



MONALISA AZEVEDO MOREIRA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE
DERIVADOS HEXAIDROQUINOLÍNICOS**

Lavras – MG

2020

MONALISA AZEVEDO MOREIRA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE DERIVADOS
HEXAIDROQUINOLÍNICOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em QUÍMICA/BIOQUÍMICA, para a obtenção do título de Mestra.

Professor Doutor Sérgio Scherrer Tomasi
Orientador

Lavras – MG

2020

MONALISA AZEVEDO MOREIRA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE DERIVADOS
HEXAIDROQUINOLÍNICOS**

**SYNTHESIS AND EVALUATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF
HEXAIDROKINOLIN DERIVATIVES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em QUÍMICA/BIOQUÍMICA, para a obtenção do título de Mestra.

APROVADA em 20 de fevereiro de 2020.

Dr. Elaine Fontes Ferreira da Cunha - UFLA

Dr. Vagner Romito de Mendonça - IFSP

Professor Doutor Sérgio Scherrer Tomasi

Orientador

LAVRAS-MG

2020

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos governos de Luiz Inácio Lula da Silva e de Dilma Rousseff, onde houve crescimento do país (PIB e renda per capita) e a redução da pobreza e desigualdade social, que foram atentos ao colocar Fernando Haddad como ministro da educação, criando programas como o PIBID e SiSU, implementando também o ProUni e a reformulação do FIES e do Enem. Marco história para a educação brasileira, neste momento percebi/vi que negros e pobres poderiam ter ensino superior. Ao atual governo, lamento e espero que essa humilhação acabe logo.

À Universidade Federal de Lavras, especialmente ao Departamento de Química e toda a equipe. Sonho que se sonha só, é só um sonho que se sonha só, mas sonho que se sonha junto é realidade.

À CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior – Brasil – Código de Financiamento 001 – A Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), agências de fomento que financiaram a aquisição dos equipamentos de laboratório.

Ao meu orientador, Sérgio Scherrer Tomasi, profissional extremamente qualificado, traz brilho aos olhos de todos os discentes com suas aulas estupendas e suas divulgações científicas; além de sempre estar à disposição para ajudar. Precisa-se de mais profissionais assim.

A minha família e amigos, pelo amor, cuidado e paciência.

Muito Obrigada!

RESUMO

A síntese multicomponente, ou reações multicomponentes (RMC), são reações que utilizam de três ou mais elementos para se obter um produto final com todos, ou a maior parte dos átomos de carbonos contidos no material de partida. Essas reações exigem pouca manipulação laboratorial, podem ser feitas sem o uso de solvente ou aumento de temperatura, permitem a obtenção de produtos com estrutura carbônica complexa e, portanto, são úteis para química de compostos bioativos. As RMC foram exploradas entre 1850 à 1882 e, após este período, uma quantidade menor de estudos foram feitas devido à falta de interesse econômico. Atualmente essas reações voltaram a ser o foco de muitas pesquisas, principalmente por atender aos princípios da química verde. Os compostos heterocíclicos nitrogenados, por exemplo, despertam um interesse especial por apresentarem um amplo espectro de aplicação dentro da química, com destaque na química de produtos naturais. O interesse na síntese de hexaidroquinolinas é grande devido ao seu amplo potencial biológico. Frente ao apresentado, o objetivo deste projeto é sintetizar, através de RMC, seis derivados hexaidroquinolínicos, suas caracterizações estruturais por RMN e IV, e avaliar a atividade desses derivados contra *Escherichia Coli* (Gran negativa), *Staphylococcus Aureus* (Gran positiva) e o fungo *Aspergillus Ochraceus*. As substâncias foram obtidas a partir de uma mistura de diferentes aldeídos aromáticos (2 mmol), 1,3-cicloexanodiona (2 mmol) ou 5,5-dimetilcicloexa-1,3cicloexanodiona, acetoacetato de etila (2 mmol) e acetato de amônio (3 mmol), obtendo-se 6 (seis) derivados hexaidroquinolínicos. A metodologia consiste na maceração de 4 substâncias em um almofariz, obtendo um produto final cristalizado. A caracterização estrutural foi feita por RMN de ¹H e ¹³C (600 MHz), e espectroscopia vibracional na região do Infravermelho (IV), com transformada de Fourier. RMN é a técnica com maior poder para a determinação de uma estrutura orgânica. Os resultados mostram que as seis substâncias foram obtidas com sucesso, com rendimento variando entre 26% e 79%. As espectroscopias de RMN e IV elucidaram detalhadamente as estruturas e confirmaram a identidade de todos os produtos esperados para a síntese multicomponente de hexaidroquinolinas. Os testes nas bactérias *E. Coli*, *S. Aureus*, e para o fungo *A. Ochraceus*, com concentrações máxima de 500 µg/ml, não apresentaram atividade biológica.

Palavras-chaves: Síntese multicomponente; hexaidroquinolinas; atividade biológica.

ABSTRACT

A multicomponent, or multicomponent (RMC) mixture, is used to use three or more elements to obtain a final product with all, or a major part of, the carbon atoms contained in the starting material. These restrictions require little laboratory manipulation, can be done without use or increased temperature, and can be used for products with complex carbonic structure and, therefore, are useful for the chemistry of bioactive compounds. Like RMC, they were explored between 1850 and 1882 and, after that period, a smaller amount of studies was caused by lack of economic interest. Currently, these changes are again the focus of many researches, mainly because they comply with the principles of green chemistry. The nitrogenous heterocyclic compounds, for example, arouse a special interest because they present a wide spectrum of applications within chemistry, with emphasis on the chemistry of natural products. The interest in the exposure of hexahydroquinolines is great due to its wide biological potential. In view of the above, the objective of this project was synthesized, through the RMC, six hexahydroquinoline, as well as their characteristics applicable to NMR and IV, and evaluates the activity of these derivatives against *Escherichia Coli* (Gran Negative), *Staphylococcus Aureus* (Gran positive) and *Aspergillus Ochraceus* fungus. As substances, a mixture of different aromatic aldehydes (2 mmol), 1,3-cyclohexanedione (2 mmol) or 5,5dimethylcyclohex-1,3-cyclohexanedione, ethyl acetoacetate (2 mmol) and ethyl acetate ammonium was removed. (3 mmol), obtaining 6 (six) hexahydroquinoline derivatives. A methodology consists in the maceration of 4 substances in a mortar, obtaining a final crystallized product. A structural characterization was made by ^1H and ^{13}C NMR (600 MHz), and vibrational spectroscopy in the Infrared (IV) region, with Fourier transform. NMR is a technique with greater power to determine an organic structure. The results shown as six substances were selected successfully, with yields varying between 26% and 79%. As NMR and IV spectroscopies, they elucidated in detail how structures and confirmed the identity of all expected products for a multicomponent of hexahydroquinolines. The testicles against *E. Coli*, *S. Aureus*, and for the fungus *A. Ochraceus*, with a maximum of 500 μg / ml, without biological activity.

Keywords: Multicomponent synthesis; hexahydroquinolines; biological activity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Número de citações de síntese multicomponente nos últimos 5 anos (<i>Web of Science</i>).....	5
FIGURA 2 – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina - NAD(P)H e NAD (P) ⁺	7
FIGURA 3 – Estruturas dos compostos (Nimodipino, Nitrendipino e Nicardipino)(CHEN et al., 2001).7	
FIGURA 4 – Estrutura molecular dos compostos 10d e 11d (LADANI et al., 2011).	8
FIGURA 5 – Estrutura molecular dos compostos 3a, 3j e 3t.	8
FIGURA 6 – Estrutura molecular dos compostos 5c, 6c, 5i e 6i.	9
FIGURA 7 – Estrutura molecular dos compostos 5b, 5f, 6b e 6f	10
FIGURA 8 – Rotas de síntese para formar as estruturas fundidas de hexaidroquinolinas.....	12-13
FIGURA 9 – Esquema reacional para a obtenção de derivados de polihidroquinolinas (Esquema de Hantzsch)	15
FIGURA 10 – Esquema reacional da síntese multicomponente para obtenção dos derivados hexaidroquinolínicos	19
FIGURA 11 – Demonstração da maceração dos reagentes até a formação do produto desejado.	20
FIGURA 12 – Recristalização e armazenamento dos produtos adquiridos.....	21
FIGURA 13 – Condensação aldólica entre dimedona e benzaldeído	24
FIGURA 14 – Adição de Michael entre acetoacetato de etila e o produto da condensação aldólica seguido de formação de imina.	25
FIGURA 15 – Equilíbrio entre imina e a enamina	26
FIGURA 16 – Etapa final do mecanismo para formação da hexaidroquinolina	26
FIGURA 17 – Derivados hexaidroquinolínicos sintetizados a partir 5,5-dimetilcicloexa-1,3-diona	27
FIGURA 18 – Espectro de RMN de ¹ H(600 MHz) do produto da primeira síntese. CDCl ₃ -d ₁ ...	28
FIGURA 19 - Espectro de RMN de ¹³ C do produto da primeira síntese. CDCl ₃ -d ₁	29
FIGURA 20 – Espectro de IV (produto da primeira síntese).	30
FIGURA 21 – Espectro de RMN de ¹ H(600 MHz) do produto da segunda síntese. CDCl ₃ -d ₁ .31	
FIGURA 22 – Espectro de RMN de ¹³ C do produto da segunda síntese. CDCl ₃ -d ₁	32
FIGURA 23 – Espectro de IV (produto da segunda síntese).	33
FIGURA 24 – Espectro de RMN de ¹ H(600 MHz) do produto da terceira síntese. DMSO-d ₆	34

FIGURA 25 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da terceira síntese. * - Sinal de C9 está sobreposto com o sinal do solvente. DMSO- d_6	35
FIGURA 26 – Espectro de IV (produto da terceira síntese).	36
FIGURA 27 – Derivados hexaidroquinolínicos sintetizados a partir de cicloexa-1,3-diona.	36
FIGURA 28 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da quarta síntese. DMSO- d_6	37
FIGURA 29 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da quarta síntese. DMSO- d_6	38
FIGURA 30 – Espectro de IV (produto da quarta síntese).	39
FIGURA 31 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da quinta síntese. CDCl_3 - d_1 . * - Contaminação da amostra com etanol da lavagem dos tubos de RMN ou do processo de recristalização.	40
FIGURA 32 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da quinta síntese. CDCl_3 - d_1	41
FIGURA 33 – Espectro de IV (produto da quinta síntese).	42
FIGURA 34 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da sexta síntese. CDCl_3 - d_1	43
FIGURA 35 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da sexta síntese. CDCl_3 - d_1	44
FIGURA 36 – Espectro de IV (produto da sexta síntese).	45
FIGURA 37 – <i>Escherichia coli</i> (gran negativa) - não apresentou halo de inibição.	46
FIGURA 38 – <i>Staphylococcus aureus</i> (gran positiva) - não apresentou halo de inibição.	46
FIGURA 39 – <i>Aspergillus Ochraceus</i> - não apresentou halo de inibição.	46
TABELA 1 – Hexaidroquinolinas que serão obtidas a partir da variação dos grupamentos $-\text{R}^1$ e $-\text{R}^2$ nos reagentes 1 e 2.	21-22

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	4
2.1. Síntese Multicomponente	4
2.2. Hexaidroquinolinas (ou polihidroquinolinas)	6
2.2.1 Aplicações	6
2.2.2 Rotas de síntese para hexaidroquinolinas	11
2.2.3 Catálise de hexaidroquinolinas	13
2.3. Metodologia para a síntese de hexaidroquinolinas (ou polihidroquinolinas)	14
3. MICROORGANISMOS	16
4. CONSIDERAÇÕES	18
5. MATERIAIS E MÉTODOS	18
5.1. Síntese dos derivados hexaidroquinolínicos	19
5.2.1 Caracterização por ressonância magnética nuclear - RMN	22
5.2.2 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho (IV), com transformada de	23
Fourier	23
5.3 Testes de atividade biológica	23
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES	24
6.1 Mecanismo da reação de síntese dos derivados hexaidroquinolínicos	24
6.2 Caracterização por RMN e IV	26
6.3 Teste de atividade biológica	45
7. CONCLUSÃO	47
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

1.INTRODUÇÃO

Os cientistas sempre buscaram estudar e manipular a natureza, através de longos anos de pesquisas, conseguiram detectar, isolar e caracterizar cada vez mais estruturas químicas. Atualmente, a escassez de energia e a poluição ambiental são desafios sérios para a humanidade. Um fator determinante para esse quadro foi o desenvolvimento da indústria química, onde todas as necessidades, como: comida, roupa, abrigo e cuidados da saúde foram modificados. E o que é oferecido, muitas vezes gera poluição ambiental e consequentemente distúrbios naturais (YANG et al., 2019).

A síntese orgânica é um compartimento dentro da química em que estuda as criações e transformações de moléculas orgânicas, através de alterações lógicas e racionais em um determinado substrato. Com estas transformações, muitos químicos utilizando de lógica e criatividade, desenvolveram estruturas complexas, que se converteram em aditivos, fármacos, inseticidas, dentre muitos outros levando sempre em conta a importância econômica. Paralelamente, a atualização de novos métodos sintéticos para atender as necessidades que circundam a humanidade foi acontecendo de maneira ininterrupta (MICHELINI et al., 2020).

O Professor E. J. Corey, Prêmio Nobel de Química em 1990, resumiu de forma brilhante o espírito da síntese orgânica e os estrategistas que trabalham na área com o texto: *“Um químico sintético é mais que um lógico e estrategista. Ele é um explorador altamente influenciado a especular, imaginar e também criar. Estes elementos dão a ele um toque de artista o qual dificilmente poderia ser incluído nos compêndios dos princípios básicos de síntese. Estes elementos são reais e extremamente importantes”*.

Os químicos orgânicos criam desde estruturas simples a complexas por diferentes vias sintéticas, onde as nomeiam de síntese linear, convergente e multicomponente. Essas vias devem atender a bons rendimentos e pureza do produto sintetizado, e também procurar atender ao máximo os doze princípios da química verde: prevenção, econômica de átomos, síntese de produtos menos perigosos, desenho de produtos seguros, solventes e auxiliares mais seguros, busca da eficiência de energia, uso de fontes renováveis de matéria-prima, evitar a formação de derivados, catálise, desenho para a degradação, análise em tempo real para a prevenção da poluição (CHALLENGESYNTHESIS; WORKUP; EXAMPLE, 2019).

As sínteses lineares acontecem por meio de etapas consecutivas. Existem exemplos desse tipo de síntese com um número muito elevado de etapas, em cada uma dessas são empregados

solventes, gerando um alto volume de resíduos. Um método alternativo que pode resolver essas questões é conhecido como síntese multicomponente ou reações multicomponentes (RMC's), permitindo serem feitas em um único frasco, diminuindo severamente o tempo e o custo de obtenção do produto desejado (MACHADO, 2011).

As pesquisas e métodos computacionais permitiram ao químico aprimorar seus conhecimentos sobre os mecanismos das reações, assim, houve grande investimento sobre as sínteses multicomponentes, não só pelo fato delas acontecerem em apenas uma etapa e obter grandes rendimentos de produtos, mas também as belas características dos compostos obtidos nesse tipo de síntese. Esse método produz estruturas com ampla variedade de atividades biológicas e farmacêuticas, em grandes escalas sem prejudicar o meio ambiente. (ROGERIO; VITÓRIO; KUMMERLE, 2016).

Para a indústria química, a reflexão sobre a problemática dos riscos socioambientais resultantes de sua contínua expansão mundial, tem gerado inovações de produtos e de processos, onde dependem da integração das variáveis socioambientais nos objetivos de longo prazo das empresas: as expectativas convergem para o ciclo da química verde, em busca de processos e produtos sustentáveis, assim as RMC's ganham destaque no âmbito industrial (ELIZABETH, 2011).

Uma classe de substâncias que está sendo sintetizadas através das RMC's é das hexaidroquinolinas e seus derivados, estruturas que possuem ampla variedade de atividades biológicas, como por exemplo, o uso no tratamento de doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão, agentes antimaláricos, anti-inflamatórios, e outros que estão em estudo, como por exemplo sua ação como antiproliferantes (KUMAR; SHARMA; KAPOO; HUNDAL, 2008).

Contudo, os sintéticos orgânicos precisam estudar e explorar mais sobre as RMC's, utilizando e variando os mecanismos das reações orgânicas, conseguem criar e analisar, sobretudo com modelos cada vez mais sofisticados, os detalhes das estruturas encontradas, adequando a sustentabilidade ambiental, e conseguindo atender a população mundial, juntamente com as indústrias farmacêuticas, agroquímicas, de materiais, entre outras.

Frente ao apresentado, o objetivo deste projeto é sintetizar compostos pertencentes à classe dos hexaidroquinolínicos. Caracterizar as estruturas sintetizadas por ressonância magnética nuclear – RMN, espectroscopia vibracional na região do Infravermelho – IV, avaliar

as atividades biológicas destas substâncias contra as bactérias gran-negativa *Escherichia coli*, gran-positiva *Staphylococcus aureus* e uma classe de fungos chamada *Aspergillus ochraceus*.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Síntese Multicomponente

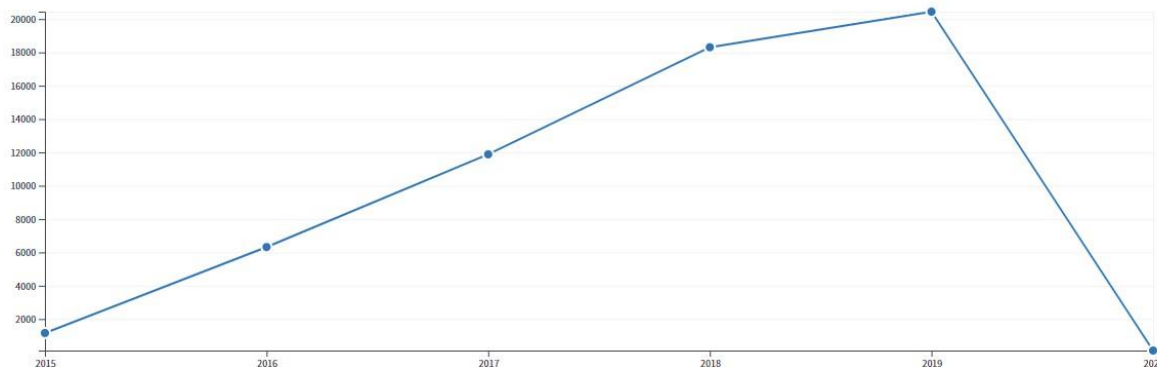
As sínteses multicomponentes ou reações multicomponentes (RMC's) são encontradas na literatura desde 1850, quando Strecker realizou uma reação envolvendo aldeído, amônia e uma fonte de cianeto, encontrando, ao acaso, α -aminoácidos como produto (STRECKER, 1850). A partir desse momento outros grandes cientistas como, Hantzsch (síntese de piridinas simétricas), Biginelli (síntese de diidropirimidinonas), Mannich (síntese de aminas alquiladas), Passerini (síntese de α -aciloxicarboxiamidas) e Ugi (síntese de α -aminoacilamidas) reportaram reações que também aconteciam em apenas uma etapa. Contudo, na ciência ainda não havia informações relevantes para a utilização comercial destes produtos gerados pelas RMC's, por isso essas reações ficaram muitos anos inexploradas (ROGERIO; VITÓRIO; KUMMERLE; GRAEBIN, 2016).

Para o entendimento dessas reações, necessita-se explicar o princípio dessa síntese, que consiste na mistura de três ou mais constituintes, para a formação de um produto final que contenha todos ou a maior parte dos átomos de carbono envolvidos na reação, possibilitando uma grande conversão atômica. A RMC ocorre em sequências, inicialmente forma-se uma espécie reativa, esta espécie encontra outro reagente presente no meio, ocorrendo reações elementares simultâneas de etapas irreversíveis, até a formação do produto desejado (HORVÁTH; ANASTAS, 2007).

Com o desenvolvimento das pesquisas, observou-se que grande parte dos produtos gerados pelas sínteses possuem atividades biológicas e farmacêuticas valiosas, e por isso, o número de citações sobre essa síntese vem aumentando nos últimos anos (**FIGURA 1**).

FIGURA 1 – Número de citações de síntese multicomponente nos últimos 5 anos.

Número de citações por ano



Fonte: Adaptado de Periódicos Capes / *Web of Science – Relatório de Citações*.

Pesquisas mostram variedades de aplicações das RMC's, como por exemplo, o produto β -Aryl- γ -nitroésteres, que são utilizadas em drogas neuropsiquiátricas (D'OCA; NACIUK; SILVA; GUEDES, 2017); a síntese de agentes antiproliferantes a partir de bases de Mannich (LIU; XIN; YIN; YIN; YANG; LI, 2018) e agentes fotoquímicos (KHAN; PAL; KARAMTHULLA; CHOUDHURY, 2014) que estão sendo úteis para o desenvolvimento de novas tecnologias como o OLED - *organic light-emitting diode* - diodo emissor de luz orgânico.

