



SAMUEL DOS SANTOS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS
HEXAIDROQUINOLÍNICOS**

**LAVRAS-MG
2019**

SAMUEL DOS SANTOS

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS HEXADROQUINOLÍNICOS

Monografia apresentada à
Universidade Federal de Lavras, como parte
das exigências do Curso de Química, para a
obtenção do título de Licenciado.

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

**LAVRAS-MG
2019**

SAMUEL DOS SANTOS

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS HEXADROQUINOLÍNICOS
SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF HEXAHYDROQUINOLINE
DERIVATIVES

Monografia apresentada à
Universidade Federal de Lavras, como parte
das exigências do Curso de Química, para a
obtenção do título de Licenciado.

APROVADA em 29 de novembro de 2019

Dra. Barbara Sayuri Bellete UFLA

Dra. Josefina Aparecida de Souza UFLA

Dr. Márcio Pozzobon Pedroso UFLA

Dr. Sérgio Scherrer Thomasi UFLA

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador(a)

LAVRAS-MG
2019

*Aos meus pais, Paulo e Luciana,
a minha irmã, Ana Paula, e a minha avó, Nilza
e a toda minha família que, com muito carinho,
me apoiaram durante toda a graduação.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo amor, incentivo, apoio e trabalho duro para que esse sonho se concretizasse.

Aos meus primos, tias, irmã e avó pela contribuição valiosa.

Ao prof. Sérgio, pela orientação, e pelo trabalho impecável que realiza na docência.

Aos amigos que fiz e tive o prazer de trabalhar junto todos esses anos.

À Universidade Federal de Lavras e ao Departamento de Química pelas oportunidades.

Aos professores com que tive aula durante toda essa jornada.

Muito obrigado a todos.

RESUMO

O desenvolvimento de medicamentos nos dias atuais é imprescindível para a qualidade de vida da sociedade. Com o objetivo de melhores resultados em prevenção e tratamento de diversas doenças, o campo medicinal e bioquímico da ciência concentrou parte de seu esforço para tal. Os derivados hexaidroquinolínicos têm mostrado uma grande versatilidade medicinal, dependendo apenas de algumas mudanças estruturais para alterar sua função. Com a evolução desses estudos também é necessário o desenvolvimento de outras áreas, como a síntese de componentes orgânicos.

A síntese orgânica fica encarregada de desenvolver o método em que as moléculas serão sintetizadas, com o avanço do tempo essas técnicas tendem a evoluir de maneira a serem mais eficientes, econômica e ambientalmente viáveis, visando diminuir a quantidade de rejeitos e produtos paralelos produzidos durante o processo de síntese. Para isso, uma das saídas é a síntese multicomponente, em que apenas um recipiente é utilizado para a síntese das moléculas desejadas. Além disso, esses processos podem ser feitos sem o uso de solventes, o que elimina a possibilidade de descarte de solventes orgânicos não tratados na natureza, não expõe as pessoas envolvidas no processo de produção a esses solventes potencialmente perigosos, além de reduzir o custo de produção, que viabiliza a produção em escala industrial.

Tem-se como objetivo o estudo dos mecanismos de reação multicomponente para a síntese de derivados hexaidroquinolínicos. Para isso sintetizou-se seis derivados hexaidroquinolínicos e caracterizou-se por espectros de RMN.

A partir dos espectros obtidos foi possível concluir que a metodologia adota foi eficiente para a produção dos derivados desejados.

Palavras-chave: Hexaidroquinolina. Síntese orgânica. Reações multicomponente.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Esquema reacional da metodologia descrita por Strecker | 11 |
| Figura 2 – (A) Síntese de Hantzsch, (B) Síntese de Biginelli, (C) Síntese de Mannich. | 12 |
| Figura 3 - Evolução da pesquisa em síntese multicomponente nos últimos 19 anos. (Web of Science)..... | 13 |
| Figura 4 - Estrutura molecular plana de um núcleo 1,4-Diidropiridina (1,4-DHP). | 14 |
| Figura 5 - Estrutura molecular plana de um núcleo 5-Oxo-hexaidroquinolina (5-oxo-HHQ)..... | 14 |
| Figura 6 - Estruturas químicas das moléculas de Nefedipina e da hexaidroquinolina sintética similar. | 15 |
| Figura 7 – Estruturas moléculas das hexaidroquinolinas (A-C) e da doxorubicina..... | 15 |
| Figura 8 –Esquema geral da reação para a síntese de HHQs. | 16 |
| Figura 9 – Reação geral da síntese de Anil, B (2015) e derivados obtidos com essa metodologia. | 17 |
| Figura 10 – Esquema reacional da síntese multicomponente para obtenção dos derivados hexaidroquinolínicos..... | 19 |
| Figura 11 – Condensação aldólica entra a dimedona e benzaldeído. | 21 |
| Figura 12 – Adição de Michael entre o acetoacetato de etila e o produto da condensação aldólica seguido de formação de imina. | 22 |
| Figura 13 – Equilíbrio entre a imina e a enamina..... | 22 |
| Figura 14 – Etapa final do mecanismo para formação da hexaidroquinolina. | 23 |
| Figura 15 – Derivados hexaidroquinolínicos sintetizados a partir de 5,5-dimetilcicloexa-1,3-diona. | 24 |
| Figura 16 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da primeira síntese. CDCl_3-d_1 | 25 |
| Figura 17 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da primeira síntese. CDCl_3-d_1 | 26 |
| Figura 18 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da segunda síntese. CDCl_3-d_1 | 27 |
| Figura 19 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da segunda síntese. CDCl_3-d_1 | 28 |
| Figura 20 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da terceira síntese. $\text{DMSO}-d_6$ | 29 |
| Figura 21 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da terceira síntese. * - Sinal de C9 está sobreposto com o sinal do solvente. $\text{DMSO}-d_6$ | 30 |
| Figura 22 – Derivados hexaidroquinolínicos sintetizados a partir de cicloexa-1,3-diona..... | 30 |
| Figura 23 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da quarta síntese. $\text{DMSO}-d_6$ | 31 |

| | |
|---|----|
| Figura 24 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da quarta síntese. $\text{DMSO-}d_6$ | 32 |
| Figura 25 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da quarta síntese. CDCl_3 - d_1 | 33 |
| Figura 26 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da quarta síntese. CDCl_3 - d_1 | 34 |
| Figura 27 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da quarta síntese. CDCl_3 - d_1 | 35 |
| Figura 28 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da quarta síntese. CDCl_3 - d_1 | 36 |

SUMÁRIO

| | | |
|-----|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 9 |
| 2 | OBJETIVOS..... | 10 |
| 3 | REFERENCIAL TEÓRICO | 11 |
| 3.1 | SÍNTESE MULTICOMPONENTE | 11 |
| 3.2 | HEXAIDROQUINOLINAS..... | 13 |
| 3.3 | SÍNTESE DE HEXAIDROQUINOLINAS | 16 |
| 4 | METODOLOGIA | 18 |
| 4.1 | SÍNTESE DOS DERIVADOS HEXAIDROQUINOLÍNICOS..... | 18 |
| 4.2 | CARACTERIZAÇÃO POR RM..... | 20 |
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 20 |
| 5.1 | MECANISMO DA REAÇÃO | 20 |
| 5.2 | CARACTERIZAÇÃO POR RMN..... | 23 |
| 6 | CONCLUSÃO | 36 |
| | REFERÊNCIAS | 37 |

1 INTRODUÇÃO

Com o desenvolvimento da química durante o curso da humanidade, era de conhecimento as diferenças entre compostos orgânicos e inorgânicos já no século XIV, e que era possível a conversão de molécula orgânicas em moléculas inorgânicas usando calor e outros métodos. Porém, o processo inverso era considerado impossível, pois a realização de tal façanha só era possível por conta de uma “força vital”, obtido de um “fogo invisível” dentro do corpo humano. Foi o químico alemão Friedrich Whöler, em 1882, que realizou a síntese da ureia a partir de ácido cianico e amônia, revolucionando a química orgânica a maneira como era vista e estudada. Em 1951, quase 125 anos depois, o químico Robert B. Woodward sintetizou o hormônio cortisona, uma molécula de estrutura complexa. E hoje, quase dois séculos após a publicação de Whöler, a química orgânica tem um papel vital na sociedade. (JAFFE, 1976; WÖHLER, 1828; WOODWARD; SONDEHEIMER; TAUB, 1951; YEH; LIM, 2007)

No Brasil a síntese orgânica teve seu pontapé inicial na década de 60 na UFRJ e USP, no Rio de Janeiro e São Paulo respectivamente, com a criação de grupos de pesquisa a partir da parceria entre as instituições brasileira CNPq (Conselho Nacional de Pesquisas e Desenvolvimento) e americana NAS (National Academy of Sciences), que a partir de bolsas recrutava os pesquisadores. Este investimento se visa necessário para um país já que o desenvolvimento da química e de todas as outras áreas da ciência atrelada ao desenvolvimento econômico afeta a vida da população, ainda mais nos dias de hoje, em que o tempo entre o desenvolvimento científico e tecnológico é muito pequeno, e tende a diminuir cada vez mais. (CORREIA; COSTA; FERREIRA, 2002; FILGUEIRAS, 1999)

A síntese é um dos corações da química orgânica, é a base da indústria química e farmacêutica e é a base de muitos trabalhos interdisciplinares com medicina e biologia [...]. Assim, a síntese de compostos orgânicos relevantes como produtos naturais e análogos, medicamentos, [...], agroquímicos qualquer tipo de material é um tópico principal na academia e química industrial. Considerando que a corrida pela maior seletividade foi uma das forças motrizes no passado - ainda está acontecendo - o objetivo principal agora é a eficiência, a compatibilidade com nosso ambiente, a preservação de nossos recursos e também a vantagem econômica[...] (TIETZE; HAUNERT, 2005, p.39)

Entretanto as sínteses de algumas moléculas eram realizadas em muitas etapas e em consequência disso a quantidade de resíduos gerados também era maior e tornando-as economicamente inviáveis. Portanto, o foco dos estudos das sínteses orgânicas começa a convergir para a mitigação dessas desvantagens. Deste modo, técnicas economicamente viáveis e sustentáveis que sigam os princípios da química verde. (e.g. prevenção de geração de resíduos,

economia de átomos incorporando todo o material de partida no produto final, diminuir ou eliminar o uso de solventes e auxiliares, realizar as reações em condições ambientes visando economia energética). Para tal, o método até então existente, que consistia na criação de ligações em determinadas partes de uma molécula, deveria ser substituído por métodos capazes de criarem múltiplas ligações entre carbonos e com oxigênio e nitrogênio em uma única etapa. Este processo foi definido como “reação dominó” ou “processo dominó” por Tietze, Brasche e Gericke(2006), em que uma de suas subclasses é denominada “Reações multicomponentes” (RMCs), ou seja, são reações conduzidas em um único recipiente com todos os materiais de partida. (LENARDÃO et al., 2003; TIETZE; BRASCHE; GERICKE, 2006; TIETZE; HAUNERT, 2005)

Hoje em dia o rendimento das reações não é o único parâmetro avaliado para determinar sua eficiência e viabilidade. Os princípios da química verde são tópicos muito discutidos no meio acadêmico, e os procedimentos metodológicos mais atuais tendem a seguir seus princípios como: Prevenção da geração de resíduos químicos; economizar átomos incorporando todos os átomos dos reagentes nos produtos finais; usar solventes e auxiliares mais seguros; entre outros. (ANASTAS; EGHBALI, 2010; LENARDÃO et al., 2003; ROGERIO et al, 2016)

As RMCs são muito úteis para a síntese de derivados de uma classe de moléculas denominadas hexaidroquinolinas. Tais moléculas podem ser sintetizadas com modificações em suas estruturas de modo que cada uma dessas variações proporcione diferentes efeitos dessas moléculas, como prevenção e tratamento de algumas doenças como Chagas e malária, são vasodilatadores e anti-hipertensivos, e algumas apresentam potencial atividade antitumoral. (CHOTSIRI et al., 2019; DENIS et al., 2002; JIN et al., 2006; KALARIA; SATASIA; RAVAL, 2014; KUMAR et al., 2010; RANJBAR et al., 2019; SHAHRAKI et al., 2017; ŞİMŞEK et al., 2008; SOARES et al., 2004; VANAERSCHOT et al., 2017; YANG et al., 2019; ZARGHI et al., 2014)

2 OBJETIVOS

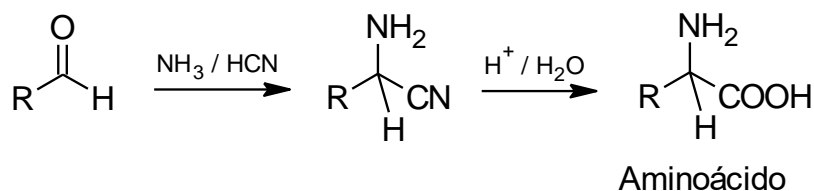
Tem-se como objetivo o estudo de reação multicomponente para a síntese de derivados hexaidroquinolínicos, caracterização de suas estruturas por RMN e proposição de um mecanismo de reação.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 SÍNTESE MULTICOMPONENTE

