



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
NÚCLEO DE QUÍMICA DE HETEROCICLOS**

**Síntese de 3-haloacetil-4-metilquinolinas utilizando  
líquido iônico sob irradiação de micro-ondas**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Liziê Daniela Tentler Prola**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2011**

**Síntese de 3-haloacetil-4-metilquinolinas utilizando  
líquido iônico sob irradiação de micro-ondas**

por

**Liziê Daniela Tentler Prola**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química.**

**Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2011**

**Universidade Federal de Santa Maria  
Centro de Ciências Naturais e Exatas  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Núcleo de Química de Heterociclos**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Dissertação de Mestrado

**Síntese de 3-haloacetil-4-metilquinolinas utilizando líquido  
iônico sob irradiação de micro-ondas**

elaborada por  
**Liziê Daniela Tentler Prola**

Como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Mestre em Química**

**Comissão Examinadora:**

---

Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – (Presidente/Orientador) – UFSM

---

Prof. Dra. Clarissa P. Frizzo – UFSM

---

Prof. Dra. Simone S. Amaral – UFCSPA

Santa Maria, 27 de julho de 2011.

*A Deus...*

*Por me guiar até este momento...  
Permitindo que eu conquistasse  
mais este sonho sem perder o  
amor pelas coisas que realmente  
tem valor...*

*Dedico essa dissertação aos meus pais, **Ligia e Julio** por terem dado as condições morais e materiais para que eu pudesse alcançar meus objetivos. Aos meus irmãos, **Lucas e Léo**, à minha avó **Gertina**, à minha sobrinha **Luize** e à **Laura**, por todo incentivo, amor e carinho*

*Ao Professor **Marcos A. P. Martins**  
pela orientação, dedicação e incentivo,  
enriquecendo minha formação  
profissional*

## AGRADECIMENTOS

Aos professores do curso de pós-graduação em química, em especial aos professores Nilo Zanatta e Clarissa P. Frizzo pela participação na banca de qualificação e a professora Simone S. Amaral pela participação na banca de defesa de mestrado.

Às amigas Ana Paula Foletto Imhoff e Amanda Rocha pelo apoio, amizade, carinho e por estarem sempre ao meu lado.

À Lilian Buriol pela amizade, incentivo e por todo o ensinamento durante os anos de iniciação científica.

Às amigas Michele S. Corrêa e Carolini F. Bacim pelo apoio e amizade.

À Dayse N. Moreira por toda a ajuda na realização deste trabalho

Aos colegas e amigos de laboratório, Mara R. B. Marzari, Kelvis Longhi, Patrick Campos, Pâmela Vargas, Jefferson Trindade Filho, Ricardo Munik, Guilherme Paveglio, Mariane Rotta, Guilherme S. Caleffi, Alexandre Meyer, Letícia V. Rodrigues, Taiana S. München, Marciléia Zanatta pela convivência.

À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velásquez.

Aos funcionários do NAPO, em especial ao Sergio Brondani e Liliane Fortes.

Às entidades financiadoras FATEC, CNPq, CAPES e FAPERGS pelo financiamento à pesquisa.

## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade Federal de Santa Maria

### **Síntese de 3-haloacetil-4-metilquinolinas utilizando líquido iônico sob irradiação de micro-ondas**

AUTORA: LIZIÊ DANIELA TENTLER PROLA  
ORIENTADOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 27 de julho de 2011.

Neste trabalho é descrita a síntese de uma série de 3-haloacetil-4-metilquinolinas a partir da reação de ciclocondensação de 4-alcoxivinil cetonas  $[R^1C(O)CH=C(R^2)(OCH_3)]$ , onde  $R^1 = CF_3, CCl_3, CHCl_2, CF_2Cl, CF_2CF_3$  e  $R^2 = Me, Et, Pr, Bu, i-Bu, i-Pent]$  com 2-aminoacetofenona. As condições reacionais utilizadas para a obtenção dos compostos heterocíclicos foram realizadas na presença de ácido *p*-tolueno sulfônico (ac. *p*-TsOH) e líquido iônico ([HMIM][TsO]) sob irradiação de micro-ondas. A relação molar empregada da 4-alcoxivinil cetona e da 2-aminoacetofenona foi de 1:1, respectivamente, para a quinolina  $R^1 = CHCl_2$ , enquanto que para as outras reações foi necessário uma relação molar de 1,2:1. Os resultados obtidos demonstraram que a combinação de líquido iônico e irradiação de micro-ondas foram eficazes para essa síntese, já que os produtos foram obtidos em tempo reacionais curtos (10-20 min) e altos rendimentos (70-91%). Além disso, também foram mostradas as vantagens do método de irradiação de micro-ondas sobre o método convencional de aquecimento.

**Palavras chaves:** Irradiação de Micro-ondas. Líquidos Iônicos. Quinolinas. Enonas. Ciclocondensação.



**ABSTRACT**

Master Dissertation  
Graduate Program in Chemistry  
Universidade Federal de Santa Maria

**Microwave-assisted synthesis of 3-haloacetyl-4-methylquinolines in ionic liquid**

AUTHOR: LIZIÊ DANIELA TENTLER PROLA  
ADVISOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 27<sup>th</sup> July 2011.

The synthesis of a series of 3-haloacetyl-4-methyl-quinolines from the cyclocondensation reaction of 4-alkoxyvinyl ketones [ $R^1C(O)CH=C(R^2)(OCH_3)$ ], where  $R^1 = CF_3, CCl_3, CHCl_2, CF_2Cl, CF_2CF_3$  and  $R^2 = Me, Et, Pr, Bu, i-Bu, i-Pent$ ] with 2-aminoacetophenone is reported. The reaction was performed in the presence of *p*-toluene sulphonic acid (*p*-TsOH), ionic liquid ([HMIM][TsO]) and under microwave irradiation. The molar ratio of the reactants 4-alkoxyvinyl ketone and 2-aminoacetophenone was of 1:1, respectively, for the quinoline with  $R^1 = CHCl_2$ , while for the other reactions was necessary a molar ratio of 1.2:1, respectively. The results showed that the combination of ionic liquid and microwave irradiation was effective for this synthesis, since the products were obtained with short reaction times (10-20 min) and high yields (70-91%). In addition, the advantages of using the microwave irradiation method in comparison to the conventional thermal heating were also demonstrated.

**Keywords:** Microwave Irradiation. Ionic Liquid. Quinoline. Enone. Cyclocondensation.

## Sumário

<b>I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>II. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
<b>1. Síntese de Quinolinas.....</b>	<b>22</b>
<b>2. Líquidos Iônicos em Reações Orgânicas.....</b>	<b>36</b>
<b>3. Micro-ondas em Síntese Orgânica.....</b>	<b>43</b>
<b>III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
<b>1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos.....</b>	<b>48</b>
<b>2. Síntese de Quinolinas.....</b>	<b>51</b>
2.1. Mecanismo proposto de reação para a formação das quinolinas 7a-f, 8a, 9a, 10a e 11a.....	59
2.2. Dados de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C.....	60
2.3. Dados de Espectrometria de Massas.....	65
2.4. Pontos de Fusão e Análise Elementar das quinolinas 7a-f, 8a, 9a, 10a e 11a.....	68
2.5. Dados de Raios-X.....	70
<b>IV. CONCLUSÕES.....</b>	<b>71</b>
<b>V. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO.....</b>	<b>72</b>
<b>VI. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>73</b>
<b>1. Equipamentos.....</b>	<b>73</b>
1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	73
1.2. Difração de Raios-X.....	74
1.3. Ponto de Fusão.....	74
1.4. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM.....	74
1.5. Aparelho de Micro-ondas.....	75
1.6 Análise Elementar.....	75
<b>2. Reagentes e Solventes Utilizados.....</b>	<b>75</b>

<b>3. Técnicas de Síntese .....</b>	<b>75</b>
3.1. Procedimento geral para síntese das quinolinas 7a-f, 10a, 11a .....	75
3.2. Procedimento geral para síntese da quinolina 8a.....	76
3.3. Procedimento geral para síntese da quinolina 9a.....	76
<b>VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXO 1 - Espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos sintetizados ..</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO 2 - Espectros de Massas dos compostos obtidos nesta dissertação .....</b>	<b>107</b>
<b>ANEXO 3 – Dados Cristalográficos e Parâmetros Geométricos do Composto 7c.....</b>	<b>113</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Compostos quinolinícos que apresentam atividade farmacológica. .	<b>17</b>
<b>Figura 2.</b> Estrutura de uma quinolina.....	<b>22</b>
<b>Figura 3.</b> Condições reacionais de Friedländer para obtenção de quinolinas. .	<b>22</b>
<b>Figura 4.</b> Regioisômeros formados a partir de cetonas não-simétricas.....	<b>23</b>
<b>Figura 5.</b> Centros reativos de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas.....	<b>25</b>
<b>Figura 6.</b> Regioisômeros <b>XII</b> e <b>XIII</b> obtidos por <i>Hosseini-Sarvari</i> [49].....	<b>31</b>
<b>Figura 7.</b> Alguns cátions utilizados como líquidos iônicos. ....	<b>37</b>
<b>Figura 8.</b> Gerações dos líquidos iônicos.....	<b>38</b>
<b>Figura 9.</b> Diagrama esquemático da energia de Gibbs para uma adição nucleofílica genérica a um carbono carbonílico Figura adaptada da referência [68]. ....	<b>41</b>
<b>Figura 11.</b> (a) Mecanismo de polarização dipolar. Moléculas que tentam se alinhar com um campo elétrico oscilante. (b) mecanismo de condução iônica. Íons em solução que passam no campo elétrico.....	<b>44</b>
Figura adaptada da referência [19]. ....	<b>44</b>
<b>Figura 12.</b> Comparação entre (a) o método convencional de aquecimento e (b) o método de micro-ondas. Figura adaptada da referência [14].....	<b>46</b>
<b>Figura 13.</b> Numeração dos reagentes e produtos deste trabalho.....	<b>48</b>
<b>Figura 14.</b> Ampliação da região em 16 ppm (a) e 23 ppm (b) do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10a</b> .....	<b>61</b>
<b>Figura 15.</b> Padrão de fragmentação para os compostos <b>7a</b> , <b>7b</b> , <b>8a</b> , <b>9a</b> , <b>10a</b> . .	<b>66</b>
<b>Figura 16.</b> Padrão de fragmentação para os compostos <b>7c-f</b> .....	<b>67</b>
<b>Figura 17.</b> ORTEP obtido a partir da difração de raios-X do monocristal 3-trifluoracetil-4-metil-2-propil-quinolina <b>7c</b> . ....	<b>70</b>
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7a</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	<b>84</b>
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>85</b>
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>86</b>
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>87</b>
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7c</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	<b>88</b>
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>89</b>

<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>90</b>
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>91</b>
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7e</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>92</b>
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7e</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>93</b>
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7f</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>94</b>
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7f</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>95</b>
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>96</b>
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>97</b>
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>98</b>
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>99</b>
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>10a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>100</b>
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>10a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>101</b>
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>102</b>
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>103</b>
<b>Figura 38.</b> Espectro de Cosy expandido do composto <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>104</b>
<b>Figura 39.</b> Espectro de Hertcor do composto <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>105</b>
<b>Figura 40.</b> Espectro de Hertcor expandido do composto <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>106</b>
<b>Figura 41.</b> Espectro de Massas do composto <b>7a</b> .....	<b>108</b>
<b>Figura 42.</b> Espectro de Massas do composto <b>7b</b> .....	<b>108</b>
<b>Figura 43.</b> Espectro de Massas do composto <b>7c</b> .....	<b>109</b>
<b>Figura 44.</b> Espectro de Massas do composto <b>7d</b> .....	<b>109</b>
<b>Figura 45.</b> Espectro de Massas do composto <b>7e</b> .....	<b>110</b>
<b>Figura 46.</b> Espectro de Massas do composto <b>7f</b> .....	<b>110</b>
<b>Figura 47.</b> Espectro de Massas do composto <b>8a</b> .....	<b>111</b>
<b>Figura 48.</b> Espectro de Massas do composto <b>9a</b> .....	<b>111</b>
<b>Figura 49.</b> Espectro de Massas do composto <b>10a</b> .....	<b>112</b>
<b>Figura 50.</b> Espectro de Massas do composto <b>11a</b> .....	<b>112</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Valores de $\tan \delta$ para diferentes solventes. ....	<b>45</b>
<b>Tabela 2.</b> Nomenclatura dos compostos <b>7a-f, 8a, 9a, 10a, 11a</b> .....	<b>49</b>
<b>Tabela 3.</b> Condições reacionais testadas em micro-ondas para obtenção da quinolina <b>7a</b> . ....	<b>55</b>
<b>Tabela 4.</b> Condições reacionais testadas em aquecimento convencional para a obtenção da quinolina <b>7a</b> . ....	<b>56</b>
<b>Tabela 5.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ das quinolinas <b>7a-f, 8a, 9a, 10a, 11a</b> . .	<b>62</b>
<b>Tabela 6.</b> Principais fragmentos iônicos observados para os compostos <b>7a-f, 8a, 9a, 10a e 11a</b> quando submetidos a uma energia de 70eV. ....	<b>68</b>
<b>Tabela 7.</b> Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar das quinolinas <b>7a-f, 8a, 9a, 10a e 11a</b> .....	<b>69</b>
<b>Tabela 8.</b> Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina <b>7c</b> . ....	<b>114</b>
<b>Tabela 9.</b> Comprimentos de ligação [ $\text{\AA}$ ] e ângulos de ligação [ $^\circ$ ] do composto <b>7c</b> . ....	<b>115</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>[HMIM][TsO]</b>	<i>p</i> -Toluenosulfonato de 1 <i>H</i> -3-metilimidazolíneo
<b>[BMIM][BF<sub>4</sub>]</b>	Tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
<b>[HMIM][BF<sub>4</sub>]</b>	Tetrafluorborato de 1 <i>H</i> -3-metilimidazolíneo
<b>CG-EM</b>	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
<b>LI</b>	Líquido iônico
<b>LIs</b>	Líquidos iônicos
<b>TSILs</b>	<i>Task-specific ionic liquids</i>
<b>MO</b>	Micro-ondas
<b>US</b>	Ultrassom
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>NUQUIMHE</b>	Núcleo de Química de Heterociclos
<b>ORTEP</b>	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plotting</i>
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>DPA</b>	Dodecylphosphoric Acid (Ácido Dodecilsfórico)
<b>BTMA</b>	<i>Benzyltrimethylammonium</i> (Benziltrimetilamônio)
<b>CAN</b>	<i>Cerium (IV) Ammonium Nitrate</i> (Nitrato de Amônio e Cério (IV))
<b>DPP</b>	<i>Diphenylphosphate</i> (Difenilfosfato)
<b>PPA</b>	<i>Polyphosphoric Acid</i> (Ácido Polifosfórico)
<b>LASC</b>	<i>Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalyst</i> (Catalisador surfactante combinado com ácido de Lewis)
<b>TMSCI</b>	<i>Chlorotrimethylsilane</i> (Clorotrimetilsilano)
<b>PMA</b>	<i>Phosphomolybdic Acid</i> (Ácido fosfomolibdico)
<b>AIKIT- 5</b>	Nanopartícula de aluminossilicato

<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido

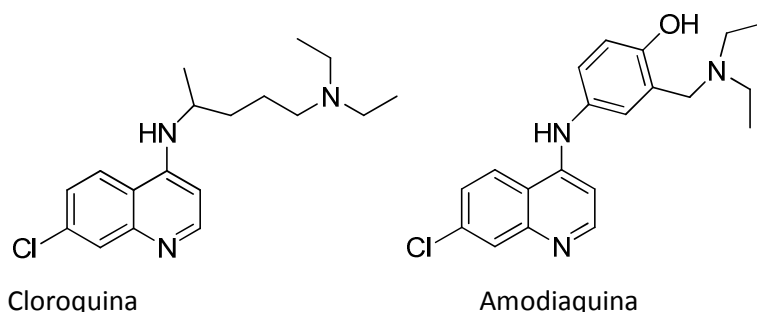


## I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos constituem um dos principais segmentos da Química Orgânica. Dos mais de 20 milhões de compostos químicos registrados atualmente, aproximadamente metade são heterocíclicos [1], os quais recebem considerável atenção por apresentarem uma ampla variedade de aplicações na agricultura [2] na microbiologia [3] e na medicina [4].

Muitos compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente prescritos [5] e apresentam atividades farmacológicas diversificadas, além de serem intermediários amplamente utilizados na preparação de novos materiais biológicos. Acredita-se, que aproximadamente 70% de todos os medicamentos comercializados no mundo e produtos que ainda estão em fase de testes clínicos e pré-clínicos para serem lançados no mercado, possuem em sua estrutura núcleos heterocíclicos.

Anéis quinolínicos e seus derivados são compostos importantes e que apresentam uma ampla gama de atividades biológicas, tais como antibiótica, anti-inflamatória, antiasmática, anti-hipertensiva, antimalarial (**Figura 1**) [6]. Devido a isso, vários métodos de síntese tem sido descritos para a síntese desses compostos. No entanto, a reação de Friedländer é o método mais utilizado e simples para a obtenção de quinolinas. Esta metodologia envolve a condensação de compostos 1,3-dieletrófilicos e/ou seus derivados, com acetofenona- ou benzaldeído- 2-aminofenil substituído em meio ácido, básico ou em altas temperaturas e na ausência de catalisadores [7].



**Figura 1.** Compostos quinolínicos que apresentam atividade farmacológica.

Há algumas décadas, os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) vêm desenvolvendo e adaptando rotas sintéticas visando à obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos, com aplicação comprovada ou análogos estruturais de compostos com aplicação conhecida, que oferecem possibilidades de derivatizações para outras estruturas. Dessa forma, os trabalhos do NUQUIMHE tem sido direcionados à obtenção sistemática de precursores 4-alcoxivinil cetonas, através de reações de acilação de enoléteres e acetais com agentes acilantes, principalmente polialogenados [8]. Os enoléteres, ao sofrerem a substituição eletrofílica no carbono beta com agentes acilantes, fornecem séries de 4-alcoxivinil cetonas. Estes blocos precursores 1,3-dieletrofílicos vêm sendo utilizados na obtenção de anéis heterociclos de cinco, seis e sete membros via reações de ciclocondensação com 1,2-, 1,3- e 1,4-dinucleófilos, além de outros compostos alifáticos, os quais, na sua maioria, apresentam o grupo trimetila em sua estrutura.

Segundo estudos recentes, muitos compostos heterocíclicos podem ser obtidos através da utilização de energia de micro-ondas, sendo esta, uma técnica cada vez mais popular na comunidade científica [9]. Vários grupos de pesquisa tem se dedicado a realizar estudos que comparam a eficiência de energia empregada em reações orgânicas utilizando o método convencional (banho de óleo, aquecimento por correntes de convecção e condução) e o método de irradiação de micro-ondas (aquecimento direto nos componentes da reação). Os resultados indicaram que para a maioria das transformações químicas, pode ser esperada uma economia significativa de energia (de até 85 vezes) utilizando a irradiação de micro-ondas em escala laboratorial. [10,11,12, 13].

Os seus mecanismos de polarização dipolar e condução iônica permitem realizar reações químicas em um período de tempo muito curto devido à interação direta da energia de micro-ondas com a mistura da reação. Por isso, certamente, a irradiação de micro-ondas pode ser considerada uma metodologia ambientalmente correta, não só por causa do consumo de energia

reduzido, mas também devido à economia de tempo, aumentando assim a eficiência dos processos em que é empregada [14].

Outra metodologia que tem sido amplamente utilizada para a obtenção de heterocilos são os líquidos iônicos. Na última década, esses compostos tem atraído um grande interesse como solventes por serem menos agressivos ao meio ambiente, devido as suas vantagens como reciclabilidade, pressão de vapor desprezível e facilidade no *work-up* da reação [15, 16].

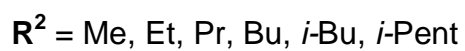
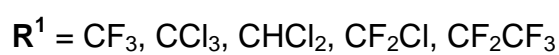
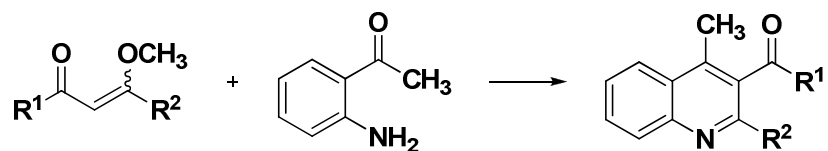
Recentemente, pesquisadores do NUQUIMHE, tem utilizado líquidos iônicos para obter blocos precursores úteis na síntese de heterocilos [17]. Nestes trabalhos foi evidenciado que os líquidos iônicos reduzem o tempo de reação e facilitam o *work-up* destas reações.

A utilização de líquidos iônicos para a síntese orgânica é de grande importância por apresentar melhorias nas reações como o aumento dos rendimentos e a diminuição do tempo reacional. Atualmente, muitas reações realizadas em micro-ondas utilizam como solvente os líquidos iônicos [18]. Os líquidos iônicos interagem de forma muito eficiente com as micro-ondas através de dois mecanismos, condução iônica e polarização dipolar [13, 19, 20, 21, 22, 23]. Com isso, a o emprego de irradiação de micro-ondas juntamente com os líquidos iônicos torna-se um caminho promissor na busca de meios reacionais que melhoram o resultado da reação e ainda tem a vantagem de minimizar os impactos ambientais.

Assim, considerando os pontos descritos acima, e a experiência do nosso grupo de pesquisa na síntese de 4-alcoxivinil cetonas e a aplicação destes na síntese regioseletiva de novos heterocilos funcionalizados, essa dissertação tem os seguintes objetivos:

1. Desenvolver uma nova rota sintética para a obtenção de uma série de 3-haloacetil-4-metil-quinolinas a partir de precursores 4-alcoxivinil cetonas e 2-aminoacetofenona através da reação de ciclocondensação do tipo [4+2], explorando: (i) a utilização de líquidos iônicos como meio reacional e (ii) comparar o efeito da irradiação de micro-ondas com o

aquecimento convencional, método mais utilizado na síntese de quinolinas (**Esquema 1**).



### Esquema 1.

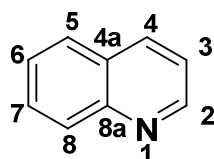
2. Caracterizar as estruturas moleculares dos compostos inéditos através de métodos experimentais, como ressonância magnética nuclear (RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C), espectrometria de massas (EM) e difratometria de raios-X.

## II. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de abordar as referências bibliográficas que estão diretamente relacionadas ao trabalho desenvolvido nesta dissertação. Neste capítulo será mostrado um breve histórico sobre a utilização de líquidos iônicos e irradiação de micro-ondas em síntese orgânica. Além disso, serão abordados os principais métodos de síntese de quinolinas a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos, cetonas cíclicas e acíclicas e  $\beta$ -cetoésteres com 2-aminoacetofenona através de reações de ciclocondensação em diferentes métodos de ativação (irradiação de micro-ondas, irradiação de ultrassom e aquecimento convencional) e também a utilização de líquidos iônicos nesta rota sintética.

## 1. Síntese de Quinolinas

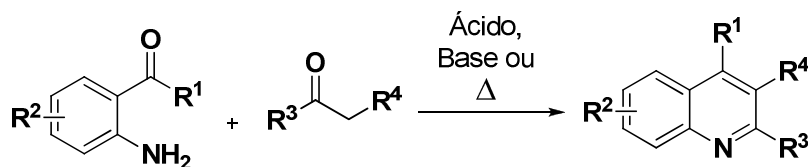
Quinolinas são consideradas compostos policíclicos, que contém apenas átomos de nitrogênio e carbono em sua estrutura **Figura 2**. São constituídas por dois anéis fundidos de 6 membros, sendo que tanto o núcleo benzênico, quanto o núcleo piridínico possuem caráter aromático. Assim como o naftaleno, as quinolinas podem ser consideradas como o produto de condensação de dois núcleos de benzeno, sendo possível considerá-las como benzopiridinas [23].



**Figura 2.** Estrutura de uma quinolina.

Anéis quinolínicos fazem parte de uma gama de compostos biologicamente ativos e possuem propriedades anti-inflamatória, bactericida e anti-hipertensiva [24]. Além das aplicações medicinais, as quinolinas tem sido empregadas no estudo de processos bio-orgânicos e bio-organometálicos [25].

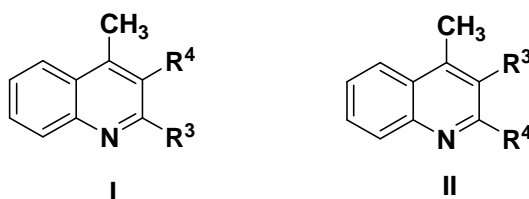
Devido a sua vasta aplicação, diversos métodos tem sido relatados para a síntese de quinolinas [26]. Dentre eles, cabe ressaltar a reação de Friedländer, por tratar-se do método mais utilizado. Essas reações ocorrem em meio ácido ou básico e envolvem a condensação de uma acetofenona- ou benzaldeído- 2-aminofenil substituído com um composto carbonílico (**Figura 3**).



**Figura 3.** Condições reacionais de Friedländer para obtenção de quinolinas.

Essas Reações de Friedländer são geralmente realizadas em refluxo de etanol na presença de ácido ou base ou em altas temperaturas (150-220°C) na ausência de catalisador. As condições padrão para a síntese de quinolinas incluem o uso de bases fortes como hidróxido de potássio em refluxo de etanol ou pirrolidina em etanol contendo traços de ácido sulfúrico concentrado [7]. No entanto, sob catálise básica ou condições térmicas, compostos acetofenona 2-aminofenil substituídos não reagem com cetonas simples e  $\beta$ -cetoésteres [27, 28].

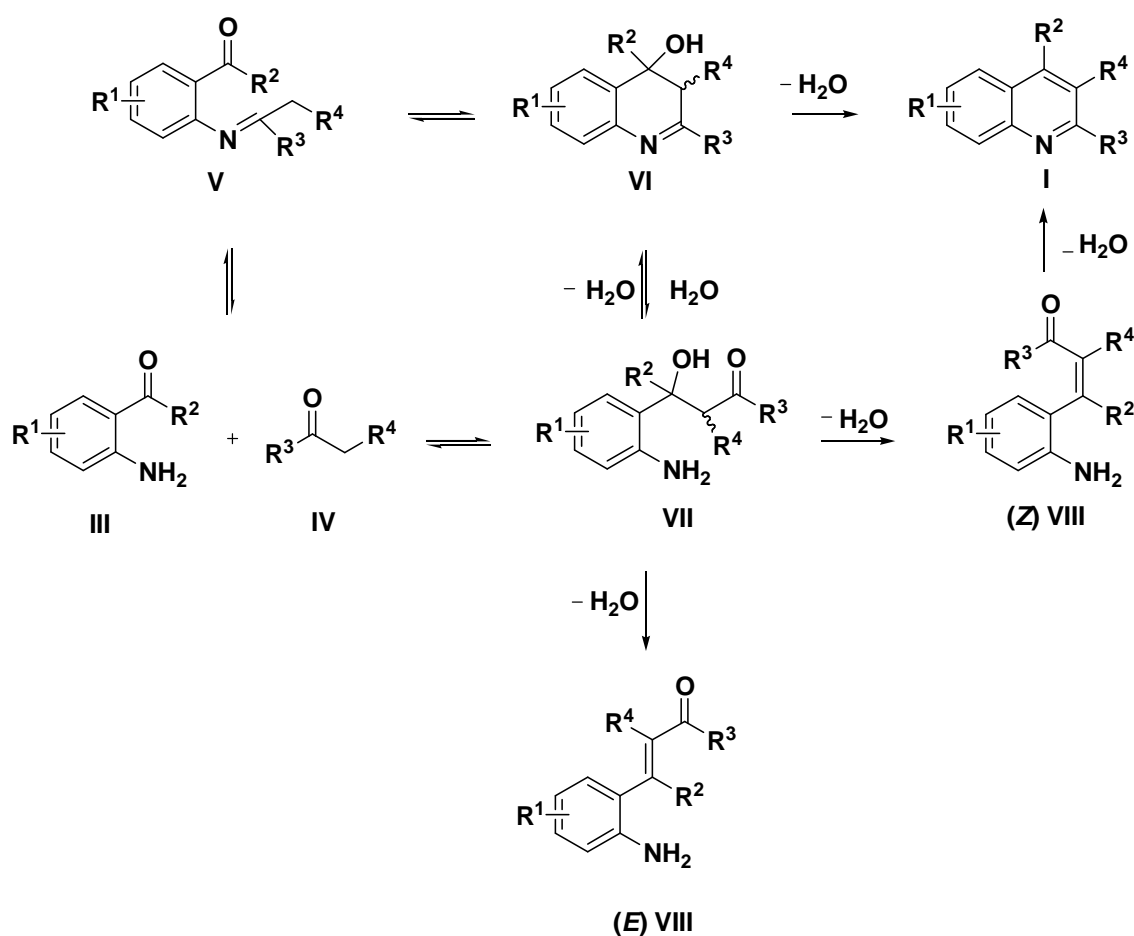
Estudos mostram que catalisadores ácidos (ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido *p*-tolueno sulfônico e ácido fosfórico) são mais efetivos que para essa reação. A importância das reações de Friedländer é devido à compatibilidade de uma gama de grupos funcionais. Em relação ao grupo acetofenona- ou benzaldeído- 2-aminofenil substituído, muitos grupos funcionais são tolerados no anel aromático. Já para o composto carbonílico, podem ser utilizados vários tipos de cetonas incluindo cetonas simétricas e cetonas com um grupo ativador na posição alfa ao grupo carbonila. No entanto, as reações de Friedländer tem suas limitações, podendo levar a formação de regioisômeros, quando utiliza-se cetonas não-simétricas (**Figura 4**) [7]. Desta forma, catalisadores ácidos de Brønsted, como o ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido *p*-toluenosulfônico [29] e ácido polifosfórico [28] e líquidos iônicos como [BMIM][BF<sub>4</sub>] [30] e [HMIM][BF<sub>4</sub>] [31] tem sido amplamente utilizados na síntese de quinolinas.



**Figura 4.** Regioisômeros formados a partir de cetonas não-simétricas.

Embora as características da reação de Friedländer sejam bem entendidas, o seu mecanismo ainda não foi bem estabelecido. Existem duas propostas diferentes de mecanismo para a formação de quinolinas. Partindo do

composto carbonílico aromático 2-amino-substituído **III** e do outro composto carbonílico **IV**, uma via envolve a formação inicial da base de Schiff **V** seguido por uma reação aldólica intramolecular para dar a hidróxi imina **VI**, seguida pela perda de água para produzir a quinolina **I** [32]. Alternativamente, tem sido proposto que a etapa inicial, limitante da velocidade da reação, consiste em uma condensação aldólica intermolecular para a formação do produto **VII**, através do mesmo intermediário **VI**(Esquema 2) [7].

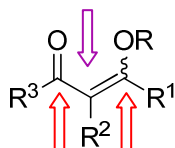


**Esquema 2.** Mecanismo de síntese de quinolinas a partir de reação de Friedländer. Adaptado da referência [7]

Os precursores utilizados neste trabalho, em especial as 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, são análogos aos dos compostos 1,3-dicarbonílicos, e são muito utilizados e estudados nas últimas décadas [8]. Esse sistema



apresenta uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos: carbono carbonílico (C2) e carbono-β (C4) e um centro nucleofílico, o carbono-α (C3) (**Figura 5**). Este importante bloco precursor 1,3-dieletrofílico reage com dinucleófilos levando a obtenção de compostos heterocíclicos halometil-substituídos.



R = H, alquil

**Centros Eletrofílicos (C2 e C4)**

R<sup>1</sup> = alquil, aril, heteroaril

**Centro Nucleofílico (C3)**

R<sup>2</sup> = H, alquil

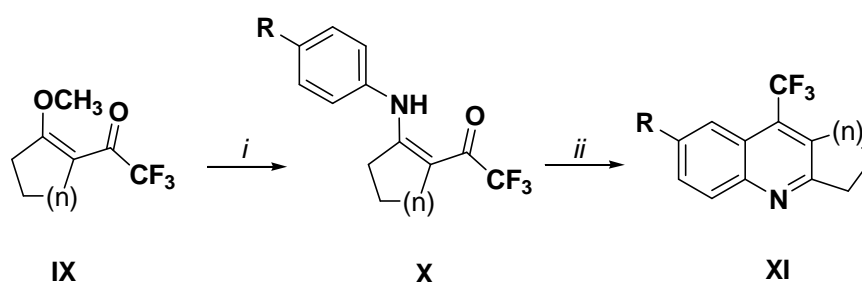
R<sup>3</sup> = CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, aril, heteroaril

**Figura 5.** Centros reativos de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas.

A síntese de 4-alcoxivinil cetonas como blocos precursores (Bloco CCC 1,3-dieletrofílico) para a obtenção de heterociclos, tem sido desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa, NUQUIMHE. Esses blocos são obtidos a partir de uma reação de acilação de enoléteres e/ou acetais com reagentes acilantes halometilados, como anidrido (ou haleto) de ácidos trifluoroacético, tricloroacético e dicloroacético [8]. A presença de grupos halometil substituídos no anel heterocíclico, bem como no precursor, tem possibilitado a solução de problemas sintéticos e também a observação de efeitos destes grupos no comportamento químico [33] e biológico [34] dos compostos obtidos. Uma vez que as 4-alcoxivinil cetonas usadas neste trabalho foram sintetizadas por métodos descritos na literatura, não serão abordados nesta revisão os métodos de síntese destes precursores.

Assim, a única rota sintética para a obtenção de quinolinas trialometil substituídas a partir de 4-alcoxivinil cetonas foi relatada em 2008 por *Bonacorso e col.* [35]. No entanto, os autores utilizam a anilina como precursor para a obtenção dos produtos. A síntese dos compostos foi realizada em duas

etapas. A primeira consistiu na reação entre diferentes 4-alcovinil cetonas (**IX**) e anilinas substituídas em refluxo de acetonitrila, por 24 horas levando ao isolamento das enamionas (**X**) com rendimentos de 35 a 78%. A segunda etapa foi realizada a partir das enamionas isoladas (**XI**) em ácido polifosfórico (PPA), por 24 horas e temperaturas de 90 a 120°C e os produtos foram obtidos com 15-30% (**Esquema 3**).



R = CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Cl, Br, I; n = 1 ou 3

i: 4-NH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R, CH<sub>3</sub>CN, refluxo, 24 h (35-78%)

ii: PPA, 90-120°C, 24 h (15-30%)

### Esquema 3.

Entretanto, a maioria dos artigos descritos na literatura utiliza compostos di-eletrofílicos, como cetonas, 1,3-dicarbonílicos e β-cetoésteres para a obtenção de quinolinas, com substituintes R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> muito similares, porém ainda não há uma discussão mais aprofundada sobre o efeito que estes substituintes ou catalisadores utilizados, tem no processo reacional. As principais condições reacionais empregadas foram esquematizadas no **Esquema 4**, no final deste capítulo juntamente com as reações descritas a seguir.

