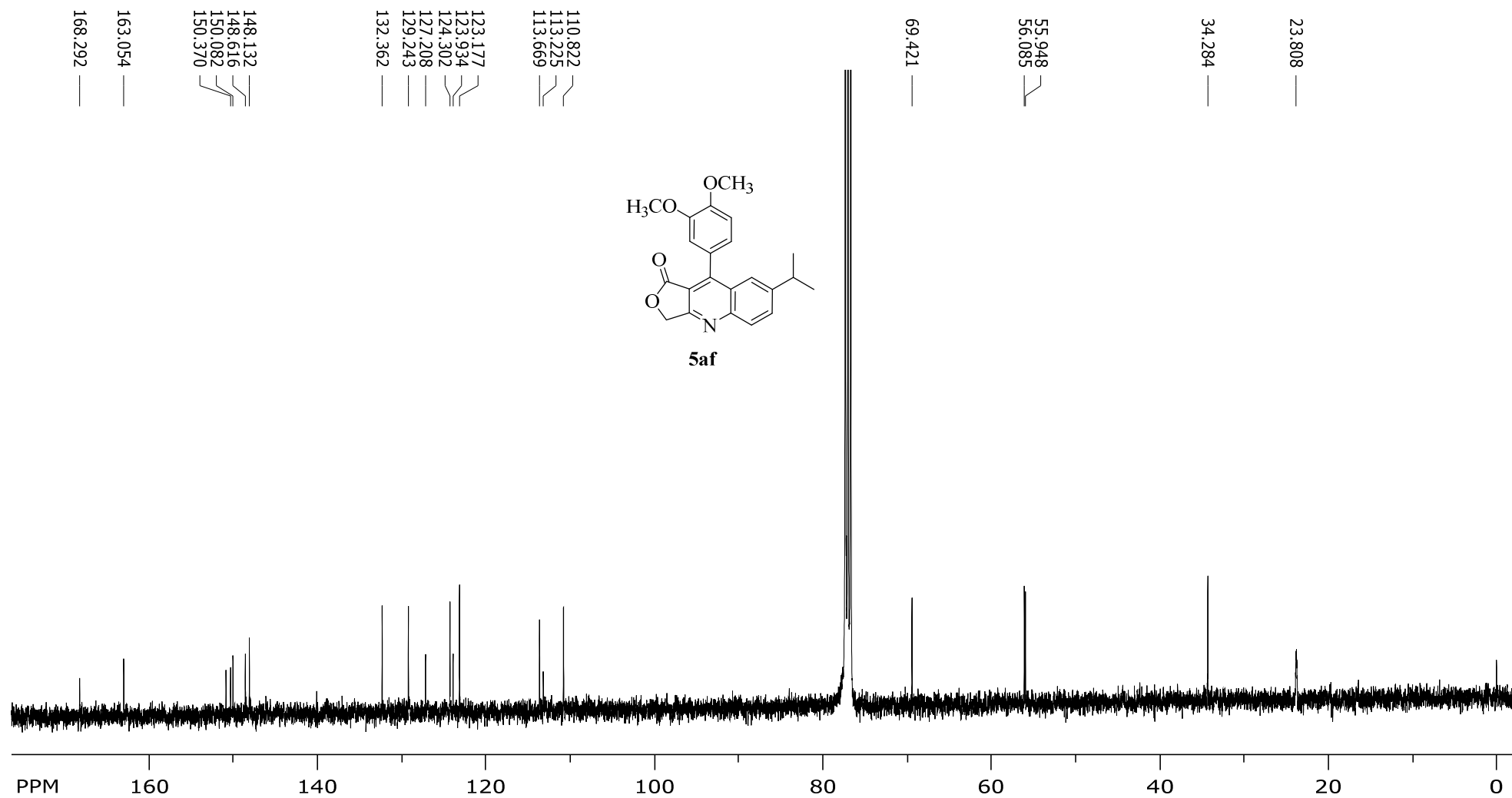
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5bd**

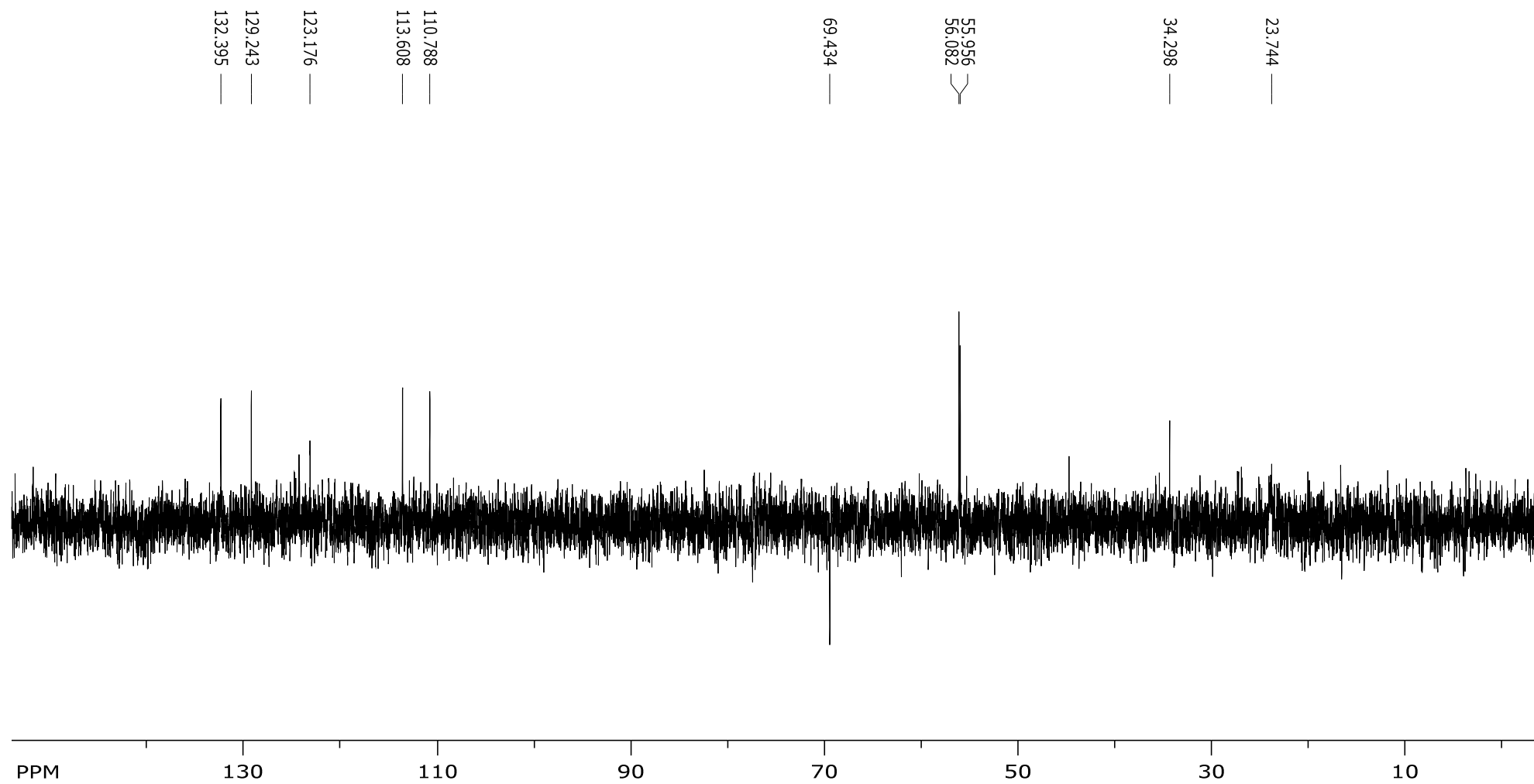
Espectro de RMN de ^1H do composto **5be**

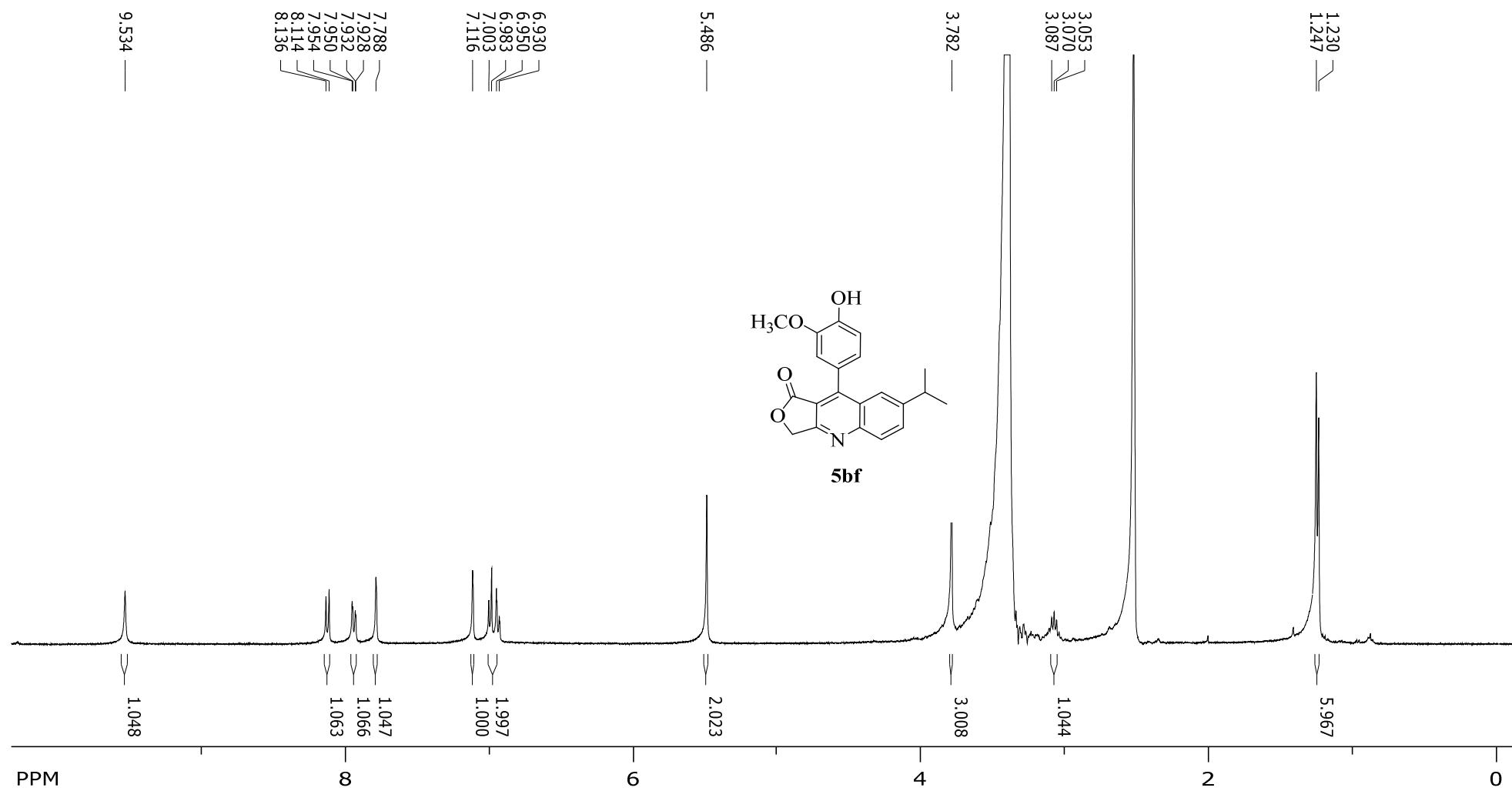
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5be**

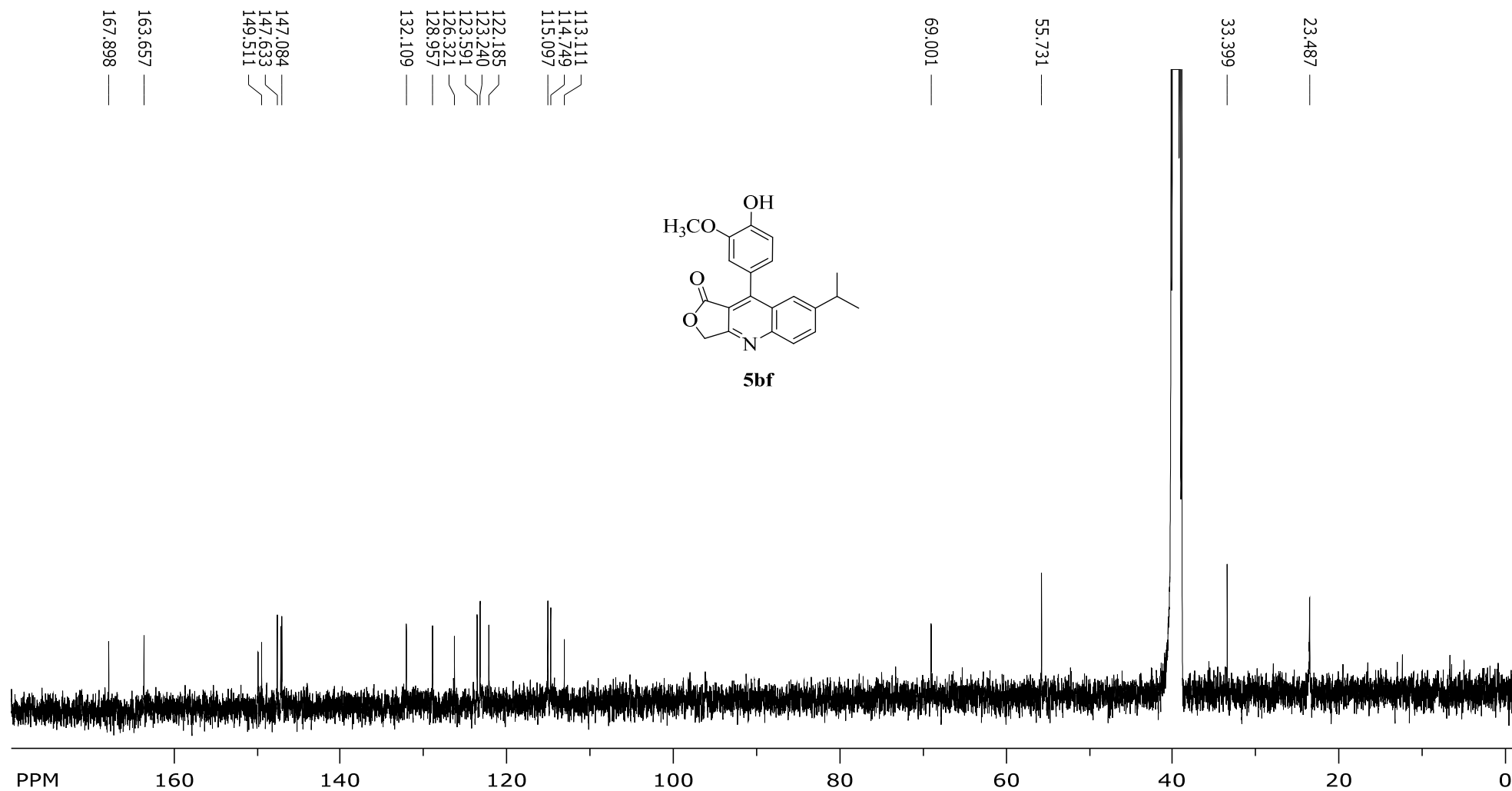
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5be**

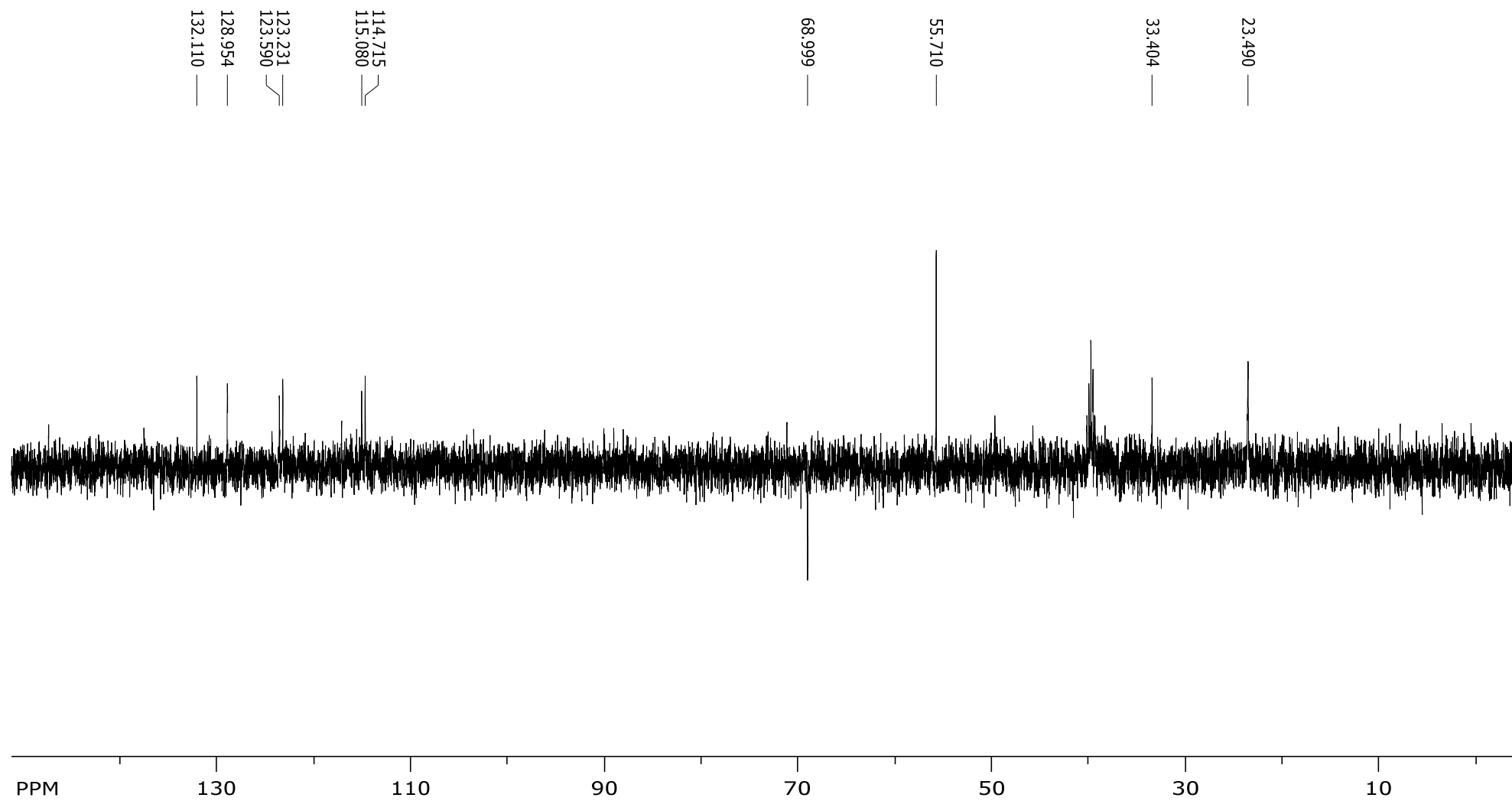
Espectro de RMN de ¹H do composto **5af** em CDCl₃

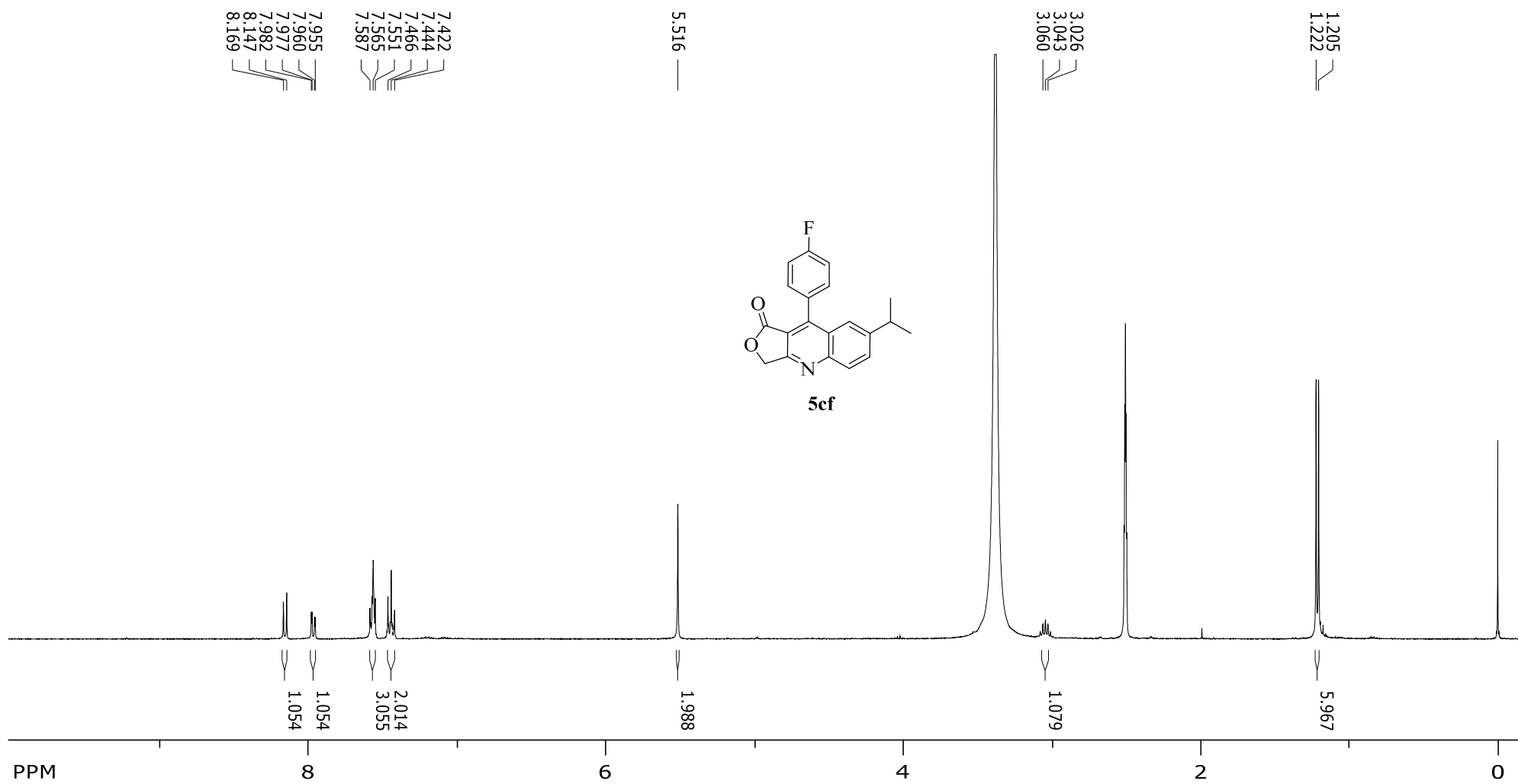
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5af**

