



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

---



**NOVAS REAÇÕES DE CICLOADIÇÕES FORMAIS [3+3]  
ENTRE ÁCIDOS CUMARINO-3-CARBOXÍLICOS E  
ENAMINONAS NA SÍNTESE DE CARBO- E HETEROCICLOS  
POLIFUNCIONALIZADOS**

**Tese de Doutorado**

**Iva Souza de Jesus**

**Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha**

Salvador, novembro de 2021



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA**



**GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E  
SUSTENTÁVEL E APLICADA**

**NOVAS REAÇÕES DE CICLOADIÇÕES FORMAIS [3+3] ENTRE  
ÁCIDOS CUMARINO-3-CARBOXÍLICOS E ENAMINONAS NA SÍNTESE  
DE CARBO- E HETEROCICLOS POLIFUNCIONALIZADOS**

**Iva Souza de Jesus**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Química da UFBA como requisito parcial a obtenção do título de Doutora em Química.





## TERMO DE APROVAÇÃO


IVA SOUZA DE JESUS

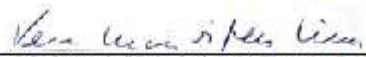
“NOVAS REAÇÕES DE CICLOADIÇÕES FORMAIS [3+3] ENTRE ÁCIDOS CUMARINO-3-CARBOXÍLICOS E ENAMINONAS NA SÍNTESE DE CARBO- E HETEROCICLOS POLIFUNCIONALIZADOS”

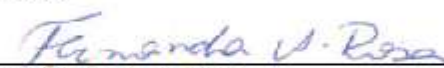
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor(a) em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:


Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha   
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Mauricio Moraes Victor   
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Antônio Carlos Bender Burtoloso   
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Vera Lucia Eifler-Lima   
Doutorado em Química Farmacêutica Medicinal, Université de Rennes I - França  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Fernanda Andréia Rosa   
Doutorado em Química, Universidade Federal de Santa Maria  
Universidade Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rossimiriam Pereira de Freitas   
Doutorado em Química, Universidade Federal de Minas Gerais  
Universidade Federal de Minas Gerais

Salvador, 12 de novembro de 2021.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de  
Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI - UFBA.

J58 Jesus, Iva Souza de  
Novas reações de cicloadições formais [3+3] entre ácidos  
cumarino-3-carboxílicos e enaminonas na síntese de carbo- e  
heterociclos polifuncionalizados/Iva Souza de Jesus. – Salvador,  
2021.  
292 f.  
  
Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha  
  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia.  
Instituto de Química, 2021.  
  
1. Síntese Orgânica. 2. Compostos Cíclicos. I. Cunha,  
Silvio do Desterro. II. Universidade Federal da Bahia III.  
Título.  
  
CDU 547:54.057



*“No fundo, todos temos a necessidade de dizer quem somos e o que é que estamos a fazer e a necessidade de deixar algo feito, porque esta vida não é eterna e deixar coisas feitas pode ser uma forma de eternidade.”*

José Saramago

Dedico este trabalho a todos que contribuíram com ele e aos que precisarão dele.

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b>	ii
<b>RESUMO</b>	iii
<b>ABSTRACT</b>	iv
<b>ÍNDICE</b>	v
<b>ABREVIATURA E SÍMBOLOS</b>	vii

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Iraci e Manoel, que sempre dedicaram esforços para custear os meus estudos, além do cuidado e apoio incondicional durante toda a minha vida. Sou grata também a minha irmã, Iracema, que sempre incentivou minhas escolhas e decisões. É um orgulho e referencial para mim.

Agradeço ao meu companheiro, amigo e amor, Edson, pela parceria diária nesses últimos 11 anos. Pela paciência, carinho e generosidade. Muito obrigada por tudo, meu bem, eu te amo.

Agradeço ao meu orientador, o professor Silvio. Por todo esforço e dedicação para oferecer uma formação científica de qualidade para seus estudantes. Pelo brilho nos olhos que nos inspira. E também pelas cervejas, acarajés e jantares custeados com sua bolsa produtividade.

Aos meus colegas do GPSQ, antigos e atuais, eu agradeço pela ajuda cotidiana, por cada discussão científica, pelo aprendizado, mas principalmente, por fazerem do nosso laboratório um lugar agradável e produtivo.

Agradeço aos professores que tive e em especial ao professor Rodrigo, por me acompanhar sempre e torcer pelo meu crescimento, e ao professor Mauricio pela grande contribuição para minha formação acadêmica.

Agradeço ao Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia e ao Programa de Pós-Graduação em Química, pela infraestrutura e serviços oferecidos.

Por fim, agradeço as agências de fomento à pesquisa CNPq, CAPES, FAPESB e INCT pelo apoio fornecido à pesquisa do nosso grupo, principalmente a CAPES pela bolsa concedida.

## RESUMO

Neste trabalho, foi realizado pela primeira vez, o estudo da reatividade de ácidos cumarino-3-carboxílicos frente à enaminonas cíclicas de cinco membros em reações de cicloadições formais aza-[3+3]. Foram obtidos 08 novos núcleos indolizidínicos polifuncionalizados em rendimentos entre 47 e 94% além de 03 novas di-hidropiridonas em rendimentos entre 59 e 68%. Adicionalmente, a partir de aplicações sintéticas das indolizidinonas obtidas, foi possível acessar novos híbridos cumarino-indolizidínicos via reações de transanelação, promovidas por  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , e reações de aromatização oxidativa, catalisadas por Pd/C (20 mol%). Complementarmente, a reatividade dos ácidos cumarino-3-carboxílicos frente à enaminonas acíclicas secundárias também foi investigada e, foi possível obter 10 cicloexenonas inéditas, com rendimentos entre 70 e 99%. Além disso, dois azabiciclos foram acessados a partir de reações entre enaminonas acíclicas primárias e o ácido cumarino-3-carboxílico.

## ABSTRACT

In this work, the study of the reactivity of coumarino-3-carboxylic acids against the five-membered cyclic enaminones in formal aza-[3+3] cycloaddition reactions was carried out for the first time. Thus, 08 new polyfunctionalized indolizidine core were obtained with satisfactory yield (47-94%) and 03 new dihydropyridones in yields between 59 and 68% were obtained. Additionally, from synthetic applications of suitable indolizidinones, it was possible to access new coumarin-indolizidinic hybrids via trans-ring reactions, promoted by  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  and oxidative aromatization reactions, catalyzed by Pd/C (20 mol%). In addition, the reactivity of coumarin-3-carboxylic acids to secondary acyclic enaminones was investigated to obtain 10 unprecedented cyclohexenones, with an adequate level between 70 and 99%. In addition, two new azabicycles were accessed from reactions between primary acyclic enaminones and coumarin-3-carboxylic acid.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	1
1.1 Ácidos cumarino-3-carboxílicos: estrutura, propriedades e obtenção	1
1.2 Aplicações sintéticas dos ácidos cumarino-3-carboxílicos	9
1.2.1 Ácidos cumarino-3-carboxílicos em reações de cicloadição [4+2]	9
1.2.2 Ácidos cumarino-3-carboxílicos em reações de cicloadição [3+2]	15
1.2.3 Ácidos cumarino-3-carboxílicos em reações de acoplamento cruzado	23
1.2.4 Ácidos cumarino-3-carboxílicos em reações de substituição acíclica	27
1.2.5 Ácidos cumarino-3-carboxílicos em reações de adição conjugada	30
1.2.6 Reações de 3-carbóxi-cumarinas com enaminonas e análogos	38
<b>2. OBJETIVOS</b>	47
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	48
3.1 Estudo da reatividade de 3-carbóxi-cumarinas frente as enaminonas heterocíclica e carbocíclica de cinco membros	48
3.2 Reações de 3-carbóxi-cumarinas frente a 2-amino-1,4-naftoquinona e a lausona	74
3.3 Reações de 3-carbóxi-cumarinas frente à enaminonas acíclicas <i>N</i> -substituídas	81
3.4 Reações de 3-carbóxi-cumarinas frente à enaminonas acíclicas primárias	94
<b>4. CONCLUSÃO</b>	109
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b>	112
5.1 Métodos e equipamentos	112
5.2 Experimental	113
5.2.1 Procedimento geral para síntese das indolizidinonas <b>115</b>	113
5.2.2 Procedimento geral para síntese dos híbridos cumarino-indolizidina <b>117</b>	117
5.2.3 Procedimento geral para síntese dos híbridos cumarino-indolizidina <b>118</b>	118
5.2.4 Procedimento geral para síntese das di-hidropiridonas <b>123</b>	120
5.2.5 Síntese de <b>127</b>	122
5.2.6 Síntese de <b>128</b>	124
5.2.7 Procedimento geral para síntese das cicloexenonas <b>130</b>	125
5.2.8 Procedimento para síntese de <b>138 e 139</b>	130

5.2.9 Procedimento para síntese de <b>140 e 140'</b>	131
5.2.10 Procedimento para síntese de <b>140</b>	132
5.2.11 Procedimento para síntese do ácido de Meldrum	133
5.2.12 Síntese da enaminona heterocíclica de cinco membros <b>115</b>	134
5.2.13 Síntese da enaminona cíclica de cinco membros <b>121</b>	135
5.2.14 Procedimento geral para as reações de formilação via reação de Duff	136
5.2.15 Síntese do 3,5-dicloro-2-hidróxi-benzaldeído	138
5.2.16 Síntese do 2-hidroxi-3,5-dinitrobenzaldeído	139
5.2.17 Procedimento geral para síntese dos ácidos cumarino-3-carboxílicos	140
5.2.18 Síntese da 3-acetilcumarina	143
5.2.19 Síntese do Metil-2-oxo-2 <i>H</i> -cromeno-3-carboxilato	143
5.2.20 Reação de amidação dos ácidos cumarino-3-carboxílicos	144
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	147
<b>7. ANEXOS</b>	152



## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOH - Ácido acético

AdCO<sub>2</sub>H – Ácido adamantóico

BHT – 2,6-Di-terc-butil-4-metilfenol

Bn - Benzila

COSY - Homonuclear Correlation Spectroscopy

d - Dubleto

dd - Duplo dubleto

DIBAL - Hidreto de di-isobutil-alumínio

DMF - Dimetilformamida

DMSO - Dimetilsulfóxido

dt - Duplo triplete

EtOH - Etanol

h - Horas

HMBC - Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HOMO - High Occupied Molecular Orbital

HSQC - Heteronuclear Single Quantum Correlation

J - Constante de acoplamento (Hz)

LUMO - Low Unoccupied Molecular Orbital

m - Multiplete

MeOH - Metanol

min. - Minuto

MO - Micro-ondas

NOESY - Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy

PPA – Ácido polifosfórico

RMN de <sup>13</sup>C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN de <sup>1</sup>H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

sl – Singleto largo

t - Triplete

t.a - Temperatura ambiente

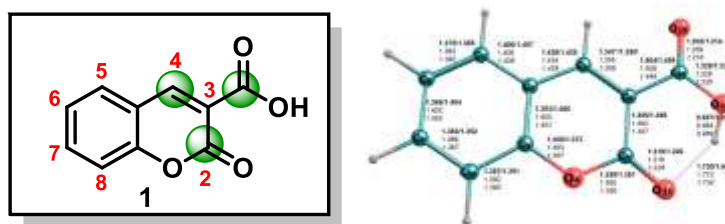
TBPB - Peróxido benzoato de tércio butila

TEMPO - *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina

# 1. INTRODUÇÃO

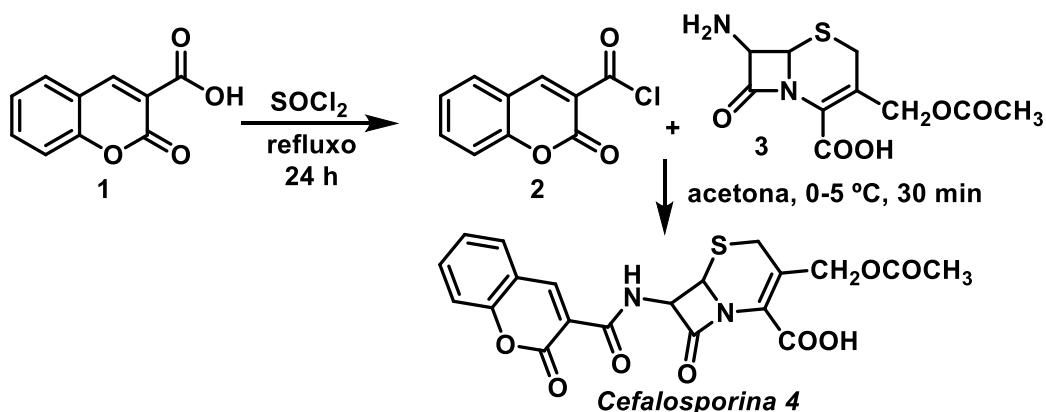
## 1.1 ÁCIDOS CUMARINO-3-CARBOXÍLICOS: ESTRUTURA, PROPRIEDADES E OBTENÇÃO

As cumarinas são lactonas de origem natural ou sintética caracterizadas pela presença de um anel benzênico fundido a um anel 2-pirona, e têm um sistema conjugado  $\pi$  rico em elétrons.<sup>1</sup> Os ácidos cumarino-3-carboxílicos **1**, também denominados 3-carbóxi-cumarinas, constituem uma subclasse destes compostos caracterizados pela presença do grupamento carboxila ligado ao carbono C3 do anel pirona da cumarina (Figura 1). Estas moléculas exibem uma ligação de hidrogênio intramolecular do tipo O–H–O entre a hidroxila e o oxigênio da lactona, com um comprimento de 2,589 Å.<sup>2</sup>



**Figura 1:** Estrutura do ácido cumarino-3-carboxílico.<sup>2</sup>

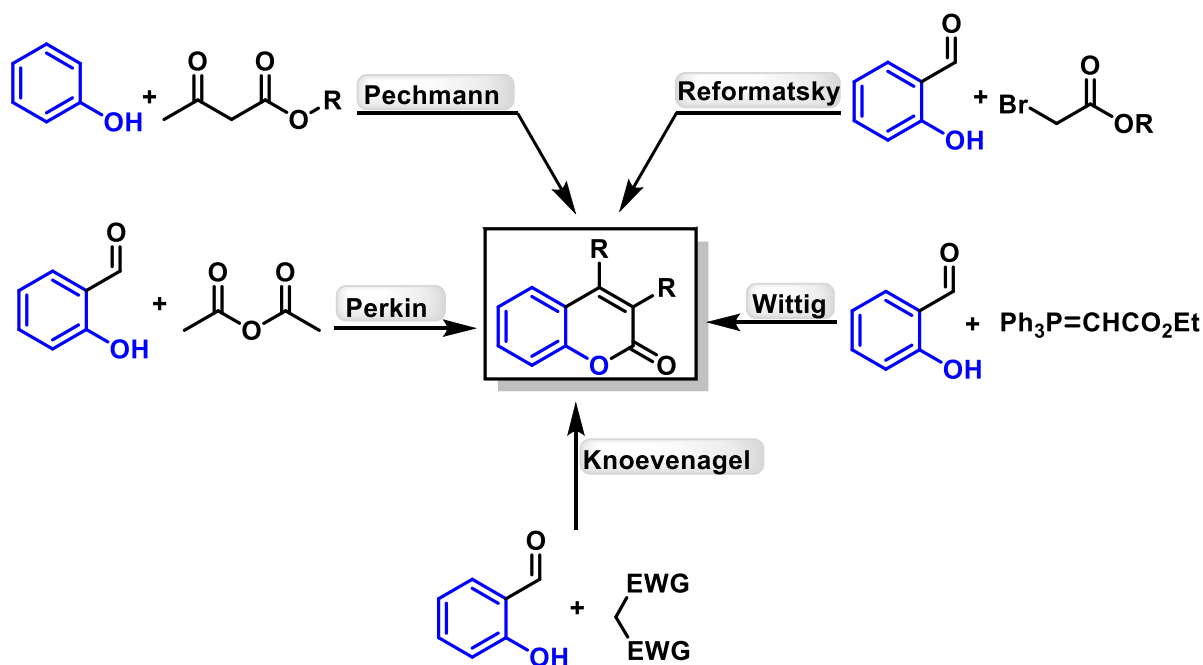
Os ácidos cumarino-3-carboxílicos apresentam centros eletrofílicos nas posições C2 e C4. O grupo carboxila confere um terceiro centro eletrofílico ao sistema, tornando-os blocos de construção na obtenção de diversas moléculas bioativas<sup>3</sup> como, por exemplo, na síntese de cefalosporinas modificadas (Esquema 1).<sup>4</sup>



**Esquema 1:** Síntese da cefalosporina modificada a partir da 3-carbóxi-cumarina.

Adicionalmente, as 3-carbóxi-cumarinas exibem atividade biológica, destacando-se como potenciais agentes anticancerígenos,<sup>5</sup> e atuam também como sondas fluorescentes,<sup>6,7</sup> além de serem utilizadas em estudos de detecção de metais em meio aquoso.<sup>8</sup> Nesta perspectiva, diversos trabalhos reportam a síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos em condições apropriadas.

Os métodos usuais para síntese de derivados cumarínicos substituídos nas posições C3 e C4 incluem as condensações de Knoevenagel e de Pechmann, respectivamente. As reações de Perkin, Reformatsky e Wittig empregando como reagentes salicilaldeídos com anidrido acético,  $\alpha$ -haloésteres e, nesta última, ilídeos de fósforo, também são frequentemente utilizadas para a obtenção de derivados cumarínicos (Esquema 2).

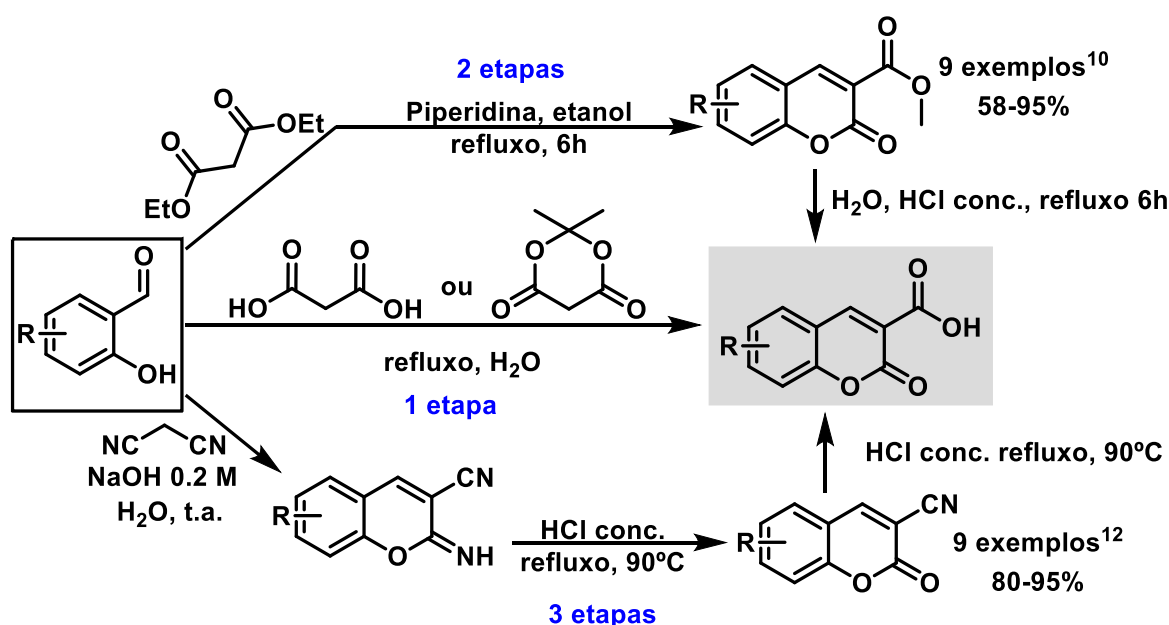


**Esquema 2:** Métodos clássicos de síntese de derivados cumarínicos.

A reação de Knoevenagel para a síntese de cumarinas 3-substituídas consiste na condensação de 2-hidróxi-benzaldeídos frente a compostos contendo o grupo metileno ativado.<sup>9</sup> Um composto metilênico ativo deve possuir um hidrogênio ácido (próton ionizável), o que lhe confere caráter nucleofílico, sendo necessária a presença de grupos que permitam estabilização da carga negativa, gerada pela sua desprotonação, os quais estabilizam a forma ionizada por efeito mesomérico. Compostos  $\beta$ -dicarbonílicos como  $\beta$ -cetoésteres e  $\beta$ -cetoácidos, além de  $\beta$ -cianoésteres, são alguns

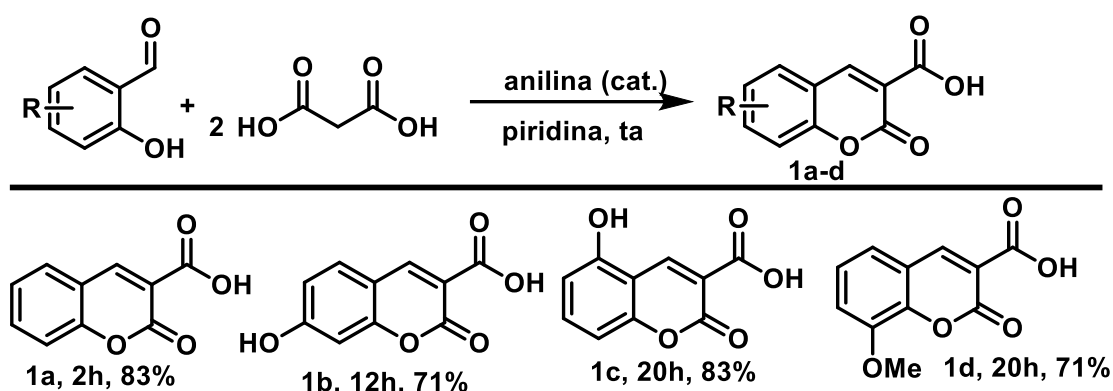
exemplos de compostos metilênicos ativos que apresentam ligação C-H ácida. É esta característica que lhes conferem reatividade para a condensação de Knoevenagel.

Diferentes compostos metilênicos ativos, tais como o ácido malônico ou seu derivado cíclico, o ácido de Meldrum, ésteres malônicos,<sup>10</sup> éster cianoacético<sup>11</sup> ou malonitrila<sup>12</sup> frente a 2-hidróxi-benzaldeídos são utilizados para obtenção dos ácidos cumarino-3-carboxílicos (Esquema 3). Entretanto, apenas a condensação do ácido malônico, ou o ácido de Meldrum, frente a 2-hidróxi-benzaldeídos, fornece as 3-carbóxi-cumarinas diretamente.



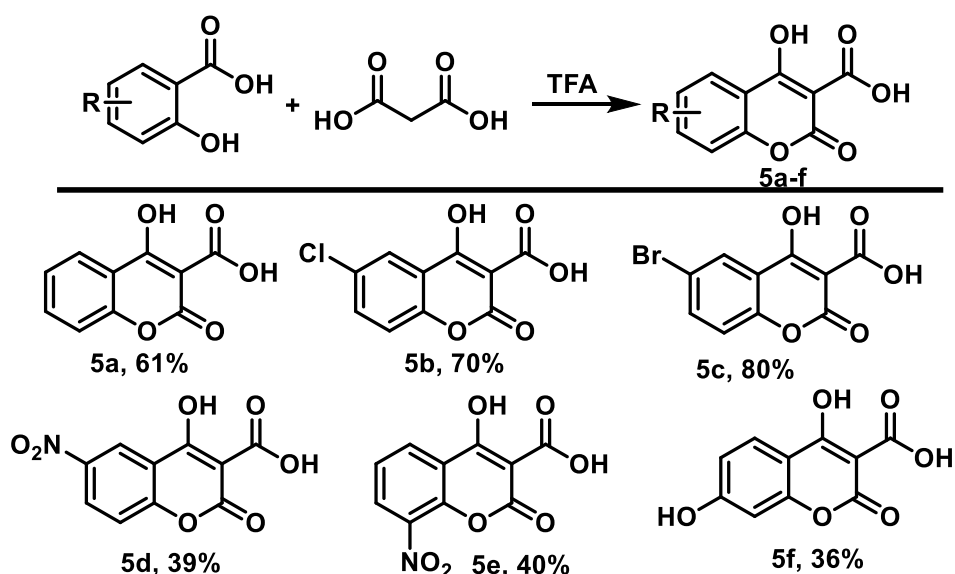
**Esquema 3:** Métodos clássicos de síntese de 3-carbóxi-cumarinas.

O trabalho pioneiro no uso do ácido malônico para obtenção de 3-carbóxi-cumarinas foi publicado em 1952. Adams e Bockstahler<sup>13</sup> investigaram a preparação de derivados do ácido cinâmico a partir da condensação de aldeídos aromáticos com o ácido malônico. Os aldeídos contendo o grupo *o*-OH forneceram as respectivas 3-carbóxi-cumarinas em bons rendimentos (Esquema 4). As reações foram conduzidas a temperatura ambiente utilizando a piridina e a anilina como solvente e catalisador, respectivamente. Apesar da formação de bases de Schiff como subproduto, a melhor condição encontrada, foi utilizando dois equivalentes do ácido malônico em relação aos *o*-hidróxi-benzaldeídos.



**Esquema 4:** Síntese de 3-carbóxi-cumarinas a partir do ácido malônico.

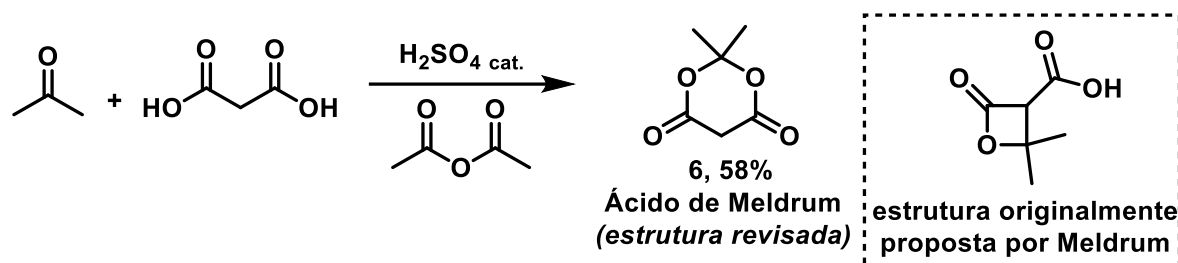
Posteriormente, Woods e Johnson<sup>14</sup> relataram a síntese de 4-hidróxi-3-carbóxi-cumarinas a partir da reação de ácidos salicílicos frente ao ácido malônico. As reações foram conduzidas em ácido trifluoroacético e os produtos foram obtidos em rendimentos moderados (Esquema 5).



**Esquema 5:** Síntese de 3-carbóxi-cumarinas via TFA.

Recentemente, o ácido de Meldrum vem sendo amplamente empregado na síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos. O ácido de Meldrum é um derivado cíclico do ácido malônico, sintetizado pela primeira vez em 1908,<sup>15</sup> tendo a sua estrutura corretamente identificada apenas em 1948.<sup>16</sup> É um sólido cristalino branco que pode ser preparado pela condensação do ácido

malônico e acetona em anidrido acético contendo pequena quantidade de ácido sulfúrico concentrado (Esquema 6).



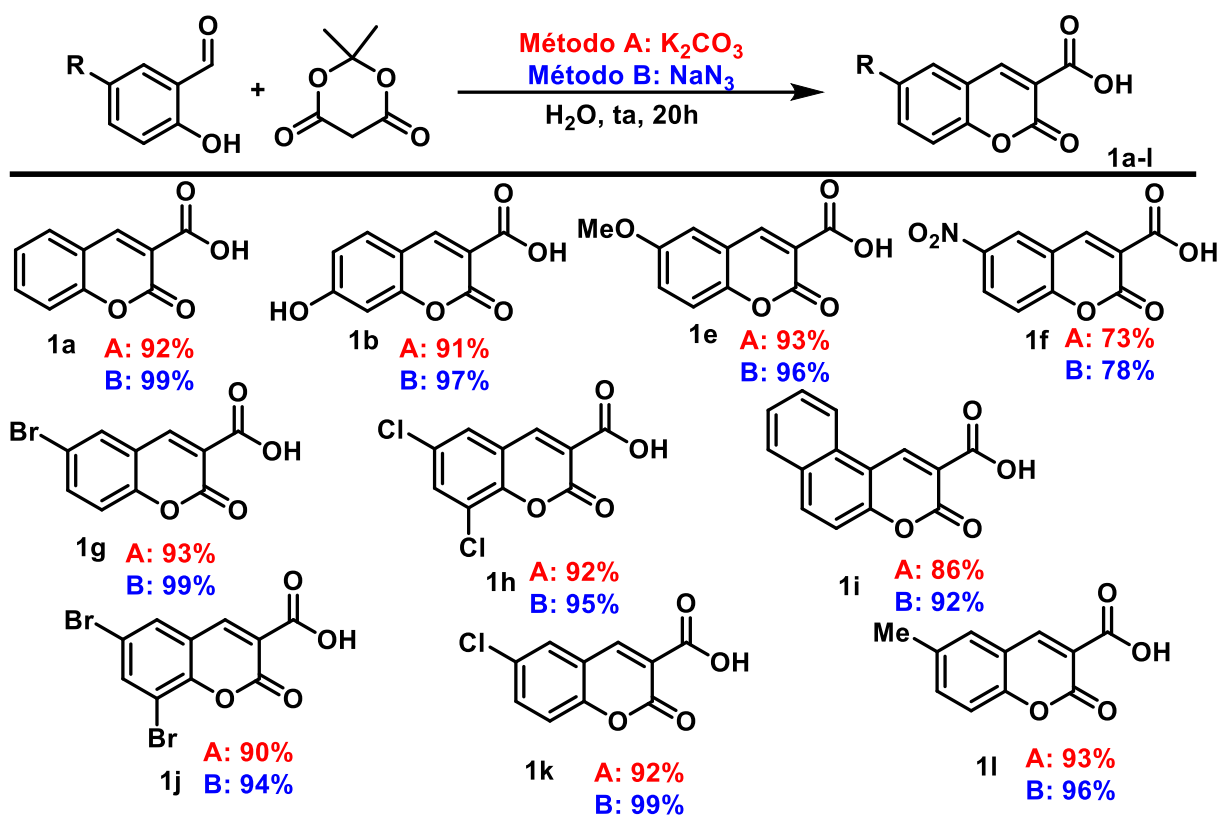
**Esquema 6:** Síntese do ácido de Meldrum.

A elevada acidez do ácido de Meldrum ( $\text{pK}_a$  4,83 em água)<sup>17</sup> e sua propensão a enolizar na presença de bases fracas de Brønsted ou Lewis dificultam a adição nucleofílica a seus grupos carbonílicos. Recentemente, um estudo teórico investigou a possibilidade de coexistência do tautômero enol com o ânion enolato estável. Foi demonstrado que a formação de enol é energeticamente mais favorável na presença de solventes polares próticos, como água e etanol.<sup>18</sup> A alta estabilidade da base conjugada do ácido de Meldrum torna-o um nucleófilo pobre. Apesar disso, ele é reativo com diversos eletrófilos em condições levemente básicas, permitindo reações de formação de ligações C-C como alquilação, acilação e condensação de Knoevenagel.

A condensação de Knoevenagel entre aldeídos aromáticos e alifáticos frente ao ácido de Meldrum fornece os arilidenos e alquilidenos, respectivamente.<sup>19</sup> Todavia, a reação entre 2-hidróxi-benzaldeídos e o ácido de Meldrum fornece 3-carbóxi-cumarinas como produtos, numa sequência de reações em cascata.

O trabalho pioneiro no uso do ácido de Meldrum na síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos foi realizado por Armstrong e colaboradores.<sup>20</sup> Desde então, numerosas modificações das condições reacionais dessa rota sintética para a obtenção de 3-carbóxi-cumarinas a partir da condensação do ácido de Meldrum e 2-hidróxi-benzaldeídos têm sido descritas. Algumas apresentam tempo de reação longo, condições de reação severas, necessidade de reagentes em excesso e, por vezes, baixos rendimentos. Neste cenário, procedimentos catalíticos têm sido adotados,<sup>21,22,23</sup> tal como o uso de líquidos iônicos.<sup>24</sup> Reações utilizando água como solvente são amplamente reportadas<sup>25, 26, 27</sup> bem como metodologias sem solventes,<sup>28,29,30</sup> além do emprego do reator micro-ondas como fonte de aquecimento.<sup>31</sup>

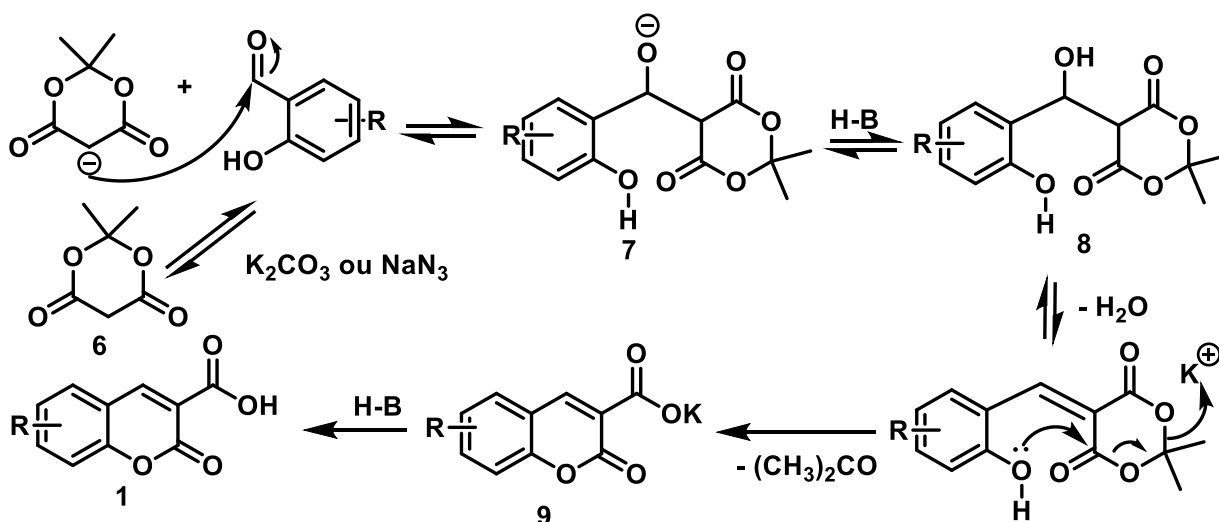
Ainda há demanda pelo desenvolvimento eficiente dessa rota sintética e ambientalmente segura. Nesta perspectiva, Brahmachari<sup>32</sup> desenvolveu um método simples e prático para a síntese de ácidos cumarínicos-3-carboxílicos a partir da condensação Knoevenagel e ciclização intramolecular de diversos 2-hidróxi-benzaldeídos com ácido de Meldrum usando carbonato de potássio ou azida de sódio como catalisador, reagentes comercialmente disponíveis e baratos (Esquema 7). As reações foram conduzidas a temperatura ambiente utilizando água como solvente. Os produtos foram facilmente isolados, sem a necessidade de purificação por coluna cromatográfica e os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos.



**Esquema 7:** Síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos em água.<sup>32</sup>

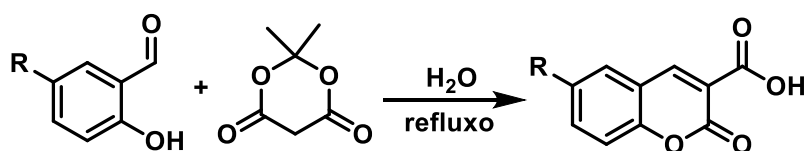
A proposta mecanística consiste inicialmente na formação da base conjugada do ácido de Meldrum, seguida do ataque nucleofílico à carbonila, levando à formação do intermediário **7**. Em seguida, o intermediário **8** sofre ciclização intramolecular a partir do ataque da hidroxila fenólica à carbonila da porção do ácido de Meldrum, levando ao fechamento do anel e reduzindo o sal **9** através da eliminação de acetona (Esquema 8). A acidificação do sal **9** proporciona a 3-carbóxi-cumarina livre.





**Esquema 8:** Proposta mecanística para síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos.<sup>32</sup>

A reatividade especial do ácido de Meldrum propicia condições reacionais brandas e o emprego de água como solvente. Desse modo, esta modificação dispensa a necessidade de qualquer catalisador, bem como o uso de solvente orgânico ou outros aditivos. O isolamento do produto ocorre de forma muito prática, pois o heterociclo precipita no meio reacional à medida que é formado, sendo isolado por filtração, com pureza adequada para a caracterização posterior. Neste cenário, os trabalhos independentes desenvolvidos por Bigi,<sup>33</sup> Baldino<sup>34</sup> e seus respectivos colaboradores relataram a síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos via refluxo utilizando água como solvente na ausência de base. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos.



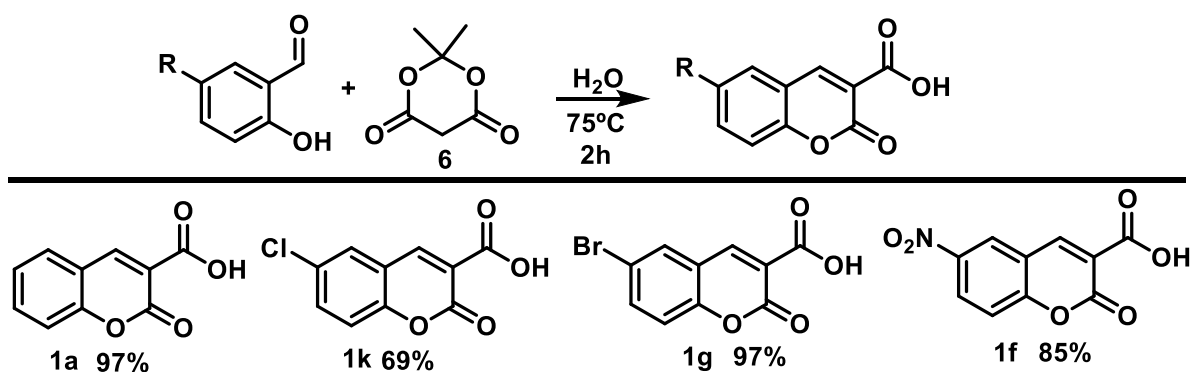
Bigi *et al.* (2001): 6 exemplos  
65-92%

---

Baldino *et al.* (2006): 8 exemplos  
78-96%

**Esquema 9:** Síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos em água.

O Grupo de Pesquisa em Síntese Química Sustentável e Aplicada (GPSQ) e sua constante busca pelo desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, bem como a otimização de protocolos já descritos para obtenção de substratos versáteis para o acesso de moléculas mais complexas, também investigou a síntese destes compostos nesta condição branda. Assim, Cunha e colaboradores<sup>35</sup> sintetizaram ácidos cumarino-3-carboxílicos a partir da condensação de vários 2-hidróxi-benzaldeídos substituídos com grupos retiradores de elétrons e o ácido de Meldrum, fornecendo os correspondentes ácidos cumarino-3-carboxílicos em bons rendimentos (Esquema 10).



**Esquema 10:** Síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos.<sup>35</sup>

São recorrentes as descrições de aperfeiçoamentos na síntese dos ácidos cumarino-3-carboxílicos, tendo em vista que seus sítios reativos os tornam intermediários sintéticos versáteis para a obtenção de moléculas mais complexas. Nesta perspectiva, diversas aplicações sintéticas dos ácidos cumarino-3-carboxílicos são reportadas na literatura.

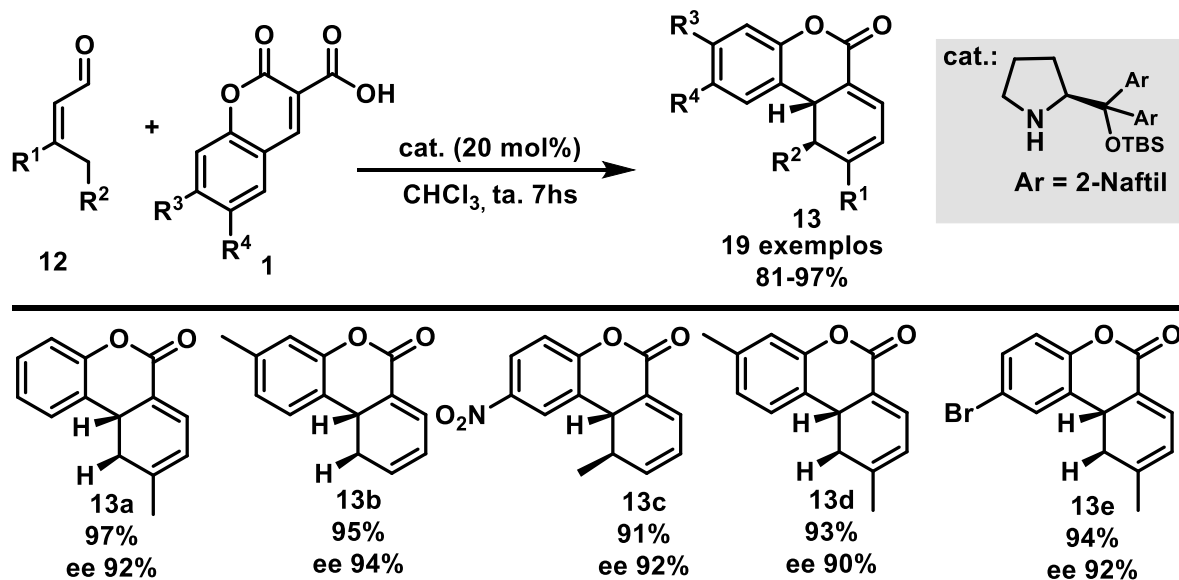
## 1.2 APLICAÇÕES SINTÉTICAS DOS ÁCIDOS CUMARINO-3-CARBOXÍLICOS

### 1.2.1 Ácidos cumarino-3-carboxílicos em reações de cicloadição [4+2]

As reações de Diels-Alder utilizando cumarinas 3-substituídas como dienófilos frente à 1,3-dienos permitem o acesso a importantes moléculas como, por exemplo, derivados de canabinoides,<sup>36</sup> bisfenóis funcionalizados,<sup>37</sup> dentre outras.<sup>38</sup> Visto que os ácidos cumarino-3-carboxílicos possuem uma dupla ligação deficiente de elétrons, ativada pela conjugação cruzada de duas carbonilas, este sistema torna-os capazes de reagir como dienófilos frente a dienos reativos para acessar estruturas carbo- ou heterocíclicas potencialmente bioativas, via reações de cicloadição [4+2].

Song e colaboradores<sup>39</sup> descreveram uma abordagem assimétrica para obtenção de benzopiranos tricíclicos em duas etapas. Na síntese, uma reação de Diels-Alder enantiosseletiva inédita foi desenvolvida usando ácidos cumarino-3-carboxílicos frente a aldeídos facilmente disponíveis como reagentes sob condições reacionais brandas (Esquema 11).

#### Diels-Alder

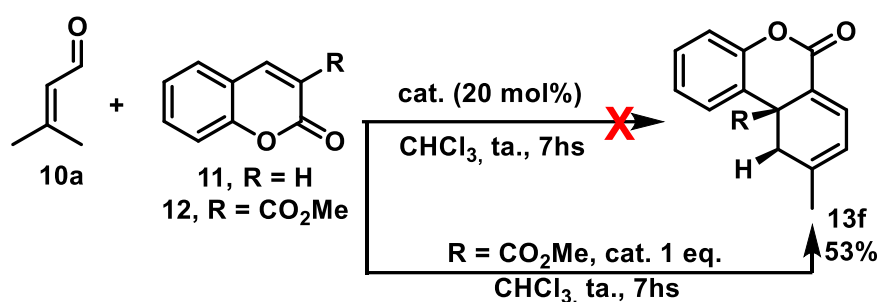


Esquema 11: Cicloadutos obtidos (exemplos representativos).

Com o intuito de investigar a participação da função carboxila no progresso reacional, uma reação controle foi realizada entre o aldeído **10a** e a cumarina **11**, entretanto, nenhum cicloaduto foi observado. Assim, o ácido cumarino-3-carboxílico foi esterificado e o composto **12** foi

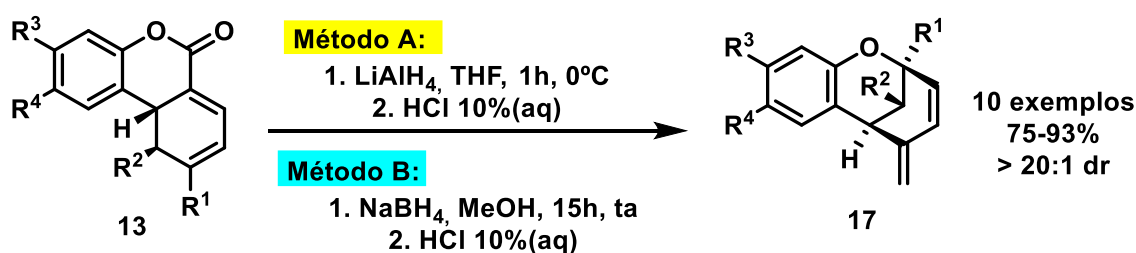
submetido às condições reacionais idênticas e novamente não houve a formação do produto. Contudo, com um equivalente do catalisador, o produto **13f** foi obtido em 53% de rendimento (Esquema 12). Desta maneira, a função carboxila na posição C3 é fundamental para o progresso da reação, de modo que, além de aumentar a reatividade da cumarina, a descarboxilação participa da etapa de liberação do catalisador. Como consequência, os produtos são obtidos em excelentes rendimentos e em tempos reacionais relativamente curtos. Notavelmente, a liberação do catalisador assistida pela descarboxilação permite que a redução prossiga eficientemente com alta enantio e diastereosseletividade.<sup>39</sup>

#### Reação controle



**Esquema 12:** Reações controle para síntese de cicloadutos.

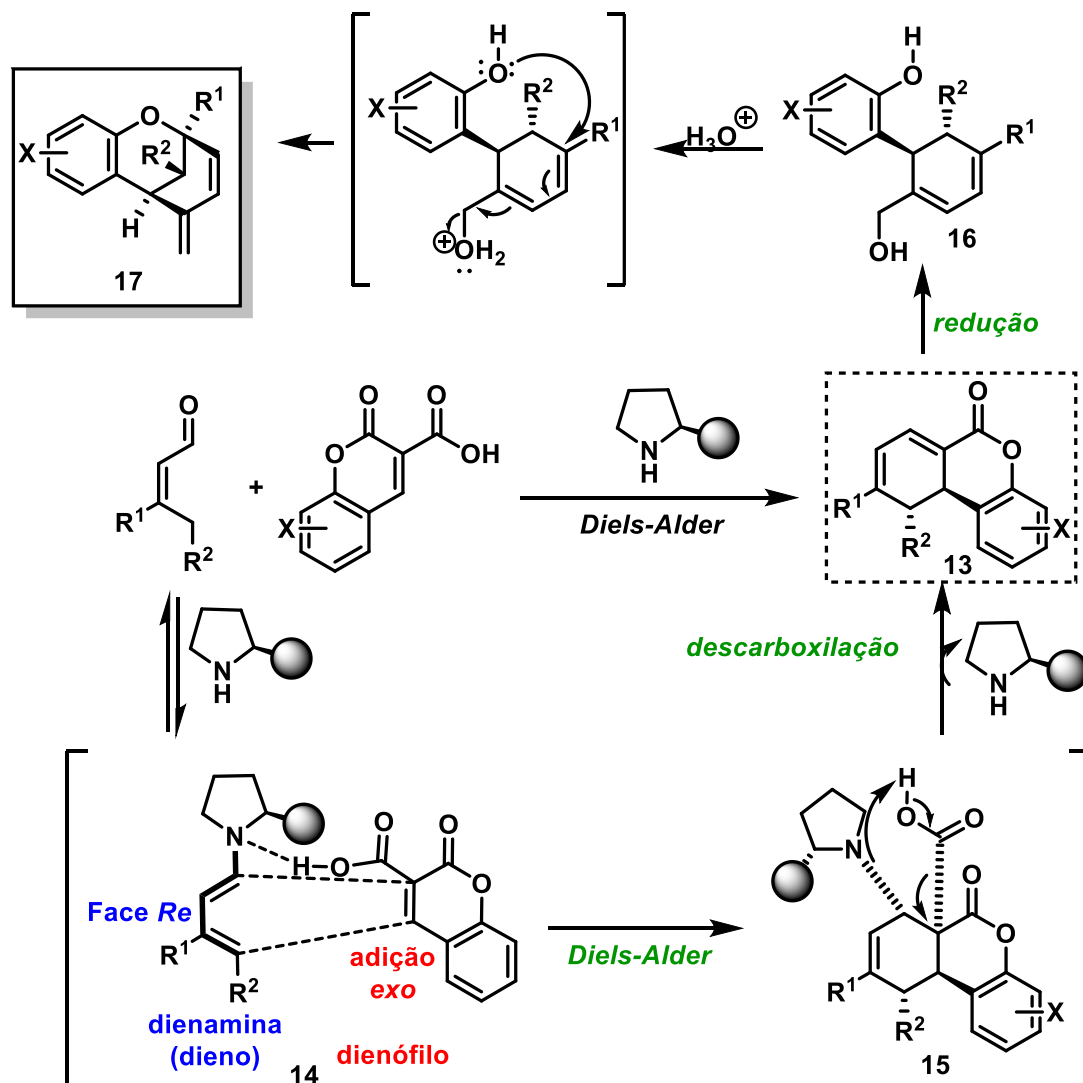
Posteriormente, foi investigada a síntese *one-pot* dos benzopiranos tricíclicos. Assim, um procedimento para a redução dos cicloadutos mediada por  $\text{LiAlH}_4$  ou  $\text{NaBH}_4$ , com subsequente ciclização intramolecular catalisada por ácido, foi desenvolvido com a formação eficiente dos benzopiranos tricíclicos em bons rendimentos e com excelente diastereosseletividade (Esquema 13).



**Esquema 13:** Síntese de benzopiranos tricíclicos.

A proposta mecanística apresentada no esquema a seguir sugere o ataque na face *Re* da dienamina (dieno), porque a face *Si* é bloqueada pela cadeia volumosa do catalisador, justificando a configuração proposta em **15**. Adicionalmente, a interação entre o átomo de nitrogênio do

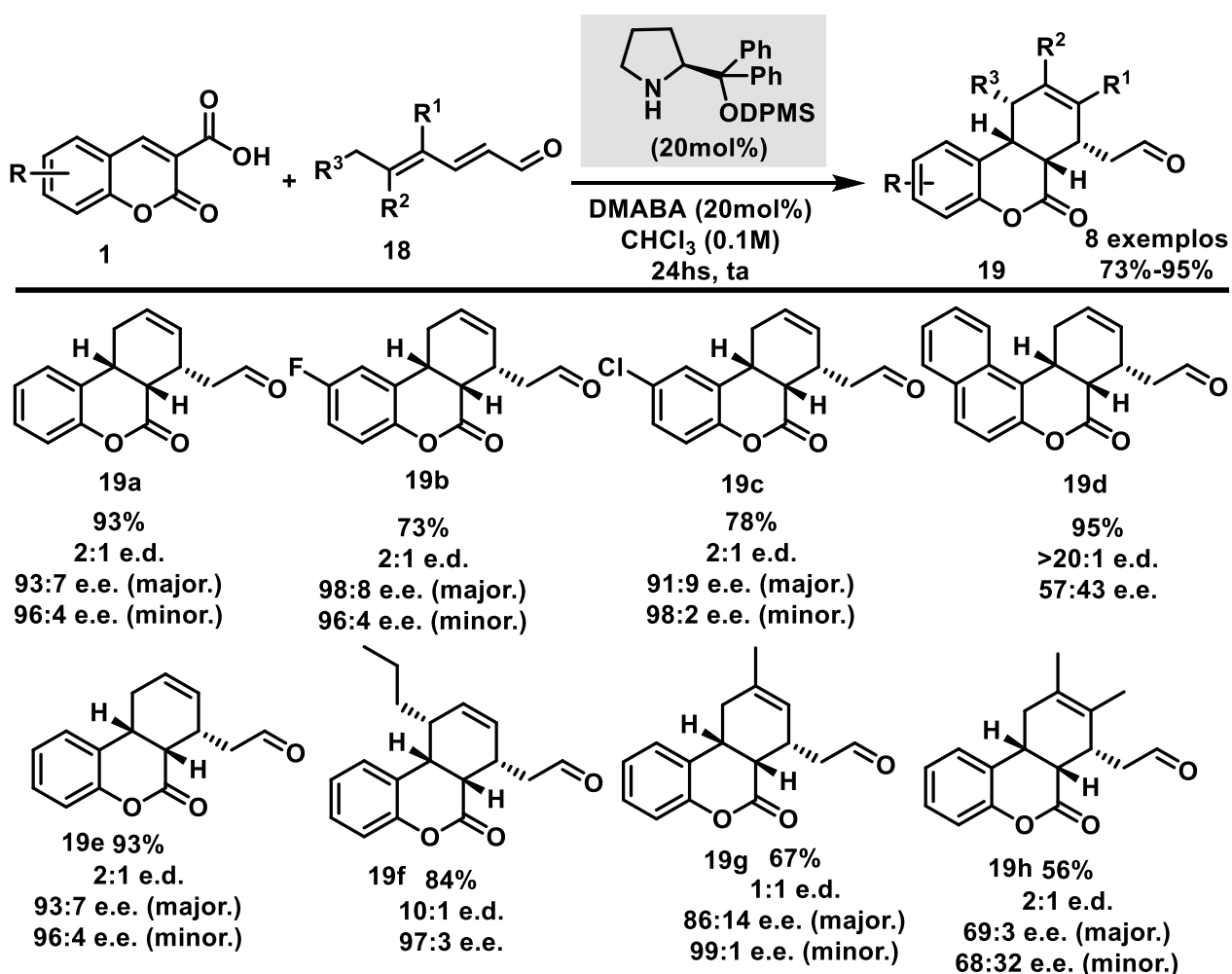
catalisador e grupo carboxila (N-H-O) dita à adição do tipo *exo*. Além disso, o impedimento estérico entre a cadeia lateral volumosa do catalisador e a porção da lactona em **14** conduz à configuração *cis* do catalisador e da carboxila (dienófilo). Esta geometria também é favorecida, pois facilita a saída do catalisador. Por fim, o álcool **16** é obtido a partir da redução da lactona **13**, e subsequente ciclização intramolecular fornece os benzopiranos tricíclicos **17**.



**Esquema 14:** Proposta mecânica para a síntese de benzopiranos tricíclicos.<sup>39</sup>

Com base na aplicação de ácidos cumarino-3-carboxílicos como dienófilos em reações de Diels-Alder aminocatalisadas, Albrecht e colaboradores<sup>40</sup> descreveram a síntese de novas 3,4-dihidrocumarinas **19** via reação em cascata entre aldeídos conjugados **18** e 3-carbóxi-cumarinas **1**.

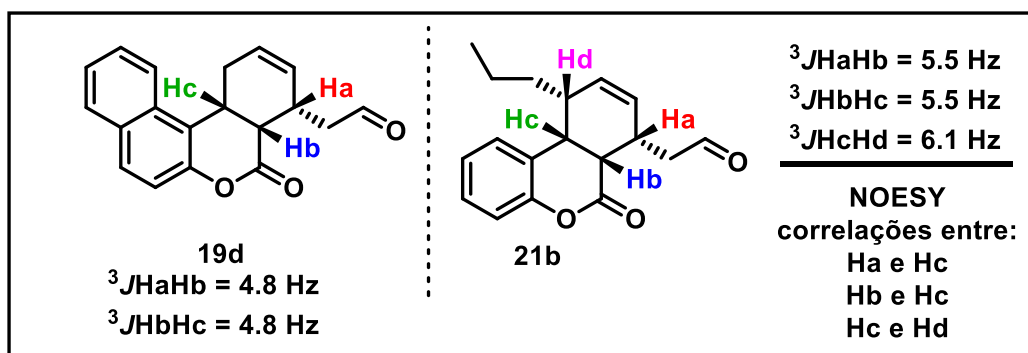
Novamente, a ativação da dupla ligação com a introdução do grupo carboxila é necessária, pois na ausência deste substituinte, sob as mesmas condições reacionais, nenhum produto foi observado. O catalisador é removido após a reação de cicloadição via o processo de deaminação descarboxilativa. As 3,4-di-hidrocurmarinas **19** foram formadas em bons rendimentos em uma mistura de dois diastereoisômeros, sendo a maioria formado com alto enriquecimento enantiomérico (Esquema 15).



**Esquema 15:** Síntese de 3,4-di-hidrocurmarinas (exemplos representativos).

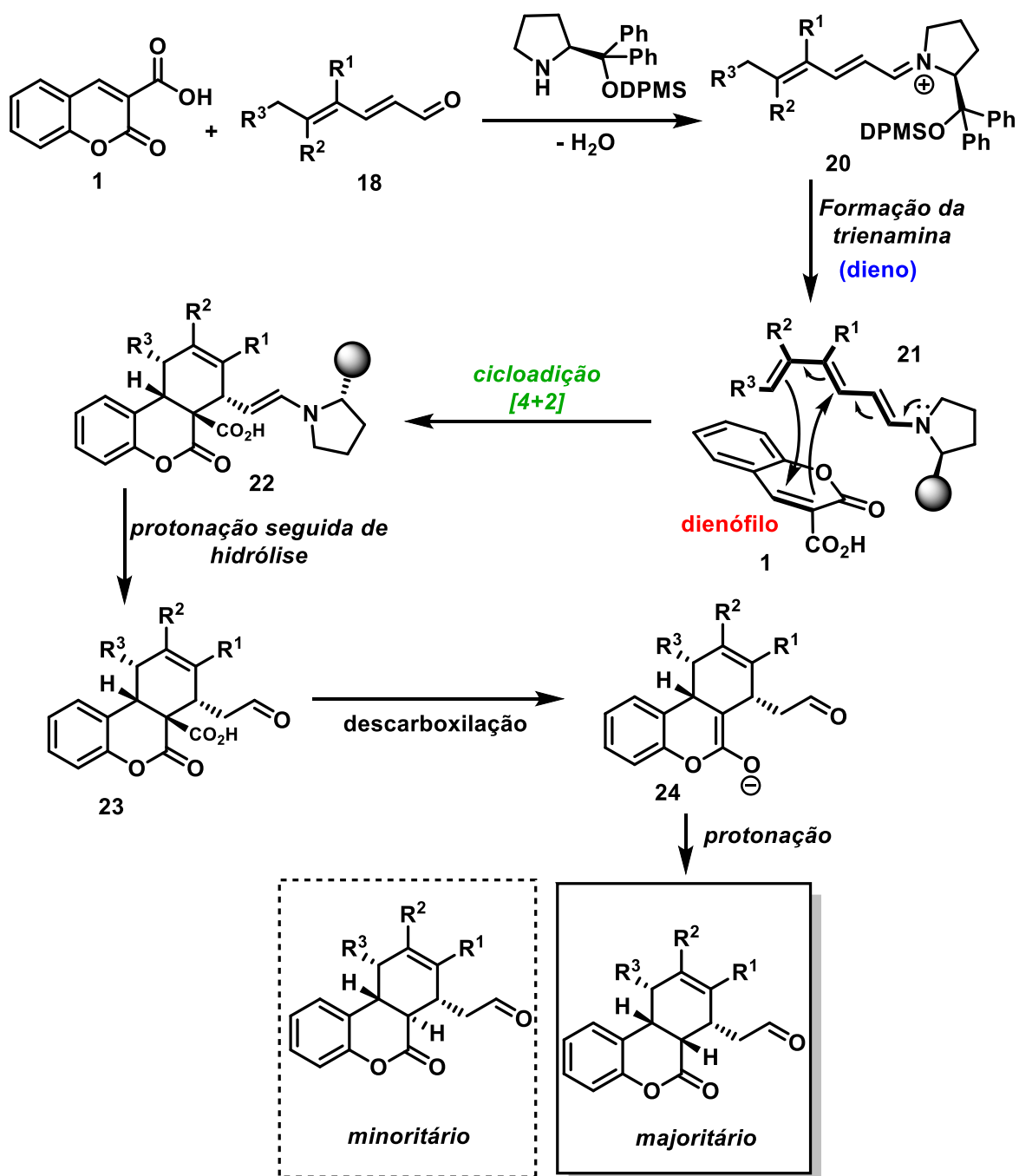
A atribuição da configuração relativa do diastereoisômero majoritário foi inferida pela análise de RMN. Os valores da constante de acoplamento entre **Ha**, **Hb** e **Hc** no espectro dos produtos **19d** e **19f**, que foram obtidos com alta diastereosseletividade, confirma a relação *cis* entre estes hidrogênios. A configuração do centro estereogênico adicional **Ca** presente em **19f** indica

novamente, a partir dos valores de constante de acoplamento entre **Hc** e **Hd**, um alinhamento *cis* entre estes hidrogênios. Esta observação foi confirmada por experimentos de NOESY que apresentaram os sinais de correlação entre **Hc** e **Hd**. Correlações adicionais entre **Ha** e **Hc**, bem como **Hb** e **Hc**, confirmaram ainda a estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário de **19** (Figura 2). Tais atribuições estão de acordo com o mecanismo de reações mediadas por trienamina.<sup>40</sup>



**Figura 2:** Correlações observadas a partir dos experimentos NOESY para **19**.

A partir da análise dos dados obtidos a partir dos experimentos de RMN, uma proposta mecanística foi sugerida pelos autores (Esquema 16).<sup>40</sup> A primeira etapa consiste na condensação da amina ao aldeído **18** formando o íon imínio **20**. Subsequente desprotonação da posição alílica de **20** produz a trienamina intermediária **21**. Esta espécie participa da reação de cicloadição [4+2] com o correspondente ácido cumarino-3-carboxílico **1** (dienófilo), levando à formação da enamina **22**. As interações entre as porções amina e ácido carboxílico são responsáveis pelo alinhamento adequado dos reagentes no estado de transição correspondente. A protonação e hidrólise de **22** libera o catalisador e fornece o aldeído **23** capaz de participar da reação de descarboxilação. Como consequência, o enolato **24** é formado. Sua protonação ocorre com diastereosseletividade moderada resultando em 3,4-di-hidrocumarinas **19** como uma mistura de dois diastereoisômeros. A protonação de **24**, levando ao diastereoisômero majoritário, ocorre a partir da face menos impedida do enolato **24** (Esquema 16).



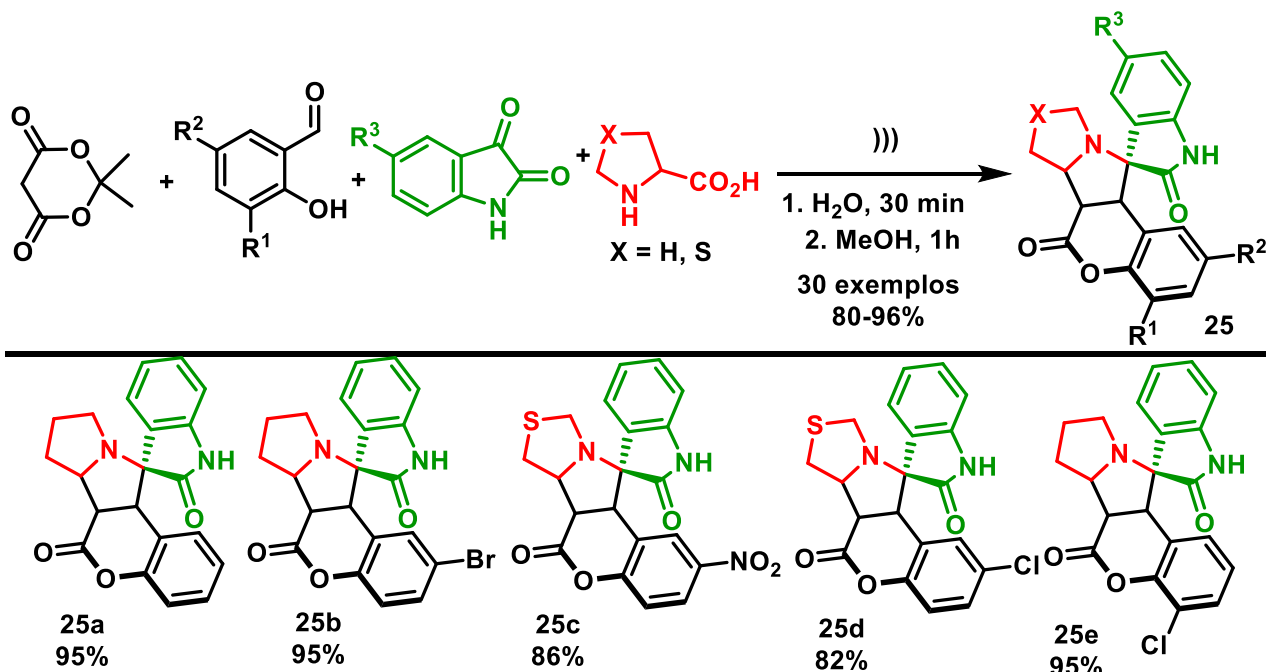
Esquema 16: Proposta mecânica para síntese de 3,4-di-hidrocumarinas.



### 1.2.2 Ácidos cumarino-3-carboxílicos em reações multicomponentes de cicloadição [3+2]

Reações de cicloadição 1,3-dipolar constituem uma importante estratégia para acessar compostos heterocíclicos de cinco membros. A reação envolve 1,3-dipolos e olefinas ativadas via mecanismo concertado para fornecer os cicloadutos. Neste cenário, os ácidos cumarino-3-carboxílicos destacam-se como candidatos potenciais para atuarem como dipolarófilos frente a 1,3-dipolos via reações de cicloadição [3+2].

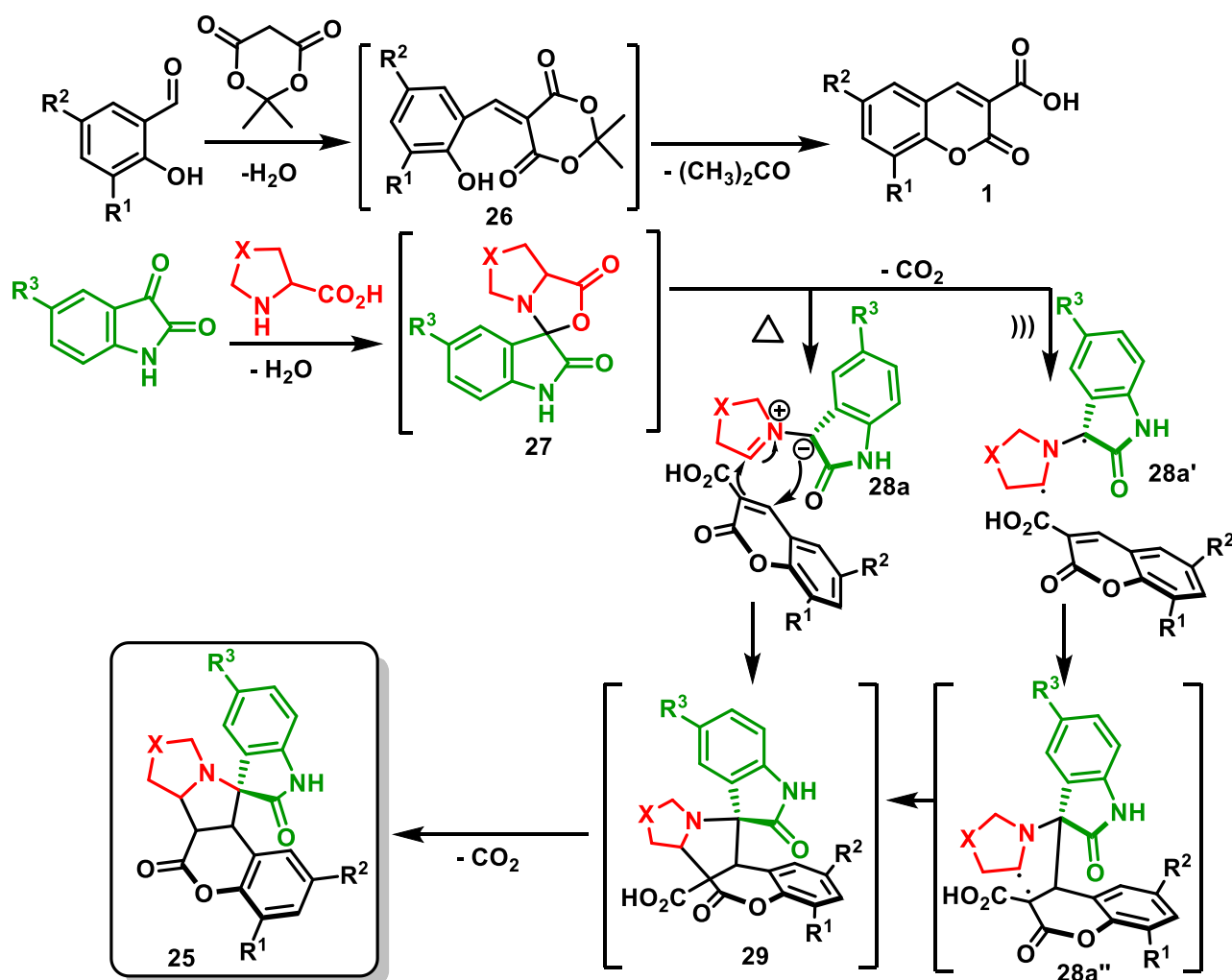
Kumar e colaboradores<sup>41</sup> reportaram a síntese de espiro-óxi-indóis **25** a partir de uma estratégia multicomponente sequencial, assistida por ultrassom, entre salicilaldeídos, ácido de Meldrum, derivados da isatina e prolina. Os ácidos cumarino-3-carboxílicos são formados *in situ* a partir da condensação do ácido de Meldrum e o aldeído. A etapa de cicloadição 1,3-dipolar entre a 3-carbóxi-cumarina e o azametino ilídeo, também formado *in situ* a partir da reação entre a isatina e a prolina, leva à formação dos produtos de interesse em bons rendimentos (Esquema 17). As estruturas dos compostos foram elucidadas a partir dos dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. A confirmação da regioquímica foi baseada a partir dos dados de raio-X do composto **25e**.<sup>41</sup>



Esquema 17: Síntese de espiro-óxi-indóis a partir de 3-carbóxi-cumarinas.