Em 2003, *Song e col* [36] reportaram a síntese de 2,4-difenilquinolinas. A reação foi realizada utilizando DPP (difetilfosfato) como ácido, na ausência de solvente e sob irradiação de micro-ondas doméstico por 4 minutos a uma temperatura de 108°C. Inicialmente, a reação foi testada sem a utilização de catalisador, mas o rendimento da reação foi muito baixo (15%). Quando a

reação foi realizada na presença de difenilfosfato (0,5 eq), a quinolina foi obtida com 78% de rendimento (**Esquema 4, i**).

Em 2003, *Palimkar e col.* [31] relataram a reação com precursores como cetonas cíclicas, acíclicas e  $\beta$ -cetoésteres utilizando líquidos iônicos que apresentam acidez de Brønsted [HBIM][X] (X = Br, Cl, BF<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>, ClO<sub>4</sub>) para a obtenção de quinolinas. Os autores enfatizaram que a reação foi regioseletiva para a obtenção dos produtos, quando utilizadas cetonas assimétricas como reagentes. A síntese foi realizada na presença do LI [HBIM][BF<sub>4</sub>], a 100°C, com tempos reacionais de 3 a 6 horas e rendimentos de 93 a 97%. No trabalho, os autores também estudaram a basicidade dos ânions. De acordo com eles, a natureza do ânion governa a eletrofilicidade do cátion imidazolíneo, que, por sua vez, tem influência na acidez do LI, e que aumentando a basicidade do ânion (ClO<sub>4</sub> < Br < Cl < PF<sub>6</sub> < BF<sub>4</sub>) há um aumento nos rendimentos. Os LIs foram reutilizados, no mínimo 3 vezes, sem perder a sua atividade catalítica (**Esquema 4, ii**).

Em 2005, *Gibbs e col.* [37] relataram a síntese de quinolinas usando Triflato de Yttrium (Y(OTf)<sub>3</sub>) como catalisador, acetonitrila como solvente, a temperatura ambiente. Para a obtenção dos compostos foi necessário um tempo reacional de 5 a 6 horas para obter os produtos em rendimentos de 83-91%. Para esta reação foi estudada uma série de triflatos de metais como Nd(OTf)<sub>3</sub>, Lu(OTf)<sub>3</sub>, Cu(OTf)<sub>3</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, Ce(OTf). No entanto, o Y(OTf)<sub>3</sub> levou a obtenção das quinolinas desejadas em melhor rendimento e menores tempos reacionais (**Esquema 4, iii**).

Também em 2005, *Wu e col.* [38] publicaram a síntese de quinolinas utilizando dois tipos de sais metálicos, FeCl<sub>3</sub> e Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, como catalisadores, em etanol como solvente. As condições reacionais testadas para o FeCl<sub>3</sub> foi a temperatura ambiente de 12 a 24 horas com rendimentos de 88 a 91%. Já para o Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, foi necessário aumentar a temperatura para 60°C e 18 horas de reação para levar a obtenção dos produtos em 91 a 95% de rendimento. No trabalho os autores demonstraram que a quantidade de catalisador afeta o tempo da reação, pois quando a quantidade de catalisador foi reduzida, o tempo de reação aumentou para 5 dias. Assim, 10 mol% para ambos os

catalisadores é a quantidade ideal nas condições reportadas para obter os produtos com bons rendimentos (**Esquema 4, iv,v**).

Em 2006, *Valara e col.* [39] reagiram diferentes cetonas cíclicas e compostos 1,3-dicarbonílicos na presença do ácido de Lewis  $\text{Nd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  em etanol, a temperatura ambiente. No trabalho, foi investigada a ordem de reatividade de vários compostos 1,3-dicarbonílicos usados na reação. A ordem de reatividade encontrada pelos autores foi de: 2 ( $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{COCH}_3$ ) > 1 ( $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Et}$ ) > 4 ( $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) > 3 ( $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Et}$ ) > 5 ( $\text{R}^1 = \text{CF}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Et}$ ) (**Esquema 4, vi**).

Nesse mesmo ano, *Wang e col.* [40] testaram vários ácidos de Brønsted, como  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  e  $\text{HCl}$ , na síntese de quinolinas. Os autores observaram que o  $\text{HCl}$  mostrou ser o ácido mais eficaz para a reação e que sem este não se observa a formação do produto mesmo após um tempo de 6 horas. Também foi observado que um aumento na quantidade de catalisador para 1 eq., leva a obtenção dos produtos em rendimentos superiores. Os produtos foram obtidos em um tempo de 0,5 a 5 horas, em água como solvente com temperaturas de 60 a 90°C e rendimentos de 85 a 98 % (**Esquema 4, vii**).

Em 2007, *Kumar e col.* [41] demonstraram a síntese de quinolinas utilizando o catalisador  $\text{FeCl}_3$ , a temperatura ambiente. A reação foi feita utilizando tempos reacionais de 45 a 60 minutos, sem solvente e os produtos foram rendimentos de 78 a 86%. Neste trabalho, os autores avaliaram a quantidade de  $\text{FeCl}_3$  ideal para a obtenção dos compostos e observaram que o aumento da quantidade do catalisador não interfere nos rendimentos, diferentemente quando a quantidade de catalisador é diminuída. Na ausência de catalisador não foi observado a formação do produto, mesmo após um longo tempo de reação (18-20 h) (**Esquema 4, viii**).

No mesmo ano, *Das e col.* [42] publicaram a síntese de quinolinas na presença do catalisador sólido, Amberlyst-15, sob refluxo de etanol por 2 a 3,5 horas, fornecendo produtos com rendimentos de 69 a 91%. Este catalisador é um ácido forte que contém uma porção  $\text{SO}_3\text{H}$ , geralmente usado em reações heterogêneas. Os autores também utilizaram outros tipos de sistemas catalíticos sólidos como  $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$  e  $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ . Entretanto,

com estes sistemas os rendimentos dos produtos foram menores quando comparados com o Amberlyst-15, o qual pode ser usado e recuperado 3 vezes sem perder a sua atividade catalítica (**Esquema 4, ix**).

*Narasimhulu e col.* [43] publicaram, em 2007, a síntese de quinolinas poli-substituídas utilizando o catalisador de sílica de ácido perclórico,  $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ . A reação foi feita em refluxo de acetonitrila de 2 a 3 horas, levando aos produtos com rendimentos de 90 a 96%. Depois de completa a reação, o catalisador foi filtrado com o solvente e reutilizado por 3 vezes sem perder sua atividade catalítica (**Esquema 4, x**).

Em 2007, *Wu e col.* [44] sintetizaram a 3-acetilquinolina usando um catalisador-surfactante ácido de Lewis (LASC) [ $\text{Sc}(\text{O}_3\text{SOC}_{12}\text{H}_{25})_3$ ]. Este ácido foi proposto por Kobayashi, e é um tipo de catalisador que age como um ácido de Lewis para ativar substratos e como um surfactante para formar emulsões na água. A reação ocorreu na presença de 5 mol% do catalisador em água como solvente, a 40°C por 24 horas e rendimento de 89%. No trabalho os autores testaram a quantidade de catalisador e verificaram que a diminuição na quantidade de catalisador diminui a velocidade da reação (**Esquema 4, xi**).

Em 2007, *Ryabukhin e col.* [45] sintetizaram quinolinas, utilizando TMSCl como catalisador, a 95°C em banho de água por 8 horas. A reação foi feita em um tubo pressurizado para não volatilizar o TMSCl e o HCl formado na reação. Ao término do tempo reacional, o composto foi diluído em água, filtrado e triturado em banho de ultrassom por várias horas subsequentemente lavado com álcool isopropílico para obter as quinolinas e o sal cloreto de sódio. O produto foi purificado com acetonitrila e os produtos foram obtidos com rendimentos de 82-96% (**Esquema 4, xii**).

Em 2008, *Kiss e col.* [46] relataram a síntese de quinolinas utilizando K-10 como catalisador para a reação. Para a obtenção dos compostos foi necessário uma temperatura de 160°C, tempos reacionais de 15 a 16 horas e rendimentos de 83 a 97%. No trabalho os autores investigaram o uso de base, Mg:Al 3:1 hidrotalcita (HT), como catalisador. No entanto, utilizando esse tipo de catálise, não ocorre a total conversão dos reagentes em produtos, e foi observada a formação de seu intermediário enamina, oriundo do ataque do

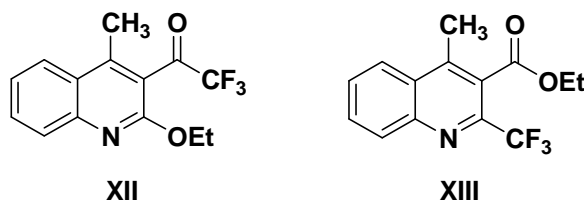
grupo  $\text{NH}_2$  da 2-aminoacetofenona no carbono C2 ligado ao substituinte  $\text{R}^2$  da cetona (**Esquema 4, xiii**).

Em 2008, *Das e col.* [47] publicaram a síntese de quinolinas usando sílica suportada por ácido fosfomolibdico ( $\text{PMA-SiO}_2$ ) como catalisador heterogêneo. A reação foi realizada em refluxo de etanol, tempos reacionais de 45 a 100 minutos e rendimentos de 50 a 100%, com necessidade de purificação por coluna cromatográfica dos produtos. Os autores relataram que a reação não ocorre apenas na presença de sílica e ausência de catalisador e que na presença de somente PMA os rendimentos foram baixos. O catalisador foi recuperado e reutilizado por 3 vezes sem perder a sua atividade catalítica (**Esquema 4, xiv**).

Em 2009, *Wu e col.* [48] relataram uma modificação na reação de Friedländer para a síntese de 6-cloroquinolinas, utilizando tetracloriodato de benziltriethylamônio ( $\text{BTMA ICl}_4$ ) como agente de cloração seletivo. A reação foi realizada em ácido acético a temperatura ambiente, de 10 a 12 horas e os produtos foram obtidos em rendimentos de 87 a 92%. Segundo os autores, o mecanismo desta reação ocorre em dois passos: (1) a cloroaminoaril cetona é inicialmente formada *in situ* usando  $\text{BTMA ICl}_4$  como agente de cloração, (2)  $\text{BTMA ICl}_4$  serve como um gerador de  $\text{HCl}$  *in situ*, que atua como um catalisador para a subsequente condensação de Friedländer na segunda etapa da reação (**Esquema 4, xv**).

Em 2009, *Ghassamipour e Sardarian* [28] descreveram a síntese de uma quinolina através de uma cetona cíclica em ácido dodecilsulfônico (DPA) por duas metodologias: (1) utilizando água a  $90^\circ\text{C}$  (**Esquema 4, xvi**) e (2) sem solvente na mesma temperatura (**Esquema 4, xvii**). Quando a primeira metodologia foi utilizada o produto foi obtido com 50% de rendimento e necessitou de um tempo de 127 minutos para a conversão total dos reagentes, enquanto que na segunda foram necessários 34 minutos com rendimento de 88%. No entanto, os compostos sintetizados através das metodologias (1) e (2) não foram obtidos de forma pura, necessitando de purificação por coluna cromatográfica ou por recristalização (**Esquema 4, xvi, xvii**).

Também em 2009, *Hosseini-Sarvari* [49] sintetizou quinolinas na presença de  $ZrO_2$ , sem solvente, a temperaturas de 100-120°C, de 2 a 6 horas com rendimentos de 60 a 98%. Primeiramente, o autor testou diferentes óxidos metálicos como catalisadores ( $ZrO_2$ ,  $TiO_2$ ,  $Al_2O_3$ ), sendo que o  $ZrO_2$  mostrou ser mais eficaz por levar a formação dos produtos em menores tempos reacionais e maiores rendimentos, quando comparado com os outros óxidos metálicos. Quando cetonas assimétricas foram usadas na síntese, houve a formação de dois regioisômeros XII e XIII (30:70, respectivamente) (**Figura 6**). De acordo com o autor isso se deve ao fato de os dois substituintes ( $CF_3$ ,  $CO_2Et$ ) do composto 1,3-dicarbonílico apresentarem reatividade semelhantes nos dois grupos carbonilas (**Esquema 4, xviii**).



**Figura 6.** Regioisômeros XII e XIII obtidos por *Hosseini-Sarvari* [49]

Em 2009, *Heravi e col.* [50] descreveram a reação entre 2-aminoacetofenona e cetonas alquílicas, aromáticas e  $\beta$ -cetoésteres, na presença de  $Li[HBIM][BF_4]$  utilizando como fonte de energia a irradiação de ultrassom. Neste trabalho os autores descrevem o mecanismo para essa reação com a participação do  $Li$  como ativador da carbonila da cetona e da 2-aminoacetofenona (**Esquema 4, xix**).

*Sridharan e col.* [51] em 2009 e *Bose e col.* [52] em 2010, sintetizaram uma série de quinolinas utilizando nitrato de amônio e cério (IV) (CAN) como catalisador. *Sridharan e col.* [51] relataram a reação com várias cetonas alquílicas cíclicas e acíclicas e também aromáticas, com 15mol% de catalisador, sob refluxo de etanol com tempos reacionais de 8-16 horas e obtiveram rendimentos de 83 a 98% (**Esquema 4, xx**). Já *Bose e col.* [52] descreveram a síntese de uma quinolina com uma cetona cíclica ( $R^1, R^2 = -$

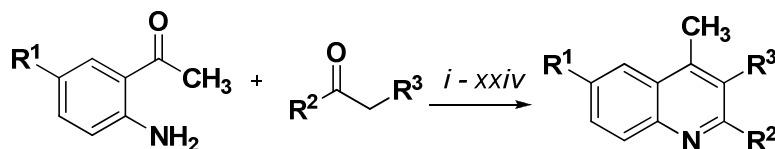
COCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) com 10 mol% de catalisador, em refluxo de metanol por 2 horas e obtiveram o produto com rendimento de 75% (**Esquema 4, xxi**).

Em 2010, *Barbero e col.* [53] publicaram a síntese de quinolinas usando como ácido de Brønsted, a *o*-benzenodissulfonimida, com uma série de compostos carbonílicos a uma temperatura de 80°C e sem solvente. Foi necessário um período de 16 a 48 horas para a obtenção das quinolinas com rendimentos de 55 a 100%. A escolha por esse catalisador se deve ao fato de ser solúvel tanto em água quanto em solventes orgânicos (**Esquema 4, xxii**).

Em 2010, *Chauhan e col.* [54] utilizaram um catalisador ácido sólido heterogêneo, AIKIT-5 (nanopartícula de aluminossilicato tipo gaiola 3D). A reação foi realizada em refluxo de etanol, de 3 a 4 horas e forneceu os produtos em rendimentos de 86 a 91%. O catalisador pode ser separado depois da reação por simples filtração e reutilizado por, no mínimo, 3 vezes, depois de sua ativação a uma temperatura de 500°C por 3 a 4 horas (**Esquema 4, xxiii**).

Também em 2010, *Akbari e col.* [55] relataram a reação de precursores como cetonas cíclicas, acíclicas e β-cetoésteres utilizando líquidos iônicos *task-specific* (TSIL) para a obtenção de quinolinas. A reação procedeu nas temperaturas de 70 a 90°C. Os autores avaliaram o potencial do TSIL como catalisador na presença de água como solvente. Eles observaram que a água afeta a atividade desse líquido iônico, pois na ausência do solvente não foi observada a formação dos produtos. Também foi observado que o TSIL pode ser reutilizado por 5 vezes sem perder a sua atividade catalítica (**Esquema 4, xxiv**).

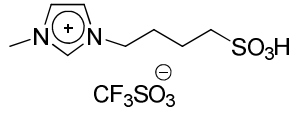
O **Esquema 4** abaixo, resume todas as condições anteriormente citadas.





Condição	Substituintes	Referências
<i>i</i> : MO, DPP (50 mol%), 108°C, 4 min (50-73%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = Ph, 4-CH_3(CH_2)_4CH_2-$ $C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-NH_2-C_6H_4$ ; $R^3 = H$	[36]
<i>ii</i> : [HBIM][BF <sub>4</sub> ], 100°C, 3-6 h (93-97%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3$ ; $R^2, R^3 = -(CH_2)_2-$ , $-(CH_2)_3-$ , $-(CH_2)_4-$ ; $R^3 = Et, Ph, CO_2Et,$ $COCH_3, CH_2Ph, 4-Cl-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4$	[31]
<i>iii</i> : Y(OTf) <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, t.a., 5-6 h (83-91%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3, CO_2Et$ ; $R^2, R^3 = -$ $(CH_2)_3-$	[37]
<i>iv</i> : FeCl <sub>3</sub> (10 mol%), EtOH, t.a., 12-24 h (91-88%) <i>v</i> : Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (10 mol%), EtOH, 60°C, 18 h (91-95%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3$ ; $R^3 = CO_2Et, COMe.$	[38]
<i>vi</i> : Nd(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> •6H <sub>2</sub> O (5 mol%), EtOH, t.a., 10 h (62-90%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3, Ph, CF_3$ ; $R^3 =$ $COCH_3, CO_2Et, CO_2CH=CH_2$ ; $R^2, R^3 =$ $-(CH_2)_3-$ , $-(CH_2)_4-$ , $-COCH_2C(CH_3)_2CH_2-$	[39]
<i>vii</i> : HCl, H <sub>2</sub> O, 60-90°C, 0,5-5 h (85-98%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3$ ; $R^3 = CO_2Me$ ; $R^2, R^3 = -(CH_2)_3-$ , $-(CH_2)_4-$ , $CO(CH_2)_2CH_2-$ , $-COCH_2C(CH_3)_2CH_2-$	[40]
<i>viii</i> : FeCl <sub>3</sub> (10 mol%), t.a., 45-60 min (78-86%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3$ ; $R^2 = CO_2Me$ ; $R^2, R^3 =$ $-(CH_2)_4-$ , COMe, $-COCH_2C(CH_3)_2CH_2-$	[41]
<i>ix</i> : Amberlyst-15, EtOH, refluxo, 2-3,5 h (69-91%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3$ ; $R^3 = CO_2Me,$ $CO_2Et, COMe$ ; $R^2, R^3 = -(CH_2)_4-$ , COMe, $-COCH_2C(CH_3)_2CH_2-$	[42]
<i>x</i> : HClO <sub>4</sub> -SiO <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> CN, refluxo, 2-3 h (90-96%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3$ ; $R^3 = OEt, OMe,$ $COMe, CH_3, (CH_3)_2CH$ ; $R^2, R^3 = -(CH_2)_3-$ , $-(CH_2)_4-$ , $-(CH_2)CO-$ , $-COCH_2C(CH_3)_2CH_2-$	[43]
<i>xi</i> : LASC (5 mol%), H <sub>2</sub> O, 40°C, (89%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3$ ; $R^3 = COMe$	[44]

Condição	Substituintes	Referências
<i>xii</i> : TMSCl, DMF, 95°C, 8 h (83-96%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3, CH_2Cl, Ph, Et, Pirrol,$ Tiofeno; $R^3 = H, CH_3, COMe, CO_2Et,$ CONH <sub>2</sub> , CN, CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H, (Não sei como colocar o resto) $R^2, R^3 = -COCH_2C(CH_3)_2CH_2-$	[45]
<i>xiii</i> : K-10, 160°C, 15-16 h (83-97%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3, Ph, 4-CH_3-C_6H_4, 4-$ O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ; $R^3 = H, CH_3, 3,4-(CH_3O)_2-C_6H_3$	[46]
<i>xiv</i> : PMA-SiO <sub>2</sub> , EtOH, refluxo, 45-100 min (50-100%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3$ ; $R^3 = COMe, CO_2Et,$ CO <sub>2</sub> Me, CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; $R^2, R^3 = -COCH_2C(CH_3)_2CH_2-, -(CH_2)_3-,$ $-(CH_2)_4-$	[47]
<i>xv</i> : BTMA ICl <sub>4</sub> , AcOH, t.a., 10-12 h (87-92%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3$ ; $R^2 = CO_2Et$ ; $R^2, R^3 = -(CH_2)_3-$	[48]
<i>xvi</i> : DPA (10 mol%), H <sub>2</sub> O, 90°C, 127 min (50%)  <i>xvii</i> : DPA (10 mol%), 90°C, 34 min (88%)	$R^1 = H$ ; $R^2, R^3 = -(CH_2)_4-$	[28]
<i>xviii</i> : ZrO <sub>2</sub> (10 mol %), 100-120°C, 2-6 h (60-98%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3, CF_3, R^3 = CO_2Et,$ COMe; $R^2, R^3 = -(CH_2)_3-, -(CH_2)_2-,$ $-CO(CH_2)_3-, -COCH_2C(CH_3)_2CH_2-$	[49]
<i>xix</i> : ))) , [HBIM][BF <sub>4</sub> ], MeOH, t.a., 10-35 min (65-93%).	$R^1 = Cl, NO_2, H$ ; $R^2 = CH_2Cl, CH_3, R^3 =$ CH <sub>3</sub> , Ph, CO <sub>2</sub> Et, CO <sub>2</sub> Me, COMe, 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ; $R^2, R^3 = -(CH_2)_4-, -(CH_2)_5-$ .	[50]
<i>xx</i> : CAN (15 mol%), EtOH, Refluxo, 8-16 h (83-98%)	$R^1 = H$ ; $R^2 = CH_3, ^nPr$ ; $R^3 = CPh,$ $R^2, R^3 = -(CH_2)_3-$	[51]
<i>xxi</i> : CAN (10 mol%), MeOH, Refluxo, 2 h (75%)	$R^1 = H$ ; $R^2, R^3 = -COCH_2C(CH_3)_2CH_2-$	[52]

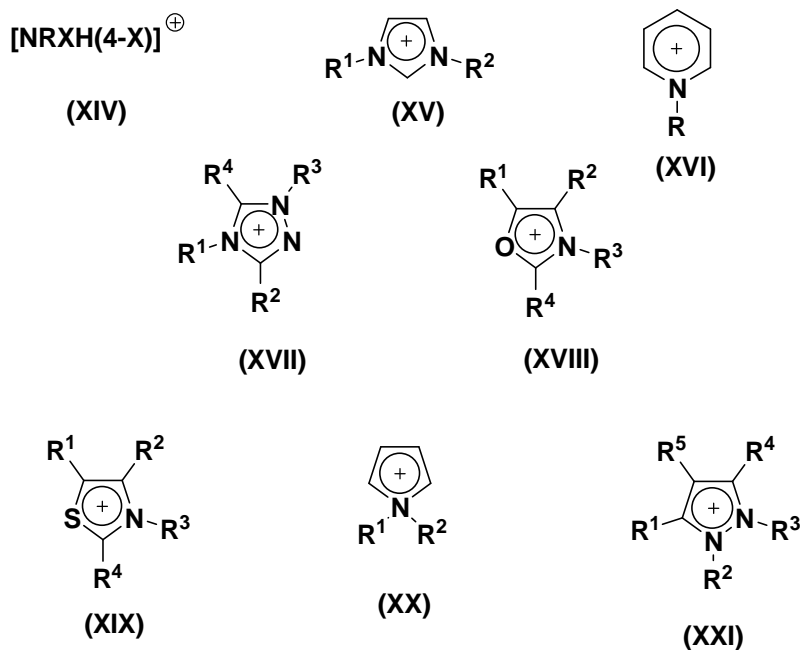
Condição	Substituintes	Referências
xxii: <i>o</i> -benzodissulfonimida (10-15 mol%), 80°C, 16-48 h (55-100%)	R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> ; R <sup>3</sup> = CH <sub>3</sub> , CO <sub>2</sub> Et, COMe; R <sup>2</sup> ,R <sup>3</sup> = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -, -CH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> -	<a href="#">[53]</a>
xxiii: AIKIT, EtOH, refluxo, 2,5-4 h (86-91%)	R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> ; R <sup>3</sup> = CO <sub>2</sub> Me, COMe R <sup>2</sup> ,R <sup>3</sup> = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	<a href="#">[54]</a>
xxiv: TSIL, H <sub>2</sub> O, 70-90°C, 1-3 h (88-96%)  TSIL: 	R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> ; R <sup>3</sup> = CO <sub>2</sub> Et, C(O)CH <sub>3</sub> ; R <sup>2</sup> ,R <sup>3</sup> = -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	<a href="#">[55]</a>

#### Esquema 4.

## 2. Líquidos Iônicos em Reações Orgânicas

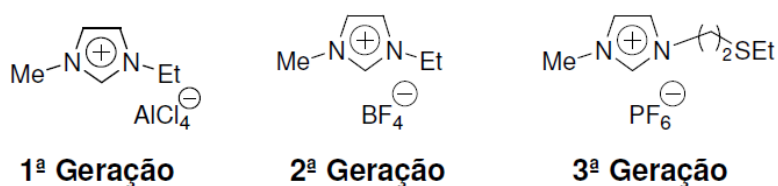
A utilização de líquidos iônicos em reações orgânicas tem recebido uma considerável atenção por apresentarem diversas aplicações na química atuando como solvente-catalisador [56] o que representa uma alternativa menos poluente em relação aos solventes orgânicos voláteis, bem como suporte para reações orgânicas [57].

Líquidos iônicos são definidos como sais líquidos, compostos exclusivamente por íons, que fundem a uma temperatura abaixo de 100°C. A principal razão para os baixos pontos de fusão dos LIs, quando comparados com os de sais inorgânicos simples (e.g., p.f. do NaCl é de 800°C), é a diferença de tamanho entre os íons. Eles são geralmente formados por cátions orgânicos, volumosos e com baixa simetria [58]. Dentre eles destacam-se: amônio (XIV), imidazolíneo (XV), piridíneo (XVI), triazolíneo (XVII), oxazolíneo (XVIII), tiazolíneo (XIX), pirrolidíneo (XX) e pirazolíneo (XXI) (**Figura 7**). Estes cátions apresentam diferentes substituintes, normalmente cadeias alquílicas, mas também podem apresentar uma variedade de grupos funcionais, tais como fluoralquila, alquenila, metoxila ou hidroxila [59]. Já os ânions, são tipicamente inorgânicos e poliatômicos, entre eles podem ser destacados:  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ,  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ , halogênios, e alguns orgânicos como  $\text{RCO}_2^-$ .



**Figura 7.** Alguns cátions utilizados como líquidos iônicos.

A síntese de líquidos iônicos baseada em sais de 1-álquil-3-metilimidazolínio, foi descrita pela primeira vez em 1982 por *Wilkes e col.* [60], eles apresentavam cloroaluminatos como ânion, e estes representaram a primeira geração de líquidos iônicos. Por apresentarem alta instabilidade à água e ao ar, a substituição desses ânions pelo íon tetrafluorborato e outros ânions, estáveis ao ar e em meio aquoso, levou a formação da segunda geração de líquidos iônicos em 1992. Desde então, uma vasta gama de LIs têm sido desenvolvidos, incluindo os TSILs (LIs de terceira geração, **Figura 8**), que foram introduzidos por Davis em 2004 [61], onde o ânion ou o cátion ou ambos, possuem um grupo funcional incorporado covalentemente como parte da estrutura iônica, capaz de fornecer propriedades tanto físicas, quanto químicas, em termos de reatividade [16]. A **Figura 8** ilustra as três gerações de líquidos iônicos.



### Figura 8. Gerações dos líquidos iônicos.

Já *Rogers e col.* [61] consideram que os LIs podem apresentar uma nova classificação. De acordo com os autores a **1ª Geração** está relacionada à mudança do cátion ou do ânion, o qual pode alterar suas propriedades físicas (ponto de fusão, densidade, viscosidade, estabilidade térmica, condutividade, hidrofobicidade e índice de refração). A **2ª Geração** combina propriedades químicas desejadas com propriedades físicas escolhidas para a formação de líquidos iônicos que apresentam reatividade química, alta densidade energética, ampla janela eletroquímica, inflamabilidade, coordenação, solvatação, e também pode ser usado como indutor quiral. A **3ª Geração** combina as propriedades físicas e químicas às biológicas para fornecer líquidos iônicos farmacologicamente ativos, como a combinação de um bactericida com bloqueador UV ou anestésico local com uma substância emoliente.

Algumas propriedades físicas e químicas dos líquidos iônicos, como baixa ou desprezível pressão de vapor, baixa viscosidade, alta capacidade de solubilização tanto de materiais orgânicos como inorgânicos, não-volatilidade, não-inflamabilidade e estabilidade térmica os tornam atraentes no contexto da química verde. Outra vantagem na utilização dos LIs é que podem ser recuperados e reutilizados sem perder a sua capacidade catalítica. Propriedades como polaridade e lipofilicidade/hidrofilicidade podem ser facilmente ajustadas através de modificações tanto do cátion quanto do ânion [62].

Diversos autores procuram justificar o efeito dos líquidos iônicos nas reações orgânicas considerando-os solventes altamente polares, como acetonitrila [63]. Outros afirmam que possuem polaridade semelhante a alcoóis de cadeia curta e outros solventes próticos, como DMF e DMSO, e que sua polaridade é intermediária entre a água e solventes organoclorados, variando de acordo com a natureza de seus componentes [64].

Um solvente é normalmente caracterizado por suas constantes físicas macroscópicas (“bulk properties”) como a pressão de vapor, ponto de ebulição,

densidade, pressão coesiva, permissividade relativa,  $\epsilon''$  (constante dielétrica), tensão superficial, índice de refração. Um grande número de estudos tem sido desenvolvidos para a caracterização das propriedades físico-químicas dos LIs como viscosidade, densidade, tensão superficial. O método mais utilizado para determinar a constante dielétrica dos solventes não é adequado para os LI, por causa de sua alta condutividade iônica. No entanto, a constante dielétrica pode ser medida através de espectroscopia dielétrica de micro-ondas, com base nos seus cátions imidazolíneos. Os LIs podem ser classificados como solventes moderadamente polares. Os valores de constante dielétrica estão na faixa de 8,8-15,2, e diminuem com o aumento da cadeia alquílica do cátion imidazolíneo. Estes valores denotam a pequena variação da constante dielétrica entre os LIs diferentemente dos solventes moleculares que possuem uma ampla variação [65].

A constante dielétrica dos LIs depende da natureza dos ânions, e seguem a tendência de  $[\text{OTf}]^- > [\text{BF}_4]^- \sim [\text{PF}_6]^-$ . No entanto, as diferentes interações que possuem tende a torná-los mais complexos, de modo que um único parâmetro, como a constante dielétrica, é incapaz de modelar adequadamente as interações soluto-solvente. Esse parâmetro tem falhado quando são correlacionados os efeitos de solvente qualitativamente e quantitativamente. Os LIs podem solvatar tanto espécies polares quanto não-polares, bem como se comportar como solventes polares e não-polares. Além de suas características químicas, suas propriedades físicas, tais como a viscosidade, podem afetar a difusão e reduzir a velocidade de reação. A solubilização dos reagentes, em relação aos produtos, também pode alterar a seletividade da reação [65].

Além das interações existentes em solventes orgânicos convencionais (ligações de hidrogênio, interações dipolo-dipolo, e interações van der Waals), os líquidos iônicos possuem interações adicionais como a mútua atração ou repulsão eletrostática de partículas carregadas, as quais fazem com que eles sejam muito miscíveis com substâncias polares [66].

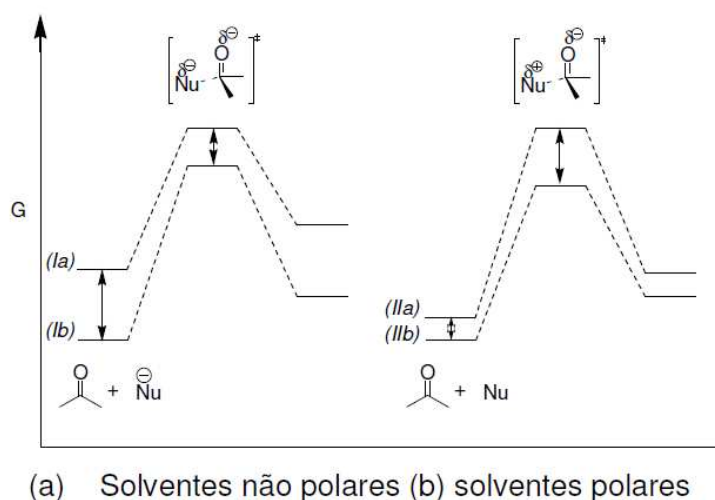
Muitos estudos tem focado nas interações ânion-cátion (interações solvente-solvente) ao invés das interações íon-soluto (interações solvente-

soluto ou solvatação do solvente). Em meios convencionais, onde solvente molecular é utilizado, as interações solvente-soluto geralmente são predominantes, enquanto que em LIs, as interações no interior do solvente se tornam mais importantes.

As propriedades de solvatação, interações com solutos, substratos, estado de transição, complexos metálicos, reagentes, grau de viscosidade, estão todos correlacionados quando os LIs são utilizados como solvente [65]. Assim, seria razoável considerar que o aumento da velocidade da reação é resultado de um decréscimo da energia de ativação da etapa lenta da reação [16]. O efeito de alterar o caminho reacional esperado pelos LIs pode ser observado para reações de ciclocondensação que envolvem intermediários carregados e complexos ativados, que poderiam tornar-se mais estáveis nesse meio [67]. Desta forma, os resultados poderiam ser previstos pelo modelo simples de solvatação desenvolvido por Hughes and Ingold (**Figura 9**) [68] que considera somente interações eletrostáticas entre íons ou moléculas dipolares nos estados de transição iniciais. Baseado nesse modelo, o efeito do solvente (líquido iônico) sobre as reações de diferentes tipos de cargas pode ser racionalizado como:

- (i) O uso de solventes polares, em reagentes carregados, resulta no decréscimo da velocidade das reações, pois a densidade de carga é menor no estado de transição do que nas moléculas reagentes (I);
- (ii) O uso de solventes polares, em reagentes neutros, resulta em um aumento na velocidade das reações onde a densidade de carga é maior no estado de transição do que nas moléculas reagentes (II).
- (iii) Um aumento na polaridade do solvente terá um efeito desprezível na velocidade das reações que envolvem pequena densidade de carga, oriunda dos reagentes no estado de transição.





**Figura 9.** Diagrama esquemático da energia de Gibbs para uma adição nucleofílica genérica a um carbono carbonílico. Figura adaptada da referência [68].

Alguns autores acreditam ainda, que os líquidos iônicos podem atuar como catalisadores das reações orgânicas. Um dos exemplos mais recente do uso de líquidos iônicos como catalisadores, mostra que um dos íons do líquido iônico serve como catalisador aumentando os rendimentos e diminuindo os tempos reacionais [69].

