



ANDRÉ BRAGA ALVINO

**SÍNTESE DE HEXAIDROQUINOLINA:
AVALIAÇÃO DO RENDIMENTO DA REAÇÃO NA
PRESENÇA DE NITRATO DE CÉRIO E AMÔNIO**

LAVRAS – MG

2023

ANDRÉ BRAGA ALVINO

**SÍNTESE DE HEXAIDROQUINOLINA:
AVALIAÇÃO DO RENDIMENTO DA REAÇÃO NA PRESENÇA
DE NITRATO DE CÉRIO E AMÔNIO**

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

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi

Orientador

LAVRAS – MG

2023

ANDRÉ BRAGA ALVINO

**SÍNTESE DE HEXAIDROQUINOLINA:
AVALIAÇÃO DO RENDIMENTO DA REAÇÃO NA PRESENÇA
DE NITRATO DE CÉRIO E AMÔNIO**

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

APROVADO em 11 de dezembro de 2023
Dra. Josefina Aparecida de Souza
Dra. Rita de Cassia Suart
Dr. Sérgio Scherrer Thomasi UFLA

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

LAVRAS – MG

2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar aos meus pais e familiares, por tudo que sempre fizeram por mim e pelo apoio que me deram em meu processo de formação.

Aos meus amigos por tornarem a jornada acadêmica mais leve e agradável e estarem sempre comigo quando eu precisei. Agradeço pelas risadas e pelos bons momentos.

Aos professores do que fizeram parte do meu aprendizado, agradeço pelos ensinamentos que tornaram possíveis a minha caminhada, em especial ao professor Sérgio Scherrer Thomasi que, além de me orientar na execução deste trabalho, serve de grande inspiração para o meu desejo de seguir com a vida acadêmica.

À Universidade Federal de Lavras e ao Departamento de Química pela oportunidade.

Muito obrigado!

RESUMO

As hexaidroquinolinas são compostos orgânicos heterocíclicos que apresentam um anel de diidropiridina fundido com um anel de uma cicloexanona. Essas moléculas apresentam uma variedade de possíveis aplicações farmacológicas, apresentando atividade modeladora dos canais de cálcio do tipo L, anticancerígena, antifúngica, antitubercular, entre outras. Nesse trabalho foi sintetizada a etil-2-metil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina-3-carboxilato por meio da reação de Hantzsch catalisada por nitrato de cério e amônio (CAN). A reação de Hantzsch é um exemplo de uma síntese multicomponente, na qual três ou mais materiais de partida interagem em um único recipiente e o produto formado apresenta a maioria dos átomos provenientes nos reagentes. Foram utilizadas diferentes concentrações do catalisador para verificar sua influência no rendimento da reação e determinar o ponto ideal de catálise do CAN para essa reação, no qual o melhor rendimento foi encontrado com 0,4% de catalisador, aumentando o rendimento em 8,86% com relação à reação não catalisada. A hexaidroquinolina sintetizada foi caracterizada por meio de ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia no infravermelho (FTIR) e calorimetria de varredura diferencial (DSC), por meio dos quais foi possível constatar o sucesso da reação e obtenção do produto desejado.

Palavras chaves: hexaidroquinolinas, catálise, reação de Hantzsch, síntese orgânica, caracterização de compostos orgânicos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura básica de uma hexaidroquinolina

Figura 2: Reação de Hantzsch tradicional

Figura 3: Exemplos de variação da reação de Hantzsch

Figura 4: HHQ com atividade modeladora dos canais de cálcio do tipo L

Figura 5: HHQ com atividade anticancerígena

Figura 6: HHQ com atividade antifúngica

Figura 7: HHQ com atividade antitubercular

Figura 8: HHQ com atividade antibacteriana

Figura 9: HHQ com atividade antioxidante

Figura 10: HHQ com atividade antiinflamatória

Figura 11: HHQ com atividade neuroprotetora

Figura 12: HHQ com atividade antidiabética

Figura 13: Reação de Strecker

Figura 14: Reação de Biginelli

Figura 15: Reação de Mannich

Figura 16: Reação de Passerini

Figura 17: Reação de Ugi

Figura 18: Síntese da etil-2-metil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina-3-carboxilato

Figura 19: Condensação aldólica entre a cicloexano-1,3-diona e o benzaldeído

Figura 20: Formação do 3-iminobutanoato de etila

Figura 21: Adição de Michael entre o 3-iminobutanoate e a chalcona

Figura 22: Equilíbrio imina-enamina

Figura 23: Etapa final do mecanismo de formação da hexaidroquinolina

Figura 24: Balão com os reagentes, solvente e catalisador

Figura 25: Sistema de refluxo

Figura 26: Produto sintetizado impuro

Figura 27: Produto solubilizado em etanol

Figura 28: Cristais de HHQ puros obtidos

Figura 29: Espectro de infravermelho (FTIR) para a molécula de hexaidroquinolina obtida por síntese não catalisada

Figura 30: Espectro de DSC para a molécula de hexaidroquinolina obtida por síntese não catalisada

Figura 31: HHQ semelhantes encontradas na literatura

Figura 32: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) da hexaidroquinolina sintetizada na reação não catalisada. $\text{DMSO-}d_6$.

Figura 33: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) da hexaidroquinolina sintetizada na reação não catalisada. Ampliação da região de 1,0 a 5,0 ppm. $\text{DMSO-}d_6$.

Figura 34: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) da hexaidroquinolina sintetizada na reação não catalisada. Ampliação da região de 6,8 a 9,3 ppm. $\text{DMSO-}d_6$.

Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C da hexaidroquinolina sintetizada na reação não catalisada. $\text{DMSO-}d_6$.

Figura 36: Rendimento da síntese X Quantidade de catalisador

Figura 37: Possível mecanismo de atuação dos íons de Ce^{3+}

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Quantidade de catalisador em cada síntese.

Tabela 2: Rendimento das sínteses realizadas

SUMÁRIO

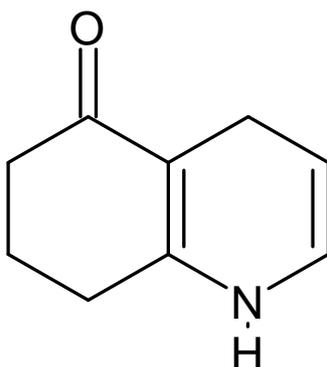
1. Introdução.....	10
2. Objetivos.....	16
3. Referencial teórico	16
3.1. Reações multicomponentes.....	16
3.1.1. Exemplos de reações multicomponentes	17
3.1.2. Reação de Hantzsch.....	18
3.2. Catálise	22
4. Metodologia.....	22
4.1. Parte experimental.....	22
4.2. Caracterização.....	26
5. Resultados e discussão	27
5.1. Espectro de FTIR	27
5.2. Espectro de DSC	28
5.3. Espectro de RMN.....	30
5.4 Sínteses	33
6. Considerações finais.....	36
7. Referências bibliográficas	36

1. Introdução

Os compostos heterocíclicos que apresentam um heteroátomo em sua cadeia carbônica cíclica, geralmente um oxigênio, nitrogênio ou enxofre, são de grande importância dentro da química orgânica, estando presentes em quase um terço das publicações da área. Uma vez que essa ampla classe de compostos apresenta uma variedade de funções bioquímicas, como componentes de ácidos nucleicos, aminoácidos e produtos naturais, a aplicação farmacológica de compostos heterocíclicos é bem vasta, sendo perceptível que grande parte dos compostos com potencial farmacológico apresenta estruturas heterocíclicas em sua composição (KAUR, *et al.*, 2017).

Dentre os diversos sistemas heterocíclicos, encontram-se as hexaidroquinolinas (5-oxo-HHQ) e seus derivados, que consistem em um anel contendo um átomo de nitrogênio com dupla insaturação (diidropiridina) fundido com um anel de ciclohexanona, como mostrado na figura 1 (RANJBAR, *et al.*, 2018).

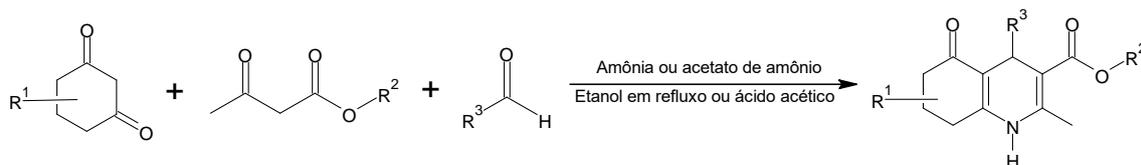
Figura 1: Estrutura básica de uma hexaidroquinolina



Fonte: Do autor

Normalmente a síntese desses compostos é feita por meio de uma reação multicomponente, na qual, em um único frasco, são inseridos três ou mais reagentes, reações essas que são econômicas, eficientes e apresentam um alto índice de formação de ligações (BFI, do inglês bond-formation-index), apresentando um melhor rendimento se comparadas com processos sequenciais para a obtenção de moléculas com estruturas complexas e possível valor econômico agregado (KHAZAEI, *et al.*, 2018). As hexaidroquinolinas são sintetizadas por meio da reação multicomponentes conhecida como reação de Hantzsch, que pode ser vista na figura 2, sendo essa muito utilizada quando se deseja sintetizar diidropiridinas simétricas e assimétricas. Essa reação inclui a ciclocondensação de um aldeído, um β -cetoéster, 1,3-cicloexanodiona e uma fonte de nitrogênio (amônia ou acetato de amônio) em ácido acético ou etanol em refluxo (RANJBAR, *et al.*, 2018).

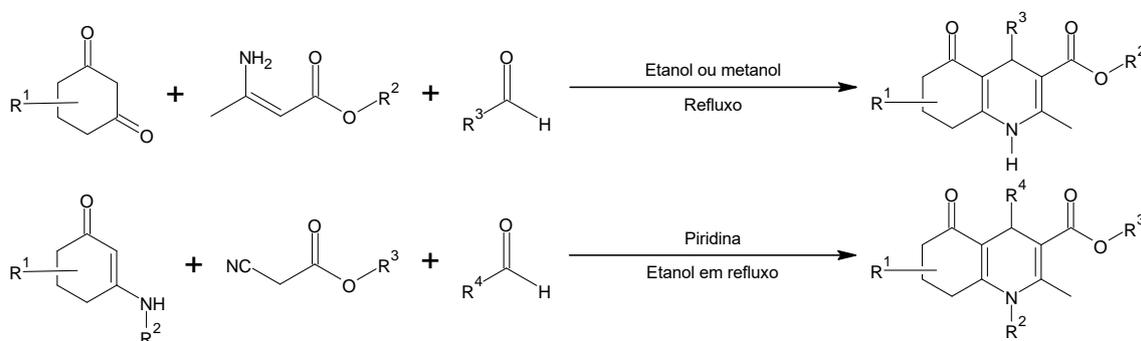
Figura 2: Reação de Hantzsch tradicional



Fonte: do autor

Existem ainda variações do método típico da reação de Hantzsch que já foram aplicados para a obtenção de diversas moléculas biologicamente ativas de HHQs com uma variedade de substituintes em todas as posições (RANJBAR, *et al.*, 2018).