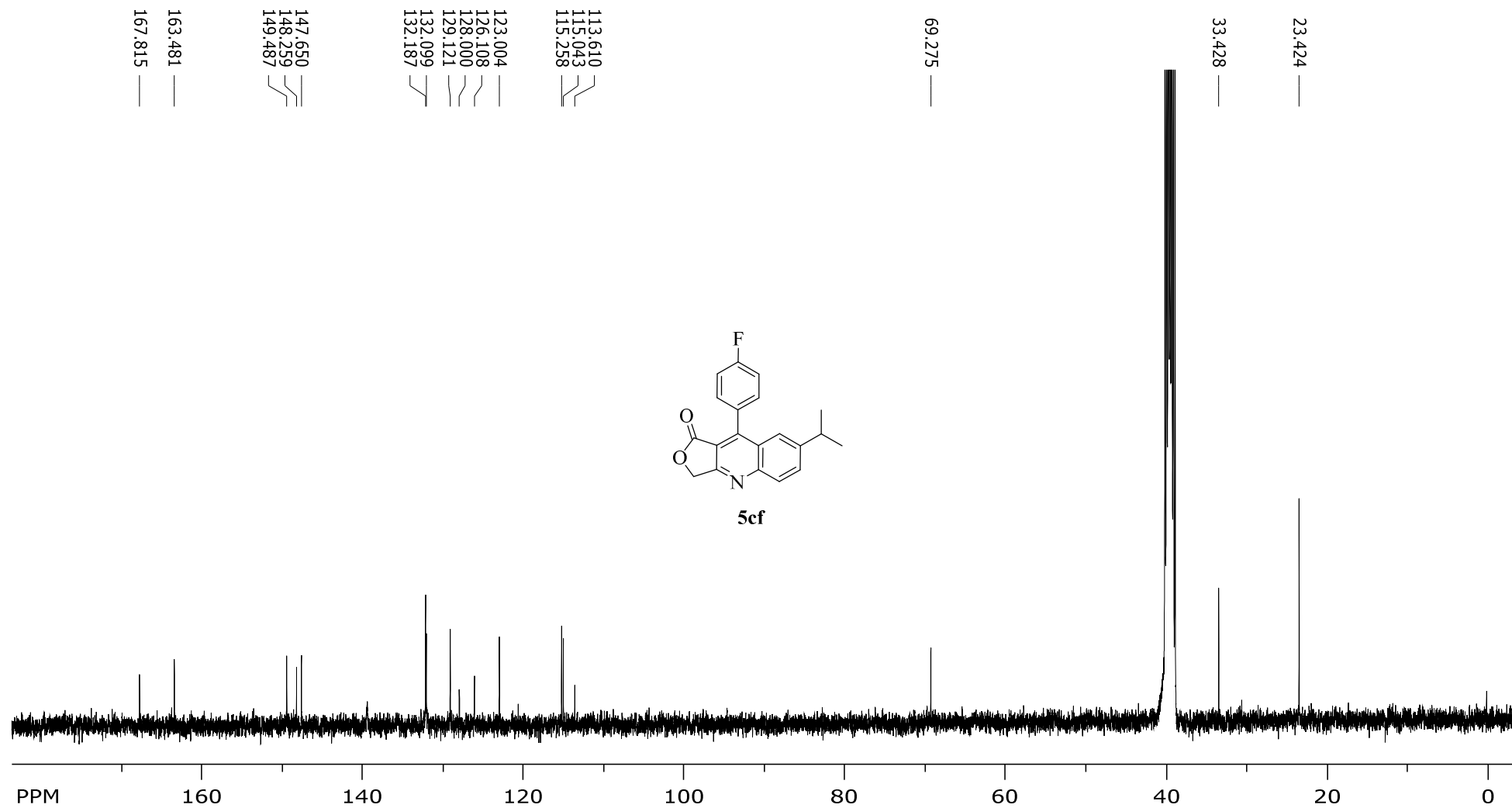


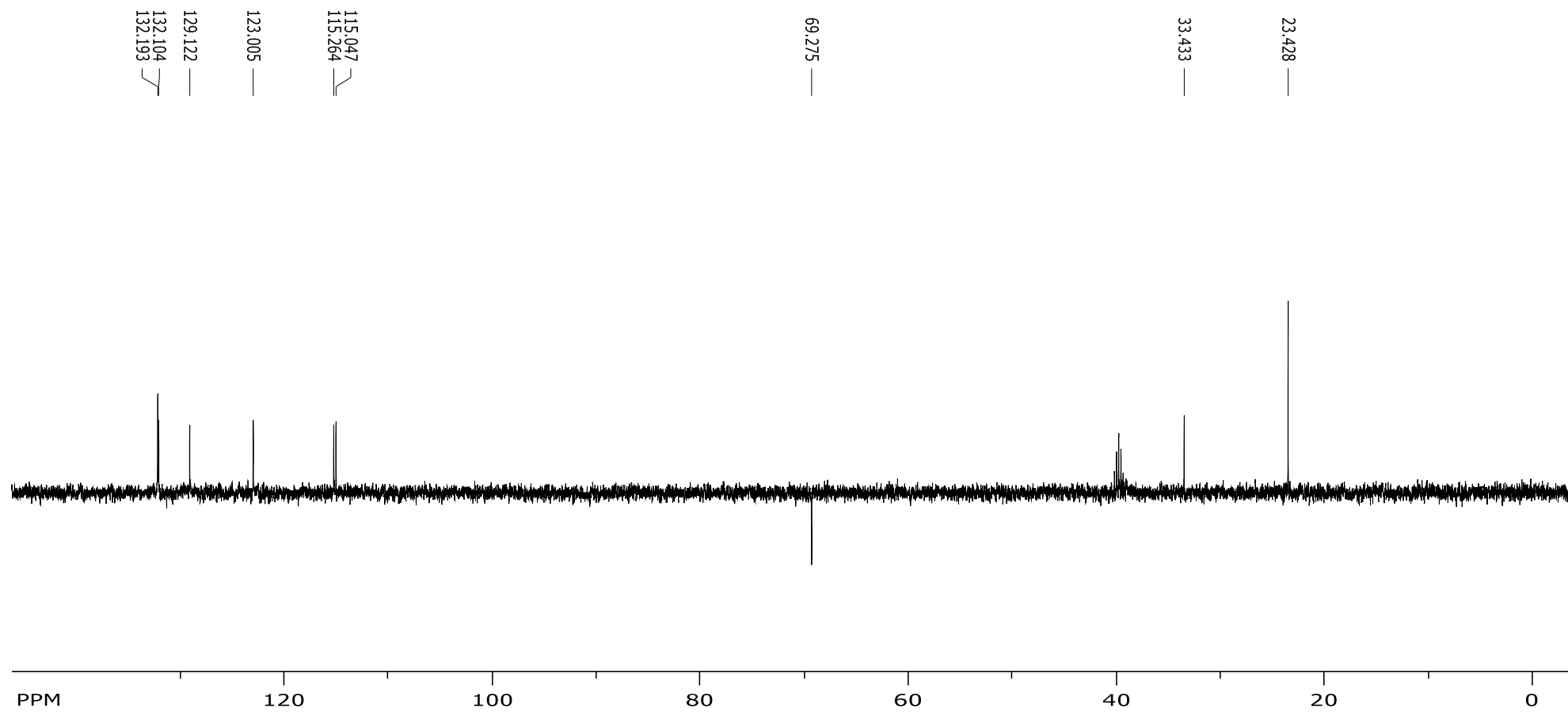
Espectro de RMN de ¹H do composto **5bf**

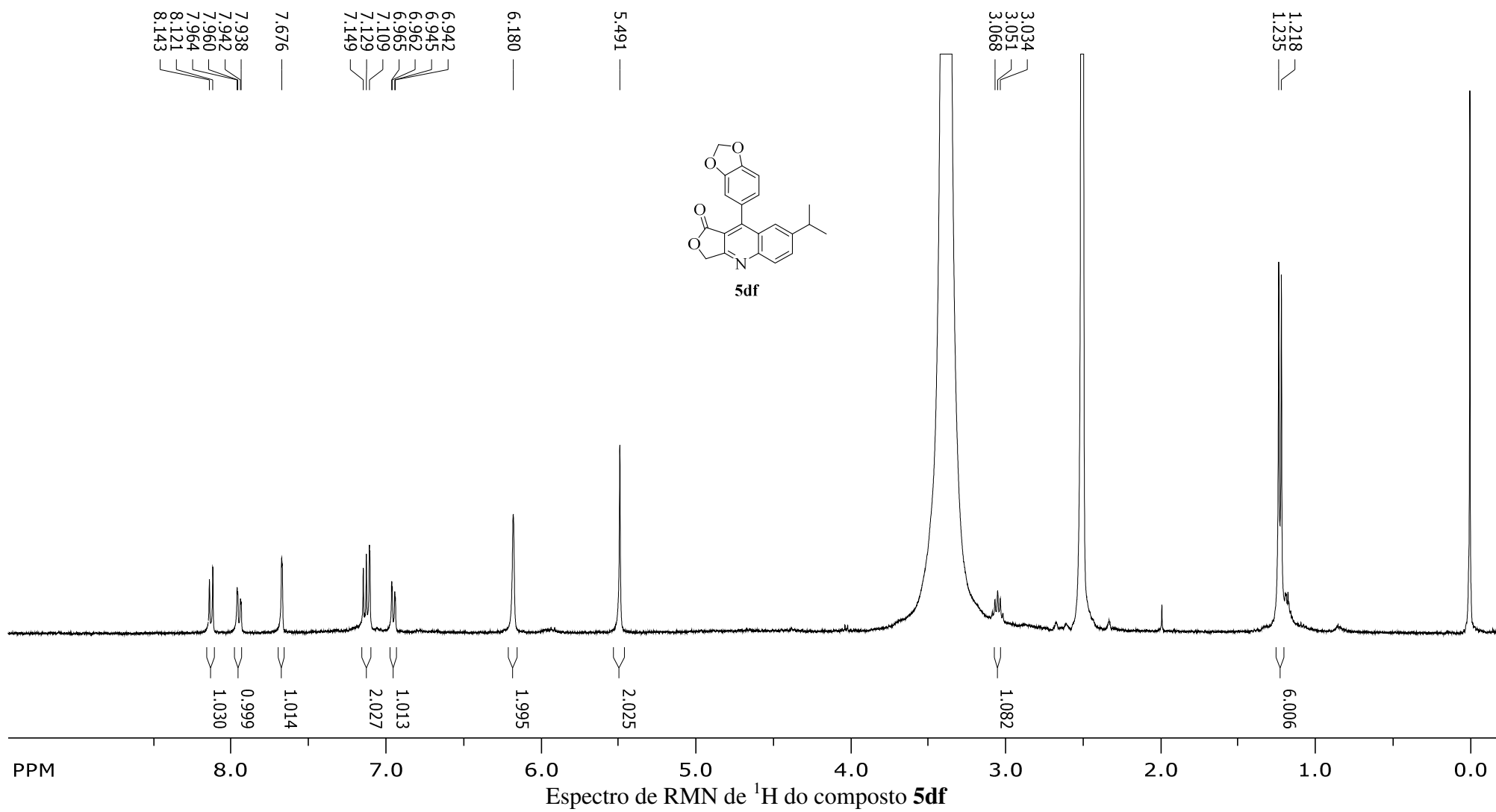
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5bf**

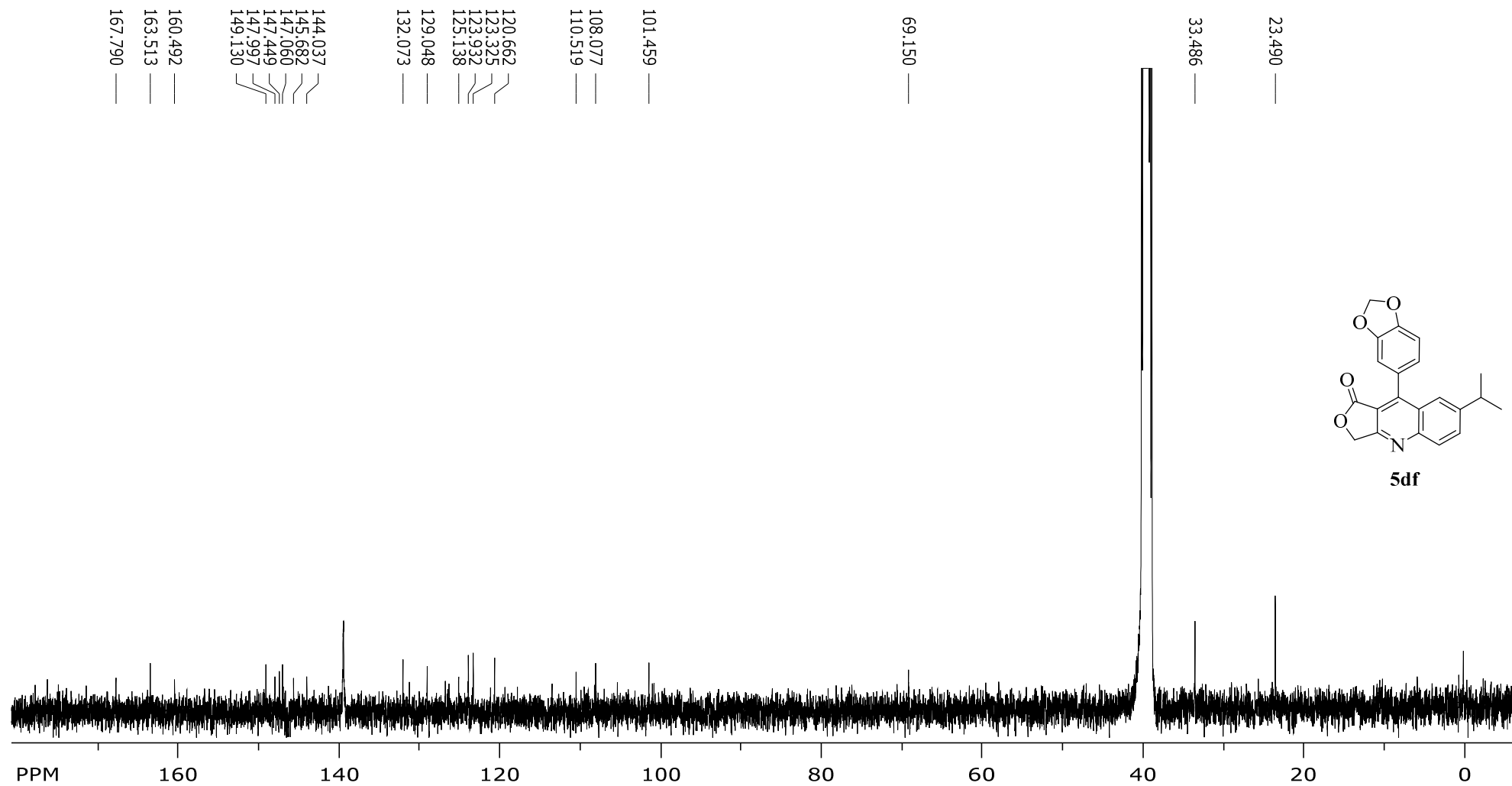
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5bf**

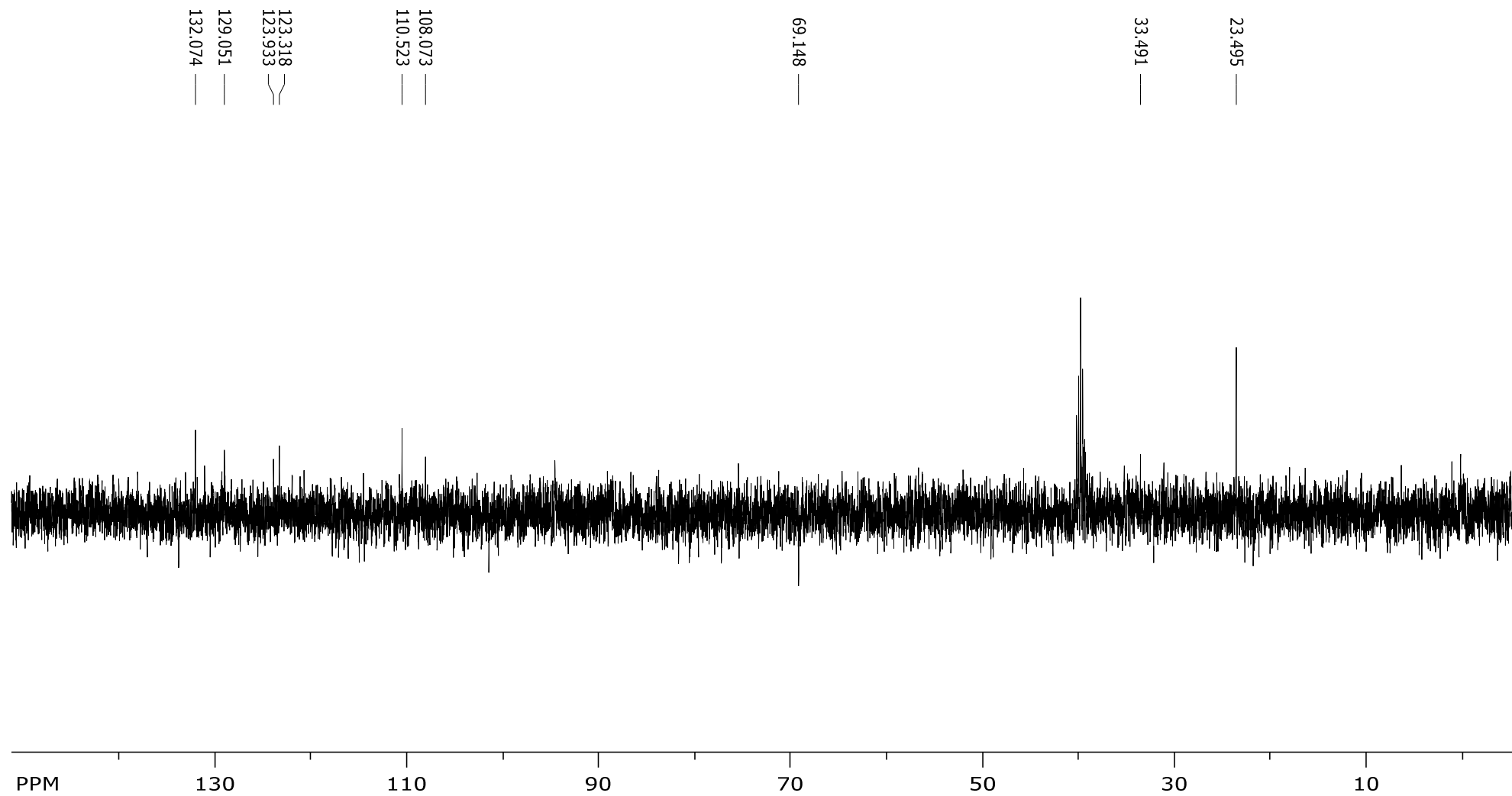
Espectro de RMN de ^1H do composto **5cf**

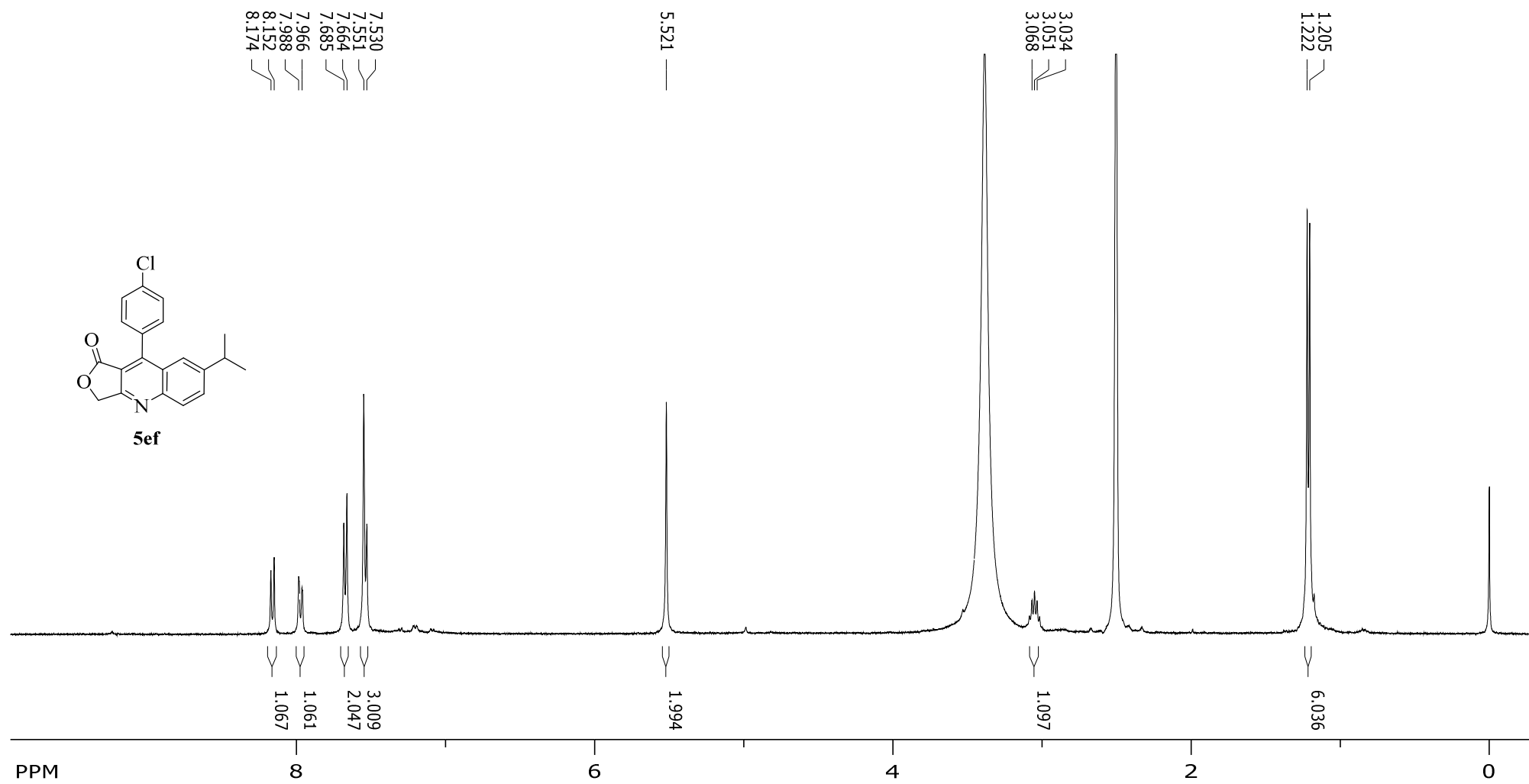
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5cf**

