



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



**REATIVIDADE DA 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONA EM
REAÇÕES DE HANTZSCH: SÍNTESE TRICOMPONENTE
DE AZAPOLICÍCIOS FUNCIONALIZADOS**

Dissertação de Mestrado

GLAUBER ANTONIO ALBUQUERQUE DOURADO

Orientador: Prof. Dr Silvio do Desterro Cunha

Salvador

Dezembro de 2018



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



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E
BIOATIVIDADE MOLECULAR

REATIVIDADE DA 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONA EM REAÇÕES DE HANTZSCH: SÍNTESE TRICOMPONENTE DE AZAPOLICÍCLOS FUNCIONALIZADOS

GLAUBER ANTONIO ALBUQUERQUE DOURADO

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

Dezembro de 2018

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas
(SIBI/UFBA), com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Albuquerque Dourado, Glauber Antônio
Reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona em reações
de Hantzsch: síntese tricomponente de azapolicíclos
funcionalizados / Glauber Antônio Albuquerque Dourado.
-- Salvador, 2019.
117 f. : il

Orientador: Silvio do Desterro Cunha.
Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-graduação em
Química) -- Universidade Federal da Bahia, Instituto
de Química, 2019.

1. 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONA. 2. REAÇÃO
MULTICOMPONENTE. 3. SÍNTESE DE HANTZSCH. I. do
Desterro Cunha, Silvio. II. Título.

1. Melo J.O.F., Donnici C.L., Augusti R., Ferreira V.F., Cecília M., De Souza B. V., et al. . Quim Nov. **2006**;29(3):569–79.
2. Tassinari J.A., Bianchetti P., Rempel C., Stülp S. Quim Nov. **2011** ;34(9):1539–43.
3. Cavalcante T.M., Szklo A.S., Perez C. de A., Thrasher J.F., Szklo M., Ouimet J, et al. Cad Saude Publica. **2017** Sep 21;33
4. de Menezes P. V., Soares Emídio Haroldo Silveira Dórea E. Quim. Nov. **2011**;34(1):53–8.

TERMO DE APROVAÇÃO

GLAUBER ANTÔNIO ALBUQUERQUE DOURADO

“REATIVIDADE DA 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONA EM REAÇÕES DE
HANTZSCH: SÍNTESE TRICOMPONENTE DE AZAPOLICÍCLOS
FUNCIONALIZADOS”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química,
Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha



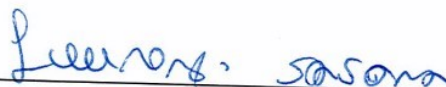
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Jorge Maurício David



Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Lourenço Luis Botelho de Santana



Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade do Estado da Bahia

Salvador, 01 de fevereiro de 2019.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	ii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE ESQUEMAS.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
INDICIE.....	xi
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xi

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a minha fé, que me fez persistir e seguir nesta jornada mesmo com todos os percalços do caminho. Agradeço a minha família, minha mãe Dalva Célia que sempre trouxe o equilíbrio e as palavras de carinho me tornando mais forte, ao meu pai Gilmar que com sua incalculável confiança me ensinou a ser mais persistente, as minhas irmãs Catarina e Gilmara que sempre serão uma parte de mim, aos meus sobrinhos que são as melhores partes dos meus dias felizes.

Agradeço a minha namorada Milene que me apoiou muito nestes últimos anos e soube me fortalecer nos momentos oportunos.

Aos meus familiares em especial ao meu tio Cristóvão, pois sem o senhor tudo seria muito mais difícil, as minhas tias Regina, Maria Neide, Neiva e Zié que foram minhas mães em todos os momentos e aos demais tios, tias e primos que me apoiaram de todas as formas para chegar onde cheguei.

Aos amigos do laboratório Edson e Iva que já caminham comigo desde a graduação, a Wilson, Daniel, Danilo (cozinha), Rose, Caio, Geyse, Alba, Joana (a Portuguesa), Fernando, Nathalia e Maiara claro, Jamille, Marina, Igor (meu ex aluno) e Thiago. Aos amigos Raimundo, Lourenço, Samia, Neto e Clayton.

A todos professores que me fizeram mais crítico e sábio, em especial ao meu orientador Silvio Desterro Cunha que será sempre um espelho para mim, sua hombridade é de se seguir e sua paciência foi a coisa que mais me fez concluir esta etapa.

A todos os meus amigos agradeço por tudo e em especial a Wanderson que fez e faz parte desta trajetória.

Ao Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia e ao Programa de Pós-Graduação em Química, pelos serviços e infraestrutura oferecidas, ao funcionários que são todos importantes para a dinâmica do IQ.

Às agências de fomento à pesquisa CNPq, CAPES, FAPESB e INCT pelo apoio fornecido à pesquisa do nosso grupo, principalmente CNPq pela bolsa concedida.

Dedico essa dissertação as minhas avós Marias de Lurdes e Edelzuita que estiveram presentes em parte desta caminhada, mas que hoje se fazem presente nas lembranças e no amor que deixaram como maior herança.

Sempre será o amor maior.

RESUMO

Este trabalho teve por objetivo desenvolver metodologias de síntese de heterocíclicos nitrogenados, baseados na metodologia de Hantzsch, a partir de reações multicomponentes que se adequaram a princípios da química verde. O principal bloco construtor estudado foi a 2-amino-1,4-naftoquinona, molécula que tem como característica a junção de um núcleo de quinona e a porção de enaminona. A síntese de derivados de pirimido-[4,5-b]-quinolina-tetraonas, teve especial atenção pois esse tipo de moléculas apresentam comprovadas propriedades biológicas. Uma nova rota sintética foi desenvolvida em uma forma tricomponente usando uma mistura de 2-amino-1,4-naftoquinona, derivados de benzaldeídos e ácidos barbitúricos, diversas condições foram testadas, e o melhor resultado foi obtido usando refluxo em acetonitrila e ácido aminosulfônico como catalisador para a síntese. Esta nova metodologia cria outra opção para a síntese deste produto. Substituindo o solvente da reação por etanol e removendo o catalisador para adaptar o processo aos princípios da química verde, um novo padrão de reação foi observado produzindo moléculas inéditas, as dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinolina-tetraona foram obtidas com a formação de uma dupla ligação exocíclica, diferente das pirimido-[4,5-b]-quinolinas-tetraonas, onde esta dupla ligação é endocíclica, estudou-se a síntese do arilideno no ácido de Meldrum, constatou-se a degradação deste ácido após 24h em refluxo com etanol. Então foi estudado a reação para a produção dos análogos de 13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona que foi proposta por nosso grupo de pesquisa GPSQ e então desenvolvemos uma nova proposta que substitui a ácido de Meldrum por ácido malônico, reação com rendimentos semelhantes.

ABSTRACT

The aim of this work was to develop nitrogenous heterocyclic synthesis methodologies, based on the Hantzsch methodology, from multicomponent reactions that were adapted to the principles of green chemistry. The main building block studied was 2-amino-1,4-naphthoquinone, a molecule that has the characteristic of the junction of a quinone nucleus and the enaminone portion. The synthesis of pyrimido- [4,5-b] -quinoline-tetraones derivatives, took special note because these types of molecules have proven biological properties. A novel synthetic route was developed in a trichomponent form using a mixture of 2-amino-1,4-naphthoquinone, benzaldehyde derivatives and barbituric acids, various conditions were tested, and the best result was obtained using reflux in acetonitrile and aminosulfonic acid as catalyst for the synthesis. This new methodology creates another option for the synthesis of this product. By replacing the reaction solvent with ethanol and removing the catalyst to adapt the process to the principles of green chemistry, a new reaction pattern was observed producing unpublished molecules, dihydrobenzo [g] pyrimido [4,5-b] quinoline-tetraone were obtained with the formation of an exocyclic double bond, other than the pyrimido- [4,5-b] -quinolines-tetraones, where this double bond is endocyclic, the synthesis of arylidene in Meldrum's acid was studied, degradation of this acid after 24h at reflux with ethanol. The reaction for the production of the 13-phenyl-6,13-dihydro-6-azapentacene-5,7,12,14-tetraone analogs was proposed by our GPSQ research group and then we developed a new proposal that replaces Meldrum acid with malonic acid, reaction with similar yields.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Bases nitrogenadas presentes no material genético dos seres vivos.	1
Figura 2: Heterociclos nitrogenados amplamente consumidos.	2
Figura 3: Fármacos de <i>N</i> -heterocíclicos consumidos mundialmente.	2
Figura 4: Núcleos comuns em <i>N</i> -heterocíclicos	2
Figura 5: Sugestão de síntese da adenina.	3
Figura 6: Representação da reação multicomponentes.	4
Figura 7: Reações multicomponentes com formação de heterociclos.	6
Figura 8: Mecanismo parcial da reação de Hantzsch. ¹⁷	8
Figura 9: Fármacos que são produtos de reações de Hantzsch.	9
Figura 10: Moléculas com porções de quinonas que apresentam atividades biológicas.	9
Figura 11: Prováveis formas tautoméricas da enaminona.....	10
Figura 12: Síntese da 2 e 4-Oxo-1H-1-Azaantraceno-9,10-dionas.	13
Figura 13: 2-Oxo-aza-antraceno-9,10-dionas naturais.....	14
Figura 14: Análogos arilados de macaninas sintetizadas por de Santana.	15
Figura 15: Modificação na estrutura do heterociclo e a inserção da dupla ligação posição 3-4.....	15
Figura 16: figura retirada e adaptada da referência 27.....	16
Figura 17: Nova rota sintética para as 6,13-di-hidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraones.	17
Figura 18: Possível análise retrossintética.	18
Figura 19: Reação descrita por Azizian e colaboradores.	19
Figura 20: Metodologia desenvolvida por Siddiqui e colaboradores.	20
Figura 21: Exemplos de <i>N</i> -Heterocíclicos e suas atividades biológicas. ²⁸	21
Figura 22: Pírimido [4,5- <i>b</i>] quinolinas-tetraones.	Erro! Indicador não definido.
Figura 23: Desconexões retrossintética para possíveis reagentes.	21
Figura 24: Tentativa de reação que foi obtido apenas arilideno.	22

Figura 25: Reação com formação do produto 5-(2-nitrofenil)-5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinolina-2,4,6,11(1H,3H)-tetraona.	24
Figura 26: Espectro de IV do produto 42a.	24
Figura 27: : Espectro de RMN ¹ H do produto 42a.	25
Figura 28: Expansão do espectro de RMN ¹ H produto 42a.	25
Figura 29: Atribuição de valores referentes aos espectros de RMN ¹ H produto 42a.	26
Figura 30: Espectro de RMN ¹³ C.	27
Figura 31: Esquema de reações e produtos obtidos.	28
Figura 32: Reação com o ácido N,N-dimetil-barbitúrico.	29
Figura 33: Esquema de reações e produtos obtidos.	29
Figura 34: Proposta de mecanismo apresentada por Bharti e colaboradores.	30
Figura 35: Proposta de mecanismo para a síntese das diidropiridinas 42 e 47.	30
Figura 36: Reação controle bicomponente.	31
Figura 37: A reação não segue o padrão esperado.	32
Figura 38: Espectro de RMN de ¹ H do novo produto (500MHz, DMSO-d6).	32
Figura 39: Espectro de RMN de ¹³ C de RGD - 53 (125MHz, DMSO-d6).	33
Figura 40: Expansão do espectro de RMN de ¹³ C de RGD - 53 (125MHz, DMSO-d6).	33
Figura 41: Espectro de RMN de ¹ H de (500MHz, DMSO-d6).	34
Figura 42: Expansão do espectro de RMN de ¹ H (500MHz, DMSO-d6)	35
Figura 43: Espectro de RMN de ¹³ C (500MHz, DMSO-d6).	35
Figura 44: Síntese da diidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinolina-tetraone.	36
Figura 45: Espectro de RMN bidimensional HMQC produto 48b.	37
Figura 46: Expansão Espectro de RMN bidimensional HMQC produto 48b.	37
Figura 47: Espectro de RMN bidimensional HMBC do produto 48b.	38
Figura 48: Proposta para estrutura do produto 48b.	38
Figura 49: Tentativa de ampliar o número de moléculas com este padrão reacional, diidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinoline-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona.	39

Figura 50: Síntese da 5-(3-hidroxifenil)-5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinoline-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona.....	39
Figura 51: Formação do intermediário.....	40
Figura 52: 5-(2-hidroxifenil)-5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinoline-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona.....	40
Figura 53: Tentativa de síntese de dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinoline-tetraona.	41
Figura 54: Produtos inéditos obtidos pelo novo padrão reacional.....	41
Figura 55: moléculas pentacíclicas obtidas.....	44
Figura 56: Sinais atribuídos aos Hidrogênios.....	45
Figura 57: Espectro de RMN 1H da reação 115.....	46
Figura 58: moléculas pentacíclicas obtidas.....	49
Figura 59: Produto alquilado.....	49

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação de Hantzsch clássica.	7
Esquema 2: Oxidação da diidropiridina a sua piridina equivalente.	7
Esquema 3: Tautomerismo Ceto-Enólico da 2-amino-1,4-naftoquinona.	10
Esquema 4: Síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona o timizada por Lima.	11
Esquema 5: Mecanismo de formação da enaminona da naftoquinona.	12
Esquema 6: Enaminonas N-substituídas. ¹³	12
Esquema 7: Reações com 2-amino-1,4-naftoquinona.....	13
Esquema 8: Proposta mecanística para a síntese das dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinoline-tetraona.....	42
Esquema 9: Tentativa de síntese do arilideno do ácido de Meldrum.	43
Esquema 10: Síntese descrita por Avendaño.....	43
Esquema 11: Produtos obtidos por Lima.....	44
Esquema 12: Nova rota sintética desenvolvida.....	44
Esquema 13: Síntese 13-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6,13-dihydrodibenzo[b,i]acridine-5,7,12,14-tetraone.	45
Esquema 14: Reação de alquilação para o produto 54.....	46
Esquema 18: Produtos obtidos a partir da nova metodologia de síntese.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Contexto histórico de algumas reações multicomponentes.....	5
Tabela 2: Mudanças nas condições reacionais para síntese tricomponente.....	23

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. HETEROCICLOS NITROGENADOS	1
1.2 REAÇÕES MLTICOMPONENTES.....	3
1.3 A REAÇÃO DE HANTZSCH E A FORMAÇÃO DE DIIDROPIRIDINAS VIA REAÇÕES MULTICOMPONENTES.....	6
1.4 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONA.....	9
2. OBJETIVOS	18
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
3.1. ESTUDO DA REATIVIDADE DO 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONA EM REAÇÕES TRICOMPONETES.	19
3.2 REAÇÕES DA 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONA COM ÁCIDO BARBITÚRICO E BENZALDEÍDOS.....	22
3.3 SÍNTESE DA DIIDROBENZO[G]PIRIMIDO[4,5-B]QUINOLINA-TETRAONA: UM NOVO PADRÃO REACIONAL NA REAÇÃO DE HANTZSCH.....	31
3.4 SÍNTESE DAS 6,13-DI-HIDRO-6-AZAPENTACENO-5,7,12,14-TETRAONES	42
4. CONCLUSÃO.....	47
5.1 MÉTODOS E EQUIPAMENTOS.....	50
5.2 PRODUTOS SINTETIZADOS.....	51
5.2.1 Enaminonas	51
5.2.1.1 2-Amino-1,4-naftoquinona.....	51
5.2.3 Pirimido[4,5-b]quinolina-tetraone.....	52
5-(4-Nitrofenil)benzo[g]pirimido[4,5-b]quinolina-2,4,6,11(1H,3H,5H,12H)-tetraone	52
5.2.4 Síntese da Pirimido[4,5-b]quinolina-tetraones	55
5.2.5 Síntese de 13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraonas	58

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Bn	Benzila
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
dt	Duplo tripleto
Et	Etila
EtOH	Etanol
h	Horas
J	Constante de acoplamento (Hz)
M	Multiplete
MO	Micro-ondas
MeOH	Metanol
min.	Minuto
RMC	Reação multicomponente
RTC	Reação tricomponente
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RNA	Ácido Ribonucleico
s	Singleto
t	Tripleto
t.a	Temperatura ambiente

1. INTRODUÇÃO

1.1. HETEROCICLOS NITROGENADOS

Dentro do grande grupo dos compostos heterocíclicos, pode-se destacar o grupo dos heterocíclicos nitrogenados devido a sua abundância em fontes de origem natural, e também suas propriedades biológicas.¹ Existem muitos destes compostos já relatados na literatura, e muitos fazem parte de um grupo de moléculas ligadas à existência da vida. Dentre estas moléculas é importante destacar o material genético (DNA e RNA), constituídos por bases nitrogenadas que são heterociclos nitrogenados presentes nos seres vivos (Figura 1) e recebem as seguintes denominações, guanina, citosina, timina, adenina e uracila, esta última encontrada apenas nas fitas de RNA.²

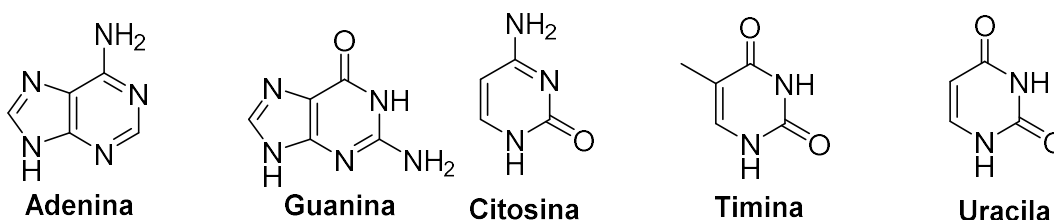


Figura 1: Bases nitrogenadas presentes no material genético dos seres vivos.

Os heterociclos nitrogenados estão presentes no cotidiano humano de várias formas, podendo ser de forma natural ou sintéticas. Dois compostos podem ser destacados em sua grande utilização e consumo no mundo, cafeína² e nicotina^{3,4} que são compostos inicialmente provenientes de fontes naturais e que são amplamente consumidos (Figura 2).

¹ Melo J.O.F., Donnici C.L., Augusti R., Ferreira V.F., Cecília M., De Souza B. V. *Quim Nov.* **2006** 29, 569.

² Tassinari J.A., Bianchetti P., Rempel C., Stülp S. *Quim Nov.* **2011**, 34,1539.

³ Cavalcante T.M., Szklo A.S., Perez C. de A., Thrasher J.F., Szklo M., Ouimet J. *Cad Saude Publica.* **2017**, 21, 33.

⁴ de Menezes P. V., Soares E., Silveira H., Dórea E. *Quim. Nov.* **2011**, 34, 53.

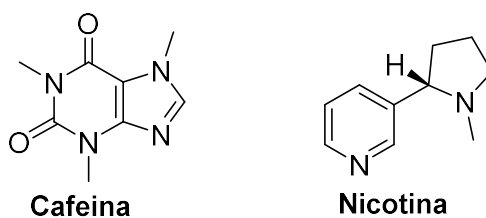


Figura 2: Heterociclos nitrogenados amplamente consumidos.

Os N-heterociclos policíclicos fundidos atraíram muita atenção da comunidade científica devido à sua presença em produtos naturais biologicamente ativos e produtos farmacêuticos (Figura 3). Eles exibem uma ampla gama de atividades biológicas, como antifúngicos, antibacterianos, antineoplásicos, anticancerígenos, antiplasmodiais e como intercaladores do DNA.⁵

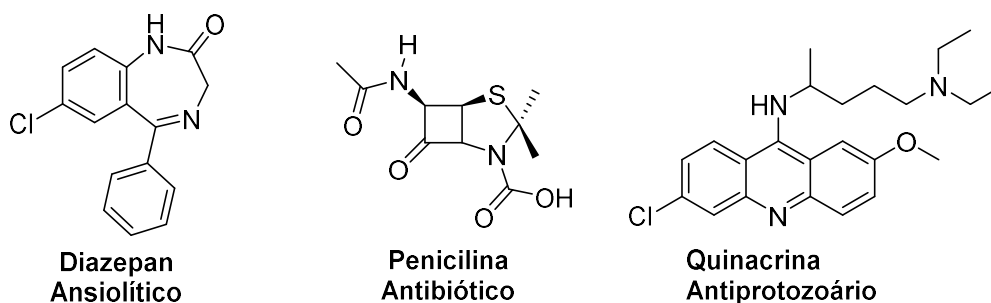


Figura 3: Fármacos de N-heterocíclicos consumidos mundialmente.

Os heterocíclicos nitrogenados podem ser divididos em classes, sendo diferenciados principalmente por suas estruturas, tamanho do ciclo, posição do heteroátomo, quantidades de heteroátomos etc. Essas classes apresentam propriedades distintas e assim recebem nomes distintos tais como pirrol, pirrolidina, piperidina, piridina e quinolidina são exemplos (Figura 4).

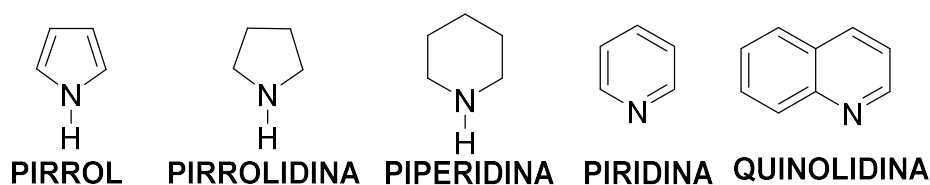


Figura 4: Núcleos comuns em N-heterocíclicos

⁵ Bharti R, Kumari P, Parvin T, Choudhury LH. *RSC Advances*. 2017, 7, 3928.

1.2 REAÇÕES MULTICOMPONENTES

As reações químicas evoluíram e os produtos oriundos destas reações despertaram o interesse por parte da comunidade científica, indústria e sociedade. No entanto grande parte das estratégias de reações seguem modelos com reações bicomponentes, o que leva a múltiplos passos de síntese. Como uma alternativa a esta estratégia um novo conceito para a síntese de moléculas alvo surge, as reações multicomponentes.⁶

Reações multicomponentes (MCRs) normalmente são definidas como qualquer processo no qual três ou mais reagentes se combinam em um meio reacional (one-pot) para formar um produto que incorpora átomos provenientes de cada reagente.^{6,7} Essas reações podem ser mais antigas que a própria vida e estão ligadas as unidades básicas para a formulação do material genético, como se sugere que a Adenina que é um heterocíclico nitrogenado poderia ser formada por 5 moléculas de cianeto de hidrogênio (HCN) (Figura 5).⁷

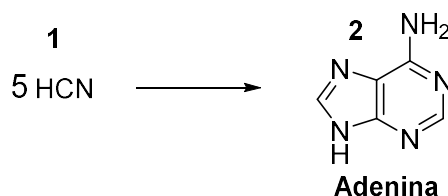


Figura 5: Sugestão de síntese da adenina.

As MCRs surgem então como uma alternativa viável para reações com múltiplas etapas e algumas vantagens podem ser citadas, tais como, maior eficiência⁸ devido a maior economia de átomos e melhor seletividade, menor produção de subprodutos, menor custo, o que inclui menor tempo e gasto de energia, e em muitos casos maior facilidade de purificação,⁶⁻⁸ o que pode adequar as reações a alguns princípios da Química Verde.

⁶ M. Yus, D. J. Ramon. *Angew. Chem.* **2005**, 44, 1602.

⁷ Ugi I., Dömling A., Hörl W. *Endeavour*, **1994**, 18,115.

⁸ Bienaym H., Hulme C., Oddon G., Schmitt P., *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321.

As MCRs são como as reações one-pot, tais como Dominó e reação em Cascata, no entanto nas reações multicomponentes os reagentes são inseridos no início da reação e o produto final apresentam no mínimo um átomo de cada reagente (Figura 6).

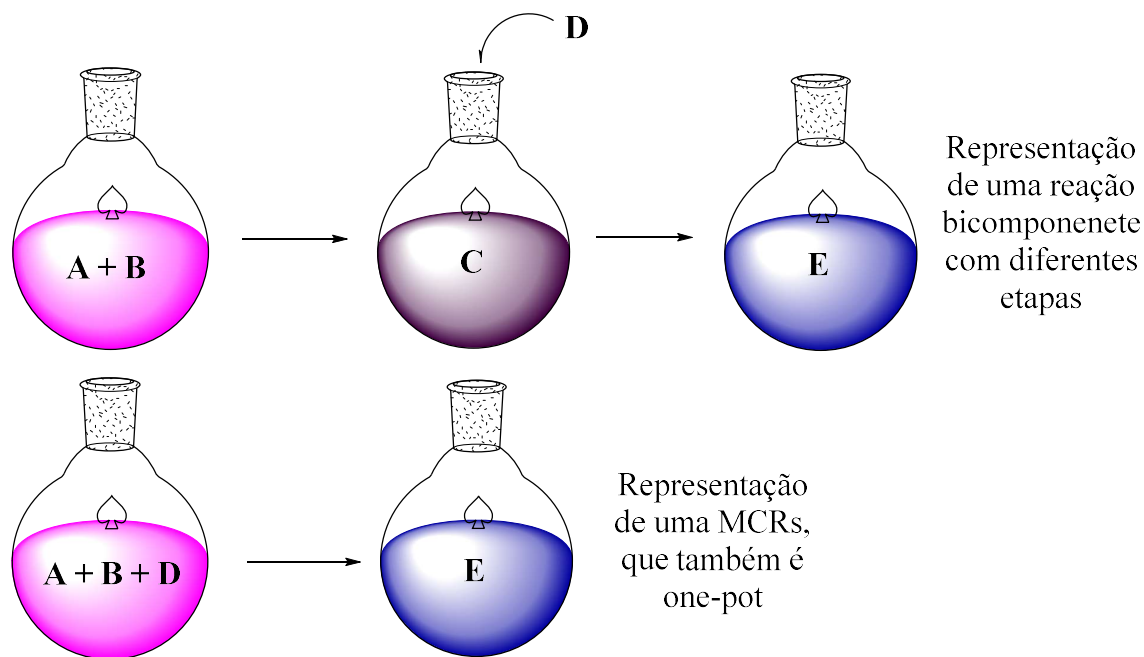


Figura 6: Representação da reação multicomponentes.

Reações multicomponentes são descritas desde meados do século XIX, e muitos pesquisadores foram importantes neste desenvolvimento, Strecker,⁹ Hantzsch,¹⁰ Biginelli,¹¹ Passerini¹² e Mannich¹³ foram alguns que tiveram trabalhos publicados relatando reações com mais de dois reagentes, mas coube a Ugi¹⁴ e colaboradores descrever o conceito de MCR que emergiu como uma ferramenta poderosa na química sintética (Tabela 1).

⁹ Strecker, A. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. **1850**, 75, 27.

¹⁰ Hantzsch A. *Justus Liebig's Ann der Chemie*. **1882**, 215, 82.

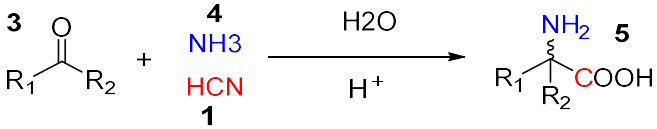
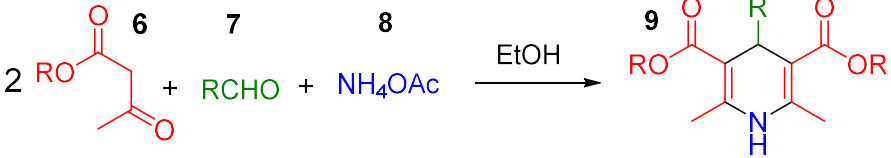
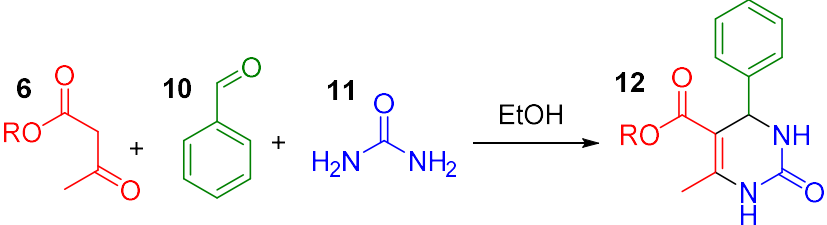
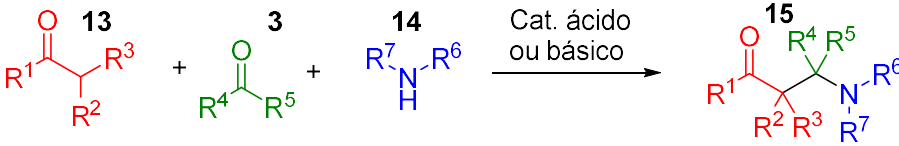
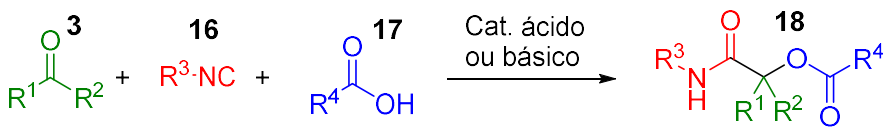
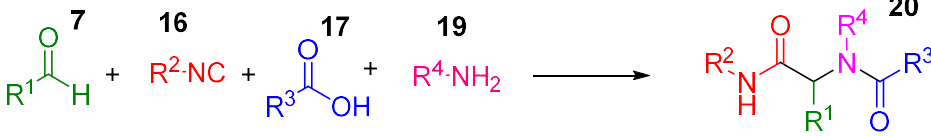
¹¹ Biginelli, P. *Gazzetta Chimica Italiana*. **1893**, 23, 360.

¹² Mannich, C.; Krösche, W. *Archiv der Pharmazie* **1912**, 250, 647.

¹³ Passerini, M.; Simone, L. *Gazzetta Chimica Italiana*. **1921**, 51, 126.

¹⁴ Ugi I.; Meyr R.; Fetzer U.; Steinbruckner C. *Angew. Chem*. **1959**, 71, 386.

Tabela 1: Contexto histórico de algumas reações multicomponentes.

EXEMPLOS DE REAÇÕES MULTICOMPONENTES EM ORDEM CRONOLÓGICA.	
STRECKER - 1850	 $\text{R}_1\text{C(=O)R}_2 + \text{NH}_3 + \text{HCN} \xrightarrow[\text{H}^+]{\text{H}_2\text{O}} \text{R}_1\text{CH}(\text{NH}_2)\text{R}_2\text{COOH}$
HANTZSCH - 1882	 $\text{2} + \text{RCHO} + \text{NH}_4\text{OAc} \xrightarrow{\text{EtOH}} \text{9}$
BIGINELLI - 1893	 $\text{6} + \text{10} + \text{H}_2\text{N-C(=O)-NH}_2 \xrightarrow{\text{EtOH}} \text{12}$
MANNICH- 1912	 $\text{13} + \text{3} + \text{14} \xrightarrow{\text{Cat. ácido ou básico}} \text{15}$
PASSERINI- 1921	 $\text{3} + \text{R}^3\text{-NC} + \text{R}^4\text{-COOH} \xrightarrow{\text{Cat. ácido ou básico}} \text{18}$
UGI-1952	 $\text{7} + \text{R}^2\text{-NC} + \text{R}^3\text{-COOH} + \text{R}^4\text{-NH}_2 \longrightarrow \text{20}$

É importante destacar que a maior desvantagem deste tipo de reação é a complexidade dos mecanismos envolvidos, o que pode levar a formação de produtos indesejáveis e a formação conjunta de subprodutos, sendo assim um desafio para a síntese orgânica. Uma alternativa a este problema é sugerido por J. Dugundji e I. Ugi ao introduzir uma nova abordagem matemática para a química e o

raciocínio assistido por computador¹⁵. Assim as MCRs tornam-se importantes instrumentos para a síntese de moléculas possibilitando a construção de bibliotecas de compostos para triagens de testes biológicos.

1.3 A REAÇÃO DE HANTZSCH E A FORMAÇÃO DE DIIDROPIRIDINAS VIA REAÇÕES MULTICOMPONENTES.

Conforme visto na tabela 1, as MCRs de Hantzsch¹⁰ e Biginelli¹¹ levariam a formação de produtos contendo heterociclos nitrogenados. Um outro exemplo é a reação de Radziszewski¹⁶ (1882) que leva a formação de um anel imidazólico. Estas reações receberam os nomes dos seus autores (Figura 7).

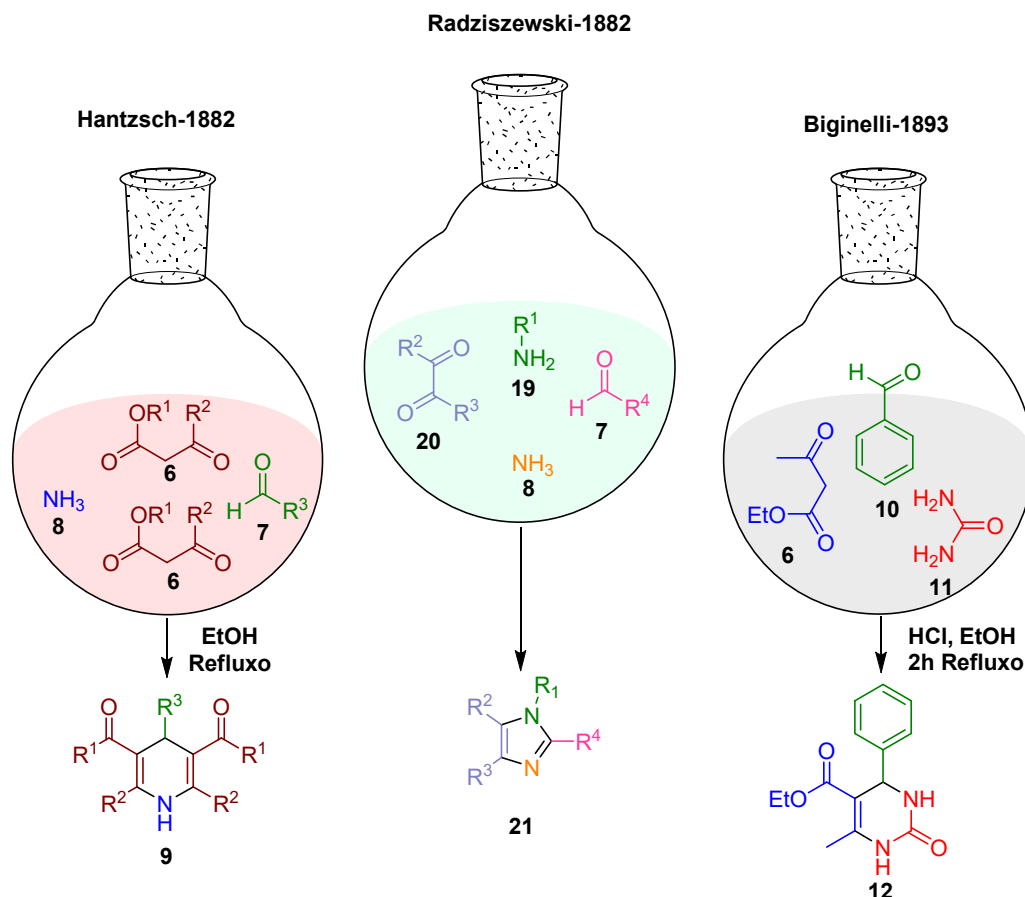


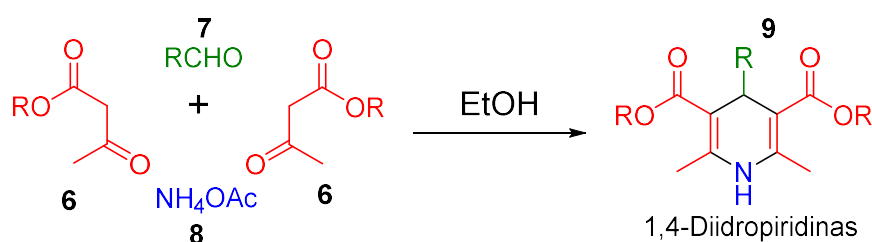
Figura 7: Reações multicomponentes com formação de heterociclos.

¹⁵ Dugundji J., Ugi I.: *Topics Curr. Chem.*, **1973**, 39, 19.

¹⁶ Kürti, L.; Czako B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Oxford **2005**.

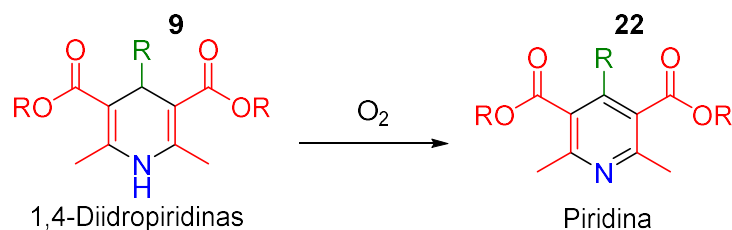
O núcleo obtido a partir do estudo de Hantzsch em específico, forma 1,4-diidropiridinas simétricas, e com a ampliação dos estudos foi possível variar para formas não simétricas.

O químico alemão Arthur Rudolf Hantzsch (1857-1935), ganhou destaque com o desenvolvimento da síntese de diidropiridinas em 1882 tendo seu nome dado a essa metodologia sintética que se caracteriza pelo uso de um aldeído, dois equivalentes de um β -cetoéster e um doador de nitrogênio como o acetato de amônio ou amônia¹⁷ (Esquema 1).



Esquema 1: Reação de Hantzsch clássica.

As 1,4-diidropiridina podem sofrer oxidações espontaneamente pelo oxigênio do ar para piridinas substituídas correspondentes, no entanto diidropiridinas mais estáveis se faz necessário o uso de um agente oxidante como, HNO_2 , HNO_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, MnO_2 , $\text{OCu}(\text{NO}_3)_2$ (Esquema 2).¹⁶



Esquema 2: Oxidação da diidropiridina a sua piridina equivalente.

Em 1898 E. Knoevenagel e A. Fries publicaram um artigo sobre a síntese de diidropiridinas não simétricas, referindo-se a este tipo de reação e ao produto como sendo de Hantzsch, o que confirma a grandeza da descoberta e aguçou a

¹⁷ Rogerio K.R., Vítório F., Kummerle A.E., Graebin C.S. *Rev Virtual Quim.* **2016**, 8, 1934.

comunidade científica.¹⁸ Em seu trabalho Knoevenagel utilizou dois diferentes tipos de dicarbonílicos, o aldeído e a fonte de nitrogênio para obter assim a diidropiridina não simétrica.

Houve muitos estudos com o objetivo de determinar a via mecanística exata da síntese das diidropiridinas Hantzsch. No entanto foi Katritzky e colaboradores que, a partir das análises de RMN ¹³C e ¹⁵N, confirmaram a existência de dois intermediários comuns a todas as reações, uma enamina e um composto carbonilado α, β -insaturado.¹⁷ Após a formação destes dois intermediários o passo seguinte é uma adição de Michael, seguida de uma condensação intramolecular entre a amina e o grupo carbonila formando a 1,4-diidropiridina (Figura 8).

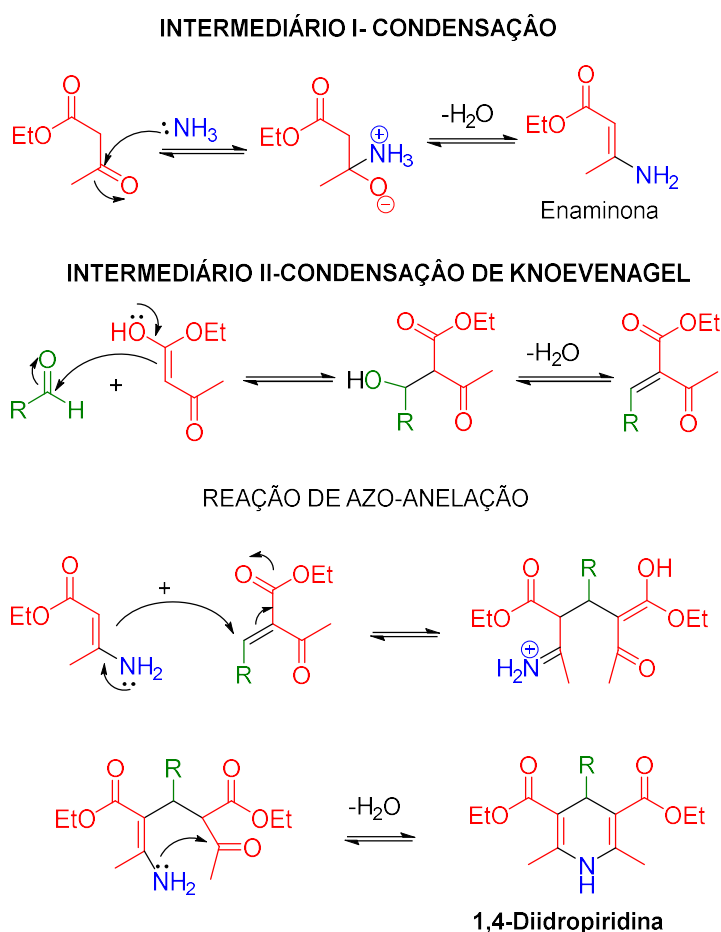


Figura 8: Mecanismo parcial da reação de Hantzsch.¹⁷

¹⁸ Knoevenagel E, Fries A. *Berichte der Dtsch Chem Gesellschaft*. 1898, 31,761.

Estes produtos despertam grande interesse da comunidade científica e estudos biológicos apontaram atividades anti-hipertensivas e antiarritmica. Assim, alguns são comercializados na forma de fármacos, como é o caso da Nifedipina e Besilato de Anlodipino (Figura 9).²⁸

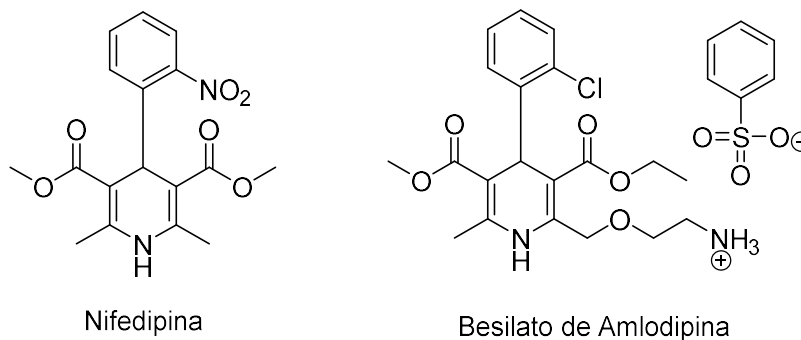


Figura 9: Fármacos que são produtos de reações de Hantzsch.

A reação de Hantzsch é um exemplo de MCR que na maioria das vezes se adequa a alguns princípios da Química Verde e pode ser considerada limpa, tem grande aplicabilidade na síntese de moléculas bioativas e já são empregadas metodologias que utilizem equipamentos mais modernos para suas sínteses, como exemplo os reatores de micro-ondas.

1.4 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONA.

As porções de quinona, especialmente as quinonas heterocíclicas de nitrogênio, são importantes unidades estruturais em muitos produtos naturais ou sintéticos, que possuem uma ampla gama de atividades biológicas. Como exemplos temos a benz[*g*]isoquinolina-5,10-diona com atividade antimalárica, isolada a partir da *Psychotria componutans* e *Mitracarpus scaber*, e Mitomicina C, que é um antimetabólito que tem análogos isolados da *Streptomyces caespitosus* (Figura 10).

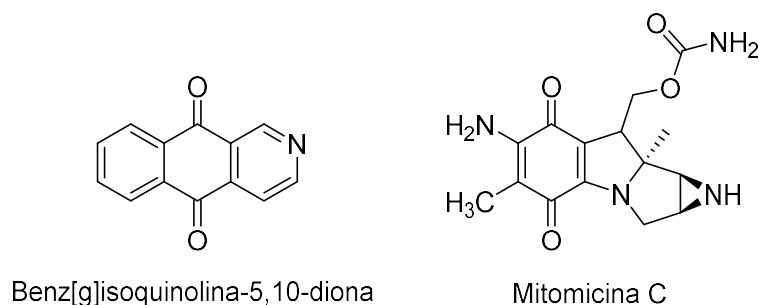


Figura 10: Moléculas com porções de quinonas que apresentam atividades biológicas.

A 2-amino-1,4-naftoquinona é um importante intermediário na construção de heterocíclicos nitrogenados e apresenta uma estrutura de enaminona caracterizada pelo sistema conjugado N-C=C-C=O. As enaminonas normalmente são derivadas de β -dicetonas, β -cetoesteres e outros análogos β -dicarbonílicos, tendo na sua estrutura básica centros nucleofílicos e eletrofílicos (Figura 11).^{19,20}

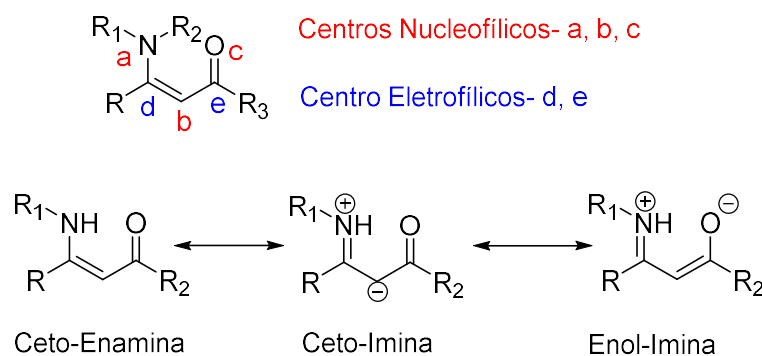
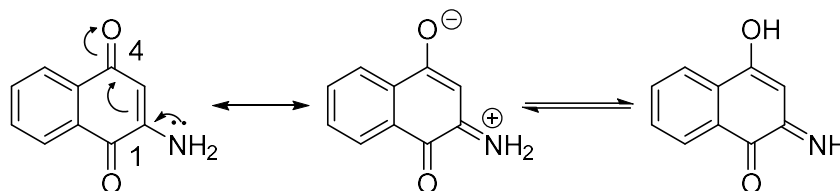


Figura 11: Prováveis formas tautoméricas da enaminona.

A deslocalização de elétrons é promovida pelo efeito push-pull o que causa uma polarização dos carbonos olefínicos, diferenciando a natureza reativa das enaminonas das enaminas e enonas. Essa deslocalização também existe na 2-amino-1,4-naftoquinona por se tratar de uma enaminona (Esquema 3).¹⁹



Esquema 3: Tautomerismo Ceto-Enólico da 2-amino-1,4-naftoquinona.

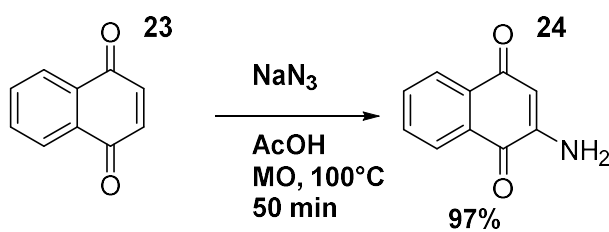
Por outro lado, a interação mesomérica entre o par de elétrons do nitrogênio e a carbonila do C4 em **24** não é tão efetiva quando comparada com a maioria das enaminonas por consequência do efeito retirador de elétrons da carbonila do carbono C1. No entanto quando se compara a reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona com a reatividade da naftoquinona observa-se que a característica

¹⁹ Ferraz H.M. C, Gonçalo E.R.S. *Quim. Nova.* **2007**, 30, 957.

²⁰ Ferraz,H.; Pereira,F. *Quim. Nova*, **2004**, 27, 89.

reacional se assemelha muito mais com o comportamento de enaminona do que de quinonas.²⁰ Devido a estrutura cíclica e planar desta enaminona não são possíveis isômeros conformacionais e configuracionais.

Existem para a síntese desta enaminona muitas metodologias descritas na literatura. Normalmente são feitas pela introdução de um grupo amino à posição C-2 da 1,4-naftoquinona envolvendo, usualmente, a adição de um grupo nitro, nitroso ou azida com posterior redução desses grupos, ou reações de substituição nucleofílica de grupos metoxila ou de átomos de halogênio no C2.²¹ Lima²², em sua dissertação desenvolvida nos laboratórios do GPSQ, descreve a otimização de síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona sob radiação de microondas com rendimentos otimizados para 97% (Esquema 4).²²



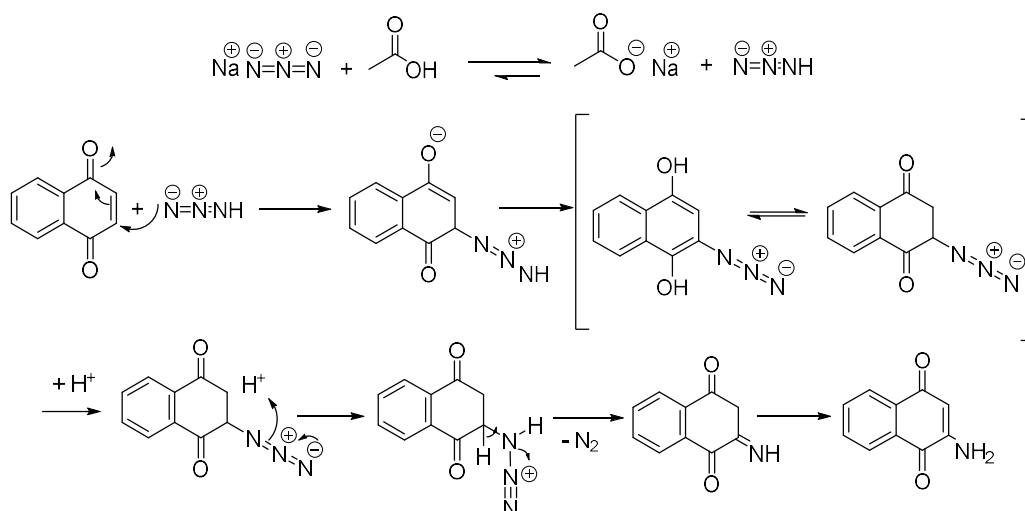
Esquema 4: Síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona otimizada por Lima.

O mecanismo desta síntese foi demonstrado por Couladouros e colaboradores²³ em um trabalho cuja metodologia utilizada é a tradicional e com tempo reacional de 15 horas, rendimento de 97%. Este Rendimento igual à metodologia desenvolvida por Lima, no entanto a eficiência energética da reação processada em um reator de micro-ondas é muito superior à da via clássica e o processo de purificação foi otimizado. (Esquema 5).

²¹ Martinez S. T., Silva B. V., Pinto A. C., Ferreira V. F. e da Silva F. de C.; *Quim. Nova.* **2012**, 35, 858.

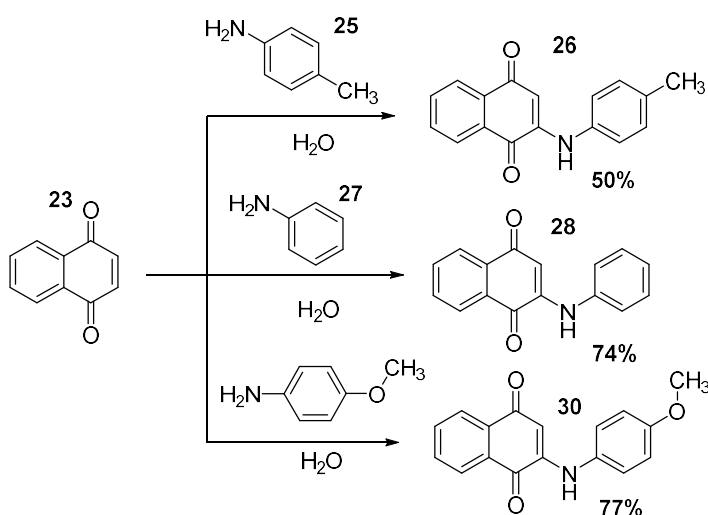
²² Lima, S. R. *Dissertação de mestrado*, Universidade Federal da Bahia, Brasil, **2015**.

²³ Couladouros E. A., Plyta, Z. F., Haroutounian, S. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62.



Esquema 5: Mecanismo de formação da enaminona da naftoquinona.

Enaminonas N-sustituídas também são estudadas e sintetizadas, Cunha e colaboradores mostraram que a adição direta de benzilamina a 1,4-naftoquinona, em DMF, a temperatura ambiente, ocorre em rendimento moderado.²⁴ Em outro trabalho Martinez e colaboradores reagiu 1,4-naftoquinona com os derivados da anilina em solução aquosa ou de forma mecanoquímica (utilizando grau e pistilo), conduzindo à formação imediata das enaminonas N-sustituídas com rendimentos moderados a bons (Esquema 6).²¹



Esquema 6: Enaminonas N-sustituídas.^{13, 24}

²⁴ Cunha, S.; Santos, L. F. P.; Rocha, Z. N.; Rivelino, R.; Ferrari, J.; Vencato, I.; Lariucci, C.; *Quim. Nova*, **2010**, 33, 2108.

Muitos trabalhos apontam **24** como importante bloco construtor na formação de heterociclos, principalmente quando esta molécula se comporta como enaminona frente a aceptores de Michael. Assim, Avendaño e colaboradores, descrevem a formação de 2 e 4-oxo-1*H*-1-azaantraceno-9,10-dionas a partir de uma reação multicomponente utilizando **24**, ácido de Meldrum e trietil-ortoformato (Figura 12).²⁵

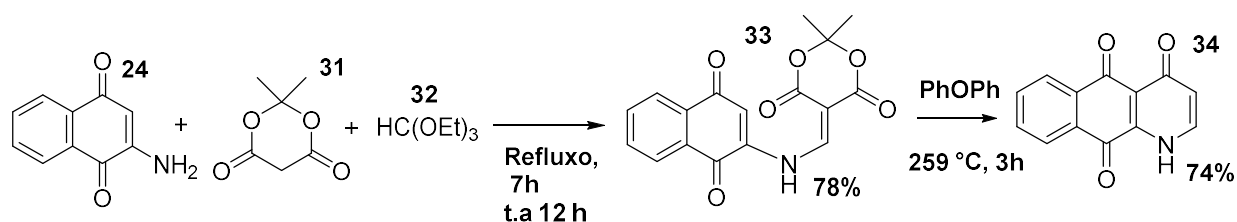
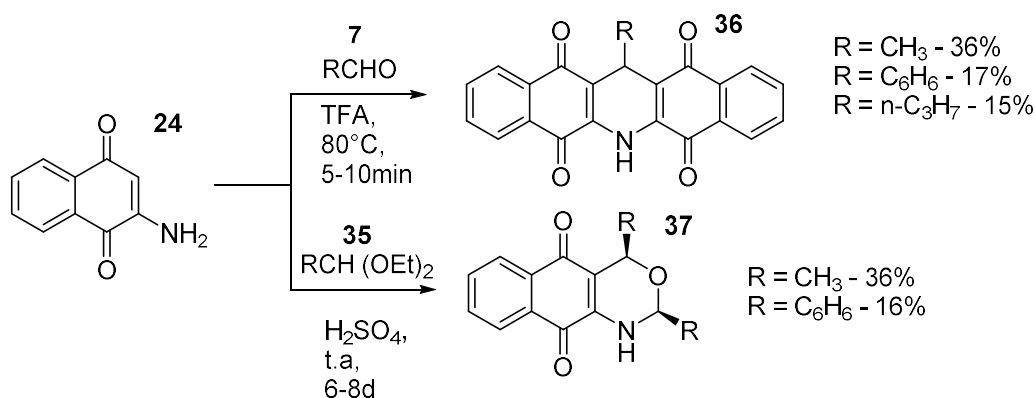


Figura 12: Síntese da 2 e 4-Oxo-1*H*-1-Azaantraceno-9,10-dionas.

Em um segundo trabalho este mesmo grupo continua os estudos da reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona e obtém moléculas heterocíclicas nitrogenadas bastante interessantes, os quais oriundos de MCRs entre 2-amino-1,4-naftoquinona e aldeídos ou acetais que formam 6,13-diidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraones e 1*H*-2,4-diidronafto-[2,3-*d*]-1,3-oxazina-5,10-diones. Essas reações constituem novos tipos de reações de Hantzsch e fechamentos de anéis (6-endo-trig) respectivamente (Esquema 7).²⁶



Esquema 7: Reações com 2-amino-1,4-naftoquinona.

²⁵ Avendaño C, Pedregal C. e Marcos A.;Tetrahedron. **1995**, 51, 6565-6512.

²⁶ Avendaño, C.; Pedregal, C.; Marcos, A. Tetrahedron. **1994**, 50, 45, 12941.

Alguns outros trabalhos tiveram como objetivo o estudo da reatividade da enaminona derivada da 1,4-naftoquinona, dentre estes é importante destacar a pesquisa feita por de Santana em seu trabalho de Doutorado²⁷ no grupo de pesquisa GPSQ, em que a utilização da enaminona da naftoquinona como bloco construtor para a síntese de moléculas 2-oxo-aza-antraceno-9,10-dionas, que são moléculas análogas às marcaninas naturais (Figura13).

