



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



**AZA-CICLOADIÇÕES FORMAIS DA 2-AMINO-1,4-  
NAFTOQUINONA FRENTE A ACEPTORES DE MICHAEL  
POLIFUNCIONALIZADOS**

**Dissertação de Mestrado**

**Sâmia Rocha Lima**

Orientador: Prof. Dr Silvio do Desterro Cunha

**Salvador, fevereiro de 2016**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E  
BIOATIVIDADE MOLECULAR

## **AZA-CICLOADIÇÕES FORMAIS DA 2-AMINO-1,4- NAFTOQUINONA FRENTE A ACEPTORES DE MICHAEL POLIFUNCIONALIZADOS**

**SÂMIA ROCHA LIMA**

Dissertação apresentada ao colegiado do Programa de Pós-graduação em Química da UFBA como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr Silvio do Desterro Cunha

**Salvador, fevereiro de 2016**

Sistema de Bibliotecas – IQ/UFBA

Lima, Sâmia Rocha

Aza -cicloadições formais da 2-amino-1,4- naftoquinona frente a aceptores de Michael polifuncionalizados. / Sâmia Rocha Lima. – 2016.

140 f.: il.

Inclui anexos.

Orientador: Prof. Dr. Sílvio do Desterro Cunha.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de Química, Salvador, 2016.

1. Síntese orgânica. 2. Compostos heterociclicos. 3. Enaminonas. 4. Química ambiental. I. Cunha, Sílvio do Desterro. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Química. III. Título.

CDD –547

CDU – 547:54.057

## SUMÁRIO

Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
Índice.....	v
Abreviaturas e símbolos .....	vii

## **AGRADECIMENTOS**

Ao escrever uma dissertação percebe-se que não existe uma parte “mais fácil”, cada uma tem sua dificuldade particular. Seguindo a regra, também não é tarefa fácil agradecer, mas é terno e feliz, como também é a conclusão de um trabalho feito com amor.

No caminho da Química encontrei muitas coisas boas e das melhores eu escolho o GPSQ, então meu primeiro agradecimento é para o responsável pelo grupo e também, em grande parte, por esse trabalho. Professor Silvio Cunha, obrigada pela orientação científica e pelo brilho perene nos olhos, que nos inspira.

Aos meus colegas, pela ajuda cotidiana sem a qual este trabalho teria sido muito mais difícil, muito obrigada! Mas principalmente, agradeço por fazerem do nosso lab o melhor lugar para se estar. Tenho muita sorte por ter bons amigos como colegas.

Ao outro grande presente que ganhei no caminho, Fábio, obrigada pela paciência, apoio e generosidade sem fim.

Aos meus pais agradeço intransitivamente diante impossibilidade de decidir pelo que, de tanto, agradecer.

Agradeço aos professores que tive e em especial ao professor Mauricio Moraes Victor pela enorme contribuição para minha formação acadêmica.

Por fim, agradeço ao Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia e ao Programa de Pós- Graduação em Química, pelos serviços e infraestrutura oferecidos. Às agências de fomento à pesquisa CNPq, CAPES, FAPESB e INCT pelo apoio fornecido, e especialmente a CAPES pela bolsa concedida.

## RESUMO

A reconhecida importância de compostos heterocíclicos nitrogenados em diferentes áreas faz com que esforços constantes sejam empregados para desenvolvimento de novas rotas de síntese. Dentre estas, reações de aza-anelação formal constituem uma maneira eficiente e versátil que se mantém atual com a incorporação de conceitos como Química verde e reação multicomponente, possibilitando a formação de múltiplas ligações com redução de etapas e subprodutos. Esta classe de reações emprega enaminonas, intermediários sintéticos densamente funcionalizados e de fácil obtenção para produzir moléculas com diferentes graus de complexidade e aplicações. Neste trabalho, uma única enaminona foi investigada. As reações conduzidas empregaram a 2-amino-1,4-naftoquinona, núcleo para o qual a literatura descreve uma ampla janela de ação biológica, frente a diferentes eletrófilos aceptores de Michael.

Com o objetivo de avaliar a reatividade da enaminona e sintetizar moléculas para testes de ação terapêutica, 2-amino-1,4-naftoquinona foi submetida a reações com arilidenos do ácido de Meldrum. Nessas reações verificou-se a formação de 2-oxo-aza-antracenedionas e aza-pentacenetetraonas, a depender do meio.

Investigou-se também reação com isatina e ácido barbitúrico, na qual a enaminona apresentou uma reatividade diferente do esperado, levando à formação do núcleo acridina, através de reação dominó.

Também não foi verificado produto de aza-anelação em reações frente à oxazolonas, as quais reagiram preferencialmente com o solvente.

Sobre o comportamento reacional da 2-amino-1,4-naftoquinona, foi possível evidenciar uma reatividade altamente sensível ao meio. Adicionalmente, quatro núcleos diferentes e dois derivados das 2-oxo-aza-antracenedionas, foram obtidos, formando um conjunto importante de moléculas com grande potencial farmacológico a ser investigado.

## ABSTRACT

Due to the importance of the nitrogen heterocyclic compounds in different areas special attention has been paid to develop efficient new synthetic routes to produce them. Among these routes, the formal aza-annulation approach is one of the most powerful, efficient and versatile methods in organic synthesis which has been boosted by incorporation of Green Chemistry and multicomponent reaction principles which provide multiple bond formation along with reduction of the number of synthetic steps and side products.

This class of reaction uses enaminones, which are heavily functionalized synthetic intermediates which can be easily obtained, to synthesize molecules with different degrees of complexity and applications. In this work we selected solely the 2-amino-1,4-naphthoquinone to investigate its reactivity towards several Michael acceptors electrophiles and synthesize nitrogenated polycyclic compounds aiming therapeutic applications.

The 2-amino-1,4-naphthoquinone was reacted with arylidene of Meldrum's acid. It was verified the obtention of 2-oxo-aza-anthracenediones and aza-pentacenotetraones. In this case, the reaction products showed to be dependent of medium acidity.

The reaction of isatine and barbituric acid with the target enaminone was investigated. A different reactivity was observed showing the formation of acridine moiety by domino type reaction. It was also verified that oxazolones reacted with solvent rather than with the enaminone without forming the expected aza-annulation product.

In summary, the reactivity pattern observed for 2-amino-1,4-naphthoquinone has been shown to be very sensitive to reaction conditions such as medium acidity and to the electronic features of electrophiles investigated herein. In addition, our work also allowed the obtention of four different moieties and two new derivatives of 2-oxo-aza-anthracenediones which comprise a set of important molecules with great pharmacological potential to be investigated.

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Heterociclos Nitrogenados .....	1
1.2. Enaminonas: estrutura e reatividade.....	4
1.3. Reações de aza-anelação formal .....	6
1.4. Química verde .....	11
1.5. Micro-ondas .....	12
1.6. Reações multicomponente.....	14
1.7. 2-Amino-1,4-naftoquinona: síntese, reatividade e ação farmacológica .....	16
2. OBJETIVOS.....	28
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	29
3.1. Síntese de enaminonas .....	29
3.2. Reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinonas frente à 2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona.....	30
3.3. Reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinona frente a eletrófilos ativados .....	32
3.3.1. 2-Amino-1,4-naftoquinona frente a derivados do ácido de Meldrum .....	33
3.3.2. 2-Amino-1,4-naftoquinona frente a derivados de isatina .....	47
3.3.3. 2-Amino-1,4-naftoquinona frente à oxazolonas .....	55
3.4. Síntese de derivados de 2-oxo-aza-antracetrionas .....	67
3.4.1. Síntese de análogos da Marcanina A.....	57
3.4.2. Redução do grupo nitro: síntese de 4-(2-aminofenil)-2,9,10-2H-1-aza-antracetriona .....	62
4. CONCLUSÕES.....	66
5. EXPERIMENTAL .....	70
5.1. Métodos equipamentos.....	70
5.1.1. Métodos cromatográficos.....	70
5.1.2. Pontos de fusão .....	70
5.1.3. Métodos espectrométricos.....	70



5.1.4. Reator de micro-ondas.....	70
5.1.5. Reator de hidrogenação.....	70
5.2. Produtos sintetizados.....	71
5.2.1. Enaminonas.....	71
5.2.1.1. Síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona.....	71
5.2.1.2. Síntese de 2-alkilamino-1,4-naftoquinonas.....	71
5.2.2. Síntese de derivados do ácido de Meldrum.....	72
5.2.3. Derivados de isatina.....	75
5.2.3.1. Síntese da 3,3-bis-(pirimidina-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-triona)-2-oxoindol.....	75
5.2.3.2. Síntese de 5-nitro-isatina.....	76
5.2.3.3. Síntese de 5,7-dicloro-isatina.....	76
5.2.3.4. Síntese da <i>N</i> -acetil-isatina.....	77
5.2.4. Derivados de 2-amino-1,4-naftoquinona.....	77
5.2.4.1. Síntese de 4-fenil-2,9,10-2 <i>H</i> -1-aza-antraceno-trionas.....	77
5.2.4.2. Síntese de 13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraonas.....	80
5.2.4.3. Síntese de 7-hidroxibenzo[ <i>c</i> ]pirrolono[4,3,2]acridin-5(6 <i>H</i> )ona.....	83
5.2.5. Síntese de derivados de 2-oxo-aza-antraceno-trionas.....	83
5.2.5.1. Síntese de análogos da Marcanina A.....	83
5.2.5.2. Síntese de 4-(2-aminofenil)-2,9,10-2 <i>H</i> -1-aza-antraceno-triona: redução do grupo nitro.....	86
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	87
7. ANEXOS.....	91

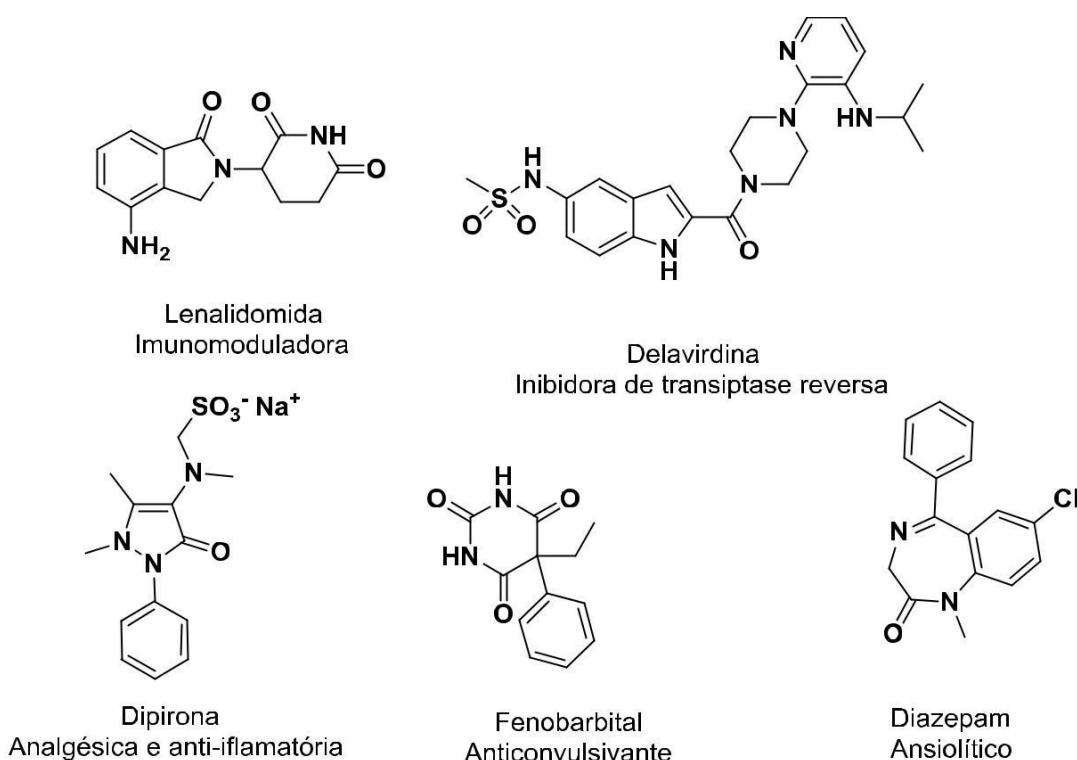
## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Aza-DA	Aza-Diels-Alder
Bn	Benzila
DA	Diels-Alder
DMAD	Dimetilacetilenocarboxilato
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
dt	Duplo tripleto
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etila
EtOH	Etanol
h	Horas
HOMO	High Occupied Molecular Orbital
J	Constante de acoplamento (Hz)
LUMO	Low Unoccupied Molecular Orbital
M	Multiplete
MO	Micro-ondas
MeOH	Metanol
min.	Minuto
RMC	Reação multicomponente
RTC	Reação tricomponente
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de $^{13}\text{C}$	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de $^1\text{H}$	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
t	Tripleto
t.a	Temperatura ambiente
US	Ultrassom

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. HETEROCICLOS NITROGENADOS

Moléculas heterocíclicas nitrogenadas constituem uma das mais vastas e importantes classes de substâncias químicas.<sup>1</sup> São utilizadas em diferentes áreas, como de materiais, agroquímica e medicina. No que se refere a esta última pode-se apontar diversos fármacos mundialmente consumidos, com variadas ações farmacológicas, que apresentam anéis contendo um ou mais átomos de nitrogênio em sua estrutura.<sup>2</sup> A Figura 1 mostra alguns exemplos.



**Figura 1.** Heterociclos nitrogenados consumidos mundialmente

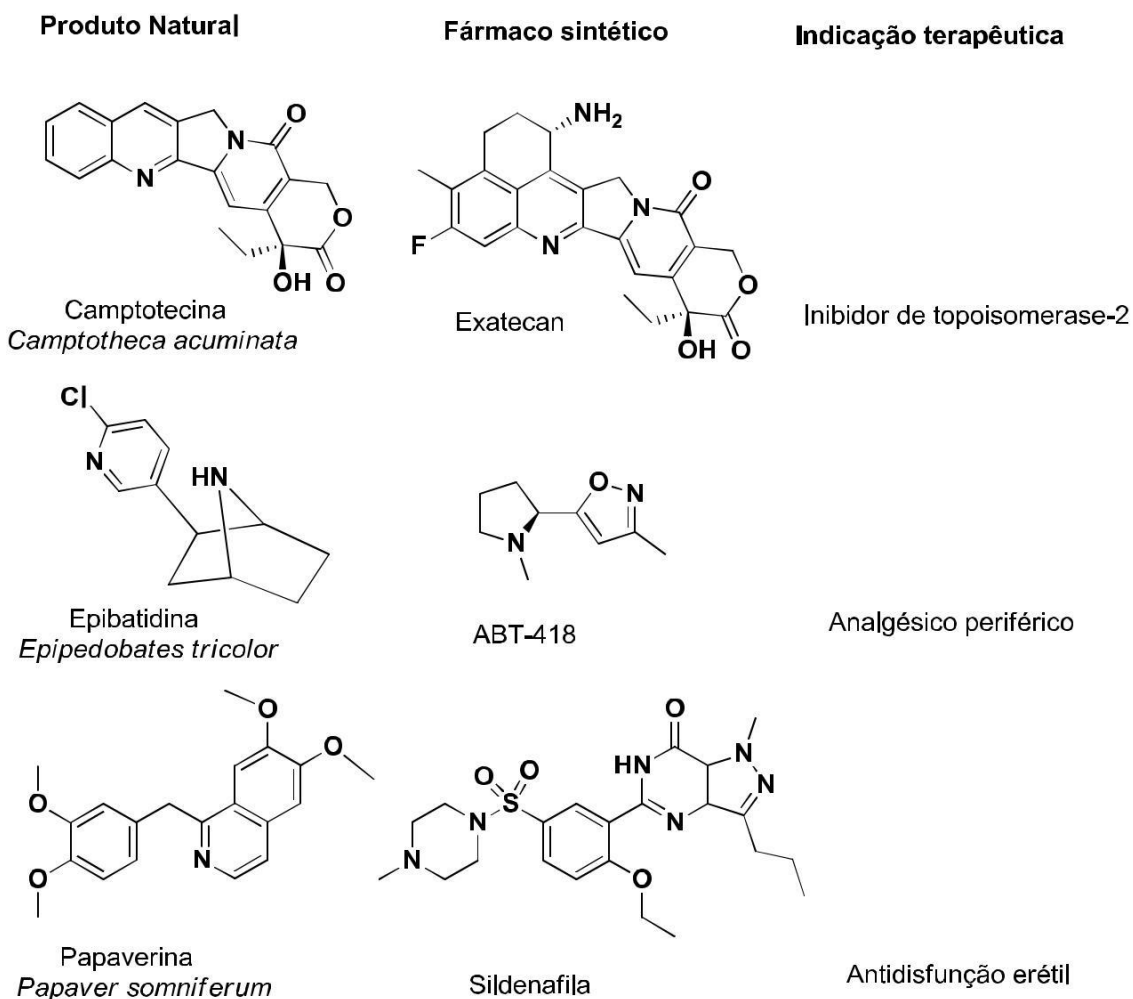
O número de fármacos contendo *N*-heterociclos deve-se principalmente à grande biodiversidade de drogas pertencentes a essa classe de compostos.<sup>3</sup> A Figura 2 mostra alguns exemplos de moléculas de origem natural que serviram como protótipos para a descoberta de medicamentos.<sup>4</sup> Pode-se destacar a papaverina, um opióide obtido da *papaver somniferum* que inspirou o desenvolvimento racional da sildenafil, comercializado mundialmente como Viagra® (antidistúrbio erétil) e Revatio® (anti-hipertensivo arterial pulmonar).

1. Zhao, T.; Xu, B. *Org. Lett.* **2010**, 12, 212.

2. Ferreira, M.; Souza, M.; Ferreira, U.; Augusti, R.; Ronnici, C.; Melo, J. *Quim. Nova.* **2006**, 29, 569.

3. Bode, J. W.; V, C. V. T. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2809.

4. Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S. *Quim. Nova.* **2009**, 32, 679.



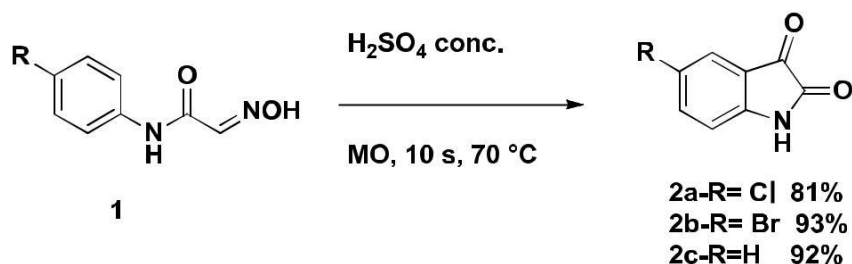
**Figura 2.** Heterociclos nitrogenados biologicamente ativos de obtenção natural e fármacos baseados em suas estruturas

A comprovada importância das moléculas heterocíclicas nitrogenadas motivou muitos estudos visando sua obtenção sintética nas últimas décadas, levando tanto à revisão de métodos clássicos,<sup>5</sup> quanto ao desenvolvimento de novas metodologias<sup>6</sup> como exemplificado pelos trabalhos de Hossain e colaboradores, de 2010, e de Chantani e colaboradores, de 2012.

No primeiro trabalho, oximinoacetanilidas (**1**) foram utilizadas por Hossain e colaboradores, para a obtenção de isatinas substituídas (**2a-c**) com rendimentos de bons a excelentes em 10 segundos, na presença de ácido sulfúrico concentrado, como representado pelo Esquema 1.<sup>5</sup>

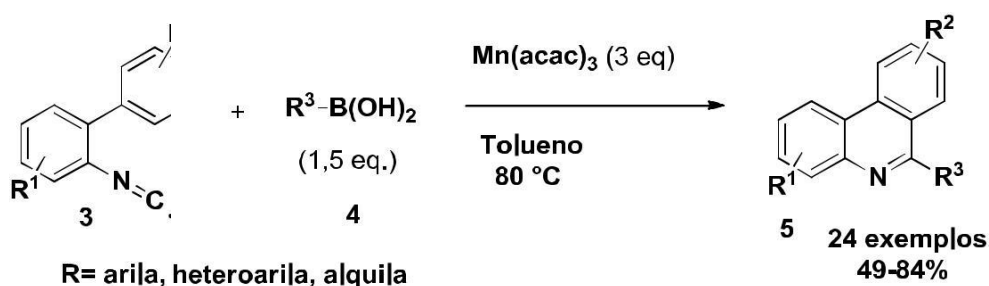
5. Hossain, M. M.; Islan, R. M.; Saha, S. K.; Islam, M.K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1155.

6. Chatani, N.; Furukawa, T.; Koh, K.; Tobisu, M. *Angew.Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 11363



### Esquema 1. Síntese de 6-alkil, 6-aryl e 6-heteroaryl fenantridinas

No segundo trabalho, foi relatada a inserção de radical nitrila de 2-isocianobifenilas (**3**) com ácidos alquil e heteroalquil borônicos (**4**), empregando  $\text{Mn}(\text{acac})_3$  como oxidante, levando às fenantridinas (**5**) correspondentes em bons rendimentos (Esquema 2).<sup>6</sup>

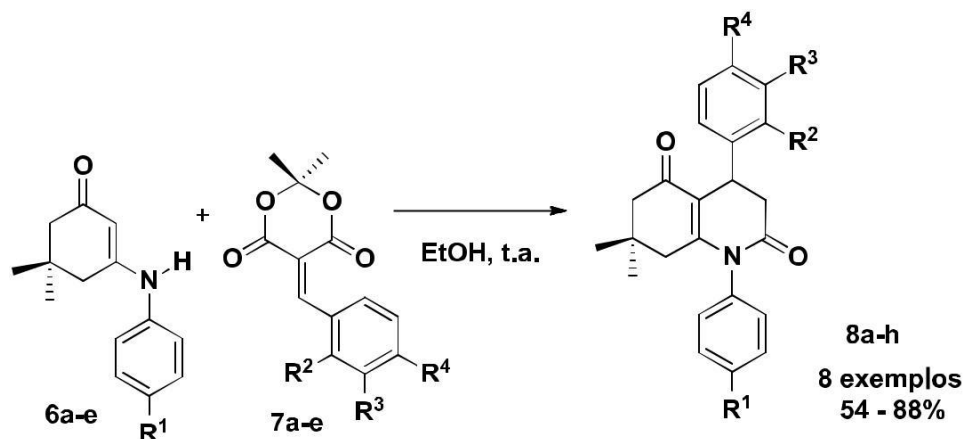


### Esquema 2. Obtenção de isatinas substituídas a partir de oximinoacetanilidas

Dentre as reações para formação de heterociclos nitrogenados, aza-anelação formal merece destaque pela sua simplicidade e versatilidade. Investigada pelo Grupo de Pesquisa em Síntese Química e Bioatividade Molecular (GPSQ) empregando diferentes enaminonas na síntese de moléculas heterocíclicas nitrogenadas, diversos núcleos puderam ser obtidos.<sup>7</sup> No trabalho representado pelo esquema a seguir, Cunha e de Santana descrevem o uso de enaminonas derivadas da dimedona (**6a-e**) e arilidenos do ácido de Meldrum (**7a-e**) na obtenção de oito análogos de 1,4-diaril-tetrahydroquinolina-2,5-diona (**8a-h**).<sup>8</sup>

7. de Santana, L. L. B. Síntese de heterociclos nitrogenados através de reações de aza-anelação [3+3], [3+2+1] e [3+1+1+1] entre enaminonas e derivados do ácido de Meldrum. Tese de Doutorado - Instituto de Química UFBA 2013.

8. Cunha, S.; de Santana, L. L. B. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, 25, 1311.

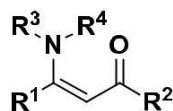


**Esquema 3.** Síntese de análogos de 1,4-diaril-tetrahydroquinolína-2,5-diona

A referida versatilidade das reações de aza-anelação formal é, em última análise, atribuída às características estruturais das enaminonas, que as tornam excelentes blocos de construção podendo reagir como nucleófilo e também como eletrófilo.

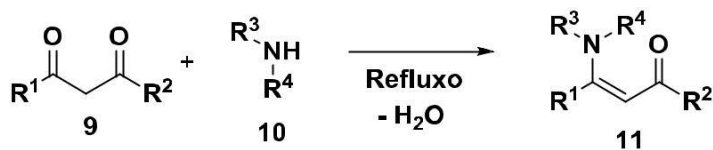
## 1.2. ENAMINONAS: ESTRUTURA E REATIVIDADE

O termo geral enaminona foi introduzido por Greenhill<sup>9</sup> e refere-se a compostos que apresentam o sistema conjugado N-C=C-C=O (Figura 3).



**Figura 3.** Estrutura genérica de enaminonas acíclicas

São derivadas de  $\beta$ -dicarbonílicos e podem ser obtidas facilmente através de diversos tipos de reações, como adição, condensação e acilação de enaminas. O método mais conhecido de obtenção de enaminonas, representado no Esquema 4, consiste na condensação direta de compostos  $\beta$ -dicarbonílicos (**9**) com amins primárias e secundárias (**10**), em refluxo de solventes aromáticos e remoção de água.<sup>10</sup>



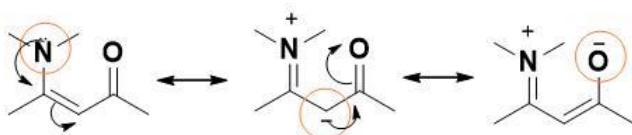
**Esquema 4.** Principal método para obtenção de enaminonas

9. Greenhill, J. V.; Dixon, K. *J.C.S. Perkin II*. **1974**, 164.

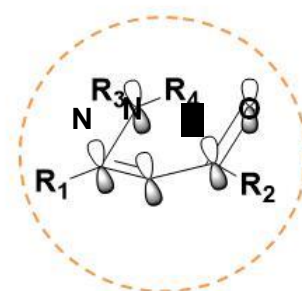
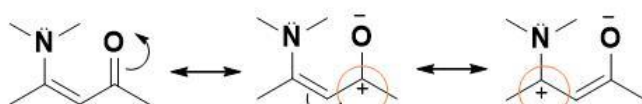
10. Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quim. Nova*. **2004**, 27, 89.

O paralelismo dos orbitais p nas enaminonas permite a deslocalização de elétrons  $\pi$  pelo sistema, resultando em um efeito denominado de *push-pull*, responsável pela reatividade desses compostos. A deslocalização eletrônica gera três centros nucleofílicos e dois centros eletrofílicos, fazendo com que a enaminona possua, no total, cinco centros para reagir com espécies nucleofílicas e eletrofílicas<sup>11</sup> (Figura 4).

#### Centros nucleofílicos

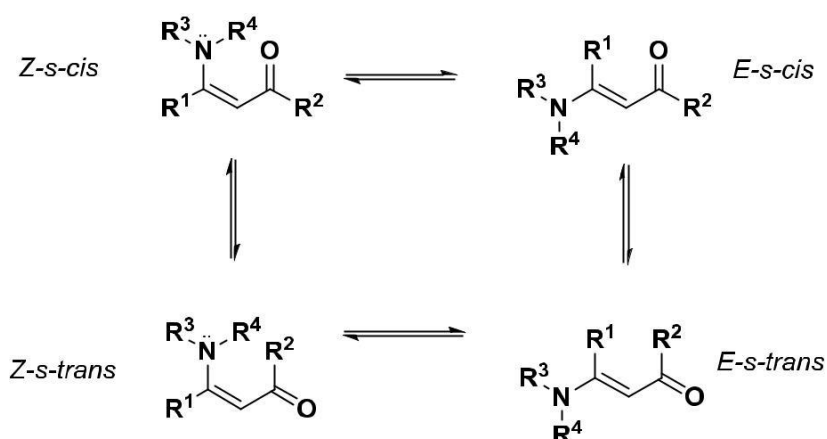


#### Centros eletrofílicos



**Figura 4.** Deslocalização eletrônica e centros reativos de enaminonas

Outra consequência do efeito *push-pull* de elétrons é a coexistência de isômeros conformacionais e configuracionais.<sup>11</sup> A diminuição da barreira de isomerização, devido à diminuição do caráter  $\pi$  da ligação olefínica, permite o equilíbrio entre as quatro formas isoméricas representadas no Esquema 5.



**Esquema 5.** Isômeros conformacionais e configuracionais de enaminona acíclica

A natureza eletrônica e o volume dos grupos substituintes determinam as concentrações relativas dos isômeros no equilíbrio e o grau de deslocalização eletrônica, influenciando diretamente na distribuição de carga pelos centros reativos e na distância entre eles e, por conseguinte, na reatividade das enaminonas.

Não é difícil concluir que toda a versatilidade da classe de compostos em questão tem origem no efeito mesomérico dos grupos amina e acila, que doa e retira densidade eletrônica, respectivamente, da dupla olefínica e, assim, coloca as enaminonas em uma posição de grande importância no cenário sintético, mais especificamente na síntese de heterociclos nitrogenados, através de reações de aza-anelação formal.

### 1.3. REAÇÃO DE AZA-ANELAÇÃO FORMAL

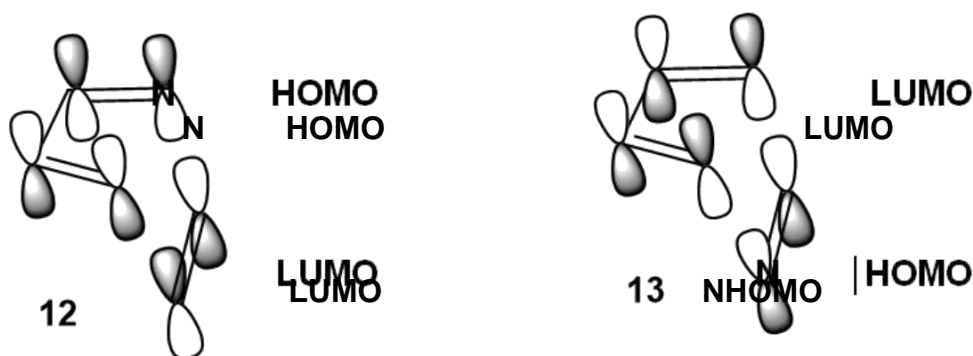
Reações de cicloadição formais que empregam enaminonas e formam um novo ciclo contendo nitrogênio, através de um mecanismo sequencial de adição e ciclização, são denominadas de aza-anelação formal.<sup>12</sup> Elas são largamente utilizadas em síntese orgânica, pois possibilitam a formação de múltiplas ligações químicas, incluindo ligação carbono-carbono.

É importante diferenciar reação de aza-anelação formal e, a reação de cicloadição mais conhecida, a reação de Diels-Alder (DA). A DA é uma cicloadição concertada que forma um carbociclo de seis membros, deste, quatro átomos são oriundos de um dieno conjugado e dois de um alceno, por isso é classificada como uma cicloadição [4+2]. Além de carbociclos, anéis nitrogenados podem ser formados através de um caso especial da reação de DA, denominada aza-Diels-Alder (aza-DA). Para isso, emprega-se um aza-dieno conjugado que irá conceder quatro átomos para a formação do novo ciclo e um alceno (**12**) que irá conceder dois átomos; ou um dieno conjugado e uma imina (**13**), como representado na Figura 5.

---

12. Hsung, R.; Feltenberger, J.; Buchanan, G. *Curr. Org. Synth.* **2010**, 7, 363.





**Figura 5.** Representação dos orbitais moleculares de fronteira envolvidos reações de aza-Diels-Alder

Representa-se o HOMO da espécie mais rica em elétrons e o LUMO da outra espécie. Quando o a espécie conjugada participa da reação com o HOMO, a reação é chamada de aza-Diels-Alder de demanda direta, no outro caso, se a imina não conjugada participa da reação com o HOMO, chama-se aza-Diels-Alder de demanda inversa. Os grupos substituintes das duas espécies irão determinar o sentido do fluxo de elétrons, adicionalmente, a regio e estereoquímica dos produtos.

No caso de uma cicloadição sequencial, como a aza-anelação formal, o termo formal é utilizado indicando que não se trata de uma reação pericíclica. O mecanismo pode variar, pois como discutido, as enamionas possuem cinco centros reativos ricos e pobres em densidade eletrônica. Pode-se generalizar afirmando que uma das espécies sofrerá um ataque iônico com posterior ciclização.

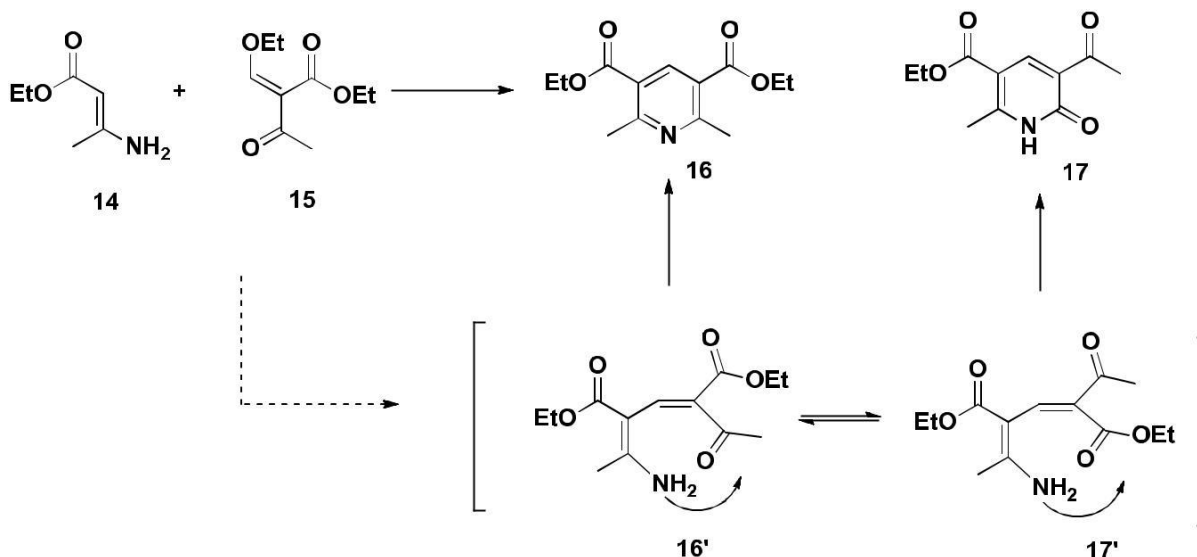
A compreensão dos mecanismos de reações de aza-anelação formal começou a ser desenvolvida por Jones em uma revisita ao trabalho pioneiro de Claisen que descreveu, em 1897, a utilização do  $\beta$ -aminocrotonato de etila (**14**) e etoximetilenoacetoacetato<sup>13</sup> (**15**) na preparação do anel piridínico (**16**). Esta reação possui particular valor histórico porque pode representar a primeira reação de aza-anelação formal.

Quando anos mais tarde, Jones e colaboradores<sup>14</sup> revisitaram a reação realizada por Claisen obtiveram além da piridina obtida anteriormente, a 2-piridona (**16'**) em baixo rendimento.

13. Claisen, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 1, 297.

14. Bottorff, E. M.; Jones, R. G.; Kornfeld, E. C.; Mann, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 72, 4380.

No entanto, sua maior contribuição foi a racionalização do mecanismo como sendo constituído por uma etapa de adição de Michael, seguida de ataque do nitrogênio a uma das carbonilas do intermediário (**16'**), levando aos dois diferentes produtos (Esquema 6).



**Esquema 6.** Proposta mecanística para a formação de **16** e **16'**

Desde o primeiro relato na literatura de aza-anelação formal, uma grande variedade de compostos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados foram utilizados. Dentre eles, anidrido maleico,<sup>15</sup> enaminosteres,<sup>16</sup> acilpiridina,<sup>17</sup> maleimidas substituídas<sup>18</sup> e cloretos de acila.<sup>19</sup> Em 1980, Kascheres e colaboradores demonstraram que difenilciclopropenona (**18**) também reage com enaminonas primárias e secundárias através de aza-anelação formal [3+2], onde três átomos de **18** e dois átomos da enaminona formam um novo anel pirrolinona.<sup>20</sup> Ao utilizar-se a enaminona cíclica (**19**) derivada da dimedona, foi observada a formação de dois tipos de produtos, um minoritário em que as duas carbonilas apontavam para o mesmo lado (**20**) e outro majoritário em que as carbonilas apontavam para lados opostos (**20'**) (Esquema 7). Racionalização posterior destes resultados indicou que havia duas aproximações possíveis entre os reagentes, uma em que as carbonilas das duas espécies estavam do mesmo lado (aproximação cabeça-cabeça) e outra em que as carbonilas encontravam-se de lados opostos (aproximação cabeça-cauda).

15. Bean, G. P.; Jones, R. A. In *The Chemistry of Pyrroles*, Academic Press: London. **1977**, 209.

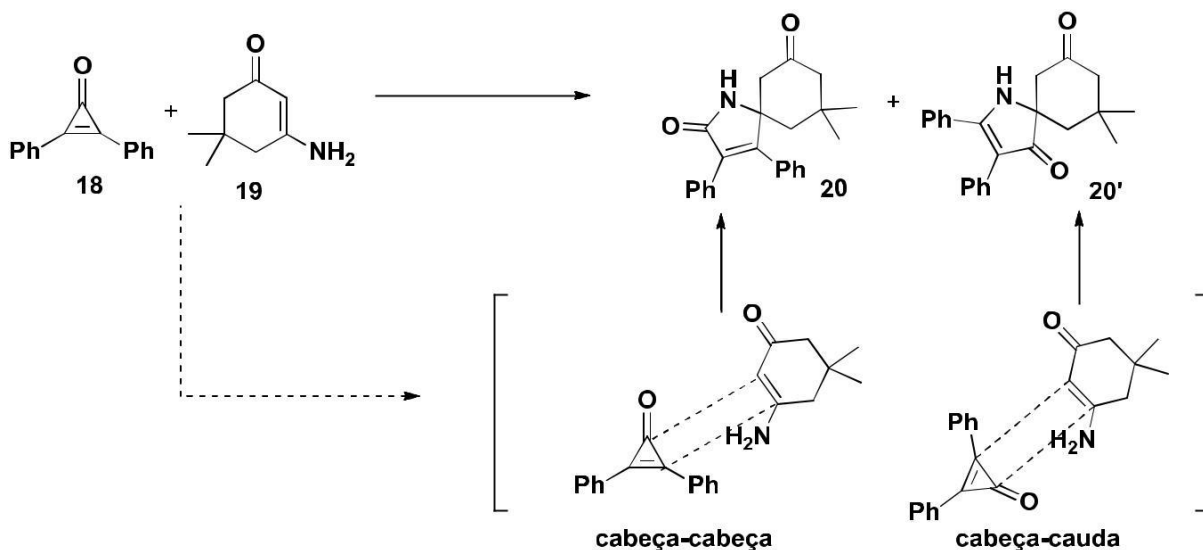
16. Singh, K.; Singh, J.; Singh, H. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 935.

17. Livoreil, A.; Sauvage, J. P.; Armarolli, N.; Balzani, V.; Flamigni, L.; Ventura, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12114.

18. Cunha, S.; Rodovalho, W.; Azevedo, N. R.; Mendonca, M. O.; Lariucci, C.; Vencato, I. *J. Brazil. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 629.

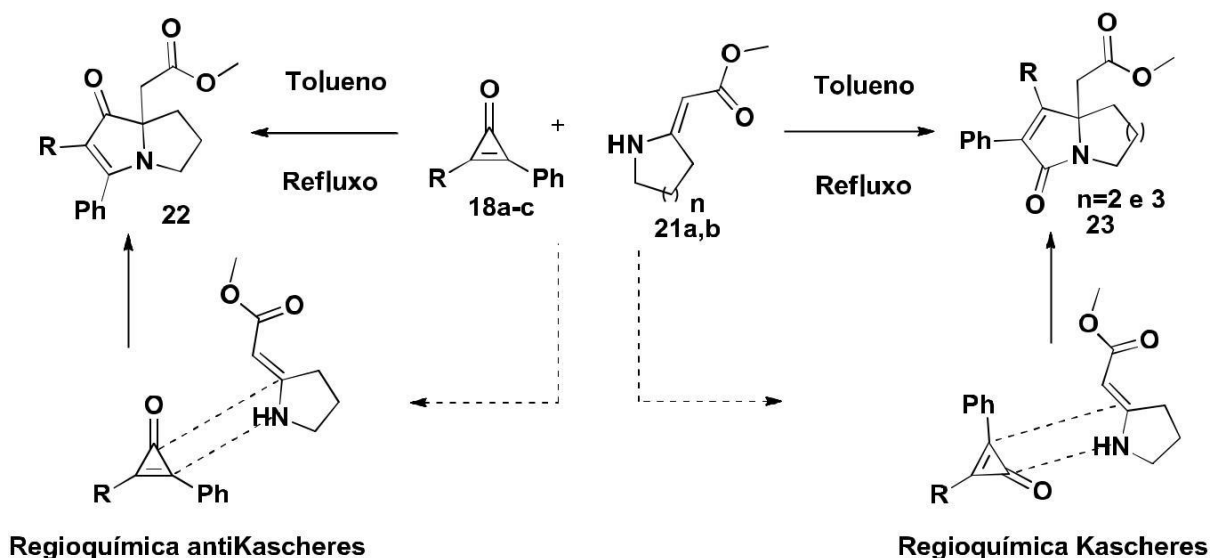
19. Paulvannan, K.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1613.

20. Kascheres, A. J.; Kascheres, C.; Pilli, P. S. H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5340.



**Esquema 7.** Possíveis aproximações entre reagentes levando a **20** e **20'**

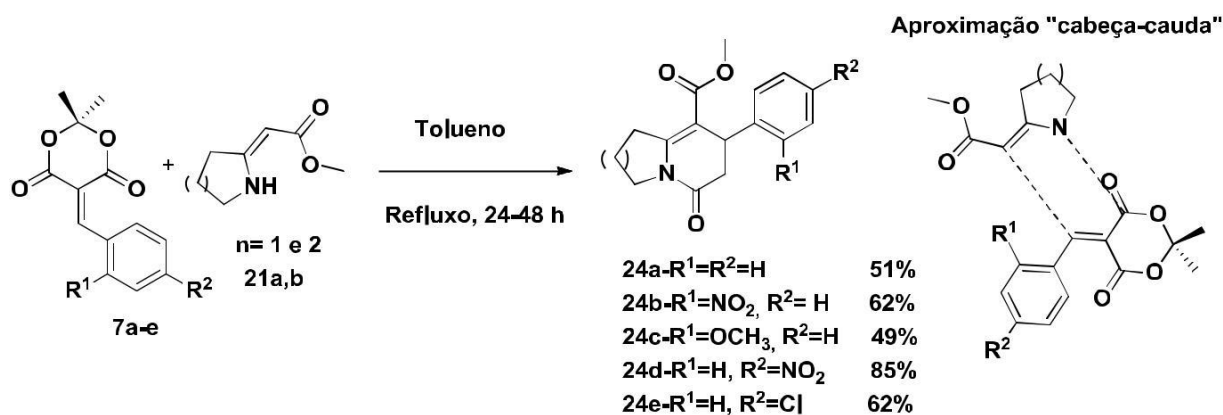
No trabalho representado no Esquema 8, desenvolvido em nosso grupo de pesquisa, Cunha<sup>21</sup> reportou reações de aza-anelações formais [3+2] entre ciclopropenonas (**18a-c**) e enaminonas cíclicas (**21a-c**) formando os núcleos pirrolizidínicos **22** e **23** com rendimentos de moderados a bons. Também nesse caso, foram detectados produtos das duas aproximações, que Cunha designou de aproximação com regioseletividade Kascheres (cabeça-cauda) e anti-Kascheres (cabeça-cabeça).



**Esquema 8.** Síntese de núcleos pirrolizidínicos e possíveis aproximações dos reagentes

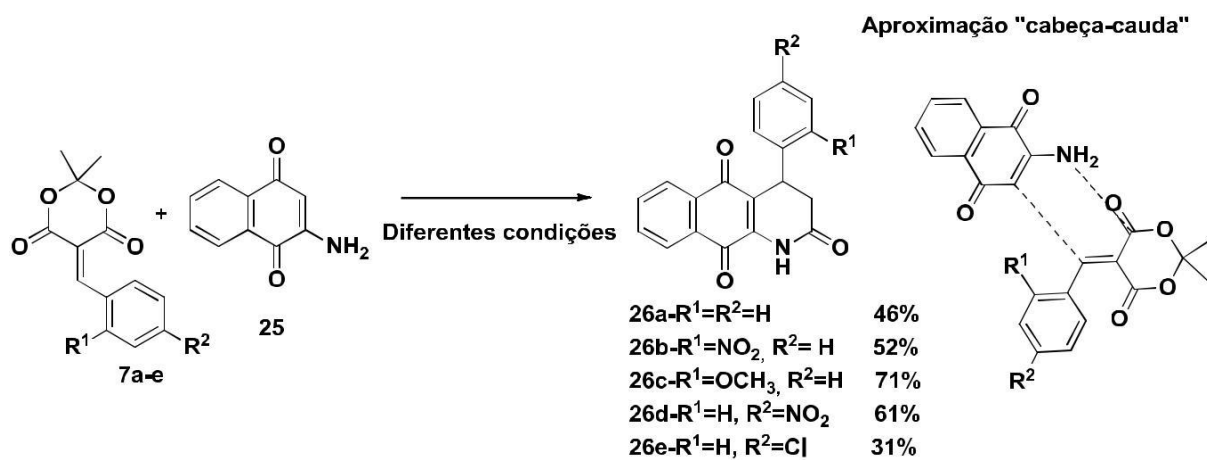
21. Cunha, S.; Damasceno, F.; Ferrari, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5795.

Reações de **21a,b** frente a arilidenos derivados do ácido de Meldrum (**7a-e**) levaram exclusivamente a produtos de aproximação cabeça-cauda<sup>7</sup> (**24a-e**).



### Esquema 9. Síntese de **24a-e**

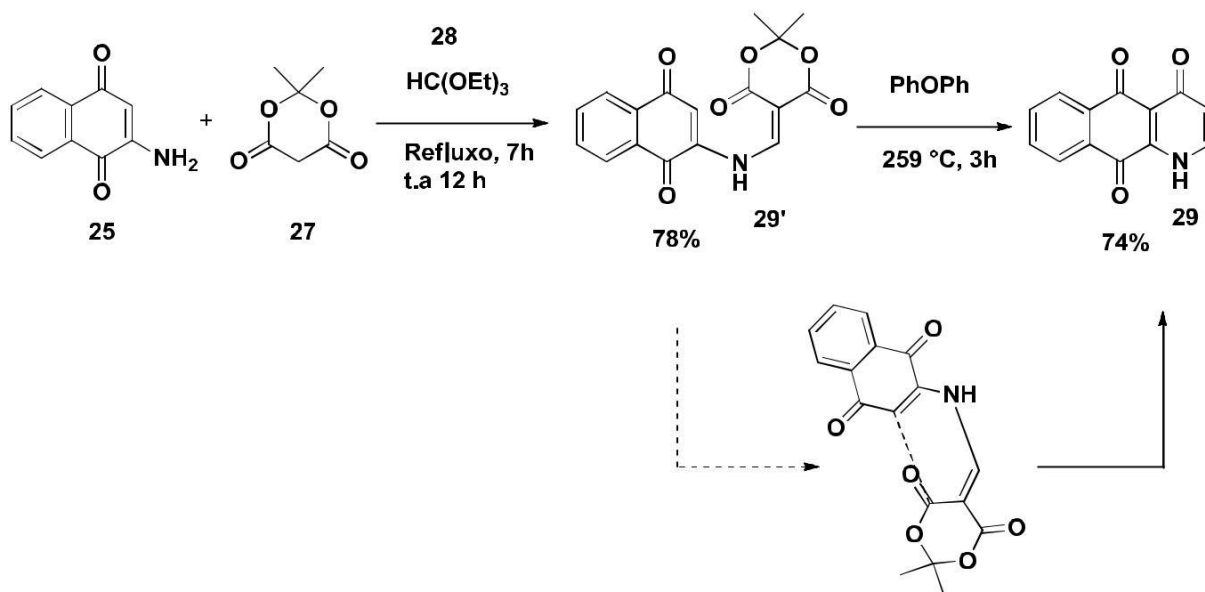
O mesmo comportamento foi evidenciado ao utilizar a 2-amino-1,4-naftoquinona (**25**) enaminona derivada da 1,4-naftoquinona (Esquema 10).



### Esquema 10. Síntese de **26a-e**

Uma reação de aza-anelação formal entre 2-amino-1,4-naftoquinona, ácido de Meldrum (**27**) e trietil ortoformato (**28**) foi relatada na literatura em 1994, por Avedaño, empregando uma abordagem tricomponente.<sup>22</sup> Vê-se no Esquema 11 que, com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum, a regioseletividade da reação é invertida, conduzindo formação da 4-oxo-aza-antraceno-triona (**29**), com rendimento global de 58%.

22. Avedaño, C.; Pedregal, C.; Marcos, A. *Tetrahedron*. **1994**, 50, 12941.



**Esquema 11.** Síntese da aza-antracenoriona **29**

Um aspecto que chama a atenção no trabalho de Avendaño é a geração do biseletrófilo *in situ*, (reação [3+2+1], sendo três átomos provenientes de **25**, dois de **27** e um de **28**). Este tipo de estratégia elimina etapas de reação, diminuindo perdas e uso de solventes e/ou reagentes. A diminuição de resíduos, pela eliminação de etapas, ausência de solvente e outros, faz parte de uma série de princípios que compõem a química verde.<sup>23</sup>

#### 1.4. QUÍMICA VERDE

A química verde ganhou importância nos últimos anos e vem sendo bastante praticada. O número de resultados quando se procura pelo termo “green chemistry” no “web of science” saltou de 3363, de 1950 a 2005, para 17138 até 2015, o que representa um aumento de 400% na última década.

Algumas ações conjuntas estimularam, no final dos anos 90, o desenvolvimento de uma maior consciência ambiental e isso refletiu em condutas aplicadas à síntese química. Pode-se definir química verde como o desenho, desenvolvimento e implementação de produtos químicos e processos para reduzir ou eliminar o uso ou geração de substâncias nocivas à saúde humana e ao ambiente.<sup>24</sup>

23. Dupont, J. *Quim. Nova.* **2000**, 23, 825.

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

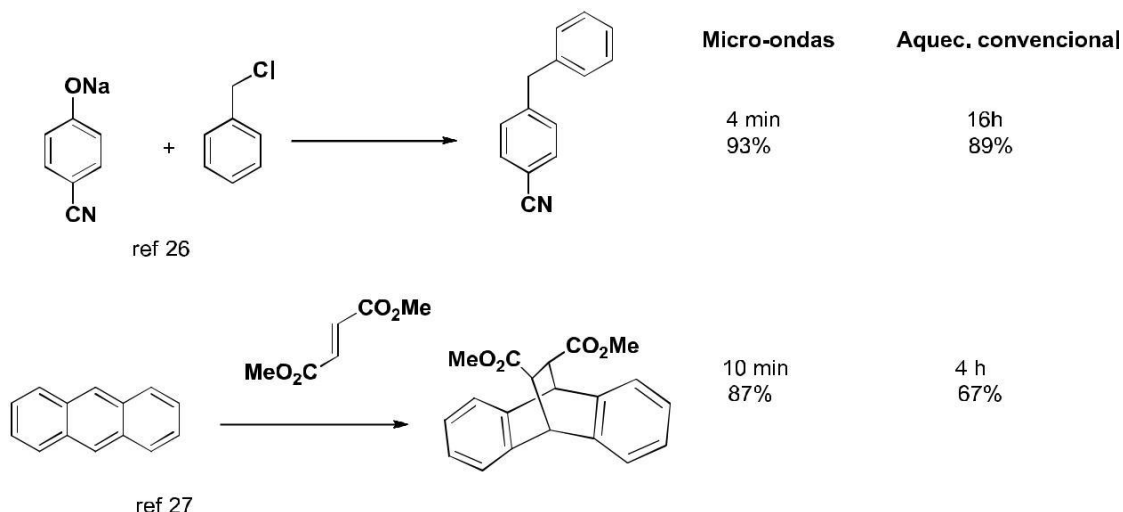
Neste sentido, foram estabelecidos e precisam ser seguidos nos processos caracterizados como verdes, doze princípios que podem ser divididos em três categorias:

- i) o uso de fontes renováveis ou recicladas de matéria-prima;
- ii) aumento da eficiência de energia, ou a utilização de menos energia para produzir a mesma ou maior quantidade de produto;
- iii) evitar o uso de substâncias persistentes, bioacumulativas e tóxicas.

No presente trabalho, buscou-se utilizar os princípios da química verde, reduzindo a quantidade de resíduos e aumentando economia atômica e eficiência energética, através de reações multicomponente e uso de micro-ondas como fonte de aquecimento.

### 1.5. MICRO-ONDAS

A utilização de aparelhos de micro-ondas em síntese orgânica data de 1986<sup>25</sup>, ainda com aparelhos domésticos. Já nas primeiras sínteses Gedye<sup>26</sup> e Guigere<sup>27</sup> notaram uma expressiva redução do tempo reacional quando comparado à metodologia empregando aquecimento convencional (Figura 6).



**Figura 6.** Comparação entre tempos e rendimentos em duas metodologias

25. Sanseverino, A. M. *Quim. Nova*. **2002**, 25, 660.

26. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.

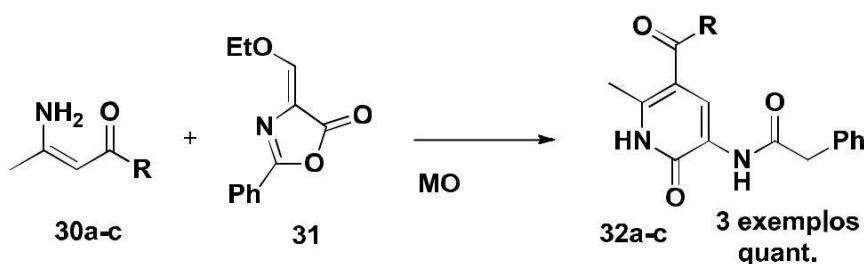
27. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.

O desenvolvimento dos reatores de micro-ondas trouxe uma maior segurança e aplicabilidade para a técnica. Estes reatores vem sendo largamente utilizados devido a uma série de vantagens. Além da minimização do tempo reacional, são relatadas reações com redução ou extinção de subprodutos, eliminação de uso de solventes e degradação térmica.<sup>28-30</sup>

A teoria mais aceita atualmente explica as vantagens de reações conduzida em um reator de micro-ondas com base na maior eficiência no aquecimento do sistema.<sup>31</sup> Enquanto o aquecimento clássico ocorre por condução, irradiação e convecção, o aquecimento por micro-ondas é resultado da dispersão de energia eletromagnética na forma de calor.

Na presença de um campo eletromagnético, os dipolos (permanentes ou induzidos) das moléculas se alinham. Quando o campo oscila, as moléculas têm seus dipolos alinhados e desalinhados. O alinhamento dos dipolos ocorre com absorção de energia e o retorno para um estado desordenado libera calor. Desta forma, o calor flui de dentro para fora da solução, sendo o aquecimento homogêneo e sem perdas por contato físico da fonte de calor com as fronteiras do sistema.

Reações de aza-anelação formal empregando micro-ondas são descritas na literatura. van de Eynde e colaboradores demonstraram, em 1997, que reação de enaminonas acíclicas (**30a-c**) com a etoxioxazolona(**31**) produzem os anéis 2-piridonas (**32a-c**) quantitativamente (Esquema 12).<sup>32</sup>



**Esquema 12.** Síntese de **32a-c** via aquecimento de micro-ondas

28. Gawande, M. B.; Bonifacio, V. D. B.; Luque, R.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 42, 5522.

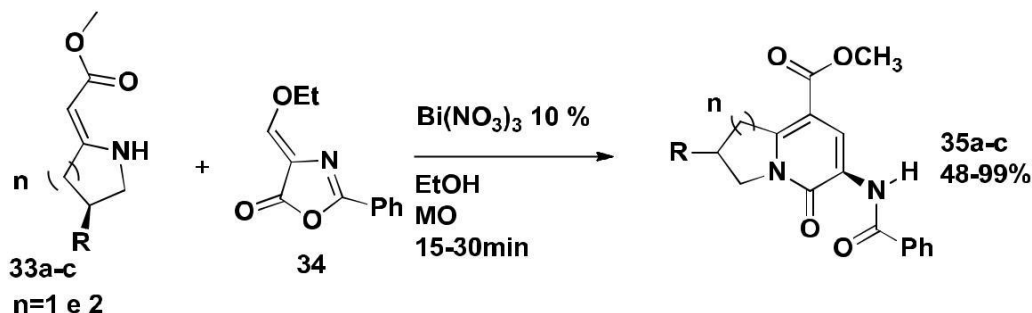
29. Gawande, M. B.; Bonifacio, V. D. B.; Luque, R.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *Chem. Sus. Chem.* **2014**, 7, 24.

30. Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1546

31. Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westerman J. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 9225.

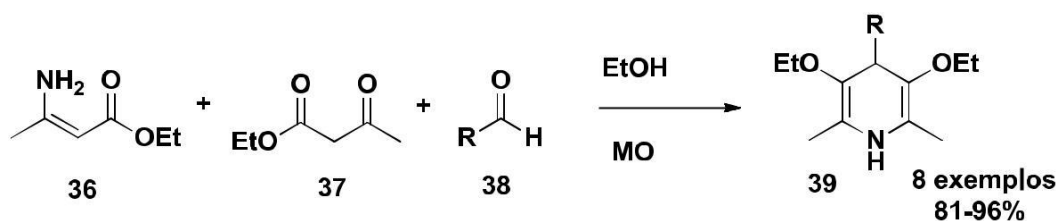
32. van de Eynde, N. J. L.; van Haverbeke, Y. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 3683.

Mais recentemente, Cunha e colaboradores expandiram esta metodologia utilizando também enaminonas cíclicas (**33a-c**) e a oxazolonas **34** sob catálise de  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  levando à formação dos aza-biciclos (**35**) com rendimentos de bons a excelentes (Esquema 13).<sup>33</sup>



**Esquema 13.** Síntese de **35a-h** promovida por micro-ondas

A irradiação com micro-ondas aliada à abordagem tricomponente na reação de aza-anelação formal [3+2+1] mostrada no Esquema 14 e descrita por Sharma e colaboradores,<sup>34</sup> ilustra bem o que se pretende atingir ao conduzir uma reação química dentro dos parâmetros da química verde.



**Esquema 14.** Síntese tricomponente de **39** via aquecimento por micro-ondas

Nesta reação, a enaminona acíclica (**36**) reage com acetoacetato de etila (**37**) e aldeídos alifáticos (**38**) para formar o anel (**39**) com rendimentos de bons a excelentes, tendo a maioria dos átomos dos reagentes incorporados ao produto, em curtos tempos reacionais.

## 1.6. REAÇÕES MULTICOMPONENTE

Transformações químicas utilizando mais do que dois reagentes de partida para a formação de um produto, são referidas como reações multicomponente. (RMC).<sup>35</sup>

33. Cunha, S.; Santos Filho, R. F.; Saraiva, K. H.; Santos, A. V. Z.; Menezes, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3366.

34. Sharma, U.; Ahmed, S.; Boruah, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3493.

35. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234



Reações multicomponente são consideradas subclasse de reações dominó e são conduzidas sem adição posterior de reagentes ou catalisadores, em uma mesma condição. Quando três reagentes são incorporados ao produto final, em uma reação multicomponente, esta é chamada de reação tricomponente (RTC).

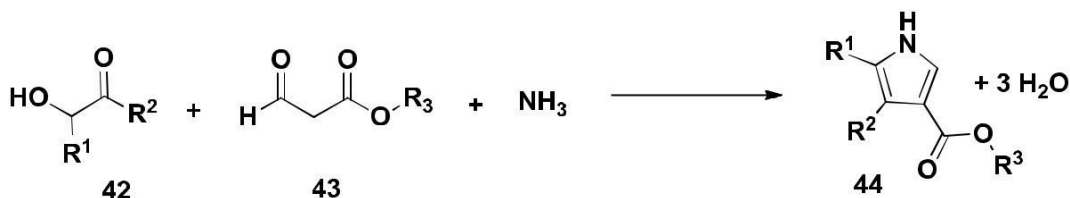
A economia atômica com que ocorrem as reações multicomponente torna este tipo de reação ecologicamente amigável. Como a maioria dos átomos dos reagentes está presente no produto e etapas de reação e purificação são eliminadas, a quantidade de resíduos gerados é reduzida significativamente. Além disto, do ponto de vista sintético, o rendimento da reação tende a ser incrementado, devido à inexistência de perdas por manipulação.

A primeira síntese tricomponente importante, representada no Esquema 15, foi introduzida por Strecker em 1850.<sup>36</sup> Foi descrita a condensação da amônia, aldeídos (40) alifáticos e cianeto de hidrogênio, fornecendo  $\alpha$ -aminocianetos, convertidos facilmente em  $\alpha$ -aminoácidos (41).



**Esquema 15.** Síntese tricomponente de Strecker

Cinquenta anos mais tarde, Hantzsch<sup>37</sup> descobriu que amônia também poderia ser usada na reação com compostos  $\alpha$ -hidroxicarbonilados (42) e  $\beta$ -dicarbonílicos (43) para formar anéis pirrólicos (44) (Esquema 16).



**Esquema 16.** Síntese tricomponente de Hantzsch

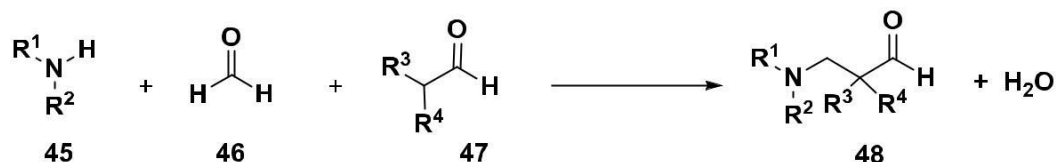
O Esquema 17 traz uma das reações tricomponente mais conhecidas: a condensação de Mannich.<sup>38</sup>

36. Strecker, A. *Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.

37. Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.

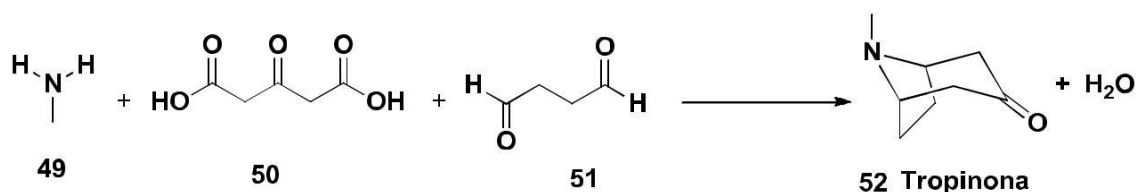
38. Mannich, C.; Krfische, I. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.

Aminas (**45**) e formaldeído (**46**) combinam para formar a base de Schiff que em seguida, sofre ataque nucleofílico de um carbânion  $\alpha$ -carbonílico gerado a partir de uma espécie carbonilada (**47**) para dar o produto (**48**).



**Esquema 17.** Síntese tricomponente de Mannich

A reação tricomponente de Mannich é particularmente importante na síntese de alcalóides. Ela foi utilizada por Robinson<sup>39</sup> na elegante síntese biomimética da tropinona, mostrada no Esquema 18 abaixo.

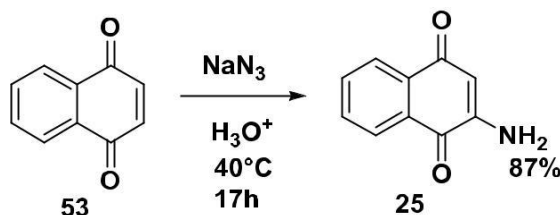


**Esquema 18.** Síntese tricomponente da tropinona

Como já mencionado, heterociclos nitrogenados podem ser obtidos via aza-anelação formal em condições tricomponente. Esta abordagem torna ainda mais atrativa a utilização de enaminonas para a obtenção de diversos núcleos nitrogenados e é continuamente explorada em nosso grupo de pesquisa, utilizando dentre outras, a 2-amino-1,4-naftoquinona.

### 1.7. 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONAS: SÍNTESE, AÇÃO FARMACOLÓGICA E REATIVIDADE

2-Amino-1,4-naftoquinonas são enaminonas derivadas da 1,4-naftoquinona (**53**). A principal enaminona (**25**) utilizada neste trabalho pode ser obtida em meio ácido através de reação da quinona com azida de sódio.