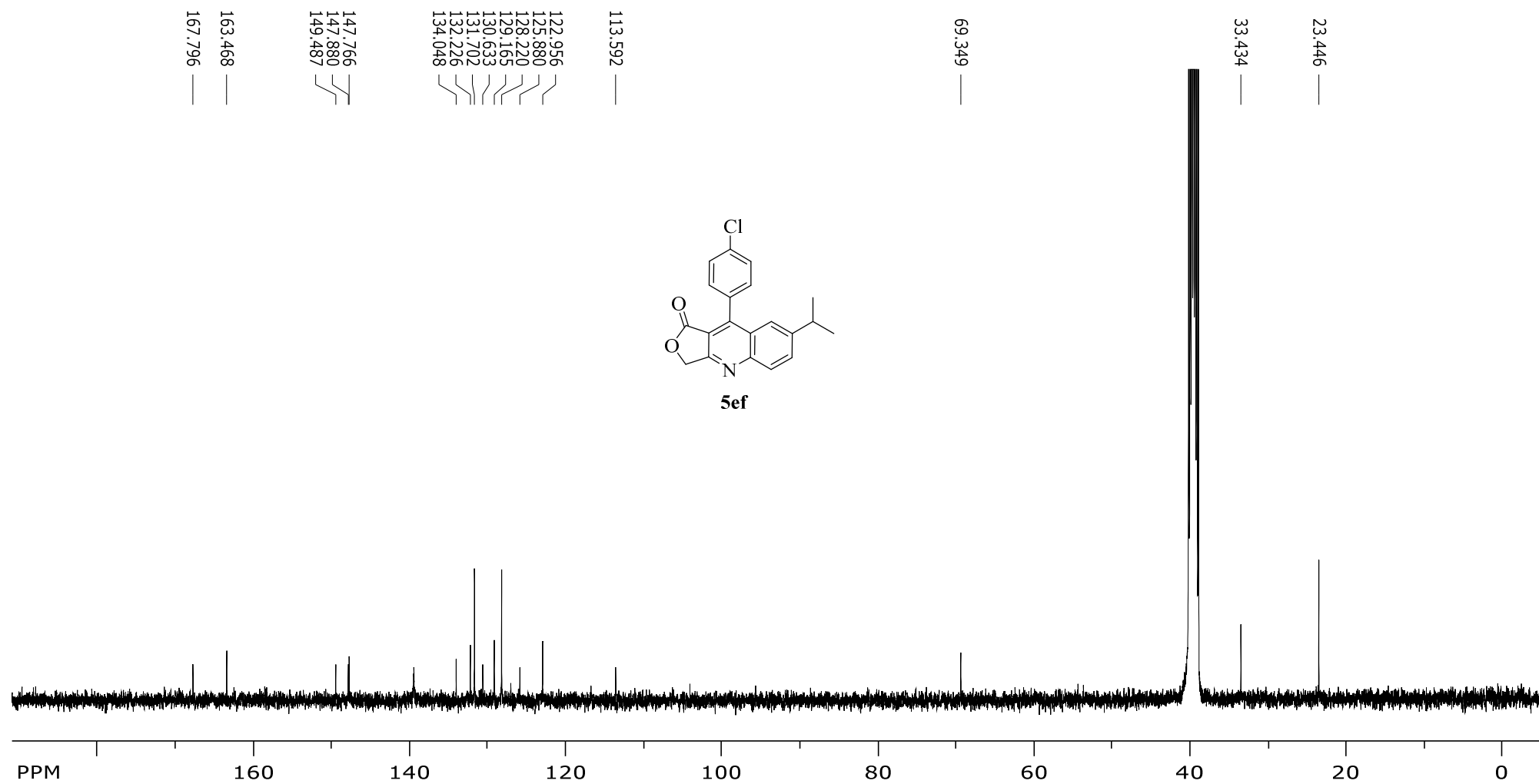
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5cf**

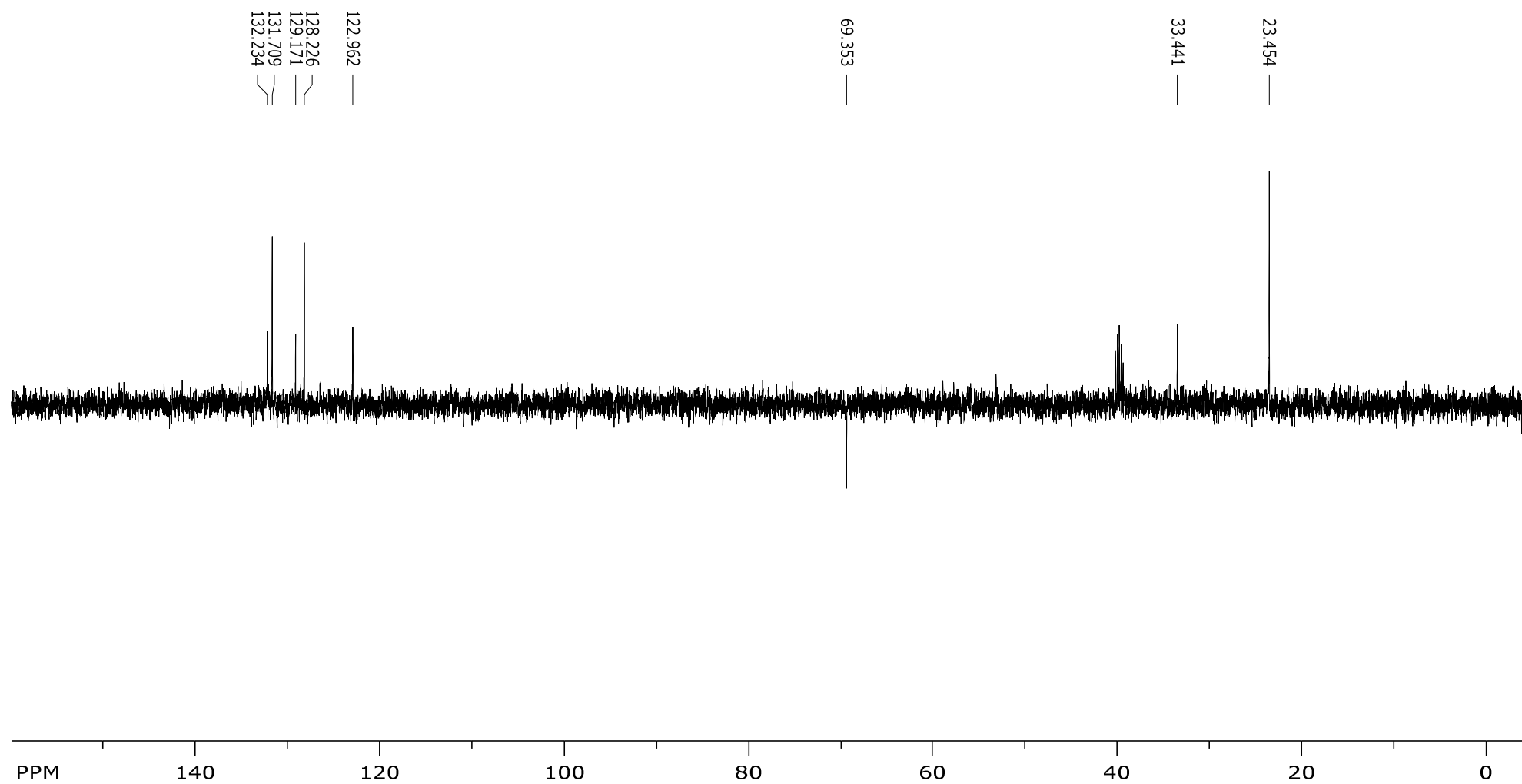


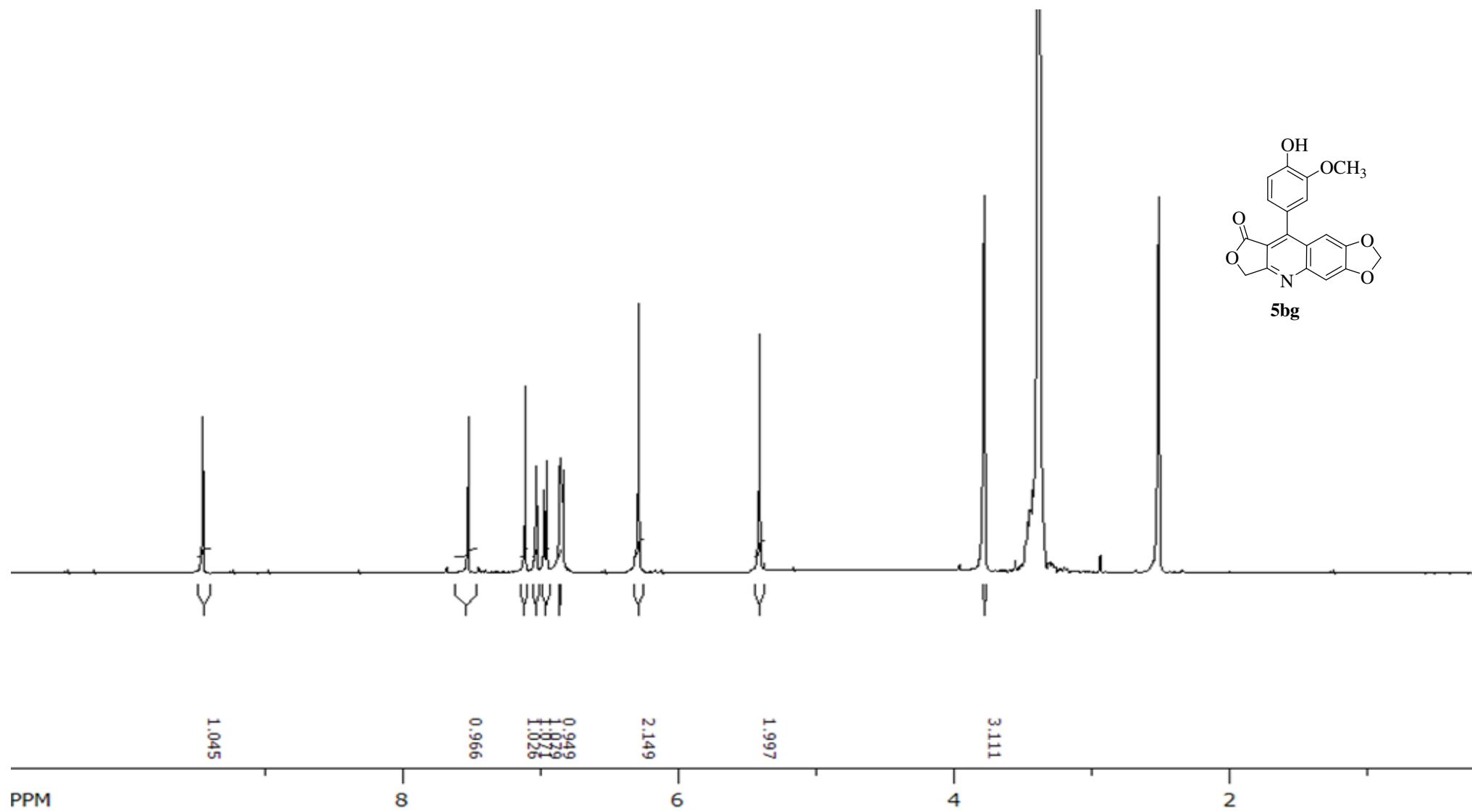
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5df**

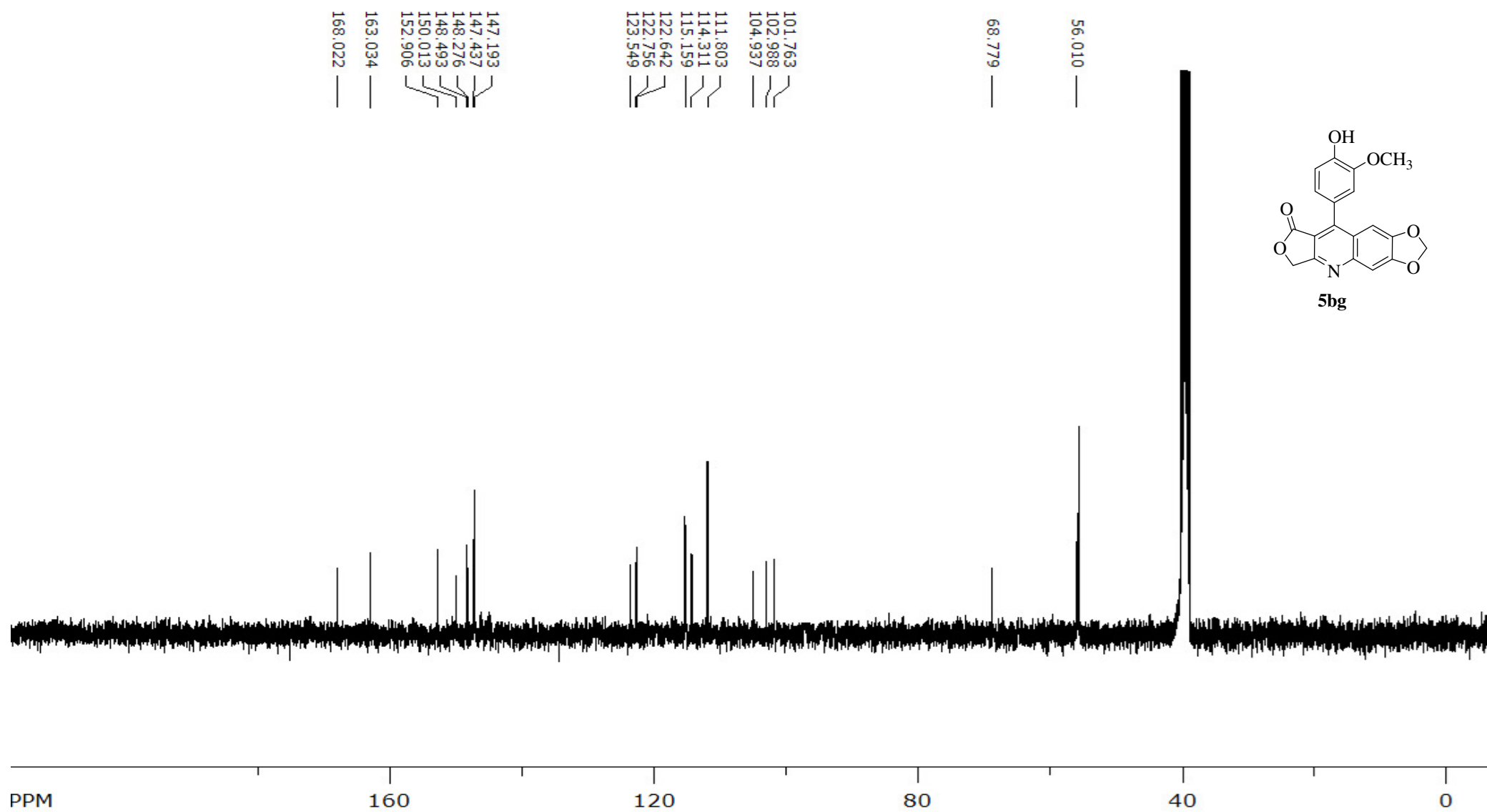
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5df**

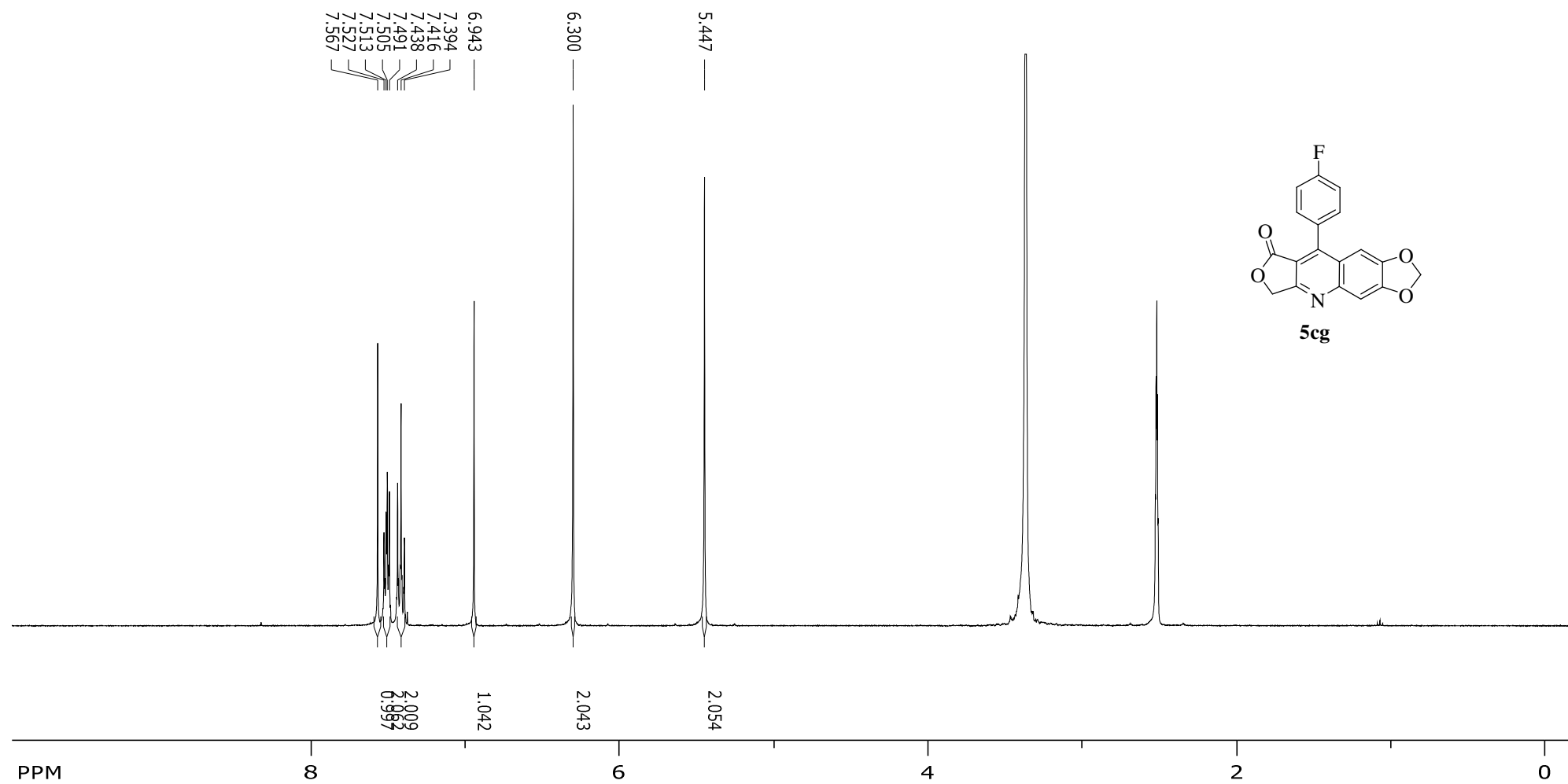
Espectro de RMN de ^1H do composto **5ef**

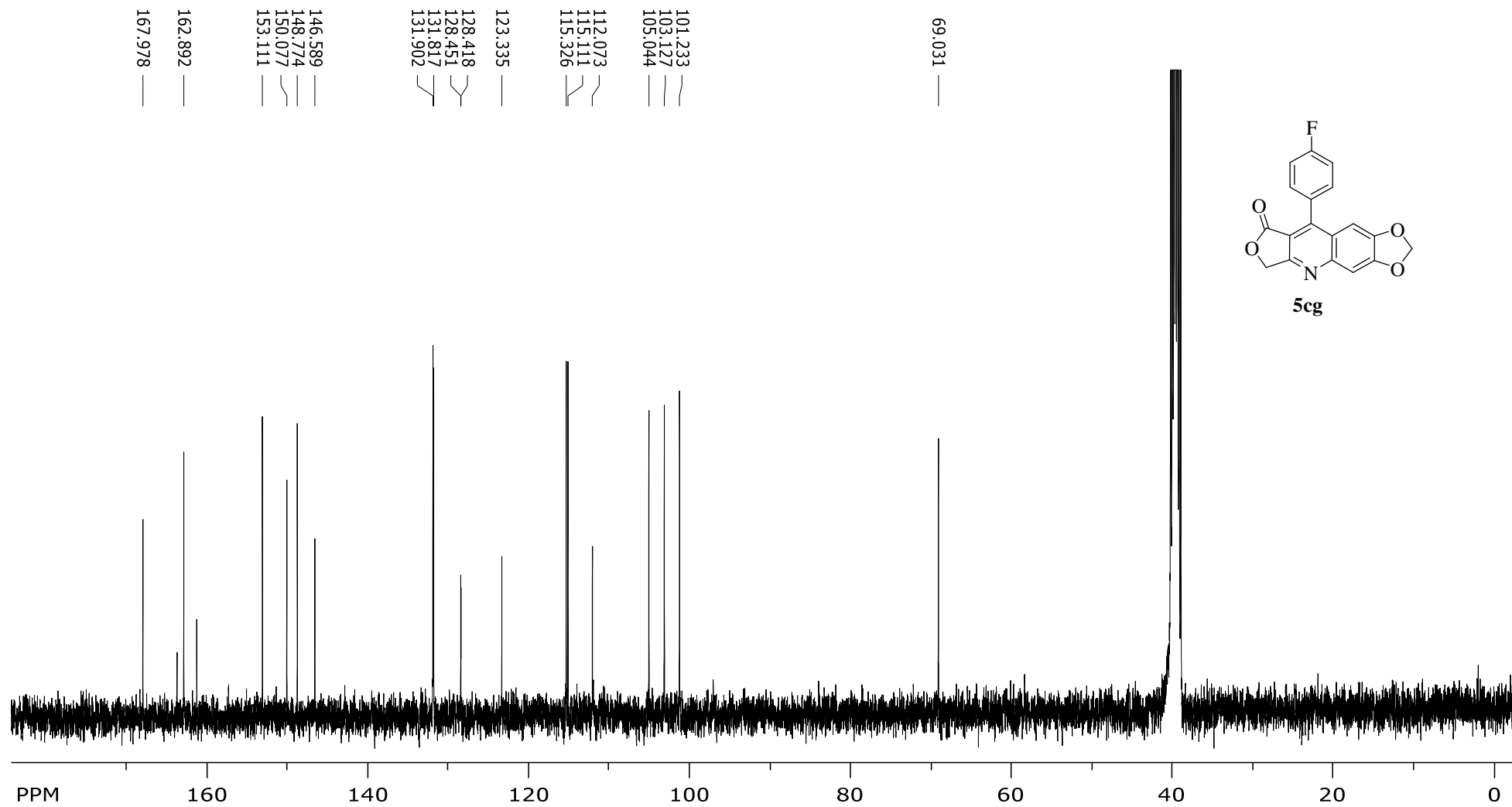
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5ef**

