



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



Dissertação de Mestrado

NATHÁLIA EVELYN MORAIS COSTA

**SÍNTESE DE PENTA-HETEROCÍCLOS DERIVADOS DA 2-AMINO-
1,4-NAFTOQUINONA ATRAVÉS DE AZACICLOADIÇÕES
FORMAIS [3+2] E [3+2+1] PROMOVIDAS POR ÁCIDOS
ORGÂNICOS**

Orientador : Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador
2019



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



**GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE
QUÍMICA E BIOATIVIDADE MOLECULAR**

**SÍNTESE DE PENTA-HETEROCÍCLOS DERIVADOS DA 2-AMINO-
1,4-NAFTOQUINONA ATRAVÉS DE AZACICLOADIÇÕES
FORMAIS [3+2] E [3+2+1] PROMOVIDAS POR ÁCIDOS
ORGÂNICOS**

NATHÁLIA EVELYN MORAIS COSTA

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

2019

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

Morais Costa, Nathalia Evelyn

Síntese de penta-heterociclos derivados da 2-amino-
1,4-naftoquinona através de azacicloadições formais
[3+2] e [3+2+1] promovidas por ácidos orgânicos /
Nathalia Evelyn Moraes Costa. -- Salvador, 2019.
166 f. : il

Orientador: Silvio do Desterro Cunha.
Dissertação (Mestrado - Química) -- Universidade
Federal da Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2019.

1. Catálise ácida orgânica. 2. Reatividade. 3.
Ninidrima. 4. Cicloadição formal. I. do Desterro
Cunha, Silvio. II. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO

NATHALIA EVELYN MORAIS COSTA

“SÍNTESE DE PENTA-HETEROCICLOS DERIVADOS DA 2-AMINO-1,4-
NAFTOQUINONA ATRAVÉS DE AZACICLOADIÇÕES FORMAIS [3+2] e [3+2+1]
PROMOVIDAS POR ÁCIDOS ORGÂNICOS”

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. André Alexandre Vieira



Doutorado em Química, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Fernando de Carvalho da Silva



Doutorado em Química, Universidade Federal Fluminense (UFF)

Universidade Federal Fluminense

Salvador, 12 de dezembro de 2019.

RESUMO

Heterociclos nitrogenados são substâncias de relevante importância devido a propriedades biológicas e também por estarem presentes em substâncias altamente consumidas mundialmente. Devido a isto, muito esforço tem sido colocado nas sínteses de novos compostos, principalmente de multiciclos nitrogenados, pois são produtos que apresentam núcleos complexos, com funções químicas e biológicas diferenciadas.

Neste trabalho foram estudadas sínteses de heterociclos nitrogenados a partir de reações de aza-anelações formais [3+2] e [3+2+1] que constituem um protocolo eficiente e versátil para a formação de múltiplas ligações com diminuição de etapas e produção de subprodutos, fazendo desta rota sintética uma alternativa incorporada à Química Verde. Um importante bloco construtor de heterociclos nitrogenados é a enaminona, que neste trabalho foram limitadas às do tipo 2-amino-1,4-naftoquinonas.

As enaminonas são densamente funcionalizados, de fácil obtenção e de reatividade dual podendo atuar como eletrófilo ou nucleófilo, característica que a faz interessante do ponto de vista sintético. Neste trabalho as enaminonas empregadas atuam como nucleófilos e a sua reatividade foi testada frente à aldeídos aromáticos e ninidrina, onde foi possível levar à produção de aza-pentacenotetraonas, isocumarinas e pirróis dihidroxilados.

Com o objetivo de otimizar a síntese de aza-pentacenotetraonas a partir de 2-amino-1,4-naftoquinona e aldeídos aromáticos foi feito um estudo de promoção reacional de diácidos orgânicos (ácido oxálico, malônico e succínico) e também o estudo do solvente, e este estudo permitiu isolar 14 produtos com rendimentos que variam entre 32 e 97%, entre eles oito inéditos.

Investigou-se também a reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinonas N-substituídas frente à ninidrina. Neste caso, foi possível isolar dois núcleos distintos: isocumarinas e pirróis dihidroxilados, ambos em reator micro-ondas.

O estudo da síntese das isocumarinas possibilitou isolá-las em rendimentos que variam entre 45 e 99% e com pequena quantidade de catalisador, foi possível isolar 10 derivados, entre eles quatro inéditos.

Os pirróis dihidroxilados foram isolados com rendimentos entre 30% e quantitativo, mesmo sem catalisador. Isolou-se onze derivados onde todos são inéditos.

Sobre a reatividade das 2-amino-1,4-naftoquinonas foi possível evidenciar uma reatividade sensível ao meio reacional. Além disso, todos os núcleos isolados exibem potencial terapêutico descrito na literatura.

Palavras chaves: catálise ácida orgânica, reatividade, ninidrina, cicloadição formal

ABSTRACT

Nitrogenous heterocycles are substances of great importance their biological properties and also for being present in highly consumed substances worldwide. As regarding to this, a great deal of effort has been placed on the synthesis of new compounds, mainly nitrogenous multicycles, once that these products have complex nuclei, with different chemical and biological functions.

In this work, was synthesized nitrogen heterocycles from formal aza-annulation reactions [3 + 2] and [3 + 2 + 1] that constitute an efficient and versatile protocol for the formation of multiple bonds with step reduction, and production of by-products, making this synthetic route an alternative incorporated into Green Chemistry. An important building block os nitrogen heterocyclic is enamionones, which this work were limited to the 2-amino-1,4-naphhoquinones type.

Enaminones are densely functionalized and that are easily obtainable, and have dual reactivity which can act as electrophile or nucleophile, a characteristic that makes it interesting from a synthetic point of view. In this work, the employed enamionones act as nucleophiles and its reactivity was tested against aromatic aldehydes and ninhydrin leading to linear pentacycles, isocoumarins and dihydroxylated pyrrols.

In order to optimize the synthesis of aza-pentacenotetraones from 2-amino-1,4-naphthoquinone and aromatic aldehydes, a study of reactions promoted by organic diacids, and a solvent study was carried out. Fourteen products were isolated with yields between 32 and 97%, among them eight unpublished.

N-substituted 2-amino-1,4-naphthoquinones reactivity to ninhydrin is also investigated. In this case, it was possible to isolate two distinct nuclei: isocoumarins and dihydroxylated pyrrols, both in a microwave reactor.

Studying the synthesis of isocoumarins made, it was possible to isolate them in yields between 45 and 99%, even with a small amount of catalyist. Also, it was possible to isolate 10 products, among them four unpublished.

Dihydroxylated pyrroles were isolated with yields between 30% and quantitative, without catalyist. Eleven products were isolated which all are unpublished.

On the reactivity of 2-amino-1,4-naphthoquinones it was possible to show a reactivity sensitive to the reaction medium. In addition, all isolated nuclei exhibit therapeutic potential described in the literature.

Keywords: acid organocatalyist, reactivity, ninhidryn, formal cycloadction

AGRADECIMENTOS

Todo Químico, em especial o Químico Orgânico Sintético, tem uma paixão em comum: fazer reação. É o que nos move. Ver um sólido precipitar purinho é como poesia, é capaz de encher a nossa alma de alegria, e muitas vezes de esperança.

Escrever, como tudo na ciência, não é fácil. Mas escrever não é o simples ato de dissertar sobre o trabalho feito e contar para o mundo sobre o sólido que precipitou purinho. Escrever também é contemplação da ciência, é onde entendemos como nunca o nosso lugar no mundo, é vemos beleza além do sólido precipitando purinho. Mas não é fácil, e ficaria mais difícil se eu não tivesse ao meu lado as pessoas a quem agradecerei nas próximas linhas.

Em primeiro lugar à minha mãe, por existir, cuidar de mim e nunca me negar apoio, nem mesmo quando não entende minhas escolhas. Isso com certeza é amor incondicional. Ao meu pai e meus irmãos pelo apoio, mesmo à distância nunca permitiram que eu me sentisse sozinha. À Maiara, por me acompanhar por mais um ciclo, e continuar me dando a mão e amor nos novos caminhos.

Ao meu grupo de pesquisa, em especial ao Professor Silvio Cunha, que tanto nos incentiva e inspira profissionalmente. Aos meus colegas de laboratório, por cada discussão científica, e também é claro, por cada social pós-expediente.

Às minha amigas Sâmia, Iva e Ananda pelo amor e paciência, eu sei que as vezes é preciso. À Rafael pela amizade e pela serenidade que me transmite. À Ernanda pela compreensão e pela cumplicidade.

Aos meus professores do Instituto de Química da UFBA por me permitirem dar passos cada vez maiores apoiada no conhecimento que me transmitiram.

Por fim, agradeço às agências financiadoras CNPQ, CAPES e FAPESB pela bolsa concedida e pelo suporte financeiro.

Índice

1.	INTRODUÇÃO	7
1.1	HETEROCICLOS NITROGENADOS	7
1.2	REAÇÕES DE AZA-ANELAÇÃO FORMAL.....	9
1.3	QUINONAS	14
1.4	2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONAS	16
1.5	NINIDRINA – SEU CARÁTER ELETROFÍLICO E PROPRIEDADES QUÍMICAS	25
2.	OBJETIVOS	30
3.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
3.1	Otimização da síntese da 6,13-di-hidro-6-azapentaceno-5,7,12,14 tetronas	32
3.2	Síntese de pentaciclos angulares através da síntese tricomponente entre 2-amino-1,4-naftoquinona, benzaldeídos e cumarinas 3 e 4 substituídas.....	46
3.3.1	Reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinonas frente a ninidrina levando à formação de isocumarinas.....	46
3.3.2	Estudo fotofísico das isocumarinas	54
3.3.2	Reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinonas frente à ninidrina levando à formação de pirróis dihidroxilados.....	69
4.	CONCLUSÃO	76
5.	EXPERIMENTAL.....	80
6.	REFERÊNCIAS.....	94
7.	APÊNDICE	98

1. INTRODUÇÃO

1.1 HETEROCICLOS NITROGENADOS

Heterociclos nitrogenados constituem uma importante classe de substâncias químicas devido ao seu amplo uso na preparação de fármacos, insumos agrícolas e também materiais de uso doméstico^[1]. Na preparação de fármacos seu uso é de importância máxima. Atualmente, muitas medicações tem heterociclos nitrogenados como seu princípio ativo como, por exemplo, o losartan (**1**) (anti-hipertensivo), ribavirina (**2**) (antiviral) e carbamato de fluorouracila (**3**) (antitumoral), que são mostradas na Figura 1^[2].

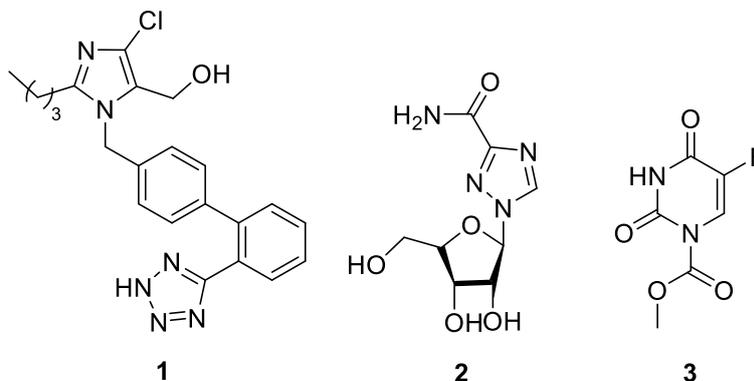


Figura 1 – Heterociclos nitrogenados utilizados largamente no preparo de medicamentos.

Esta classe também está presente em substâncias de uso cotidiano mundial como a nicotina (**4**) e a cafeína (**5**) e nas bases nitrogenadas que constituem o material genético (DNA e RNA) presente nos seres vivos (citosina (**6**), uracila (**7**), timina (**8**), adenina (**9**) e guanina (**10**))^[3].

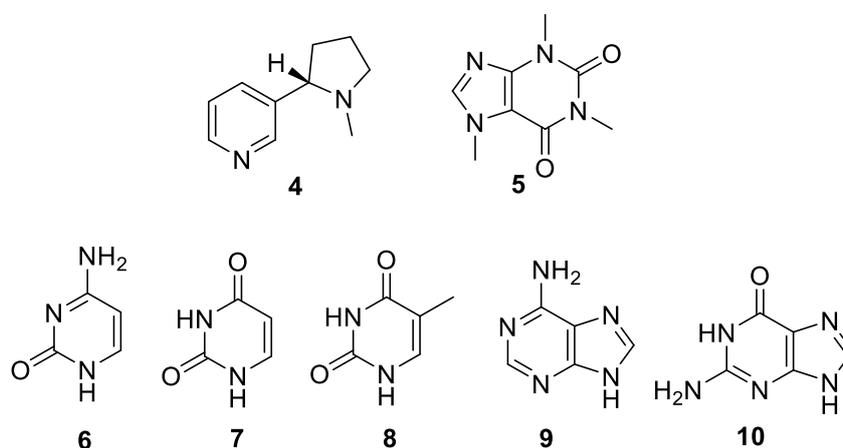


Figura 2 – Heterociclos nitrogenados de uso cotidiano mundial e as bases nitrogenadas que constituem o material genético de seres vivos.

Muitos heterociclos nitrogenados são encontrados na natureza, e suas plantas de origem foram muito utilizadas de maneira medicinal antes das grandes civilizações. Talvez o mais conhecido, o ópio, extraído da *Papaver Somniferum*, tem propriedades soporíferas e analgésicas e é conhecido há séculos, estando presente, inclusive, na mitologia grega atribuído ao deus

Morfeu, o deus do sono. O seu constituinte majoritário, a morfina (**11**), foi isolado no século XIX e desde então é usada como analgésico.

Outro exemplo é a quinina (**12**), presente em cascas secas da *Cinchona*. Era utilizada por índios peruanos no século XVII para o tratamento de alguns tipos de febre. Em 1820 a quinina foi isolada e foi, por séculos, o único princípio ativo eficaz contra a malária. É considerada responsável pelos antimalários sintéticos desenvolvidos posteriormente: cloroquina (**13**) e primaquina (**14**). Suas estruturas químicas são mostradas na Figura 3.^[4]

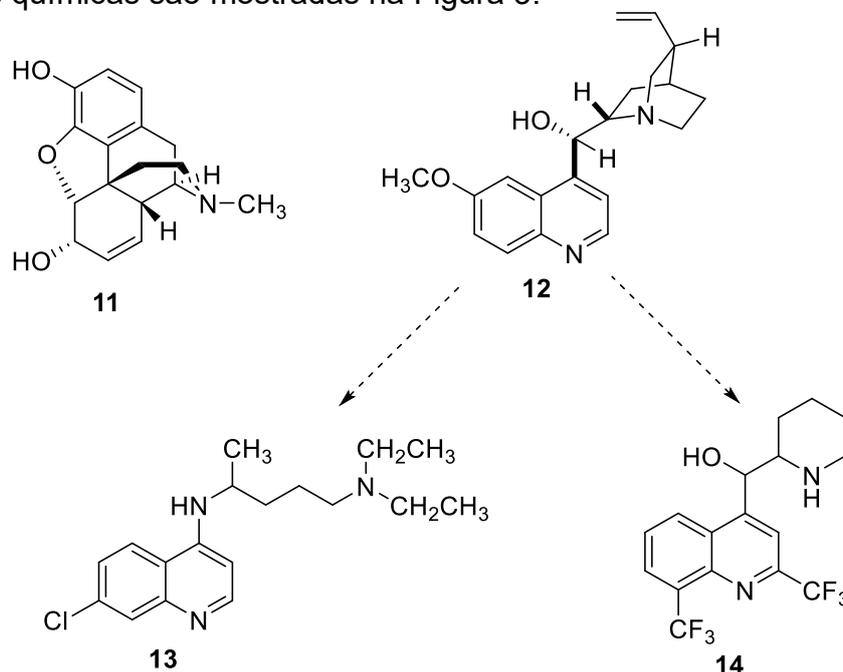


Figura 3 – Heterocíclonitrogenados de ocorrência natural aplicadas na medicina popular e posteriormente isoladas: morfina (11**) e quinina (**12**). cloroquina (**13**) e primaquina (**14**) heterocíclonitrogenados sintéticos inspiradas na quinina.**

Comprovada a eficácia dos heterocíclonitrogenados como princípios ativos de medicamentos, a síntese desta classe de moléculas passou a ser de grande interesse científico. No Grupo de Pesquisa em Síntese Orgânica e Bioatividade Molecular, é possível destacar trabalhos onde a síntese de heterocíclonitrogenados foi o alvo.

Pode-se destacar o trabalho de de Santana (2014), onde foram estudadas reações entre enaminonas derivadas da dimedona (**15**) ou 2-amino-1,4-naftoquinonas (**16**) e arilidenos do Ácido de Meldrum (**17**), formados *in situ*, levando à formação de 1,4-diaril-tetrahydroquinolina-2,5-diona (**18**) e aza-antraceno-triona (**19**).^{[5a],[5b]}

Lima, em 2015, mostrou as diferentes substâncias nitrogenadas que podem ser isoladas a partir do estudo da reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona (**16**). Em seu trabalho mostrou dois tipos diferentes de N-heterocíclicos, com rendimentos que variam, a depender do aceptor de Michael utilizado.^[6]

Finalmente, o trabalho de Dourado, 2019, envolve, além da 2-amino-1,4-naftoquinona (**16**), o ácido barbitúrico (**20**) que permite levar à formação de

substâncias ainda mais nitrogenadas.^[7] Os três trabalhos estão ilustrados no Figura 4 a seguir.

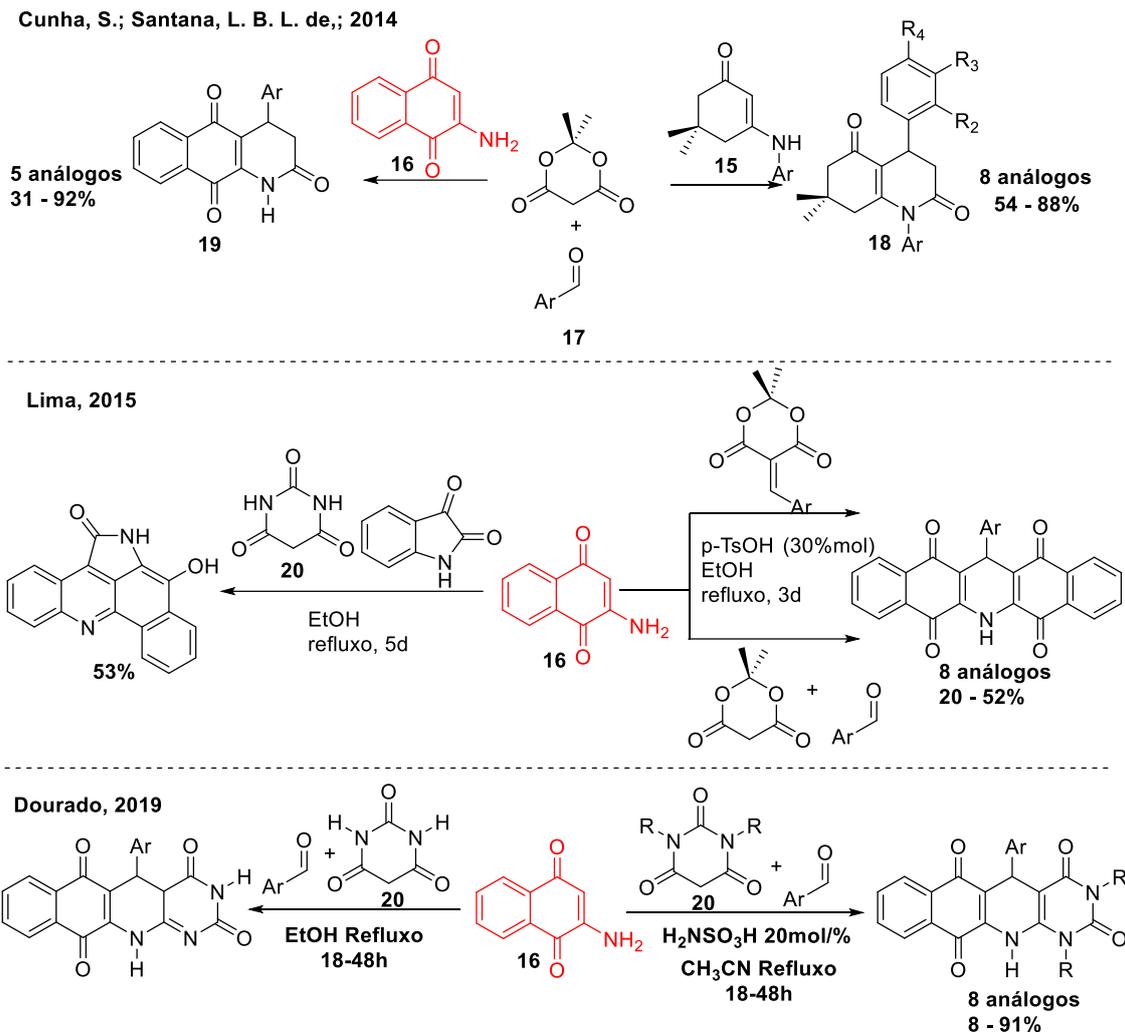


Figura 4 – Síntese de heterocíclis nitrogenados preparados por de Santana, Lima e Dourado no GPSQ.

Nos três casos é importante destacar a presença de 2-amino-1,4-naftoquinona (**16**), que se mostra um bloco construtor eficiente para sínteses de heterocíclis nitrogenados.

Existem diferentes rotas de formação de heterocíclis nitrogenados. O GPSQ, em particular, estuda principalmente reações de aza-anelação formal envolvendo enaminonas.

1.2 REAÇÕES DE AZA-ANELAÇÃO FORMAL

Cicloadições formais são reações largamente utilizadas em síntese orgânica para formação de novos núcleos cíclicos. Particularmente, quando envolvem enaminonas levam a formação de heterocíclis nitrogenados de importância discutida anteriormente.

Reações de ciclo-adição, como o próprio nome diz, são reações onde ocorrem formação de ciclos através de dois entes químicos e se tratam de

reações concertadas, ou seja, em uma só etapa sem formação de intermediário iônico. As reações de ciclo-adição são classificadas a partir do número de átomos envolvidos em cada um dos reagentes na formação do ciclo, uma reação [3+2] por exemplo, significa que na formação de um ciclo de cinco membros, três átomos são de um reagente e dois do outro.

A reação de ciclo-adição mais conhecida é a de Diels-Alder, uma ciclização [4+2], onde quatro átomos de um dieno são adicionadas a dois átomos de um dienófilo (**Figura 5**). A formação do produto se dá pela interação entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO e, por isso, são conhecidas também como reações pericíclicas.^[10]

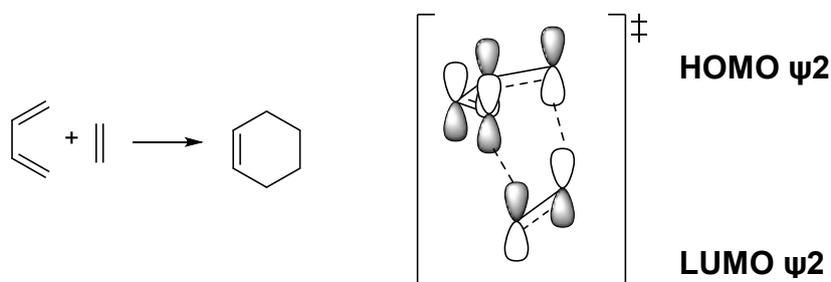


Figura 5: Reação e estado de transição de uma Diels-Alder.

É importante diferenciar ciclo-adições pericíclicas de ciclo-adições formais. Como dito, reações pericíclicas ocorrem em uma só etapa, enquanto que ciclo-adições formais ocorrem de forma sequencial, e, diferente do primeiro caso, pode se tratar de um processo multicomponente e envolver intermediários iônicos.

As aza-anelações são um tipo particular de ciclo-adições formais que envolvem um átomo de nitrogênio na formação do anel, que é possibilitada através da aproximação do orbital HOMO da imina e LUMO do eletrófilo envolvido.

Reações de aza-anelação formais [3+2] foram estudadas por Kascheres e colaboradores através da reação entre difenilciclopropenona (**21**) e enaminonas primárias e secundárias acíclicas (**22**), levando à formação de pirrolidinonas substituídas (**23**). Quando utilizada a enaminona derivada de dimedona (**15**) observou-se formação de dois produtos, onde o majoritário apresentava as carbonilas apontando para lados opostos (**24**), e o minoritário apresentava as carbonilas apontando para o mesmo lado (**25**) (**Figura 6 e Esquema 1**).^[41]

A racionalização do resultado permitiu afirmar que a presença de dois produtos de regioquímica diferentes se deve às duas possíveis aproximações entre as substâncias da reação. A aproximação pode se dar com as porções carbonilas apontando para o mesmo lado ou apontando para lados opostos. Para tais se deu a nomenclatura cabeça-cabeça e cabeça-cauda, respectivamente.

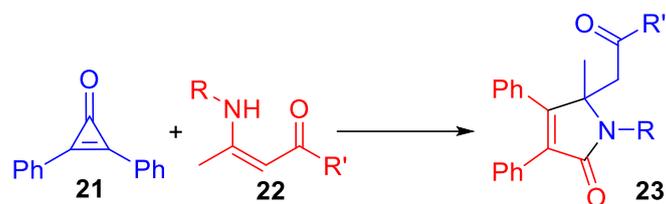
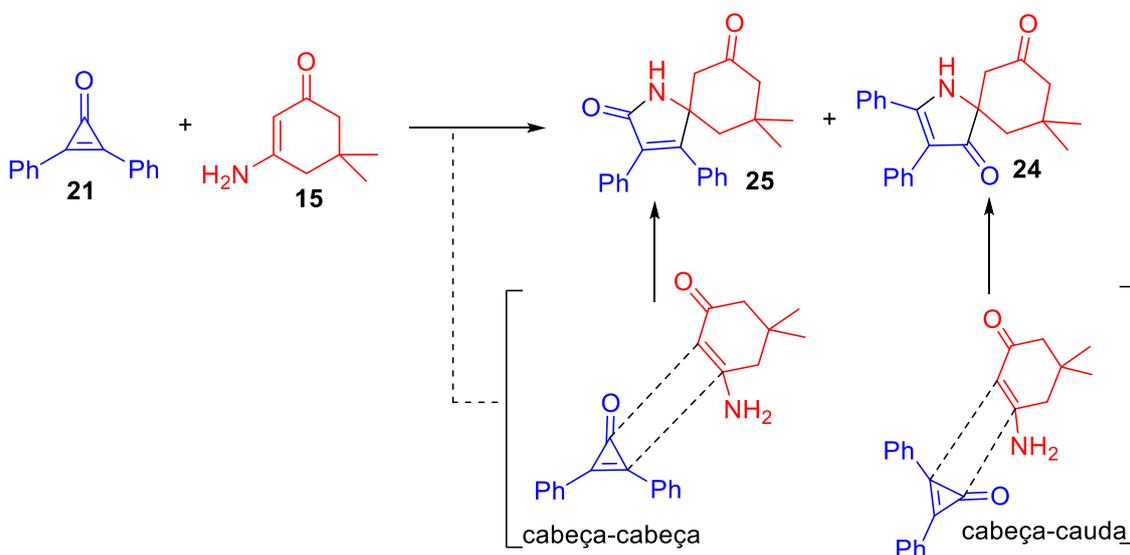
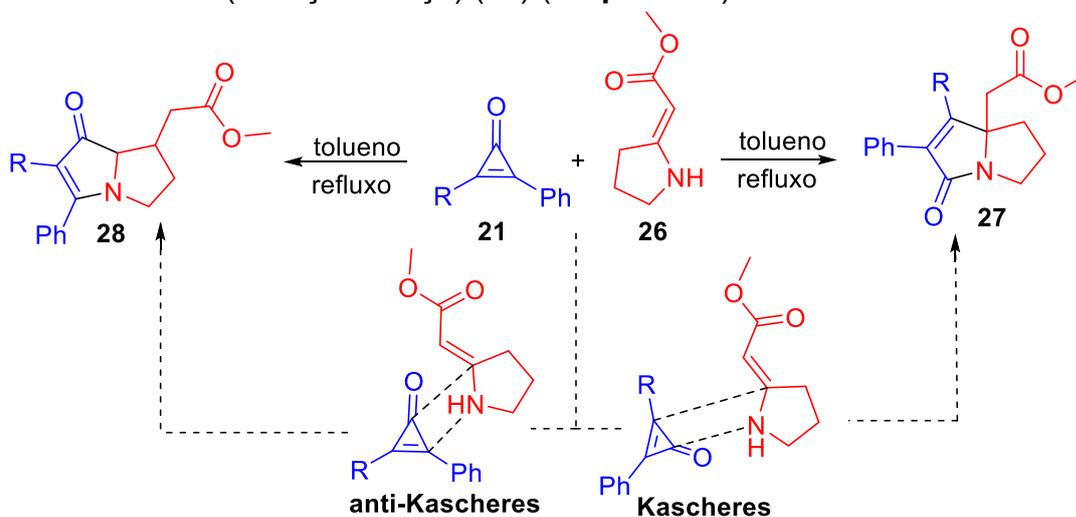


Figura 6: Reação de aza-anelação formal [3+2] entre difenilciclopropenona e enamionas acíclicas primárias e secundárias.



Esquema 1: Reação de aza-anelação formal [3+2] entre difenilciclopropenona e enamionas derivadas da dimedona e as aproximações possíveis no estado de transição.

O GPSQ também reportou casos de reações de aza-anelação formais [3+2] entre ciclopropenonas (**21**) e enamionas cíclicas (**26**) e também observou formação de produtos oriundos das duas aproximações para as quais Cunha e colaboradores designaram de regioquímica Kascheres (cabeça-cauda) (**27**) e anti-Kascheres (cabeça-cabeça) (**28**) (Esquema 2).^[42]



Esquema 2: Aproximações de diferentes regioquímica explicam a formação dos produtos descritos por Cunha.

Também no GPSQ foram estudadas reações de aza-anelação formais com anidrido maléico (**29**) e maleimidas (**30**). Neste trabalho os autores discutem a competição entre aza-anelações [3+3] e [3+2] e formação de aduto de Michael observados. O fato é explicado através das condições utilizadas e destacam que o número de membros do anel da enaminona (**26**) também pode levar à variações do produto isolado, pondo luz ao que os autores descrevem como sendo o caráter camaleônico das enaminonas. Na Figura 7 abaixo são mostrados os produtos derivados de aza-anelações isolados.^[43]

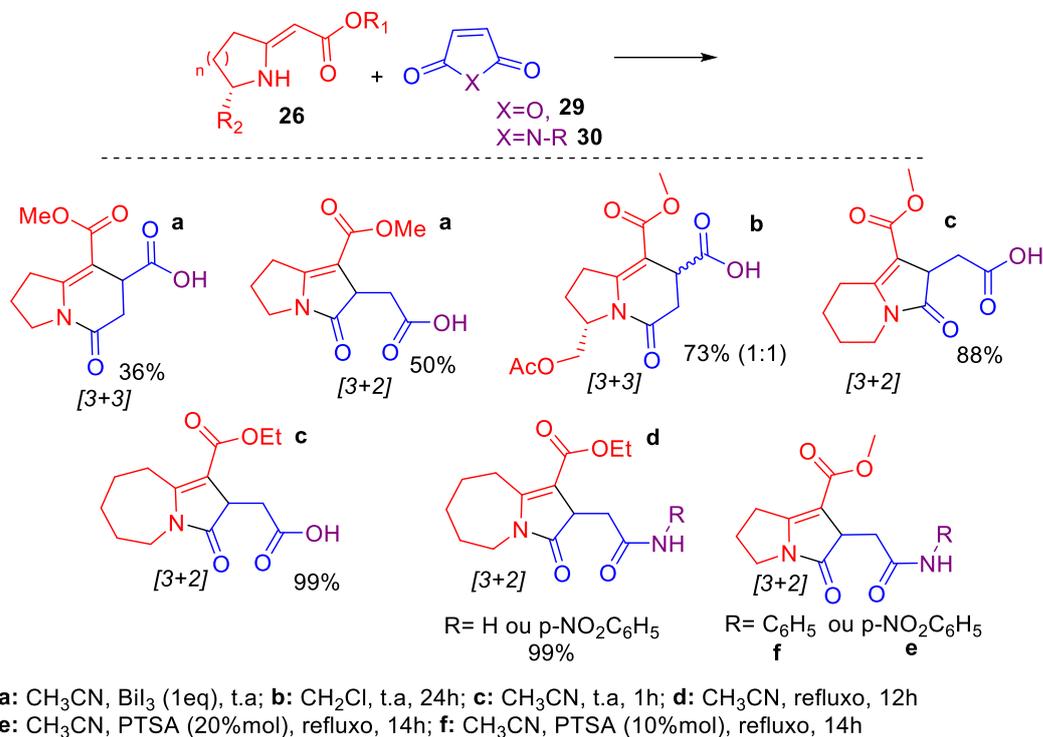
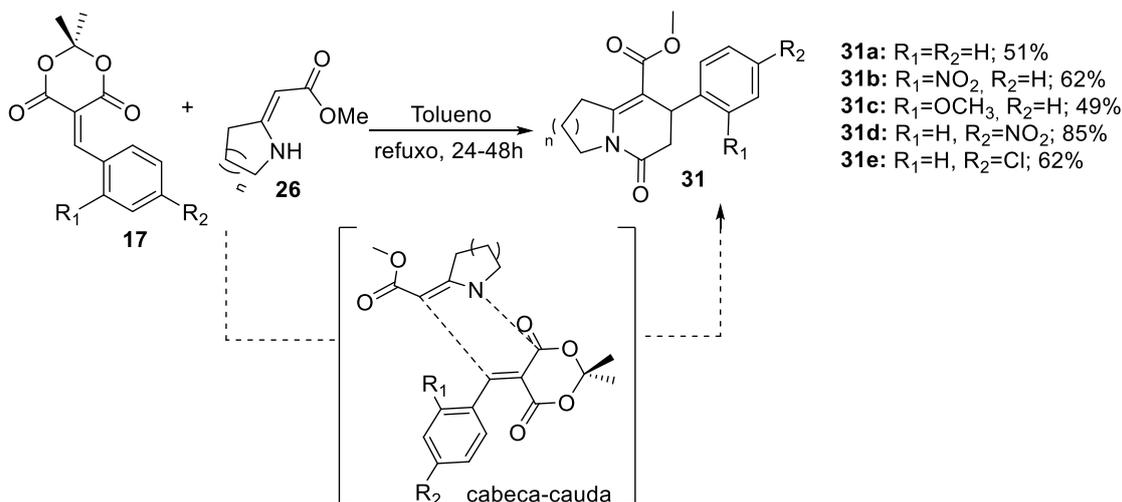


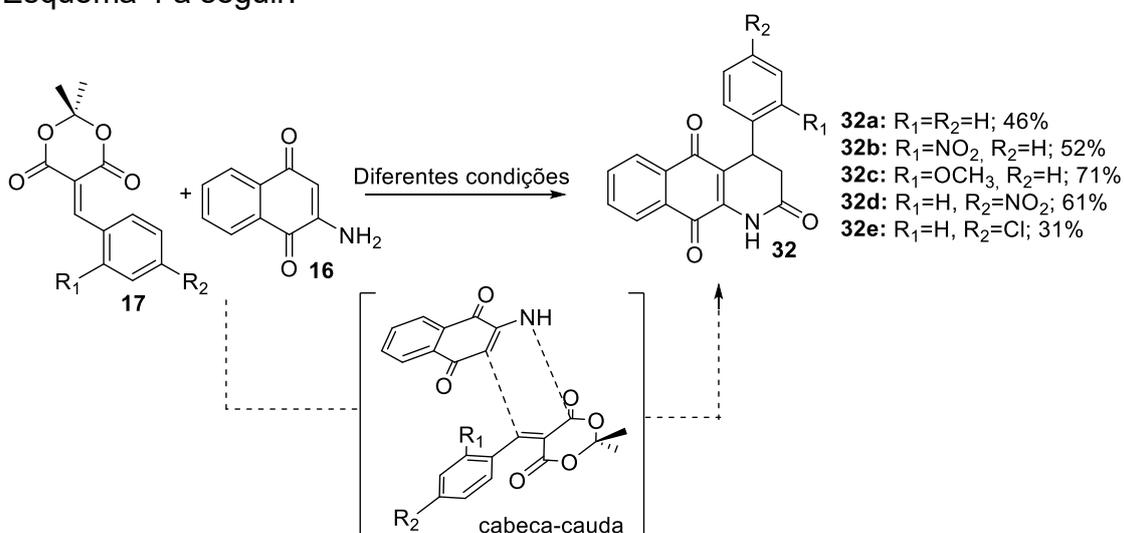
Figura 7: Heterociclos sintetizados a partir de reações de aza-anelação [3+3] e [3+2].

De Santana (2013), em sua tese de doutorado, demonstrou que reações entre enaminonas cíclicas (**26**) e arilidenos do ácido de Meldrum (**17**) ocorrem via aza-anelação [3+3], formando um único produto oriundo da aproximação Kascheres (cabeça-cauda) (**31**) (**Esquema 3**).^[5]



Esquema 3: Formação de heterociclos a partir de arilidenos do ácido de Meldrum e enaminonas cíclicas via aza-anelação [3+3] com aproximação cabeça-cauda.

O mesmo comportamento foi observado quando substituiu-se as enaminonas cíclicas por 2-amino-1,4-naftoquinona (**16**), como é mostrado no Esquema 4 a seguir.



Esquema 4: Aproximação cabeça-cauda também é observada para reações aza[3+3] com a 2-amino-1,4-naftoquinona

Avedaño e colaboradoras (1994) também estudaram reações de aza-anelação formal envolvendo a 2-amino-1,4-naftoquinona (**16**). A reação envolve, além da enaminona, o ácido de Meldrum (**33**) e trietilortoformato (**34**) o que configura um protocolo tricomponente onde o biseletrófilo é formado *in situ*. Na Figura 8 é possível observar que o produto formado é uma 4-oxo-aza-antracenotriona (**35**), derivada de um aproximação cabeça-cabeça (oposta à de Santana).^[44]

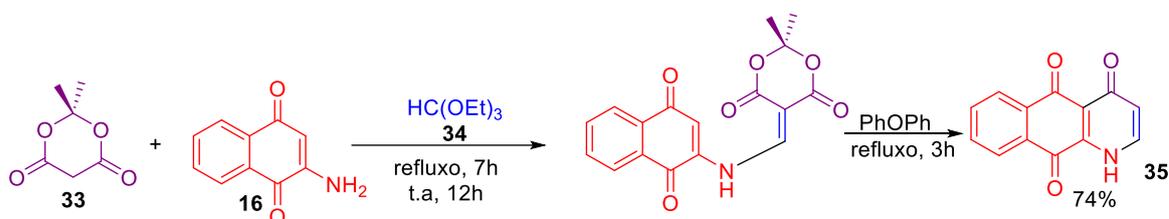


Figura 8: Formação de antraquinona substituída através de reação de aza-anelação com aproximação cabeça-cabeça.

Por se tratar de uma metodologia multicomponente, a aza-anelação de Avedaño é do tipo [3+2+1], onde 3 se refere ao número de átomos da enaminona incorporados no produto final, 2 ao número de átomos do ácido de Meldrum e 1 ao número de átomos do trietilortoformato, que são destacados por cores no Esquema anterior. Outro fator que chama a atenção é o método tricomponente, que diminui etapas de reação e simplifica a purificação, se encaixando aos parâmetros da química verde.

Os trabalhos de Santana e Avedaño tem em comum o uso da 2-amino-1,4-naftoquinona, que tem sua reatividade estudada neste trabalho. O interessante é que esta enaminona incorpora ao seu núcleo a porção quinona, e as quinonas apresentam atividades biológicas variadas e são também alvos sintéticos.

1.3 QUINONAS

Quinonas são classes de moléculas que apresentam em sua estrutura duas carbonilas que podem estar em posições 1,2 (*orto*) ou 1,4 (*para*) de um anel insaturado de seis membros. A classificação das quinonas se dá a partir de seu sistema aromático original. Assim, podem ser benzoquinonas (**36a**, **36a'**), naftoquinonas (**36b**, **36b'**), antraquinonas (**36c**) e fenantraquinonas (**36d**), que são ilustradas na Figura 9^[8].

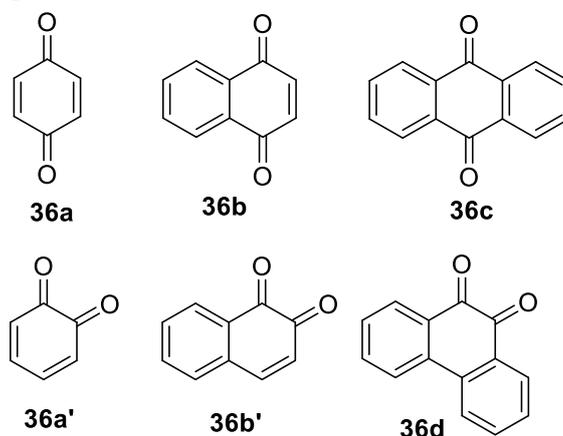
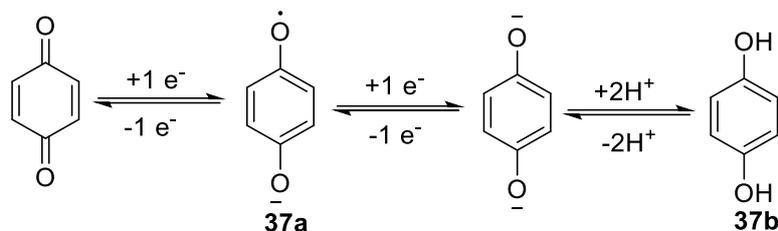


Figura 9 – Representação das diferentes formas que podem se apresentar as quinonas.

Quimicamente, apresentam eletrofilicidade e caráter oxidante, o que permite que participem de reações que envolvam ciclos redox, adição de Michael e ciclo adições de Diels-Alder^[8]. Tratando-se de reações redox, a quinona pode ser reduzida por um ou dois elétrons, que leva à produção de semi-quinonas (**37a**) e hidroquinonas (**37b**), nesta ordem^[9] (**Esquema 5**).



Esquema 5– Estados de oxidação da benzoquinona com formação de (22a) semiquinona e (22b) hidroquinona. (de Andrade, *et al.*, 2016) – Adaptado.

Um exemplo clássico de reação envolvendo adição de Michael em uma quinona é a reação de Nenitzescu (**Figura 10**). Nesta reação a insaturação pobre em elétrons da *para*-benzoquinona (**36a**) é atacada pela porção nucleofílica de uma enaminona (**22**), levando à formação de um indol substituído (**38**)^[10].

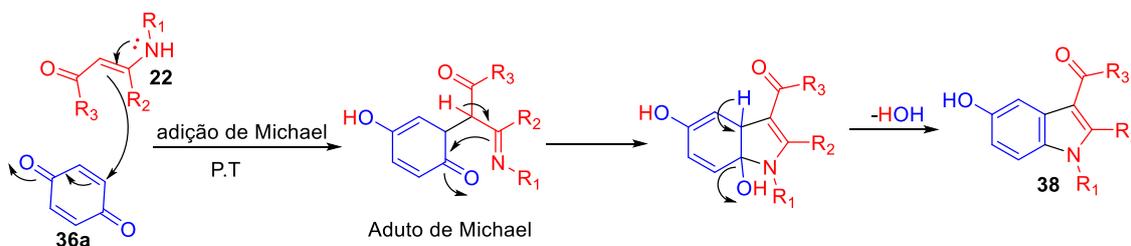


Figura 10 – Mecanismo da reação de Nenitzescu, onde a *p*-benzoquinona (**36a**) atua como eletrófilo e sofre ataque nucleofílico da enaminona (**22**) levando à formação do indol substituído (**38**).

Por último, para ilustrar a versatilidade sintética de quinonas, a reação estudada por Diels and Alder entre o ciclopentadieno (**39**) e a benzoquinona (**36a**), que leva a formação de mistura de mono (**40**) e di-adutos (**41**) através da reação de ciclo-adição [4+2] (**Figura 11**)^[11].

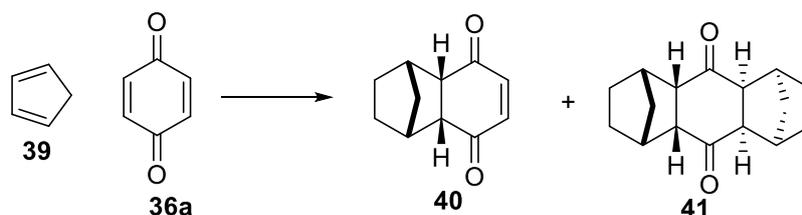


Figura 11 – Benzoquinona em reação de Diels-Alder atuando como dienófilo (Moody, *et al.*, 2014) – Adaptado.

A reatividade apresentada, principalmente em reações redox, permite às quinonas estarem presentes em diversos sistemas vivos e por isso são encontradas de forma abundante na natureza. Quinonas aparecem em processos oxidativos, como no ciclo respiratório de seres vivos. e na fotossíntese, como é o caso das ubiquinonas (**42a**), também conhecida como coenzima Q₁₀, e plastoquinonas (**42b**), que são sustentadas em esqueletos de benzoquinonas (**Figura 12**). Outro exemplo de quinonas naturais são as vitaminas do tipo K (**43**)^{[12a], [12b]}

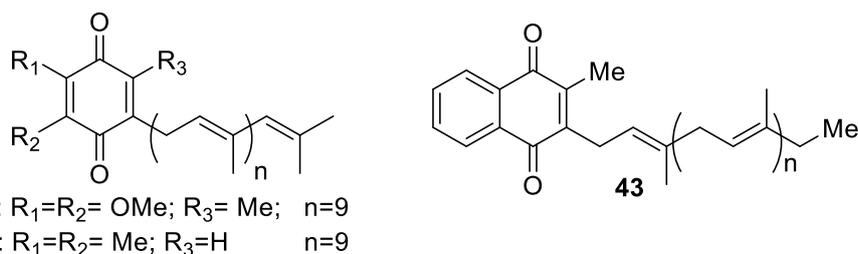


Figura 12 – Exemplos de moléculas que possuem o esqueleto de quinonas e possuem grande importancia na manutenção de sistemas vivos; (42a) ubiquinona; (42b) plastoquinona; e vitaminas do tipo K(43).

O interesse nas quinonas vai além de sua versatilidade reacional e ocorrência natural. Hoje se conhecem suas aplicações biológicas, tais como microbicidas, tripanossomicidas, viruscidas, antimalarial e antitumorais. A β -lapachona (**44**), por exemplo, atua contra o *Trypanossoma cruzi*, o agente causador da doença de Chagas (**Figura 13**).^[12b]

Outro exemplo são as mitomicinas que tem atividade antibiótica e antitumoral. A mitomicina C⁸ (**45**) é utilizada na quimioterapia de alguns tipos de tumores sólidos^[12b].

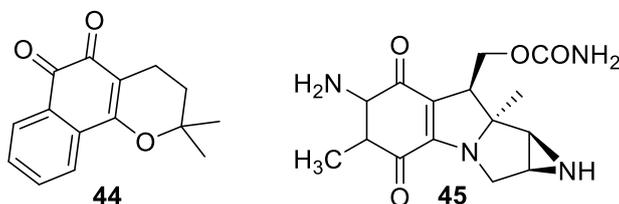


Figura 13 – Estrutura da β -lapachona (44) e mitomicina C (45).

Devido a suas atividades químicas e biológicas, as quinonas e seus derivados tem atraído o interesse de pesquisas científicas. A substituição de um hidrogênio por grupos alquila, arila, tioéter e amina já constituem um amplo campo da síntese orgânica^[13].

O Grupo de Pesquisa em Síntese Química e Bioatividade Molecular (GPSQ) se dedica , também, ao estudo de naftoquinonas amino substituídas, as 2-amino,1,4,naftoquinonas, desde a sua síntese até a sua aplicação. O grupo amino traz uma nova roupagem à reatividade das quinonas, assemelhando-se às enaminonas, fazendo desta classe um importante bloco construtor de heterociclos nitrogenados.

1.4 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONAS

São denominadas de 2-amino-1,4-naftoquinonas (**16**) as naftoquinonas que possuem um grupo amino no lugar de um hidrogênio olefínico no esqueleto original. Esta substituição confere uma nova reatividade à naftoquinona, sem perder suas funções originais (**Figura 14**).

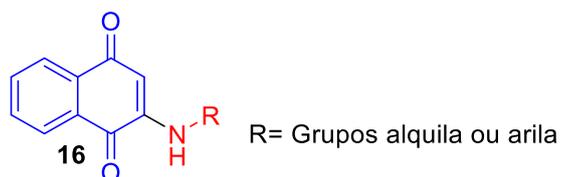


Figura 14 – Estrutura química da 2-amino-1,4-naftoquinona (16).

A porção 2-amino-1,4-naftoquinona aparece em um série de produtos naturais antibióticos, apresentando estruturas muito diversas (**46 a-d**) (**Figura 15**)^[14].

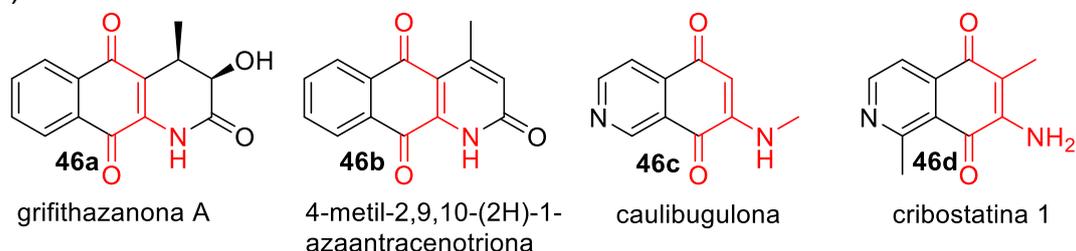


Figura 15 – 2-amino-1,4-naftoquinonas citotóxicas de ocorrência natural

Quimicamente, a 2-amino-1,4-naftoquinona (**16**) pode ser considerada uma enaminona (**22**). As enaminonas são compostos β -enaminocarbonílicos, derivados de β -dicetona, β -cetoésteres e outros compostos dicarbonílicos^[15a]. Aparecem também substituídas por grupos tióis e hidrazonas no carbono olefínico, que são usadas largamente em síntese orgânica como bloco construtor para heterocíclicos.

Além disso, enaminonas apresentam o sistema conjugado N-C=C-C=O, e por isso pode-se incluir as 2-amino-1,4-naftoquinonas a esta classe de moléculas (**Figura 16**).

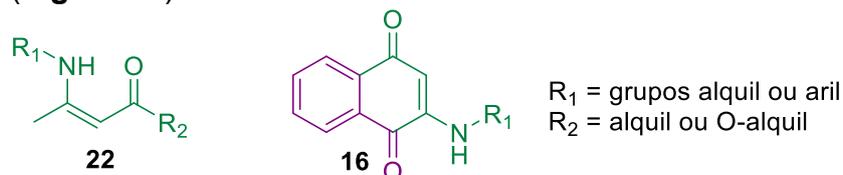


Figura 16 – Comparação entre as estruturas da enaminona (22) e 2-amino-1,4-naftoquinona (16)

A estrutura conjugada da enaminona confere a esta espécie química um caráter nucleofílico e eletrofílico. Em função da deslocalização da nuvem eletrônica (também conhecido como efeito *push-pull*) as enaminonas apresentam três centros nucleofílicos (**a**, **c**, **e**) e dois centros eletrofílicos (**b**, **d**) que podem ser observados através das estruturas de ressonância a seguir (**Figura 17**)^[15b].

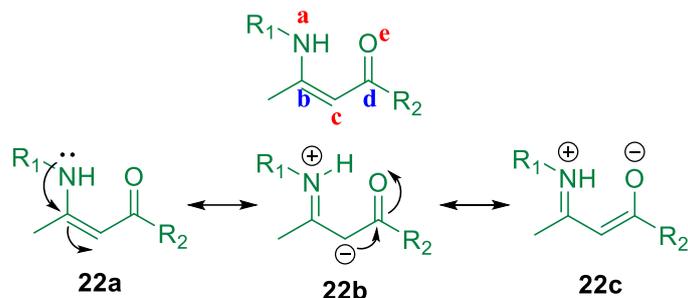


Figura 17 – Representação das formas canônicas para enaminonas e seus centros reativos.

De forma análoga, esta deslocalização ocorre nas 2-amino-1,4-naftoquinonas, que também apresenta 3 centros nucleofílicos e 2 eletrofílicos (**Figura 18**).

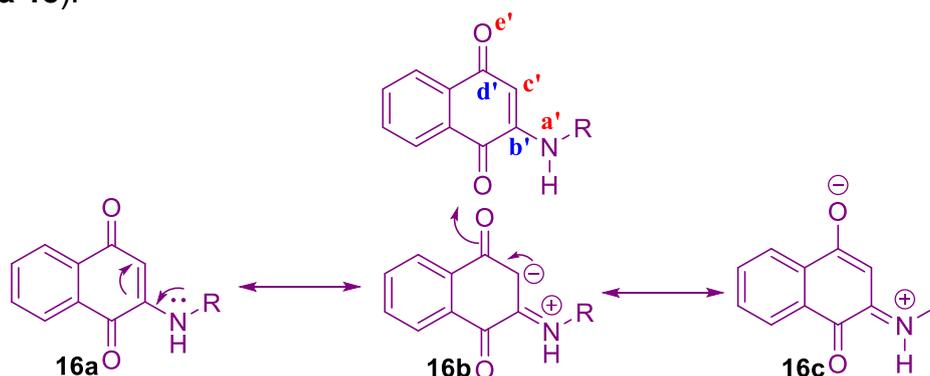
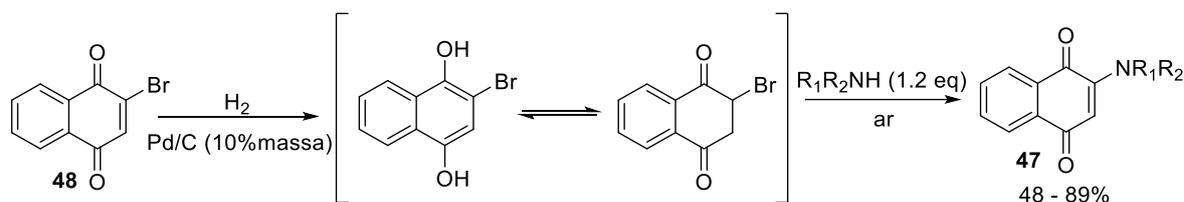


Figura 18 – Representação das formas canônicas para a 2-amino-1,4-naftoquinona e seus centros reativos.

A presença do grupo amino permite que, através da doação de elétrons do nitrogênio, esta molécula seja capaz de reagir através do carbono α -carbonílico. Como consequência esta espécie é menos nucleofílica que as enaminonas clássicas, podendo assim participar de reações de adição à carbonila e reação de aza-anelação como será citado adiante.

Apesar de seus aspectos químicos e biológicos, a síntese de 2-amino-1,4-naftoquinonas, até o final do século XX, não era atrativa por que tratava-se de um procedimento longo, que levava à formação de produtos laterais, dificultando a purificação e levando a baixos rendimentos^[16].

Contudo, em 1996, Coladouros e colaboradores descreveram a síntese de 2-(alquil)amino-naftoquinonas (**47**) a partir da bromonaftoquinona (**48**), mostrado no Esquema 6. O método, que constitui da adição direta da amina ao carbono nucleofílico, mostrou-se eficaz para a síntese de 13 derivados com rendimentos entre 48 a 89% e facilidade de purificação.



Esquema 6 – Síntese de 2-(alquil)amino-1,4-naftoquinonas (**36**) a partir de bromonaftoquinona(**35**) (Couladouros, *et al.*, 1996) – Adaptado.

Coladouros também desenvolveu a síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona (**16**). A metodologia proposta consiste em adicionar azida de sódio (**49**) à naftoquinona (**36b**) a temperatura ambiente. A reação ocorre por 15 horas levando à 97% de rendimento^[17]. No entanto, esta síntese já foi otimizada no GPSQ usando o reator micro-ondas, reduzindo o tempo reacional a 50 min. Os detalhes da síntese são mostrados a seguir na Figura 19 e seu mecanismo é ilustrado no Esquema 7 ^[6].

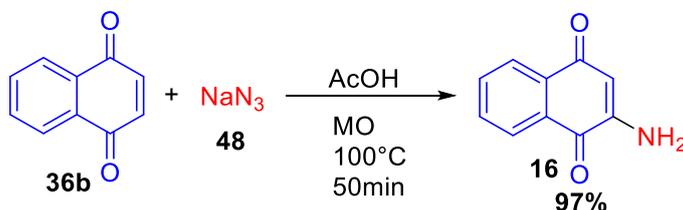
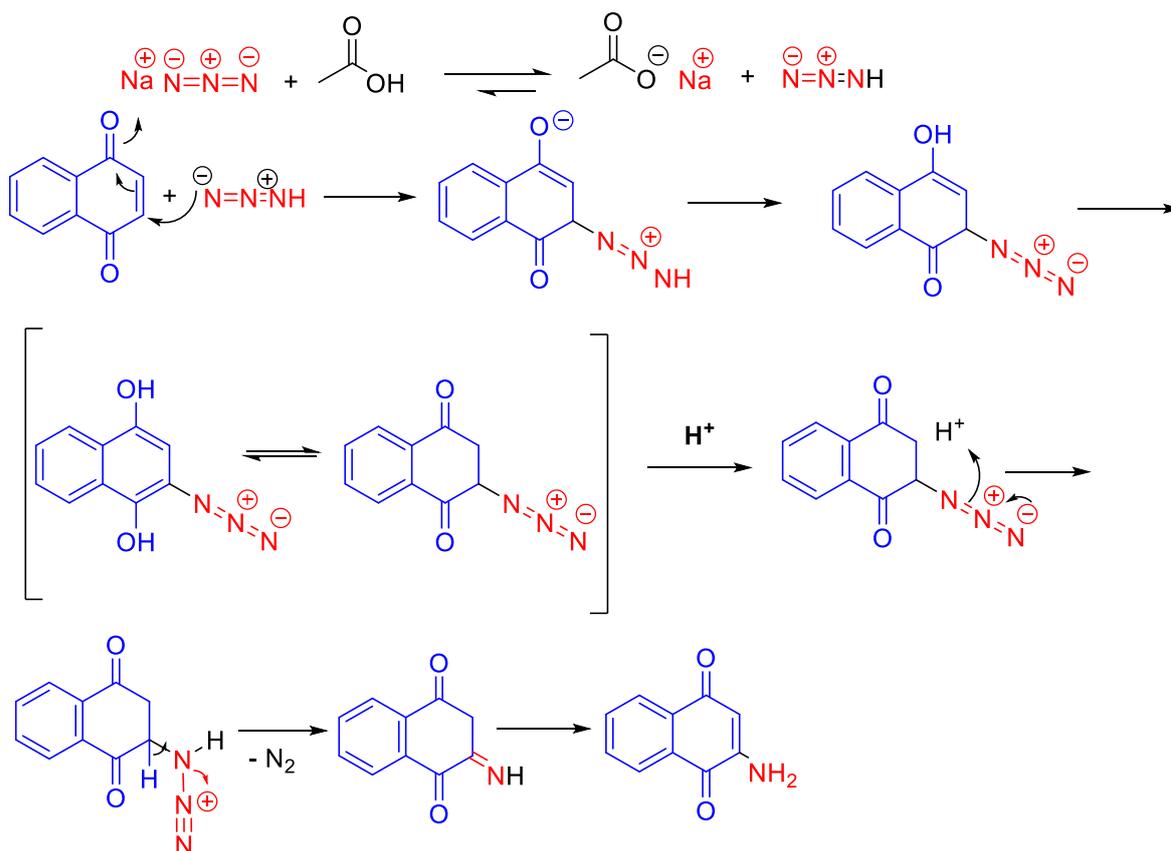


Figura 19 – Adição de azida de sódio (**38**) à 1,4-naftoquinona (**21b**).

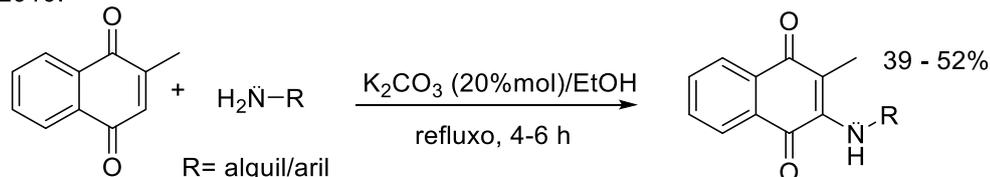


Esquema 7 – Mecanismo proposto por Coladouros para a síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona.

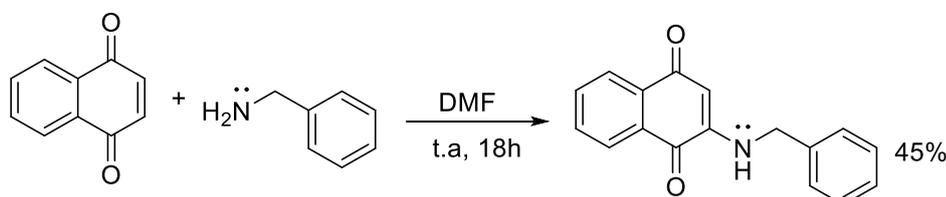
Após as contribuições de Coladouros a literatura se enriqueceu de exemplos de sínteses desta classe de enaminonas devido à maior facilidade de isolamento da espécie química. Atualmente, vários métodos estão disponíveis para sínteses de 2-(aquil)amino-1,4-naftoquinonas e 2-(aril)amino-1,4-naftoquinonas. Alguns exemplos de sínteses, envolvendo aminas variadas, estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Sínteses de exemplos de 2-amino-1,4-naftoquinonas
EXEMPLOS DE SÍNTESE DE 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONAS

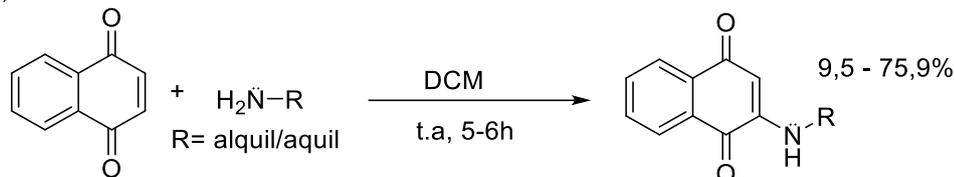
Mital, 2010. [18]



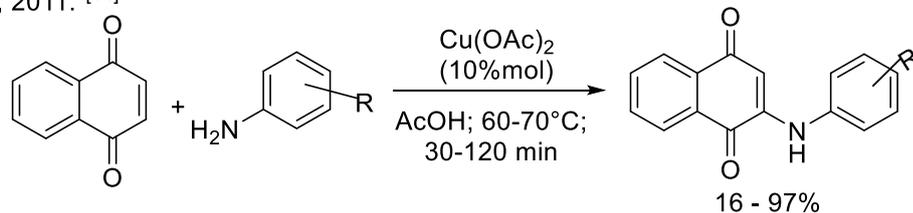
Cunha, 2010. [19]



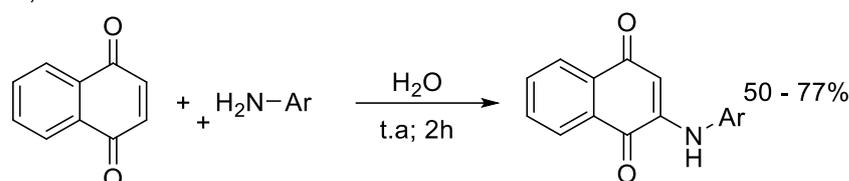
Mathew, 2010. [20]



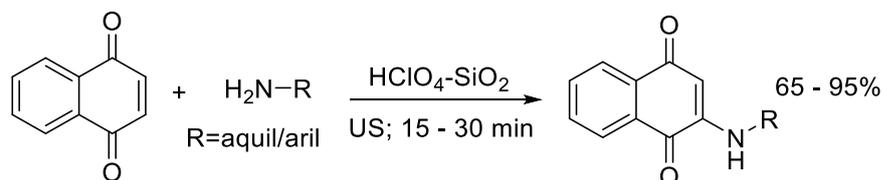
Garden, 2011. [14]



Martinez, 2012. [12a]



Kumar, 2014. [21]



Como é possível observar, dispõe-se de uma diversidade de opções para o preparo desta molécula. Entretanto, não são tantos os relatos de sua aplicação sintética descritos na literatura na formação de heterocíclis, como será destacado a seguir.

A 2-amino-1,4-naftoquinona é utilizada como bloco construtor para diferentes N-heterocíclis. Pinto (1985) desenvolveu uma rota para a síntese de 4-oxo-aza-antracenotríonas (**50**) a partir da reação entre 2-amino-1,4-naftoquinonas N-subsituídas e dimetilacetilenocarboxilato (**49**), em refluxo de

metanol por 48 horas (**Figura 20**) sendo o primeiro exemplo de aza-cicloadição formal dessa classe de moléculas. Quando a enaminona -NH₂ é utilizada o produto desejado não se forma.^[22]

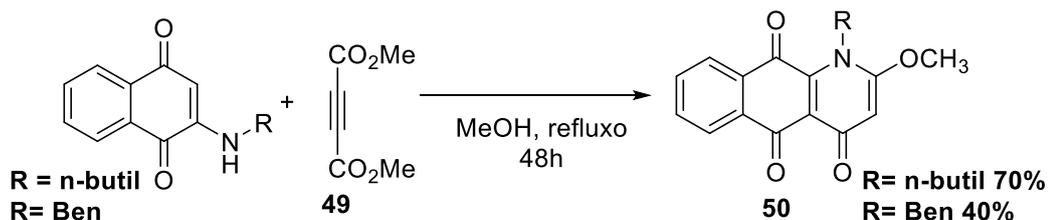
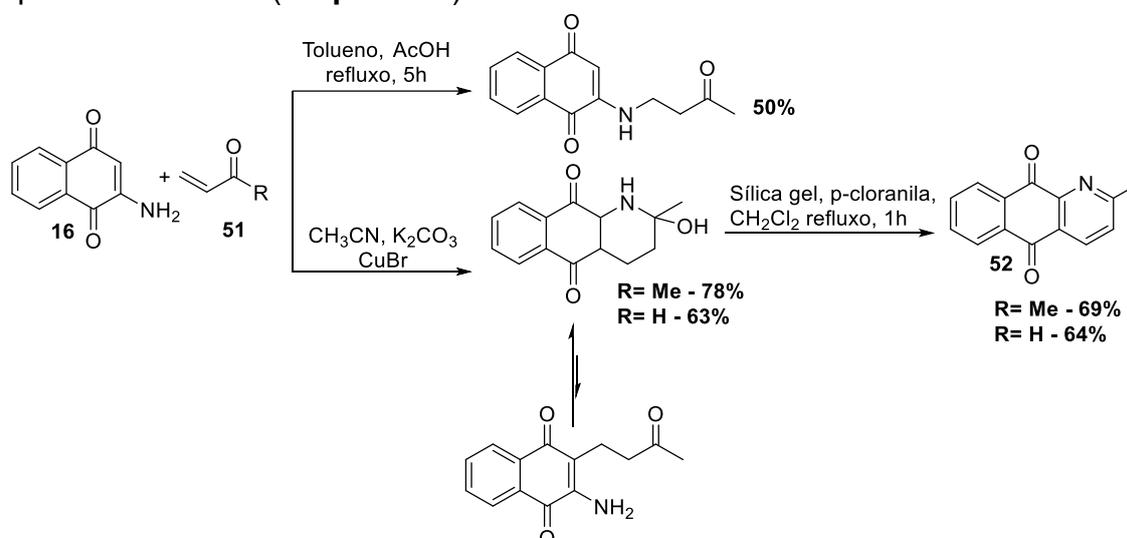


Figura 20 – síntese de 4-axo-aza-antraquinonas a partir de 2-amino-1,4-naftoquinonas.

Tápia (2010) também desenvolveu uma rota sintética para a produção de 1-aza-antraquinonas (**52**) e descobriu, além de uma nova rota, que as 2-amino-1,4-naftoquinonas são sensíveis ao meio reacional em que é submetida. Verificou que a reação com vinil metil cetonas (**51**) poderia levar a três espécies químicas distintas (**Esquema 8**).^[23]



Esquema 8 – Síntese de aza antraquinonas através de catálise de CuBr

Interessados na conhecida atividade biológica e a pouca atenção que as 3-metil-2-amino-1,4-naftoquinonas (**16'**) recebem como nucleófilos de reação, Tehrani e colaboradores (2011) estudaram o comportamento destas moléculas frente a aldeídos. Tehrani esperava obter aminonaftoquinonas substituídas no C3 (**53**), entretanto, após análise espectrométrica observou que o 5-hidroxi-nafto[2,1-d]oxazol (**54**) havia sido formado. A partir disso, isolou 7 análogos derivados de 5 exemplos de aldeídos e 4 diferentes 3-metil-2-amino-naftoquinonas (**Figura 21**).^[24]

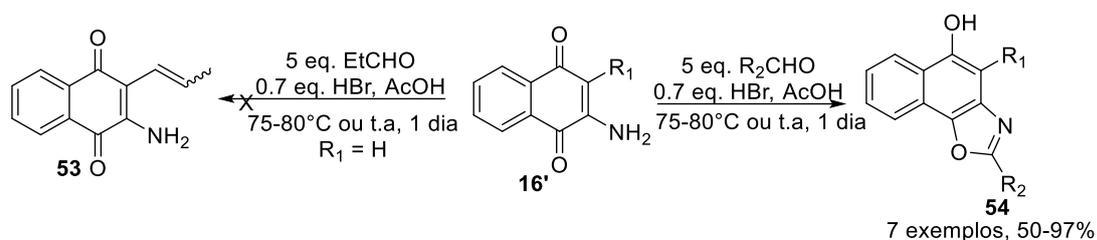
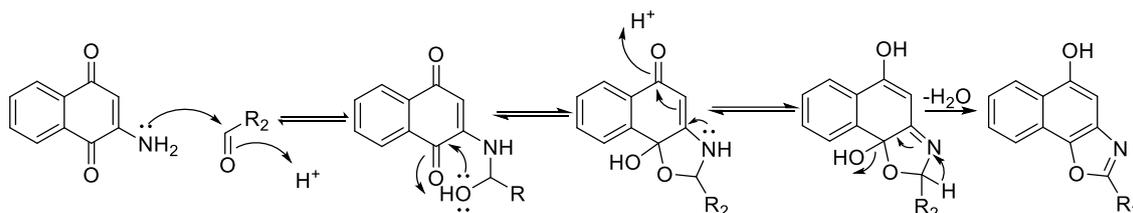


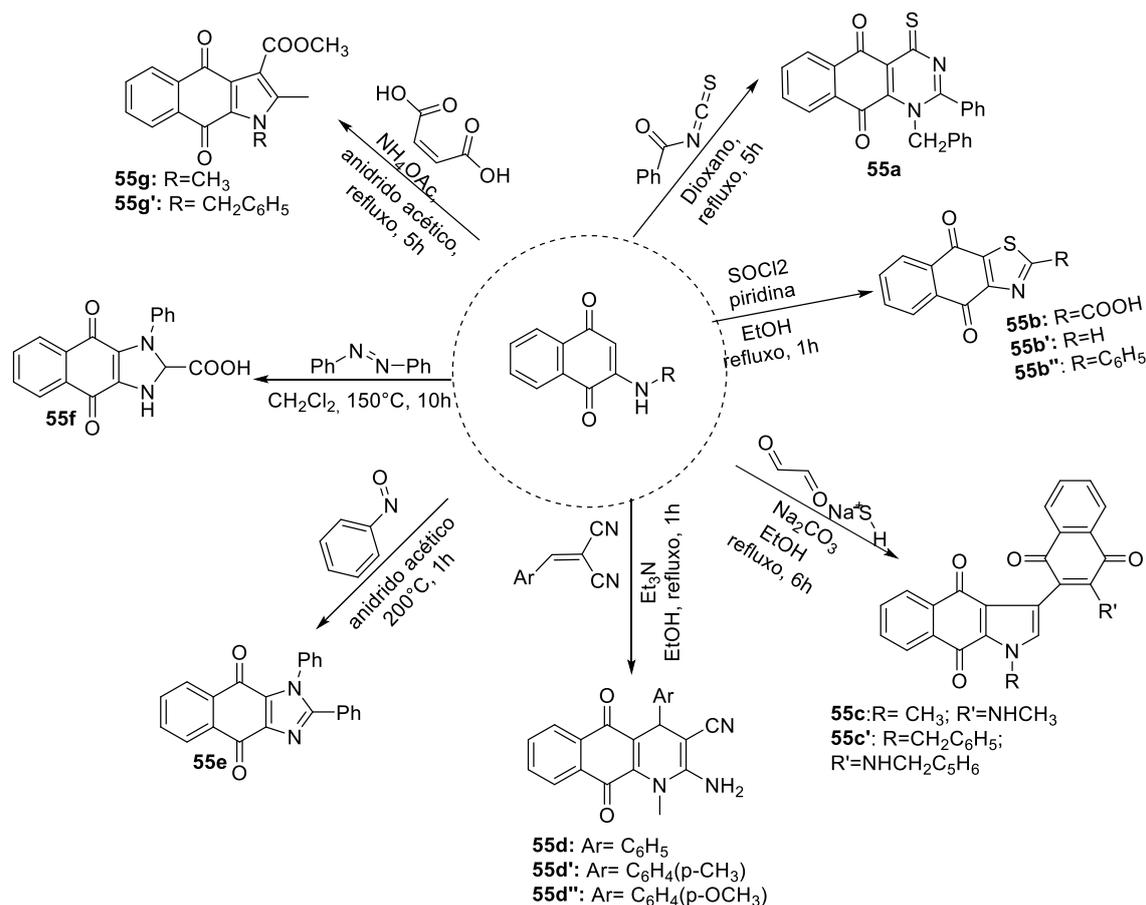
Figura 21 – Síntese de nafto[2,1-*d*]oxazóis a partir de 2-amino-1,4-naftoquinonas.

O autor explicou a formação inesperada das oxazóis com o mecanismo mostrado a seguir, onde o ataque nucleofílico ocorre por parte dos elétrons não ligantes do nitrogênio, diferente do que ocorre na substituição do C3, onde o ataque nucleofílico ocorre através da deslocalização da carga pelo carbono olefínico. A partir daí ocorrem consecutivos ataques nucleofílicos intramoleculares que levam a formação do composto supracitado. (**Esquema 9**)



Esquema 9 – Mecanismo proposto por Therani para explicar a formação dos oxazóis derivados da 2-amino-1,4-naftoquinona.

Berghot (2002) também demonstrou a síntese de heterocíclios a partir da 2-amino-1,4-naftoquinona. Isolou e caracterizou oito diferentes núcleos (**55a-h**) a partir de reações com diferentes eletrófilos e em diferentes condições. Sete dessas moléculas são mostradas no Esquema 10. O trabalho deixa evidente a versatilidade da enaminona em questão e também sua importância sintética.^[25]



Esquema 10: Sete dos oito núcleos preparados por Berghot.

O oitavo núcleo sintetizado neste trabalho trata-se de uma 6,13-di-hidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetronas (**55h**) que também foi objeto de estudo desta dissertação. Nela, Berghot reage a 2-metilamino-1,4-naftoquinona (**16'**) com aldeídos aromáticos (**56**) na presença de HCl (3 gotas) em refluxo de metanol por 1 hora (**Figura 22**) mas não informa os rendimentos obtidos. Entretanto, a autora desta dissertação ao tentar reproduzir a síntese a mesma não se mostrou reprodutível. Os motivos pelos quais a síntese relatada por Berghot foi repetida serão discutidos nos resultados deste trabalho.

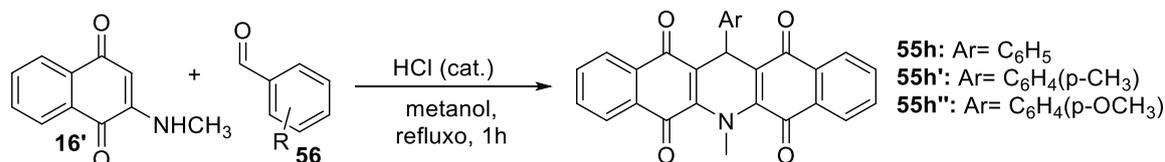
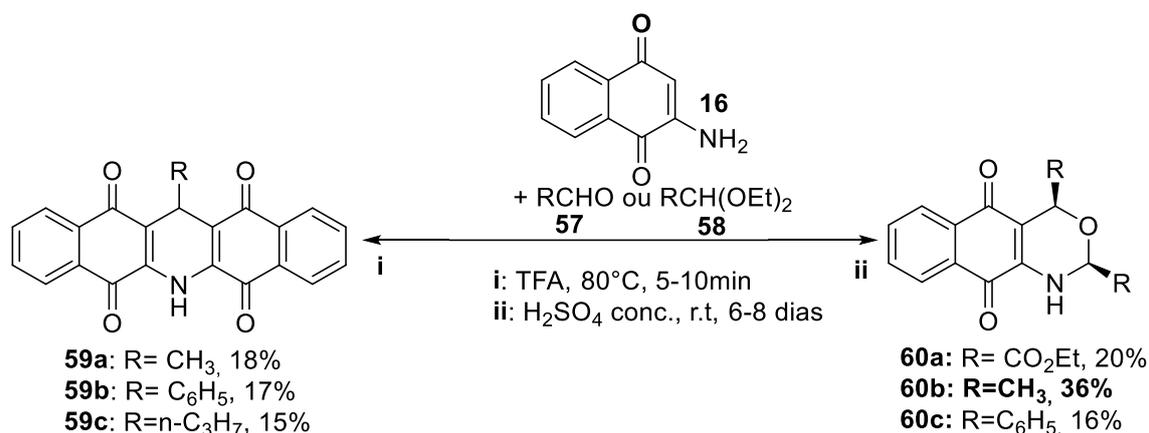


Figura 22: Pentacíclo isolado por Berghot. Os rendimentos não foram informados pelo autor

Não foi a primeira vez que a síntese de uma bisquinona derivada da 2-amino-1,4-naftoquinona foi relatada na literatura. Avendaño e colaboradores conheciam a natureza nucleófila bidentada de **16** e estudaram a reatividade desta molécula frente a aldeídos (**57**) e acetais (**58**), com o intuito de encontrar novos procedimentos de aza-anelação. Foi possível isolar dois produtos diferentes a depender do meio. (**Esquema 11**)^[26].

Diferente do que ocorre na síntese de Berghot, o protocolo desenvolvido por Avendaño é reprodutível e já foi estudado anteriormente no GPSQ por Lima (2015)^[6] e por Dourado (2019),^[7] onde, assim como para Avadaño, apresentaram rendimentos muito baixos.



Esquema 11: Núcleos isolados por Avendaño a partir da 2-amino-1,4-naftoquinona.

Policiclos planares, como o de Avedaño (**59**), são relatados como substâncias que apresentam capacidade intercaladora entre os pares de bases do DNA, através de interações de van der Waals ou ligações de hidrogênio transferência de carga, o que impede a replicação do DNA e a transcrição do RNA de tumores. Alguns exemplos são mostrados a seguir (**Figura 23**)^{[27],[28a]}

Castro e colaboradores (2015) investigaram atividades antitumoral, antifúngica e antiviral em 1,4-antraquinonas (**62a-c**) e derivados policíclicos planares como pirróis, oxazóis e imidazóis. Na Figura 24 são mostradas as estruturas das substâncias que apresentaram bons desempenhos nos ensaios biológicos.^[28b]

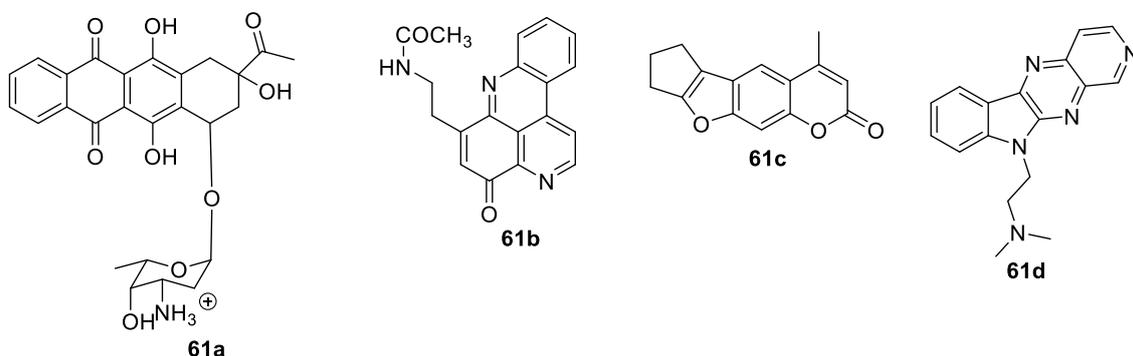


Figura 23: Policiclos planares lineares e angulares que apresentam atividade anticancer: **61a:** daunomicina, **61b:** cistoditina J, **61c:** psoraleno (furocumarina); **61d:** indol

A partir dos testes Castro concluiu que as antraquinonas e seus derivados substituídos (**62a-c**) apresentaram atividade biológica maior que os seus correspondentes heterociclos. Entre eles os N-substituídos (**62b**) apresentaram maior atividade anti-tumoral, enquanto que a presença de cloro (**62c**) na estrutura melhora o desempenho contra fungos e vírus. Apesar da menor

atividade biológica observada para os heterociclos, o oxazol (**63**) apresentou atividade satisfatória para três testes em fungos, assim como também é observada para o seu precursor **62c**. [28b]

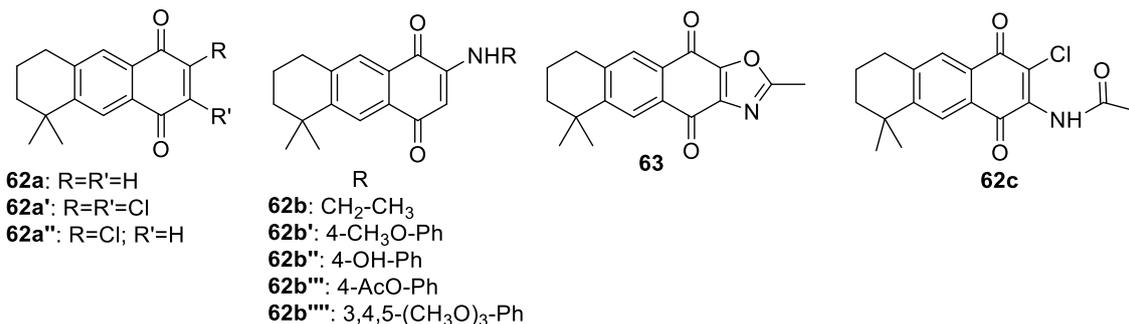


Figura 24: Antraquinonas sintetizadas e testadas por Castro e colaboradores.

Devido as atividades biológicas vinculadas a espécies químicas que contêm um núcleo quinona e heteroátomos em sua constituição, faz-se necessário o estudo de rotas sintéticas que levem a estruturas deste tipo em bons rendimentos e também a descoberta de novas moléculas que contem com este esqueleto.

1.5 NINIDRINA – SEU CARÁTER ELETROFÍLICO E PROPRIEDADES QUÍMICAS

A ninidrina (**63**) (**Figura 25**) é bastante usada na química criminal. Há muitos anos é reconhecida a sua aplicação para encontrar digitais em cenas de crime através de sua reação com aminiácidos. Se trata de uma molécula tricarbonilada e, por isso, possui um carbono com eletrofilicidade acentuada, sendo assim um eletrófilo poderoso. Além disso, apresenta atividades biológicas tais como antimicrobiana e anti-inflamatória. [29]

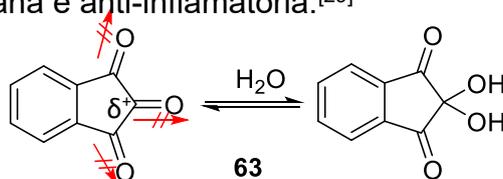


Figura 25: Estrutura química da ninidrina enfatizando a eletrofilicidade do carbono 2.

O carbono com carga parcial positiva permite que a ninidrina reaja com diferentes nucleófilos através de diferentes reações como, por exemplo, condensação de Knoevenagel, adição aldólica e Witting, levando, conseqüentemente, à diferentes tipos de produtos, inclusive heterociclos nitrogenados. [29] A ninidrina é encontrada comercialmente na forma de hidrato (**63'**) que é mais estável, pois reduz a repulsão entre os pares de elétrons não ligantes na carbonila central.

Não é difícil encontrar na literatura exemplos de sínteses envolvendo a ninidrina. Jiang-Tu e colaboradores (2011), interessados em uma rota verde e eficiente para a síntese de heterociclos nitrogenados, usaram a ninidrina como eletrófilo da reação em uma proposta sintética multicomponente [4+2+1]. Neste

trabalho foi possível isolar dois espiro-compostos distintos (**66a-b**) onde a formação depende da proporção de reagente adicionada (**Figura 26**).^[30]

Os autores sugerem que para a formação de **66a** primeiro ocorre a adição de uma unidade da diamina (**64**) à ninidrina e outra adiciona-se ao ácido tetrônico (**65**), numa etapa seguinte os dois intermediários interagem e levando à formação do espiro correspondente. No caso do composto **66b** os autores sugerem que a diamina reage com o ácido tetrônico e, na segunda etapa, com a carbonila central da ninidrina.

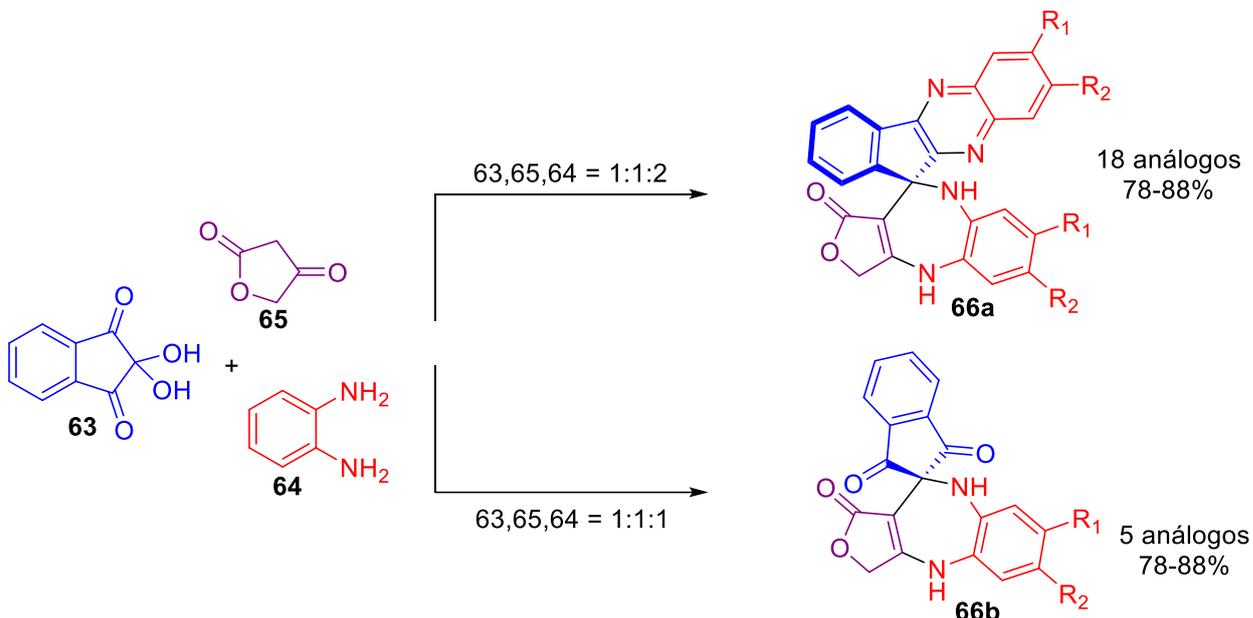


Figura 26: Formação de espiro-compostos utilizando a ninidrina através de reação dominó [4+2+1].