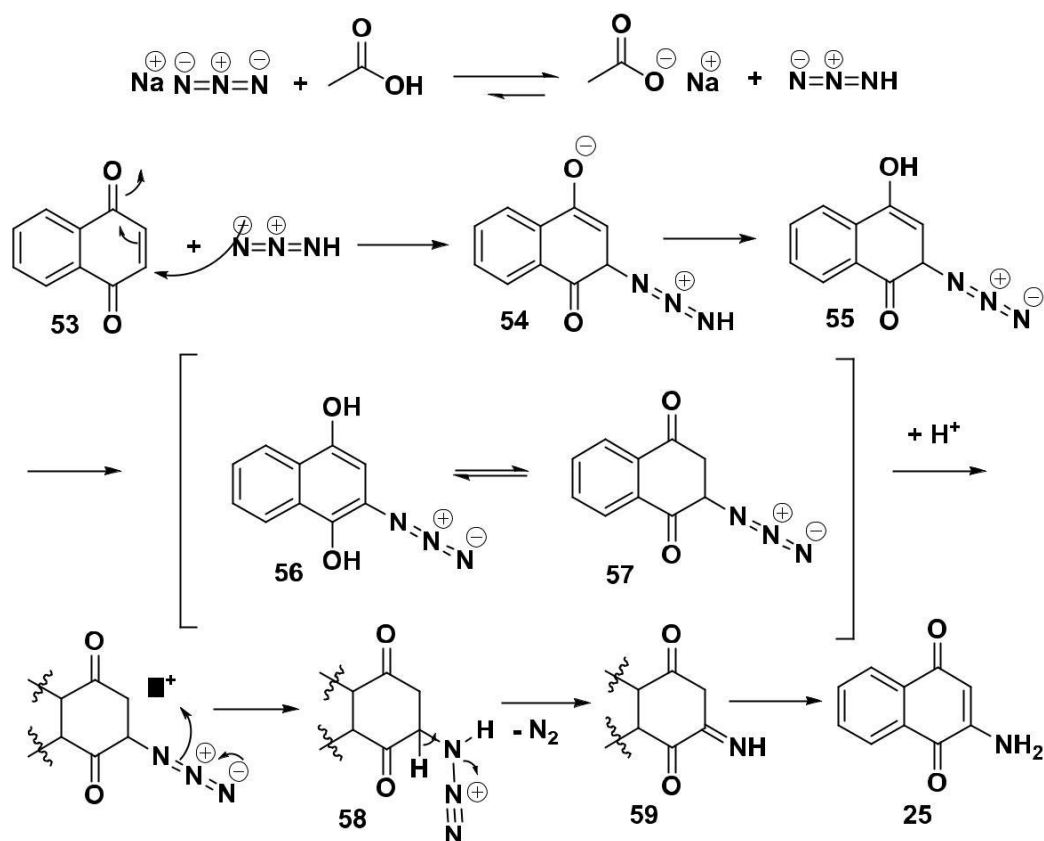


**Esquema 19.** Formação da enaminona **25**, derivada da 1,4-naftoquinona.

O método representado no esquema 19 foi introduzido por Fieser em 1935.<sup>40</sup>

Em seu trabalho, ele corrige a estrutura proposta por Korzyski<sup>41</sup> onze anos antes e propõe um mecanismo para a formação da enaminona. Respaudado por trabalho anterior<sup>42</sup> sugere a formação da 2-azido-1,4-hidroquinona (**57**) a partir da adição de ácido hidrazóico gerado *in situ*, que leva a formação do produto após reação de oxirredução intramolecular com liberação de nitrogênio.

Tal mecanismo foi corroborado e melhor compreendido através do trabalho de Couladouros e colaboradores<sup>43</sup> alguns anos mais tarde. Segundo os autores a perda de nitrogênio se dá a partir do intermediário imínio (**58**), levando a formação do produto em 15 horas com 97 % de rendimento na presença de excesso de ácido (Esquema 20).



**Esquema 20.** Mecanismo proposto por Couladouros e colaboradores para a formação de **25**

40. Fieser, L. F.; Hartwell, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1482.

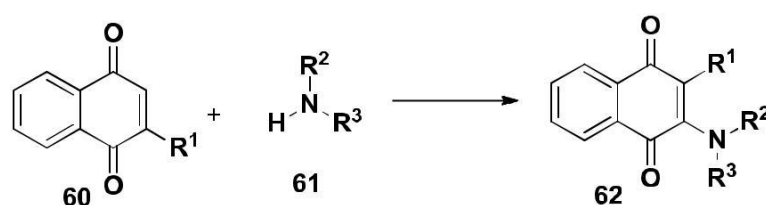
41. Korczyński. *Bull. Soc. chim.* **1924**, *36*, 1186

42. Mandala, O.; Calderaro, G. *Chim. Ital.* **1915**, *45*, 311.

43. Couladouros, E. A.; Plyta, Z. F.; Haroutounian, S. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6.

Provavelmente devido à alta porcentagem de conversão e ao tempo reacional relativamente curto, esta metodologia clássica continua sendo utilizada nos dias atuais. No entanto, diversos procedimentos foram desenvolvidos para a síntese de análogos, principalmente através de *N*-substituição, com a síntese de 2-alkil e 2-aryl-1,4-naftoquinonas.

São compilados na Tabela 1 métodos para preparação destas enaminonas substituídas, empregando aminas primárias e secundárias em diferentes condições segundo o Esquema 21 abaixo.



**Esquema 21.** Formação de 2-amino-1,4-naftoquinonas

**Tabela 1.** Alguns métodos de 2-alkil e 2-aryl-amino-1,4-naftoquinonas descritos na literatura

Entrada	R	Catalisador	Temp.	Tempo	Exemp.	Rend.
1	H	-	T.a.	18h	1	72% <sup>44</sup>
2	H	Cu(OAc) <sub>2</sub>	60°C	25-240 min	30	24-99% <sup>45</sup>
3	H	I <sub>2</sub>	T.a. <sup>a</sup>	30 min	11	46-86% <sup>46</sup>
4	Br	-	T.a.	10 min	22	15-74% <sup>47</sup>
5	OH	-	100°C <sup>b</sup>	3 min	15	76-84% <sup>48</sup>
6	OCH <sub>3</sub>	NaOH	Refluxo	10 min	10	86-92% <sup>49</sup>

<sup>a</sup> Com irradiação de ultrassom. <sup>b</sup> Com irradiação de micro-ondas (120 W)

44. Aristoff, P. A.; Jonhson, P. D. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6234.

45. Lisboa, C. S.; Santos, V. G.; Vaz, B. G.; Lucas, N. C.; Eberlin, M.; Garden, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5264.

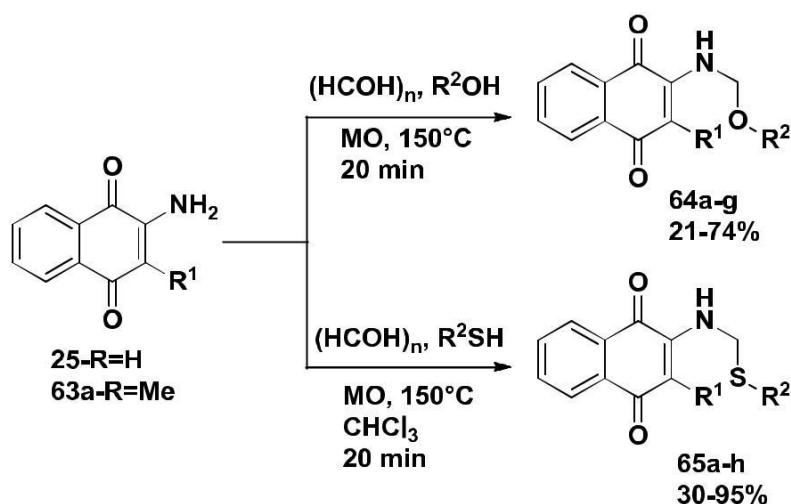
46. Liu, B.; Ji, S. J. *Synth. Comm.* **2008**, 38, 1201.

47. Josey, B.; Inks, E.; Wen, X.; Chou, C.J. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 1007.

48. Alnabari, M.; Bittner, S. *Synthesis.* **2000**, 1087.

49. Fieser, L. F.; Martin, E. F. *Organic Syntheses.* **1941**, 21, 56.

As enaminonas *N*-substituídas podem ainda ser obtidas através de reações de substituição nucleofílica empregando 2-amino-1,4-naftoquininas (**25,63**) com ou sem substituintes no carbono C3. Ferreira e colaboradores<sup>50</sup> obtiveram *N,O*-acetais (**64a-g**) e *N,S*-acetais (**65a-h**) com rendimentos de moderados a bons utilizando esta metodologia. A enaminona e o análogo 2-metilado foram irradiados com micro-ondas na presença de paraformaldeído e o álcool ou tiol selecionado, por 20 minutos a 150°C fornecendo 15 moléculas (Esquema 22).



**Esquema 22.** Metodologia para síntese de *N,O* e *N,S*-acetais

Além do trabalho de síntese, foi realizada, por Ferreira e colaboradores, uma investigação da atividade antibacteriana das enaminonas preparadas. Os testes de inibição de crescimento de oito bactérias apontaram três compostos como promissores antibióticos, apresentando valores de inibição de crescimento comparáveis e até maiores do que de medicamentos comercializados.

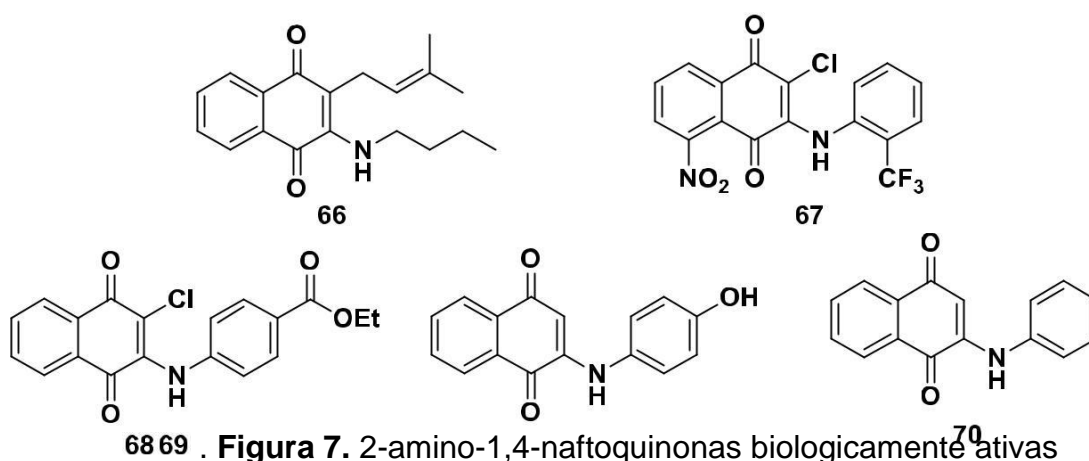
O potencial terapêutico de naftoquinonas é certamente o motivo dos esforços empregados para síntese de novos derivados. Este núcleo é encontrado em diversos produtos naturais e possui uma ampla janela de ação terapêutica, geralmente associada à sua capacidade de gerar estresse oxidativo, intercalação na dupla hélice do DNA ou alquilação de biomoléculas.<sup>51</sup>

50. Jordão, A. K.; Novais, J.; Leal, B.; Escobar, A. C.; Castro, H. C.; Ferreira, F. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 196.

51. Franco, C. F. J.; Jordão, A. K.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. C.; Resende, J. A. L. C.; Cunha, A. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 187.

A introdução de grupos oxidáveis, como grupo amino, altera as propriedades redox das quinonas e isso pode representar um incremento de potência como demonstrado por Chou e colaboradores no estudo da atividade neuroprotetora de análogos da vitamina K.<sup>47</sup>

São muitas as amino-naftoquinonas relatadas na literatura que exibem atividades biológicas variadas, como moluscicida<sup>52</sup> (**66**), tripanocida<sup>53</sup> (**67**), fungicida<sup>54</sup> (**68**), antitumoral<sup>55</sup> (**69**) e antimalarial<sup>56</sup> (**70**).



**Figura 7.** 2-amino-1,4-naftoquinonas biologicamente ativas

A atividade moluscicida de derivados de amino-naftoquinonas foi demonstrada por Camara e colaboradores. Foram sintetizados 12 compostos a partir da lawsona, pelo método de desmetoxilação de Fieser e Martin, os quais foram submetidos a avaliação de toxicidade contra *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata*, principal vetor de transmissão de esquistossomose no Brasil. Dos compostos testados, nove apresentaram toxicidade menor do que 100 µg/mL o que os classifica como potenciais agentes moluscicidas de acordo com os parâmetros da Organização Mundial da Saúde.

Além da importância farmacológica de 2-amino-1,4-naftoquinonas, do ponto de vista sintético elas representam um importante bloco de construção que permite o acesso a núcleos complexos, também de grande valia para a química medicinal.

52. Camara, C. A.; Silva, T.; Da Silva, T.; Martins, R. M.; Barbosa, T.; Pinto, A. C. *An Acad Bras Cienc*, **2008**, 80, 329.

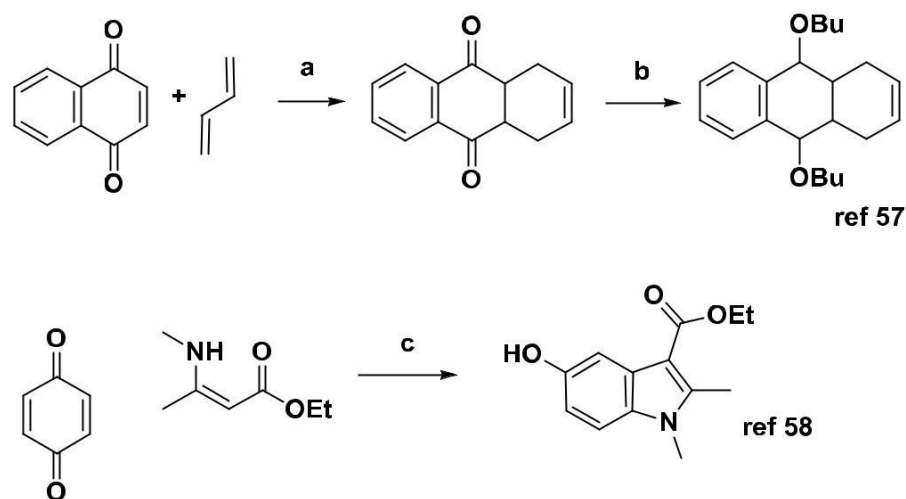
53. Samant, B. S.; Chakaingesu, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1420.

54. Tandon, V. K.; Maurya, H. K.; Mishra, N. N.; Shukla, P. K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 44, 3130.

55. da Silva Júnior, E. N.; de Deus, C. F.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; de Moraes, M. O.; Pinto, M. C. F. R.; de Simone, C. A.; Ferreira, V. F.; Goulart, M. O.; Andrade, C. K. Z.; Pinto, A. V. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 504.

56. Kapadia, G. J.; Azuine, M. A.; Balasubramanian, V.; Sridhar, R.. *Pharmacol. Res.* **2001**, 43, 363.

Assim, a inserção do grupo amino é importante por modificar significativamente a reatividade da 1,4-naftoquinona, que é ilustrada pela Figura 8. Além do bem estabelecido potencial de quinonas em reações de oxirredução, estas participam de reações de Diels-Alder<sup>57</sup> como dienófilos, e na síntese de indóis de Nenitzescu<sup>58</sup> onde reagem com enaminonas, na presença de ácidos de Lewis, atuando como bis-eletrófilos.



- a) t.a., 45 dias (98%) ou SnCl<sub>4</sub>, -50°C, 1,5 h (45%)  
b) n-Bu, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, refluxo, 2 dias (84%)  
c) Montmorillonita, DCE, refluxo, 15 minutos (92%)

**Figura 8.** Resumo de reatividade de quinonas

Em comparação com a naftoquinona de partida, 2-amino-1,4-naftoquinona, devido ao incremento de nucleofilicidade proveniente do grupo amino, apresenta a reatividade típica de enaminonas, já descrita. Participa de reações de aza-anelação formal, podendo atuar também como nucleófilo. Esta diferença é de grande relevância, pois permite a obtenção de moléculas contendo quinonas, a partir de reações com espécies deficientes em elétrons.

O principal núcleo obtido utilizando a suprarreferida estratégia é o aza-antraquinônico. Este núcleo em particular está presente, por exemplo, na família das Marcaninas A-E (Figura 9), obtidas a partir da *Goniothalamus marcanii*, uma pequena árvore asiática.

57. Filatov, M. A.; Balushev, S.; Ilieva, I. Z.; Enkelmann, V.; Miteva, T.; Landfester, K.; Aleshchenkov, S.E.; Cheprakov, A. V. *J. Org. Chem.* **2013**, *77*, 11119.

58. Reddy, B. V.; Reddy, P. S.; Bhaskar, N.; Reddy, B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 2968.

As Marcaninas exibem atividade antitumoral contra diversas linhagens celulares tumorais humanas,<sup>59</sup> Marcanina A exibe ainda atividade antimalarial *in vitro* contra *Plasmodium falciparum* resistente a K1<sup>60</sup> e atividade anticolinesterásica.<sup>61</sup>

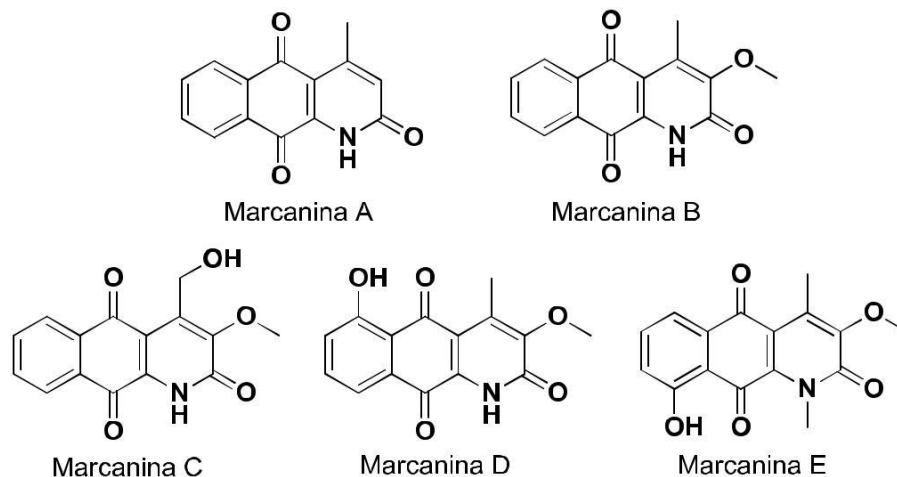
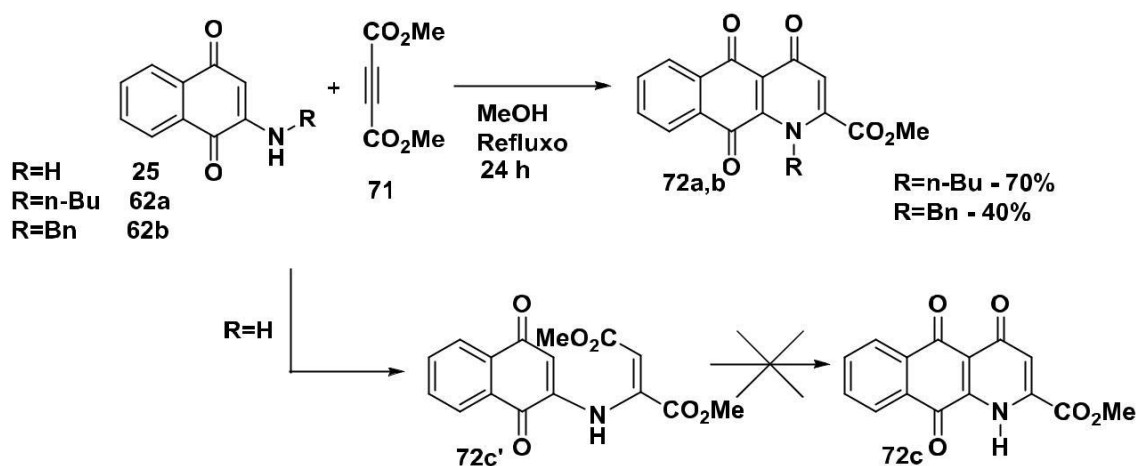


Figura 9. Marcaninas A-E.

Um dos trabalhos pioneiros na síntese de aza-antracetrionas foi conduzido por Ferreira e Pinto.<sup>62</sup> Eles desenvolveram uma rota empregando 2-amino-1,4-naftoquinonas (**25**, **62a-b**) e dimetilacetilenocarboxilato (DMAD) (**71**) para síntese das 4-oxo-aza-antracetrionas (**72a,b**) em refluxo de metanol através de um mecanismo de adição de Michael seguido de ciclização intramolecular (Esquema 23).



Esquema 23. Síntese de 4-oxo- aza-antraquinonas *N*-substituídas

59. Tsai, S. Lee. *J. Nat. Products.* **2010**, 73, 1632.

60. Likhitwitayawuid, K.; Wirasathien, L.; Jongboonprasert, V.; Krungkrai, J.; Aimi, N.; Takayama, H.; Kitajima, M. *Pharm. Pharmacol. Lett.* **1997**, 7, 99.

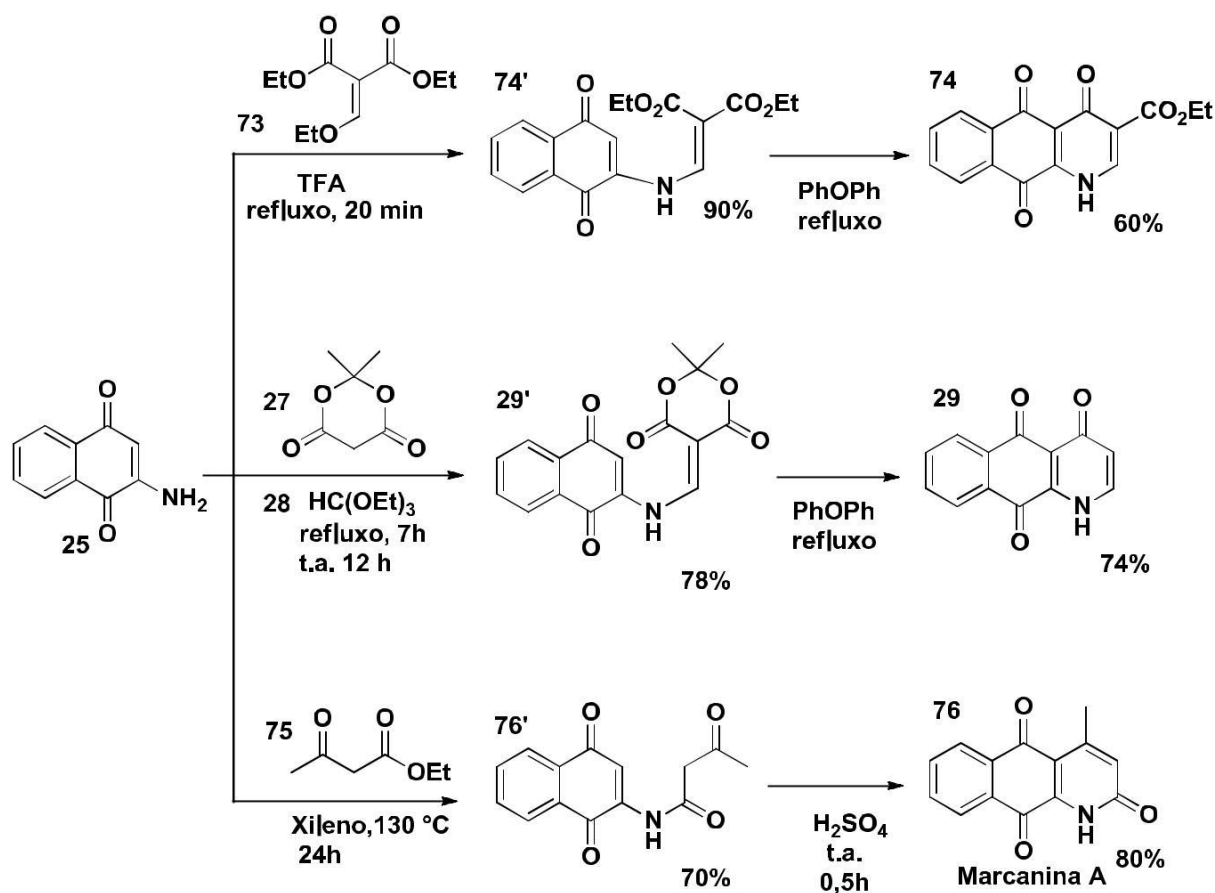
61. Ichino, C.; Soonthornchareonnon, N.; Chuakul, W.; Kiyohara, H.; Ishiyama, A.; Sekiguchi, H.; Namatame, M.; Otaguro, K.; Omura, S.; Yamada, H. *Phyto. Res.* **2006**, 20, 307

62. Pinto, A. V.; Ferreira, V. F.; Pinto, M. C. F. R.; Mayer, L. U. *Synth Comm.* **1985**, 15, 1181.



Ao utilizar a enaminona **25**, isolou-se apenas o aduto de Michael **72c'** que não pôde ser transformado no produto ciclizado **72c** por aquecimento ou catálise ácida.

Produto de ciclização similar, com regioquímica “cabeça-cabeça”, foi obtido por Avedaño e colaboradoras anos mais tarde, quando o grupo começou a investigar a reatividade de **25** frente a eletrófilos ativados,<sup>63</sup> obtendo além das 4-oxo-antraquinonas **29** e **74**, a Marcanina A, com bons rendimentos (Esquema 24).

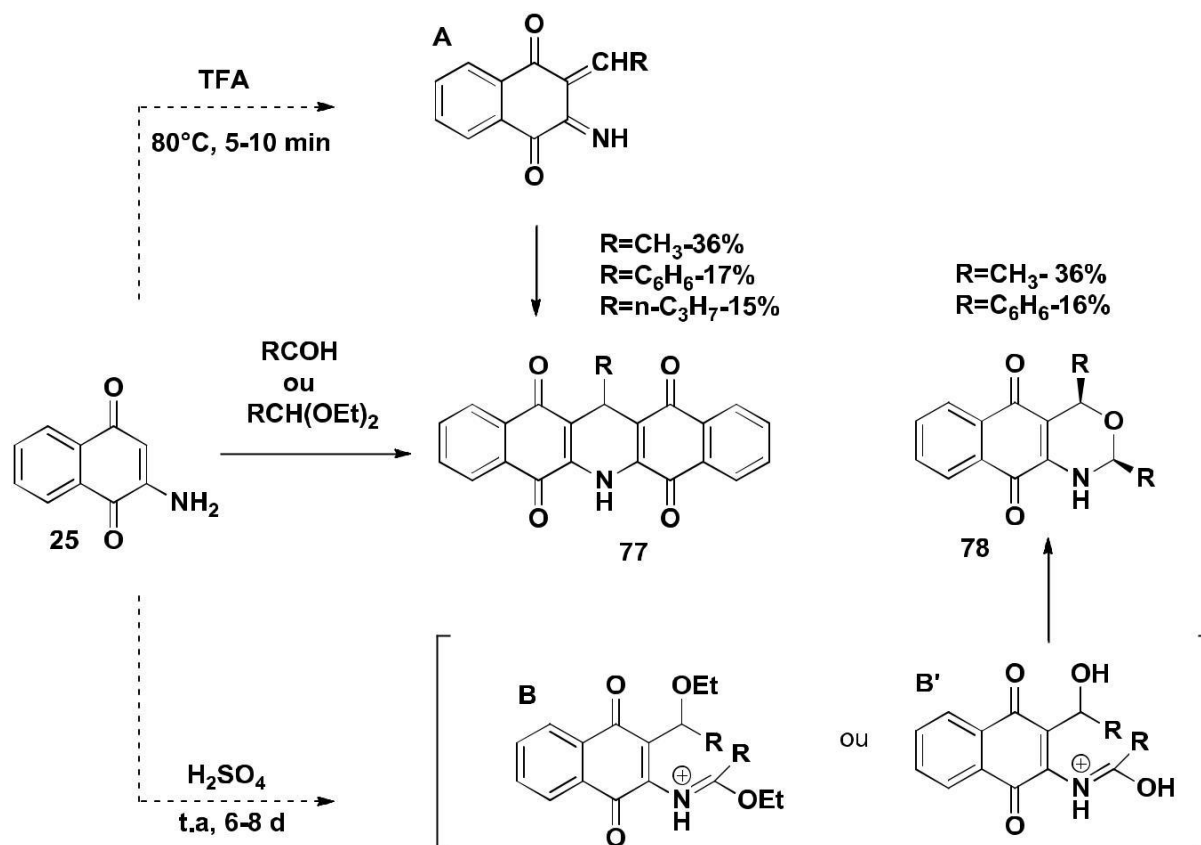


**Esquema 24.** Síntese de 2 e 4-oxo derivados de aza-antraquinonas.

Diante dos resultados animadores e buscando compreender melhor a química recém descoberta, este mesmo grupo realizou um estudo empregando a enaminona do trabalho anterior frente a aldeídos e acetais, obtendo os dois derivados **77** e **78** com baixos rendimentos ( Esquema 25).<sup>64</sup>

63. Marcos, A.; Pedregal, C.; Avedaño, C. *Tetrahedron*. **1994**, 50, 12941.

64. Marcos, A.; Pedregal, C.; Avedaño, C. *Tetrahedron*. **1995**, 5, 6565.



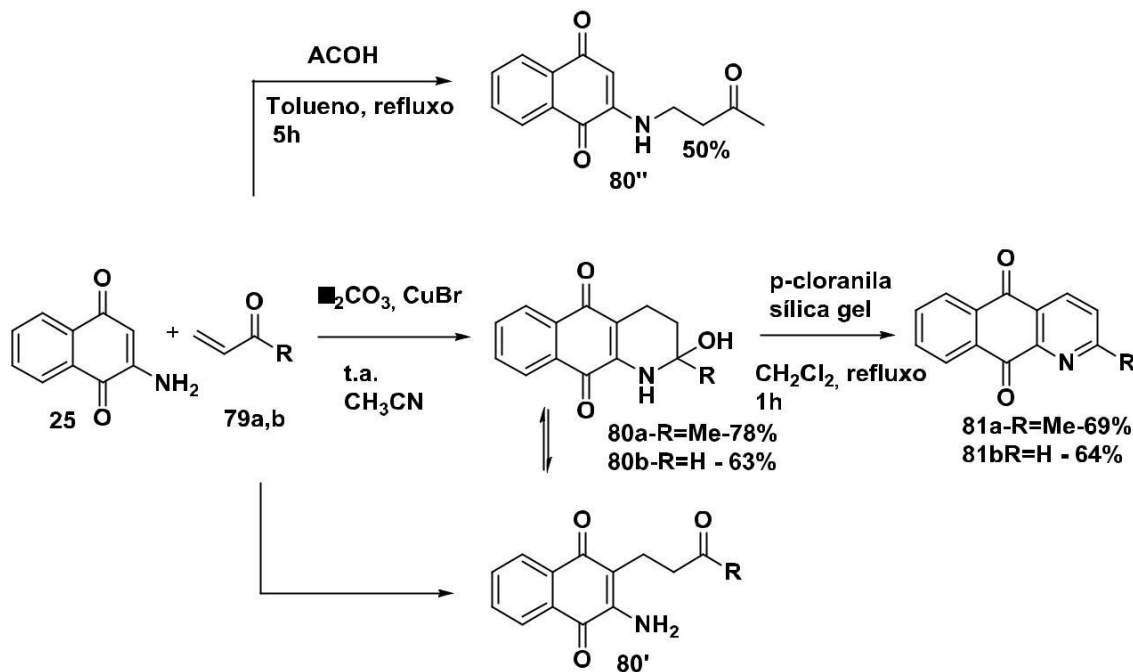
As autoras propuseram um mecanismo iniciado pelo ataque de Michael do carbono C3 da enaminona ao carbono eletrofílico da outra espécie, com posterior eliminação de água (aldeído) ou etanol (acetal), formando o intermediário A, que sofre um segundo ataque do carbono C3 de outra molécula de enaminona. Na sequência a porção imina sofre ataque nucleofílico, levando a ciclização intramolecular com desprendimento de amônia e fornecendo o produto **77**.

Para a formação do produto **78**, foi proposta a formação dos intermediários B e B', N,C-dialquilado com subsequente ciclização do tipo 6-endo-trig.

Demonstrado que 2-amino-1,4-naftoquinona pode reagir com eletrófilos para formar adutos C e N-alkilados e conhecendo-se a capacidade de haletos de cobre em catalisar adições a quinonas, Tapia e colaboradores<sup>65</sup> decidiram estudar reações entre a enaminona e metilvinilcetona (**79a**) na presença de brometos de cobres I e II. Verificou-se que a catálise CuBr era necessária para a obtenção do produto C-alkilado (**80**) que foi posteriormente convertido na aza-antraquinona (**81a**) com 69%

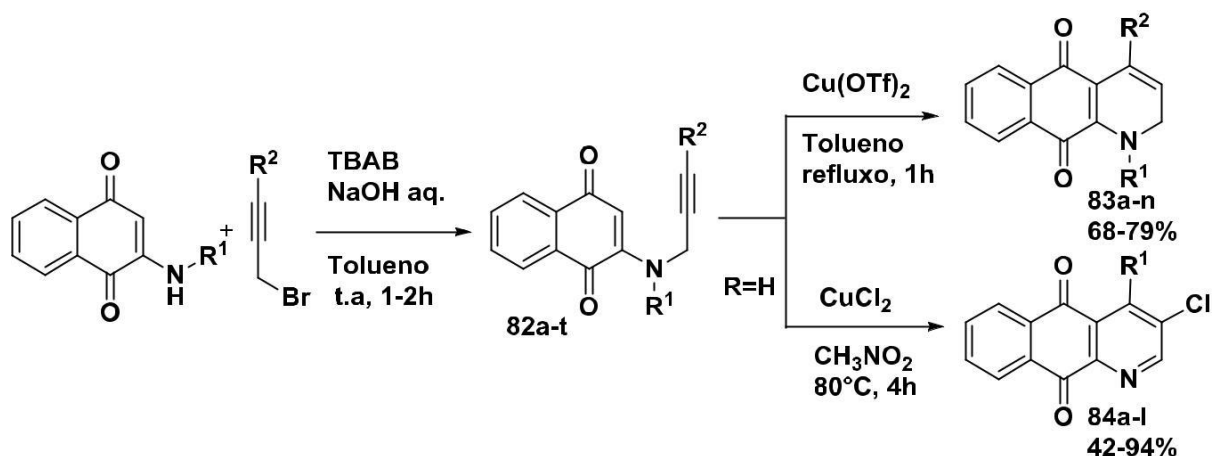
65. Tapia, R. A.; Venegas, J.; Cantuarias, L. B. *Synth Comm.* **2010**, 40, 151.

de rendimento. A metodologia foi estendida para 2-propenaldeído (**79b**) e o produto desejado (**81b**) obtido com rendimento semelhante, como se verifica no Esquema 26.



**Esquema 26.** Síntese de aza-antracenos substituídos

A despeito de sais de paládio, sais de cobre mostraram-se mais eficientes catalisando ciclizações 6-endo-dig de N-propargilamino-1,4-naftoquinonas (**82a-o**)<sup>66,67</sup> levando a formação, com rendimentos de moderados a excelentes, de análogos de aza-antracenos **83a-n** e **84a-l**, constituindo uma metodologia bastante eficiente, resumida no Esquema 27 abaixo.

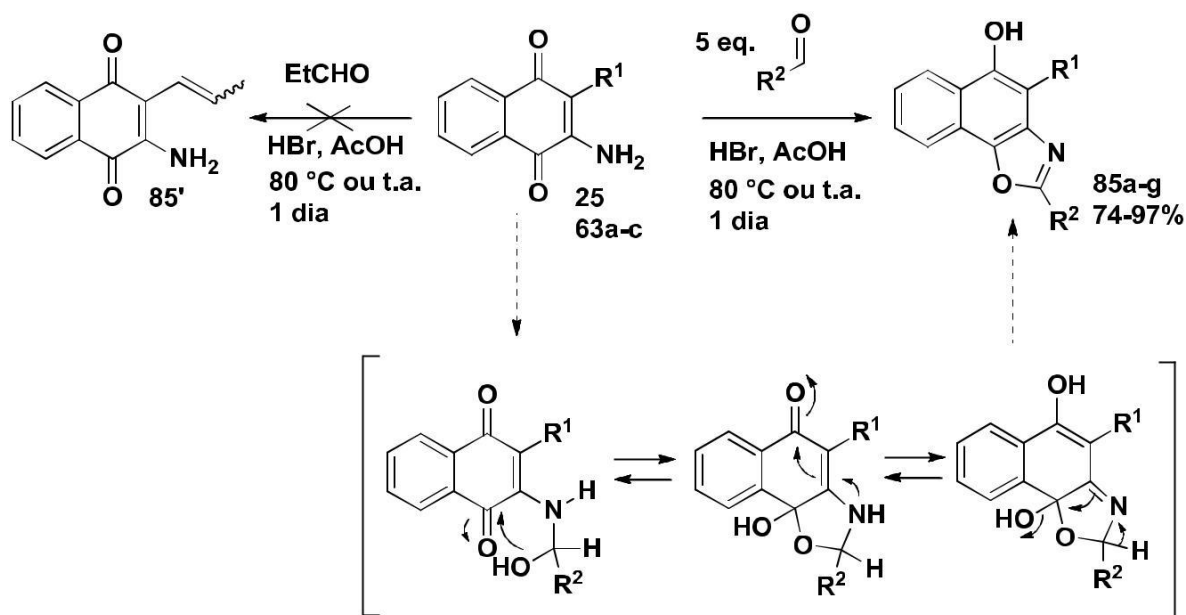


**Esquema 27.** Síntese de núcleos aza-antracênicos partir de propargilamina

66. Fei, N.; Yin, H.; Whang, S.; Whang, H.; *Org Lett.* **2011**, *13*, 4208.

67. Bala, B. D.; Perumal, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3735.

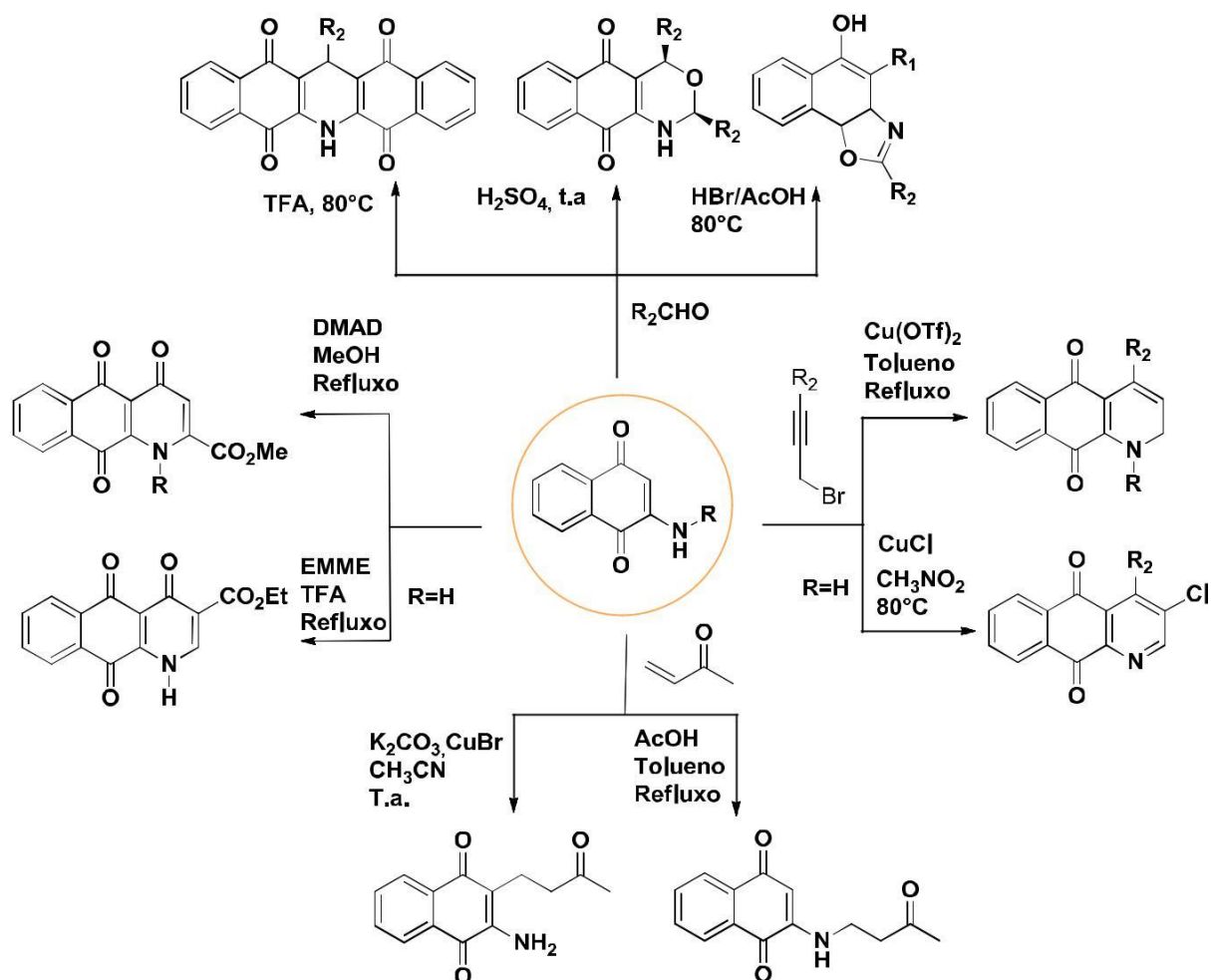
Apesar de não formar um núcleo aza-antracênico, vale a pena mencionar o trabalho de Tehrani e colaboradores,<sup>68</sup> pois ele chama a atenção para uma característica importante da química de 2-amino-1,4-naftoquinonas: a alta susceptibilidade ao meio reacional. Verifica-se, segundo o Esquema 28, a obtenção de nafto[2,1-d]oxazol-5-óis (**85a-g**) durante a tentativa de formação de 2-amino-3-(prop-2-enila)-1,4-naftoquinona (**86**).



**Esquema 28.** Síntese de nafto[2,1-d]oxazol-5-óis

Foram obtidos sete novos compostos com rendimentos variando de bons a excelente após otimização da condição, que emprega cinco equivalentes de aldeído em solução de ácido bromídrico em ácido acético a 80°C. Condição semelhante (temperatura, excesso de aldeído e meio ácido), representada no Esquema 25, foi utilizada anteriormente para formar núcleos distintos.

A comparação entre os resultados obtidos nos dois trabalhos ilustra bem o que foi dito sobre a sensibilidade de 2-amino-1,4-naftoquinonas às condições de reação, que pode ser ilustrada pelo Esquema 29 abaixo o qual resume alguns dos métodos de síntese mostrados para a obtenção de núcleos aza-antracênicos e análogos, moléculas com grande potencial biológico.

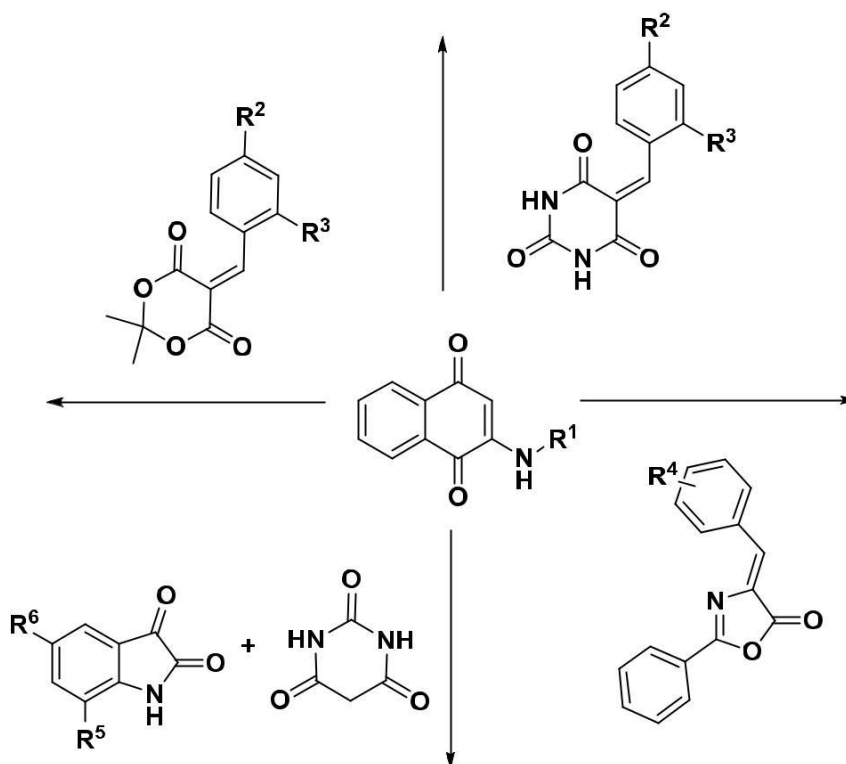


**Esquema 29.** Potencial sintético de 2-amino-1,4-naftoquinonas

Verifica-se a influência de grupos substituintes na reatividade das enamionas bem como o efeito de alterações nas condições de temperatura, solvente e catalisadores que a diferentes produtos com regio e quimiosseletividade, evidenciando a versatilidade das enamionas e sua importância como blocos de construção.

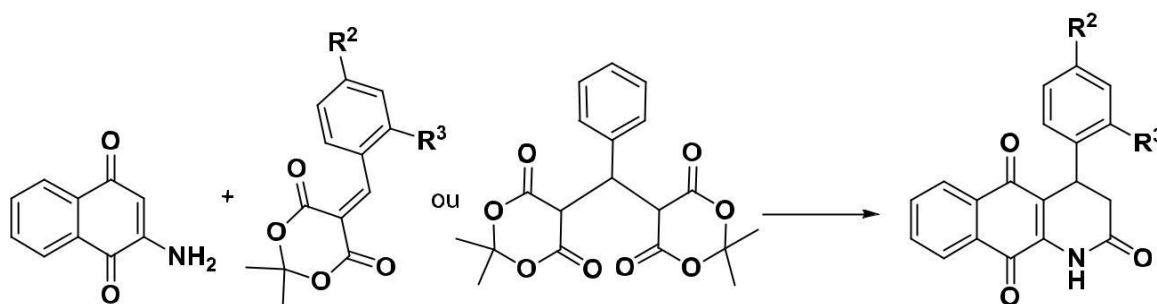
## 2. OBJETIVOS

- I) Avaliar comparativamente a reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinona e 2-alkil-1,4-naftoquinonas em reação de aza-anelação formal [3+3] frente a arilideno representativo derivado do ácido de Meldrum.
- II) Investigar a reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinonas frente a diferentes eletrófilos aceptores de Michael preparados previamente e /ou gerados *in situ*, selecionados para produzir uma biblioteca de compostos com potencial terapêutico.



**Figura 10.** 2-Amino-1,4-naftoquinonas frente a eletrófilos distintos

- III) Desenvolver uma metodologia eficiente e versátil para obtenção de 2-oxo-aza-antracenedionas a partir da 2-amino-1,4-naftoquinona e derivados do ácido de Meldrum.



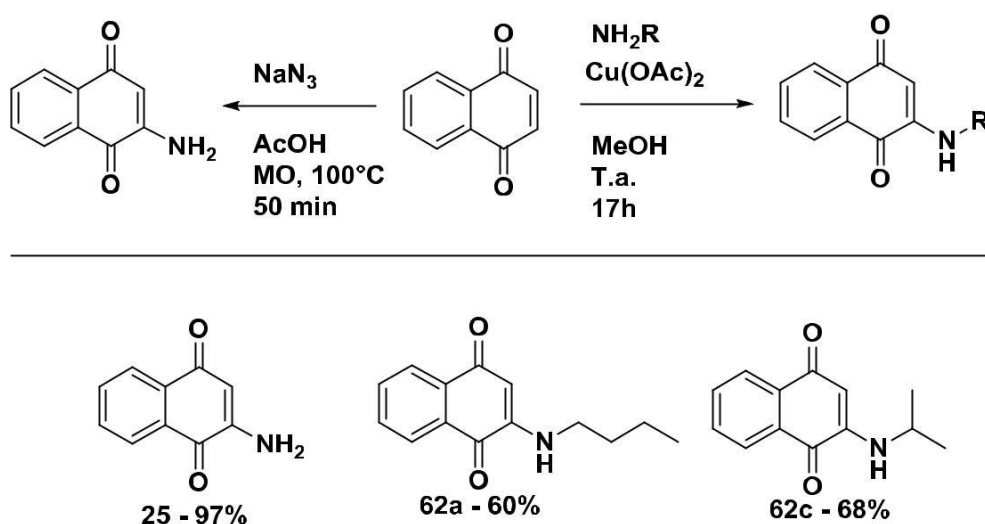
**Figura 11.** 2-Amino-1,4-naftoquinona frente a derivados do ácido de Meldrum

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diversas reações de aza-anelação formal empregando enaminonas derivadas da 1,4-naftoquinona (**53**) relatadas na literatura demonstram que estas apresentam reatividades díspares em diferentes meios. A partir desta análise inicial, selecionou-se um pequeno grupo representativo de 2-amino-1,4-naftoquinonas com o intuito de avaliar comparativamente sua reatividade em condições desenvolvidas recentemente em nosso grupo de pesquisa<sup>7</sup> e também submetê-las a condições variadas, podendo assim verificar o comportamento destas enaminonas em um mesmo meio, bem como o comportamento de uma mesma molécula em meios distintos.

#### 3.1. Síntese de enaminonas

Para estudo de reatividade foram sintetizadas três enaminonas derivadas da 1,4-naftoquinona: 2-n-butilamino-1,4-naftoquinona (**62a**), 2-iso-propilamino-1,4-naftoquinona (**62c**) e 2-amino-1,4-naftoquinona (**25**) (Esquema 30). As duas primeiras foram obtidas de acordo com método descrito na literatura<sup>69</sup> enquanto a enaminona primária **25** teve seu método de síntese otimizado.



Esquema 30. 2-amino-1,4-naftoquinonas preparadas

A metodologia clássica<sup>43</sup> obtém **25** em 24 h com rendimento de 97%, consistindo em um método eficiente que, contudo, pôde ser melhorado, reduzindo o tempo reacional para 50 minutos empregando-se micro-ondas. Os parâmetros podem ser comparados analisando a Tabela 2.

**Tabela 2.** Parâmetros reacionais para dois métodos de obtenção de **25**

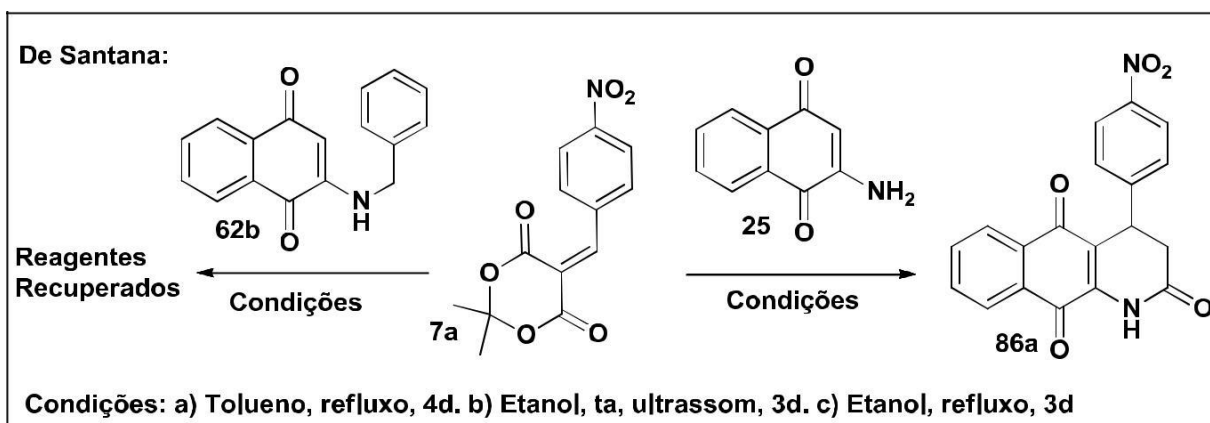
	Metodologia clássica <sup>43</sup>	Metodologia otimizada
Temperatura	40 °C	100 °C
Aquecimento	Convencional	Micro-ondas
Tempo	24 h	50 min
Rendimento	97%	97%

Verifica-se que houve um aumento considerável na temperatura reacional, no entanto a metodologia otimizada garante uma grande economia energética ao reduzir o tempo em mais dezesseis horas e torna, assim, o processo mais adequado segundo os princípios da Química verde e mais eficiente do ponto de vista sintético.

### 3.2. Reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinonas frente à 2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona

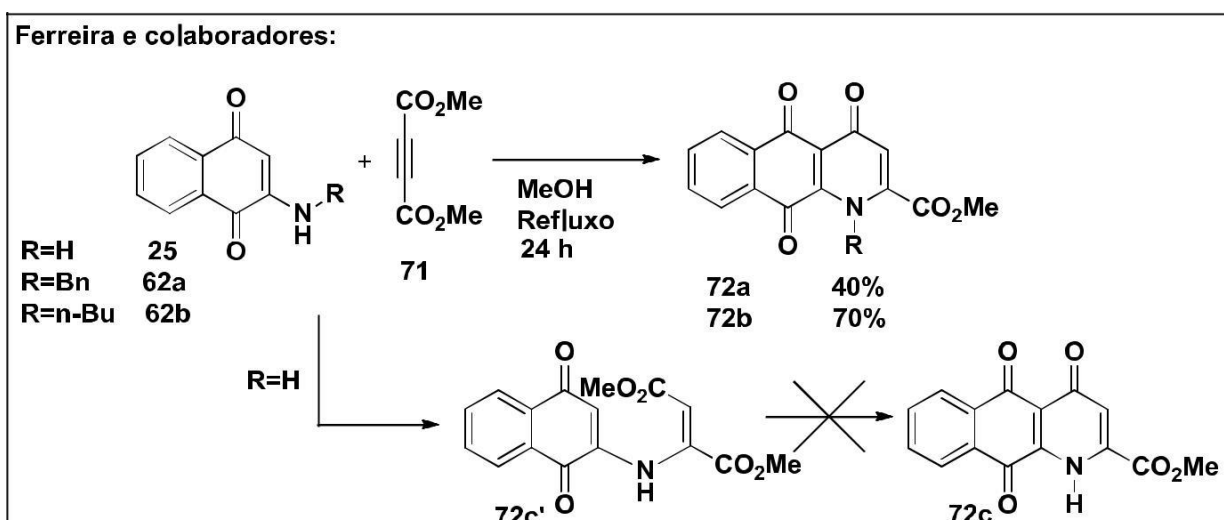
A atenção especial dada à síntese de **25** foi devida à reatividade apresentada por esta em trabalho desenvolvido por de Santana<sup>7</sup>. Nesse trabalho as enaminonas 2-amino-1,4-naftoquinona (**25**) e 2-benzilamino-1,4-naftoquinona (**62b**) foram submetidas a condições reacionais idênticas, sendo **62b** recuperada, enquanto **25** levou a formação da 2-oxo-antracenediona (**86a**) mostrada no Quadro 1 (nesta seção, os resultados obtidos por outros autores serão mostrados em quadros).





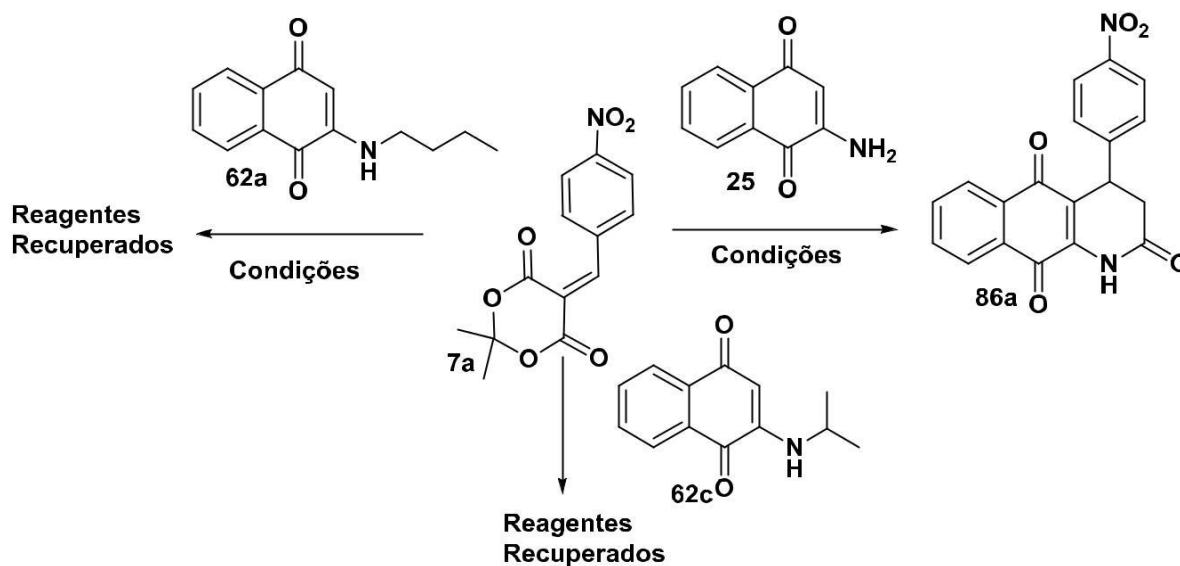
**Quadro 1.** Reatividade das enaminonas **25** e **62b** frente ao arilideno **7a**

O resultado obtido por de Santana difere do resultado obtido por Ferreira e colaboradores,<sup>62</sup> representado no Quadro 2, onde se verifica uma maior reatividade da enaminona *N*-substituída frente ao dimetilacetilenocarboxilato.



**Quadro 2.** Reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinonas evidenciada por Ferreira e colaboradores.

A enaminona **62a** leva ao produto de 4-oxo-atracenodiona com 40% de rendimento, o mesmo não foi possível empregando a enaminona primária **25**, para qual se isola o aduto de Michael **72c'**. Verifica-se também, que a enaminona **62b** leva ao produto com um rendimento maior, de 70%, o que motivou uma comparação da reatividade de **25** e **62b** nas condições desenvolvidas por de Santana. Além destas, **62c** foi incluída buscando ampliar a compreensão do efeito do volume do grupo substituinte (Esquema 31). As enaminonas *N*-substituídas foram recuperadas mais uma vez, confirmando a maior reatividade de **25** e ratificando a inversão na ordem de reatividade frente ao DMAD (**71**) e ao arilideno do ácido de Meldrum (**7a**).



Condições: a) Tolueno, refluxo, 4d. b) Etanol, ta, ultrassom, 3d. c) Etanol, refluxo, 3d

### Esquema 31. Reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinonas frente ao arilideno **7a**

Segundo a premissa de que enaminonas participam das reações de aza-anelação formal atuando como nucleófilos, sua reatividade pode ser racionalizada através de dois fatores: impedimento estérico e natureza eletrônica dos grupos substituintes, este último relacionado à energia do HOMO da molécula. Sendo assim, considerando apenas fatores eletrônicos, **62a-c** com grupos ricos em densidade eletrônica, que aumentam a energia do HOMO deveriam ser mais reativas do que **25**. Como isso não é verificado, os dados sugerem que o impedimento estérico oferecido pelos grupos alquila e benzila é mais importante do que os efeitos eletrônicos, frente a 2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona.

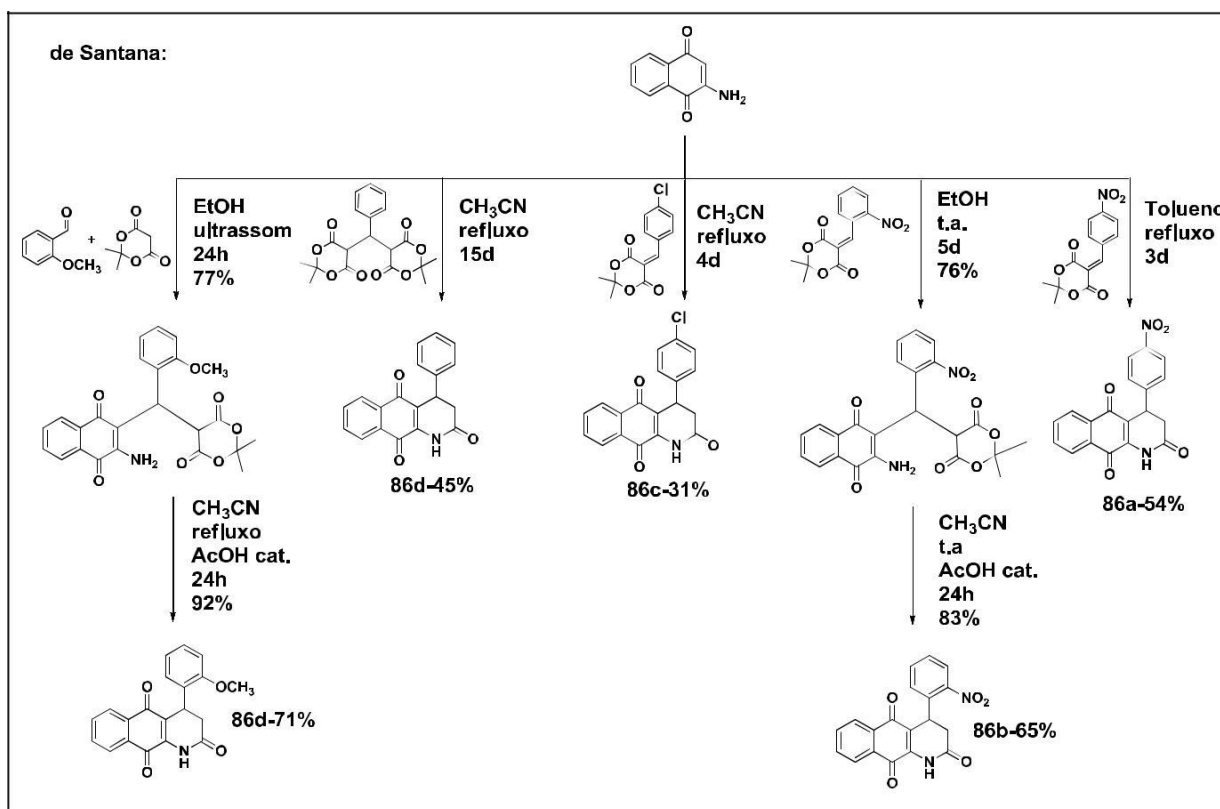
### 3.3. Reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinona frente a eletrófilos ativados.

Após breve avaliação da nucleofilicidade das enaminonas sintetizadas, através do seu comportamento frente a ao arilideno *p*-nitro-substituído do ácido de Meldrum, iniciou-se o estudo de reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona frente à bis-eletrófilos, a começar por uma revisita ao trabalho de de Santana, o qual emprega ácido de Meldrum.

### 3.3.1. 2-Amino-1,4-naftoquinona frente a derivados do ácido de Meldrum: síntese de 2-oxo-antracenedionas e aza-pentacenetetraonas.

Reações da enaminona **25** com derivados do ácido de Meldrum, em diferentes condições, levaram a formação de cinco análogos de 2-oxo-antracenedionas, núcleos que apresentam grande similaridade estrutural com as Marcaninas ilustradas na Figura 9, para as quais a literatura relata uma série de ações farmacológicas.

Apesar da grandeza da descoberta realizada por de Santana, algumas limitações importantes da metodologia precisavam ser contornadas. Verificou-se uma forte dependência da reatividade da enaminona com a estrutura do arilideno, como representado no Quadro 3.



**Quadro 3.** 2-oxo-aza-antracenedionas obtidas por de Santana

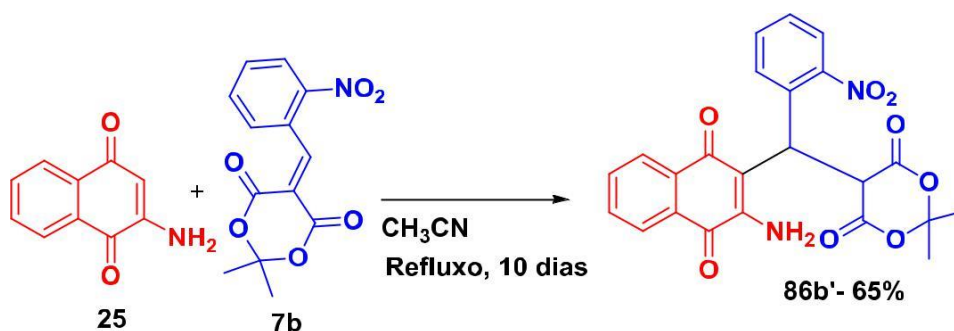
Os análogos *p*-cloro substituído (**86c**) e não substituído (**86d**) puderam ser obtidos em refluxo de acetonitrila, entretanto esta condição não foi eficiente para a síntese dos demais análogos

Os produtos *o*-substituídos só puderam ser obtido em duas etapas, sendo o aduto de Michael isolado após a primeira. Também neste caso diferentes condições tiveram de ser empregadas. Para a síntese do aduto de Michael *o*-nitro substituído empregou-se EtOH em temperatura ambiente, através de uma abordagem bicomponente, como os anteriores. Na etapa seguinte o produto de ciclização foi obtido com catálise ácida, também a temperatura ambiente em acetonitrila, com rendimento global de 65%.

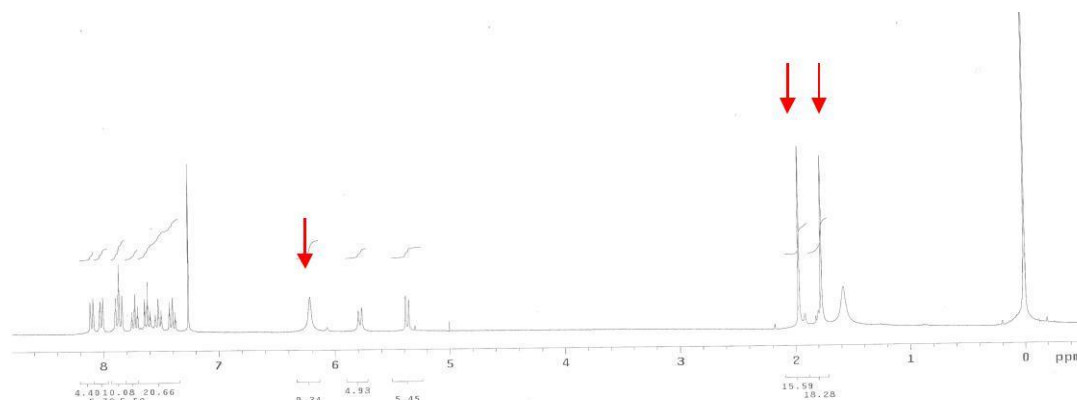
Na síntese do aduto de Michael *o*-metoxi-substituído, a abordagem tricomponente mostrou-se mais eficiente e utilizou-se ultrassom. Na etapa posterior, catálise ácida e refluxo de de acetonitrila forneceram o produto com rendimento global de 71%.

Após racionalização dos dados obtidos por de Santana, com o objetivo de desenvolver uma condição versátil, selecionou-se a síntese da 2-oxo-aza-antracenediona *o*-nitro substituída, um dos dois produtos cuja síntese apresentou maior dificuldade e iniciou-se o estudo empregando acetonitrila, solvente que apresentou resultados satisfatórios em diversas etapas do estudo representado no Quadro 3.

