

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
ESCOLA DE QUÍMICA E ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
TECNOLÓGICA E AMBIENTAL
Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica**

**SÍNTESE DE NOVAS DIHIDROPIRIDINAS E
POLIHIDROQUINOLINAS GRAXAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: Sabrina Brum Rosa

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Gonçalves M. D´Oca

Rio Grande, agosto de 2014.

SÍNTESE DE NOVAS DIHIDROPIRIDINAS E POLIHIDROQUINOLINAS GRAXAS

Por

Sabrina Brum Rosa

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, Linha de Pesquisa em Química Orgânica Tecnológica, da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química Tecnológica e Ambiental**.

Orientador: Prof.Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

Rio Grande, 2014.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE- FURG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
TECNOLÓGICA E AMBIENTAL
ESCOLA DE QUÍMICA E ALIMENTOS**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada aprova a dissertação

**SÍNTESE DE NOVAS DIHIDROPIRIDINAS E
POLIHIDROQUINOLINAS GRAXAS**

Elaborada por:

Sabrina Brum Rosa

Com requisito parcial para obtenção do grau de mestre em
Química tecnológica e Ambiental

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D´Oca (Presidente/Orientador)

Prof . Dr. Marco Antonio Ceschi (UFRGS)

Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores (EQA-FURG)

Rio Grande, 29 de agosto de 2014.

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito. Leve na sua memória para o resto de sua vida as coisas boas que surgiram no meio das dificuldades. Elas serão uma prova de sua capacidade em vencer as provas e lhe darão confiança na presença divina, que nos auxilia em qualquer situação, em qualquer tempo, diante de qualquer obstáculo.”

(Francisco Cândido Xavier)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus pela minha vida e por todas as pessoas boas que foram colocadas em meu caminho.

A minha família que sempre esteve ao meu lado minha mãe Neiva, meu irmãos Nicolas, Silvana e Luciano, minha afilhada amada Isabella e em especial a pessoa que tenho mais orgulho na vida, por ser um homem honesto e trabalhador e que apesar de meus erros nunca me desamparou, meu pai Francisco Rosa.

Meu filho amado Tarcísio, por ser meu companheiro nessa caminhada, por lutar junto comigo e ser forte em muitos momentos tristeza e de dificuldades que passamos, por ser compreensivo nas muitas vezes que me fiz ausente.

Ao Erwin Jacobs que me deu muita força e apoio durante meu trabalho, obrigada meu amor pela paciência, carinho e dedicação. Eu te amo.

Ao meu orientador Professor Marcelo D'Oca, pela oportunidade, pela orientação, pela confiança e pelos ensinamentos. Obrigada por tudo.

A querida Professora Darlene Flores que me ajudou muito na reta final desse trabalho com sua sapiência e dedicação. Agradeço por suas palavras de ternura nos momentos de desânimo e cansaço. Muito obrigada por tudo.

Aos meus amigos Hernan, Muriele, Carla e Jaque por todas as dificuldades que passamos juntos na vida acadêmica e mantermos sempre unidos. Vocês moram no meu coração.

A minha querida amiga e irmã de coração Valéria pelo companheirismo, carinho e amizade. Obrigada pela força.

A todos meus colegas do Laboratório Kolbe, que de alguma forma contribuíram para realização do meu trabalho.

Aos meus colegas Robson, Rafael, Carol e Patrick que sempre me deram apoio e atenção quando mais precisei. Adoro vocês.

Aos professores do PPGQTA, pelos ensinamentos e pelas contribuições na minha formação.

Aos Professores Marco A. Ceschi, Alex Flores e Vânia Lima pela disponibilidade e pelas contribuições ao trabalho.

Título: Síntese de Novas Dihidropiridinas e polihidroquinolinas Graxas

Autor: Sabrina Brum Rosa

Orientador: Marcelo Gonçalves Montes D'Oca.

Resumo

Neste trabalho foi investigada a síntese de 1,4-dihidropiridinas e polihidroquinolinas funcionalizadas com diferentes cadeias graxas. Para síntese destes compostos os acetoacetatos graxos foram obtidos a partir da transesterificação do acetoacetato de metila na presença dos álcoois palmítico (**12a**), esteárico (**12b**) e oleico (**12c**), utilizando como catalisador ácido sulfâmico ($\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$). Os compostos foram obtidos com rendimentos 93%, 90% e 78% respectivamente. Após, a reação multicomponente de Hantzsch foi realizada na presença de InCl_3 utilizando os acetoacetatos **13a-c**, os aldeídos benzaldeído e 3-hidroxibenzaldeído, e acetato de amônio levando as 1,4-dihidropiridinas graxas **23-24a-c** em rendimentos moderados (22-48%). Para as polihidroquinolinas graxas **25-27a-c** a reação multicomponente foi realizada na presença de $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$, utilizando os acetoacetatos **13a-c**, e aldeídos aromáticos (benzaldeído, 3-hidroxibenzaldeído, 3-nitrobenzaldeído), acetato de amônio e dimedona e os produtos foram obtidos em bons rendimentos (68-81%). Todos os compostos foram purificados por cromatografia em coluna e caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e carbono (RMN de ^{13}C).

Finalmente, nós usamos um método simples para desenvolver uma série de novas 1,4-dihidropiridines e polihidroquinolines graxas com diferentes arranjos estruturais usando o protocolo multicomponente de Hantzsch na presença do acetoacetates graxos derivados de fontes renováveis.

Title: Synthesis of New fatty dihydropyridines and polyhydroquinolines

Author: Sabrina Brum Rosa

Advisor: Marcelo Gonçalves Montes D'Oca.

Abstract

In this work, the synthesis of 1,4-dihydropyridines and polyhydroquinolines functionalized with different fatty chains was investigated. For the synthesis of these compounds, fatty acetoacetates were obtained from methyl acetoacetate transesterification in the presence of palmitic (**12a**), stearic (**12b**) and oleic (**12c**) alcohols using sulfamic acid as catalyst ($\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$). The compounds were obtained in a 93%, 90% and 78% yields, respectively. Afterward, the Hantzsch multicomponent reaction was performed in the presence of InCl_3 using acetoacetates **13a-c**, aromatic aldehydes - benzaldehyde, 3-hydroxy benzaldehyde - ammonium acetate leading to fatty 1,4-dihydropyridines **23-24a-c** in moderate yields (22-48%). For the fatty polyhydroquinolines **25-27a-c**, the multicomponent reaction was carried out in the presence of $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ using acetoacetates **13a-c**, aromatic aldehydes, ammonium acetate and dimedone and the products were obtained in good yields (68-81%). All compounds were purified by column chromatography and characterized by proton (^1H NMR) and carbon (^{13}C NMR) nuclear magnetic resonance.

Finally, we used a simple method to develop a series of new fatty 1,4-dihydropyridines and polyhydroquinolines with different structural arrangements using Hantzsch multicomponent protocol in the presence of the fatty fatty acetoacetates from renewable resources.

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura geral de uma 1,4-Dihidropiridina.....	4
Figura 2. 1,4-Dihidropiridinas (DHPs) biologicamente ativas	5
Figura 3. Estrutura de lewis do ácido sulfâmico (AS).	31
Figura 4. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 25b	33
Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 25b	34
Figura 6. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 25c	35
Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 25c	37
Figura 8. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da 3-oxobutanoato de hexadecila (13a)	52
Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) da 3-oxobutanoato de hexadecila (13a).....	53
Figura 10. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da 3-oxobutanoato de octadecila (13b)	54
Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) da 3-oxobutanoato de octadecila (13b)	55
Figura 12. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da 3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-enila (13c)	56
Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C (75MHz) da 3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-enila (13c).....	57
Figura 14. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (23a)	58
Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (23a).....	59
Figura 16. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (23b).	60
Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (23b).....	61
Figura 18. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(Z)-octadec-9-enila (23c)	62
Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(Z)-octadec-9-enila (23c).....	63

Figura 20. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,6-dimetil-(3-hidroxifenil) -1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-hexadecila (24a).....	64
Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,6-dimetil-(3-hidroxifenil) -1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-hexadecila (24a).....	65
Figura 22. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,6-dimetil-(3-hidroxifenil) -1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-octadecila (24b).....	66
Figura 23. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,6-dimetil-(3-hidroxifenil) -1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de (Z)-octadec-9-enila(24c).....	68
Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,6-dimetil-(3-hidroxifenil) -1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de (Z)-octadec-9-enila(24c).....	69
Figura 25. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato Hexadecila (25a).....	70
Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato Hexadecila (25a).....	71
Figura 27. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8- hexa- hidroquinolina- 3- carboxilato de Octadecila (25b)	72
Figura 28. ^1H NMR- Ampliação 0.0-2.0 ppm (300 MHz, CDCl_3) Composto (25b).73	
Figura 29. ^1H NMR- Ampliação 1.5-3.5 ppm (300 MHz, CDCl_3) Composto (25b).74	
Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) composto 2,7,7- trimetil- 5- oxo- 4- fenil- 1,4,5,6,7,8- hexa- hidroquinolina- 3- carboxilato de Octadecila (25b)	75
Figura 31. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8- hexa-hidroquinolina- 3-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (25c)	76
Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,7,7- trimetil- 5-oxo- 4- fenil- 1,4,5,6,7,8- hexa-hidroquinolina- 3-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (25c).77	
Figura 33. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato Hexadecila (26a).....	78
Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato de Hexadecila (26a).....	79

Figura 35. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato octadecila (26b).....	80
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (75MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato octadecila (26b).....	81
Figura 37. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo- 4-(3-hidroxifenil)- 1,4,5,6,7,8- hexa-hidroquinolina- 3-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (26c)	82
Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil- 5-oxo-4-(3-hidroxifenil)- 1,4,5,6,7,8- hexa-hidroquinolina- 3-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (26c)	83
Figura 39. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato Hexadecila (27a).....	84
Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato Hexadecila (27a).....	85
Figura 41. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato octadecila (27b).86	86
Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato octadecila (27b)	87
Figura 43. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (27c).....	88
Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato de (Z)- octadec-9-enila (27c).....	89

Lista de Esquemas

Esquema 1. Reação tricomponente de Strecker.....	2
Esquema 2. Reação tricomponente de Hantzsch.....	2
Esquema 3. Reação tricomponente de Biginelli.....	2
Esquema 4. Reação tricomponente de Mannich	3
Esquema 5. Reação tricomponente de Passerine	3
Esquema 6. Reação tetracomponente de Ugi.....	3
Esquema 7. Formação da 1,4-dihidropiridina	6
Esquema 8. Exemplo da formação de uma Polihidroquinolina (PHQ)	6
Esquema 9. Obtenção de dopamidas graxas 11a-h	8
Esquema 10. Síntese das 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas e tionas 15a-c	9
Esquema 11. Síntese da 1,4- DHP 16	12
Esquema 12. Síntese da Polihidroquinolina 17	13
Esquema 13. Síntese da Polihidroquinolina 18	13
Esquema 14. Síntese da 1,4-DHP 19	14
Esquema 15. Mecanismo proposto para 1,4- Dihidropiridinas	15
Esquema 16. Síntese da 1,4- DHP 20	16
Esquema 17. Síntese de polihidroquinolinas com aldeídos pirazólinicos 22	17
Esquema 18. Mecanismo proposto para síntese de polihidroquinolinas.	18
Esquema 19. Síntese de acetoacetatos graxos 13a-c	19
Esquema 20. Síntese de 1,4-dihidropiridinas graxas 23-24a-c	20
Esquema 21. Síntese de polihidroquinolinas graxas 25-27a-c	20
Esquema 22. Síntese de acetoacetatos graxos 13a-c	21
Esquema 23. Síntese da DHP graxas 23-24a-c	23
Esquema 24. Síntese de polihidroquinolinas graxas 25-27a-c	27

Lista de Tabelas

Tabela 1. Rendimentos dos acetoacetatos graxos 13a-c usando $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ (30 mol%) como catalisador.	22
Tabela 2. Estudo do catalisador para a síntese da DHP Graxas a partir do acetoacetato graxo 13b para a obtenção do produto 23b	23
Tabela 3. Dados físicos das DHP Graxas usando InCl_3 como catalisador.	25
Tabela 4. Estudo para a síntese da Polihidroquinolina graxa a partir do acetoacetato graxo 13b para a obtenção do produto 25b	27
Tabela 5. Rendimentos dos compostos 25-27a-c utilizando 20% em mol de $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ e InCl_3	28
Tabela 6. Dados físicos dos compostos 25-27a-c	29

Lista de Abreviaturas

DHP - Dihidropiridina

PHQ - Polihidroquinolina

RMC – Reação Multicomponente

RMN¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN¹³C - Ressonância Magnética Nuclear

H₂NSO₃H - Ácido Sulfâmico

InCl₃ – Cloreto de Índio

Sumário

1. Introdução	1
1.1 Compostos Graxos com Atividade Biológica	7
2. Revisão Bibliográfica	11
2.1 Modificações no Protocolo das Reações Multicomponentes de Hantzsch...	11
3. Objetivos	19
3.2 Objetivos Específicos	19
4. Resultados e Discussões	21
4.1. Obtenção dos acetoacetatos graxos 13a-c	21
4.2. Estudo para síntese das Dihidropiridinas 23-24a-c e Polihidroquinolinas 25-27a-c	22
4.3. Identificação dos compostos.....	32
5. Conclusões	38
6. Materiais e Métodos	39
6.1. Reagentes, materiais e equipamentos.....	39
6.2. Metodologia	39
6.2.1. Procedimento geral para síntese dos acetoacetatos graxos 13a-c	39
6.3. Procedimento geral para síntese das dihidropiridinas graxas 25-26a-c .	40
6.3.1. Procedimento geral para a síntese das polihidroquinolinas graxas 25- 27a-b	40
6.3.2. Procedimento geral para a síntese das polihidroquinolinas graxas 25- 27c	40
6.3.3. Atribuições de RMN ^1H , ^{13}C	41
7. Anexos	52

1. INTRODUÇÃO

As reações multicomponentes (RMCs) têm grande relevância em química orgânica e na área farmacológica, visto que representam uma facilidade no processo experimental, além de abordar os princípios da química verde.¹ Apenas nas últimas décadas, o conceito das RMC surgiu como uma importante ferramenta na química orgânica sintética a partir do trabalho desenvolvido por Ugi e colaboradores (1959),² com a síntese das α -acilaminocarboxamidas. No entanto, a história das primeiras RMCs começou em 1850 com as reações de Strecker, seguidas das reações de Hantzsch (1882), Biginelli (1891), Mannich (1912) e Passerini (1921) sendo representada a seguir em ordem cronológica de acordo com os esquemas 1 a 6.^{3,4,5,6}

Estas reações caracterizam-se pela combinação de três ou mais reagentes em uma única etapa, gerando um produto que incorpore partes substanciais de todos os componentes, o que contribui para uma economia de átomos, maiores rendimentos e baixa geração de resíduos. Sendo assim, as RMCs acontecem de maneira sequencial, *one pot*, sendo indiferente a ordem de adição dos reagentes, e em alguns casos, sendo desnecessário o isolamento de intermediários gerados.⁷

¹ Lenardão, E.J.; Freitag, R.A.; Dabdoub, M.J.; Batista, A.C.F.; Silveira, C.C. *Quim. Nova.* **2003**, 26, 123.

² Zhu, J.; Bienayme, H. In: *Multicomponent Reactions*. 2ed. Wiley- VCH: Weinheim, **2005**.

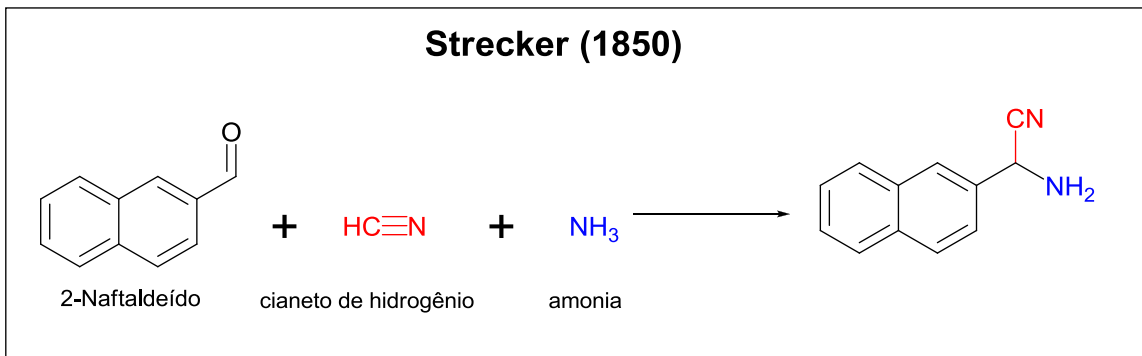
³ Arende, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1096

⁴ Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23 360.

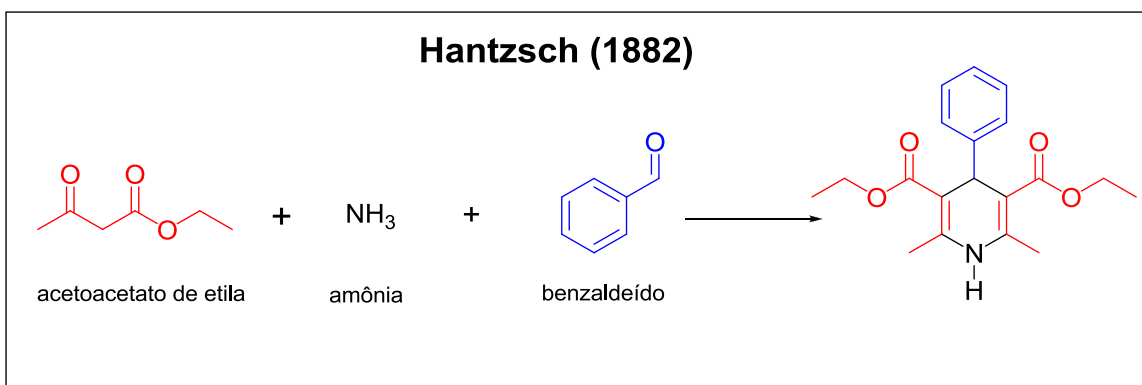
⁵ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.

⁶ Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, 53, 331.

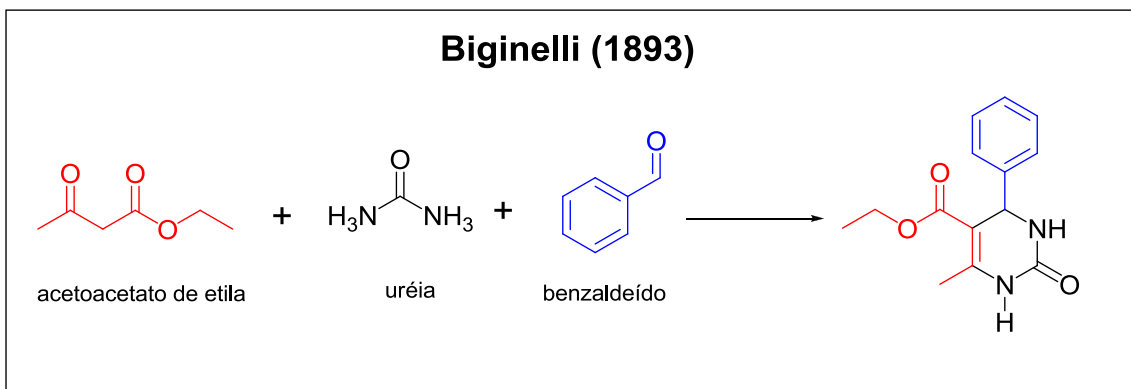
⁷ Biggs-Houck, J.E; Younai, A.; Shaw, J.T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 371.



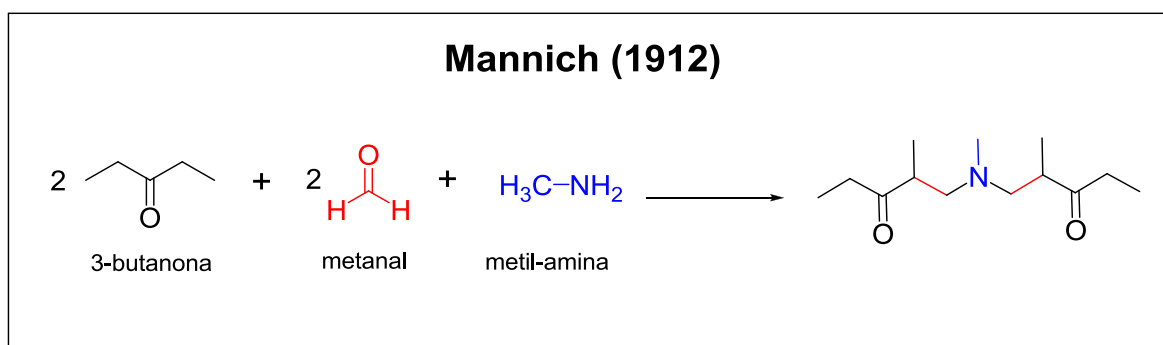
Esquema 1. Reação tricomponente de Strecker



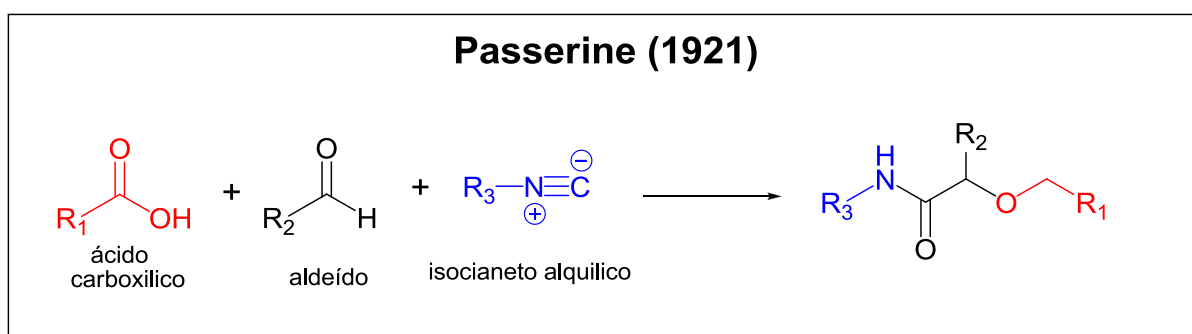
Esquema 2. Reação tricomponente de Hantzsch



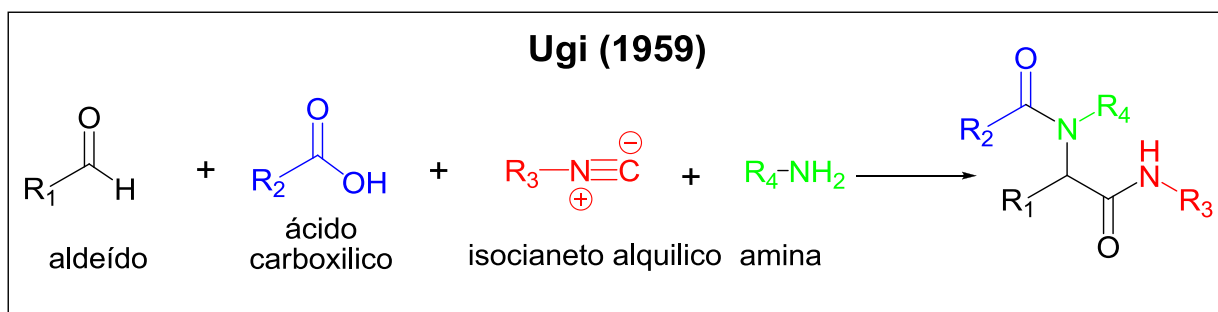
Esquema 3. Reação tricomponente de Biginelli



Esquema 4. Reação tricomponente de Mannich



Esquema 5. Reação tricomponente de Passerine



Esquema 6. Reação tetracomponente de Ugi

A reação de Hantzsch,⁸ que é considerada uma reação limpa, forma como subproduto apenas duas moléculas de água, e os demais átomos dos reagentes são agregados ao produto final, conhecida como 1,4-dihidropiridina (1,4-DHP,

⁸ Hantzsch, A. Liebigs *Ann. Chem.* **1882**, 215, 1

2), representam um grupo de pequenos compostos orgânicos com base num núcleo de piridina, comumente chamados de compostos de Hantzsch.

As dihidropiridinas (DHPs) pertencem à importante classe de heterociclos nitrogenados que apresentam um amplo espectro de perfis farmacológicos e clínicos,⁹ sendo representadas pelo grupo 1,4-dihidropiridina, um farmacóforo com núcleo heterocíclico pentassubstituído (**Figura 1**).

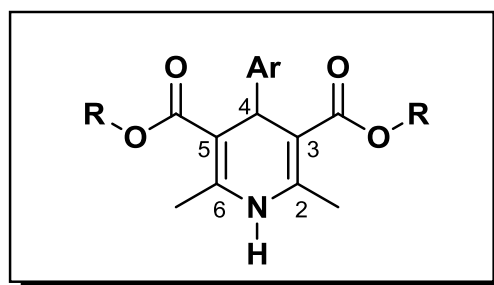


Figura 1. Estrutura geral de uma 1,4-Dihidropiridina

Nas 1,4-DHPs os substituintes incluem um anel lipofílico na posição 4, pequenos grupos alquílicos nas posições 2 e 6 e funções éster com cadeias de tamanhos variáveis nas posições 3 e 5.¹⁰ Dentro deste contexto, existe uma ampla variedade de compostos derivados da classe 1,4-DHPs, pois estas apresentam uma grande possibilidade de variação dos reagentes, como por exemplo, aldeídos, aminas, cetoésteres e cetocetonas, dentre outros.

As DHPs e seus derivados estão presentes em fármacos disponíveis comercialmente, tais como a nitrendipina, amlodipina, felodipina, nicardipina, (**Figura 2**) que desempenham a função de bloqueadores do canal de cálcio, utilizados como agentes cardiovasculares para o tratamento de hipertensão.^{11,12}

⁹ Núñez- Vergara, L. J.; Navarrete- Ingna, P. A.; Ortiz, M. E.; Bollo, S.; Squella, J. A.; *Chem.- Biol. Interac.* **1996**, 101, 89.

¹⁰ Swamalatha, G.; Prasanthi.G; Sirisha, N; Madhusudhana,C.C. *Int.J. ChemTech* .**2011**, 1, 3.

¹¹ Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J, S. *J Sci Ind Res.*, **2008**, 67, 95.

¹² Bárbara, C. M. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3684.

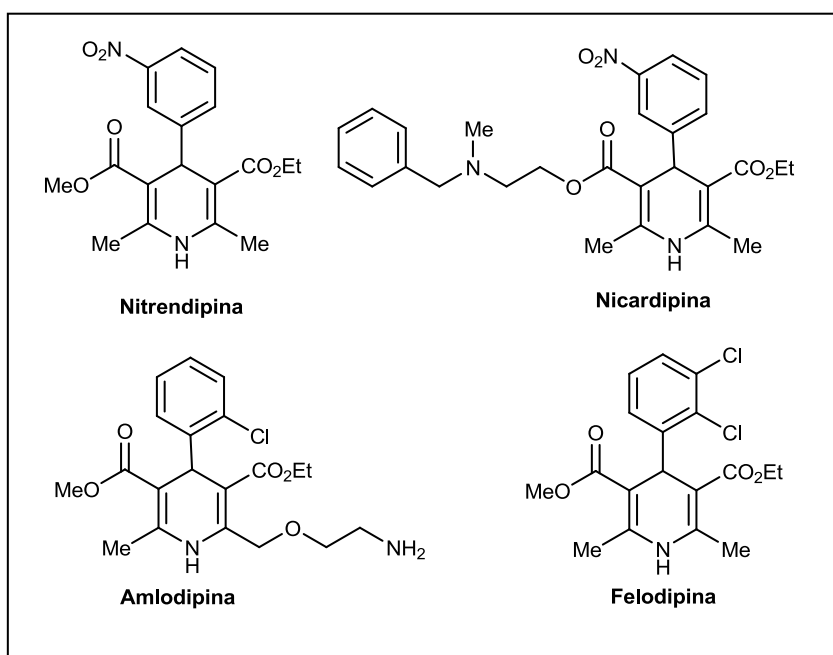


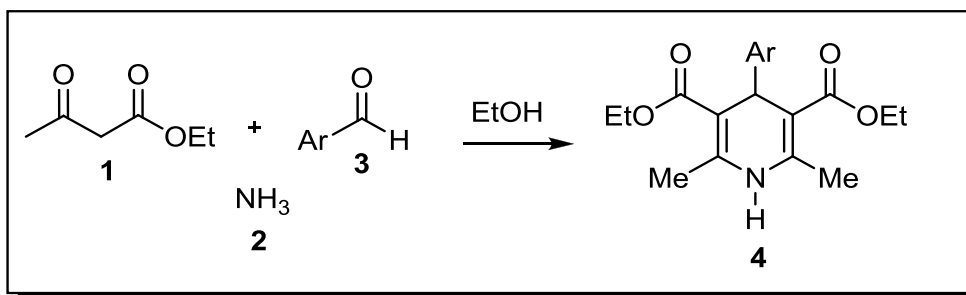
Figura 2. 1,4-Dihidropiridinas (DHPs) biologicamente ativas

As 1,4-Dihidropiridinas apresentam-se como um aliado no tratamento de câncer, pois além de ser uma classe importante de bloqueadores de canais de cálcio, demonstrou ser uma nova classe de reversores na resistência aos medicamentos no tratamento do câncer. Após muitas pesquisas para inverter os efeitos da multirresistência a drogas (MRD) a DHP mostrou que pode ser uma classe potencial para a concepção de compostos simultaneamente eficaz típico e atípico da MDR.^{13,14}

A primeira síntese das DHPs foi realizada em 1882, quando Arthur Rudolf Hantzsch⁸ através de uma reação multicomponente de ciclocondensação entre o acetoacetado de etila (**1**), amônia, (**2**) e aldeído (**3**) em meio alcóolico, levou a formação da 1,4-dihidropiridinas mostrado no Esquema 7. Devido à importância desta síntese, muitos têm sido os esforços para o aprimoramento e diversificação para esse protocolo de síntese.

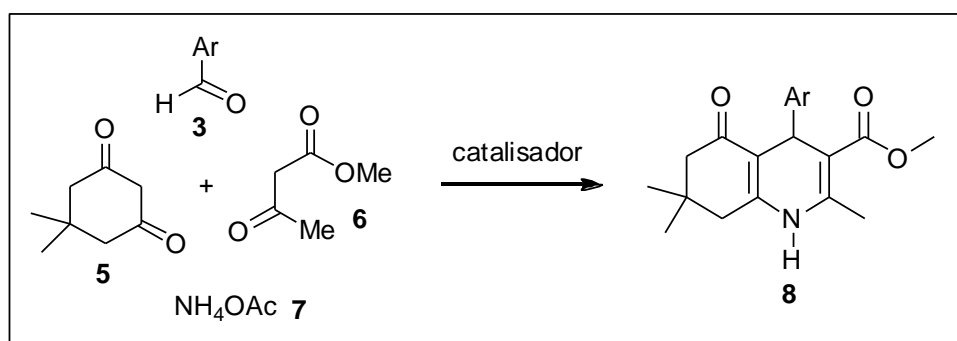
¹³ Kawase, M.; Gaveriya, H.; Molohashi, N.; Sakagami, H.; Mehdipour, A.; Varga, A.; Molnár, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1051.

¹⁴ Miri, R.; Mehdipour, A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8329.



Esquema 7. Formação da 1,4-dihidropiridina

Outra classe de compostos que também são sintetizadas através da RMC de Hantzsch são as polihidroquinolinas¹⁵ (PHQs, **8**) obtidas através de uma reação tetracomponente na presença de dimedona (**5**) que está representada no Esquema 8.



Esquema 8. Exemplo da formação de uma Polihidroquinolina (PHQ)

Assim, como as DHPs **4** as PHQs **8** também apresentam atividade biológica como atividades antioxidantes,¹⁶ anticâncer, anti-hiperglicêmica e antidislipidêmica.¹⁷ Uma série de polihidroquinolinas foram sintetizadas a partir de organocatalisadores como ácido láctico e ácido cítrico que são considerados

¹⁵ Reddy, C.S.; Raghu, M. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, 19, 775.

¹⁶ Montes-Avila, J.; Delgado-Vargas, F.; Rivero, I.; Díaz-Camacho, S., V. M., *RSC Advances.*, **2012**, 2, 1827.

¹⁷ Kumar, A.; Sharma, S.; Tripathi, V.D.; Maurya, R.A.; Srivastava, S.P.; Bhatia, G.; Tamrakar, A.K.; Srivastava, A.K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4138

catalisadores ecoeficientes e seguem os princípios da química verde,¹ estes compostos foram submetidos a testes em glioma(U251), em células da mama(MCF-7), Câncer de rim (786-0), de pulmão (NCI-H460), Carcinoma de cólon (HT-29) entre outras células. E de acordo com os testes as polihidroquinolinas sintetizadas provocaram a inibição do crescimento celular em 50% (GI₅₀).¹⁸

1.1 Compostos Graxos com Atividade Biológica

Estudos vêm apontando a utilização de matéria prima graxa, tendo em vista que a síntese com estes compostos graxos se torna de suma importância, já que estes compostos graxos podem apresentar interesse tecnológicos.

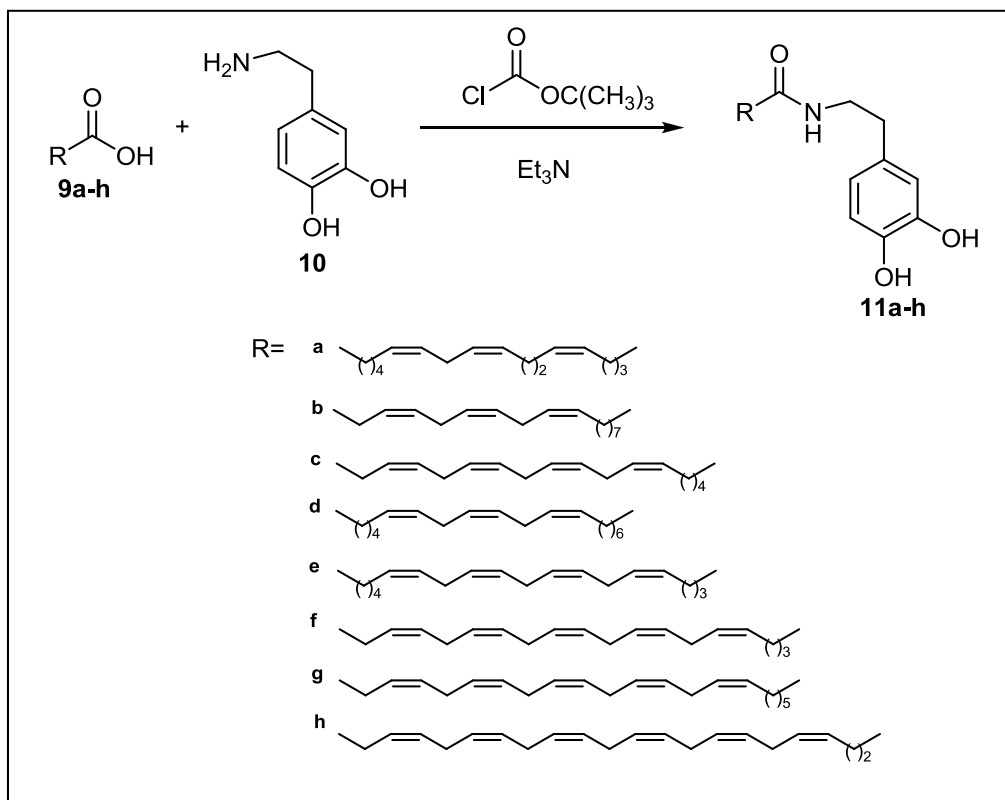
Estudos recentes revelam que a presença da cadeia graxa potencializa a permeabilidade celular, uma vez que a membrana celular é constituída por lipídeos.¹⁹ Na literatura também são relatados trabalhos onde a inserção de cadeias graxas causou melhoria no desempenho biológico de substâncias ativas devido a melhoria em seu perfil estrutural.²⁰ Bezuglov e colaboradores, investigaram a síntese de uma série de compostos dopamidas-graxas (**11a-h**), através da reação entre os ácidos-graxos (**9a-h**) e a dopamina (**10**), em cloroformato de terc-butila, esta reação pode ser observada no Esquema 9, Os produtos apresentaram bons resultados na atividade farmacológica.²¹

¹⁸ Pacheco, K. S.; Braga, T. C.; da Silva, D. L.; Horta, L. P.; Reis, F. S.; Ruiz, L. T.; de Carvalho, J. E., *Med. Chem.*, **2013**, 9, 889.