Por ter um caráter eletrófilo acentuado a ninidrina reage com facilidade com 1-3-dicarbonílicos (**67a-b**) na forma enólica. Peet (1995)^[31] e Kim (2003)^[32] demonstraram essas reações, utilizando diferentes nucleófilos, levando a formação de sistemas poli-heterociclos (**68a-b**) (**Figura 27**).

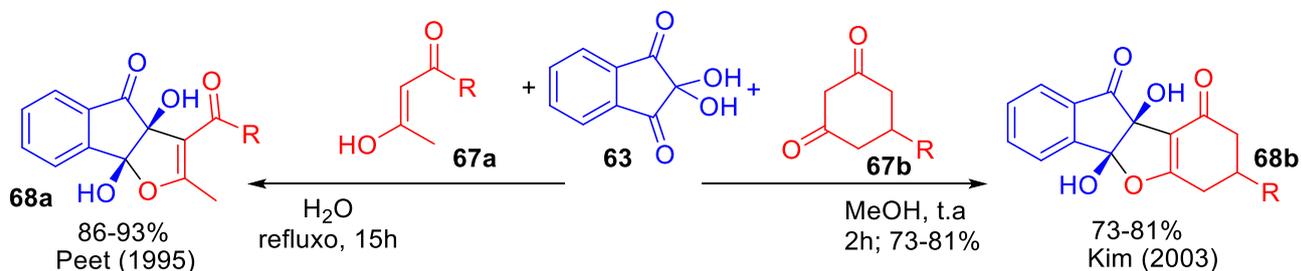


Figura 27: Reações estudadas por Peet e Kim para formação de furanos substituídos a partir de ninidrina e dicarbonílicos.

A reação da ninidrina com enaminonas (**22**) são muitos similares a estas e geram os indóis (**69**) correspondentes como produtos. São de grande importância como bloco construtor para síntese de produtos naturais e apresentam propriedades antimicrobiana, anti-inflamatória e anti-tumoral.

Em 2012 Tu relatou um estudo onde mostra duas reações tricomponentes envolvendo a ninidrina e enaminonas derivadas da dimedona (**15**). O terceiro reagente pode ser anidrido acético (**70**) ou aminas aromáticas (**71**). A reação com o primeiro leva a formação de indóis (**69**) com quatro anéis fundidos (6-5-5-6). Os autores defendem que sua formação envolva um ataque nucleofílico seguido de ciclização, migração de metila, aromatização e esterificação (**Figura 28**).^[33]

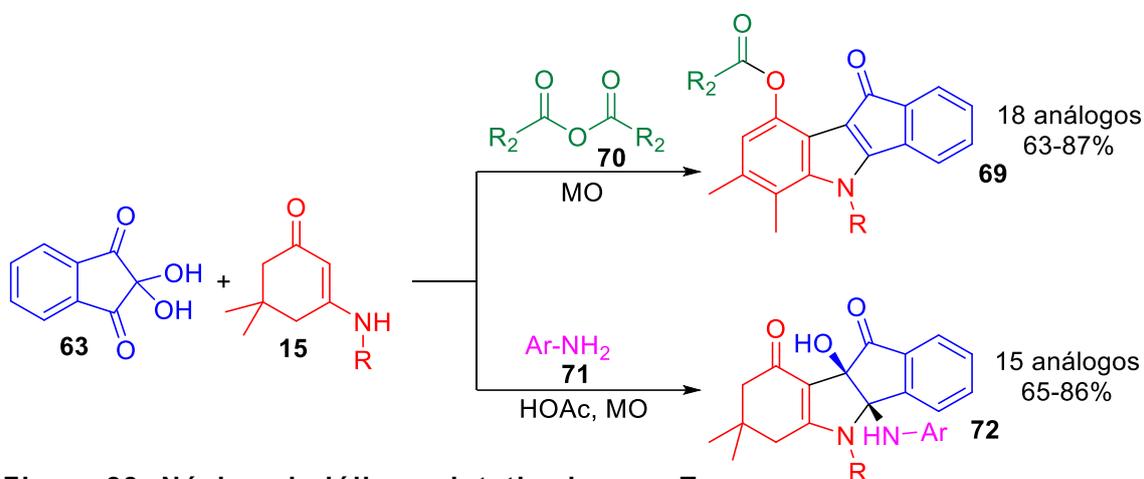


Figura 28: Núcleos indólicos sintetizados por Tu.

No segundo caso, para a formação do pirrol (**72**), o autor sugere o ataque nucleofílico seguido de ciclização como caminho de reação. A adição da amina aromática ao meio reacional leva à substituição de uma unidade de hidroxila por amina através de uma reação de adição-eliminação. Para ambas sínteses os autores lograram rendimentos satisfatórios e enantioseletividade para **72**.

Também há muitos exemplos de reações de enaminonas acíclicas (**22**) com ninidrina. Ao passar do tempo a síntese se tornou cada vez mais verde e mais eficiente. O produto isolado a partir desta reação também é um pirrol densamente substituído (**73**).

Azizian e colaboradores (2012) estudaram esta reação em uma proposta tricomponente, com formação da enaminona (**22**) *in situ*, utilizando etanol/água (10:1) como solvente em refluxo. A proposta apresentou excelentes rendimentos e um protocolo verde pois utiliza solvente pouco tóxico e dispensa a etapa de formação prévia da enaminona, o que diminui o número de etapas e o tratamento de reações (**Figura 29**).^[34]

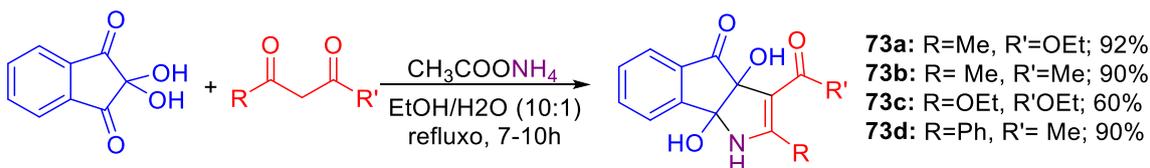
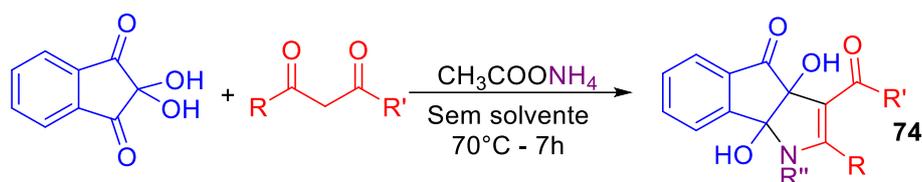


Figura 29: Síntese de pirróis substituídos relatados por Azizian e colaboradores.

A síntese foi otimizada, no mesmo ano, por Rostami-Charati e colaboradores que demonstraram que a mesma síntese tricomponente pode ser feita sem solvente. Os resultados podem ser observados na Tabela 2:^[35]

Tabela 2: Síntese de pirróis otimizada por Charati



Produtos	R	R'	R''	Rendimento(%)
74a	Me	OMe	Me	95
74b	Me	Me	Me	92
74c	OEt	Et	<i>n</i> -Pro	87
74d	Ph	Me	<i>tert</i> -But	90

Enaminonas derivadas de cumarinas (**75**) reagem com ninidrina (**63**) de maneira similar às enaminonas mostradas anteriormente. A adição nucleofílica destas moléculas levam à formação de dihidropirróis condensados à cumarinas (**76**), um composto químico conhecido por estar presente em diversos produtos naturais e por exibir atividades biológicas importantes tais como antialérgico, antimicrobiana, anti-inflamatória e antimalarial. Chen e colaboradores demonstraram essa síntese em 2016 com rendimentos que variam entre bons e excelentes (**Figura 30**).^[36]

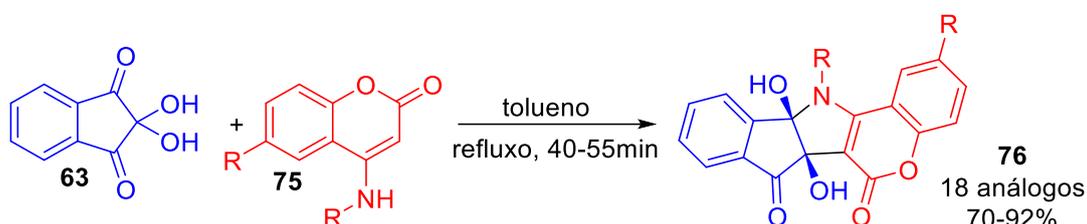


Figura 30 – Reação entre ninidrina e 4-aminocumarinas descrita por Chan e colaboradores (2016).

A presença de anéis cumarínicos condensados à porções de ninidrina não está limitada ao uso de derivados cumarínicos como reagentes. Os pirróis preparados a partir das reações envolvendo enaminonas quando tratados com ácido levam a formação de isocumarinas (**77**) a partir de lactonização do anel da ninidrina.

Pramanik e colaboradores (2011) isolaram isocumarinas em uma reação em duas etapas onde, onde a última leva a formação do produto desejado com a adição de ácido sulfúrico concentrado (**Figura 31**).^[37]

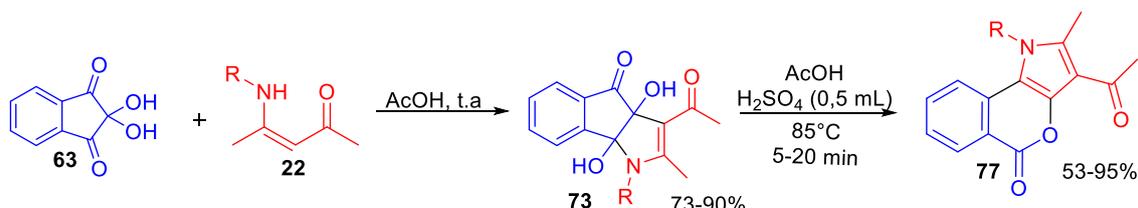
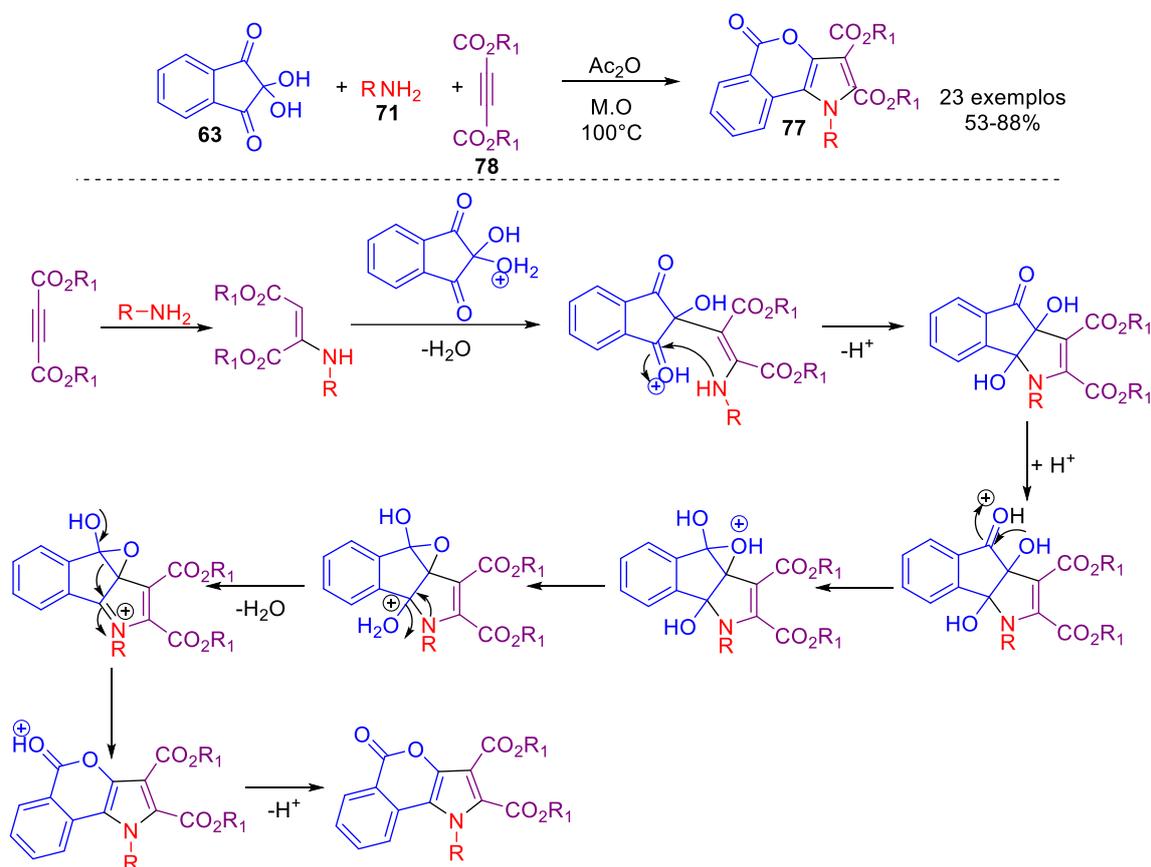


Figura 31: Síntese de isocumarinas a partir de indóis dihidroxilados.

Mais recentemente, Tu e colaboradores (2014) apresentaram uma rota sintética multicomponente para isolar a isocoumarina em uma só etapa. Para tal, utilizou aminas aromáticas (**71**) e acetilenocarboxilatos (**78**) simétricos para levar

à formação da enaminona *in situ*. O mecanismo sugere que ocorra a reação com a ninidrina passando pelo pirrol diidroxilado que é protonado e, em seguida, ocorre a formação de um epóxido que, após rompido, leva a lactomização da molécula (**Esquema 12**).^[38]



Esquema 12: Caminho reacional da formação da isocumarina através de reação de ciclização entre enaminonas e ninidrina.

Reações de ninidrina com 2-amino-1,4-naftoquinonas (**16**) também são conhecidas na literatura e, por se tratarem de enaminonas, seguem o mecanismo mostrado anteriormente, levando a formação de isocumarinas.

Dois autores publicaram sobre esta síntese quase que simultaneamente. Gornostaev (2016)^[39] e Wang (2017)^[40] chegaram ao mesmo resultado usando condições reacionais distintas. Os detalhes reacionais são mostrados na Figura 32. Apesar de apresentarem fluorescência, devido a sua longa conjugação, estudos fotofísicos para as isocumarinas não são relatados na literatura. Curiosamente, o pirrol diidroxilado (**73**) derivado desta enaminona, que é intermediário para a formação de **79**, não é relatado na literatura.

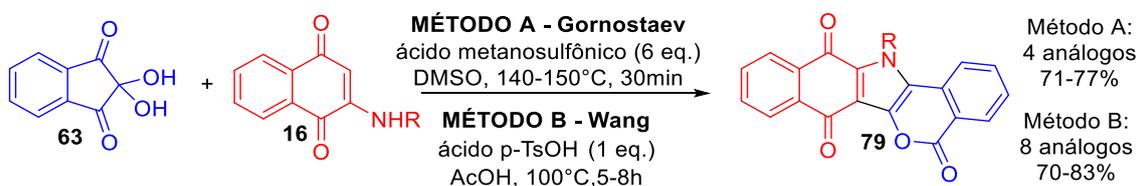


Figura 32: Síntese de isocumarinas formadas a partir da reação entre ninidrina e 2-amino-1,4-naftoquinonas.



2. OBJETIVOS

- I. Avaliar a reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinonas frente a eletrófilos aceptores de Michael para produzir uma biblioteca de compostos com potencial terapêutico;
- II. Otimizar a síntese do 6,13-di-hidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetronas;
- III. Estudar a eficiência da catálise orgânica na síntese da bisquinona;
- IV. Investigar o potencial fotofísico de isocumarinas derivadas de 2-amino-1,4-naftoquinonas variadas.
- V. Racionalizar a influência de grupos doadores e retiradores de elétrons na formação ds produtos obtidos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A 2-amino-1,4-naftoquinona (**16**) mostrou que tem sua reatividade alterada de acordo com o meio reacional ao qual é submetida, podendo formar diferentes núcleos a partir de reações com os mesmos substratos. Devido a isto, o GPSQ dedica-se ao estudo da sua reatividade já há algum tempo. Quando fala-se sobre a síntese da 6,13-di-hidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetronas (**59**), que conta com duas unidades da 2-amino-1,4-naftoquinona (**16**), é possível citar dois trabalhos desenvolvidos no GPSQ que trazem conhecimentos preliminares que ditaram o rumo do trabalho aqui apresentado. São eles, Lima (2015)^[6] e Dourado (2019).^[7]

Lima, em sua dissertação de mestrado, descreve a síntese de **59** através de uma nova rota sintética que envolve reações entre o arilideno do ácido de Meldrum (**17**) e **16**. No trabalho, o produto esperado se tratava de uma aza-antracenotriona (**84**), no entanto, o produto isolado correspondeu ao pentaciclo isolado anteriormente por Avendaño (**Figura 33**).

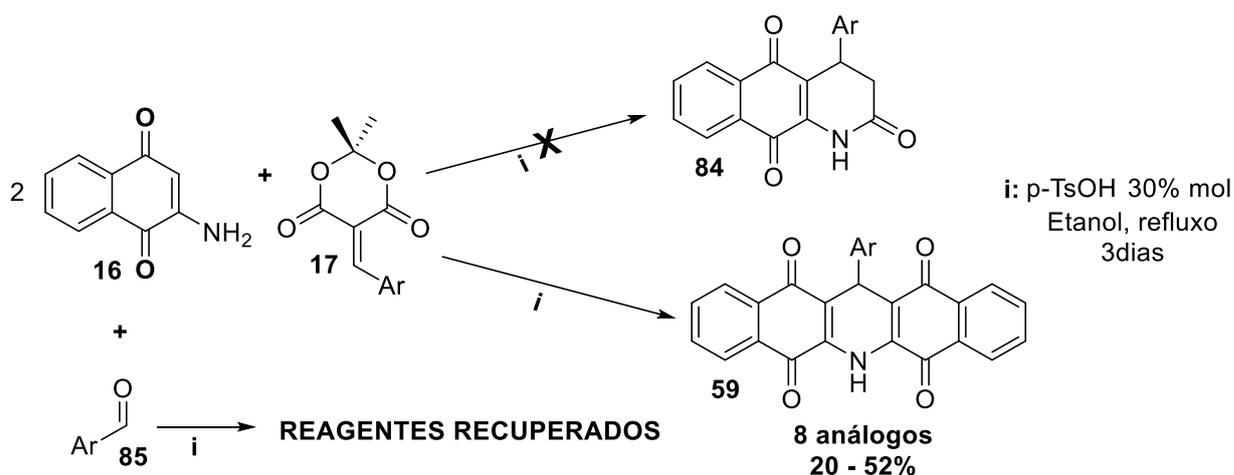


Figura 33: Protocolo reacional desenvolvido por Lima para isolar 59.

Após caracterização, Lima comprovou que a unidade de ácido de Meldrum não se incorpora ao produto final e, assim, testou a reação *pseudo*-multicomponente entre aldeídos aromáticos (**85**) e 2 equivalentes de **16**. O resultado, diferente do que se esperava, foi a recuperação completa dos reagentes de partida após 4 dias. Devido a este resultado, concluiu-se que a presença do ácido de Meldrum era imprescindível e que, portanto, este era promotor da reação, o que também excluiu a síntese prévia do arilideno e as reações ocorreram em uma metodologia tricomponente^[6].

Dourado, revisitou a síntese dos arilidenos do ácido de Meldrum (**17**) proposta por de Santana. Nela os autores propõem o uso de água como solvente e refluxo por 2 horas. Dourado refez esta síntese utilizando etanol como solvente e aumentando o tempo de refluxo para 12 horas.^[57]

Ao final, Dourado percebeu em CCD que o ácido de Meldrum (**33**) havia sido totalmente consumido, mas o aldeído (**85**) continuava presente na reação. Como o fato destoava completamente do que se esperava, Dourado tratou a reação e isolou um sólido branco cristalino que após caracterização de

comprovou ser o ácido malônico (**86**), precursor do ácido de Meldrum (**Figura 34**).

A partir desta descoberta foi possível concluir que um longo período em refluxo levava o ácido de Meldrum a decomposição, o que forçou Dourado a revistar as reações de Lima, que levavam a **59**, substituindo o ácido de Meldrum pelo ácido malônico, onde isolou os pentacíclos com rendimentos menores, porém, o tempo de reação foi diminuído em 24 horas, o que foi considerado uma vantagem. Este trabalho traz a luz que o ácido de Meldrum não promovia a reação, mas sim o seu precursor.

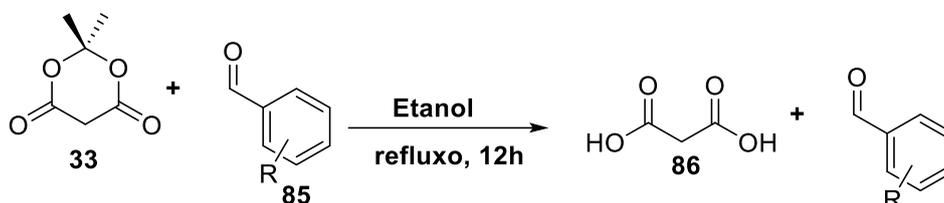


Figura 34 – Decomposição do ácido de Meldrum em ácido malônico demonstrada por Dourado.

3.1 Otimização da síntese da 6,13-di-hidro-6-azapentaceno-5,7,12,14 tetronas

Com a descoberta de Dourado, a otimização da síntese da bisquinona pentacíclica (**59**) passou a ter um novo aliado: a catálise orgânica. Não foi a primeira vez que ácidos naturais orgânicos com dois grupos carboxílicos foram usados como catalisadores. A atuação catalítica dos ácidos oxálico (**87**), malônico (**86**) e succínico (**88**), por exemplo, já foi descrita em reações de síntese de xantonas,^[58a] hidrazonas,^[58b] bis-indóis,^[58b] cumarinas,^[58c] quinolinas^[58d] e amino-alquil-naftóis,^[58e] e permitiram alcançar resultados satisfatórios a partir de um protocolo verde sem uso de metais ou solventes tóxicos.

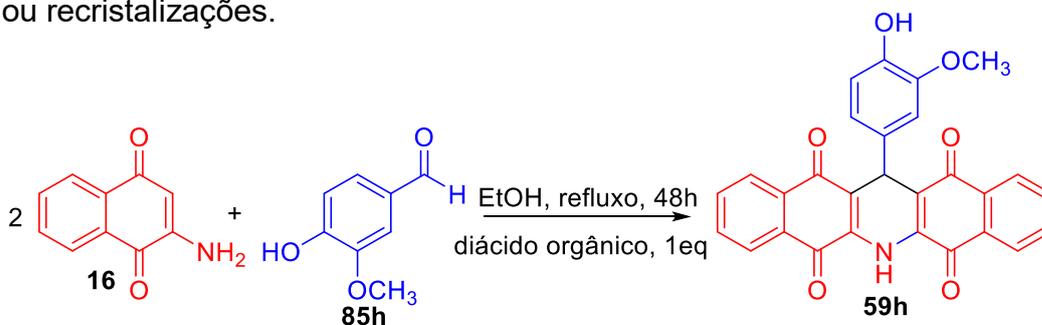
Devido a isto e à descoberta de Dourado, foi feito o estudo do emprego destes diácidos como promotores da síntese da bisquinona pentacíclica (**59**). A condição reacional foi otimizada, inicialmente, com o estudo do diácido orgânico e, posteriormente, foi feito o estudo do solvente (Esquema 13). A otimização foi feita através da síntese do derivado da vanilina (**59h**) porque este apresentou o maior rendimento no trabalho de Lima.^[6]

Foi possível observar que o ácido oxálico (**87**) foi o que apresentou o melhor rendimento. No entanto, ainda era baixo, mais baixo até do que o alcançado por Lima. Deste modo, visando conseguir um melhor resultado, alterou-se o solvente da reação. Foi levado em consideração que a 2-amino-1,4-naftoquinona (**16**) decompõe-se acima de 100°C, logo esta foi a maior temperatura utilizada mesmo quando a temperatura de ebulição do solvente era maior.

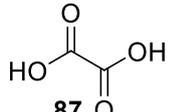
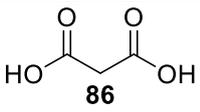
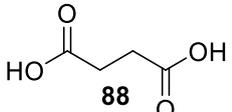
A escolha dos solventes se deu a partir da maior solubilidade dos reagentes a fim de proporcionar maior interação e choques efetivos entre eles no meio reacional. Assim como no estudo dos catalisadores o tempo foi fixado em 48 horas, exceto para o ácido acético onde manchas de reagentes não foram observadas após 24 horas de reação.

O estudo dos solventes permitiu que o melhor resultado fosse alcançado. O rendimento do produto isolado em ácido acético foi de 74%. Muito superior aos exemplos descritos na literatura. Além disso, o tempo reacional também diminuiu. Enquanto a descrição de Lima contava com 72 horas e a de Dourado com 48h, nesta metodologia logrou-se isolar o produto com alto rendimento em 24h de reação.

A purificação neste método também se mostrou muito simples, uma vez que o produto precipita no meio reacional, podendo este ser filtrado a pressão reduzida fazendo-se necessário apenas uma lavagem com água gelada em abundância para retirada do excesso de ácido, não sendo necessário colunas ou recristalizações.



Etapa 1: investigação do diácido orgânico:

Diácido orgânico (1 equivalente)	Rendimento (%)
 87	38
 86	14
 88	10

Etapa 2: Investigação do solvente:

Solvente (5ml)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
Etanol	78	38
Acetonitrila	82	19
Ácido acético	100	74

Esquema 13: Otimização da catálise orgânica para a síntese da espécie pentacíclica

O produto não pode ser caracterizado através de análises de RNM ^1H e ^{13}C porque apresentam baixa solubilidade em solventes adequados para estas análises. Todavia, Lima o caracterizou por análise de ressonância magnética nuclear.

O espectro de RMN ^1H da azapentacenetetraona apresentado por Lima exibe, além dos hidrogênios aromáticos, a presença de um singlete integrado para um hidrogênio em 5,36 ppm que corresponde ao único hidrogênio ligado à carbono sp^3 . No espectro de carbono é possível contabilizar 18 sinais, o que é coerente com a simetria da molécula, além de exibir dois sinais de carbonila em 182,44 ppm e 179,36 ppm (**Figura 34**).

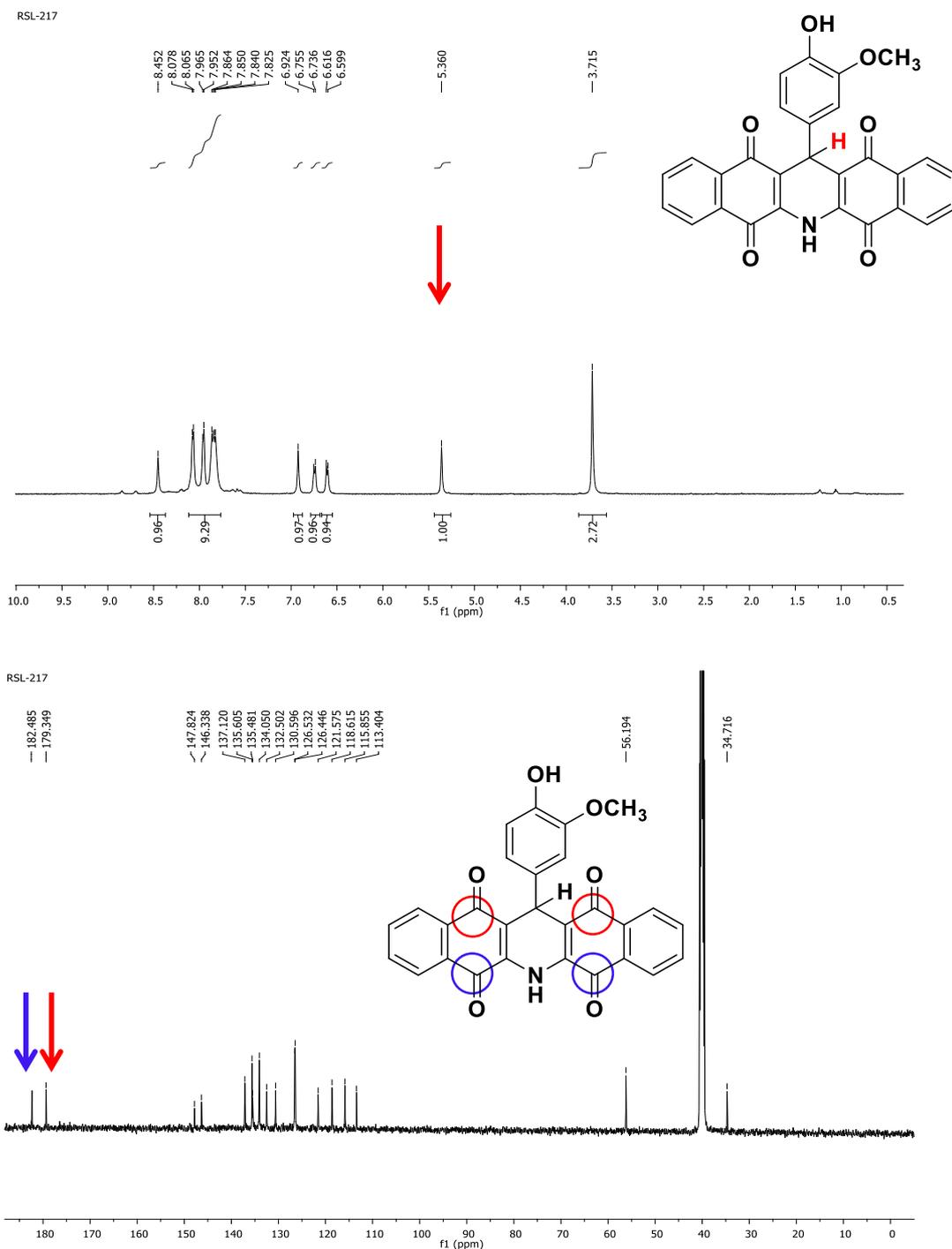


Figura 34: Espectros de RMN ^1H E ^{13}C para a azapentacenetetraona derivada da vanília obtidos por Lima.

A comparação entre os espectros de infra-vermelho de Lima e os compostos sintetizados a partir da promoção de ácido oxálico (**Figuras 35a-b**) não deixa dúvida que se trata da mesma molécula, e conseqüentemente, que as moléculas obtidas para aldeídos diferentes são análogas. Além disso, a análise via cromatografia de camada delgada (CCD) e ponto de fusão indicam pureza nas amostras.

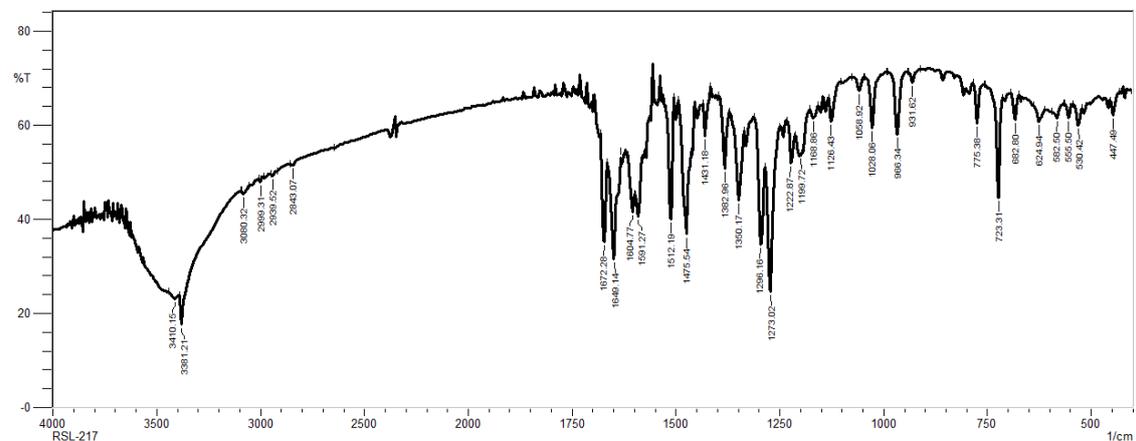


Figura 35a: Espectro na região do infra-vermelho para a azapentacenotetraona derivada da vanilina obtida por Lima.

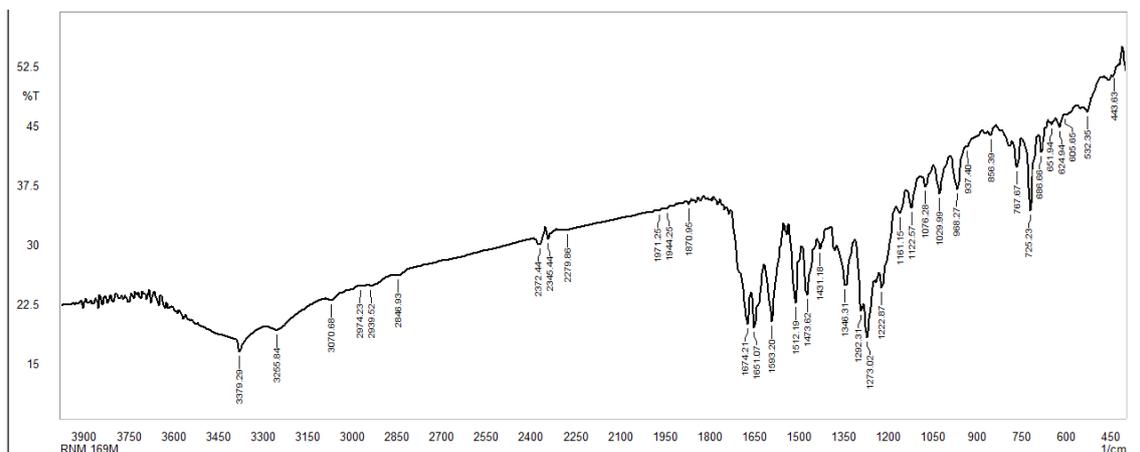


Figura 35b: Espectro na região do infra-vermelho para a azapentacenotetraona derivada da vanilina obtida a partir de promoção de ácido oxálico em ácido acético

Após a caracterização do núcleo, reações controle foram necessárias para comprovar a real necessidade e quantidade do ácido oxálico para a síntese. Uma reação controle sem o promotor orgânico foi feita apenas em ácido acético. Não foi observada a formação de produto durante o mesmo período de tempo (24h) e temperatura (100°C), possibilitando concluir que a reação necessita de uma maior concentração de íons H⁺ para se desenvolver.

Sabendo que a presença do ácido oxálico permitia a reação, um ácido mais forte que ele, foi testado a fim de se conseguir resultados melhores, ácido clorídrico (pKa -8,0) foi o escolhido devido a sua alta força ácida. Nesta reação,

entretanto, o produto foi isolado em menor rendimento frente à síntese na presença de ácido oxálico, 59% e 97% respectivamente (**Figura 36**).

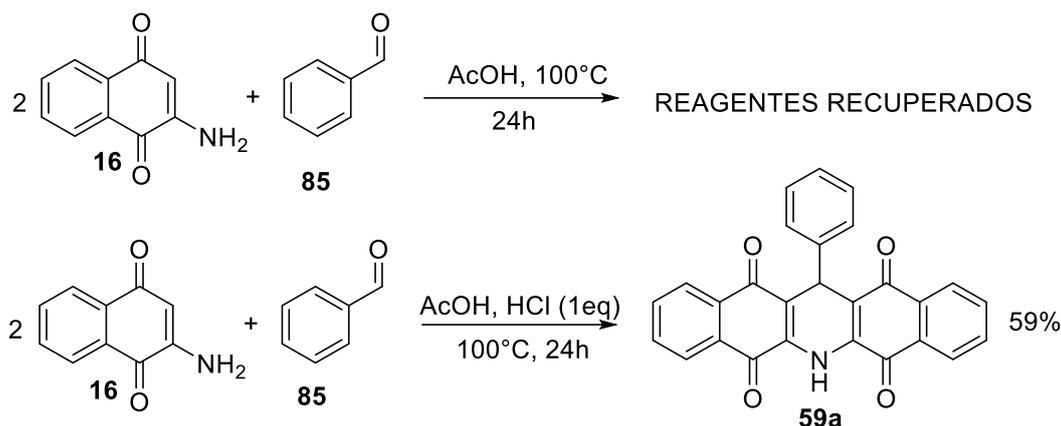
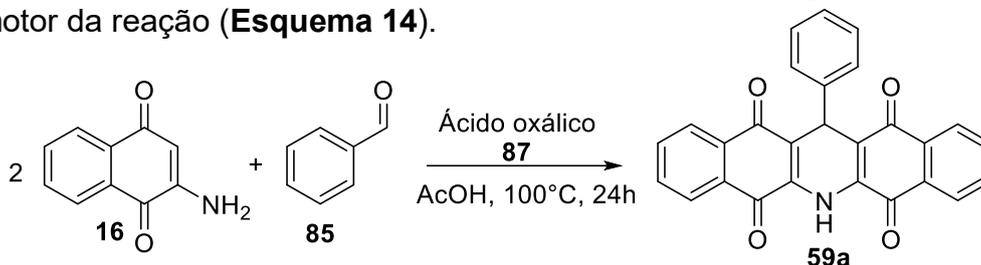


Figura 36: Reações controle para comprovar a necessidade do ácido orgânico.

Além disso, quantidades catalíticas de ácido oxálico também foram empregadas, de modo a estudar sua força catalítica, no entanto, para todos os casos os rendimentos encontrados foram menores do que o alcançado quando 1 equivalente é utilizado, trazendo à luz que o diácido orgânico atua como promotor da reação (**Esquema 14**).



Quantidade	Rendimento
10%mol	N.R
30%mol	23%
50%mol	34%

Esquema 14: Investigação da reação com quantidades catalíticas de ácido oxálico.

Frente a estes resultados, a atuação do ácido oxálico precisou ser questionada, pois apenas a concentração de íons H^+ não é a responsável pelos bons resultados encontrados, uma vez que um ácido mineral forte não os reproduz.

Espécies que contêm hidrogênios ácidos, isto é, ligados a átomos que apresentam grande diferença de eletronegatividade na sua estrutura, podem participar de catálises de duas formas distintas: através de doação de próton (ácido de Bronsted) e através de ligação de hidrogênio (interações sem transferência de próton). No primeiro caso, o H ácido é doado ao acceptor de prótons (doador de elétrons) gerando um par iônico, enquanto que no segundo, o H ácido é pré-associado à espécie rica em elétrons formando um complexo, como é mostrado na Figura 37 a seguir:^[60a]

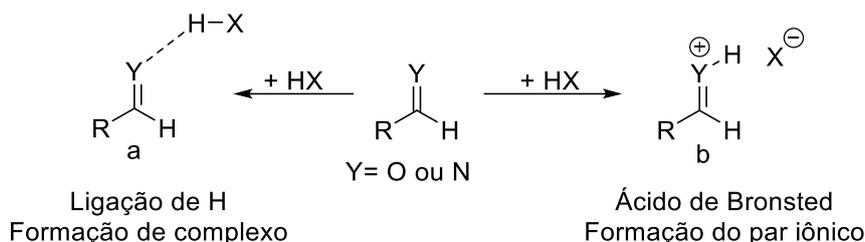


Figura 37: Atuação catalítica de H ácido através de ligação de H (a) e reação ácido base de Bronsted (b)

Alguns casos, já relatados na literatura, comprovaram o caminho catalítico da reação por meio de cálculos teóricos. Akiyama e colaboradores [60b], por exemplo, concluíram que, apesar de haver formação de ligação de hidrogênio entre o catalisador e o reagente, a síntese de β -amino estères (**91**) catalisada por um ácido fosfórico quiral (**90**) se desenvolve apenas quando ocorre protonação da imina envolvida (**89**) (**Figura 38**).

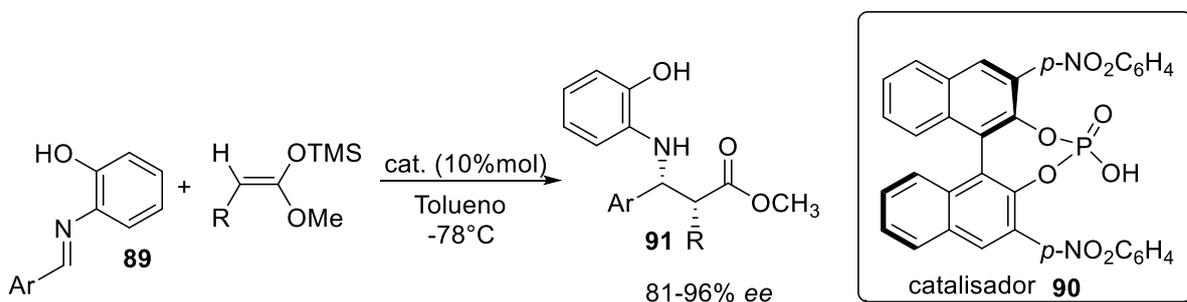


Figura 38: Catálise via protonação a partir de um ácido fosfórico

Nos cálculos de energia dos complexos e estados de transição estudados é possível perceber que o comprimento de ligação entre o N e o H do catalisador diminui até a completa abstração, levando ao ataque pelo nucleófilo, o que revela que a catálise ocorre através de uma reação ácido-base de Bronsted (**Figura 39**).

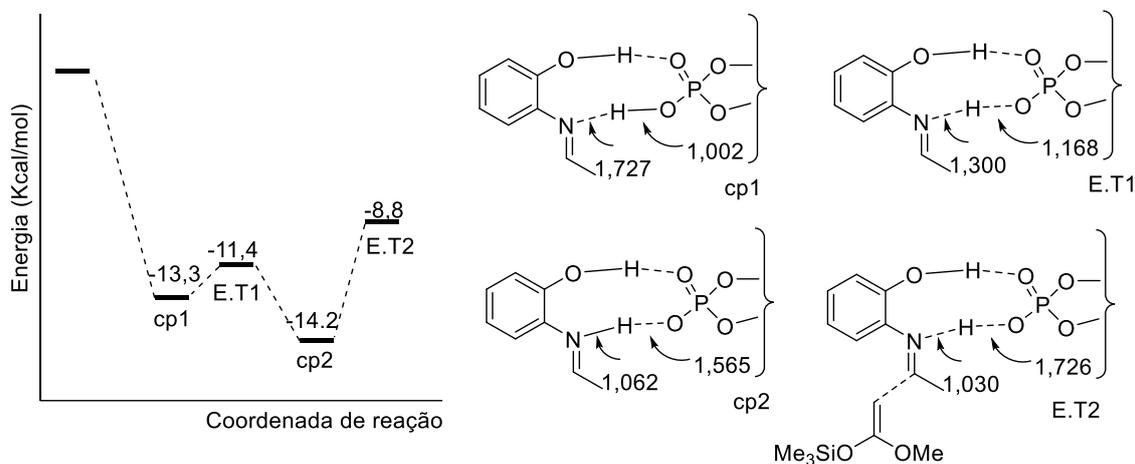


Figura 39: Perfil energético da catálise para a síntese de β -amino estères.

Por outro lado, catalises orgânicas via ligação de hidrogênio também já foram relatadas. Huang e colaboradores ^[60c] estudaram a reação hetero-Dial-Alder entre aminodienos (**92**) e aldeídos (**85**) em diferentes solventes. Os resultados são mostrados no Figura 40. A diferença de velocidade foi atribuída a ligações de hidrogênio permitidas por solventes próticos.

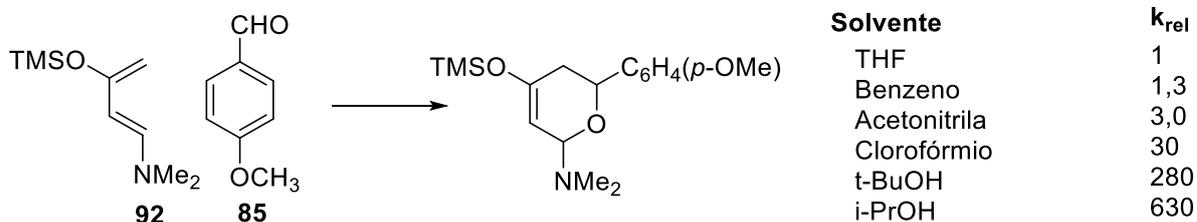
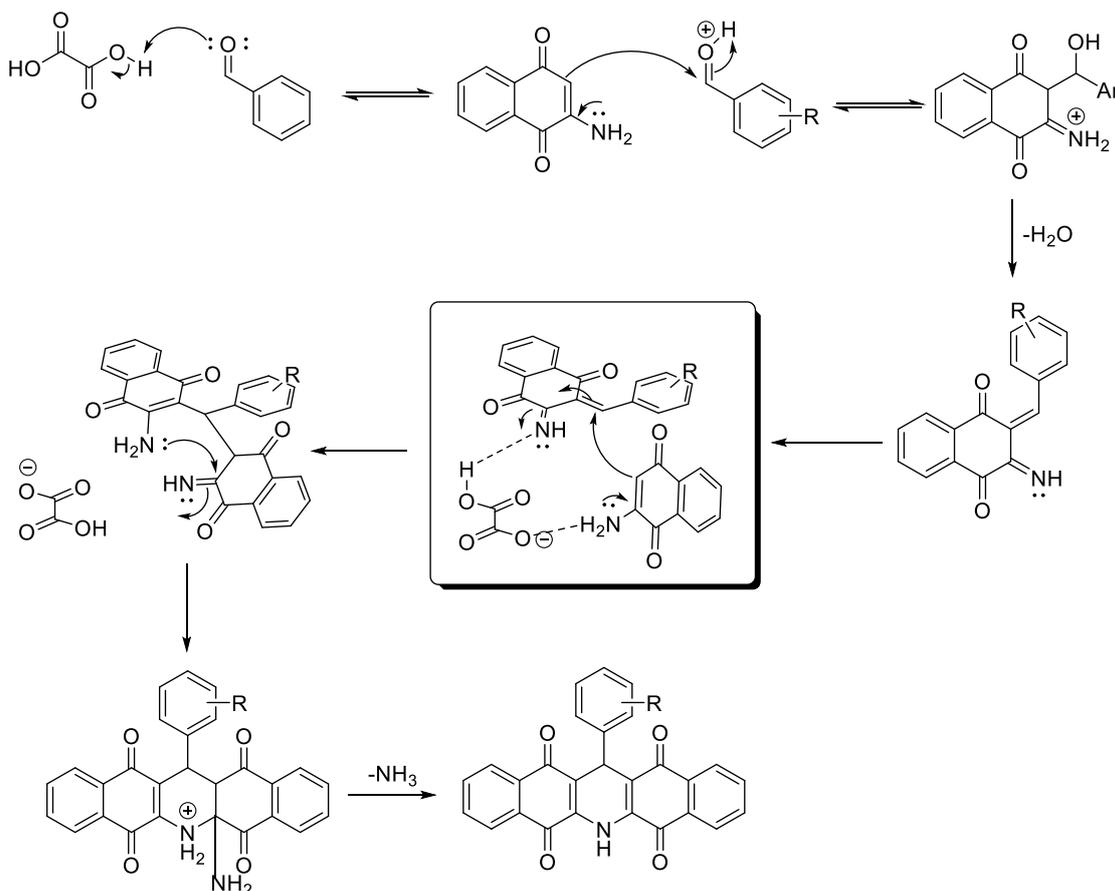


Figura 40: Reação de hetero-Dials-Alder catalisada por ligação de H

Diante do exposto não é absurdo considerar que o ácido oxálico, nas sínteses das bisquinonas pentacíclicas (**59**), inicialmente atue como ácido de Bronsted protonando a carbonila do aldeído aromático (**85**) através liberação do primeiro H (menor pKa) para formação do aduto de Michael e, posteriormente, sua base conjugada coordenar ao intermediário e à segunda unidade de 2-amino-1,4-naftoquinona através de ligações de hidrogênio. O caminho reacional sugerido é mostrado no Esquema 15.



Esquema 15: Caminho reacional sugerido para a síntese das 6,13-di-hidro-6-azapentaceno-5,7,12,14 mediada por ácido oxálico.

Enxergando o ácido oxálico (**87**) como ponte entre o intermediário de Michael e a 2-amino-1,4-naftoquinona é possível atrelar mais uma razão para a maior efetividade deste diácido frente aos demais além de seu maior pKa. O fato do ácido oxálico não possuir carbonos espaçadores entre seus grupamentos carboxílicos permite a maior aproximação entre os entes químicos envolvidos na etapa, diferente dos ácidos malônico e succínico que possuem um e dois carbonos espaçadores, respectivamente.

Além disso, torna-se clara a razão pela qual o ácido clorídrico, apesar de ter pKa muito mais baixo frente ao ácido oxálico, não apresentar rendimentos tão satisfatórios, uma vez que a este ácido só é possível catalisar a reação através de doação de próton. A hipótese aqui levantada é que o ácido oxálico atua de maneira dupla na promoção da síntese estudada nas condições adequadas.

O resultado permite concluir que para melhores rendimentos o ácido oxálico deve ser aplicado com proporção 1:1 nas condições estabelecidas.

Para otimização do tempo reacional, esta reação também foi feita em micro-ondas. Os resultados, no entanto, não são tão satisfatórios como aqueles encontrados quando a reação ocorre em refluxo. Atribuí-se isto ao fato da 2-amino-1,4-naftoquinona apresentar sensibilidade a altas temperaturas.

Acredita-se que o calor que provém do equipamento de micro-ondas, por não sofrer perdas para o recipiente onde ocorre a reação e nem para o ambiente, leve a enaminona à decomposição mais rapidamente, o que diminui o rendimento do produto final (**Figura 41**).

É possível afirmar que para a síntese das aza-pentacenetetraonas a melhor condição caracteriza-se por: utilizar o ácido oxálico como promotor da reação, ácido acético como solvente e aquecimento convencional a 100°C. O produto final se forma após 24h de reação em bons rendimentos e não carece de longos procedimentos de purificação, sendo apenas necessário filtrá-lo sob pressão reduzida e lavá-lo com água gelada de forma abundante.

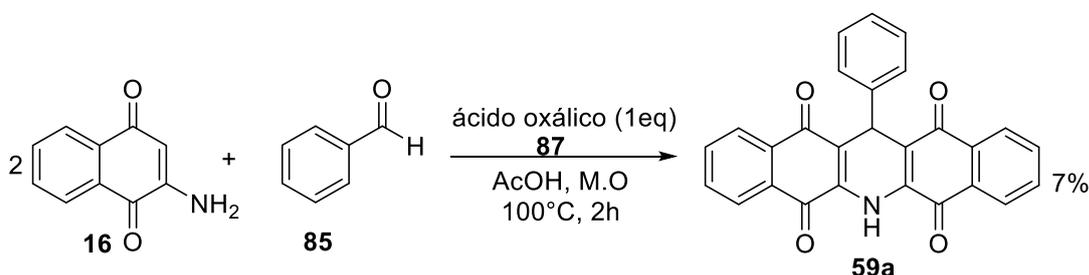


Figura 41: Otimização do tempo reacional a partir de aquecimento via micro-ondas

A partir dos resultados positivos para o uso do ácido oxálico como promotor orgânico e o ácido acético como solvente da reação foi possível aumentar o escopo de trabalho e construir uma biblioteca de 14 moléculas todas com rendimentos que foram considerados satisfatórios. Os resultados são mostrados na Figura 42 a seguir, bem como os rendimentos da literatura, quando houver. Das moléculas isoladas, seis são inéditas.

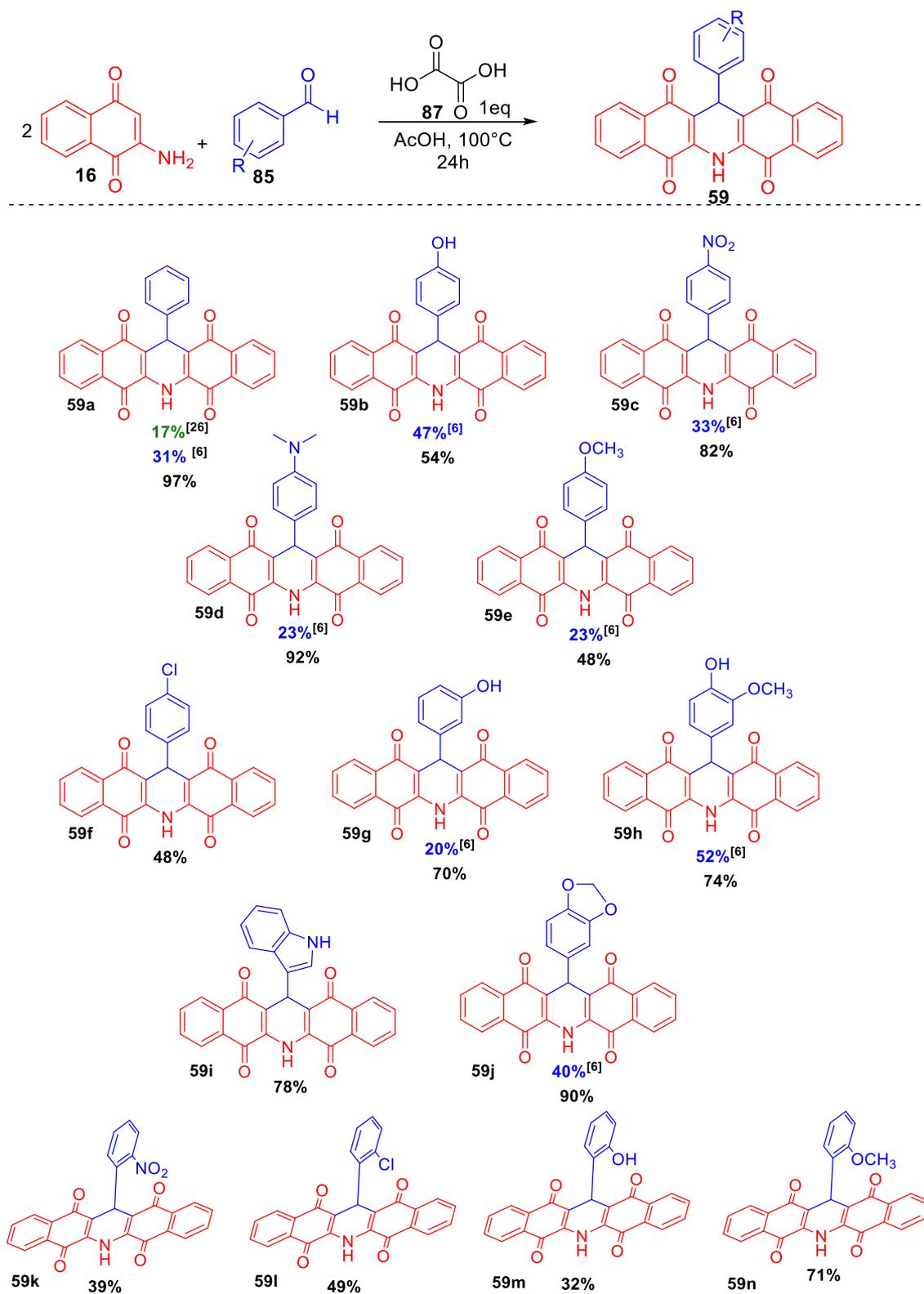


Figura 42: 6,13-di-hidro-6-azapentaceno-5,7,12,14 tetronas isoladas a partir do método que emprega ácido oxálico como promotor da reação e ácido acético como solvente.

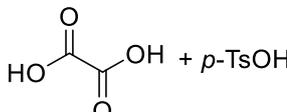
Nota-se que os rendimentos para todas substâncias desta série são maiores do que aqueles descritos na literatura por Lima^[6] e Avendaño.^[26]

Os rendimentos encontrados permitem estabelecer parâmetros comparativos entre grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica. Nota-se que para grupos doadores, como por exemplo a hidroxila, o rendimento é maior para o derivado na posição *meta*, o que é relevante, uma vez que o carbono diretamente ligado à porção aldeído é o carbono desativado, e portanto, com menor densidade de carga, o que torna a carbonila mais susceptível à ataques nucleofílicos.

Além disso, pode-se afirmar que o efeito *orto* estérico influencia o rendimento da reação, pois todos os derivado *orto* substituídos apresentam rendimentos menores do que seus análogos em outras posições.

Para confirmar a independência do ácido oxálico três reações controles foram investigadas. A primeira trata da reação nas condições equivalentes a de Lima, que ocorreram na presença de ácido *p*-toluenosulfônico 30%mol. A segunda apenas com o ácido *p*-toluenosulfônico 1 eq em ácido acético, e a terceira apenas em ácido acético. Os resultados são mostrados na Tabela 3:

Tabela 3:

<i>Condições</i>	<i>Resultados</i>
 + <i>p</i> -TsOH	19%
<i>p</i> -TsOH / ácido acético	65%
Ácido acético	R.C

Obs: As condições foram testadas para a formação do pentacíclo derivado da vanilina, exemplo que apresentou maior rendimento para Lima.

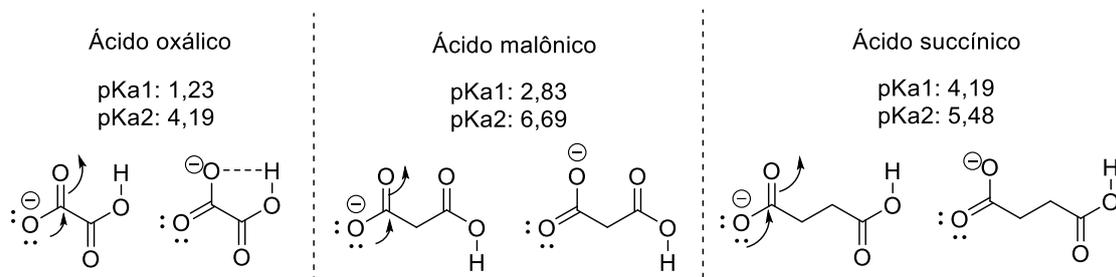
RC= reagentes recuperados

Desta forma, foi possível comprovar que o menor diácido orgânico é o melhor promotor da reação. A sua maior efetividade frente aos demais pode ser explicada pela sua maior acidez. Estruturalmente, o que os diferencia é o número de carbonos entre os grupos carboxílicos o que implica diretamente em dois fatores importantes para julgar a acidez de uma substância: **efeito indutivo** retirador de elétrons e **estabilidade da base conjugada**. Para os dois fatores o ácido oxálico apresenta vantagens.

Para explicar o primeiro fator deve-se ter em conta que a eletronegatividade do átomo de oxigênio frente ao átomo de carbono é bastante alta, e assim a ligação C-O é naturalmente polarizada apresentando um polo negativo sob o O e um polo positivo sob o C. No caso do grupamento carboxila essa polarização sob o carbono é ainda maior, uma vez que este átomo está ligado a dois oxigênios. Devido a esta alta polarização, o polo positivo sob o carbono retira elétrons dos grupos vizinhos da cadeia e este fenômeno é o que denomina-se efeito indutivo.

No ácido oxálico, por não possuir carbonos entre os grupos carboxílicos o efeito indutivo retirador de elétrons das carboxilas é mais acentuado o que deixa o hidrogênio da porção OH com densidade de carga positiva alta, e portanto, mais susceptível a ionizar no meio reacional. A medida que a cadeia carbônica cresce esse efeito se torna mais débil e, portanto, a força ácida é menor nos ácidos malônico e succínico.

O segundo fator refere-se a estabilidade da base conjugada. É possível prever a força relativa de um ácido a partir da estabilidade de sua base conjugada, que quanto mais estável for mais forte o ácido será. Para todos os diácidos envolvidos na otimização, a base conjugada pode ser estabilizada por ressonância. Entretanto, apenas para o ácido oxálico é possível estabilizar, adicionalmente, a base conjugada via ligação de hidrogênio intramolecular, e isto confere uma maior estabilidade frente às bases conjugadas do ácido malônico e do ácido succínico.^[58a] As estruturas de ressonância são mostradas no Esquema 16.



Esquema 16: Estruturas canônicas para os diácidos envolvidos na otimização da síntese e valores de pKa em água.^[59]

Estes fatores são corroborados pelos valores de pKa encontrados para os três ácidos. Efetivamente, os menores valores de pKa são observados para o ácido oxálico.

Como alternativa para a caracterização dos núcleos e também para aumentar a biblioteca de moléculas, reações com enaminonas N-substituídas foram estudadas, no entanto, para todas elas os reagentes foram recuperados (**Figura 43**).

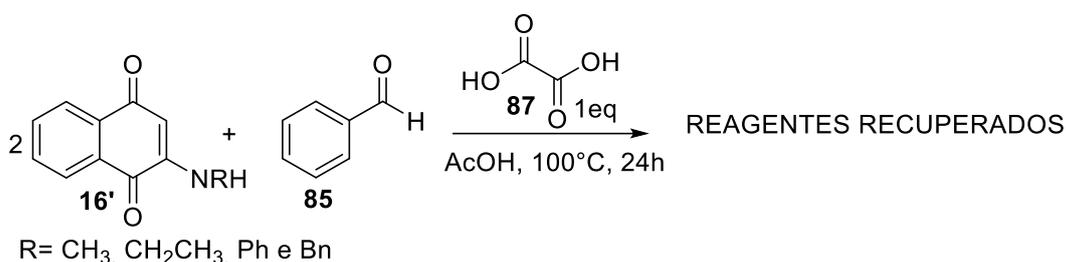


Figura 43: Estudo da síntese de novos pentaciclos a partir de enaminonas N-substituídas

A baixa solubilidade destes núcleos deve a estrutura densamente conjugada, a planaridade da molécula, a presença de ligações de H e as interações pi intermoleculares, onde o HOMO de uma molécula interage com o LUMO da molécula vizinha (efeito conhecido como pilarização) dificultam a sua solubilização em solventes orgânicos.

Os análogos substituídos poderiam ajudar a superar este obstáculo pois a mudança de N-H para N-R rompe ligações de H intermoleculares e torna a pilarização mais débil, e por isso sua solubilidade aumenta de forma substancial em solventes orgânicos.

Como a aplicação da metodologia otimizada não mostrou resultados para as enaminonas substituídas estudou-se a reação com a enaminona N-metila nas condições de Berghot^[25], que foram citadas anteriormente. No entanto, este trabalho não se mostrou reprodutível e o produto metilado não foi obtido (**Figura 44**).

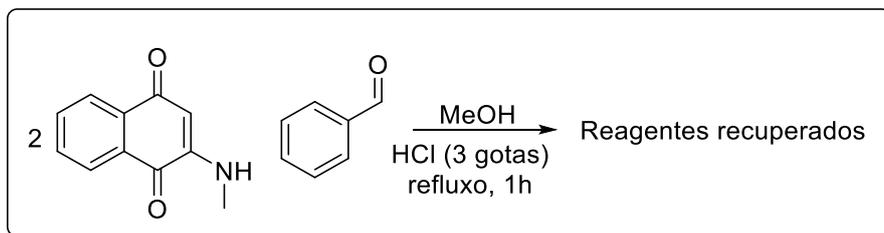
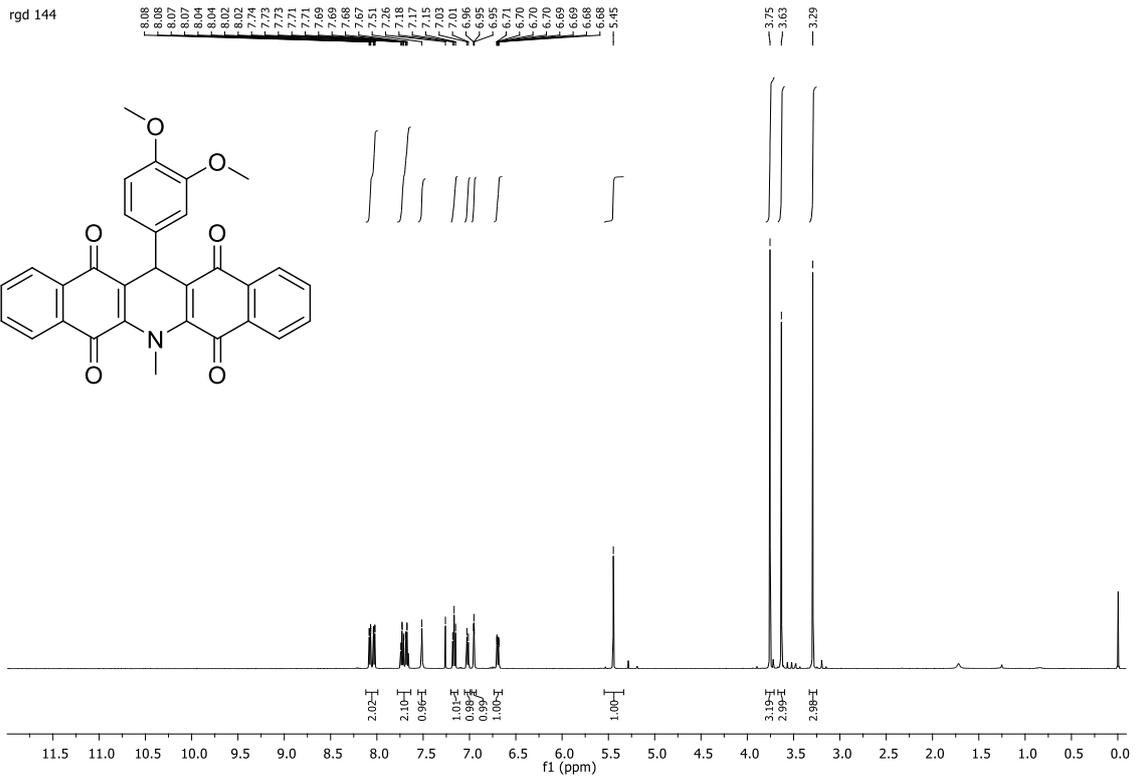


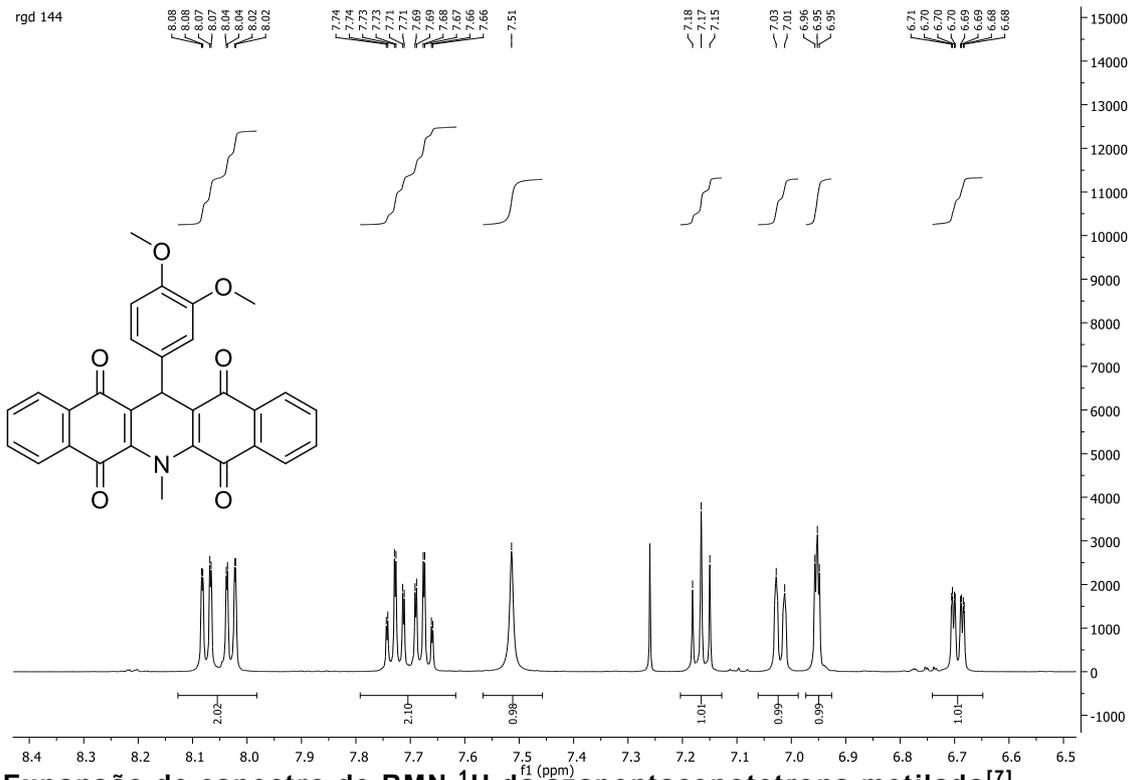
Figura 44: Metodologia de síntese de azapentacenotetraonas N-metila proposta por Berghot que não se mostrou reprodutível.

Todavia, o pentanciclo metilado de Berghot pode ser alcançado através da metilação das azapentacenotetraonas como foi demonstrado por Dourado^[7], que apresentou a metilação do análogo derivado da vanilina. A caracterização foi feita através de RMN com tranquilidade, uma vez que a presença do grupo metila aumenta a solubilidade do composto pelos motivos explicados anteriormente.

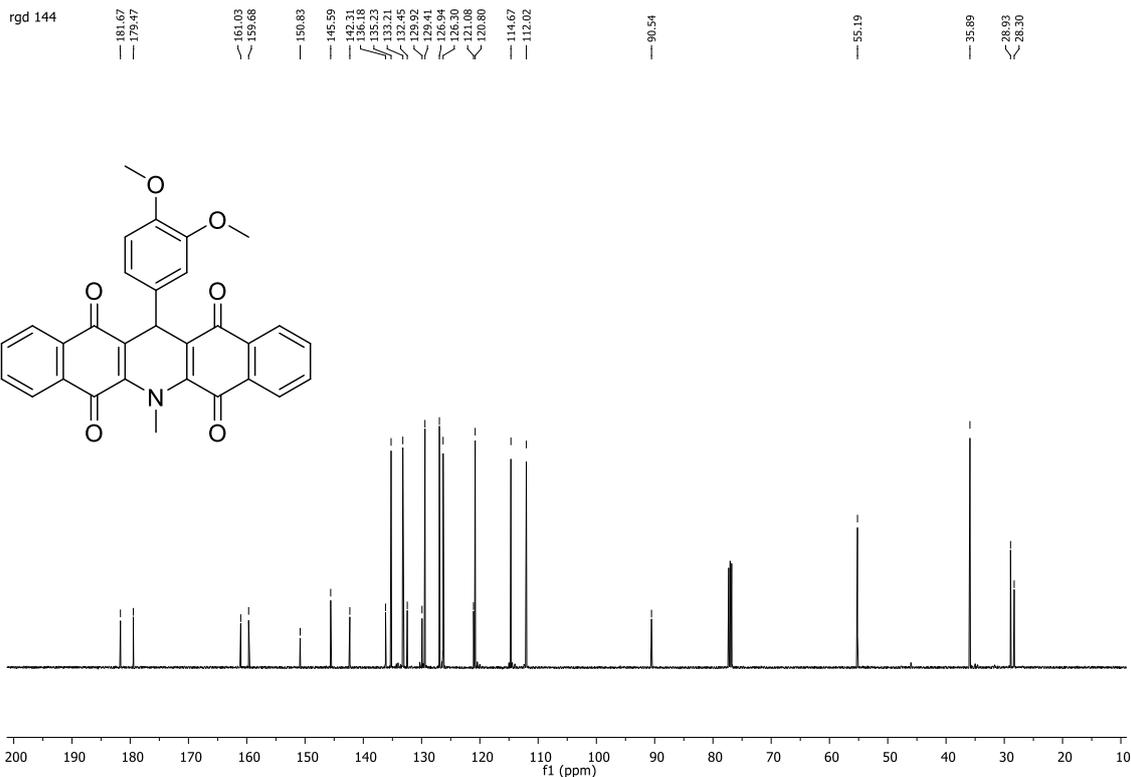
No espectro de RMN ¹H observa-se, além dos hidrogênios aromáticos, os hidrogênios dos grupos metila e o hidrogênio ligado ao único carbono sp³ do composto. No espectro de ¹³C observa-se além dos carbonos aromáticos, os sinais dos grupos metila em 28,3, 28,9 e 35,9 ppm e as carbonilas em 179,5 e 181,7 ppm. Esta análise permite corroborar a estrutura das azapentacenotetraonas precursoras.



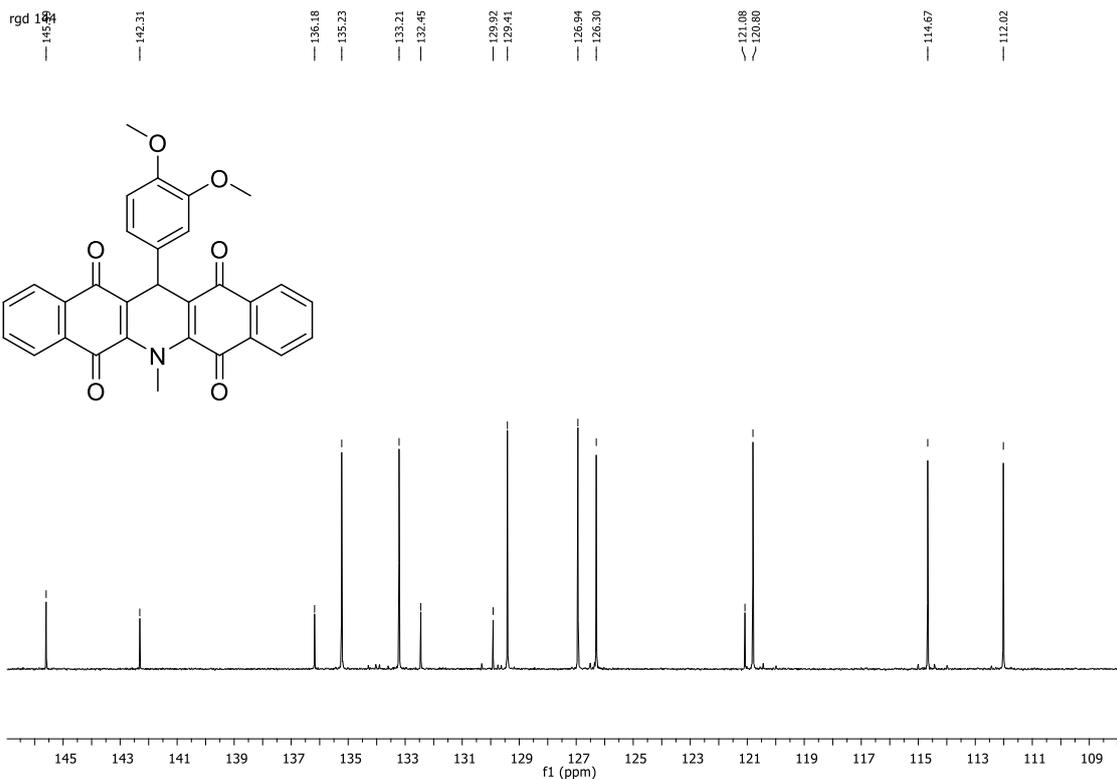
Espectro de RMN ^1H da azapentacenotetraona metilada^[7].



Expansão de espectro de RMN ^1H da azapentacenotetraona metilada^[7].



Espectro de RMN ^{13}C da azapentacenetetraona metilada^[7].



Expansão de espectro de RMN ^{13}C da azapentacenetetraona metilada^[7].

3.2 Síntese de pentaciclos angulares através da síntese tricomponente entre 2-amino-1,4-naftoquinona, benzaldeídos e cumarinas 3 e 4 substituídas.

Com a descoberta de uma condição otimizada para conduzir de forma satisfatória a reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona na formação das bisquinonas pentacíclicas (**59**), a condição reacional foi aplicada na tentativa de novas núcleos pentacíclicos envolvendo a mesma enaminona (**16**).

As novas reações propostas consistiram na substituição de 1 equivalente da 2-amino-1,4-naftoquinona por cumarinas 3 e 4 (**95a-b**) substituídas que levariam a formação de pentaciclos angulares condensados a porção cumarina (**96a-b**) (Figura 45).

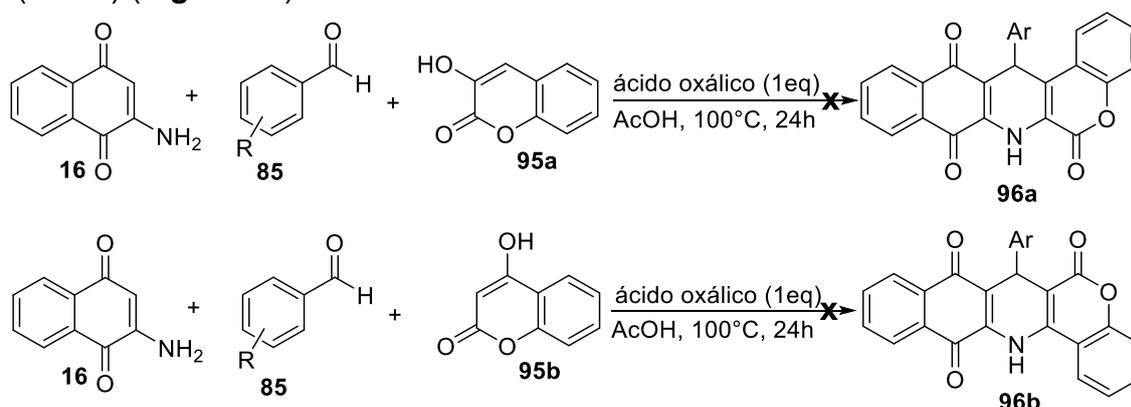


Figura 45: Estudo da reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinona frente à cumarinas 3 e 4 substituídas.

As tentativas de síntese do produto assimétrico, no entanto, não obtiveram sucesso, pois não foi observado o consumo da cumarina (**95a-b**) e o aldeído (**85**) não foi consumido totalmente, diferentemente da enaminona (**16**) que não apresentou manchas na CCD após 24 horas. O produto formado na verdade foi a bisquinona pentacíclica (**59**) com rendimentos próximos a 50%.

Apesar do resultado esperado não ter sido alcançado, o experimento mostra que a metodologia de síntese das bisquinonas é efetiva.

3.3.1 Reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinonas frente a ninidrina levando à formação de isocumarinas.

Como visto anteriormente, reações entre 2-amino-1,4-naftoquinonas (**16**) e ninidrinhas (**63**) são relatadas na literatura levando a formação de isocumarinas (**79**). As condições relatadas, no entanto, careciam de otimização de tempo reacional e quantidade de catalisadores. Os métodos que relatam essa reação são ilustrados abaixo (Figura 46).

Observa-se para ambos os casos o uso de grandes quantidades de ácidos orgânicos e de solventes, envolvem aquecimento convencional e, no caso do procedimento adotado por Wang, os produtos finais precisam ser recristalizados em ácido acético para atingirem um grau de pureza aceitável.

As desvantagens destes métodos incentivaram a busca por uma síntese mais verde e de mesma eficácia para a isocumarina (**79**), uma vez que se trata de uma substância de potencial terapêutico já discutido.

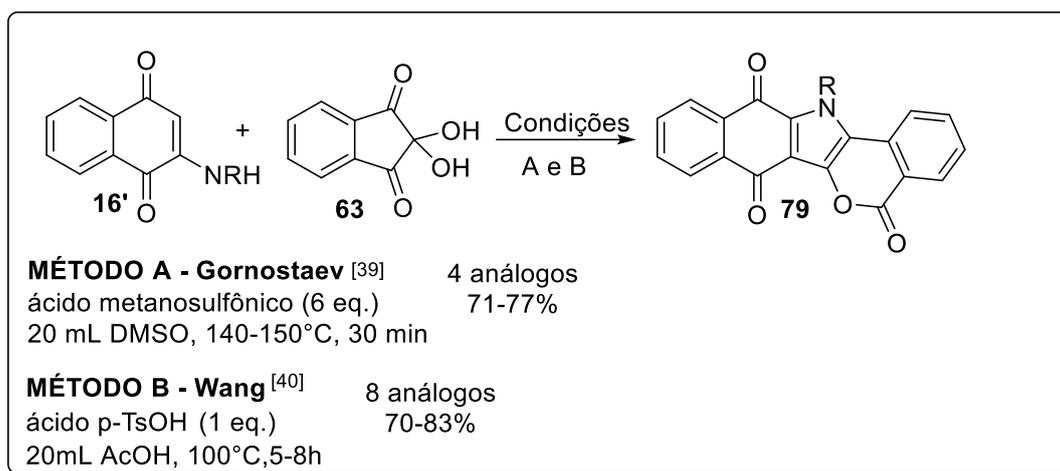
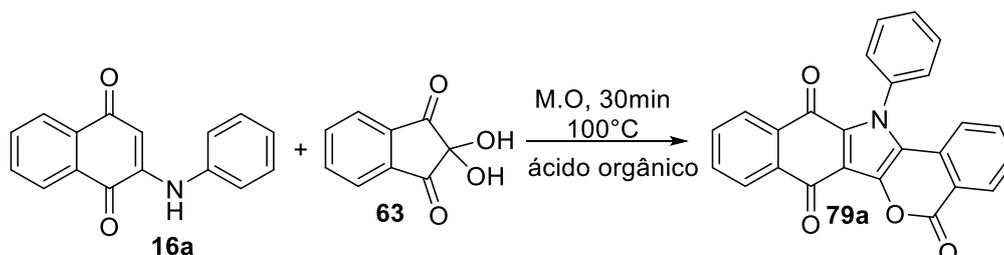


Figura 46: Métodos sintéticos descritos para isocumarinas derivadas de 2-amino-1,4-naftoquinonas e ninidrina.

O tempo de reação e a quantidade de ácido orgânico foram os primeiros parâmetros investigados. A reação se deu em reator micro-ondas durante 30 min a 100°C e, no primeiro momento, na ausência de ácidos orgânicos. A isocumarina não foi isolada, porém o intermediário diidroxilado da reação foi isolado em alto rendimento e caracterizado, sobre o qual as explanações serão feitas mais adiante.

Para a síntese da isocumarina diferentes ácidos orgânicos em diferentes quantidades foram testadas e os resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Otimização da síntese da isocumarina em micro-ondas



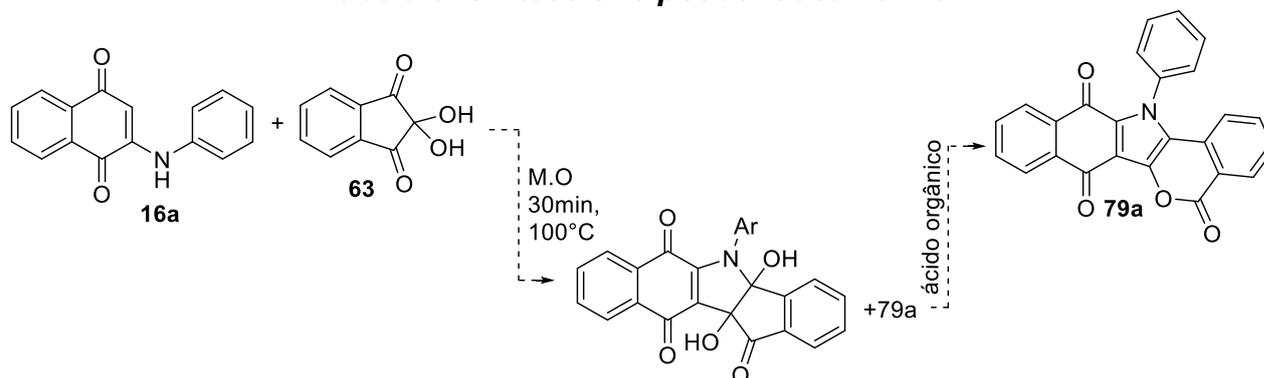
Ácido orgânico	Quantidade (% mol)	Rendimento (%)
p-TsOH	10	46
p-TsOH	100	54
CF ₃ SO ₃ H	10	51
CF ₃ SO ₃ H	20	64
CF ₃ SO ₃ H	50	52
TFA	20	4,8

Obs: As condições de Wang (ácido acético, refluxo, 8 horas) produziram o produto 79a com 76% de rendimento.

Observou-se para estas reações que misturas da isocumarina com o intermediário eram formadas independente da quantidade de ácidos. Para garantir a formação integral do intermediário e posteriormente sua conversão à isocumarina foi proposta uma alternativa *one-pot* onde o catalisador orgânico é

adicionado na segunda etapa. Além disso, a quantidade de solvente foi reduzida para 1 mL. Os resultados obtidos são listados na Tabela 5 a seguir:

Tabela 5: Síntese *one-pot* da isocumarina



Ácido orgânico	pKa	Quantidade (%mol)	Rendimento (%)
<i>p</i> -TsOH	2,8	50	66,5
CF₃SO₃H	-14	20	71
TFA	-0,25	20	8,5

Para todos os casos a alternativa *one-pot* apresentou melhores rendimentos frente à metodologia em uma etapa. Entretanto, o melhor catalisador foi o ácido trifílico, que apresenta a maior força ácida da série. Os maiores rendimentos não podem ser atribuídos à presença de um ácido mais forte, uma vez que Wang descreve rendimentos altos na presença de ácido *p*-TsOH. Entretanto, é possível atribuir o menor tempo de reação a esta característica porque neste mesmo tempo reacional em micro-ondas o ácido usado por Wang leva a uma menor conversão intermediário-produto desejado.

As amostras foram caracterizadas através de análises de espectroscopia na região do infra-vermelho, ponto de fusão e ressonância magnética nuclear de ¹H. Devido a baixa solubilidade das isocumarinas em solventes adequados para a análise de RMN os espectros de hidrogênio tem deslocamentos pouco intensos e não foi possível adquirir espectros de ¹³C, sendo, portanto, necessário análise bidimensional HMBC e HSQC para identificá-los.

Para o análogo N-butila (**79h**) é possível observar a partir dos dados de espectroscopia na região do infravermelho os estiramentos em 1735, 1666 e 1651 cm⁻¹ característicos de carbonila de éster e cetonas da porção quinona, respectivamente. Os estiramentos entre 2951 e 2868 cm⁻¹ comum a carbonos sp³. Os estiramentos das carbonilas se repetem para todos os análogos e são concordantes com os exemplos das referências (**Figura 47**).

Em 7,61ppm o tripleto integrado para 1 hidrogênio pode ser atribuído ao hidrogênio aromático H₂ que acopla com constante vicinal com H₁ e H₃. Em 7,72 ppm o tripleto integrado para dois hidrogênios refere-se à H₁ e H₃ que coplam com constante vicinal com H₂. O multipletto em 7,88 ppm integrado para dois hidrogênios pode ser atribuído aos hidrogênios H₅, que acopla com constante orto com H₆ e constante meta com H₇, e ao hidrogênio H₈ que acopla com H₇ com constante orto e com H₆ com constante meta. Por último, o dubleto em 8,51 ppm refere-se ao H menos protegido, H₄ que acopla com constante vicinal com H₃ (**Figura 48**).