Há inúmeras vantagens nas RMC's em relação às reações lineares e convergentes, devido ao menor número de etapas envolvidas na reação, possibilidade de automação, menor número de processos de purificação. Além disso, nessas reações não há necessidade de isolamento de intermediários, existe uma grande vantagem relacionada à facilidade operacional, possibilidade de formação de diferentes tipos de moléculas, além de gerar menos resíduos (BATALHA, 2012).

Essas sínteses são moldáveis, variando sistematicamente seus reagentes encontra-se novas estruturas, o mesmo contém uma diversidade de grupos funcionais. Um obstáculo, é produzir o maior rendimento possível de seu produto principal, consequentemente ter menos ou nenhum subproduto formado. Para que isso ocorra de maneira eficiente deve-se otimizar as condições necessárias para a síntese, como solvente, catalisador, concentração, temperatura, tipo de material de partida e seus grupos funcionais (DÖMLING; UGI, 2000).

Os químicos orgânicos sintéticos estão avançando cada dia mais com as RMC's, porém possuem um novo desafio em seus trabalhos: manter ao máximo o ciclo natural existente entre

o homem e a natureza, conservando a qualidade de vida e a saúde dos seres humanos. Há uma grande necessidade na busca de novos produtos que não sejam tóxicos, mais seguros e eficientes, dentro de uma rota de trabalho sustentável. As RMC's atendem vários requisitos necessários para essa nova visão da química verde, além de ser possível moldar para que algumas dessas reações, por exemplo, ocorra à temperatura ambiente, reduzindo assim o nível energético gasto quando se tem proporções em grandes escalas (INGOLD; DAPUETO; LOPEZ; PORCAL, 2016).

2.2. Hexaidroquinolinas (ou polihidroquinolinas)

Compostos heterocíclicos nitrogenados despertam um interesse especial em Química Orgânica e Medicinal por apresentarem diversas propriedades farmacológicas importantes. Na maioria dos fármacos verifica a presença de heterociclos nitrogenados. Os aza-heterociclos, núcleos aromáticos com um ou mais átomos de nitrogênio, possuem um amplo espectro de aplicação, com destaque para a elucidação estrutural de produtos naturais e síntese de moléculas. (ROTH; FENNER, 2000) (FRANCK; FOURNET; PRINA; HOCQUEMILLER; FIGADÉRE, 2004).

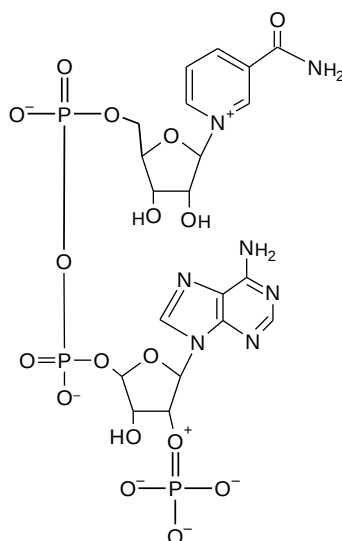
2.2.1 Aplicações

Os Derivados quinolínicos são alvos de pesquisas que envolvem processos de desenvolvimento de fármacos, possuem características biológicas e farmacológicas importantes, como atividades antitumorais, antiasmática, anti-inflamatória, antibacteriano, antituberculose, antimalárico e anti – hipertensivo (ABDELMONIEM et al., 2019b).

Recentemente, um estudo demonstrou a utilização da 5-oxo-hexahidroquinolina como modulador da glicoproteína e transportadores (ATP), para superar a resistência a múltiplas drogas em células cancerígenas (RANJBAR et al., 2019).

Os compostos hexaidroquinolínicos ou polihidroquinolínicos também possuem potencial por fornecerem o íon hidreto participando como reagente de transferência, devido à sua semelhança com o cofator da enzima do produto natural, nomeado de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina - NAD(P)H e NAD (P)⁺ (ZHENG; YOU, 2012).

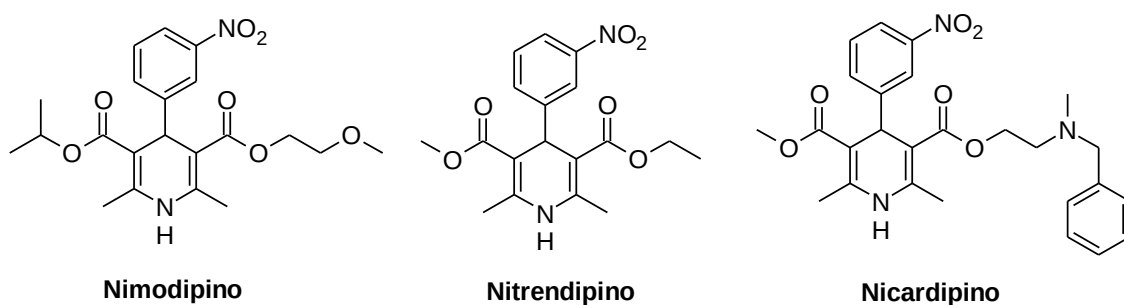
FIGURA 2 - Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina - NAD(P)H e NAD (P)⁺



Fonte: adaptado pelo “autor”

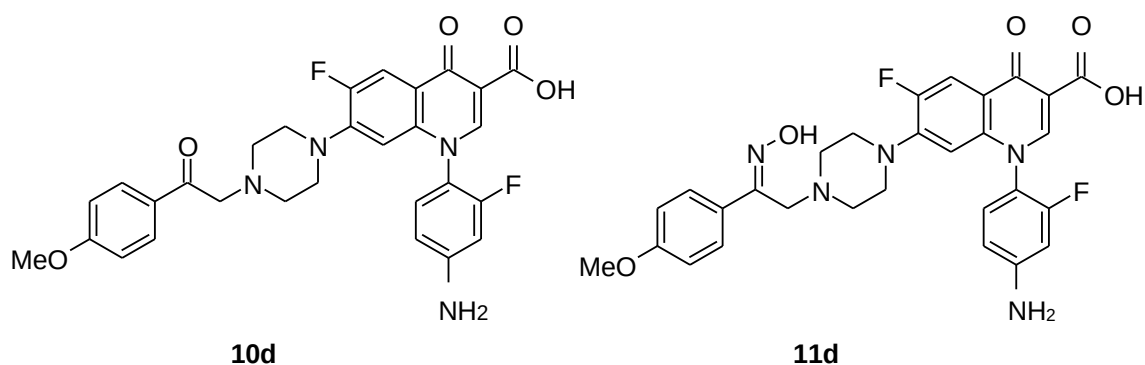
Há muito tempo sabe-se que compostos dessa classe são importantes agentes bloqueadores dos canais de Ca^{2+} , pois possuem o efeito redutor do influxo extracelular de íons de Ca^{2+} (AYGÜN et al., 2019). O resultado disso é que, hoje, grande parte dos medicamentos utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares e hipertensão fazem parte da classe dos polihidroquinolínicos. As primeiras demonstrações desse efeito levaram a síntese e comercialização do medicamento **Nimodipino**, (**FIGURA 3**) um excelente vasodilatador cerebral de uso comum no controle da pressão arterial e hemorragia subaracnóidea (BOSSERT et al., 1981). Outros derivados dessa mesma classe de substâncias são o **Nitrendipino** (anti-hipertensivo) e o **Nicardipino** (vasodilatador cerebral). Suas estruturas moleculares também estão apresentadas na **FIGURA 3**.

FIGURA 3 – Estrutura molecular dos compostos **Nimodipino**, **Nitrendipino** e **Nicardipino**.



Em outro trabalho, um grupo de pesquisa demonstrou o potencial dessa classe de compostos para uso como agente biológico (CHEN; RAPPSILBER; CHIANG; RUSSELL; DENIS, 2001). Os autores demonstraram que as substâncias sintéticas identificadas como **10d** e **11d** (**FIGURA 4**) apresentaram atividade significativa contra *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus pneumonia* e *Enterococcus faecalis*. Os autores também mostraram que **11d** tem alta citotoxicidade, portanto **10d** é um potencial fármaco melhor.

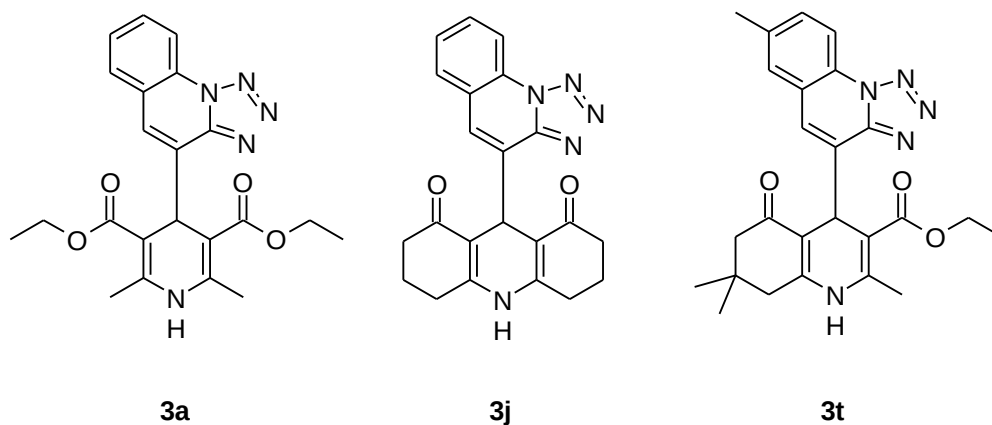
FIGURA 4 – Estruturas dos compostos **10d** e **11d**



Fonte: Adaptado de (CHEN et al., 2001).

LADANI & PATEL, mostraram em 2011, a síntese e caracterização de diversos derivados de polihidroquinolinas por meio de síntese multicomponente. Todos os derivados sintetizados foram testados contra as bactérias *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus aureus* e os fungos *Rhizopusoryzae* e *Aspergillus Níger*. O composto **3a** (**FIGURA 5**) exibiu atividade moderada inibindo todos os microorganismos testados, enquanto o composto **3j**, apresentou uma atividade mais destacada contra o fungo *Rhizopusoryzae*. Por fim, o composto **3t**, não apresentou atividade contra *Streptococcus aureus*.

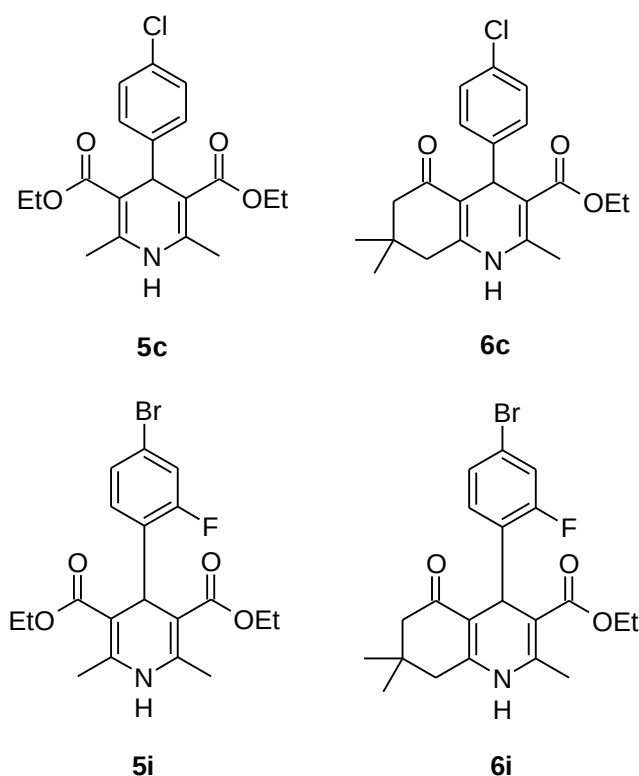
FIGURA 5 – Estrutura molecular dos compostos **3a**, **3j** e **3t**



Fonte: Adaptado de (LADANI et al., 2011).

DESHMUKH, em 2016 realizou o ensaio antibacteriano contra *Staphyococcus aureus* – gram positiva e *Eschericia coli* – gram negativa com derivados hexaidroquinolínicos. Encontrando resultados para concentrações a partir de $200\mu\text{g. mL}^{-1}$ dos compostos **5c**, **6c**, **5i** e **6i** (**FIGURA 6**) cujas moléculas possuíam substituintes (cloro e bromo) na posição *para* do anel fenil.

FIGURA 6 – Estrutura molecular dos compostos **5c**, **6c**, **5i** e **6i**.

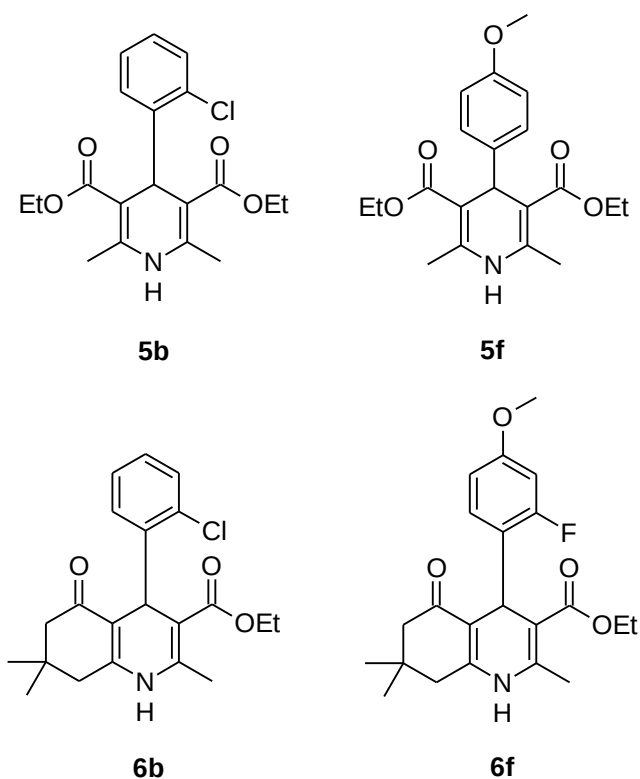


Fonte – Adptado de (DESHMUKH, 2016)

Além disso, o substituinte *orto* (flúor) com tamanho e eletronegatividade distinta, foi avaliado para saber se os fatores estéricos e eletrônicos poderiam causar algum efeito sobre a atividade antimicrobiana.

As estruturas **5i** e **6i** dos derivados hexaidroquinolínicos com concentrações a partir de $300\mu\text{g. mL}^{-1}$ também demonstraram zona de inibição (16mm) contra os fungos *Candida albicans* e (15mm) *Aspergillus flavus*.

Os compostos **5b**, **5f**, **6b**, e **6f** apresentados na **FIGURA 7** mantiveram a atividade antimicrobiana para concentrações de $500\mu\text{g. mL}^{-1}$.

FIGURA 7 – Estrutura molecular dos compostos 5b, 5f, 6b e 6f.

Fonte – Adptado de (DESHMUKH, 2016)

A inserção da síntese multicomponente na indústria farmacêutica é de extrema importância, provocará grande redução dos resíduos tóxicos lixiviados nas águas. Além desse sucesso, os derivados hexaidroquinolínicos também possuem a capacidade de reconhecimento óptico altamente seletivo em relação ao Hg^{2+} , que foram detectados em amostras de água através de biosensores feitos a partir destes derivados, e demonstraram não possuir toxicidade contra células humanas (KHAN et al., 2018).

As hexaidroquinolinas são obtidas a partir da síntese multicomponente e atendem ao protocolo da química verde. Possuem um tempo de reação curto, alto aproveitamento atômico, e descarta processos complexos de purificações, possuindo grande potencial por não causarem danos ao meio ambiente (PATIL et al., 2017).

2.2.2 Rotas de síntese para hexaidroquinolinas

(ABDELMONIEM et al., 2019a) descreve diversas análises retrosintéticas para a síntese de hexaidroquinolinas e seus derivados (**FIGURA 8**). Demonstrando que as hexaidroquinolinas podem ser formadas pela combinação de átomos [3 + 3] da reação entre β -enaminonas e alcenonitrilos ativados. Essa reação de dois componentes representa o método mais simples (via A). Ela envolve a adição de Michael do carbono- β , rico em elétrons, das β -enaminonas à ligação dupla ativada seguida de ciclização para produzir compostos de hexaidroquinolina. Esta variação pode partir da reação de três componentes, um aldeído, nitrila ativada e β -enaminonas, onde ocorre a condensação de Knoevenagel de um aldeído e um alceno nitrila ativada *in situ*, anteriores a etapa de adição de Michael (via B).

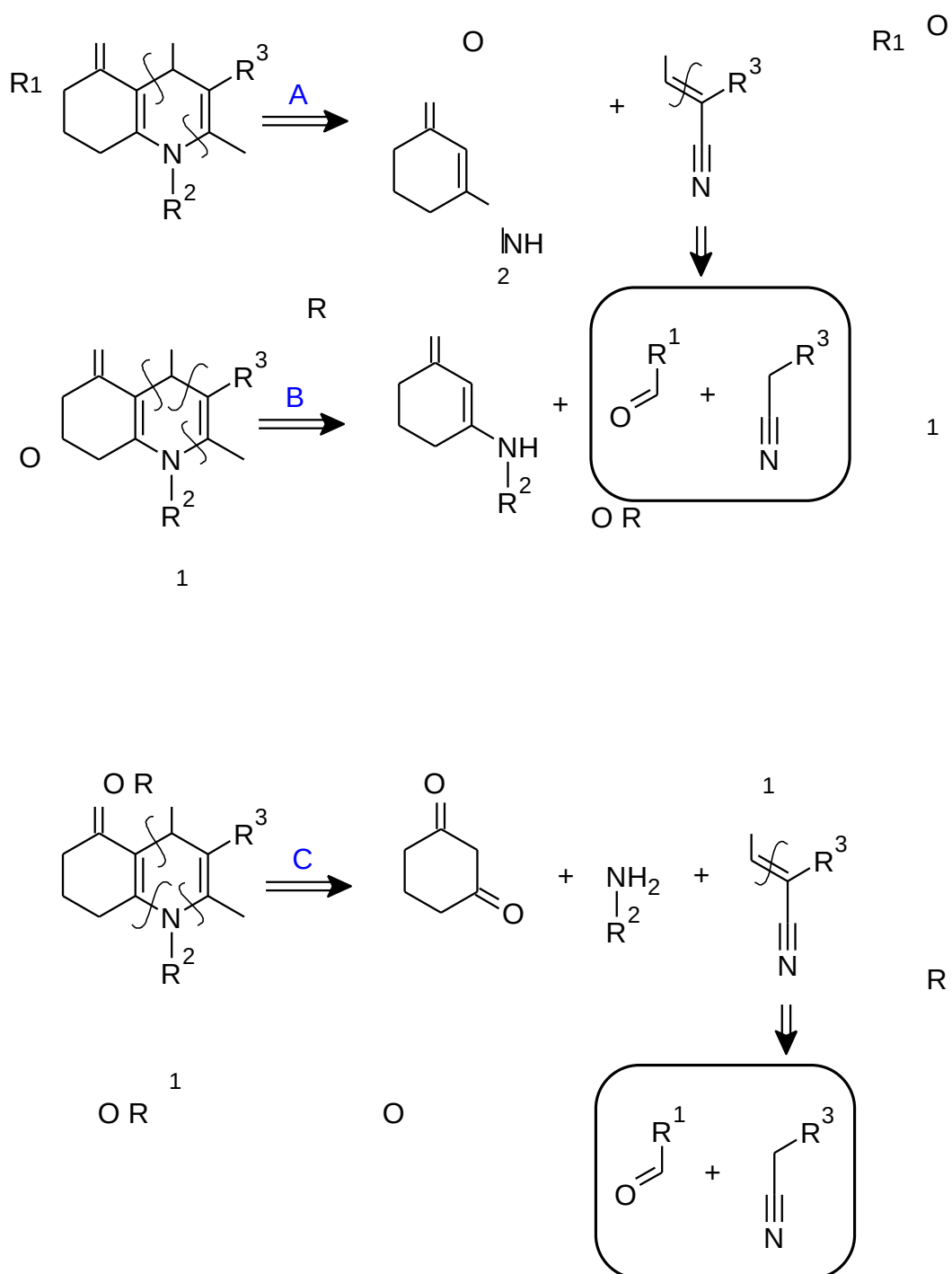
A reação inclui outro reagente, reação dos compostos 1,3-cicloexanodiona, aminas primárias e derivados de alceno nitrilas ativadas (via C). Nesta reação, a formação da enamina ocorre antes da adição de Michael. Além disso, a reação que inclui quatro componentes, 1,3-cicloexanodiona, aminas primárias, aldeídos e alceno nitrilas ativadas podem produzir eficientemente derivados hexaidroquinolínicos (via D). Neste momento, a condensação de Knoevenagel e a formação de enaminas ocorrem *in situ* e depois, a adição e ciclização de Michael fornecem compostos hexaidroquinolínicos.