¹⁹ Xu, S.; Li, D.; Pei, L.; Yao, H.; Wang, C.; Cai, H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2014**, 24, 2811.

¹⁹ Kothapalli, R.; Lui, E. M. K.; Guthrie, M.; Chambers, A. F.; Karrol, K. K. *Biochemical Pharmacology*. **1994**, 47, 1909.

²⁰ Bezuglov, V.; Bobrov, M.; Gretskeya, N.; Gonchar, A.; Zinchenko, G.; Melck, D.; Bizogno, D.; Marzo, V. D.; Kuklev, D.; Rossi, J. C.; Vidal, J. P.; Durand, T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2001**, 11, 447.



Esquema 9. Obtenção de dopamidas graxas **11a-h**

O grupo de pesquisa Kolbe de Síntese Orgânica vem trabalhando na síntese de compostos graxos nitrogenados, priorizando como matéria-prima ácidos graxos provenientes de fontes renováveis,²² com objetivo de realizar a avaliação farmacológica destes compostos. É relevante considerar também neste caso que é de interesse o desenvolvimento de novas metodologias para preparação de compostos candidatos a protótipos de fármacos. Dentro desse contexto foi realizada a síntese de compostos graxos, tais como amidas graxas,²³ isoniazidas graxas²⁴, acetoacetatos graxos e diidropirimidinas graxas.²⁵

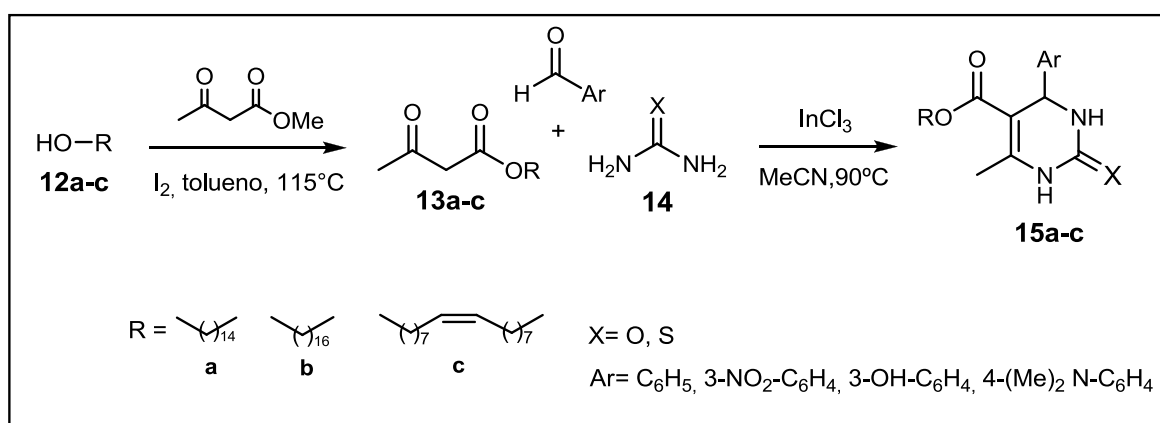
²¹ D'Oca, M. G. M.; Lopes, C. R.; D'Oca, C. R. M.; Duarte, R. C.; Kurz, M. H. S.; Primel, E. G.; Clementin, R. M.; Villarreyes, J. A. M. *Quím. Nov.* **2010**, 36, 1335.

²³ D'Oca, C. R.M.; Coelho, T.; Marinho, T.G.; Hack, C.R.L.; Duarte, R.C.; Silva, P.A.; D'Oca, M.G.M. *Bioorg. Med. Chem.Lett.* **2010**, 20, 5255

²⁴ Rodrigues, M.O.; Cantos, J.B.; D'Oca, C.R.M.; Soares, K.L.; Coelho, T.S.; Russowsky, D.; Silva, P.S.; D'Oca, M.G.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 6910.

²⁵ Marinho, T. G. Dissertação de mestrado **2013**. Universidade Federal do Rio Grande.

Com a finalidade de aumentar a lipofilicidade das diidropirimidinonas, realizou-se a síntese das 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas e tionas derivadas de acetoacetatos graxos com cadeias saturadas e insaturadas. A síntese para a reação multicomponente de Biginelli foi realizada utilizando acetoacetatos graxos **13a-c**, ureia ou tioureia e aldeídos aromáticos, bem como o cloreto de índio (InCl_3) como catalisador. Esta reação levou aos produtos com as respectivas cadeias graxas inserida na estrutura molecular das diidropirimidinas em bons rendimentos (50-94%), de acordo com Esquema 10.



Esquema 10. Síntese das 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas e tionas **15a-c**

As diidropirimidinas graxas **15a-c** foram investigadas quanto a citotoxicidade frente a linhagens de glioma C6 de ratos e após o embasamento desses resultados os compostos que promoveram a maior diminuição da viabilidade celular foram testados frente a linhagem celular de glioma humano U138. As DHPMs graxas derivadas do benzaldeído e 3-hidroxibenzaldeído por sua analogia estrutural com o monastrol foram testadas e de acordo com os resultados desses testes, se deduz que o aumento da lipofilicidade do monastrol pela inserção da cadeia graxa provocou uma melhora na atividade citotóxica, logo o composto graxo apresentou uma maior diminuição da viabilidade celular quando comparado com o composto não graxo.²⁶

²⁶ Canto, R.F.S.; Bernardi, A.; Battastini, A.M.O.; Russowsky, D.; Eifler-lima, V.L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1379.

Considerando os resultados obtidos utilizando o protocolo de Biginelli,⁴ e a obtenção de diidropirimidinas graxas e sua analogia estrutural em relação as dihidropiridinas e Polihidroquinolinas, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado a investigação da síntese de compostos de Hantzsch, ainda inéditos, e a influência da inserção de cadeias graxas nestes compostos visando obter DHPs e PHQs substituídas com cadeias graxas, com o intuito de modificar a polaridade e o aumento da lipofilicidade , avaliando a inserção dessas cadeias sobre as características físico-químicas e a atividade biológica dessas substâncias.

2. Revisão Bibliográfica

Neste capítulo será abordada uma breve revisão referente às metodologias e diferentes condições reacionais sobre o protocolo de Hantzsch visando demonstrar as mais recentes e relevantes inovações metodológicas.

2.1 Modificações no Protocolo das Reações Multicomponentes de Hantzsch

A reação multicomponente de Hantzsch é a segunda mais antiga da história das RMCs e muito importante na atualidade, pois através dela é possível ter uma diversidade de 1,4-DHPs. Por estes compostos terem semelhança com o NAD²⁷ (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo, composto orgânico encontrado nas células de todos os seres vivos) existem muitos trabalhos que relatam a atividade biológica e sua ação como vasodilatadores, antibacterianos, anticâncer, antituberculose assim, como a sua eficiência como bloqueadores dos canais de cálcio. Dentro deste contexto, as 1,4-DHPs emergiram como uma importante classe de fármaco para o tratamento de doenças cardiovasculares, incluindo o tratamento de hipertensão.^{28,29,30,10}

Essas pesquisas tem despertado grande interesse na busca de novas DHPs biologicamente ativas e também novas metodologias para RMCs.

A busca da diversificação de metodologia de Hantzsch vem sendo relatadas a mais de 100 anos e as variações nas condições reacionais, como por exemplo, o uso de outros solventes, catalisadores e precursores. O uso de Ácido de Lewis tem sido alcançado com sucesso para a obtenção de 1,4-DHPs, levando a excelentes rendimentos.^{31,32}

²⁷ Adibi, H.; Hajipour, A.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1008.

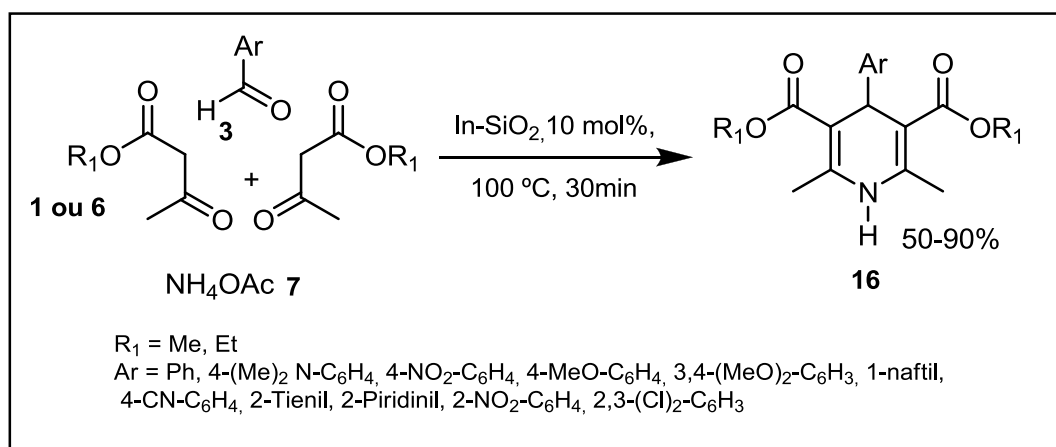
²⁸ Tsuruo, T.; Lida, H.; Nojiri, M. *Cancer Res.* **1983**, 2905.

²⁹ Desai, B.; Sureja, D.; Naliapara, Y.; Shah, A.; Saxena, A. K. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1993.

³⁰ Sirisha, K.; Achaiah, G.; Reddy, V.M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, 343, 342.

³¹ Kikuchi, S.; Fukuzawa, S.; Murayana, H.; Iwai, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 114.

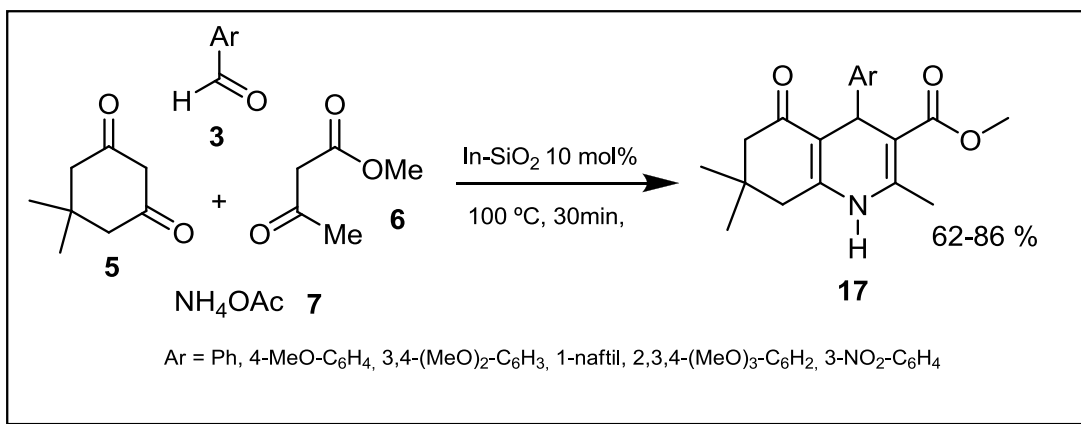
Russowsky e colaboradores³² descrevem o uso de In-SiO₂ como catalisador heterogêneo, na ausência de solvente, obtendo produtos com rendimentos entre 50-90 % (**Esquema 11**). Uma variedade de aldeídos aromáticos mono e dissustituídos **3** foi utilizado na condensação com acetoacetato de etila (**1**) ou metila(**6**) e acetato de amônio (**7**).



Esquema 11. Síntese da 1,4- DHP 16

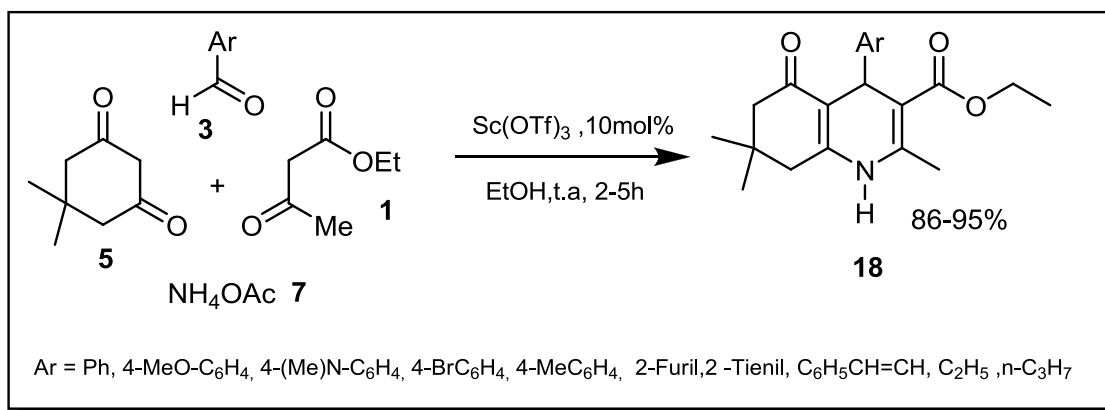
Neste mesmo trabalho a síntese de derivados de Hantzsch como as PHQs envolvendo a reação tetracomponente onde, por exemplo, a Dimedona **5**, é introduzida formando um produto bicíclico, e as condições utilizadas para a síntese das PHQs são as mesmas para as DHPs. Os rendimentos são semelhantes aos dos produtos das DHPs ficando entre 62-86 % (**Esquema 12**).

³² Affeldt, R.F.; Benvenuti, E.V.; Russowsky, D. *New J. ChemNew.* **2012**, 36, 1502.



Esquema 12. Síntese da Polihidroquinolina **17**

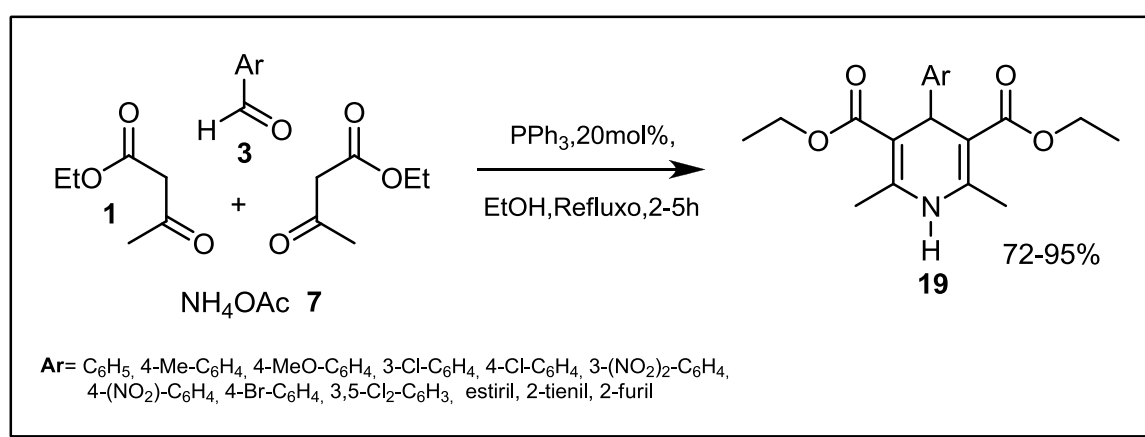
Outro estudo relatado por Donelson³³ e colaboradores onde foi utilizado como catalisador o triflato de escândio descrevem a síntese de PHQs em uma reação tetracomponente empregando diferentes aldeídos (aromáticos, alifáticos, heterocíclicos e insaturados), acetoacetato de etila (**1**), dimedona (**5**), acetato de amônio (**7**) sob temperatura ambiente e etanol como solvente. Neste caso, os produtos foram obtidos com rendimentos de 86-95% de acordo com esquema 13.



Esquema 13. Síntese da Polihidroquinolina **18**

³³ Donelson, J.L.; Gibbs, R.A.; De, S.K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 256, 309.

Debache e colaboradores³⁴ relataram a síntese de DHPs usando trifenilfosfina (PPh₃) como catalisador da reação. A eficiência da reação foi testada através de uma ciclocondensação de acetoacetato de metila, acetato de amônia e diferentes aldeídos em solventes próticos e apróticos. O melhor solvente neste protocolo foi o etanol na presença de 20% de PPh₃, formando os compostos de Hantzsch com rendimentos de 72 a 95%. Foram também testados outras proporções de catalisador e segundo os autores não houve melhora no rendimento quando a reação foi submetida a quantidades superiores ou inferiores à 20% de catalisador, conforme mostrado no Esquema 14.



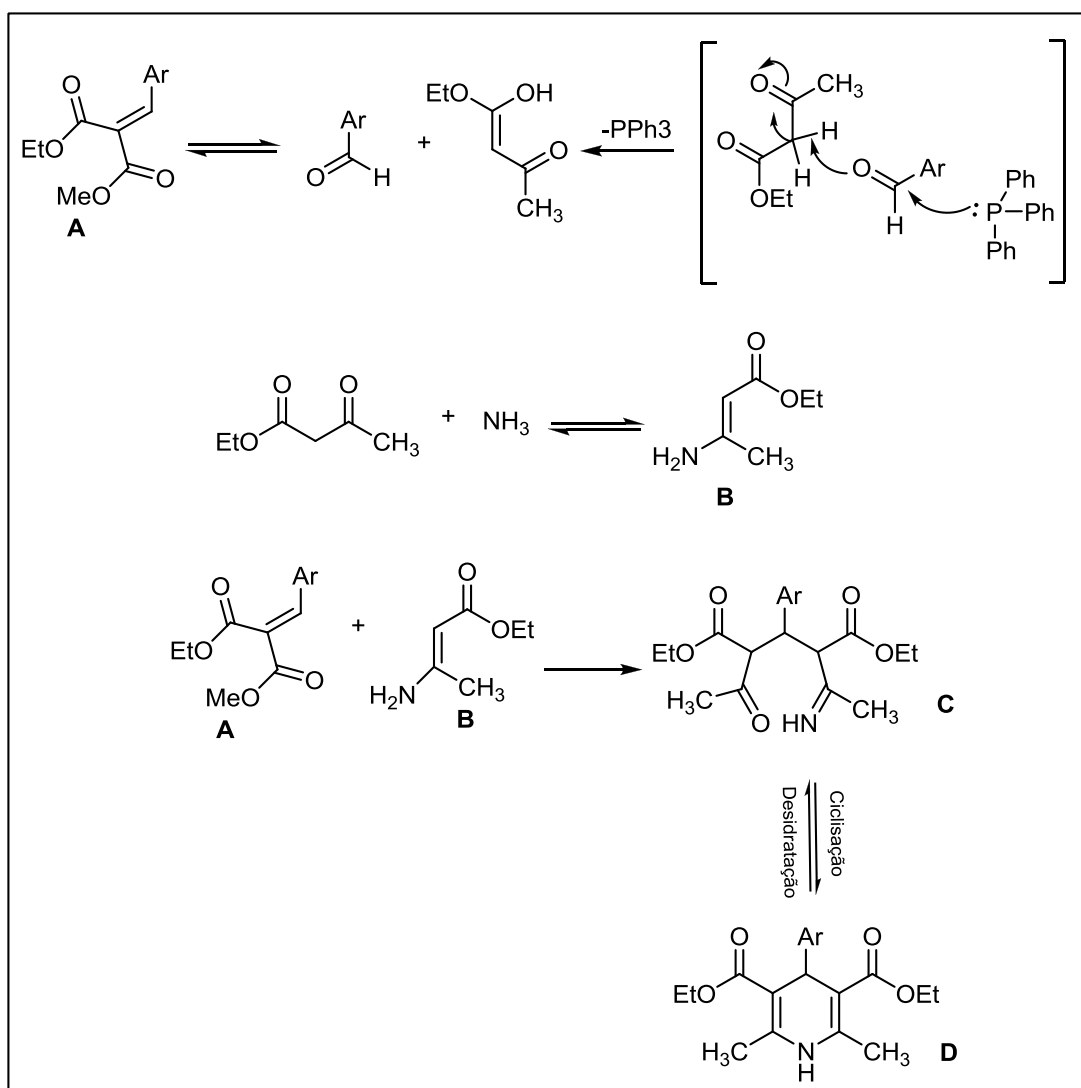
Esquema 14. Síntese da 1,4-DHP **19**

Para obtenção das Dihidropiridinas catalisadas por trifenilfosfina foi proposto o seguinte mecanismo condensado (**Esquema 15**).

O primeiro passo para formação do composto é a catálise nucleofílica da trifenilfosfina, tendo a formação de um produto de Knoevenagel **A** produzido pela reação entre o acetoacetato de etila e aldeído aromático. Um segundo intermediário é a formação de um produto enamino-éster **B**, produzido pelo segundo equivalente do acetoacetato de etila com a amônia, a condensação de

³⁴ Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, A.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5248.

A e **B** forma o intermediário **C** que posteriormente ocorre uma ciclização seguida de uma desidratação chegando no Produto **D**(1,4-DHP).

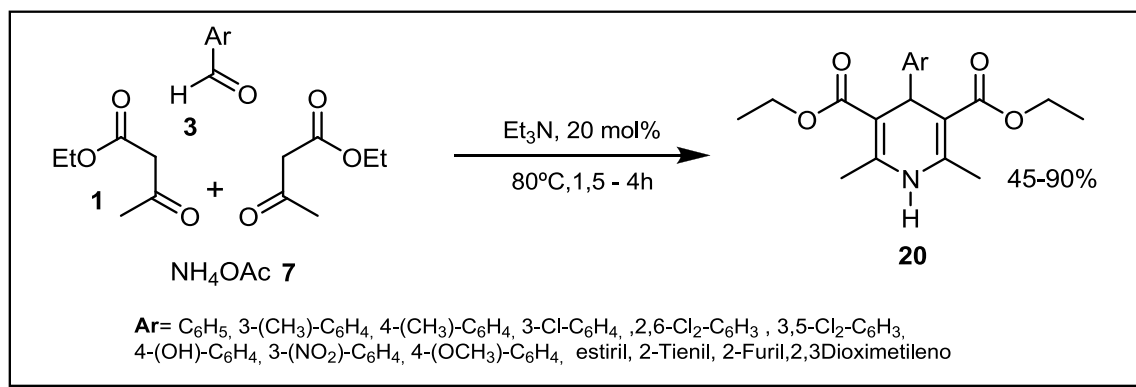


Esquema 15. Mecanismo proposto para 1,4- Dihidropiridinas

Wassima e colaboradores³⁵ relataram o uso de trietilamina como outro eficiente catalisador para a síntese de 1,4-dihidropiridinas. A ciclocondensação envolvendo os substratos acetoactato de etila, acetato de amônio e uma variedade de aldeídos (aromáticos, heteroaromáticos, alifáticos, insaturados). Neste caso, foi investigada a reatividade dos aldeídos, o uso do solvente, a

³⁵ Wassima, G; W.;Boulcina; Debache, A. *Chin.J.Chem.* **2012**, 30, 733.

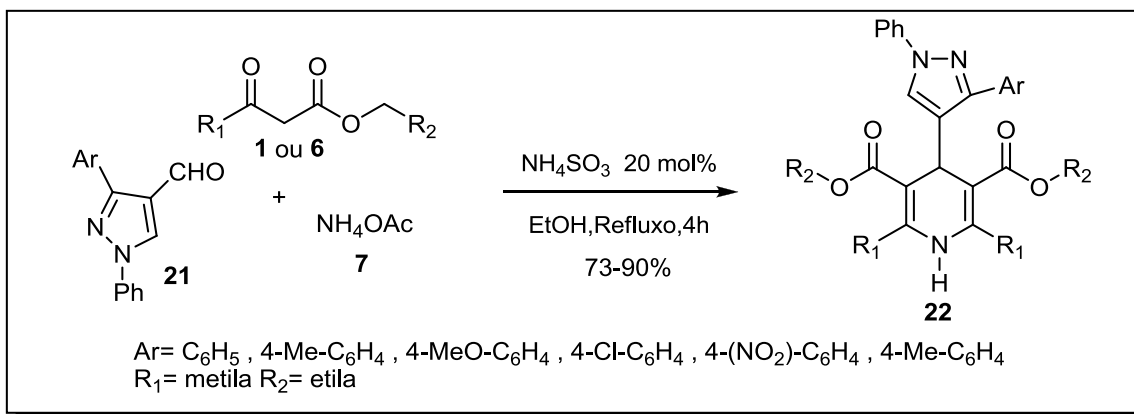
variação de temperatura e o tempo reacional e foram testadas quantidades de 5 a 50 mol% de catalisador. Como resultado deste trabalho foi constatado que a quantidade de 20 % em mol de Et₃N gerou os melhores rendimentos para os produtos desejados. Também foi investigado o uso de solventes próticos e apróticos e no caso de solventes apróticos quase não houve a formação de produto, em solvente prótico como o etanol foram obtidos baixos rendimentos comparado com a condição livre de solvente, onde foram obtidos rendimentos de 45 a 90% (**Esquema 16**).



Esquema 16. Síntese da 1,4- DHP **20**

Li e colaboradores³⁶ descreveram a atividade catalítica de ácido sulfâmico (H₂NSO₃H, AS) utilizando diferentes aldeídos pirazólinicos, acetoacetato de etila, acetato de amônio e 20 mol % de ácido sulfâmico. Empregando o etanol como solvente, a reação apresentou excelentes rendimentos que ficaram em torno de 73 a 90%. Estudos com diferentes solventes foram de grande relevância, e mostraram que o uso do etanol frente aos solventes apróticos acetonitrila e THF apresentou melhor resultado, o qual contribuiu para um bom funcionamento do catalisador aumentando a solubilidade do mesmo (**Esquema 17**).

³⁶ Li, J.; Li, H.; Qiu, J.; Zhang, G. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 511.



Esquema 17. Síntese de polihidroquinolinas com aldeídos pirazólicos **22**

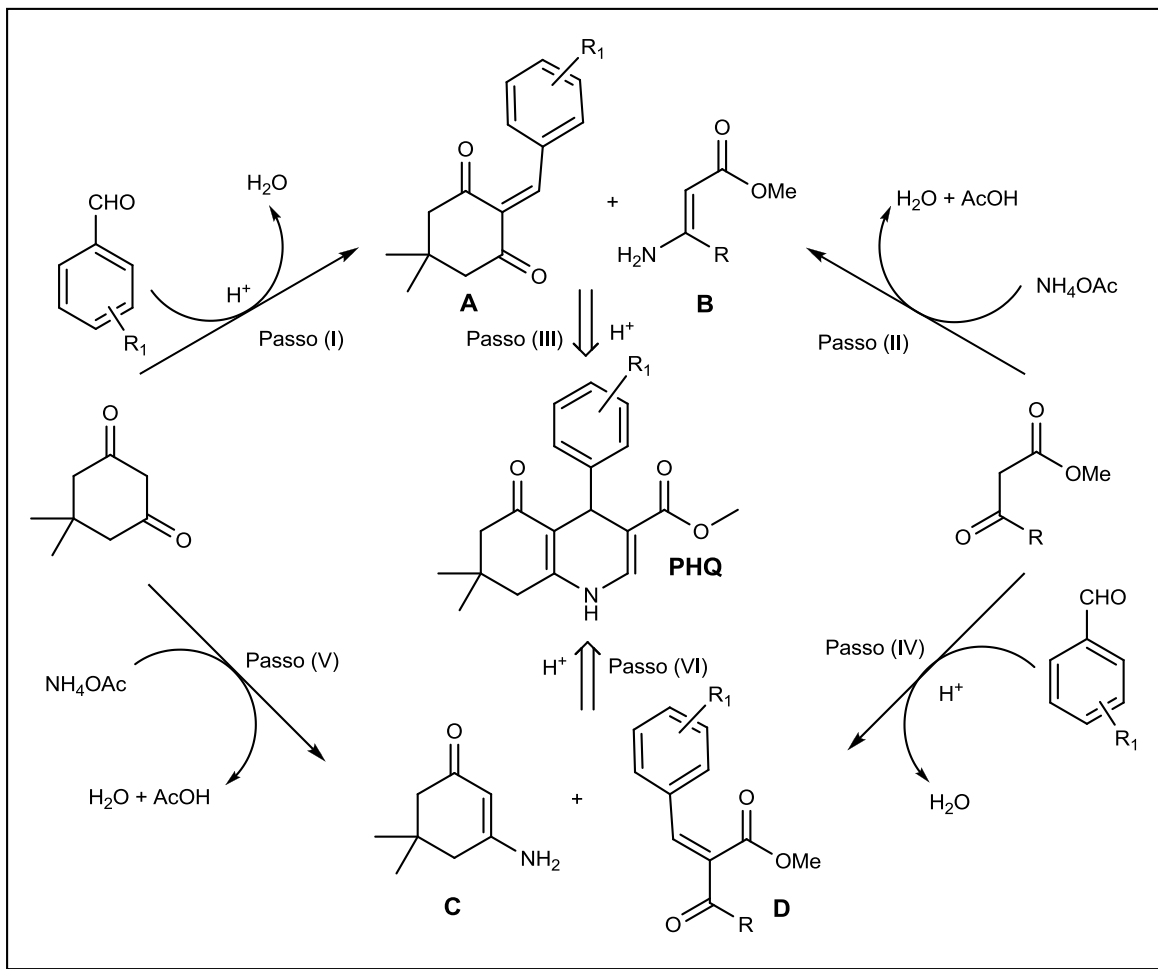
A proposta mecanística segundo algumas referências estudadas para a formação de Dihidropiridinas e Polihidroquinolinas, são representadas de forma genérica, apresentando apenas os principais passos da formação do composto.^{37,38,39} Em um trabalho de Maleki e colaboradores⁴⁰ no qual, propuseram o mecanismo de reação para a formação de produtos derivados de polihidroquinolinas, a síntese foi realizada com um catalizador polimérico [poly(AMPS-co-AA)] sob condições livres de solvente. No Esquema 18 é possível observar os passos que estão representados por I-III e IV-VI. O catalisador atua diretamente nos passos I e IV, no acoplamento do tipo Knoevenagel dos aldeídos com os intermediários metilênicos ativos, e nas etapas III e VI, onde ocorre a catalise para a adição de Michael dos intermediários **A**, **B**, **C**, e **D** para a formação de derivados de polihidroquinolinas.

³⁷ Katrizky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I., *Tetrahedron. Lett.* **1987**, 43, 5171.

³⁸ Bredenkap, M. W.; Holzapfel, C. W.; Synman, R. M.; Van Zyl, J., *Synth Commun.* **1992**, 22, 3029.

³⁹ Samai, S.; Nandi, G.; Kumar, R.; Singh, M. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, 50, 7096.

⁴⁰ (a) Maleki, B.; Tayebbe, R.; Sepehr, Z.; Keranian, M. *Acta. Chim. Slov.*, **2012**, 59, 814.



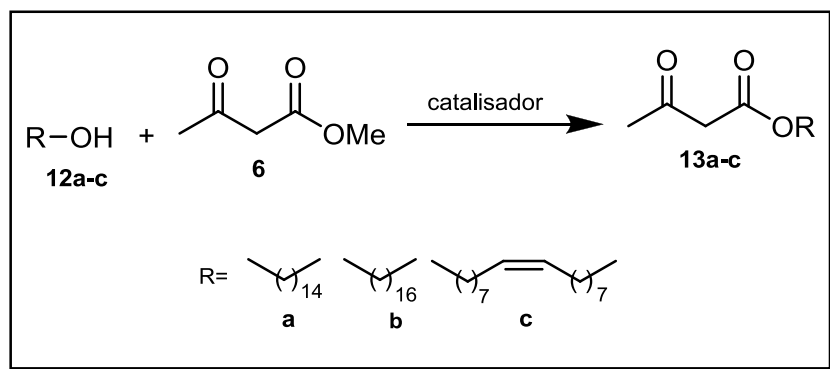
Esquema 18. Mecanismo proposto para síntese de polihidroquinolinas.

3. OBJETIVOS

Sintetizar novas 1,4-dihidropiridinas e polihidroquinolinas utilizando a variação da metodologia de Hantzsch a partir de acetoacetatos graxos com cadeias graxas saturadas e insaturadas.

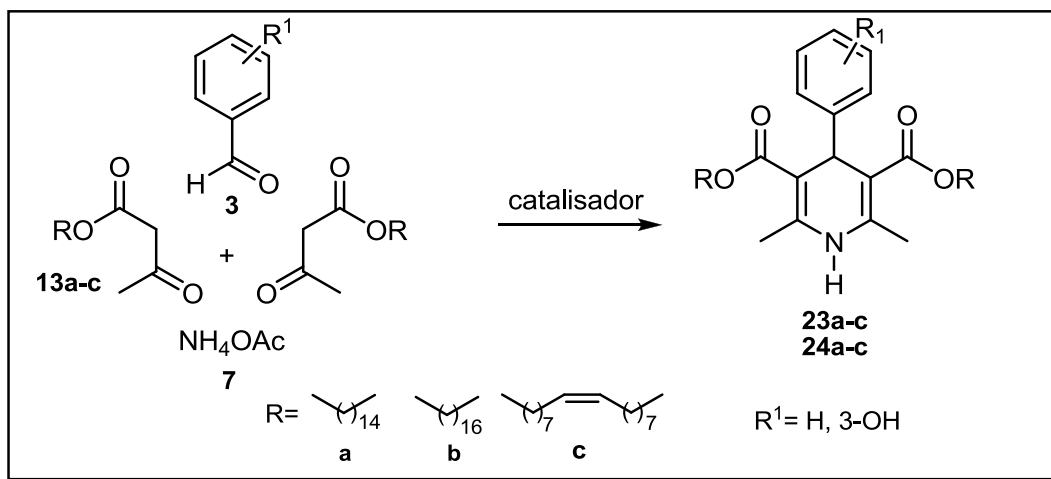
3.2 Objetivos Específicos

- ✓ Realizar a síntese dos acetoacetatos graxos **13a-c** a partir de reação de transesterificação de alcoóis graxos **12a-c**;



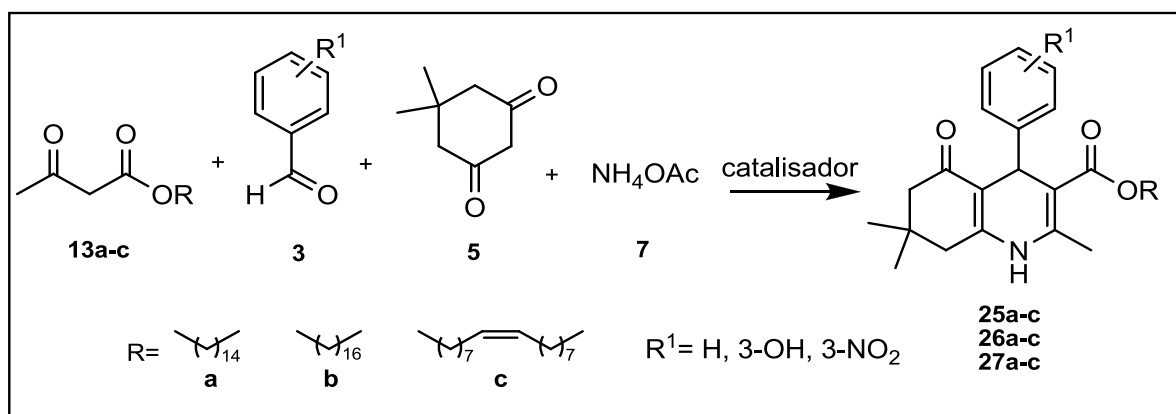
Esquema 19. Síntese de acetoacetatos graxos **13a-c**.

- ✓ Investigar a síntese das novas 1,4-dihidropiridinas graxas **23a-c** e **24a-c** a partir da reação multicomponente de Hantzsch, utilizando acetoacetatos graxos **13a-c**, acetato de amônio aldeídos aromáticos;



Esquema 20. Síntese de 1,4-dihidropiridinas graxas **23-24a-c**.