Figura 3: Exemplos de variação da reação de Hantzsch

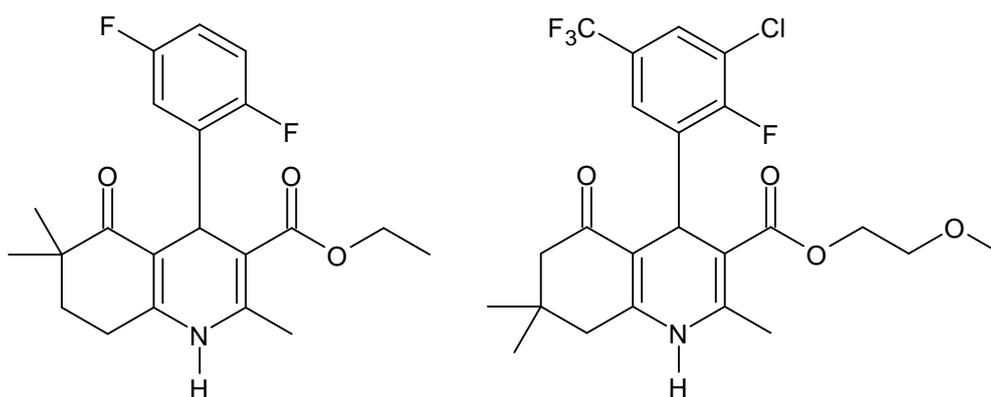


Fonte: do autor

A classe das HHQ possui uma grande variedade de aplicações farmacológicas, tendo em vista que existem moléculas dessa classe que apresentam atividade modeladora dos canais de cálcio do tipo L, que são responsáveis pela regulação das contrações de células musculares, podendo ser utilizadas para o tratamento de doenças cardiovasculares, atividade anticancerígena, antifúngica, antituberculosa, antibacteriana, antioxidante, antiinflamatória, neuroprotetora, anti-diabética, entre outras (RANJBAR, *et al.*, 2018).

Nos trabalhos desenvolvidos por Gupta e Misra (GUPTA, MISRA, 2008) e Bülbül e colaboradores (BÜLBÜL, *et al.* 2009) foram relatadas moléculas da série das HHQ, apresentadas na figura 4, com atividade modeladora dos canais de cálcio do tipo L.

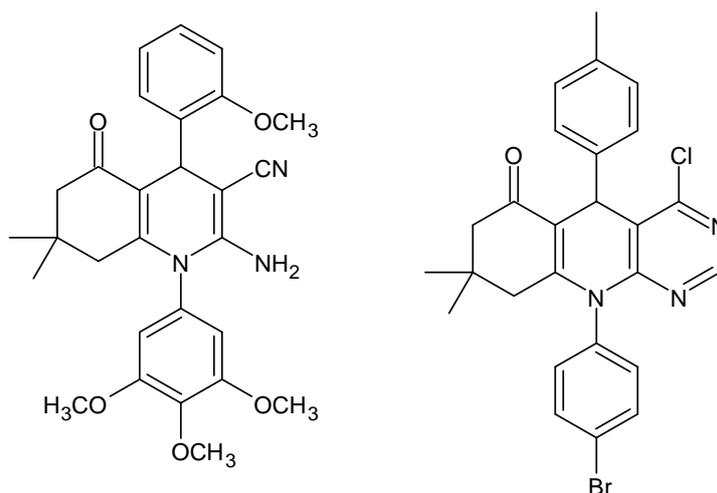
Figura 4: HHQ com atividade modeladora dos canais de cálcio do tipo L



Fonte: do autor

As moléculas apresentadas na figura 5 foram reportadas como tendo atividades anticancerígenas nos trabalhos de Alqasuomi e colaboradores (ALQASOUMI, et al. 2009) e de Ghorab e colaboradores (GHORAB, et al. 2012).

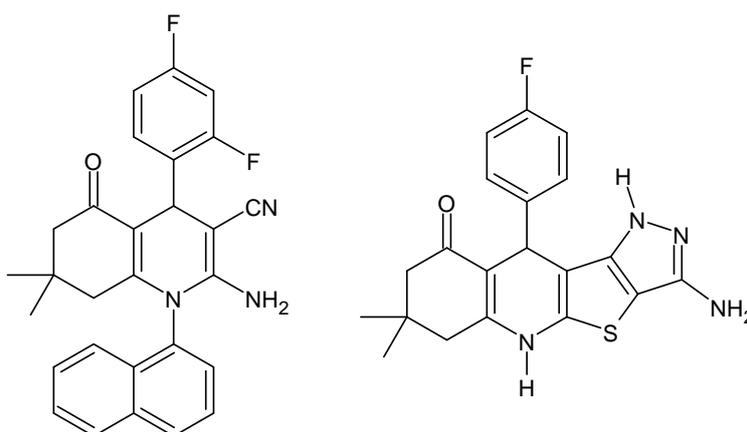
Figura 5: HHQ com atividade anticancerígena



Fonte: do autor

Nos trabalhos realizados por Abdel-Gawad, El-gaby e colaboradores, foram relatadas moléculas com propriedades antifúngicas, como as apresentadas na figura 6. (ABDEL-GAWAD, et al. 2005; EL-GABY, et al. 2006)

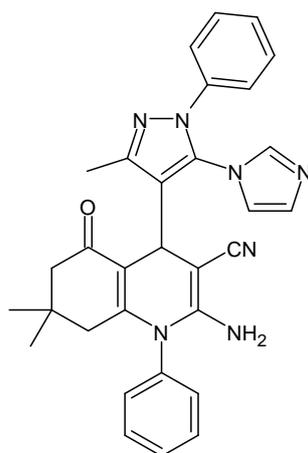
Figura 6: HHQ com atividade antifúngica



Fonte: do autor

Em seu trabalho, Kalaria e colaboradores estudaram as atividades biológicas de diversas moléculas da classe das HHQ, relatando que a molécula mostrada na figura 7 era a que apresentava maior atividade antitubercular (KALARIA, et al. 2014)

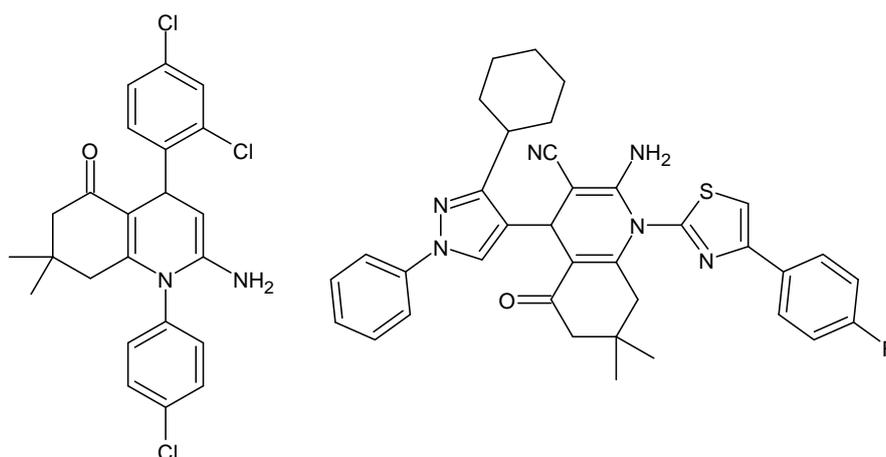
Figura 7: HHQ com atividade antitubercular



Fonte: do autor

As moléculas estudadas por Sabbagh e colaboradores (SABBAGH, et al. 2010) e Thumar e Patel (THUMAR, PATEL. 2010), que estão ilustradas na figura 8, apresentaram eficiente atividade antibacteriana.

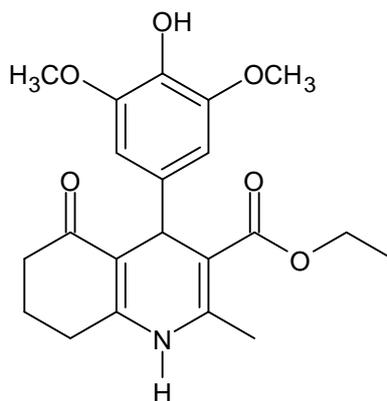
Figura 8: HHQ com atividade antibacteriana



Fonte: do autor

A molécula presente na figura 9, estudada por Aswin e colaboradores (ASWIN, et al. 2012) foi apontada como um dos derivados com ação antioxidante mais potente entre os objetos de estudo de seu trabalho.

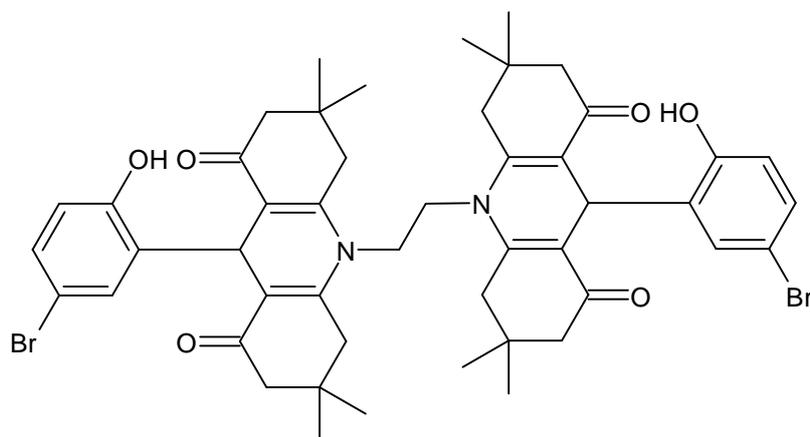
Figura 9: HHQ com atividade antioxidante



Fonte: do autor

A figura 10 apresenta uma das moléculas descritas no trabalho de Abd-Allah e colaboradores (ABD-ALLAH, et al. 2015) como portadora de uma boa atividade antiinflamatória.