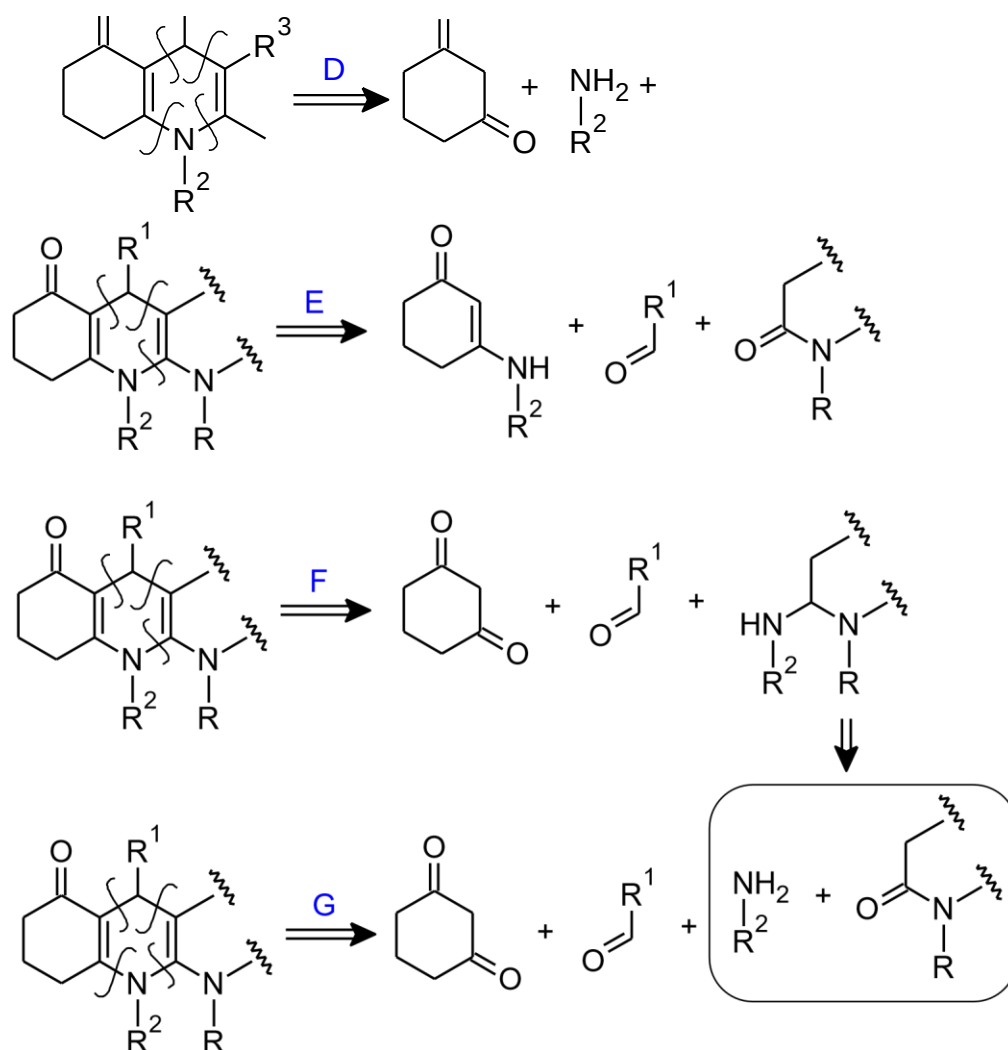
A síntese de hexaidroquinolinas fundidas podem ser alcançadas via reação de Hantzsch, utilizando três componentes: β -enaminonas, aldeídos e compostos heterocíclicos 1,3-dicarbonil (via E). Tal via envolve a condensação de Knoevenagel entre aldeídos e compostos heterocíclicos 1,3-dicarbonil, para formar adutos que sofrem adição de Michael com β -enaminonas para formar estruturas de hexaidroquinolinas. Uma modificação dessa estratégia envolve a reação de derivados de 1,3-cicloexanodiona com aldeídos e enaminas heterocíclicas (via F). Nesta reação em particular, a condensação de Knoevenagel entre derivados de 1,3-cicloexanodiona com aldeídos ocorre primeiro e os adutos resultantes são então influenciados por enaminas heterocíclicas na reação de Michael, formando os produtos fundidos.

Uma modificação adicional compreende a reação de quatro componentes de derivados 1,3-cicloexanodiona, aldeídos, compostos heterocíclicos de 1,3-dicarbonil e aminas primárias para produzir derivados hexaidroquinolínicos em apenas uma etapa (via G). Neste caso a

condensação de Knoevenagel e a formação da enamina ocorrem primeiro, e as espécies resultantes sofrem adição de Michael seguida por ciclização para fornecer o produto fundido de hexaidroquinolinas.

FIGURA 8 – Rotas de síntese para formar as estruturas fundidas de hexaidroquinolinas.





Fonte – Adaptado de (ABDELMONIEM et al., 2019a)

2.2.3 Catálise de hexaidroquinolinas

Moléculas importantes necessitam de um aproveitamento atômico efetivo, por isso o desenvolvimento de catalisadores para essa síntese também é alvo de pesquisa. O fato da síntese dessas moléculas obedecerem aos princípios da química verde, necessita-se a utilização de catalisadores naturais e que possam ser obtidos a partir de recursos renováveis.

Trabalhos mostram o preparo de bionanocatalisadores magnéticos usando extrato de folhas de pistache, sua avaliação catalítica revela pouco tempo de reação e alto rendimento para a síntese de polihidroquinolinas (TAMORADI; MASOUMEH, 2020). Outro estudo relata a síntese de hexaidroquinolinas empregando um catalisador heterogêneo reutilizável feito a partir

de cascas de ovos modificadas, gerando produtos com bons rendimentos. (DESHMUKH, 2016).

As nanopartículas magnéticas possuem características extraordinárias, incluindo alta área superficial, excelente estabilidade, separação simples das misturas de reação usando um ímã externo, o que elimina a necessidade de processos. Pesquisas demonstram a catálise da síntese de hexaidroquinolinas utilizando nanocatalisadores magnéticos feitos com morfolina (KALHOR et al., 2019) e Titanomagnetita ($\text{Fe}_{3-x}\text{Ti}_x\text{O}_4$) (AZARIFAR et al., 2018).

Organocatalisadores verdes são obtidos a partir de recursos naturais. Pesquisas com catalisadores híbridos orgânico-inorgânico feito de nanobiomaterial de dextrina magnética laborado para ser reutilizado até cinco vezes, demonstra 95% de rendimento para sínteses de polihidroquinolinas. A fabricação de materiais híbridos a partir de polímeros naturais e materiais inorgânicos sintéticos constrói compostos com novos recursos (MALEKI et al., 2020).

Catálises ‘verdes’ utilizando nanocompósito magnético à base de biopolímero (celulose), demonstrando ser um catalisador heterogêneo eficiente e benigno para a síntese de hexaidroquinolinas (MALEKI et al., 2019). Outra pesquisa demonstra o uso de bionanocompósito a base de quitosana, como catalisador de quatro classes diferentes de heterociclos nitrogenado e oxigenado contendo seis membros no anel a partir de síntese multicomponente. (MALEKI; GHASSEMI; FIROUZI-HAJI, 2018).

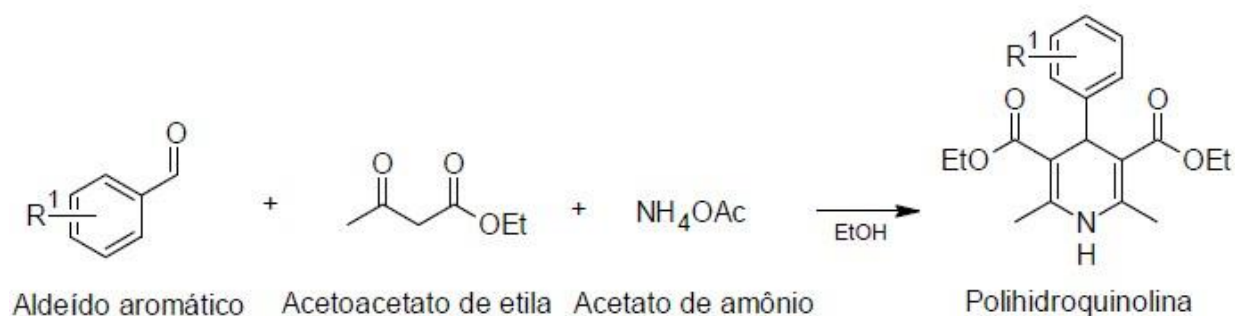
Uma série de derivados de polihidroquinolinas foram efetivamente sintetizados utilizando ácidos de Brønsted. (MOMENI et al., 2020) utilizou ácido borotungstênico carregado negativamente ($\text{H}_5\text{BW}_{12}\text{O}_{40}$) e (SAKRAM et al., 2016) 1-sulfopiridínio ($\text{PiridinaSO}_3\text{H}$), ambos são líquidos iônicos. Os líquidos iônicos têm despertado um grande interesse, estão sendo utilizados com sucesso em diferentes reações como catalisadores benignos devido ao seu baixo vapor de pressão, viscosidade relativamente baixa e alta estabilidade térmica (MAMAGHANI; HOSSEIN NIA, 2019).

2.3. Metodologia para a síntese de hexaidroquinolinas (ou polihidroquinolinas)

Visualizando a importância biológica das polihidroquinolinas, vários métodos para sua síntese foram propostos. O método clássico de Hantzsch, envolve o acoplamento de quatro

componentes, sendo eles, um aldeído aromático, acetoacetato de etila e acetato de amônio em ácido acético ou álcool em refluxo, de acordo com a **FIGURA 9**.

FIGURA 9 – Esquema reacional para a obtenção de derivados de polihidroquinolinas (Esquema de Hantzsch).



O modelo escolhido para a realização da síntese de derivados hexaidroquinolínicos via reação de Hantzsch, foi baseado em reações orgânicas sem solventes utilizando moagem de partículas macroscópicas (KUMAR et al., 2008). Nesse tipo de síntese ocorre a formação de uma fase líquida antes da reação, isto é, formação de um eutético fundido, de distribuição uniforme onde os componentes reagem de maneira controlada. Os modos de moagem para as reações de estado sólido foram relatados anteriormente para a reação de Grignard, reação de Reformatsky, condensação de Aldol, condensação de Dieckmann, condensação de Knoevenagel, redução e outros. A maioria dessas reações é realizada à temperatura ambiente absolutamente livre de solventes, usando apenas um almofariz e pilão.

Nesse mesmo artigo, os autores utilizaram como materiais de partida, um equivalente de benzaldeído, dimedone, acetoacetato de etila e acetato de amônio, todos os ingredientes da reação foram colocados em um almofariz, e macerados à temperatura ambiente. Observou-se que a mistura que estava inicialmente em estado parcialmente líquido foi solidificando-se gradualmente durante o processo de moagem, obtendo-se uma massa sólida de cor amarela clara. A massa sólida foi lavada com água fria para remover o excesso de acetato de amônio não reagido, depois seco, e finalmente recristalizado com etanol, obtendo-se como produto 3-carboxi-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-4-fenil-2,7,7-trimetil-5-oxoquinolina, com rendimento de 95%. Uma possível explicação para o melhor rendimento em condições sem solvente, é que a mistura eutética possui distribuição uniforme dos reagentes.

Ao analisar o rendimento dos produtos em função dos diferentes substituintes, os autores puderam concluir que grupamentos retiradores de densidade eletrônica contribuem para um melhor rendimento do produto desta reação.

3. MICROORGANISMOS

Escherichia coli

A *Escherichia coli* é uma bactéria bacilar gram negativa que pertence à família *Enterobacteriaceae*, sendo amplamente distribuída na natureza, tendo como principal habitat o trato intestinal humano e animal, apresentando um importante papel fisiológico para o funcionamento do organismo. A *E. coli* comensal, que faz parte da microbiota intestinal, pode ser encontrada na água e nos alimentos, sendo um importante indicador de contaminação fecal, porém, não é normalmente considerada patogênica, entretanto pode ser a responsável por infecções urinárias e produtora de enteroxinas, que podem causar graves doenças de origem alimentar (PELAYO, 2019).

Existem seis categorias patogênicas de *E. coli* que causam infecção intestinal em homens e animais, sendo denominadas de *E. coli* diarreiogênicas, que são diferenciadas pela presença de fatores de virulência como adesinas, fimbriais, afimbriais, toxinas e invasinas, e classificadas em: *E. coli* enteropatogênica (EPEC) – a primeira categoria reconhecida como diarreiogênica e ainda hoje está associada a casos esporádicos e surtos de diarreia infantil, *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroinvasora (EIEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) ou *E. coli* produtora da toxina de Shiga (STEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC) e *E. coli* aderente difusa (DAEC) (SOUZA, 2016).

Essas bactérias possuem um papel nutricional importante, sintetizando vitaminas, especialmente a vitamina K. A *Escherichia coli* geralmente permanece confinada ao lúmen intestinal sem causar nenhum dano; entretanto, em organismos imunossuprimidos, debilitados, ou quando a barreira gastrointestinal é violada, até mesmo as linhagens não patogênicas de *E. coli* podem causar infecções (CORRÊA, 2000).

Staphylococcus aureus

As bactérias do gênero *Staphylococcus* pertencem à família *Micrococcaceae* apresentam-se como cocos gram-positivos, com diâmetro entre 0,5 a 1,5 μm , imóveis, agrupados em massas irregulares como cachos de uva. São aeróbios ou aeróbios facultativos, produtores de catalase e, normalmente, beta-hemolíticos. Fermentam a glicose com produção de ácido, tanto em aerobiose como em anaerobiose (TORTORA, 2000).

Dentre essas espécies, o *Staphylococcus aureus* é o maior causador de toxínose alimentar em humanos, pois produz compostos extracelulares, como as enterotoxinas estafilocócicas, coagulases, nucleases e lipases. As enterotoxinas são responsáveis pelas toxínoses e, em particular, na área de vigilância sanitária de alimentos, são o maior causador de surtos de toxinfecção durante as diferentes etapas de processamento dos alimentos (ALSAIED; HUSSEIN, 2019).

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria frequentemente encontrada na pele e nas fossas nasais de pessoas saudáveis. Entretanto, podem ocorrer doenças de origem alimentar. Inicialmente o agente etiológico deve estar no homem, em alimentos ou no meio ambiente, sendo assim, se não estiver presente no alimento, o micro-organismo, principalmente as bactérias, devem contaminá-lo antes, durante ou após o processamento. Essa contaminação pode se dar por meio de alimentos crus, higiene dos manipuladores, local de fabricação ou pelo ar. Uma vez no alimento, os microorganismos multiplicam-se até produzirem toxina suficiente para ocasionar a doença. (SANTOS, 2007).

Aspergillus ochraceus

Aspergillus são fungos frequentemente encontrados em ambientes úmidos e “mofados”, bem como em solos férteis em que haja matéria em decomposição. A forma infectante é veiculada pelo ar. Há aproximadamente 900 espécies de *Aspergillus*, os quais foram classificadas em dezoito grupos respeitando-se os parâmetros morfológicos (ABUTAHON; ISAAC, 2016).

Os fungos *Aspergillus ochraceus* causam doenças em frutas, afetando economicamente os setores agrícolas, por exemplo, as uvas pós colheita estão susceptíveis a esse fungo, que causam uma influência negativa na qualidade das uvas (KONG et al., 2019). Além de apresentarem importância econômica, são um problema para a saúde pública, estes fungos podem estar presentes em alimentos, e são produtores de ocratoxina A. Esta micotoxina possui efeitos nefrotóxicos e hepatotóxicos para humanos e animais (GHIBAUDO; PEANO, 2010).

4. CONSIDERAÇÕES

A síntese orgânica é uma importante ferramenta na obtenção de novas substância, principalmente quando se refere a substâncias com atividades biológicas que servem para o tratamento de doenças. As RMC's são promissoras, acontecem em apenas uma etapa e seus produtos contém características desejáveis.

Grande parte da sociedade sofre com problemas causados por microorganismos, causando desde doenças brandas a graves. Dessa maneira, a descoberta de diferentes atividades alvos para a classe das polihidroquinolinas, cujo produto é obtido a partir de uma RMC, pode ser de extrema relevância para o controle desses microorganismos, e não atingir negativamente os recursos naturais básicos necessários para a sobrevivência da vida.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

- Almofariz com pistilo;
- Balança de precisão;
- Béquer;
- Bomba de Vácuo;
- Erlenmeyer;
- Filtro;
- Frasco âmbar;
- Frasco de Kitassato;
- Funil de Buchner;
- Micropipeta;
- Placa de Petri;
- Pinça metálica;
- Ponteira;
- Tubos de ensaio;

- Vidro de relógio

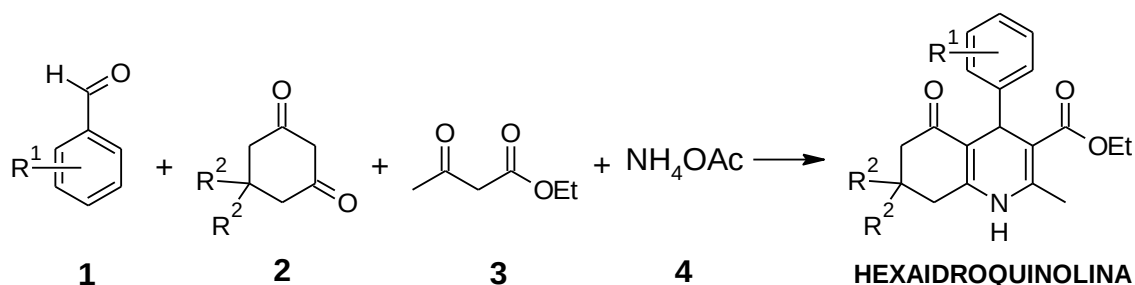
Reagentes para as sínteses:

- Benzaldeído 99% (SIGMA-ALDRICH) – Referência do produto: B1334. Validade. 10/05/2023
- 4-hidroxibenzaldeído 98% (SIGMA-ALDRICH) – Referência do produto: 144088. Validade. 24/01/2023
- 2-clorobenzaldeído 99% (ALDRICH) – Referência do produto: 124974. Validade. 17/08/2022
- Acetoacetato de etila 99% (ALDRICH) – Referência do produto: 688983. Validade. 14/06/2018.
- Acetato de amônio 98% (SIGMA) – Referência do produto: A1542 . Validade. 17/06/2019
- 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona 99% (SIGMA-ALDRICH) – Referência do produto: 0101605. Validade. 24/10/2022
- 1,3-ciclohexanodiona 97% (ALDRICH) – Referência do produto: 144088. Validade. 24/01/2023

5.1. Síntese dos derivados hexaidroquinolínicos.

Todos os derivados hexaidroquinolínicos foram sintetizados através da mesma metodologia (Kumar et al., 2008) de acordo com a **FIGURA 10**.

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



Síntese 1) Uma mistura de benzaldeído **1** (2 mmol), acetoacetato de etila **2** (2mmol), 5,5dimetil-1,3-cicloexanodiona **3** (2 mmol) e acetato de amônio **4** (3 mmol), todos os reagentes foram volumados/pesados e adicionados ao almofariz, macerados até não haver mais mudança no aspecto físico do produto, levando em consideração os dados coletados na literatura – (30 minutos). Para todas as sínteses.

Síntese 2) 2-cloro-benzaldeído **1** (2 mmol), acetoacetato de etila **2** (2 mmol), 5,5-dimetil-1,3cicloexanodiona **3** (2 mmol) e acetoacetato de amônio **4** (3 mmol).

Síntese 3) 4-hidroxibenzaldeído **1** (2mmol), acetoacetato de etila **2** (2 mmol), 5,5-dimetil-1,3cicloexanodiona **3** (2 mmol) e acetoacetato de amônio **4** (3 mmol).

Síntese 4) Benzaldeído **1** (2 mmol), acetoacetato de etila **2** (2mmol), 1,3-cicloexanodiona **3** (2 mmol) e acetato de amônio **4** (3 mmol)

Síntese 5) 2-cloro-benzaldeído **1** (2 mmol), acetoacetato de etila **2** (2mmol), 1,3cicloexanodiona **3** (2 mmol) e acetato de amônio **4** (3 mmol)

Síntese 6) 4-hidroxibenzaldeído **1** (2mmol), acetoacetato de etila **2** (2 mmol), 1,3cicloexanodiona **3** (2 mmol) e acetoacetato de amônio **4** (3 mmol).

A maceração dos reagentes levou a um produto sólido amarelo (**FIGURA 11**), e lavado com água destilada gelada para a remoção do excesso de acetato de amônio não reagido, permaneceu em descanso por 24h. Todas as sínteses seguiram os mesmos procedimentos.