- ✓ Investigar a síntese das polihidroquinolinas graxas **25-27a-c** a partir da reação multicomponente de Hantzsch, utilizando acetoacetatos graxos **13a-c**, acetato de amônio **7**, dimedona **5** e aldeídos aromáticos **3**;



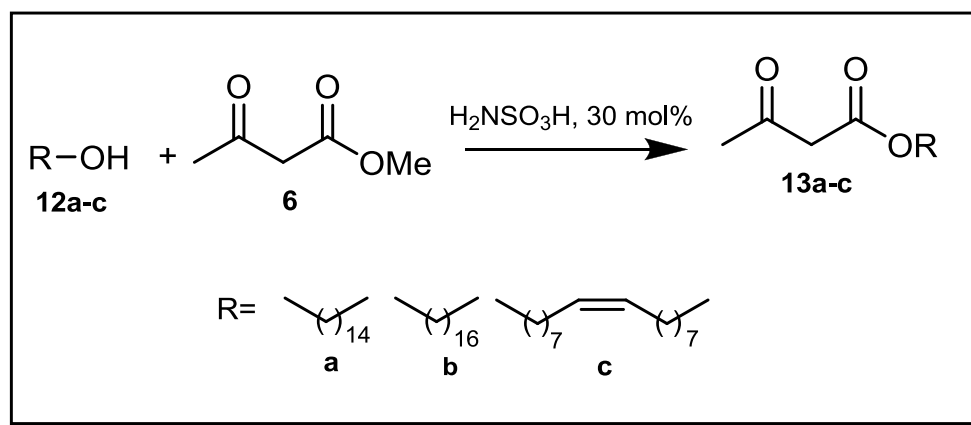
Esquema 21. Síntese de polihidroquinolinas graxas **25-27a-c**.

- ✓ Realizar a síntese das DHPs e PHQs testando catalisadores ácidos, básicos e nucleofílico.
- ✓ Realizar a caracterização e elucidação estrutural dos compostos sintetizados através de ponto de fusão, ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono (RMN ^{13}C).

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Obtenção dos acetoacetatos graxos 13a-c

Os acetoacetatos graxos **13a-c** foram obtidos a partir da reação de transesterificação do acetoacetato de metila **6** na presença de álcoois graxos **12a-c**, obtidos comercialmente. A obtenção dos acetoacetatos **13a-c** foi realizado na presença de ácido sulfâmico²⁵ 30 %mol, 1 mmol de álcool graxo, 4 mmol de acetoacetato de metila em uma reação sem solvente em um tempo reacional de 8 horas e temperatura de 80°C (**Esquema 22**). Os rendimentos obtidos para os acetoacetatos palmítico C16:0 (**13a**), esteárico C18:0 (**13b**) e oleico C18:1 (**13c**) estão na Tabela 1.



Esquema 22. Síntese de acetoacetatos graxos **13a-c**.

Como observado, o ácido sulfâmico se mostrou eficiente frente a reação de transesterificação que se tornou uma metodologia mais satisfatória quando comparada com a metodologia que utiliza iodo como catalisador e tolueno como solvente da reação.⁴¹

⁴¹ Chavan, S. P.; Kale, R. R.; Shivasankar, K.; Chandake, S. I.; Benjamin, S. B. *Synthesis* **2003**, 17, 2695.

Tabela 1. Rendimentos dos acetoacetatos graxos **13a-c** usando H₂NSO₃H(30 mol%) como catalisador.

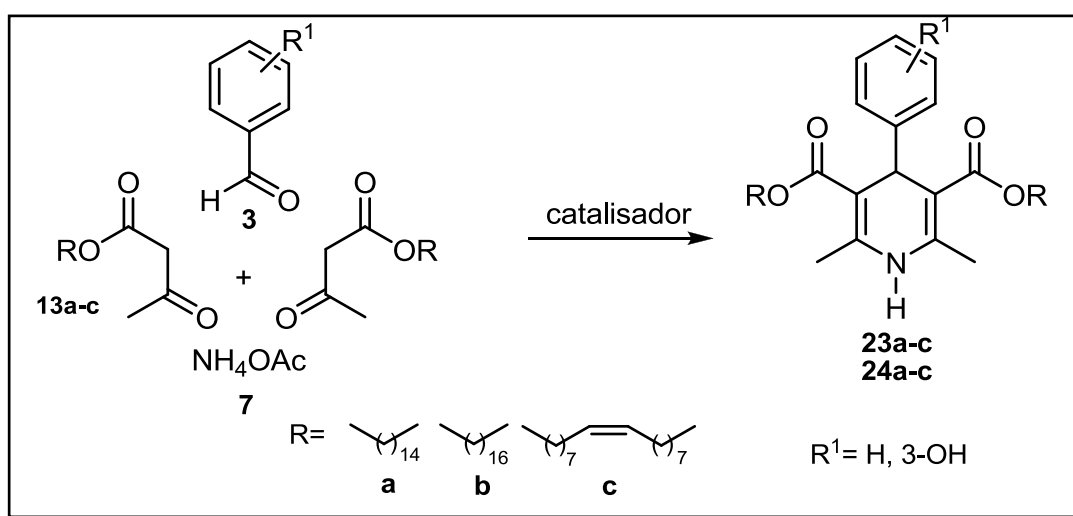
Entrada	Álcool graxo	Acetoacetato graxo	Rend. (%) ^a
1	12a	13a	93
2	12b	13b	90
3	12c	13c	78

^aPurificação por coluna cromatográfica em Hexano:Acetato de etila (8:2)

4.2. Estudo para síntese das Dihidropiridinas 23-24a-c e Polihidroquinolinas 25-27a-c

O estudo da reação de Hantzsch começou a partir da síntese das 1,4-dihidropiridinas com a inserção de cadeias graxas utilizando a RMC na presença dos acetoacetatos graxos **13a-c**. Inicialmente para escolha do melhor catalisador as reações foram realizadas na presença do precursor **13b** derivado do ácido esteárico e com benzaldeído. A reação foi mantida por um período de 24h, temperatura de 80°C e acompanhada por CCD. Os resultados obtidos utilizando 2 mmols do precursor **13b**, 1,5 mmol de acetato de amônia (**7**), 1 mmol de benzaldeído na presença de diferentes catalisadores, estão apresentados na Tabela 2. Observa-se que catalisadores como trietilamina (Et₃N) e trifenilfosfina (PPh₃) apresentaram rendimentos inferiores quando comparados com catalisadores ácidos embora os rendimentos para o uso de ambos catalisadores terem sido relativamente baixos, 21 e 42% para catalisadores básicos e nucleofílicos e de 41 a 48 % com os catalisadores ácidos.

Alguns aspectos foram observados quanto ao solvente, a atividade do catalisador, as cadeias graxas saturadas e insaturadas e o tempo de reação. O solvente adotado para as reações foi a acetonitrila, embora na literatura, o etanol apresente uma maior eficiência comparado a outros solventes. Neste caso não foram utilizados álcoois como solvente no meio reacional para evitar a reação de transesterificação dos acetoacetatos graxos **13a-c** e obtenção das DHPs não graxas. Cabe salientar que, de acordo com a literatura, o ácido sulfâmico pode catalisar a reação de transesterificação.²⁵



Esquema 23. Síntese da DHP graxas **23-24a-c**.

Tabela 2. Estudo do catalisador para a síntese da DHP Graxas a partir do acetoacetato graxo **13b** para a obtenção do produto **23b**.

Entrada	Catalisador		Rendimento (%)
	Tipo	nº de mols	
1	Et ₃ N	20%	21
2	Et ₃ N	30%	28
3	PPh ₃	20%	38
4	PPh ₃	30%	42
5	H ₂ NSO ₃ H	20%	41

6	H ₂ NSO ₃ H	30%	43
7	InCl ₃	20%	40
8	InCl ₃	30%	48

Os compostos desejados foram obtidos com maior rendimento com o uso do catalisador ácido de Lewis, InCl₃ 30 mol%, algumas características relevantes dos sais de índio, como a alta quimiosseletividade, excelente solubilidade em solventes orgânicos, facilidade de manuseio, boa reatividade e ainda apresentar baixo impacto ambiental tornam-se benéficas para o uso na RMC de Hantzsch por estar de encontro com os conceitos da química verde.^{42,43}

Para os compostos com cadeia saturada derivados dos acetoacetatos palmínicos e esteáricos, quando comparado ao de cadeia insaturada pode-se observar de acordo com a Tabela 3, um decréscimo nos rendimentos dos produtos derivados da cadeia oleica. Os experimentos mostram também que quando comparamos os derivados do benzaldeído com o 3-hidroxibenzaldeído, no composto que contém o grupo doador de elétrons os rendimentos são mais baixos.

O tempo reacional foi de 24h, após esse período não foi observado aumento no rendimento. Os rendimentos e propriedades físicas para a síntese de 1,4-dihidropiridinas graxas estão listados na Tabela 3.

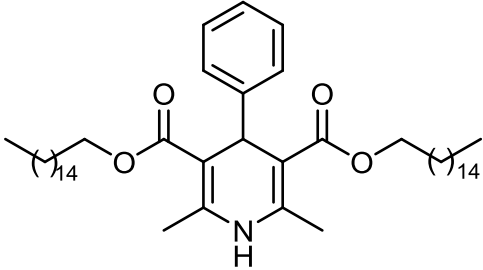
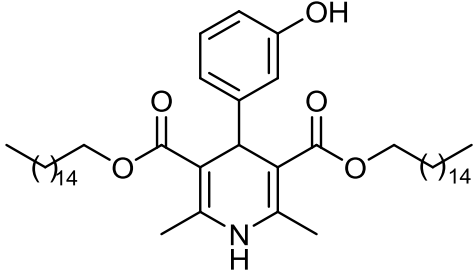
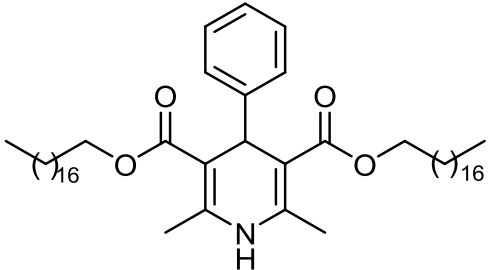
De acordo com a Tabela 3 os rendimentos observados para o estudo da reação de Hantzsch e síntese das 1,4-dihidropiridinas na presença dos acetoacetatos graxos **13a-c** foram baixos, ficando entre 22-48%. Após vários testes na tentativa de elevar os rendimentos para essa reação ficou concluído que os resultados obtidos foram atribuídos a baixa reatividade dos acetoacetatos **13a-c** contendo a cadeia graxa. Esta hipótese foi confirmada realizando a

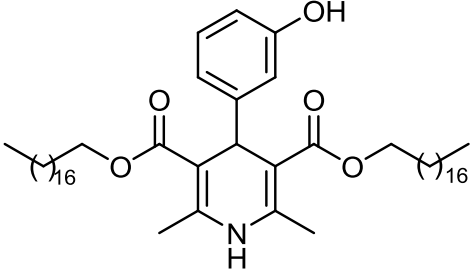
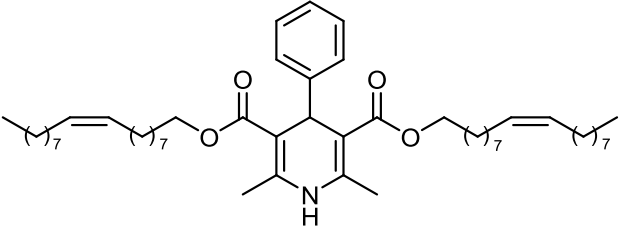
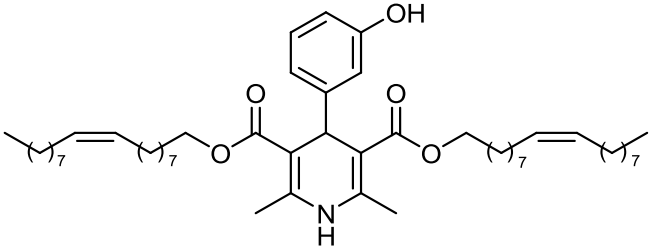
⁴² Costa, J. S.; Lopes, J. P. B.; Russowsky, D.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. A.; Ceschi, M. A.; Konrath, E.; Batassini, C.; Lunardi, P. S.; Gonçalves, C. A. S. *Eur. J. Med. Chem.* 62, **2013**, 556.

⁴³ S. Das Sharma, P. Hazarika, D. Konwar, *Tetrahedron Lett.* 49, **2008**, 2216

reação nas mesmas condições experimentais na presença de acetoacetato de metila onde o rendimento foi 76%.

Tabela 3. Dados físicos das DHP Graxas usando InCl_3 como catalisador.

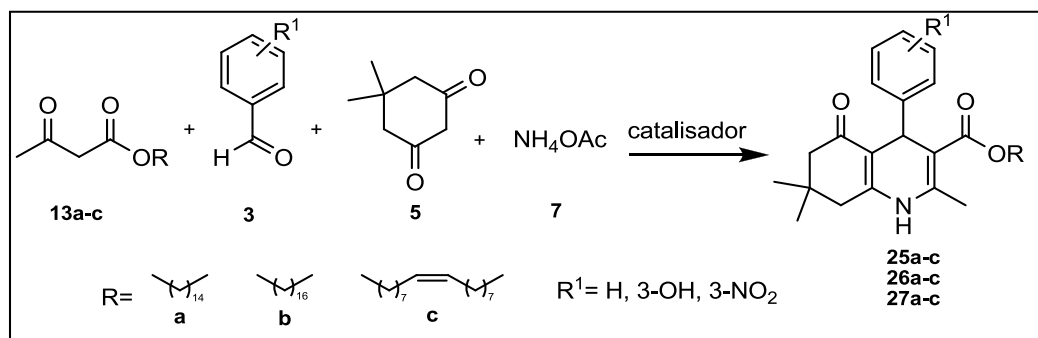
Entrada	Composto	Rend. (%) [*]	P.F. (°C)
1	 <p style="text-align: right;">23a</p>	46	65-68
2	 <p style="text-align: right;">24a</p>	35	103-106
3	 <p style="text-align: right;">23b</p>	48	74-77

4	 <p style="text-align: right;">24b</p>	33	116-121
5	 <p style="text-align: right;">23c</p>	25	-
6	 <p style="text-align: right;">24c</p>	22	-

*Compostos purificados por cromatográfica em coluna.

Devido aos baixos rendimentos obtidos para a síntese das 1,4-dihidropiridinas graxas **23a-c** e **24a-c** em função da baixa reatividade dos acetoacetatos graxos **13a-c** foi pensado o uso destes para investigar a síntese de Polihidroquinolinas que também são produtos da RMC de Hantzsch.

A reação para obter as polidroquinolinas é uma reação tetracomponente que ocorre na presença de um acetoacetato e de uma dicetona cíclica, como por exemplo, dimedona ou ciclohexanodiona. Para os testes empregando o acetoacetato **13b** foram utilizados 1 mmol do acetoacetato graxo, 1 mmol de dimedona, 1,5 mmol de acetato de amônia e 1 mmol de aldeído (**Esquema 24**). Os resultados utilizando os mesmos catalisadores utilizados na reação anterior, exceto a Et₃N, estão na Tabela 4.



Esquema 24. Síntese de polihidroquinolinas graxas **25-27a-c**.

Tabela 4. Estudo para a síntese da Polihidroquinolina graxa a partir do acetoacetato graxo **13b** para a obtenção do produto **25b**.

Entradas	Catalisador		Rend. (%) [*]
	Tipo	n° de mols	
1	AS	20%	75
2	AS	30%	72
3	InCl ₃	20%	62
4	InCl ₃	30%	74
5	PPh ₃	20%	60
6	PPh ₃	30%	62

*Purificação por recristalização em acetonitrila.

Na Tabela 4 foram testadas proporções diferentes do catalisador sendo obtidos rendimentos mais baixos com trifenilfosfina quando comparado o uso de ácido sulfâmico e InCl₃. O ácido sulfâmico mostrou ser melhor para essa reação, comparando-se os rendimentos e a quantidade do catalisador.

Os resultados a partir do uso ácido sulfâmico como catalisador levaram a 75% de rendimento na presença de 20 mol% de AS. Entretanto, a diferença com o uso do catalisador ácido sulfâmico e InCl₃ foi pequena para reações utilizando os acetoacetatos graxos **13a-c** na presença de diferentes aldeídos. As reações

foram acompanhadas por CCD tendo um tempo de reação de 12 h até ser observado o consumo total do aldeído. Os resultados são mostrados na Tabela 5 e as características físicas dos compostos são mostradas na Tabela 6.

De acordo com a Tabela 5 os melhores resultados obtidos foram com o catalisador ácido sulfâmico embora o uso do InCl_3 como catalisador também acarretou bons rendimentos. Estes resultados podem ser justificados pela boa reatividade que uma dicetona cíclica apresenta comparado a um acetoacetato graxo.

As cadeias graxas também influenciaram nos rendimentos, e de acordo com a Tabela 5 podemos perceber um decréscimo no rendimento quando utilizado cadeia insaturada, o que também foi observado para os compostos derivados de 1,4-DHPs.

Tabela 5. Rendimentos dos compostos **25-27a-c** utilizando 20% em mol de $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ e InCl_3 .

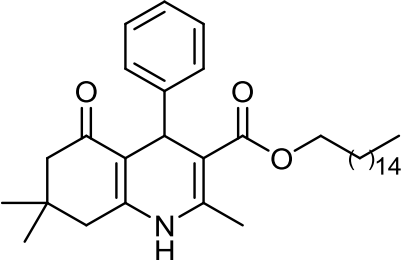
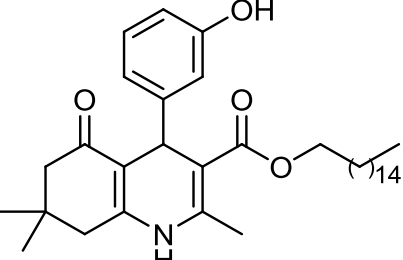
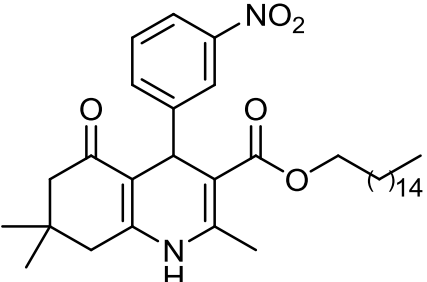
Entrada	Composto	Rendimentos (%)	
		$\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$	InCl_3
1	25a	77% ^a	75% ^a
2	26a	79% ^a	73% ^a
3	27a	81% ^a	72% ^a
4	25b	75% ^a	72% ^a
5	26b	79% ^a	71% ^a
6	27b	81% ^a	75% ^a

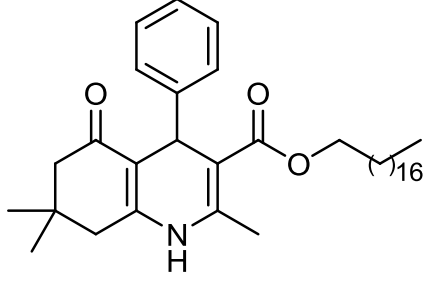
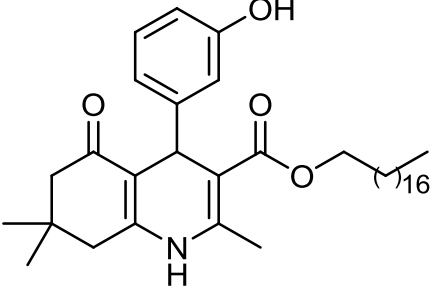
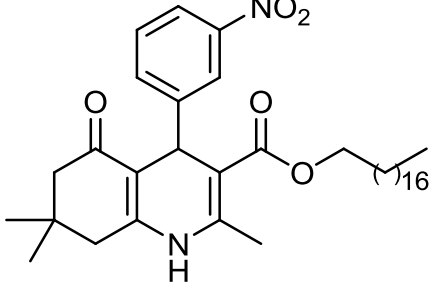
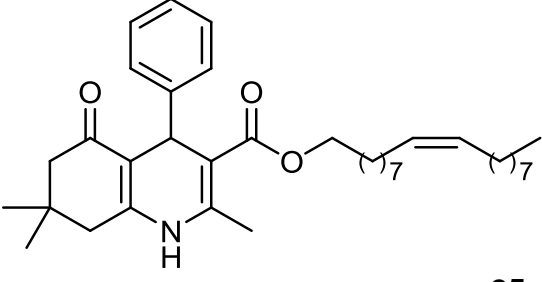
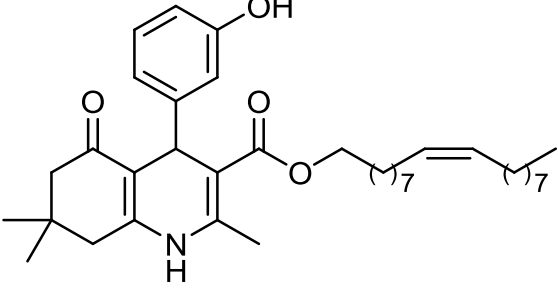
7	25c	68% ^b	62% ^b
8	26c	80% ^b	65% ^b
9	27c	78% ^b	68% ^b

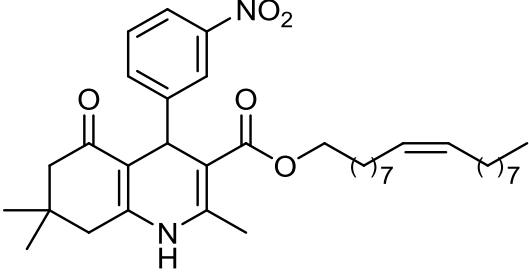
^aRendimentos obtidos após cristalização.

^bRendimentos obtidos após cromatográfica em coluna.

Tabela 6. Dados físicos dos compostos **25-27a-c**.

Entrada	Composto	P.F. (°C)
1	 25a	127-130
2	 26a	128-130
3	 27a	95-98

4	 <p style="text-align: right;">25b</p>	133-136
5	 <p style="text-align: right;">26b</p>	135-138
6	 <p style="text-align: right;">27b</p>	100-103
7	 <p style="text-align: right;">25c</p>	Óleo
8	 <p style="text-align: right;">26c</p>	Óleo

9	 <p style="text-align: right;">27c</p>	Óleo
---	---	------

Considerando que o AS (**Figura 3**), caracteriza-se por ser um composto químico eletricamente neutro, mas que possui cargas opostas em diferentes átomos, nessa reação ele comporta-se como um ácido de Brønsted por ter caráter anfótero. Sendo um catalisador verde eficiente em síntese orgânica, estável, não volátil e de baixo custo⁴⁴ nós sugerimos este como sendo o catalisador mais interessante para síntese das polihidroquinolinas graxas, pois possui um custo benefício muito menor comparado ao InCl_3 que também é um bom catalisador o qual não apresenta toxicidade. Sabe-se que uso de catalisadores orgânicos não tóxicos utilizados para síntese de polihidroquinolinas apresentam produtos sem toxicidade,¹⁸ sendo assim supõem-se que o uso de ácido sulfâmico desde a síntese do acetoacetato graxo até a síntese das PHQs torna-se uma grande vantagem, uma vez que a toxicidade desses compostos é nula.¹⁸

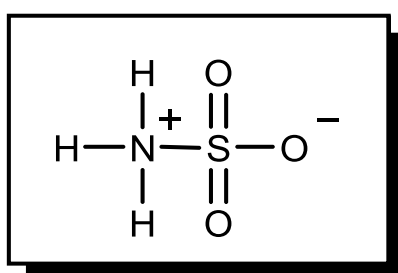


Figura 3. Estrutura de Lewis do ácido sulfâmico (AS).

⁴⁴ D'Oca, M.G.M.; Soares, R.M.; Moura, R.R.; Granjão, V.F. Fuel. **2012**, 97, 884.

4.3. Identificação dos compostos

A caracterização dos compostos por RMN de ^1H e ^{13}C foi realizada no Instituto de Química da UFRGS. Como exemplo, a seguir será abordada a caracterização dos compostos **25b** e **25c**. Para confirmar a estrutura dos compostos, foi observado no espectro de RMN ^1H do composto **25b** (**Figura 4**) um tripleto na região de 0,88 ppm ($J= 7,5\text{Hz}$), (referente aos hidrogênios (H27) da metila terminal ($-\text{CH}_3$) da cadeia graxa, dois singletos em 0,91 ppm e 1,05 ppm referentes aos hidrogênios (H29 e H29') das duas metilas diastereotópicas, um multipletto em 1,26 ppm referente aos hidrogênios metilênicos (26H, $-\text{CH}_2-$, H14-26) da cadeia graxa, um multipletto em 1,56 ppm referente a dois hidrogênios (H13) do grupo CH_2 (β -oxigênio). Entre 2,1 ppm e 2,3 ppm foi observado um multipletto referente aos hidrogênios diastereotópicos de dois grupos CH_2 sendo um deles vizinho a carbonila ($\alpha\text{-C=O}$, H6) e o outro é vizinho dupla ligação ($\alpha\text{-C=C}$, H8) da fusão do anel. Em 2,37 ppm foi observado um singleto referente aos três hidrogênios (H28) da metila ligada a dupla ligação, em 4,0 ppm um multipletto referente aos dois hidrogênios (CH_2 , α -oxigênio, C12), em 5,0 ppm um singleto referente ao hidrogênio benzílico (H4), em 6,5 ppm um singleto referente ao hidrogênio (H1) ligado ao nitrogênio do anel piridínico e por fim na região de 7,08 ppm, 7,15 ppm e 7,30 ppm temos um tripleto($J= 15\text{Hz}$), referente a um hidrogênio, um tripleto($J= 15\text{Hz}$) referente a dois hidrogênios e um duplodoubleto($J= 15\text{Hz}$), referente a dois hidrogênios, respectivamente, do anel aromático.

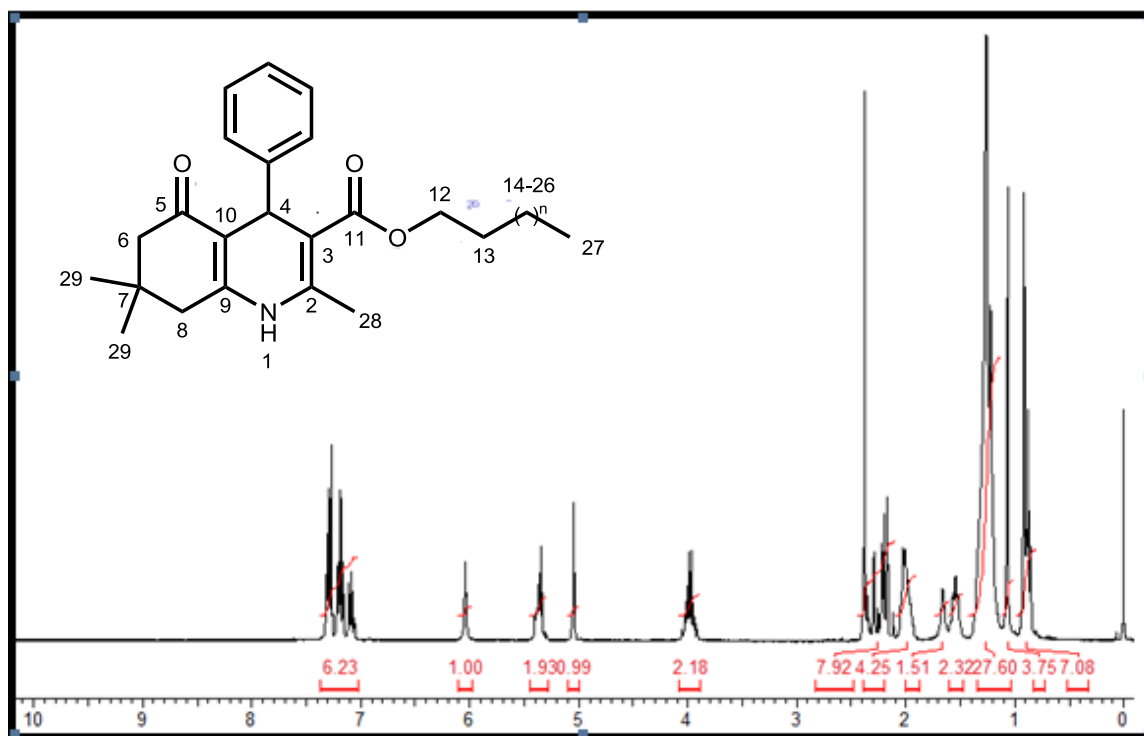


Figura 4. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **25b**.

O espectro de RMN ^{13}C de **25b** apresentou um conjunto de sinais que confirma a estrutura do composto (**Figura 5**). Neste caso, foram observados dois sinais referentes carbonos carbonílicos de cetona (C5) e de éster (C11) em 195,6 ppm e 167,5 ppm, respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos foram observados na região de 149,9 ppm (C0), 125,9 ppm (CH) e 127 ppm (CH). Na região de 143,6 ppm e 146,9 ppm foram observados os carbonos quaternários (C2 e C9) α -nitrogênio e na região de 112 ppm e 105,8 ppm foram observados os carbonos quaternários (C10 e C3) β -nitrogênio do anel dihidropiridínico.

Foram observados também um sinal referente ao carbono α -oxigênio em 64,04 ppm (C12) e um sinal referente ao carbono α -carbonila em 50,7 ppm (C6).

Na região de 40,88 ppm foi observado o sinal do carbono benzílico C4 e em 36,5 ppm o carbono C8 vizinho dupla ligação (α -C=C) da fusão do anel. Em 32,62 ppm foram observados os sinais referentes ao carbono quaternário C7 e em 31,8 ppm referente ao carbono β -oxigênio (C13). Entre em 22,65 e 29,67

ppm foram observados os sinais referentes aos carbonos metilênicos da cadeia graxa (C14-C26) e as metilas diastereotópicas (C29). Finalmente, em 19,3 ppm foi observado um sinal referente ao carbono metílico (C28) ligado a dupla ligação e em 14,09 ppm o sinal referente ao carbono metílico da terminal da cadeia graxa (C27).

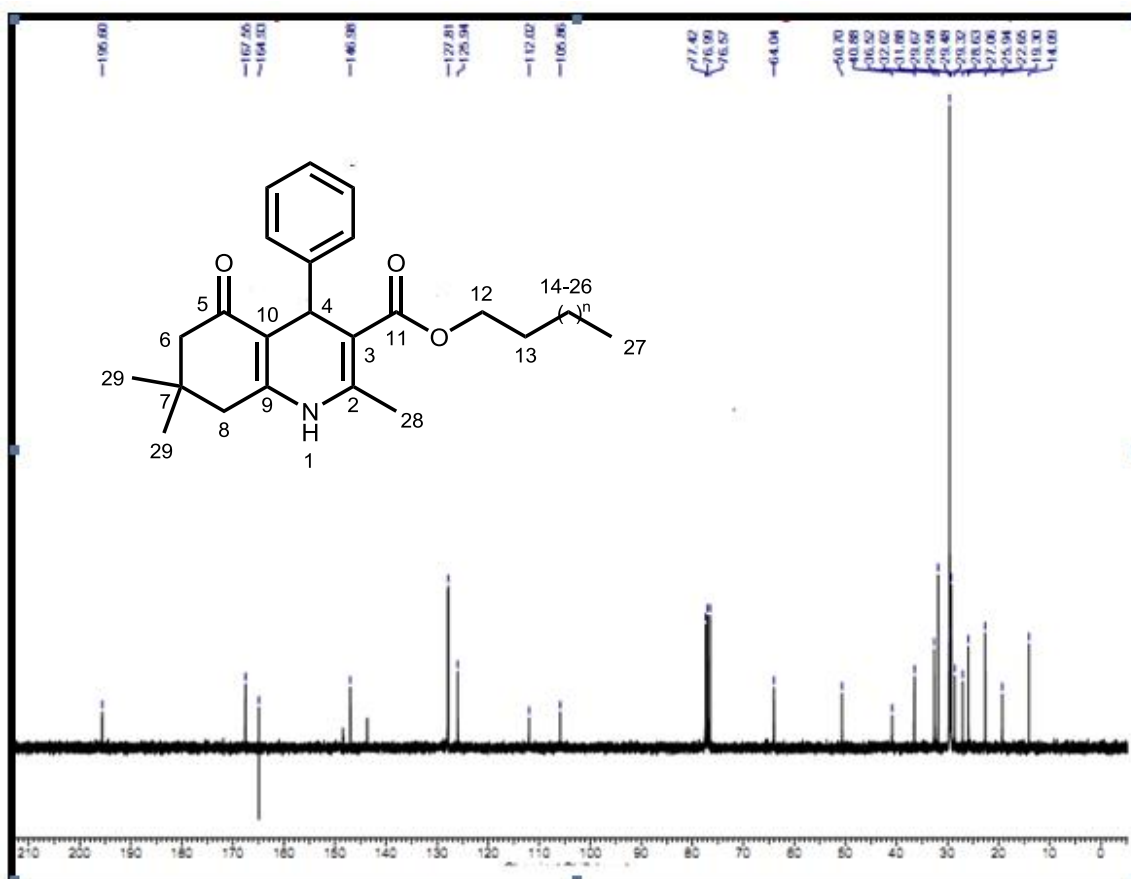


Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto **25b**.

Como exemplo ilustrativo para os derivados de cadeia insaturada, foi apresentado o espectro de RMN ^1H do composto **25c** derivado do ácido oleico (**Figura 6**). Foi observado um tripleto na região de 0,88 ppm ($J=7,5\text{Hz}$) referente aos hidrogênios (H29) da metila terminal ($-\text{CH}_3$) da cadeia graxa, dois singletos em 0,92 ppm e 1,07 ppm referentes aos hidrogênios (H31 e H31') das duas metilas diastereotópicas, um multipletto em 1,2 ppm referente aos hidrogênios

metilênicos (11H,-CH₂-, H13-18, H23-28) da cadeia graxa, um multipeto em 1,5 ppm referente a dois hidrogênios (H13) do grupo CH₂ (β -oxigênio). Entre 1,98 ppm e 2,02 ppm foi observado um multipeto referente aos hidrogênios diastereotopicos de dois grupos CH₂ sendo um deles vizinho a carbonila (α -C=O, H6) e o outro é vizinho dupla ligação (α -C=C, H8) da fusão do anel, entre 2,1-2,2 ppm um multipeto referente aos hidrogênios alílicos (CH₂, H19,H22). Em 2,38 ppm foi observado um singeto referente aos três hidrogênios (H30) da metila ligada a dupla ligação, em 3,97 ppm um multipeto referente aos dois hidrogênios (CH₂, α -oxigênio, C12), em 5,0 ppm um singeto referente ao hidrogênio benzílico (H4), em 5,3 ppm um multipeto referente aos hidrogênios vinílicos (CH, H20, H21) em 6,4 ppm um singeto referente ao hidrogênio (H1) ligado ao nitrogênio do anel piridínico e por fim na região de 7,08 ppm, 7,19 ppm e 7,20 ppm temos um tripleto ($J= 15\text{Hz}$) referente a um hidrogênio, um tripleto referente ($J= 15\text{Hz}$), a dois hidrogênios e um duplodubeto ($J= 15\text{Hz}$) referente a dois hidrogênios, respectivamente, do anel aromático.