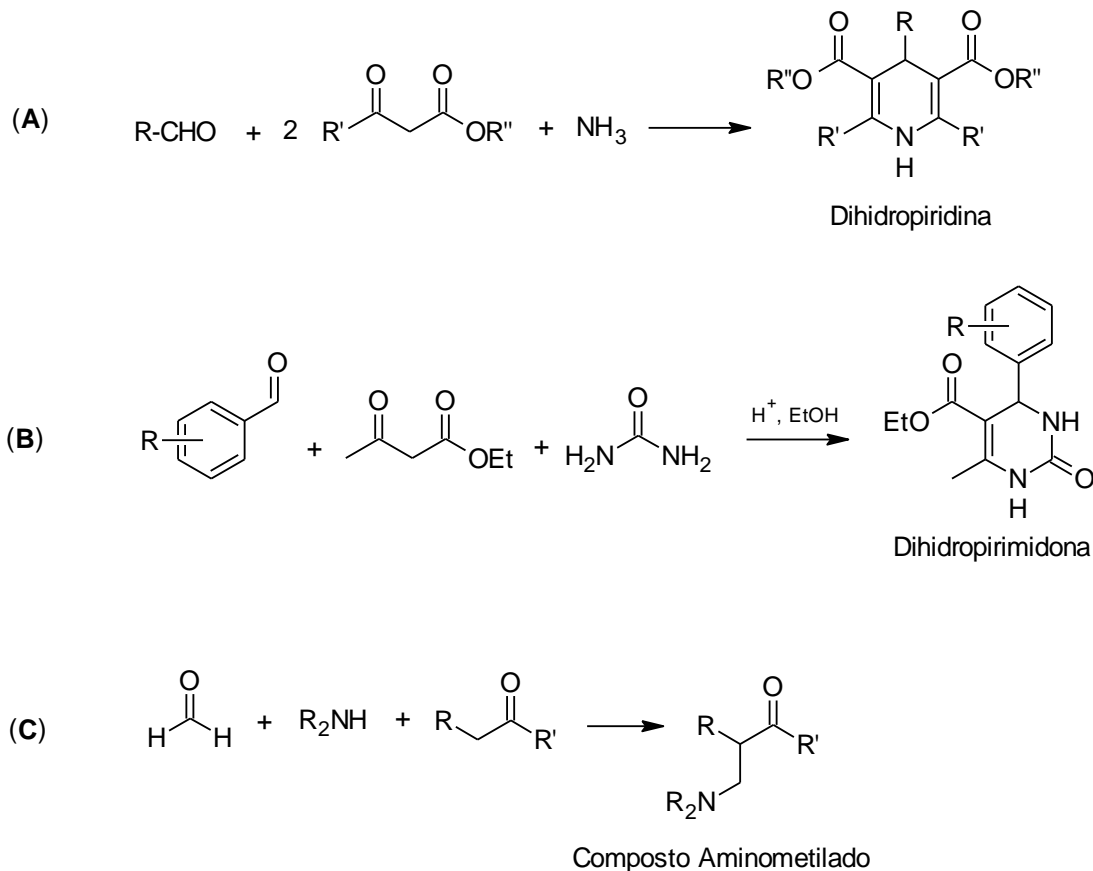
A síntese multicomponente, ou reações multicomponentes (RMCs), são reações com três ou mais reagentes em um só recipiente os quais reagem em uma determinada sequência para formar um produto específico. As RMCs são desenvolvidas e aprimoradas há mais de 150 anos, principalmente após a publicação de Strecker (1850), que relatou a realização da reação (Figura 1) entre acetaldeído (**1**), amônia (**2**) e ácido cianídrico (**3**) formando o aminoácido alanina. (DÖMLING; UGI, 2000).

Figura 1 - Esquema reacional da metodologia descrita por Strecker.



A partir de então, trabalhos envolvendo síntese multicomponente podem ser destacadas, como a síntese de Hantzsch, relatada pelo químico Arthur Rudolf Hantzsch, que consistia na produção de 1,4-diidropiridina (**A**) simetricamente substituída, por ciclocondensação via RMCs, a reação de Biginelli ou condensação de Biginelli para a produção de diidropirimidinonas (**B**), e a reação de Mannich para a síntese de aminas alquiladas, também conhecidas como bases de Mannich (**C**). (BIGINELLI, 1893; HANTZSCH, 1882; MANNICH; KRÖSCHE, 1912)

Figura 2 – (A) Síntese de Hantzsch, (B) Síntese de Biginelli, (C) Síntese de Mannich.

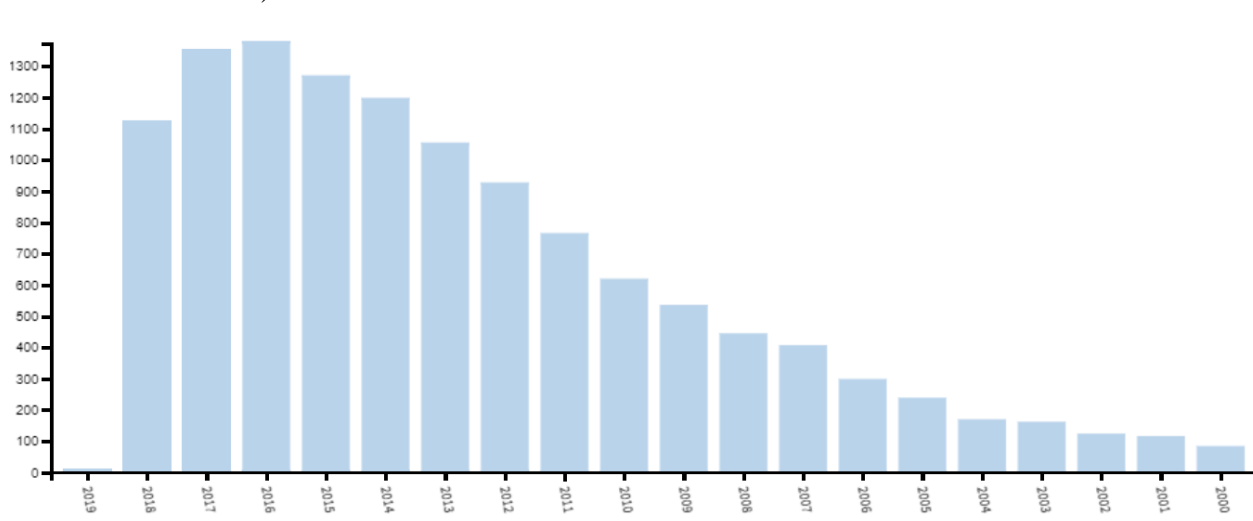


O grande interesse no desenvolvimento das RMCs é explicado por suas vantagens. Como a reação acontece em apenas um recipiente, não há necessidade de isolar produtos além do produto final. Há uma grande taxa de conversão dos reagentes, portanto o tempo utilizado para a síntese, quantidade de reagentes e, conseqüentemente, a geração de resíduo químico são menores. Logo, o rendimento do procedimento é significativamente aumentado em relação a uma síntese multietapas, além de ser mais atrativo econômica e ambientalmente. (SARMA, 2015)

Por muitos anos elas permaneceram inexploradas devido à falta de interesse comercial em relação a seus produtos de síntese. Porém, com a descoberta de aplicações biológicas e farmacológicas de alguns dos produtos obtidos, somado às suas vantagens sobre a síntese linear, seu estudo está em expansão [...] (ROGERIO et al., 2016, p. 1936)

O crescimento das pesquisas relacionadas a reações multicomponentes fica evidente ao observar-se o gráfico abaixo (Figura 3).

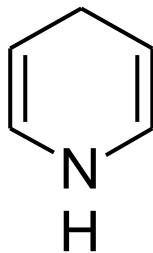
Figura 3 - Evolução da pesquisa em síntese multicomponente nos últimos 19 anos. (Web of Science)



3.2 HEXAIDROQUINOLINAS

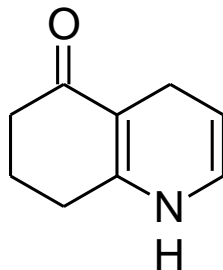
Compostos químicos heterocíclicos contendo nitrogênio, como os derivados de quinolinas, são frequentes na natureza e são conhecidos por sua atividade biológica. Por exemplo, derivados quinolínicos são usados para a conservação de concentrados de plaquetas a fim de evitar a transmissão da doença de Chagas por transfusão sanguínea, tratar e prevenira malária e até como antifúngicos. Os derivados quinolínicos que contêm 1,4-Diidropiridina (1,4-DHP), Figura 4, em suas estruturas têm uma variedade de atuações no organismo humano, como, vasodilatador, broncodilatador, antiesclerótico, antitumoral, hepatoprotetor e antidiabético (CHOTSIRI et al., 2019; DENIS et al., 2002; JIN et al., 2006; KALARIA; SATASIA; RAVAL, 2014; KUMAR et al., 2008; SOARES et al., 2004; VANAERSCHOT et al., 2017; YANG et al., 2019)

Figura 4 - Estrutura molecular plana de um núcleo 1,4-Diidropiridina (1,4-DHP).



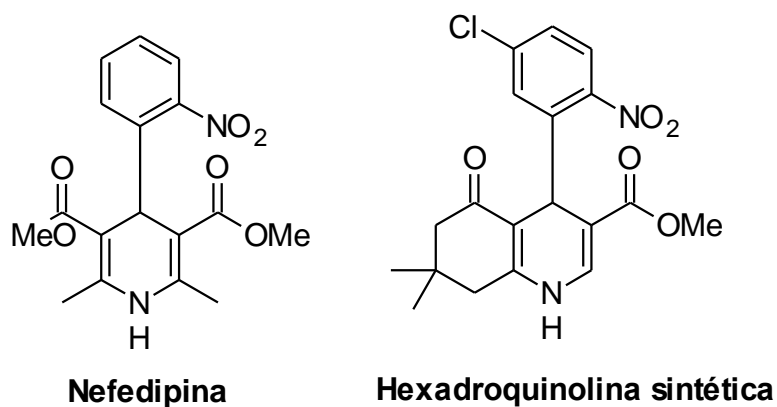
Devido a pesquisas envolvendo mudanças estruturais na 1,4-DHP, visando encontrar novas moléculas com diferentes atividades biológicas, uma nova classe de compostos com núcleo heterocíclico condensado surgiu, as hexaidroquinolinas ou poliidroquinolinas (HHQs). Os derivados hexaidroquinolínicos, são compostos substituídos como o 5-Oxo-hexaidroquinolina (5-oxo-HHQ), Figura 5, que consiste em um heterocíclico nitrogenado (1,4-DHP) condensado a uma molécula de cicloexanona (RANJBAR et al., 2019; SUN et al., 2019)

Figura 5 - Estrutura molecular plana de um núcleo 5-Oxo-hexaidroquinolina (5-oxo-HHQ).



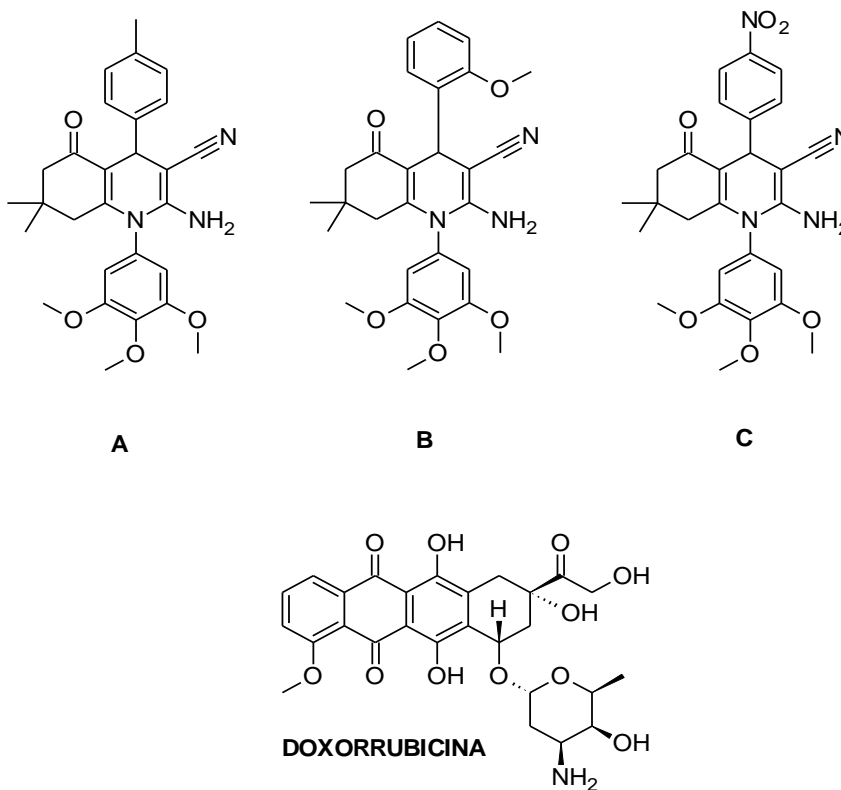
Um medicamento chamado Nefedipina é usado como bloqueador de canais de cálcio, inibindo contração muscular bloqueando a entrada de Ca^{2+} nas células, portanto é utilizado como anti-hipertensivo e antianginoso. A nefedipina é uma molécula derivada da 1,4-DHP e é utilizado como base para produção de hexaidroquinolinas com finalidades similares. A hexaidroquinolina sintética apresentada na Figura 6 foi avaliada e comparada à molécula da nefedipina por apresentar eficácia igual ao medicamento original. (ŞİMŞEK et al., 2008).

Figura 6 - Estruturas químicas das moléculas de Nefedipina e da hexaidroquinolina sintética similar.



Algumas hexaidroquinolinas contendo trimetoxifenil (A-C), Figura 7, apresentaram alta atividade citotóxica *in vitro* quando comparadas a doxorrubicina, que é um medicamento usado na quimioterapia do câncer. (ALQASOUMI et al., 2009).

Figura 7 – Estruturas moléculas das hexaidroquinolinas (A-C) e da doxorrubicina.



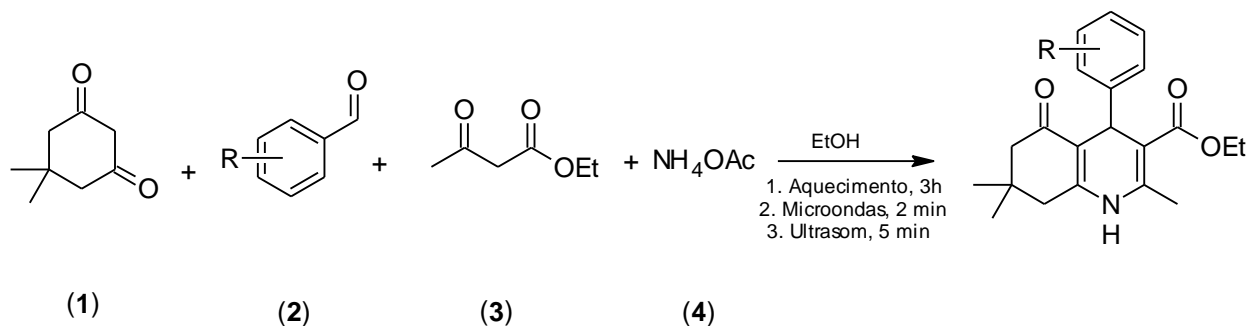
Outras atuam como inibidoras da Glicoproteína-P evitando o que é chamado de resistência à múltiplas drogas, aumentando a eficácia do tratamento quimioterápico do câncer. Além disso, propriedades antiglicêmica, antidislipidêmica, antibacteriana, antituberculose e anti-inflamatória também são relatadas (KALARIA; SATASIA; RAVAL, 2014; KUMAR et al., 2010; SHAHRAKI et al., 2017; ZARGHI et al., 2014).