Submeteu-se então **25** e o arilideno correspondente a refluxo de acetonitrila e acompanhou-se a reação utilizando cromatografia em camada delgada. Verificou-se após 2 dias o aparecimento de uma nova mancha e ao não ser possível verificar modificação no perfil da ccd (10 dias), interrompeu-se a reação, obtendo o aduto de Michael, com 65% (Esquema 32).



A estrutura de **86b'** foi elucidada através da observação, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , dos singletos em aproximadamente 2 ppm ( 1,79 e 1,97 ) integrados para três hidrogênios cada, correspondentes aos grupos metila do ácido de Meldrum; e em 6,21 ppm integrado para dois hidrogênios caracterizando a presença do grupo  $\text{NH}_2$ .



**Figura 12.** Espectro de RMN de (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **86b'**

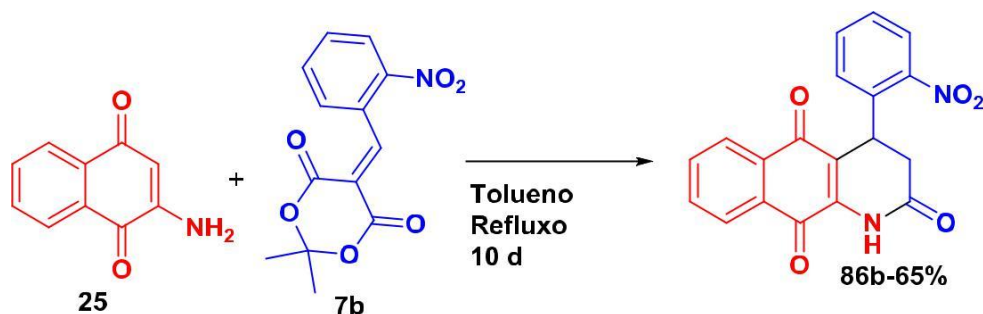
Buscando acessar o produto de ciclização, avaliou-se o emprego de micro-ondas como possível solução para o problema estabelecido, o que não se concretizou ao utilizar acetonitrila ou etanol. Algumas outras condições foram testadas sem sucesso até **86b** ser obtido em uma única etapa em refluxo de tolueno, como mostra a Tabela 3.

**Tabela 3.** Tentativas de obtenção de **86b**

Entrada	Solvente	Temperatura/A quecimento	Catalisador	Tempo	Rendimento
1	Acetonitrila	Refluxo/conv	-	10 d	65% (AM)
2	Acetonitrila	100°/MO	-	1h	RR
3	EtOH	100°C/MO	-	1h	RR
4	EtOH	100°C/MO	$\text{Bi}_2\text{O}_3$	1h	RR
5	Tolueno	Refluxo/conv	-	10d	65%
6	Xilol	Refluxo/conv	-	10d	MC

AM: aduto de Michael. RR: reagentes recuperados. MC: Mistura complexa.

O resultado mostrado na entrada 5 e representado no Esquema 33 surpreendeu uma vez que tentativas realizadas por de Santana para a síntese dos análogos **86c** e **86d** em tolueno não haviam obtido êxito.

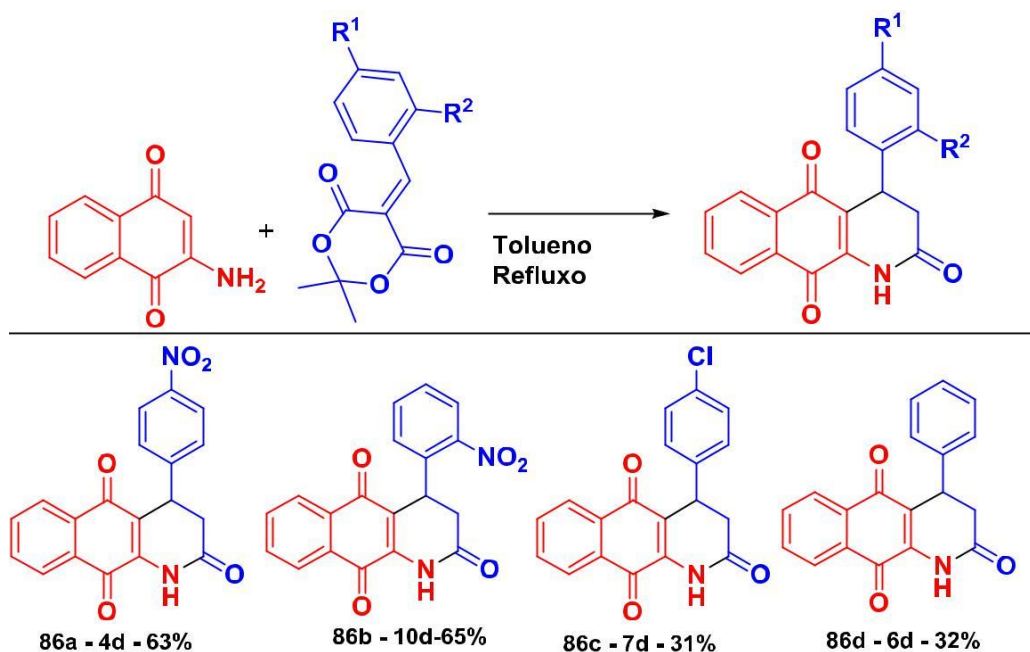


**Esquema 33. Síntese de 86b**

Decidiu-se então experimentar mais uma vez a condição representada acima na síntese destes referidos análogos, por um maior período de tempo, obtendo-os com rendimentos comparáveis aos conseguidos empregando refluxo de acetonitrila, condição utilizada por de Santana.

Tentou-se estender o refluxo de tolueno para a síntese do análogo 2-metoxi-4-fenil-2,9,10-2*H*-1-aza-antraceno-triona, no entanto isto não foi possível.

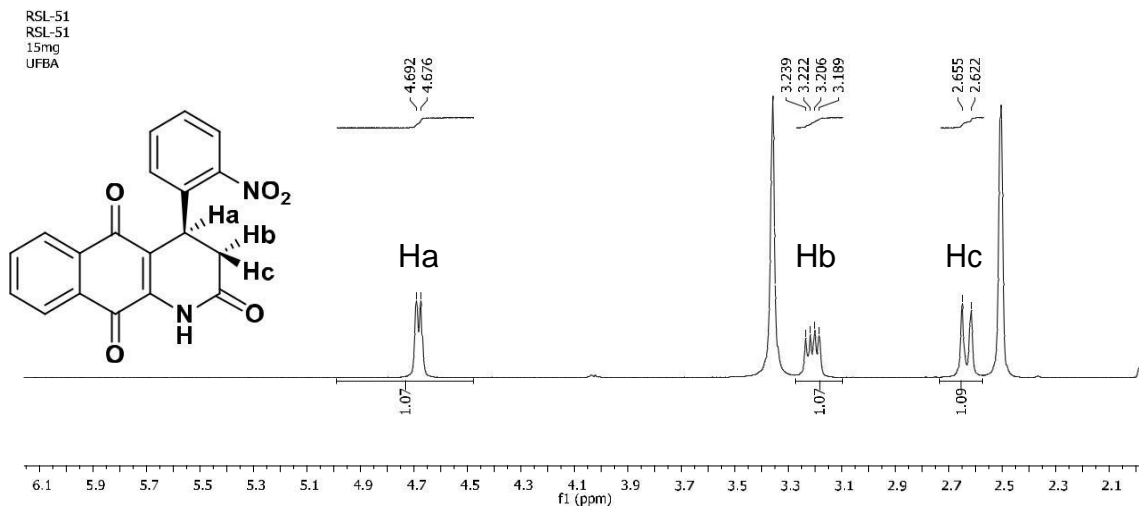
Em resumo, o método foi eficiente para a síntese de quatro das cinco aza-antraceno-trionas pretendidas, como mostrado no Esquema 34.



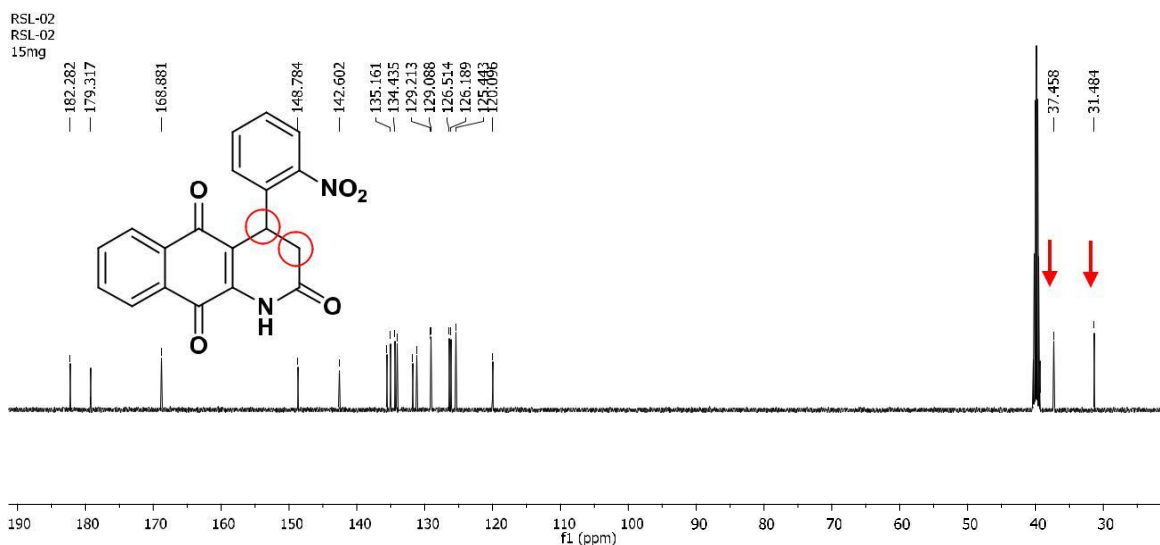
**Esquema 34. Obtenção de 86a-d**

As estruturas representadas acima foram definidas através de análise dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono. No primeiro, para todas as moléculas em questão, é possível verificar três sinais, que indicam a formação de

um novo ciclo, na região de 2,62- 4,79 ppm. Na expansão do espectro de hidrogênio de **86b** mostrada na Figura 13 abaixo observa-se um dubleto em 4,69 ppm referente ao hidrogênio Ha que acopla somente com Hb, com constante 8 Hz, e não com Hc devido à perpendicularidade entre eles; um dubleto em 2,64 ppm referente ao hidrogênio Hc, que por motivo explicitado acopla somente com o hidrogênio Hb, com uma constante  $J=16$  Hz; e um duplo dubleto em 3,21 ppm referente a Hb, resultado dos acoplamentos geminal e vicinal ( $^2J=16$  Hz e  $^3J=8$  Hz).



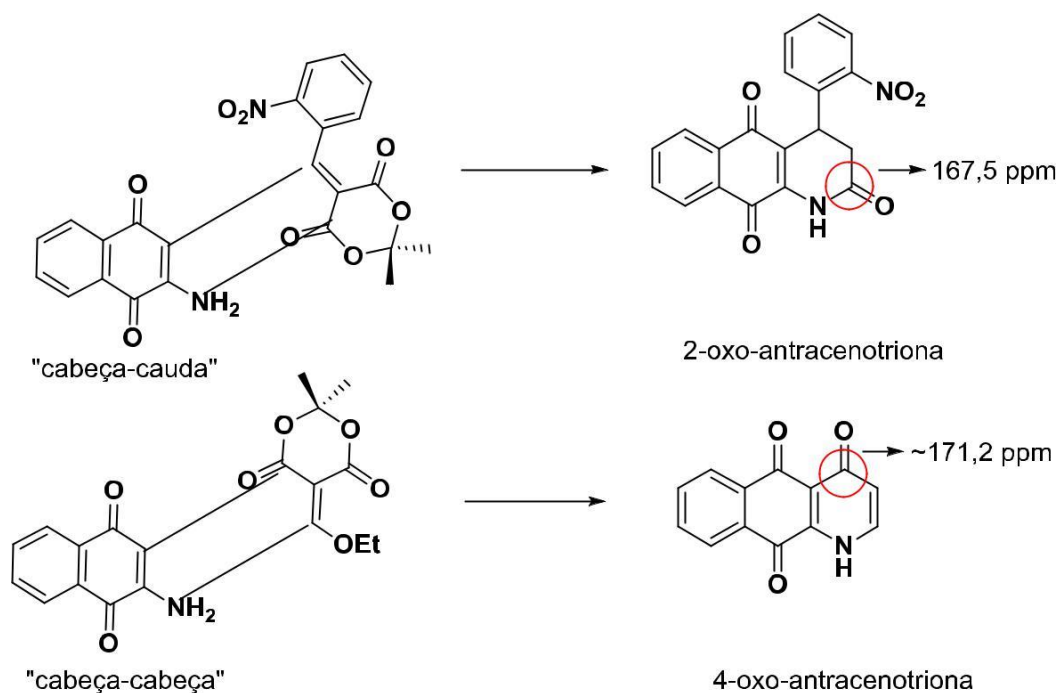
**Figura 13.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **86b**  
 O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **86b** apresenta dezenove sinais sendo dois deles referentes aos carbonos insaturados 3 e 4, destacados na Figura 14.



**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **86b**

Verifica-se também no espectro acima a presença de três carbonilas, duas delas provenientes da porção naftoquinona (181,7 e 179,2 ppm) e uma característica de amida cíclica (167,5 ppm), esta última de grande importância para definir a regioquímica do produto como resultado da aproximação do tipo “cabeça-cauda” entre a 2-amino-1,4-naftoquinona e 2,2-Dimetil-5-(2-nitrobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (**7b**).

Pode-se observar a partir da comparação entre as duas aproximações, na Figura 15 abaixo, que a outra aproximação provável, “cabeça-cabeça”, levaria a formação da 4-oxo-antracetriona, cuja carbonila do novo ciclo deveria apresentar valores de deslocamento superior, como demonstrado na literatura para composto semelhante.<sup>63</sup>



**Figura 15.** Possíveis aproximações entre os reagentes e valores típicos de deslocamento de carbonilas

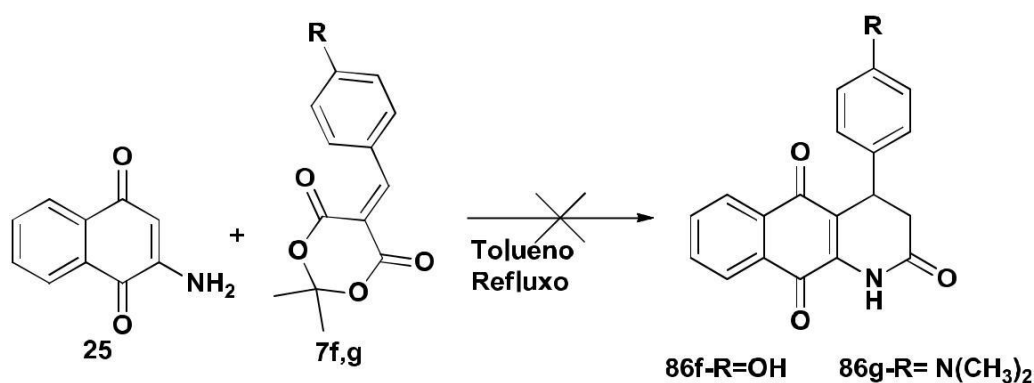
A primeira aproximação deve ser favorecida devido à interação inicial entre os carbonos vinílicos das duas espécies, os centros reativos moles, estabilizando assim o estado de transição. Pode-se então, por tratar de reações irreversíveis, propor que os produtos são obtidos com controle cinético. Assim, racionalizou-se que os rendimentos alcançados poderiam ser melhorados ou os tempos reacionais



reduzidos utilizando refluxo de xilol, pois temperaturas mais elevadas poderiam ser alcançadas.

No entanto os reagentes foram recuperados em todas as tentativas, indicando uma necessidade de t nue balanço entre temperatura e polaridade do sistema.

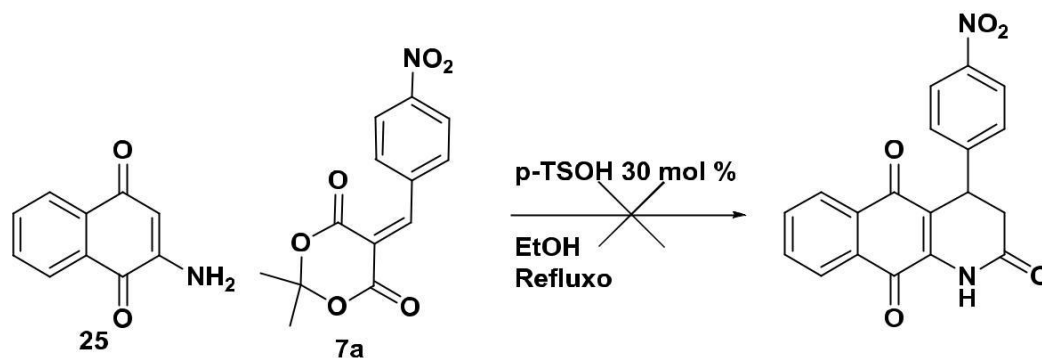
Tendo sido certificado que refluxo de tolueno representava a melhor condição para a síntese de 2-oxo-aza-antracenotrienas, mais dois arilidenos derivados do ácido de Meldrum, 2,2-dimetil-5-(4-hidroxibenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (**7f**) e 2,2-dimetil-5-(4-dimetilaminobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (**7g**), ambos com substituintes doadores de densidade eletrônica foram testados, recuperando-se os reagentes após sete dias (Esquema 35).



**Esquema 35.** Tentativa de obtenção de análogos de 2-oxo-aza-antracenodiona 4-hidroxi e 4-dimetilamino-substituídos

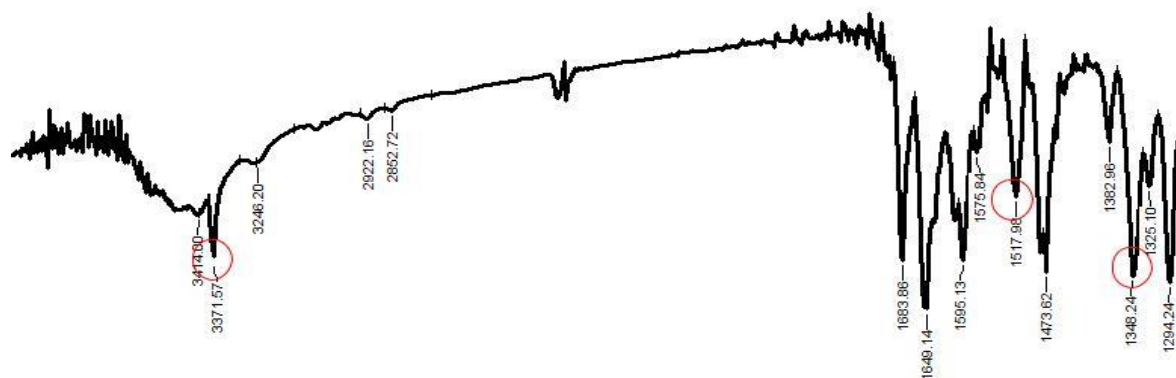
Este resultado evidenciou que refluxo de tolueno, apesar de ter sido eficiente na síntese de quatro análogos, incluindo o análogo **86b**, em uma única etapa, não podia ser aplicada para síntese dos produtos com grupos doadores de elétrons. Resolveu-se então testar o uso de catálise ácida e utilizou-se ácido *p*-tolueno sulf nico, para tal empregou-se um solvente menos tóxico, o etanol.

A maneira mais adequada de se testar a nova condição foi utilizando um arilideno cujo produto já era conhecido na condição anterior, dos quatro possíveis escolheu-se a 2,2-Dimetil-5-(4-nitrobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (**7a**) por ter se mostrado mais reativa (Esquema 36). O produto obtido foi caracterizado por infravermelho e foi percebido não tratar da 2-oxo-aza-antracenotriena de interesse.



**Esquema 36.** Tentativa de obtenção de **86a** na presença de *p*-TSOH

No espectro de abaixo (Figura 16), bandas em  $1517\text{ cm}^{-1}$  e  $1348\text{ cm}^{-1}$  características do grupo nitro indicam a incorporação do anel benzênico proveniente do aldeído, no entanto a ausência do duplete característico do grupo  $\text{NH}_2$  na região de  $3400\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$  deixa claro não tratar-se do aduto de Michael.



**Figura 16.** Espectro de infravermelho do produto.

Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  não puderam ser obtidos devido à insolubilidade do produto nos principais solventes deuterados, então análogos foram preparados esperando poder caracterizá-los por RMN. Apesar da baixa solubilidade, alguns puderam ter sua estrutura elucidada através dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, como mostrado na Figura 17 para **87b**.

RSL-217

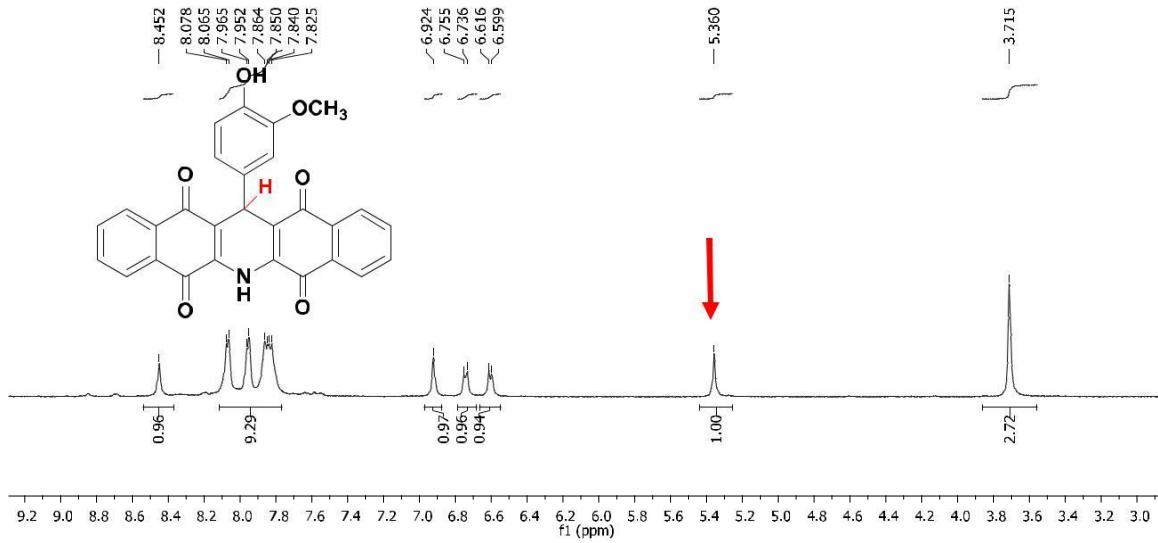


Figura 17. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **87b**

Além dos hidrogênios aromáticos, verifica-se no espectro mostrado acima a presença de um singlete integrado para um hidrogênio, correspondente ao hidrogênio destacado. No espectro de carbono (Figura 18), contabiliza-se 18 sinais, coerente com a proposta estrutural devido à sua simetria, e nesse sentido, verifica-se a presença de dois sinais em 182,44 ppm e em 179,36 ppm, correspondentes às carbonilas.

RSL-217

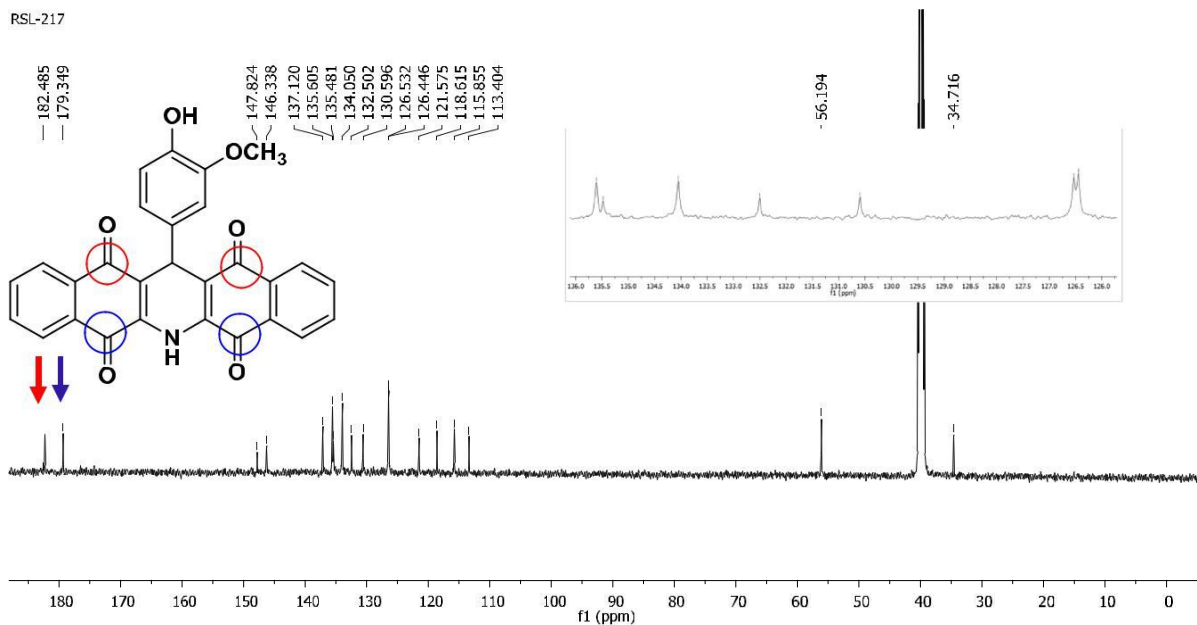
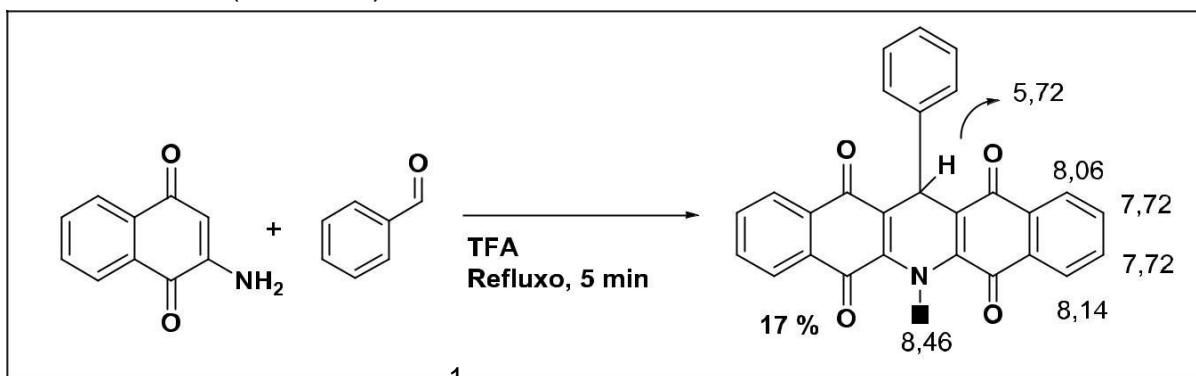


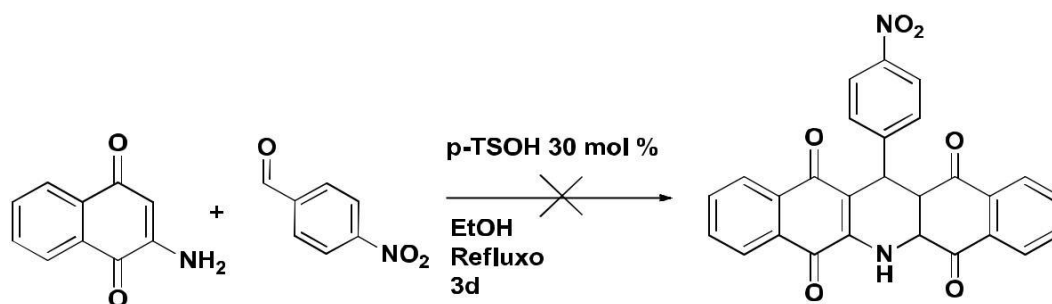
Figura 18. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **87b**

Após a análise estrutural, comparando-se os dados de RMN verificou-se tratar de análogos inéditos da 13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona preparada por Avendaño<sup>64</sup> e colaboradoras, em 1995, através de reação entre 2-amino-1,4-naftoquinona **25** e excesso de benzaldeído, em refluxo de ácido trifluoroacético (Quadro 4).



**Quadro 4.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  da 13-fenil-azapentacenetetraona obtida por Avendaño e colaboradoras

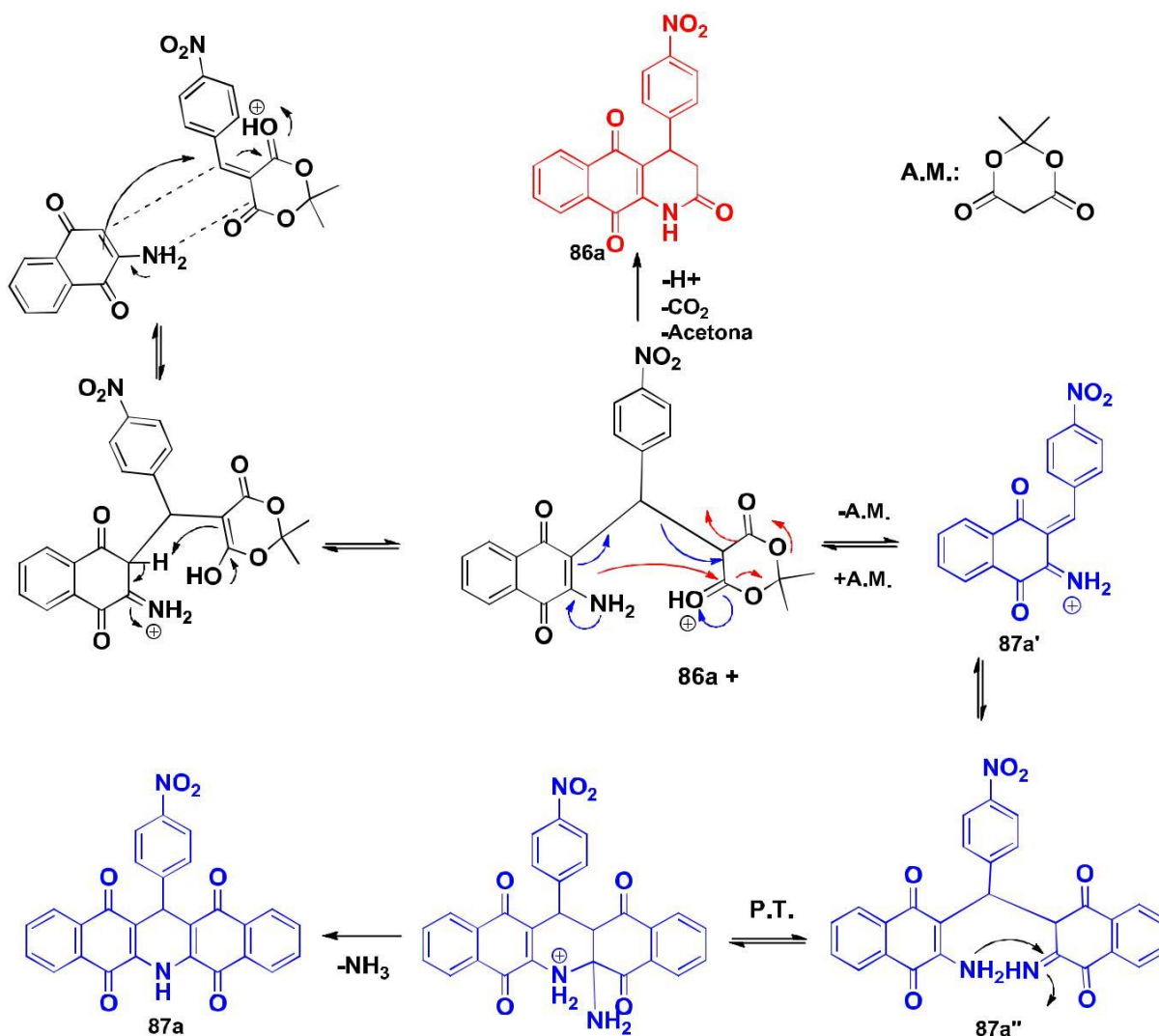
Analisando a rota representada acima, racionalizou-se que o arilideno do ácido de Meldrum poderia não ser necessário para a obtenção de **87**, então se submeteu a enaminona **25** e o 4-nitro-benzaldeído as condições estabelecidas no presente estudo (Esquema 37). Após quatro dias os reagentes foram recuperados.



**Esquema 37.** Tentativa de obtenção de 13-(4-nitro-fenil)-azapentacenetetraona

Esta evidência experimental indicou a necessidade do arilideno do ácido de Meldrum, logo a reação deve ocorrer com formação do aduto de Michael e a partir daí, a formação de 2-oxo-aza-antracenediona (**86**) e aza-pentacenetetraona (**87**) acontecem através de mecanismos concorrentes. A primeira é formada em meio neutro, com a perda de acetona e  $\text{CO}_2$ , enquanto na presença do ácido *p*-toluenossulfônico, a porção do ácido de Meldrum protonada constitui um bom grupo abandonador. Assim, o ataque de uma segunda molécula de enaminona leva à

azapentacenetetraona com liberação de amônia, através de um mecanismo irreversível (Esquema 38).



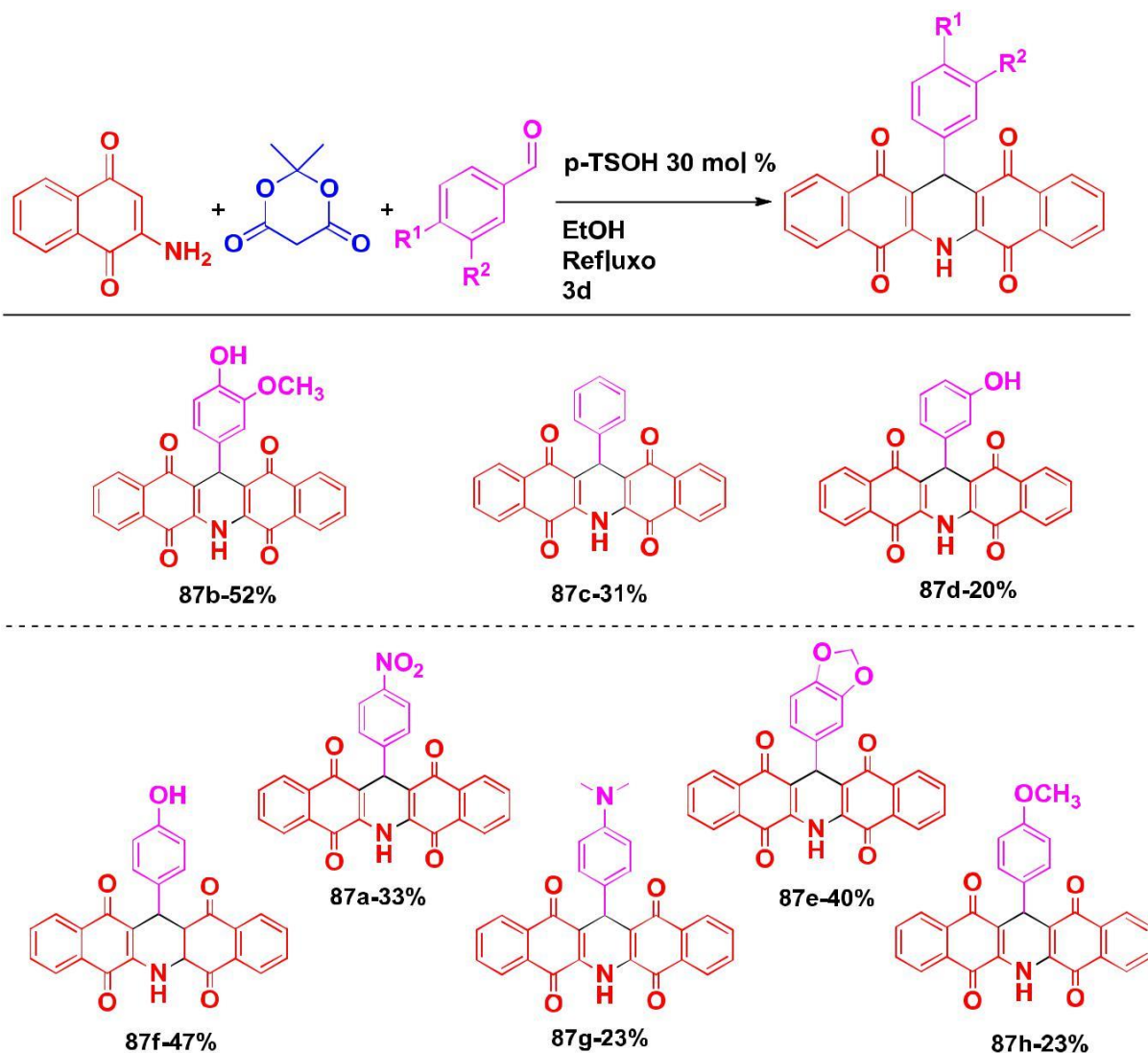
**Esquema 38.** Proposta mecânica para a obtenção de 13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraonas

Percebendo que a metodologia desenvolvida poderia representar uma importante alternativa para a síntese de aza-pentacenetetraonas, testou-se a condição tricomponente, empregando a enaminona **25**, o ácido de Meldrum e o aldeído correspondente, obtendo o produto em três dias com rendimento semelhante. Com esta condição preparou-se o policiclo derivado do benzaldeído para fins de comparação e obteve-se a molécula com 31% de rendimento em três dias,

confirmando que o método desenvolvido, apesar do maior tempo reacional, leva à formação dos produtos com maiores rendimentos.

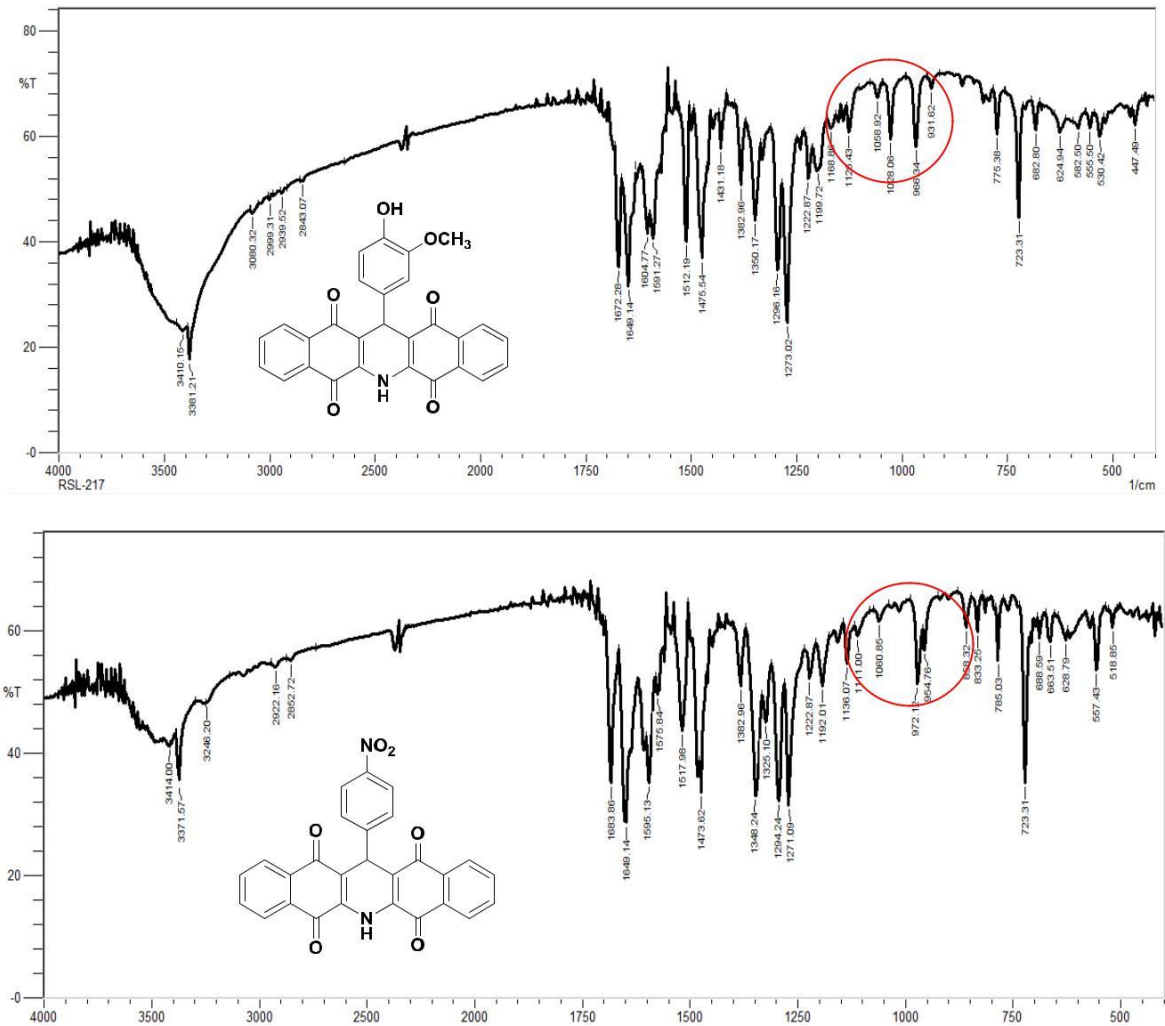
Assim ficou definida uma metodologia para a síntese de 13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraonas com rendimentos moderados, através de refluxo de etanol na presença de ácido para-toluenossulfônico, empregando 2-amino-1,4-naftoquinona, aldeídos aromáticos derivados do benzaldeído e ácido de Meldrum, através de aza-anelação formal [3+2+1], com três átomos provenientes de uma molécula da enaminona **25**, 2 átomos proveniente de outra molécula dessa enaminona e um átomo proveniente do aldeído, formando um ciclo de seis membros (Esquema 39).

A condição tricomponente foi estendida para a síntese dos demais análogos, obtendo no total, oito moléculas, dentre as quais três (**87b-d**) puderam ser devidamente caracterizadas por meio de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono. Para outras (**87a,e-h**), devido à sua insolubilidade nos solventes deuterados disponíveis, não foi possível adquirir espectros com qualidade adequada.



### Esquema 39. Obtenção de 87a-h

Apesar da dificuldade encontrada para caracterização das moléculas indicadas anteriormente, a semelhança dos espectros de infravermelho destas com os dos produtos caracterizados por RMN sugerem fortemente tratar de azapentacenetetraonas, como pode ser visto ao comparar os espectros de infravermelho de **87a** e **87b** que diferem apenas nas bandas dos grupos funcionais e região de impressão digital (Figura 19)



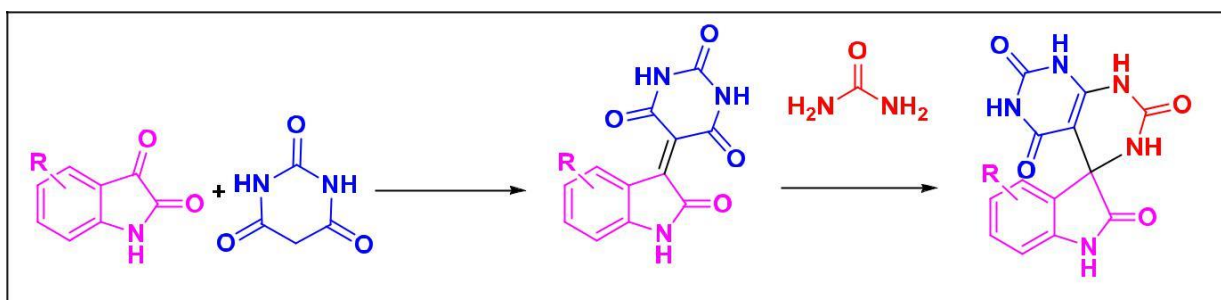
**Figura 19.** Espectros de infravermelho com destaque das diferenças entre **87a** e **87b**

Os dois exemplos acima ilustram bem um aspecto importante da metodologia desenvolvida. Através dela, puderam ser obtidos produtos com substituintes eletrossacadores e também com substituintes doadores de densidade eletrônica.



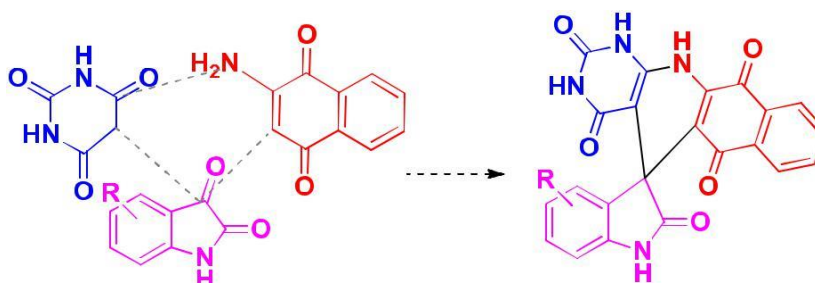
### 3.3.2. 2-Amino-1,4-naftoquinona frente a derivados de isatina

Sabe-se que isatinas reagem com ácido barbitúrico e uréia, na presença de nitrato de cério e amônio (CAN), formando espiroindóis<sup>70</sup>, em uma reação tipo Biginelli, onde os aldeídos são substituídos pelos compostos dicarbonílicos, passando pela formação do isatilideno representado no Quadro 5.



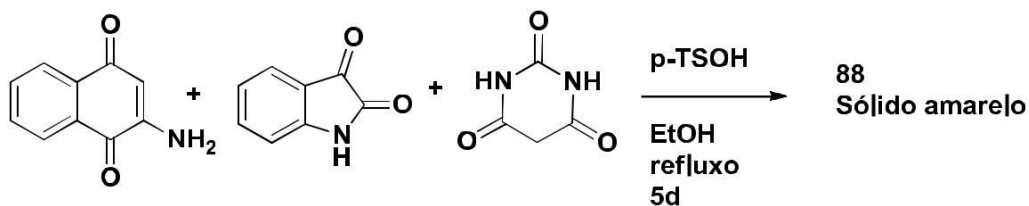
**Quadro 5.** Reação tipo Biginelli com isatinas e ácido barbitúrico

No presente trabalho, decidiu-se investigar se os aldeídos também poderiam ser substituídos por isatinas na reação com a 2-amino-1,4-naftoquinona e assim obter, através de aza-anelação formal [3+3] e/ou [3+2+1], moléculas contendo os três núcleos bioativos (Figura 20).



**Figura 20.** Espiroindol desejado

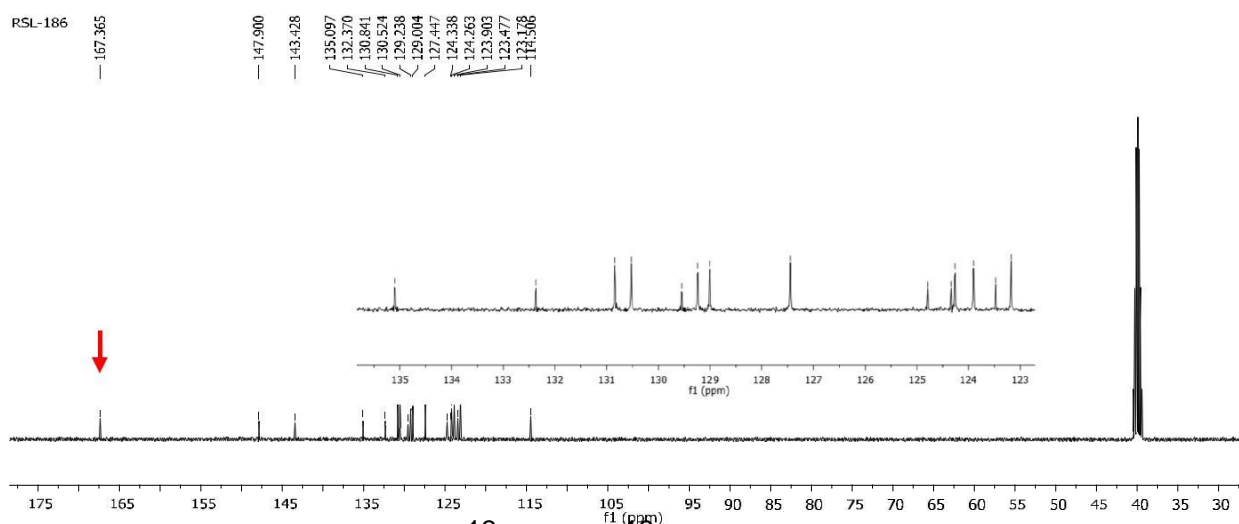
Logo, submeteu-se a isatina, ácido barbitúrico e 2-amino-1,4-naftoquinona a refluxo de etanol, na presença de ácido *p*-toluenossulfônico. Após cinco dias foi obtido um sólido cuja caracterização mostrou não tratar do produto esperado.



**Esquema 40.** Síntese de 88.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do espiroindol mostrado na figura 21 deve apresentar cinco carbonilas, além do sinal do carbono espiro. No espectro do produto **88** não se observa a presença de carbono alifático e só um sinal referente a carbonila pode ser visualizado, em 167 ppm. Inequivocadamente, pode se afirmar que tal sinal não pertence à enaminona **25**, cujos carbonos carbonílicos ressonam em valores superiores de deslocamento, 182 e 179 ppm.

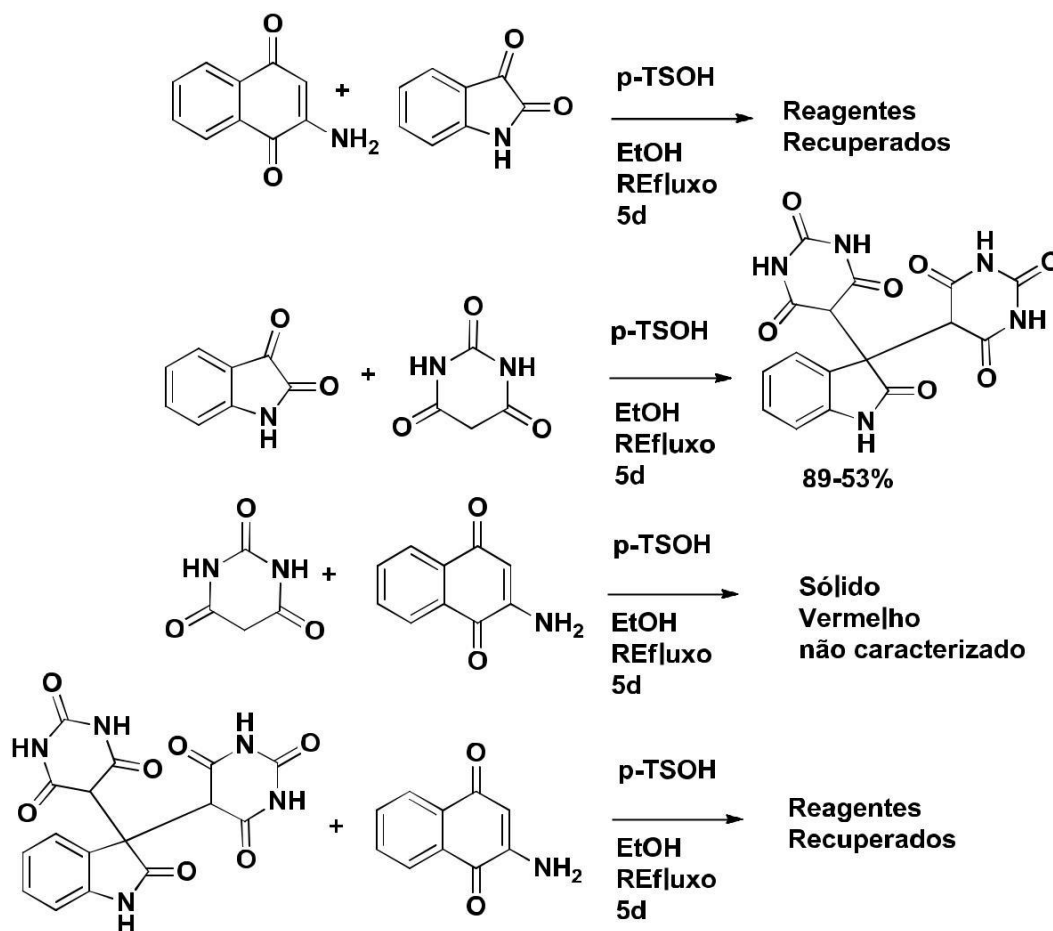
Por outro lado, o número de sinais de carbonos aromáticos, sugeriu a incorporação de **25**, juntamente com a isatina, indicando então uma reatividade diferente da evidenciada nas reações anteriores (Figura 21).



**Figura 21.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **88**.

O conjunto de informações fornecido pelo espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , também indicou a não incorporação do ácido barbitúrico, todavia experimentos adicionais fizeram-se necessários. Assim, realizou-se a reação entre a isatina e a enaminona, nas mesmas condições anteriores, a fim de averiguar a formação de **88** na ausência do referido ácido. Inesperadamente, não houve formação de substância nova. Após cinco dias, os reagentes foram recuperados, indicando a necessidade do ácido barbitúrico.

Buscando maiores esclarecimentos, diante das informações aparentemente conflitantes, foram realizadas outras reações controle bicomponente e novamente o produto de interesse não pôde ser obtido (Esquema 41).



**Esquema 41.** Reações controle bicomponente

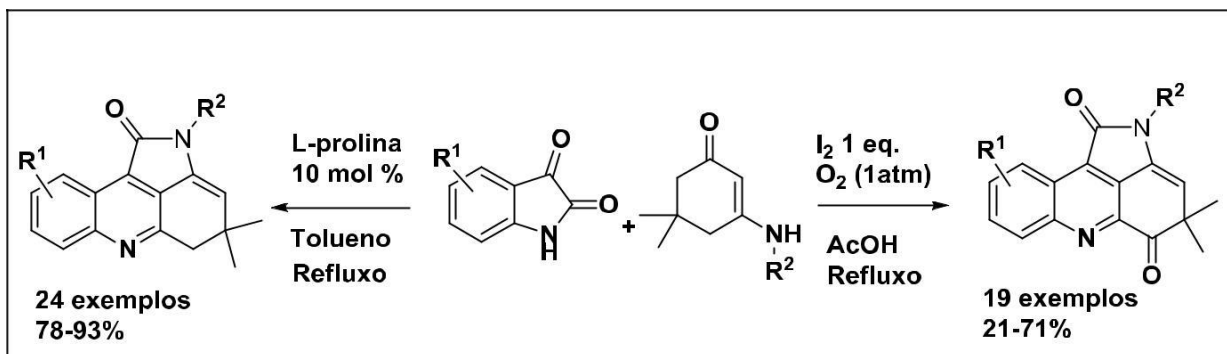
Visto que **88** não correspondia a nenhum produto de reação lateral, tampouco que o bis-aduto do ácido barbitúrico poderia levar à sua obtenção, levantou-se a hipótese de formação do isatilideno, que sofre o ataque de uma molécula da enaminona, de maneira análoga à verificada para os arilidenos investigados, com posterior eliminação do ácido barbitúrico em alguma etapa do mecanismo reacional.

Fez-se necessária a busca por modelos na literatura que pudessem corroborar a proposta a ser apresentada. Verificou-se que em determinadas condições, como a presença de um bom grupo abandonador, isatinas reagem com 5,5-dimetil-3-aminociclohexanonas *N*-substituídas para formar acridinonas, em reações dominó (Quadro

6).<sup>71,72</sup>

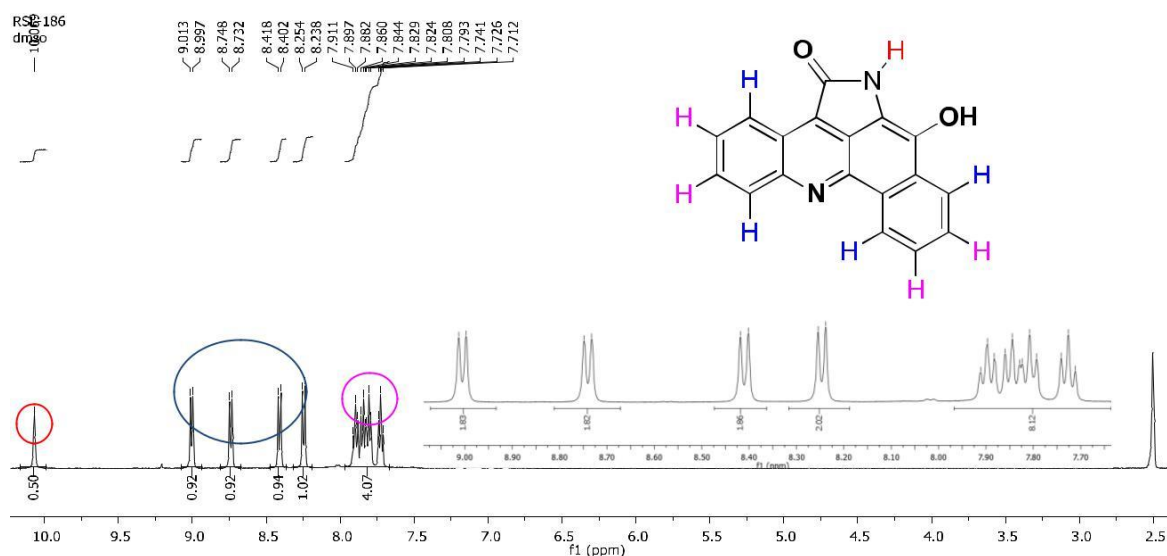
73. Hao, J. W.; Wang, J. Q.; Xu, X. P.; Zhang, S. L.; Wang, S. Y.; Ji, S. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12362.

74. Wang, H.; Li, L.; Xu, P.; Huang, Z.; Shi, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4598



**Quadro 6.** Obtenção de acridonas a partir de isatinas e enaminonas

A reatividade apresentada pelas enaminonas frente à isatinas forneceu um bom modelo, ao qual os dados experimentais obtidos neste trabalho adequaram-se de maneira satisfatória, levando à proposta estrutural a seguir (Figura 22).

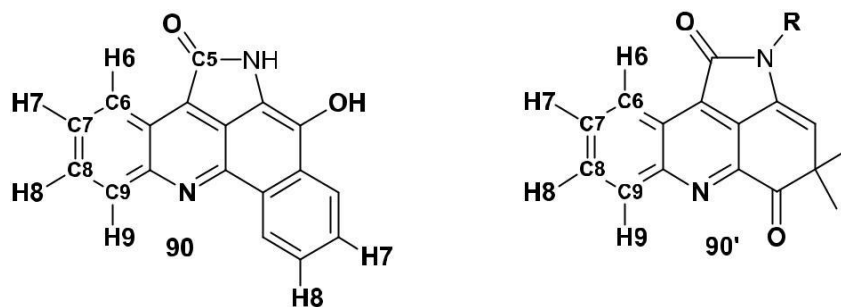


**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **88**.

Pode-se verificar no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que exceto o hidrogênio ligado ao nitrogênio, todos os hidrogênios da molécula são aromáticos.

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de **88** e da 4,4-dimetil-2-(p-toluil)pirrolo[2,3,4]acridina-1,5(2H, 4H0-diona (**88'**) podem ser comprados analisando a Tabela 4.

Tabela 4. Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de **88** e **88'**\*



	Núcleo	88	88'
RMN de $^1\text{H}$ (ppm)	H6	8,74 (d 1H, J=8Hz)	8,87 (d, 1H, J=7,6 Hz)
	H8	8,41(d, 1H, J=8 Hz)	8,53 (d, 1H, J=67,6 Hz)
	H7 e H9	7,71-7,91 (m, 4H)	7,91-7,87 (m, 2H)
RMN de $^{13}\text{C}$ (ppm)	C5	167,4	165,3
	C6	123,5	123,8
	C7	135,1	137,8
	C8	130,5	131,3
	C9	132,4	132,1

\* Os dados para **88** e **88'** foram obtidos em DMSO- $d_6$  e  $\text{CDCl}_3$ , respectivamente.

Verifica-se uma boa concordância entre os valores de deslocamento para os núcleos correspondentes das duas moléculas, reforçando a proposta estrutural apresentada para o produto. Tal proposta também é corroborada pelo espectro de infravermelho (Figura 23) que apresenta desdobramento de carbonila típico de amida.

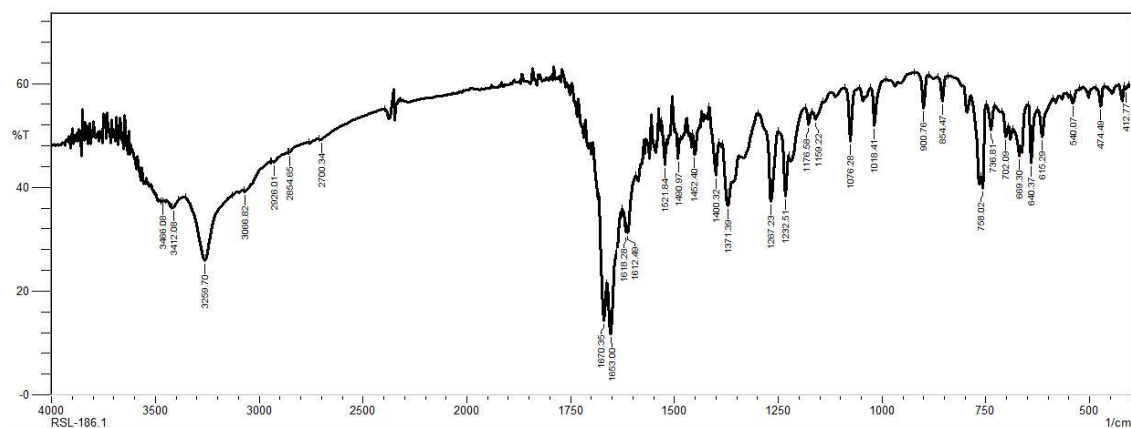
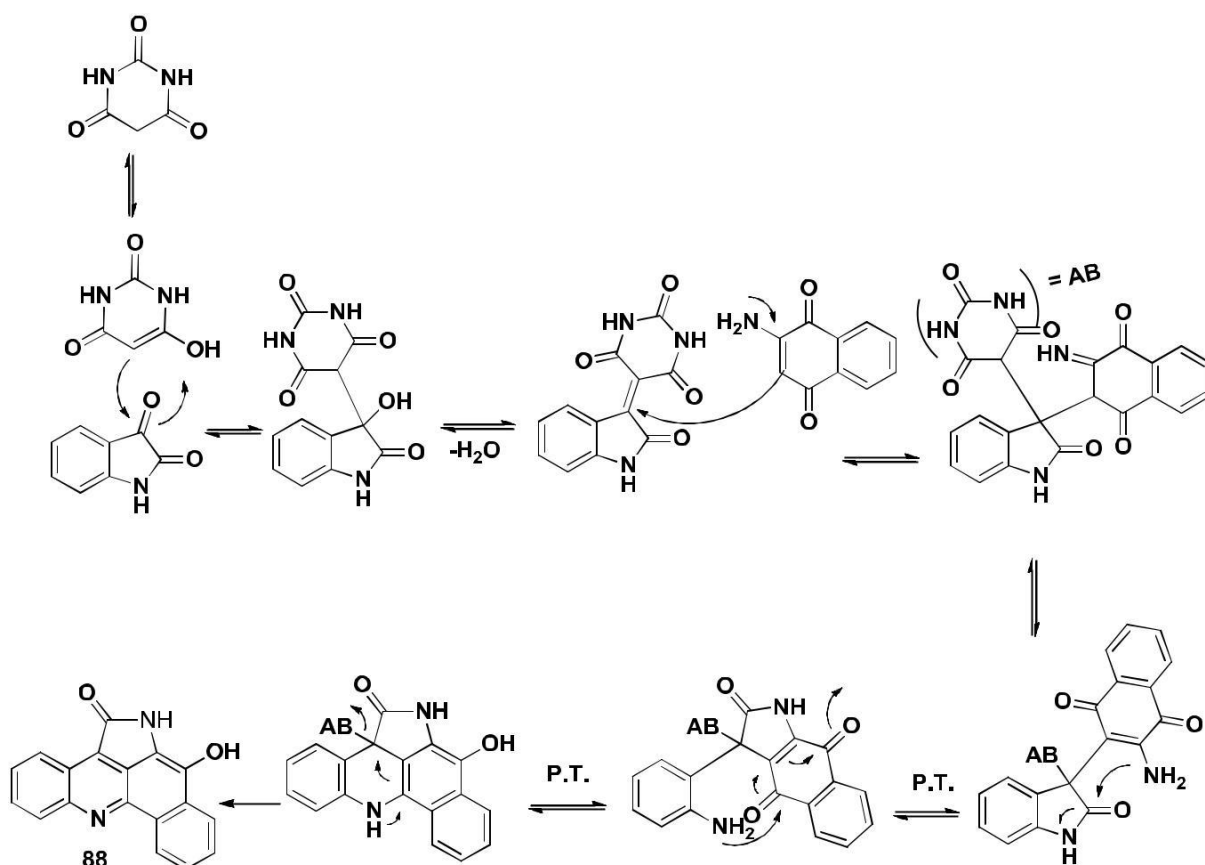


Figura 23. Espectro de infravermelho de **88**

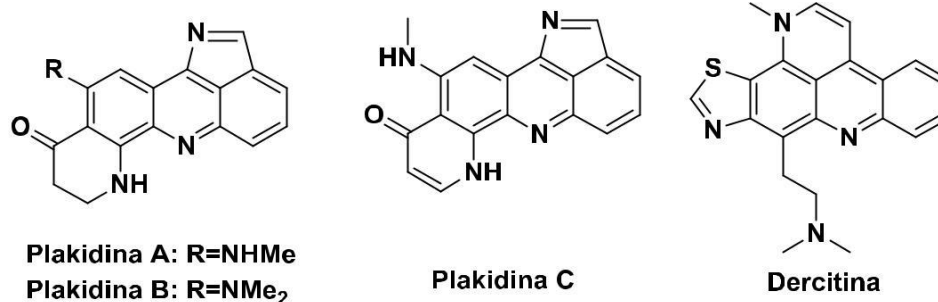
A proposta mecanística para a obtenção da acridona **88**, passa pela formação do isatilideno, como sugeriram os dados obtidos. Esta proposta está de acordo com a maior eletrofilicidade da carbonila cetônica da isatina, quando comparada à amídica. Em seguida, o eletrófilo ativado sofre ataque do carbono vinílico da enaminona, formando um aduto de Michael, após tautomerismo. O nitrogênio da enaminona é adicionado à segunda carbonila da isatina, promovendo a abertura do anel de cinco membros e formação de um novo após regeneração da carbonila.