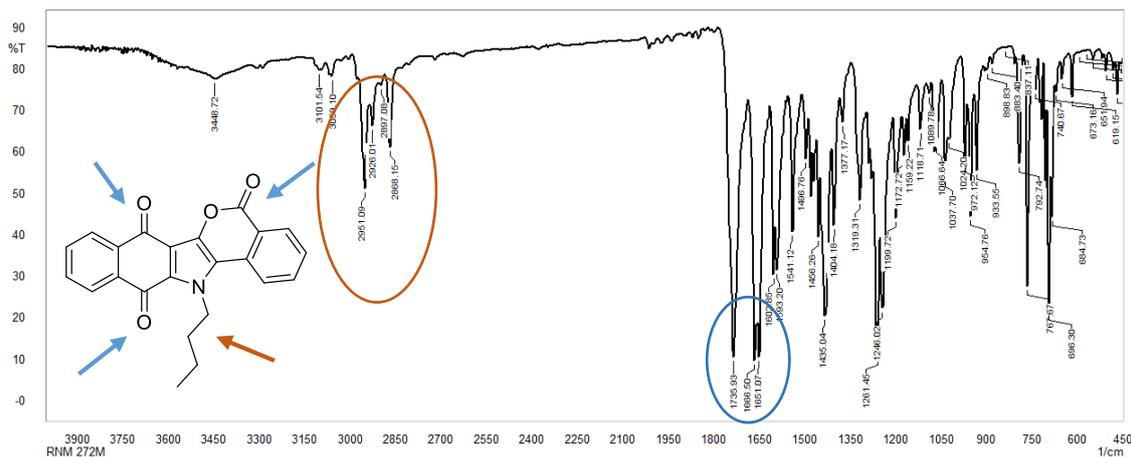


Figura 47: Espectro de IV (KBr) do composto 79h.

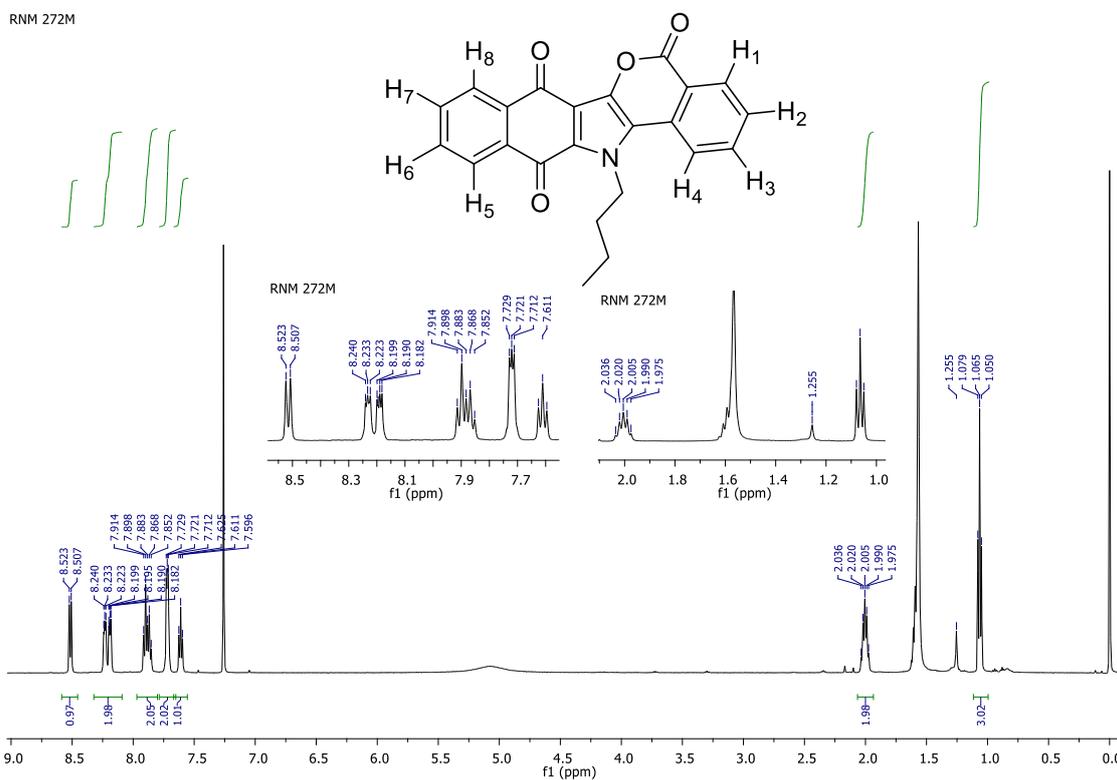


Figura 48: Ressonância Magnética Nuclear ^1H do composto 79h (CDCl_3).

Os carbonos foram elucidados através de análise bidimensional **HSQC** (Figura 49) (Espectroscopia heteronuclear de coerência de quantum simples) e **HMBC** (Espectroscopia heteronuclear de correlação entre múltiplas ligações).

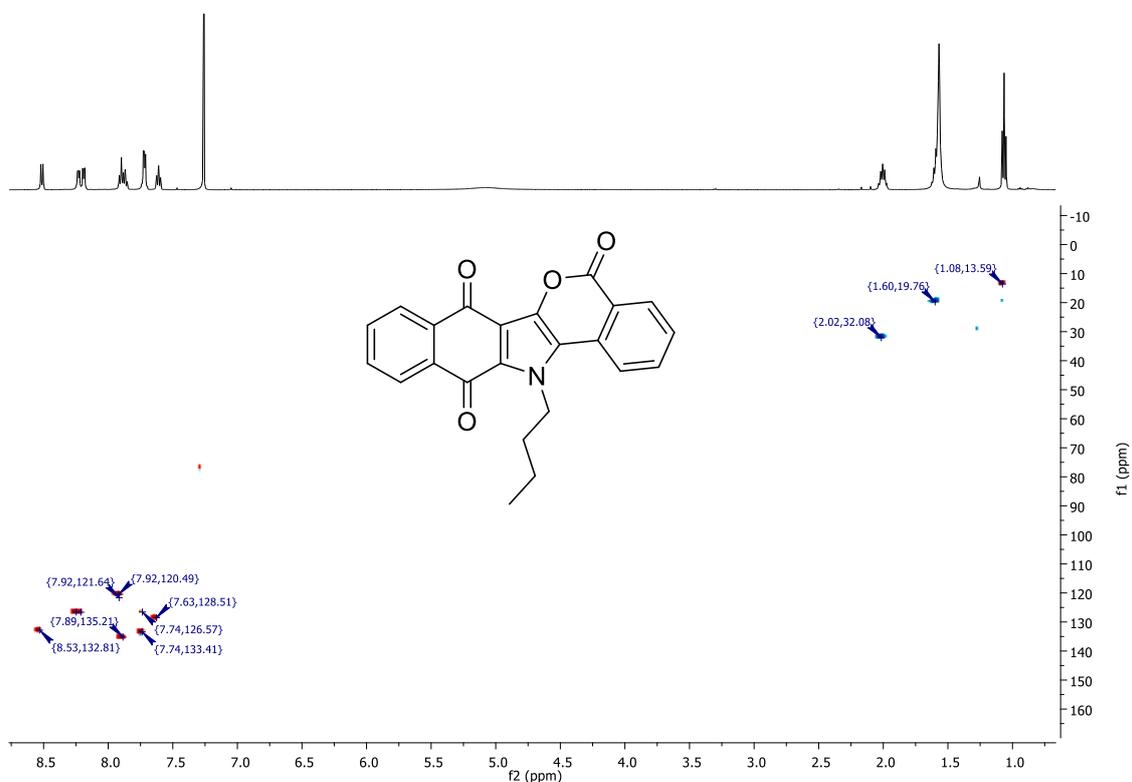
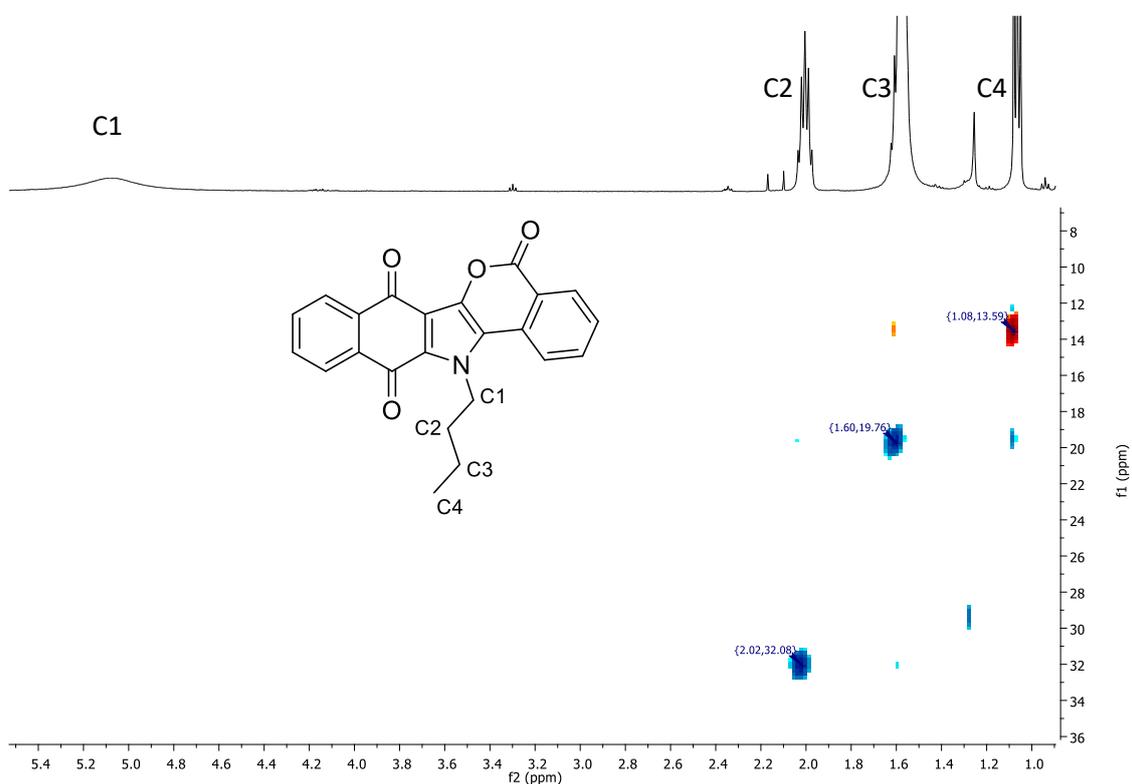


Figura 49: Espectro 2D HSQC do composto 79h (CDCl₃).

A análise do espectro de HSQC permite observar correlações em 13,5, 19,7 e 32,1 ppm referentes aos carbonos da porção butila, onde: o primeiro refere-se ao carbono C4, o segundo deslocamento aos carbonos C3, o último ao carbono C2, e a correlação referente ao carbono diretamente ligado ao nitrogênio não aparece devido ao seu diferente tempo de relaxação (**Figura 50**).



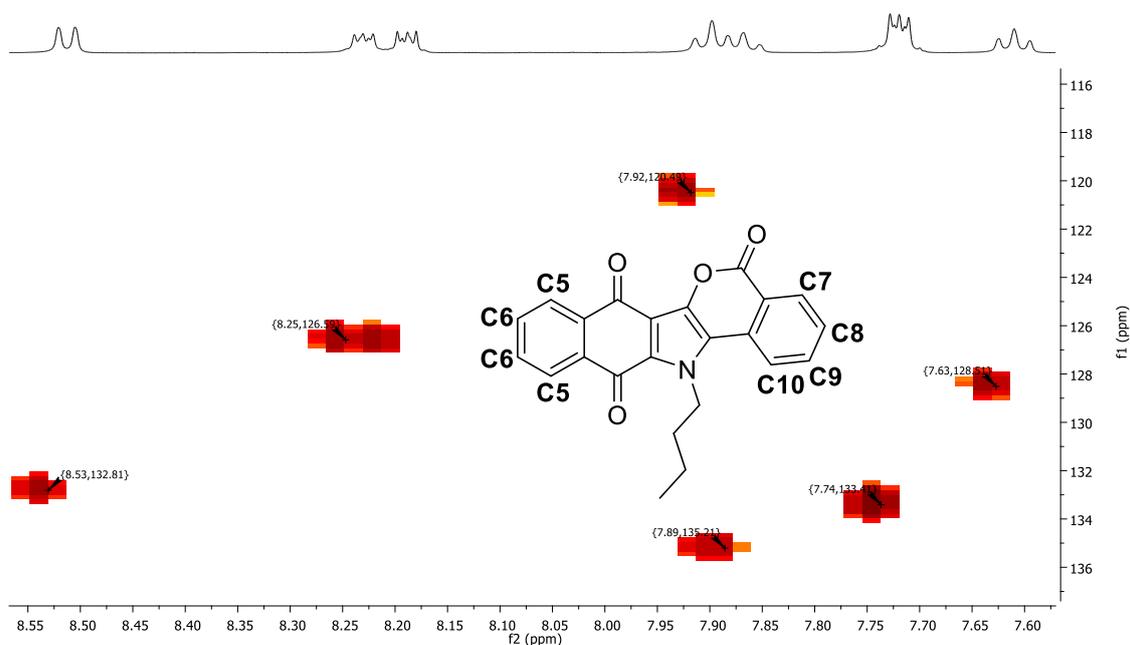


Figura 50: Expansões do espectro de HSQC na região dos carbonos alifáticos e aromáticos do composto 79h (CDCl₃).

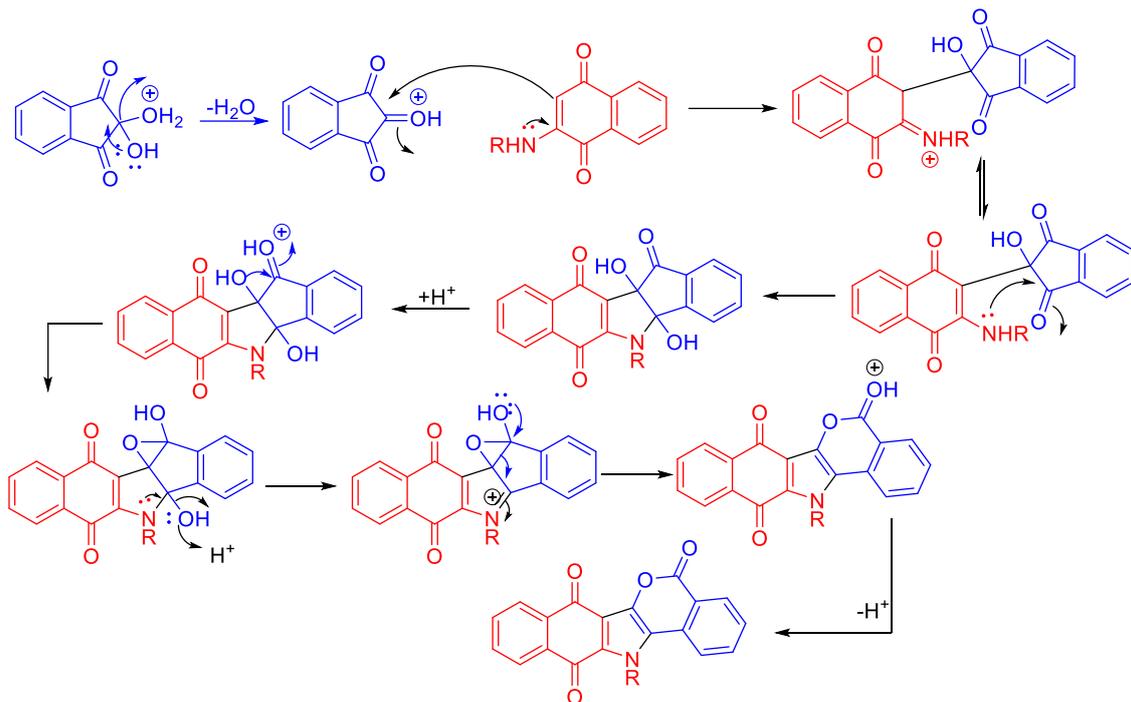
Na região dos carbonos aromáticos entre 120 e 135 ppm observa-se a presença de seis correlações referentes aos carbonos aromáticos hidrogenados. Os carbonos mais próximos à carbonilas, C5 e C7, apresentam os deslocamentos 135,2 e 133,4 ppm respectivamente. Os carbonos C2 aparecem em 132,8 ppm, ao passo que C8, C9 e C10 apresentam deslocamentos em 128,5, 126,6 e 120,5 ppm respectivamente.

Após caracterização, o caminho reacional pode ser racionalizado e a síntese pôde ser estendida para as outras 2-amino-1,4-naftoquinonas (**16'**) permitindo a síntese de nove derivados, todos em bons rendimentos. O derivado -NH₂ foi sintetizado a partir da metodologia de Wang^[40], este e mais três exemplos são inéditos.

O caminho reacional seguido para explicar a formação do produto obtido consiste na inicial protonação de uma hidroxila da ninidrina, que sai como água após o ataque do par de elétrons do oxigênio da hidroxila deprotonada. A etapa seguinte é considerado o ataque nucleofílico da 2-amino-1,4-naftoquinona através do carbono nucleofílico levando à formação de um intermediário tetraédrico iônico que em seguida perde um hidrogênio e leva à formação de um intermediário neutro.

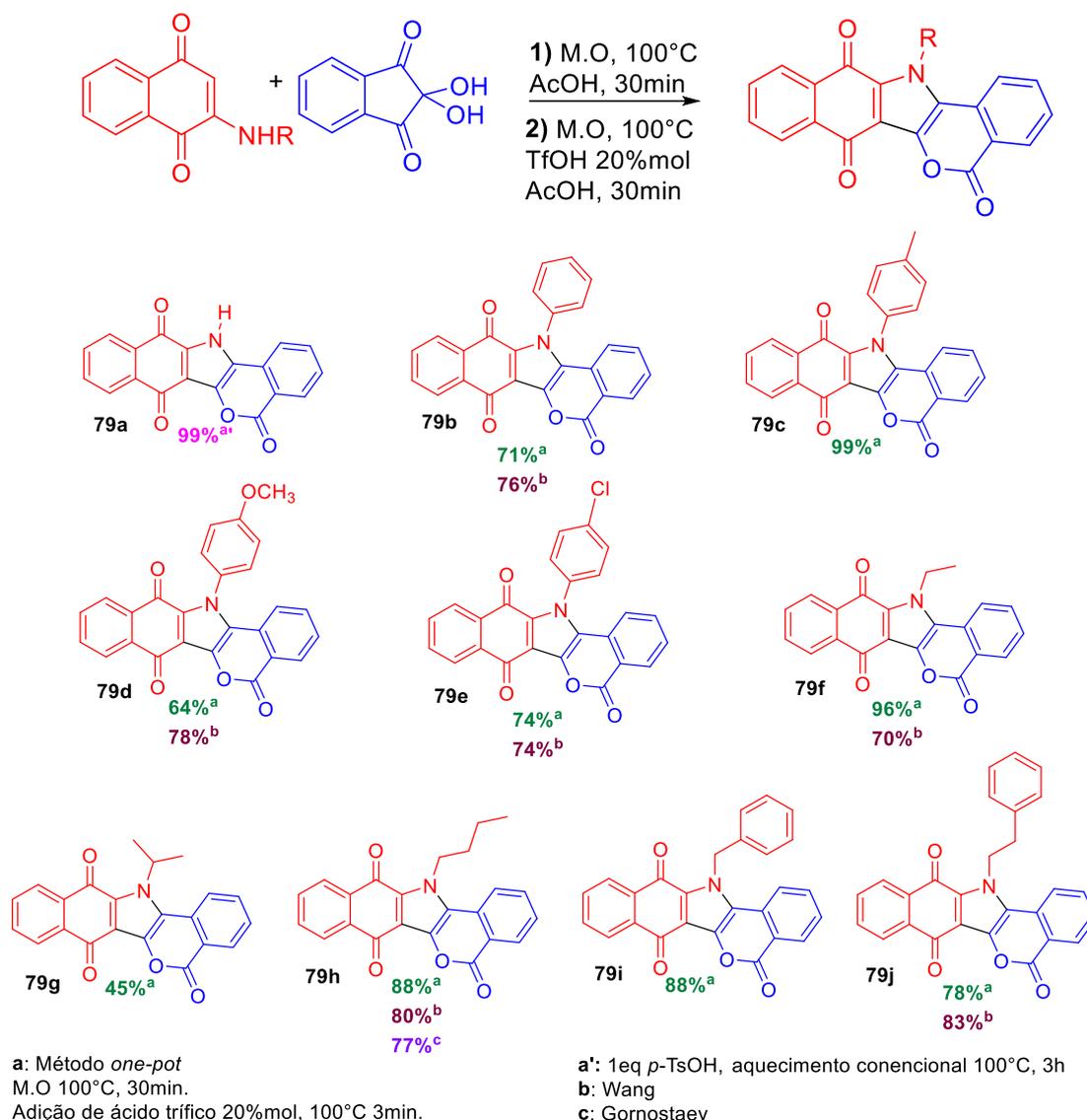
Sugere-se que a reação siga através do ataque do par de elétron não ligante do nitrogênio sob a carbonila da porção ninidrina levando à formação de um pirrol dihidroxilado neutro; que em seguida tem a carbonila vizinha à hidroxila protonada. Os pares de elétrons desta hidroxila atacam à carbonila ativada levando à formação de um epóxido, que através de deslocalização de elétrons,

é colapsado levando à formação da isocumarina desejada. A rota está representada no Esquema 17 e os produtos isolados no Esquema 18.



Esquema 17: Caminho reacional de formação das isocumarinas.

Os maiores rendimentos foram encontrados para os derivados N-alquilados, com excessão do derivado isopropil. É razoável que seja assim, uma vez que grupos alquila doam densidade eletrônica para o nitrogênio deixando o par de elétrons não-ligante mais disponível para atuar nas duas etapas do caminho reacional onde é necessário.



Esquema 18: Isocumarinas isoladas.

O resultado permite afirmar que a metodologia adotada, além de eficiente, destaca-se como uma rota sintética verde, pois utiliza o mínimo de solvente possível, quantidades catalíticas de ácido tríflico e ainda requer um intervalo de tempo menor frente às sínteses descritas por Wang^[40], o que resulta em economia energética.

Como as amostras mostraram dificuldade de solubilização em solventes orgânicos, muitos testes de solubilidade foram feitos e no teste em clorofórmio uma forte fluorescência destas moléculas foi observada quando submetidas à luz ultra-violeta (**Figura 51**). Este fato não foi descrito em nenhum estudo de síntese feito anteriormente e, devido a isso, foi feito o estudo fotofísico destes compostos.

As moléculas sintetizadas com o núcleo isocumarínico têm em comum a geração de fluorescência em solução de clorofórmio quando expostas à radiação ultra-violeta. O fato é facilmente explicado por se tratar de um heterociclo oxigenado que possui um sistema plano e rico em elétrons e com conjugação π -estendida, sendo esta a responsável por sua luminescência.

3.3.2 Estudo fotofísico das isocumarinas

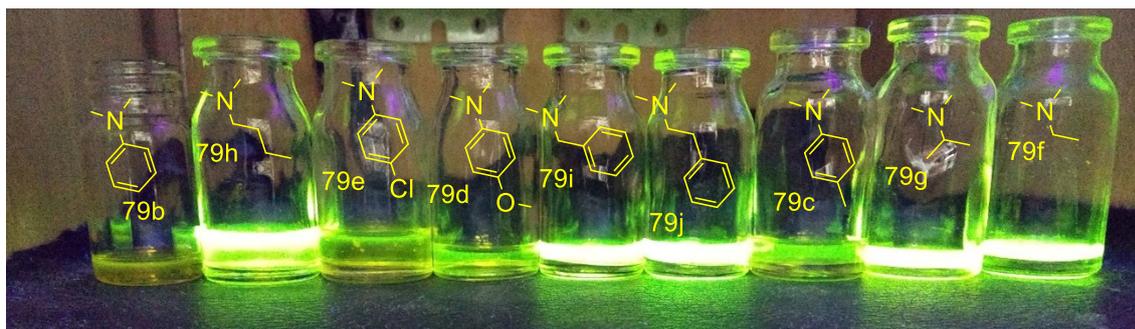
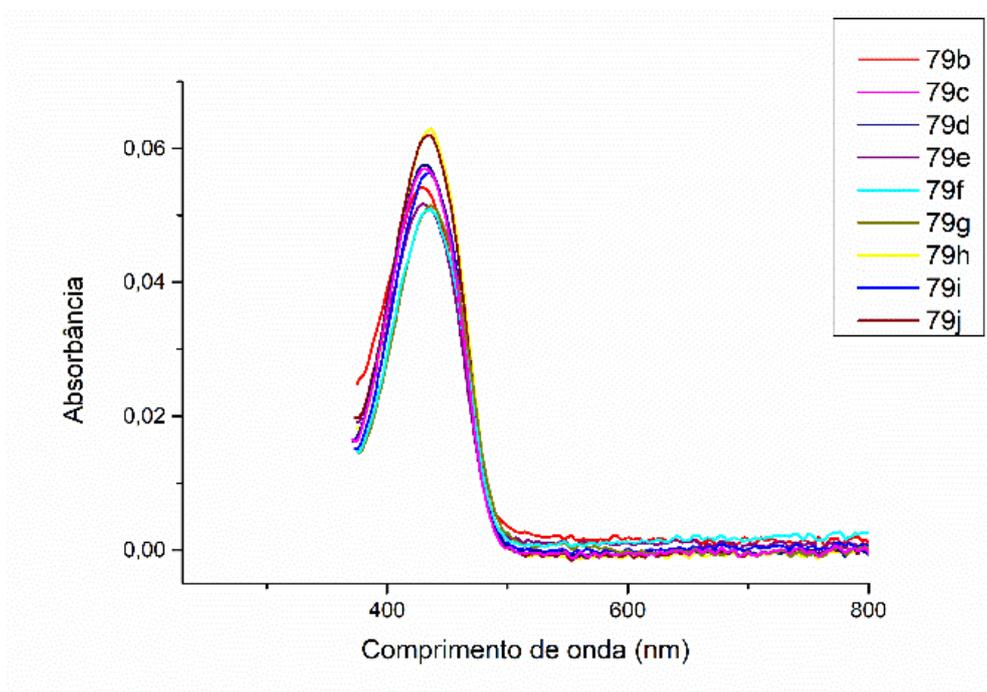


Figura 51: Fluorescência observada para as isocumarinas sintetizadas.

O estudo fotofísico das isocumarinas foi feito através de análises de espectrofotometria de absorção UV-Vis e fluorescência. O solvente utilizado foi o clorofórmio e à temperatura ambiente. O estudo do composto 79a não foi feito devido à sua baixa solubilidade em clorofórmio (**Figura 52**).



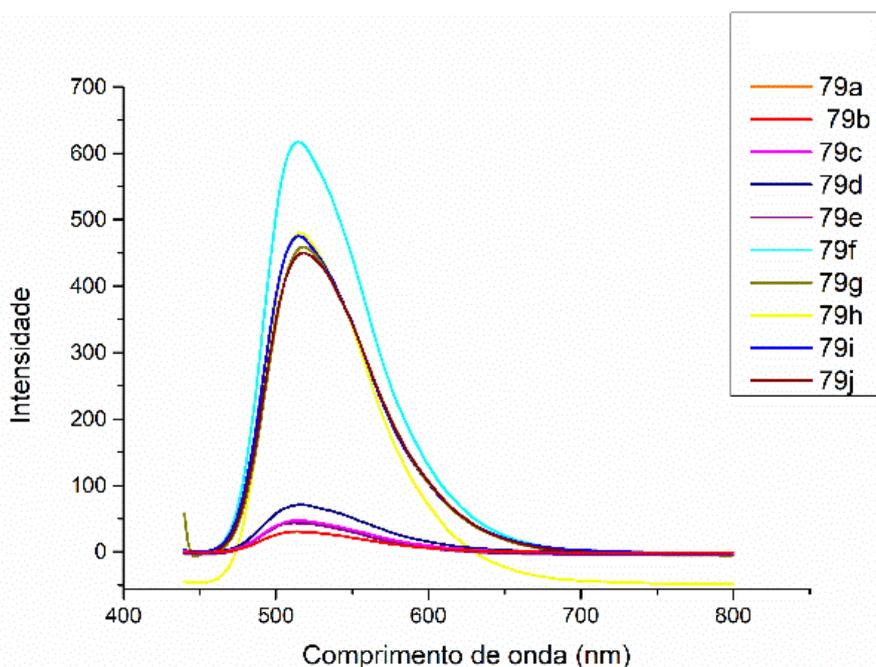


Figura 52: Espectro de absorção (acima) e emissão (abaixo) das isocumarinas.

As espectrofotometrias de absorção UV-Vis e fluorescência tem seu cerne na transição eletrônica que consiste na promoção de um elétron em um determinado nível energético para um orbital vazio através da absorção ou emissão de um fóton. Na absorção a molécula passa do estado fundamental a um estado excitado. A fluorescência por sua vez é o fenômeno observado quando o sistema químico retorna ao estado fundamental liberando energia (fóton) em forma de luz.^{[61a],[61b]}

Estas transições sempre ocorrem com a promoção de um elétron de um orbital ocupado para um orbital vazio. O que pode mudar é a origem e o destino destes elétrons. Os elétrons podem sair de orbitais σ , π ou n (orbitais de não ligação) e serem promovidos para orbitais σ^* e π^* a depender da energia do fóton absorvido. Os orbitais envolvidos na espectroscopia de absorção e fluorescência são os orbitais HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbitals*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbitals*). Além disso, esta transição pode se dar com mudança de *spin* ou sem, sendo o primeiro caso conhecido como transição estado singleto e a segunda como estado tripleto (devido a mudança do valor de S).^{[61a],[61b]}

As moléculas aromáticas com sistemas π conjugados, como as isocumarinas aqui sintetizadas apresentam sistema π altamente conjugado, isto é, com conjugação estendida, o que permite que os orbitais π se sobreponham e os elétrons deslocalizem-se por todo o sistema por efeito de ressonância, e a transição mais comum é a $\pi - \pi^*$.

Para casos como este quanto mais estendida for a conjugação menor será a energia mínima de transição $\pi - \pi^*$. Consequentemente, maior o comprimento de onda (λ) correspondente à banda de absorção. Esta relação vem da Equação 1 abaixo, onde: E =energia, ν = frequência, h = constante de Planck e λ =comprimento de onda.^{[61a],[61b]}

$$E = h\nu/\lambda$$

Equação 1: Relação da energia com comprimento de onda que evidencia a desproporcionalidade entre as grandezas.

Após absorver um quantum de energia e passar a estados excitados os sistemas químicos podem voltar ao seu estado de menor energia com liberação de fótons que pode acontecer com emissão de radiação. Este processo quando ocorre entre estado singletos é chamado de fluorescência.

Uma vez que a molécula absorve energia, outras transições são possíveis de acontecer, como relaxações vibracionais que ocorrem em ordens de tempo menores que a fluorescência, com a passagem em diferentes níveis vibracionais no mesmo nível de energia (conversão interna). E ainda são possíveis transições entre níveis de energia de menores energias não radioativas causadas por colisões com moléculas de solvente. Por último, o decaimento de um estado tripleto para um estado singleto dá origem ao fenômeno da fosforescência. Além disso, perdas de energia em forma térmica também ocorrem e são as mais comuns. Todas estas transições são sumarizadas pelo Diagrama de Jablonski (Figura 53).

Devido à transições não radioativas que podem ocorrer na molécula, no estado excitado, a energia emitida na fluorescência é sempre menor que aquela absorvida e, por isso, apresenta valores maiores de comprimento de onda. Ou seja, parte da energia absorvida é devolvida na forma de luminescência, porém, uma parcela é gasta nas transições vibracionais e colisões com moléculas de solvente. Esse fato foi estudado por Stokes, e por isso a diferença entre o comprimento de onda máximo de emissão e o de absorção é chamada de deslocamento de Stokes. [61a],[61b]

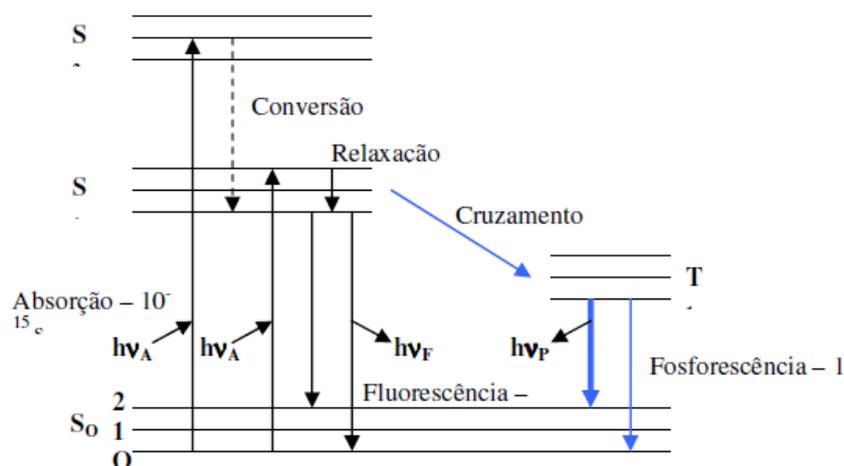


Figura 53: O diagrama de Jablonski sumariza as transições possíveis em um sistema químico quando submetido à radiação.

Para racionalizar a fluorescência demonstrada pelas isocumarinas foram feitas as medidas de absorções e emissões máximas e o cálculo teórico dos valores de *band-gap* entre os orbitais HOMO e LUMO fazendo uso de ferramentas computacionais.

Para obtenção das energias dos orbitais HOMO e LUMO foi utilizada a Teoria do Funcional de Densidade (*Density Functional Theory – DFT*). A obtenção das geometrias de equilíbrio foram realizadas com uso do funcional B3LYP e o conjunto de base do tipo 6-31G(d,p).

As moléculas que apresentam substituição alquila, e possuem liberdade rotacional, precisaram ser submetidas a uma varredura conformacional em que as ligações dos carbonos CH₂ foram rotacionadas em ângulos diedros de 30° e os demais carbonos fixados em 0°, as energias foram calculadas até que a molécula voltasse a conformação inicial. Após isso, o carbono CH₃ foi rotacionado 60°, e novamente as energias foram calculadas até a conformação inicial fosse novamente atingida. Os perfis energéticos das rotações dos produtos **79f** e **79g** são mostrados na Figura 54.

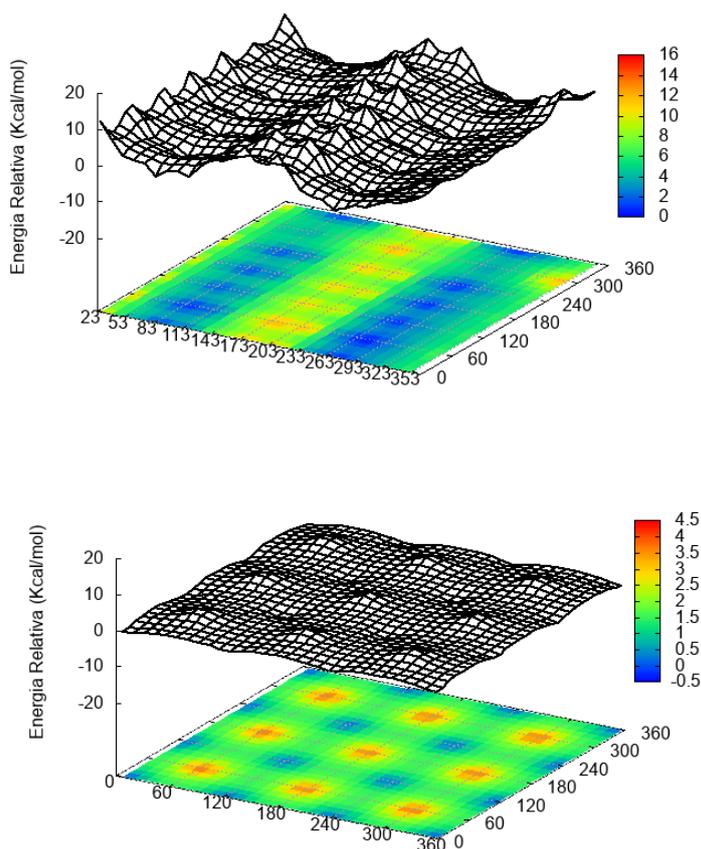


Figura 54: Superfícies energéticas obtidas através da rotação de ligações CH₃ dos produtos 79f (acima) e 79g (abaixo).

Os pontos mais escuros das superfícies obtidas indicam os pontos de menor energia que representam as conformações mais estáveis. A partir das superfícies foi possível concluir que os derivados 79f e 79g apresentam um confômero de energia mínima cada uma a cada rotação de 120° das ligações da

metila. As estruturas dos confômeros que correspondem a estas energias podem ser observadas na Figura 55.

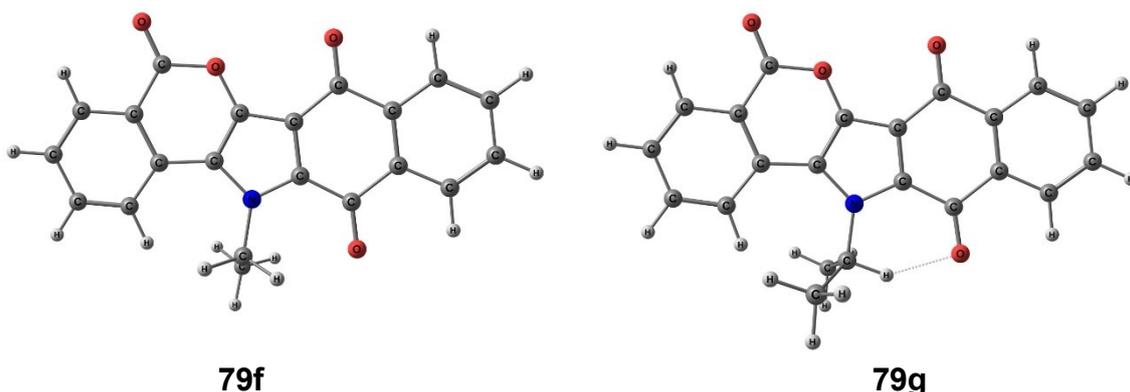


Figura 55: Confômeros mais estáveis para os produtos 79f e 79g.

De forma análoga, o estudo foi feito para o produto **79j** que apresentou três possíveis conformações a cada rotação de 120° do átomo de carbono ligado ao grupo fenil (**Figura 56**).

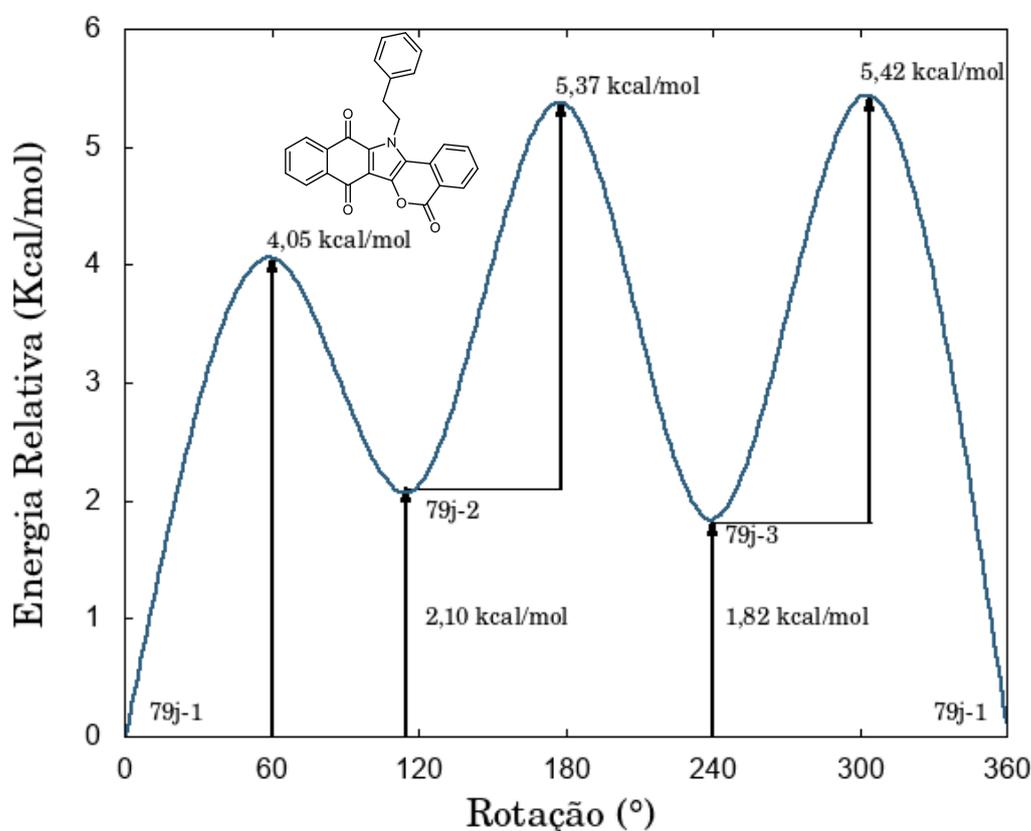


Figura 56: Perfil energético obtido através de rotações de 60° do carbono diretamente ligado ao grupo fenil.

Como é possível observar no gráfico do perfil energético, as barreiras energéticas conformacionais são pequenas, o que explica a presença de três diferentes estruturas conformacionais para o produto **79j** (**Figura 57**).

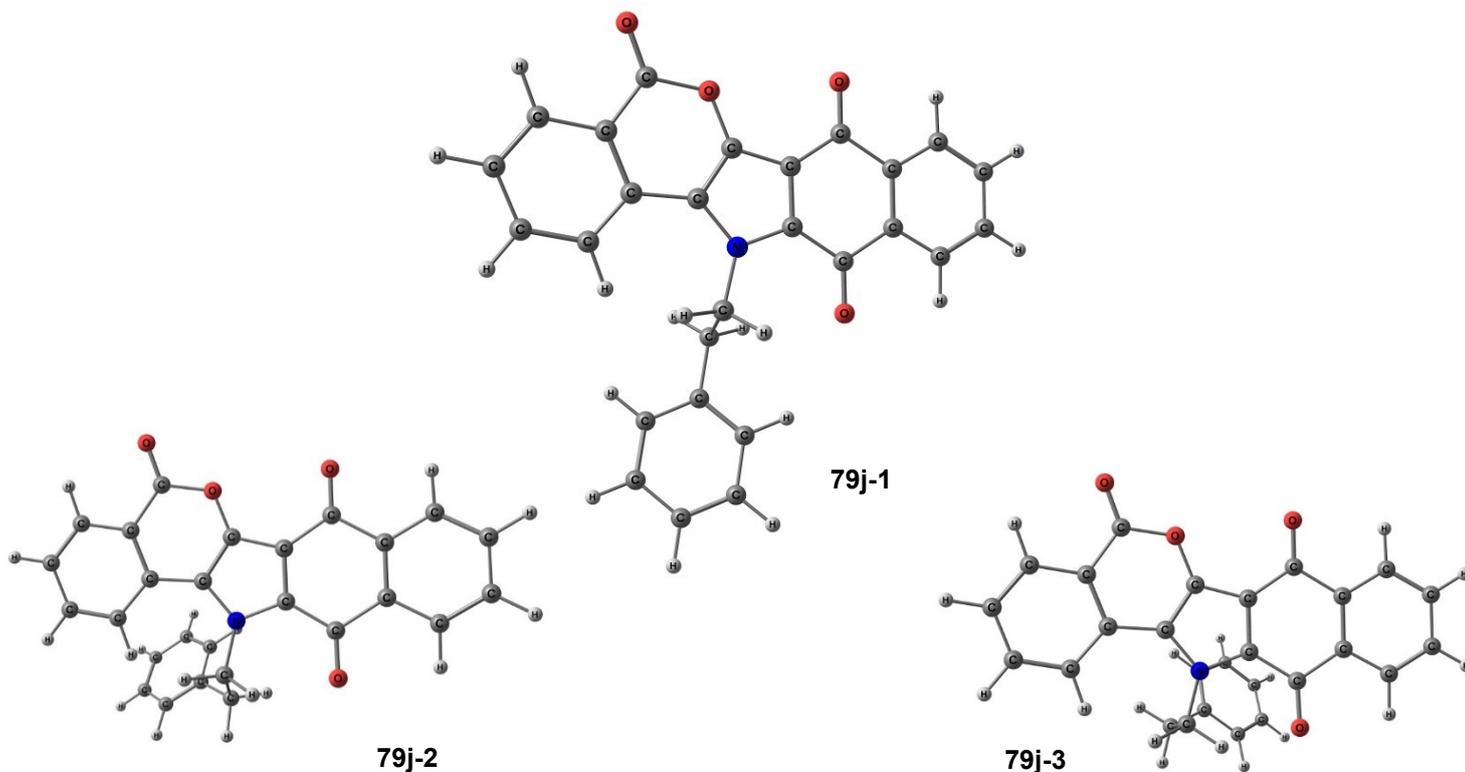


Figura 57: Confômeros mais estáveis para o produto 79j.

O estudo conformacional também foi necessário para o composto 79h. Foram realizadas rotações dos ângulos diedros de 30° para os carbonos CH_2 a energia dos confômeros foi calculada e após isto, rotações de 60° para o carbono CH_3 . Para os rotações de 30° dos carbonos CH_2 o carbono CH_3 foi mantido fixo na posição 0° , resultando na superfície dos perfis energético 64. Após a obtenção da primeira superfície, o carbono CH_3 foi rotacionado 60° e novamente rotações de 30° foram feitas nos carbonos CH_2 , mas nenhum ponto de mínimo foi encontrado nesta operação.

Outra vez, os pontos mais escuros da superfície representam os confômeros de menor energia (**Figura 58**). A partir da análise das superfícies foi possível encontrar três confômeros de energia mínima para o composto 79h. As estruturas encontradas para estes confômeros são mostradas na Figura 59 a seguir. A existência de mais de um confômero de baixa energia se deve ao baixo valor das barreiras torcionais que são expressados no gráfico da Figura 60.

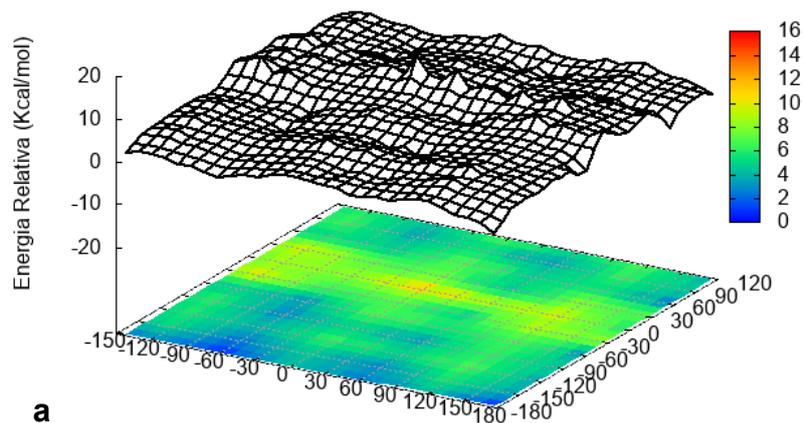


Figura 58: Superfícies energéticas obtidas através da rotação das ligações dos carbonos do grupo butila do produto 79h.

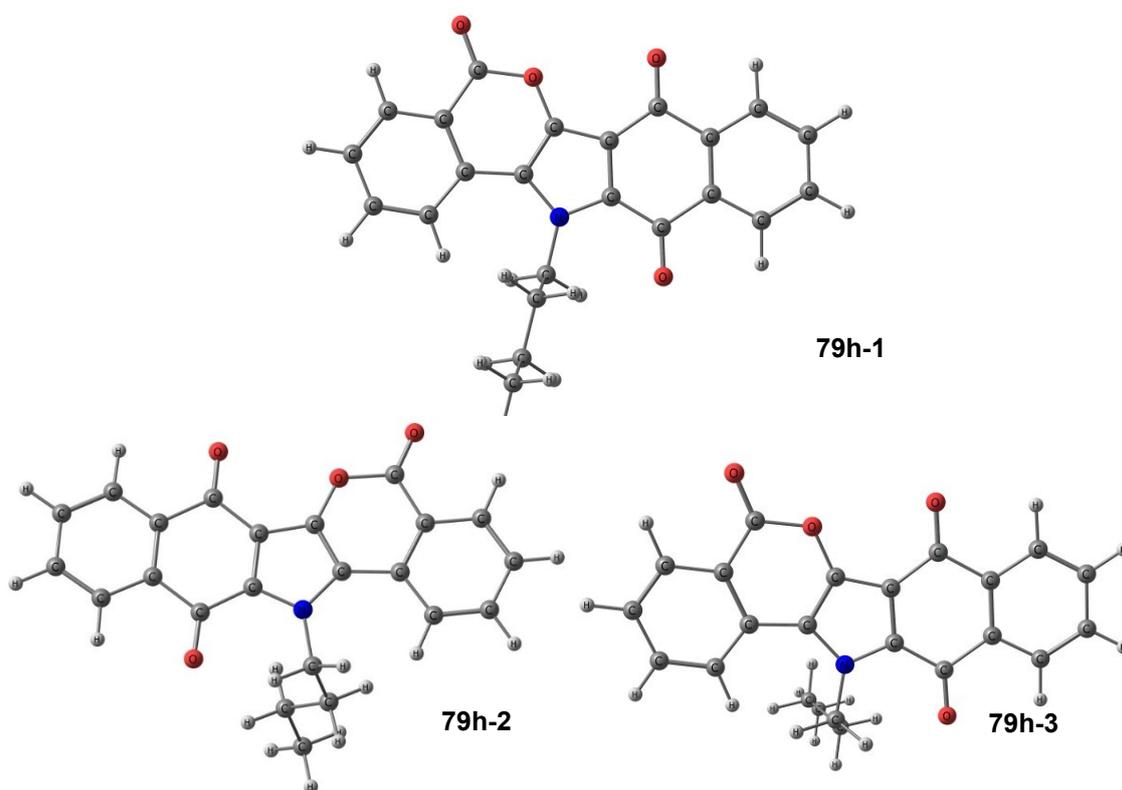


Figura 59: Confômeros mais estáveis encontrados para o composto 79h.

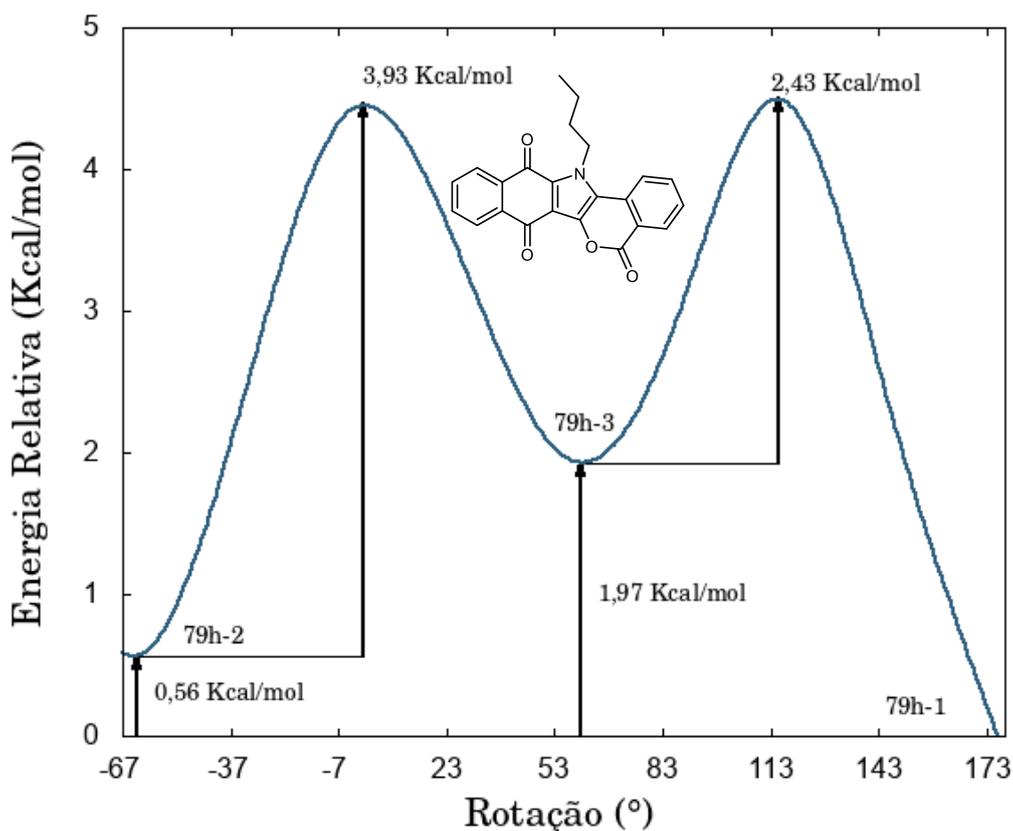


Figura 60: Barreiras de energias torcionais para o confômeros encontrados para o composto 79h.

A partir das otimizações conformacionais foi possível, então, obter as energias e as topologias dos orbitais HOMO e LUMO de cada uma das espécies. Como os diferentes confômeros encontrados para as mesmas moléculas apresentam valores de energia muito similares, para a análise de energia de *band-gap* e topologia orbitalar apenas o mais estável foi considerado.

No Quadro 2 são apresentados os resultados obtidos para os máximos de absorção e emissão, deslocamento de Stokes e o rendimento quântico. As discussões a respeito do caráter fotofísico das isocumarinas serão feitas considerando o efeito dos substituintes do nitrogênio. Veremos que seja ele um substituinte arila ou alquila, o comportamento luminescente não é alterado substancialmente.

Todos os núcleos apresentaram o máximo de absorbância e fluorescência em regiões de comprimentos de onda (λ) muito próximos, ou seja, não apresentaram caráter batocrômico ou hypsochrômico de acordo com o substituinte. No entanto, foi observada uma grande diferença entre os rendimentos quânticos calculados. ^{[61a],[61b]}

O rendimento quântico é definido como a razão entre o número de fótons emitidos e o número de fótons absorvidos, substâncias com alto rendimento quântico apresentam emissões mais brilhante. O valor é calculado em relação a uma referência de rendimento quântico conhecido. Neste trabalho a referência utilizada foi o sulfato de quinina e foi calculado a partir da Equação 2, onde o índice *s* refere-se à referência e *x* à amostra analisada, *A* é o valor da

absorbância máxima, F é a integral da curva de emissão e n é o índice de refração do solvente.^[62]

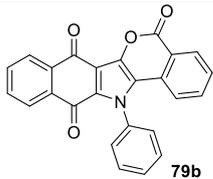
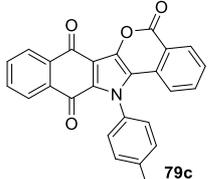
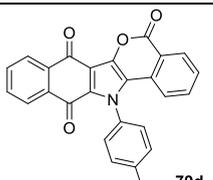
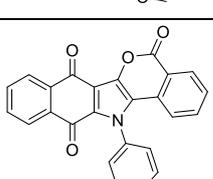
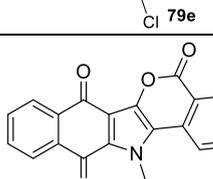
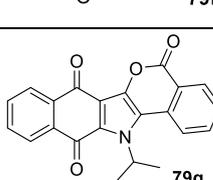
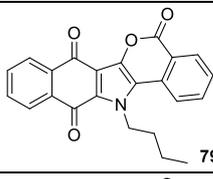
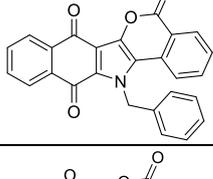
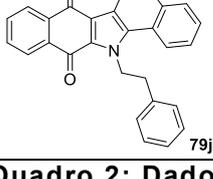
$$\Phi_{F(x)} = \left(\frac{A_s}{A_x}\right) \left(\frac{F_x}{F_s}\right) \left(\frac{n_x}{n_s}\right)^2 \Phi_{F(s)}$$

Equação 2: Fórmula para cálculo de rendimento quântico

Para a série estudada os maiores rendimentos quânticos foram observados para as moléculas alquil-substituídas (Quadro 2), o que pode ser deduzido, de modo qualitativo, na Figura 57, pois são as espécies mais luminescentes.

Buscando compreender o maior rendimento quântico demonstrado pelas substâncias alquil-substituídas, cálculos teóricos utilizando-se da Teoria do Funcional de Densidade (*Density Functional Theory – DFT*) foram realizados para a obtenção das energias dos orbitais HOMO e LUMO permitindo a obtenção da energia de *band-gap* para cada molécula, estes valores são mostrados na Tabela 6.

Observou-se que os valores de *band-gap* encontrados não são significativamente menores entre compostos alquil-substituídas e aril-substituídas, e portanto, não explicam por si só as diferenças encontradas para os valores de rendimento quântico.

Molécula	Absorção $\lambda_{\max}(\text{nm})$	Emissão $\lambda_{\max}(\text{nm})$	Deslocamento de Stokes	Band-gap Kcal.mol^{-1}	Φ
 79b	430	514	86	75,3	2%
 79c	433	514	84	75,3	3%
 79d	431	518	88	75,2	5%
 79e	429	514	84	75,3	3%
 79f	434	515	81	75,1	55%
 79g	437	518	82	74,9	39%
 79h	435	516	80	75,0	23%
 79i	434	516	86	74,4	38%
 79j	434	518	83	74,7	39%

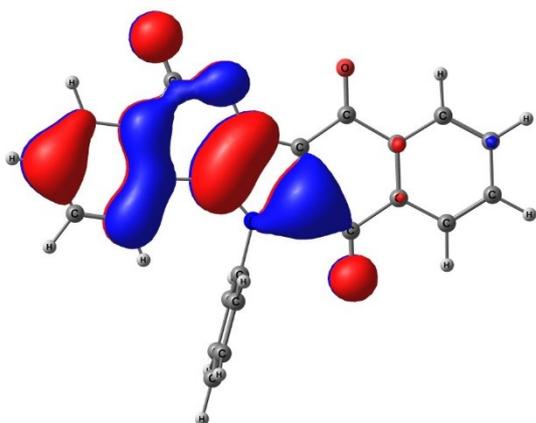
Quadro 2: Dados fotofísicos observados para as isocumarinas sintetizadas.

Obs: Os rendimentos quânticos foram determinados com a solução de sulfato de quinino como referência ($\Phi_r = 0,55$ em 0.5 mol/L H_2SO_4).

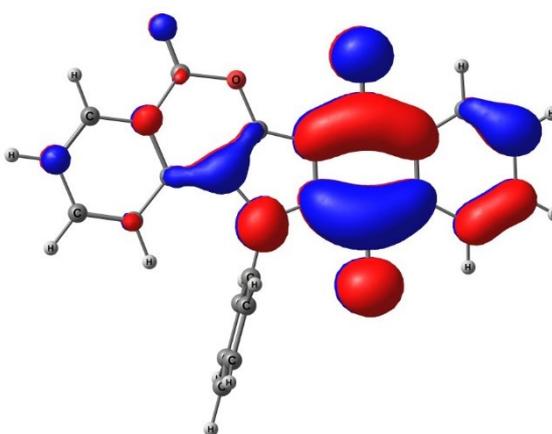
Tabela 6: Valores calculados para orbitais HOMO e LUMO das isocumarinas estudadas

Molécula	HOMO (Kcal.mol ⁻¹)	LUMO(Kcal.mol ⁻¹)	<i>Band-gap</i> (Kcal.mol ⁻¹)
79b	138,6733	63,360	75,3137
79c	137,8952	62,6192	75,2760
79d	137,4120	62,1548	75,2572
79e	141,0893	65,7630	75,3262
79f	140,0225	64,9284	75,0941
79g	140,0162	65,0853	74,9309
79h	139,5958	64,5582	75,0376
79i	139,8029	65,3865	74,4164
79j	140,4931	65,7944	74,6987

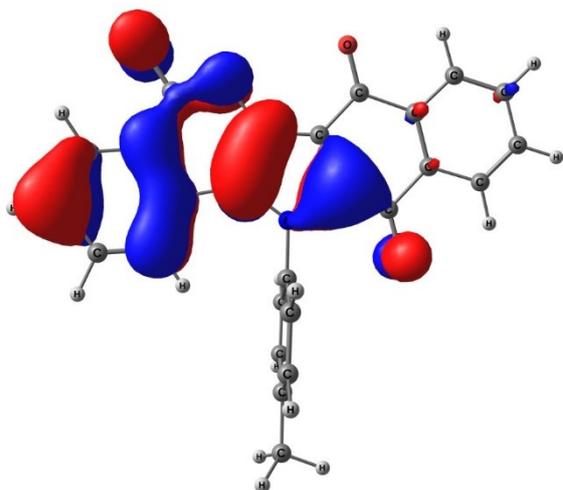
A topologia dos orbitais para os compostos são mostradas abaixo (**Figura 61**), e é possível observar que as moléculas possuem um sistema *push-pull* alinhado, isto é, os orbitais HOMO (doadores de densidade eletônica) e LUMO (aceptores de densidade eletrônica) estão alinhados no sistema químico. Este alinhamento diminui a energia de transição eletrônica. Este efeito é observado para todos os compostos, e então explica os valores similares de *band-gap*. Além disso, vale ressaltar que o orbital HOMO está centrado na região isocumarínica (caráter doador de elétrons) do pentacíclo, e o orbital LUMO na porção quinona (caráter restirador de elétrons).



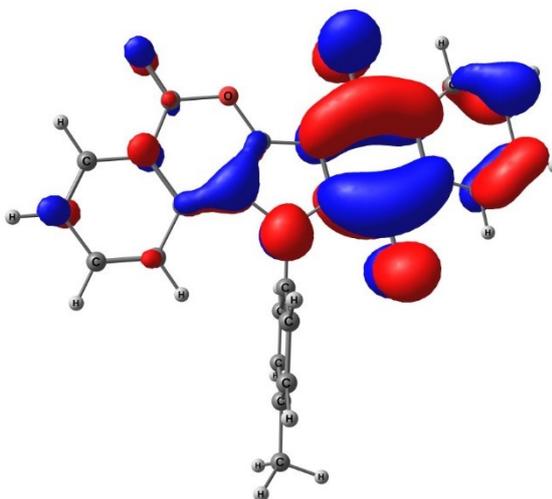
79b: HOMO



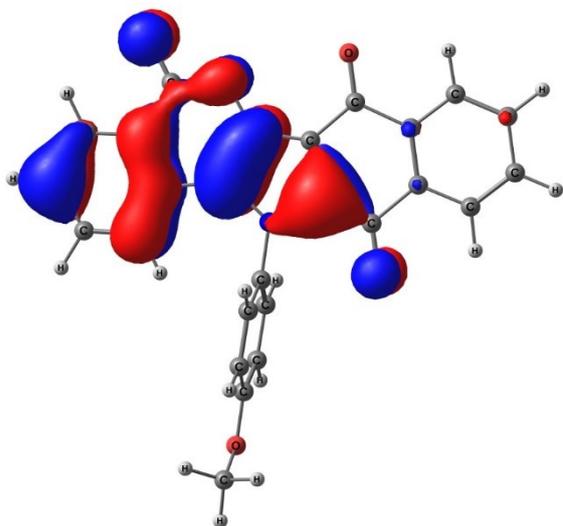
79b: LUMO



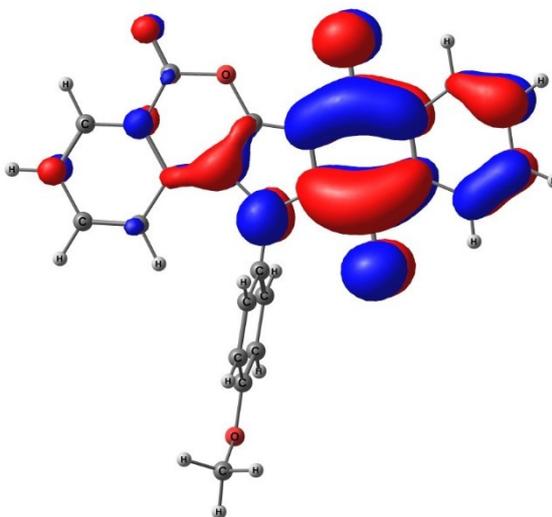
79c: HOMO



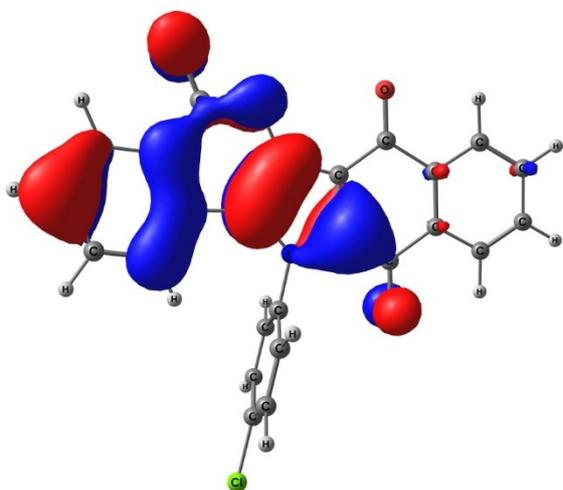
79c: LUMO



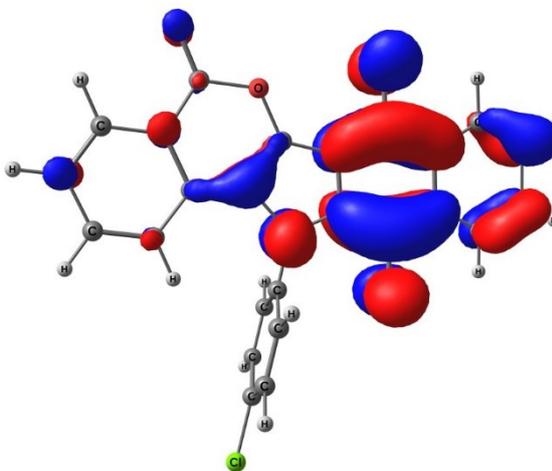
79d: HOMO



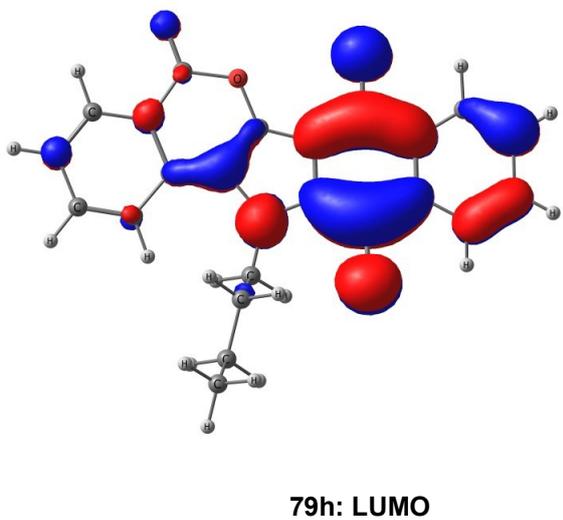
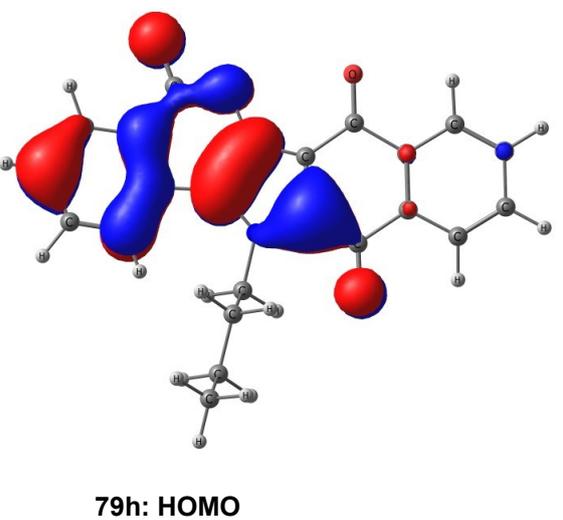
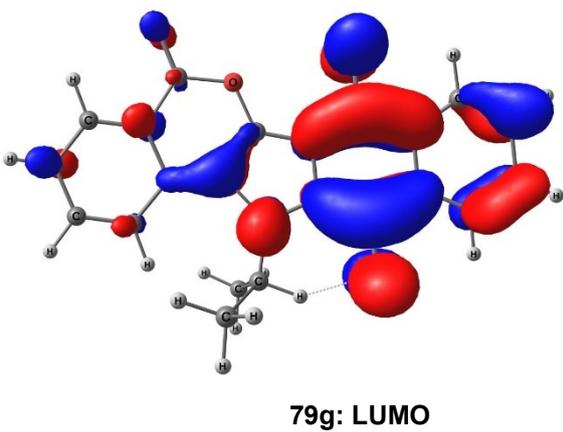
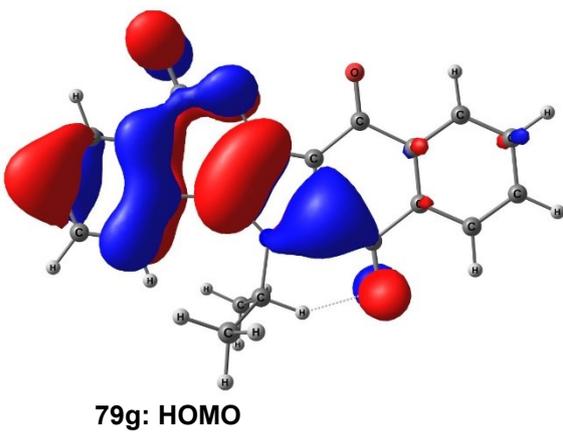
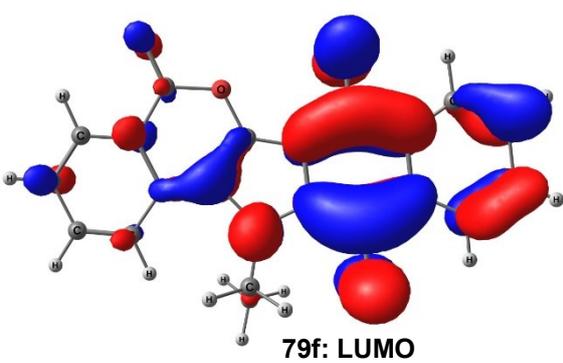
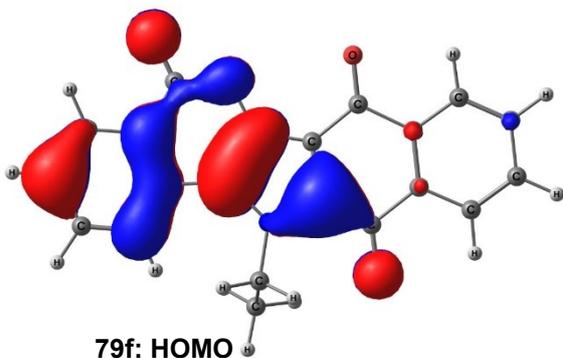
79d: LUMO



79e: HOMO



79e: LUMO



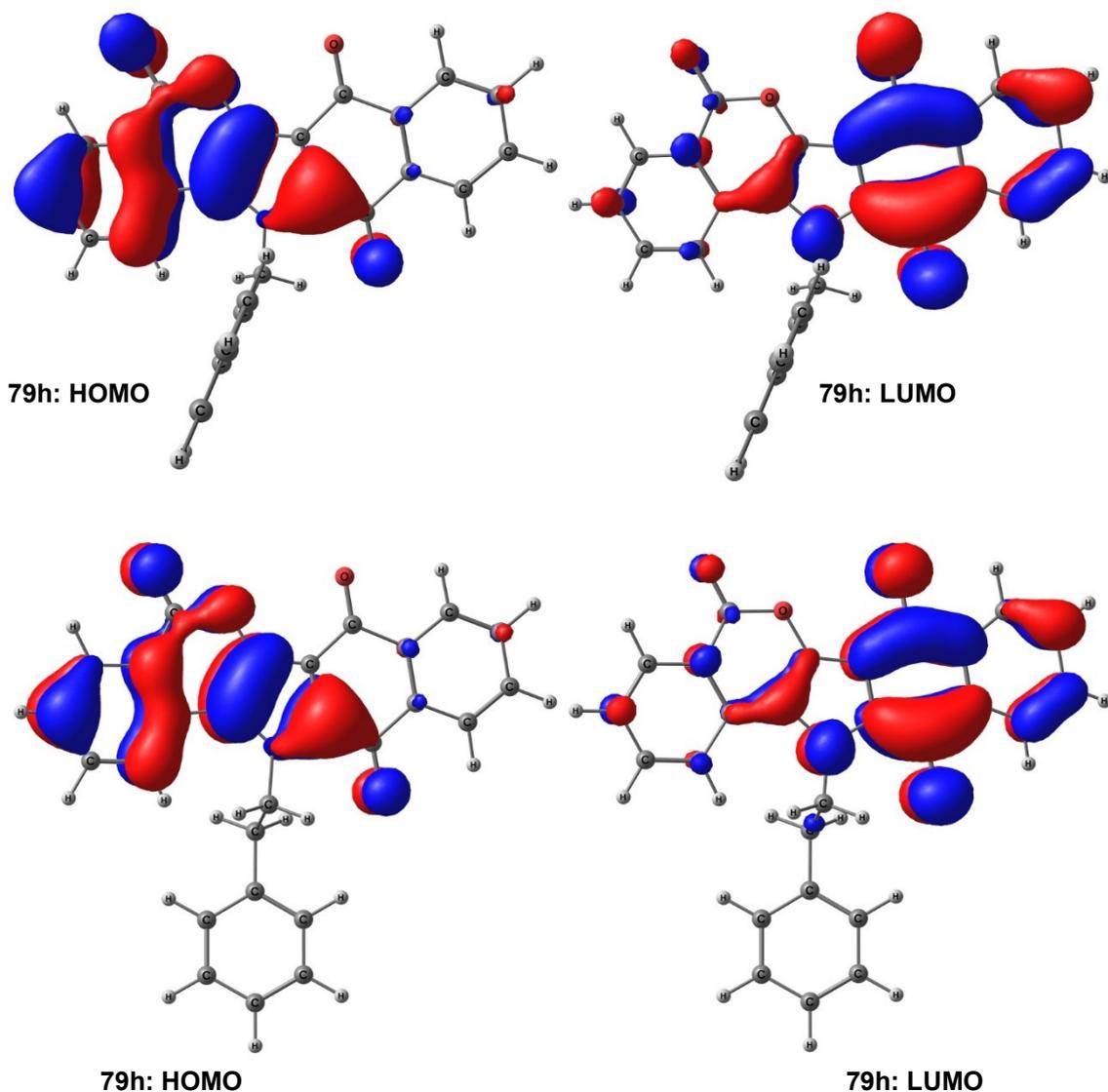


Figura 61: Topologia os orbitais encontradas para todos os compostos da série em estudo.

Não observa-se diferenças entre os orbitais das substâncias alquila e arila substituídas que expliquem a diferença entre os valores encontrados para os rendimentos quânticos. Assim, calculou-se as energias dos orbitais HOMO-1 e LUMO +1 para entender se a energia absorvida estava sendo transferida para estes orbitais ao invés de ser liberada na forma luminescente. Entretanto, as energia destes orbitais são muito diferentes dos orbitais HOMO e LUMO e, assim, esta hipótese foi descartada (**Tabela 7**).

Tabela 7: Valores de energias calculadas para orbitais HOMO -1 e LUMO +1

Molécula	HOMO -1 (Kcal.mol ⁻¹)	LUMO +1 (Kcal.mol ⁻¹)
79b	157,0845	37,6757
79c	154,9698	37,0231
79d	147,5401	36,6153
79e	158,6972	39,7967
79f	159,3749	39,3825
79g	158,8039	38,6546
79h	158,9733	39,02482
79i	158,7725	38,5479
79j	155,5722	39,7151

A partir dos resultados encontrados é possível afirmar apenas que os núcleos alquil-substituídos da série estudada apresentam maiores rendimentos quânticos. A menor porção alquílica (etila - 79f) apresenta o maior valor de Φ , (55%), isto quer dizer que nesta molécula a razão entre o número de fótons absorvidos e o número de fótons emitidos é maior.

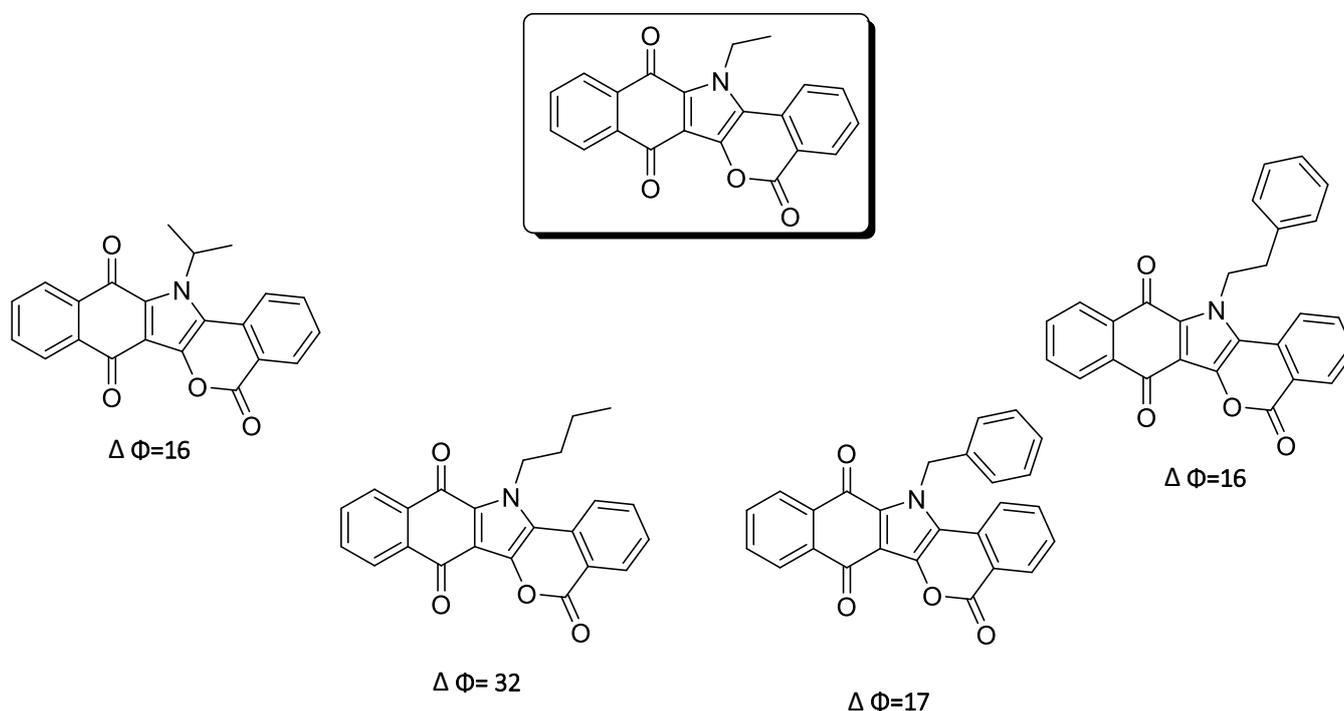


Figura 62: Diferença de rendimento quântico entre as isocumarinas alquílicas, sendo a N-etila o composto de referência.

Em relação ao composto 79f observa-se que quando adiciona-se um carbono à cadeia do substituinte (79g) o rendimento quântico cai em 16 unidades, e quando a cadeia alquílica apresenta quatro átomos de carbono (79h) o rendimento quântico cai quase pela metade. Além disso, a substituição de um carbono (79i) ou um hidrogênio (79j) por um grupo fenila causa uma perda de 17 unidades no valor de rendimento quântico (**Figura 62**).

Os dados teóricos não esclarecem as diferenças encontradas, no entanto, é possível concluir a partir desta análise que grupos alquílicos menores levam a maiores rendimentos quânticos, pois cadeias com maior número de carbonos levam ao decaimento deste valor, o que sugere que a doação homo-lumo deve ocorrer intermolecularmente nestes compostos e não intramolecularmente. Pois, quanto menor o substituinte mais efetiva é a sobreposição HOMO-LUMO (**Figura 63**).

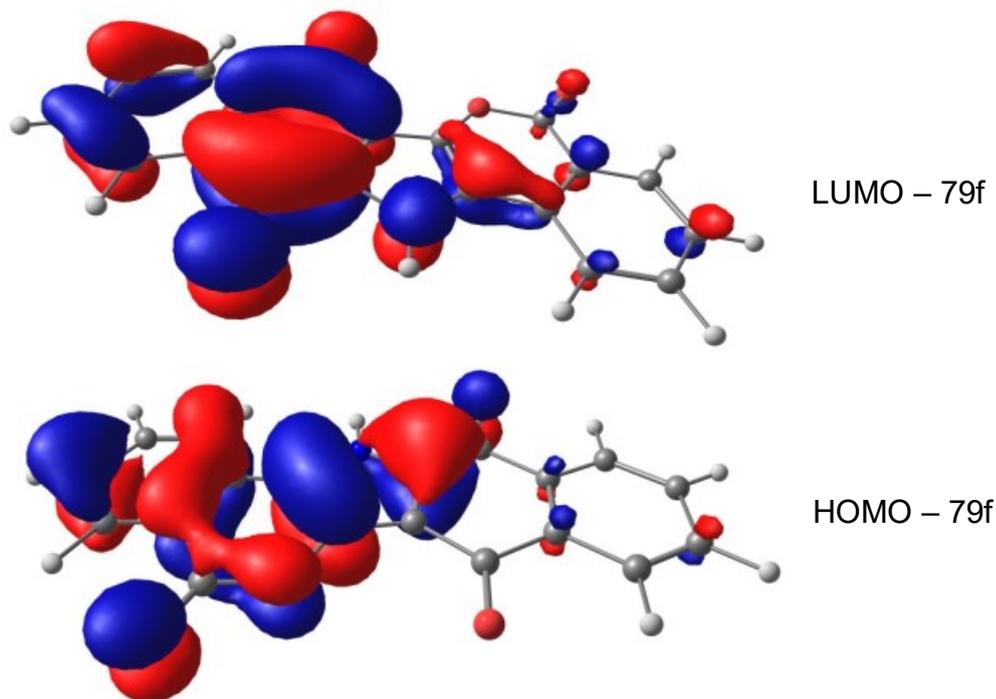


Figura 63: Interação HOMO-LUMO intermolecular do derivado 79f ilustrando que menores substituintes levam a interações entre os orbitais de fronteira mais efetivas, e portanto, apresentam maiores rendimentos quânticos.

Neste estudo foi possível encontrar um rota sintética eficiente que leva a formação dos produtos em rendimentos que variam entre 45% e 99,2% em pouco tempo reacional, baixo volume de solvente e fácil tratamento.

Este trabalho ainda traz dados fotofísicos inéditos sobre estes núcleos. O estudo teórico não traz à luz os motivos das diferenças encontradas para os valores de rendimento quântico, no entanto, a topologia dos orbitais deixa claro que este fenômeno existe devido à coplanaridade dos orbitais HOMO e LUMO.

3.3.2 Reatividade de 2-amino-1,4-naftoquinonas frente à ninidrina levando à formação de pirróis dihidroxilados

Como mencionado anteriormente, no estudo da síntese das isocumarinas através da reação entre diversas 2-amino-1,4-naftoquinona e ninidrina na ausência de catalisador levou à formação de um intermediário da reação que não tem seu isolamento descrito na literatura para este tipo de nucleófilo.

A descoberta deste núcleo se deu após sua caracterização, onde foi observado que os dados espectroscópicos na região do infra-vermelho não

correspondiam com os dados fornecidos pela literatura para as isocumarina [39],[40]. Além disso, a análise na região do infra-vermelho também evidenciou a presença de OH, grupamento que não faz parte do esqueleto isocumarínico desejado.

O espectro abaixo corresponde ao intermediário diidroxilado das isocumarinas derivado na enaninona N-butila. Observa-se os estiramentos em torno de 3350 cm^{-1} característicos de grupamento hidroxila. Os estiramentos entre 2956 e 2872 cm^{-1} comum a carbonos sp^3 . Os estiramentos em 1724 e 1678 cm^{-1} correspondem às carbonilas α -hidroxiladas e as carbonilas da naftoquinona, respectivamente. **(Figura 64)**

Nos dados de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN- ^1H), observam-se os deslocamentos químicos do tripleto em $0,99$ ppm com constante de acoplamento de $7,5$ Hz referente ao grupo CH_3 (C4) da porção butila, um multipletto em $1,48$ ppm com $J = 7,5$ Hz referente ao carbono C3 que acopla com os três hidrogênios de C4 e os dois hidrogênios de C2. Os deslocamentos dos hidrogênios ligados a C2 são os dois multipletos em $1,65$ ppm e $1,81$ ppm integrados para um hidrogênio cada um, e os hidrogênios de C1, que está diretamente ligado ao nitrogênio, aparecem nos multipletos mais desprotegidos em $4,00$ e $4,26$ ppm com integração igual a um cada. Aparecem em sinais separados por que experimentam ambientes químicos diferentes, uma vez que, estão adjacentes à carbonos estereogênicos, isto é, são hidrogênios diastereotópicos.

Os deslocamentos entre $7,72$ e $7,49$ ppm são referentes aos oito hidrogênios aromáticos que compõem a molécula. **(Figura 65).**

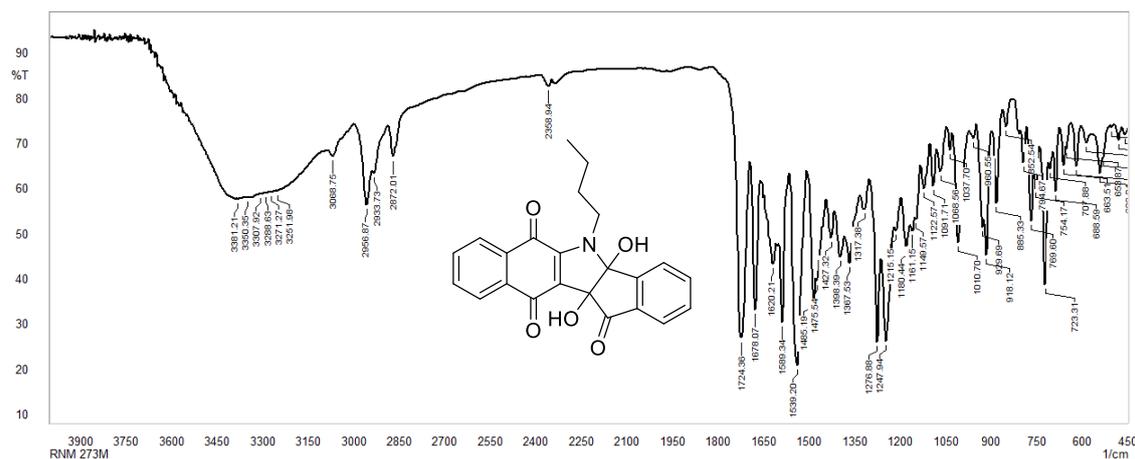


Figura 64: Espectro na região de infra-vermelho do produto 80i.