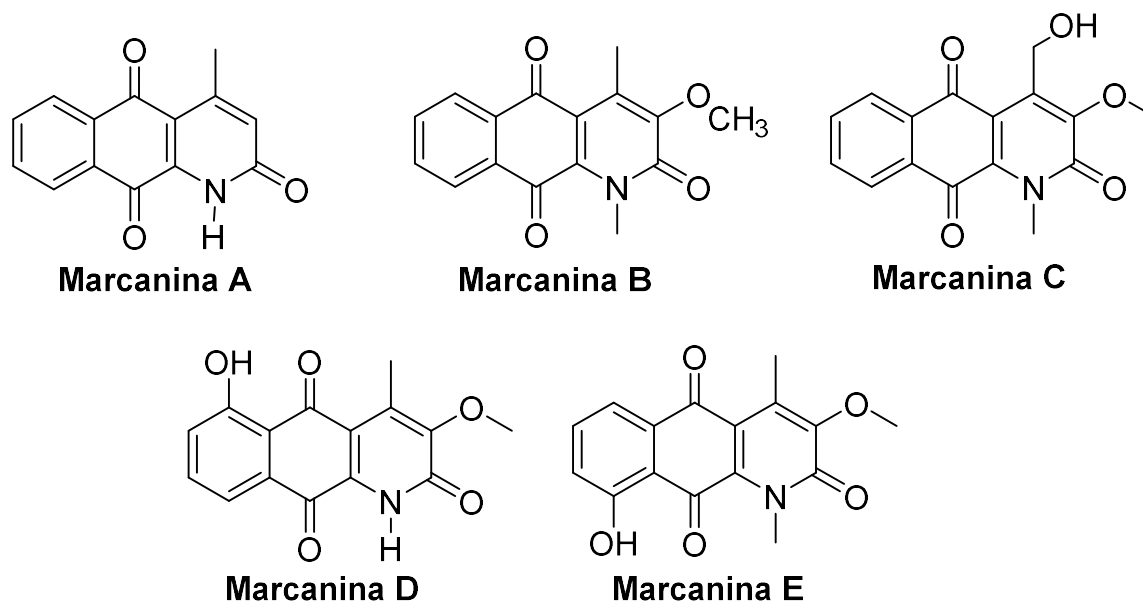


Figura 13: 2-Oxo-aza-antraceno-9,10-dionas naturais.

Em sua pesquisa, de Santana desenvolveu uma via sintética simples e que apresentou bons rendimentos, que utiliza a enaminona, ácido de meldrum e aldeídos, empregando as condições reacionais que variam de acordo com os aldeídos. Algumas destas reações foram possíveis de forma multicomponente e em outras se fez necessário a síntese prévia do arilideno, e então, submeter a uma reação bicomponente (Figura 14).

²⁷ de Santana, L. L. B. *Tese de Doutorado* - Universidade Federal da Bahia, Brasil, **2013**.

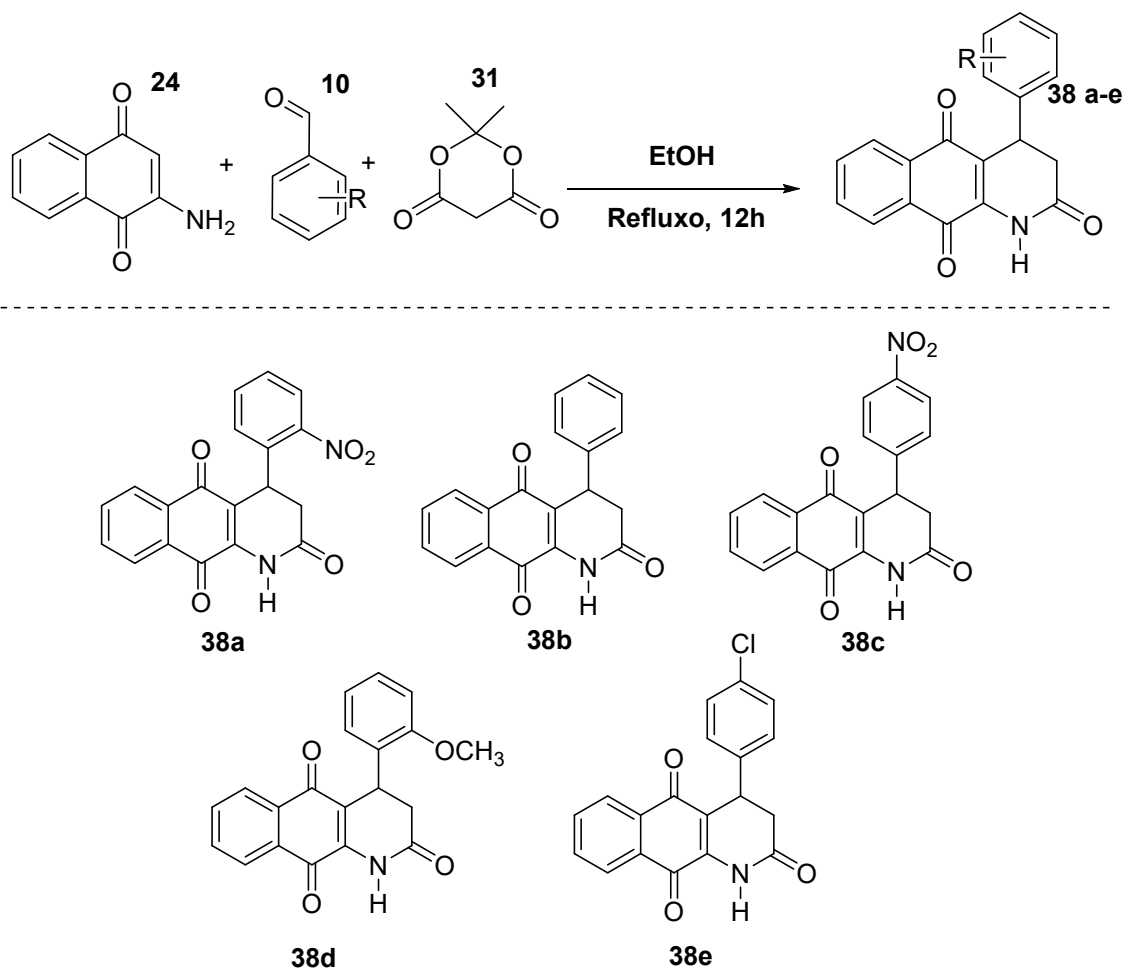


Figura 14: Análogos arilados de macaninas sintetizadas por de Santana.

Para se assemelhar ainda mais às macaninas o autor buscou a modificação na estrutura do heterociclo e a inserção da dupla ligação na posição 3-4, a partir de uma oxidação, que só foi possível com DDQ em dioxina, e após seis dias o reagente foi consumido (Figura 15).

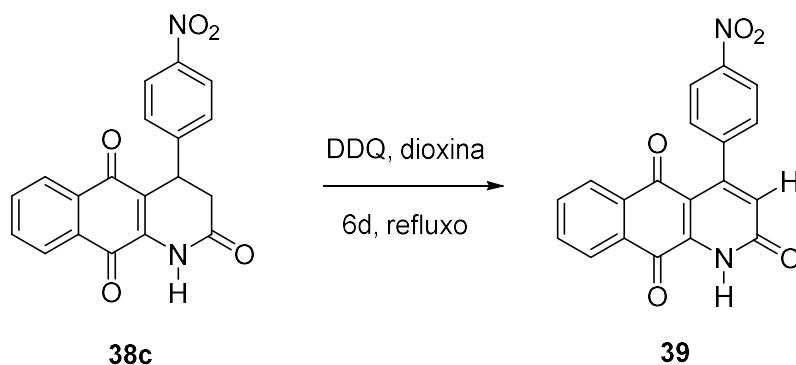


Figura 15: Modificação na estrutura do heterociclo e a inserção da dupla ligação posição 3-4.

Posteriormente, no mesmo grupo de pesquisa Lima, em sua dissertação, deu continuidade as pesquisas realizadas por de Santana e conseguiu estabelecer condições mais favoráveis para a síntese de alguns dos análogos arilados das marcaninas (Figura 16).²²

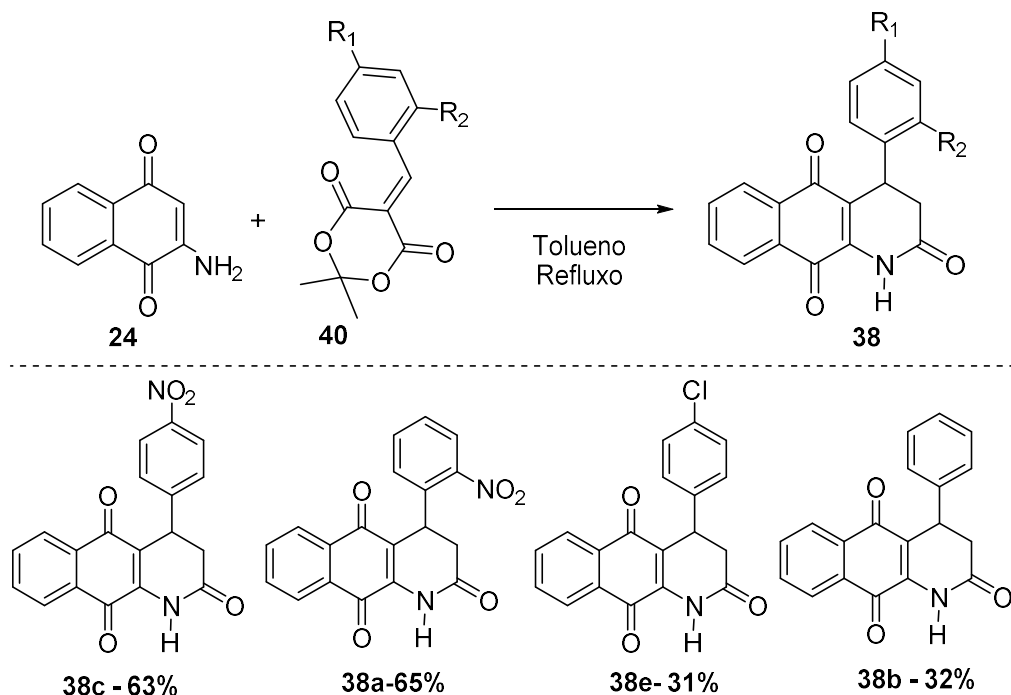


Figura 16: Síntese de análogos das marcaninas. ²⁷

No entanto, essas condições reacionais não são possíveis para todas as sínteses dos análogos das marcaninas. Buscando ainda novas condições que possam se aplicar a todas as sínteses, Lima²² acrescentou então uma catálise e modificou o solvente para etanol que se adequa melhor aos princípios da química verde, além de fazer a reação tricomponente e então com a mudança obteve um produto inesperado.

Quando isolados estes produtos inesperados e feito as respectivas análises, Lima pode concluir que se tratava de produtos semelhantes aos sintetizados por Avendaño e colaboradores no trabalho de 1995,²⁵ os 6,13-diidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraones que foram então sintetizados por esta nova metodologia e que tinha como chave o emprego de ácido de Meldrum como grupo abandonador, não sendo possível a síntese sem este ácido (Figura 17). Além da nova metodologia e da ampliação nos números de moléculas esta nova metodologia melhorou os rendimentos desta síntese.

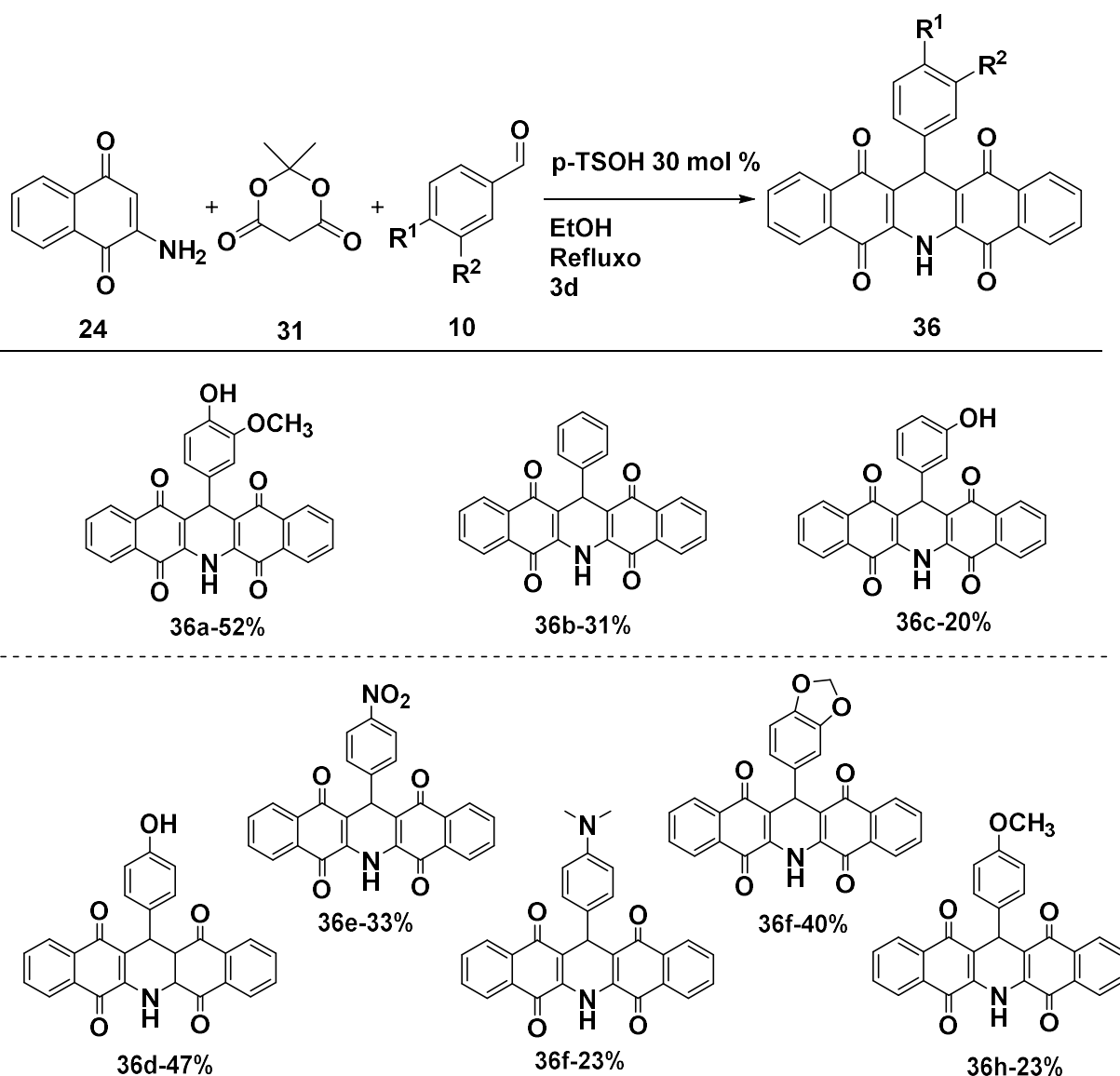


Figura 17: Rota sintética para as 6,13-di-hidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraones.

A 2-amino-1,4-naftoquinona se mostra muito importante e versátil para síntese de moléculas complexas, sendo cada vez mais utilizada pela comunidade científica e muito estudada para a formação de heterociclos nitrogenados.

2. OBJETIVOS

I. Desenvolver nova rota sintética multicomponente que seja eficiente e versátil para a síntese do pirimido[4,5-b]quinolinas-tetraonas, via reação de Hantzsch, utilizando pela primeira vez a enaminona 2-amino-1,4-naftoquinona, como um bloco versátil para a síntese de heterociclos.

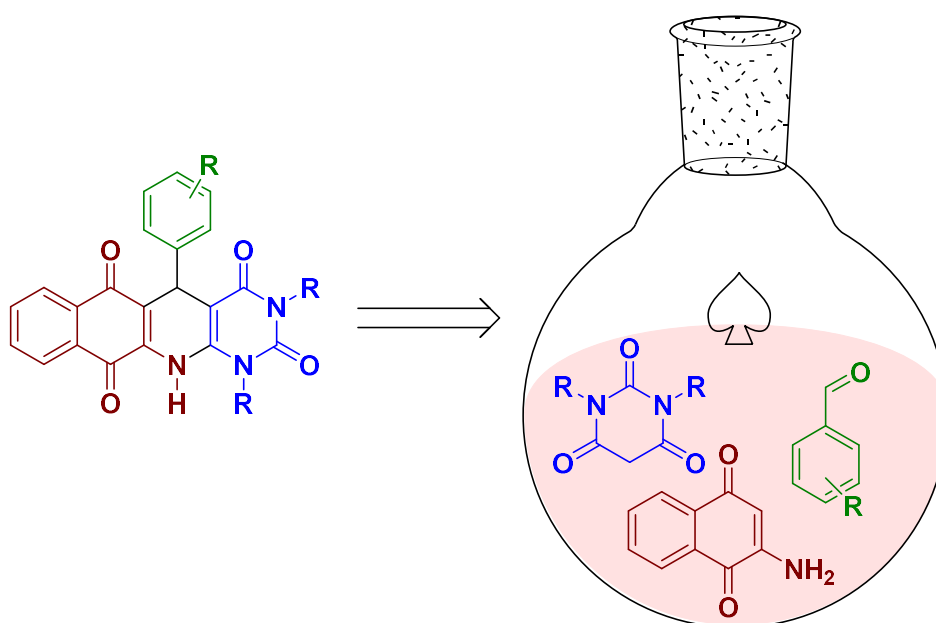


Figura 18: Possível análise retrossintética.

II. Buscar adequação das sínteses realizadas aos princípios da química verde, desenvolvendo assim alternativas para a minimizar os impactos causados pelos processos químicos industriais.

III. Desenvolver moléculas com possíveis potenciais biológicos para posterior aplicação.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O emprego da enaminona 2-amino-1,4-naftoquinona em reações de síntese orgânica são relatadas na literatura e demonstram um grande potencial como bloco construtor de moléculas. Partindo desta constatação iniciou-se o estudo da reatividade da enaminona em reações multicomponentes frente a aceptores de Michel, estabelecendo assim a busca por melhores condições reacionais para se empregar a 2-amino-1,4-naftoquinona.

3.1. ESTUDO DA REATIVIDADE DO 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONA EM REAÇÕES TRICOMPONENTES.

Dando início aos estudos para referenciar o projeto experimental, alguns artigos despertaram interesse, levando a um pensamento retróssintético e a possibilidade do desenvolvimento de novas metodologias de síntese. Dentre estes artigos alguns podem ser citados.

Pirimido[4,5-b]quinolinas-tetraones foram sintetizados com diferentes aldeídos aromáticos, 2-hidroxi-1,4-naftoquinona e 6-amino-uracila, utilizando catalisador o ácido p-toluenossulfônico. Reação utilizada em refluxo, tipo one-pot e tri-componente com bons rendimentos e fácil manipulação (Figura 19).²⁸

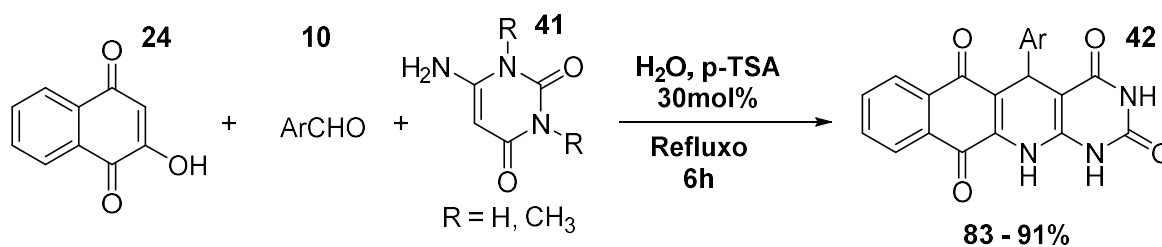


Figura 19: Reação descrita por Azizian e colaboradores.

O grande aspecto destacado pelo autor é que esta síntese utiliza reagentes comuns, assim como o catalisador e o solvente que melhor se adequou foi a água, que deixa a reação muito mais limpa.

²⁸ Azizian J.; Delbarin A.S.; Yadollahzadeh K.; Synthetic Communications, 2014.44,3277.

A substância do catalisador por sistema micelar com nanopartículas de ZnO produz os derivados de pirimido-[4,5-b]-quinolinas-tetraones, com bons rendimentos e que se adequa a princípios da química verde (Figura 20).²⁹

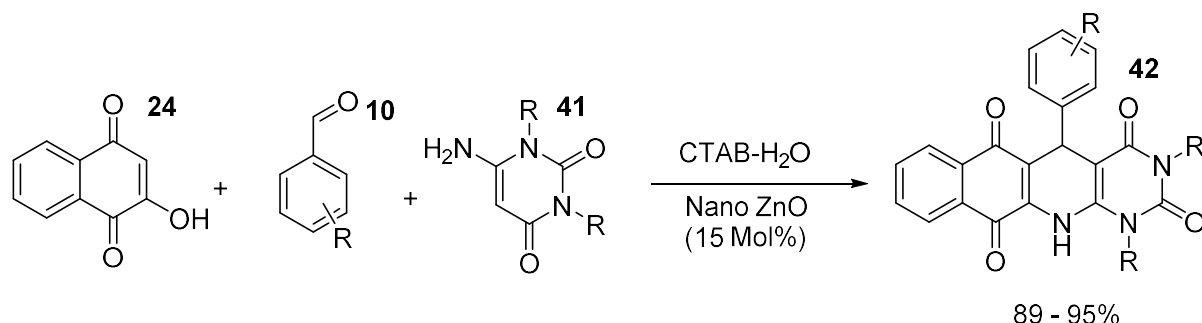


Figura 20: Metodologia desenvolvida por Siddiqui e colaboradores.

Algo que chama muita atenção nestes artigos, é a possibilidade de uma síntese multicomponente, assim como a adequação destas a princípios da química verde. Outro fato é a reação, que é do tipo Hantzsch, uma das primeiras descrições de RCMs, com grande importância sintética para a produção de heterocíclis e muito utilizada até hoje.

Bharti e colaboradores²⁸ destacam a importância destes compostos heterocíclicos, que são amplamente encontrados em produtos naturais e fármacos biologicamente ativos, exibindo uma gama de atividades tais como, antifúngica, antineoplásicas, anticancerígenas, antiplasmodial e outros (Figura 21).

Os heterocíclis polifuncionalizados despertam grande interesse da comunidade sintética devido a sua ampla utilização como fármacos, dentre estes se destacam os heterocíclis nitrogenados policíclicos, aguçando assim o interesse do nosso grupo de pesquisa em desenvolver trabalhos com o objetivo principal de sintetizar N-heterocíclis.

²⁹ Siddiqui I.R.; Rai P.; Rahila; Sagira H.; Singhb P.; RSC adv., **2015**,5,27603.

³⁰ Bharti R.; Kumar P.; Parvin T.; Choudhury L. H.; RSC Adv., **2017**,7, 3928.

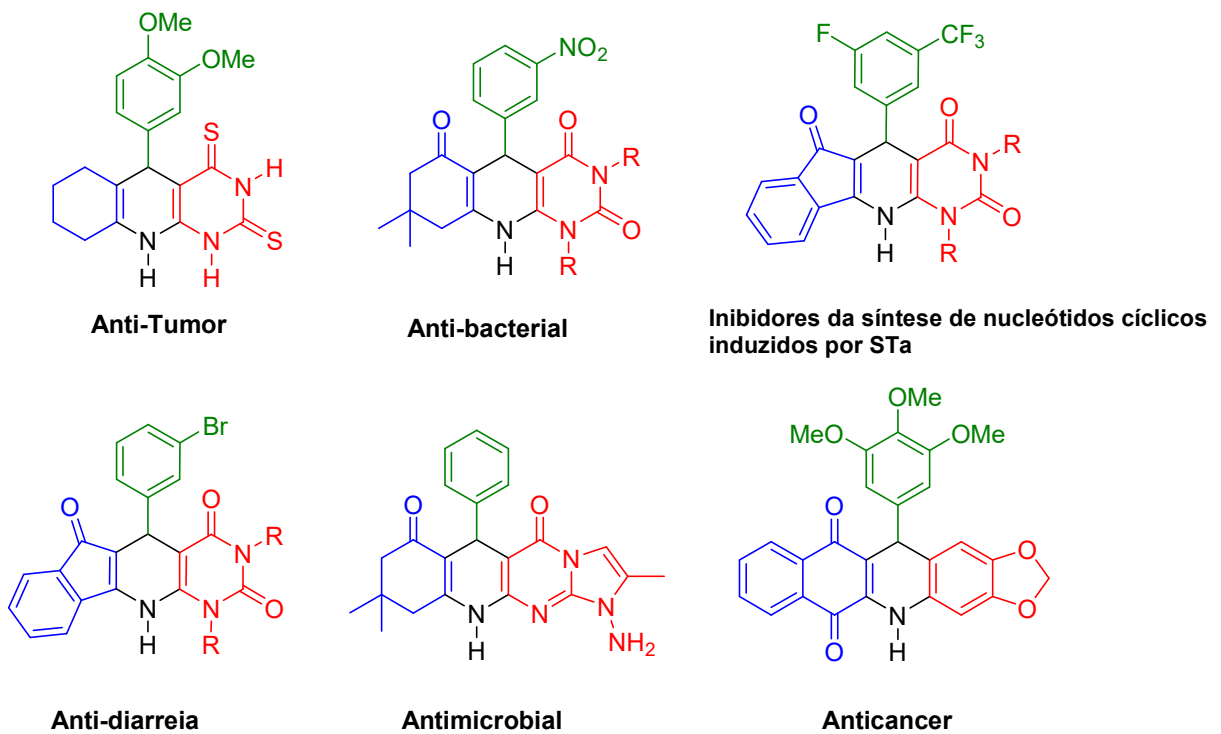


Figura 21: Exemplos de N-Heterocíclicos e suas atividades biológicas.³⁰

Partindo desta investigação previa foi feito então, um estudo retrossintético, reconhecendo os grupos funcionais importantes e posteriormente efetuando as desconexões necessárias para se chegar a possíveis reagentes.

Identificando esses primeiros grupos, uma proposta para as desconexões é sugerida chegando-se em possíveis reagentes de síntese.

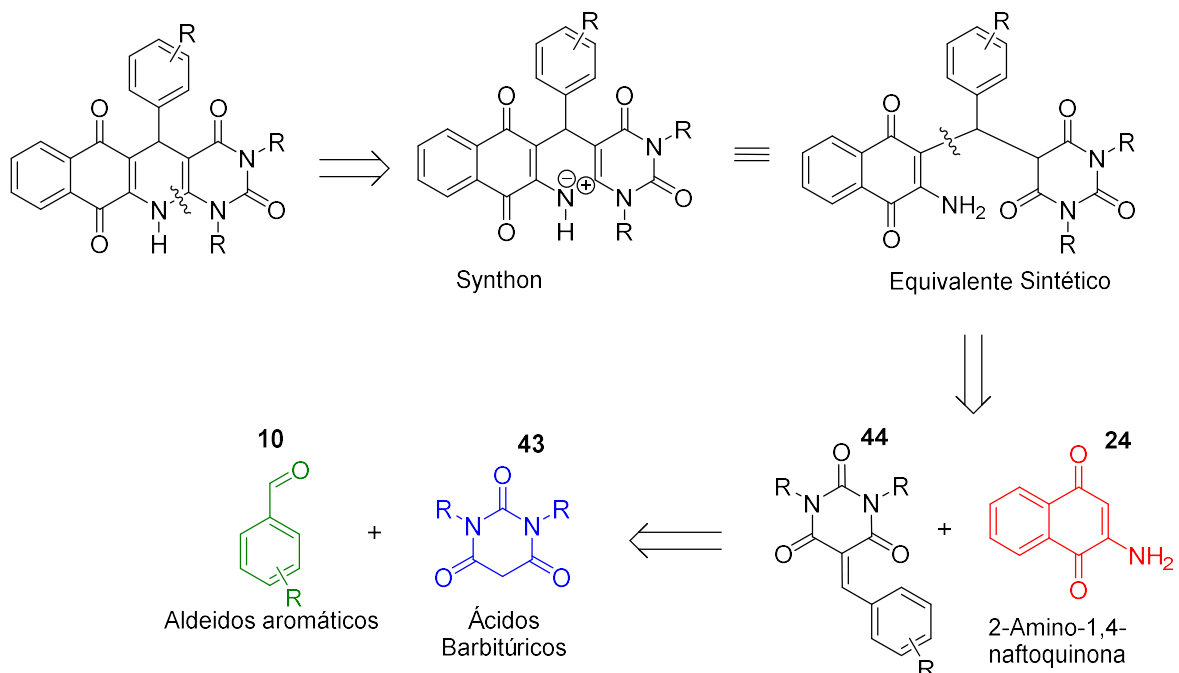


Figura 22: Desconexões retrossintética para possíveis reagentes.

Feito o estudo retrossintético observa-se que os possíveis reagentes para a síntese são, 2-Amino-1,4-naftoquinona, ácidos Barbitúricos e Aldeídos aromáticos (Figura 23).

Assim como a 2-amino-1,4-naftoquinona, o ácido barbitúrico também tem grande importância na composição de fármacos, sendo descritas uma série de atividades tais como, anticonvulsivante, tranquilizante e analgésica. Desta forma o interesse para o desenvolvimento de novas metodologias e de possíveis moléculas com atividades biológicas aumenta, buscando sempre otimizar a metodologia inicialmente através de reações multicomponentes e de forma verde. Tendo em mão os possíveis reagentes para a formação dos possíveis produtos pirimido[4,5-b]quinolinas-tetraones, iniciou-se os estudos metodológicos para a melhor condição reacional.

3.2 REAÇÕES DA 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONA COM ÁCIDO BARBITÚRICO E BENZALDEÍDOS.

A reação de 2-amino-1,4-naftoquinona **24**, ácido barbitúrico **43** e 2-nitro-benzaldeído **10** (aldeído muito reativo, por isso sua escolha) na presença de etanol como solvente sob agitação magnética a temperatura ambiente foi escolhida como reação modelo para esta síntese. Esta combinação forneceu apenas o produto de síntese entre o ácido barbitúrico e o aldeído (arilideno), desta forma não foi possível obter o produto de síntese dos três componentes desejados.

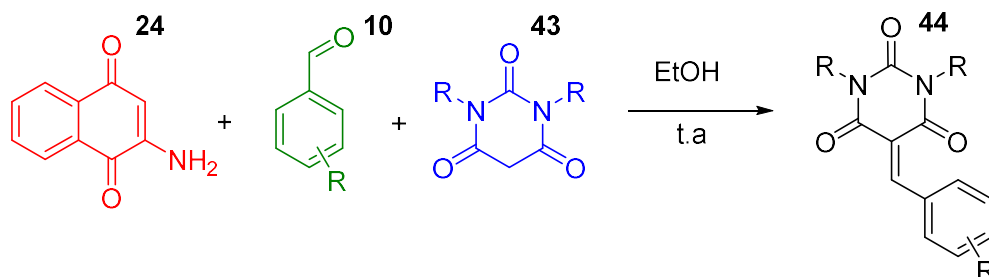


Figura 23: Tentativa de reação que foi obtido apenas arilideno.

Em seguida, tentou-se obter o produto variando parâmetros da reação, tais como o uso de aquecimento térmico e por micro-ondas, variação de solventes, o que também não conduziu ao produto desejado. Curiosamente, o mesmo modelo de reação permaneceu, levando a formação apenas como único produto o arilideno, oriundo da condensação de Knoevenegel entre o aldeído e o ácido barbitúrico (Tabela 2).

Tabela 2: Mudanças nas condições reacionais para síntese tricomponente do arilideno.

Reação	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo	Rendimento
1	Água (5 mL)	150°C/MO	1h(6X10min)	44 - 77%
2	EtOH (5 mL)	T.a.	3d	44 - 88%
3	EtOH (2 mL)	100°C/MO	21min(1min + 2x10min)	44 - 54%
4	Tolueno (5 mL)	Refluxo	3d	Não reagiu
5	AcOH (2mL)	100°C/MO	1h(6X10min)	44 - 98%
6	EtOH (5mL)	Refluxo	18h	P.N.I
7	CH ₃ CN	Refluxo	18h	42 - 91%

Tendo evidências que essas condições não se aplicam para esta síntese, buscou-se metodologias semelhantes com as relatadas na literatura. Observando a baixa solubilidade da 2-amino-1,4-naftoquinona, uma alternativa de solvente foi a acetonitrila (CH₃CN), que solubiliza bem a enaminona e apresenta ponto de ebulição próximo a 85°C. Importante destacar que foi verificado a decomposição da 2-amino-1,4-naftoquinona em temperaturas acima de 100°C, o que justifica a utilização de solventes com temperatura de ebulição abaixo deste valor.

A partir destes resultados, buscou-se um catalisador mais verde que os relatados na literatura, e que pudesse ter eficiência maior ou igual, surgindo assim, a possibilidade de se utilizar o ácido aminossulfônico H₂NSO₃H, que é considerado mais verde que o p-toluenossulfônico utilizado por Azizian e colaboradores²⁸.

Em um balão de 50mL foi adicionado 1mmol (0,173g) de 2-amino-1,4-naftoquinona, 1mmol de ácido barbitúrico (0,123g) e 1mmol do aldeído 2-nitrobenzaldeído (151g) solubilizando-os em 15mL de acetonitrila e posteriormente fazendo a adição do catalisador NH₂SO₃H (20mol%). Esta reação ficou sob refluxo durante 24h e foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD),

observando-se o consumo parcial dos reagentes. Após observar que um equilíbrio foi alcançado e que certa quantidade de sólido havia se depositado nas paredes do balão, foi então resfriada a temperatura ambiente purificou-se o possível produto.

O sólido isolado mantinha-se sempre com impurezas até se chegar ao método de purificação que consiste em uma filtração a vácuo e uma posterior lavagem com acetonitrila gelada (3 x 5mL), este sólido é então seco em uma estufa a 60°C e então caracterizado por ponto de fusão (P.F) IV e RMN ^1H e ^{13}C confirmando assim a formação do produto desejado e tendo um rendimento de 84%.

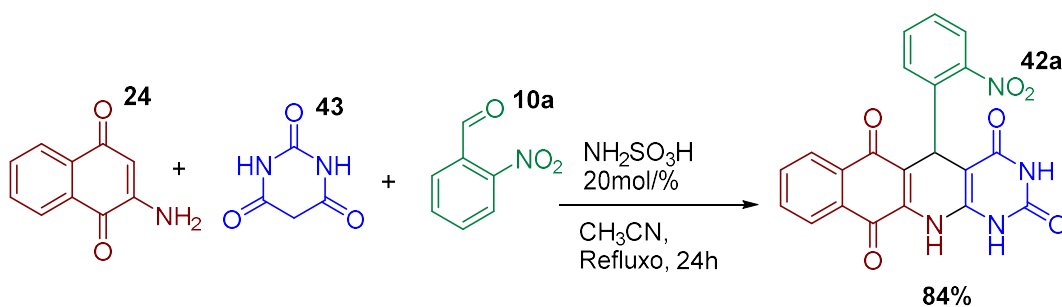


Figura 24: Reação com formação do produto 5-(2-nitrofenil)-5,12-dihidrobenzo[g]pyrimido[4,5-b]quinolina-2,4,6,11(1H,3H)-tetraona.

Sólido marrom de P.F = 308 – 312°C sólido decompõe a esta temperatura.

Confirmando a estrutura através dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C :

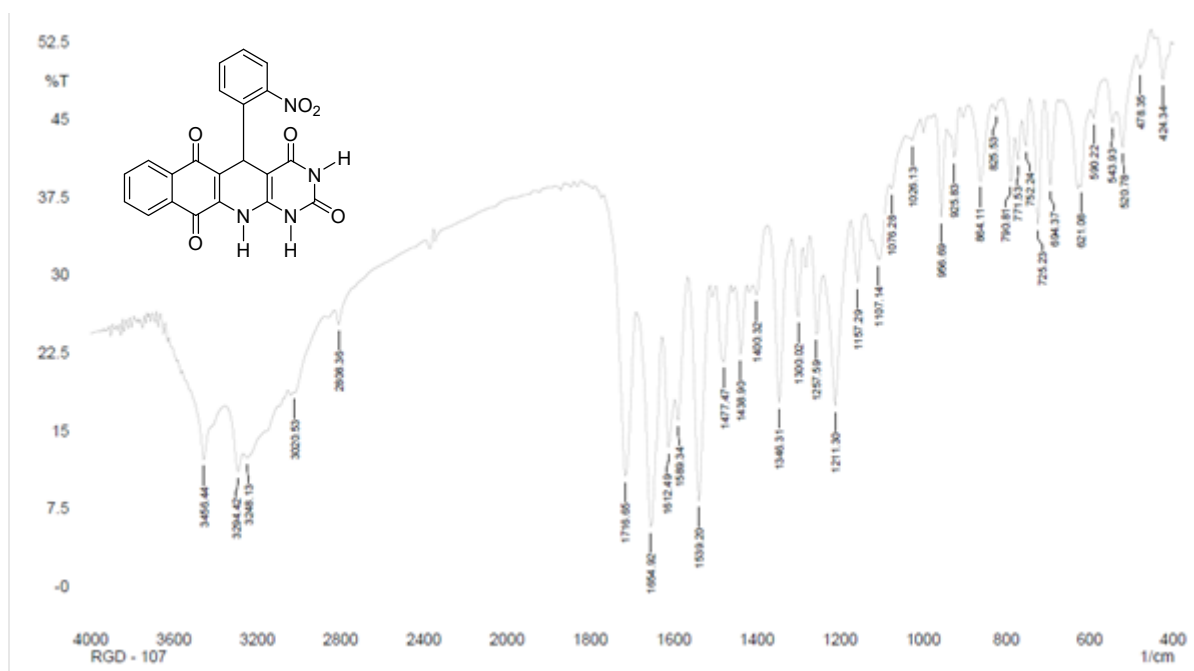


Figura 25: Espectro de IV do produto 42a.

Ao atribuir os deslocamentos químicos foram observados picos característicos, como o singlete do hidrogênio ligado ao carbono sp^3 do novo anel formado, que apresenta deslocamento em $\delta = 5,01$ e dos N-H em $\delta = 10,89$ que se adequa ao hidrogênio ligado ao nitrogênio entre as carbonilas que fazia parte do ácido barbitúrico, e um pico integrado para dois hidrogênios N-H $\delta = 9,21$ ppm. Os sinais restantes são multipletos característicos dos hidrogênios aromáticos correspondentes as porções oriundas da 2-amino-1,4-naftoquinona e do aldeído. Tendo a confirmação da síntese do produto buscou-se aplanar o escopo de moléculas, modificando inicialmente os aldeídos aromáticos (Figura 29).

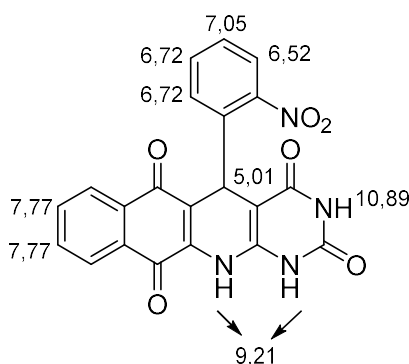


Figura 28: Atribuição de valores referentes aos espectros de RMN 1H produto 42a.

Pôde-se confirmar pelo espectro de RMN ^{13}C a presença de 21 carbonos na estrutura do 5-(2-nitrofenil)-5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinolina-2,4,6,11(1H,3H)-tetraona.

A análise do espectro de ^{13}C da molécula corrobora a estrutura proposta, pois o espectro obtido apresenta 21 sinais, sendo 1 sinal referente ao carbono sp^3 em $\delta 34,4$ ppm, associados aos carbonos do novo anel formado, Figura 36. O espectro em questão apresenta também duas carbonilas da porção oriunda da amino-naftoquinona em $\delta 182,2$ e $179,5$ ppm, e mais dois sinais das carbonilas que pertenciam a porção do ácido barbitúrico em $\delta 163,0$ e $157,6$ ppm, característica de amida cíclica. A presença destes sinais confirmam a presença dos átomos dos três reagentes no produto final (Figura 30).

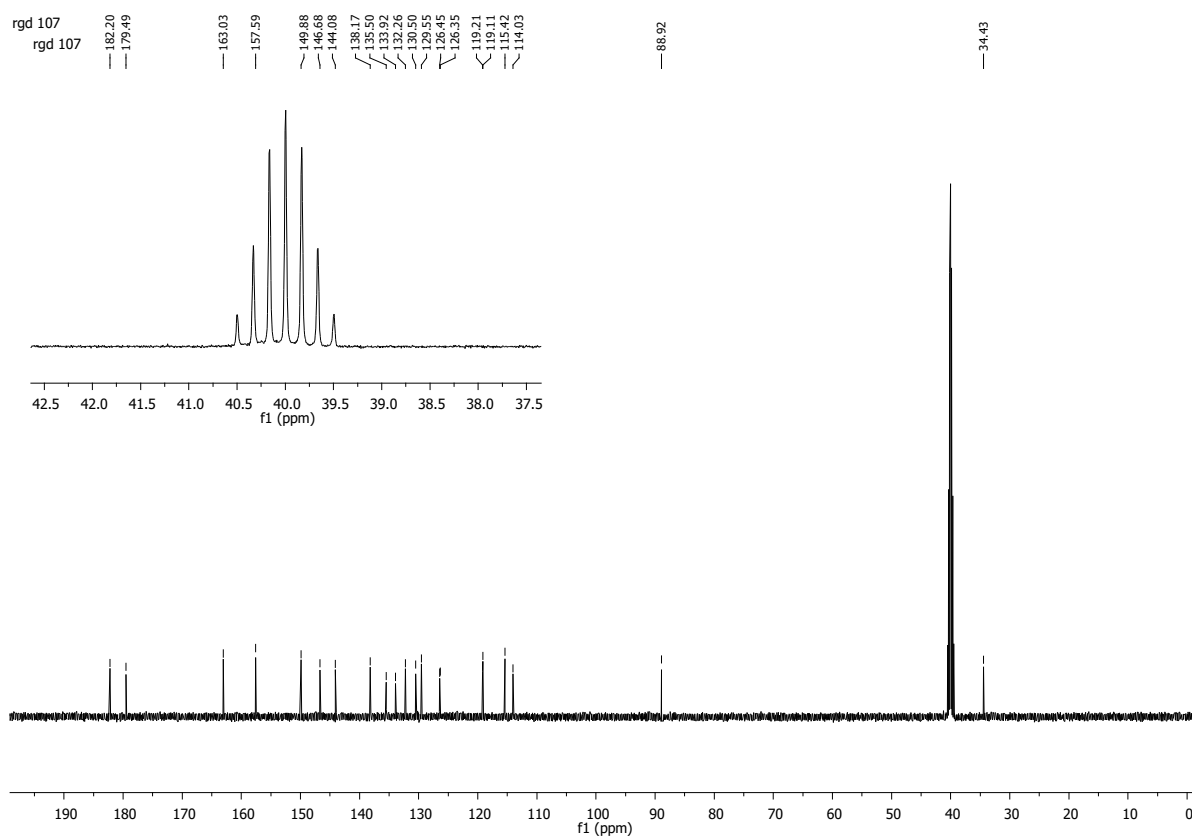
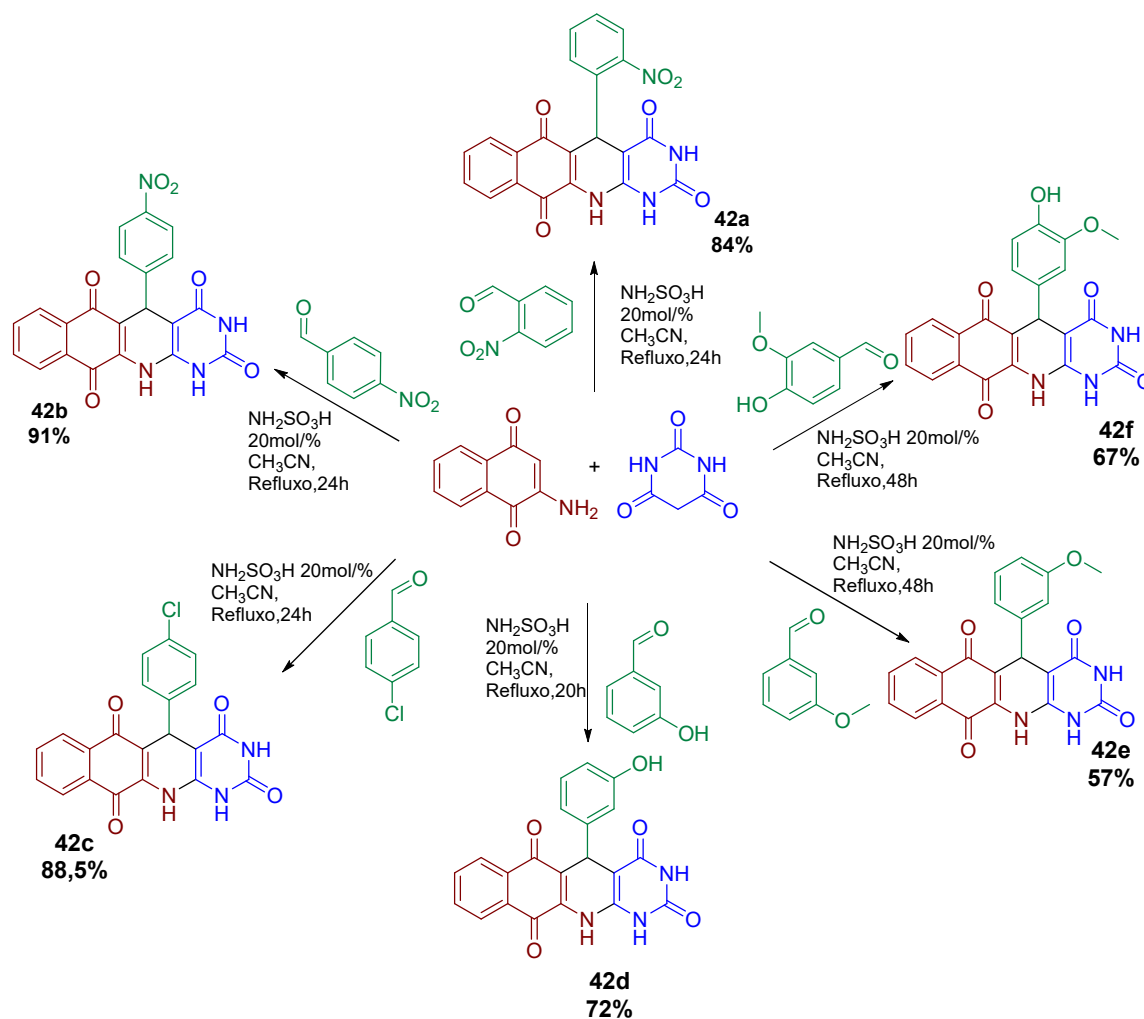


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, DMSO-d₆).

Com o resultado da síntese deste produto de Hantzsch buscou-se então a construção de uma biblioteca de produtos, inicialmente variando os aldeídos aromáticos e mantendo as mesmas condições para sintetizar as Pirimido [4,5-b] quinolina-tetraonas correspondentes (Figura 31).



Reações que não foram possíveis de obter produtos

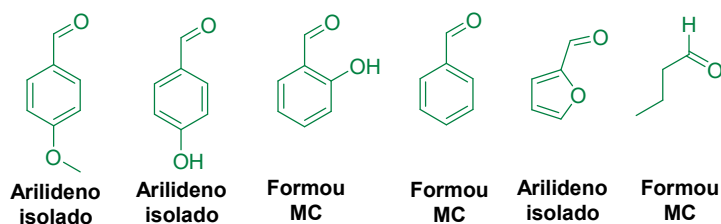


Figura 30: Esquema de reações e produtos obtidos.

Ainda com o objetivo de ampliar o número de moléculas sintetizadas e de investigar a participação do ácido barbitúrico, então substituiu-se este ácido pelo *N,N*-dimetil-barbitúrico, utilizando as mesmas condições reacionais. Como reação teste foi feita a reação com 2-amino-1,4-naftoquinona, 4-nitrobenzaldeído e o ácido *N,N*-dimetil-barbitúrico (Figura 32 e 33).

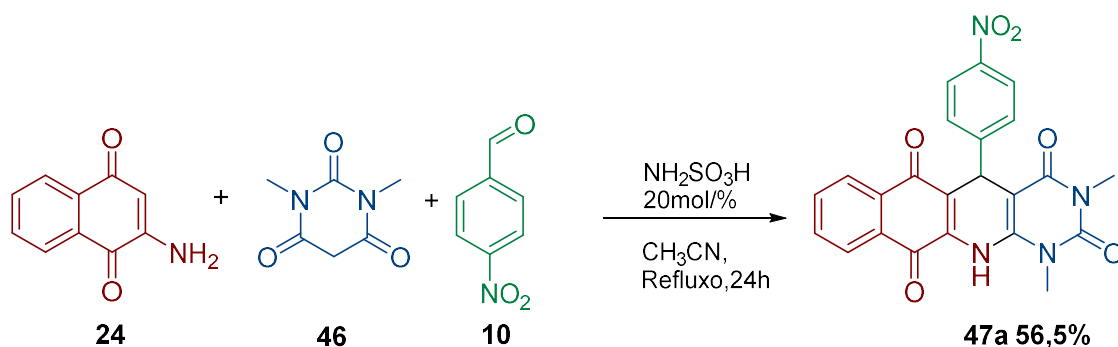
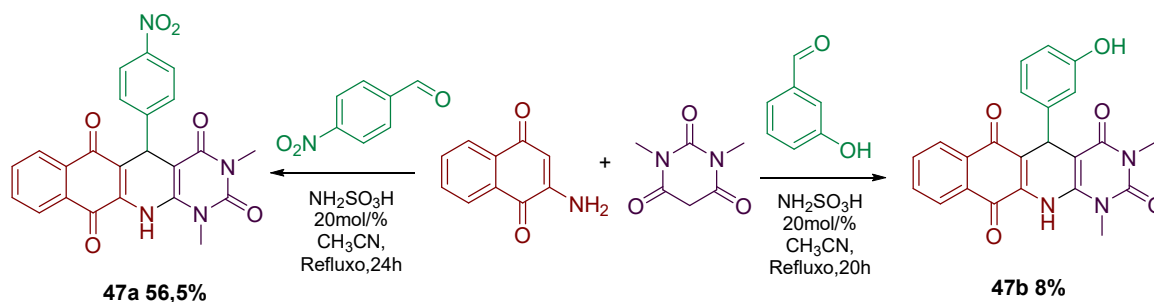


Figura 31: Reação com o ácido N,N-dimetil-barbitúrico.

Outras reações foram investigadas mudando os aldeídos, seguindo a metodologia anterior, obtendo os seguintes produtos:



Reações que não formaram os produtos desejados

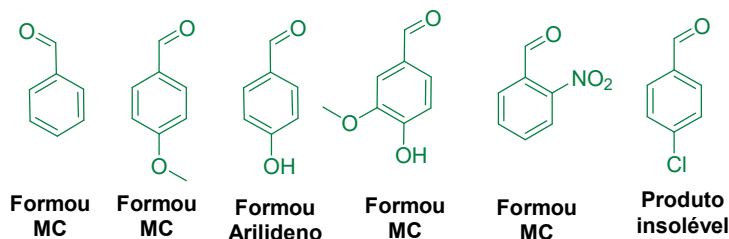


Figura 32: Esquema de reações e produtos obtidos.

Para sugerir o mecanismo reacional, buscou-se na literatura que a proposta para a formação deste produto e a síntese destes compostos que utilizam reagentes distintos dos que foram utilizados neste trabalho poderiam contribuir com a formulação do nosso mecanismo reacional. Artigos descrevem de formas semelhantes o mecanismo desta reação, como pode ser observado (Figura 34).²⁷⁻²⁹

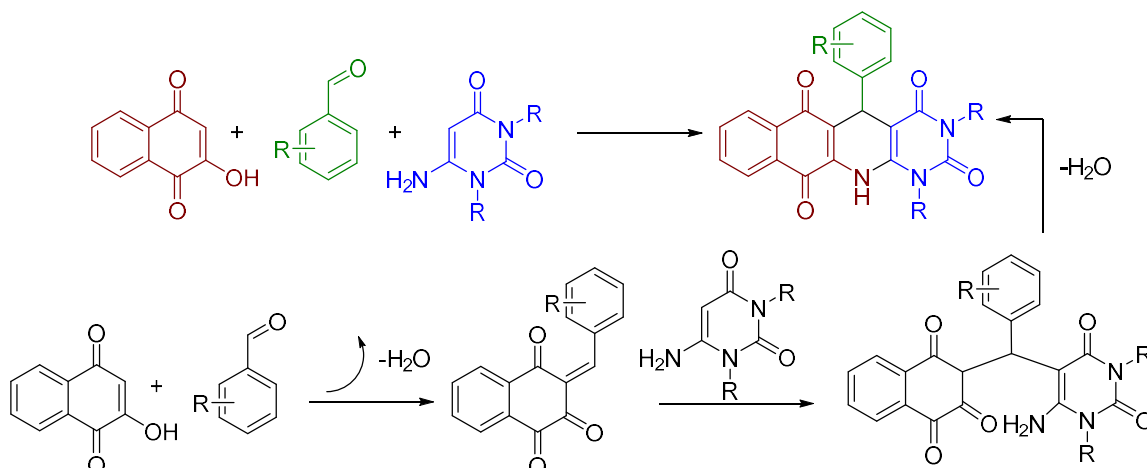


Figura 33: Proposta de mecanismo apresentada por Bharti e colaboradores.

Semelhante ao mecanismo proposto, a proposta aqui apresentada se baseia na condensação Knoevenagel²⁹ do aldeído com o ácido barbitúrico formando assim o arilideno que sofrerá posteriormente um ataque tipo Michael da enaminona e assim finalizando com o fechamento do novo ciclo que apresenta uma dupla endocíclica, ao mesmo anel formado (Figura 35).

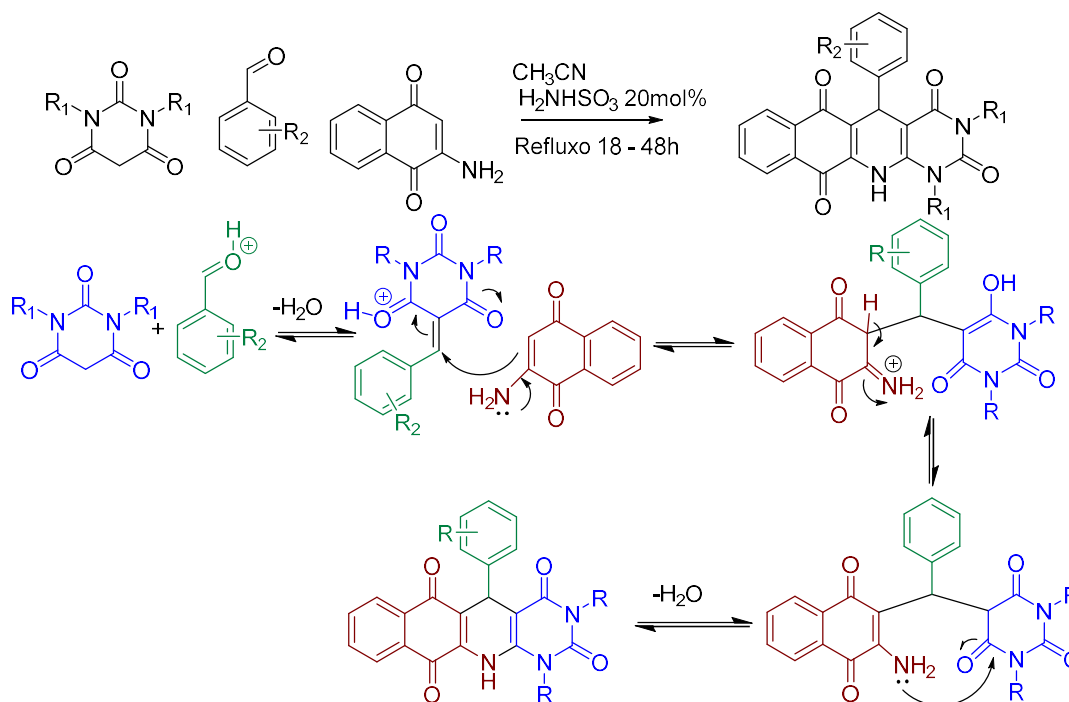


Figura 34: Proposta de mecanismo para a síntese das diidropiridinas 42 e 47.

²⁹ Cunha S. e Santana L. L. B, *Quim. Nova.* **2012**, 35, 642.

Com o mecanismo proposto, foi feita uma reação controle bicomponente entre a 2-amino-1,4-naftoquinona e o arilideno produto da síntese do ácido barbitúrico e o 4-nitro-benzaldeído. Obtendo-se que o mesmo produto de síntese da reação tricomponente e com rendimentos menores (o que confirma a eficiência da metodologia tricomponente), demonstrado que a reação segue o princípio e o mecanismo proposto por Hantzsch, sendo assim um produto de reação de Hantzsch (Figura 36).

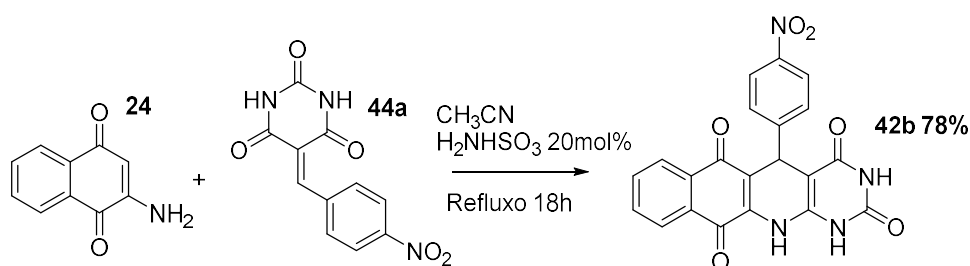


Figura 35: Reação controle bicomponente.

Desta forma foi possível desenvolver uma metodologia para a síntese das pirimido=[4,5-b]-quinolinas-tetraones, dando novas opções de reagentes e de condições reacionais, possibilitando também ampliar o número de moléculas desta natureza. Durante a síntese destes compostos um produto inesperado cujo a formação e caracterização são discutidos a seguir.