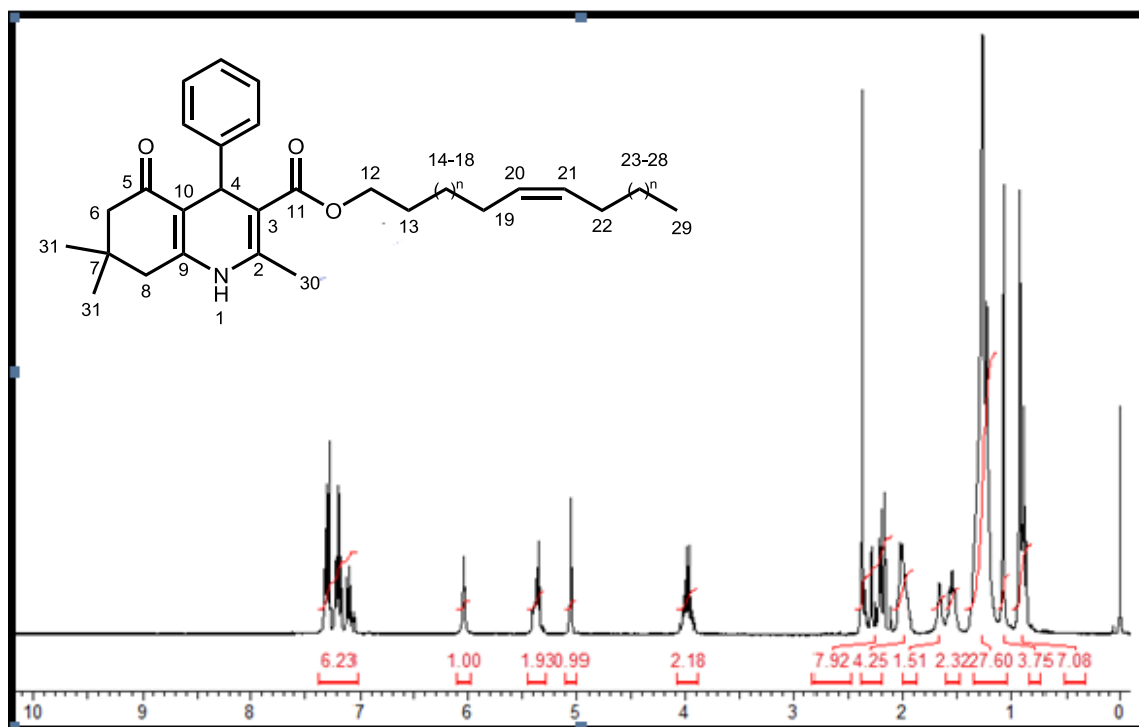


Figura 6. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **25c**.

O espectro de RMN ^{13}C do composto **25c** (Figura 7) apresentou um conjunto de sinais que confirma a estrutura do composto. Foram observados dois sinais referentes carbonos carbonílicos de cetona (C5) e de ester (C11) em 195,6 ppm e 167,5 ppm, respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos apareceram na região de 147,9 ppm (C0), 126,0 ppm (CH) e 127,9 ppm (CH) ainda na região de 129,8 um sinal referente aos carbonos vinílicos (C20, C21). Na região de 143,5 ppm e 146,9 ppm foram observados os carbonos quaternários (C2 e C9) α -nitrogênio e na região de 112,3 ppm e 106,2 ppm foram observados os carbonos quaternários (C10 e C3) β -nitrogênio do anel dihidropiridínico.

Foram observados também um sinal referente ao carbono α -oxigênio em 64,0 ppm (C12) e um sinal referente ao carbono α -carbonila em 50,7 ppm (C6). Na região de 41,1 ppm foi observado o sinal do carbono benzílico C4 e em 36,5 ppm o carbono C8 vizinho dupla ligação (α -C=C) da fusão do anel. Em 32,65 ppm foram observados os sinais referentes ao carbono quaternário C7 e em 31,9 ppm referente ao carbono β -oxigênio (C13). Entre em 22,7 e 29,8 ppm foram observados os sinais referentes aos carbonos metilênicos da cadeia graxa (C14-C18, C23-C28), metilas diastereotópicas (C31) e os carbonos alílicos (C19, C22). Finalmente, em 19,4 ppm foi observado um sinal referente ao carbono metílico (C30) ligado a dupla ligação e em 14,1 ppm o sinal referente ao carbono metílico da terminal da cadeia graxa (C29).

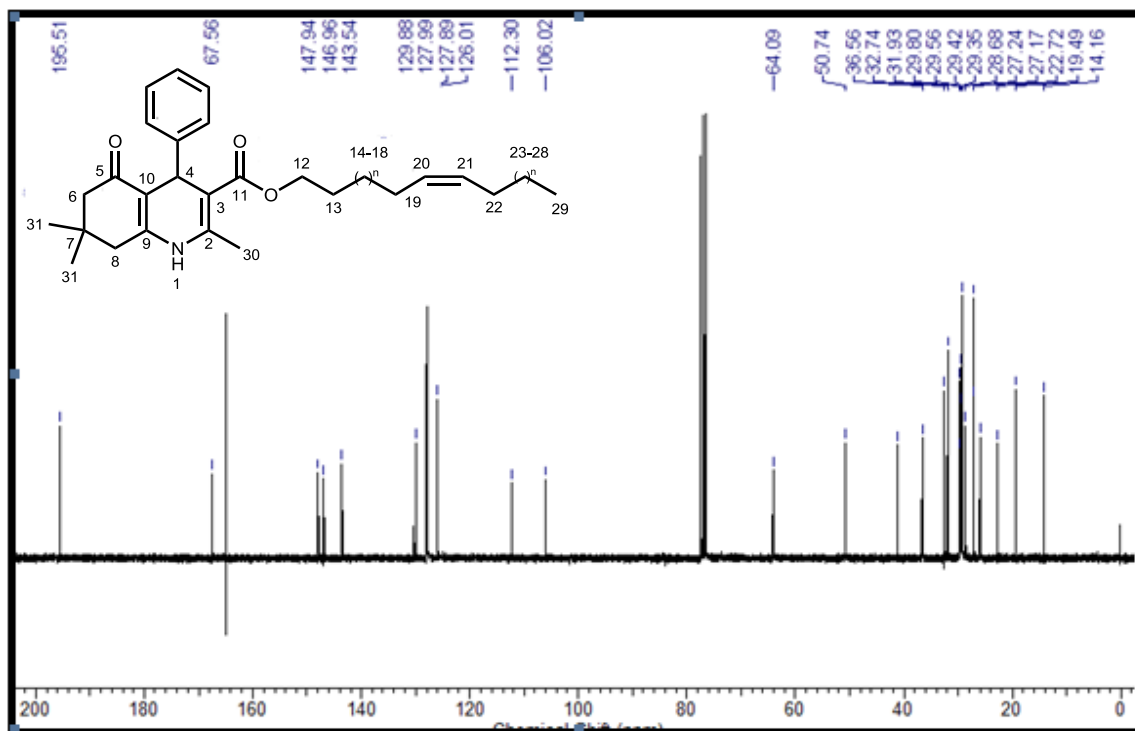


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto **25c**.

De acordo com todos os espectros deste trabalho em relação aos que foram discutidos até este momento, todos os compostos apresentaram os mesmos sinais característicos da molécula.

5. CONCLUSÕES

Conforme os objetivos propostos foi realizada a síntese de 1,4-dihidropiridinas graxas e das polihidroquinolinas graxas, a partir dos acetoacetatos graxos de cadeias saturadas, insaturadas e aldeídos aromáticos. obtendo-se um total de 15 compostos ainda inéditos na literatura. Entre os catalizadores testados neste estudo do protocolo de Hantzsch, o que apresentou melhor resultado na proporção de 30 mol% foi o cloreto de índio. Para a síntese das polihidroquinolinas graxas os melhores resultados quanto ao rendimento, foram obtidos com o catalisador ácido sulfâmico na proporção de 20 mol%.

Considerando que ácido sulfâmico é um catalisador que segue os princípios da química verde, sólido, estável, não volátil e de baixo custo foi sugerido este como sendo o catalisador mais interessante para síntese das polihidroquinolinas e dihidropiridinas graxas.

De acordo com as duas metodologias estudadas para as reações multicomponentes apresentadas neste trabalho foi observado que a cadeias graxas inseridas no acetoacetato influenciaram nos rendimentos das Dihidropiridinas **23-24a-c** quando comparados aos compostos derivados dos acetoacetatos não graxos. No caso das Polihidroquinilinas graxas **25-27a-c** os rendimentos observados foram maiores do que os observados para as Dihidropiridinas **23-24a-c**, mostrando que a substituição de 1 equivalente do acetoacetato graxo pela dimedona aumentou os rendimentos.

Os compostos derivados das Dihidropiridinas **23-24b-c** e Polihidroquinilinas **25-27b-c** estão sendo testadas frente linhagens de glioma C6 de ratos pelo grupo de pesquisa de Fisiologia Animal Comparada da Universidade Federal do Rio Grande (FURG).

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1. Reagentes, materiais e equipamentos

Os reagentes utilizados nesse trabalho foram obtidos comercialmente e, quando necessário, purificados previamente por destilação ou recristalização. As reações foram monitoradas por Cromatografia de Camada Delgada em sílica gel Merck 60GF₂₄₅ e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando sílica gel. As análises de RMN de ¹H e ¹³C foram realizadas em um aparelho Varian VNMRS, operando a 300 e 75 MHz para ¹H e ¹³C, respectivamente (Instituto Química UFRGS). Os deslocamentos químicos (δ) são registrados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz. Os espectros de RMN ¹H têm seus dados expressos como: multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; dd, duplo-dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multiplete e sl, singleto largo), constante de acoplamento e número relativo de hidrogênios.

6.2. Metodologia

6.2.1. Procedimento geral para síntese dos acetoacetatos graxos 13a-c

Em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo álcool graxo **12a-c** (1mmol), acetoacetato de metila **6** (1,5mmol), 20 mol% ácido sulfâmico. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante a temperatura de 80°C em banho de silicone por 12h. A reação foi resfriada a temperatura ambiente e o bruto reacional foi diluído em acetato de etila (10mL) e lavado com água (3X10mL). A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio. O solvente foi rotaevaporado, o bruto reacional foi purificado por cromatográfica em coluna, utilizando sílica-gel como fase estacionária e hexano:acetato de etila (8:2) como eluente.

6.3. Procedimento geral para síntese das dihidropiridinas graxas 25-26a-c

Em um balão de fundo redondo de 25mL foram adicionados o acetoaceto graxo **13a-c** (1mmol), aldeído **3** (1mmol), acetato de amônio **7** (1,5mmol), e 30 mol% de InCl_3 e utilizado acetonitrila como solvente da reação. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante à temperatura de 80°C em banho de silicone por 24h e monitorada por CCD utilizando placas de sílica (eluente hexano:acetato de etila, 8:2). Após a observação do consumo do aldeído a mistura da reação foi resfriada a temperatura ambiente e rotaevaporado o solvente. O bruto reacional foi purificado por cromatográfica em coluna utilizando sílica-gel como fase estacionária e hexano:acetato de etila (8:2) como eluente.

6.3.1. Procedimento geral para a síntese das polihidroquinolinas graxas 25-27a-b

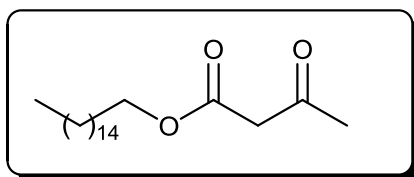
Em um balão de fundo redondo de 25mL foram adicionados o acetoaceto graxo **13a-c** (1mmol), aldeído **3** (1mmol), acetato de amônio **7** (1,5mmol), dimedona **5** (1,5mmol), 30 mol% de ácido sulfâmico e utilizado acetonitrila como solvente da reação. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante á temperatura de 80°C em banho de silicone por 12h e monitorada por CCD utilizando placas de sílica (eluente hexano:acetato de etila, 6:4). A mistura da reação foi resfriada a 0°C por uma hora e o solido obtido foi filtrado e lavado com acetonitrila (3 X 5 mL) e água (3 X 5 mL). O produto foi purificado por cristalização em acetonitrila.

6.3.2. Procedimento geral para a síntese das polihidroquinolinas graxas 25-27c

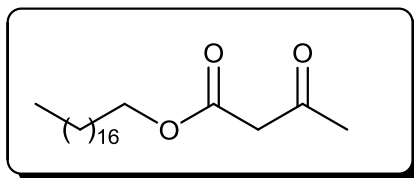
Em um balão de fundo redondo de 25mL foram adicionados o acetoaceto graxo **13a-c** (1mmol), aldeído **3**, (1mmol), acetato de amônio **7** (1,5mmol), dimedona **5** (1mmol), 30 mol% de ácido sulfâmico e utilizado acetonitrila como

solvente da reação. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante á temperatura de 80°C em banho de silicone por 12h e monitorada por CCD utilizando placas de sílica (eluente hexano:acetato de etila, 6:4). A mistura da reação foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente rotaevaporado. O bruto reacional foi purificado por cromatográfica em coluna utilizando sílica-gel como fase estacionária e hexano:acetato de etila (6:4) como eluente.

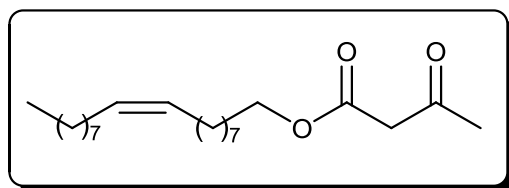
6.3.3. Atribuições de RMN ¹H, ¹³C.



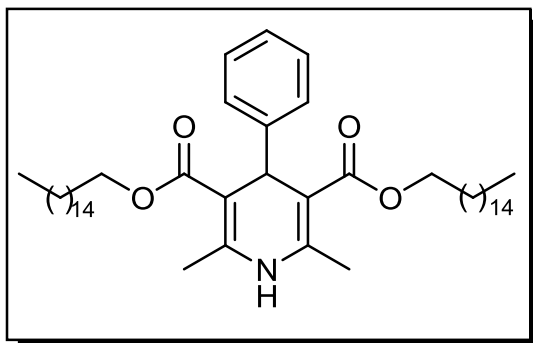
3- oxobutanoato de hexadecila (13a): P.M.: 352,30 g.mol⁻¹. 36-38°C. Rend.: 90%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,18 (m, 2H, CH₂-O); 3,50 (s, 2H, CH₂-C=O); 2,30 (s, 3H, CH₃-C=O); 1,34 (m, 2H, CH₂-CH₂-O); 1,30 (m, 26H, 13CH₂); 0,87 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200,5; 167,1; 65,5; 50,1; 29,6; 25,7; 14,0.



3-oxobutanoato de octadecila (13b): P.M.: 326,28 g.mol⁻¹. 46-48°C. Rend.: 93%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,20 (m, 2H, CH₂-O); 3,40 (s, 2H, CH₂-C=O); 2,20 (s, 3H, CH₃-C=O); 1,66 (m, 2H, CH₂-CH₂-O); 1,41 (m, 30H, 15CH₂); 0,92 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200,5; 167,1; 65,5; 50,1; 30,0; 25,7; 14,0.

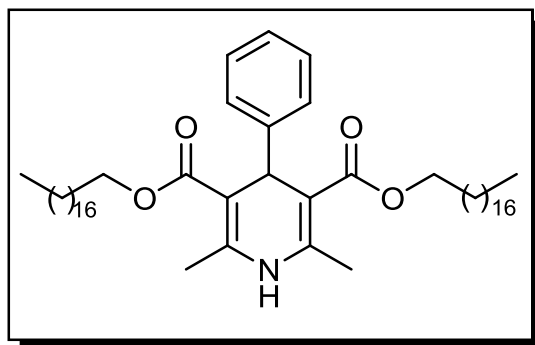


3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-enila (13c): P.M.: 352,30 g.mol⁻¹. óleo. Rend.: 78%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5,37 (m, 2H, CH); 4,14 (m, 2H, CH₂-O); 3,46 (s, 2H, CH₂-C=O); 1,66 (s, 3H, CH₃-C=O); 1,37 (m, 4H, CH₂); 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O); 1,29 (m, 22H, 11CH₂); 0,90 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167,1; 160,4; 129,7; 65,5; 50,1; 29,7; 27,2; 14,0.



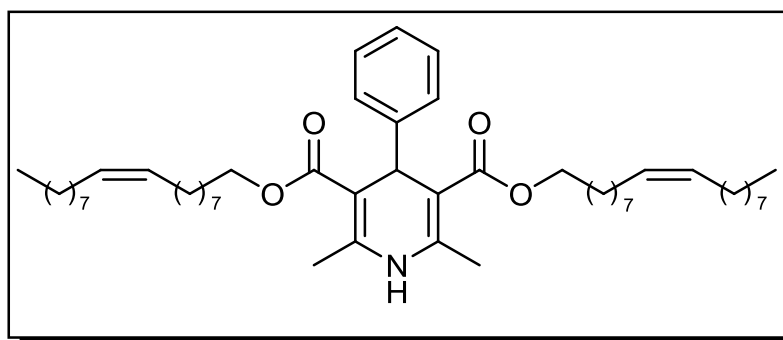
2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (23a):

P.M.: 722,13 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 65-68 °C. Rend.: 46%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,91 (t, 6H, 2CH₃, J = 7,5 Hz); 1,28 (m, 52H, 26 CH₂); 1,59 (m, 4H, CH₂-CH₂-O); 2,36 (s, 6H, 2 CH₃); 4,0 (m, 4H, CH₂-O); 5,0 (s, H, CH); 5,64 (s, H, NH); 7,14; 7,29 (m, 5H, Ph). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 14,1; 19,8; 22,6; 26,0; 31,9; 39,5; 63,9; 104,2; 126,0; 127,8; 143,8; 147,8; 167,8.



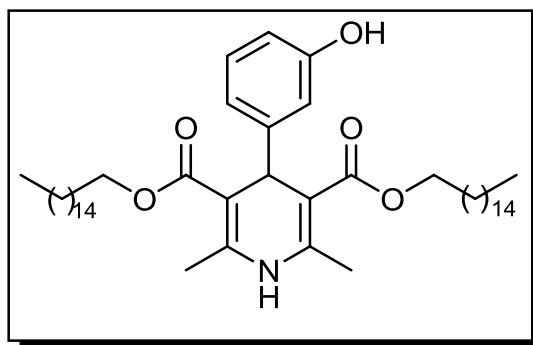
2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (23b):

P.M.: 778,24 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 74-77 °C. Rend.: 48%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H); 1,22-1,40 (m, 60H, 30CH₂); 1,61 (m, 4H, CH₂-CH₂-O); 2,36 (s, H, CH); 5,67 (s, H, NH); 7,19 (m, 5H, Ph). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 14,1; 19,6; 22,7; 27,7; 26,1; 31,9; 39,5; 63,9; 104,2; 126,1; 127,9; 143,8; 147,6; 167,6.



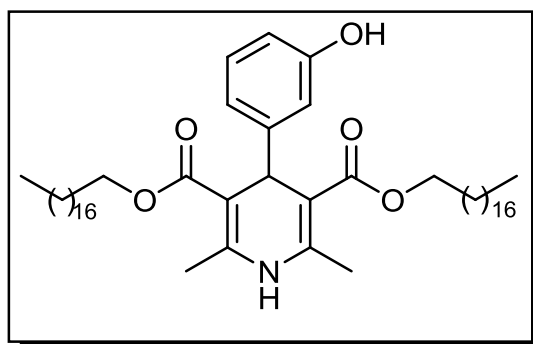
2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(Z)-octadec-9-enila (23c):

P.M.: 774,21 g.mol⁻¹. óleo. Rend.: 22%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,80 (t, 2CH₃, *J* = 7,5 Hz); 1,19 (m, 44H, 22CH₂); 1,51 (m, 4H, CH₂-CH₂-O); 1,93 (m, 4H, CH₂-O); 4,92 (s, H, CH₃); 5,28 (m, 4H, 4CH); 5,70 (s, H, NH); 7,12 (m, 5H, Ph). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 14,1; 19,6; 22,7; 32,6; 39,3; 64,0; 103,8; 113,1; 114,7; 120,3; 128,8; 130,9; 144,0; 149,3; 167,7.



2,6-dimetil-(3-hidroxifenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-hexa decila (24a):

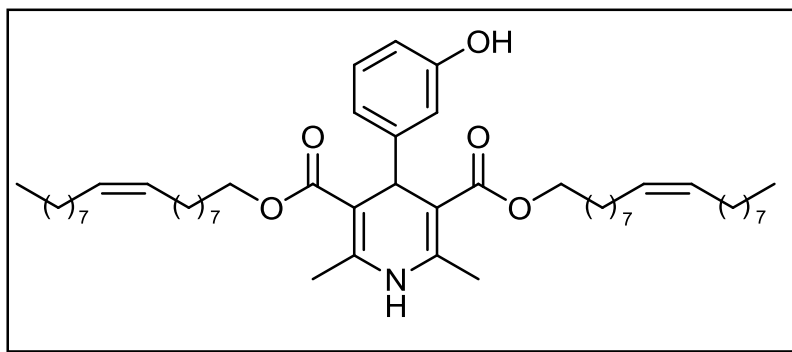
P.M.: 738,13 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 103-106 °C. Rend.: 35%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,83 (t, 6H, 2CH₃, *J*= 7,5 Hz); 1,21 (m, 52H, 26CH₂); 1,55 (m, 4H, CH₂-CH₂-O); 2,27 (s, 6H, 2CH₃); 3,97 (m, 4H, CH₂-O); 4,92 (s, H, CH); 6,55-7,61 (m, 4H, Ph). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 13,9; 19,1; 22,5; 25,9; 31,7; 38,9; 63,6; 103,3; 113,0; 114,7; 119,3; 128,3; 144,4; 149,2; 157; 164,8; 167,7.



2,6-dimetil-(3-hidroxifenil)- 1,4-dihidropiridina- 3,5- dicarboxilato de di-octadecila (24b):

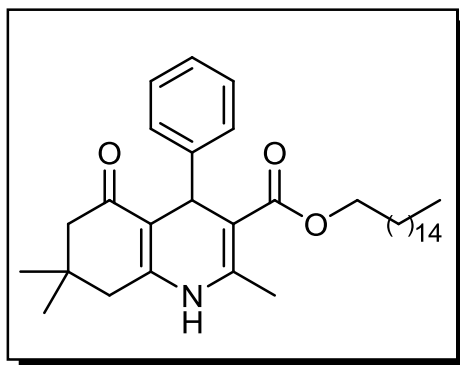
P.M.: 794,24 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 116-121 °C. Rend.: 33%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,86 (t, 6H, 2CH₃, *J*= 6,0 Hz); 1,26 (m, 60H, 30CH₂); 1,59 (m, 4H, CH₂-CH₂-O); 2,29 (s, 6H, 2CH₃); 4,03 (m, 4H, CH₂-O); 4,97 (s, H, CH); 6,58-

7,05 (m, 4H, Ph). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 14,6; 20,0; 26,5; 32,4; 39,7; 64,5; 104,3; 114,2; 115,2; 120,7; 129,5; 144,6; 149,8; 155,9; 165,4; 168,3.



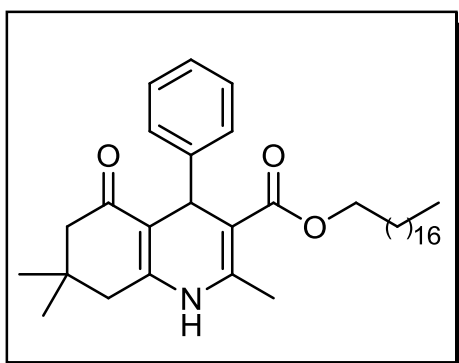
2,6-dimetil-(3-hidroxifenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(Z)-octadec-9-enila(24c):

P.M.: 790,21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. óleo. Rend.: 22%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,87 (t, 2 CH_3 , $J= 7,5$ Hz); 1,27 (m, 44H, 22 CH_2); 1,57 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 2,0 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 2,29 (s, 6H, 2 CH_3); 4,00 (s, H, CH_3); 5,33 (m, 4H, 4CH); 4,97 (s, H, NH); 6,5-7,2 (m, 5H, Ph). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 14,1; 19,4; 22,7; 32,65; 39,36; 64,18; 103,72; 113,31; 114,71; 120,11; 128,4; 130,97; 144,0; 149,3; 168,0.



2,7,7- trimetil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato Hexadecilo (25a):

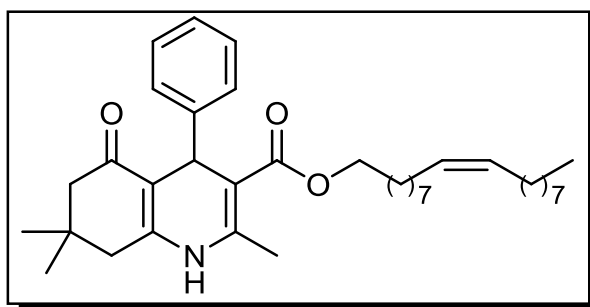
P.M.: 535,80g.mol⁻¹.Sólido.P.F.: 127-130 °C . Rendimiento 77%. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,89 (t, 3H, CH₃, J= 7,5Hz); 0,91 (s, 3H, CH₃); 1,07 (s, 3H, CH₃); 1,2 (s, 3H, CH₃); 1,26 (m, 26H,13CH₂); 1,56 (m, 2H , CH₂-CH₂-O); 2,1–2,3 (m, 4H, CH₂); 2,37 (s, 3H, CH₃); 4 (m,2H, CH₂-O), 5,0 (s, 1H, CH); 6,2 (s, 1H, NH), 7,1; 7,4 (m, 5H, Ph). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 14,0; 25,9; 28,6; 29,3; 29,3; 29,4; 29,6; 29,6; 31,8; 50,7; 64,0; 105,8; 112,0; 125,9; 127,9; 143,6; 146,9; 167,5; 195,6.



2,7,7- trimetil- 5- oxo- 4-fenil- 1,4,5,6,7,8- hexa- hidroquinolina- 3- carboxilato de Octadecila (25b):

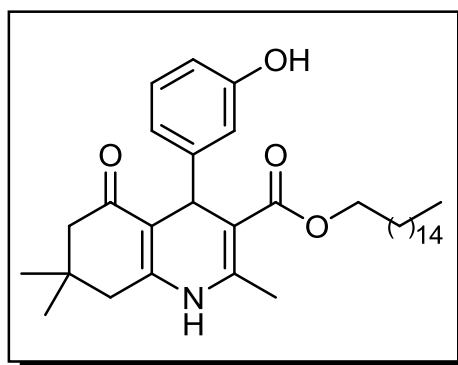
P.M.:563,85g.mol⁻¹ .Sólido.P.F.: 133-136 °C. Rendimiento: 75%. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,88 (t, 3H, CH₃,J= 7,5Hz); 0,91 (s, 3H, CH₃); 1,05 (s, 3H, CH₃); 1,2 (m, 30H, 15CH₂); 1,6 (m, 2H , CH₂-CH₂-O); 2.1–2.4 (m, 4H, CH₂); 2,35 (s,3H, CH₃); 4 (m ,2H, CH₂-O), 5 (s, 1H, CH); 6,2 (s, 1H, NH), 7.3–7.4 (m, 5H, Ph). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) 14,0; 25,9; 28,6; 29,3; 29,3; 29,4; 29,6; 29,6; 31,8; 50,7; 64,0; 105,8; 112,0; 125,9; 127,9; 143,6; 146,9; 167,5; 195,6.



2,7,7- trimetil- 5-oxo- 4-fenil- 1,4,5,6,7,8- hexa-hidroquinolina- 3-carboxilato de (Z)- octadec-9-enilo (25c):

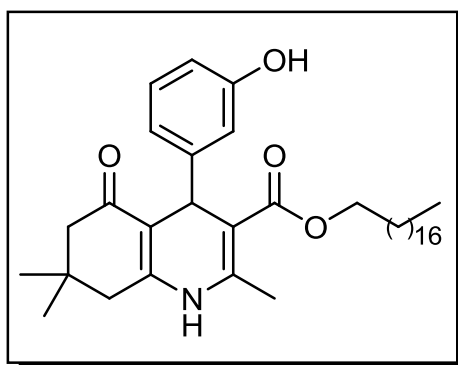
P.M.:561,84 g.mol⁻¹.Óleo. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,88 (t, 3H, CH₃, J= 7,5Hz); 0,92 (s, 3H, CH₃); 1,05 (s, 3H, CH₃); 1,2 (m, 22H, 11CH₂); 1,5 (m, 2H , CH₂-CH₂-O); 1,92 (4H, CH₂); 2,08–2,11 (m, 4H, CH₂); 2,2 (s 3H, CH₃); 3,9 (m ,2H, CH₂-O), 5 (s, 1H, CH); 5,3 (m, 2H, CH); 6,7-7,1 (m, 5H, Ph). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 14,6; 19,4; 27,3; 31,9; 36,5; 50,7; 64,0; 126,0; 129,2; 143,5; 147,9; 167,5; 195,5.



2,7,7-trimetil-5-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato de Hexadecila (26a):

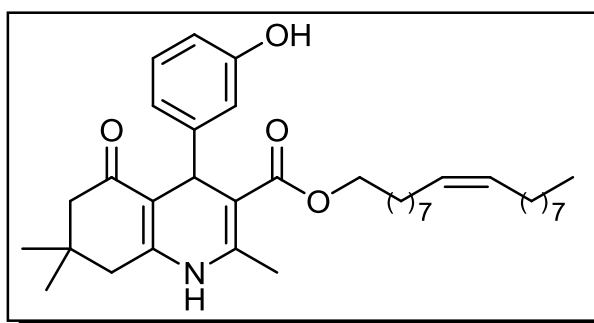
P.M.:551,8 g.mol⁻¹.Sólido.P.F.: 128-130 °C . Rendimento 79%. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,87 (t, 3H, CH₃, J= 7,5Hz); 1,00 (s, 3H, CH₃); 1,23 (s, 3H, CH₃); 1,25 (m, 26H,13CH₂); 1,56 (m, 2H, CH₂-CH₂-O); 2,1–2,3 (m, 4H, CH₂); 2,37 (s,3H, CH₃); 4 (m, 2H,

CH₂-O), 5,0 (s, 1H, CH); 7,1–7,4 (m, 5H, Ph). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 13,9; 19,1; 22,5; 31,7; 38,9; 52,7; 63,6; 113,0; 119,3; 143,9; 148,6; 149,7; 167,7; 195,7.



2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato de octadecila (26b):

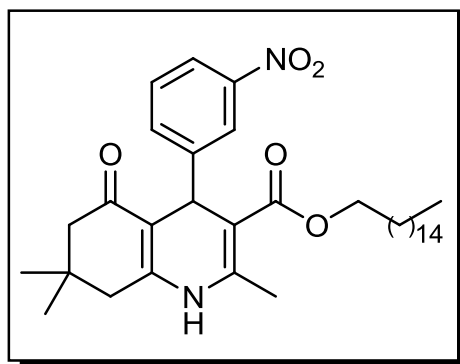
P.M.:535,80g.mol⁻¹.Sólido.P.F.: 127-130 °C . Rendimento 77%. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,89 (t, 3H, CH₃, J= 7,5Hz); 0,91 (s, 3H, CH₃); 1,07 (s, 3H, CH₃); 1,2 (s, 3H, CH₃); 1,26 (m, 30H,15CH₂); 1,58 (m, 2H, CH₂-CH₂-O); 2,13–2,25 (m, 4H, CH₂); 2,80 (s, 3H, CH₃); 4,01 (m, 2H, CH₂-O), 5,0 (s, 1H, CH); 6,56–7,03 (m, 4H, Ph). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 14,1; 19,4; 26,0; 31,9; 50,5; 64,4; 105,7; 111,6; 119,8; 129,0; 143,9; 148,3; 149,3; 156,0; 167,9; 196,3.



2,7,7- trimetil- 5-oxo- 4-(3-hidroxifenil)- 1,4,5,6,7,8- hexa-hidroquinolina- 3-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (26c):

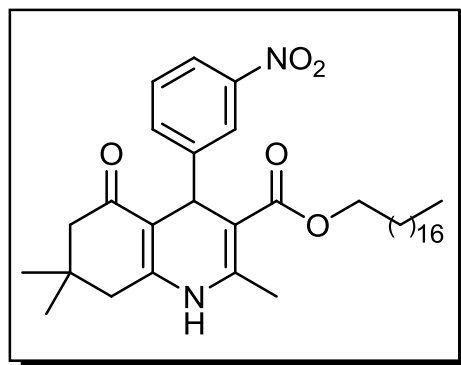
P.M.:577,84 g.mol⁻¹.Óleo. Rendimento. 80% RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,90 (t, 3H, CH₃, J= 7,5Hz); 0,96 (s, 3H, CH₃); 1,08 (s, 3H, CH₃); 1,26 (m, 22H, 11CH₂); 1,56 (m, 2H, CH₂-CH₂-O); 2,01 (m, 4H, CH₂); 2,14-2,21 (m, 4H, CH₂); 2,26 (s, 3H, CH₃); 4,01 (m

,2H, CH₂-O), 5,02 (s, 1H, CH); 5,32 (m, 2H, CH); 6,5-7,1 (m, 4H, Ph). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 14,1; 19,7; 26,0; 31,9; 36,5; 40,4; 50,5; 64,4; 105,5; 111,2; 113,8; 119,5; 129,8; 144,4; 148,5; 150,4; 156,3; 168,2; 196,7.



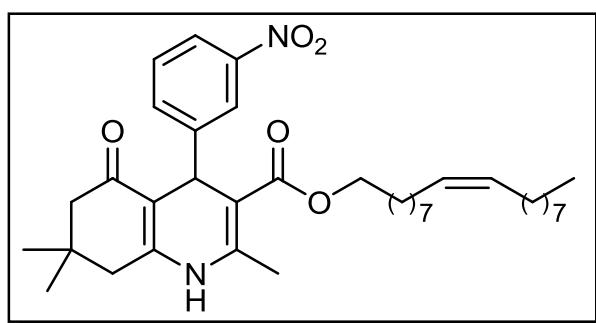
**2,7,7-trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3
carboxilato Hexadecila (27a):**

P.M.: 580,80 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 95-98 °C. Rendimento. 81%. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,81 (t, 3H, CH₃, J= 6,0Hz); 0,95 (s, 3H, CH₃); 1,12 (s, 3H, CH₃); 1,19 (m, 26H,13CH₂); 1,53 (m, 2H, CH₂-CH₂-O); 2,29 (m, 4H, CH₂); 2,30 (s, 3H, CH₃); 3,88 (m, 2H, CH₂-O), 5,02 (s, 1H, CH); 5,66 (s, H, NH); 7,1-7,9 (m, 4H, Ph). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 14,7; 20,2; 26,6; 30,3; 37,6; 51,2; 65,0; 105,7; 111,9; 121,9; 129,2; 135,5; 148,9; 149,8; 167,6; 196,0.



2,7,7-trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato octadecila (27b):

P.M.: 608,85 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 100-103 °C. Rendimento. 81%. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,83 (t, 3H, CH₃, J= 6,0Hz); 0,87 (s, 3H, CH₃); 1,04 (s, 3H, CH₃); 1,21 (m, 30H,15CH₂); 1,51 (m, 2H, CH₂-CH₂-O); 2,1-2,3 (m, 4H, CH₂); 2,36 (s, 3H, CH₃); 3,95 (m, 2H, CH₂-O), 5,01 (s, 1H, CH); 6,2 (s, H, NH); 7,3-7,9 (m, 4H, Ph). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 14,1; 22,7; 27,0; 31,9; 36,9; 50,5; 64,3; 105,0; 111,3; 121,2; 128,5; 134,8; 144,4; 148,3; 149,1; 166,9; 195,3.



2,7,7-trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (28c):

P.M.: 606,84 g.mol⁻¹. Óleo. Rendimento 78 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,84 (t, 3H, CH₃, J= 6,0Hz); 1,01 (s, 3H, CH₃); 1,05 (s, 3H, CH₃); 1,19 (m, 22H,11CH₂); 1,45 (m, 2H, CH₂-CH₂-O); 1,95 (4H, CH₂); 2,0-2,2 (m, 4H, CH₂); 2,32 (s, 3H, CH₃); 3,91 (m, 2H, CH₂-O), 5,08 (s, 1H, CH); 5,27 (m, 2H, CH); 6,6 (s, H, NH); 7,2-7,8 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 14,6; 19,8; 23,2; 26,6; 32,4; 37,6; 51,1; 64,8; 105,3; 111,4; 121,7; 123,4; 129,2; 130,4; 135,2; 145,5; 148,7; 167,1; 196,3.