3.3 SÍNTESE DE HEXAIDROQUINOLINAS

Devido à grande importância biológica das hexaidroquinolinas, o desenvolvimento de sua síntese é de grande interesse, e vários métodos foram criados e aperfeiçoados. Originalmente, a síntese de Hantzsch é feita acoplando aldeídos, acetoacetato de etila e amônia em ácido acético ou álcool em refluxo, entretanto este método se torna inviável devido a longo tempo de reação, uso de solventes orgânicos muito voláteis, condições reacionais agressivas e rendimentos baixos. (KUMAR; MAURYA, 2007; LOEV; SNADER, 1965; SONG; SHAN; JIN, 2010).

Ahluwalia, Goyal e Das, 1997 sintetizaram HHQs usando dimedona (1), aldeídos aromáticos (2), e acetoacetato de etila (3), na presença de acetato de amônia (4), em temperatura ambiente expostos a ultrassom ou a micro-ondas. A síntese se completa em pouco tempo (2-5 min), e com rendimentos praticamente quantitativos. A reação geral pode ser vista na figura 8.

Figura 8 –Esquema geral da reação para a síntese de HHQs.



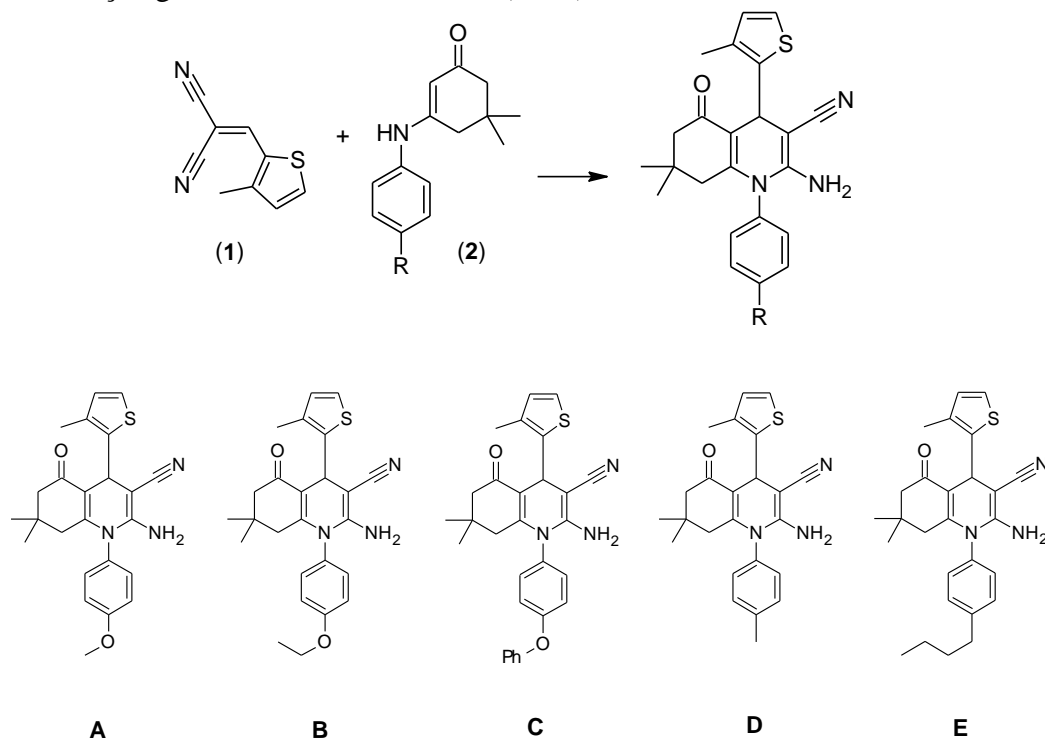
O uso de líquidos iônicos é descrito por Tajbakhsh et al.(2013), em que diversos aldeídos são sintetizados, com tempo de reação variando de um a quinze minutos, e com rendimentos entre 92% e 98%.

Uma variedade de catalisadores pode ser utilizada para alterar o meio reacional a modo de melhorar a síntese. Moosavi-Zare, Goudarziafshare Ghaffari, (2017), utilizaram

nanocatalisadores reutilizáveis a 8% (mol), 50° C, obtendo um rendimento de 96% em 4 minutos de reação, resultados muito melhores quando comparados à síntese sem o nanocatalisador e a mesma temperatura, em que se obteve um rendimento de 38% num tempo de reação de 20 minutos. Nanopartículas de cobre enxertadas em microesferas de carbono foram testadas por Pasinszki et al.(2018) como catalisadores, resultando em rendimentos entre 82% e 94% em 2 horas de reação.

Reações que não usam solventes são objetos de estudo devido às vantagens obtidas, como redução de produtos com potencial poluente, redução do custo das reações e facilidade no processo de síntese. A síntese sem solvente, empregando o uso de nanopartículas de titânio dopadas com íons mesoporosos de vanádio como catalisador é relatado por Dharma Rao, Nagakalyan e Prasad (2017), com 2% em mol de catalisador, temperatura igual a 80° C, obteve-se rendimento de 90% em 12 minutos de reação. Esta técnica também foi usada por Anil et al.(2016), os compostos 2-(3-metilienolidano) malononitrila (**1**) e 5,5-dimetil-3-amilamina-2-cicloexanona (**2**) foram derretidos a 200° C por 1 hora em proporção 5:6, após a mistura reacional foi esfriada, lavada com etanol e purificada por recristalização, com rendimentos variando de 72% a 80%. (TANAKA; TODA, 2000)

Figura 9 – Reação geral da síntese de Anil, B (2015) e derivados obtidos com essa metodologia.



Contudo, os variados métodos propostos a modo de melhorar a eficiência da síntese de HHQs ainda possuem desvantagens como o uso de catalisadores de alto custo e prejudiciais ao meio ambiente, altas temperaturas e tempo de reação ainda muito longos. Reações realizadas a partir da trituração de reagentes sólidos na ausência de solvente é uma saída para alguns dos problemas citados. A reação, na maioria das vezes, envolve uma fase líquida. Alguns exemplos de reações que já foram realizadas com esta técnica são, reação de Grignard, reações de Reformatsky e Luche, condensação aldol, condensação de Dieckman e condensação de Knoevenagel. As reações foram conduzidas a temperatura ambiente, utilizando apenas almofariz e pilão. (KUMAR et al., 2008; REN; CAO; TONG, 2002; ROTHENBERG et al., 2001; TANAKA; KISHIGAMI; TODA, 1991; TODA; SUZUKI; HIGA, 1998; TODA; TAKUMI; YAMAGUCHI, 1989; TODA; TANAKA; HAMAI, 1990).

A síntese de HHQs, via reação de Hantzsch, sem solvente, a temperatura ambiente usando a técnica de moagem de sólidos foi realizada por Kumar et al. (2008). Para efeitos de comparação, a reação foi realizada utilizando o método clássico, em refluxo em álcool e a temperatura ambiente; obteve-se um rendimento de 55% após purificação por recristalização. A reação foi refeita, sem o uso de solvente e a temperatura ambiente, em um almofariz os reagentes foram misturados completamente e moídos. A mistura que era parcialmente líquida inicialmente, formou um sólido amarelado durante o processo de moagem, resultados de cromatografia de camada delgada (CCD) nessa etapa da síntese mostrou conversão completa do produto esperado. O sólido obtido durante o processo foi lavado com água gelada, para a remoção de acetato de amônia que não tenha reagido, seco e então recristalizado utilizando etanol, resultando em um rendimento de 95%.

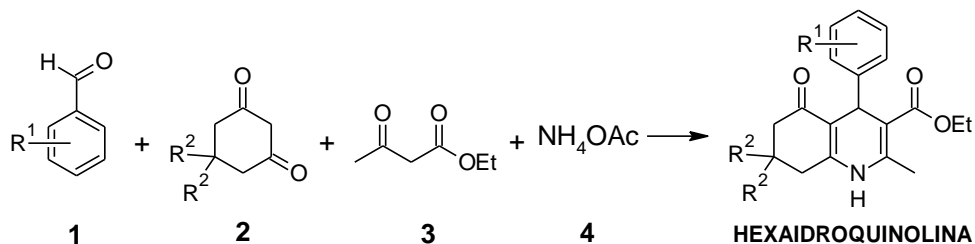
4 METODOLOGIA

4.1 SÍNTESE DOS DERIVADOS HEXAIDROQUINOLÍNICOS

Todos os derivados hexaidroquinolínicos foram sintetizados através da mesma metodologia. Uma mistura do aldeído (**1**) (2 mmol), dimedona (**2**) (2 mmol) [ou 5,5-dimetilcicloexa-1,3-diona – 2 mmol], acetoacetato de etila (**3**) (2 mmol) e acetato de amônio (**4**) (3 mmol) foram macerados em gral e pistilo até o término da reação, de acordo com dados coletados na literatura – (10 a 30 minutos). O material resultante foi lavado com água para remover qualquer resíduo de acetato de amônio não reagido e então seco à temperatura ambiente.

O material seco obtido foi recristalizado com etanol e então caracterizado por RMN. (KUMAR et al., 2008)

Figura 10 – Esquema reacional da síntese multicomponente para obtenção dos derivados hexaidroquinolínicos.



Foram obtidos seis (6) derivados hexaidroquinolínicos de acordo com a variação dos grupamentos $-R^1$ e $-R^2$ nos reagentes benzaldeído 1 e 2 [dimedona ou 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona] que estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Hexaidroquinolinas que serão obtidas a partir da variação dos grupamentos $-R^1$ e $-R^2$ nos reagentes 1 e 2.

| Síntese | -R | Produto | Síntese | -R | Produto |
|----------------|---------------------------------|---------|----------------|------------------------------|---------|
| 1 ^a | $-R^1 = H$ $-R^2 = -CH_3$ | | 4 ^a | $-R^1 = H$ $-R^2 = -H$ | |
| 2 ^a | $-R^1 = 4-Cl$ $-R^2 = -CH_3$ | | 5 ^a | $-R^1 = 4-Cl$ $-R^2 = -H$ | |
| 3 ^a | $-R^1 = 4-OH$ $-R^2 = -CH_3$ | | 6 ^a | $-R^1 = 4-OH$ $-R^2 = -H$ | |

4.2 CARACTERIZAÇÃO POR RMN

Os espectros de RMN foram obtidos em um equipamento Bruker Avance III – 14,1 Tesla (600,23 MHz para frequência do hidrogênio) com magneto blindado (Ultrashield Plus®) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). O espectrômetro é equipado com sonda criogênica TCI (Triple Resonance Cryoprobe Inverse) de 5 mm, com bobinas de ^1H e ^{13}C e pré-amplificador refrigerados a uma temperatura de aproximadamente 77K. A sonda possui bobina de gradiente de campo no eixo z (53G/cm) e unidade de ajuste automático de sintonia – ATMA® (Automatic Tuning e Matching). O processamento para os espectros de RMN de ^1H , foi feito aplicando-se uma transformada de Fourier com 65.536 pontos (SI), a fase (apk) e a linha de base (abs) foram corrigidas automaticamente. Para os espectros bidimensionais, os dados foram processados aplicando-se uma transformada de Fourier com 2048 pontos em F2 (SIF2) e 512 em F1 (SIF1), utilizando a função de apodização seno quadrado (QSINE) e o fator SSB igual a 3, em ambos os eixos.

Os espectros de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ necessários foram realizados com a sequência de pulso zgpg30, sem girar a amostra e numa temperatura de 25°C. Os parâmetros de aquisição padrão são: número de pontos do domínio de tempo (TD) 32.768; janela espectral (SW) 240,0 ppm; tempo de aquisição (AQ) 0,68 s; número de promediações (ns) 1024; duração do pulso de 30° (13C) 4,95 μs ; frequência central do pulso (O1P) 100,0 ppm; tempo de relaxação (d1) 0,2 s; programa de desacoplamento (CPDPRG) waltz16; duração do pulso de 90° para desacoplamento 90 μs . Na sequência, os dados foram processados utilizando uma rotina que o fabricante denomina c13cryo. Esta rotina contempla a realização da transformada de Fourier, que é realizada com 32.768 pontos (SI), e as correções automáticas de fase (apk) e de linha de base (abs). Além dessas correções rotineiras o processamento ainda elimina ruídos eletrônicos típicos da criossonda, uma vez que a bobina transmissora e receptora de sinal é sensível a aplicações de pulsos de mais alta potência, como é o caso dos pulsos no carbono-13.

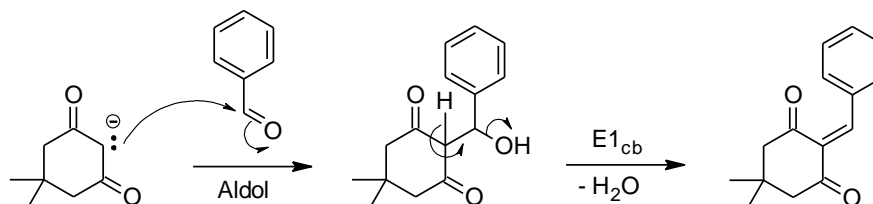
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 MECANISMO DA REAÇÃO

O mecanismo da reação começa com a remoção de um hidrogênio α da dimedona por uma base formando um ânion enolato que tem uma área de alta concentração de densidade de carga negativa no carbono α . Este composto é estabilizado pela ressonância entre os pares de

elétrons e as carbonilas em que o carbono está ligado. Os elétrons disponíveis nesse carbono α atacam o carbono carbonílico do benzaldeído que tem uma densidade de carga positiva por conta do efeito indutivo causado pelo oxigênio em que está ligado. O oxigênio da carbonila adquire uma carga negativa após o ataque nucleofílico, pois rompe uma de suas ligações com o carbono que foi atacado, para estabilização dessa carga negativa em excesso. Já o carbono captura um hidrogênio do meio reacional, formando um álcool secundário. O composto formado ainda possui outro hidrogênio α que pode ser removido pela base presente no meio reacional, assim o par de elétrons que formavam a ligação C–C passam a formar uma ligação dupla C=C, eliminando a hidroxila. Apesar do grupo –OH não ser um bom grupo abandonador, a sua eliminação nessa etapa da síntese é justificada pela maior estabilidade do produto formado, um composto carbonílico α , β -insaturado, pois os elétrons da nova ligação dupla conseguem entrar em ressonância tanto com as carbonilas quanto com o anel aromático. Essa etapa pode ser vista na Figura 11.