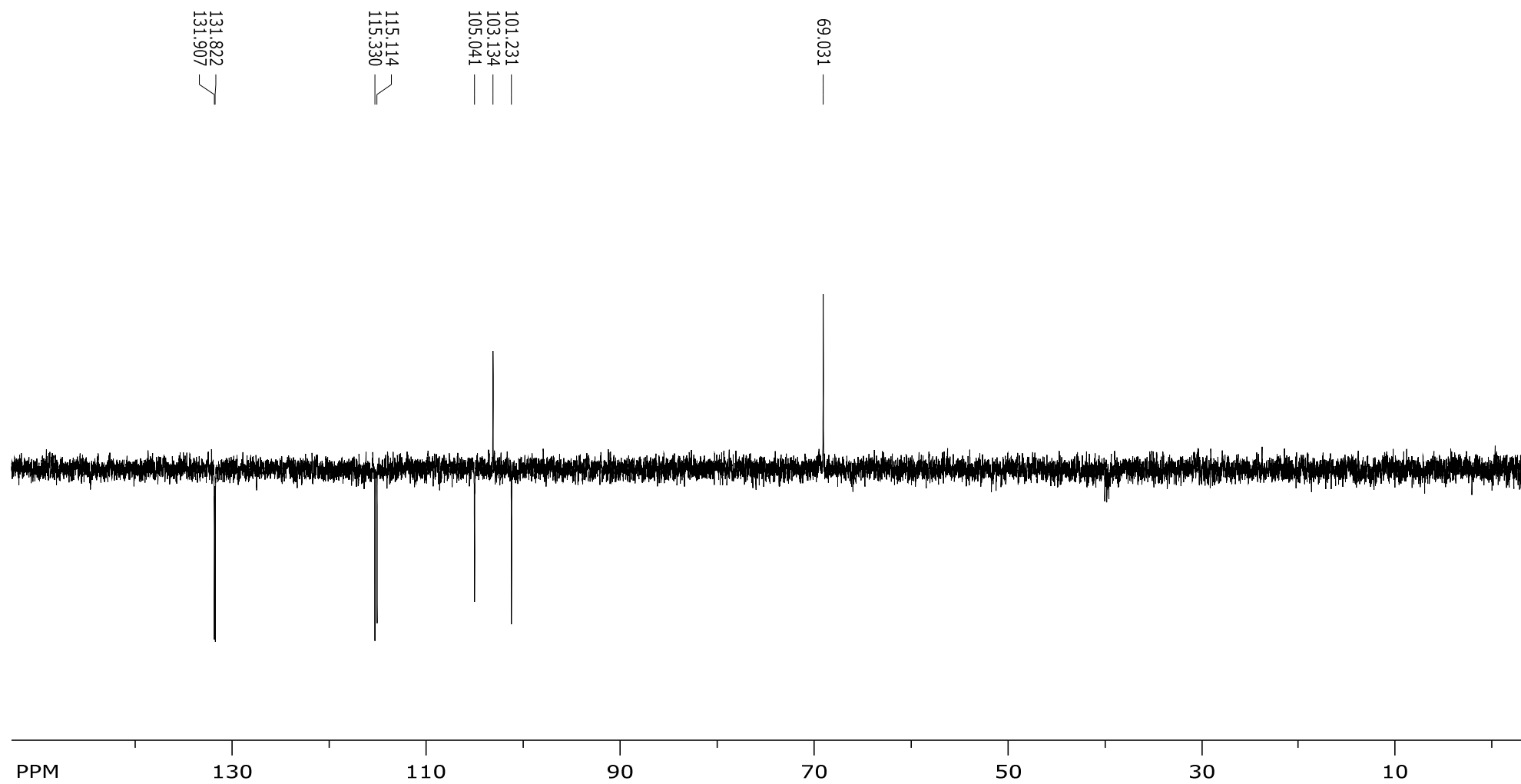
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5ef**

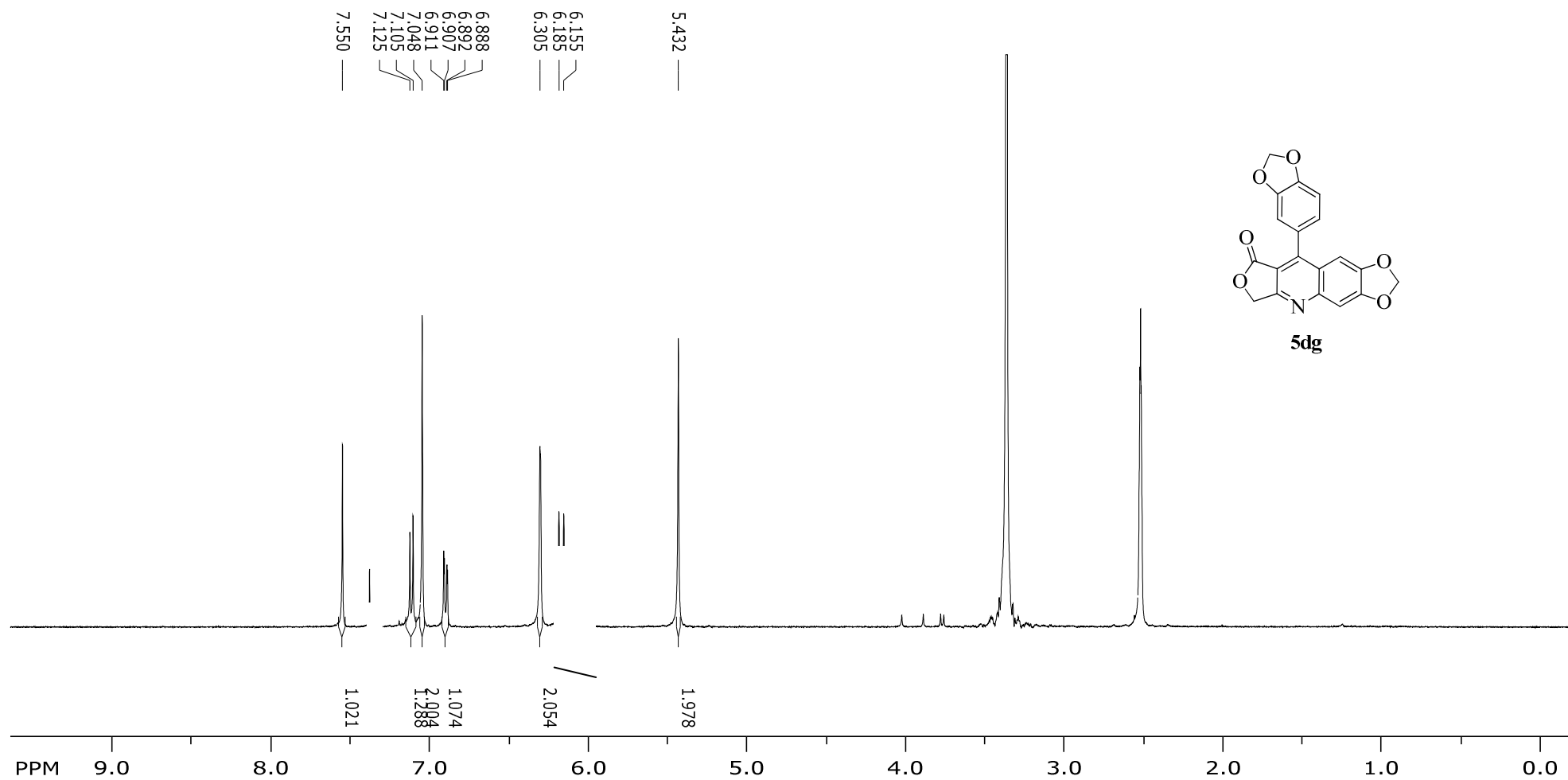
Espectro de RMN de ^1H do composto **5bg**

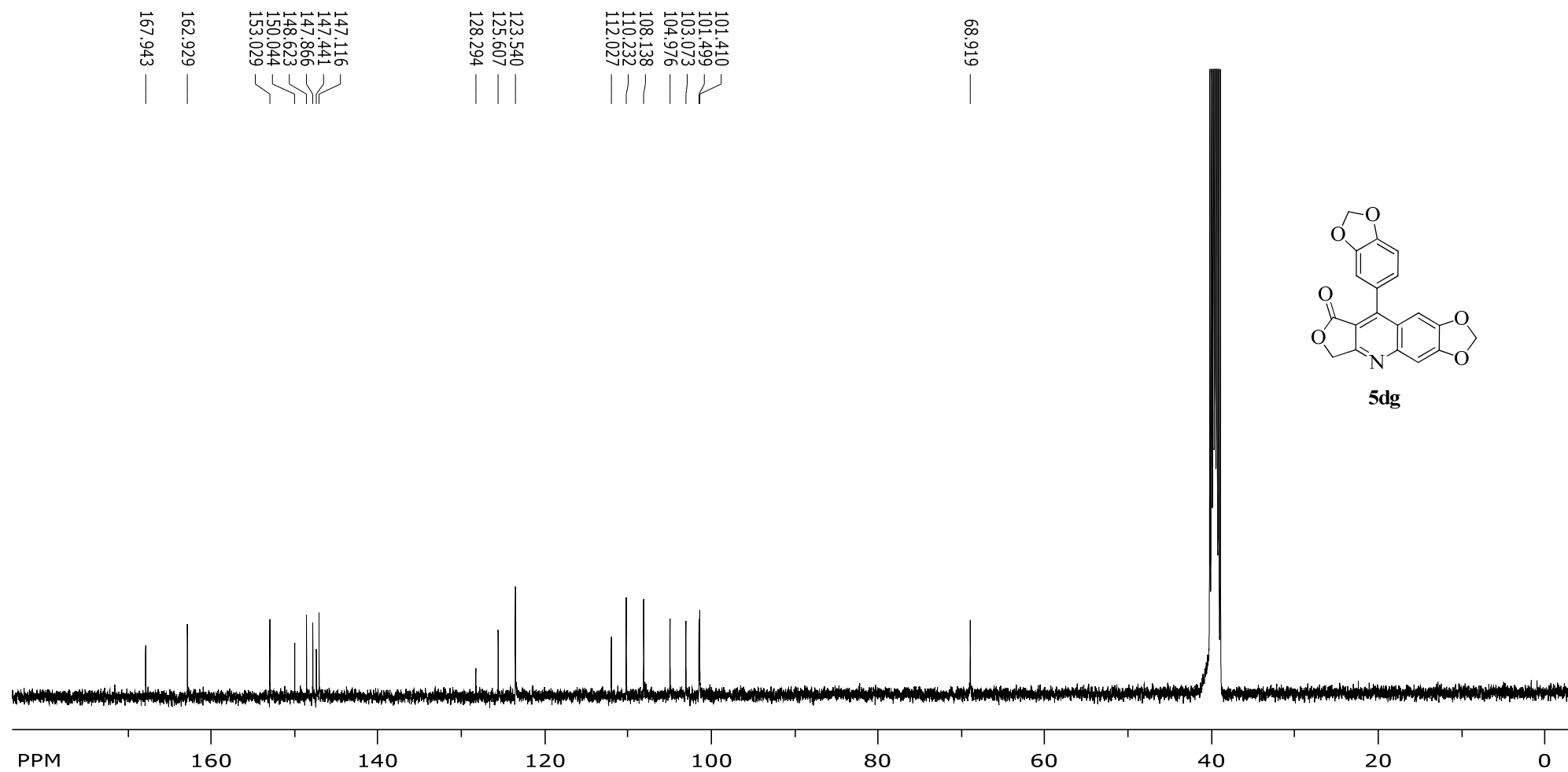
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5bg**

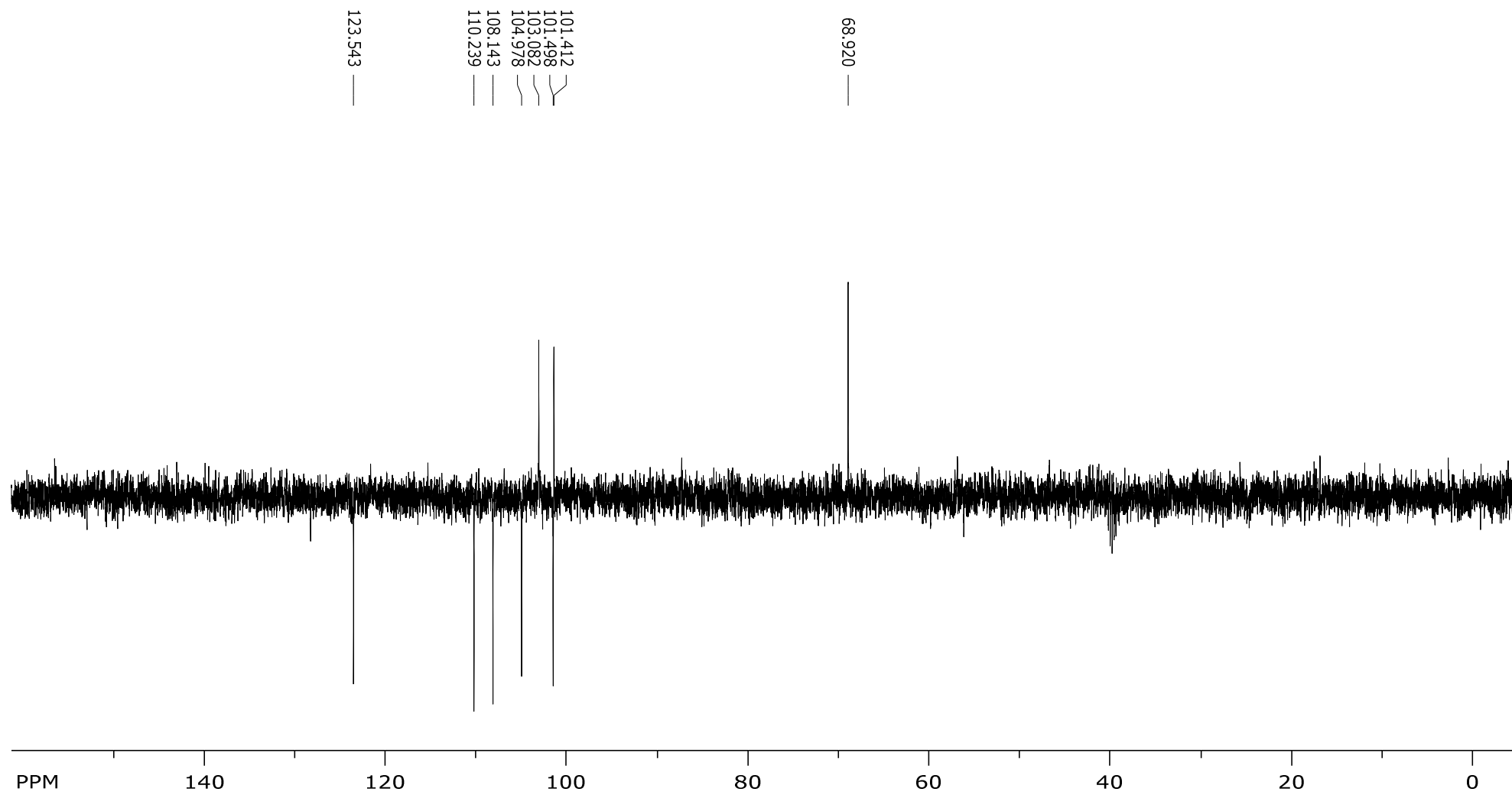
Espectro de RMN de ^1H do composto **5cg**

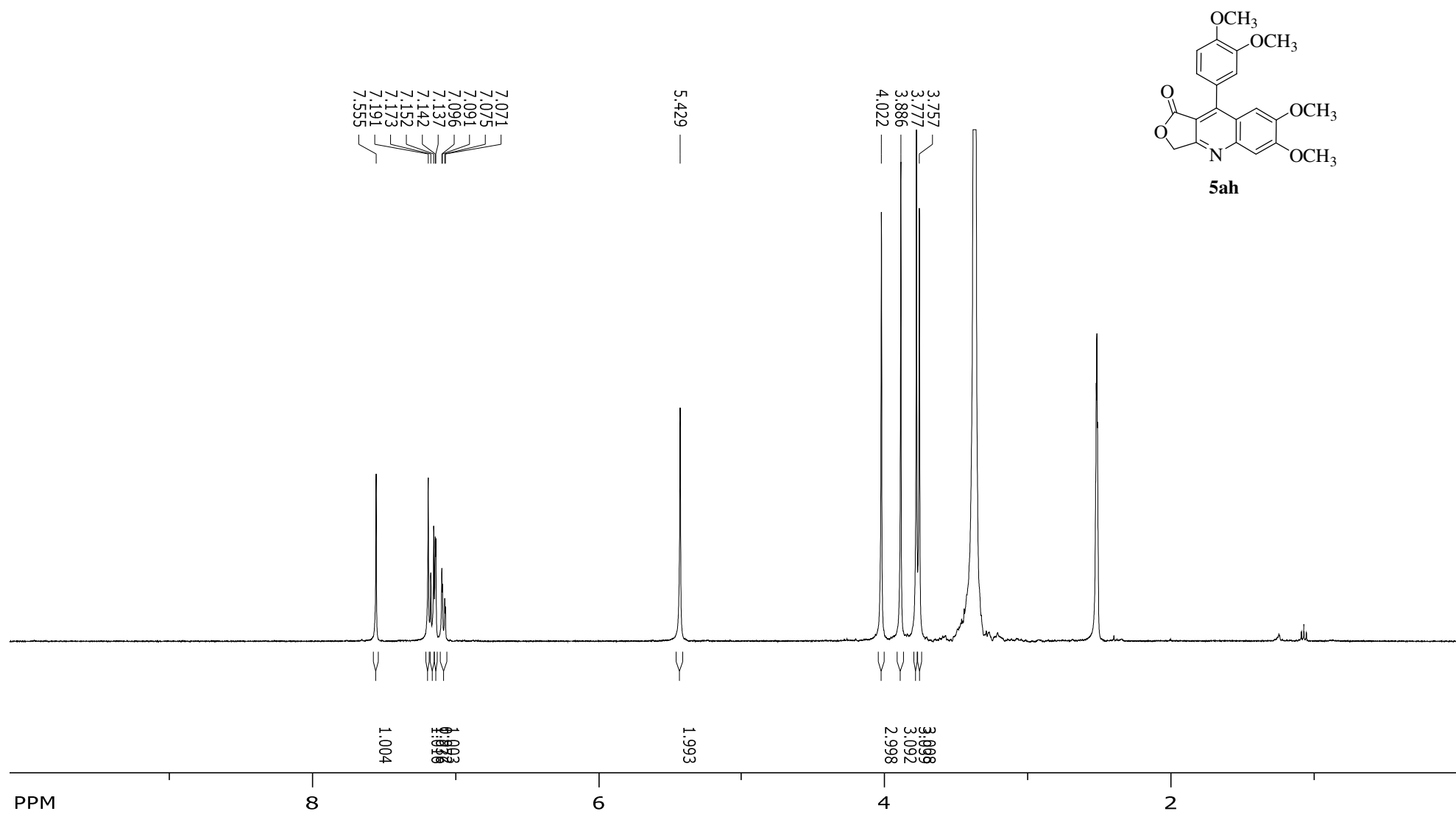
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5cg**

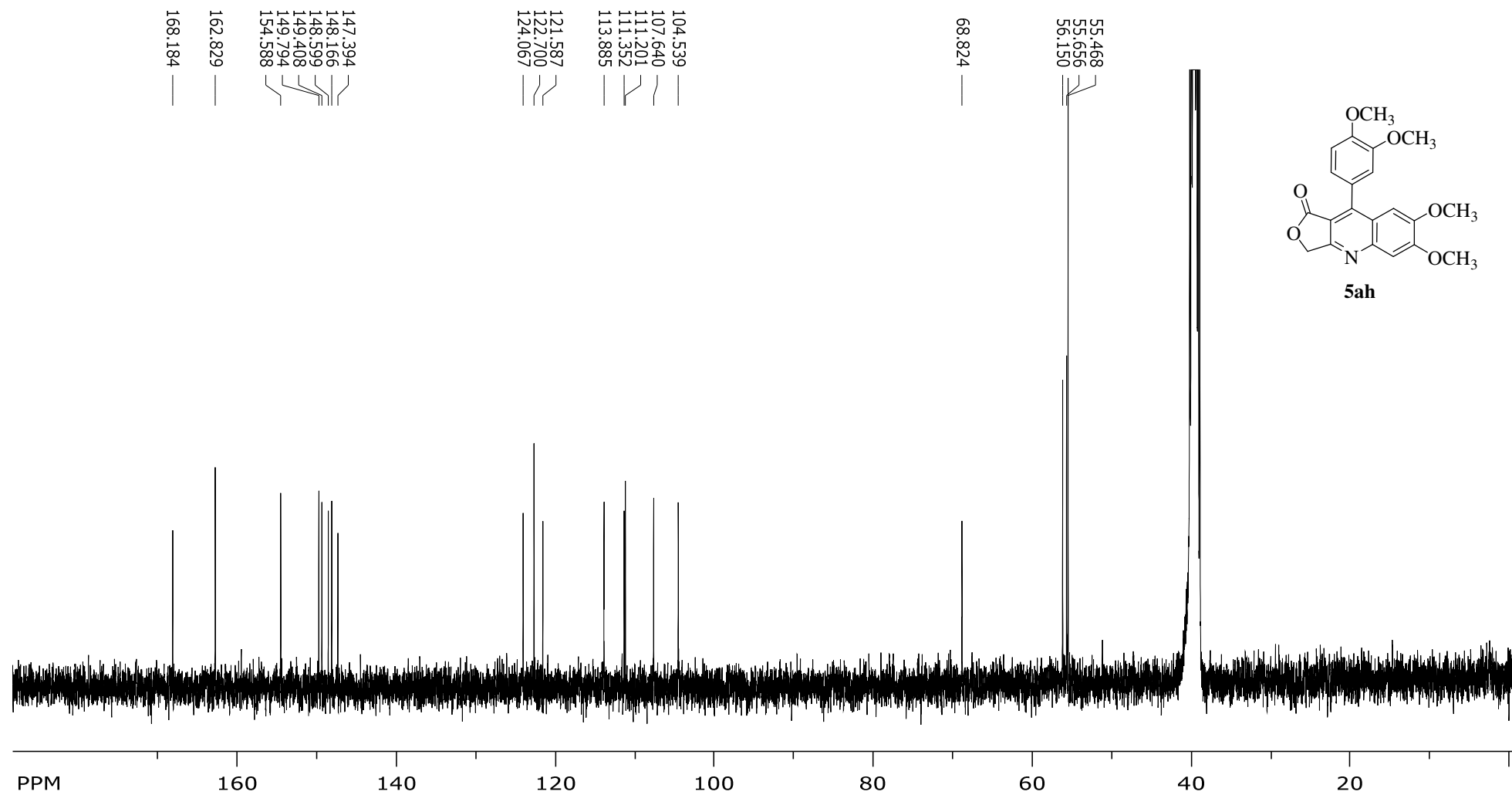
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5cg**