7. Anexos

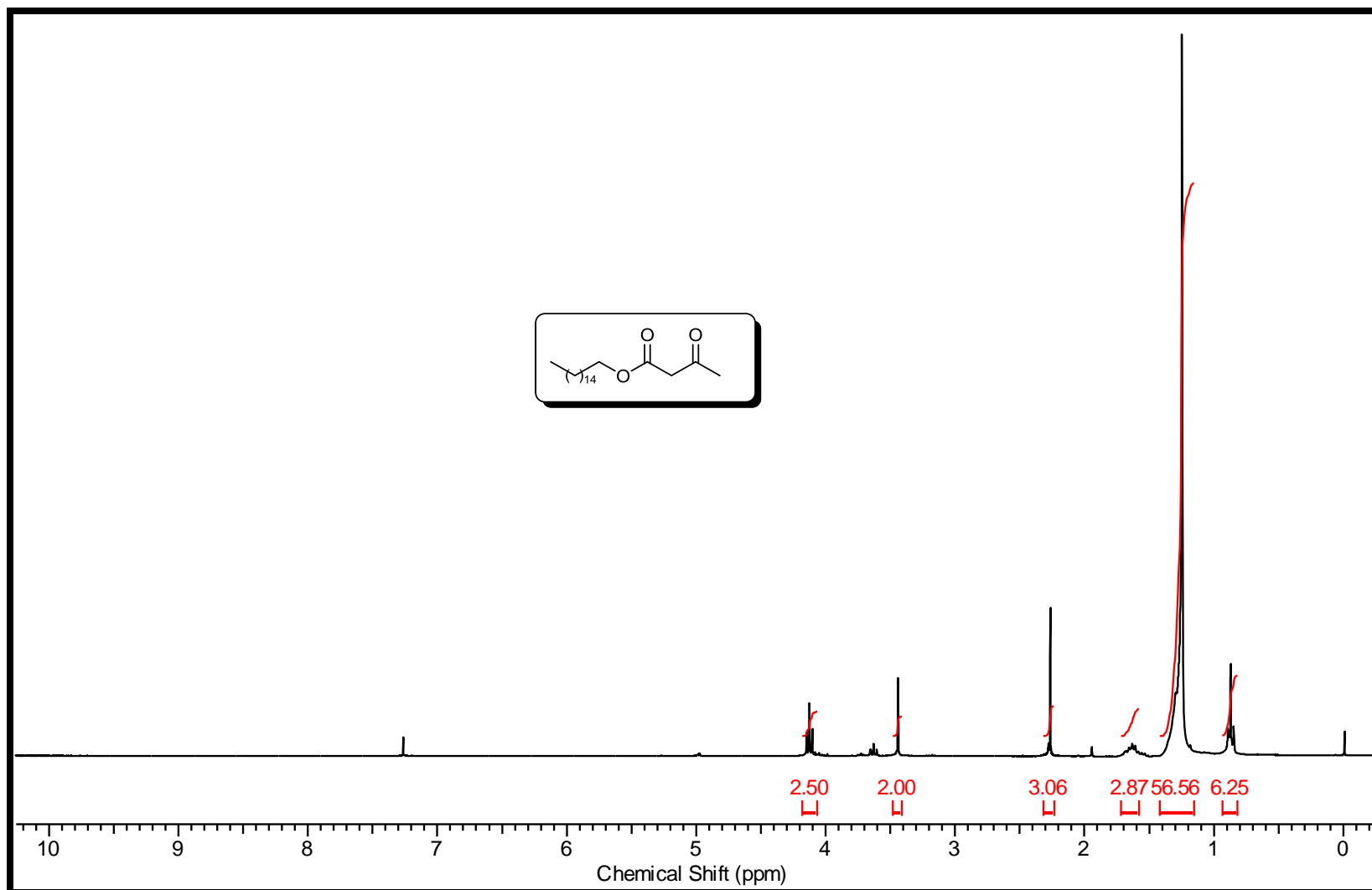


Figura 8. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da 3-oxobutanoato de hexadecila (13a)

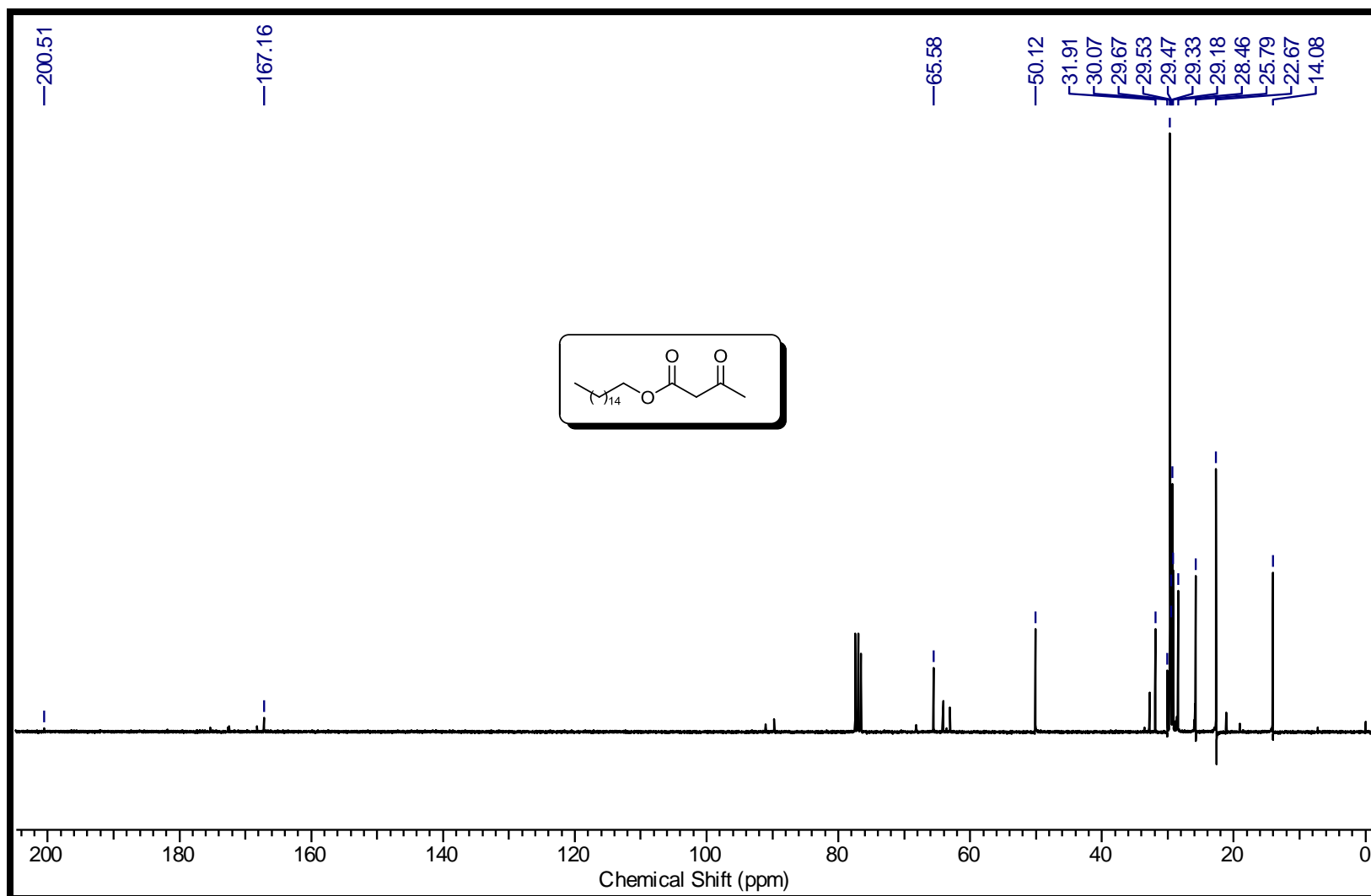


Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) da 3-oxobutanoato de hexadecila (13a)

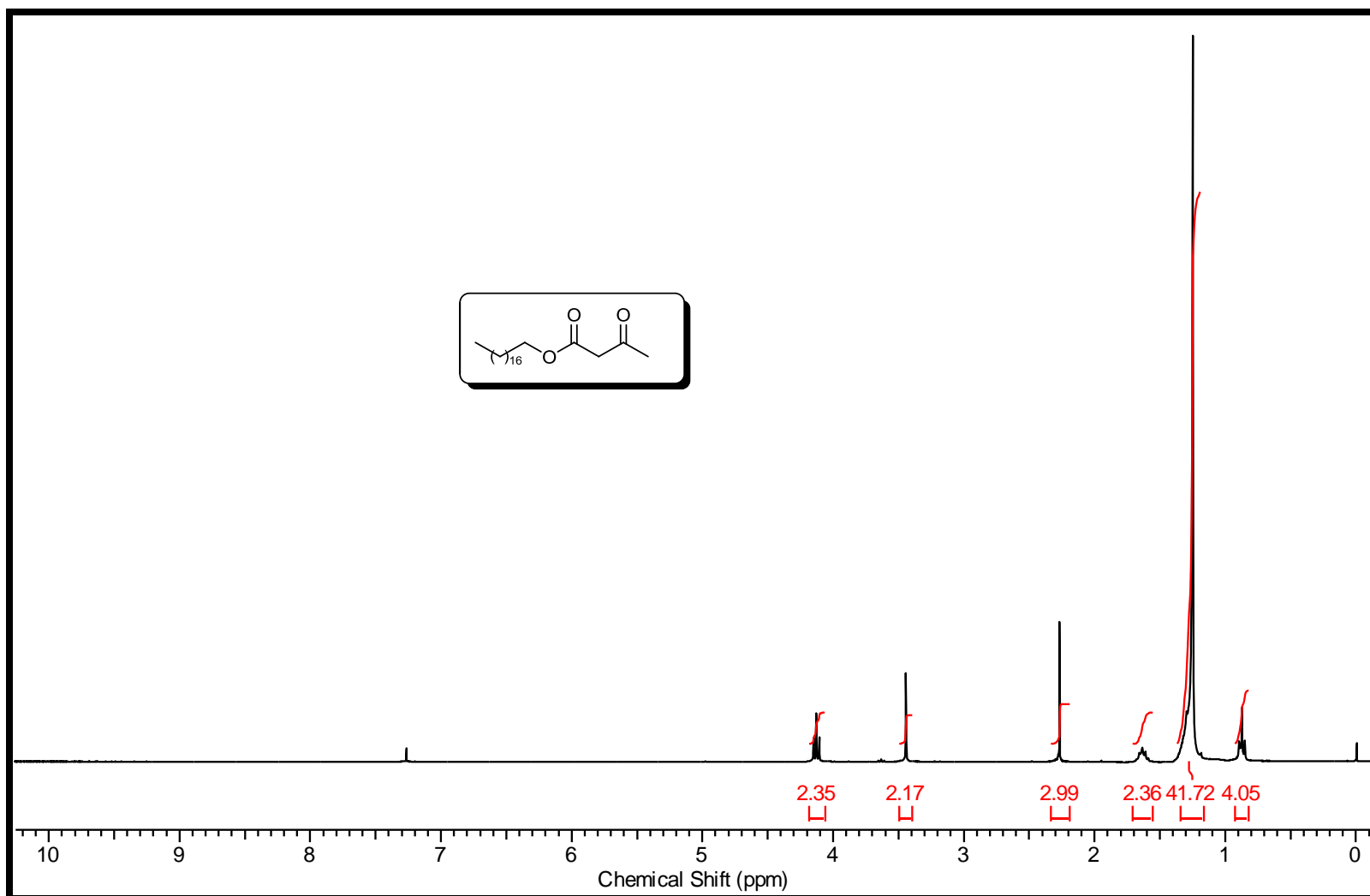


Figura 10. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da 3-oxobutanoato de octadecila (13b)

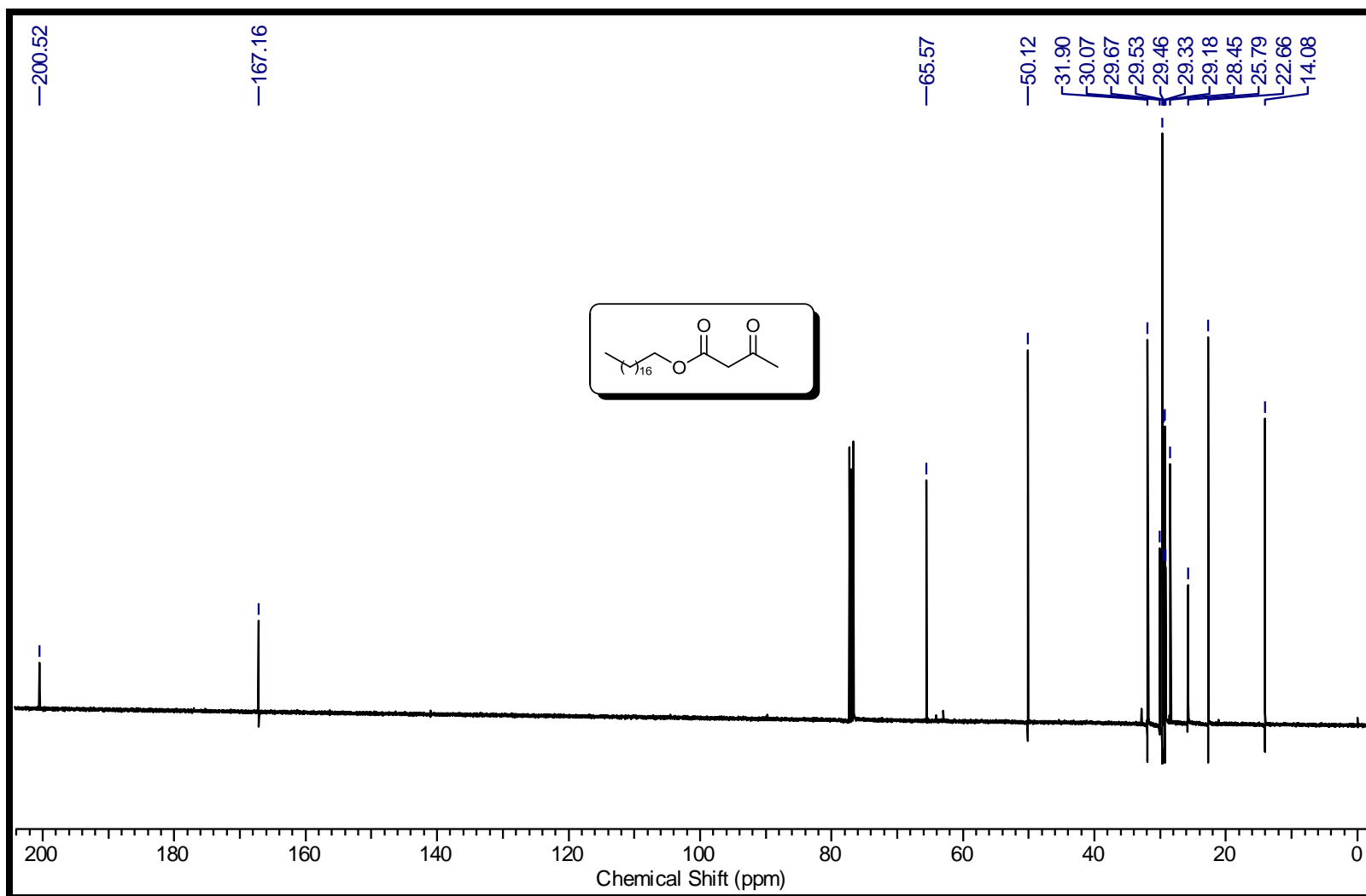


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) da 3-oxobutanoato de octadecila (13b)

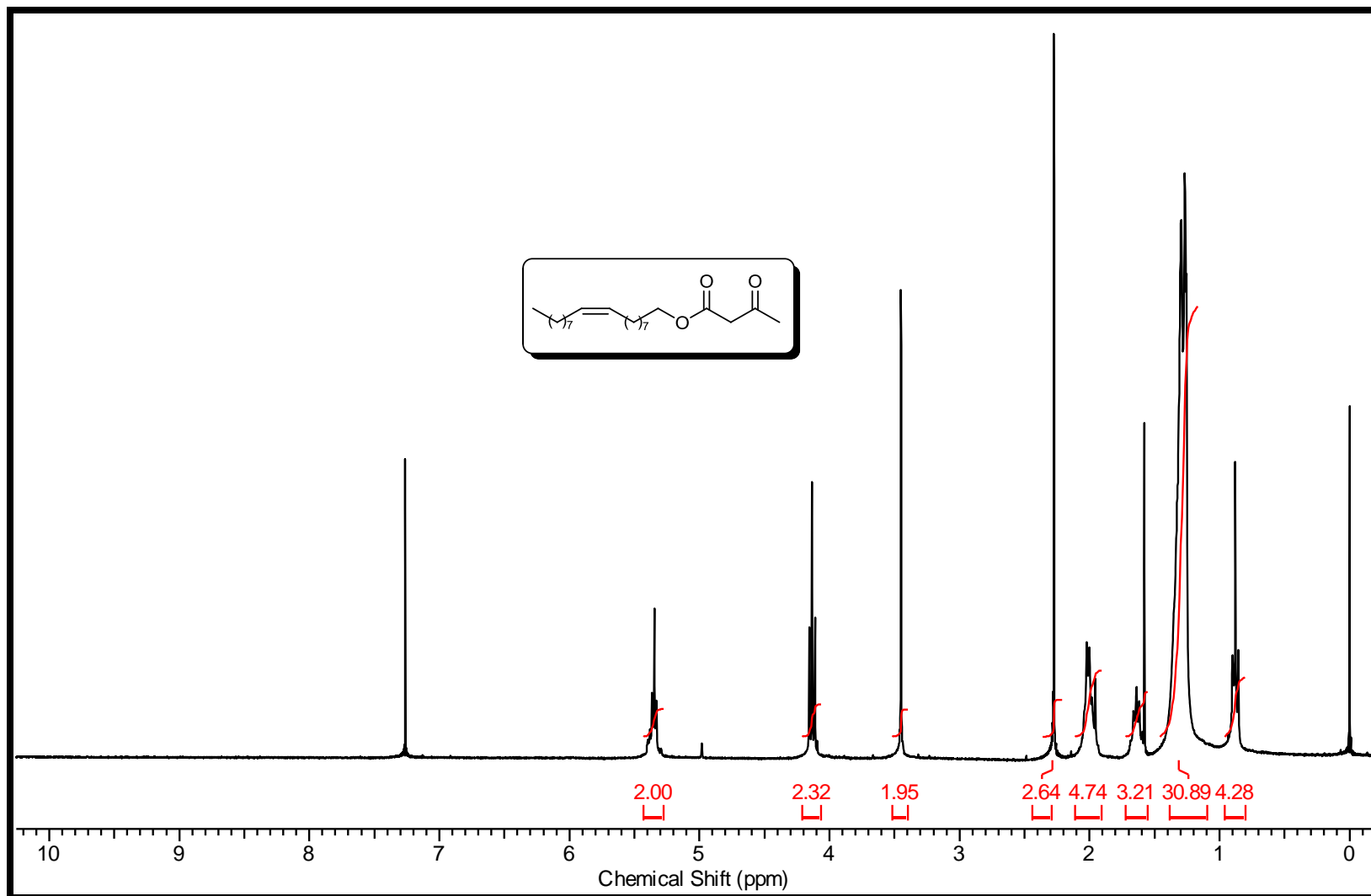


Figura 12. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da 3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-enila (13c)

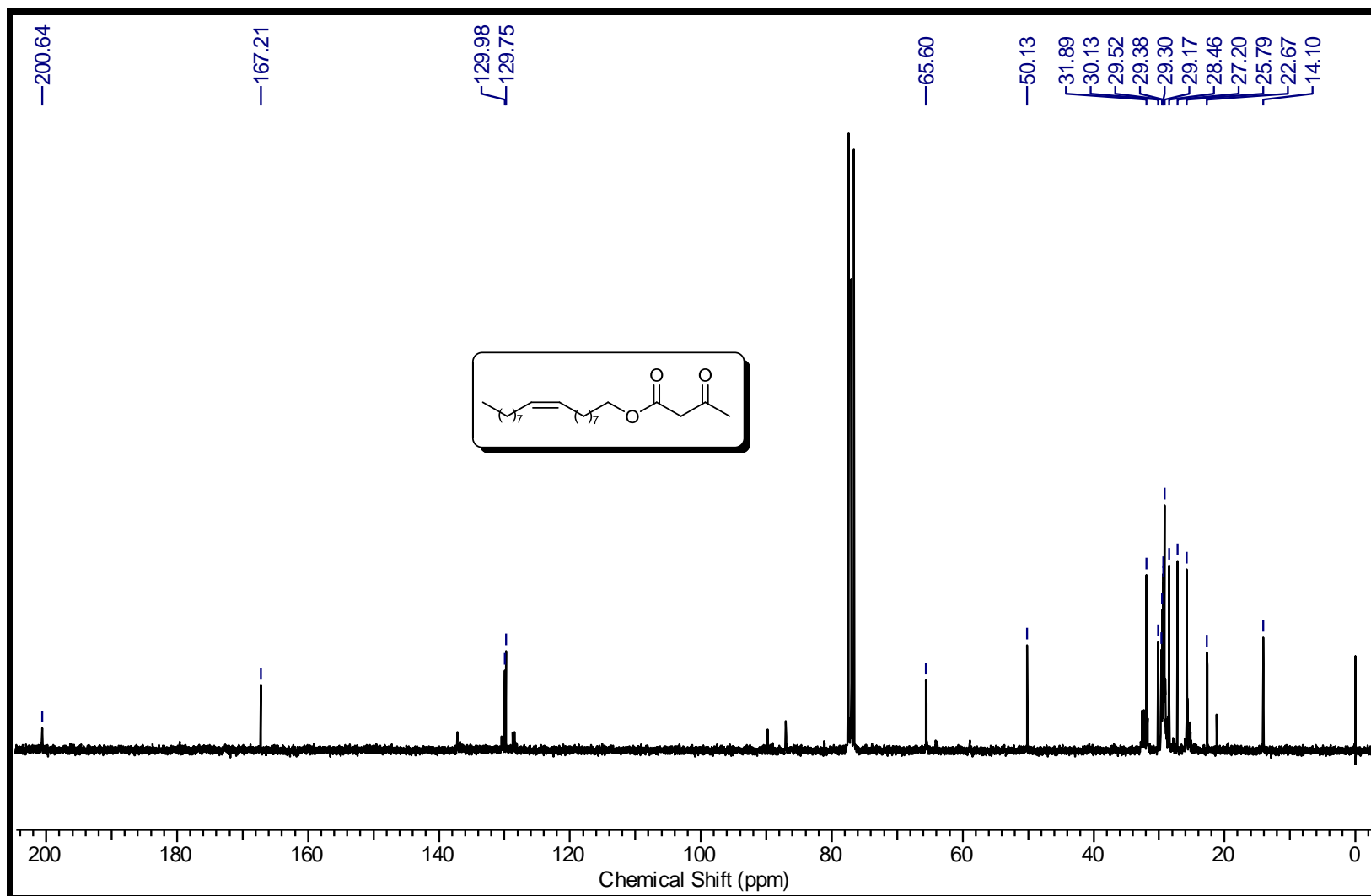


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C (75MHz) da 3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-enila (13c)

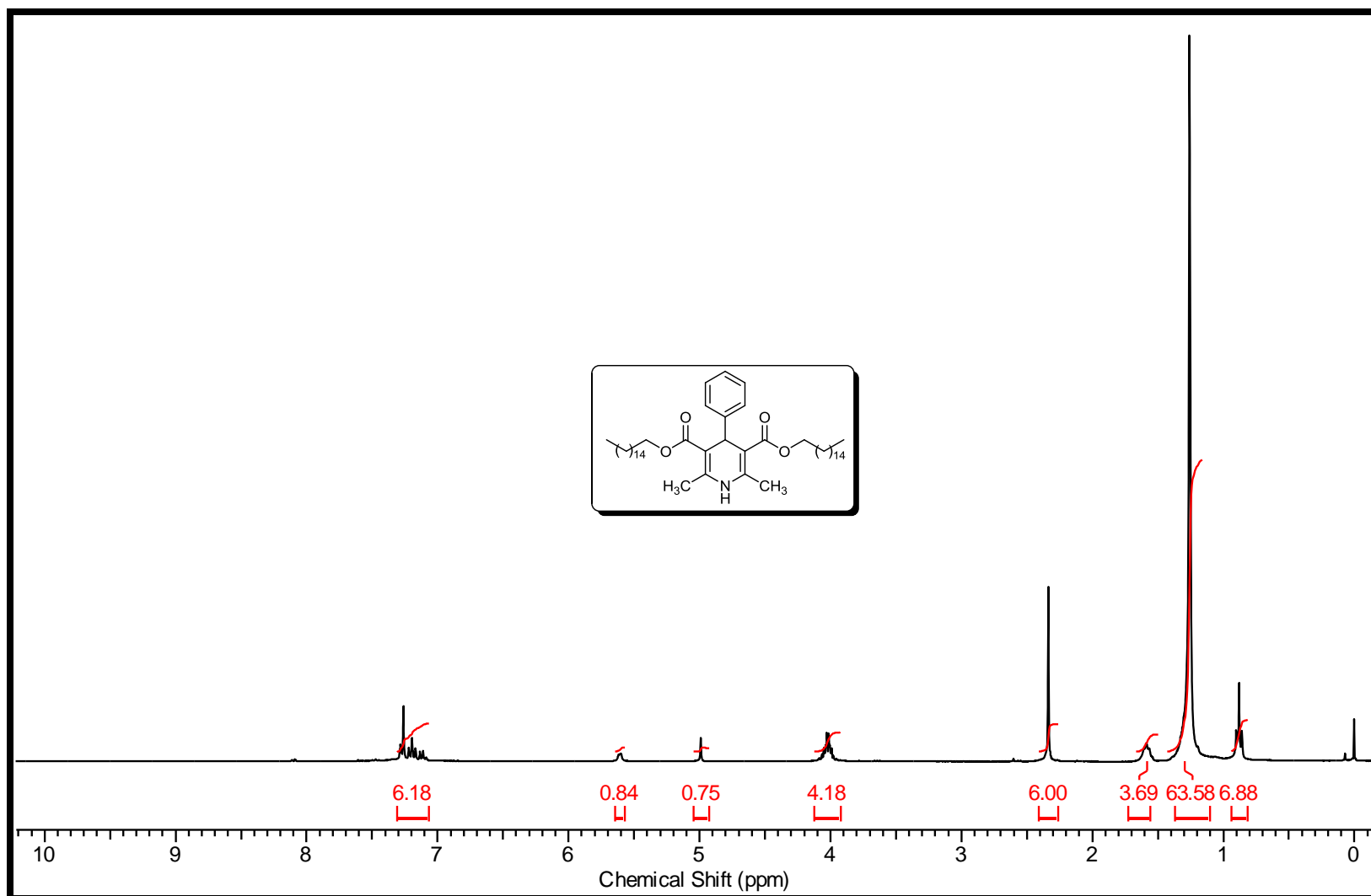


Figura 14. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (23a)

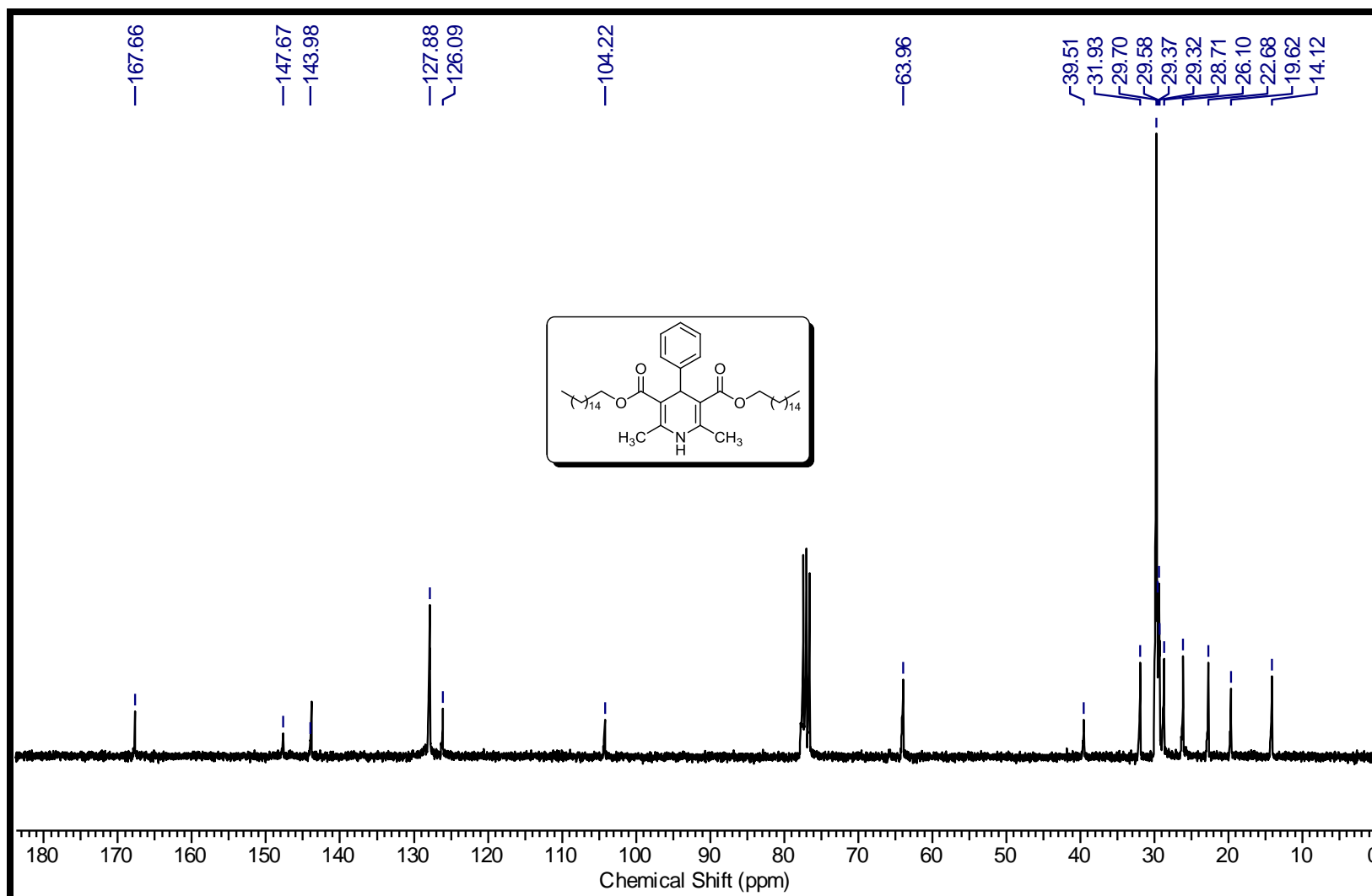


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (23a)

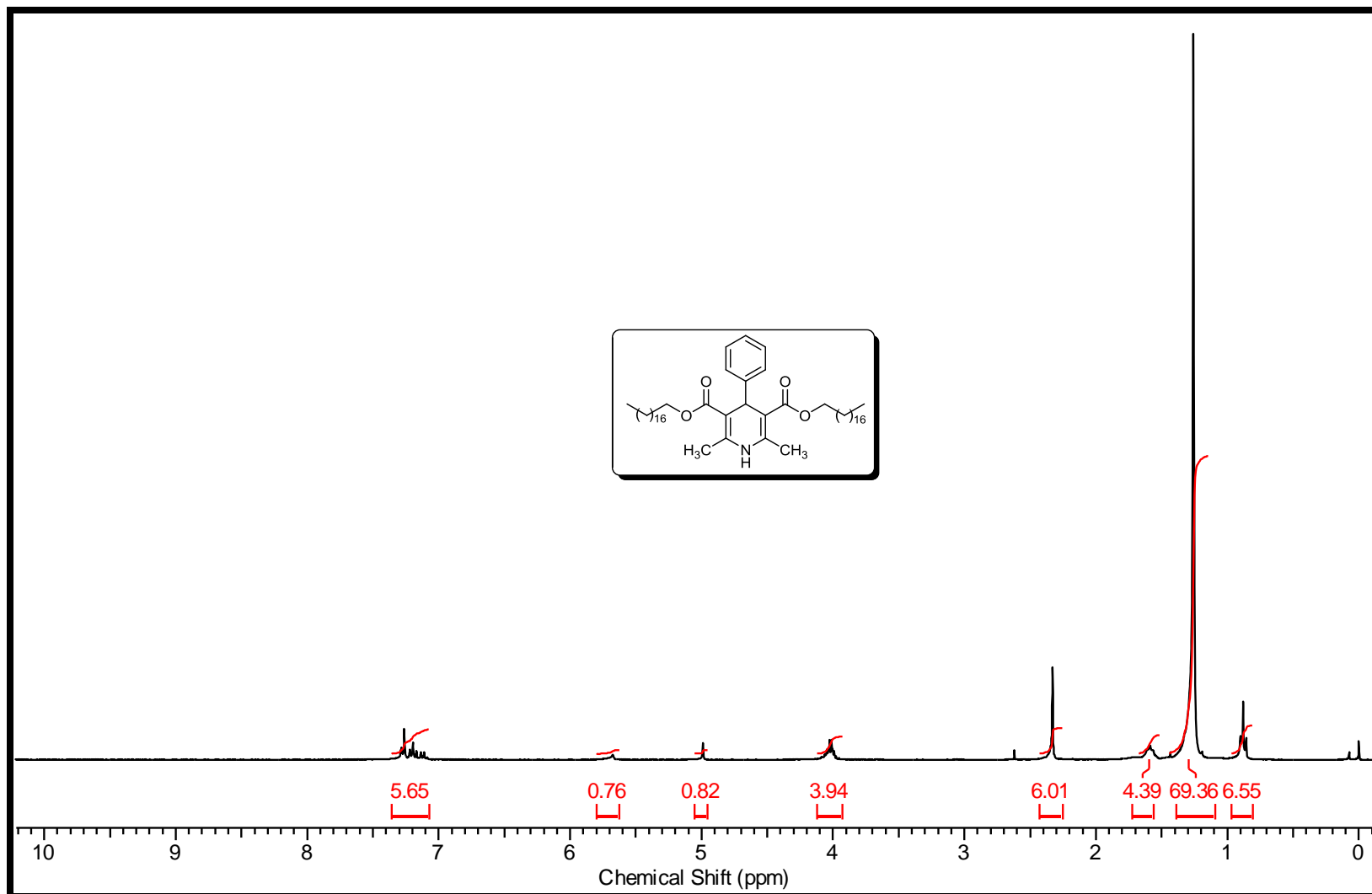


Figura 16. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (23b).