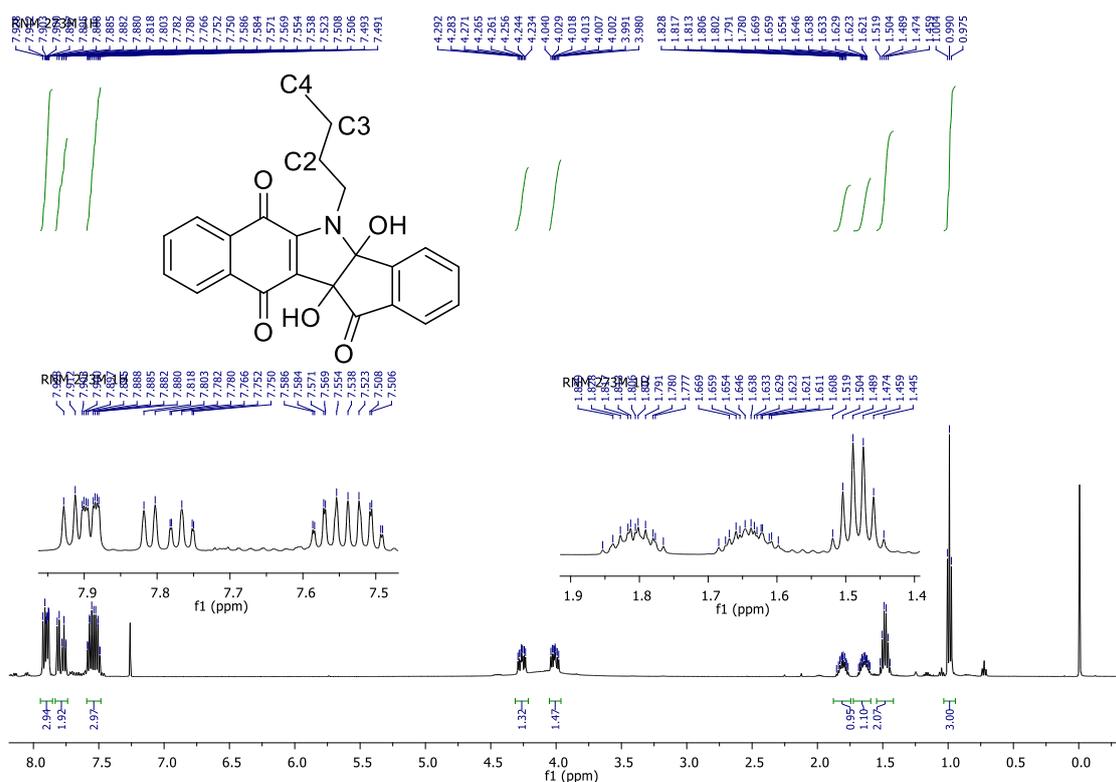


Figura 65: Espectro de RMN 1H do produto 80i.

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados a C1 e C2 apresentados para o composto 80i se diferenciam dos sinais análogos discutidos na sessão para 79h (isocumarina com substituinte butila) onde estes sinais coalesciam com o sinal de água em 1,57 ppm. A presença de carbonos estereogênicos deslocam e dividem os multipletos correspondentes a esses hidrogênios para 4,00 e 4,26 ppm. A característica diastereotópica destes hidrogênios corroboram a estrutura proposta do intermediário dihidroxilado.

Nos dados de RMN-¹³C, o deslocamento químico em 13,9 ppm é referente ao grupo metínico (CH₃), o sinal em 44,3 é referente ao carbono, do grupamento butila, diretamente ligado ao nitrogênio e os deslocamentos em 20,5 e 33,8 ppm se tratam dos carbonos C3 e C2. Os sinais em 83,2 e 95,9 ppm referem-se aos carbonos estereogênicos (-C-OH) cabeça de ponte, além dos sinais 178,7 180,7 e 196,7 ppm característicos aos grupos carbonílicos (-C=O) dos grupos cetonas, os sinais que aparecem em 148,1 e 147,4 ppm representam os carbonos olefínicos da porção quinona e os sinais entre 124,4 e 136,4 ppm referem-se aos 10 carbonos aromáticos (**Figura 66**).

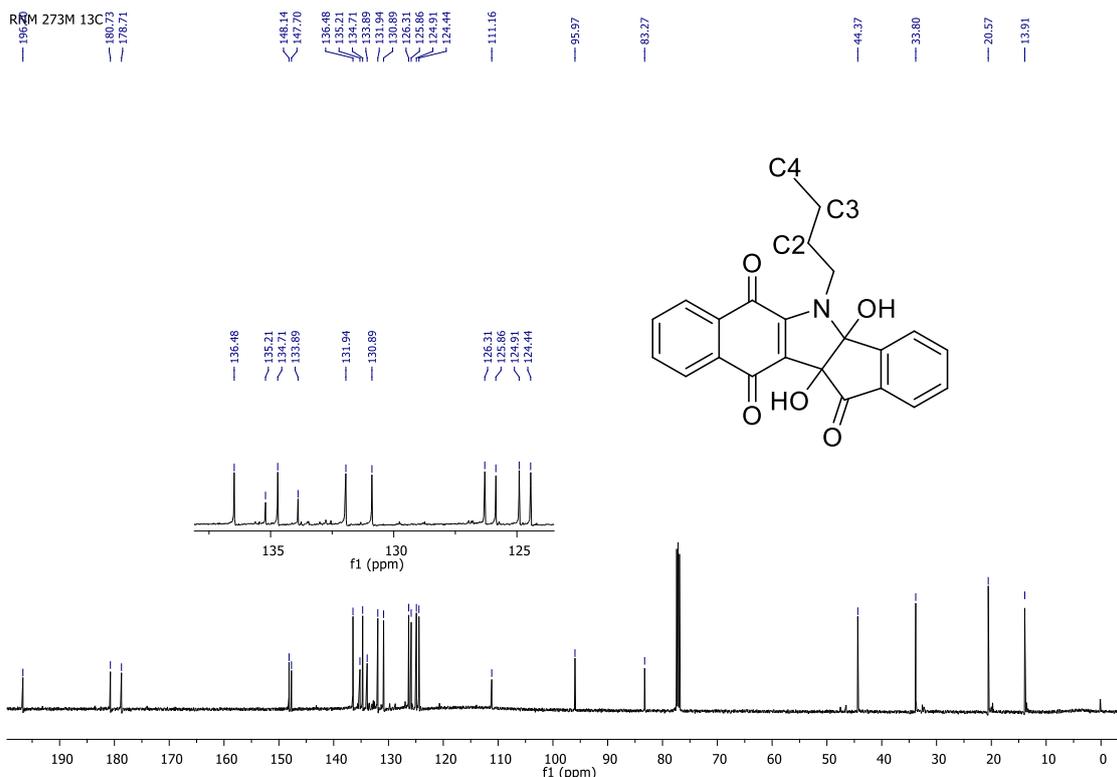
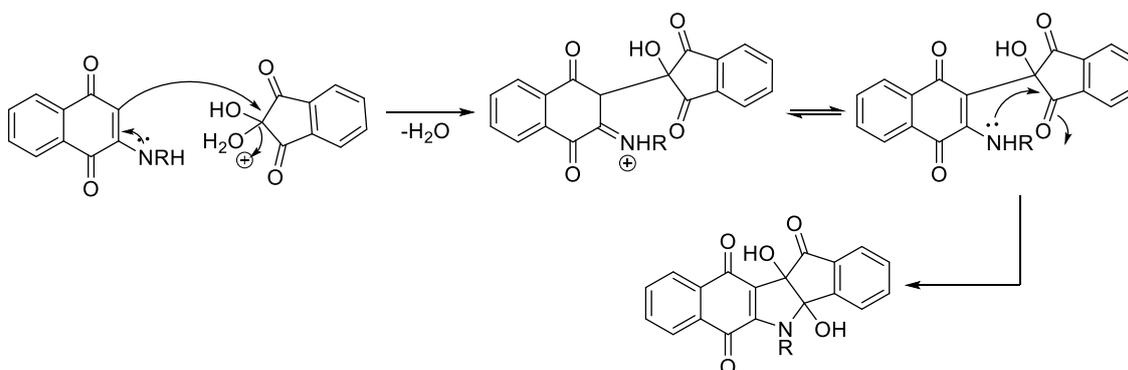


Figura 66: Espectro de RMN ¹³C do produto 80i.

A elucidação do novo composto isolado deixa claro que se trata do intermediário pelo qual a síntese da isocumarina passa. Se trata de um núcleo conhecido com outras enaminonas (cíclicas e acíclicas), no entanto, não havia sido isolada para as enaminonas derivadas da 1,4-naftoquinona.

O fato do intermediário ser isolado nas mesmas condições da isocumarina, exceto pela presença do catalisador ácido, evidência que o meio reacional deve ser altamente ácido para promover a formação do epóxido, que posteriormente se rompe levando a formação de um anel de seis membros. Este fato explica também porque o ácido trifílico (menor pKa da série estudada) foi o ácido mais eficiente para promover a conversão do pirrói em isocumarina. A partir desta análise foi possível sugerir um caminho reacional para a formação deste produto que é mostrada no Esquema 19.



Esquema 19: Caminho reacional sugerido para a síntese do pirrói dihidroxilado (intermediário da isocumarina).

O caminho reacional sugerido é idêntico às primeiras etapas da síntese das isocumarinas, até a formação do intermediário diidroxilado neutro.

Uma reação controle foi feita para comprovar que o composto isolado se tratava do intermediário diidroxilado. O intermediário **80a** foi submetido às condições reacionais de Wang ^[40] (ácido acético, 1eq *p*-TsOH, 100°C) e como produto desta reação foi isolada a isocumarina correspondente. Este experimento, então, corrobora todas as elucidações espectrométricas feitas até aqui (**Figura 67**).

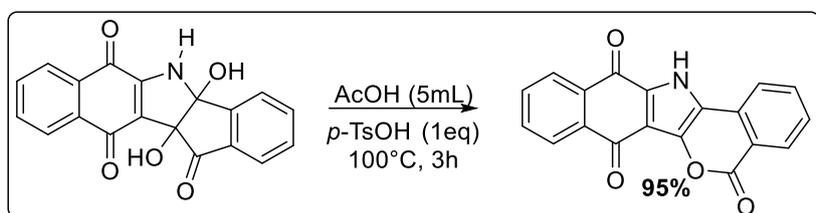


Figura 67: Reação controle que comprova que o produto **81a** se trata do intermediário dihidroxilado.

Este estudo permitiu isolar 11 núcleos inéditos, em baixo tempo reacional, com rendimentos que variam entre 30% e quantitativo. A caracterização permitiu comprovar a formação do pirrol diidroxilado intermediário das sínteses das isocumarinas estudadas na sessão anterior.

Os compostos isolados e os respectivos rendimentos são apresentados na Figura 68. Outra vez, observava-se maiores rendimentos para os derivados N-alquilados, devido aos seu caráter doador de elétrons que deixa o par de elétron não ligante do nitrogênio mais disponível.

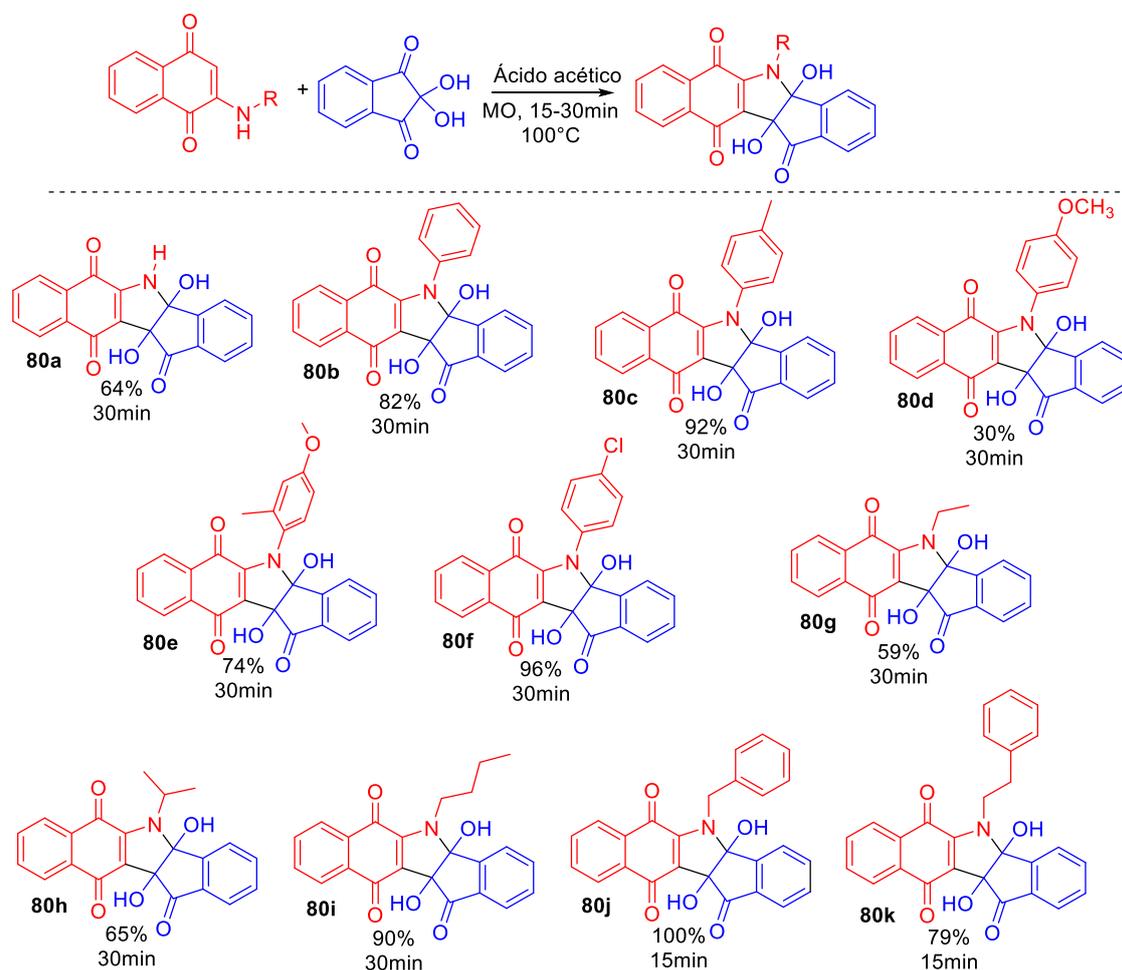


Figura 68: Pirróis dihidroxilados isolados, seus rendimentos e tempo de reação em micro-ondas.

A presença de carbonos estereogênicos levanta o questionamento acerca da configuração relativa, isto é, se estes carbonos são *cis* ou *trans*. Estudos de difração de raio-x feitos com pirróis dihidroxilados de enaminonas acíclicas mostraram que o único isômero formado é o isômeros *cis*, ou seja, as hidroxilas estão do mesmo lado da molécula (**Figura 69**)^[62].

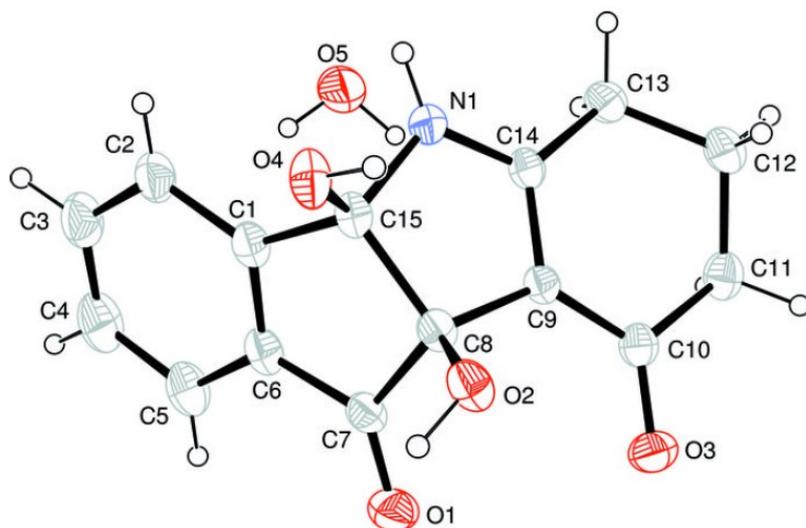


Figura 69: Difração de raio-x para um pirról dihidroxilado derivado de enaminona acíclica que evidencia a disposição *cis* das hidroxilas.

4. CONCLUSÃO

O estudo relatado apresentou um revelante avanço acerca da reatividade de 2-(alquila/arila)amino-1,4-naftoquinonas, que se mostrou novamente um bloco de construção eficiente na síntese de N-heterociclos. O estudo apresentado possibilitou a síntese de três diferentes núcleos N-heterocíclos a partir do nucleófilo supracitado (**Figura 70**).

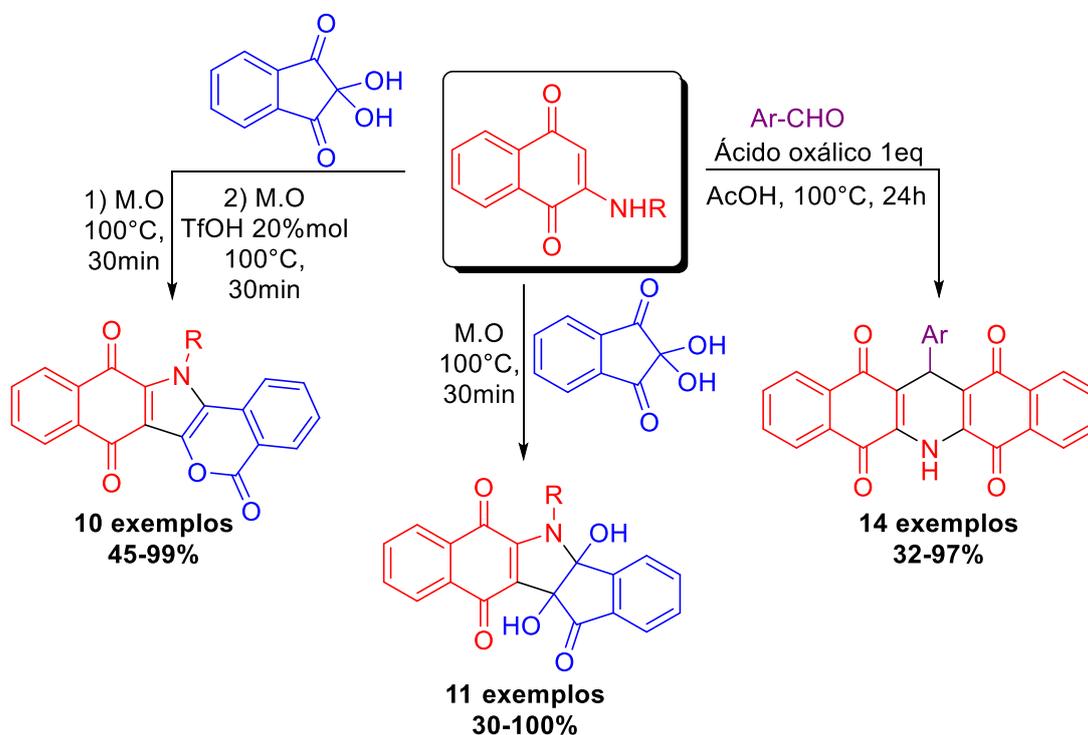


Figura 70: Três diferentes N-heterocíclos foram sintetizados a partir de 2-(alquila/arila)amino-1,4-naftoquinonas.

As reações entre 2-amino-1,4-naftoquinonas e aldeídos foram revisitadas e a catálise ácida orgânica permitiu alcançar resultados animadores. Azapentacenotetronas foram isoladas com rendimentos que variaram entre 32% e 97%, todos eles são acima dos valores encontrados na literatura. A grande novidade deste estudo foi a promoção desta reação com ácido oxálico. Acredita-se que sua atuação aconteça em duas etapas: inicialmente como ácido de Bronsted e, posteriormente, interações via ligação de H sejam formadas. A hipótese explica por que diácidos de cadeias maiores não alcançam resultados similares de rendimento no mesmo período de tempo. Oito dos 14 análogos são inéditos.

A limitação encontrada, entretanto, foi sintetizar as azapentacenotetronas N-sustituídas, o que traz a luz que o impedimento estérico é mais pronunciado do que o maior caráter eletrofílico das enamionas substituídas nestas reações. Os resultados estão sumarizados na Figura 71.

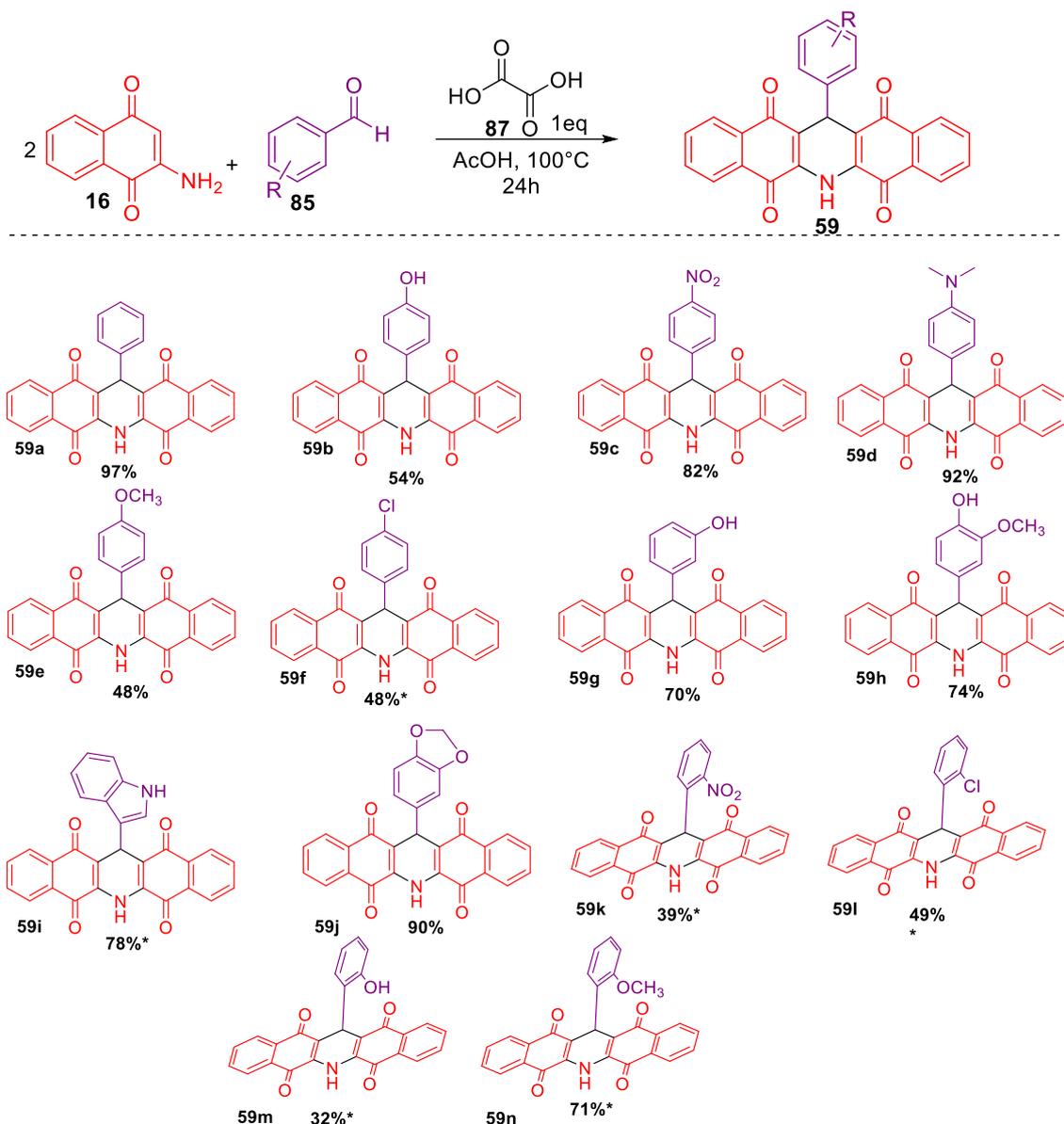


Figura 71: Azapentacenotetras sintetizadas a partir da rota sintética otimizada.

Legenda: * - moléculas inéditas.

Reações da 2-(aquil/aril)amino-1,4-naftoquinona com ninidrina levaram a dois produtos diferentes: na presença de catálise orgânica leva à formação de isocumarinas, e sem catálise a reação para e é possível isolar um pirrol dihidroxilado intermediário da primeira síntese.

Para o primeiro núcleo a rota sintética foi otimizada diminuindo o consumo de solvente, quantidade de catalisador e tempo reacional. O melhor catalisador encontrado para a síntese foi o ácido trifílico. O melhor método sintético encontrado foi o *one-pot*, onde se assegurava a conversão completa do intermediário em isocumarina. Quatro núcleos são inéditos, todos são mostrados na Figura 72.

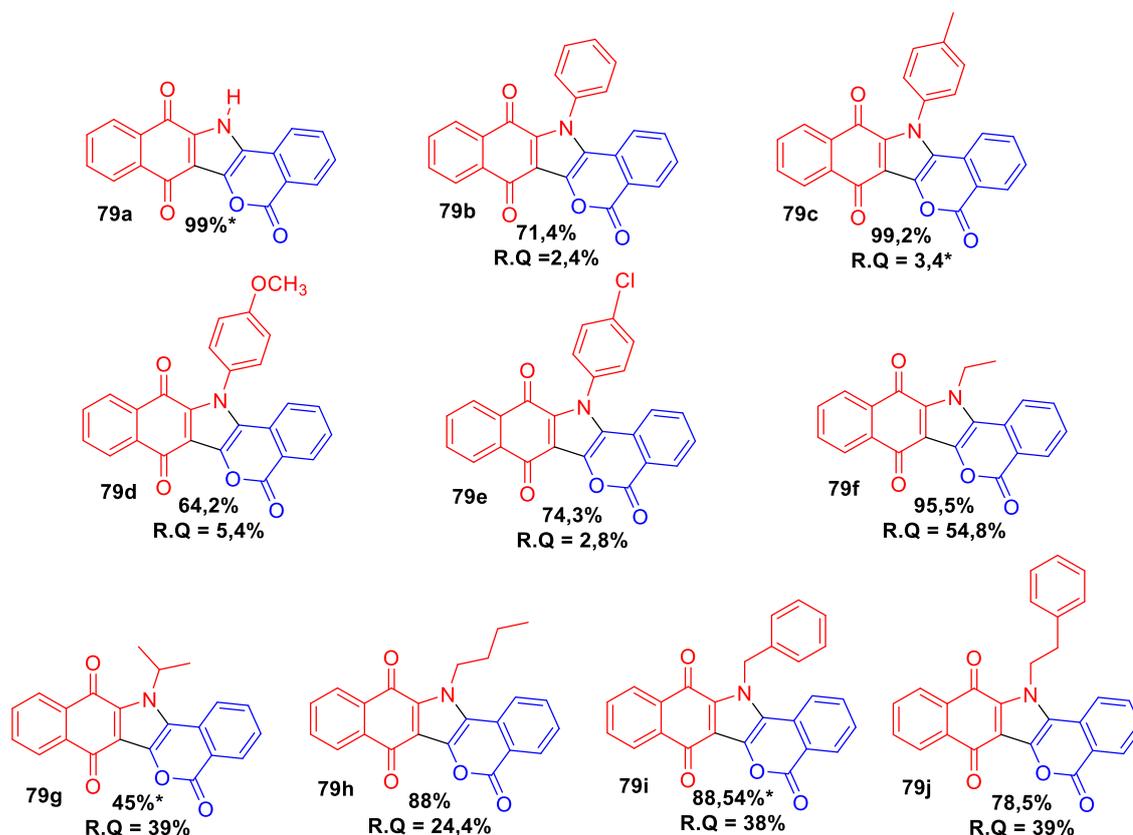
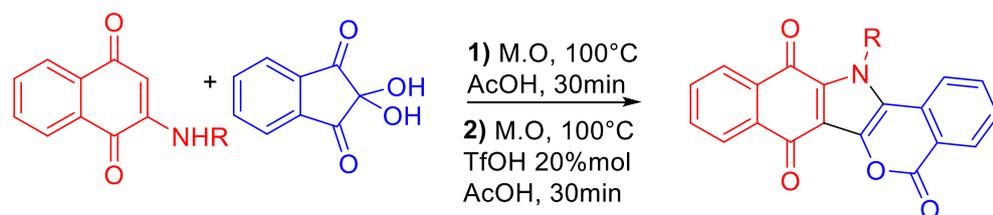


Figura 72: Isocumarinas isoladas a partir de metodologia otimizada com rendimentos químicos e quânticos

Legenda: * - moléculas inéditas

R.Q: rendimento quântico.

A síntese já era relatada na literatura, mas, os estudos a cerca da fluorescência destas moléculas não haviam sido feitos. Foram calculados os rendimentos quânticos, energia de orbitais de fronteira HOMO e LUMO além da elucidação da topologia destes orbitais.

O segundo núcleo isolado a partir da reação entre a 2-amino-1,4-naftoquinona foi o pirróil dihidroxilado. A ausência de catalisador deixa o meio reacional insuficientemente ácido para a lactonização requerida para a formação da isocumarina e o intermediário pode ser isolado.

Os produtos foram obtidos com rendimentos que variam entre 30% e quantitativo, com baixo consumo de solvente e baixo tempo reacional (**Figura 73**).

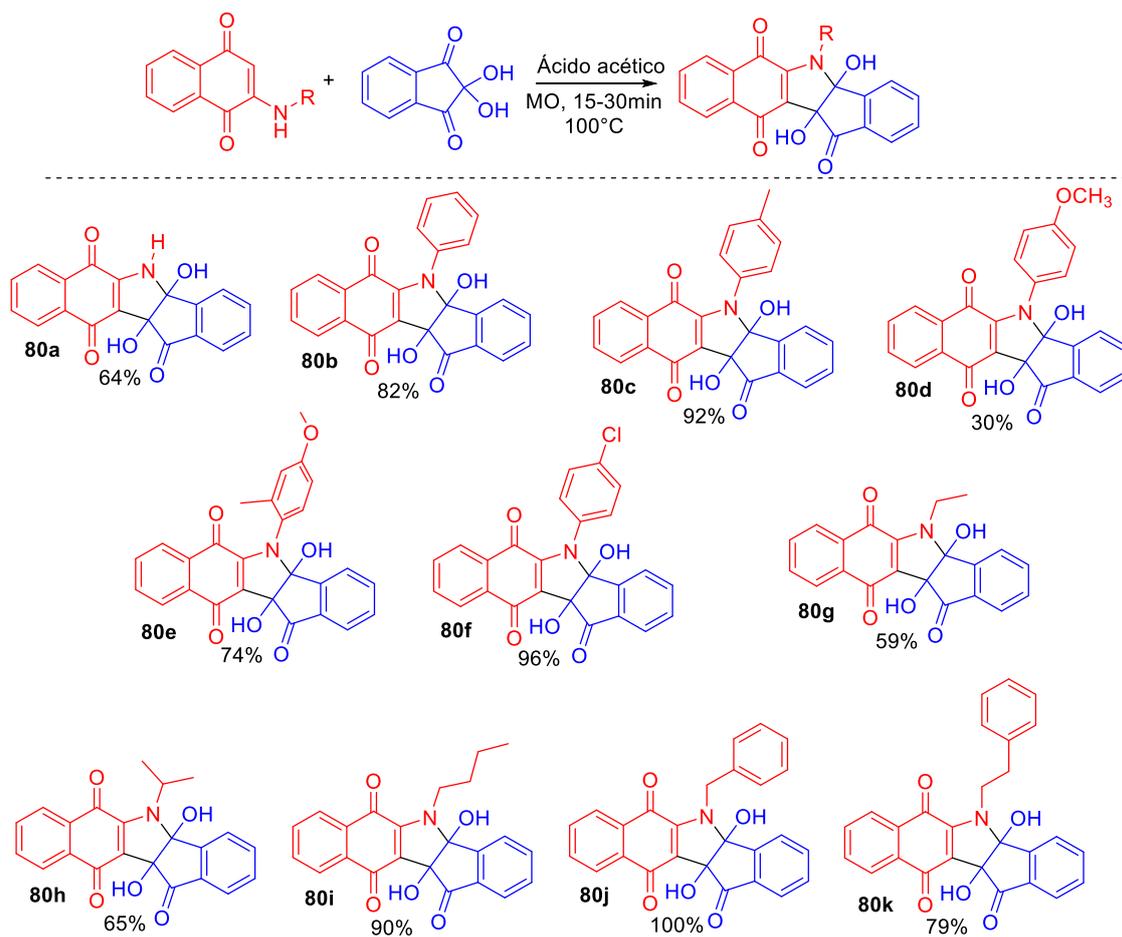


Figura 73: Pirróis dihidroxilados isolados a partir da reação entre 2-amino-1,4-nafoquinonas e ninidrina na ausência de catalisador ácido.

5. EXPERIMENTAL

a) MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos no equipamento FT-IR Modelo IRAffinity-1 da Shimadzu, com números de onda em cm^{-1} . As amostras sólidas foram analisadas em pastilha de KBr.

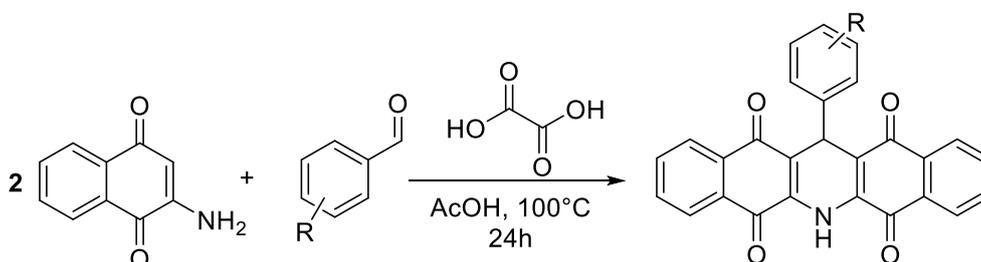
Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), de ^1H (500 MHz), ^{13}C (125 MHz) foram obtidos em um equipamento de 500 MHz Varian INOVA 500 e os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. Na aquisição dos espectros foi utilizado CDCl_3 ou DMSO-d_6 . Tetrametilsilano (TMS) ou o sinal do solvente deuterado foram às referências internas utilizadas. Os espectros são tabulados, na ordem número de núcleos, a constante de acoplamento (J) em hertz (Hz) e a multiplicidade.

As reações com aquecimento via micro-ondas foram conduzidas em um aparelho CEM Discover SP usando os vasos Pyrex de 10mL e 35 mL sob a potência indicada automaticamente para alcançar e manter a temperatura, especificada em cada caso, com controle de temperatura por infravermelho e agitação com velocidade média utilizando barra magnética adequada para micro-ondas e com rampa padrão de dez minutos.

Os pontos de fusão (PF) não foram corrigidos e foram medidos utilizando lamínulas para microscopia em um aparelho digital Microquímica MQAPF-301.

Espectros de absorção e fluorescência foram tomados em aparelhos Varian Cary 50 UV/Vis Spectrophotometer e Varian Cary Eclipse Fluorescence Spectrophotometer com largura da fendas de excitação e emissão fixadas em 5 e 2,5 nm, respectivamente, e a voltagem do detector em 700 V, ambos experimentos foram feitos à temperatura ambiente.

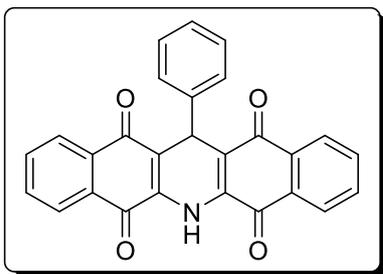
b1) PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL – AZA-PENTACENOTETRONAS



Em um balão de 25 mL adicionou-se 1 mmol de 2-amino-1,4-naftoquinona, 0,5 mmol do aldeído aromático, 0,5 mmol do ácido oxálico e 5 mL de ácido acético. A reação ocorreu sob aquecimento convencional (100°C), durante 24h. Após este período um sólido marrom-avermelhado precipitou no meio reacional (para todos os casos), este sólido foi filtrado sob pressão reduzida, lavado abundantemente com água gelada e deixado secar ao ar. A caracterização foi feita através da medida do ponto de fusão e radiação na região

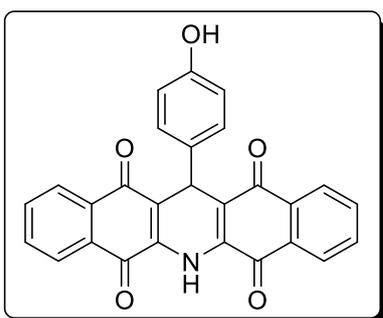
infravermelho. Análises de ressonância magnética nuclear não puderam ser feitas devido à baixa solubilidade dos produtos em solventes orgânicos.

59a: 13-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



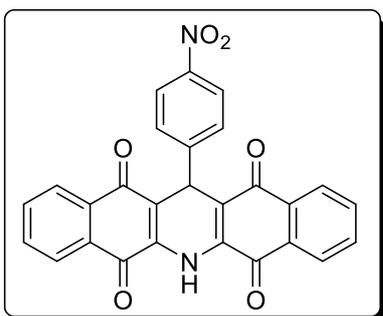
Rendimento: 97%
Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 349,2
Massa de aldeído (mg): 134,4
Massa de produto obtida (mg): 404,0
Ponto de fusão (°C): dec 237,5°C – 240,3°C
I.V (KBr): 3371, 2360, 1681, 1647, 1593, 1485, 1384, 1346, 1296, 1269, 1076, 968, 721, 698

59b: 13-(4-hidroxi)-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



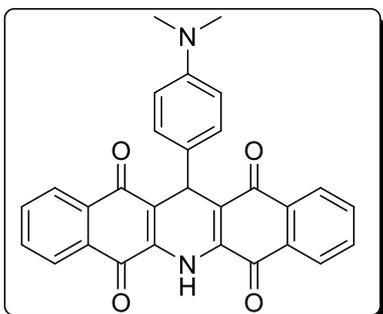
Rendimento: 54%
Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 173,8
Massa de aldeído (mg): 62,5
Massa de produto obtida (mg): 118,5
Ponto de fusão: dec 281,3 – 283,8°C
I.V (KBr): 3402, 3367, 2372, 1681, 1647, 1593, 1477, 1346, 1296, 1273, 1171, 968, 829, 721, 682, 574

59c: 13-(4-nitrofenil)-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



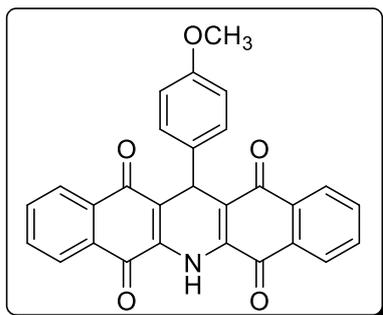
Rendimento: 82%
Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 328,4
Massa de aldeído (mg): 152,4
Massa de produto obtida (mg): 378,2
Ponto de fusão: dec 237,5 – 240,3°C
I.V (KBr): 3371, 2364, 1681, 1651, 1593, 1519, 1477, 1342, 1288, 1273, 1010, 968, 721, 686, 555

59d: 13-(4-dimetilaminofenil)-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



Rendimento: 92%
Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 349,9
Massa de aldeído (mg): 149,7
Massa de produto obtida (mg): 422,1
Ponto de fusão: dec 187,5 – 190,3°C
I.V (KBr): 3375, 2368, 1678, 1651, 1593, 1516, 1473, 1346, 1269, 1161, 1072, 968, 725, 567

59e: 13-(4-metoxi)-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



Rendimento: 48%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 346,9

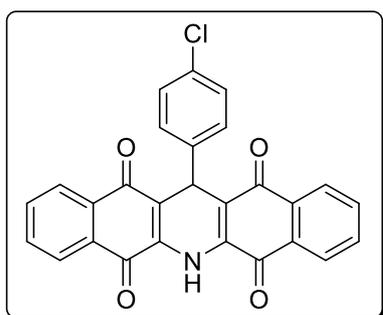
Massa de aldeído (mg): 136,0

Massa de produto obtida (mg): 214,3

Ponto de fusão: dec 219,3 – 220,5°C

I.V (KBr): 3375, 2368, 1681, 1647, 1593, 1485, 1346, 1296, 1269, 1176, 1029, 968, 833, 721, 574

59f: 13-(4-cloro)-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



Rendimento: 50%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 175,3

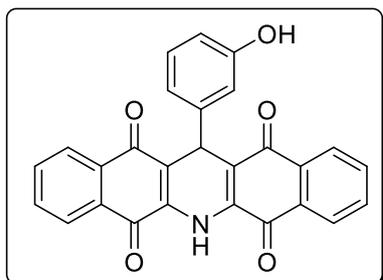
Massa de aldeído (mg): 74,2

Massa de produto obtida (mg): 109,1

Ponto de fusão: dec 205,7 – 207,8°C

I.V (KBr): 3371, 3066, 1681, 1647, 1593, 1481, 1346, 1296, 1273, 1087, 968, 725, 559

59g: 13-(3-metóxi)-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



Rendimento: 98%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 351,6

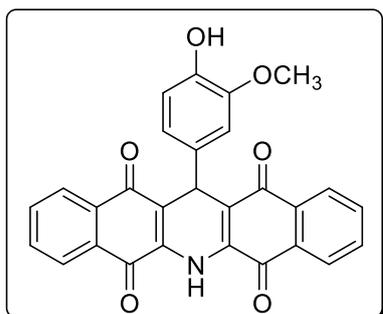
Massa de aldeído (mg): 130,3

Massa de produto obtida (mg): 424,3

Ponto de fusão: dec 263,5 – 265,8°C

I.V (KBr): 3375, 3070, 2372, 1678, 1647, 1593, 1473, 1346, 1292, 1273, 1242, 1076, 968, 875, 721, 686

59h: 13-(4-hidóxi-3-metóxi)-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



Rendimento: 92,5%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 347,2

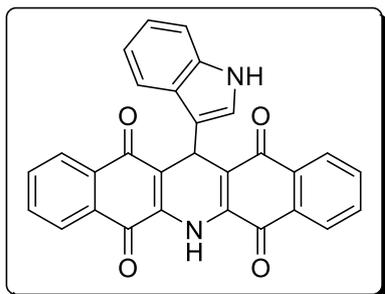
Massa de aldeído (mg): 144,9

Massa de produto obtida (mg): 428,3

Ponto de fusão: >300°C

I.V (KBr): 3379, 3255, 2372, 1674, 1651, 1593, 1512, 1473, 1346, 1273, 1122, 968, 725, 686

59i: 13-(indol)-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



Rendimento: 78%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 175,8

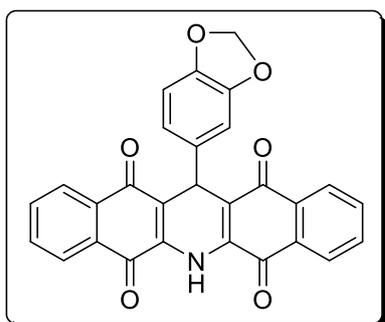
Massa de aldeído (mg): 76,4

Massa de produto obtida (mg): 178,3

Ponto de fusão: 185,7 – 188,5°C

I.V (KBr): 3379, 3248, 3066, 2360, 1678, 1651, 1593, 1473, 1446, 1330, 1292, 1269, 1168, 1091, 968, 725, 590

59j: 13-(3,4-dioximetilenofenil)-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



Rendimento: 93%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 172,8

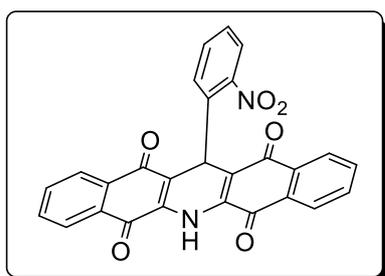
Massa de aldeído (mg): 79,7

Massa de produto obtida (mg): 315,8

Ponto de fusão: dec 238,1 – 239,7°C

I.V (KBr): 3375, 2360, 1681, 1647, 1593, 1481, 1346, 1296, 1230, 1037, 972, 929, 721,574

59k: 13-(2-nitrofenil)-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



Rendimento: 39%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 359,8

Massa de aldeído (mg): 191,0

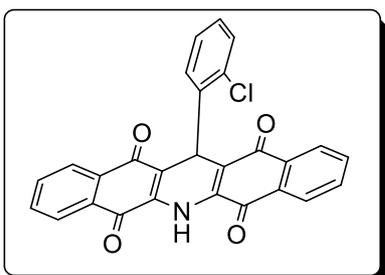
Massa de produto obtida (mg): 178,8

Ponto de fusão: dec 214,5 – 215,5°C

I.V (KBr): 3448, 3379, 2372, 1678, 1651, 1604, 1527, 1481, 1342, 1292, 1273, 1222, 1060, 972,

786, 763, 721, 536447

59l: 13-(2-cloro)-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



Rendimento: 49,5%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 175,5

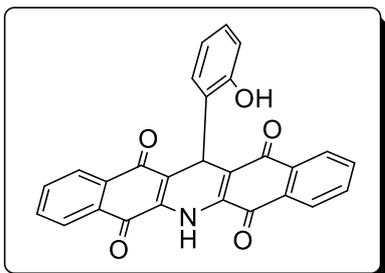
Massa de aldeído (mg): 70,25

Massa de produto obtida (mg): 111,3

Ponto de fusão: dec 253,4 – 257,3°C

I.V (KBr): 1674, 1651, 1593, 1573, 1469, 1381, 1342, 1292, 1269, 1215, 1195, 968, 725, 532

59m: 13-(2-hidróxi)-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



Rendimento: 32%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 143,5

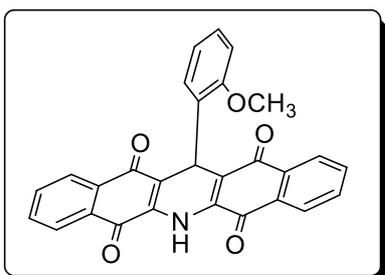
Massa de aldeído (mg): 61,06

Massa de produto obtida (mg): 69,8

Ponto de fusão: >300°C

I.V (KBr): 3352, 2372, 1666, 1658, 1624, 1597, 1427, 1392, 1342, 1265, 1226, 1165, 1080, 991, 968, 914, 767, 748, 717, 682, 447

59n: 13-(2-metóxi)-fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona



Rendimento: 71%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 348,7

Massa de aldeído (mg): 149,2

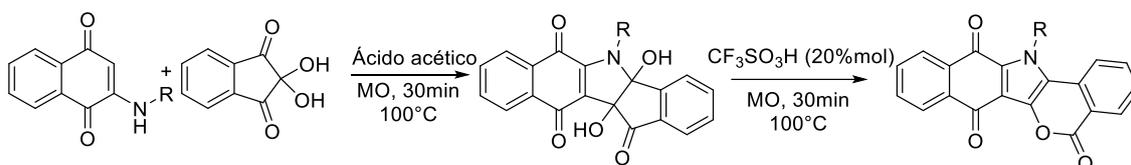
Massa de produto obtida (mg): 316,6

Ponto de fusão: dec 269,5 – 272,6°C

I.V (KBr): 3387, 3251, 2372, 1678, 1647, 1593, 1527, 1473, 1435, 1346, 1288, 1269, 1246, 1122,

1076, 968, 748, 721, 567, 462

b2) PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL – ISOCUMARINAS

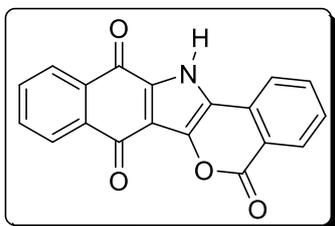


Em um tubo de micro-ondas de 10 mL adicionou-se a quantidade requerida de ninidrina, quantidade equimolar da 2-amino-1,4-naftoquinona e 1 mL de ácido acético. A reação foi conduzida no reator de micro-ondas a 100°C, 150 w de potência durante 30 minutos. Após este tempo, adicionou-se 20%mol de ácido tríflico ao meio reacional e mais 30 min no micro-ondas sob as mesmas condições foram necessários. Após este período o produto sólido de coloração amarela precipitou, este foi filtrado sob pressão reduzida, lavado com água gelada e deixado secar ao ar. A caracterização foi feita através da medida do ponto de fusão, radiação na região infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^{13}C e ^1H .

Para o produto 79a, foi adicionado a um balão de 25mL 1mmol de 2-amino-1,4-naftoquinona, 1mmol de ninidrina, 1mmol de ácido *p*-toluenosulfônico e 5 mL de ácido acético. A reação ocorreu sob aquecimento a 100°C durante 3h. Após este período um sólido vermelho escuro precipitou. Este sólido foi filtrado à pressão reduzida, lavado abundantemente com água gelada e deixado secar ao ar. A caracterização foi feita através de análises de espectroscopia na região do

infra-vermelho, ressonância magnética nuclear ^1H e ponto de fusão. A baixa solubilidade não permitiu a análise de RMN ^{13}C

79a: benzo[*f*]isocromeno[4,3-*b*]-indol-5,7,12(13*H*)-triona



Rendimento: 99%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg):

Massa de ninidrina (mg):

Massa de produto obtida (mg):

Rendimento quântico: 24,6%

Ponto de fusão (°C): >300

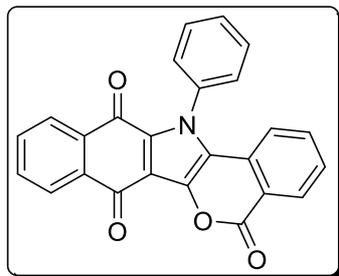
I.V (KBr): 3221, 1747, 1670, 1637, 1583, 1570, 1506,

1467, 1440, 1319, 1288, 1274, 1257, 1207, 1056, 1033, 1006, 962, 761, 688, 605, 470

RMN ^1H (DMSO- D_6 , 500 MHz) δH : 8,29-8,28 (1H, J= 5 Hz, d); 8,23-8,21 (1H, J=10 Hz, d); 8,09-8,06 (2H, m); 7,95-7,92 (1H, J=10 Hz, t); 7,83-7,81 (2H, J= 10 Hz, t); 7,66-7,62 (1H, m); 13,96 (1H, s) ppm.

RNM HSQC (CDCl $_3$, 500 MHz) δC : 121,8 (CH); 126,4 (CH); 126,7 (CH); 129,2 (CH); 131,3 (CH); 134,7 (CH); 135,6 (CH); 136,1 (CH) ppm.

79b: 13-(fenil)benzo[*f*]isocromeno[4,3-*b*]-indol-5,7,12(13*H*)-triona



Rendimento: 71,4%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 125,4

Massa de ninidrina (mg): 98,2

Massa de produto obtida (mg): 139,6

Rendimento quântico: 2,41%

Ponto de fusão (°C): >300

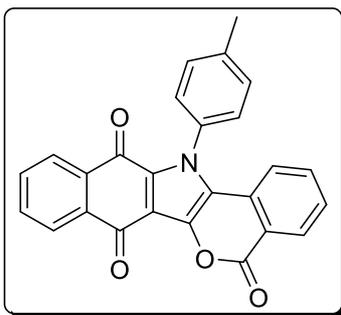
I.V (KBr): 3307, 3061, 1734, 1664, 1593, 1541, 1496, 1436, 1384, 1269, 1213, 1178, 1058, 1018, 958, 761,

688, 576

RMN ^1H (CDCl $_3$, 500 MHz) δH : 6,54-5,55 (1H, J= 8 MHz, d); 7,41-7,54 (4H, m); 7,66-7,75 (5H, m). 8,02-8,04 (1H, J=7Hz; d); 8,26-8,27 (1H, J=7,5, d); 8,42-8,44 (1H, J=7,5) ppm.

RNM HSQC (CDCl $_3$, 500 MHz) δC : 120,7 (CH); 126,8 (CH); 127,1 (CH); 128,9 (CH); 130,5 (CH); 123,6 (CH); 123,6 (CH); 133,7 (CH); 133,9 (CH); 135,0 (CH) ppm.

79c: 13-(4-metilfenil)benzo[*f*]isocromeno[4,3-*b*]-indol-5,7,12(13*H*)-triona



Rendimento: 99,25%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 35,2

Massa de ninidrina (mg): 23,5

Massa de produto obtida (mg): 40,2

Rendimento quântico: 3,4%

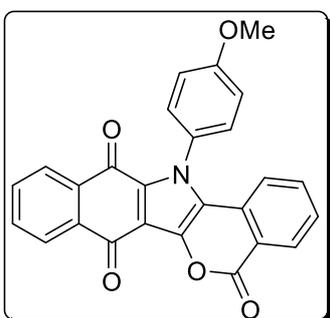
Ponto de fusão (°C): >300

I.V (KBr): 3446, 3057, 1734, 1666, 1608, 1593, 1543, 1496, 1438, 1271, 1213, 1018, 958, 800, 761, 690, 576

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ H: 6,54-6,55 (1H, J=8 MHz, d); 7,41-7,54(4H, m); 7,66-7,75 (5H, m); 8,03-8,04 (1H, J=6,5, d); 8,26-8,28 (1H, J=8 Hz, d); 8,43-8,44 (1H, J=8,5 Hz, d) ppm.

RNM HSQC (CDCl₃, 500 MHz) δ C: 30,7 (CH₃); 120,3 (CH); 126,3 (CH); 126,7 (CH); 127,4 (CH); 128,4 (CH); 130,1 (CH); 132,3 (CH); 133,5 (CH); 133,7 (CH); 134,9 (CH) ppm.

79d: 13-(4-metóxi)fenil)benzo[*f*]isocromeno[4,3-*b*]-indol-5,7,12(13*H*)-triona



Rendimento: 64,2%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 22,0

Massa de ninidrina (mg): 15,7

Massa de produto obtida (mg): 22,7

Rendimento quântico: 5,4%

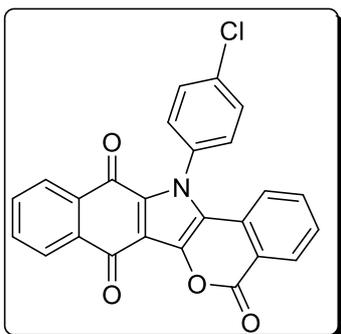
Ponto de fusão (°C): >300

I.V (KBr): 3444, 3057, 2358, 1734, 1664, 1608, 1543, 1496, 1438, 1290, 1269, 1213, 1178, 1163, 1018, 958, 688, 576

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ H: 6,54-6,55 (1H, J=8Hz, d) 7,40-7,54 (4H,m); 7,67-7,74 (4H, m); 8,02-8,04 (1H, J=7,5 Hz, d); 8,26-8,27 (1H, J=7,5 Hz, d); 8,42-8,44 (1H, J=7,5 Hz, d) ppm.

RNM HSQC (CDCl₃, 500 MHz) δ C: 120,7 (CH); 126,8 (CH); 127,1 (CH₂); 127,8 (CH); 128,9 (CH); 130,6 (CH); 131,0 (CH); 132,4 (CH); 133,7 (CH); 135,1(CH) ppm.

79e: 13-(4-clorofenil)benzo[*f*]isocromeno[4,3-*b*]-indol-5,7,12(13*H*)-triona



Rendimento: 74,3%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 142,9

Massa de ninidrina (mg): 91,1

Massa de produto obtida (mg): 158,1

Rendimento quântico: 2,7%

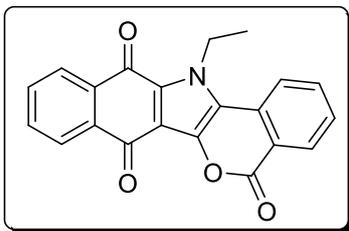
Ponto de fusão (°C): >300

I.V (KBr): 3444, 3070, 1739, 1666, 1593, 1543, 1494, 1435, 1269, 1209, 1091, 1014, 958, 839, 761, 688,

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ H: 6,63-6,66 (1H, m); 7,48-7,51 (4H, m); 7,65-7,73 (4H, m); 8,01-8,03 (1H, J=7,5 Hz, d); 8,23-8,24 (1H, J=7,5 Hz, d); 8,40-8,42 (1H, m) ppm.

RNM HSQC (CDCl₃, 500 MHz) δ C: 120,5 (CH); 126,6 (CH); 126,9 (CH); 129,1 (CH); 130,7 (CH); 132,6 (CH); 133,8 (CH); 133,9 (CH); 135,8 (CH) ppm.

79f: 13-Etilbenzo[*f*]isocromeno[4,3-*b*]-indol-5,7,12(13*H*)-triona



Rendimento: 95,5%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 43,1

Massa de ninidrina (mg): 35,6

Massa de produto obtida (mg): 65,5

Rendimento quântico: 55,6%

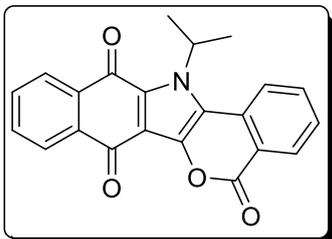
Ponto de fusão (°C): >300

I.V (KBr): 2676, 1732, 1666, 1651, 1606, 1593, 1541,

1440, 1315, 1263, 1213, 1024, 960, 767, 692, 667

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ H: 1,68-1,71 (3H, J=7,0 Hz, t); 7,61-7,64 (1H, J=7,5 Hz, t); 7,72-7,74 (2H, J= 7,5 Hz, t); 7,86-7,89 (1H, J=7,0 Hz, t); 7,96-7,98 (1H, J= 8,5 Hz, d); 8,20-8,26 (2H, m); 8,53-8,55 (1H, J=7,5 Hz, d) ppm.

79g: 13-isopropilbenzo[*f*]isocromeno[4,3-*b*]-indol-5,7,12(13*H*)-triona



Rendimento: 45%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 33,1

Massa de ninidrina (mg): 35,6

Massa de produto obtida (mg): 32,1

Rendimento quântico: 39,03%

Ponto de fusão (°C): >300

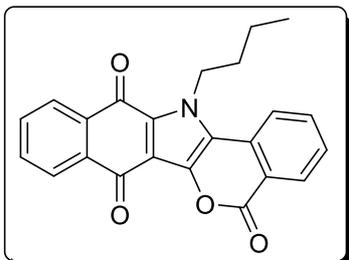
I.V (KBr): 2983, 1743, 1654, 1597, 1533, 1427, 1394,

1259, 1203, 1068, 1037, 966, 939, 765, 707, 688, 655, 592

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ H: 1,73-1,76 (1H, m); 1,86- 1,87 (6H, J=7,0 Hz, d); 7,60-7,63 (1H, J=7,5 Hz, d); 7,71-7,73 (1H, J=7,5 Hz, t); 7,85-7,89 (1H, m); 7,96-7,98 (1H, J=8,0 Hz, d); 8,20-8,23 (2H, m); 8,52-8,53 (1H, J=8,0 Hz, d) ppm.

RNM HSQC (CDCl₃, 500 MHz) δ C: 20,1 (CH₃); 20,7 (CH); 122,0 (CH); 126,7 (CH); 128,4 (CH); 132,8 (CH); 133,4 (CH); 134,9 (CH) ppm.

79h: 13-butilbenzo[*f*]isocromeno[4,3-*b*]-indol-5,7,12(13*H*)-triona



Rendimento: 88%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 115,3

Massa de ninidrina (mg): 91,6

Massa de produto obtida (mg): 163,0

Rendimento quântico: 23,2%

Ponto de fusão (°C): 288,4 – 290,3

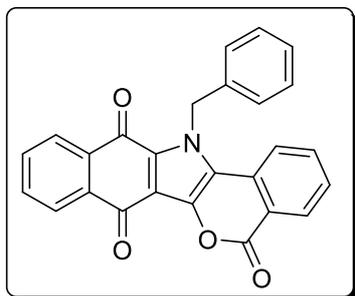
I.V (KBr): 2951, 2868, 1735, 1666, 1651, 1602, 1593,

1541, 1435, 1404, 1319, 1261, 1246, 1199, 1066, 1037, 954, 933, 767, 969, 684, 619

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ H: 1,05-1,07 (3H, J=7,5 Hz, t); 1,97-2,03 (2H, m); 7,59-7,62 (1H, J=7,5 Hz, t); 7,71-7,72 (2H, J=7,5 Hz, t); 7,85-7,91 (2H, m); 8,18-8,24 (2H, m); 8,50-8,52 (1H, J=8,0 Hz, d) ppm.

RNM HSQC (CDCl₃, 500 MHz) δ C: 13,5 (CH₃); 19,7 (CH₂); 32,0 (CH₂); 120,4 (CH); 126,5 (CH); 126,6 (CH); 128,5 (CH); 132,8 (CH); 133,4 (CH), 135,2 (CH) ppm.

79i: 13-benzilbenzo[*f*]isocromeno[4,3-*b*]-indol-5,7,12(13*H*)-triona



Rendimento: 88,5%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 132,5

Massa de ninidrina (mg): 91,6

Massa de produto obtida (mg): 179,3

Rendimento quântico: 37,8%

Ponto de fusão (°C): >300

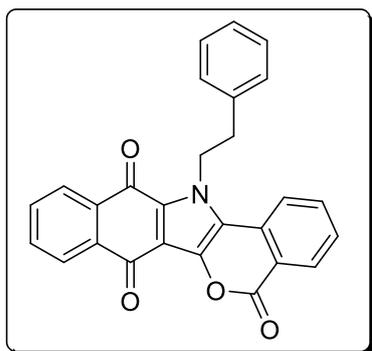
I.V (KBr): 3219, 3062, 1732, 1664, 1645, 1593, 1541, 1496, 1469, 1438, 1400, 1319, 1255, 1037, 943, 767,

702, 690

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ H: 7,14-7,16 (1H, J=7,0 Hz, d); 7,29-7,37 (3H, m); 7,51-7,54 (1H, J=7,5 Hz, t); 7,62-7,66 (1H, m); 7,68-7,75 (3H, m); 8,13-8,15 (1H, dd); 8,25-8,26 (1H, dd); 8,45-8,74 (1H, J=8,0 Hz, d) ppm.

RNM HSQC (CDCl₃, 500 MHz) δ C: 120,9 (CH); 125,4 (CH); 126,6 (CH); 126,7 (CH); 127,9 (CH); 128,6 (CH); 129,2 (CH); 132,5 (CH); 133,5 (CH); 135,0 (CH) ppm.

79j: 13-fenitilbenzo[*f*]isocromeno[4,3-*b*]-indol-5,7,12(13*H*)-triona



Rendimento: 78,5%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 28,9

Massa de ninidrina (mg): 19,0

Massa de produto obtida (mg): 32,9

Rendimento quântico: 32,3%

Ponto de fusão (°C): >300

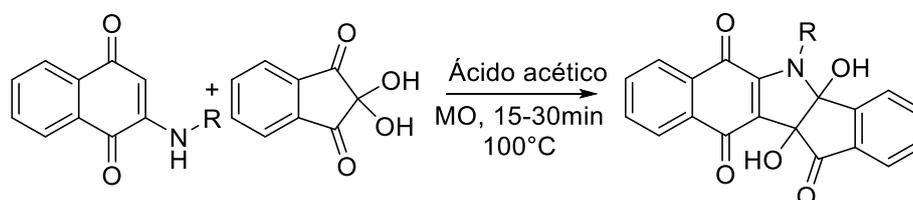
I.V (KBr): 3028, 1734, 1668, 1651, 1604, 1591, 1541, 1436, 1315, 1263, 1236, 1035, 950, 761, 694

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ H: 0,86-0,89 (2H, m); 3,29-3,32 (2H, J=7,0 Hz, t); 7,34 (4H, s); 7,61-7,73

(3H, m); 7,85-7,88 (1H, J=7,5 Hz, t); 7,99-8,01 (1H, J=8,0 Hz, t); 8,19-8,24 (1H, J=8,0 Hz, d); 8,54-8,55 (1H, J=8,0 Hz, d) ppm.

RNM HSQC (CDCl₃, 500 MHz) δ C: 76,8 (CH); 120,6 (CH); 126,9 (CH); 127,0 (CH); 127,6 (CH); 129,0 (CH); 129,1(CH); 133,0 (CH); 133,2 (CH); 133,8 (CH); 135,6 (CH) ppm.

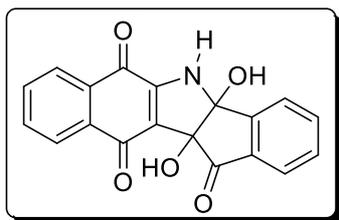
b₂) PIRRÓIS DIHIDROXILADOS



Em um tubo de micro-ondas adicionou-se a quantidade requerida de ninidrina, quantidade equimolar da 2-amino-1,4-naftoquinona e 1 mL de ácido

acético. A reação foi conduzida no reator de micro-ondas a 100°C, 150 w de potência durante 30 minutos. Após este tempo, ao não ser identificadas manchas de reagentes na CCD, adicionou-se 5 ml de água gelada ao tubo levando a precipitação do produto sólido que foi, posteriormente, filtrado sob pressão reduzida, lavado com água gelada e deixado secar ao ar. A caracterização foi feita através da medida do ponto de fusão, radiação na região infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^{13}C e ^1H .

80a: 4b,11b-dihidroxi-5,11b-dihidrobenzo[*f*]indeno[1,2-*b*]indol-6,11,12(4*bH*)-triona



Rendimento: 64%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 90,3

Massa de ninidrina (mg): 101,6

Massa de produto obtida (mg): 106,5

Ponto de fusão (°C): dec 139,6 – 141,3

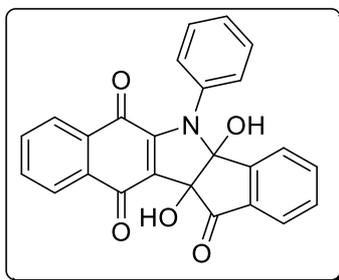
I.V (KBr): 3552, 3491, 3334, 1726, 1683, 1589, 1562, 1489, 1473, 1381, 1313, 1294, 1211, 1178, 1165,

1091, 921, 725 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δH : 6,25 (1H, s); 6,90 (1H, s); 7,55-7,59 (1H, td); 7,64-7,71 (2H, m); 7,77-7,87 (3H, m); 7,91-7,93 (1H, dd); 7,99-8,01 (1H, J=8,0 Hz, d); 9,91 (1H, s) ppm.

RNM ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δC : 85,3 (-C-OH); 93,0 (C); 110,9 (-C-OH); 122,8 (CH); 125,4 (CH); 125,7 (CH); 130,3 (CH); 130,9 (CH); 131,9 (CH); 134,1 (CH); 134,6 (C); 134,9 (CH); 136,0 (C); 149,3 (C); 149,7 (C); 176,7 (-C=O); 179,7 (-C=O); 197,4 (-C=O) ppm.

80b: 4b,11b-dihidroxi-5-fenil-5,11b-dihidrobenzo[*f*]indeno[1,2-*b*]indol-6,11,12(4*bH*)-triona



Rendimento: 82%.

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 127,1

Massa de ninidrina (mg): 98,6

Massa de produto obtida (mg): 161,5

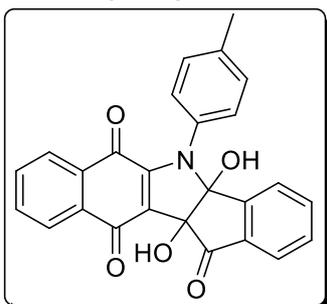
Ponto de fusão (°C): dec 133 – 135

I.V (KBr): 3305, 3259, 1789, 1724, 1681, 1664, 1591, 1552, 1494, 1456, 1440, 1276, 1199, 1157, 1016, 918, 767, 723, 555 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δH : 6,90-6,91 (1H, J=7,0 Hz, d); 7,44-7,54 (7H, m); 7,73-7,75 (1H, J=7,0 Hz, d); 7,80-7,82 (1H, J=7,0 Hz, d); 7,86-7,97 (1H, J=7,0 Hz, d) ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 125MHz) δC : 84,3 (-C-OH); 97,5 (C); 114,2 (-C-OH); 125,5 (CH); 126,5 (CH); 126,7 (CH); 127,0 (C); 129,4 (C); 129,6 (CH); 130,4 (C); 131,5 (CH); 132,9 (C); 133,0 (C); 134,2 (CH); 135,7 (CH); 136,1 (CH); 137,5 (C); 148,5 (C); 179,7 (-C=O); 180,7 (-C=O); 198,0 (-C=O) ppm.

80c: 4b,11b-dihidroxi-5-(*p*-toluila)-5,11b-dihidrobenzo[*f*]indeno[1,2-*b*]indol-6,11,12(4*bH*)-triona



Rendimento: 92%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 65,7

Massa de ninidrina (mg): 53,3

Massa de produto obtida (mg): 85,3

Ponto de fusão (°C): dec 137 – 139

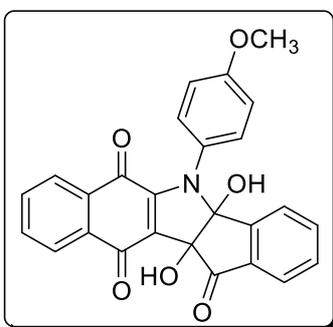
I.V (KBr): 3381, 2922, 2852, 1791, 1724, 1681, 1625, 1591, 1552, 1514, 1446, 1392, 1276, 1199, 1157, 1091, 1049, 1014, 918, 759, 723, 545 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δH: 2,46 (3H, s); 6,96-6,98

(1H, J=7,0 Hz, d); 7,45-7,51 (2H, m); 7,53-7,56 (2H, m); 7,74-7,76 (1H, J=7,5, dd); 7,82-7,83 (1H, J=8,0, d); 7,89-7,91 (1H, J=8,0, dd) ppm.

RMN ¹³C (DMSO, 125MHz) δC: 21,5 (CH₃); 83,5 (-C-OH); 96,7 (C); 113,2 (-C-OH); 124,7 (CH); 125,9 (CH); 126,3 (CH); 129,3 (C); 129,6 (C); 130,7 (CH); 132,2 (C); 132,3 (CH); 133,5 (C); 133,9 (C); 134,5 (CH); 135,8 (CH); 138,7 (CH); 147,8 (C); 148,0 (C); 179,1 (-C=O); 180,0 (-C=O); 196,8 (-C=O) ppm.

80d: 4b,11b-dihidroxi-5-(4-metóxfenil)-5,11b-dihidrobenzo[*f*]indeno[1,2-*b*]indol-6,11,12(4*bH*)-triona



Rendimento: 30%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 33,4

Massa de ninidrina (mg): 22,7

Massa de produto obtida (mg): 15,6

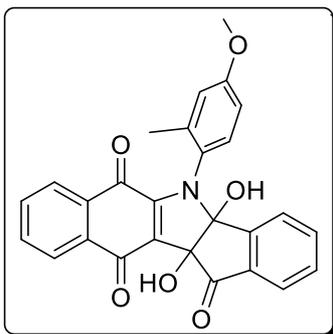
Ponto de fusão (°C): dec 125,8 – 128,5

I.V (KBr): 3429, 3273, 2837, 2358, 1797, 1722, 1681, 1622, 1591, 1546, 1510, 1456, 1392, 1294, 1276, 1247, 1199, 1172, 1024, 1014, 918, 763, 721, 551 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δH: 3,90 (1H, s); 6,97-6,98 (1H, J=7,0 Hz, d); 7,48-7,53 (2H, m); 7,55-7,61 (2H, m); 7,77-7,79 (1H, J=7,0 Hz, d); 7,85-7,87 (J=8,0 Hz, d); 7,97-7,98 (1H, J=8,0 Hz, d) ppm.

RMN ¹³C (DMSO, 125MHz) δC: 55,6 (CH₃); 83,3 (-C-OH); 96,5 (C); 113,0 (-C-OH); 114,1 (CH); 124,8 (CH); 125,8 (CH); 125,9 (CH); 126,4 (CH); 129,0 (C); 130,8 (CH); 132,2 (C); 132,4 (CH); 133,5 (C); 134,6 (CH); 135,0 (C); 135,9 (CH); 147,8 (C); 147,9 (C); 159,8 (C); 179,1 (-C=O); 180,1 (-C=O); 196,8 (-C=O) ppm.

80e: 4b,11b-dihidroxi-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-5,11b-dihidrobenzo[*f*]indeno[1,2-*b*] indol-6,11,12(4*bH*)-triona



Rendimento: 74%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 27,1

Massa de ninidrina (mg): 18,3

Massa de produto obtida (mg): 33,4

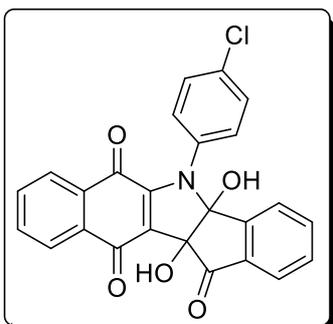
Ponto de fusão (°C):

I.V (KBr): 3421, 3412, 2931, 2358, 1718, 1681, 1625, 1604, 1591, 1556, 1502, 1450, 1392, 1278, 1242, 1201, 1161, 1089, 1049, 1014, 923, 763, 721, 653 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ H: 1,16 (3H, s); 3,87 (1H, s); 6,71-6,72 (1H, J=7,0 Hz, d); 6,84-6,96 (1H, m); 6,90-6,92 (1H, m); 7,47-7,64 (6H, m); 7,76-7,78 (1H, J= 7,5 Hz, dd); 7,85-7,87 (1H, m); 7,95-7,96 (1H, J=7,5 Hz, dd) ppm.

RMN ¹³C (DMSO, 125MHz) δ C: 17,7 (CH₃); 55,4 (CH₃-O-); 83,1 (-C-OH); 96,6 (C); 111,6 (-C-OH); 116,1 (CH); 124,9 (CH); 125,5 (CH); 125,9 (CH); 126,4 (CH); 127,8 (C); 130,6 (CH); 130,7 (CH); 131,9 (C); 132,3 (CH); 133,6 (C); 134,7 (CH); 135,2 (C); 136,1 (CH); 139,0 (C); 147,9 (C); 148,1 (C); 159,6 (CH); 179,3 (-C=O); 180,1 (-C=O); 196,9 (-C=O) ppm.

80f: 5-(4-chlorofenil)-4b,11b-dihidroxi-5,11b-dihidrobenzo[*f*]indeno[1,2-*b*]indol-6,11,12(4*bH*)-triona



Rendimento: 96%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 143,7

Massa de ninidrina (mg): 90,1

Massa de produto obtida (mg): 213,3

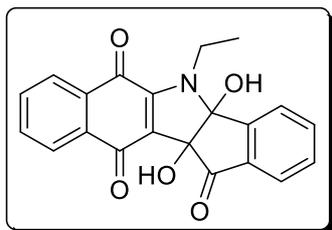
Ponto de fusão (°C): dec 147,9 – 149,5

I.V (KBr): 3496, 3446, 3072, 2358, 1718, 1678, 1625, 1591, 1552, 1494, 1444, 1392, 1278, 1199, 1151, 1089, 1014, 920, 908, 837, 815, 792, 761, 721, 557 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ H: 6,94-6,96 (1H, J=8,0 Hz, d); 7,42-7,58 (8H, m); 7,73-7,75 (1H, J=6,5 Hz, dd); 7,79-7,80 (1H, J=7,5, d); 7,83-7,84 (1H, J=7,5, d) ppm.

RMN ¹³C (DMSO, 125MHz) δ C: 83,6 (-C-OH); 96,9 (C); 113,7 (-C-OH); 124,9 (CH); 125,6 (CH); 126,0 (CH); 126,4 (CH); 129,2 (CH); 130,9 (CH); 131,0 (CH); 132,1 (C); 132,5 (CH); 133,4 (C); 134,5 (CH); 134,7 (C); 135,0 (C); 135,3 (C); 136,1 (CH); 147,7 (C); 147,8 (C); 179,0 (-C=O); 180,0 (-C=O); 196,6 (-C=O) ppm.

80g: 5-etil-4b,11b-dihidroxi-5,11b-dihidrobenczo[f]indeno[1,2-b]indol-6,11,12(4bH)-triona



Rendimento: 59%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 50,1

Massa de ninidrina (mg): 46,5

Massa de produto obtida (mg): 50,7

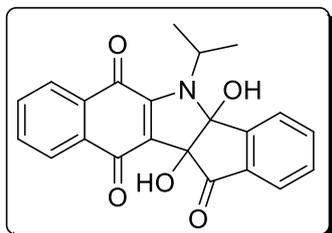
Ponto de fusão (°C): dec 128,3 – 130,1

I.V (KBr): 3383, 3253, 2980, 2933, 2358, 2341, 1722, 1680, 1616, 1589, 1541, 1489, 1398, 1350, 1311, 1274, 1247, 1190, 1087, 999, 918, 887, 796, 767, 723, 688, 540, 522 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δH: 1,37-1,40 (3H, J=7,0 Hz, t); 4,07-4,92 (1H, m); 4,31-4,38 (1H, m); 4,47-4,55 (3H, m); 7,74-7,94 (5H, m) ppm.

RMN ¹³C (DMSO, 125MHz) δC: 16,8 (CH₃); 39,2 (CH₂); 83,4 (-C-OH); 95,9 (C); 110,9 (-C-OH); 124,4 (CH); 124,8 (CH); 125,7 (CH); 126,1 (CH); 130,7 (CH); 131,8 (CH); 133,8 (C); 134,6 (C); 135,0 (CH); 136,4 (C); 147,9 (C); 148,1 (C); 178,7 (-C=O); 180,6 (-C=O); 196,6 (-C=O) ppm.

80h: 4b,11b-dihidroxi-5-isopropil-5,11b-dihidrobenczo[f]indeno[1,2-b]indol-6,11,12(4bH)-triona



Rendimento: 65%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 57,7

Massa de ninidrina (mg): 48,8

Massa de produto obtida (mg): 63,3

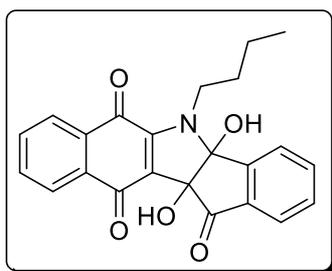
Ponto de fusão (°C): dec 116,9 – 199,2

I.V (KBr): 3408, 2974, 2358, 1791, 1722, 1681, 1635, 1622, 1589, 1531, 1465, 1384, 1363, 1273, 1247, 1153, 1122, 999, 920, 891, 759, 723, 624, 534 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δH: 1,52-1,53 (3H, J=7,0 Hz, d); 1,56-1,57 (3H, J=7,0 Hz, d); 7,54-7,69 (4H, m); 7,77-7,80 (1H, m); 7,86-7,88 (1H, J=8,0 Hz, d); 7,92-7,95 (2H, m); 7,98-8,00 (1H, J=8,0 HZ, dd) ppm.

RMN ¹³C (DMSO, 125MHz) δC: 21,5 (CH); 22,1 (CH₃); 47,9 (CH₃); 82,6 (-C-OH); 96,2 (C); 112,6 (-C-OH); 124,5 (CH); 125,1 (CH); 125,6 (CH); 126,7 (CH); 130,9 (CH); 132,2 (CH); 132,3 (C); 133,3 (C); 134,6 (CH); 135,2 (C); 136,5 (C); 148,7 (C); 149,3 (C); 179,5 (-C=O); 180,0 (-C=O); 196,6 (-C=O) ppm.

80i: 5-butil-4b,11b-dihidroxi-5,11b-dihidrobenczo[f]indeno[1,2-b]indol-6,11,12(4bH)-triona



Rendimento: 90%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 114,7

Massa de ninidrina (mg): 95,0

Massa de produto obtida (mg): 168,1

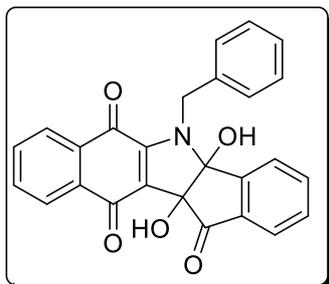
Ponto de fusão (°C): dec 106,5 – 108,3

I.V (KBr): 3381, 3068, 2956, 2872, 1742, 1678, 1620, 1589, 1539, 1485, 1475, 1398, 1367, 1317, 1276, 1247, 1180, 1122, 1091, 1068, 1010, 918, 769, 723, 653, 543 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δH : 0,97-1,00 (3H, J=7,5Hz, t); 1,44-1,52 (2H, J=7,5 Hz, s); 1,59-1,68 (1H, m); 1,76-1,85 (1H, m); 3,98-4,04 (1H, m); 4,23-4,29 (1H, m); 7,49-7,58 (3H, m); 7,75-7,81 (2H, m); 7,88-7,92 (3H, m) ppm.

RMN ¹³C (DMSO, 125MHz) δC : 13,9 (CH₃); 20,5 (CH₂); 33,8 (CH₂); 44,4 (CH₂-N-); 83,2 (-C-OH); 95,9 (C); 111,1 (-C-OH); 124,4 (CH); 124,9 (CH); 125,8 (CH); 126,3 (CH); 130,9 (CH); 131,9 (CH); 133,8 (C); 134,7 (CH); 135,2 (C); 136,4 (CH); 147,7 (C); 148,1 (C); 178,7 (-C=O); 180,7 (-C=O); 196,7 (-C=O) ppm.

80j: 5-benzil-4b,11b-dihidroxi-5,11b-dihidrobenzo[f]indeno[1,2-b]indol-6,11,12(4bH)-triona



Rendimento: Quantitativo

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 136,4

Massa de ninidrina (mg): 90,4

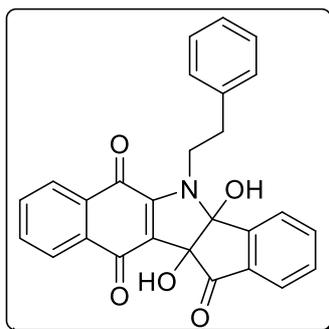
Massa de produto obtida (mg): 210,8

Ponto de fusão (°C): dec 127,0 – 129,8

I.V (KBr): 3510, 3410, 2804, 2360, 1716, 1678, 1627, 1589, 1550, 1481, 1450, 1431, 1377, 1354, 1269, 1246, 1176, 1153, 1134, 1049, 1022, 999, 948, 771,

725, 713, 694, 543 cm⁻¹.

80k: 4b,11b-dihidroxi-5-fenil-5,11b-dihidrobenzo[f]indeno[1,2-b]indol-6,11,12(4bH)-triona



Rendimento: 79%

Massa 2-amino-1,4-naftoquinona (mg): 28,3

Massa de ninidrina (mg): 19,8

Massa de produto obtida (mg): 34,7

Ponto de fusão (°C): dec 190,6 – 191,4

I.V (KBr): 3410, 3061, 1722, 1676, 1616, 1589, 1543, 1481, 1473, 1359, 1274, 1251, 1155, 975, 918, 887, 767, 723, 700, 534 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δH : 2,98-3,12 (2H, m); 4,17-4,23 (1H, m); 4,49-4,55 (1H, m); 7,32-7,38 (4H, m); 7,54-7,57 (2H, m); 7,63-7,66 (1H, J=7,5 Hz, td); 7,74-7,77 (1H, J=7,5 Hz, td); 7,84-7,85 (1H, J=8,0 Hz, d); 7,88-7,89 (1H, J=8,0 Hz, d); 7,93-7,94 (1H, J=8,0 Hz, dd); 8,00-8,01 (1H, J=8,0 Hz, dd) ppm.

RMN ¹³C (DMSO, 125MHz) δC : 38,18 (CH₂); 46,1 (CH₂); 83,1 (-C-OH); 95,8 (C); 111,6 (-C-OH); 124,3 (CH); 124,9 (CH); 125,9 (CH); 126,4 (CH); 126,9 (CH); 128,8 (CH); 129,3 (CH); 131,0 (CH); 132,0 (C); 132,1 (CH); 133,7 (C); 134,8 (CH); 135,1 (C); 136,6 (CH); 138,5 (C); 147,9 (C); 148,0 (C); 179,0 (-C=O); 180,7 (-C=O); 196,7 (-C=O) ppm.

6. REFERÊNCIAS

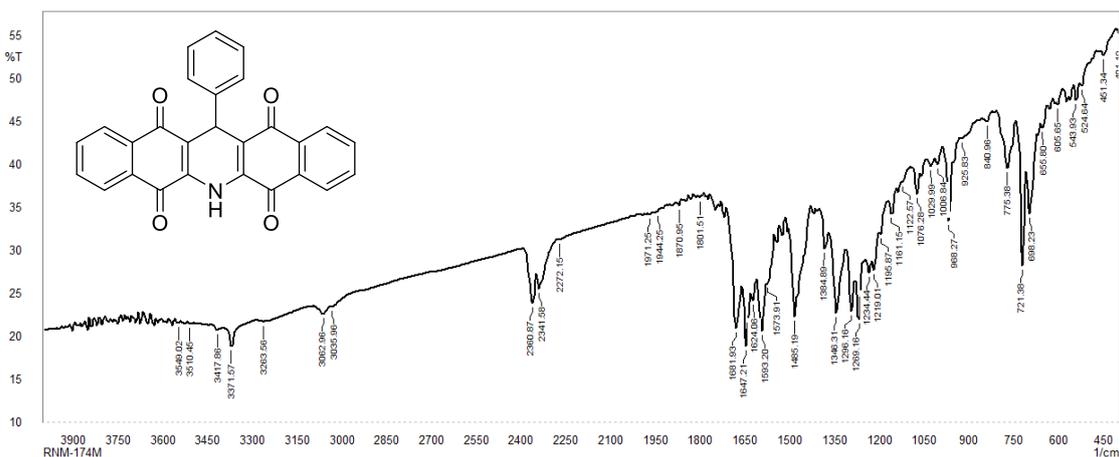
1. Sá, M. M.; BISOL, T. B. *Quím. Nova*, **2006**, 30, 1, 106.
2. Donnici, C. L.; Augusti, R.; Melo, J. O. F.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira; M. L. G.; Cunha, A. C. *Quím. Nova*, **2006**, 29, 3, 569.
3. Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R.; *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2777.
4. Barreiro, E. J.; Viegas Jr, C.; Bolzani, V.S.; *Quím. Nova*, **2006**, 29, 2, 326.
5. **a)** de Santana, L. L. B. Síntese de heterociclos nitrogenados através de reações de aza-anelação [3+3], [3+2+1] e [3+1+1+1] entre enaminonas e derivados do ácido de Meldrum. Tese de Doutorado - Instituto de Química UFBA **2013**.
b) Cunha, S.; Santana; L.B.L. de.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2014**, 25, 7, 1311-1316.
6. Lima, S. R. Aza-cicloadições formais da 2-amino-1,4-naftoquinona frente a aceptores de Micheal polifuncionalizados. Dissertação de mestrado, Instituto de Química UFBA **2015**.
7. Dourado, G. A. A.; Reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona em reações de Hantzsch: Síntese tricomponente de azapoliciclos funcionalizados. Dissertação de mestrado, Instituto de Química UFBA, **2019**.
8. de Andrade, J. B.; Sousa, E. T.; Lopes, W. A.; *Quím. Nova*, **2016**, 39, 4, 486.
9. Dias, G. G. *et al. Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 1, 12.
10. Kürti, L.; Czakó, B. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, **2005**, Elsevier Academic Press, 140.
11. Moody, C. J.; Nawrat, C. C. *Angew. Chem.* **2014**, 53, 2056.
12. **a)** Martinez, S. T.; Silva; B. V.; Pinto, A. C; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C. *Quím. Nova*, **2012**, 35, 4, 858. **b)** da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V. *Quím. Nova*, **2003**, 26, 3, 407.
13. Zou, L. H.; Wang, Y.; Zhu, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2179.
14. Lisboa, C.; Santos, V. G.; Vaz, B. G.; de Lucas, N. C.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5264.
15. **a)** Ferraz, H. M. C.; Pereira, F, L, C. *Quím. Nova*, **2004**, 27, 1, 89. **b)** Ferraz, H. M. C.; Gonçalo, E. R. S. *Quím. Nova*, **2007**, 30, 4, 957.
16. Couladouros, E. A.; Plyta, Z. F.; Papageorgiou, V. P.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3031.