FIGURA 11 – Demonstração da maceração dos reagentes até a formação do produto desejado.



Fonte: “do autor, 2020”

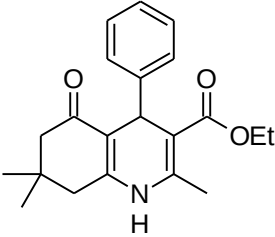
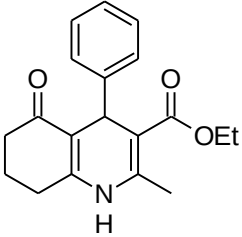
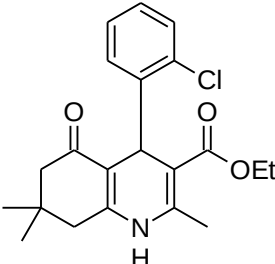
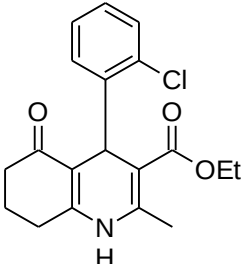
Para a recristalização do produto (**FIGURA 12**), adicionou-se 20 μL de etanol à 68°C para a dissolução do produto (massa sólida), que se transformou em um líquido viscoso, e então filtrado, utilizando filtro, kitassato e bomba de vácuo, gerando os cristais de hexaidroquinolinas. Os cristais foram pesados para a avaliação do rendimento e armazenados para a caracterização por RMN e IV (Todas as sínteses).

FIGURA 12 – Recristalização e armazenamento dos produtos adquiridos.



Fonte: “do autor, 2020”

Os seis (6) derivados hexaidroquinolínicos obtidos, de acordo com a variação dos grupamentos $-\text{R}^1$ e $-\text{R}^2$ nos reagentes e seus rendimentos estão apresentados na Tabela 1.

Síntese	-R	Produto	Síntese	-R	Produto
1^a	$-\text{R}^1 = \text{H}$ $-\text{R}^2 = -\text{CH}_3$	 Rendimento: 79%	4^a	$-\text{R}^1 = \text{H}$ $-\text{R}^2 = -\text{H}$	 Rendimento: 79%
2^a	$-\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$ $-\text{R}^2 = -\text{CH}_3$	 Rendimento: 37%	5^a	$-\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$ $-\text{R}^2 = -\text{H}$	 Rendimento: 59%

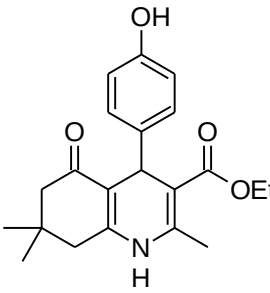
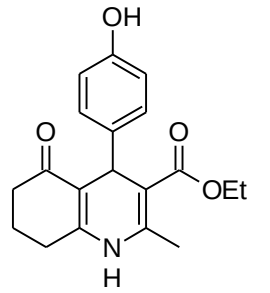
3^a	$-R^1 = 4\text{-OH}$ $-R^2 = \text{-CH}_3$	 Rendimento: 30%
6^a	$-R^1 = 4\text{-OH}$ $-R^2 = \text{-H}$	 Rendimento: 26%

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

5.2.1 Caracterização por ressonância magnética nuclear - RMN.

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

Os espectros de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ necessários serão realizados com a sequência de pulso zgpg30, sem girar a amostra e numa temperatura de 25°C. Os parâmetros de aquisição padrão são: número de pontos do domínio de tempo (TD) 32.768; janela espectral (SW) 240,0 ppm; tempo de aquisição (AQ) 0,68 s; número de promediações (ns) 1024; duração do pulso de 30° (^{13}C) 4,95 μs ; frequência central do pulso (O1P) 100,0 ppm; tempo de relaxação (d1) 0,2 s; programa de desacoplamento (CPDPRG) waltz16; duração do pulso de 90° para desacoplamento 90 μs . Na sequência, os dados serão processados utilizando uma rotina que o fabricante denomina c13cryo. Esta rotina contempla a realização da transformada de Fourier, que é realizada com 32.768 pontos (SI), e as correções automáticas de fase (apk) e de linha de base (abs). Além

dessas correções rotineiras o processamento ainda elimina ruídos eletrônicos típicos da criossonda, uma vez que a bobina transmissora e receptora de sinal é sensível a aplicações de pulsos de mais alta potência, como é o caso dos pulsos no carbono-13.

5.2.2 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho (IV), com transformada de Fourier

Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com reflectância total atenuada (FTIR-ATR). Os espectros na região do infravermelho com reflexão total atenuada foram obtidos a partir de um equipamento Varian acoplado a um acessório de ATR de diamante. Pike GladiATR Technologies, com faixa espectral de 400 a 4000 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} a 2000 cm^{-1} .

5.3 Testes de atividade biológica

Os testes de atividade biológica com os microorganismos foram realizados no departamento de Ciências dos Alimentos (DCA/UFLA) e coordenados pelo prof. Dr. Luís Roberto Batista. Nesses testes, os microorganismos foram mantidos em slants de TSA (TriptcSoy Agar Merk) em refrigeração (4°C), repicados em caldo TSB para a ativação das culturas e a realização dos ensaios. As culturas ativadas foram repicadas para caldo infusão de cérebro e coração (BHI Oxoid), incubadas a 37°C por 24 horas.

O ágar Miller Hinton foi inoculado com as culturas (*Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*) e depositados sobre camada do mesmo ágar, que foram preenchidos. Para o fungo (*Aspergillus ochraceus*) foi utilizado o meio de cultura CZAPEK-DOX, acrescentado de Extrato de Levedura (Taniwaki, 2001).

Após esse período uma alíquota das soluções com concentrações (30,91 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 70,81 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 150,62 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 310,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 620,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1250 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2500 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) dos seis derivados de hexaidroquinolinas foram transferidas para o meio de cultura Mueller Hinton e CZAPEK-DOX, cuja metodologia empregada foi a difusão em ágar.

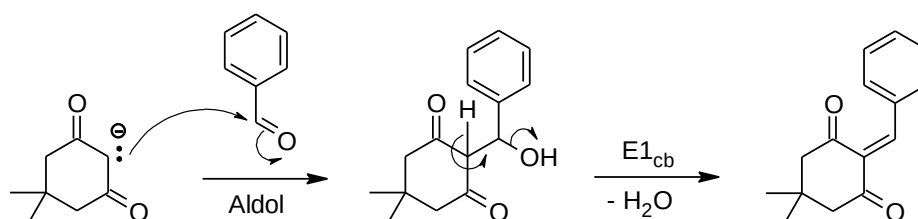
As placas foram incubadas em BOD 37°C por 48 horas (Ogunwande et al, 2005) e analisou-se se houve inibição sobre os microorganismos.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 Mecanismo da reação de síntese dos derivados hexaidroquinolínicos

O mecanismo da reação começa com a remoção de um hidrogênio α da dimedona por uma base formando um ânion enolato que tem uma área de alta concentração de carga negativa no carbono α , este composto é estabilizado pela ressonância entre os pares de elétrons e as carbonilas em que o carbono está ligado. Os elétrons disponíveis nesse carbono α atacam o carbono carbonílico do benzaldeído que tem uma densidade de carga positiva por conta do efeito indutivo causado pelo oxigênio em que está ligado. O oxigênio da carbonila adquire uma carga negativa após o ataque nucleofílico pois rompe uma de suas ligações com o carbono que foi atacado, para estabilização dessa carga negativa em excesso o carbono captura um hidrogênio do meio reacional, formando um álcool secundário. O composto formado ainda possui outro hidrogênio α que pode ser removido pela base presente no meio reacional, assim o par de elétrons que formavam a ligação C–C passam a formar uma ligação dupla C=C, eliminando a hidroxila. Apesar do grupo –OH não ser um bom grupo abandonador, a sua eliminação nessa etapa da síntese é justificada pela maior estabilidade do produto formado, um composto carbonílico α, β -insaturado, pois os elétrons da nova ligação dupla conseguem entrar em ressonância tanto com as carbonilas quanto com o anel aromático. Essa etapa pode ser vista na **FIGURA 13**.

FIGURA 13 – Condensação aldólica entre dimedona e benzaldeído.

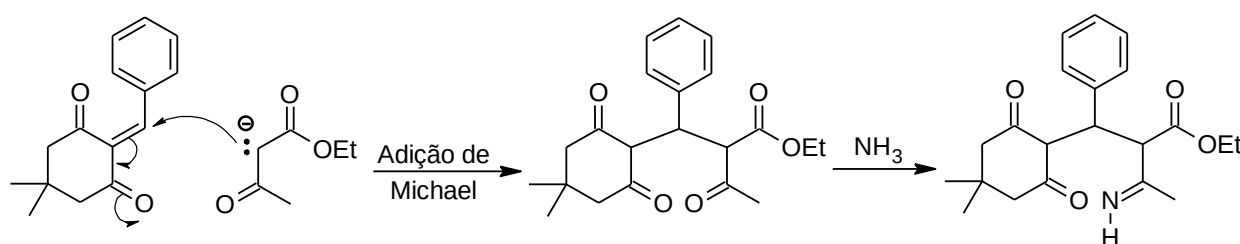


Como os elétrons da ligação duplas recém-formadas conseguem entrar em ressonância com as carbonilas, o carbono β tem uma densidade de carga positiva, portanto é um sítio eletrofílico. Assim outro ânion enolato, formado a partir do acetoacetato de etila, reage com o composto formado anteriormente por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

tautomeriza, refazendo a ligação dupla C=O e a carga negativa passa para o carbono vizinho, que aí então é estabilizado por uma ligação com o hidrogênio.

Em seguida o composto obtido reage com a amônia, para formar uma imina. Este mecanismo começa pela protonação da carbonila, consequentemente o efeito indutivo causado pelo oxigênio, agora com carga positiva, aumenta, possibilitando o ataque dos pares de elétrons da amônia no carbono da carbonila protonada, e após a estabilidade das cargas é formado um aminoálcool. O nitrogênio pode fazer uma dupla ligação C=N e expulsar o grupo –OH na forma de água levando um de seus hidrogênios, finalmente formando a imina, de acordo com a **FIGURA 14**.

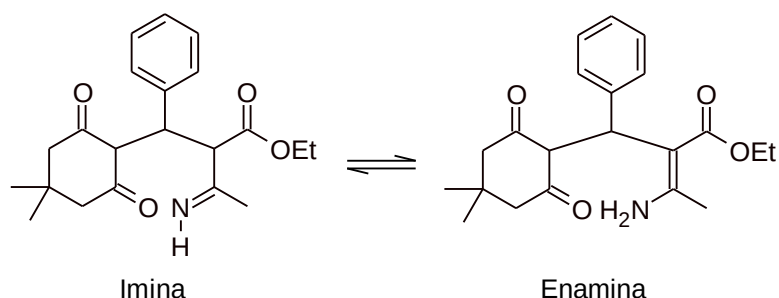
FIGURA 14 – Adição de Michael entre o acetoacetato de etila e o produto da condensação aldólica seguido de formação de imina.



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

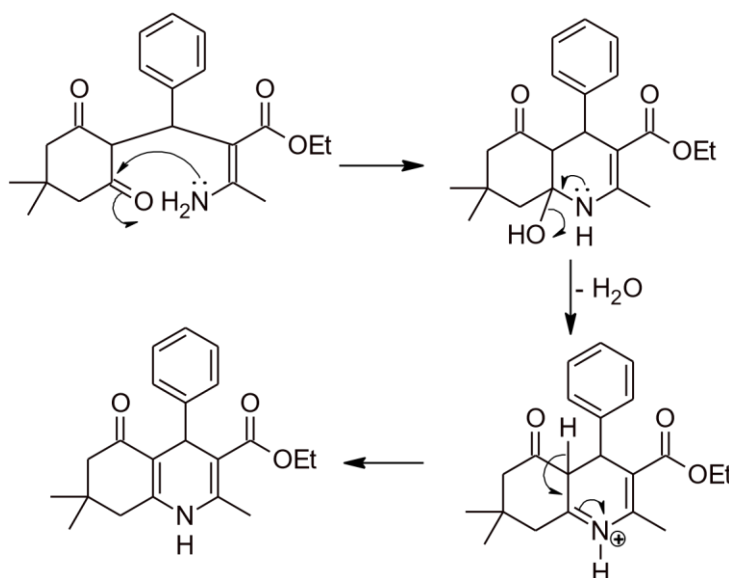
15.

FIGURA 15 – Equilíbrio entre imina e a enamina.



Devido à proximidade com a carbonila pode acontecer um ataque dos elétrons livres do nitrogênio no carbono carbonílico da dimedona, quebrando a ligação dupla C=O e colocando os elétrons sobre o oxigênio, que por uma transferência de próton com um dos hidrogênios da amina estabiliza-se formando uma hidroxila. Em seguida o par de elétrons livres do nitrogênio podem formar uma dupla, expulsando a hidroxila formada e deixando uma carga positiva localizada no nitrogênio que é estabilizada pela formação de uma ligação dupla no anel central causada pela remoção de um hidrogênio. E novamente a remoção da hidroxila é favorável por conta da possibilidade de ressonância da dupla formada. Essa etapa final é demonstrada na **FIGURA 16**.

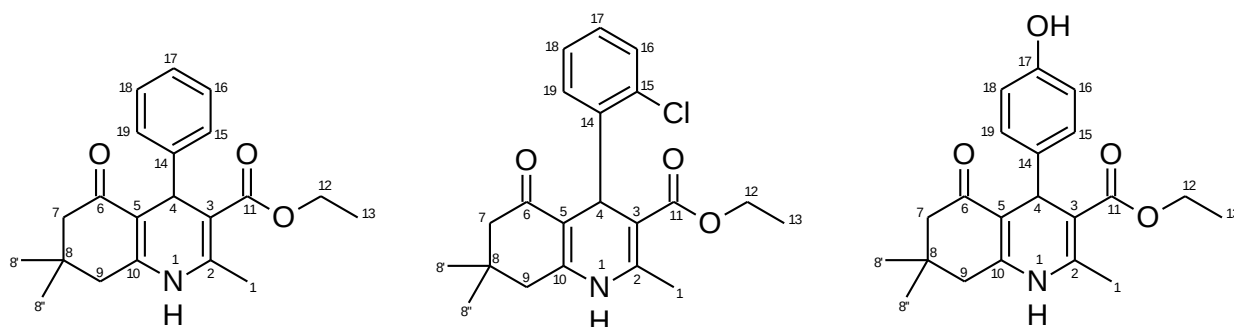
FIGURA 16 – Etapa final do mecanismo para formação da hexaidroquinolina.



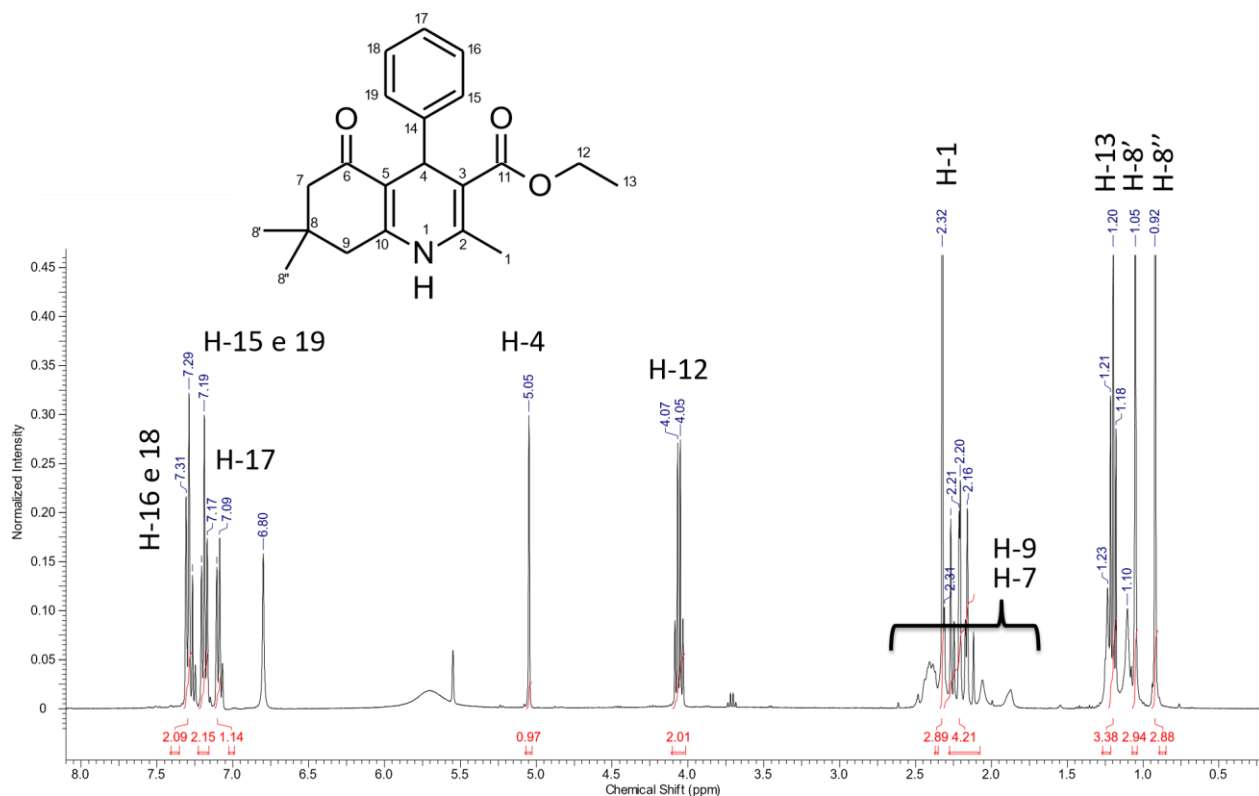
6.2 Caracterização por RMN e IV

Primeiramente, será descrito a caracterização estrutural dos derivados hexaidroquinolínicos sintetizados a partir de 5,5-dimetilcicloexa-1,3-diona e os derivados de aldeídos aromáticos. No sistema de numeração adotado, o número 1 é o átomo de nitrogênio do anel 1,4-diidropiridínico, seguindo para a direita desse sistema cíclico e englobando o anel contendo a carbonila de cetona. O grupamento etila conectado ao éster é numerado na sequência e por último o anel aromático ligado ao carbono 4 da estrutura. O modelo geral pode ser visto na **FIGURA 17**.

FIGURA 17 – Derivados hexaidroquinolínicos sintetizados a partir de 5,5-dimetilcicloexa-1,3-diona.



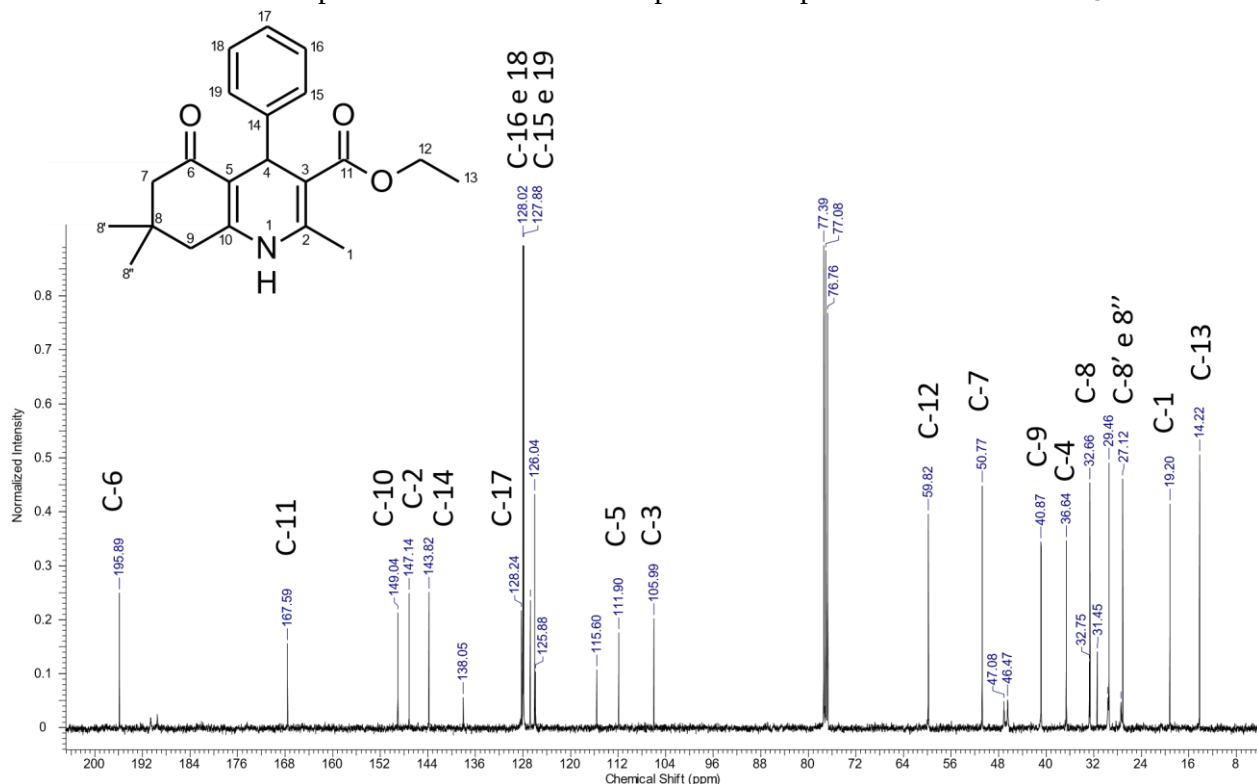
Foram obtidos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para o produto da primeira síntese, de acordo com a Tabela 1. O espectro de RMN de ^1H (**FIGURA 18**) possui multipletos na região de olefínicos e aromáticos que integram para cinco átomos de hidrogênio, indicando um anel aromático monossustituído (H15, H16, H17, H18, H19, 5H, *m*). É possível verificar a presença de um singlete em 5,05 ppm (H4, 1H, *s*), que integra para apenas um átomo de hidrogênio, compatível com o deslocamento químico do hidrogênio ligado ao carbono 4 do sistema 1,4-diidropiridínico. A verificação desse sinal é muito importante pois evidencia que esse anel não sofreu oxidação e posterior aromatização. Na região alifática, um quarteto em δ_{H} 4,05 ppm (H12, 2H, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$ Hz) e um triplete em δ_{H} 1,20 ppm (H13, 3H, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0$ Hz) com a mesma constante de acoplamento evidenciam a presença de um grupo etila. O deslocamento químico de H12 é compatível com a conexão direta à um éster. Essas informações podem ser visualizadas na **FIGURA 18**.