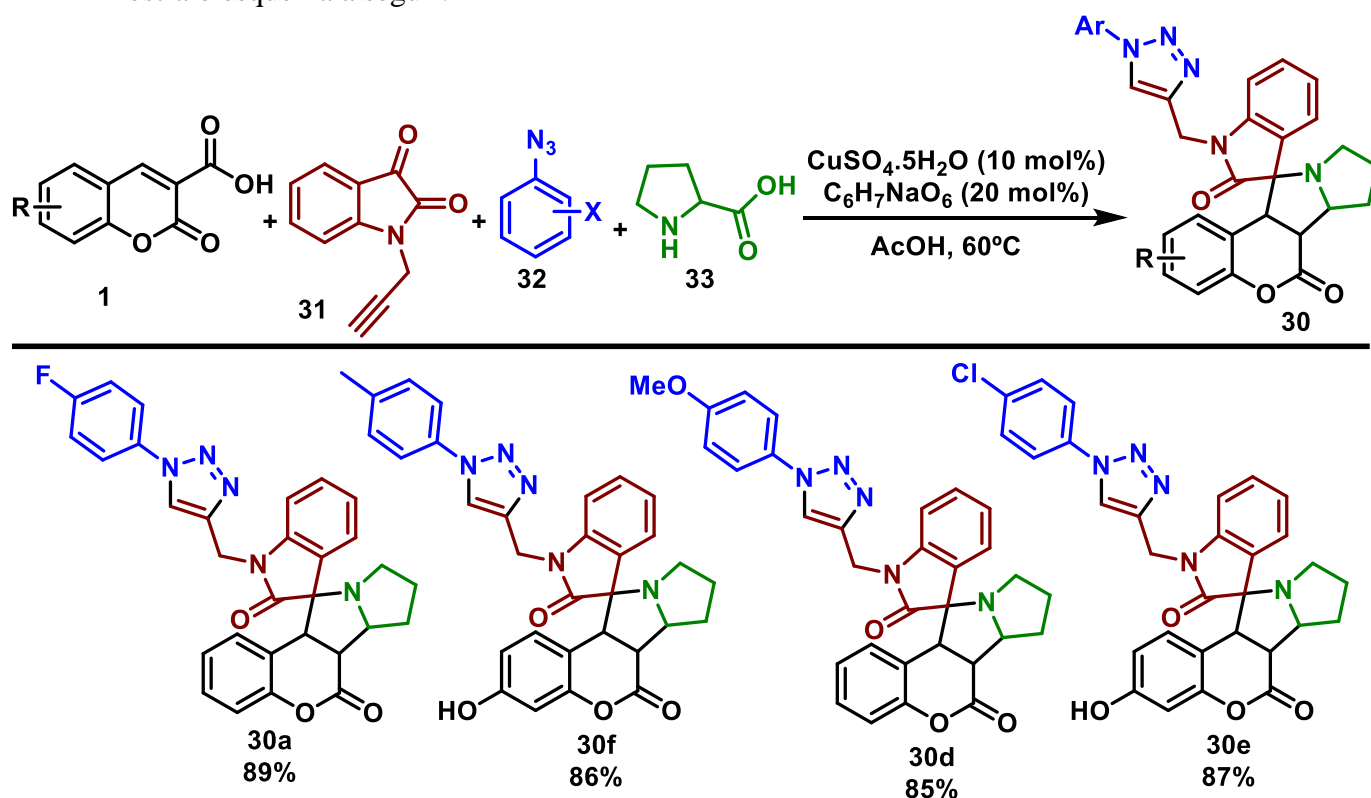
O mecanismo proposto para a formação dos heterociclos híbridos espiro-cumarinas **25** é representado no Esquema 18.<sup>41</sup>

Inicialmente, forma-se o intermediário arilideno **26** a partir da condensação entre o ácido de Meldrum e os salicilaldeídos, que sofre uma ciclização intramolecular via ataque nucleofílico do grupo fenólico ao carbono carbonílico, seguido pela eliminação de acetona para produzir o ácido cumarino-3-carboxílico **1**. Simultaneamente, a condensação de isatinas e prolina ou o ácido 1,3-tiazolona-4-carboxílico, proporciona o intermediário espiro **27**. Sob irradiação ultrassônica, forma o dirradical **28a'**, enquanto que, sob aquecimento convencional, forma o íldeo **28a**. A reação de cicloadição 1,3-dipolar de **28a** e **28a'** com a 3-carbóxi-cumarina **1**, tanto através de um mecanismo radicalar quanto um caminho concertado, fornecem o aduto **29** seguido da descarboxilação espontânea de **29** para produzir **25**. A reação sequencial prossegue regioseletivamente proporcionando um único isômero do produto **25**, em ambas as condições. A formação do regioisômero **25** é favorecida devido ao alívio da repulsão eletrostática entre a carbonila do anel cumarínico e o azametino íldeo que se aproxima.<sup>41</sup>



**Esquema 18:** Proposta mecânica para a síntese de espiro-óxi-indóis.

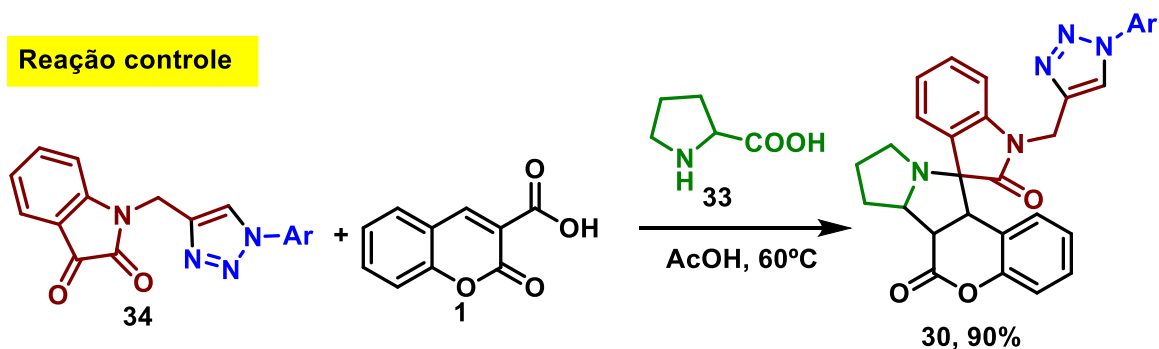
Posteriormente, Khurana e colaboradores<sup>42</sup> reportaram uma eficiente estratégia para a síntese de novos espiro-óxi-indóis **30** via reação de cicloadição [3+2] estéreo- e regioseletiva em meio ácido, utilizando como reagentes 3-carbóxi-cumarinas **1**, a isatina *N*-propargilada **31**, aril azidas **32** e a *L*-prolina **33**. As reações foram conduzidas na presença de Cu(I) como catalisador, como mostra o esquema a seguir.



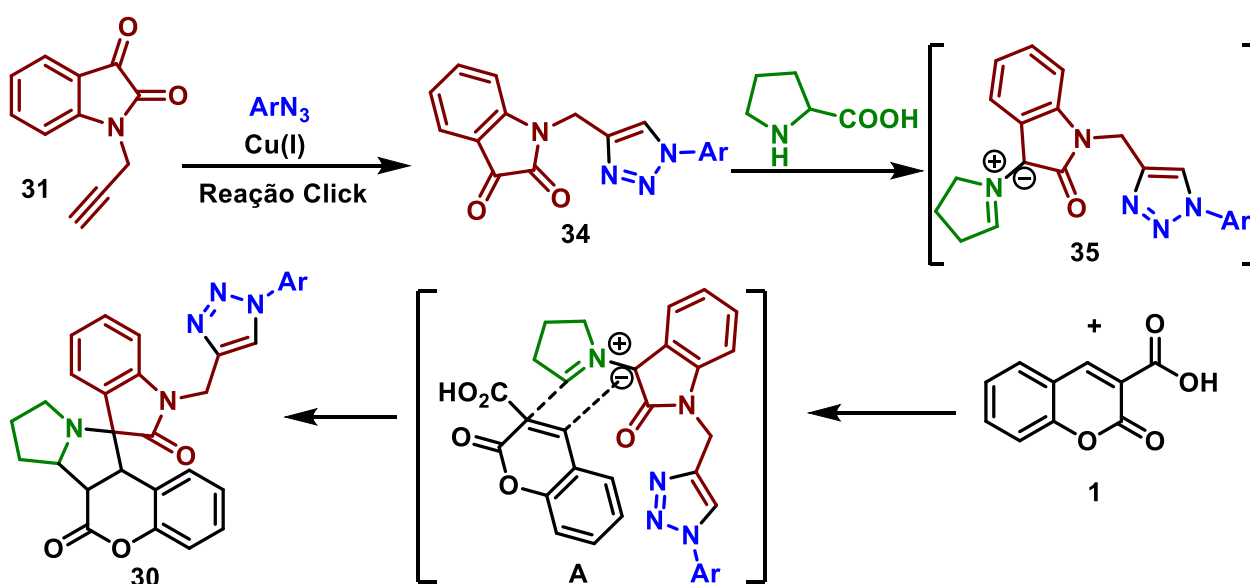
**Esquema 19:** Exemplos representativos dos espiro-óxi-indóis.

A condensação envolve duas reações de cicloadição [3+2] sequenciais: azida (1,3-dipolo)/alcino (dipolarófilo) e o azametino ilídeo (1,3-dipolo)/3-carbóxi-cumarinas (dipolarófilo). Diferentes aril azidas foram utilizadas, de modo que não houve influência da presença dos substituintes no rendimento dos produtos formados.

Segundo os autores, o papel do Cu (I) consiste apenas na formação do triazol, tendo em vista que uma reação controle foi investigada, em que **34** reage com a *L*-prolina **33** e a 3-carbóxi-cumarina **1** fornecendo o produto **30** em 90% de rendimento na ausência de Cu (I), como mostra o esquema a seguir.

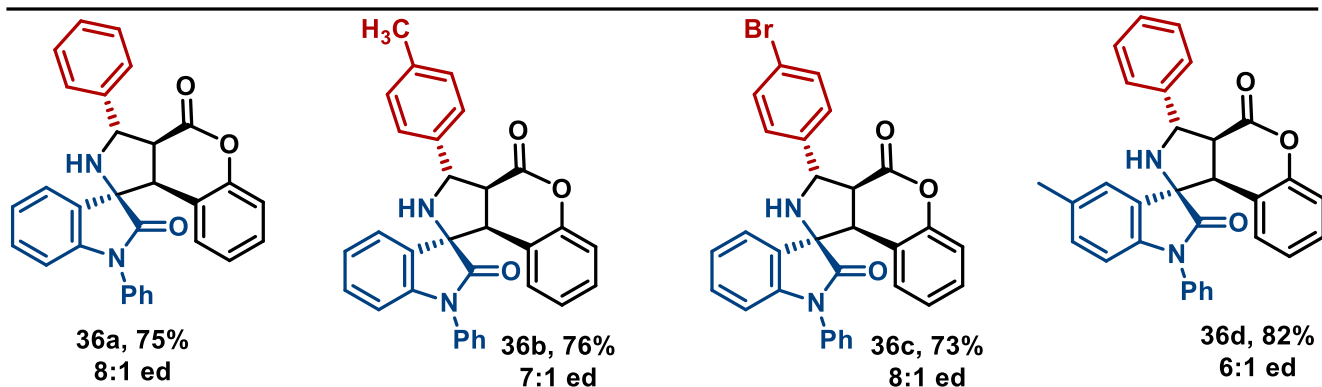
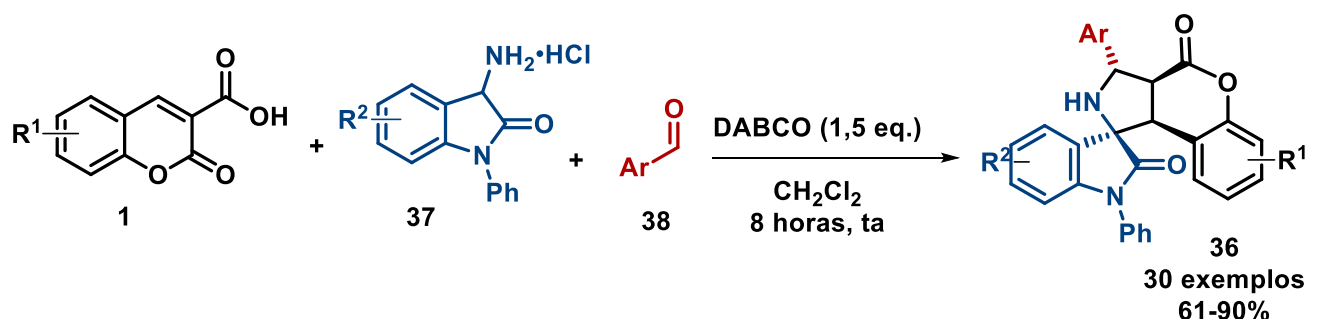
**Reação controle****Esquema 20:** Reação controle para síntese do espirooxindol **30**.

A proposta mecanística sugerida pelos autores para a formação dos espiro-óxi-indóis é apresentada no Esquema 20. Os triazóis **34** são formados a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre as azidas **32** e a isatina *N*-propargilada **31**, na presença de Cu (I). Estes compostos reagem com a *L*-prolina **33**, através de uma reação de condensação subsequente descarboxilação para então formar o azametino ilídeo **35**. O ácido cumarino-3-carboxílico **1** reage com o ilídeo **35**, via reação de cicloadição [3+2] via aproximação **A** para fornecer o produto **30**.<sup>42</sup>

**Esquema 21:** Proposta mecanística para síntese de espiro-óxi-indóis.

Liu e colaboradores,<sup>43</sup> descreveram a síntese tricomponente de novos espiro-óxi-indóis **36** via reação de cicloadição 1,3-dipolar mediada por descarboxilação de ácidos cumarínicos. Os azametino ilídeos **39** derivados de 3-amino-oxindóis **37** são formados *in situ* a partir da

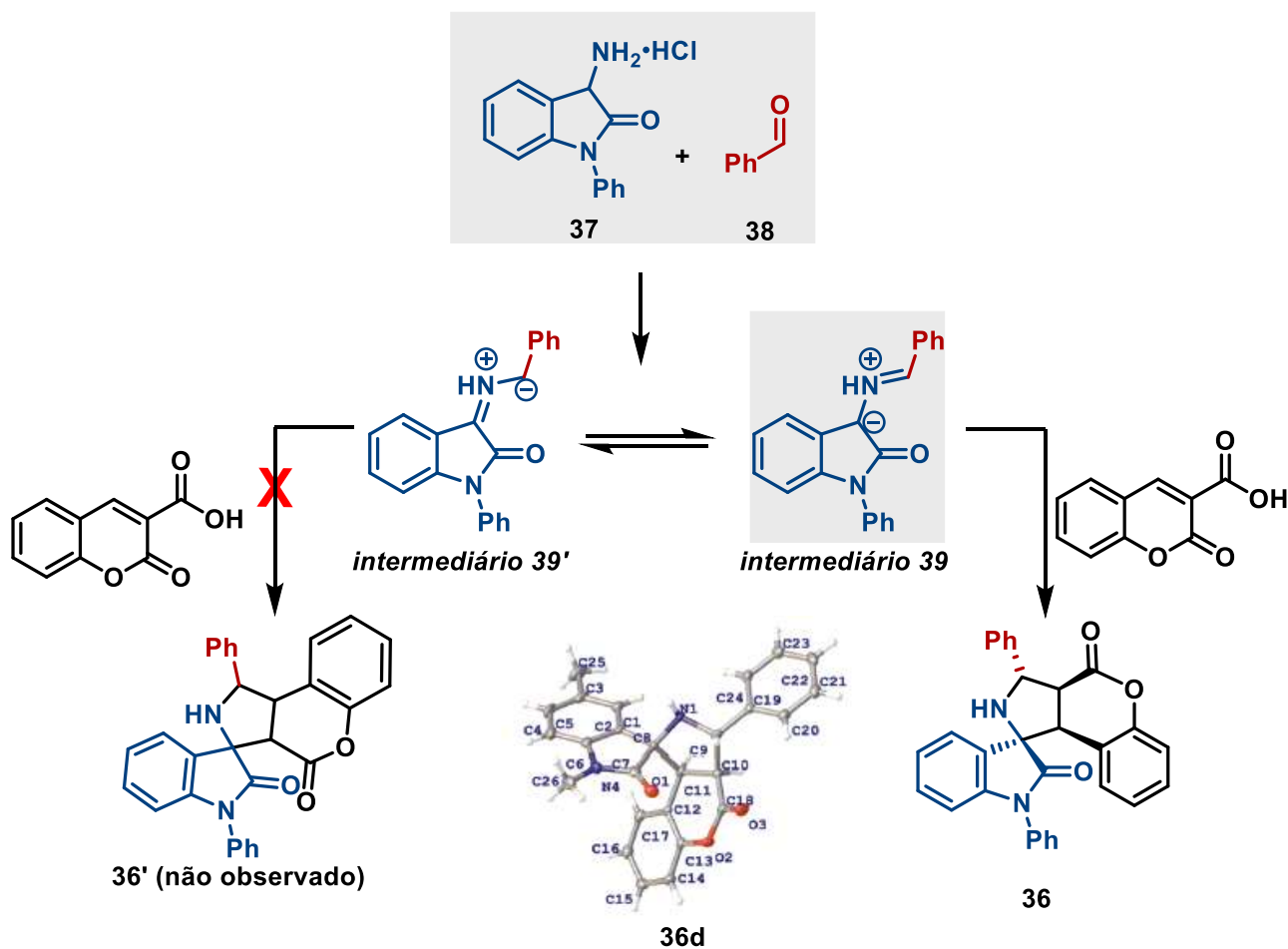
condensação do indol **37** com aldeídos **38**. Os produtos foram obtidos em rendimentos satisfatórios e alta diastereosseletividade (Esquema 21).



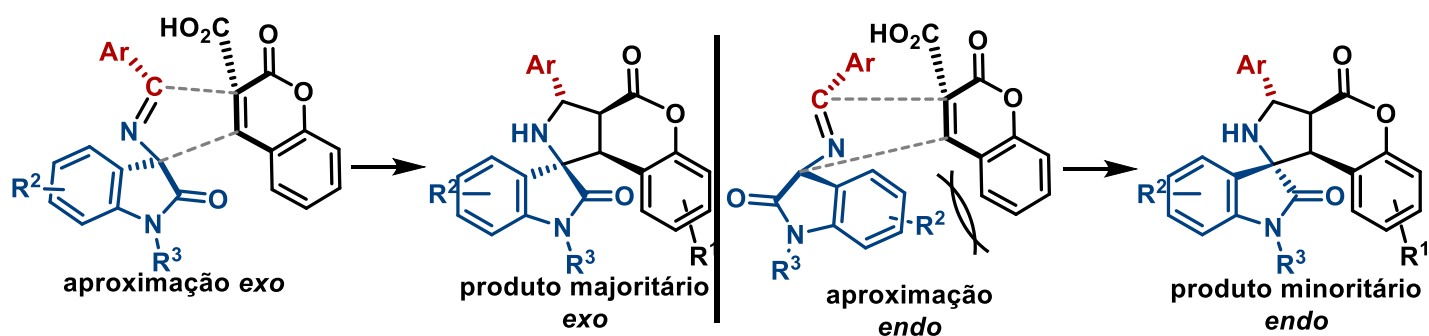
**Esquema 22:** Síntese de espiro-óxi-indóis **36** a partir de 3-carbóxi-cumarinas.

Uma reação controle foi realizada na presença da cumarina não ativada, e os materiais de partida foram recuperados. Os autores também sugerem que o grupo carboxila na posição C-3 desempenha um papel fundamental no progresso reacional. A reação de cicloadição 1,3-dipolar mostrou-se também regioseletiva, uma vez que, apenas a formação do cicloaduto **36** foi observada (via intermediário **39**). O regioisômero **36'** não foi detectado (via intermediário **39'**) sob qualquer condição (Esquema 23).

A regioquímica da reação bem como estereoquímica dos produtos foi confirmada a partir das análises de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . A configuração relativa *exo* do composto **36d** foi atribuída com base nos dados de raio-X da molécula (Esquema 23). As configurações relativas dos outros produtos foram atribuídas por analogia.<sup>43</sup> Os dados sugerem que a reação de cicloadição procede via um estado de transição do tipo *exo*, devido ao alívio da repulsão estérica entre as duas fenilas, causada na aproximação do tipo *endo* (Figura 3).

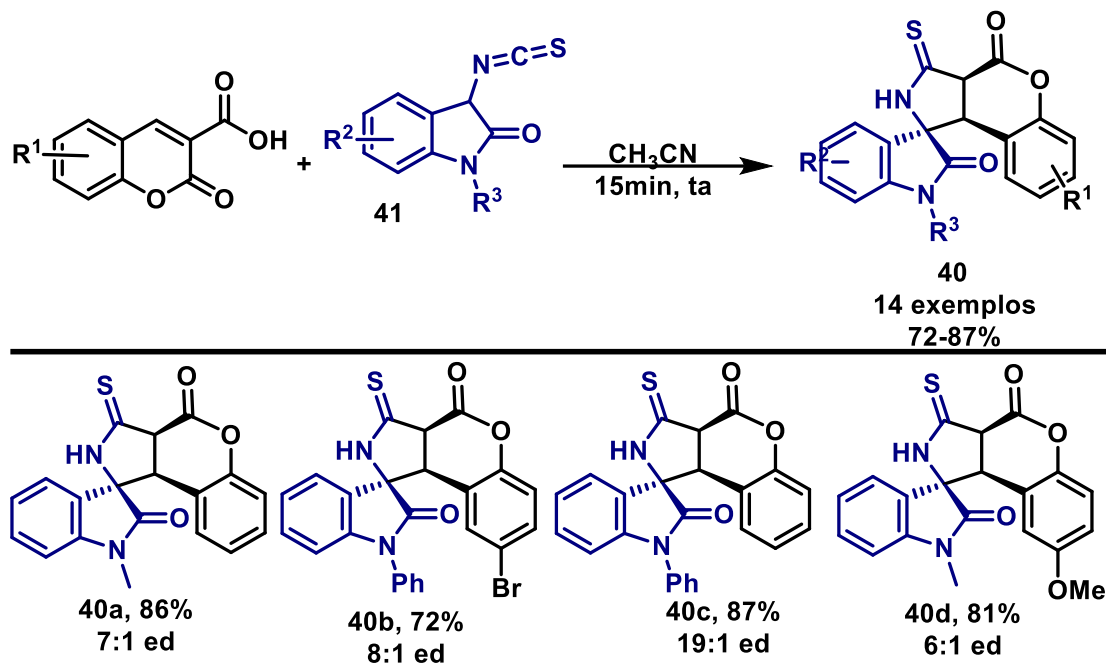


**Esquema 23:** Síntese de espiro-óxi-indóis via reação de cicloadição 1,3-dipolar e raio-X de 36d.



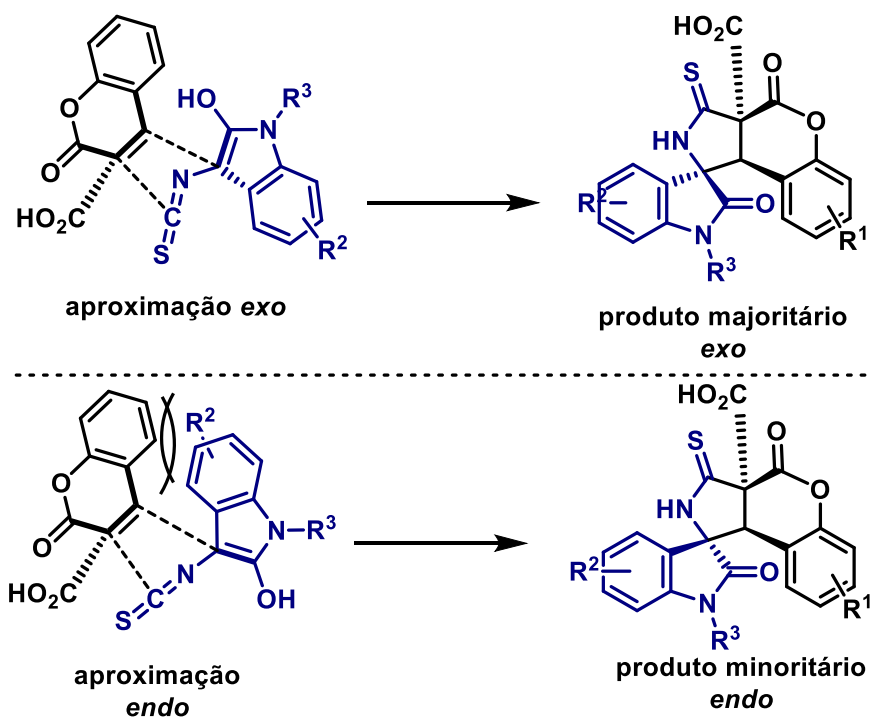
**Figura 3:** Modelos propostos para a formação do espiro-óxi-indol.

Zuo e colaboradores<sup>44</sup> desenvolveram uma nova metodologia diastereosseletiva para a construção de novos núcleos di-hidro-cumarino-pirrolidina-oxindois **40** via reação de cicloadição entre 3-isotiocianato oxindois **41** e 3-carbóxi-cumarinas **1** na ausência de catalisador (Esquema 24). As reações foram conduzidas a temperatura ambiente e os produtos foram obtidos em bons rendimentos.



**Esquema 24:** Condição reacional para a síntese dos espiro-óxi-indóis.

Uma reação controle foi realizada na presença da cumarina não ativada, e não houve consumo dos reagentes. Os autores sugerem que o grupo carboxila na posição C-3 da cumarina aumenta o coeficiente de energia no LUMO do carbono  $\beta$ , aumentando a sua polarizabilidade e, portanto, a sua atividade eletrofílica frente à reação de adição conjugada. Mais uma vez, a presença do grupo carboxila é crucial para o avanço da reação. A estereoquímica dos produtos foi atribuída a partir das análises de raio-X, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . Os dados sugerem que a reação de cicloadição procede via um estado de transição do tipo *exo*, devido ao alívio da repulsão estérica entre as duas fenilas, causada na aproximação do tipo *endo* (Esquema 25).<sup>44</sup>



Esquema 25: Modelos propostos para a formação do espiro-óxi-indol.

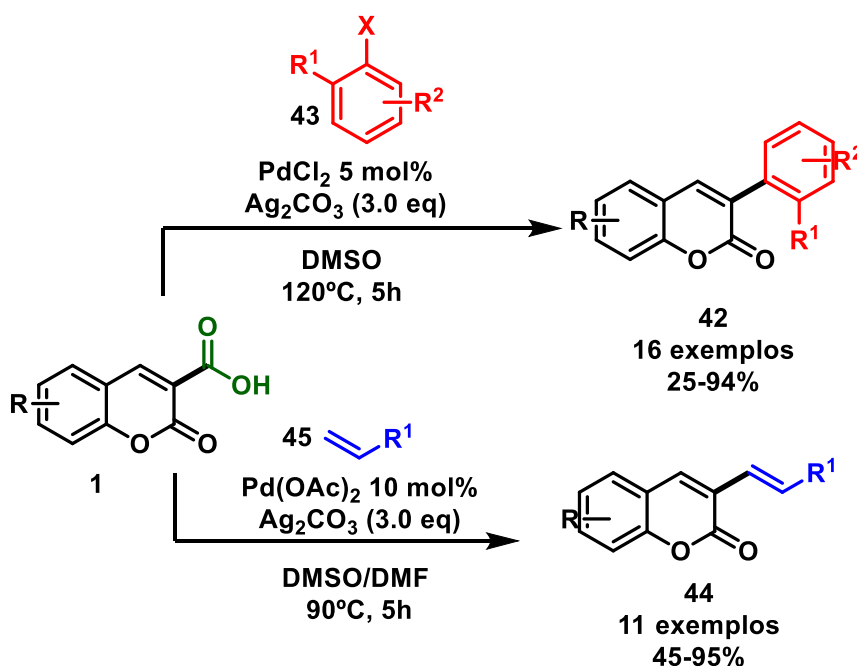


### 1.2.3 Ácidos cumarino-3-carboxílicos em reações de acoplamento cruzado

As reações de acoplamento cruzado constituem uma classe de reações de grande interesse em síntese orgânica por possibilitarem a construção de novas ligações, em especial as do tipo C-C, difíceis de serem obtidas por outros meios. Neste cenário, são descritos na literatura inúmeros trabalhos sobre a obtenção de novos derivados cumarínicos C3-substituídos via reações de acoplamento cruzado. Dentre estes é comum encontrar métodos que empregam ácidos cumarino-3-carboxílicos como precursores de novos derivados cumarínicos, via reações de acoplamento cruzado descarboxilativo mediadas por metais de transição (Esquema 26).

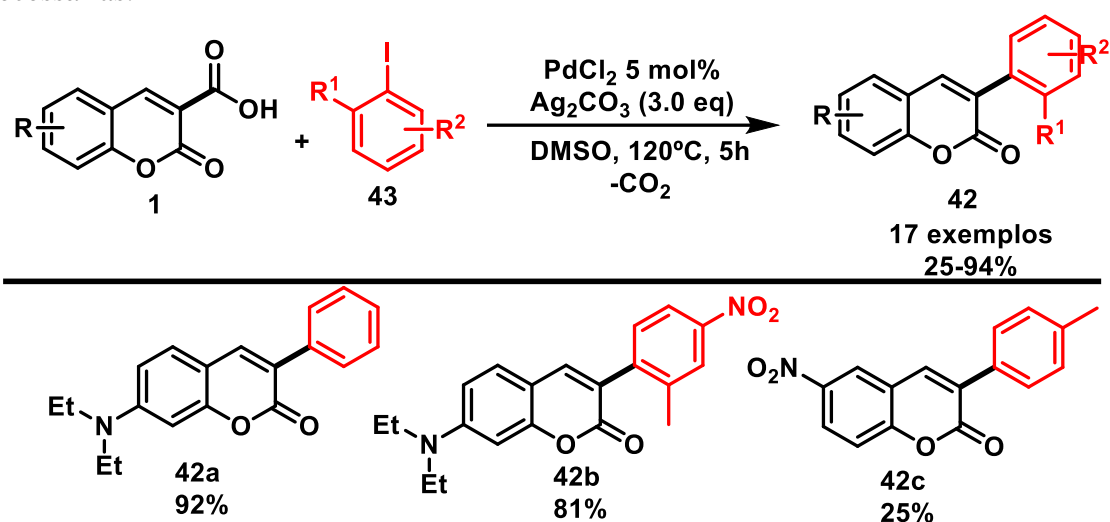
Estas reações descarboxilativas empregando ácidos carboxílicos facilmente disponíveis, a exemplo da 3-carbóxi-cumarina, como componente de acoplamento nucleofílico, evita a necessidade de quantidades estequiométricas do reagente organometálico, alguns dos quais são tóxicos ou devem ser preparados através de procedimentos de múltiplas etapas.<sup>45</sup>

Jafarpour e colaboradores<sup>46</sup> reportaram a formação de novas ligações carbono-carbono (Csp<sup>2</sup>-Csp<sup>2</sup>) via reações de acoplamento cruzado descarboxilativo de ácidos cumarino-3-carboxílicos mediadas por paládio. A metodologia regioseletiva permitiu acessar 3-arylumarinas e 3-vinilumarinas com uma ampla variedade de substituintes e em bons rendimentos.



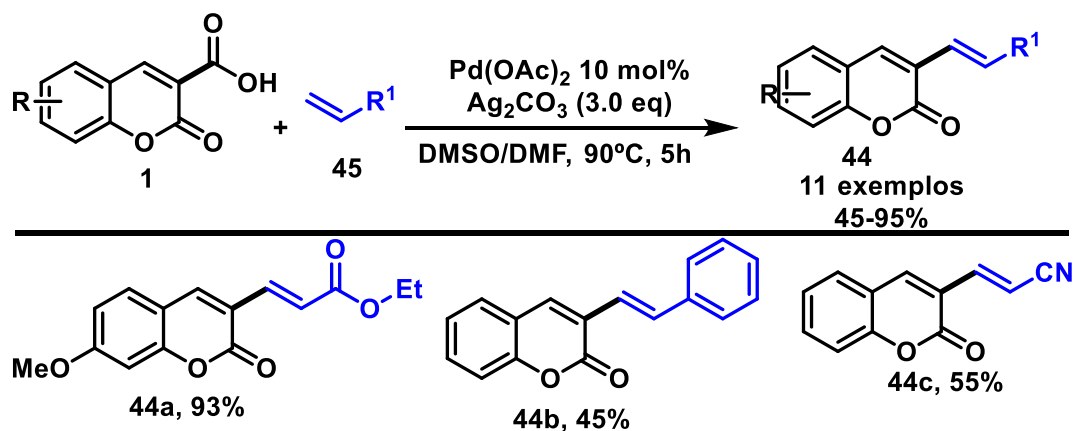
Esquema 26: Síntese de 3-vinilumarinas e 3-arylumarinas.

Os resultados indicaram que o escopo da reação de arilação descarboxilativa foi bastante amplo, dado que substituintes alquila, alcoila, e nitro foram tolerados (Esquema 27). Em função da formação de halogenetos de prata insolúveis, devido à presença de haloarenos como componentes de acoplamento descarboxilativo, quantidades estequiométricas de  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  são necessárias.<sup>46</sup>



**Esquema 27:** Algumas das 3-benzilcumarinas obtidas.

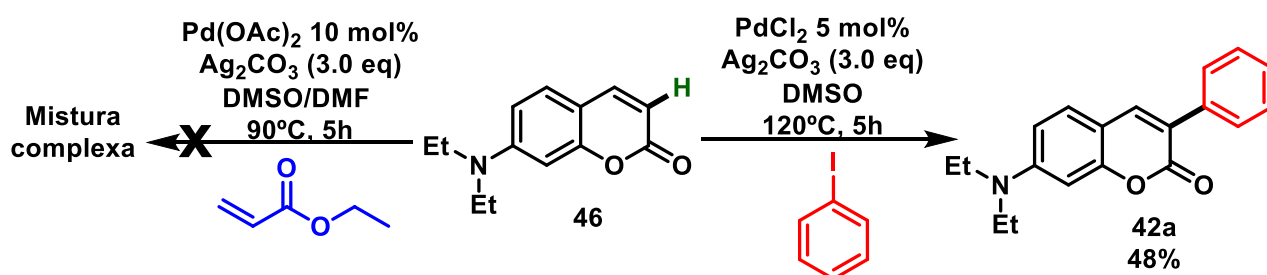
O sistema catalítico proposto também foi investigado para a síntese de 3-vinilcumarinas por meio de um acoplamento descarboxilativo do tipo Heck. Desta maneira, a reação de acoplamento cruzado descarboxilativo Pd-catalisada forneceu 3-vinilcumarinas em bons rendimentos sob leve alteração das condições reacionais (Esquema 28). O grupo vinila na posição C-3 das cumarinas amplia o sistema de elétrons  $\pi$  deslocalizados, o que leva a faixas de absorção de comprimento de onda mais longo e comportamento fluorescente mais promissor.



**Esquema 28:** Exemplos representativos das 3-vinilcumarinas obtidas.

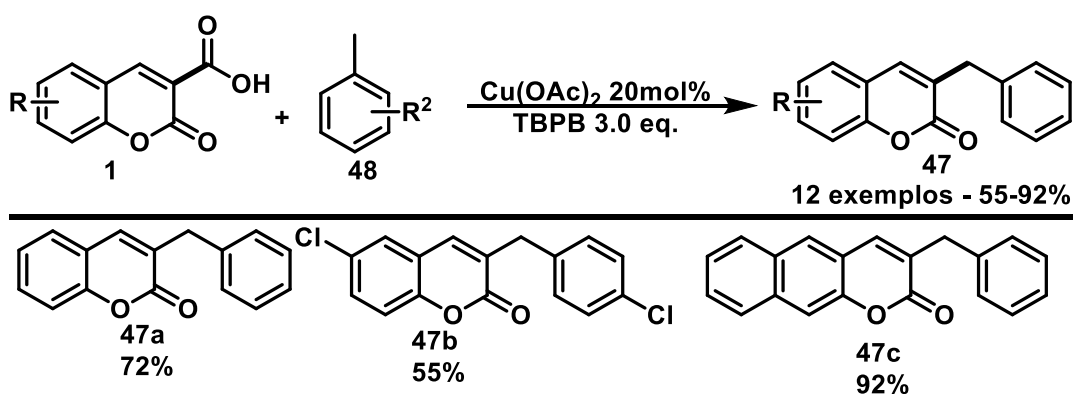
Duas reações controle foram realizadas, com o intuito de investigar se a formação das cumarinas 3-vinil- e 3-aryl substituídas acontecem via acoplamento cruzado descarboxilativo (Esquema 29). Assim, a cumarina **46** foi submetida às mesmas condições reacionais com o iodobenzeno e o acrilato de etila. A reação de arilação direta da cumarina **46** com o iodobenzeno resultou em apenas 48% do produto desejado **42a**. Além disso, a reação oxidativa de Heck da cumarina **46** com o acrilato de etila foi mal sucedida, não resultando na formação do produto esperado. Estes resultados indicam que ambas as reações sucedem via acoplamento cruzado descarboxilativo.

### Reações controle



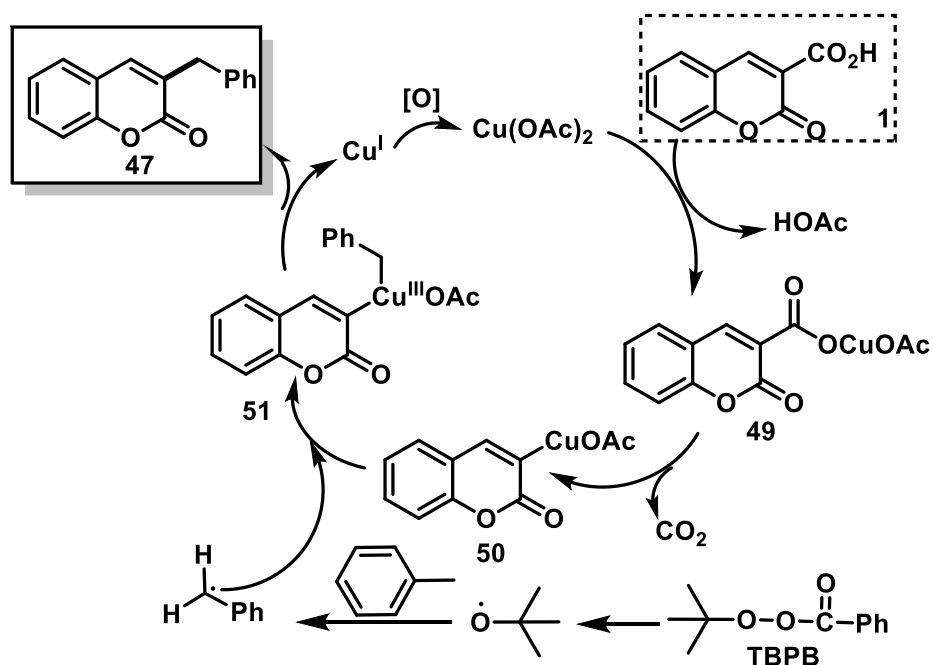
Esquema 29: Reações controle para síntese de cumarinas 3-substituídas

Hao e colaboradores<sup>47</sup> relataram a síntese de 3-benzilcumarinas **47**, via reação de acoplamento cruzado descarboxilativo de 3-carbóxi-cumarinas utilizando  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  como catalisador e TBPB como oxidante, e os produtos foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 30).



Esquema 30: Escopo representativo das 3-benzilcumarinas obtidas.<sup>47</sup>

Para fins de compreensão mecanística, os autores realizaram algumas reações controle. Quando a reação foi conduzida na presença de BHT e TEMPO, nenhum produto foi obtido, sugerindo que algum intermediário radicalar pode está envolvido nesta transformação. Com base nestes resultados, uma proposta foi delineada pelos autores (Esquema 31). Assim, a formação do intermediário **49** ocorre inicialmente a partir da reação do  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  com o ácido cumarino-3-carboxílico. Posteriormente é liberado  $\text{CO}_2$ , fornecendo o intermediário **50**. Em seguida, a reação entre o radical benzila, gerado a partir da reação de TBPB com tolueno, e o intermediário **50** produz **51**. Então a reação de eliminação redutiva de **50** ocorre levando a formação da 3-benzilcumarina **47** com a geração de  $\text{Cu}^{\text{I}}$ . O  $\text{Cu}^{\text{I}}$  pode ser oxidado a  $\text{Cu}^{\text{II}}$  para completar o ciclo catalítico.<sup>47</sup>

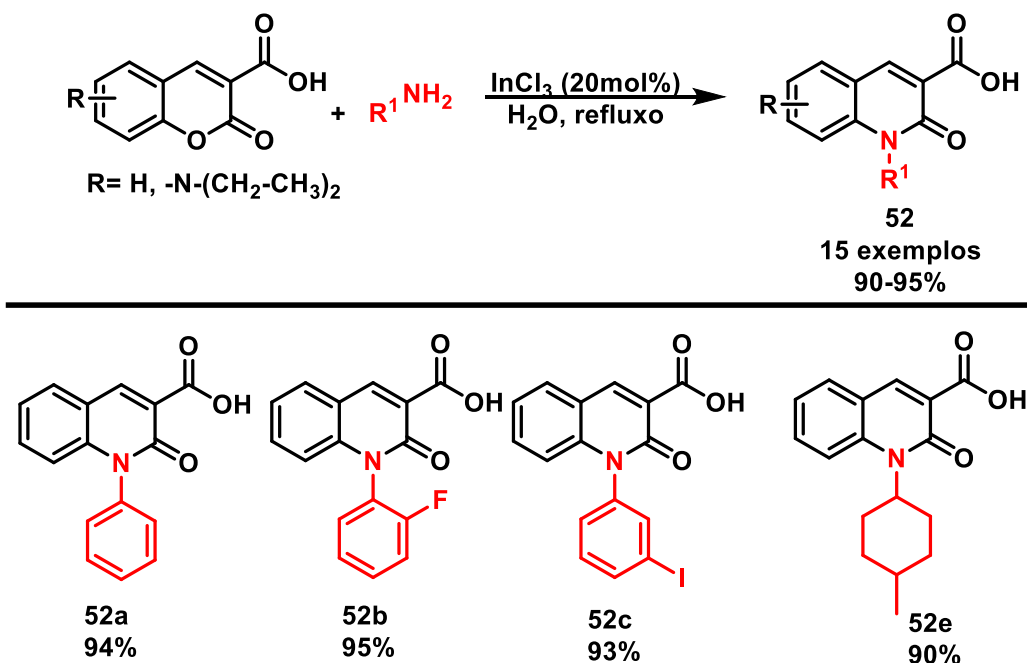


**Esquema 31:** Proposta mecanística para síntese de 3-benzilcumarinas.

### 1.2.4 Ácidos cumarino-3-carboxílicos em reações de substituição acílica

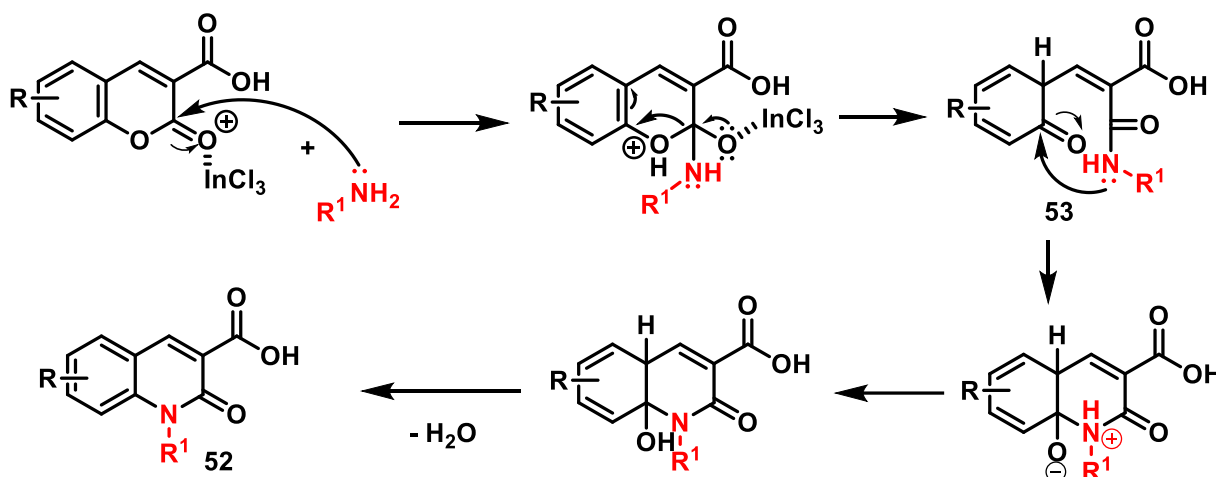
Os ácidos cumarino-3-carboxílicos contêm em sua estrutura duas carbonilas, permitindo que estes compostos sofram reações de substituição acílica, levando tanto à abertura do anel pirano da cumarina, quando a substituição ocorre na carbonila do éster, quanto à síntese de novos derivados C3 substituídos, quando a substituição ocorre na porção carboxila, como, por exemplo, em reações multicomponentes do tipo Ugi. Os produtos destas reações podem atuar como intermediários na síntese de novos heterociclos.

Assim, Harishkumar e colaboradores<sup>48</sup> sintetizaram 2-quinolinonas **52** a partir da reação de ácidos cumarino-3-carboxílicos frente a aminas aromáticas e alifáticas (Esquema 32). As reações foram conduzidas utilizando água como solvente, na presença de  $\text{InCl}_3$  como catalisador. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e em tempos relativamente curtos, tornando-se um processo útil para a síntese de 2-quinolinonas estruturalmente diversificadas das cumarinas correspondentes. Este representa o primeiro relato em que o núcleo cumarínico foi convertido diretamente em 2-quinolinonas com uma ampla variedade de aminas aromáticas e alifáticas.



Esquema 32: Síntese de 2-quinolinonas (exemplos representativos).

A proposta mecanística para formação dos produtos consiste na adição nucleofílica da amina à carbonila do anel pirano ativada pelo ácido de Lewis ( $\text{InCl}_3$ ), levando à formação do intermediário **53**. A subsequente ciclização do intermediário **53** seguida de re-aromatização com eliminação de água fornece os ácidos 2-quinolinona-3-carboxílicos, como ilustrado no esquema abaixo.<sup>48</sup>

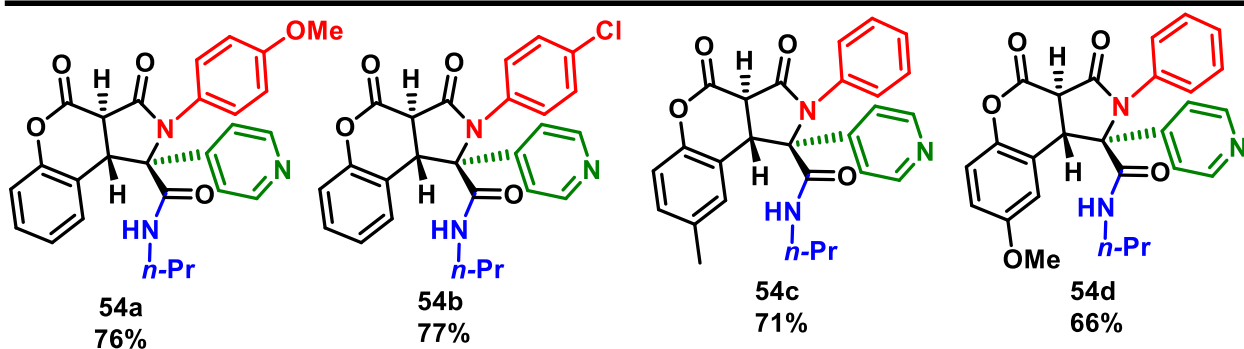
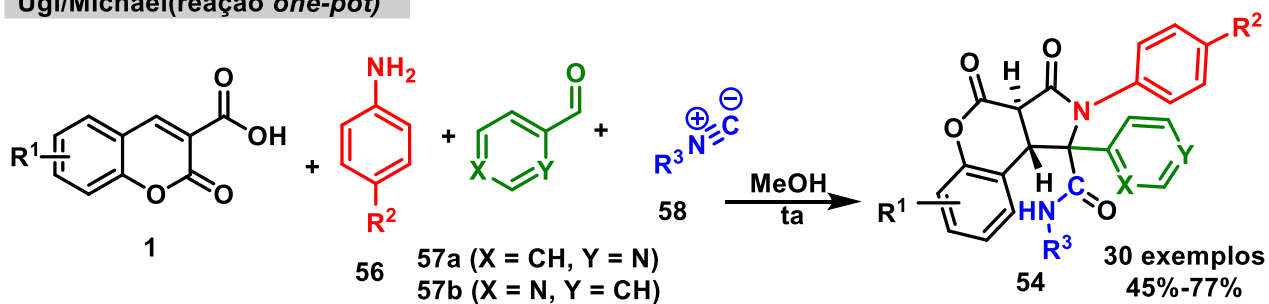


**Esquema 33:** Proposta mecanística para a formação de 2-quinolinonas.

A reação de Ugi é um tipo de reação multicomponente que envolve a condensação de quatro reagentes: um isocianeto, componentes carbonílicos como aldeídos e cetonas, um ácido carboxílico e uma amina primária, obtendo como produto uma diamida. Diversas modificações do procedimento original têm sido sugeridas e, desta forma, trabalhos apontam o uso de 3-carboxi-cumarinas em reações multicomponentes do tipo Ugi para construção de diversos heterociclos contendo o núcleo cumarínico.

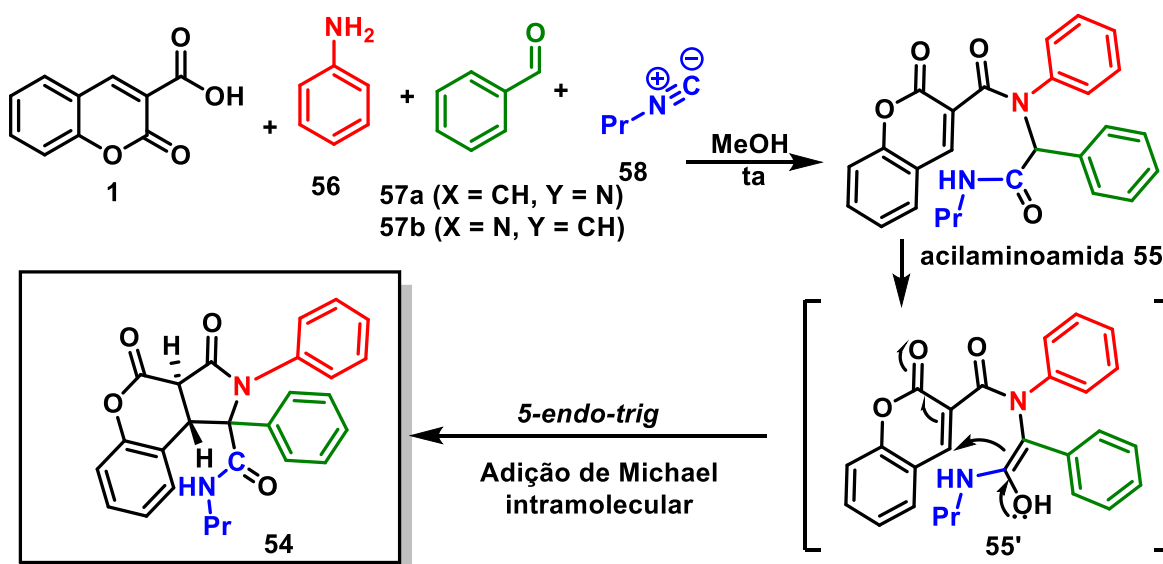
Che e colaboradores<sup>49</sup> reportaram a síntese *one-pot* diastereosseletiva de diversas cromeno[3,4-c]pirrol-3,4-dinonas **54**, via reação de Ugi seguida de uma adição de Michael intramolecular (Esquema 34). A acilaminoamida **55**, produto da reação de Ugi, contém uma ligação dupla na unidade da cumarina ativada pela conjugação cruzadas de duas carbonilas. É esta ativação que favorece a reação de adição conjugada posterior. Os ácidos cumarino-3-carboxílicos foram utilizados como um dos componentes da reação de Ugi, que frente a aminas aromáticas **56**, aldeídos reativos **57** e isocianetos **58** fornecem os produtos em bons rendimentos.

Ugi/Michael(reação *one-pot*)



Esquema 34: Exemplos representativos dos compostos obtidos.

Os autores sugerem que os produtos são formados a partir da acilaminoamida **55** que, contendo em sua estrutura uma ligação dupla  $\alpha,\beta$ -insaturada na unidade da cumarina, sofre uma adição de Michael intramolecular da porção nucleofílica do enol **55'** procedendo através de uma ciclização do tipo *5-endo-trig* (Esquema 35).<sup>49</sup>

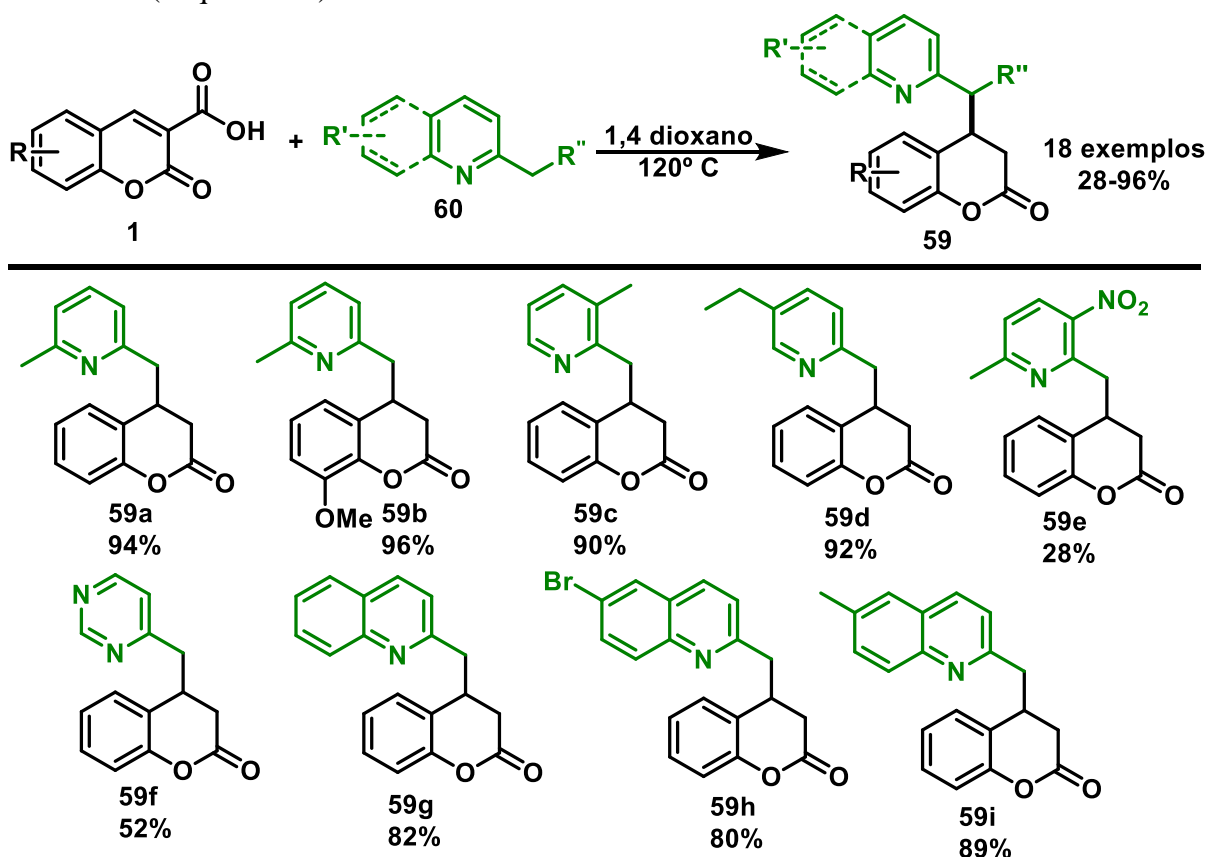


Esquema 35: Proposta mecânica para a síntese de **54**.

### 1.2.5 Ácidos cumarino-3-carboxílicos em reações de adição conjugada

A reação de Michael é caracterizada pela adição de nucleófilos à olefinas ativadas. Comumente são utilizados compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados como aceptores de Michael. Entretanto, sabe-se que a cumarina não é um bom aceptor de Michael para reações desta natureza, devido à presença do átomo de oxigênio no anel pirano. Todavia a presença do grupo carboxila na posição C-3 do ácido cumarino-3-carboxílico torna-o propício a atuar como aceptor de Michael, frente a diferentes nucleófilos (doadores de Michael) em reações de adição conjugada.

Xiao e colaboradores<sup>50</sup> relataram a síntese de 3,4-di-hidro-cumarinas **59** a partir de uma reação de adição de Michael seguida de descarboxilação dos ácidos cumarino-3-carboxílicos frente a 2-alkilazarenos **60**. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos na ausência de catalisador (Esquema 36).



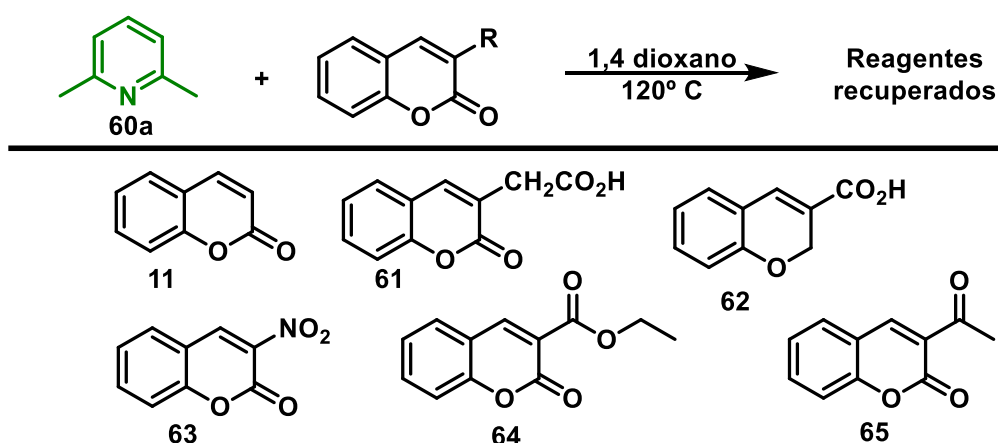
**Esquema 36:** Síntese de 3,4-di-hidro-cumarinas a partir de 3-carbóxi-cumarinas.

Para fins de compreensão mecanística, algumas reações controle foram investigadas (Esquema 37). Assim, as cumarinas **11**, **61-65**, foram submetidas às mesmas condições reacionais,



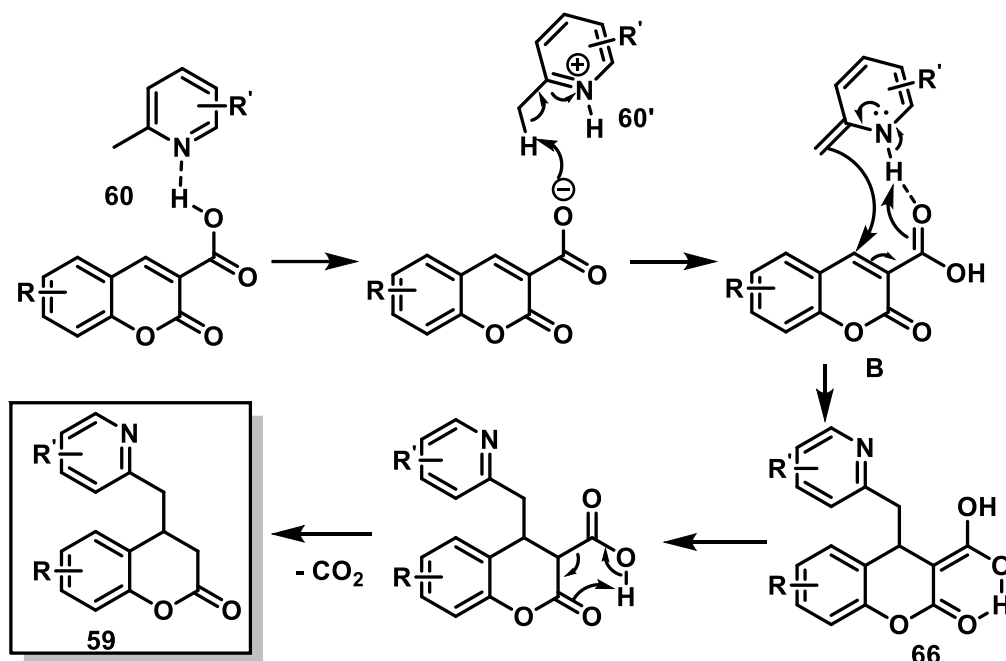
de modo a averiguar o papel das duas carbonilas no progresso da reação. Entretanto não houve consumo dos reagentes. Sendo assim, os autores presumem que a presença do grupo carboxila na posição C-3 da cumarina não só aumenta a eletrofilicidade do carbono  $\beta$  (C-4) como também ativa o nucleófilo (2-metilpiridina), conduzindo a formação do produto. Esta ativação ocorre por meio da ligação de hidrogênio (N-H-O), promovendo a aproximação do nucleófilo ao acceptor de Michael favorecendo o ataque do nucleófilo ao alceno eletrofílico. Adicionalmente, a falha da reação entre o ácido carboxílico **62** e a piridina **60a** indica que sem ativação sinérgica do carbono  $\beta$  C-4 pelas carbonilas do grupo carboxila e da porção lactona, o acceptor de Michael não é eletrofílico o suficiente para a adição conjugada.

#### Reação controle



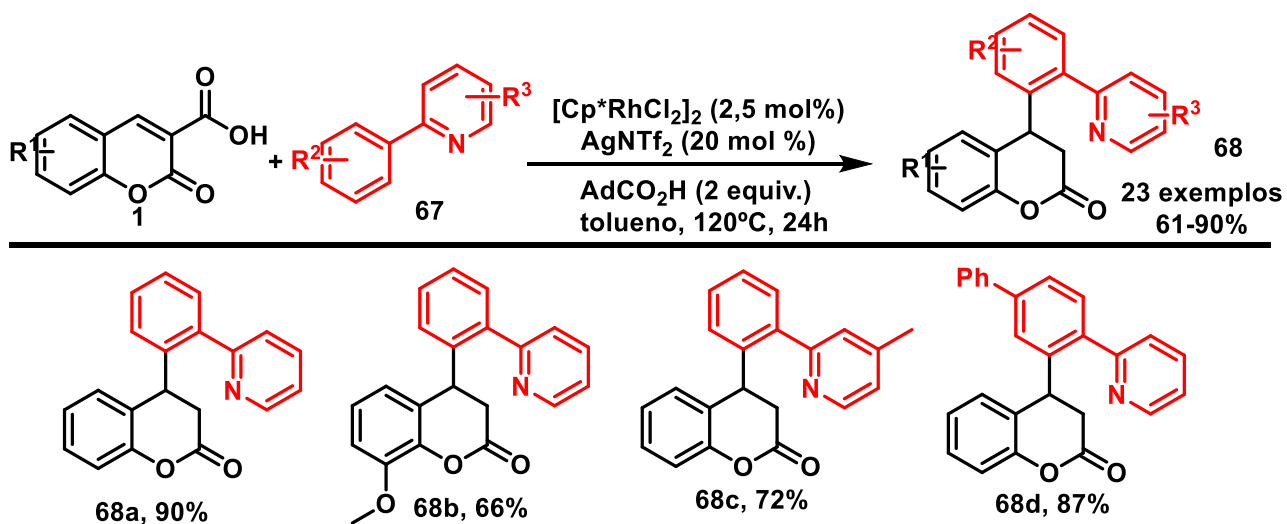
**Esquema 37:** Tentativas de adição de Michael com derivados cumarínicos.

Com base nestes resultados os autores propuseram o mecanismo exposto no esquema a seguir. Inicialmente, os 2-metilazarenos **60** e a 3-carbóxi-cumarina **1** interagem por meio de uma ligação de hidrogênio seguida da protonação de **60** formando o piridínio **60'**. Como resultado da acidez aumentada dos prótons benzílicos, a clivagem C-H ocorreria para proporcionar à enamina como intermediário, que ataca o carbono deficiente de elétrons do alceno, através do estado de transição **B**, para formar o intermediário **66**. No estado de transição **B**, a ligação de hidrogênio auxilia na aproximação da enamina a 3-carbóxi-cumarina. O enol **66** sofre tautomerização, seguida de descarboxilação e posterior isomerização para produzir a 3,4-di-hidrocumarina **59**. Em todo o processo, foi proposto que a ligação de hidrogênio desempenha um papel fundamental nesta transformação.<sup>50</sup>



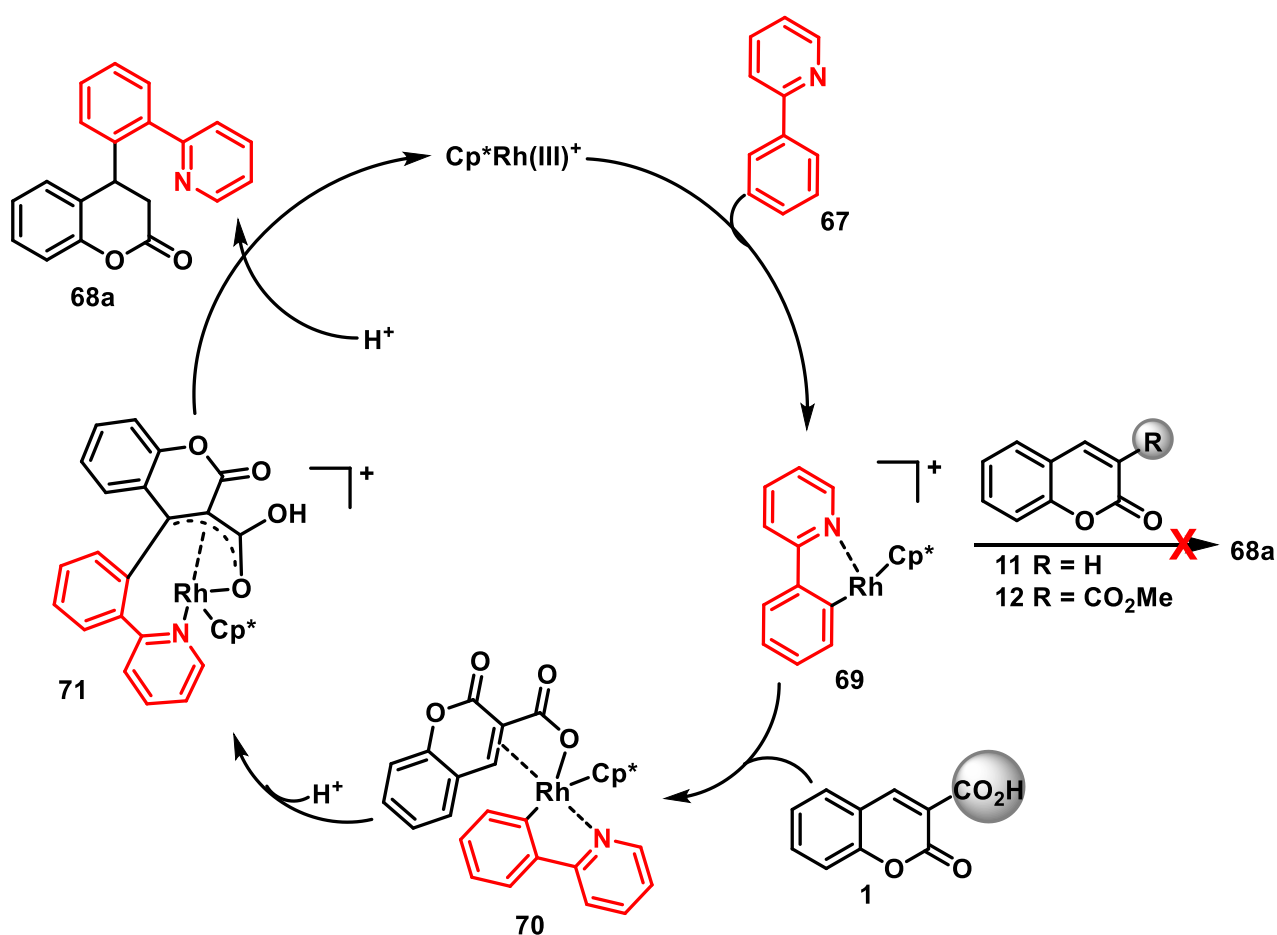
Esquema 38: Proposta mecânica para a síntese de **59**.

Recentemente, Han e colaboradores<sup>51</sup> reportaram uma estratégia de arilação de 3-carbóxi-cumarinas **1** frente a 2-aryl-piridinas **67**, via reação de adição conjugada com a ativação da ligação Csp<sup>2</sup>-H promovida por Rh(III). Foi possível acessar 3,4-di-hidrocumarinas **68** com diferentes padrões de reatividade em rendimentos satisfatórios (Esquema 39).



Esquema 39: Síntese de 3,4-di-hidrocumarinas promovida por Rh(III).

O grupo carboxila desempenha o papel fundamental para o progresso reacional. Além de aumentar a eletrofilicidade do carbono C4 do ácido cumarino-3-carboxílico, a possível coordenação em **70** entre o grupo carboxila e o complexo Rh (III) aproxima o centro nucleofílico Rh-C da ligação dupla deficiente em elétrons da cumarina, sugerindo uma reação de natureza intramolecular. Adicionalmente, o aduto β-cetoácido **71**, devido a sua instabilidade intrínseca, sofre uma descarboxilação espontânea e assim, o catalisador de Rh(III) é regenerado mais rapidamente, para dar continuidade ao ciclo catalítico da reação de adição conjugada formal. Não foi possível observar a formação do produto **68a** na presença da cumarina **11** e do derivado esterificado **12**, indicando a função crucial do grupo carboxila no avanço da reação (Esquema 40).<sup>51</sup>

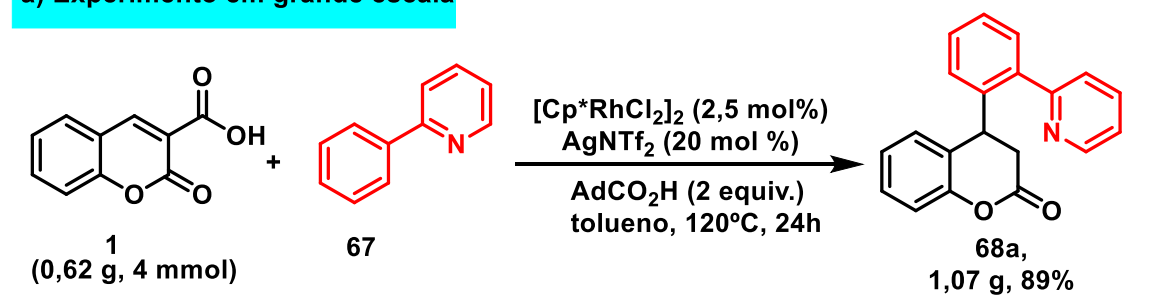


**Esquema 40:** Reação de adição conjugada de 3-carbóxi-cumarinas promovida por Rh(III).

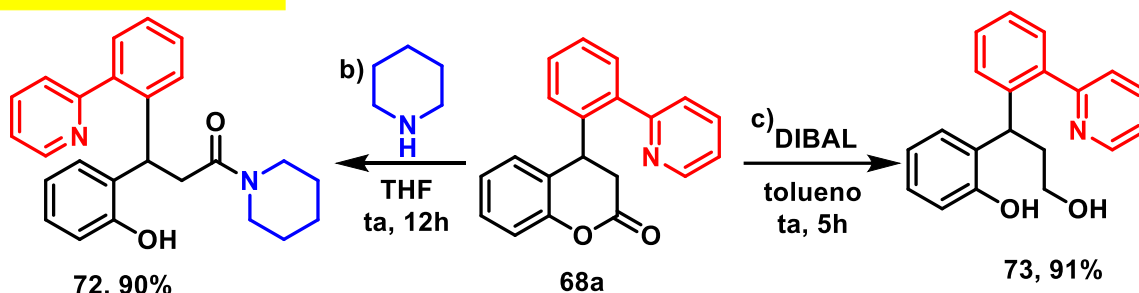
Para fins de estudo da eficiência e utilidade prática da metodologia, foi realizado um experimento em grande escala, bem como duas transformações sintéticas do produto **68a**

(Esquema 41). A reação em larga escala forneceu o produto **68a** em 89% de rendimento (Esquema 41a). Uma reação de amidação levou a abertura do anel de **68a** que foi convertido em **72** (Esquema 41b). Além disso, a redução de **68a**, com DIBAL (hidreto de diisobutilalumínio) a temperatura ambiente, levou ao álcool **73** com rendimento de 91% (Esquema 41c).<sup>51</sup>

#### a) Experimento em grande escala



#### Aplicações sintéticas

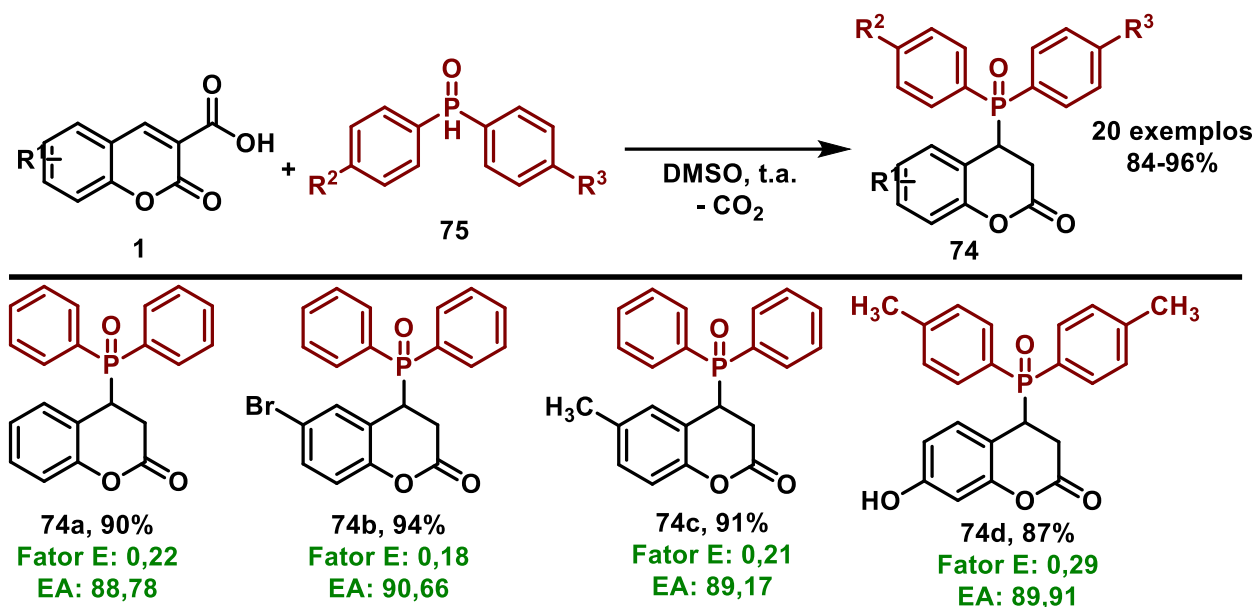


**Esquema 41:** Experimento em grande escala e aplicações sintéticas de **68a**.

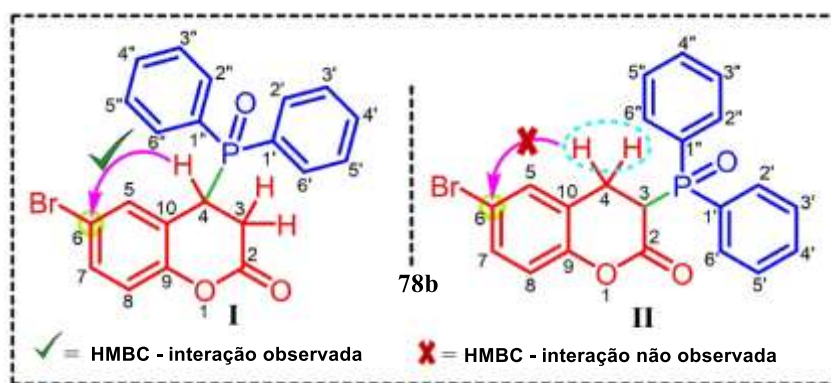
Nucleófilos centrados em heteroátomos também podem reagir em adições do tipo 1,4. Recentemente Brahmachari descreveu uma estratégia sintética inédita para fosforilação descarboxilativa de ácidos cumarino-3-carboxílicos acessando novas 3,4-di-hidrocumarinas C4 fosforiladas **74** (Esquema 42). As reações foram conduzidas a temperatura ambiente utilizando dimetilsulfóxido como solvente na ausência de catalisadores e aditivos. Além da alta economia atômica e baixos valores de Fator E, os produtos foram obtidos em rendimentos satisfatórios.<sup>52</sup>

A estrutura dos produtos foi elucidada a partir de estudos dos dados espectrais detalhados. Para a confirmação da regioselectividade da fosforilação que ocorre em C-4 da porção cumarina, foram realizados experimentos de RMN bidimensionais, particularmente a análise espectral de HMQC e HMBC (Figura 4). No espectro do composto **74b**, por exemplo, a interação entre o multiplete referente ao hidrogênio H4 ( $\delta_{\text{H}}$  4,64 - 4,60 – *CHP*) e o sinal referente ao carbono C6

( $\delta_c$  120,48) confirma a estrutura I para o composto **74b**. Todavia, a estrutura II não foi acessada, visto que nenhuma interação entre os hidrogênios metilênicos em C4 e o carbono C6 foi observada.