17. Couladouros, E. A.; Plyta, Z. F.; Haroutounian, S. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6.
18. Mital, A.; Mahlavat, S.; Bindal, S.; Sonawane, M.; Negi, V. *Der. Pharma. Chem.*, **2010**, 2, 5, 53.
19. Cunha, S.; Santos, L. F. P.; Rocha, Z. N.; Rivelino, R.; Ferrari, J.; Vencato, I.; Lariucci, C. *Quím. Nova*, **2010**, 33, 10, 2108.
20. Mathew, N.; Karunan, T.; Srinivasan, L.; Muthuswamy, K. *Drug. Develop. Res.*, 71, 188.
21. Kumar, N.; Sharma, U.; Katoch, D.; Sood, S.; Singh, B.; Thakur, A.; Galuti, A. *Indian J. Chem.*, **2013**, 52B, 1431.
22. Pinto, A. V.; Ferreira, V. F.; Pinto, M. C. R. F.; Mayer, L. U. *Synth. Comm.*, **1985**, 15, 13, 1181.
23. Tapia, R. A.; Venegas, J.; Cantuarias, L. B., *Synth. Comm.*, **2010**, 40, 151.
24. Aeken, S. V.; Deblander, J.; De Houwer, J.; Mosselmans, T.; Tehrani, K. A. *Tetrahedron.*, **2011**, 67, 512.
25. Berghot, M. A. *Chem. Pap.*, **2002**, 56, 3, 202.
26. Avendaño, C.; Marcos, A.; Pedregal, C., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 23, 6565.
27. Kennardt, O.; Moore, M. H.; Hunter, W. N.; d'Estaintot, B. L., *J. Mol. Biol.*, **1989**, 206, 693.
28. **a)** Castro, M. A.; Gamito, A. M.; Castaño, V. T.; Linares, V. R.; del Corral, J. M. M.; Arango, A. C. M.; Galvis, L. B.; Francesh, A. M.; Feliciano, A. S.; *RSC Adv.* **2015**, 5, 1244. **b)** Martínez, R.; Chacón, L. G., *Curr. Med. Chem.*, **2015**, 12, 2, 127.
29. Ziarani, G. M.; Lashgari, N.; Azimian, F.; Kruger, H. G.; Gholamzadeh, P., *Rev. and Acc.*, **2015**, 6, 1.
30. Li, G.; Tu, S. J.; Cheng, C.; Jiang, B., *Green Chem*, **2011**, 13, 2107.
31. Peet, N. P.; Huber, E. W.; Huffman, J. C.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 33.
32. Kim, J.N., Lee, S., Kim, J. M.; Na, J. E., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2003**, 24, 12, 1725.
33. Tu, S. J.; Jiang, B.; Li, Q. Y.; Li, G., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 20, 5210.

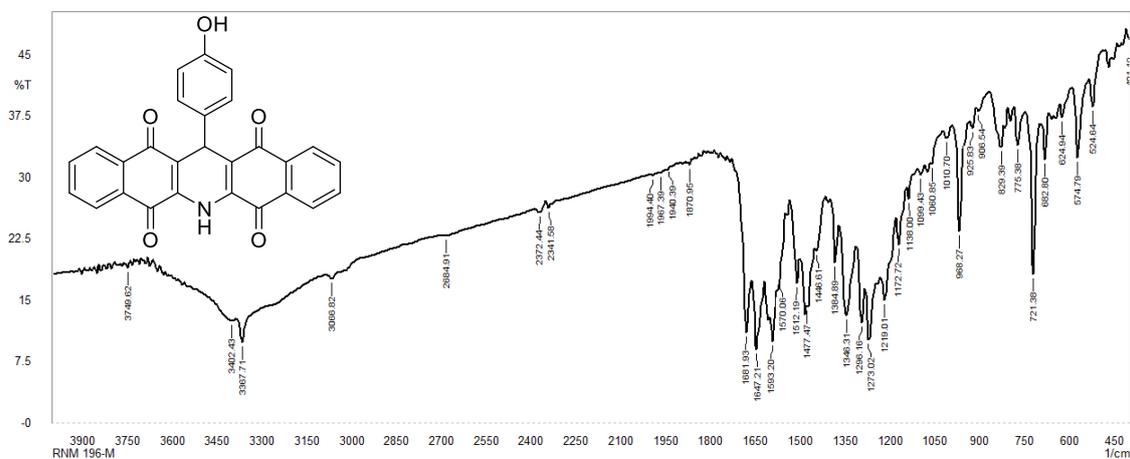
34. Azizian, J.; Sheikholeslami, F.; Hosseini, J.; Mohammadi, M.; Mirza, B., *J. Heterocycl. Chem.*, **2012**, 49, 413.
35. Charati, F. R.; Hossaini, Z.; Khalilzadeh, M. A.; Jafaryan, H., *J. Heterocycl. Chem.*, **2012**, 49, 217.
36. Chen, Z. W.; Hou, J. B.; Dai, Z. R.; Yang, X. F., *Chin. Chem. Lett.*, **2016**, 27, 1622.
37. Pramanik, A.; Pathak, S.; Kundu, A., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 5180.
38. Tu, S. J.; Sun, M. Y.; Meng, X. Y.; Zhao, F. J.; Dang, Y. J.; Jiang, F.; Liu, K.; Wang, C. S.; Jiang, B., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 3690.
39. Gornostaev, L. M.; Khalyavina, Y. G.; Kuznetsova, A. S.; Fominykh, O. I.; Tropina, D. A.; Murashova, E. V.; Zamilatskov, I. A.; Chernyshev, V. V., *Russ. J. Org. Chem.*, **2016**, 52, 1, 80.
40. Wang, D. L.; Zhou, T.; Pan, G. Y.; Qian, J. H., *Heterocycles*, **2017**, 94, 2, 237.
41. Kascheres, A.; Kascheres, C.; Pilli, P. S. H., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5340.
42. Cunha, S.; Damasceno, F.; Ferrari, J., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5795.
43. Cunha, S.; Santos, A. O.; Correia, J. T. M.; Sabino, J. R.; *Tetrahedron*, **2014**, 70, 3284.
44. Avendaño, C.; Marcos, A.; Pedregal, C., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 45, 12941.
45. Sheldon, R. A., *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 1437.
46. Anastas, P.; Eghbali, N., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301.
47. Sanseverino, A. M., *Quím. Nova*, **2002**, 25, 4, 660.
48. Raymond J. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 41, 4945.
49. Jauhari, S.; Surati, M. A.; Desai, K. R., *Arch. of Appl. Sci. Res.*, **2014**, 4, 1, 645.
50. Kappe, C. O., *Chimia*, **2006**, 60, 6, 308.
51. Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9225.
52. Ugi, I.; Domling, A.; Horl, W., *Endeavour, New Series*, **1994**, 18, 3, 115.

53. Domling, A.; AlQahtani, A. D., *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*, First Edition, **2015**, cap 1.
54. Hayashi, Y., *Chem. Sci.*, **2016**.
55. SOCIETY, American Chemical. Molecule of the Week – Tropinone, **2016**. Disponível em: <acs.org/content/acs/en/molecule-of-the-week/archive/t/tropinone.html> Acessado em 16 de novembro de 2019.
56. DiMauro, E. F.; Kennedy, J. M., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1013.
57. Cunha, S.; de Santana, L. L. B., *Quím. Nova*, **2012**, 35, 3, 642.
58. **a)** de Fátima, A.; Terra, B. S.; Osorio, A. M. B.; de Oliveira, A.; Santos, R. P. M.; Mouro, A. P.; de Araújo, N. F.; da Silva, C. C.; Martins, F. T.; Vieira, L. B.; Bonaventura, D.; de Abreu, H. A.; Alcântara, A. F. C., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2017**, 28, 12, 2313. **b)** Shankarling, G. S.; Yadav, U. N., *J. Mol. Liq.*, **2014**, 191, 137. **c)** Kokare, N. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B., *Synthesis*, **2007**, 18, 2829. **d)** Dabiri, M.; Baghbanzadeh, M.; Nikcheg, M., *Monatsh. Chem.*, **2007**, 138, 1249. **e)** Hazeri, N.; Maghsoodlou, M. T.; Khorassani, S. M. H.; Aboonajmi, J.; Lashkari, M.; Sajadikhan, S. S., *Res. Chem. Intermed*, **2013**.
59. Evans, D. A.; Ripin, D. H., *Table of pKa*, **2005**, Disponível em : <http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf>. Acessado em 16 de novembro de 2019.
60. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, **2009**, edited by Petri M. Pihko (University of Jyväskylä, Finland). WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., cap 1.
61. **a)** Lakowicz, J. R., *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, **2006**, Third Edition, cap 1 e cap 2. **b)** Valeur, B., *Molecular Fluorescence Principles and Applications*, **2001**, Wiley- VCH Verlag GmbH & Co., cap 1, cap 2 e cap 3.
62. Yaqub, M.; Mahmood, K.; Tahir, M. N.; Shafiqa, Z.; Rauf, A. *Acta Cryst.*, **2010**, 66, 1886.

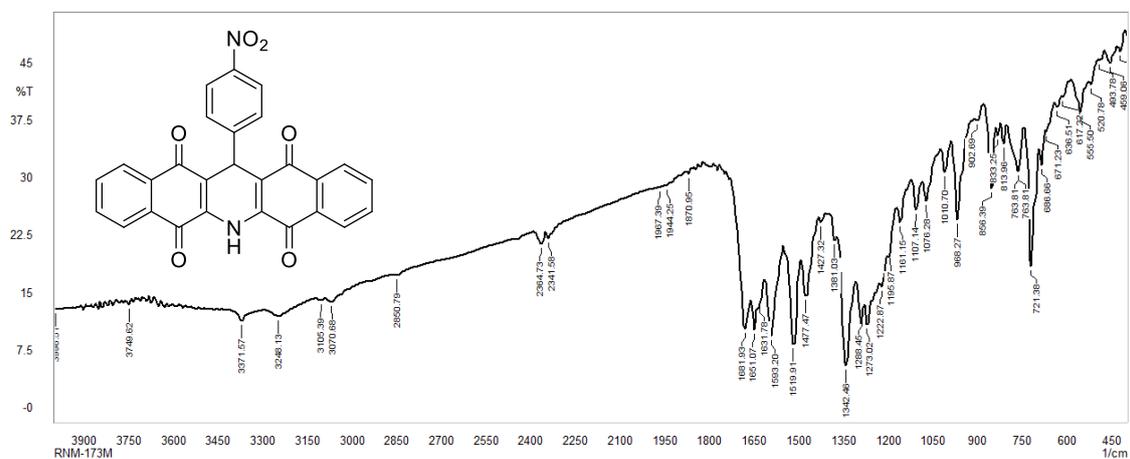
7. APÊNDICE



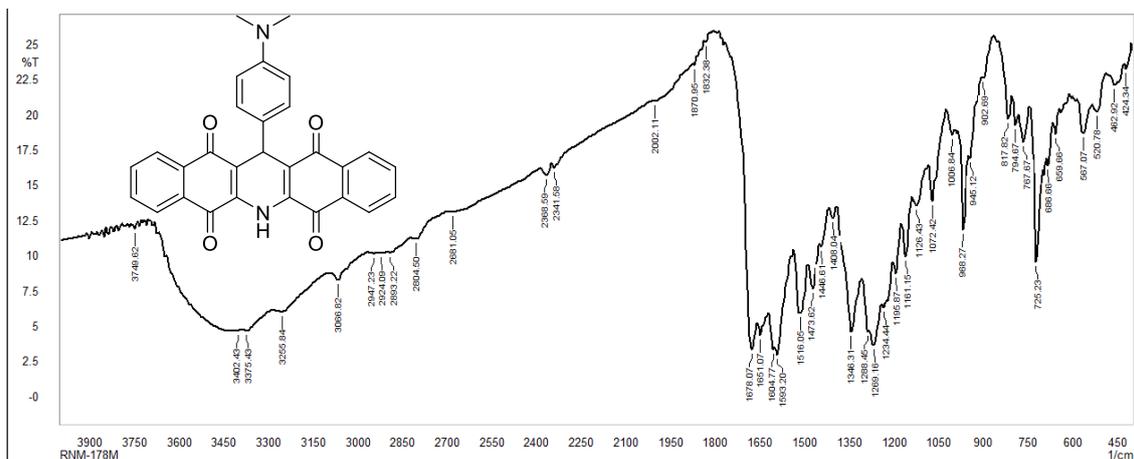
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59a



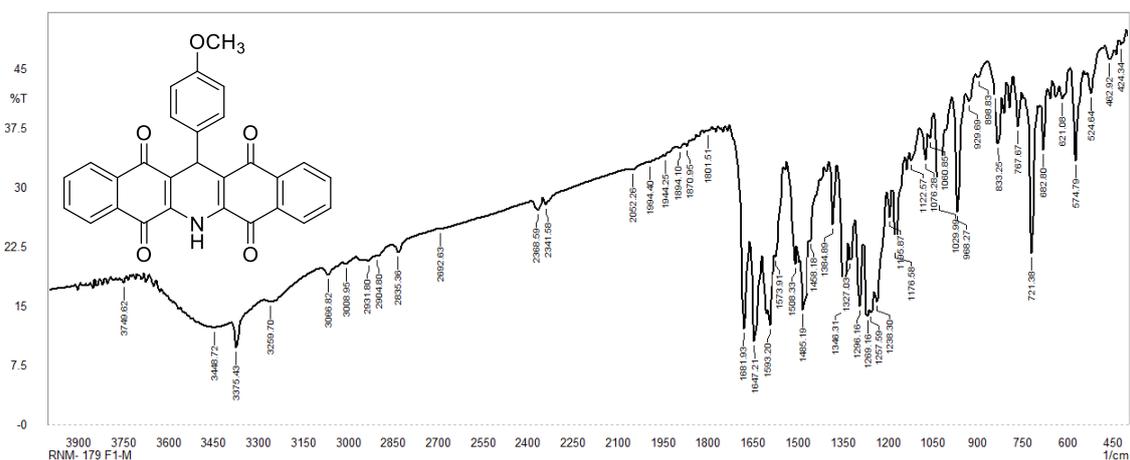
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59b



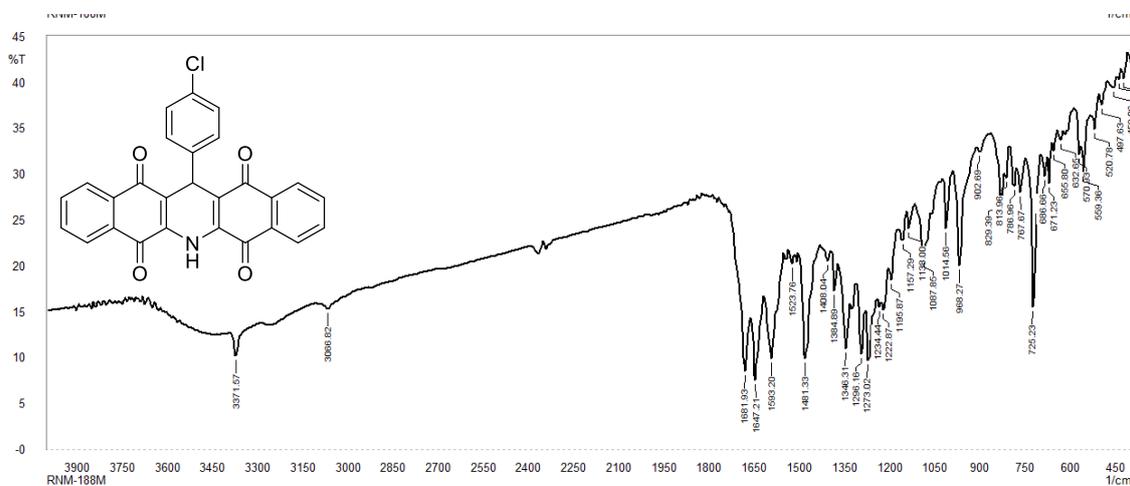
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59c



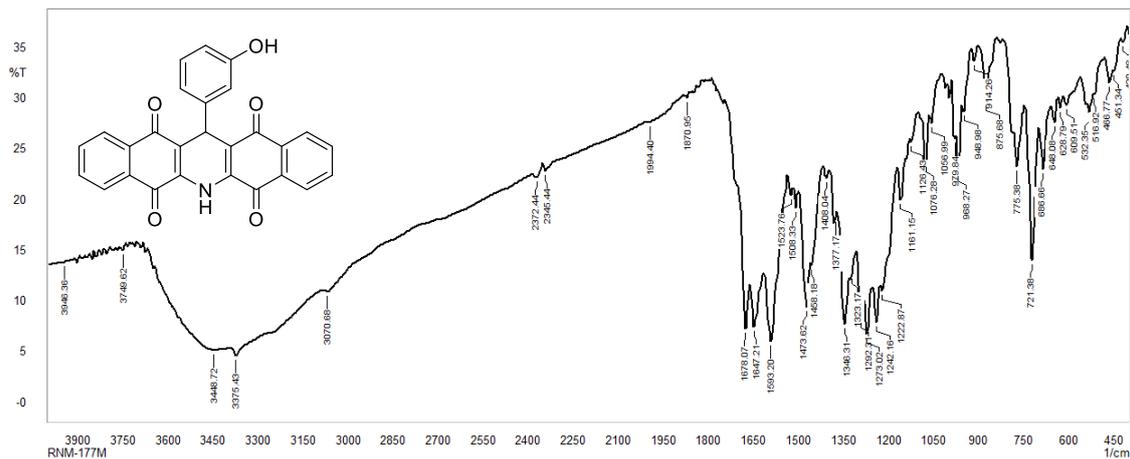
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59d



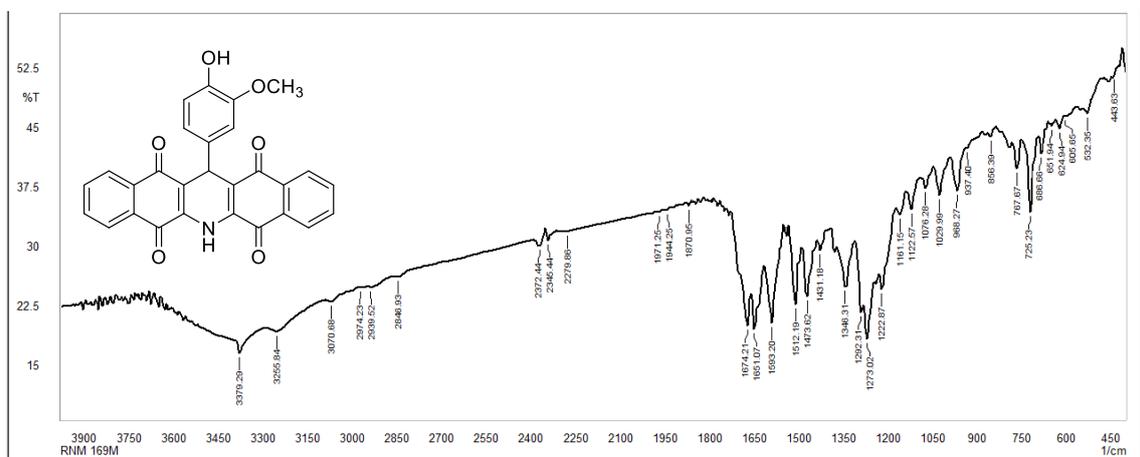
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59e



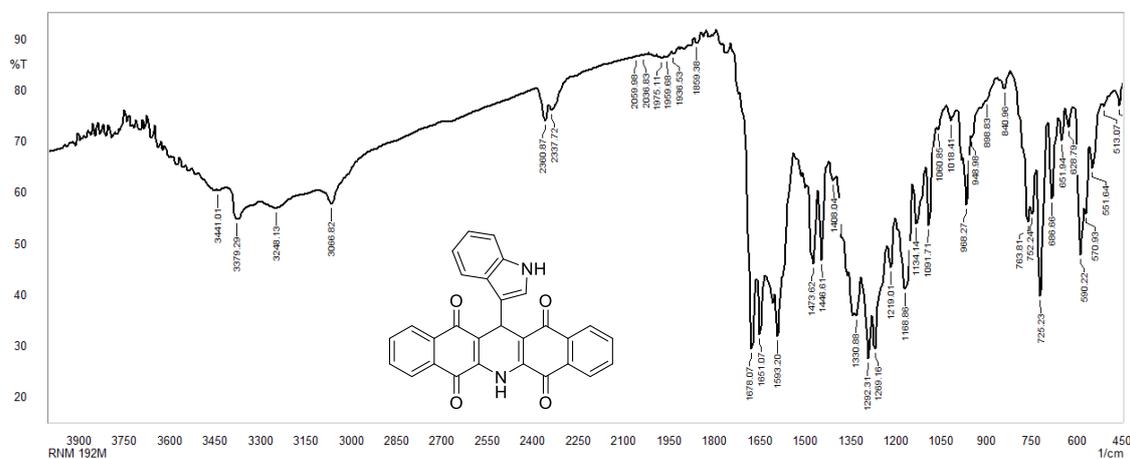
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59f



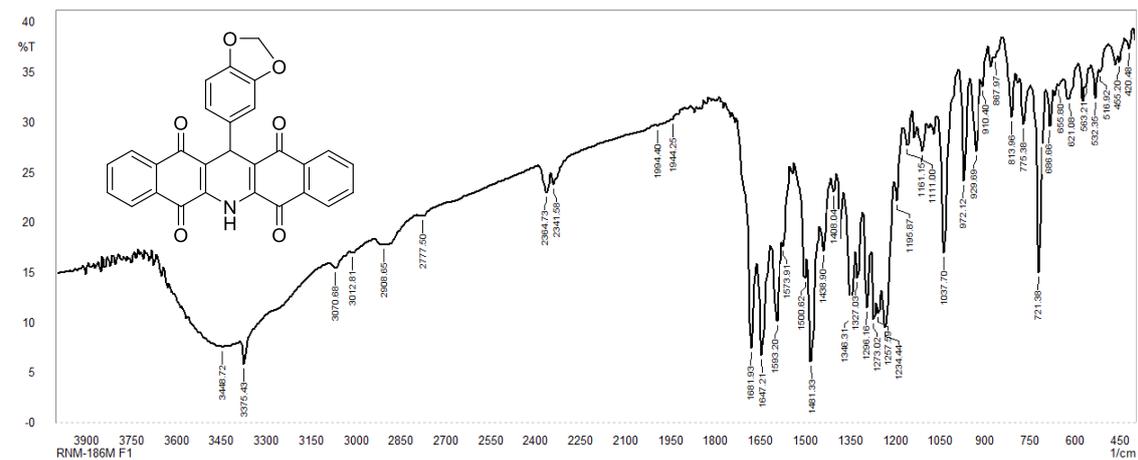
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59g



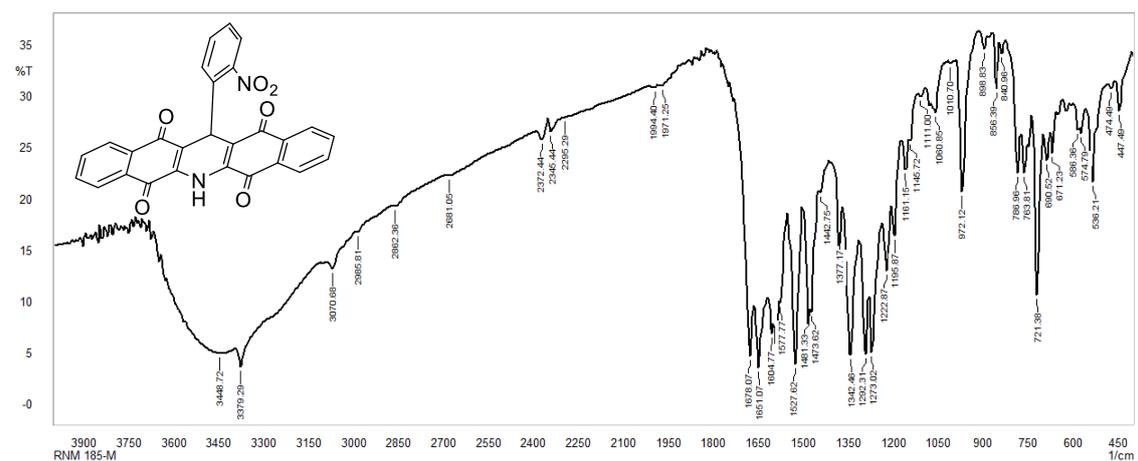
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59h



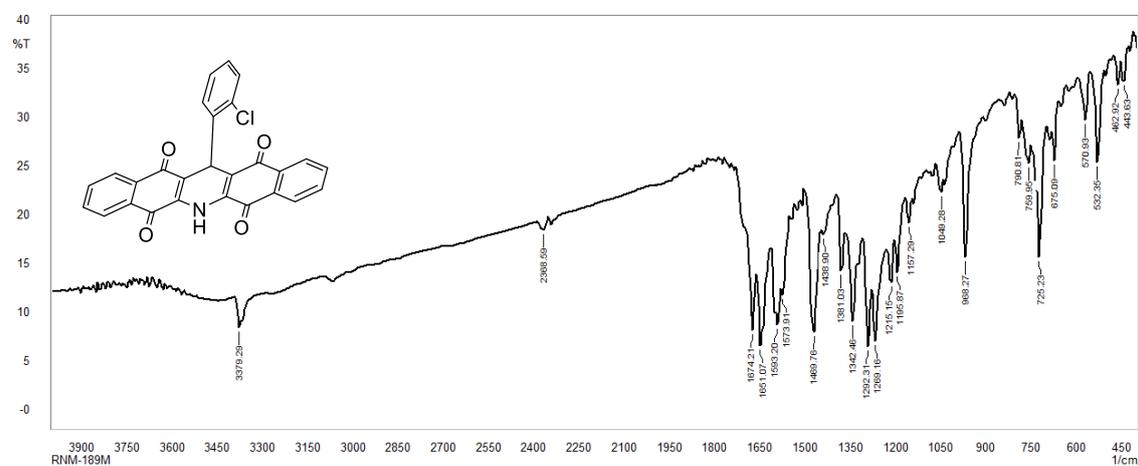
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59i



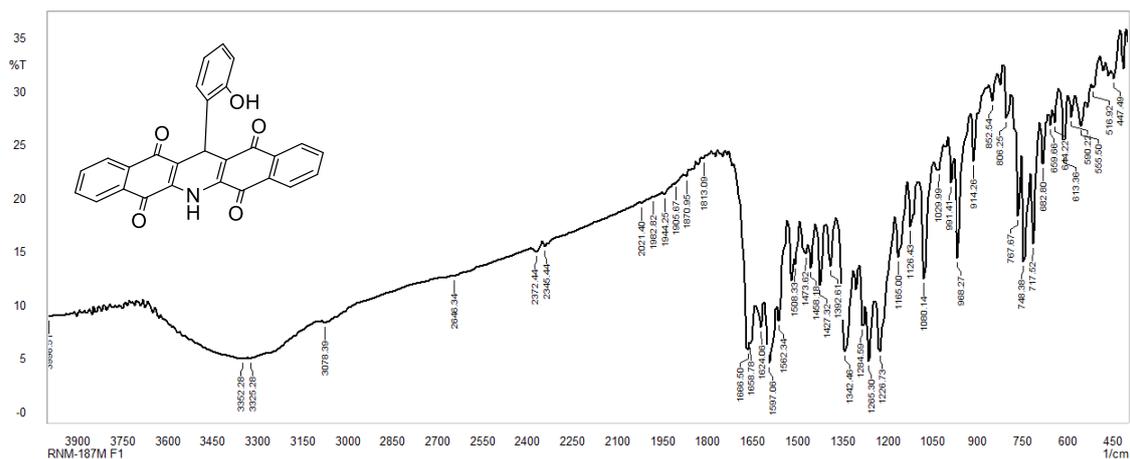
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59j



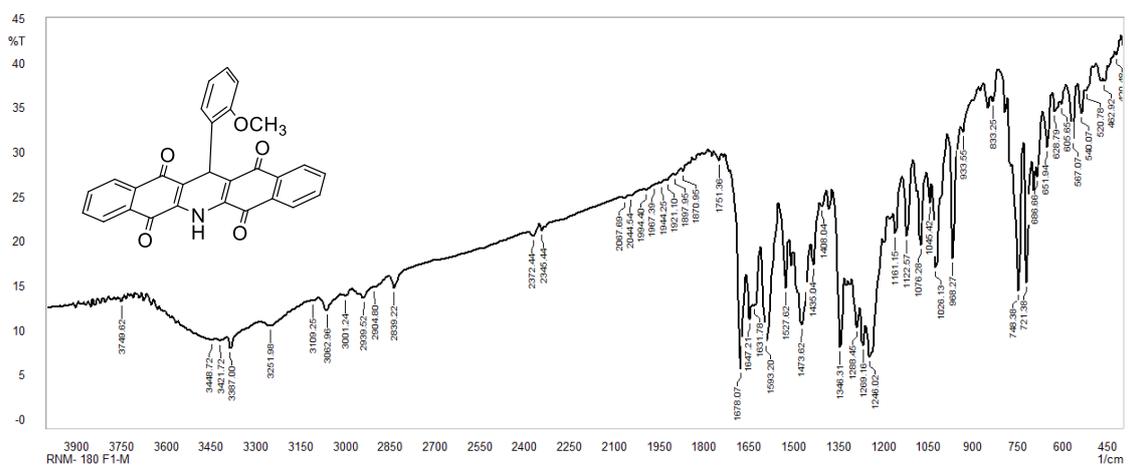
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59k



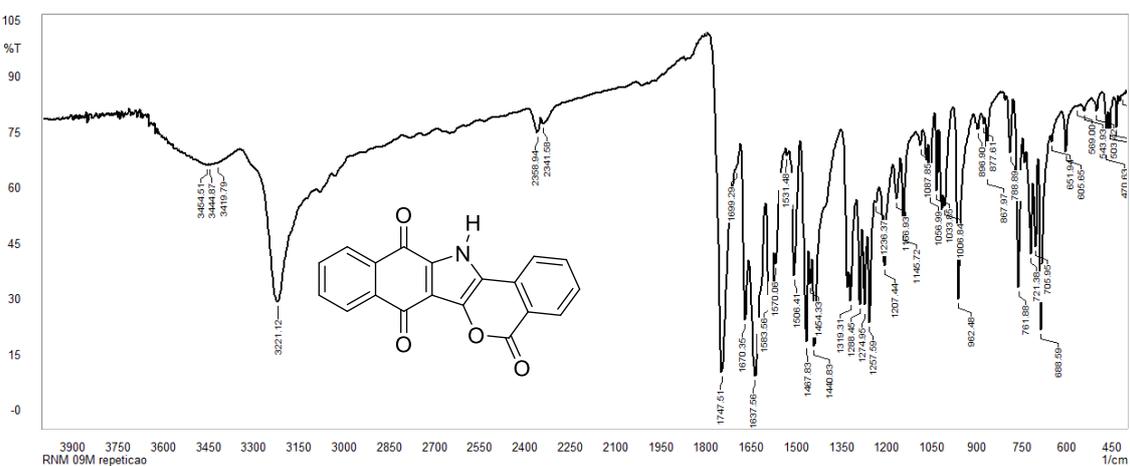
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59l



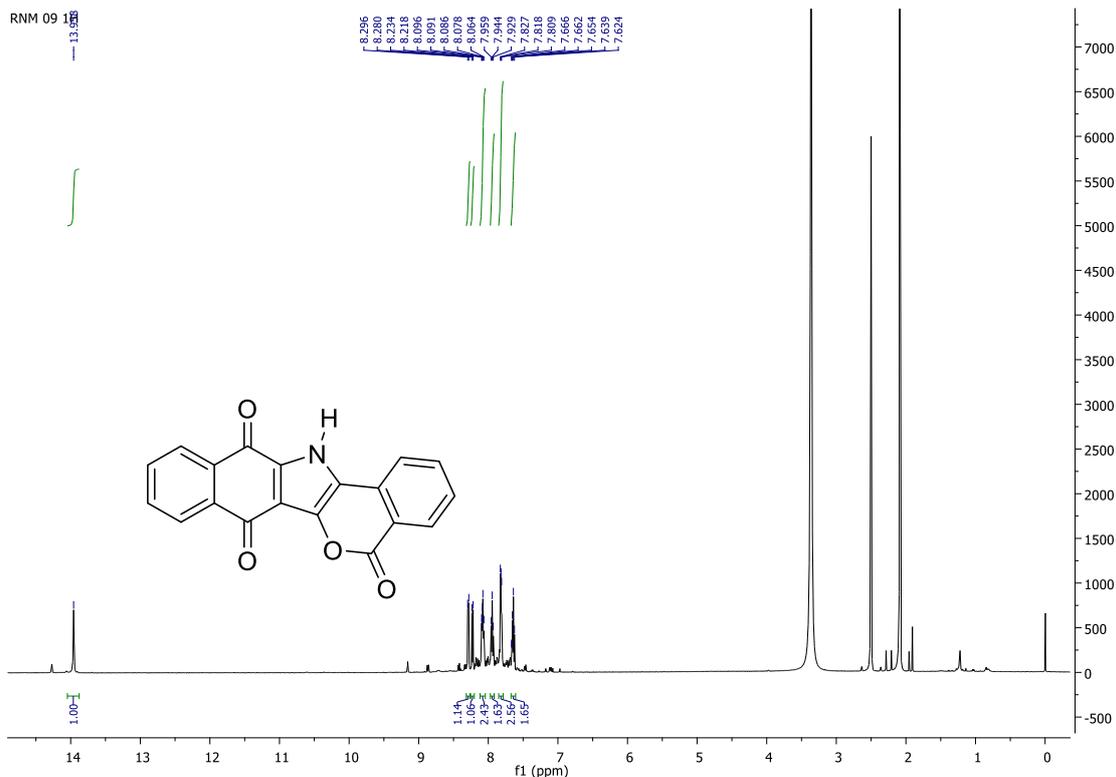
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59m



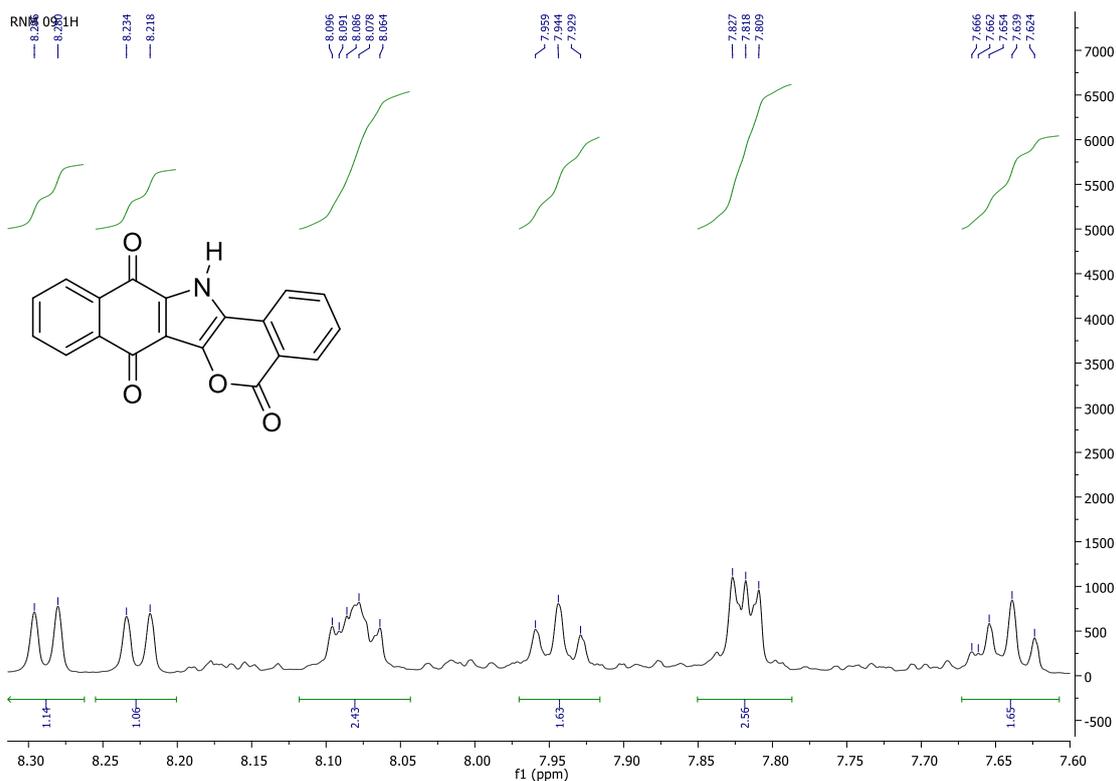
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 59n



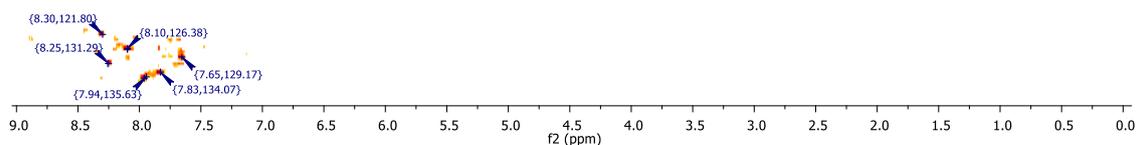
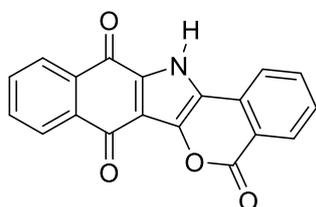
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 79a



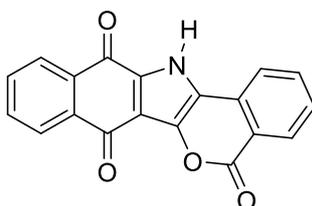
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) de 79a



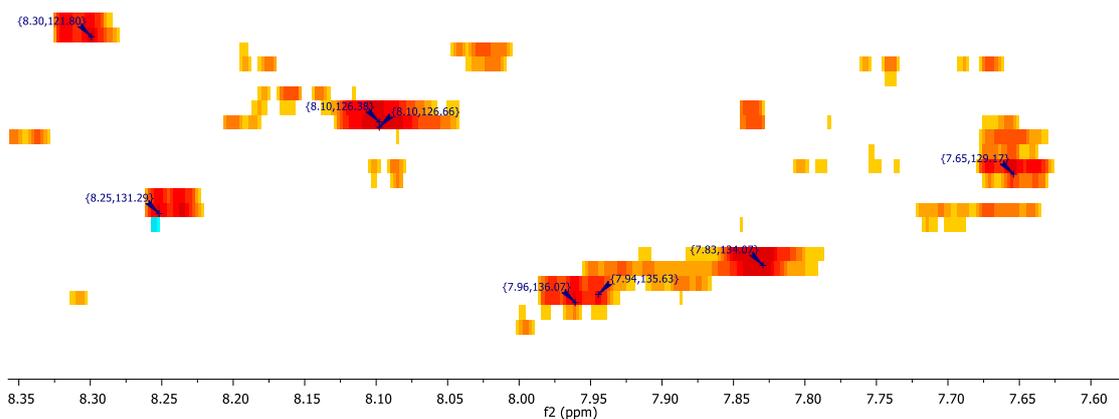
Expansão de espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) de 79a



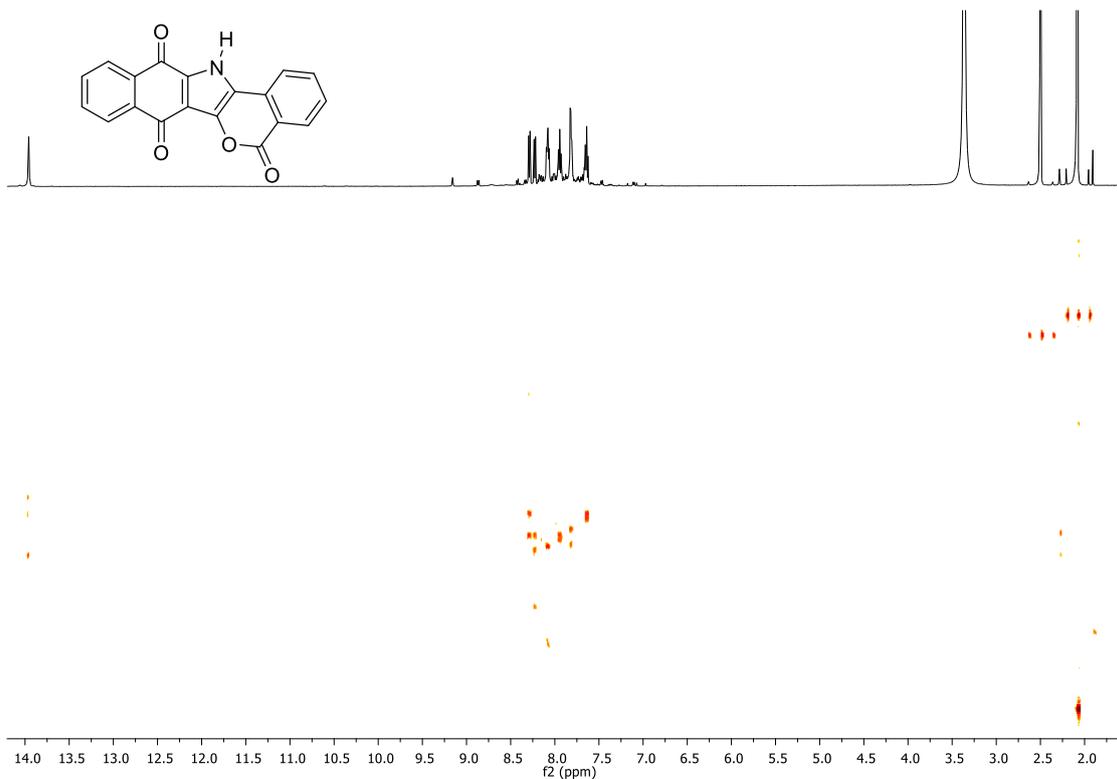
Espectro de RMN HSQC (DMSO-d₆, 500 MHz) do produto 79a



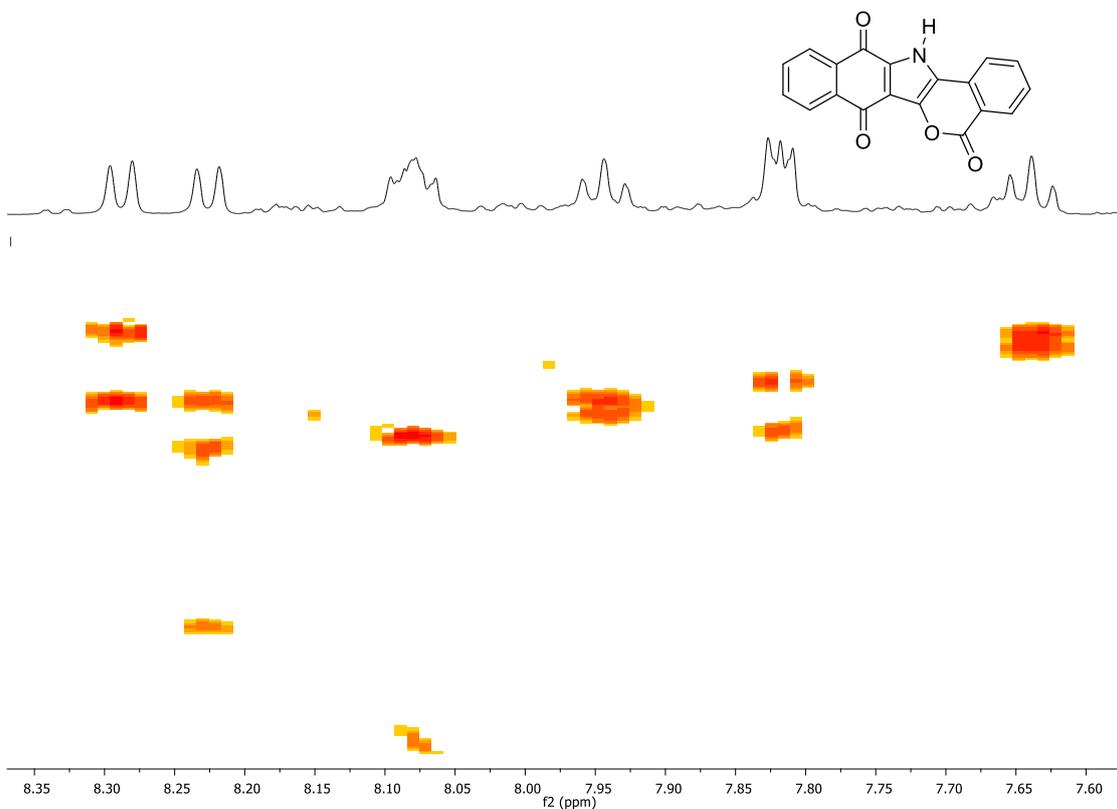
DMN 00M HSQC



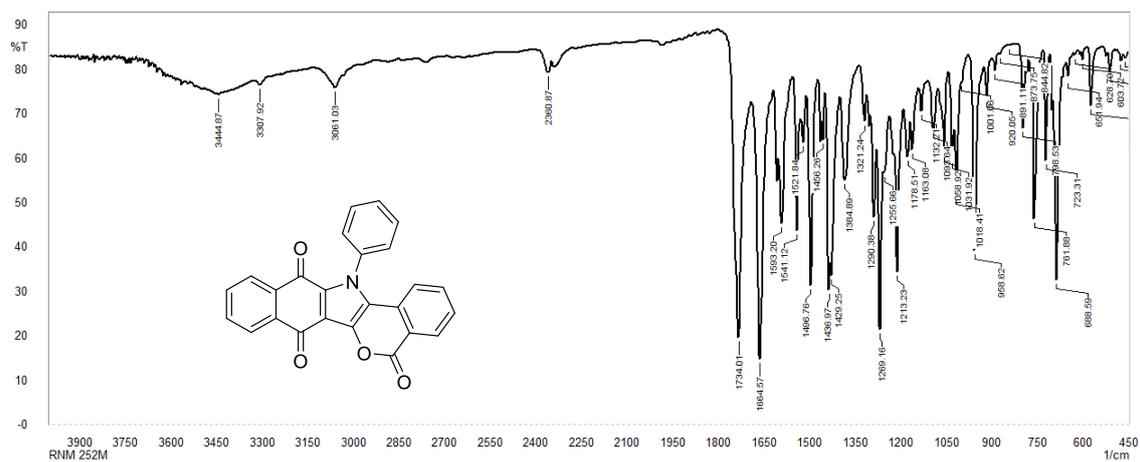
Expansão de espectro de RMN HSQC (DMSO-d₆, 500 MHz) do produto 79a



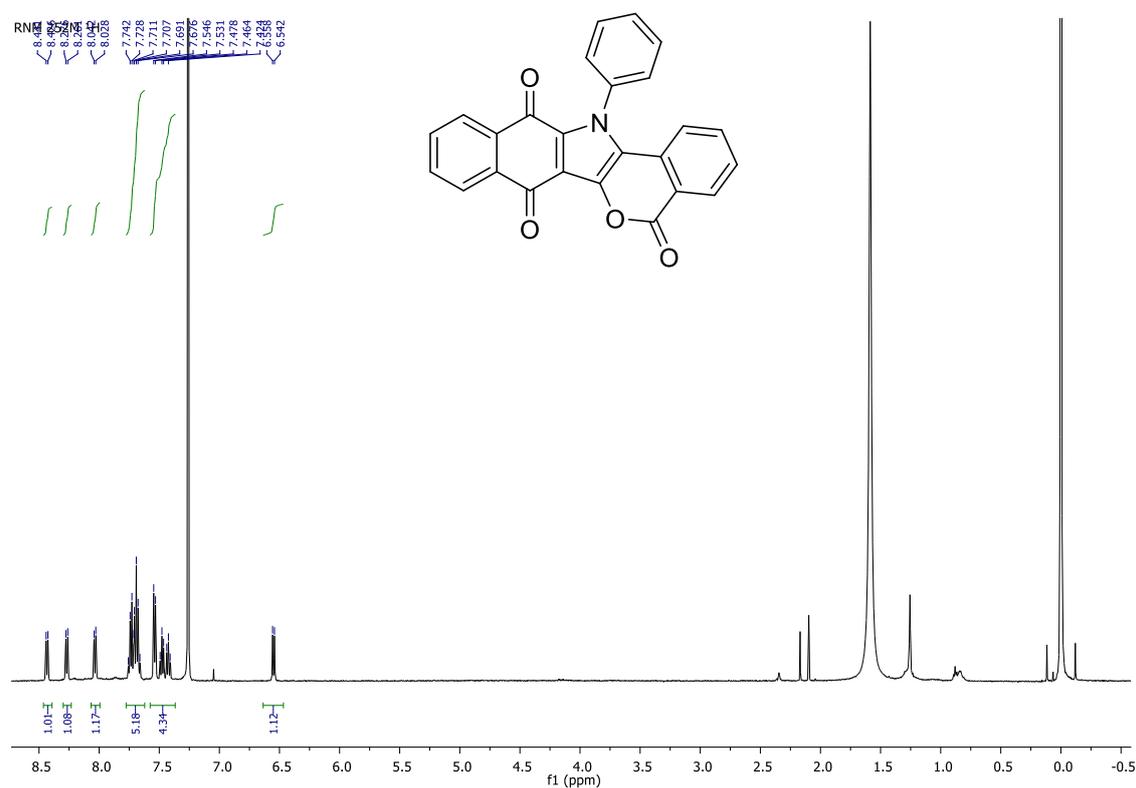
Espectro de RMN HMBC (DMSO-d₆, 500 MHz) do produto 79a



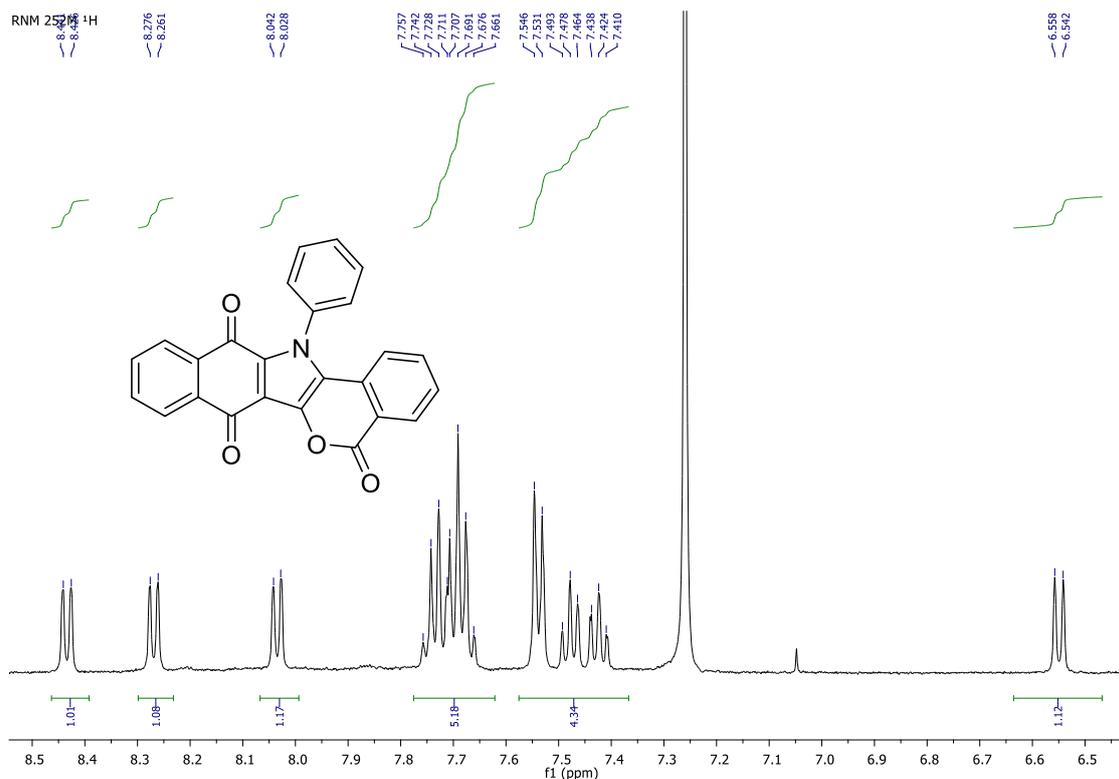
Expansão de espectro de RMN HMBC (DMSO-d₆, 500 MHz) do produto 79^a



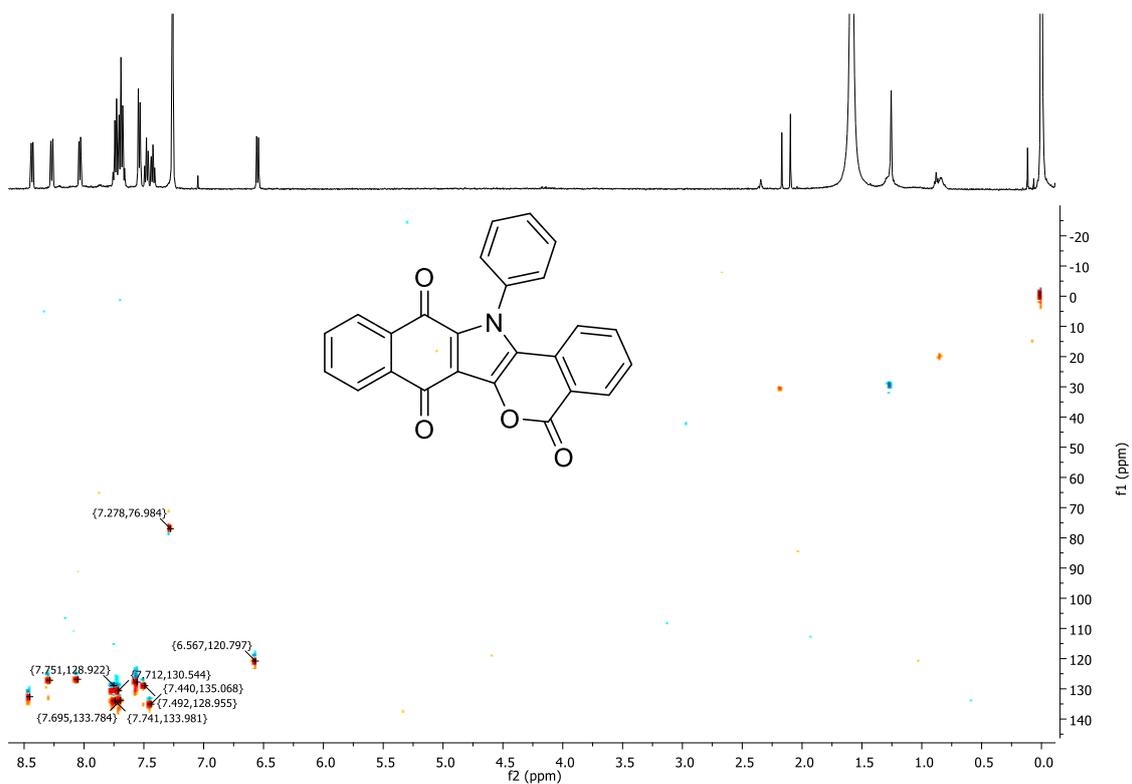
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 79b



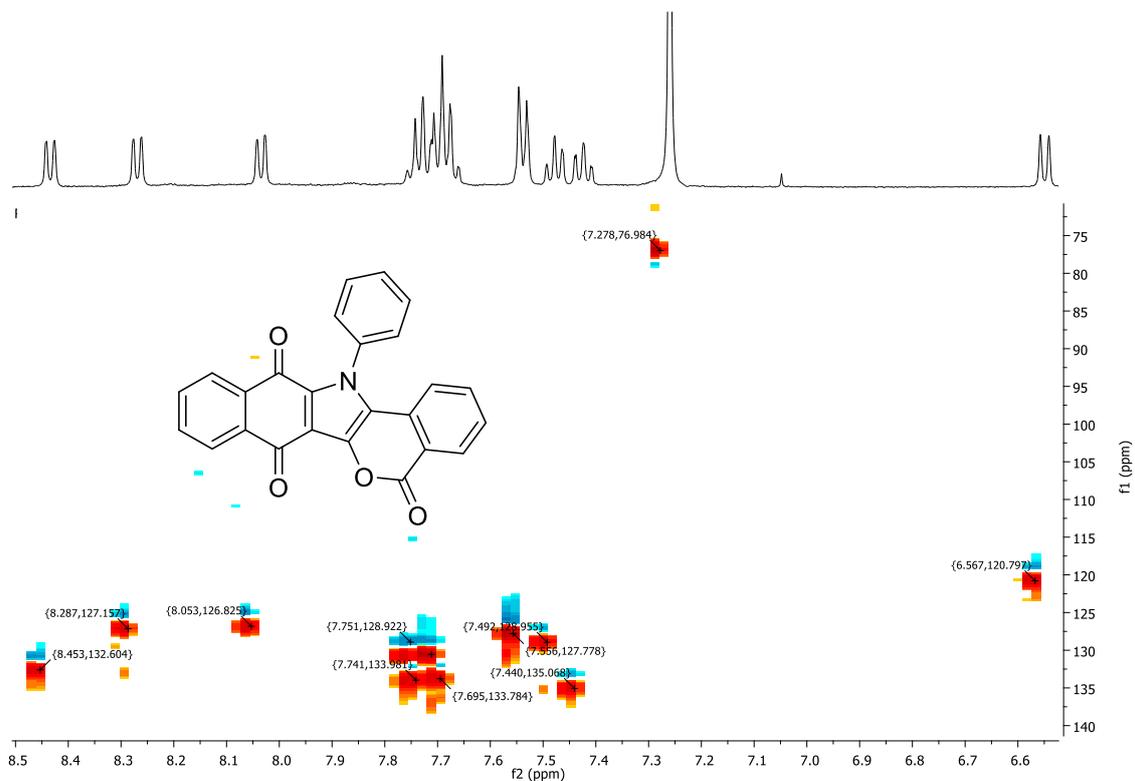
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 79b



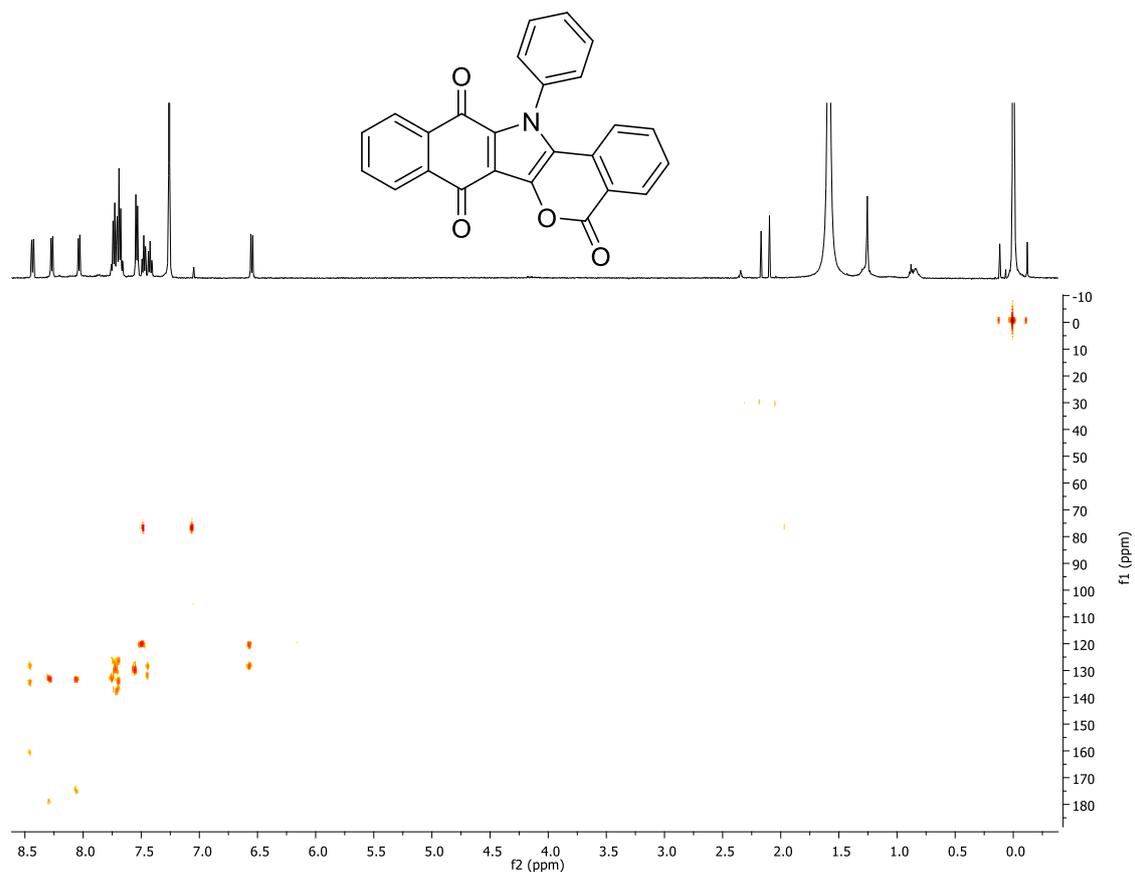
Expansão de espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 79b



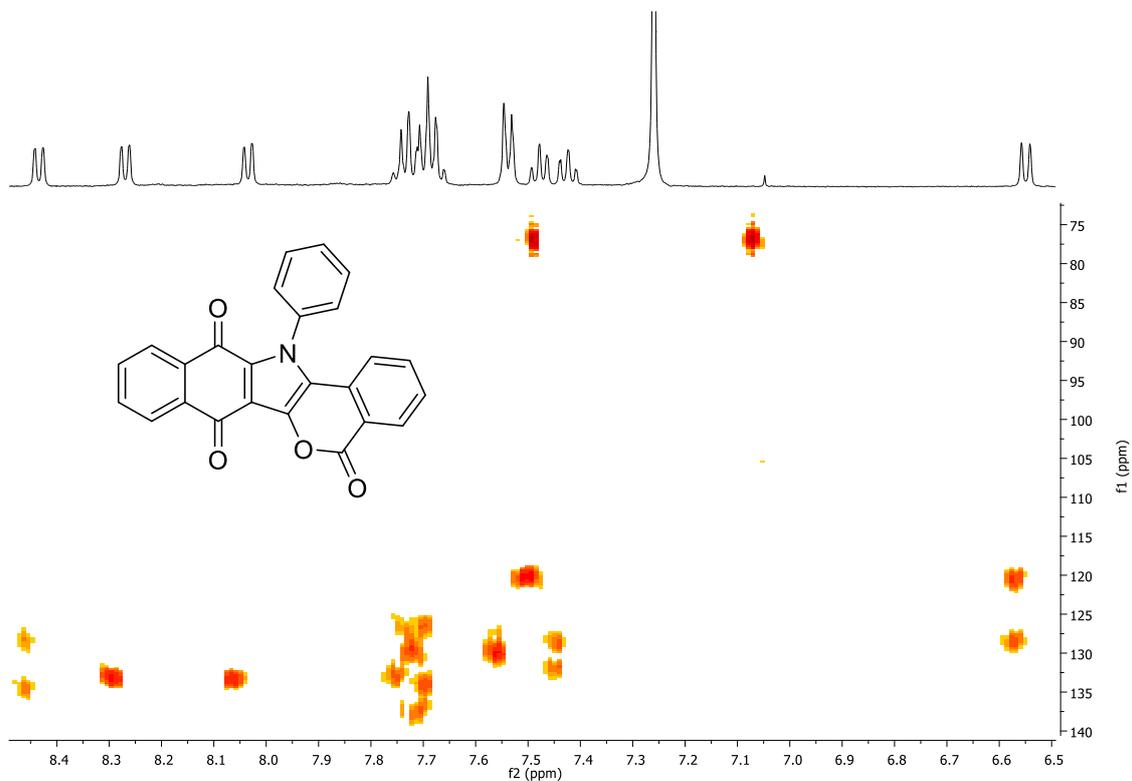
Espectro de RMN HSQC (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 79b



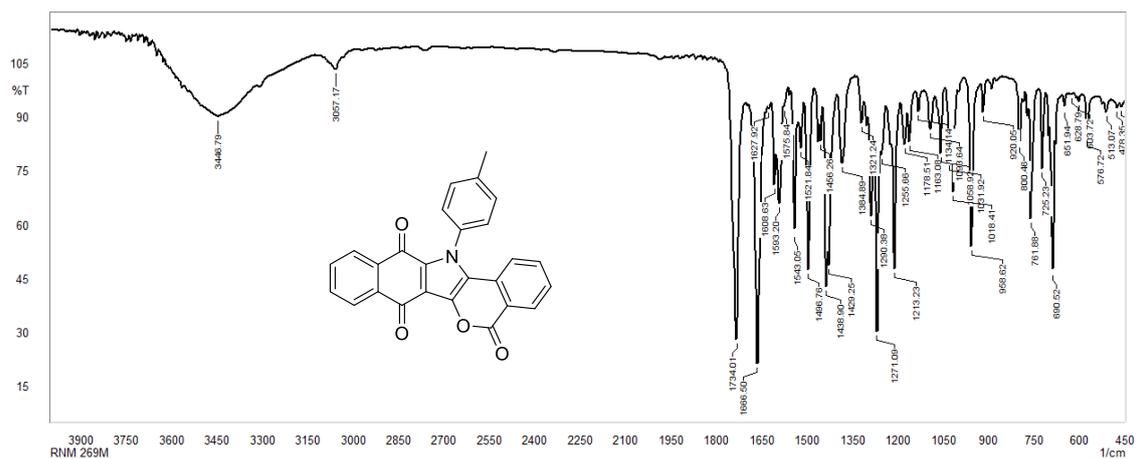
Expansão de espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79b



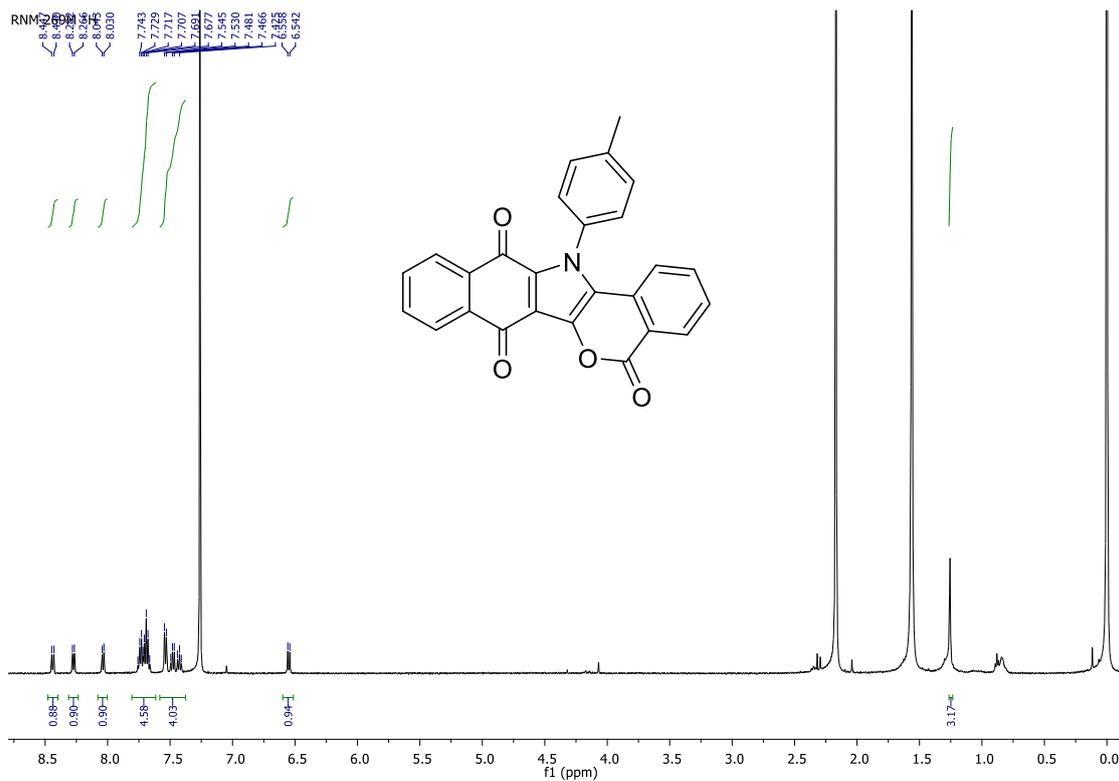
Espectro de RMN HMBC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79b



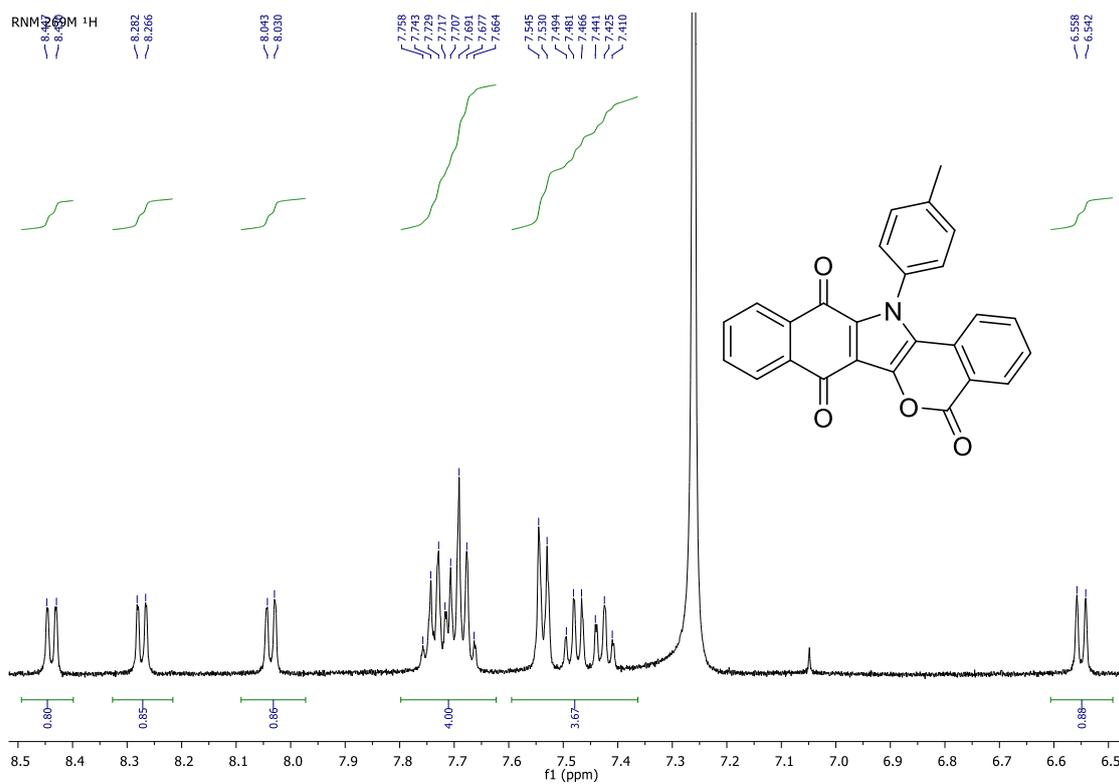
Expansão de espectro de RMN HMBC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79b



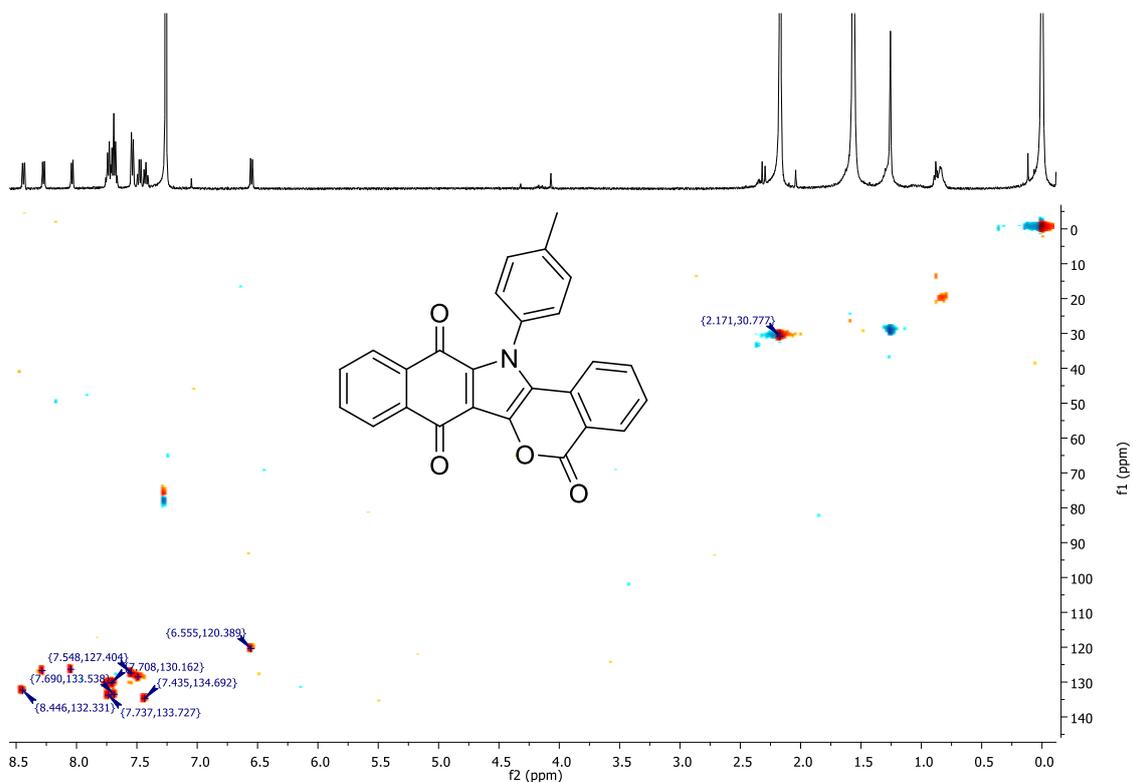
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) de 79c



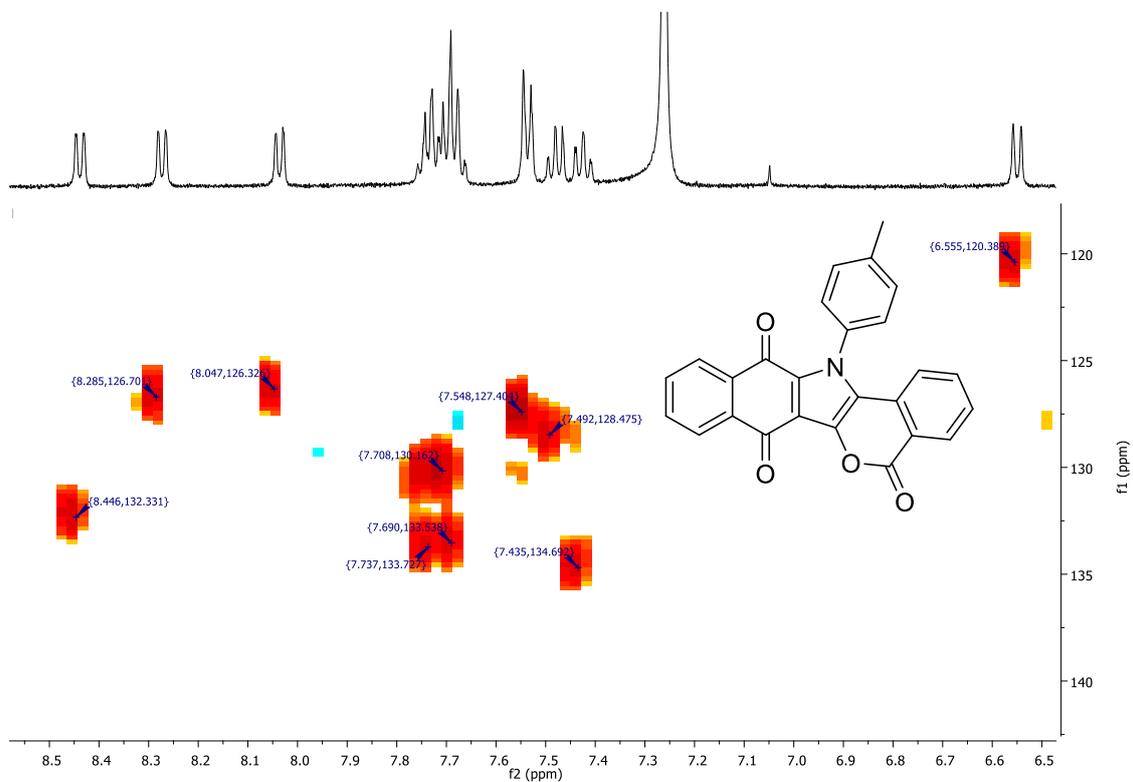
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do produto 79c



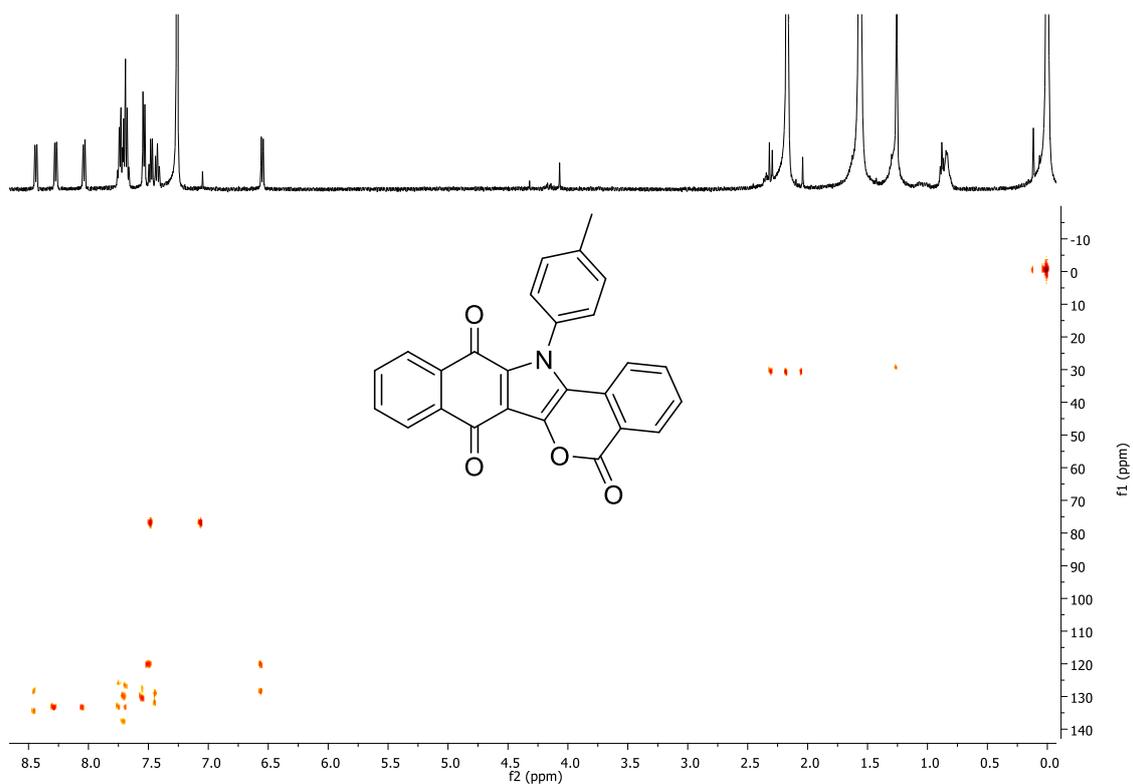
Expansão de espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do produto 79c



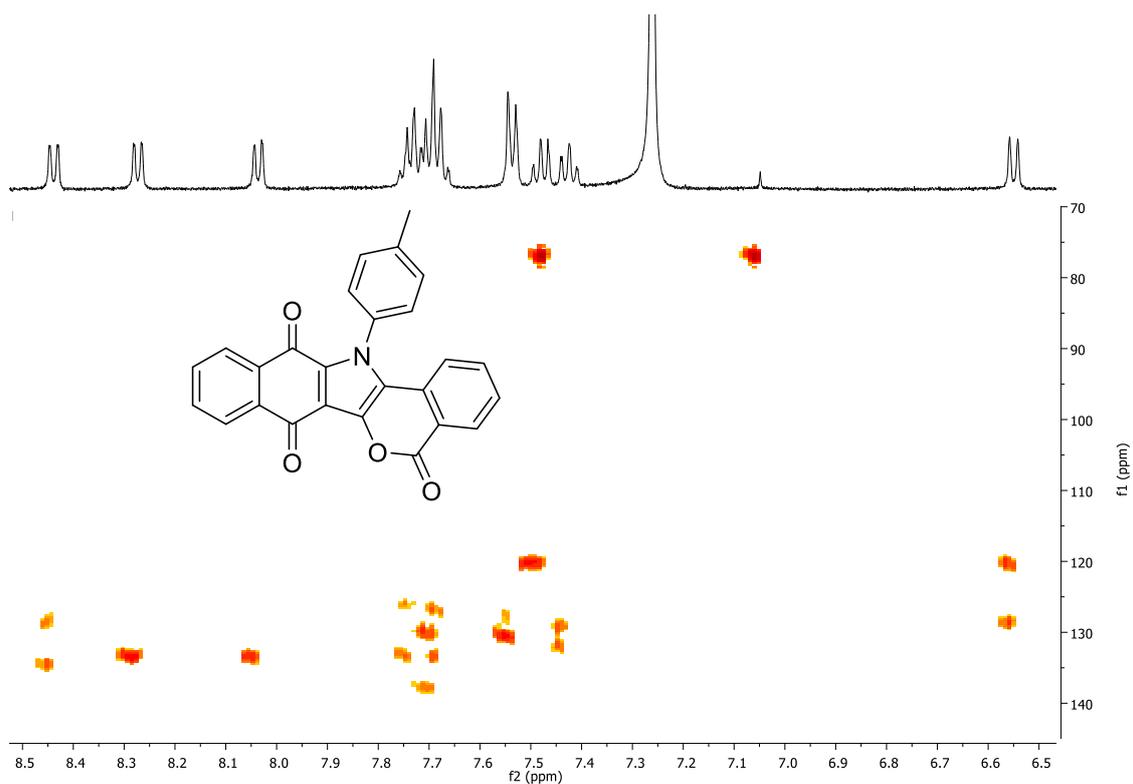
Espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79c



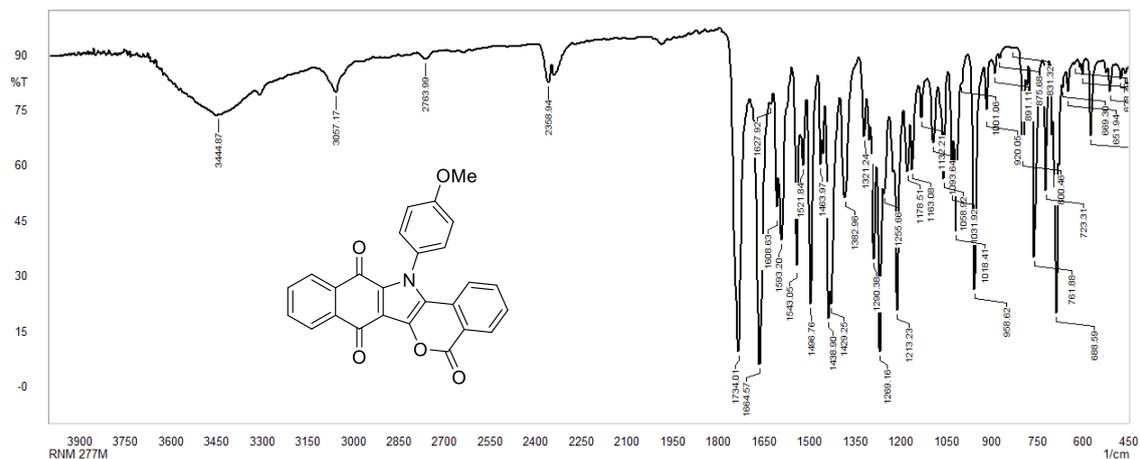
Expansão de espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79c



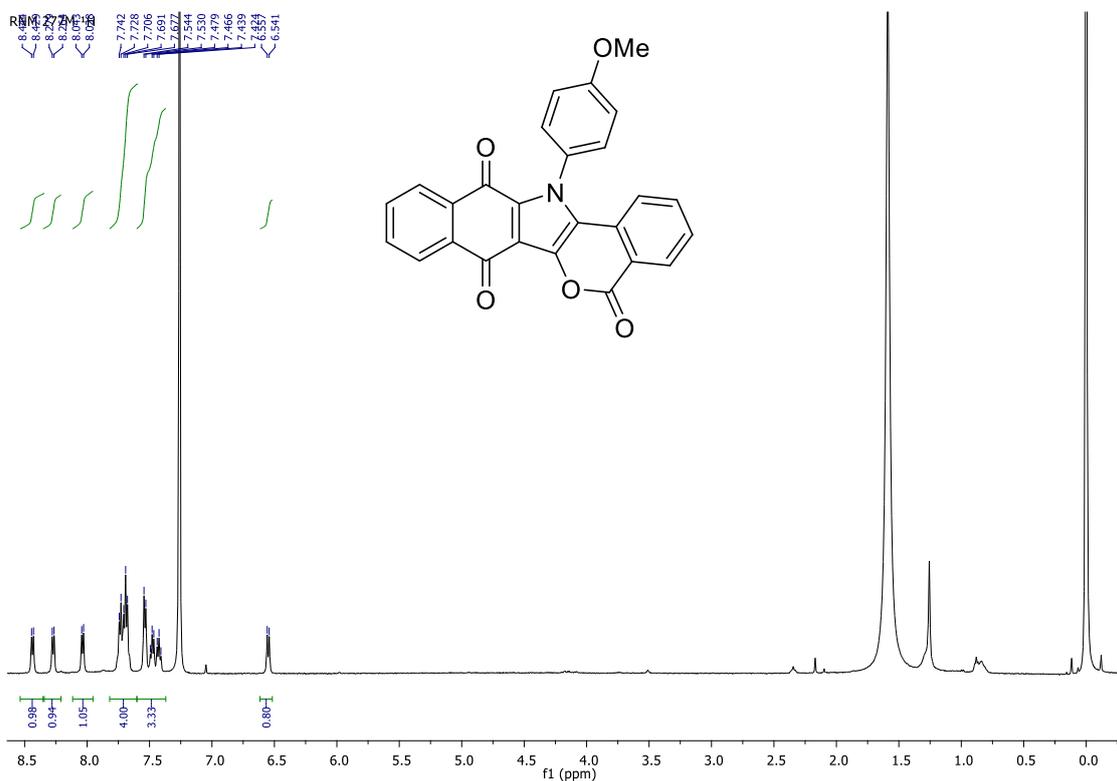
Espectro de RMN HMBC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79c