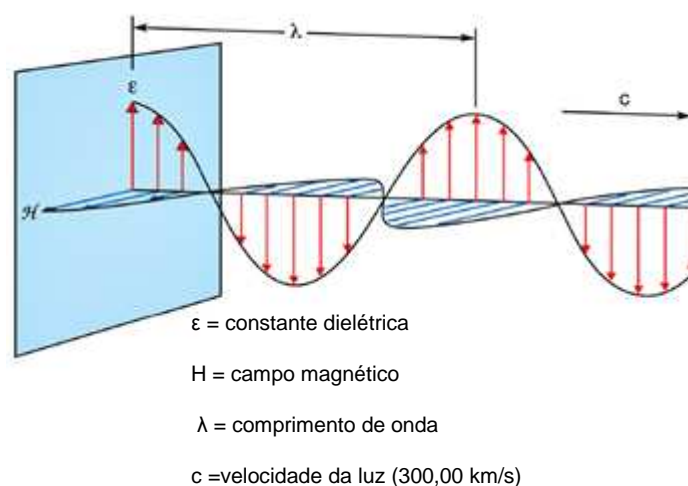
Os LIs podem ser classificados como ácido de Brønsted ou de Lewis de acordo com o cátion e o ânion que apresentam. A acidez da ligação NH é determinada pelo cátion, embora, que em menor quantidade, o efeito do ânion esteja presente [65]. Assim, LIs que apresentam acidez de Lewis possuem um cátion capaz de receber um par de elétrons e LIs que apresentam acidez de Brønsted possuem um cátion capaz de doar um próton.

Tem-se um grande interesse em LIs próticos, essencialmente por causa de seu grande potencial de transferência de próton e a sua importância na aplicação em tecnologias de células de combustíveis. A maioria dos LIs não próticos são sintetizados através de reações de  $S_N2$ , através da alquilação de um nitrogênio, realizando, assim, a sua quaternização. LIs próticos são formados pela transferência direta de um próton do ácido para a base de Brønsted. Eles apresentam a vantagem de ser facilmente preparados e a sua

síntese não envolve a formação de subprodutos. Esses líquidos iônicos são provenientes de ácidos muito fortes, como  $\text{HNTf}_2$ , e são, geralmente, líquidos à temperatura ambiente [\[65\]](#).

### 3. Micro-ondas em Síntese Orgânica

O aquecimento por micro-ondas (MO) baseia-se na capacidade de moléculas ou substâncias absorverem e transmitirem radiação de micro-ondas. As micro-ondas são ondas eletromagnéticas, de frequência de 0,3 a 300 GHz, que consistem em um componente de campo elétrico e magnético (**Figura 10**) [14]

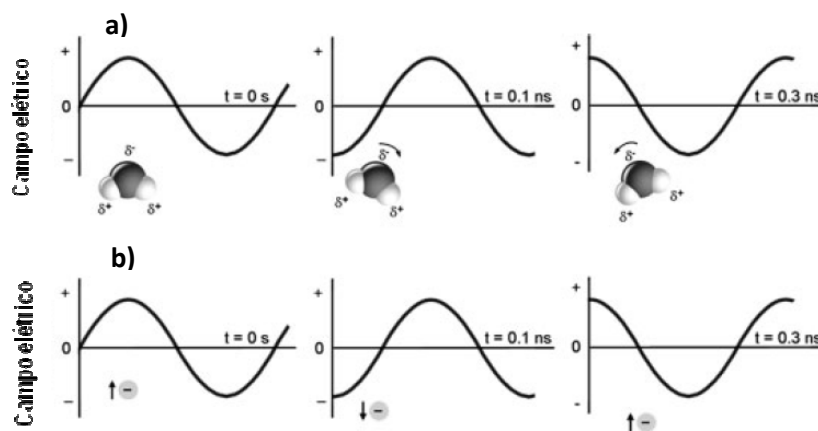


**Figura 10.** Representação da onda eletromagnética. Figura adaptada da referência [14].

O componente elétrico de um campo eletromagnético provoca aquecimento através de dois mecanismos principais: a polarização dipolar e a condução iônica. O primeiro mecanismo, a polarização dipolar, refere-se ao alinhamento das moléculas polares com a mudança do campo elétrico do micro-ondas. Para que uma substância seja capaz de gerar calor quando irradiada com micro-ondas essa deve possuir um momento de dipolo. Quando expostos às frequências de micro-ondas os dipolos da amostra alinham-se ao campo elétrico aplicado. Como o campo oscila, o dipolo da molécula tenta realinhar-se com a corrente elétrica alternada e, através de fricção molecular e

por perdas dielétricas, a energia é perdida no processo, sob a forma de calor **Figura 11a**. A capacidade da molécula se alinhar com o campo elétrico está diretamente relacionada à quantidade de calor gerado. Se o dipolo não tem tempo suficiente para realinhar (irradiação de alta frequência) ou reorienta demasiado depressa (irradiação de baixa frequência) com o campo aplicado, não ocorre aquecimento. Geralmente a maioria dos aparelhos de micro-ondas possuem frequências de 2,45 GHz, que dá o tempo de dipolo molecular para alinhar no campo [13, 19, 20, 21, 22].

O segundo mecanismo de aquecimento é o de condução iônica **Figura 11b**. Durante a condução iônica, os íons dissolvidos oscilam para frente e para trás sob a influência do campo de micro-ondas, eles colidem com os átomos ou moléculas vizinhas. Essas colisões causam agitação ou movimento, gerando calor. Essas perdas de energia dependem do tamanho, carga, condutividade dos íons dissolvidos e a interação desses compostos com o solvente [19].



**Figura 11.** (a) Mecanismo de polarização dipolar. Moléculas que tentam se alinhar com um campo elétrico oscilante. (b) mecanismo de condução iônica.

Íons em solução que passam no campo elétrico.

Figura adaptada da referência [19].

As características de aquecimento de um material específico em condições de irradiação de micro-ondas são dependentes das propriedades dielétricas desse material. A capacidade de uma substância específica em converter a energia eletromagnética em calor a uma dada frequência e temperatura é determinada pelo fator de dissipação ( $\tan \delta$ ). Esse valor é expresso como quociente  $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$ , onde  $\epsilon''$  é o fator perda dielétrica e  $\epsilon'$  a constante dielétrica. O fator perda dielétrica ( $\epsilon''$ ), é o indicativo da eficiência com que a radiação eletromagnética é absorvida pela molécula e convertida em calor, e a constante dielétrica ( $\epsilon'$ ), descreve a polarizabilidade das moléculas no campo elétrico. Esses dois fatores são determinantes na eficiência de transferência de calor para a amostra. De maneira geral, pode-se afirmar que um valor alto de  $\tan \delta$  indica uma alta absorção de irradiação de micro-ondas e transmissão de calor da amostra para o meio. Na tabela abaixo estão os valores de  $\tan \delta$  para alguns solventes comumente utilizados [21, 22].

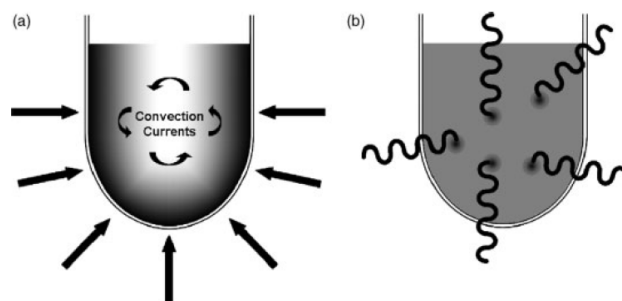
**Tabela 1.** Valores de  $\tan \delta$  para diferentes solventes.

Solvente	$\tan \delta$	Solvente	$\tan \delta^a$
Etileno glicol	1.350	DMF	0.161
Etanol	0.941	1,2-Dicloroetano	0.127
DMSO	0.825	Água	0.123
2-Propanol	0.799	Clorobenzeno	0.101
Ácido Fórmico	0.722	Clorofórmio	0.091
Metanol	0.659	Acetonitrila	0.062
Nitrobenzeno	0.589	Etil Acetato	0.059
1-Butanol	0.571	Acetona	0.054
2-Butanol	0.447	THF	0.047
1,2-Diclorobenzeno	0.280	Diclorometano	0.042
1-Metil-2-Pirrolidina	0.275	Tolueno	0.040
Ácido Acético	0.174	Hexano	0.020

<sup>a</sup> Referências [22(a), 14]; 2.45 GHz, 20°C.

Em contraste ao aquecimento convencional (banho de óleo), onde a energia é transferida para o sistema pela condução ou transmissão de calor, através das paredes do material, a irradiação de MO, produz um aquecimento

no interior do tubo, pela irradiação direta da energia de micro-ondas nas moléculas que estão presentes na mistura (**Figura 12**) [14].



**Figura 12.** Comparação entre (a) o método convencional de aquecimento e (b) o método de micro-ondas. Figura adaptada da referência [14].

Devido a esses fatores a utilização de irradiação de MO tem se mostrado eficaz nas reações orgânicas, tanto na redução de tempos reacionais quanto na melhora de rendimentos. Assim essa metodologia torna-se vantajosa, devido ao consumo de energia reduzido, mas também pela economia de tempo [70].

Para líquidos (solventes), somente moléculas polares absorvem irradiação de micro-ondas. Os fenômenos relacionados com ponto de ebulição e irradiação de micro-ondas foram descritos pela primeira vez em 1992 por Baghust e Mingos [71]. De acordo com os autores, o aquecimento por micro-ondas em líquidos pode ser acima da sua temperatura de ebulição e, para vários solventes, a temperatura de superaquecimento pode ser até 40°C acima do ponto de ebulição. Desta forma, em um micro-ondas, a temperatura do solvente pode ser significativamente maior do que o ponto de ebulição em pressão atmosférica (1 atm). Isso ocorre devido a potência do micro-ondas ser dissipada ao longo de todo o volume do solvente. A forma mais significativa de perder energia térmica é por ebulição. Isso só ocorre na interface líquido-gás, diferentemente, de um solvente aquecido por aquecimento convencional, onde, normalmente, começa a ferver na superfície do vidro [19].

Assim, em irradiação de micro-ondas, os efeitos específicos resultam do aquecimento seletivo de absorção de micro-ondas pelos reagentes em meio

polar. O componente não absorvente não é aquecido diretamente, mas por transferência de calor [19].

Atualmente, muitas reações realizadas em micro-ondas utilizam como solvente os líquidos iônicos. Além da alta estabilidade térmica e química, os líquidos iônicos apresentam também caráter polar e iônico permitindo-lhes interagir de forma muito eficiente com as micro-ondas através dos dois mecanismos de transferência de energia MO, principalmente pela condução iônica, e são rapidamente aquecidos com taxas superiores a 10°C/s sem a utilização de pressão significativa [18]. No entanto, há poucos relatos na literatura sobre a medida exata de suas propriedades dielétricas e de seus valores de perda dielétrica ( $\tan \delta$ ), as taxas de aquecimento dos LIs obtidas experimentalmente através da aplicação de irradiação de micro-ondas comprovam a sua alta capacidade de absorver micro-ondas [72].

### III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

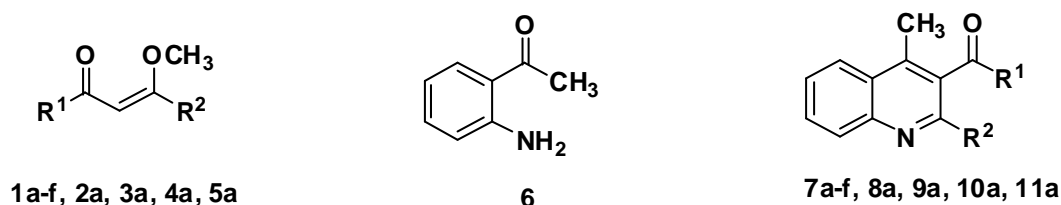
Neste capítulo inicialmente será apresentada a numeração e a nomenclatura das quinolinas **7a-f**, **8a**, **9a**, **10a**, **11a** sintetizadas neste trabalho. A seguir será mostrada a síntese destes compostos, discutindo as condições reacionais, a influência dos líquidos iônicos e da irradiação de micro-ondas no resultado das respectivas reações e, ainda, a identificação dos compostos obtidos. Além disso, será apresentada uma proposta para o mecanismo dessas reações. Os resultados serão apresentados em forma de tabelas e esquemas.

#### 1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos reagentes e produtos desse trabalho é apresentada na **Figura 13**. Foi estabelecida a seguinte numeração: enonas (**1a-f**, **2a**, **3a**, **4a**, **5a**), 2-aminoacetofenona (**6**) e quinolinas (**7a-f**, **8a**, **9a**, **10a**, **11a**). Os LIs não foram numerados, pois foi considerado que o uso de sua sigla é estabelecida e amplamente divulgado na literatura.

A obtenção das enonas [8] e dos líquidos iônicos seguiram procedimentos descritos na literatura [56, 73].

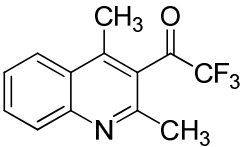
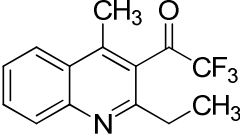
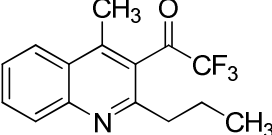
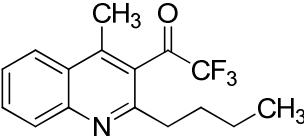
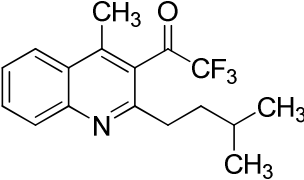
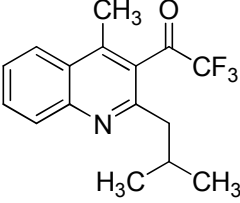
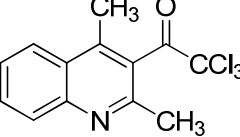
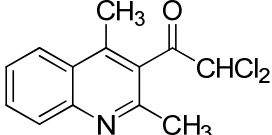
As nomenclaturas dos compostos obtidos nessa dissertação estão apresentadas na **Tabela 2**.



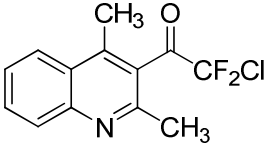
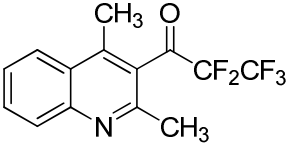
**Figura 13.** Numeração dos reagentes e produtos deste trabalho.



Tabela 2. Nomenclatura dos compostos 7a-f, 8a, 9a, 10a, 11a.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
7a		3-Trifluoroacetyl-2,4-dimetilquinolina
7b		2-Etil-3-trifluoroacetyl-4-metilquinolina
7c		3-Trifluoroacetyl-4-metil-2-propilquinolina
7d		2-Butil-3-trifluoroacetyl-4-metilquinolina
7e		2-(3-Metilbutil)-3-trifluoroacetyl-4-metilquinolina
7f		2-(2-Metilpropil)-3-trifluoroacetyl-4-metilquinolina
8a		3-Tricloroacetyl-2,4-dimetilquinolina
9a		3-Dicloroacetyl-2,4-dimetilquinolina

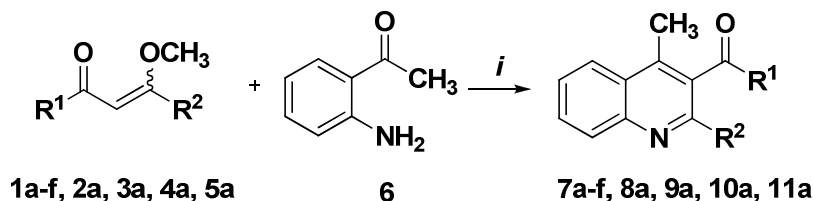
**Tabela 2.** Nomenclatura dos compostos **7a-f**, **8a**, **9a**, **10a**, **11a** (cont.).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>10a</b>		3-Clorodifluoracetil-2,4-dimetil-quinolina
<b>11a</b>		3-(1,1,1,2,2-Pentafluoropropionil)-2,4-dimetilquinolina

## 2. Síntese de Quinolinas

A síntese de quinolinas a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos com 2-aminoacetofenona vem sendo constantemente descrita na literatura [7]. No entanto, há poucos relatos utilizando compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados para a síntese de quinolinas, bem como a introdução de grupamentos haloalquila em sua estrutura [79]. A síntese desse heterociclo já foi descrita por nosso grupo de pesquisa utilizando diferentes enonas trifluormetiladas cíclicas e anilinas substituídas como precursores. No entanto, esse método emprega um tempo reacional relativamente longo (24 h), altas temperaturas e baixos rendimentos. [35].

Desta maneira, esse trabalho tem como objetivo a obtenção quinolinas halometiladas a partir de enonas trialometil, dialometil e pentaaloetil substituídas, a partir da reação de ciclocondensação com 2-aminoacetofenona usando líquido iônico sob irradiação de micro-ondas, visando desenvolver uma série de novos compostos e metodologias menos agressivas ao meio ambiente (**Esquema 5**). As enonas (**1a-f**, **2a**, **3a**, **4a**, **5a**) foram sintetizadas a partir da acilação dos enoléteres ou dos cetais com anidrido trifluoracético, cloreto de tricloro(dicloro)acetila [8] anidrido pentafluoropropiônico [75] e anidrido clorodifluoracetila, de acordo com as metodologias previamente desenvolvidas em nosso laboratório.



*i*: MO, ácido *p*-TsOH, [HMIM][TsO], 150°C, 10-20 min.

	a	b	c	d	e	f
R <sup>2</sup>	Me	Et	Pr	Bu	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pent
R <sup>1</sup>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
	CCl <sub>3</sub>					
	CHCl <sub>2</sub>					
	CF <sub>2</sub> Cl					
	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>					

### Esquema 5.

A fim de definir a melhor condição para a síntese de quinolinas sob irradiação de micro-ondas, inicialmente foi avaliado a quantidade de 2-aminoacetofenona **6** necessária em relação às 4-alcovivinil cetonas **1** para que houvesse a total conversão dos reagentes. A enona empregada para as reações de otimização foi a que apresenta o grupo metila como substituinte na posição-β (**1a**). A partir dos resultados determinados por RMN <sup>1</sup>H através da integração das áreas dos sinais da metila e dos hidrogênios ligados ao nitrogênio do composto **6**, foi observado que utilizando a razão molar 1:1 (enona/2-aminoacetofenona) não ocorreu o consumo total do reagente **6** e que a razão molar 1,2:1 (**1a/6**) mostrou-se ideal para essa síntese.

A reação de ciclocondensação da enona **1a** com **6** foi realizada na presença de dois diferentes ácidos em dois líquidos iônicos ou etanol sob irradiação de micro-ondas. Entre os líquidos iônicos testados estão [HMIM][TsO], que contém um cátion o qual apresenta acidez de Brønsted, e

[BMIM][BF<sub>4</sub>], que contém um cátion o qual apresenta acidez de Lewis. Entre os ácidos utilizados estão o *p*-TsOH (ácido *p*-tolueno sulfônico) e HCl, já relatados na literatura para a síntese de quinolinas [56, 73] (**Tabela 3, Entradas 1-3**). Em um primeiro momento, a reação foi realizada a uma temperatura de 150°C durante 20 min sob irradiação de micro-ondas, utilizando os LIs e ácidos descritos no **Esquema 6 (Entradas 1-6)**. Foi observado que maiores rendimentos foram obtidos utilizando a combinação de *p*-TsOH com [HMIM][TsO] (79%), [BMIM][BF<sub>4</sub>] (80%) e EtOH (59%), quando comparado com o ácido clorídrico (**Entradas 4-6**). Assim pode-se observar que houve variação nos rendimentos, dependendo da combinação solvente/ácido utilizado. Com a combinação de [BMIM][BF<sub>4</sub>]/HCl obteve-se uma mistura da quinolina **7a** e de 2-aminoacetofenona **6** na proporção de 15:1, respectivamente (**Entrada 1**), e a conversão total dos reagentes nos produtos desejados somente foi alcançada após um tempo de 40 min, com rendimento de 77%.

Quando o tempo reacional foi diminuído de 20 para 10 min, o LI [HMIM][TsO] com ácido *p*-TsOH apresentou o melhor rendimento (87%), enquanto que o LI [BMIM][BF<sub>4</sub>] com ácido *p*-TsOH levou a uma mistura de produto **7a** e reagente **6** de 30:1, respectivamente (**Entradas 7, 8**). Porém, quando o tempo de reação foi reduzido para 5 min o rendimento diminuiu para 60%, mesmo sendo observada a total conversão dos reagentes (**Entrada 9**). Portanto, com base nos resultados demonstrados na **Tabela 3**, pode-se inferir que a melhor condição para esta reação foi utilizando a combinação de LI [HMIM][TsO] e ácido *p*-TsOH a 150 °C por 10 min.

Também foi avaliado o efeito do LI nas reações. Quando este não estava presente meio reacional o rendimento diminuiu para 71% (**Entrada 13**).

Para avaliar se a quantidade de catalisador/ácido possui alguma influência sobre a reação, o ácido *p*-TsOH foi usado na proporção de 0.5 eq. em relação aos reagentes **1a** e **6** (**Entrada 10**). Como resultado, foi observado que o emprego dessa proporção leva a uma menor conversão dos reagentes (15:1) com rendimentos de 70%. Já na ausência deste, o rendimento obtido é de 52% e a conversão dos reagentes é de 15:1 (**Entrada 11**). Portanto, é necessário o uso equimolar do ácido na reação para que ocorra a catálise dos

reagentes, uma vez que uma quantidade menor de catalisador resulta em baixa conversão.

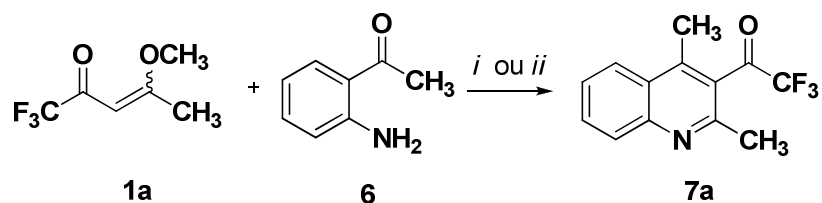
As mesmas reações também foram realizadas a temperaturas de 100°C. Pode-se concluir que temperaturas mais brandas afetam a reação, diminuindo a conversão dos reagentes no produto para 30:1 (**1a/6**) (**Entrada 12**).

A mudança para outro ácido, também foi analisada. Essa condição testada foi baseada em uma reação descrita por *Song e col.* [36] onde os autores sintetizaram quinolinas usando DPP (difenílfosfato) como ácido, obtendo bons rendimentos. Entretanto, o uso desse ácido, na condição acima estabelecida, demonstrou ser ineficaz, pois o produto foi obtido com rendimento de 26%.

Para fins de comparação em diferentes modos de ativação, as reações foram realizadas em aquecimento convencional com tempos reacionais de 10, 20, 60 e 120 minutos a 150°C. No entanto, constatou-se que foi necessário um tempo reacional de 120 minutos para a obtenção de um rendimento de 85% (**Tabela 4**). Analisando os resultados obtidos, o uso de energia de micro-ondas comprovou ser o melhor modo de ativação, pois os produtos foram obtidos em menor tempo de reação e em rendimentos superiores.

A fim de avaliar a reatividade das 4-alcoxivinil cetona contendo substituintes arilas na posição-  $\beta$ , testes foram realizados entre essas enonas e a 2-aminoacetofenona. No entanto, os materiais de partida não foram totalmente convertidos no produto desejado. Por isso, esses precursores não foram utilizados nesta dissertação de mestrado.

Assim a melhor condição para a síntese de quinolinas foi a que empregou a relação molar de 1 mmol de 2-aminoacetofenona **6**, 1,2 mmol da 4-alcoxivinil cetona **1a**, 1 mmol de ácido *p*-TsOH e 1 mmol de [HMIM][TsO] no tempo de 10 minutos, a 150°C sob irradiação de micro-ondas.



*i*: MO, ácido, LI, 150°C, 20 min.

*ii*: MO, ácido, etanol, 150°C, 20 min.

### Esquema 6.

**Tabela 3.** Condições reacionais testadas em micro-ondas para obtenção da quinolina **7a**.

Entrada	Solvente	Ácido	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Proporção (7a /6)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	[BMIM][BF <sub>4</sub> ]	HCl	150	20	15:1	73
2	[HMIM][TsO]	HCl	150	20	1:0	64
3	EtOH	HCl	150	20	1:0	44
4	[BMIM][BF <sub>4</sub> ]	<i>p</i> -TsOH	150	20	1:0	80
5	[HMIM][TsO]	<i>p</i> -TsOH	150	20	1:0	79
6	EtOH	<i>p</i> -TsOH	150	20	1:0	59
7	[BMIM][BF <sub>4</sub> ]	<i>p</i> -TsOH	150	10	30:1	71
8	[HMIM][TsO]	<i>p</i> -TsOH	150	10	1:0	86
9	[HMIM][TsO]	<i>p</i> -TsOH	150	5	1:0	60
10	[HMIM][TsO]	<i>p</i> -TsOH <sup>(a)</sup>	150	10	15:1	70
11	[HMIM][TsO]	-----	150	10	15:1	53
12	[HMIM][TsO]	<i>p</i> -TsOH	100	10	30:1	87
13	-----	<i>p</i> -TsOH	150	10	1:0	71

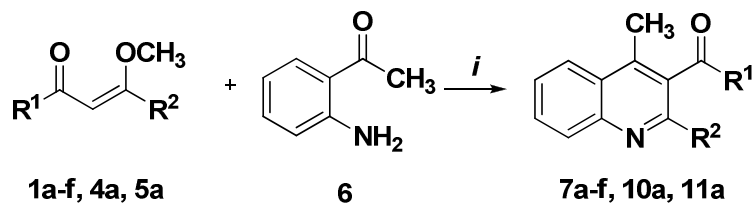
<sup>a</sup>0,5 eq. *p*-TsOH, <sup>b</sup> produto isolado

**Tabela 4.** Condições reacionais testadas em aquecimento convencional para a obtenção da quinolina **7a**.

Solvente	Ácido	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Proporção (7a/6)	Rendimento (%)
[HMIM][TsO]	<i>p</i> -TsOH	150	10	1:0	59
[HMIM][TsO]	<i>p</i> -TsOH	150	20	1:0	60
[HMIM][TsO]	<i>p</i> -TsOH	150	120	1:0	85

Utilizando o método desenvolvido, foi realizada a síntese de uma série de quinolinas oriundas de diferentes 4-alcovinil cetonas trifluor **1a-f**, tricloro **2a**, dicloro **3a**, clorodifluormetil **4a** e pentafluoretil **5a** substituídas com 2-aminoacetofenona **6a**. Nessas reações foi verificado que cadeias carbônicas longas na posição  $\beta$  ( $R^2$ ), para o grupamento  $R^1$  ( $CF_3$ ) da enona, necessitou de um tempo reacional de 20 min, enquanto que, para grupamentos  $R^1$  ( $CF_3$ ,  $CF_2Cl$ ,  $CF_2CF_3$ ) e de cadeia curta na posição  $\beta$  ( $R^2$ ) da enona, foi necessário tempos reacionais de 10 minutos. Os rendimentos das quinolinas **7a-f**, **10a**, **11a** estão descritos no **Esquema 7**.





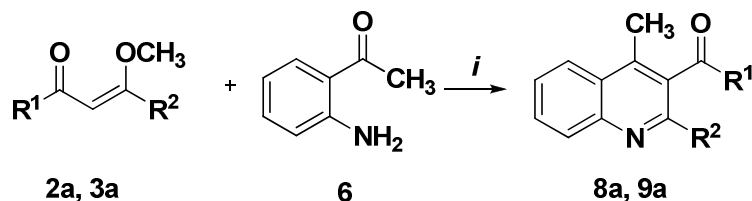
*i*: MO, *p*-TsOH, [HMIM][TsO], 150°C, 10-20 min.

Produto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Tempo (min)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>7a</b>	CF <sub>3</sub>	Me	10	87
<b>7b</b>	CF <sub>3</sub>	Et	10	70
<b>7c</b>	CF <sub>3</sub>	Pr	10	72
<b>7d</b>	CF <sub>3</sub>	Bu	20	70
<b>7e</b>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> Pent	20	74
<b>7f</b>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> Bu	20	75
<b>10a</b>	CF <sub>2</sub> Cl	Me	10	75
<b>11a</b>	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	10	82

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado

### Esquema 7.

Quando a metodologia foi estendida para outros grupamentos R<sup>1</sup> (CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>) foi necessário utilizar temperaturas mais brandas, pois a 150°C obteve-se a decomposição dos produtos. Para a enona **2a** (CCl<sub>3</sub>) foi necessário uma temperatura de 90°C. Já para enona **3a** (CHCl<sub>2</sub>), foi utilizada uma temperatura de 80°C e quantidades equimolares dos reagentes, pois quando utilizadas as mesmas condições anteriormente descritas para a enona **1a**, não houve a total conversão dos reagentes em produtos (**Esquema 8**).



*i*: MO, *p*-TsOH, [HMIM][TsO], 80 - 90°C, 10 min.

Produto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Temperatura (°C)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>8a</b>	CCl <sub>3</sub>	Me	90	91
<b>9a</b>	CHCl <sub>2</sub>	Me	80	83

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado

### Esquema 8.

A mistura da 4-alcovivinil cetonas e 2-aminoacetofenona foi submetida à irradiação de micro-ondas com temperaturas que variaram de 80°C a 150°C e tempos reacionais de 10 a 20 minutos utilizando o líquido iônico [HMIM][TsO] como solvente, fornecendo bons rendimentos. Após a separação das fases, o solvente foi removido sob pressão reduzida em um rotaevaporador. Os compostos foram obtidos de forma pura, sem a necessidade de purificação posterior. As quinolinas **7a-b**, **d-f**, **9a**, **10a** e **11a** foram obtidas na forma de óleo, enquanto que as quinolinas **7c**, **8a** e **9a** foram obtidas na forma sólida.

As reações usando etanol como solvente demonstraram ser menos eficientes quando comparadas com as que empregam LIs. Esse comportamento pode ser devido ao fato de os LI, uma vez que possuem cargas em sua estrutura, diminuir a energia de ativação da etapa lenta da reação, que envolvem intermediários altamente polares ou carregados, o que torna os complexos ativados mais estáveis.

Sabe-se que um dos fatores determinantes da acidez dos LIs é ligação de H do cátion. Quando se tem uma forte interação entre cátion e o ânion ocorre a diminuição da habilidade de o cátion formar ligação de hidrogênio com o substrato [16]. Assim comparando-se os LIs utilizados para essa reação,

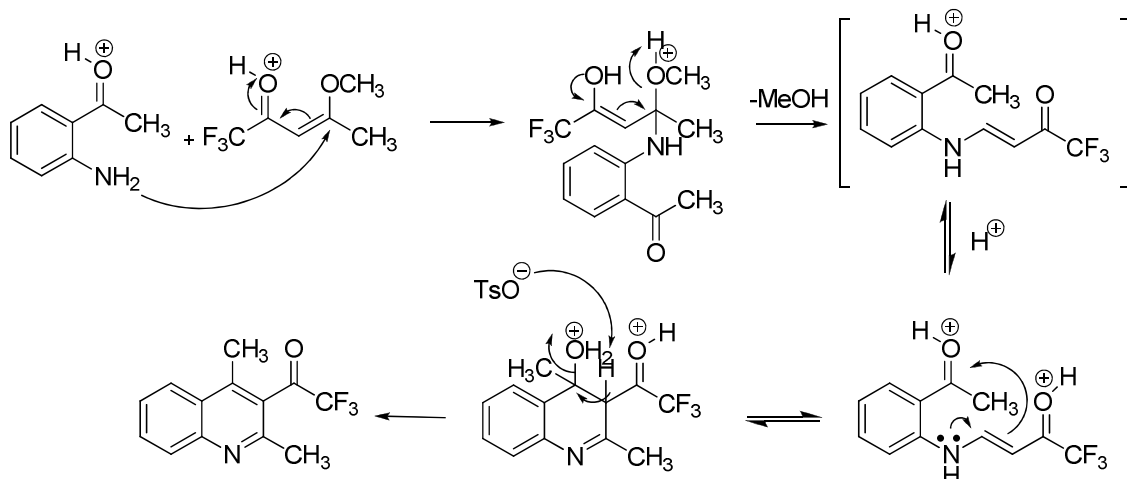
pode-se inferir que acidez adicional do [HMIM][TsO], ácido de Brønsted, pela capacidade de doar um próton, torna a carbonila do reagente (6) mais eletrofílica e portanto, e mais suscetível ao ataque do nucleófilo [50] do que quando se utiliza o LI com propriedades de ácido de Lewis como [BMIM][BF<sub>4</sub>].

O efeito do substituinte presente na enona também foi avaliado. Para as 4-alcoxivinil cetonas com cadeias alquílicas longas na posição  $\beta$ , foi necessário um tempo maior de reação devido à presença desses grupos. Por outro lado, quando o substituinte da posição R<sup>1</sup> (CF<sub>3</sub>) das quinolinas foi mudado para CCl<sub>3</sub> e CHCl<sub>2</sub>, foi necessário diminuir a temperatura pois eles apresentam instabilidade a temperaturas muito elevadas.

Assim, pode-se dizer que o uso de irradiação de micro-ondas na síntese desses compostos mostrou ser eficaz pela irradiação direta no tubo de reação. A combinação de irradiação de micro-ondas e líquido iônico favorece a reação por apresentar caráter polar e iônico do LI que interage com o micro-ondas através dos mecanismos de condução iônica e polarização dipolar.

### **2.1. Mecanismo proposto de reação para a formação das quinolinas 7a-f, 8a, 9a, 10a e 11a.**

O mecanismo para a formação da quinolina envolve uma reação de ciclocondensação. A 4-alcoxivinil cetona possui dois centros eletrofílicos, o carbono carbonílico e o carbono  $\beta$ , e a 2-aminoacetofenona possui um centro eletrofílico possíveis para sofrerem o ataque nucleofílico tanto do carbono  $\alpha$  da enona, quanto o grupo NH<sub>2</sub> da 2-aminoacetofenona. O mecanismo proposto para a formação da série de quinolinas está representado no **Esquema 9**, de acordo com a literatura [50].



### Esquema 9.

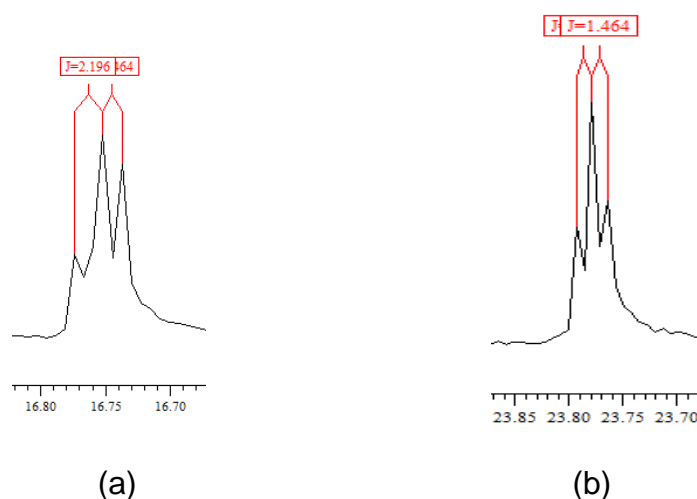
Acredita-se que a reação ocorra pela formação inicial do composto enamino cetona, pois durante as etapas de otimização da reação foi observada a formação deste intermediário. A reação provavelmente envolveu uma formação inicial da ligação C-N, a partir do ataque do átomo de nitrogênio do grupo  $\text{NH}_2$  da 2-aminoacetofenona ao carbono  $\beta$  da 4-alcoxivinil cetona com subsequente substituição do grupo alcóxi, fornecendo o intermediário enamino cetona. Em um segundo momento, houve uma adição nucleofílica intramolecular do carbono- $\alpha$  da enamino cetona ao grupo carbonila da 2-aminoacetofenona com subsequente eliminação de uma molécula de água. Pode ser observado que a combinação de  $[\text{HMIM}][\text{TsO}]$  e  $p\text{-TsOH}$  melhorou o efeito catalítico no segundo ataque levando a formação do produto final.