Figura 11 – Condensação aldólica entre a dimedona e benzaldeído.

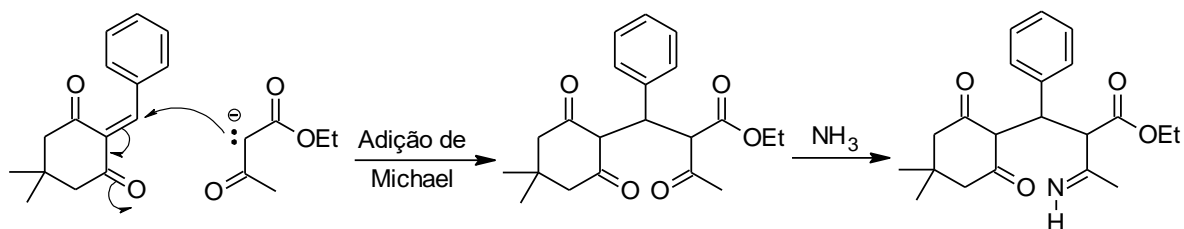


Como os elétrons da ligação dupla recém-formada conseguem entrar em ressonância com as carbonilas, o carbono β tem uma densidade de carga positiva e, portanto é um sítio eletrofílico. Assim outro ânion enolato, formado a partir do acetoacetato de etila, reage com o composto formado anteriormente por um mecanismo conhecido por adição de Michael, adição conjugada ou adição 1,4. Após o ataque, o oxigênio da dimedona adquire carga negativa que é estabilizada pela captura de um hidrogênio formando um –OH, porém esse composto se tautomeriza, refazendo a ligação dupla C=O e a carga negativa passa para o carbono vizinho, que aí então é estabilizado por uma ligação com o hidrogênio.

Em seguida o composto obtido reage com a amônia, para formar uma imina. Este mecanismo começa pela protonação da carbonila, conseqüentemente o efeito indutivo causado

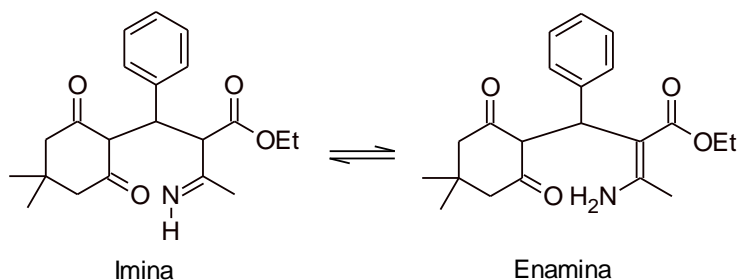
pelo oxigênio, agora com carga positiva, aumenta, possibilitando o ataque dos pares de elétrons da amônia no carbono da carbonila protonada, e após a estabilidade das cargas é formado um aminoálcool. O nitrogênio pode fazer uma dupla ligação C=N e expulsar o grupo –OH na forma de água levando um de seus hidrogênios, finalmente formando a imina, de acordo com a Figura 12.

Figura 12 – Adição de Michael entre o acetoacetato de etila e o produto da condensação aldólica seguido de formação de imina.



A imina ainda pode se tautomeriza e formar um equilíbrio com uma enamina. O carbono ligado a carbonila do éster e a imina tem uma acidez mais alta que o normal devido ao efeito indutivo, portanto pode ser removido por alguma base do meio reacional, assim formando a dupla da enamina. Os elétrons da ligação dupla C=N se concentram em cima do nitrogênio que estabiliza essa carga ligando-se a um hidrogênio, como mostrado na Figura 13.

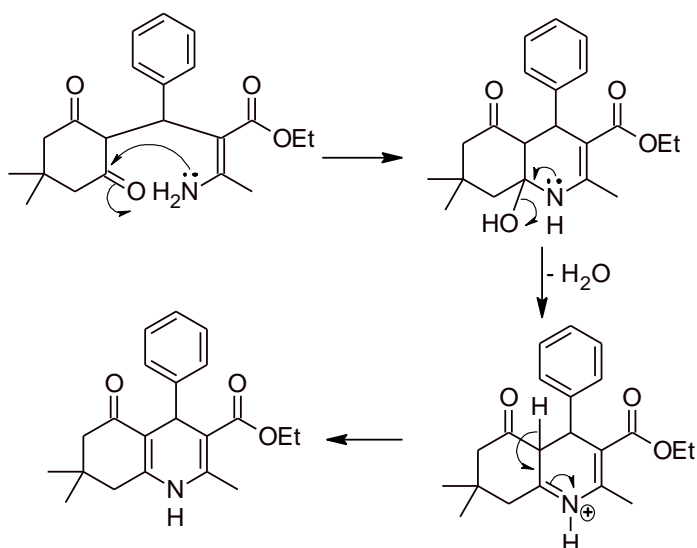
Figura 13 – Equilíbrio entre a imina e a enamina.



Devido à proximidade com a carbonila pode acontecer um ataque dos elétrons livres do nitrogênio no carbono carbonílico da dimedona, quebrando a ligação dupla C=O e colocando os elétrons sobre o oxigênio, que por uma transferência de próton com um dos hidrogênios da amina, estabiliza-se formando uma hidroxila. Em seguida o par de elétrons livres do nitrogênio podem formar uma dupla, expulsando a hidroxila formada e deixando uma carga positiva

localizada no nitrogênio que é estabilizada pela formação de uma ligação dupla no anel central causada pela remoção de um hidrogênio. E novamente a remoção da hidroxila é favorável por conta da possibilidade de ressonância da dupla formada. Essa etapa final é demonstrada na Figura 14.

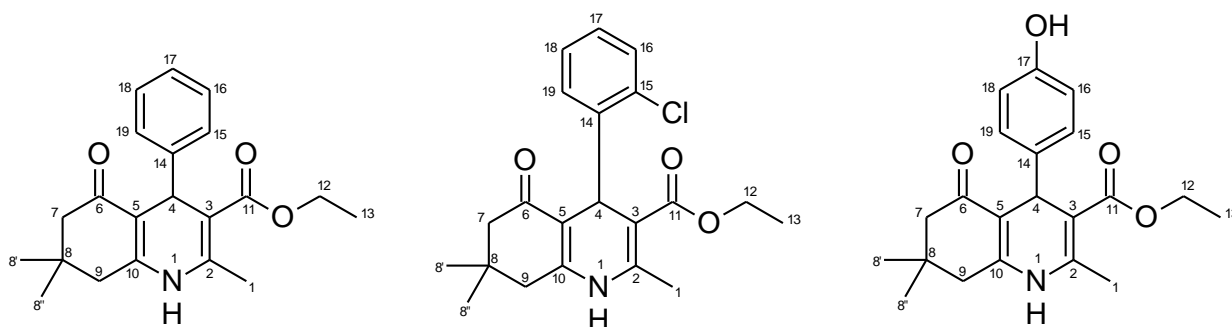
Figura 14 – Etapa final do mecanismo para formação da hexaidroquinolina.



5.2 CARACTERIZAÇÃO POR RMN

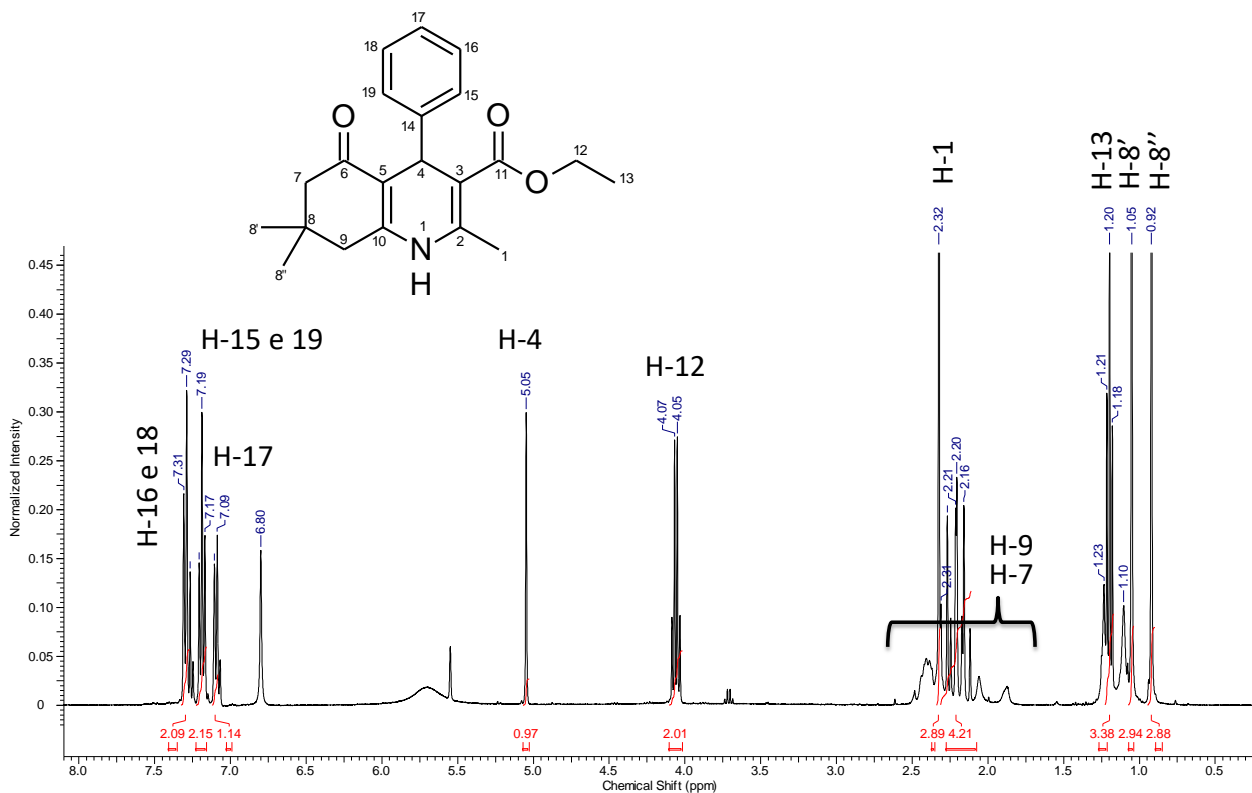
Primeiramente, serão descritos os trabalhos de caracterização estrutural dos derivados hexaidroquinolínicos sintetizados a partir de 5,5-dimetilciclohexa-1,3-diona e os derivados de aldeídos aromáticos. No sistema de numeração adotado, o número 1 é o átomo de nitrogênio do anel 1,4-diidropiridínico, seguindo para a direita desse sistema cíclico e englobando o anel contendo a carbonila de cetona. O grupamento etila conectado ao éster é numerado na sequência e por último o anel aromático ligado ao carbono 4 da estrutura. O modelo geral pode ser visto na figura 15.

Figura 15 – Derivados hexaidroquinolínicos sintetizados a partir de 5,5-dimetilcicloexa-1,3-diona.



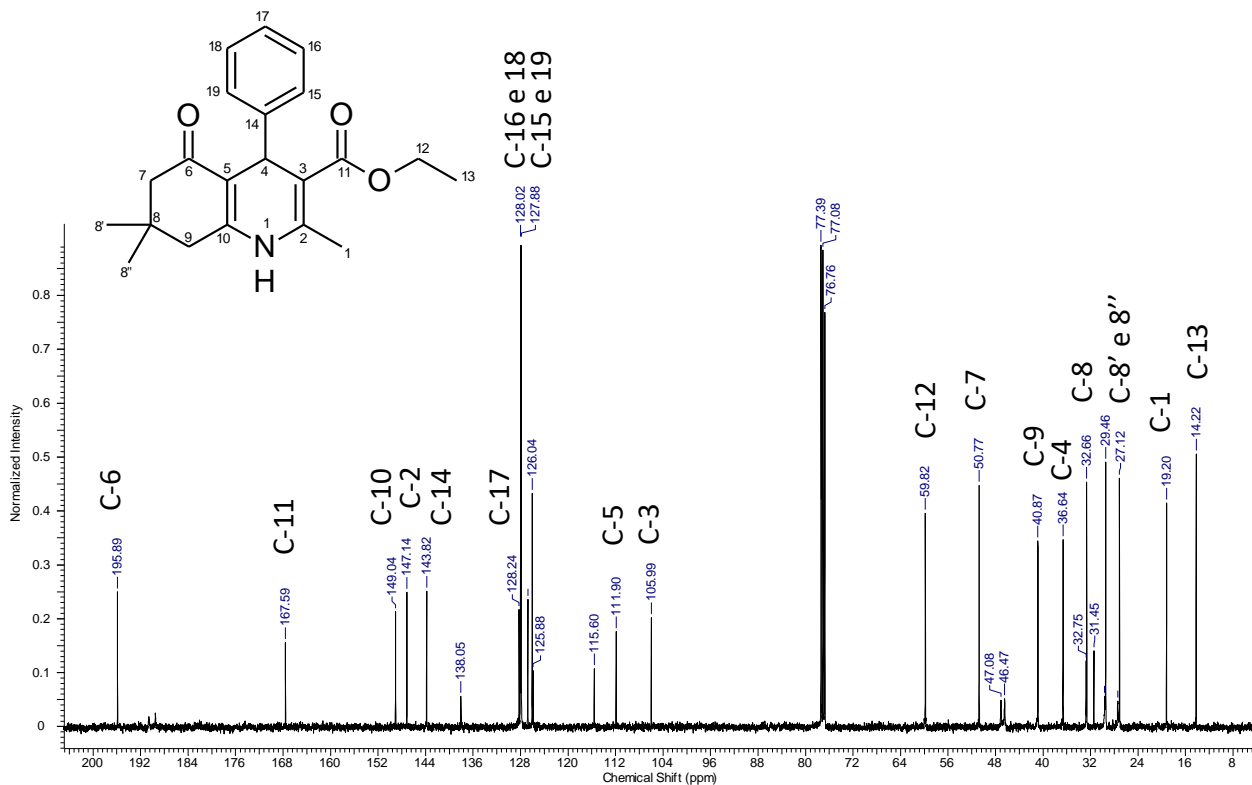
Foram obtidos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para o produto da primeira síntese, de acordo com a Tabela 1. O espectro de RMN de ^1H (Figura 16) possui multipletos na região de olefínicos e aromáticos que integram para cinco átomos de hidrogênio, indicando um anel aromático monossustituído (H15, H16, H17, H18, H19, 5H, *m*). É possível verificar a presença de um singlete em 5,05 ppm (H4, 1H, *s*), que integra para apenas um átomo de hidrogênio, compatível com o deslocamento químico do hidrogênio ligado ao carbono 4 do sistema 1,4-diidropiridínico. A verificação desse sinal é muito importante pois evidencia que esse anel não sofreu oxidação e posterior aromatização. Na região alifática, um quarteto em δ_{H} 4,05 ppm (H12, 2H, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$ Hz) e um triplete em δ_{H} 1,20 ppm (H13, 3H, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0$ Hz) com a mesma constante de acoplamento evidenciam a presença de um grupo etila. O deslocamento químico de H12 é compatível com a conexão direta à um éster. Essas informações podem ser visualizadas na Figura 16.