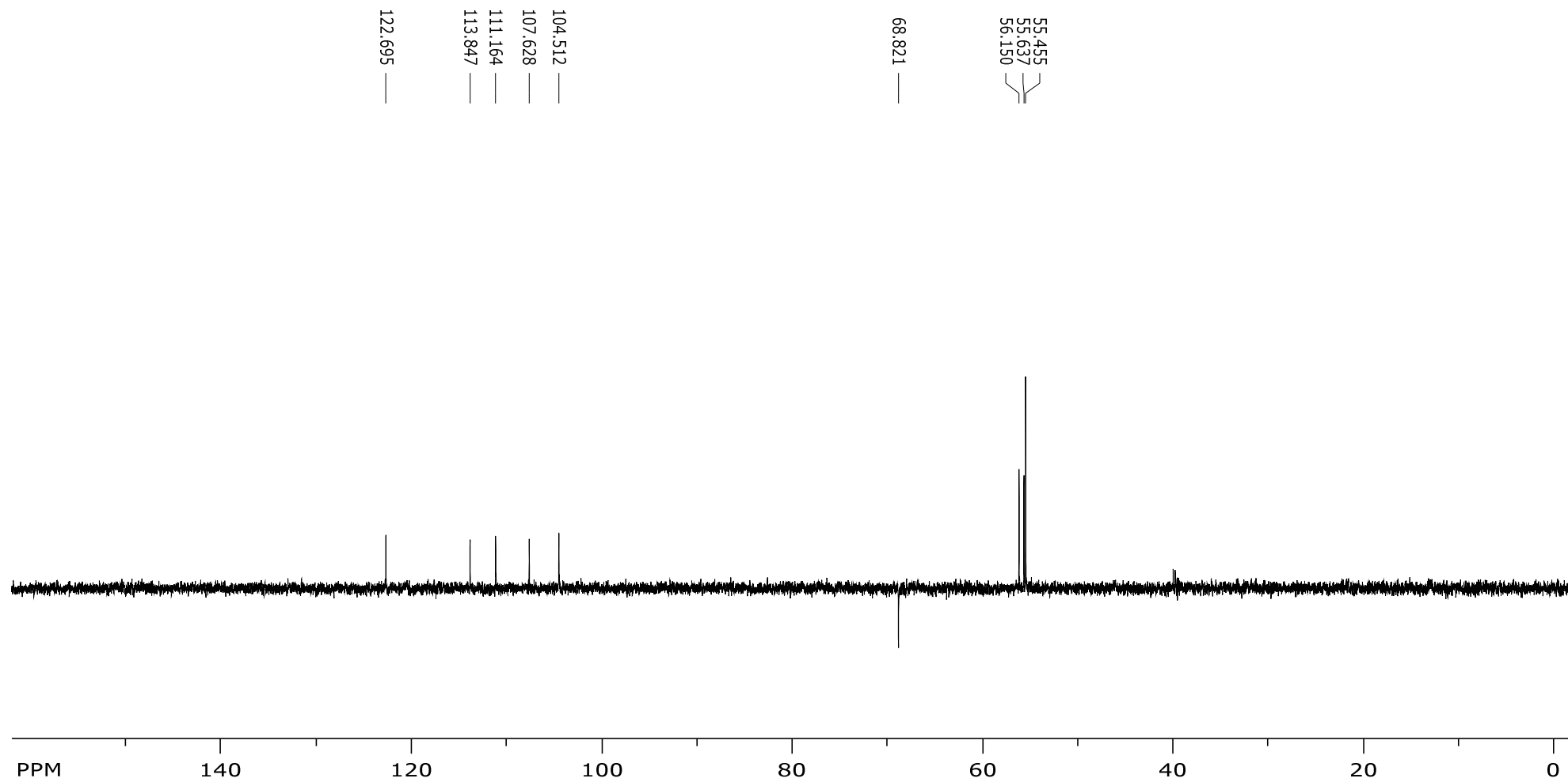
Espectro de RMN de ^1H do composto **5dg**

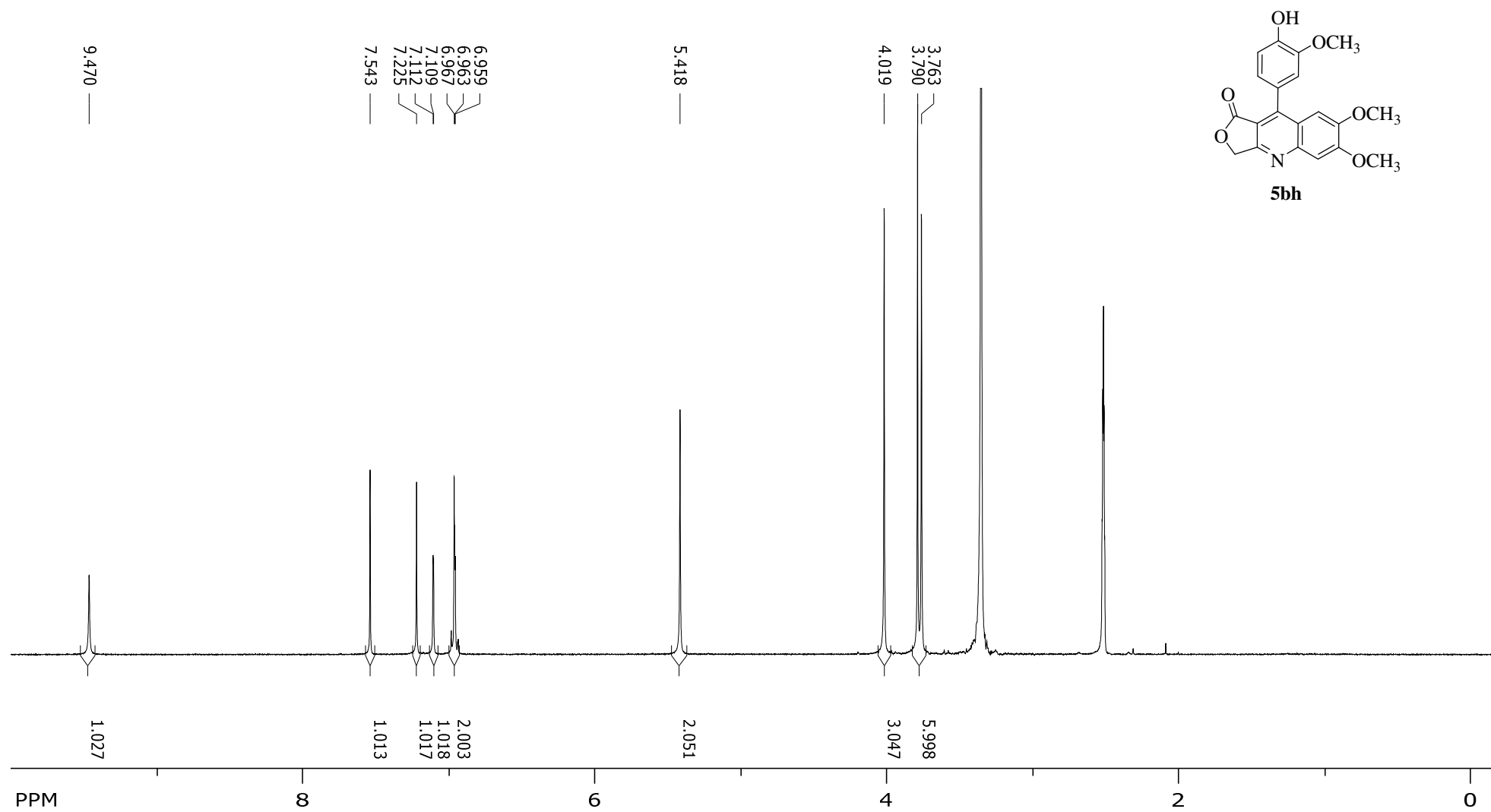
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5dg**

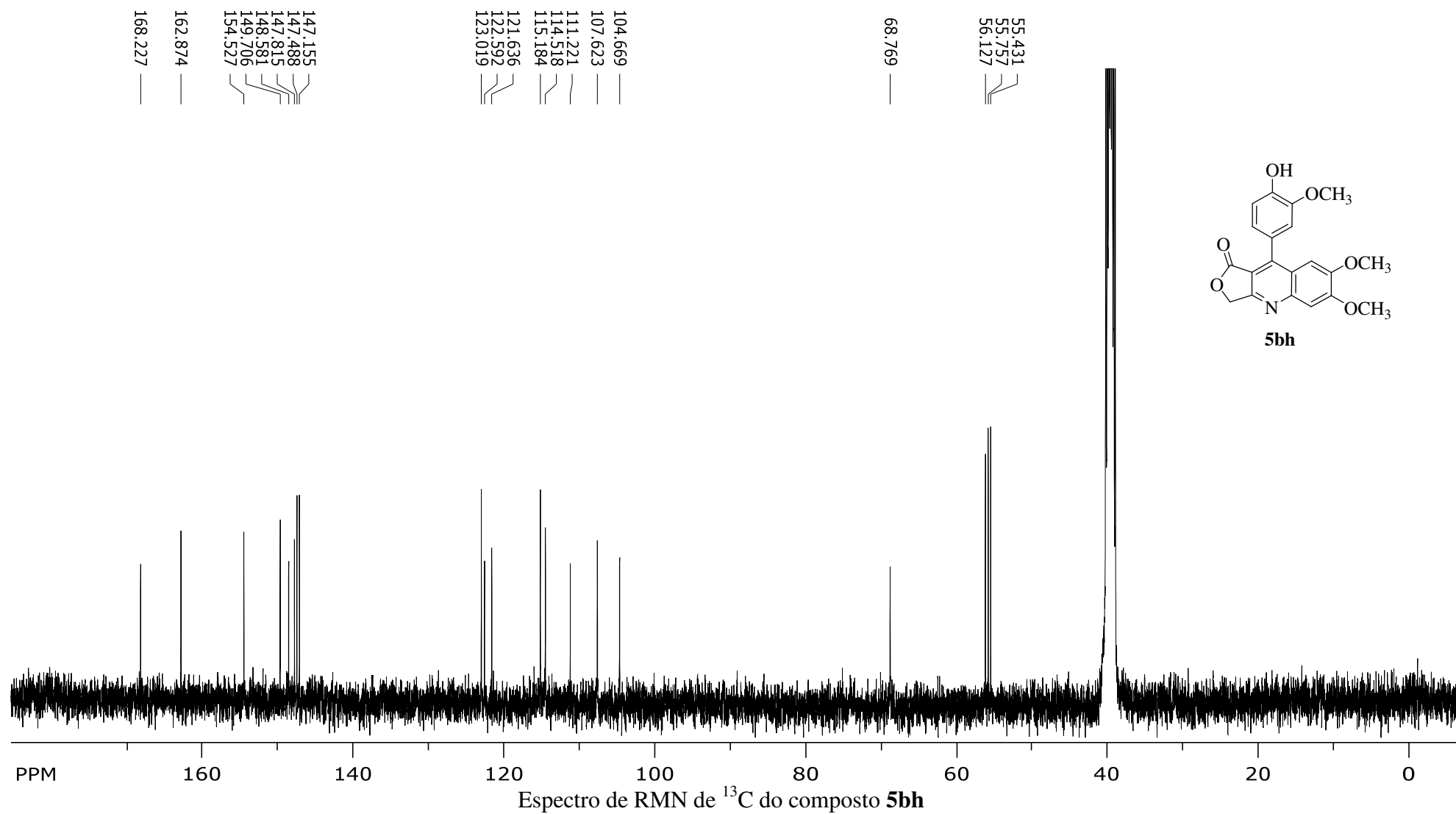
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5dg**

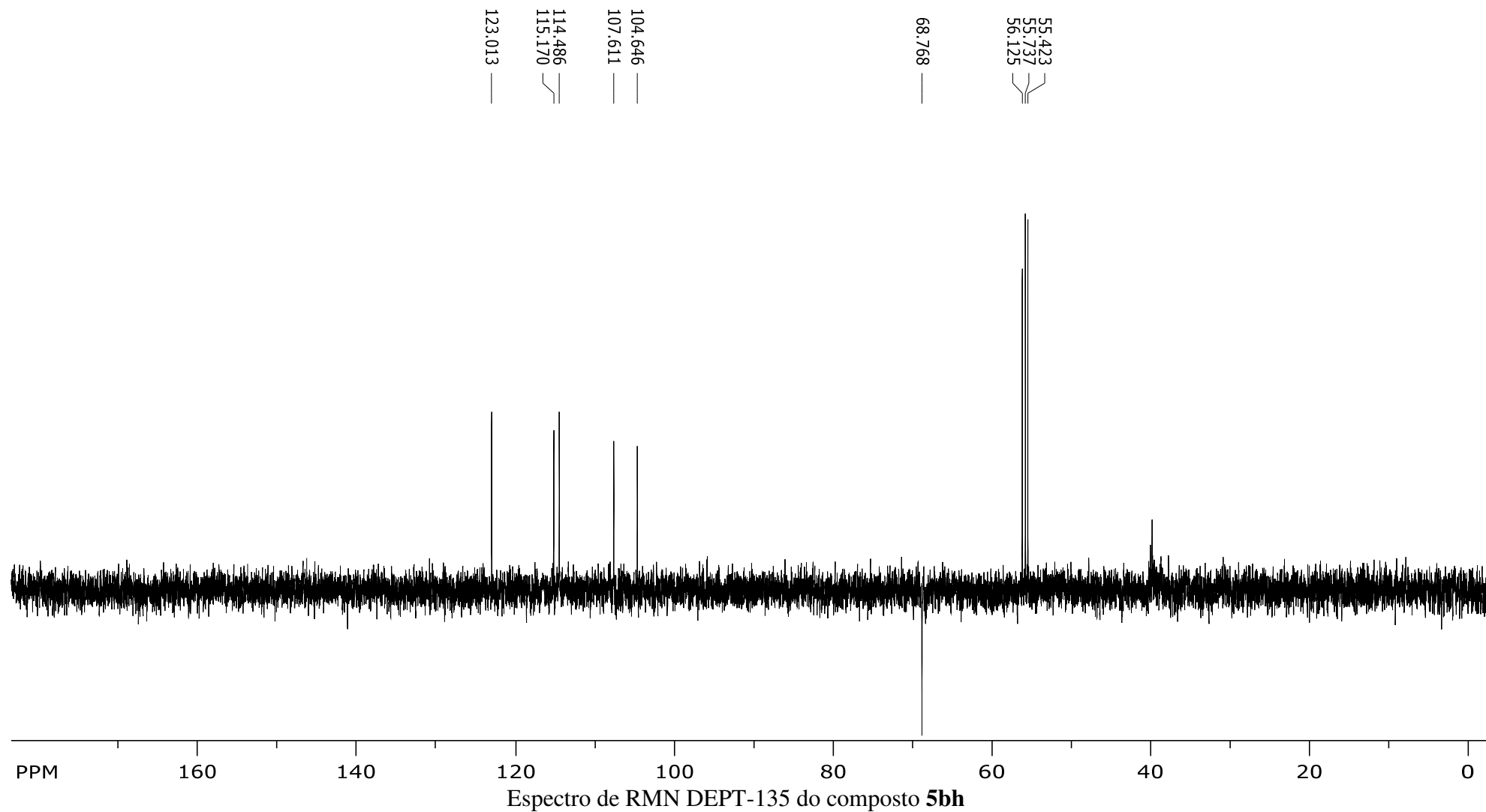
Espectro de RMN de ^1H do composto **5ah**

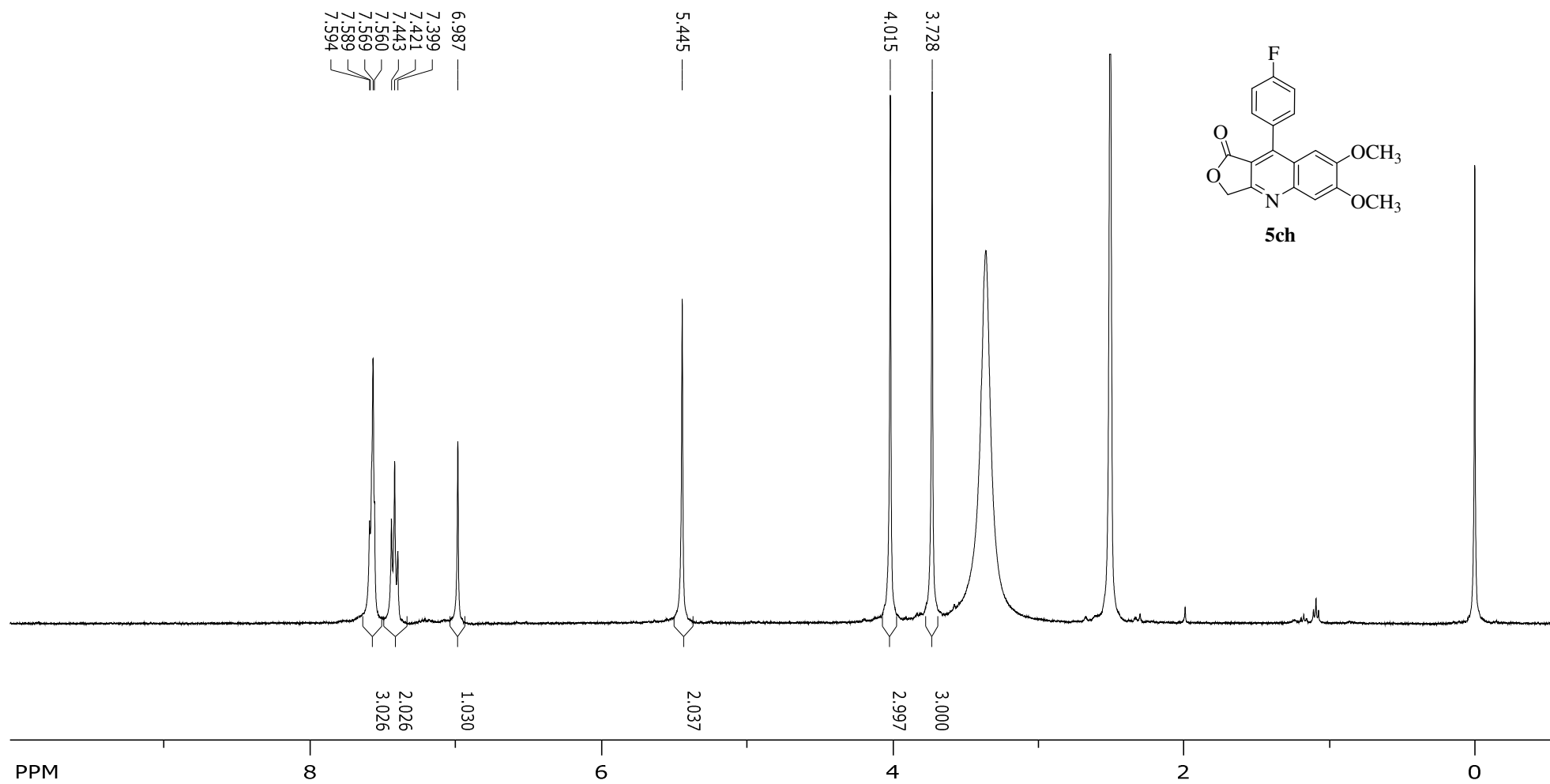
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5ah**

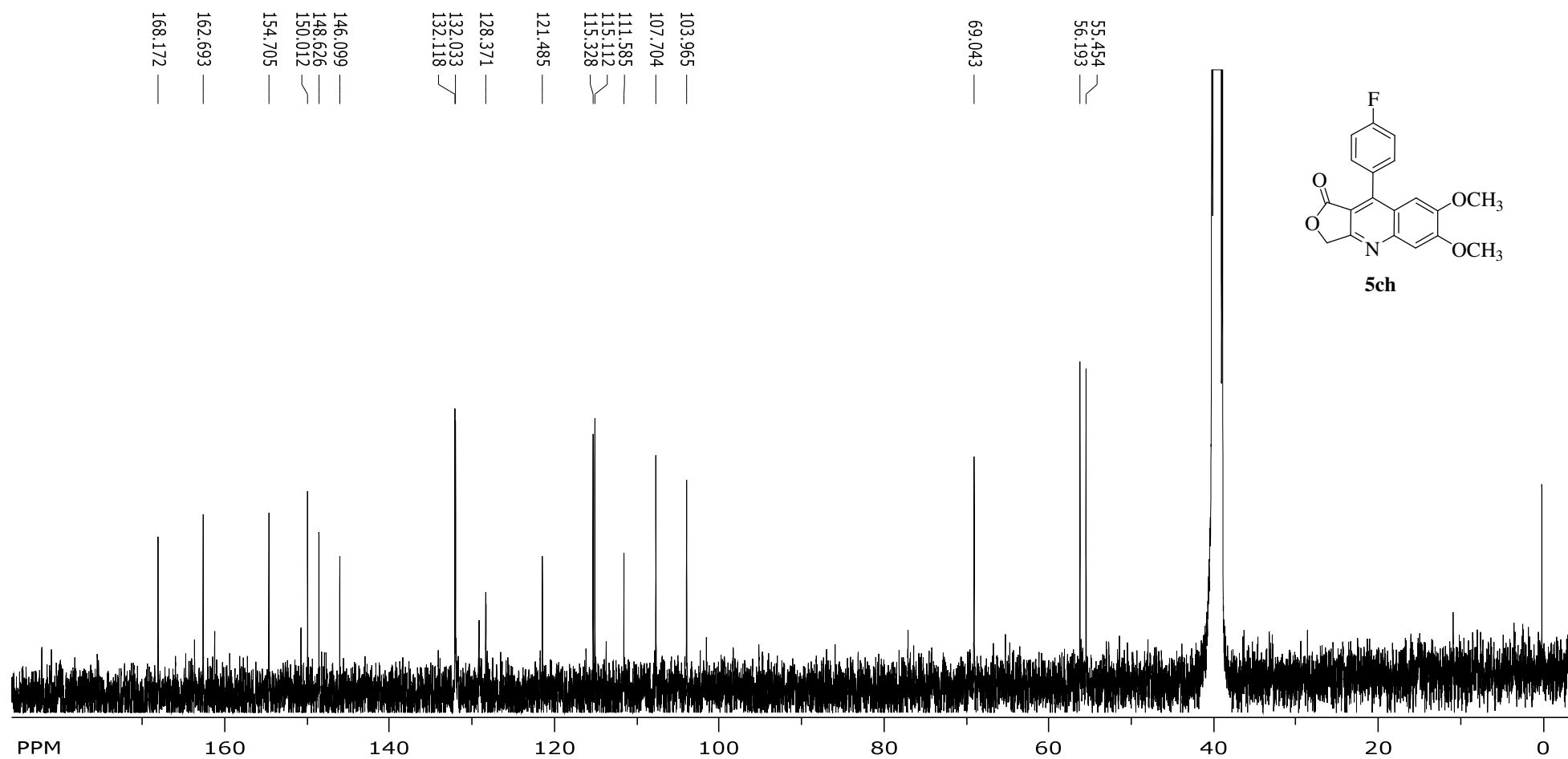
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5ah**