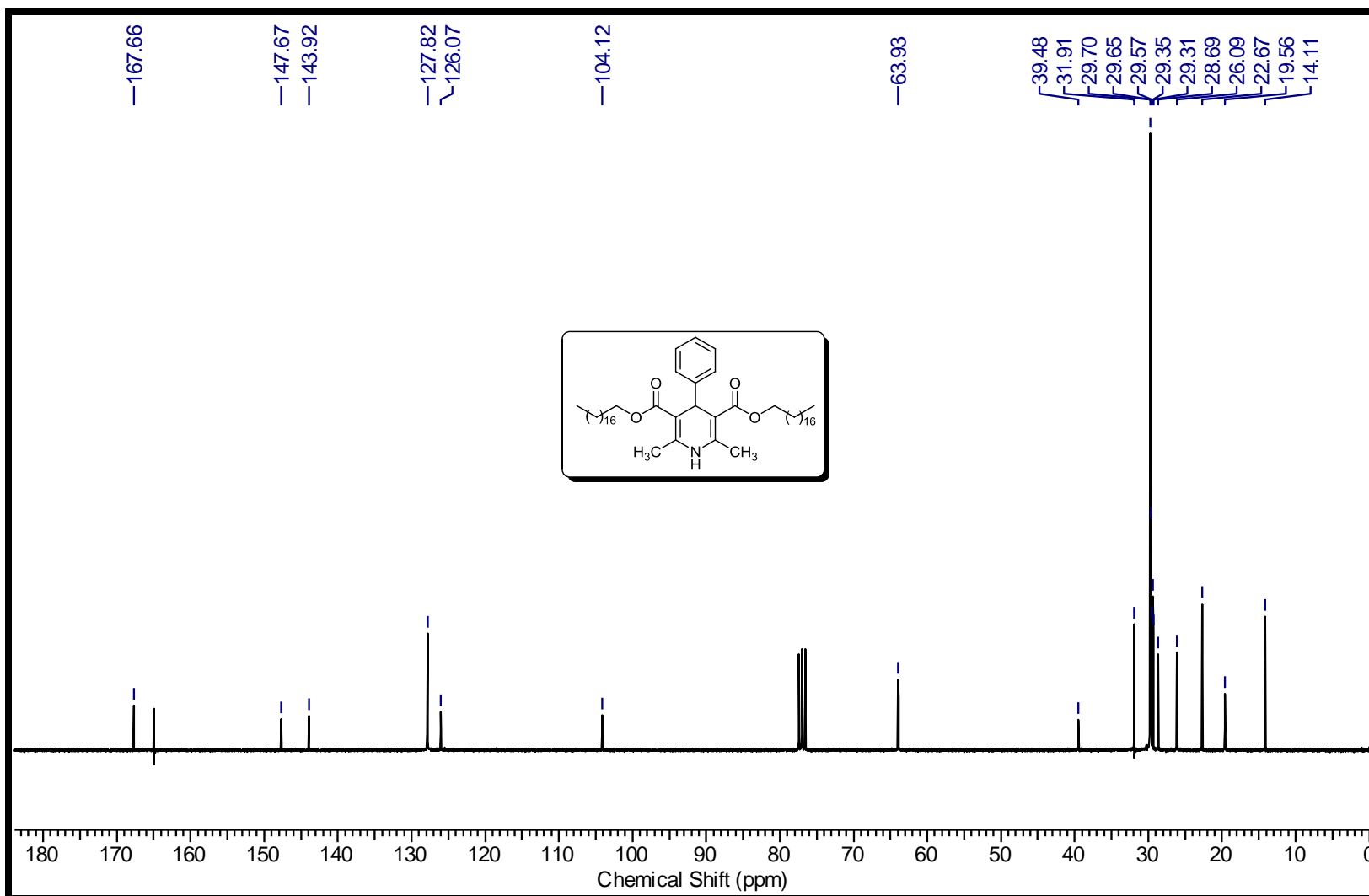


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (23b).

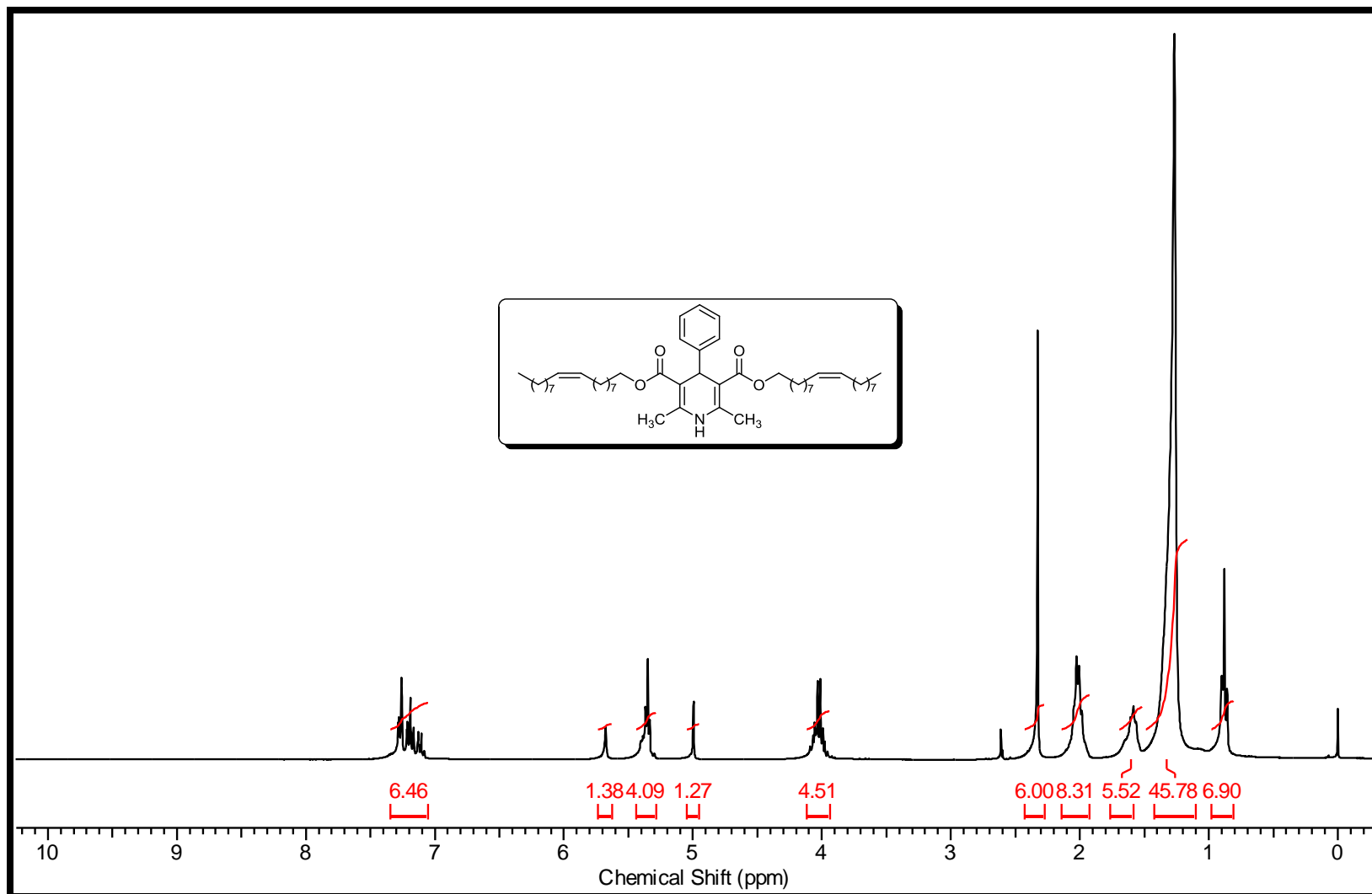


Figura 18. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(Z)-octadec-9-enila (**23c**)

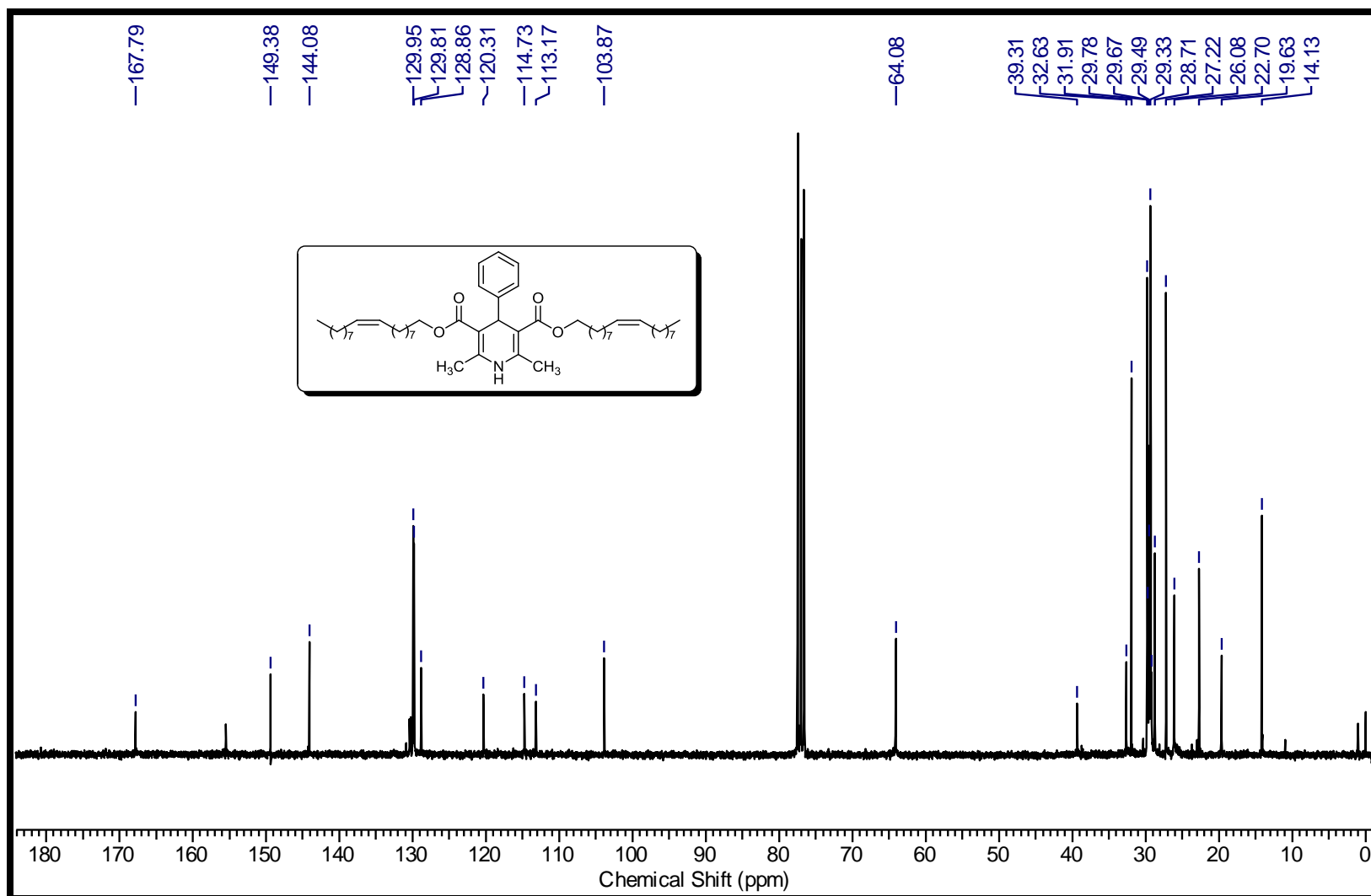


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(Z)-octadec-9-enila (23c).

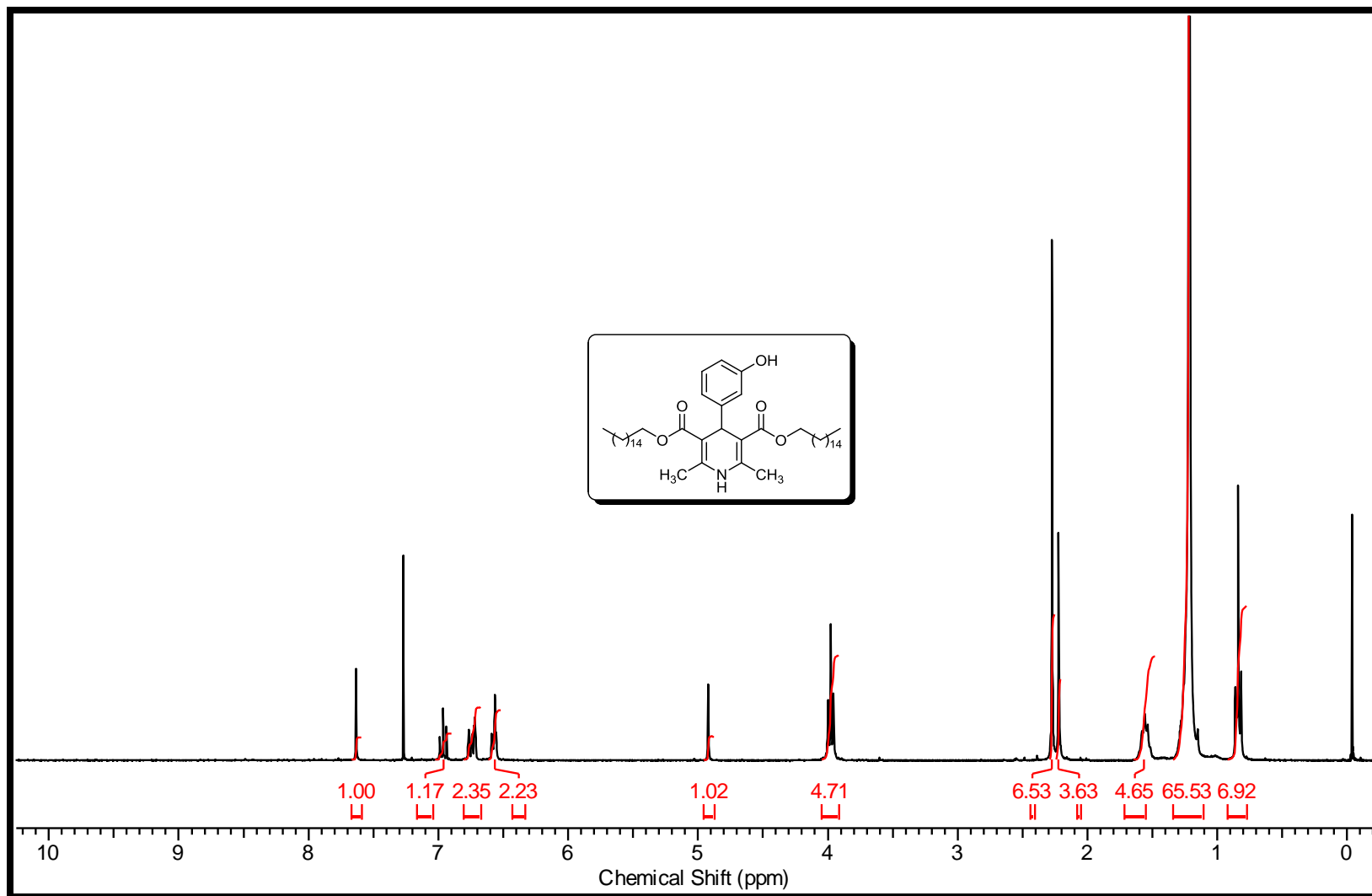


Figura 20. Espectro de RMN ¹H(CDCl₃, 300 MHz) do composto 2,6-dimetil-(3-hidroxifenil) -1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**24a**)

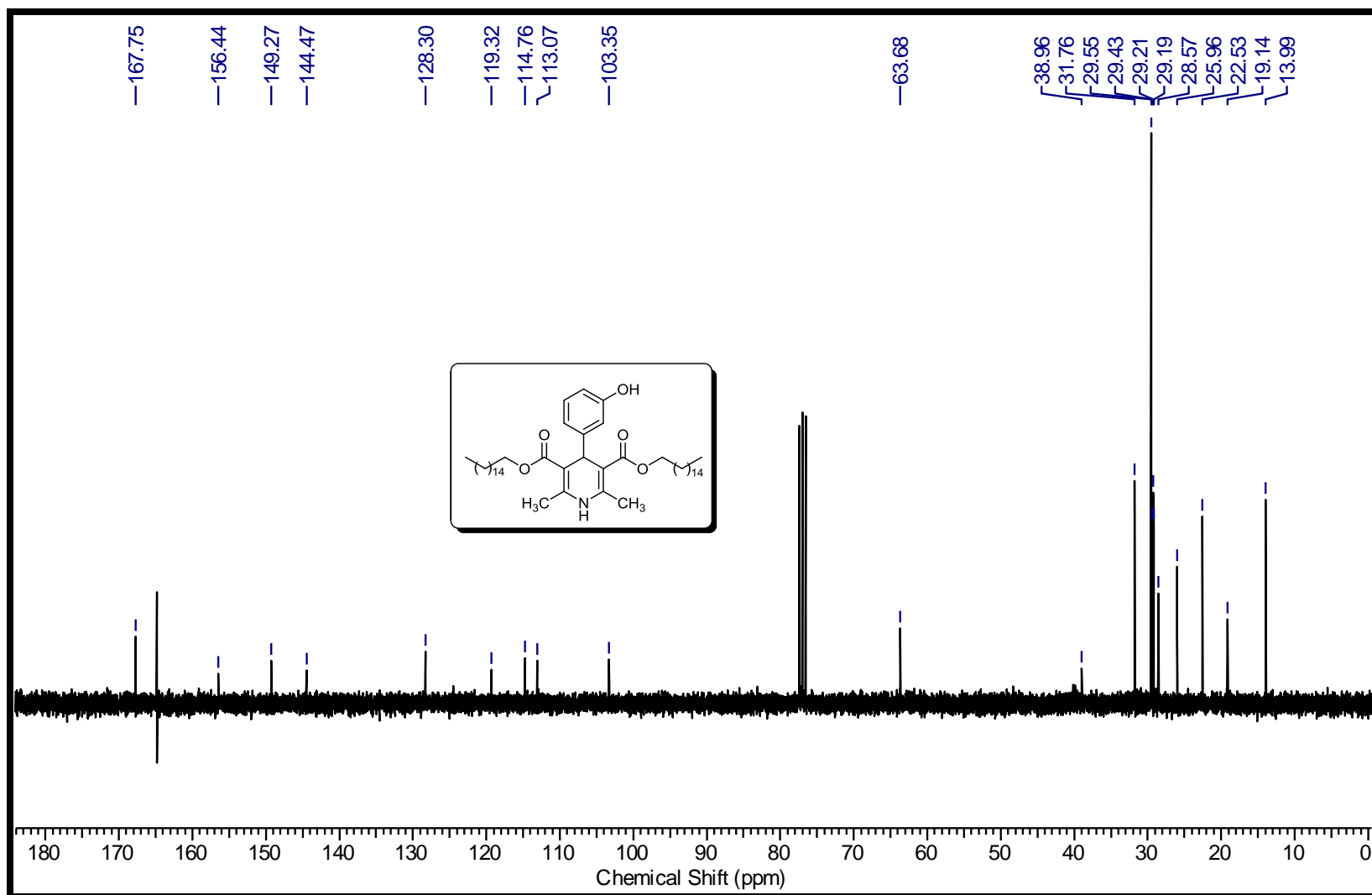


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,6-dimetil-(3-hidroxifenil) -1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-hexadecila (**24a**)

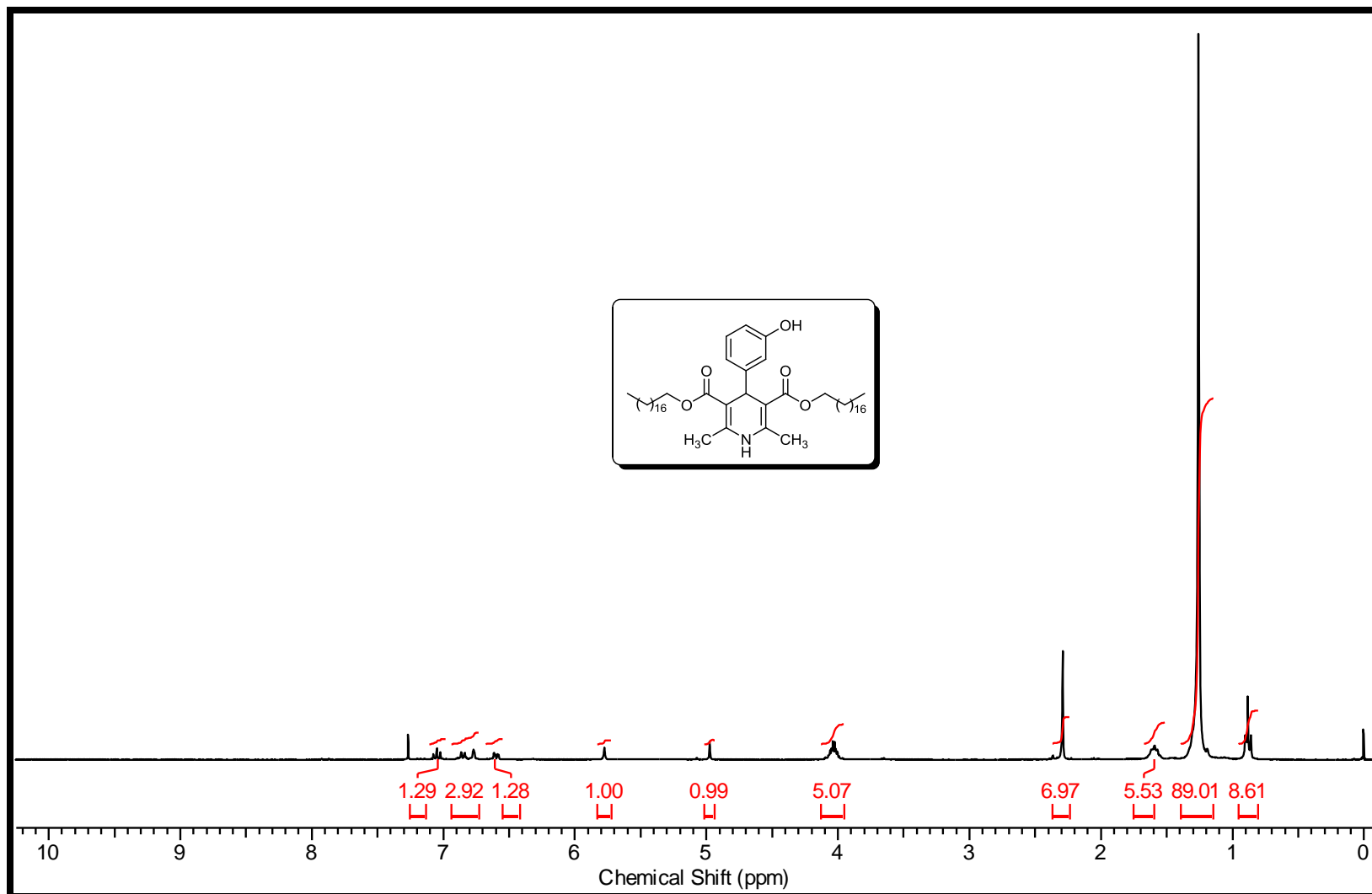


Figura 22. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 2,6-dimetil-(3-hidroxifenil) -1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-octadecila (**24b**)

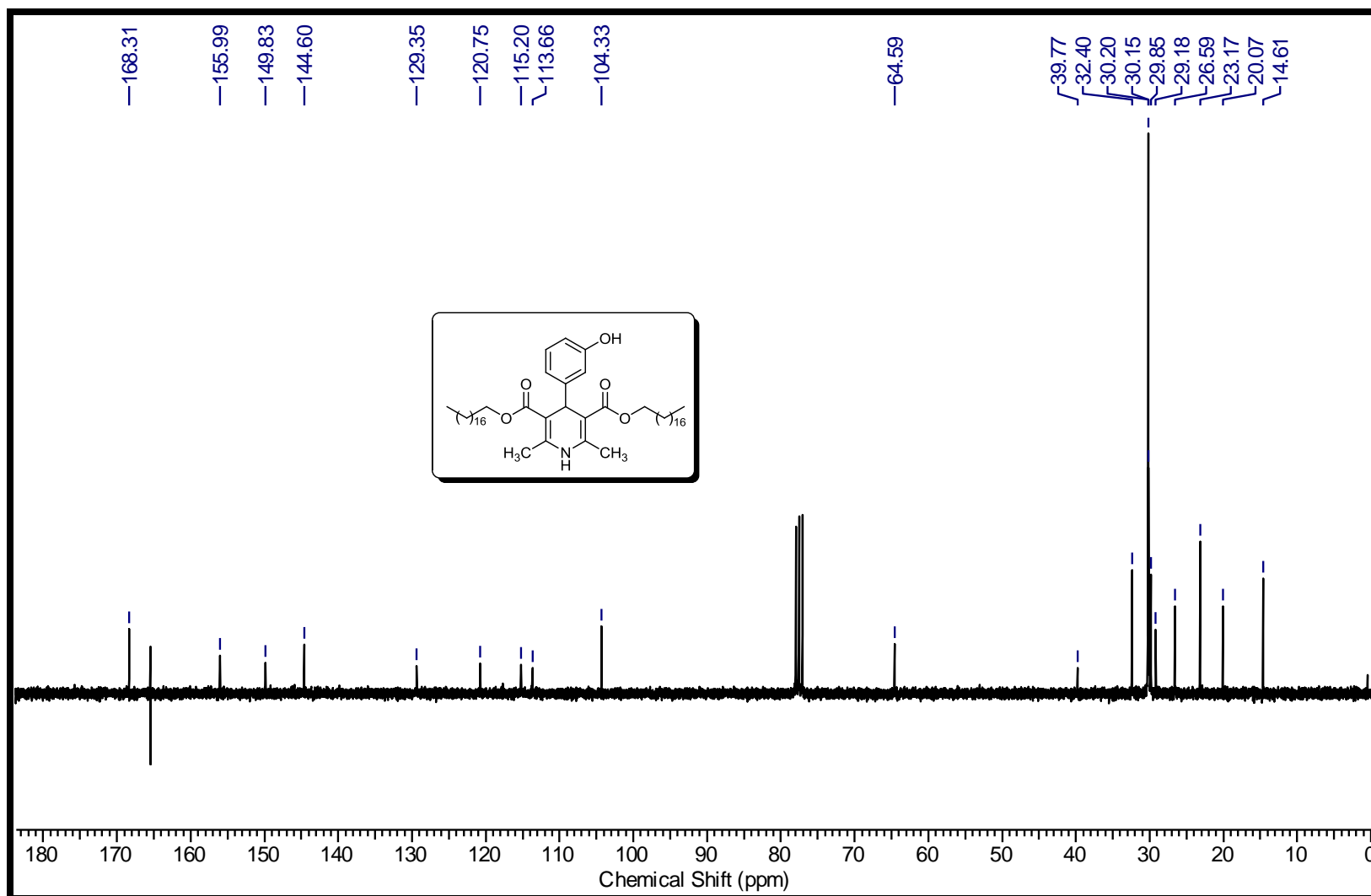


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,6-dimetil-(3-hidroxifenil) -1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-octadecila (24b)

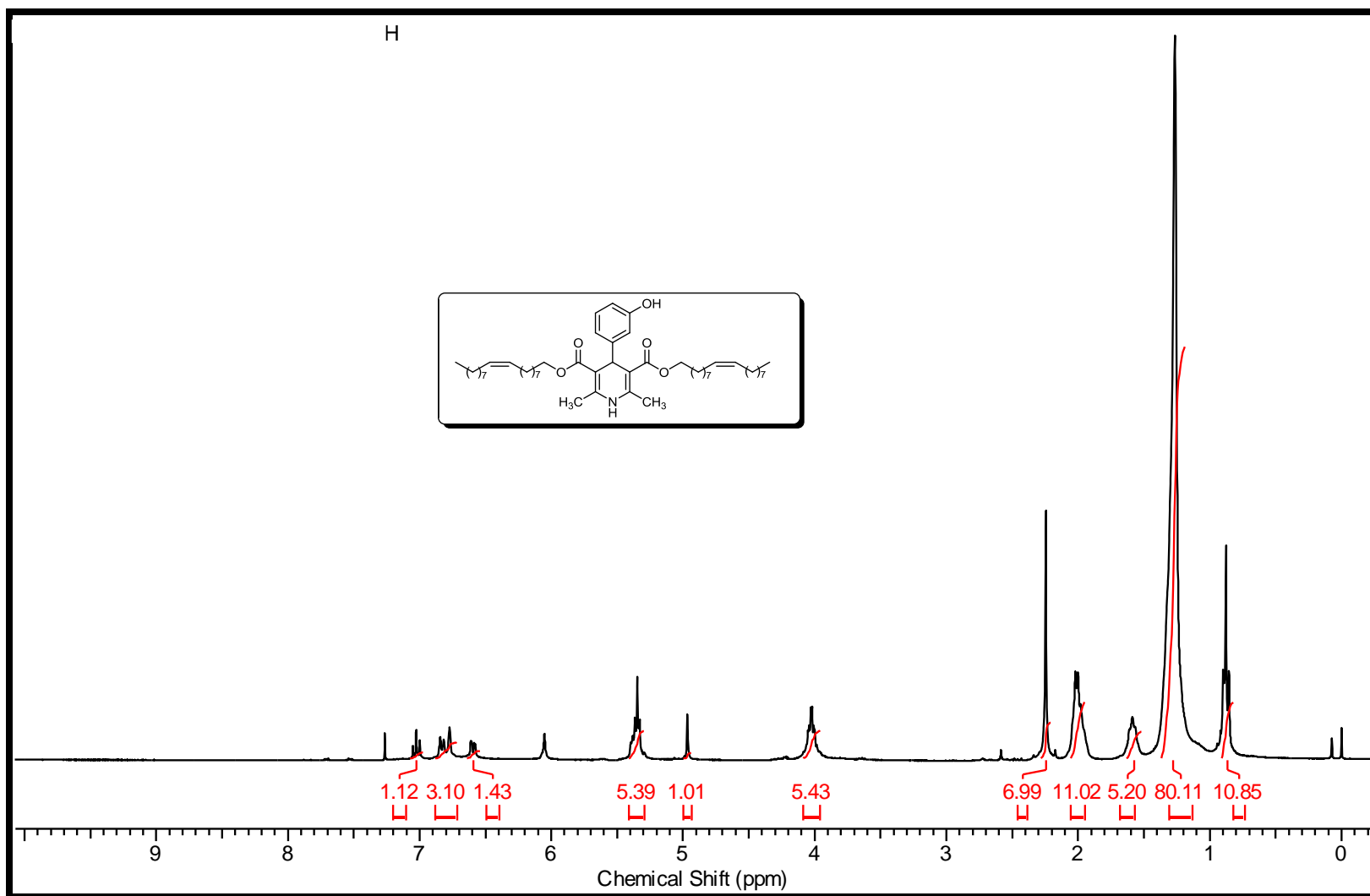


Figura 23. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,6-dimetil-(3-hidroxifenil) -1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de (Z)-octadec-9-enila(**24c**)

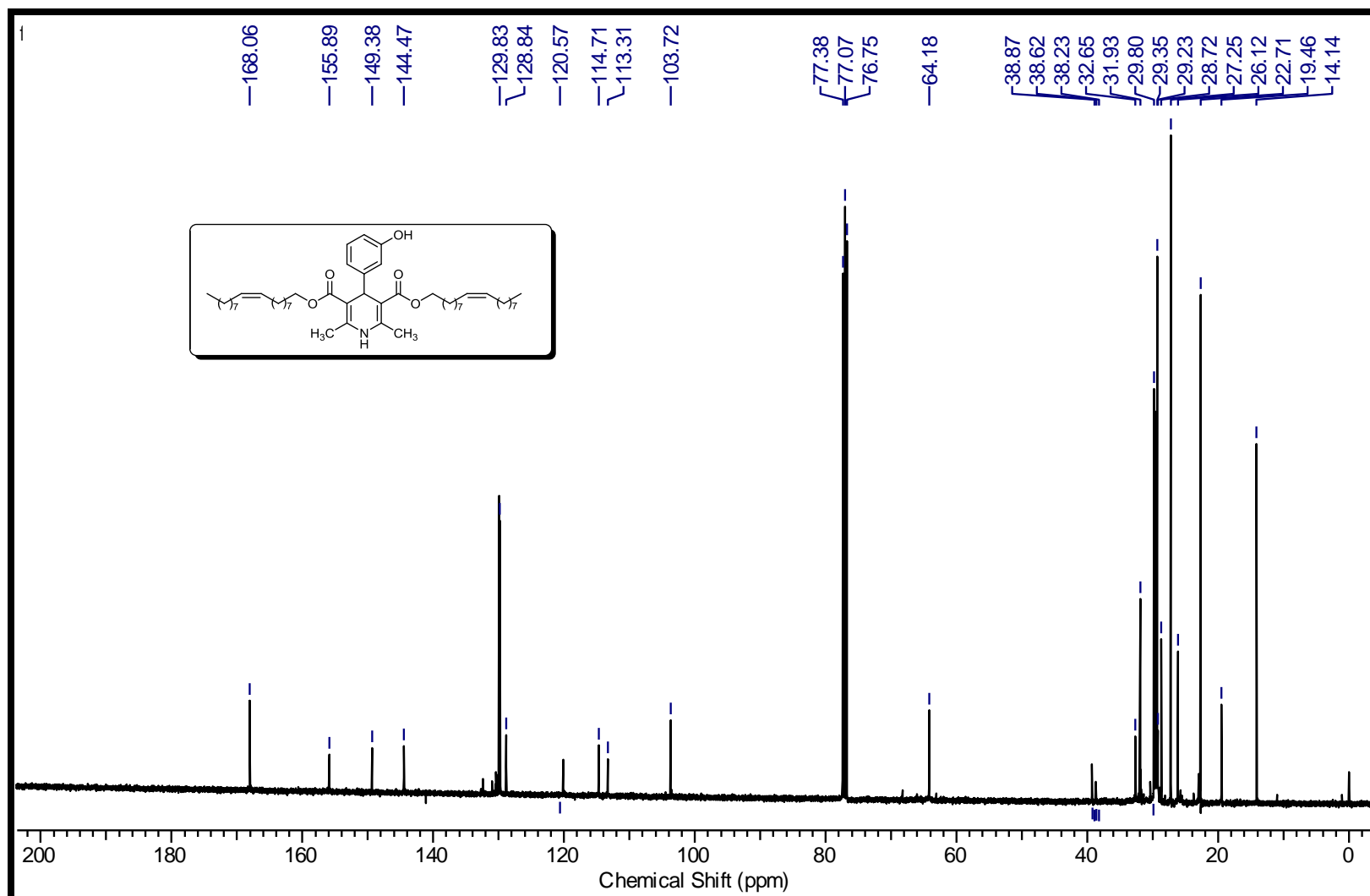


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,6-dimetil-(3-hidroxifenil) -1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de (Z)-octadec-9-enila(24c)

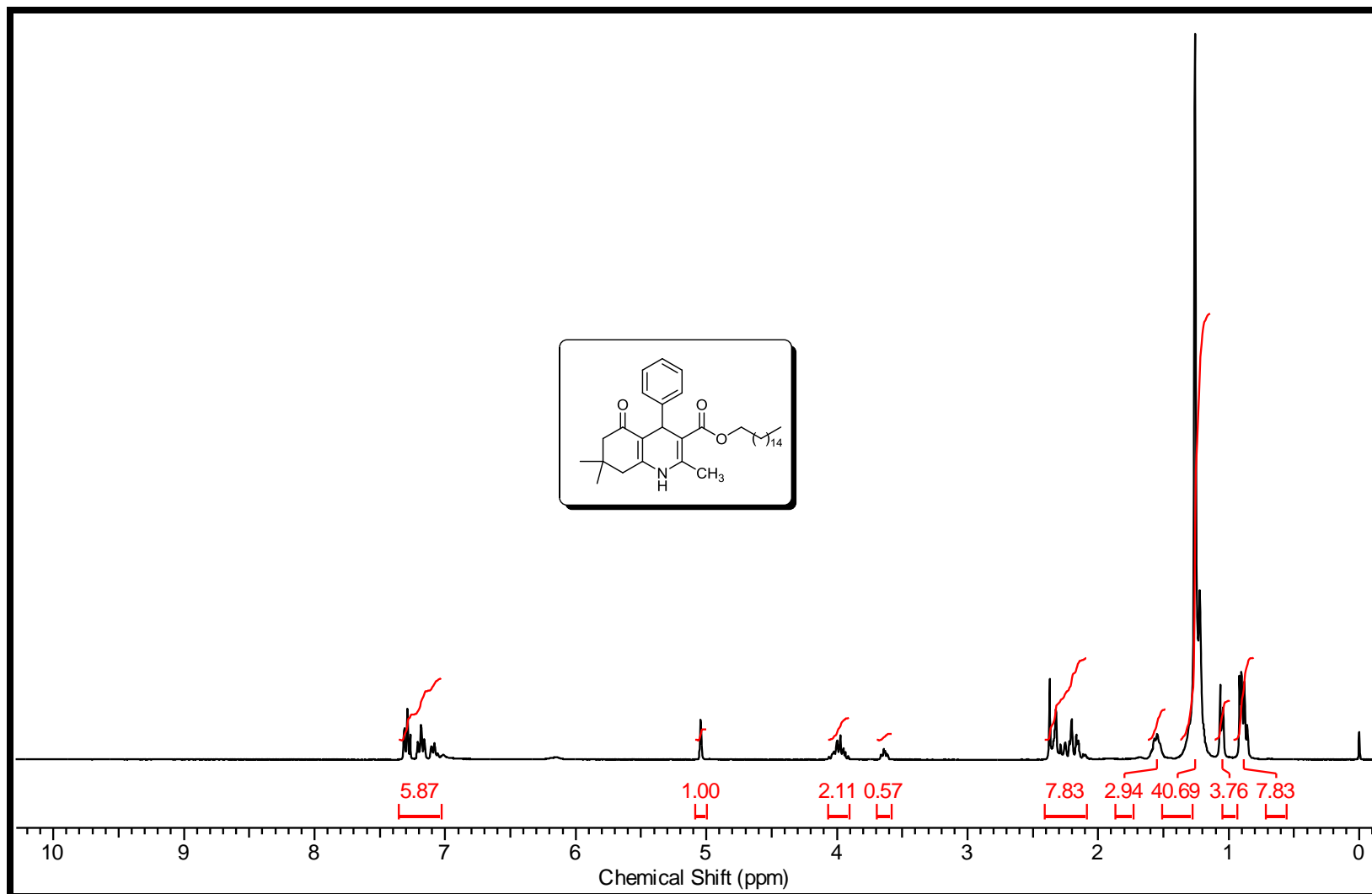


Figura 25. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato Hexadecila (**25a**)