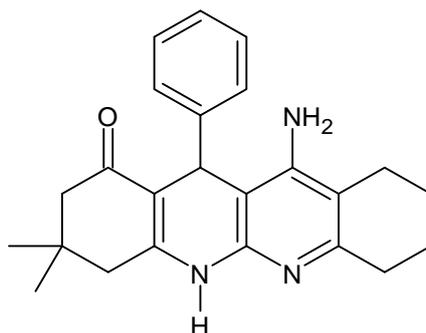
Figura 10: HHQ com atividade antiinflamatória



Fonte: do autor

Em seu trabalho, León e colaboradores (LEÓN, et al. 2008) estudaram híbridos tacrina-HHQ que apresentaram perfil neuroprotetor, como a molécula apresentada na figura 11.

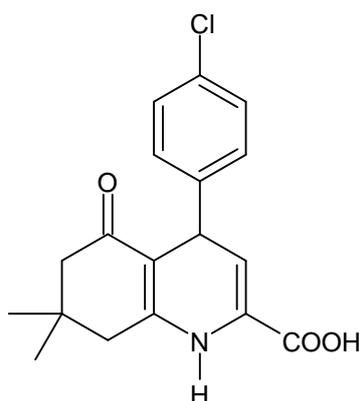
Figura 11: HHQ com atividade neuroprotetora



Fonte: do autor

No trabalho de Kumar e colaboradores (KUMAR, et al. 2010) foram descritas moléculas do grupo das HHQs como capacidade de auxiliar no controle da diabetes, como a molécula ilustrada na figura 12.

Figura 12: HHQ com atividade antidiabética



Fonte: do autor

Atualmente, o uso de catalisadores é amplamente implementado e as sínteses de HHQ não fogem a essa regra. Nesse caso os catalisadores são utilizados buscando reduzir condições extremas durante a síntese, acelerar o tempo necessário de reação, reduzir a quantidade de reagentes orgânicos utilizados e melhorar o rendimento final da reação (KHAZAEI, *et al.*, 2018).

2. Objetivos

Esse trabalho teve como objetivo sintetizar a etil-2-metil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina-3-carboxilato por meio de uma síntese multicomponentes e estudar a ação catalítica do nitrato de cério e amônio ($\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$) no rendimento final do processo, bem como a caracterização do produto obtido através das técnicas de espectroscopia no infravermelho (FTIR), ressonância magnética nuclear (RMN) e calorimetria de varredura diferencial (DSC).

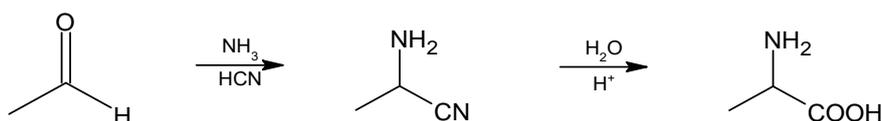
3. Referencial teórico

3.1. Reações multicomponentes

Normalmente, é possível classificar as reações de síntese orgânica em três categorias: reações de um componente, reações de dois componentes e reações multicomponentes. Em uma reação multicomponente, três ou mais materiais de partida estão envolvidos na reação, bem como a maioria dos átomos presentes nos reagentes são encontrados no produto final (KHAZAEI, *et al.*, 2018).

A reação de Strecker, apresentada na figura 13, é o exemplo mais antigo que se tem de reações multicomponentes, sendo um método simples e econômico de sintetizar aminoácidos em escala laboratorial e industrial. Para isso, é produzida uma imina por meio da condensação de uma cetona ou aldeído com a amônia, imina essa que reage com o íon CN^- para gerar α -aminonitrilas que são hidrolisadas para se obter um α -aminoácido. (CAI, XIE, 2014).

Figura 13: Reação de Strecker



Fonte: do autor

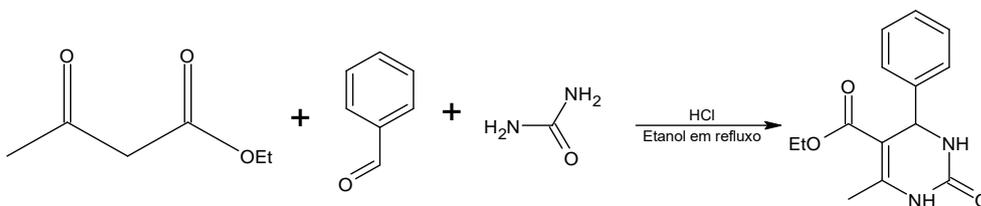
A partir de 1882, em função das vantagens metodológicas e do melhor rendimento comparado com sínteses lineares que tinham como objetivo os mesmos produtos, as sínteses multicomponentes ganharam espaço na pesquisa de compostos bioativos (SANTOS, *et al.*, 2020). Além disso, com as descobertas envolvendo as aplicações dos produtos obtidos por sínteses desse tipo, o interesse comercial também aumenta, tornando propícia a expansão dos estudos na área (ROGÉRIO *et al.*, 2016).

3.1.1. Exemplos de reações multicomponentes

Além da já mencionada reação de Strecker, muitas reações multicomponentes foram descobertas com o passar dos anos, como as reações de Biginelli, Mannich, Passerini, Ugi e Hantzsch.

A reação de Biginelli (figura 14), trata-se de uma reação tricomponente envolvendo o acetoacetato de etila, o benzaldeído e a uréia, utilizando o etanol em refluxo como solvente e o HCl como catalisador, obtendo como produto uma 3,4-diidropirimidin-2-ona (HERAVI; ZADSIRJAN, 2020).

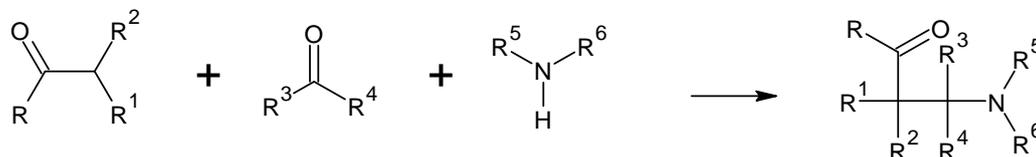
Figura 14: Reação de Biginelli



Fonte: adaptado de Rogério *et al.* (2016)

Na reação de Mannich (figura 15), são utilizados um aldeído ou uma cetona juntamente de uma amina primária, secundária ou amônia e um aldeído não enolizável, sendo obtida como produto final uma amina alquilada (PAUL et al., 2017).

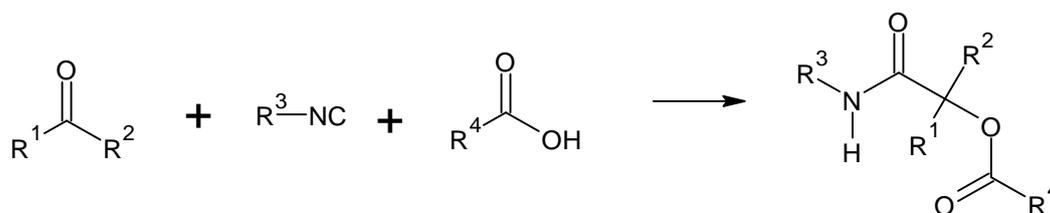
Figura 15: Reação de Mannich



Fonte: adaptado de Rogério et al. (2016)

Já a reação de Passerini (figura 16), utiliza um ácido carboxílico, um aldeído ou uma cetona e uma isonitrila, o que leva a formação de uma α -aciloxicarboxiamida como produto (KUMAR et al., 2023).

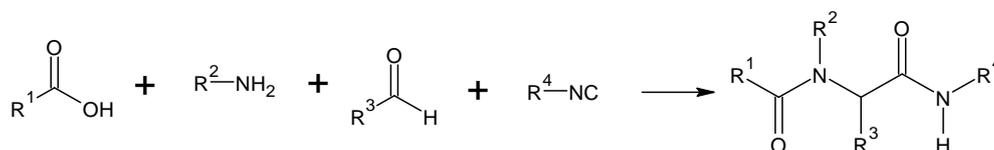
Figura 16: Reação de Passerini



Fonte: adaptado de Rogério et al. (2016)

A reação de Ugi (figura 17), por sua vez, trata-se de uma condensação de quatro reagentes: um ácido carboxílico, uma amina, um aldeído e uma isonitrila, sendo esse um método bastante eficiente na síntese de derivados da α -aminoacilamida (XIAO et al., 2023).

Figura 17: Reação de Ugi



Fonte: adaptado de Rogério et al. (2016)

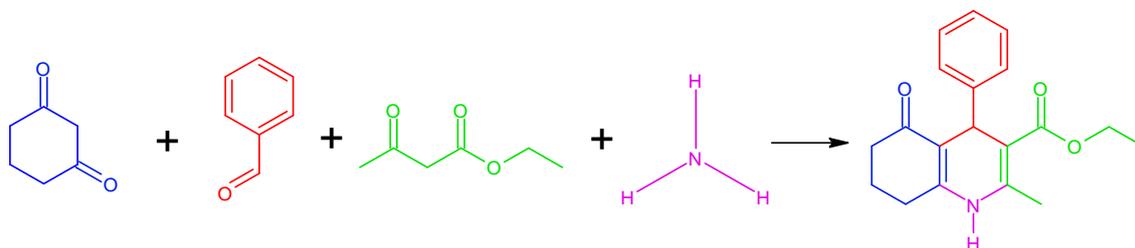
3.1.2. Reação de Hantzsch

A reação de Hantzsch foi descoberta em 1882 e consiste em uma reação envolvendo quatro componentes, dois equivalentes estequiométricos de β -cetoésteres, um aldeído e uma amônia para preparar uma 1,4-diidropiridina. No lugar de β -

cetoésteres é possível utilizar alguns de seus equivalentes ou derivados como a dimedona, uma dicetona ou o acetoacetato de etila, podendo-se usar dois equivalentes estequiométricos de um único composto, para obter uma 1,4-diidropirina simétrica, ou um equivalente estequiométrico de dois reagentes diferentes quando se deseja um anel assimétrico. Como fonte de amônia, os compostos mais comumente utilizados são o acetato de amônio, hidróxido de amônio ou bicarbonato de amônio. Quanto ao aldeído utilizado, os aromáticos ou alifáticos são excelentes para a reação (LIU, *et al.*, 2021).

Assim, visando sintetizar a etil-2-metil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina-3-carboxilato, faz-se necessária a utilização da cicloexano-1,3-diona, do acetoacetato de etila, do benzaldeído e de uma fonte de amônia.