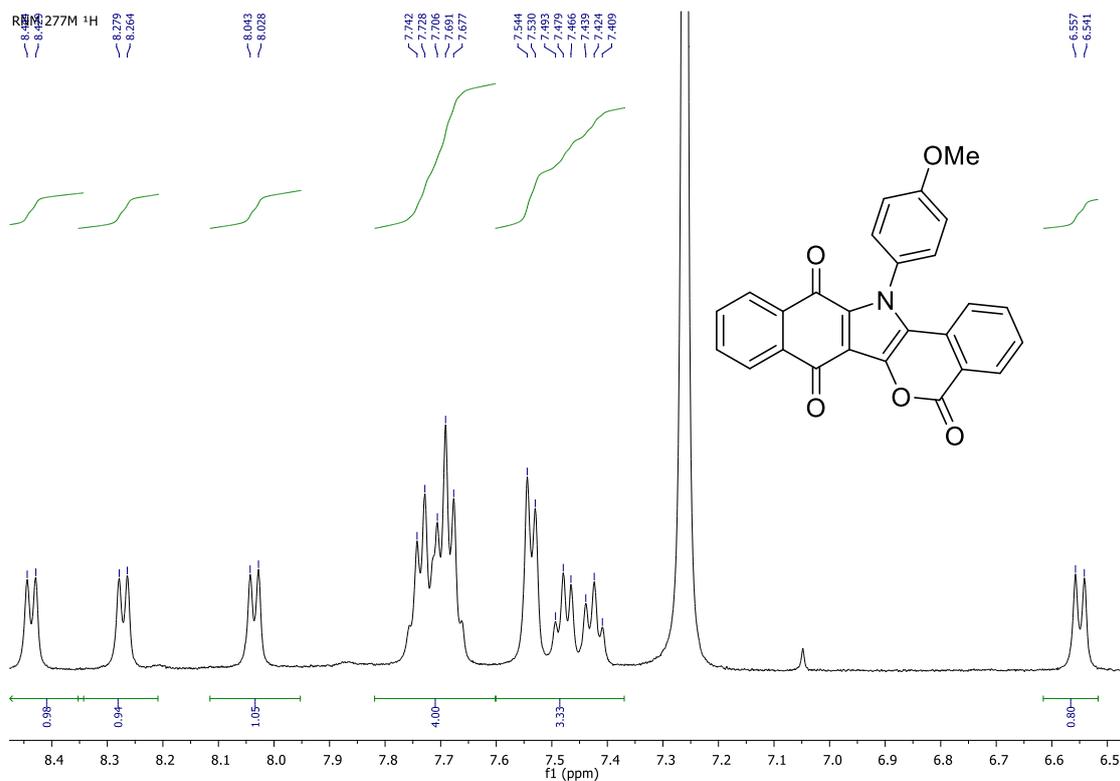
Expansão de espectro de RMN HMBC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79c



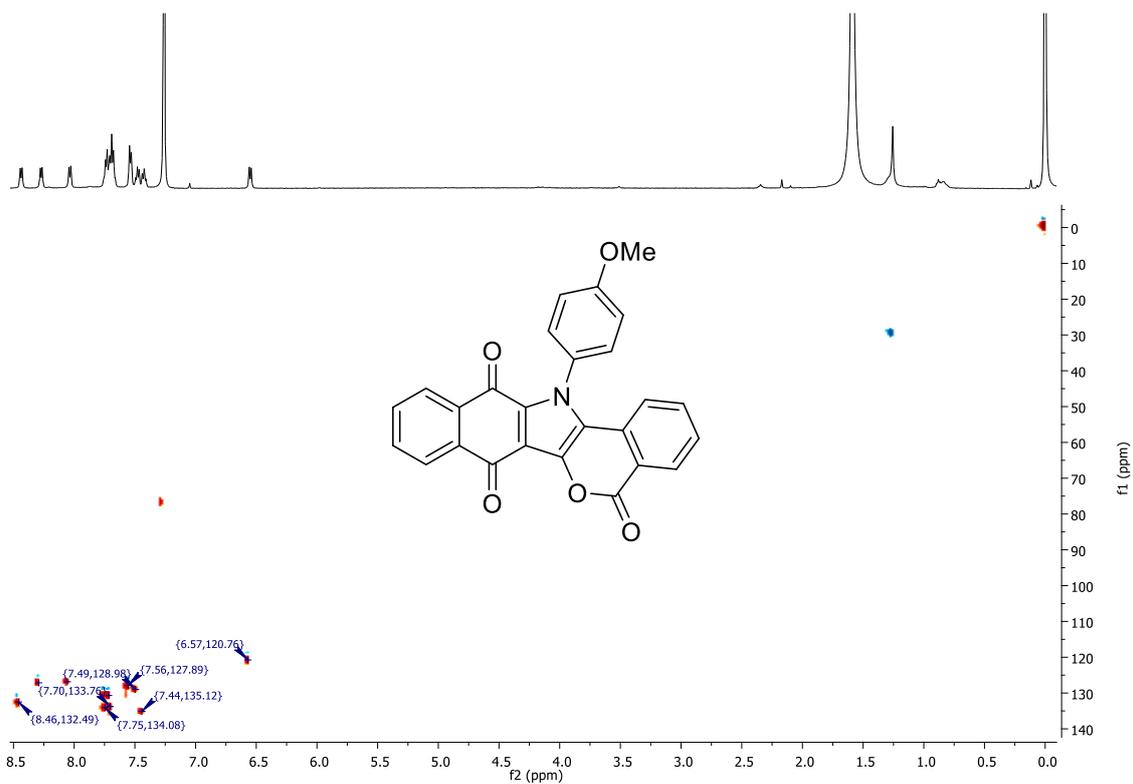
Espectro na região do infra-vermelho (KBr) do produto 79d



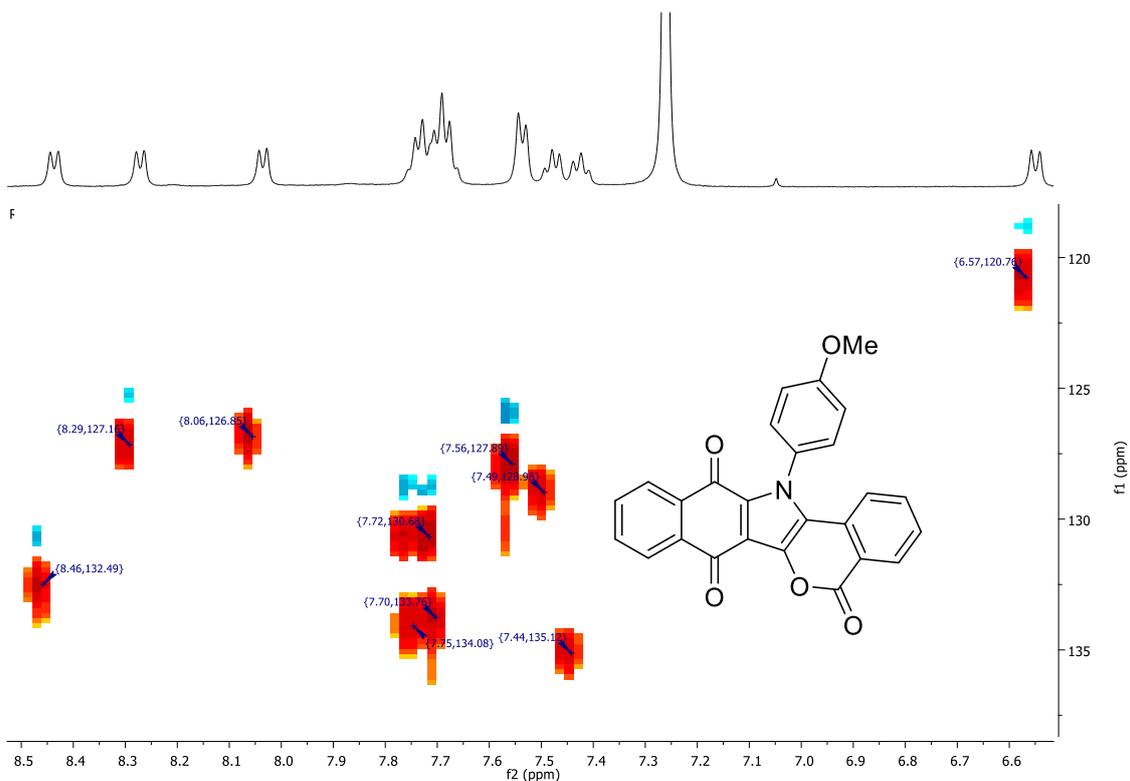
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do produto 79d



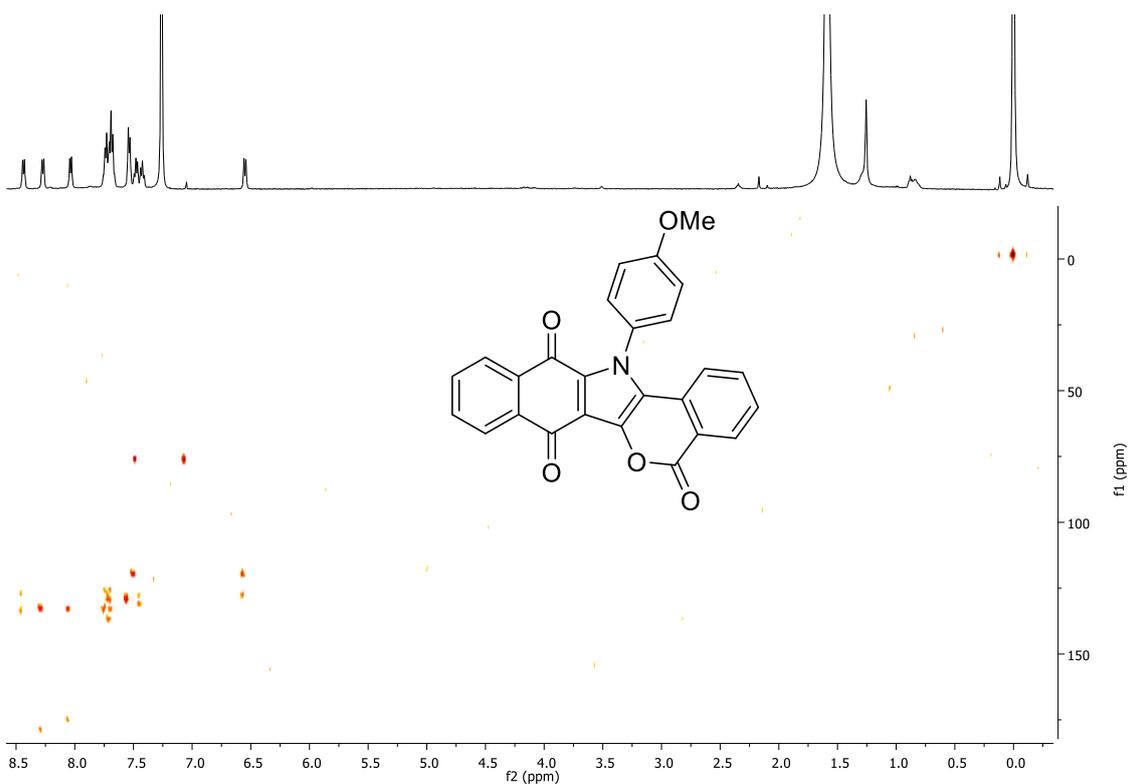
Expansão de espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do produto 79d



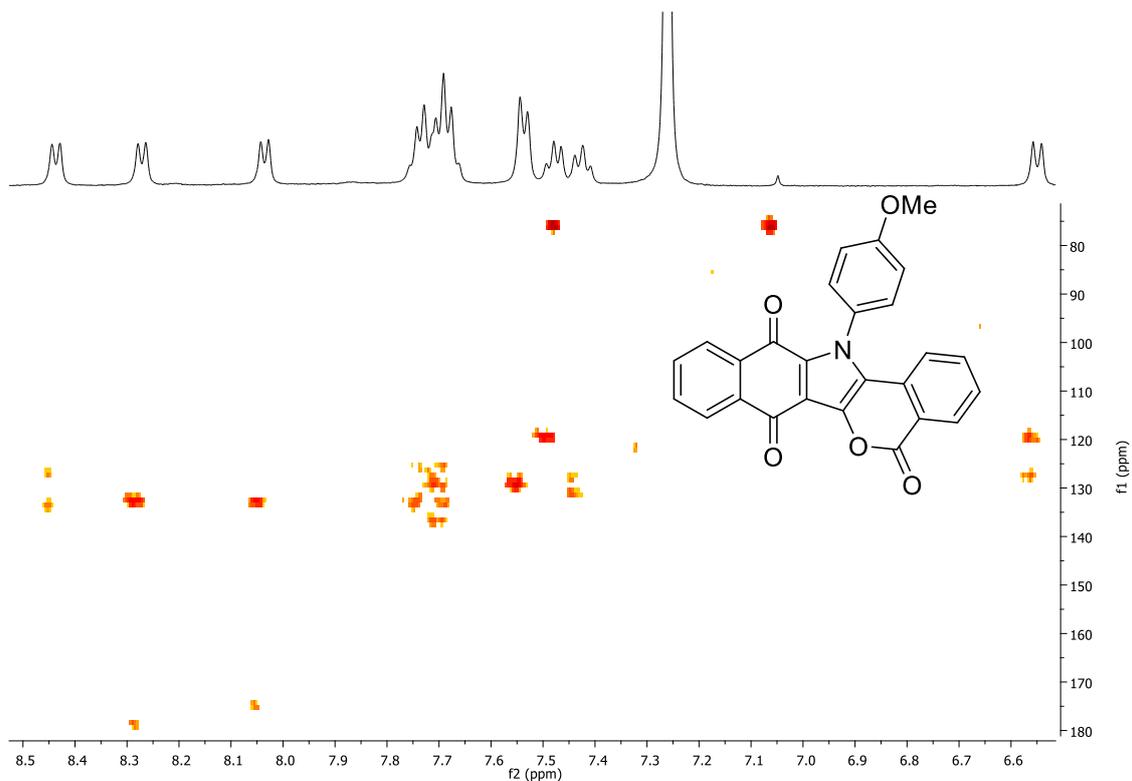
Espectro de RMN HSQC (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 79d



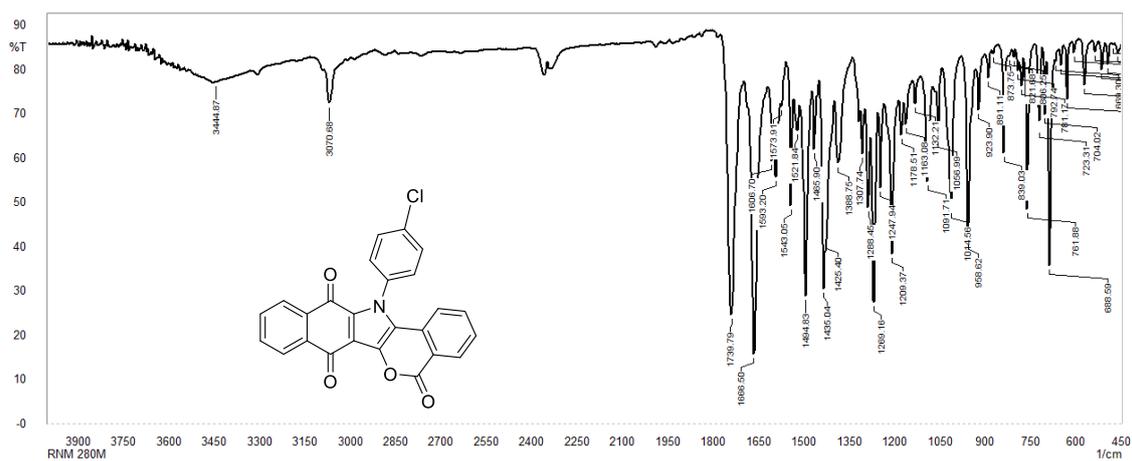
Expansão de espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79d



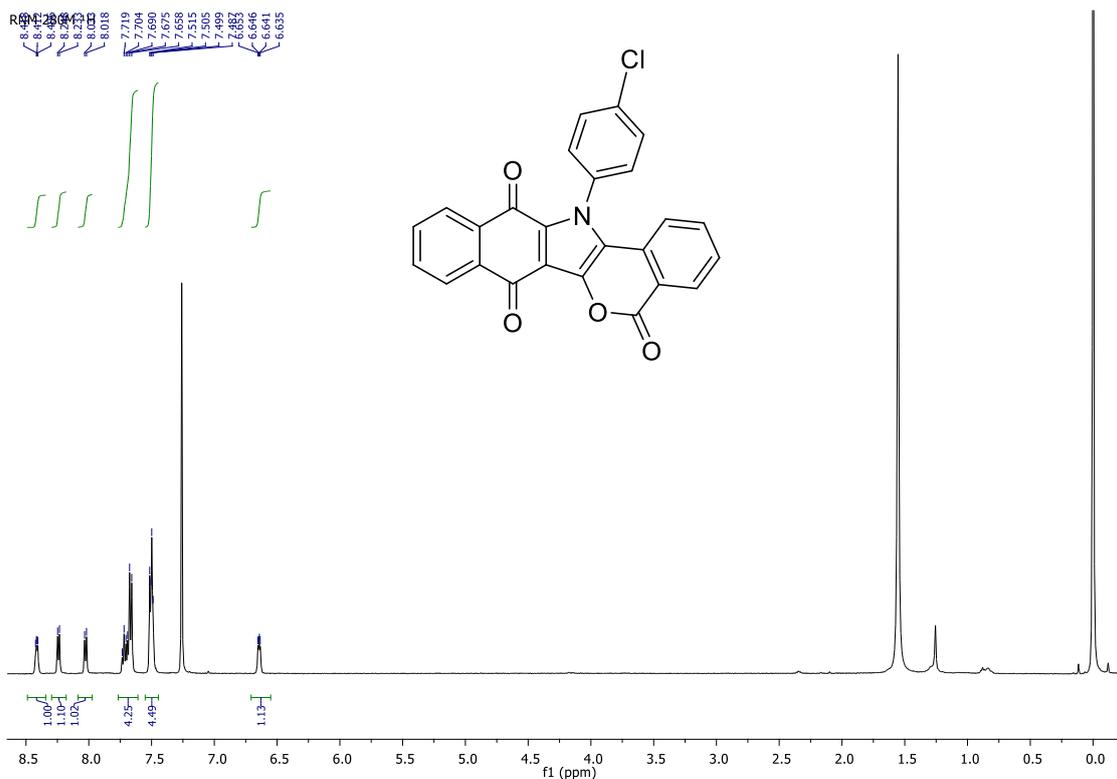
Espectro de RMN HMBC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79d



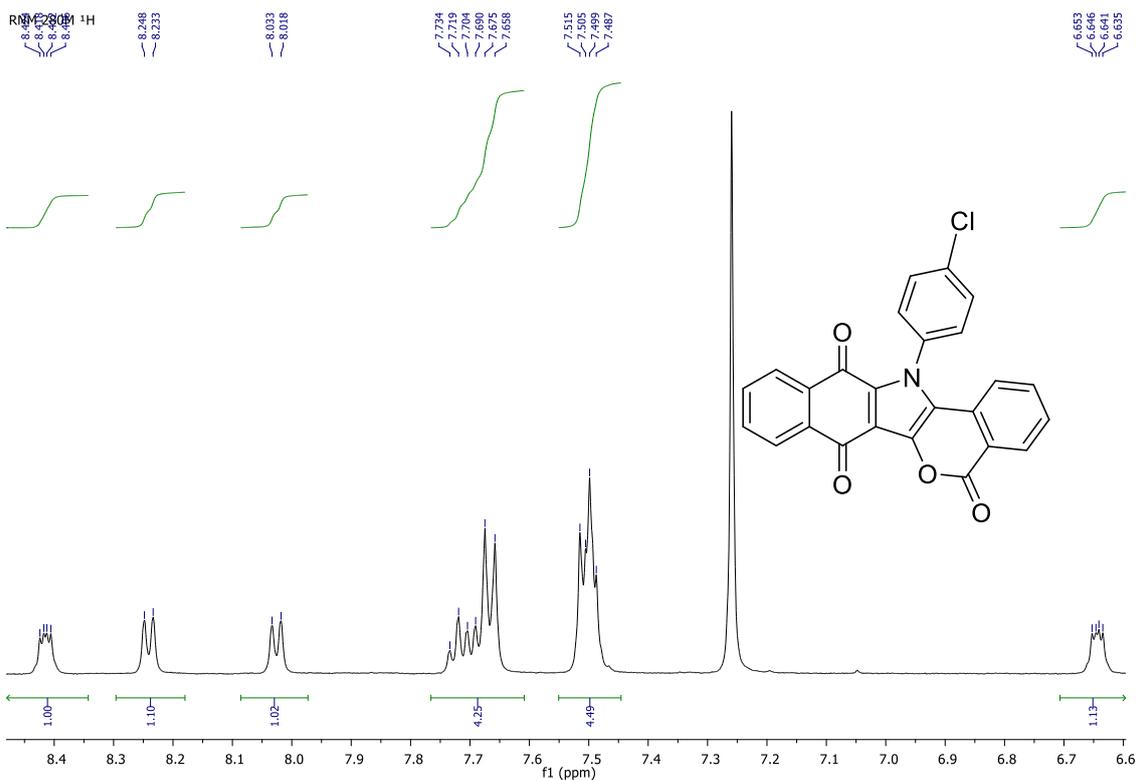
Expansão de espectro de RMN HMBC (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 79d



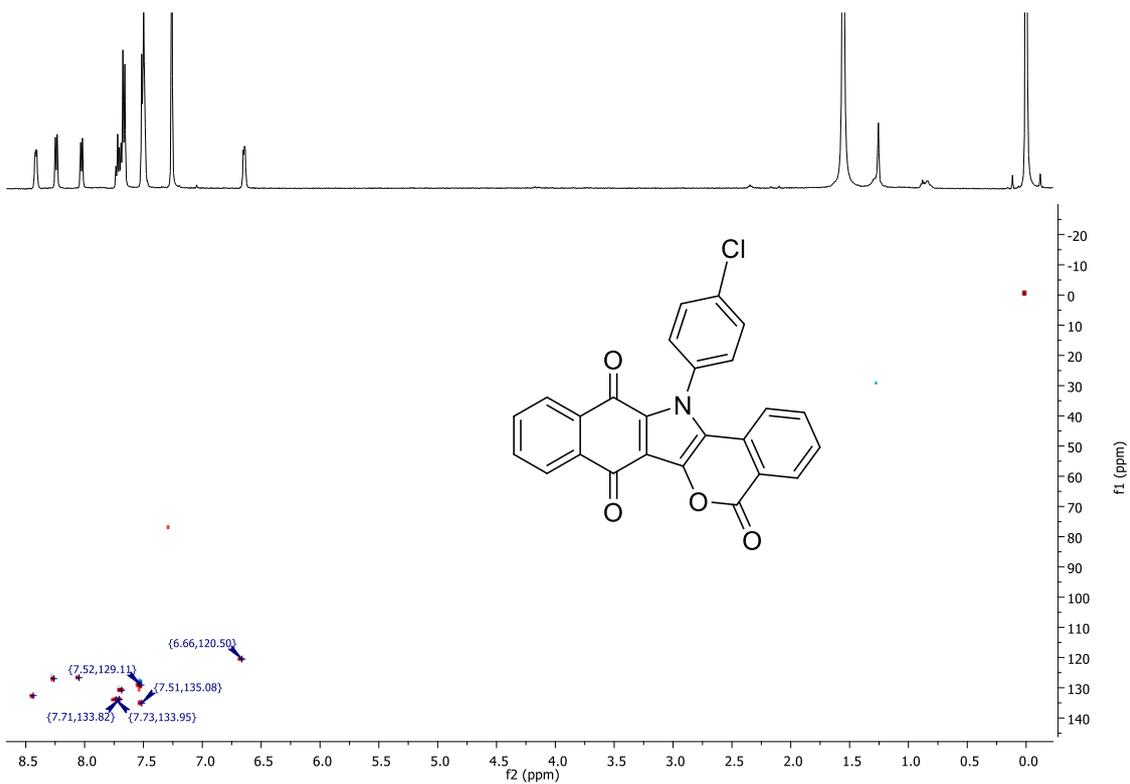
Espectro na região do infra-vermelho do produto 79e



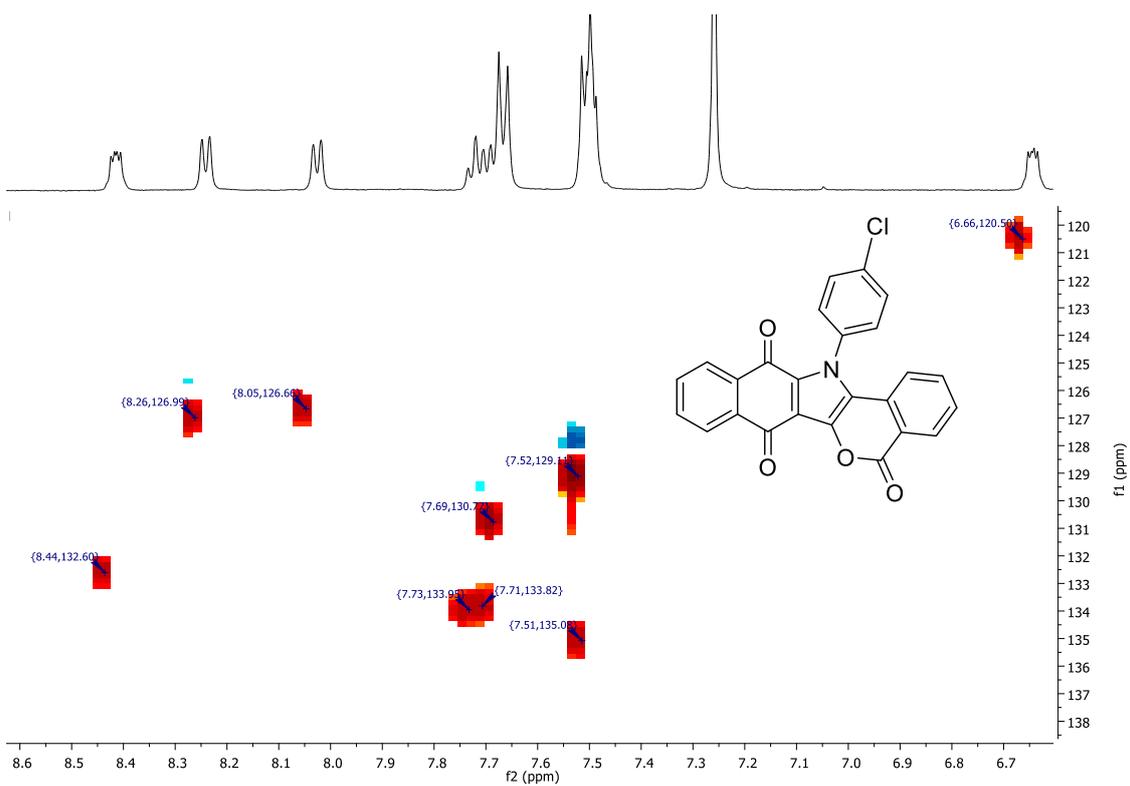
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 79e



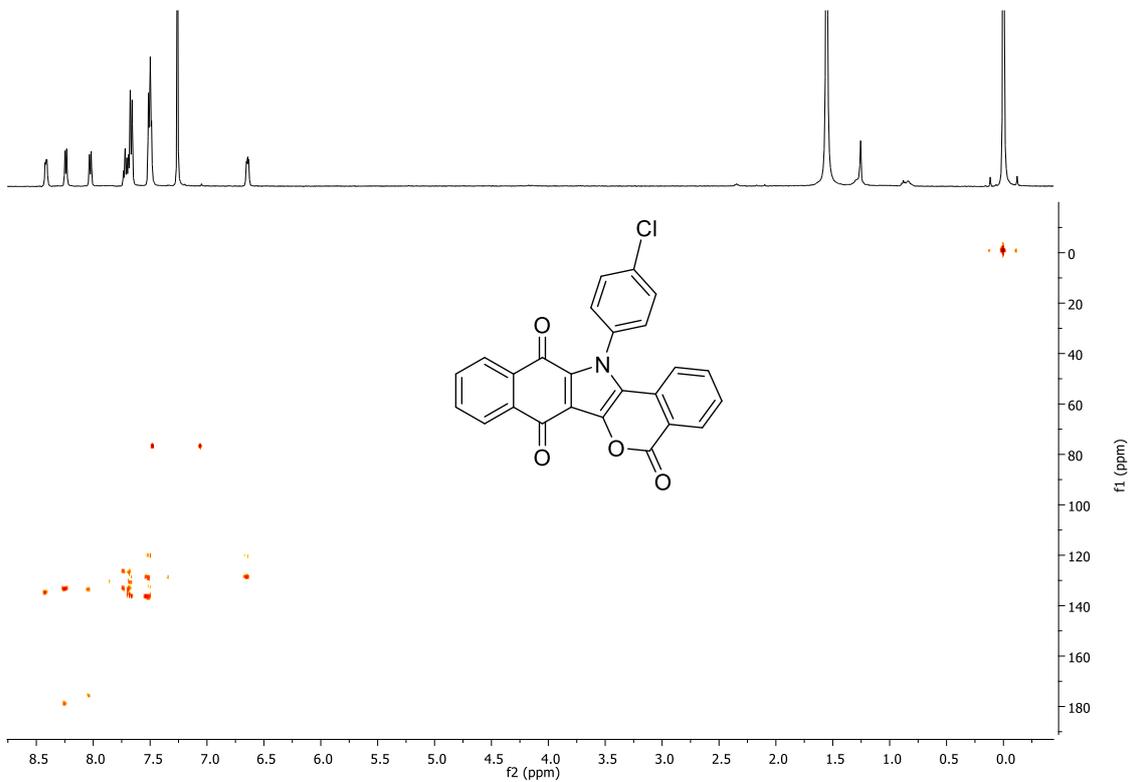
Expansão de espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 79e



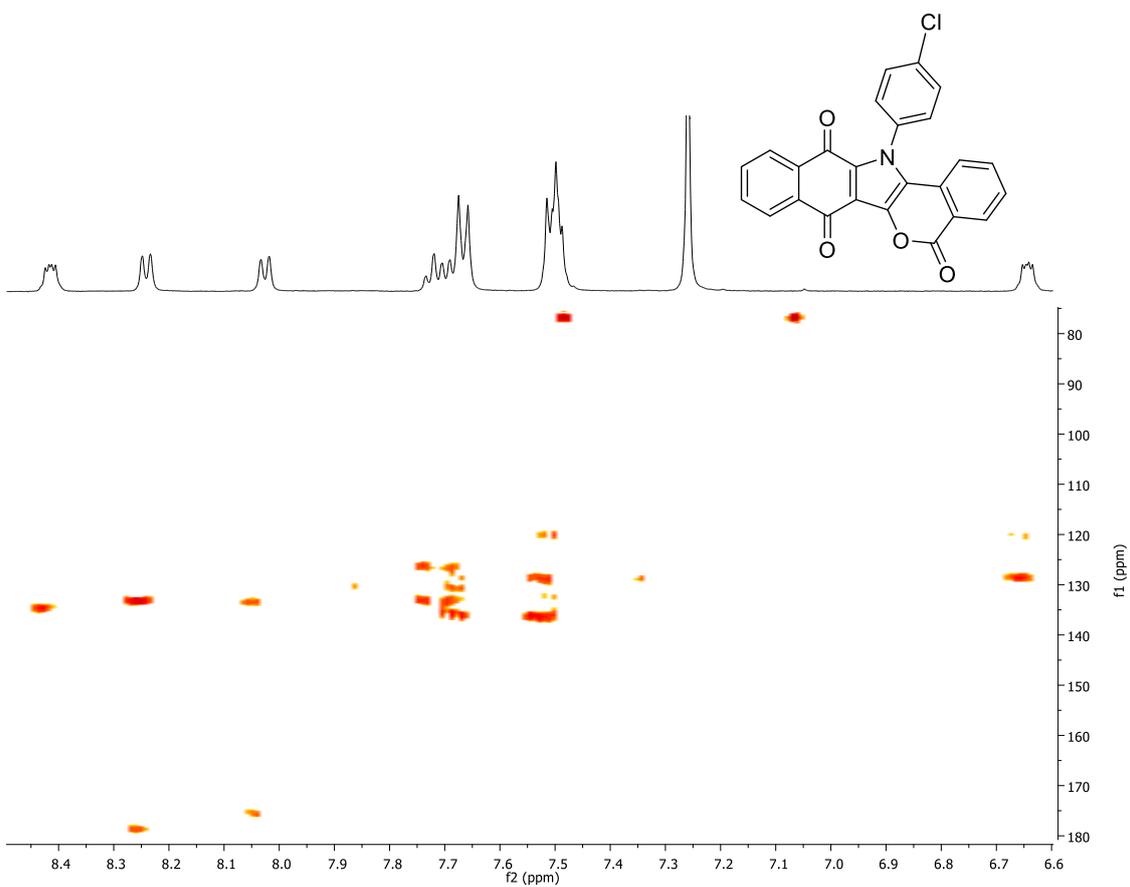
Espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79e



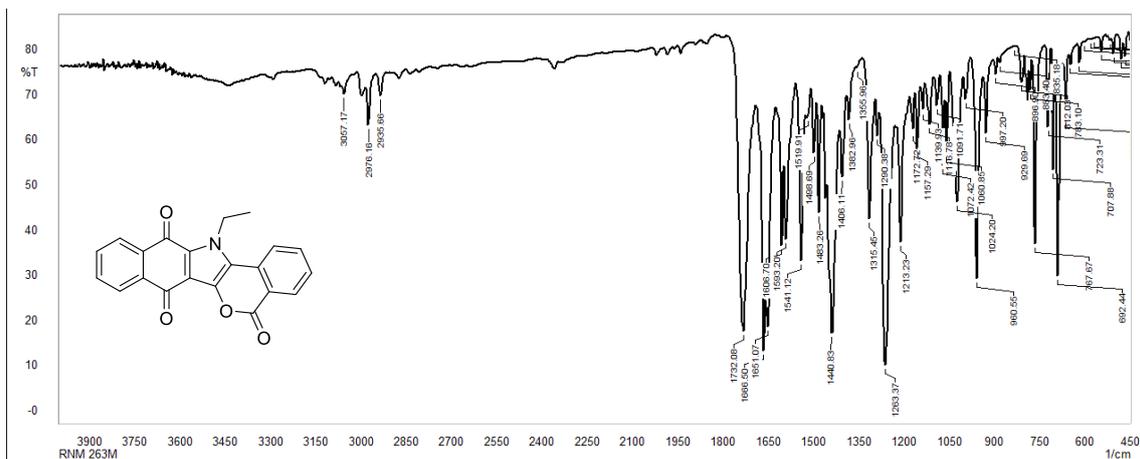
Expansão de espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79e



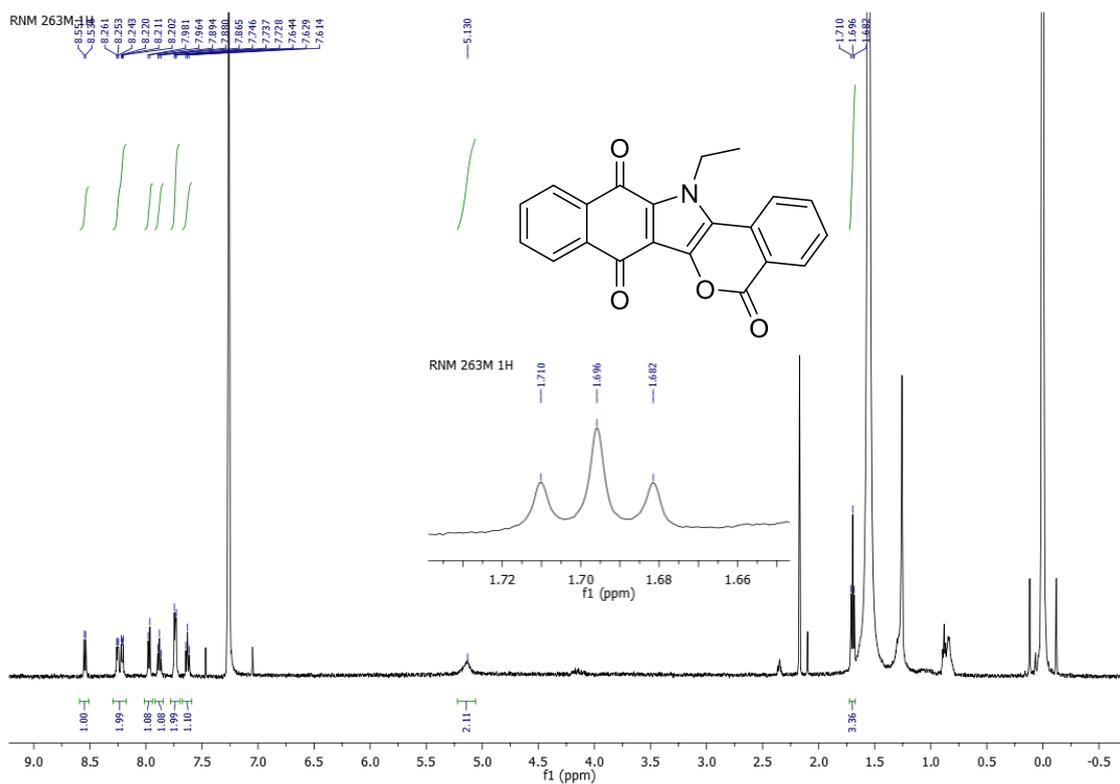
Espectro de RMN HMBC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79e



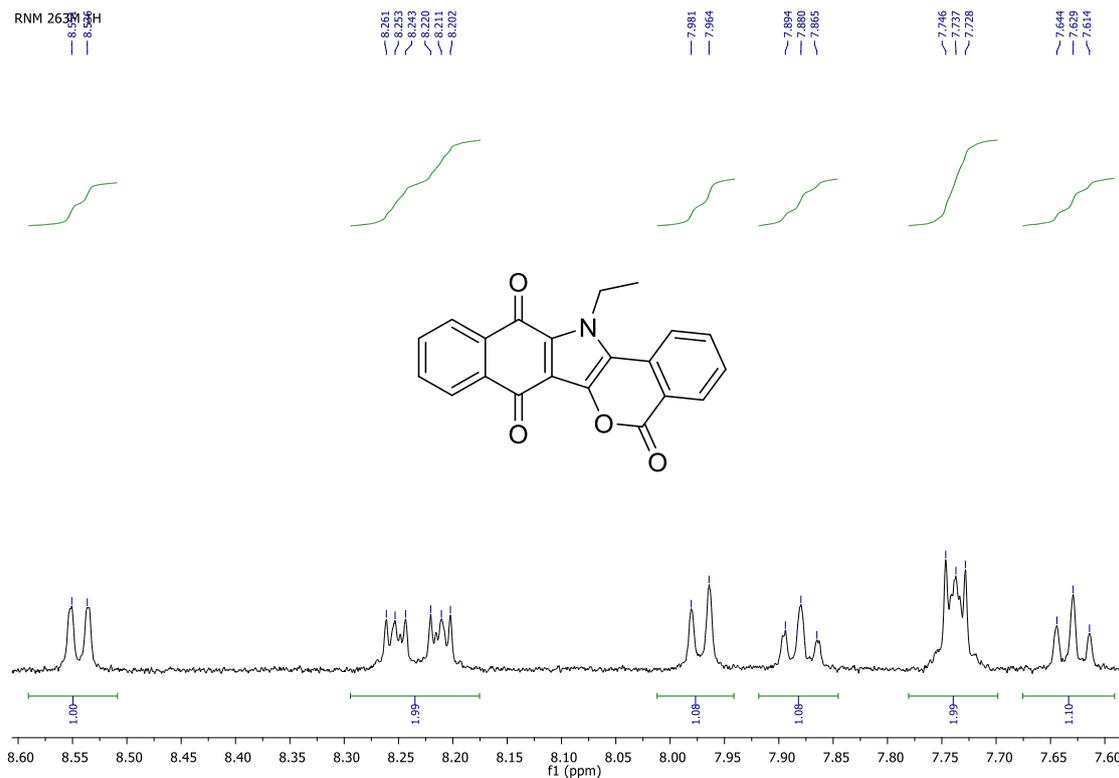
Expansão de espectro de RMN HMBC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79e



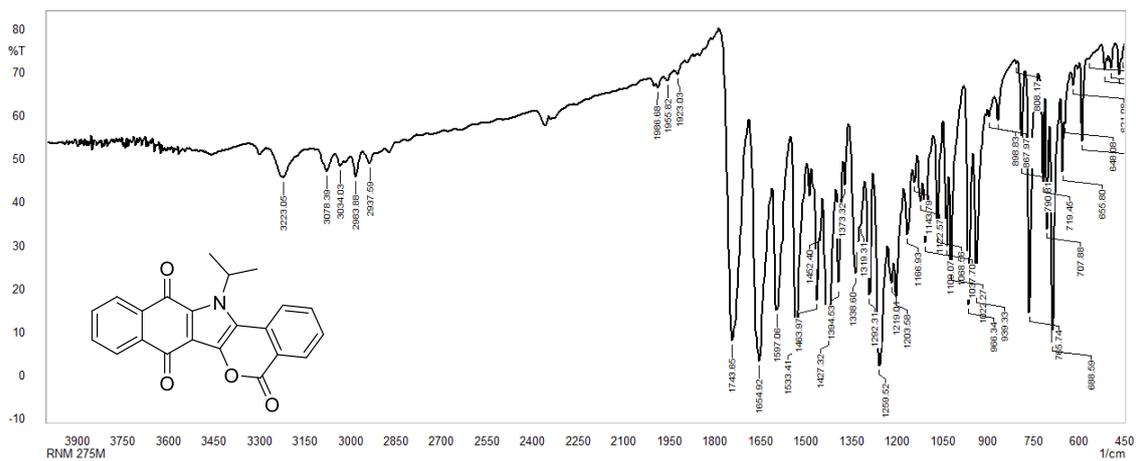
Espectro na região de infra-vermelho do produto 79f



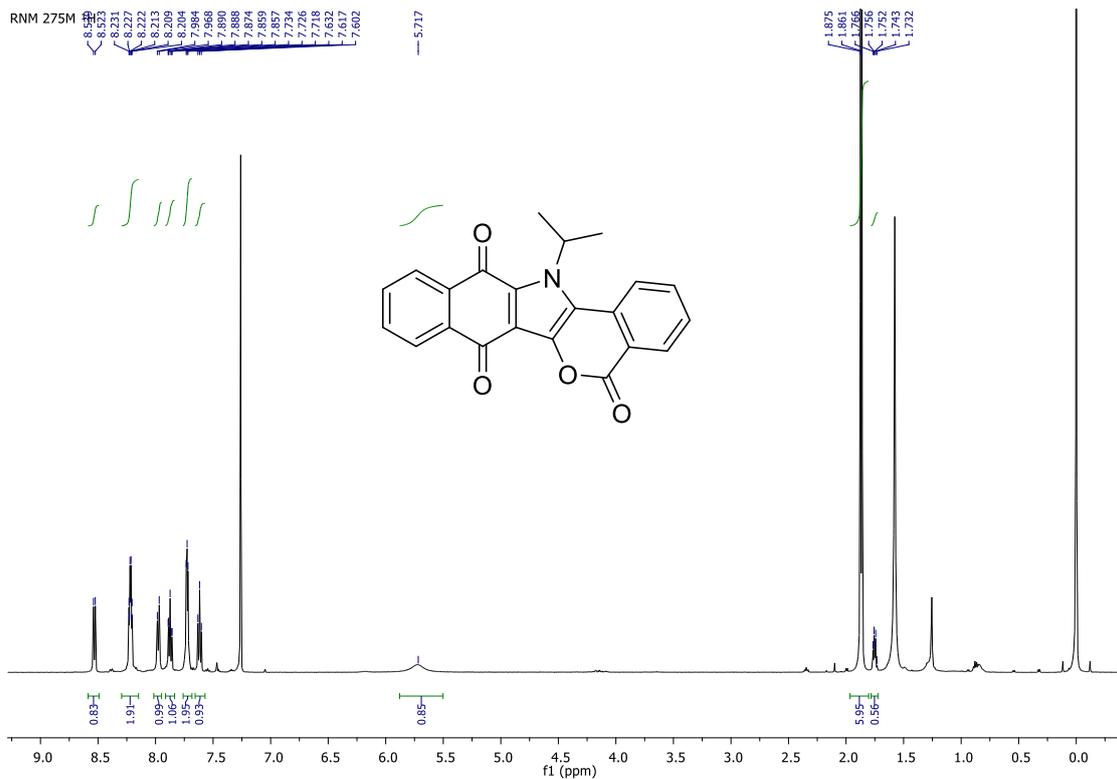
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79f



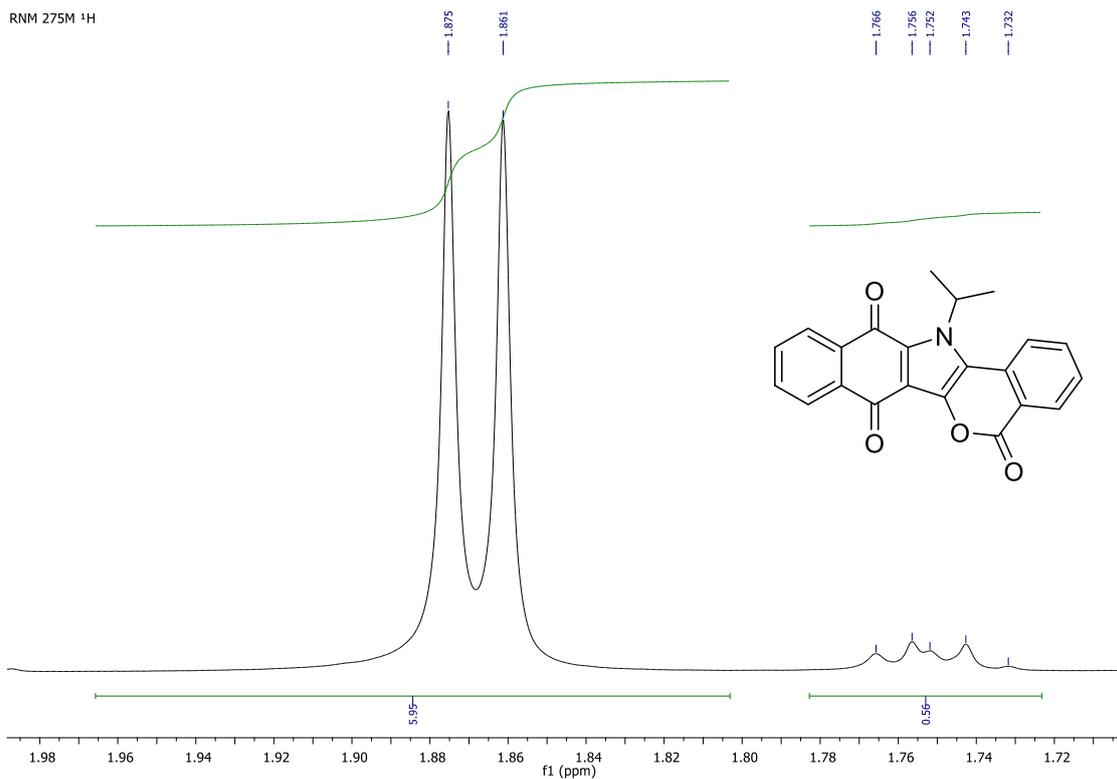
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79f



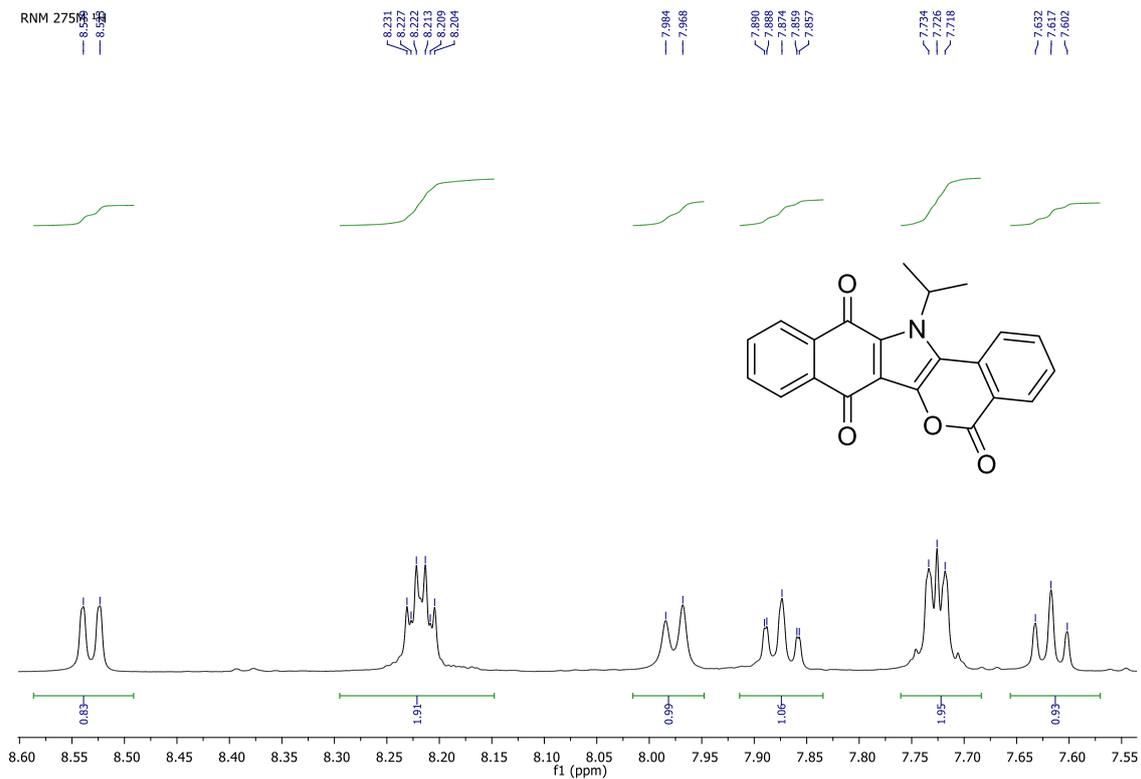
Espectro na região de infra-vermelho do produto 79g



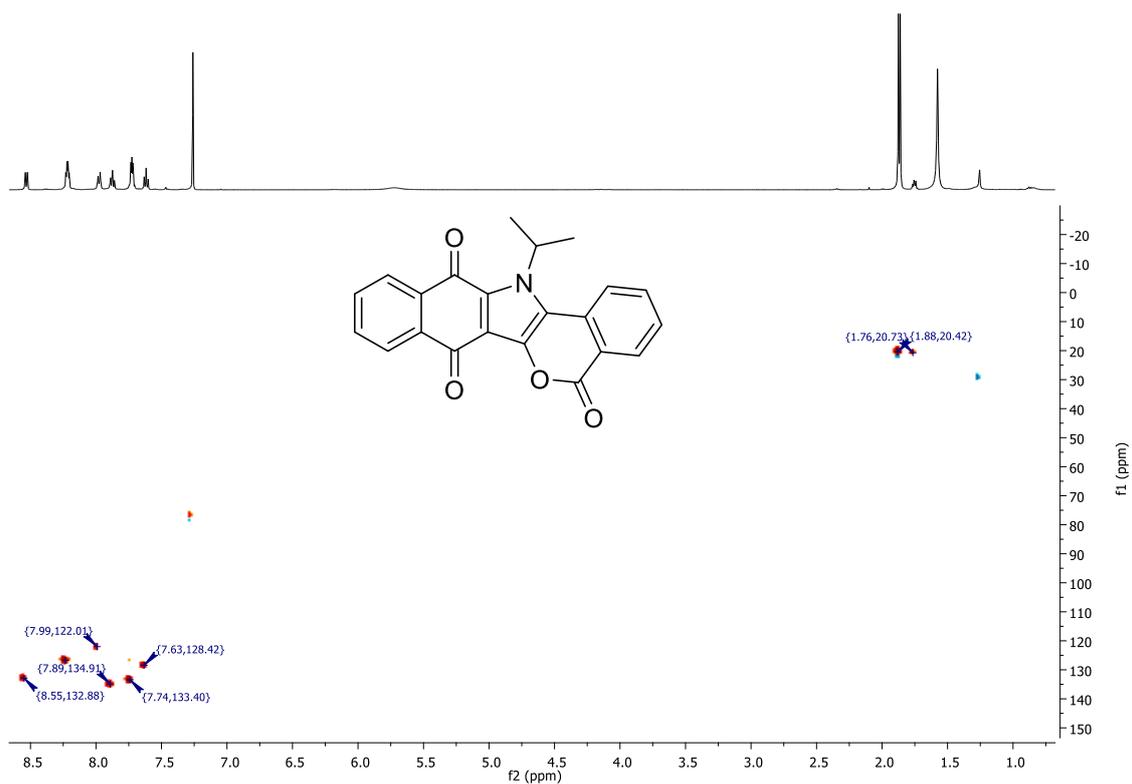
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 79g



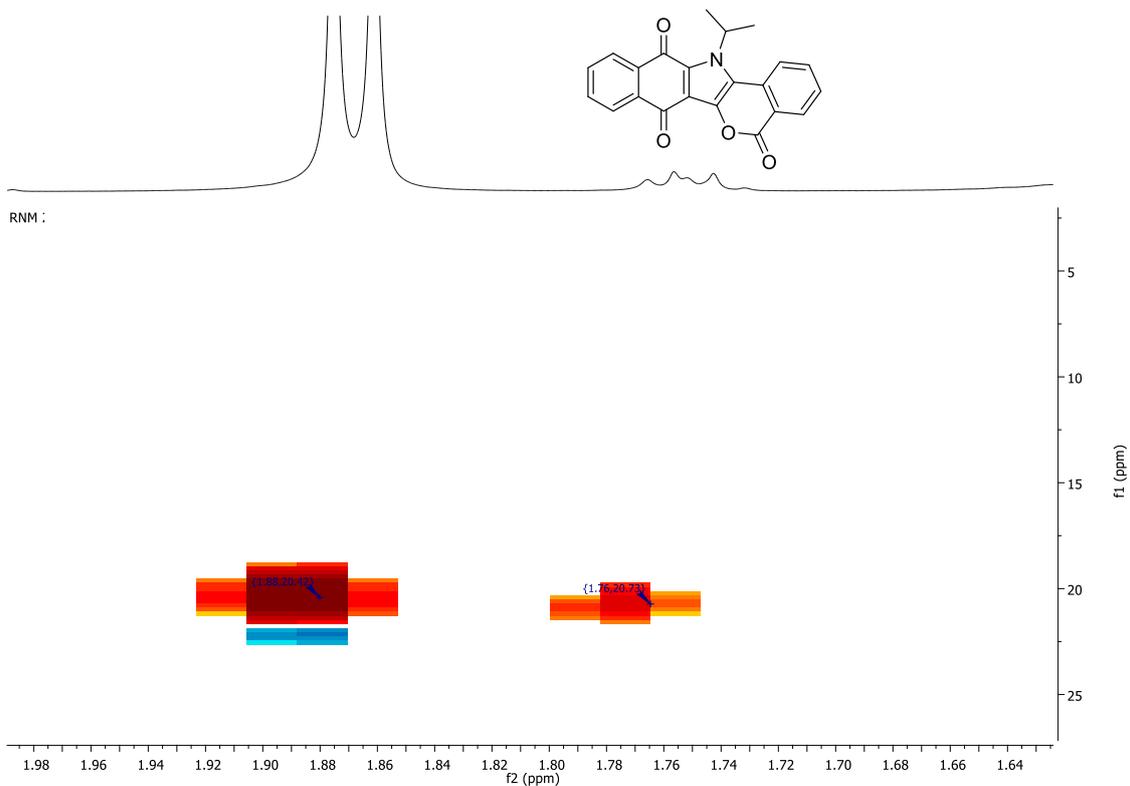
Expansão de espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 79g



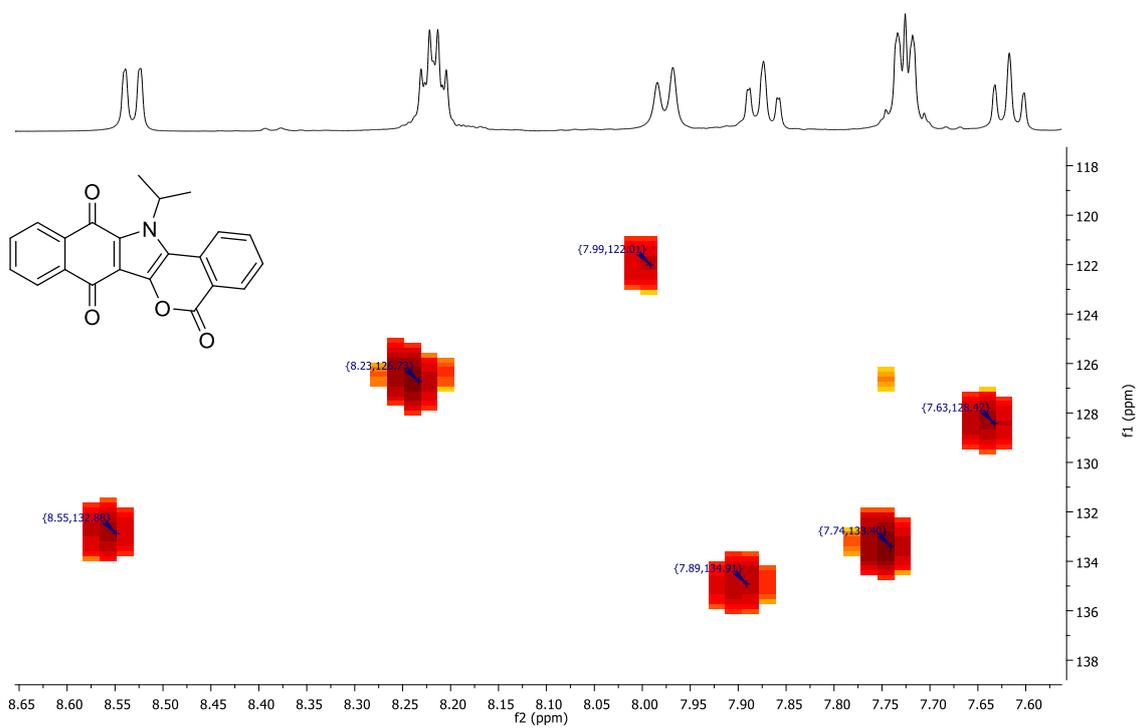
Expansão de espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 79g



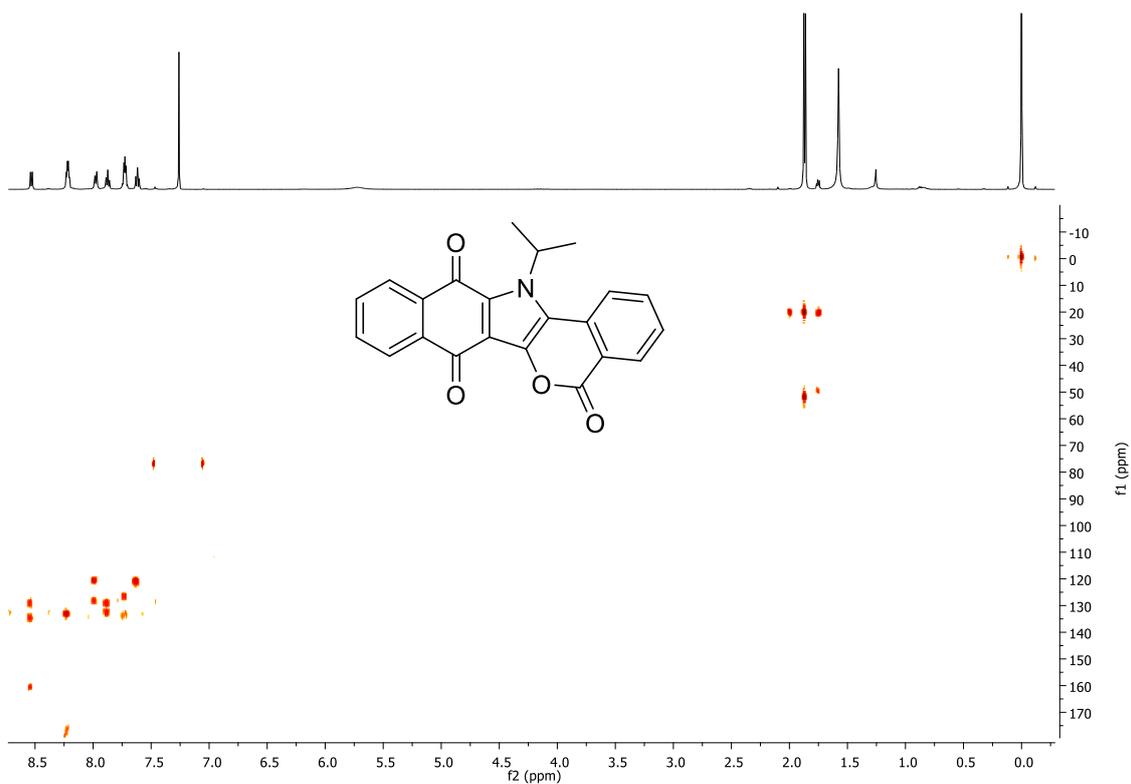
Espectro de RMN HSQC (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 79g



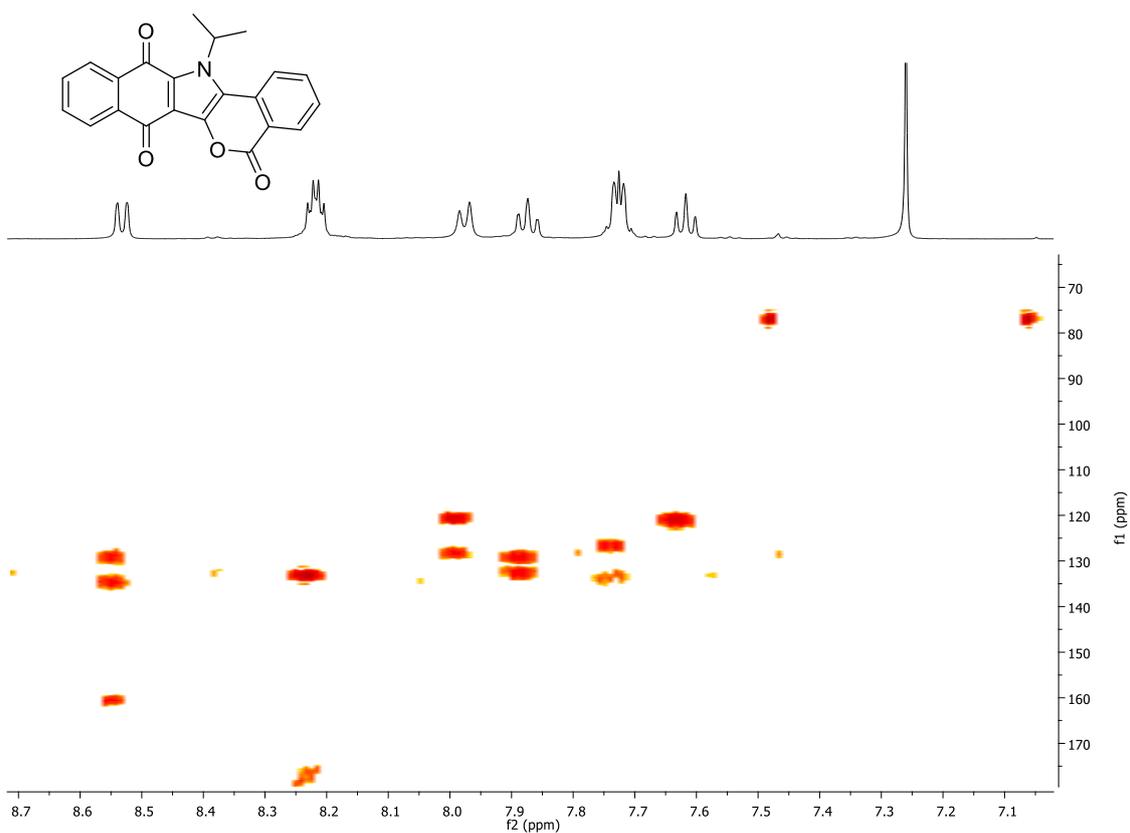
Expansão de espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79g



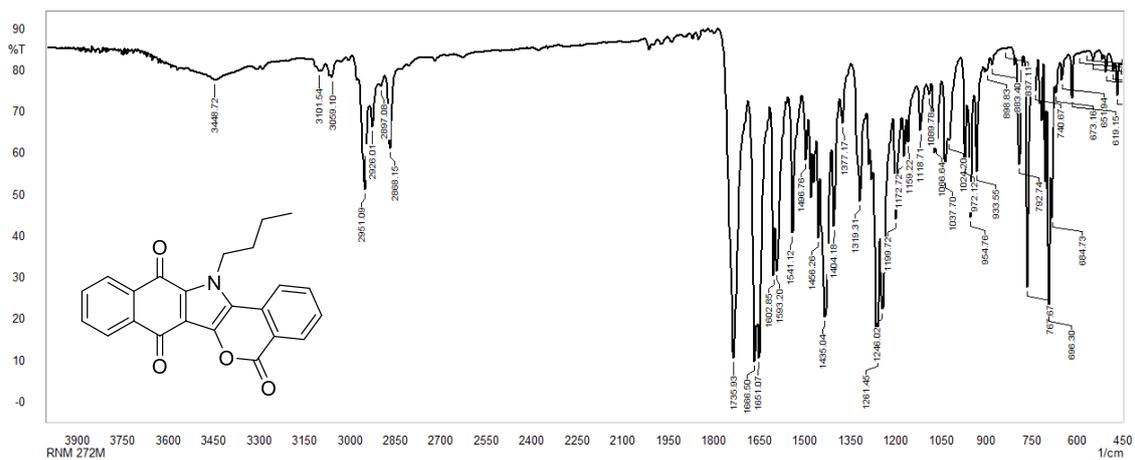
Expansão de espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79g



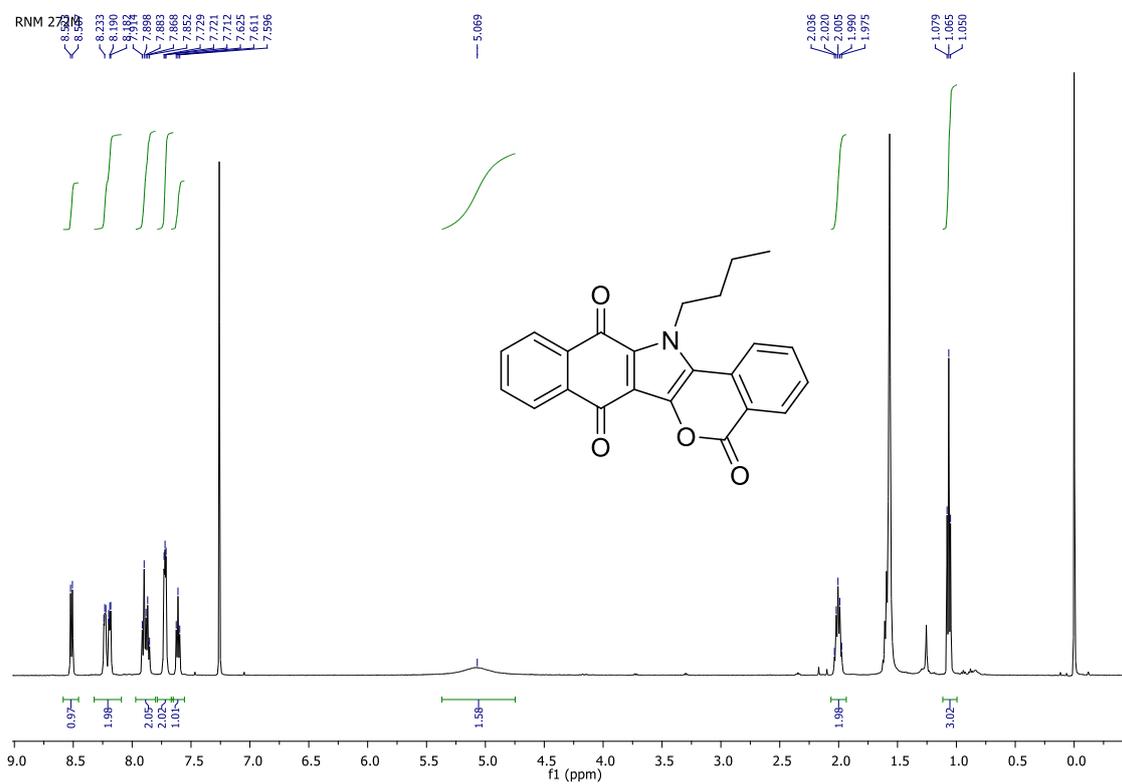
Espectro de RMN HMBC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79g



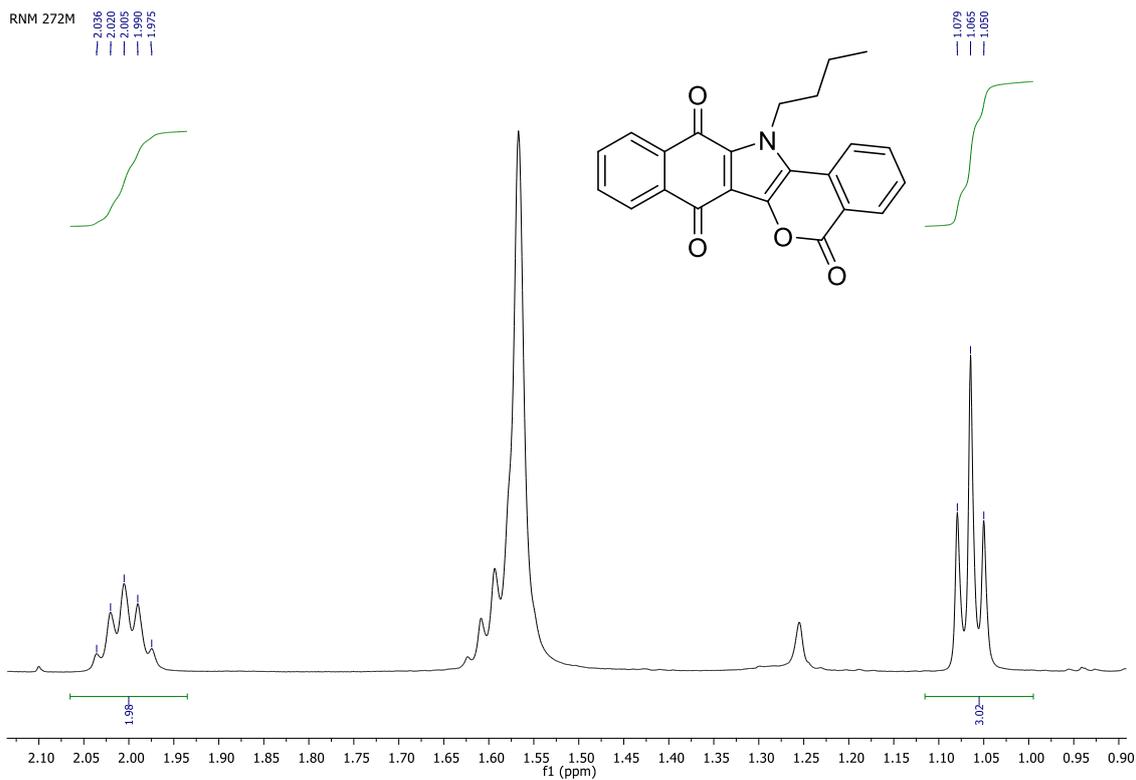
Expansão de espectro de RMN HMBC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79g



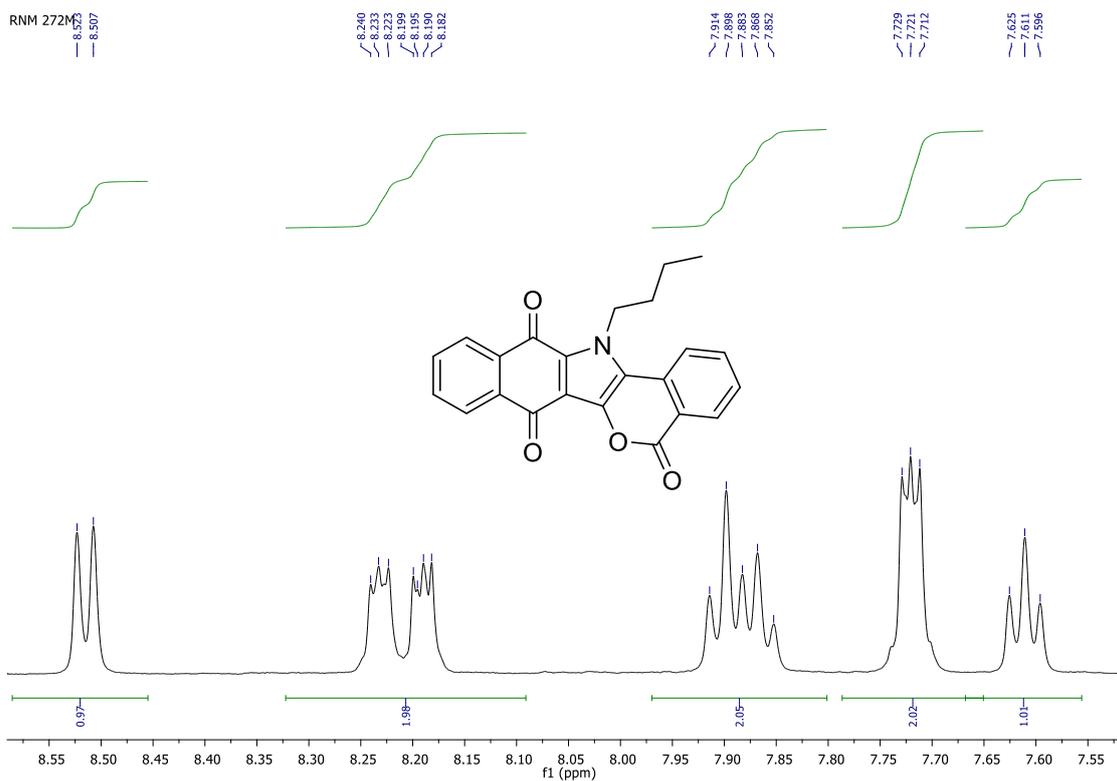
Espectro na região de infra-vermelho do produto 79h



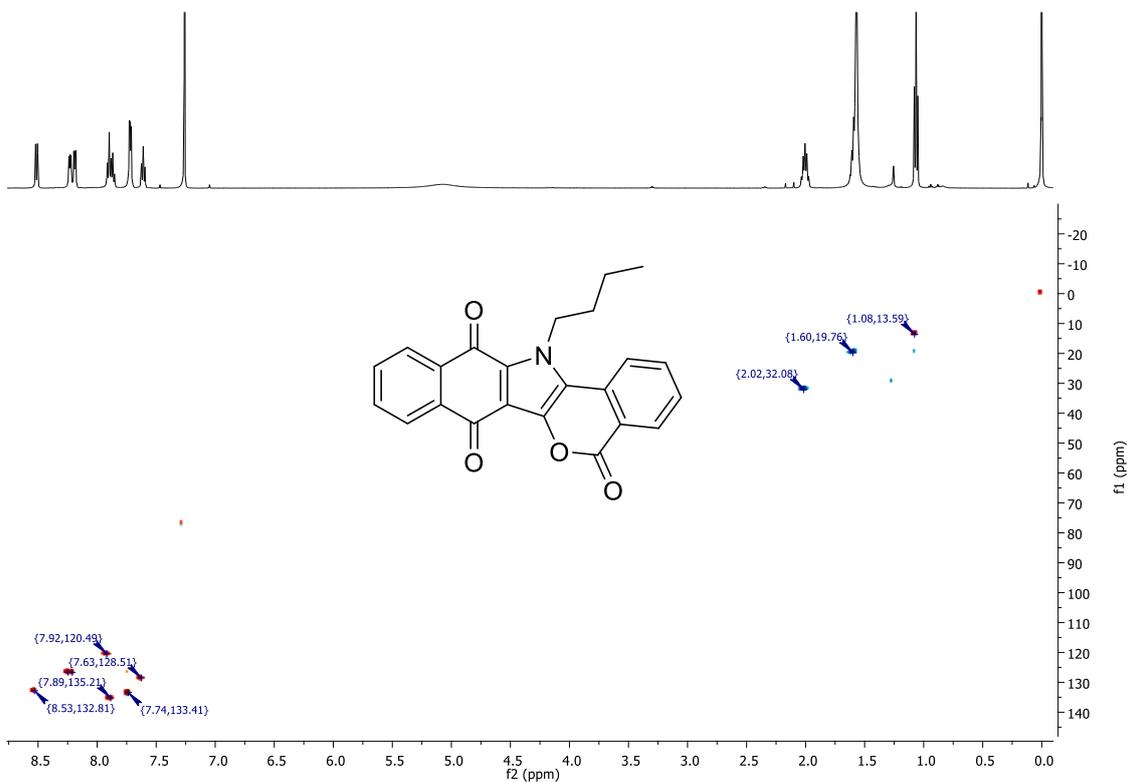
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79h



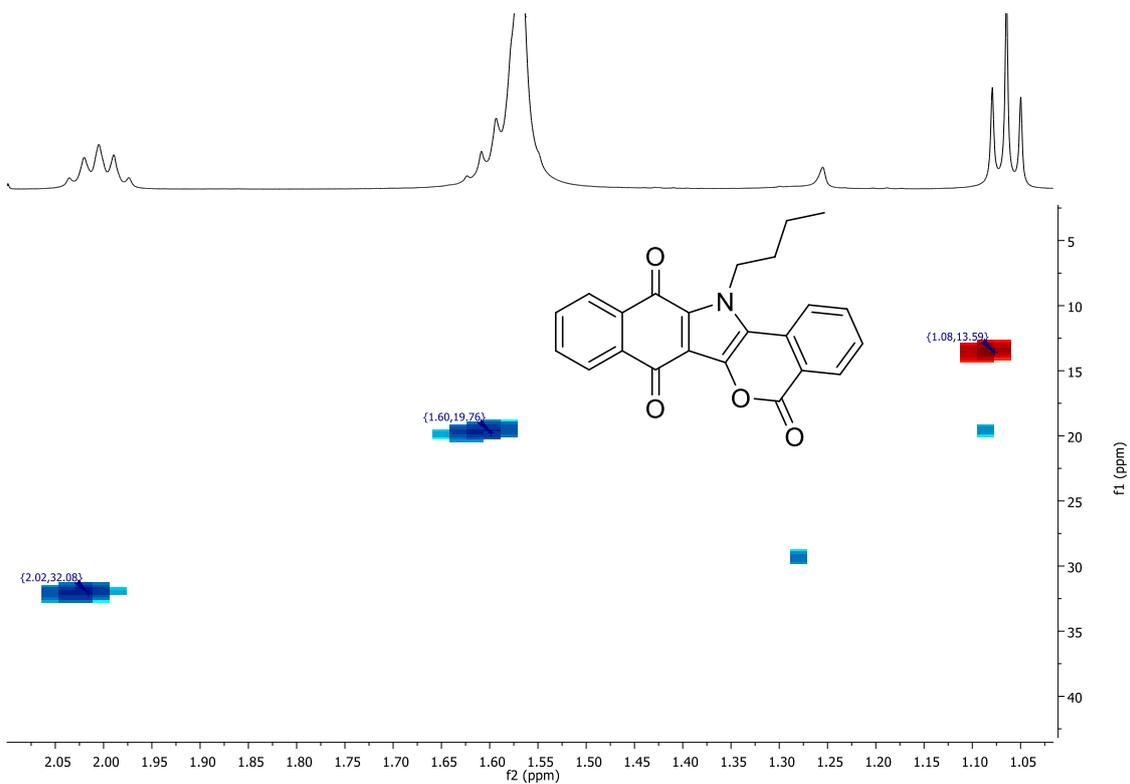
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79h



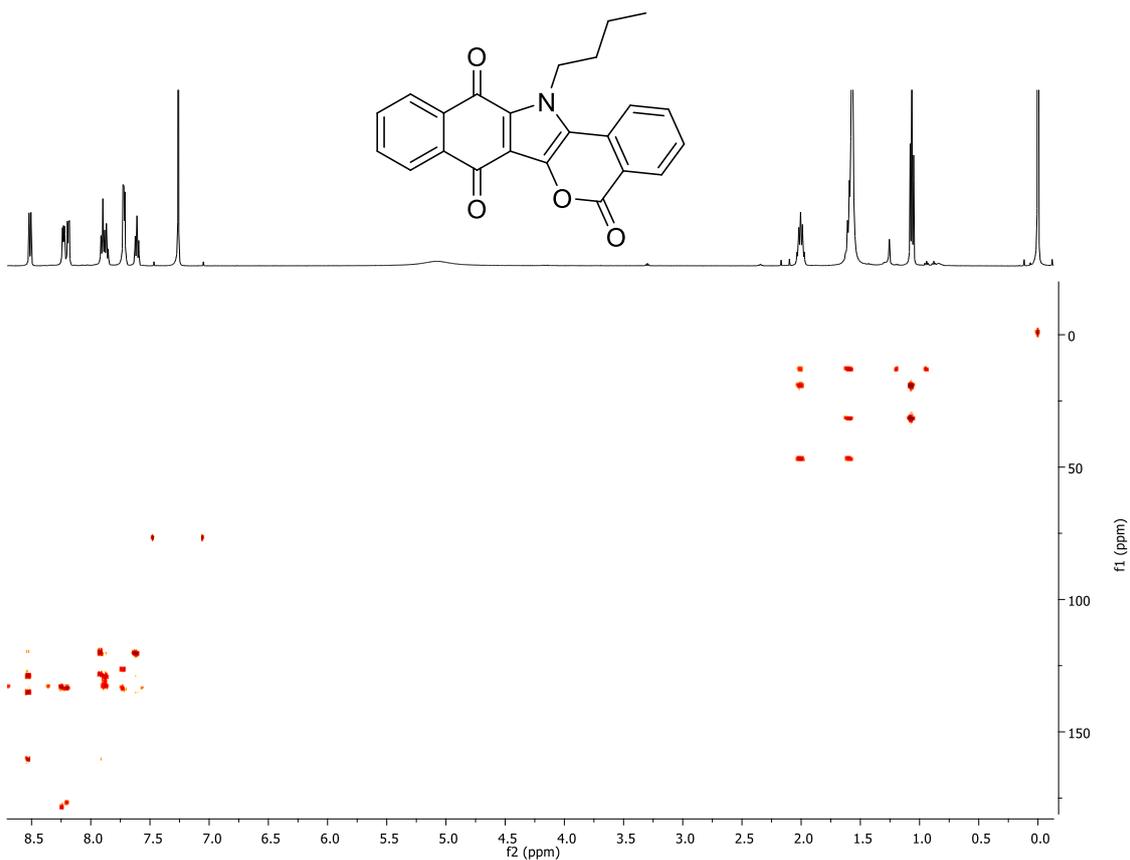
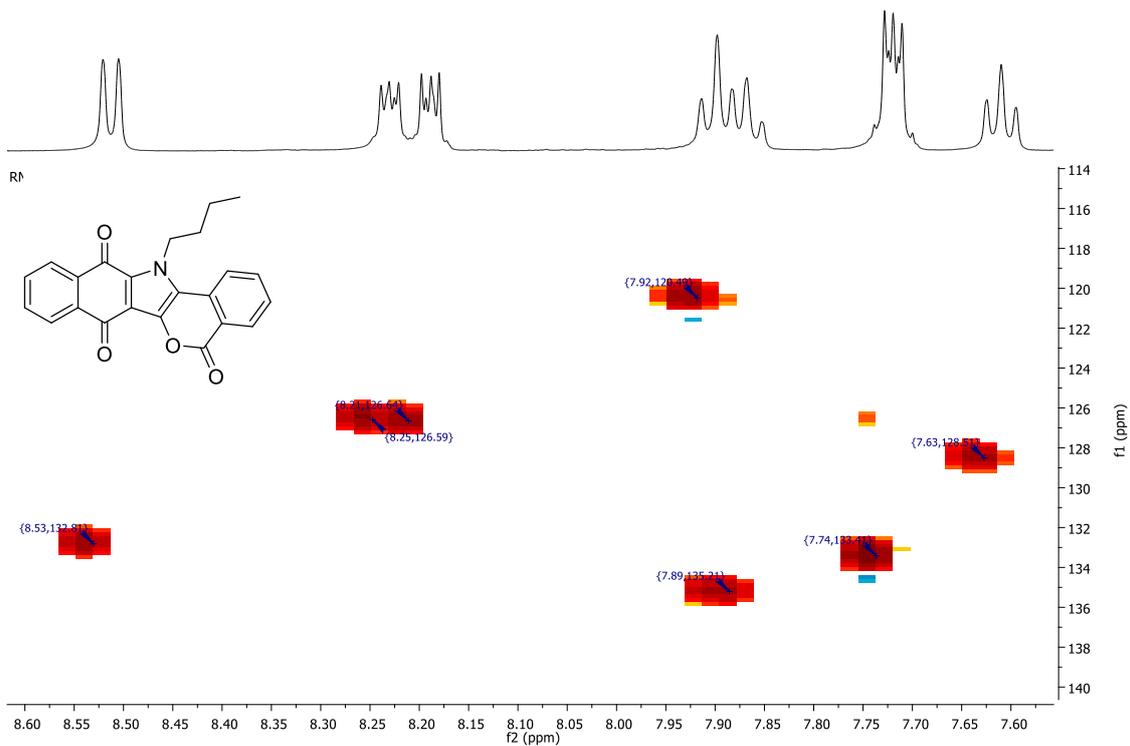
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79h



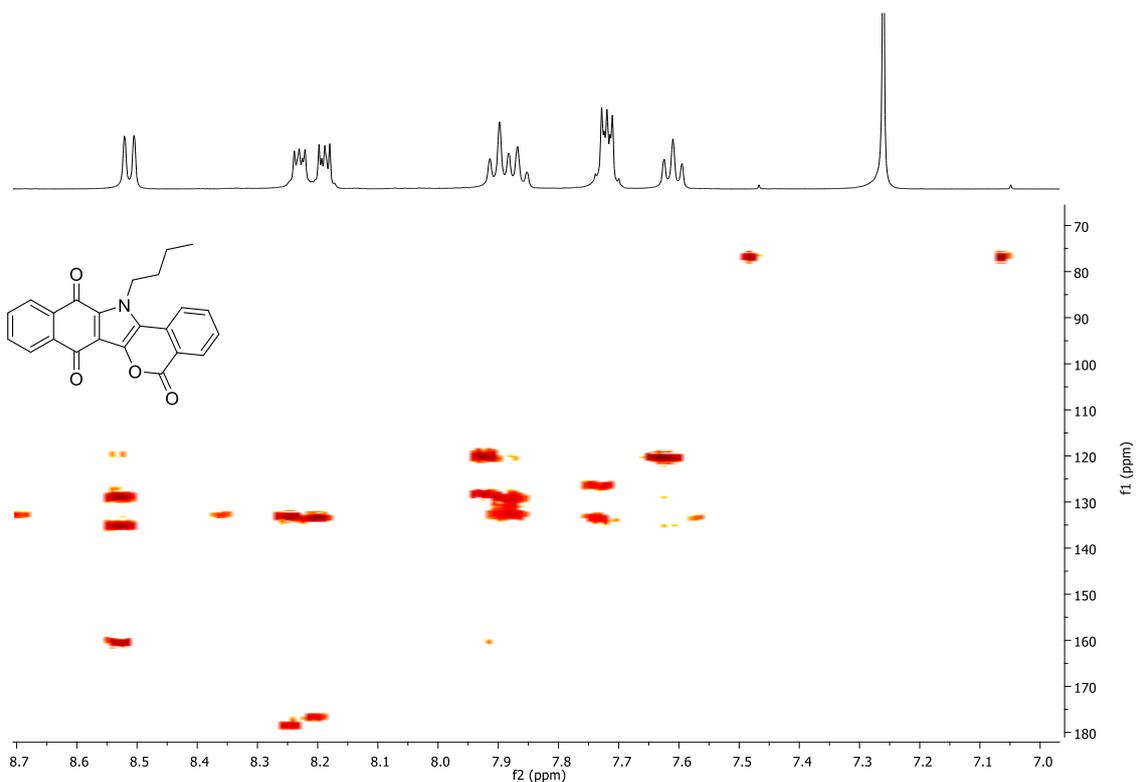
Espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79h