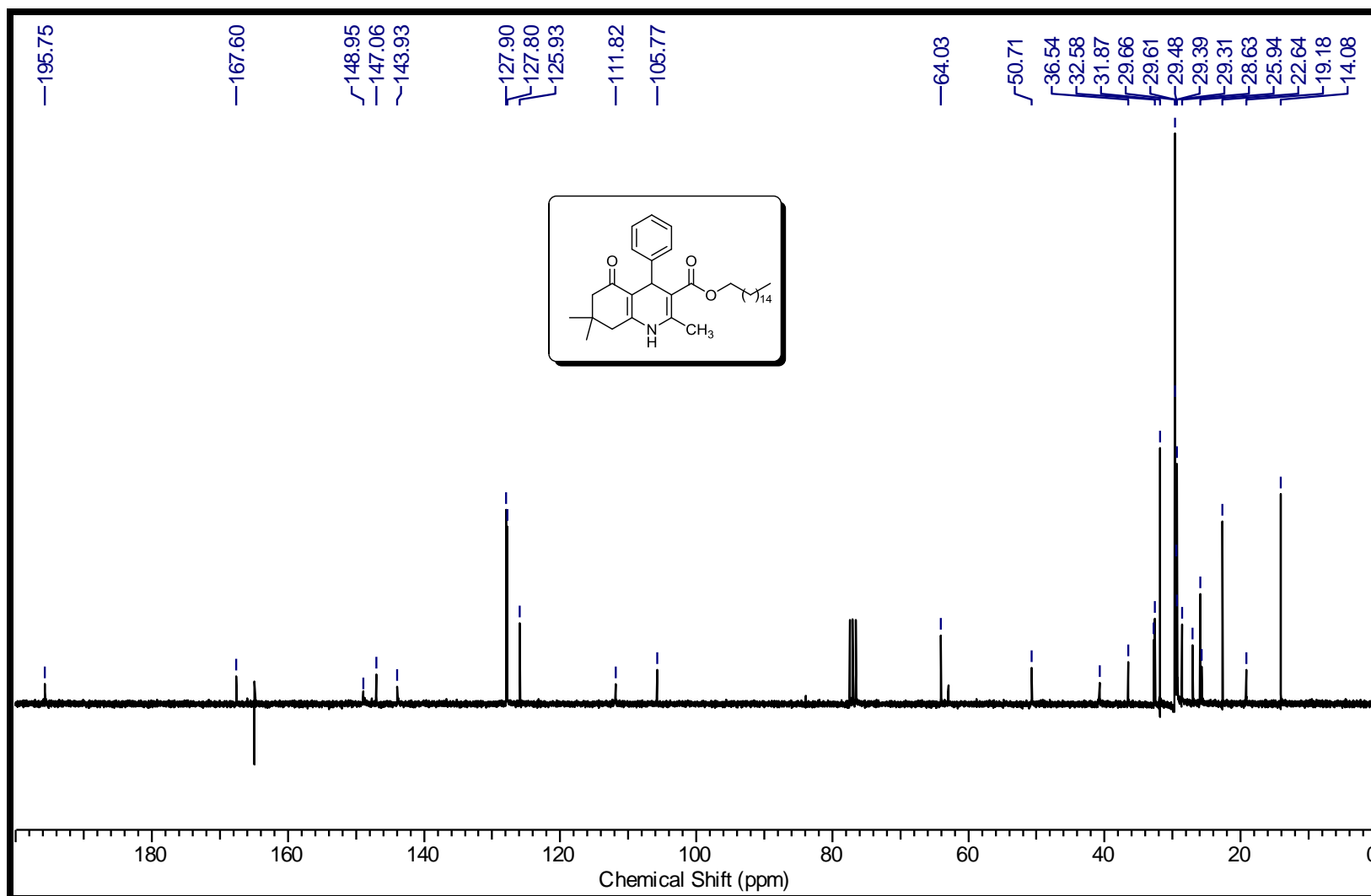


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato Hexadecila (**25a**)

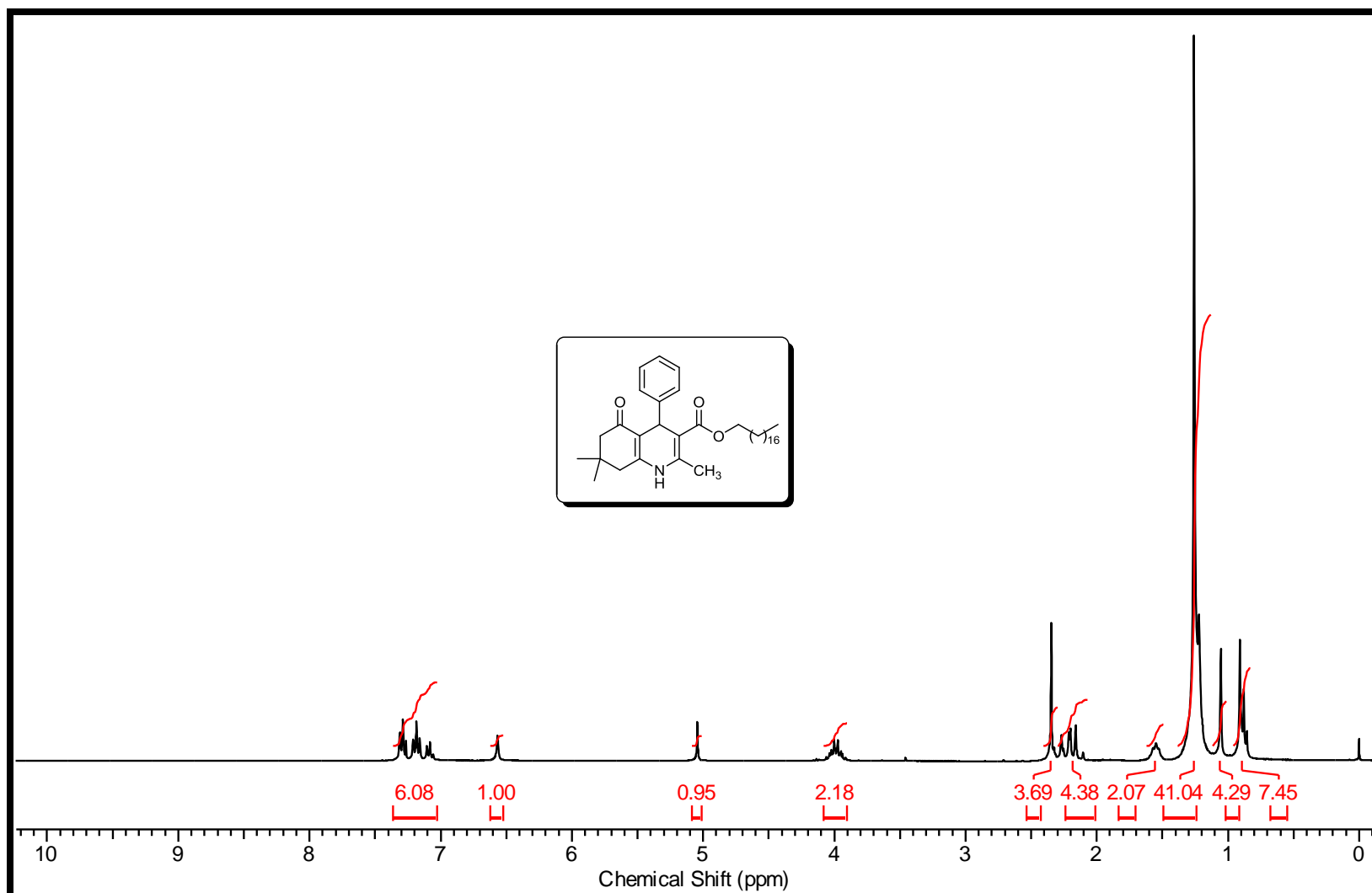


Figura 27. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil- 5- oxo- 4-fenil- 1,4,5,6,7,8- hexa- hidroquinolina- 3- carboxilato de Octadecila (**25b**)

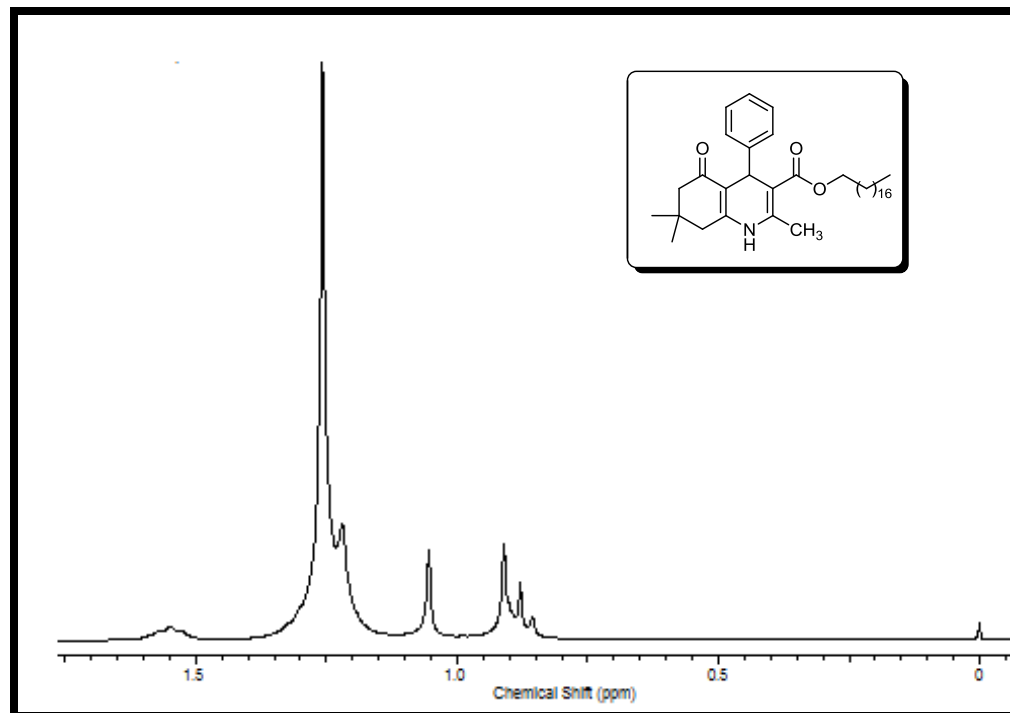


Figura 28. ^1H NMR- Ampliação 0.0-2.0 ppm (300 MHz, CDCl_3) Composto (**25b**).

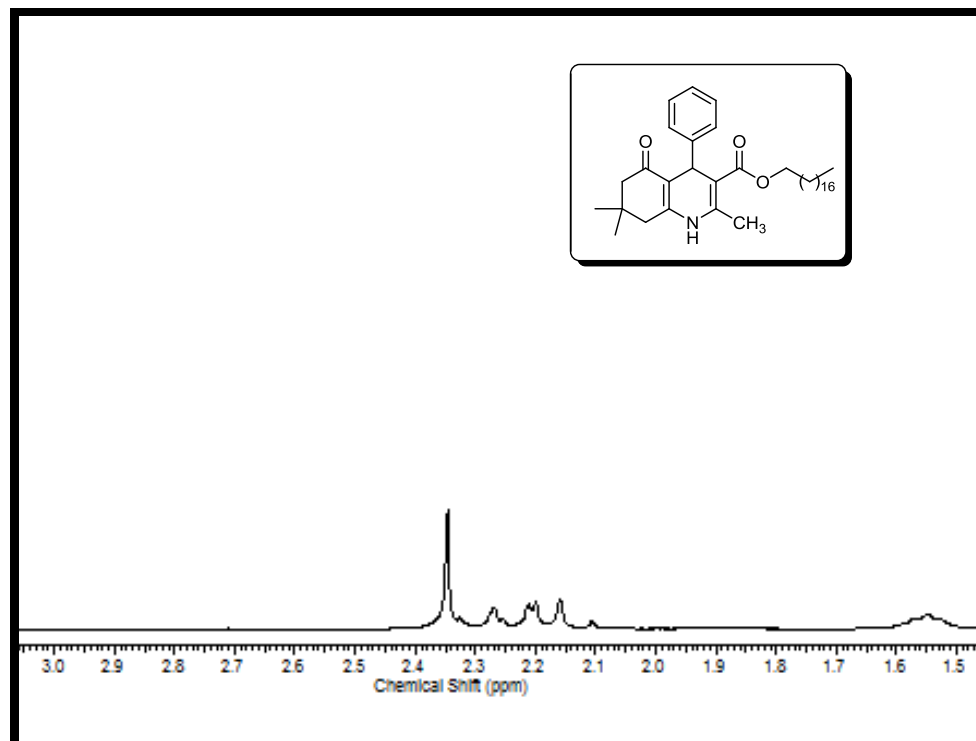


Figura 29. ¹H NMR- Ampliação 1.5-3.5 ppm (300 MHz, CDCl₃) Composto (**25b**).

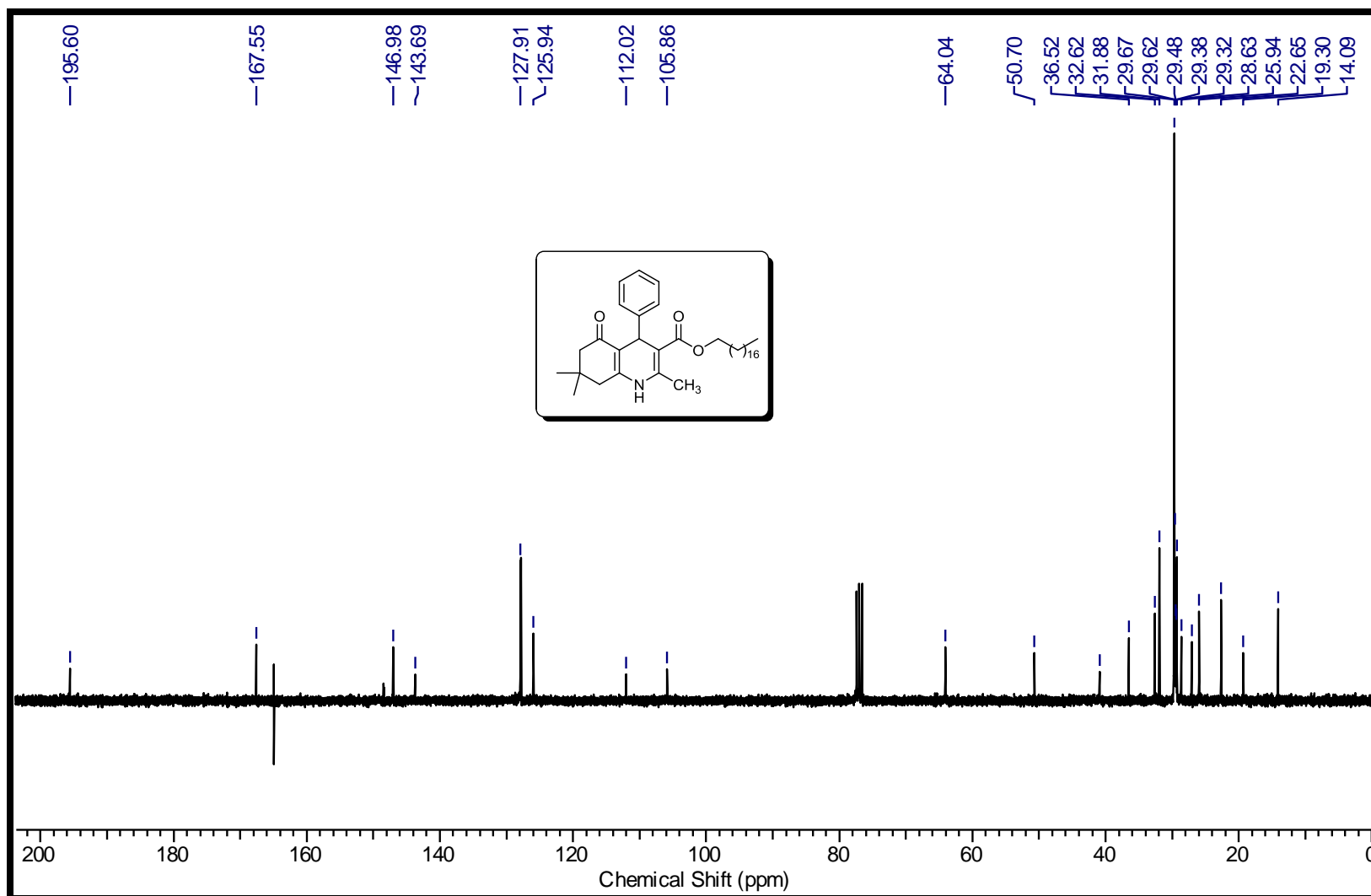


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) composto 2,7,7- trimetil- 5- oxo- 4-fenil- 1,4,5,6,7,8- hexa- hidroquinolina- 3- carboxilato de Octadecila (**25b**)

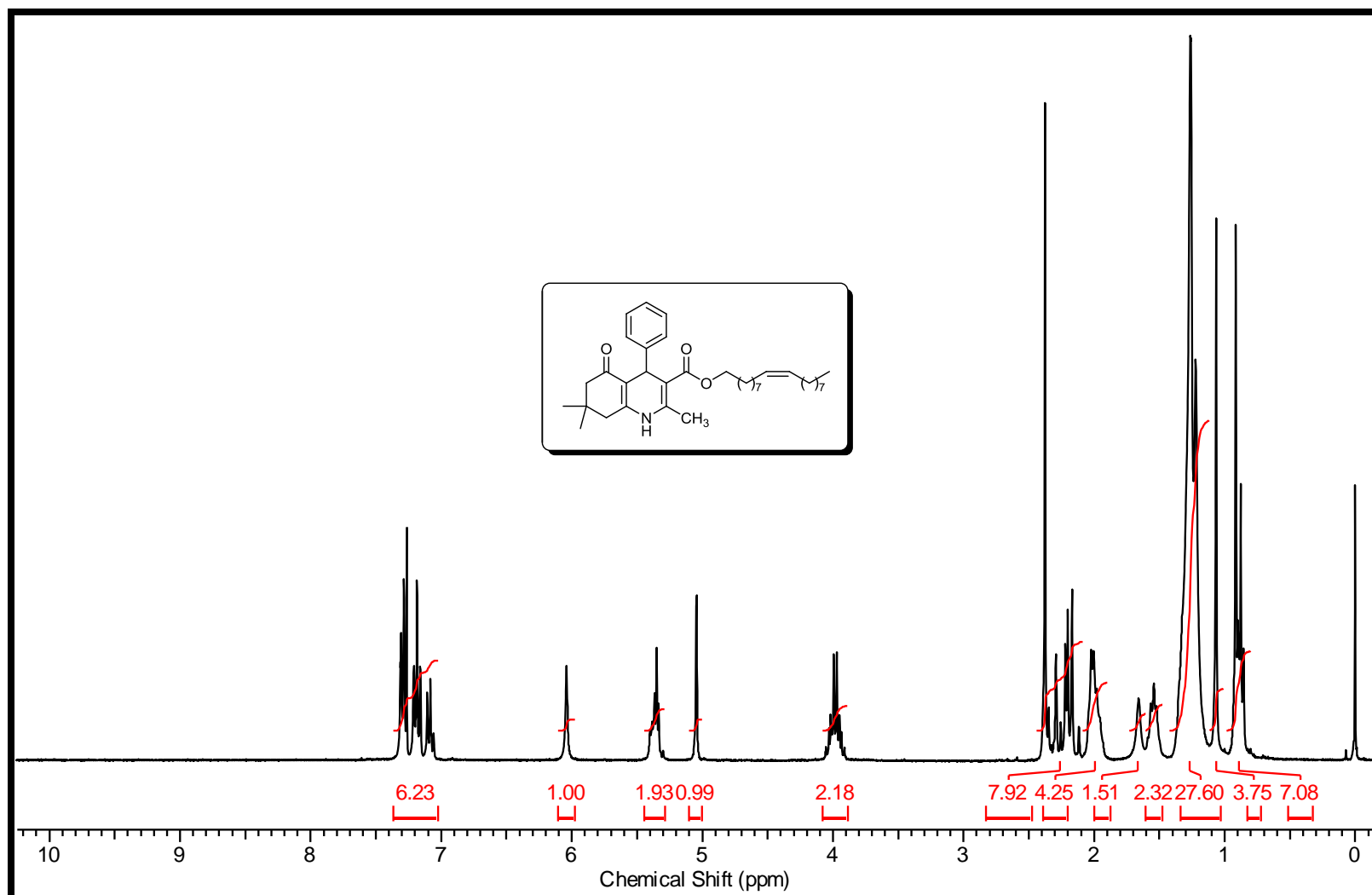


Figura 31. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil- 5-oxo- 4-fenil- 1,4,5,6,7,8- hexa-hidroquinolina- 3-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**25c**)

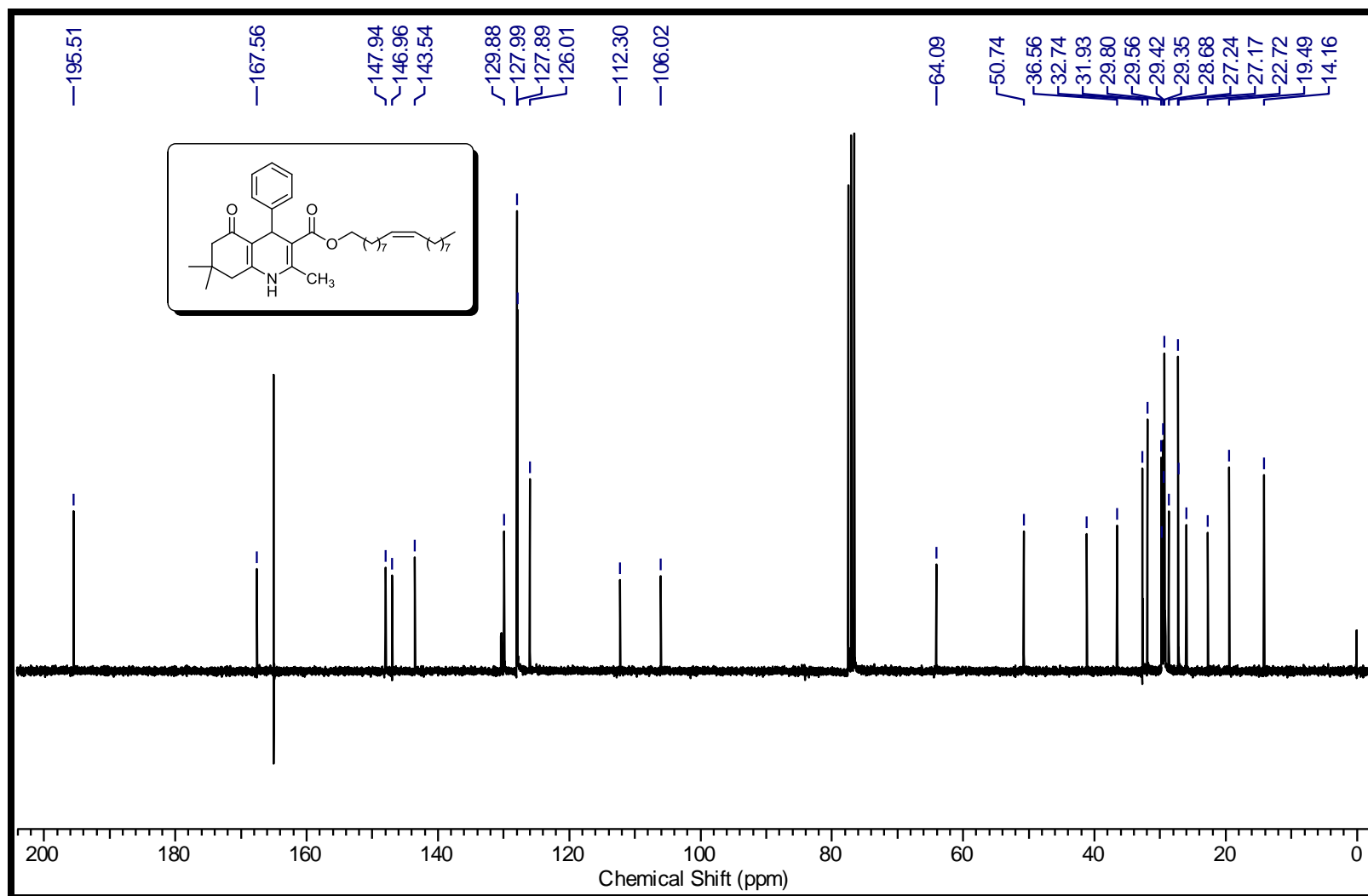


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,7,7- trimetil- 5-oxo- 4-fenil- 1,4,5,6,7,8- hexa-hidroquinolina- 3-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**25c**).

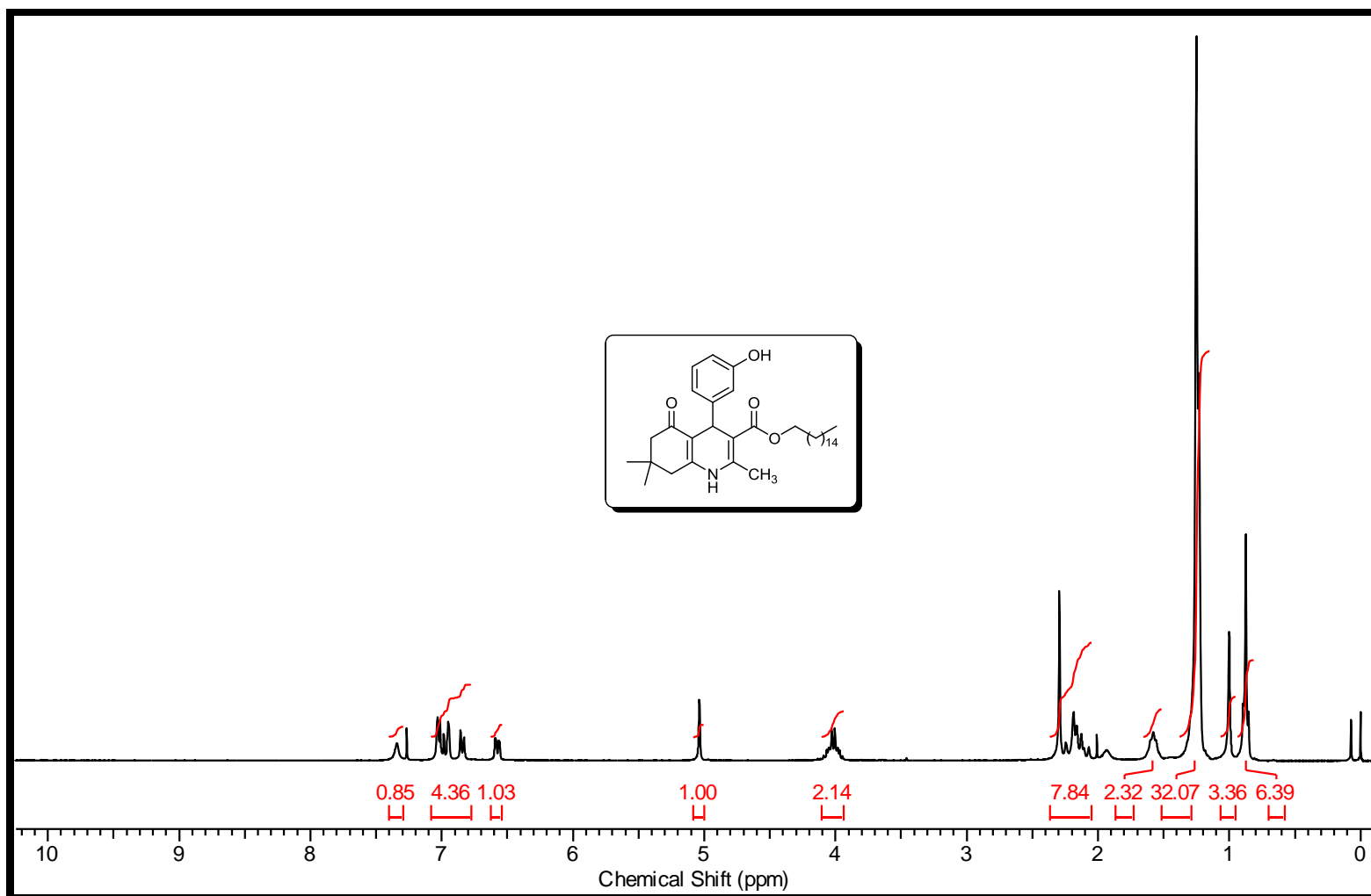


Figura 33. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 2,7,7-trimetil-5-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3 carboxilato Hexadecila (**26a**)

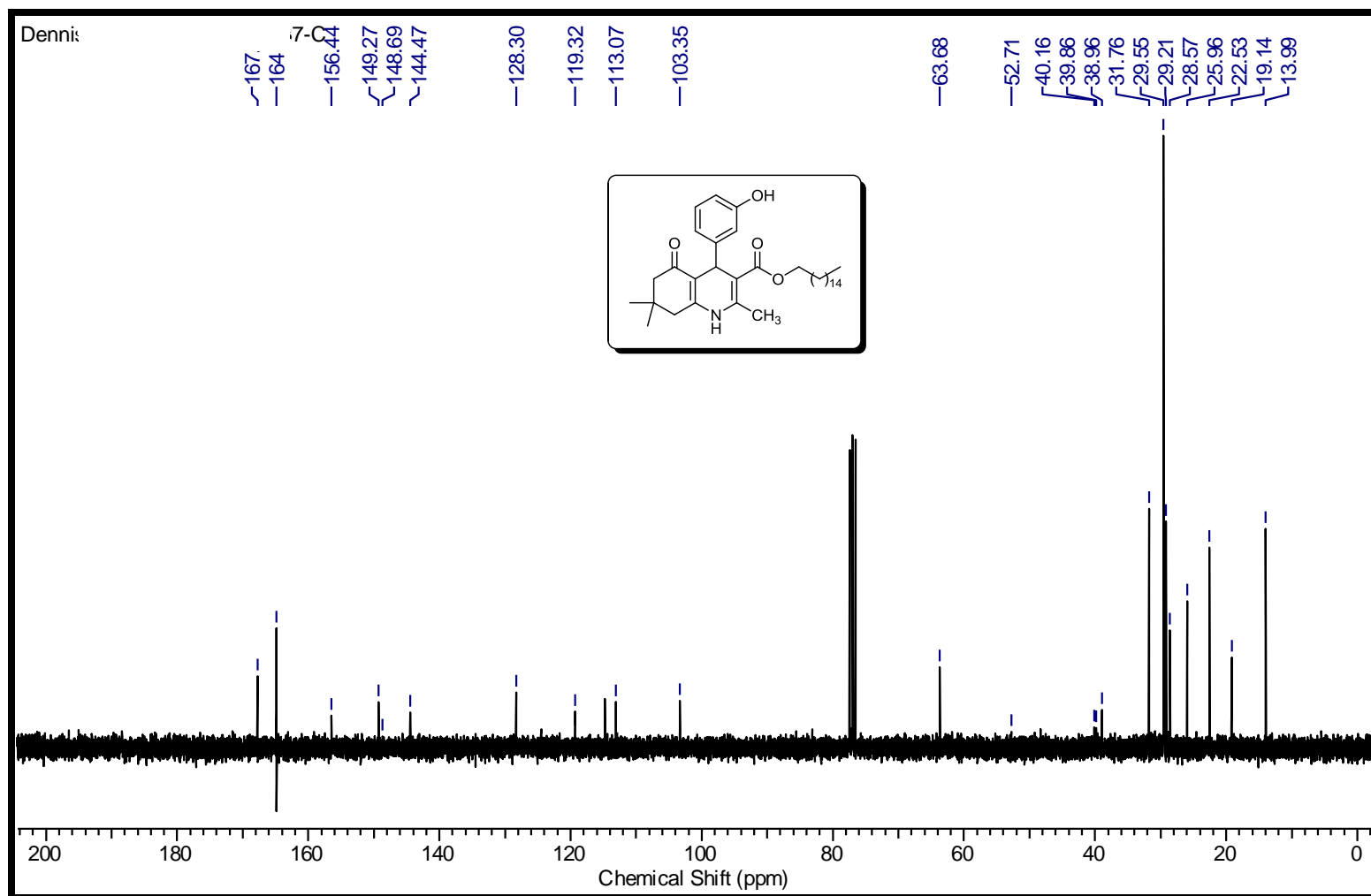


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato de Hexadecila (**26a**).

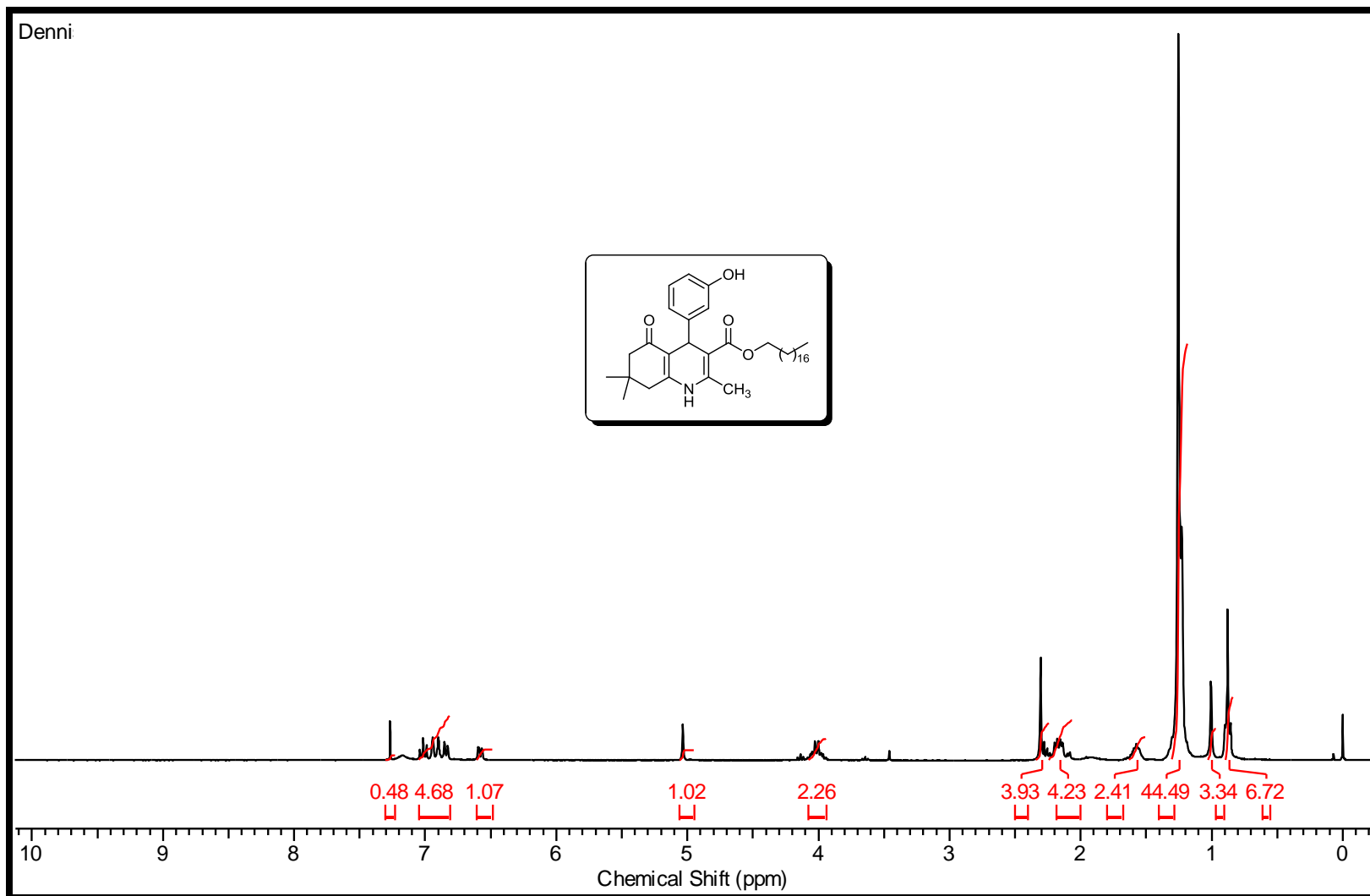


Figura 35. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato octadecila (**26b**).