Figura 18: Síntese da etil-2-metil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina-3-carboxilato

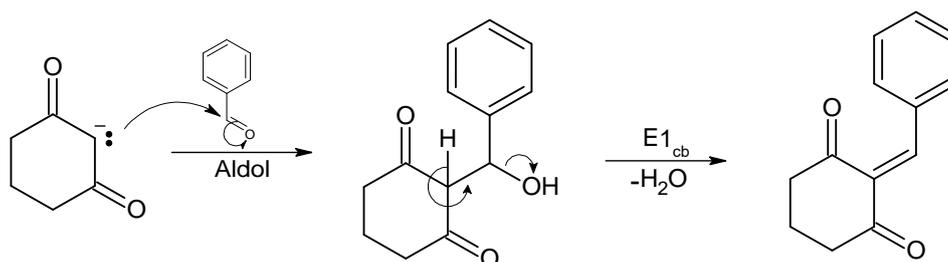


Fonte: do autor

Embora existam diversos mecanismos propostos para a síntese do produto final, o mais aceito é o que passa pela formação de uma imina e uma chalcona (KATRITZKY; OSTERCAMP; YOUSAF, 1986, 1987).

A reação se inicia quando um dos hidrogênios do carbono α da cicloexano-1,3-diona é removido por uma base formando um carbânion. Esse composto é estável devido a possibilidade dos elétrons livres do carbono α entrarem em ressonância com as carbonilas. Esses elétrons disponíveis atacam então o carbono da carbonila presente no benzaldeído devido à carga positiva presente no mesmo devido ao efeito indutivo exercido pelo oxigênio. Com o ataque nucleofílico, a ligação π da carbonila é quebrada, resultando em uma carga negativa no oxigênio, carga essa que captura um hidrogênio do meio reacional resultando na formação de um álcool secundário. O composto formado ainda possui um hidrogênio α que pode ser removido por uma base presente no meio reacional, assim, os elétrons dessa ligação passam a formar uma nova ligação π entre os carbonos, expulsando o grupo OH^- que, embora não seja um bom grupo abandonador, a estabilidade da chalcona formada justifica a saída do mesmo (KATRITZKY; OSTERCAMP; YOUSAF, 1986, 1987).

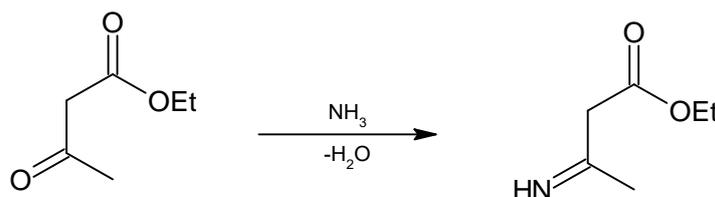
Figura 19: Condensação aldólica entre a cicloexano-1,3-diona e o benzaldeído



Fonte: do autor

Enquanto isso, o acetoacetato de etila reage com a amônia para que ocorra a formação de uma imina. Essa etapa começa pela protonação da carbonila aumentando o efeito indutivo do oxigênio, possibilitando o ataque dos pares de elétrons livres presentes na amônia no carbono, formando um aminoálcool. O nitrogênio forma então uma ligação dupla C=N, expulsando o grupo OH na forma de água, formando um 3-iminobutanoato de etila (KATRITZKY; OSTERCAMP; YOUSAF, 1986, 1987).

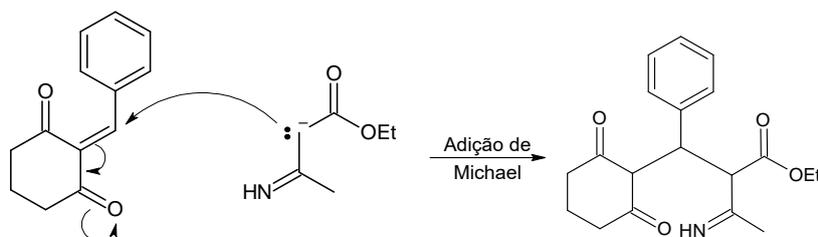
Figura 20: Formação do 3-iminobutanoato de etila



Fonte: do autor

Um carbânion pode ser formado a partir do 3-iminobutanoato de etila, que reage por meio de uma adição de Michael com a chalcona previamente formada. Após o ataque, o oxigênio da cicloexano-1,3-diona adquire uma carga negativa que é estabilizada pela captura de um hidrogênio do meio reacional. No entanto, esse composto passa por uma tautomerização, restabelecendo a carbonila e passando a carga negativa para um carbono vizinho, que captura um hidrogênio, estabilizando a molécula (MARSÍ; TORRE, 1964; MEYERS; SIRCAR; SINGH, 1967).

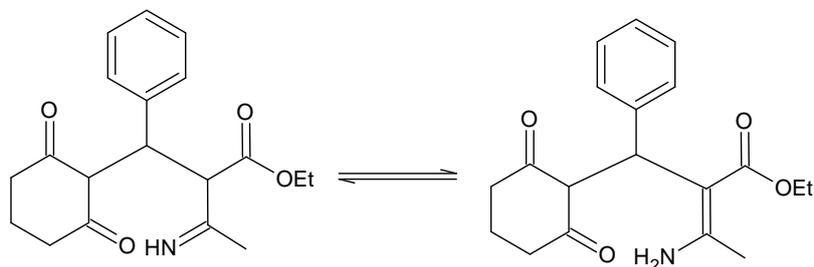
Figura 21: Adição de Michael entre o 3-iminobutanoate e a chalcona



Fonte: do autor

A imina formada pode se tautomerizar formando um equilíbrio com uma enamina.

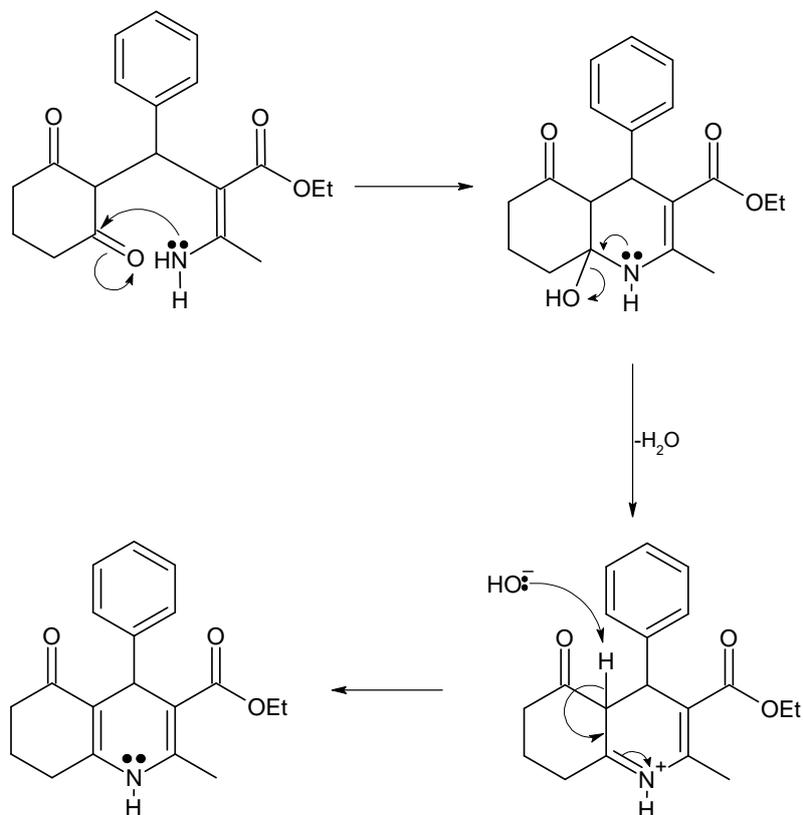
Figura 22: Equilíbrio imina-enamina



Fonte: do autor

Devido a sua proximidade, os elétrons livres do nitrogênio podem atacar a carbonila, rompendo sua ligação π , posicionando uma carga negativa no oxigênio que captura um dos hidrogênios ligados ao nitrogênio, formando um grupo OH. O par de elétrons livres sobre o nitrogênio forma então uma ligação dupla que expulsa o grupo OH formada, resultando em uma carga positiva sobre o nitrogênio, que é estabilizada pela remoção de um hidrogênio α e formação de uma dupla ligação no anel (LI, 2005).

Figura 23: Etapa final do mecanismo de formação da hexaidroquinolina



Fonte: do autor

3.2. Catálise

Um catalisador é um componente que influencia positivamente as taxas de reação química sem modificar a energia de Gibbs padrão da reação (IUPAC, 2009).

O processo de catálise pode ser dividido em dois tipos:

Na catálise heterogênea, o catalisador e os reagentes se encontram em fases diferentes. Um exemplo é o processo de contato para a produção de ácido sulfúrico, na qual o dióxido de enxofre e o oxigênio entram em contato com vanádio sólido, que catalisa a formação de trióxido de enxofre (SMITH; NOTHEISZ, 1999).

Já na catálise homogênea, o catalisador se encontra junto dos reagentes em uma única fase. A hidrólise de ésteres envolvendo catalisadores ácido-base e a produção de polietileno com o uso de catalisadores organometálicos são exemplos de processos que acontecem por meio de catálise homogênea (SMITH; NOTHEISZ, 1999).

O nitrato de cério e amônio ($Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$), também conhecido como nitrato cérico amoniacal (CAN), é amplamente utilizado na síntese orgânica como catalisador para obtenção de diversos produtos (MEHDI, ZAHRA, 2020).

Os íons metálicos de cério presentes na solução se coordenarão as carbonilas dos reagentes, resultando em um aumento do efeito indutivo exercido pelo oxigênio, o que faz com que os elétrons das ligações próximas a ele se desloquem com maior intensidade em sua direção, o que contribui para retirada dos hidrogênios ligados aos carbonos α , facilitando a formação de carbânions, bem como deixar a carga formal positiva dos carbonos das carbonilas ainda mais intensas, facilitando ataques nucleofílicos, o que acelera diversas etapas do processo de síntese. No entanto, o excesso de íons metálicos na solução pode acarretar na coordenação dos mesmos com os carbânions formados, por tanto, é necessário conhecer o ponto máximo de catálise, ponto esse onde será obtido o melhor efeito possível do catalisador.

4. Metodologia

4.1. Parte experimental

Todas as sínteses foram realizadas no laboratório de bioquímica do departamento de química (DQI) da Universidade Federal de Lavras (UFLA). Abaixo, estão listados os reagentes e solventes que foram utilizados nas sínteses:

- Benzaldeído
- Cicloexano-1,3-diona
- Acetoacetato de etila

- Acetato de amônio
- Nitrato de cério e amônio
- Etanol

A instrumentação utilizada na execução das sínteses está listada abaixo:

- Agitador magnético
- Balança analítica
- Balão de fundo redondo de 50mL
- Béquer de 50mL
- Bomba de vácuo
- Chapa aquecedora com agitação magnética
- Condensador de bolas
- Dessecador
- Erlenmeyer de 125mL
- Funil de Buchner
- Kitassato
- Micropipeta
- Papel de filtro
- Proveta de 10mL

Para a realização da síntese, foi misturado no balão de fundo redondo de 50mL, visto na figura 24, o benzaldeído (2mmol), a ciclohexano-1,3-diona (2mmol), o acetoacetato de etila (2mmol) e o acetato de amônio (3mmol) em 5mL de etanol, junto da quantidade desejada do catalisador (descritas na tabela 1).