Figura 16 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da primeira síntese. CDCl_3-d_1 .



É possível verificar alguns multipletos entre δ_{H} 1,8 e 2,5 ppm, integrando para 4 átomos de hidrogênios, que são compatíveis com os grupos metilenos $-\text{CH}_2-$ dos carbonos 7 e 9 do sistema cíclico à esquerda do anel nitrogenado. Por fim, foram detectados um singlete em δ_{H} 2,32 ppm (H1', 3H, s), um singlete em δ_{H} 1,05 ppm (H8', 3H, s) e um singlete em δ_{H} 0,92 ppm (H8'', 3H, s) evidenciando as três metilas ao sistema cíclico oxo-hexaidroquinolina. O espectro de RMN de ^{13}C evidenciou a presença de 21 átomos de carbono, sendo 12 sp^2 e 9 com hibridização sp^3 . Duas ressonâncias de ^{13}C em δ_{C} 195,8 e 167,5 ppm indicam as carbonilas de cetona e de éster, respectivamente, presentes na molécula. As ligações duplas do anel 1,4-diidropiridínico foram caracterizadas pelos sinais em δ_{C} 149,0 (C10), 147,1 (C2), 111,9 (C5) e 105,9 (C3) ppm. Já os sinais em δ_{C} 128,2 (C17), 128,0 (C16 e C18) e 127,8 (C15 e C19) ppm são compatíveis com o anel aromático. Essas informações estão dispostas na Figura 17.

Figura 17 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da primeira síntese. CDCl_3-d_1 .

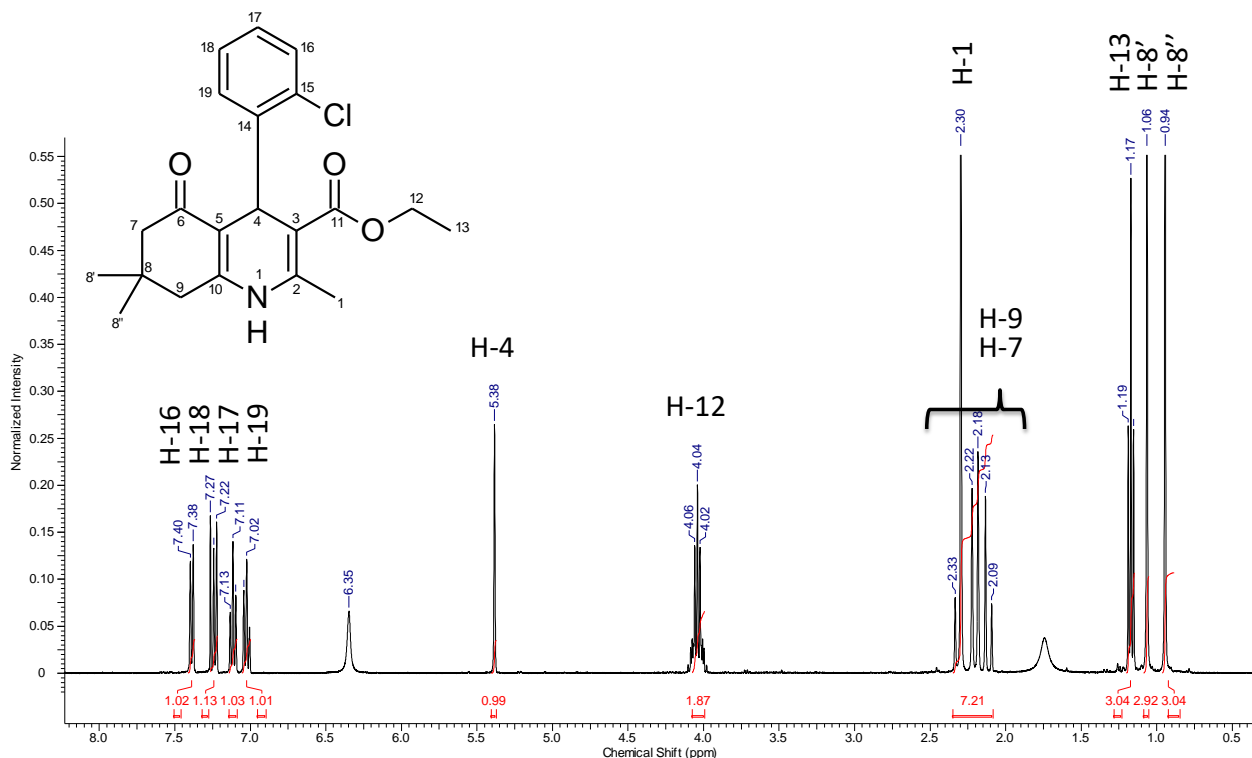


As ressonâncias de ^{13}C verificadas em δ_{C} 59,8 (C12) e 14,2 (C13) ppm confirmam a presença do grupamento etila conectado ao éster na cadeia lateral. O carbono C4 tem ressonância em δ_{C} 36,6 ppm, compatível com o valor esperado para este átomo. Os sinais em δ_{C} 50,7 (C7) e 40,8 (C9) ppm estão de acordo com os valores de grupos metilênicos $-\text{CH}_2-$ e o sinal em δ_{C} 32,6 (C8) é compatível com um carbono sp^3 quaternário. Os grupos metil da estrutura foram confirmados através das ressonâncias de ^{13}C em δ_{C} 29,4 (C8'), 27,1 (C8'') e 19,2 (C1) ppm.

Para o produto da segunda síntese, a única diferença é o anel aromático conectado ao anel 1,4-diidropiridínico. Neste caso, é esperado que exista um átomo de cloro conectado em posição *orto* em relação ao anel nitrogenado. O espectro de RMN de ^1H (Figura 18) mostra ressonâncias em δ_{H} 5,38 (H4, 1H, *s*), 4,04 (H12, 2H, *q*, $^3J_{\text{H}12-\text{H}13} = 7,0$ Hz), 2,33-2,09 (H7 e H9, 4H, *m*), 2,30 (H1, 3H, *s*), 1,17 (H13, 3H, *t*, $^3J_{\text{H}13-\text{H}12} = 7,0$ Hz), 1,06 (H8', 3H, *s*) e 0,94 (H8'', 3H, *s*) compatível com o que é esperado para essa classe de moléculas e de acordo com o que já foi descrito antes. Na região de olefínicos e aromáticos, quatro multipletos bem separados e definidos, integrando para 4 átomos de hidrogênios, confirmam a presença de um anel aromático

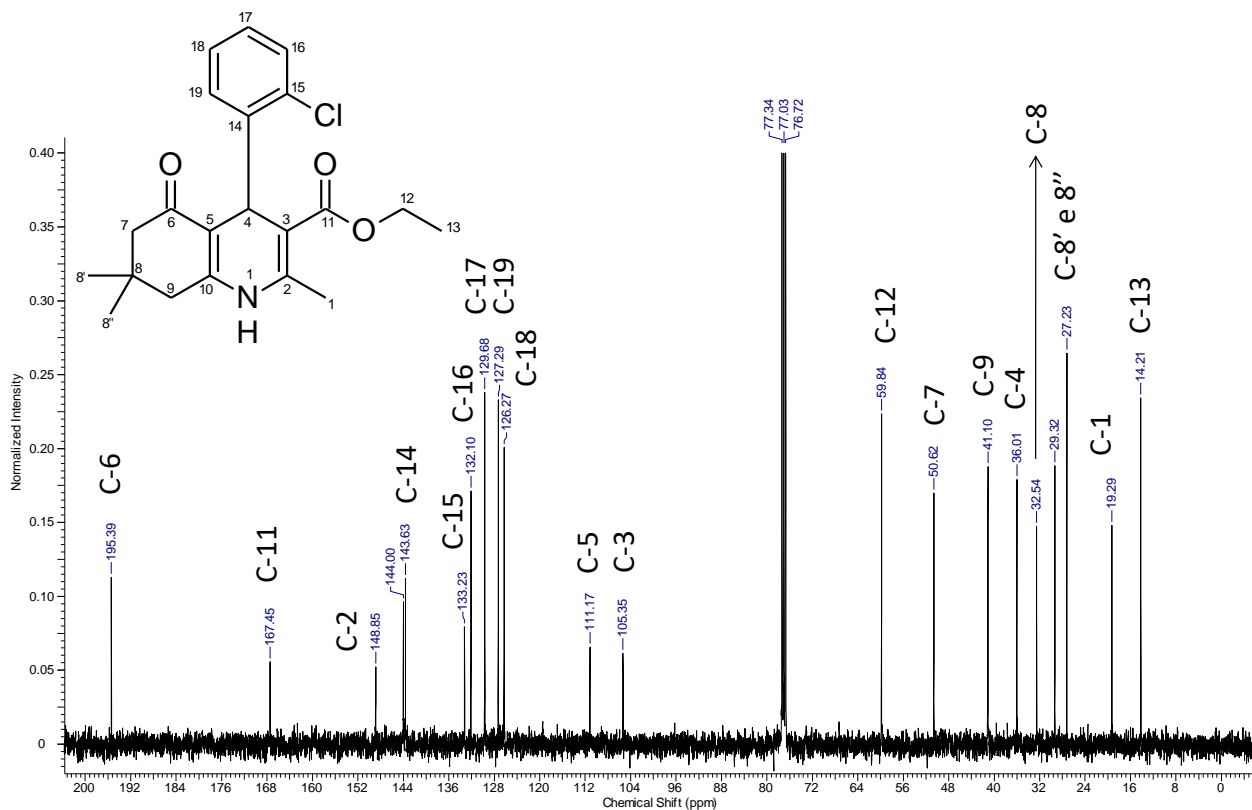
dissubstituído: δ_{H} 7,40-7,38 (H16, 1H, *m*), 7,27-7,22 (H18, 1H, *m*), 7,13-7,11 (H17, 1H, *m*) e 7,04-7,01 (H19, 1H, *m*) ppm.

Figura 18 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da segunda síntese. CDCl_3-d_1 .



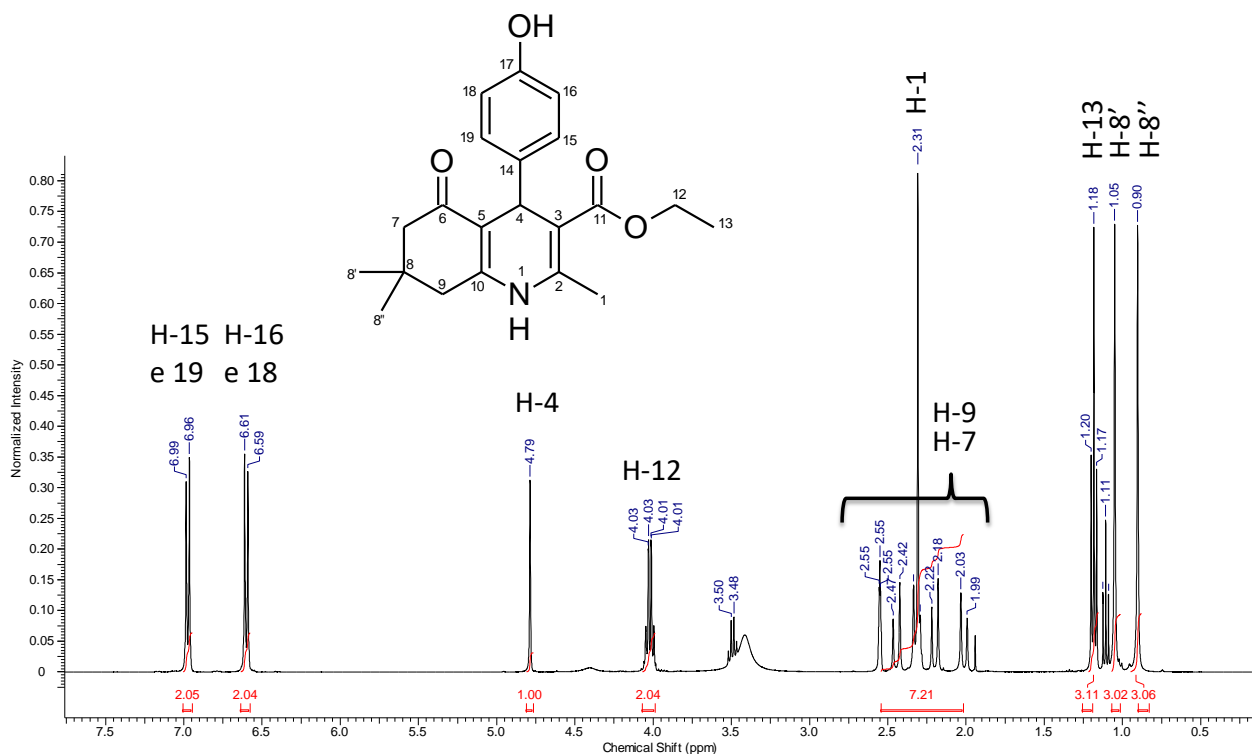
No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 19) é possível identificar o sinal em δ_{C} 133,2 (C15) ppm, compatível com carbono sp^2 de anel aromático conectado diretamente à um átomo de cloro, além do sinal em δ_{C} 143,6 (C14) ppm de acordo com carbono sp^2 de anel aromático não hidrogenado vizinho ao carbono clorado. Os carbonos C16, C17, C18 e C19 têm ressonância, respectivamente, em δ_{C} 132,1, 129,6, 126,2 e 127,2. Os demais picos observados, também corroboram para a caracterização estrutural: δ_{C} 195,3 (C6), 167,4 (C11), 148,89 (C2), 111,1 (C5), 105,3 (C3), 59,8 (C12), 50,6 (C7), 41,1 (C9), 36,0 (C4), 32,5 (C8), 29,3 (C8'), 27,2 (C8''), 19,2 (C1) e 14,2 (C13) ppm.