Na sequência, o grupo  $\text{NH}_2$  proveniente da isatina ataca uma das carbonilas da porção enaminona, formando um novo ciclo de seis membros e levando à acridona **88**, após movimentação de elétrons e saída do ácido barbitúrico.



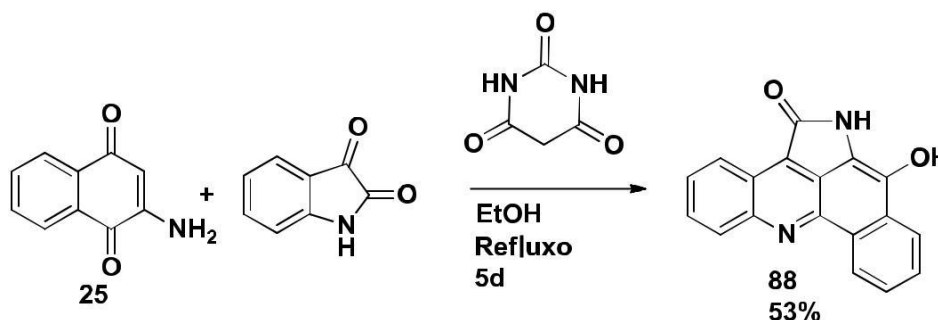
**Esquema 42.** Proposta mecanística para a formação da acridona **88**

Assim como os espirocompostos, acridonas constituem uma das inúmeras classes de heterociclos nitrogenadas que apresentam atividade biológica e estão presentes em diversos produtos naturais (Figura 24), assim, sua obtenção a partir da enaminona **25**, derivada da 1,4-naftoquinona, e isatina, representou uma importante descoberta referente à reatividade da enaminona estudada.



**Figura 24.** Produtos naturais contendo o esqueleto acridínico

Diante deste cenário, revisitou-se o método de síntese verificando não ser necessário o uso de ácido *p*-toluenossulfônico. Em 5 dias, o mesmo produto foi obtido com rendimento similar, empregando apenas refluxo de etanol (Esquema 43).

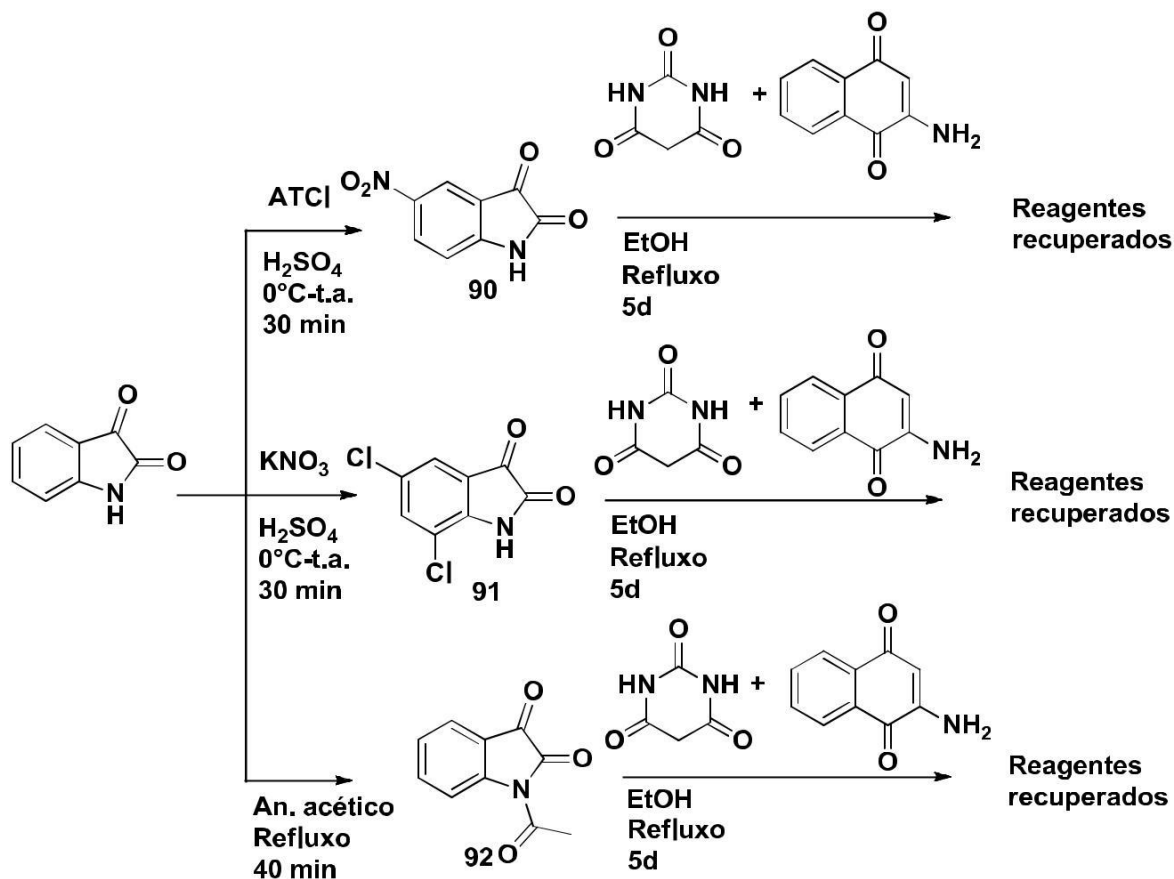


**Esquema 43.** Condição otimizada para síntese de **88**

Buscando ampliar o escopo da metodologia, isatinas substituídas foram preparadas<sup>73,74</sup> e submetidas à condição acima, contudo os reagentes foram recuperados em todas as reações (Esquema 44). De maneira distinta do verificado para os arilídeos do ácido de Meldrum, isatinas substituídas com grupos eletrossacadores mostraram-se menos reativas do que o análogo não substituído. Pode-se relacionar tal observação experimental com a etapa de ataque do par de elétrons do grupo NH<sub>2</sub>, proveniente da isatina, à carbonila da enaminona. Nesta etapa, grupos retiradores de elétrons desativam a porção amino através da intensificação da conjugação do par de elétrons livres no nitrogênio com o anel aromático, diminuindo a energia do HOMO desta porção, desfavorecendo a formação do produto.

73. Silva, B. N. M.; Bastos, R. S.; Silva, B. V.; Pinto, A. C. *Quim. Nova.* **2010**, *33*, 2279.

74. Faham, A.; Marhoon, Z.; Megeed, A. A.; Albericio, F. *Molecules.* **2013**, *18*, 14747



**Esquema 44.** Reações de isatinas substituídas com ácido barbitúrico e 2-amino-1,4-naftoquinona

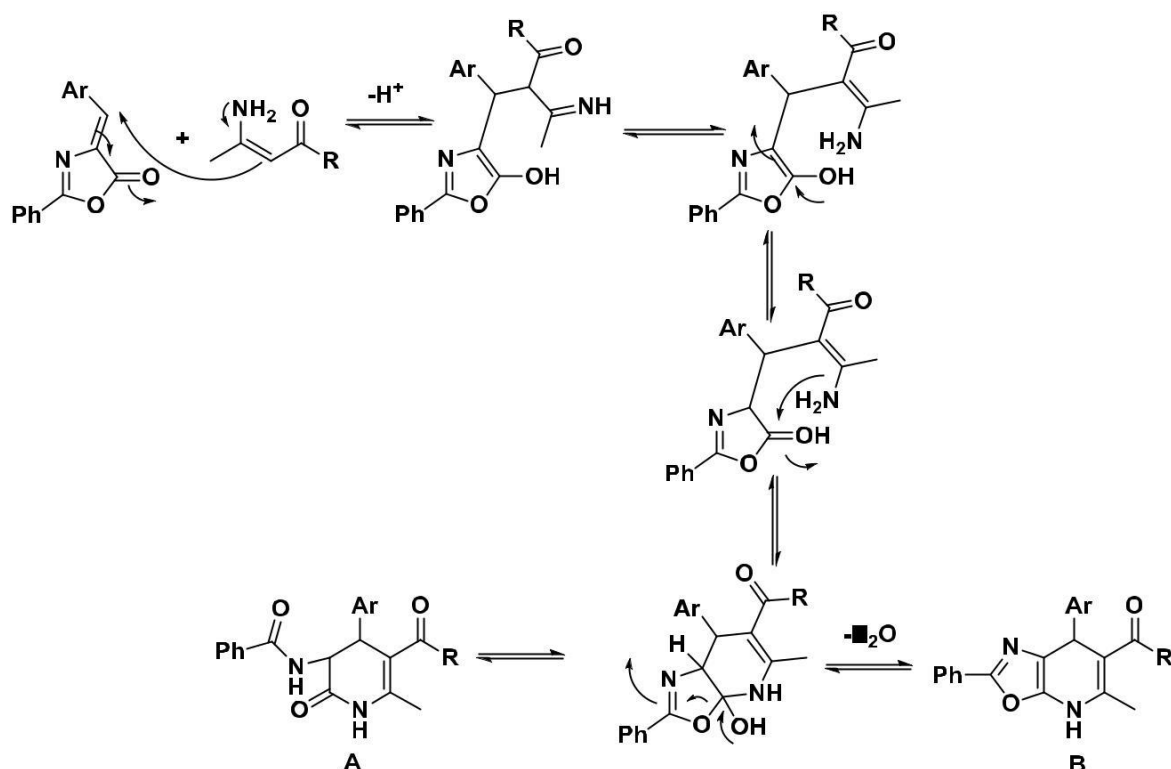
O resultado obtido com a isatina *N*-acetilada está de acordo com o mecanismo proposto, pois a perda de próton na etapa seguinte à formação do anel de seis membros não partir de **92**.

Estudos adicionais visando a obtenção das acridonas a partir de isatinas substituídas fazem-se necessários para melhor estabelecer a metodologia ampliando seu escopo e garantindo a obtenção de moléculas importantes. Reações empregando isatinas com grupos doadores de densidade eletrônica devem ser investigadas para melhor compreensão da reatividade da enaminona **25** frente a estes eletrófilos.



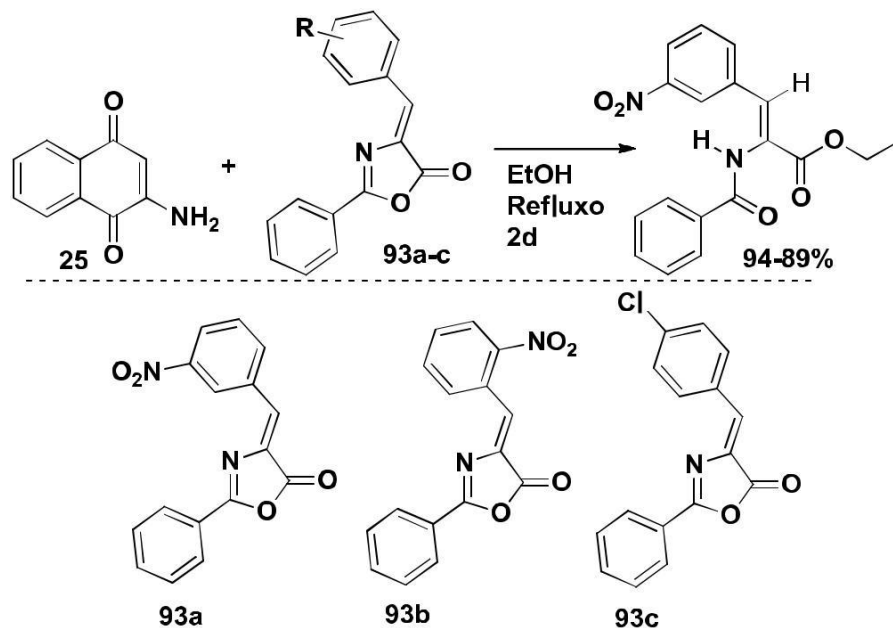
### 3.3.3. 2-Amino-1,4-naftoquinona frente à oxazolonas.

Assim como os demais investigados, oxazolonas podem ser classificadas como bis-eletrófilos aceptores de Michael. A ligação dupla ativada por grupos eletrossacadores faz com essa classe de molécula seja bastante empregada em reações com enaminonas<sup>75,76</sup>, levando a produtos de aza-anelação formal [3+3]. O mecanismo quase sempre envolve um ataque de Michael do carbono vinílico da enaminona ao da segunda espécie, com posterior ciclização levando ou não à abertura do anel de cinco membros (Esquema 45).



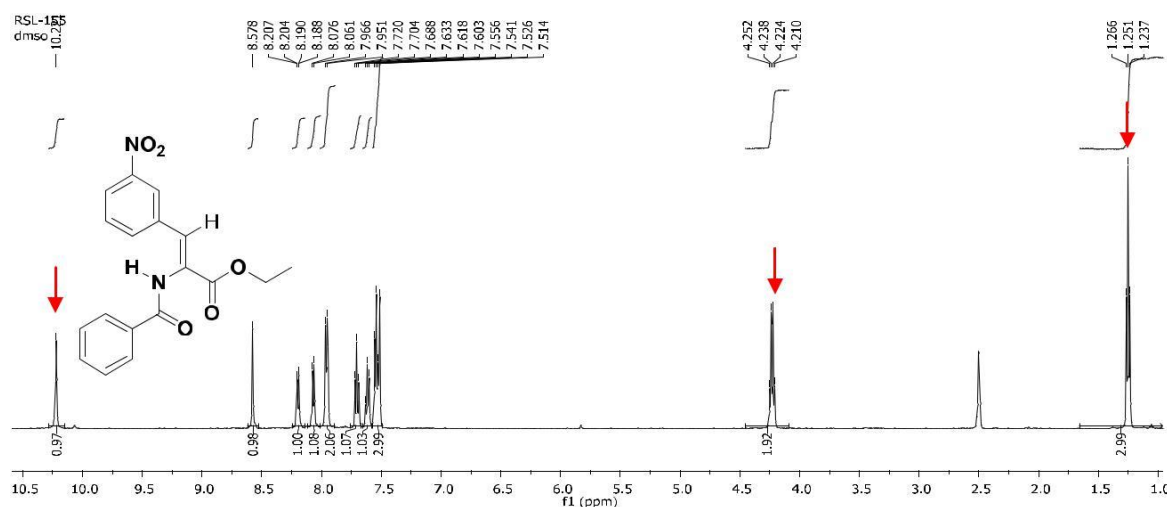
**Esquema 45.** Mecanismos e possíveis produtos de reação de enaminona com oxazolona.

A partir dessa análise e dando continuidade à investigação da reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona frente à eletrófilos aceptores de Michael, as três oxazolonas representadas no Esquema 46 foram empregadas, em refluxo de etanol.



**Esquema 46.** Reação entre **25** e oxazolonas

Para as três reações, obtiveram-se sólidos puros com aspecto físico, ponto de fusão e espectro de infravermelho distintos dos reagentes. Esperava-se verificar a formação de compostos do tipo A e/ou B (Esquema 45), no entanto a caracterização completa do produto de reação de **93a** com **25**, mostrou que a enaminona não foi incorporada (Figura 25). Adicionalmente, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , mostrou a presença de sinais característicos de etoxila de éster: um tripleto integrado para três em 1,25 ppm e um quarteto integrado para dois em 4,23 ppm. Assim propôs-se a abertura do anel através da etanolise da lactona, comportamento conhecido para azalactonas, corroborado pela presença do singlete em 10,22 ppm compatível com hidrogênio ligado a nitrogênio.



**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **94a**

A solução racionalizada para impedir a competição entre a solvólise e a reação de aza-anelação [3+3] de interesse consistiu em substituir o etanol por um solvente não nucleofílico. Foram testados acetonitrila e tolueno, mas não foi detectada a formação de substância nova após um período de 10 dias, evidenciando uma baixa reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona frente às oxazolonas.

### 3.4. Síntese de derivados de 2-oxo-aza-antracenotricinas

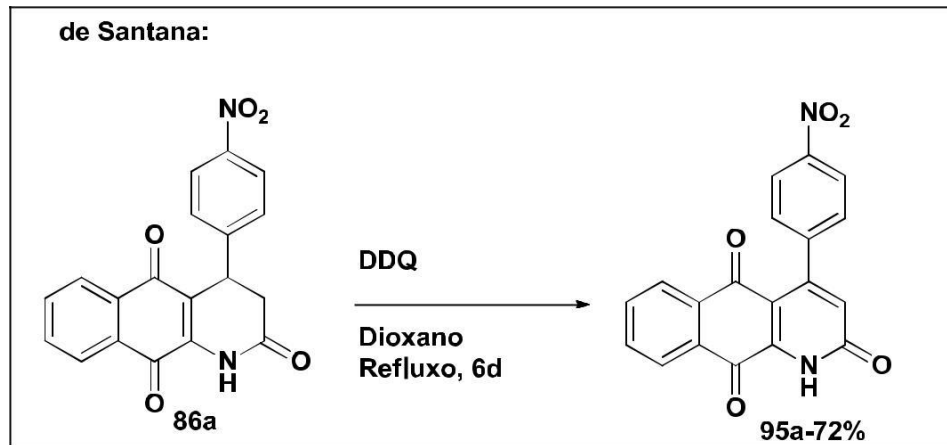
Após varrer um pequeno grupo de eletrófilos, analisando condições reacionais e monitorando a reatividade de uma enaminona em especial, diversos compostos heterociclos nitrogenados foram obtidos, dando origem a uma biblioteca com núcleos de grande potencial terapêutico a ser investigado.

Sabe-se que em estudos de atividade biológica, pequenas modificações estruturais podem produzir efeitos significativos e assim, um conjunto amplo de compostos faz-se necessário.

Buscando expandir o grupo de compostos disponíveis, algumas transformações foram testadas, e serão discutidas a seguir.

#### 3.4.1. Síntese de análogos arilados da Marcanina A

Os compostos **86a-d** podem ser oxidados para produzir análogos arilados da Marcanina A, para a qual a literatura descreve uma variedade de ações farmacológicas.<sup>59-61</sup> Com esta motivação, de Santana utilizou diversas metodologias clássicas para a obtenção destes análogos, verificando uma grande resistência à oxidação das moléculas em estudo. Somente com 4-(4-nitro-fenil)-2,9,10-2*H*-1-aza-antracenotricina, **86a**, após seis dias, foi possível obter o produto de interesse sob refluxo de dioxano na presença de DDQ (Quadro 7). Assim, uma metodologia que pudesse ser aplicada aos demais análogos continuou necessária.



Quadro 7. Primeira obtenção de 97a

A estrutura do produto foi devidamente elucidada, através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  onde se verifica a ausência dos sinais dos hidrogênios alifáticos na região de 2,62-4,69 ppm e o aparecimento de um singleto em 6,91 ppm, característico de hidrogênio ligado a carbono vinílico.

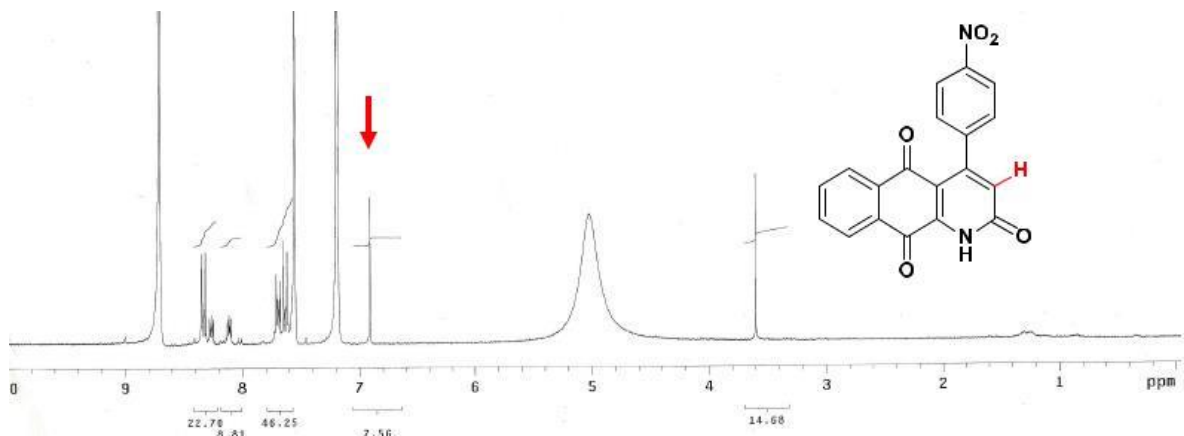
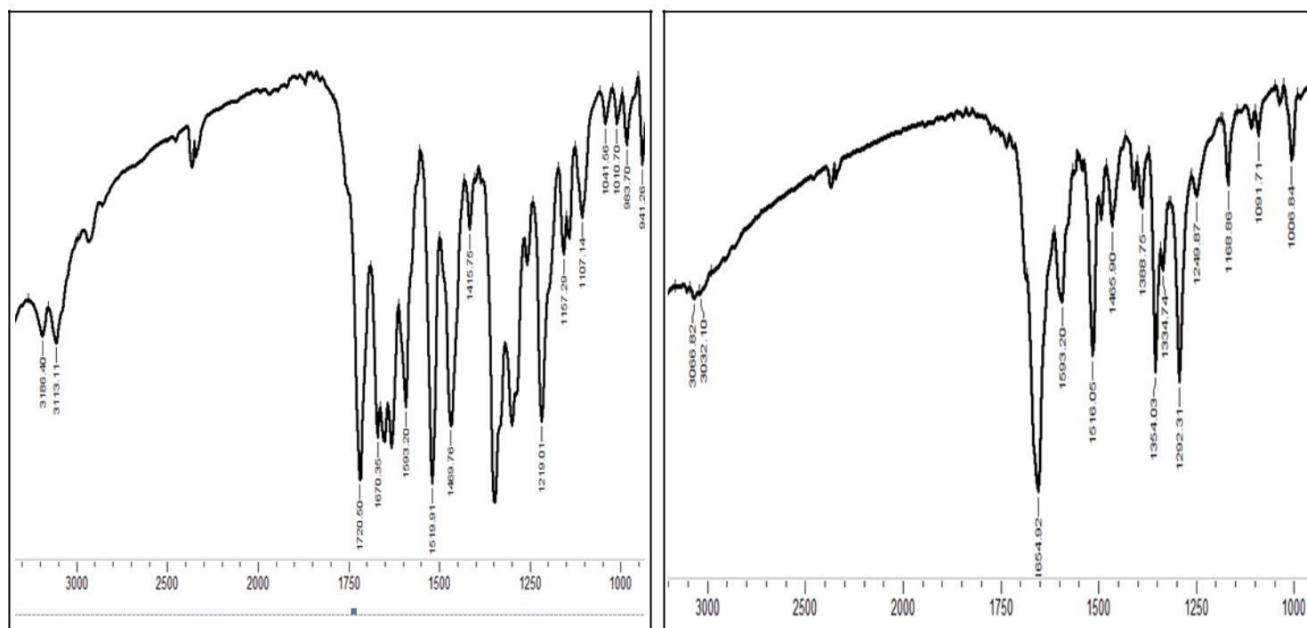


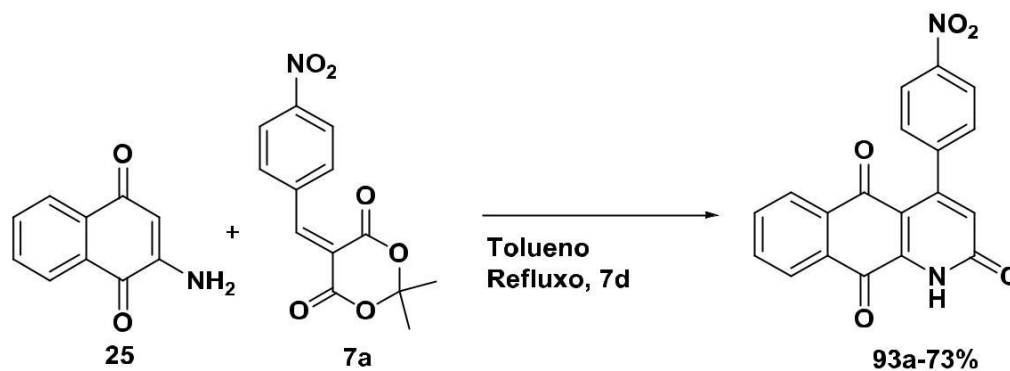
Figura 26. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 95a em  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$  adquirido por de Santana

A transformação química pode, contudo, ser evidenciada ao comparar os espectros de infravermelho do reagente e do produto. Nota-se o desaparecimento das bandas em  $1720\text{-}1670\text{ cm}^{-1}$  e a expressiva intensificação da banda em 1654, todas referentes a carbonilas.



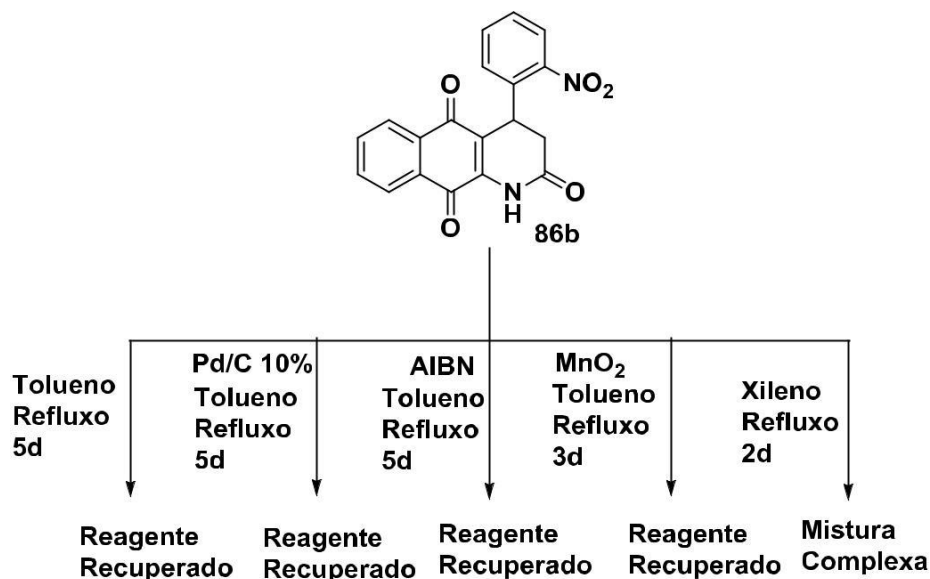
**Figura 27.** Espectros de infravermelho ampliados de **86a** (esquerda) e **95a** (direita)

No presente trabalho, o produto oxidado **95a** foi obtido em tolueno, a partir de **25** e o respectivo arilideno do ácido de Meldrum (**7a**) com 73% de rendimento, após sete dias.



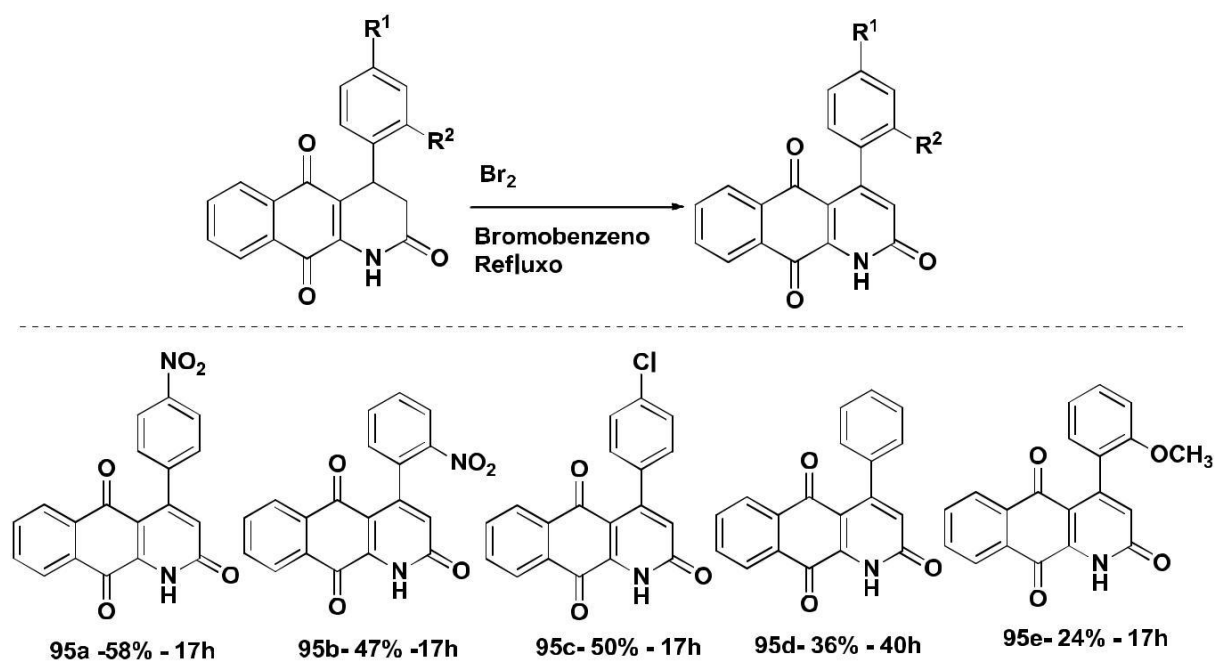
**Esquema 47.** Segunda obtenção de **95a**

Apesar de a condição desenvolvida representar um avanço importante na síntese de **95a**, não foi possível estendê-la aos outros análogos e então diversas outras condições clássicas foram avaliadas, sem sucesso, como representado na Esquema 48, para a obtenção de **95b**.



**Esquema 48.** Tentativas de oxidação de **86b**

Verificou-se na literatura o uso de um equivalente de bromo molecular para dehidrogenação de sistema cíclicos conjugados<sup>77</sup> que pôde ser aplicado para dehidrogenação das aza-antracenotriónas sob estudo, fornecendo os produtos com rendimentos de moderados a bons (Esquema 49). Assim, como para DDQ, propõe-se que o bromo molecular leva ao produto oxidado através de mecanismo radicalar iniciado pela formação do bromo radical.



**Esquema 49.** Método de obtenção de **95a-e**

77. Angibaud, P. R.; Venet, M. G.; Filliers, W.; Broeckx, R.; Ligny, Y. A.; Muller, P.; Poncelet, V. S.; End, D. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 479.

As reações foram conduzidas com tempos reacionais que variaram de 17- 40 horas, sendo interrompidas ao se verificar o desaparecimento da coloração avermelhada característica do bromo molecular.

A conversão incompleta das aza-antracetrionas no derivado oxidado culminou em uma dificuldade de purificação, por cromatografia em coluna, difícil de contornar, devido à semelhança de retenção das duas espécies. Buscou-se então aumentar a conversão, primeiro aumentando a quantidade de bromo, para dois e três equivalentes, sem sucesso. Também foi avaliado o efeito da temperatura e os reagentes foram recuperados em temperatura inferior à de refluxo.

Pensou-se então nas vantagens de conduzir a reação em um reator de micro-ondas: temperaturas superiores poderiam ser alcançadas e perdas do bromo por evaporação, evitadas. No entanto com período de uma hora, estipulado como limite, os rendimentos foram bastante inferiores aos obtidos por via convencional de aquecimento.

Investigou-se a substituição do solvente por ácido acético, também utilizado em procedimento descrito na literatura<sup>78</sup> para dehidrogenação de sistema semelhante. Os solventes mais polares costumam apresentar melhores resultados em reações empregando micro-ondas devido à maior eficiência de interação com o campo eletromagnético que gera calor, contudo os resultados não foram suficientemente bons, no período de uma hora e os produtos foram obtidos com baixos rendimentos. Desta forma foi definida a metodologia representada no esquema 49 como a mais eficiente para a síntese dos análogos arilados do produto natural Marcanina A.

---

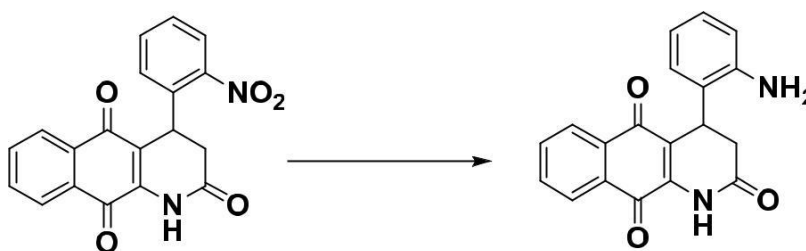
78. Pérez, I.; Berzosa, X.; Galve, I.; Teixidó, J.; Borrell, J. *Heterocycles*, **2010**, 82, 5

### 3.4.2. Síntese de 4-(2-aminofenil)-2,9,10-2H-1-aza-antraceno-triona: redução do grupo nitro:

Buscando, além de ampliar a biblioteca de compostos para avaliação biológica, atribuir aplicação sintética para as 2-oxo-aza-antraceno-dionas preparadas, selecionou-se a 4-(2-nitrofenil)-2,9,10-2H-1-aza-antraceno-triona **86b** para redução do grupo nitro. Esta transformação química permite explorar a química de aminas para formação de compostos mais complexos, hipótese que será investigada oportunamente.

Algumas condições foram avaliadas (Tabela 5), até obter-se o produto reduzido com baixo rendimento em refluxo de etanol, na presença de cloreto de estanho gerado *in situ* pela adição de estanho sólido e solução de ácido clorídrico.

**Tabela 5.** Condições averiguadas para redução do grupo nitro



Entrada	Condição	Tempo	Catalisador	Redutor	Rendimento
1	MeOH/refluxo	48h	Raney Ni	NaBH <sub>4</sub>	RR
2	MeOH/ U.S.	48h	SnCl <sub>2</sub> (s)		RR
3	MeOH/t.a	48h	Pd/C 10%	NaBH <sub>4</sub>	RR
4	MeOH/t.a	48h	Pd/C 10%	HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub>	MC
5	EtOH/t.a	48h	Pd/C 10%	H <sub>2</sub> (g)(1atm)	RR
6	EtOH/MO	30 min	Fe(acac) <sub>3</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	RR
7	AcOH/t.a	24h	Zn(s)		15%
8	EtOH/refluxo	2h	Sn(s)/HCl		35%

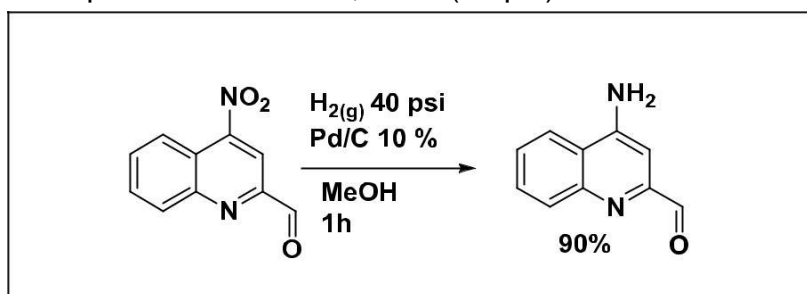
RR: reagentes recuperados MC:mistura complexa



Como pode ser concluído ao analisar a Tabela 4, diversas metodologias consagradas não foram eficazes para a redução desejada, evidenciando a baixa reatividade do sistema.

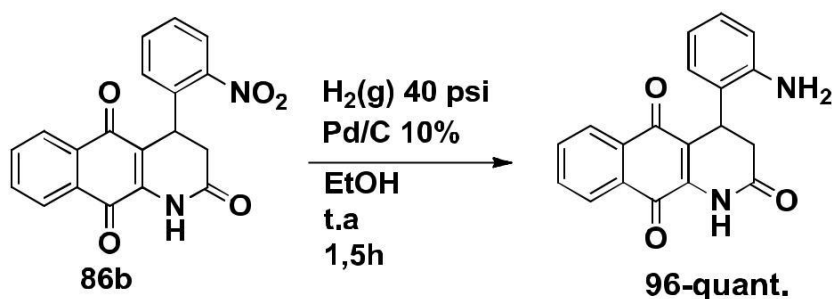
Buscando contornar tal dificuldade, esforços continuaram a ser empregados. A condição descrita na entrada oito não pôde ser otimizada e então se voltou a atenção para a condição cinco, por representar uma metodologia limpa.

Verificou-se na literatura precedente de redução do grupo nitro em sistema aromático conjugado utilizando hidrogenação na presença de 25 % de paládio suportado em carbono 10% (Pd/C), diferindo da condição cinco no solvente e no valor de pressão de hidrogênio. Nessa metodologia (Quadro 8) foi utilizado metanol e uma pressão de aproximadamente 3,5 atm (40 psi).<sup>79</sup>



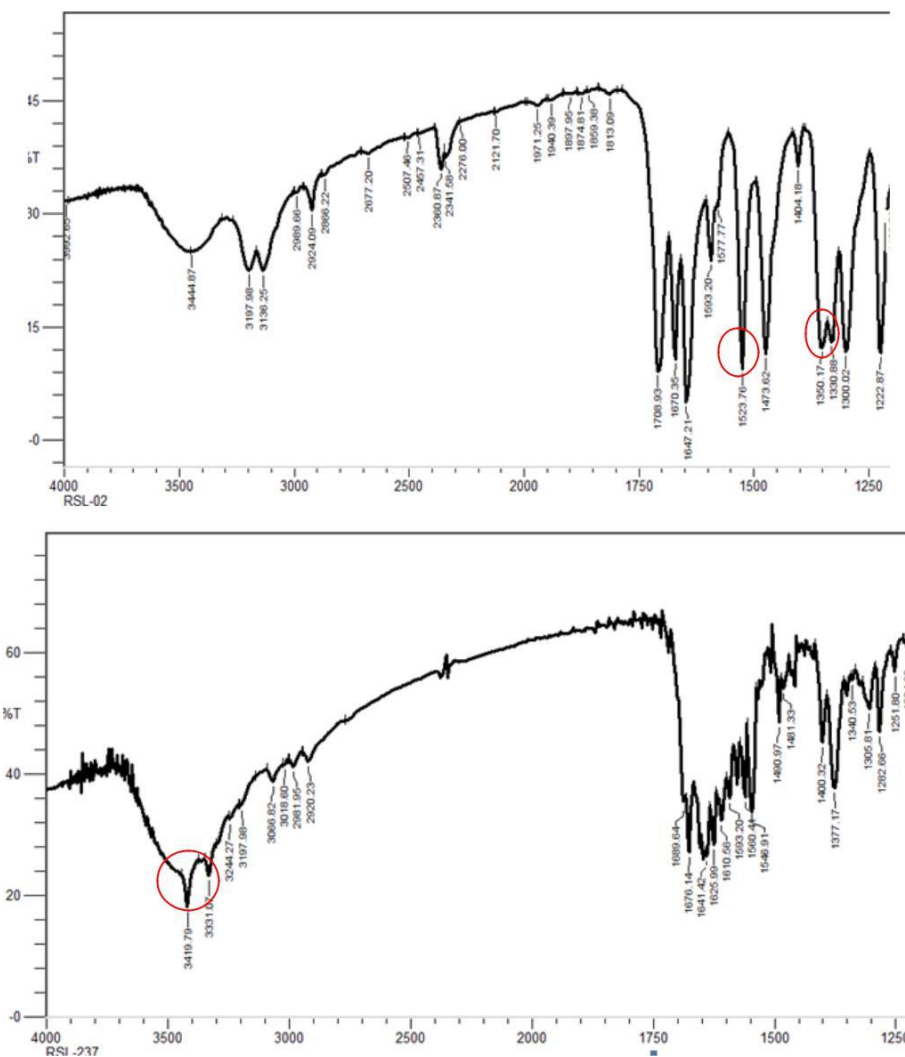
**Quadro 8.** Metodologia da literatura para redução de grupo nitro em sistema aromático conjugado

Realizou-se então a reação de redução do grupo nitro de **86b**, adaptando a condição descrita na literatura, alcançando com rendimento quantitativo, em uma hora e meia, o produto de interesse (Esquema 50).



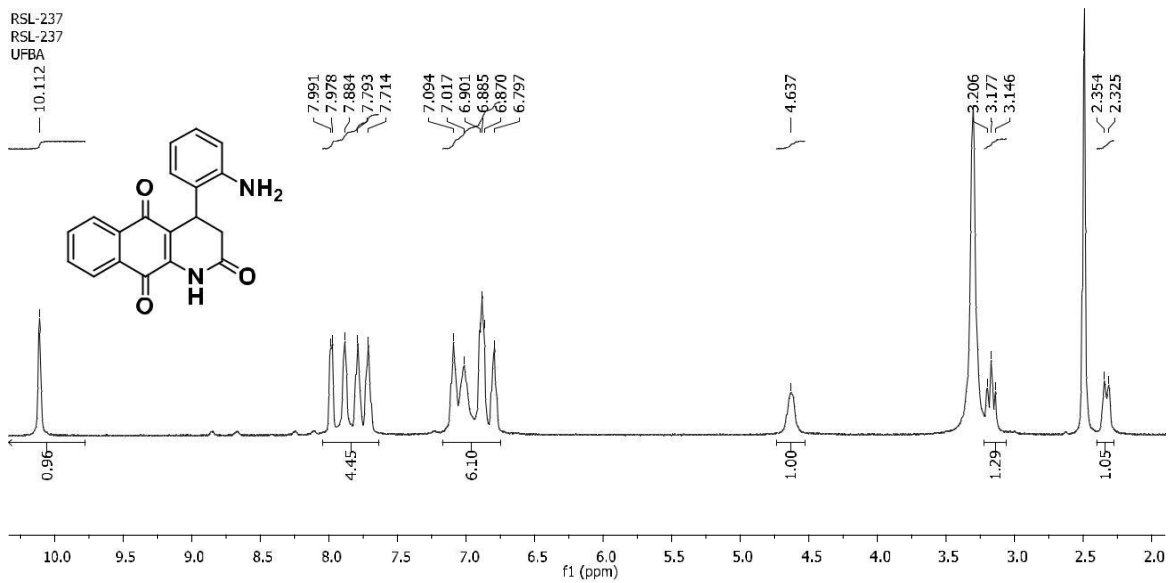
**Esquema 50.** Método de obtenção de **96**

Comparando os espectros de infravermelho do produto com o do reagente (Figura 28) é possível observar claramente a transformação do grupo nitro, através do desaparecimento das bandas em  $1523$  e  $1350\text{ cm}^{-1}$  e do aparecimento das bandas correspondentes ao grupo  $\text{NH}_2$  em  $3419$  e  $3331\text{ cm}^{-1}$ .

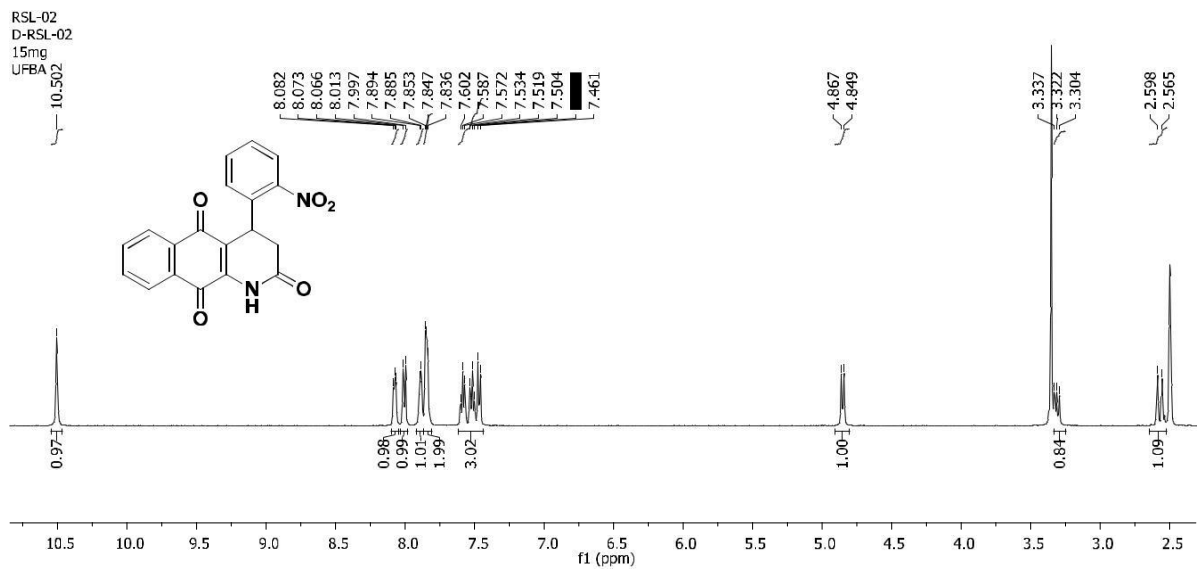


**Figura 28.** Espectros de infravermelho do reagente **86b** (superior) e do produto **96** (inferior)

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio de **96** é mostrado na Figura 29, onde pode-se verificar o efeito protetor do grupo amino quando comparado ao grupo nitro do produto, mais pronunciado para os hidrogênios da porção arila (Figura 30).



**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **96**



**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **86b**

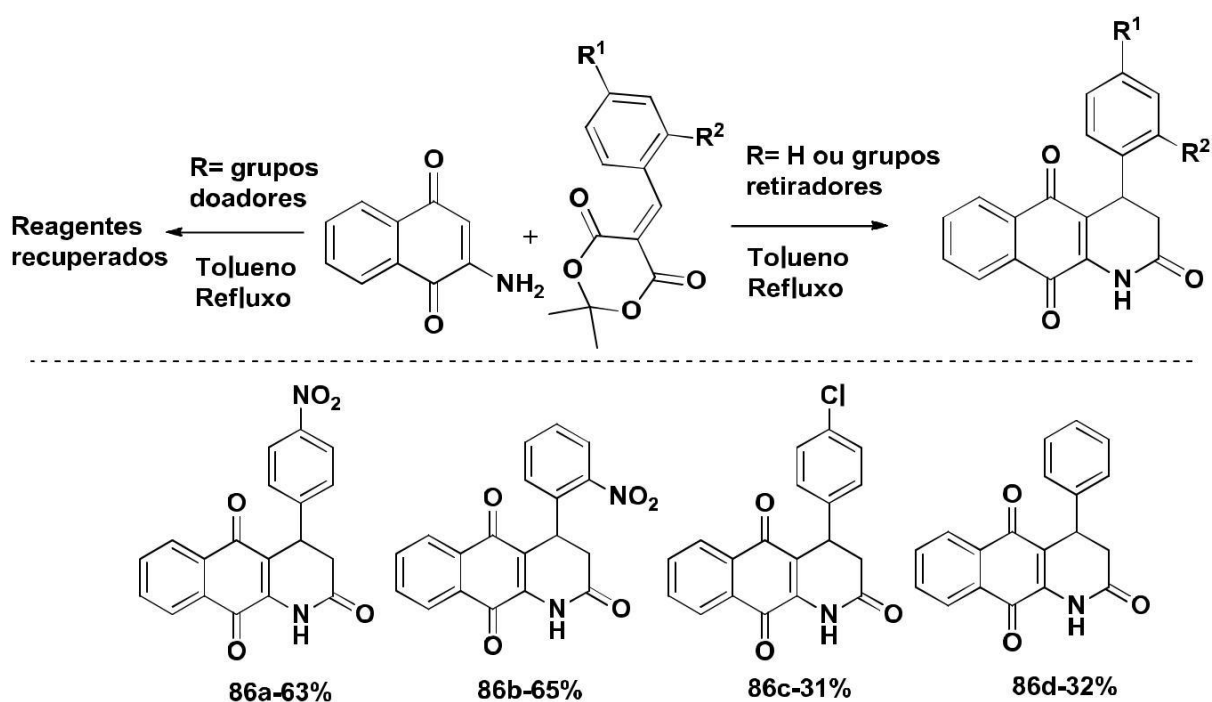
Pode-se verificar que a condição estabelecida possibilitou obter o produto de interesse, que além ampliar a biblioteca de compostos disponíveis, possibilita transformações posteriores permitindo atribuir aplicações sintéticas às 2-oxo-azatracenodionas preparadas, através de metodologia eficiente e limpa.

#### 4.0. CONCLUSÕES

O estudo conduzido neste trabalho representou um importante avanço na compreensão da complexa reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona, tornou possível sua obtenção em um curto período reacional e reafirmou o seu papel como bloco de construção na síntese de moléculas importantes.

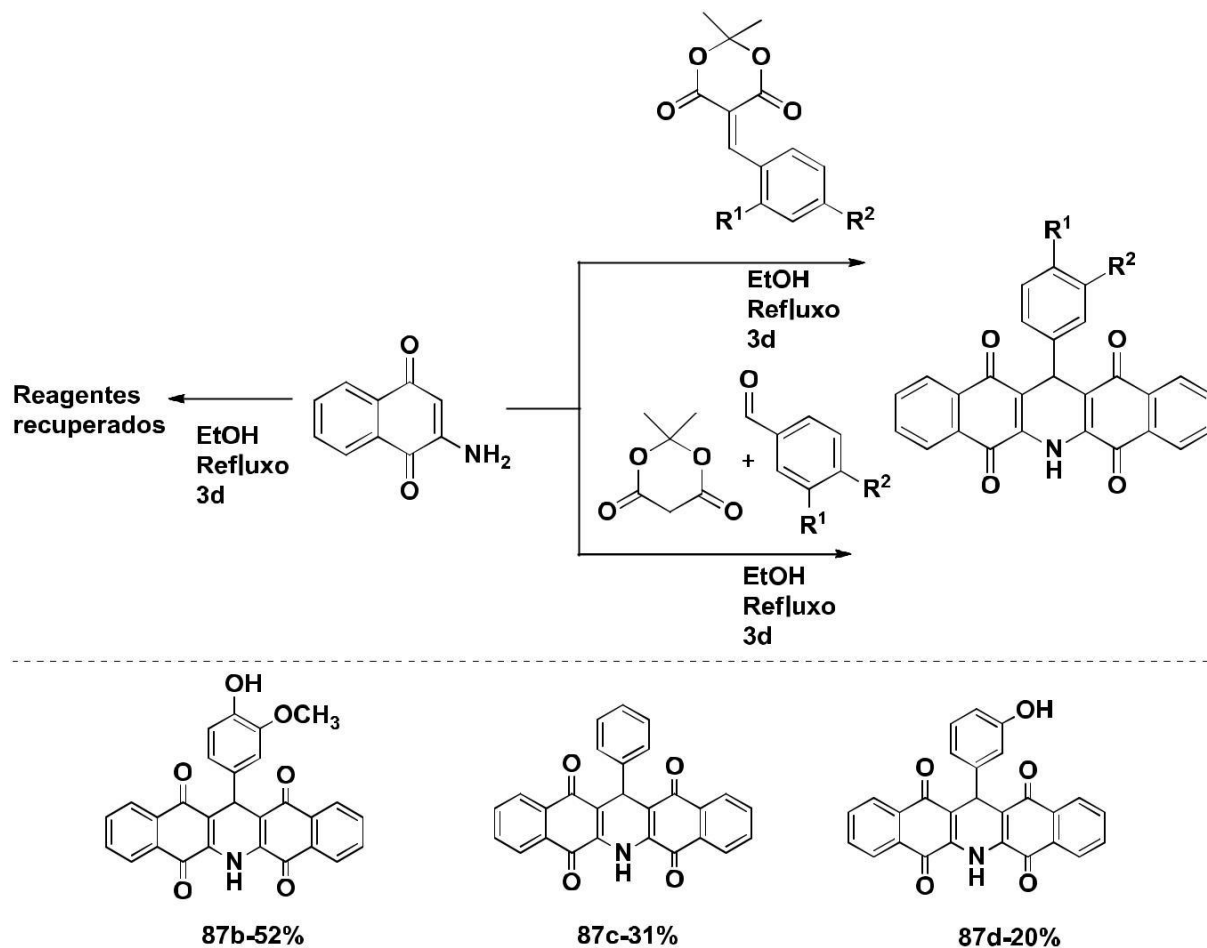
A referida enaminona mostrou-se mais reativa, quando comparada aos análogos *N*-alquil substituídos **62a** e **62c**, e em reações com 2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (**7a**), evidenciando que frente a este eletrófilo, o impedimento estérico oferecido pelos grupos alquila é mais significativo do que o seu caráter doador de elétrons.

Dada a reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinona com derivados do ácido de Meldrum, fez-se necessária uma condição eficiente e também versátil para a obtenção dos produtos. Assim, foi desenvolvida metodologia que emprega refluxo de tolueno, com tempos reacionais variando de quatro a dez dias, para formar 2-oxoaza-antracenedionas (**86a-d**) com rendimentos de moderados a bons. A limitação do método foi verificada ao utilizar arilidenos com grupos doadores de elétrons, com os quais não se obteve o produto de interesse



**Esquema 51.** Reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinona frente a arilidenos do ácido de Meldrum

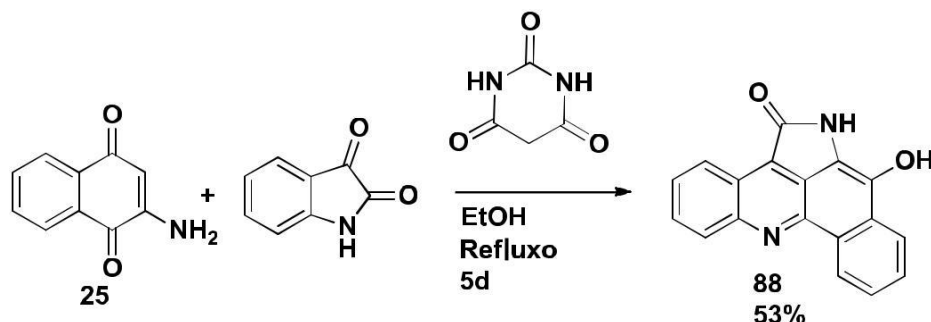
Reações com arilidenos do ácido de Meldrum em meio ácido levaram à formação de oito 13-Fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraonas (**87a-h**), em refluxo de etanol em condição bi e tricomponente, com rendimentos comparáveis.



**Esquema 52.** Reatividade de 2-amino,1,4-naftoquinona frente a arilidenos do ácido de Meldrum na presença de p-TSOH

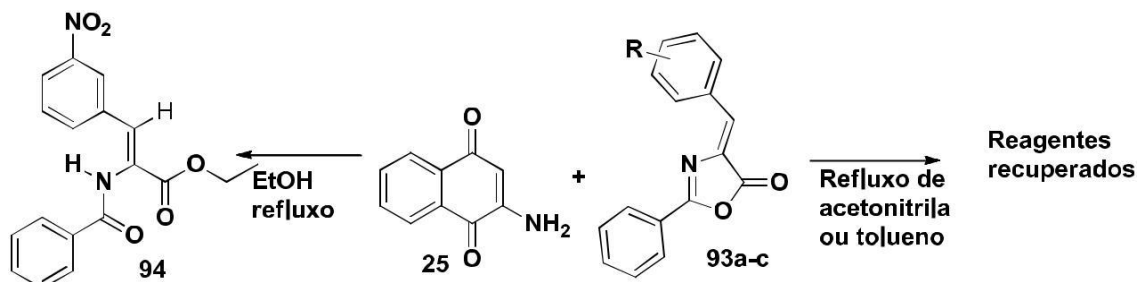
Buscando compreender melhor a reatividade da enaminona sob estudo e preparar moléculas com potencial terapêutico, outros eletrófilos aceptores de Michael foram empregados, sendo possível verificar padrões de reatividade distintos frente a cada um deles.

Ao utilizar isatinas, ocorre inicialmente uma reação de aza-anelação [3+2], com a enaminona cedendo três átomos para a formação de um anel de cinco membros, que é formado com a abertura do anel do indol. Reações subsequentes levam a uma acridona, núcleo importante presente em produtos naturais que evidencia mais uma vez o potencial sintético da 2-amino-1,4-naftoquinona.



**Esquema 53.** Reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinona frente à isatina na presença de ácido barbitúrico

Ao investigar reações da enaminona **25** com ariloxazonas, verificou-se uma reatividade inexpressiva, não sendo possível a formação de produto com os dois núcleos. Apenas detectou-se o produto de solvólise acrilato de etila-3-(3-nitrofenil)-2-benzamida (**96**), quando empregou-se etanol como solvente.

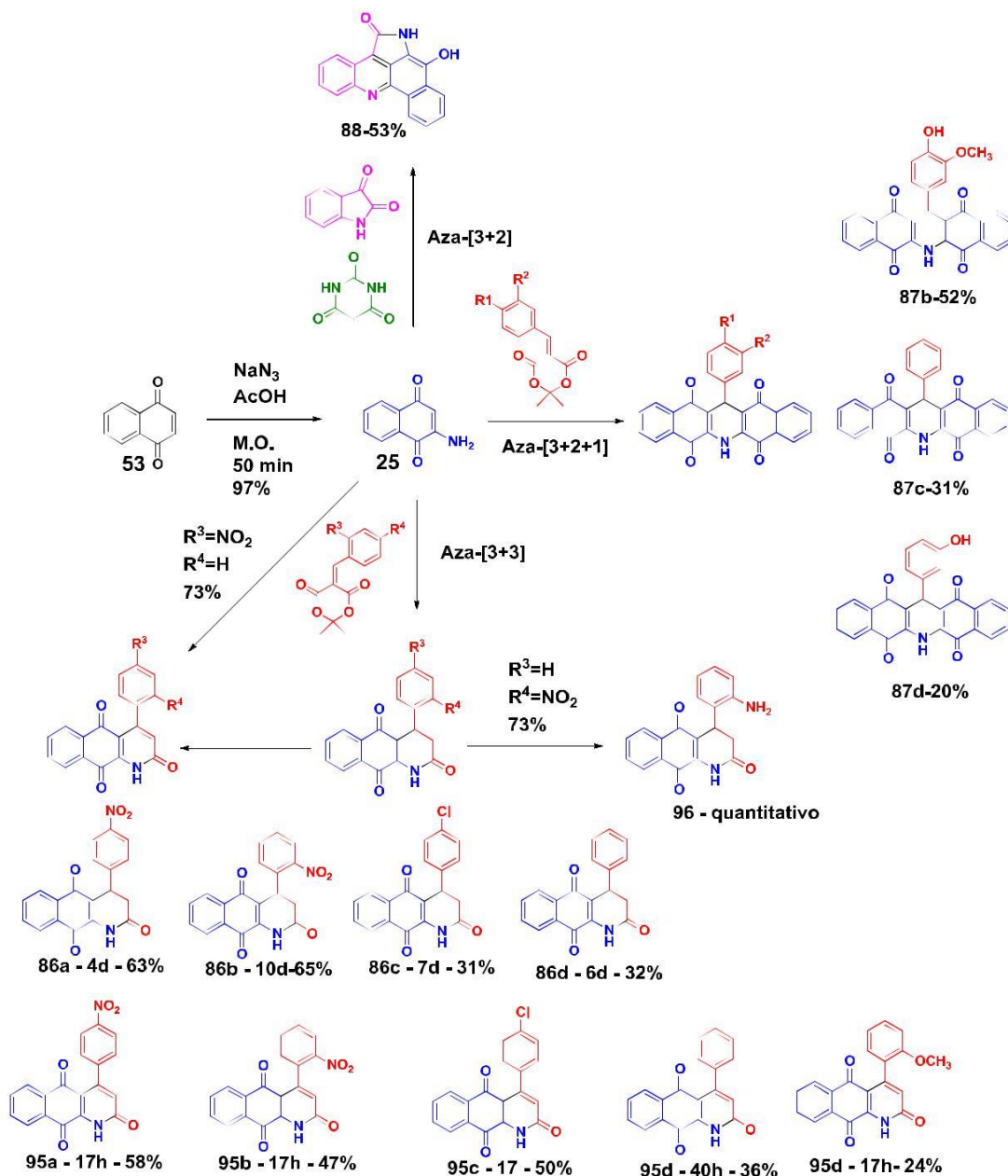


**Esquema 54.** Reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinona frente à ariloxazonas

A biblioteca de compostos pôde ser ampliada com a síntese das importantes moléculas análogas ariladas do produto natural Marcanina A e 4-(2-aminofenil)-2,9,10-2*H*-1-aza-antracetriona. Além do valor das modificações estruturais para investigação biológica, a síntese desta última possibilita o desenvolvimento de metodologias para síntese de núcleos mais complexos explorando a porção amina.

Na síntese de diferentes classes de moléculas, tornou-se evidente a alta sensibilidade da 2-amino-1,4-naftoquinona a condições do meio como pH, temperatura e polaridade. Também foi verificada a importância da natureza eletrônica dos grupos substituintes nos eletrófilos, tornando seus centros reativos mais ou menos deficientes em densidade eletrônica. Isso pode ser atribuído, em grande parte à baixa reatividade da enaminona em estudo, como nucleófilo. No entanto, é possível exercer controle nas condições reacionais obtendo assim

diferentes núcleos, com a porção naftoquinona, seletivamente, o que mostra indubitavelmente o papel da 2-amino-1,4-naftoquinona como intermediário sintético versátil, comportamento típico de enaminonas.



**Esquema 55.** Núcleos obtidos representativos da reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinona

## 5.0. EXPERIMENTAL

### 5.1. Métodos e equipamentos

**5.1.1. Métodos cromatográficos:** As colunas cromatográficas (CC) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Merck (60 mesh) e os eluentes ajustados de acordo com a amostra. As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas em placas de sílica-gel 60F254/0,2 mm suportada em alumínio Merck. Os métodos de revelação utilizados em procedimentos de CCD foram os de irradiação com luz UV (254 e 366 nm) e/ou exposição a vapores de iodo.

**5.1.2. Pontos de fusão:** Os Pontos de fusão (PF) foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF301.

**5.1.3. Métodos espectrométricos:** Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz), foram adquiridos num aparelho Bruker Avance III . Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em ppm. Na aquisição destes espectros foram utilizados  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-d}_6$  . Tetrametilsilano (TMS) ou o sinal do solvente deuterado foram as referências internas utilizadas. Os espectros são tabulados, na ordem número de núcleos, multiplicidade e a constante de acoplamento (J) em Hz.

**5.1.4. Reator de micro-ondas:** As reações com aquecimento via micro-ondas foram conduzidas em um aparelho CEM Discover SP usando os vasos Pyrex de 10mL e 35 mL sob a potência indicada automaticamente para alcançar e manter a temperatura, especificada em cada caso, com controle de temperatura por infravermelho e agitação com velocidade média utilizando barra magnética cilíndrica com as dimensões 10 x 6 mm ( vaso reacional de 10 mL) e barra magnética oval com as dimensões (vaso reacional de 35 mL), com rampa padrão de dez minutos.

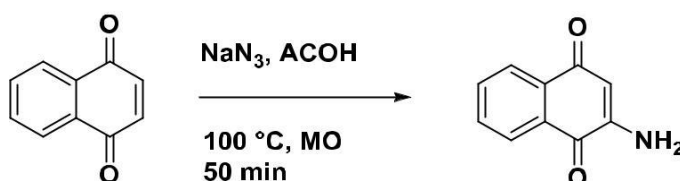
**5.1.5. Reator de hidrogenação:** Conjunto de aço inoxidável High preactor BR-100 Berghof.



## 5.2. PRODUTOS SINTETIZADOS

### 5.2.1. Enaminonas

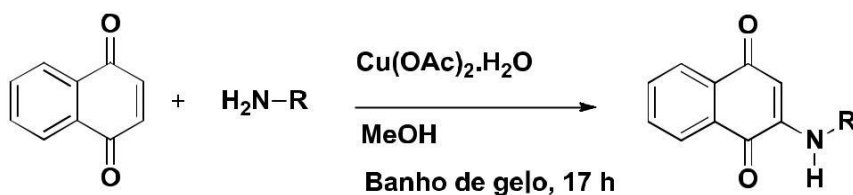
#### 5.2.1.1. Síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona (25)



A uma solução de 11,0 mmol (1,74 g) de 1,4-naftoquinona em 20 mL de ácido acético, adicionou-se 17,0 mmol (1,10 g) de azida de sódio. O sistema foi irradiado com micro-ondas durante 50 minutos e, após atingir a temperatura ambiente, foi vertido em 100 mL de água destilada, filtrado a vácuo e lavado com água destilada, fornecendo um sólido marrom de ponto de fusão 194-196 °C (Lit 202-204°C)<sup>43</sup>, com 97% de rendimento.

IV (KBr): 3383, 1685, 1616  $\text{cm}^{-1}$  (Lit. 3390, 1685, 1618  $\text{cm}^{-1}$ ).<sup>43</sup>

#### 5.2.1.2. Síntese de 2-alkilamino-1,4-naftoquinonas

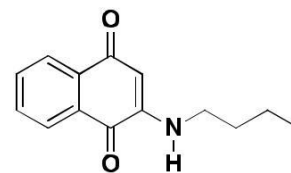


**Procedimento geral:** adicionou-se a uma solução de 2,0 mmol (0,316 g) de 1,4-naftoquinona em 10 mL de metanol, imersa em banho de gelo, 4,0 da amina correspondente e 2,0 mmol (0,399 g) de acetato de cobre II monohidratado. Após 2 h, retirou-se o banho de gelo e a reação prosseguiu a t.a. por 15 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e os produtos purificados por cromatografia em coluna utilizando como solução eluente acetato de etila/éter de petróleo 20%. Os pontos de fusão observados e os espectros de infravermelho produzidos foram comparados aos da literatura<sup>69</sup> a fim de confirmar a formação dos produtos desejados.

**62a: 2-butilamino-1,4-naftoquinona**

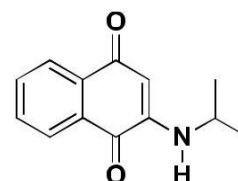
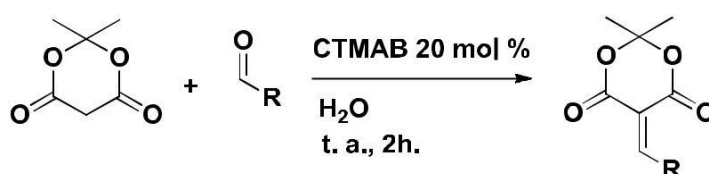
sólido laranja. 60%, p. f. 123,0 °C (Lit. 120 °C).