Tabela 1: Quantidade de catalisador em cada síntese.

Reação	Quantidade de catalisador (%)
1	0
2	0,2
3	0,3
4	0,4
5	0,5
6	0,6
7	0,8
8	1

Figura 24: Balão com os reagentes, solvente e catalisador



Fonte: do autor

Agitou-se bem para misturar todos os componentes e o sistema foi deixado em refluxo, conforme visto na figura 25, por 90 minutos.

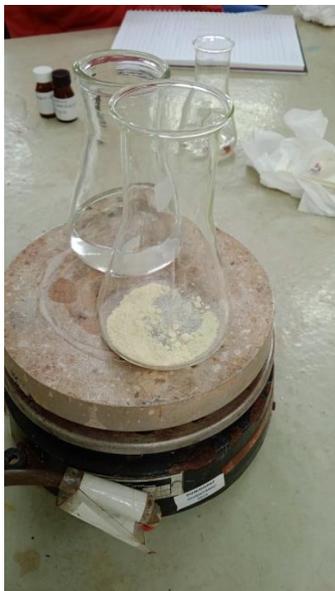
Figura 25: Sistema de refluxo



Fonte: do autor

Após o término do processo, o sistema foi deixado em repouso em baixa temperatura por um período de 24 horas. Os cristais obtidos foram filtrados e lavados com água destilada e deixados no dessecador por mais 24 horas.

Figura 26: Produto sintetizado impuro



Fonte: do autor

Após a secagem, o produto foi então recristalizado com etanol em ebulição e deixado em repouso por 24 horas sob resfriamento.

Figura 27: Produto solubilizado em etanol



Fonte: do autor

Os cristais purificados foram novamente filtrados, lavados com água destilada, deixados no dessecador por 24 horas e foi então pesado para calcular o rendimento do processo.

Figura 28: Cristais de HHQ puros obtidos



Fonte: do autor

4.2. Caracterização

Para a caracterização, a amostra obtida na reação não catalisada foi enviada ao Centro de Análise e Prospecção Química (CAPQ) do Departamento de Química da Universidade Federal de Lavras para a obtenção dos espectros de FTIR e DSC do composto obtido.

O equipamento utilizado para o DSC é constituído por um forno, o suporte de amostra e um sensor de temperatura e programador de temperatura do forno (DSC-60A– nº série: C30754500030), sistema registrador (TA-60WS – nº série: C30704500986LP) e controlador de fluxo e atmosfera do forno (FC-60A – nº série: C30544500952). Foram utilizadas 5mg de amostra.

Para a espectroscopia no infravermelho, foi empregado um espectrômetro FT-IR Varian 600-IR com transformada de Fourier (FTIR), com acessório GladiATR da Pike Technologies acoplado para medidas por reflectância total atenuada (ATR) a 45° com cristal de seleneto de zinco. A faixa espectral analisada foi de 400 a 4000 cm^{-1} , a resolução de 4 cm^{-1} e 32 varreduras.

A caracterização por espectroscopia de RMN foi realizada em um equipamento Bruker Avance III – 14,1 Tesla (600,23 MHz para frequência do hidrogênio) com

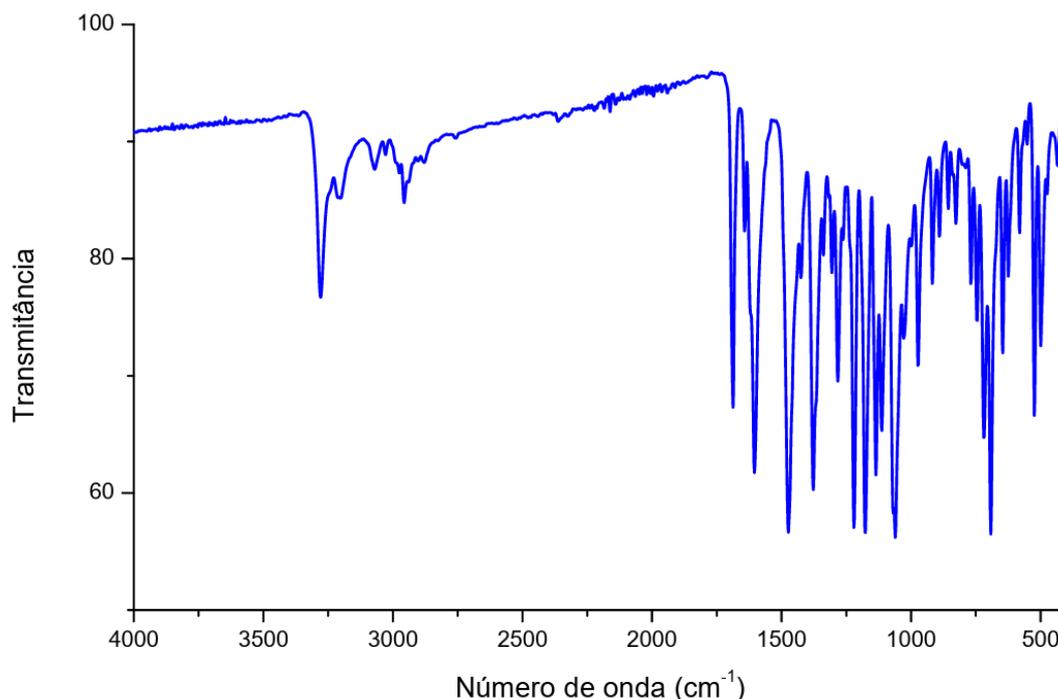
magneto blindado (Ultrashield Plus®) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Foram obtidos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C utilizando DMSO deuterado como solvente.

5. Resultados e discussão

5.1. Espectro de FTIR

O espectro de infravermelho (IV) pode ser visualizado na figura 29. Nesse espectro foram observadas bandas características compatíveis com a estrutura do composto obtido na síntese. Podem ser visualizadas as bandas de estiramento N-H, relativa à amina secundária, em 3275 cm^{-1} , a de estiramento $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$ em 3068 cm^{-1} , devido às ligações C-H do anel aromático presente no composto ea de estiramento de $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$ em 2954 , confirmando a presença de grupamentos alquílicos saturados. É possível observar ainda a banda de estiramento de C=O de éster em 1613 cm^{-1} , já que esta é uma carbonila com ligação mais fraca devido à ressonância, estiramento de C=O de cetona em 1691 cm^{-1} , estiramento da ligação C=C aromática em 1480 cm^{-1} e bandas de estiramento assimétrico das ligações C-O-C (éster) em 1227 e 1068 cm^{-1}

Figura 29: Espectro de infravermelho (FTIR) para a molécula de hexaidroquinolina obtida por síntese não catalisada



Fonte: do autor

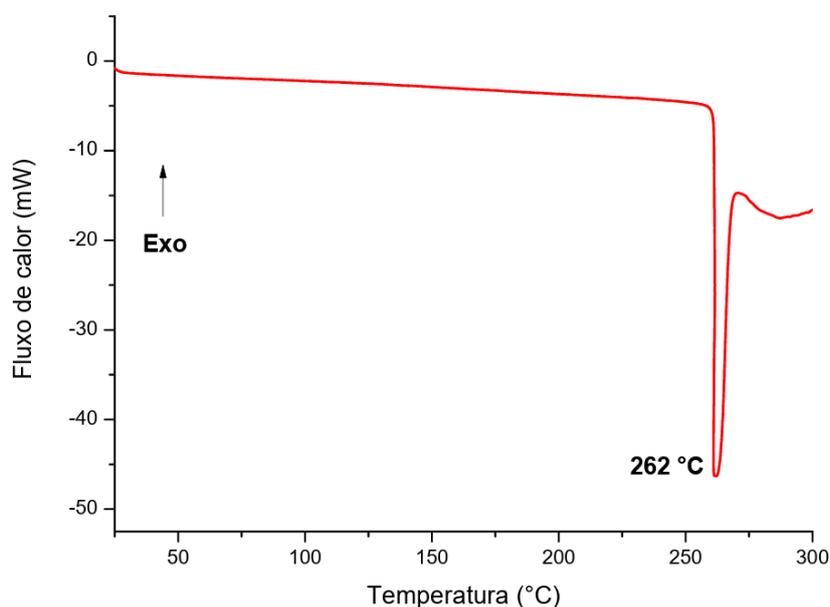
Comparando com o espectro obtido para uma hexaidroquinolina por Yidirim e colaboradores (YIDIRIM, et al, 2020), são perceptíveis valores de picos muito semelhantes com os obtidos nesse trabalho. No trabalho de Yidirim e colaboradores foi apresentado um pico em 3282 cm^{-1} referente ao estiramento de uma ligação N-H, um sinal em 3077 cm^{-1} atribuído ao estiramento das ligações entre $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ e um sinal em 2977 cm^{-1} representando ligações $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$. Foram relatados também dois sinais de carbonilas, um em 1694 cm^{-1} referente ao éster e um em 1646 cm^{-1} referente à cetona. Quanto às ligações C-O referentes ao éster, o trabalho de Yidirim e colaboradores apresenta um único sinal em 1189 cm^{-1} ao invés de dois, como o observado no espectro desse trabalho, diferença essa que pode ser causada pelas diferenças estruturais das moléculas estudadas, sendo que o grupo ligado ao éster neste trabalho é um grupo etil enquanto que no trabalho de Yidirim trata-se de um grupo benzil.

No espectro obtido por Ghiassi e colaboradores (GHIASSI, et al, 2019) são relatados sinais em 3266 cm^{-1} (estiramento N-H), 3081 cm^{-1} (estiramento $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2951 cm^{-1} (estiramento $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), dois sinais de carbonilas (C=O) em 1633 cm^{-1} e 1610 cm^{-1} e um sinal em 1491 referente ao estiramento de ligações C=C. Nesse espectro não são apresentados sinal de C-O devido ao fato de Ghiassi e colaboradores terem trabalhado com uma molécula que apresentava uma carboxamida na posição 3 da hexaidroquinolina em oposição ao carboxilato presente na molécula estudada nesse trabalho.

5.2. Espectro de DSC

Através do espectro obtido por DSC, que pode ser visto na figura 30, é possível determinar duas informações. A primeira é o ponto de fusão do material sintetizado, que foi de 262°C . A segunda informação é acerca da pureza do material, tendo em vista o fato de o pico identificado ser bastante estreito, pode-se dizer que o material apresenta nenhuma ou pouca contaminação.