### 2.2. Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$

A série de quinolinas **7a-f**, **8a**, **9a**, **10a** e **11a** apresentaram dados de RMN $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  correspondem às estruturas propostas **Tabela 5**. Através dos espectros de RMN $^1\text{H}$  foi possível observar um sinal característico da metila H9 (compostos **7a**, **8a**, **10a**, **11a**) apresentando-se como singlete com deslocamento químico de 2,6 ppm. Já para o composto **9a** o deslocamento químico foi de 2,8 ppm. Os hidrogênios aromáticos H5 e H8 aparecem na

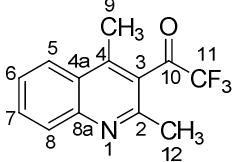
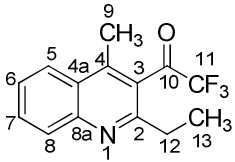
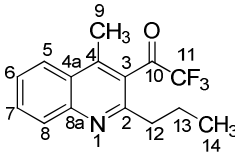
forma de dubleto de dubletos ( $^4J = 1$ ,  $^3J = 8$  Hz) com deslocamentos na faixa de 7,5-7,9 ppm e os hidrogênios H6 e H7 aparecem na forma de dubleto de dubletos ( $^3J = 7$ ,  $^3J = 8$ ,  $^4J = 1$ Hz) com deslocamentos químicos na faixa de 7,9-8,4 ppm.

Os sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  das quinolinas referente ao grupo metila (C9 e C12) apresentou deslocamento químico de 16,1 ppm e 23,6 ppm para o composto **9a**, respectivamente. Para o composto **10a** foi observado um acoplamento a longa distância ( $^5J = 1,4$ ) para as metilas C9 e C12 **Figura 14**. Os dados de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para cada composto estão descritos na **Tabela 5**.



**Figura 14.** Ampliação da região em 16 ppm (a) e 23 ppm (b) do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10a**

**Tabela 5.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das quinolinas **7a-f**, **8a**, **9a**, **10a**, **11a**.

Comp.	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm) $J_{\text{HH}}$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (ppm), $J_{\text{CF}}$ (Hz)
<b>7a<sup>a</sup></b>		2,62 (s, 3H, H12), 2,64 (s, 3H, H9), 7,60 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , 1H, H6), 7,79 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , 1H, H7), 7,90- 8,06 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , 2H, H8, H5),	16,1 (C9), 23,7 (C12), 115,6 (qua, $^1J = 291$ , CF <sub>3</sub> ), 123,8, 125,2, 126,9, 127,8, 129,4, 131 (C-Ar), 142,9 (C3), 147,6 (C4), 153 (C2), 189,7 (qua, $^2J = 37$ , C10).
<b>7b<sup>a</sup></b>		1,37 (t, 3H, H13), 2,62 (s, 3H, H9), 2,84 (qua, 2H, H12), 7,60 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , 1H, H6), 7,79 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , 1H, H7), 8,02 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , H5), 8,09 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , H8).	16 (C9), 13,1 (C13), 30,4 (C12), 115,6 (qua, $^1J = 292$ , CF <sub>3</sub> ), 123,7, 125,2, 126,8, 127,5, 129,6, 130,8 (C-Ar), 142,7(C4), 147,8 (C3), 157,8 (C2), 190 (q, $^2J = 37$ , C10).
<b>7c<sup>a</sup></b>		1,00 (t, 3H, H14), 1,74-1,93 (m, 2H, 13), 2,62 (s, 3H, H9), 2,78 (t, 2H, H12), 7,60 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , 1H, H6), 7,79 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , 1H, H7), 8,00 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , H5), 8,01 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , H8).	16,1 (C9), 13,9 (C14), 22,6 (C13), 39,4 (C12), 115,6 (qua, $^1J = 292$ , CF <sub>3</sub> ), 123,7, 125, 173, 126,8, 127,7, 129,6, 130,8 (C- Ar), 142,7 (C3), 147,8 (C4), 156,8 (C2) 190 (qua, $^2J = 37$ , C10).

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 e 100.63 MHz respectivamente. Espectro registrado em  $\text{CDCl}_3$  como solvente

**Tabela 5.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das quinolinas **7a-f**, **8a**, **9a**, **10a**, **11a** (cont.).

Comp.	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm) $J_{\text{HH}}$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (ppm), $J_{\text{CF}}$ (Hz)
<b>7d<sup>a</sup></b>		0,93 (t, 3H, H15),	
		1,32-1,47 (m, 2H, H14),	
		1,65-1,85 (m, 2H, H13),	16,1 (C9), 13,7 (C15), 22,6
		2,62 (s, 3H, H9),	(C14), 31,4 (C13), 37,2 (C12),
		2,80 (t, 2H, H12),	115,5 (qua, $^1J = 292$ , $\text{CF}_3$ ),
		7,60 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J = 1$ ,	123,7, 125,2, 126,8, 127,7,
		1H, H6),	129,6, 130,9 (C-Ar), 142,7(C3),
		7,80 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J =$	147,8 (C4), 157 (C2), 190 (qua,
1,10, 1H, H7),	$^2J = 37$ , C10).		
8,02 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , H5),			
8,08 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , H8).			
<b>7e<sup>a</sup></b>		0,93 (s, 3H, H15),	
		0,96 (s, 3H, H15'),	
		1,64-1,70 (m, 1H, H14),	16,1 (C9), 22,3 (C15, C15'),
		1,64-1,70 (m, 2H, H13),	28,2 (C14), 35,6 (C13), 38,3
		2,61 (s, 3H, H9),	(C12), 115,6 (qua, $^1J = 292$ ,
		2,80 (t, 2H, H12),	$\text{CF}_3$ ), 123,7, 125,2, 126,8,
		7,59 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J = 1$ ,	127,6, 129,6, 130,8 (C-Ar),
		1H, H6),	142,8 (C3), 147,9 (C4), 157,3
7,78 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J =$	(C2), 190 (qua, $^2J = 37$ , C10).		
1, 1H, H7),			
8,02 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , H5),			
8,08 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , H8)			

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 e 100.63 MHz respectivamente. Espectro registrado em  $\text{CDCl}_3$  como solvente

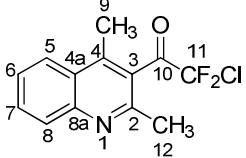
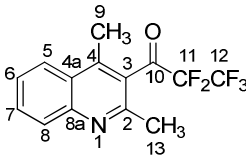
**Tabela 5.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das quinolinas **7a-f**, **8a**, **9a**, **10a**, **11a** (cont.).

Comp.	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm) $J_{\text{HH}}$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (ppm), $J_{\text{CF}}$ (Hz)
<b>7f<sup>a</sup></b>		0,93 (d, 6H, H14,14'),	
		2,25-2,41 (m, 1H, H13),	
		2,62 (s, 3H, H9),	16,0 (C9), 22,2 (C14,C14'), 28,6
		2,68 (d, 2H, H12),	(C13), 46,0 (C12), 115,5 (qua,
		7,60 (dddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , 1H, H6),	$^1J = 292$ , CF <sub>3</sub> ), 123,6, 125,1, 126,8, 129,7, 130,7 (C-Ar),
7,79 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , 1H, H7),	142,5 (C3), 147,7 (C4), 156,2 (C2), 189,9 (qua, $^2J = 37$ , C10).		
8,03 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 0,73$ , H5),			
8,08 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 0,73$ , H8)			
<b>8a<sup>a</sup></b>		2,81 (s, 3H, H12),	
		2,91 (s, 3H, H9),	18,3 (C9), 22,9 (C12), 94,2
		7,58 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , 1H, H6),	(C11), 124,2, 125,5, 126,5, 128,3, 129,9, 132,7 (C-Ar),
		7,76 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , 1H, H7),	143,3 (C3), 146,2 (C4), 152,6 (C2), 190,0 (C10).
		8,04 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , H5)	
8,14 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 1$ , H8)			
<b>9a<sup>a</sup></b>		2,68 (s, 3H, H12),	
		2,70 (s, 3H, H9),	
		6,40 (s, 1H, H11),	
		7,60 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J =$ 1,46, 1H, H6),	16,7 (C9), 23,6 (C12), 70,4 (C11), 123,9, 125,7, 127,2,
		7,80 (ddd, $^3J = 7$ , $^3J = 8$ , $^4J =$ 1,46, 1H, H7),	129,0, 130,5, 131,5 (C-Ar), 143 (C3), 146,7 (C4), 153,2 (C2),
8,00-8,08 (dd, $^3J = 8$ , $^4J = 0,85$ , H5,H8)	192,8 (C10).		

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 e 100.63 MHz respectivamente. Espectro registrado em  $\text{CDCl}_3$  como solvente



**Tabela 5.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das quinolinas **7a-f**, **8a**, **9a**, **10a**, **11a** (cont.).

Comp.	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm) $J_{\text{HH}}$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (ppm), $J_{\text{CF}}$ (Hz)
<b>10a<sup>b</sup></b>		2,64 (s, 3H, H12)	
		2,66 (s, 3H, H9)	
		7,60 (ddd, $^3J=7$ , $^3J=8$ , $^4J=$	16,7 (t, $^6J=2$ , C9), 23,8 (t, $^6J=$
		1,22, 1H, H6),	2, C9), 120, 6 (t, $^1J=305$ ,
		7,80 (ddd, $^3J=7$ , $^3J=8$ , $^4J=$	CF <sub>2</sub> Cl), 123,9, 125,2, 125,8,
1,50, 1H, H7),	127,1, 127,7, 128,8, 129,1,		
7,55-8,07 (dd, $^3J=8$ , $^4J=1$ ,	131,4 (C-Ar), 143,4 (C3), 147,1		
H5,H8),	(C4), 153,1 (C2), 189,6 (t, $^2J=$		
			33, C10).
<b>11a<sup>b</sup></b>		2,60 (s, 3H, H13),	16 (C9), 23,6 (C13), 104,2,
		2,63 (s, 3H, H9),	107,0, 109,5 (t, $^1J=267$ , CF <sub>2</sub> ,
		7,60 (ddd, $^3J=7$ , $^3J=8$ , $^4J=1,16$ ,	qua, $^2J=37$ , CF <sub>3</sub> ), 113,7, 116,6,
		1H, H6),	119,4, 122,3 (qua, $^1J=286$ , CF <sub>3</sub> ,
		7,80 (ddd, $^3J=7$ , $^3J=8$ , $^4J=1,34$ ,	t, $^2J=33$ , CF <sub>2</sub> ), 123,8, 125,1,
1H, H7),	126,8, 129,4, 129,9, 131 (C-Ar),		
7,80-8,02 (dd, $^3J=8$ , $^4J=1$ ,	143,2 (C3), 147,6 (C4), 153,1		
H5,H8),	(C2), 192,4 (t, $^2J=28$ , C10).		

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 e 100.63 MHz respectivamente. Espectro registrado em  $\text{CDCl}_3$  como solvente

### 2.3. Dados de Espectrometria de Massas

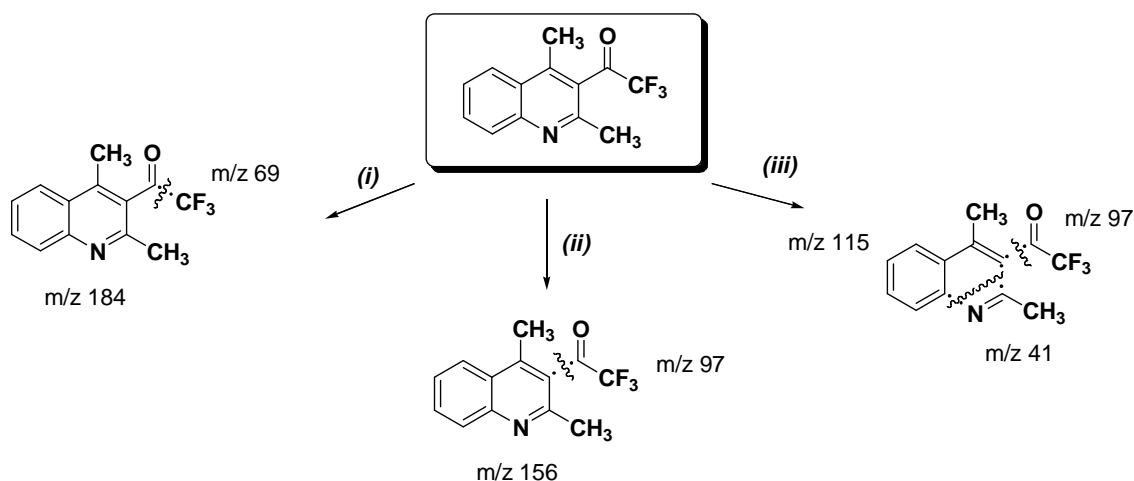
As quinolinas **7a**, **7b**, **8a**, **9a**, **10a** seguem o padrão de fragmentação exemplificado pelo composto **7a**, descrito na **Figura 15**. Nesta figura é possível observar que as perdas mais características são:

- (i) Fragmento de  $m/z$  69 referente ao grupo  $\text{CF}_3$  para os compostos **7a** e **7b**, fragmento de  $m/z$  117 referente ao grupo  $\text{CCl}_3$  para o composto **8a**, fragmento de  $m/z$  83 referente ao grupo  $\text{CHCl}_2$  para o composto

**9a**, fragmento de  $m/z$  84 referente ao grupo  $\text{CF}_2\text{Cl}$  para o composto **10a** e fragmento de  $m/z$  119 referente ao grupo  $\text{CF}_2\text{CF}_3$  para o composto **11a**, substituinte na posição  $\text{R}^1$ , íon molecular.

(ii) Fragmento de  $m/z$  97 para os compostos **7a** e **7b**, fragmento de  $m/z$  145 para o composto **8a**, fragmento de  $m/z$  111 para o composto **9a**, fragmento de  $m/z$  113 para o composto **10a** e fragmento de  $m/z$  147 para o composto **11a**, referente ao grupo acila  $\text{C}(\text{O})\text{CX}_3$ .

(iii) Perda de dois fragmentos simultâneos de  $m/z$  115 correspondente a ruptura do anel quinolínico [76], e outro referente ao grupamento acila  $\text{C}(\text{O})\text{CX}_3$  dos compostos **7a**, **7b**, **8a**, **9a**, **10a** e **11a**.



**Figura 15.** Padrão de fragmentação para os compostos **7a**, **7b**, **8a**, **9a**, **10a**.

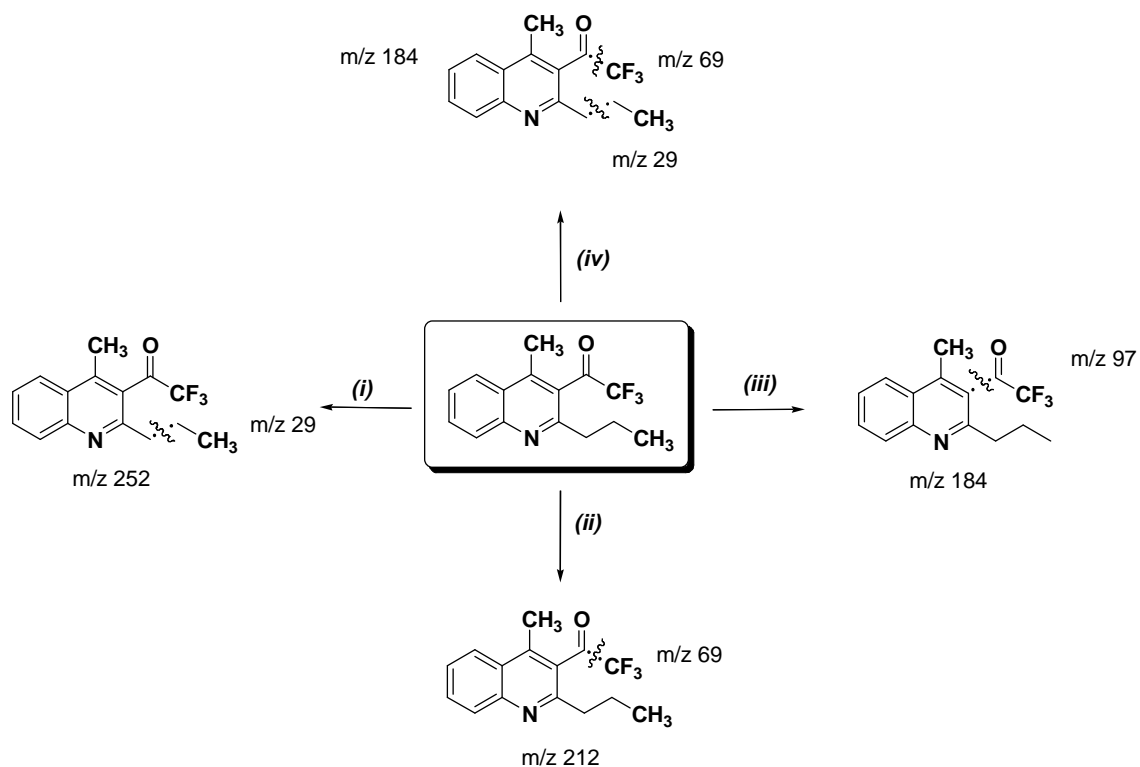
Para as quinolinas **7c-f**, apresentam espectro de massas com fragmentação semelhante ao composto **7c**, os quais estão demonstrados na **Figura 16**. Nesta figura é possível observar que as perdas mais características são:

(i) Fragmento de  $m/z$  29 para o composto **7c**, fragmento de  $m/z$  43 para o composto **7d**, fragmento de  $m/z$  57 para o composto **7e** e fragmento de  $m/z$  118 para o composto **7f**, referente aos C12 e C13 do grupo  $\text{R}^2$ , íon molecular.

(ii) Fragmento de  $m/z$  69, referente ao grupo  $\text{R}^1$ .

(iii) Fragmento de  $m/z$  97 para os compostos **7c-e**, referente ao grupo acila.

(iv) A perda de dois fragmentos simultâneos, um de  $m/z$  68, referente ao grupo  $R^1$ , e outro de  $m/z$  43 para os compostos **7d** e **7f** de  $m/z$  57 para o composto **7e**.



**Figura 16.** Padrão de fragmentação para os compostos **7c-f**.

Na **Tabela 6** estão descritas as fragmentações encontradas para as quinolinas **7a-f**, **8a**, **9a**, **10a** e **11a**, quando submetidas a uma energia de 70eV

**Tabela 6.** Principais fragmentos iônicos observados para os compostos **7a-f**, **8a**, **9a**, **10a** e **11a** quando submetidos a uma energia de 70eV.

Composto	MS <sup>a</sup> [ <i>m/z</i> (%)]
<b>7a</b>	253 (M <sup>+</sup> ,58), 184 (100), 156 (70), 115 (24)
<b>7b</b>	267 (M <sup>+</sup> , 4), 198 (100), 170 (16)
<b>7c</b>	281 (M <sup>+</sup> , 19), 253 (100), 212 (75), 184 (32)
<b>7d</b>	295 (M <sup>+</sup> , 4), 253 (100), 226 (16), 198 (10), 184 (26)
<b>7e</b>	309 (M <sup>+</sup> , 4), 294 (23), 167 (34), 253 (100), 238 (11), 184 (29)
<b>7f</b>	236 (MH <sup>+</sup> , 7), 166 (40), 99 (100), 69 (30).
<b>8a</b>	300 (M <sup>+</sup> , 4), 184 (100), 156 (100), 115 (14)
<b>9a</b>	267 (M <sup>+</sup> , 9), 184 (100), 170 (9), 156 (69), 143 (27).
<b>10a</b>	269 (M <sup>+</sup> , 20), 184 (100), 156 (53), 115 (18)
<b>11a</b>	303 (M <sup>+</sup> ,34), 184 (100), 156 (85), 115 (40).

<sup>a</sup>Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrofotômetro de Massas HP 5373 (CG/EM), com injetor automático HP 6890.

#### 2.4 Pontos de Fusão e Análise Elementar das quinolinas **7a-f**, **8a**, **9a**, **10a** e **11a**

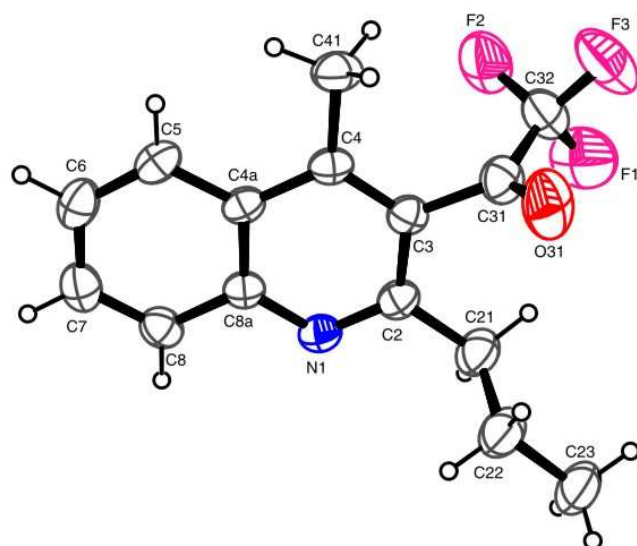
Os compostos obtidos também tiveram a sua pureza confirmada através de Análise Elementar e Pontos de Fusão, descrito na **Tabela 7**. Além disso, abaixo também está determinada a Fórmula e Massa Molecular de todos os compostos.

**Tabela 7.** Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar das quinolinas **7a-f, 8a, 9a, 10a e 11a**

Comp.	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C) Experimental	Rend. (%) <sup>a</sup>	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental	C	H
<b>7a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO	-	87	61,66	3,98	5,53
	253,07			60,59	4,83	5,88
<b>7b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO	-	70	62,92	4,53	5,24
	267,09			61,86	4,72	5,54
<b>7c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO	81-84	72	64,05	5,02	4,98
	281,10			63,09	5,16	5,59
<b>7d</b>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	-	70	65,08	5,46	4,74
	295,12			62,75	5,41	4,67
<b>7e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO	-	74	66,01	5,87	4,53
	309,13			66,34	6,00	5,20
<b>7f</b>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	-	75	65,08	5,46	4,74
	295,12			64,99	5,43	4,97
<b>8a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> NO	84-85	91	51,60	3,33	4,63
	300,98			49,31	3,39	4,73
<b>9a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NO	85-86	75	58,23	4,13	5,22
	279,02			49,86	4,40	4,59
<b>10a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClF <sub>2</sub> NO	-	75	57,90	3,74	5,19
	269,04			49,06	3,85	4,51
<b>11a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>5</sub> NO	-	82	55,45	3,32	4,62
	303,07			5,84	3,60	4,94

## 2.5. Dados de Raios-X

A estrutura do composto **7c** também foi comprovada através do experimento de difração de raios-X (**Figura 17**). Os dados cristalográficos juntamente com outras informações relevantes obtidos na determinação da estrutura do composto **7c**, os valores dos comprimentos e ângulos de ligação estão listados no **Anexo 3**.



**Figura 17.** ORTEP obtido a partir da difração de raios-X do monocristal 3-trifluoroacetil-4-metil-2-propil-quinolina **7c**.

## IV. CONCLUSÕES

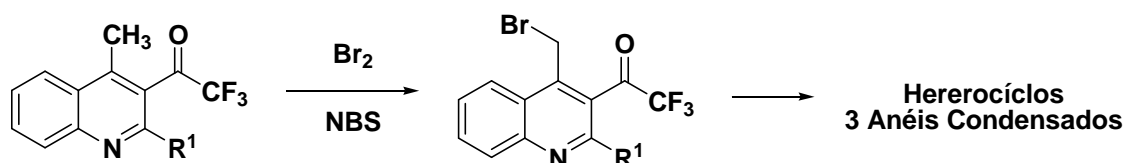
A partir dos resultados obtidos nessa dissertação, as seguintes conclusões podem ser apresentadas:

- A reação de ciclocondensação entre as 4-oxivinil cetonas e 2-aminoacetofenona forneceu os produtos em bons rendimentos e com curtos tempos reacionais;
- Dentre as condições testadas para a obtenção de quinolinas, o líquido iônico [HMIM][TsO] mostrou ser mais eficiente quando comparado tanto com [BMIM][BF<sub>4</sub>] quanto com o etanol, pois apresentou melhores rendimentos e conversão total dos reagentes nas quinolinas desejadas, em curtos tempos de reação;
- A combinação de líquido iônico [HMIM][TsO] e do ácido *p*-TsOH foi necessária para a obtenção dos compostos, sendo que a ausência de qualquer um dos componentes do sistema catalítico, os produtos foram obtidos em baixos rendimentos ou não houve a total conversão dos reagentes;
- A utilização de irradiação de micro-ondas permitiu uma maior eficiência quando comparada ao método convencional e a métodos descritos na literatura, pois melhorou os rendimentos e também ocorreu a diminuição do tempo reacional;
- As reações realizadas em líquido iônico juntamente com a irradiação de micro-ondas tornam a síntese de quinolinas, mais atrativas economicamente, visto que, as quantidades de LI foram em quantidades estequiométricas.

## V. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO

A partir desta dissertação e através do que foi observado na literatura para a síntese de quinolinas, sugere-se que o trabalho continue em direção à:

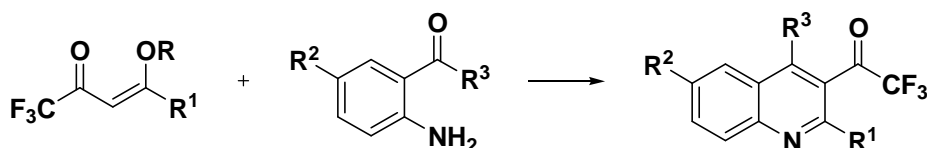
- Derivatização dos compostos quinolínicos, para a obtenção de compostos bromados no grupo CH<sub>3</sub> da posição 4 da quinolina, utilizando NBS ou Br<sub>2</sub>, como agentes geradores de Bromo, para a formação de anéis condensados (**Esquema 10**).



R<sup>1</sup> = alquila, arila

### Esquema 10.

- Testar a reatividade das 4-alcoxivinil cetonas com compostos 2-aminobenzaldeído, 2-aminoacetofenona, 2-aminobenzofenona visando à formação de quinolinas (**Esquema 11**).



R = Me, Et

R<sup>1</sup> = alquil

R<sup>2</sup> = H, Cl, Br

R<sup>3</sup> = H, CH<sub>3</sub>, Ph

### Esquema 11.



## VI. PARTE EXPERIMENTAL

### 1. Equipamentos

#### 1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$  e/ou BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo 2D; largura de pulso 9,9  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 19,5  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 3,9 s para  $^1\text{H}$  e 2,8 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para  $^1\text{H}$  e 0,17994 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm. Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo 2D; largura de pulso 8,0  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 13,7  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 6,5 s para  $^1\text{H}$  e 7,6 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para  $^1\text{H}$  e 0,371260 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

## 1.2. Difração de Raios-X

A análise de difração de Raios-X em monocristal do composto **7c** foi realizada em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97 [77]. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows* [78].

## 1.3. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho digital MQAPF-302, no NUQUIMHE, Departamento de Química-UFSM.

## 1.4. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0.32 mm., 0.25  $\mu\text{m}$ ). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10  $\mu\text{L}$ , com injeção de 1  $\mu\text{L}$ ; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

### 1.5. Aparelho de Micro-ondas

Os experimentos foram realizados em um aparelho de Micro-ondas Discover CEM para síntese equipado com uma tampa padrão (comercialmente embarcação fornecida pela CEM Discover), usando o modo de operação com e sem resfriamento simultâneo.

As condições de reação foram plotadas na versão 3.5.9 Synergy software aplicando a potência de 200 W como o nível máximo de irradiação e um nível máximo de vaso de pressão interna de 250 psi.

### 1.6 Análise Elementar

As análises elementares para os compostos foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

## 2. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório desenvolvidos conforme literatura [79].

## 3. Técnicas de Síntese

### 3.1. Procedimento geral para síntese das quinolinas 7a-f, 10a, 11a

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foi adicionada a  $\beta$ -alcoxivinil cetona **1**, **4** ou **5** (1.2 mmol) juntamente com a 2-aminoacetofenona **6** (1 mmol), líquido iônico [HMIM][TsO] (1 mmol) e ácido *p*-tolueno sulfônico (1 mmol). A solução foi submetida à irradiação de micro-ondas por 10-20 minutos a 150°C. Depois de completado o tempo reacional, adicionou-se clorofórmio (15 mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada por três vezes. Em seguida, a

fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção das quinolinas **7a-f**, **10a**, **11a** desejadas de forma pura.

### 3.2. Procedimento geral para síntese da quinolina **8a**

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foi adicionada a 4-alcoxivinil cetona **2** (1,2 mmol) juntamente com a 2-aminoacetofenona **6** (1 mmol), líquido iônico [HMIM][TsO] (1 mmol) e ácido *p*-tolueno sulfônico (1 mmol). A solução foi submetida à irradiação de micro-ondas por 10 minutos a 90°C. Depois de completado o tempo reacional, adicionou-se clorofórmio (15 mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada por três vezes. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção da quinolina **8a** desejada de forma pura

### 3.3. Procedimento geral para síntese da quinolina **9a**

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foi adicionada a 4-alcoxivinil cetona **3** (1 mmol) juntamente com a 2-aminoacetofenona **6** (1 mmol), líquido iônico [HMIM][TsO] (1 mmol) e ácido *p*-tolueno sulfônico (1 mmol). A solução foi submetida à irradiação de micro-ondas por 10 minutos a 80°C. Depois de completado o tempo reacional, adicionou-se clorofórmio (15 mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada por três vezes. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção da quinolina **9a** desejada de forma pura.

## VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, Willey-VHC, **2003**, 179-184
- [2] (a) Burdge, E. L. *Pest. Manag. Sci.* **2000**, *56*, 245. (b) Fang, J. –X.; Dai, H.; Li, Y. –Q.; Du, D.; Qin, X.; Zhang, X.; Yu, H. –B. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10805. (c) Hilton, J. L. *J. Agric. Food Chem.* **1969**, *17*, 182.
- [3] (a) Anbhule, P. V.; Deshmukh, M. B.; Salunkhe, S. M.; Patil, D. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2651. (b) Azami, H.; Barret, D.; Tanaka, A.; Sasaki, H.; Matsuda, K.; Sakurai, M.; Terasawa, T.; Shirai, F.; Chiba, T.; Matsumoto, Y.; Tawara, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 961. (c) Ram, V. J.; Srivastava, P.; Sing, S. K.; Kandpal, M.; Tekwani, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1087.
- [4] (a) Badawey, E. –S. A. M.; El-Ashmawey, I. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 349. (b) Almansa, C.; Gómez, L. A.; Cavalcanti, F. L.; Arriba, A. F.; García-Rafanell, J.; Forn, J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 547. (c) Harper, R. W.; Jackson, W. T.; Froelich, L. L.; Boyd, R. J.; Aldridge, T. E.; Herron, D. K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2411.
- [5] (a) Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T. *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988** (b) Burke, A.; Smyth, E.; Gerald, G. A. F.; Bennett, J. E.; Hayden, F.G. *Goodman & Gilman – The Pharmacological Basis of Therapeutics* 11<sup>th</sup> Ed. **2006**.
- [6] (a) Roma, G.; Braccio, M. D.; Grossi, G.; Mattioli, F.; Ghia, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1021–1035; (b) Kalluraya, B.; Sreenivasa, S. *Farmaco* **1998**, *53*, 399; (c) Chen, Y. L.; Fang, K. G.; Sheu, J. Y.; Tsu, S. L.; Tzeng, C. C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2374; (d) Dube, D.; Blouin, M.; Brideau, C.; Chan, C. C.; Desmarais, S.; Ethier, D.; Falguyret, J. P.; Friesen, R. W.; Girard, M.; Girard, Y.; Guay, J.; Riendeau, D.; Tagari, P.; Young, R. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1255; (e) Cunico, W.; A. Cechinel, C. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Souza, M. V. N. de; Freitas, I. O.; Soares, R. P. P.; U. Krettl, A. U. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 649

- [7] [Contelles, J. M.; Mayoral, E. P.; Samadi, A.; Carreiras, M. C.; Soriano, E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652..
- [8] (a) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753; (b) Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Arkivoc* **2011**, *i*, 246; (c) Martins, M.A.P., Cunico, W., Pereira, C.M.P., Sinhorin, A.P., Flores, A.F.C., Bonacorso, H.G., Zanatta, N., *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.
- [9] Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Moura, S.; Frizzo, C. P.; Beck, P.; Zanatta, N. Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 1195.
- [10] (a) Gronnow, M. J.; White, R. J.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. *Org. Process Res. DeV.* **2005**, *9*, 516; (b). Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250; Dallinger D.; Kappe C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563.
- [11] Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.
- [12] Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed.; Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2006**
- [13] Dallinger D.; Kappe C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563
- [14] Hayes, B. L. *Microwave Synthesis - Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing: Matthews, NC, **2002**.
- [15] (a) Welton, T. *Chem. Rev.* 1999, *99*, 2071; (b) Gordon, C. *Appl. Catal., A* 2001, *222*, 101; (b) Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, *39*, 3772.
- [16] Martins, M.A.P.; Frizzo, C.P.F.; Moreira, D.N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Chem. Rev.* 2008, *108*, 2015.
- [17] Martins, M.A.P, Guarda, E.A., Frizzo, C.P.F., Moreira, D.N., Marzari, M.R.B., N., Bonacorso, H.G. *Catal Lett*, 2009, *130*, 93.
- [18] Palou, R, M. *Mol. Divers* **2010**, *14*, 3.
- [19] Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, Wiley-VCH Verlag: Stuttgart, Germany **2009**.]
- [20] Loupy, A. *Microwave in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag: Stuttgart, Germany **2006**.]