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

É possível verificar alguns multipletos entre δ_{H} 1,8 e 2,5 ppm, integrando para 4 átomos de hidrogênios, que são compatíveis com os grupos metilenos $-\text{CH}_2-$ dos carbonos 7 e 9 do sistema cíclico à esquerda do anel nitrogenado. Por fim, foram detectados um singlete em δ_{H} 2,32 ppm (H1', 3H, s), um singlete em δ_{H} 1,05 ppm (H8', 3H, s) e um singlete em δ_{H} 0,92 ppm (H8'', 3H, s) evidenciando as três metilas ao sistema cíclico oxo-hexaidroquinolina.

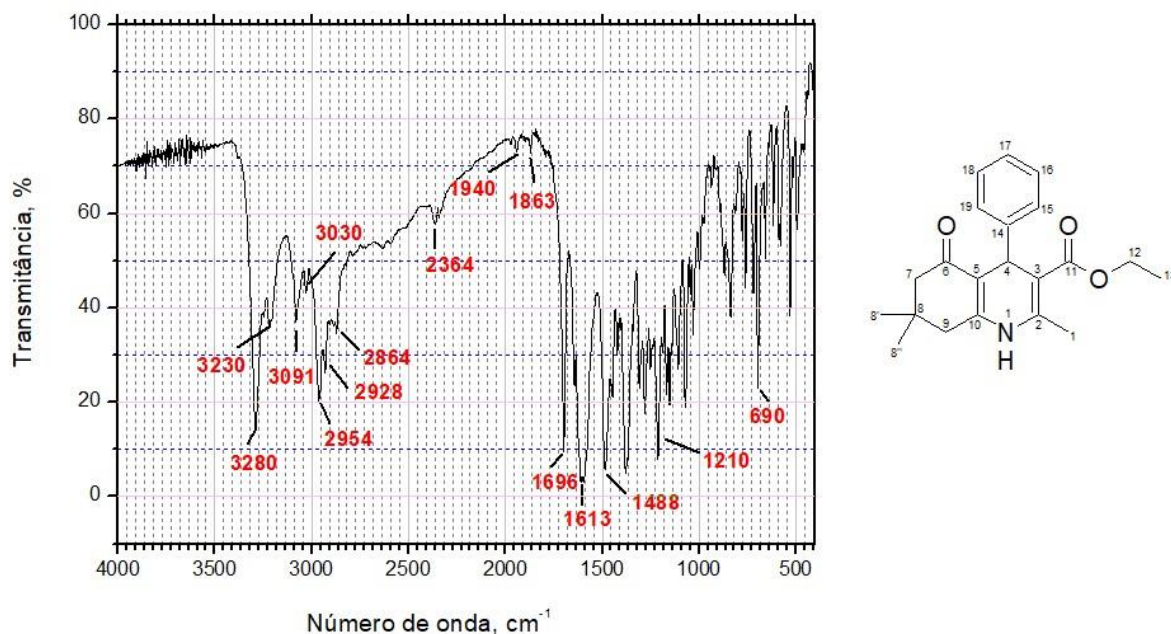
O espectro de RMN de ^{13}C evidenciou a presença de 21 átomos de carbono, sendo 12 sp^2 e 9 com hibridização sp^3 . Duas ressonâncias de ^{13}C em δ_{C} 195,8 e 167,5 ppm indicam as carbonilas de cetona e de éster, respectivamente, presentes na molécula. As ligações duplas do anel 1,4-diidropiridínico foram caracterizadas pelos sinais em δ_{C} 149,0 (C10), 147,1 (C2), 111,9 (C5) e 105,9 (C3) ppm. Já os sinais em δ_{C} 128,2 (C17), 128,0 (C16 e C18) e 127,8 (C15 e C19) ppm são compatíveis com o anel aromático. Essas informações estão dispostas na **FIGURA 19**.

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



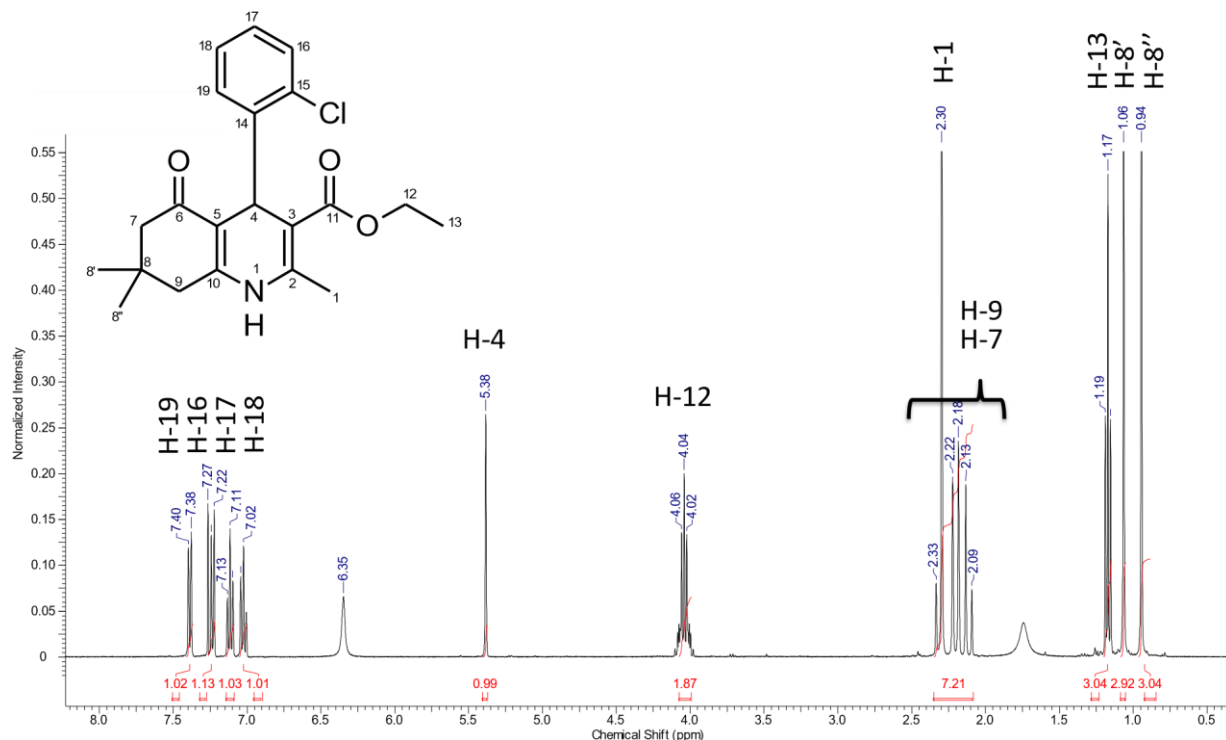
As ressonâncias de ^{13}C verificadas em δ_{C} 59,8 (C12) e 14,2 (C13) ppm confirmam a presença do grupamento etila conectado ao éster na cadeia lateral. O carbono C4 tem ressonância em δ_{C} 36,6 ppm, compatível com o valor esperado para este átomo. Os sinais em δ_{C} 50,7 (C7) e 40,8 (C9) ppm estão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

O espectro de infravermelho (IV) também foi obtido e pode ser visualizado na **FIGURA 20**. Nesse espectro foram observadas para a estrutura do composto obtido na primeira síntese. Sendo, a banda de estiramento N-H de amina primária em 3280 cm^{-1} , estiramento $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ em 3091 cm^{-1} , estiramento de $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ em 2954 e 2928 cm^{-1} , estiramento de C=O de éster em 1613 cm^{-1} , já que está é uma carbonila com ligação mais fraca devido à ressonância, estiramento de C=O de cetona em 1696 cm^{-1} , estiramento da ligação C=C aromática em 1488 cm^{-1} e bandas de estiramento assimétrico da ligações C-O-C (éster) em 1210 e 1060 cm^{-1} .

FIGURA 20 – Espectro de IV (produto da primeira síntese).

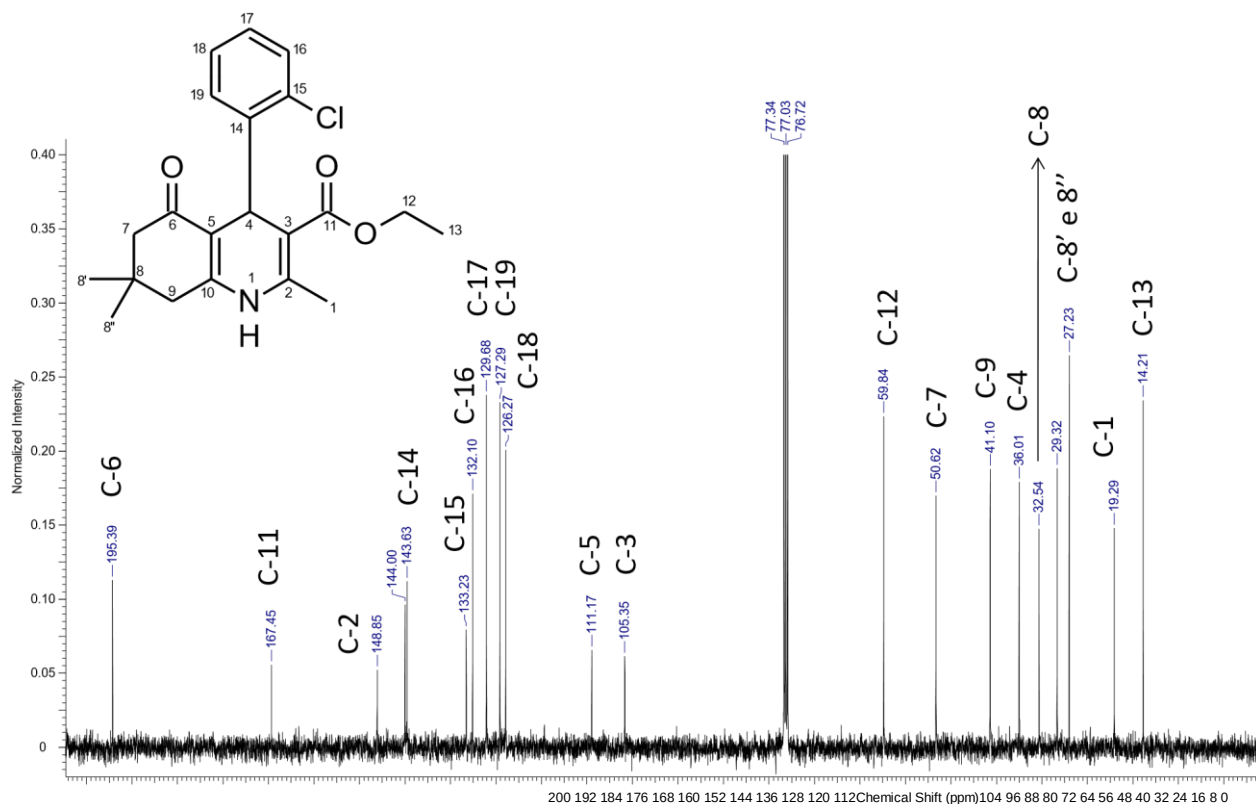
Para o produto da segunda síntese, a única diferença é o anel aromático conectado ao anel 1,4-diidropiridínico. Neste caso, é esperado que exista um átomo de cloro conectado em posição *orto* em relação ao anel nitrogenado. O espectro de RMN de ¹H (**FIGURA 21**) mostra ressonâncias em δ_H 5,38 (H4, 1H, s), 4,04 (H12, 2H, q, $^3J_{H12-H13} = 7,0$ Hz), 2,33-2,09 (H7 e H9, 4H, m), 2,30 (H1, 3H, s), 1,17 (H13, 3H, t, $^3J_{H13-H12} = 7,0$ Hz), 1,06 (H8', 3H, s) e 0,94 (H8'', 3H, s) compatível com o que é esperado para essa classe de moléculas e de acordo com o que já foi descrito antes. Na região de olefínicos e aromáticos, quatro multipletos bem separados e definidos, integrando para 4 átomos de hidrogênios, confirmam a presença de um anel aromático dissustituído: δ_H 7,40-7,38 (H19, 1H, m), 7,27-7,22 (H16, 1H, m), 7,13-7,11 (H17, 1H, m) e 7,04-7,01 (H18, 1H, m) ppm.

FIGURA 21 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da segunda síntese. CDCl_3-d_1 .



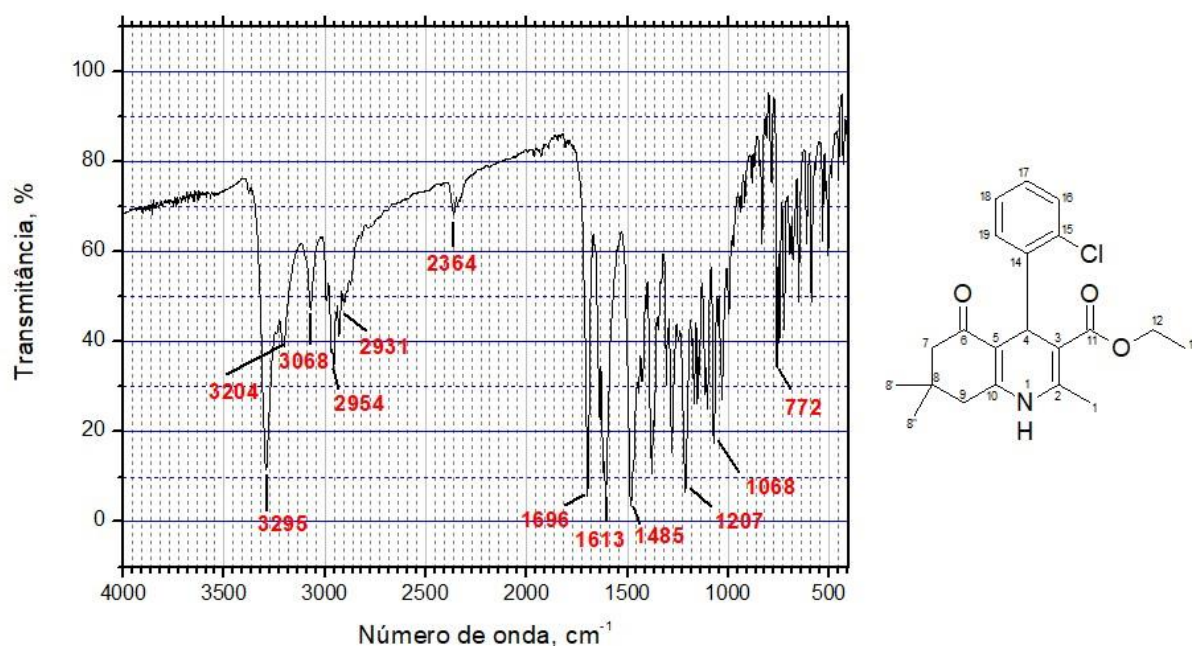
No espectro de RMN de ^{13}C (**FIGURA 22**) é possível identificar o sinal em δ_{C} 133,2 (C15) ppm, compatível com carbono sp^2 de anel aromático conectado diretamente a um átomo de cloro, além do sinal em δ_{C} 143,6 (C14) ppm de acordo com carbono sp^2 de anel aromático não hidrogenado vizinho ao carbono clorado. Os carbonos C16, C17, C18 e C19 têm ressonância, respectivamente, em δ_{C} 132,1, 129,6, 126,2 e 127,2. Os demais picos observados, também corroboram para a caracterização estrutural: δ_{C} 195,3 (C6), 167,4 (C11), 148,89 (C2), 111,1 (C5), 105,3 (C3), 59,8 (C12), 50,6 (C7), 41,1 (C9), 36,0 (C4), 32,5 (C8), 29,3 (C8'), 27,2 (C8''), 19,2 (C1) e 14,2 (C13) ppm.

FIGURA 22 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da segunda síntese. CDCl_3-d_1 .



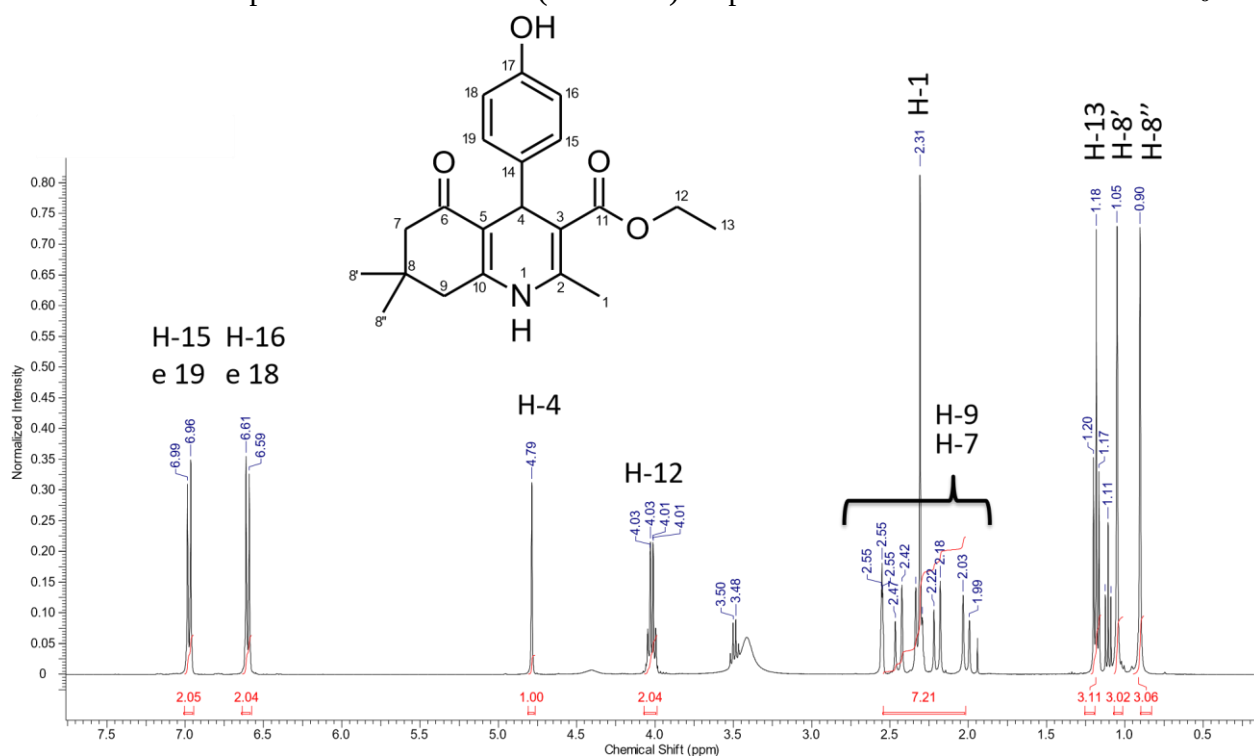
O espectro de infravermelho (IV) também foi obtido e pode ser visualizado na **FIGURA 23**. Nesse espectro foram observadas as bandas de estiramento para a estrutura do composto obtido na segunda síntese. Sendo, a banda de estiramento N-H de amina primária em 3296 cm^{-1} , estiramento $C_{sp^2}\text{-H}$ em 3068 cm^{-1} , estiramento de $C_{sp^3}\text{-H}$ em 2954 e 2931 cm^{-1} , estiramento de C=O de éster em 1613 cm^{-1} , já que está é uma carbonila com ligação mais fraca devido à ressonância, estiramento de C=O de cetona em 1696 cm^{-1} , estiramento da ligação C=C aromática em 1485 cm^{-1} e bandas de estiramento assimétrico da ligação C-O-C (éster) em 1207 e 1068 cm^{-1} . A banda em 772 cm^{-1} provavelmente se refere ao estiramento da ligação C-Cl .