Figura 19 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da segunda síntese. CDCl_3-d_1 .



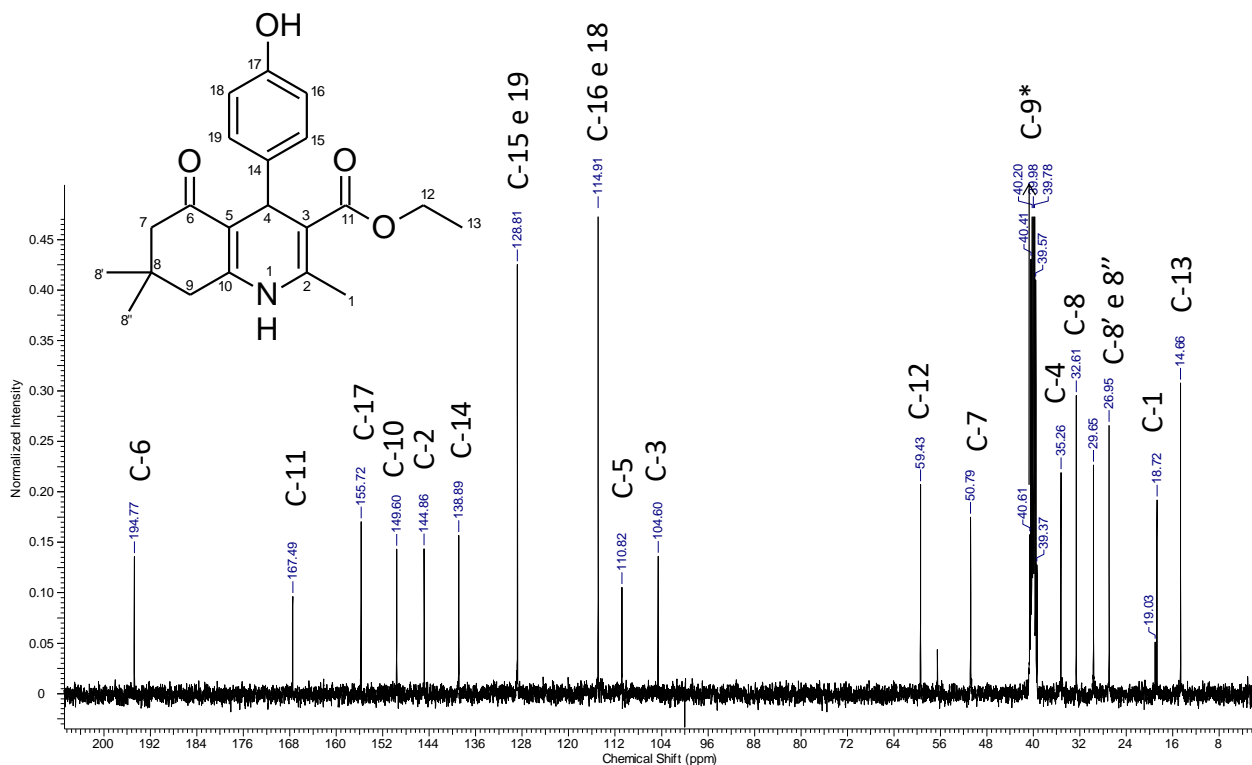
Para o produto da terceira síntese, a diferença é o anel aromático conectado ao anel 1,4-diidropiridínico. Neste caso, é esperado que exista um grupo hidroxila conectado em posição *para* em relação ao anel nitrogenado. O espectro de RMN de ^1H (Figura 20) mostra ressonâncias em δ_{H} 4,79 (H4, 1H, *s*), 4,03 (H12, 2H, *q*, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$ Hz), 2,55-1,99 (H7 e H9, 4H, *m*), 2,31 (H1, 3H, *s*), 1,18 (H13, 3H, *t*, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0$ Hz), 1,05 (H8', 3H, *s*) e 0,90 (H8'', 3H, *s*) compatível com o que é esperado para essa classe de moléculas e de acordo com o que já foi descrito antes. Na região de olefínicos e aromáticos, dois multipletos bem separados e definidos, integrando para 4 átomos de hidrogênios, confirmam a presença de um anel aromático dissustituído com padrão *para*: δ_{H} 6,99-6,96 (H15 e H16, 2H, *m*) e 6,61-6,59 (H16 e H18, 2H, *m*) ppm.

Figura 20 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da terceira síntese. $\text{DMSO-}d_6$.



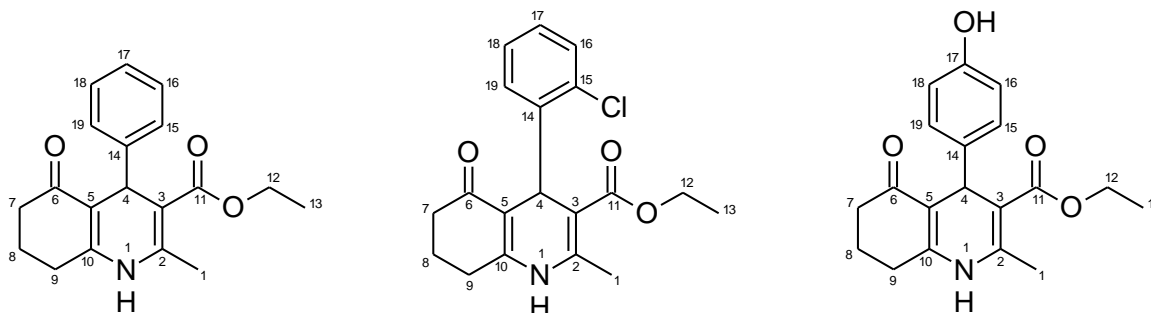
No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 21) é possível identificar o sinal em δ_{C} 155,7 (C17) ppm, compatível com carbono sp^2 de anel aromático conectado diretamente à um átomo de oxigênio de hidroxila, além do sinal em δ_{C} 138,8 (C14) ppm de acordo com carbono sp^2 de anel aromático não hidrogenado em posição *para* ao carbono oxigenado. Os carbonos C15, C19, C16 e C18 têm ressonância, respectivamente, em δ_{C} 128,8 e 114,9. Os demais picos observados, também corroboram para a caracterização estrutural: δ_{C} 194,7 (C6), 167,4 (C11), 149,6 (C10), 144,8 (C2), 110,8 (C5), 104,6 (C3), 59,4 (C12), 50,7 (C7), \sim 41,1 (C9), 35,2 (C4), 32,6 (C8), 29,6 (C8'), 26,9 (C8''), 18,7 (C1) e 14,6 (C13) ppm.

Figura 21 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da terceira síntese. * - Sinal de C9 está sobreposto com o sinal do solvente. $\text{DMSO-}d_6$.



Neste momento serão descritas as caracterizações estruturais das hexaidroquinolinas sintetizadas a partir da cicloexan-1,3-diona. As numerações adotadas e as estruturas dos produtos obtidos na quarta, quinta e sexta sínteses estão apresentados na Figura 22.

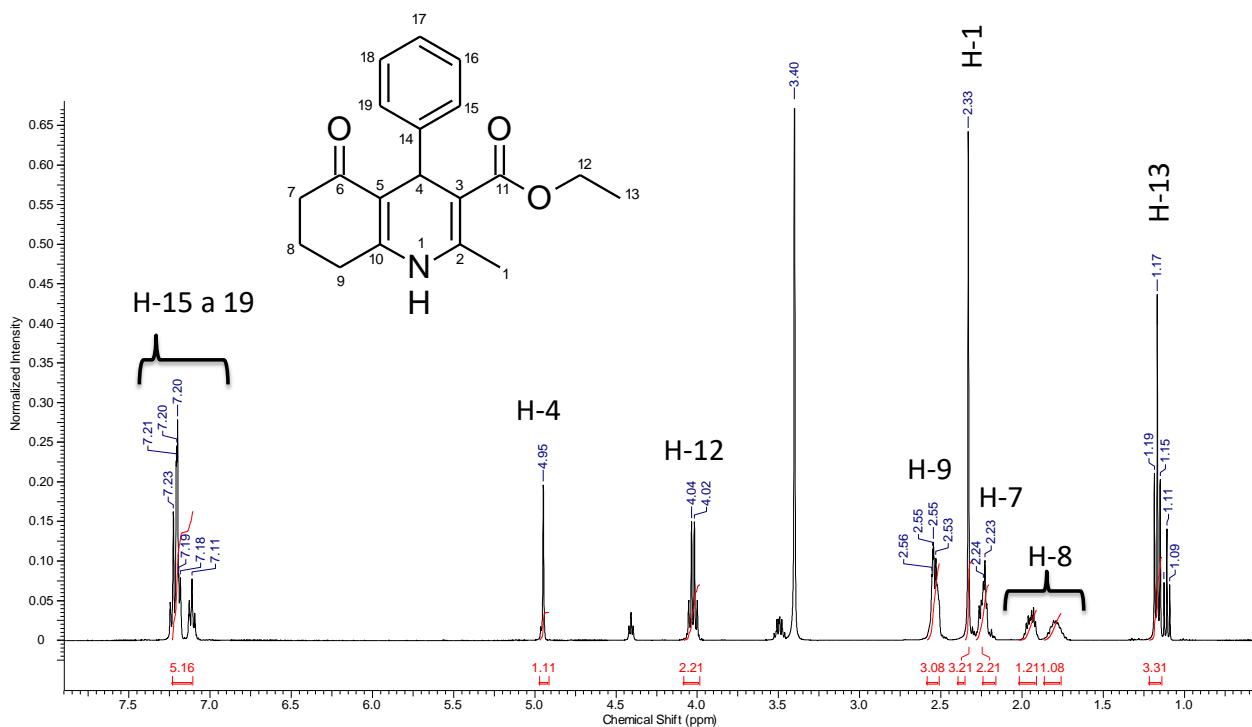
Figura 22 – Derivados hexaidroquinolínicos sintetizados a partir de cicloexa-1,3-diona.



A análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 23) mostra mais uma vez multipletos na região de olefínicos e aromáticos que integram para cinco átomos de hidrogênio, indicando um anel aromático monossustituído (H15, H16, H17, H18, H19, 5H, *m*). O singlete em 4,95 ppm

(H4, 1H, *s*), que integra para apenas um átomo de hidrogênio, é compatível com o deslocamento químico do hidrogênio ligado ao carbono 4 do sistema 1,4-diidropiridínico. Na região alifática, um quarteto em δ_H 4,04 ppm (H12, 2H, $^3J_{H12-H13} = 7,0$ Hz) e um triplo em δ_H 1,17 ppm (H13, 3H, $^3J_{H13-H12} = 7,0$ Hz) com a mesma constante de acoplamento evidenciam a presença de um grupo etila.

Figura 23 – Espectro de RMN de 1H (600 MHz) do produto da quarta síntese. DMSO- d_6 .

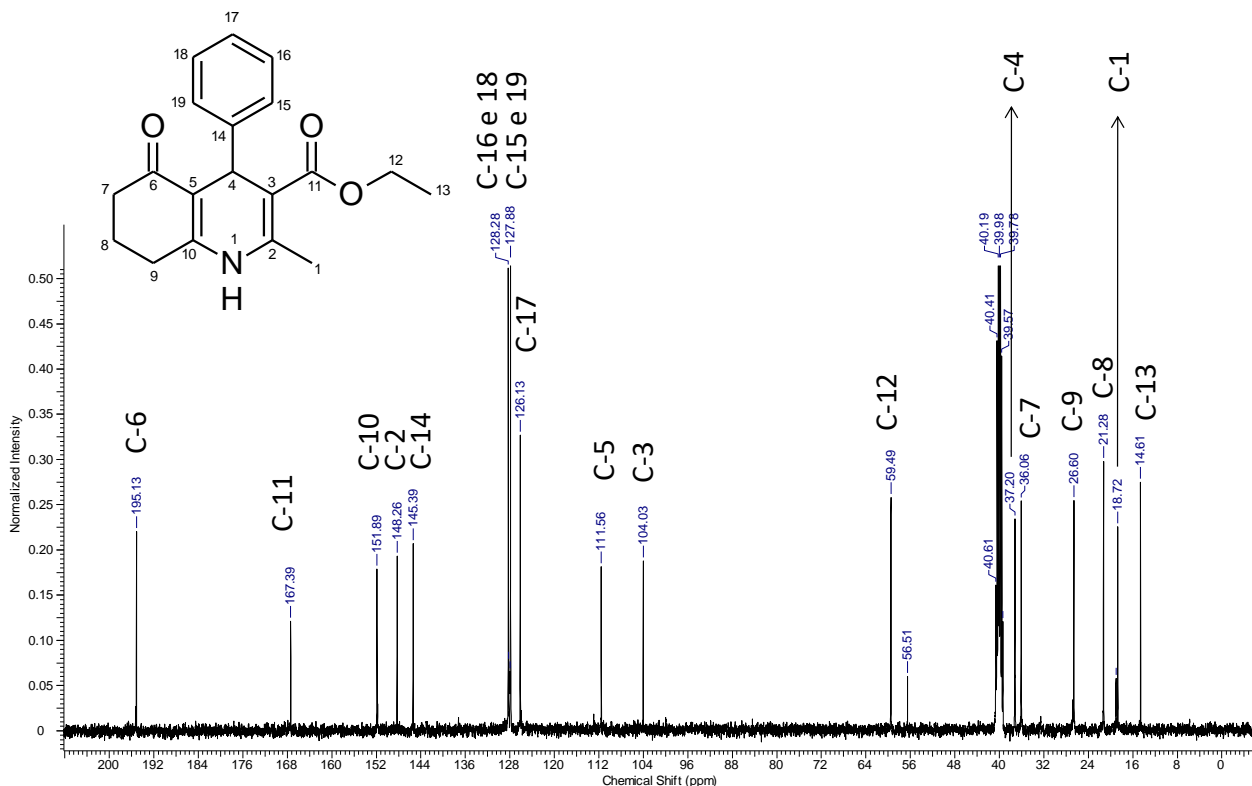


É possível verificar multipletos entre δ_H 2,60 e 1,7 ppm, integrando para 6 átomos de hidrogênios, que são compatíveis com os grupos metilenos $-CH_2-$ dos carbonos 7, 8 e 9 do sistema cíclico à esquerda do anel nitrogenado. Por fim, apenas um singlete foi detectado em δ_H 2,33 ppm (H1', 3H, *s*), indicando apenas um grupo metila na estrutura, além do grupo metil já descrito anteriormente.