3.3 SÍNTESE DA DIIDROBENZO[G]PIRIMIDO[4,5-B]QUINOLINA-TETRAONA: UM NOVO PADRÃO REACIONAL NA REAÇÃO DE HANTZSCH.

Ao retomar a possibilidade de usar um solvente mais verde do que a acetonitrila (CH_3CN), foi testada a reação com EtOH em refluxo e sem catalisador. A reação foi colocada entre os reagentes 2-amino-1,4-naftoquinona, ácido barbitúrico e 4-nitrobenzaldeído, formando uma solução em etanol e sob refluxo, após 6h de reação foi observado a precipitação de um sólido, ao se atingir o equilíbrio a solução foi filtrada e então lavada com etanol gelado (3 x 5mL) obtendo um sólido marrom tijolo.

A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada até observar a estagnação no consumo dos reagentes e a possibilidade de se ter atingido o equilíbrio químico com 18h de reação. A partir das primeiras análises (PF

e IV) foi possível observar que não se tratava do arilideno do ácido barbitúrico e nem pirimido [4,5-b] quinolinas-tetraonas e sem outro produto (Figura 37).

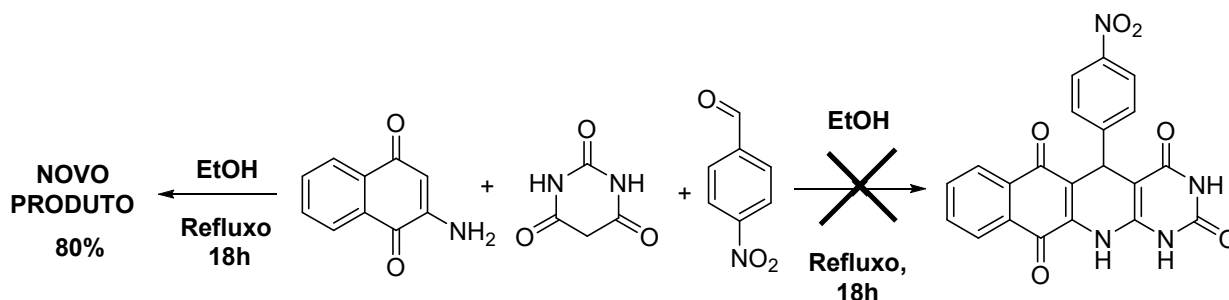


Figura 36: A reação não segue o padrão esperado.

Com a certeza que não se tratava do padrão reacional das Pirimido [4,5-b] quinolinas-tetraones foi então feito a análise por RMN de ^1H e ^{13}C . Ao analisarmos o espectro de RMN de ^1H observamos picos bem específicos referentes a hidrogênios ligados a carbonos sp^3 em δ 3,90 ppm e δ 4,92 ppm. O que chama atenção é que são singletos, levando ao entendimento que esses hidrogênios não acoplam entre si. Outro sinais que podem ser destacados são os δ 10,69 ppm e δ 10,90 ppm referentes aos hidrogênios ligados aos nitrogênios do heterociclos (Figura 38).

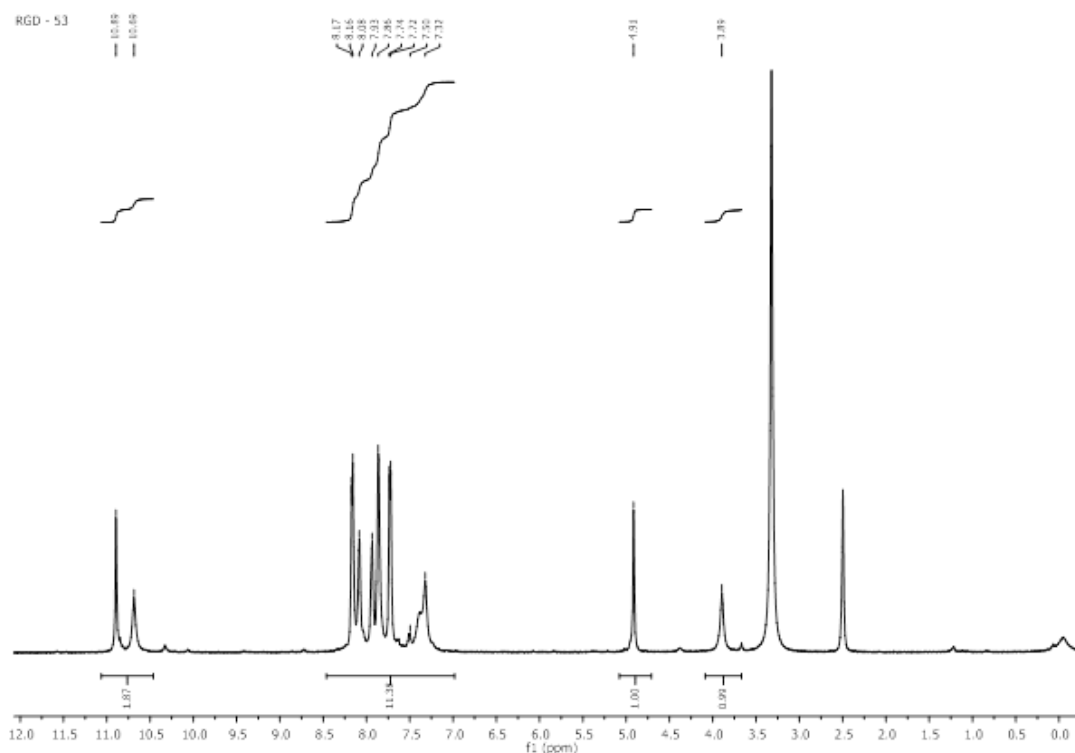


Figura 37: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, DMSO-d6) do novo produto.

Quando foi feito então a análise dos espectros de RMN ¹³C e a partir dos sinais foi possível a contagem de 19 sinais de carbonos (sendo que dois são para carbonos equivalentes), demonstrando que existia a incorporação dos átomos dos três reagentes, mas que não aparenta ser o padrão reacional da pirimido-[4,5-b]-quinolinas-tetraones. É importante destacar que um dos sinais em δ 39,6ppm referente a um carbono sp³ cai junto dos sinais do solvente que é o DMSO (figura 39 – 40).

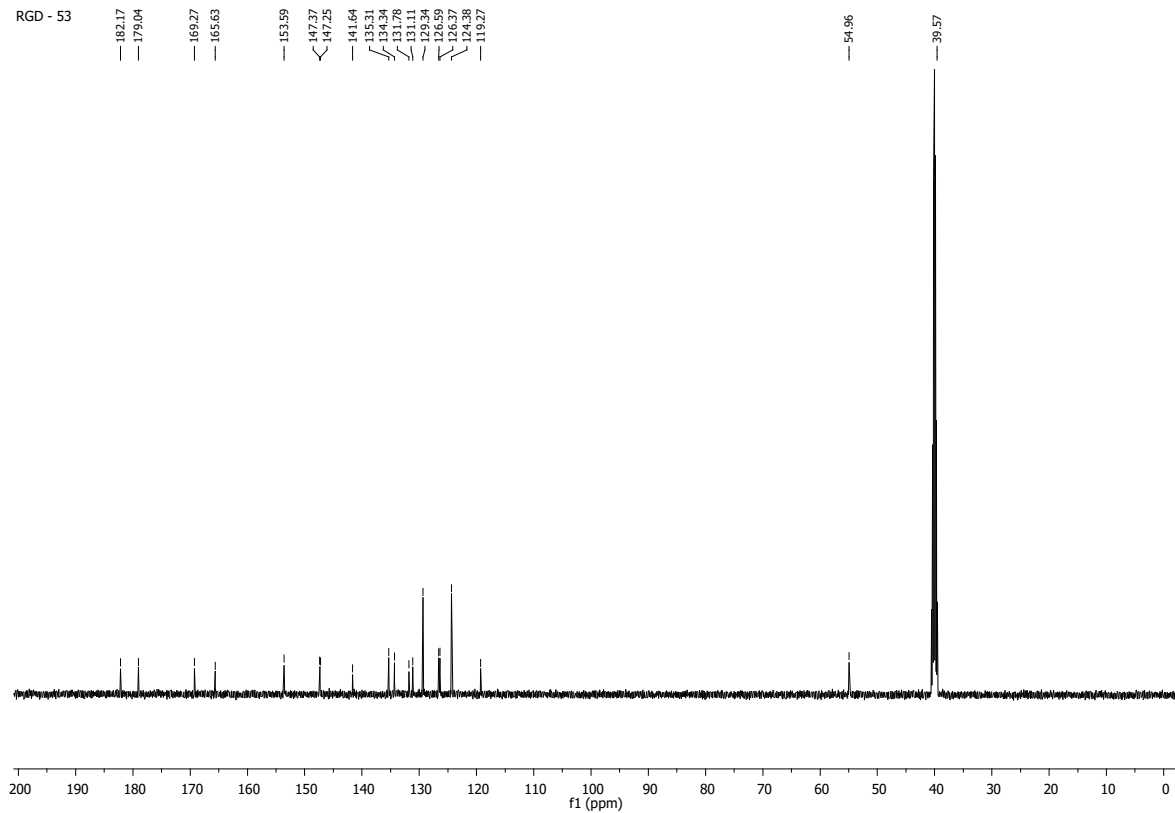


Figura 38: Espectro de RMN de ¹³C de RGD - 53 (125MHz, DMSO-d6).

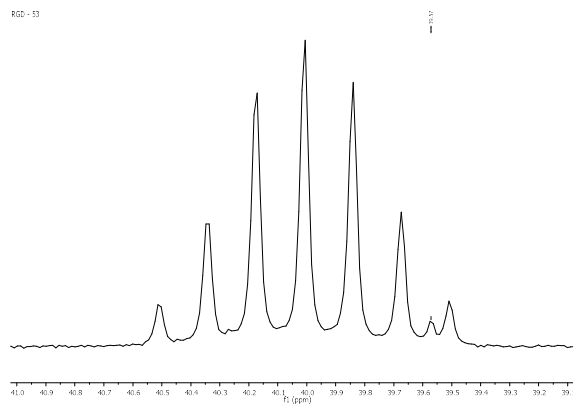


Figura 39: Expansão do espectro de RMN de ¹³C de RGD - 53 (125MHz, DMSO-d6).

Com o intuito de desvendar a possível estrutura do produto de síntese foi feita uma nova reação com um outro derivado ao benzaldeído, seguindo a mesma metodologia reacional. E então obtemos o mesmo padrão reacional tendo uma valiosa informação.

No espectro de ^1H do produto da reação RGD-53 existiam dois singletos referentes a hidrogênios ligados a carbonos sp^3 , sendo que estes picos não aparentavam acoplamentos, por isso os dois singletos. No entanto, no produto RGD-55 o sinal em δ 5,17ppm referente a um dos hidrogênios ligados a carbonos sp^3 apresenta-se agora como dubleto com uma constante de acoplamento muito pequena, o que evidencia um acoplamento com outro hidrogênio vicinal (Figura 41).

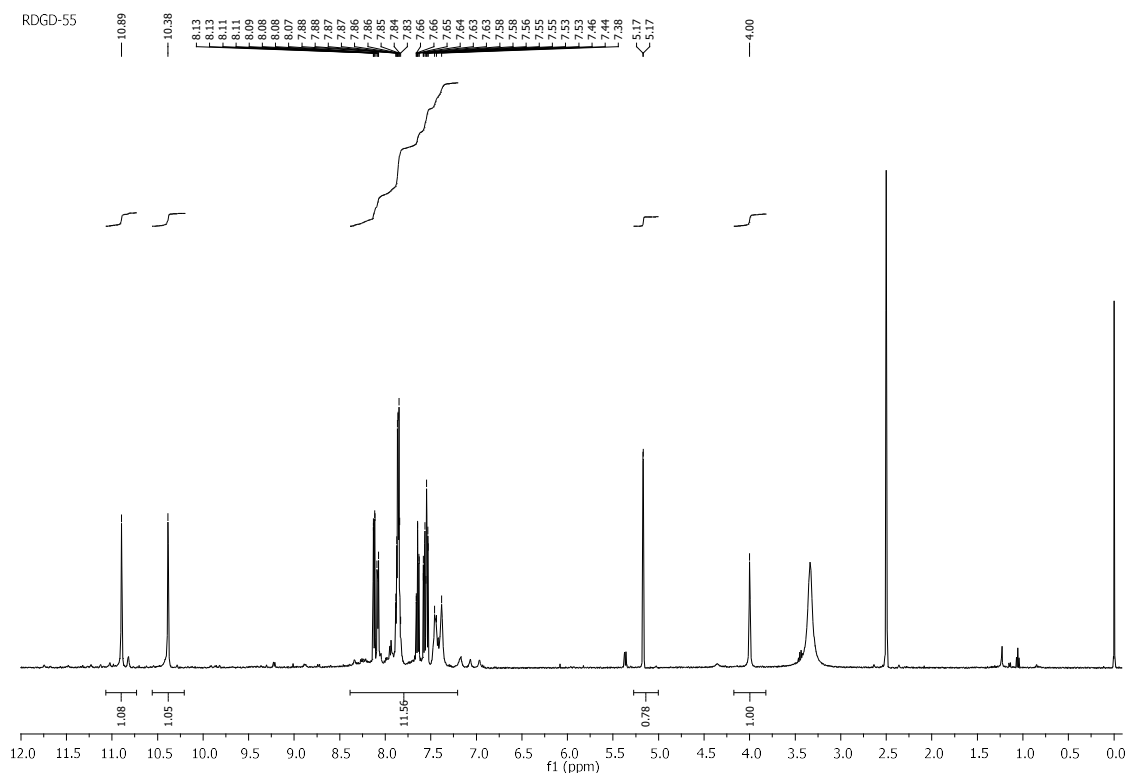


Figura 40: Espectro de RMN de ^1H de (500MHz, DMSO-d6).

No espectro de RMN de ^{13}C , ficou evidente o padrão reacional, contendo 21 sinais referentes aos carbonos, neste caso são 21, diferente do RGD-53 pois a posição orto do substituinte nitro do anel referente ao aldeído utilizado faz com que não exista equivalência entre os carbonos, aparecendo assim 6 sinais referentes ao anel aromático proveniente do 2-nitro-benzaldeído. Importante destacar os sinais em δ 35,1 e 54,1ppm, que são referentes a carbonos do tipo sp^3 (Figura 42 e 43).

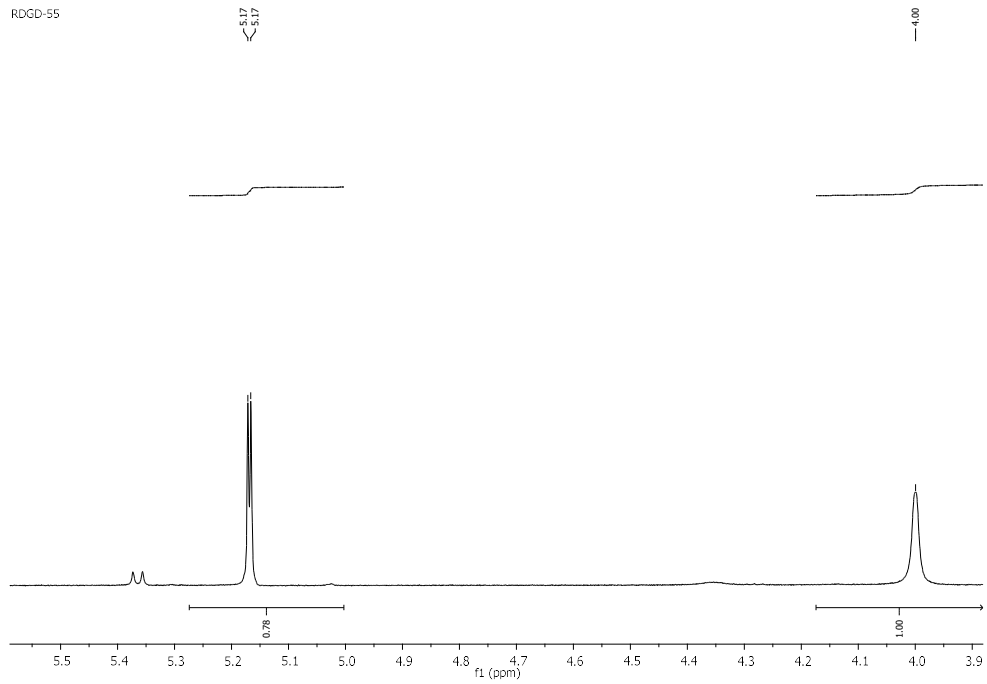


Figura 41: Expansão do espectro de RMN de ¹H (500MHz, DMSO-d6)

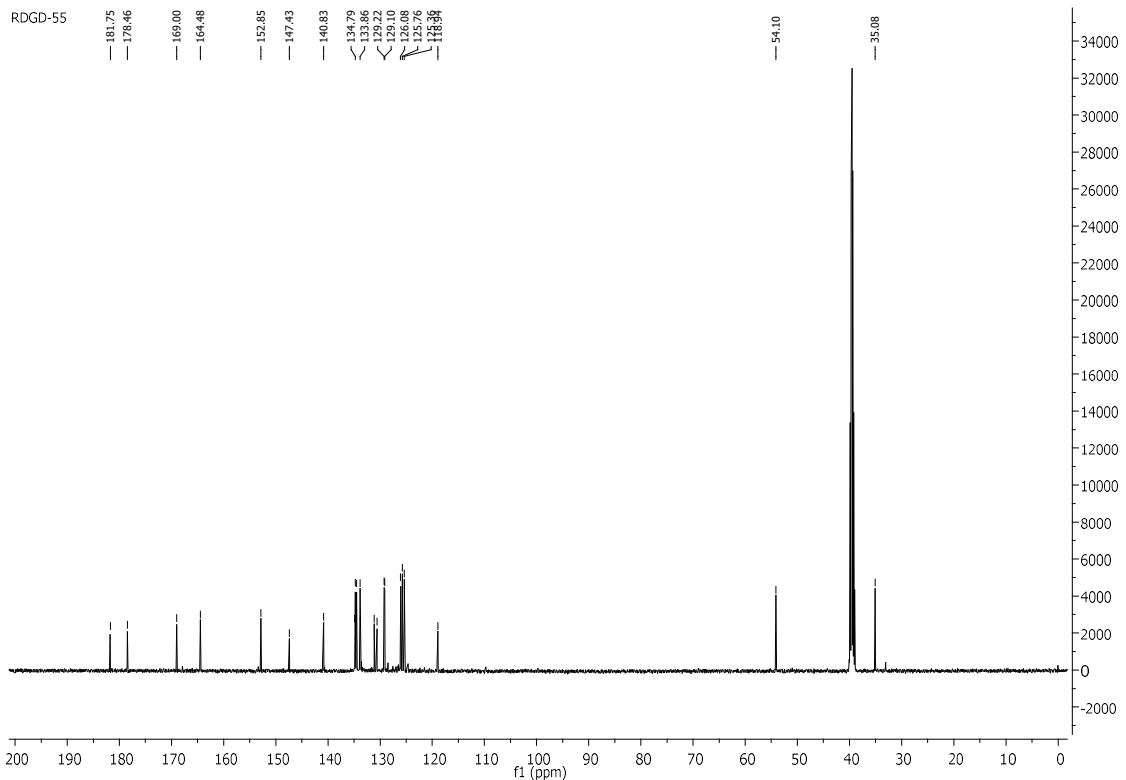


Figura 42: Espectro de RMN de ¹³C (500MHz, DMSO-d6).

Quando comparado o espectro RMN da pirimido-[4,5-b]-quinolina-tetraonas com este novo padrão reacional, observa-se que os padrões são semelhantes. No entanto, o aparecimento de um novo sinal característico de hidrogênio alifático em

aproximadamente $\delta = 4,0$ ppm no espectro de ^1H e o sinal em $\delta 59,1$ no espectro de ^{13}C nos fez sugerir uma molécula inédita na literatura (Figura 44).

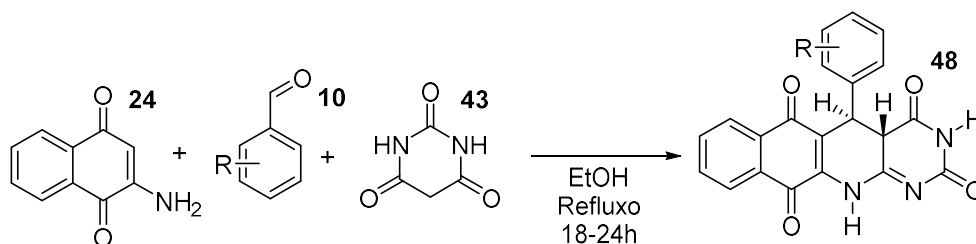


Figura 43: Síntese da diidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinolona-tetraone.

A sugestão de estrutura tem como fundamento os espectros de RMN ^1H e ^{13}C e os seus sinais referentes aos hidrogênios alifáticos que não se acoplam quando o substituinte do anel oriundo do benzaldeído estiver na posição para, mas se observa acoplamento com constante pequena quando este substituinte se apresenta na posição orto, o que podemos sugerir uma alteração na planaridade do anel e assim uma alteração no ângulo entre estes hidrogênios. Isto pode ser explicado quando observa-se a curva de Karplus, que correlaciona o valor do acoplamento vicinal ao ângulo diedro entre os átomos³⁰, sugerindo que quando o ângulo entre estes hidrogênios for próximo a 90° a constante de acoplamento será muito próximo a zero e assim dificultando a observação do acoplamento vicinal deste hidrogênios.

No entanto, quando temos um substituinte na posição orto ao anel observa-se que esse substituinte altera este ângulo entre os hidrogênios fazendo com que o acoplamento seja um pouco mais evidente, e assim possibilite a observação de um dubleto em $\delta 5,17$ ppm no espectro de ^1H produto RGD-55. Para corroborar com esta estrutura foi feito então análises de RMN bidimensionais (2D), HMQC e HMBC, o que tornou mais evidente nossa proposta. A escolha do produto da reação RGD-60 foi dada pelo fato da melhor solubilidade deste composto frente aos outros produtos (Figura 45, 46 e 47).

³⁰ Minch, M. J. *Concepts in Magnetic Resonance*, 1994, 6, 41.

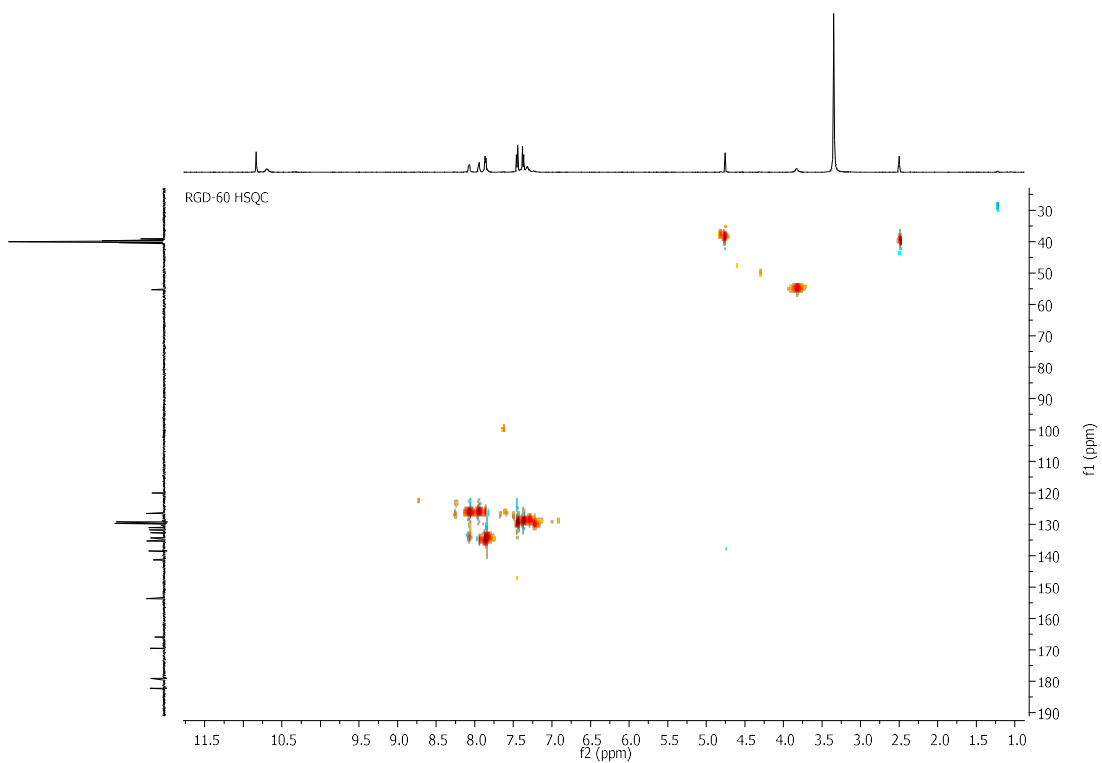


Figura 44: Espectro de RMN bidimensional HMQC produto 48b.

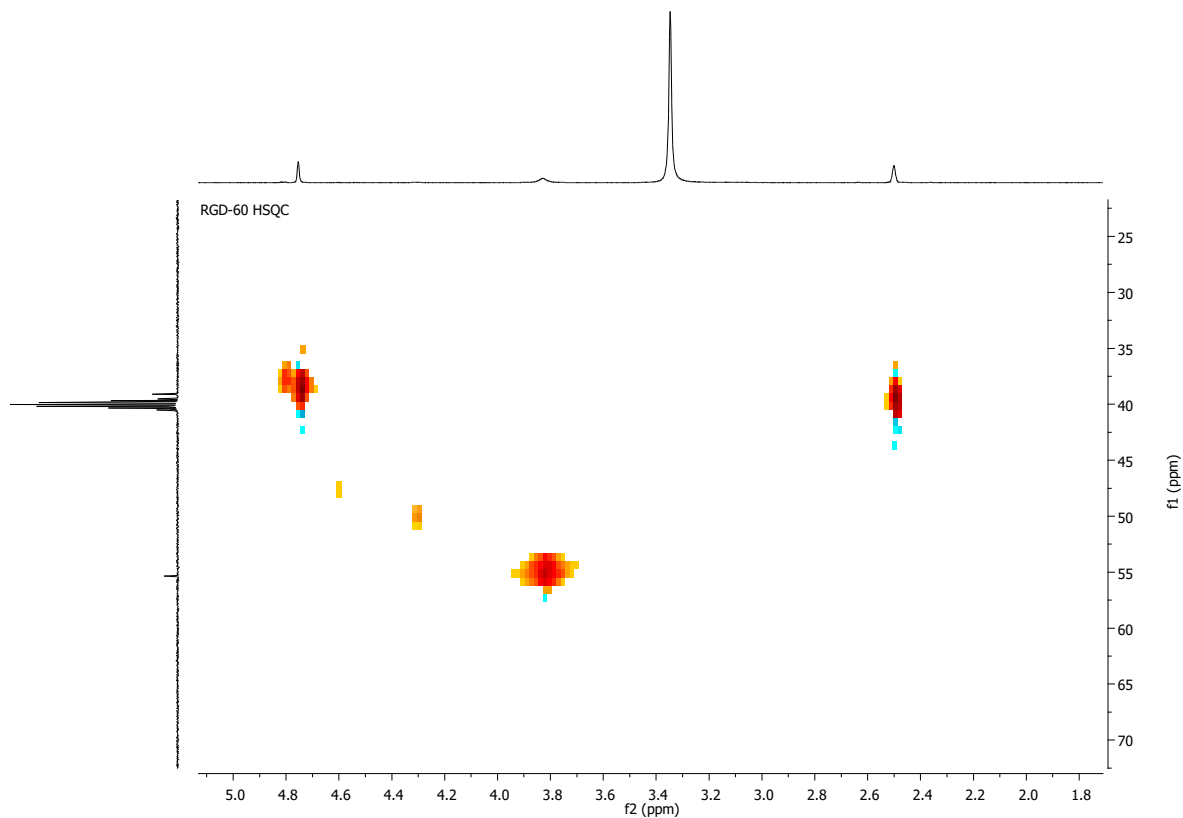


Figura 45: Expansão Espectro de RMN bidimensional HMQC produto 48b.

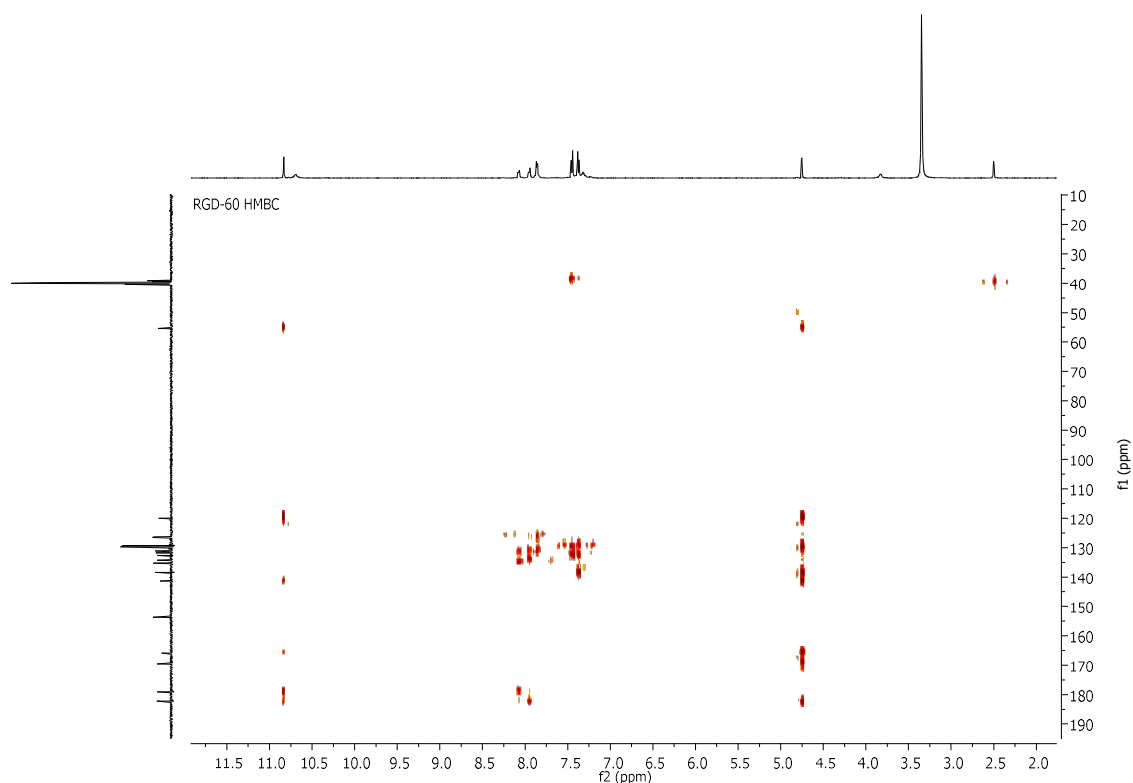


Figura 46: Espectro de RMN bidimensional HMBC do produto 48b

Através do espectro de RMN de 2D de HSQC e das correlações de HMBC, da molécula 48b (que foi a mais solúvel), constata-se que o hidrogênio em δ 3,75 ppm está correlacionado com o carbono de δ 55,3 ppm e H em δ 4,76 ppm com carbono de δ 39,1 ppm, o que está de acordo com a proposta que oferecemos (Figura 48).

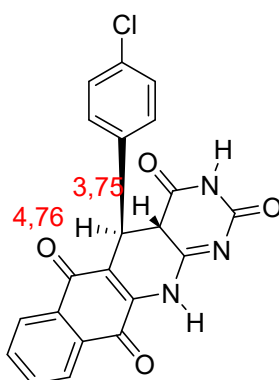


Figura 47: Proposta para estrutura do produto 48b.

Assim tendo uma proposta com respaldo dos espectros de RMN buscou-se ampliar o número de moléculas, inicialmente variando os aldeídos. O que para a surpresa poucos exemplares formaram o produto desejado. Ao repetimos a reação com outros aldeídos, notou-se que a reação só acontecia com aldeídos que

apresentavam substituintes retiradores de elétrons, o que deixa a carbonila do benzaldeído mais suscetível ao ataque (Figura 49) .

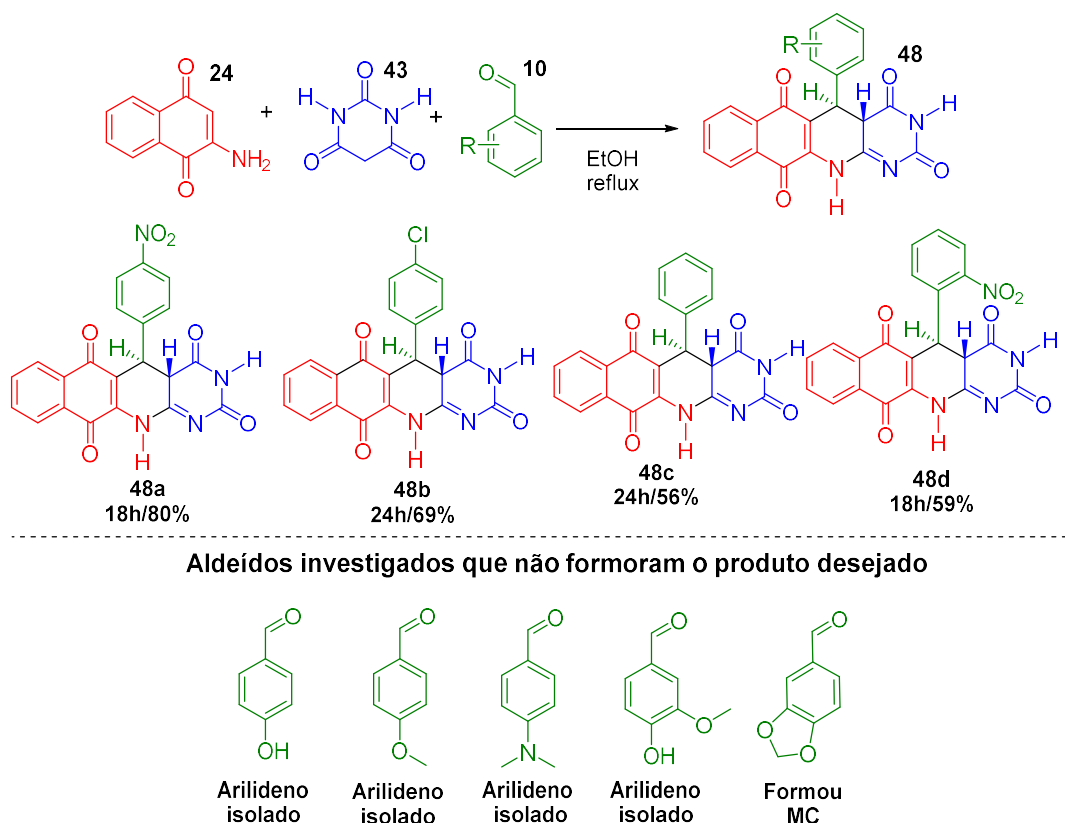


Figura 48: Tentativa de ampliar o número de moléculas com este padrão reacional, dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinoline-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona.

Deve-se destacar que o 3-hidroxi-benzaldeído reagiu formando o produto esperado, o que pode ser explicado pela posição meta do substituinte que não desativa tanto quando as posições orto e para o anel, interferindo menos na reação e possibilitando a formação do produto (Figura 50).

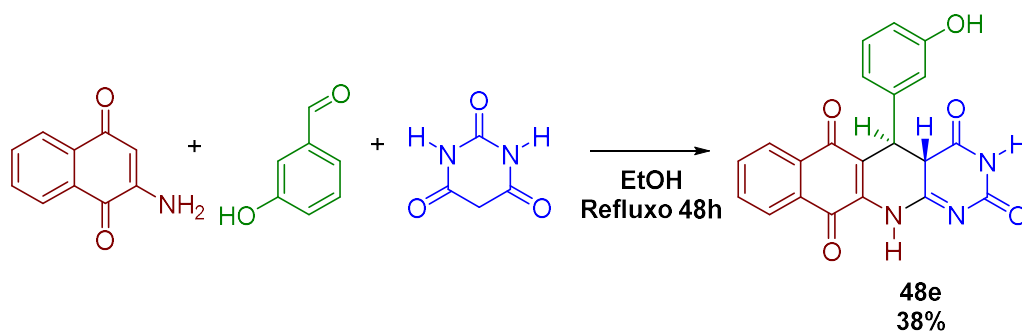


Figura 49: Síntese da 5-(3-hidroxifenil)-5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinoline-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona

No entanto, um exemplar de grupo doador na posição orto foi sintetizado, o 5-(3-hidroxifenil)-5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinoline-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona, sugerimos que por formar um intermediário diferente^{31,32,33} do normal não desativando o anel, antes de formar o arilideno, possibilitando o ataque da 2-amino-1,4-naftoquinona e seguido o padrão reacinal para a formação da 5-(2-hidroxifenil)-5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinoline-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona (Figura 51 e 52).

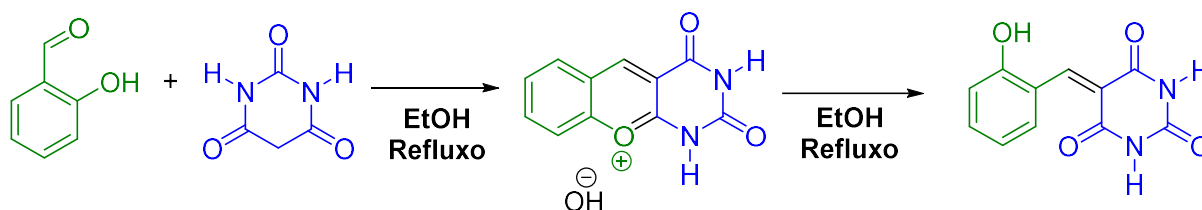


Figura 50: Formação do intermediário.

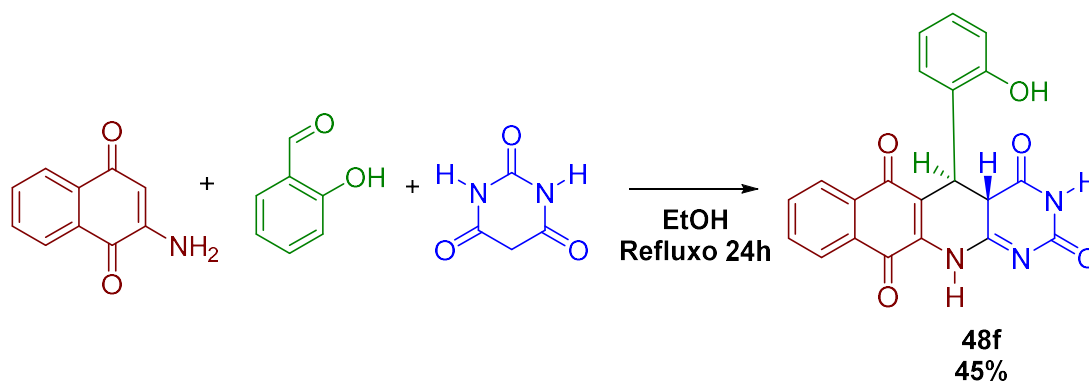


Figura 51: 5-(2-hidroxifenil)-5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinoline-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona.

Buscou-se ampliar o número de moléculas também substituindo o ácido barbitúrico pelo *N,N*-dimetil-barbitúrico, isolando assim apenas os arilidenos como era de se esperar, pois diferente do hidrogênio, o grupo metila não é um bom grupo abandonador, impossibilitando o ataque, o que impõe a não incorporação da respectiva enaminona (Figura 53).

³¹ Figueroa-Villar J.D., Vieira A.A. *Journal of Molecular Structure* **2013**, 1034, 310.

³² Figueroa-Villar J.D., et al. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2011**, 22, 364.

³³ Das A. R.; Ghosh P. P. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6170.

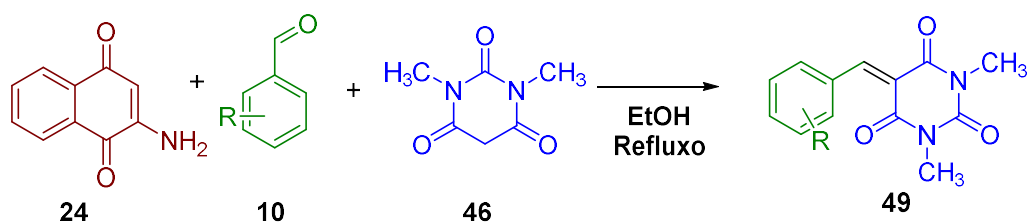


Figura 52: Tentativa de síntese de dihydrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinoline-tetraona.

Assim conseguimos sintetizar 6 moléculas inéditas com este novo padrão reacional o qual encontra-se com uma ligação dupla exocíclica e não mais seguindo o padrão convencional da reação de Hantzsch, dizemos agora que esta reação segue um padrão tipo Hantzsch (Figura 54).

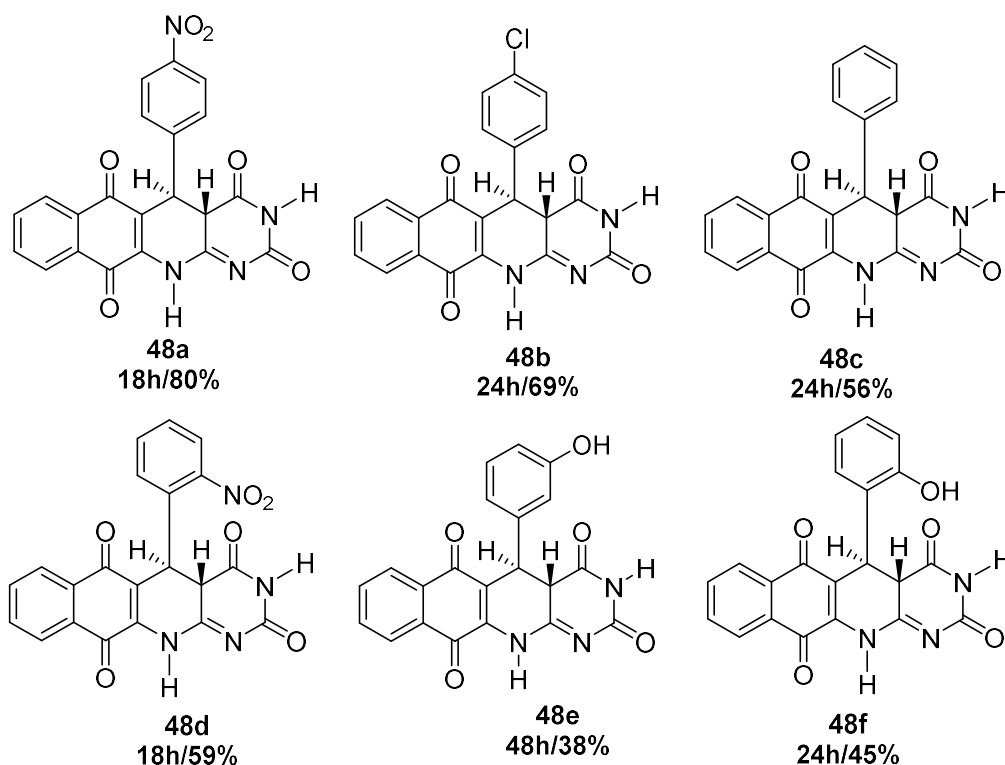
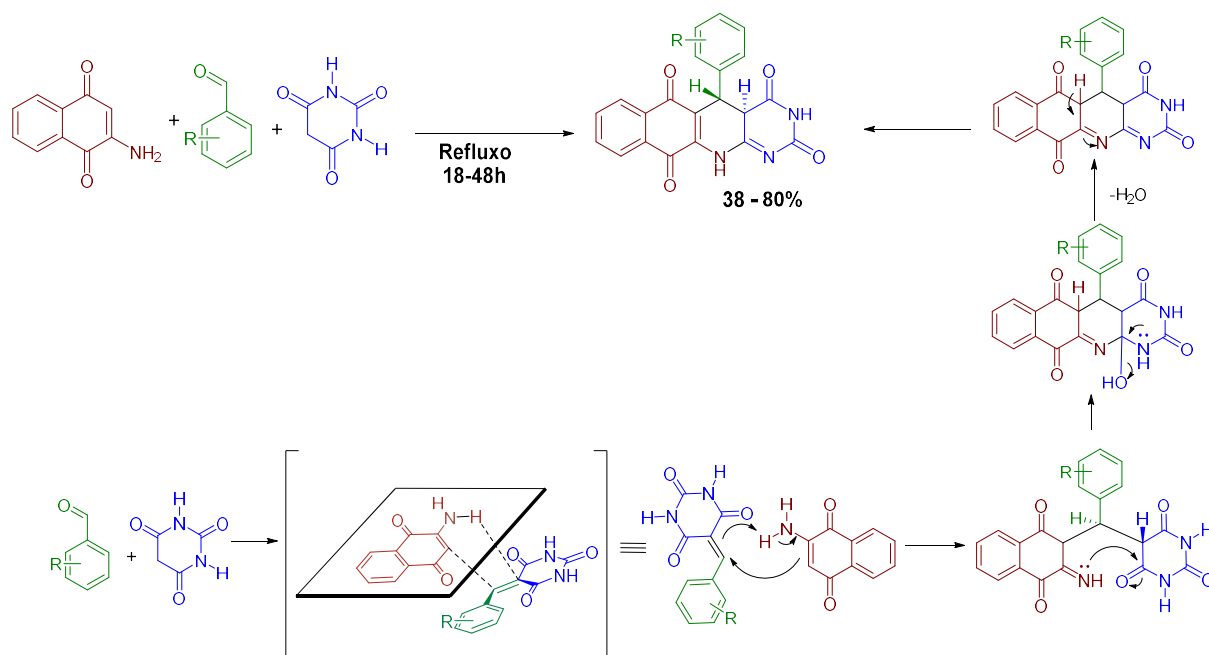


Figura 53: Produtos inéditos obtidos pelo novo padrão reacional.

Como todos os produtos obtidos a partir desta síntese segue um novo padrão reacional, o que leva a formação de moléculas inéditas, torna-se pertinente propor o mecanismo de reação para essa síntese. A reação tem início com a condensação de Knoevenagel entre o dicarbonílico ácido barbitúrico e o aldeído formando arilidenos. Após a formação destes arilidenos propões-se que ocorra uma reação do tipo Azaene em que a 2-amino-1,4-naftoquinona se comporta como enófilo regindo então com o arilideno (Esquema 8).



Esquema 8: Proposta mecanística para a síntese das dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinoline-tetraona.

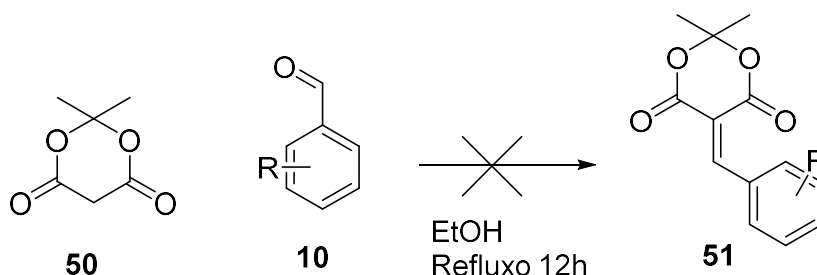
3.4 SÍNTESE DAS 6,13-DI-HIDRO-6-AZAPENTACENO-5,7,12,14-TETRAONES

Retomando estudos reacionais que utilizavam o ácido de Meldrum e aldeídos para uma condensação de Knoevenagel, algo chamou muito atenção. De Santana em sua tese de doutorado descreve a síntese do arilideno do ácido de meldrum, sendo feita em refluxo por 2h e usando H₂O como solvente, o que ele também publicou junto com o grupo de pesquisa³⁴.

Ao repetir esta reação variando o tempo para 12h em refluxo com o acompanhamento de análises em CCD, foi possível perceber que todo o ácido de Meldrum foi consumido e o aldeído continuava presente na reação. Buscou-se então a purificação deste possível produto que não aparecia quando revelado na camera de UV em CCD, então se chegou ao resultado de que todo o ácido de Meldrum tinha se degradado e um sólido cristalino branco que havia sido isolado era apenas ácido

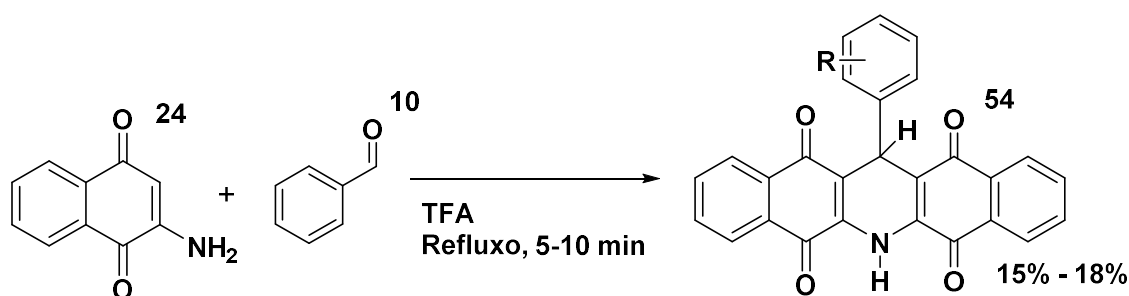
³⁴ Cunha S., Santana L. L.B.; *Quim. Nova.* **2012.** 35, 642.

malônico, o precursor da síntese do ácido de Meldrum, recuperando também o aldeído empregado (Esquema 9).



Esquema 9: Tentativa de síntese do arilideno do ácido de Meldrum.

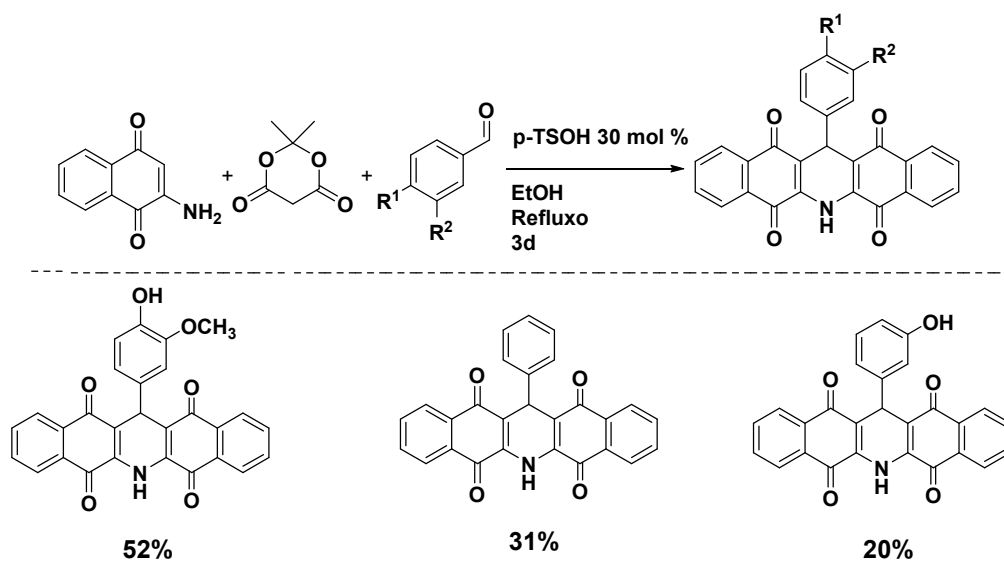
Observando que a reação não acontecia com um tempo longo em refluxo e que o Meldrum tendia a se degradar, resolveu-se revisitar uma metodologia desenvolvida por Lima em sua dissertação desenvolvida no grupo de pesquisa, para a síntese do 13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona e análogos, que foi citado pela primeira vez por Avedaño e colaboradores em 1995 (Esquema 10).



Esquema 10: Síntese descrita por Avedaño.

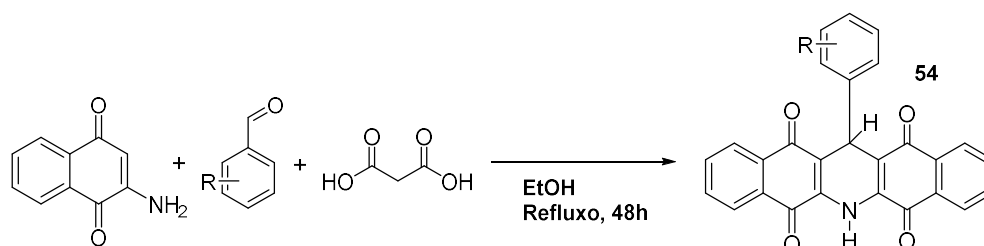
A síntese destes pentacíclicos utilizando uma condição tricomponente, empregando 2-amino-1,4-naftoquinona, aldeídos aromáticos e ácido de Meldrum em refluxo com etanol e catálise de ácido p-toluenossulfônico, durante 72h de reação. Outras moléculas semelhantes são sintetizados por ela, no entanto apresentam baixa solubilidade, o que dificulta na obtenção dos espectros de RMN (Esquema 11).²²

Conhecendo-se as condições estabelecidas por Lima e após entender sobre a decomposição do ácido de Meldrum, um questionamento ficou em aberto; o porque de nesta reação ele não se decompõe, ou na verdade esta proposta segue uma outra rota.



Esquema 11: Produtos obtidos na metodologia desenvolvida por Lima²².

Assim buscou-se uma nova rota para a síntese 13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona, substituindo agora o ácido de meldrum por ácido malônico e retirando a catálise com ácido p-toluenossulfônico (Esquema 12).



Esquema 12: Nova rota sintética desenvolvida.

A reação foi bem sucedida com rendimento menor ao descrito na literatura ²², no entanto o rendimento foi significativo, mas o tempo reacional foi menor. Então estendemos a síntese para análogos utilizando outros aldeídos (Figura 55).

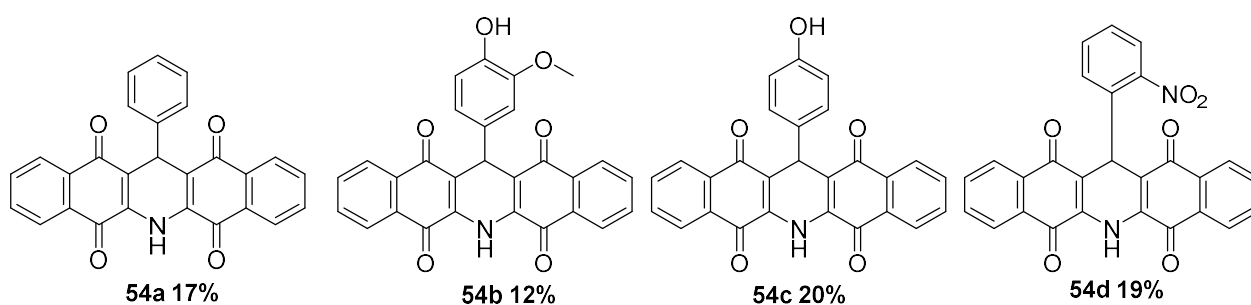
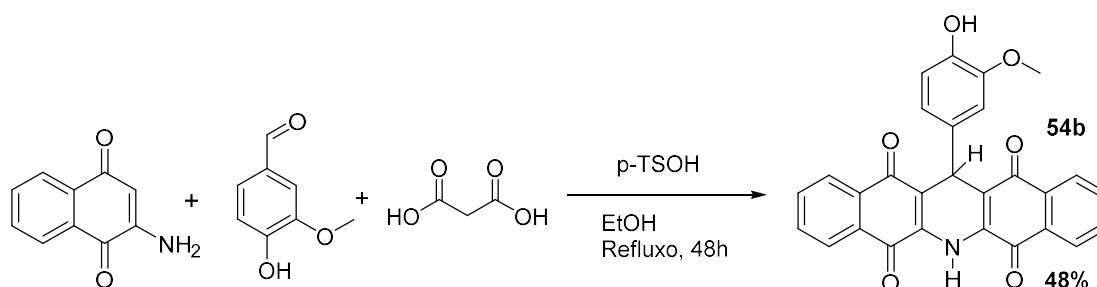


Figura 54: moléculas pentacíclicas obtidas.

Mesmo tendo alguns resultados semelhantes aos relatados na literatura, Lima conseguiu obter um resultado maior para **54b**, o que nos levou a testar a reação inserindo agora a catálise do ácido p-toluenossulfônico, o procedimento segue o anterior com a inserção do catalisador, obtendo um resultado semelhante (Esquema 13).



Esquema 13: Síntese 13-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6,13-dihydrodibenzo[b,i]acridine-5,7,12,14-tetraone.

Com a inserção do catalisador foi possível obter um resultado melhor para este produto comparado ao da literatura, no entanto essa modificação foi feita apenas para essa reação em específico, devido ao término do projeto de pesquisa. Com este produto em mãos e em quantidade significativa foi feita as análises que confirmaram a estrutura, entretanto essas moléculas são pouco solúveis (sendo solúvel apenas em DMSO) (Figura 56 e 57).

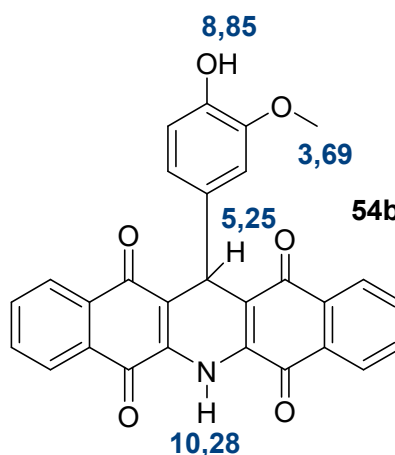


Figura 55: Sinais atribuídos aos Hidrogênios.