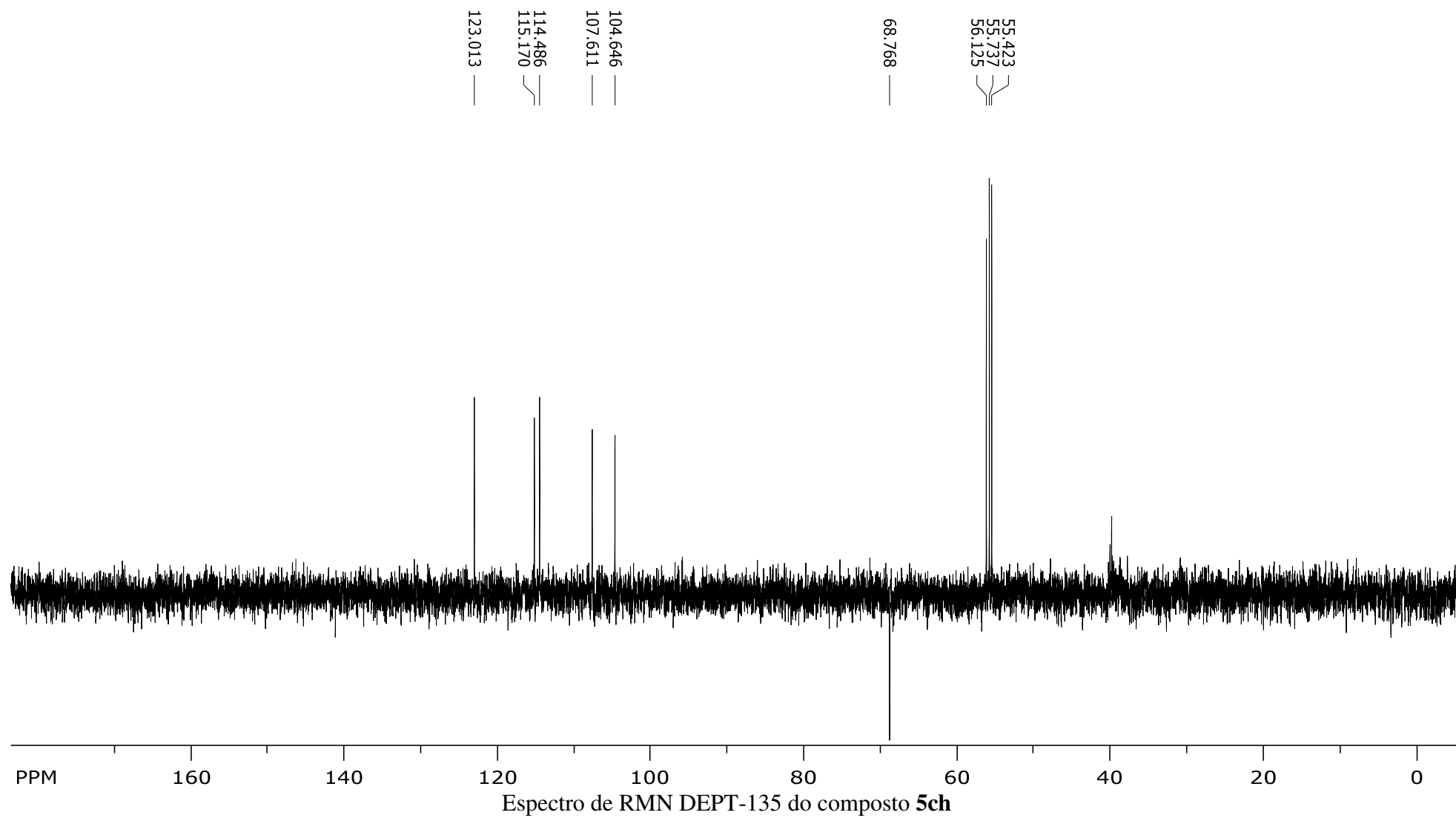
Espectro de ^1H RMN do composto **5bh** em DMSO

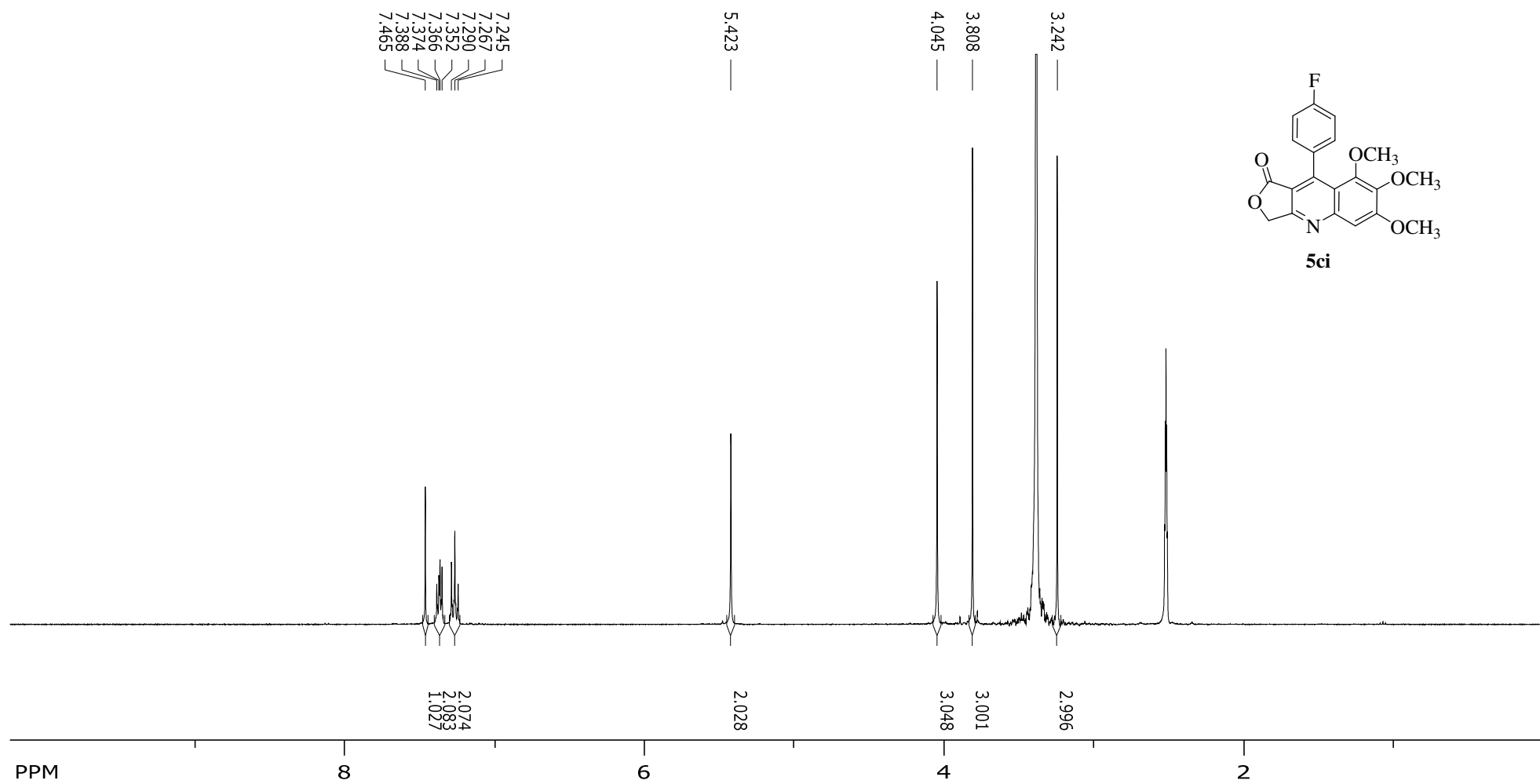


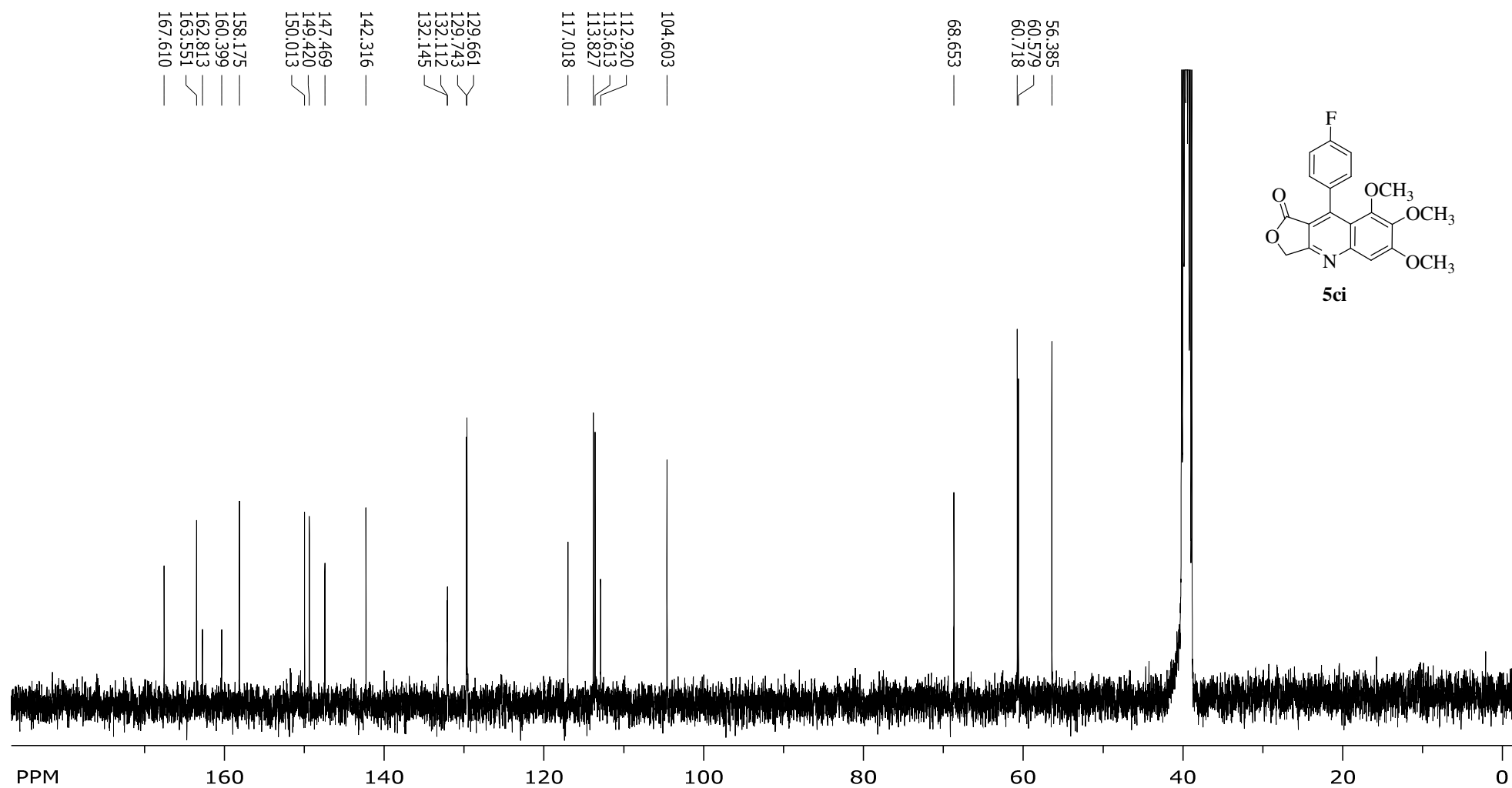


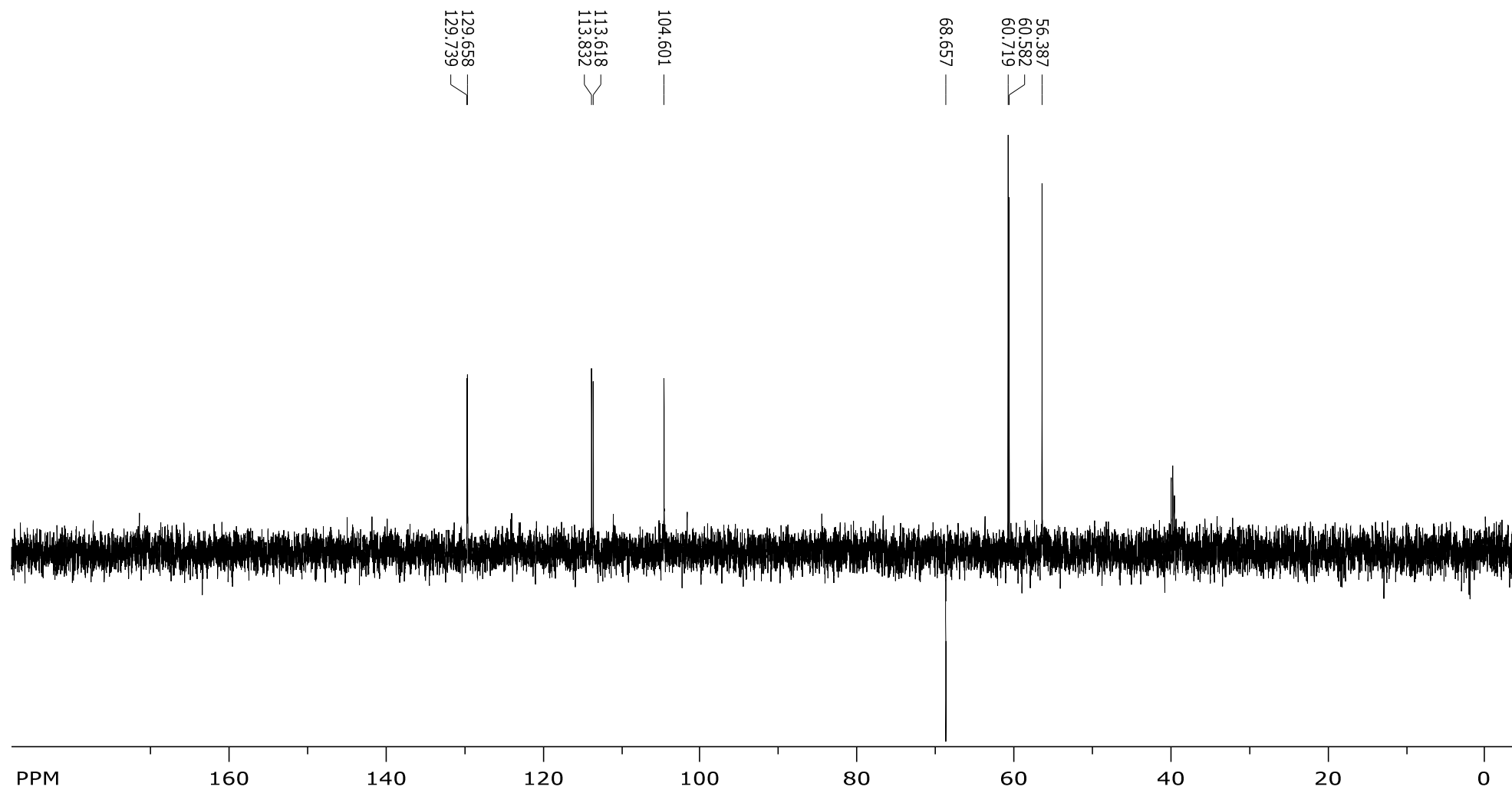
Espectro de RMN de ^1H do composto **5ch**

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5ch**

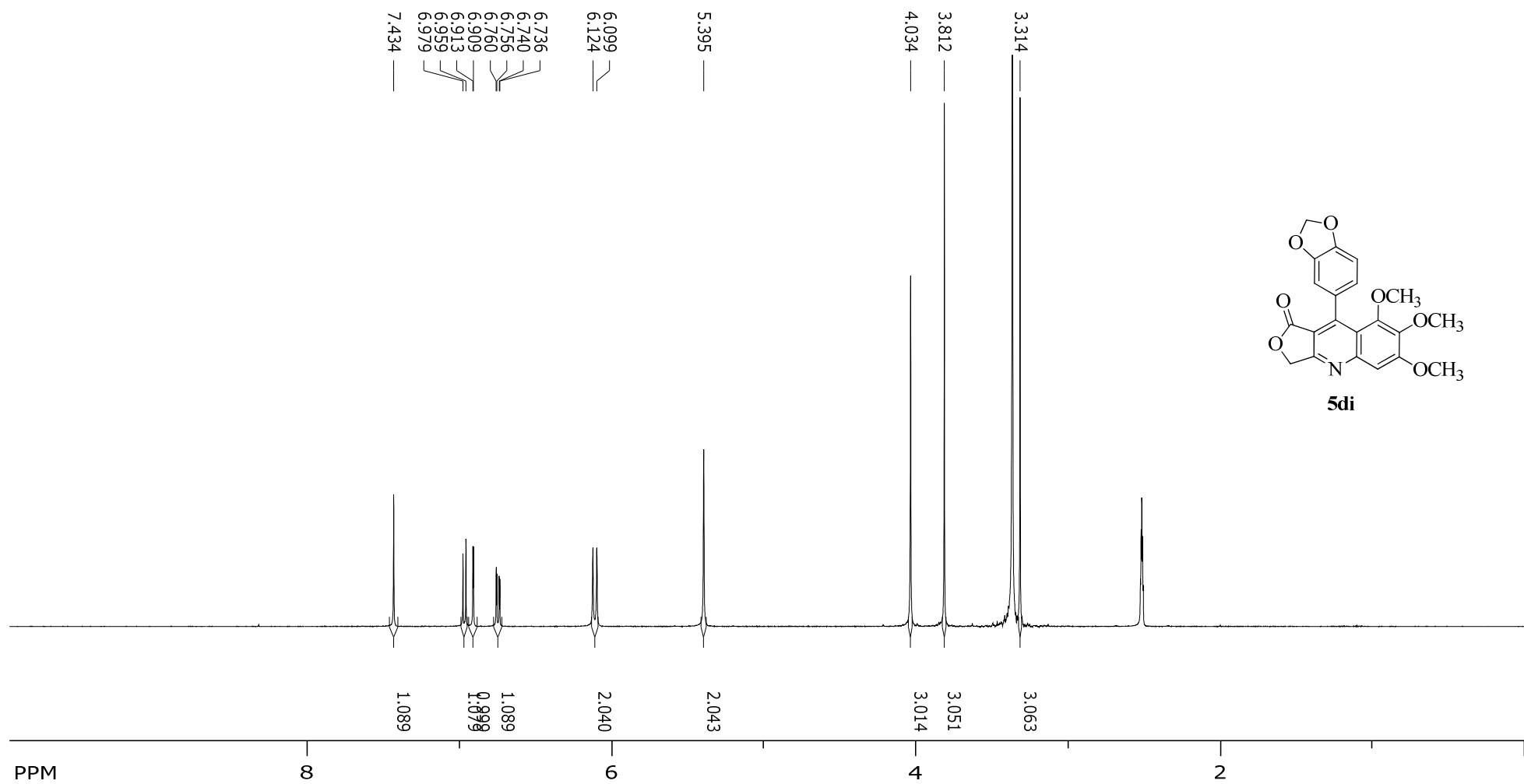


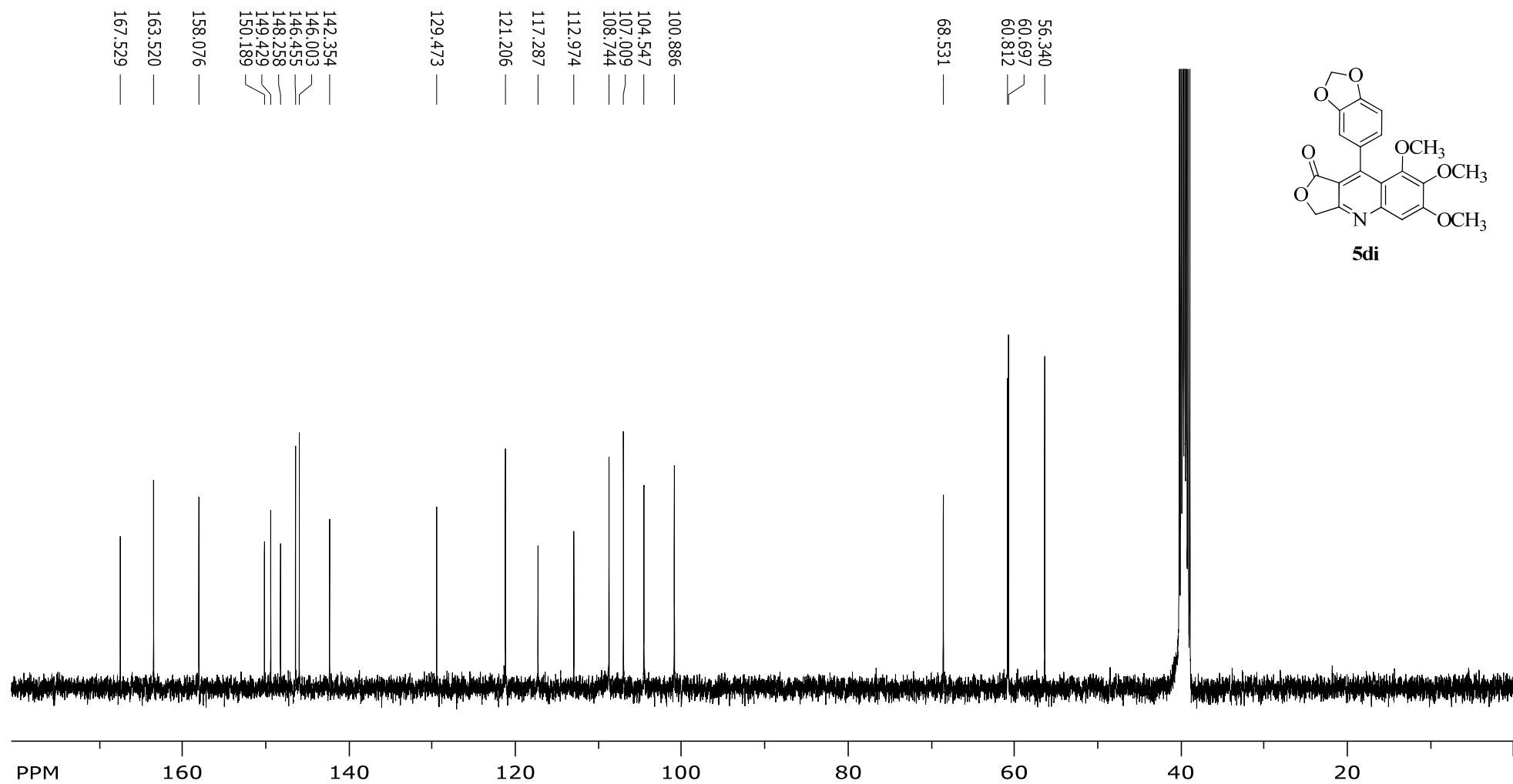
Espectro de RMN de ^1H do composto **5ci**