FIGURA 23 – Espectro de IV (produto da segunda síntese).



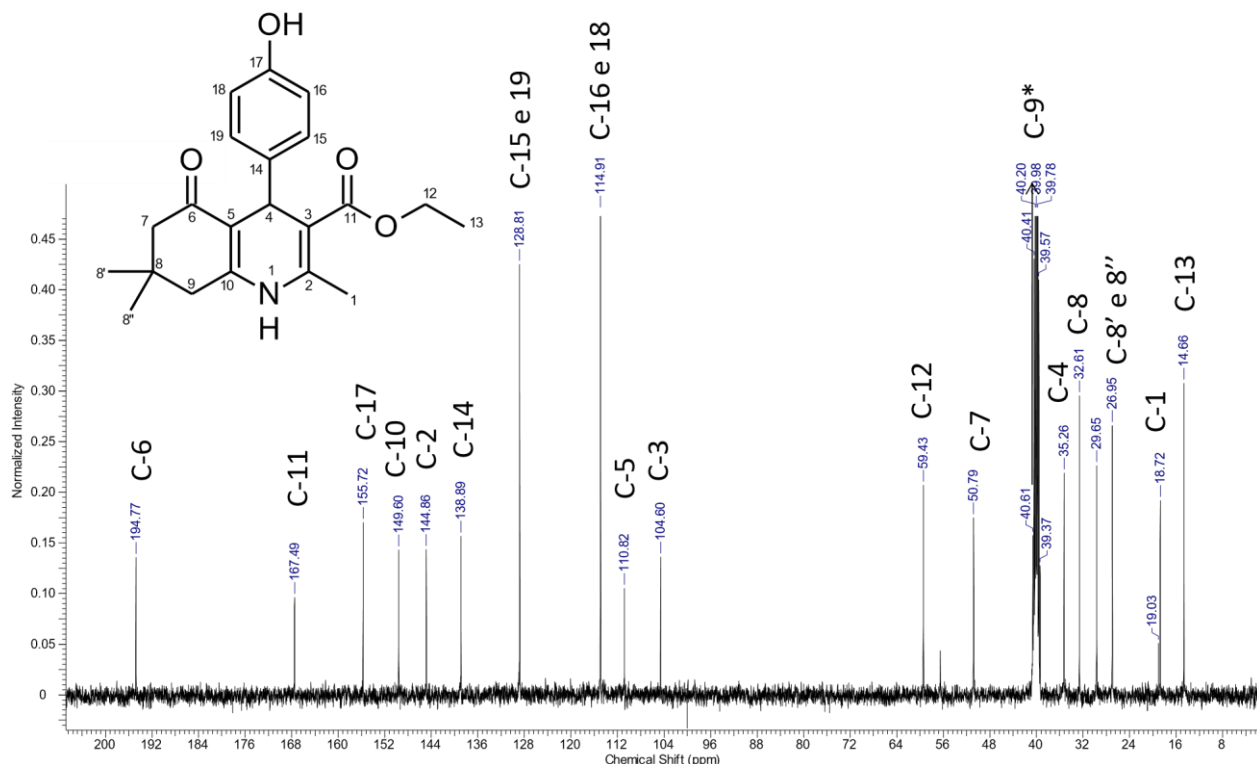
Para o produto da terceira síntese, a diferença é o anel aromático conectado ao anel 1,4-diidropiridínico. Neste caso, é esperado que exista um grupo hidroxila conectado em posição *para* em relação ao anel nitrogenado. O espectro de RMN de ^1H (**FIGURA 24**) mostra ressonâncias em δ_{H} 4,79 (H4, 1H, s), 4,03 (H12, 2H, q, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$ Hz), 2,55-1,99 (H7 e H9, 4H, m), 2,31 (H1, 3H, s), 1,18 (H13, 3H, t, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0$ Hz), 1,05 (H8', 3H, s) e 0,90 (H8'', 3H, s) compatível com o que é esperado para essa classe de moléculas e de acordo com o que já foi descrito antes. Na região de olefínicos e aromáticos, dois multipletos bem separados e definidos, integrando para 4 átomos de hidrogênios, confirmam a presença de um anel aromático dissustituído com padrão *para*: δ_{H} 6,99-6,96 (H15 e H16, 2H, m) e 6,61-6,59 (H16 e H18, 2H, m) ppm.

FIGURA 24 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da terceira síntese. $\text{DMSO-}d_6$.

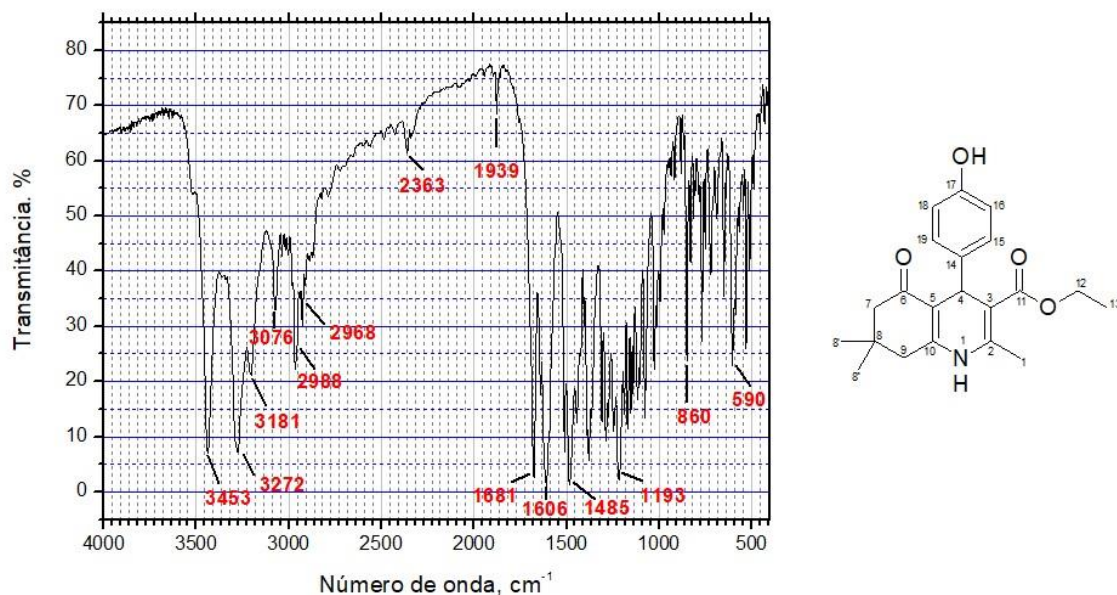


No espectro de RMN de ^{13}C (**FIGURA 25**) possível identificar o sinal em δ_{C} 155,7 (C17) ppm, compatível com carbono sp^2 de anel aromático conectado diretamente à um átomo de oxigênio de hidroxila, além do sinal em δ_{C} 138,8 (C14) ppm de acordo com carbono sp^2 de anel aromático não hidrogenado em posição *para* ao carbono oxigenado. Os carbonos C15, C19, C16 e C18 têm ressonância, respectivamente, em δ_{C} 128,8 e 114,9. Os demais picos observados, também corroboram para a caracterização estrutural: δ_{C} 194,7 (C6), 167,4 (C11), 149,6 (C10), 144,8 (C2), 110,8 (C5), 104,6 (C3), 59,4 (C12), 50,7 (C7), ~41,1 (C9), 35,2 (C4), 32,6 (C8), 29,6 (C8'), 26,9 (C8''), 18,7 (C1) e 14,6 (C13) ppm.

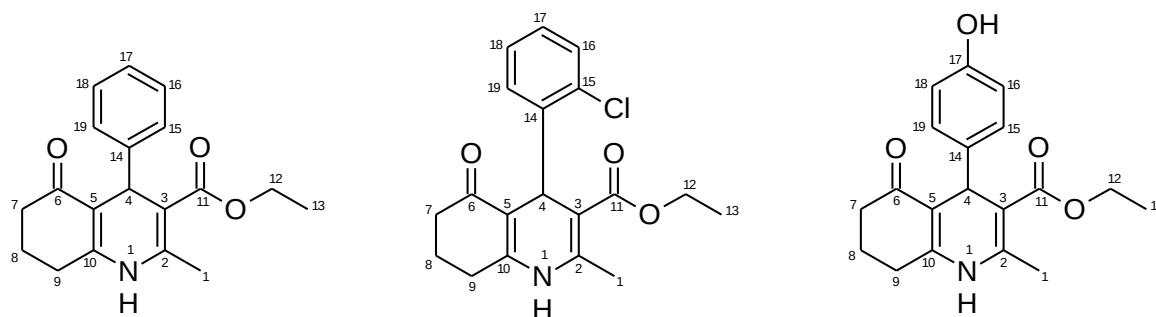
FIGURA 25 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da terceira síntese. * - Sinal de C9 está sobreposto com o sinal do solvente. DMSO- d_6 .



O espectro de infravermelho (IV) está representado na **FIGURA 26**. Nesse espectro foram observadas para a estrutura do composto obtido na terceira síntese. Sendo, a banda de estiramento O-H de álcool (fenol) em 3453 cm^{-1} , que não se encontra alargada devido à dificuldade que essas moléculas têm de interagir entre si por ligação de hidrogênio devido ao impedimento estérico, a banda de estiramento N-H de amina primária em 3472 cm^{-1} , estiramento $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ em 3076 cm^{-1} , estiramento de $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ em 2988 e 2968 cm^{-1} , estiramento de C=O de éster em 1606 cm^{-1} , já que está é uma carbonila com ligação mais fraca devido à ressonância, estiramento de C=O de cetona em 1681 cm^{-1} , estiramento da ligação C=C aromática em 1485 cm^{-1} e bandas de estiramento assimétrico da ligações C-O-C (éster) em 1193 e 1060 cm^{-1} . A banda em 860 cm^{-1} provavelmente se refere ao dobramento fora do plano de anel aromático com padrão de substituição *para*.

FIGURA 26 – Espectro de IV (produto da terceira síntese).

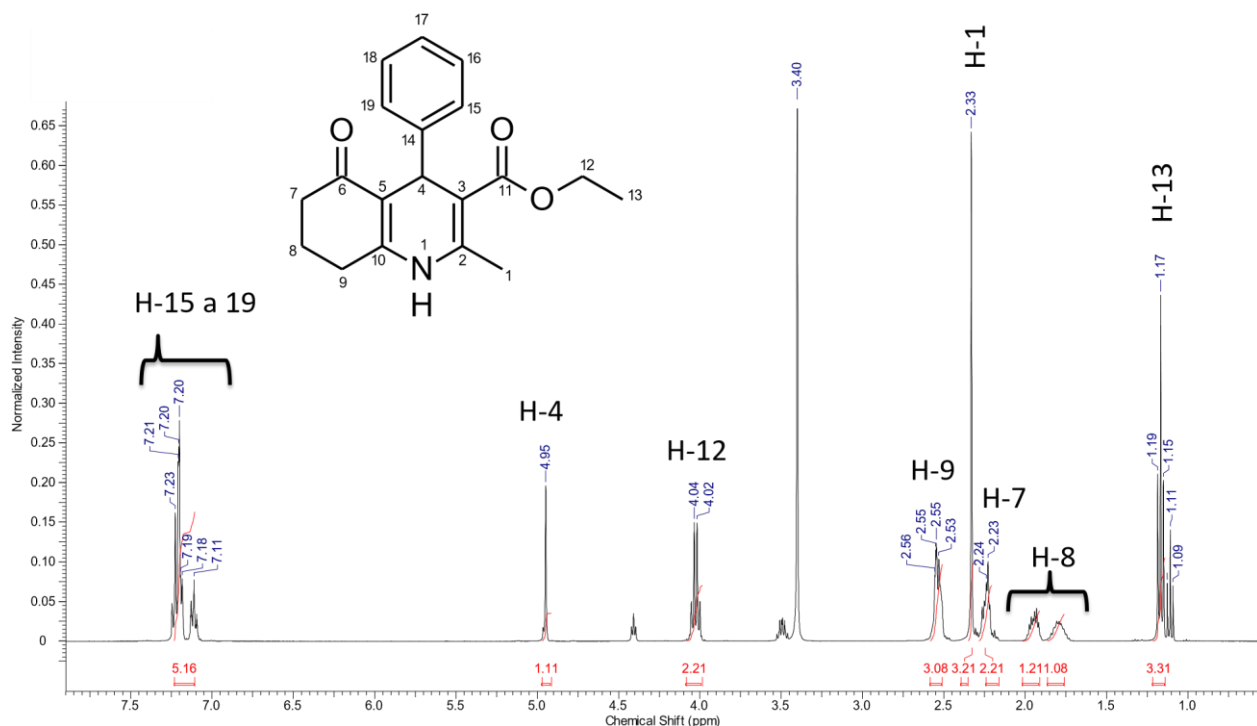
Neste momento serão descritas as caracterizações estruturais das hexaidroquinolinas sintetizadas a partir da cicloexan-1,3-diona. As numerações adotadas e as estruturas dos produtos obtidos na quarta, quinta e sexta sínteses estão apresentados na **FIGURA 27**.

FIGURA 27 – Derivados hexaidroquinolínicos sintetizados a partir de cicloexa-1,3-diona.

A análise do espectro de RMN de ¹H (**FIGURA 28**) mostra mais uma vez multipletos na região de olefínicos e aromáticos que integram para cinco átomos de hidrogênio, indicando um anel aromático monossustituído (H15, H16, H17, H18, H19, 5H, *m*). O singlete em 4,95 ppm (H4, 1H, *s*), que integra para apenas um átomo de hidrogênio, é compatível com o deslocamento químico do hidrogênio ligado ao carbono 4 do sistema 1,4-diidropiridínico. Na região alifática, um quarteto em δ_H 4,04 ppm (H12, 2H, $^3J_{H12-H13} = 7,0$ Hz) e um triplete em δ_H 1,17 ppm (H13,

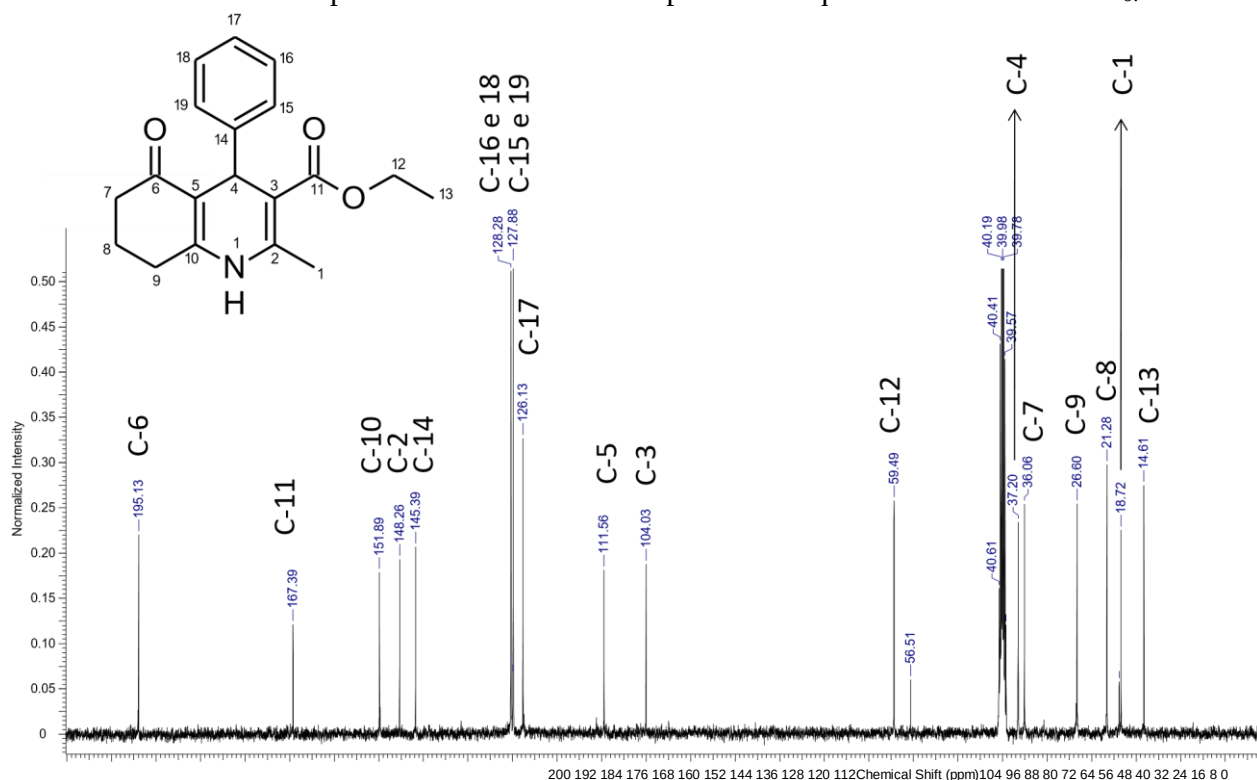
3H, $^3J_{H_{13}-H_{12}} = 7,0$ Hz) com a mesma constante de acoplamento evidenciam a presença de um grupo etila.

FIGURA 28 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da quarta síntese. DMSO- d_6 .



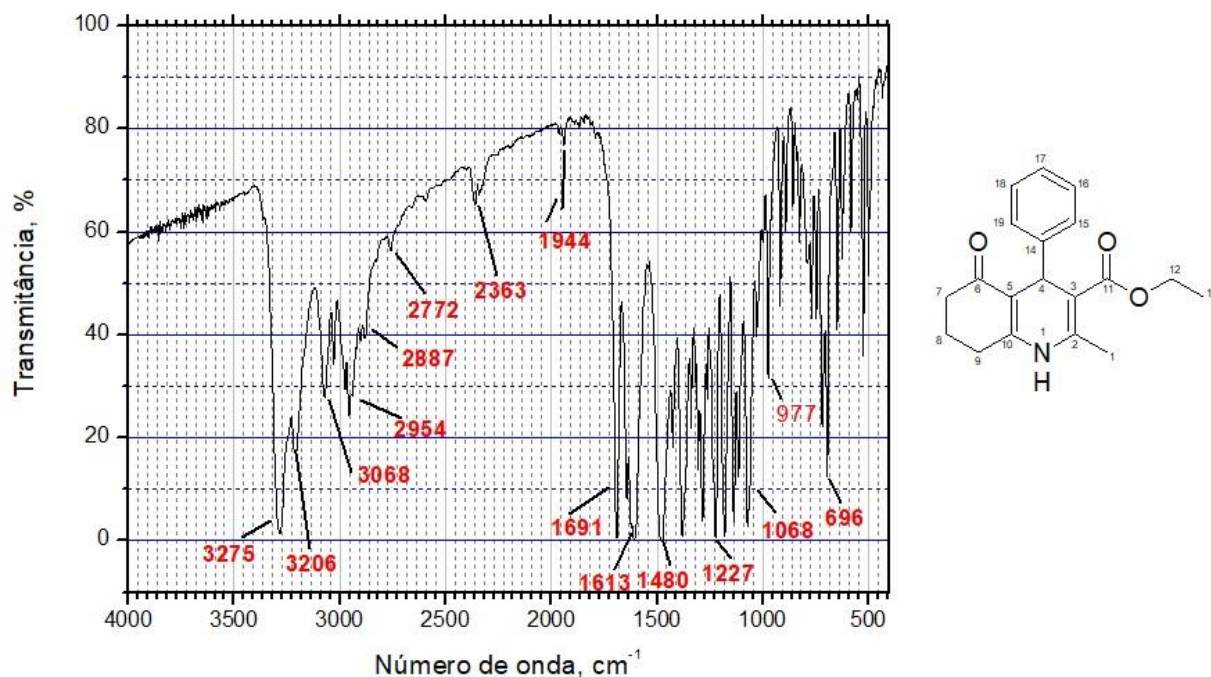
É possível verificar multipletos entre δ_H 2,60 e 1,7 ppm, integrando para 6 átomos de hidrogênios, que são compatíveis com os grupos metilenos $-CH_2-$ dos carbonos 7, 8 e 9 do sistema cíclico à esquerda do anel nitrogenado. Por fim, apenas um singlete foi detectado em δ_H 2,33 ppm (H1', 3H, s), indicando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

O espectro de RMN de ^{13}C evidenciou a presença de 19 átomos de carbono, sendo 12 sp^2 e 7 com hibridização sp^3 . Duas ressonâncias de ^{13}C em δ_C 195,1 e 167,3 ppm indicam as carbonilas de cetona e de éster, respectivamente, presentes na molécula. As ligações duplas do anel 1,4-diidropiridínico foram caracterizadas pelos sinais em δ_C 151,8 (C10), 148,2 (C2), 111,5 (C5) e 104,0 (C3) ppm. Já os sinais em δ_C 126,1 (C17), 128,2 (C16 e C18) e 127,8 (C15 e C19) ppm são compatíveis com o anel aromático. Essas informações estão dispostas na **FIGURA 29**.