**IV (KBr):** 3348, 1674, 1627, 1579, 1512, 1350, 1273, 1118, 732, 586, 501  $\text{cm}^{-1}$  (Lit. 3345, 1675, 1579  $\text{cm}^{-1}$ ).


**62c: 2-isopropilamino-1,4-naftoquinona**

sólido laranja. 68%, p. f. 85,0 °C (Lit. 90 °C)

**IV (KBr):** 3263, 2974, 1678, 1600, 1570, 1516, 1350, 1253, 1118, 725, 520, 466  $\text{cm}^{-1}$  (Lit. 3260, 1685, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ).

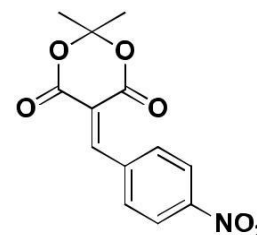

**5.2.2. Derivados do ácido de Meldrum**


**Procedimento geral:** em um balão de fundo redondo adicionou-se 5,0 mmol (0,72 g) do ácido de meldrum, 5,0 mmol do aldeído e 1,0 mmol (0,36 g) do catalisador de transferência de fase (CTMAB). Em seguida, adicionou-se 20 mL de água destilada e deixou-se prosseguir a reação sob agitação magnética à temperatura ambiente, por 2 horas. O produto formado foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada e cloreto de metileno. Após secagem, realizou-se análise de ponto de fusão e infravermelho que foram comparados com os dados da literatura.

**7a: 2,2-Dimetil-5-(4-nitrobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona**

sólido amarelo. 87%, p. f.: 213,1-214,5 °C (Lit. 203-204 °C).<sup>71</sup>

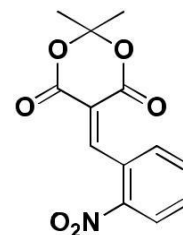
**IV (KBr):** 2989, 1762, 1728, 1600, 1369, 1234, 833  $\text{cm}^{-1}$  (Lit. 3000, 1758, 1728, 1600, 1367, 1231, 830  $\text{cm}^{-1}$ ).<sup>71</sup>



**7b: 2,2-Dimetil-5-(2-nitrobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona**

sólido amarelo. 93%, p. f. 100,0-101,0 °C (Lit. 110-111°C).<sup>80</sup>

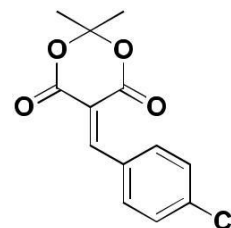
**IV (KBr):** 2870, 1782, 1743, 1635, 1516, 1199, 1033, 925, 798, 725, 692, 516, 435 cm<sup>-1</sup> (Lit. 1743, 1635, 1514, 923, 727 cm<sup>-1</sup>).<sup>80</sup>



**7c: 2,2-Dimetil-5-(4-clorobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona**

sólido branco. 74 %, p. f.138,8-141,0 °C (Lit. 160-161 °C).<sup>71</sup>

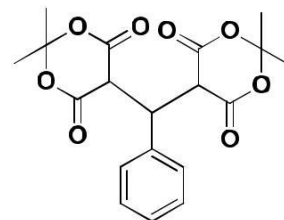
**IV (KBr):** 3007, 1772, 1735, 1382, 1317, 1201, 821 cm<sup>-1</sup> (Lit. 3000, 1770, 1740, 1380, 1320, 1200, 1020, 820 cm<sup>-1</sup>).<sup>71</sup>



**7d:2,2-Dimetil-5-(dioximetilenobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona**

sólido amarelo. 82%, p.f.: 158,9-162,6 °C. (Lit. 168-169°C)<sup>71</sup>.

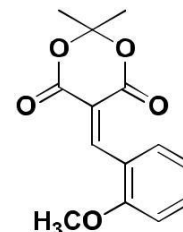
**IV (KBr):** 3126, 1743, 1706, 1584, 1457, 1262, 1171, 887cm<sup>-1</sup>. (Lit. 3125, 1740, 1710, 1560, 1450, 1265, 1180, 836 cm<sup>-1</sup>).<sup>71</sup>



**7e: 2,2-dimetil-5-(2-Metoxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona**

sólido amarelo. 25%, p.f.: 101,1-101,7°C. (Lit. 198-200°C)<sup>71</sup>.

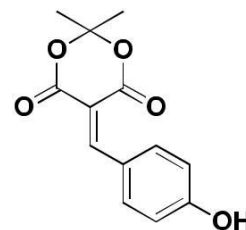
**IV (KBr):** 1763, 1728, 1612, 1598, 1290, 1192, 1162, 1027, 922, 800, 754 cm<sup>-1</sup>. (Lit. 1765, 1728, 1610, 1573, 1290, 1192, 1163, 1027, 925, 801, 754 cm<sup>-1</sup>).<sup>71</sup>



**7f: 2,2-Dimetil-5-(4-hidroxibenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona:**

sólido verde. 92%, p. f. 190,6-191,0 °C (Lit. 192-193 °C).<sup>71</sup>

**IV (KBr):** 3273, 1747, 1697, 1587, 1452, 1282, 1199, 840 cm<sup>-1</sup> (Lit. 3270, 1750, 1690, 1590, 1450, 1270, 1200, 840 cm<sup>-1</sup>).<sup>71</sup>

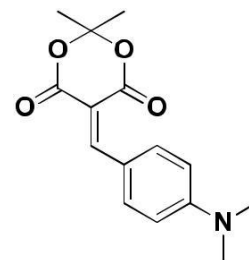


80. Chakrabarty, M.; Mukherejee, R.; Arima, S.; Harigaya, Y. *Letf. Org. Chem.* **2006**, 3, 868.

**7g: 2,2-Dimetil-5-(4-dimetilaminobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona:**

sólido laranja. 82%, p. f. 163,0-163,3 °C (Lit. 166-168°C).<sup>71</sup>

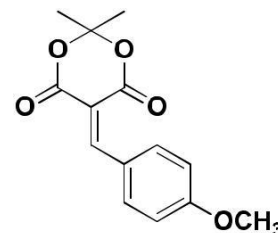
**IV (KBr):** 1730, 1700, 1611, 1506, 1371, 1290, 1161, 1130, 819 cm<sup>-1</sup> (Lit. 1730, 1700, 1620, 1510, 1370, 1290, 1160, 1130 cm<sup>-1</sup>).<sup>71</sup>



**7h: 2,2-Dimetil-5-(4-metoxibenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona**

sólido amarelo. 93%, p. f. 122,1-123,0 °C (Lit. 125-127 °C).<sup>71</sup>

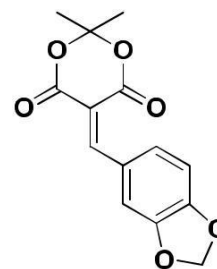
**IV (KBr):** 2997, 1747, 1714, 1575, 1392, 1234, 837 cm<sup>-1</sup> (Lit. 3000, 1747, 1714, 1574, 1389, 1234, 836 cm<sup>-1</sup>).<sup>71</sup>



**7i: 2,2-Dimetil-5-(3,4-dioximetilenobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona:**

sólido amarelo. 82%, p. f. 158,9-162,6 °C. (Lit. 168-169°C).<sup>71</sup>

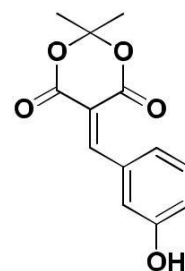
**IV (KBr):** 3126, 1743, 1706, 1584, 1457, 1262, 1171, 887cm<sup>-1</sup>. (Lit. 3125, 1740, 1710, 1560, 1450, 1265, 1180, 836 cm<sup>-1</sup>).<sup>71</sup>



**7j: 2,2-Dimetil-5-(3-hidroxibenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona:**

sólido verde. 93%, p. f. 201-203 °C (° 201 °C).<sup>81</sup>

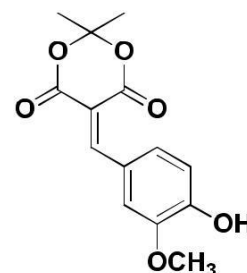
**IV (KBr):** 3419, 1702, 1700, 1600, 1591, 1392, 1381, 1288, 1228, 1215, 1037, 929, 792, 780 cm<sup>-1</sup> (Lit. 3420, 1703, 1596, 1395, 1214, 780).<sup>81</sup>



**7k: 2,2-Dimetil-5-(4-hidroxi-3-metoxibenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona**

sólido amarelo. 89%, p. f. 125,0-125,9 °C (Lit. 135,5-136,5°C).<sup>71</sup>

**IV (KBr):** 3340, 1739, 1701, 1438, 1280, 1157, 810 cm<sup>-1</sup> (Lit. 3343, 1740, 1700, 1469, 1244, 811 cm<sup>-1</sup>).<sup>71</sup>

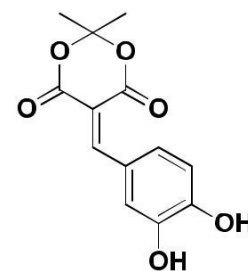


81. Bigi, F.; Carloni, S.; Ferrari, L.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartori, G. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5203.

7l: 2,2-Dimetil-5-(3,4-dihidroxibenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona

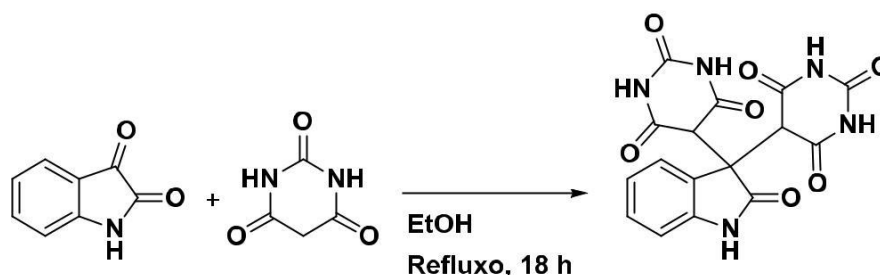
sólido verde. 72%, p. f. 154,8-158,3 °C (Lit. 167).<sup>81</sup>

IV (KBr): 3105, 1735, 1697, 1543, 1496, 1269, 1157, 1111, 964  $\text{cm}^{-1}$  (Lit. 3106, 1375, 1698, 1543, 1496, 1270, 1110, 962  $\text{cm}^{-1}$ ).<sup>81</sup>



### 5.2.3. Derivados de isatina.

#### 5.2.3.1. Síntese da 3,3-bis-(pirimidina-2,4,6(1H,3H,5H)-triona)-2-oxoindol (89)



A uma mistura de 1,0 mmol (0,147 g) de isatina e 1,0 mmol (0,151g), adicionou-se 10 mL de etanol. O sistema foi mantido em refluxo com agitação magnética por 18 horas. A suspensão foi filtrada a vácuo, fornecendo um sólido branco que foi lavado com etanol gelado<sup>82</sup> e posteriormente caracterizado através de espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio. O produto de ponto de fusão 272 °C foi obtido com 53 % de rendimento.

IV(KBr): 3363, 3302, 3263, 2843, 1751, 1712, 1685, 1427, 1408, 1338, 1226, 1184, 767, 509  $\text{cm}^{-1}$  (Lit.)

82. Jursic, B. S.; Stevens, E. D. *Tetrah Lett.* **2002**, 43, 5681.

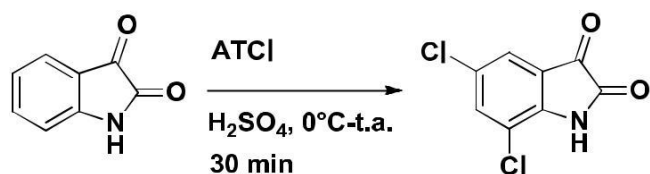
### 5.2.3.2. Síntese de 5-nitro-isatina (90)



A um erlenmeyer foi adicionada uma solução contendo 5,0 mmol (0,74 g) da isatina solubilizada em 10 mL de ácido sulfúrico concentrado ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Em seguida, esta solução foi resfriada a 0 °C, em banho de gelo, adicionando-se uma solução de 5,0 mmol (0,5 g) de nitrato de potássio ( $\text{KNO}_3$ ) em 1 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado. A reação foi mantida sob agitação magnética, a 0 °C, durante 30 min. Decorrido este tempo, a mistura foi vertida sobre gelo picado e o precipitado amarelo formado foi filtrado, à pressão reduzida, em funil de Büchner. A 5-nitro-isatina, ponto de fusão 240-241 °C (Lit. 249-251°C)<sup>73</sup> foi obtida em 60% de rendimento.

**IV(KBr):** 3333, 1770, 1760, 1620, 1334, 749, 688  $\text{cm}^{-1}$  (Lit 3336, 1774, 1758, 1621, 1565, 1336, 748, 688  $\text{cm}^{-1}$ ).

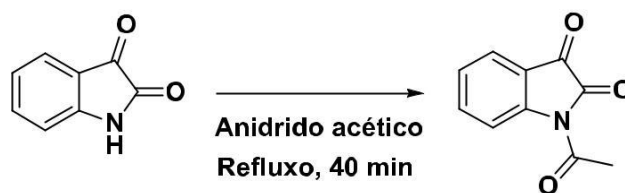
### 5.2.3.3. Síntese de 5,7-dicloro-isatina (91)



Em um erlenmeyer colocou-se 5,0 mmol (1.16 g) de ácido tricloroisocianúrico (ATCI) e 3 mL de ácido sulfúrico. O erlenmeyer foi mantido a 0 °C em banho de gelo, e à solução de ATCI em  $\text{H}_2\text{SO}_4$  adicionou-se 5,0 mmol (0,74 g) de isatina. manteve-se a suspensão sob agitação magnética por 30 min à temperatura ambiente. A mistura foi vertida sobre gelo picado. O precipitado obtido foi filtrado, à pressão reduzida, em funil de Büchner, lavado com água gelada e recristalizado em etanol. O sólido laranja de p.f.202-203,6°C (Lit. 212-214°C)<sup>73</sup> foi obtido com 76% de rendimento.

**IV(KBr):** 3466, 3178, 3109, 1757, 1747, 1612, 1452, 1290, 1172, 705, 690  $\text{cm}^{-1}$  (Lit. 3473, 3174, 3110, 2925, 2854, 1758, 1726, 1612, 1457, 1292, 1172, 707, 688  $\text{cm}^{-1}$ )

#### 5.2.3.4. Síntese da *N*-acetil-isatina (92)

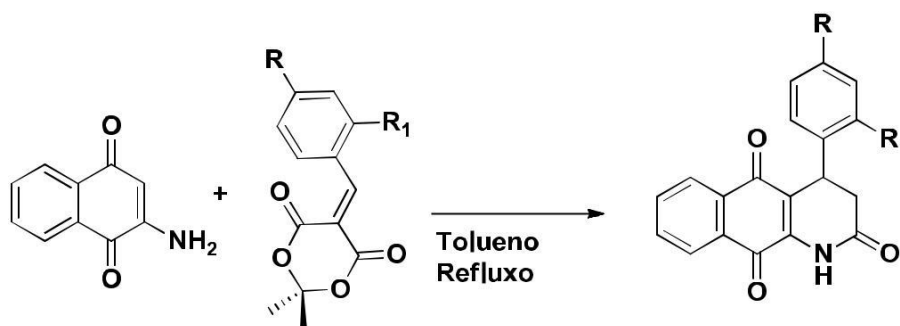


Uma solução de 2,0 mmol (0,295 g) de isatina em 5 mL de anidrido acético foi mantida sob agitação magnética, a 140 °C por 40 min. Após atingir a temperatura ambiente o sistema foi vertido em banho de gelo e filtrado a vácuo, fornecendo, com 78% de rendimento, agulhas amarelas de ponto de fusão 139,2-140,0°C (Lit. 140°C)<sup>74</sup>.

IV(KBr): 3402, 2937, 1782, 1751, 1714, 1608, 1475, 1336, 1153, 1093, 979, 769  $\text{cm}^{-1}$  (Lit. 2936, 1782, 1793, 1750, 1603, 1781, 1330, 978, 765  $\text{cm}^{-1}$ ).

#### 5.2.4. Derivados de 2-amino-1,4-naftoquinona.

##### 5.2.4.1. Síntese de 4-fenil-2,9,10-2*H*-1-aza-antracetriona



A uma suspensão de 0,5 mmol de 2-amino-1,4-naftoquinona em 5 mL de tolueno, foi adicionado 0,5 mmol do respectivo derivado do ácido de meldrum previamente preparado. A mistura foi mantida sob refluxo pelo tempo necessário e após este período foi resfriada a t.a e concentrada sob pressão reduzida precipitando um sólido que foi filtrado a vácuo e lavado com etanol resultando na aza-antracetriona pura.

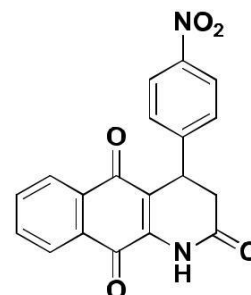
**86a: 4-nitro-4-fenil-2,9,10-2H-1-aza-antraceno-triona**

sólido amarelo. 63%, p. f. 227,0-228,0 °C.

**IV (KBr):** 3186, 3113, 1720, 1670, 1636, 1593, 1519, 1469, 1348, 1302, 1219, 856, 745, 530  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):** 2,64 (1H, d,  $J=16,5$  Hz); 3,21 (1H, dd,  $J_1=8$ ,  $J_2=16,5$  Hz); 4,68 (1H, d,  $J=8$  Hz); 7,6 (2H, d,  $J=8,5$  Hz); 7,86-8,08 (4H, m); 10,44 (1H, s, NH).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  35,2 (CH); 37,7 (CH<sub>2</sub>); 120,4 (CH); 124,4 (CH); 126,3 (CH); 126,5 (CH); 128,9 (C); 131,2 (C); 131,9 (C); 134,1 (CH); 135,2 (CH); 141,9 (C); 147,1(C); 149,4 (C); 169,3 (C); 179,4 (C); 182,4 (C).



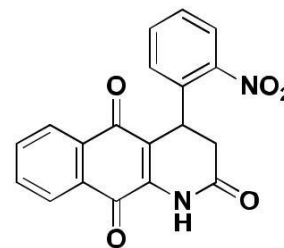
**86b: 2-nitro-4-fenil-2,9,10-2H-1-aza-antraceno-triona:**

sólido amarelo. 65%, p. f. 228,9-229,6 °C.

**IV(KBr):** 3197, 3136, 2924, 1708, 1670, 1647, 1523, 1473, 1350, 1330, 1300, 1222, 1111, 979, 727, 486  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):** 2,56 (1H, d,  $J=16,5$  Hz), 3,32 (1H, dd,  $J_1=9$ ,  $J_2=16,5$  Hz); 4,86 (1H, d,  $J=9$  Hz); 7,46-7,60 (3H, m); 7,83-8,01 (5H, m); 10,5 (1H, s, NH)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  31,48 (CH); 37,5 (CH<sub>2</sub>); 120,1 (CH); 125,4 (CH); 126,2 (CH); 126,5 (CH); 129,1 (C); 129,2(C); 131,8 (C); 134,1 (CH); 134,4 (CH); 135,6 (C); 142,6 (C); 148,8 (C); 168,9 (C); 179,3 (C); 182,3 (C).





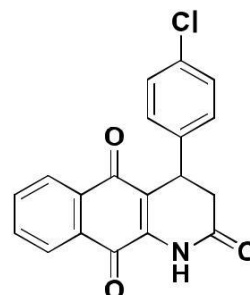
**86c: 4-cloro-4-fenil-2,9,10-2H-1-aza-antraceno-triona**

sólido verde. 31 %, p. f. 200,0-201,0 °C

**IV (KBr):** 3412, 2924, 1718, 1674, 1630, 1465, 1355, 1288, 1224, 1012, 823, 715  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):** 2,59 (1H, d,  $J=16$  Hz); 3,13 (1H, dd,  $J_1=8$ ,  $J_2=16$  Hz); 4,53 (1H, d,  $J=8$  Hz); 7,31 (2H, d,  $J=8,5$  Hz); 7,35 (2H, d,  $J=8,5$  Hz); 7,85 (2H, dt,  $J_1=7$ ,  $J_2=7,5$  Hz); 7,97 (1H, d,  $J=7$  Hz); 8,56 (1H, d,  $J=7,5$  Hz); 10,35 (1H, s, NH).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  34,3 (CH); 37,9 (CH<sub>2</sub>); 121,3 (CH); 126,3 (CH); 126,5 (C); 129,3 (C); 131,9 (C); 132,1 (C); 135,2 (CH); 140,5 (C); 141,5 (C); 169,6 (C); 179,4 (C); 182,42 (C).



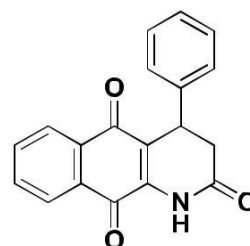
**86d: 4-fenil-2,9,10-2H-1-aza-antraceno-triona**

sólido amarelo. 32%. p. f. 193,0-195,7 °C.

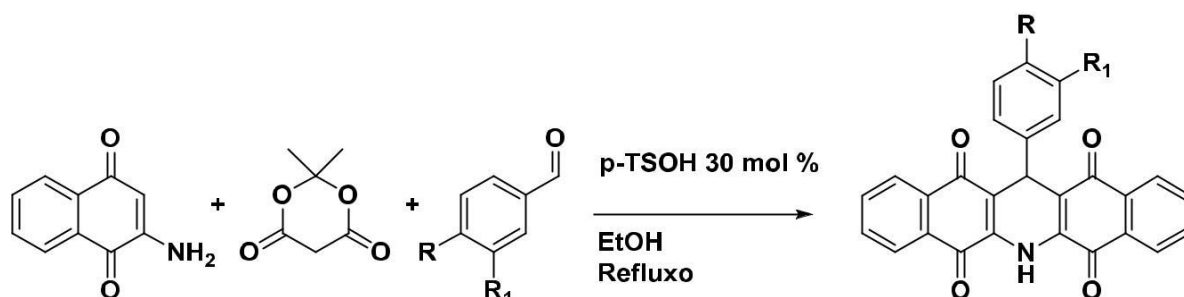
**IV (KBr):** 3190, 1718, 1697, 1670, 1653, 1637, 1525, 1465, 1384, 1298, 1220, 717  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $D_d$ ):** 2,6 (1H, d,  $J=16$  Hz); 3,14 (1H, dd,  $J_1=8$ ,  $J_2=16$  Hz); 4,53 (1H, d,  $J=8$  Hz); 7,21-7,31 (5H, m); 7,82-8,01 (4H, m).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $D_6$ , 125 MHz):**  $\delta$  35,1 (CH); 38,1 (CH<sub>2</sub>); 121,9 (CH); 126,3 (CH); 126,5 (CH); 127,3 (C); 129,3 (C); 131,1 (C); 134,1 (C); 135,2 (CH); 141,3 (C); 169,7 (C); 179,5 (C); 182,5 (C).



### 5.2.4.2. Síntese de 13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraonas

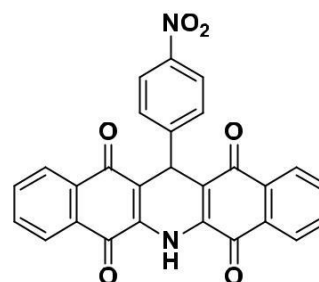


Adicionou-se em uma suspensão de 0,5 mmol (0,086 g) de 2-amino-1,4-naftoquinona em 5 mL de etanol, 0,5 mmol de ácido de Meldrum (0,072 g), 0,5 mmol do respectivo aldeído e 1,5 mmol (0,026 g) de ácido p-toluenossulfônico. O sistema foi mantido sob refluxo por 3 dias e após não verificar-se mais mudança no perfil da CCD a mistura foi resfriada a t.a e o sólido precipitado filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado.

**87a:** 13-(4-nitrofenil)-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona

sólido vermelho. 33%, p.f.: 196-198,3 °C.

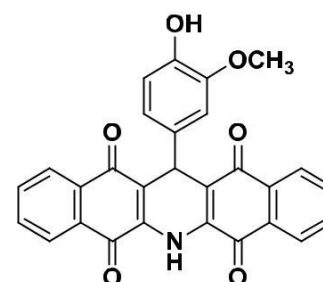
**IV (KBr):** 3371, 1683, 1643, 1597, 1493, 1473, 1346, 1296, 1271, 968, 725  $\text{cm}^{-1}$ .



**87b:** 13-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraonas

sólido cor. 52%, p. f.: 293,1-295,0 °C

**IV (KBr):** 3410, 3381, 2843, 1672, 1649, 1604, 1591, 1512, 1475, 1382, 1350, 1296, 1273, 1028, 966, 723, 530, 447  $\text{cm}^{-1}$



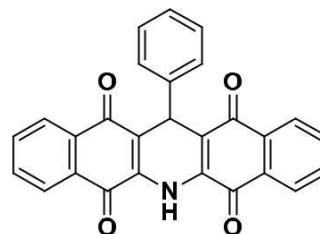
**RMN de  $^1\text{H}$ - (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):** 3,71 (3H, s); 5,36 (1H, s); 6,61 (1H, d,  $J=8,5$  Hz, ); 6,74 (1H, d,  $J=8,5$  Hz); 6,92 (1H, s); 7,82-8,01 (m, 9 H); 8,42 (1H, s, NH).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  34,7 (CH); 56,2 (CH<sub>3</sub>);

113,4 (CH); 115,8 (CH); 118,6 (CH); 121,6; 126,4 (CH); 126,5 (CH); 130,6 (C); 132,5 (C); 134,0 (C); 135,5 (CH); 135,6 (CH); 137,1 (C); 146,3 (C).; 147,9 (C).; 179,3 (C); 182,5 (C).

**87c: 13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona**

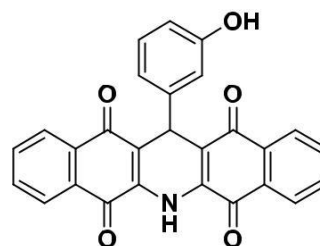
sólido laranja. 31%, p. f. > 300 °C( dec 315 °C).



**IV (KBr):** 3410, 3381, 2843, 1672, 1649, 1604, 1591, 1512, 1475, 1382, 1350, 1296, 1273, 1028, 966, 723, 530, 447  $\text{cm}^{-1}$ .

**87d: 13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona**

Sólido verde.20%, p. f.: 292,3-294,5°C.



**IV (KBr):** 3414, 3367, 1683, 1647, 1618, 1595, 1485, 1473, 1298, 1271, 986, 727, 468  $\text{cm}^{-1}$ .

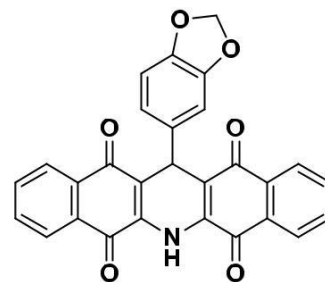
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):** 5,04 (1H, s); 6,56 (1H, d,  $J=7,5$  Hz); 6,82 (2H, s); 7,01 (1H, t,  $J=7,5$  Hz); 7,84-8,01 (9H, m); 8,52 (1H, s, NH).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  35,1 (CH); 114,6 (CH); 118,5 (CH); 119,6 (CH); 126,5 (CH); 126,6 (CH); 129,9 (CH); 130,6 (C); 132,4 (C); 134,2 (CH); 135,7 (CH); 137,5 (C); 145,4 (C); 157,8 (C); 179,3 (C); 182,2 (C).

**87e: 13-(3,4-dioximetilfenil)-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona**

sólido amarelo. 40%, p. f > 300 °C.

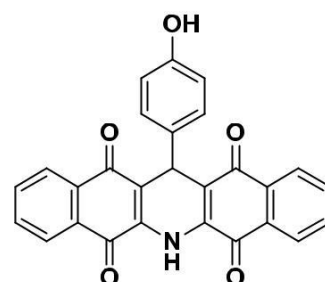
**IV (KBr):** 3373, 1683, 1647, 1602, 1483, 1473, 1346, 1296, 1271, 968, 725, 572  $\text{cm}^{-1}$ .



**87f: 13-(4-hidroxi)-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona**

sólido verde. 47%, p. f. > 300°C.

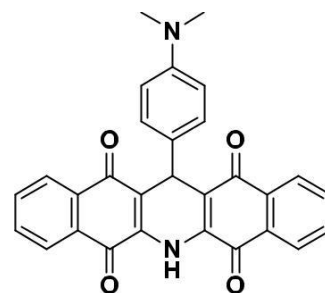
**IV (KBr):** 3410, 3367, 1683, 1647, 1604, 1593, 1485, 1475, 1384, 1352, 1296, 1273, 970, 723, 572  $\text{cm}^{-1}$ .



**87g: 13-(4-dimetilaminofenil)-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona**

sólido laranja. 23%, p. f.: 236.9-237,2 °C.

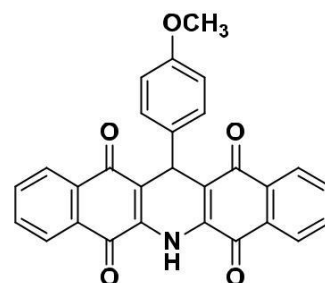
**IV (KBr)** 3414, 3373, 1683, 1647, 1602, 1595, 1521, 1483, 1473, 1384, 1346, 1296, 1271, 1219, 1192, 968, 810, 810, 725, 572  $\text{cm}^{-1}$ .



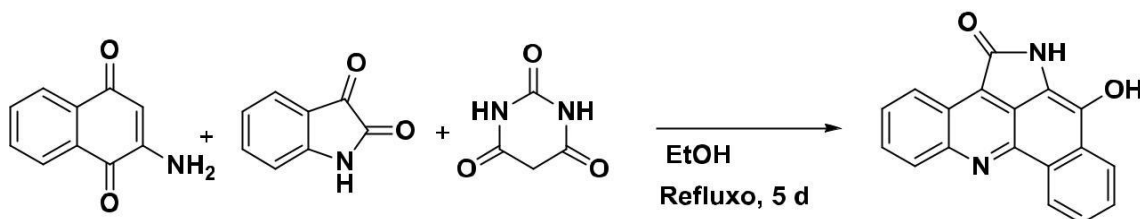
**87h: 13-(4-metoxi)-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona**

sólido verde.23%, p. f. >300 °C.

**IV (KBr):** 3414, 3373, 3068, 2962, 1683, 1647, 1604, 1595, 1508, 1483, 1475, 1384, 1359, 1296, 1273, 1033, 970, 721, 474  $\text{cm}^{-1}$ .



### 5.2.4.3. Síntese de 7-hidroxi-benzo[c]pirrolono[4,3,2]acridin-5(6H)ona (88)



Em 5 mL de etanol, foram adicionados 0,15 mmol ( 0,22 g) de isatina, 0,15 mmol (0, 26 g) de ácido barbitúrico e 0,15 mmol ( 0,23 g) de 2-amino-1,4-naftoquinona. Deixou-se reagir sob refluxo e agitação magnética. Após verificar total consumo da enaminona, interrompeu-se o aquecimento e ocorreu a precipitação de um sólido amarelo, de ponto de fusão 268,4-269,3 °C, que foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada e etanol gelado.

IV(KBr): 3259, 3066, 1670, 1653, 1618, 1371, 1267, 1232, 1076, 758, 640, 479  $\text{cm}^{-1}$ .

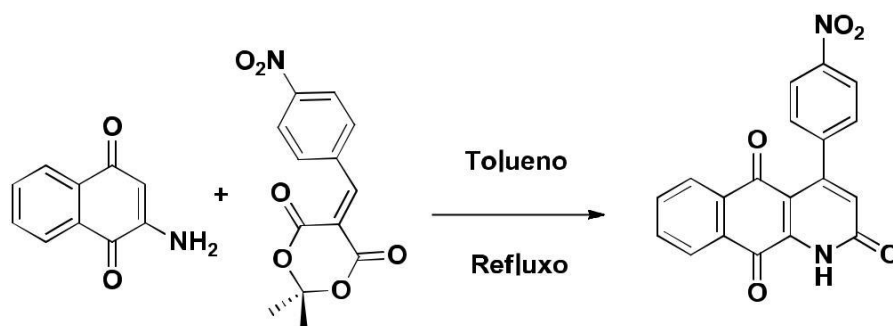
RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7,71-7,91 (4H, m); 8,25 (1H, d, J=8 Hz); 8,41 (1H, d, J=8 Hz); 8,74 (1H, d, J=8 Hz); 9,00 (1H, d, J=8 Hz); 10,07 (1H, s, NH).

RMN de  $^{13}\text{C}$ - (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  114,5 (CH); 123,2 (CH); 123,5(C); 123,9 (CH); 124,3 (C); 124,4 (C); 124,8 (CH); 127,4 (CH); 129,0 (CH); 129,2 (C); 129,5 (C); 130,5 (CH); 130,8 (CH); 132,4 (C); 135,1 (C); 143,4 (C); 147,9 (C); 167,4 (C).

### 5.2.5. Síntese de derivados de 2-oxo-aza-antracenotriomas

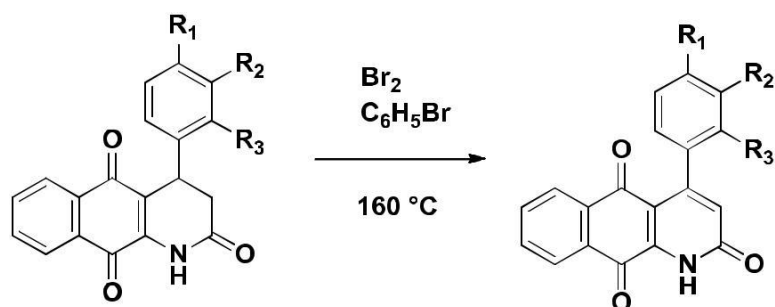
#### 5.2.5.1. Síntese de análogos da Marcanina A

##### Método A



Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1,0 mmol (0,173 g) da 2-amino-1,4-naftoquinona e 1,0 mmol da 2,2-Dimetil-5-(4-nitrobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona. Em seguida adicionou-se 15 mL de tolueno e deixou-se o sistema sob refluxo e agitação magnética por 7 dias. O produto foi filtrado a vácuo após evaporação a pressão reduzida do solvente e adição de 15 mL de etanol.

### Método B



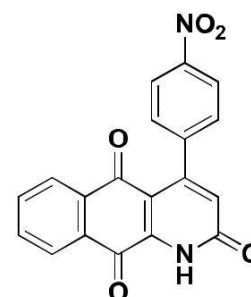
A uma solução de 0,5 mmol da aza-antracenotriona em 10 mL de bromobenzeno, adicionou-se 0,5 mmol (26  $\mu$ L) de bromo molecular, o sistema foi mantido sob agitação magnética e refluxo de 17- 40 horas. Adicionou-se, então 10 mL de solução 10% de NaHSO<sub>3</sub>(aq) e em seguida transferiu-se o sistema bifásico para um funil de separação, de onde a fase orgânica foi recolhida. A fase aquosa foi extraída com três porções de 10 mL acetato de etila. Juntou-se as fases orgânicas e evaporou-se a solução líquida sob pressão reduzida, obtendo um sólido impuro que foi submetido a separação em coluna cromatográfica, utilizando diferentes eluentes.

#### 95a: 4-(4-nitro-fenil)benzo(g)-quinolina-2,5,10-1H-triona

sólido amarelo. 73% (A), 58% (B), p. f.: 257,9-258,3°C

IV (KBr): 1649, 1593, 1516, 1465, 1352, 1292, 1246, 1220, 1170, 1109, 1004, 850, 725, 605, 480  $\text{cm}^{-1}$

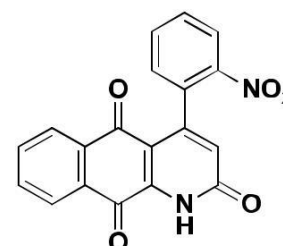
RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6,57 (1H, s); 7,62 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,83-8,13 (4H, m).



#### 95b: 4-(2-nitro-fenil)benzo(g)-quinolina-2,5,10-1H-triona

sólido amarelo. 47 %, p. f. > 300°C.

IV(KBr): 1649, 1591, 1523, 1452, 1388, 1346, 1294, 1219, 1170, 1109, 860, 723, 601  $\text{cm}^{-1}$ .

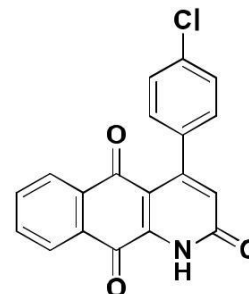


RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 6,57 (1H, s); 7,31-8,34 (17H, m).

**95c: 4-(4-cloro-fenil)benzo(g)-quinolina-2,5,10-1H-triona**

sólido amarelo. 50%, p. f.: 237,3-238,7°C.

IV (KBr): 1707, 1649, 1593, 1516, 1465, 1388, 1352, 1292, 1246, 1220, 1170, 1109, 1004, 850, 725, 605  $\text{cm}^{-1}$ .

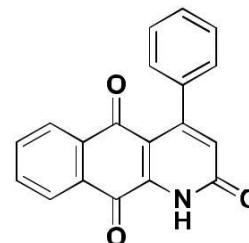


RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 6,52 (1H, s); 7,36 (2H, d,  $J=8,5$  Hz); 7,47 (2H, d,  $J=8,5$  Hz); 7,84-8,12 (6H, m)

**95d: 4-fenil-benzo(g)-quinolina-2,5,10-1H-triona**

sólido amarelo. 36%, p. f.: 246,6-248,0°C.

IV (KBr): 1685, 1643, 1591, 1492, 1382, 1330, 1296, 1246, 1157, 1107, 1006, 723, 609  $\text{cm}^{-1}$ .

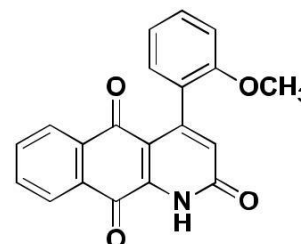


RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 6,58 (1H, s); 7,31-8,34 (17H, m).

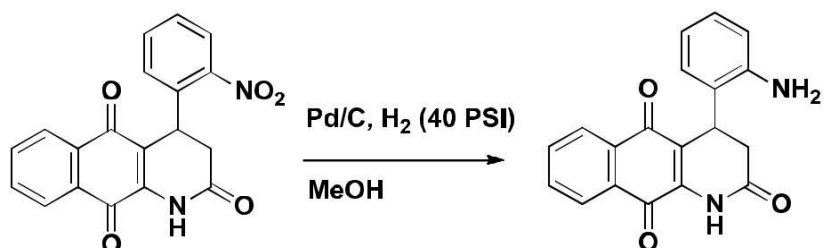
**95e: 4-(2-metoxi-fenil)benzo(g)-quinolina-2,5,10-1H-triona**

sólido amarelo. 24 %, p. f. >300°C.

IV (KBr): 1647, 1591, 1489, 1369, 1327, 1294, 1259, 1228, 1166, 1008, 719, 599  $\text{cm}^{-1}$ .



### 5.2.5.2. Síntese de 2-amino-4-fenil-2,9,10-2*H*-1-aza-antraceno-triona (96)



Uma solução de 0,5 mmol (0,174 g) de 2-nitro-4-fenil-2,9,10-2*H*-1-aza-antraceno-triona em 15 mL de metanol foi adicionada em um vaso reacional. Então adicionou-se Pd/C 10 % (25 mol %) e uma barra magnética para agitação. O sistema foi mantido sob pressão de 40 Psi de hidrogênio por 1,5 h. Após este período, filtrada em celite, fornecendo o produto puro com rendimento quantitativo.

sólido laranja. Quantitativo, p. f.: 140-141°C.

IV (KBr): 3419, 3331, 1676, 1641, 1500, 1400, 1377, 752, 720 cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 500 MHz): 2,33 (1H, d, J=14,5 Hz); 3,17 (1H, t, J=14,5 Hz); 4,64 (1H, s); 6,80-7,09 (6H, m); 7,71-7,99 (4H, m).

RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-D<sub>6</sub>, 125 MHz): δ 32,8 (CH); 34,3 (CH<sub>2</sub>); 111,9 (CH); 115,5 (CH); 122,3 (CH); 126,0 (CH); 126,5 (CH); 127,2 (C); 130,7 (C); 132,6 (C); 133,7 (C); 135,1 (CH); 138,6 (C); 148,1 (C); 170,3 (C); 181,0 (C); 181,9 (C).



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhao, T.; Xu, B. *Org. Lett.* **2010**, 12, 212.
2. Ferreira, M.; Souza, M.; Ferreira, U.; Augusti, R.; Ronnici, C.; Melo, J. *Quim. Nova.* **2006**, 29, 569.
3. Bode, J. W.; V, C. V. T. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2809.
4. Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S. *Quim. Nova.* **2009**, 32, 679.
5. Chatani, N.; Furukawa, T.; Koh, K.; Tobisu, M. *Angew.Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 11363.
6. Hossain, M. M.; Islan, R. M.; Saha, S. K.; Islam, M.K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1155
7. de Santana, L. L. B. Síntese de heterociclos nitrogenados através de reações de aza-anelação [3+3], [3+2+1] e [3+1+1+1] entre enamionas e derivados do ácido de Meldrum. Tese de Doutorado - Instituto de Química UFBA 2013.
8. Cunha, S.; de Santana, L. L. B. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, 25, 1311
9. Greenhill, J. V.; Dixon, K. *J.C.S. Perkin II.* **1974**, 164.
10. Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quim. Nova.* **2004**, 27, 89.
11. Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quim. Nova.* **2007**, 30, 957
12. Hsung, R.; Feltenberger, J.; Buchanan, G. *Curr. Org. Synth.* **2010**, 7, 363.
13. Claisen, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 1, 297.
14. Bottorff, E. M.; Jones, R. G.; Kornfeld, E. C.; Mann, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 72, 4380.
15. Bean, G. P.; Jones, R. A. In *The Chemistry of Pyrroles*, Academic Press: London. **1977**, 209.
16. Singh, K.; Singh, J.; Singh, H. *Tetrahedron.* **1998**, 54, 935.
17. Livoreil, A.; Sauvage, J. P.; Armarolli, N.; Balzani, V.; Flamigni, L.; Ventura, B.,. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12114.
18. Cunha, S.; Rodovalho, W.; Azevedo, N. R.; Mendonca, M. O.; Lariucci, C.; Vencato, I. *J. Brazil. Chem. Soc.* **2002**, 13, 629.
19. Paulvannan, K.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1613.
20. Kascheres, A. J.; Kascheres, C.; Pilli, P. S. H. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5340.
21. Cunha, S.; Damasceno, F.; Ferrari, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5795
22. Avendaño, C.; Pedregal, C.; Marcos, A. *Tetrahedron.* **1994**, 50, 45, 12941
23. Dupont, J. *Quim. Nova.* **2000**, 23, 825.

24. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M.; J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova.* **2003**, 26, 123
25. Sanseverino, A. M. *Quim. Nova.* **2002**, 25, 660.
26. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.
27. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
28. Gawande, M. B.; Bonifacio, V. D. B.; Luque, R.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 42, 5522.
29. Gawande, M. B.; Bonifacio, V. D. B.; Luque, R.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *Chem. Sus. Chem.* **2014**, 7, 24.
30. Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1546.
31. Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westerman J. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 9225.
32. van de Eynde, N. J. L; van Haverbeke, Y. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 3683.
33. Cunha, S.; Santos Filho, R. F.; Saraiva, K. H.; Santos, A. V. Z.; Menezes, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3366.
34. Sharma, U.; Ahmed, S.; Boruah, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3493.
35. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234
36. Strecker, A. *Ann. Chem.* 1850, 75, 27.
37. Hantsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1890, 23, 1474. 38. Mannich, C.; Krfsche, I. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.
39. Robinson, R. J. *Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.
40. Fieser, L. F.; Hartwell, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 1482.
41. Korczynski. *Bull. Soc. cham.* **1924**, 36, 1186
42. Mandala, O.; Calderaro, G. *Chim. Ital.* **1915**, 45, 311.
43. Couladouros, E. A.; Plyta, Z. F.; Haroutounian, S. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6.
44. Aristoff, P. A.; Jonhson, P. D. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6234.
45. Lisboa, C. S.; Santos, V. G.; Vaz, B. G.; Lucas, N. C.; Eberlin, M.; Garden, S. J. *Org. Chem.* **2011**, 76, 5264.
46. Liu, B.; Ji, S. *J. Synth. Comm.* **2008**, 38, 1201.
47. Josey, B.; Inks, E.; Wen, X.; Chou, C.J. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 1007.
48. Alnabari, M.; Bittner, S. *Synthesis.* **2000**, 1087.
49. Fieser, L. F.; Martin, E. F. *Organic Syntheses.* **1941**, 21, 56

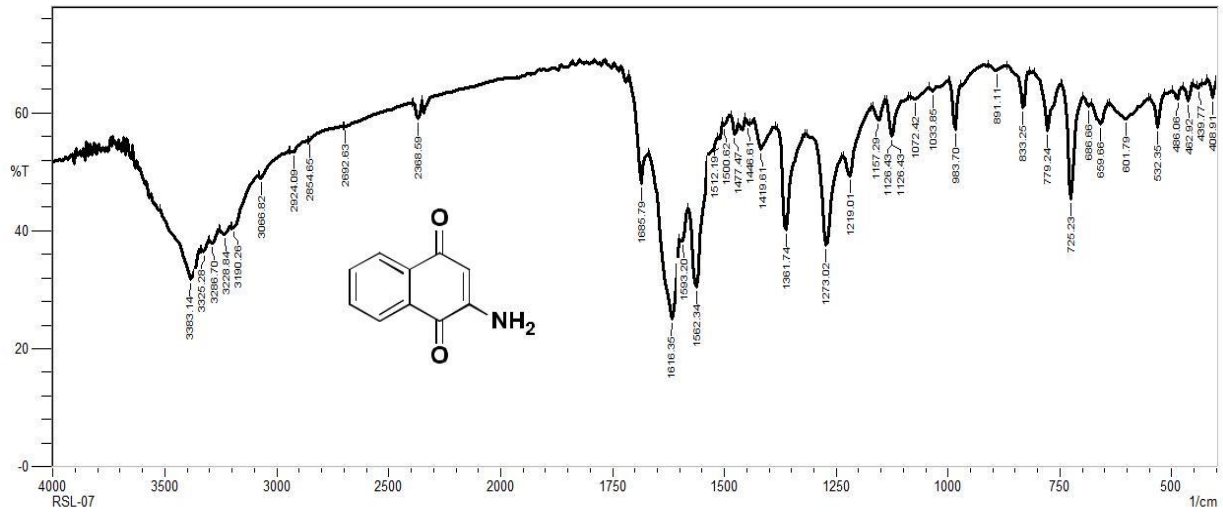
50. Jordão, A. K.; Novais, J.; Leal, B.; Escobar, A. C.; Castro, H. C.; Ferreira, F. V. *Eur J Med Chem.* **2013**, 63, 196.
51. Franco, C. F. J.; Jordão, A. K.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. C.; Resende, J. A. L. C.; Cunha, A. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 187
52. Camara, C. A.; Silva, T.; Da Silva, T.; Martins, R. M.; Barbosa, T.; Pinto, A. C. *An Acad Bras Cienc.* **2008**, 80, 329.
53. Samant, B. S.; Chakaingesu, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1420.
54. Tandon, V. K.; Maurya, H. K.; Mishra, N. N.; Shukla, P. K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 44, 3130.
55. da Silva Júnior, E. N.; de Deus, C. F.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Costa-Lotuf, L. V.; Montenegro, R. C.; de Moraes, M. O.; Pinto, M. C. F. R.; de Simone, C. A.; Ferreira, V. F.; Goulart, M. O. F.; Andrade, C. K. Z.; Pinto, A. V. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 504.
56. Kapadia, G. J.; Azuine, M. A.; Balasubramanian, V.; Sridhar, R. *Pharmacol. Res.* **2001**, 43, 363.
57. Filatov, M. A.; Balushev, S.; Ilieva, I. Z.; Enkelmann, V.; Miteva, T.; Landfester, K.; Aleshchenkov, S. E.; Cheprakov, A. V. *J. Org. Chem.* **2013**, 77, 11119.
58. Reddy, B. V.; Reddy, P. S.; Bhaskar, N.; Reddy, B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, 34, 2968
59. Tsai, S. Lee. *J. Nat. Products.* **2010**, 73, 1632.
60. Likhitwitayawuid, K.; Wirasathien, L.; Jongboonprasert, V.; Krungkrai, J.; Aimi, N.; Takayama, H.; Kitajima, M. *Pharm. Pharmacol. Lett.* **1997**, 7, 99.
61. Ichino, C.; Soonthornchareonnon, N.; Chuakul, W.; Kiyohara, H.; Ishiyama, A.; Sekiguchi, H.; Namatame, M.; Otaguro, K.; Omura, S.; Yamada, H. *Phyto. Res.* **2006**, 20, 307
62. Pinto, A. V.; Ferreira, V. F.; Pinto, M. C. F. R.; Mayer, L. U. *Synth Comm.* **1985**, 15, 1181.
63. Marcos, A.; Pedregal, C.; Avendaño, C. *Tetrahedron.* **1994**, 50, 12941.
64. Marcos, A.; Pedregal, C.; Avendaño, C. *Tetrahedron.* **1995**, 5, 6565.
65. Tapia, R. A.; Venegas, J.; Cantuarias, L. B. *Synth Comm.* **2010**, 40, 151.
66. Fei, N.; Yin, H.; Whang, S.; Whang, H.; *Org Lett.* **2011**, 13, 4208.
67. Bala, B. D.; Perumal, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3735
68. Aeken, S. A.; Deblander, J.; Houwer, J.; Tehrani, M. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 512.
69. Wang, M.; Zhang, H.; Sun, L.; Ding, X.; Zang, A. *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 4553.

70. Kefayati, H.; Moghadam, K; Zamani, M.; Hossey, S. *Lett in Organic Chemistry*. **2010**, 7, 277.
71. Hao, J. W.; Wang, J. Q.; Xu, X. P.; Zhang, S. L.; Wang, S. Y.; Ji, S. J. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12362.
72. Wang, H.; Li, L.; Xu, P.; Huang, Z.; Shi, D. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4598
73. Silva, B. N. M.; Bastos, R. S.; Silva, B. V.; Pinto, A. C. *Quim. Nova.* **2010**, 33, 2279.
74. Faham, A.; Marhoon, Z.; Megeed, A. A.; Albericio, F. *Molecules.* **2013**, 18, 14747
75. Maquestiau, A. Eynde, J. J. V. Pappelleux, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, 94, 849.
76. Eynde, J. J. V.; Labuche, N.; Haverbeke, Y. V. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 3683.
77. Angibaud, P. R.; Venet, M. G.; Filliers, W.; Broeckx, R.; Ligny, Y. A.; Muller, P.; Poncelet, V. S.; End, D. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 479.
78. Pérez, I.; Berzosa, X.; Galve, I.; Teixidó, J.; Borrell, J. *Heterocycles*, **2010**, 82, 581
79. Singh, V.; Madapa, S.; Yadav, G. P.; Maulik, P. R.; Batra, S. *Synthesis.* **2006**, 1995.
80. Chakrabarty, M.; Mukherejee, R.; Arima, S.; Harigaya. Y. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 868.
81. Bigi, F.; Carloni, S.; Ferrari, L.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartori, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5203.
82. Jursic, B. S.; Stevens, E. D. *Tetrah Lett.* **2002**, 43, 5681.

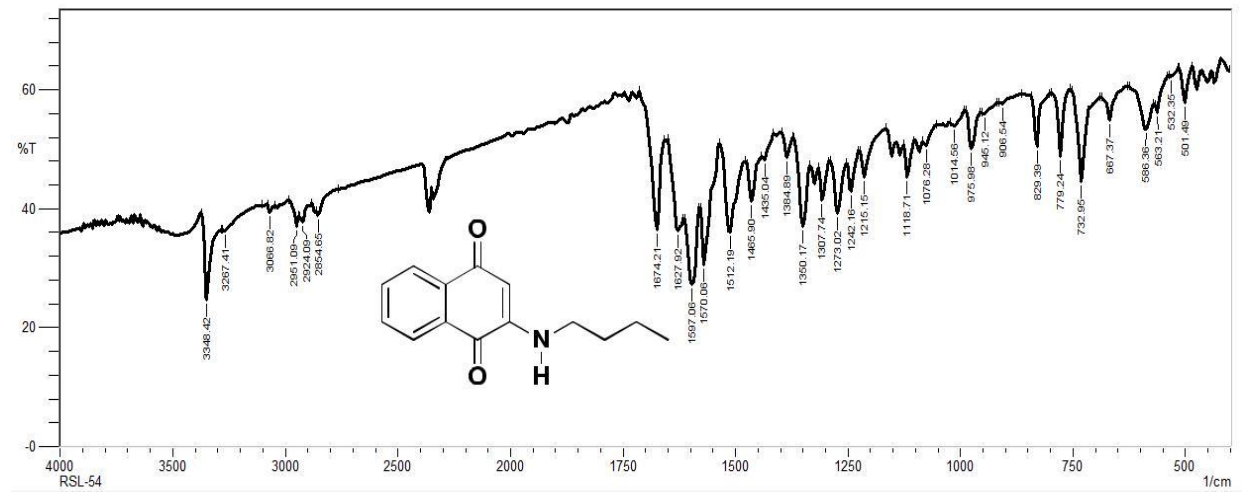
## 7. ANEXO- ESPECTROS SELECCIONADOS

### Lista de espectros

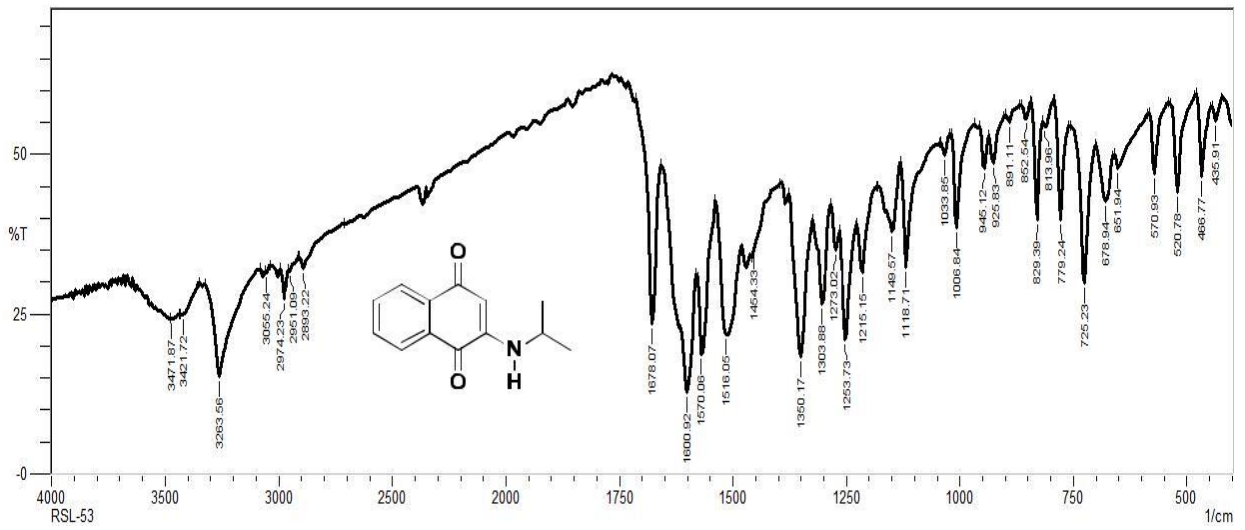
Compostos	Página	Composto	Página
25	92	87b	111
62a	92	87c	114
62c	93	87d	114
7a	93	87e	117
7b	93	87f	118
7c	94	87g	118
7d	94	87h	118
7e	94	88	119
7f	95	94	121
7g	95	95a	124
7h	95	95b	125
7i	96	95c	126
7j	96	95d	128
7k	96	95e	129
7l	97	96	129
89	97		
90	97		
91	98		
92	98		
86a	98		
86b	101		
86c	104		
86d	107		
87a	110		