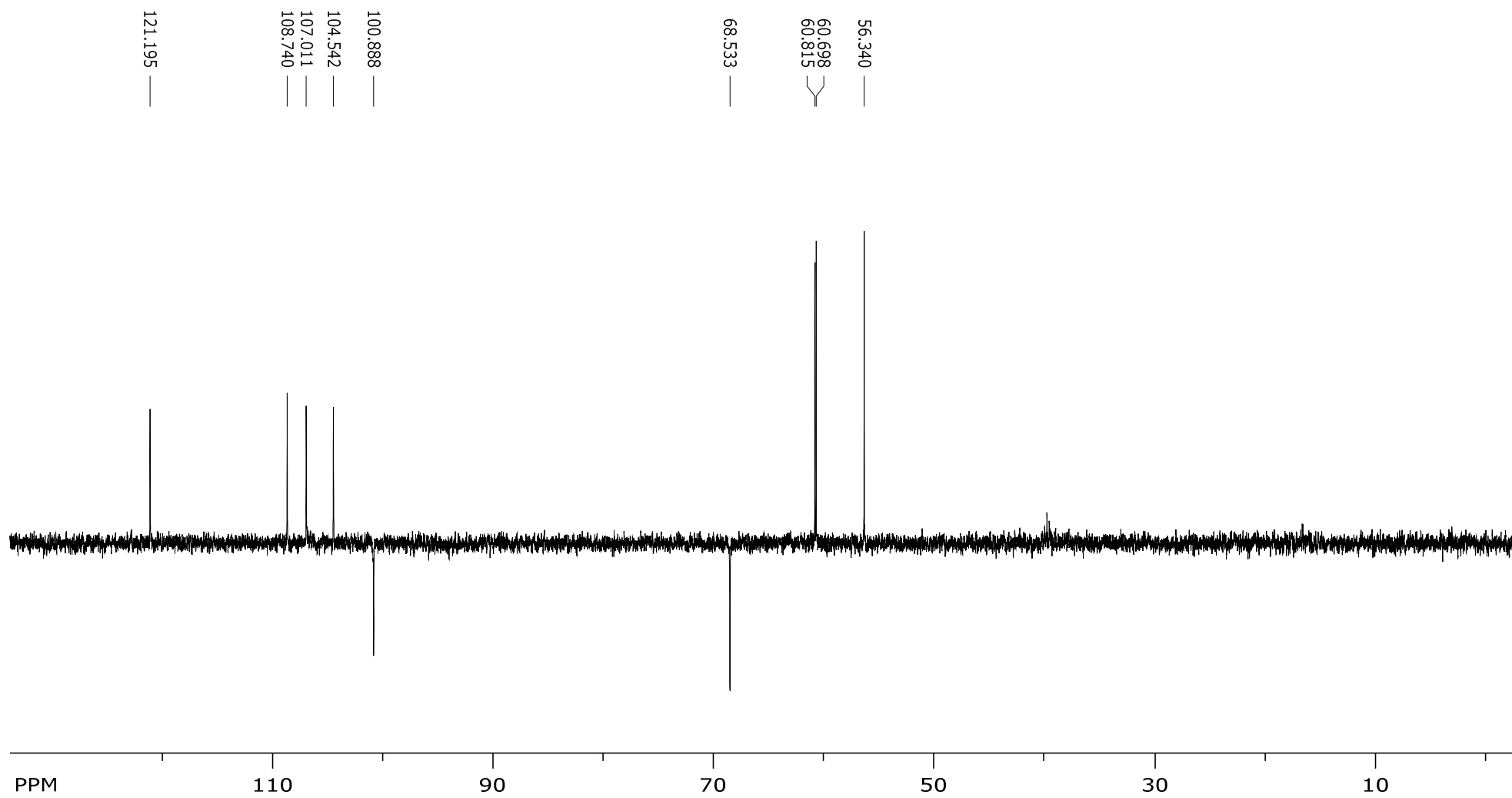
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5ci**

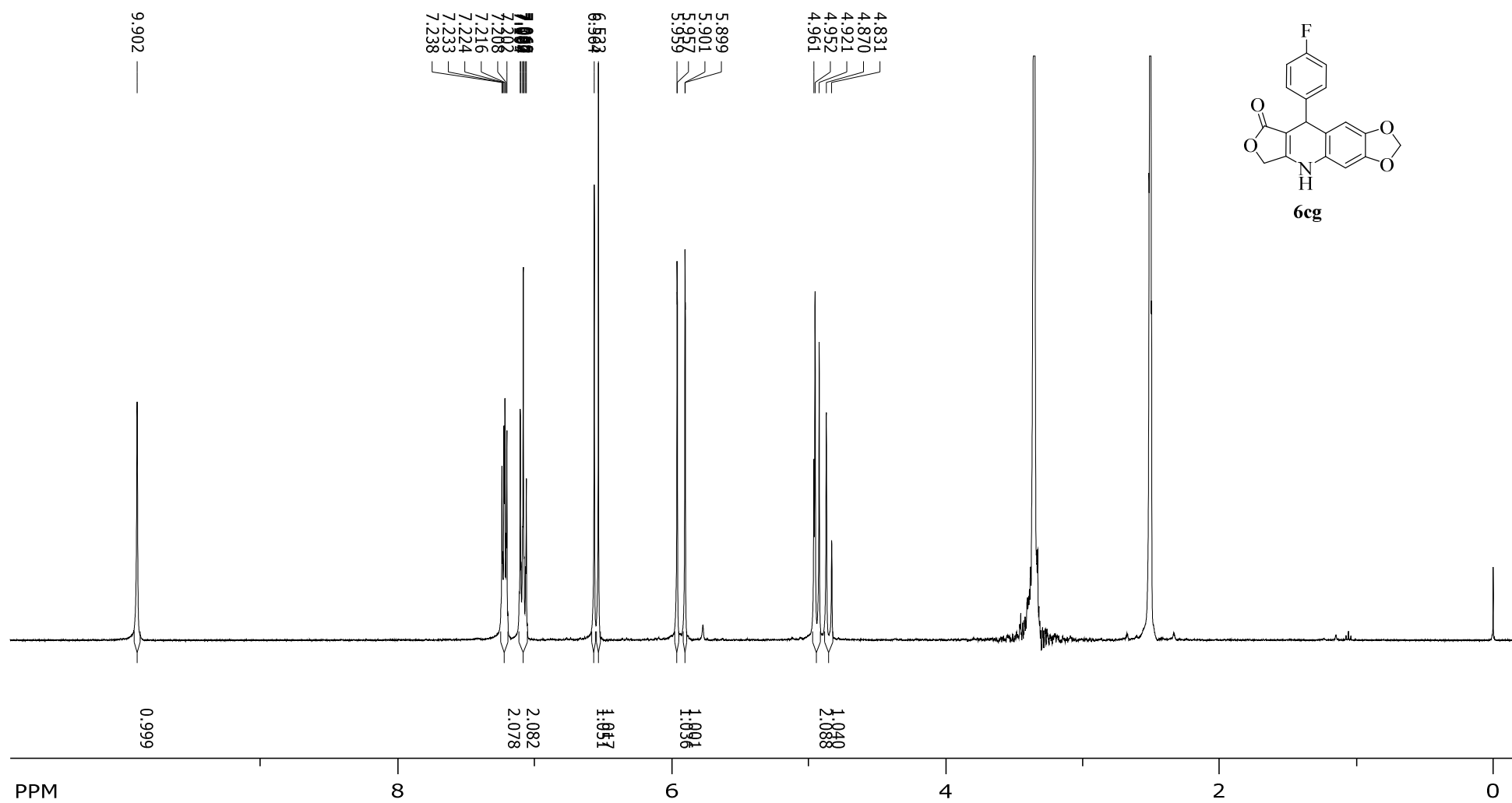


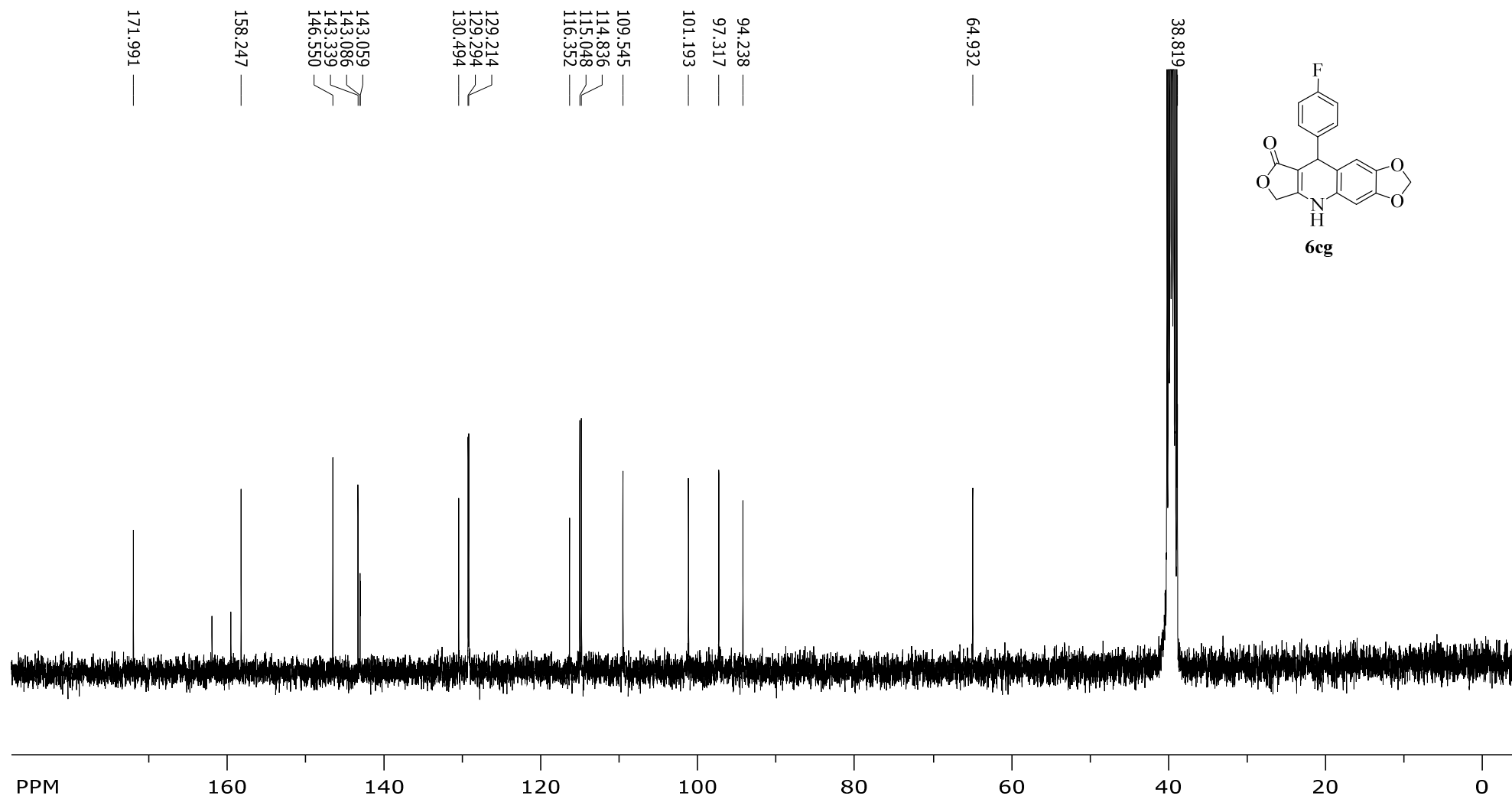
Espectro de ^{13}C RMN DEPT-135 do composto **5ci**

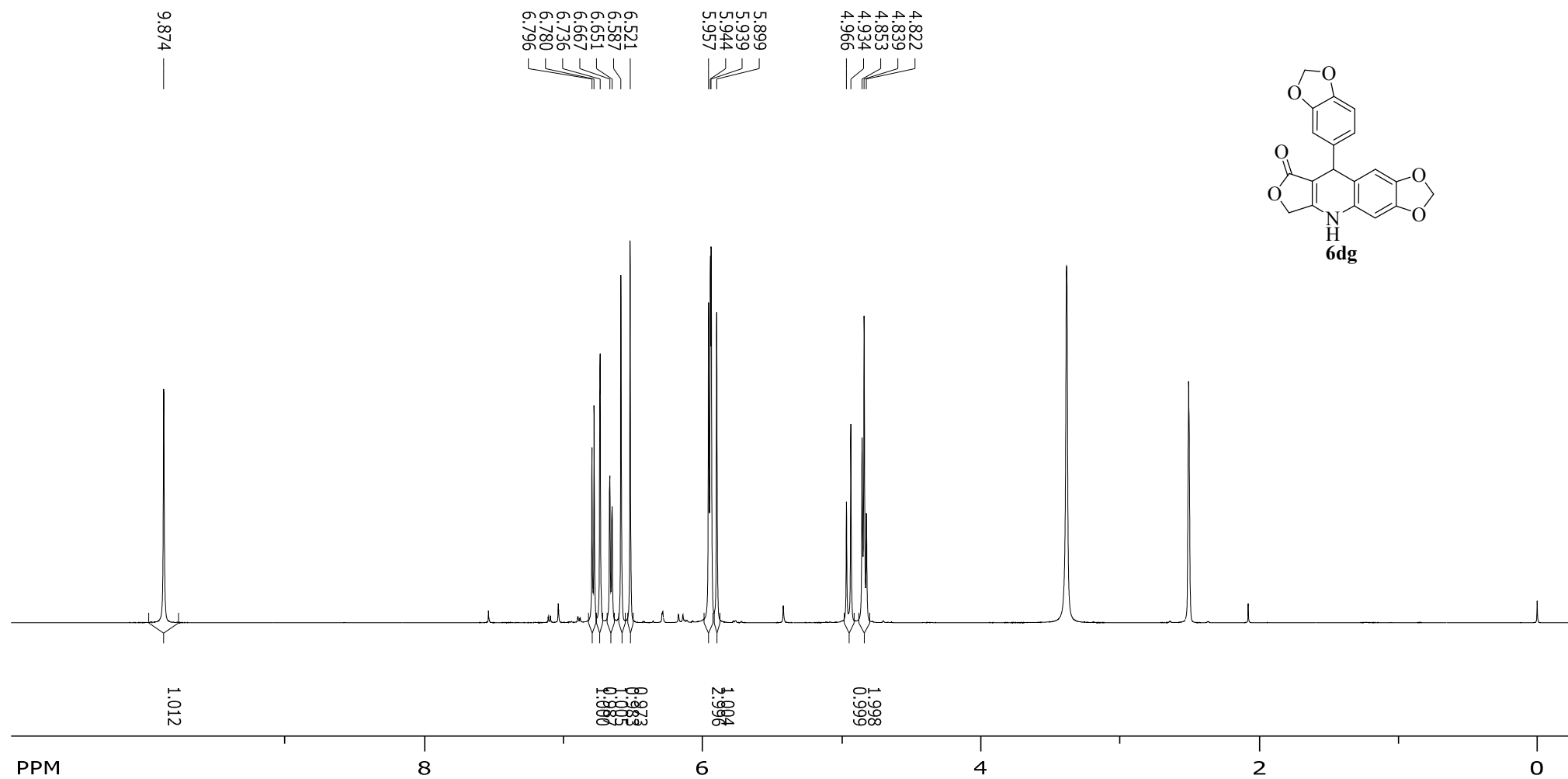
Espectro de RMN de ^1H do composto **5di**

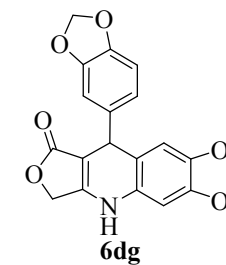
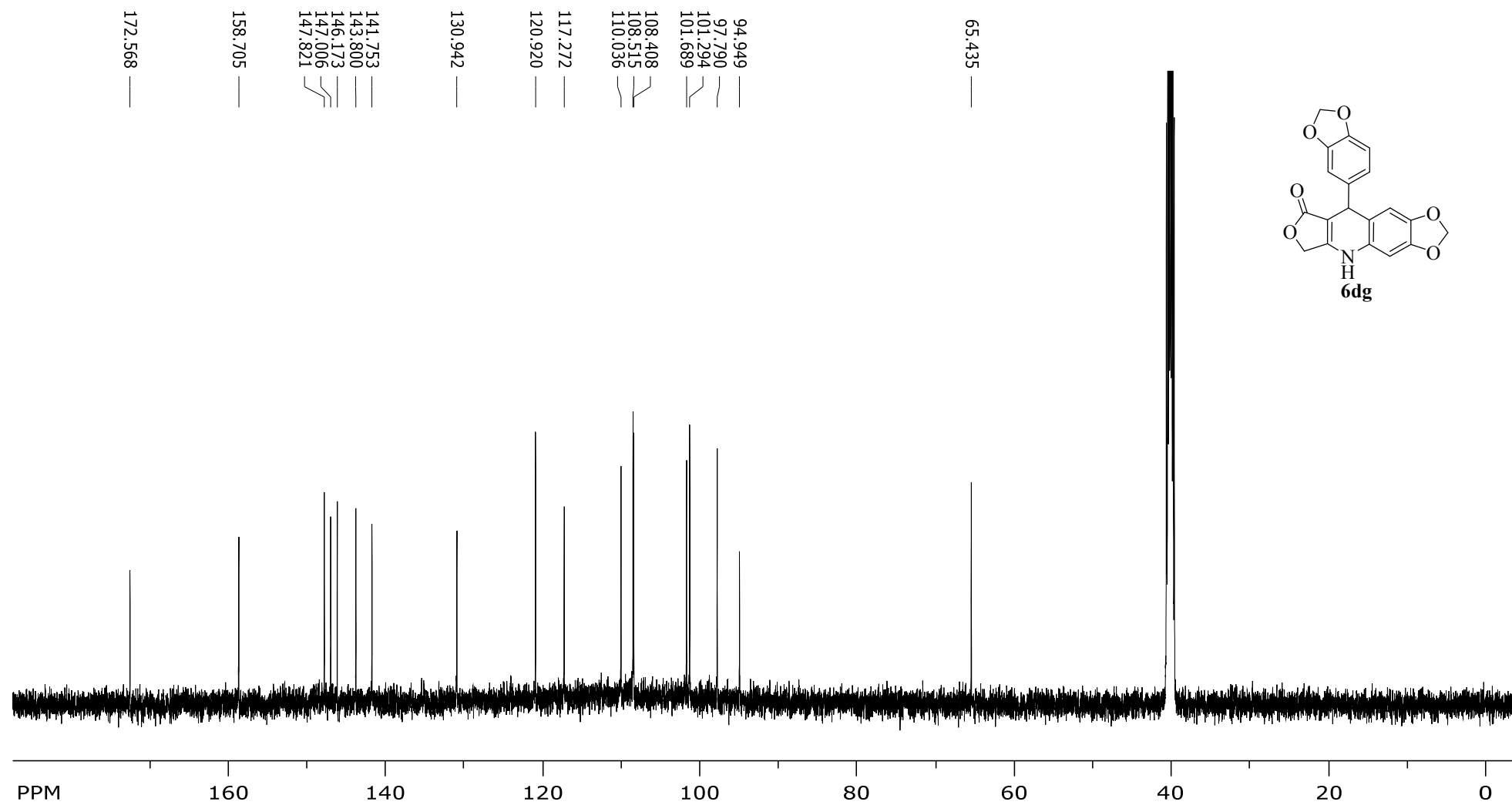
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5di**

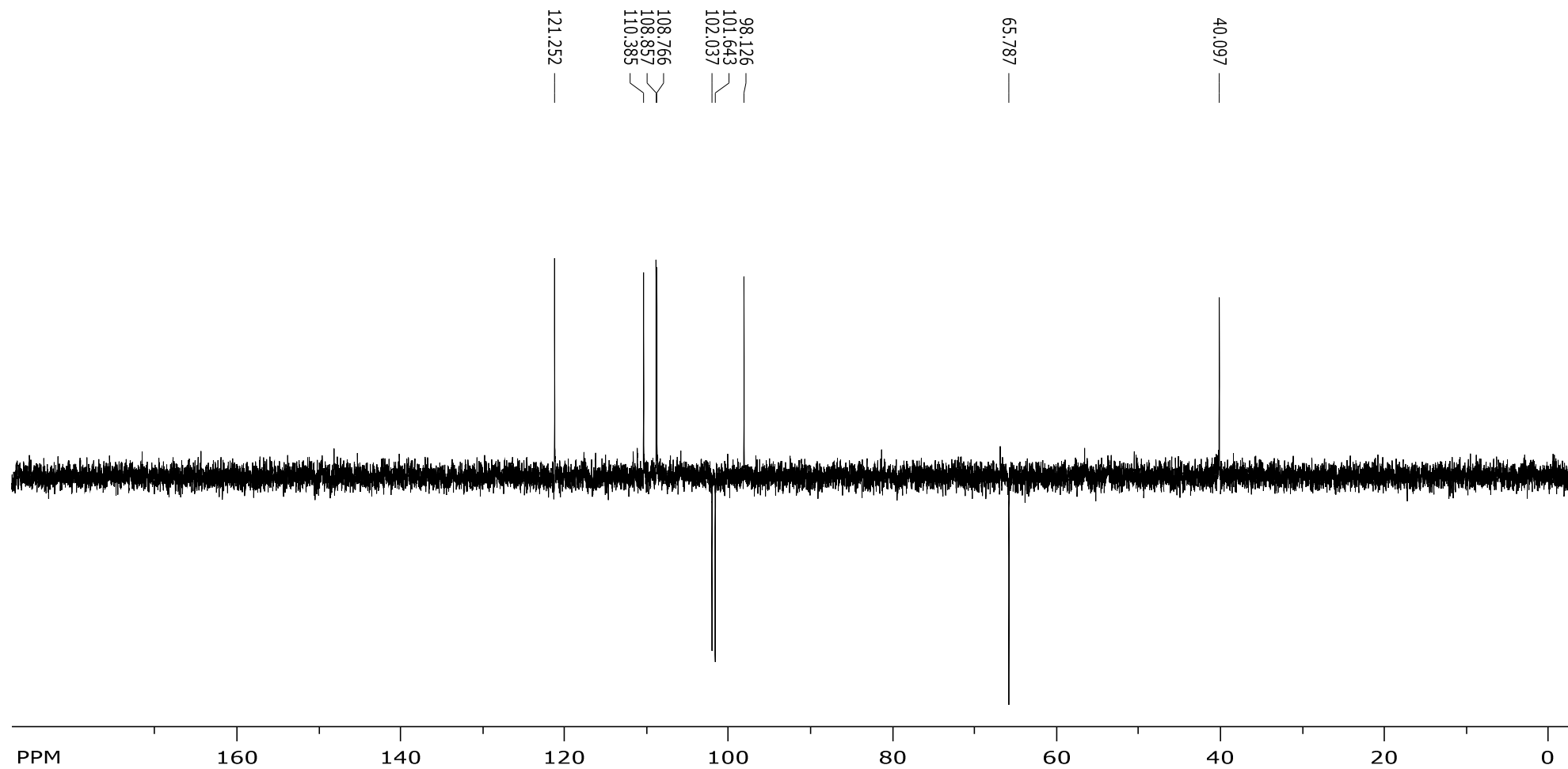
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5di**