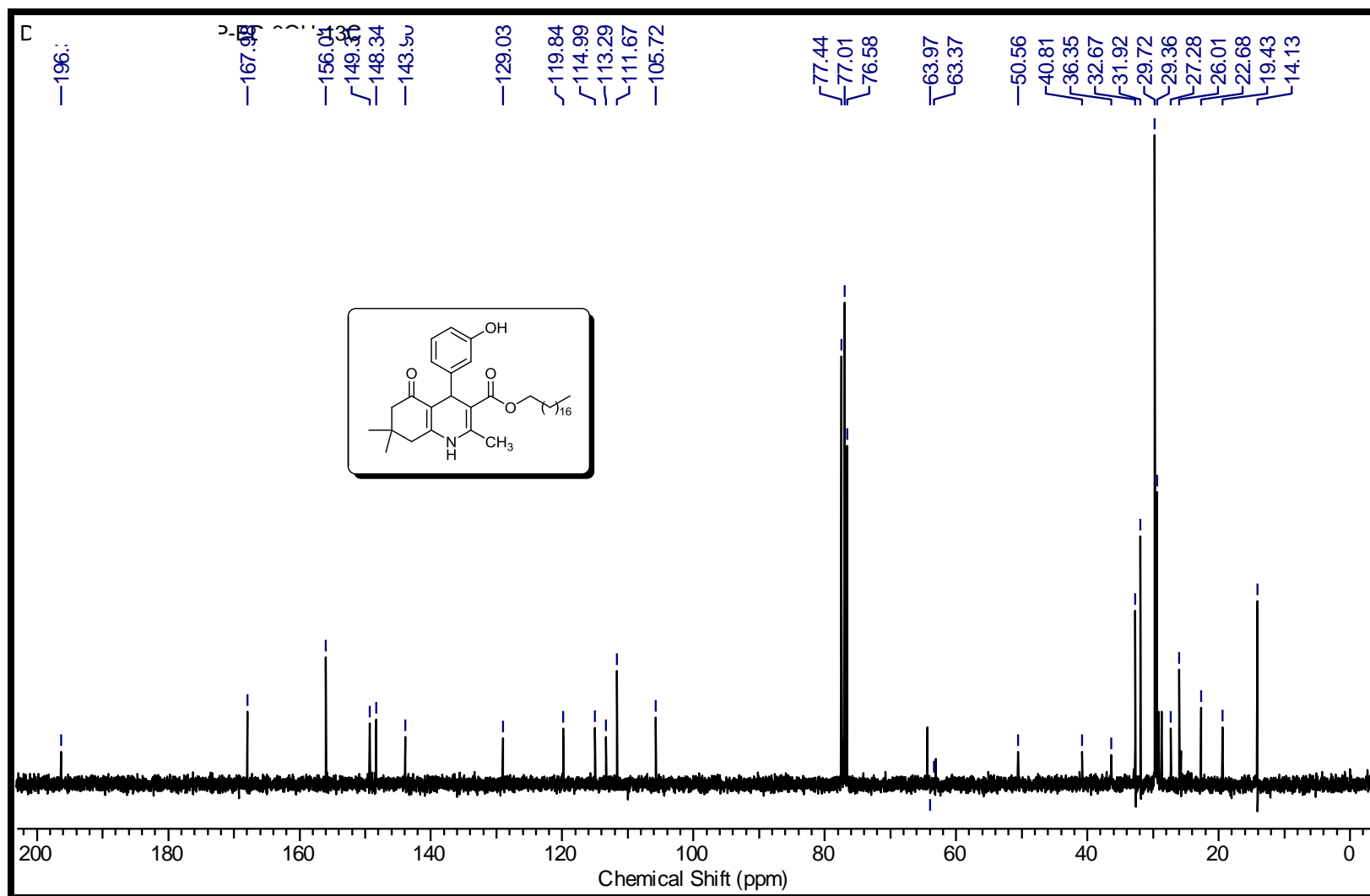


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (75MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato octadecila (**26b**).

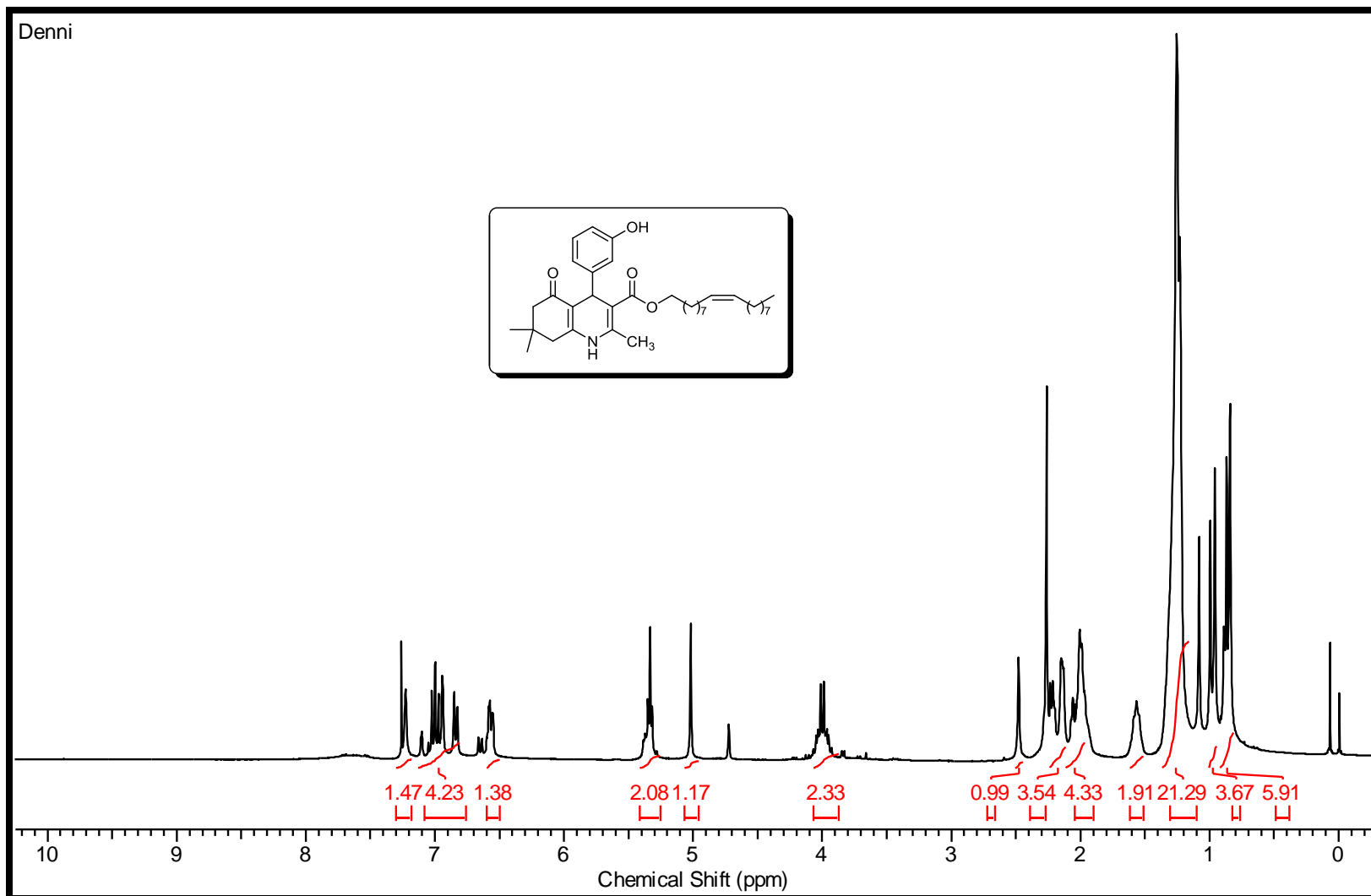


Figura 37. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil- 5-oxo- 4-(3-hidroxifenil)- 1,4,5,6,7,8- hexa-hidroquinolina- 3-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**26c**)

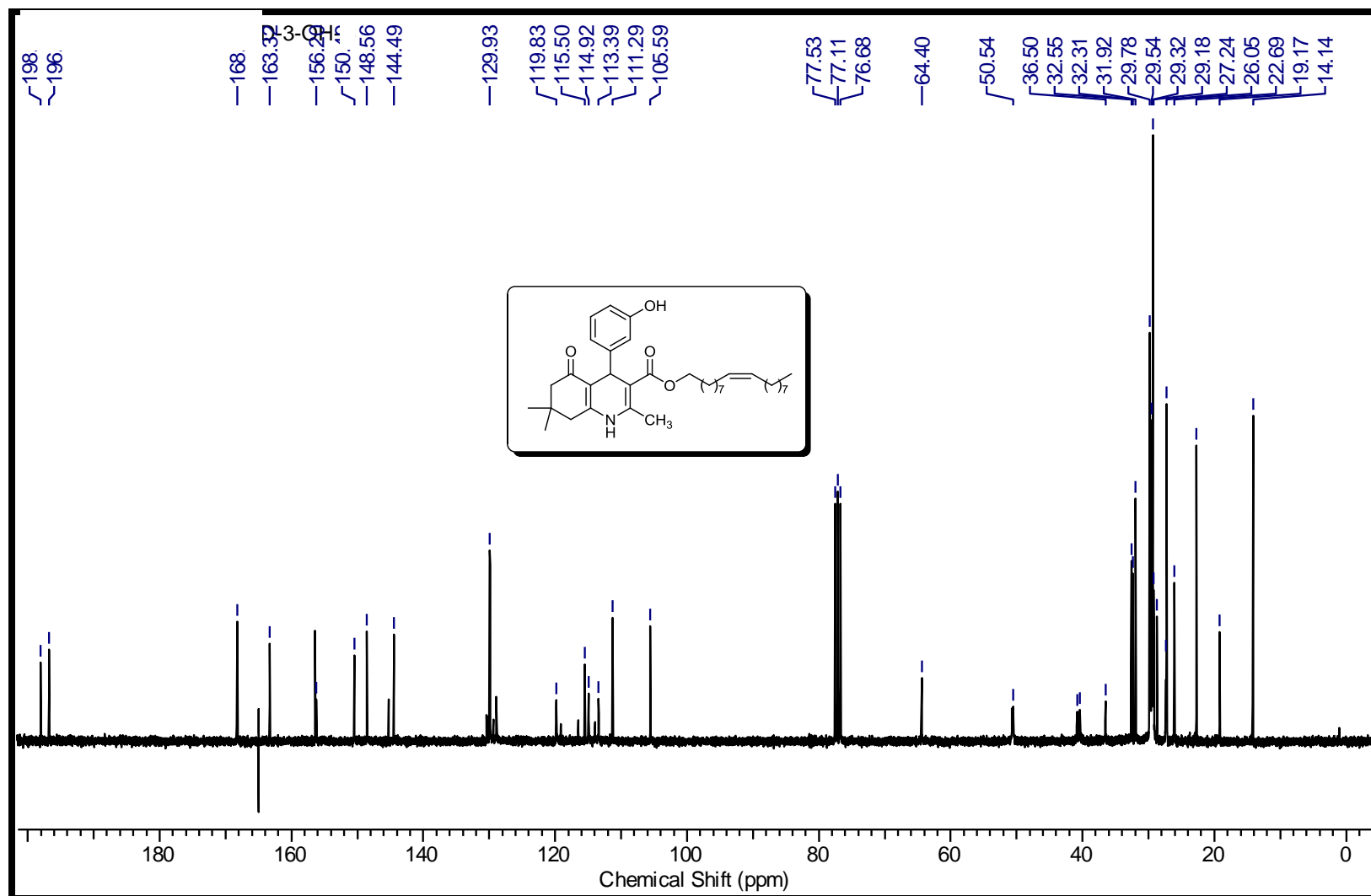


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil- 5-oxo- 4-(3-hidroxifenil)- 1,4,5,6,7,8- hexa-hidroquinolina- 3-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**26c**)

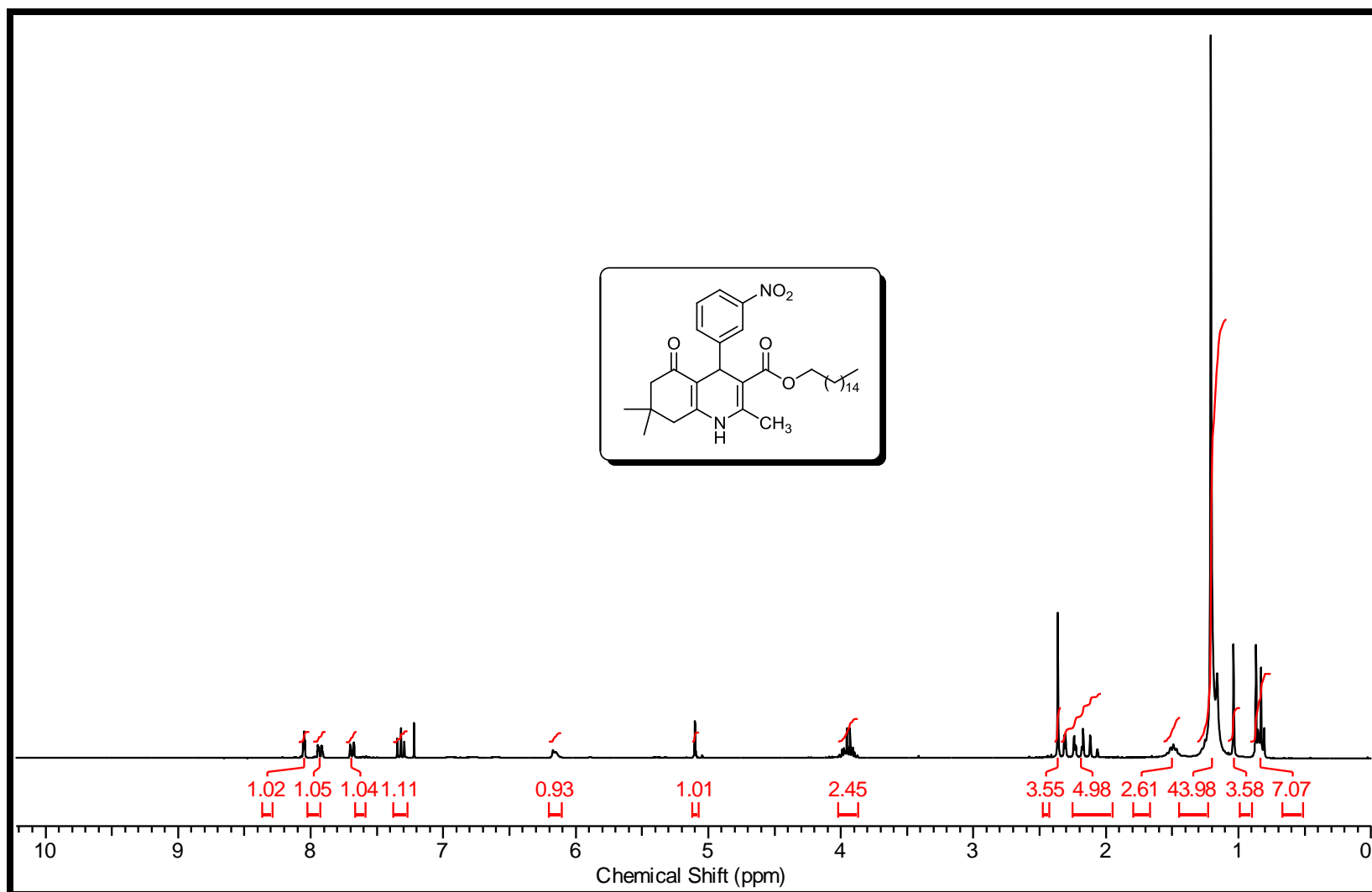


Figura 39. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato Hexadecila (**27a**)

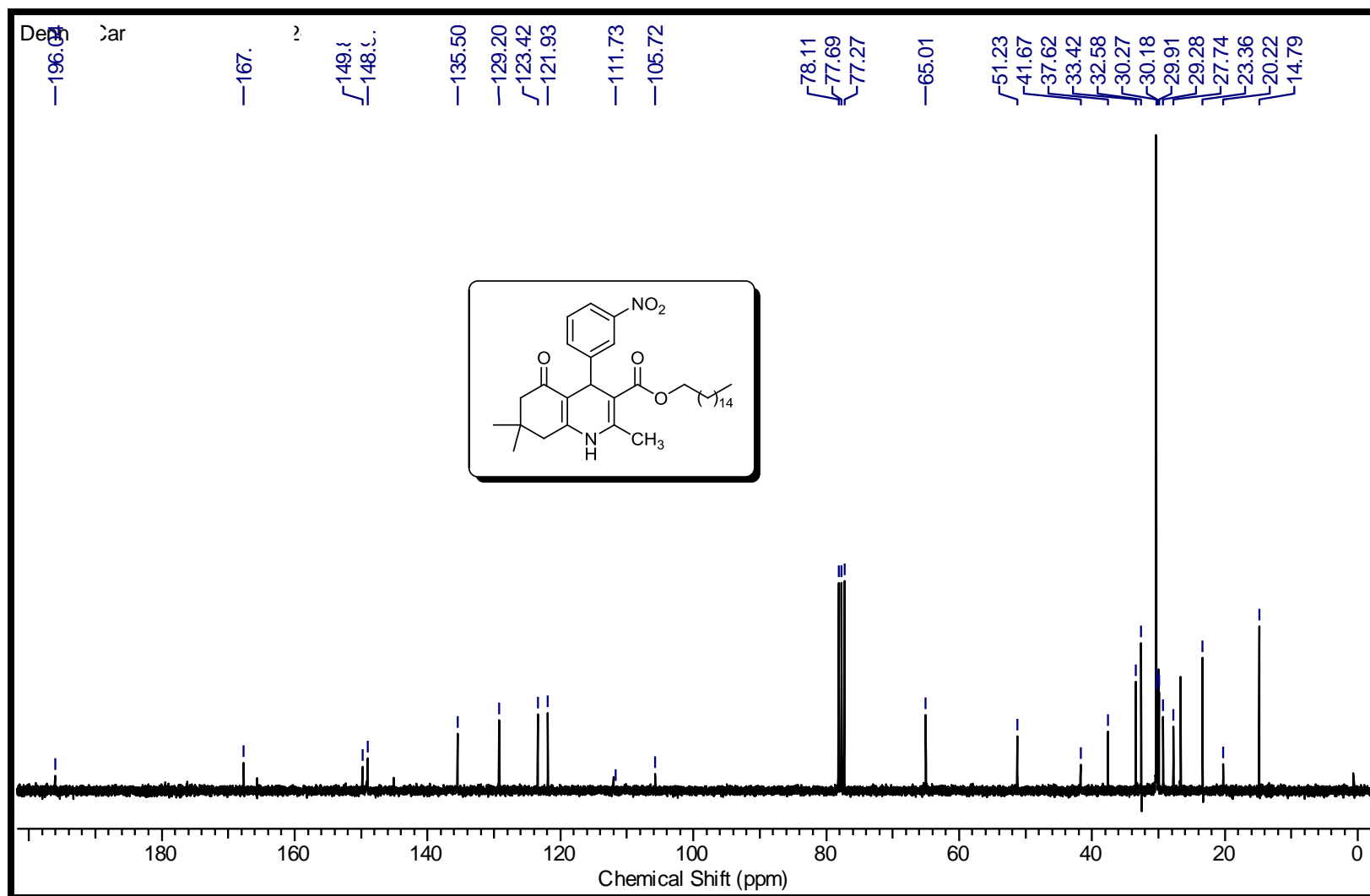


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato Hexadecila (**27a**).

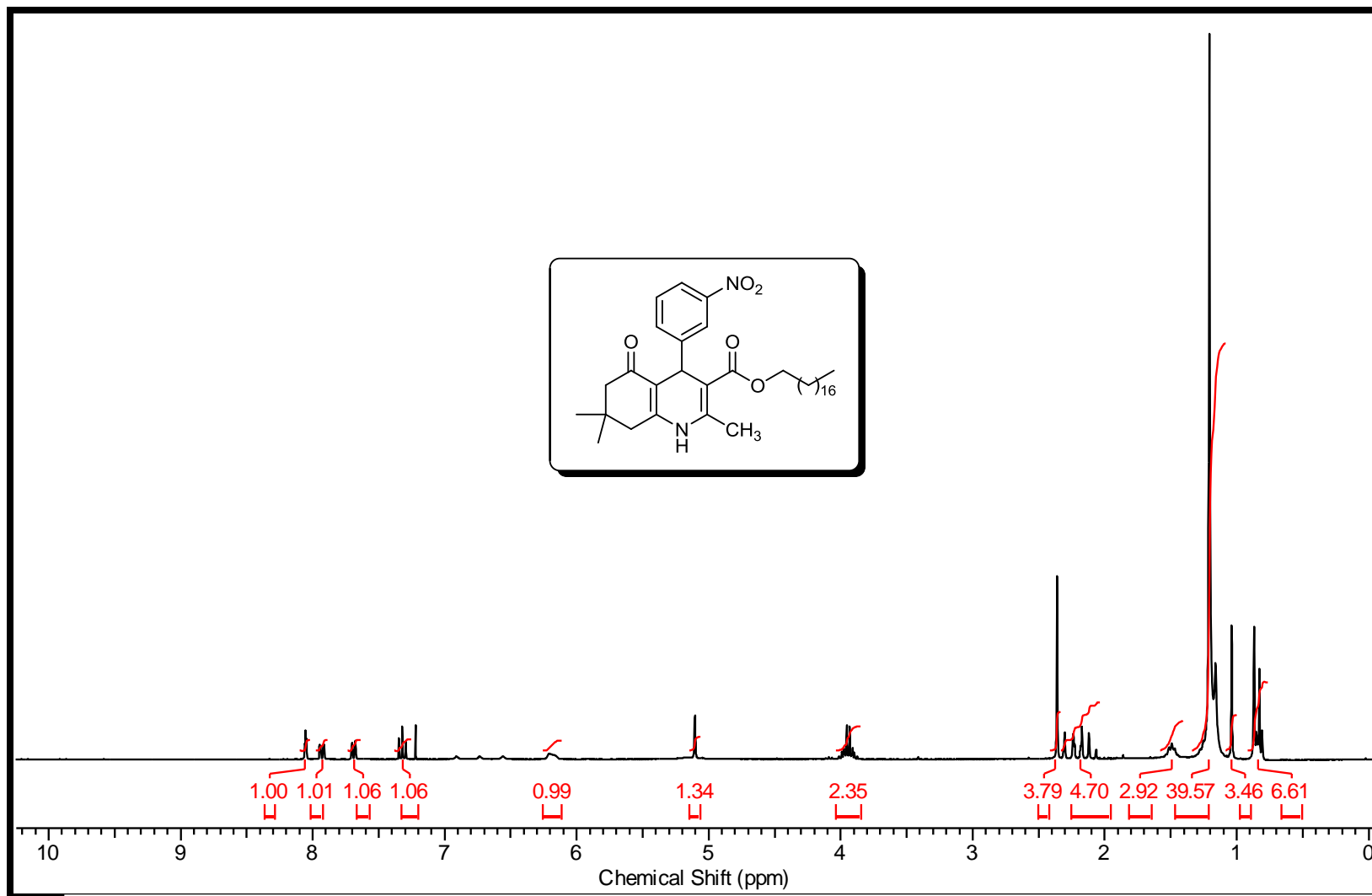


Figura 41. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato octadecila (**27b**).

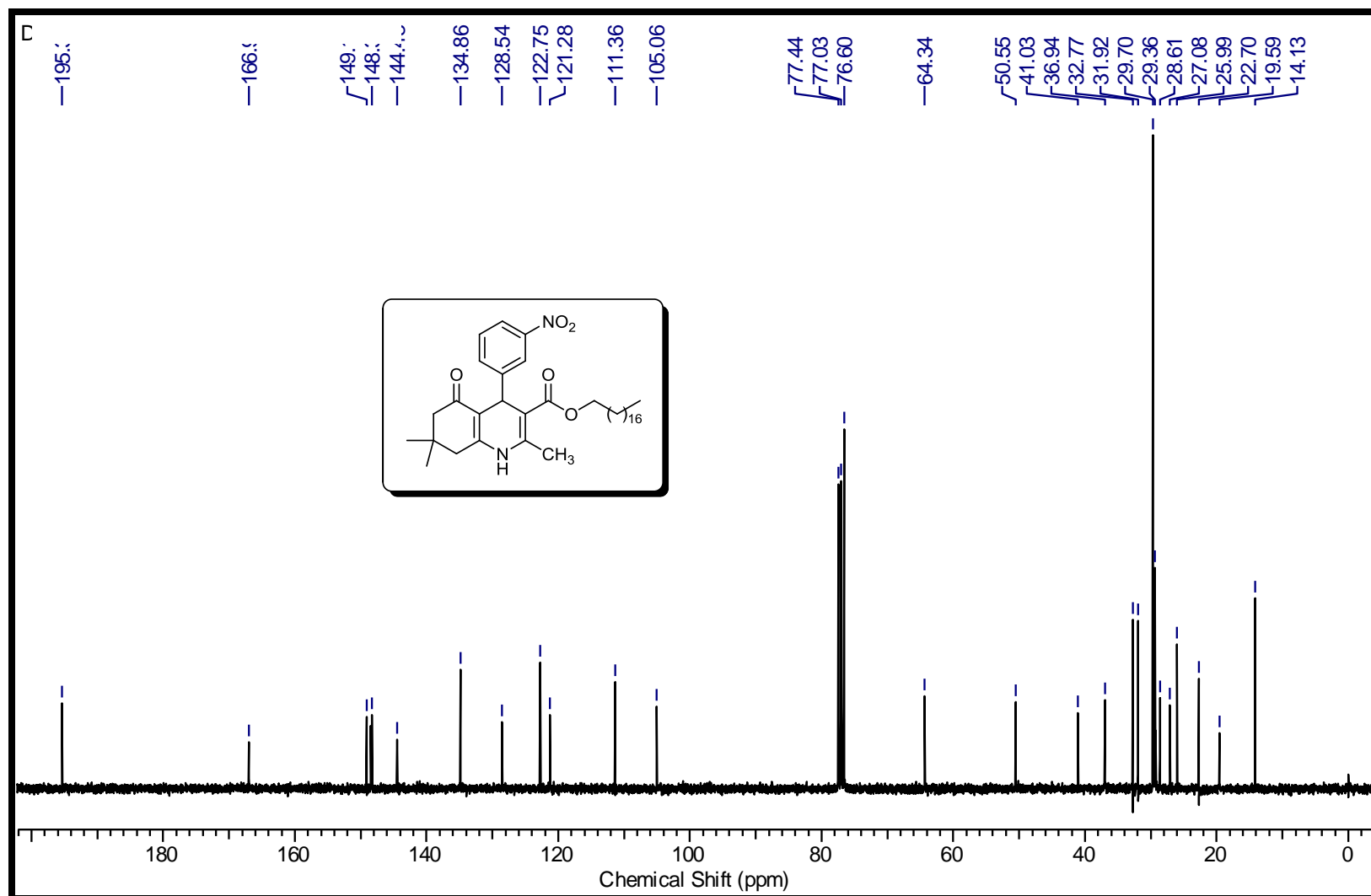


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato octadecila (**27b**)

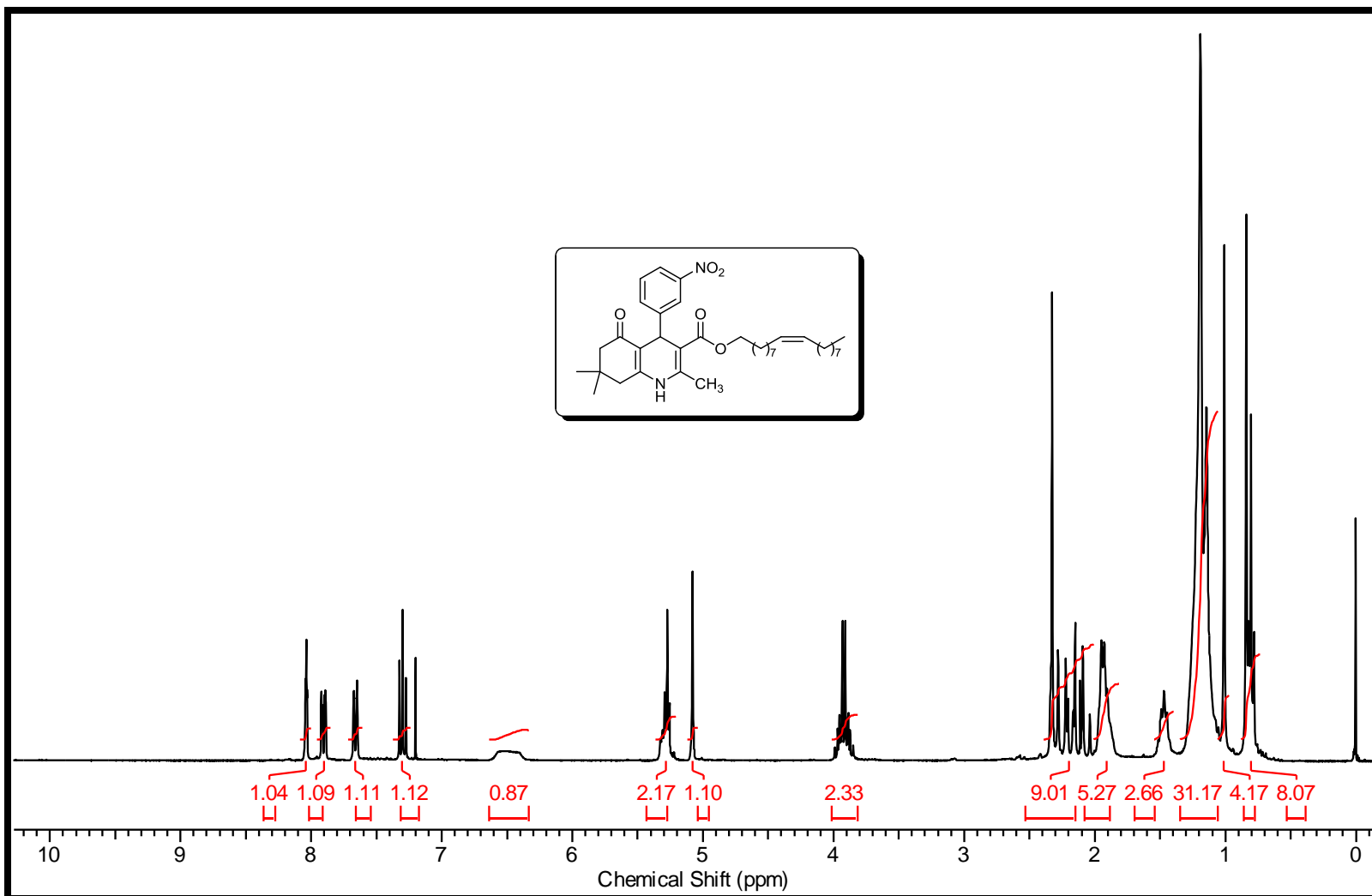


Figura 43. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**27c**).

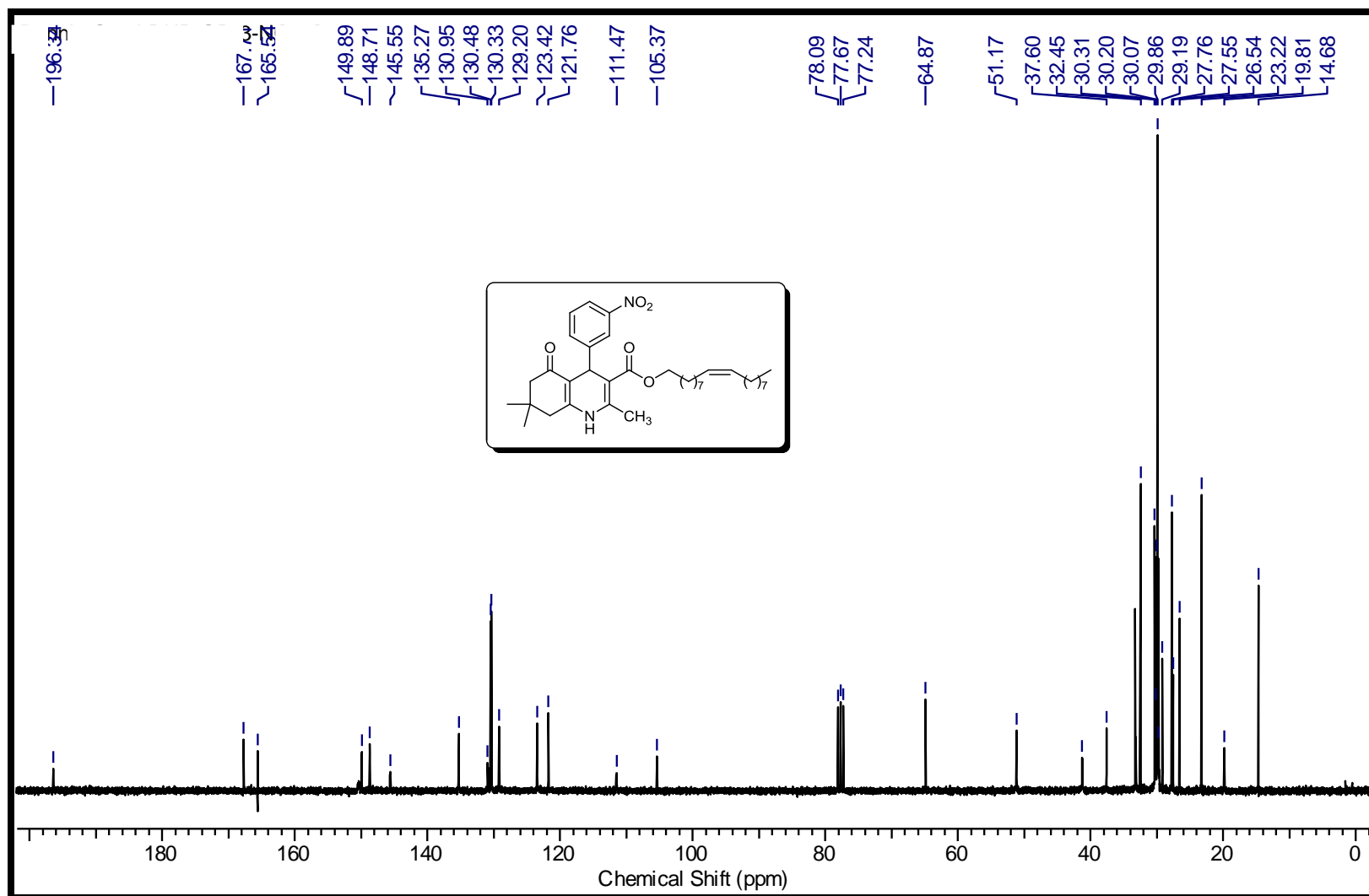


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto 2,7,7- trimetil-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3 carboxilato de (Z)- octadec-9-enila (**27c**).