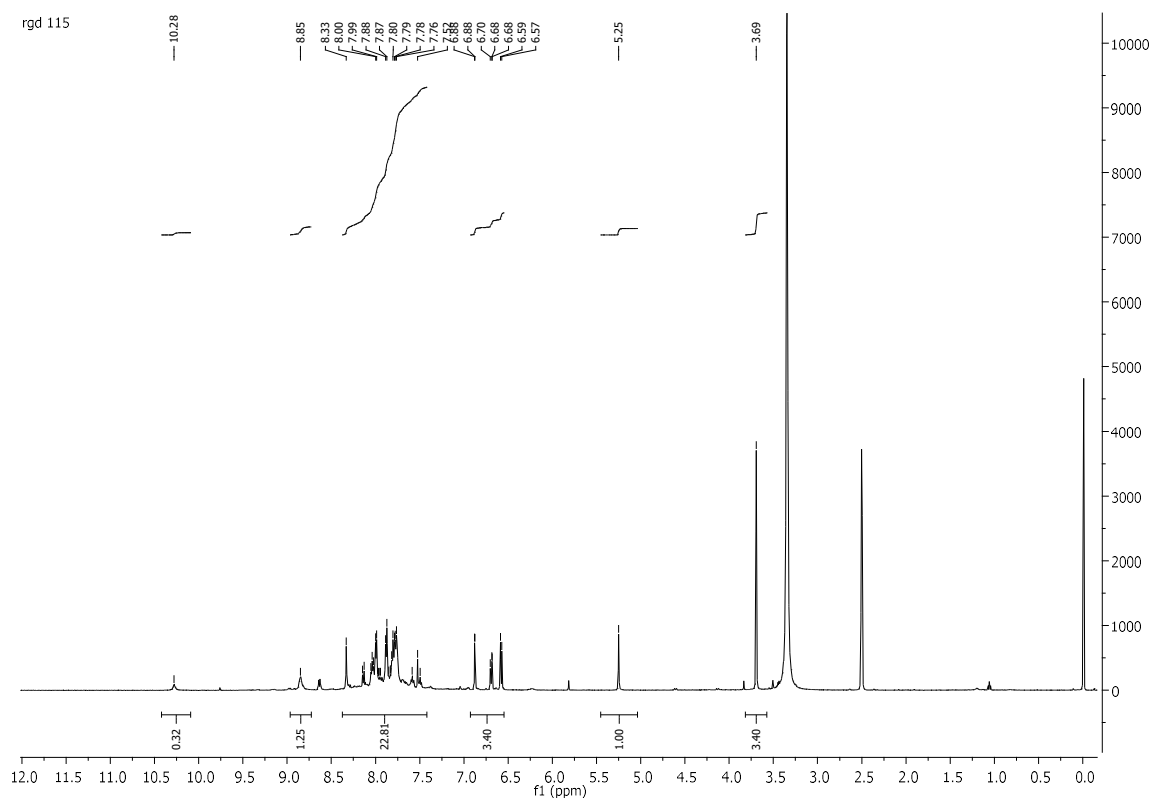
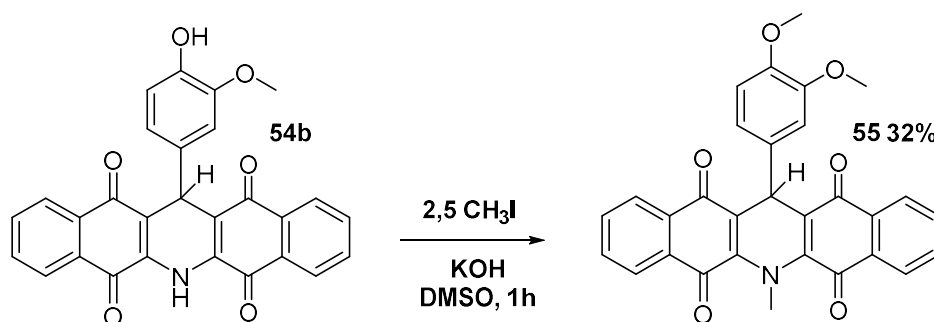


Figura 56: Espectro de RMN 1H da reação 115.

Como alternativa a baixa solubilidade destes compostos, foi feita uma tentativa de alquilação, utilizando 13-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6,13-dihidrodibenzo[b,i]acridina-5,7,12,14-tetraona, hidróxido de potássio (KOH), iodeto de metila (CH₃I) todos em solução com DMSO. A reação ficou em agitação magnética durante 1h obtendo o produto di-alquilado (Esquema 14).



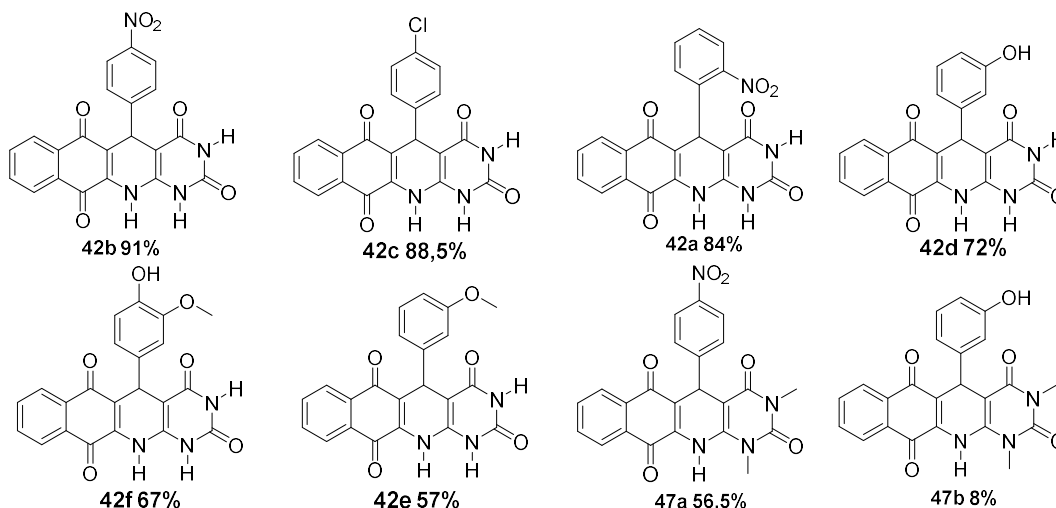
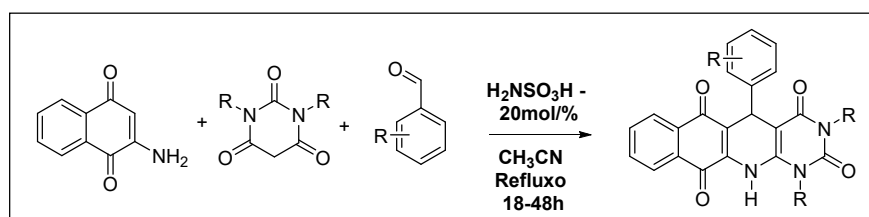
Esquema 14: Reação de alquilação para o produto 54.

A inclusão dos grupos alquilas favoreceu a solubilidade deste composto, sendo uma importante descoberta para possibilitar a caracterização dos demais produtos. Assim auxiliando no desenvolvimento desta nova metodologia e na variabilidade do número de moléculas.

4. CONCLUSÃO

A busca pelo desenvolvimento de uma nova rota sintética para o desenvolvimento das pirimido-[4,5-b]-quinolina-tetraonas utilizando os reagentes 2-amino-1,4-naftoquinona, ácido barbitúrico/N1,3-dimetilbarbitúrico e aldeídos aromáticos, possibilitou resultados que demonstraram a eficácia destes reagentes na construção destes tipos de heterocíclicos nitrogenados polifuncionalizados.

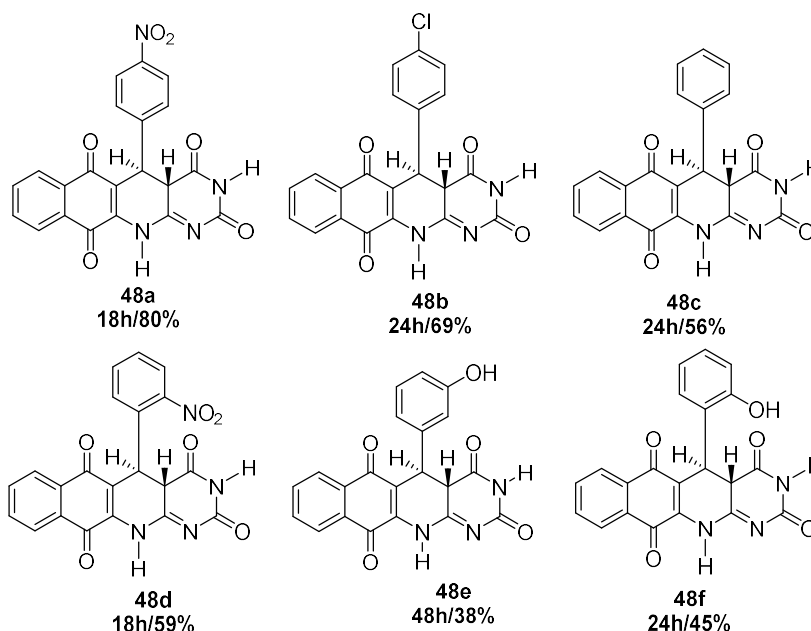
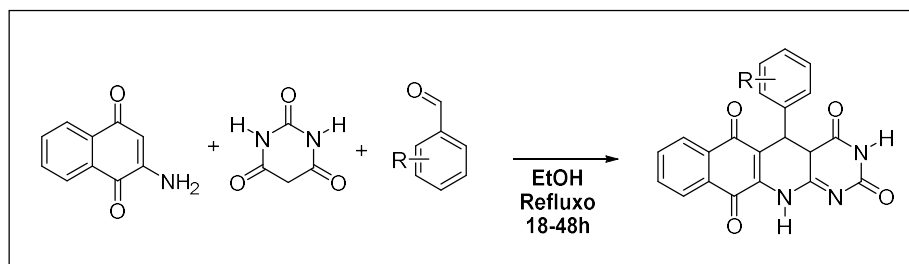
Esta metodologia mostrou-se eficiente para a síntese das moléculas **42a–42e** e **47a** e **47b**, possibilitando descrever uma nova rota sintética multicomponente não mencionada na literatura. Essa descoberta contribui para o desenvolvimento das pesquisas em síntese orgânica e surge como alternativa para diferentes aplicações de laboratórios (Esquema 15).



Esquema 15:

Os resultados são expressivos e possuem rendimentos semelhantes ou superiores aos já descritos por outros pesquisadores. Desta forma nossa rota se mostra competitiva e eficiente para estes tipos de produtos.

No transcorrer do desenvolvimento da metodologia descrita anteriormente, um novo padrão reacional foi descoberto, o que gerou 6 novas moléculas inéditas. Foi descoberto então as dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinoline-tetraona que foi sugerida após investigação e caracterização através de análises de p.f, I.V e RMN de ^1H e ^{13}C uni e bidimensional (Esquema 16).



Esquema 16: Produtos obtidos a partir da nova metodologia de síntese.

Estes produtos são obtidos de forma tricomponente e sem a necessidade de catalisador, com solvente consideravelmente verde (etanol), o que adequa esta reação a alguns princípios da química verde. A metodologia se mostra eficiente e com rendimentos bons a moderados, gerando novas moléculas para posteriores estudos biológicos.

Ao continuar os estudos referentes a enaminona 2-amino-1,4-naftoquinona, otimizamos a síntese desenvolvida por Lima em sua dissertação, sugerimos uma

nova rota sintética, que substitui o ácido de Meldrum por seu precursor, o ácido malônico, obtendo resultados semelhantes (Figura58).

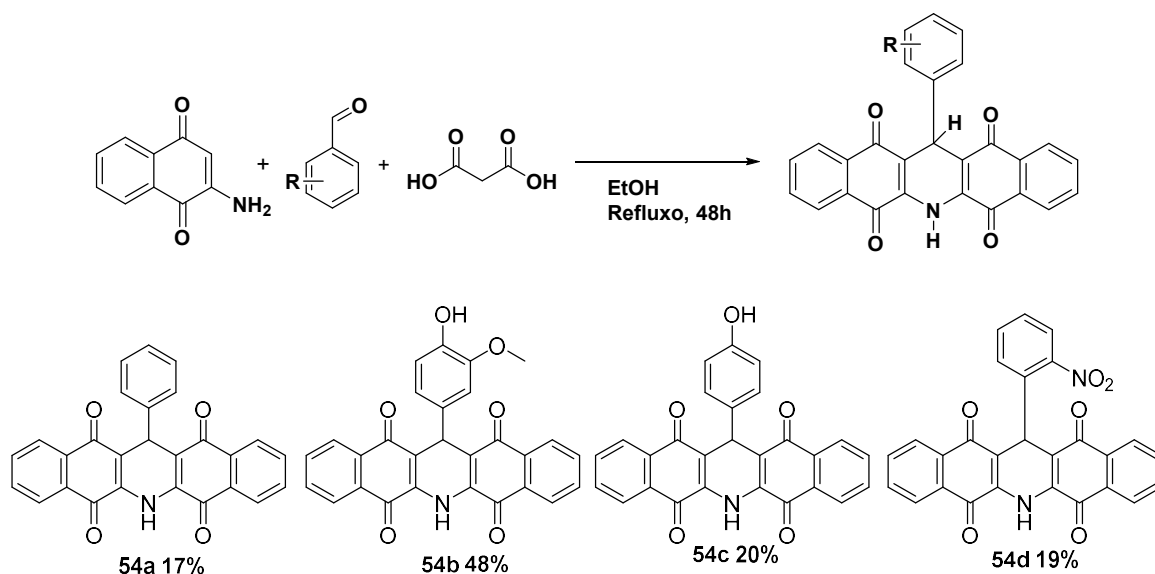


Figura 57: moléculas pentacíclicas obtidas.

Devido a dificuldade de solubilidade destes compostos foi feito a alquilação do produto para uma tentativa de melhorar a solubilidade. Feito a reação foi constatada uma di-alquilação e conseqüentemente uma melhor solubilidade em solventes deuterados (Figura 59).

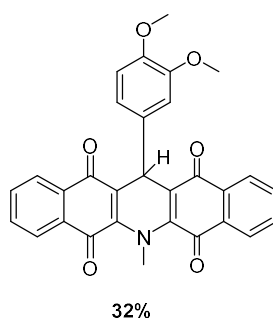


Figura 58: Produto alquilado.

A busca por uma metodologia acabou gerando três novas e assim um escopo de moléculas para prováveis estudos biológicos. Assim também como a produção de um novo padrão reacional para a síntese de Hantzsch e assim também 7 compostos inéditos.

5. EXPERIMENTAL

5.1 MÉTODOS E EQUIPAMENTOS.

Métodos cromatográficos: As colunas cromatográficas (CC) foram realizadas utilizando-se gel de sílica (60-230 mesh) e os eluentes ajustados de acordo com a amostra. As análises de cromatografia de camada delgada (CCD) foram feitas em placas de gel de sílica 60F254/0,2 mm suportada em alumínio. 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.

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

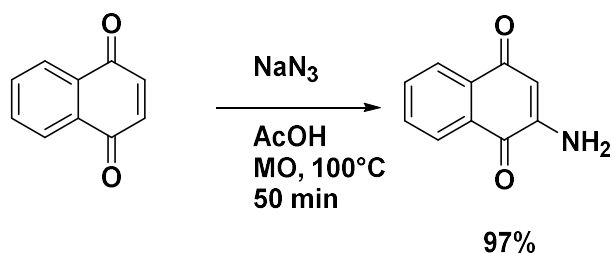
Métodos espectrométricos: Os espectros de RMN de ^1H (500 MHz), ^{13}C (125 MHz) e bidimensional (HMBC e HMQC), foram adquiridos num aparelho Bruker Avance III . Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. Na aquisição destes espectros foram utilizados CDCl_3 e DMSO-d^6 . Tetrametilsilano (TMS) 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. As análises de espectroscopia na região do infravermelho (IV) foram registrados no aparelho FTIR IRTracer-100-SHIMADZU em discos de Brometo de potássio (KBr) e em ATR (Attenuated total reflectance) para compostos sólidos.

Reator de micro-ondas: As reações com aquecimento via micro-ondas foram conduzidas em um aparelho CEM modelo 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 3mm (vaso reacional de 10 mL) e barra magnética oval com as dimensões (vaso reacional de 35 mL), com rampa padrão de dez minutos.

5.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

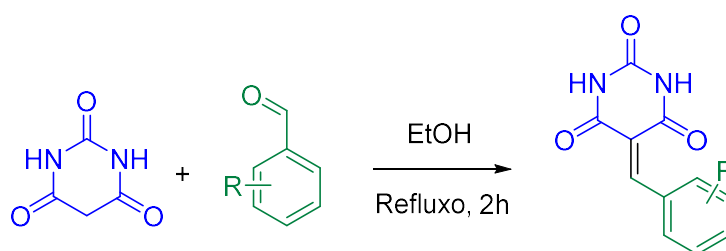
5.2.1 SÍNTESES DAS ENAMINONAS

5.2.1.1 SÍNTESES DA 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONA



Em uma solução de 11,0 mmol (1,74 g) de 1,4-naftoquinona em 20 mL de ácido acético, foi adicionado 17,0 mmol (1,10 g) de azida de sódio. O sistema foi levado a ao aparelho micro-ondas e irradiado durante 50 minutos em potência de 250W e sob agitação intensa, após o término esperou-se atingir a temperatura ambiente e então foi vertido em 100 mL de água destilada com gelo picado, filtrado a vácuo e lavado com água destilada, fornecendo um sólido marrom de p.f 194-196 °C (Lit 202-204°C)²³, com 97% de rendimento.

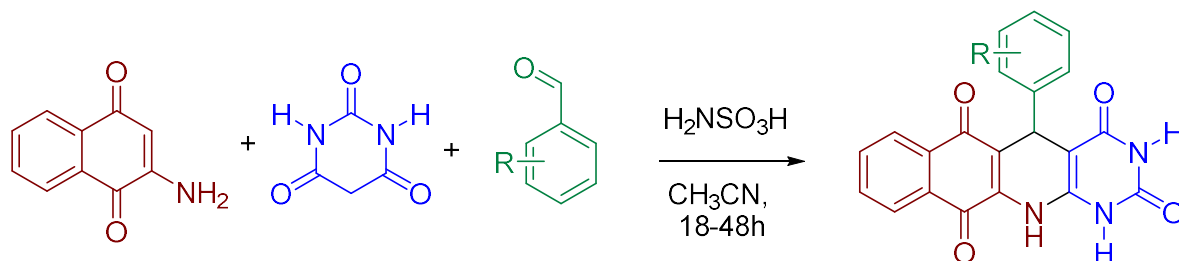
5.2.2 ARILIDENOS DO ÁCIDO BARBITÚRICO.



Em um balão de 25 mL foi adicionado 1mmol (0,128g) de ácido barbitúrico e 1mmol do derivado do benzaldeído correspondente, 12mL de etanol foi adicionado e levado para o sistema de refluxo a uma temperatura de 80°C sob agitação vigorosa por aproximadamente 2 horas, sempre acompanhado o consumo dos reagentes por CCD (eluente EtOAc / hexano, 1: 1) até atingir o estado de equilíbrio. O sistema reacional é resfriado a temperatura ambiente e depois o balão é colocado sob banho de gelo, o produto então é filtrado a pressão reduzida e lavado com etanol gelado sendo

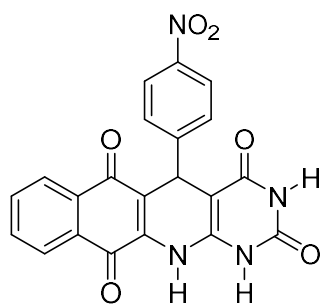
posteriormente colocado para secar ao ar. Os produtos correspondentes caracterizaram-se puros sem necessidade de recristalização.

5.2.3 PIRIMIDO[4,5-B]QUINOLINA-TETRAONE



Em um balão de 50mL foi adicionado uma mistura de 2-amino-1,4-naftoquinona (0,173 g, 1 mmol), benzaldeído correspondente (1 mmol), ácido barbitúrico ou N,N-barbitúrico (0,128 g/mmol; 0,141g/mol), ácido aminosulfônico (20mol/%) em acetonitrila (20 mL) e levado para o sistema de refluxo sob agitação vigorosa durante 18-48 h. Após a conclusão da reação como confirmado por CCD (eluente EtOAc / hexano, 1: 1), a mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente. O produto precipitado foi separado por filtração a pressão reduzida, lavado três vezes com acetonitrila gelada 3 mL e seco a 60 ° C. Os produtos correspondentes caracterizaram-se puros sem necessidade de recristalização.

5-(4-Nitrofenil)benzo[g]pirimido[4,5-b]quinolona-2,4,6,11(1H,3H,5H,12H)-tetraona

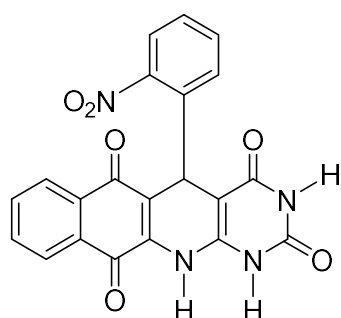


Sólido vermelho purpura. 91%, p. f.: 217,9-218,8°C

IV (KBr): 3259, 3221, 1735, 1658, 1639, 1600, 1539, 1516, 1473, 1427, 1400, 1342, 1296, 1234, 1207, 1153, 1107, 1080, 1010, 937, 856, 833, 794, 763, 725, 694, 617, 536cm⁻¹

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): 5,20(1H, s); 7,63(2H, d); 7,79(3H, m); 8,03(3H, m); 9,55(2H, s); 10,92(1H, s).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 35,5 (CH); 88,1 (C); 117,6 (C); 123,7(CH); 126,3(CH); 126,5(CH); 130,0(C); 130,6(C); 132,16(C); 134,0(CH); 135,5(CH); 138,9(C); 144,3(C); 146,6(C); 149,8(C); 152,7(C); 163,0(C); 179,3(C) ; 182,1 (C).



5-(2-Nitrofenil)benzo[g]pirimido[4,5-b]quinolona-2,4,6,11(1H,3H,5H,12H)-tetraona

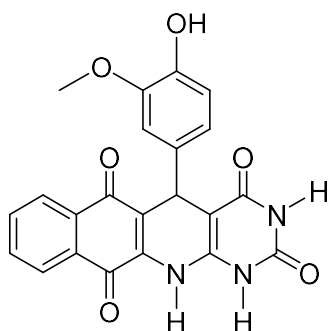
Sólido vermelho purpura. 84%, p. f.: 207,9-208,5°C

IV (KBr): 3456, 3294, 3248, 3020, 2808, 1716, 1654, 1612, 1589, 1539, 1477, 1438, 1346, 1300, 1257, 1211, 1157, 1107, 956, 864, 790, 725, 694, 621, 543, 520 cm⁻¹

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): 5,02(1H, s); 6,51 (1H, m); 6,72 (2H, d); 6,98 (1H, t); 7,77 (2H, m); 7,91 (1H, d); 8,02(1H, d); 9,21(2H, s); 10,89(1H, s).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 34,4(CH); 88,9(C); 114,0(C); 115,4(C); 119,1(CH); 119,2(CH); 126,3(CH); 126,4(CH); 129,5(CH); 132,3(CH); 133,9(CH); 135,5(CH); 138,2(C); 144,1(C); 146,7(C); 149,9(C); 157,7(C); 163,0(C); 179,5(C); 182,2(C).

**5-(3-metoxi-4-hidroxiifenil)benzo[g]pirimido[4,5-b]quinolina
2,4,6,11(1H,3H,5H,12H)-tetraona**



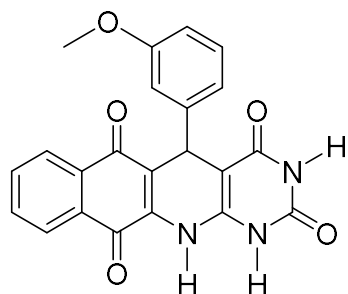
Sólido cinza esverdeado. 67%, p. f.: maior que 300°C

IV (KBr): 3402, 3204, 1716, 1662, 1639, 1593, 1539, 1512, 1462, 1438, 1334, 1273, 1234, 1207, 1149, 1114, 1018, 945, 925, 783, 752, 725, 640, 547cm⁻¹

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): 3,71(3H, s); 4,99 (1H, s); 6,59(2H, m); 6,89(1H, d); 7,76(5H, m); 9,15(3H, s); 10,73 (1H, s).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 33,5(CH); 55,6(CH₃); 88,7(C); 112,7(C); 115,2(C); 118,8(CH); 120,2(C); 125,8(CH); 125,9(CH); 130,1(CH); 131,8(CH); 133,2(CH); 134,9(CH); 136,2(C); 137,5(C); 143,5(C); 145,3(C); 147,0(C); 149,6(C); 162,7(C); 179,1(C); 181,8(C).

**5-(3-metoxifenil)benzo[g]pirimido[4,5-b]quinolina-2,4,6,11(1H,3H,5H,12H)-
tetraona.**



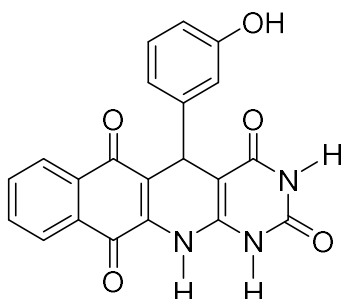
Sólido vermelho purpura. 57%, p. f.: 279-281,8°C

IV (ATR): 3429, 3323, 3284, 2985, 1716, 1674, 1666, 1614, 1581, 1465, 1454, 1332, 1278, 1242, 1217, 968, 767,717, 705, 603, 565 cm⁻¹

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): 3,68(3H, s); 5,07(1H, s); 6,7(1H, m); 6,86(2H, t); 7,12(1H, t); 7,79(2H, m); 7,90(1H, d); 8,2(1H, d); 9,3(2H, s); 10,86(1H, s)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 34,7(CH); 55,3(CH₃); 88,8(C); 111,8(CH); 114,9(CH); 118,8(CH); 120,7(C); 126,3(CH); 126,4(CH); 129,7(CH); 130,6(CH); 132,2(C); 133,9(C); 135,4(CH); 138,4(C); 144,1(C); 146,9(C); 149,9(C); 159,5(C); 163,6(C); 179,4(C); 182,2(C).

5-(3-hidroxifenil)benzo[g]pirimido[4,5-b]quinolina-2,4,6,11(1H,3H,5H,12H)-tetraona



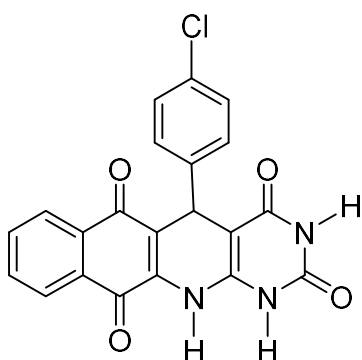
Sólido amarelo. 72%, p. f. degrada acima de 300°C.

IV (ATR): 3429, 3323, 3284, 2985, 1716, 1674, 1666, 1614, 1581, 1465, 1454, 1332, 1278, 1242, 1217, 968, 767,717, 705, 603, 565 cm⁻¹

RMN 1H (DMSO-d₆, 500 MHz): 6,06(1H, s); 7,13(9H, m); 9,33(1H, s); 10,10(1H, s); 10,81(1H, s).

RMN 13C (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 30,8(CH); 88,82(C); 118,1(C); 124,3(CH); 126,3(CH); 126,4(CH); 127,9(CH); 130,4(CH); 132,0(CH); 132,2(CH); 133,7(C); 133,9(C); 135,5(C); 139,2(C); 140,1(C); 143,9(C); 148,7(C); 149,7(C); 162,9(C); 179,3(C); 182,0(C).

5-(4-Nitrofenil)benzo[g]pirimido[4,5-b]quinolina-2,4,6,11(1H,3H,5H,12H)-tetraona



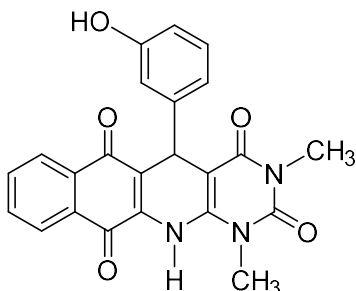
Sólido amarelo mostarda. 88,5%, p. f. 269 – 274,5°C.

IV (KBr): 3305, 3217, 3113, 3024, 2773, 1735, 1705, 1658, 1639, 1600, 1573, 1539, 1485, 1427, 1411, 1342, 1296, 1211, 1157, 1099, 1010, 945, 933, 837, 810, 790, 721, 690, 659, 617, 540, 509 cm⁻¹

RMN 1H (DMSO-d₆, 500 MHz): 5,07(1H, s); 7,1(8H, m); 9,34(1H, s); 10,0(1H, s); 10,90(1H, s).

RMN 13C (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 34,6(CH); 88,6(C); 118,4(C); 126,3(CH); 126,5(CH); 128,4(CH); 130,5(CH); 130,6(C); 131,6(C); 132,2(CH); 133,9(CH); 135,5(C); 138,5(C); 144,1(C); 144,4(C); 149,8(C); 163,0(C); 179,4(C); 182,16(C).

5-(3-hydroxyphenyl)-1,3-dimethyl-5,12-dihydrobenzo[g]pyrimido[4,5-b]quinoline-2,4,6,11(1H,3H)-tetraona



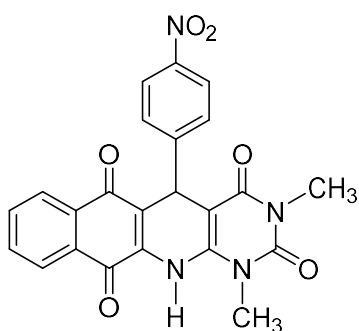
Sólido acinzentado. 8%, p. f.: 206,9-208,7°C

IV (KBr): 3425, 3278, 2978, 1732, 1697, 1674, 1643, 1593, 1465, 1450, 1334, 1273, 1211, 979, 786, 712, 586, 559 cm⁻¹

RMN 1H (DMSO-d₆, 500 MHz): 3,19 (4H, s), 5,36(1H, s); 7,1(22H, m – amostra impura); 9,29(1H, s); 9,70(1H, s).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 28,1(CH₃); 28,7(CH₃); 114,5(C); 114,7(C); 115,6(C); 115,8(C); 119,2(CH); 120,6(CH); 124,7(CH); 126,5(CH); 126,7(CH) 129,9(CH); 130,7(CH); 134,1(CH); 137,0(C); 137,4(C); 151,6(C); 153,8(C); 155,0(C) 157,8(C); 158,3(C); 162,0(C); 162,3(C), 179,22(C).

1,3-dimethyl-5-(4-nitrophenyl)-5,12-dihydrobenzo[g]pyrimido[4,5-b]quinoline-2,4,6,11(1H,3H)-tetraona



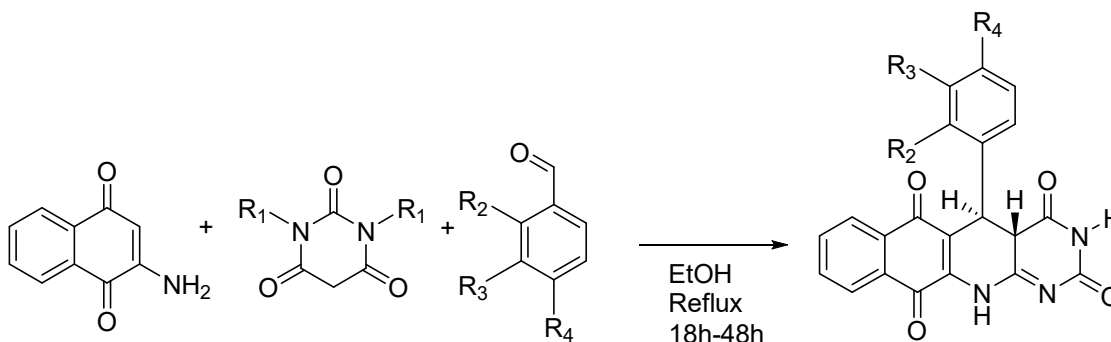
Sólido vermelho tijolo. 56,5% P.f : degrada acima de 300°C.

I.V.: 3367, 1705, 1662, 1639, 1616, 1589, 1500, 1346, 1296, 1215, 1145, 1107, 975, 855, 829, 798, 755, 725, 598, 540.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): 3,088(3H, s); 3,556(3H, s); 5,299(1H, s); 7,588(2H, d, J=18Hz); 7,796(2H, m); 7,867(2H, d); 8,012(2H, d); 8,056(2H, d, J=18Hz)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 28,1(CH₃); 30,2(CH₃); 36,2(CH); 89,1(C); 118,5(C); 123,7(CH); 126,2(CH); 126,4(CH); 129,8(CH); 130,7(C); 132,1(C); 133,9(CH); 135,4(C); 146,6(C); 151,0(C); 152,5(C); 161,0(C); 179,4(C); 181,8(C).

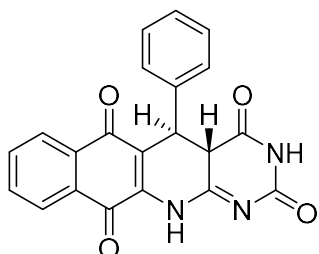
5.2.4 SÍNTESE DA PIRIMIDO[4,5-B]QUINOLINA-TETRAONAS



Em um balão de 50mL foi adicionado uma mistura de 2-amino-1,4-naftoquinona (0,173 g, 1 mmol), bezaldeído correspondente (1 mmol) e ácido barbitúrico (0,128 g, 1 mmol) em etanol (20 mL) e levado para o sistema de refluxo sob agitação vigorosa durante 18-48 h. A reação foi acompanhada por CCD (eluente EtOAc / hexano, 1: 1) até atingir o equilíbrio com o máximo de consumo dos reagentes, a mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente. O produto precipitado foi separado por filtração a pressão reduzida, lavado três vezes com etanol gelado (3 mL) e seco por

12h em estufa a 60 ° C. Os produtos correspondentes caracterizaram-se puros sem necessidade de recristalização.

5-fenil-5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinolina-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona



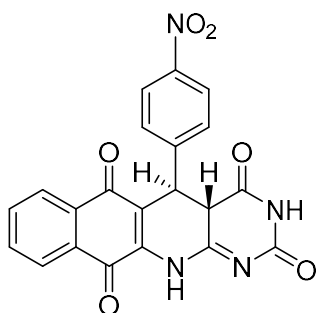
Sólido acinzentado. 56%, p. f.: 207,9-208,5°C.

IV (ATR): 3429, 3323, 3284, 2985, 1716, 1674, 1666, 1614, 1581, 1465, 1454, 1332, 1278, 1242, 1217, 968, 767, 717, 705, 603, 565 cm⁻¹

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): 3.85 (s, 1H); 4.74 (s, 1H); 7.24-8.08 (m, 9H); 10.71 (s, 1H); 10.81 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 39,7 (CH), 55,4 (CH), 120,6 (C), 126,4 (CH), 126,6 (CH), 127,7 (CH), 128,0 (CH), 129,3 (CH), 131,0 (C), 131,8 (C), 134,3 (CH), 135,3 (CH), 139,5 (C), 141,0 (C), 153,7 (C), 166,0 (C), 169,7 (C), 179,1 (C), 182,3 (C).

5-(4-nitrofenil)5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinolina-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona



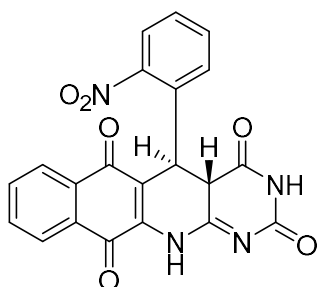
Sólido vermelho alaranjado. 80%, p. f.: 212,6 – 214°C

IV (ATR): 3441, 3254, 2980, 2789, 1714, 1666, 1620, 1598, 1583, 1517, 1415, 1379, 1340, 1301, 1215, 1099, 850, 746, 723, 694, 572, 540 cm⁻¹

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 4,00 (1H, s,); 5,174 (1H, d J=0,5 Hz); 7,39-8,14 (8H, m); 10,39 (1H, s, NH); 10,90 (1H, s, NH).

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 39,5 (CH), 54,9 (CH), 119,3 (C), 124,4 (CH), 126,4 (CH), 126,6 (CH), 129,3 (CH), 131,1 (C), 131,8 (C), 134,3 (CH), 135,3 (CH), 141,6 (C), 147,2 (C), 147,3 (C), 153,6 (C), 165,6 (C), 169,3 (C), 179,0 (C), 182,1 (C)

5-(2-nitrofenil)5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinolina-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona



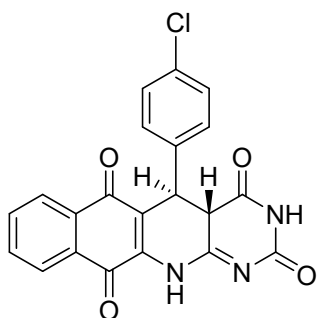
Sólido alaranjado. 59%, p. f.: 224,7 -227,1°C

IV (KBr): 3421, 3282, 3082, 2978, 1743, 1701, 1674, 1639, 1527, 1465, 1400, 1338, 1311, 1219, 975, 786, 740, 724, 578, 559 cm⁻¹

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 4,00 (1H, s,); 5,174 (1H, d J=0,5 Hz); 7,39-8,14 (8H, m); 10,39 (1H, s, NH); 10,90 (1H, s, NH).

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 34,81 (CH), 53,83 (CH), 118,6 (C), 125,09 (CH), 125,49 (CH), 125,8 (CH), 128,8 (CH), 128,95 (CH), 130,3(C), 130,86 (C), 134,24 (CH), 134,5 (CH), 134,59 (CH), 140,5 (C), 147,15 (C), 152,58 (C), 164,2 (C), 168,7 (C), 178,1 (C), 181,4 (C).

5-(4-clorofenil)5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinolona-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona



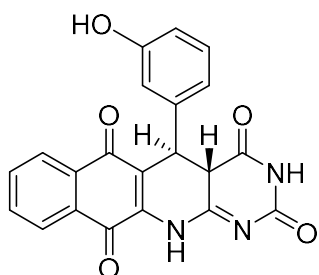
Sólido marrom amarelado. 69% .P.f. 209,0-211,0 °C .

IV(KBr):3450, 3342, 3292, 1718, 1641, 1591, 1577, 1465, 1334, 1301, 1278, 1215, 1014, 970, 873, 719 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): 3.84 (s, 1H); 4.76 (s, 1H); 7.26 (d, 8.4 Hz, 2H); 7.35 (d, 8.5Hz, 2 H); 7.78-8.06 (m,4H); 10.68 (s, 1H);10.82 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): 39,1 (CH), 55,4 (CH), 120,0 (C), 126,4 (CH), 126,6 (CH), 129,3 (CH), 129,7 (CH), 131,1 (C), 131,7 (C), 132,7 (C), 134,3 (CH), 135,3 (CH), 138,5 (C), 141,3 (C), 153,6 (C), 165,9 (C), 169,5 (C), 179,1 (C), 182,2 (C).

5-(3-hidroxifenil)5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinolona-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona



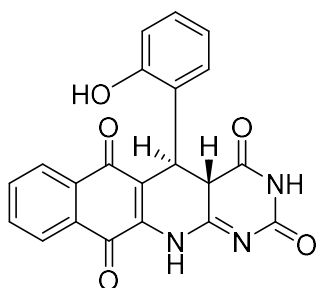
Sólido marrom esverdeado 38%.P.f. 223,6-227,9 °C .

IV(KBr):3549, 3425, 3278, 3159, 2974, 2854, 2762, 1697, 1643, 1593, 1465, 1454, 1388, 1334, 1311, 1211, 1149, 1114, 976, 786, 721, 555 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): 3,86 (1H, s); 4,64 (1H, s); 6,64-8,09 (12H, m); 9,41 (1H, s); 10,67 (s, 1H), 10,68 (d, 4Hz, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): 39,6 (CH), 55,1 (CH) 114,5 (CH), 114,9 (CH) 118,1 (CH) 120,9 (C), 126,4 (CH), 126,6 (CH), 130,3 (CH), 131,7 (C), 134,4 (CH), 135,4 (CH), 140,7 (C) 140,8 (C), 153,6 (C), 158,1 (C), 166,1 (C), 169,8 (C), 179,21 (C), 182,2 (C).

5-(2-hidroxifenil)5,12-dihidrobenzo[g]pirimido[4,5-b]quinolina-2,4,6,11(3H,4aH)-tetraona



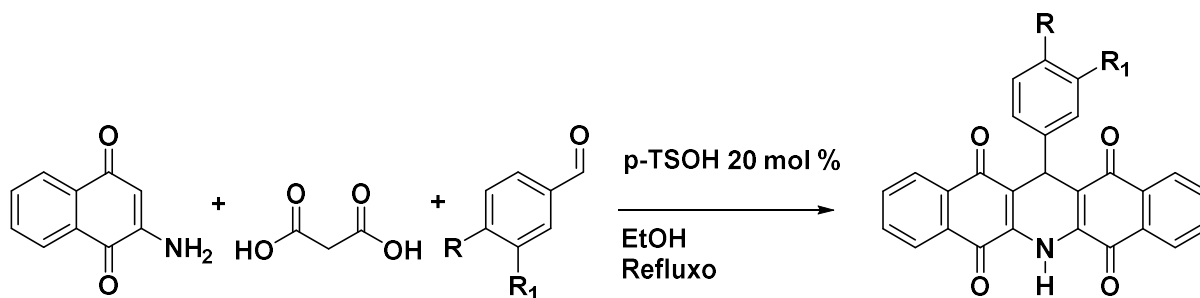
Sólido amarelo mostarda 45% .P.f. 222,3 - 223,1 °C .

IV(KBr):3452, 3344, 3294, 2951, 1716, 1666, 1639, 1593, 1577, 1465, 1381, 1346, 1215, 1091, 1014, 721 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): 3.84 (s, 1H); 4.76 (d, 0.3Hz, 1H); 7.37-8.09 (m,8H); 10.69 (s, 1H);10.82 (s, 1H), 11.20 (d, 4Hz, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): 38,3 (CH), 54,5 (CH), 119,2 (C), 124,6 (CH), 125,6 (CH), 125,8 (CH), 128,5 (CH), 128,9 (CH), 130,3 (CH), 131,0 (C), 131,9 (C), 133,5 (CH) 134,5 (CH), 137,7 (C), 140,5 (C), 150,4 (C), 152,8 (C), 161,1 (C), 168,7 (C), 179,3 (C), 181,4 (C).

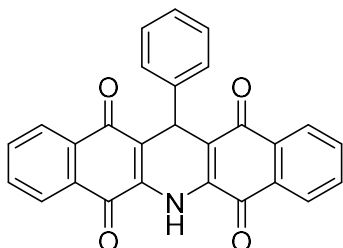
5.2.5 Síntese do 13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraonas



Adicionou-se em uma suspensão de 1 mmol (0,173 g) de 2-amino-1,4-naftoquinona em 15 mL de etanol, 0,5 mmol de ácido malônico (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 18 - 48 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente EtOAc / hexano, 1: 1) até atingir o equilíbrio com o máximo de consumo dos reagentes, a

mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente. O produto precipitado foi separado por filtração a pressão reduzida, lavado três vezes com etanol gelado (5 mL) e seco por 12h em estufa a 60 ° C. Os produtos correspondentes caracterizaram-se puros sem necessidade de recristalização.

13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona

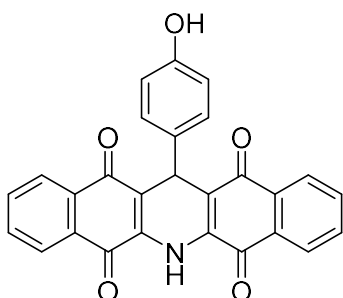


Sólido laranja. 17%, p. f. > 300 °C (dec 315 °C).

IV (KBr): 3375, 3317, 3066, 1681, 1647, 1597, 1473, 1381, 1350, 1292, 1276, 1222, 1195, 972, 725, 574, 540. cm⁻¹.

RMN: Insolúvel

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

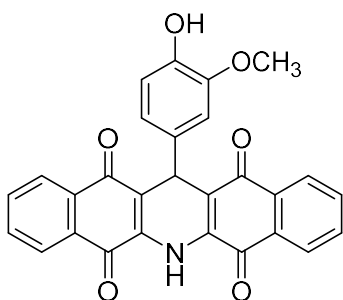


Sólido verde. 20%, p. f. > 300°C. (dec 315 °C).

IV (KBr): 3425, 3367, 3255, 3066, 1681, 1647, 1593, 1573, 1512, 1473, 1384, 1346, 1296, 1273, 1219, 986, 721, 574 cm⁻¹.

RMN: Insolúvel

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



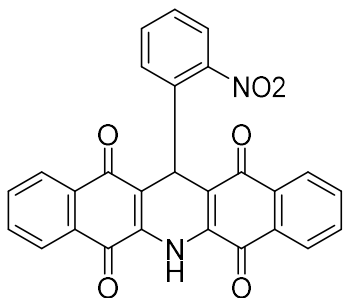
Sólido cor vermelho púrpura. 48%, p. f.: 296,0-297,2 °C

IV (KBr): 3379, 3255, 3070, 1678, 1651, 1593, 1527, 1473, 1381, 1342, 1292, 1273, 968, 721, 540. cm⁻¹

RMN de ¹H- (500 MHz, DMSO-d₆): 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 ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 34,7 (CH); 56,2 (CH₃); 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).

13-(2-nitro)-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona

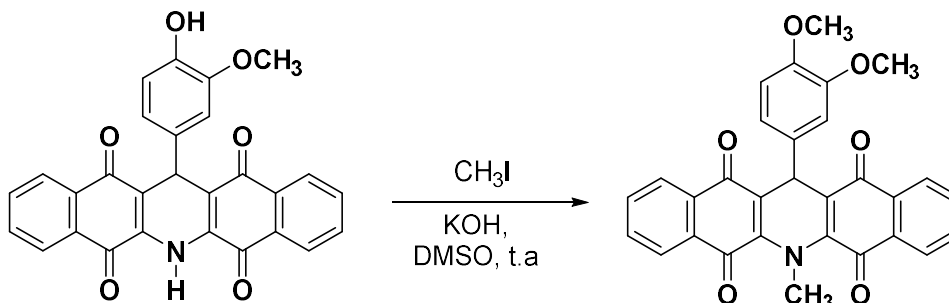


Sólido verde. 20%, p. f. > 300°C. (dec 315 °C).

IV (KBr): 3379, 3263, 1674, 1651, 1593, 1512, 1473, 1431, 1381, 1346, 1292, 1273, 1222, 1029, 968, 725.cm⁻¹.

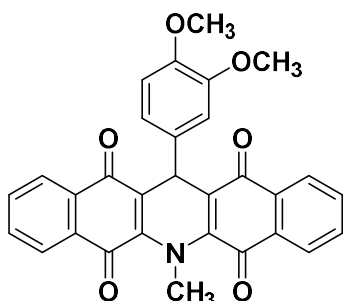
RMN: Insolúvel

5.2.6 Metilação do 13-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraonas.



Em um balão de 10mL foram adicionados o produto 54b – 0,609g com 0,1748g de KOH e 1,5mL de DMSO logo após foi adicionado gota a gota o CH₃I 0,3mL. A reação ficou sob agitação durante 1h e foi acompanhado por CCD. Após 1h essa reação foi colocada (vertida) em um béquer contendo gelo picado com água destilada e posteriormente extraído com clorofórmio, mostrando assim agrande solubilidade deste produto neste solvente.

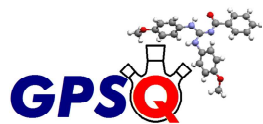
13-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-methyl-6,13-dihydrodibenzo[b,i]acridine-5,7,12,14-tetraone



IV (KBr): 3348, 3062, 2997, 1708, 1689, 1654, 1635, 1616, 1597, 1504, 1450, 1330, 1300, 1265, 1219, 1145, 1114, 1049, 979, 790, 725, 555.cm⁻¹

RMN de ¹H- (500 MHz, DMSO-d₆): 3,29 (3H, s); 3,63 (3H, s); 3,75 (3H, s); 5,45 (1H, s); 6,68 (1H, m); 6,95 (1H, t); 7,01 (1H, d); 7,15 (1H, t) 7,51 (1 H, s); 7,66 (2H, m,); 8,02 (2H, dd).

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 28,3 (CH₃); 28,9 (CH₃), 35,9 (CH₃); 55,2 (CH); 90,5 (CH); 112,0 (CH); 114,6 (CH); 120,8 (CH); 121,0 (CH); 126,3 (CH); 126,9 (CH); 129,4 (C); 129,9 (C) 132,5 (C); 133,2 (C); 135,2 (CH); 136,1 (CH); 142,3 (C); 145,6 (C); 150,8 (C); 159,7 (C); 161,0 (C); 179,5 (C); 181,7 (C).



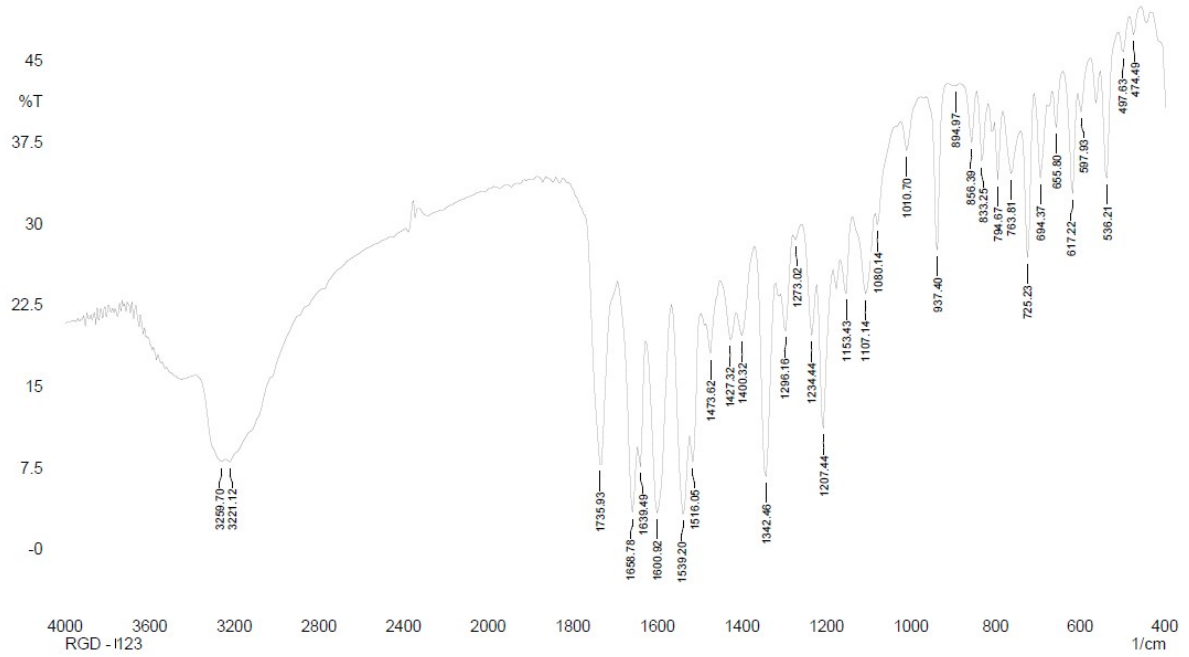
REFERÊNCIAS

1. Melo J.O.F., Donnici C.L., Augusti R., Ferreira V.F., Cecília M., De Souza B. V. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas *Quimica Nov.* **2006**, 29, 569.
2. Tassinary J.A., Bianchetti P., Rempel C., Stülp S. *Quim. Nov.* **2011**, 34, 1539.
3. Cavalcante T.M., Szklo A.S., Perez C. de A., Thrasher J.F., Szklo M., Ouimet J. *Cad Saúde Publica.* **2017**, 21, 33.
4. Menezes P. V., Soares E. H. S. D. E. *Quim. Nov.* **2011**, 34, 53.
5. Bharti R, Kumari P, Parvin T, Choudhury L.H. *RSC Advances.* **2017**, 7, 3928.
6. Bienaym H., Hulme C., Odon G., Schmitt P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321.
7. Strecker, A. *Liebigs ann chem.* **1850**, 75, 27.
8. Hantzsch A. Uelm die Synthese pyridinartiger Verbindungen Acotessigiither und Aldehydainmnciak; *Liebigs ann chem.* **1882**, 82, 215.
9. Biginelli, P. *Gazz Chim Ital*, **1893**, 23, 360.
10. Mannich, C.; Krösche, W. Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. *Archiv der Pharmazie* **1912**, 250, 647.
11. Passerini, M.; Simone, L. *Gazz Chim Ital* ,**1921**, 51, 126.
12. Ugi I.; Meyr R.; Fetzer U.; Steinbruckner C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.
13. M. Yus, D. J. Ramon. Asymmetric Multicomponent Reactions (AMCRs): The New Frontier *Angew. Chem.* **2005**, 44, 1602.
14. Ugi I., Dömling A., Hörl W. Multicomponent reactions in organic chemistry *Endeavour.* **1994** 18,115.
15. Dugundji J., Ugi I.: *Topics Curr. Chem.* **1973**, 39, 19.
16. Kürti, L.; Czakó B. em *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis.* Oxford **2005**.
17. Rogerio K.R., Vitorio F., Kummerle A.E., Graebin C.S. *Rev Virtual Quim.* **2016**, 8, 1934.
18. Knoevenagel E, Fries A. Synthesen in der Pyridinreihe. *Ber Dtsch Chem Ges.* **1898**, 31, 761.

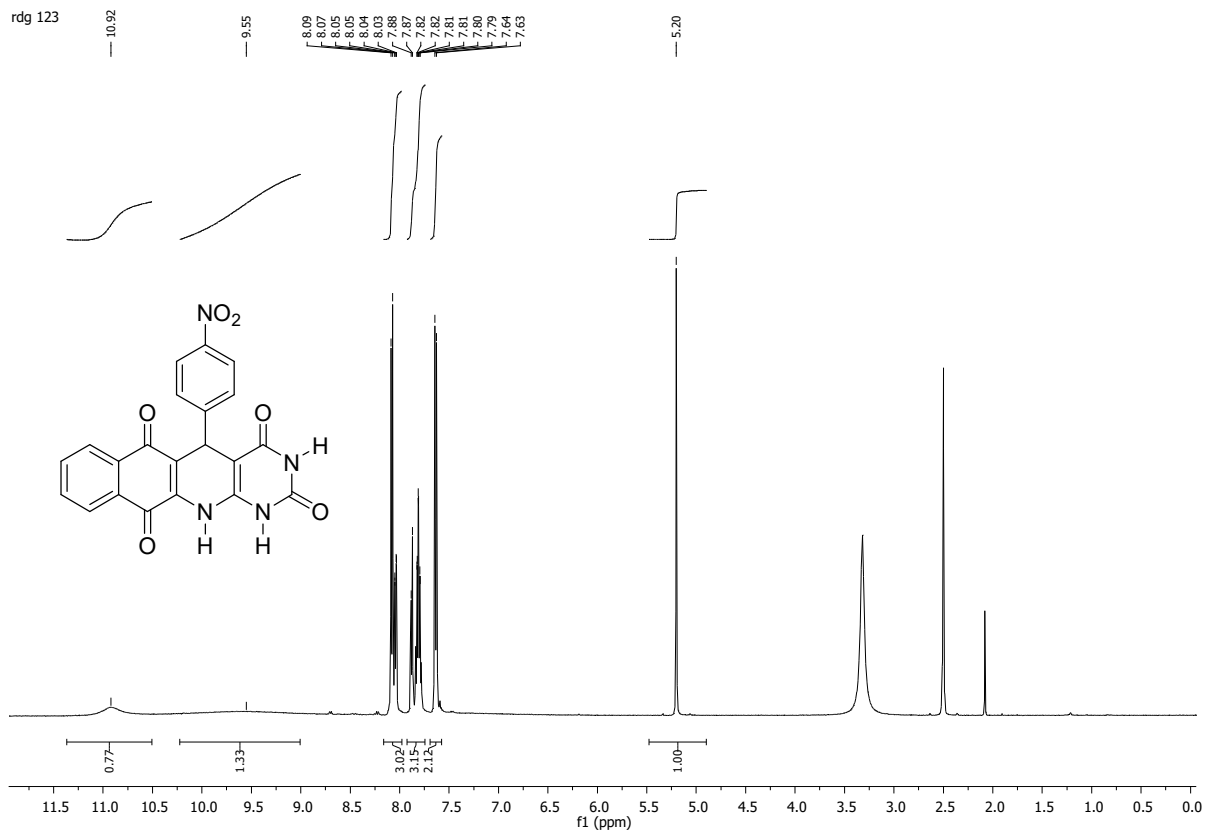
19. Ferraz H.M. C, Gonçalo E.R.S. preparações e aplicações sintéticas recentes de enaminona. *Quimica Nova*. **2007**, 30, 957.
20. Ferraz,H.; Pereira,F. Síntese de enaminona. *Quimica. Nova*. **2004**, 27, 89.
21. Martinez S. T., Silva B. V., Pinto A. C., Ferreira V. F. e da Silva F. de C.; *Quim. Nova*. **2012**, 35, 858.
22. Lima, S. R.. *Dissertação de mestrado*, Universidade Federal da Bahia, Brasil, **2015**.
23. Couladouros, E. A.; Plyta, Z. F.; Haroutounian, S. A. Efficient Synthesis of Aminonaphthoquinones and Azidobenzohydroquinones: Mechanistic Considerations of the Reaction of Hydrazoic Acid with Quinones. An Overview *J. Org. Chem.* **1997**, 62.
24. Cunha, S.; Santos, L. F. P.; Rocha, Z. N.; Rivelino, R.; Ferrari, J.; Vencato, I.; Lariucci, C.; *Quim. Nova*. **2010**, 33, 2108.
25. Avendaño C, Pedregal C. e Marcos A. *Tetrahedron*. **1995**, 51, 6565.
26. Avendaño, C.; Pedregal, C.; Marcos, A. Synthesis of 2- and 4-Oxo-1H=1-Azaanthracene-9,10-diones from 2-Amino 1,4=Naphthoquinone. *Tetrahedron*. **1994**, 50, 12941.
27. de Santana, L. L. B. *Tese de Doutorado* - Universidade Federal da Bahia, Brasil, **2013**.
28. Azizian J.; Delbari A. S.; Yadollahzadeh K. One-Pot, three- component synthesis of pyrimido [4.5-b] quinolone-tetraona derivatives in water. *Synthetic Communications*, **2014**. 44, 3277.
29. Siddiqui I. R.; Rai P.; Rahila; Sagira H.; Singhb P. Sustainable construction: admicellar catalyzed synthesis of pyrimido[4,5-b]quinolines in anaqueous system *RSC Adv.*, **2015**,5, 27603.
30. Bharti R.; Kumar P.; Parvin T.; Choudhury L. H. Molecular diversity from the three-component reaction of 2-hydroxy-1,4, naphtaquinone aldudydes and 6-aminouracils: a reaction condition depedent MCR. *RSC Adv.*, **2017**,7, 3928.
31. Cunha S. e Santana L. L. B, *Quim. Nova*. **2012**, 35, 642.
32. Minch, M. J. Orientational DeDendence of Vicinal Proton-Proton N CRoup ling Constants: The Karplus Relationship *Concepts in Magnetic Resonance*, 1994, 6, 41.
33. Figueroa-Villar J.D., Vieira A.A. *Journal of Molecular Structure*. **2013**. 1034, 310.
34. Figueroa-Villar J.D., et al. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2011**, 22, 364.