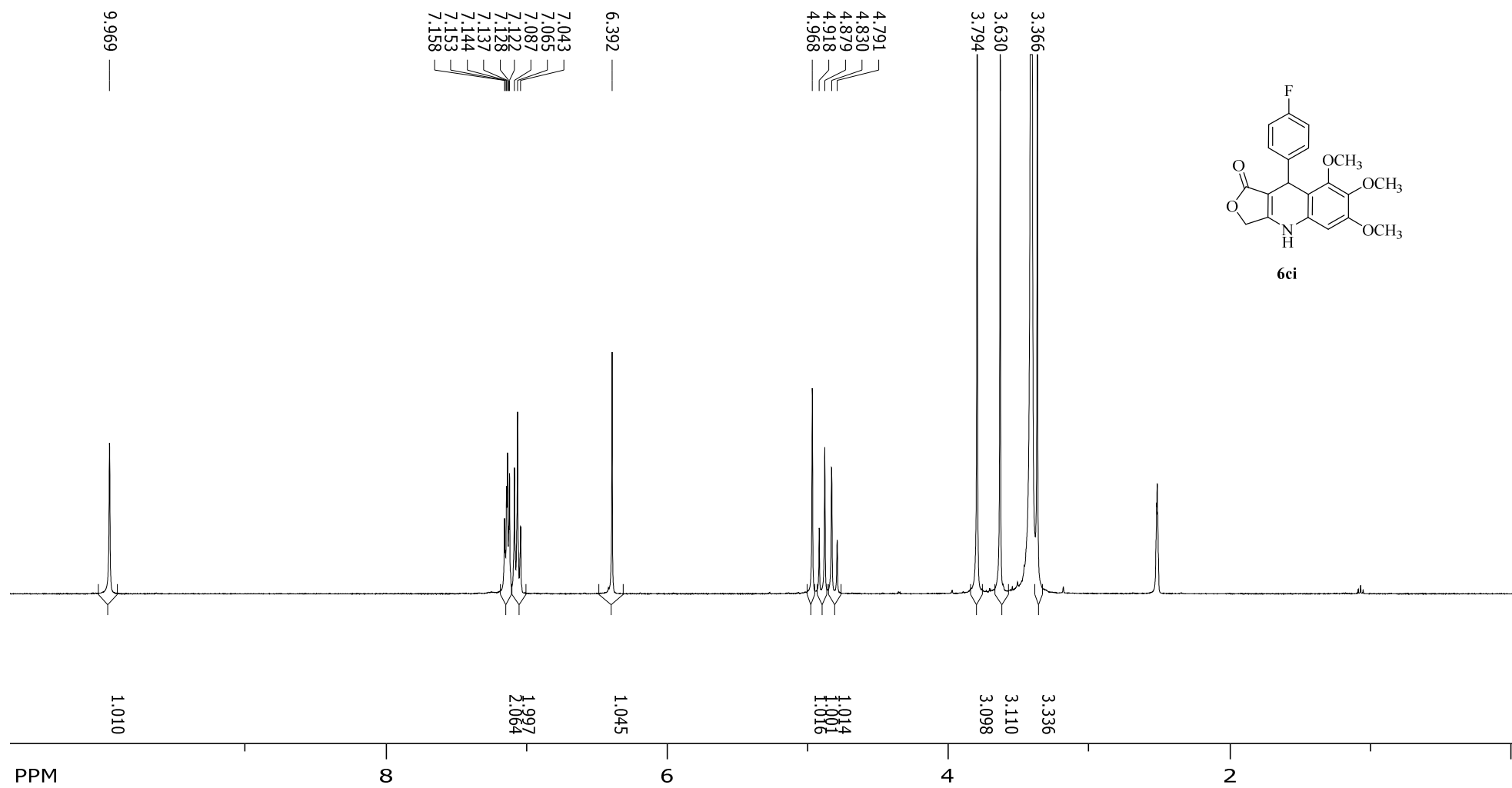
Espectro de RMN de ^1H do composto **6cg**

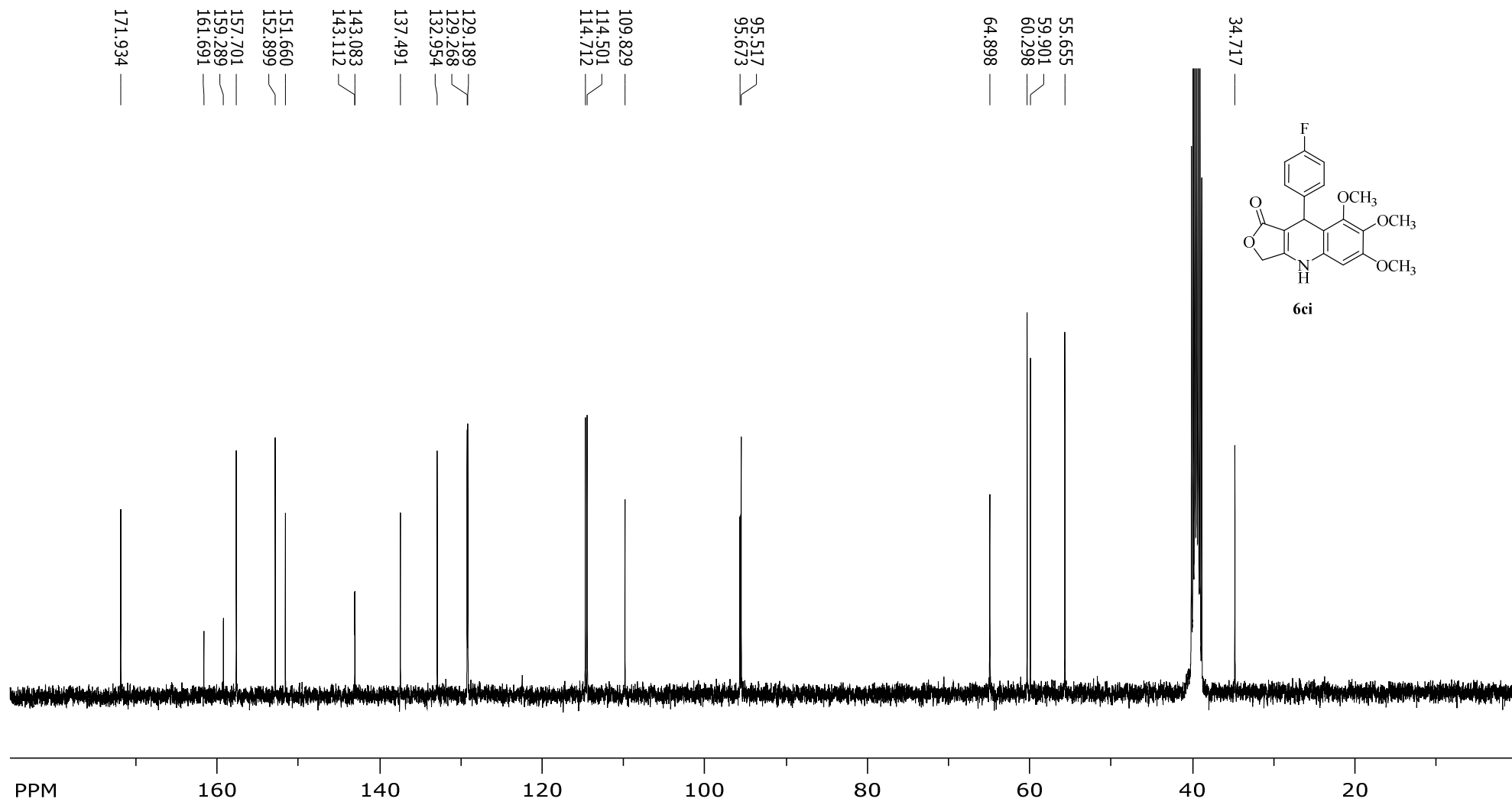
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6cg**

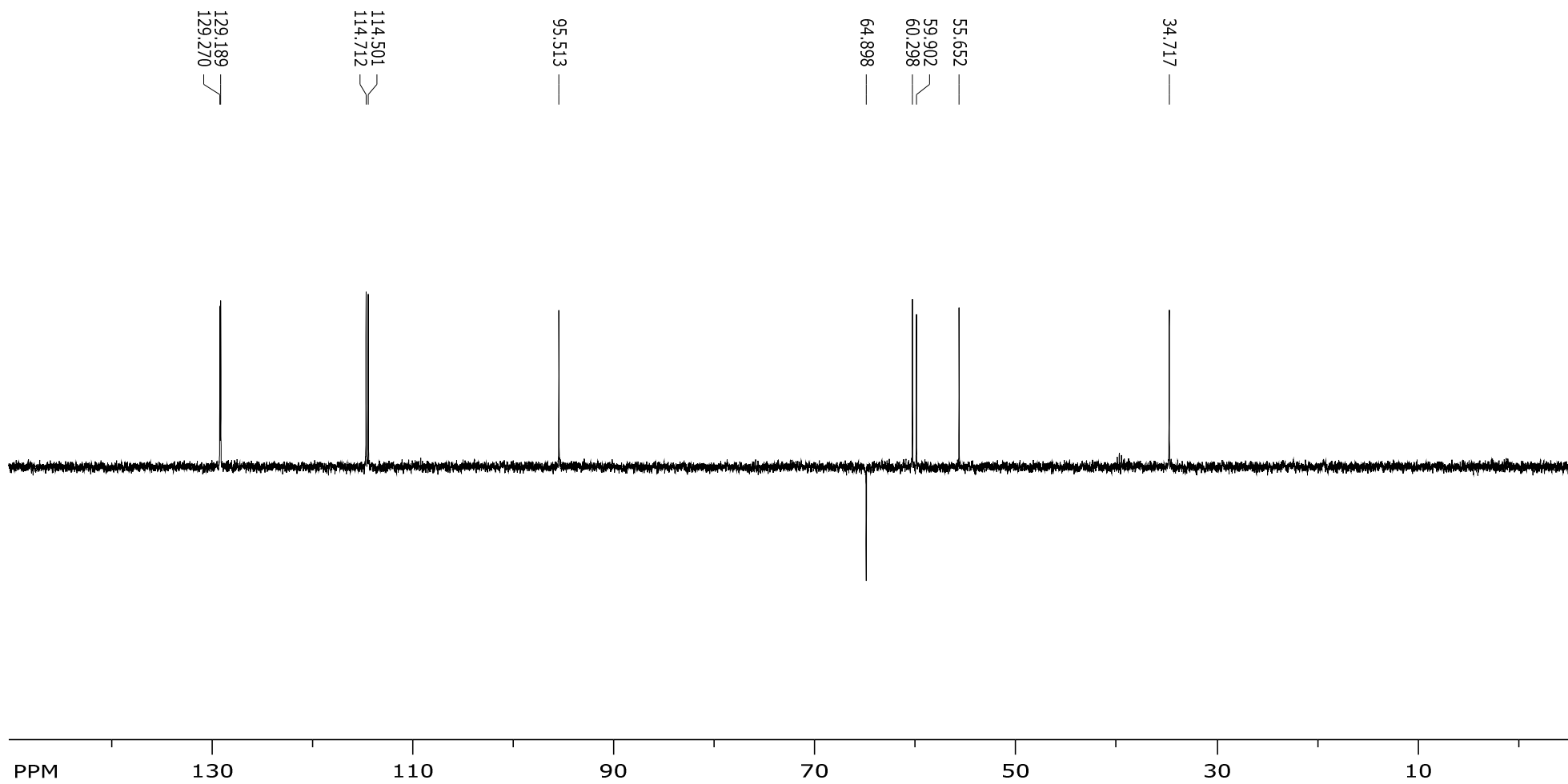
Espectro de RMN de ^1H do composto **6dg**

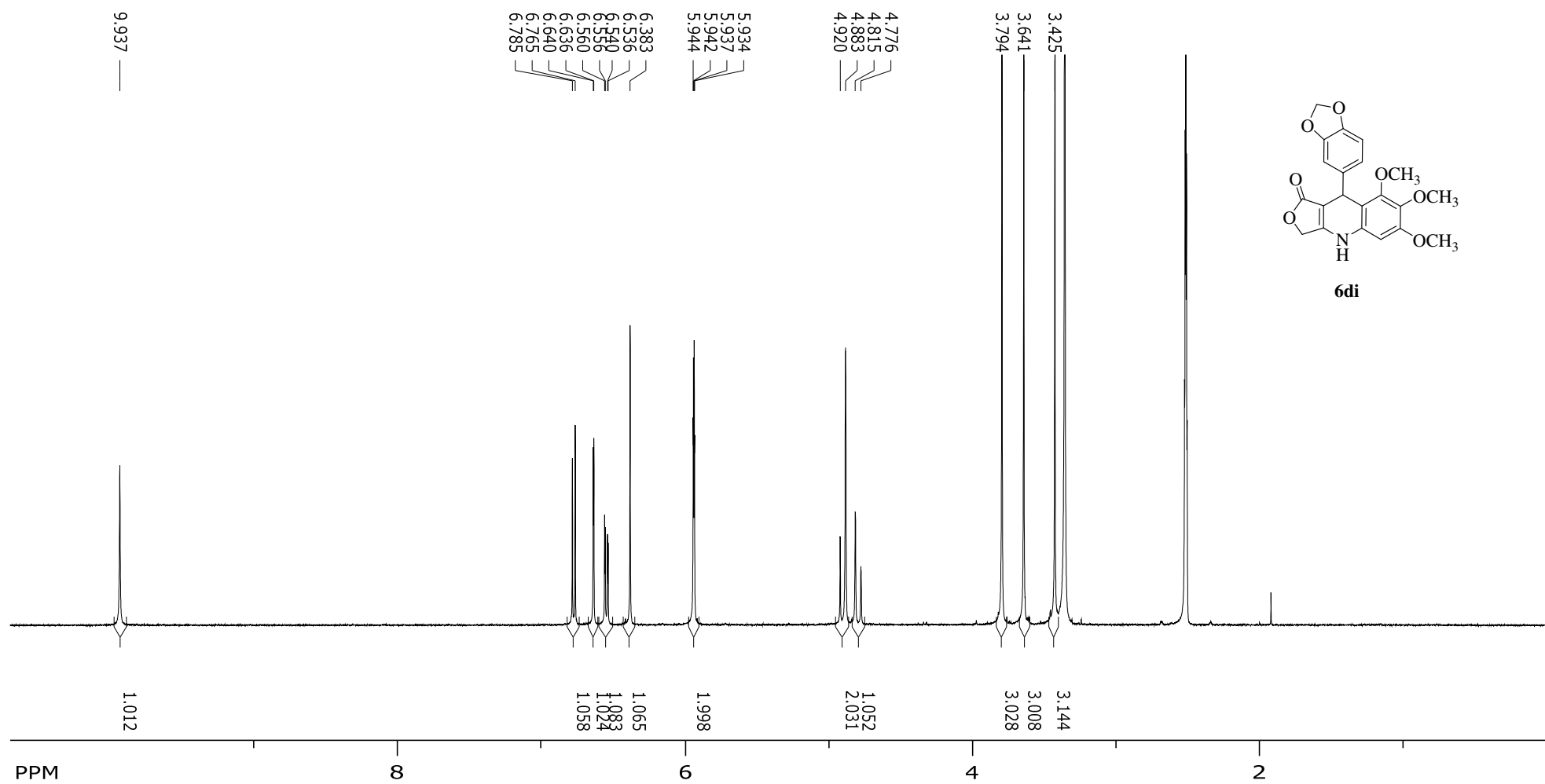
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6dg**

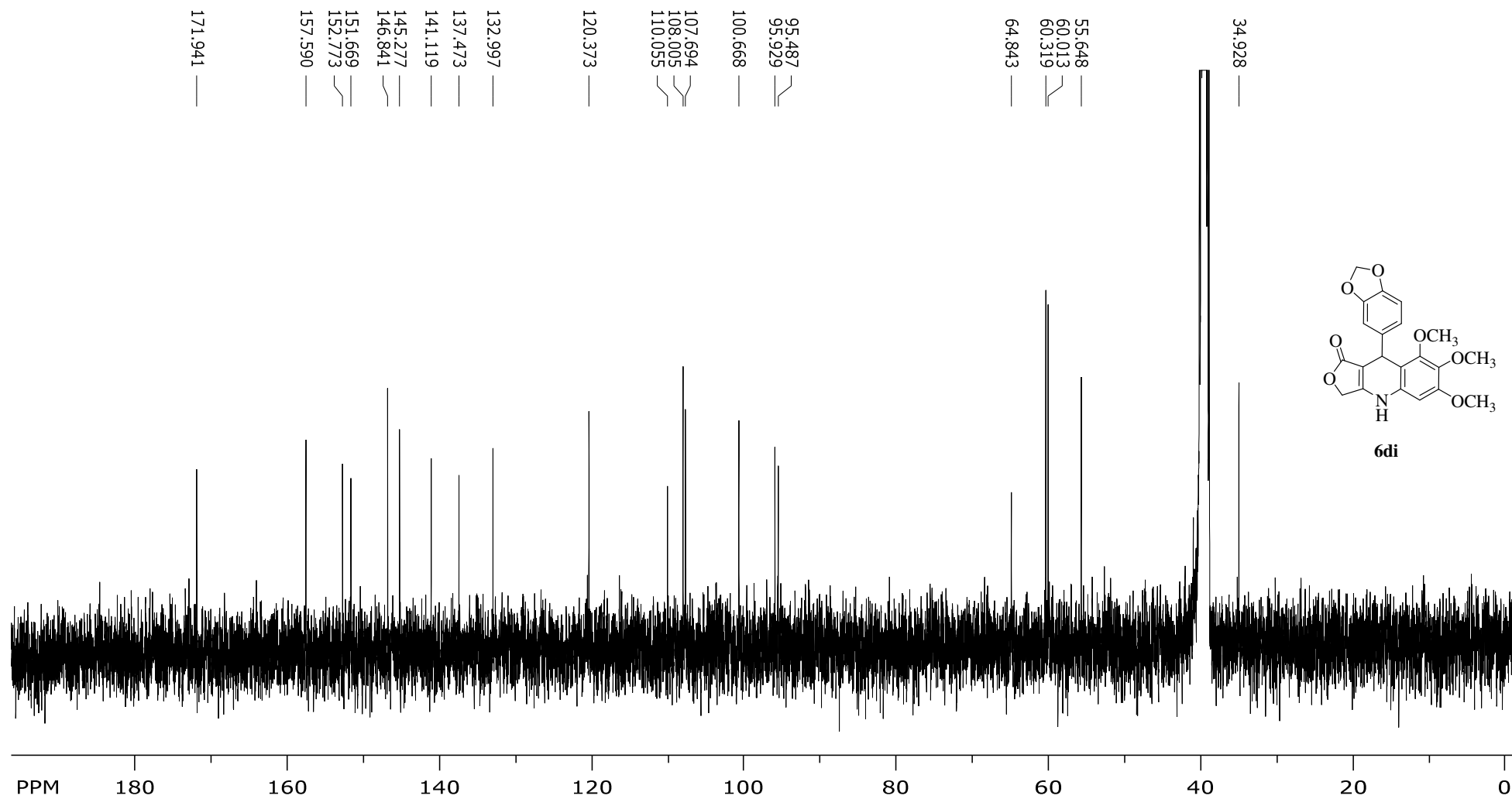
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **6dg**

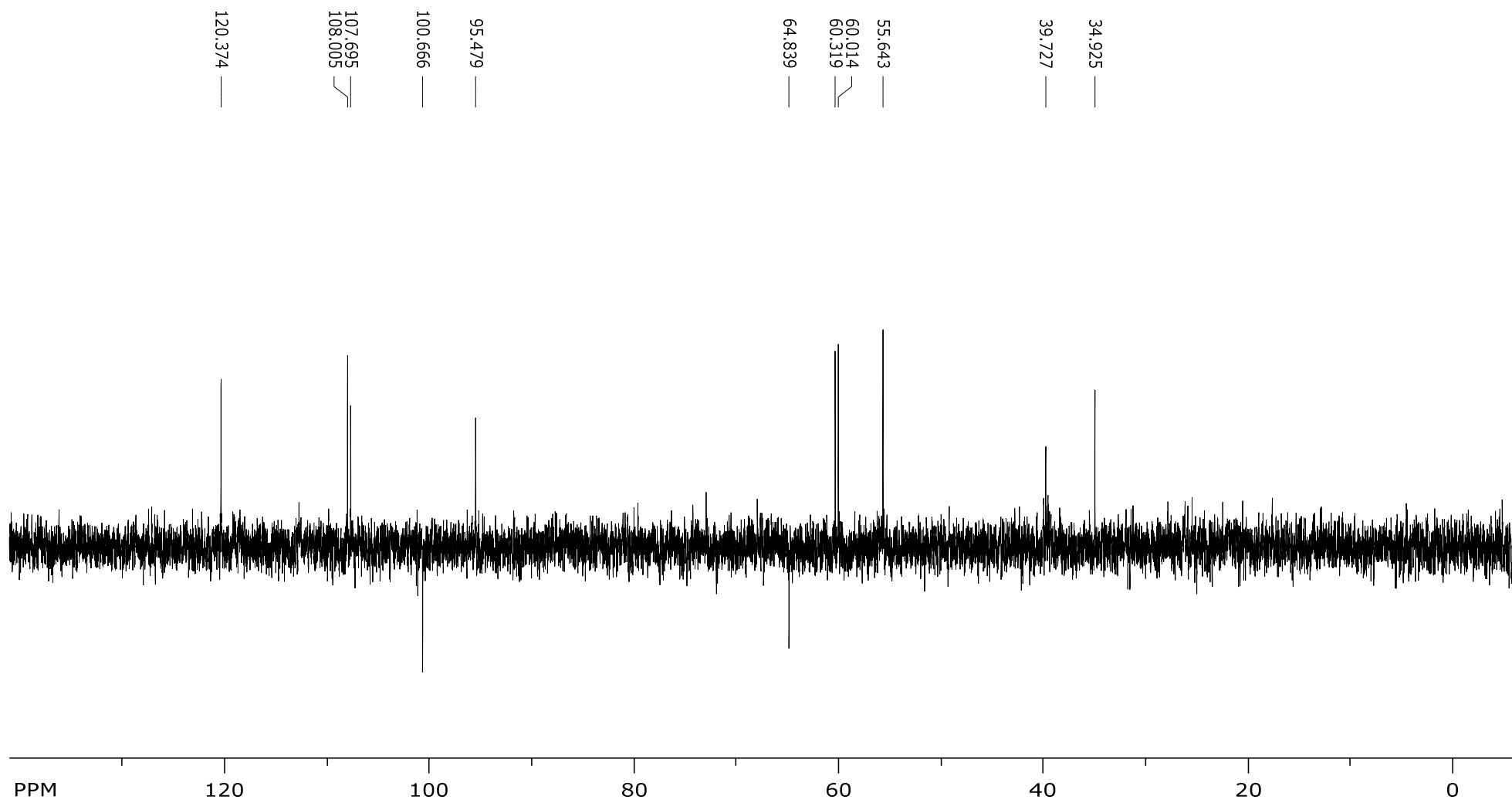
Espectro de RMN de ^1H do composto **6ci**

Espectro de RMN de ¹³C do composto **6ci**

Espectro de RMN DEPT-135 do composto **6ci**

Espectro de RMN de ^1H do composto **6di**

Espectro de RMN de ¹³C do composto **6di**

Espectro de RMN DEPT-135 do composto **6di**