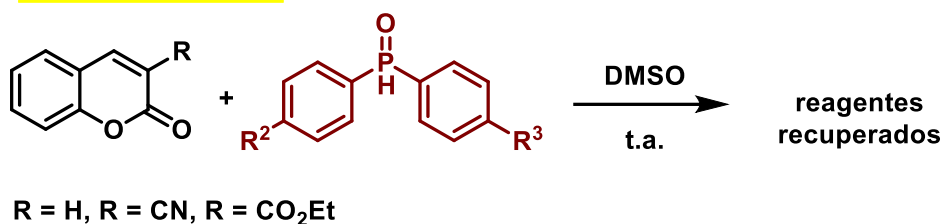
**Esquema 42:** Síntese de 3,4-di-hidrocoumarinas fosforiladas (exemplos representativos).



**Figura 4:** Confirmação da regioquímica do composto **74b** por HMBC.<sup>52</sup>

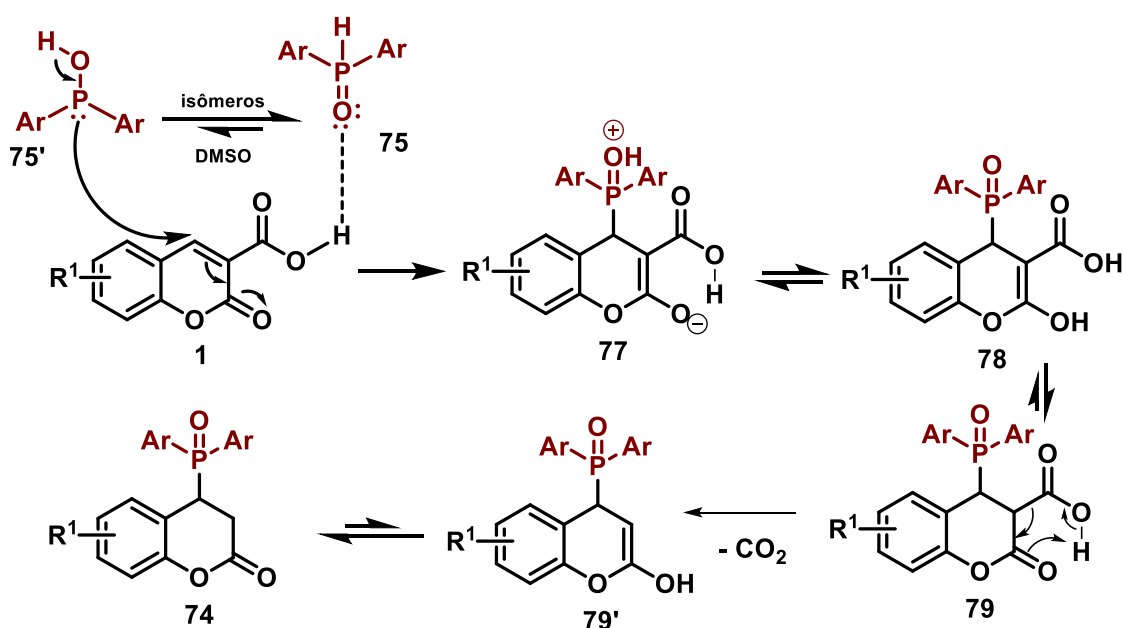
Para investigar o papel do grupo carboxila no carbono C3 da cumarina, foram realizados um conjunto de experimentos de controle, com a cumarina **11**, o cumarina-3-carboxilato de etila **64**, 3-acetilcumarina **65** e a 3-cianocumarina **76** e, em todos esses casos, nenhuma reação ocorreu nas condições otimizadas (Esquema 43). O autor aponta que essas observações indicam que o núcleo cumarínico deve conter o grupo carboxila em C3 desempenhando um papel crucial no início da reação por meio de ligações de hidrogênio.<sup>52</sup>

### Reações controle



**Esquema 43:** Reações controle com os derivados cumarínicos 3-substituídos utilizados.

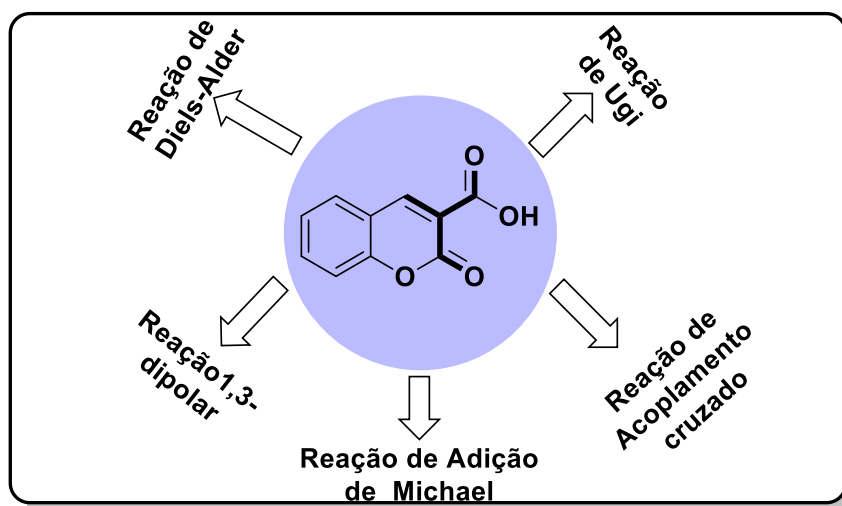
Com base nos resultados obtidos a partir das reações controle, foi proposto que a reação de fosforilação descarboxilativa ocorra, inicialmente, com a interação do hidrogênio do grupo carboxila do ácido cumarínico com o átomo de oxigênio do substrato fosforilado **75** através de uma ligação de hidrogênio, facilitando assim a conversão de **75** em **75'**. O isômero **75'** atua como nucleófilo atacando o carbono C4 eletrofílico do ácido cumarínico **1**, levando a formação da ligação  $\sigma$  C- P em **77**. Após transferência de hidrogênio, o enol **78** é formado. O aduto **79** sofre descarboxilação seguida de tautomerização rápida para fornecer o produto observado **74** (Esquema 44).<sup>52</sup>



**Esquema 44:** Fosforilação descarboxilativa ácidos cumarino-3-carboxílicos.

Em última análise, a referida versatilidade dos ácidos cumarino-3-carboxílicos inclui a sua aplicação na síntese de moléculas bioativas. A presença do grupo carboxila na posição C3 da cumarina viabiliza a atuação destes compostos em reações de cicloadição [4+2] e [3+2], reações

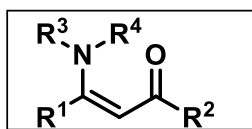
de adição de Michael, reações de acoplamento cruzado, além de atuarem como um componente (ácido carboxílico) em reações de Ugi.



**Figura 5:** Aplicações sintéticas dos ácidos cumarino-3-carboxílicos.

### 1.2.6 Reações de 3-carbóxi-cumarinas com enaminonas e análogos

O termo geral enaminona, introduzido por Greenhil,<sup>53</sup> refere-se a substâncias que apresentam o sistema conjugado N-C=C-C=O (Figura 6). São compostos derivados de β-dicarbonílicos e podem ser obtidos através de vários tipos de reações, como adição, condensação e acilação de enaminas.



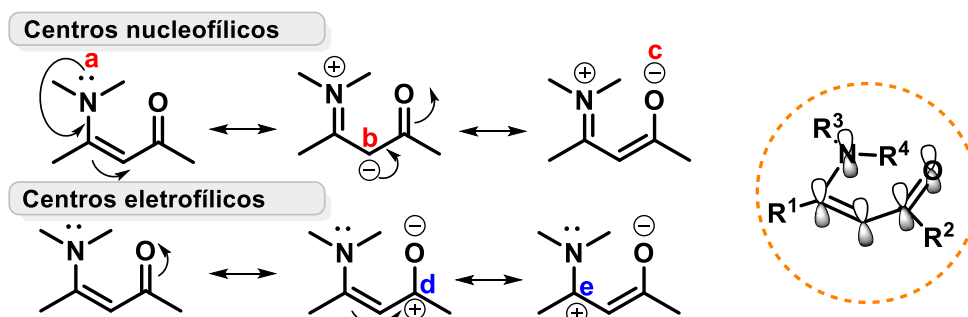
**Figura 6:** Estrutura genérica de enaminonas acíclicas.

O método clássico de síntese de enaminonas, consiste na condensação direta de compostos β-dicarbonílicos com aminas primárias e secundárias em refluxo de solventes aromáticos e remoção de água.<sup>54</sup> Todavia, diversos trabalhos tem reportado a obtenção destes intermediários sintéticos em condições reacionais mais brandas como, por exemplo, via mecanoquímica.<sup>55</sup>



**Esquema 45.** Obtenção de enaminonas via mecanoquímica

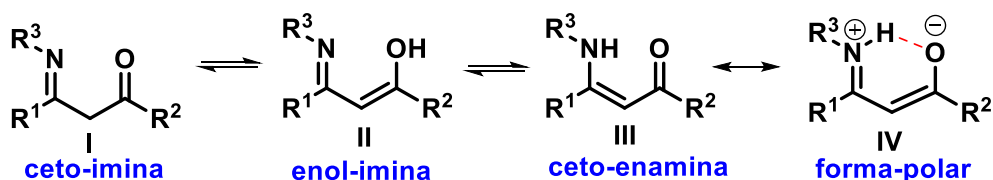
O paralelismo dos orbitais *p* nas enaminonas permite a deslocalização de elétrons  $\pi$  pelo sistema, resultando em um efeito denominado de *push-pull*, responsável pela reatividade desses compostos (Esquema 46). A deslocalização eletrônica gera três centros nucleofílicos “a”, “b” e “c” e dois centros eletrofílicos, “d” e “e”.<sup>56</sup> Assim, as enaminonas combinam em sua estrutura a ambidentada nucleofilicidade das enaminas com a ambidentada eletrofilicidade das enonas, o que as tornam intermediários sintéticos versáteis para o acesso a moléculas mais complexas.



**Esquema 46.** Deslocalização eletrônica e centros reativos de enaminonas.

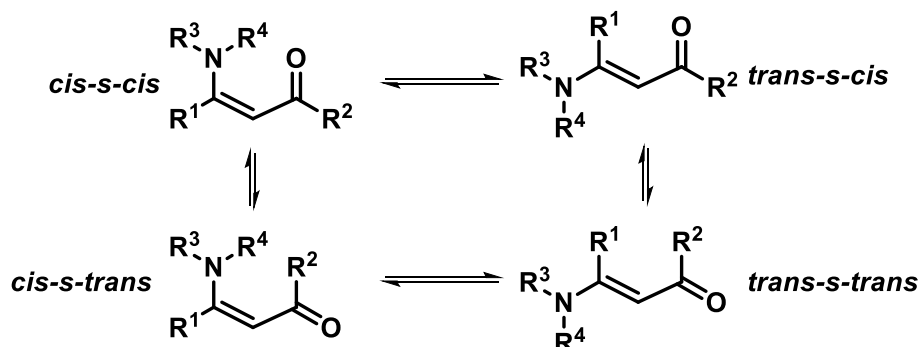


Outra consequência do efeito *push-pull* de elétrons é a coexistência de isômeros configuracionais e conformacionais. Quanto aos isômeros constitucionais, elas podem adquirir as formas tautoméricas **I**, **II** ou **III**. No entanto, as enamionas existem predominantemente na forma carbonílica **III**, a qual pode ser estabilizada pelo híbrido de ressonância polar (forma zwitteriônica) **IV** (Esquema 47).<sup>56</sup>



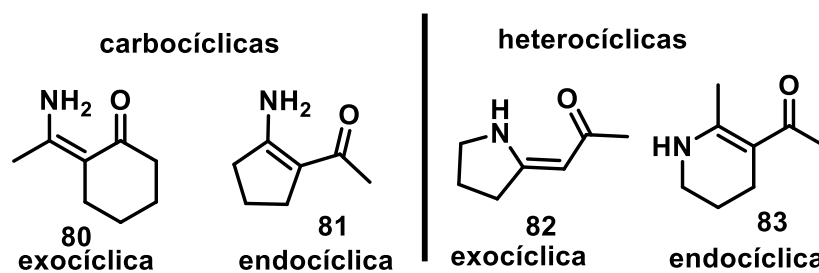
**Esquema 47:** Formas tautoméricas das enamionas acíclicas

Quanto aos isômeros conformacionais, quatro são as formas geométricas possíveis para a estrutura da enamionona (Esquema 48). A diminuição da barreira de isomerização, devido à diminuição do caráter  $\pi$  da ligação olefínica, permite o equilíbrio entre estas formas isoméricas representadas no Esquema 48.<sup>56</sup>



**Esquema 48.** Isômeros configuracionais e conformacionais das enamionas acíclicas.

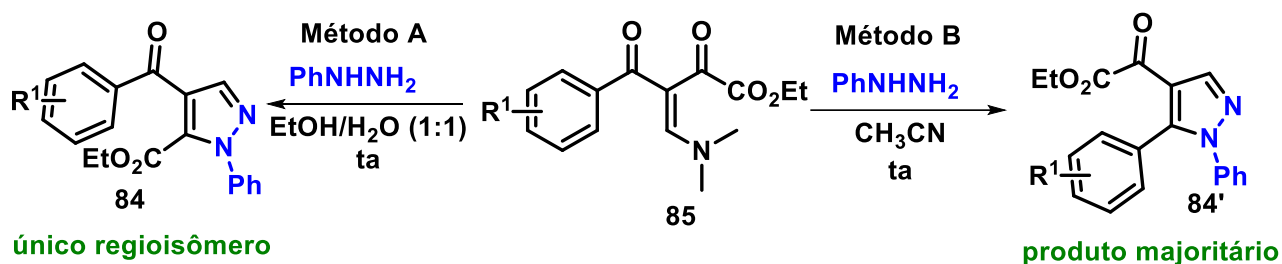
As enamionas também se apresentam em estruturas cíclicas. A posição do nitrogênio determina se são carbocíclicas (**80** e **81**) ou heterocíclicas (**82** e **83**), enquanto que a posição da dupla ligação determina se são endocíclicas (**81** e **83**) ou exocíclicas (**80** e **82**) (Figura 7).<sup>56</sup>



**Figura 7:** Enaminonas carbo- e heterocíclicas.

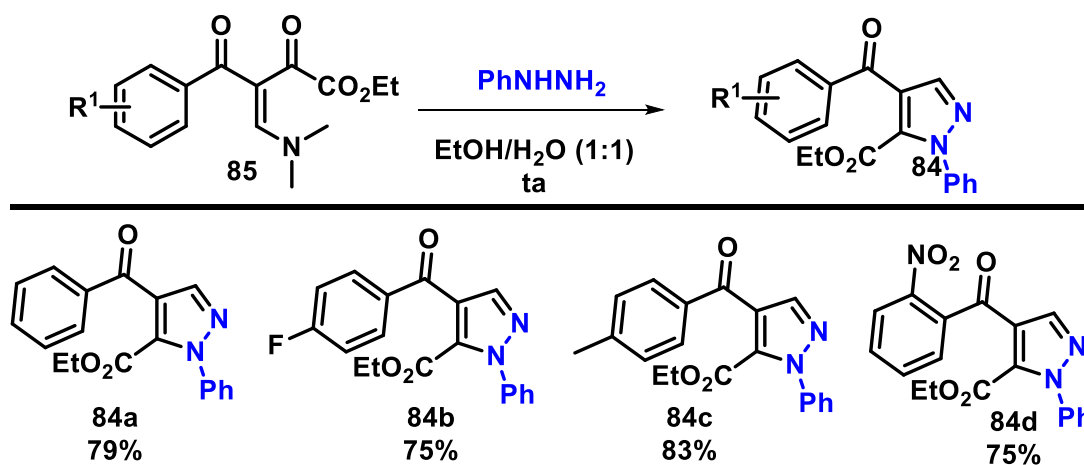
A versatilidade desta classe de compostos tem origem no efeito mesomérico dos grupos amina e acila, que doa e retira densidade eletrônica, respectivamente, da dupla olefínica e, assim, insere as enamionas e seus análogos em uma posição de destaque no cenário sintético, mais especificamente na síntese de heterociclos nitrogenados, através de reações de aza-anelação.

No trabalho de Rosa e colaboradores,<sup>57</sup> por exemplo, foi investigada a síntese regioseletiva de *N*-fenil-pirazóis 4,5-dissubstituídos **84** e **84'** a partir de  $\beta$ -enamino dicetonas **85** e a fenil-hidrazina **86**. A reação foi realizada em vários solventes próticos polares, apróticos polares e apolares com a intenção de investigar a influência do solvente na regioquímica da formação do pirazol. E foi observado que, a estrutura da  $\beta$ -enamino dicetona e as condições reacionais influenciaram a regioquímica dos produtos formados.



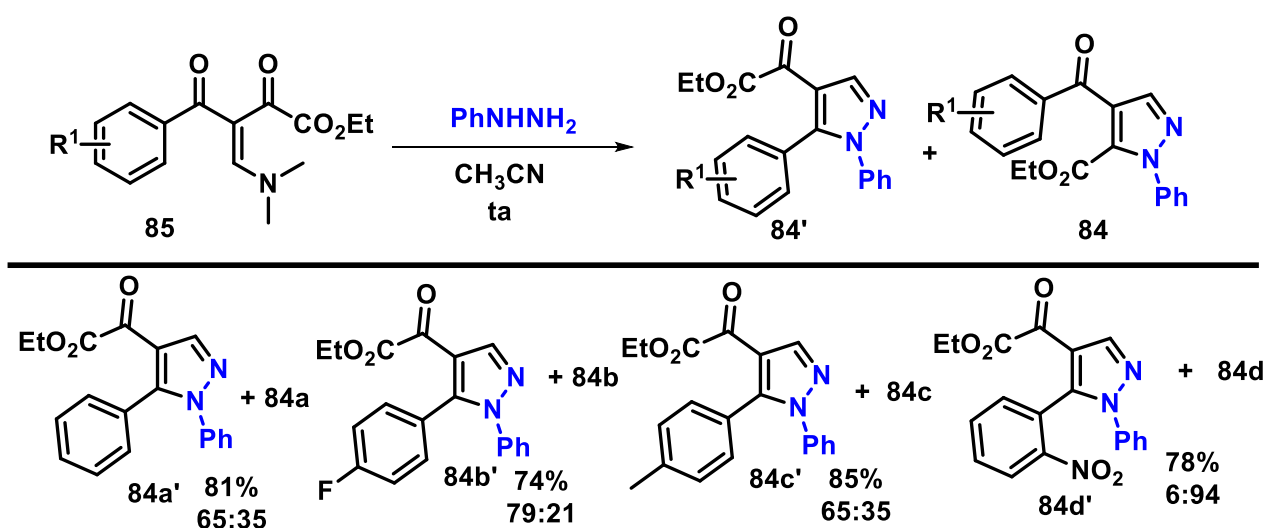
**Esquema 49.** Síntese regioseletiva de *N*-fenil-pirazóis 4,5-dissubstituídos.

Os pirazóis **84** foram obtidos, como único regioisômero, em rendimentos satisfatórios, quando a mistura 1:1 de EtOH/H<sub>2</sub>O foi empregada (Esquema 50). A posição e a natureza eletrônica dos substituintes não afetaram a regioseletividade da reação.



**Esquema 50.** Alguns exemplos de pirazóis obtidos a partir de  $\beta$ -enamino dicetonas.

Quando as reações foram realizadas em acetonitrila, foi observada a formação de mistura dos regioisômeros **84** e **84'**. As proporções dos pirazóis foram dependentes dos efeitos eletrônicos dos grupos  $R^1$  e, substituintes retiradores de elétrons forneceram o regioisômero **84'** em maior proporção (Esquema 51). Todavia, a presença de substituintes na posição *orto* afetou a regioquímica da reação. Os autores sugerem que este resultado é consequência do efeito de impedimento estérico do grupo  $R^1$  sobre o grupo carbonila vizinho, o que dificulta a ciclização intramolecular nesta carbonila.



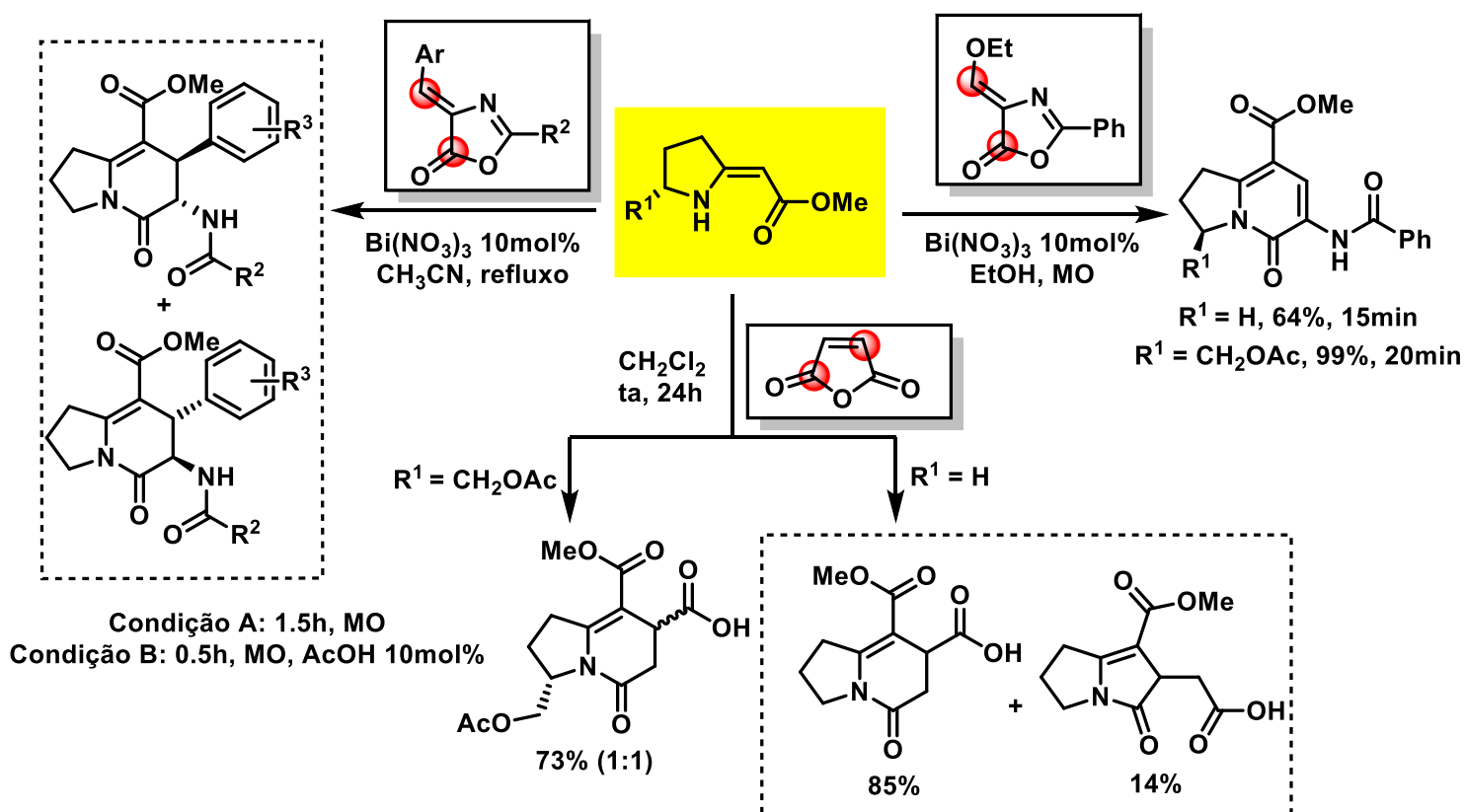
**Esquema 51.** Alguns exemplos de pirazóis obtidos a partir de β-enamino dicetonas.

As estruturas de **84** e **84'** foram elucidadas de forma inequívoca por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , experimentos de HMBC, espectrometria de massa de alta resolução e dados de cristalografia de raios-X. Os autores sugerem que a formação dos pirazóis **84** e **84'** ocorre pela adição do tipo aza-Michael pelo grupo amino não substituído de fenil-hidrazina ao carbono β da enamino dicetona. A regioquímica da reação é então determinada na etapa de aza-anelação. Em solventes próticos, a carbonila ligada ao grupo éster é ativada pela ligação de hidrogênio com o solvente, favorecendo o segundo ataque nucleofílico, levando a formação do pirazol **84**. Em contraste, em um solvente aprótico, o segundo ataque nucleofílico por um átomo de nitrogênio ocorre preferencialmente no carbono carbonílico ligado ao grupo benzóila para conduzir ao pirazol **84'**.

Os autores fizeram ainda estudos a partir de cálculos teóricos para descrever as reatividades relativas dos átomos de carbono das carbonilas ligadas ao grupo éster e ao grupo benzóila, em solvente aprótico (acetonitrila), e em solvente prótico (etanol). Os cálculos mostraram que, em

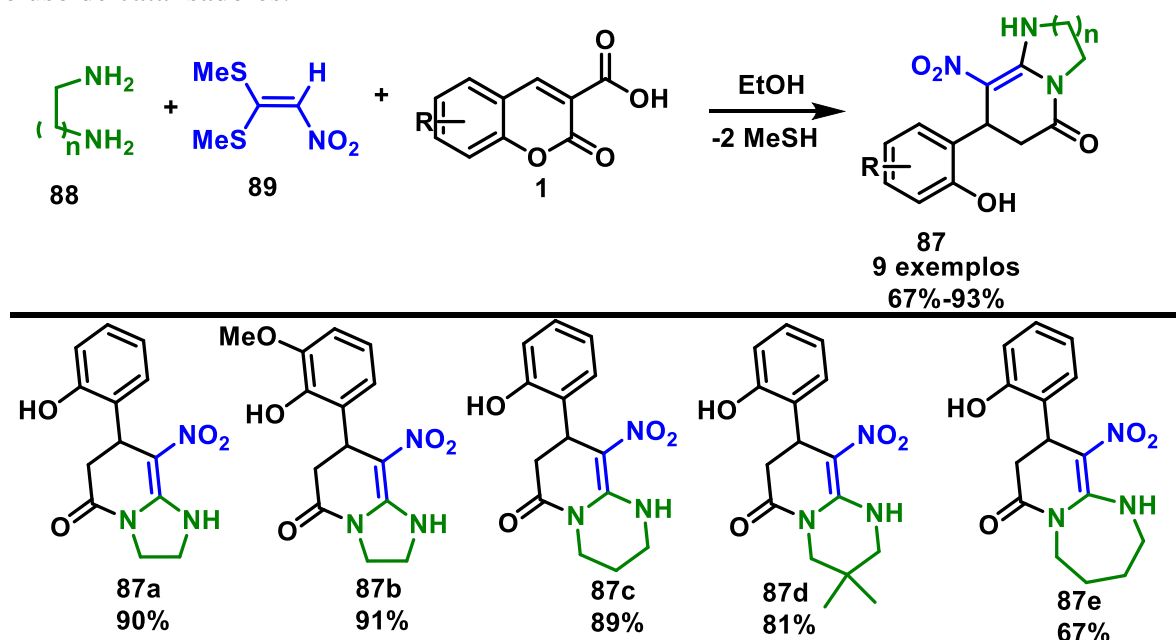
meio aprótico, a carbonila ligada diretamente ao grupo benzofila tem uma maior reatividade para uma reação nucleofílica. No meio prótico, as densidades eletrônicas das espécies neutras e catiônicas foram calculadas para determinar o centro mais reativo para a protonação. Os resultados indicaram que a carbonila ligada diretamente ao grupo oxalila é mais reativa e, portanto, mais facilmente protonada, dirigindo o segundo ataque nucleofílico para este sítio eletrofílico.<sup>57</sup>

O Grupo de Pesquisa em Síntese Química Sustentável e Aplicada (GPSQ) também se dedica ao estudo da reatividade das enaminonas acíclicas e cíclicas frente a diferentes eletrófilos, visando à obtenção de heterociclos nitrogenados potencialmente bioativos em condições brandas. Cunha e colaboradores<sup>58,59</sup>, por exemplo, descreveram as reações de cicloadição formal aza-[3+3] *versus* aza-[3+2] entre enaminonas cíclicas e diferentes aceptores de Michael com dois sítios eletrofílicos na síntese de azabicciclos (Esquema 52). Em todos os casos, indolizidinonas foram obtidas em bons rendimentos com funcionalização diversa e em diferentes estados oxidativos.



**Esquema 52:** Síntese de núcleos indolizidínicos a partir de enaminonas cíclicas.

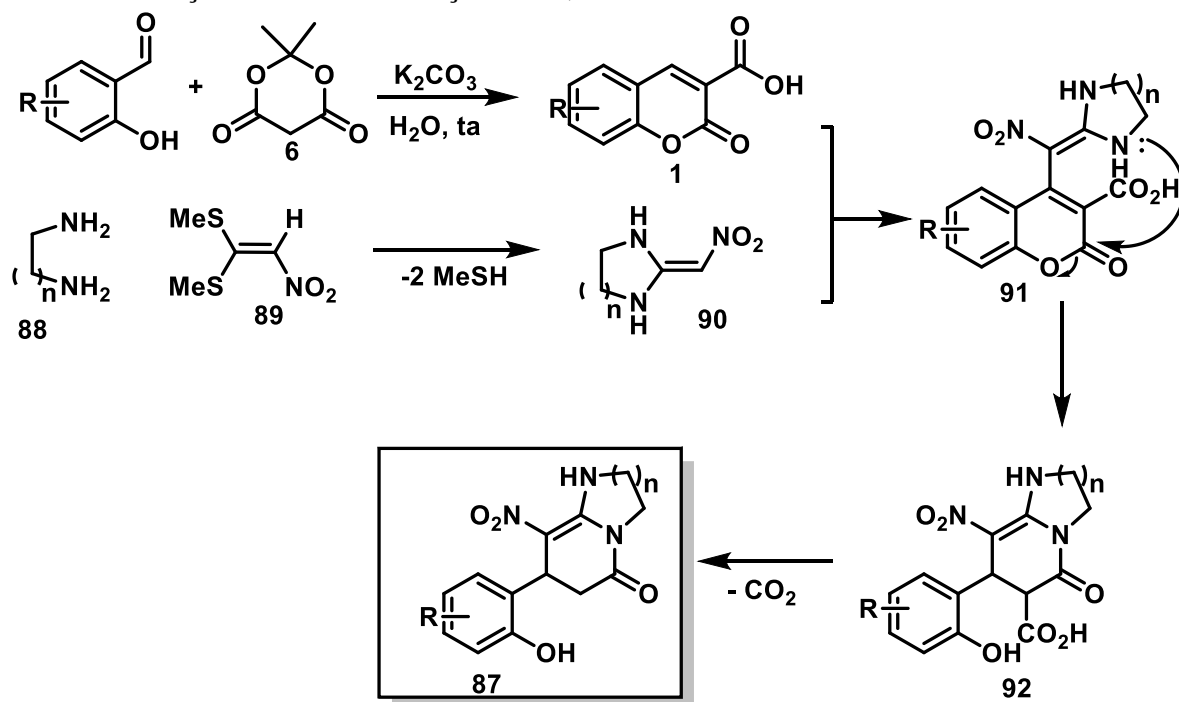
Adicionalmente, o sistema conjugado dos ácidos cumarino-3-carboxílicos ( $O=C-C=C-C=O$ ) também permite adições à dupla ligação por meio de adições de Michael bem como um ataque nucleofílico à carbonila, ocasionando a abertura do anel pirano da cumarina. Quando estes dois padrões ocorrem sequencialmente nas mesmas condições reacionais, as 3-carbóxi-cumarinas frente a *N*-nucleófilos podem reagir segundo um mecanismo de aza-anelação, dando origem a novos aza-heterociclos. Neste cenário, Bayat e colaboradores<sup>60</sup> relataram uma metodologia para a síntese regioseletiva de novos 1,3-diazaheterociclos **87**, via reação tricomponente entre diaminas **88**, o nitroceteno **89** e derivados do ácido cumarino-3-carboxílico em EtOH sob refluxo (Esquema 53). Este é o primeiro relato sobre a síntese desses compostos utilizando 3-carbóxi-cumarinas e cetenos aminais como materiais de partida. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos sem o uso de catalisadores.



**Esquema 53:** Síntese de 1,3-diazaheterociclos a partir 3-carbóxi-cumarinas.

A proposta mecanística para formação destes 1,3-diazaheterociclos é apresentada no Esquema 54. O ácido cumarino-3-carboxílico é formado a partir da reação de condensação de Knoevenagel entre o salicilaldeído e o ácido do Meldrum na presença de  $K_2CO_3$  em água a temperatura ambiente. O produto é isolado e então submetido a reação posterior. A 3-carbóxi-cumarina sofre uma adição de Michael do ceteno heterocíclico aminal **90** (formado *in situ* a partir da reação entre a diamina e o nitroceteno), formando o intermediário **91**. A *N*-acilação subsequente

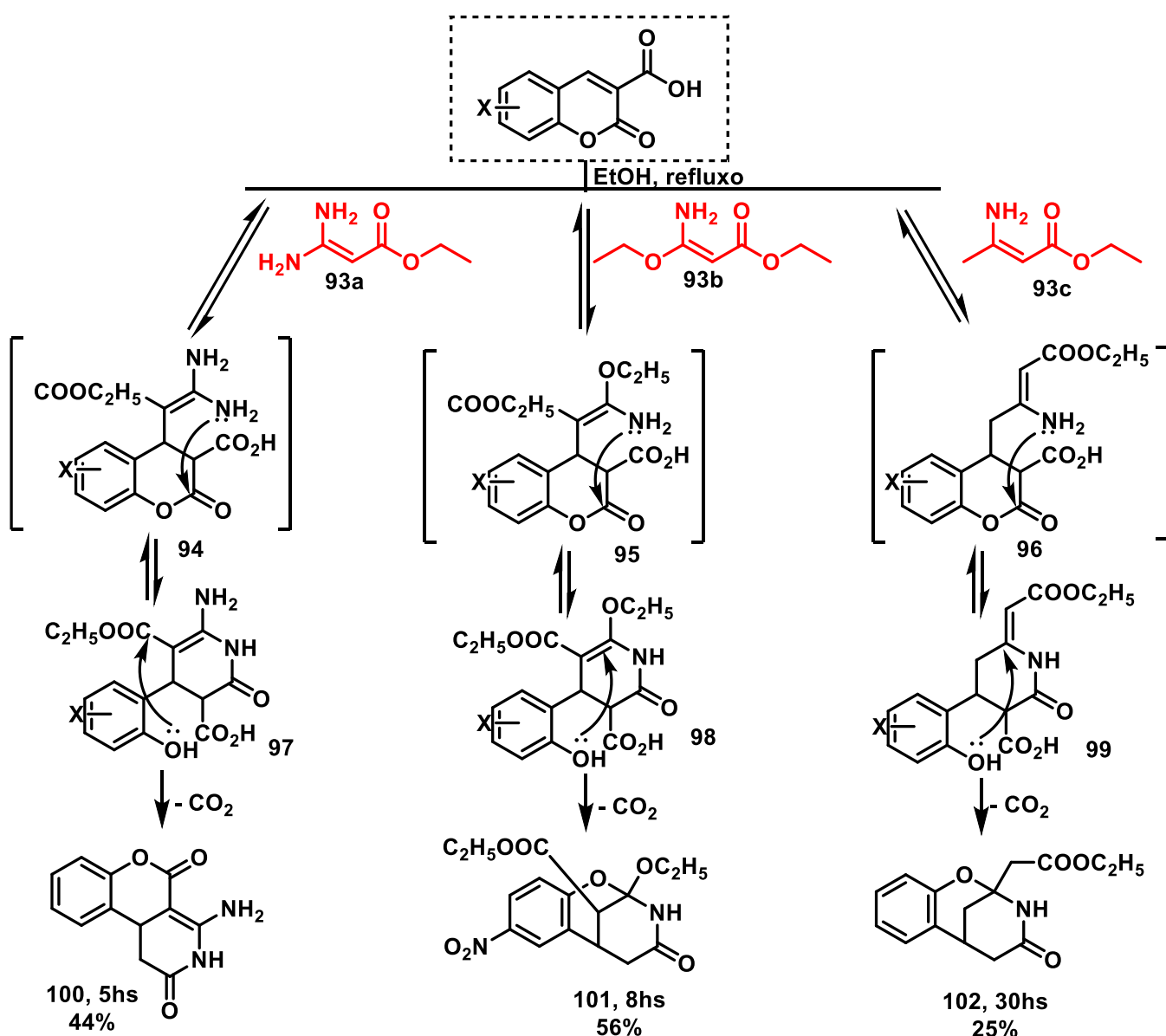
ocasiona a abertura do anel pirano da cumarina, fornecendo o intermediário **92**, que sofre uma descarboxilação levando à formação dos 1,3-diazaheterociclos.<sup>60</sup>



**Esquema 54:** Formação de 1,3-diazaheterociclos.

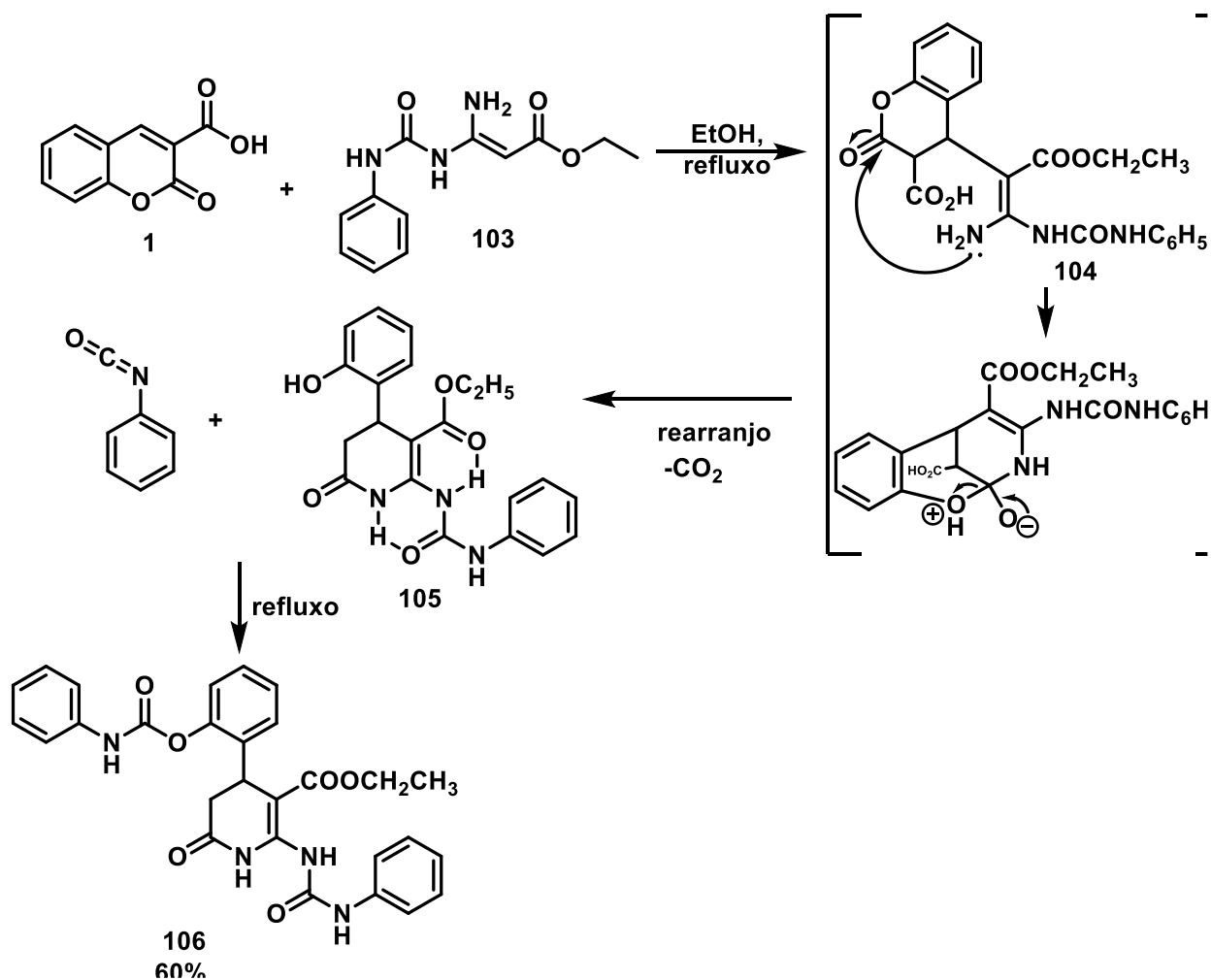
Em uma série de trabalhos, Ivanov e Raev descreveram a reação de adição de Michael de enaminoésteres frente à cumarinas 3-substituídas,<sup>61,62</sup> incluindo os ácidos cumarino-3-carboxílicos na síntese de 2-piridonas.<sup>63</sup> A adição de três tipos de 3-aminopropenoatos **93a-c** foi realizada e, para cada um deles, foi possível observar padrões de reatividade distintos (Esquema 55).

O 3,3-diaminopropenoato **93a** e o 3-amino-3-etóxiopropenoato **93b** reagem através de seu carbono  $\alpha$ , levando a formação dos adutos intermediários **94** e **95**, respectivamente. Todavia, o aminocrotonato **93c** adiciona predominantemente com o seu carbono  $\gamma$ , levando a formação do intermediário **96**. Os adutos **94-96** formados inicialmente são termodinamicamente instáveis e ciclizam, via *N*-acilação intramolecular para formar as 2-piridonas **97-99** isoláveis. Os intermediários **97-99** ciclizam via adição de Michael intramolecular da hidroxila fenólica à ligação dupla conjugada seguida de descarboxilação e, como resultado final, os correspondentes triciclos **100**, **101** e **102** são formados (Esquema 55).



**Esquema 55:** Proposta mecânica para síntese dos azatriciclos.

Recentemente, Ivanov e colaboradores<sup>64</sup> relataram a síntese de outro derivado da 2-piridona, a partir da reação do ácido cumarino-3-carboxílico frente ao ceteno amina **103**. O produto formado é a piridona **104**, que na presença de fenilisocianato **105**, fornece a piridona **106** com 60% de rendimento (Esquema 56).



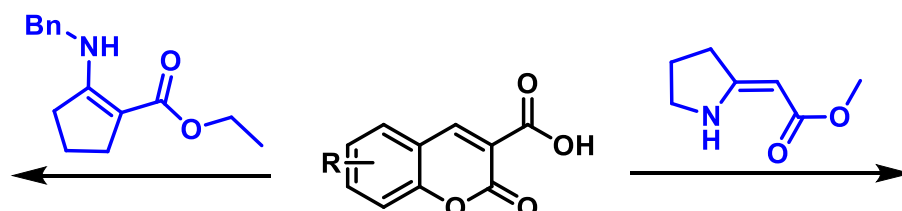
**Esquema 56:** Síntese de 2-piridonas a partir do ácido cumarino-3-carboxílico.

A versatilidade dos ácidos cumarino-3-carboxílicos, um acceptor de Michael contendo três centros eletrofílicos e que, embora sejam facilmente preparados, há poucos relatos na literatura sobre o estudo destes compostos em reações de cicloadições formais [3+3], nos motivou a investigar a reatividade das 3-carbóxi-cumarinas frente à enaminonas cíclicas e acíclicas visando o acesso a núcleos carbo- e heterocíclicos.



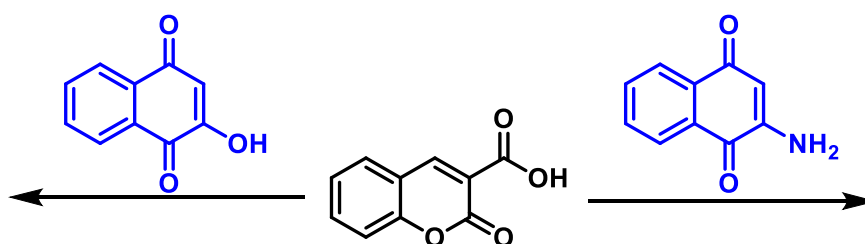
## 2. OBJETIVOS

I- Investigar a reatividade dos ácidos cumarino-3-carboxílicos frente a enaminonas carbo- e heterocíclica de cinco membros em novas reações de cicloadição formal aza-[3+3];

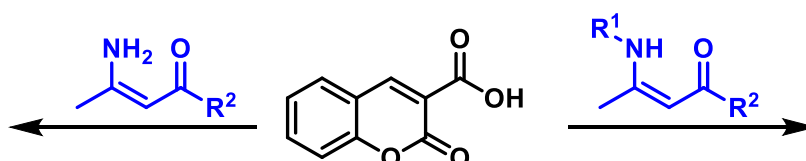


II- Estudar aplicações sintéticas dos novos compostos obtidos;

III- Investigar a reatividade das 3-carbóxi-cumarinas frente a 2-amino-1,4-naftoquinona e a lausona.



IV- Estudar a reatividade dos ácidos cumarino-3-carboxílicos frente à enaminonas acíclicas primárias e secundárias;

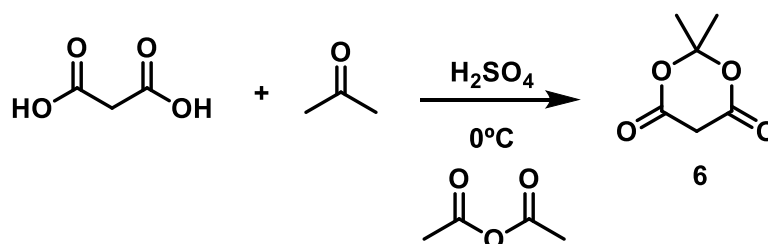


### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Estudo da reatividade de 3-carbóxi-cumarinas frente as enaminonas heterocíclica e carbocíclica de cinco membros

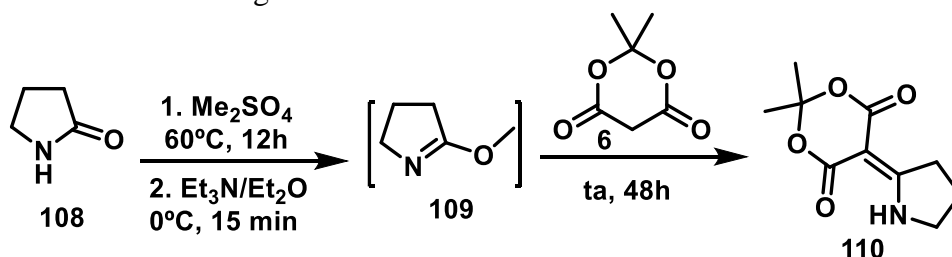
Para o estudo da reatividade de enaminonas cíclicas frente a 3-carbóxi-cumarinas, na síntese de heterociclos nitrogenados, foram realizadas algumas reações visando a obtenção destes percussores sintéticos, tendo em vista que alguns não são disponíveis comercialmente.

O ácido de Meldrum **6**, reagente necessário para obtenção da enaminona **107** e também das 3-carbóxi-cumarinas **1**, foi obtido a partir da reação entre acetona e uma suspensão do ácido malônico em anidrido acético.<sup>16</sup> Ao final desta reação obteve-se um sólido cristalino com forma de agulhas incolores de ponto de fusão 93,0-95,7°C (PF<sub>Lit</sub> = 94-95°C)<sup>16</sup>, em 52% de rendimento



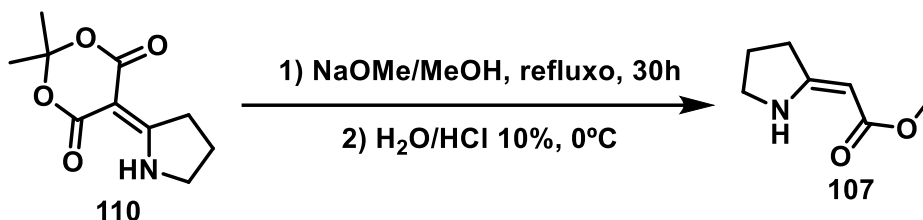
Esquema 57: Síntese do ácido de Meldrum **6**.<sup>16</sup>

Para a obtenção da enaminona heterocíclica de cinco membros **107**, foi utilizado a 2-pirrolidona **108** como material de partida. Em seguida, **108** é convertida em um iminoéter para ter sua reatividade aumentada frente ao ácido de Meldrum **6**. A condensação de **6** com a lactima **109** levou à formação da alquilideno-pirrolidona **110** como um sólido branco, o qual apresentou um ponto de fusão entre 170-171°C (PF<sub>Lit</sub> = 171°C)<sup>65</sup> em 40% de rendimento, após trituração do material bruto com metanol gelado.



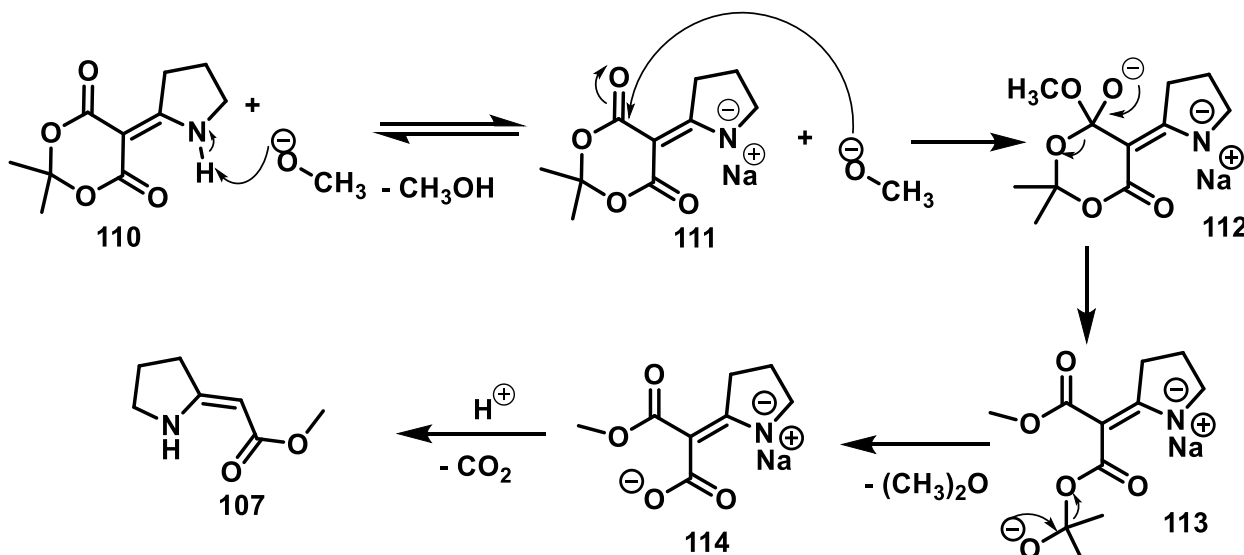
Esquema 58: Síntese da alquilideno-pirrolidona **110**.<sup>65</sup>

A enaminona **107** foi obtida a partir da alquilideno-pirrolidona **110** que foi submetida a condição de refluxo em metanol, na presença de uma solução de metóxido de sódio durante 30 horas. Em seguida, a mistura reacional foi neutralizada pela adição de ácido clorídrico para fornecer um sólido branco com temperatura de fusão entre 102-103°C (PF *lit.* = 102-103°C)<sup>66</sup> em 92% de rendimento.



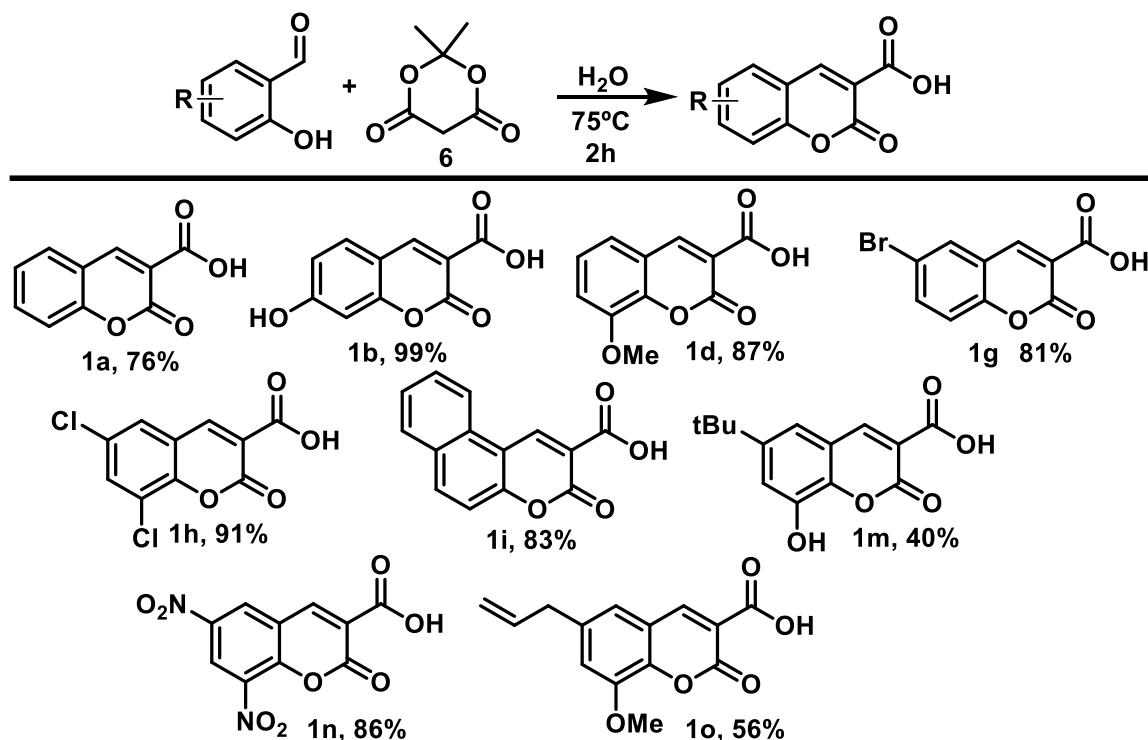
**Esquema 59:** Síntese da enaminona heterocíclica de cinco membros **107**.<sup>66</sup>

Mecanicamente, a formação da enaminona **107** pode ser racionalizada conforme descrito no Esquema 59. Inicialmente, o sal de sódio **111** é formado a partir da abstração do hidrogênio ácido de **110** pelo íon metóxido. Em seguida, a partir do ataque nucleofílico do íon metóxido à carbonila de **111** o cetal intermediário **112** é formado e fornece o intermediário **113**. Este que, por sua vez, perde uma molécula de acetona para formar **114** e, após descarboxilação e neutralização, fornece a enaminona **107**.



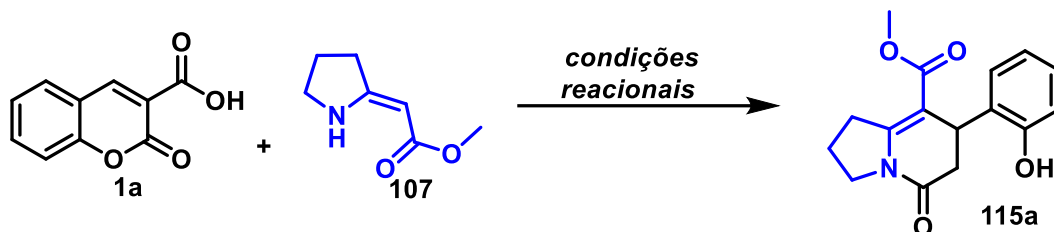
**Esquema 60:** Proposta mecanística para a formação da enaminona heterocíclica de cinco membros **107**.

Após a obtenção da enaminona **107**, o próximo passo sintético consistiu na síntese dos ácidos cumarino-3-carboxílicos **1**, e a metodologia empregada foi descrita por Cunha e colaboradores.<sup>35</sup> Assim, derivados de 2-hidróxi-benzaldeídos e o ácido de Meldrum **6** foram submetidos à condição de refluxo em água durante 2 horas. Após este período, o produto da condensação precipita no meio reacional que, após filtração, fornece as respectivas 3-carbóxi-cumarinas em bons rendimentos.



**Esquema 61:** Síntese dos ácidos cumarino-3-carboxílicos **1**.

De posse dos reagentes, o ácido cumarino-3-carboxílico **1a** e a enaminona heterocíclica de cinco membros **107** foram submetidos a diferentes condições reacionais. Como mostra a Tabela 1 a seguir, foi possível observar a formação do produto de aza-anelação, exceto à temperatura ambiente (Entrada 1). Os melhores rendimentos foram obtidos sob condição de aquecimento, entretanto, via aquecimento por micro-ondas, o produto foi obtido em um tempo reacional significativamente menor (Entrada 4). A reação conduzida via mecanoquímica, na ausência de solvente, forneceu o mesmo produto em 27% de rendimento (Entrada 2).

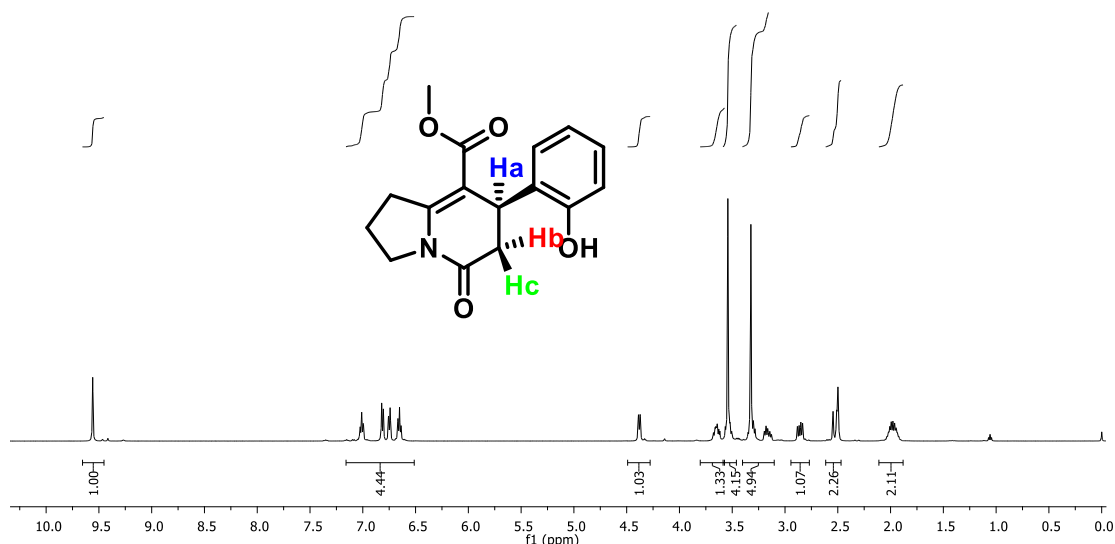


**Tabela 1:** Condições reacionais para a síntese de indolizidinonas.

Entrada	Condição	Tempo (h)	Solvente	Rendimento (%)
1	ta <sup>a</sup>	24	EtOH	r.c. <sup>b</sup>
2	Mecanoquímica	0.5	Sem solvente	27
3	Refluxo	12	EtOH	86
4	Micro-ondas	0.5	EtOH	74

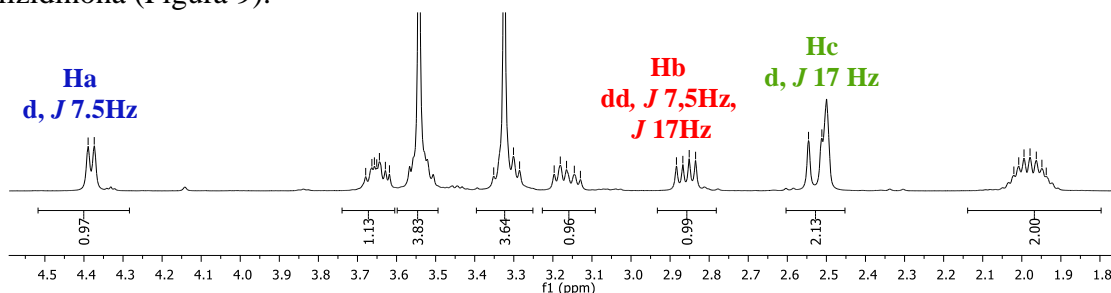
<sup>a</sup> ta = temperatura ambiente <sup>b</sup> r.c. = reagentes recuperados

A estrutura da indolizidinona **115a** foi elucidada com base nos dados de IV, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. No espectro de IV observam-se bandas de absorção em 3450, 1701, 1658 cm<sup>-1</sup> atribuídas aos estiramentos das ligações O-H<sub>fenólica</sub>, C=O<sub>éster</sub>, e C=O<sub>lactama</sub>, evidenciando a presença dos grupos funcionais existentes na molécula. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, é possível observar o singlete em 9,56 ppm referente ao hidrogênio fenólico (Figura 8). Observa-se também o singlete em 3,52 ppm integrado para três hidrogênios, pertencente aos hidrogênios da metoxila.



**Figura 8:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da indolizidinona **115a**.

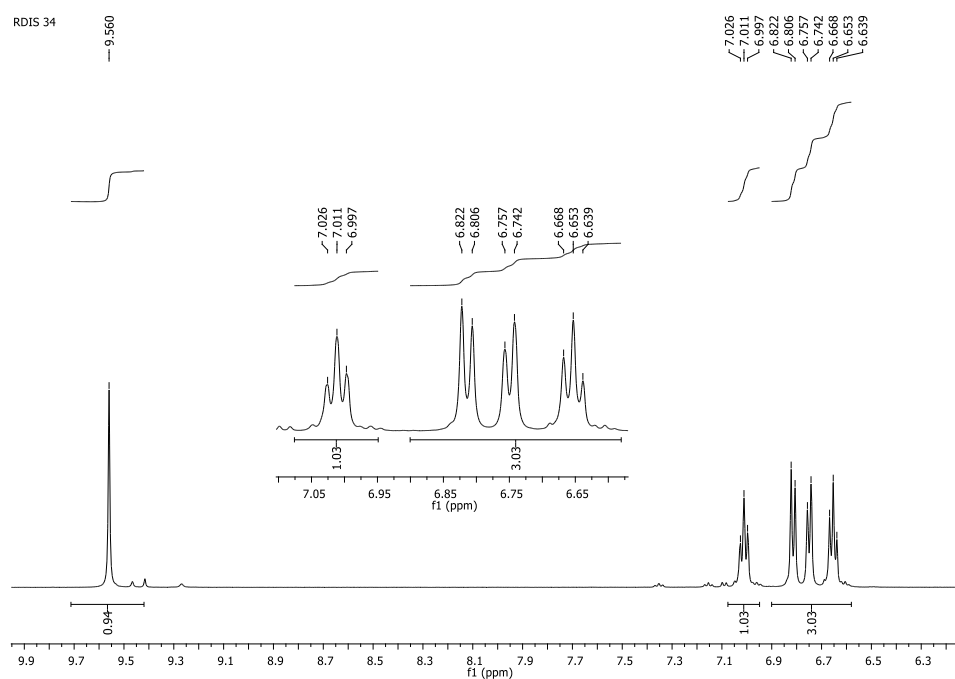
É possível verificar evidências da ciclização a partir do conjunto de sinais **Ha**, **Hb** e **Hc**. O duplete em 4,38 ppm refere-se ao hidrogênio benzílico (**Ha**). O duplete em 2,53 ppm e o duplo duplete em 2,88 ppm referem-se aos hidrogênios  $\alpha$  carbonílicos **Hc** e **Hb**, respectivamente. Não é possível observar o acoplamento entre o hidrogênio  $\alpha$  carbonílico **Hc** e o hidrogênio benzílico **Ha**, o que sugere uma orientação perpendicular entre eles, consequência da não planaridade do anel da indolizidinona (Figura 9).



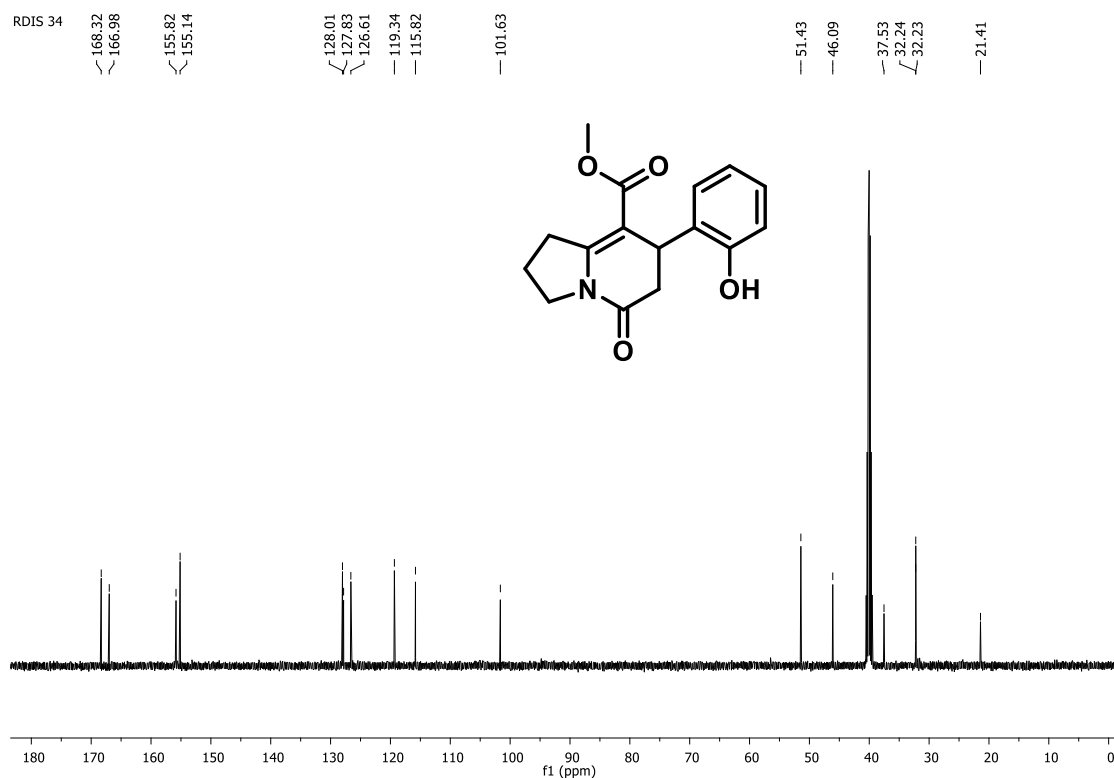
**Figura 9:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **115a**.

Os hidrogênios não equivalentes do anel aromático apresentam-se como quatro sinais distintos. Dois tripletos, um em 6,53 ppm referente ao hidrogênio em *para* em relação a hidroxila e outro em 7,01 ppm referente ao hidrogênio em *meta*. E dois dubletos, um correspondente ao hidrogênio em *orto* com o deslocamento químico em 6,74 ppm, e o outro sinal na região de 6,82 ppm referente ao hidrogênio em *meta*, com constantes de acoplamento de 7,5 Hz e 8,0 Hz respectivamente (Figura 10). Os valores dos deslocamentos químicos mostram que o efeito doador de elétrons da hidroxila aumenta a blindagem dos hidrogênios em *orto* e em *para* de maneira mais pronunciada.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 11) de **115a** contém 16 sinais distintos, coerente com a proposta estrutural e, nesse sentido, verifica-se apenas a presença de dois sinais referentes às carbonilas de amida e de éster em 168,3 ppm e 166,9 ppm, respectivamente, indicando que o produto sofreu descarboxilação. O sinal em 155,1 ppm refere-se ao carbono ligado à hidroxila fenólica. Os sinais em 155,8 ppm (C-N) e 101,6 ppm (C-C=O) referem-se aos carbonos quaternários pertencentes ao anel de seis membros da indolizidinona. Adicionalmente, o sinal em 46,0 ppm refere-se ao carbono metilênico  $\alpha$ -carbonílico e o sinal em 32,2 ppm corresponde ao carbono benzílico. O carbono metílico (O-CH<sub>3</sub>) aparece na região de 51,4 ppm. Por fim, observa-se a presença dos quatro carbonos metínicos aromáticos, bem como os três carbonos metilênicos que compõem o anel de cinco membros do azabícclo.



**Figura 10:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115a**.

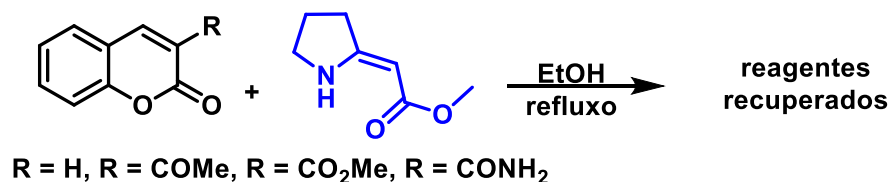


**Figura 11:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da indolizidinona **115a**.

O padrão do azabicyclo **115a**, obtido a partir da reação de aza-anelação de **1a** com a enaminona **107**, é análogo ao obtido na reação da referida enaminona com o anidrido maleico, como descrito no Esquema 52. Desta forma, para corroborar com a elucidação estrutural da indolizidinona **115a**, os dados obtidos a partir da análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de **115a**, foram comparados com aqueles obtidos do Cunha e colaboradores.<sup>58</sup>

Os dados espectrais evidenciaram ainda que houve descarboxilação. Neste sentido, foram realizadas algumas reações controle utilizando a cumarina **11** e outros derivados cumarínicos 3-substituídos sob as mesmas condições reacionais (Esquema 62). Entretanto, em todos os casos, os materiais de partida foram recuperados.