35. Das A. R.; Ghosh P. P. Nanocrystalline and Reusable ZnO Catalyst for the Assembly of Densely Functionalized 4H-Chromenes in Aqueous Medium via One-Pot Three Component Reactions: A Greener "NOSE" Approach *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6170.
36. Cunha S., Santana L. L.B. *Quim. Nova.* **2012**. 35, 642.

ANEXO- ESPECTROS SELECIONADOS

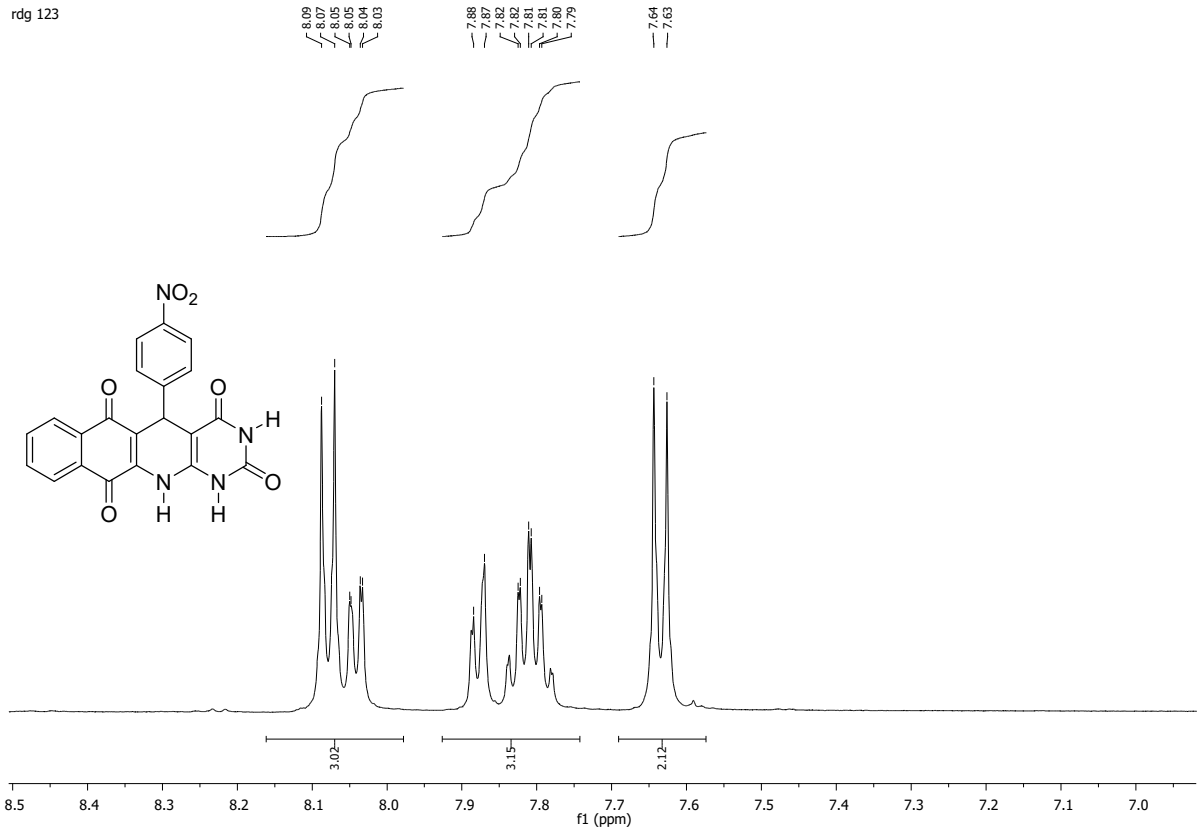


Espectro de infravermelho (KBr) de 42a.



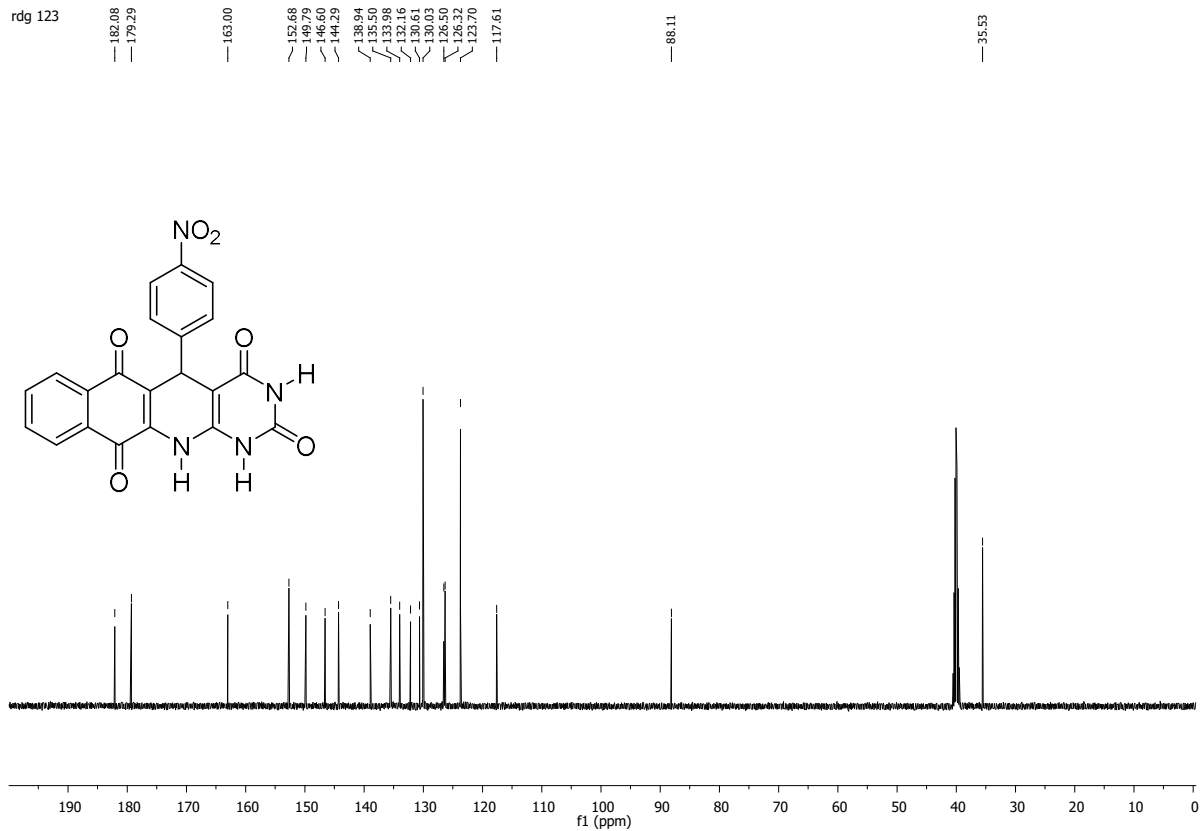
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 42b.

rdg 123

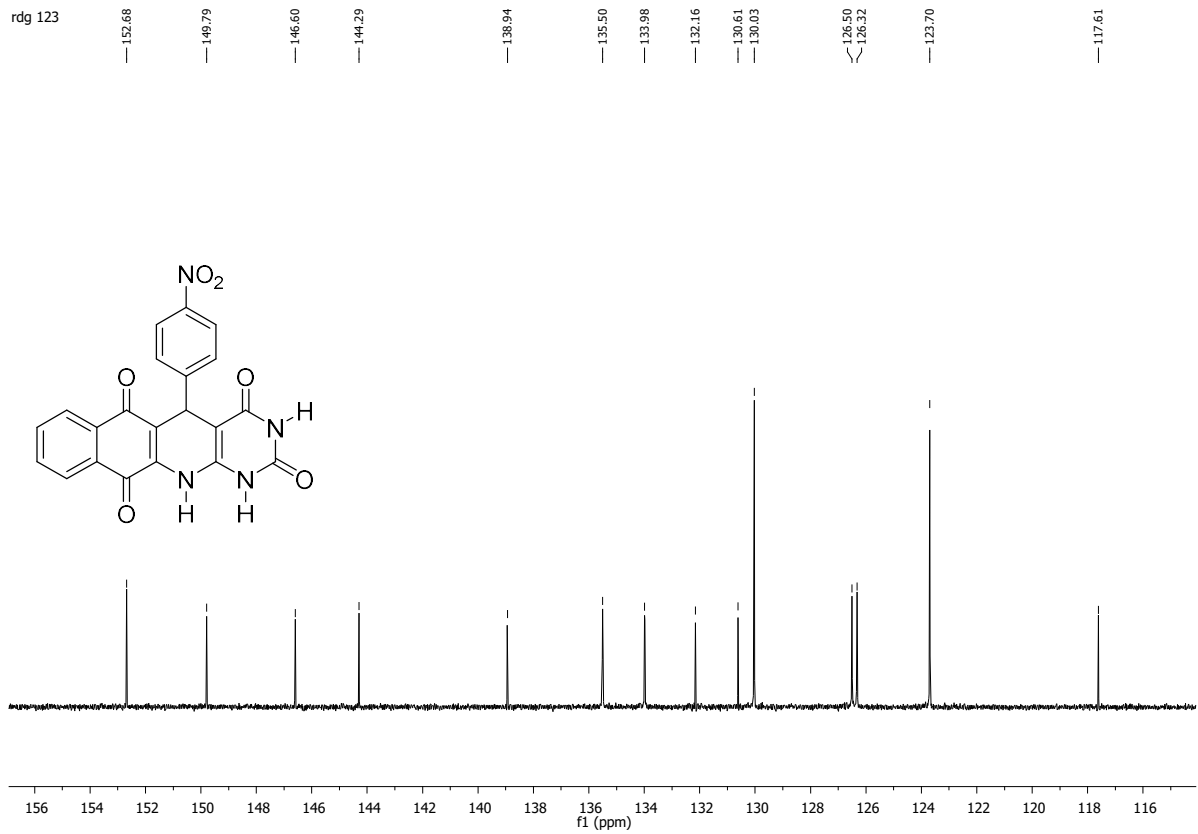


Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 42b.

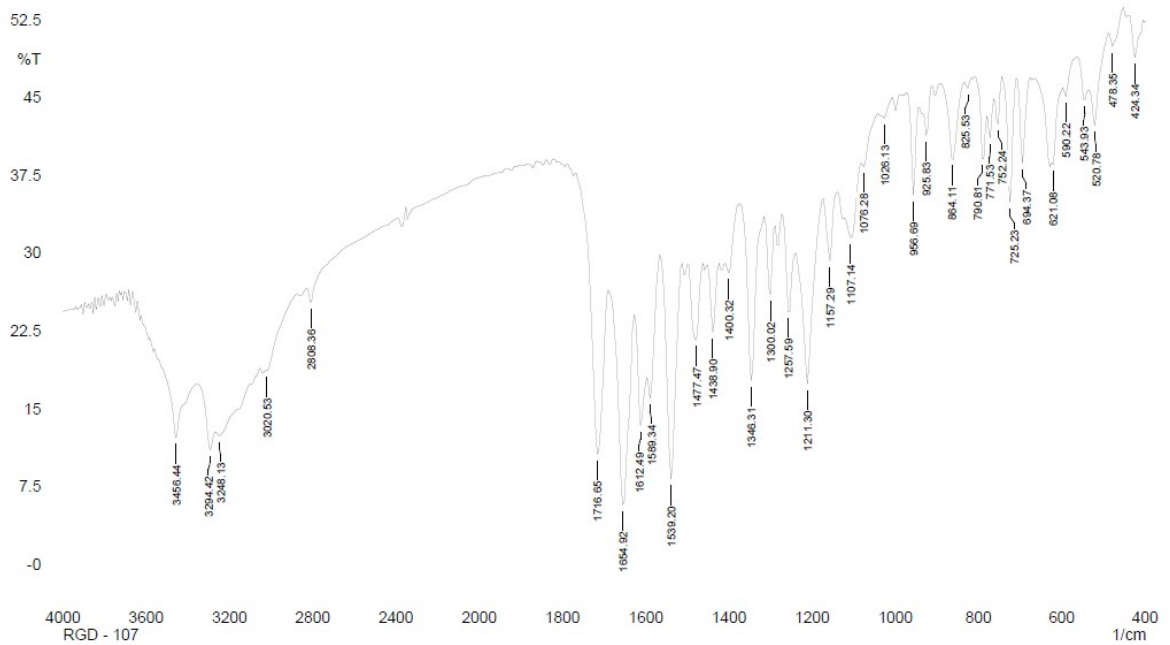
rdg 123



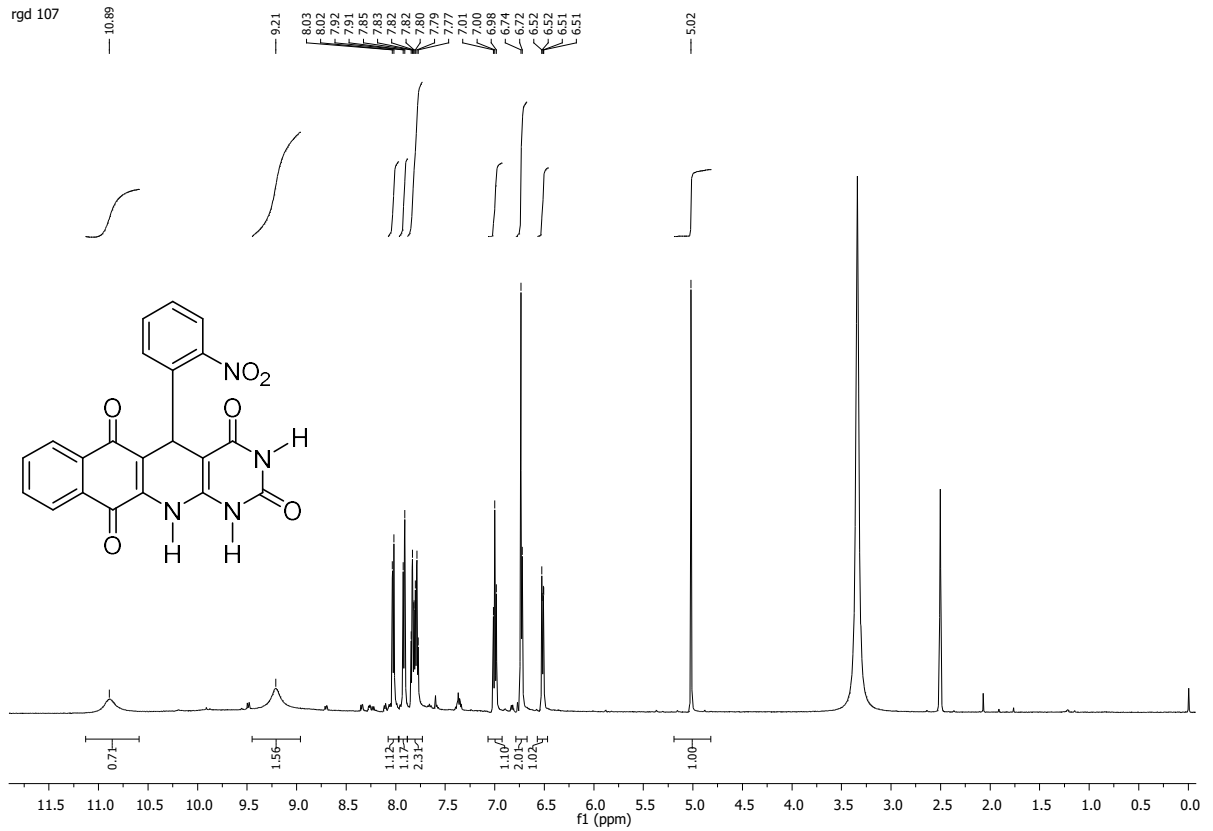
Espectro de RMN de 13C (125 MHz, DMSO-d6) do 42b.



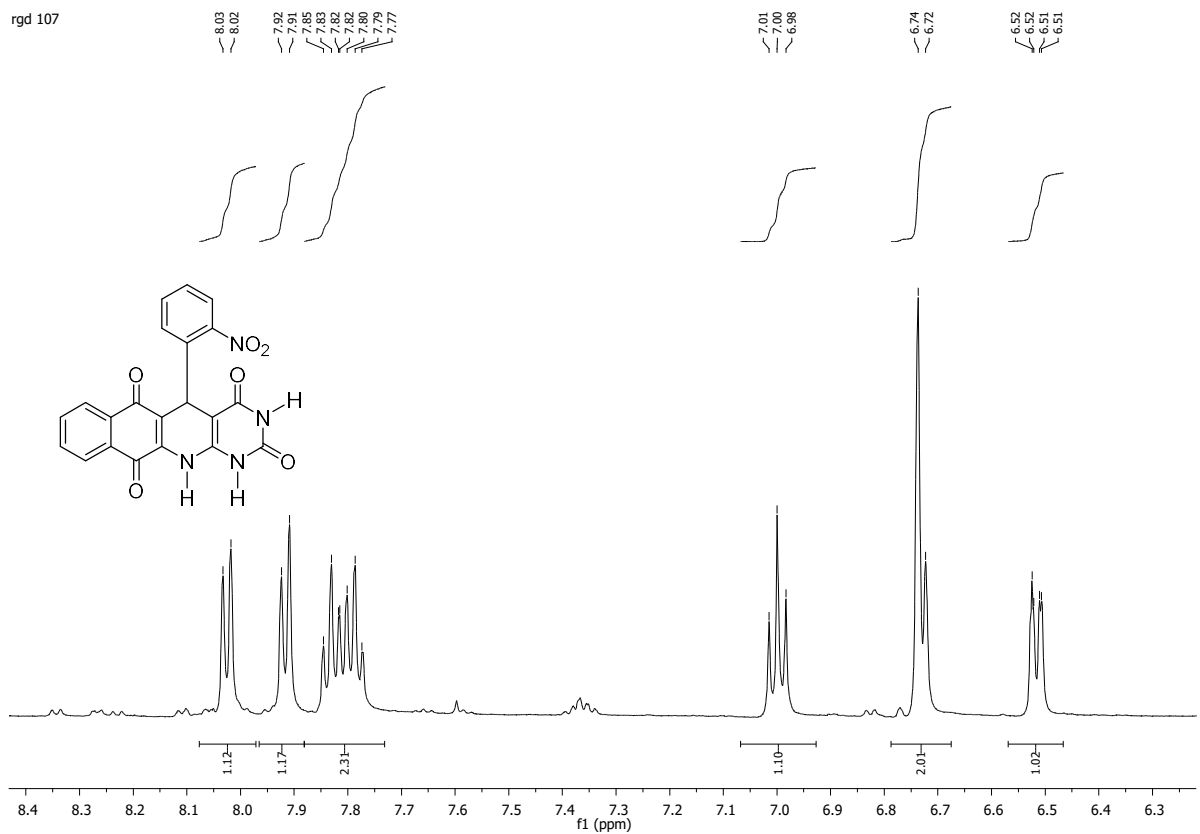
Expansão espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do 42b.



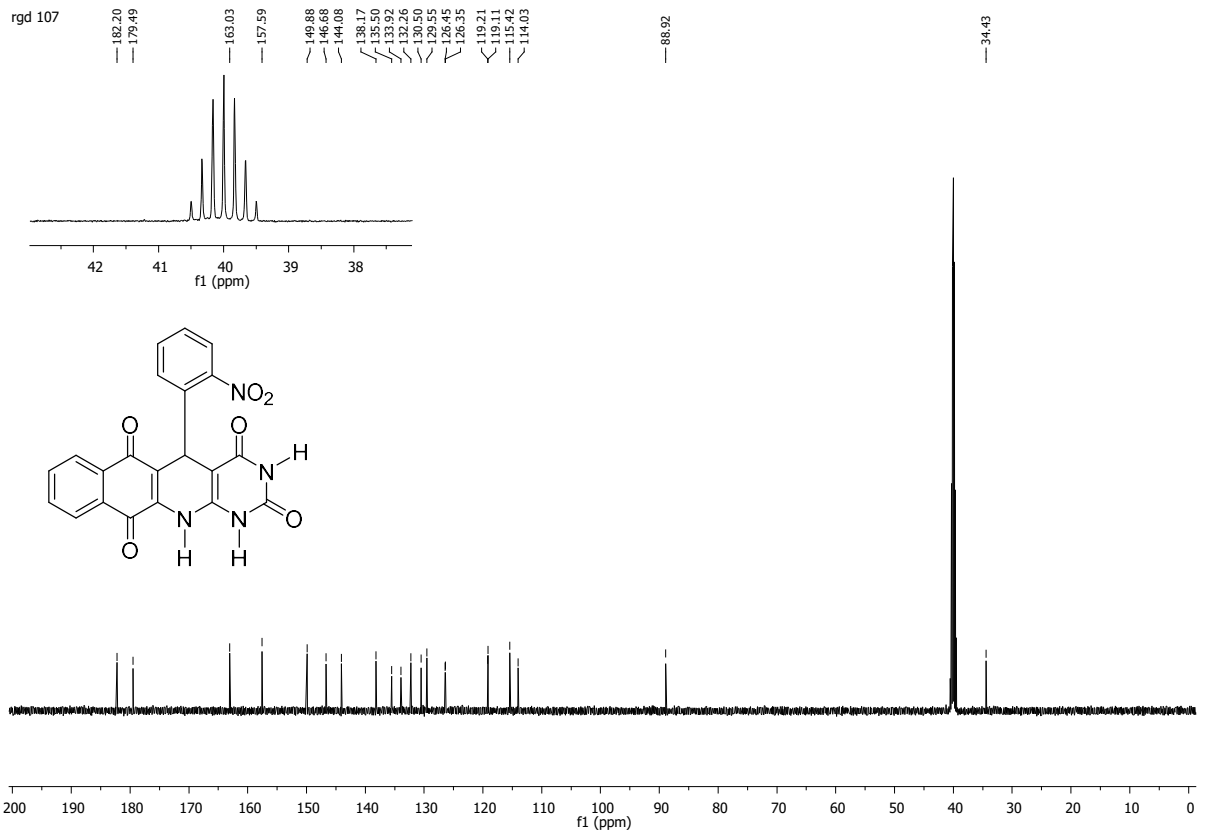
Espectro de infravermelho (KBr) de 42a.



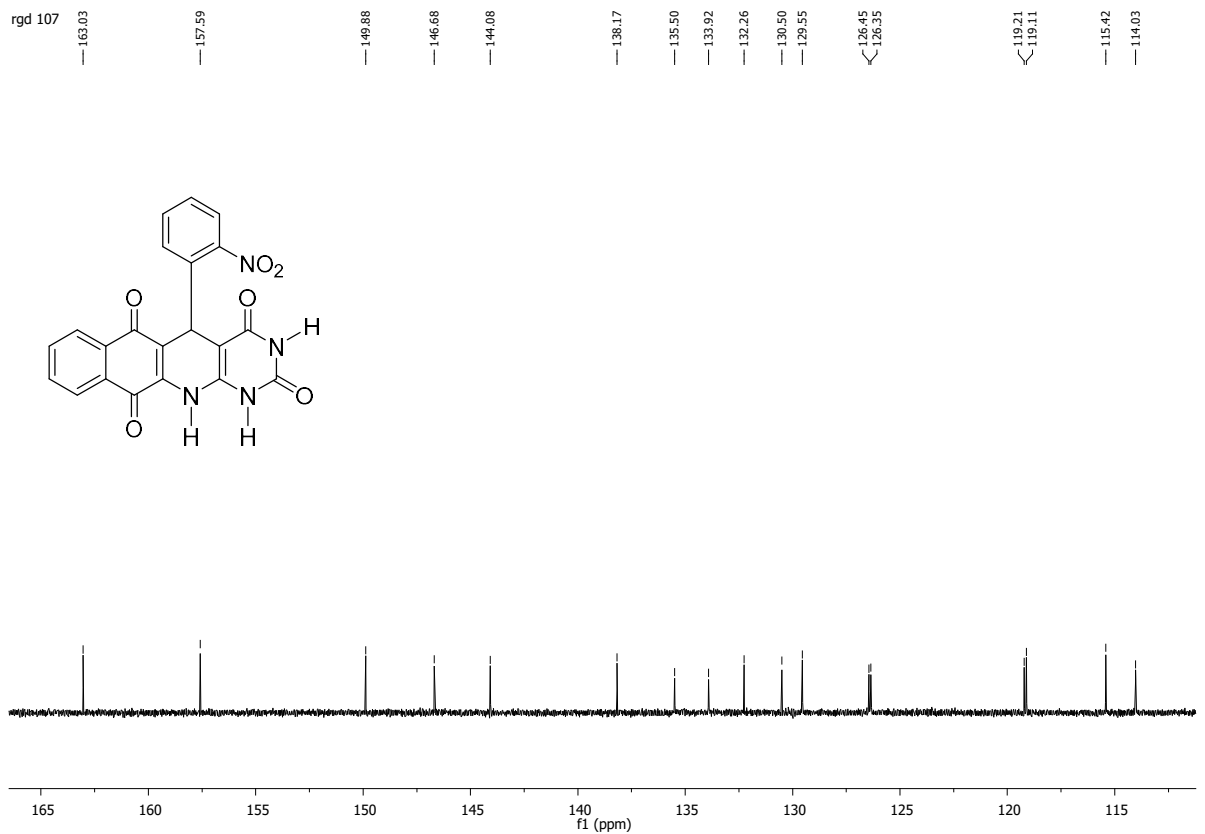
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 42a.



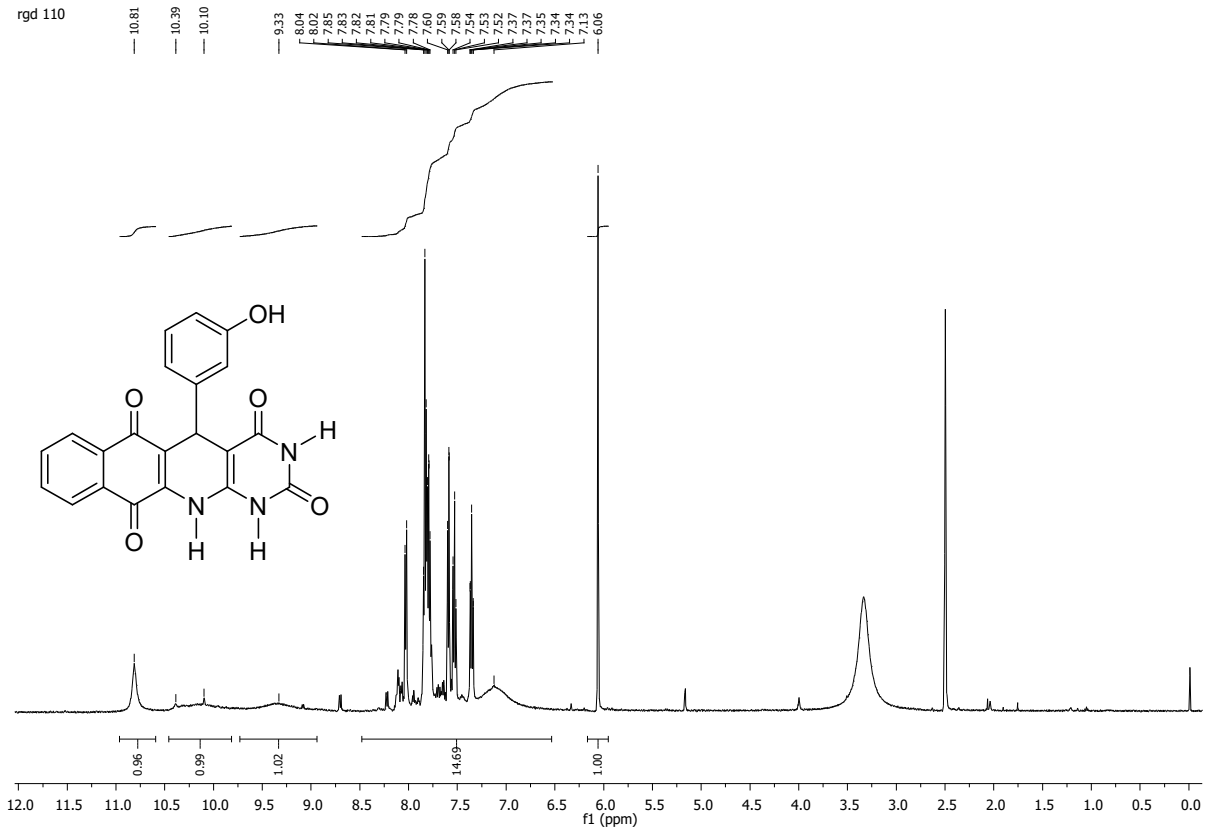
Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 42a.



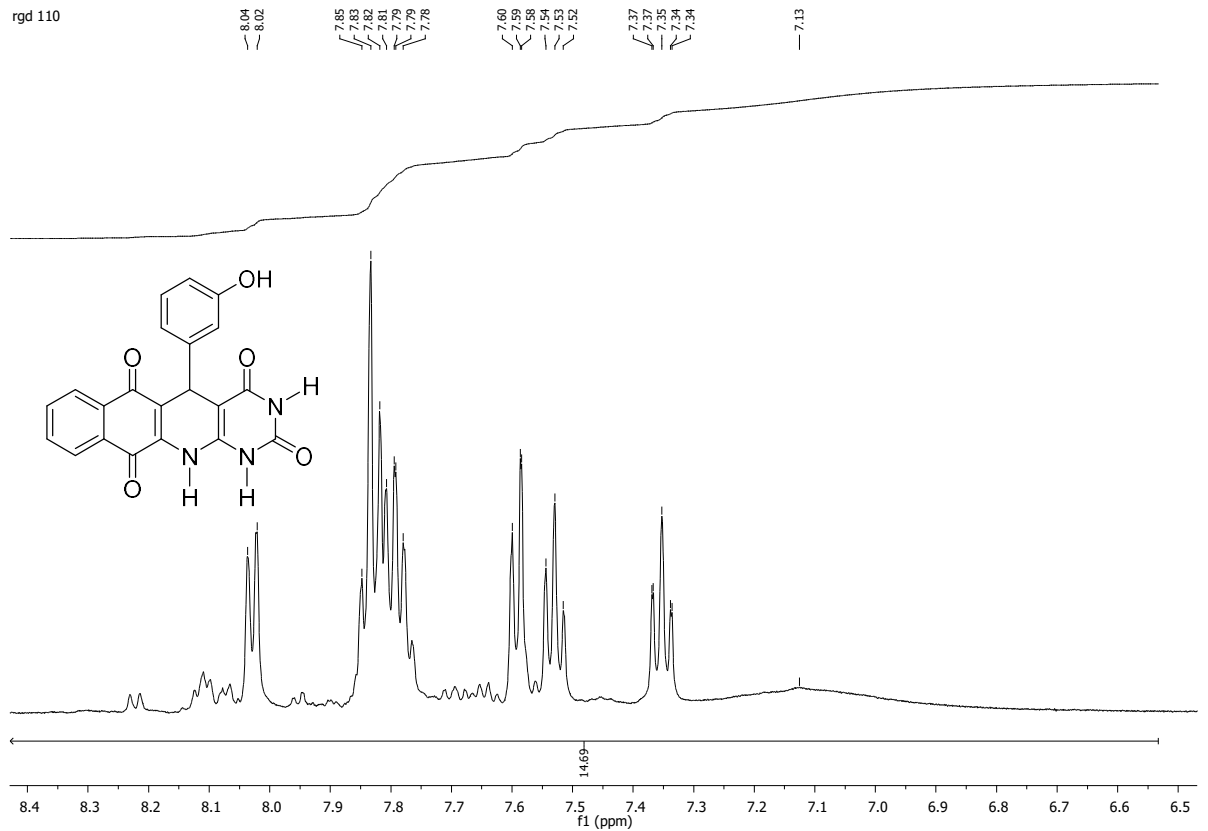
Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do 42a.



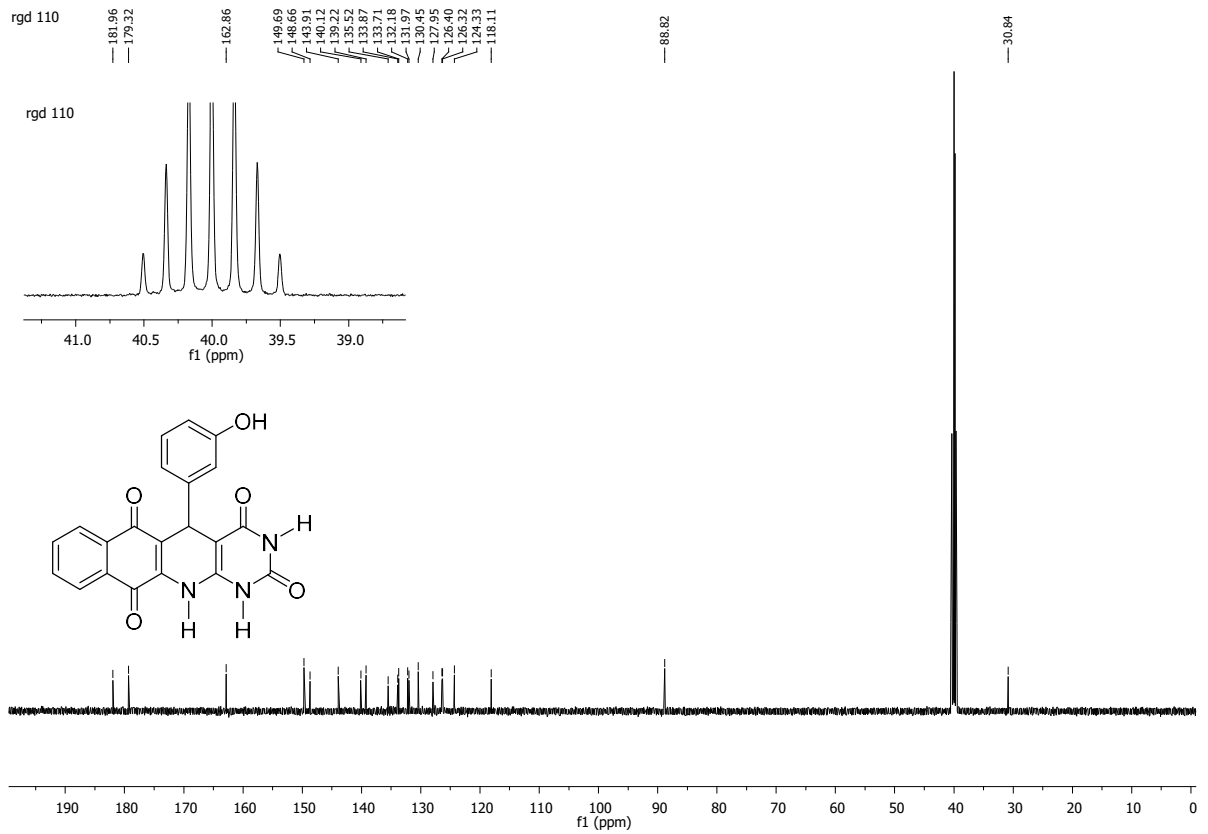
Expansão espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do 42a.



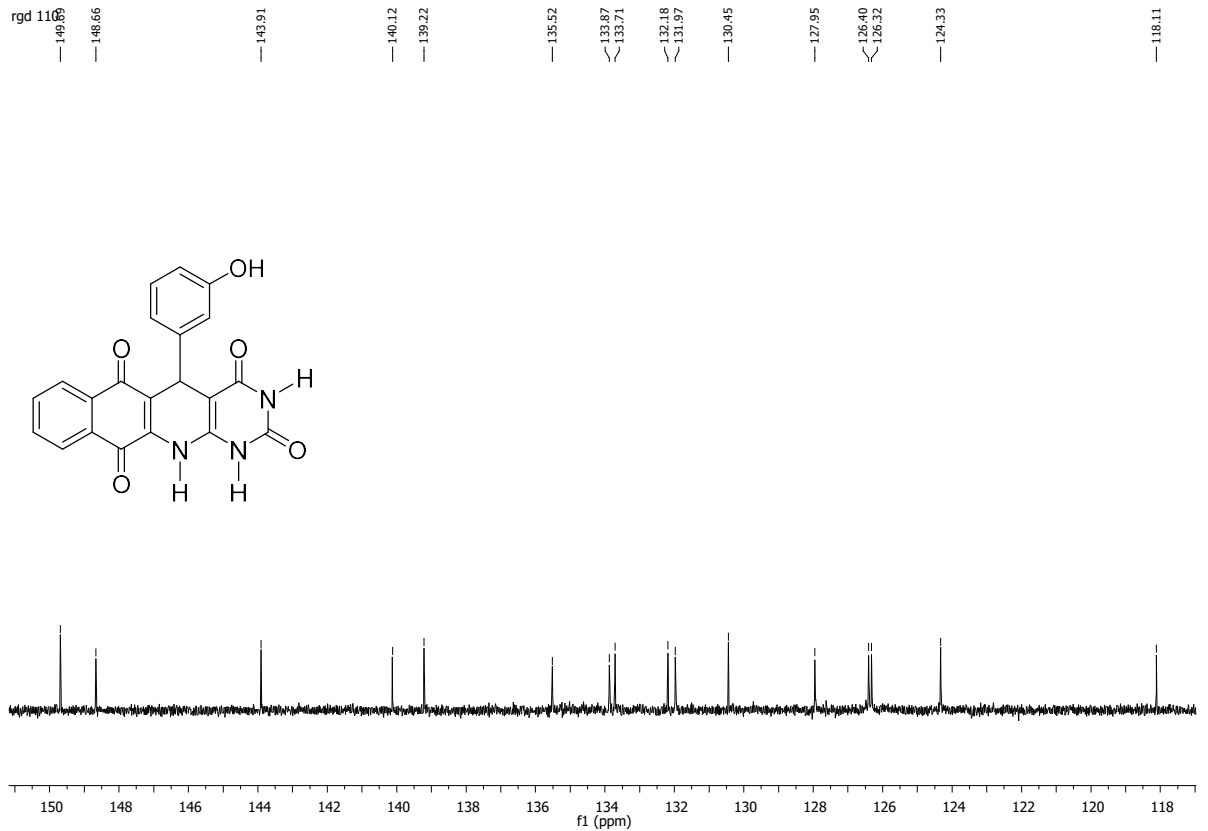
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 42d.



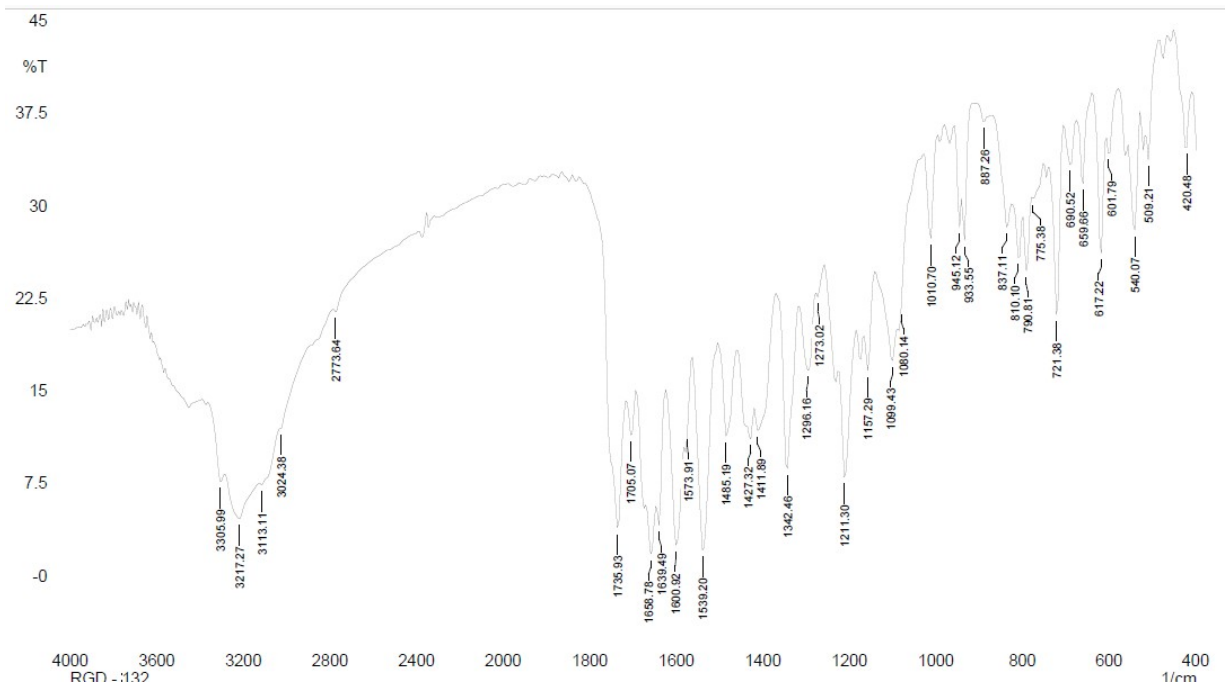
Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 42d.



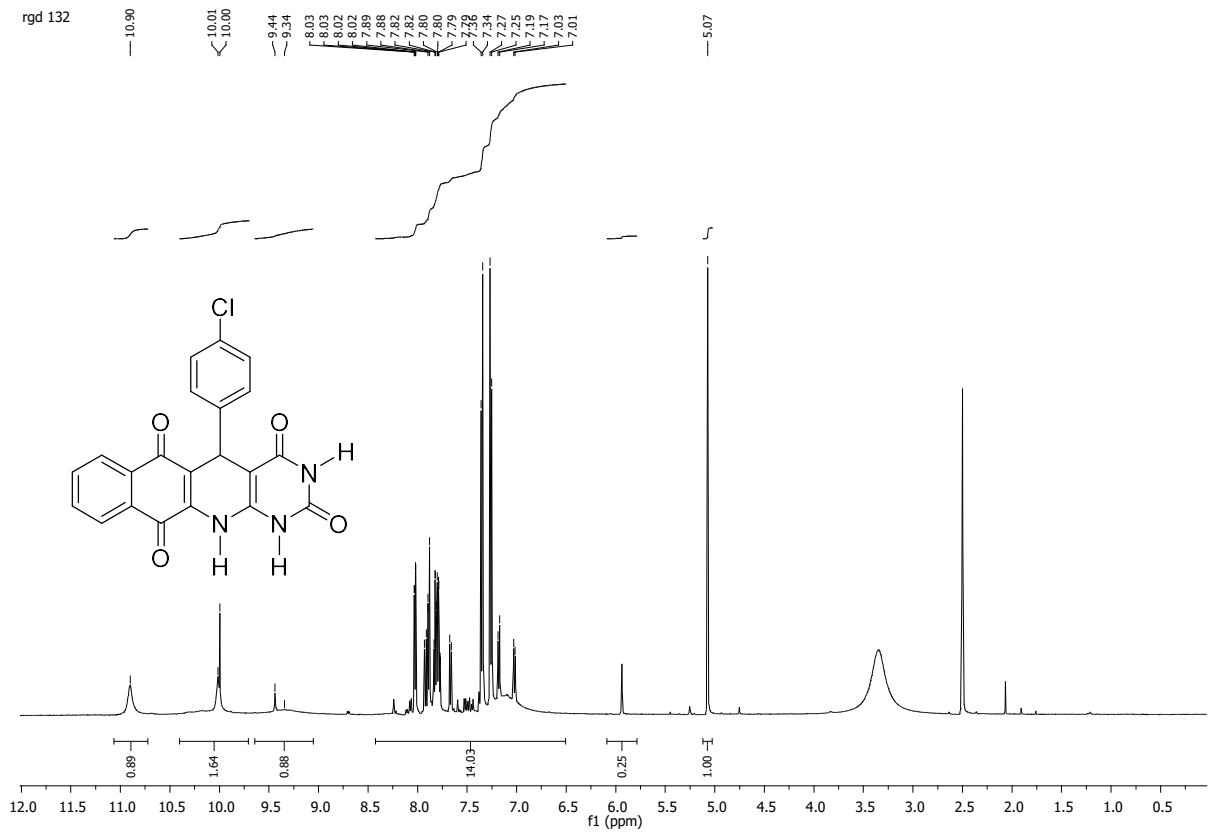
Espectro de RMN de 13C (125 MHz, DMSO-d6) do 42d.



Expansão espectro de RMN de 13C (125 MHz, DMSO-d6) do 42d.

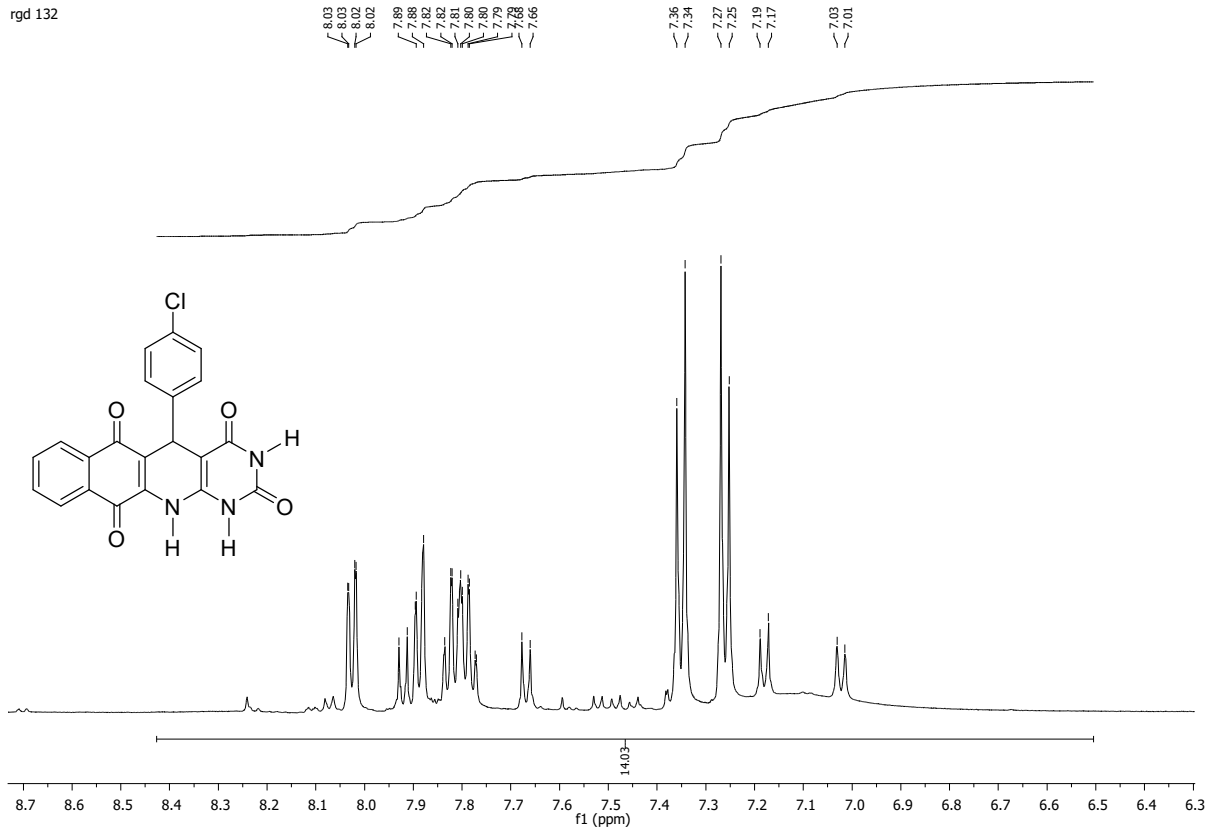


Espectro de infravermelho (KBr) de 42c.



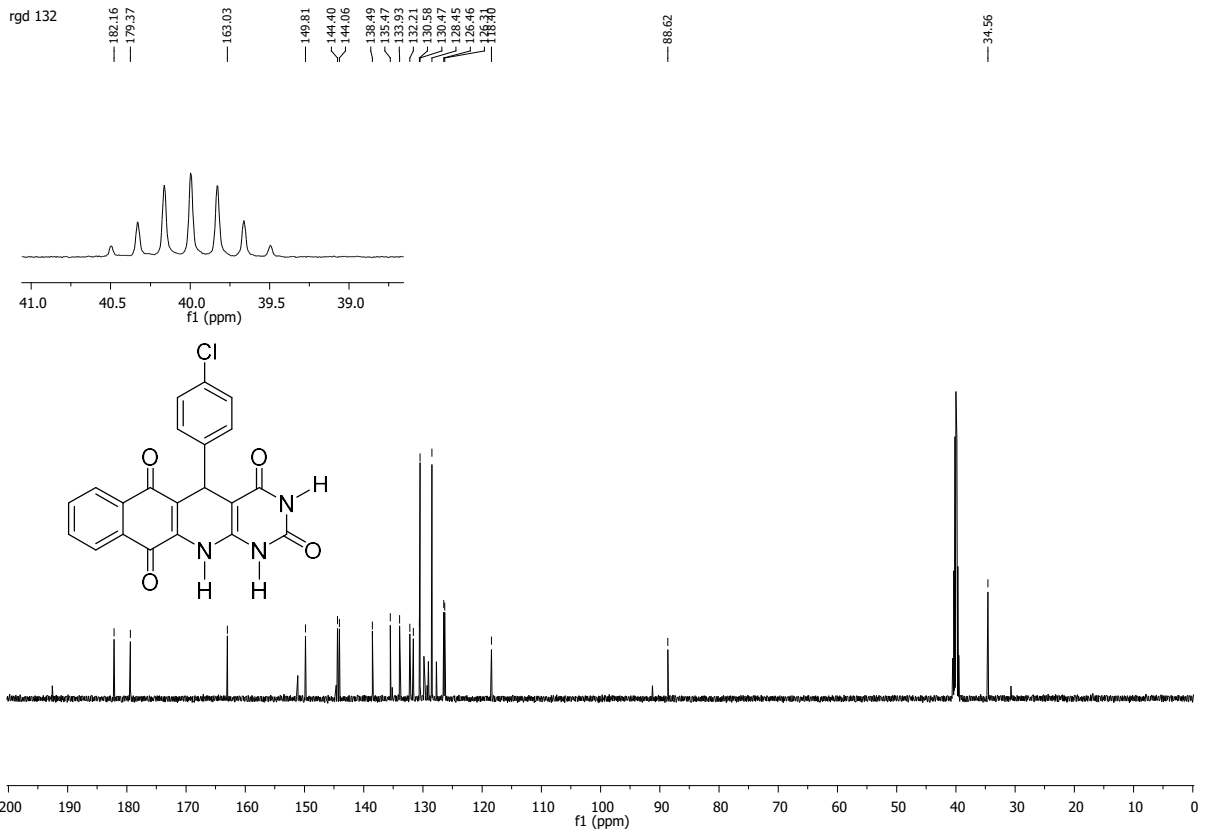
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 42c.

rgd 132



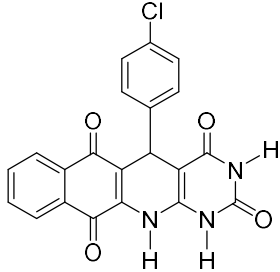
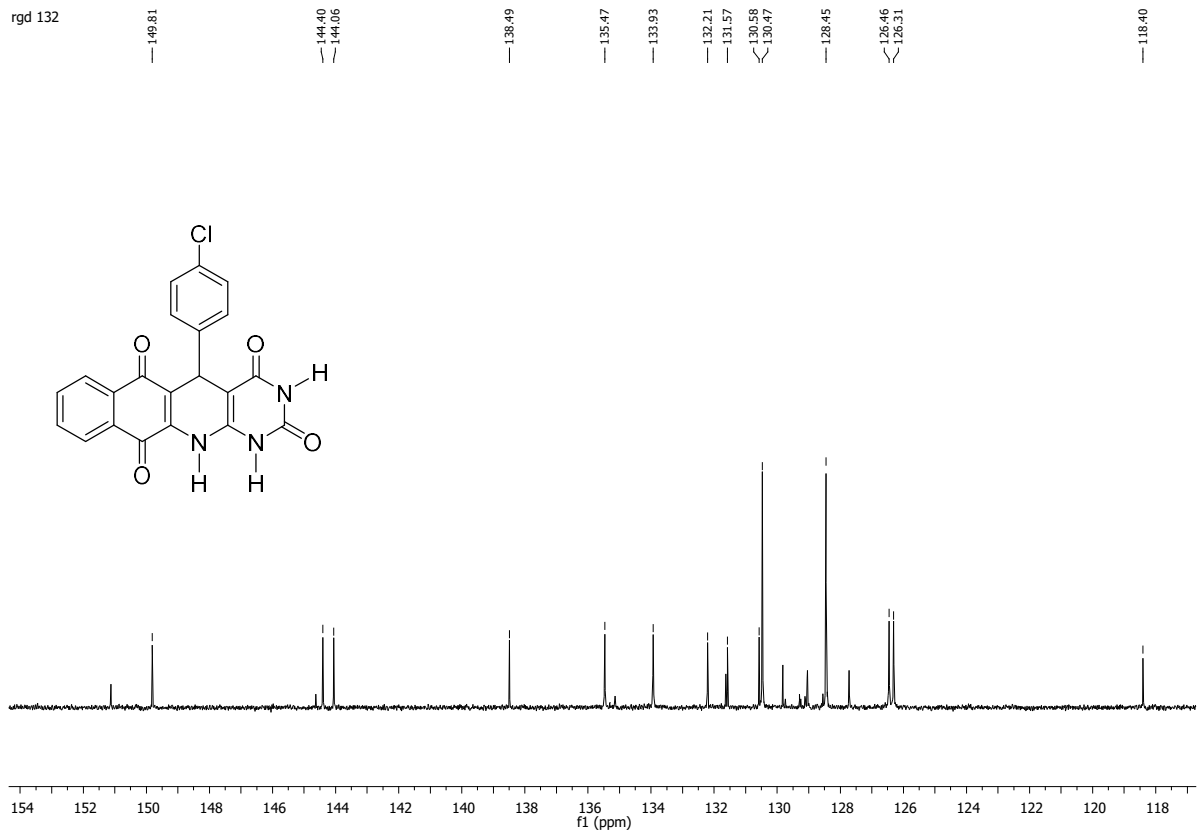
Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 42c.

rgd 132

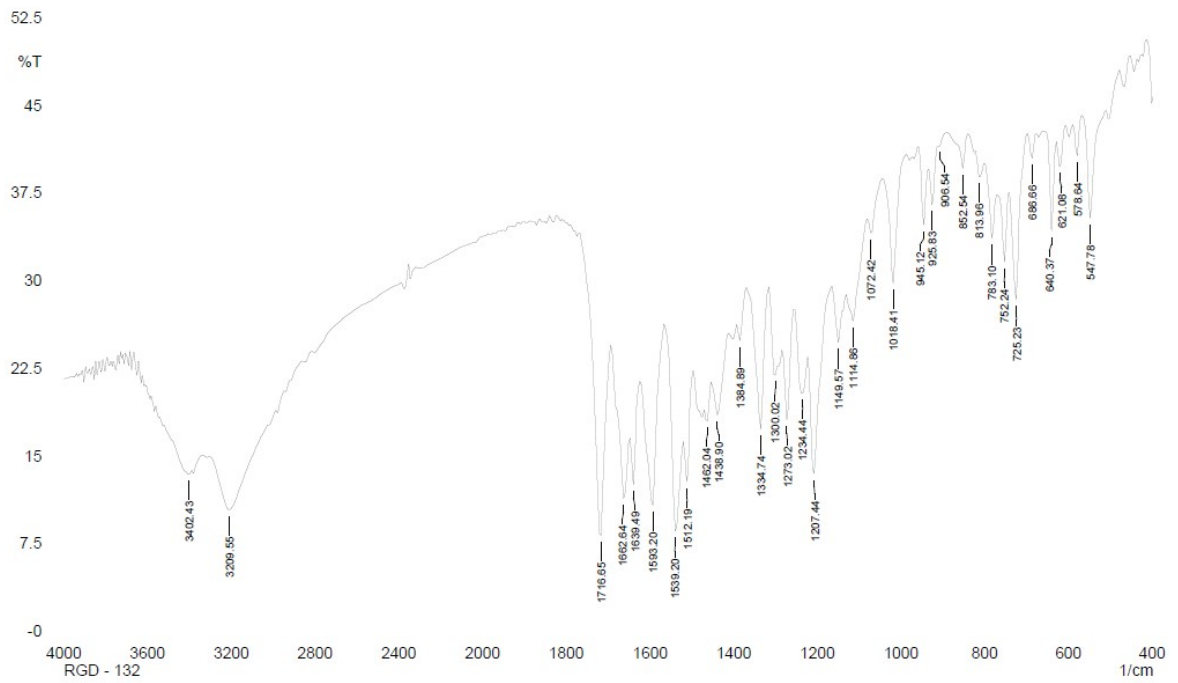


Espectro de RMN de 13C (125 MHz, DMSO-d6) do 42c.