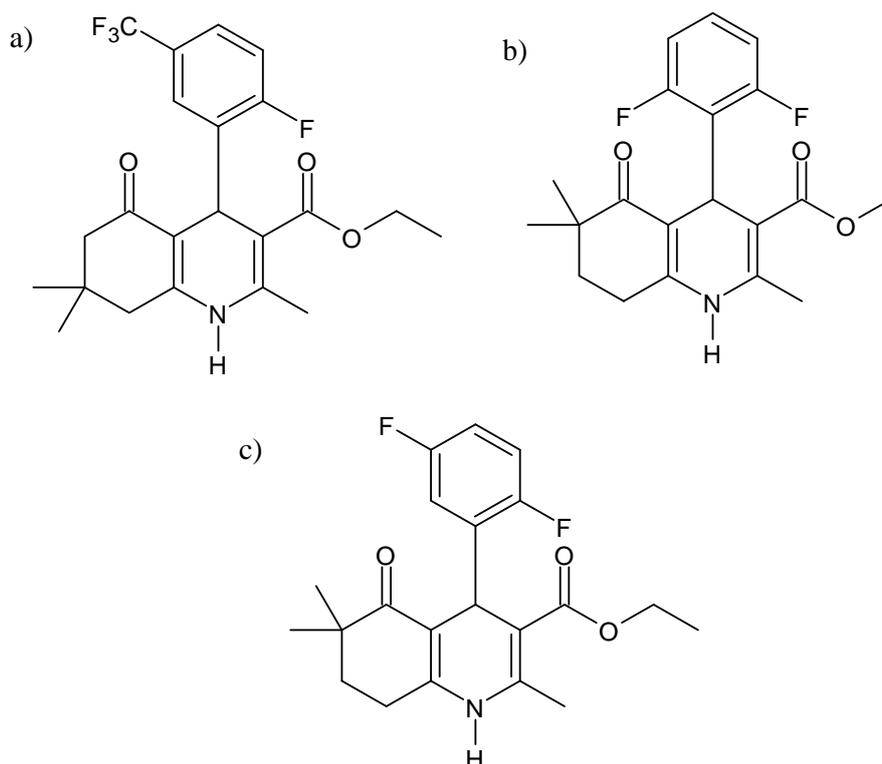
Figura 30: Espectro de DSC para a molécula de hexaidroquinolina obtida por síntese não catalisada



Fonte: do autor

Comparando a temperatura encontrada com os pontos de fusão descritos na literatura para compostos semelhantes, Çetin e colaboradores encontraram um ponto de fusão em 268-270°C para a etil-2,6,6-trimetil-4-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina-3-carboxilato (ÇETIN, et al, 2022), enquanto que Gupta e Misra encontraram o ponto de fusão da metil-2,6,6-trimetil-5-oxo-4-(2,6-difluorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina-3-carboxilato em 270°C e da etil-2,6,6-trimetil-5-oxo-4-(2,5-difluorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina-3-carboxilato em 240°C (GUPTA, MISRA, 2008). Isso reforça a obtenção do composto desejado, tendo em vista a proximidade do ponto de fusão encontrado com o de moléculas que apresentam estrutura semelhante.

Figura 31: HHQ semelhantes encontradas na literatura



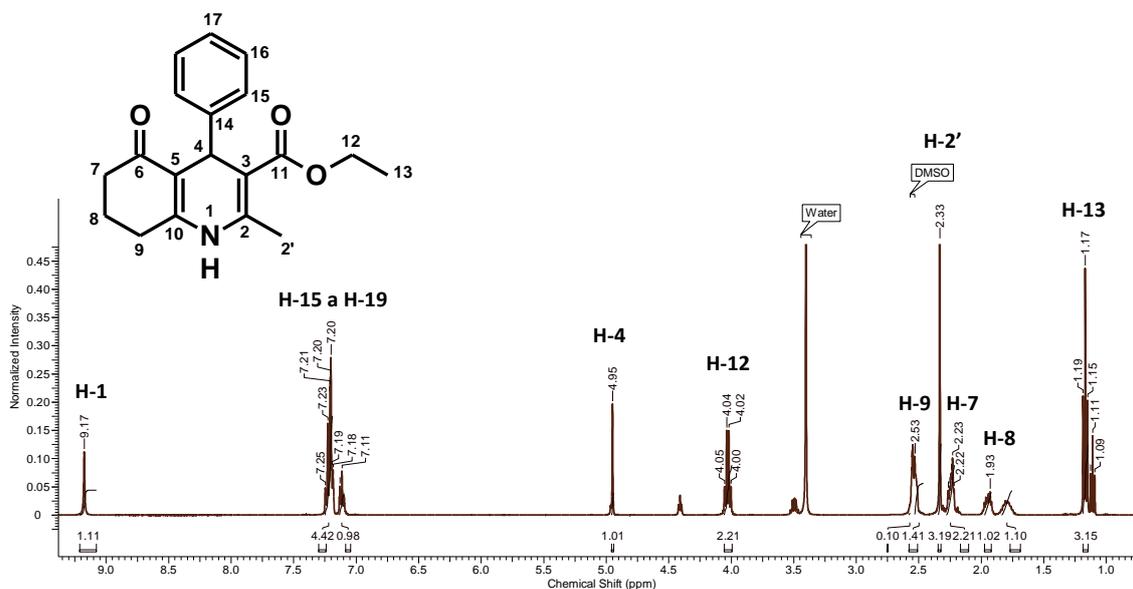
a)etil-2,6,6-trimetil-4-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina-3-carboxilato; b)metil-2,6,6-trimetil-5-oxo-4-(2,6-diflourofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina-3-carboxilato; c) etil-2,6,6-trimetil-5-oxo-4-(2,5-diflourofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina-3-carboxilato

Fonte: do autor

5.3. Espectro de RMN

A análise do espectro de RMN de ^1H (FIGURA 32) deixa evidente, na região alifática, um quarteto em δ_{H} 4,04 ppm (H12, 2H, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$ Hz) e um triplete em δ_{H} 1,17 ppm (H13, 3H, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0$ Hz) com a mesma constante de acoplamento confirmando a presença de um grupo etila, neste caso, relativo à cadeia lateral do éster presente na estrutura. Na região menos desblindada do espectro, é possível visualizar um singleto em 4,95 ppm (H4, 1H, s), que integra para apenas um átomo de hidrogênio, que é compatível com o deslocamento químico do hidrogênio ligado ao carbono 4 do sistema 1,4-diidropiridínico. A presença desse sinal é extremamente importante, pois indica que o sistema cíclico contendo o átomo de nitrogênio não está oxidado até sua forma aromática, e sim preservado na forma 1,4-diidropiridina. Já na região de olefínicos e aromáticos, percebe-se a presença de multipletos que integram para cinco átomos de hidrogênio, indicando um anel aromático monossustituído (H15, H16, H17, H18, H19, 5H, m). Essas informações podem ser vistas na FIGURA 32.

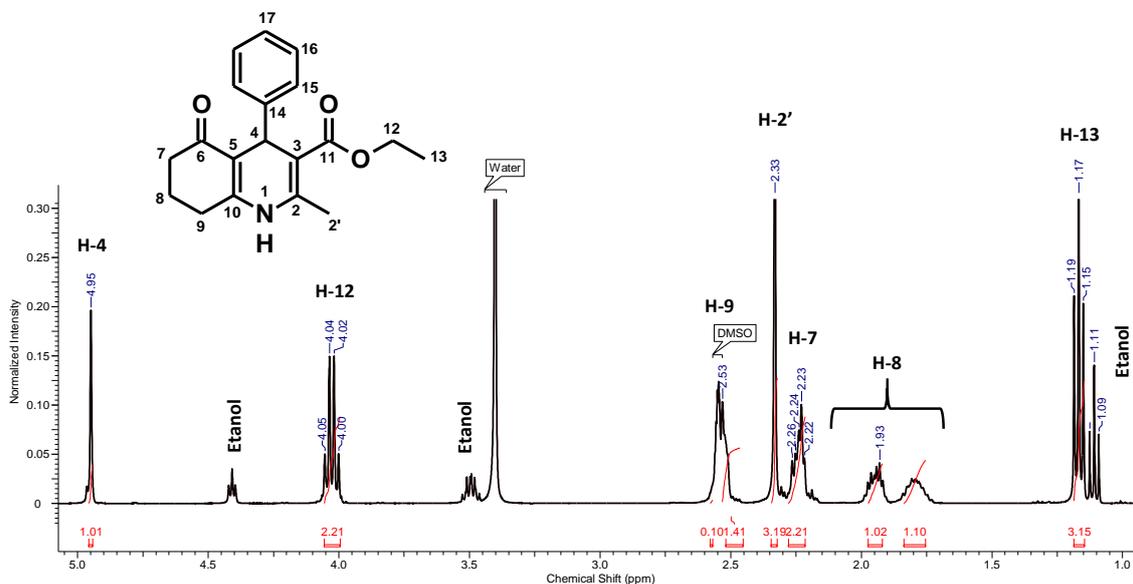
Figura 32: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) da hexaidroquinolina sintetizada na reação não catalisada. $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: do autor

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 $-\text{CH}_2-$ 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. Para uma visualização melhor dessas informações, a FIGURA 33 mostra a ampliação da região de 1,0 a 5,0 ppm do espectro. É possível perceber também a presença de etanol na amostra, provavelmente vinda do processo de recristalização do composto final.