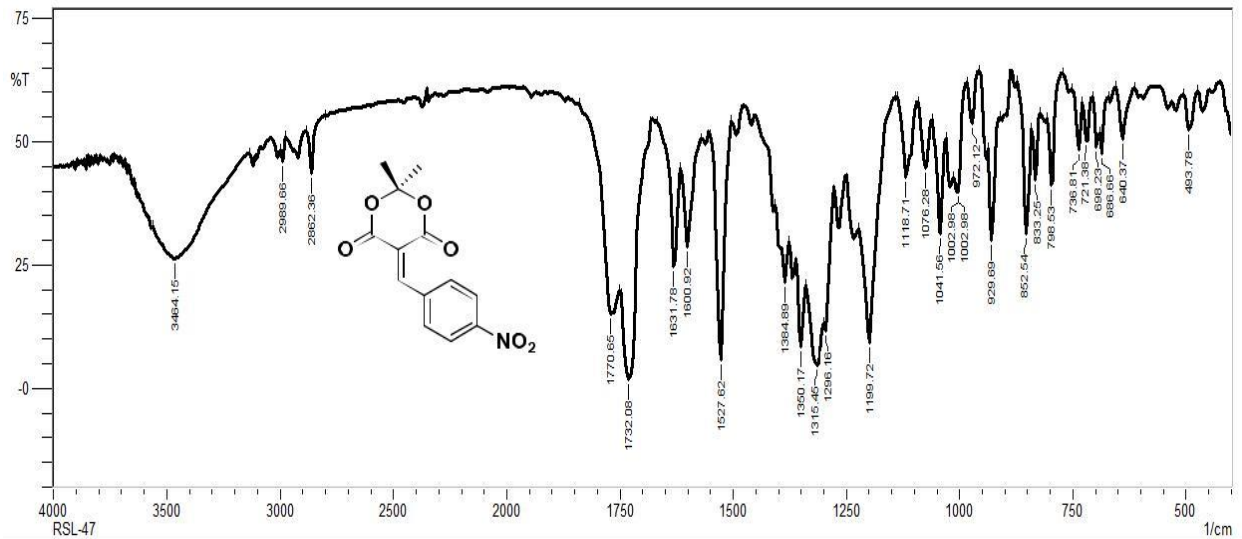
Espectro de infravermelho (KBr) de 25



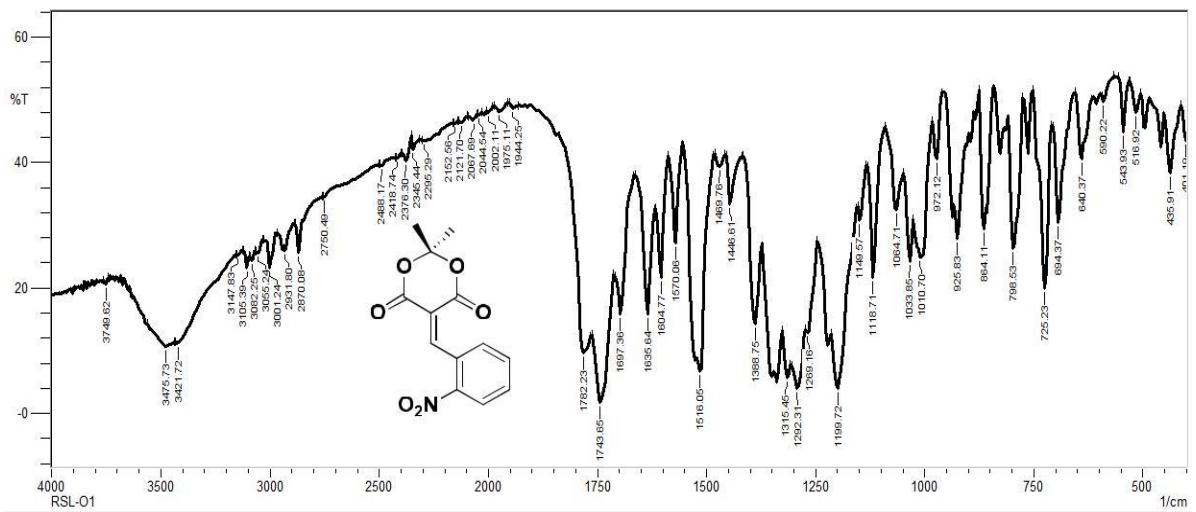
Espectro de infravermelho (KBr) de 62a



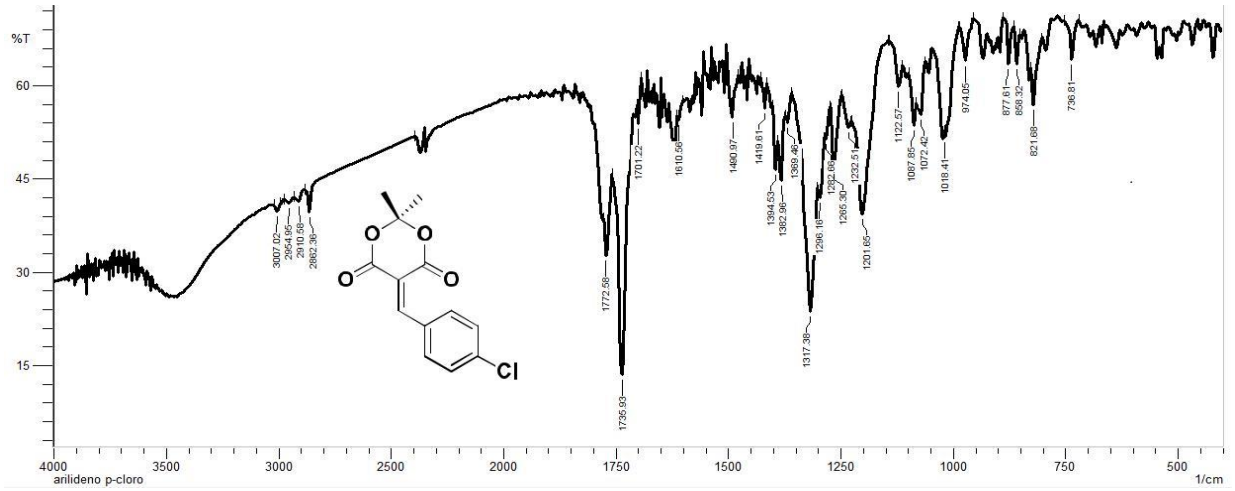
Espectro de infravermelho (KBr) de 62c



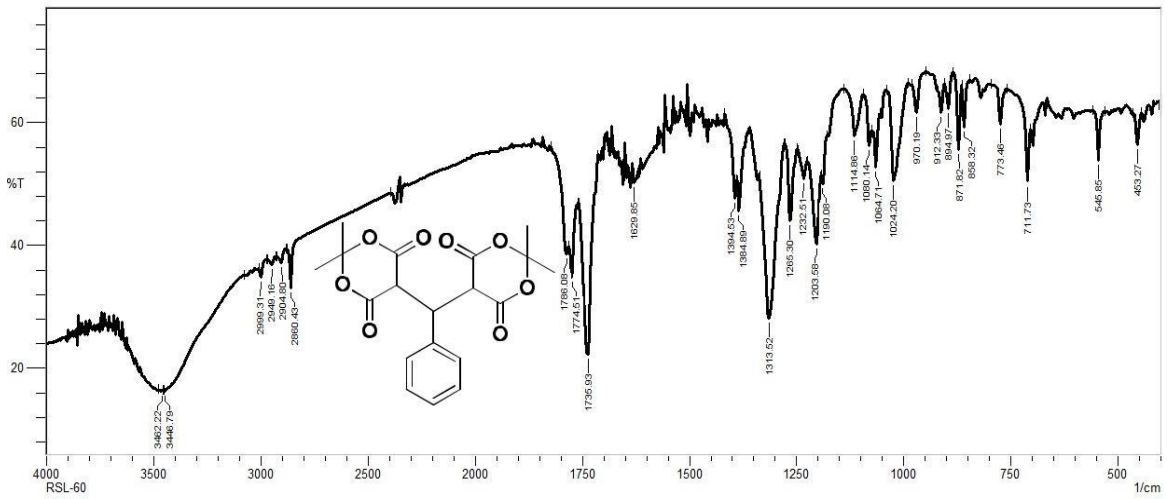
Espectro de infravermelho (KBr) de 7a



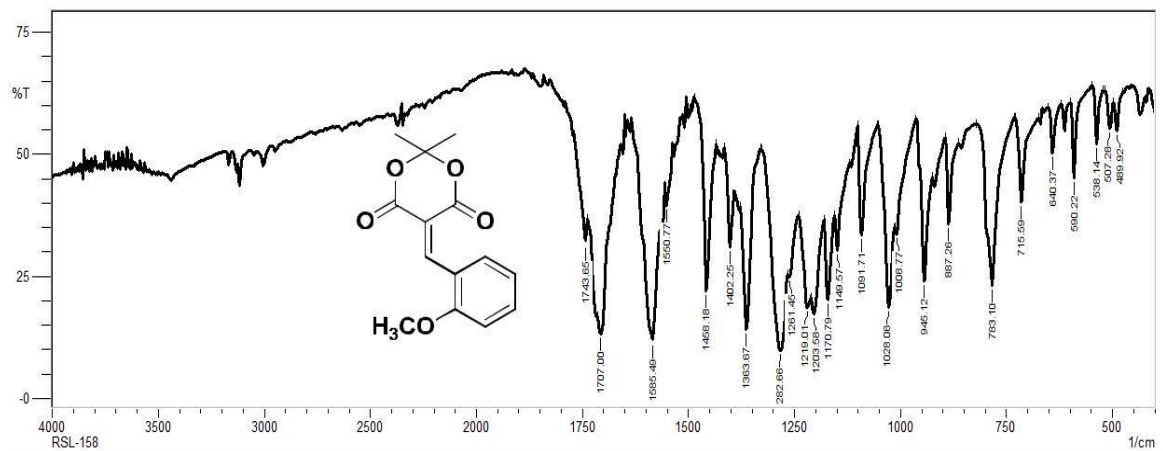
Espectro de infravermelho (KBr) de 7b



Espectro de infravermelho (KBr) de 7c

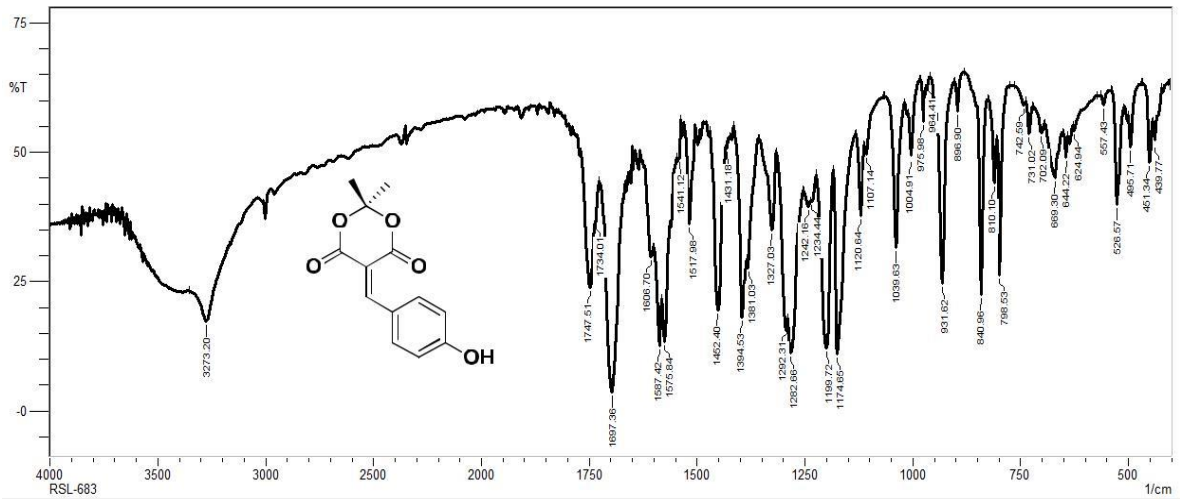


Espectro de infravermelho (KBr) de 7d

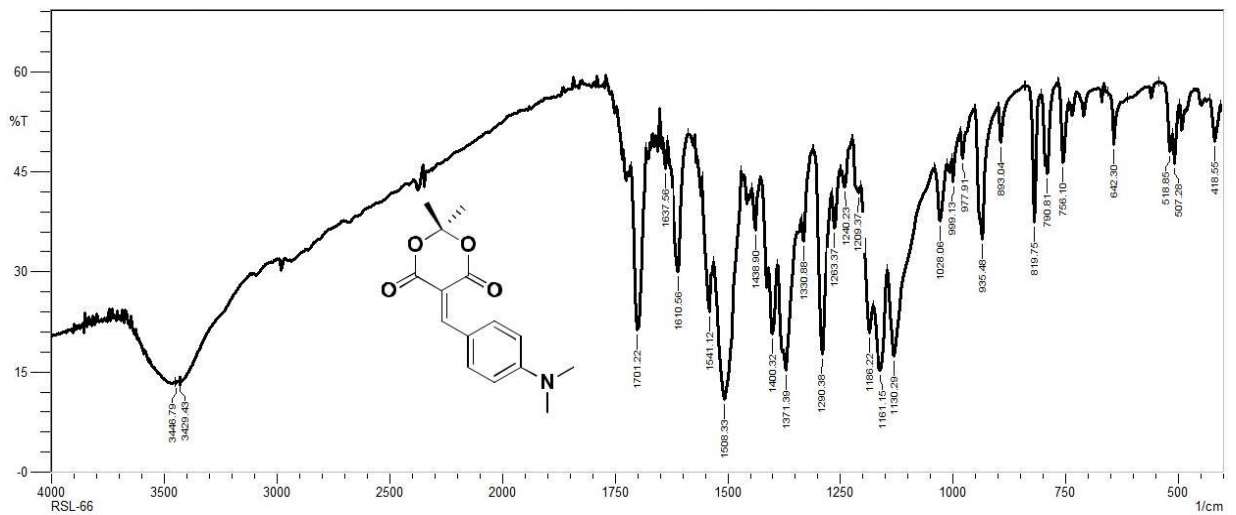


Espectro de infravermelho (KBr) de 7e

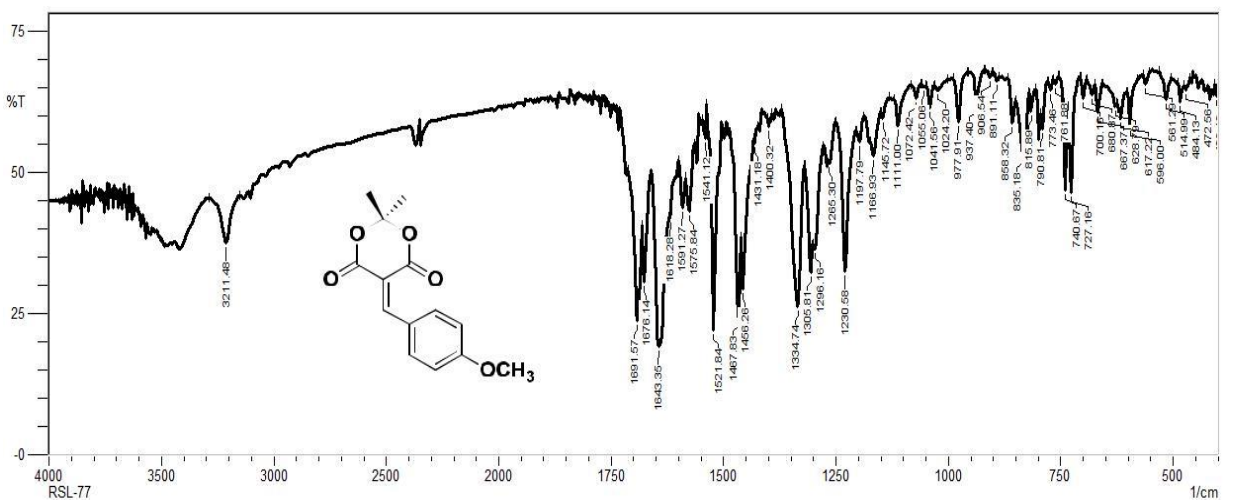




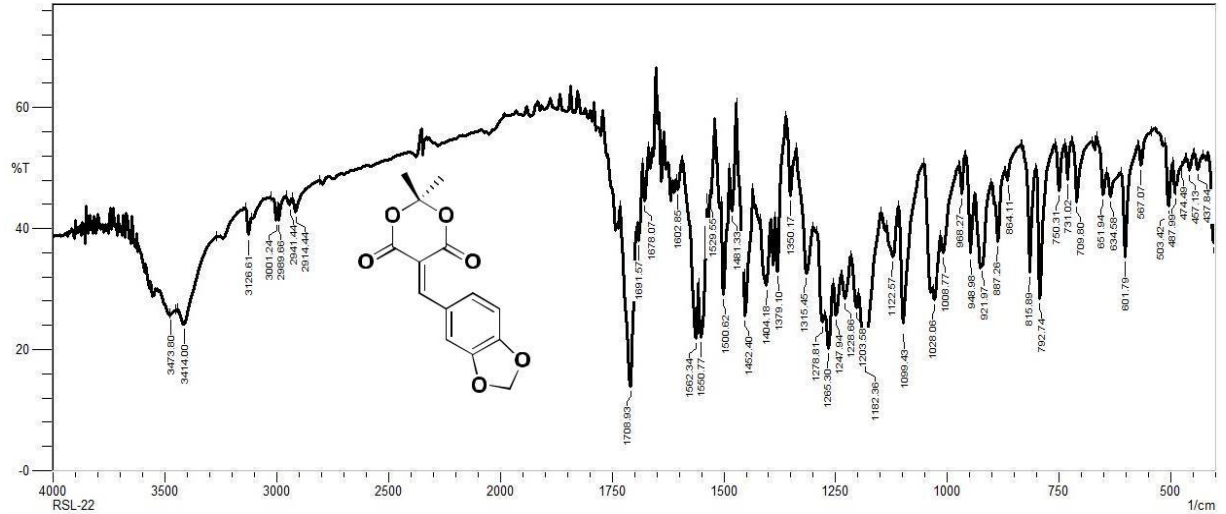
Espectro de infravermelho (KBr) de 7f



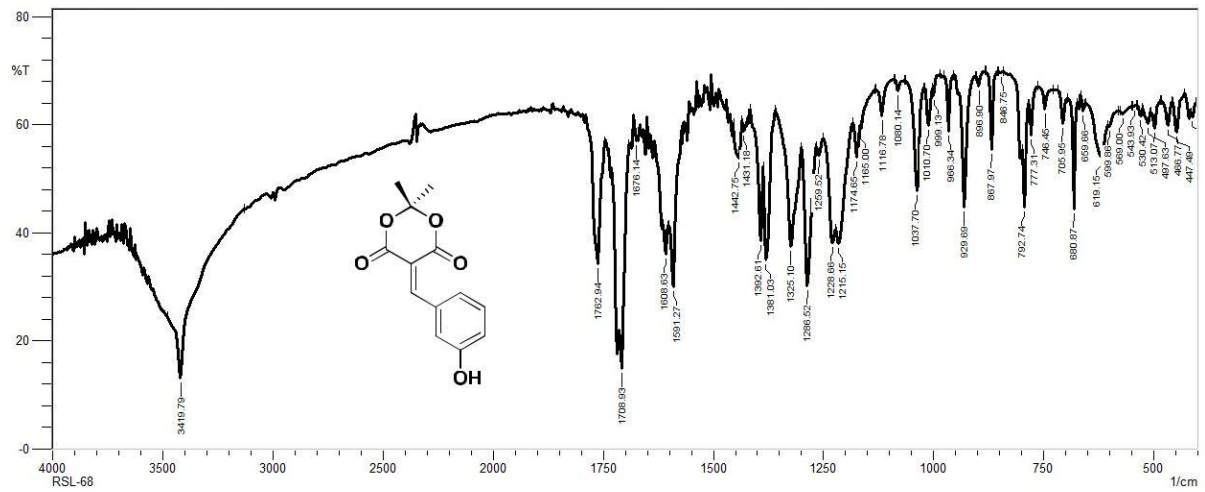
Espectro de infravermelho (KBr) de 7g



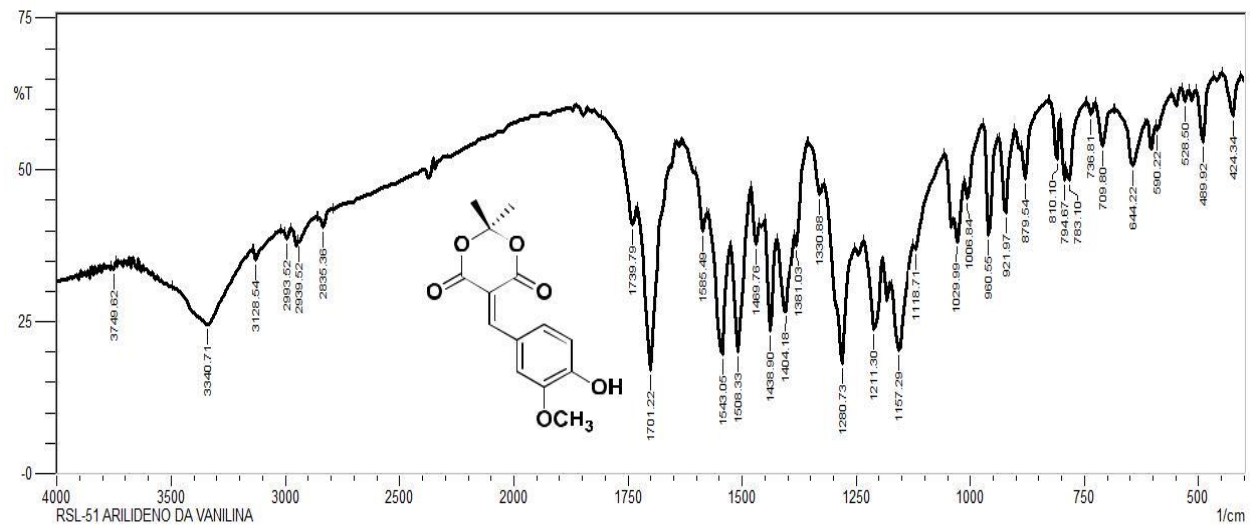
Espectro de infravermelho (KBr) de 7h



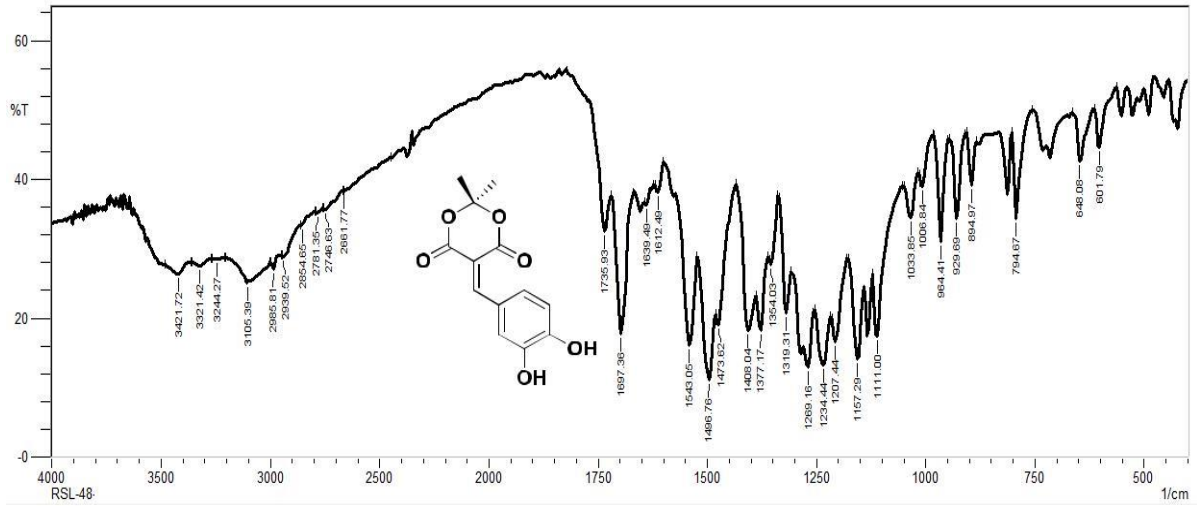
Espectro de infravermelho (KBr) de 7i



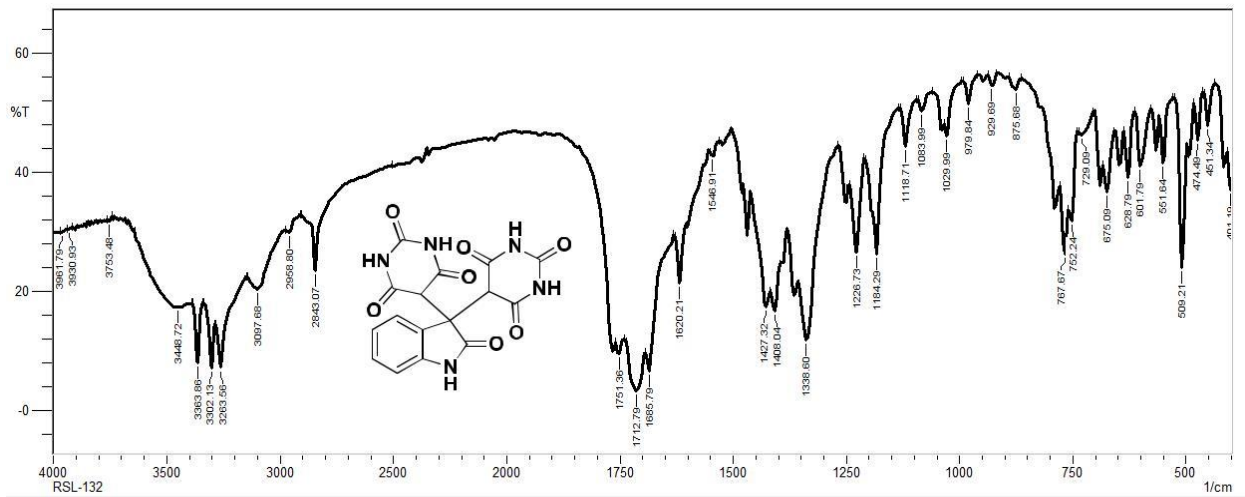
Espectro de infravermelho (KBr) de 7j



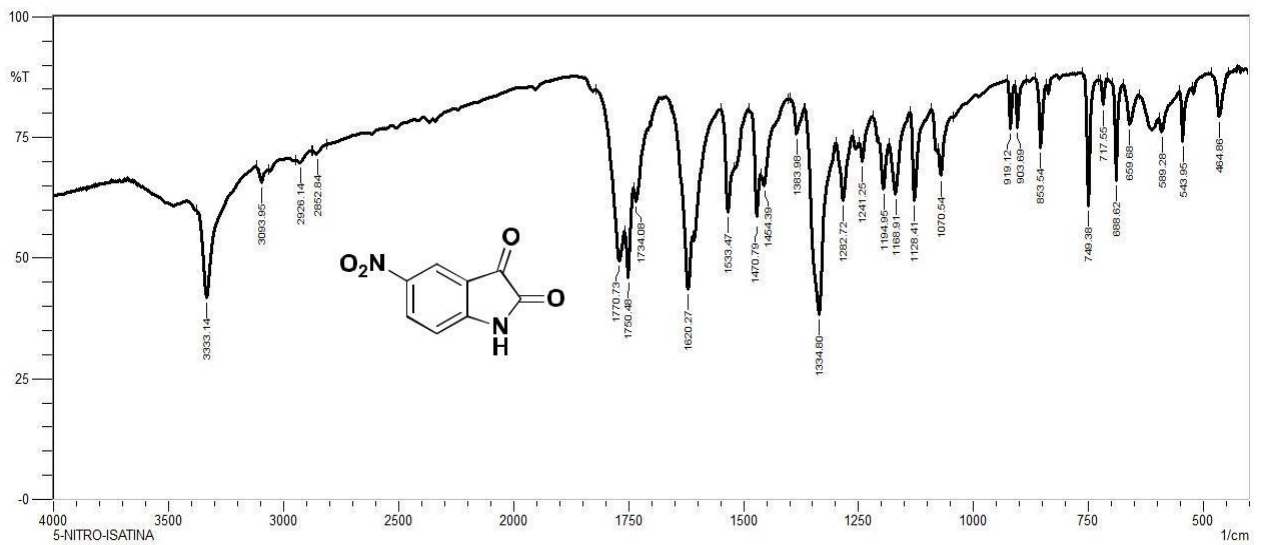
Espectro de infravermelho (KBr) de 7k



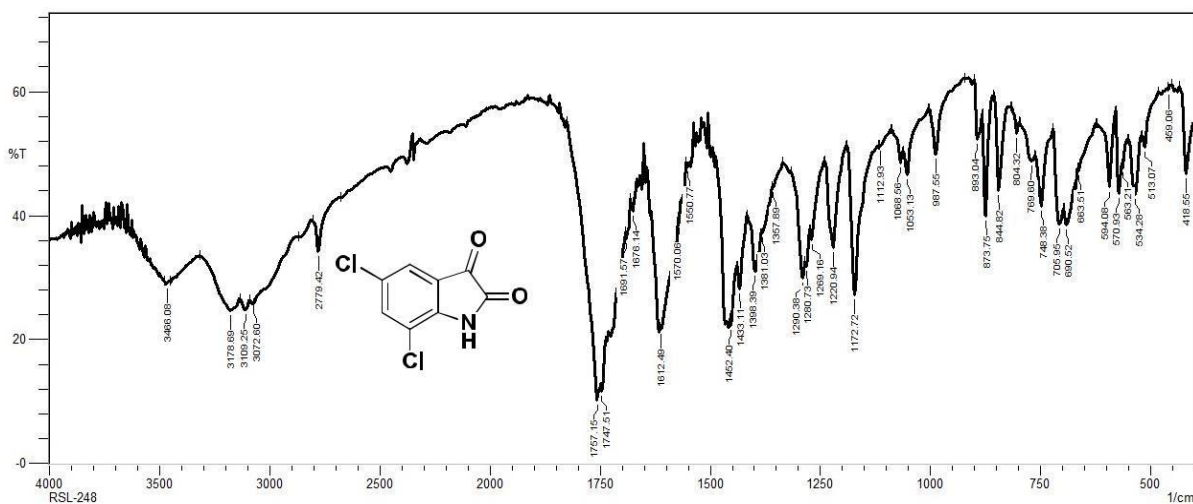
Espectro de infravermelho (KBr) de 71



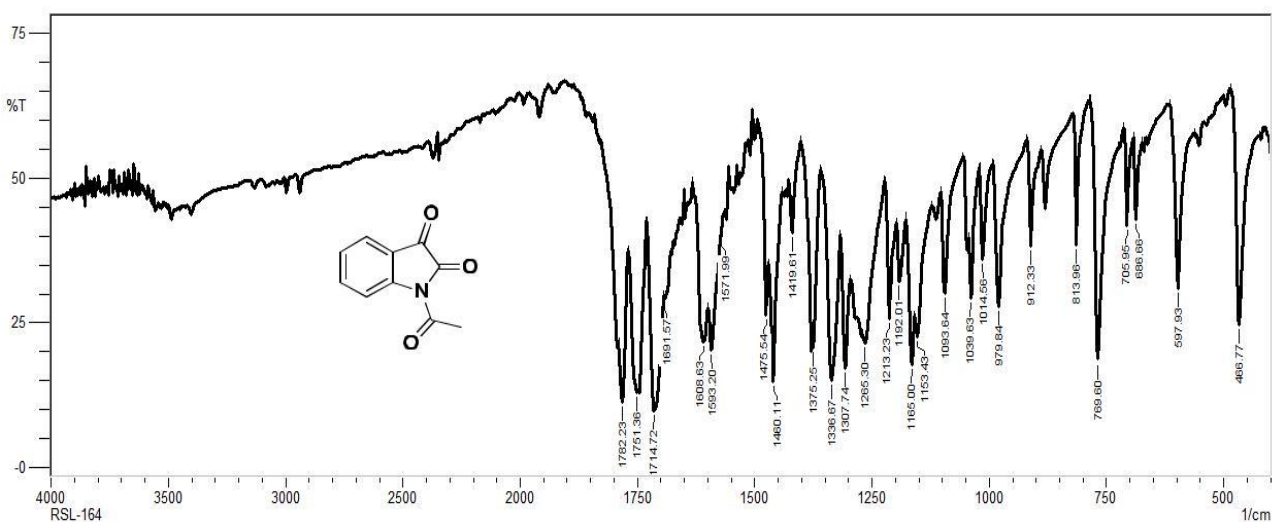
Espectro de infravermelho (KBr) de 89



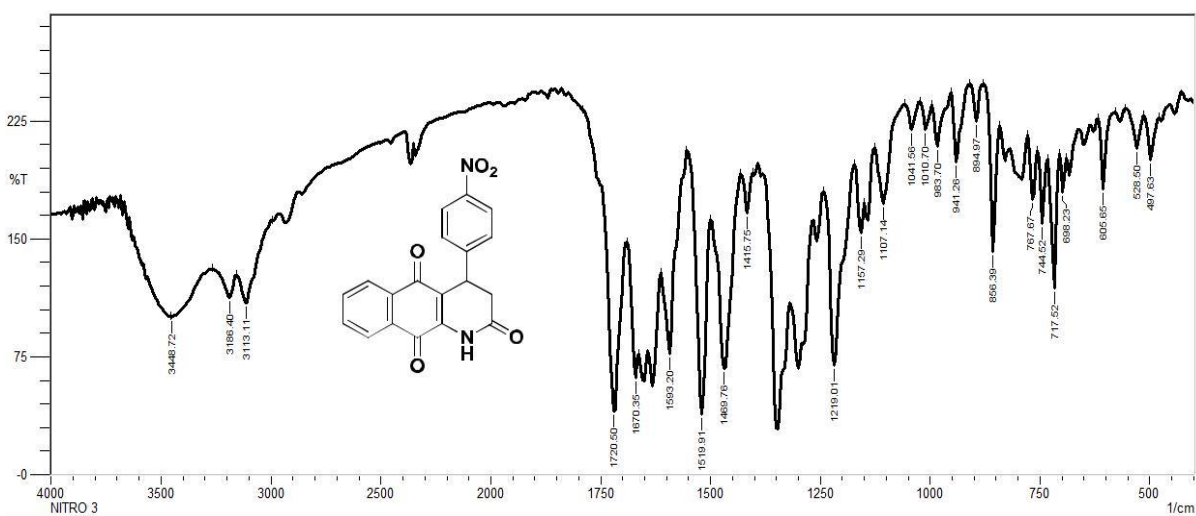
Espectro de infravermelho (KBr) de 90



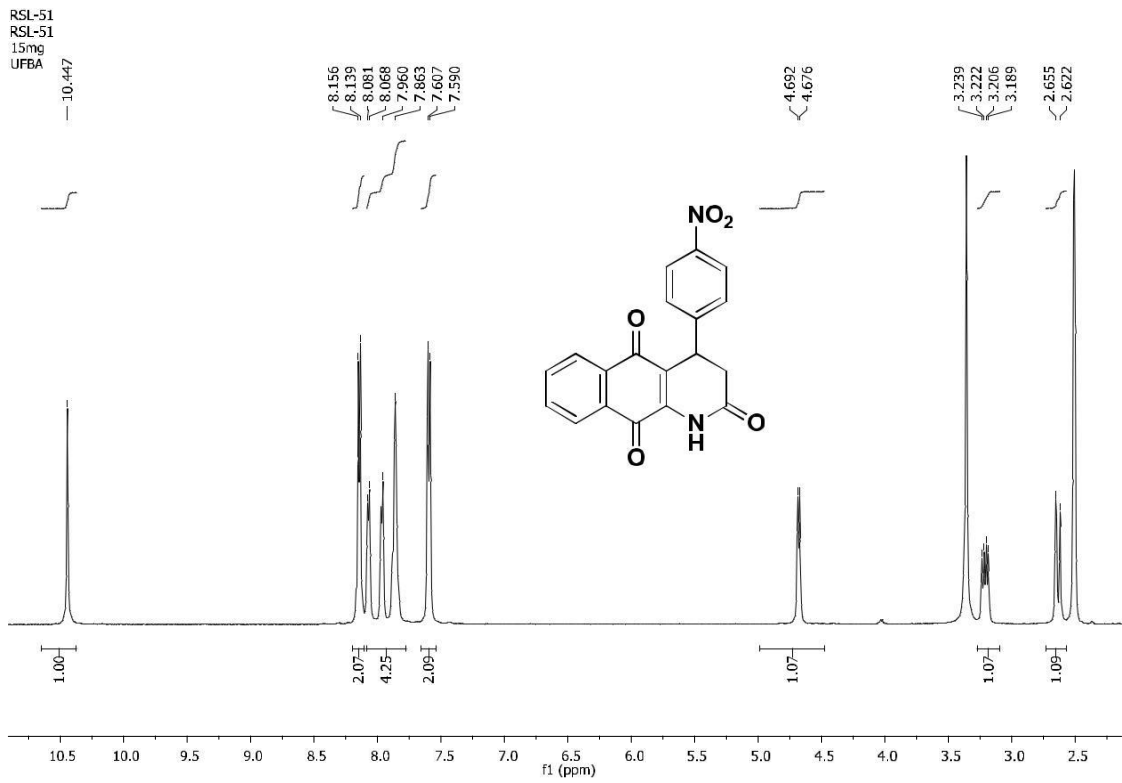
Espectro de infravermelho (KBr) de 91



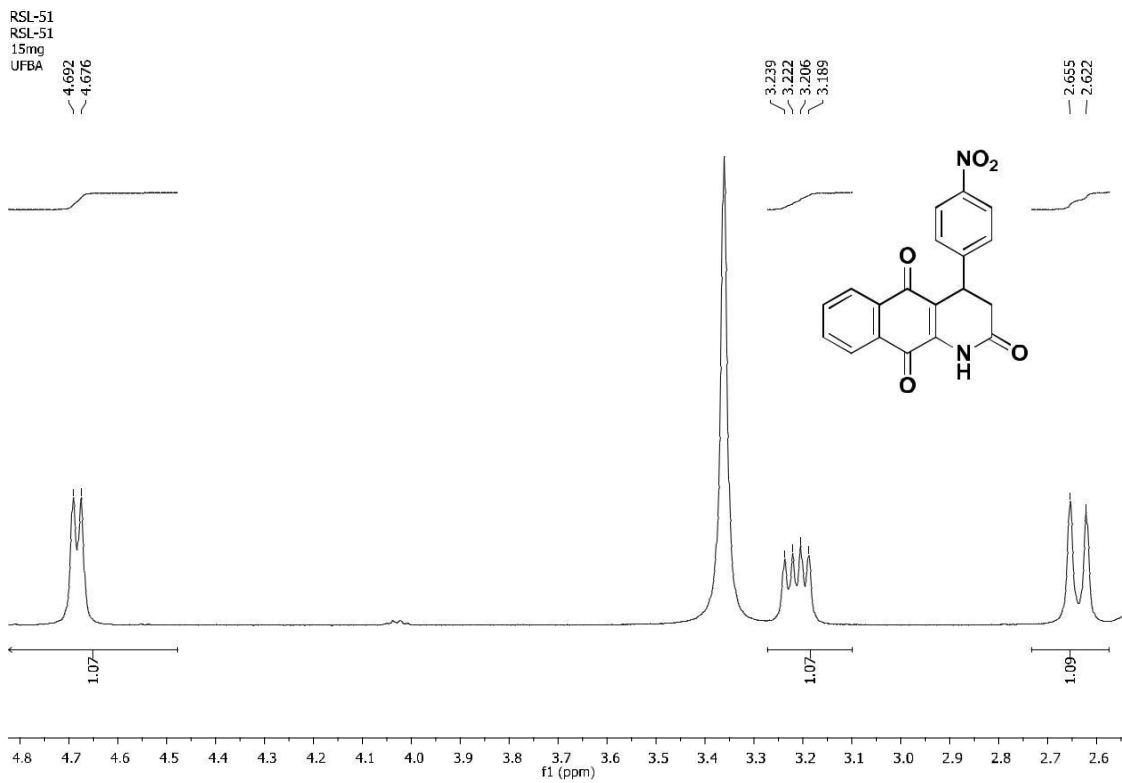
Espectro de infravermelho (KBr) de 92



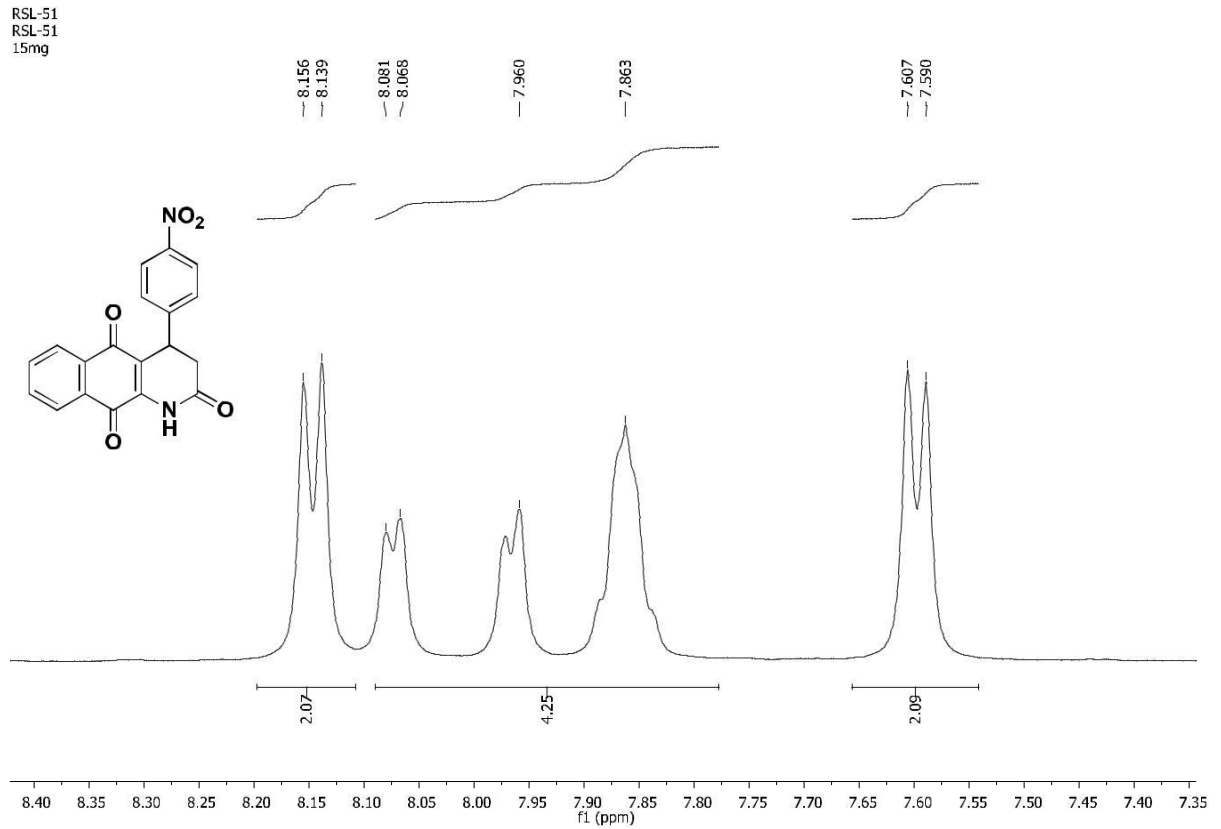
Espectro de infravermelho (KBr) de 86a



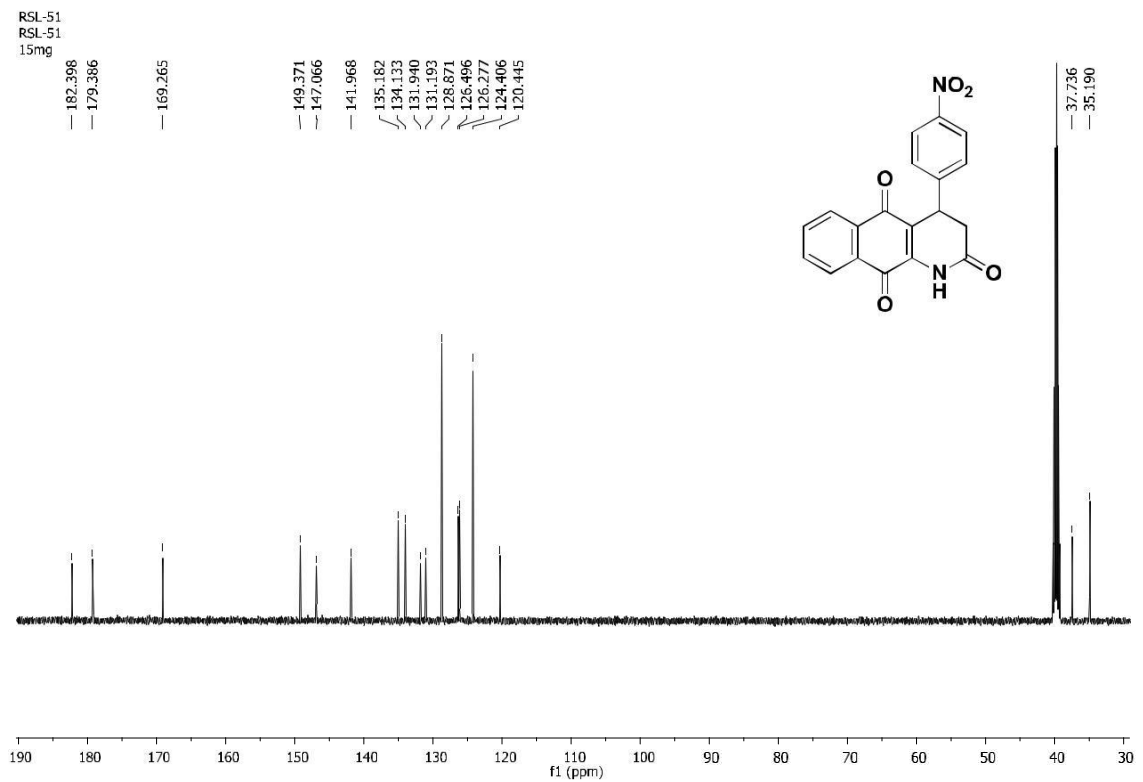
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 86a



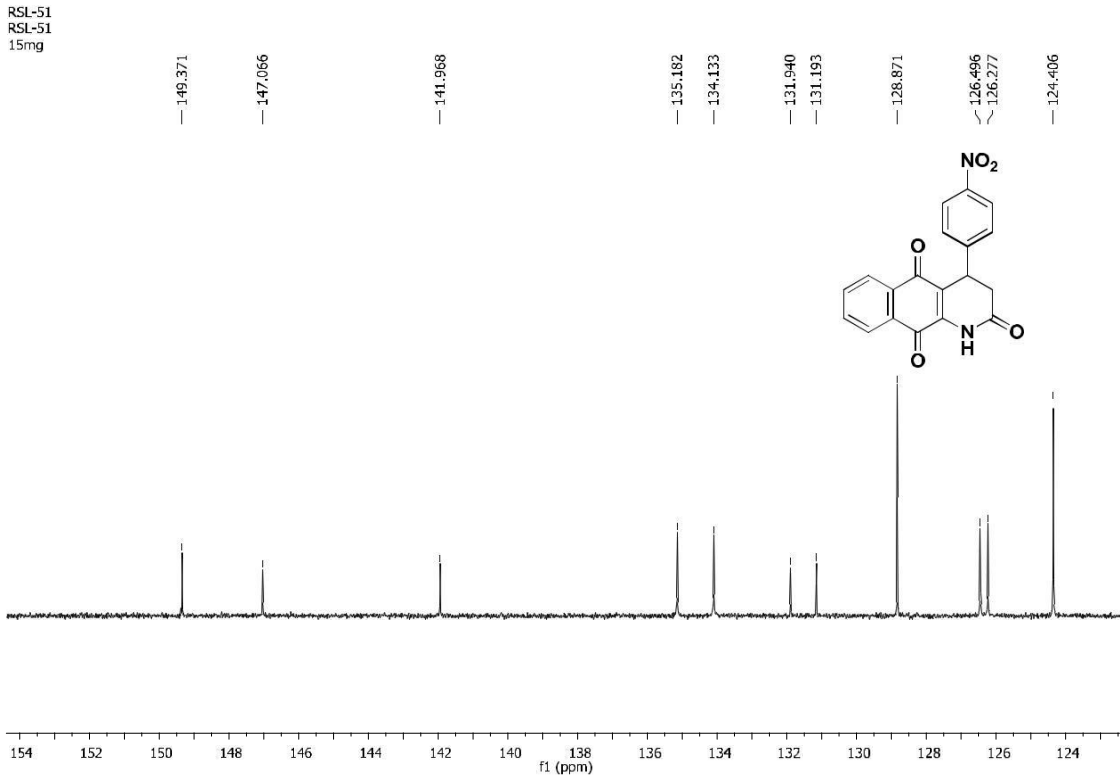
Expansão espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 86a



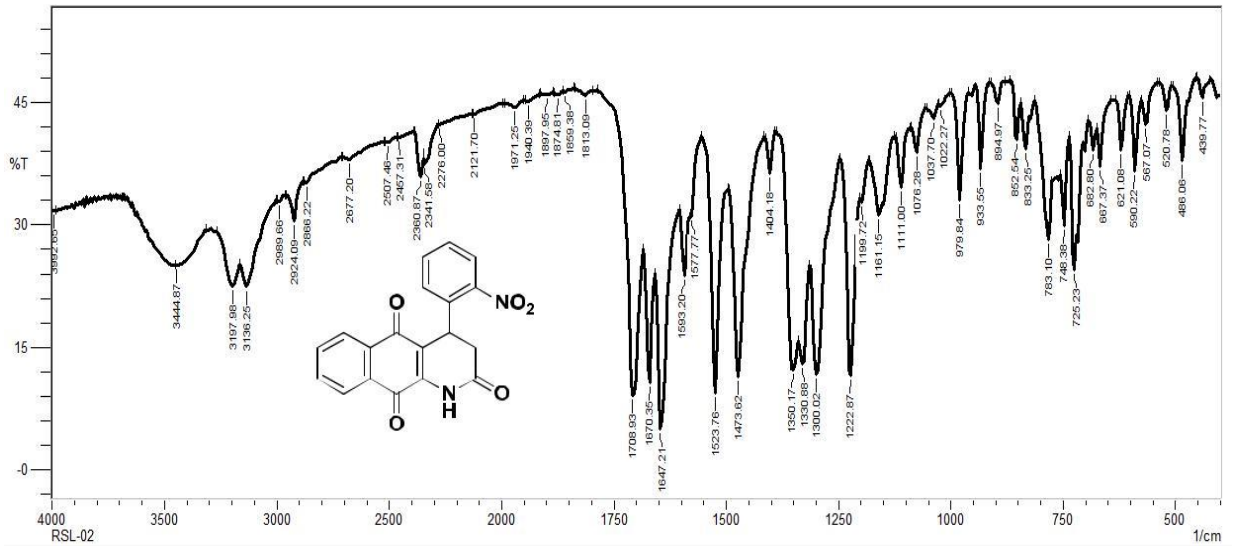
Expansão espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 86a



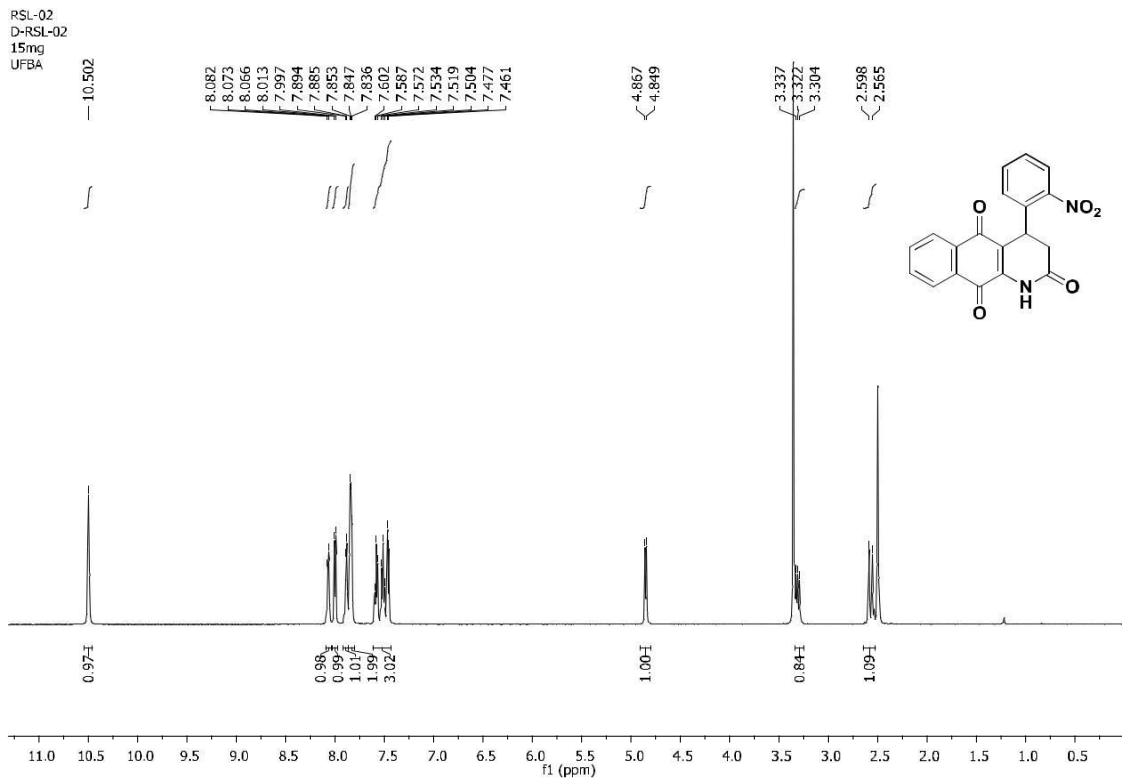
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 86a



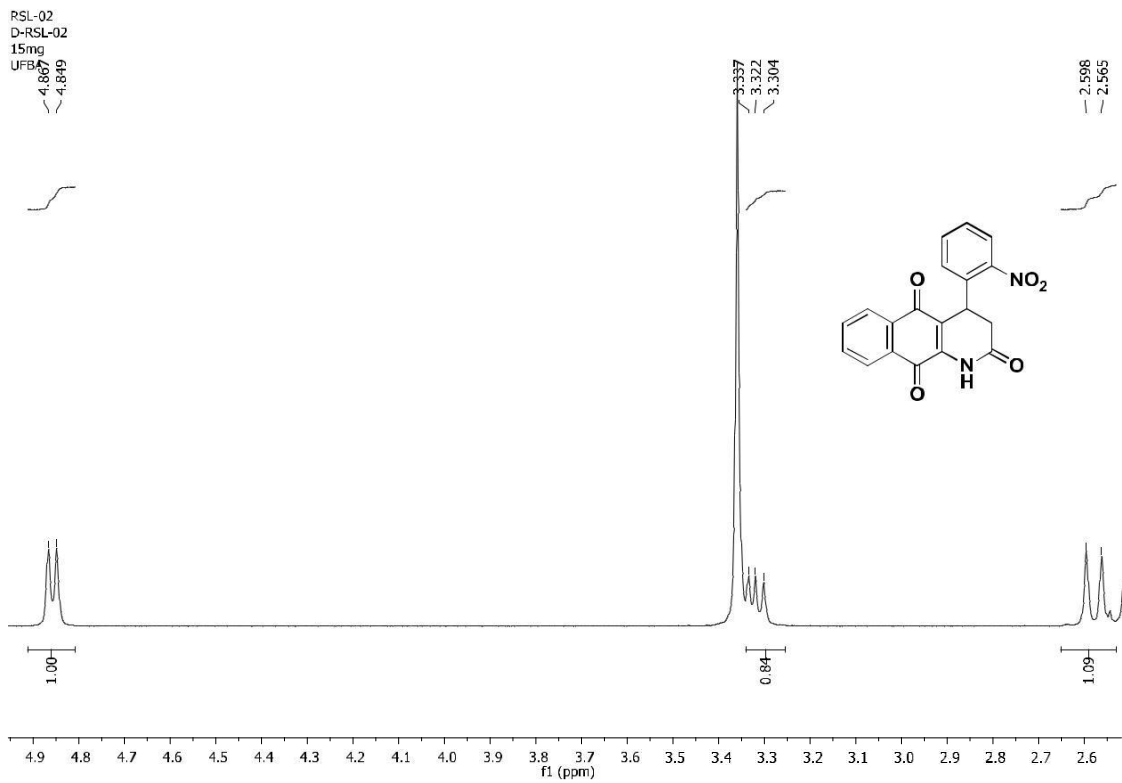
Expansão espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 86a



Espectro de infravermelho (KBr) de 86b



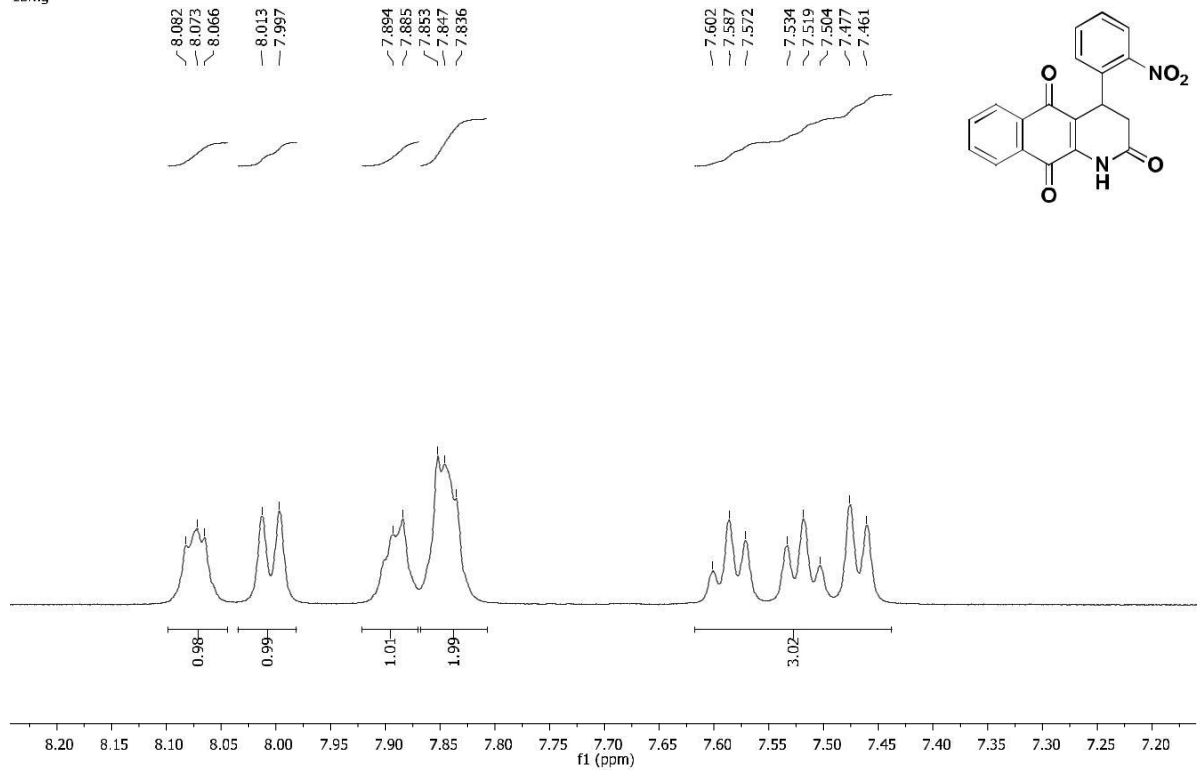
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 86b



Expansão espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 86b

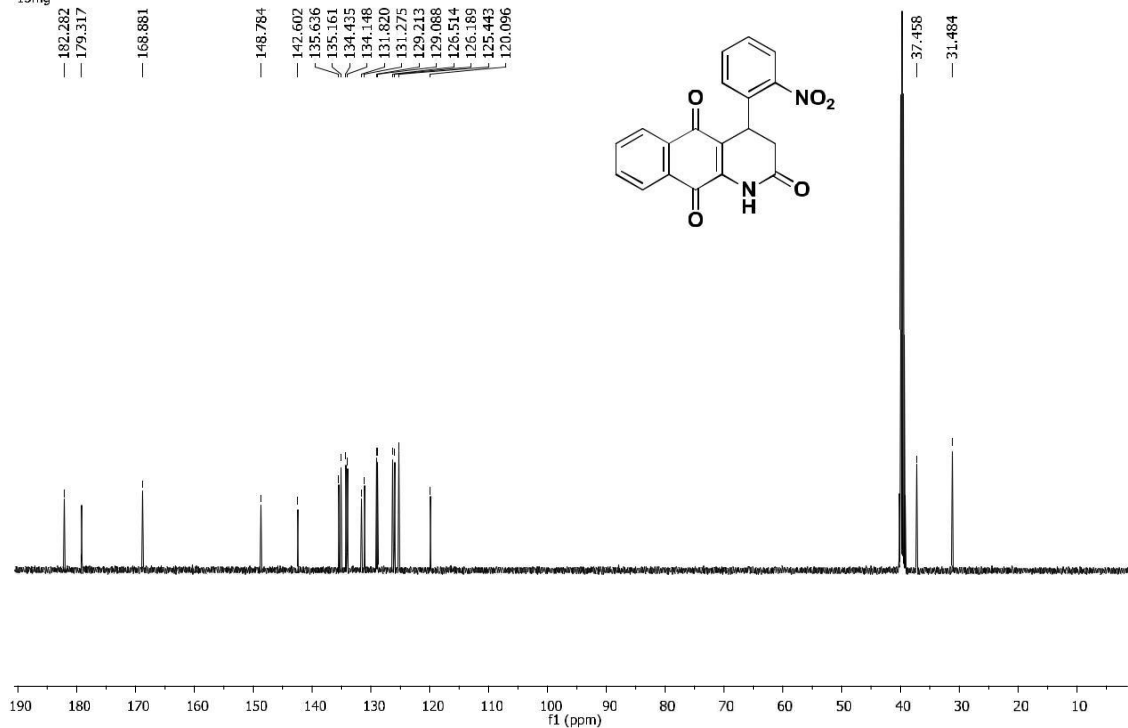


RSL-02  
D-RSL-02  
15mg

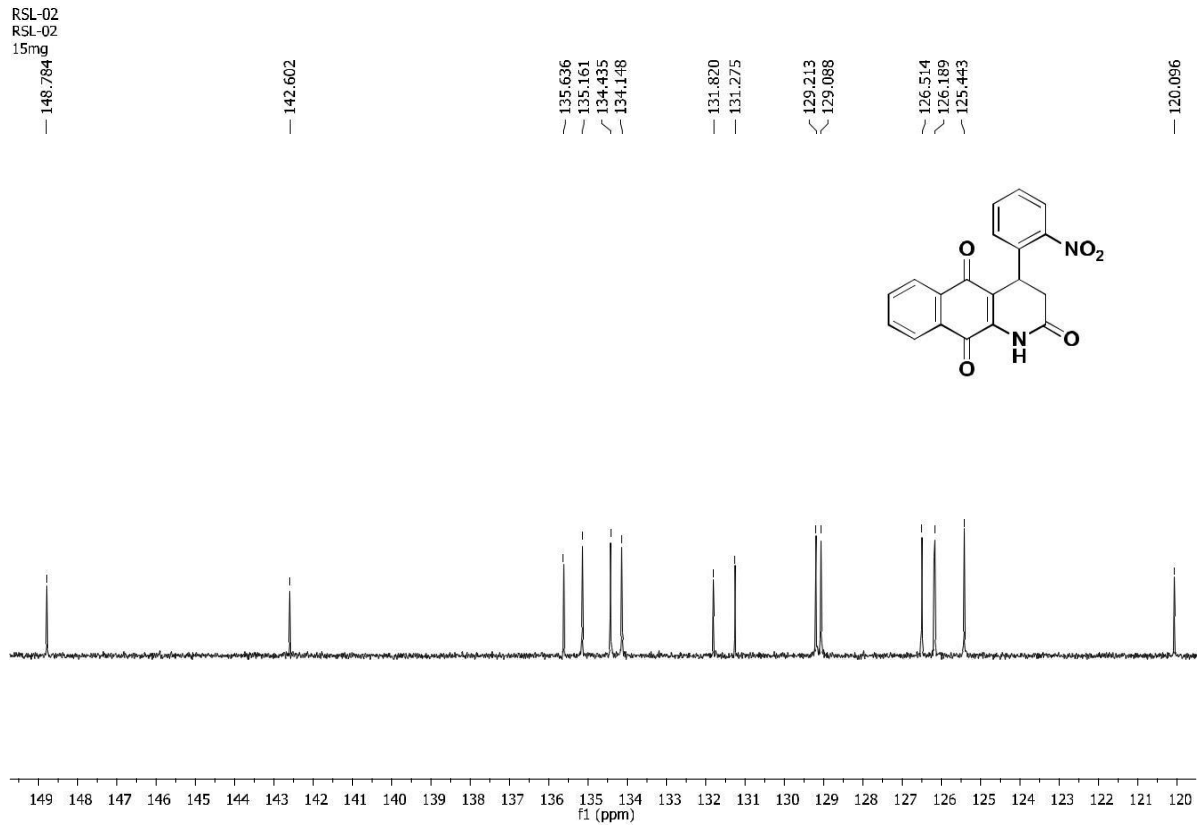


Expansão espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 86b

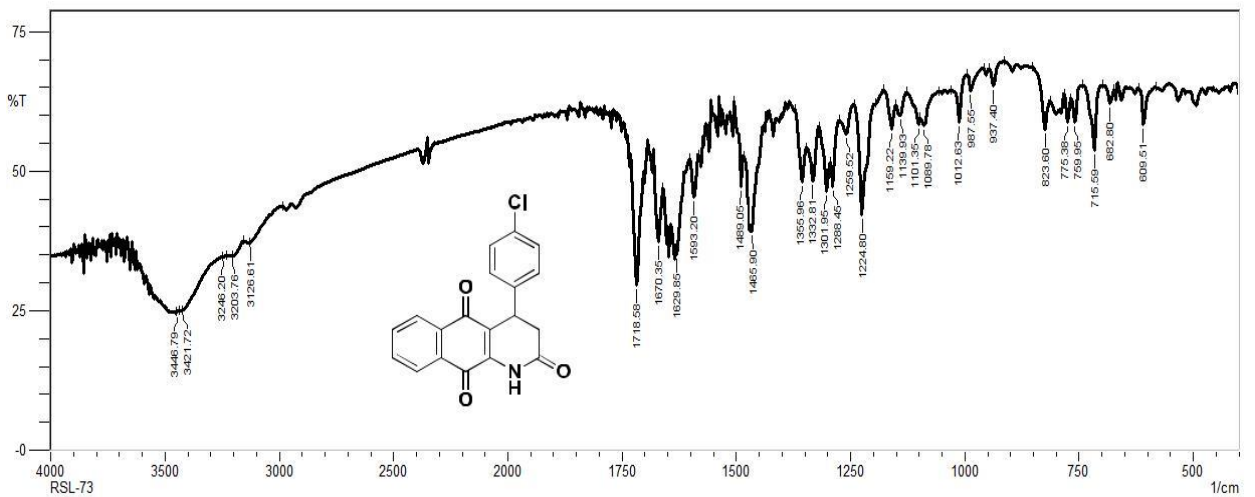
RSL-02  
RSL-02  
15mg



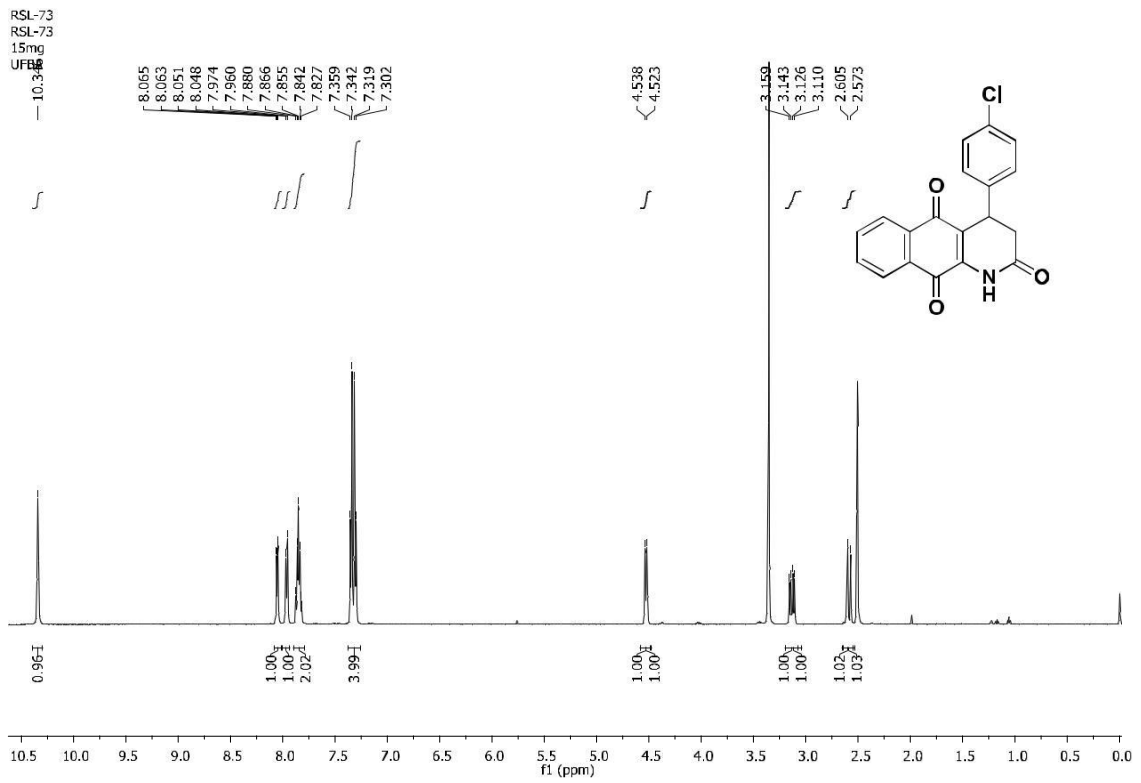
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 86b



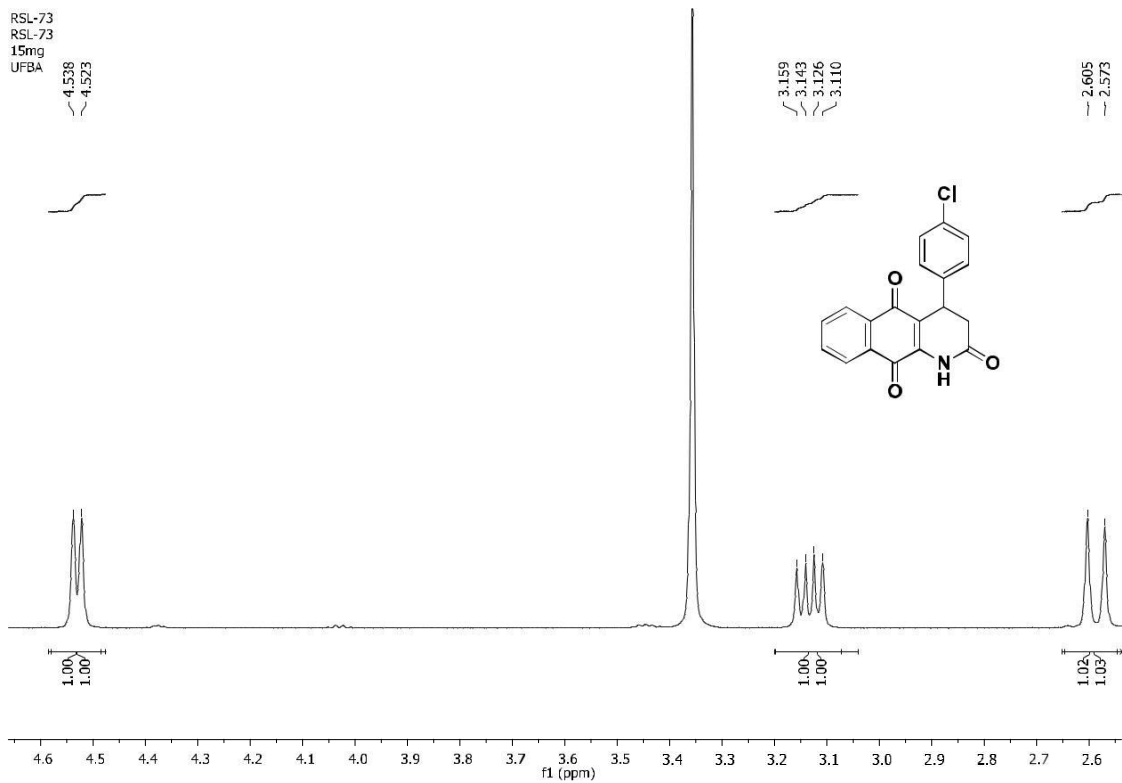
Expansão espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 86b