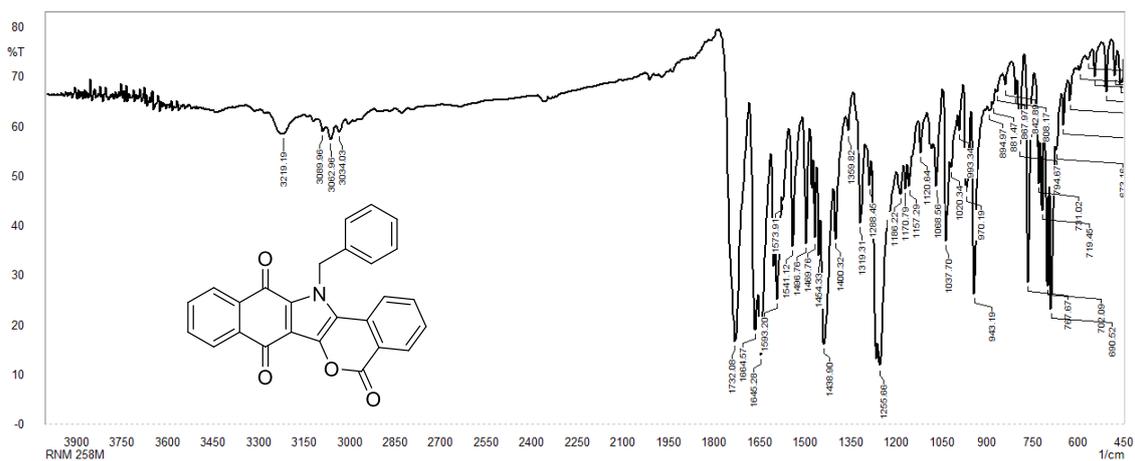
Expansão de espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79h



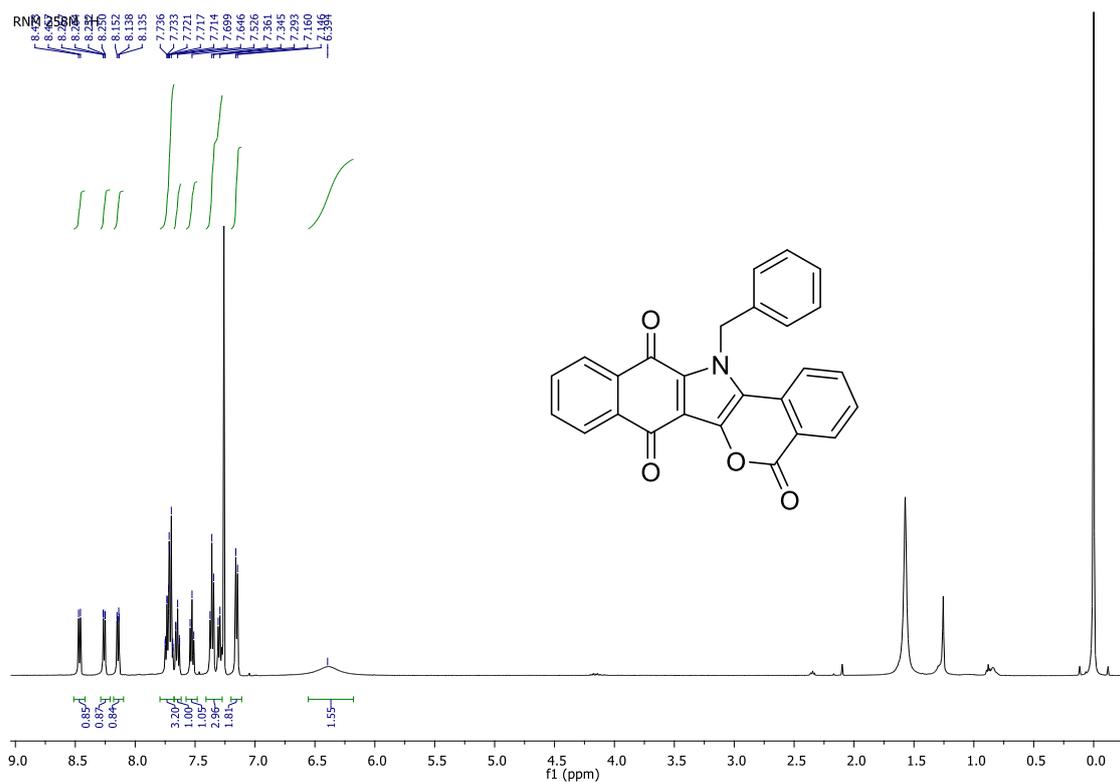
Espectro de RMN HMQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79h



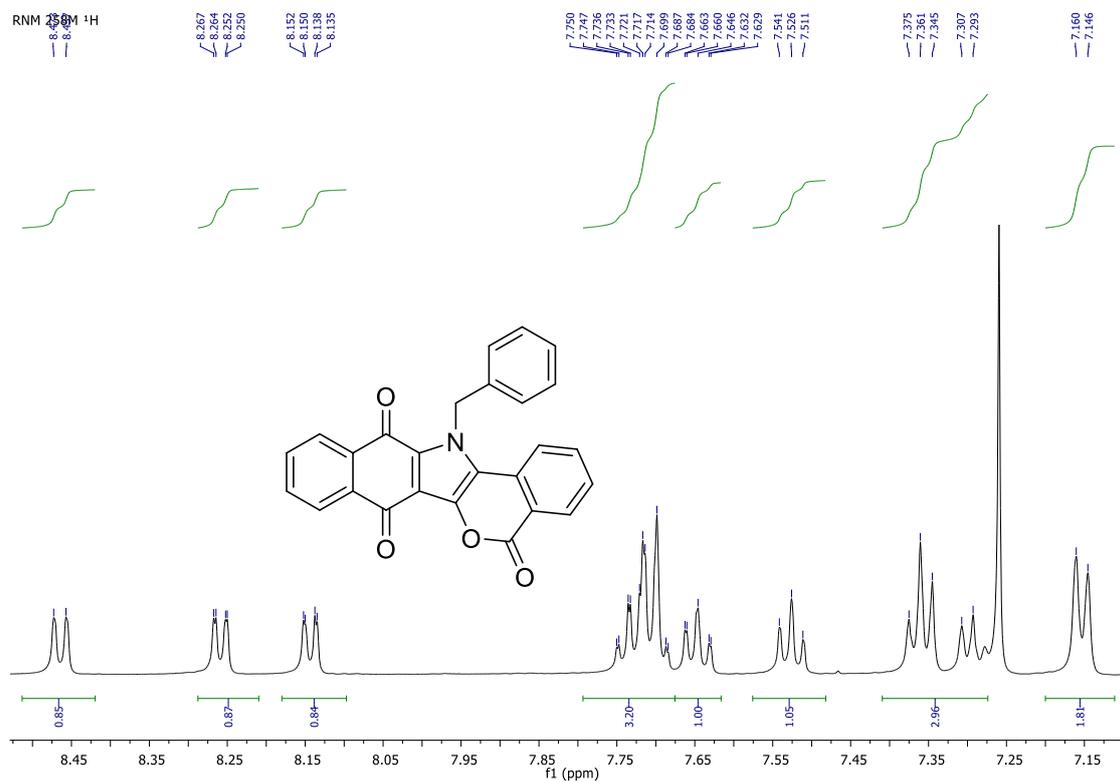
Expansão de espectro de RMN HMQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79h



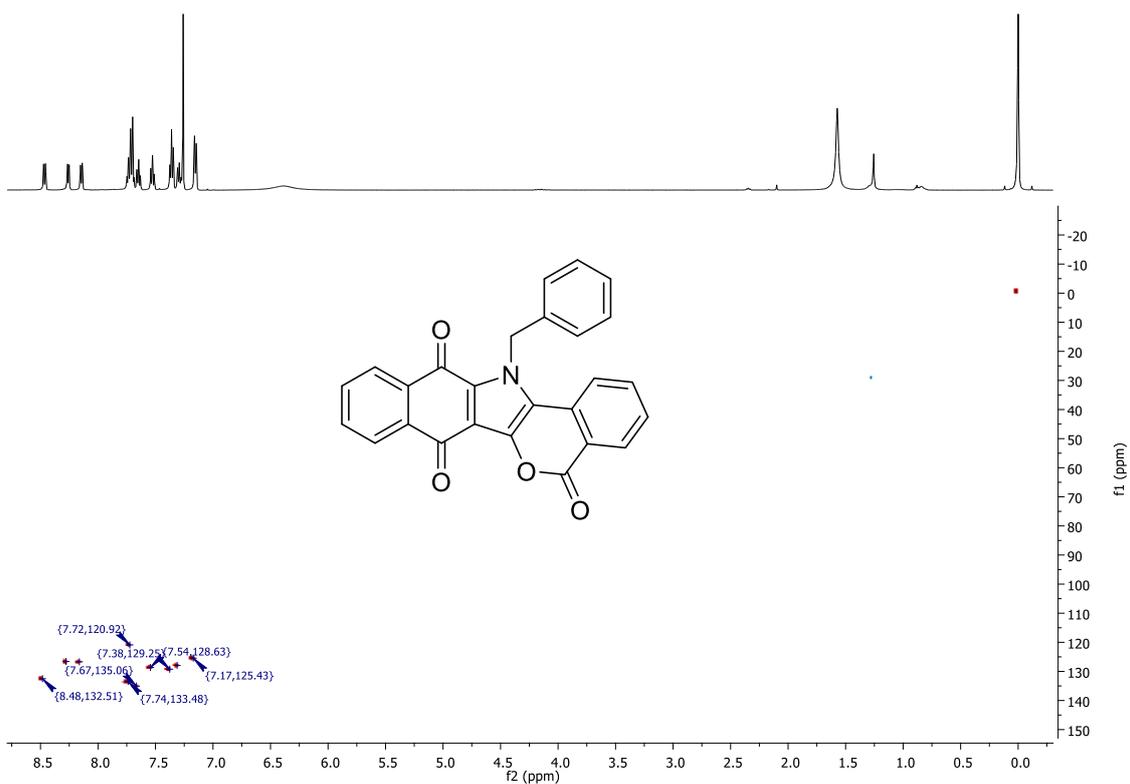
Espectro na região de infra-vermelho do produto 79i



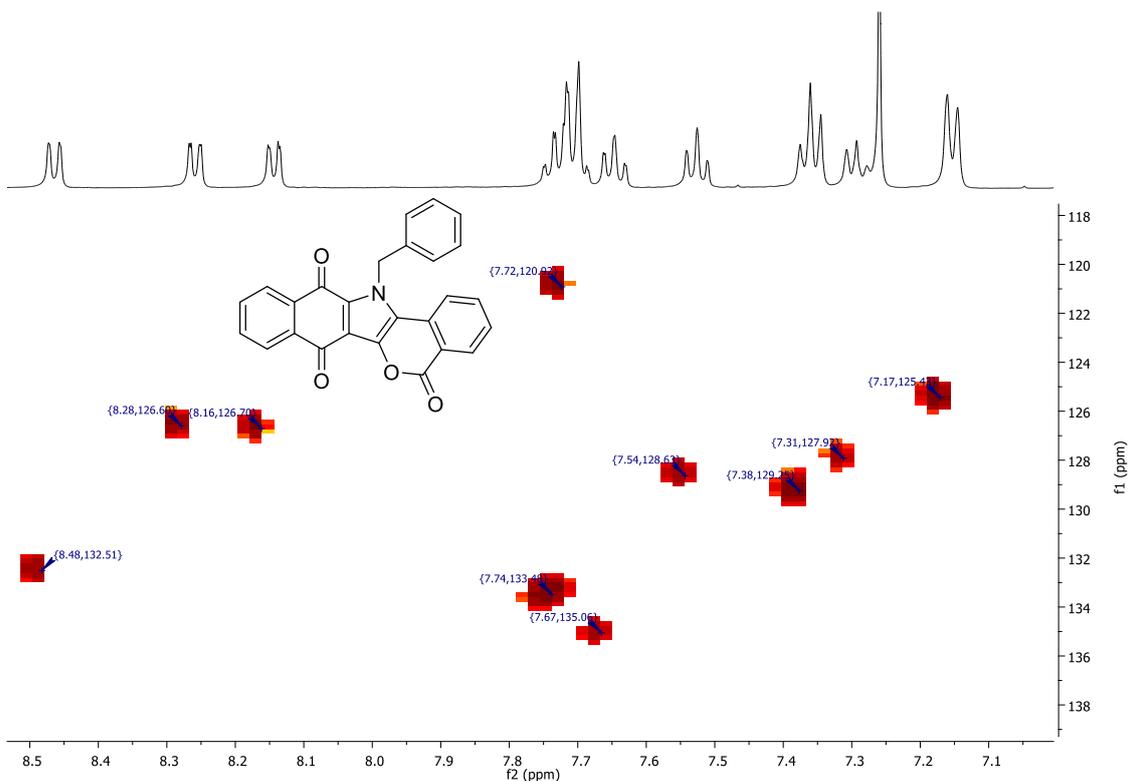
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79i



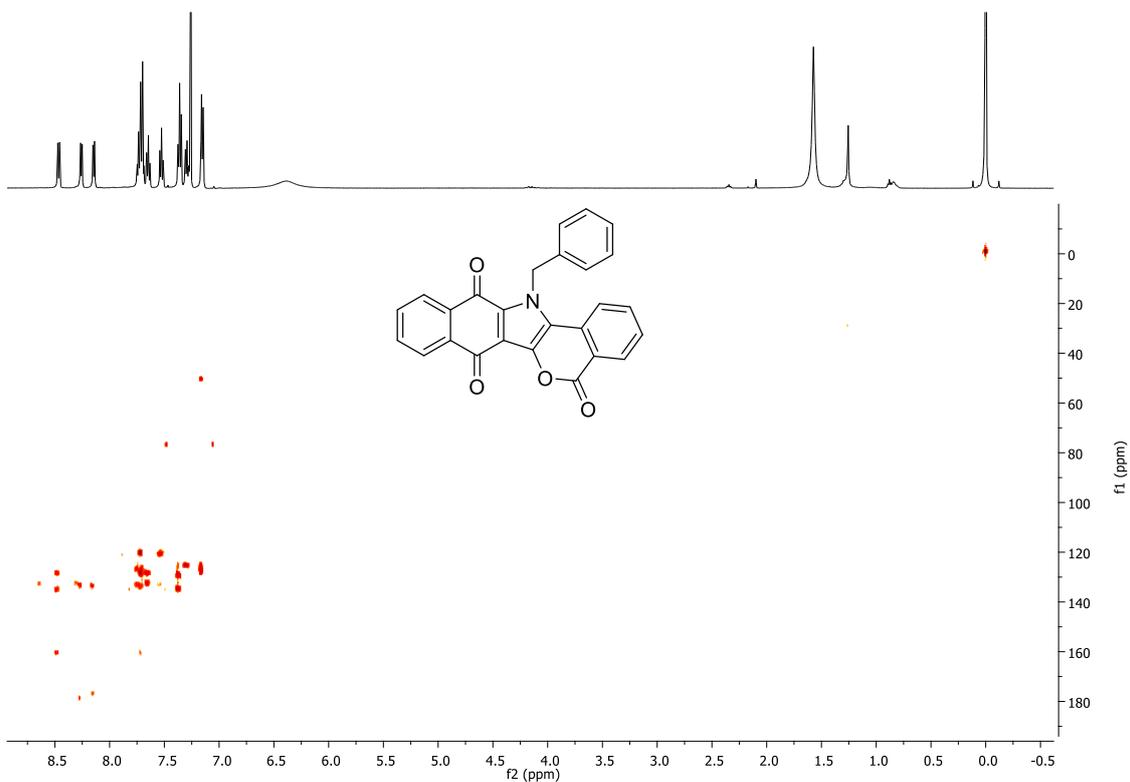
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79i



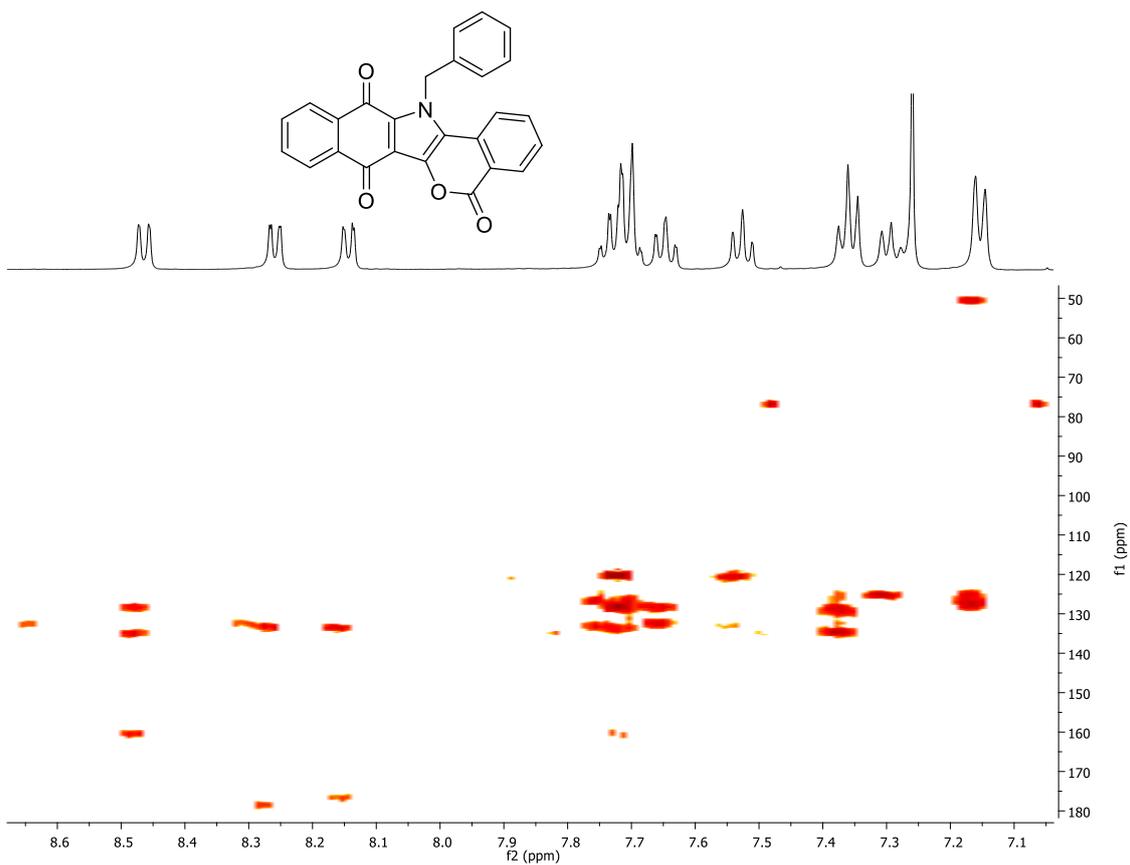
Espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79i



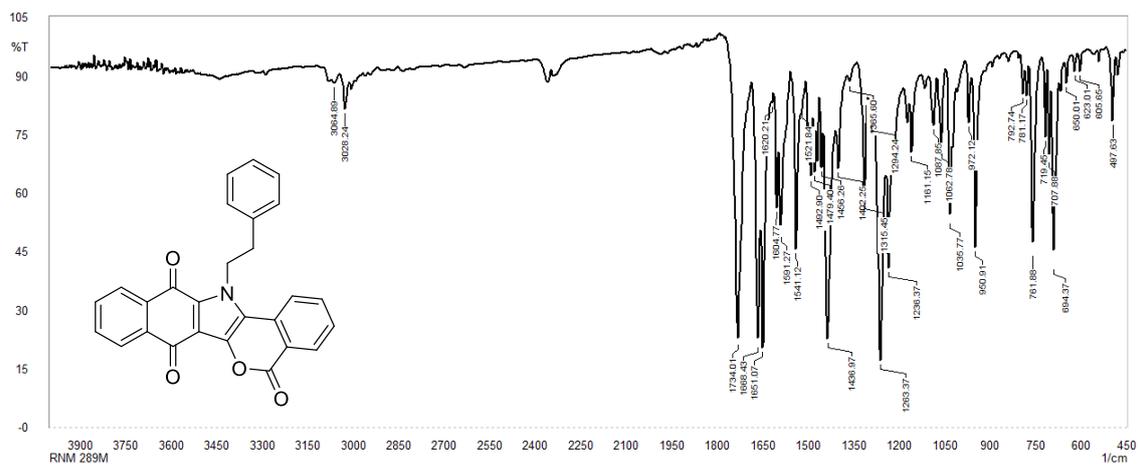
Expansão de espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79i



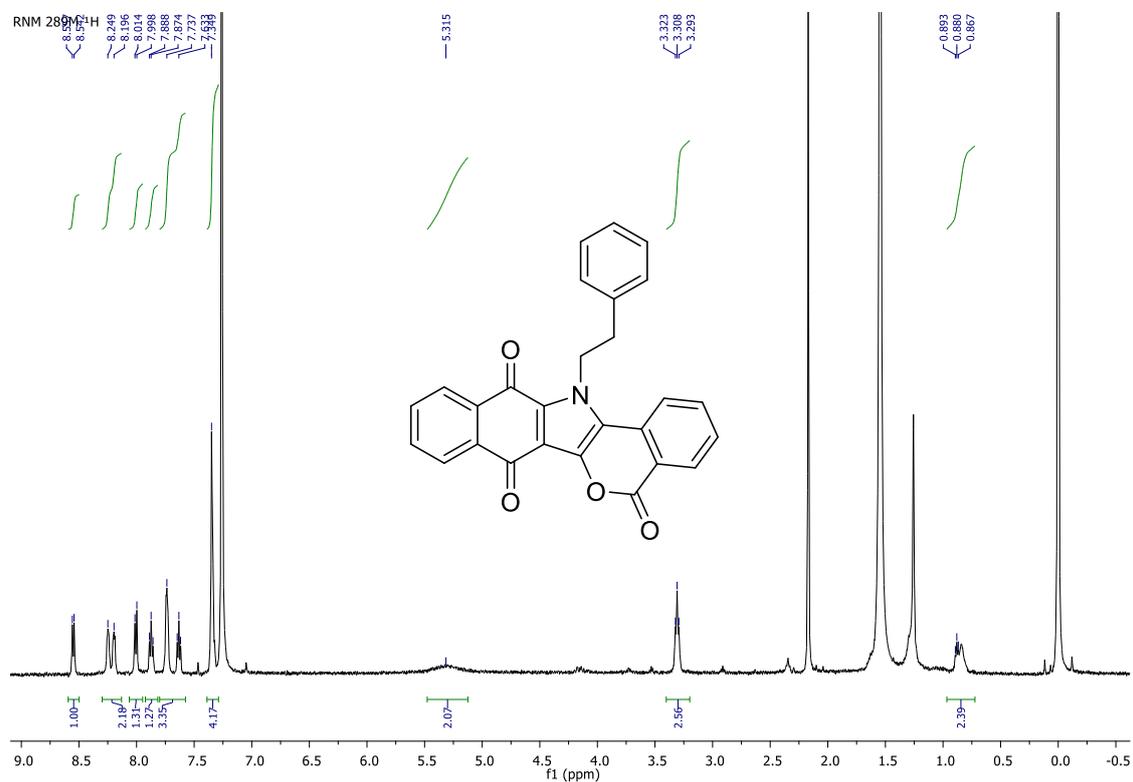
Espectro de RMN HMBC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79i



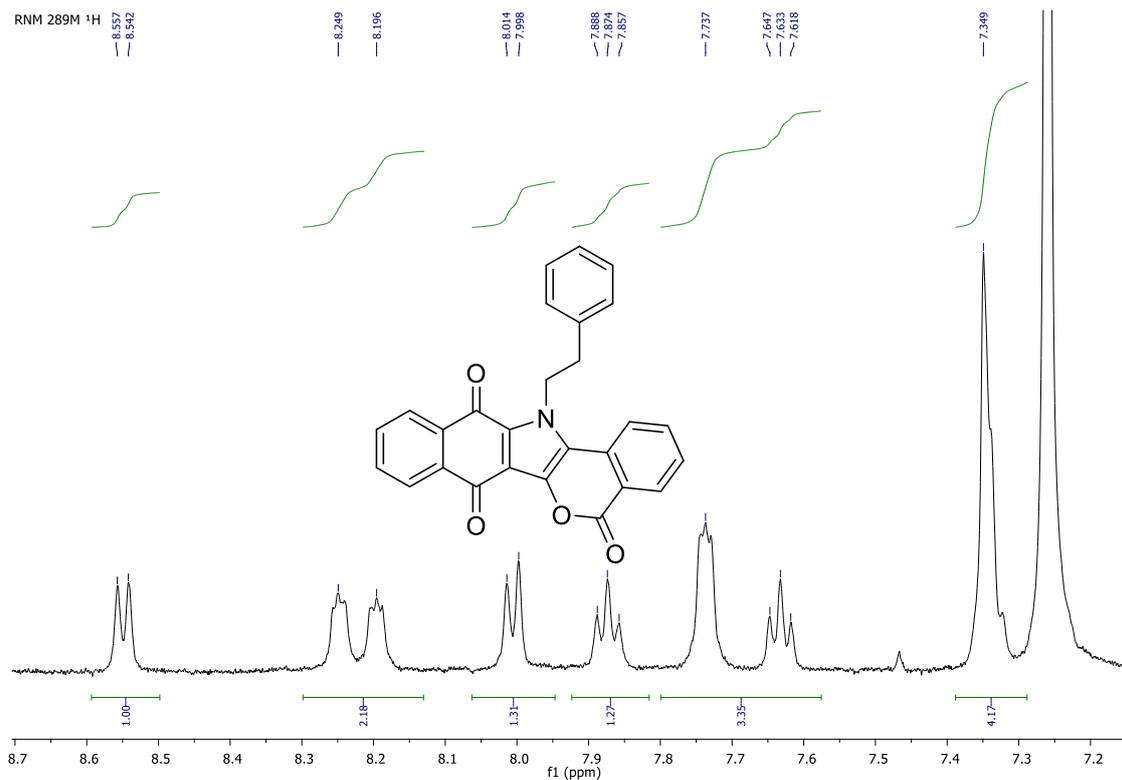
Expansão de espectro de RMN HMBC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79i



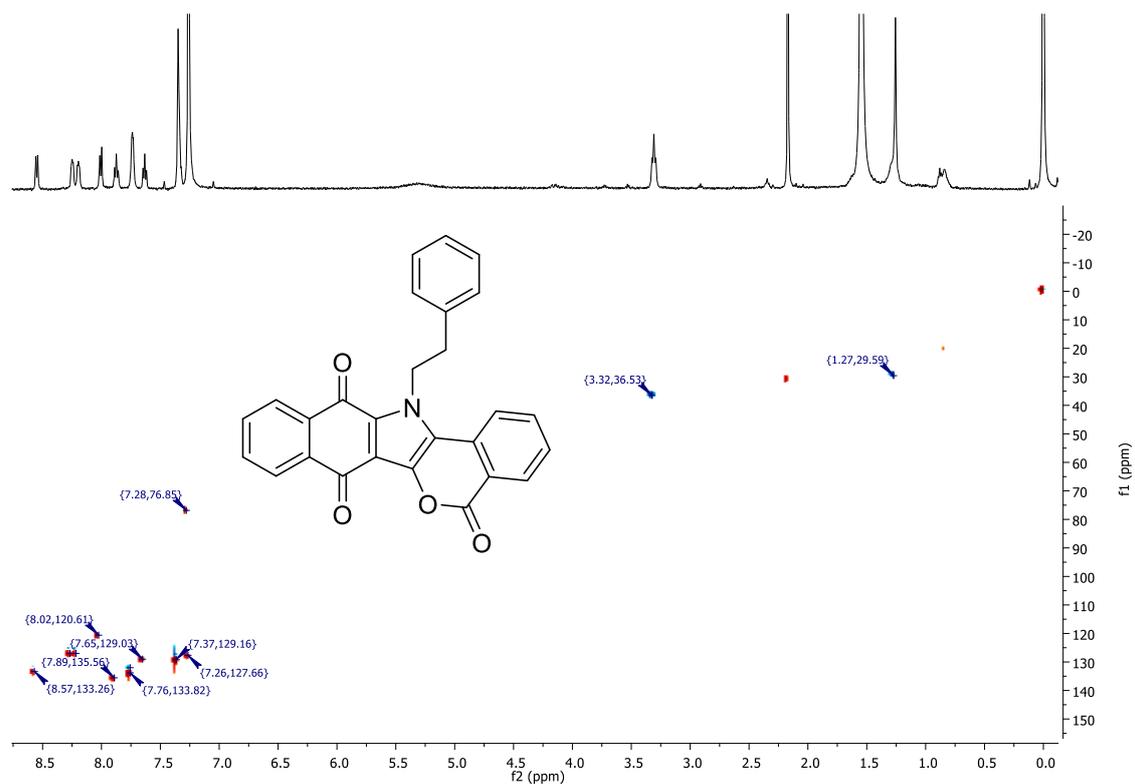
Espectro na região de infra-vermelho do produto 79j



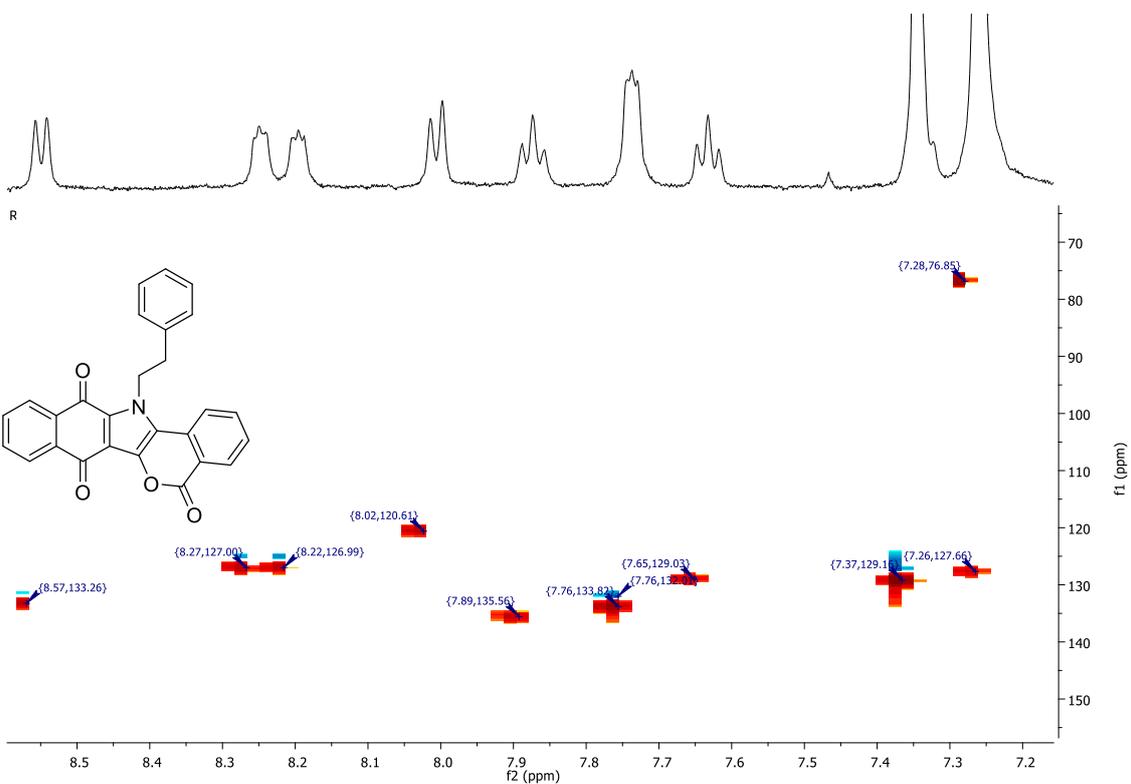
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79j



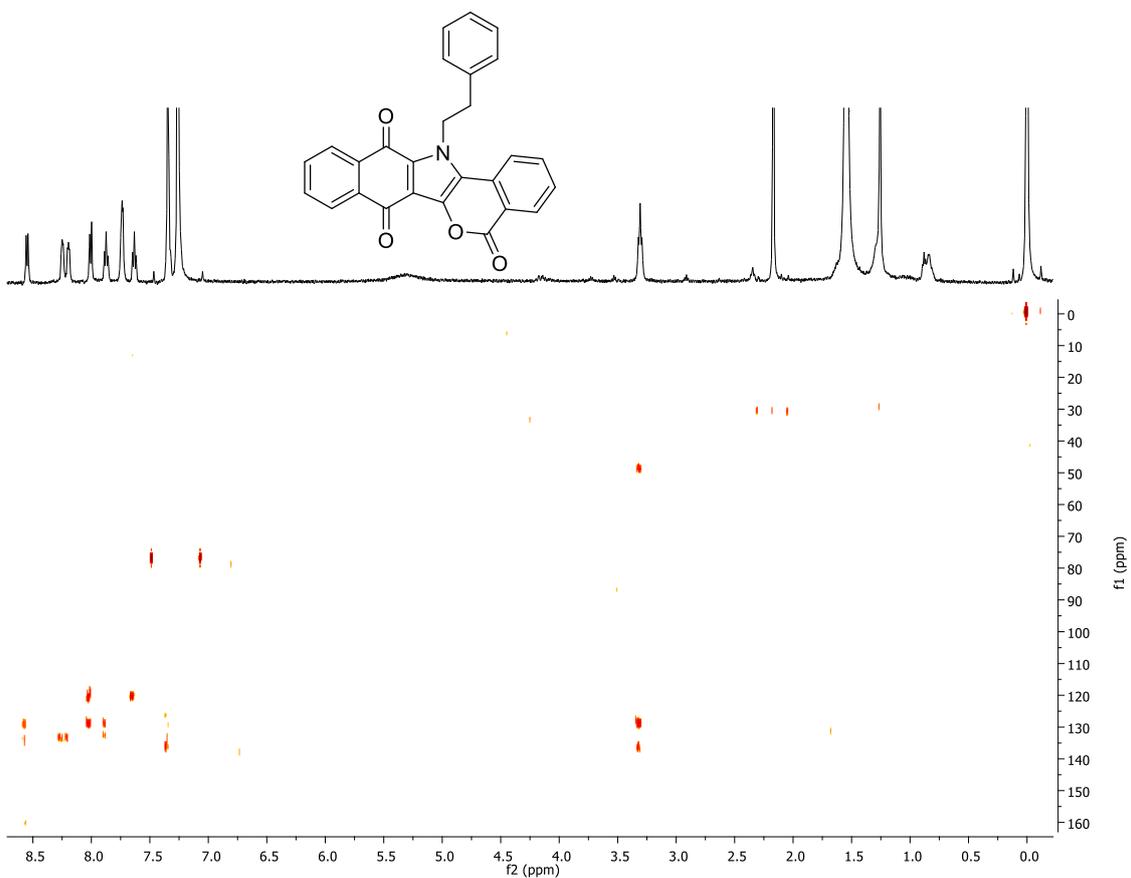
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79j



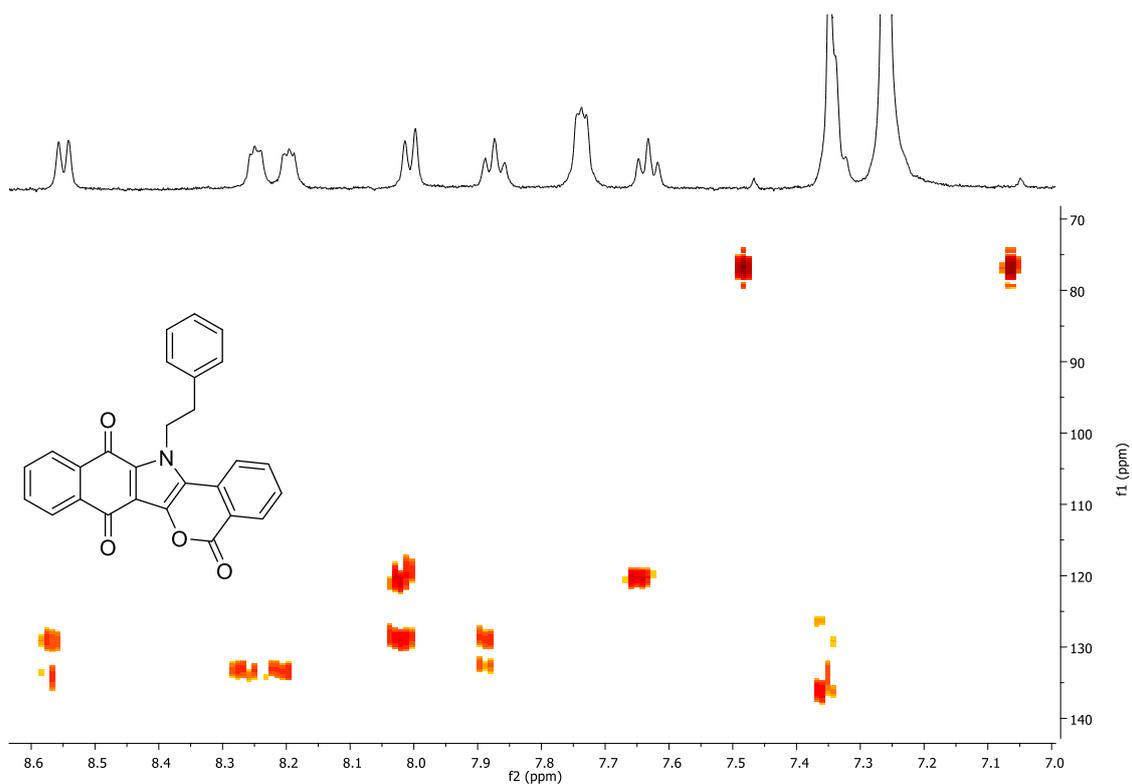
Espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79j



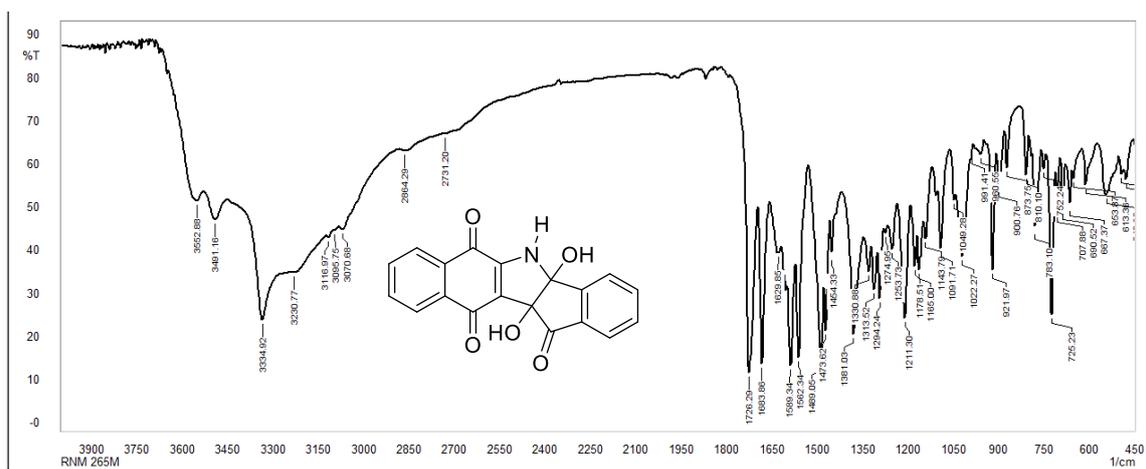
Expansão de espectro de RMN HSQC (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 79j



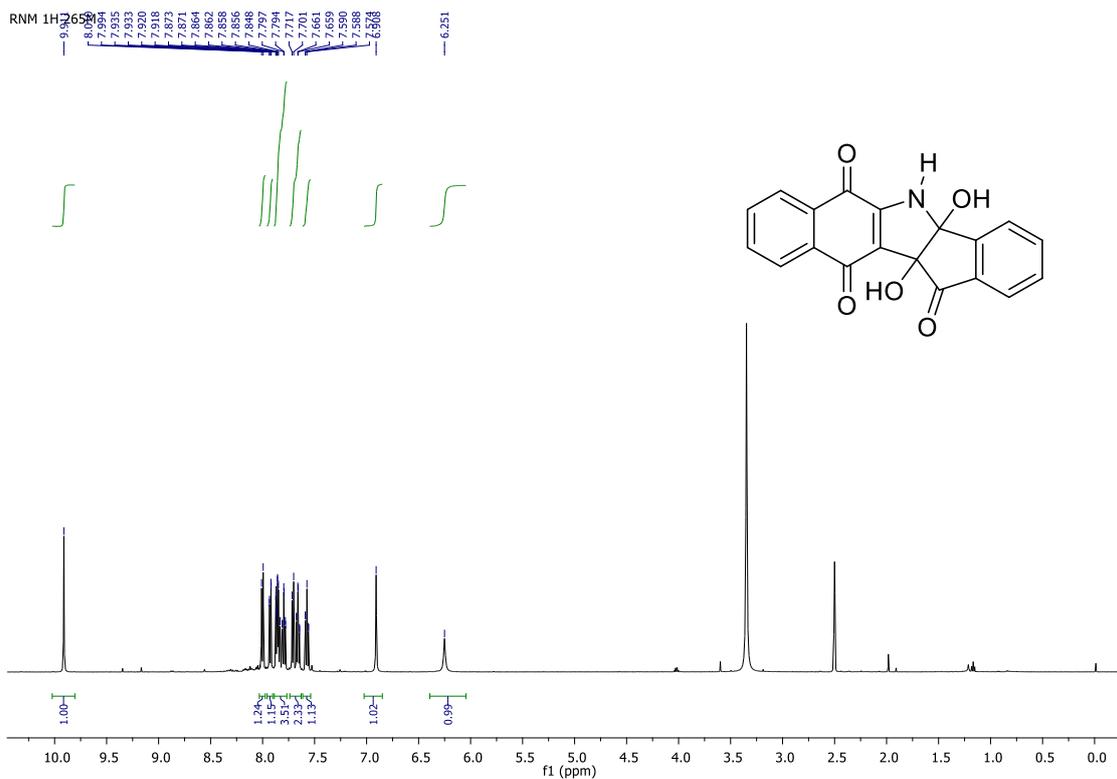
Espectro de RMN HMQC (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 79j



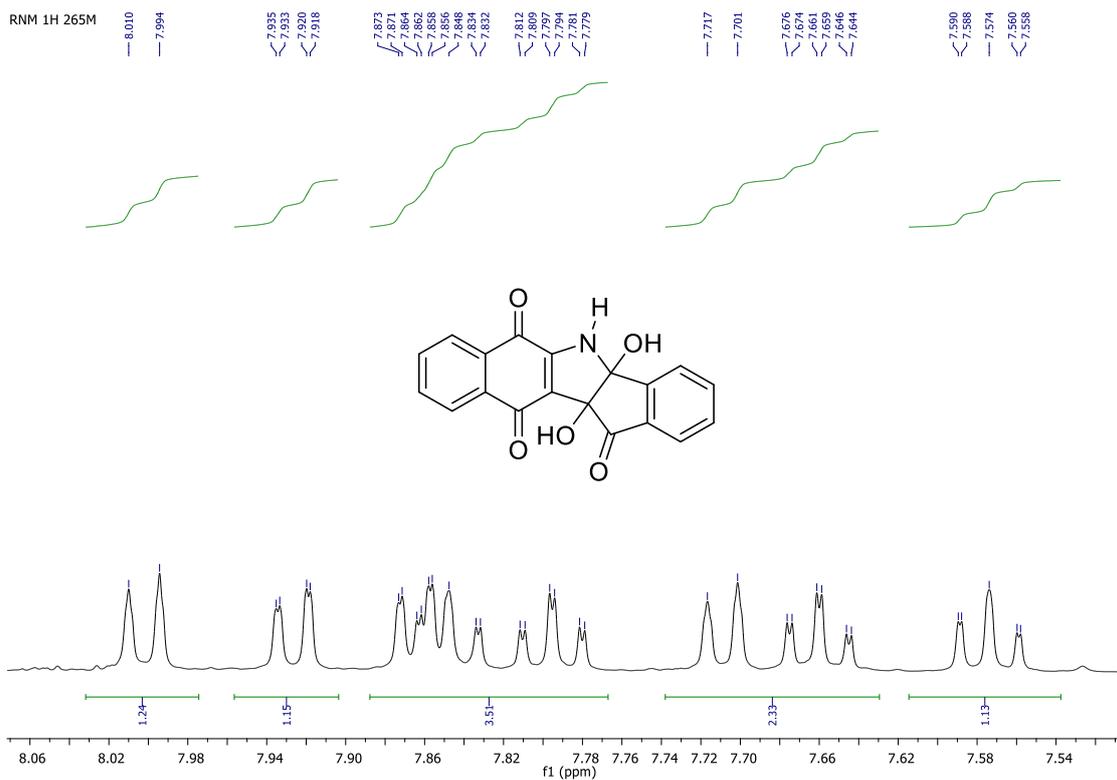
Expansão de espectro de RMN HMQC (CDCl₃, 500 MHz) do produto 79j



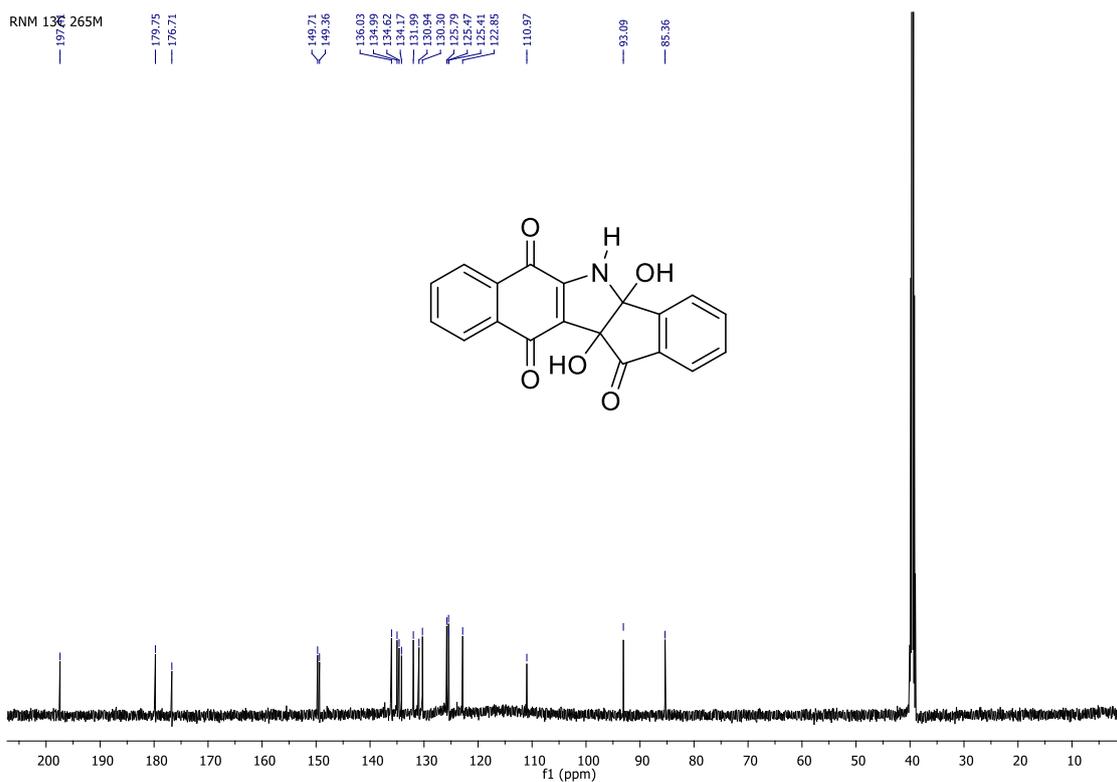
Espectro na região do infra-vermelho do produto 80^a



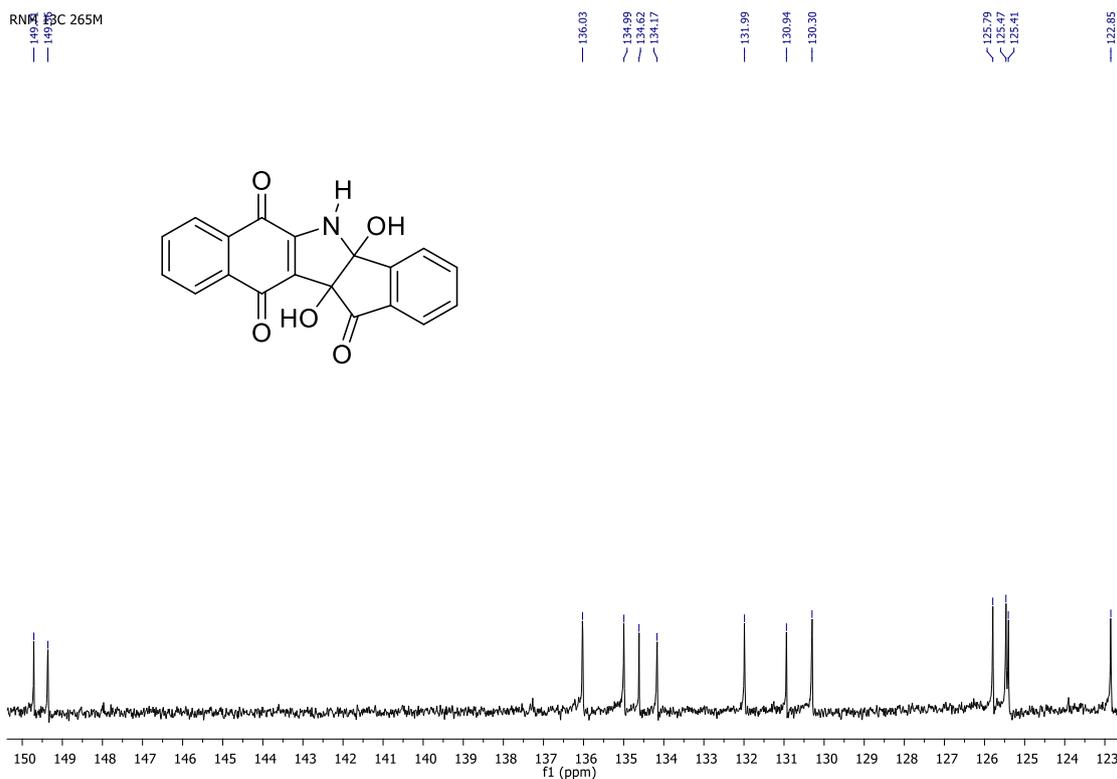
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 80^a



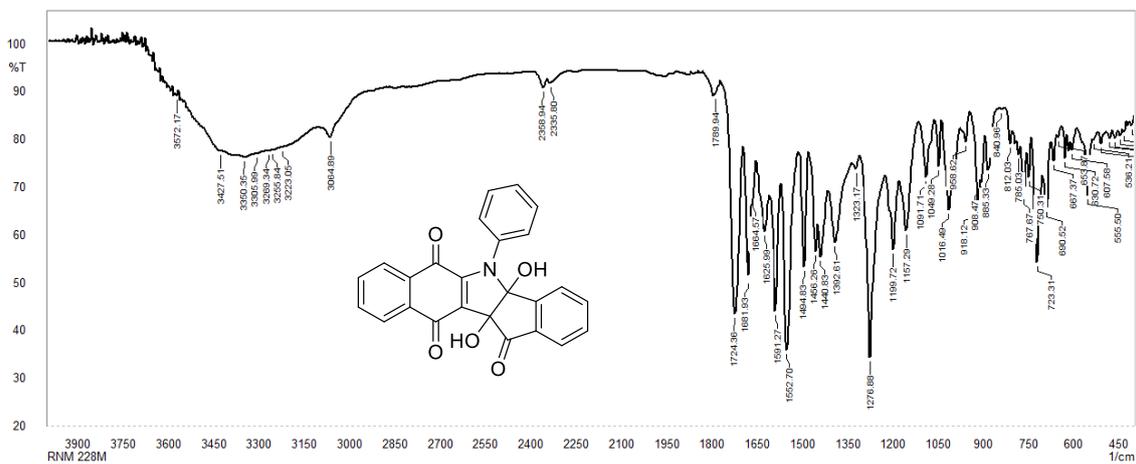
Expansão de espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 80^a



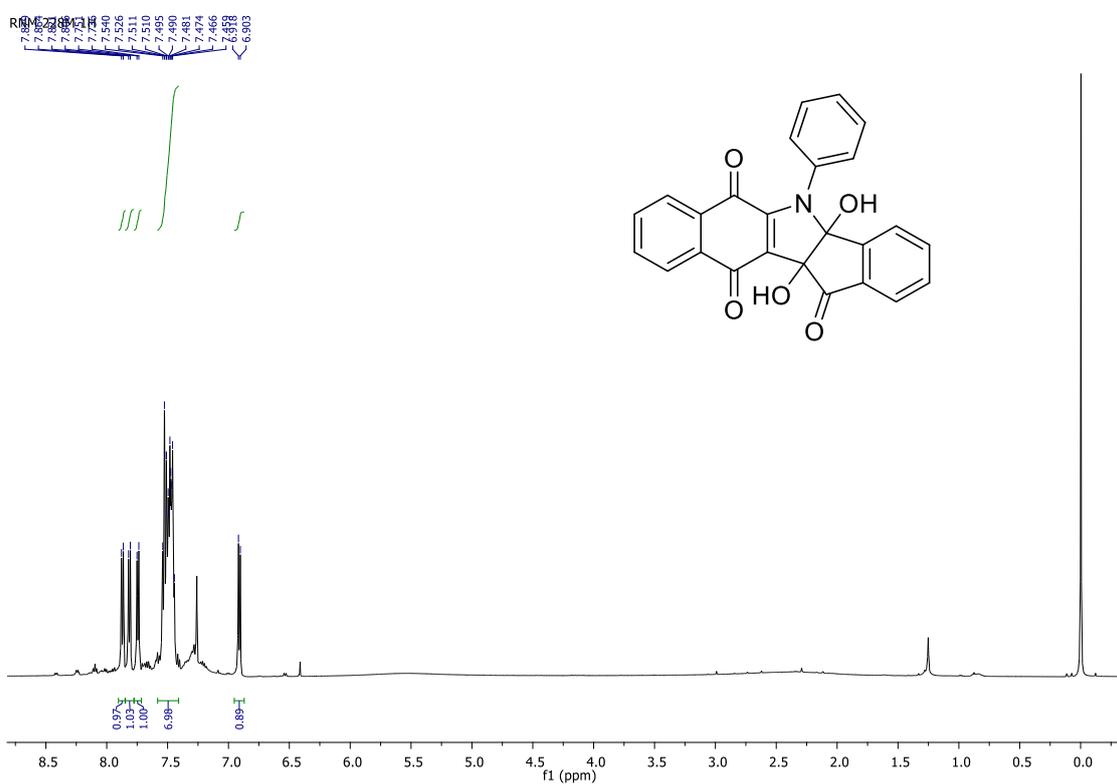
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do produto 80a



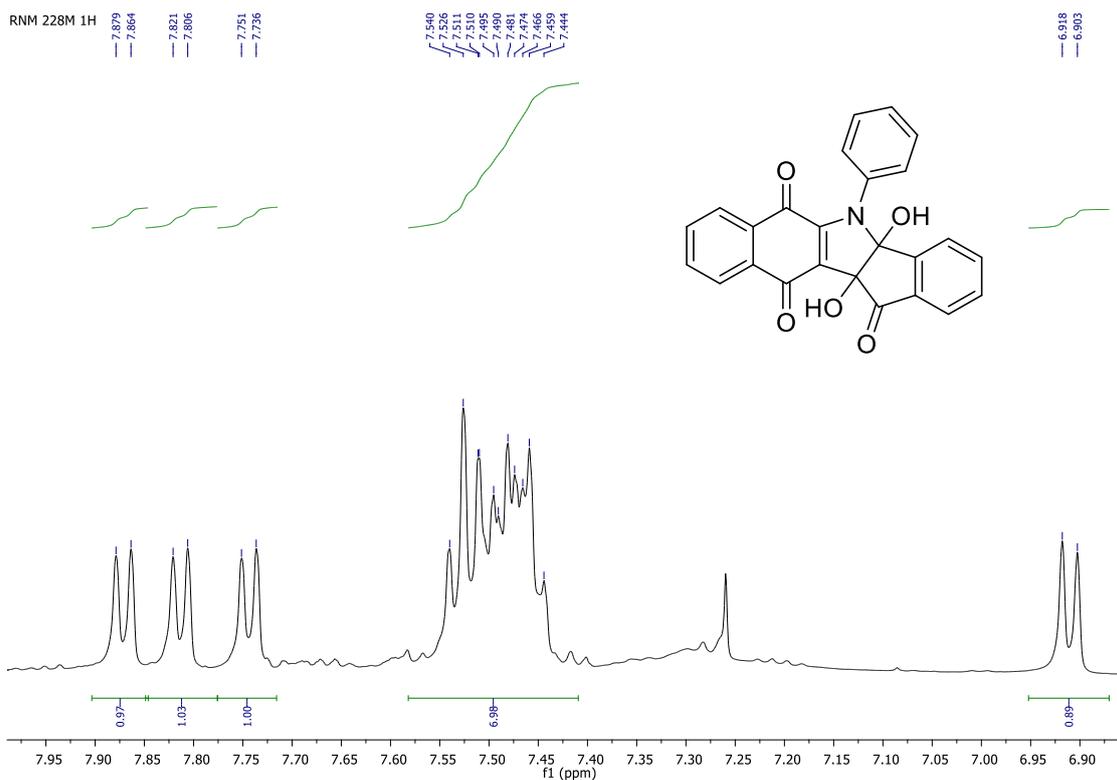
Expansão de espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do produto 80a



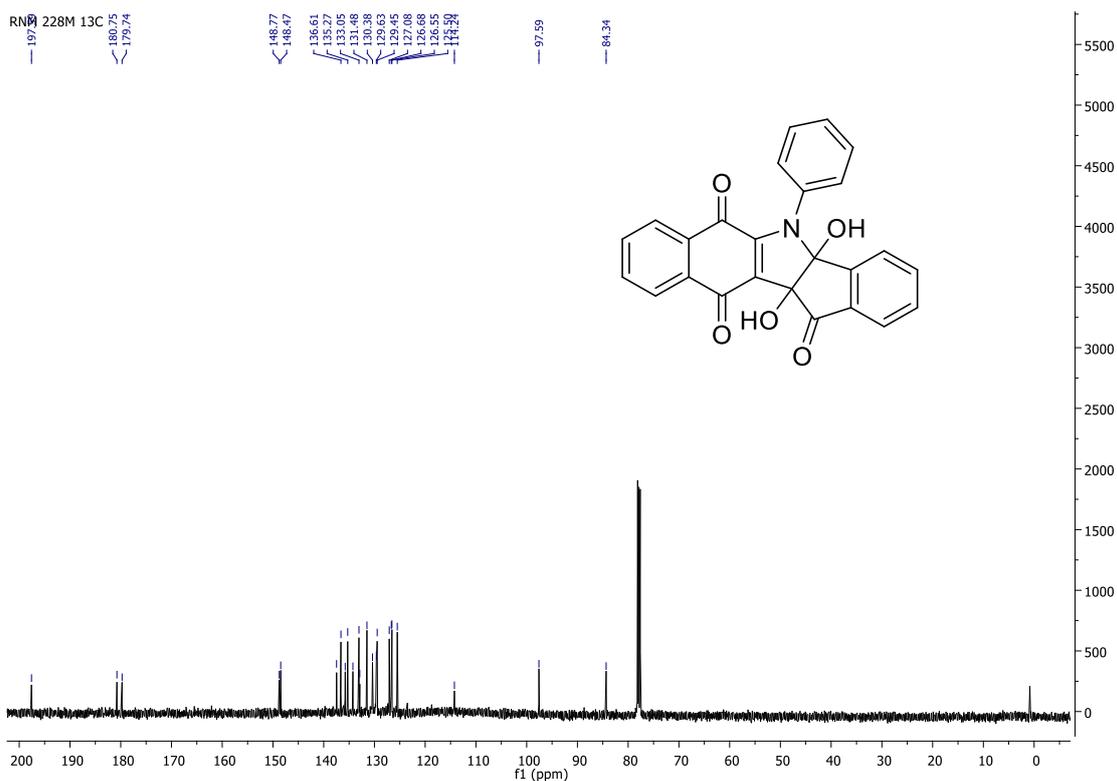
Espectro na região do infra-vermelho do produto 80b



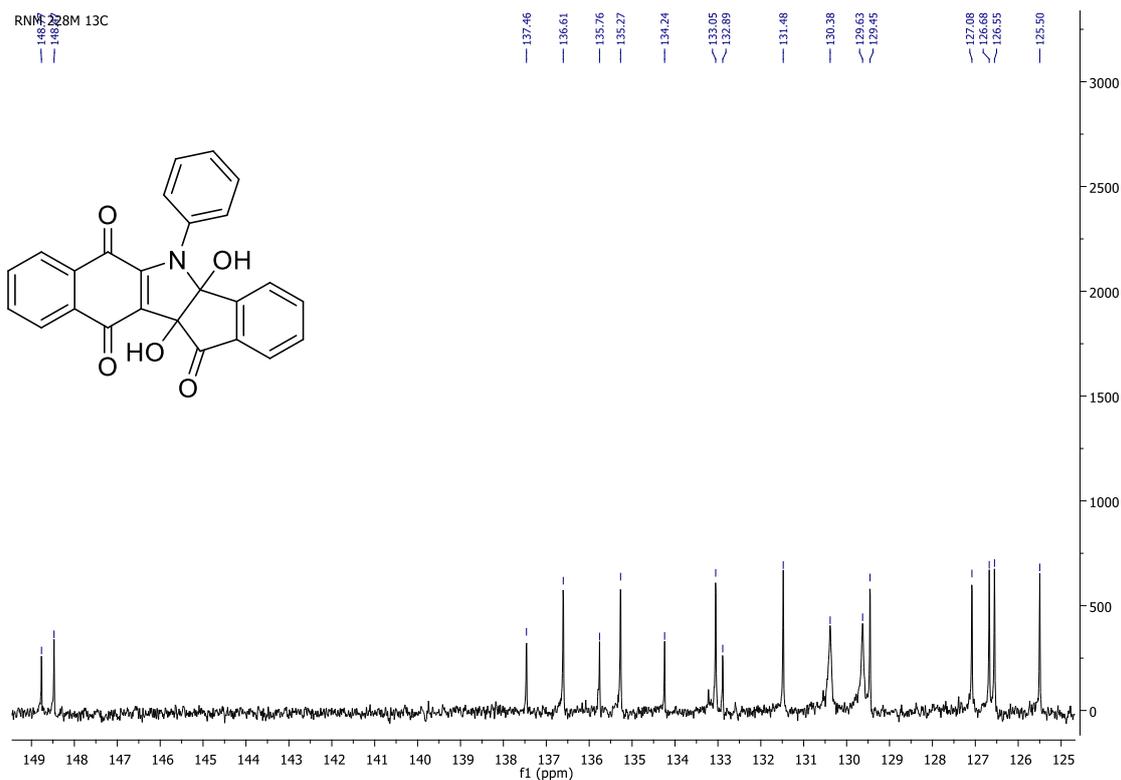
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80b



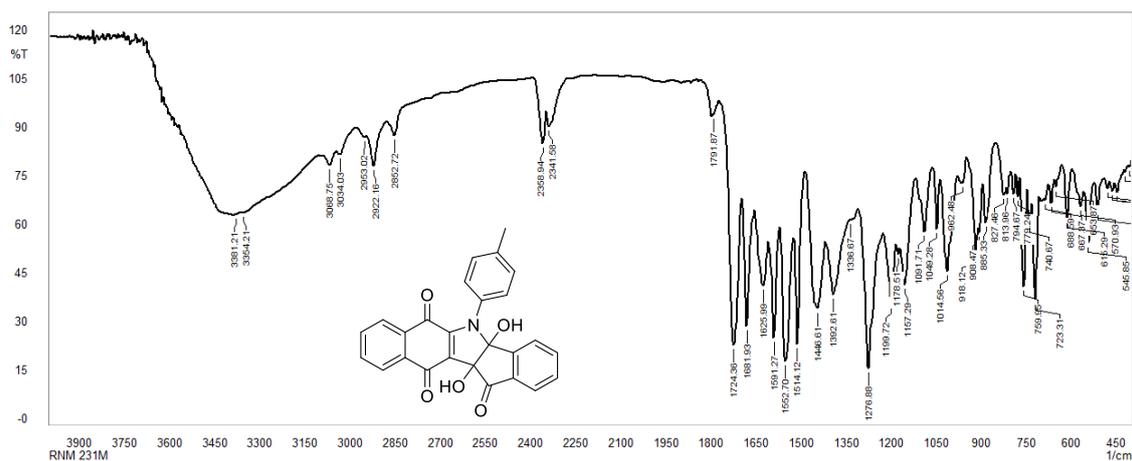
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80b



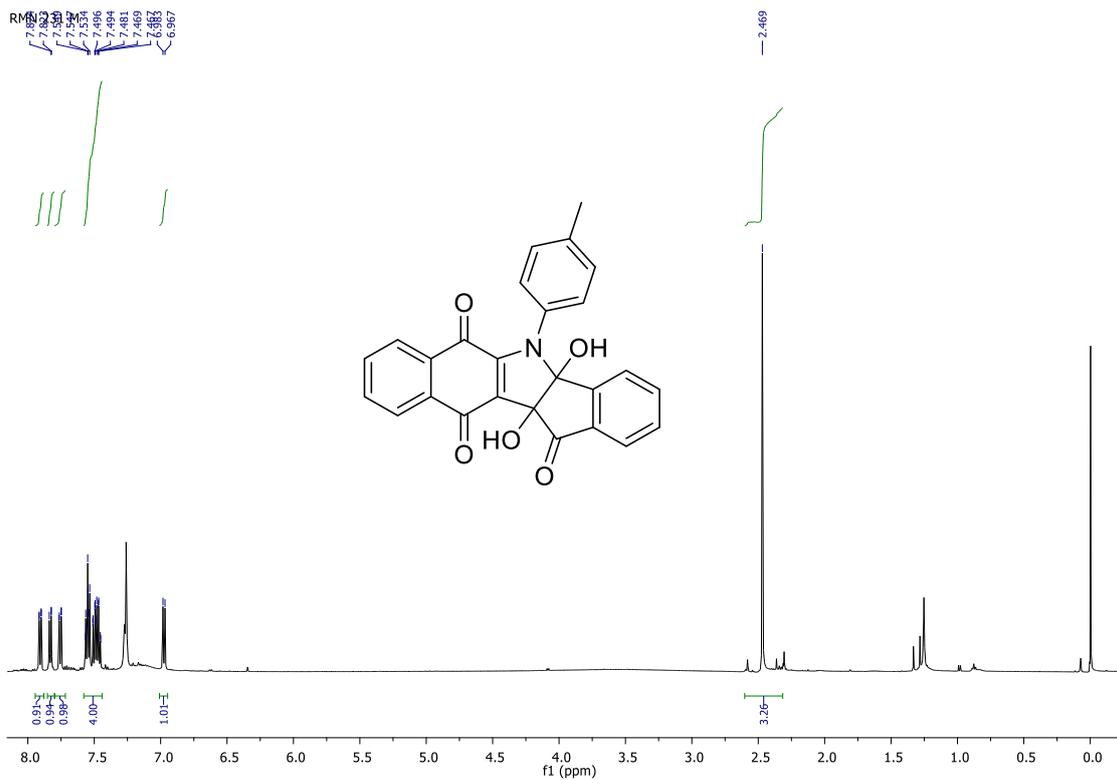
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do produto 80b



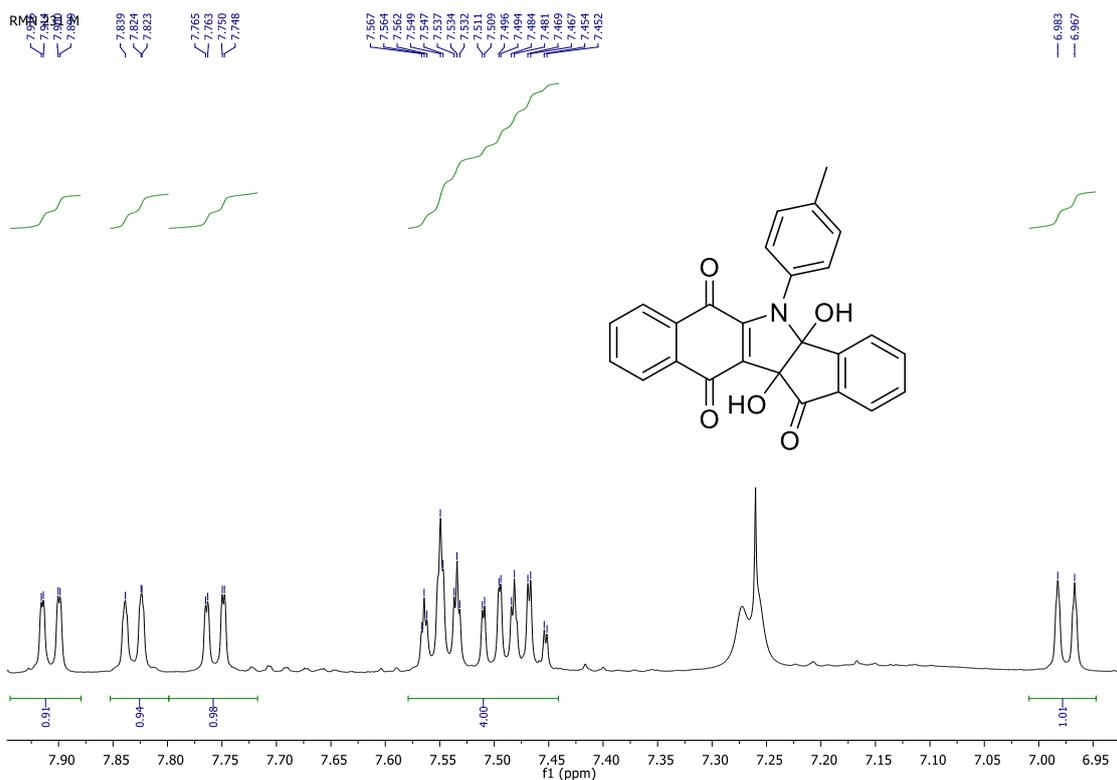
Expansão de espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do produto 80b



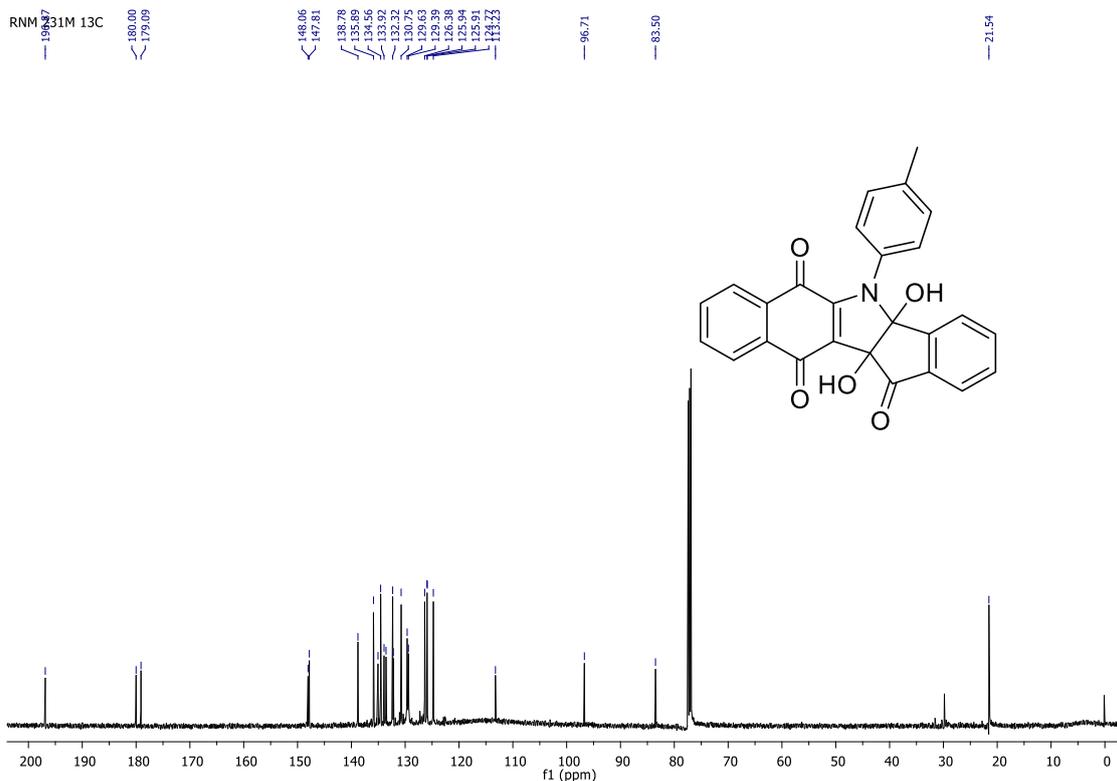
Espectro na região do infra-vermelho do produto 80c



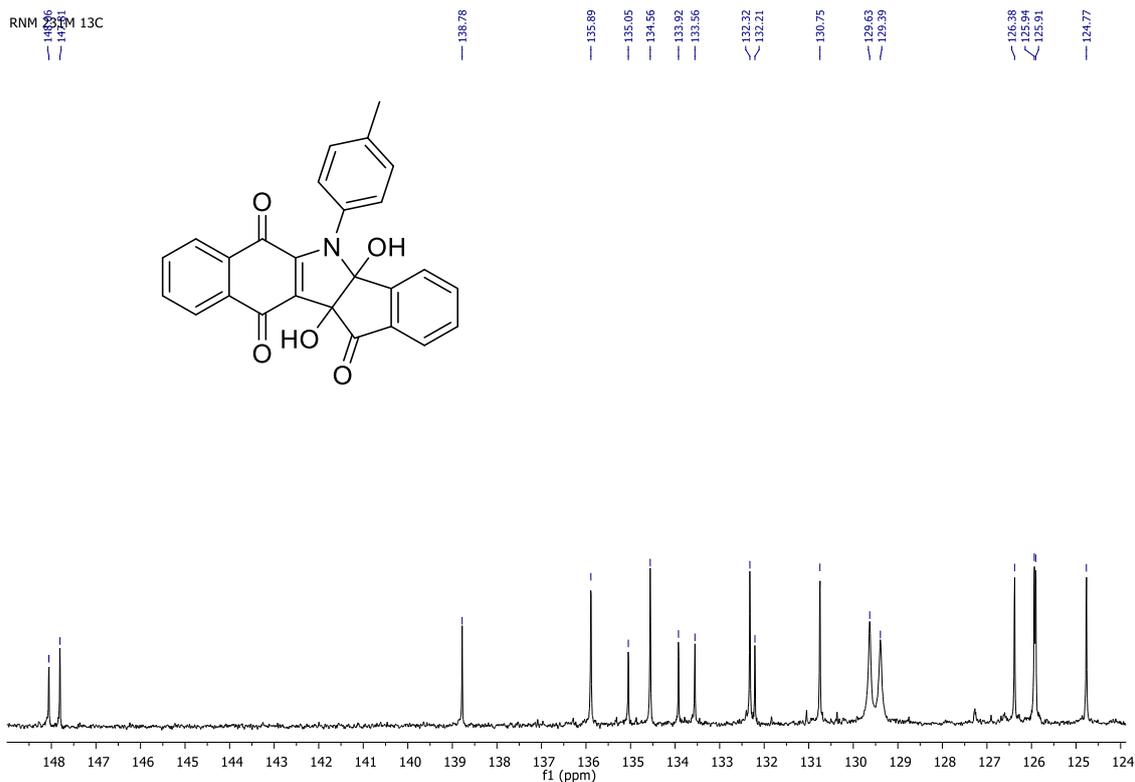
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80c



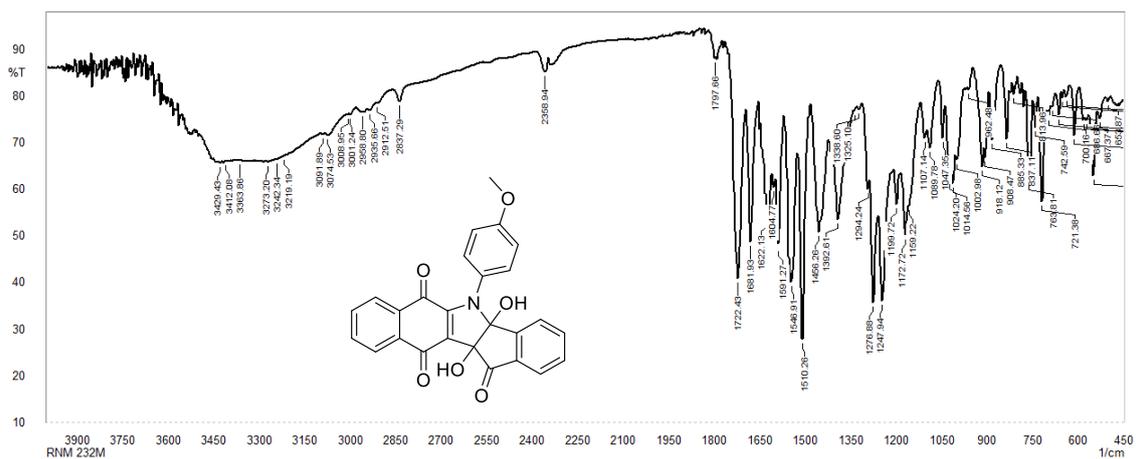
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80c



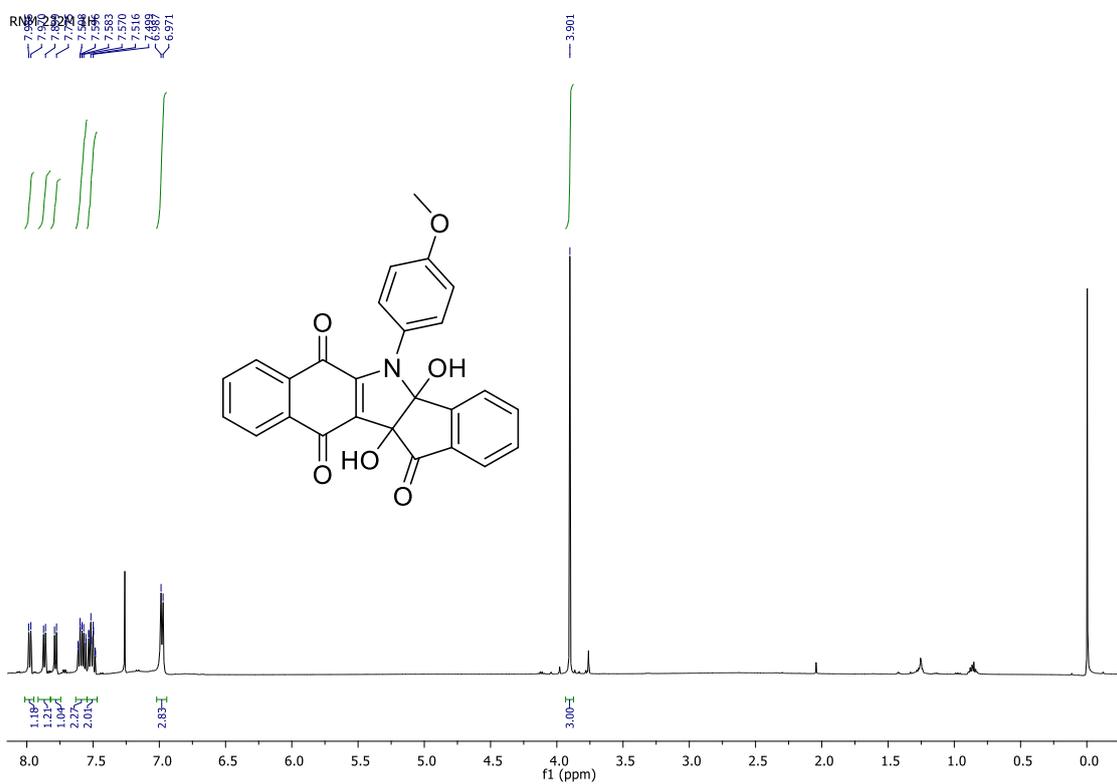
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do produto 80c



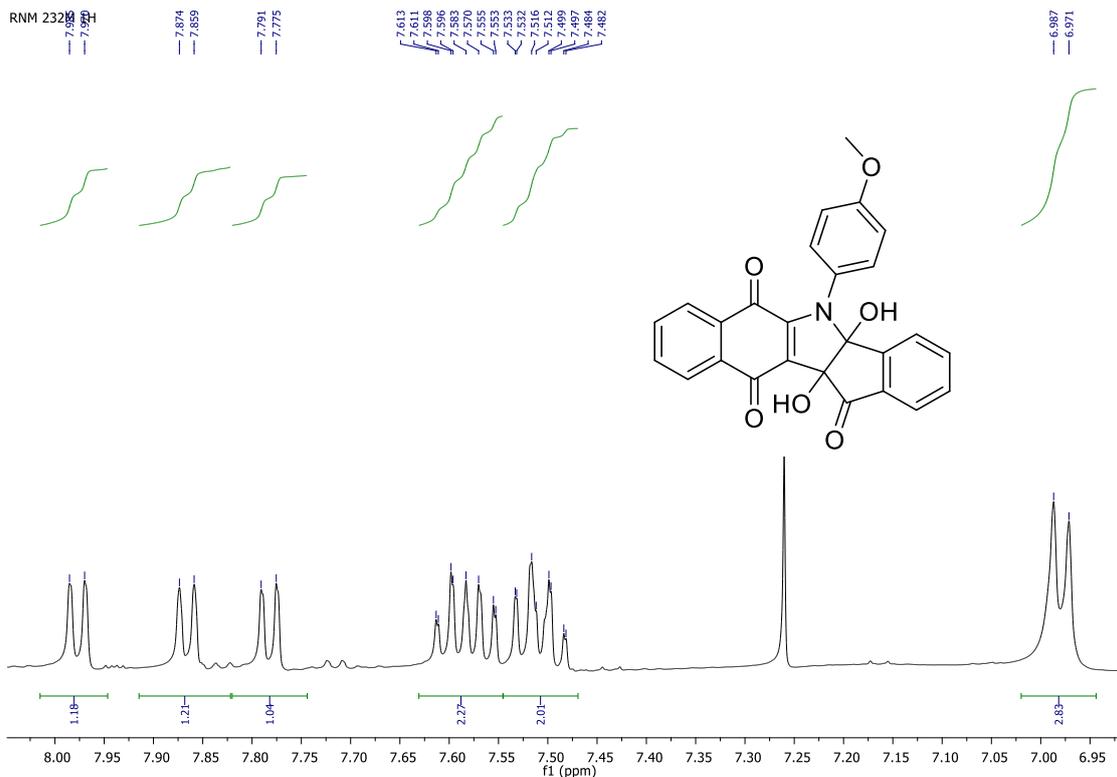
Expansão de espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do produto 80c



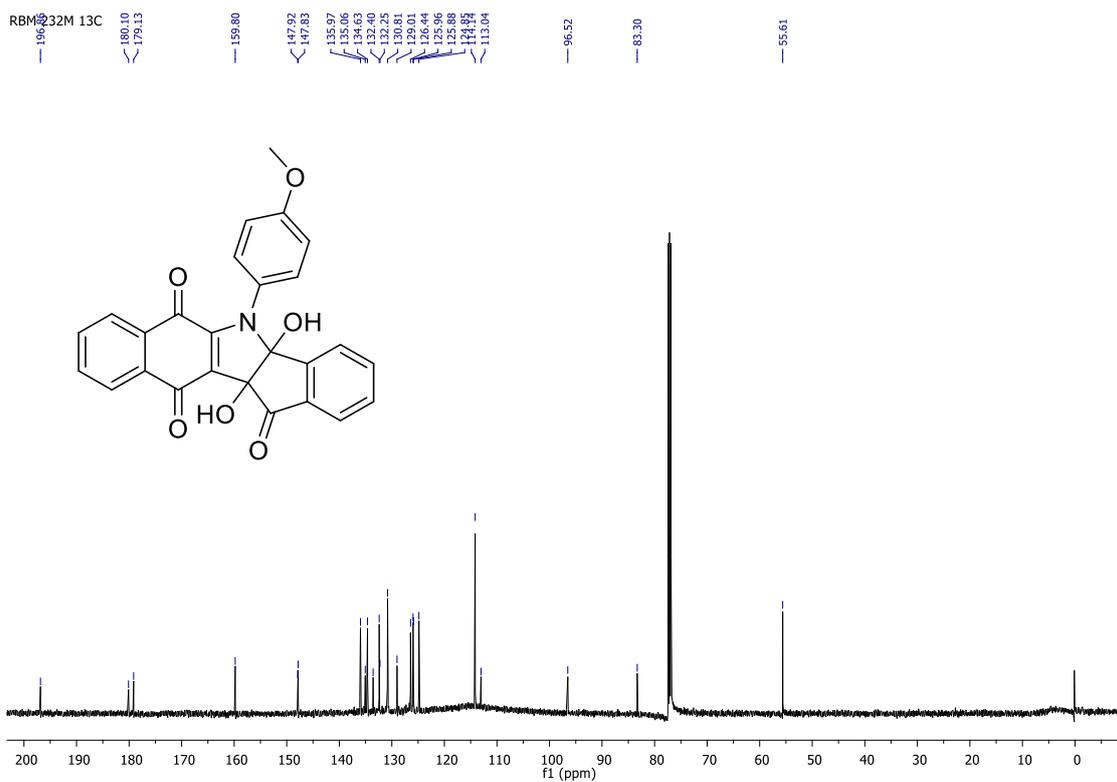
Espectro na região do infra-vermelho do produto 80d