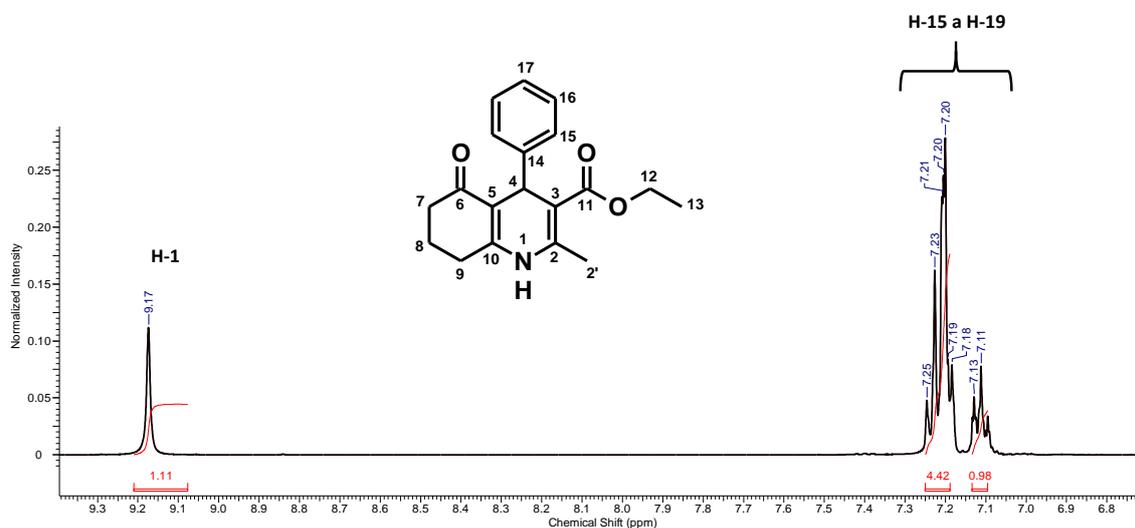
Figura 33: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) da hexaidroquinolina sintetizada na reação não catalisada. Ampliação da região de 1,0 a 5,0 ppm. $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: do autor

Verifica-se ainda a presença de um singlete em $\delta_{\text{H}} 9,17 \text{ ppm}$ (H1, 1H, s), integrando para 1 átomo de hidrogênio, relativo ao hidrogênio conectado diretamente ao átomo de nitrogênio presente na estrutura. A multiplicidade dos sinais relativos aos hidrogênios H15, H16, H17, H18 e H19 não pôde ser determinada, pois tratam-se de sinais de segunda ordem. Dessa forma, a única maneira de determinar a presença desses cinco átomos de hidrogênio no anel aromático foi através da integração dos sinais bem como seus respectivos deslocamentos químicos, que são compatíveis com o valor esperado para hidrogênios que sofrem anisotropia magnética de anéis benzênicos. A FIGURA 34 mostra a ampliação da região de olefínicos e aromáticos do espectro.

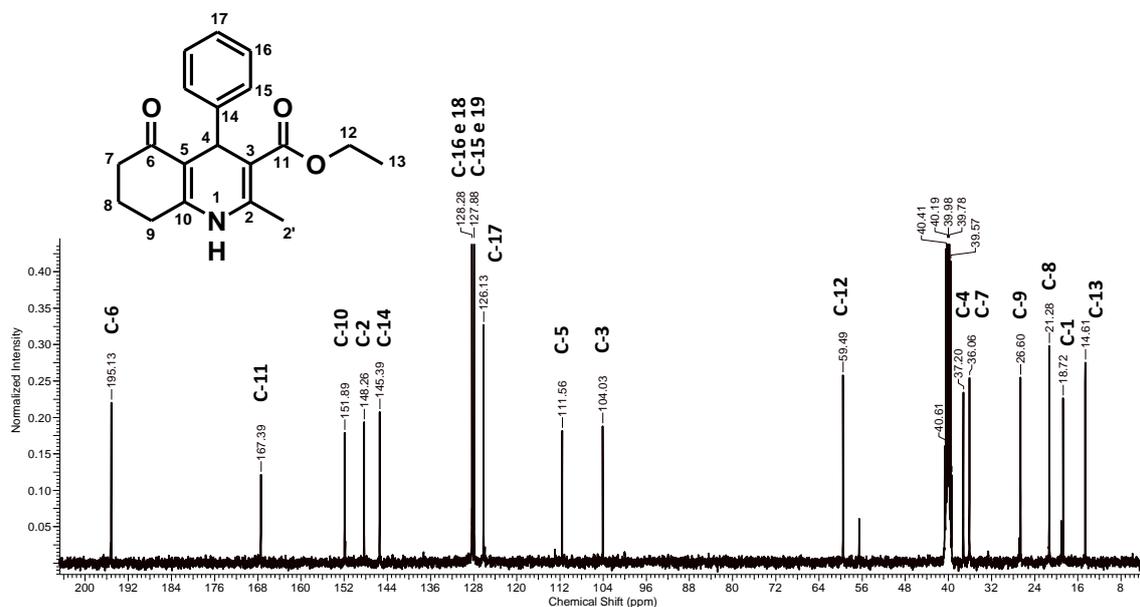
Figura 34: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) da hexaidroquinolina sintetizada na reação não catalisada. Ampliação da região de 6,8 a 9,3 ppm. $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: do autor

O espectro de RMN de ^{13}C evidenciou a presença de 19 átomos de carbono, sendo 12 átomos com hibridização 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. A carbonila de éster é mais blindada devido à ressonância com o átomo de oxigênio acoplado à carbonila, o que não ocorre com a carbonila de cetona, que acaba apenas experimentando apenas o efeito indutivo retirador de elétrons do seu átomo de oxigênio. 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 35.

Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C da hexaidroquinolina sintetizada na reação não catalisada. $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: do autor

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.

Através dos espectros estudados fica evidente o sucesso da síntese, tendo a hexaidroquinolina desejada como produto.

5.4 Sínteses

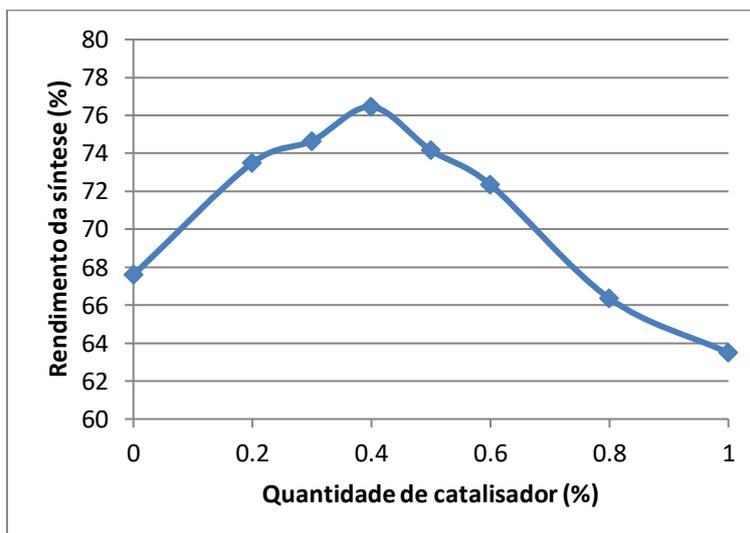
As sínteses foram realizadas de acordo com a metodologia apresentada anteriormente e em todas foi obtido um sólido branco após o processo de recristalização e repouso. As reações apresentaram diferentes rendimentos como observado na tabela 2.

Tabela 2: Rendimento das sínteses realizadas

Reação	Catalisador (%)	Produto obtido (g)	Rendimento (%)
1	0	0,412	67,59
2	0,2	0,448	73,50
3	0,3	0,455	74,65
4	0,4	0,466	76,45
5	0,5	0,452	74,16
6	0,6	0,441	72,35
7	0,8	0,404	66,36
8	1	0,387	63,49

Já a figura 36 apresenta o gráfico obtido a partir dos rendimentos das sínteses com relação à porcentagem de catalisador utilizada. É possível observar a formação de uma curva com ponto máximo em 0,4% de CAN.

Figura 36: Rendimento da síntese X Quantidade de catalisador



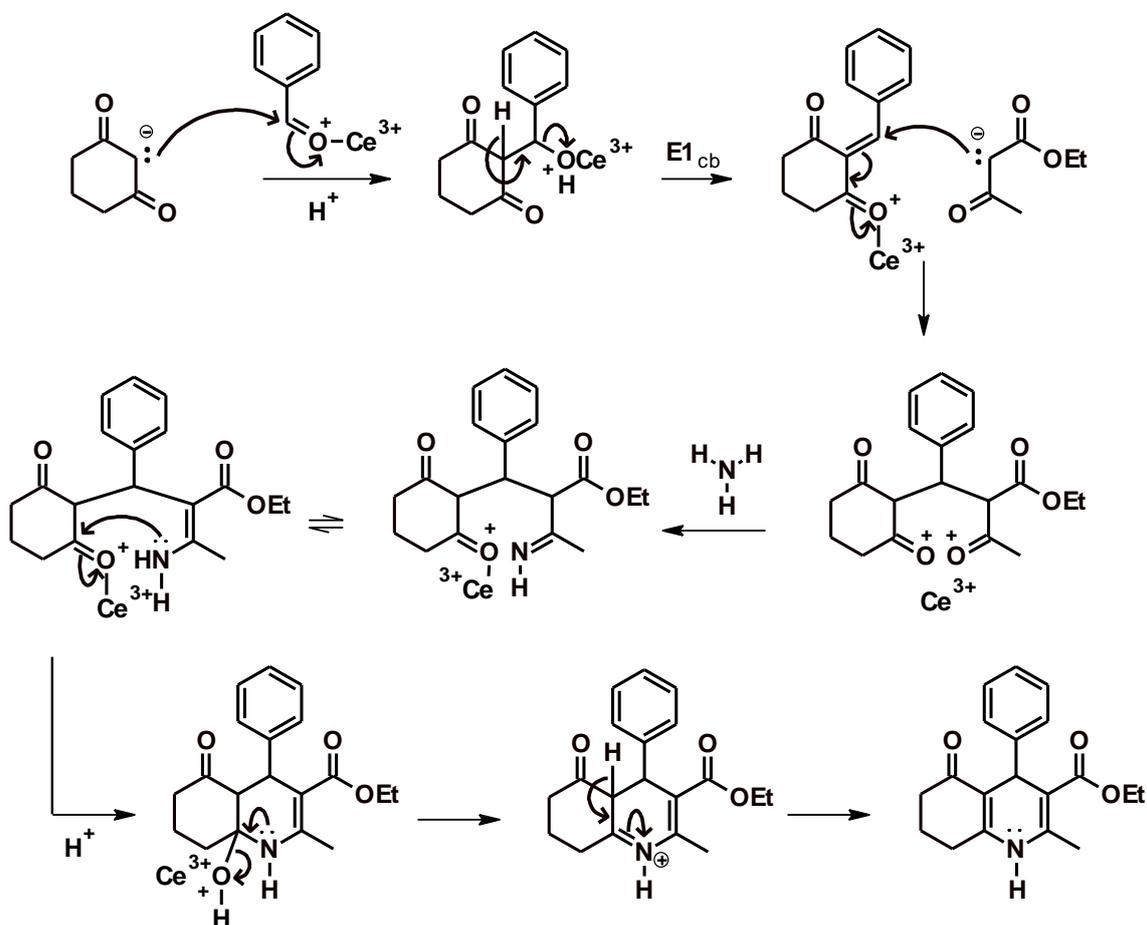
Fonte: do autor

Com os resultados obtidos é possível estimar que o máximo de catálise utilizando o nitrato de cério e amônio acontece na presença de 0,4% de catalisador, no qual ocorreu um aumento de 8,86% no rendimento quando comparado com a reação não catalisada.