- [21] Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225;(b) Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2005**, *6*, 139.
- [22] [(a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250; (b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199.
- [23] Manske, R. H. *The Chemistry of Quinolines* National, Ottawa, Canada, **1941**, 113.
- [24] (a) Larsen, R. D.; Corley, E. G.; King, A. O.; Carrol, J. D.; Davis, P.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Labelle, M.; Gauthier, J.Y.; Xiang, Y. B.; Zamboni, R. *J Org Chem* **1996**, *61*, 3398; (b) Chen, Y. L.; Fang, K. C.; Sheu J. Y.; Hsu, S. L.; Tzeng, C. C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2374; (c) Roma, G.; Braccio, M. D.; Grossi, G.; Chia, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1021; (d) Doube, D.; Bloun, M.; Brideau, C.; Chan, C.; Desmarais, S.; Eithier, D.; Falgouyret, J. P.; Friesen, R. W.; Girad, M.; Girad, M.; Guay, J.; Tagari, P.; Yong, R. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1255; (e) Maguire, M. P.; Sheets, K. R.; Mcvety, K.; Spada, A. P.; Zilberstein, A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2129.
- [25] (a) Chauhan, P. M. S.; Srivastava, S. K. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1535; (b) Balasubramanian, M.; Keay, J. G. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C.W., Eds.; Pergamon Press: New York, 1996; Vol. 5, p 245; (c) Yates, F. S. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Boulton, A. J., McKillop, A., Eds.; Pergamon Press: New York, 1984; Vol. 2, Chapter 2.09.
- [26] (a) Cho, C. S.; Oh, B. H.; Kim, J. S.; Kim, T.J.; Shim, S. C. *Chem. Commun.* **2000**, 1885; (b) Theoclitou, M. E.; Robinson, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3907.
- [27] Fehnel, E. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 565.
- [28] Ghassamipour, S.; Sardarian, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 514.
- [29] Jia, C. S.; Zhang, Z.; Tu, S. J.; Wang, G. W. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 104.
- [30] Zhang, X.; Fan, X.; Wang, J.; Li, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2004**, *15*, 1170.
- [31] Palimkar, S. S.; Siddiqui, S. A.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9371.

- [32] Costa, J. S.; Pisoni, D. S.; Silva, C. B.; Petzhold, C. L.; Russowsky, D.; Ceschi, M. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1448.
- [33] Martins, M.A.P.; Pereira, C.M.P.; Sinhorin, A.P.; Rosa, A.; Zimmermann, N.E.K.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Magn. Res. Chem.* **2002**, *40*,182.
- [34] Souza, F. R.; Fighera, M. R.; Lima, T. T. F.; Bastiani, J.; Barcellos, I. B.; Almeida, C. E.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. E.; Mello, C. F.; Demello, C. F. *Pharmacol. Biochem. and Beh.* **2001**, *68*, 525; (b) Souza, F. R.; Souza, V.T.;Ratzlaff, V.; Borges, L. P. ; Oliveira, M. R. ; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M .A. P.; Mello, C.F.; *Europ. J. Pharmacol.* **2002**, *45*, 141.
- [35] Bonacorso, H. G.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Alex F. C. Flores, A. C. F. *Arkivoc* **2008**, *xvi*, 75.
- [36] Song, S. J.; Cho, S. J.; Park, D. K; Kwon, T. W.; Jenekhe, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 255.
- [37] De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1647.
- [38] Wu, J.; Zhang, L.; Diao, T. N. *Synlett* 2005, *17*, 2653.
- [39] Varala, R.; Enugala, R.; Adapa, S. R. *Synthesis* **2006**, *22*, 3825.
- [40] Wang, G. W.; Jia, C. S.; and Dong, Y. W. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 1059.
- [41] Kumar, S.; Saini, A.; Sandhu, J. S. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4071.
- [42] Das, B.; Damodar, K.; Chowdhury, N.; Kumar, R. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *247*, 148.
- [43] Narasimhulu, M.; T. Srikanth Reddy, S. T.; Mahesh,K. C.; Prabhakar, P.; Rao, C. B.; Venkateswarlu, Y. *J. Mol. Catal. A: Chem* 2007, *266*, 114.
- [44] Zhanga, L.; Wu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1047.
- [45] Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Plaskon, A. S.; Naumchik, V. S.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2007**, *8*, 1214.
- [46] Kiss, A.; Potor, A.; Zoltán, H. *Catal. Lett.* **2008**, *125*, 250.
- [47] Das, B.; Krishnaiah, M.; Laxminarayana, K.; Nandankumar, D. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 1049.
- [48] Wu, L.; Yang, C.; Niu, B.; Yan, F. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 1195.
- [49] Hosseini-Sarvari, M. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 1122.
- [50] Heravi, M.R.P. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 361.



- [51] Sridharan,V.; Ribelles,P.; Ramos, M. T.; Menendez, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5715
- [52] Bose, D. S.; Idrees, M.; Jakka, N. M.; Rao, J. V. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 100.
- [53] Barbero, M.; Bazzi, S.; Cadamuro, S.; Dughera, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2342.
- [54] Chauhan, S.; Chakravarti,R.; Zaidi, S. M. J.; Al-Deyab, S. S.; Reddy, B. V. S.; A. Vinu, A. *Synlett* **2010**, 2597.
- [55] Akbari, J.; Heydari, A.; Kalhor, H. R.; Kohan, S. A. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 137.
- [56] [Hajipour, A. R.; Khazdooz, L.; Ruoho, A. E. *Catal. Comm.* **2008**, *9*, 89.
- [57] Miao, W.; Chan, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 897.
- [58] Sheldon, R.; *Chem. Commun.* **2001**, 2399.
- [59] Plechkova, N.; Seddon, K. R. *Methods and Reagents for Green Chemistry*; Tundo, P.; Prosa, A.; Zecchini, F. Wiley-VCH Verlag: New Jersey, USA, **2007**.
- [60] Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263.
- [61] Jr., J. H. D. *Chem. Lett.* **2004**, *9*, 1072. (b) Weingrtner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 654.
- [61] Hough, W. L.; Smiglak, M.; Rodriguez, H.; Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Daly, D. T.; Pernak, J; Grisel, J. E.; Carliss, R. D.; Soutullo, M. D.; Davis Jr.,J. H.; Rogers, R. D. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1429.
- [62] Gordon, C. M. *Applied Catalysis A: General* **2001**, *222*, 101.
- [63] Aki, S. N. V. K.; Brennecke, J.F.; Samanta, A. *Chem. Commun.* **2001**, 413.
- [64] (a) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH Verlag: Stuttgart, Germany, **2002**. (b) Xiao, Y.; Sanjay, V. M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3609. (c) Mali, K. S.; Dutt, G. B.; Mukherjee, T. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 174504.
- [65] Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; Morvan, D. *Applied Catalysis A: General* **2010**, *373*, 1.

- [66] (a) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Ott, M.; Weingärtner, H. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 17028; (b) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Weingärtner, H. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 5824.
- [67] (a) Chiappe, C.; Pieraccini, D. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 275; (b) Oliver-Bourbigou, H.; Magna, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182*, 419.
- [68] (a) Ingold, C. K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed; Cornell University Press: Ithaca, **1969**; (b) Hughes; D. E., Ingold; C. K. *J. Chem. Soc.* **1935**, 244.
- [69] Kamal, A.; Chouhan, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1489.
- [70] Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127.
- [71] Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *Journal of the Chemical Society. Chemical Communications* , **1992**, 674.
- [72] Obermayer, D.; Kappe, C. O. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 114.
- [73] (a) Zhao, G.; Jiang, T.; Gao, H.; Han, B.; Huang, J.; Sun, D. *Green Chem.* **2004**, *6*, 75; (b) Souza, R.; Suarez, P. A. Z.; Consorti, C.S.; Dupont, J. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 236.
- [74] (a) Paolis, O. D.; Teixeira, L.; Török, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2939; (b) Song, S. J.; Cho, S. J.; Park, D. K.; Tae Woo Kwona, T. W.; Jenekheb, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *59*, 813.
- [75] Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Moura, S.; Fiss, G. F.; Frizzo, C. P.; Emmerich, D. J.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Arkivoc* **2006**, *xiii*, 187.
- [76] Metcalfe, C. D.; March, R. E.; Miao, X. S. *Intern. J. Mass Spectrom.* **2003**, *230*, 123.
- [77] Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [78] Farrugia, L.J. *J. Appl. Crystallogr* **1997**, *30*, 565.
- [79] Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.

**ANEXO 1 - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos sintetizados**

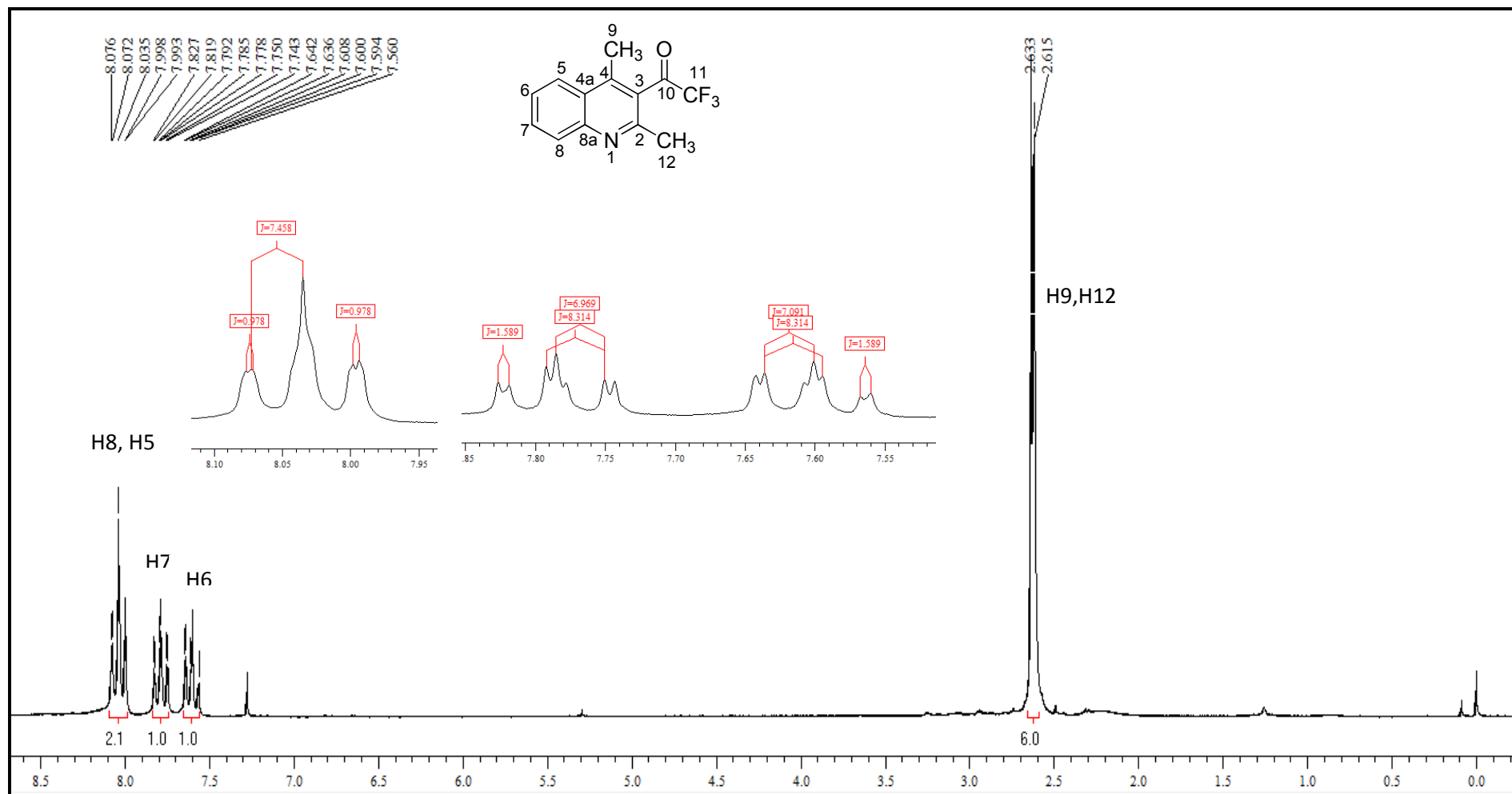


Figura 18. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$ .

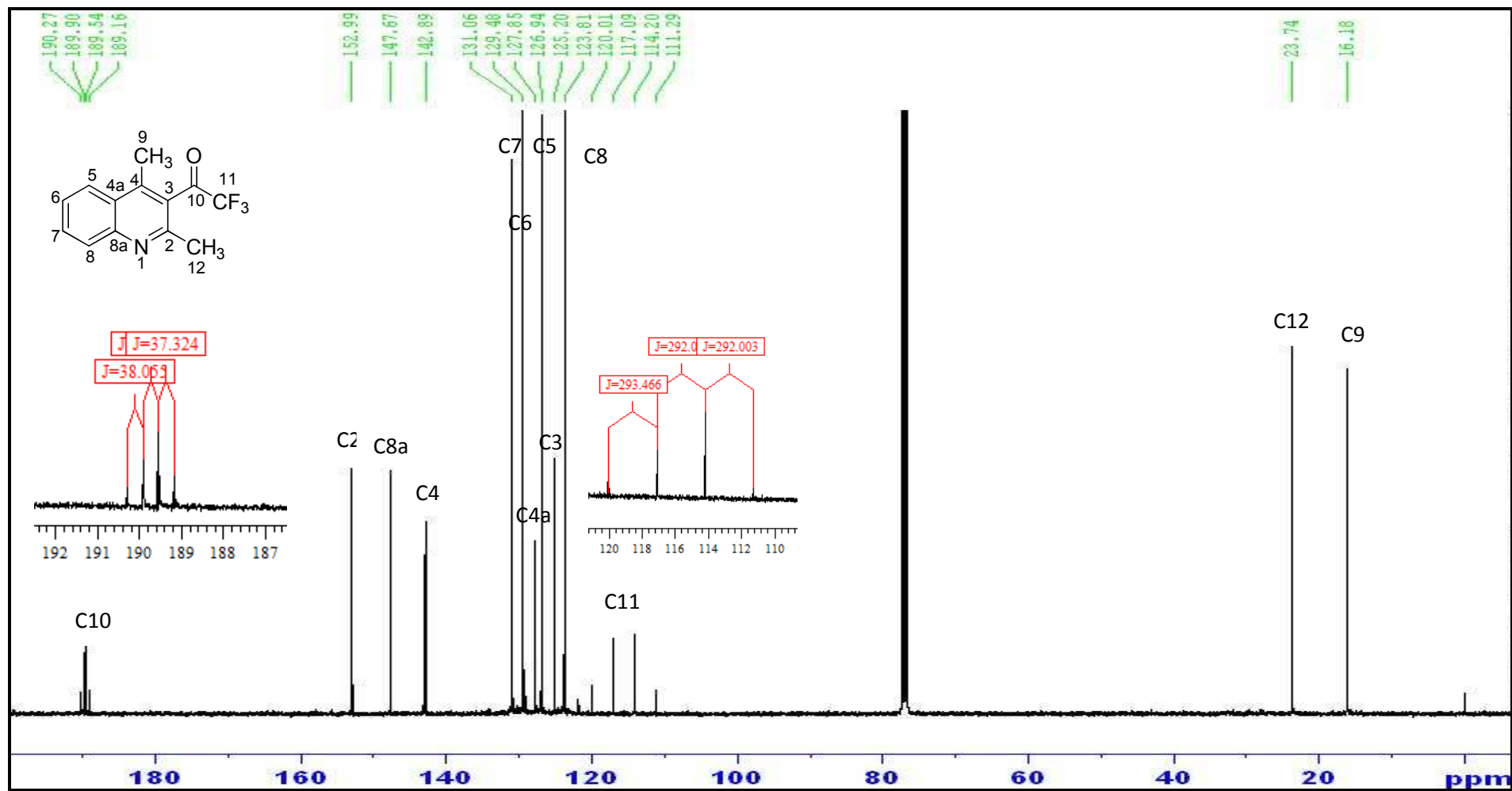


Figura 19. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7a** em CDCl<sub>3</sub>.

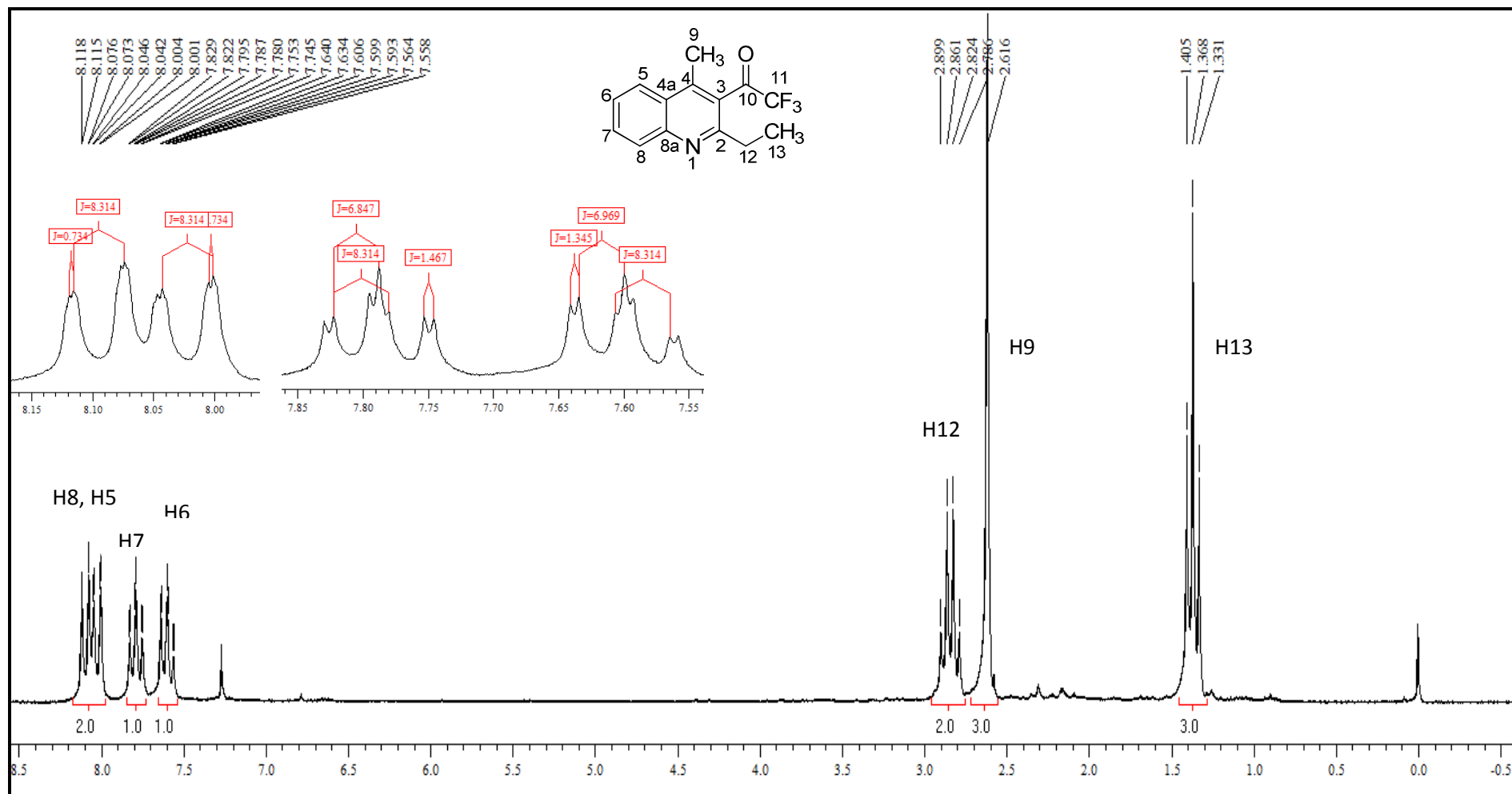


Figura 20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$ .

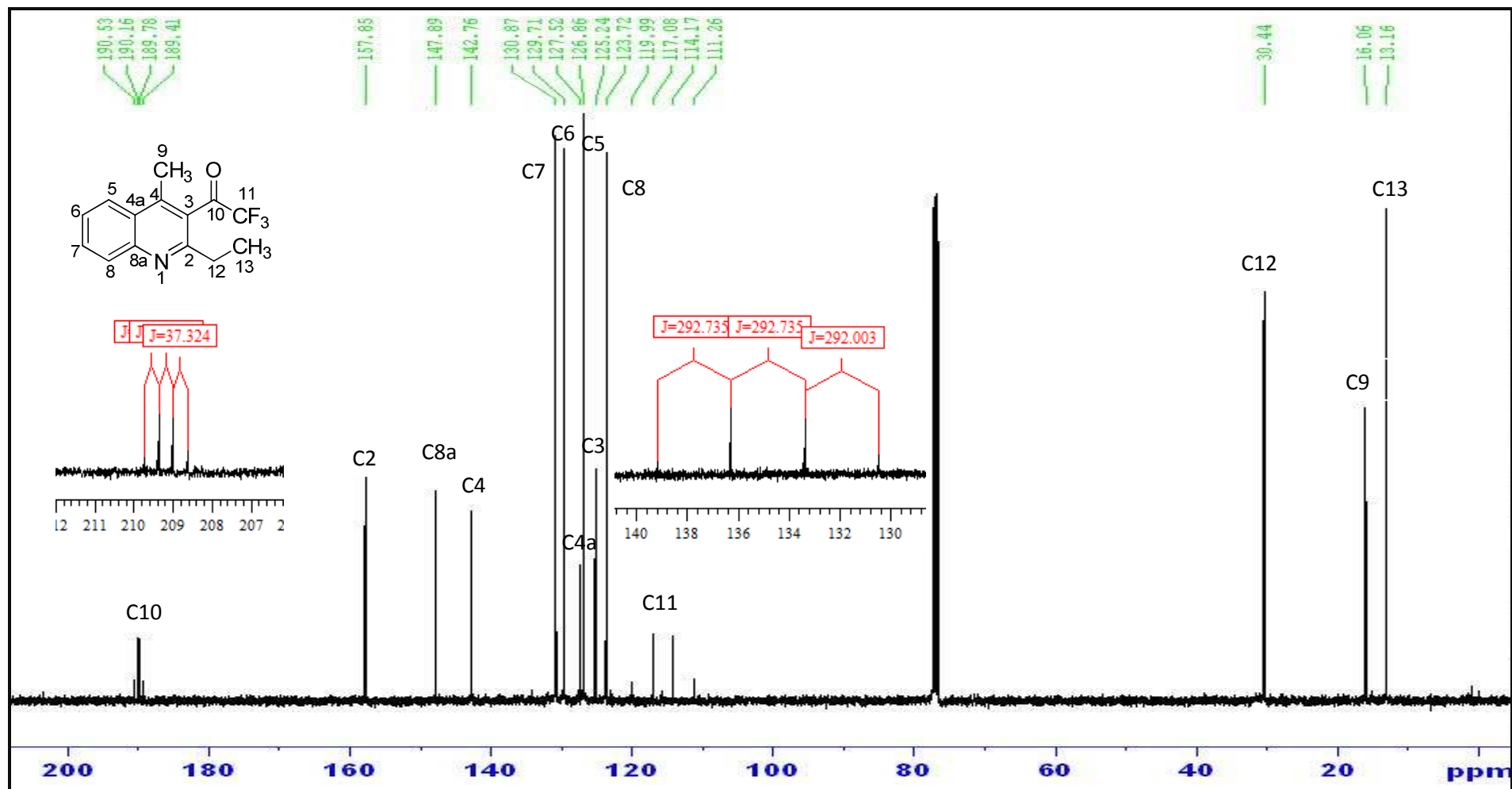


Figura 21. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$ .

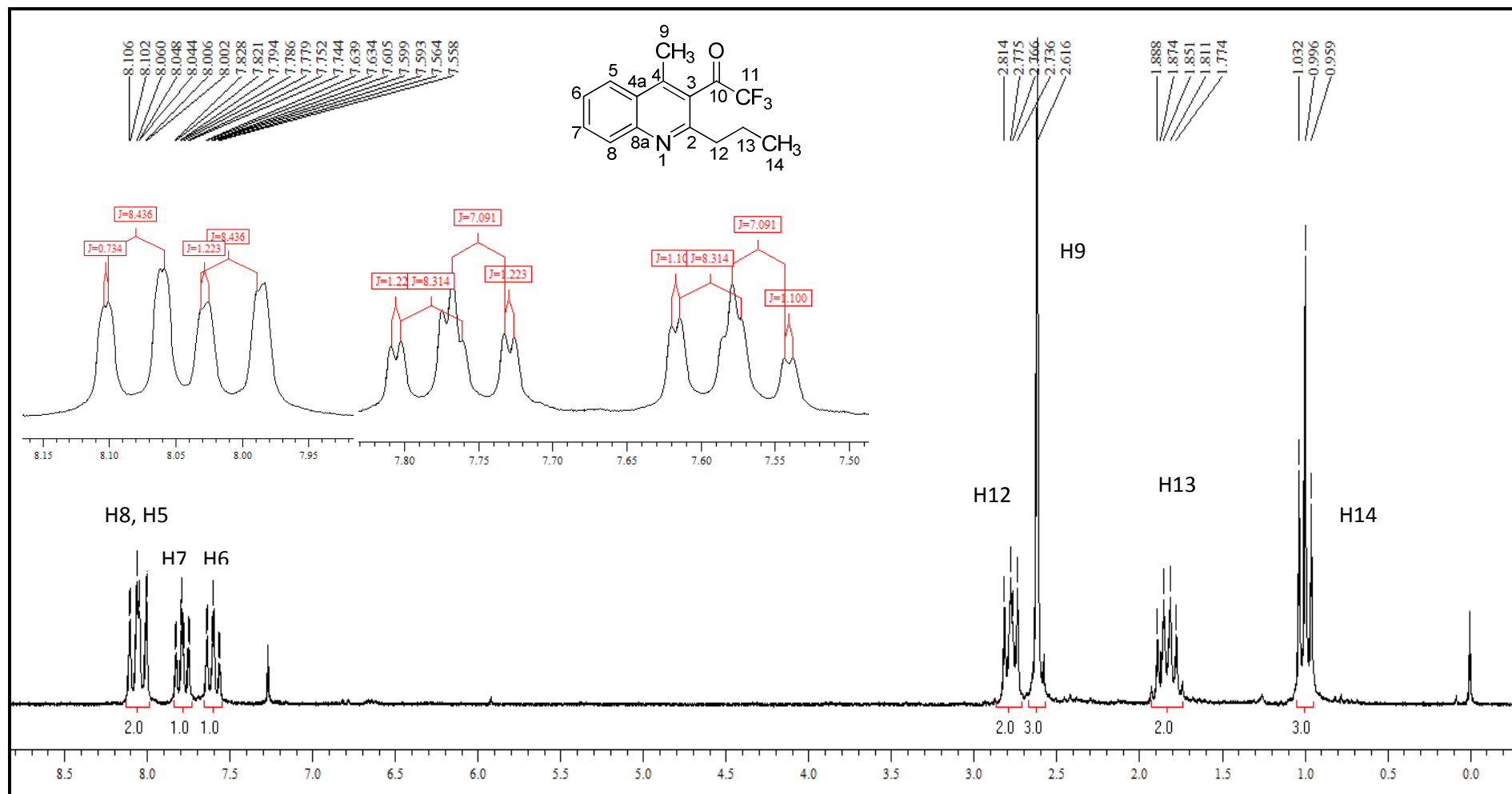


Figura 22. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$ .



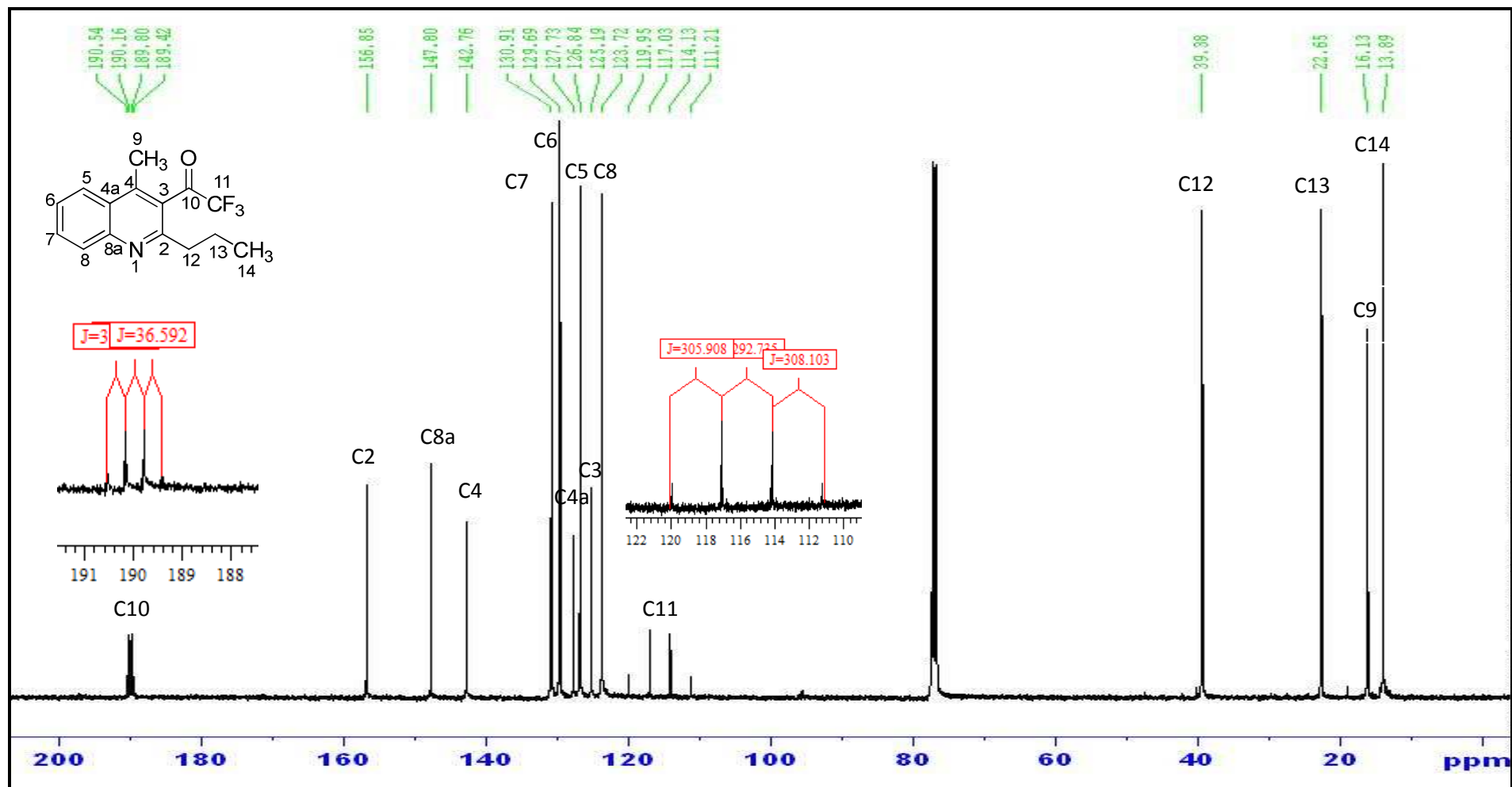


Figura 23. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$ .

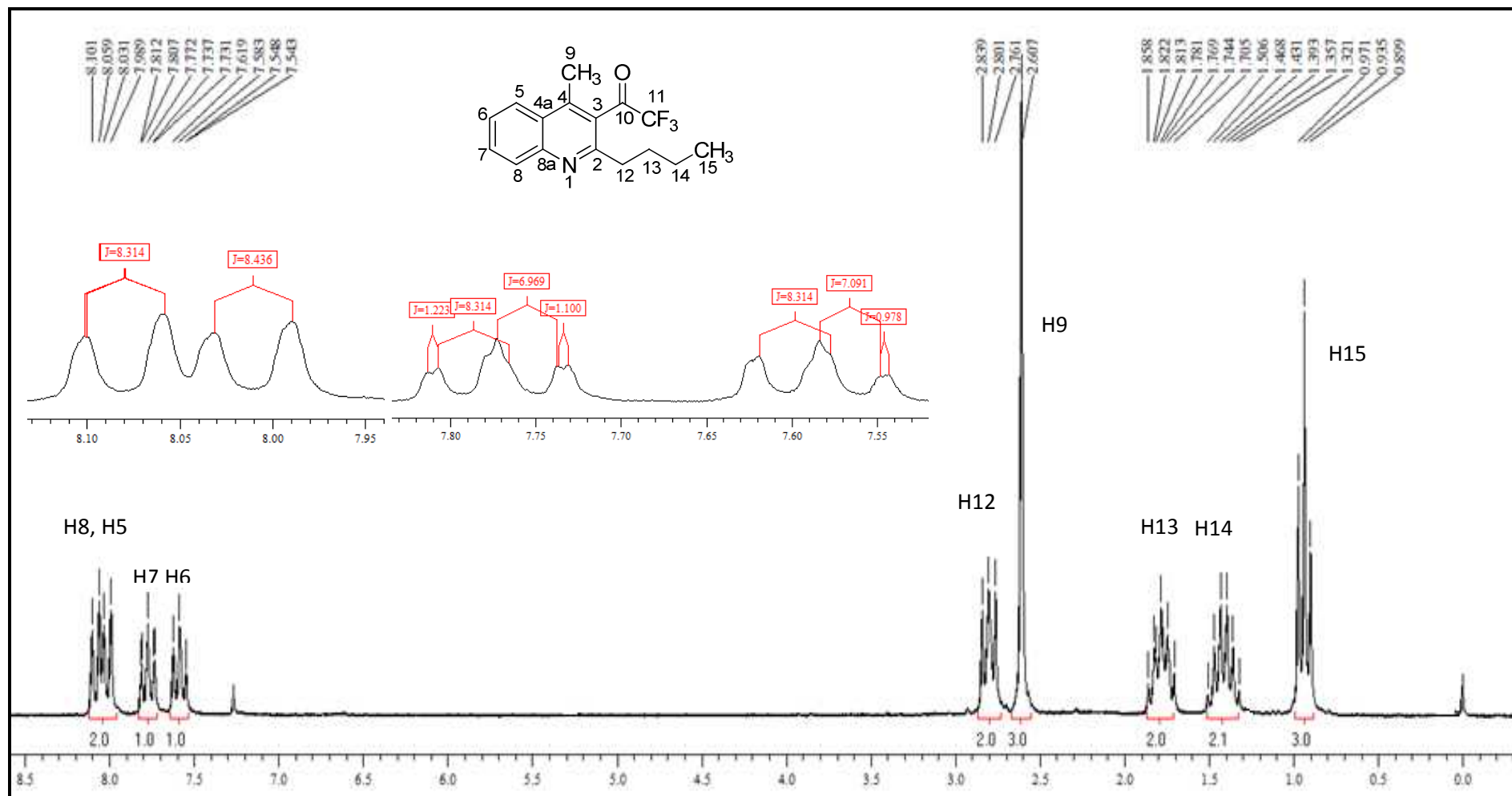


Figura 24. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7d** em  $\text{CDCl}_3$ .