#### Reações controle

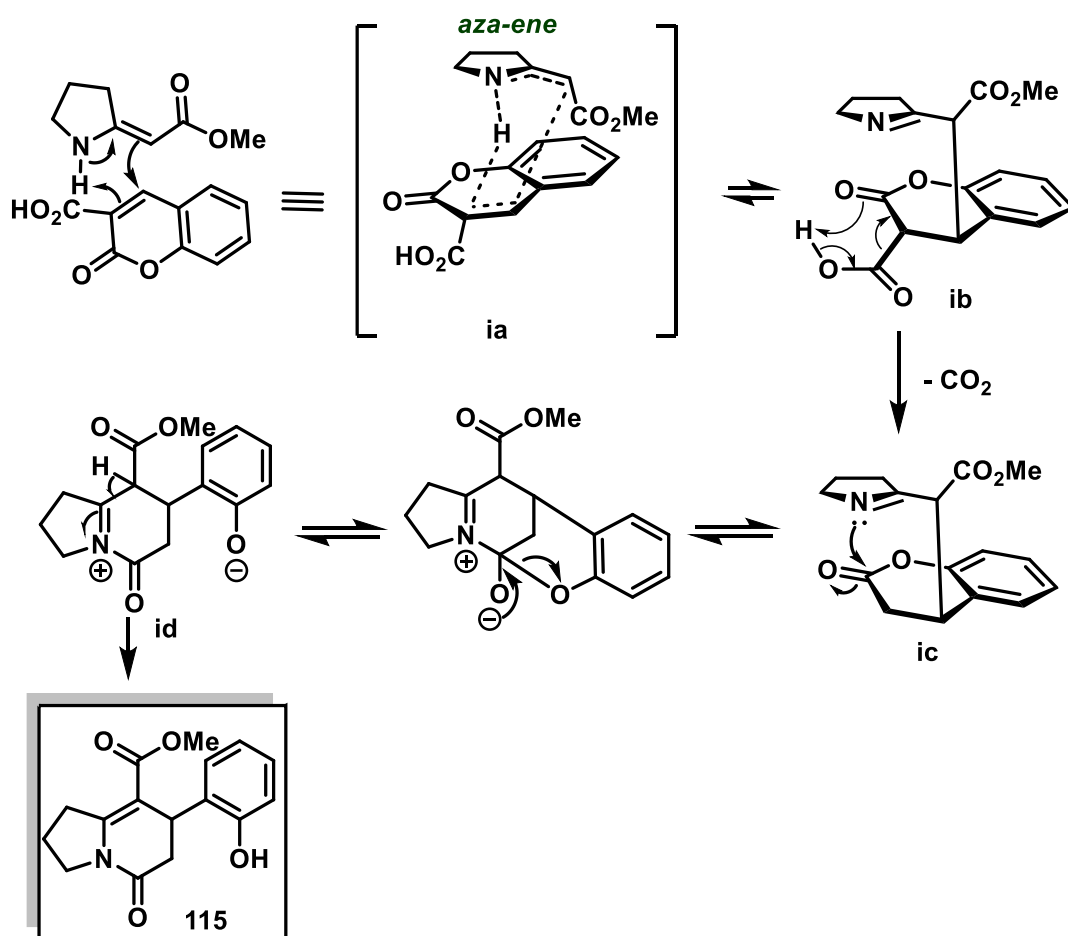


**Esquema 62:** Reações controle com derivados cumarínicos 3-substituídos utilizados.

Assim sugerimos que, além de aumentar a eletrofilicidade do carbono 4 da cumarina, devido à conjugação cruzada de duas carbonilas, diminuindo a energia do LUMO da molécula, facilitando a interação com o HOMO da enaminona nucleofílica, a presença da porção carboxílica é fundamental para a reação de cicloadição formal. Desta maneira, a etapa de descarboxilação (única etapa irreversível) deve ser a responsável por deslocar o equilíbrio no sentido da formação do produto. A presença da carbonila  $\beta$  ao grupo carboxila favorece a descarboxilação, uma vez que a espécie formada (enol) é estabilizada por deslocalização eletrônica.

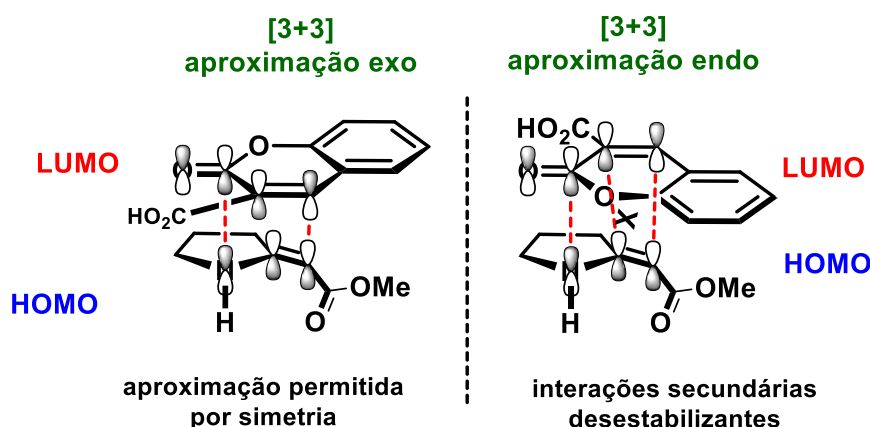
A proposta mecanística para a síntese das indolizidinonas perpassa inicialmente por uma reação do tipo *aza-ene*, a partir do estado de transição **ia**. Em seguida, o aduto **ib** sofre uma descarboxilação levando a formação do intermediário **ic**. Posteriormente, a *N*-acilação intramolecular ocorre pelo ataque de nitrogênio à carbonila da porção lactona, com conseqüente abertura do anel pirano da cumarina, formando o intermediário acil-imínio **id**. Por fim, o deslocamento de próton fornece a indolizidinona (Esquema 63).





**Esquema 63:** Proposta mecanística para síntese da indolizidinona **115**.

Tendo como base na reação concertada, a aproximação da enaminona e do ácido cumarínico pode ocorrer de duas formas (Esquema 64). A aproximação *endo* é desfavorável, devido às interações secundárias de natureza desestabilizantes no estado de transição. Todavia, a aproximação *exo*, que possui o estado de transição de menor energia, é muito sensível a planaridade e ao volume dos substituintes. Assim reação aza-ene é favorecida devido à planaridade da enaminona heterocíclica de cinco membros, uma vez que este nucleófilo possibilita um estado de transição cíclico e compactado.

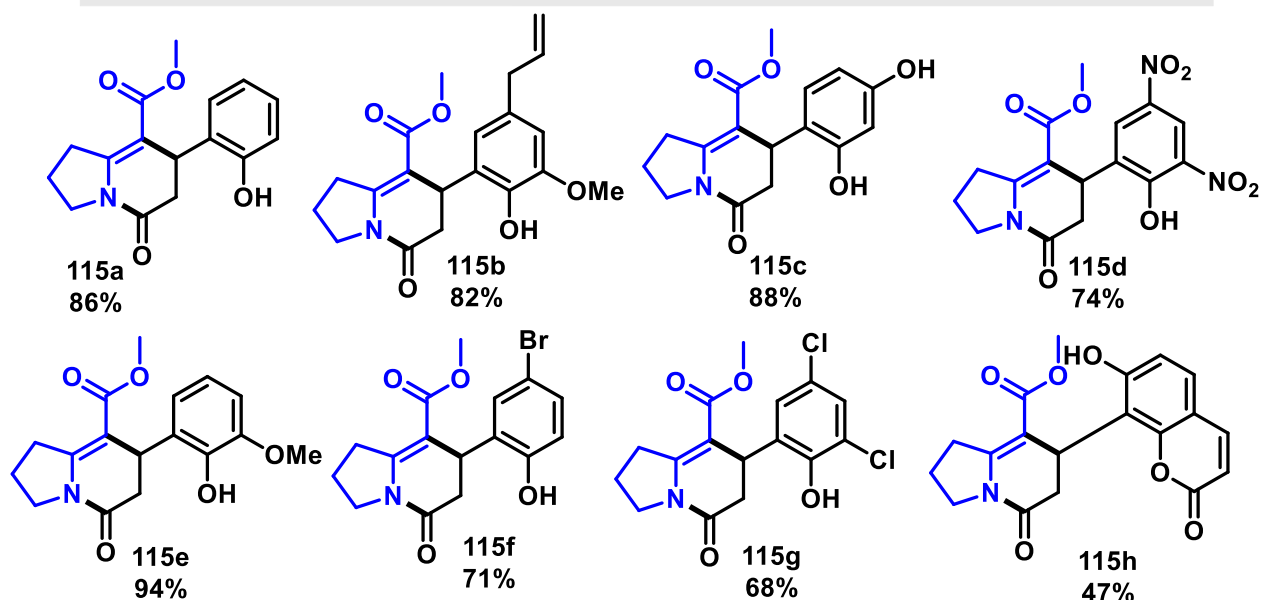
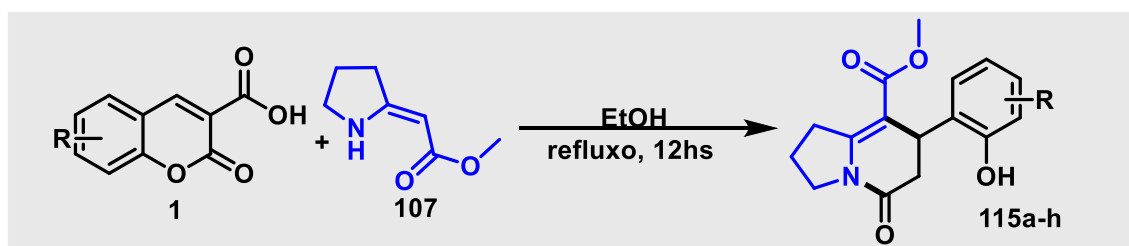


**Esquema 64:** Racionalização das aproximações *endo* e *exo* entre a enaminona heterocíclica e o ácido cumarino-3-carboxílico.

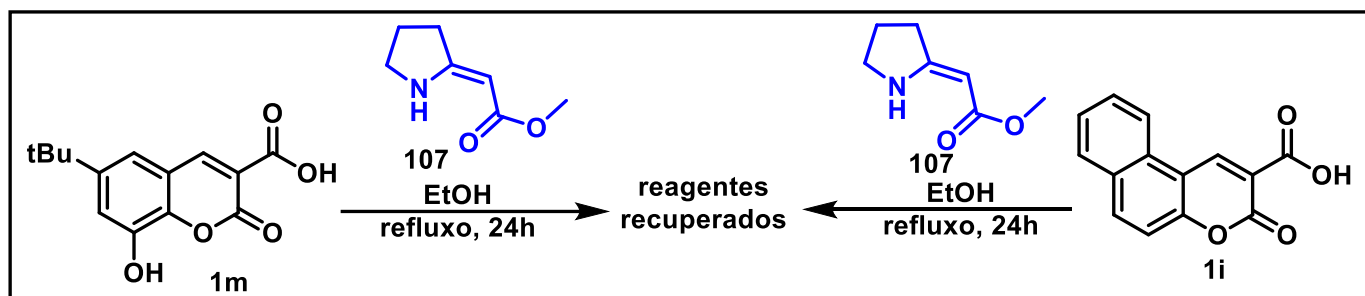
Visando o interesse por estudos de aplicações sintéticas, bem como, atividade biológica dos azabiciclos, a condição empregando refluxo em etanol foi estendida para a síntese de outros análogos. Embora o método via aquecimento por micro-ondas tenha fornecido o azabiciclo **115a** em um tempo reacional significativamente menor, a condição de refluxo em etanol forneceu o composto de interesse em rendimento maior. De posse destes resultados, foi possível acessar oito núcleos indolizidínicos inéditos densamente funcionalizados (Esquema 65).

A metodologia mostrou-se eficaz a uma série de 3-carbóxi-cumarinas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, fornecendo os respectivos produtos em rendimentos satisfatórios. Todavia, observou-se que fatores estéricos e eletrônicos governaram a formação dos produtos. Ácidos cumarino-3-carboxílicos ricos em elétrons, forneceram indolizidinonas em maiores rendimentos do que aqueles contendo grupos retiradores de elétrons.

A reação mostrou-se sensível a sistemas estericamente impedidos, tendo em vista que a indolizidinona **115h** foi obtida com 47% de rendimento e a reação entre os ácidos cumarínicos **1i** e **1m** frente à enaminona **107** não forneceram os produtos de aza-anelação nas condições investigadas (Esquema 66). Estes resultados sugerem que o ambiente estericamente impedido provocado pela presença destes substituintes dificultou a formação do produto de aza-anelação [3+3].



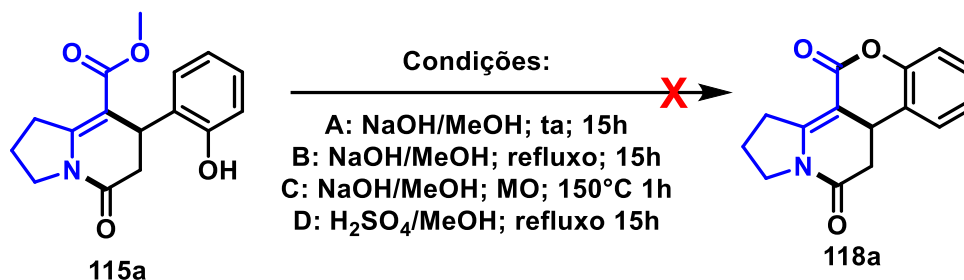
Esquema 65: Indolizidinonas obtidas via reação de aza-anelação.



Esquema 66: Limitações da reação de aza-anelação.

Posteriormente, as aplicações sintéticas das indolizidinonas obtidas foram estudadas (Esquema 67). Primeiro, foram realizadas tentativas de esterificação intramolecular em diferentes condições ácidas e básicas, porém não houve consumo da indolizidinona.

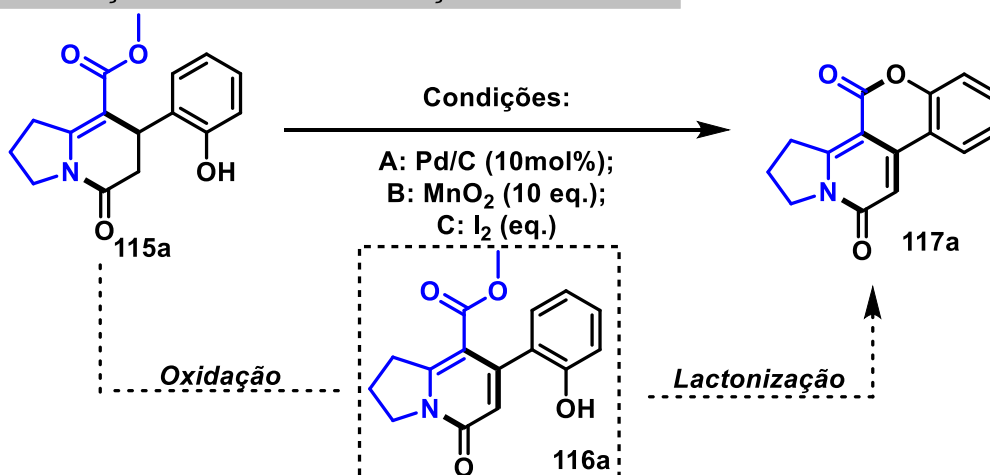
### Esterificação Intramolecular



Esquema 67: Tentativas de esterificação intramolecular.

A orientação pseudo-axial do anel de seis membros do azabícculo com o grupo fenila poderia ser o fator limitante da reação de ciclização intramolecular. Assim sendo, métodos de aromatização oxidativa foram investigados a fim de promover um sistema mais coplanar, de modo a favorecer a lactonização (Esquema 68).

### Aromatização oxidativa e Esterificação Intramolecular



Esquema 68: Tentativas de esterificação intramolecular.

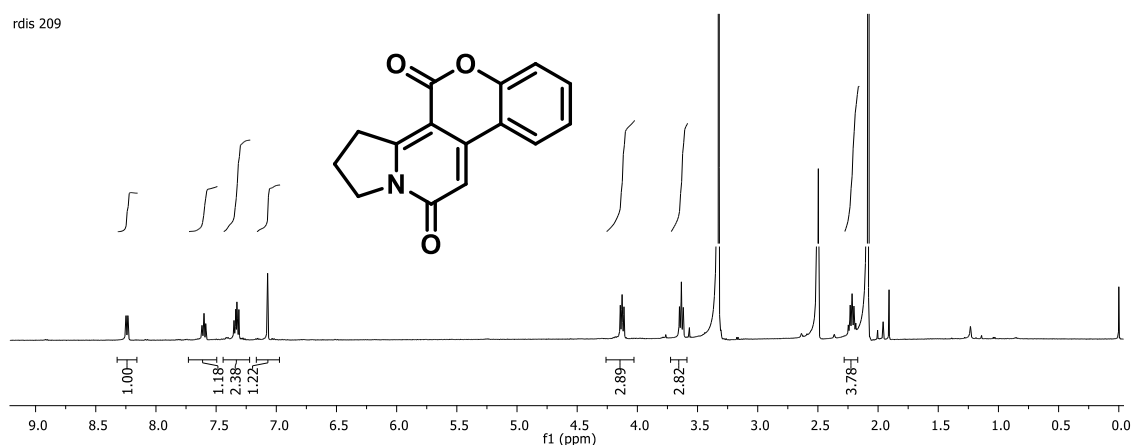
Diferentes condições foram testadas (Tabela 2) e os melhores oxidantes foram Pd/C e MnO<sub>2</sub>. O rendimento do produto obtido utilizando 10 equivalentes de MnO<sub>2</sub> como oxidante (Entrada 7) foi maior quando comparada a condição mediada por 20 mol% de Pd/C (Entrada 5), sendo 78% e 56% respectivamente.

**Tabela 2:** Condições reacionais para a reação de aromatização oxidativa e síntese de **117a**.

Entrada	Oxidante	Aquecimento	Tempo	Solvente	Resultado
1	Pd/C (10 mol%)	t.a.	32h	CH <sub>3</sub> CN	RC <sup>a</sup>
2	Pd/C (20 mol%)	refluxo	32h	CH <sub>3</sub> CN	RC
3	Pd/C (20 mol%)	t.a.	5 dias	EtOH	RC
4	Pd/C (20 mol%)	MO; 150°C,	1h	EtOH	RC
5	Pd/C (20 mol%)	MO; 200°C,	1h	AcOH	76%
6	I <sub>2</sub>	MO; 120°C,	1h	piridina	MC <sup>b</sup>
7	MnO <sub>2</sub> (10eq)	MO; 120°C,	5min	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	78%
8	MnO <sub>2</sub> (5eq)	MO; 120°C,	5min	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RC

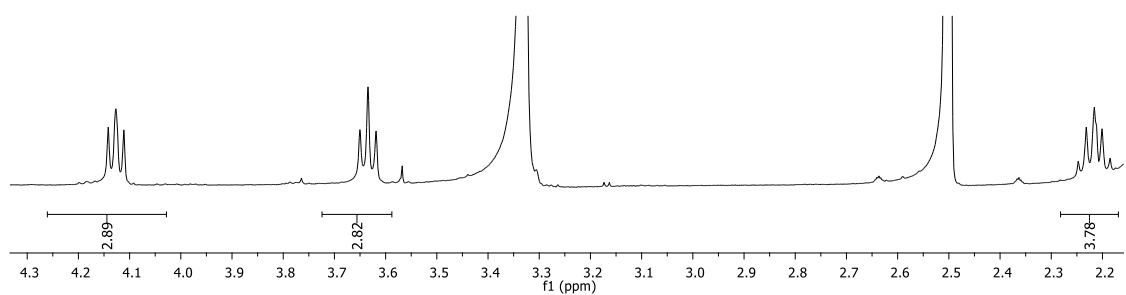
a: reagentes recuperados b: mistura complexa

Os dados de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C indicam que, conforme planejado, a oxidação permitiu a lactonização planejada e o híbrido aromatizado **117a** foi obtido. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, por exemplo, evidências da aromatização foram confirmadas pelo desaparecimento dos hidrogênios referentes à hidroxila fenólica e aos hidrogênios referentes à metoxila (Figura 12).



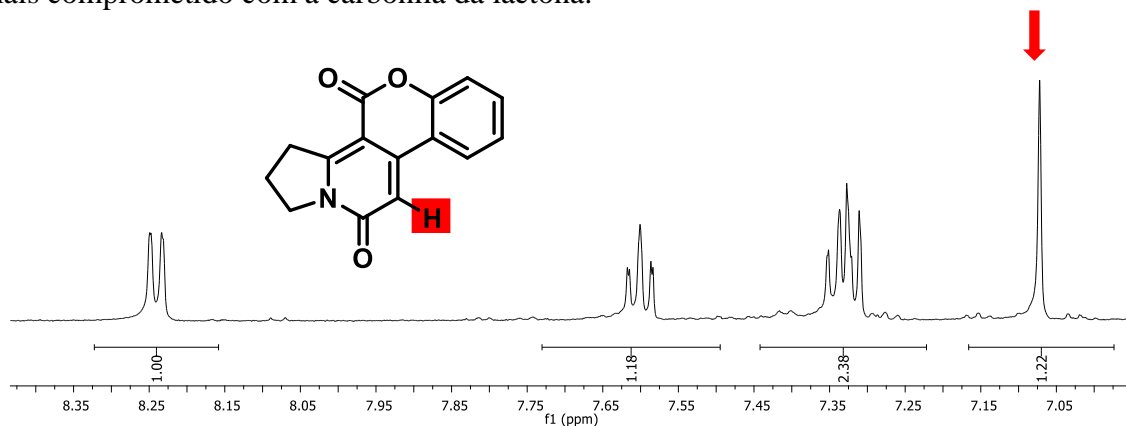
**Figura 12:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **117a**.

Após aromatização, nota-se também mudanças no conjunto de sinais referentes aos hidrogênios pertencentes ao anel de cinco do azabírculo. Observam-se agora três sinais integrados para dois hidrogênios cada, um quinteto em 2,21 ppm, e dois tripletos em 3,63 ppm e em 4,12 ppm (Figura 13).



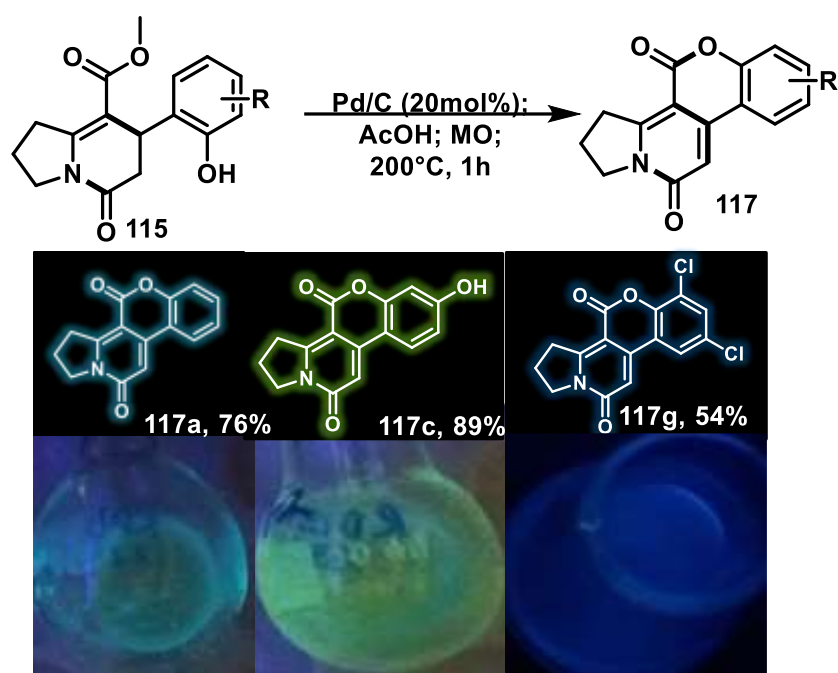
**Figura 13:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **117a**.

Adicionalmente, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **117a** é possível observar um singlete integrado para um hidrogênio em 7,07 ppm, referente ao hidrogênio vinílico  $\alpha$  carbonílico (Figura 14). Por fim, nota-se que os hidrogênios aromáticos são mais desblindados que aqueles pertencentes à indolizidinona precursora, tendo em vista que o par de elétrons do oxigênio está mais comprometido com a carbonila da lactona.



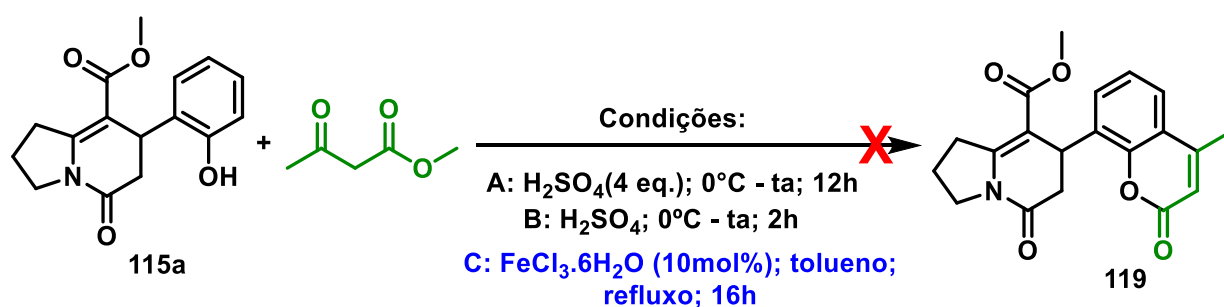
**Figura 14:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **117a**.

Em conformidade com os princípios da Química Verde, tendo em vista que a condição empregando  $\text{MnO}_2$  como oxidante necessita de um longo excesso deste reagente, optou-se pela metodologia via oxidação de Pd/C (20 mol%) para a síntese de outros análogos. Esta transformação representa a síntese de compostos híbridos de indolizidinona-cumarina. Como consequência da conjugação estendida todos os híbridos obtidos mostraram fluorescência (Esquema 69).



**Esquema 69:** Híbridos fluorescentes de indolizidinona-cumarina.

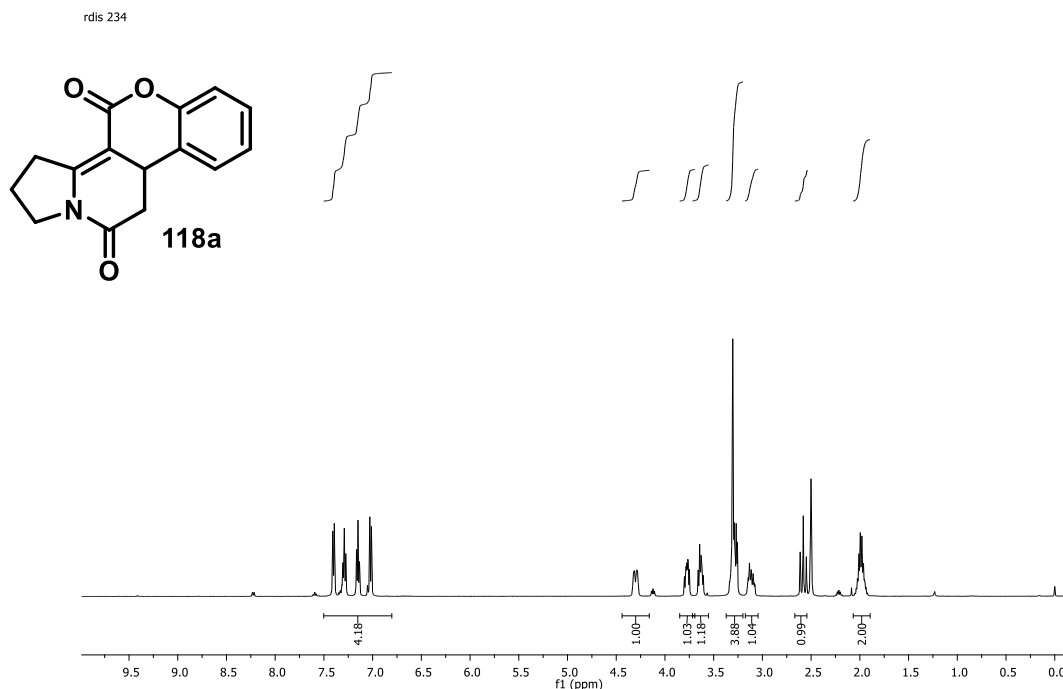
Outra aplicação sintética das indolizidinonas obtidas foi investigada, visando a obtenção do núcleo cumarínico **119**, a partir da funcionalização da hidroxila fenólica via reação de condensação de Pechmann frente a  $\beta$ -dicarbonílicos (Esquema 70). Assim, diferentes condições foram testadas, entretanto, nas condições A e B, os materiais de partida foram recuperados. Todavia, na condição C foi possível isolar uma substância com características diferentes dos reagentes.



**Esquema 70:** Condições de reação de Pechmann.

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  mostraram que a condição de refluxo em catálise de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  forneceu o composto transanelado **118a**. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , por exemplo, observa-se que houve o desaparecimento dos sinais referentes à hidroxila fenólica e a metoxila (Figura 15). Adicionalmente, verifica-se também a presença de todos os sinais dos hidrogênios

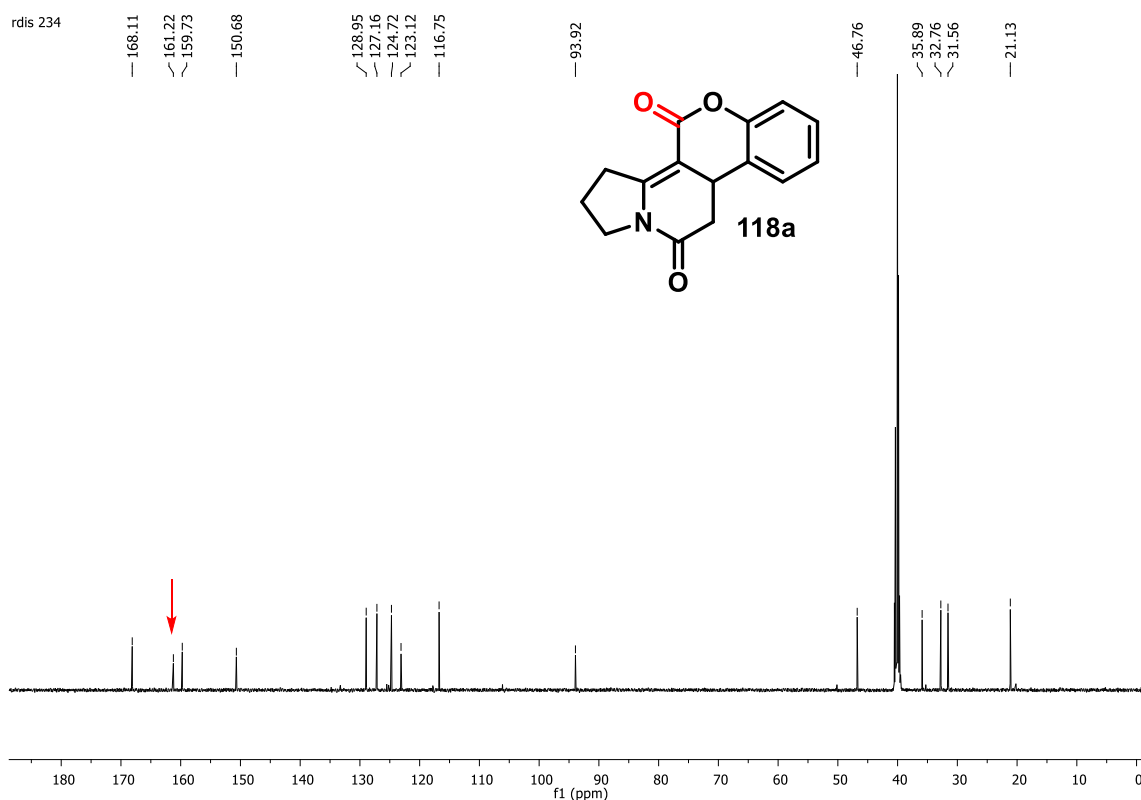
alifáticos e aromáticos da indolizidinona correspondente, indicando que o composto sofreu uma reação intramolecular.



**Figura 15:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **118a**.

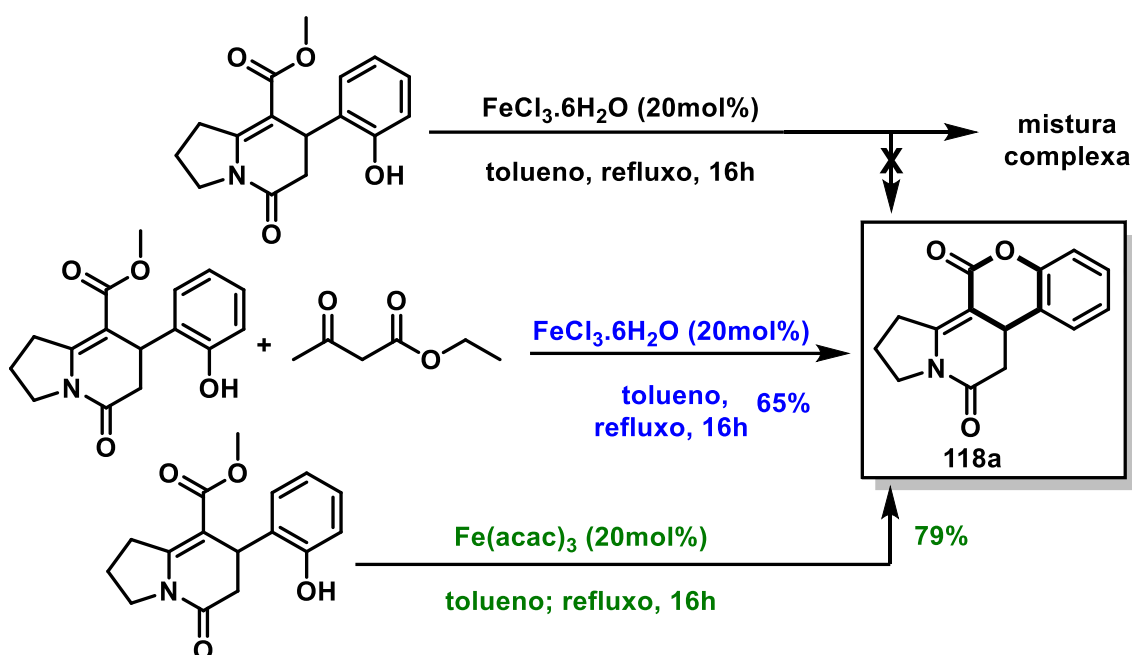
Os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  também evidenciam a formação do composto transesterificado **118a**, tendo em vista o desaparecimento do sinal referente ao carbono metílico da metoxila em 51,4 ppm. Além disso, na indolizidinona, o sinal da carbonila do éster está em 166,9 ppm (Figura 11), enquanto que, no produto, verifica-se um sinal em 161,2 ppm referente à carbonila da lactona (Figura 16). Esta diminuição no efeito de desproteção da carbonila, em decorrência da deslocalização eletrônica extendida ao anel cumarínico, torna o carbono carbonílico menos deficiente de elétrons e, portanto, menos desprotegido.





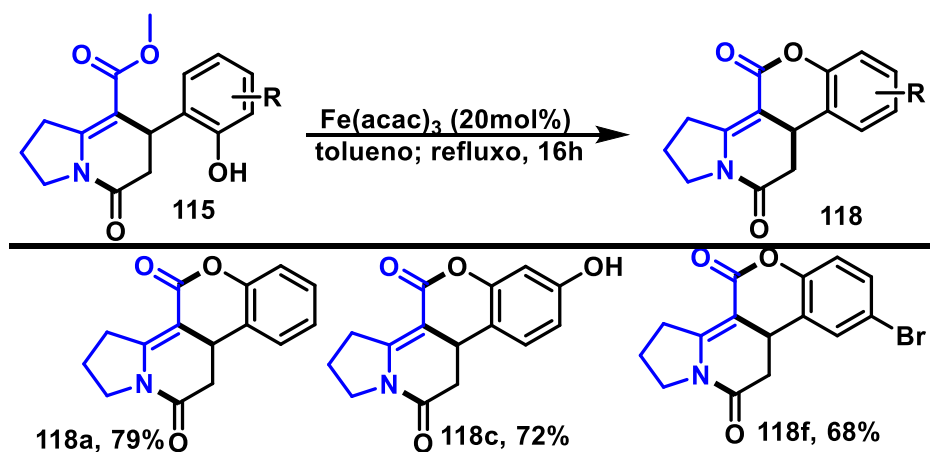
**Figura 16:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **118a**.

Com o objetivo de investigar qual seria o promotor da lactonização, uma reação controle foi realizada na ausência do composto  $\beta$ -dicarbonílico, todavia, uma mistura complexa foi formada (Esquema 71). Então, presumimos a formação *in situ* de um complexo de ferro, responsável pela reação de transanelação, visto que, há precedentes na literatura de sobre o uso de  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  em reações de transesterificação.<sup>67</sup> Assim, outro experimento controle foi realizado, agora na presença do complexo  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  e o mesmo composto foi formado com rendimento de 79% de rendimento.



**Esquema 71:** Reações controle para formação do híbrido **118a**.

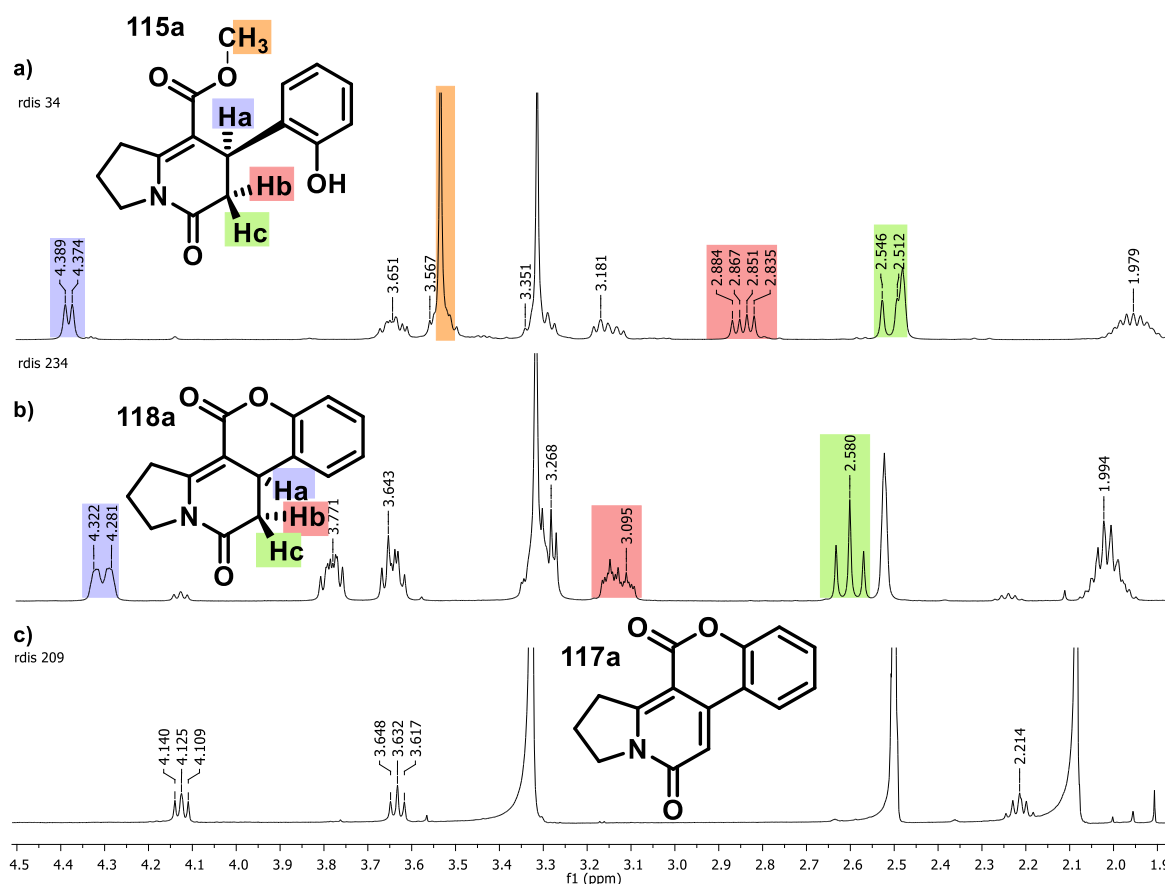
Esta condição foi estendida para a síntese de outros análogos, e todos os compostos foram formados com rendimentos entre 68-79%. No entanto, estes novos híbridos obtidos não apresentaram fluorescência (Esquema 72).



**Esquema 72:** Híbridos não fluorescentes de indolizidinona-cumarina.

A partir da comparação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  da indolizidinona **115a** (Figura 17a) e dos seus respectivos híbridos indolizidino-cumarínicos di-hidrogenado **118a** (Figura 17b) e aromatizado **117a** (Figura 17c), é possível identificar deslocamentos e, em alguns casos, multiplicidades distintas em relação aos hidrogênios das estruturas, como indicado na Figura 17.

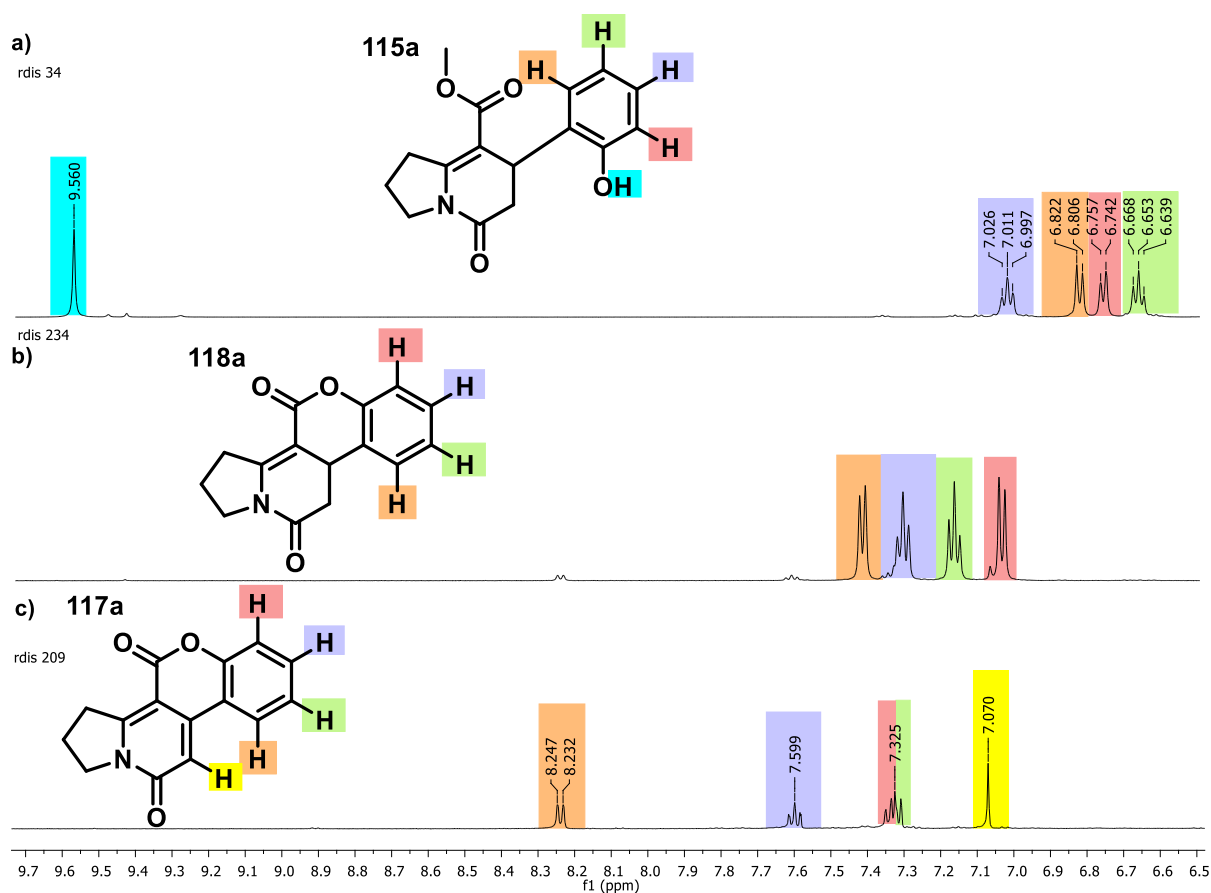
Na região dos hidrogênios alifáticos, observa-se que, após a ciclização, os hidrogênios  $\alpha$  carbonílicos **Hb** e **Hc** estão mais desblindados (Figura 17b) e verifica-se também o desaparecimento do dubleto referente ao hidrogênio benzílico **Ha** no espectro do híbrido aromatizado (Figura 17c). Nota-se ainda que, com a perda do ambiente de quiralidade, consequência da aromatização, os hidrogênios metilênicos pertencentes ao anel de cinco do azabiciclo, não mais diastereotópicos, apresentam-se como dois tripletos e um quinteto, todos integrados para dois hidrogênios (Figura 17c).



**Figura 17:** Expansões dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115a**, **118a** e **117a**.

Mudanças também foram observadas na região dos hidrogênios aromáticos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Verifica-se que os hidrogênios aromáticos pertencentes à indolizidinonas **115a** estão mais blindados, devido ao efeito de proteção causado pela presença da hidroxila fenólica (Figura 18a). Com a ciclização, o par de elétrons do oxigênio está mais comprometido com a conjugação da carbonila da lactona, como consequência os hidrogênios aromáticos sentem o efeito retirador de anisotropia diamagnética causada pelo anel de maneira mais pronunciada e, portanto,

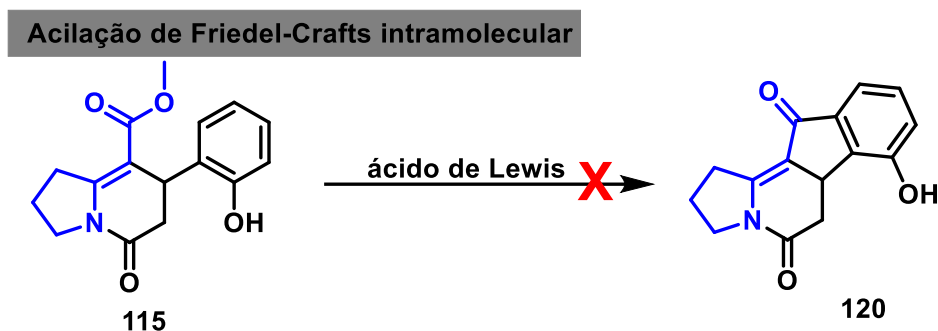
são mais desblindados (Figura 18b). Com a aromatização, os hidrogênios aromáticos são ainda mais desblindados devido à presença da nova ligação  $\pi$  (Figura 18c).



**Figura 18:** Expansões dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115a**, **118a** e **117a**.

Outra tentativa de aplicação sintética a partir das indolizidinonas obtidas foi estudada com base na reatividade do anel fenólico frente à reação de Friedel-Crafts intramolecular visando à obtenção de indanonas funcionalizadas. Diferentes condições foram testadas, todavia, não foi possível acessar as respectivas indanonas de interesse.

Presumimos que a presença da hidroxila fenólica pode ter sido o fator limitante do avanço da reação, tendo em vista que as condições estudadas poderiam favorecer a reação de transesterificação intramolecular devido a maior nucleofilicidade do oxigênio em relação ao anel aromático.



**Tabela 3:** Condições reacionais para a reação de aromatização oxidativa.

Entrada	Condição	Tempo (h)	Temperatura	Solvente	Resultado
1	TfOH (5.0 eq.)	24	80°C	DCE	m.c. <sup>a</sup>
2	PPA	12	150°C	PPA	m.c.
3	AlCl <sub>3</sub> (1.0 eq.)	12	117°C	tolueno	r.c.
4	AlCl <sub>3</sub> (2.0 eq.)	36	117°C	tolueno	r.c.

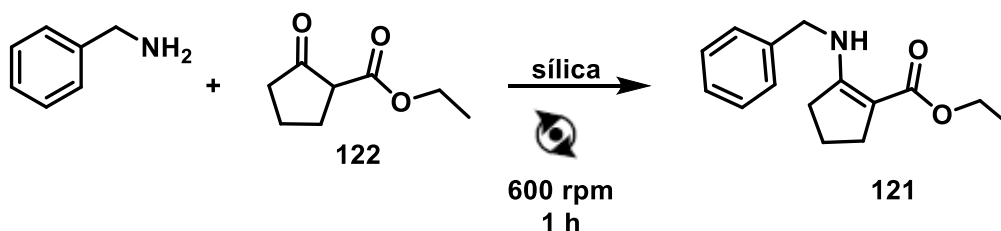
a: reagentes recuperados b: mistura complexa

O estudo da reatividade da enaminona heterocíclica de cinco membros **107** revelou que a ligação dupla da posição 3 dos ácidos cumarínicos participa em reações do tipo *aza-ene*, e que a presença do hidrogênio  $\alpha$  carbonílico da enaminona é necessário para a formação das indolizidinonas **115**, uma vez que, posterior à etapa de *N*-acilação, o intermediário acil imínio **id** formado (Esquema 63), fornece o azabicyclo após deslocamento de hidrogênio, posicionando a dupla ligação no anel de seis membros do núcleo indolizidínico.

Para ampliar a compreensão do comportamento químico de enaminonas cíclicas frente a 3-carbóxi-cumarinas, foi investigada também a reatividade destes eletrófilos frente à outra enaminona cíclica de cinco membros contendo a dupla endocíclica ao anel **121**. Tendo em vista que assim como a enaminona **107**, possibilita um estado de transição compactado, requerido para *aza-ene*, todavia a ausência do hidrogênio  $\alpha$  carbonílico da enaminona poderia afetar o curso da

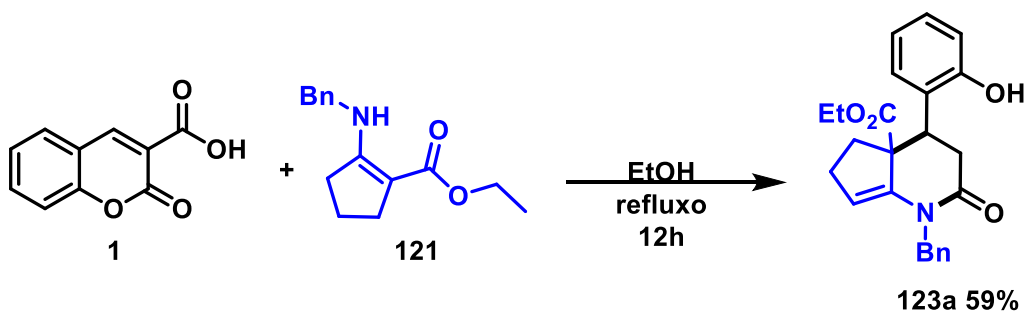
reação. Além disso, há relatos na literatura sobre o uso desta enaminona em reações de aza-anelação frente a outros eletrófilos.<sup>68</sup>

A enaminona carboxílica de cinco membros **121** foi obtida a partir da reação de condensação da benzilamina e o dicarbonílico **122**. A reação foi conduzida via mecanoquímica, durante 1 hora, com rotação de 600 rpm, utilizando sílica como sólido auxiliar de moagem.<sup>55</sup> Após tratamento, foi obtido um óleo amarelo em 54% de rendimento. Os dados de infravermelho foram comparados com a literatura.<sup>69</sup>



**Esquema 73:** Síntese da enaminona **121** via mecanoquímica.

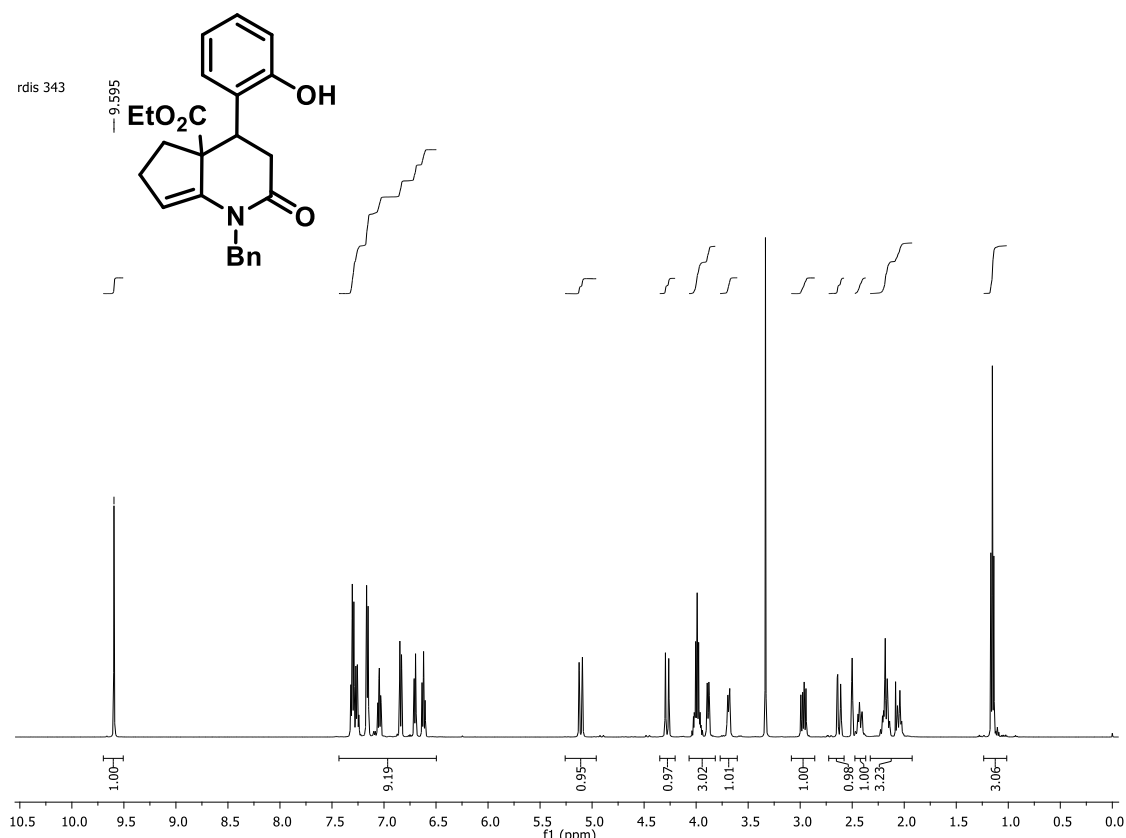
De posse dos reagentes, o ácido cumarino-3-carboxílico **1a** e a enaminona heterocíclica de cinco membros **121** foram submetidos à condição de refluxo, utilizando etanol como solvente e, após 12 horas de reação, foi possível acessar a di-hidropiridona **123a** com 59% de rendimento, como produto da reação de cicloadição formal aza [3+3].



**Esquema 74:** Di-hidropiridona obtida via reação de aza-anelação.

A estrutura da di-hidropiridona **123a** foi elucidada com base nos dados de IV, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. No espectro de IV observam-se bandas de absorção em 3414, 1735, 1639 cm<sup>-1</sup> atribuídas aos estiramentos das ligações O-H<sub>fenólica</sub>, C=O<sub>éster</sub>, e C=O<sub>lactama</sub>, evidenciando a presença dos grupos funcionais existentes na molécula. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 19), é possível observar o singlete em 9,59 ppm referente ao hidrogênio fenólico. Verifica-se a presença do conjunto de sinais integrados para nove hidrogênios pertencentes aos anéis aromáticos da molécula. Observam-se também o tripleto em 1,15 ppm integrado para três hidrogênios, e um multipletto em 4,00 ppm

integrado para dois hidrogênios pertencentes aos hidrogênios metílicos e metilênicos, respectivamente, da porção etoxila.

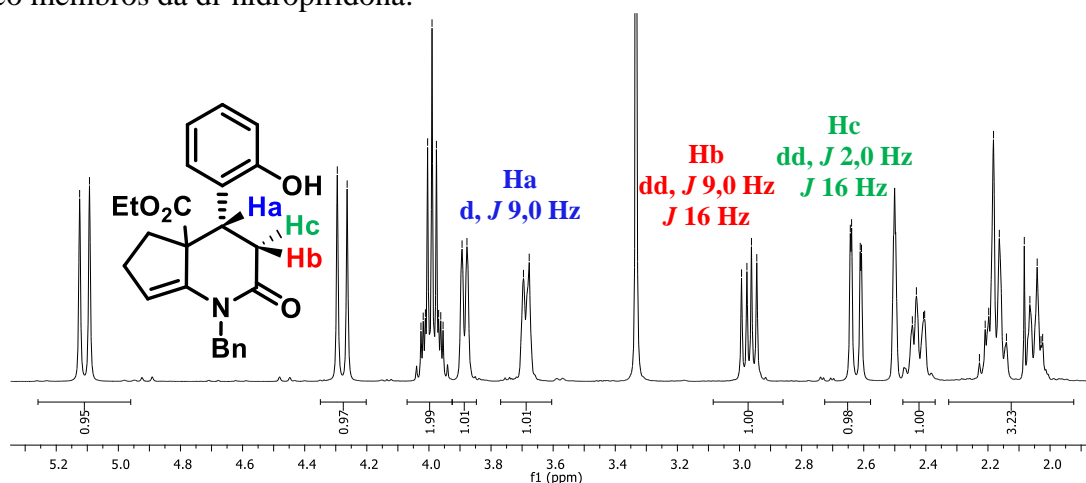


**Figura 19:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **123a**.

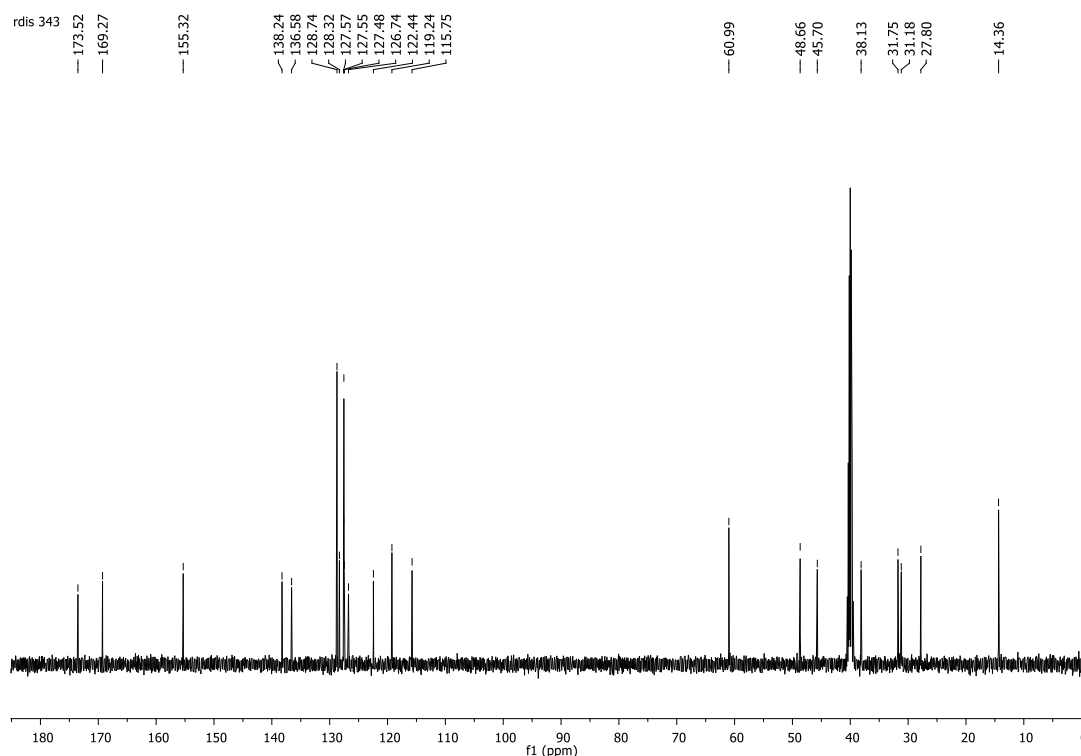
Os dois dubletos em 5,10 ppm e 4,27 ppm, ambos com constante de acoplamento de 16 Hz, referem-se aos hidrogênios benzílicos diastereotópicos adjacentes ao nitrogênio. É possível verificar evidências da ciclização a partir do conjunto de sinais **Ha**, **Hb** e **Hc**. O dubleto em 3,68 ppm refere-se ao hidrogênio benzílico (**Ha**). O duplo dubleto em 2,97 ppm e o duplo dubleto em 2,61 ppm referem-se aos hidrogênios  $\alpha$  carbonílicos **Hb** e **Hc**, respectivamente. Os quatro hidrogênios metilênicos pertencentes ao anel de cinco da di-hidropiridona, apresentam-se com multipletos na região de 2,00 ppm. O dubleto em 3,88 ppm com a constante de acoplamento de 7,5 Hz refere-se ao hidrogênio vinílico (Figura 20). Por fim, a presença dos hidrogênios pertencentes aos anéis aromáticos da molécula corrobora para a elucidação da estrutural.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 21) contém 22 sinais distintos, coerente com a proposta estrutural e, nesse sentido, verifica-se apenas a presença de dois sinais referentes às carbonilas de

amida e de éster em 173,5 ppm e 169,2 ppm respectivamente, indicando que o produto sofreu descarboxilação. Adicionalmente, o sinal em 45,7 ppm refere-se ao carbono metilênico  $\alpha$ -carbonílico e o sinal em 38,1 ppm corresponde ao carbono benzílico. Os sinais em 60,9 e 14,3 referem-se aos carbonos metilênico e metílico (O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Por fim, observa-se a presença dos carbonos metínicos aromáticos, bem como os dois carbonos metilênicos que compõe o anel de cinco membros da di-hidropiridona.



**Figura 20:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **123a**.

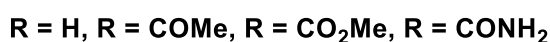
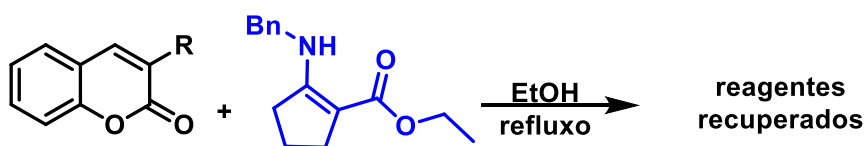


**Figura 21:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **123a**.



Novamente foi observado que o produto sofreu descarboxilação, desta maneira, foram realizadas algumas reações controle utilizando a cumarina e outros derivados cumarínicos 3-substituídos sob as mesmas condições reacionais (Esquema 75). Todavia, os materiais de partida foram recuperados confirmando que a presença da porção carboxílica é fundamental para a reação de cicloadição formal. Desta maneira, a etapa de descarboxilação (única etapa irreversível) é a responsável por deslocar o equilíbrio no sentido da formação do produto.

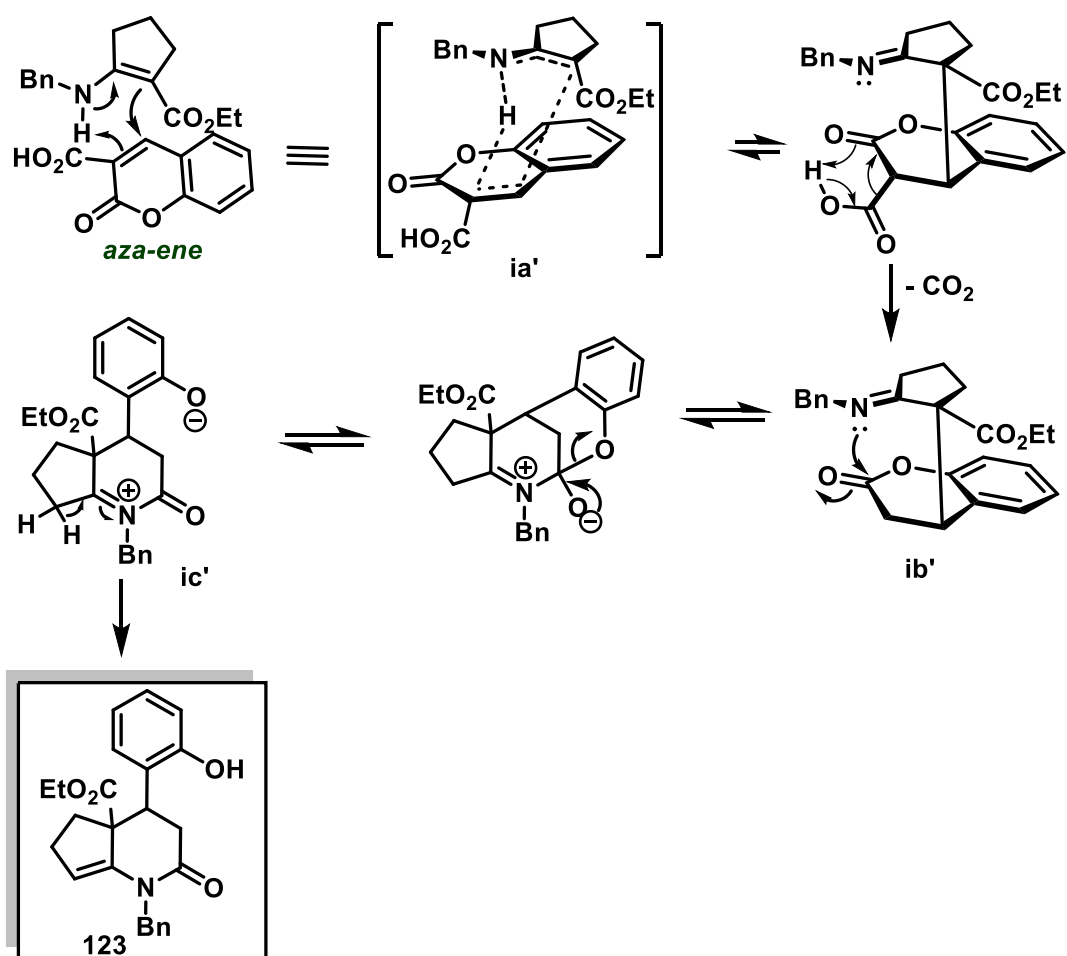
#### Reações controle



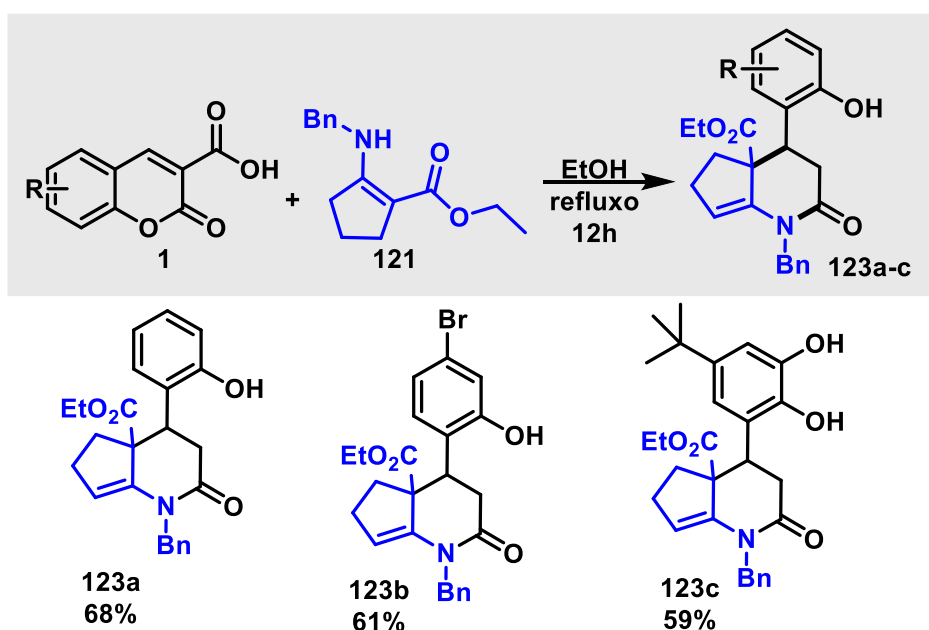
**Esquema 75:** Reações controle realizadas entre a enaminona **121** e os derivados cumarínicos.

De maneira análoga aos resultados obtidos para a enaminona heterocíclica de cinco membros **107**, assumimos que a di-hidropiridona **123** é formada via reação *aza-ene* através do estado de transição **ia'**. Posteriormente, ocorre a descarboxilação, levando a formação do intermediário **ib'**. Em sequência, ocorre a *N*-acilação intramolecular, resultando na abertura do anel da cumarina com subsequente deslocamento de hidrogênio, levando a formação do produto (Esquema 76).

A condição empregando aquecimento em refluxo, utilizando etanol como solvente foi estendida para a síntese de outros análogos e foi possível sintetizar di-hidropiridonas inéditas altamente funcionalizadas, em rendimentos moderados (Esquema 77). A metodologia mostrou-se eficaz com ácidos cumarínicos contendo grupo doadores e retiradores de elétrons no anel aromático. Todavia, outras reações devem ser realizadas de modo a investigar o escopo e as possíveis limitações destas cicloadições formais aza-[3+3] entre a enaminona carbocíclica de cinco membros **121** e derivados do ácido cumarino-3-carboxílicos.



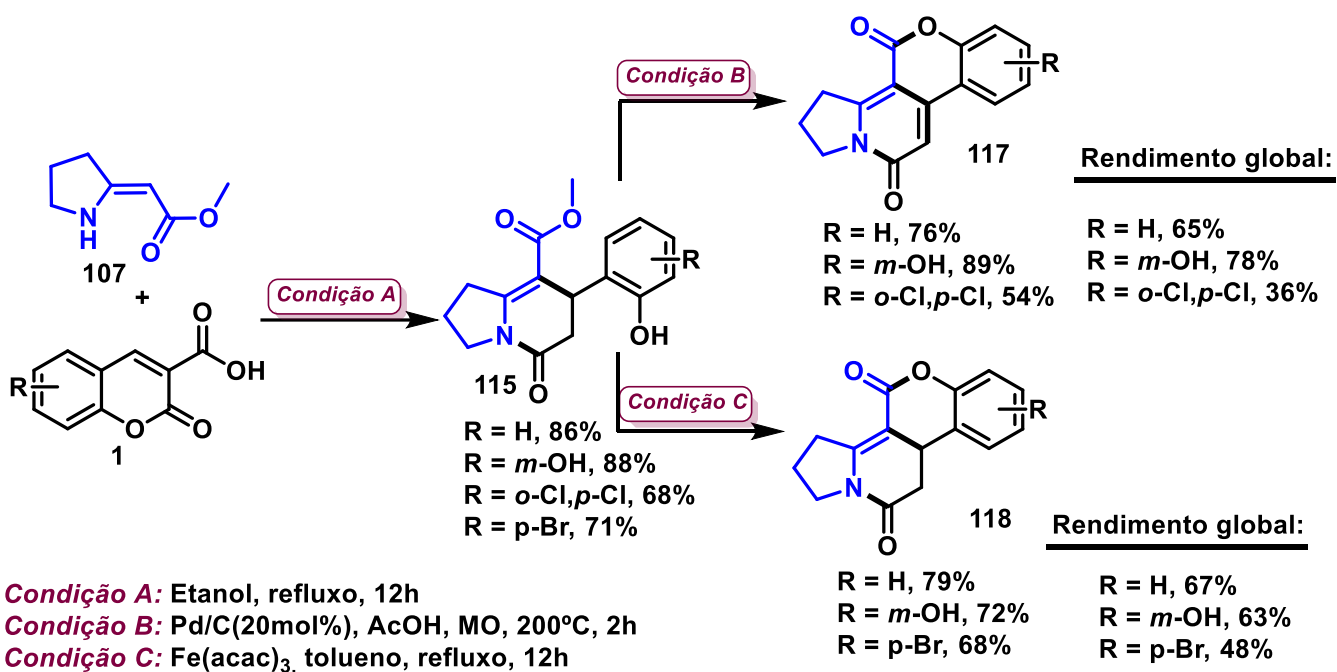
**Esquema 76:** Mecanismo da cicloadição formal aza-[3+3] entre **121** e o ácido cumarínico **1**.