Em contra partida, é perceptível que houve uma queda acentuada no rendimento da síntese quando foi utilizado 1% de nitrato de cério e amônio. Isso se deve ao fato de que com o aumento excessivo de metais no meio reacional, nesse caso os íons de Ce^{3+} , o catalisador passa a não somente a interagir com as carbonilas presentes nos reagentes, mas também se coordena com os carbânions formados e aos nucleófilos nitrogenados, reduzindo o número de moléculas disponíveis para reagir e passando a atuar como um veneno, causando rendimentos inferiores aos obtidos na ausência do mesmo. Na

FIGURA 37 vemos uma possível proposta de mecanismo de como os íons de Ce^{3+} poderiam estar catalisando a síntese da substância estudada neste trabalho.

Figura 37: Possível mecanismo de atuação dos íons de Ce^{3+}



Fonte: do autor

Percebe-se ainda que a atividade catalítica máxima do nitrato de cério e amônio para essa reação acontece com quantidades muito baixas do catalisador, mas perda da atividade também ocorre rapidamente.

Embora seja perceptível um aumento no rendimento da reação através do uso do CAN, a variação observada foi muito baixa. Para que um rendimento maior fosse observado seria necessário realizar outras alterações no sistema reacional como, por exemplo, avaliar as variações de rendimento geradas por diferentes volumes de solvente ou mesmo pela substituição do mesmo, variações de temperatura ou do tempo de reação.

6. Considerações finais

Por meio da análise dos espectros obtidos é possível dizer que a síntese da hexaidroquinolina desejada por meio da reação de Hantzsch foi bem sucedida. Quanto à utilização do nitrato de cério e amônio como catalisador, é perceptível que ele foi responsável pelo aumento do rendimento da reação, atingindo o ponto ideal de catálise quando ele se encontra na proporção de 0,4% no meio reacional. No entanto, para valores superiores a 0,4%, o excesso de íons de Ce^{3+} passa a se coordenar com os carbânions e nucleófilos nitrogenados formados, reduzindo o número de moléculas disponíveis para reagir, diminuindo assim sua eficácia como catalisador e passando a atuar como veneno em valores superiores a 0,8%, nos quais foram obtidos valores de rendimento inferiores ao valor obtido para a reação não catalisada. Para obter um rendimento ainda maior para essa reação, é possível aliar o ponto ideal de catálise identificado com outras variáveis experimentais, podendo assim aprofundar ainda mais os resultados encontrados.

7. Referências bibliográficas

ABD-ALLAH, O. A.; ABDELHAMID, A. A.; MOHAMED, S. K. Synthesis and Anti-inflammatory Study of Novel N-substituted Hydroacridine-1,8-diones and Bis-hexahydroacridine-1,8-dione Derivatives. **Medicinal chemistry**. 2015.

ABDEL-GAWAD, S. M.; EL-GABY, M. S. A.; HEIBA, H. I.; ALY, H. M.; GHORAB, M. M. Synthesis and radiation stability of some new biologically active hydroquinoline and pyrimido[4,5-b]quinoline derivatives. **Journal of the Chinese chemical society**. Vol. 52, No. 6, 2005.

ALQUASOUMI, S. I.; AL-TAWEEL, A. M.; ALAFEEFY, A. M.; HAMED, M. M.; NOAMAN, E.; GHORAB, M. M. 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 & medicinal chemistry letters**. Vol. 19, No. 24, 2009.

ASWIN, K.; LOGAIYA, K.; SUDHAN, P. N.; MANSOOR, S. S. An efficient one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives through Hantzsch reaction catalysed by melamine trisulfonic acid. **Journal of Taibah University for science**. Vol. 6, No. 1, 2012.

BÜLBÜL, B.; ÖZTÜRK, G. S.; VURAL, M.; SIMSEK, R.; SARIOGLU, Y.; LINDEN, A.; ÜLGEN, M.; SAFAK, C. Condensed 1,4-dihydropyridines with various esters and their calcium channel antagonist activities. **European journal of medicinal chemistry**. Vol. 44, No. 5, 2009.

- CAI, X. H.; XIE, B. Recent advances in asymmetric strecker reactions. **Arkivoc**. Pag. 205-248, 2014.
- ÇETIN, G.; ÇETIN, B.; ÇOLAK, B.; ASAN, M.; DEMIREL, G. B.; CANSARAN-DUMAN, D.; AKÇELIK, N.; SIMSEK, R. A new perspective for biological activities of novel hexahydroquinoline derivatives. **Journal of research in pharmacy**. Vol. 26, No. 1, 2022.
- EL-GABY, M. S. A.; ABDEL-GAWAD, S. M.; GHORAB, M. M.; HEIBA, H. I.; ALY, H. M. Synthesis and biological activity of some novel thieno[2,3-*b*]quinoline, quinolino[3',2':4,5] thieno[3,2-*d*]pyrimidine and pyrido[2',3':4,5] thieno[2,3-*b*]quinoline derivatives. **Phosphorus sulfur and silicon and the related elements**. Vol. 181, No. 2, 2006.
- EL-SABBAGH, O. I.; SHABAAN, M. A.; KADRY, H. H.; AL-DIN, E. S. Synthesis of new nonclassical acridines, quinolines, and quinazolines derived from dimedone for biological evaluation. **Archiv der pharmazie**. Vol. 343, No. 9, 2010.
- GHIASSI, S.; MOKHTARY, M.; SEDAGHAT, S.; KEFAYATI, H. Preparation, and antibacterial activity of chloroacetic acid immobilized on chitosan coated iron oxide decorated silver nanoparticles as an efficient catalyst for the synthesis of hexahydroquinoline-3-carboxamides. **Journal of inorganic and organometallic polymers and materials**. Vol. 29, No. 6, 2019.
- GHORAB, M. M.; RAGAB, F. A.; HEIBA, H. I.; NISSAN, Y. M.; GHORAB, W. M. Novel brominated quinoline and pyrimidoquinoline derivatives as potential cytotoxic agents with synergistic effects of γ -radiation. **Archives of pharmacal research**. Vol. 35, No. 8, 2012.
- GUPTA, V.; MISRA, U. Synthesis and cardiovascular activity of difluoro-substituted hexahydroquinoline. **Medicinal chemistry research**. Vol. 17, No. 2-7, 2008
- HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V. Recent Advances in Biginelli-type Reactions. **Current Organic Chemistry**, Vol. 24, No. 12, 2020.
- IUPAC. IUPAC Compendium of Chemical Terminology. Research Triangle Park, NC: IUPAC, 2009.
- 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**. Vol. 78, 2014.
- KAUR, R.; CHAUDHARY, S.; KUMAR, K.; GUPTA, M. K.; RAWAL, R. K. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 132, 2017.

KHAZAEI, A.; GILAN, M. M.; SARMASTI, N. Magnetic-based picolinaldehyde–melamine copper complex for the one-pot synthesis of hexahydroquinolines via Hantzsch four-component reactions. **Applied Organometallic Chemistry**, Vol. 32, No. 3, 2018.

KHAZAEI, A.; SARMASTI, N.; SEYF, J. Y. Anchoring high density sulfonic acid based ionic liquid on the magnetic nano-magnetite (Fe_3O_4), application to the synthesis of hexahydroquinoline derivatives. **Journal of Molecular Liquids**, Vol. 262, p. 484–494, 2018.

KUMAR, A.; SHARMA, S.; TRIPATHI, V. D.; MAURYA, R. A.; SRIVASTAVA, S. P.; BHATIA, G.; TAMRAKAR, A. K.; SRIVASTAVA, A. K. Design and synthesis of 2,4-disubstituted polyhydroquinolines as prospective antihyperglycemic and lipid modulating agents. **Bioorganic & medicinal chemistry**. Vol. 18, No. 11, 2010.

KUMAR, S.; ARORA, A.; KUMAR, S.; KUMAR, R.; MAITY, J.; SINGH, B. K. Passerini reaction: Synthesis and applications in polymer chemistry. **European Polymer Journal**, Vol. 190, 2023

LEÓN, R.; DE LOS RÍOS, C.; MARCO-CONTELLES, J.; HUERTAS, O.; BARRIL, X.; LUQUE, F. J.; LÓPEZ, M. G.; GARCÍA, A. G.; VILLARROYA, M. New tacrine-dihydropyridine hybrids that inhibit acetylcholinesterase, calcium entry, and exhibit neuroprotection properties. **Bioorganic & medicinal chemistry**. Vol. 16, No. 16, 2008.

LI, J. J. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry. Wiley Online Books. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2005. p. 375–494.

LIU, G.; PAN, R.; WEI, Y.; Tao, L. The Hantzsch reaction in polymer chemistry: From synthetic methods to applications. **Macromolecular rapid communications**, Vol. 42, No. 6, 2021

MARSI, K. L.; TORRE, K. A Stable Intermediate in the Hantzsch—Beyer Reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 29, n. 10, p. 3102–3103, 1 out. 1964.

MEYERS, A. I.; SIRCAR, J. C.; SINGH, S. A facile cyclization of an enamine nitrile to dihydropyridinium salts. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 4, n. 3, p. 461–462, set. 1967.

PAUL, J.; PRESSET, M.; LE GALL, E. Multicomponent Mannich-like reactions of organometallic species. **European Journal of Organic Chemistry**, Vol. 2017, No. 17, 2017.

RANJBAR, S.; NAJMEH, E.; FIRUZI, O.; KHOSHNEVISZADEH, M.; MIRI, R. 5-Oxo-hexahydroquinoline: an attractive scaffold with diverse biological activities, 2018.

SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. A.; ARAÚJO, C. R. M. Resgate da reação de debus-radziszewski: ensino prático de reações multicomponentes na síntese da lofina, **Química Nova**, Vol. 43, No. 9, 2020.

SMITH, G. V.; NOTHEISZ, F. Introduction to Catalysis. In: Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry. [s.l.] Elsevier, 1999.

TANG, X.; SONG, L. Recent Access to polycycles via post-ugi reactions. **Processes**, Vol. 11, No. 3, 2023.

THUMAR, N. J.; PATEL, M. P. Synthesis and antimicrobial activity of some new n-substituted quinoline derivatives of 1H-pyrazole. **Archiv der pharmazie**. Vol. 344, No. 2, 2011.

YIDIRIM, S. O.; BÜYÜKMIMCU, Z.; BUTCHER, R. J.; ÇETIN, G.; SIMSEK, R. Synthesis and spectroscopic characterization and DFT study of benzyl 4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,6,6-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate. **Journal of molecular structure**, Vol. 1200, 2020.