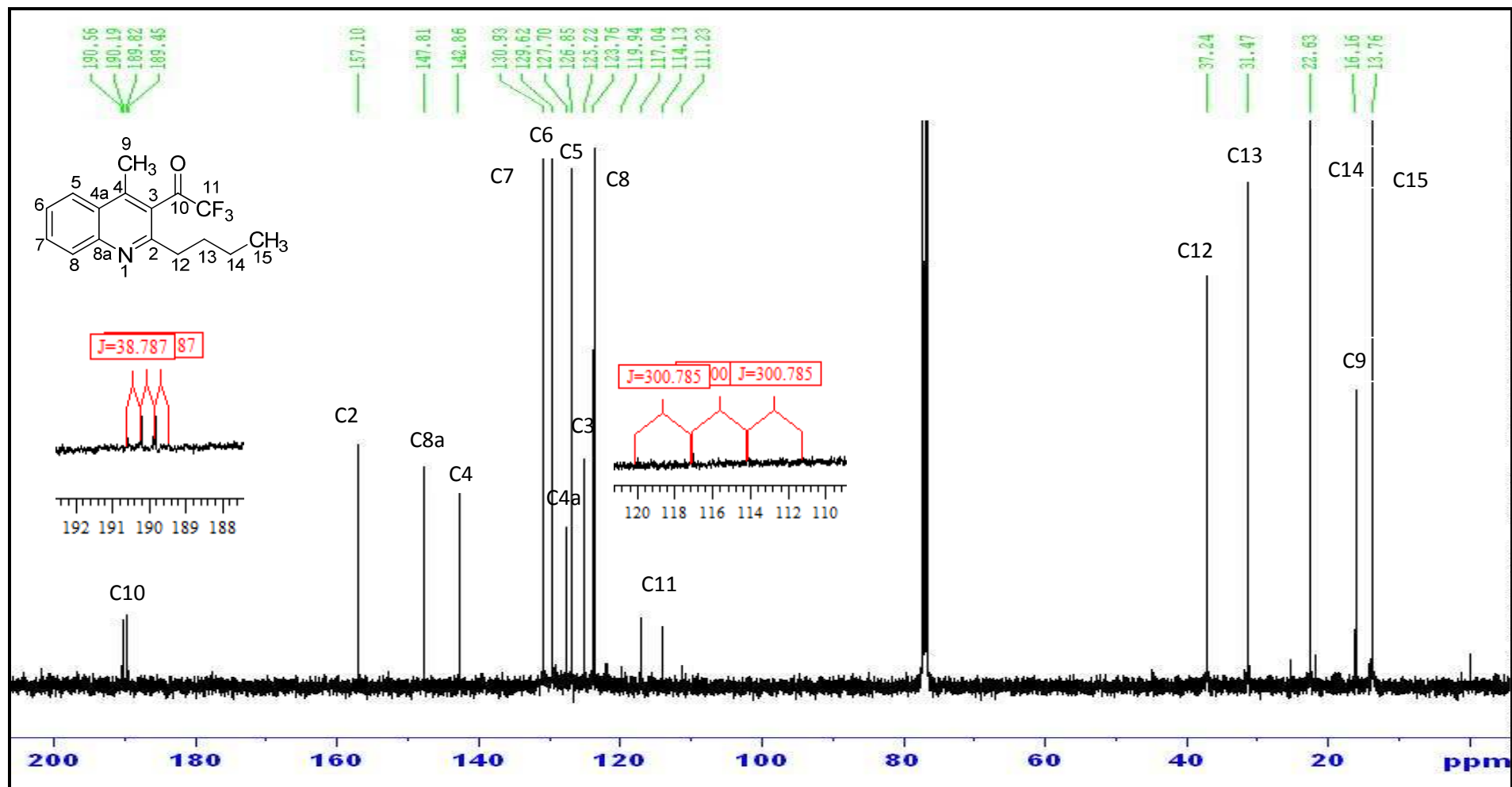


Figura 25. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7d** em  $\text{CDCl}_3$ .

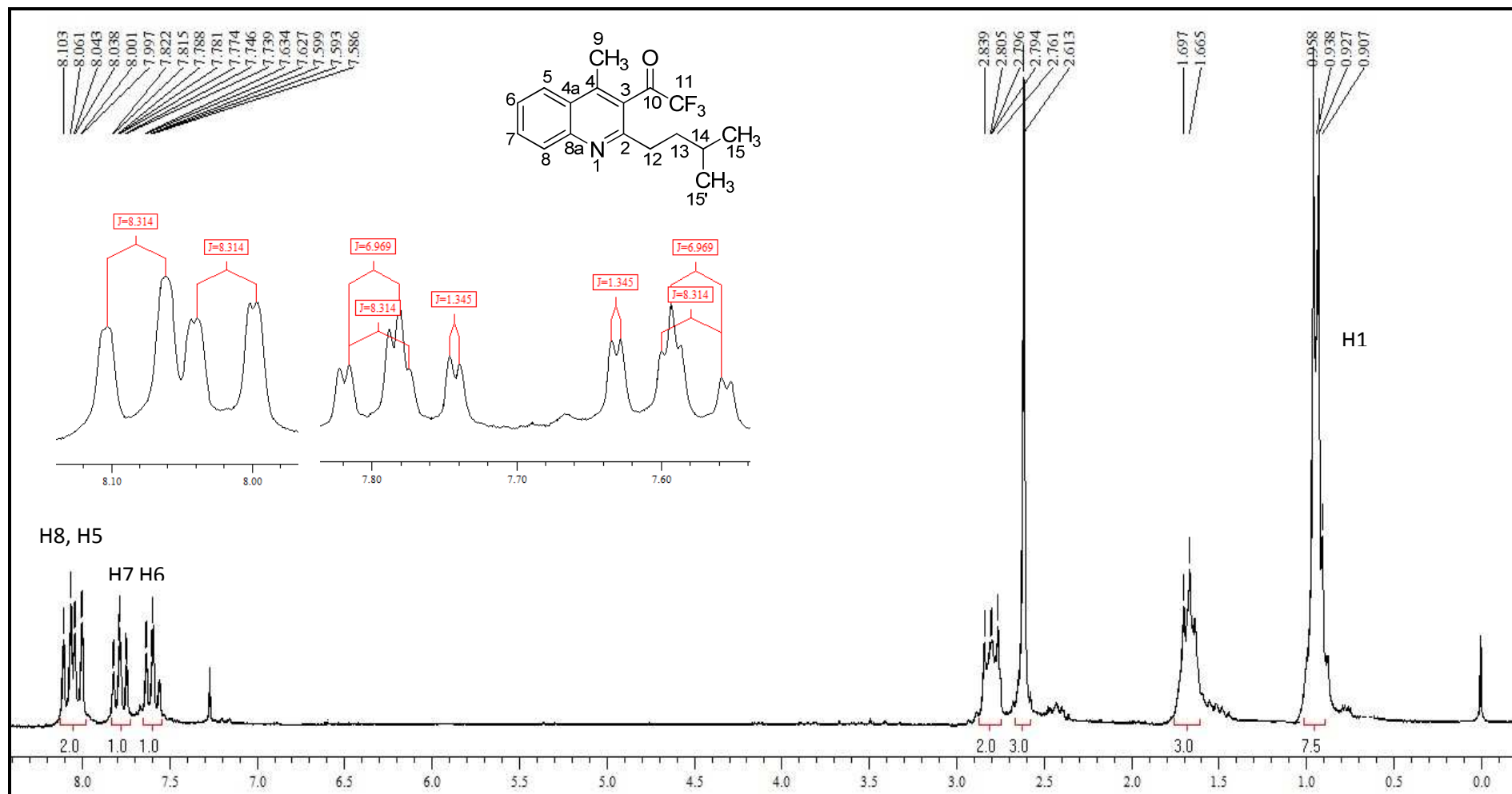


Figura 26. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7e** em  $\text{CDCl}_3$ .

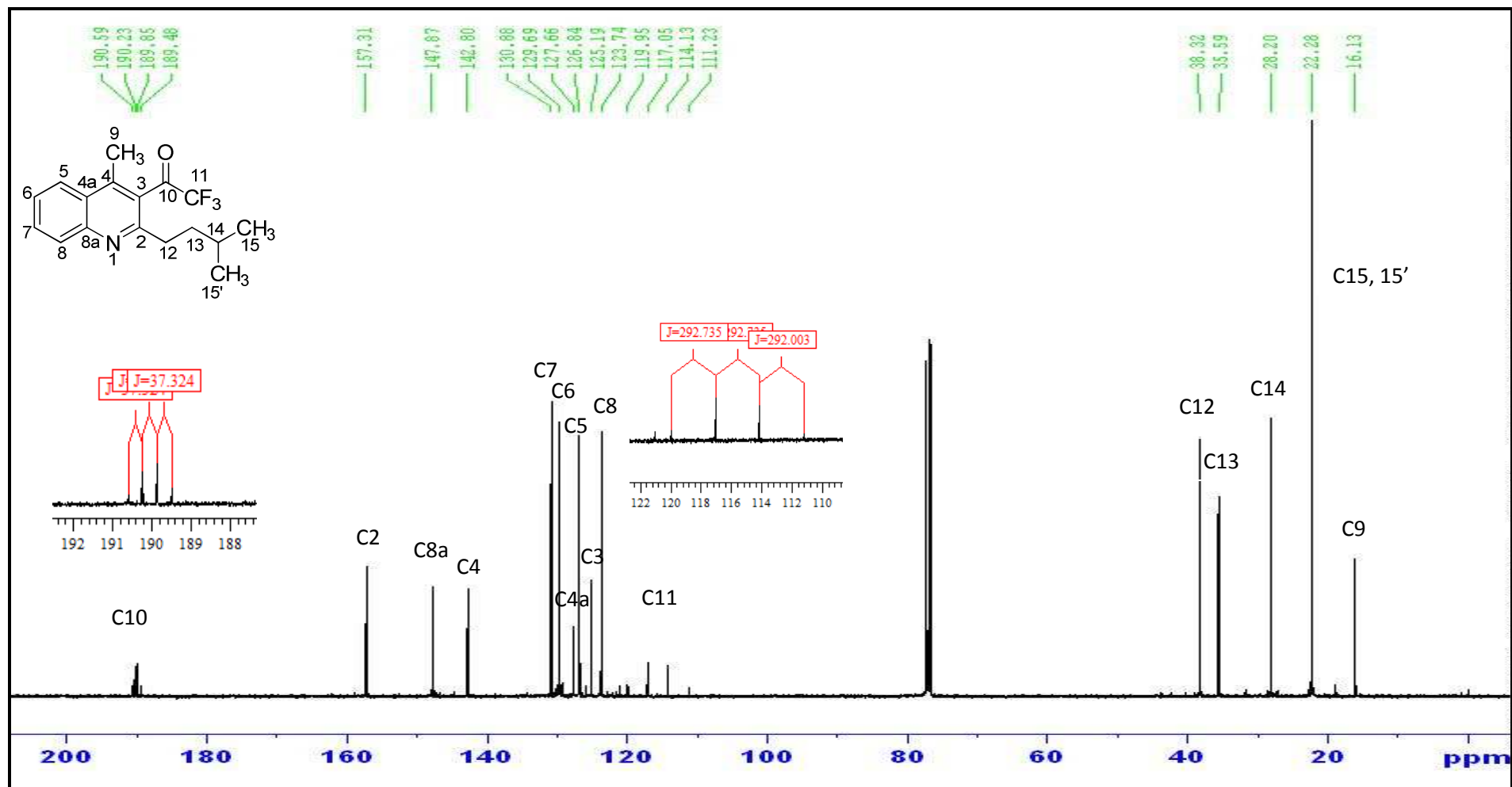
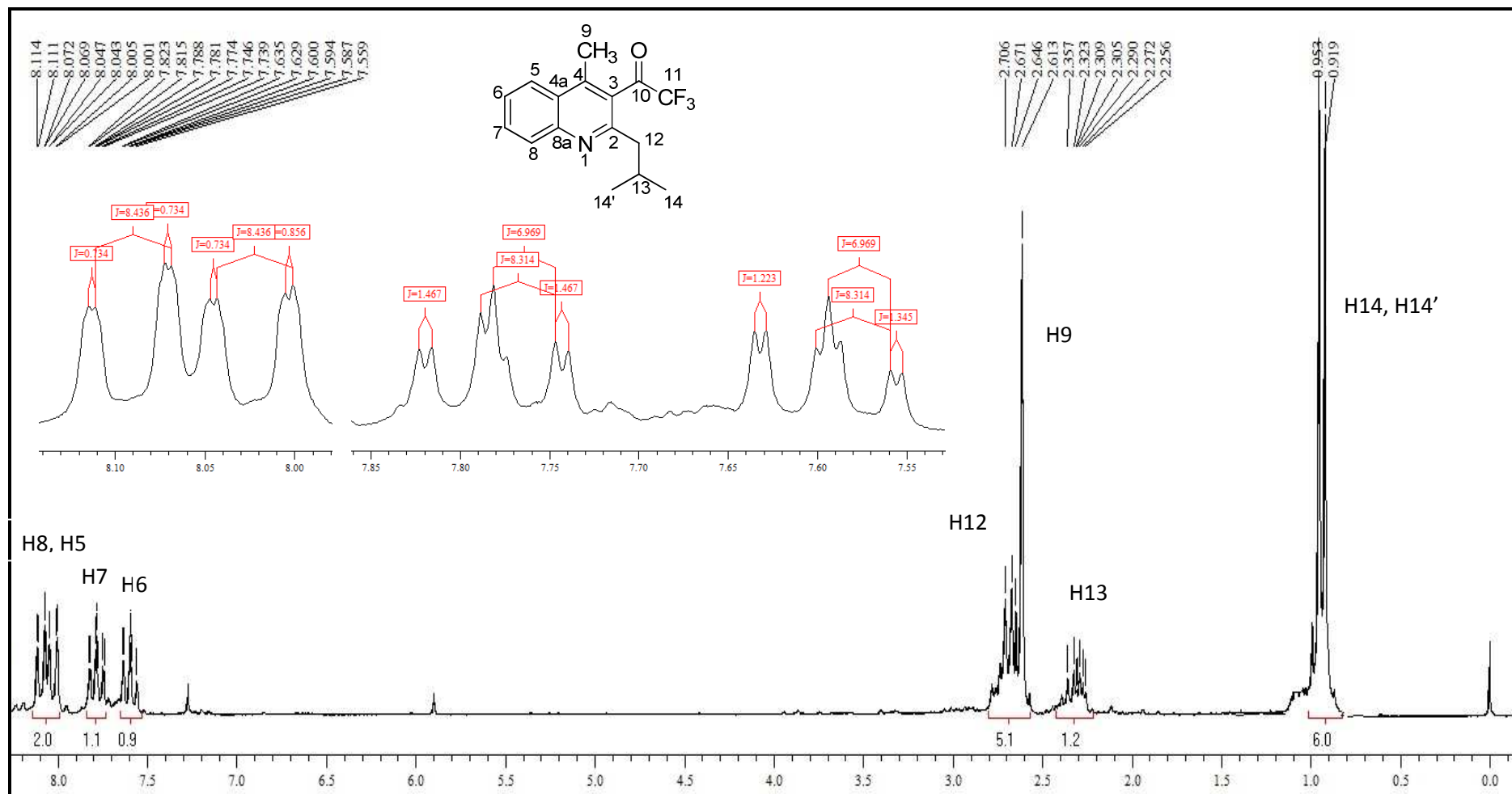


Figura 27. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **7e** em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 28.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7f** em  $\text{CDCl}_3$ .

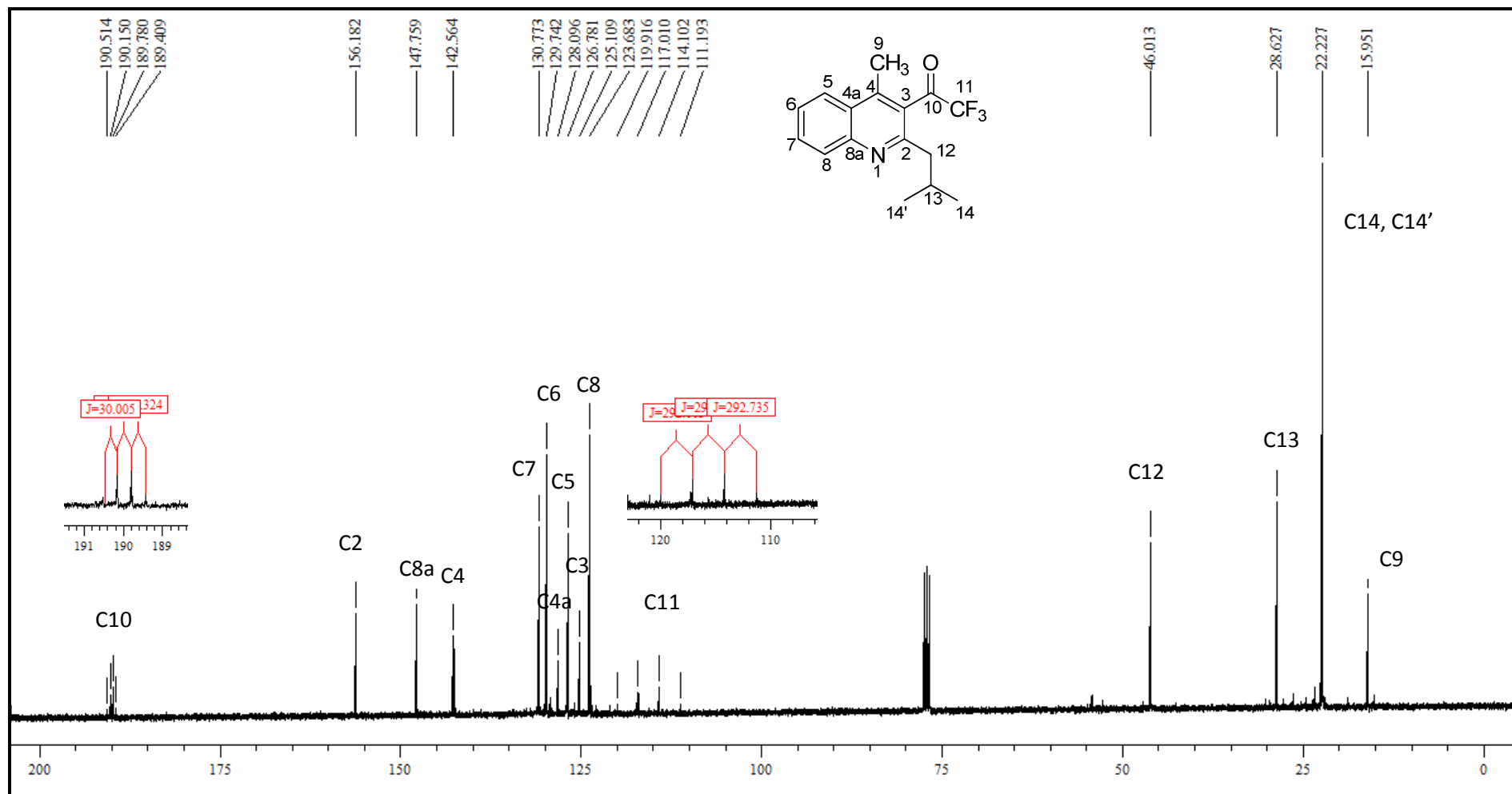


Figura 29. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **7f** em CDCl<sub>3</sub>.

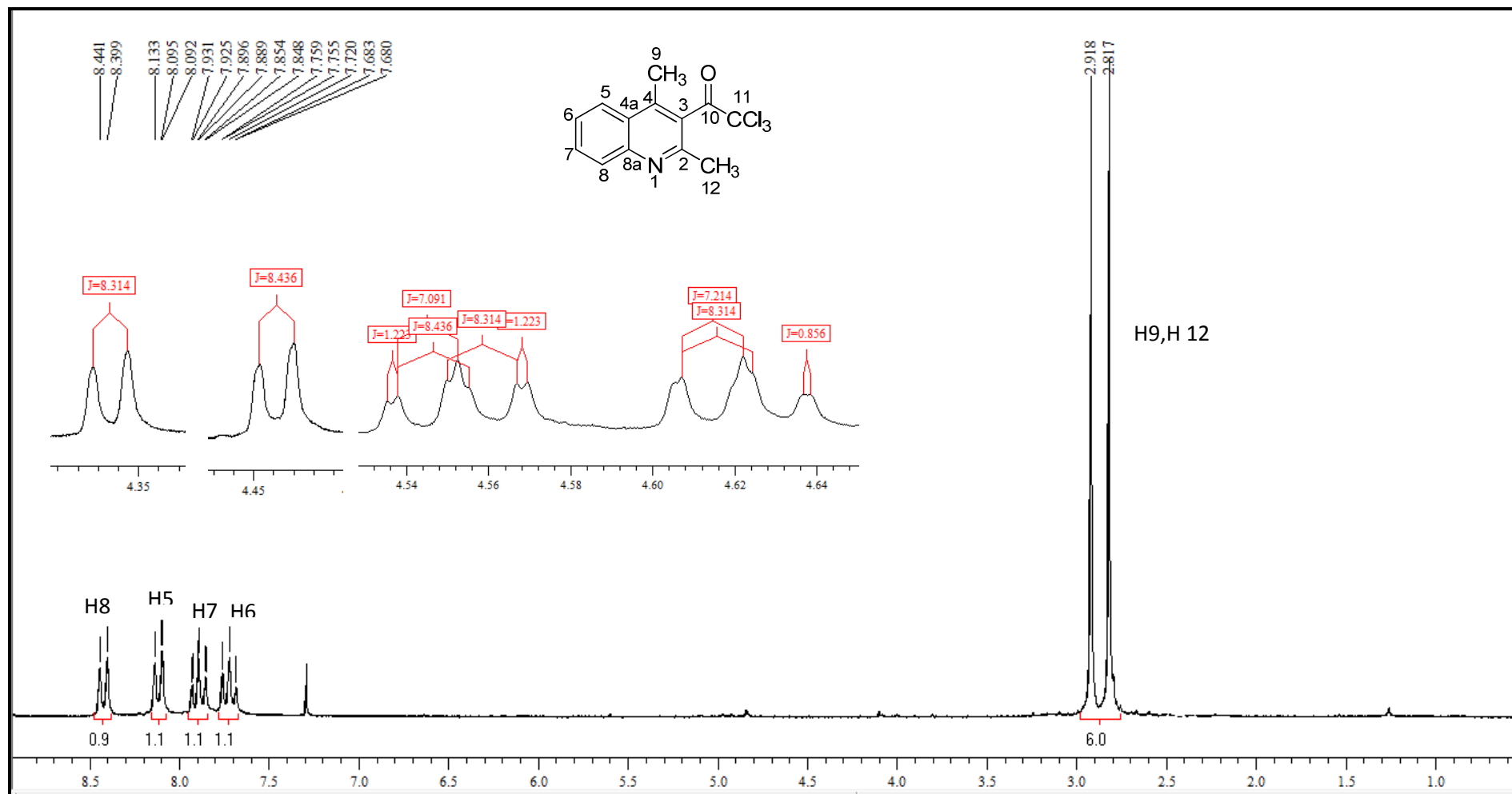


Figura 30. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8a** em CDCl<sub>3</sub>.



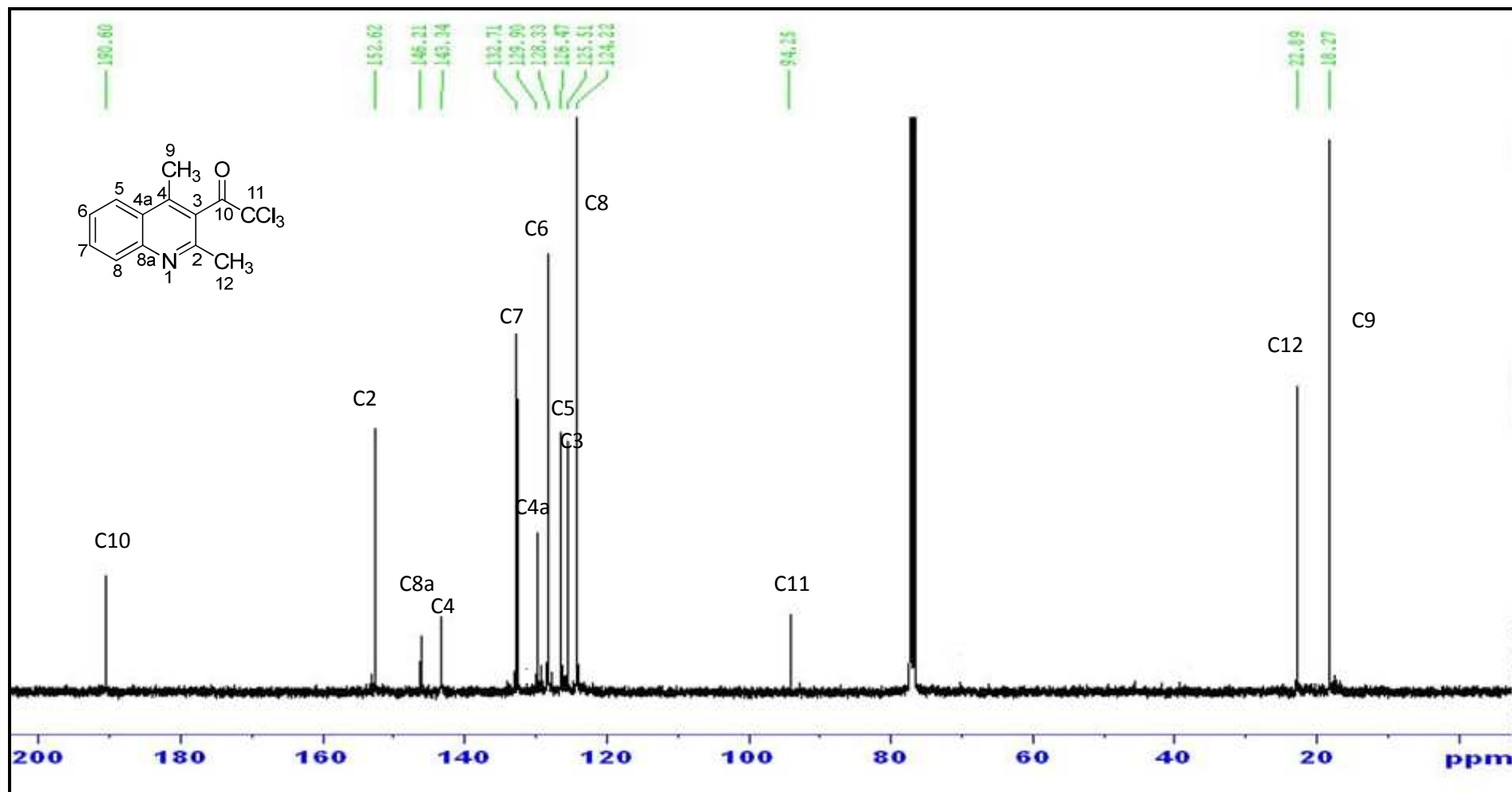


Figura 31. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **8a** em CDCl<sub>3</sub>.

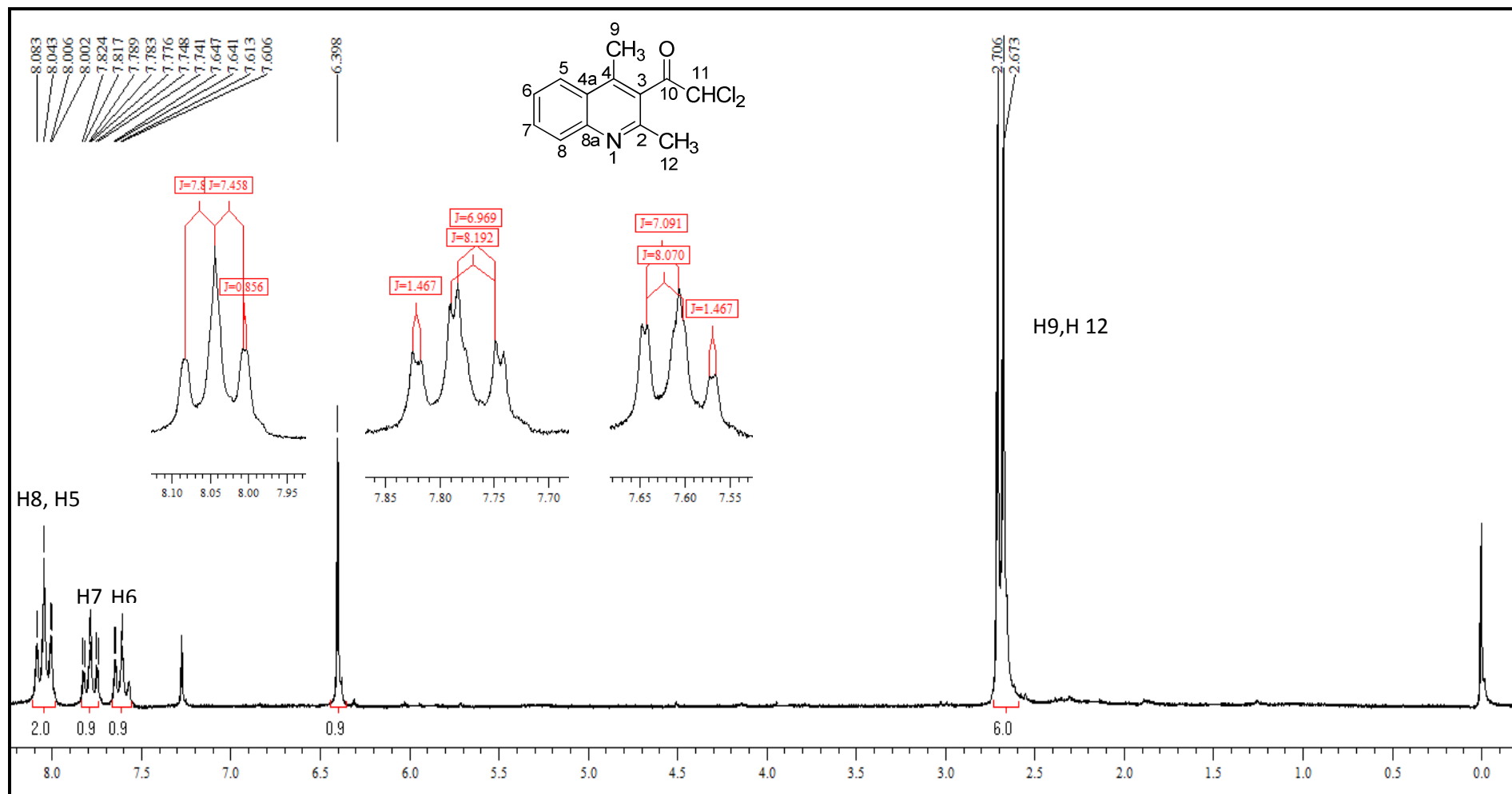


Figura 32. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9a** em CDCl<sub>3</sub>.

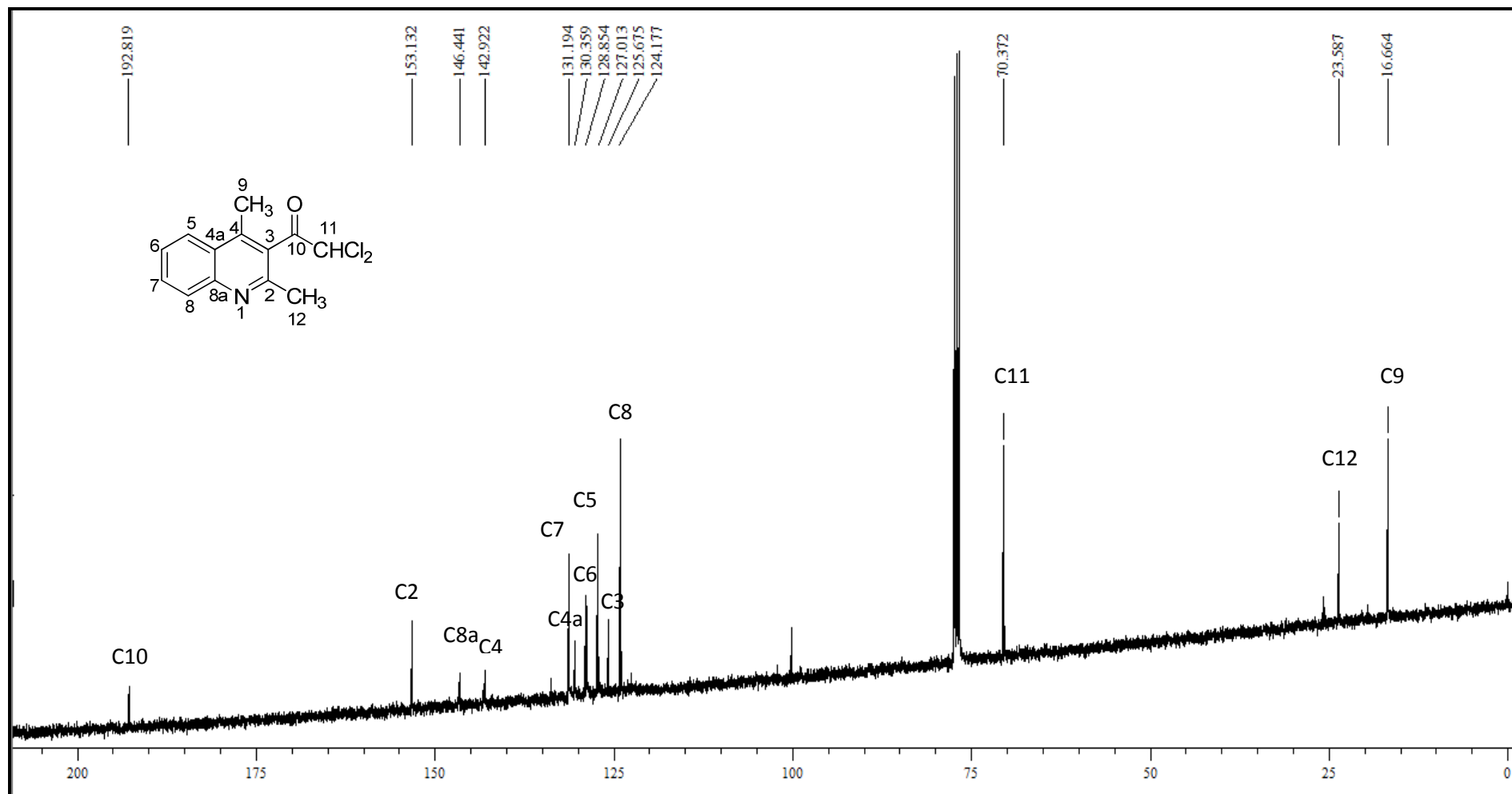


Figura 33. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9a** em  $\text{CDCl}_3$

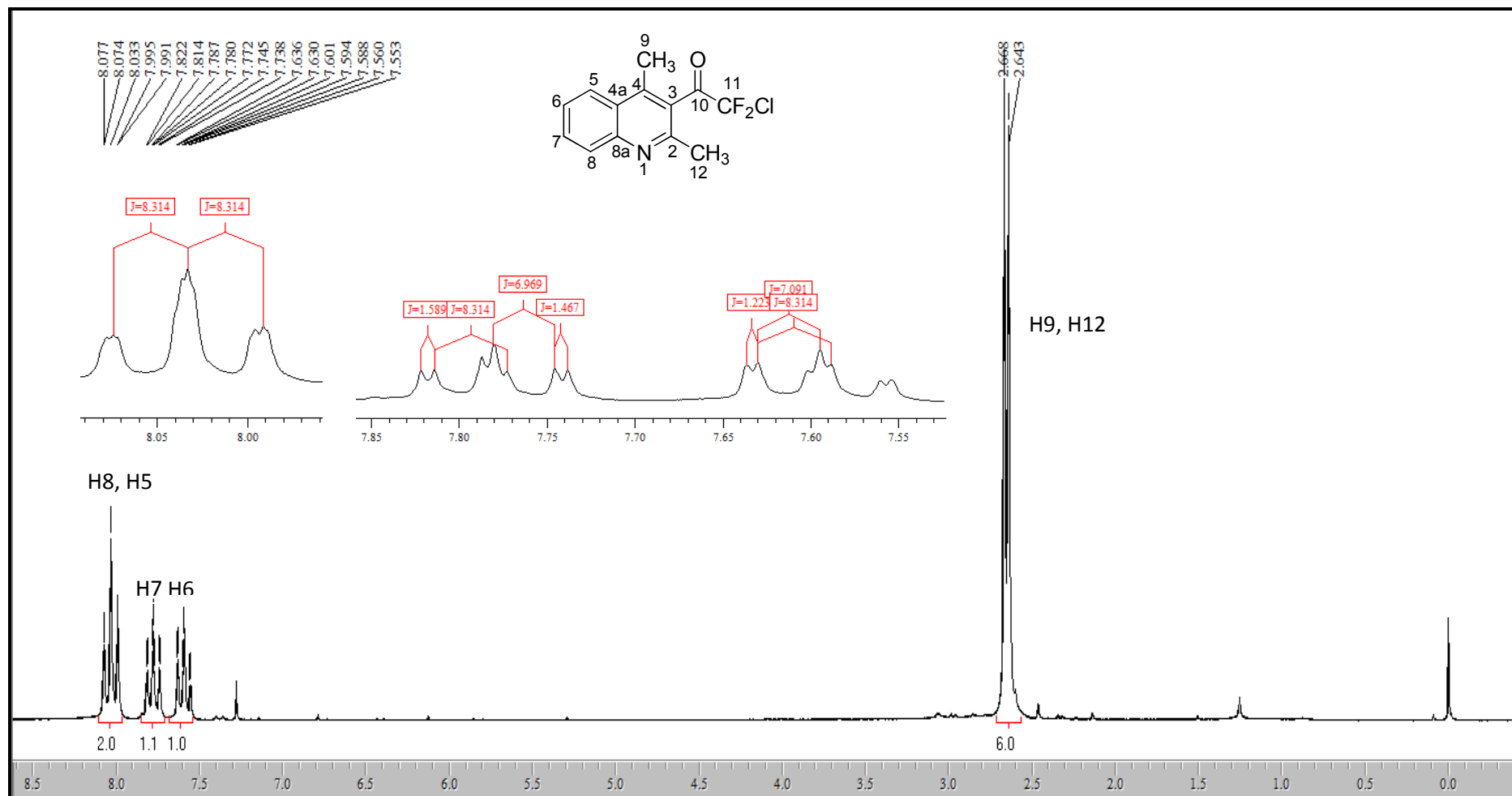


Figura 34. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 10a em  $\text{CDCl}_3$ .