FIGURA 29 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da quarta síntese. $\text{DMSO-}d_6$.

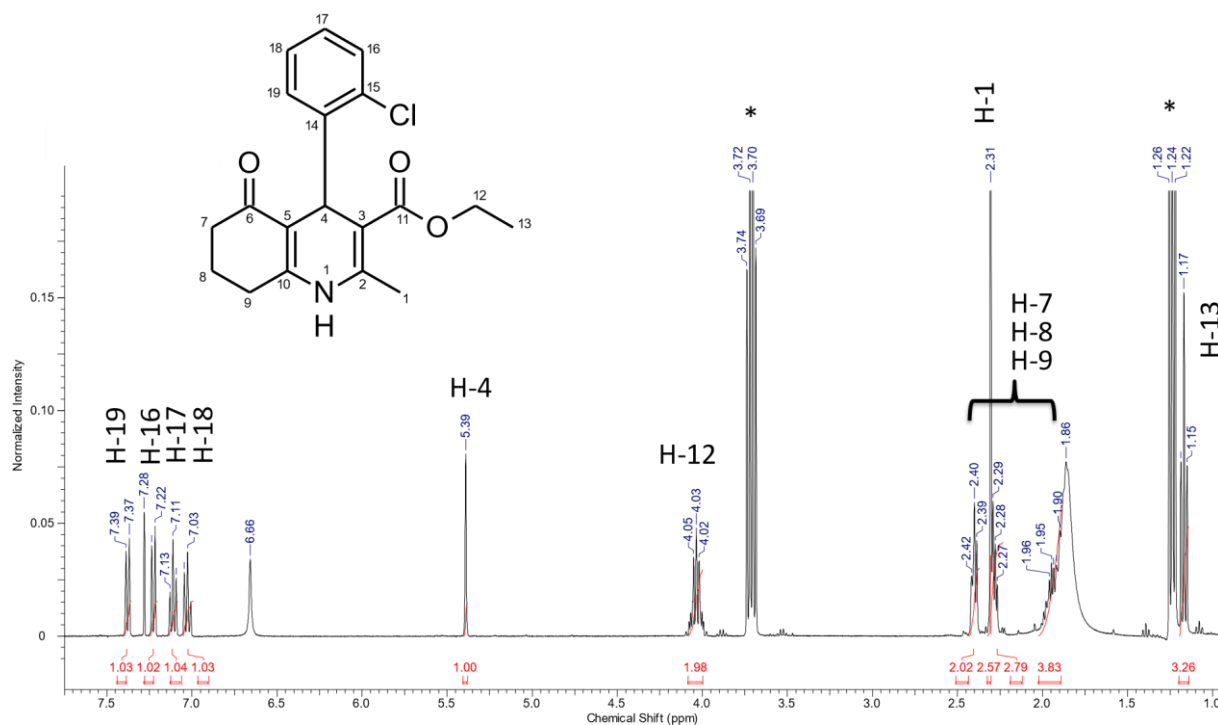
As ressonâncias de ^{13}C verificadas em δ_{C} 59,4 (C12) e 14,6 (C13) ppm confirmam a presença do grupamento etila conectado ao éster na cadeia lateral. O carbono C4 tem ressonância em δ_{C} 37,2 ppm, compatível com o valor esperado para este átomo. Os sinais em δ_{C} 36,0 (C7), 21,2 (C8) e 26,6 (C9)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

O espectro de infravermelho (IV) pode ser visualizado na **FIGURA 30**. Nesse espectro foram observadas para a estrutura do composto obtido na primeira síntese. Sendo, a banda de estiramento N-H de amina primária em 3275 cm^{-1} , estiramento $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ em 3068 cm^{-1} , estiramento de $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ em 2954 , estiramento de C=O de éster em 1613 cm^{-1} , já que esta é uma carbonila com ligação mais fraca devido à ressonância, estiramento de C=O de cetona em 1691 cm^{-1} , estiramento da ligação C=C aromática em 1480 cm^{-1} e bandas de estiramento assimétrico da ligações C-O-C (éster) em 1227 e 1068 cm^{-1} .

FIGURA 30 – Espectro de IV (produto da quarta síntese).

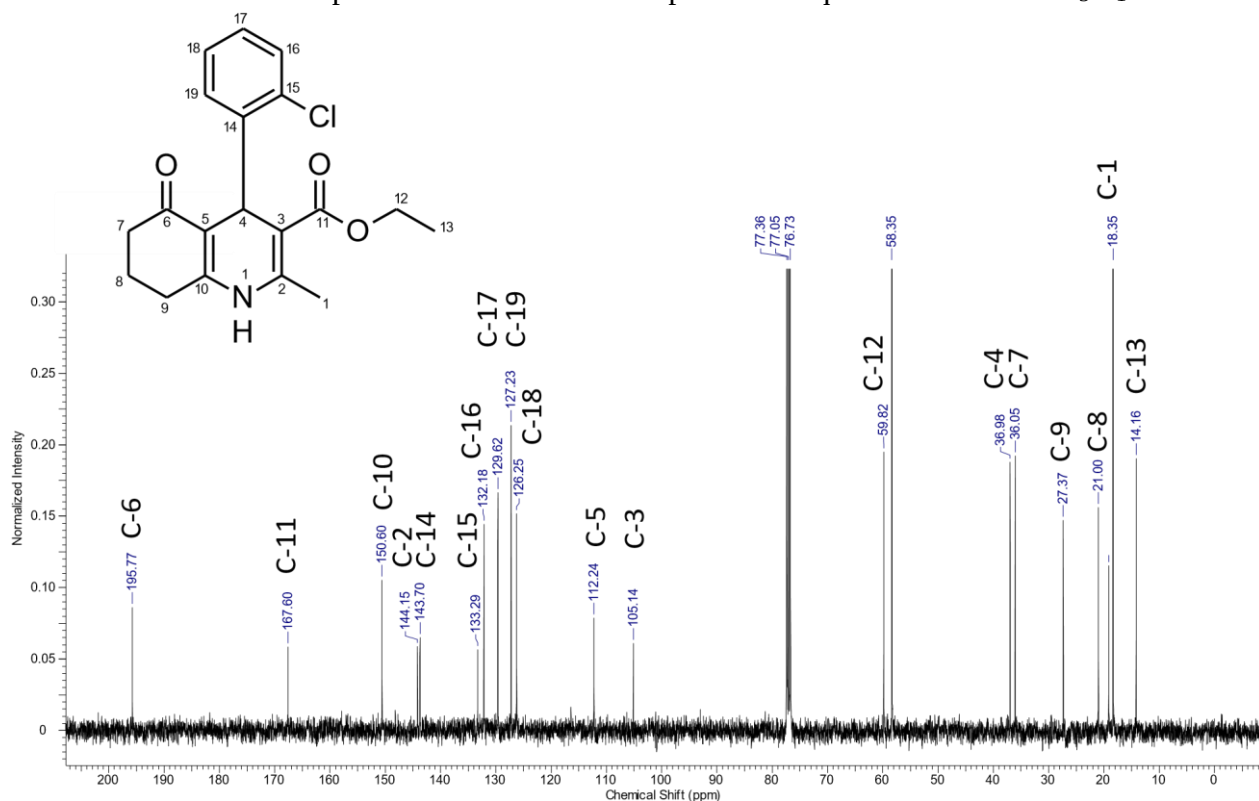
Para o produto da quinta síntese, semelhante ao produto da segunda síntese, é esperado que exista um átomo de cloro conectado em posição *orto* em relação ao anel nitrogenado. O espectro de RMN de ^1H (**FIGURA 31**) mostra ressonâncias em δ_{H} 5,39 (H4, 1H, s), 4,03 (H12, 2H, q, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$ Hz), 2,42-1,70 (H7, H8 e H9, 6H, m), 2,31 (H1, 3H, s) e 1,17 (H13, 3H, t, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0$ Hz) compatível com o que é esperado para essa classe de moléculas e de acordo com o que já foi descrito antes. Na região de olefínicos e aromáticos, quatro multipletos bem separados e definidos, integrando para 4 átomos de hidrogênios, confirmam a presença de um anel aromático dissustituído: δ_{H} 7,40-7,37 (H16, 1H, m), 7,28-7,22 (H19, 1H, m), 7,13-7,10 (H18, 1H, m) e 7,04-7,01 (H19, 1H, m) ppm.

FIGURA 31 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da quinta síntese. CDCl_3-d_1 . * - Contaminação da amostra com etanol da lavagem dos tubos de RMN ou do processo de recristalização.

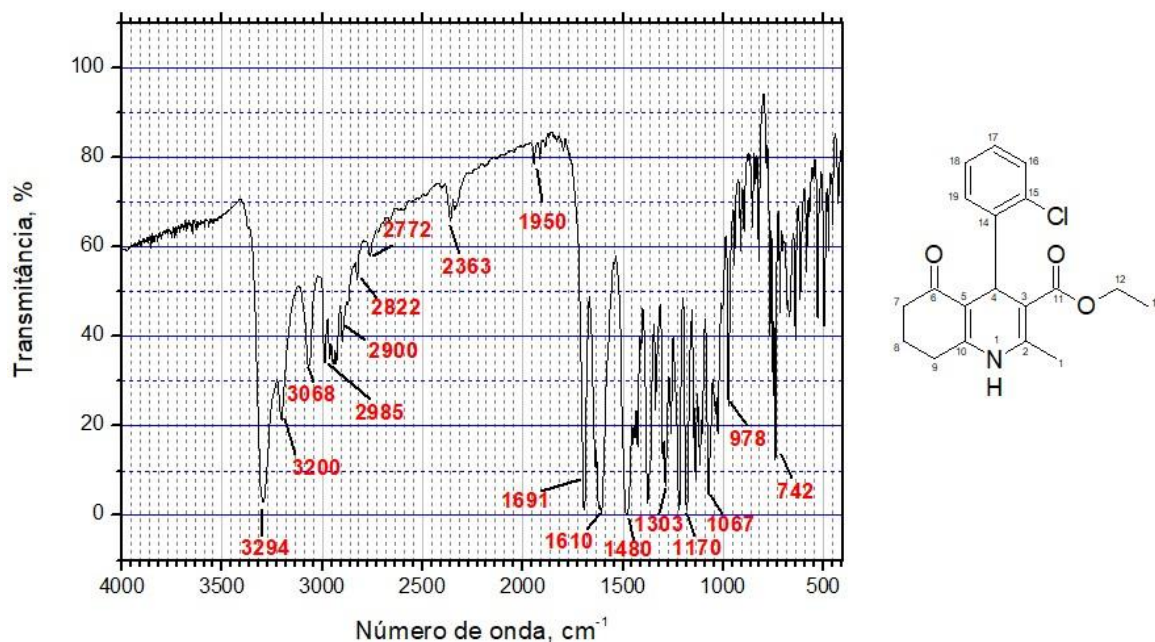


No espectro de RMN de ^{13}C (**FIGURA 32**) foi possível identificar o sinal em δ_{C} 133,2 (C15) ppm, compatível com carbono sp^2 de anel aromático conectado diretamente a um átomo de cloro, além do sinal em δ_{C} 143,7 (C14) ppm de acordo com carbono sp^2 de anel aromático não hydrogenado vizinho ao carbono clorado. Os carbonos C16, C17, C18 e C19 têm ressonância, respectivamente, em δ_{C} 132,1, 129,6, 126,2 e 127,2. Os demais picos observados, também corroboram para a caracterização estrutural: δ_{C} 195,7 (C6), 167,6 (C11), 144,1 (C2), 112,4 (C5), 105,1 (C3), 59,8 (C12), 36,9 (C4), 36,0 (C7), 27,3 (C9), 21,0 (C8), 18,3 (C1) e 14,1 (C13).

FIGURA 32 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da quinta síntese. CDCl_3-d_1 .

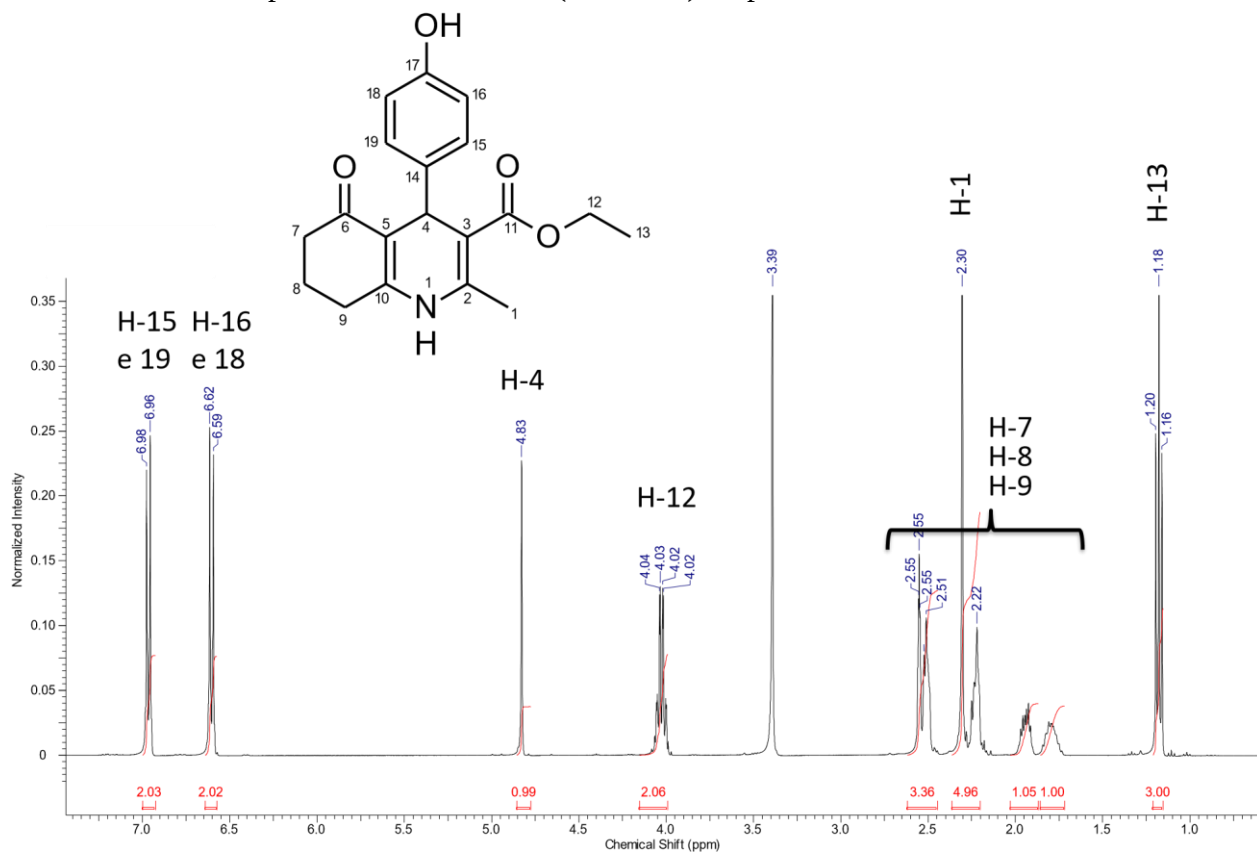


O Espectro de IV pode ser observado na **FIGURA 33**. Nesse espectro foram observadas para a estrutura do composto obtido na quinta síntese. Sendo, a banda de estiramento N-H de amina primária em 3294 cm^{-1} , estiramento $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ em 3068 cm^{-1} , estiramento de $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ em 2985 e 2900 cm^{-1} , estiramento de C=O de éster em 1610 cm^{-1} , já que está é uma carbonila com ligação mais fraca devido à ressonância, estiramento de C=O de cetona em 1691 cm^{-1} , estiramento da ligação C=C aromática em 1480 cm^{-1} e bandas de estiramento assimétrico da ligações C-O-C (éster) em 1170 e 1067 cm^{-1} . A banda em 742 cm^{-1} provavelmente se refere ao estiramento da ligação C-Cl .

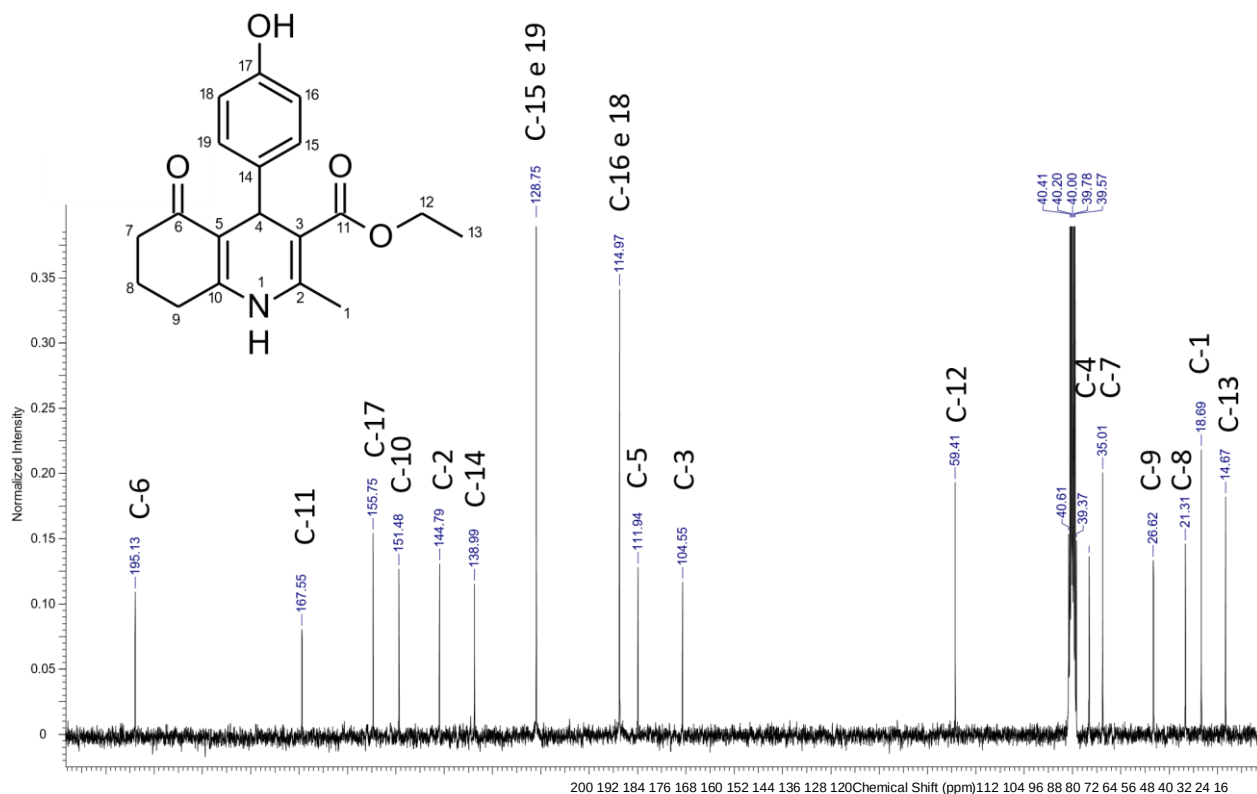
FIGURA 33 – Espectro de IV (produto da quinta síntese).

Para o produto da sexta síntese, a diferença é o anel aromático conectado ao anel 1,4-diidropiridínico. Neste caso, é esperado que exista um grupo hidroxila conectado em posição *para* em relação ao anel nitrogenado. O espectro de RMN de ^1H (**FIGURA 34**) mostra ressonâncias em δ_{H} 4,83 (H4, 1H, s), 4,03 (H12, 2H, q, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$ Hz), 2,55-1,70 (H7, H8 e H9, 6H, m), 2,30 (H1, 3H, s) e 1,18 (H13, 3H, t, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0$ Hz) compatível com o que é esperado para essa classe de moléculas e de acordo com o que já foi descrito antes. Na região de olefínicos e aromáticos, dois multipletos bem separados e definidos, integrando para 4 átomos de hidrogênios, confirmam a presença de um anel aromático dissustituído com padrão *para*: δ_{H} 6,99-6,96 (H15 e H16, 2H, m) e 6,61-6,59 (H16 e H18, 2H, m) ppm.