O espectro de RMN de ^{13}C evidenciou a presença de 19 átomos de carbono, sendo 12 sp^2 e 7 com hibridização sp^3 . Duas ressonâncias de ^{13}C em δ_C 195,1 e 167,3 ppm indicam as carbonilas de cetona e de éster, respectivamente, presentes na molécula. As ligações duplas do anel 1,4-diidropiridínico foram caracterizadas pelos sinais em δ_C 151,8 (C10), 148,2 (C2), 111,5

(C5) e 104,0 (C3) ppm. Já os sinais em δ_c 126,1 (C17), 128,2 (C16 e C18) e 127,8 (C15 e C19) ppm são compatíveis com o anel aromático. Essas informações estão dispostas na Figura 24.

Figura 24 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da quarta síntese. $\text{DMSO-}d_6$.

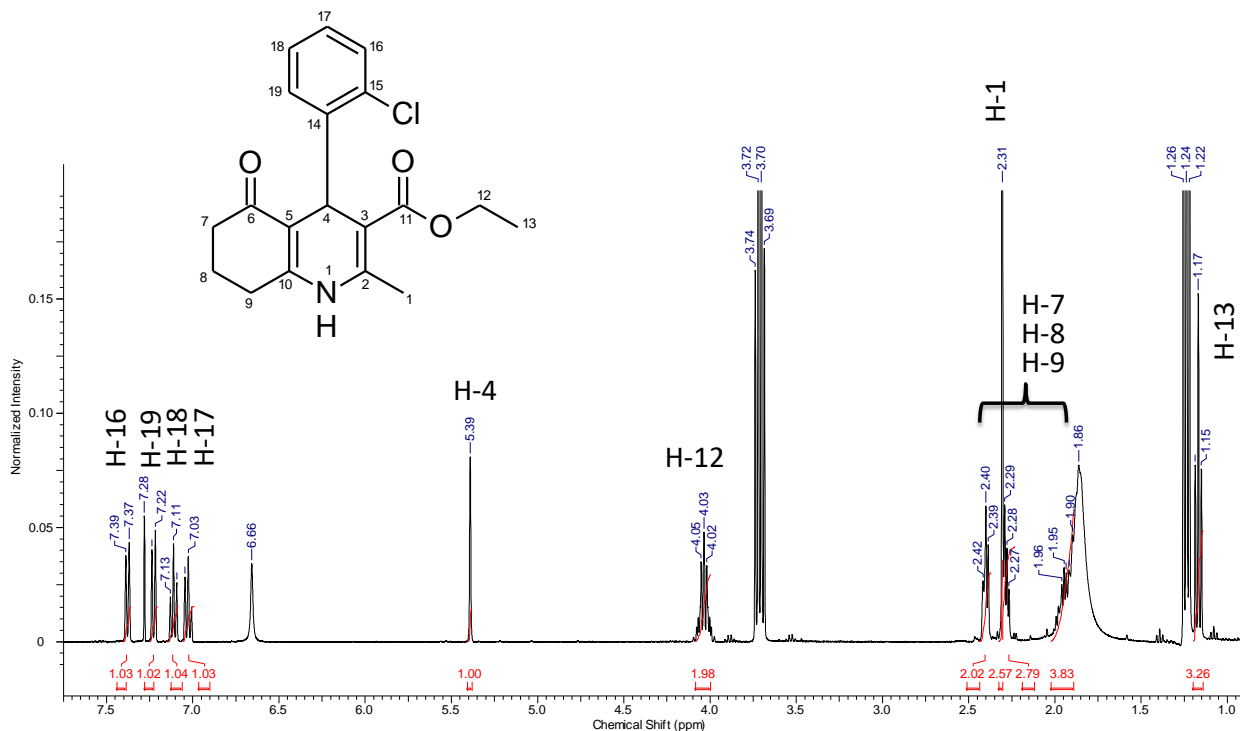


As ressonâncias de ^{13}C verificadas em δ_c 59,4 (C12) e 14,6 (C13) ppm confirmam a presença do grupamento etila conectado ao éster na cadeia lateral. O carbono C4 tem ressonância em δ_c 37,2 ppm, compatível com o valor esperado para este átomo. Os sinais em δ_c 36,0 (C7), 21,2 (C8) e 26,6 (C9) ppm estão de acordo com os valores de grupos metilênicos. O único grupamento metila identificado, além do já descrito é o sinal em δ_c 18,7 (C1) ppm.

Para o produto da quinta síntese, semelhante ao produto da segunda síntese, é esperado que exista um átomo de cloro conectado em posição *orto* em relação ao anel nitrogenado. O espectro de RMN de ^1H (Figura 25) mostra ressonâncias em δ_H 5,39 (H4, 1H, *s*), 4,03 (H12, 2H, *q*, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$ Hz), 2,42-1,70 (H7, H8 e H9, 6H, *m*), 2,31 (H1, 3H, *s*) e 1,17 (H13, 3H, *t*, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0$ Hz) compatível com o que é esperado para essa classe de moléculas e de acordo com o que já foi descrito antes. Na região de olefínicos e aromáticos, quatro multipletos bem separados e definidos, integrando para 4 átomos de hidrogênios, confirmam a presença de um anel

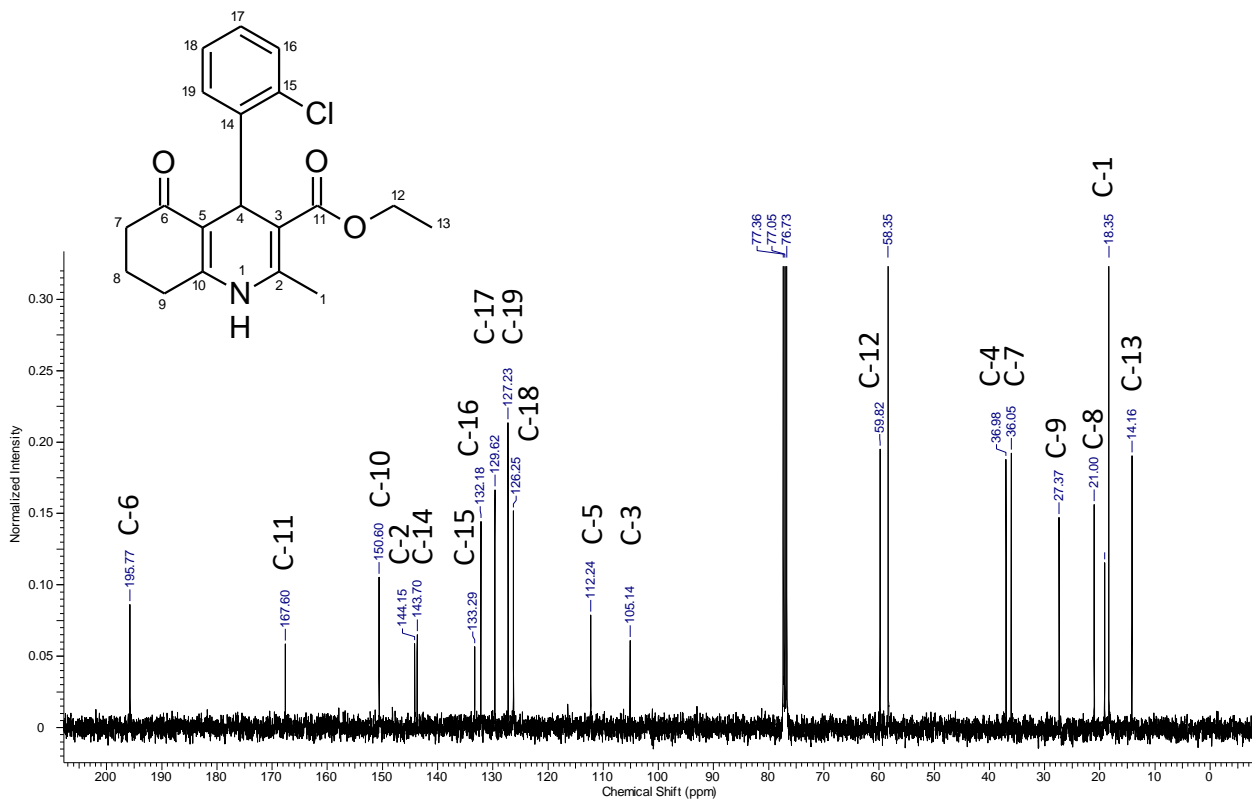
aromático dissubstituído: δ_{H} 7,40-7,37 (H16, 1H, *m*), 7,28-7,22 (H19, 1H, *m*), 7,13-7,10 (H18, 1H, *m*) e 7,04-7,01 (H17, 1H, *m*) ppm.

Figura 25 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da quinta síntese. CDCl_3-d_1 .



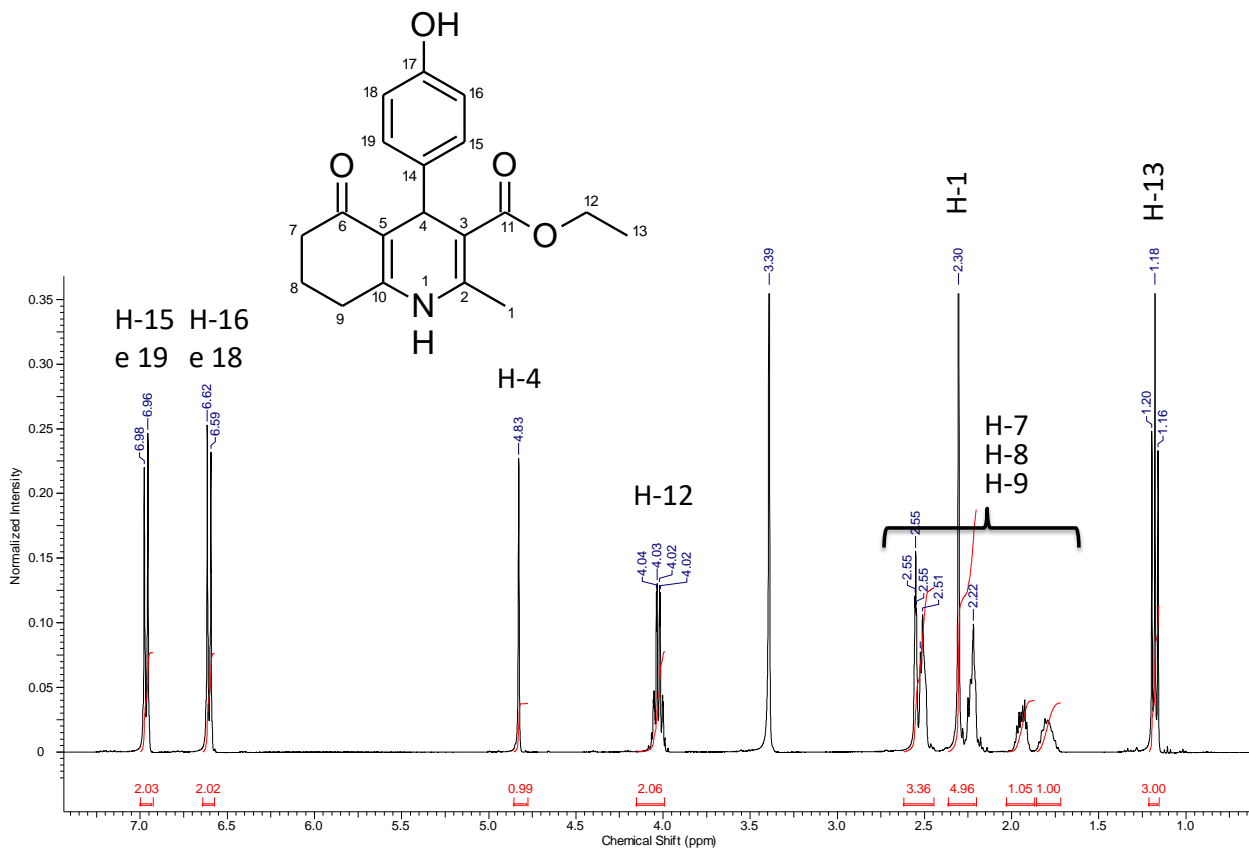
No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 26) é possível identificar o sinal em δ_{C} 133,2 (C15) ppm, compatível com carbono sp^2 de anel aromático conectado diretamente a um átomo de cloro, além do sinal em δ_{C} 143,7 (C14) ppm de acordo com carbono sp^2 de anel aromático não hidrogenado vizinho ao carbono clorado. Os carbonos C16, C17, C18 e C19 têm ressonância, respectivamente, em δ_{C} 132,1, 129,6, 126,2 e 127,2. Os demais picos observados, também corroboram para a caracterização estrutural: δ_{C} 195,7 (C6), 167,6 (C11), 144,1 (C2), 112,4 (C5), 105,1 (C3), 59,8 (C12), 36,9 (C4), 36,0 (C7), 27,3 (C9), 21,0 (C8), 18,3 (C1) e 14,1 (C13).

Figura 26 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da quinta síntese. CDCl_3-d_1 .