**Esquema 77:** Compostos obtidos a partir da reação de aza-anelação **121** e o ácido cumarínico **1**.

O desenvolvimento de rotas sintéticas que possibilitem o acesso a compostos heterocíclicos nitrogenados polifuncionalizados, potencialmente bioativos, desempenha um papel importante no cenário sintético. A síntese, em condições brandas, de substâncias como as indolizidinonas **115** e as di-hidropiridonas **123**, através de reações de cicloadições formais aza-[3+3] entre enaminonas cíclicas e ácidos cumarínicos representa uma valiosa estratégia para o acesso destes azabiciclos, visto que estes núcleos estão presentes em estruturas de vários alcalóides, além de fármacos sintéticos.<sup>70</sup>

Adicionalmente, a presença de sítios reativos nas indolizidinonas **115** possibilitou a construção de novos híbridos cumarino-indolizidínicos **117** e **118**, em rendimentos globais satisfatórios, a partir de reações intramoleculares (Esquema 78). Os híbridos cumarino-indolizidínicos aromatizados **117** podem ainda ser empregados em estudos de aplicações como sondas fluorescentes.



**Esquema 78:** Rendimento global da síntese dos híbridos cumarino-indolizidínicos **117** e **118**.

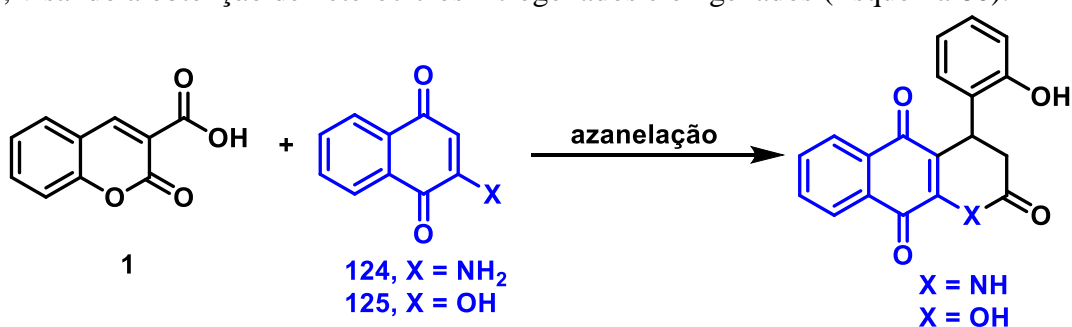
### 3.2 Reações de 3-carbóxi-cumarinas frente a 2-amino-1,4-naftoquinona e a lausona

Diante dos resultados obtidos a partir do estudo da reatividade das 3-carbóxi-cumarinas frente às enaminonas de cinco membros heterocíclica **107** e carbocíclica **123**, em reações de cicloadições formais aza-[3+3], o comportamento químico dos ácidos cumarino-3-carboxílicos foi investigado frente a outra enaminona carbocíclica, a 2-amino-1,4-naftoquinona **124**.

O GPSQ dedica-se ao estudo da reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona **124** já há algum tempo. Trabalhos desenvolvidos no grupo mostraram que este nucleófilo tem sua reatividade alterada de acordo com o meio reacional ao qual é submetida, podendo formar diferentes núcleos a partir de reações com diferentes aceptores de Michael (Esquema 80).<sup>71,72,73,74</sup>

A 2-amino-1,4-naftoquinona **124** é caracterizada pela presença de um grupo amino no lugar de um hidrogênio olefínico no esqueleto original da naftoquinona. Esta substituição confere uma nova reatividade à naftoquinona, sem perder suas funções originais. A presença do grupo amino permite que, através da doação de elétrons do nitrogênio, esta molécula seja capaz de reagir através do carbono  $\alpha$ -carbonílico. Como consequência esta espécie é menos nucleofílica que as enaminonas clássicas, mas ainda assim participa de reações de adição à carbonila e reação de aza-anelação.

Neste cenário, investigou-se também a reatividade dos ácidos cumarino-3-carboxílicos frente a 2-amino-1,4-naftoquinona **124**, bem como seu equivalente sintético oxigenado, a lausona **125**, visando a obtenção de heterociclos nitrogenados e oxigenados (Esquema 80).

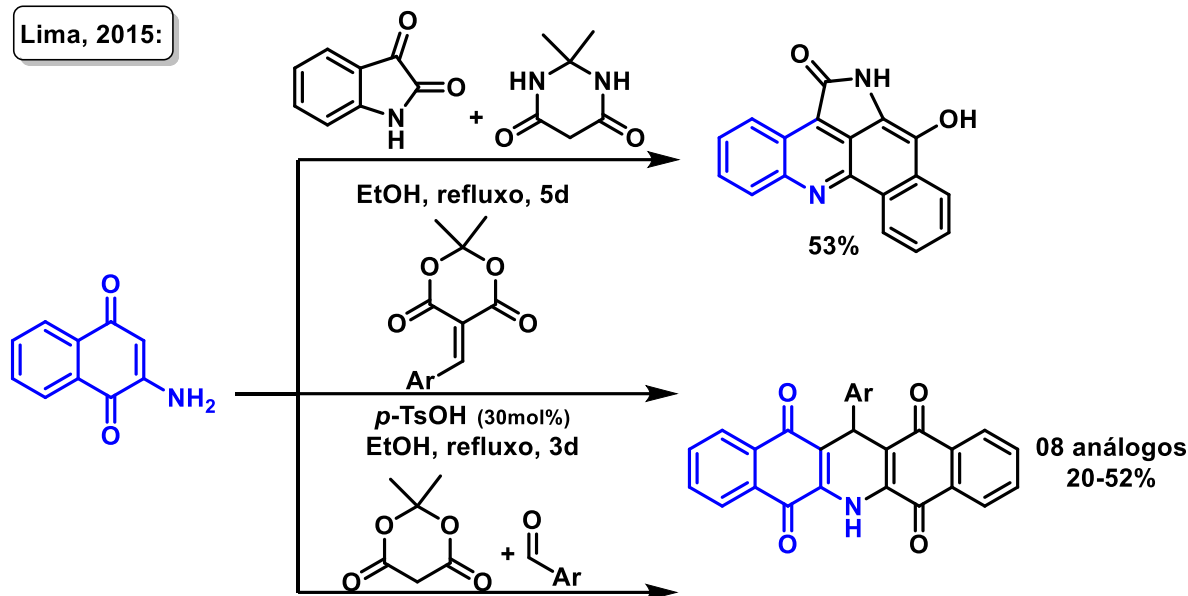


**Esquema 79:** Estudo da reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona e da lausona frente ao ácido cumarino-3-carboxílico.

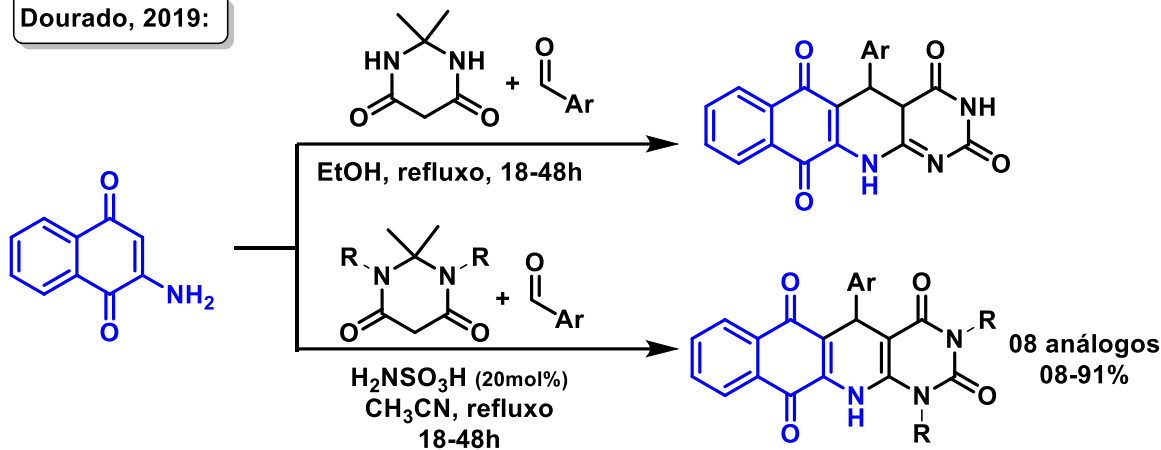
Santana, 2014:



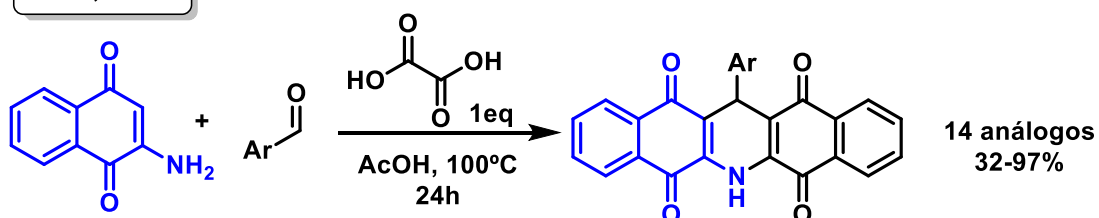
Lima, 2015:



Dourado, 2019:

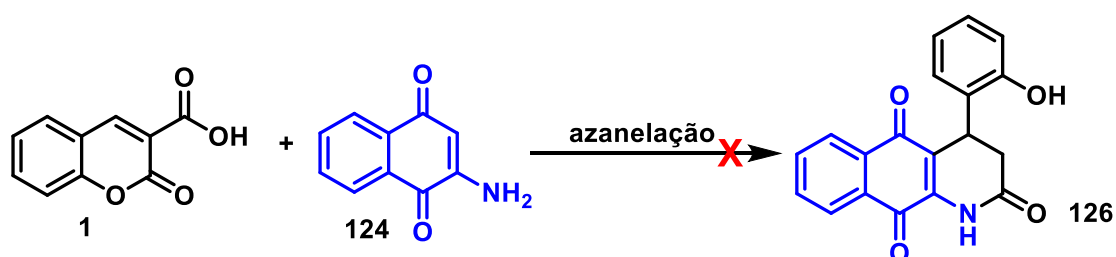


Costa, 2019:



**Esquema 80:** Estudos da reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona frente a diferentes eletrófilos desenvolvidos no GPSQ.

A reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona **124** foi então explorada frente ao ácido cumarino-3-carboxílico em várias condições reacionais (Tabela 4). Inicialmente, as reações foram conduzidas utilizando etanol como solvente, seja a temperatura ambiente (entrada 1), ou em aquecimento convencional e em micro-ondas (entradas 2 e 3). Todavia, não houve o consumo dos reagentes. Assim, as condições catalisadas via ácido de Brønsted foram revisitadas (entradas 4-8), entretanto, foi observado por análise de CCD que não houve transformação química em nenhuma das condições testadas. Diante dos resultados promissores alcançados por Costa (2019), o método via catálise ácida orgânica utilizando ácido oxálico como catalisador foi então testado, porém, foi observada a formação de uma mistura complexa de difícil purificação.



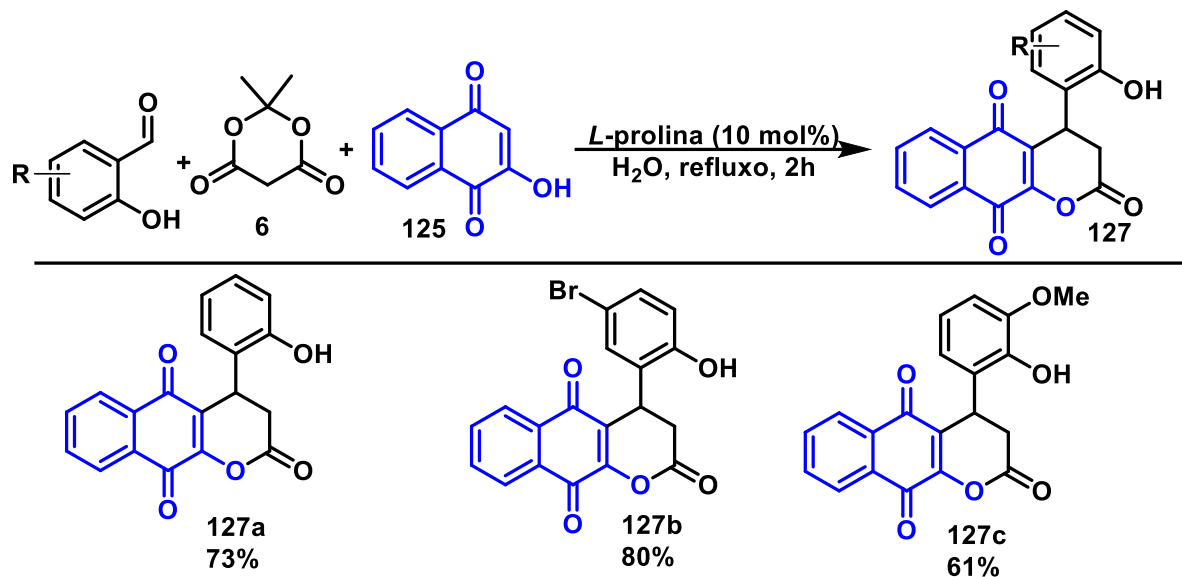
**Tabela 4:** Tentativas de reação de aza-anelação da 2-amino-1,4-naftoquinona.

Entrada	Condição	Tempo (h)	Solvente	Catalisador (mol%)	Rendimento (%)
1	t.a.	24	EtOH	-	r.c.
2	refluxo	24	EtOH	-	r.c.
3	MO	2.0	EtOH	-	r.c.
4	t.a.	24	EtOH	AcOH (20 mol%)	r.c.
5	t.a.	24	AcOH	p-TsOH(30 mol%)	r.c.
6	refluxo	72	AcOH	p-TsOH(30 mol%)	r.c.
7	refluxo	12	EtOH	H <sub>2</sub> NSO <sub>3</sub> H(20 mol%)	r.c.
8	MO	2.0	EtOH	H <sub>2</sub> NSO <sub>3</sub> H(20 mol%)	r.c.
9	refluxo	24	AcOH	Ác. Oxálico (50 mol%)	m.c.
10	MO	2.0	AcOH	Ác. Oxálico (1 eq)	m.c.

**MO** = micro-ondas **r.c.** = reagentes recuperados **m.c.** = mistura complexa

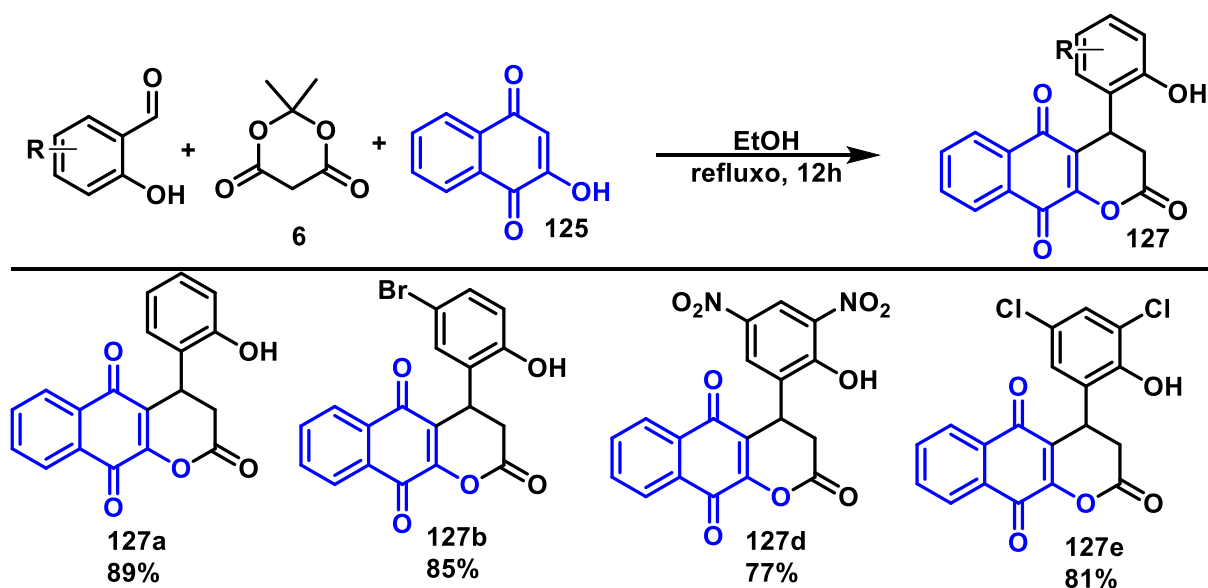
Diante do insucesso nos resultados obtidos a partir da reação dos ácidos cumarino-3-carboxílicos frente a 2-amino-1,4-naftoquinona, foi investigada a reatividade das 3-carbóxi-cumarinas frente a 2-hidróxi-naftaleno-1,4-diona (lausona) **125** que é seu equivalente sintético oxigenado. Há relatos na literatura sobre a síntese de heterociclos a partir da reação de arilidenos do ácido de Meldrum frente à lausona. A metodologia tricomponente catalisada por *L*-prolina

utilizando H<sub>2</sub>O como solvente, foi descrita por Mofakham e colaboradores.<sup>75</sup> Os autores acessaram 03 produtos em rendimentos entre 61-80% (Esquema 81).



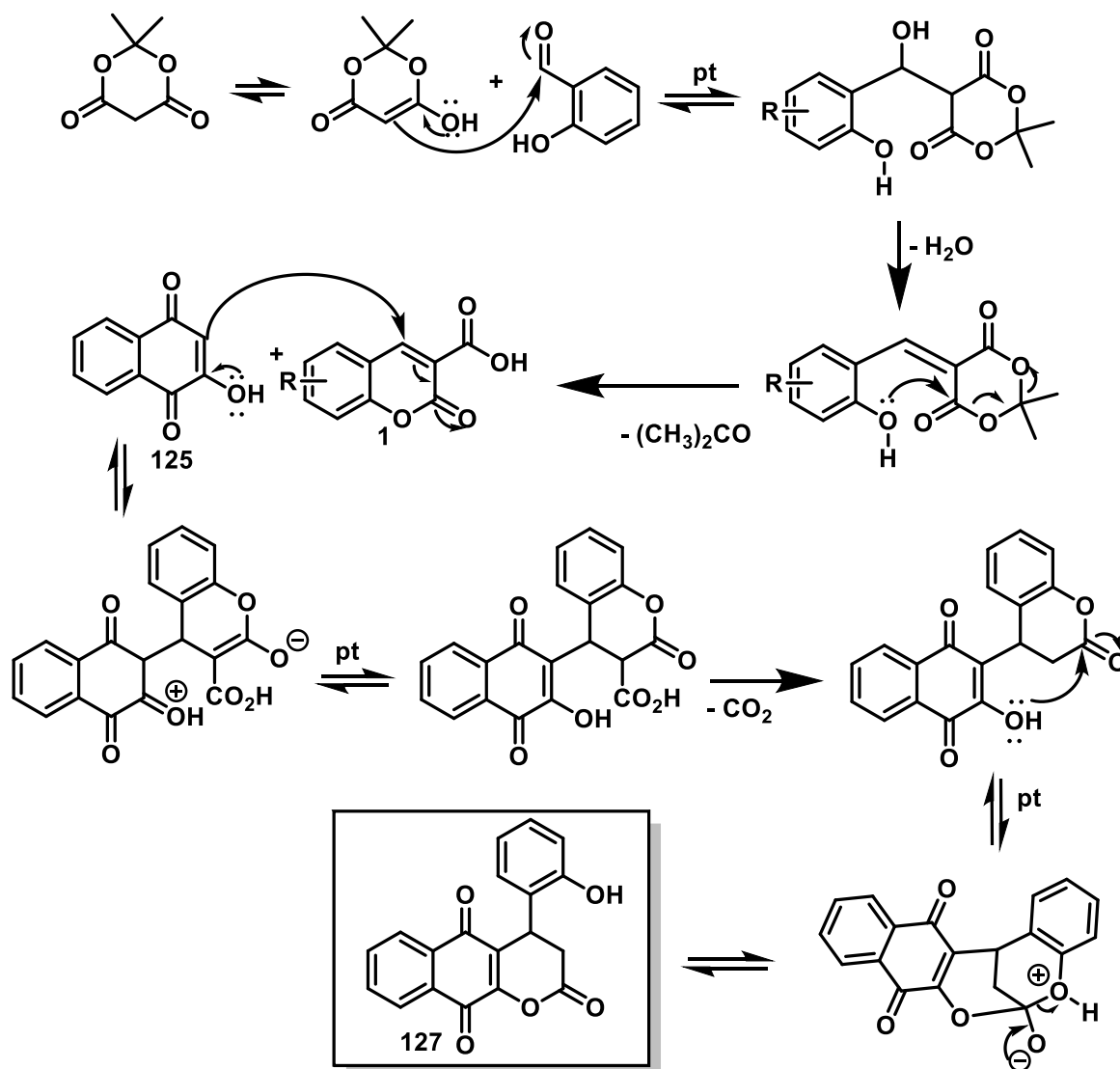
**Esquema 81:** Síntese tricomponente de compostos **127a-c** obtidos por Mofakham e colaboradores.

Motivados por este resultado, visando ampliar o escopo de moléculas obtidas, bem como o estudo de possíveis aplicações sintéticas dos núcleos acessados, neste trabalho investigamos a reação tricomponente na ausência de catalisador, utilizando etanol como solvente (Esquema 82). Foram obtidos 04 compostos em rendimentos satisfatórios.



**Esquema 82:** Síntese tricomponente de compostos **127**.

A proposta mecanística para síntese de **127** consiste inicialmente com a formação *in situ* do ácido cumarino-3-carboxílico, a partir da condensação de Knoevenagel seguida da lactonização. Posteriormente, ocorre a adição de Michael da lausona **125** à 3-carbóxi-cumarina **1**, seguida de descarboxilação. Por fim, o aduto de Michael sobre uma reação de lactonização intramolecular levando à formação do cicloaduto **127**.

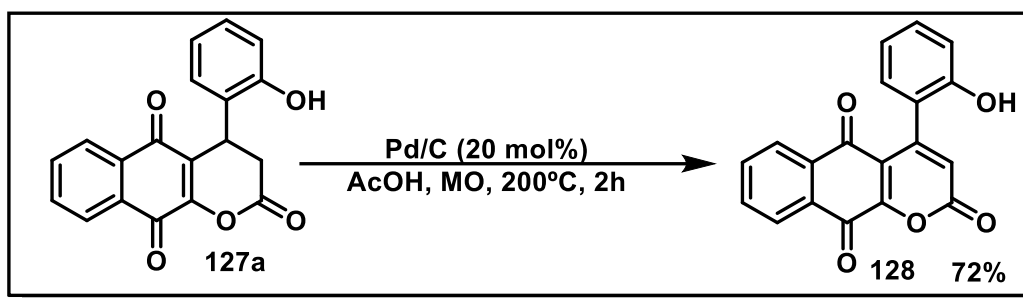


**Esquema 83:** Proposta mecanística do composto **127**.

Os dados dos cicloadutos **127** foram comparados com a literatura.<sup>75</sup> Adicionalmente, aplicações sintéticas de **127** foram estudadas. Assim sendo, o método de oxidação na presença de Pd/C (20 mol%), utilizando ácido acético como solvente via aquecimento de micro-ondas foi

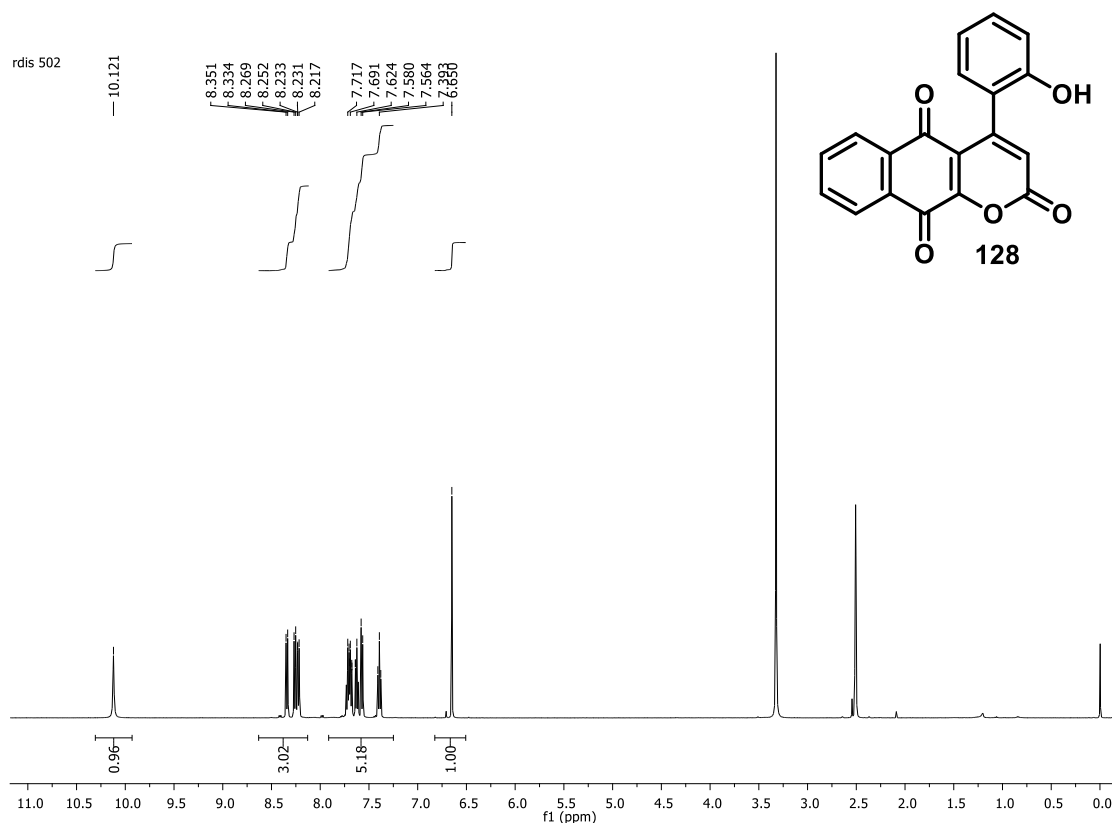


investigado (Esquema 84). E, sob estas condições reacionais, após 2 horas de reação observou-se a formação do produto **128** em 72% de rendimento.



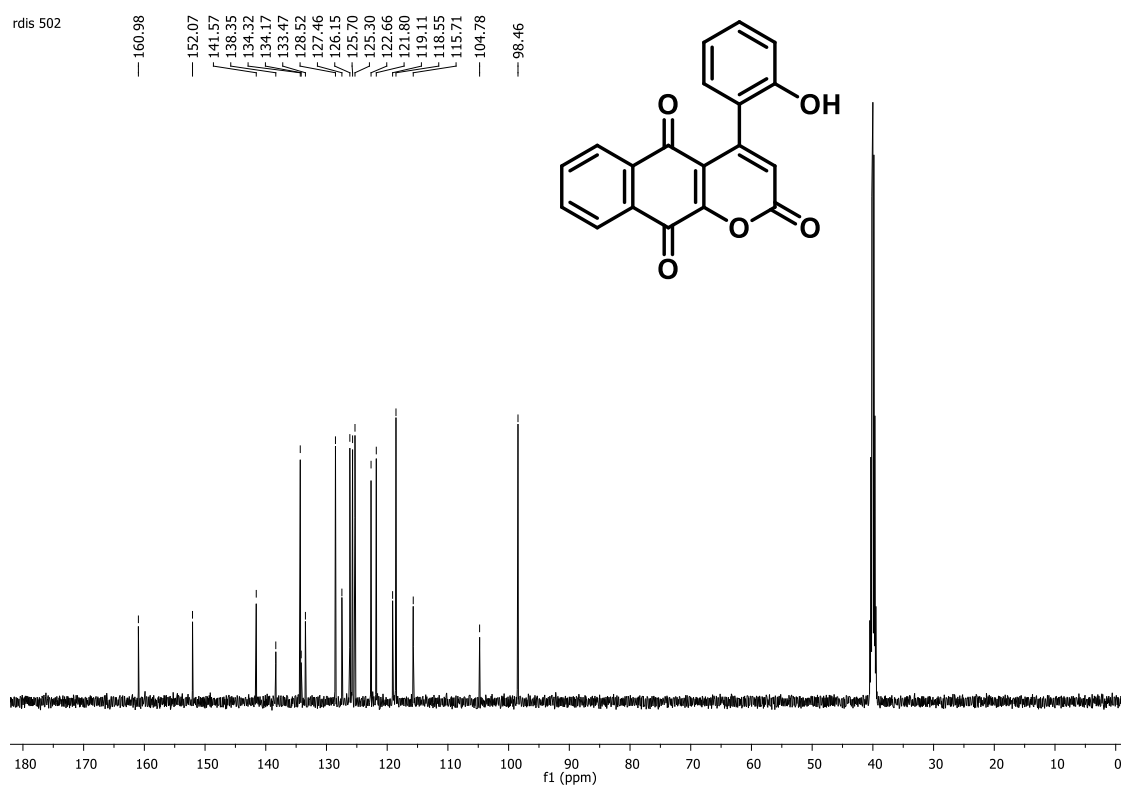
**Esquema 84:** Reação de oxidação via Pd/C do composto **128**.

A estrutura do composto **128** foi elucidada com base nos dados de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 22), é possível observar o singlete em 10,12 ppm referente ao hidrogênio fenólico. Observa-se também o singlete em 6,65 ppm referente ao hidrogênio vinílico, indicando que houve a oxidação. Por fim, observa-se os oito hidrogênios que compõe os anéis aromáticos.



**Figura 22:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **128**.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 23) contém 19 sinais distintos, coerente com a proposta estrutural e, nesse sentido, verifica-se apenas a presença de três sinais referentes às carbonilas de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturada e da lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada em 160,9 ppm, 152,0 ppm e 141,5 ppm respectivamente, indicando que o produto sofreu descarboxilação. O sinal em 138,3 ppm refere-se ao carbono ligado à hidroxila fenólica. Os sinais em 134,1 ppm (C=C-O) e 122,6 ppm (C=C=O) referem-se aos carbonos quaternários pertencentes ao anel de seis membros do cicloaduto. Adicionalmente, o sinal em 98,4 ppm refere-se ao carbono metínico  $\alpha$ -carbonílico e o pico em 133,4 ppm corresponde ao carbono benzílico. Por fim, observa-se a presença dos oito carbonos metínicos aromáticos que compõe a estrutura.



**Figura 23:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **128**.

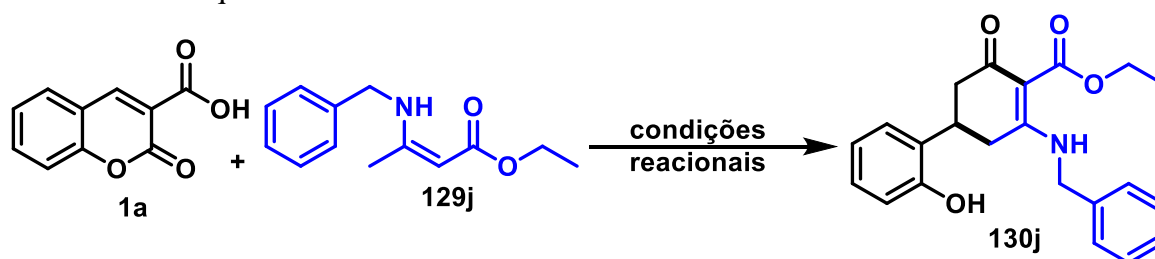
Diante destes resultados, novas estratégias serão estudadas, visando a obtenção de novos derivados. Assim, a condição tricomponente será estendida para síntese de demais análogos na presença de Pd/C (20 mol%).

### 3.3 Estudo da reatividade de 3-carbóxi-cumarinas frente a enaminonas acíclicas *N*-substituídas

Os resultados obtidos a partir do estudo do comportamento químico dos ácidos cumarino-3-carboxílicos frente as enaminonas cíclicas **107** e **121** em reações de aza-anelação foram promissores, tendo em vista que, foi possível acessar um escopo variado de azabiciclos polifuncionalizados em rendimentos satisfatórios. Entretanto, o estudo da reatividade das 3-carbóxi-cumarinas frente a enaminonas cíclicas foi limitado apenas a modificações estruturais nos ácidos cumarino-3-carboxílicos.

Em função da variação estrutural possível tanto no nitrogênio quanto na carbonila das enaminonas acíclicas, bem como da maior facilidade de síntese destes nucleófilos, investigamos a reatividade de enaminonas acíclicas com as 3-carbóxi-cumarinas, na busca da melhor compreensão do comportamento químico destes compostos em reações de cicloadições formais.

A metodologia empregada para a síntese das enaminonas acíclicas *N*-substituídas, descrita por Silva,<sup>55</sup> foi análoga àquela utilizada para síntese mecanoquímica de **121**. De posse dos reagentes, a enaminona **129j** e o ácido cumarino-3-carboxílico **1a** foram submetidos a diferentes condições reacionais e observou-se que, em aquecimento, foi obtido o carbociclo **130j** correspondente com 85% de rendimento, em refluxo por 12 horas, e em 73% de rendimento após 30 minutos de aquecimento via micro-ondas.



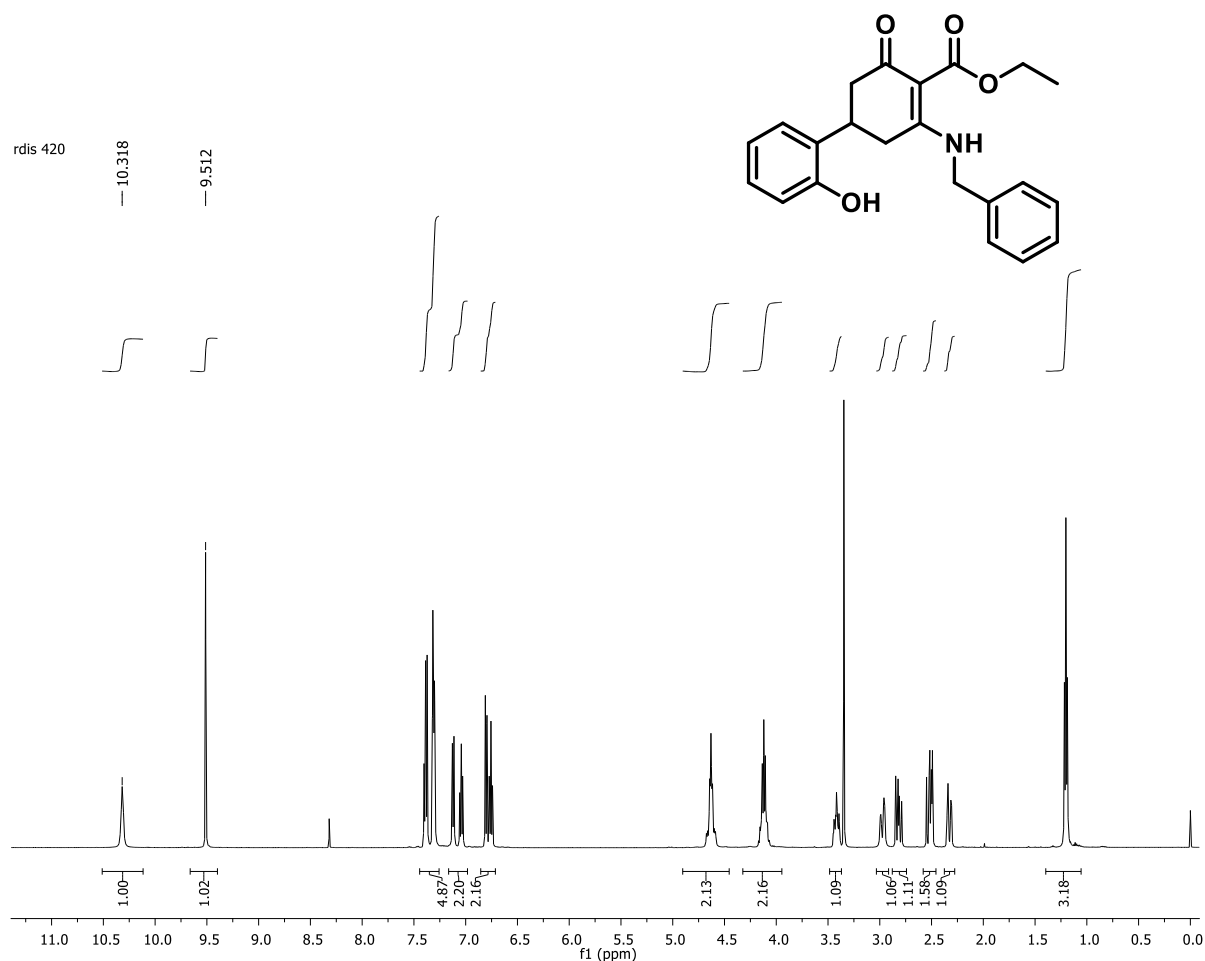
**Tabela 5:** Condições reacionais para síntese de carbociclos

Entrada	Condição	Tempo (h)	Solvente	Rendimento (%)
1	ta <sup>a</sup>	24	EtOH	r.c. <sup>b</sup>
2	Mecanoquímica	2.0	-	r.c
3	Refluxo	12	EtOH	85
4	Micro-ondas	0.5	EtOH	73

<sup>a</sup> ta = temperatura ambiente <sup>b</sup> r.c. = reagentes recuperados

A estrutura da cicloexenona **130j** foi elucidada com base nos dados de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . No espectro de IV observam-se bandas de absorção em 3445, 3336 1635,1629  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas aos estiramentos das ligações O-H<sub>fenólica</sub>, N-H, C=O<sub>cetona conjugada</sub>, e C=O<sub>ester conjugado</sub>, evidenciando a presença dos grupos funcionais existentes na molécula.

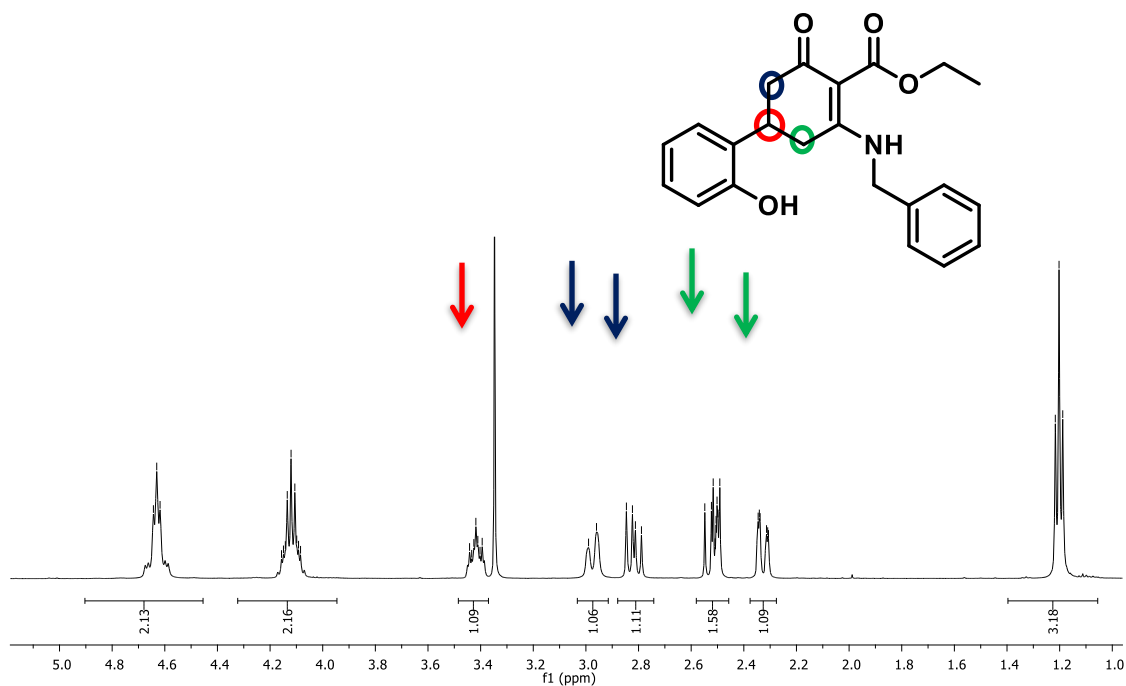
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 24), é possível observar o singlete em 10,31 referente ao hidrogênio amínico, o singlete em 9,51 ppm referente ao hidrogênio fenólico, bem como o conjunto de sinais referentes aos nove hidrogênios aromáticos.



**Figura 24:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **130j**

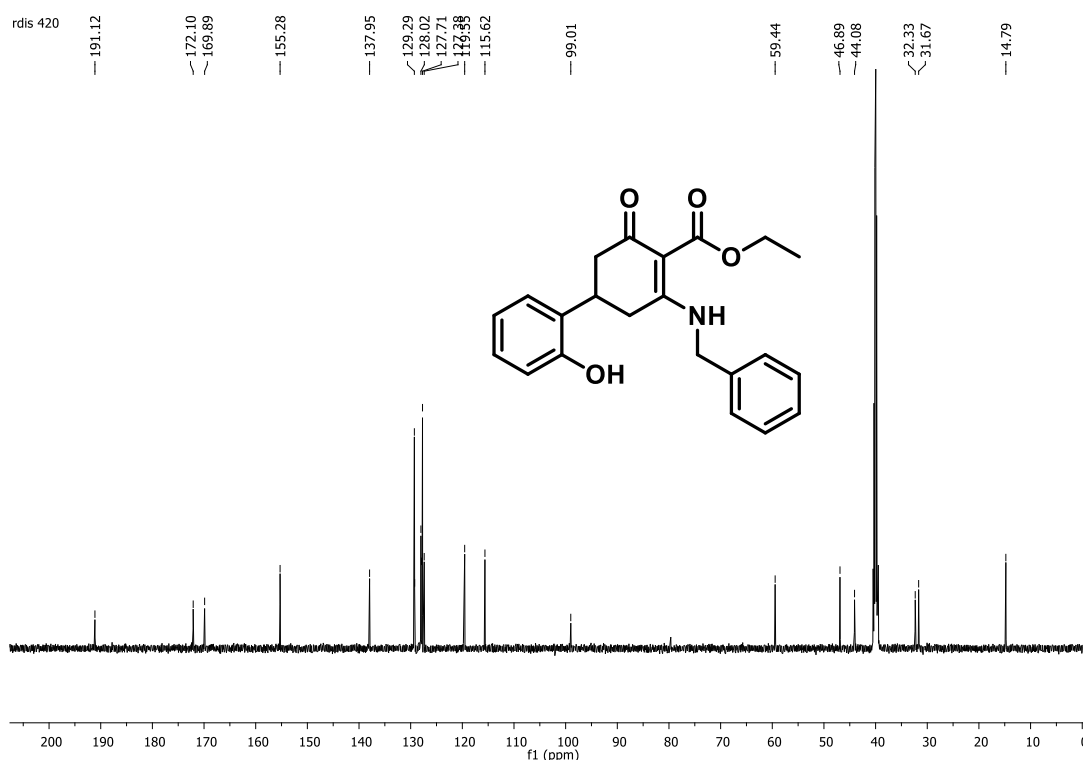
O multipeto em 4,12 ppm integrado para dois hidrogênios e o tripleto em 1,20 ppm integrado para três hidrogênios, referem-se aos hidrogênios metilênicos e metílicos, do grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , respectivamente. O multipeto em 4,63 ppm integrado para dois hidrogênios refere-se aos hidrogênios benzílicos diastereotópicos vizinhos ao NH.

É possível verificar evidências da ciclização a partir do conjunto de sinais em 3,41 ppm referente ao hidrogênio benzílico, em 2,96 ppm e 2,82 ppm correspondente aos hidrogênios  $\alpha$  carbonílicos e em 2,52 ppm e 2,31 ppm referentes aos hidrogênios  $\alpha$  benzílicos (Figura 25).



**Figura 25:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130j**.

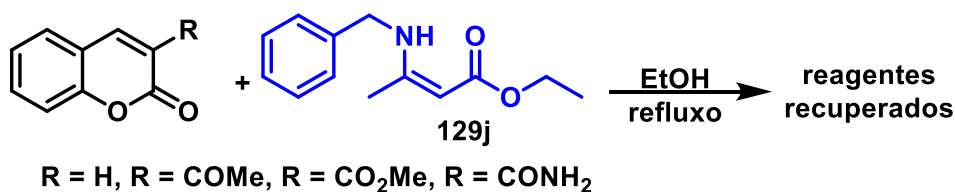
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 26) contém 18 sinais distintos, coerente com a proposta estrutural e, nesse sentido, verifica-se apenas a presença de dois sinais referentes às carbonilas de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada e de éster em 191,1 ppm e 169,8 ppm respectivamente, indicando que o produto sofreu descarboxilação. Os sinais em 172,1 ppm e 99,0 ppm referem-se aos carbonos metínicos C-NH e C-C=O respectivamente. Adicionalmente, o sinal em 46,8 ppm refere-se ao carbono metilênico  $\alpha$ -carbonílico e o sinal em 32,3 ppm refere-se ao outro carbono metilênico que compõe o anel de seis membros do carbociclo. O sinal em 44,0 ppm refere-se ao carbono benzílico, mais desprotegido, vizinho ao NH, enquanto que, o sinal em 32,3 ppm corresponde ao carbono benzílico pertencente ao anel de seis membros do carbociclo. Por fim, observa-se a presença dos nove carbonos metínicos aromáticos.



**Figura 26:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130j**.

Novamente, foi observado que o produto sofreu descarboxilação. Assim, foram realizadas algumas reações controle utilizando a cumarina e outros derivados cumarínicos 3-substituídos frente a enaminona **129j** sob as mesmas condições reacionais, de modo a investigar o papel do grupo carboxila para o avanço reacional (Esquema 85). Em todos os casos, os materiais de partida foram recuperados. Assim, a presença da porção carboxílica é fundamental para o progresso da reação, pois além de aumentar a eletrofilicidade do carbono  $\beta$ , diminuindo a energia do LUMO da molécula, a presença da porção carboxílica é fundamental para a reação de ciclização. Desta maneira, a etapa de descarboxilação (única etapa irreversível) é a responsável por deslocar o equilíbrio no sentido da formação do produto.

#### Reações controle

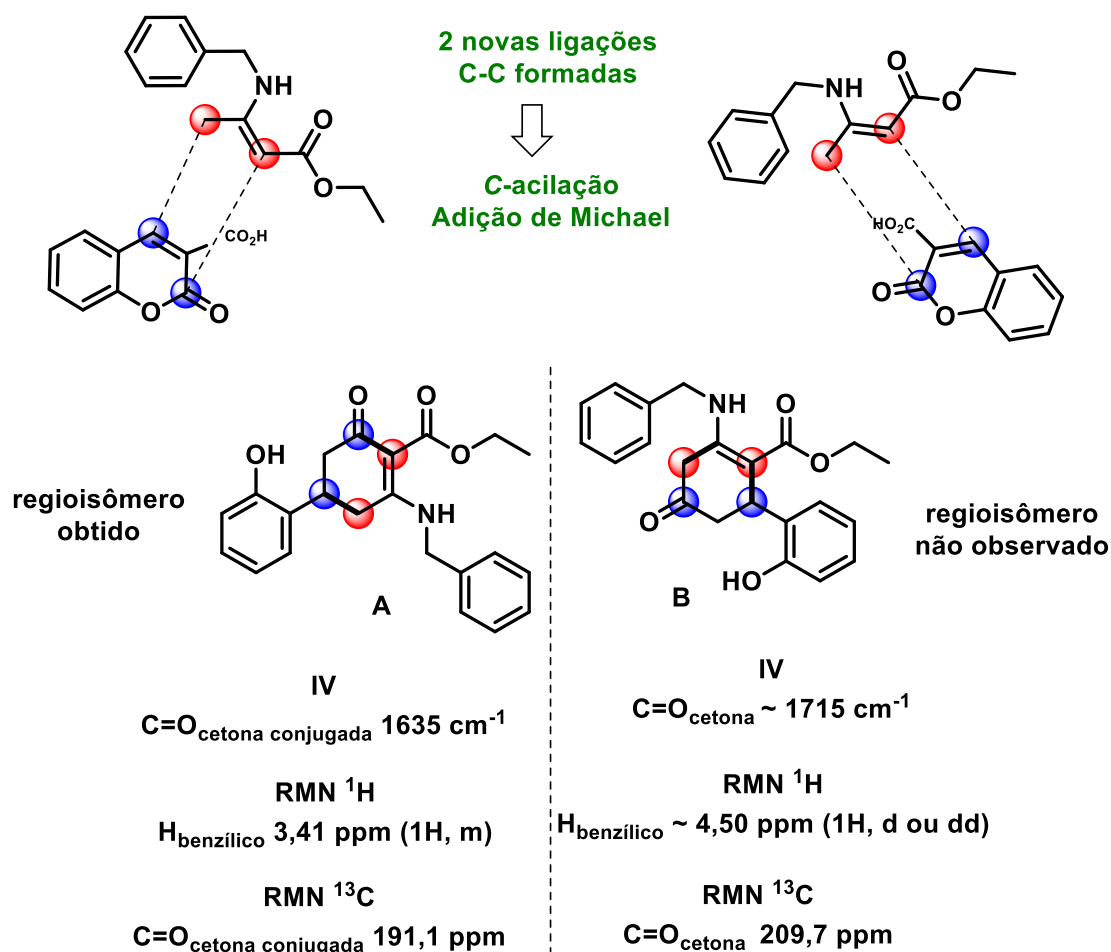


**Esquema 85:** Reações controle realizadas com a enaminona **129j**.

A partir da análise dos dados de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , foi observado que houve a formação de duas novas ligações do tipo C-C e foi possível identificar também a regioquímica de ataque da enaminona em relação ao ácido cumarínico. Observa-se que os sítios reativos da enaminona foram os carbonos  $\text{C}\alpha$  e  $\text{C}\gamma$  (em relação à carbonila) e os sítios eletrofílicos do ácido cumarínico que sofreram ataque foram o carbono  $\beta$  e o carbono carbonílico da lactona. Caso a reação de adição de Michael sucedesse via o  $\text{C}\alpha$  da enaminona e a C-acilação decorresse a partir do  $\text{C}\gamma$ , seria obtido o regioisômero B. Entretanto os dados espectrais indicam que o regioisômero obtido neste trabalho foi formado a partir da reação de C-acilação pelo  $\text{C}\alpha$  e a reação de adição de Michael pelo  $\text{C}\gamma$  da enaminona (Esquema 86).

O espectro de IV do regioisômero **B** deveria apresentar uma banda de absorção na região de  $1715\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da carbonila de cetona cíclica de seis membros.<sup>76,77</sup> No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , o hidrogênio benzílico deveria possuir um deslocamento químico de 4,5 ppm devido ao duplo efeito de desproteção provocado pela anisotropia do anel aromático e da ligação dupla adjacente. Adicionalmente, em relação à multiplicidade, dever-se-ia observar um dublete ou duplo dublete, referente ao acoplamento deste hidrogênio com os hidrogênios alfa carbonílicos. Por fim, no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , o sinal referente à carbonila de cetona cíclica de seis membros tem o deslocamento químico típico na região de 209 ppm.<sup>76,77</sup>

Os dados com composto isolado indicam que se trata do regioisômero **A** (Esquema 86) obtido através da C-acilação via  $\text{C}\alpha$  da enaminona e a adição de Michael pelo  $\text{C}\gamma$ , uma vez que, no espectro de IV do regioisômero obtido, observa-se uma banda de absorção na região de  $1635\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da carbonila de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto obtido, o hidrogênio benzílico apresenta-se como um multiplete em 3,41 ppm, consequência do acoplamento com os quatro hidrogênios metilênicos diastereotópicos  $\alpha$ -carbonílicos e  $\alpha$ -benzílicos. Por fim, no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , observa-se um sinal em 191,1 ppm referente à carbonila de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada.

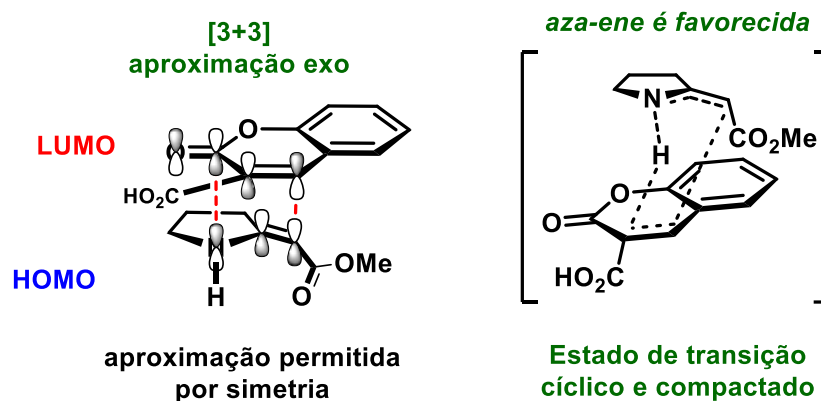


**Esquema 86:** Regioquímica das cicloexenonas obtidas.

De posse dos resultados obtidos neste trabalho, observou-se uma disparidade no padrão de reatividade dos ácidos cumarino-3-carboxílicos frente a enamionas cíclicas de cinco membros e acíclicas *N*-substituídas. Os ácidos cumarino-3-carboxílicos reagem com enamionas cíclicas via reação de cicloadição formal aza [3+3], enquanto que, sob as mesmas condições reacionais, na presença de enamionas acíclicas *N*-substituídas, é obtido o produto de carbociclicização [3+3]. Essa discrepância pode ser racionalizada com base nas considerações mecanísticas formuladas para a síntese dos produtos de aza-anelação.

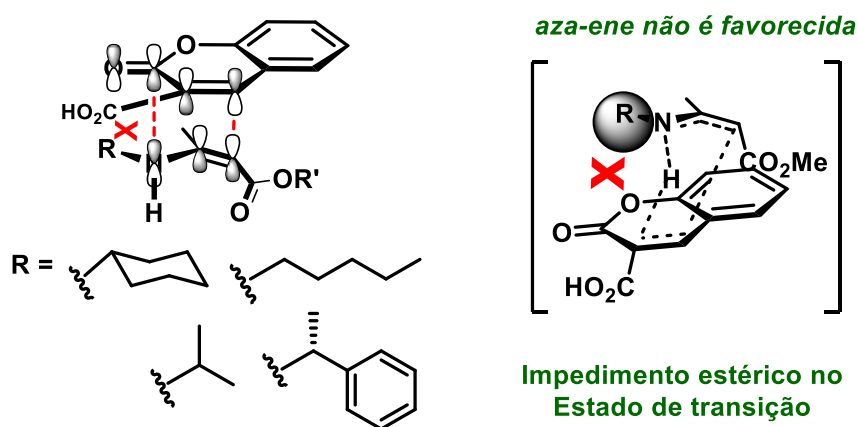
Como já mencionado, os produtos de cicloadição formal aza [3+3] obtidos neste trabalho são formados a partir da aproximação do tipo *exo*, permitida por simetria dos orbitais das espécies envolvidas (Esquema 87). Assim reação *aza-ene* é favorecida devido à planaridade das enamionas cíclicas de cinco membros, uma vez que este nucleófilo possibilita um estado de transição cíclico e compactado.<sup>58</sup>





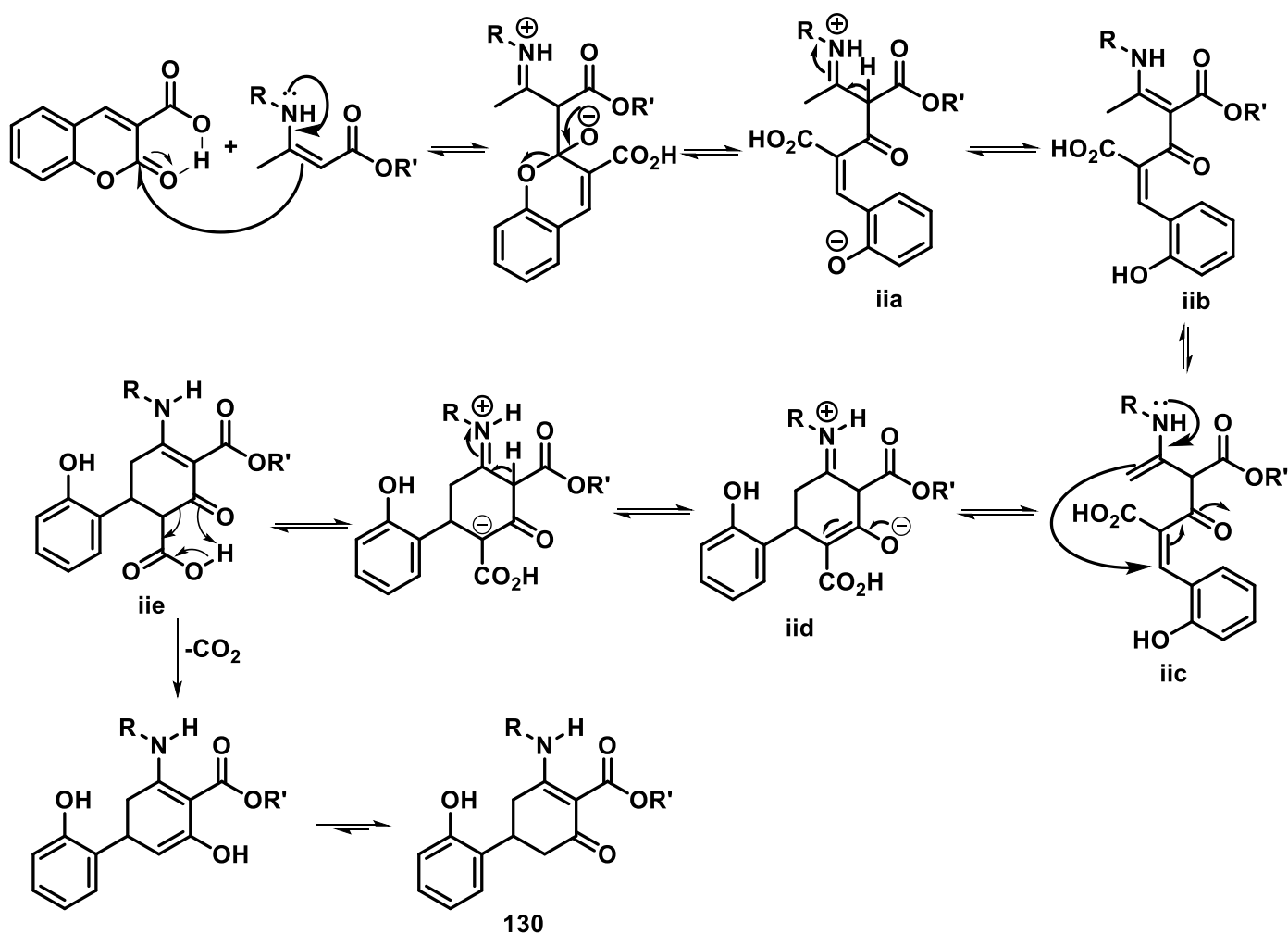
**Esquema 87:** Aproximação *exo* permitida por simetria.

A presença de grupos flexíveis e volumosos (ex: *n*Bu, Bn, Cz, e *i*Pr) no nitrogênio da enaminona pode ser responsável por um ambiente estericamente impedido no estado de transição, evitando tal aproximação para enaminonas acíclicas *N*-substituídas e, portanto, dirigindo o ataque inicial do C $\alpha$  da enaminona à carbonila do ácido cumarínico, ativada pela ponte de hidrogênio intramolecular com o grupo carboxila (Esquema 88). Após a reação de *C*-acilação, o produto é ciclizado via adição de Michael.



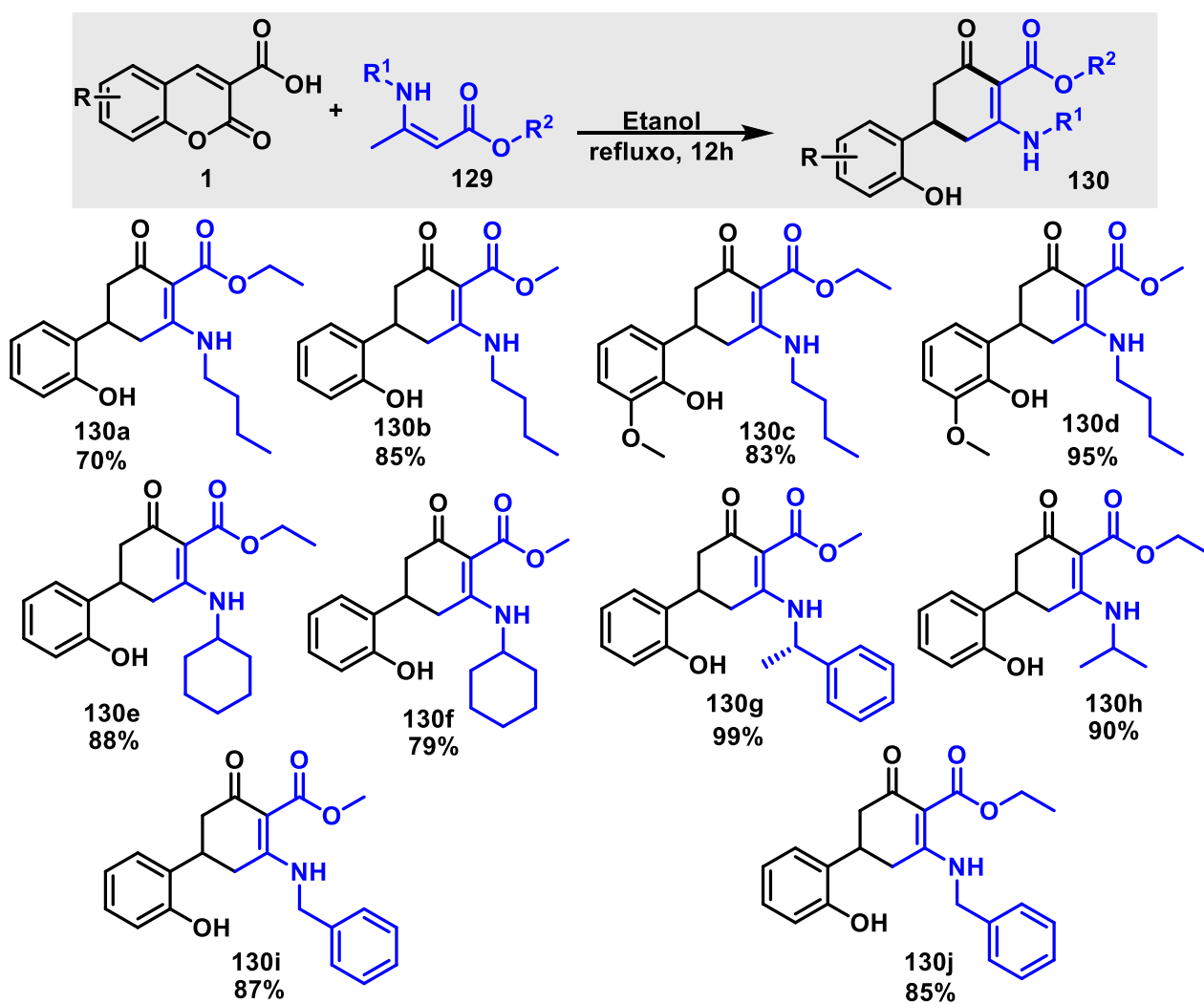
**Esquema 88:** Enaminona acíclica *N*-substituída não favorece a reação *aza-ene*.

Com base nesta racionalização, a proposta mecanística para a síntese das cicloexenonas obtidas neste trabalho, inicia-se com a reação de C-acilação a partir do ataque do C $\alpha$  da enaminona à carbonila da lactona do ácido cumarínico, ativada pela ligação de hidrogênio intramolecular da porção carboxila em C-3, acarretando a abertura do anel pirano da cumarina. O íon imínio **ii**a formado, após deslocamento de próton, fornece intermediário **ii**b. Em seguida, o aduto **ii**c sofre uma adição de Michael intramolecular, que ocorre pelo ataque do C- $\gamma$  da porção enaminona ao C- $\beta$ , ativado pela conjugação cruzada das duas carbonilas, levando a formação do íon acil imínio **ii**d que, após deslocamento de próton, fornece o intermediário **ii**e. Por fim, a descarboxilação ocorre fornecendo a respectiva cicloexenona (Esquema 89).



**Esquema 89:** Proposta mecanística para síntese das cicloexenonas.

De posse da condição de síntese adequada, esta metodologia foi estendida para a síntese de demais análogos e foi possível acessar novas cicloexenonas altamente funcionalizadas com rendimentos de 70-99%. Observou-se que diferentes enaminonas *N*-substituídas forneceram os produtos de interesse, como mostra o esquema a seguir.

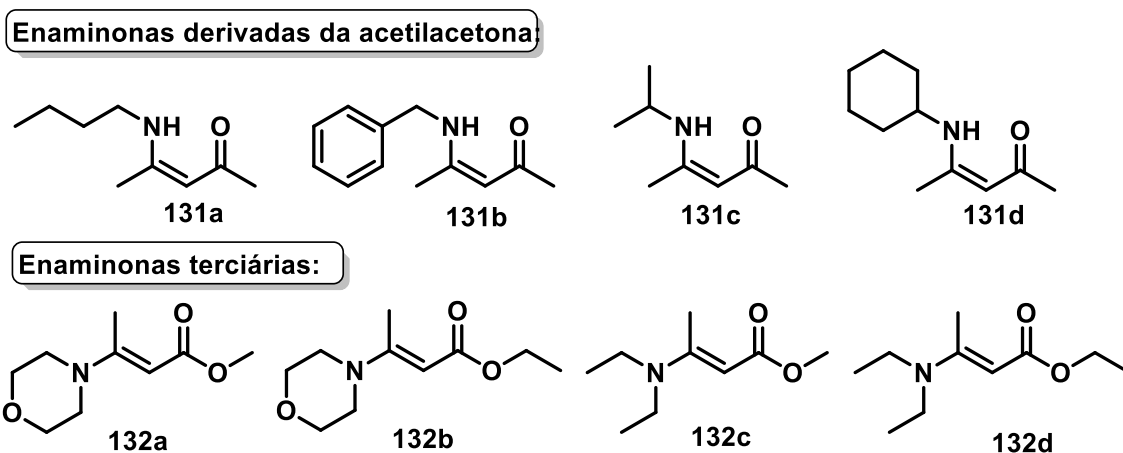


**Esquema 90:** Cicloexenonas obtidas a partir de 3-carbóxi-cumarinas.

Esta metodologia apresentou algumas limitações no que se refere à reatividade dos nucleófilos utilizados. Assim, enaminonas menos nucleofílicas derivadas da acetilacetona não forneceram os produtos sob as mesmas condições reacionais independentemente do substituinte ligado ao nitrogênio, diferente de suas análogas derivadas de  $\beta$ -cetoésteres. Como mostra o Esquema 90, em todos os casos, os reagentes foram recuperados. Também, a reação entre o ácido cumarino-3-carboxílico frente a enaminonas terciárias, não forneceu o produto de carbociclicização,

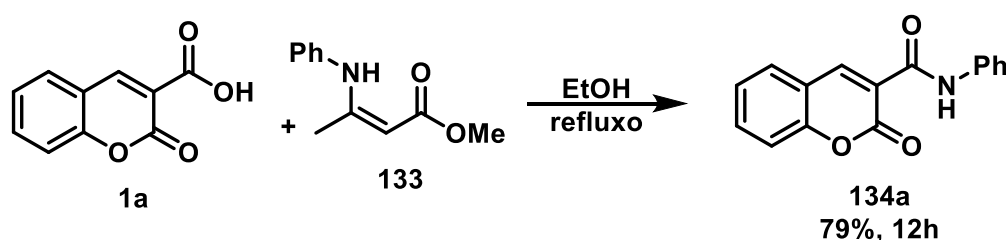
mesmo variando o substituinte ligado à carbonila (OMe e OEt). Em todos os casos os reagentes foram recuperados, tanto na condição de refluxo, quanto em aquecimento via micro-ondas. Estes dados sugerem que uma interação via ligação de hidrogênio entre o N-H da enaminona e a carbonila do ácido cumarino-3-carboxílico é requerida para que a reação ocorra.

### Enaminonas recuperadas



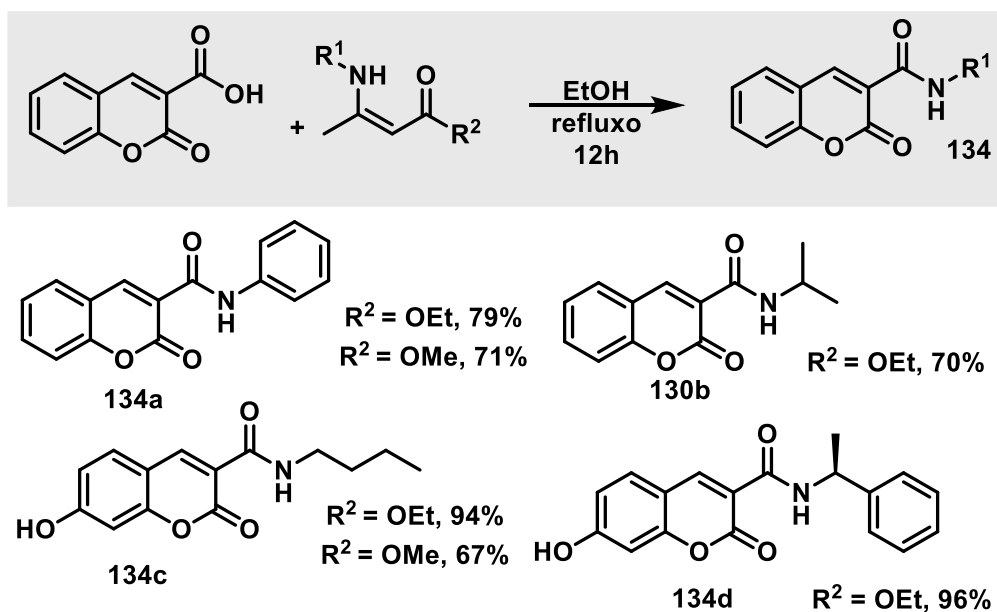
**Figura 27:** Limitações para a síntese dos carbociclos

De maneira análoga, enaminonas derivadas da anilina não forneceram as cicloexenonas de interesse, mesmo variando o substituinte ligado à carbonila (OMe e OEt). Entretanto, diferente dos casos mencionados acima, foi possível observar que houve transformação química, a partir da análise de CCD. Contudo, os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  indicam que houve a formação da amida correspondente do ácido cumarino-3-carboxílico.



**Esquema 91:** Reação de amidação do ácido cumarino-3-carboxílico.

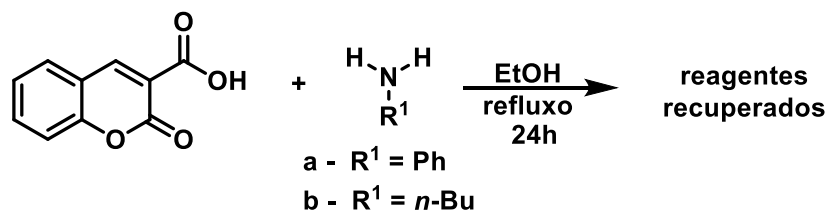
Além das enaminonas pouco reativas, outras secundárias *N*-alquil-substituídas também sofreram hidrólise na presença 3-carbóxi-cumarina, fornecendo os produtos de amidação correspondentes. O mesmo aconteceu com a 7-hidróxi-3-carbóxi-cumarina que, na presença das enaminonas derivadas da *n*-butilamina e da (*S*)-1-feniletanoamina, também forneceu as amidas correspondentes em rendimentos de 94% e 96% respectivamente (Esquema 92).



**Esquema 92:** Reação de amidação da 3-carbóxi-cumarina.

Com o intuito de investigar este novo comportamento, algumas reações controle foram realizadas. Assim o ácido cumarino-3-carboxílico na presença da anilina (01 equivalente cada) foram submetidos à condição de aquecimento em refluxo durante 24 horas, entretanto os reagentes foram recuperados (Esquema 93a). Outra tentativa de amidação direta foi feita na presença da *n*-butilamina, devido a sua maior nucleofilicidade comparada a anilina, entretanto, não houve consumo dos reagentes após o mesmo período reacional (Esquema 93b).