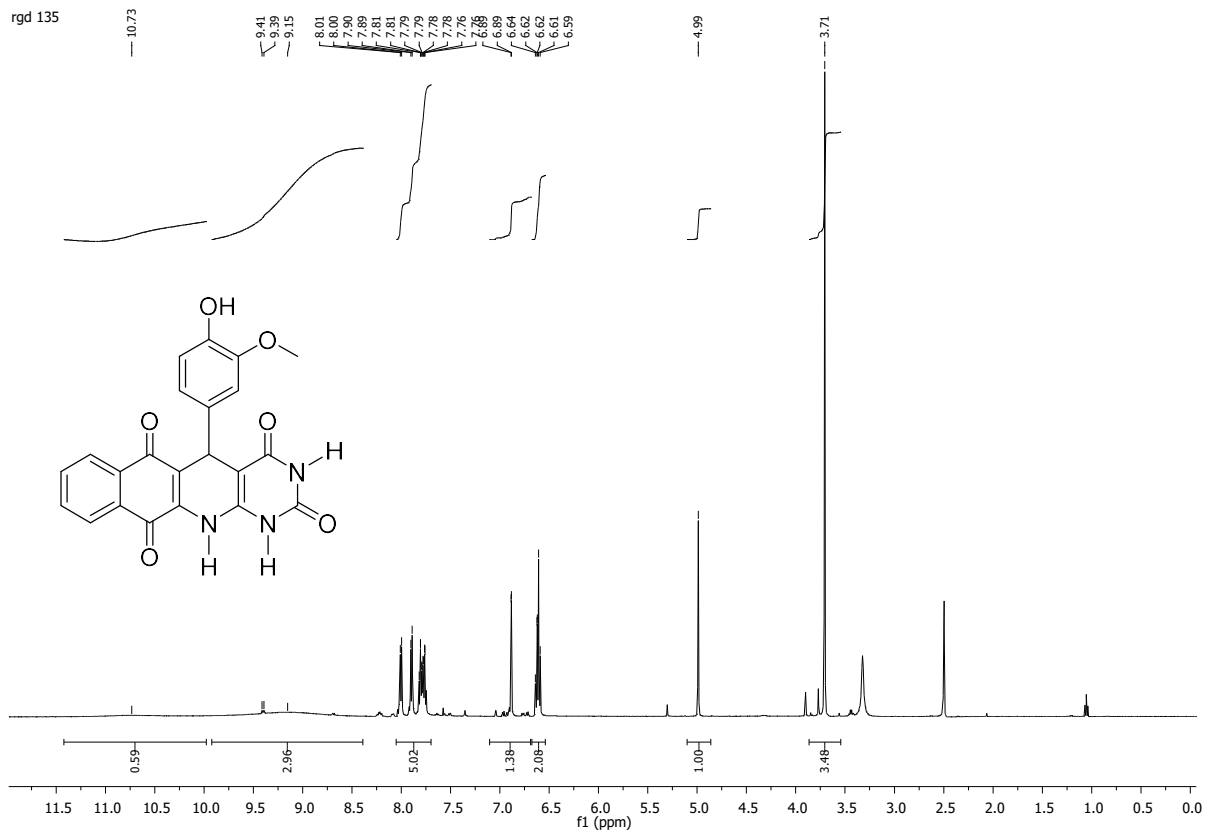
rgd 132



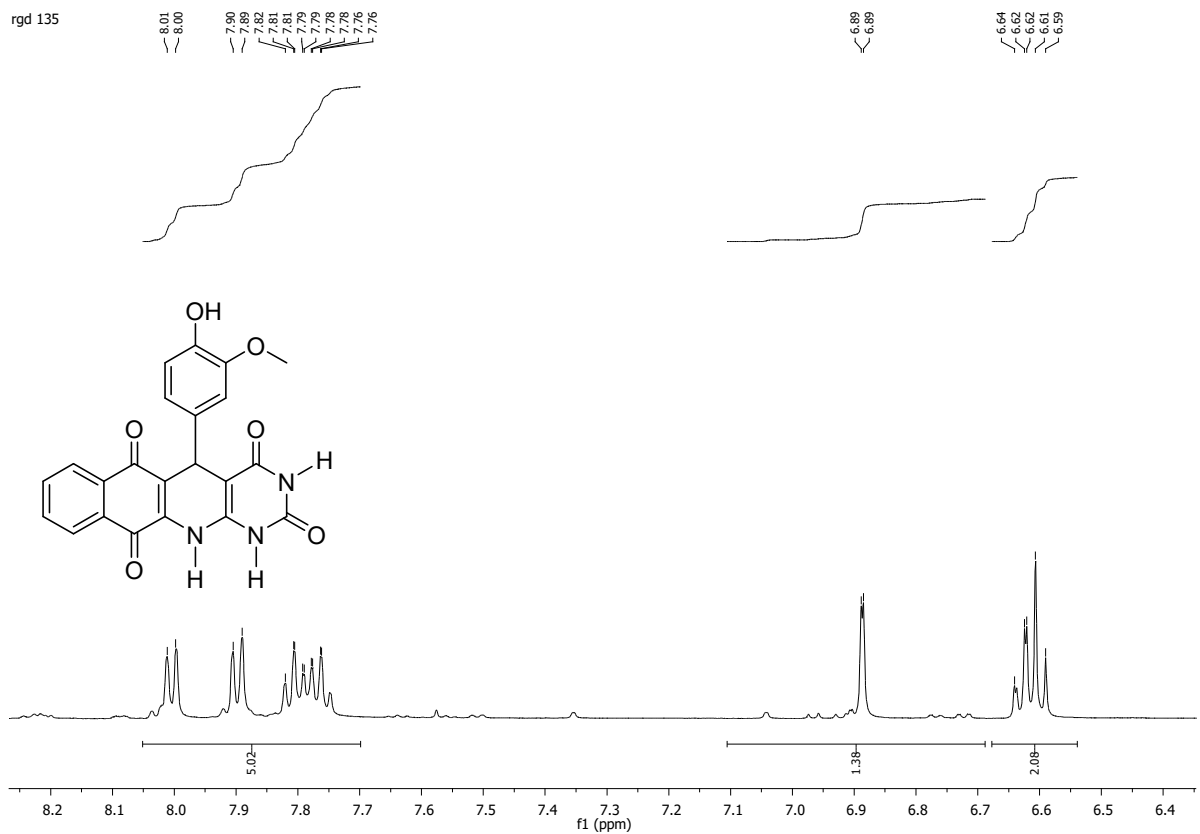
Expansão espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do 42c.



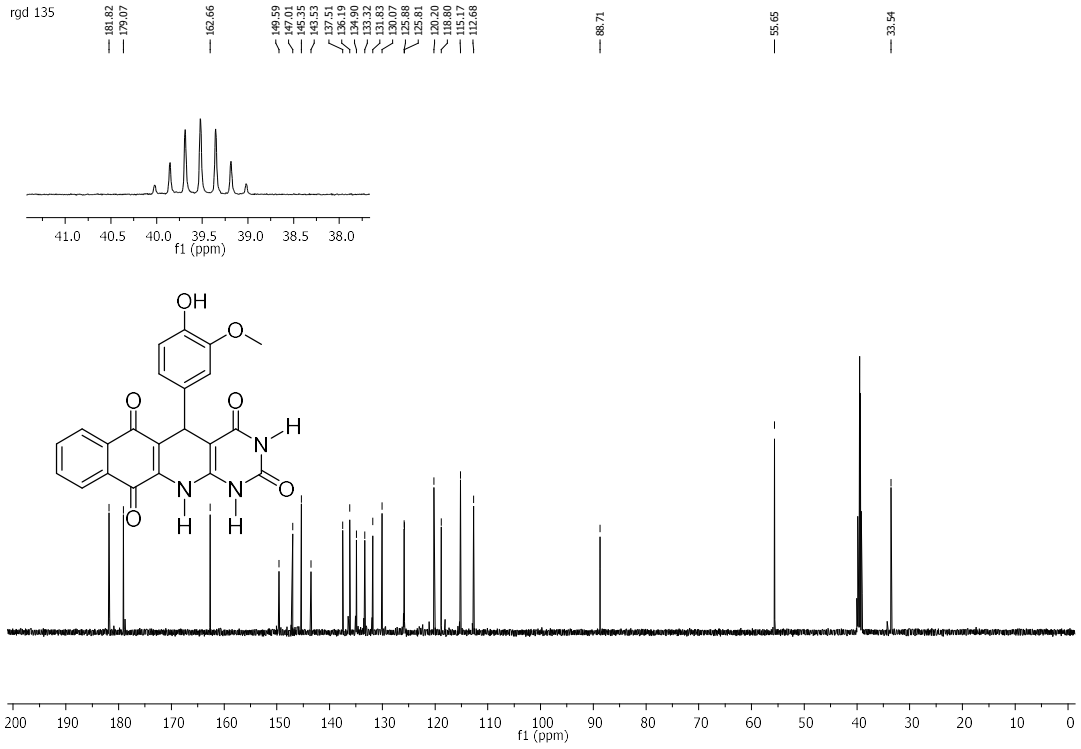
Espectro de infravermelho (KBr) de 42c.



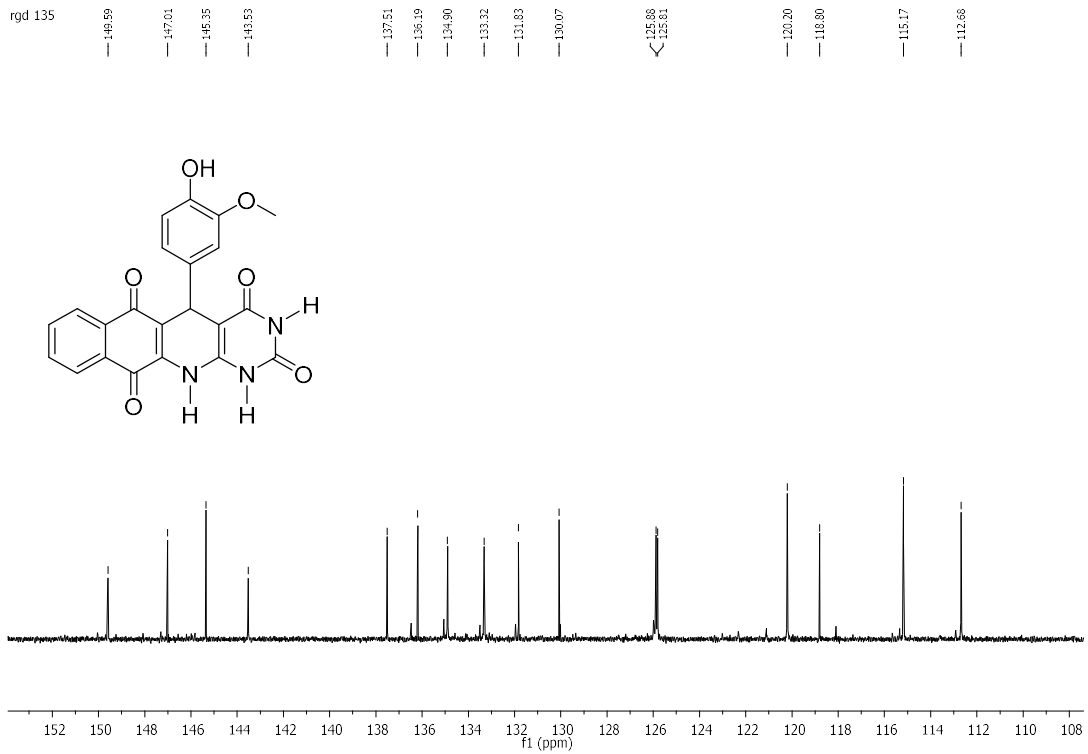
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 42f.



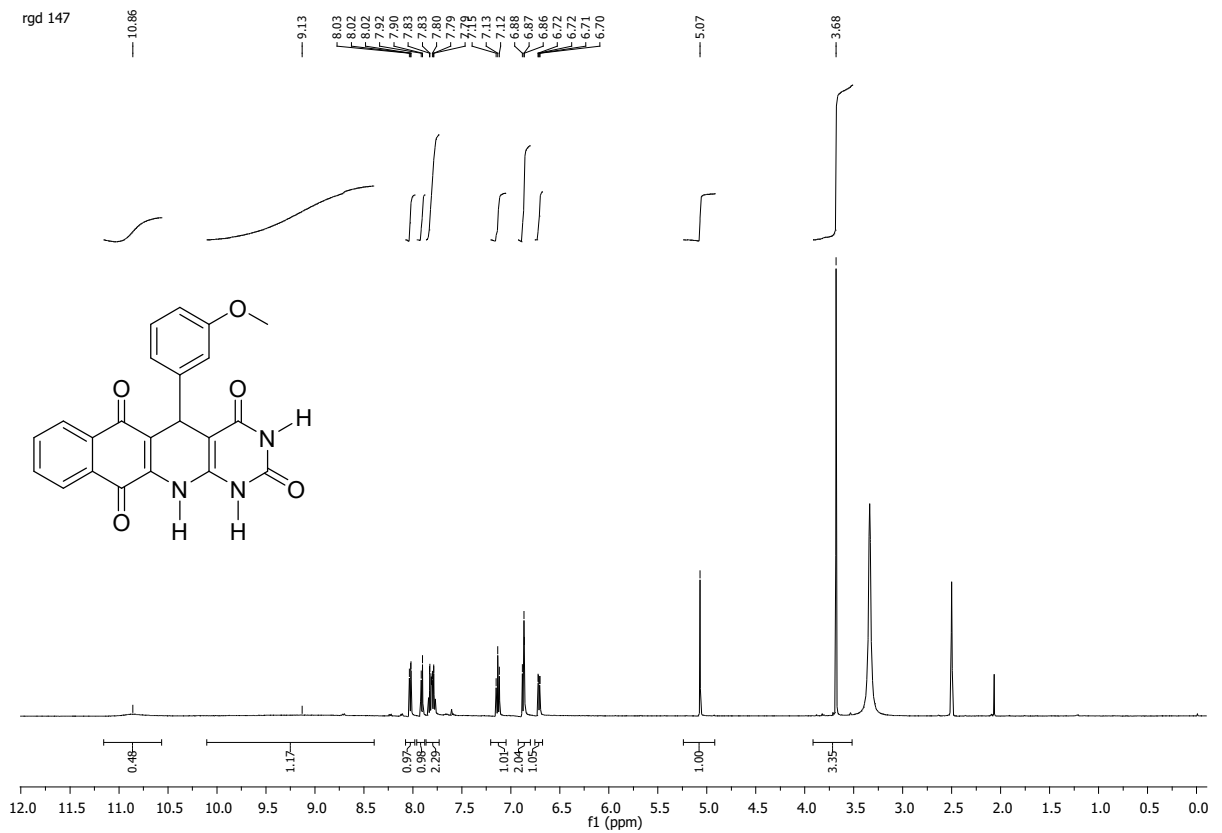
Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 42f.



Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d6) do 42f.



Expansão espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d6) do 42f.

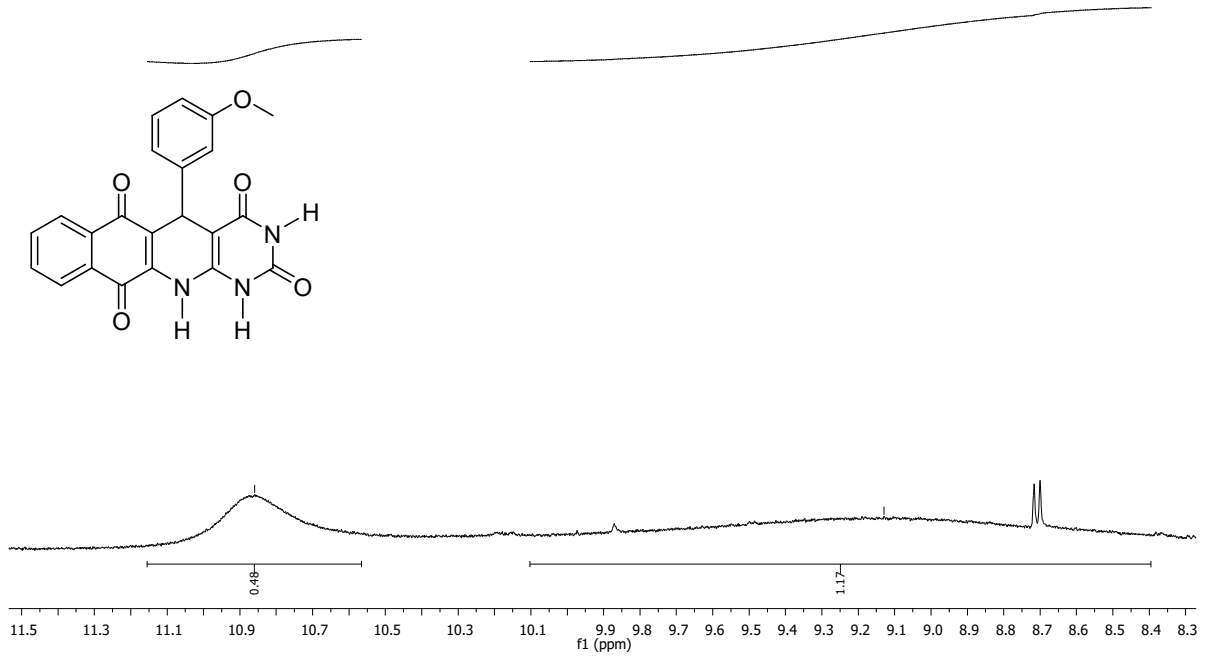


Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d6) do 42e.

rgd 147

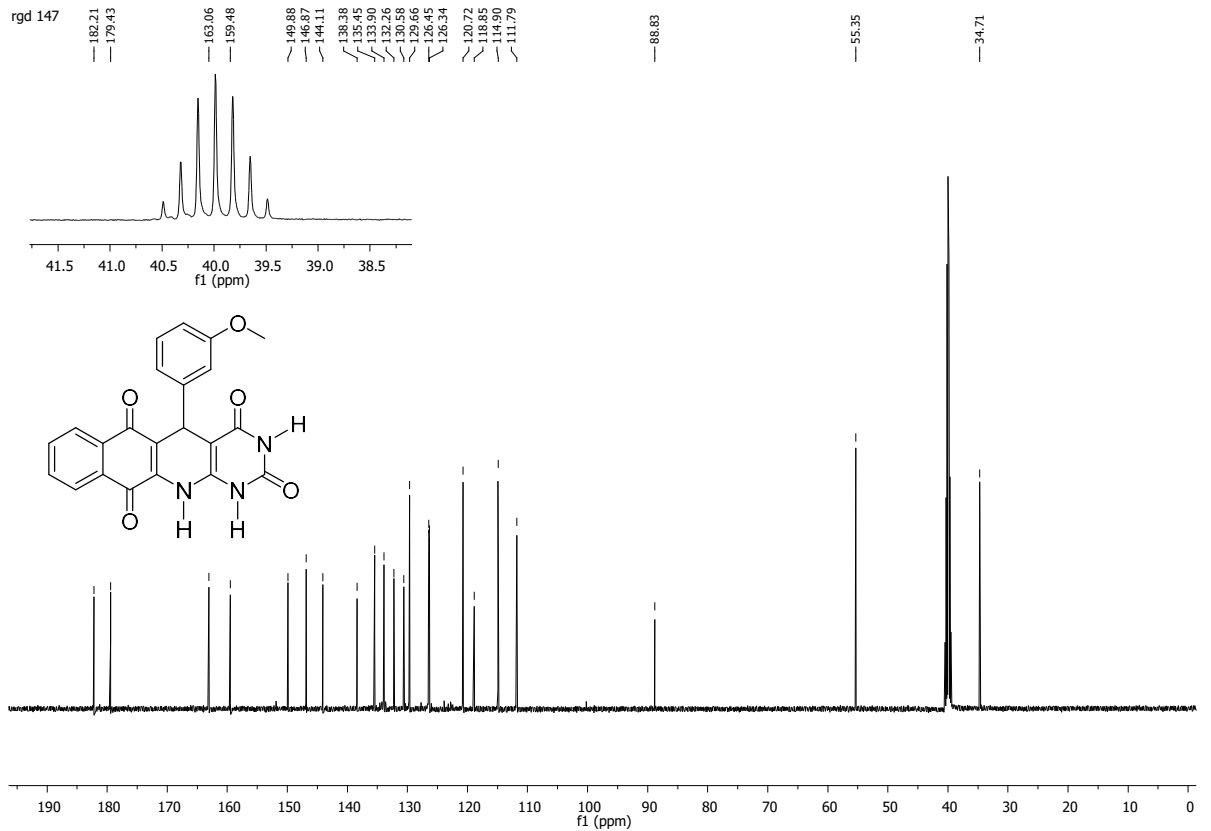
10.86

9.13

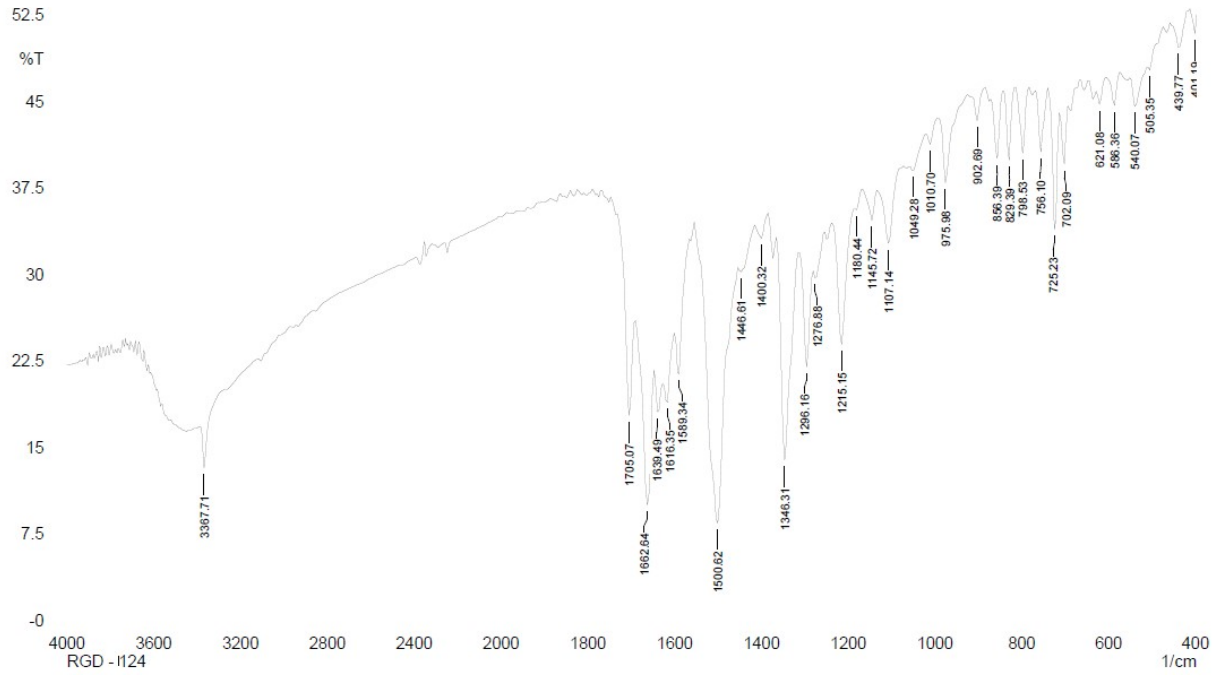


Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 42e.

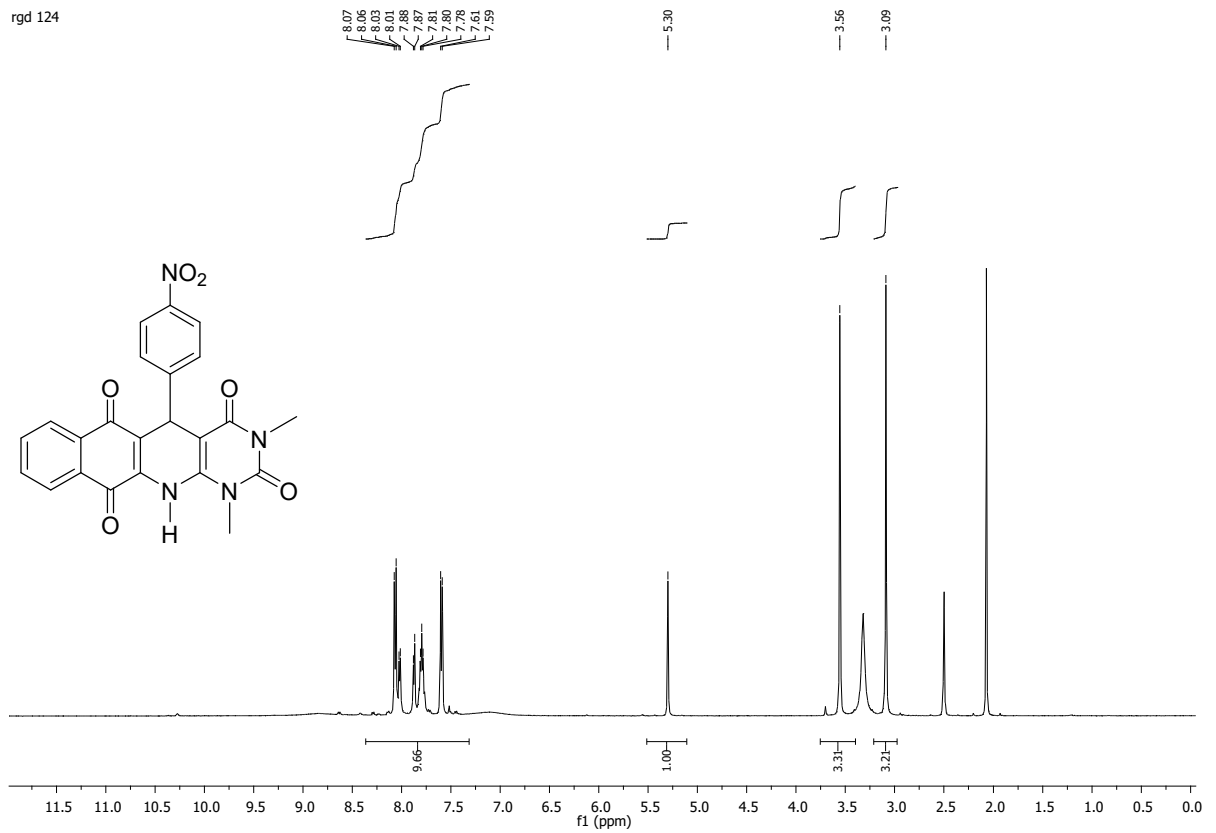
rgd 147



Espectro de RMN de 13C (125 MHz, DMSO-d6) do 42e.

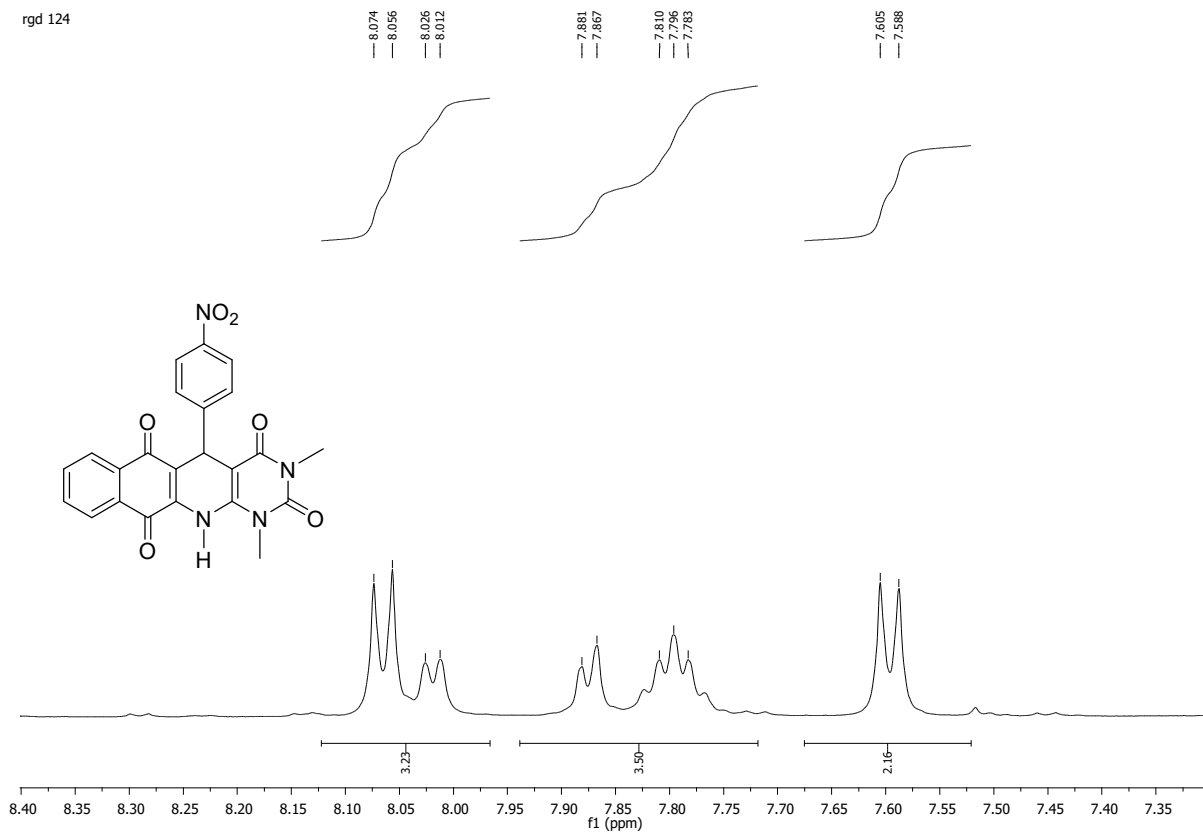


Espectro de infravermelho (KBr) de 42a.

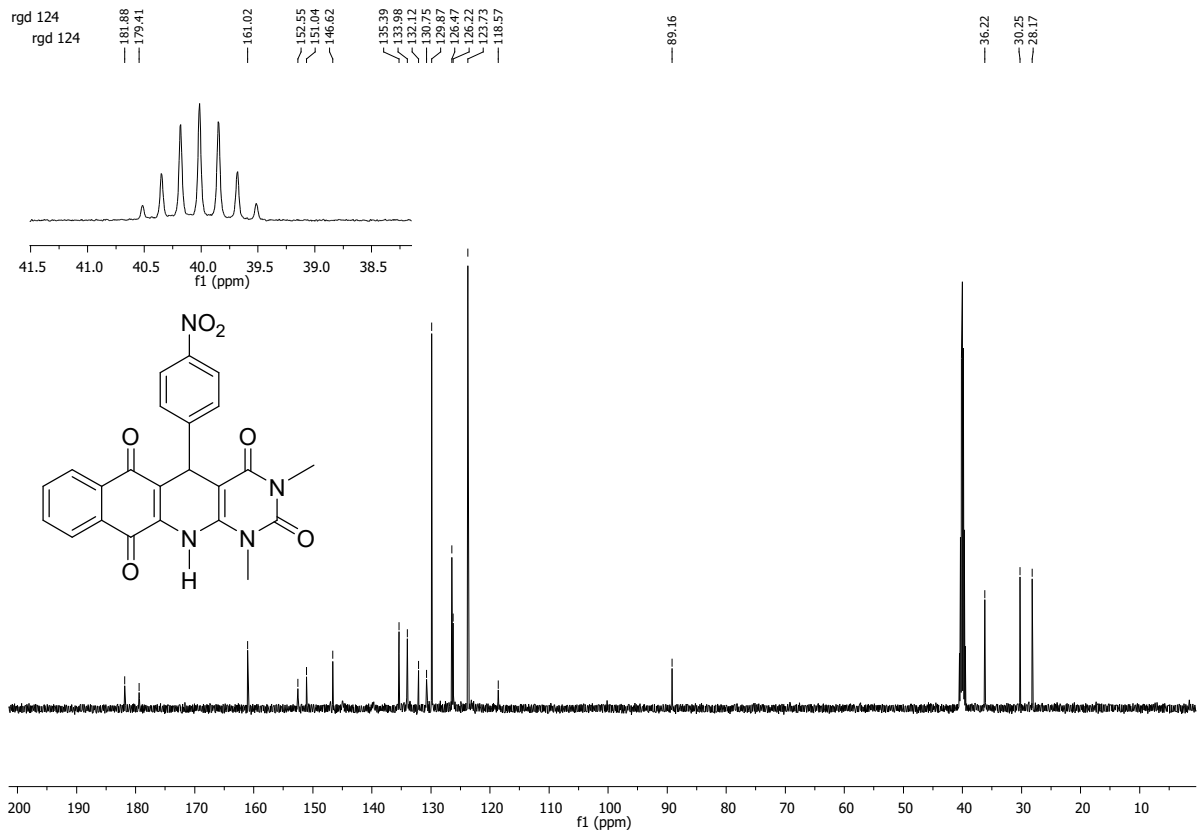


Espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 47a.

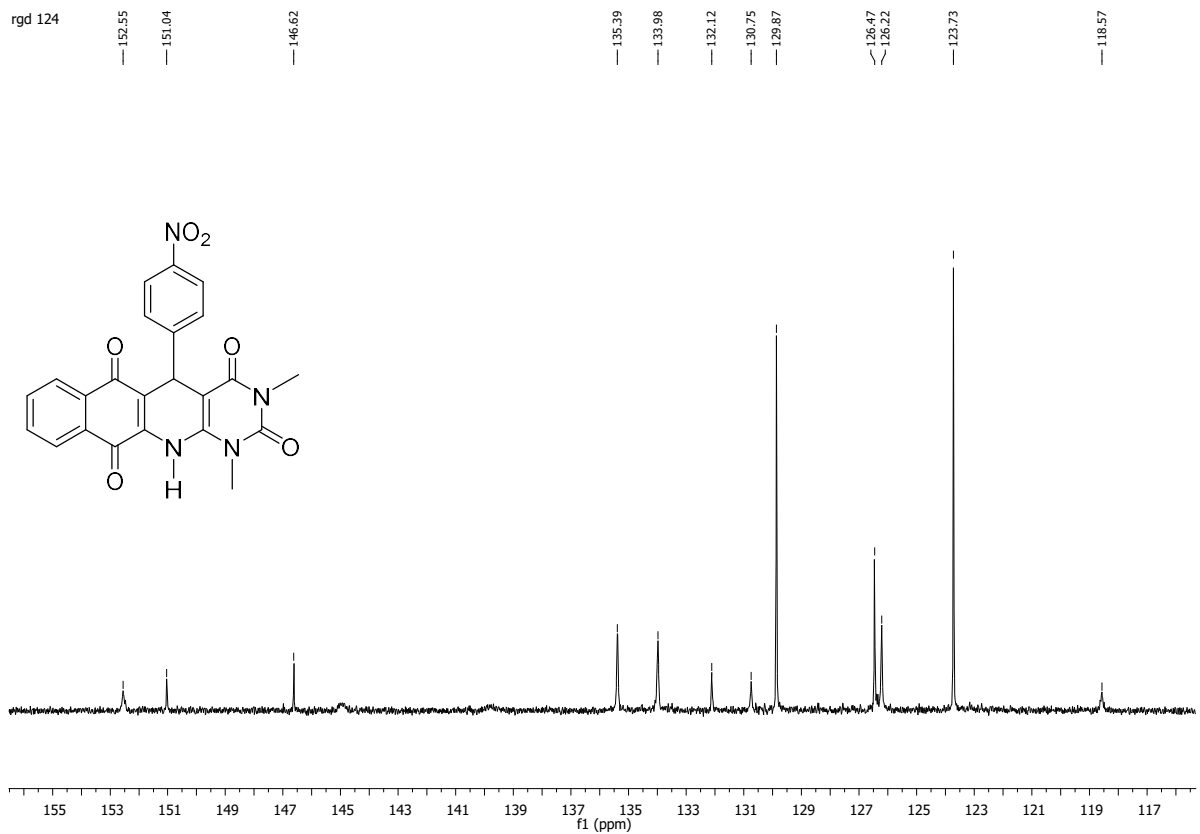
rgd 124



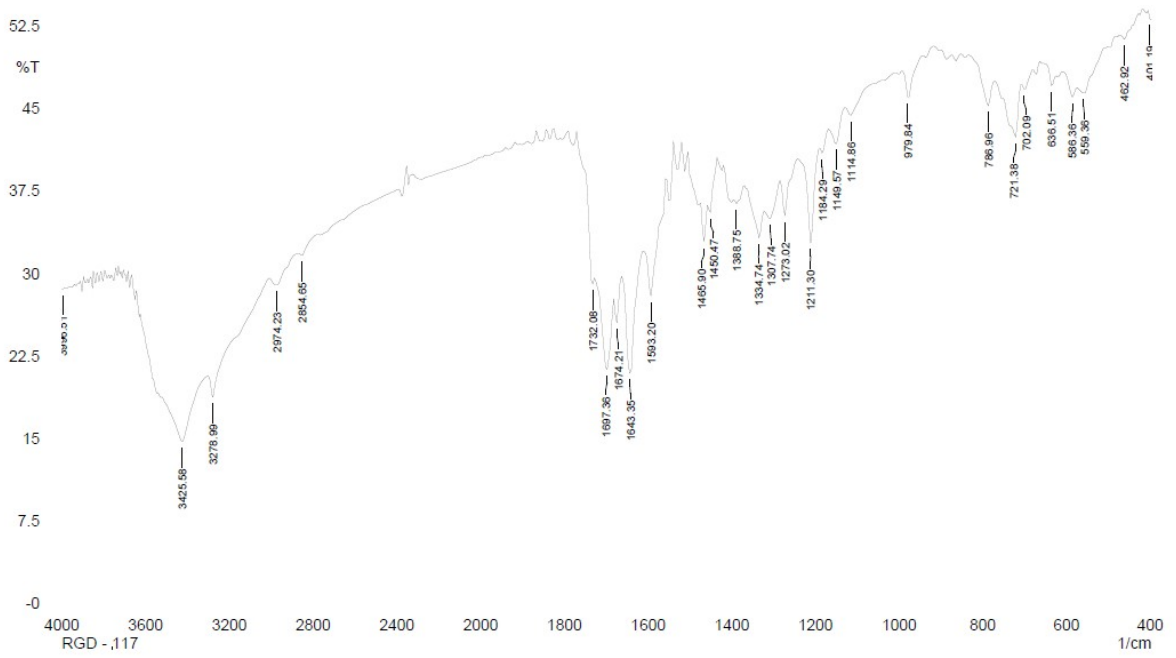
Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 47a.



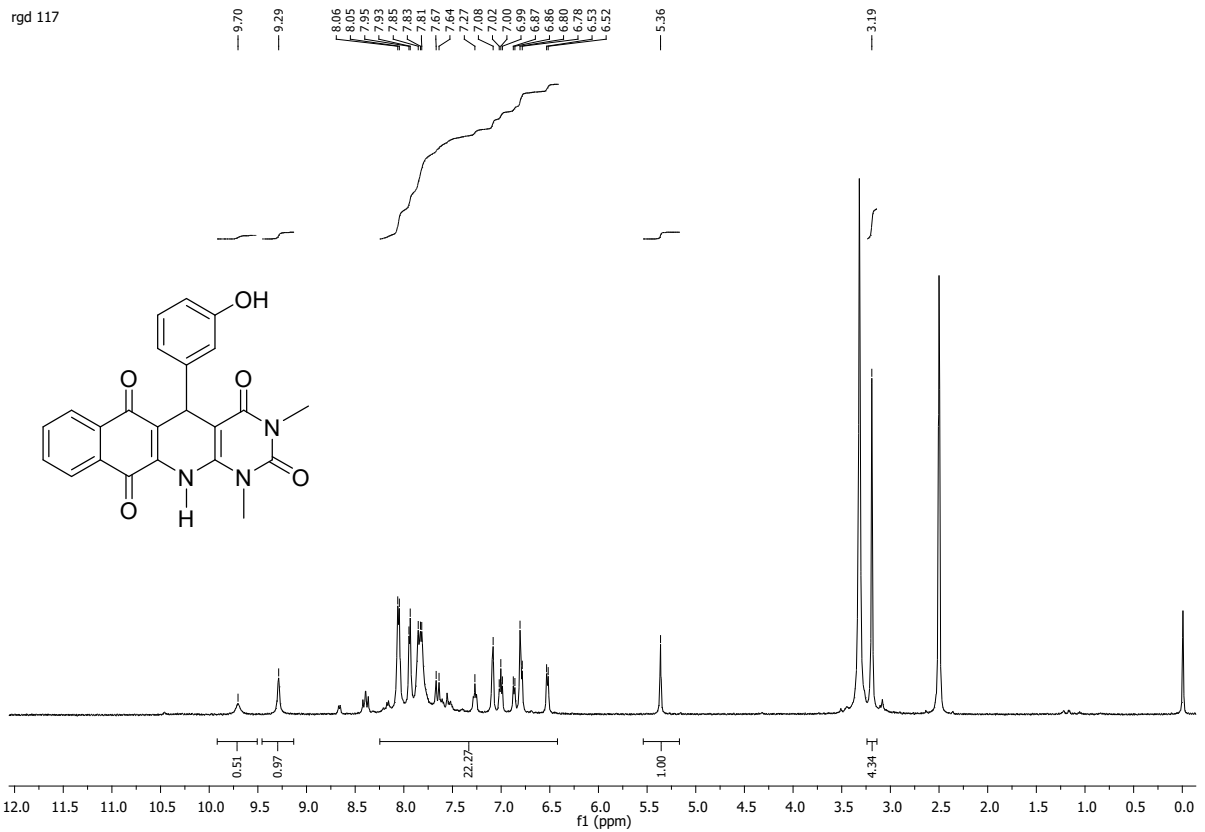
Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do 47a.



Expansão espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do 47a.



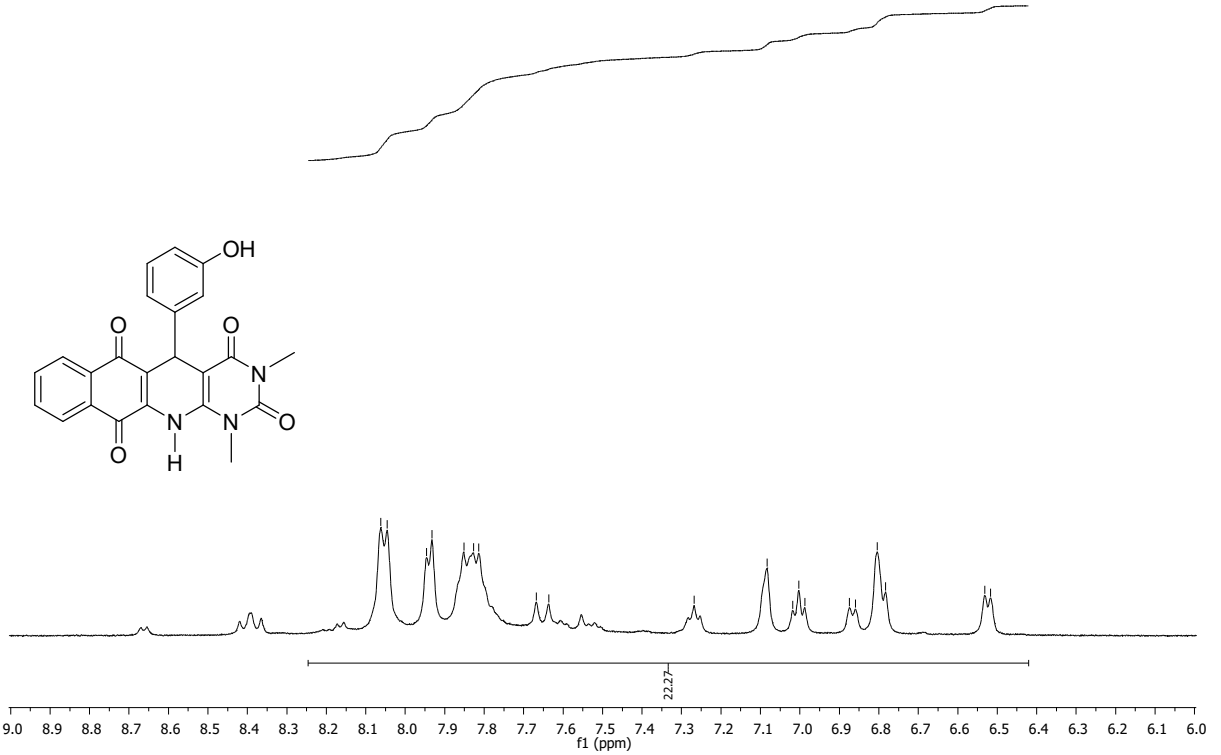
Espectro de infravermelho (KBr) de 47b.



Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d6) do 47b.

rgd 117

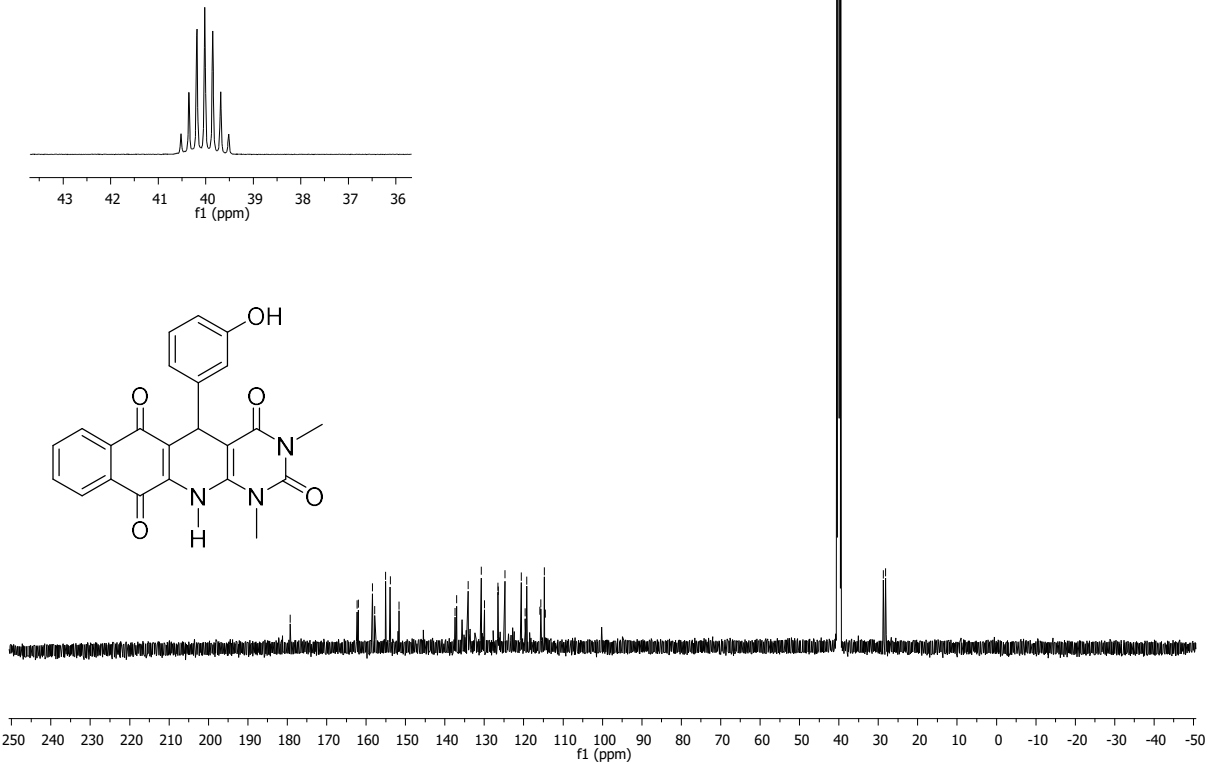
8.06
8.05
7.95
7.93
7.85
7.83
7.81
7.67
7.64
7.27
7.08
7.02
7.00
6.99
6.87
6.86
6.80
6.78
6.53
6.52



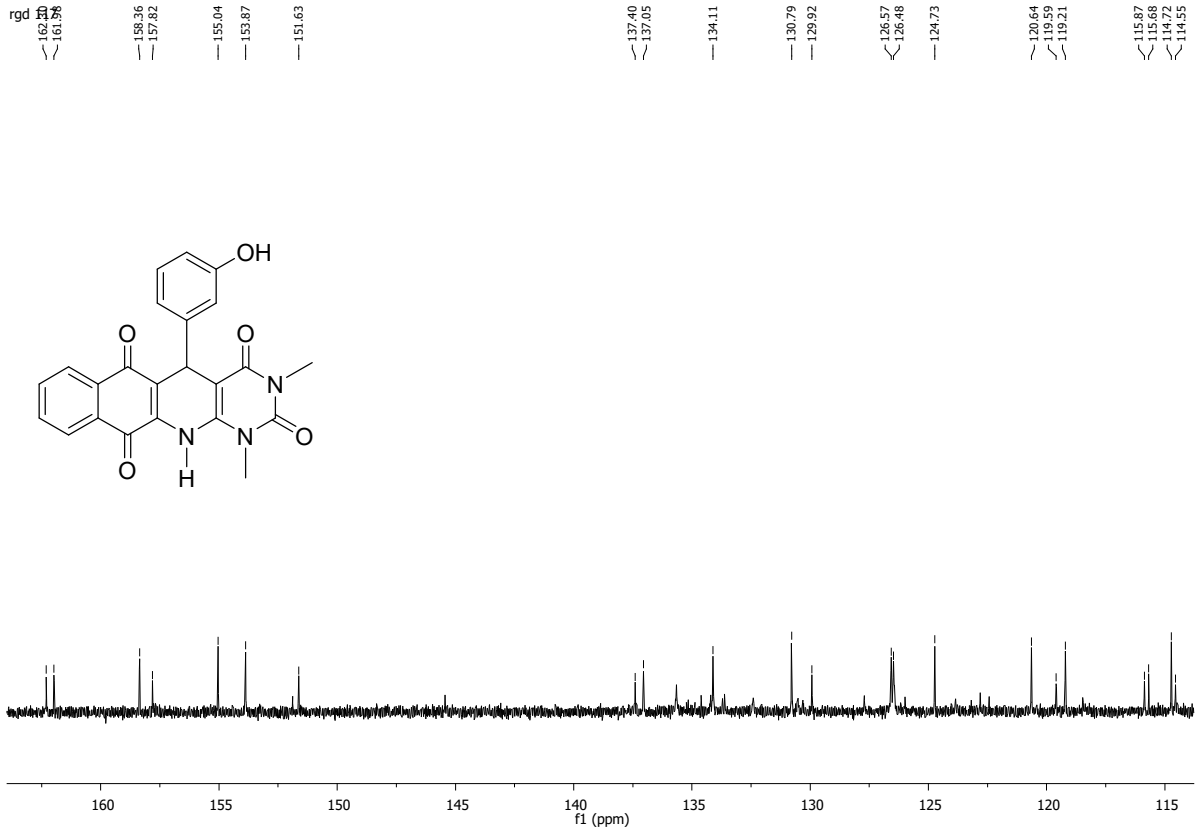
Expansão espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d6) do 47b.

rgd 117
rgd 117

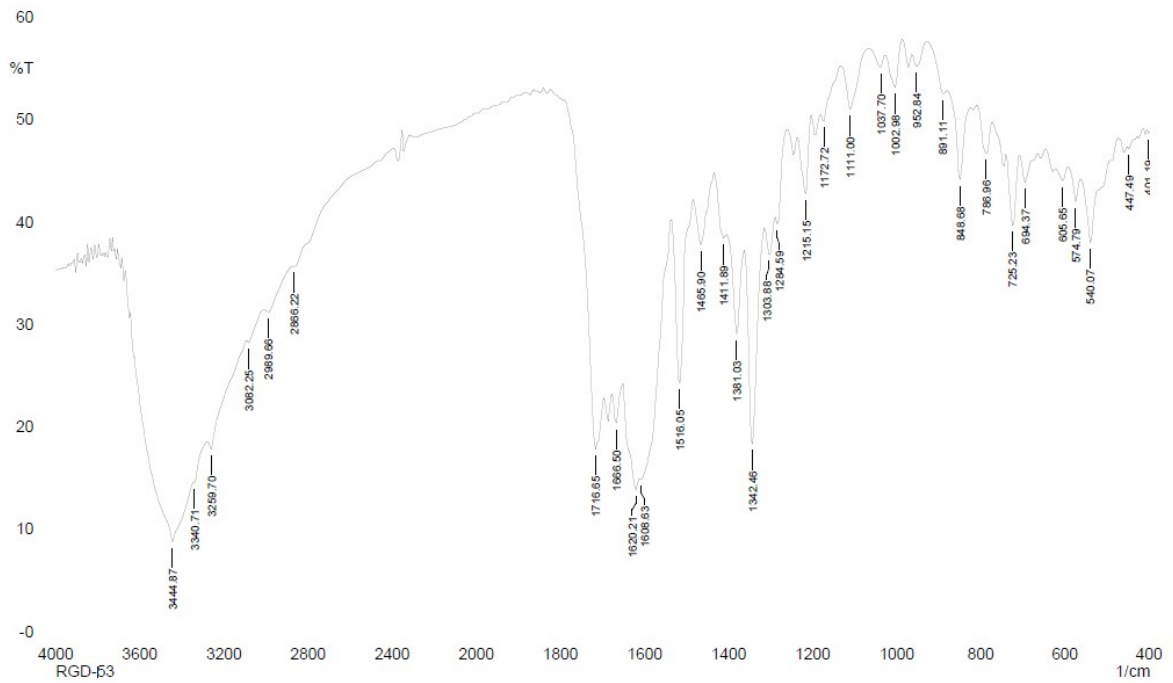
179.22
162.30
161.98
158.36
157.82
155.94
153.87
151.63
137.40
134.11
130.79
129.92
126.57
126.45
124.43
120.64
119.59
119.21
115.87
115.68
114.72
114.55
28.73
28.17



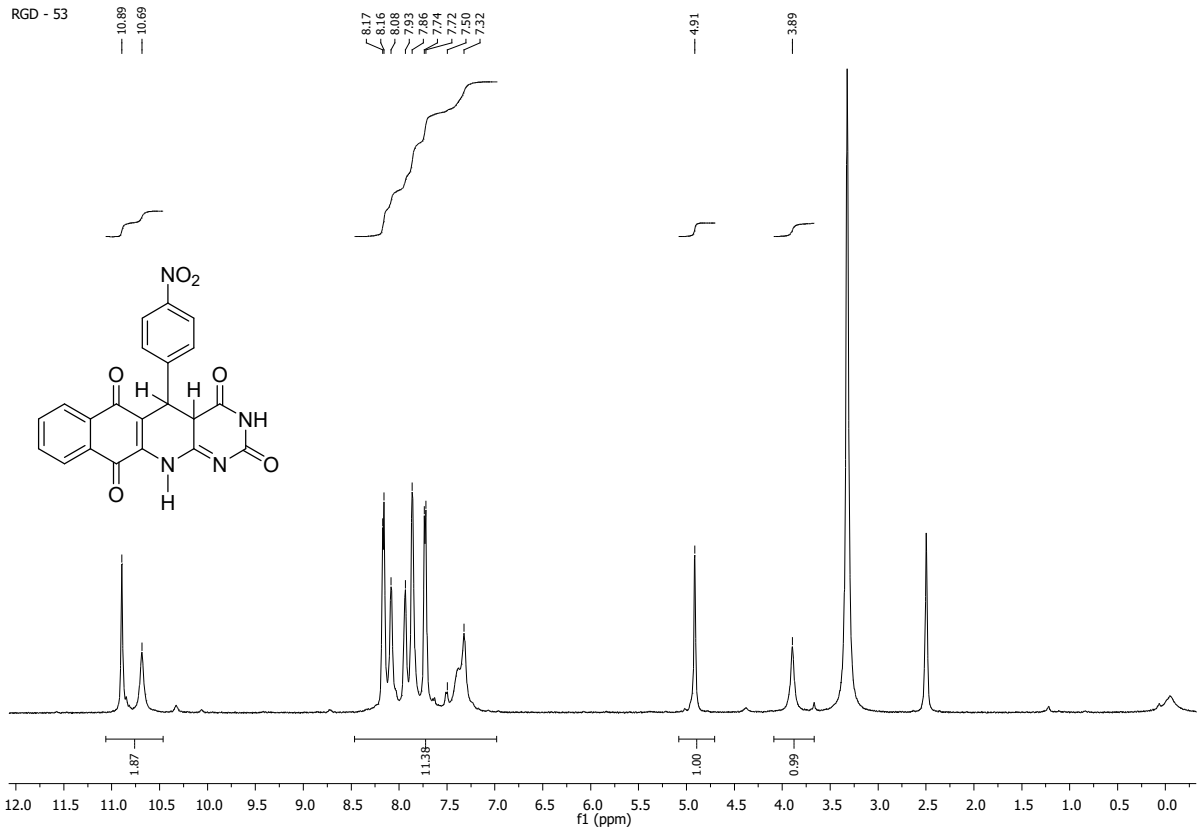
Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d6) do 47a.