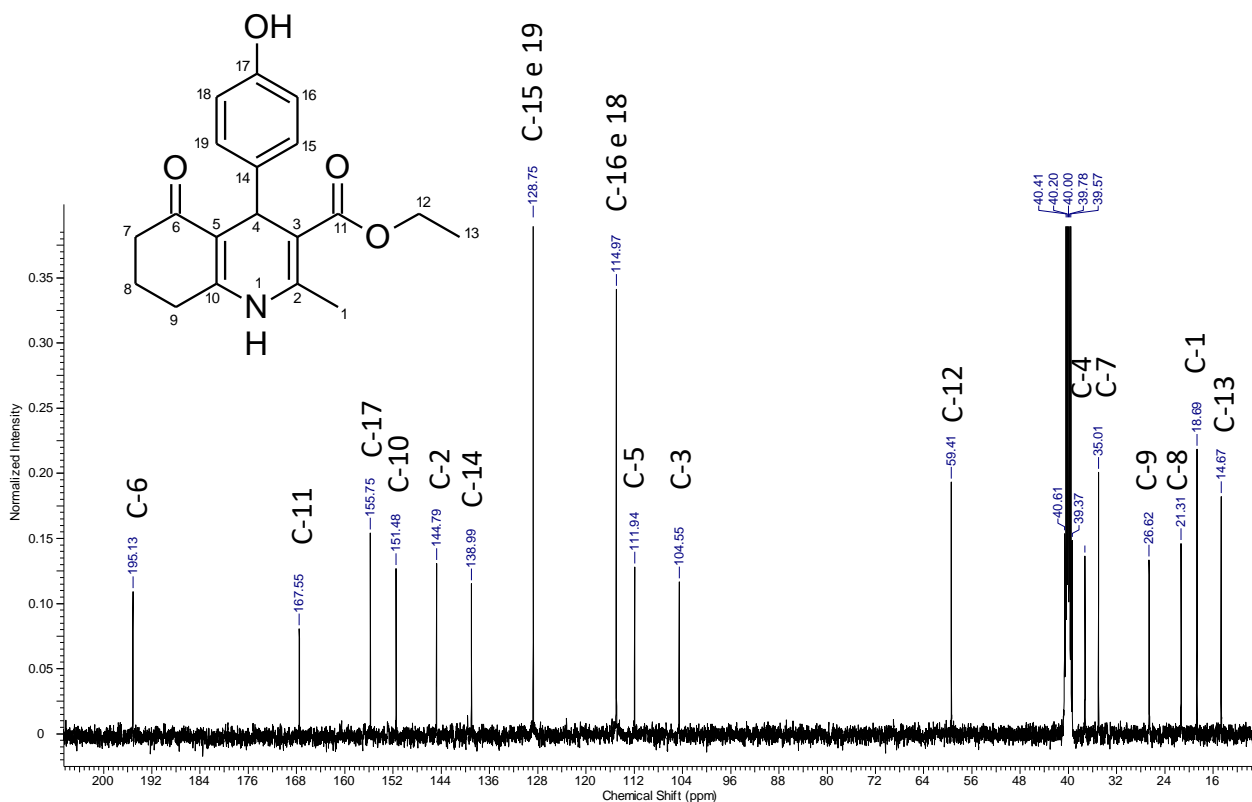
Para o produto da sexta síntese, a diferença é o anel aromático conectado ao anel 1,4-dihidropiridínico. Neste caso, é esperado que exista um grupo hidroxila conectado em posição *para* em relação ao anel nitrogenado. O espectro de RMN de ^1H (Figura 27) mostra ressonâncias em δ_{H} 4,83 (H4, 1H, *s*), 4,03 (H12, 2H, *q*, $^3J_{\text{H}12-\text{H}13} = 7,0$ Hz), 2,55-1,70 (H7, H8 e H9, 6H, *m*), 2,30 (H1, 3H, *s*) e 1,18 (H13, 3H, *t*, $^3J_{\text{H}13-\text{H}12} = 7,0$ Hz) compatível com o que é esperado para essa classe de moléculas e de acordo com o que já foi descrito antes. Na região de olefínicos e aromáticos, dois multipletos bem separados e definidos, integrando para 4 átomos de hidrogênios, confirmam a presença de um anel aromático dissubstituído com padrão *para*: δ_{H} 6,99-6,96 (H15 e H16, 2H, *m*) e 6,61-6,59 (H16 e H18, 2H, *m*) ppm.

Figura 27 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da sexta síntese. CDCl_3-d_1 .



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 28) é possível identificar o sinal em δ_{C} 155,7 (C17) ppm, compatível com carbono sp^2 de anel aromático conectado diretamente à um átomo de oxigênio de hidroxila, além do sinal em δ_{C} 138,9 (C14) ppm de acordo com carbono sp^2 de anel aromático não hidrogenado em posição *para* ao carbono oxigenado. Os carbonos C15, C19, C16 e C18 têm ressonância, respectivamente, em δ_{C} 128,7 e 114,9. Os demais picos observados, também corroboram para a caracterização estrutural: δ_{C} 194,1 (C6), 167,5 (C11), 151,4 (C10), 144,7 (C2), 111,9 (C5), 104,5 (C3), 59,4 (C12), 50,7 (C7), 37,0 (C4), 35,0 (C7), 26,6 (C9), 21,3 (C8), 18,6 (C1) e 14,6 (C13) ppm.

Figura 28 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da sexta síntese. $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$.



6 CONCLUSÃO

Este trabalho possibilitou ver de maneira geral a importância das RMCs para o desenvolvimento de novos medicamentos e outras moléculas que tenham impacto positivo na sociedade, das HHQs e como se dá o mecanismo de síntese dessa classe de moléculas, de uma maneira viável e ambientalmente amigável.

Para isso foram sintetizados e caracterizados por RMN os derivados hexaidroquinolínicos, e proposto um mecanismo de reação para tal. Segundo interpretação dos espectros obtidos observou-se que a metodologia adotada foi eficaz para a síntese das moléculas desejadas.

REFERÊNCIAS

- AHLUWALIA, V. K.; GOYAL, B.; DAS, U. One-pot Syntheses of 5-Oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolines and Pyrimido[4,5-b]quinolines using Microwave Irradiation and Ultrasound. **Journal of Chemical Research - Part S**, 1997.
- ALQASOUMI, S. I. et al. Synthesis and biological evaluation of 2-amino-7,7-dimethyl 4-substituted-5-oxo-1-(3,4,5-trimethoxy)-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile derivatives as potential cytotoxic agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, 2009.
- ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chem. Soc. Rev.**, v. 39, n. 1, p. 301–312, 2010.
- ANIL, B. et al. Synthesis and spectral investigation of some new hetaryl-substituted hydroquinolinone derivatives. **Magnetic Resonance in Chemistry**, 2016.
- BIGINELLI, P. The urea-aldehyde derivatives of acetoacetic esters. **Ber**, 1893.
- CHOTSIRI, P. et al. Optimal dosing of dihydroartemisinin-piperazine for seasonal malaria chemoprevention in young children. **Nature Communications**, 2019.
- CORREIA, C. R. D.; COSTA, P. R. R.; FERREIRA, V. F. Vinte e cinco anos de reações, estratégias e metodologias em Química Orgânica. **Química Nova**, 2002.
- DENIS, M. B. et al. Efficacy and Safety of Dihydroartemisinin-Piperazine (Artekin) in Cambodian Children and Adults with Uncomplicated Falciparum Malaria. **Clinical Infectious Diseases**, 2002.
- DHARMA RAO, G. B.; NAGAKALYAN, S.; PRASAD, G. K. Solvent-free synthesis of polyhydroquinoline derivatives employing mesoporous vanadium ion doped titania nanoparticles as a robust heterogeneous catalyst via the Hantzsch reaction. **RSC Advances**, 2017.
- DÖMLING, A.; UGI, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. **Angewandte Chemie**, 2000.
- FILGUEIRAS, C. A. L. A química no Brasil de hoje. **Química Nova**, 1999.
- HANTZSCH, A. Ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 215, n. 1, p. 1–82, 1 jan. 1882.
- JAFFE, B. **Crucibles: The Story of Chemistry from Ancient Alchemy to Nuclear Fission**. New York: Dover publications, 1976.
- JIN, T. S. et al. Solid state synthesis of 5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives without using solvent and catalyst. **Arkivoc**, 2006.
- KALARIA, P. N.; SATASIA, S. P.; RAVAL, D. K. Synthesis, characterization and pharmacological screening of some novel 5-imidazopyrazole incorporated polyhydroquinoline derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2014.
- KUMAR, A. et al. Design and synthesis of 2,4-disubstituted polyhydroquinolines as prospective antihyperglycemic and lipid modulating agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, 2010.
- KUMAR, A.; MAURYA, R. A. Synthesis of polyhydroquinoline derivatives through unsymmetric Hantzsch reaction using organocatalysts. **Tetrahedron**, 2007.
- KUMAR, S. et al. An efficient, catalyst- and solvent-free, four-component, and one-pot synthesis of polyhydroquinolines on grinding. **Tetrahedron**, 2008.
- LENARDÃO, E. J. et al. “Green chemistry” - Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, 2003.
- LOEV, B.; SNADER, K. M. The Hantzsch Reaction. I. Oxidative Dealkylation of Certain Dihydropyridines. **Journal of Organic Chemistry**, 1965.
- MANNICH, C.; KRÖSCHE, W. Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd,

Ammoniak und Antipyrin. **Archiv der Pharmazie**, v. 250, n. 1, p. 647–667, 1 jan. 1912.

MOOSAVI-ZARE, A. R.; GOUDARZIAFSHAR, H.; GHAFFARI, L. Nano-Mn-[4-nitrophenyl-salicylalimine-methyl pyranopyrazole]Cl₂ as a new nanostructured Schiff base complex and catalyst for the synthesis of hexahydroquinolines. **Applied Organometallic Chemistry**, 2017.

PASINSZKI, T. et al. Copper nanoparticles grafted on carbon microspheres as novel heterogeneous catalysts and their application for the reduction of nitrophenol and one-pot multicomponent synthesis of hexahydroquinolines. **New Journal of Chemistry**, 2018.

RANJBAR, S. et al. **5-Oxo-hexahydroquinoline: an attractive scaffold with diverse biological activities** **Molecular Diversity**, 2019.

REN, Z.; CAO, W.; TONG, W. The Knoevenagel condensation reaction of aromatic aldehydes with malononitrile by grinding in the absence of solvents and catalysts. **Synthetic Communications**, 2002.

ROGERIO, KAMILA; VITÓRIO, FELIPE; KUMMERLE, ARTHUR; STEPHAN GRAEBIN, C. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Rev. Virtual Quim**, 2016.

ROTHENBERG, G. et al. Understanding Solid/Solid Organic Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 36, p. 8701–8708, 1 set. 2001.

SARMA, P. **Greener approach for one pot synthesis of quinoline derivatives and some nitrogen containing reaction intermediates**. [s.l.] Tezpur University, 2015.

SHAHRAKI, O. et al. Novel 5-oxo-hexahydroquinoline derivatives: Design, synthesis, in vitro P-glycoprotein-mediated multidrug resistance reversal profile and molecular dynamics simulation study. **Drug Design, Development and Therapy**, 2017.

ŞİMŞEK, R. et al. Synthesis and calcium modulatory activity of 3-alkyloxy-carbonyl-4-(disubstituted)aryl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives. **Archiv der Pharmazie**, 2008.

SOARES, S. et al. Effects of two trypanosomicide drugs, gentian violet and WR6026, on platelet concentrates preservation. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2004.

SONG, S. J.; SHAN, Z. X.; JIN, Y. One-pot synthesis of hexahydroquinolines via Hantzsch four-component reaction catalyzed by a cheap amino alcohol. **Synthetic Communications**, 2010.

STRECKER, A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper; **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 75, n. 1, p. 27–45, 1 jan. 1850.

SUN, J. et al. Direct enantiomeric resolution of seventeen racemic 1,4-dihydropyridine-based hexahydroquinoline derivatives by HPLC. **International Journal of Molecular Sciences**, 2019.

TAJBAKHSH, M. et al. Protic pyridinium ionic liquid as a green and highly efficient catalyst for the synthesis of polyhydroquinoline derivatives via Hantzsch condensation in water. **Journal of Molecular Liquids**, 2013.

TANAKA, K.; KISHIGAMI, S.; TODA, F. Reformatsky and Luche Reaction in the Absence of Solvent. **Journal of Organic Chemistry**, 1991.

TANAKA, K.; TODA, F. Solvent-Free Organic Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 100, n. 3, p. 1025–1074, 1 mar. 2000.

TIETZE, L. F.; BRASCHE, G.; GERICKE, K. M. **Domino Reactions in Organic Synthesis**. [s.l.] Wiley, 2006.

TIETZE, L. F.; HAUNERT, F. Domino Reaction in Organic Synthesis. An Approach to Efficiency, Elegance, Ecological Benefit, Economic Advantage and Preservation of Our Resources in Chemical Transformations. In: **Stimulating Concepts in Chemistry**. [s.l.: s.n.].

TODA, F.; SUZUKI, T.; HIGA, S. Solvent-free Dieckmann condensation reactions of diethyl adipate and pimelate. **Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1**, 1998.

TODA, F.; TAKUMI, H.; YAMAGUCHI, H. ChemInform Abstract: Grignard Reactions in the Solid State. **ChemInform**, 1989.

TODA, F.; TANAKA, K.; HAMAI, K. Aldol condensations in the absence of solvent: Acceleration of the reaction and enhancement of the stereoselectivity. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, 1990.

VANAERSCHOT, M. et al. Hexahydroquinolines are antimalarial candidates with potent blood-stage and transmission-blocking activity. **Nature Microbiology**, 2017.

WÖHLER, F. Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs. **Annalen der Physik**, v. 88, n. 2, p. 253–256, 1 jan. 1828.

WOODWARD, R. B.; SONDHEIMER, F.; TAUB, D. **The total synthesis of cortisone** **Journal of the American Chemical Society**, 1951.

YANG, G.-Z. et al. Design, Synthesis, and Antifungal Evaluation of Novel Quinoline Derivatives Inspired from Natural Quinine Alkaloids. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 18 set. 2019.

YEH, B. J.; LIM, W. A. **Synthetic biology: Lessons from the history of synthetic organic chemistry** **Nature Chemical Biology**, 2007.

ZARGHI, A. et al. Design, synthesis and biological evaluation of 5-Oxo-1,4,5,6,7,8 hexahydroquinoline derivatives as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, 2014.