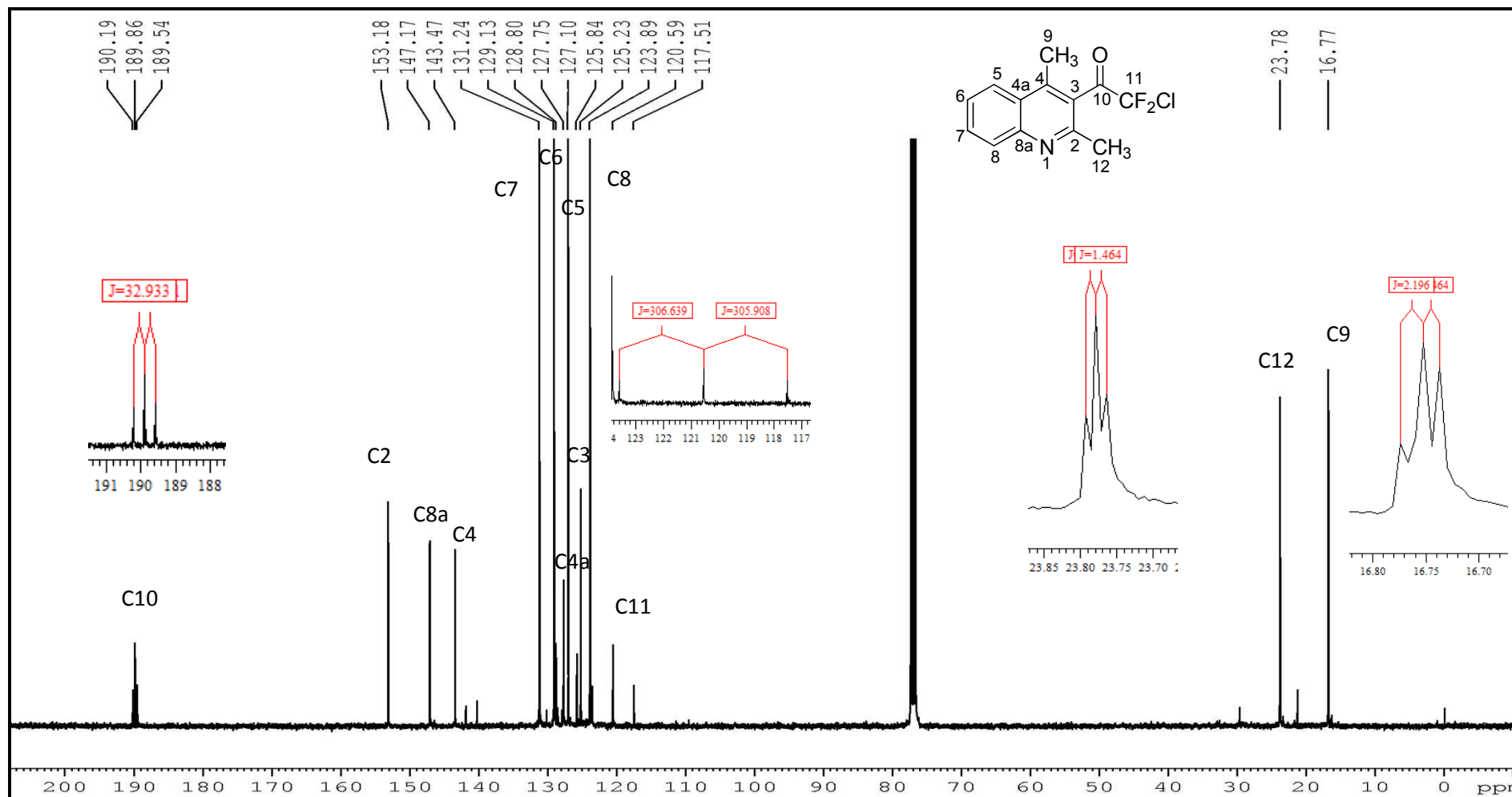


Figura 35. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **10a** em  $\text{CDCl}_3$ .

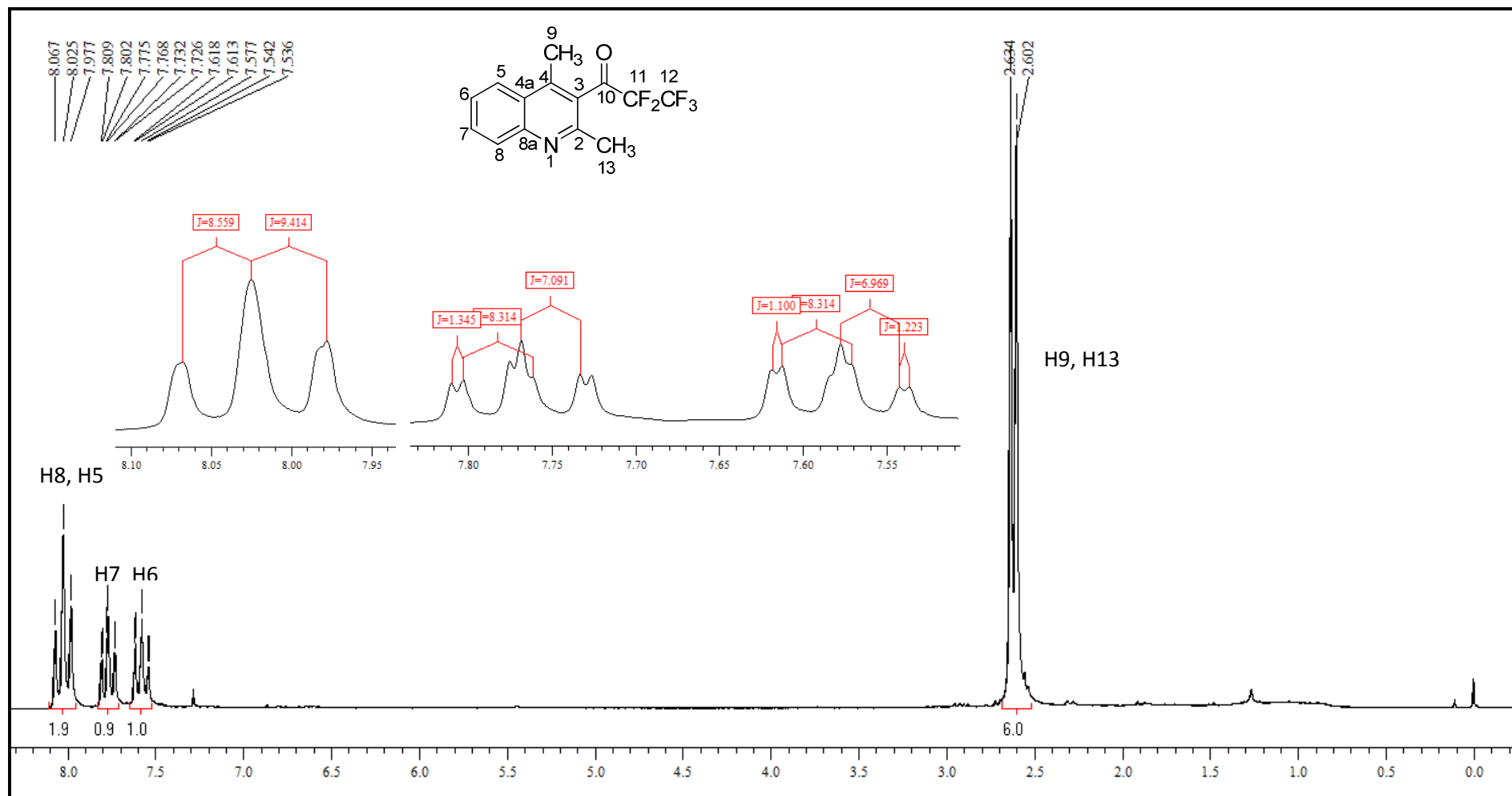


Figura 36. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11a** em  $\text{CDCl}_3$ .

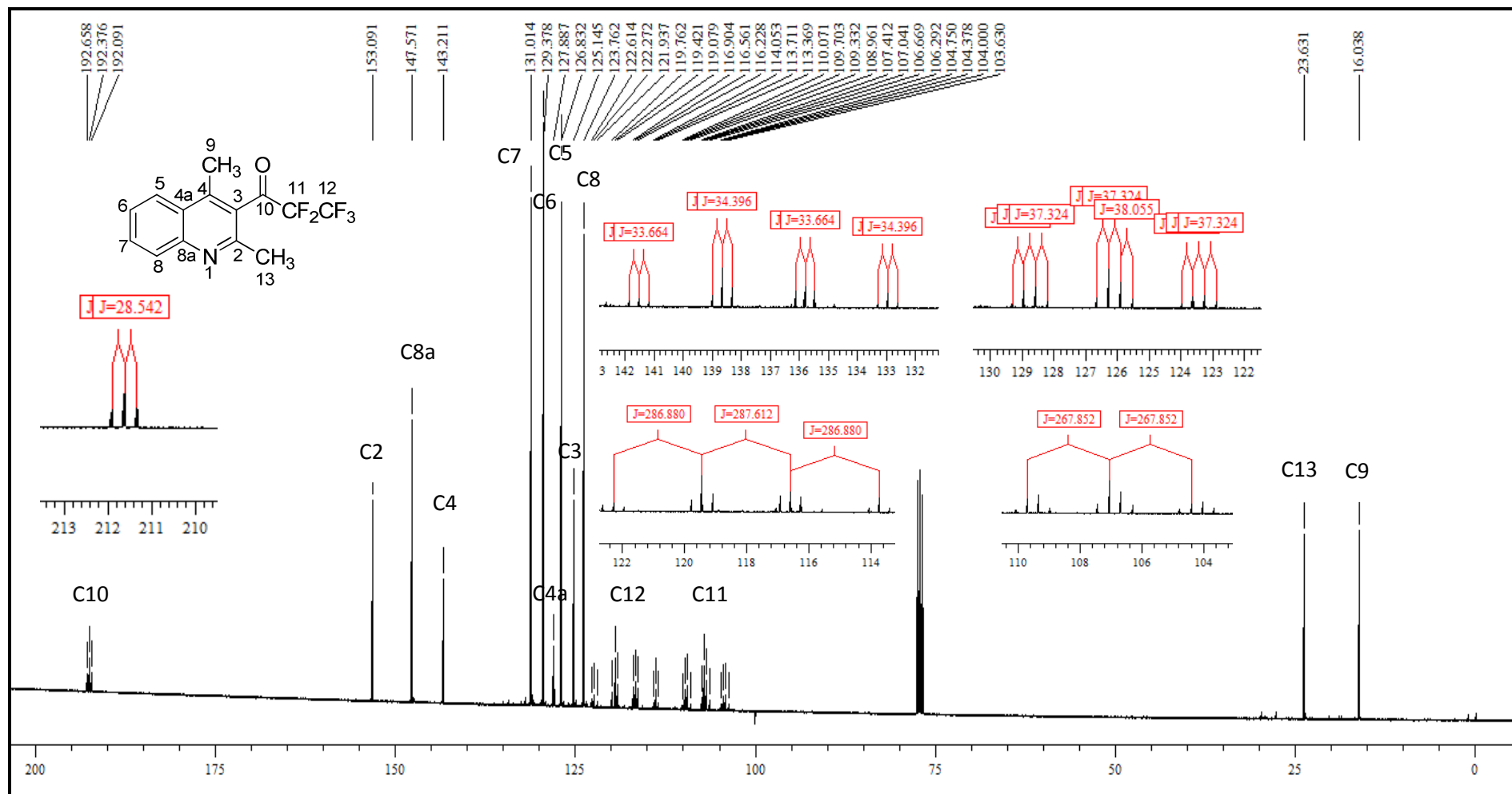
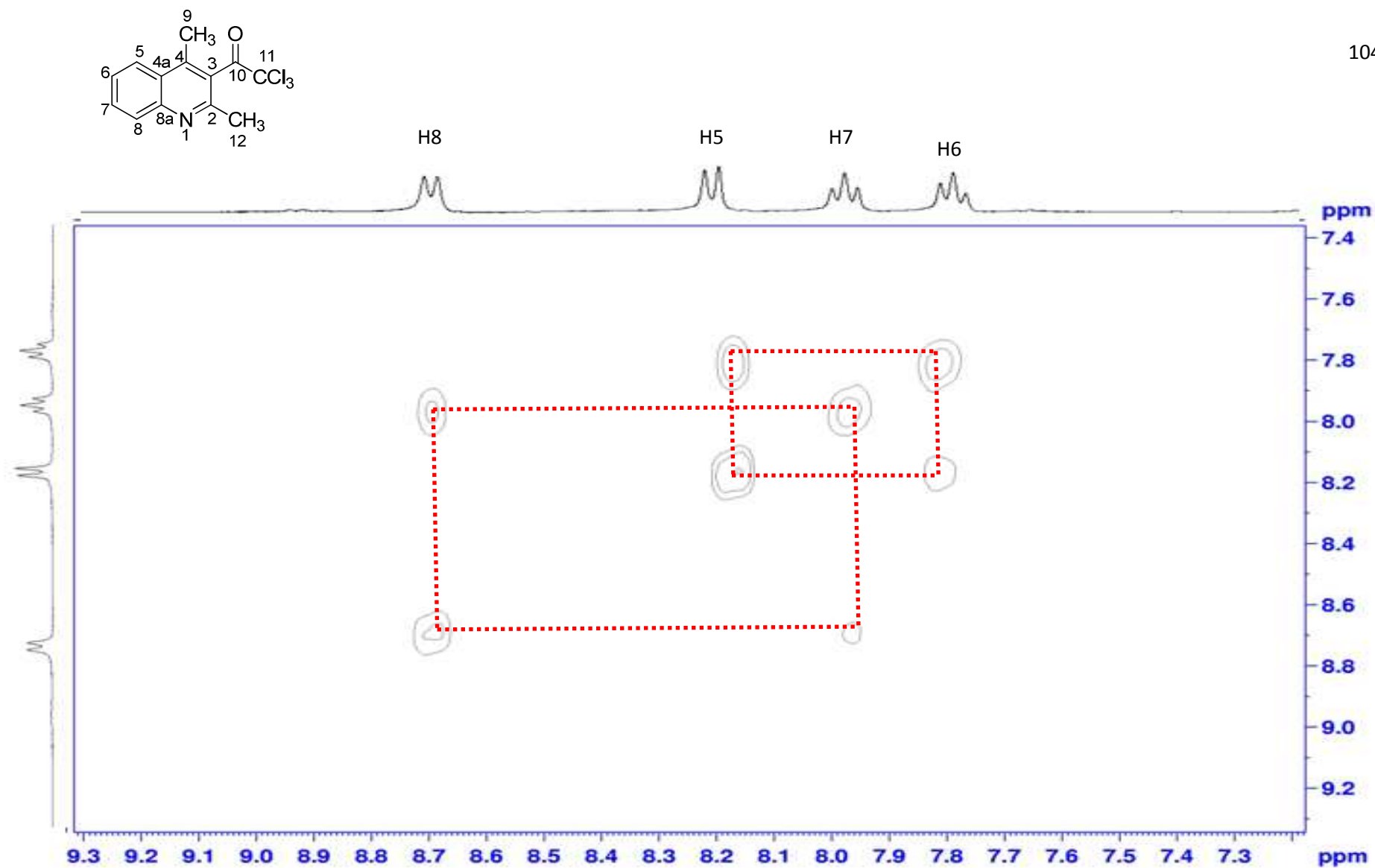


Figura 37. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 11a em  $\text{CDCl}_3$



**Figura 38.** Espectro de Cosy expandido do composto **8a** em CDCl<sub>3</sub>



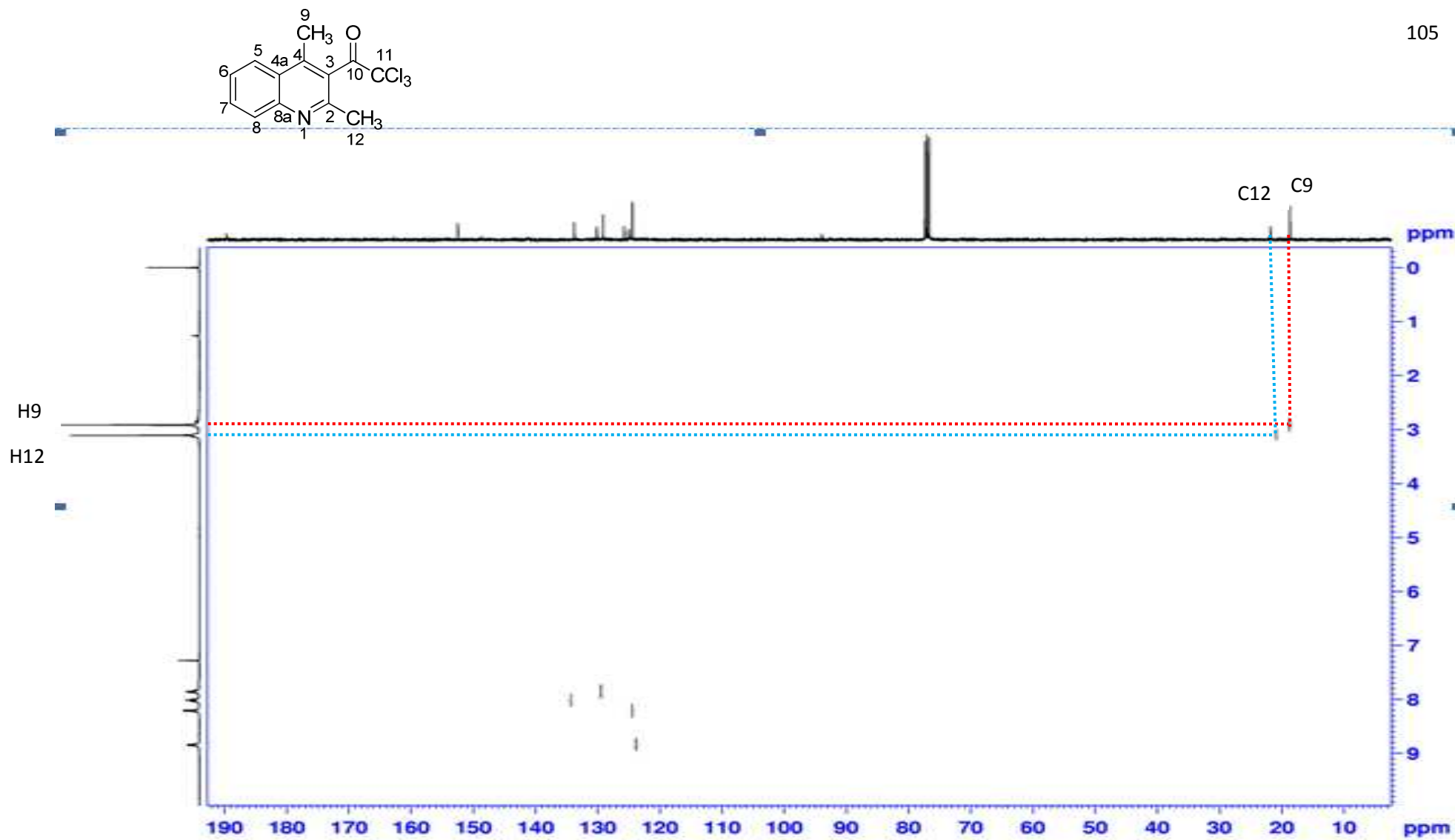


Figura 39. Espectro de Hertcor do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$

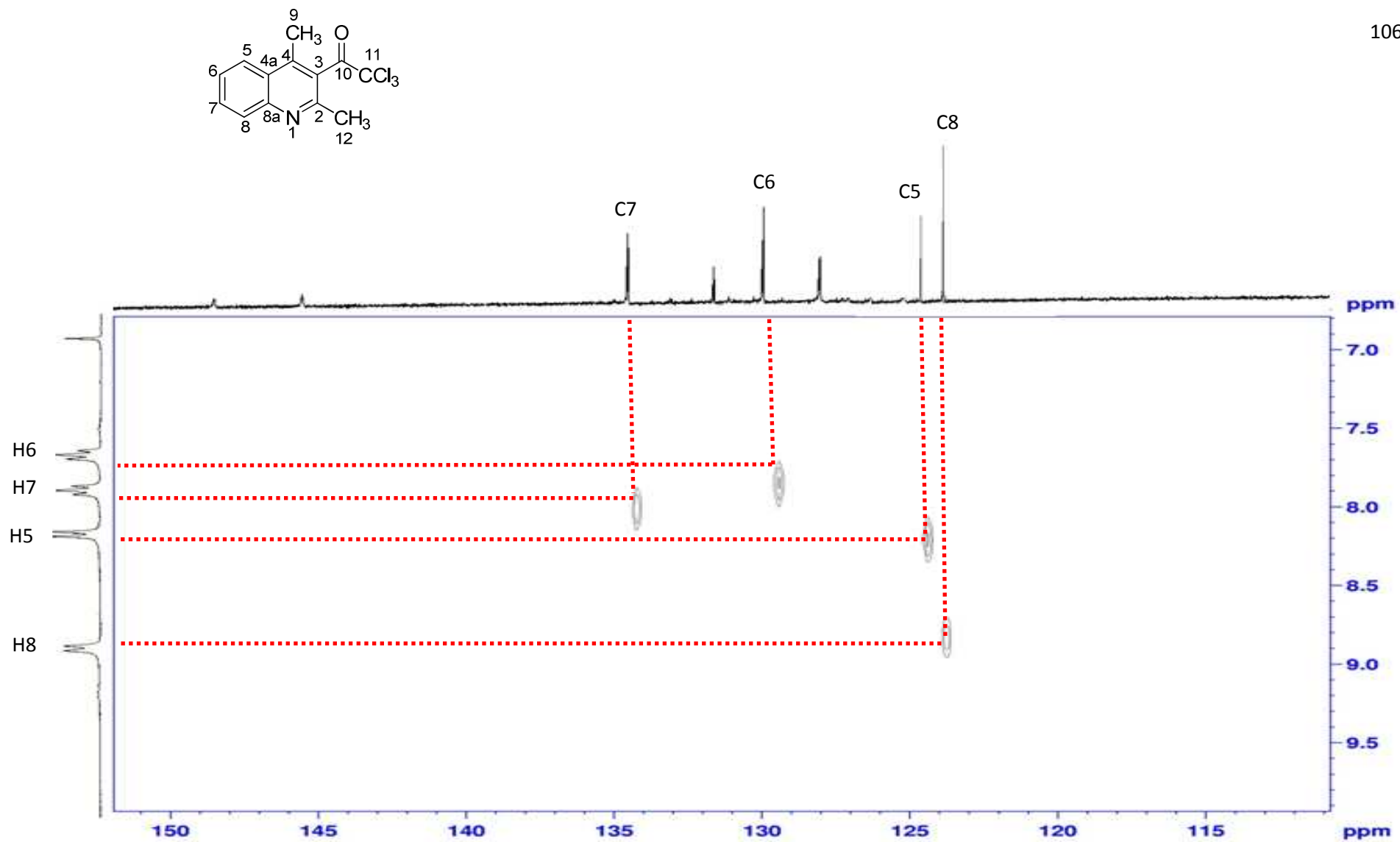


Figura 40. Espectro de Hertcor expandido do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$

**ANEXO 2 - Espectros de Massas dos compostos obtidos nesta  
dissertação**

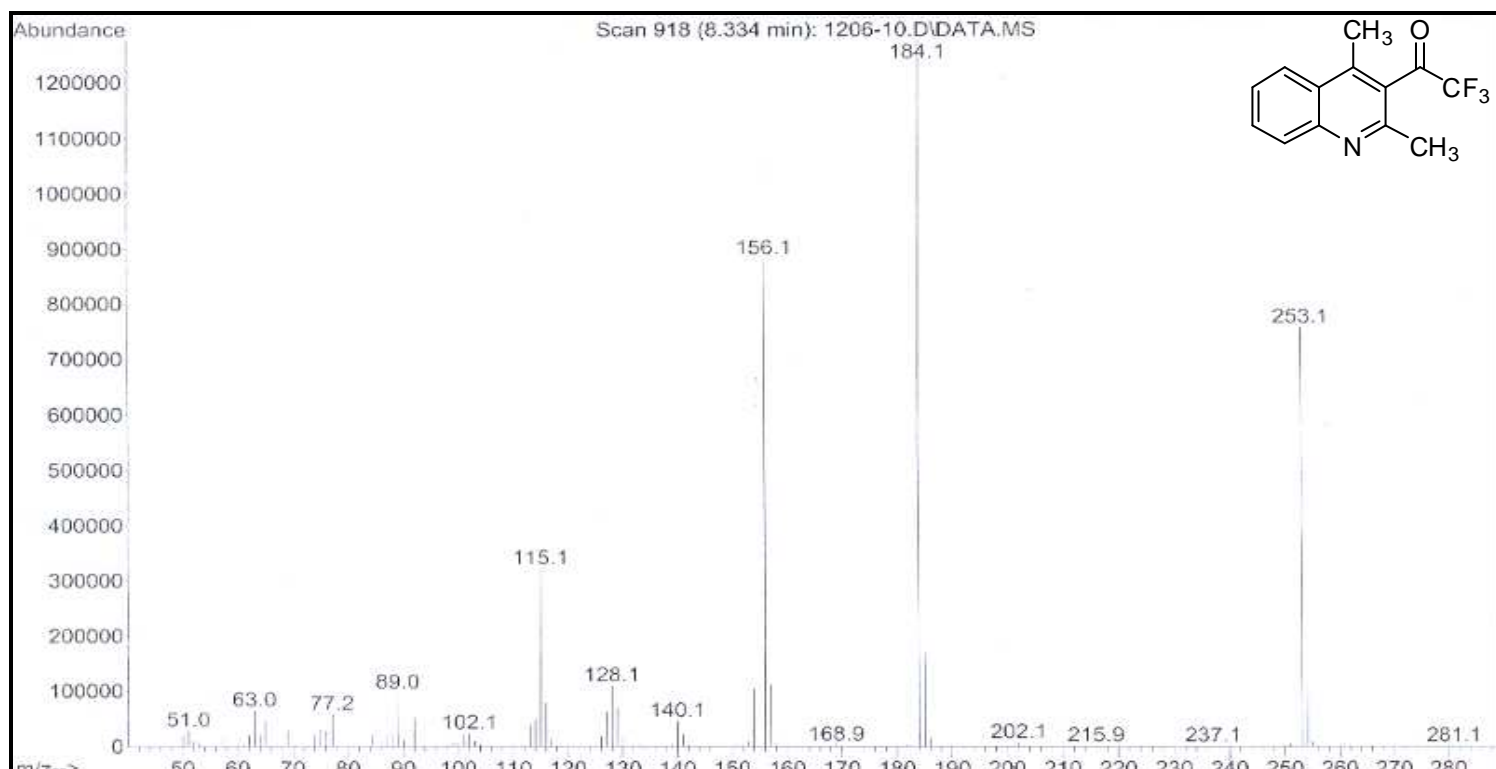


Figura 41. Espectro de Massas do composto **7a**.

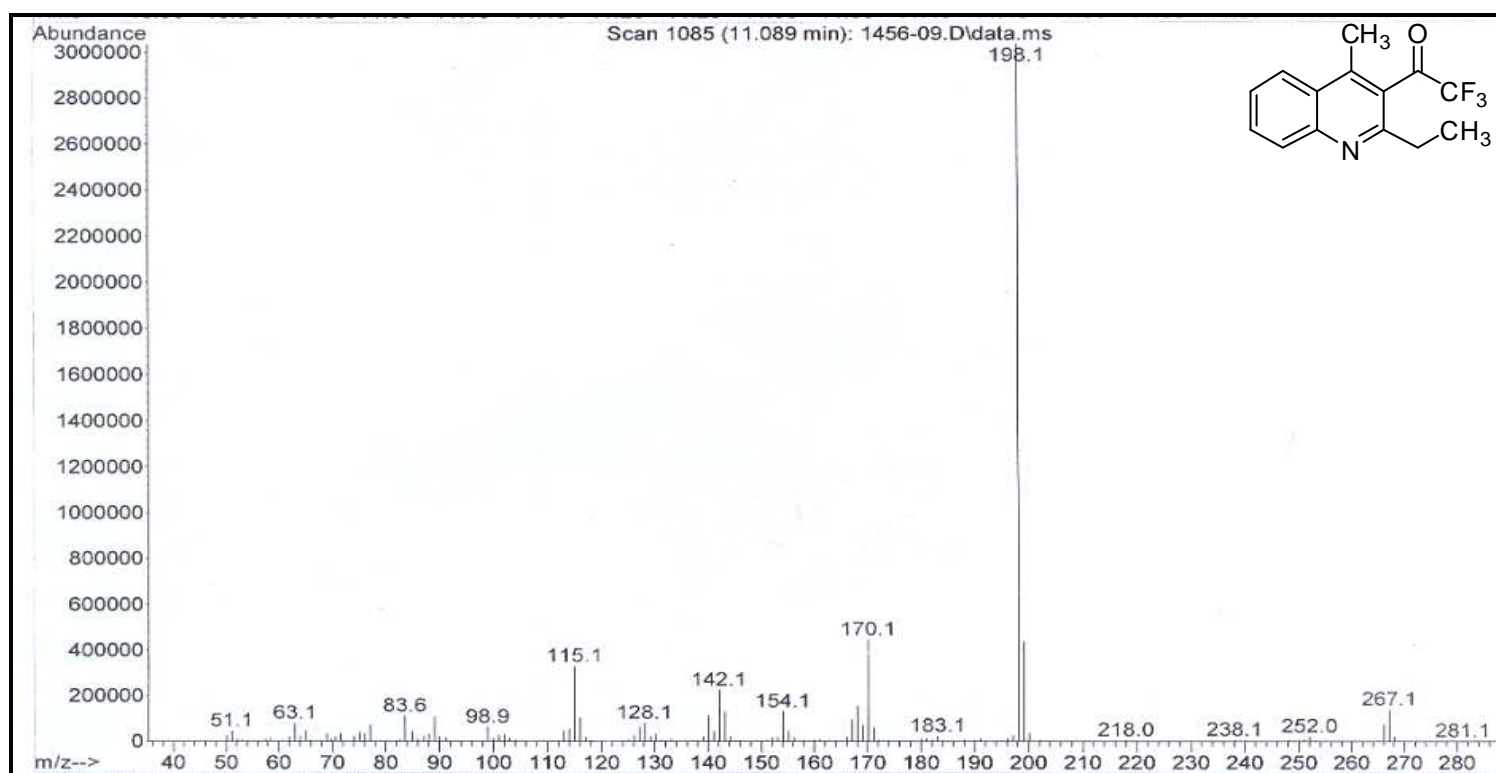


Figura 42. Espectro de Massas do composto **7b**

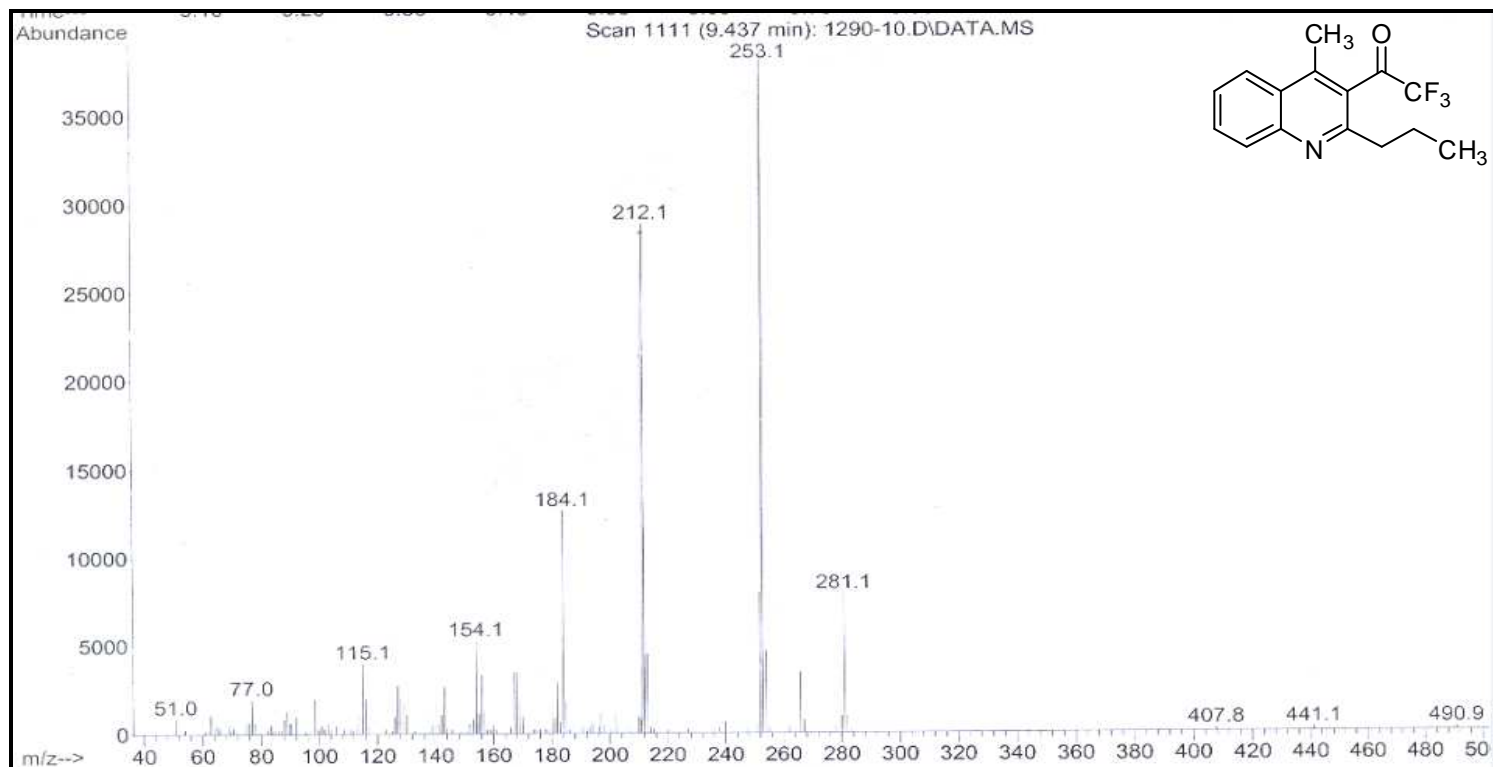


Figura 43. Espectro de Massas do composto 7c.