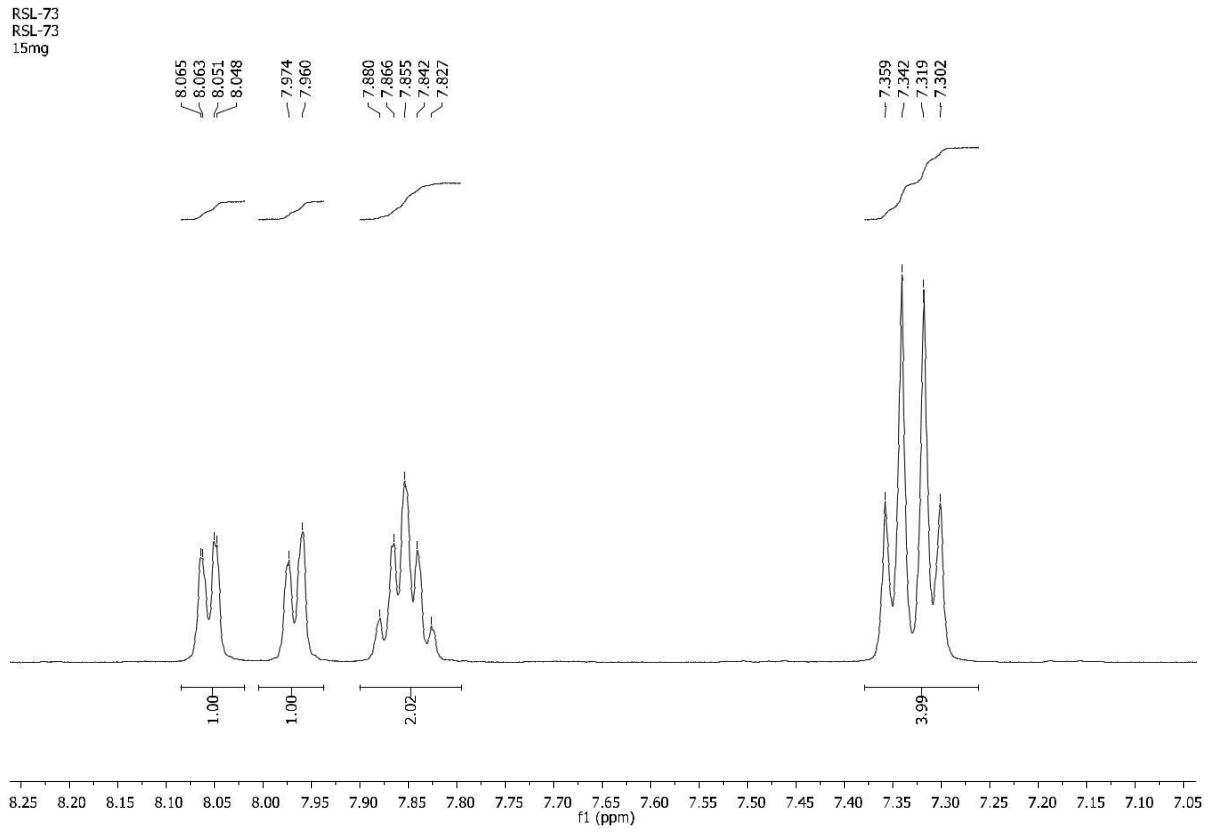
Espectro de infravermelho (KBr) de 86c



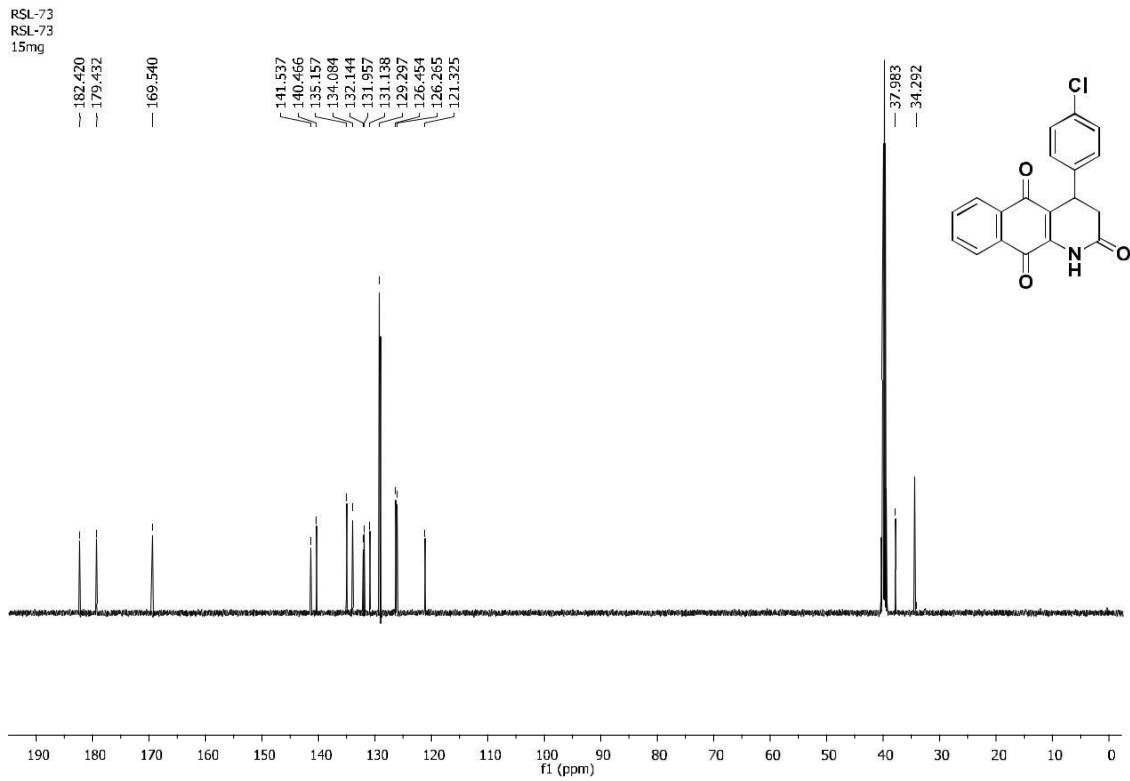
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 86c



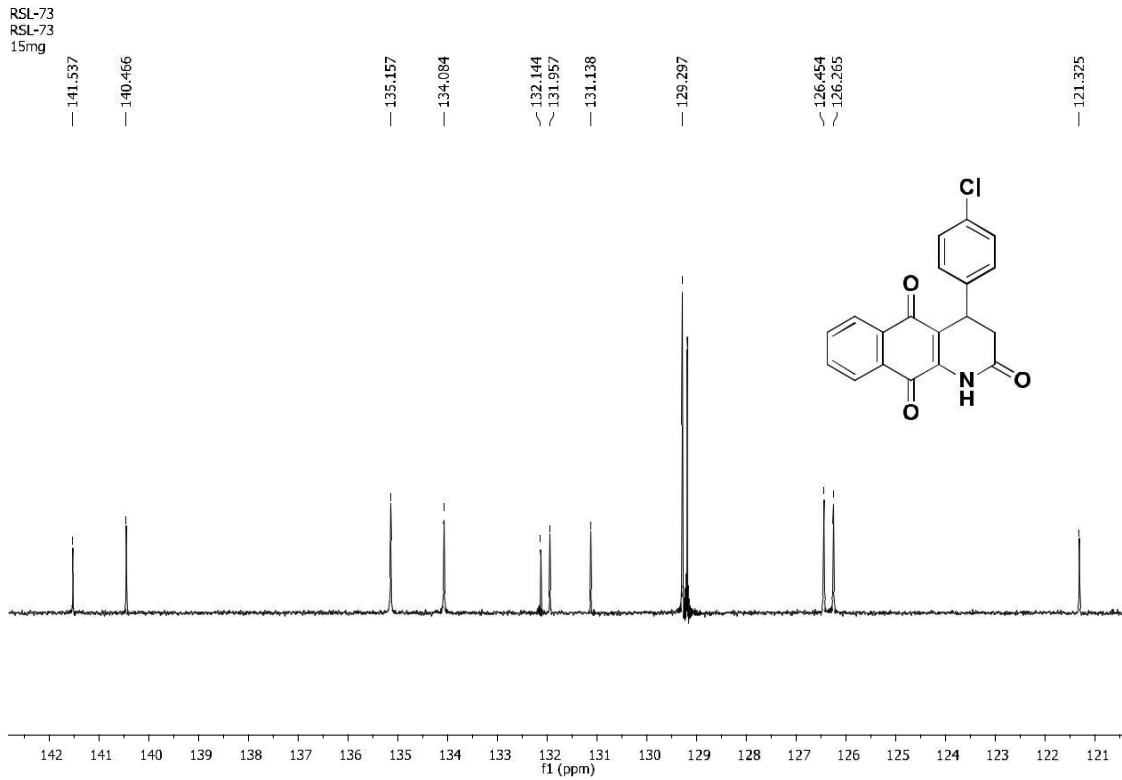
Expansão espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 86c



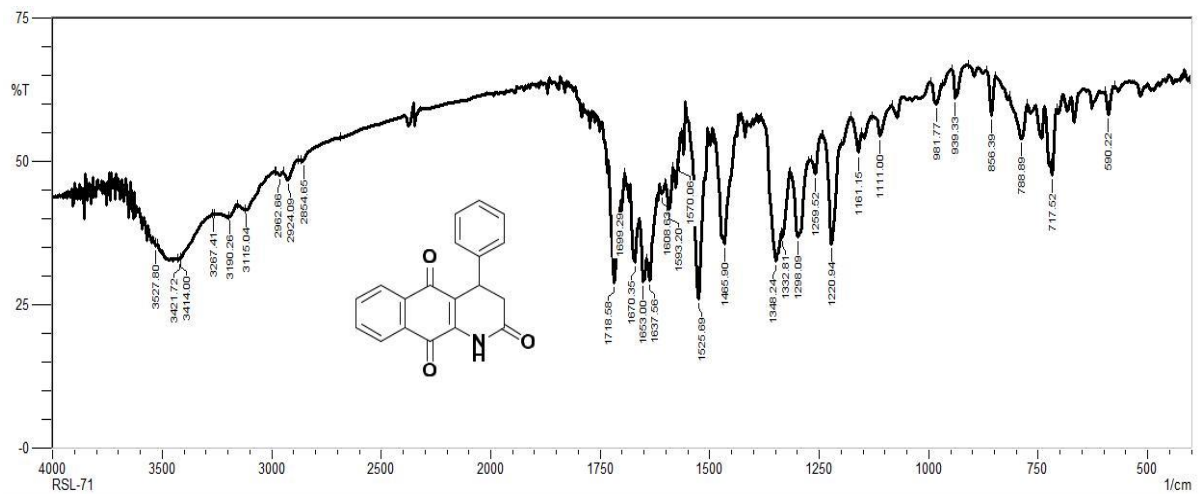
Expansão espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 86c



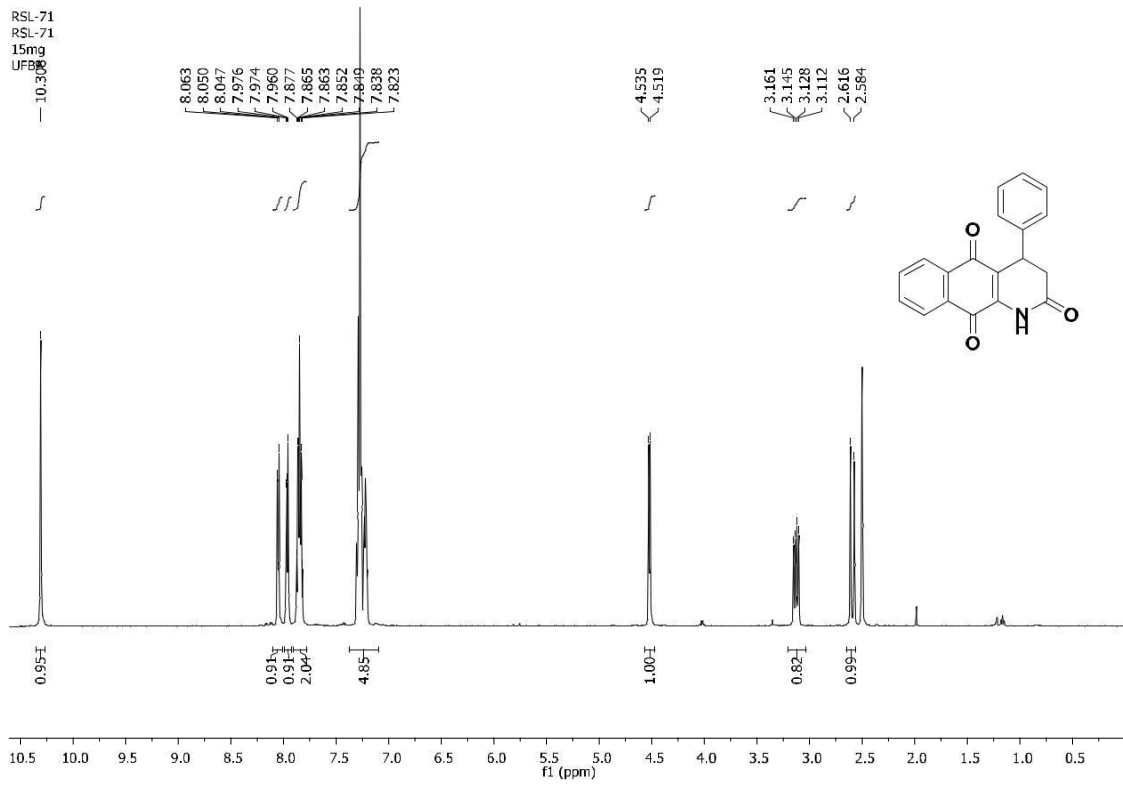
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 86c



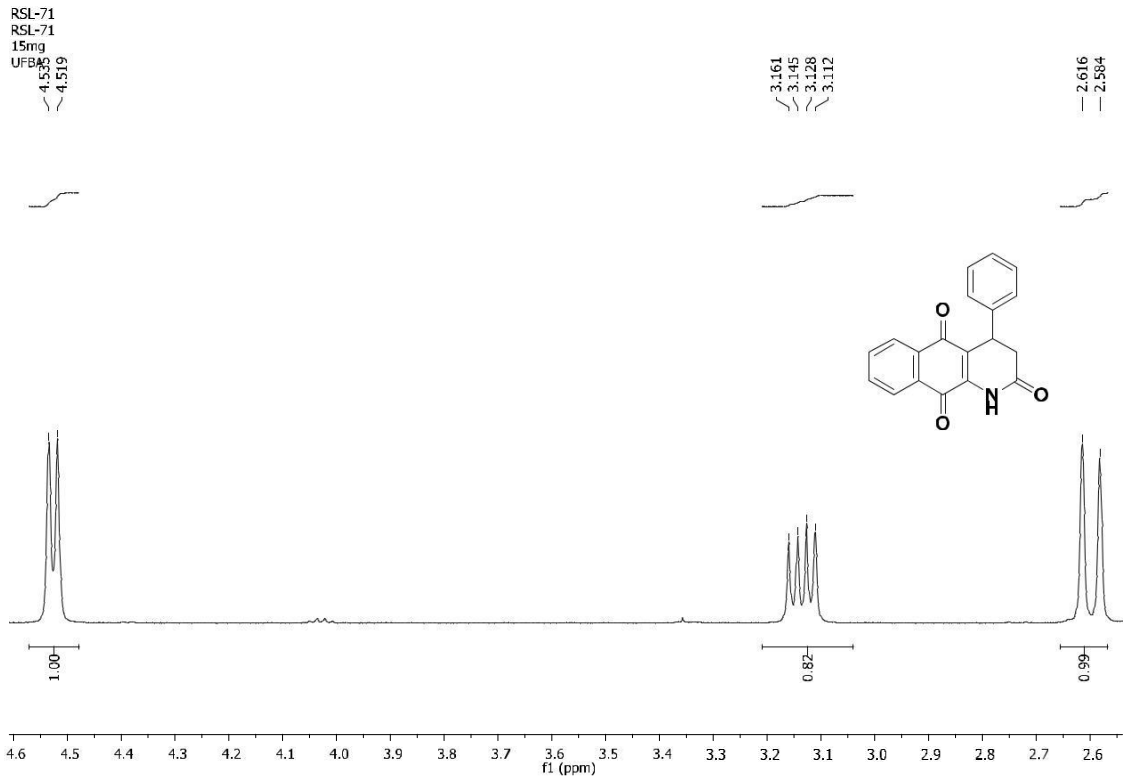
Expansão espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 86c



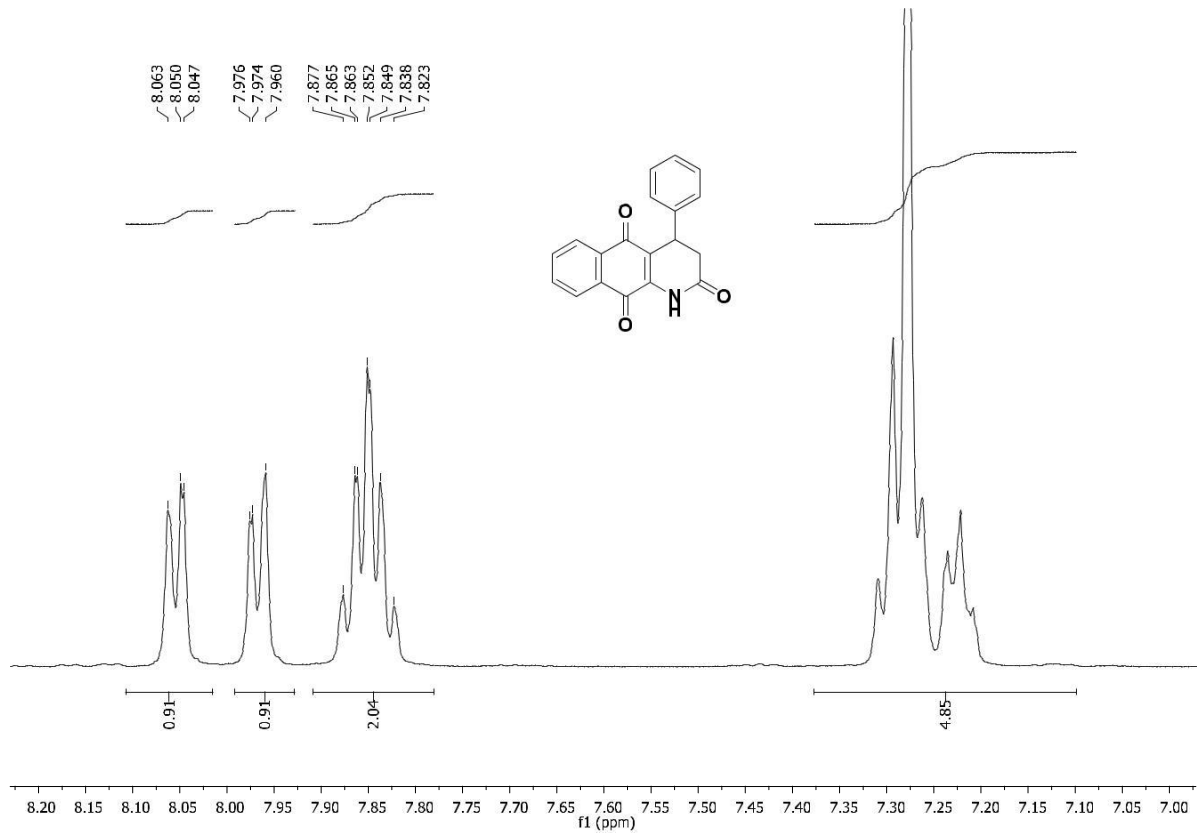
Espectro de infravermelho (KBr) de 86d



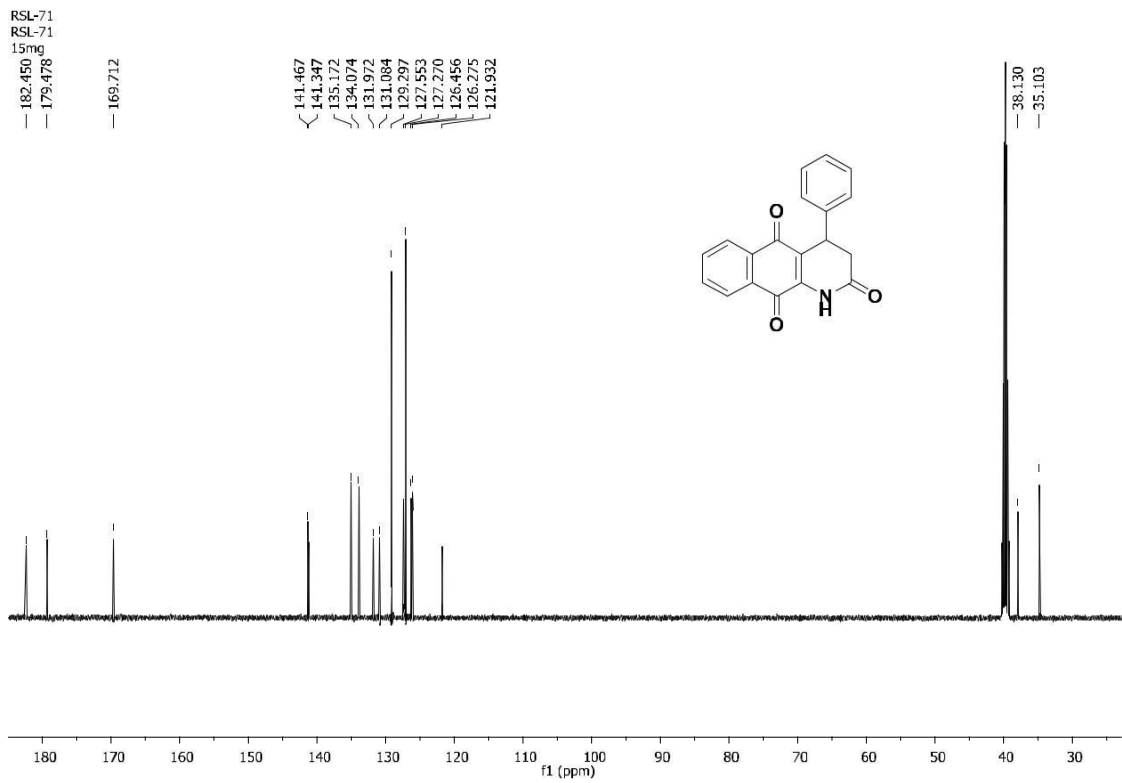
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 86d



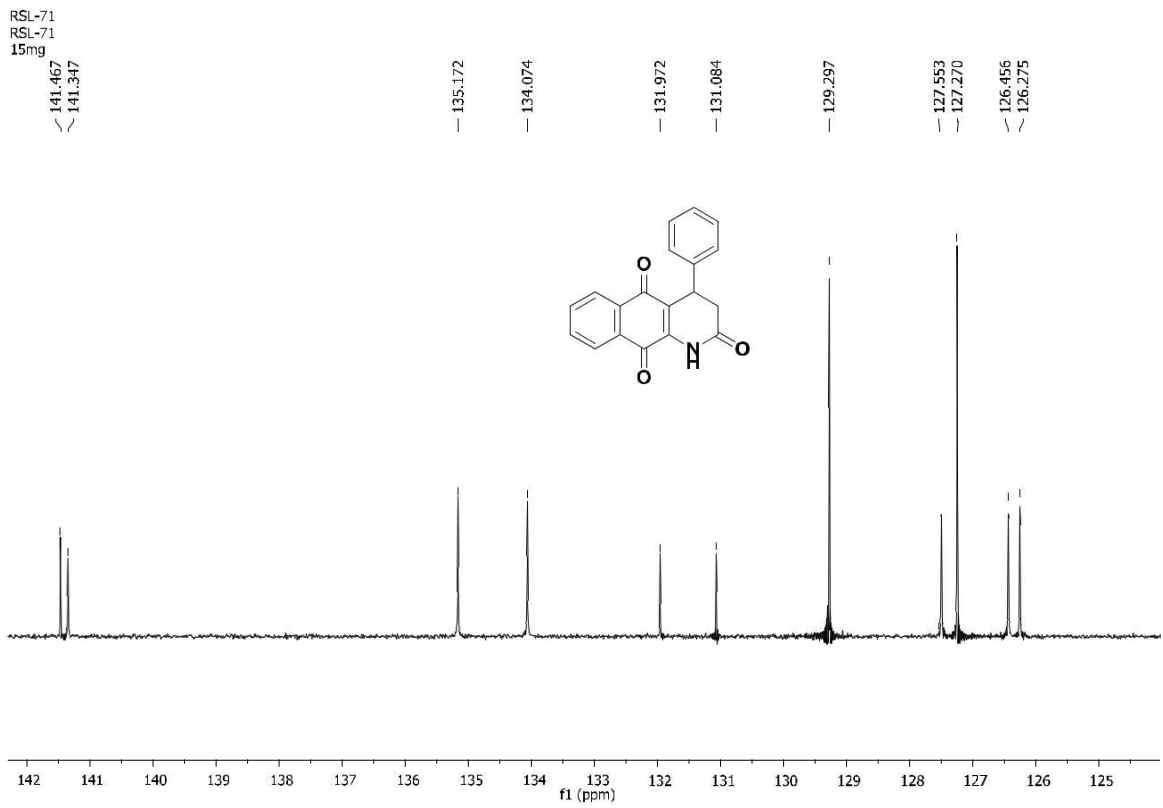
Expansão espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 86d



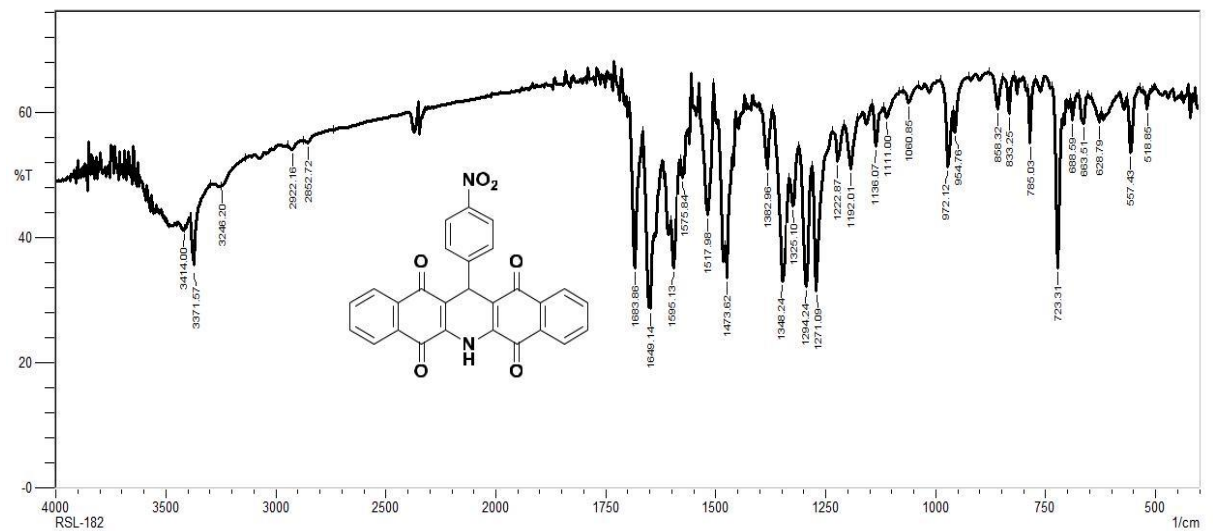
Expansão espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 86d



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 86d

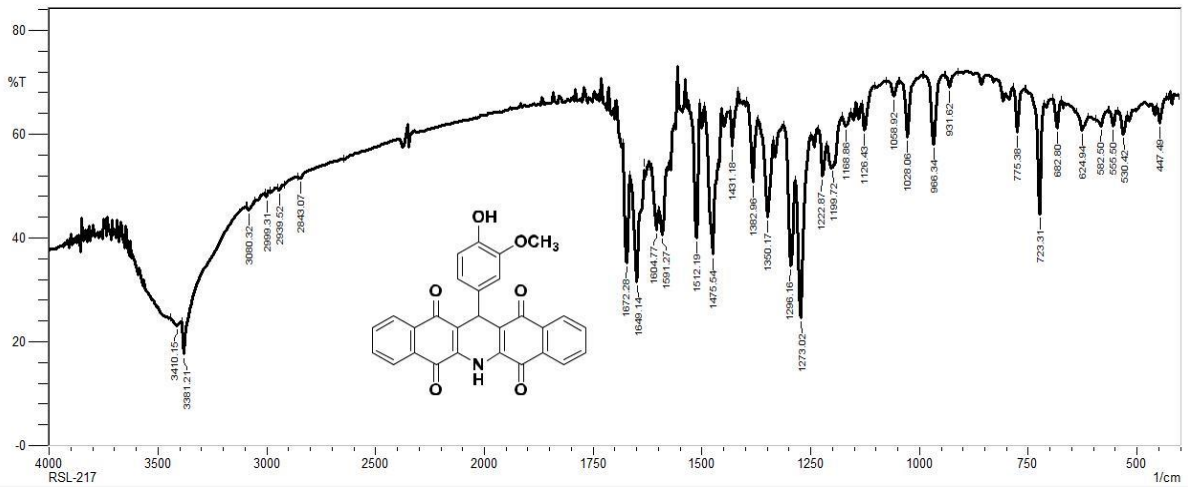


Expansão espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 86d



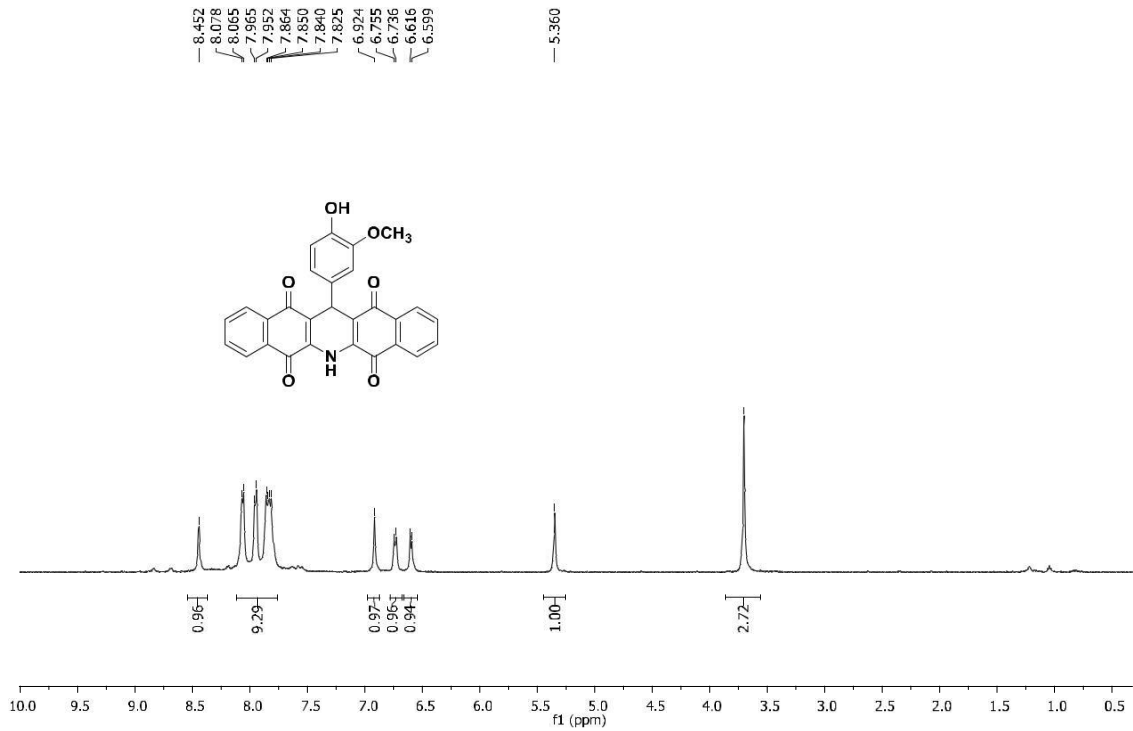
Espectro de infravermelho (KBr) de 87a



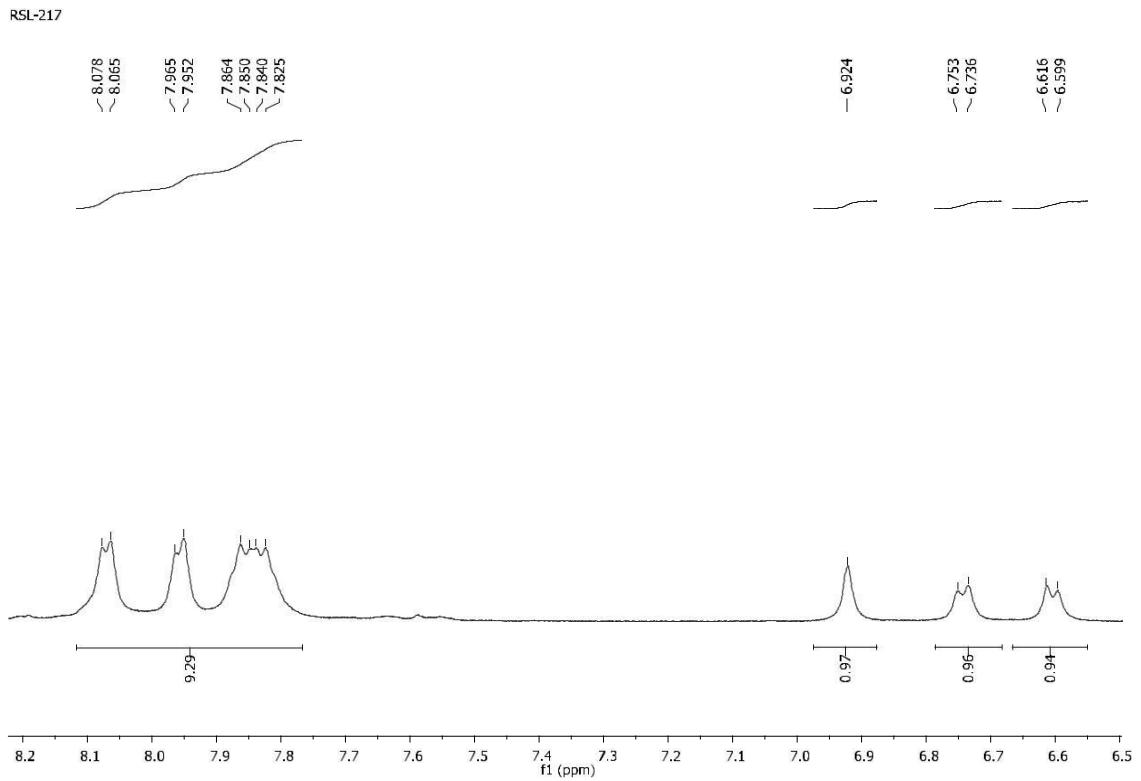


Espectro de infravermelho (KBr) de 87b

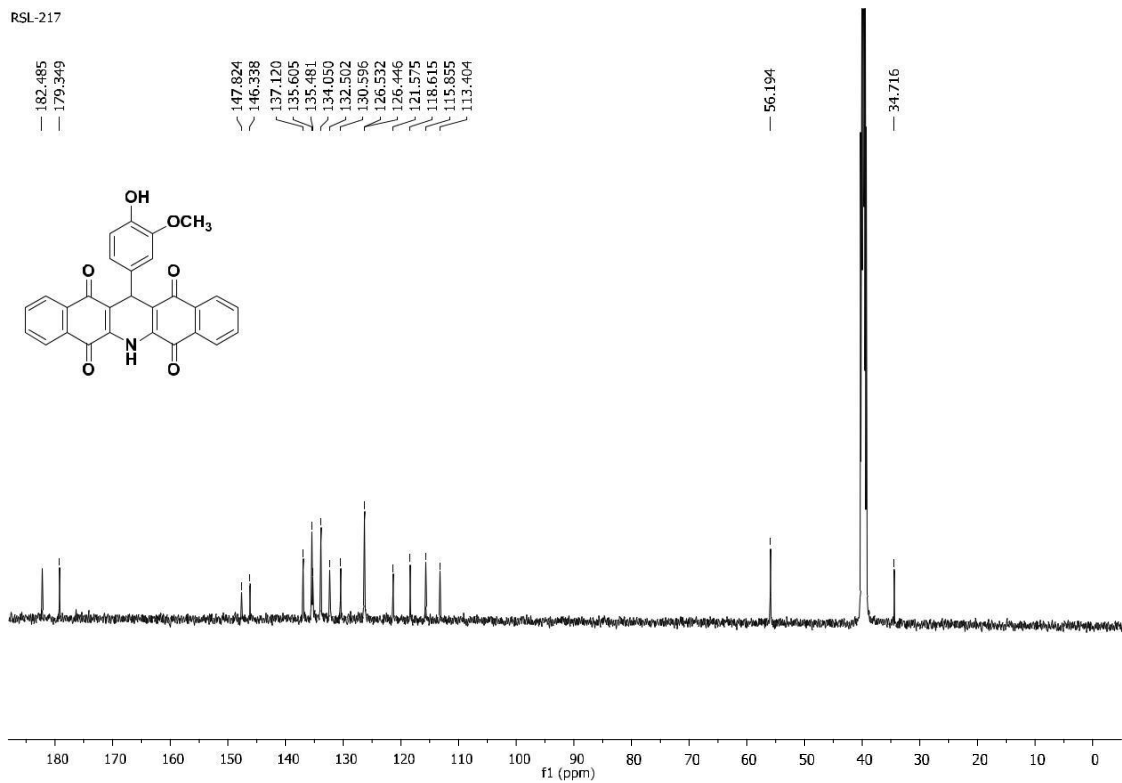
RSL-217



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 87b

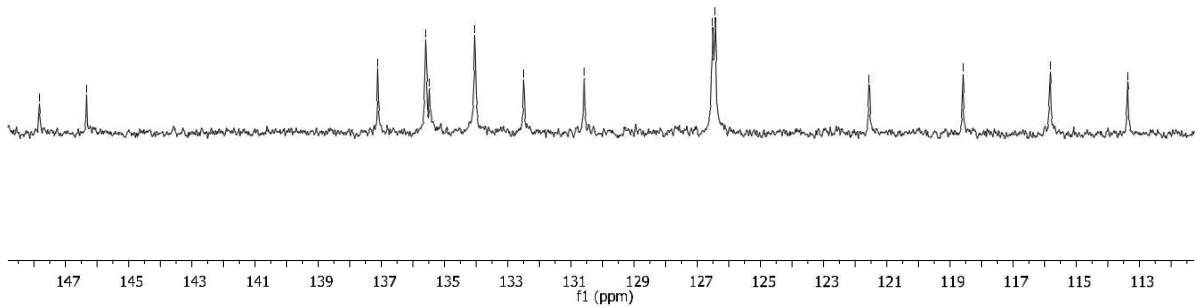
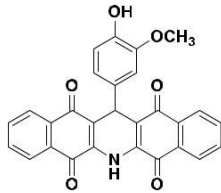


Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 87b



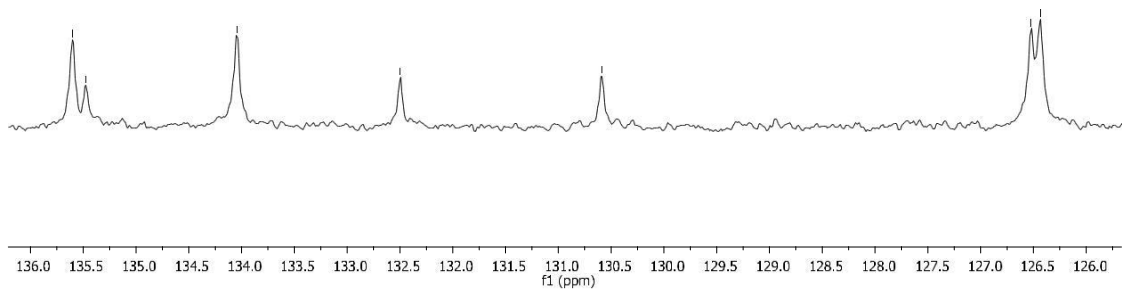
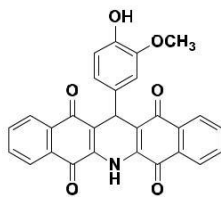
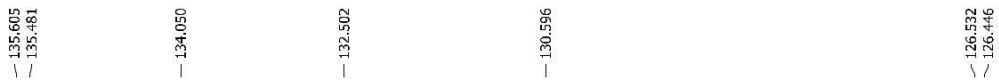
Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 87b

RSL-217

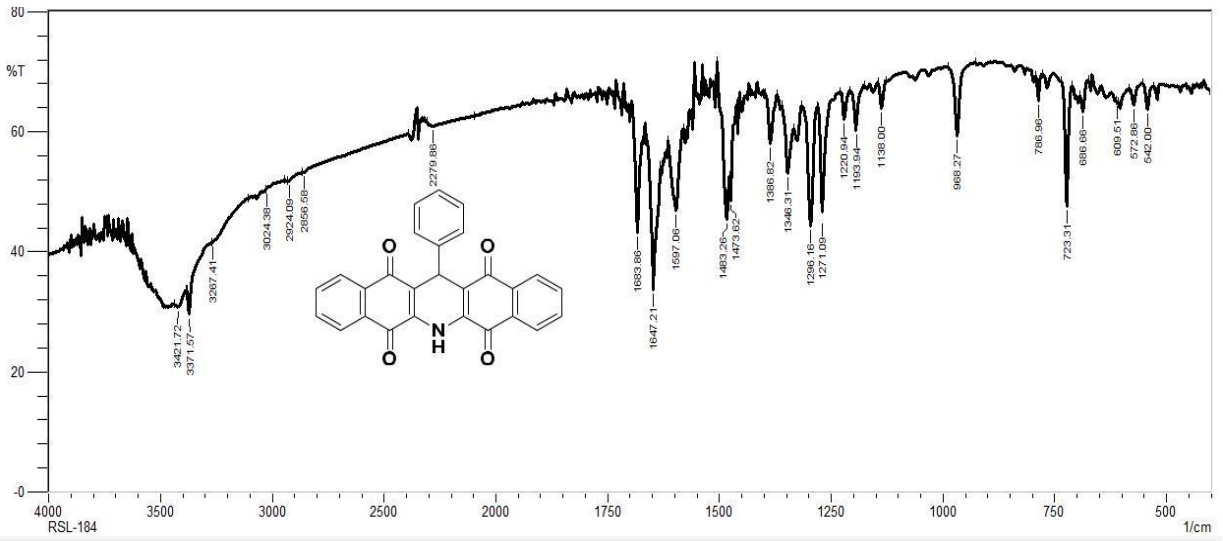


Expansão do espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 87b

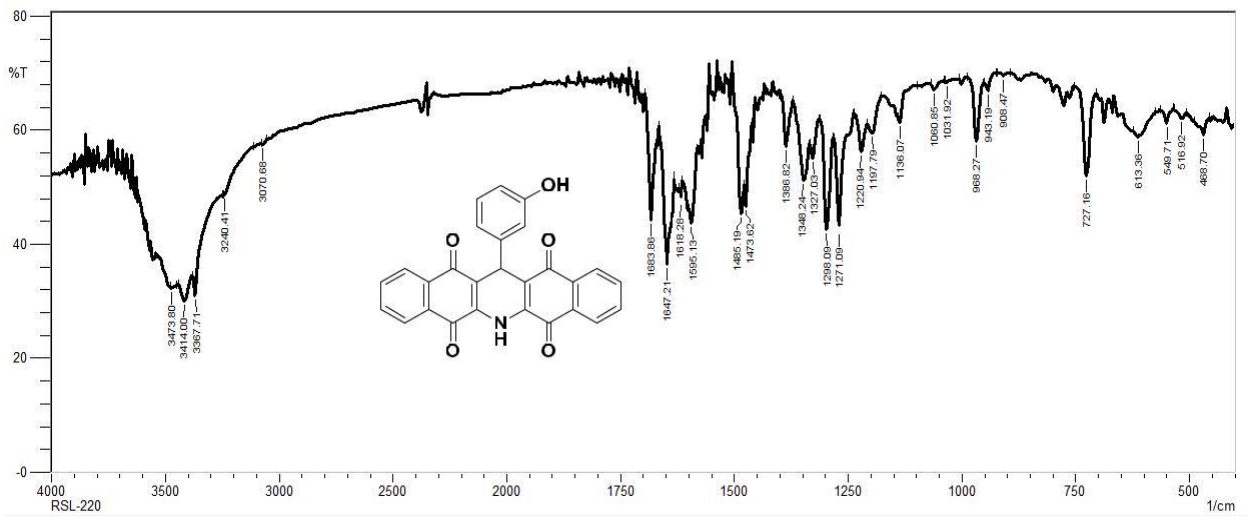
RSL-217



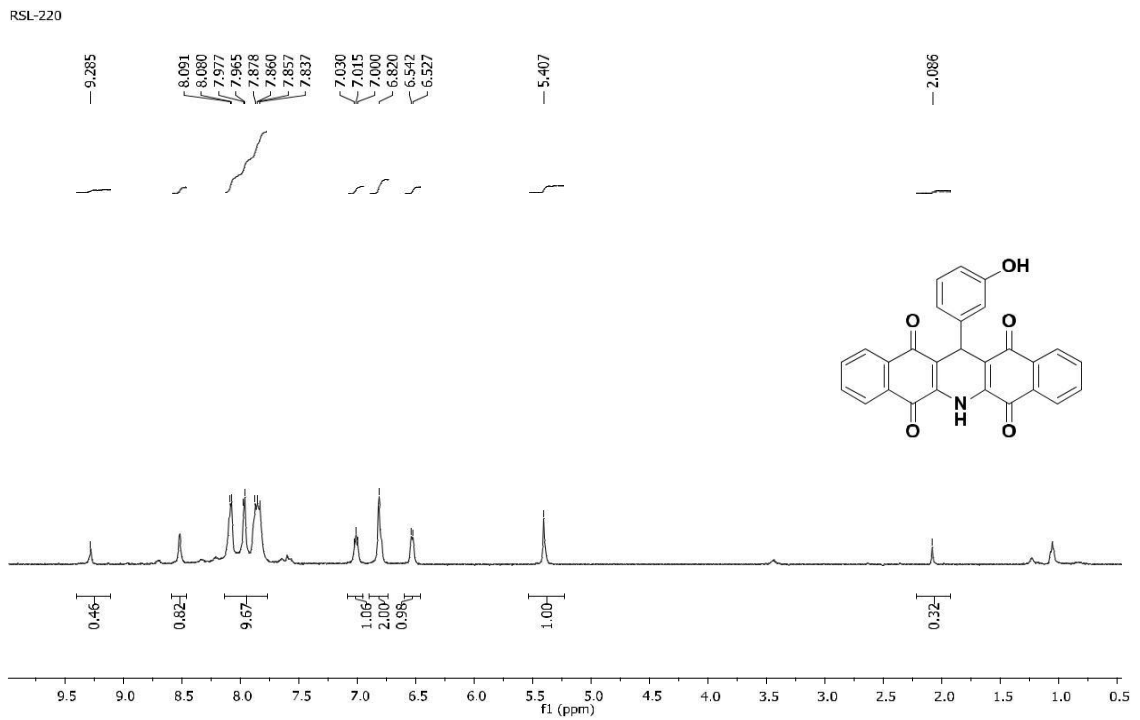
Expansão do espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 87b



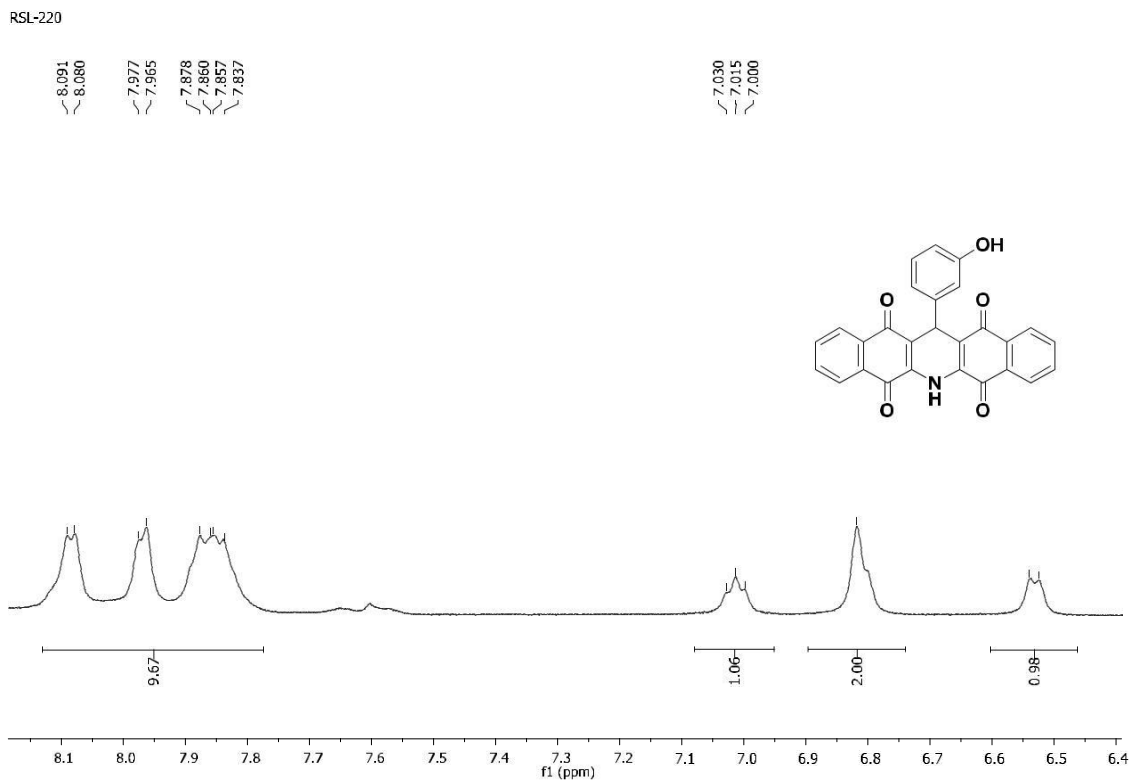
Espectro de infravermelho (KBr) de 87c



Espectro de infravermelho (KBr) de 87d

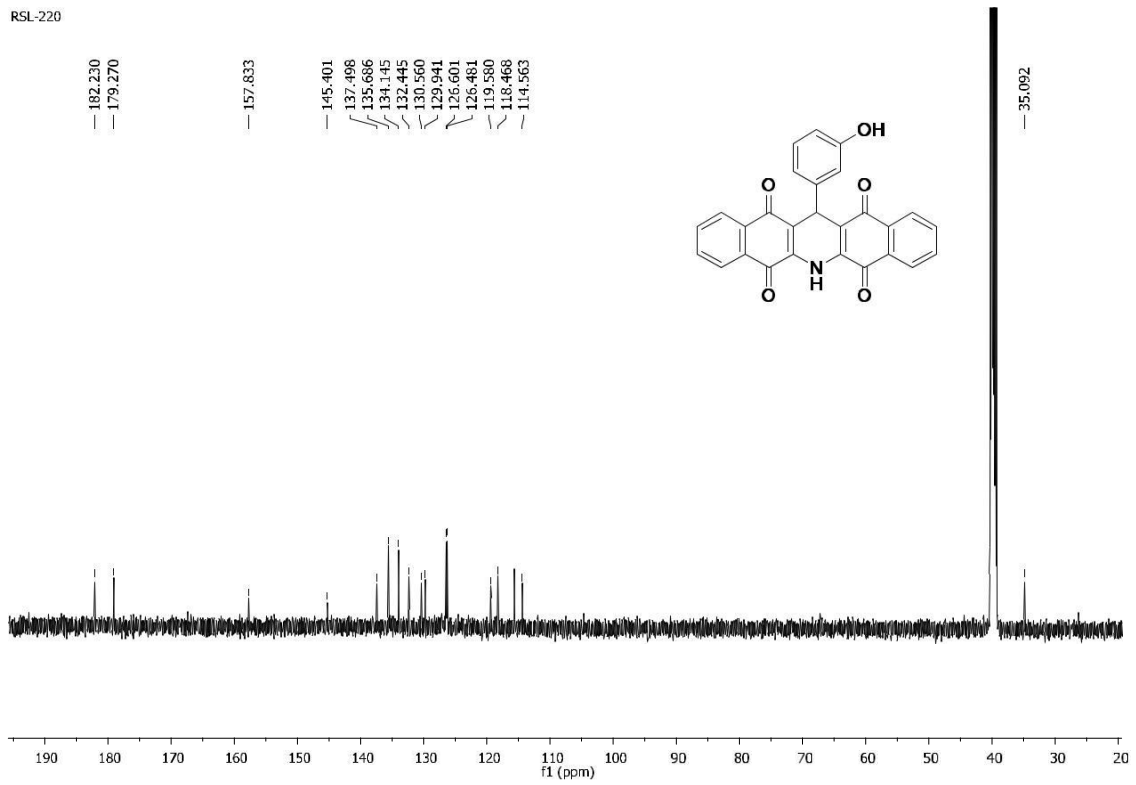


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 87d



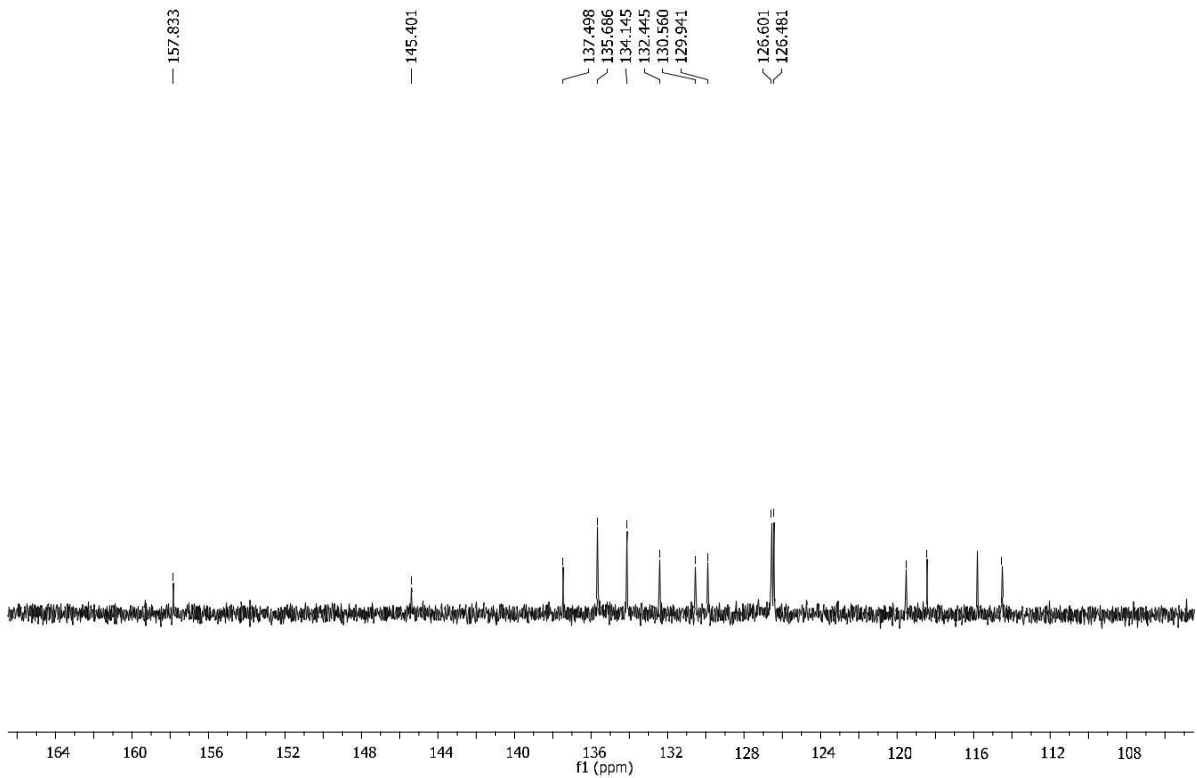
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 87d

RSL-220



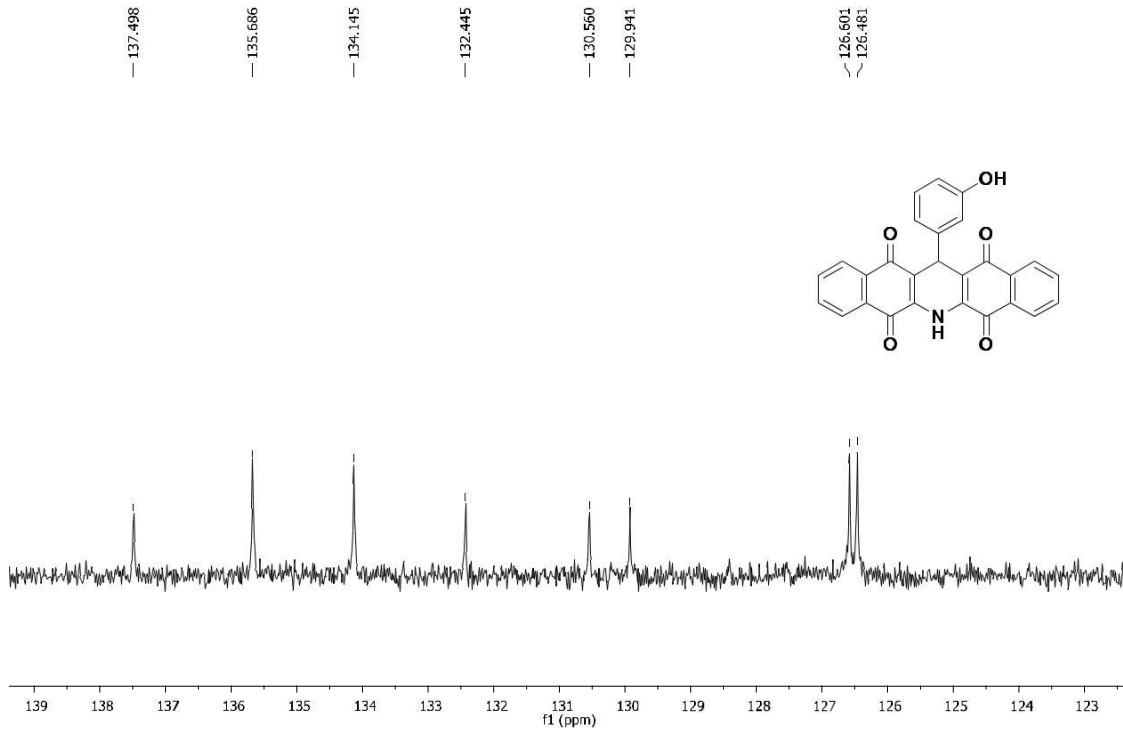
Espectro de e RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 87d

RSL-220

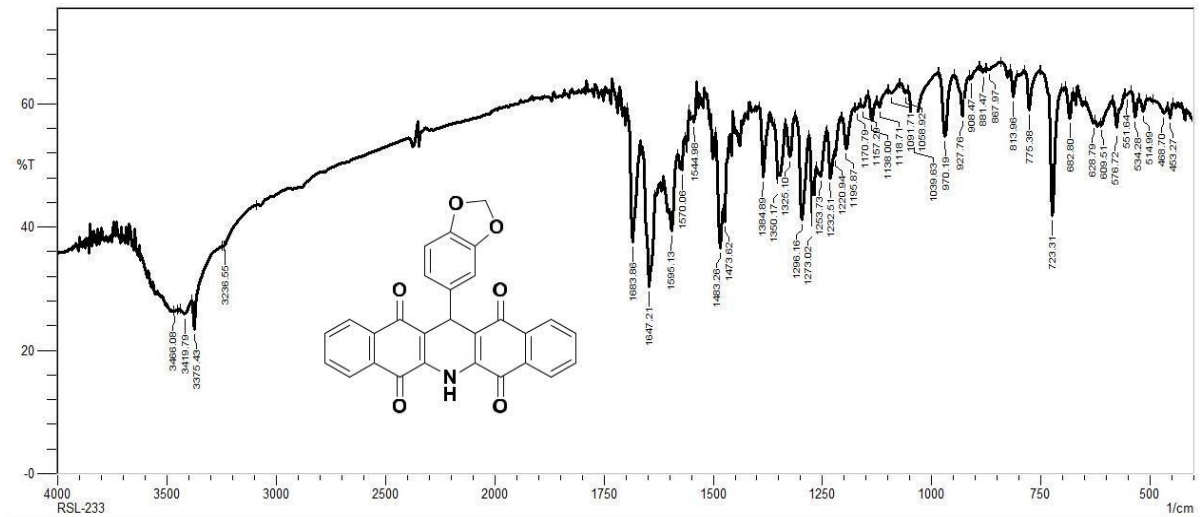


Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 87d

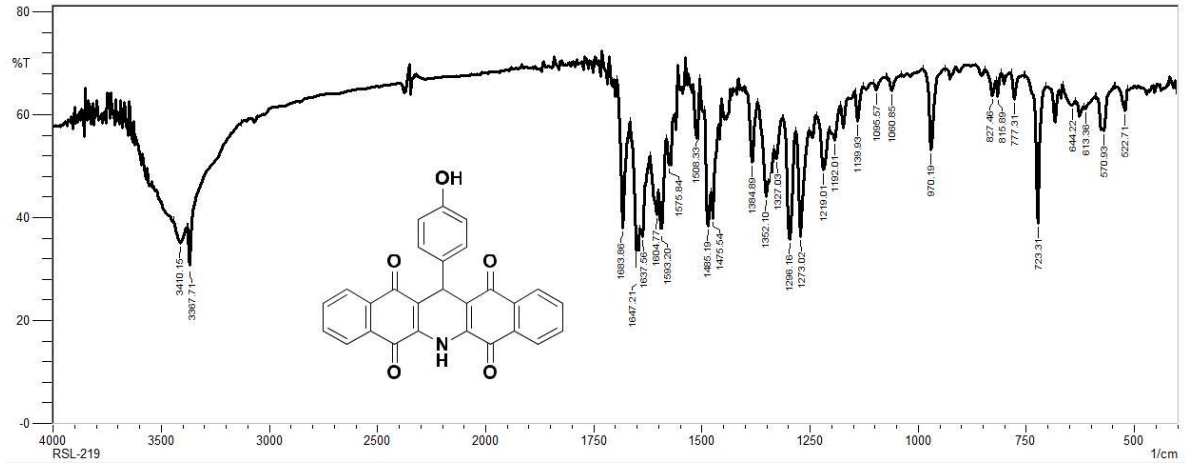
RSL-220



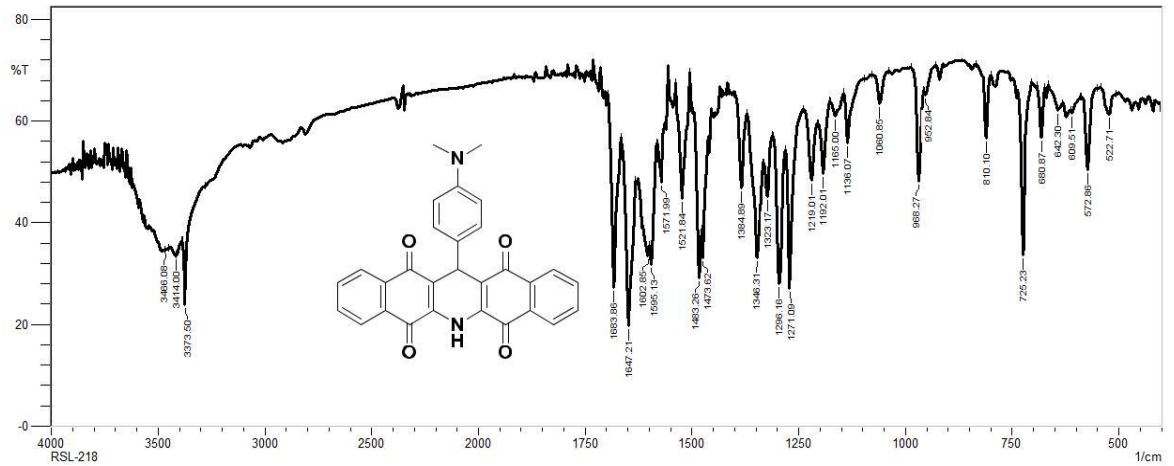
Expansão do espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 87d