#### Reações controle

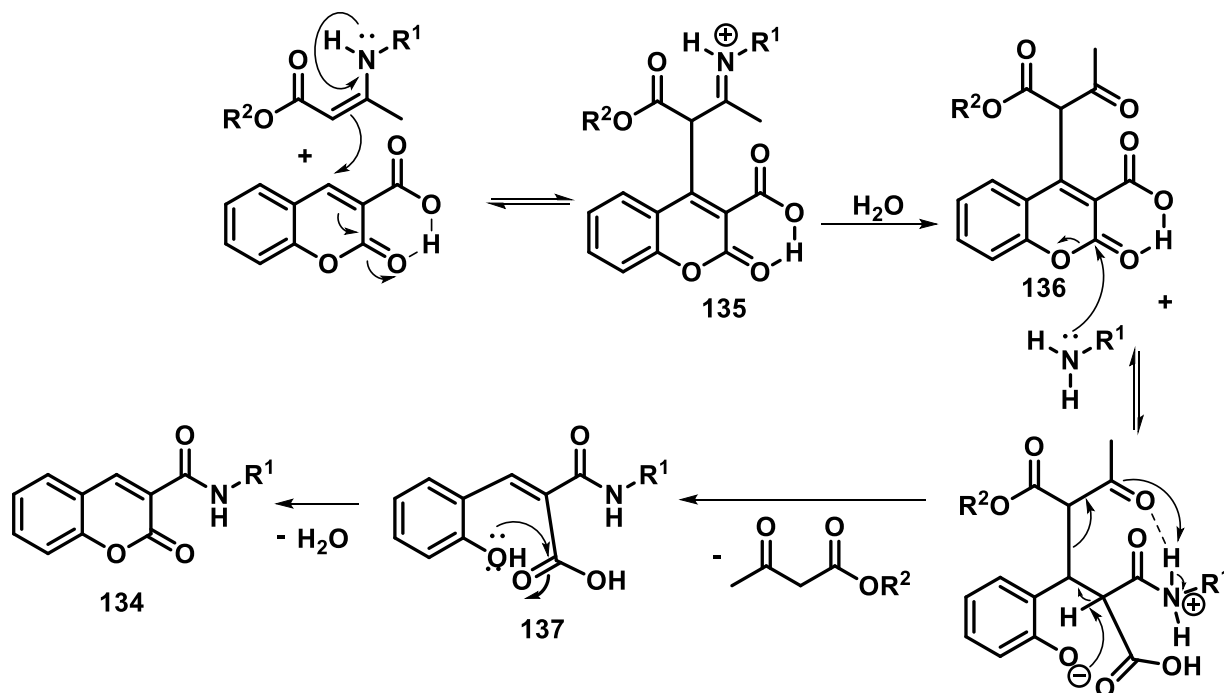


**Esquema 93:** Reações controle dos ácidos cumarino-3-carboxílicos.

Assim, outra reação controle foi investigada, agora em tentativa de síntese tricomponente (Esquema 94). Desta maneira, o ácido cumarino-3-carboxílico, a anilina e o acetoacetato de metila foram conduzidos ao aquecimento via refluxo por 24h e, novamente, a formação de novo produto não foi observada.



Mecanicamente, a formação das amidas a partir das 3-carbóxi-cumarinas pode ser racionalizada inicialmente com a adição de Michael, levando a formação do imínio **135**. Este que sofre hidrólise para fornecer o intermediário **136**. Em seguida, o ataque da amina a carbonila ativada, leva a abertura do anel pirano da cumarina. Posteriormente, o intermediário **137** é formado, com eliminação do  $\beta$ -dicarbonílico. Por fim, o ataque nucleofílico da hidroxila fenólica leva a formação da amida **134** correspondente, com eliminação de água.



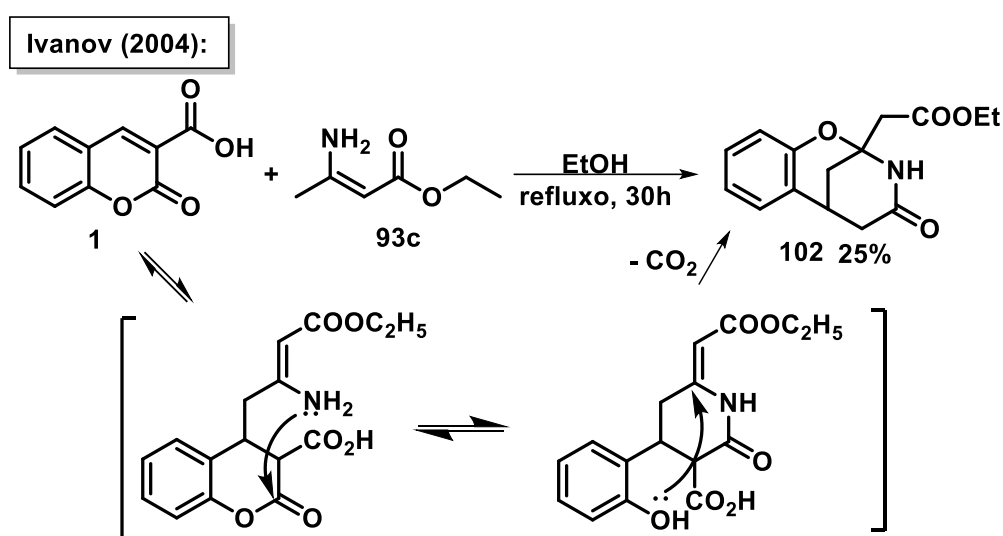
**Esquema 96:** Proposta mecanística para a formação das amidas **134**.

O comportamento químico dos ácidos cumarino-3-carboxílicos frente a enaminonas cíclicas de cinco membros e acíclicas secundárias é diferente. Foi observado que a presença de substituintes no nitrogênio das enaminonas acíclicas afeta o curso da reação, levando a formação de novos carbociclos densamente funcionalizados. A síntese de cicloexenonas via reações de cicloadições formais [3+3] entre 3-carbóxi-cumarinas e enaminonas acíclicas secundárias, em rendimentos satisfatórios e em condição reacional branda, representa uma estratégia viável para a síntese desta classe de compostos. Além disso, a presença de sítios reativos nas cicloenonas obtidas, permite o estudo de aplicações sintéticas destas moléculas.

Adicionalmente, uma nova metodologia de amidação direta de ácidos cumarino-3-carboxílicos a partir de enaminonas foi descrito. Este novo método dispensa o uso de catalisadores ou condições severas de reação, como descrito na literatura.<sup>78</sup>

### 3.4 Reações de 3-carbóxi-cumarinas frente a enaminonas acíclicas primárias

Na literatura não há estudos sobre a reatividade dos ácidos cumarino-3-carboxílicos frente à enaminonas cíclicas e acíclicas *N*-substituídas. Entretanto, como já mencionado, Ivanov e colaboradores descreveram a reação do enaminoéster **93c** frente ao ácido cumarino-3-carboxílico **1** na síntese do triciclo **102**. A enaminona acíclica **93c** adiciona-se predominantemente com o seu carbono  $\gamma$  com posterior *N*-acilação intramolecular, seguida de descarboxilação, fornecendo o triciclo **102** com 25% de rendimento.<sup>63</sup>



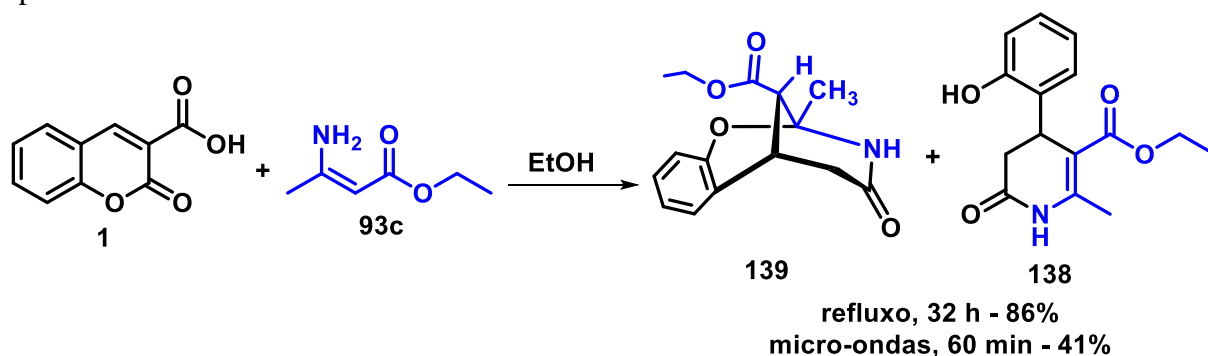
Esquema 97: Síntese do triciclo **102**.

Como é possível observar, o composto obtido por Ivanov e colaboradores difere dos produtos obtidos neste trabalho, tanto para enaminonas cíclicas quanto para enaminonas acíclicas *N*-substituídas. Nesta perspectiva, estudamos novamente esta reação, na condição de refluxo e também em micro-ondas, de modo a investigar se seria obtido o produto de aza-anelação, carbociclicização ou seria formado o triciclo **102** conforme acessado por Ivanov e colaboradores. Contudo em nossas mãos, mesmo empregando as condições descritas na literatura, não foi possível reproduzir os resultados.<sup>63</sup>

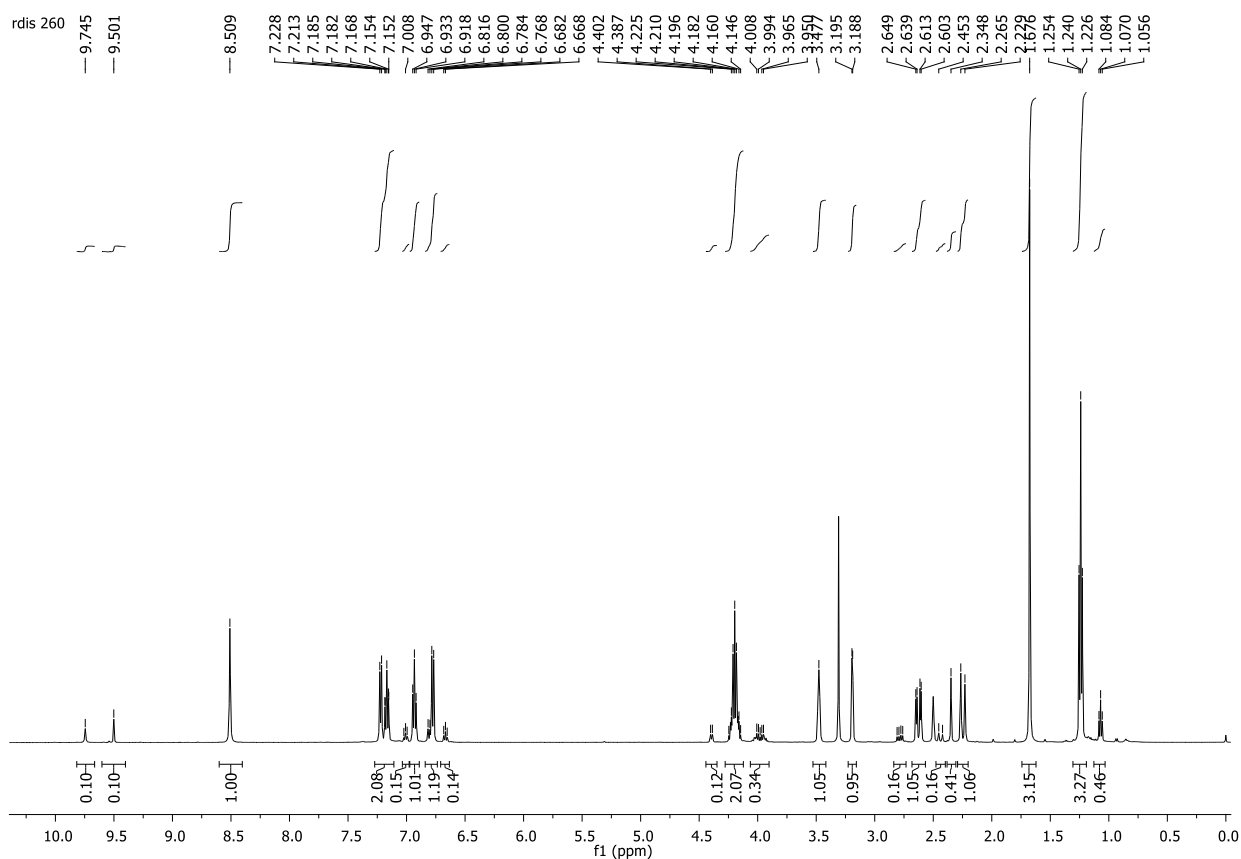
Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 28) e  $^{13}\text{C}$  (Figura 31) evidenciam a formação de uma mistura de dois compostos numa proporção de 6:1 em que ambos diferem do produto **102** obtido por Ivanov e colaboradores.<sup>63</sup> A partir da análise dos dados espectrais, observa-se a formação do



produto majoritário, o azabicyclo **139**, e o composto minoritário, a 3,4-di-hidropiridona **138** precursora.<sup>79</sup>



**Esquema 98:** Síntese da mistura do azabicyclo **139** e a di-hidropiridona **138**.

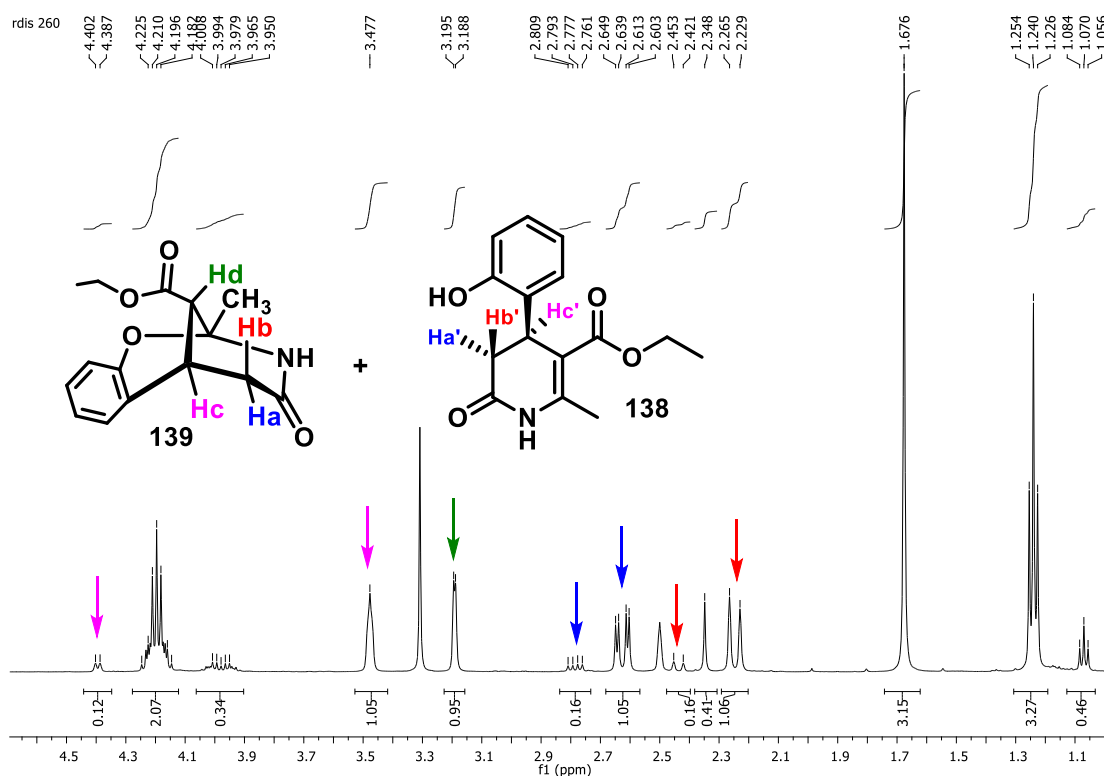


**Figura 28:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da mistura de compostos **138** e **139**.

Na região dos hidrogênios alifáticos dos sinais referentes ao composto majoritário, o azabicyclo **139**, é possível observar a presença do tripleto em 1,24 ppm, referente aos hidrogênios metílicos da etoxila e o singlete em 1,67 ppm, pertencente aos hidrogênios da metila. O dubleto em 2,24 ppm, e o duplo dubleto em 2,62 ppm referem-se aos hidrogênios α carbonílicos **Hb** e **Ha**, respectivamente, e o sinal em 3,47 ppm pertence ao hidrogênio benzílico **Hc**. Não é possível

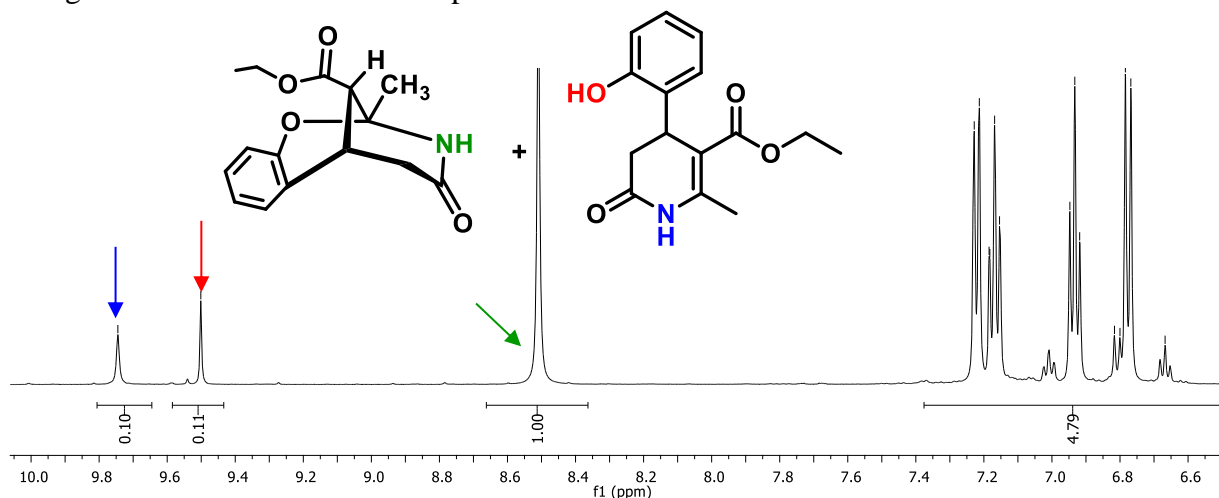
observar o acoplamento entre o hidrogênio  $\alpha$  carbonílico **Hb** e o hidrogênio benzílico **Hc**, o que sugere uma orientação perpendicular entre eles. O duplete largo em 3,19 ppm refere-se ao hidrogênio **Hd**. E o multiplete em 4,19 ppm integrado para dois hidrogênios, refere-se aos hidrogênios metilênicos da etoxila.

A partir da análise dos sinais referentes aos hidrogênios alifáticos do composto minoritário **138**, observa-se o triplete em 1,07 ppm, referente aos hidrogênios metílicos da porção etoxila, e o singlete em 2,34 ppm, pertencente aos hidrogênios metílicos  $\gamma$  carbonílicos. O duplete em 2,43 ppm, e o duplo duplete em 2,78 ppm referem-se aos hidrogênios  $\alpha$  carbonílicos **Hb'** e **Ha'**, respectivamente). Observa-se também, o duplete em 4,39 ppm referente ao hidrogênio benzílico **Hc'**. Não é possível observar o acoplamento entre o hidrogênio  $\alpha$  carbonílico **Hb'** e o hidrogênio benzílico **Hc'**, o que sugere uma orientação perpendicular entre eles. E o multiplete em 3,96 ppm integrado para dois hidrogênios, refere-se aos hidrogênios metilênicos da etoxila.



**Figura 29:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da mistura de compostos **139** e **138**.

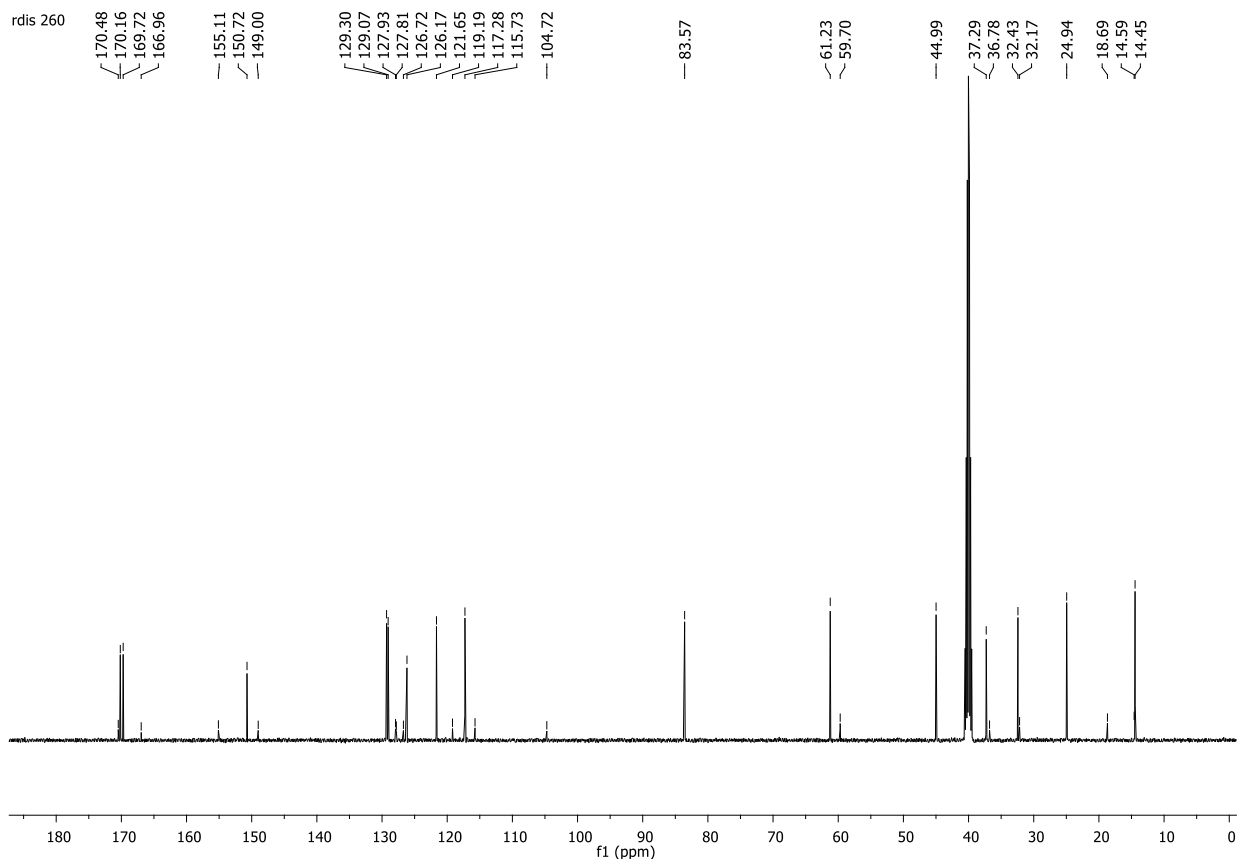
Na região dos hidrogênios aromáticos é possível observar a presença dos sinais referentes aos hidrogênios não equivalentes pertencentes ao anel do azabicyclo e ao anel fenólico da 3,4-dihidropiridona. Adicionalmente, observa-se também o singlete em 8,50 ppm referente ao hidrogênio amínico pertencente ao azabicyclo majoritário. Em 9,50 ppm observa-se um singlete referente a hidroxila fenólica do composto minoritário. Por fim, o sinal em 9,74 ppm pertence ao hidrogênio amínico do mesmo composto.



**Figura 30:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da mistura dos compostos **139** e **138**.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 31) também evidencia a formação da mistura de compostos, uma vez que é possível observar 30 sinais referentes aos carbonos das duas moléculas. A formação do azabicyclo majoritário **139** pode ser confirmada a partir da análise dos sinais da expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura. Como mostra a figura a seguir, verifica-se a presença de dois sinais referentes aos carbonos metílicos em 14,4 ppm e 24,9 ppm pertencentes as metilas da porção etoxila e do carbono  $\gamma$ -carbonílico respectivamente. O sinal em 32,4 ppm corresponde ao carbono benzílico cabeça de ponte e o sinal em 37,2 ppm refere-se ao carbono metilênico  $\alpha$ -carbonílico C-4. Em 44,9 ppm observa-se o sinal referente ao carbono metínico  $\alpha$ -carbonílico C-6'. Em 61,2 ppm observa-se o sinal referente ao carbono metilênico da porção etoxila. Em 83,5 ppm verifica-se o sinal referente ao carbono quaternário cabeça de ponte. Os sinais em 150,7 ppm e 129,0 ppm referem-se aos carbonos quaternários C-6 e C-5, respectivamente. Observa-se também a presença dos sinais referentes aos quatro carbonos metínicos aromáticos não equivalentes. Por fim, verifica-se apenas a presença de dois sinais

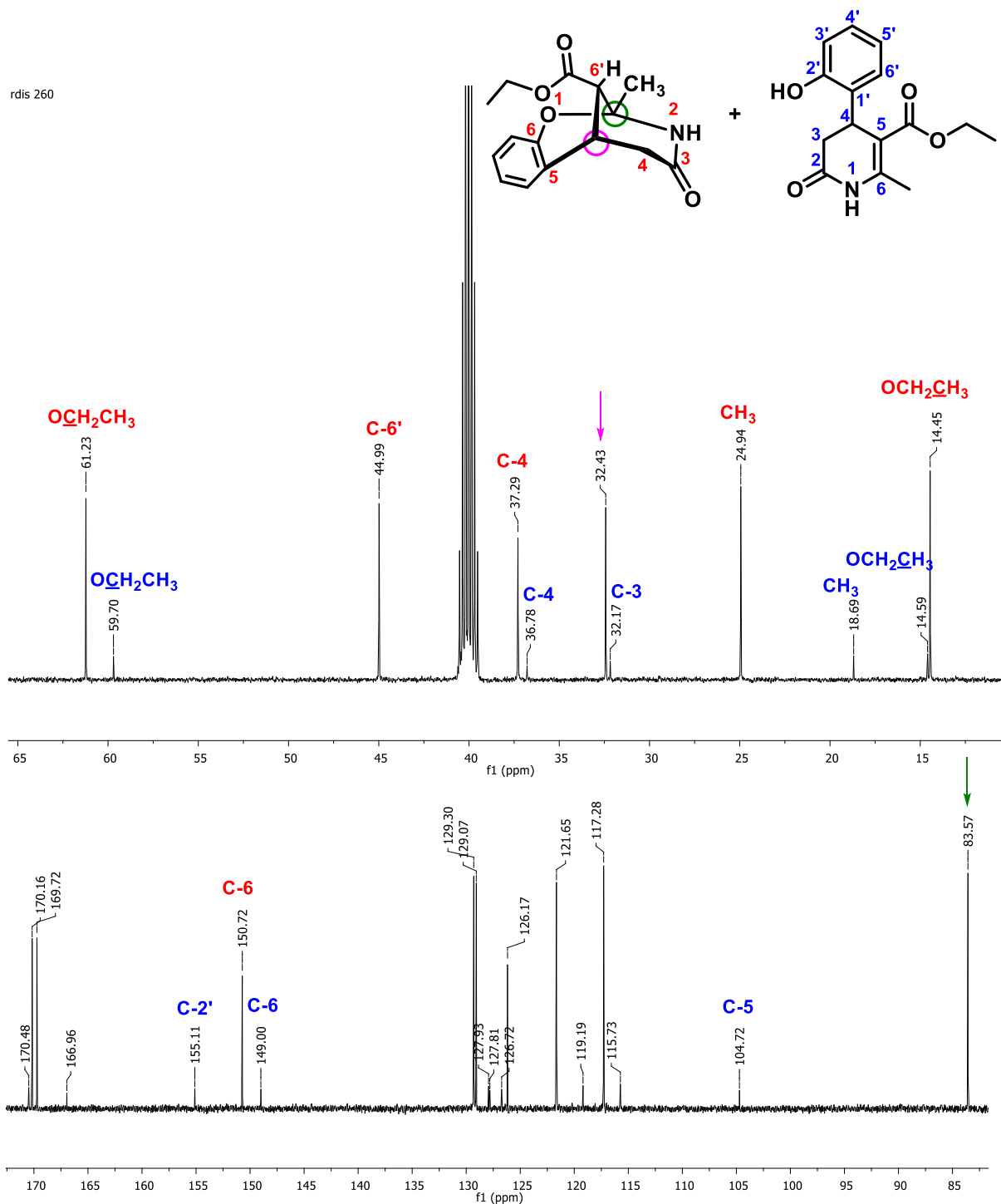
referentes às carbonilas de amida e de éster em 170,1 ppm e 169,7 ppm respectivamente, indicando que o produto sofreu descarboxilação.



**Figura 31:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) da mistura dos compostos **139** e **138**.

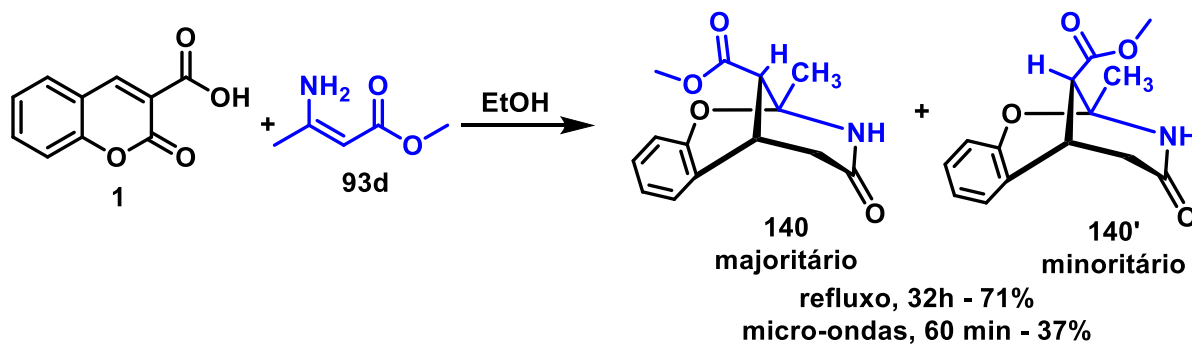
A formação do composto minoritário **138** também pode ser confirmada a partir da análise dos sinais da expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura (Figura 32). Verifica-se a presença de dois sinais referentes aos carbonos metílicos em 14,5 ppm e 18,6 ppm pertencentes as metilas da porção etoxila e do carbono  $\gamma$ -carbonílico respectivamente. O sinal em 32,1 ppm corresponde ao carbono benzílico C-4, e o sinal em 36,7 ppm refere-se ao carbono metilênico  $\alpha$ -carbonílico C-3. Em 59,7 ppm observa-se o sinal referente ao carbono metilênico  $\alpha$ -carbonílico da porção etoxila. Os sinais em 104,7 ppm e em 149,0 ppm referem-se aos carbonos quaternários C-5 e C-6, respectivamente. Além do sinal em 155,1 ppm referente ao carbono C-2' ligado à hidroxila fenólica, observa-se também a presença dos demais sinais referentes aos carbonos aromáticos não

equivalentes. Por fim, verifica-se a presença de dois sinais referentes às carbonilas de amida e de éster em 170,4 ppm e 166,9 ppm respectivamente.



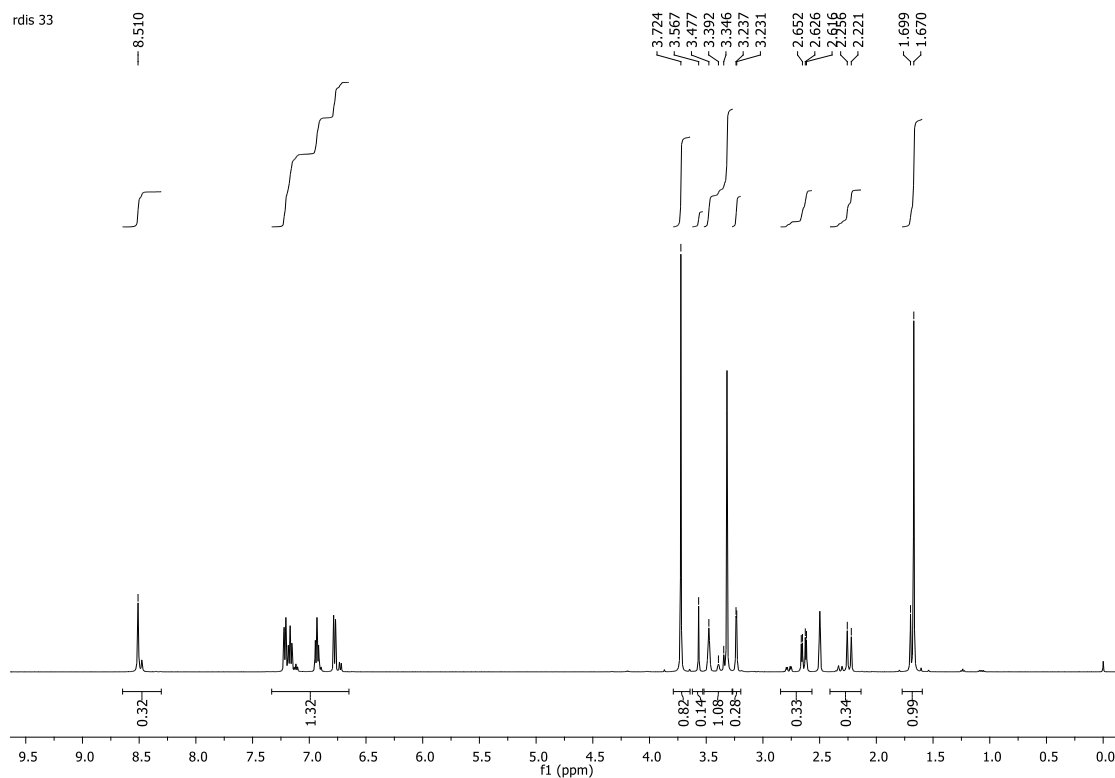
**Figura 32:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da mistura dos compostos 139 e 138.

De posse destes resultados, foi investigada a reação entre o ácido cumarino-3-carboxílico e a enaminona acíclica **93d**, na condição de aquecimento em refluxo e em micro-ondas, utilizando etanol como solvente e, em ambos os casos, não foi observada a formação da mistura de compostos, o azabicyclo e a 3,4-di-hidropiridona correspondente, mas sim, a mistura dos epímeros **140** e **140'**.



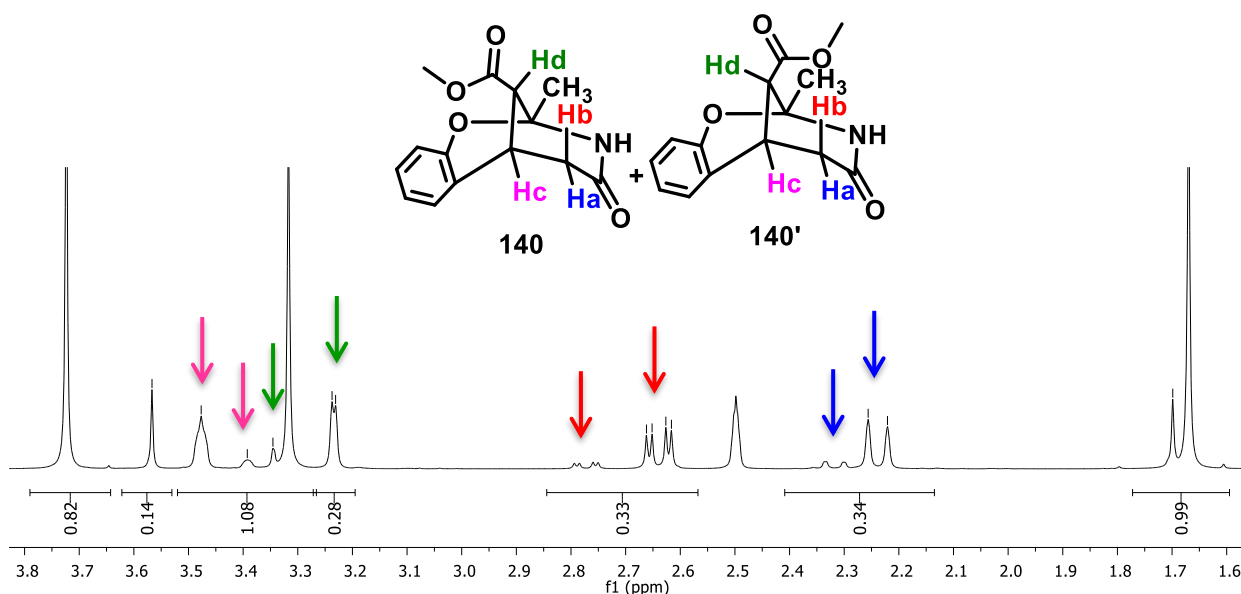
**Esquema 99:** Reação da enaminona **93d** e o ácido cumarino-3-carboxílico **1**.

A estrutura foi elucidada através da análise dos dados dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .



**Figura 33:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) da mistura **140** e **140'**.

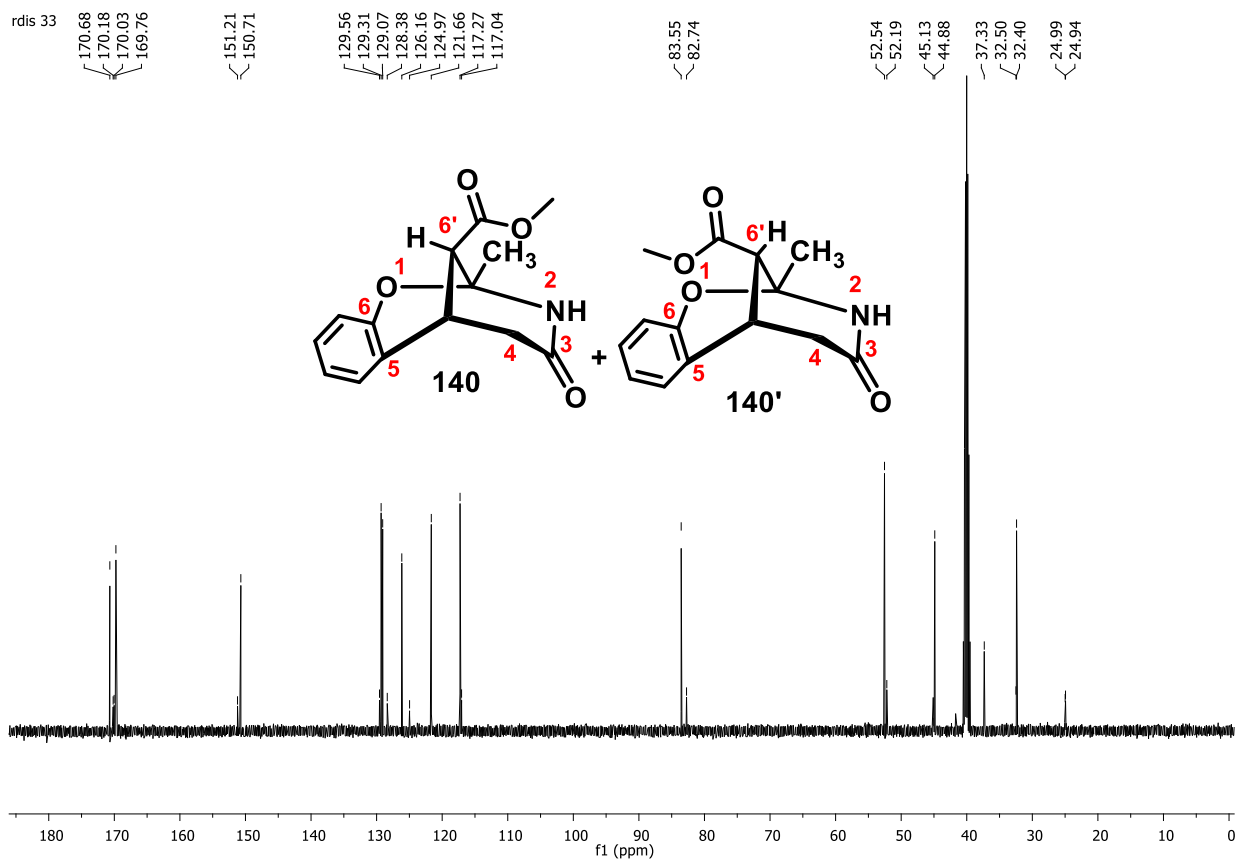
Na região dos hidrogênios alifáticos do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  é possível observar dois singletos em 1,68 ppm e em 3,72 ppm integrados para três hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios da metila e da metoxila, respectivamente. O dubleto em 2,25 ppm, e o duplo dubleto em 2,64 ppm referem-se aos hidrogênios  $\alpha$  carbonílicos **Ha** e **Hb**, respectivamente, e o sinal em 3,47 ppm pertence ao hidrogênio benzílico **Hc**, (Figura 34). Não é possível observar o acoplamento entre o hidrogênio  $\alpha$  carbonílico **Ha** e o hidrogênio benzílico **Hc**, o que sugere uma orientação perpendicular entre eles. O dubleto em 3,23 ppm refere-se ao hidrogênio **Hd**. Além disso, na região de 6,76-7,22 ppm, observa-se o conjunto de sinais pertencentes aos hidrogênios não equivalentes do anel aromático, bem como, a presença do hidrogênio amínico a partir do singlete em 8,51 ppm.



**Figura 34:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) da mistura **140** e **140'**

O espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 35) também evidencia a formação do composto desejado, uma vez que é possível observar todos os sinais referentes aos carbonos da molécula. Os sinais em 170,6 ppm e 169,7 ppm referem-se as carbonilas de amida e de éster respectivamente. Em 150,7 ppm e em 129,0 observam-se os sinais referentes aos carbonos C-6 e C-5 respectivamente, além do conjunto de sinais pertencentes aos demais carbonos metínicos que compõe o anel aromático. Na região de 83,5 ppm, verifica-se o sinal referente ao carbono quaternário cabeça de ponte. Em 52,5 ppm observa-se o sinal referente ao carbono metílico da porção metoxila. Na região de 44,8 ppm observa-se o sinal referente ao carbono metínico  $\alpha$ -carbonílico C-6'. O sinal em 37,3 ppm refere-se ao carbono metilênico  $\alpha$ -carbonílico C-4 e sinal em 32,4 ppm corresponde ao carbono benzílico

cabeça-de-ponte. Por fim, na região de 24,9 ppm verifica-se a presença do sinal referente ao carbono metílico (Figura 35).

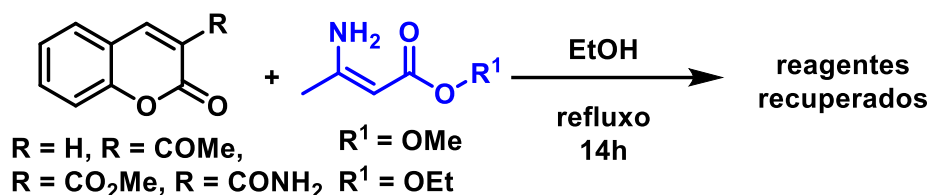


**Figura 35:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) da mistura **140** e **140'**

Foi observado que os produtos das reações entre a 3-carbóxi-cumarina **1** e as enaminonas primárias **93c** e **93d** sofreram descarboxilação. Novamente foi necessário a realização de algumas reações controle utilizando a cumarina e outros derivados cumarínicos 3-substituídos frente as enaminonas **93c** e **93d** sob as mesmas condições reacionais, de modo a investigar o papel do grupo carboxila para o avanço reacional (Esquema 100). E em todos os casos, os materiais de partida também foram recuperados, confirmando assim, o papel fundamental da porção carboxílica para o progresso da reação.

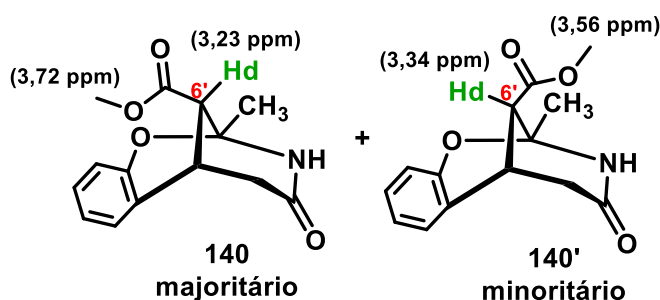


### Reações controle



**Esquema 100:** Reações controle realizadas com as enaminonas **93c** e **93d**.

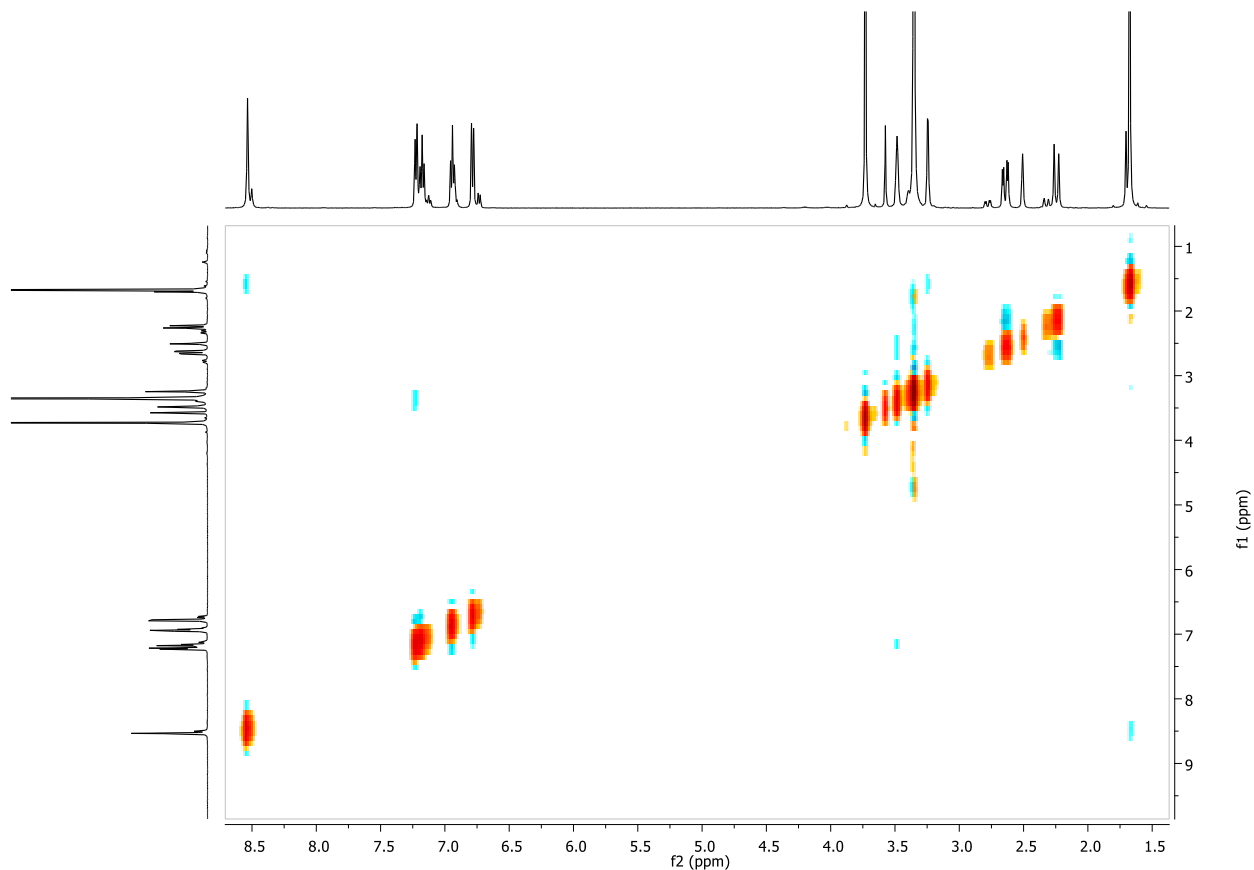
A configuração do carbono estereogênico C6' do epímero majoritário **140** foi atribuída com base nos valores de deslocamentos químicos de **Hd** e dos hidrogênios metílicos da porção metoxila (Figura 36). No epímero majoritário, o **Hd** apresenta-se como um sinal em 3,23 ppm, mais protegido do que o **Hd** no epímero minoritário **140'** que tem o deslocamento químico em 3,34 ppm. Este fato indica que, no azabicyclo minoritário **140'** o **Hd** experimenta o efeito anisotrópico causado pelo anel aromático na região de desblindagem. Adicionalmente, no epímero majoritário **140**, este efeito é sentido pelos hidrogênios da metoxila. Assim, estes hidrogênios ressonam em campo mais baixo. Em 3,72 ppm no azabicyclo majoritário e 3,56 ppm no epímero minoritário.



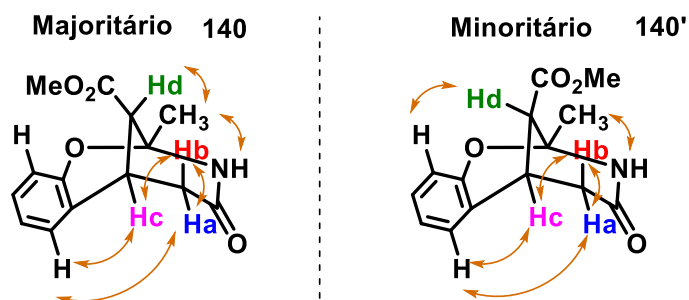
**Figura 36:** Valores dos deslocamentos químicos dos hidrogênios Hd e OCH<sub>3</sub> dos azabicyclicos **140** e **140'**.

A configuração do carbono estereogênico C6' do epímero majoritário pôde ser confirmada também a partir da análise dos dados obtidos a partir do experimento *NOESY* (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*), Figura 37. É possível observar que apenas no azabicyclo minoritário **140'** há interações espaciais entre o **Hd** e os hidrogênios aromáticos. O mesmo não acontece no composto majoritário **140** que, como mostra a expansão a seguir, apenas a interação entre **Hd** e a metila é observada (Figura 39). Nota-se também interações entre o hidrogênio **Hb** e os hidrogênios **Ha** e **Hc**. Todavia, não há interação entre os hidrogênios **Ha** e **Hc**, devido orientação espacial entre eles

(Figura 40). Verifica-se também, em ambos os isômeros, apenas interações dos hidrogênios **Ha** e **Hc** com os hidrogênios aromáticos, o mesmo não ocorre com o hidrogênio **Hb** (Figura 41).



**Figura 37:** Espectro de NOESY dos azabíciclos **140** e **140'**.



**Figura 38:** Corelações observadas a partir do espectro de NOESY.

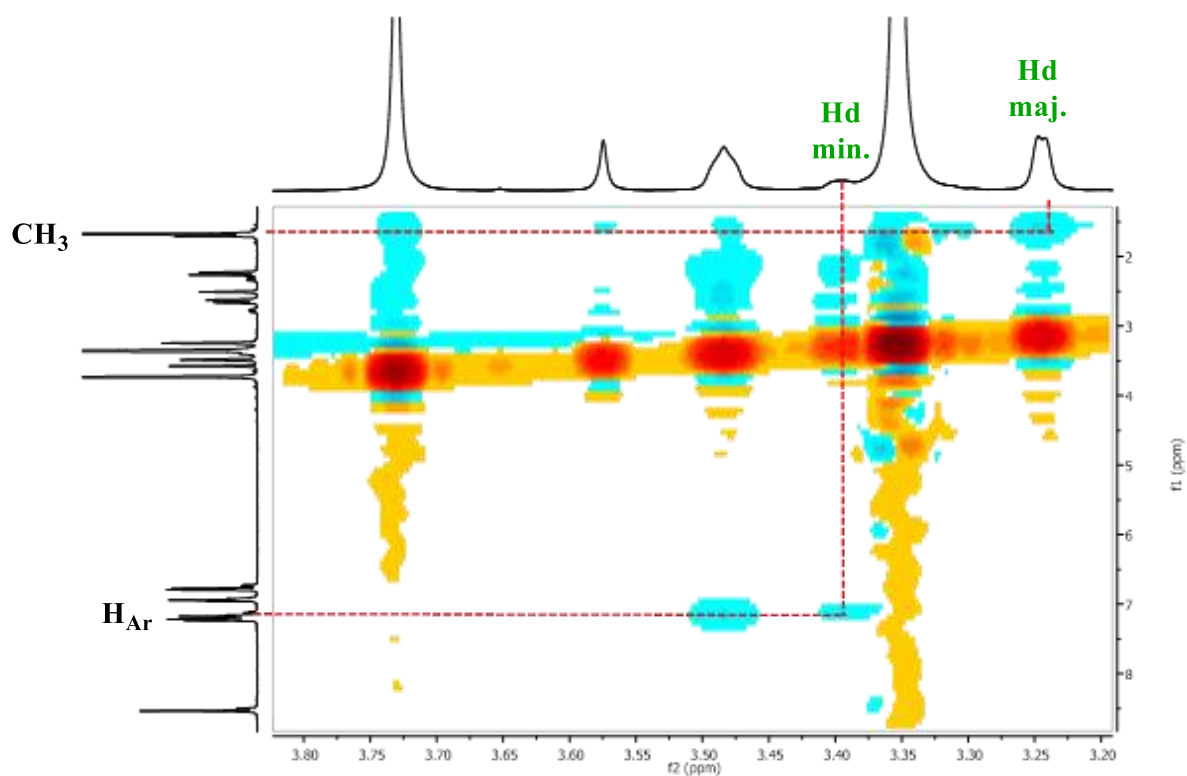


Figura 39: Expansão do espectro de NOESY dos azabicyclos 140 e 140'.

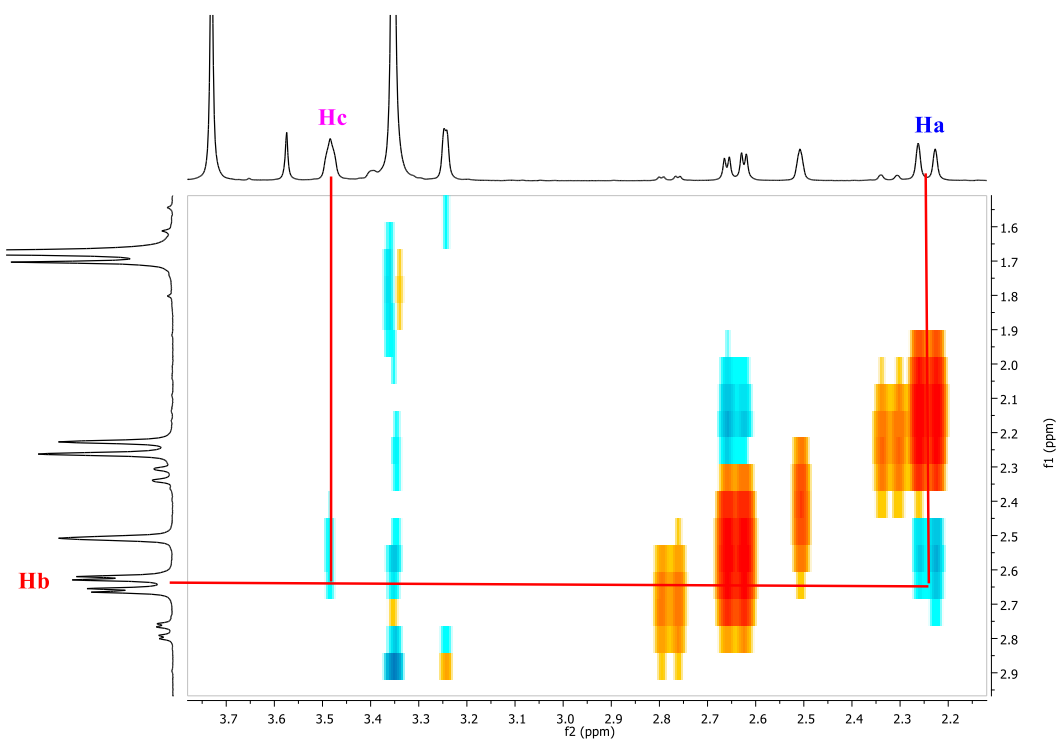
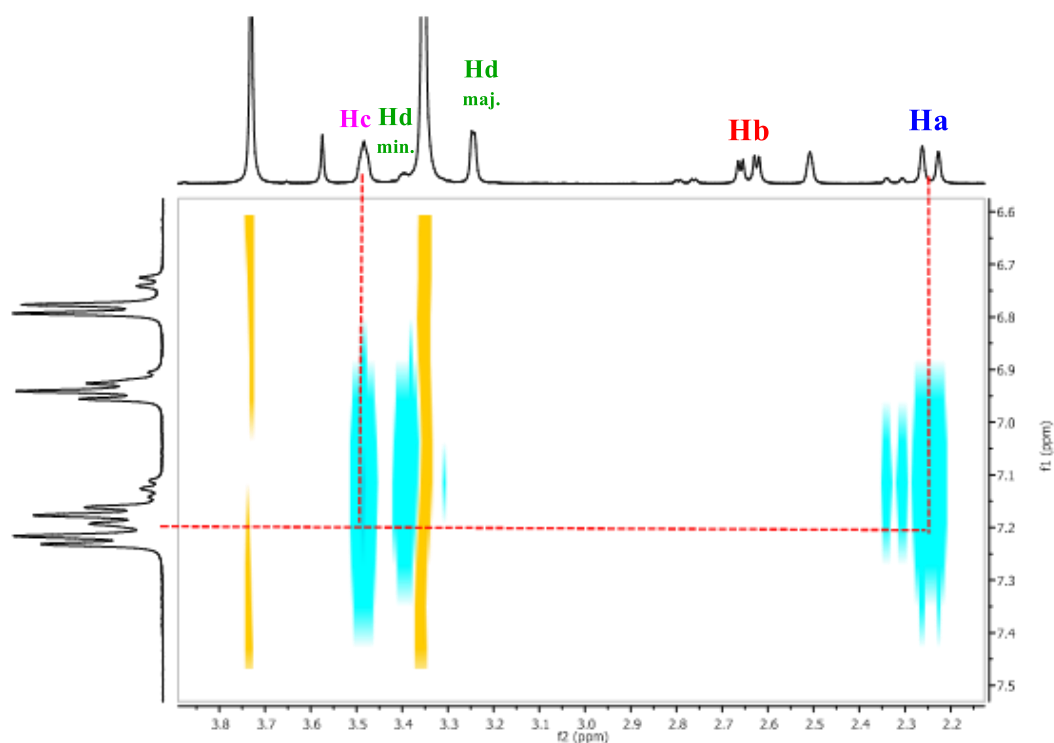
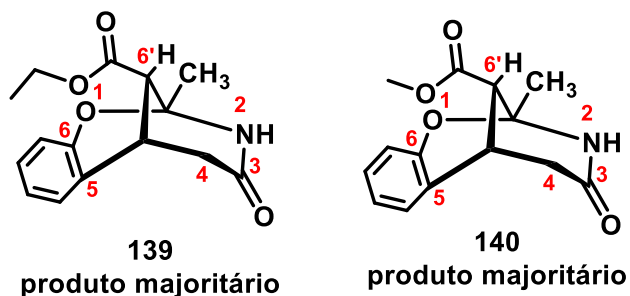


Figura 40: Expansão do espectro de NOESY dos azabicyclos 140 e 140'.



**Figura 41:** Expansão do espectro de NOESY dos azabiciclos **140** e **140'**.

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da di-hidropiridona **138** foram comparados com os valores de deslocamentos químicos descritos na literatura.<sup>79,80</sup> De maneira análoga, os dados espectrais da estrutura do azabicyclo **140** também convergem com os valores descritos na literatura.<sup>81</sup> Todavia, esta comparação não foi viável com o azabicyclo **139**, por se tratar de um composto inédito. Assim, analisando os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , observa-se que os compostos **139** e **140** são análogos estruturais. Tendo em vista que, os valores de deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos das estruturas são correlatos, como evidenciados nas tabelas 6 e 7 a seguir.



**Figura 42:** Estruturas dos azabiciclos **139** e **140**.

**Tabela 6:** Valores de deslocamentos químicos dos hidrogênios de **139** e **140**.

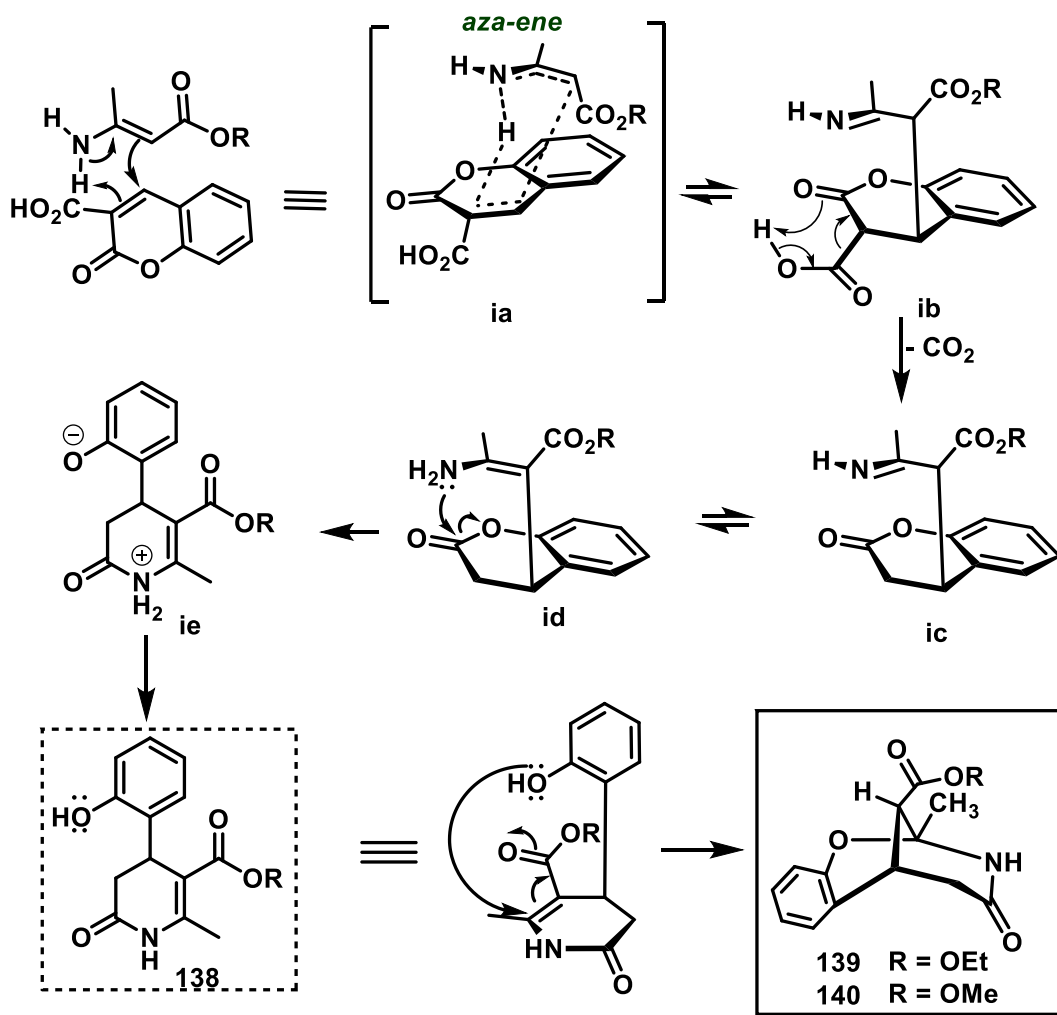
Hidrogênio	$\delta$ (ppm) 139	$\delta$ (ppm) 140
CH <sub>3</sub>	1,67	1,68
OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1,24	-
H <sub>b</sub>	2,25	2,24
H <sub>a</sub>	2,64	2,64
H <sub>c</sub>	3,47	3,47
H <sub>d</sub>	3,19	3,23
OCH <sub>3</sub>	-	3,72
OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4,19	-
NH	8,50	8,51

**Tabela 7:** Valores de deslocamentos químicos dos carbonos de **139** e **140**.

Carbono	$\delta$ (ppm) 139	$\delta$ (ppm) 140
C-3	170,1	170,6
C=O	169,7	169,7
C-6	150,7	150,7
C-5	129,0	129,0
C-4'	129,3	129,3
C-3'	121,6	121,6
C-2'	126,7	126,1
C-1'	115,7	117,2
O-C-NH	83,5	83,5
OCH <sub>3</sub>	-	52,5
OCH <sub>2</sub>	61,2	-
C-6'	44,9	44,8
C-4	37,2	37,3
Ar-C	32,4	32,4
CH <sub>3</sub>	24,9	24,9
OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	14,4	-

A proposta mecanística para a síntese dos azabiciclos perpassa inicialmente por uma reação do tipo *aza-ene*, a partir do estado de transição **ia**. Em seguida, o aduto **ib** sofre uma descarboxilação levando a formação do intermediário **ic** que se interconverte no aduto **id**. Posteriormente, a *N*-acilação intramolecular ocorre pelo ataque de nitrogênio à carbonila da porção lactona, com consequente abertura do anel pirano da cumarina, formando o intermediário acil-imínio **ie**. Por fim, a migração de hidrogênio fornece a di-hidropiridona **138**. Esta que, por sua vez, sofre uma adição de Michael intramolecular a partir do ataque do oxigênio da hidroxila fenólica

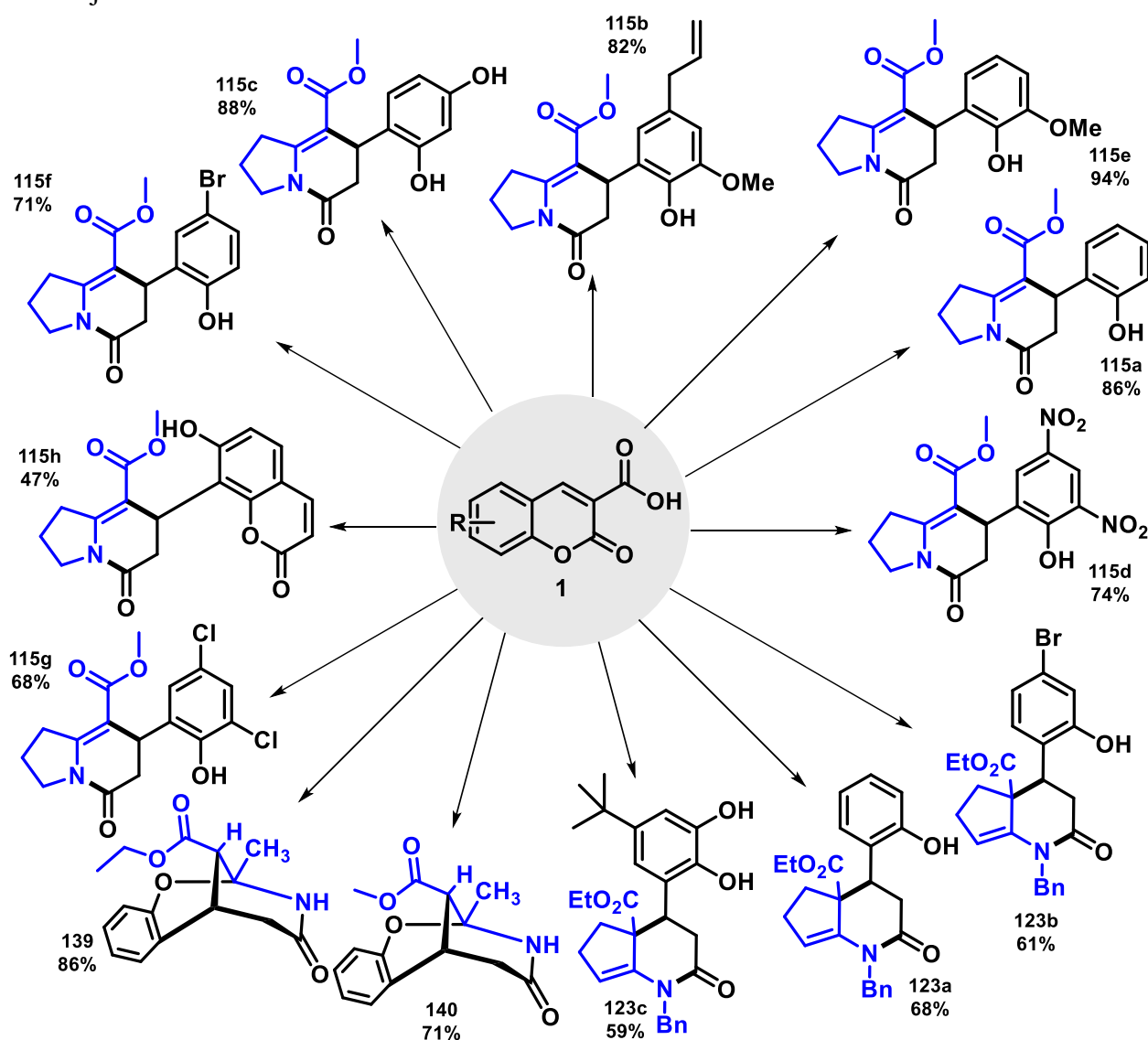
ao carbono  $\beta$  da lactama acarretando a formação do azabicyclo correspondente **139** ou **140**. (Esquema 101).



A obtenção da di-hidropiridona **138** via reação de aza-anelação a partir das enaminonas acíclicas primárias **93c** e **93d**, em contraste com os produtos obtidos a partir das reações de enaminonas acíclicas secundárias com 3-carbóxi-cumarinas, indica novamente que os produtos das novas reações de cicloadições formais aza-[3+3] obtidos neste trabalho, perpassam por um estado de transição cíclico e compactado via reação do tipo *aza-ene*. Assim, as enaminonas cíclicas de cinco membros **107** e **121**, e as enaminonas acíclicas primárias **93c** e **93d** favorecem a formação dos produtos de aza-anelação.

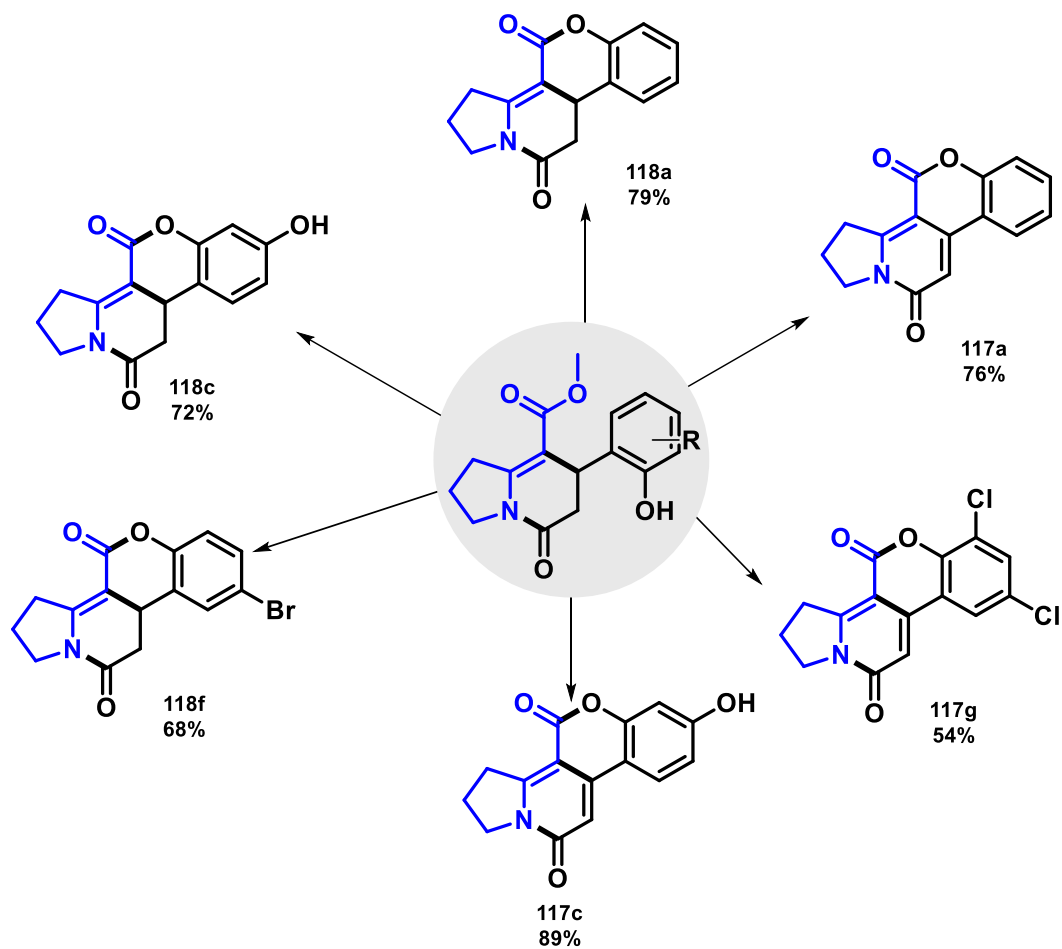
## 4. CONCLUSÃO

Neste trabalho foi realizado, pela primeira vez, o estudo da reatividade de ácidos cumarino-3-carboxílicos frente à enaminonas cíclicas de cinco membros em reações de cicloadição formal aza-[3+3]. Foram obtidos 08 novos núcleos indolizidínicos polifuncionalizados e 03 novas dihidropiridonas em rendimentos satisfatórios. As enaminonas acíclicas primárias também forneceram produtos de cicloadições formais. Todavia, o ataque nucleofílico da hidroxila fenólica ao átomo de carbono ativado da porção enamina levou a formação dos azabiclicos **139** e **140** majoritariamente.