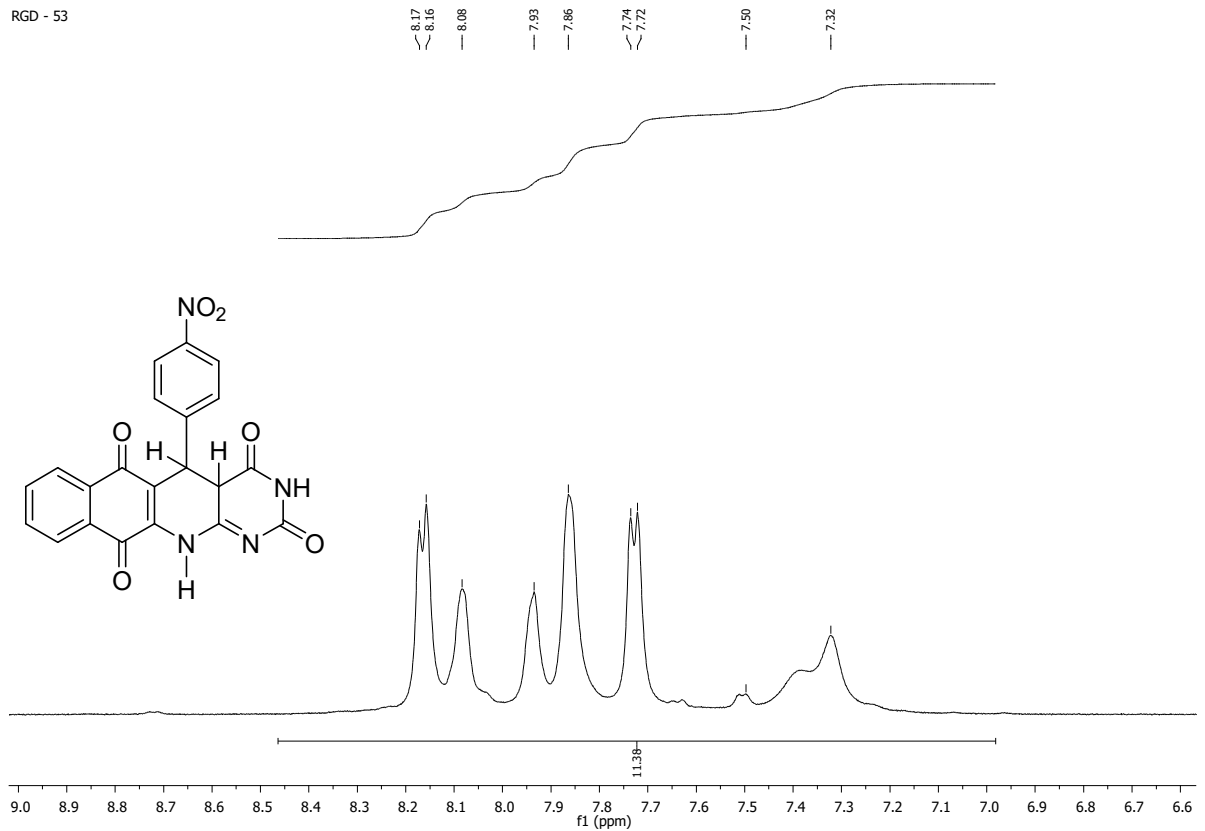
Expansão espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d6) do 47b.



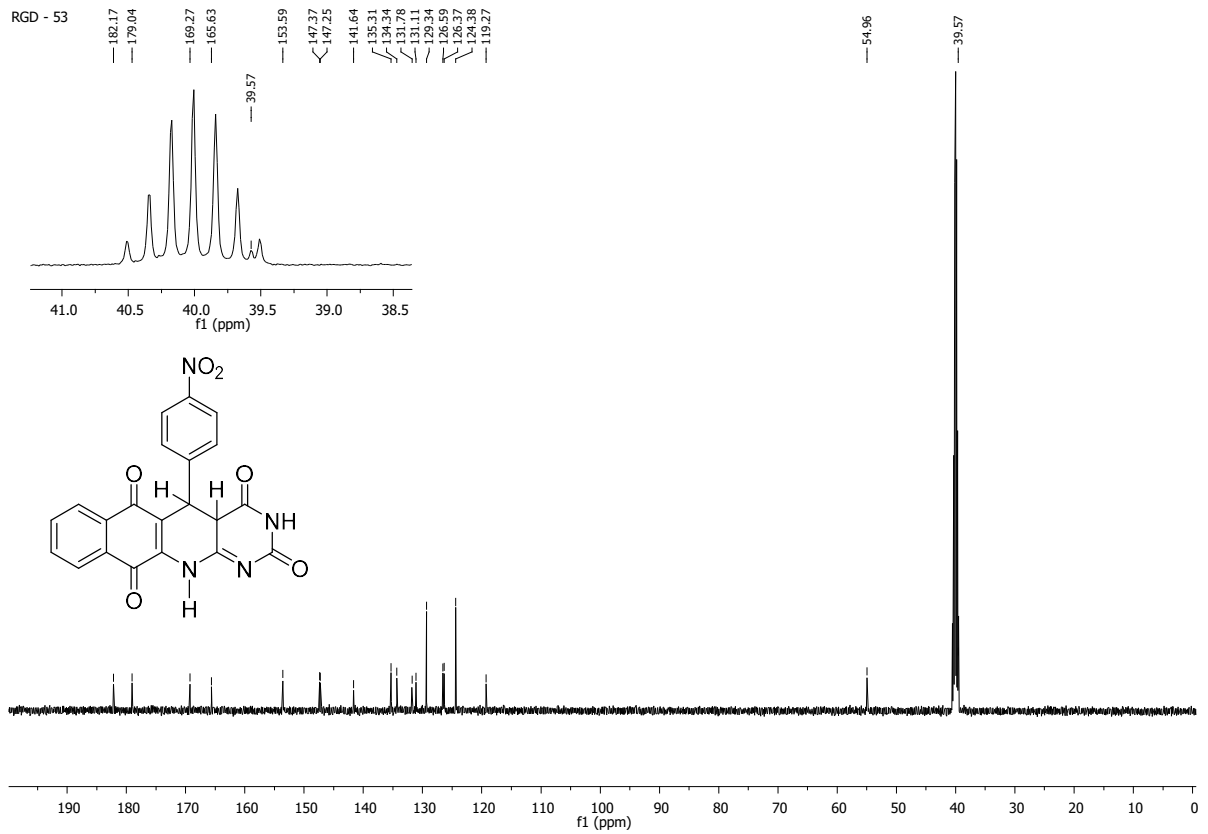
Espectro de infravermelho (KBr) de 48a.



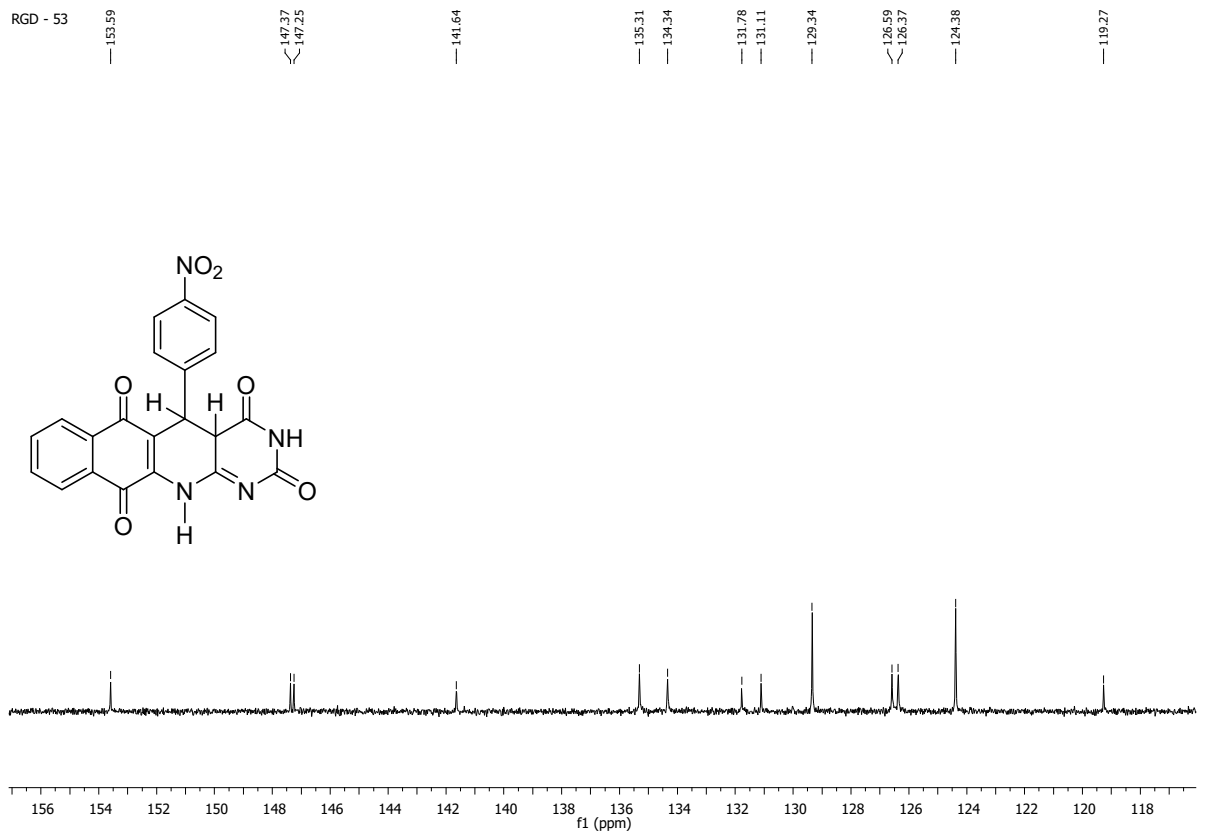
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 48a.

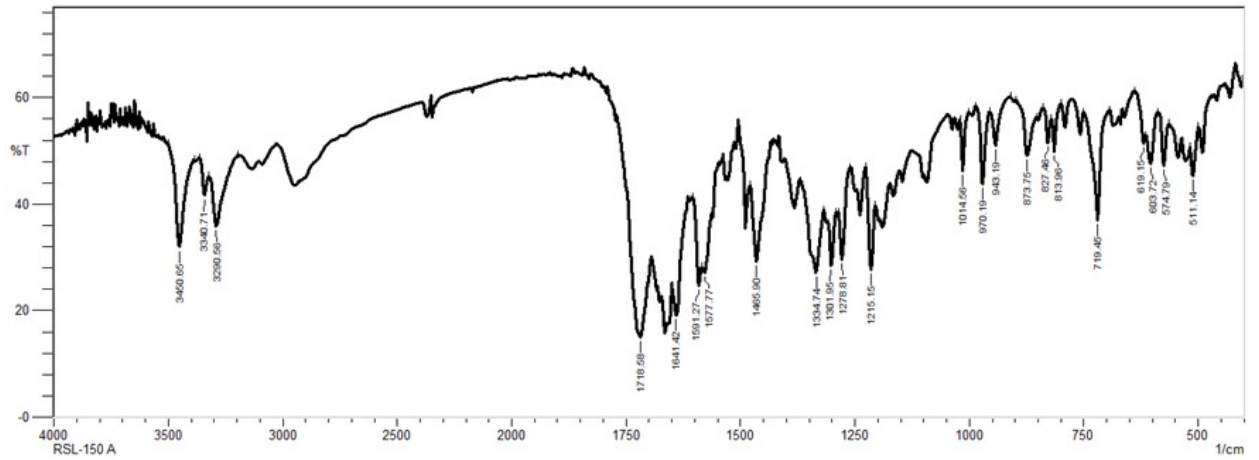


Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 48a.

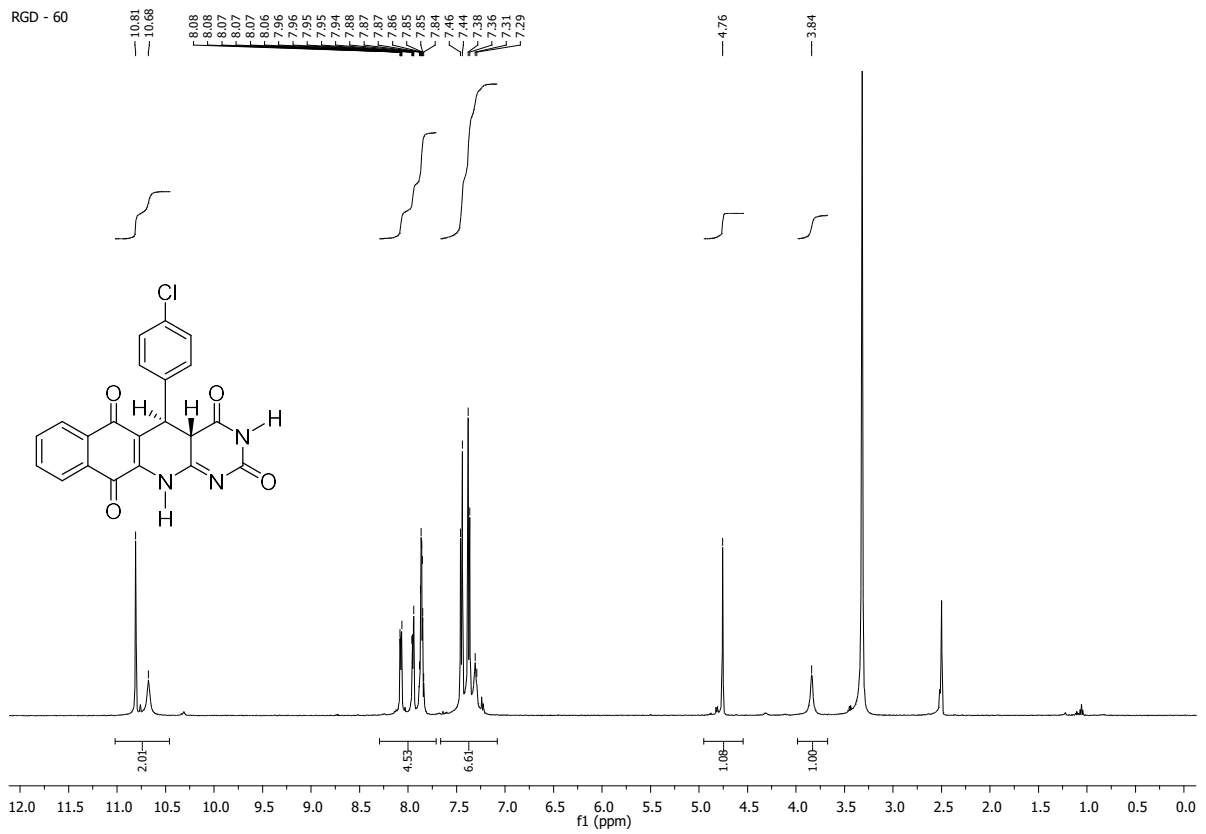


Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do 48a.

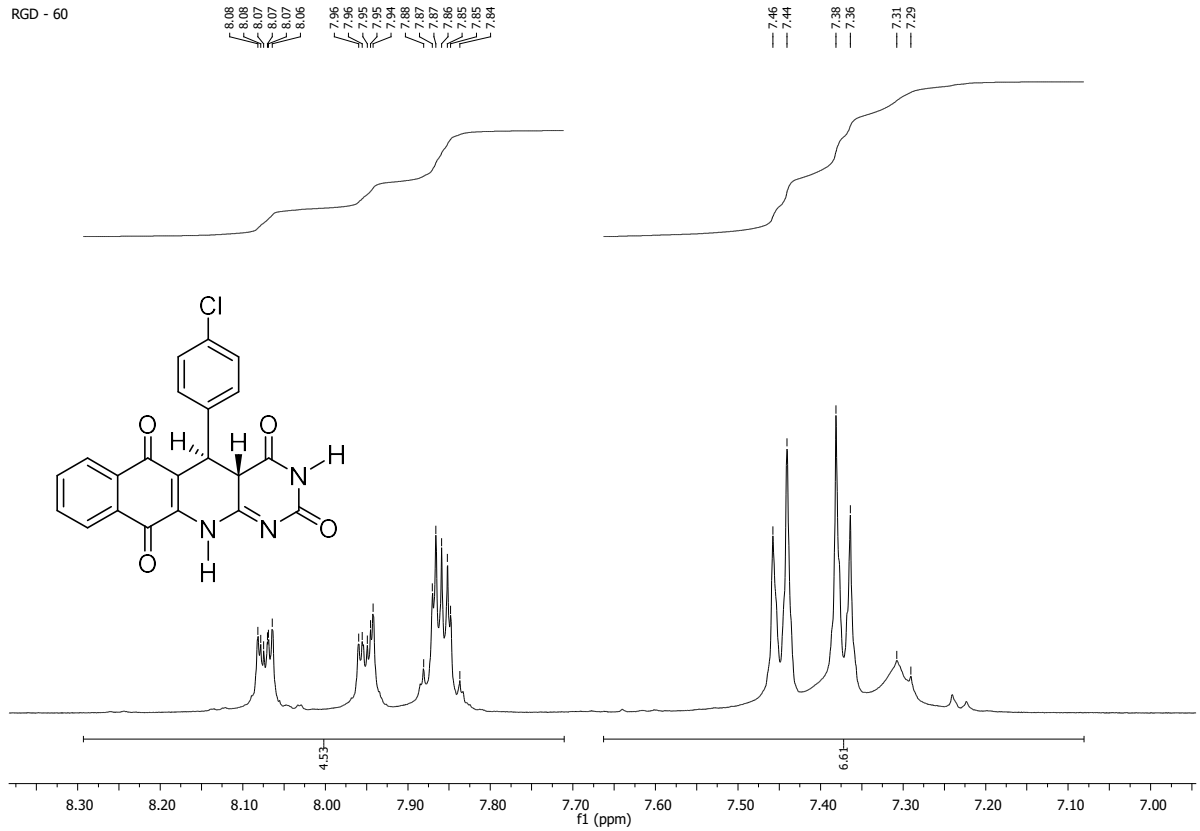


Expansão espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d6) do 48a.


Espectro de infravermelho (KBr) de 48b

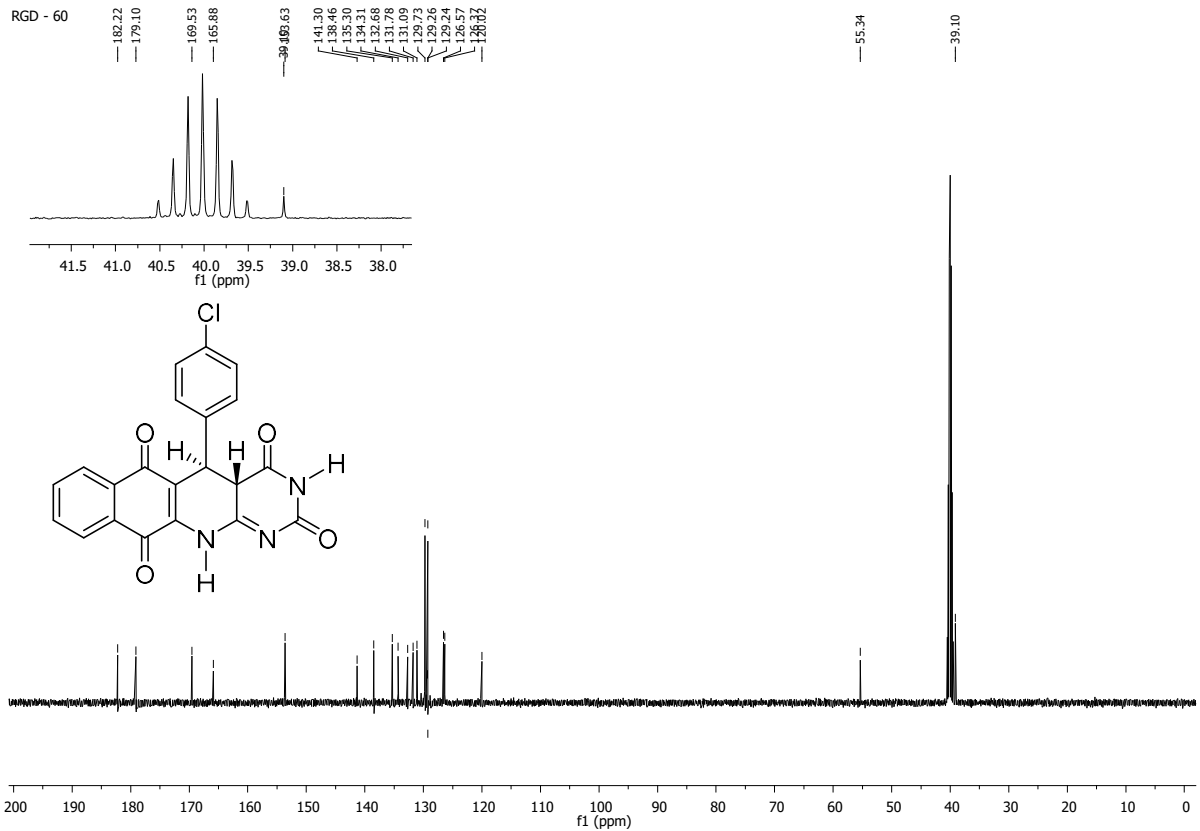

 Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d6) do 48b.

RGD - 60



Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 48b.

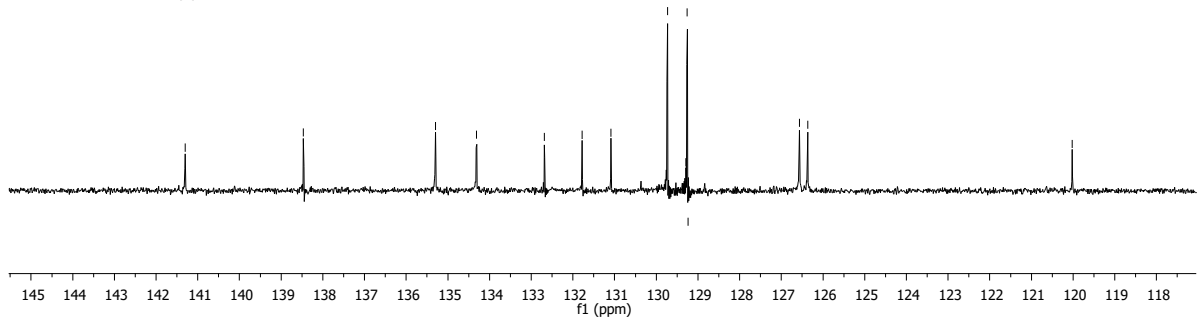
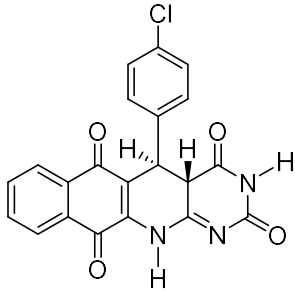
RGD - 60



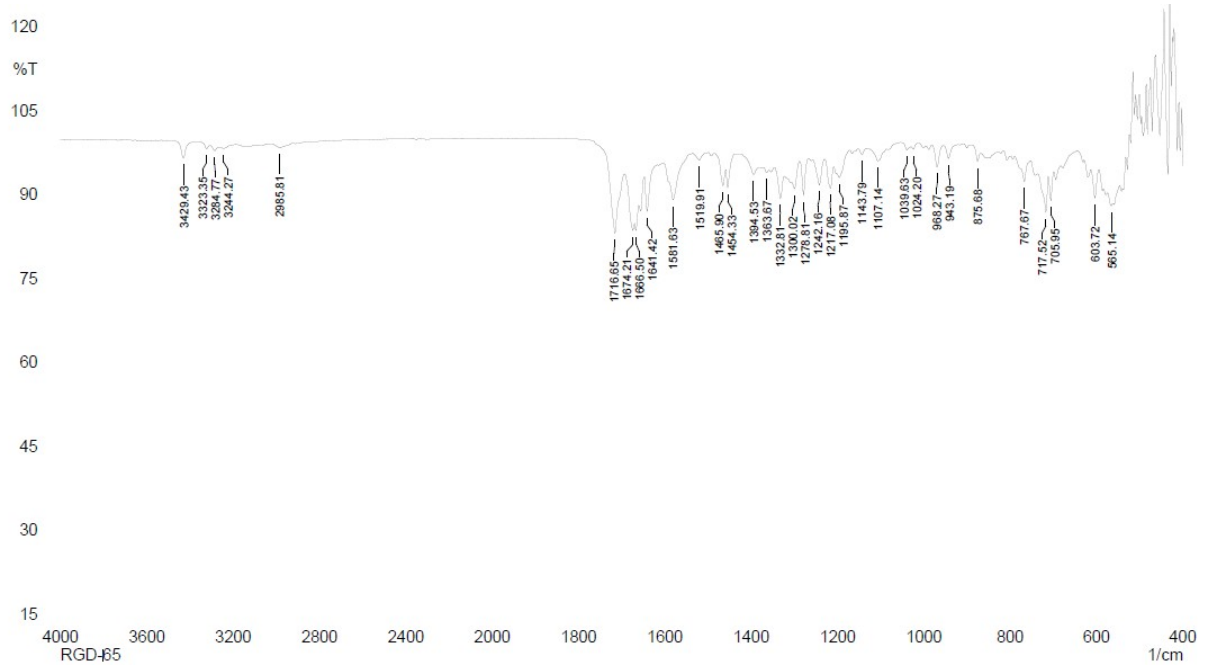
Espectro de RMN de 13C (125 MHz, DMSO-d6) do 48b.

RGD - 60

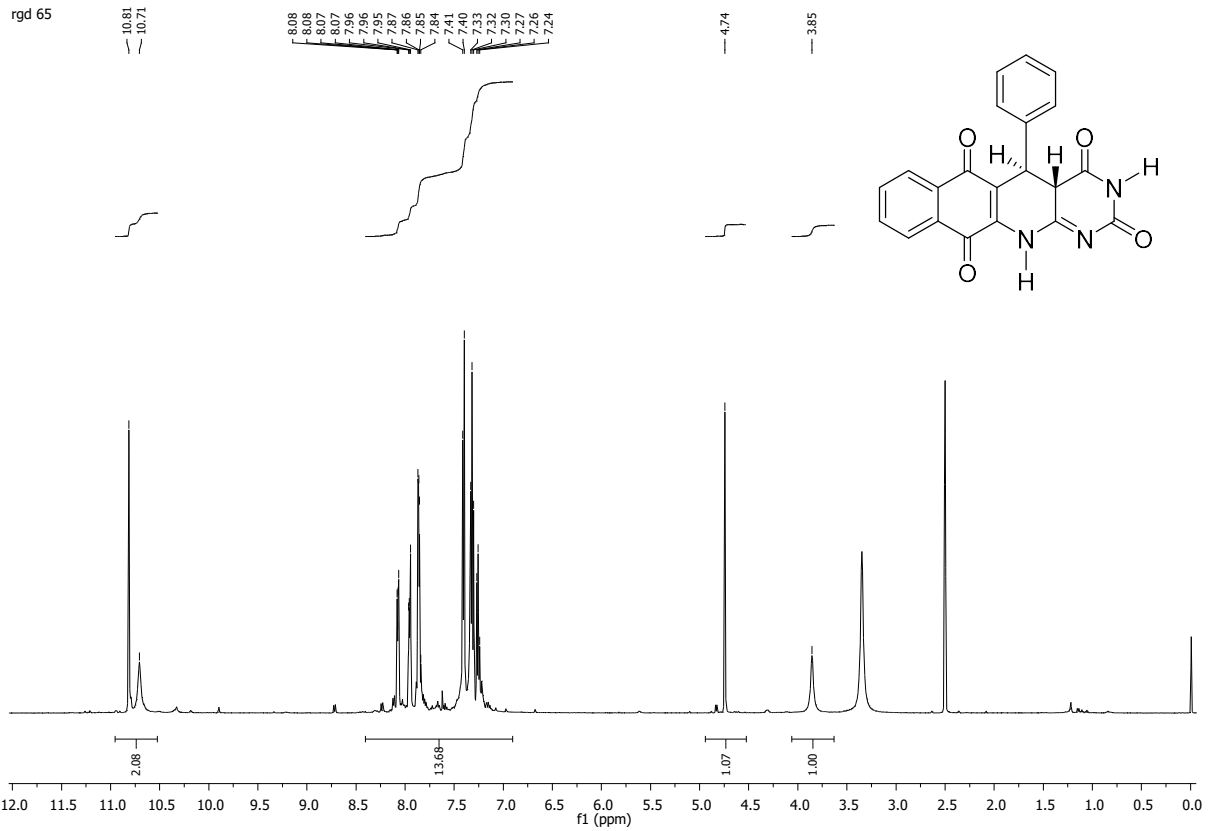
- 141.30
- 138.46
- 135.30
- 134.31
- 132.68
- 131.78
- 131.09
- 129.73
- 129.29
- 129.26
- 129.24
- 126.57
- 126.37
- 120.02



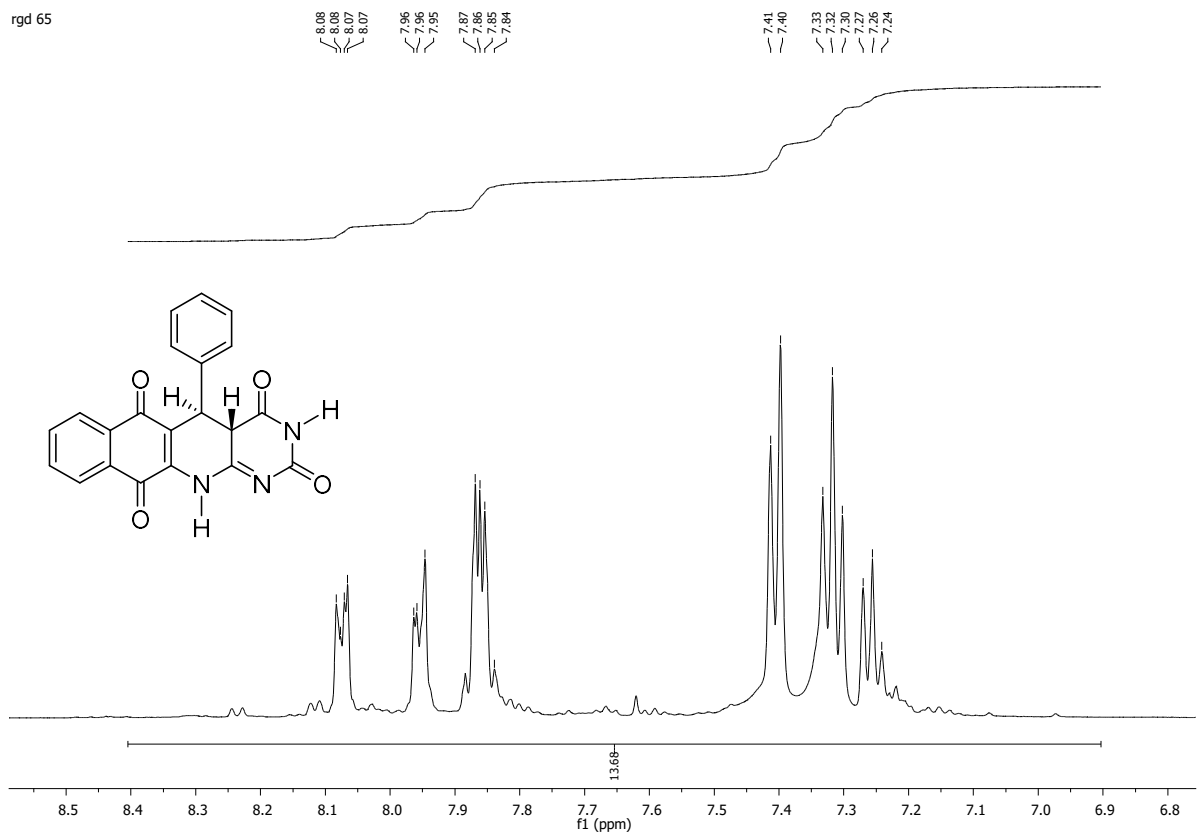
Expansão espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do 48b.



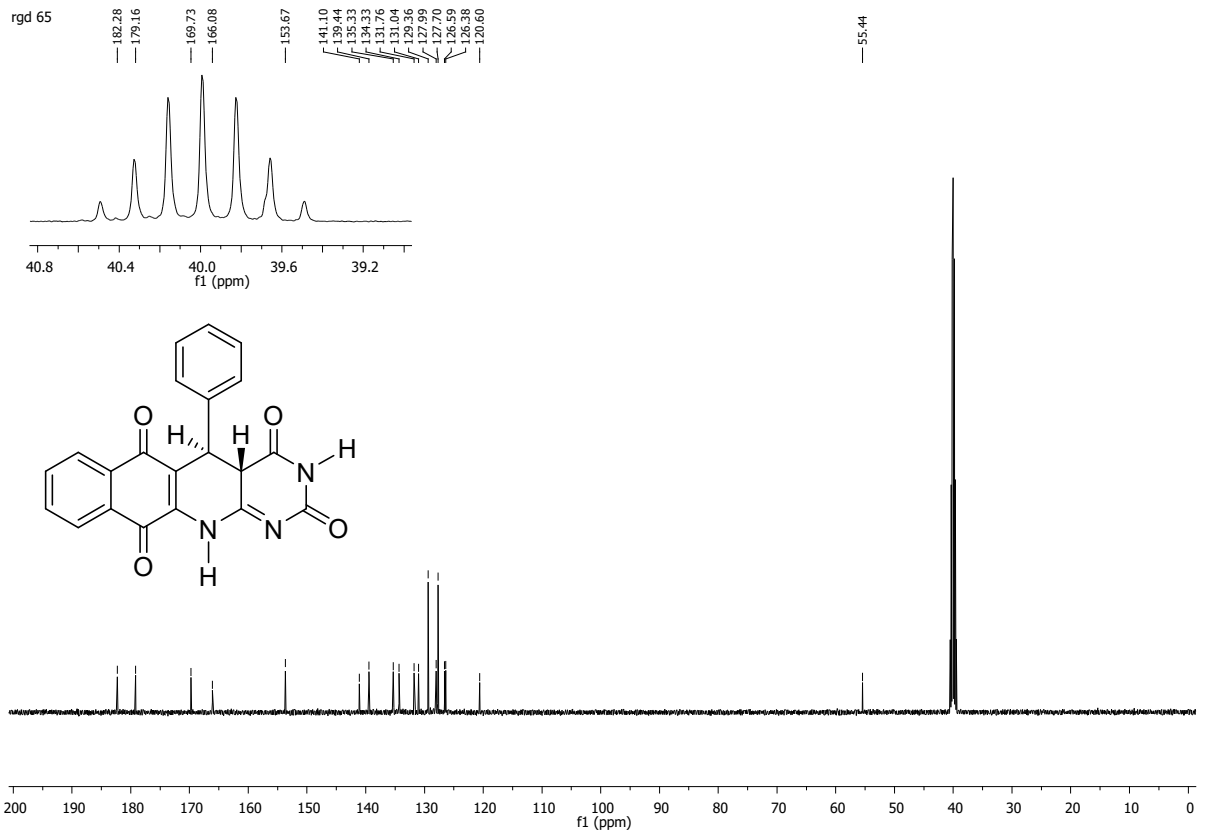
Espectro de infravermelho (ATR) de 48c.



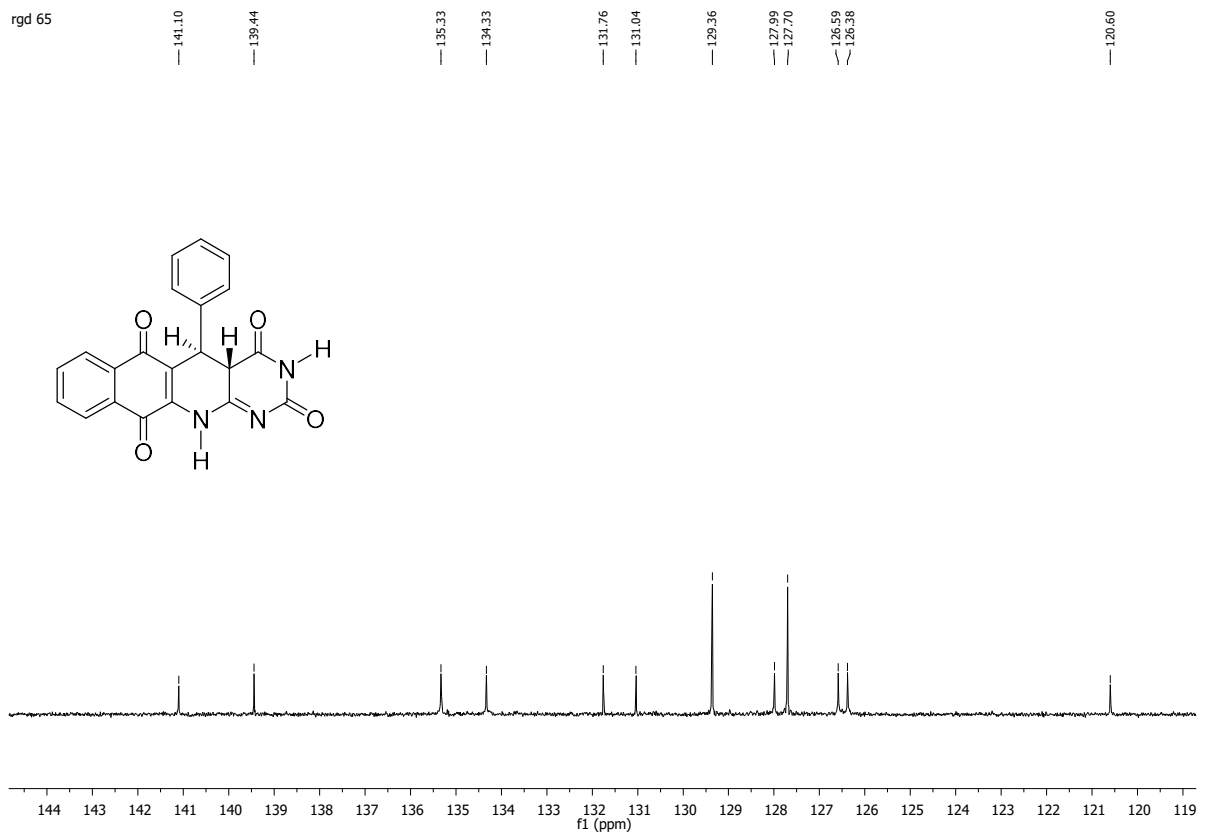
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 48c.



Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 48c.

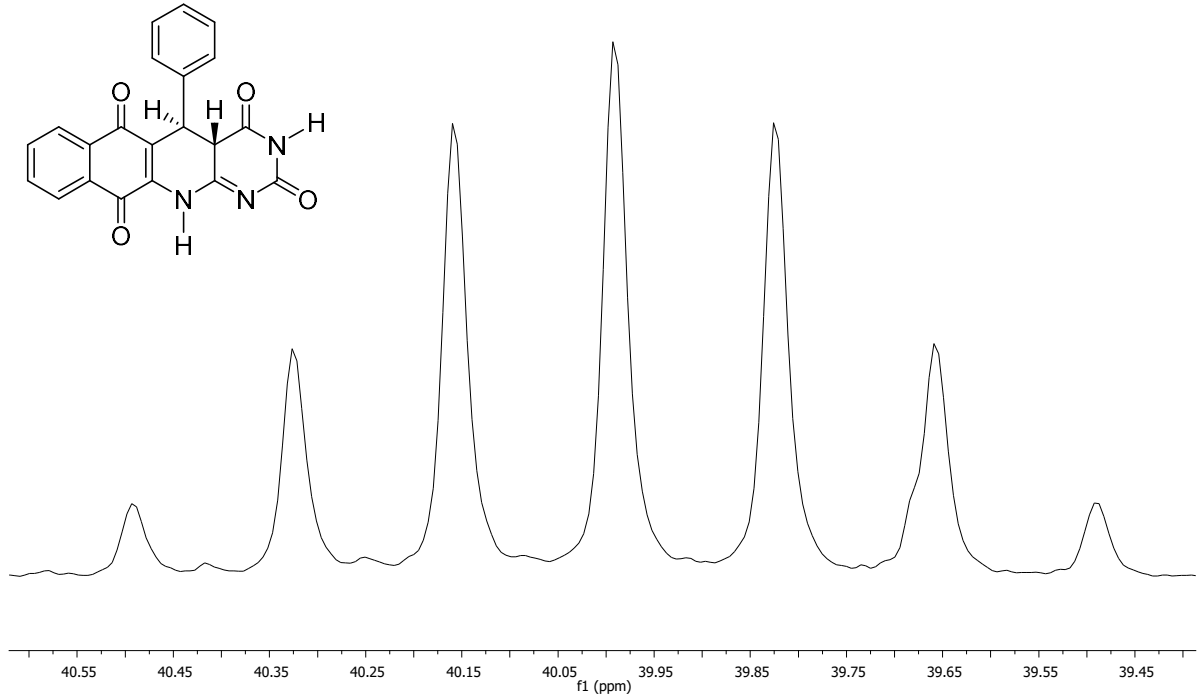


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do 48c.

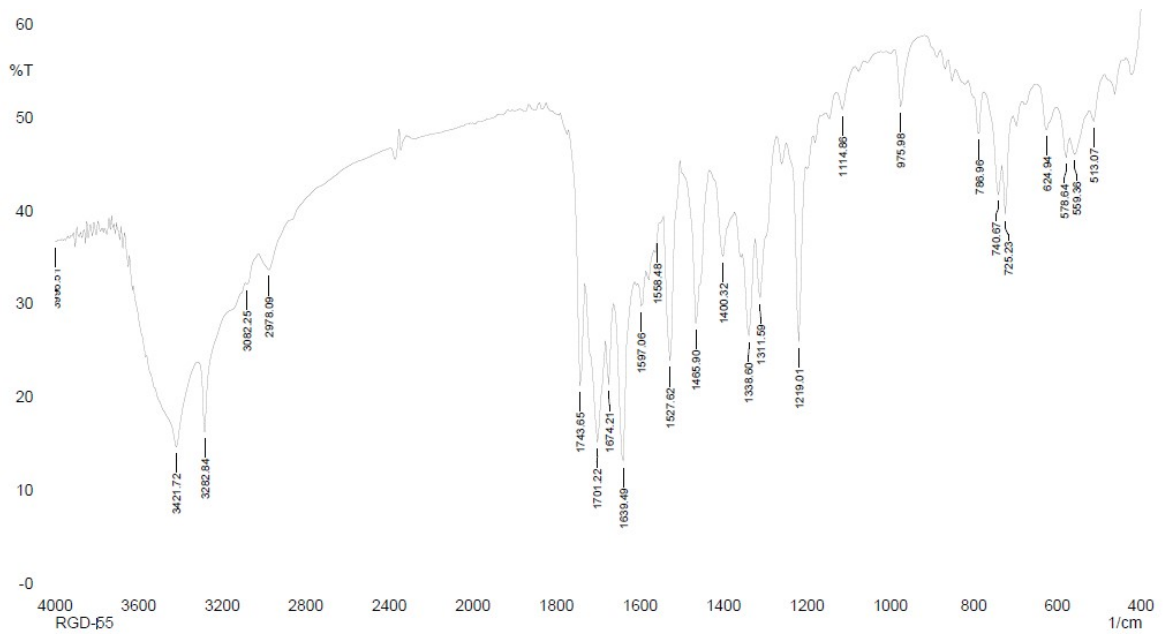


Expansão espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do 48c.

rgd 65



Expansão espectro de RMN de 13C (125 MHz, DMSO-d6) do 48c.

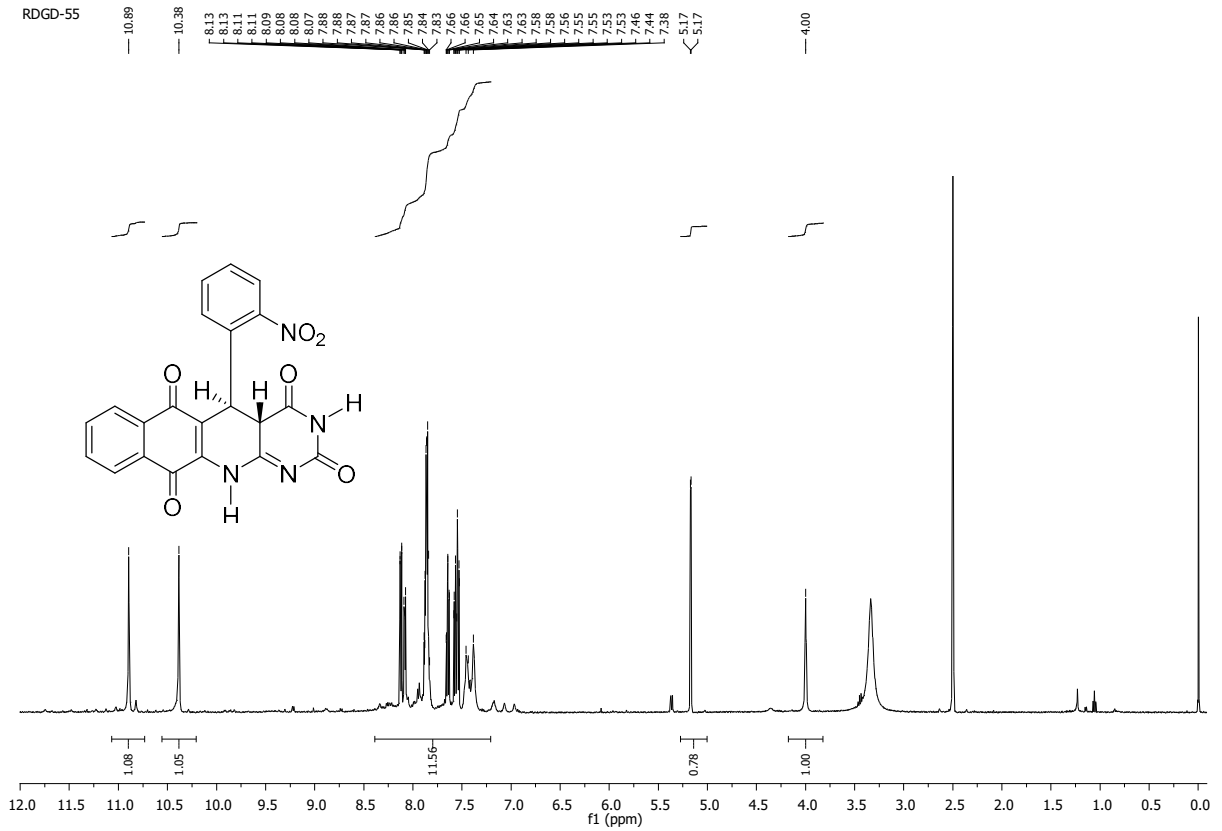


Comment:
RGD-55

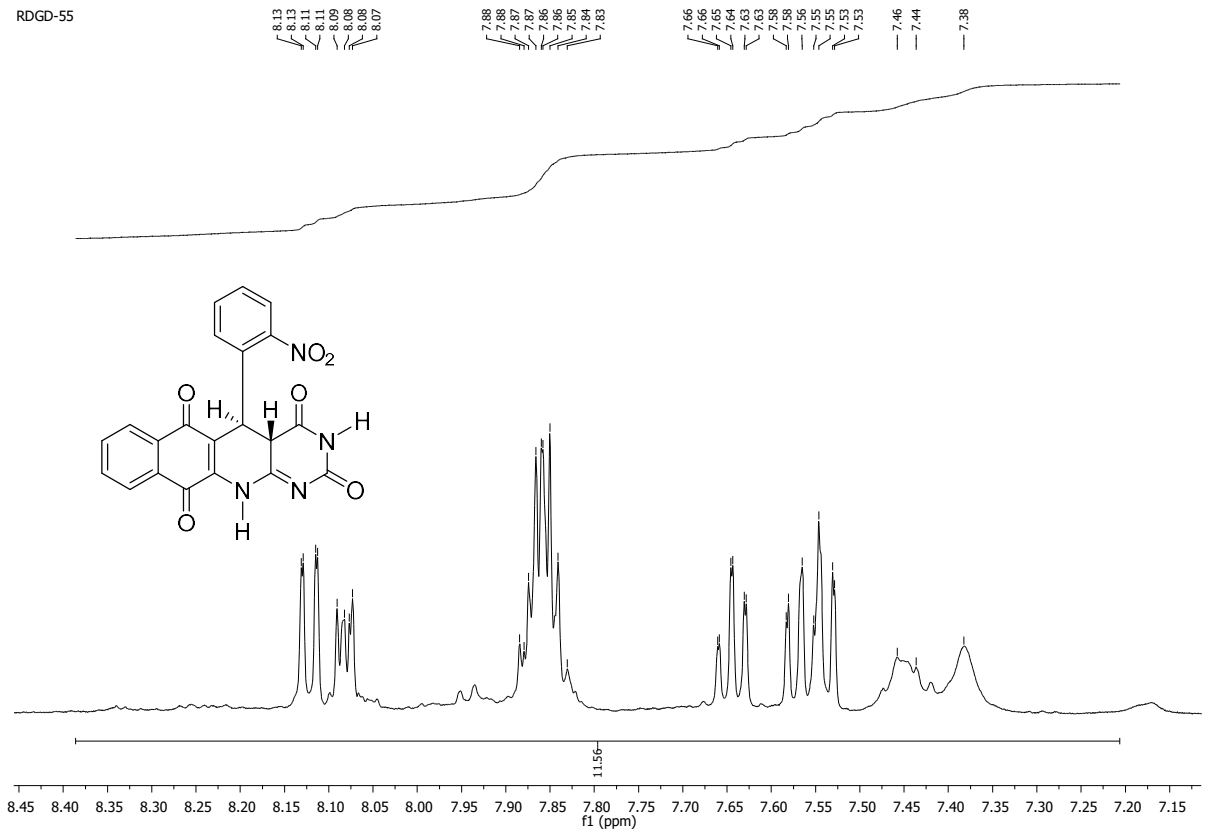
No. of Scans:
Resolution:

Date/Time: 30/08/2016 16:43:47
User: FTIR

Espectro de infravermelho (KBr) de 48d.



Espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 48d.

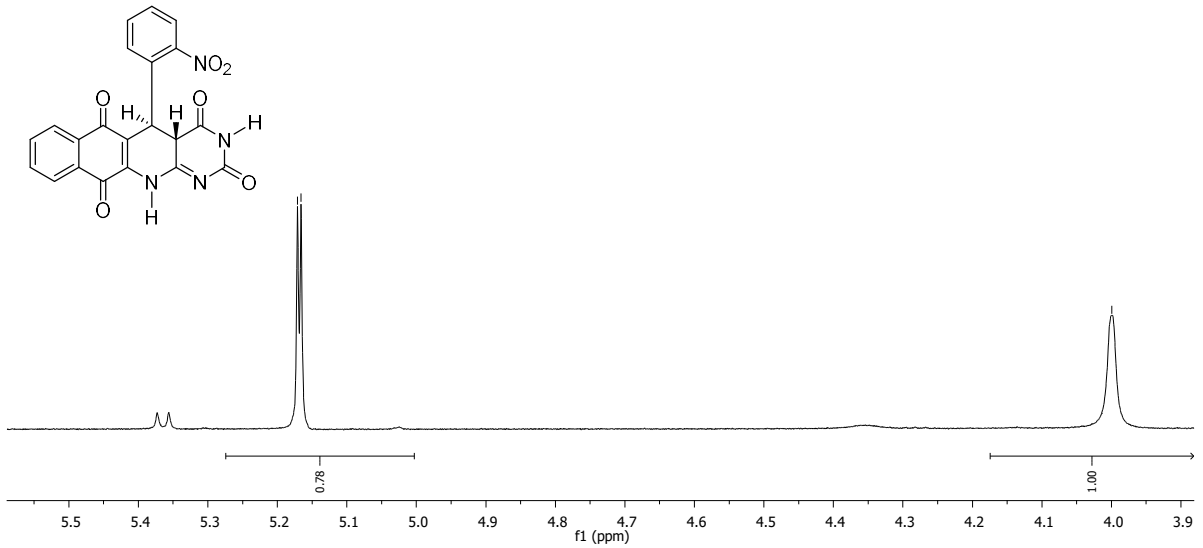


Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 48d.

RDGD-55

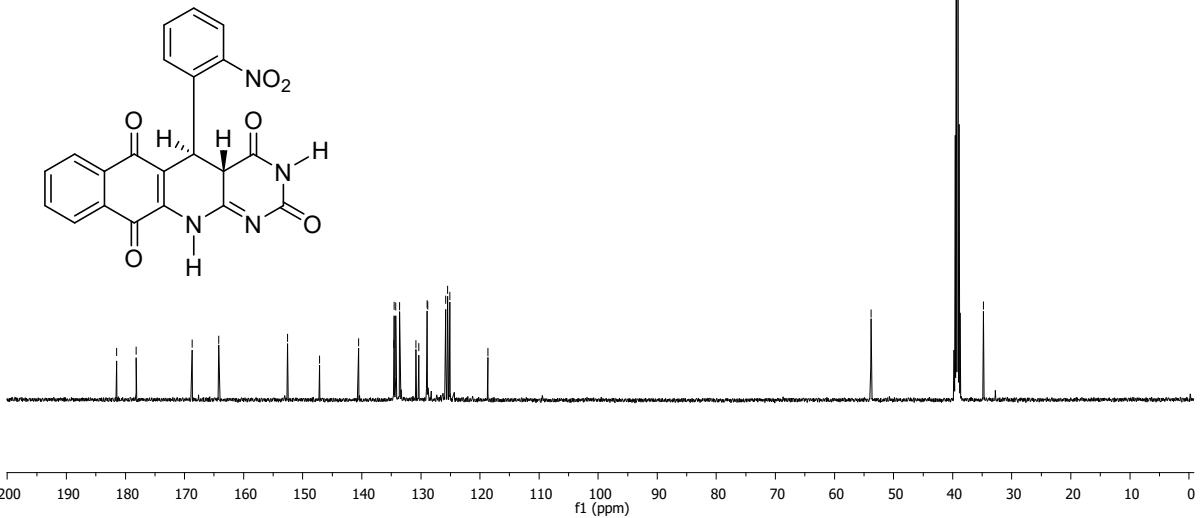
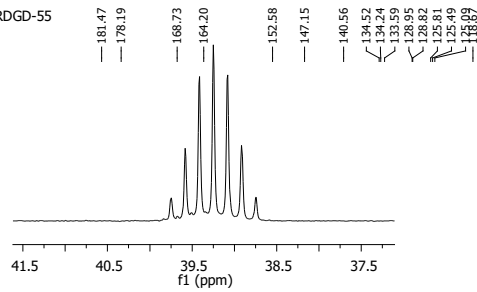
5.17
5.17

4.00



Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 48d.

RDGD-55



Espectro de RMN de 13C (125 MHz, DMSO-d6) do 48d.