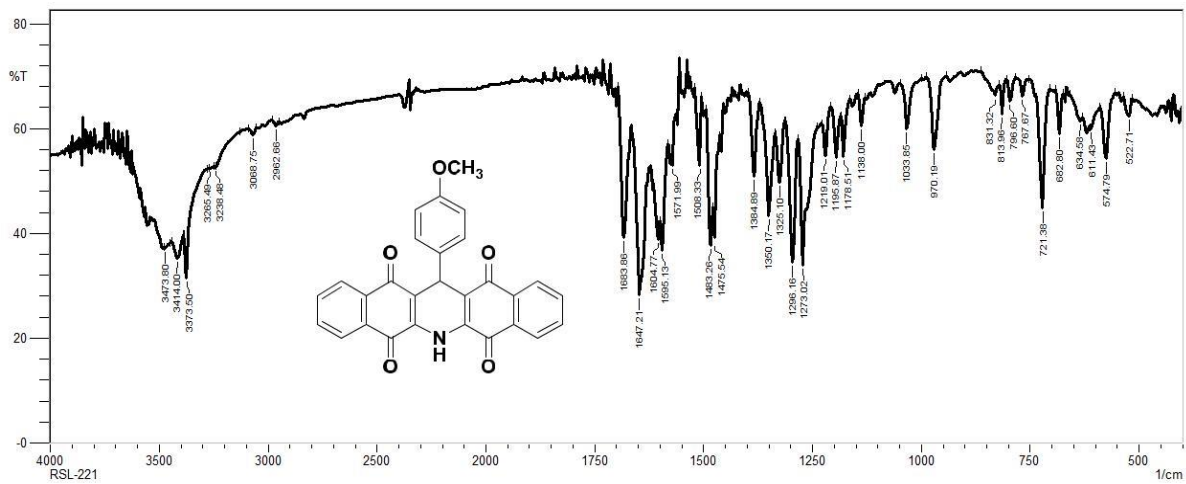
Espectro de infravermelho (KBr) de 87e



Espectro de infravermelho (KBr) de 87f

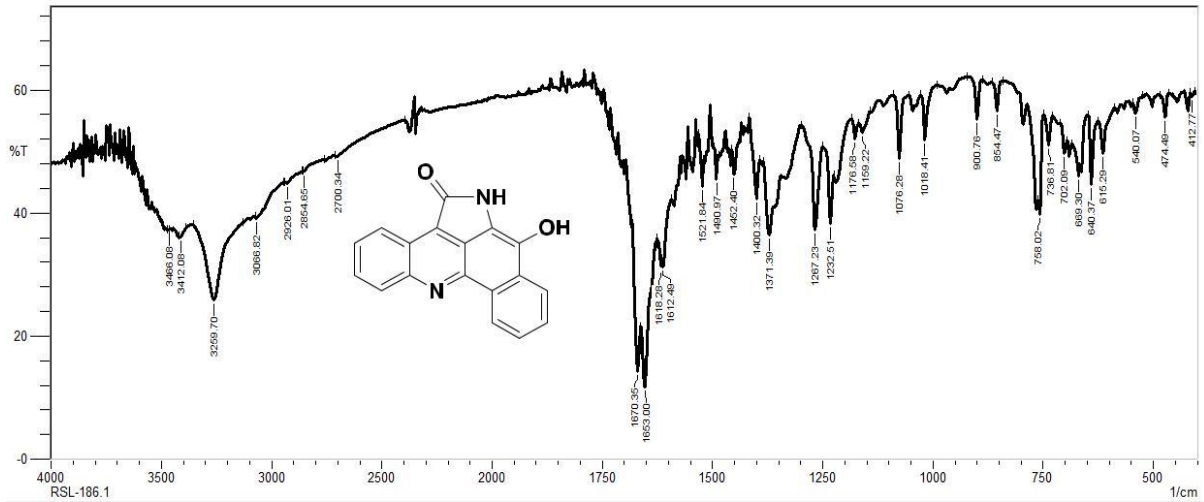


Espectro de infravermelho (KBr) de 87g

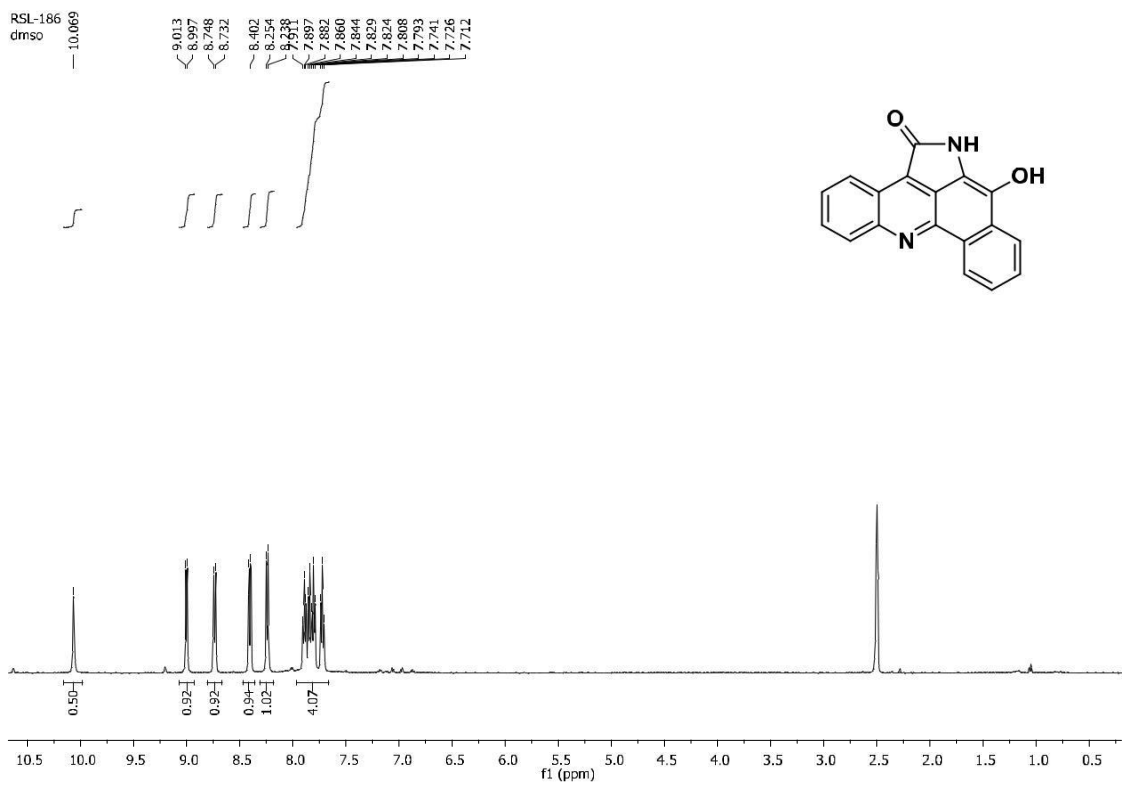


Espectro de infravermelho (KBr) de 87h

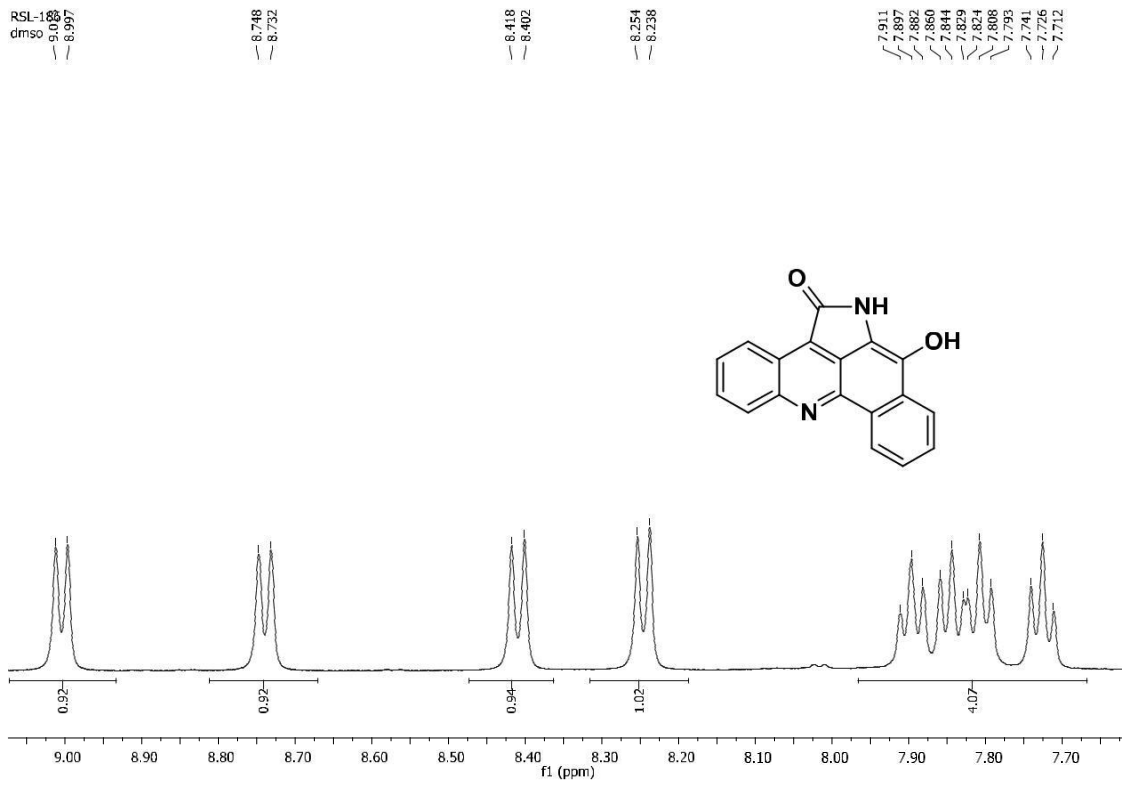




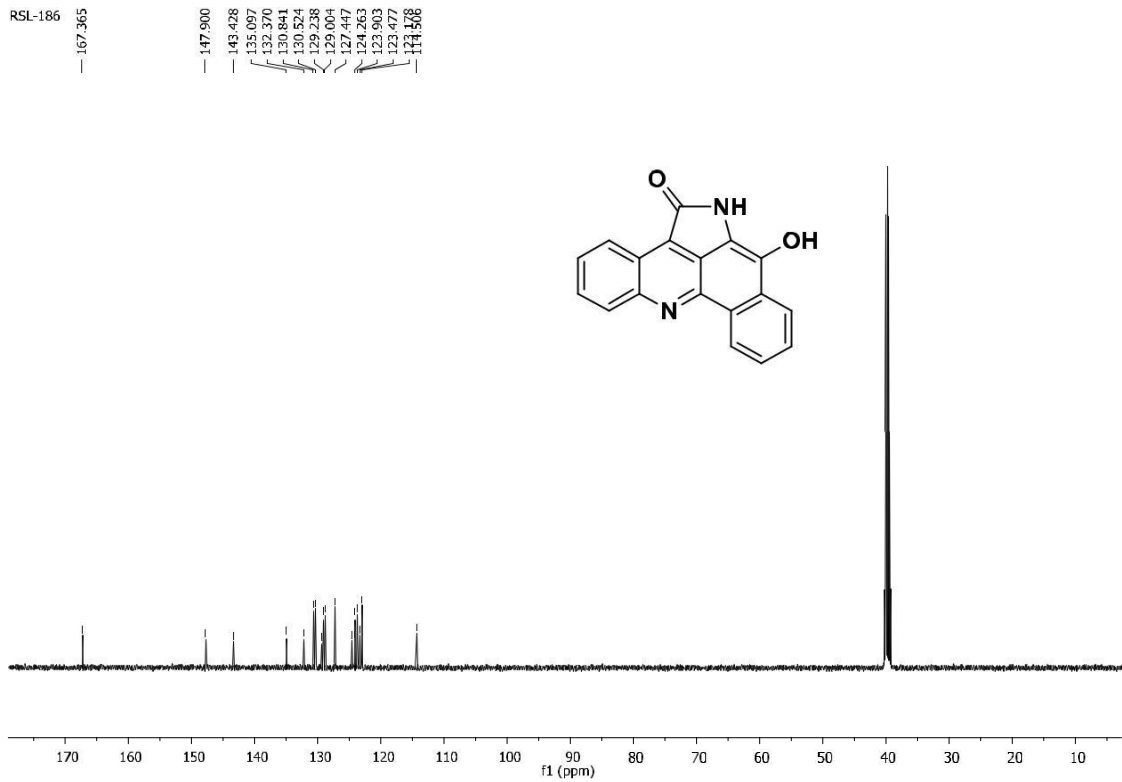
Espectro de infravermelho (KBr) de 88



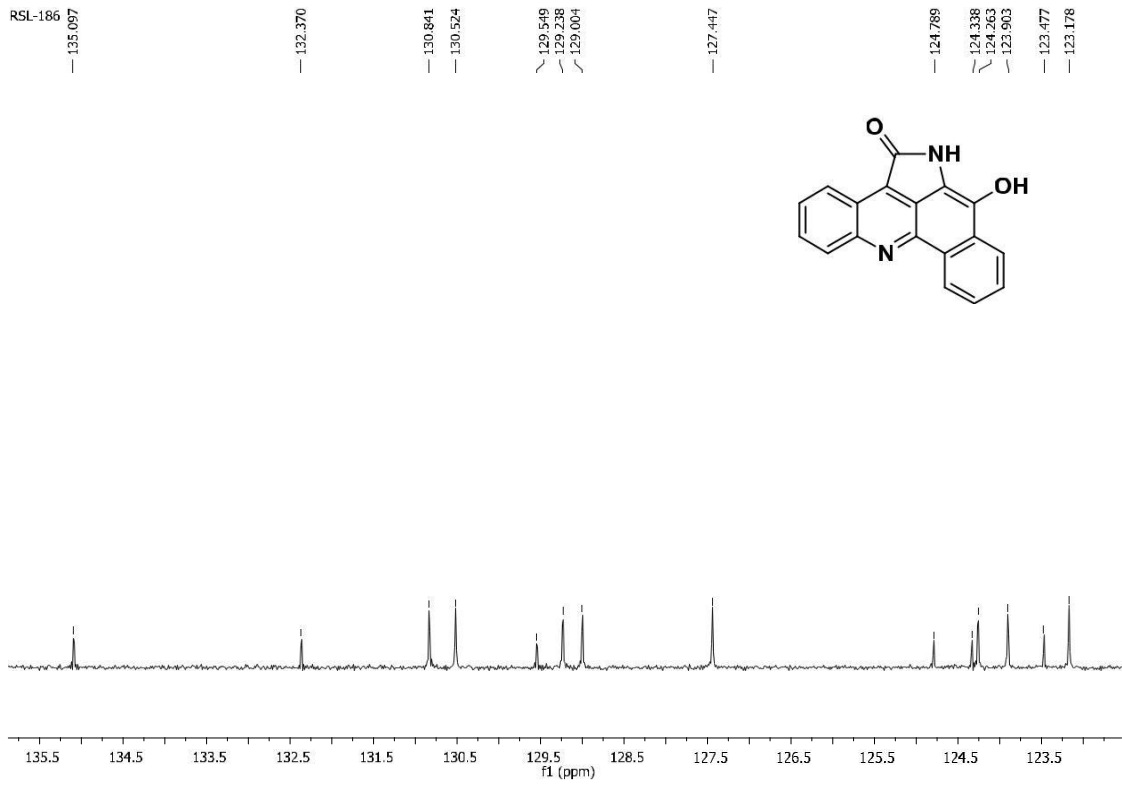
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 88



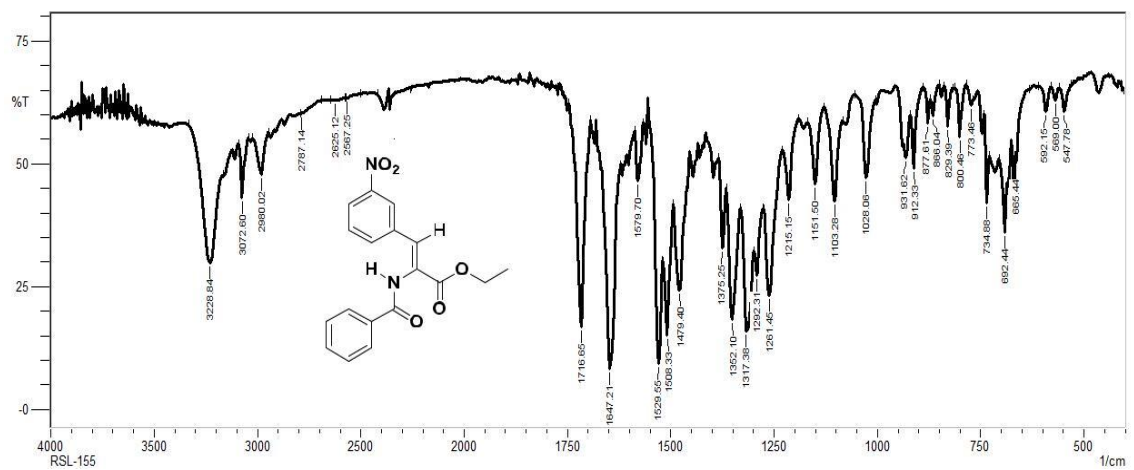
Expansão espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 88



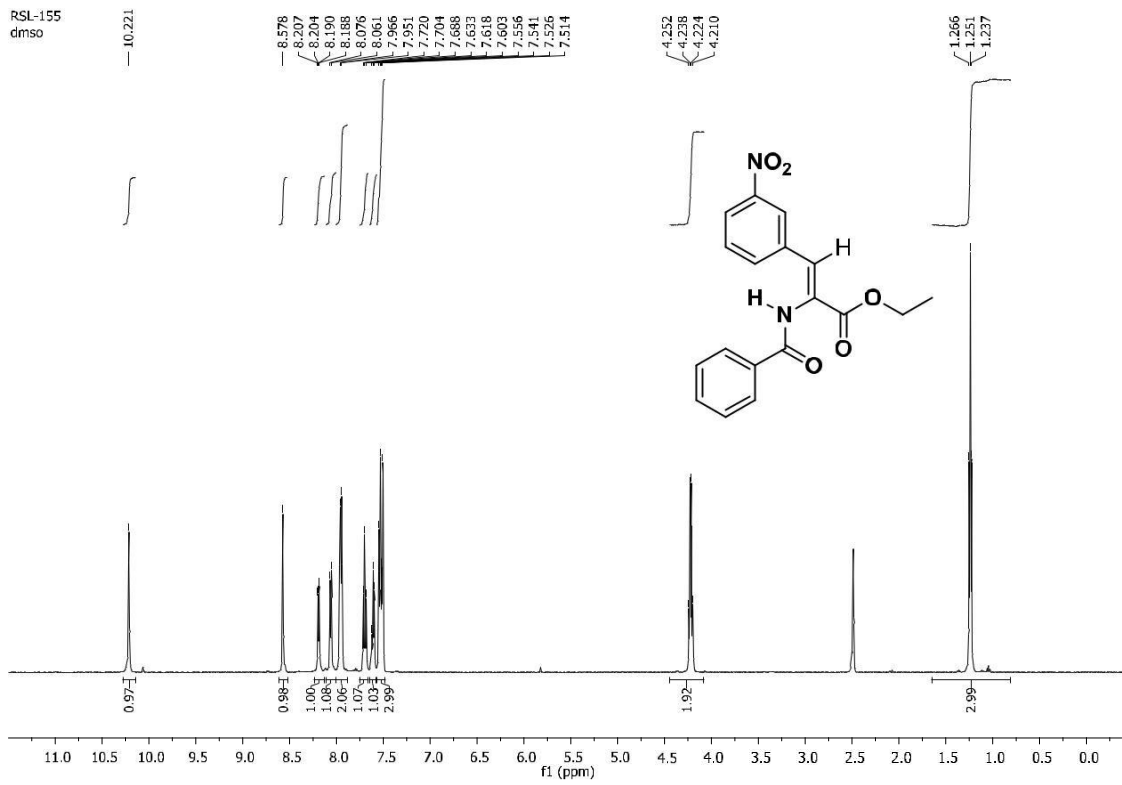
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 88



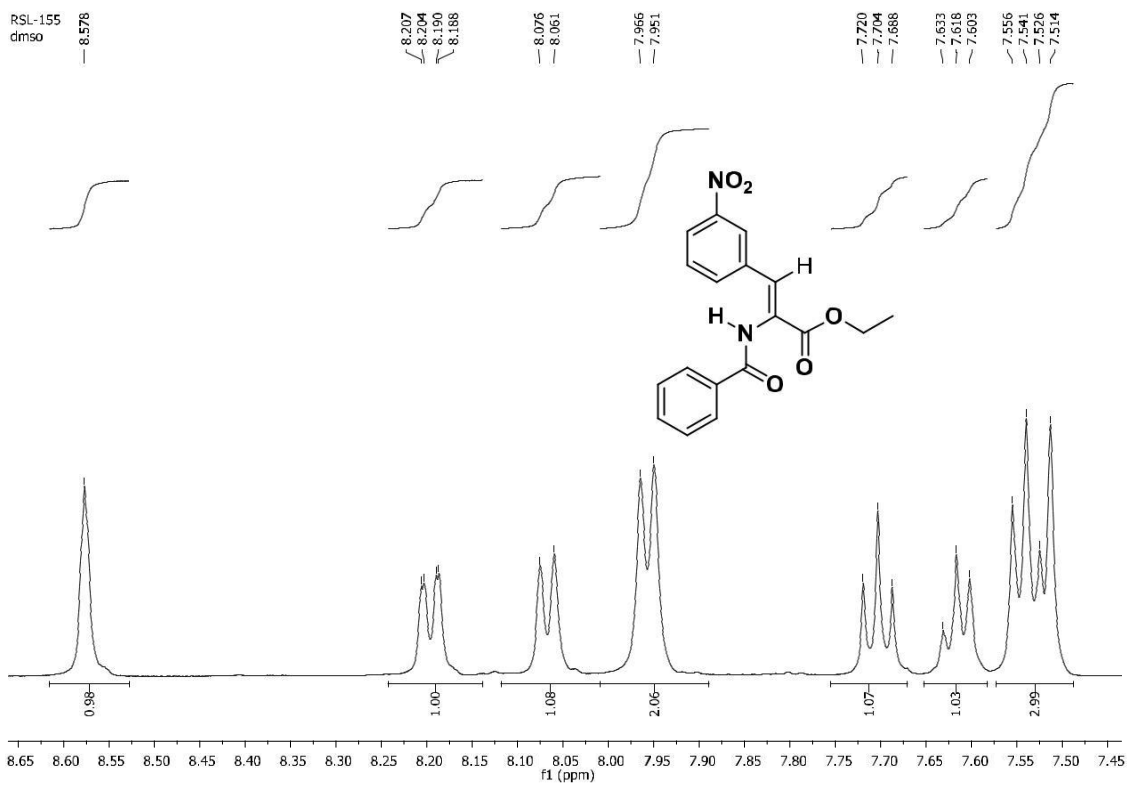
Expansão espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 88



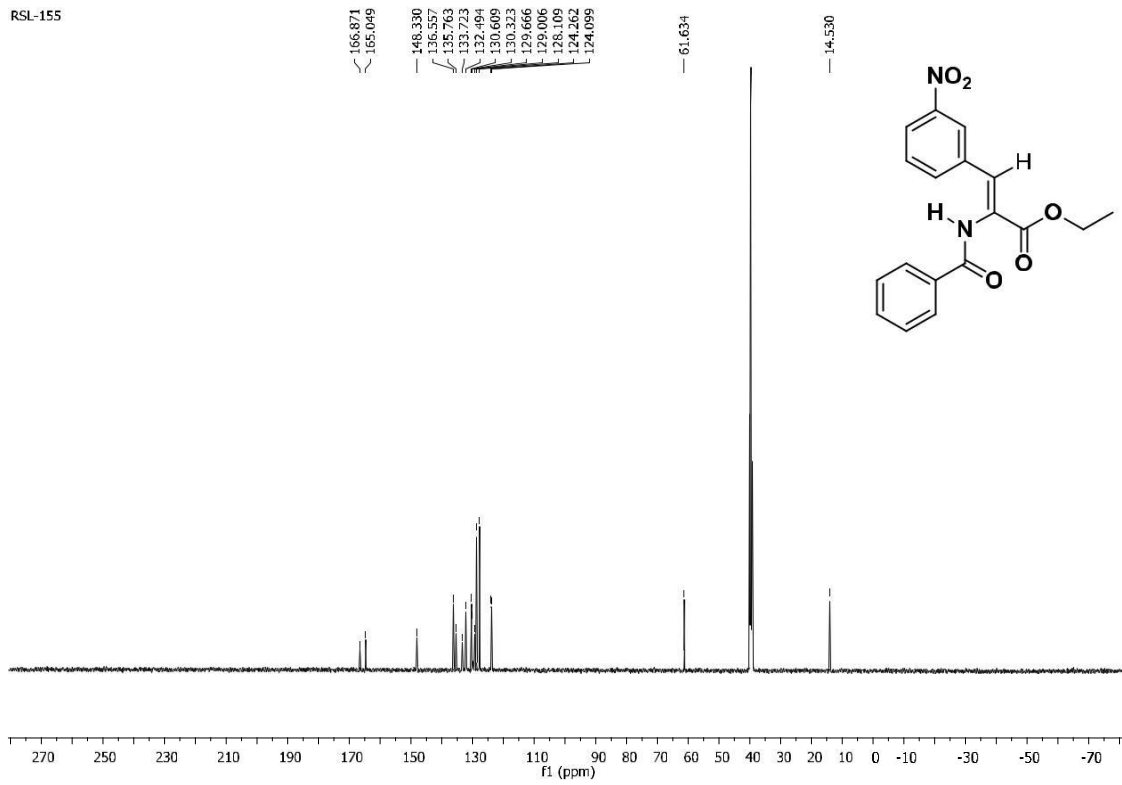
Espectro de infravermelho (KBr) de 94



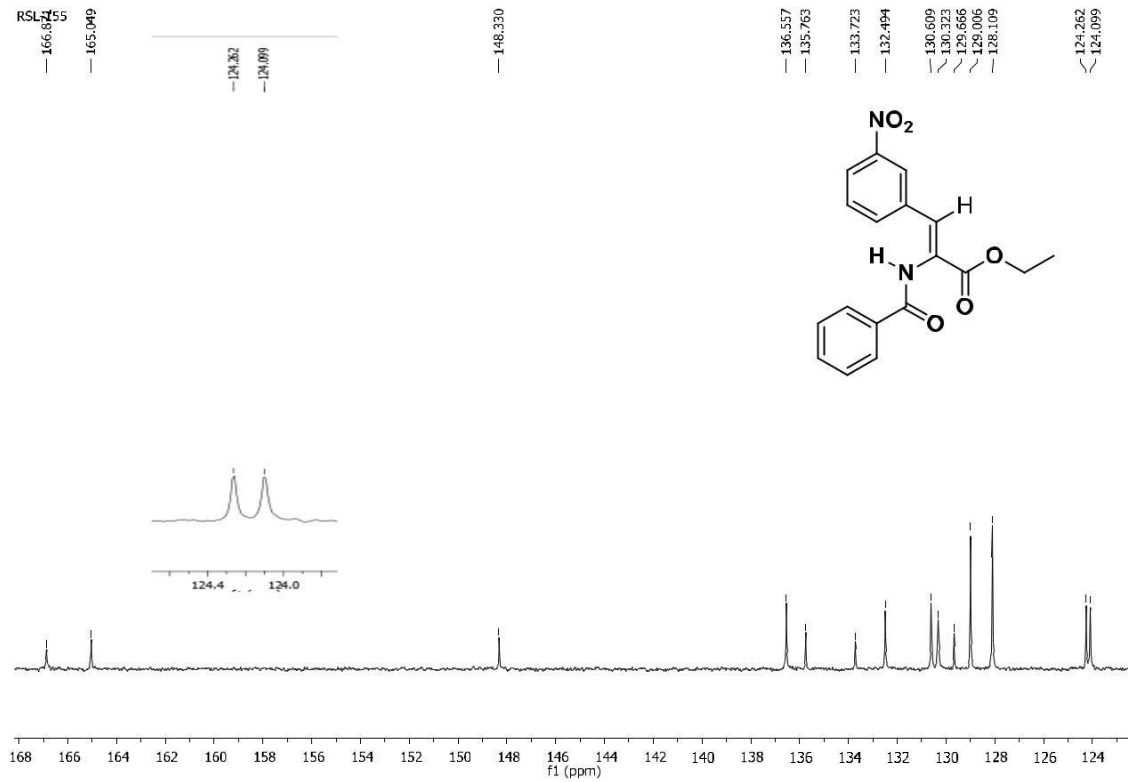
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 94



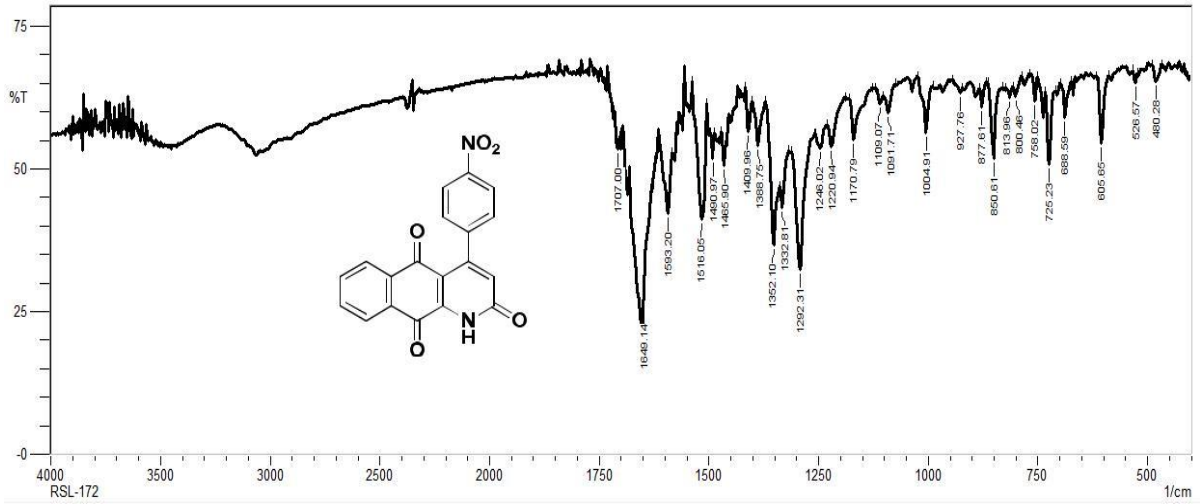
Expansão espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 94



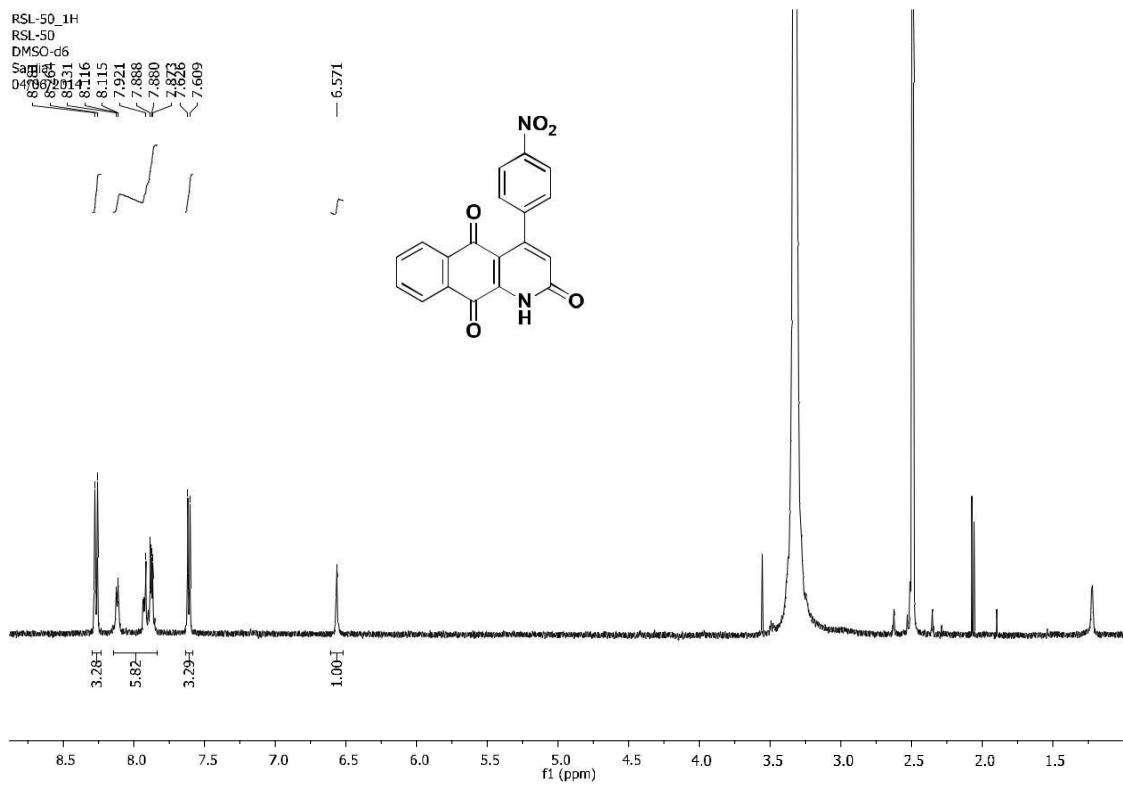
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 94



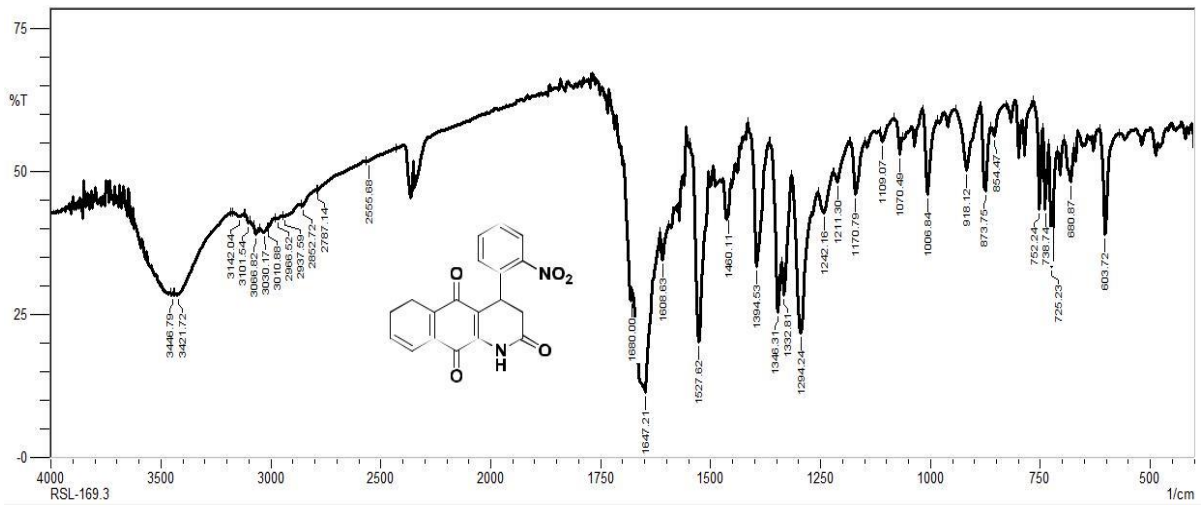
Expansão espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 94



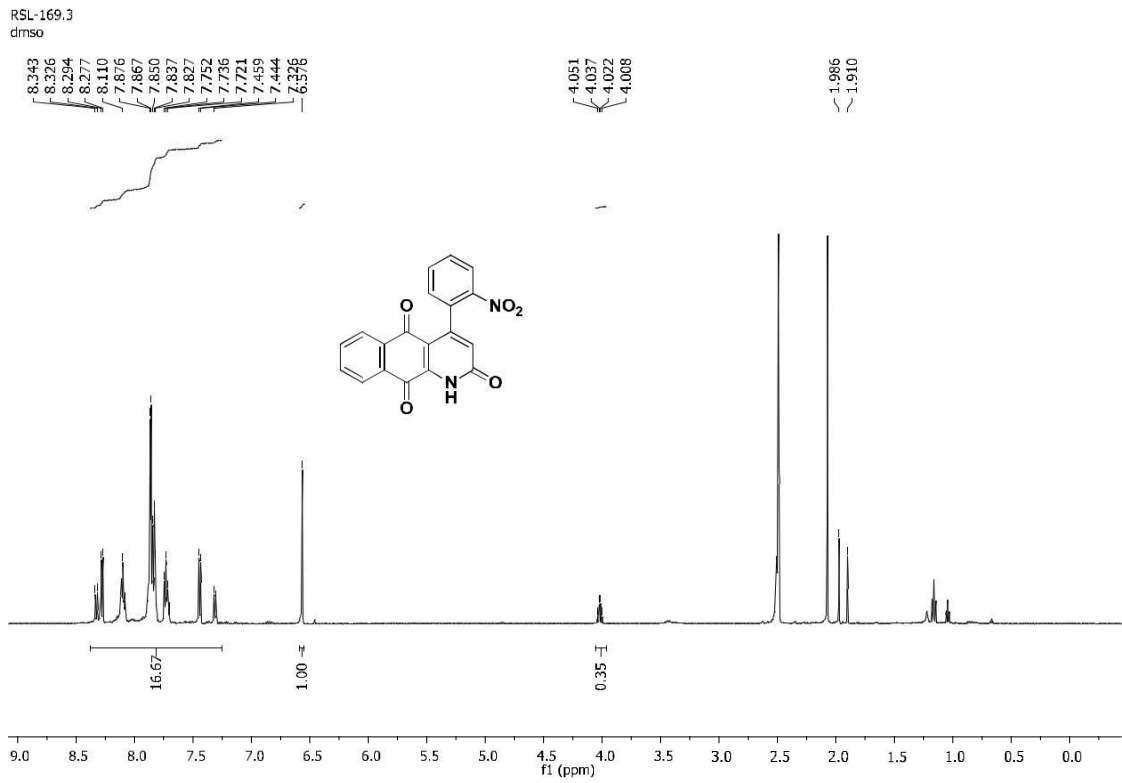
Espectro de infravermelho (KBr) de 95a



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 95a

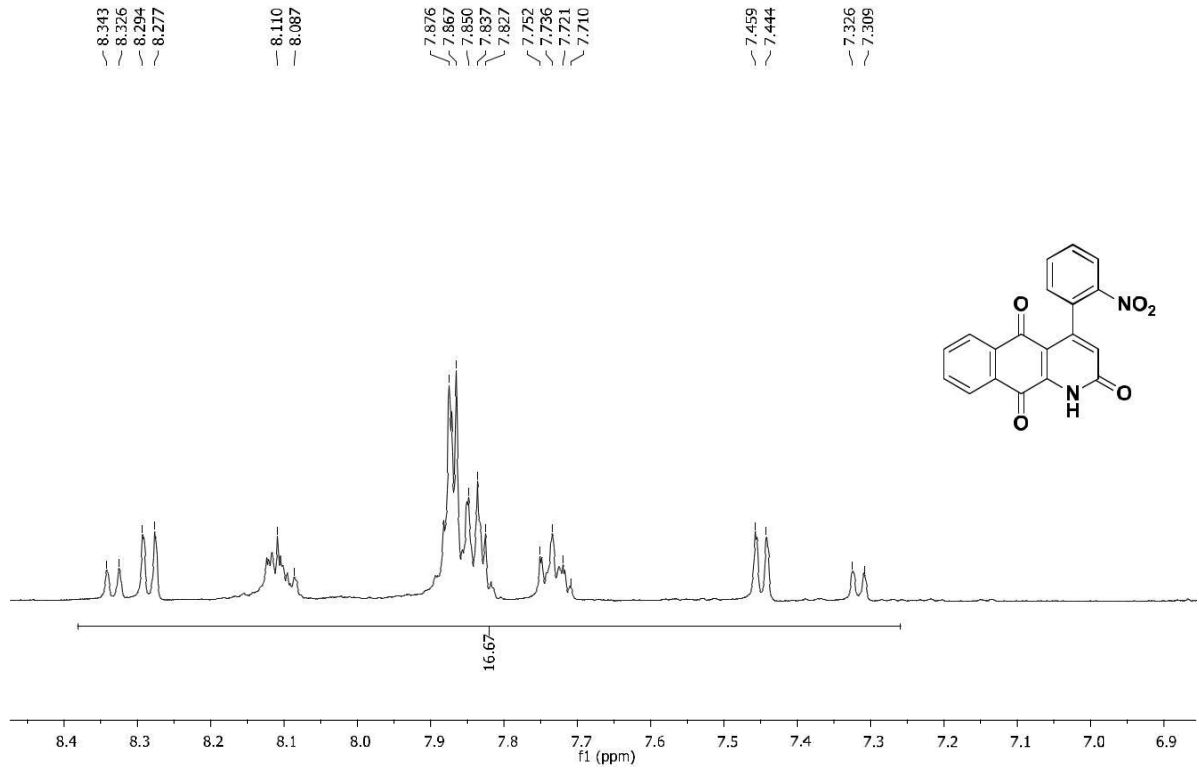


Espectro de infravermelho (KBr) de 95b

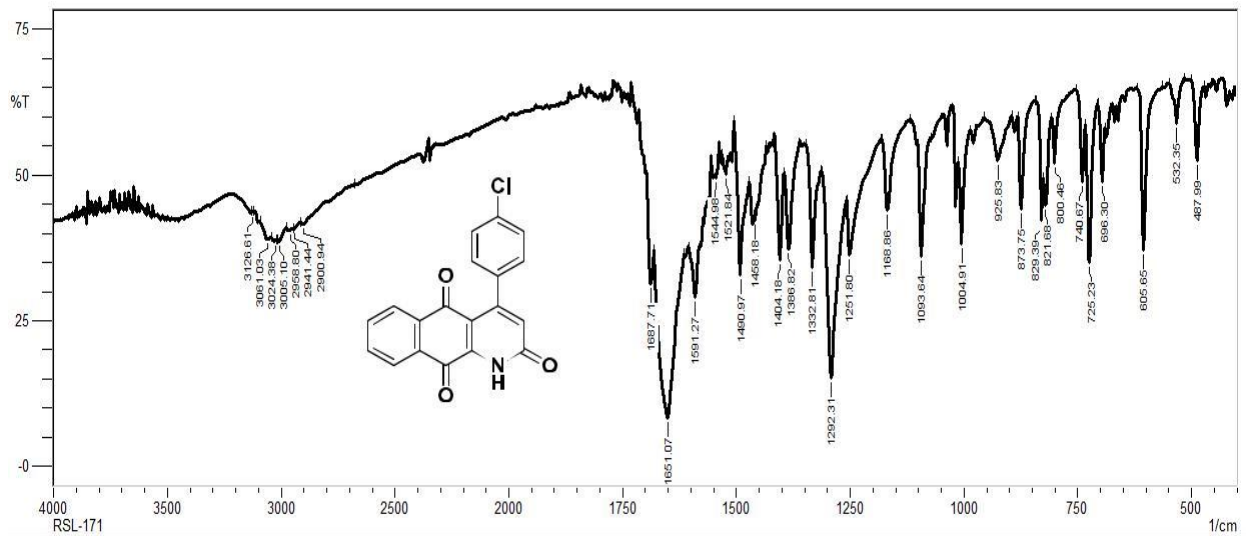


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 95b

RSL-169.3  
dmsol

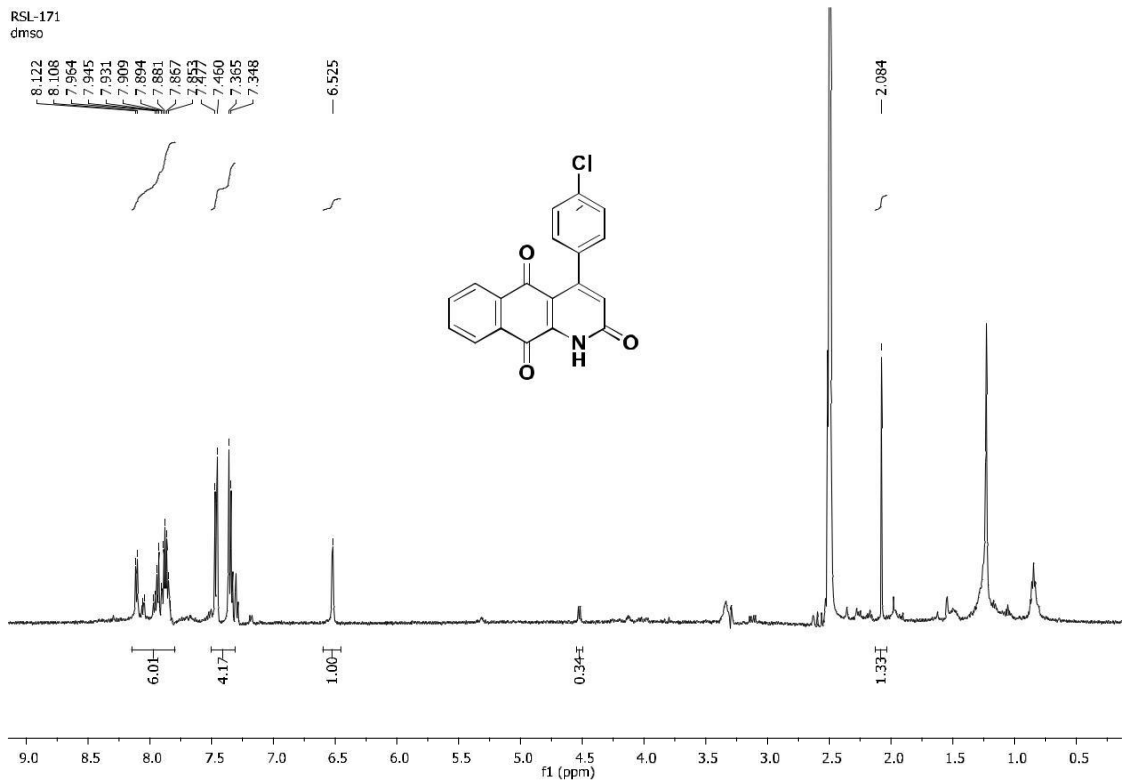


Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 95b

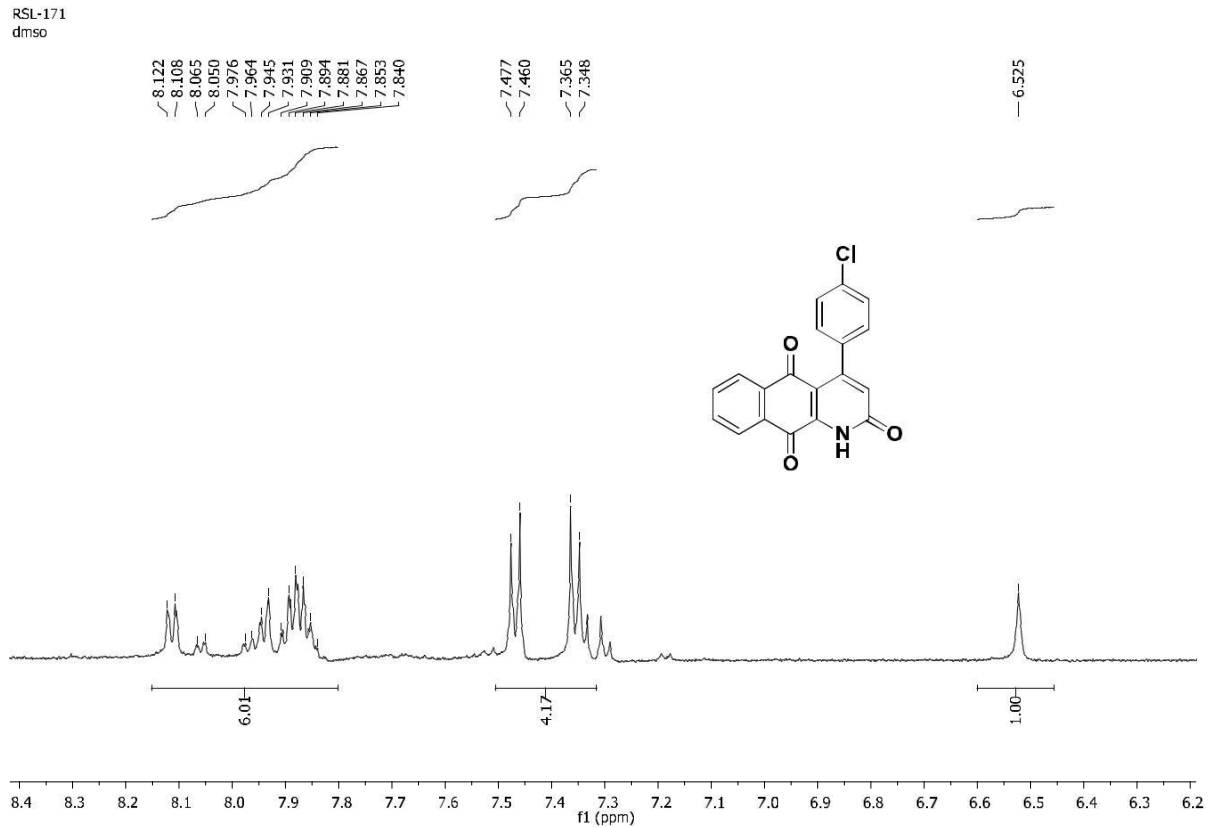


Espectro de infravermelho (KBr) de 95c

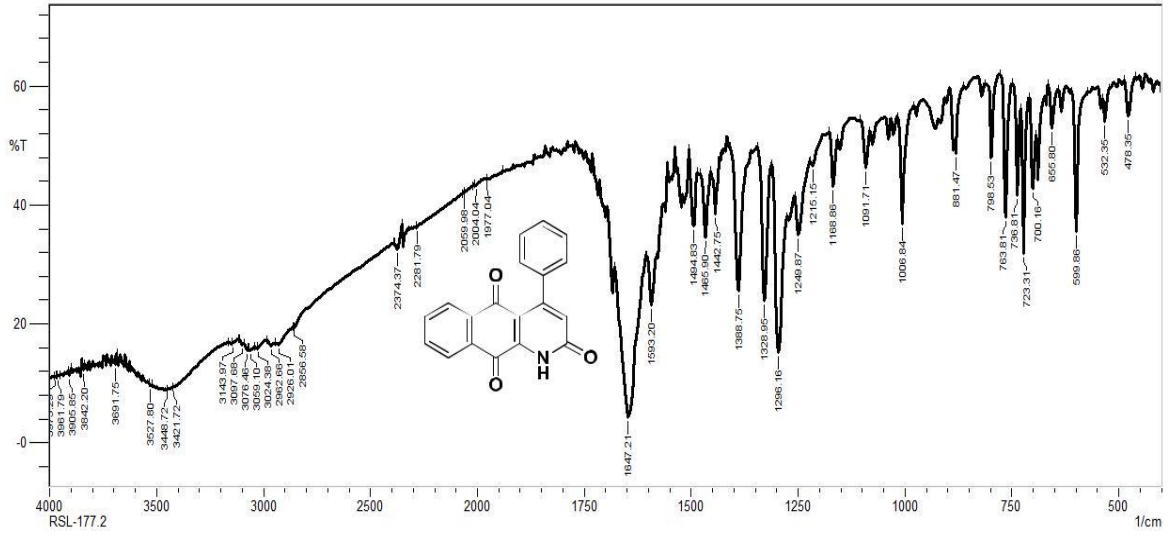




Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 95c

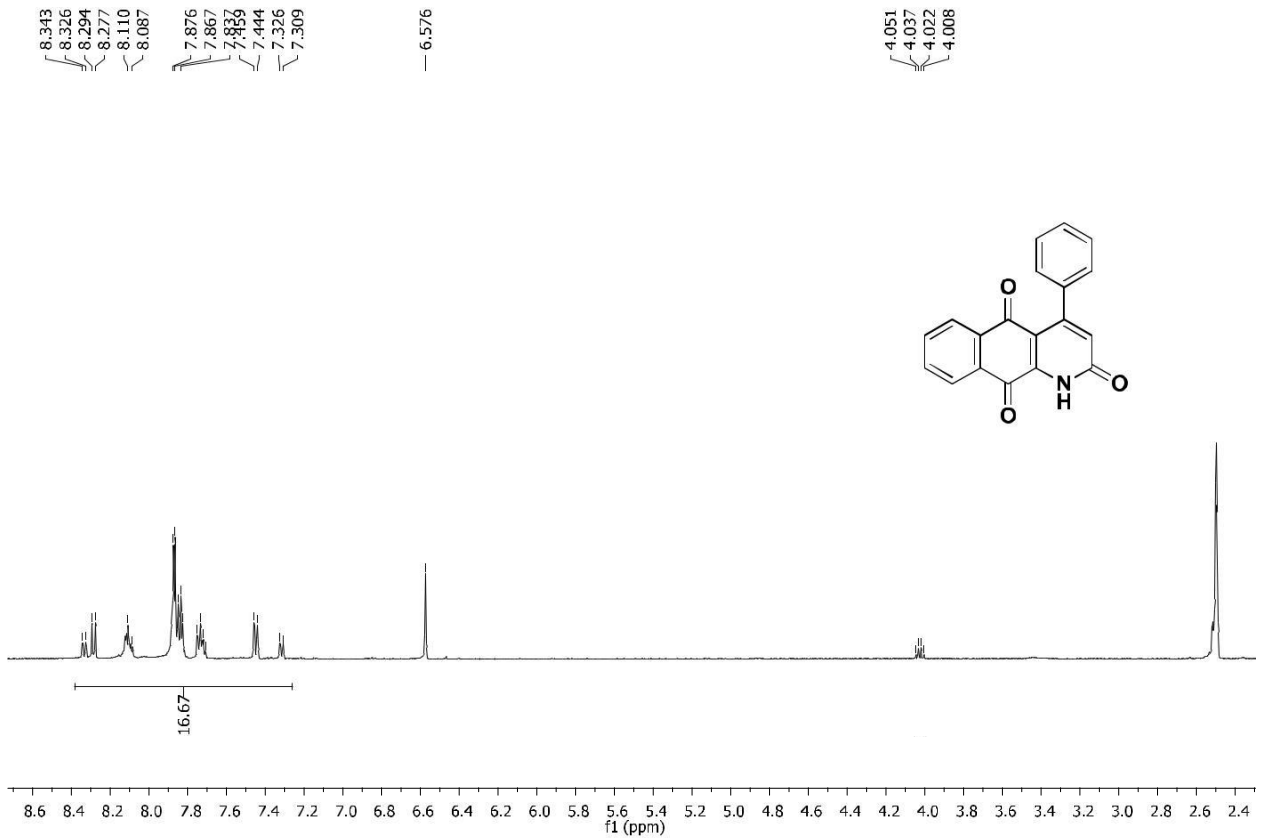


Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 95c

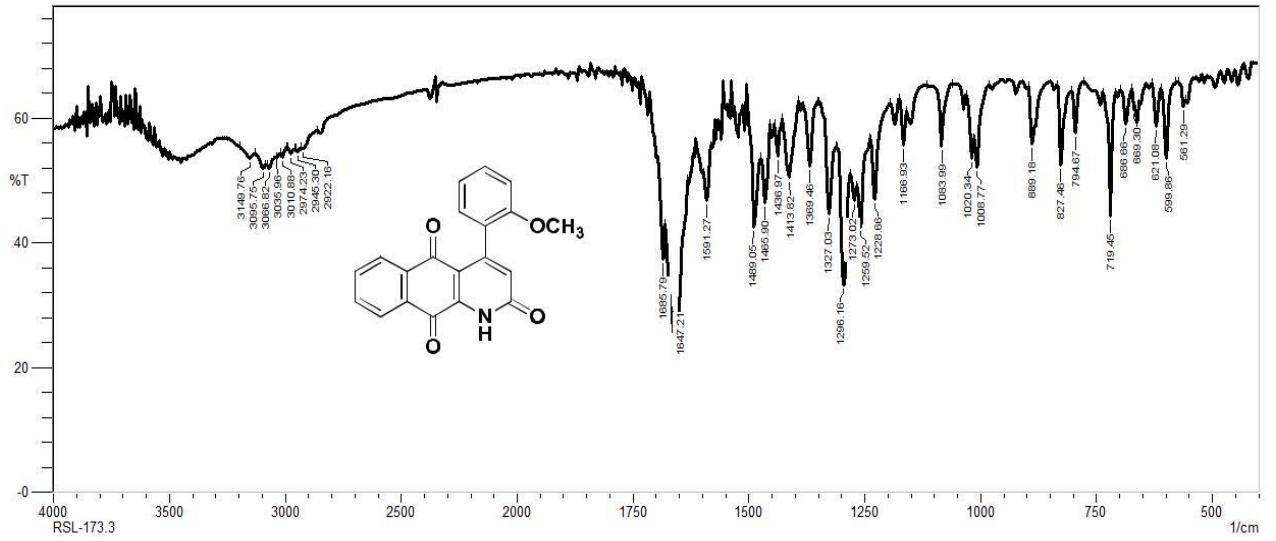


Espectro de infravermelho (KBr) de 95d

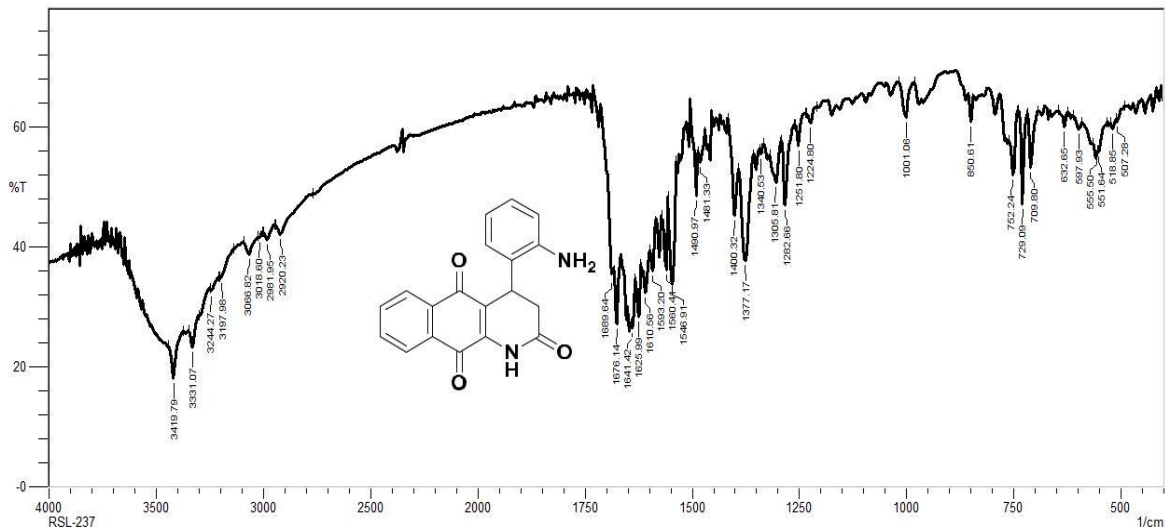
RSL-169.3  
dmsd



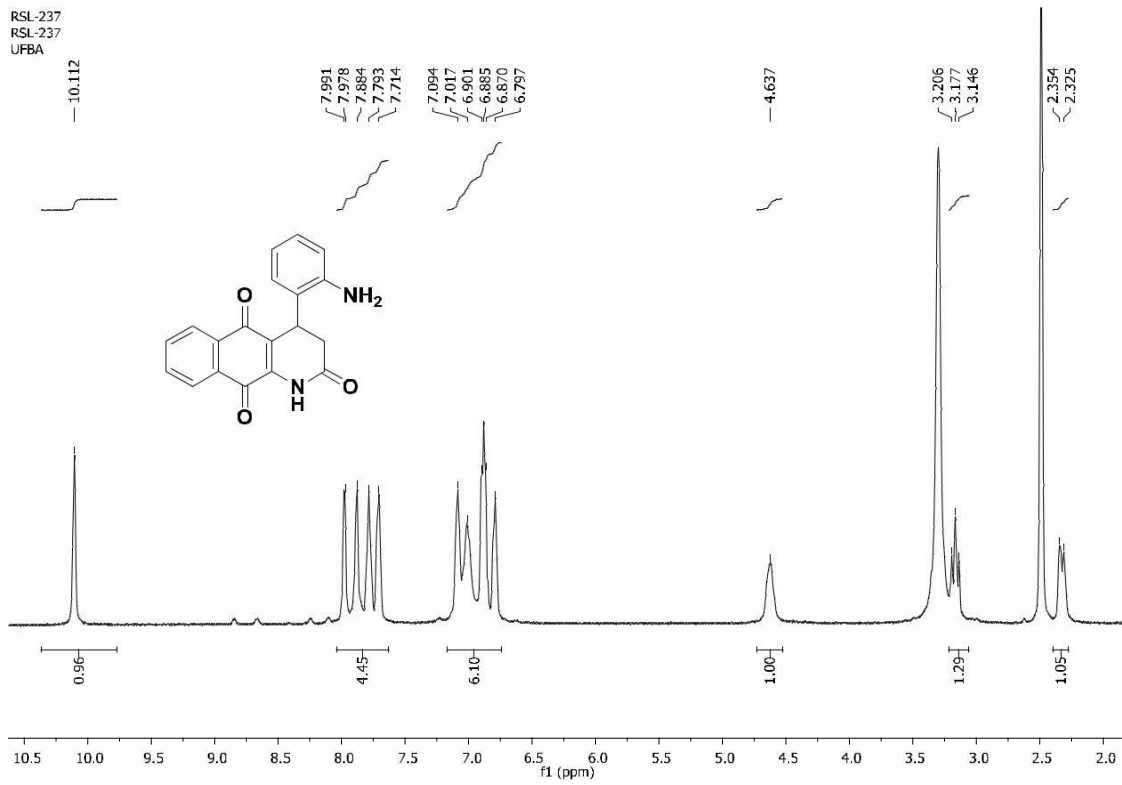
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 95d



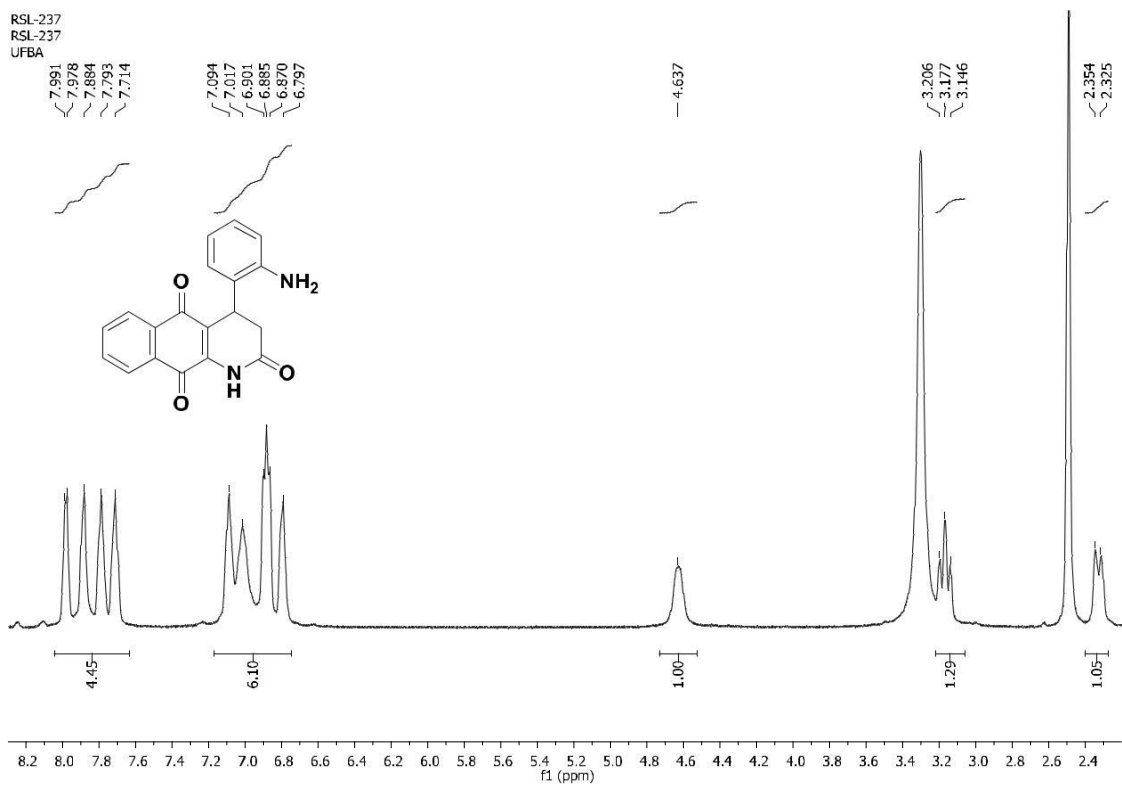
Espectro de infravermelho (KBr) de 95e



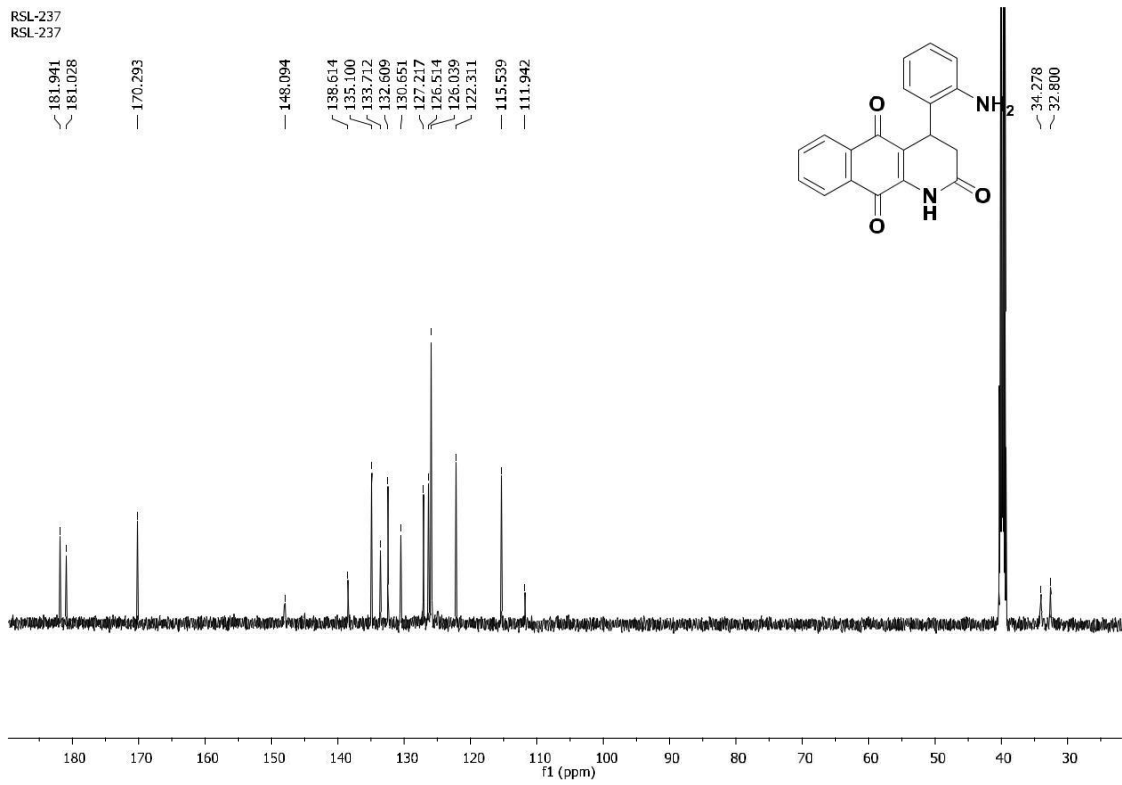
Espectro de infravermelho (KBr) de 96



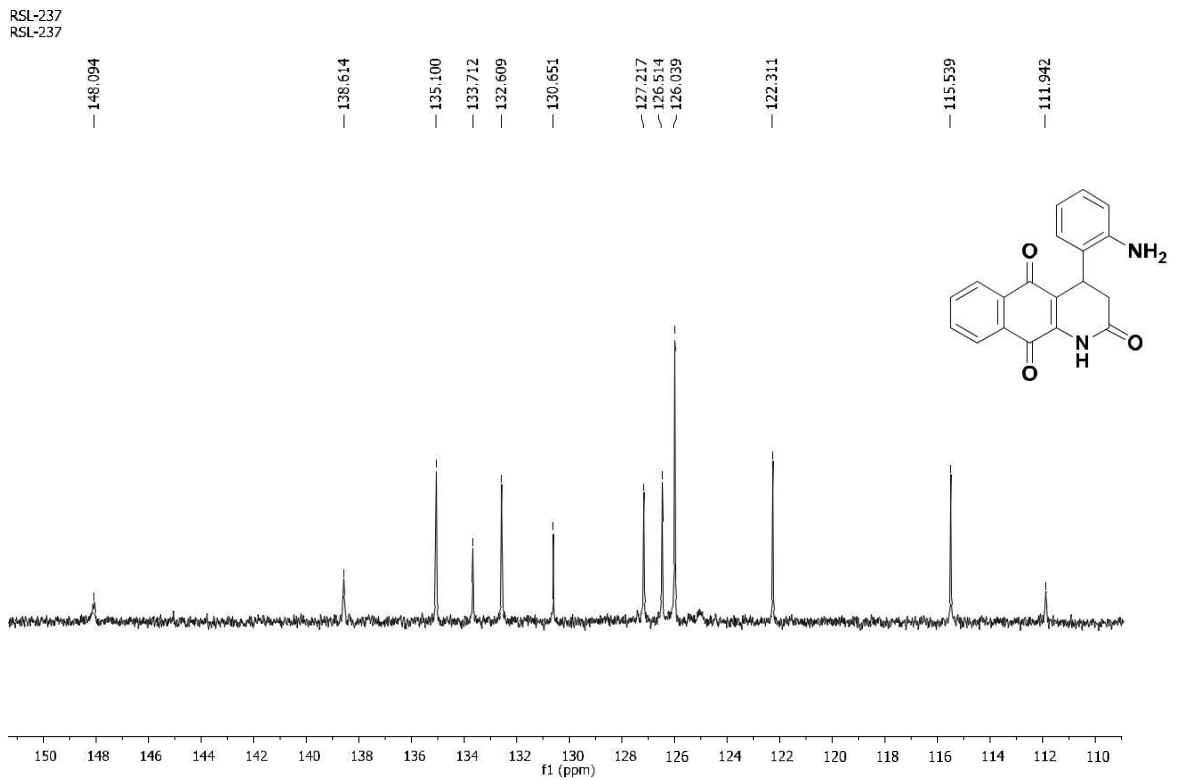
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 96



Expansão espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 96



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 96



Expansão espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 96