**Esquema 102:** Produtos das novas reações de cicloadições formais aza-[3+3] entre 3-carboxí-cumarinas e enaminonas.

A partir de aplicações sintéticas das indolizidinonas obtidas, foi possível acessar novos híbridos cumarino-indolizidínicos via reações de transanelação, promovidas por  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , e reações de aromatização oxidativa, catalisadas por Pd/C (20 mol%). Esta nova rota desenvolvida representa uma reação de transanelação formal entre a enaminona e o ácido cumarínico, de modo que, em duas etapas, o anel pirona é realocado por uma sequência de reação de abertura e fechamento do anel cumarínico.

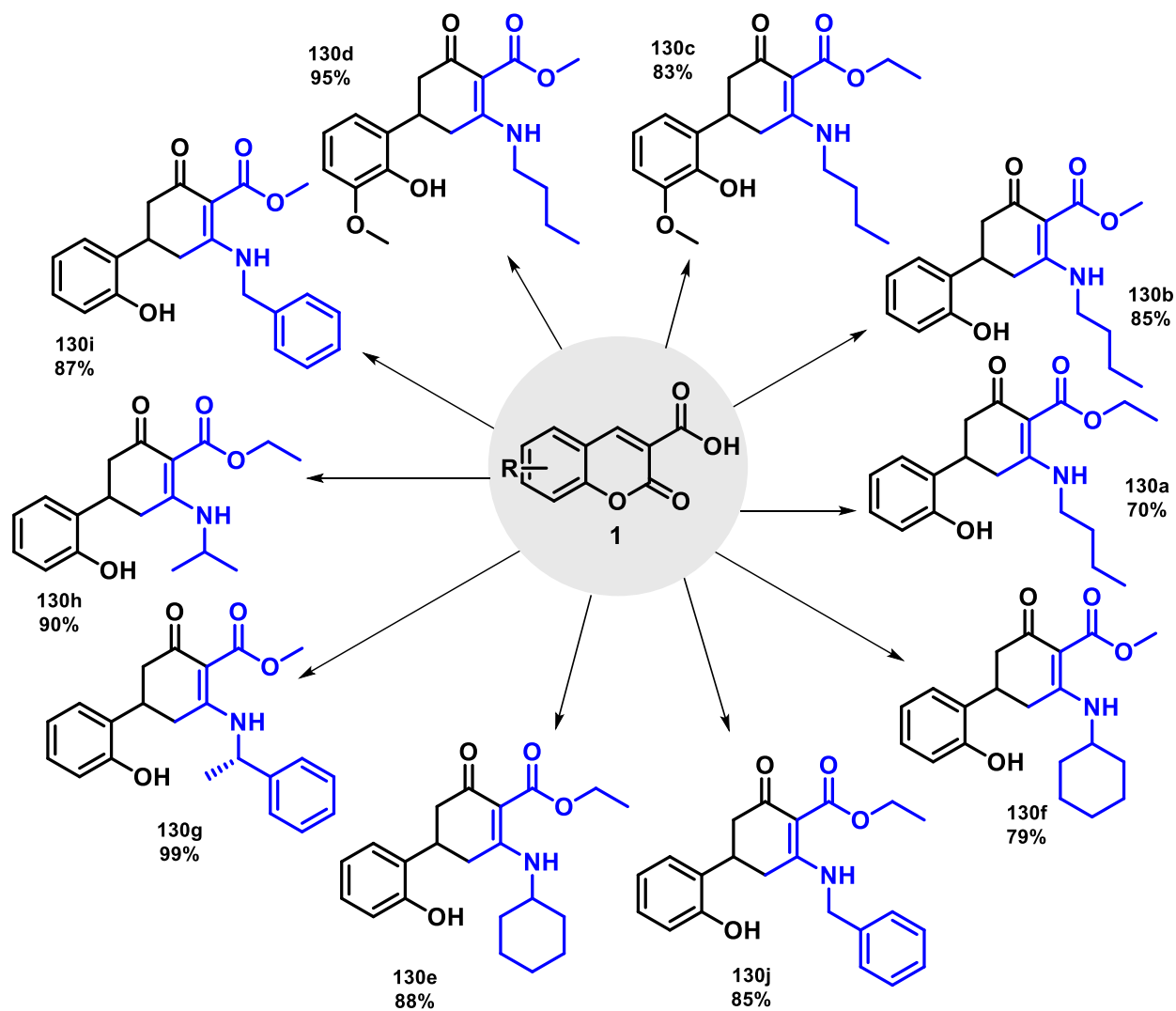


**Esquema 103:** Híbridos obtidos a partir das aplicações sintéticas das indolizidinonas.

A reatividade dos ácidos cumarino-3-carboxílicos frente à enaminonas acíclicas secundárias também foi investigada e, foi possível obter 10 cicloexenonas inéditas com rendimentos satisfatórios. Foi observado que a presença de substituintes volumosos no nitrogênio da enaminona, ocasiona um ambiente estericamente impedido no estado de transição, evitando a reação do tipo *aza-ene* para enaminonas acíclicas *N*-substituídas e, portanto, dirigindo o ataque inicial do  $\text{C}\alpha$  da enaminona à carbonila do ácido cumarínico, ativada pela ponte de hidrogênio



intramolecular com o grupo carboxila. Assim, as cicloexenonas foram obtidas a partir da reação de C-acilação, seguida da adição de Michael.



Esquema 104: Síntese de novas cicloexenonas.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Métodos e equipamentos

As separações por cromatografia em coluna (cc) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Merck (60 mesh) e os eluentes ajustados de acordo com a amostra. Os eluentes utilizados foram hexano e acetato de etila, destilados previamente. As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas em placas de sílica-gel 60F254/0,2 mm suportada em alumínio (Merck). Os métodos de revelação utilizados em procedimentos de CCD foram os de irradiação com luz UV (254 e 366 nm).

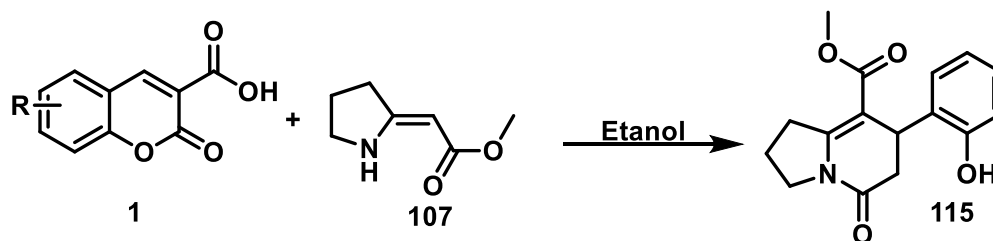
Os pontos de fusão foram realizados no aparelho Microquímica MQAPF 301. Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos no equipamento FT-IR Modelo IRAffinity-1 da Marca Shimadzu, com números de onda em  $\text{cm}^{-1}$ , preparando-se as amostras oleosas em filme de clorofórmio e as sólidas em pastilha de KBr.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) foram adquiridos num aparelho Bruker Avance III. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em ppm, usando-se como padrão interno o tetrametilsilano (TMS). Usou-se como solvente  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-d}_6$  nas análises de RMN- $^1\text{H}$  e RMN- $^{13}\text{C}$ . Os espectros apresentados são tabulados na ordem número de núcleos, multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; q quarteto; m, multipletto; sl, sinal largo) e a constante de acoplamento (J) em Hz.

Os experimentos em micro-ondas foram realizados em aparelho da marca CEM Discover SP monomode usando um tubo Pyrex de 10 mL para reações fechadas sobre pressão indicada automática sob potência para manter a temperatura do meio reacional, especificado em cada caso, com controle de temperatura por infravermelho e velocidade de agitação forte usando barras cilíndricas de agitação (10 x 6 mm), tempo de rampa de 2 minutos, na temperatura de  $120^\circ\text{C}$  e indicação máxima potência usando refrigeração com fluxo de ar.

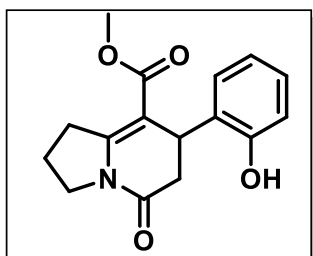
## 5.2 Experimental

### 5.2.1 Procedimento geral para síntese das indolizidinonas



*Método em refluxo:* Em um balão de fundo redondo de 25 ml contendo uma barra magnética, foram adicionados 1,0 mmol do ácido cumarino-3-carboxílico e 1,0 mmol da enaminona, os reagentes foram solubilizados em 10 mL de etanol absoluto. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 12 horas. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em etanol.

*Método em micro-ondas:* Em um tubo de 10 mL específico para o reator micro-ondas, contendo uma barra magnética também apropriada, foram adicionados 1,0 mmol do ácido cumarino-3-carboxílico e 1,0 mmol da enaminona, os reagentes foram solubilizados em 5,0 mL de etanol absoluto. A reação foi conduzida nos seguintes parâmetros reacionais: **Method dynamic: 100°C, 30 minutos, 150 W, 250 psi.** Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em etanol.



**Para 115a - sólido branco**

**Rendimento:** 86%

**Massa do produto:** 246,2 mg

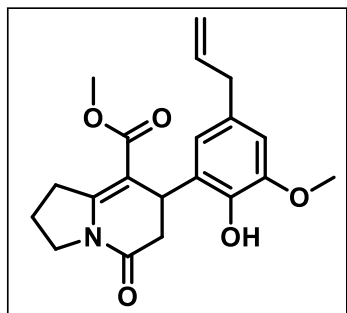
**Ponto de Fusão:** 197 -199°C.

**IV (KBr):** 3147, 1701, 1658, 1635, 1396, 759  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  1,93-2,02 (2H, m); 2,52 (1H, d, *J* 17,0 Hz); 2,52 (1H, d, *J* 17,0 Hz); 2,85 (1H, dd, *J* 7,5 Hz *J* 17,0 Hz); 3,12-3,19 (1H, m); 3,28-3,35 (1H, m); 3,52-3,55 (1H, m); 3,54 (3H,

s); 3,61-3,67 (1H, m); 4,38 (1H, d, *J* 7,5 Hz); 6,65 (1H, t, *J* 7,5 Hz); 6,74 (1H, d, *J* 7,5 Hz); 6,81 (1H, d, *J* 7,5 Hz); 7,01 (1H, t, *J* 7,5 Hz); 9,56 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 21,4 (CH<sub>2</sub>); 32,2 (CH<sub>2</sub>); 32,2 (CH); 37,5 (CH<sub>2</sub>); 46,0 (CH<sub>2</sub>); 51,4 (CH<sub>3</sub>); 101,6 (C); 115,8 (CH); 119,3 (CH); 126,6 (CH); 127,8 (C); 128,0 (CH); 155,1 (C); 155,8 (C); 166,9 (C); 168,3 (C).



**Para 115b - sólido branco**

**Rendimento:** 82%

**Massa do produto:** 292 mg

**Ponto de Fusão:** 201-203°C.

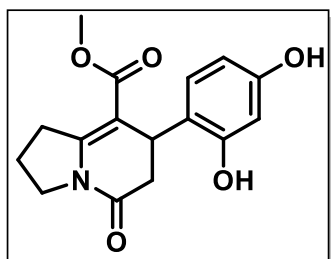
**IV (KBr):** 3028, 1701, 1674, 1635, 1600, 779 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,95-2,01 (2H, m); 2,47 (1H, d, *J*

16,5 Hz); 2,85 (1H, dd, *J* 8,0 Hz *J* 17,0 Hz); 3,17-3,20 (2H, m); 3,54

(3H, s); 3,63-3,68 (2H, m); 3,77 (3H, s); 4,39 (1H, d, *J* 8,0 Hz); 4,98 (1H, s); 5,00 (1H, d, *J* 5,5 Hz); 5,82-5,88 (1H, m); 6,20 (1H, s); 6,64 (1H, s); 8,52 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 21,5 (CH<sub>2</sub>); 32,1 (CH<sub>2</sub>); 32,2 (CH); 37,7 (CH<sub>2</sub>); 39,6 (CH<sub>2</sub>); 45,9 (CH<sub>2</sub>); 51,4 (CH<sub>3</sub>); 56,2 (CH<sub>3</sub>); 101,9 (C); 111,0 (CH); 115,7 (CH<sub>2</sub>); 118,1 (CH); 128,1 (C); 129,9 (C); 138,5 (CH); 141,9 (C); 147,9 (C); 155,7 (C); 166,9 (C); 168,1 (C).



**Para 115c - sólido amarelo pálido**

**Rendimento:** 88%

**Massa do produto:** 266 mg

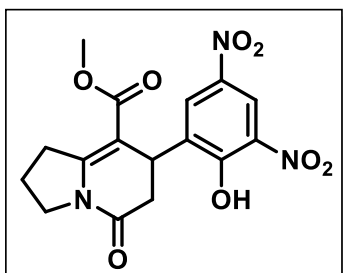
**Ponto de Fusão:** 155 -158°C.

**IV (KBr):** 3371, 3244, 1735, 1689, 1635, 852 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,93-1,99 (2H, m); 2,48 (1H, d, *J* 16,0

Hz); 2,77 (1H, dd, *J* 7,5 Hz *J* 16,0 Hz); 3,15-3,65 (4H, m); 3,52 (3H, s); 4,26 (1H, d, *J* 7,5 Hz); 6,06 (1H, d, *J* 8,0 Hz); 6,30 (1H, s); 6,50 (1H, d, *J* 8,0 Hz); 9,06 (1H, s); 9,41 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 21,4 (CH<sub>2</sub>); 31,6 (CH<sub>2</sub>); 32,1 (CH); 37,9 (CH<sub>2</sub>); 46,0 (CH<sub>2</sub>); 51,3 (CH<sub>3</sub>); 102,1 (C); 103,3 (CH); 106,2 (CH); 118,2 (CH); 127,0 (CH); 155,4 (C); 155,9 (C); 157,4 (C); 167,0 (C); 168,5 (C).



**Para 115d - sólido amarelo**

**Rendimento:** 74%

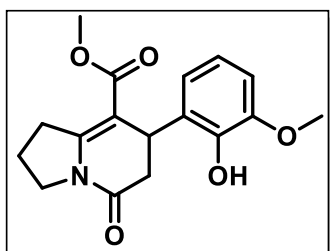
**Massa do produto:** 267 mg

**Ponto de Fusão:** 176 -179°C.

**IV (KBr):** 3414, 1735, 1674, 1555, 1377, 717  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  1,98-2,04 (2H, m); 2,52 (1H, d, *J* 17,0 Hz); 3,04 (1H, dd, *J* 8,5 Hz *J* 17,0 Hz); 3,17-3,38 (2H, m); 3,57 (3H, s); 3,61-3,71 (2H, m); 4,53 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 7,81 (1H, d, *J* 3,0 Hz); 8,61 (1H, d, *J* 3,0 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  21,5 (CH<sub>2</sub>); 32,5 (CH<sub>2</sub>); 33,1 (CH); 36,5 (CH<sub>2</sub>); 46,3 (CH<sub>2</sub>); 51,7 (CH<sub>3</sub>); 100,1 (C); 121,1 (CH); 126,4 (CH); 135,2 (C); 136,6 (C); 137,7 (C); 156,7 (C); 156,9 (C); 166,5 (C); 167,4 (C).



**Para 115e - sólido branco**

**Rendimento:** 94%

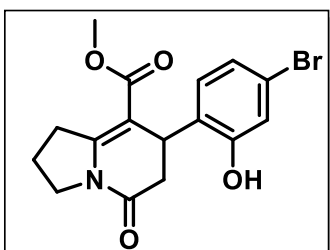
**Massa do produto:** 297 mg

**Ponto de Fusão:** 211-215°C.

**IV (KBr):** 3437, 2927, 1755, 1699, 1670, 910  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  1,97-1,99 (2H, m); 2,56 (1H, d, *J* 1,5 Hz); 2,76 (1H, d, *J* 1,5 Hz); 2,99-3,10 (2H, m); 3,23-3,30 (2H, m); 3,61-3,71 (1H, m); 3,70 (3H, s); 3,82 (3H, s); 6,58 (1H, m); 7,05 (2H, m); 8,57 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  21,2 (CH<sub>2</sub>); 31,8 (CH<sub>2</sub>); 32,7 (CH); 35,7 (CH<sub>2</sub>); 46,2 (CH<sub>2</sub>); 51,4 (CH<sub>3</sub>); 56,3 (CH<sub>3</sub>); 100,1 (C); 111,0 (CH); 118,3 (CH); 120,7 (CH); 124,1 (CH); 124,5 (C); 143,7 (C); 148,1 (C); 155,4 (C); 167,6 (C); 168,7 (C).



**Para 115f - sólido branco**

**Rendimento:** 71%

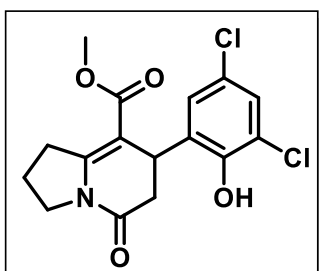
**Massa do produto:** 259 mg

**Ponto de Fusão:** 197 -199°C.

**IV (KBr):** 3444, 1782, 1701, 1639, 1392, 810  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,96-1,99 (2H, m); 2,52 (1H, d, *J* 16,0 Hz); 2,90 (1H, dd, *J* 8,0 Hz *J* 16,0 Hz); 3,15-3,31 (1H, m); 3,33-3,68 (6H, m); 4,34 (1H, d, *J* 8,0 Hz); 6,78 (1H, s); 6,79 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 7,19 (1H, dd, *J* 2,5 Hz *J* 8,5 Hz); 9,99 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 21,4 (CH<sub>2</sub>); 32,3 (CH<sub>2</sub>); 32,5 (CH); 37,1 (CH<sub>2</sub>); 46,2 (CH<sub>2</sub>); 51,5 (CH<sub>3</sub>); 100,9 (C); 110,5 (CH); 118,0 (CH); 129,0 (CH); 130,8 (C); 130,8 (C); 154,6 (C); 156,1 (C); 166,8 (C); 168,0 (C).



**Para 115g - sólido amarelo**

**Rendimento:** 68%

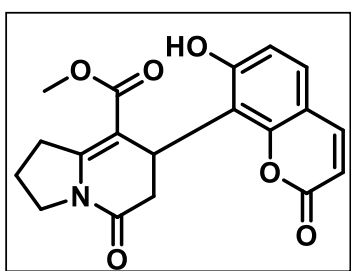
**Massa do produto:** 241 mg

**Ponto de Fusão:** 170 -174°C.

**IV (KBr):** 3450, 2958, 1739, 1705, 1651, 736 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,99-2,08 (2H, m); 2,39-2,51 (1H, m); 2,69 (1H, dd, *J* 5,0 Hz *J* 17,0 Hz); 2,96 (1H, dd, *J* 8,5 Hz *J* 17,0 Hz); 3,13-3,49 (2H, m); 3,56 (3H, s); 3,64-3,65 (1H, m); 4,44 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 6,68 (1H, d, *J* 2,5 Hz); 7,36 (1H, d, *J* 2,5 Hz); 7,39 (1H, d, *J* 2,5 Hz); 7,47 (1H, d, *J* 2,5 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 21,3 (CH<sub>2</sub>); 32,3 (CH<sub>2</sub>); 32,8 (CH); 37,1 (CH<sub>2</sub>); 46,3 (CH<sub>2</sub>); 51,6 (CH<sub>3</sub>); 100,6 (C); 125,3 (CH); 127,8 (CH); 128,8 (C); 129,5 (C); 145,5 (C); 149,8 (C); 156,5 (C); 167,1 (C); 170,0 (C).



**Para 115h - sólido bege**

**Rendimento:** 47%

**Massa do produto:** 166 mg

**Ponto de Fusão:** 240-243°C.

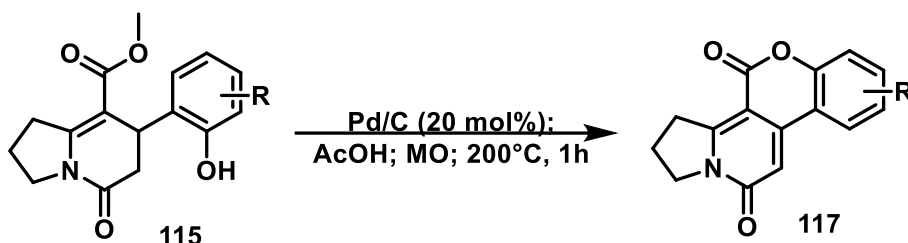
**IV (KBr):** 3448, 1743, 1738, 1654, 1604, 840 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 2,26-2,42 (3H, m); 2,75 (1H, dd, *J* 5,5 Hz *J* 18,0 Hz); 3,36-3,50 (2H, m); 3,60 (2H, d, *J* 4,0 Hz); 3,74 (3H, s); 3,89-3,90 (1H, m); 6,32 (1H, d, *J* 9,5 Hz); 6,82 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 7,55 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 7,99 (1H, d, *J* 9,5 Hz).

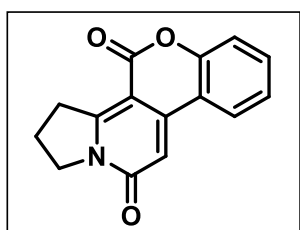
**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 19,7 (CH<sub>2</sub>); 27,4 (CH<sub>2</sub>); 35,4 (CH<sub>2</sub>); 35,5 (CH); 41,8 (CH<sub>2</sub>); 45,7(CH); 52,8 (CH<sub>3</sub>); 92,2 (C); 113,1 (CH); 113,2 (C); 113,4 (C); 114,0 (CH); 128,8 (C); 151,7 (C); 153,5 (C); 160,3 (C); 167,4 (C); 170,0 (C).

## 5.2.2 Procedimento geral para síntese dos híbridos cumarino-indolizidina

(Reação de aromatização oxidativa)<sup>82</sup>



Em um tubo de 10 mL específico para o reator micro-ondas, contendo uma barra magnética também apropriada, foram adicionados 1,0 mmol da indolizidinona e em seguida, 0,2 mmol de Pd/C (20 mol%). Os reagentes foram solubilizados em 5,0 ml de ácido acético glacial. A reação foi conduzida nos seguintes parâmetros reacionais: **Method dynamic: 200°C, 02 horas, 150 W, 250 psi**. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi filtrada em Celite e o Pd/C em suspensão foi retido. Em seguida, adicionou-se 10ml de acetato de etila dando continuidade a filtração. O Pd/C residual retido na Celite foi descartado. Em seguida, foi feita uma extração com acetato de etila e água destilada (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Houve a formação de um sólido branco que foi recristalizado em etanol.



**Para 117a - sólido branco**

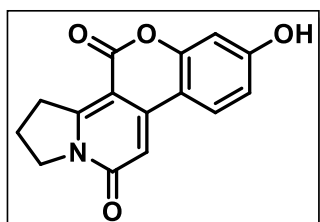
**Rendimento:** 76%

**Massa do produto obtida:** 192 mg

**Ponto de Fusão:** 147 -149°C.

**IV (KBr):** 3082, 1724, 1651, 1612, 1531, 1099, cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 2,21 (2H, quin); 3,63 (2H, t, *J* 15 Hz); 4,12 (2H, t, *J* 15 Hz); 7,07 (1H, s); 7,31-7,35 (1H, m); 7,60 (1H, dt, *J* 15 Hz); 8,24 (1H, d, *J* 7,5Hz).



**Para 117c - sólido branco**

**Rendimento:** 89%

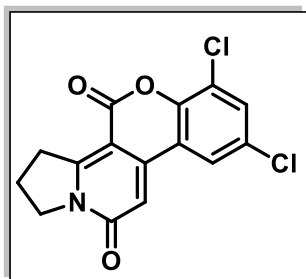
**Massa do produto obtida:** 239 mg

**Ponto de Fusão:** 176 -177°C.

**IV (KBr):** 3414, 3178, 1728, 1635, 1595, 642 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 2,19 (2H, quin); 3,59 (2H, t, *J* 15,5 Hz); 4,08 (2H, t, *J* 15,5 Hz); 6,61 (1H, d, *J* 2,5 Hz); 6,75 (1H, dd, *J* 2,5 Hz *J* 9,0 Hz); 6,81 (1H, s); 8,01 (1H, d, *J* 9,0 Hz) 10,53 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 20,1 (CH<sub>2</sub>); 35,2 (CH<sub>2</sub>); 49,9 (CH<sub>2</sub>); 97,4 (CH); 103,2 (CH); 103,9 (CH); 113,6 (C); 126,9 (C); 143,8 (CH); 147,6 (C); 159,3 (C); 161,1 (C); 162,0 (C) 162,4 (C); 163,2 (C).



**Para 117g - sólido branco**

**Rendimento:** 54%

**Massa do produto obtida:** 173 mg

**Ponto de Fusão:** 230-232°C.

**IV (KBr):** 3078, 1751, 1662, 1531, 1045, 984, 601 cm<sup>-1</sup>.

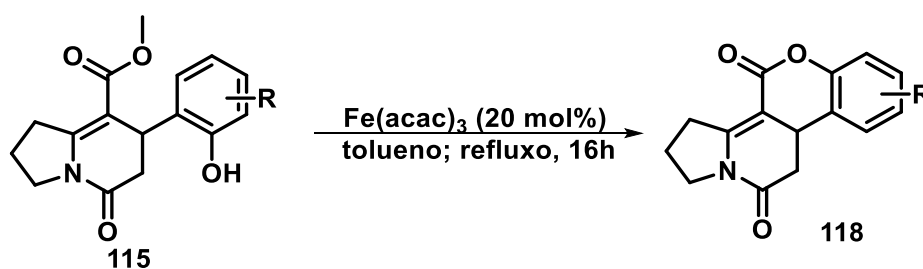
**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 2,23 (2H, quin); 3,63 (2H, q, *J* 7,5 Hz);

4,14 (2H, q, *J* 7,5 Hz); 6,93 (1H, s); 7,59 (1H, d, *J* 2,5 Hz); 7,69 (1H, d, *J* 2,5 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 20,1 (CH<sub>2</sub>); 35,3 (CH<sub>2</sub>); 50,2 (CH<sub>2</sub>); 88,9 (CH); 106,9 (C); 107,7 (C); 122,0 (C); 122,1 (C); 126,3 (C); 127,1 (CH); 131,9 (CH); 133,1 (C); 145,3 (C); 160,9 (C) 163,9 (C).

### 5.2.3 Procedimento geral para síntese dos híbridos cumarino-indolizidina

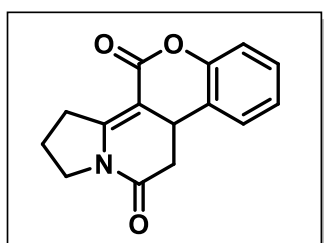
(Reação de lactonização)



Em um balão de fundo redondo de 25 ml contendo uma barra magnética, foram adicionados 1,0 mmol da indolizidinona e em seguida, 0,2 mmol de Fe(acac)<sub>3</sub>. Os reagentes foram solubilizados em 10 ml de tolueno. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 16 horas. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida, foi adicionado 10 ml de água destilada. A mistura reacional foi novamente



aquecida em refluxo a 100°C durante 10 minutos. Após este período, foi feita uma extração com acetato de etila e água destilada (2x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Foi obtido um óleo vermelho viscoso e foi adicionado 10 gotas de etanol. A solução ficou em repouso na bancada e após 4 horas precipitou um sólido. Posteriormente, o sólido foi filtrado à vácuo, lavando-o com etanol gelado e em seguida, recristalizado em etanol.



**Para 118a - sólido branco**

**Rendimento:** 79%

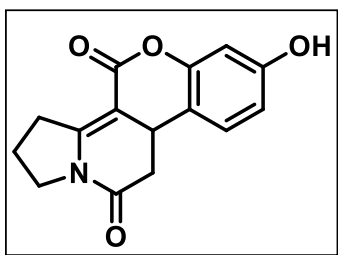
**Massa do produto obtida:** 201 mg

**Ponto de Fusão:** 164 -165°C.

**IV (KBr):** 2920, 1724, 1685, 1620, 1269, 1080 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,96-2,00 (2H, m); 2,54-2,61 (1H, m); 3,07-3,15 (1H, m); 3,60-3,65 (1H, m); 3,74-3,80 (2H, m); 4,31-4,28 (1H, m); 7,02 (1H, d, *J* 8,0 Hz); 7,15 (1H, t, *J* 15 Hz); 7,29 (1H, t, *J* 15 Hz); 7,40 (1H, d, *J* 8,0 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 21,1 (CH<sub>2</sub>); 31,5 (CH); 32,7 (CH<sub>2</sub>); 35,8 (CH<sub>2</sub>); 46,7 (CH<sub>2</sub>); 93,9 (C); 116,7 (CH); 123,1 (C); 124,7 (CH); 127,1 (CH); 128,9 (CH); 150,6 (C); 159,7 (C); 161,2 (C); 168,11 (C).



**Para 118c - sólido branco**

**Rendimento:** 72%

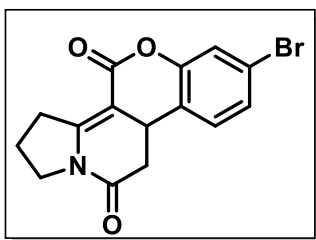
**Massa do produto obtida:** 195 mg

**Ponto de Fusão:** 212 -215°C.

**IV (KBr):** 3412, 1707, 1685, 1624, 1610, 1589 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,96 (2H, quint); 2,49-2,52 (1H, m); 3,07-3,20 (2H, m); 3,58-3,64 (1H, m); 3,73-3,78 (1H, m); 4,12-4,16 (1H, m); 6,38 (1H, d, *J* 2,0 Hz); 6,56 (1H, dd, *J* 2,0 Hz *J* 8,5 Hz); 7,17 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 9,68 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 21,1 (CH<sub>2</sub>); 30,9 (CH); 32,7 (CH<sub>2</sub>); 36,2 (CH<sub>2</sub>); 46,7 (CH<sub>2</sub>); 94,3 (C); 103,2 (CH); 112,0 (CH); 113,1 (C); 122,7 (CH); 151,2 (C); 157,9 (C); 159,5 (C); 161,3 (C); 168,3 (C).



**Para 118f - sólido branco**

**Rendimento:** 68%

**Massa do produto obtida:** 227 mg

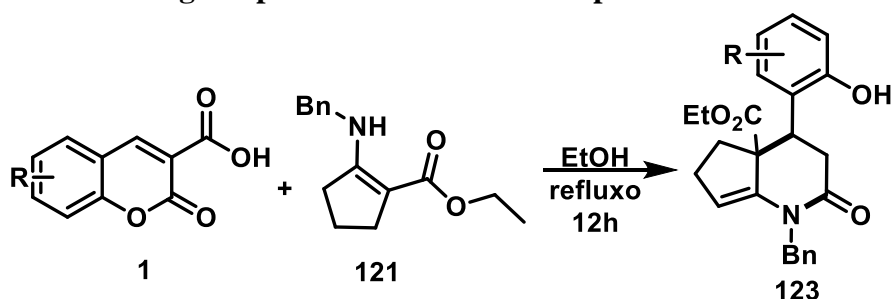
**Ponto de Fusão:** 249-252 °C.

**IV (KBr):** 3414, 1728, 1693, 1654, 1616, 644  $\text{cm}^{-1}$ .

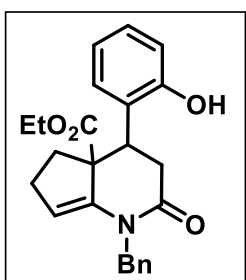
**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  1,96-2,00 (2H, m); 2,56-2,62 (1H, m); 3,07-3,14 (1H, m); 3,25-3,35 (1H, m); 3,74-3,79 (1H, m); 4,29-4,32 (1H, m); 6,99 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 7,45 (1H, dd, *J* 1,5 Hz *J* 8,5 Hz); 7,61 (1H, sl).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  21,0 (CH<sub>2</sub>); 31,6 (CH); 32,8 (CH<sub>2</sub>); 35,5 (CH<sub>2</sub>); 46,8 (CH<sub>2</sub>); 93,0 (C); 116,4 (C); 119,0 (CH); 125,7 (C); 129,9 (CH); 131,7 (CH); 150,0 (C); 160,2 (C); 160,7 (C); 167,9 (C).

#### 5.2.4 Procedimento geral para síntese das di-hidropiridonas



Em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo uma barra magnética, foram adicionados 1,0 mmol do ácido cumarino-3-carboxílico e 1,0 mmol da enaminona, os reagentes foram solubilizados em 10 mL de etanol absoluto. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 12 horas. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em etanol.



**Para 123a - sólido branco**

**Rendimento:** 68%

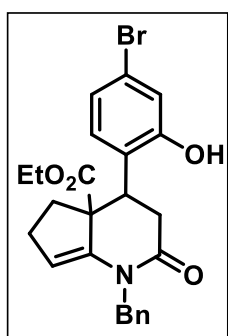
**Massa do produto obtida:** 265 mg

**Ponto de Fusão:** 219-221 °C.

**IV (KBr):** 3414, 1735, 1639, 1454, 1178, 752  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,15 (3H, t, *J* 14 Hz); 2,02-2,44 (4H, m); 2,61 (1H, dd, *J* 2,0 Hz *J* 16,0 Hz); 2,97 (1H, dd, *J* 9,0 Hz *J* 16,0 Hz); 3,68 (1H, d, *J* 9,0 Hz); 3,88 (1H, d, *J* 7,5 Hz); 3,94-4,02 (2H, m); 4,27 (1H, d, *J* 16,0 Hz); 5,10 (1H, d, *J* 16,0 Hz); 6,62 (1H, t, *J* 7,5 Hz); 6,70 (1H, d, *J* 7,5 Hz); 6,84 (1H, d, *J* 7,5 Hz); 7,04 (1H, dt, *J* 7,5 Hz); 7,15-7,31 (5H, m); 9,59 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 14,3 (CH<sub>3</sub>); 27,8 (CH<sub>2</sub>); 31,1 (C); 31,7 (CH<sub>2</sub>); 38,1 (CH<sub>2</sub>); 45,7 (CH); 48,6 (CH<sub>2</sub>); 60,9 (CH<sub>2</sub>); 115,7 (CH); 119,2 (CH); 122,4 (CH); 126,7 (C); 127,4 (CH); 127,5 (C); 127,5 (CH); 128,3 (CH); 128,7 (CH); 136,5 (C); 138,2 (C); 155,3 (C); 169,2 (C); 173,5 (C).



**Para 123b - sólido branco**

**Rendimento:** 61%

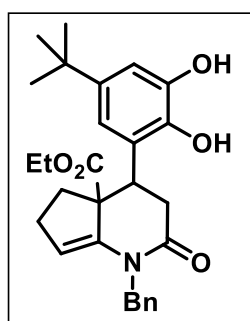
**Massa do produto obtida:** 286 mg

**Ponto de Fusão:** 256-258 °C.

**IV (KBr):** 3414, 1735, 1637, 1419, 1172, 815 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,17 (3H, t, *J* 7,0 Hz); 2,05-2,20 (3H, m); 2,42-2,46 (1H, m); 2,63 (1H, dd, *J* 2,0 Hz *J* 16,0 Hz); 3,02 (1H, dd, *J* 9,0 Hz *J* 16,0 Hz); 3,63 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 3,88 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 4,01-4,04 (2H, m); 4,23 (1H, d, *J* 16,0 Hz); 5,16 (1H, d, *J* 16,0 Hz); 6,82 (1H, d, *J* 8,0 Hz); 6,89 (1H, d, *J* 2,5 Hz); 7,16 (1H, d, *J* 8,0 Hz); 7,23-7,37 (5H, m); 9,97 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 14,3 (CH<sub>3</sub>); 27,7 (CH<sub>2</sub>); 31,1 (C); 31,7 (CH<sub>2</sub>); 37,6 (CH<sub>2</sub>); 45,7 (CH); 48,6 (CH<sub>2</sub>); 61,0 (CH<sub>2</sub>); 110,6 (CH); 117,9 (CH); 121,2 (CH); 127,0 (C); 127,5 (CH); 129,1 (C); 129,6 (CH); 129,8 (CH); 131,0 (C); 136,9 (C); 138,2 (C); 154,7 (C); 169,0 (C); 173,4 (C).



**Para 123c - sólido branco**

**Rendimento:** 59%

**Massa do produto obtida:** 273 mg

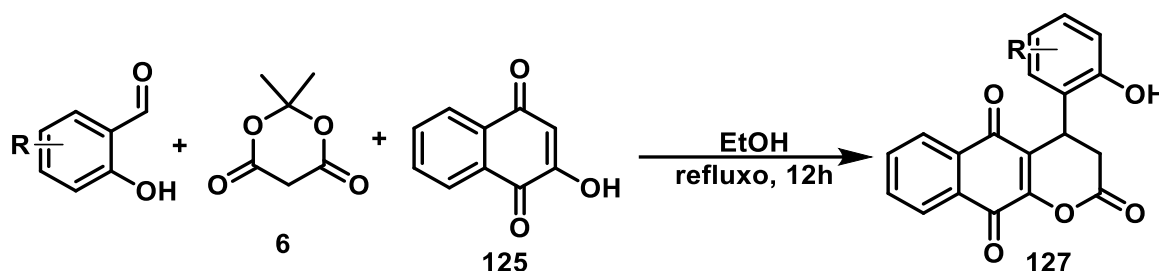
**Ponto de Fusão:** 222-227°C.

**IV (KBr):** 2958, 1751, 1724, 1635, 1192, 1026, 698 cm<sup>-1</sup>.

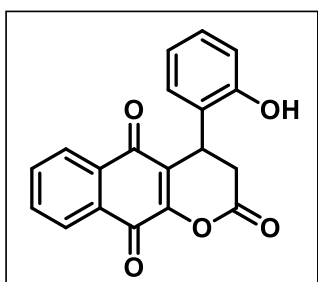
**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,05-1,29 (12H, m); 1,51-2,69 (7H, m); 4,01-4,14 (3H, m); 4,39 (1H, d, *J* 7,0 Hz); 4,81 (1H, d, *J* 7,0 Hz); 6,46-7,43 (7H, m); 8,65 (1H, s); 10,18 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 14,5 (CH<sub>3</sub>); 20,8 (CH<sub>2</sub>); 24,3 (CH<sub>2</sub>); 29,4 (CH<sub>2</sub>); 31,4 (CH); 31,5 (3-CH<sub>3</sub>); 33,6 (C); 47,9 (CH<sub>2</sub>); 58,2 (CH); 61,7 (CH<sub>2</sub>); 91,1 (C); 111,93 (C); 114,2 (C); 116,1 (C); 118,4 (CH); 119,6 (CH); 121,0 (C); 127,3 (CH); 127,4 (C); 127,6 (C); 128,1 (CH); 129,0 (C); 167,5 (C); 173,1 (C).

### 5.2.5 Procedimento geral para síntese das 4-(2-hidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[g]cromeno-2,5,10-trionas



Em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo uma barra magnética, foram adicionados 1,0 mmol do salicilaldeído, 1,0 mmol do ácido de Meldrum e 1,0 mmol da lausona. Os reagentes foram solubilizados em 10 mL de etanol absoluto. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 12 horas. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida o sólido precipitado foi filtrado à vácuo, lavando-o com etanol absoluto gelado.



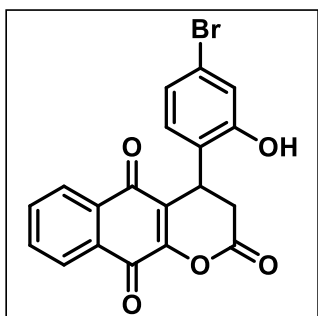
**Para 127a - sólido laranja**

**Rendimento:** 89%

**Massa do produto obtida:** 284 mg

**Ponto de Fusão:** 149-151°C.

**IV (KBr):** 3421, 1728, 1699, 1390, 1251, 785 cm<sup>-1</sup>.



**Para 127b - sólido amarelo**

**Rendimento:** 85%

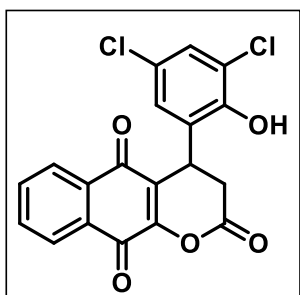
**Massa do produto obtida:** 339 mg

**Ponto de Fusão:** 246-248°C.

**IV (KBr):** 3344, 1782, 1660, 1367, 1222, 737  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  2,96 (1H, dd, *J* 6,0 Hz *J* 17 Hz); 3,13 (1H, dd, *J* 8,5 Hz *J* 17 Hz); 4,86 (1H, dd, *J* 6,0 Hz *J* 8,5 Hz); 7,05 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 7,35 (1H, d, *J* 1,5 Hz); 7,43 (1H, dd, *J* 1,5 Hz *J* 8,5 Hz); 7,78-8,01 (4H, m); 11,80 (1H, sl).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  29,7 (CH<sub>2</sub>); 32,1 (CH); 116,4 (C); 119,1 (CH); 122,5 (C); 126,1 (C); 126,3 (CH); 130,6 (C); 130,9 (CH) 131,3 (CH); 132,4 (C); 133,7 (CH); 135,0 (CH); 151,0 (C); 157,0 (C); 166,8 (C); 181,3 (C); 184,3 (C).



**Para 127c - sólido amarelo**

**Rendimento:** 81%

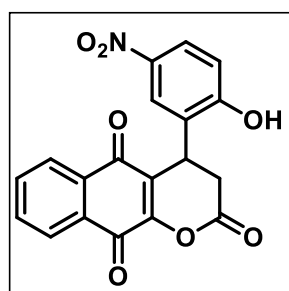
**Massa do produto obtida:** 315 mg

**Ponto de Fusão:** 233-234°C.

**IV (KBr):** 3363, 1795, 1662, 1637, 935, 732  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  3,00 (1H, dd, *J* 6,0 Hz *J* 16 Hz); 3,19 (1H, dd, *J* 8,0 Hz *J* 16 Hz); 4,90 (1H, dd, *J* 6,0 Hz *J* 8,0 Hz); 7,22 (1H, d, *J* 2,0 Hz); 7,58 (1H, d, *J* 2,0 Hz); 7,78-8,01 (4H, m); 11,79 (1H, sl).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  30,2 (CH<sub>2</sub>); 31,9 (CH); 121,5 (C); 122,0 (C); 126,1 (CH); 126,3 (CH); 127,1 (CH); 127,5 (C); 128,1 (C) 128,4 (CH); 130,7 (C); 132,4 (C) 133,7 (CH); 135,0 (CH); 146,6 (C); 157,4 (C); 165,7 (C); 181,3 (C); 184,3 (C).



**Para 127d - sólido amarelo**

**Rendimento:** 77%

**Massa do produto obtida:** 281 mg

**Ponto de Fusão:** 187-190°C.

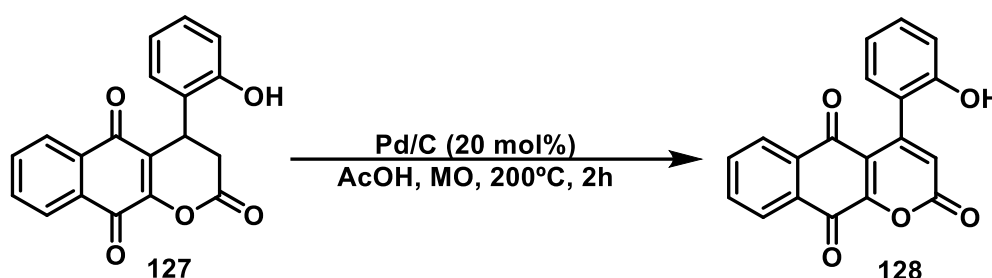
**IV (KBr):** 3348, 1793, 1653, 1591, 1369, 729  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 2,97 (1H, dd, *J* 4,0 Hz *J* 17 Hz); 3,31 (1H, dd, *J* 8,5 Hz *J* 17 Hz); 4,98 (1H, dd, *J* 4,0 Hz *J* 8,5 Hz); 7,31 (1H, d, *J* 9,0 Hz); 7,77-8,13 (6H, m); 11,78 (1H, sl).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 29,7 (CH<sub>2</sub>); 31,9 (CH); 118,2 (CH); 122,9 (C); 124,4 (CH); 124,6 (CH); 124,9 (C); 126,2 (CH); 126,3 (CH); 130,6 (C) 132,3 (C); 133,8 (CH); 135,0 (CH); 143,8 (C); 156,9 (C); 165,8 (C); 181,3 (C); 184,4 (C).

### 5.2.6 Procedimento para síntese das 4-(2-hidroxifenil)-2*H*-benzo[*g*]cromeno-2,5,10-triona

(Reação de oxidação via Pd/C)<sup>82</sup>



Em um tubo de 10 mL específico para o reator micro-ondas, contendo uma barra magnética também apropriada, foram adicionados 0,2 mmol do composto heterocíclico (0,057g). Posteriormente, foi adicionado 0,040 mmol de Pd/C (20 mol%). Os reagentes foram solubilizados em 5,0 ml de ácido acético glacial. A reação foi conduzida nos seguintes parâmetros reacionais: **Method dynamic: 200°C, 02 horas, 150 W, 250 psi.** Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi filtrada em Celite e o Pd/C em suspensão foi retido. Em seguida, adicionou-se 10ml de acetato de etila dando continuidade a filtração. O Pd/C residual retido na Celite foi descartado. Em seguida, foi feita uma extração com acetato de etila e água destilada (2x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Houve a formação de um sólido amarelo que foi recristalizado em etanol.

#### Para 128: 4-(2-hidroxifenil)-2*H*-benzo[*g*]cromeno-2,5,10-triona

**Sólido amarelo**

**Rendimento:** 72%

**Massa do produto obtida:** 45 mg

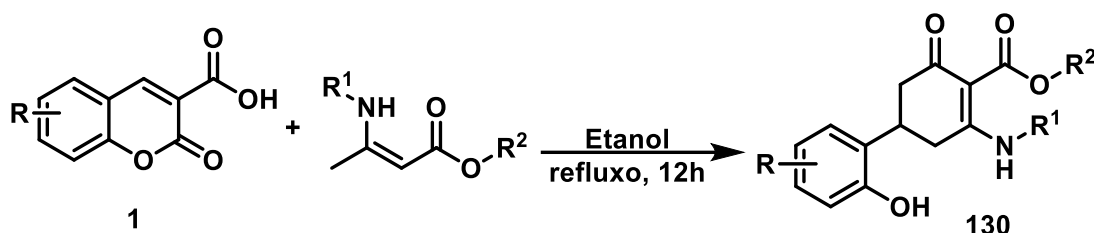
**Ponto de Fusão:** 250-254°C

**IV (KBr):** 3410, 1697, 1639, 1608, 1477, 1126, 829 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 6,65 (1H, s); 7,39 (1H, t, *J* 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,63 (1H, t, *J* 8,0 Hz), 7,67-7,71 (2H, m); 8,23 (2H, dd, *J* 8,5 *J* 14 Hz), 10,12 (1H, s).

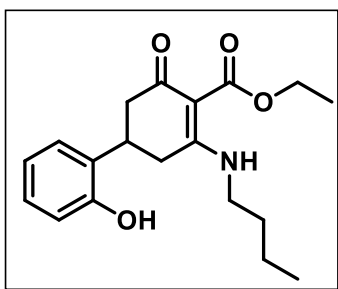
**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 98,4 (CH); 104,7 (C); 115,7 (C); 118,5 (CH); 119,1 (C); 121,8 (CH); 122,6 (CH); 125,3 (C); 125,7 (CH); 126,5 (CH); 127,4 (CH) 128,5 (C); 133,4 (CH); 134,1 (C); 134,3 (CH); 138,3 (C); 141,5 (C); 152,0 (C); 160,9 (C).

### 5.2.7 Procedimento geral para síntese das cicloexenonas



*Método bicomponente:* Em um balão de fundo redondo de 25 ml contendo uma barra magnética, foram adicionados 1,0 mmol do ácido cumarino-3-carboxílico e 1,0 mmol da enaminona, os reagentes foram solubilizados em 10 mL de etanol absoluto. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 12 horas. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em etanol.

*Método tricomponente:* Em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo uma barra magnética, foram adicionados 1,0 mmol do ácido cumarino-3-carboxílico, 1,0 mmol do dicarbonílico e 1,0 mmol da amina, os reagentes foram solubilizados em 10 mL de etanol absoluto. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 12 horas. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em etanol.



**Para 130a - sólido amarelo**

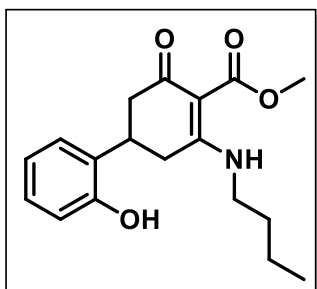
**Rendimento:** 70%

**Massa do produto obtida:** 231 mg

**Ponto de Fusão:** 169-171°C.

**IV (KBr):** 3086, 2958, 1635, 1573, 1330, 746  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  0,89 (3H, t, *J* 15Hz); 1,20 (3H, t, *J* 14Hz); 1,34 (2H, sex); 1,54 (2H, quin) 2,29-2,33 (1H, m); 2,47-2,52 (2H, m); 2,75-2,95 (2H, m); 3,25-3,42 (2H, m); 4,08-4,15 (2H, m); 6,77 (1H, dt, *J* 1,0 Hz *J* 8,0 Hz); 6,82 (1H, dd, *J* 1,0 Hz *J* 8,0 Hz); 7,05 (1H, dt, *J* 1,0 Hz *J* 8,0 Hz); 7,15 (1H, dd, *J* 1,0 Hz *J* 8,0 Hz) 9,51 (1H, s); 10,1(1H,s).  
**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  13,9 (CH<sub>3</sub>); 14,7 (CH<sub>3</sub>); 19,8 (CH<sub>2</sub>); 31,5 (CH); 31,5 (CH<sub>2</sub>); 32,1 (CH<sub>2</sub>); 43,0 (CH<sub>2</sub>); 44,0 (CH<sub>2</sub>); 59,3 (CH<sub>2</sub>); 98,2 (C); 115,6 (CH); 119,5 (CH); 127,3 (CH); 127,8 (CH); 129,3 (C); 155,2 (C); 170,0 (C); 172,2 (C); 190,9 (C).



**Para 130b - sólido branco**

**Rendimento:** 95%

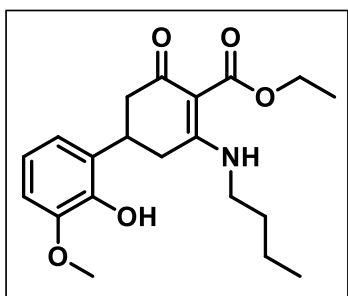
**Massa do produto obtida:** 302 mg

**Ponto de Fusão:** 178-179°C.

**IV (KBr):** 2947, 1643, 1585, 1265, 1064, 756  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  0,90 (3H, t, *J* 14,5Hz); 1,35 (2H, sex); 1,54 (2H, quin); 2,31-2,35 (1H, m); 2,49-2,55 (1H, m); 2,76-2,82 (2H, m); 3,35-3,42 (3H, m); 3,63 (3H, s); 6,77 (1H, dt, *J* 1,0 Hz *J* 8,0 Hz); 6,82 (1H, dd, *J* 1,0 Hz *J* 8,0 Hz); 7,05 (1H, dt, *J* 1,5 Hz *J* 7,5 Hz); 7,16 (1H, dd, *J* 1,5 Hz *J* 7,5 Hz) 9,51 (1H, s); 10,1 (1H,s).  
**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  13,9 (CH<sub>3</sub>); 19,8 (CH<sub>2</sub>); 31,5 (CH<sub>2</sub>); 31,5 (CH); 32,2 (CH<sub>2</sub>); 43,0 (CH<sub>2</sub>); 44,1 (CH<sub>2</sub>); 50,0 (CH<sub>3</sub>); 98,0 (C); 115,6 (CH); 119,5 (CH); 127,3 (CH); 127,8 (CH); 129,3 (C); 155,3 (C); 170,5 (C); 172,4 (C); 190,9 (C).





**Para 130c - sólido branco**

**Rendimento:** 83%

**Massa do produto obtida:** 150 mg

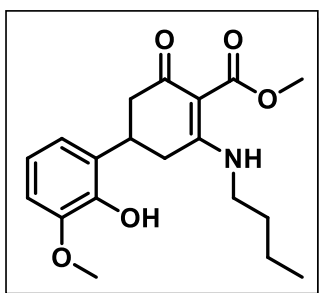
**Ponto de Fusão:** 176-178°C.

**IV (KBr):** 2962, 1635, 1570, 1282, 1060, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  0,89 (3H, t, *J* 7,5Hz); 1,20 (3H, t, *J*

7,0 Hz); 1,34 (2H, sex); 1,54 (2H, quin) 2,28-2,52 (2H, m); 2,74-2,94 (2H, m); 3,41-3,46 (2H, m); 3,42 (3H, s); 3,78 (3H, s); 4,08-4,14 (2H, m); 6,74-6,86 (3H, m); 8,68 (1H, s); 10,1 (1H,s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  14,0 (CH<sub>3</sub>); 14,8 (CH<sub>3</sub>); 19,8 (CH<sub>2</sub>); 31,5 (CH); 31,5 (CH<sub>2</sub>); 32,2 (CH<sub>2</sub>); 43,0 (CH<sub>2</sub>); 44,1 (CH<sub>2</sub>); 56,2 (CH<sub>3</sub>); 59,3 (CH<sub>2</sub>); 98,2 (C); 110,6 (CH); 119,1 (CH); 119,3 (CH); 129,8 (C); 144,1 (C); 147,8 (C); 170,0 (C); 172,2 (C); 190,8 (C).



**Para 130d - sólido branco**

**Rendimento:** 85%

**Massa do produto obtida:** 296 mg

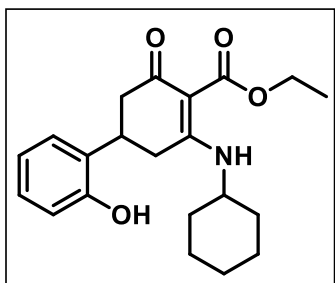
**Ponto de Fusão:** 180-182°C.

**IV (KBr):** 2958, 1639, 1566, 1284, 1060, 736  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  0,89 (3H, t, *J* 7,5Hz); 1,34 (2H, sex);

1,53 (2H, quin) 2,29-2,53 (2H, m); 2,76-2,95 (2H, m); 3,38-3,44 (3H, m); 3,63 (3H, s); 3,78 (3H, s); 6,74-6,86 (3H, m); 8,69 (1H, s); 10,21 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  13,9 (CH<sub>3</sub>); 19,8 (CH<sub>2</sub>); 31,4 (CH<sub>2</sub>); 31,5 (CH); 32,2 (CH<sub>2</sub>); 43,0 (CH<sub>2</sub>); 44,1 (CH<sub>2</sub>); 50,9 (CH<sub>3</sub>); 56,2 (CH<sub>3</sub>); 97,9 (C); 110,6 (CH); 119,1 (CH); 119,3,8 (CH); 129,3 (C); 144,1 (C); 147,8 (C); 170,5 (C); 172,4 (C); 190,9 (C).



**Para 130e - sólido branco**

**Rendimento:** 88%

**Massa do produto obtida:** 314 mg

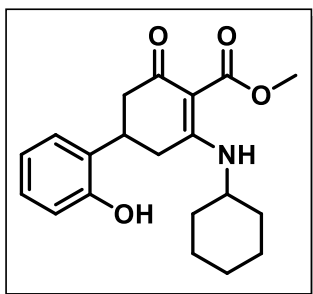
**Ponto de Fusão:** 176-177°C.

**IV (KBr):** 2931, 1639, 1577, 1458, 1226, 752  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  1,05-1,85 (13H, m); 2,30-2,34 (1H, m); 2,49-2,55 (1H, m); 2,79-3,00 (2H, m) 3,39-3,66 (2H, m); 4,09-4,16 (2H, m); 6,78 (1H, t, *J* 7,0

Hz); 6,81 (1H, t, *J* 8,0 Hz) 7,06 (1H, t, *J* 8,0 Hz); 7,17 (1H, d, *J* 7,0 Hz); 9,52 (1H, s); 10,30 (1H, d, *J* 8,0 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 14,8 (CH<sub>3</sub>) 24,1 (CH<sub>2</sub>); 25,2 (CH<sub>2</sub>); 31,6 (CH); 32,0 (CH<sub>2</sub>); 33,1 (CH<sub>2</sub>); 33,3 (CH<sub>2</sub>); 44,0 (CH<sub>2</sub>); 51,4 (CH); 59,3 (CH<sub>2</sub>); 97,9 (C); 115,6 (CH); 119,6 (CH); 127,4 (CH); 127,8 (CH); 129,3 (C); 155,2 (C); 170,2 (C); 171,1 (C); 191,0 (C).



**Para 130f - sólido branco**

**Rendimento:** 79%

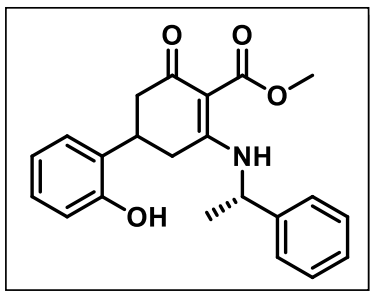
**Massa do produto obtida:** 271 mg

**Ponto de Fusão:** 214-216°C.

**IV (KBr):** 3228, 2931, 1643, 1570, 1334, 759 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,21-1,87 (11H, m); 2,32-2,35 (1H, m); 2,53-2,57 (1H, m); 2,81-3,01 (2H, m) 3,64 (3H, s); 3,66-3,67 (1H, m); 6,75-6,87 (2H, m) 7,01-7,11 (1H, m); 7,17 (1H, d, *J* 7,0 Hz); 9,53 (1H, s); 10,38 (1H, d, *J* 8,5 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 24,1 (CH<sub>2</sub>); 25,2 (CH<sub>2</sub>); 31,6 (CH); 32,0 (CH<sub>2</sub>); 33,1 (CH<sub>2</sub>); 33,3 (CH<sub>2</sub>); 44,1 (CH<sub>2</sub>); 50,9 (CH<sub>3</sub>); 46,8 (CH<sub>2</sub>); 51,5 (CH); 97,7 (C); 115,6 (CH); 119,6 (CH); 127,4 (CH); 127,9 (CH); 129,3 (C); 155,2 (C); 170,7 (C); 171,1 (C); 191,0 (C).



**Para 130g – sólido branco**

**Rendimento:** 99%

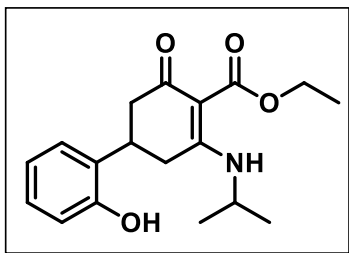
**Massa do produto obtida:** 364 mg

**Ponto de Fusão:** 203-204°C.

**IV (KBr):** 2958, 1566, 1450, 1330, 702 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,50 (3H, m); 2,29-2,52 (3H, m); 2,96-3,08 (1H, m); 3,39-3,43 (1H, m); 3,66 (3H, s); 5,02-5,08 (1H, m); 6,74-7,39 (9H, m); 9,47 (1H, s); 10,65 (1H, d, *J* 7,5 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 24,3 (CH<sub>3</sub>); 31,4 (CH); 32,2 (CH<sub>2</sub>); 44,2 (CH<sub>2</sub>); 52,7 (CH); 52,8 (CH<sub>3</sub>); 98,7 (C); 115,6 (CH); 119,4 (CH); 126,0 (CH); 127,3 (CH); 127,8 (CH); 127,9 (CH) 129,0 (CH); 129,3 (C); 143,4 (C); 155,0 (C); 170,7 (C); 171,8 (C); 191,1 (C).



**Para 130h - sólido branco**

**Rendimento:** 90%

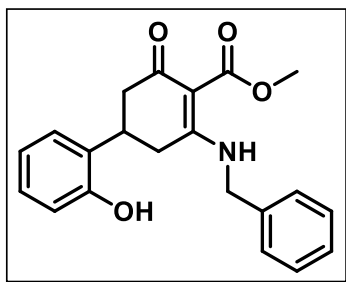
**Massa do produto obtida:** 296 mg

**Ponto de Fusão:** 207-209°C.

**IV (KBr):** 3228, 2978, 1635, 1573, 1327, 752 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,19 (9H, m); 2,31-2,53 (2H, m); 2,78-3,00 (2H, m); 3,38-3,43 (1H, m); 3,91-3,97 (1H, m); 4,09-4,13 (2H, m); 6,77 (1H, t, *J* 14,5 Hz); 6,81 (1H, d, *J* 8,0 Hz); 7,05 (1H, t, *J* 14,5 Hz); 7,16 (1H, d, *J* 7,0 Hz); 9,51 (1H, s); 10,1 (1H, d, *J* 8,0 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 14,8 (CH<sub>3</sub>); 23,4 (CH<sub>3</sub>); 23,6 (CH<sub>3</sub>); 31,6 (CH); 32,0 (CH<sub>2</sub>); 44,1 (CH<sub>2</sub>); 45,1 (CH); 59,3 (CH<sub>2</sub>); 97,9 (C); 115,6 (CH); 119,5 (CH); 127,3 (CH); 127,8 (CH); 129,3 (C); 155,2 (C); 170,1 (C); 171,1 (C); 191,0 (C).



**Para 130i – sólido branco**

**Rendimento:** 87%

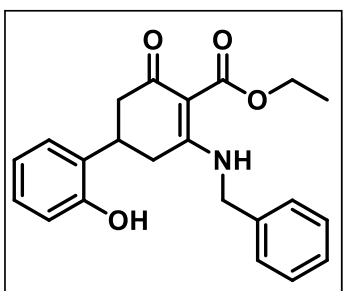
**Massa do produto obtida:** 308 mg

**Ponto de Fusão:** 120 -122°C.

**IV (KBr):** 3444, 3097, 1631, 1562, 1330, 706 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 2,32-2,36 (1H, m); 2,50-2,57 (1H, m); 2,81-3,01 (2H, m); 3,39-3,46 (1H, m); 3,64 (3H, s); 4,63-4,65 (2H, m); 6,75-7,41 (9H, m); 9,50 (1H, s); 10,38 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 31,6 (CH); 32,3 (CH<sub>2</sub>); 44,0 (CH<sub>2</sub>); 46,8 (CH<sub>2</sub>); 51,0 (CH<sub>3</sub>); 98,7 (C); 115,6 (CH); 119,5 (CH); 127,3 (CH); 127,7 (CH); 127,9 (CH); 128,0 (CH); 129,2 (CH); 129,2 (C); 137,8 (C); 155,2 (C); 170,3 (C); 172,3 (C); 191,1 (C).



**Para 130j - sólido branco**

**Rendimento:** 85%

**Massa do produto obtida:** 313 mg

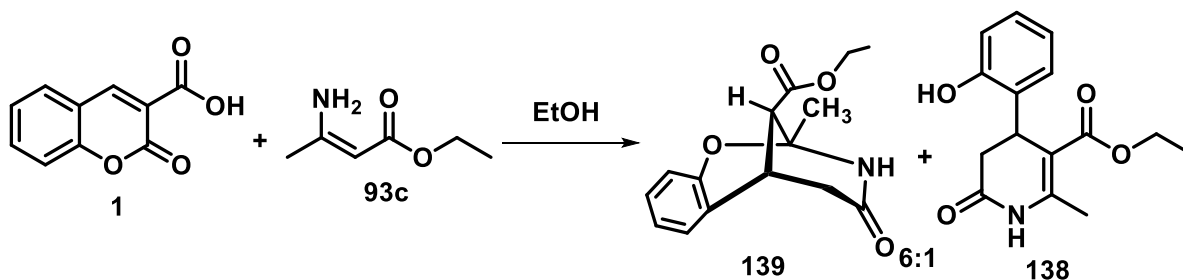
**Ponto de Fusão:** 147 -149°C.

**IV (KBr):** 3437, 2980, 1637, 1560, 1458, 700 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,20 (3H, t, *J* 14 Hz); 2,30-2,34 (1H, m); 2,49-2,52 (1H, m); 2,78-2,99 (2H, m); 3,39-3,44 (1H, m); 4,08-4,15 (2H, m); 4,61-4,64 (2H, m); 6,74-7,40 (9H, m); 9,51 (1H, s); 10,31 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 14,7 (CH<sub>3</sub>); 31,6 (CH); 32,3 (CH<sub>2</sub>); 44,0 (CH<sub>2</sub>); 46,8 (CH<sub>2</sub>); 59,4 (CH<sub>2</sub>); 99,0 (C); 115,6 (CH); 119,5 (CH); 127,3 (CH); 127,7 (CH); 127,9 (CH); 128,0 (CH); 129,2 (CH); 129,2 (C); 137,9 (C); 155,2 (C); 169,8 (C); 172,1 (C); 191,1 (C).

### 5.2.8 Procedimento para síntese da mistura de 138 e 139



*Método em refluxo:* Em um balão de fundo redondo de 25 ml contendo uma barra magnética, foram adicionados 1,0 mmol do ácido cumarino-3-carboxílico **1** e 1,0 mmol da enaminona **93c**. Os reagentes foram solubilizados em 10 mL de etanol absoluto. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 32 horas. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em etanol.

*Método em micro-ondas:* Em um tubo de 10 mL específico para o reator micro-ondas, contendo uma barra magnética também apropriada, foram adicionados 1,0 mmol do ácido cumarino-3-carboxílico **1** e 1,0 mmol da enaminona **93c**, os reagentes foram solubilizados em 5,0 mL de etanol absoluto. A reação foi conduzida nos seguintes parâmetros reacionais: *Method dynamic*: **100°C, 60 minutos, 150 W, 250 psi**. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em etanol.

**Para mistura 138 e 139 – sólido branco**

**Rendimento:** 86%

**Massa do produto obtida:** 473 mg

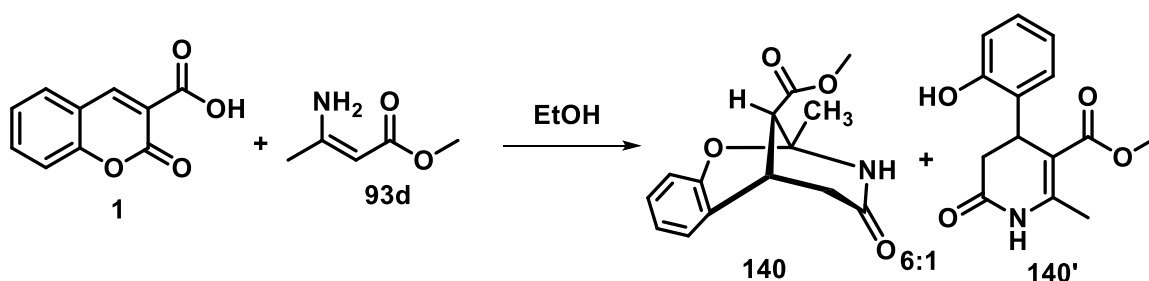
**Ponto de Fusão:** 150 -151°C.

IV (KBr): 3197, 1732, 1676, 1639, 1388, 1091, 759  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,07 (3H, t,  $J$  7,0 Hz); 1,24 (3H, t,  $J$  7,0 Hz); 1,67 (3H, s); 2,24 (1H, d,  $J$  18 Hz); 2,34 (1H, s); 2,44 (1H, d,  $J$  16 Hz); 2,62 (1H, dd,  $J$  5,0 Hz  $J$  18 Hz); 2,78 (1H, dd,  $J$  8,0 Hz  $J$  16,0 Hz); 3,19 (1H, d,  $J$  3,5 Hz); 3,47 (1H, sl); 3,95-3,99 (2H, m); 4,18-4,22 (3H, m); 4,39 (1H, d,  $J$  8,0 Hz); 6,66-7,22 (8H, m); 8,50 (1H, s); 9,50 (1H, s) 9,74 (1H, s).

RMN- $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14,4 ( $\text{CH}_3$ ); 14,5 ( $\text{CH}_3$ ); 18,6 (CH); 24,9 ( $\text{CH}_3$ ); 32,1 ( $\text{CH}_2$ ); 32,4 ( $\text{CH}_2$ ); 36,7 (CH); 37,2 (CH); 44,9 ( $\text{CH}_2$ ); 59,7 ( $\text{CH}_2$ ); 61,2 ( $\text{CH}_2$ ); 83,5 (C); 104,7 (C); 115,7 (CH); 117,2 (CH); 119,1 (CH); 121,6 (CH); 126,1 (CH); 126,7 (CH); 127,8 (CH); 127,9 (C); 129,0 (CH); 129,3 (C); 149,0 (C); 150,7 (C); 155,1 (C); 166,9 (C); 169,7 (C); 170,1 (C); 170,4 (C).

### 5.2.9 Procedimento para síntese da mistura de 140 e 140'



*Método em refluxo:* Em um balão de fundo redondo de 25 ml contendo uma barra magnética, foram adicionados 1,0 mmol do ácido cumarino-3-carboxílico **1** e 1,0 mmol da enaminona **93d**. Os reagentes foram solubilizados em 10 mL de etanol absoluto. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 32 horas. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em etanol.

*Método em micro-ondas:* Em um tubo de 10 mL específico para o reator micro-ondas, contendo uma barra magnética também apropriada, foram adicionados 1,0 mmol do ácido cumarino-3-carboxílico **1** e 1,0 mmol da enaminona **93d**, os reagentes foram solubilizados em 5,0 mL de etanol absoluto. A reação foi conduzida nos seguintes parâmetros reacionais: **Method dynamic: 100°C, 60 minutos, 150 W, 250 psi**. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em etanol.

**Para 140 e 140' - sólido branco**

**Rendimento:** 71%

**Massa do produto obtida:** 224 mg

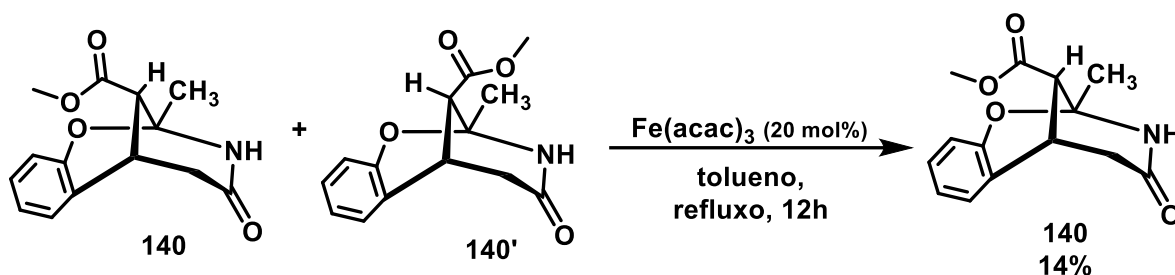
**Ponto de Fusão:** 191 -192°C.

**IV (KBr):** 3205, 1732, 1666, 1639, 1384, 1091, 759  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  1,68 (3H, s); 2,23 (1H, d, *J* 18,0 Hz); 2,65 (1H, dd, *J* 4,0 Hz *J* 18,0 Hz s); 3,23 (1H, d, *J* 4,0 Hz); 3,47 (1H, sl); 3,72 (3H, s); 6,77 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 6,93 (1H, t, *J* 7,5 Hz); 7,16 (1H, t, *J* 8,5 Hz); 7,21 (1H, d, *J* 7,5 Hz); 8,51 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  24,9 (CH<sub>3</sub>); 32,4 (CH<sub>2</sub>); 45,1 (CH); 52,5 (CH<sub>3</sub>); 83,5 (C); 117,0 (CH); 121,6 (CH); 126,1 (C); 128,3 (CH); 129,3 (CH); 129,5 (C); 151,2 (C); 170,1 (C); 170,7 (C).