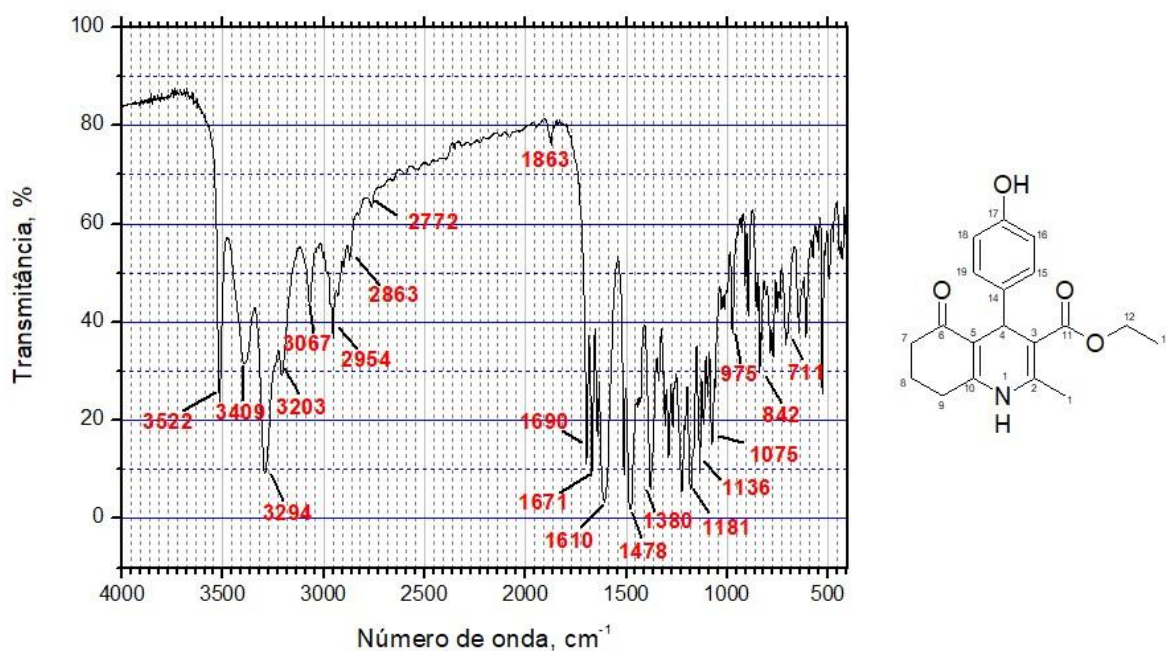
FIGURA 34 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto da sexta síntese. CDCl_3-d_1 .



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

FIGURA 35 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto da sexta síntese. CDCl_3-d_1 .

O espectro de IV para o produto da sexta síntese pode ser observado na **FIGURA 36**. Nesse espectro foram observadas para a estrutura do composto obtido na sexta síntese. Sendo, a banda de estiramento O-H de álcool (fenol) em 3409 cm^{-1} , que não se encontra alargada devido à dificuldade que essas moléculas têm de interagir entre si por ligação de hidrogênio devido ao impedimento estérico, a banda de estiramento N-H de amina primária em 3522 cm^{-1} , estiramento $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$ em 3067 cm^{-1} , estiramento de $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$ em 2954 , estiramento de C=O de éster em 1610 cm^{-1} , já que está é uma carbonila com ligação mais fraca devido à ressonância, estiramento de C=O de cetona em 1671 cm^{-1} , estiramento da ligação C=C aromática em 1478 cm^{-1} e bandas de estiramento assimétrico da ligação C-O-C (éster) em 1181 e 1136 cm^{-1} . A banda em 842 cm^{-1} provavelmente se refere ao dobramento fora do plano de anel aromático com padrão de substituição *para*.

FIGURA 36 – Espectro de IV (produto da sexta síntese).

6.3 Teste de atividade biológica

Foram realizadas as avaliações da atividade antimicrobiana dos compostos sintetizados. Diferentes concentrações dos compostos de teste foram preparadas utilizando DMSO como solvente, e testadas contra estirpes bacterianas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, e fungo *Aspergillus Ochraceus* pelo método difusão em ágar.

Os inóculos dos micro-organismos foram espalhados uniformemente. E oito diluições foram preparadas em diferentes concentrações, 500, 250, 125, 63, 30, 15, 7, 3 µg/mL para as hexaidroquinolinas sintetizadas. 10 µL das diluições foram adicionadas aos filtros contidos na placa petri. Os sistemas foram incubados por 24 horas a 37°C. Após a incubação, o crescimento dos microorganismos foi observado. O experimento foi realizado em triplicata para todas as seis sínteses. Não houve inibição do crescimento bacteriano pelas hexaidroquinolinas.

Esperava-se que as moléculas sintetizadas dos derivados hexaidroquinolínicos que possuíam o substituinte *orto* – cloro, inibicem o crescimento das bactérias *S. aureus* e *E. coli* como descreve (DESHMUKH, 2016), porém as cepas bacterianas e fúngicas utilizadas para o experimento podem estar resistentes a essas concentrações de derivados hexaidroquinolínicos, muitos patógenos microbianos desenvolvem resistência devido ao uso excessivo de antibióticos (LIU et al., 2019).

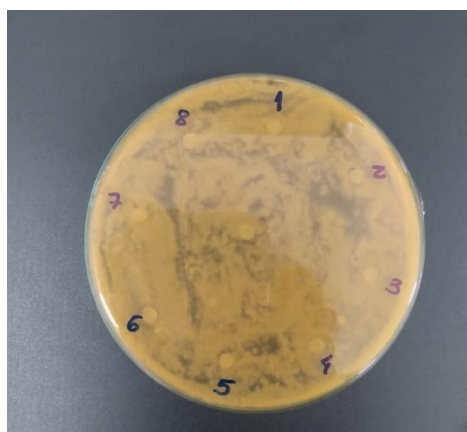
FIGURA 37 – *Escherichia coli* (gran negativa) – não apresentou halo de inibição.



FIGURA 38 – *Staphylococcus aureus* (gran positiva) - não apresentou halo de inibição.



FIGURA 39 – *Aspergillus Ochraceus* - não apresentou halo de inibição.



7. CONCLUSÃO

Todos os compostos foram sintetizados com sucesso, de acordo com o que pode ser observado nos dados obtidos por RMN e IV. Os rendimentos das reações variaram de 26 a 79%, de acordo com a estrutura da molécula obtida. Esta é a primeira dissertação de mestrado do departamento de química da UFLA envolvendo síntese orgânica feita inteiramente nesta universidade. Esses resultados são muito importantes pois mostram que o departamento de química está implementando, com sucesso, a área de síntese de compostos orgânicos, que representava até então, uma demanda reprimida na universidade. As moléculas sintetizadas neste estudo não apresentaram atividade contra os microorganismos testados, na concentração utilizada.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELMONIEM, A. M. et al. Recent Synthetic Approaches and Biological Evaluations of Amino Hexahydroquinolines and Their Spirocyclic Structures. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 7, p. 875–915, 2019a.
- ABDELMONIEM, A. M. et al. Recent Synthetic Approaches and Biological Evaluations of Amino Hexahydroquinolines and Their Spirocyclic Structures. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 7, p. 875–915, 11 jul. 2019b.
- ABU-TAHON, M. A.; ISAAC, G. S. Comparative study of a new alkaline L-methioninase production by *Aspergillus ustus* AUMC 10151 in submerged and solid-state fermentation. **Braz. Arch. Biol. Technol. online** .v. 59, n. December, p. 1–10, 2016.
- AGARWAL, A.; CHAUHAN, P. M. S. Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4substituted-1,4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction. **Tetrahedron Letters**. 2005.
- ALSAIED, E.; HUSSEIN, M. Biologically Synthesized Silver Nanoparticles for Enhancing Tetracycline Activity Against *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. **Human & Animal Health**. v. 62, 2019.
- AYGÜN, H. et al. Bioorganic Chemistry Discovery of Michael acceptor containing 1 , 4dihydropyridines as first covalent inhibitors of L- / T-type calcium channels. **Bioorganic Chemistry**, v. 91, n. August, p. 103187, 2019.
- AZARIFAR, D. et al. Sulfamic-Acid-Functionalized Fe 3-x Ti x O 4 Nanoparticles as Novel Magnetic Catalyst for the Synthesis of Hexahydroquinolines under Solvent-Free Condition. **Organic & Supramolecular Chemistry**. p. 13722–13728, 2018.
- BATALHA, P. N. Recentes avanços em reações multicomponentes: uma perspectiva entre os anos de 2008 e 2011. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 1, p. 13–45, 2012.
- CHALLENGESYNTHESIS, T. H. E. S.; WORKUP, T. H. E.; EXAMPLE, A. S. **Educação**. v. 42, n. 8, p. 971–982, 2019.
- CHEN, J.; RAPPSILBER, J.; RUSSEL, P.; MANN, M.; DENIS, CL. Purification and characterization of the 1.0 MDa CCR4-NOT complex identifies two novel components of the complex. **Journal of Molecular Biology**, 314(4):683-94

CORRÊA, M. G. P. Análise microbiológica, sorológica e molecular de linhagens de *Escherichia coli* isoladas do leite obtido de vacas com mastite. 2000. 93 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias e Veterinárias), **Faculdades de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal**. p.23, 2000.

DESHMUKH, M. B. Modified eggshell catalyzed , one-pot synthesis and antimicrobial evaluation of 1 , 4-dihydropyridines and polyhydroquinolines Modified eggshell catalyzed , one-pot synthesis and antimicrobial evaluation of 1 , 4-dihydropyridines and polyhydroquinolines. **Der Pharmacia Lettre**. v. 2011, n. 18, 2016.

D'OCA, C. R. M.; NACIUK, F. F.; SILVA, J. C.; GUEDES, E. P. New multicomponent reaction for the direct synthesis of β -aryl- γ -nitroesters promoted by hydrotalcite-derived mixed oxides as heterogeneous catalyst. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 2, p. 285–298, 2017.

DÖMLING, A.; UGI, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. **Journal Angewandte Chemie**, v. 39, n. 18, p. 3168–3210, 2000.

DONDONI, A.; MASSI, A.; MINGHINI, E.; BERTOLASI, V. Model Studies toward the Synthesis of Dihydropyrimidinyl and Pyridyl α -Amino Acids via Three-Component Biginelli and Hantzsch Cyclocondensations. **Tetrahedron** **2004**, 60, 2311 e 2326.

EDRAKI, N.; MEHDIPOUR, AR.; KHOSHNEVISZADEH, M.; MIRI, R. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 21–22, p. 1058–1066, 2009.

ELIZABETH, B. Sustentabilidade e riscos ambientais na indústria química. **São Paulo: PUC** p. 1–14, 2011.

ELMENIER, F. M.; LASHEEN, D. S.; ABOUZID, K. A. M. European Journal of Medicinal Chemistry Phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) inhibitors as new weapon to combat cancer. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 183, p. 111718, 2019.

FRANCK, X., FOURNET, A., PRINA, E., MAHIEUX, R., HOCQUEMILLER, R., FIGADÉRE, B. Biological Evaluation of substituted quinolines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, p. 3635-3638, 2004.

GHIBAUDO, G.; PEANO, A. Chronic monolateral otomycosis in a dog caused by *Aspergillus ochraceus*. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 5, p. 522–526, 2010.

GIACOMAZZI, J.; BAETHGEN, L.; CARNEIRO LC. The burden of serious human fungal infections in Brazil. **Mycoses**. p. 145–150, 2016.

HARRIS, C. R.; THORARENSEN, A. Advances in the discovery of novel antibacterial agents during the year 2002. **Current Medicinal Chemistry**, 11, 2213–2243, 2004.

HORVÁTH, I. T.; ANASTAS, P. T. Innovations and green chemistry. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 6, p. 2169–2173, 2007.

INGOLD, M.; DAPUETO, R.; LOPEZ, G. L. PORCAL, W. Una reacción multicomponente verde em ellaboratorio de química orgánica. **Educación Química**. p. 286–291, 2016.

JI, S. J.; JIANG, Z. Q.; LU, L.; LOH, T. P. Facile Ionic Liquids-Promoted One-Pot Synthesis of Polyhydroquinoline Derivatives under Solvent Free Conditions. **Synlett**, p. 831 - 835, 2004.

KALHOR, S. et al. Novel magnetic nanoparticles with morpholine tags as multirole catalyst for synthesis of hexahydroquinolines and 2-amino-4,6-diphenylnicotinonitriles through vinylogous anomeric-based oxidation. **Research on Chemical Intermediates**, v. 45, n. 6, p. 3453–3480, 2019.

KHAN, B. et al. Synthesis and characterisation of calix [4] arene based bis (triazole) -bis (hexahydroquinoline): Probing highly selective fl uorescence quenching towards mercury (Hg 2 +) analyte. **Journal of Hazardous Materials**, v. 347, n. October 2017, p. 349–358, 2018.

KONG, Q. et al. Antifungal mechanisms of α -terpineol and terpene-4-alcohol as the critical components of *Melaleuca alternifolia* oil in the inhibition of rot disease caused by *Aspergillus ochraceus* in postharvest grapes. **Journal of Applied Microbiology**, v. 126, n. 4, p. 1161– 1174, 2019.

KHAN, N. et al. coumarin-fused dihydroquinolines and quinolines. **Journal of Hazardous Materials** : p. 4722–4729, 2014.

KHEDKAR, S.; AUTI, P. 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules. Mini- **Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 3, p. 282–290, 2014.

KO, S.; YAO, C. F. Ceric Ammonium Nitrate (CAN) catalyzes the one-pot synthesis of polyhydroquinoline via the Hantzsch reaction. **Tetrahedron**, v. 62, n. 31, p. 7293–7299, 2006.

KUMAR, A.; MAURYA, R. A. A. Synthesis of polyhydroquinoline derivatives through a symmetric Hantzsch reaction using organo catalysts. **Tetrahedron**, 63, 1946 e 1952, 2007.

KUMAR, S.; SHARMA, P.; KAPOOR, K. K.; HUNDAL, M. S. An efficient, catalyst- and solvent-free, four-component, and one-pot synthesis of polyhydroquinolines on grinding. **Tetrahedron**, v. 64, n. 3, p. 536–542, 2008.

LADANI, N. K.; PATEL, M. P.; PATEL, R. G. A convenient one-pot synthesis of some new 3(2-phenyl-6-(2-thienyl)-4-pyridyl) hydroquinolin-2-ones under microwave irradiation and their antimicrobial activities. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 185:658–662, 2011.

LEGEAY, J. C.; GOUJON, J. Y.; EYNDE, J. J. V.; TOUFET, L.; BAZUREAU, J. P. **Journal of Combinatorial Chemistry**. v. 8, 829 - 833, 2006.

LIU, Y.; HONG, X.; JINGYI, Y.; DAWEI, Y.; ZIJANG, Y.; JIE, L. Synthesis of novel ferrocenyl Mannich bases and their anti bacterial activities. **Journal of Molecular Structure**, v. 1157, p. 482–485, 2018.

LIU, Q. et al. Inadequate DNA Damage Repair Promotes Mammary Transdifferentiation, Leading to BRCA1 Breast Cancer . NIH. **National Library of Medicine**. V. 102702, 2019.

MACHADO; A. A. S. C. Vias de síntese linear e convergente - qual é a mais verde? **Química Nova**. v. 34, n. 10, p. 1862–1868, 2011.

MALEKI, A. et al. Cellulose matrix embedded copper decorated magnetic bionanocomposite as a green catalyst in the synthesis of dihydropyridines and polyhydroquinolines. **Carbohydrate Polymers**, v. 208, n. August 2018, p. 251–260, 2019.

MALEKI, A. et al. Materials Science & Engineering C Magnetic dextrin nanobiomaterial : An organic-inorganic hybrid catalyst for the synthesis of biologically active polyhydroquinoline derivatives by asymmetric Hantzsch reaction. **Materials Science & Engineering C**, v. 109, n. August 2019, p. 110502, 2020.

MALEKI, A.; GHASSEMI, M.; FIROUZI-HAJI, R. Conference paper Green multicomponent synthesis of four different classes of six-membered N -containing and O -containing heterocycles catalyzed by an efficient chitosan-based magnetic bionanocomposite. **Pure and Applied Chemistry** v. 90, n. 2, p. 387–394, 2018.

MAMAGHANI, M.; HOSSEIN NIA, R. A Review on the Recent Multicomponent Synthesis of Pyranopyrazoles. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 0, n. 0, p. 1–69, 2019.

MICHELINI, L. J. et al. Synthesis, Characterization and Conformational Analysis of Two Novel 4 . **J. Braz. Chem. Soc.**, (1. v. 31, n. 1, p. 66–78, 2020.

MOMENI, T. et al. H 5 BW 12 O 40 -Catalyzed syntheses of 1 , 4-dihydropyridines and polyhydroquinolines via Hantzsch reaction: Joint experimental and computational studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1199, p. 127011, 2020.

NANO & INFORMATION MATERIAL LAB. **The Age of the Fourth Industrial Revolution in the 21st Century Welcome to Nano and Information Materials Laboratory**

<<http://nanoscience.or.kr/default/whattodo.php> >. Acesso em : 04 de fev. 2020.

OHBERG, L. WESTMAN, J. An Efficient and Fast Procedure for the Hantzsch. Dihydropyridine Synthesis under Microwave Conditions. **Journal Synlette** . 1296, 2001.

PATIL, D. et al. One pot four component sequential synthesis of hexahydroquinoline derivatives in aqueous media via enaminone intermediates : A green protocol. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 21, p. S329–S338, 2017.

PELAYO, J. S. Detection of Diarrheagenic Escherichia coli in Bovine Meat in the Northern Region of Paraná. **FoodFeed Science and Technology**. v. 62, 2019.

RANJBAR, S. et al. 5-Oxo-hexahydroquinoline derivatives as modulators of P-gp , MRP1 and BCRP transporters to overcome multidrug resistance in cancer cells. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 362, n. July 2018, p. 136–149, 2019.

ROGERIO, K. R.; KUMMERLE, A. E.; GRAEBIN, C.S.Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista Virtual de Quimica**, v. 8, n. 6, p. 1934–1962, 2016.

ROTH, H.J., FENNER, H. In Arzneistoffe. 3a. ed.; Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, **European Association for Cancer Research**. Germany, 2000, p.51-114.

SABITHA, G. S. K. K.; REDDY, C. S.; YADAV, J. S. A novel TMSI-mediated synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature. **Tetrahedron Letters**. 44, 4129 - 4131, 2003

SAINI, A.; KUMAR, S.; SANDHU, J. S. Hantzsch reaction: Recent advances in Hantzsch 1,4-dihydropyridines. **Journal of Scientific and Industrial Research**, v. 67, n. 2, p. 95–111, 2008.

SAKRAM, B. et al. Polyhydroquinolines : 1-sulfo-pyridinium chloride catalyzed an efficient one-pot multicomponent synthesis via Hantzsch condensation under solvent-free conditions. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 10, p. 7651–7658, 2016.

SANTOS, A. L. Staphylococcus aureus : visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 43, p. 413–423, 2007.

SOUZA, C. O.; MELO, T. R. B.; MELO, C. S. B.; MENEZES, E. M.; CARVALHO, A. C.;

MONTEIRO, L. C. R. Escherichia coli enteropatogênica : uma categoria diarreio-gênica versátil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde** v. 55, n. 91, p. 79–91, 2016.

SRIDHAR, R.; PERUMAL, P. T. A new protocol to synthesize 1,4-dihydropyridines by using 3,4,5-trifluorobenzeneboronic acid as a catalyst in ionic liquid: synthesis of novel. **Tetrahedron**. v. 61, 2465 - 2470, 2005.

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

TAMORADI, T.; MASOUMEH, S. In situ biogenic synthesis of functionalized magnetic nanoparticles with Ni complex by using a plant extract (Pistachio Leaf) and its catalytic evaluation towards polyhydroquinoline derivatives in green conditions. **Polyhedron**, v. 175, p. 114211, 2020.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R. Microbiologia. **Scielo**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, p.827, 2000.

TU, S.; ZHANG, J.; ZHU, X.; ZHANG, Y.; WANG, Q.; XU, J.; JIANG, B.; JIA, R.; ZHANG, J.; SHI, F. J. New potential inhibitors of cyclin-dependent kinase 4: Design and synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives under microwave irradiation. **Journal of Heterocyclic Chemistry**. v.43, 985 - 989, 2006

ZHENG, C.; YOU, S. L. Transfer hydrogenation with Hantzsch esters and related organic hydride donors. **Chemical Society Reviews**, v.41, 2498-2518, 2012.

WANG, L. M.; SHENG, J.; ZHANG, L.; HAN, J. W.; FAN, Z.; TIAN, H.; QIAN, C. T. Facile Yb(OTf)₃ promoted one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives through Hantzsch reaction. **Tetrahedron**. v. 61, 1539 - 1543, 2005.

YANG, J. et al. Sustainable treatment of dye wastewater for high-performance rechargeable battery cathodes. **Energy Storage Materials**, v. 17, n. July 2018, p. 334–340, 2019.