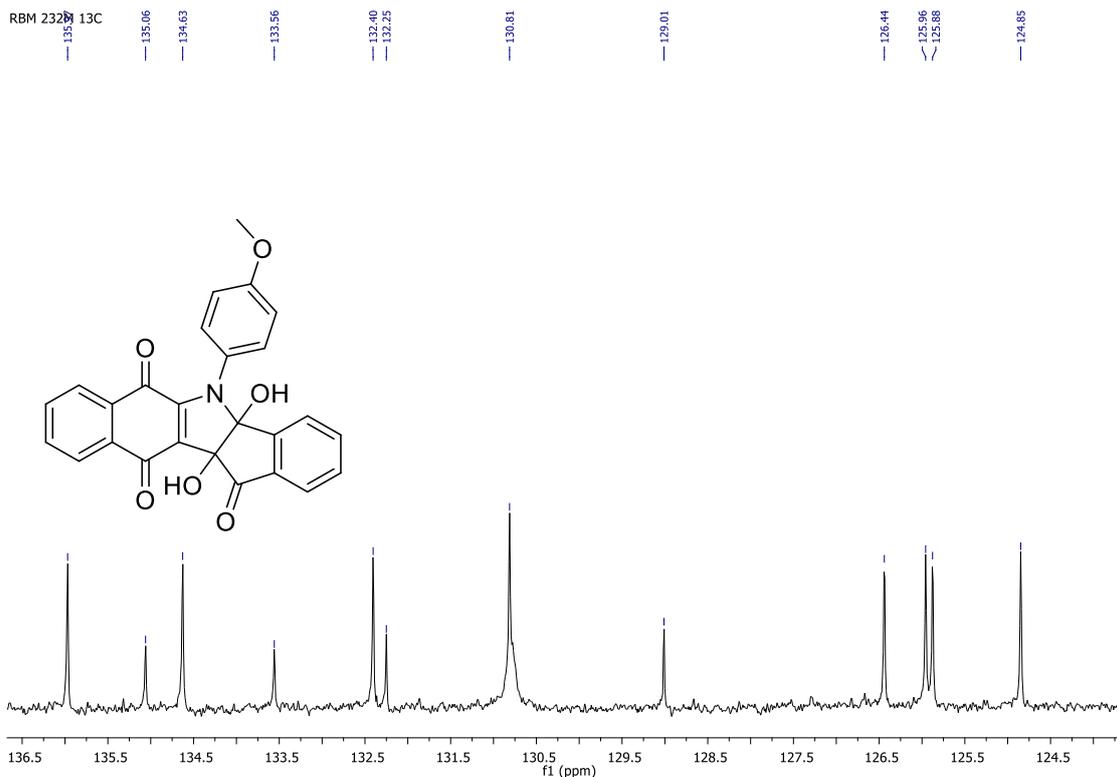
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80d



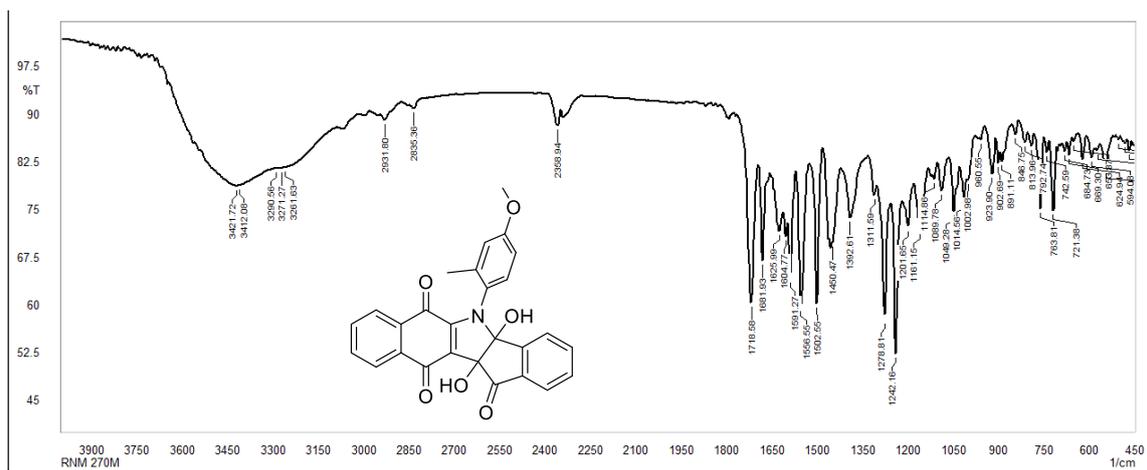
Expansão de espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 80d



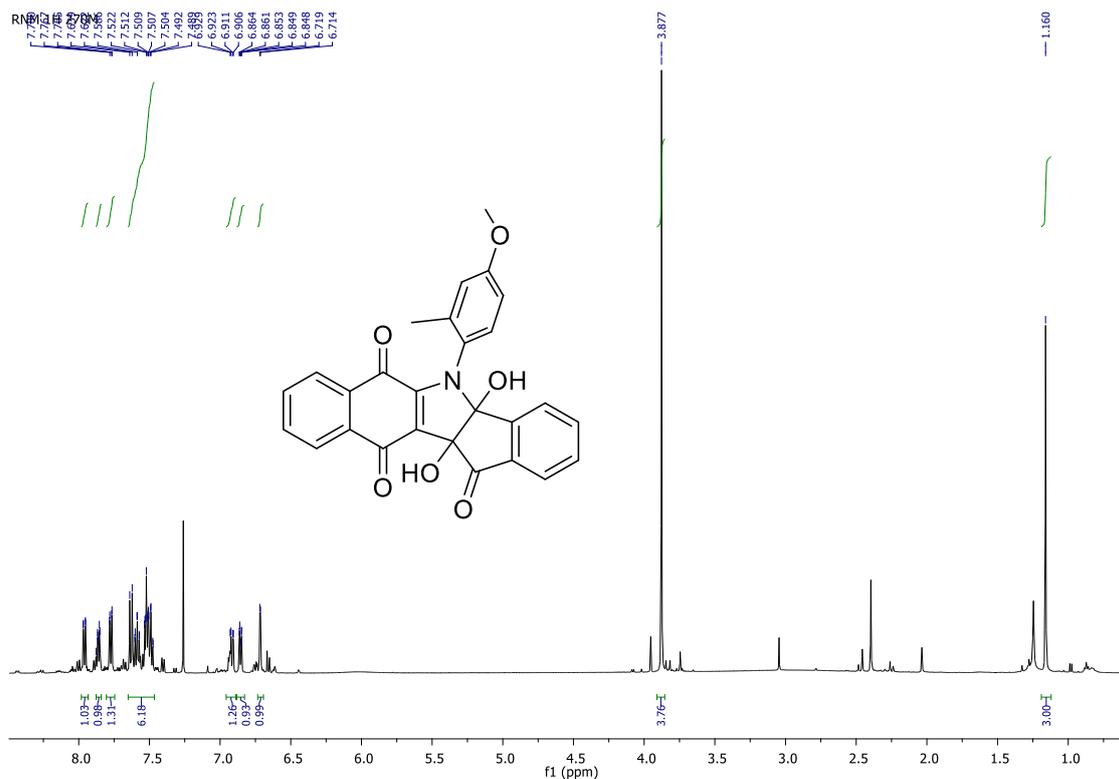
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do produto 80d



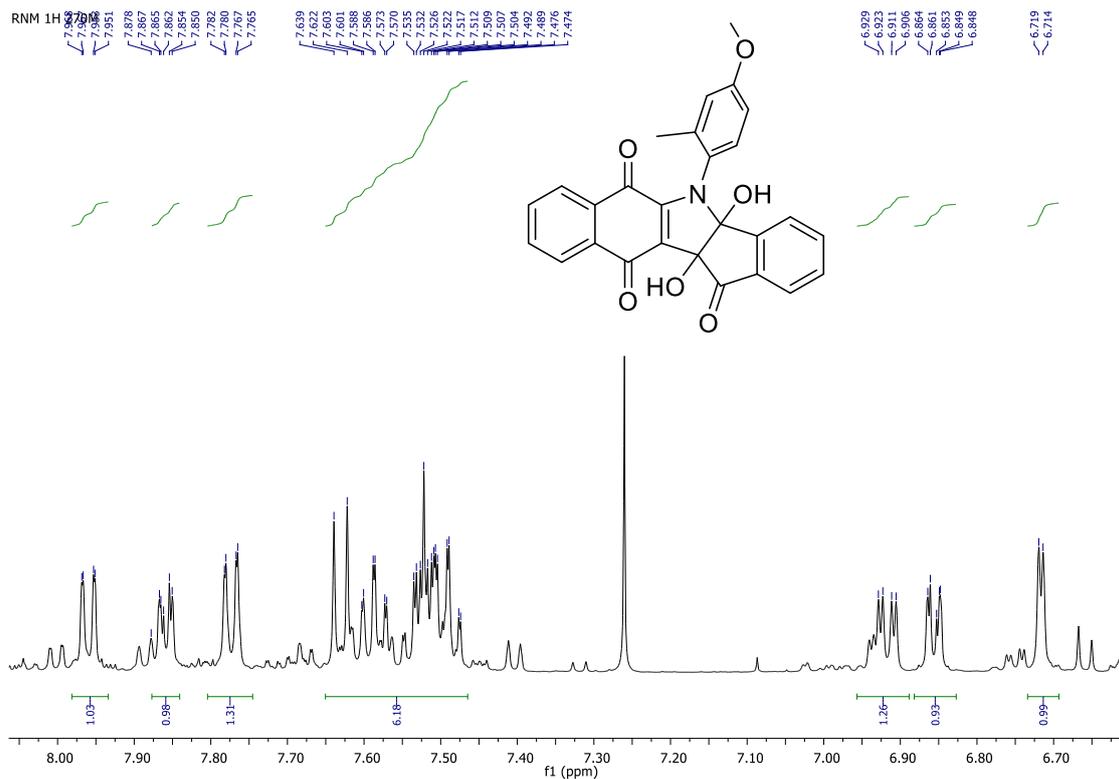
Expansão de Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do produto 80d



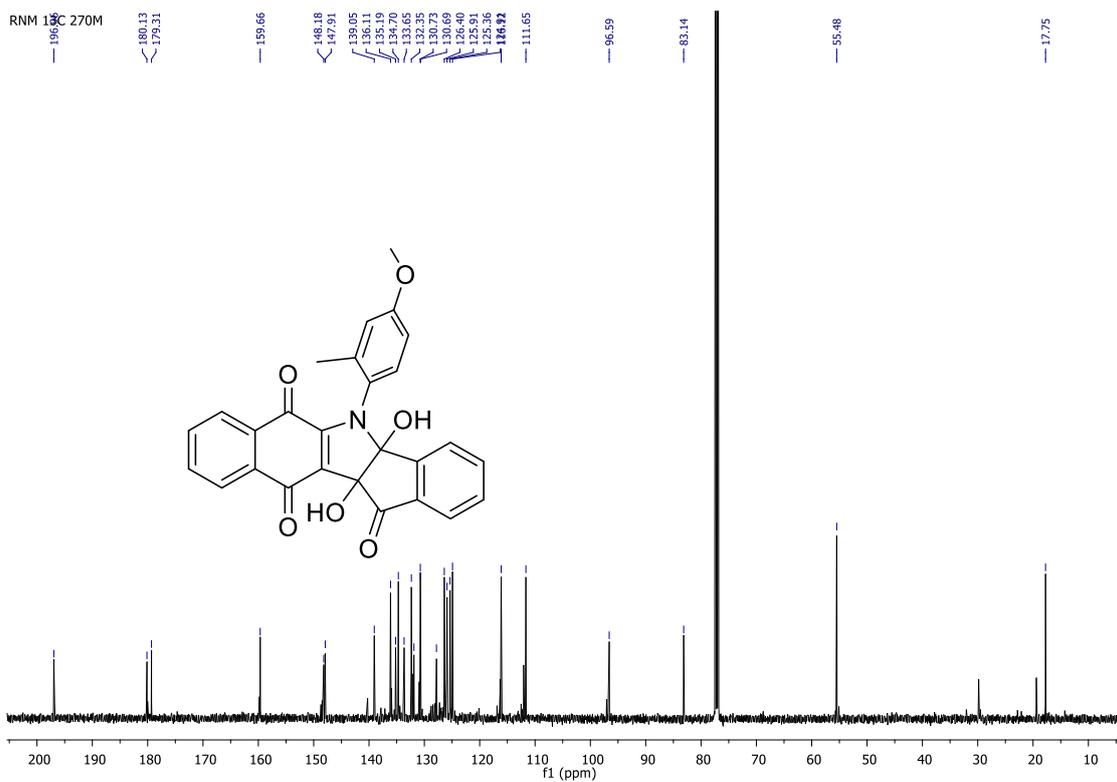
Espectro na região do infra-vermelho do produto 80e



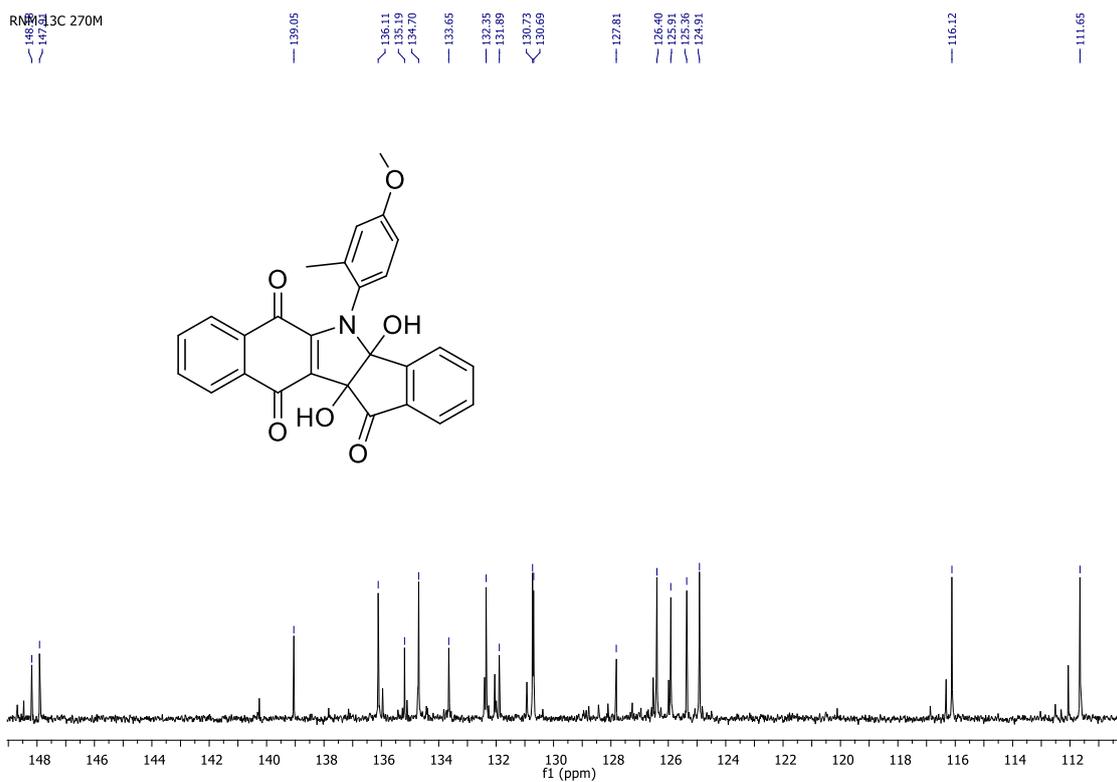
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80e



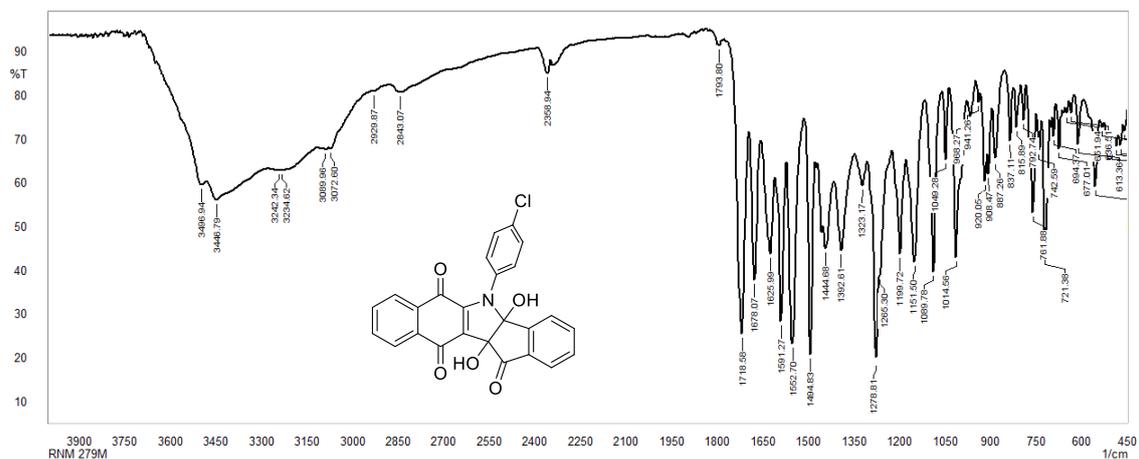
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80e



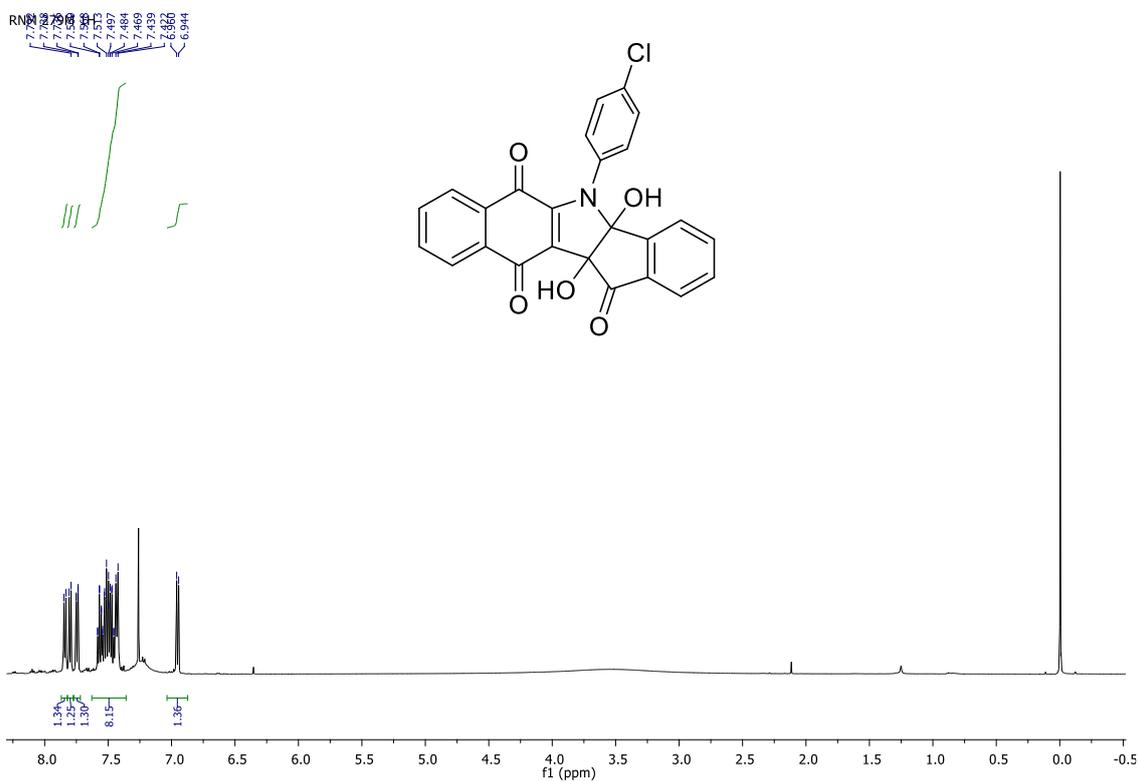
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do produto 80e



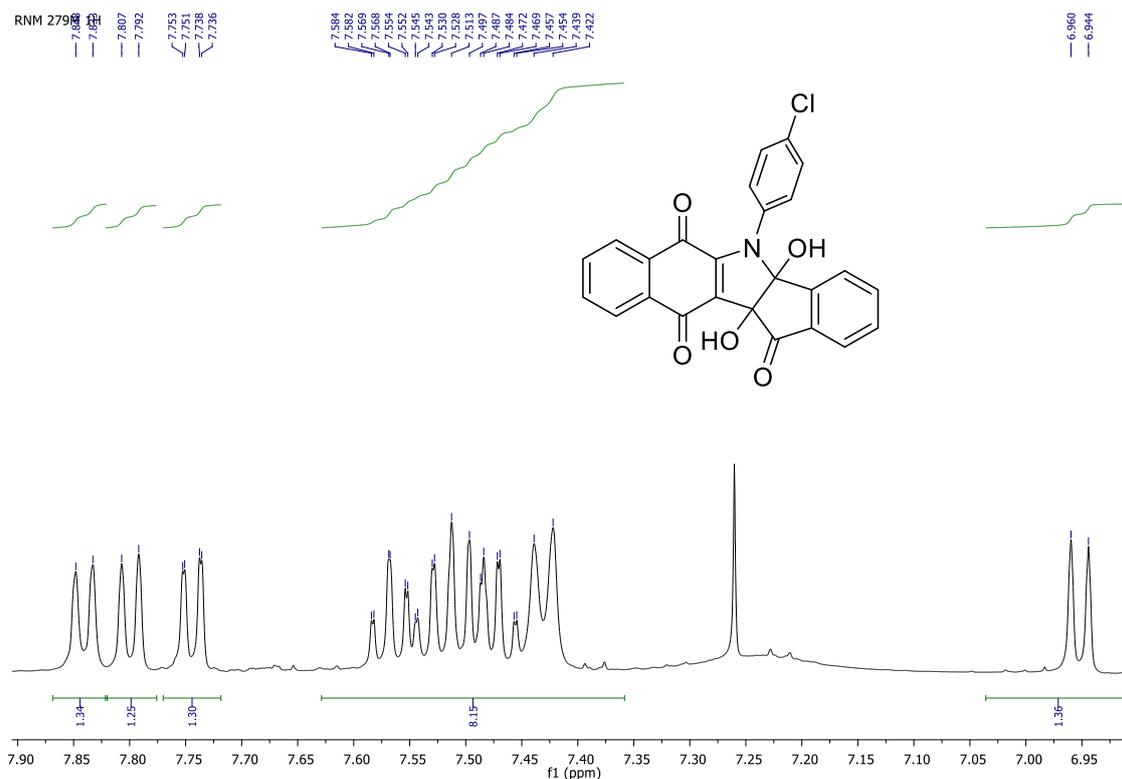
Expansão de espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do produto 80e



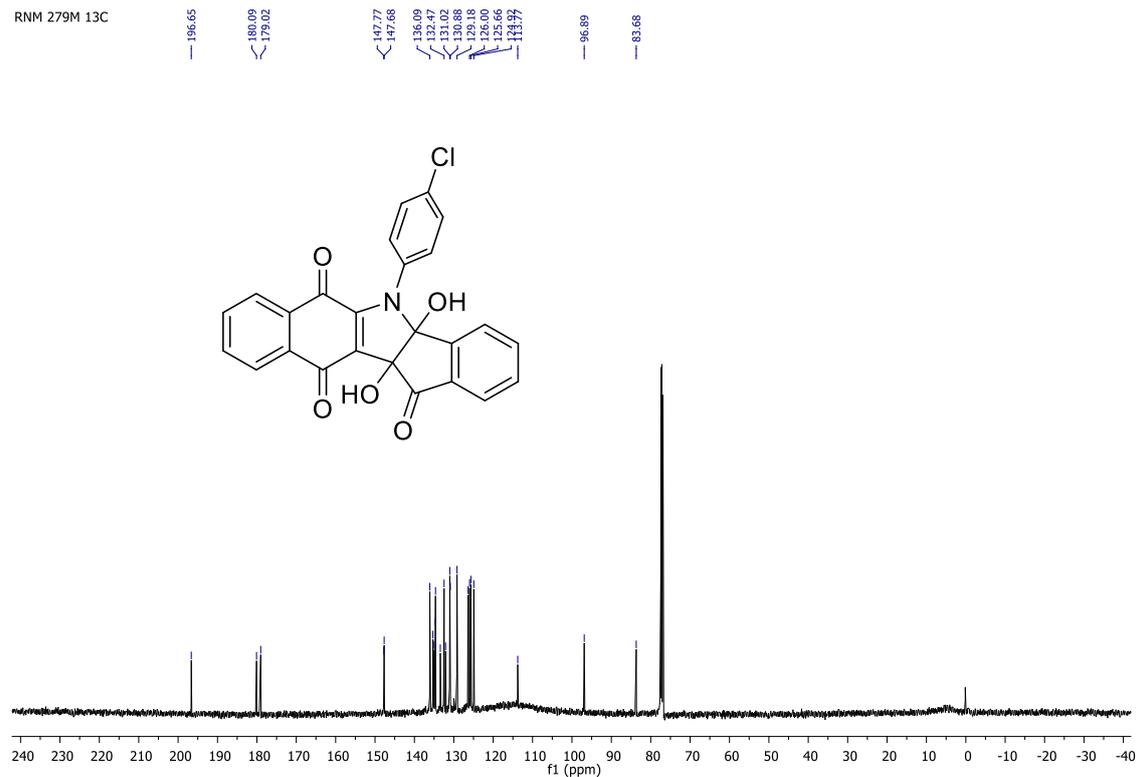
Espectro na região do infra-vermelho do produto 80f



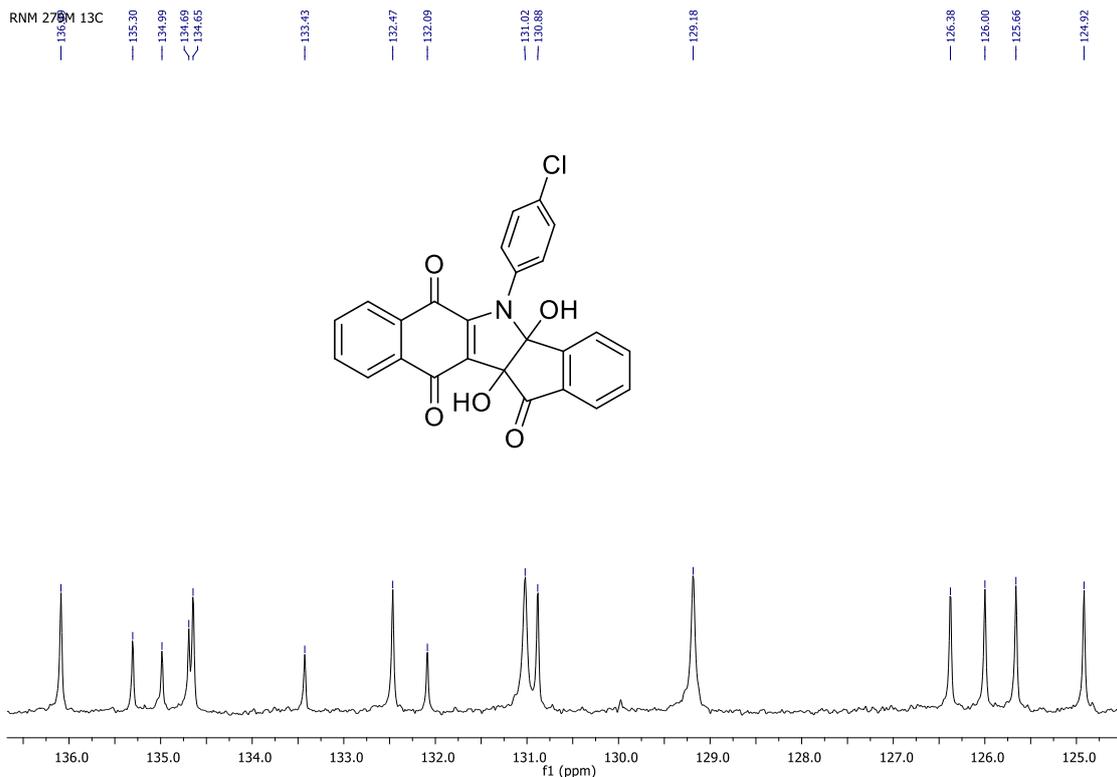
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80f



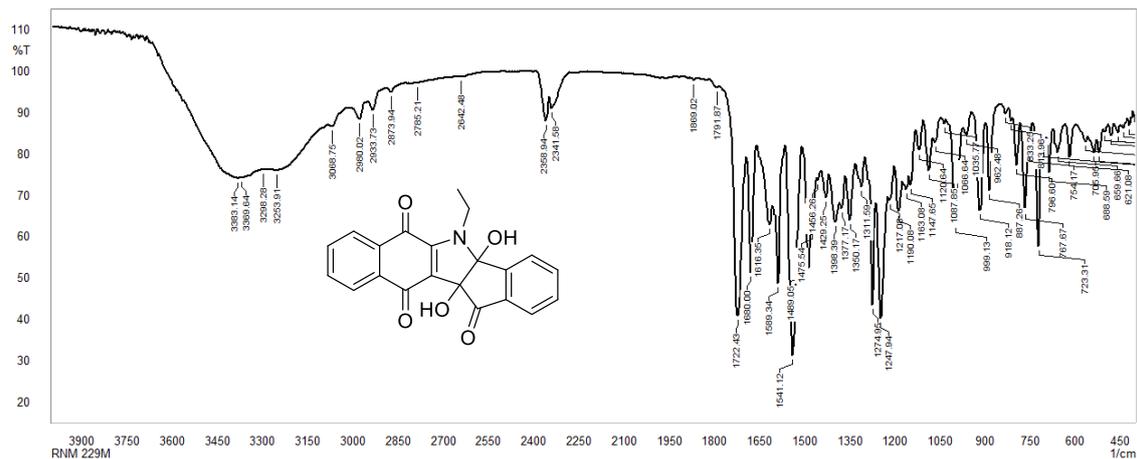
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80f



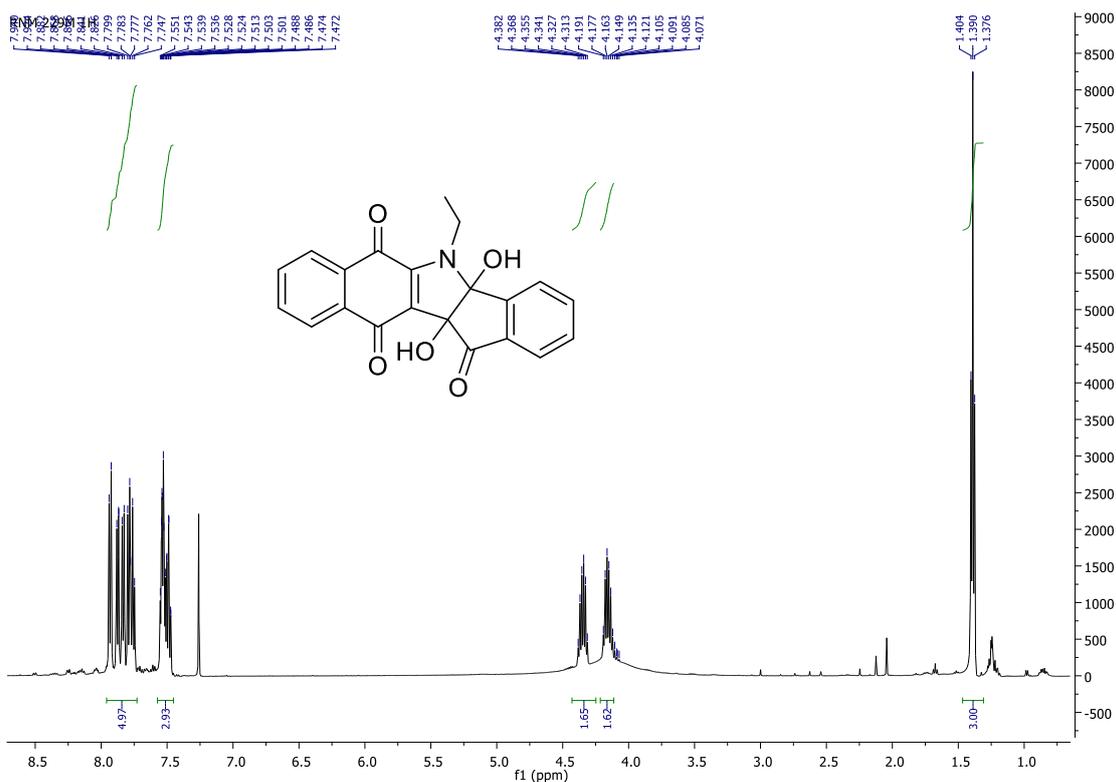
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do produto 80f



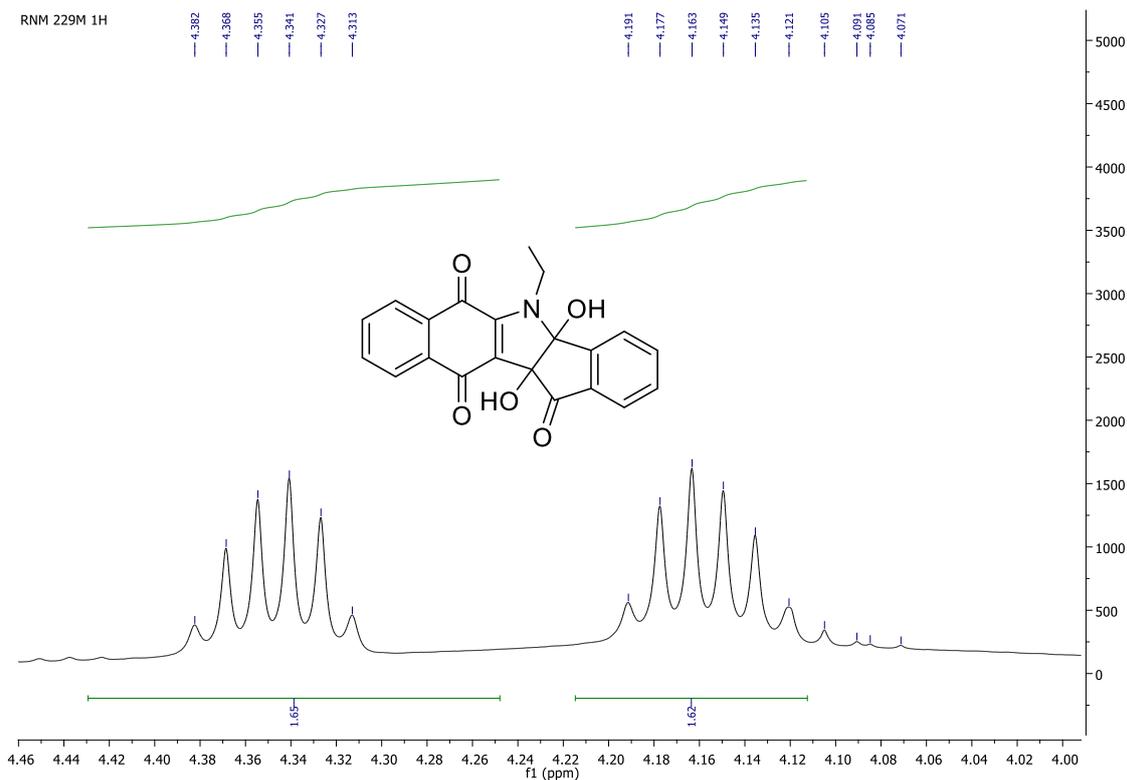
Expansão de espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do produto 80f



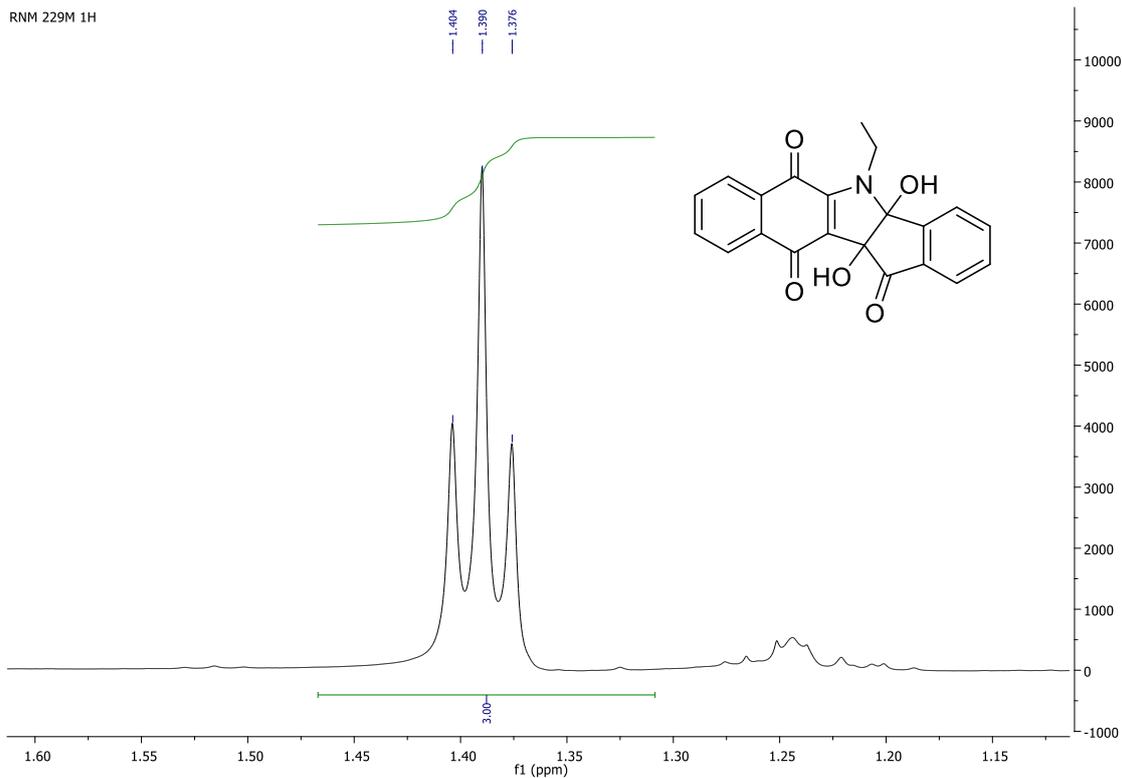
Espectro na região do infra-vermelho do produto 80g



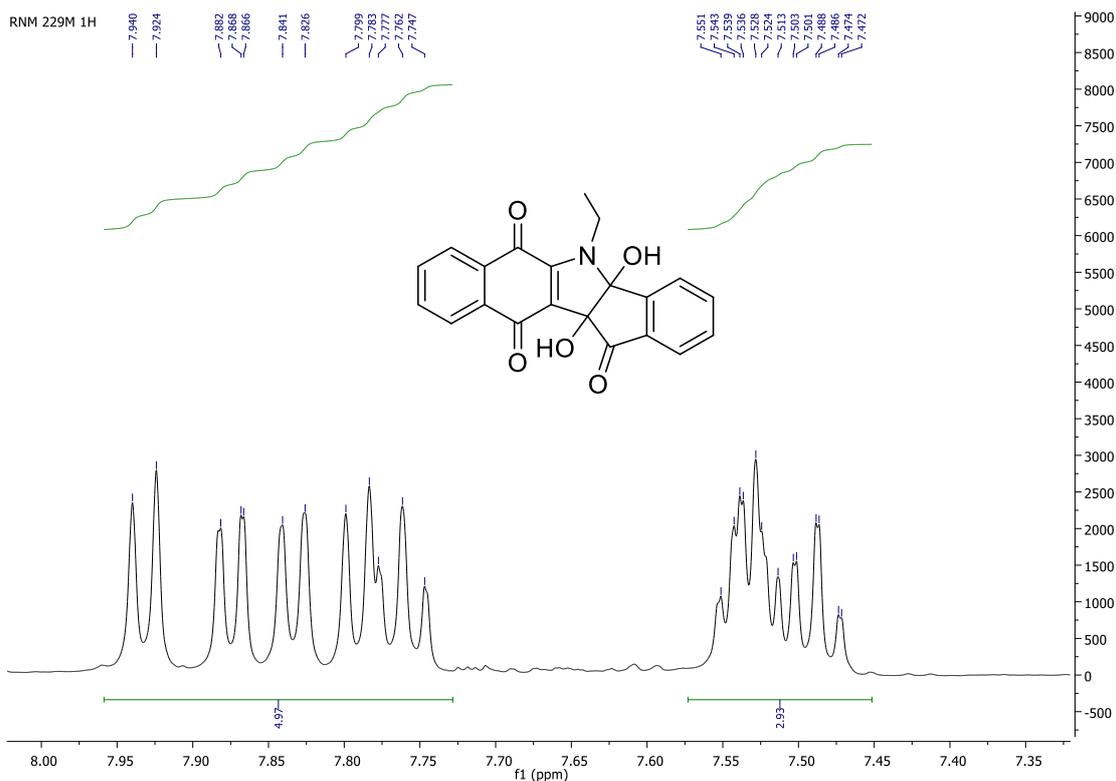
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80g



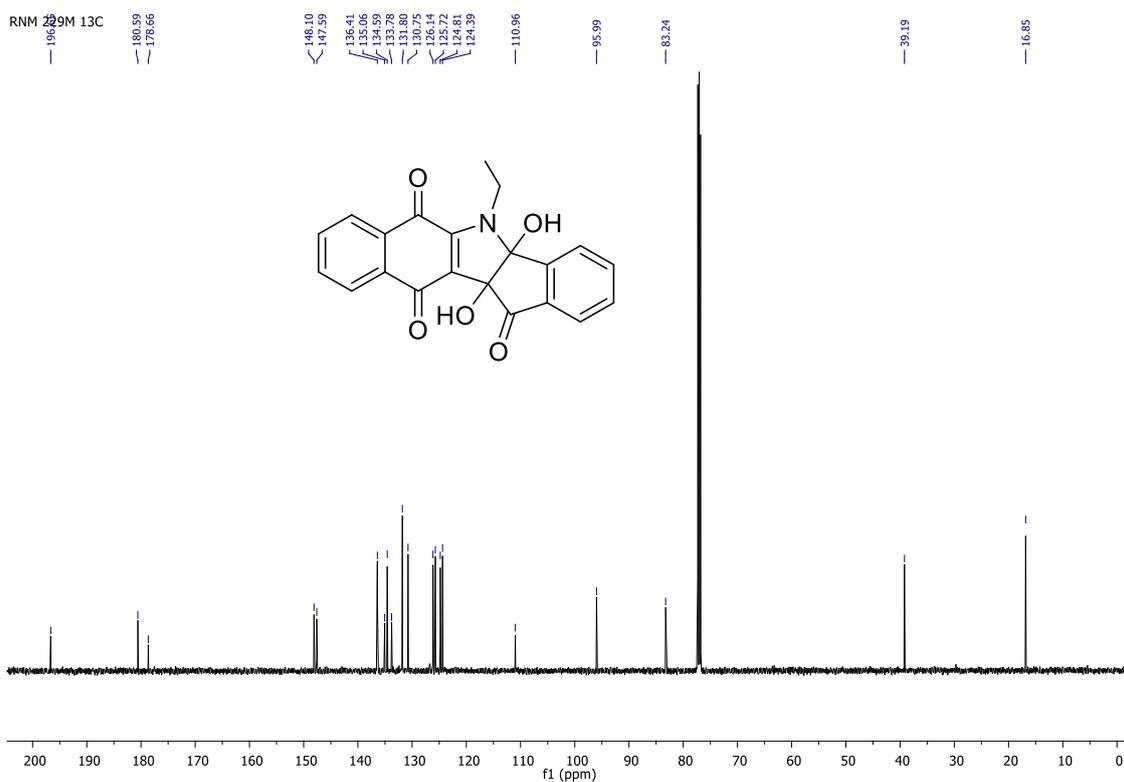
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80g



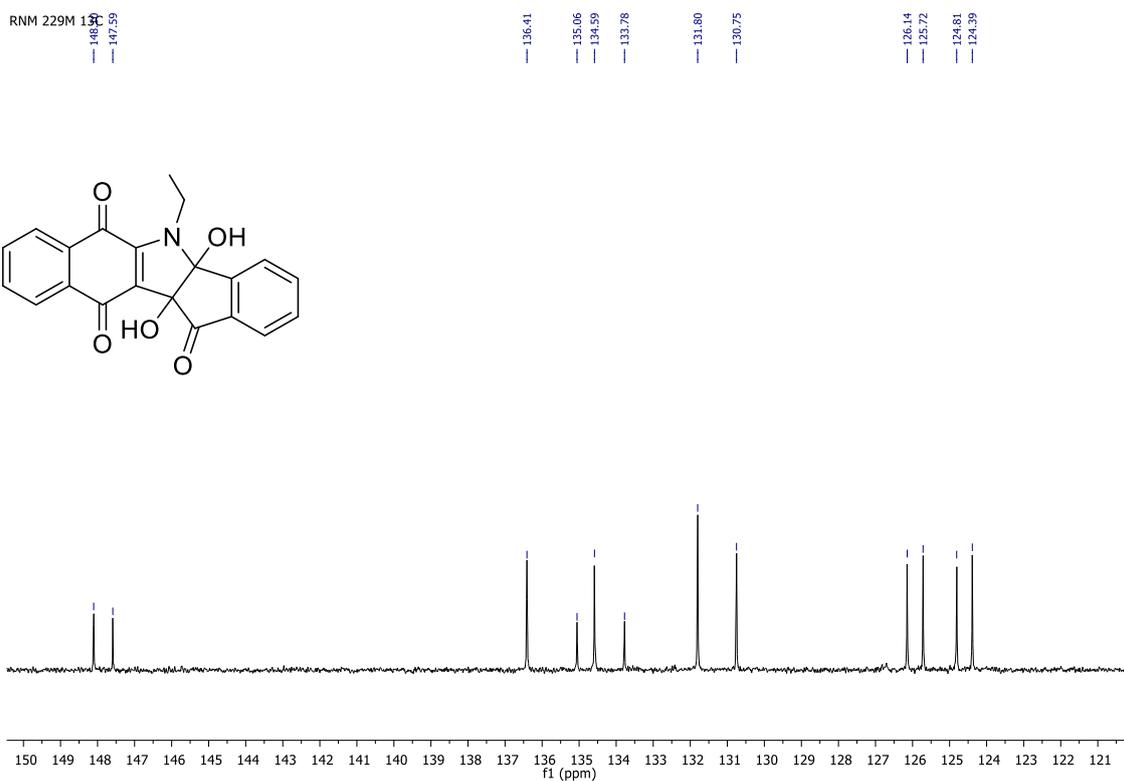
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80g



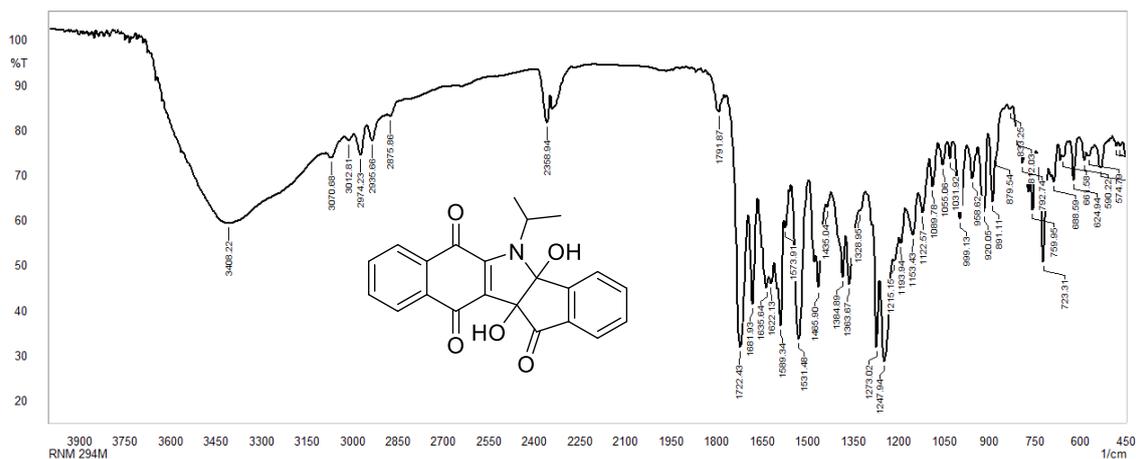
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80g



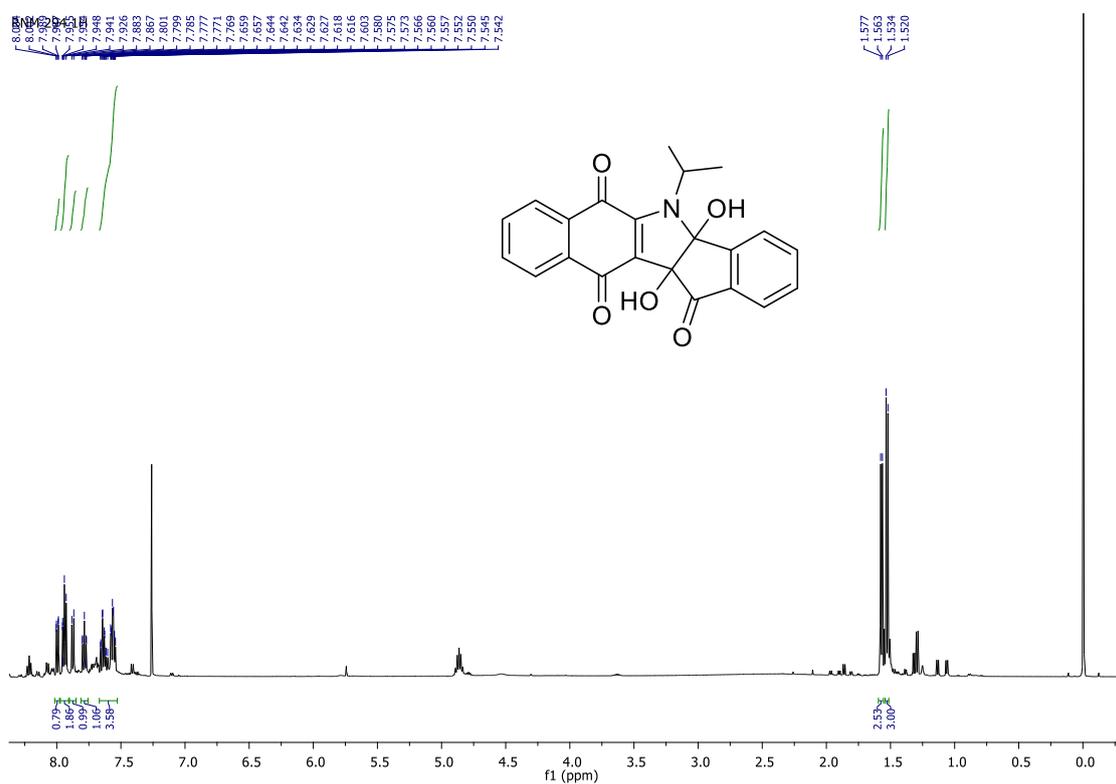
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do produto 80g



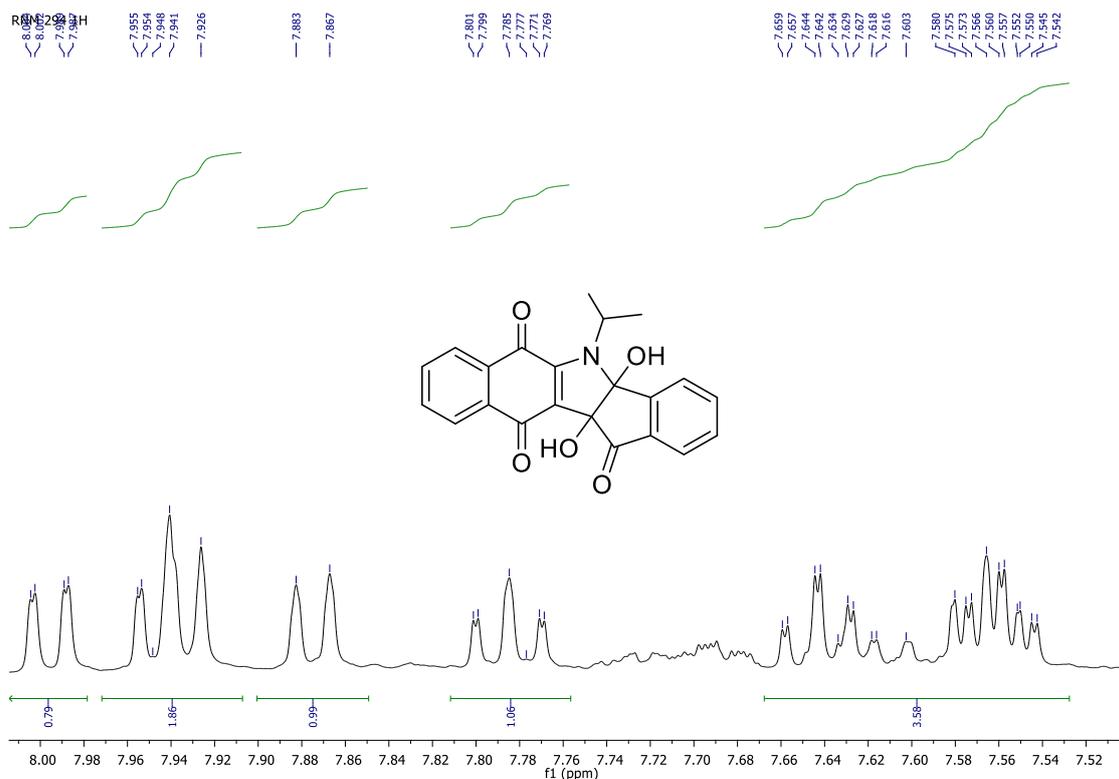
Expansão de espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do produto 80g



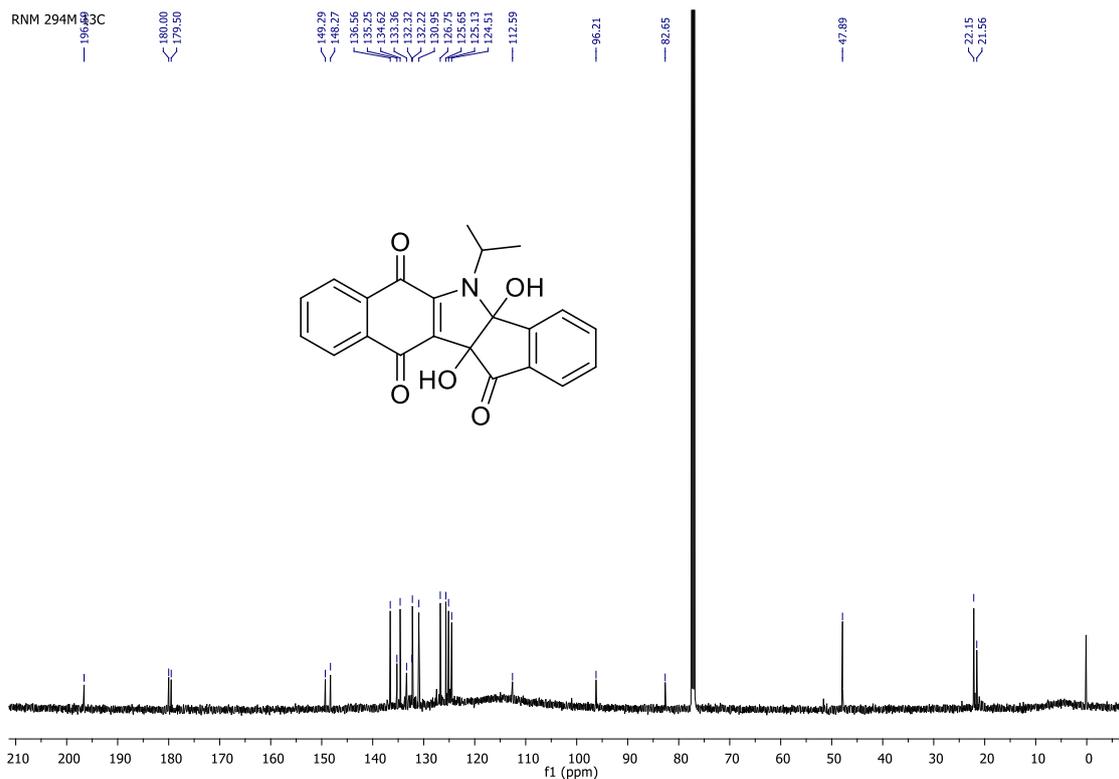
spectro na região do infra-vermelho do produto 80h



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80h



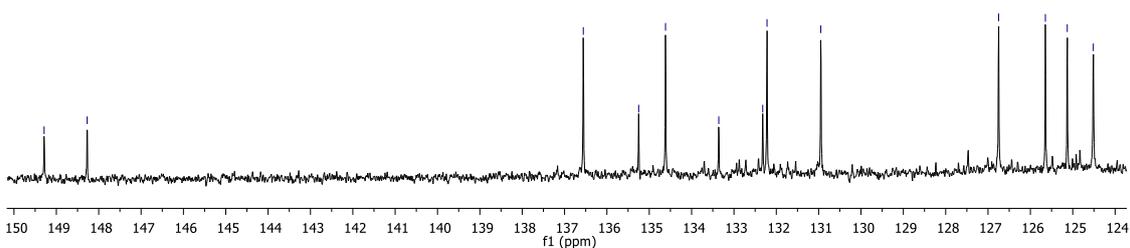
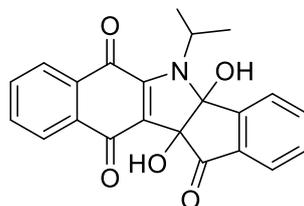
Expansão de espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 80h



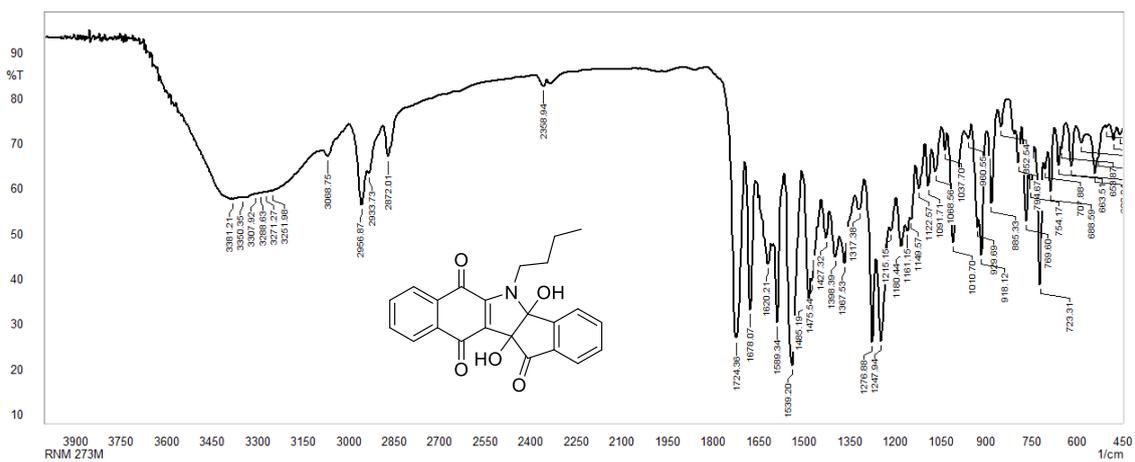
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do produto 80h

RNM 94M ^{13}C

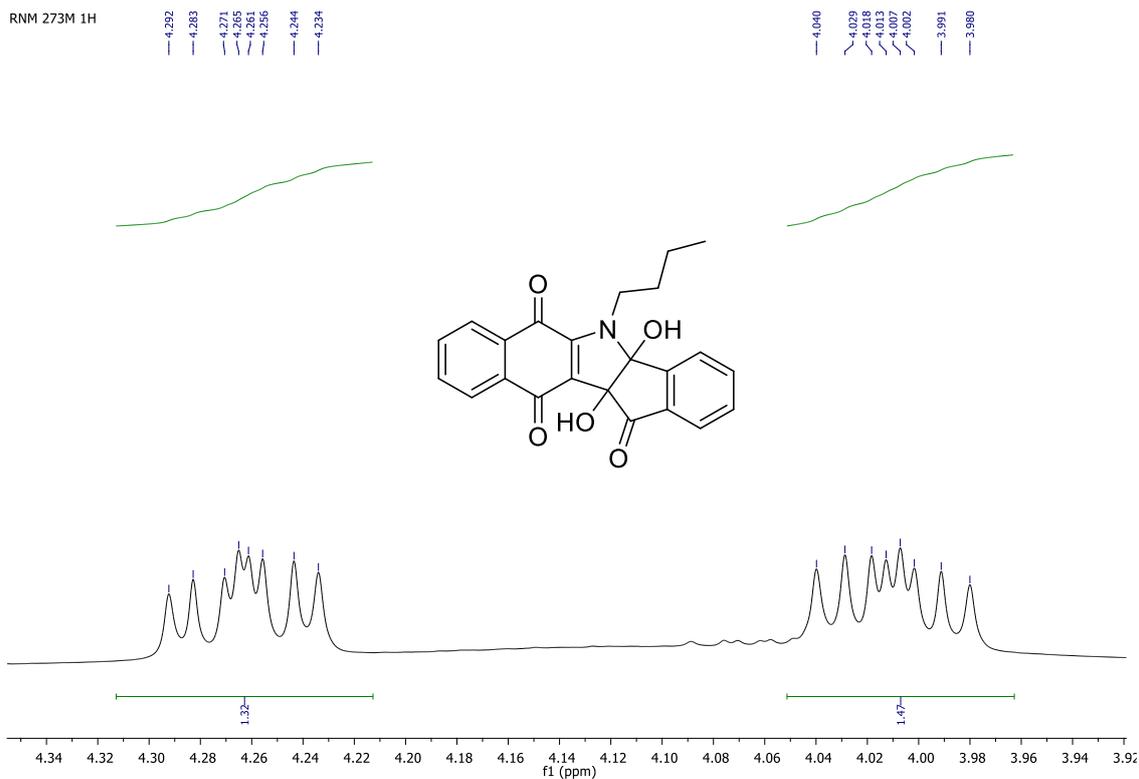
136.56
135.25
134.62
133.36
132.22
132.22
130.95
126.75
125.65
125.13
124.51



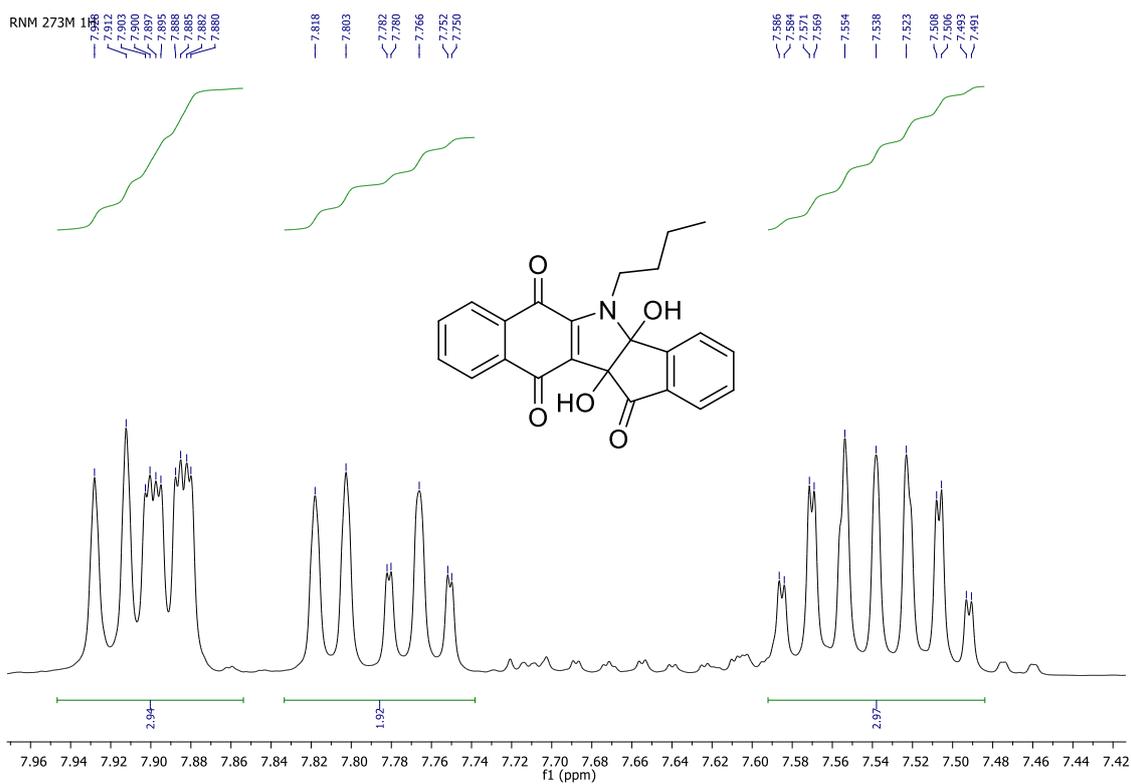
Expansão de espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do produto 80h



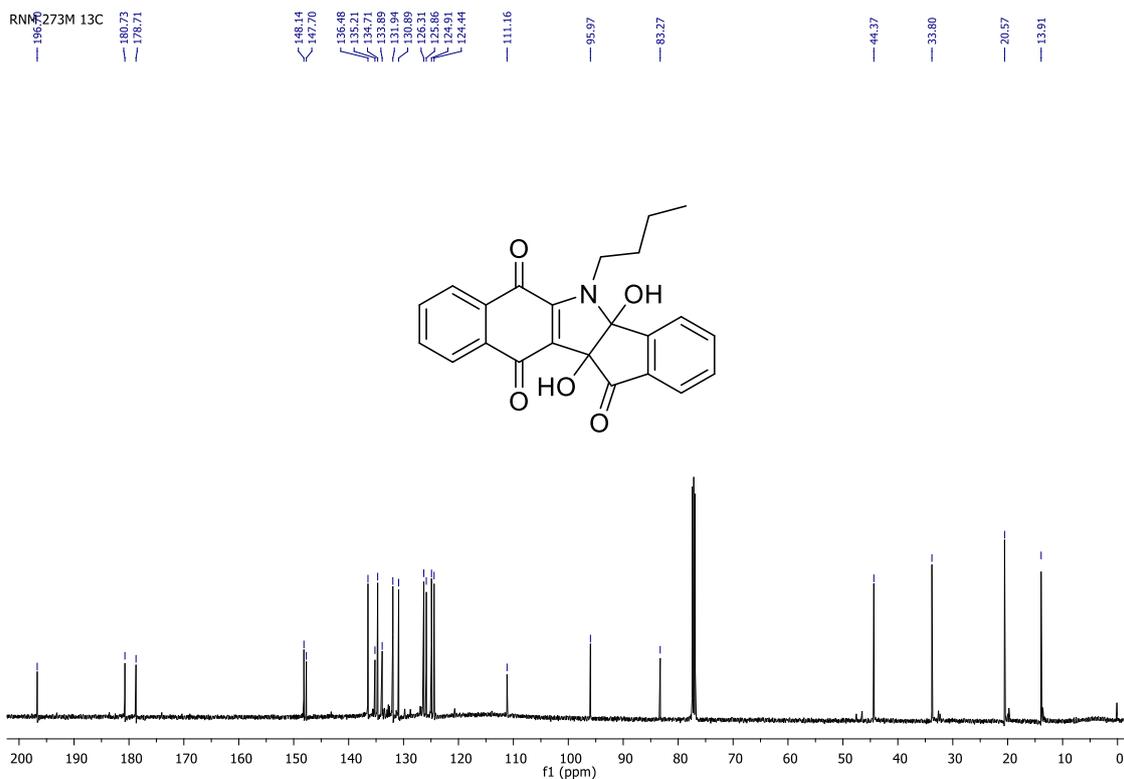
Espectro na região do infra-vermelho do produto 80i



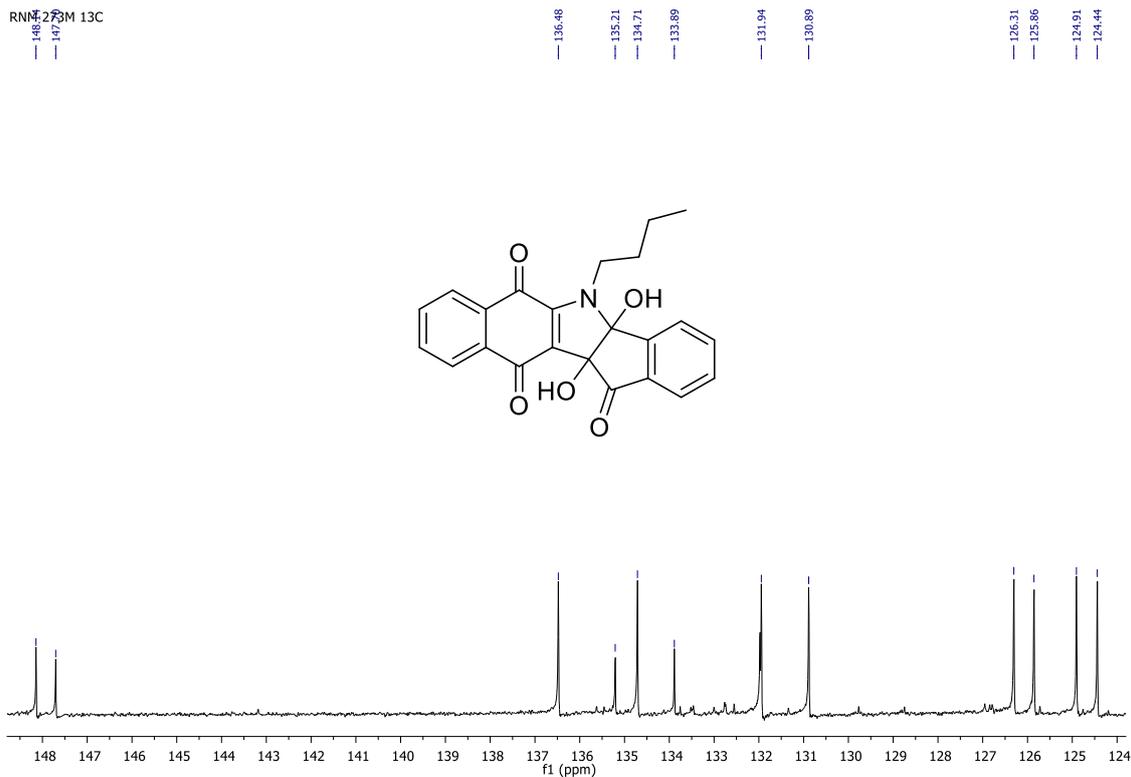
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80i



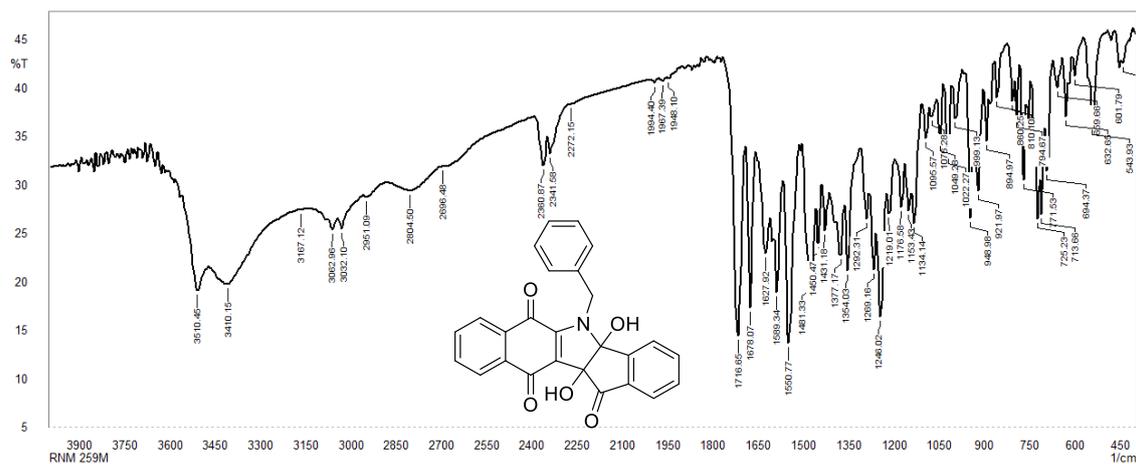
Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80i



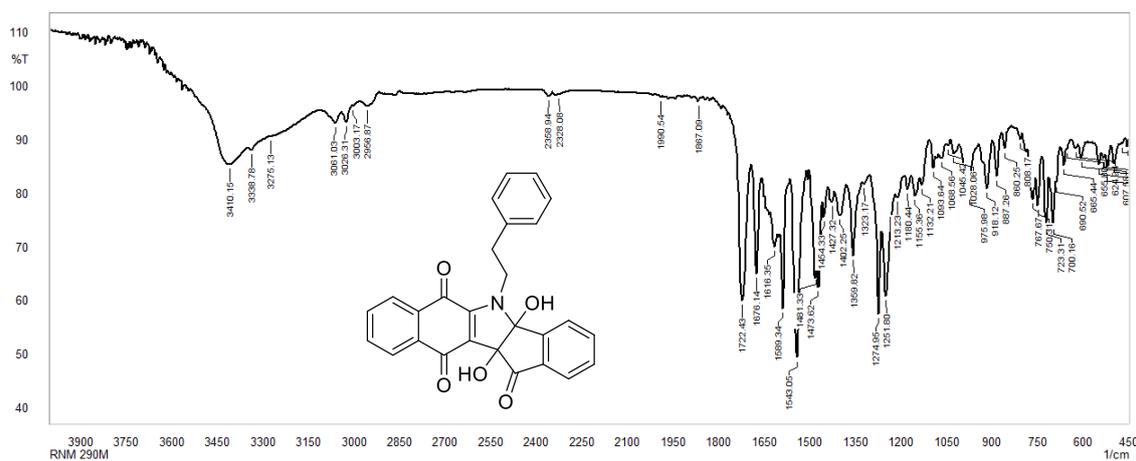
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do produto 80i



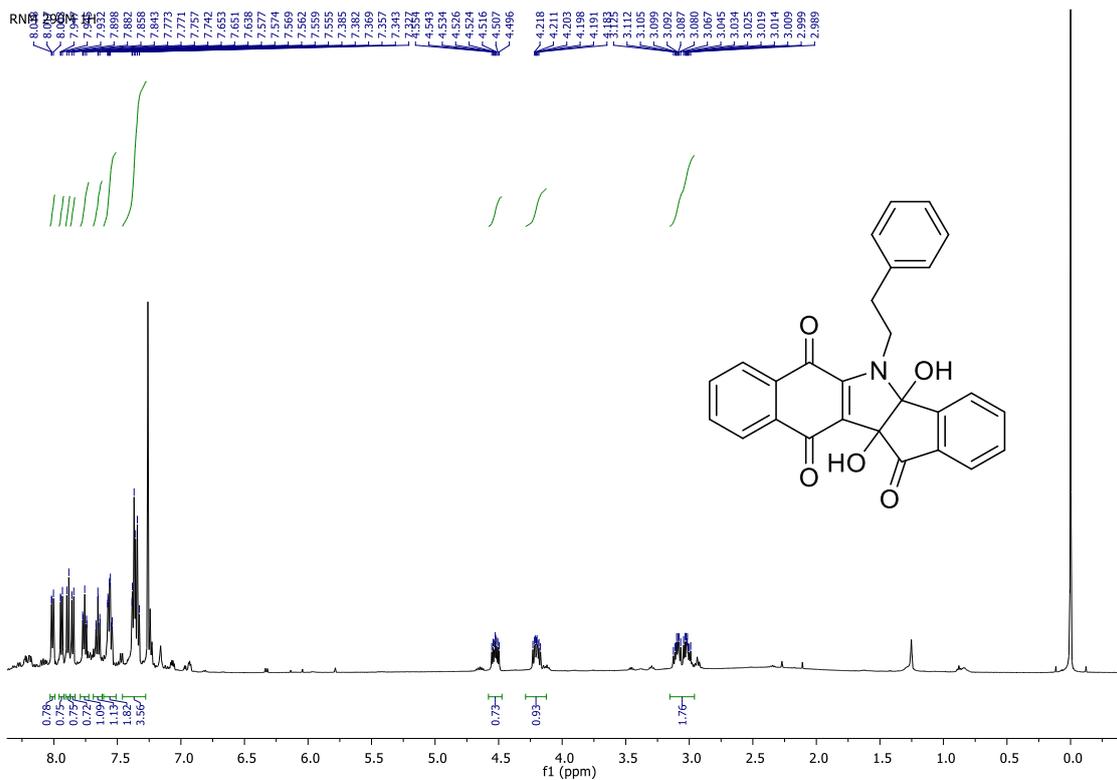
Expansão de espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do produto 80i



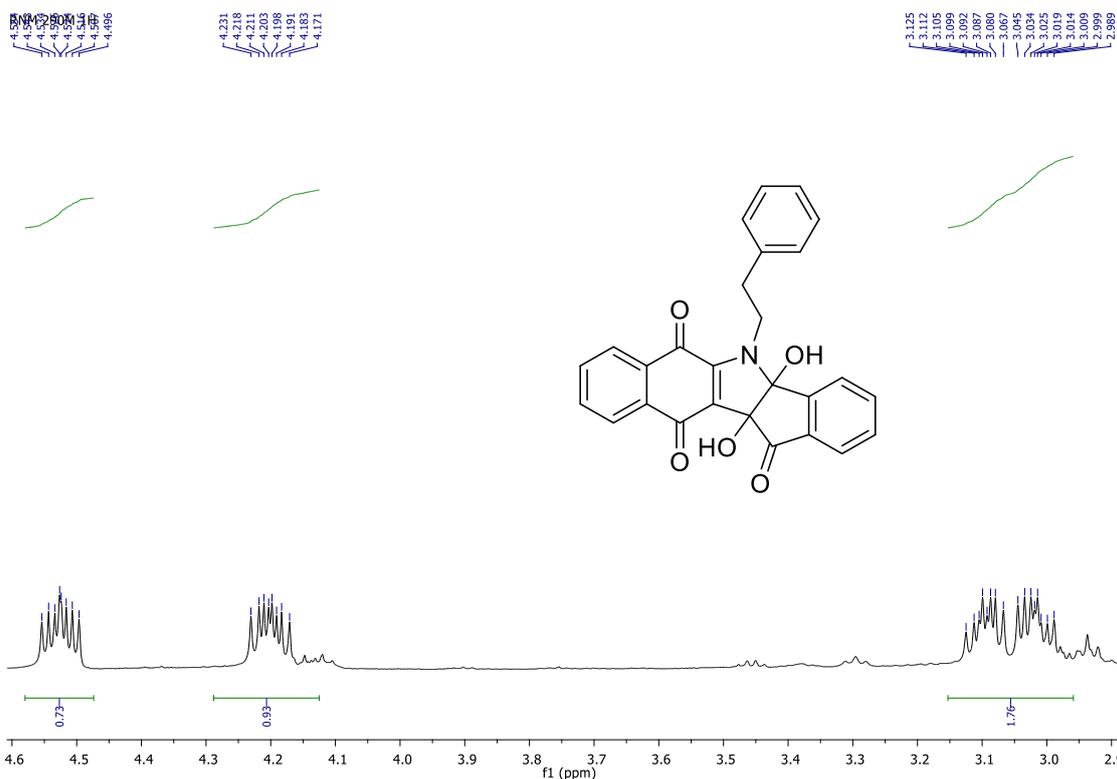
Espectro na região do infra-vermelho do produto 80j



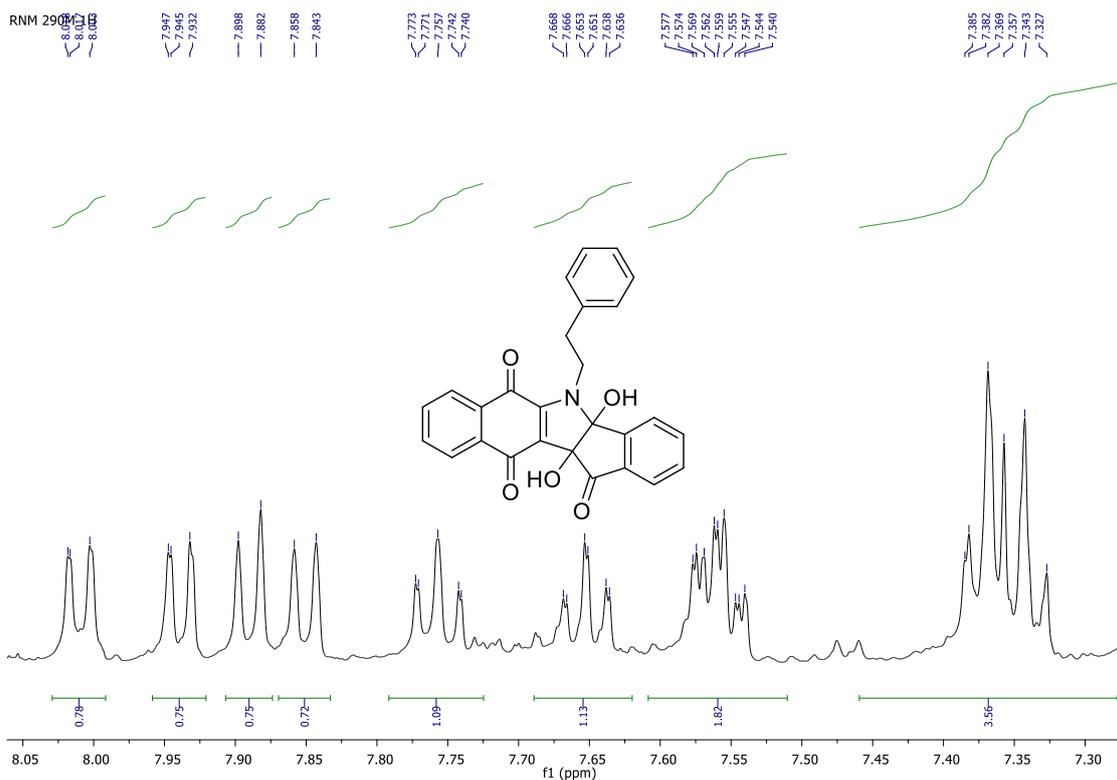
Espectro na região do infra-vermelho do produto 80k



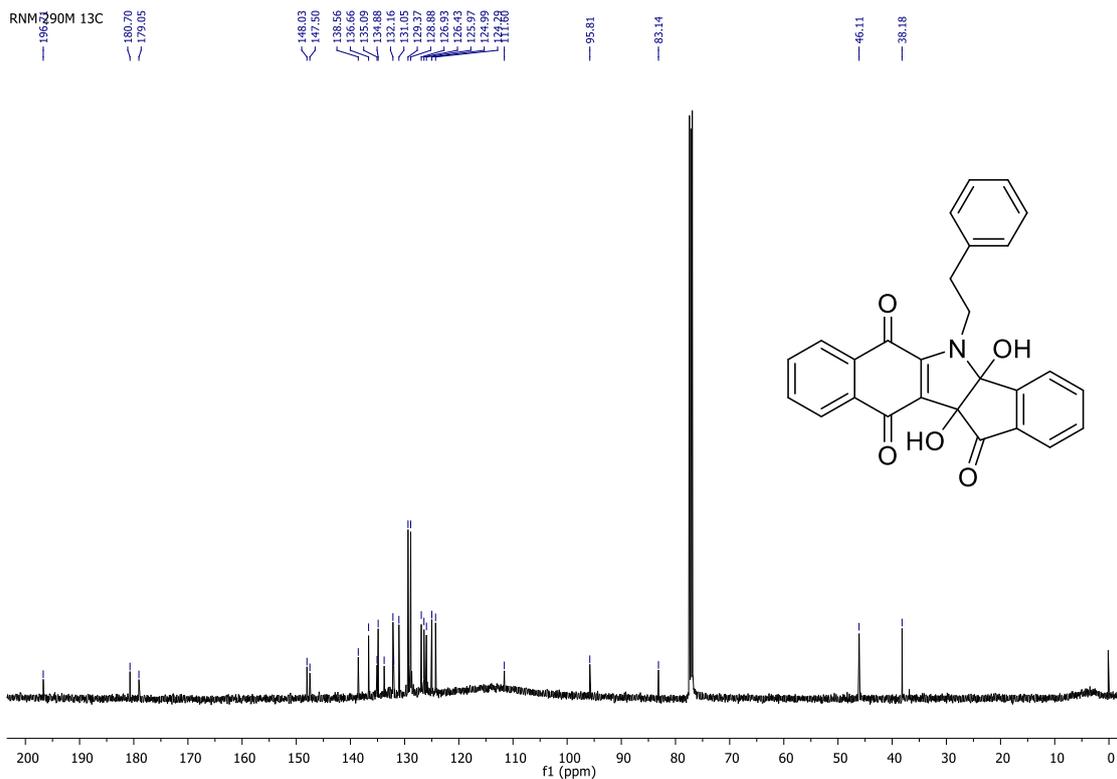
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80k



Expansão de espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do produto 80k

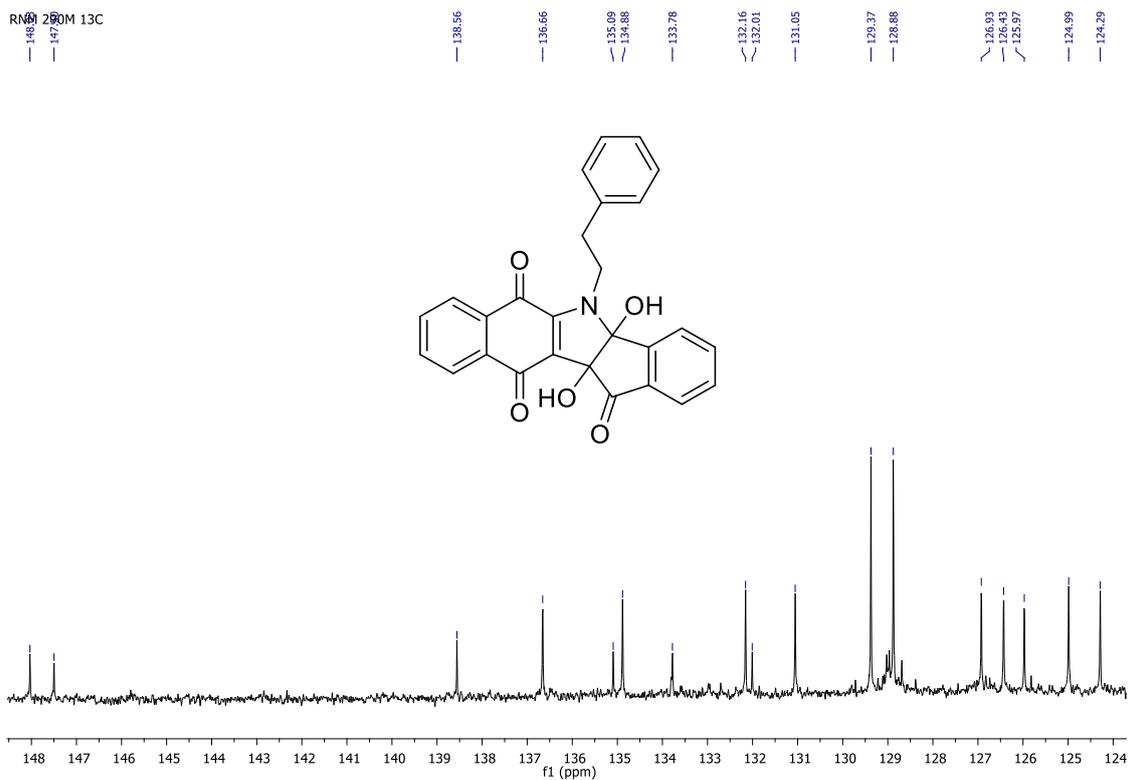


Expansão de espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do produto 80k



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do produto 80k

RMN 13C



Expansão de espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do produto 80k