RDGD-55

— 140.56

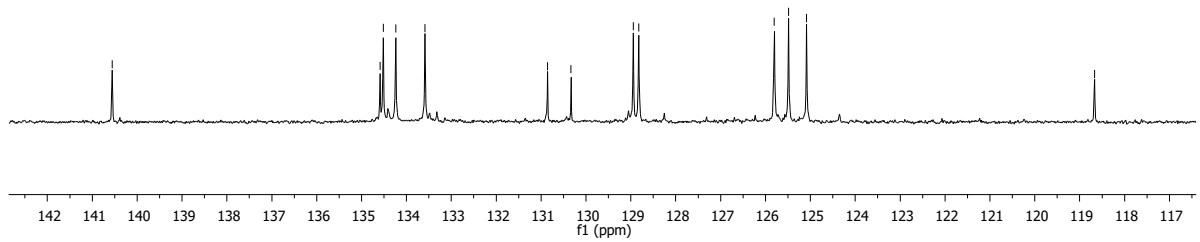
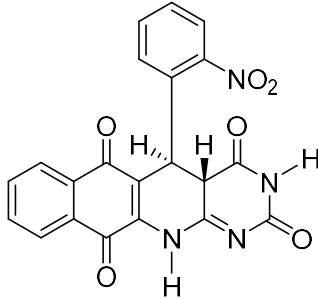
— 134.59
— 134.52
— 134.24
— 133.59

— 130.86
— 130.33

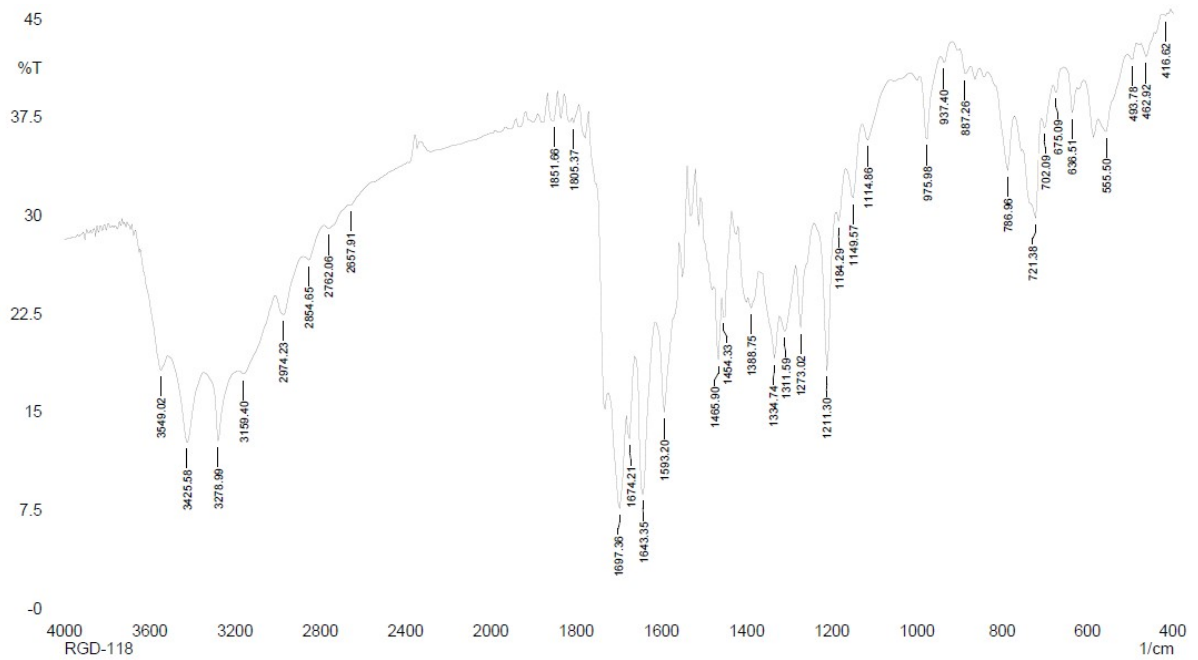
— 128.95
— 128.82

— 125.81
— 125.49
— 125.09

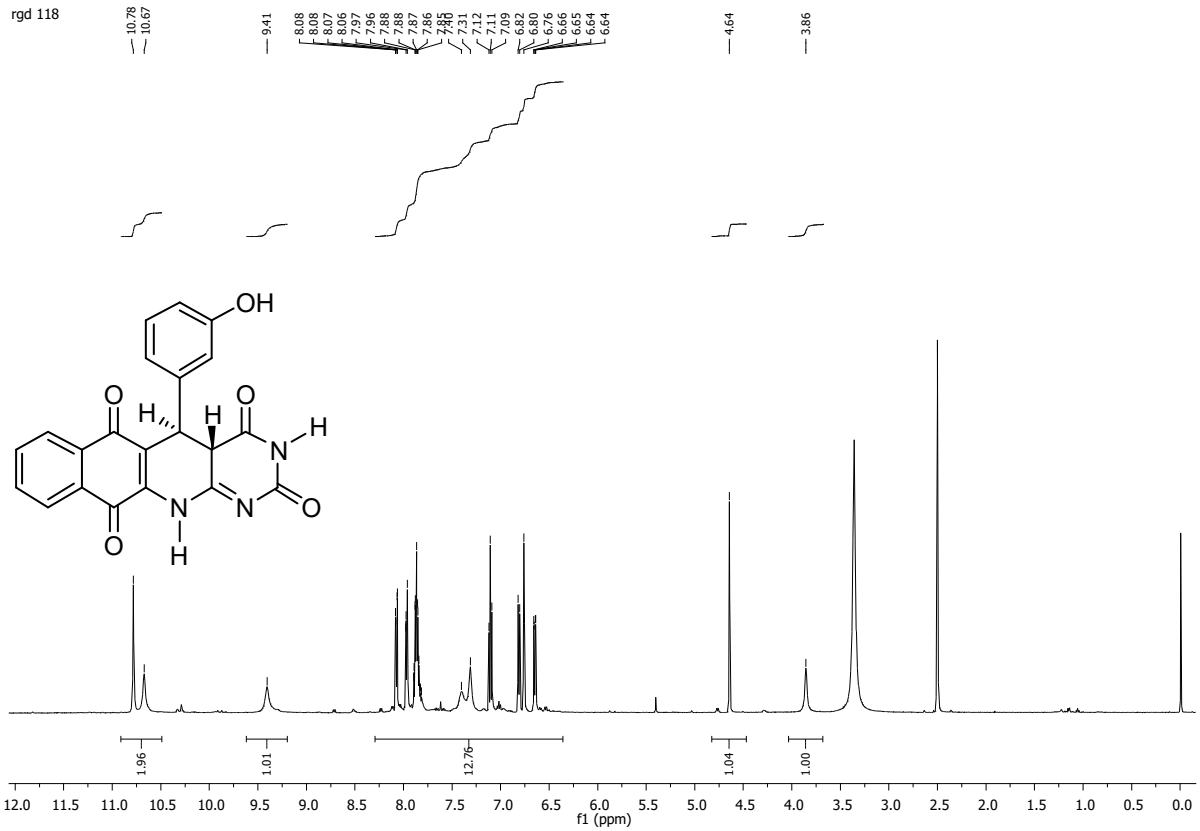
— 118.67



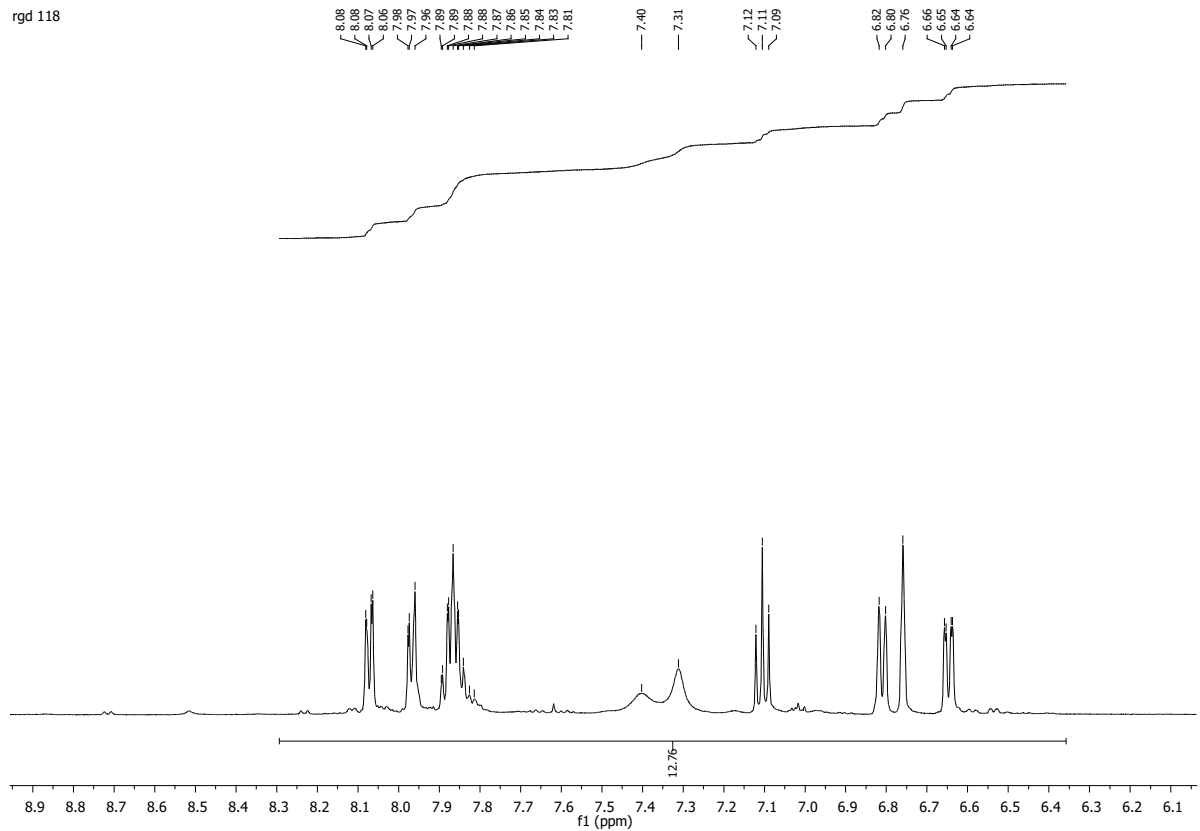
Expansão espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do 48d.



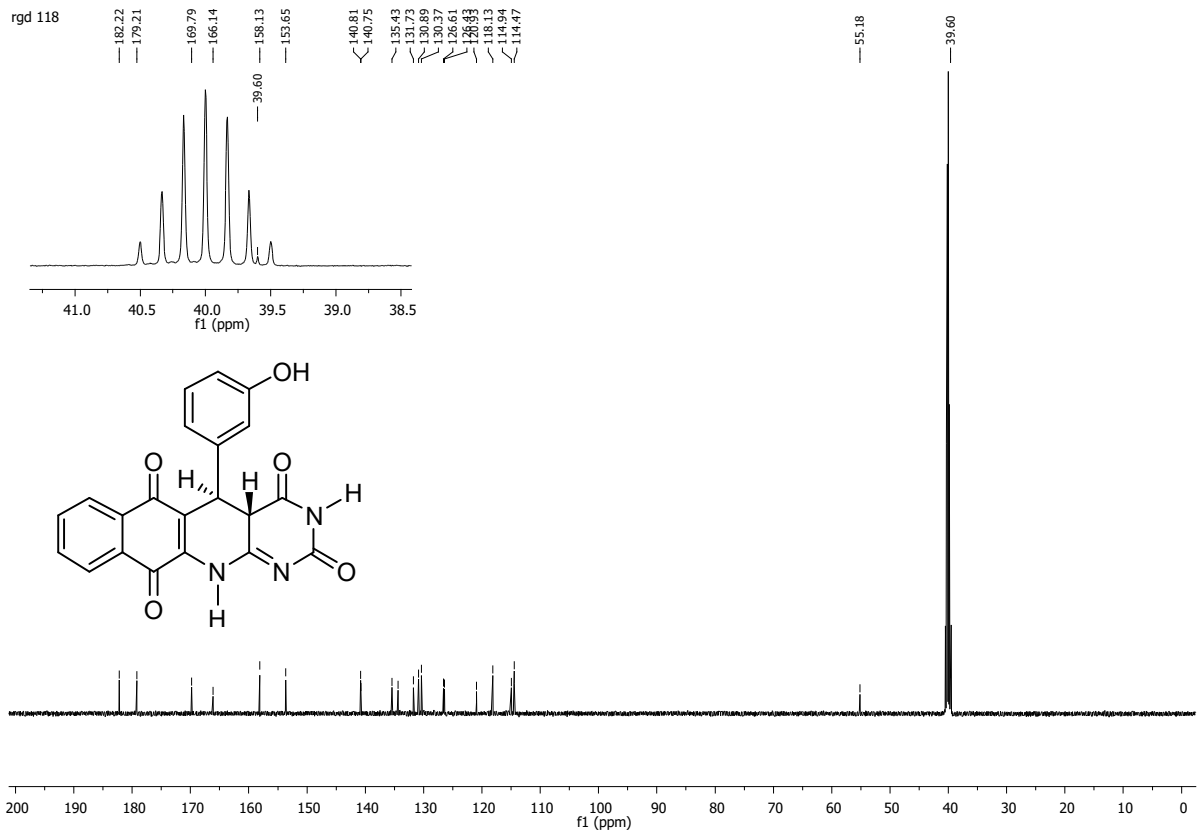
Espectro de infravermelho (KBr) de 48e.



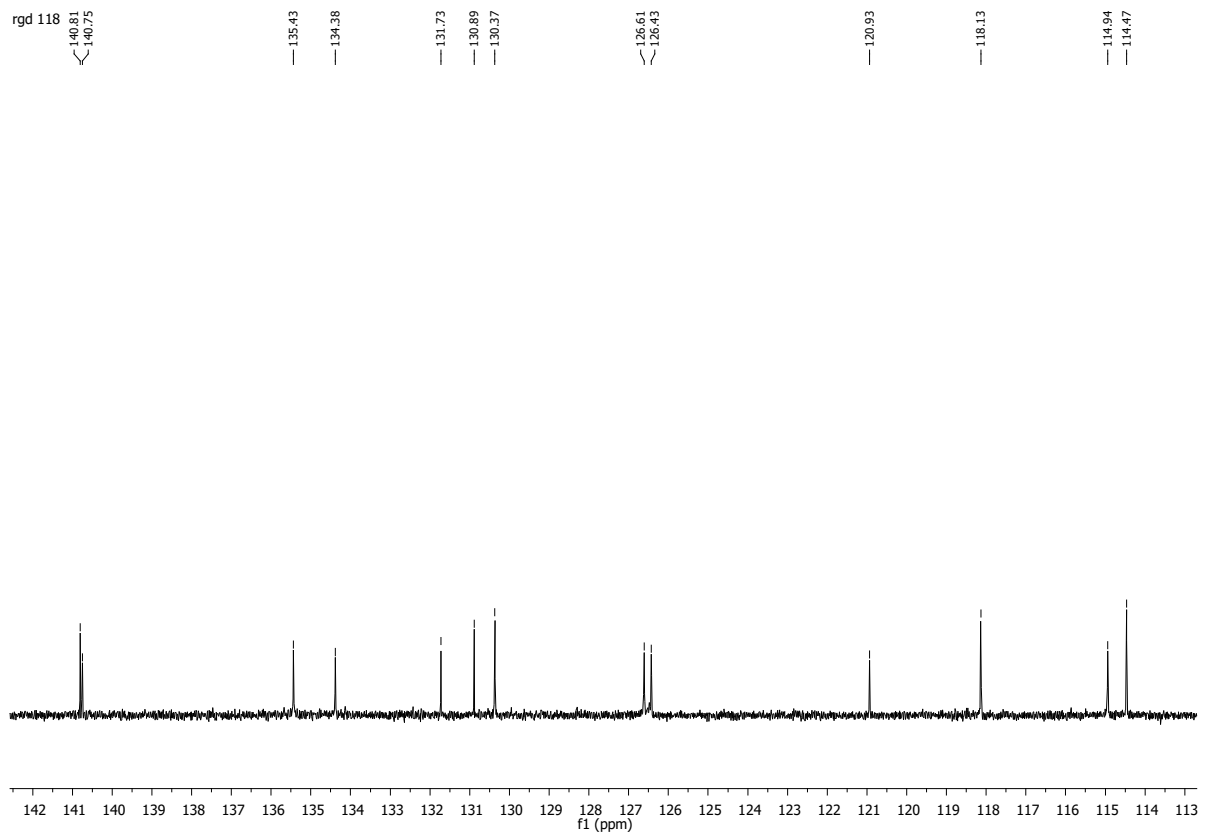
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 48e.



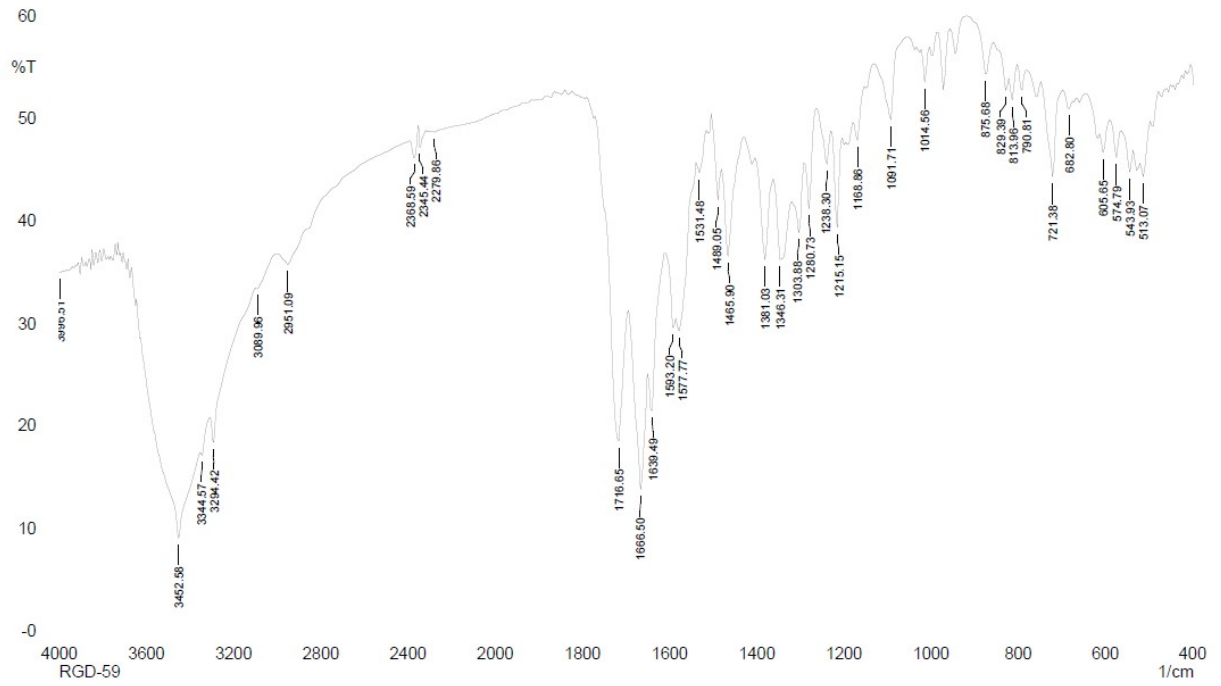
Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 48e.



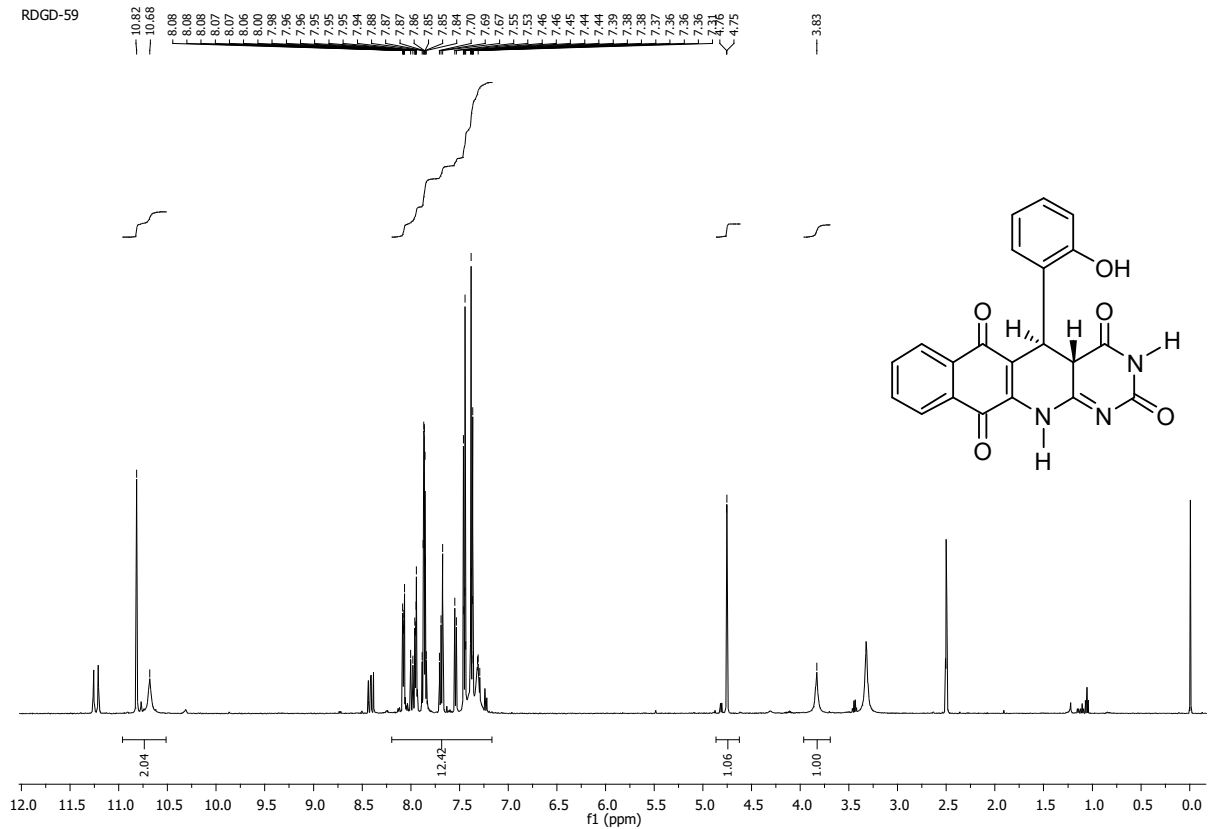
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do 48e.



Expansão espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do 48e.

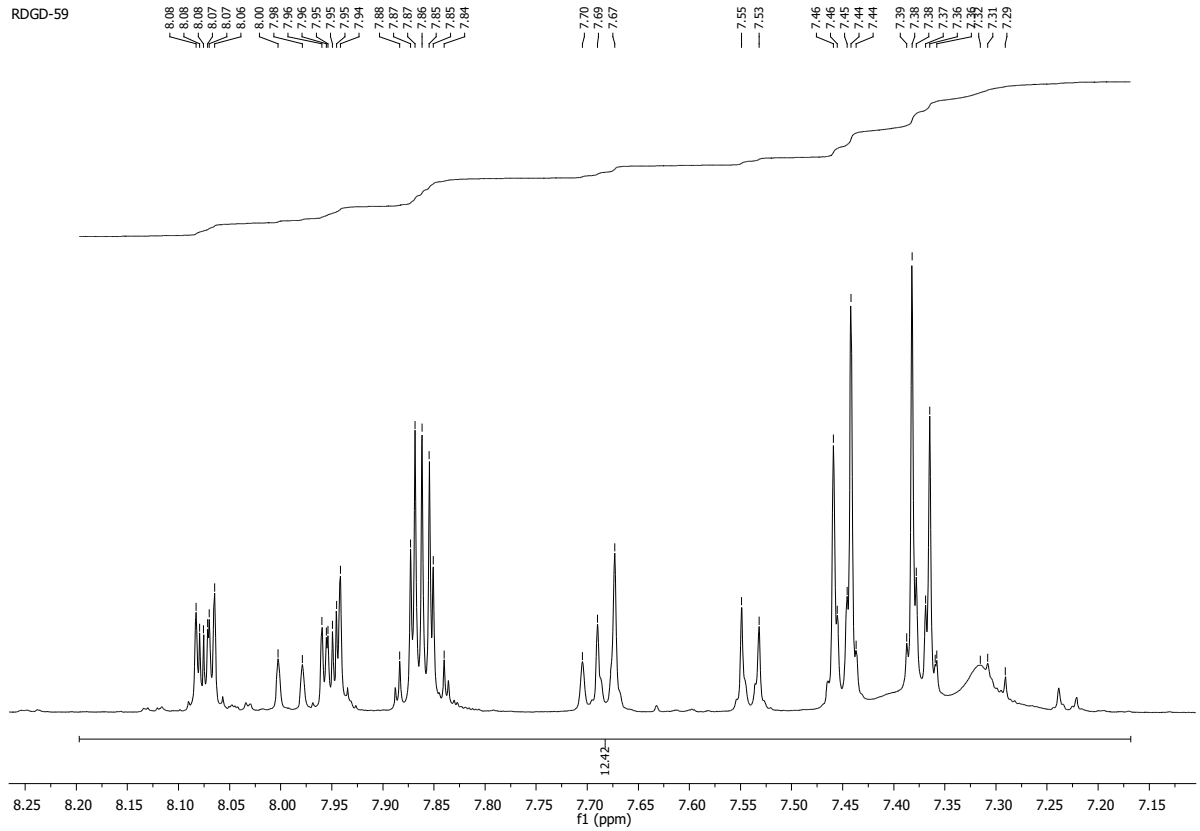


Espectro de infravermelho (KBr) de 48d.



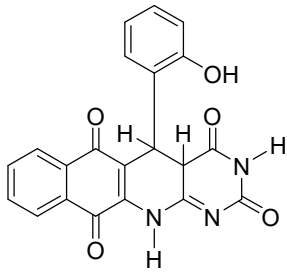
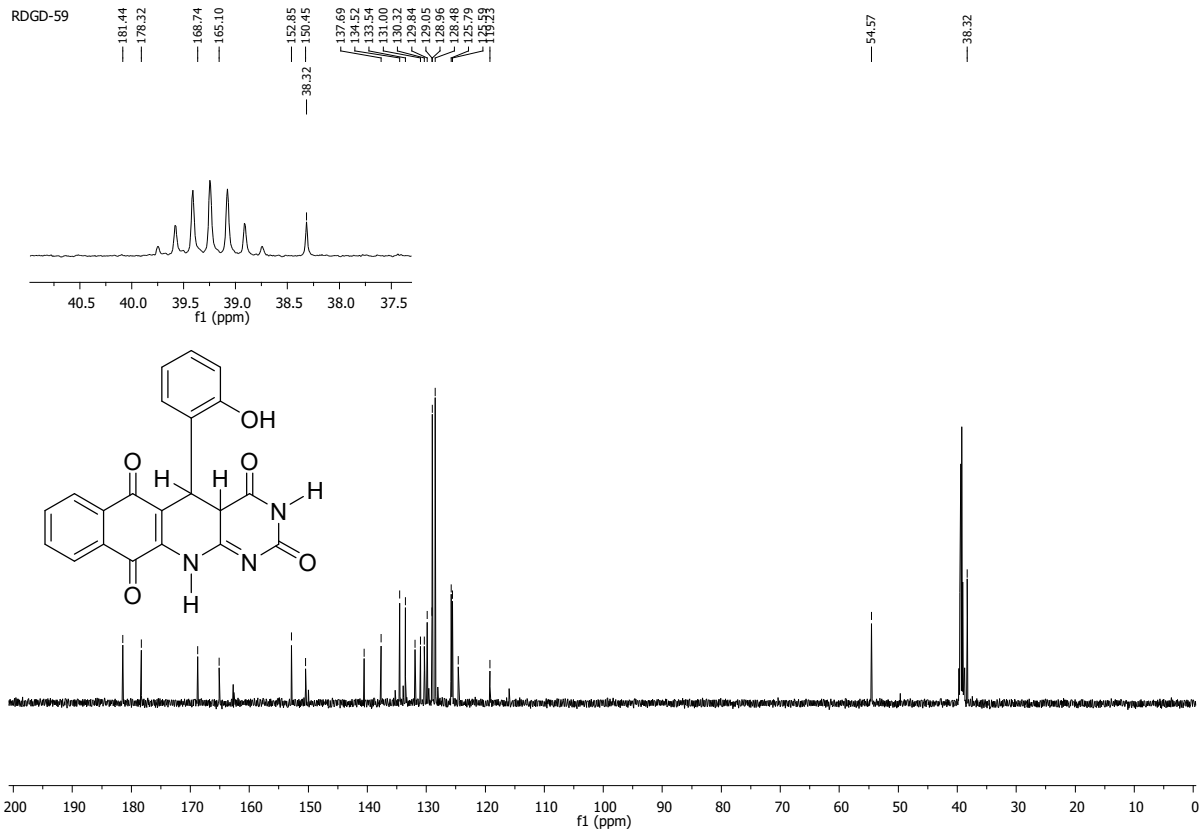
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 48f.

RDGD-59

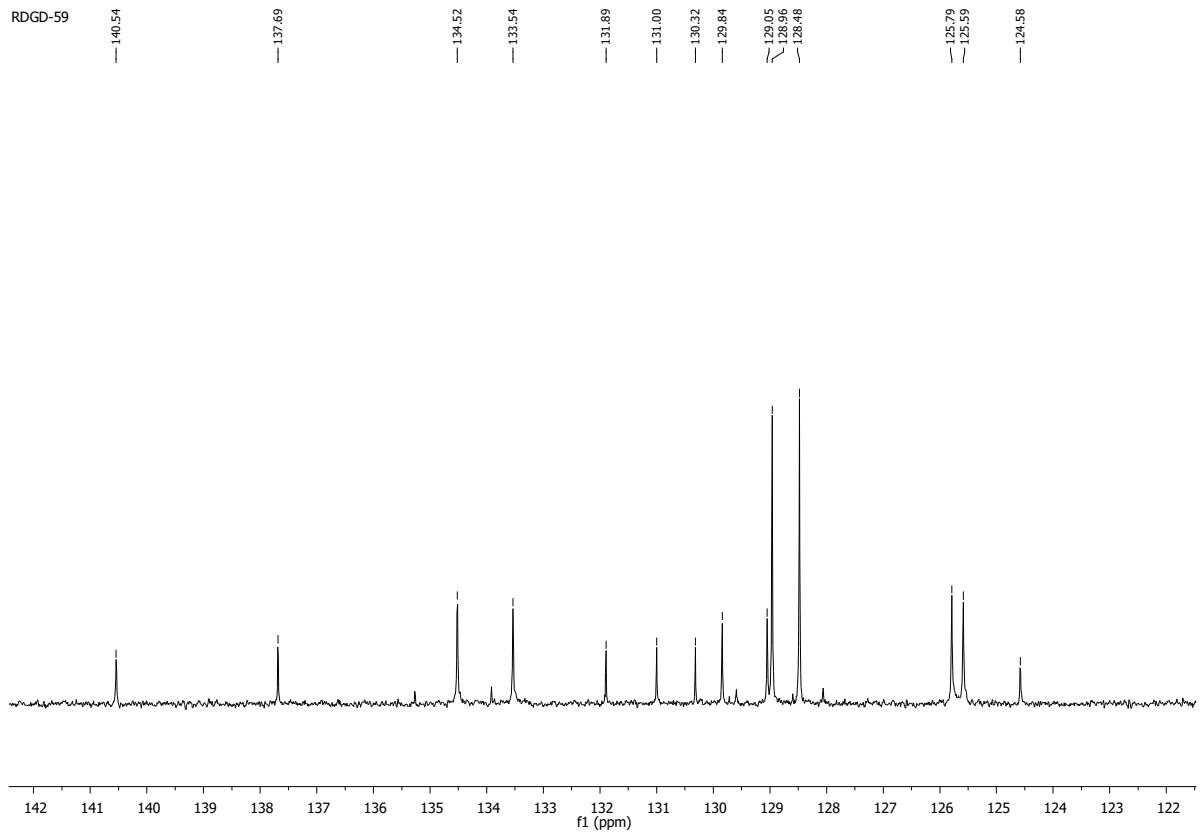


Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 48f.

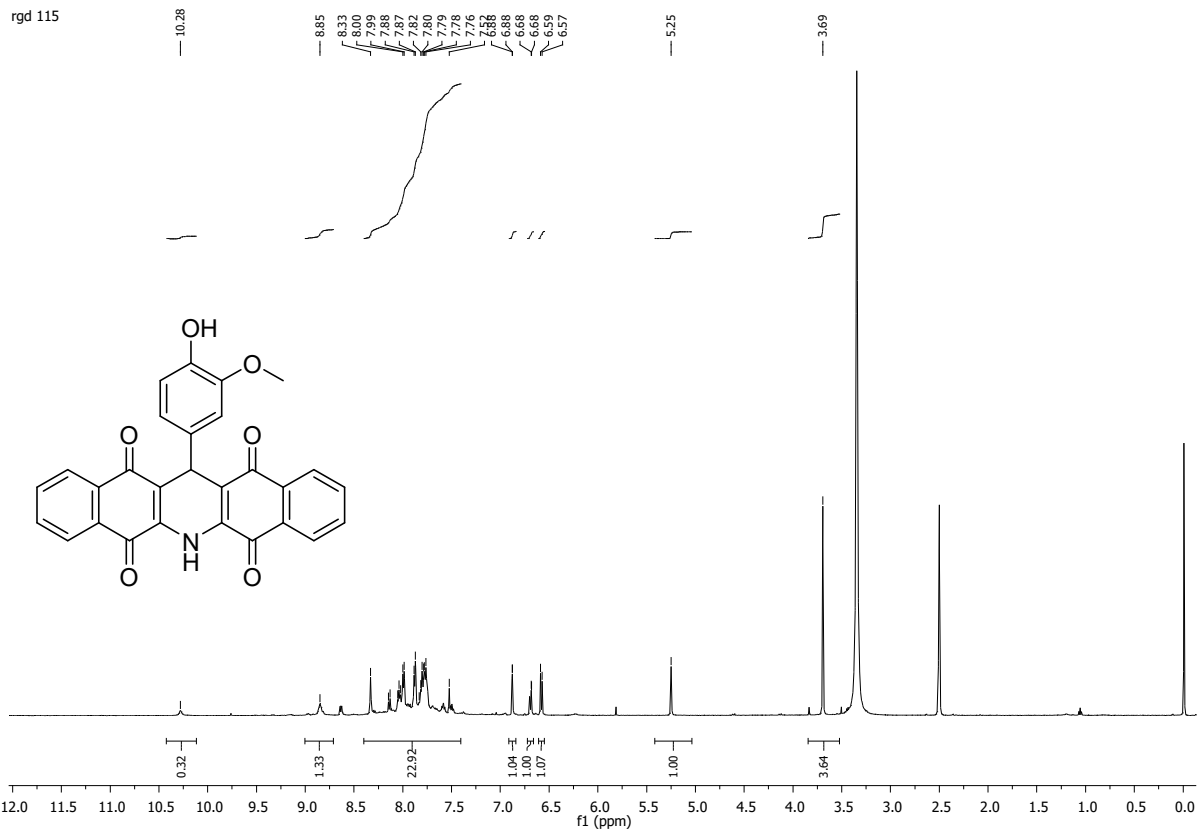
RDGD-59



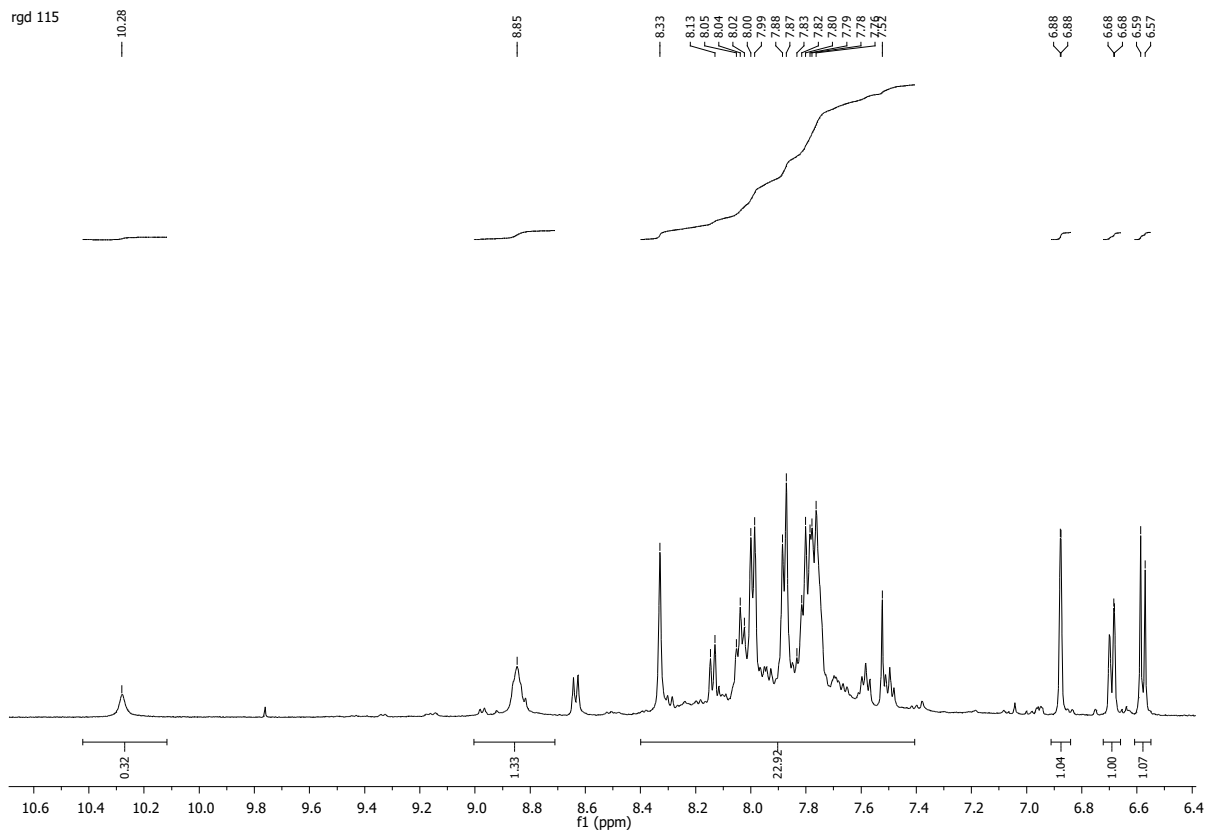
Espectro de RMN de 13C (125 MHz, DMSO-d6) do 48f.



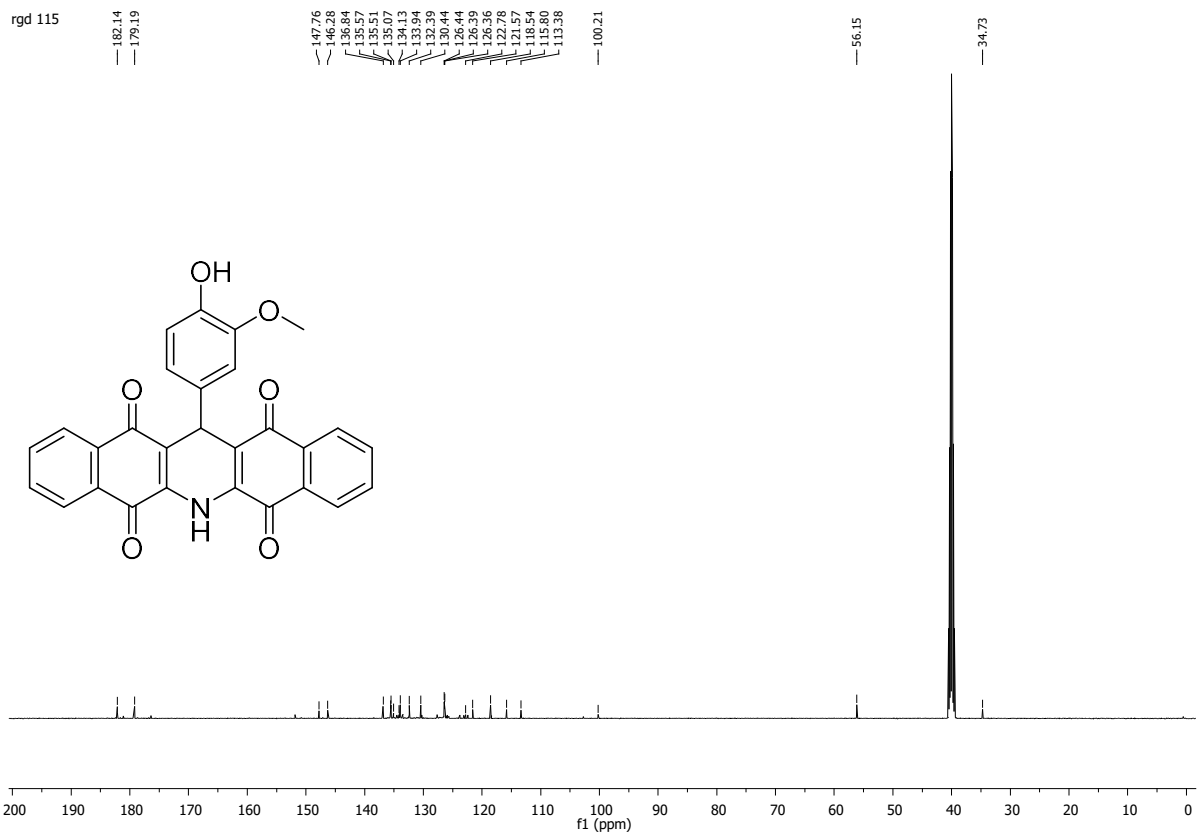
Expansão espectro de RMN de 13C (125 MHz, DMSO-d6) do 48d.



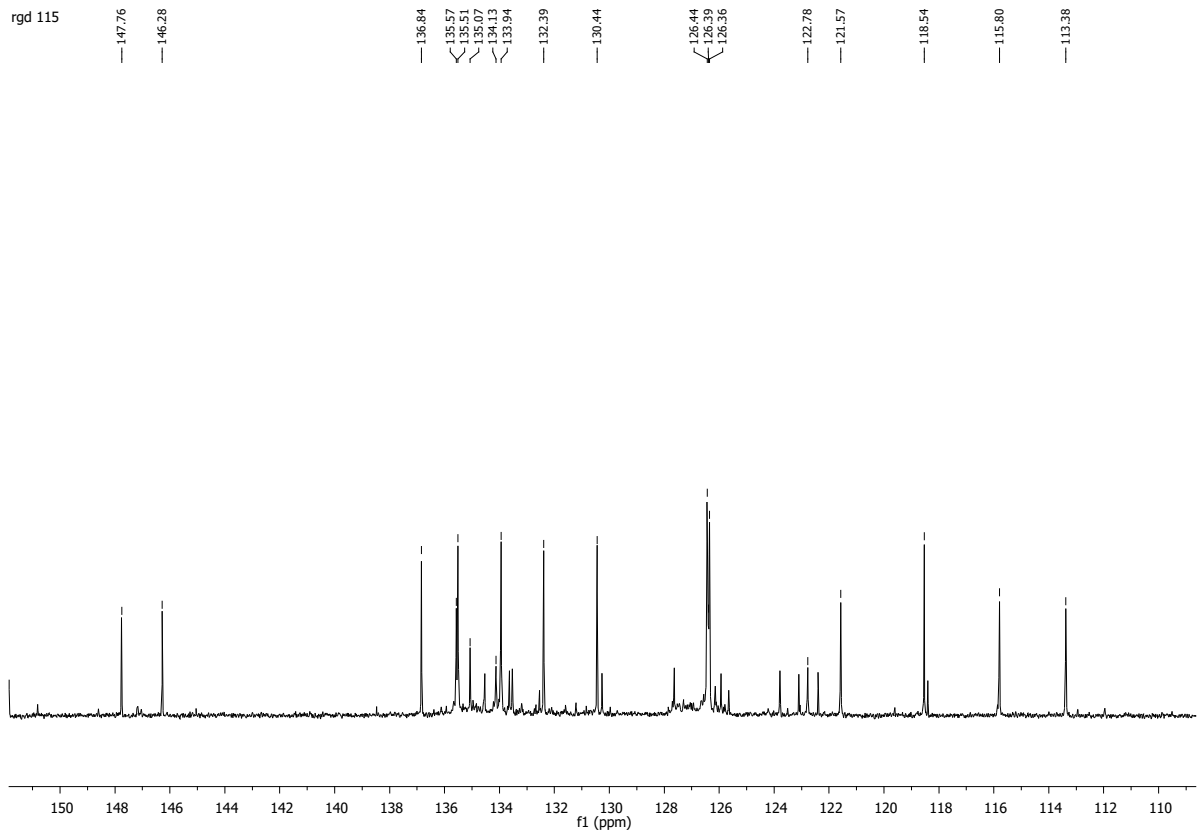
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 54b.



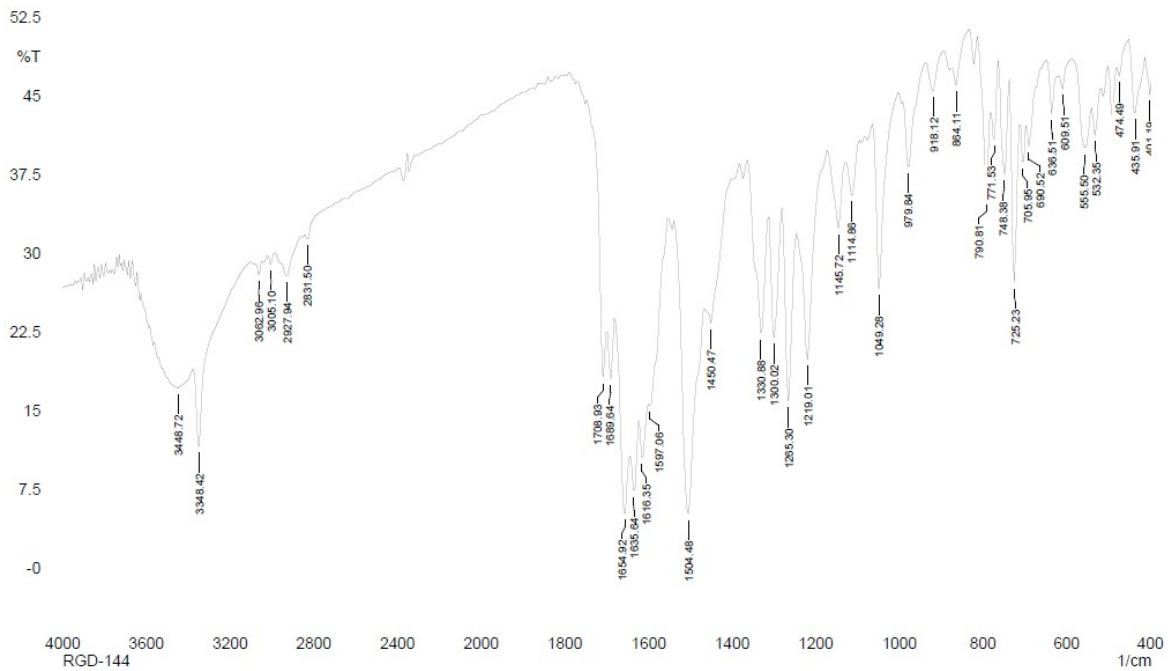
Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 54b.



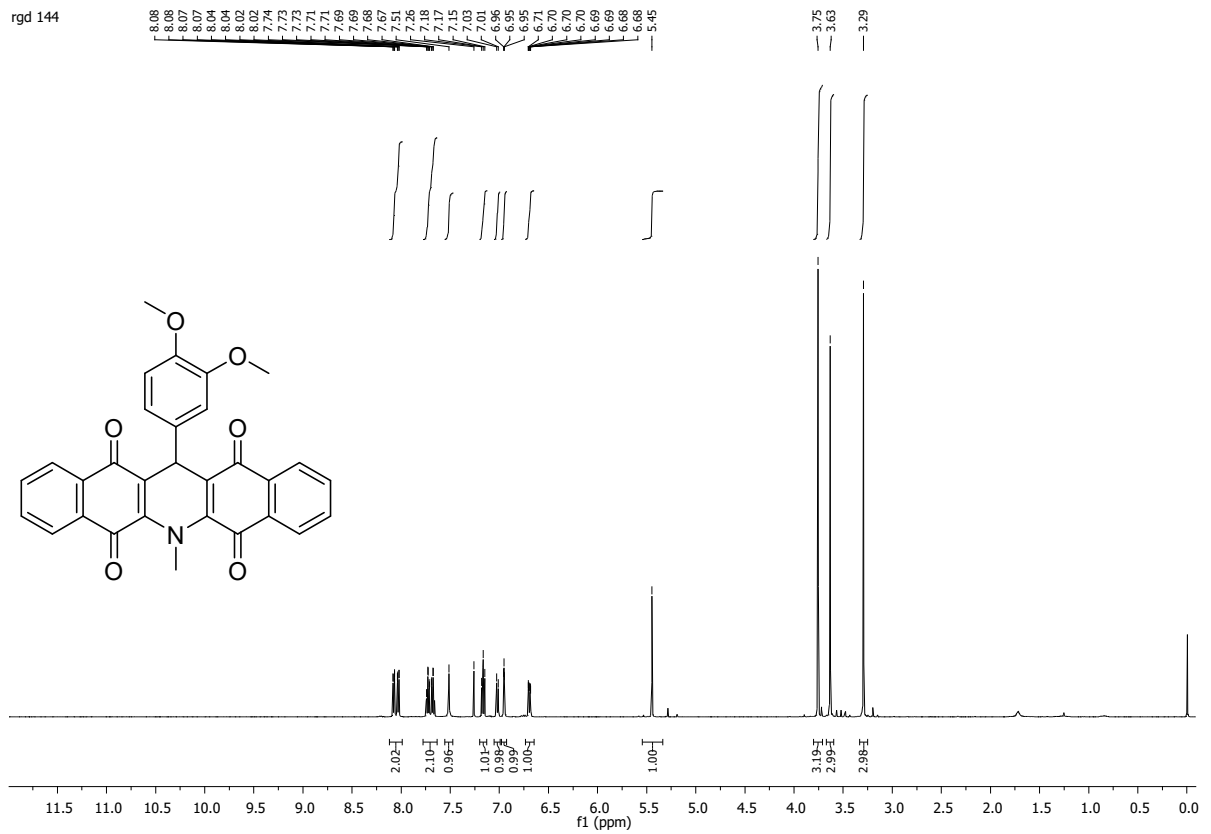
Espectro de RMN de 13C (125 MHz, DMSO-d6) do 54b.



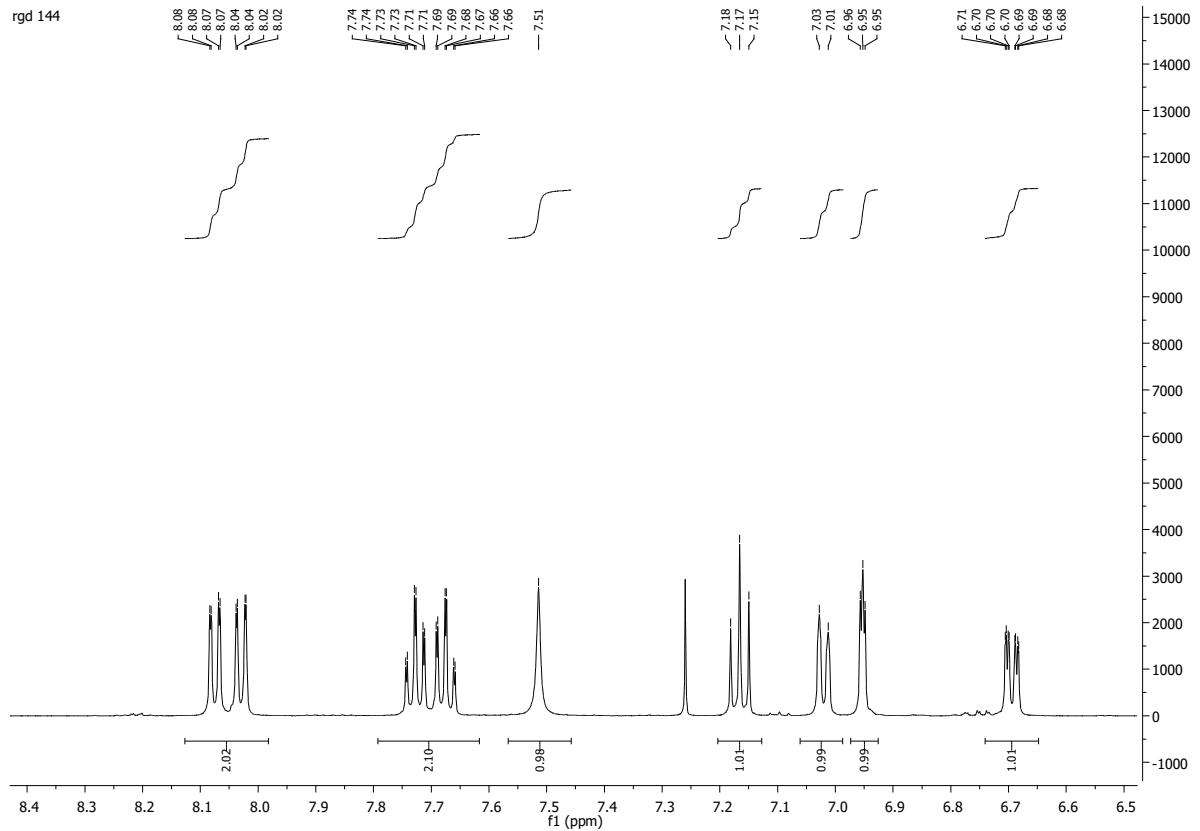
Expansão espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do 54b.



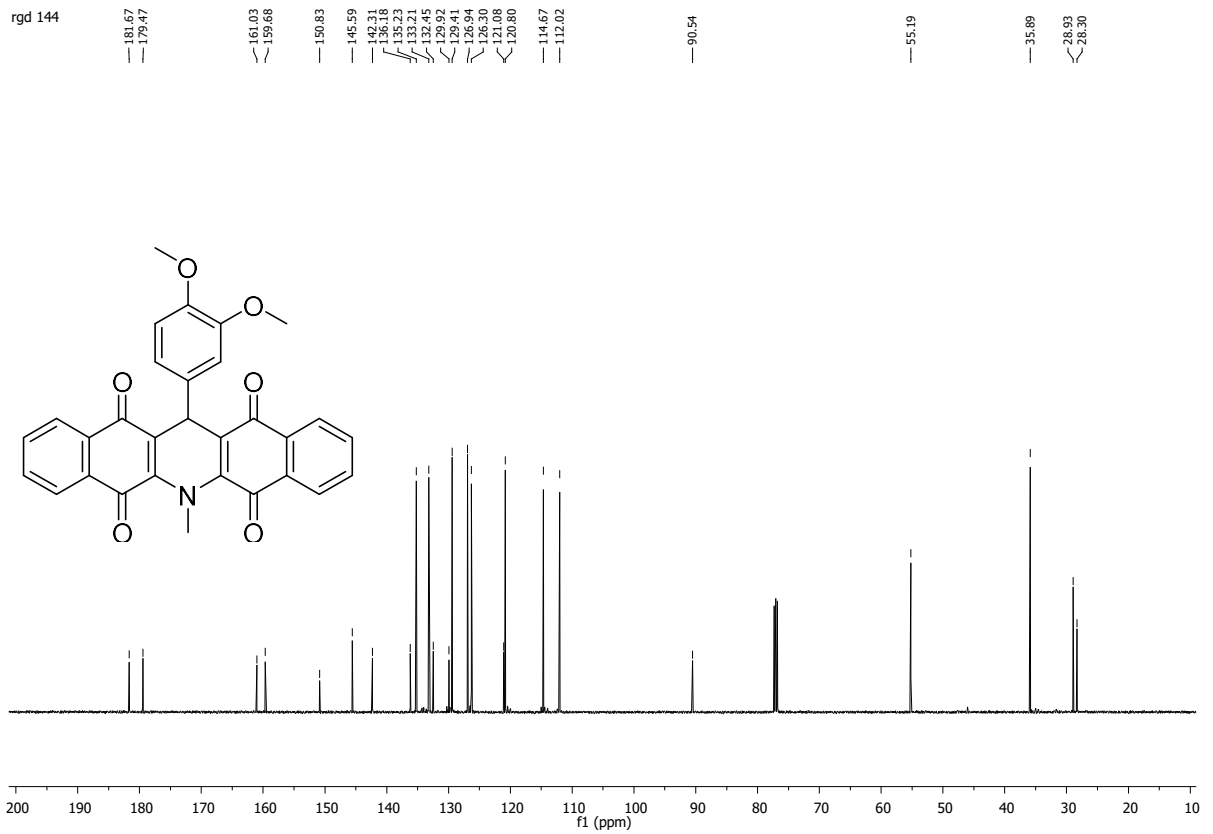
Espectro de infravermelho (KBr) de 55.



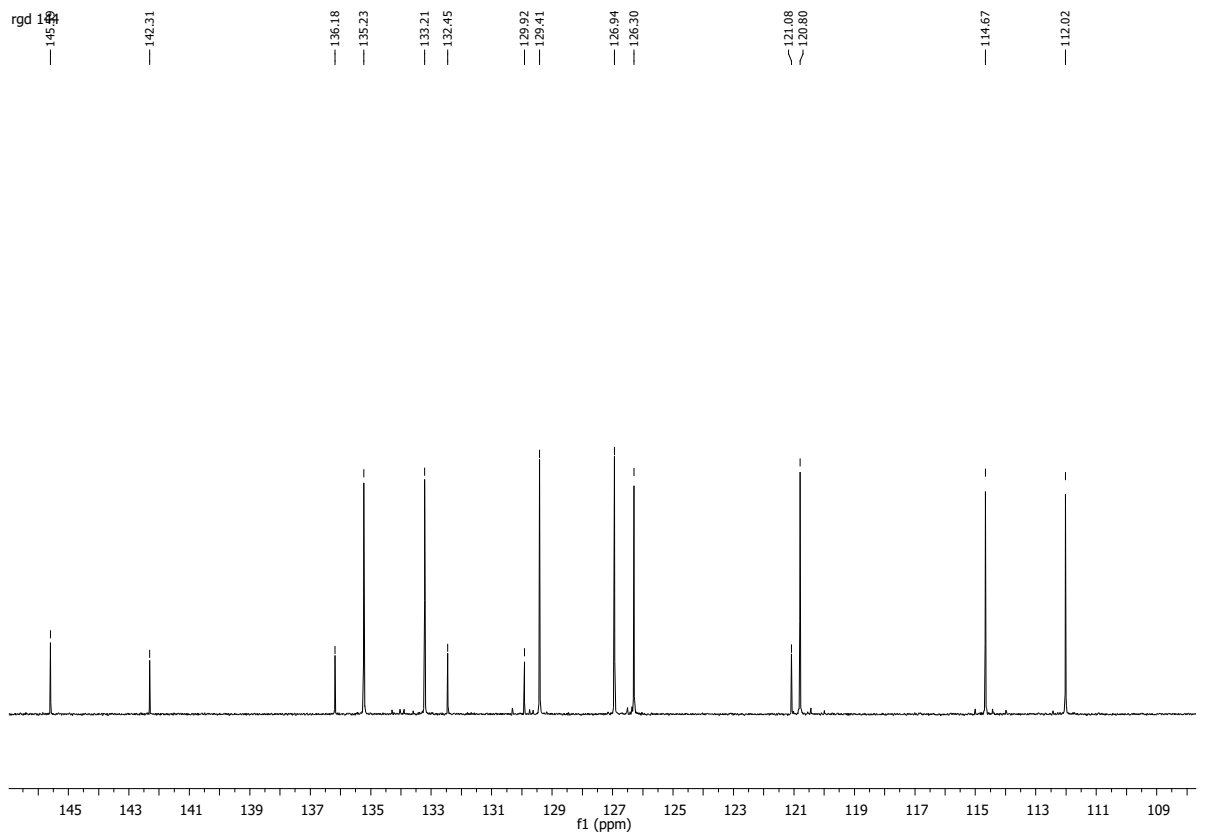
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 55.



Expansão espectro de RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6) do 55.



Espectro de RMN de 13C (125 MHz, DMSO-d6) do 55.



Expansão espectro de RMN de 13C (125 MHz, DMSO-d6) do 55.