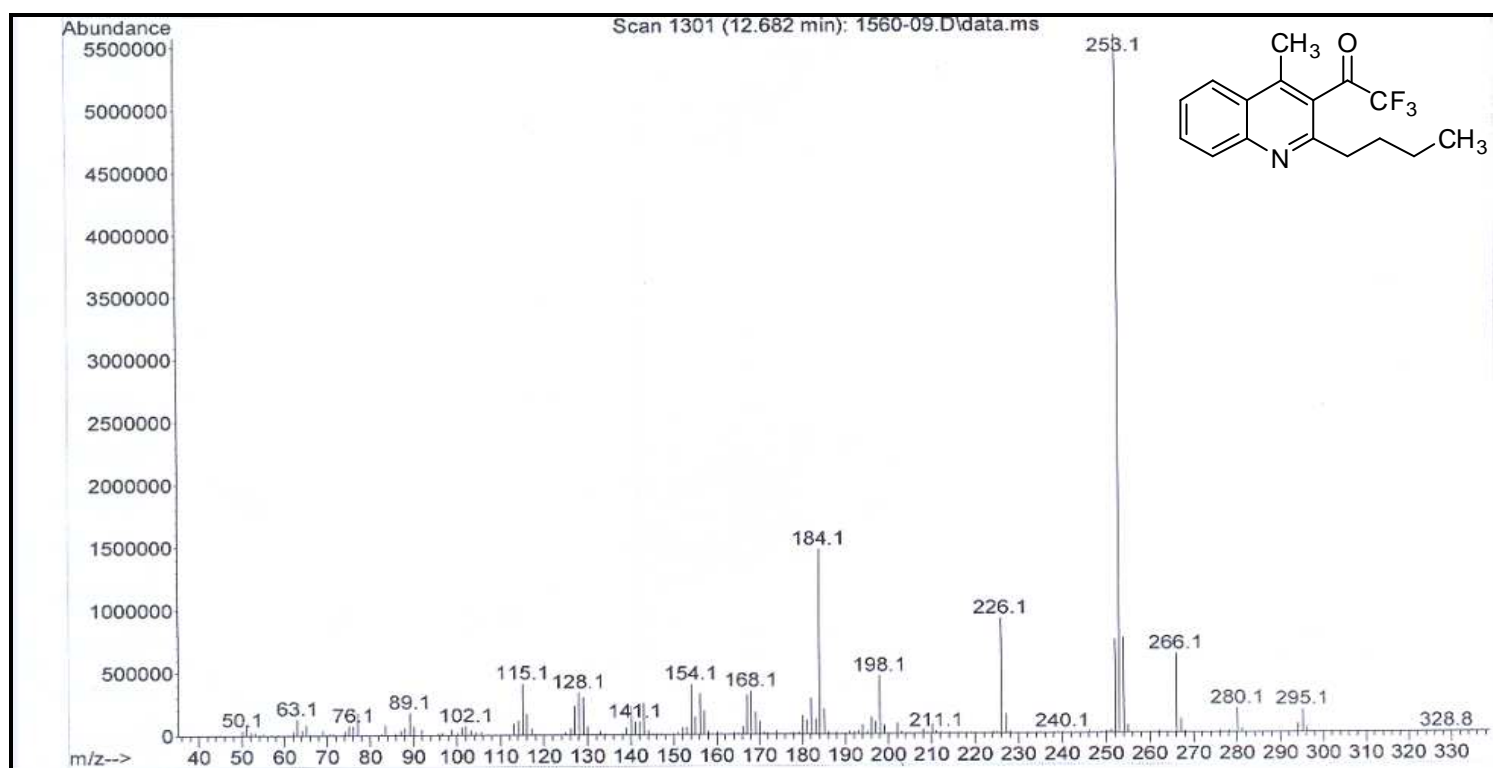


Figura 44. Espectro de Massas do composto 7d.

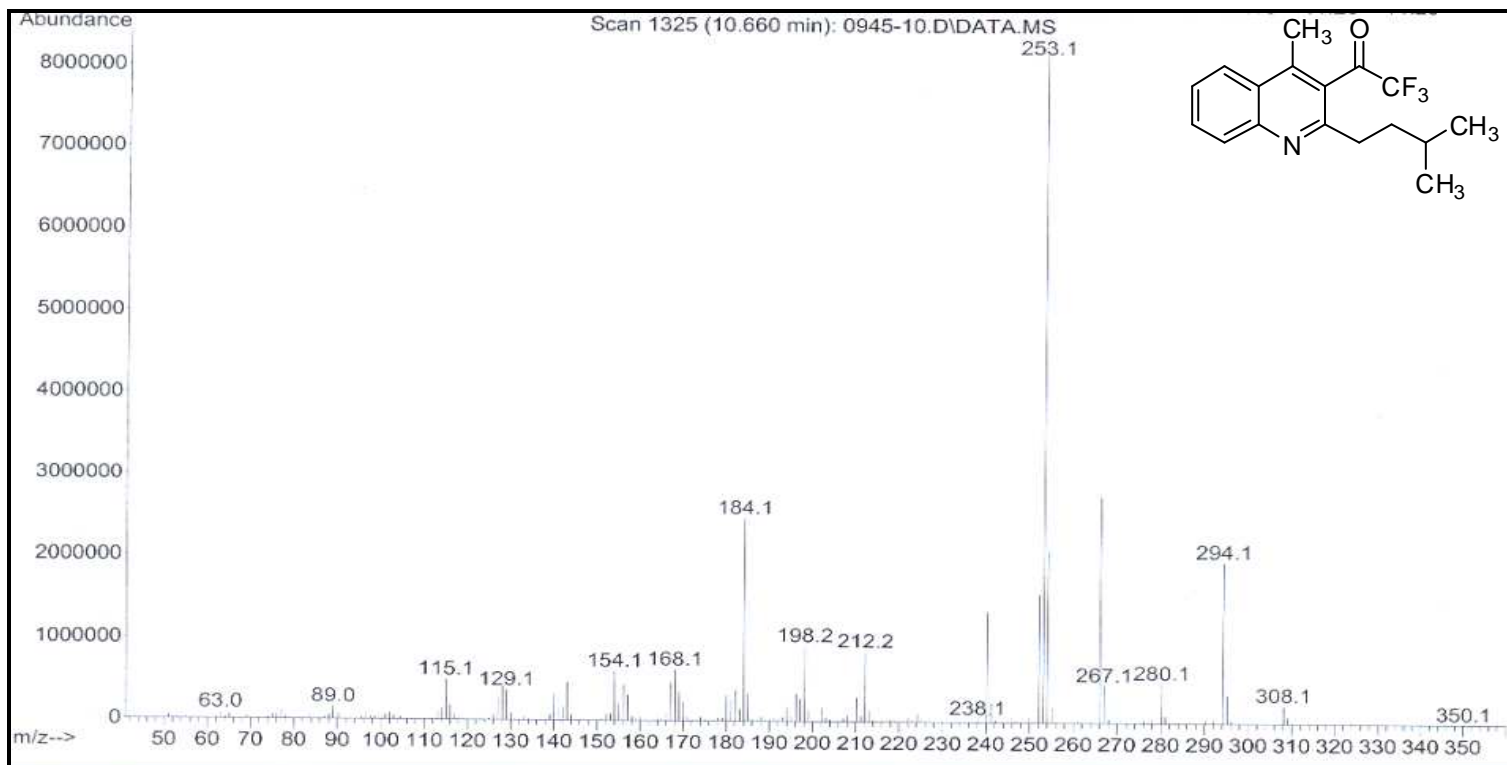


Figura 45. Espectro de Massas do composto 7e.

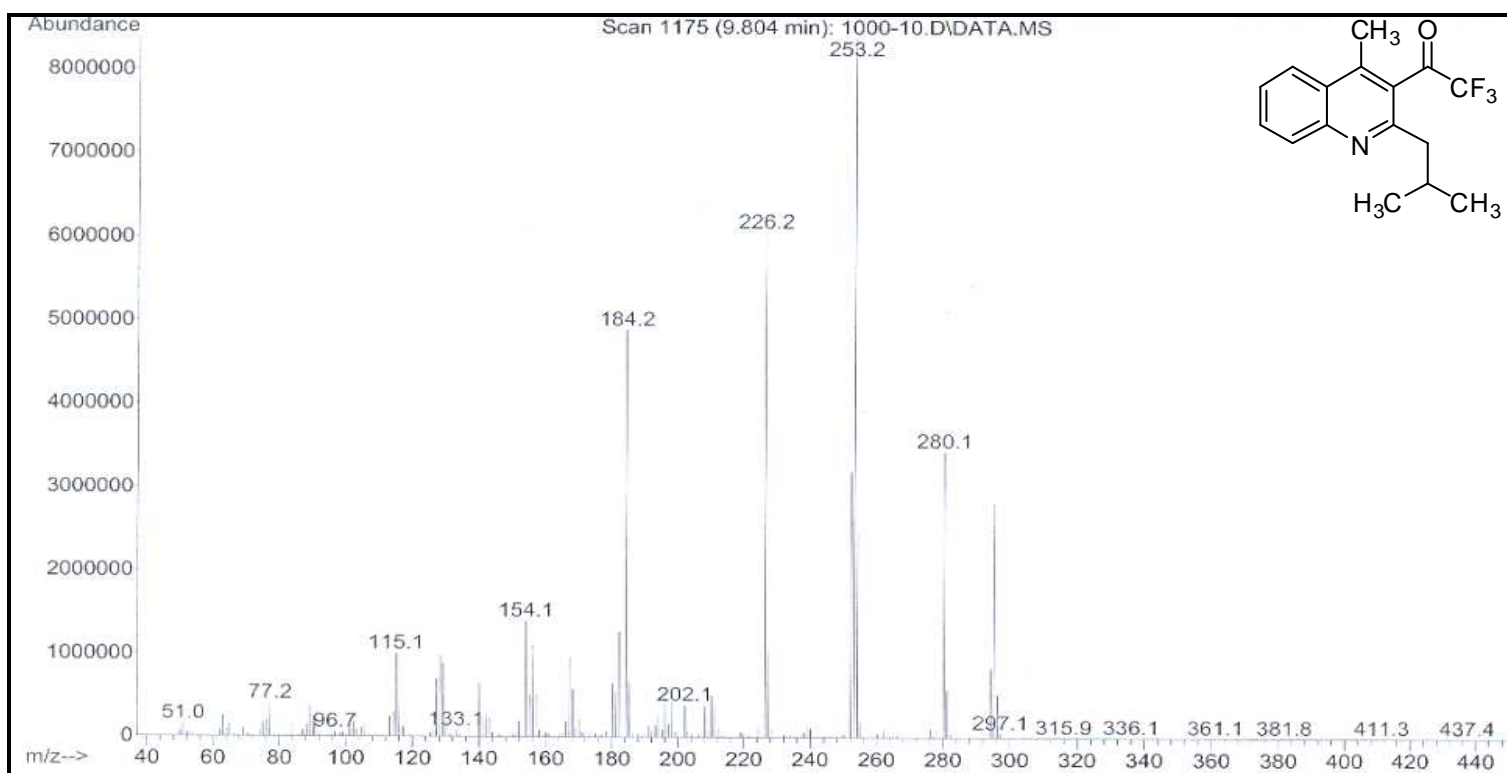


Figura 46. Espectro de Massas do composto 7f.

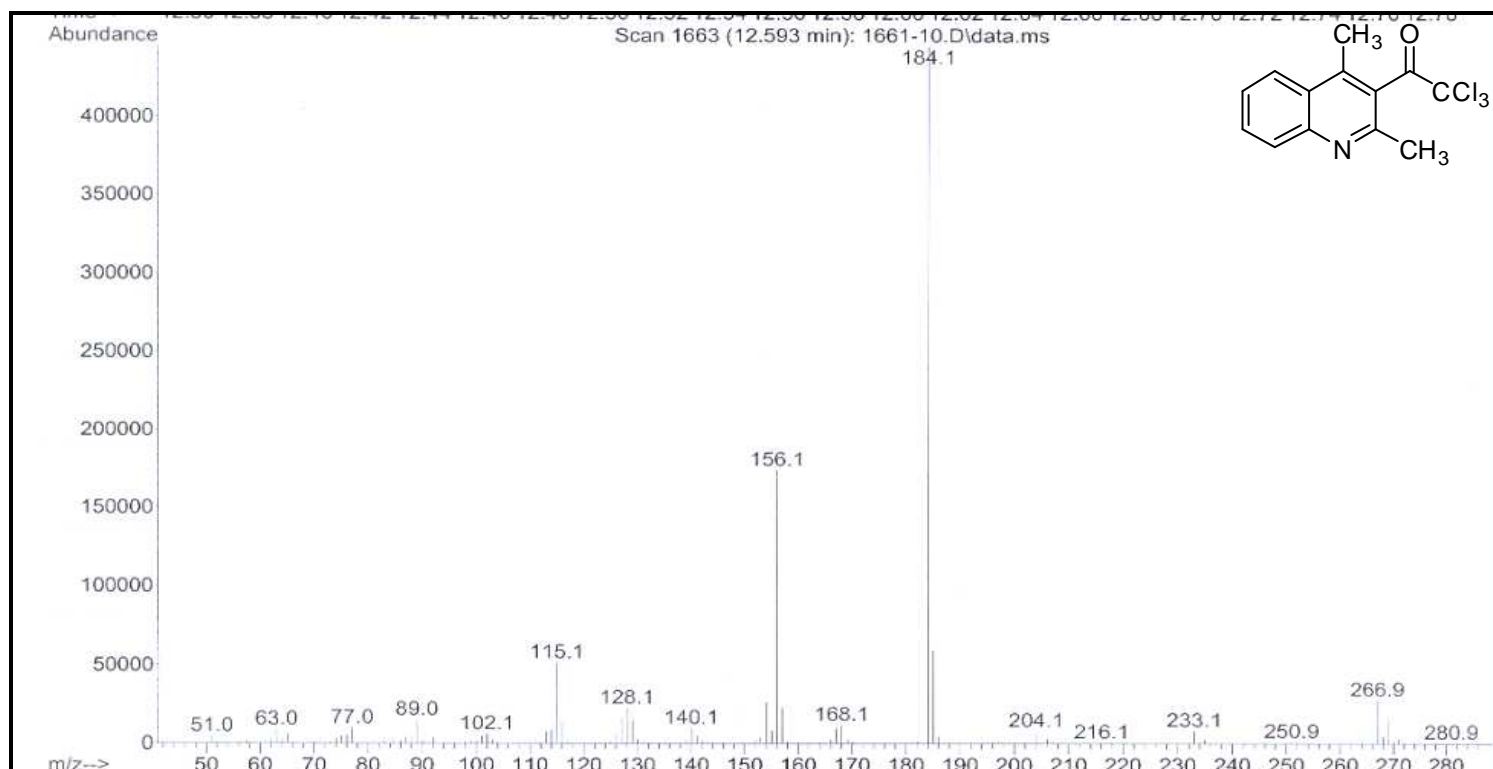


Figura 47. Espectro de Massas do composto 8a.

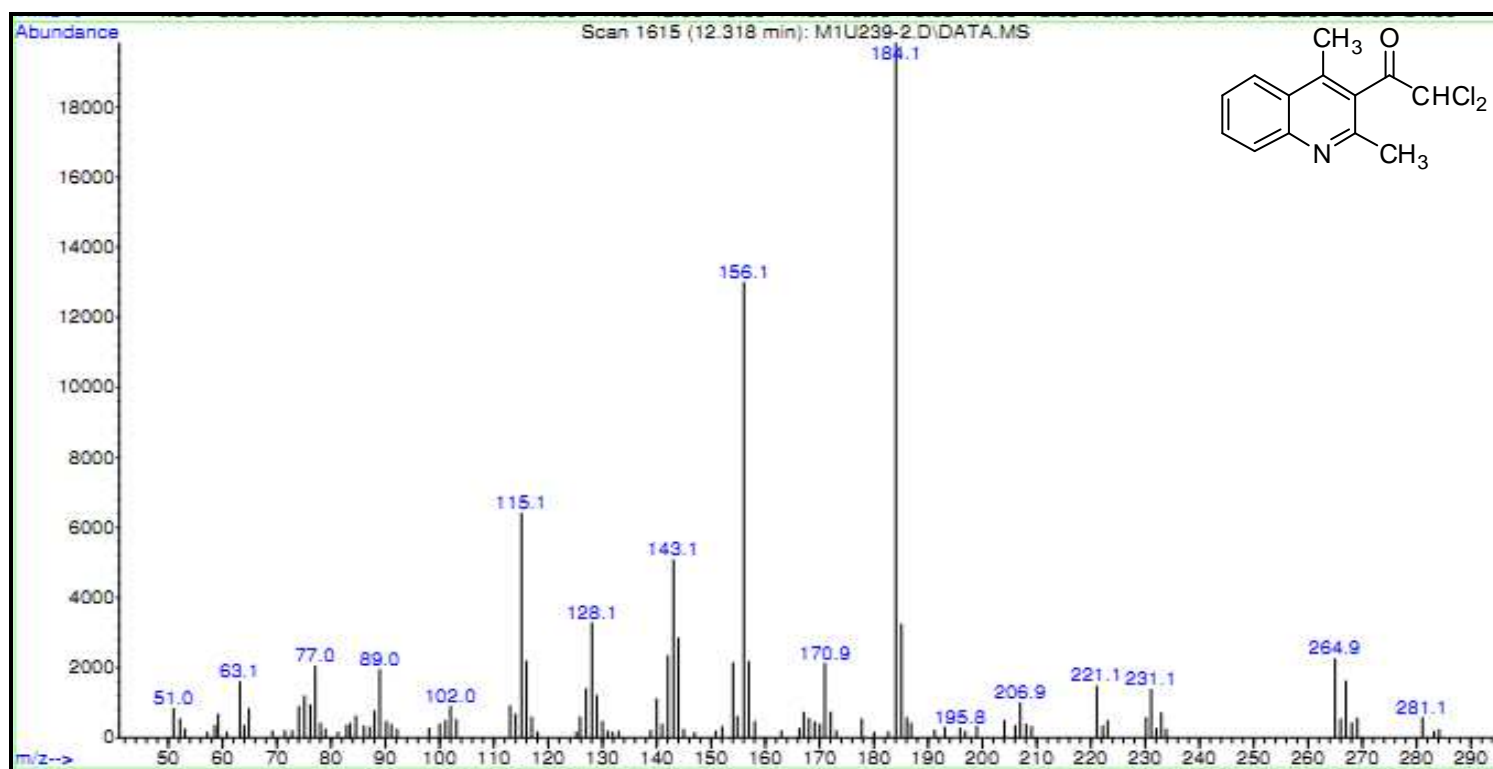


Figura 48. Espectro de Massas do composto 9a.

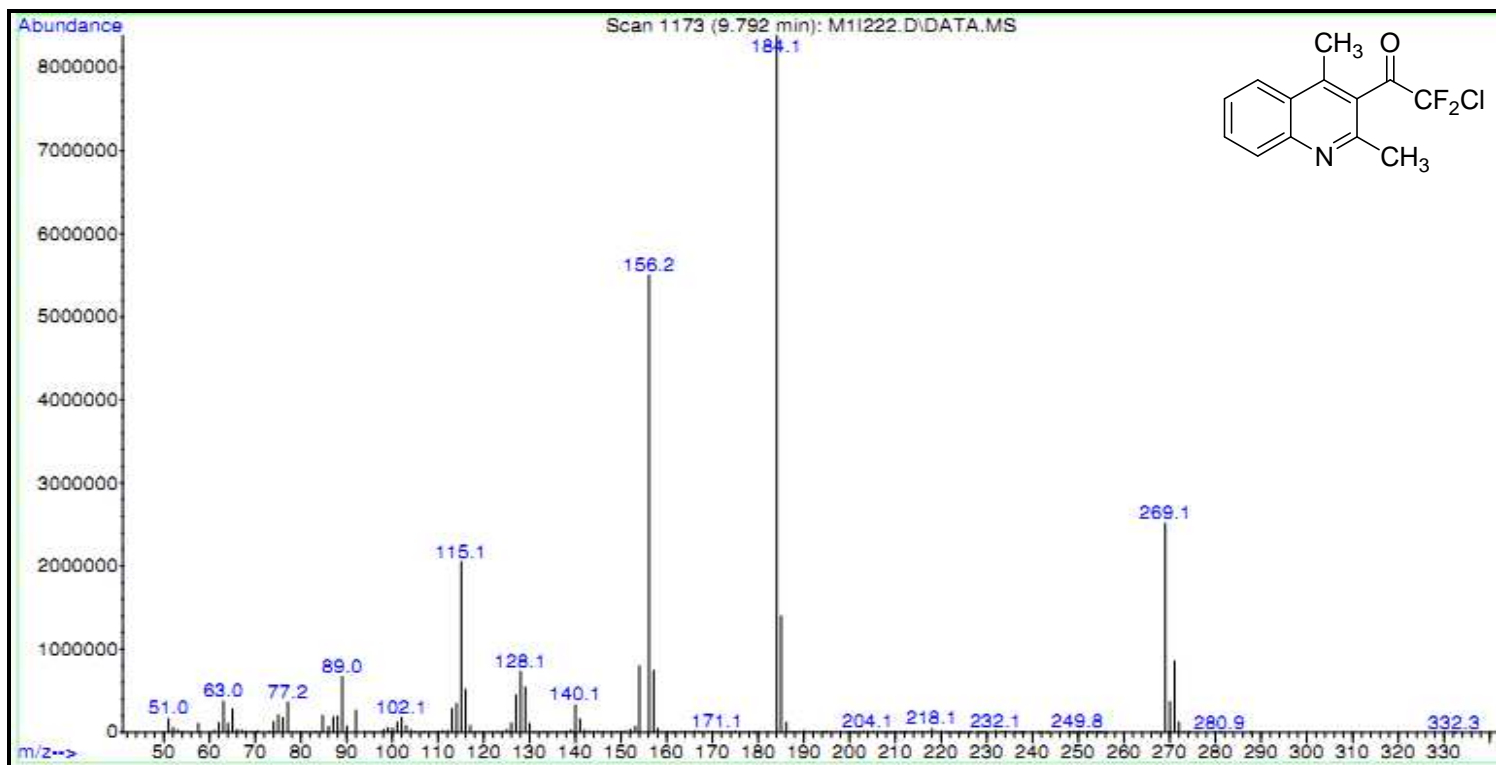


Figura 49. Espectro de Massas do composto 10a.

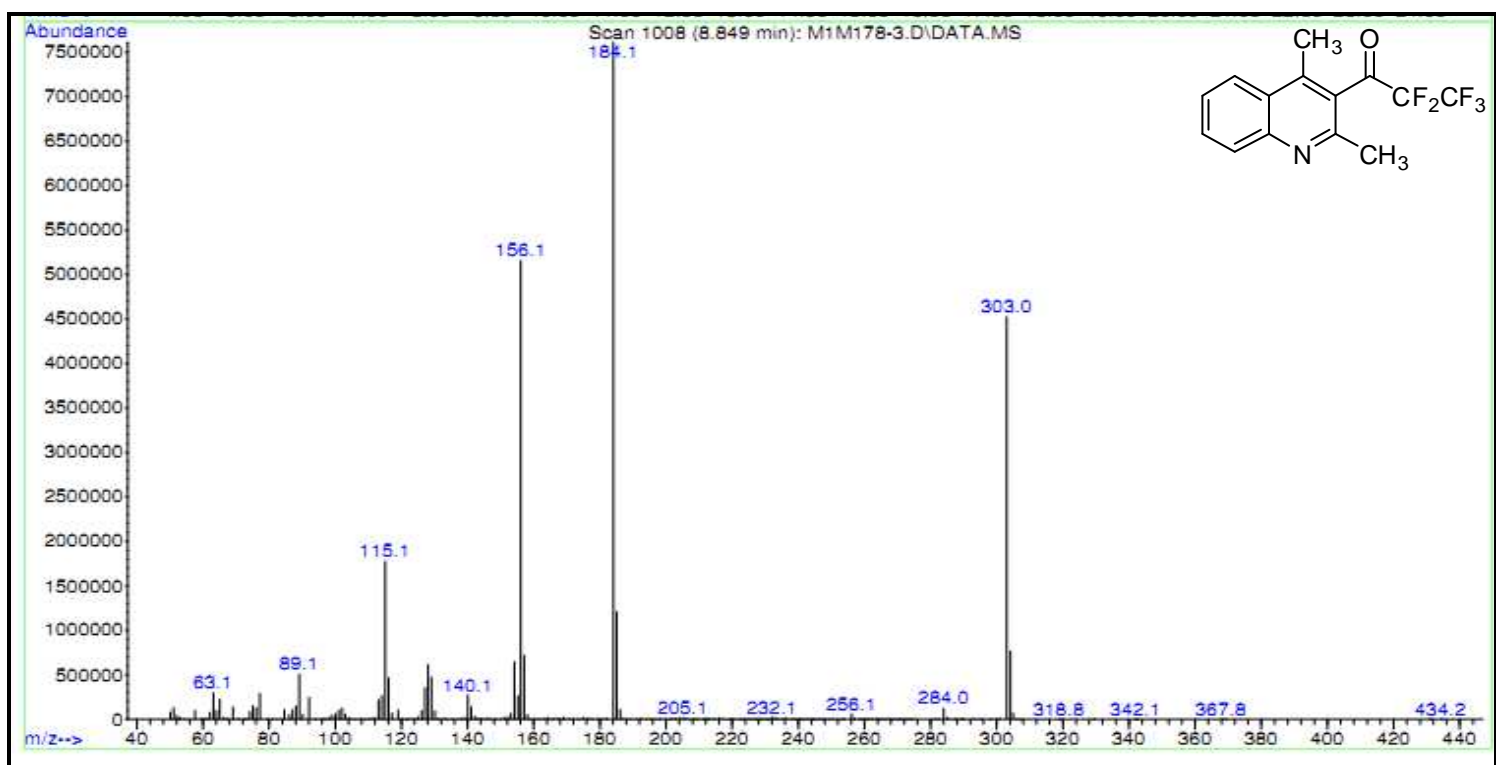


Figura 50. Espectro de Massas do composto 11a.



**ANEXO 3 – Dados Cristalográficos e Parâmetros Geométricos  
do Composto 7c**

**Tabela 8.** Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina **7c**.

Composto 7c			
CCDC N°		Densidade(calculada) (g.cm <sup>-3</sup> )	1.346
Formula Molecular	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N O	Coefficiente Linear de Absorção (mm <sup>-1</sup> )	0.112
Peso Molecular (g/mol)	281.27	F (000)	584
Temperatura (K)	293(2)	Dimensão do Cristal (mm)	0.76 x 0.42 x 0.26
Comprimento de onda (Å)	0.71073 A	Região de Varredura Ângular $\theta$ (°)	3.00 to 27.13
Sistema Cristalino	Monoclinic	Índices de Varredura $h, k, l$	-9 $\leq h \leq 9$ -17 $\leq k \leq 17$ -17 $\leq l \leq 17$
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> /c	T <sub>max</sub> and T <sub>min</sub>	0.9715 e 0.9199
Parâmetros de Cella		Números de Reflexos Coletados	19531
a (Å)	13.6049(8)	Número de Reflexos Independentes	3046 [R(int) = 0.0294]
b (Å)	13.5737(7)	Dado/ restrições/ parâmetros	3051 / 0 / 208
c (Å)	7.5195(4)	Correção de Absorção	Gaussian
$\alpha$ (°)	90	Método de Refinamento	Full-matrix least-squares on $F^2$
$\beta$ (°)	91.742(4)	Índice de Discordância Final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0720, wR2 = 0.2026
$\gamma$ (°)	90	Índice de Discordância Final (dados finais)	R1 = 0.1192, wR2 = 0.2436
V (Å <sup>3</sup> )	1387.98(13)	Goodness of fit on $F^2$	1.036
Z	4	Densidade Eletrônica Residual (e Å <sup>-3</sup> )	0.296 and -0.287

**Tabela 9.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulos de ligação [°] do composto **7c**.

<b>Compostos 7c</b>			
<b>Comprimento de ligação</b>			
F(1)-C(32)	1.311(5)	C(3)-C(31)	1.494(4)
F(2)-C(32)	1.322(5)	C(4)-C(4A)	1.426(4)
F(3)-C(32)	1.281(4)	C(4)-C(41)	1.506(4)
O(31)-C(31)	1.187(4)	C(4A)-C(5)	1.409(4)
N(1)-C(2)	1.314(4)	C(4A)-C(8A)	1.421(4)
N(1)-C(8A)	1.352(3)	C(5)-C(6)	1.357(5)
C(23)-C(22)	1.522(5)	C(5)-H(5)	0.9300
C(23)-H(23A)	0.9600	C(6)-C(7)	1.393(5)
C(23)-H(23B)	0.9600	C(6)-H(6)	0.9300
C(23)-H(23C)	0.9600	C(32)-C(31)	1.526(5)
C(22)-C(21)	1.500(6)	C(41)-H(41A)	0.9600
C(22)-H(22A)	0.9700	C(41)-H(41B)	0.9600
C(22)-H(22B)	0.9700	C(41)-H(41C)	0.9600
C(21)-C(2)	1.498(4)	C(7)-C(8)	1.358(4)
C(21)-H(21A)	0.9700	C(7)-H(7)	0.9300
C(21)-H(21B)	0.9700	C(8)-C(8A)	1.410(4)
C(2)-C(3)	1.436(4)	C(8)-H(8)	0.9300
C(3)-C(4)	1.371(4)		
<b>ÂNGULO DE LIGAÇÃO</b>			
C(2)-N(1)-C(8A)	118.9(2)	C(6)-C(5)-C(4A)	120.4(3)

---

C(22)-C(23)-H(23A)	109.5	C(6)-C(5)-H(5)	119.8
C(22)-C(23)-H(23B)	109.5	C(4A)-C(5)-H(5)	119.8
H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5	C(5)-C(6)-C(7)	121.2(3)
C(22)-C(23)-H(23C)	109.5	C(5)-C(6)-H(6)	119.4
H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5	C(7)-C(6)-H(6)	119.4
H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5	F(3)-C(32)-F(1)	106.8(4)
C(21)-C(22)-C(23)	112.9(4)	F(3)-C(32)-F(2)	107.1(4)
C(21)-C(22)-H(22A)	109.0	F(1)-C(32)-F(2)	106.1(4)
C(23)-C(22)-H(22A)	109.0	F(3)-C(32)-C(31)	113.0(3)
C(21)-C(22)-H(22B)	109.0	F(1)-C(32)-C(31)	111.2(3)
C(23)-C(22)-H(22B)	109.0	F(2)-C(32)-C(31)	112.3(3)
H(22A)-C(22)-H(22B)	107.8	O(31)-C(31)-C(3)	123.2(3)
C(2)-C(21)-C(22)	113.8(3)	O(31)-C(31)-C(32)	117.7(3)
C(2)-C(21)-H(21A)	108.8	C(3)-C(31)-C(32)	119.0(3)
C(22)-C(21)-H(21A)	108.8	C(4)-C(41)-H(41A)	109.5
C(2)-C(21)-H(21B)	108.8	C(4)-C(41)-H(41B)	109.5
C(22)-C(21)-H(21B)	108.8	H(41A)-C(41)-H(41B)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21B)	107.7	C(4)-C(41)-H(41C)	109.5
N(1)-C(2)-C(3)	121.7(3)	H(41A)-C(41)-H(41C)	109.5
N(1)-C(2)-C(21)	116.3(3)	H(41B)-C(41)-H(41C)	109.5
C(3)-C(2)-C(21)	122.0(3)	C(8)-C(7)-C(6)	119.9(3)
C(4)-C(3)-C(2)	120.7(3)	C(8)-C(7)-H(7)	120.1
C(4)-C(3)-C(31)	119.7(3)	C(6)-C(7)-H(7)	120.1
C(2)-C(3)-C(31)	119.5(3)	C(7)-C(8)-C(8A)	121.2(3)
C(3)-C(4)-C(4A)	117.7(2)	C(7)-C(8)-H(8)	119.4
C(3)-C(4)-C(41)	122.2(3)	C(8A)-C(8)-H(8)	119.4

---

---

C(4A)-C(4)-C(41)	120.2(3)	N(1)-C(8A)-C(8)	118.3(2)
C(5)-C(4A)-C(8A)	118.8(3)	N(1)-C(8A)-C(4A)	123.2(2)
C(5)-C(4A)-C(4)	123.5(3)	C(8)-C(8A)-C(4A)	118.4(3)
C(8A)-C(4A)-C(4)	117.7(2)		

---