### 5.2.10 Procedimento para síntese de 140



Em um balão de fundo redondo de 25 ml contendo uma barra magnética, foram adicionados 0,124 mmol da mistura de **140** e **140'** (0,065g) e em seguida, 0,013 mmol de Fe(acac)<sub>3</sub>. Os reagentes foram solubilizados em 5,0 ml de tolueno. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 12 horas. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida, foi adicionado 5,0 ml de água destilada. A mistura reacional foi novamente aquecida em refluxo a 100°C durante 10 minutos. Após este período, foi feita uma extração com acetato de etila e água destilada (2x 5,0 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Foi obtido um sólido branco que foi recristalizado em etanol.

**Para 140 - sólido branco**

**Rendimento:** 14%

**Massa do produto obtida:** 17 mg

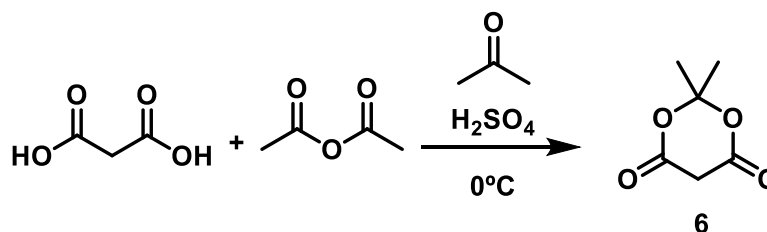
**Ponto de Fusão:** 192,1-192,7°C.

**IV (KBr):** 3205, 1739, 1678, 1639, 1392, 1087, 763  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,66 (3H, s); 2,23 (1H, d, *J* 18,0 Hz); 2,63 (1H, dd, *J* 4,5 Hz *J* 17,5 Hz s); 3,23 (1H, sl); 3,47 (1H, sl); 3,72 (3H, s); 6,77 (1H, d, *J* 8,0 Hz); 6,93 (1H, t, *J* 7,5 Hz); 7,16 (1H, t, *J* 7,5 Hz); 7,21 (1H, d, *J* 7,5 Hz); 8,51 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 24,9 (CH<sub>3</sub>); 32,3 (CH); 37,3 (CH<sub>2</sub>); 44,8 (CH); 52,5 (CH<sub>3</sub>); 83,5 (C); 117,2 (CH); 121,6 (CH); 126,1 (C); 129,0 (CH); 129,3 (CH); 150,7 (C); 169,7 (C); 170,6 (C).

### 5.2.11 Procedimento para síntese do ácido de Meldrum<sup>16,83</sup>



Em um balão de 500 mL, foi adicionado 0,96 mol de ácido malônico (100,1222 g) e em seguida 116 mL de anidrido acético. A suspensão foi levada à temperatura de 0°C e então adicionados 2,9 mL de ácido sulfúrico concentrado (gelado) sob forte agitação magnética. A mistura reacional foi mantida a 0°C e, em seguida, adicionou-se lentamente 77 ml de acetona gelada (gota-a-gota, com o auxílio de um funil de adição). Ao final da adição, a mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 15 minutos sob agitação magnética e, por fim, foi mantida em repouso no freezer por 16 horas. Os cristais obtidos foram filtrados à vácuo e lavados com pequenas porções de acetona e água, ambas geladas, adicionadas cuidadosamente. O sobrenadante foi novamente levado ao freezer por 8 horas e os cristais resultantes foram tratados com o mesmo procedimento. Os cristais obtidos destas operações foram reunidos e secos.

**Para o ácido de Meldrum:** Cristais brancos

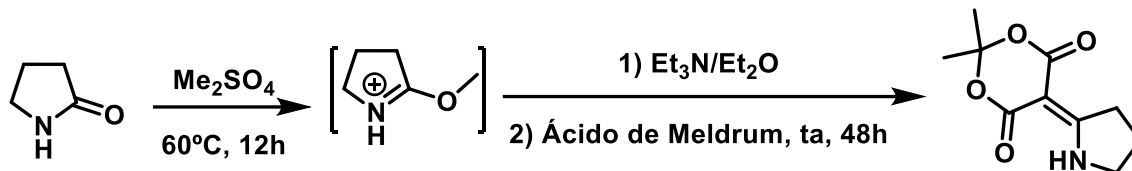
**Rendimento:** 52%

**Massa do produto obtida:** 71,6995g

**Ponto de Fusão:** 93-95°C (Lit.<sup>16</sup> 92-95°C)

## 5.2.12 Procedimento para síntese da enaminona heterocíclica de cinco membros 107

### a) Síntese da alquilideno-pirrolidina<sup>65,83</sup>



Em um balão de 100 mL acoplado a um condensador de bolas contendo 36 mmol da 2-pirrolidona (28 mL), foram adicionados sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , através de uma seringa, 43 mmol de  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (41 mL). Em seguida a mistura foi aquecida em refluxo por 14 horas a  $60^\circ\text{C}$ . Após este período o sistema foi resfriado a temperatura ambiente, e depois a  $0^\circ\text{C}$ . Posteriormente, foi adicionada gota a gota por 30 minutos, via seringa e sob agitação magnética, uma solução de 72 mmol (2,0 equivalentes) de trietilamina anidra em 90 mL de éter etílico seco, ambos gelados. Após 30 minutos de agitação foram adicionados 36 mmol (1,0 equivalentes) de ácido de Meldrum sendo a mistura resultante mantida em agitação a temperatura ambiente em atmosfera de  $\text{N}_2$  por 48 horas. Após este período a mistura reacional foi filtrada à vácuo lavando com metanol gelado para fornecer 30,7629 g do sólido branco.

**Para a alquilideno-pirrolidina:** Sólido branco amorfo,

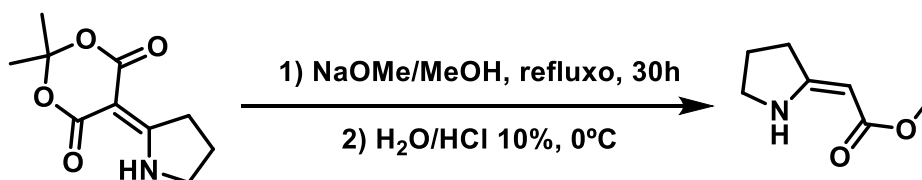
**Rendimento:** 40%

**Massa do produto obtida:** 30,7629 g.

**Ponto de Fusão:**  $170\text{-}171^\circ\text{C}$

**IV(KBr):** 3274, 1716, 1663,  $1583\text{ cm}^{-1}$

### b) Metanólise da alquilideno-pirrolidina<sup>83</sup>



Em um balão previamente seco por 12 horas a temperatura de  $120^\circ\text{C}$ , purgado com  $\text{N}_2$ , adicionou-se 100 mL de metanol anidro. Em seguida, foi adicionado 3,5 g de sódio metálico, em pequenas porções. A solução obtida foi transferida, via cânula, para um balão contendo uma



solução de 14,5 mmol da alquilideno-pirrolidina (30,76 g) dissolvida em 100 mL de metanol anidro, sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A solução obtida foi mantida por 96 horas à 65°C sob agitação vigorosa. Após este período a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em 150 mL de água destilada e esta mistura foi resfriada a 0°C tendo o pH ajustado para 6,0 com a adição de solução de HCl 10% sob agitação magnética. Posteriormente, fez-se uma extração da mistura com 150 mL de clorofórmio (3 porções de 50 mL). A fase orgânica dos extratos combinados foi lavada sequencialmente com 100 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 porções de 50 mL) e 100 mL de solução saturada de NaCl (2 porções de 50 mL). A fase orgânica foi separada novamente, seca em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada a vácuo fornecendo 18,7845 g da enaminona desejada.

#### Para a enaminona 107:

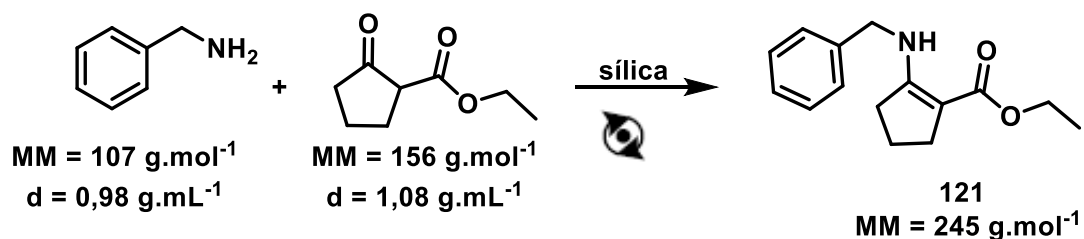
**Sólido branco**

**Rendimento:** 92%

**PF:** 102-103 °C

**IV:** 3363, 1654, 1604, 1500, 1238, 1145, 1064, 779, 698 cm<sup>-1</sup>.

#### 5.2.13 Procedimento para síntese da enaminona cíclica de cinco membros 121<sup>55</sup>



Em um recipiente de aço inox de 50 mL, específico para o reator mecanoquímico, contendo 10 esferas, também de aço inox de 10 mm, foram adicionados 10 mmol do dicarbonílico (1,56 g) e 10 mmol da benzilamina (1,10 mL). Por fim, foi adicionado 0,886 g da sílica. A reação foi conduzida nos seguintes parâmetros reacionais: **Tempo: 01 hora; Rotação: 600 rpm; Inversão de sentido: 30 minutos**. Ao final do tempo de reação, foi adicionada a mistura reacional 60 mL de acetato de etila (06 porções de 10 mL), transferindo-a para um Erlenmeyer, filtrando a sílica residual por filtração simples. Posteriormente, foi feita uma extração com 20 mL de água destilada (02 porções de 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e em seguida, o solvente foi

evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto, um óleo amarelo viscoso, foi purificado via coluna cromatográfica com eluente hexano/acetato de etila 90:10. Foi obtida 1,330 g da enaminona, um óleo amarelo.

**Para a enaminona 121:**

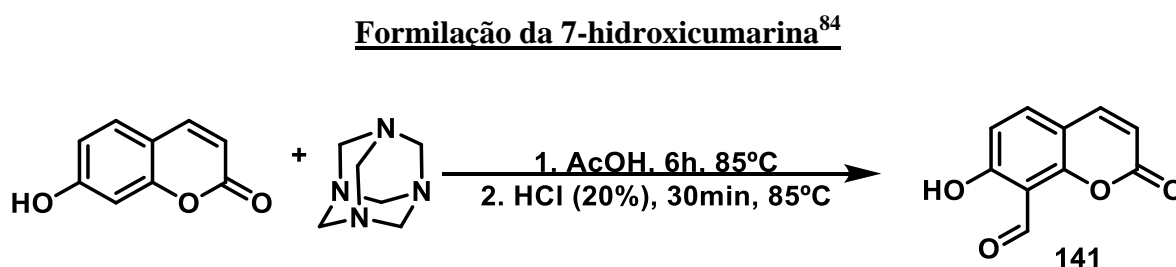
**Óleo amarelo**

**Rendimento:** 54%

**Massa do produto obtida:** 1,330g

**IV (KBr):** 3325, 1732, 1654, 1600, 1450, 1238, 1091, 1037, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 5.2.14 Procedimento geral para as reações de formilação via reação de Duff



Em um balão de fundo redondo de 125 ml contendo uma barra magnética, foram adicionados 2,6066g da 7-hidroxicumarina que corresponde a 16,04 mmol. Posteriormente, foram adicionados 5,6004g da hexametilenotetramina (HMTA), que corresponde a 40,12 mmol. Os reagentes foram solubilizados em 28 mL de ácido acético glacial. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 6 horas à temperatura de 85°C. Após este período, foram adicionados cuidadosamente, 42 mL da solução de HCl 20% e a mistura reacional foi mantida em refluxo por mais 30 minutos. Em seguida, foi feita uma extração com acetato de etila (3 X 50 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente foi evaporado. Um sólido amarelo pálido foi obtido e em seguida recristalizado em álcool etílico absoluto.

**Para 141:**

**Sólido amarelo pálido**

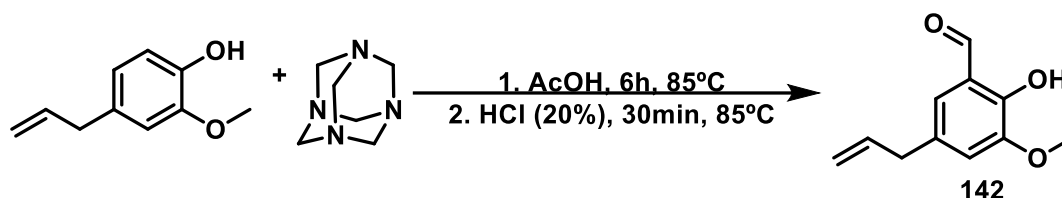
**Rendimento:** 34%

**Massa do produto obtida:** 1,03g

**P.F.:** 187 -189°C.

**IV (KBr):** 3433, 3078, 1724, 1643, 1608, 1400, 1230, 844 cm<sup>-1</sup>.

### Formilação do eugenol



Em um bécker de 25 mL foram adicionados 5,64g de HMTA que corresponde a 40,12 mmol. Posteriormente, em balão de fundo redondo de 125 ml contendo uma barra magnética, foram adicionados 2,48 mL de eugenol, que corresponde a 16,04 mmol. A este balão, foram adicionados 28 mL de ácido acético glacial e, por fim, foi adicionada a HMTA. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 6 horas à temperatura de 85°C. Após este período, foram adicionados cuidadosamente, 42 mL da solução de HCl 20% e a mistura reacional foi mantida em refluxo por mais 30 minutos. Em seguida, foi feita uma extração com clorofórmio (3X50 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado. O óleo viscoso marrom obtido foi purificado por coluna cromatográfica e o produto formilado é obtido na eluição hexano:acetato de etila (80:20). Foi obtido 0,5889 g do óleo verde viscoso

**Para 142:**

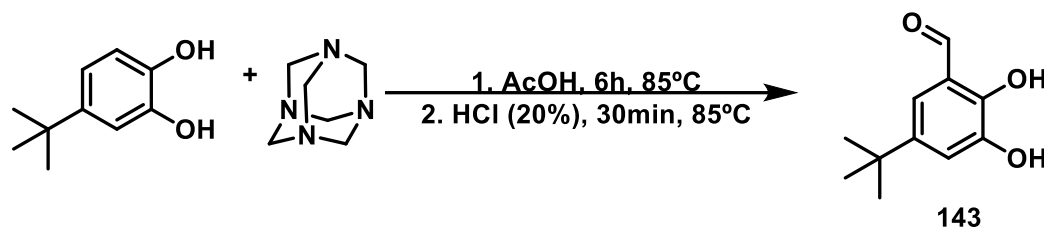
**Óleo verde fluorescente**

**Rendimento:** 19%

**Massa do produto obtida:** 0,5889g

**IV (KBr):** 3005, 2843, 1658, 1616, 1593, 1496, 1269, 1145, 933, 744 cm<sup>-1</sup>.

### Formilação do 4-*tert*-butilcatecol



Em um balão de fundo redondo de 125 mL contendo uma barra magnética, foram adicionados 2,64 g do 4-*tert*-butilcatecol, que corresponde a 16,0 mmol. Posteriormente, foram adicionados 5,60 g de HMTA que corresponde a 40 mmol. Os reagentes foram solubilizados em 28 mL de ácido acético glacial. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 6 horas à temperatura de 85°C. Após este período, foram adicionados cuidadosamente, 40 mL da solução de HCl 20% e a mistura reacional foi mantida em refluxo por mais 30 minutos. Em seguida, foi feita uma extração com acetato de etila (3X50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado. O óleo viscoso marrom obtido foi purificado por coluna cromatográfica e o produto formilado é obtido na eluição hexano:acetato de etila (90:10). Foi obtido 0,5344 g do óleo verde viscoso.

**Para 143:**

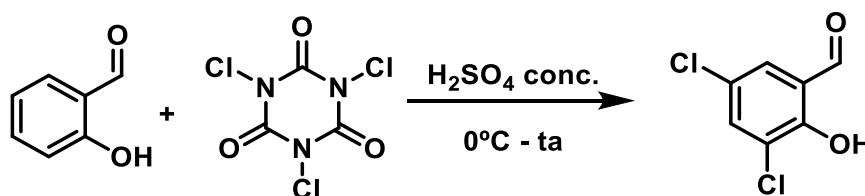
**Óleo verde viscoso**

**Rendimento:** 17%

**Massa do produto obtida:** 0,5344 g

**IV (KBr):** 3357, 2958, 2866, 1670, 1654, 1600, 1477, 1303, 1234, 937, 725, 540 cm<sup>-1</sup>.

#### **5.2.15 Procedimento para síntese do 3,5-dicloro-2-hidróxi-benzaldeído**



Em um balão de 125 mL contendo 20 mmol de salicilaldeído (2,1 mL) sob agitação e em banho de gelo, foram adicionados, CUIDADOSAMENTE, 40 mL de ácido sulfúrico concentrado. Posteriormente, foram adicionados 20 mmols do ácido tricloroisocianúrico (4,6768 g). A mistura

reacional foi mantida sob agitação à 0°C por 30 minutos. Em seguida, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi mantida em agitação por mais 30 minutos. Após esse período, foi adicionada a mistura reacional, raspas de gelo, e foi precipitado imediatamente um sólido pálido que foi filtrado à vácuo e recristalizado com hexano a quente.

**Para o 3,5-dicloro-2-hidróxi-benzaldeído:**

**Sólido branco**

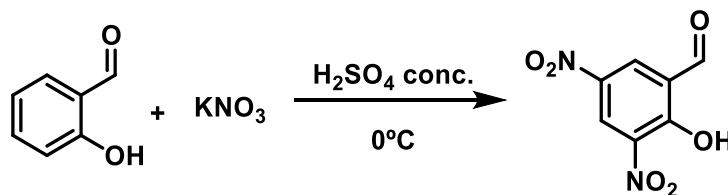
**Rendimento:** 86%

**Massa do produto obtida:** 3,5824 g

**Ponto de Fusão:** 97-99°C

**IV (KBr):** 3358, 2853, 1693, 1671, 1575, 1483, 1386, 1207, 1093, 1011, 815 cm<sup>-1</sup>.

#### 5.2.16 Procedimento para síntese do 2-hidroxi-3,5-dinitrobenzaldeído



Em um balão de 100 mL contendo 20 mmol de salicilaldeído (2,1 mL) sob agitação e em banho de gelo, foram adicionados, 19 mmol de KNO<sub>3</sub> (1,92 g). Posteriormente, foram adicionados CUIDADOSAMENTE, 40 mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional foi mantida sob agitação à 0°C por 40 minutos. Após esse período, foi adicionada a mistura reacional raspas de gelo e foi precipitado imediatamente um sólido laranja que foi filtrado à vácuo e recristalizado em etanol.

**Para o 2-hidroxi-3,5-dinitrobenzaldeído:**

**Sólido laranja**

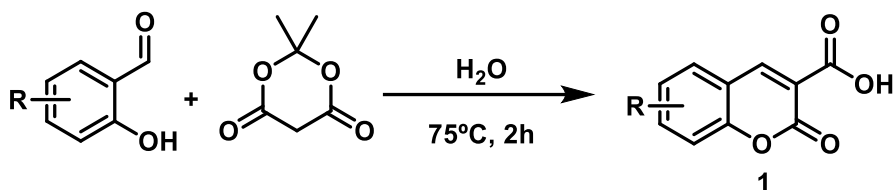
**Rendimento:** 56%

**Massa do produto obtida:** 2,2636 g

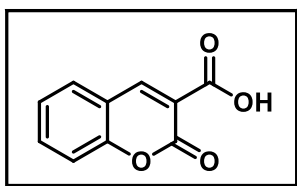
**Ponto de Fusão:** 162-165°C

**IV (KBr):** 3357, 2958, 1703, 1604, 1519, 1344, 1193, 850, 813, 738 cm<sup>-1</sup>.

### 5.2.17 Procedimento geral para síntese dos ácidos cumarino-3-carboxílicos<sup>35</sup>



A um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 30 mL de água destilada, 16 mmols do respectivo aldeído e 14,5 mmols de ácido de Meldrum (2,09 g). A mistura foi mantida sob agitação magnética e aquecimento a 75°C até consumo total do ácido de Meldrum, observado por CCD. Após o tempo de 2 horas, o meio reacional foi resfriado à temperatura ambiente, o sólido formado foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada gelada. O sólido obtido foi colocado numa estufa a 100 °C durante 30 minutos para secar.



**1a: 3-carbóxi-cumarina**

**Sólido branco**

**Rendimento: 76%**

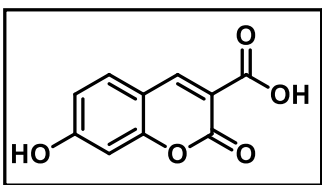
**Massa do produto obtida: 2,093 g**

**Ponto de Fusão:** 190 -191°C (Lit.<sup>35</sup> 188,0-188,8°C).

**IV (KBr):** 3431, 1745, 1683, 1608, 1568, 1207, 771 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 7,28-7,33 (2H, m); 7,52-5,56 (1H, m); 7,71 (1H, dd, *J* 1,0 Hz *J* 7,5 Hz); 8,01 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 116,1 (CH); 119,7 (C); 124,5 (CH); 128,9 (CH); 129,6 (CH<sub>2</sub>); 131,6 (CH); 139,8 (CH); 153,7 (C); 158,8 (C); 166,0 (C).



**1b: 7-Hidróxi-3-carbóxi-cumarina**

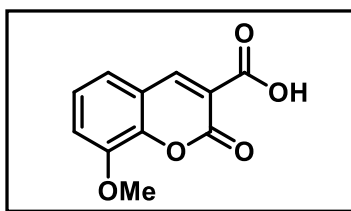
**Sólido beje**

**Rendimento: 99%**

**Massa do produto obtida: 1,032 g**

**Ponto de Fusão:** 261-264°C (Lit.<sup>35</sup> 261°C).

**IV (KBr):** 3414, 1712, 1681, 1616, 1558, 1508, 1369, 1327, 1269, 1219, 1134, 1029, 478 cm<sup>-1</sup>



**1d: 8-Metóxi-3-carbóxi-cumarina**

**Sólido branco**

**Rendimento: 87%**

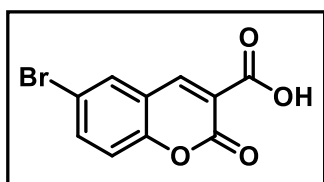
**Massa do produto obtida: 0,6128 g**

**Ponto de Fusão: 214-217°C (Lit.<sup>35</sup> 219°C).**

**IV (KBr):** 3466, 1749, 1647, 1616, 1558, 1251, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  3,91 (3H, s); 7,32-7,45 (3H, m); 8,70 (1H, s); 13,26 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  56,6 (CH<sub>3</sub>); 116,6 (CH<sub>2</sub>); 118,9 (CH); 119,0 (C); 121,5 (CH); 125,2 (CH); 144,2 (C); 146,7 (C); 148,8 (C); 156,8 (C); 164,4 (C).



**1g: 6-Bromo-3-carbóxi-cumarina**

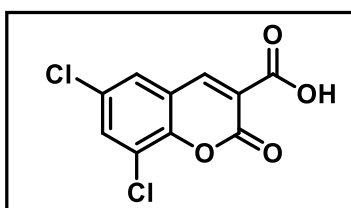
**Sólido branco**

**Rendimento: 81%**

**Massa do produto obtida: 0,250 g**

**Ponto de Fusão: 199-201°C (Lit.<sup>35</sup> 195-196°C).**

**IV (KBr):** 3444, 1747, 1608, 1558, 1508, 1473, 802  $\text{cm}^{-1}$ .



**1h: 6,8-dicloro-3-carbóxi-cumarina**

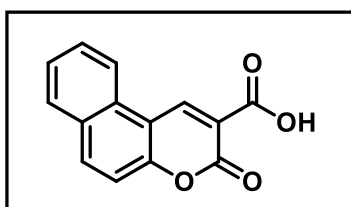
**Sólido branco**

**Rendimento: 91%**

**Massa do produto obtida: 0,3958 g**

**Ponto de Fusão: 211-213°C (Lit.<sup>32</sup> 199-202°C).**

**IV (KBr):** 3466, 1749, 1647, 1616, 1558, 1251, 750  $\text{cm}^{-1}$ .



**1i: 3-Oxo-3H-benzo[f]cromeno-2-ácido carboxílico**

**Sólido amarelo**

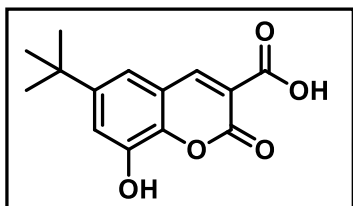
**Reação em etanol – refluxo 82°C**

**Rendimento: 93%**

**Massa do produto obtida: 0,4664 g**

**Ponto de Fusão: 191-193°C (Lit.<sup>32</sup> 194-196°C).**

**IV (KBr):** 3414, 1747, 1683, 1602, 1570, 1394, 1217, 1043, 796  $\text{cm}^{-1}$ .



**1m: 6-*t*-butil-8-hidroxi-3-carbóxi-cumarina**

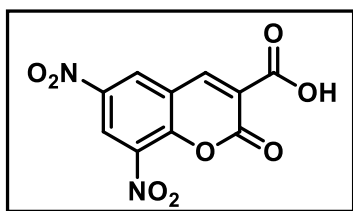
**Sólido verde**

**Rendimento: 40%**

**Massa do produto obtida: 0,1407 g**

**Ponto de Fusão: 176-176°C**

**IV (KBr):** 3414, 3228, 2962, 1739, 1681, 1608, 1589, 1450, 1388, 1296, 856, 586  $\text{cm}^{-1}$ .



**1n: 6,8-dinitro-3-carbóxi-cumarina**

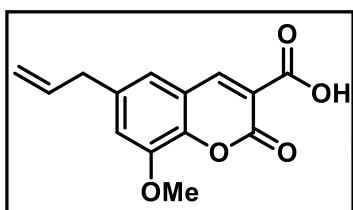
**Sólido laranja**

**Rendimento: 86%**

**Massa do produto obtida: 1,269 g**

**Ponto de Fusão: 211-212°C (Lit.<sup>35</sup> 235°C).**

**IV (KBr):** 3267, 1735, 1618, 1553, 1354, 1207, 605  $\text{cm}^{-1}$ .



**1o: 6-alil-8-metoxi-3-carbóxi-cumarina**

**Sólido branco**

**Rendimento: 56%**

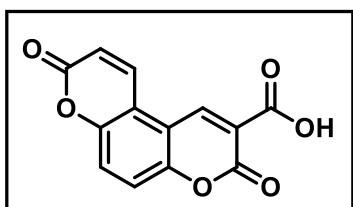
**Massa do produto obtida: 0,1469 g**

**Ponto de Fusão: 176-176°C (Lit.<sup>85</sup> 172°C).**

**IV (KBr):** 3431, 1747, 1674, 1616, 1535, 1331, 590  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  3,43 (2H, d, *J* 6,5 Hz); 3,90 (3H, s); 5,10-5,14 (1H, m); 5,98-6,02 (1H, m); 7,23 (2H, d, *J* 2,5 Hz); 8,63 (1H, s); 13,20 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  39,3 (CH<sub>2</sub>); 56,6 (CH<sub>3</sub>); 116,9 (CH<sub>2</sub>); 117,1 (C); 118,7 (C); 119,0 (C); 120,5 (CH); 137,6 (C); 137,4 (CH); 142,8 (C); 146,5 (C); 148,8 (CH); 156,9 (C); 164,4 (C).



**1p: 3,8-dioxo-3,8-dihidropirano[3,2-*f*]cromeno-2-ácido carboxílico**

**Sólido amarelo**

**Rendimento: 39%**

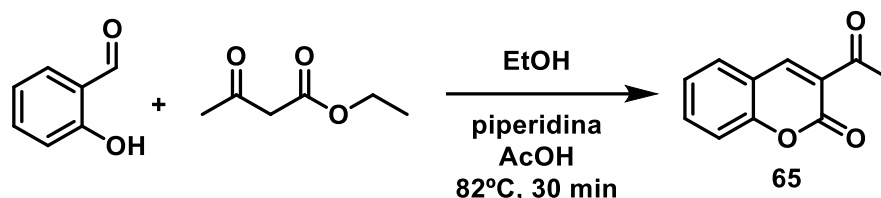
**Massa do produto obtida: 0,1496 g**

**Ponto de Fusão: 291-293°C (Lit.<sup>84</sup> 297-298°C).**



IV (KBr): 3448, 3078, 1770, 1724, 1685, 1620, 1581, 1570, 1249, 1217, 1122, 848, 597  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.2.18 Procedimento para síntese da 3-acetilcumarina



A um balão de fundo redondo de 125 mL contendo uma barra magnética, foram adicionados 40 mmols do salicilaldeído (4,25 mL). Posteriormente foram adicionados 52 mmols de acetoacetato de etila (6,57 mL). Em seguida, foi adicionado 1,64 mmol de piperidina (0,2 mL) e 04 gotas de ácido acético glacial. Por fim, foram adicionados 30 mL de etanol absoluto. A mistura reacional foi mantida em refluxo a 82°C por 30 minutos. Após esse período a reação foi encerrada e a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, em que foi observada a precipitação de um sólido amarelo. O precipitado foi filtrado à vácuo e lavado com etanol gelado.

#### Para a 3-acetilcumarina – 65

**Sólido amarelo**

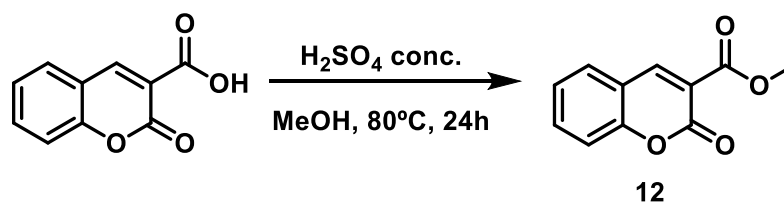
**Rendimento:** 65%

**Massa do produto obtida:** 4,9604 g

**Ponto de Fusão:** 115-117°C (Lit.<sup>86</sup> 120-122°C).

IV (KBr): 3028, 1739, 1678, 1612, 1558, 1454, 1211, 979, 759, 640  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.2.19 Procedimento para síntese do Metil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxilato



A um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 20 mL de metanol absoluto, foram adicionados 5,5 mmols de 3-carbóxi-cumarina (1,05 g). Em seguida, foram adicionados em banho de gelo, CUIDADOSAMENTE, 0,6 mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional foi

mantida sob agitação magnética Em refluxo a 80°C por 7 horas. Após esse período, o meio reacional foi resfriado à temperatura ambiente. Foi feita uma extração com 60 mL de acetato de etila (2 porções de 30 mL), então adicionado 5% de bicarbonato de sódio até que a solução se torne básica. O produto final foi separado por 25 mL de diclorometano usando o funil de separação. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o sólido branco formado foi filtrado a vácuo e lavado com metanol gelado.

### Para o metil-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxilato 12

**Sólido branco**

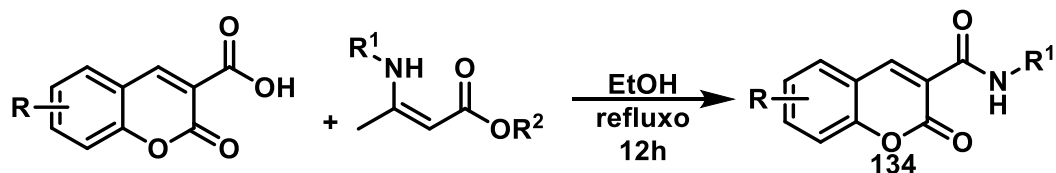
**Rendimento:** 76%

**Massa do produto obtida:** 0,852 g

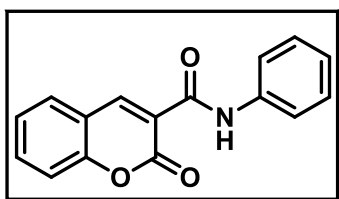
**Ponto de Fusão:** 119-121°C (Lit.<sup>87</sup> 113°C).

**IV (KBr):** 3357, 1747, 1701, 1616, 1566, 1249, 1219, 999, 794, 590 cm<sup>-1</sup>.

### 5.2.20 Procedimento para reação de amidação dos ácidos cumarino-3-carboxílicos



Em um balão de fundo redondo de 25 ml contendo uma barra magnética, foram adicionados 1,0 mmol do ácido cumarino-3-carboxílico e 1,0 mmol da enaminona, os reagentes foram solubilizados em 10 mL de etanol absoluto. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 12 horas. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em etanol.



**Para 134a - sólido branco**

**Rendimento:** 79%

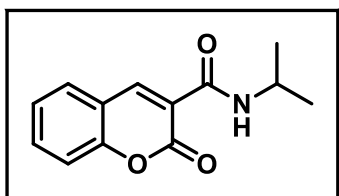
**Massa do produto obtida:** 0,2093 g

**Ponto de Fusão:** 237-239°C (Lit.<sup>78</sup> 246-248°C).

**IV (KBr):** 3062, 2588, 1720, 1708, 1612, 1562, 1498, 1454, 1396, 1257, 813, 744 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 6,49-7,90 (9H, m); 8,73 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 114,3 (CH); 116,1 (CH); 116,5 (CH); 118,4 (CH); 118,8 (CH); 125,2 (CH); 129,5 (CH); 129,2 (CH); 130,6 (CH); 134,7 (CH); 148,7 (CH); 148,9 (C); 154,9 (C); 157,1 (C); 164,4 (C).



**Para 134b - sólido amarelo**

**Rendimento:** 70%

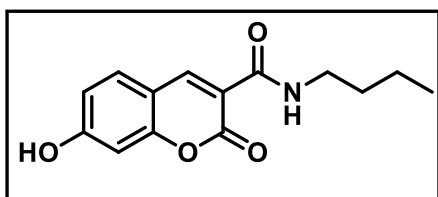
**Massa do produto obtida:** 0,1519 g

**Ponto de Fusão:** 110-112°C (Lit.<sup>88</sup> 113-117°C).

**IV (KBr):** 3429, 3039, 2979, 1732, 1720, 1627, 1369, 1161, 771 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 1,18 (6H, d, *J* 6,5 Hz); 3,28 (1H, quin); 7,28-7,72 (4H, m); 8,01 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 21,0 (CH<sub>3</sub>); 43,1 (CH); 116,1 (CH); 119,7 (CH); 124,6 (CH); 128,9 (CH); 131,6 (CH); 139,8 (C); 153,7 (C); 158,8 (C); 166,2 (C).



**Para 134c - sólido branco**

**Rendimento:** 94%

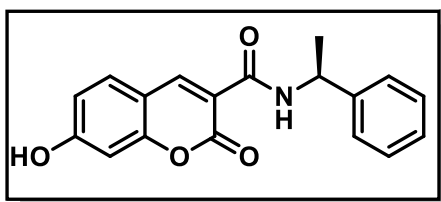
**Massa do produto obtida:** 0,2466 g

**Ponto de Fusão:** 265-268°C

**IV (KBr):** 2962, 1716, 1708, 1624, 1558, 1496, 1361, 1222, 1141, 817 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 0,86 (3H, t, *J* 7,5 Hz); 1,33 (2H, sex); 1,54 (2H, quin) 2,76 (2H, t, *J* 8,0 Hz); 6,62 (1H, d, *J* 2,0 Hz); 6,72 (1H, dd, *J* 2,0 Hz, *J* 8,0 Hz); 7,53 (1H, d, *J* 8,0 Hz); 8,19 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 13,9 (CH<sub>3</sub>); 19,6 (CH<sub>2</sub>); 29,6 (CH<sub>2</sub>); 38,9 (CH<sub>2</sub>); 102,3 (CH); 110,8 (CH); 114,9 (CH); 130,9 (CH); 144,5 (C); 156,8 (C); 159,8 (C); 165,0 (C); 166,7 (C).



**Para 134d - sólido amarelo**

**Rendimento:** 96%

**Massa do produto obtida:** 0,2966 g

**Ponto de Fusão:** 203-205°C

**IV (KBr):** 3186, 3051, 1701, 1616, 1550, 1373, 1234, 1141, 771  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  1,52 (3H, d, *J* 7,0 Hz); 4,38 (3H, q, *J* 7,0 Hz); 6,68-7,59 (8H, m); 8,30 (1H, s); 9,24 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  21,5 (CH<sub>3</sub>); 50,3 (CH); 102,3 (CH); 110,9 (CH); 114,7 (CH); 117,7 (C); 127,1 (CH); 128,5 (CH); 129,0 (CH); 131,2 (CH); 140,4 (C); 145,4 (C); 156,9 (C); 159,4 (C); 164,8 (C); 166,4 (C).

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brahmachari, G.; Mandal, M.; Karmakar, I.; Nurjamal, K.; Mandal, B. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 6369.
2. Georgieva, I.; Zahariev, T.; Aquino, A. J.A.; Trendafilova, N.; Lischka, H. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2020**, *240*, 118591.
3. Yilmaz, F.; Mentés, E.; Sökmen, B. B. *J Heterocyclic Chem.*, **2021**, *58*, 260.
4. Bonsignore, L.; Cittiglia, F.; Elkhaili, H.; Jehl, F.; Lavagna, S.M.; Loy, G.; Manna, F.; Monteil, H.; Pompei, D.; Secci, D. *Farmaco*, **1998**, *53*, 425.
5. Hong, J.; Yaling, T.; Nana, G.; Jing, Z.; Shannuo, L.; Xuan, Z.; Zhaohua, W.; Wei, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *29*, 115870.
6. Náfrádia, M.; Farkasa, L.; Alapia, T.; Hernádib, K.; Kovács, K.; Wojnárovits, L.; Takács, E. *Radiation Physics and Chemistry*, **2020**, *170*, 108610.
7. Zhao, Y.; Li, H.; Chai, Z.; Shi, W.; Li, X.; Ma, H. *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 6344.
8. Qian, B.; Váradi, L.; Trinchi, A.; Reichman, S. M.; Bao, L.; Lan, M.; Wei, G.; Cole, I. S. *Molecules*, **2019**, *24*, 3569.
9. Shaabani, A.; Ghadari, R.; Rahmati, A.; Rezayan, A. H.; *J Iran Chem Soc.*, **2009**, *6*, 710.
10. Watson, B. T.; Christiansen, G. E. *Tetrahedron Letters*. **1998**, *39*, 6087.
11. Wiener, C.; Schroeder, C. H.; Link, K. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5301.
12. Pizzo, F.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; *Synthesis*, **2003**, *15*, 2331.
13. Adams, R.; Bockstaeiler, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 5346.
14. Woods, L. L.; Johnson, D. *J. Org. Chem.*, **1995**, *30*, 4343.
15. Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc.*, **1908**, *93*, 598.
16. Davidson, D.; Bernhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 3426.
17. Arnett, E. M.; Harrelson Jr., J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 809.
18. Filho, M. A. M.; Rivelino, R.; Santana, L. L. B.; Cunha, S. *Chemical Physics Letters*, **2020**, *738*, 136908.
19. Cunha, S.; Santana, L. L. B. *Quim. Nova*, **2012**, *35*, 642.
20. Armstrong, V.; Soto, O.; Valderrama, J. A.; Tapia, R.; *Synth Commun.* **1988**, *18*, 717.
21. Bandgar, B. P.; Uppalla, L.S.; Sadavarte, V. S. *J. Chem. Research (S)*, **2002**, *40*.

22. Undale, K. A.; Gaikwad, D. S.; Shaikh, T. S.; Desai, U. V.; Pore, D. M. *Indian J. Chem.* **2012**, 51B, 1039.
23. Tasqeeruddin, S.; Asiri, I. Y.; Shaheen, S. *Asian J. Chem.*, **2020**, 32, 2611.
24. Shaabani, A.; Ghadari, R.; Rahmati, A.; Rezayan, A. H. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2009**, 710.
25. Sharma, D.; Surender, K.; Makrandi, J. K. *Chem Sci Trans.*, **2013**, 2, 403.
26. Kumar, D.; Surender, K.; Makrandi, J. K. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **2015**, 8, 21.
27. Kamat, S.; R. K.; Mane, H. A.; Patil, D. A.; Lohar, R. T.; Salunkhe, S. R. *Research on Chemical Intermediates*, **2021**, 47, 911.
28. Bandgar, B. P.; Uppalla, L. S.; Kurule, D. S. *Green Chemistry*, **1999**, 243.
29. Janet, L. S.; Colin L. R. *Green Chemistry*, **2000**, 2, 245.
30. Chauhan, S.; Verma, P.; Kandasamy, J.; Srivastava, V. *Chemistry Select*, **2020**, 5, 9030.
31. Balalaie, S.; Nemati, N. *Heterocyclic Communications*, **2001**, 7, 67.
32. Brahmachari, G. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2015**, 3, 2350.
33. Maggi, R.; Bigi, F.; Carloni, S.; Mazzacani, A.; Sartori, G.; *Green Chem.* **2001**, 3, 173.
34. Deshmukh, M.; Burud, R.; Baldino, C.; Chan, P.; Liu, J.; *Synth. Commun.* **2003**, 33, 3299.
35. Cunha, S.; Iunes, C. E. M.; Oliveira, C. C.; Santana, L. L. B. *Quim. Nova*, **2015**, 38, 1125.
36. Taylor, E. C.; Stojny, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5198.
37. Ohkata, K.; Lee, Y.-G.; Utsumi, Y.; Ishmaru, K.; Akiba, K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5052.
38. Alizadeh, A.; Farajpour, B.; Asalemi, K. A. A.; Taghipour, S. *Chemistry Select*, **2020**, 5, 9834.
39. Song, A.; Zhang, X.; Song, X.; Chen, X.; Yu, C.; Huang, H.; Li, H.; Wang, W. *Angew. Chem.* **2014**, 53, 4940.
40. Albrecht, A.; Bojanowski, J.; Kot, A.; Sieroń, L. *Org. Biomol. Chem.* **2019**.
41. Kanchithalaivan, S.; Sumesh, R. V.; Kumar, R. R. *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16, 566.
42. Rajeswari, M.; Kumari, S.; Khurana, J. M. *RSC Adv.*, **2016**, 6, 9297.
43. Liu, X-W.; Chang, S-Q.; Wang, Q-L.; Chen, S.; Wang, J-X.; Zhou, W.; Zhou, W. *Synthesis*, **2020**, 52, 3018.
44. Zuo, X.; Chen, S.; Xu, S-W.; Chang, S-Q.; Liu, X-L.; Zhou, Y.; Yuan, W-C. *Synthesis*, **2019**, 51, 2339.
45. Messaoudi, S.; Brion, J. D.; Alami, M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1496.

46. Jafarpour, F. F.; Zarei, S.; Olia, M. B.; Jalalimanesh, N.; Rahiminejadan, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2957.
47. Hao, S-H.; Li, L-X.; Dong, D-Q.; Wang, Z-L.; Yu, X-Y. *Tetrahedron Letters*, **2018**, *59*, 4073.
48. Harishkumar, H. N.; Hulikal, V. K.; Mahadevan, K. M. *Synthetic Communications*, **2010**, *40*, 3281.
49. Che, C.; Li, S.; Jiang, X.; Quan, J.; Lin, S.; Yang, Z. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4682.
50. Xu, L.B.; Shao, Z.Z.; Wang, L.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 796.
51. Han, F.; Xun, S.; Jia, L.; Zhang, Y.; Zou, Y.; Hu, X.; Org. Lett. **2019**, *21*, 5907.
52. Brahmachari, G. *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, *362*, 5411.
53. Greenhill, J. V.; *Chem. Soc. Rev.*, **1977**, *6*, 277.
54. Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quim. Nova.* **2004**, *27*, 89.
55. Silva, E. E. *Síntese mecanoquímica de enamionas e de 2-pirrolinonas através da cicloadição formal aza [3+2]*. Dissertação de mestrado, Instituto de Química UFBA, **2018**.
56. Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quim. Nova.* **2007**, *30*, 957.
57. Rosa, F. A.; Souza, T. F.; Silva, M. J. V.; Silva, R. G. M.; Gonçalves, D. S.; Simon, P. A.; Jacomini, A. P.; Basso, E. A.; Moura, S. Martins, M. A. P.; Back, D. F. *Asian J. Org. Chem.*, **2017**, *6*, 627.
58. Cunha, S.; Santos, A. O.; Correia, J. T. M.; Sabino, J. R. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 3284.
59. Cunha, S.; Filho, R. F. S.; Saraiva, K. H.; Santos, A. V. A.; Menezes, D. *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*, 3366.
60. Bayat, M.; Rezaee, M.; Zhu, L-G. *J. Heterocyclic Chem.*, **2017**, *54*, 2748.
61. Ivanov, I. C.; Raev, L. D. *Synthetic Communications*, **1986**, *16*, 1679.
62. Ivanov, I. C.; Raev, L. D. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1107.
63. Ivanov, I. C.; Raev, L. D.; Frey, W.; *Synlett*, **2004**, *9*, 1584.
64. Raev, L. D.; Ivanov, I. C.; Agontseva, S. G. *Z. Naturforsch.* **2019**, *74*, 191.
65. Célérier, J-P.; Deloisy, E.; Lhommet, G.; Maitte, P. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3089.
66. Danishefsky, S.; Etheredge, S. J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3430.
67. Weng, S-S.; Ke, C-S.; Chen, F-K.; Lyu, Y-F.; Lin, G-Y. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1640.
68. Chen, K-Q.; Gao, Z-H.; Ye, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1183.
69. Wang, D.; Zhang, L.; Luo, S. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 311.

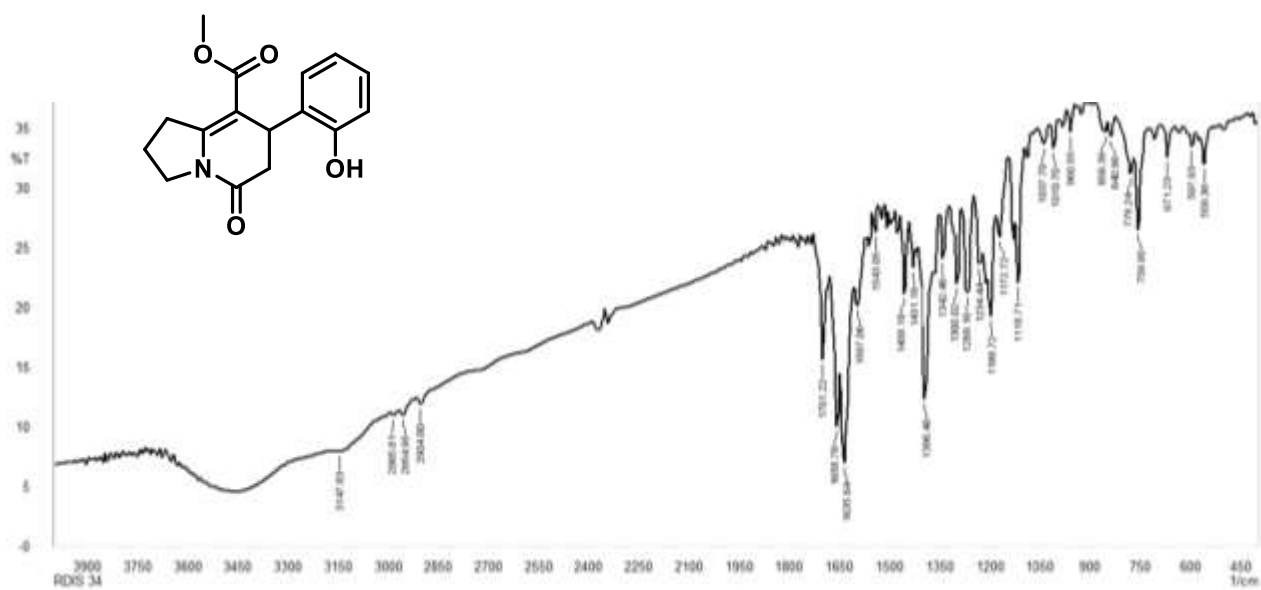
70. Sośnicki, J. G. Idzik, T. J. *Synthesis* **2019**, 51, 3369.
71. Santana, L. L. B. *Síntese de heterociclos nitrogenados através de reações de aza-anelação [3+3], [3+2+1] e [3+1+1+1] entre enaminonas e derivados do ácido de Meldrum*. Tese de Doutorado - Instituto de Química UFBA, **2013**.
72. Lima, 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**.
73. Dourado, G. A. A. *Reatividade da 2-amino-1,4-naftoquinona em reações de Hantzsch: Síntese tricomponente de azapolicíclos funcionalizados*. Dissertação de mestrado, Instituto de Química UFBA, **2019**.
74. Costa, N. E. M. *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*. Dissertação de mestrado, Instituto de Química UFBA, **2019**.
75. Mofakham, H.; Ghadari, R.; Shaabani, A.; Pedarpour, M.; Ghasemi, S. *J. Iran. Chem. Soc.* **2013**, 10, 307.
76. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. Sétima Edição. Rio de Janeiro: LTC, **2013**
77. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. *Introdução à Espectroscopia*. Quarta Edição. São Paulo: Cengage Learning, **2015**.
78. Markad, D.; Khullar, S.; Mandal, S. K. *Inorg. Chem.* **2020**, 59, 11407.
79. Singh, J.; Koul, S.; Pannu, A. P. S.; Sharma, R. L.; Razdan, T. K. *J. Heterocyclic Chem.*, **2008**, 45, 349.
80. Torres, S. Y.; Brieva, R.; Rebolledo, F. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 5171.
81. Smits, R.; Turovska, B.; Belyakov, S.; Plotniece, A.; Duburs, G. *Chemical Physics Letters*, **2016**, 649, 84.
82. Bagley, M. C.; Lubinu, M. C. *Synthesis*, **2006**, 8, 1283.
83. Filho, R. F. S.; *Reação de cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas e oxazolonas na síntese de heterociclos nitrogenados* Dissertação de mestrado, Instituto de Química UFBA, **2012**.
84. Barreto, A. F. *Síntese de cumarinas, benzofuranos, itaconimidas e híbridos de cumarinas-itaconimidas empregando a reação de Wittig de álcoois de fósforo derivados do anidrido maleico*. Dissertação de mestrado, Instituto de Química UFBA, **2019**.



85. Bagul, S. D.; Rajput, J. D.; Bendre, R. S. *Environ. Chem. Lett.* **2017**, 15, 725.
86. El-Fattaha, M. A.; El-Wahabb, H. A.; Bashandyb, M. S.; El-Eisawyb, R. A.; El-haib, F. A. *Progress in Organic Coatings*, **2017**, 111, 57.
87. Al-awad, S. M.; Raheem, L. A.; Jaccob, A. A. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* **2020**, 11, 865.
88. Sepay, N.; Guha, C.; Kool, A.; Mallik, A. K. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 70718.

## **7. ANEXOS**

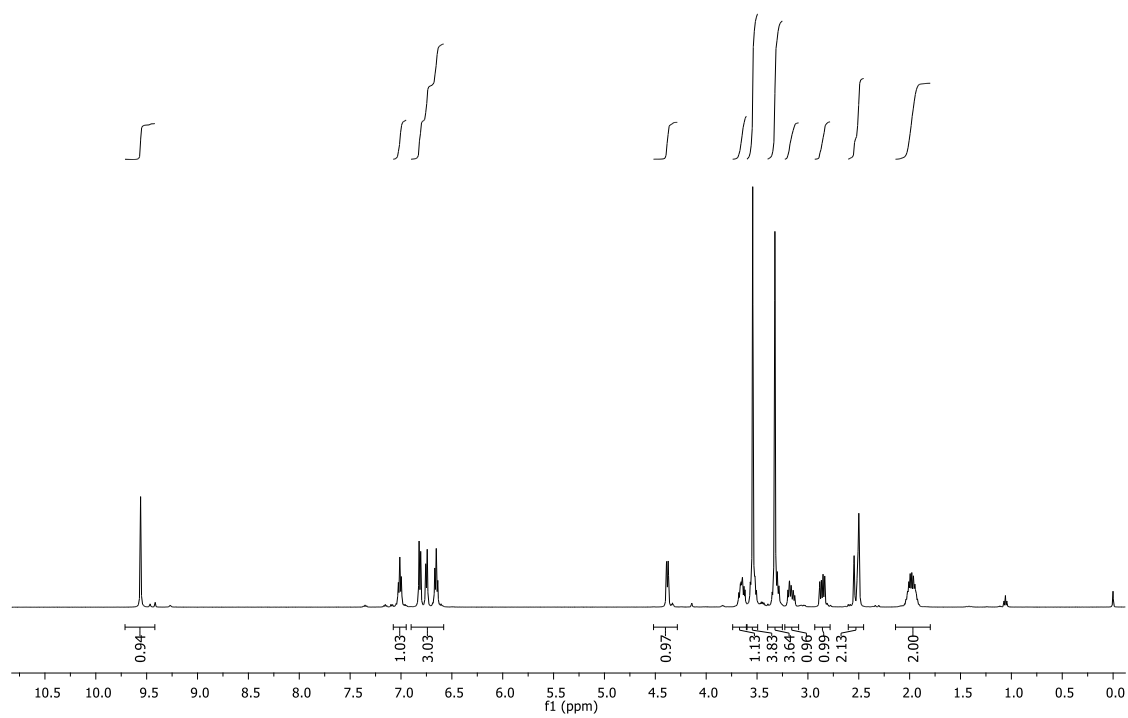
# **ESPECTROS**



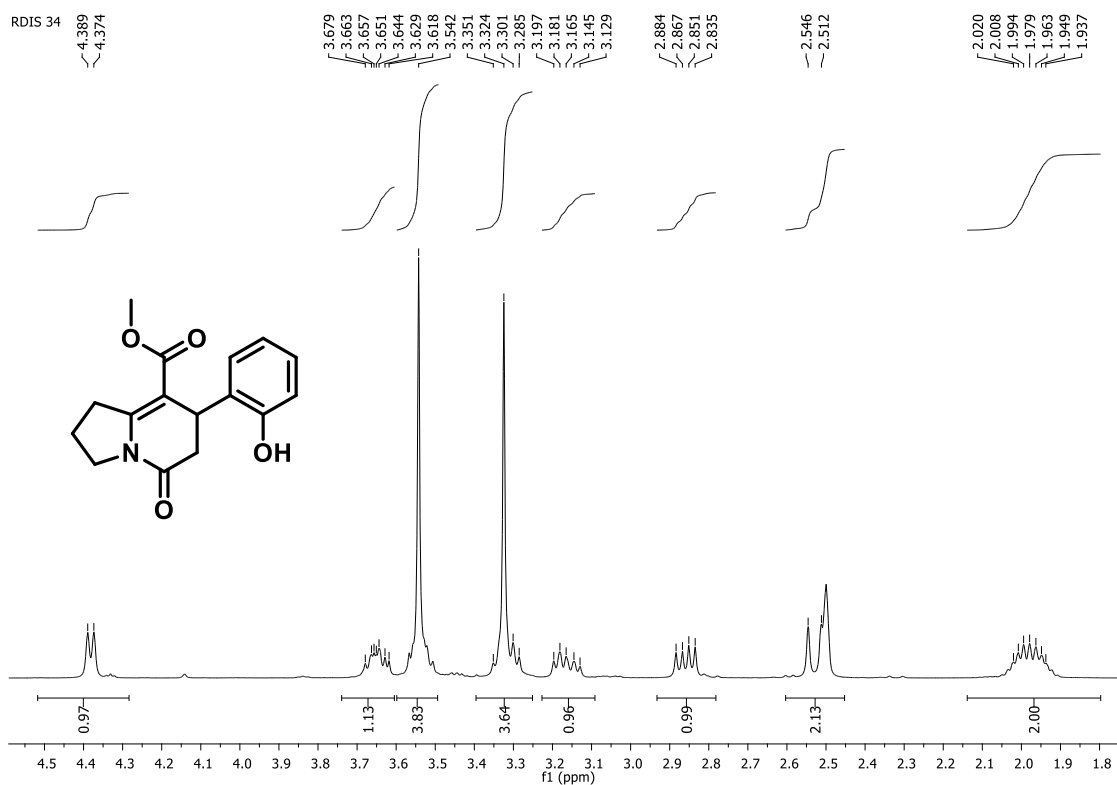
**Figura 43:** Espectro de infravermelho (KBr) **115a**.

rdis 34

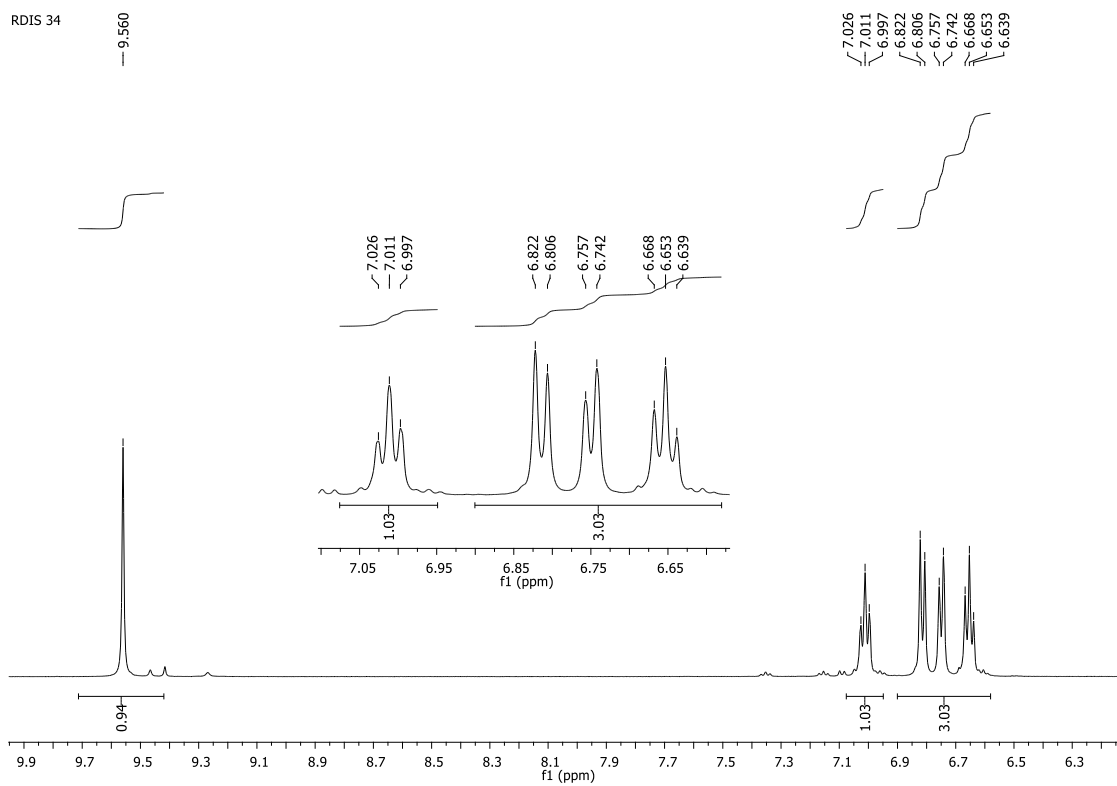
PROTON DMSO {C:\Bruker\TopSpin3.2\data\ufba\nmr} rmn 16



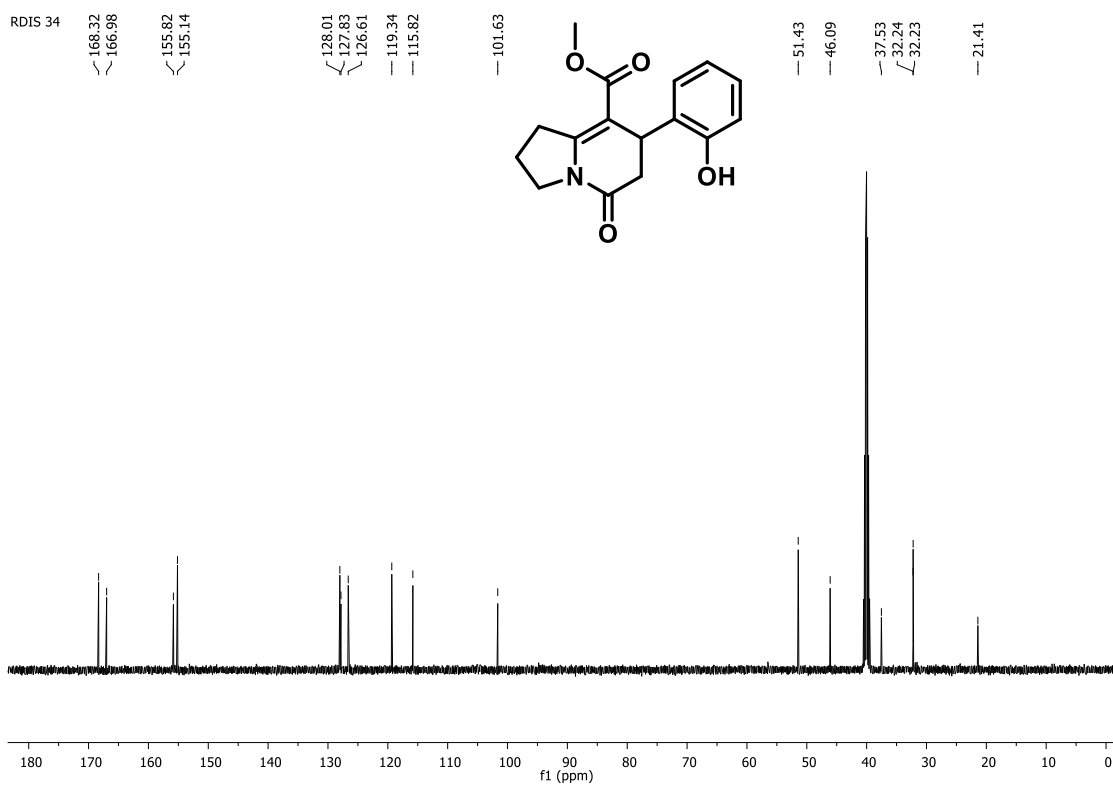
**Figura 44:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115a**.



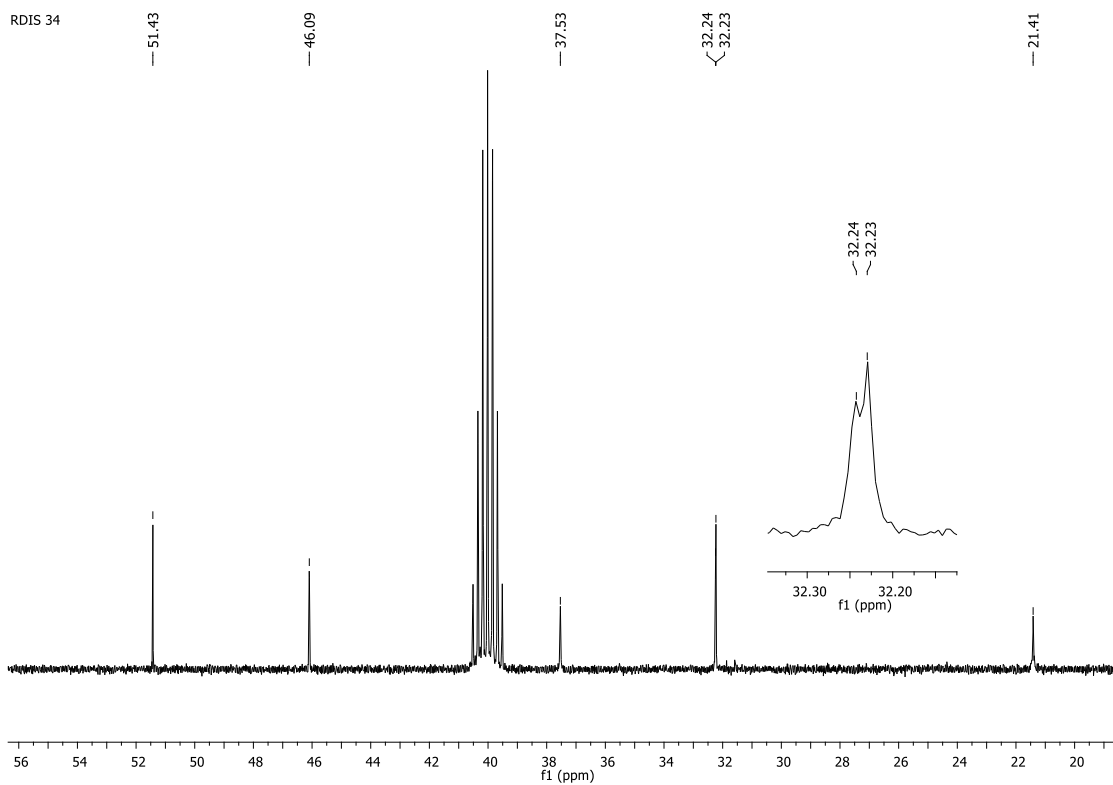
**Figura 45:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115a**.



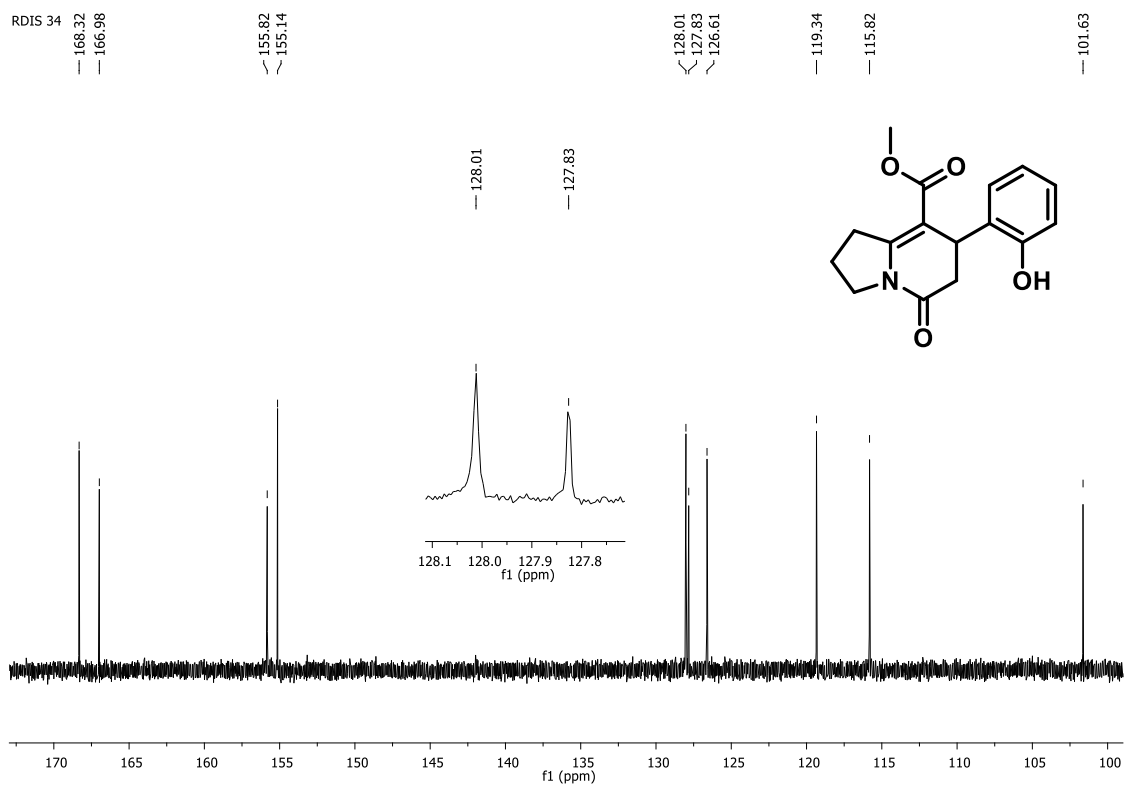
**Figura 46:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115a**.



**Figura 47:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115a**.



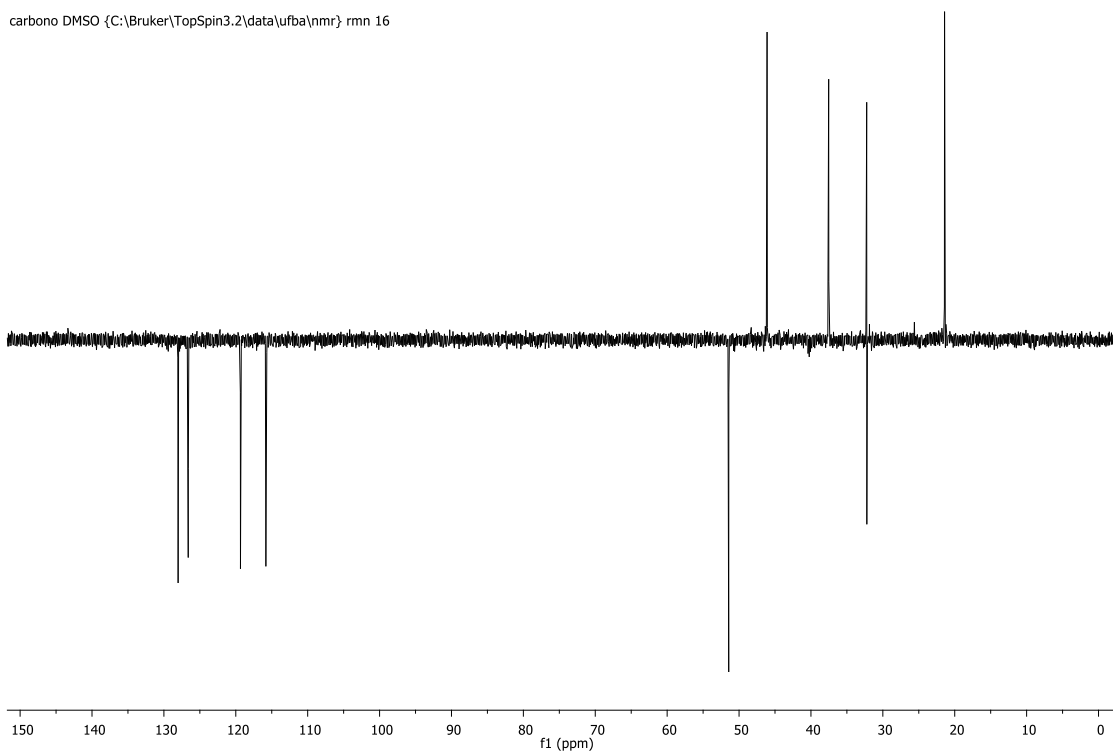
**Figura 48:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115a**.



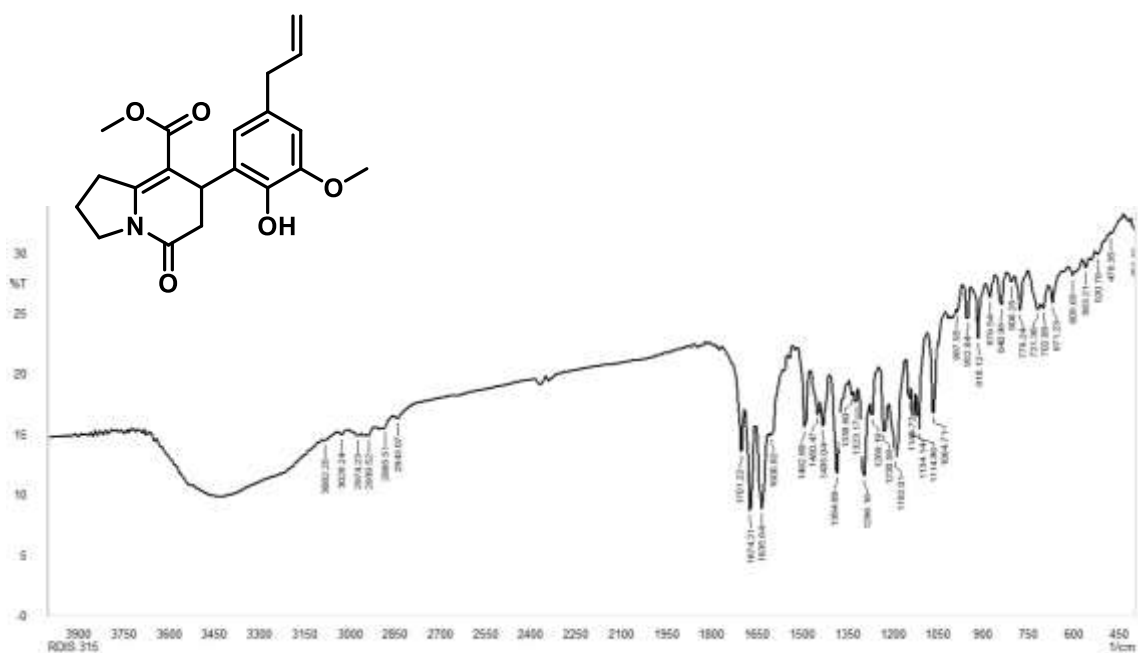
**Figura 49:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **115a**.

rdis 34 COMPLETO

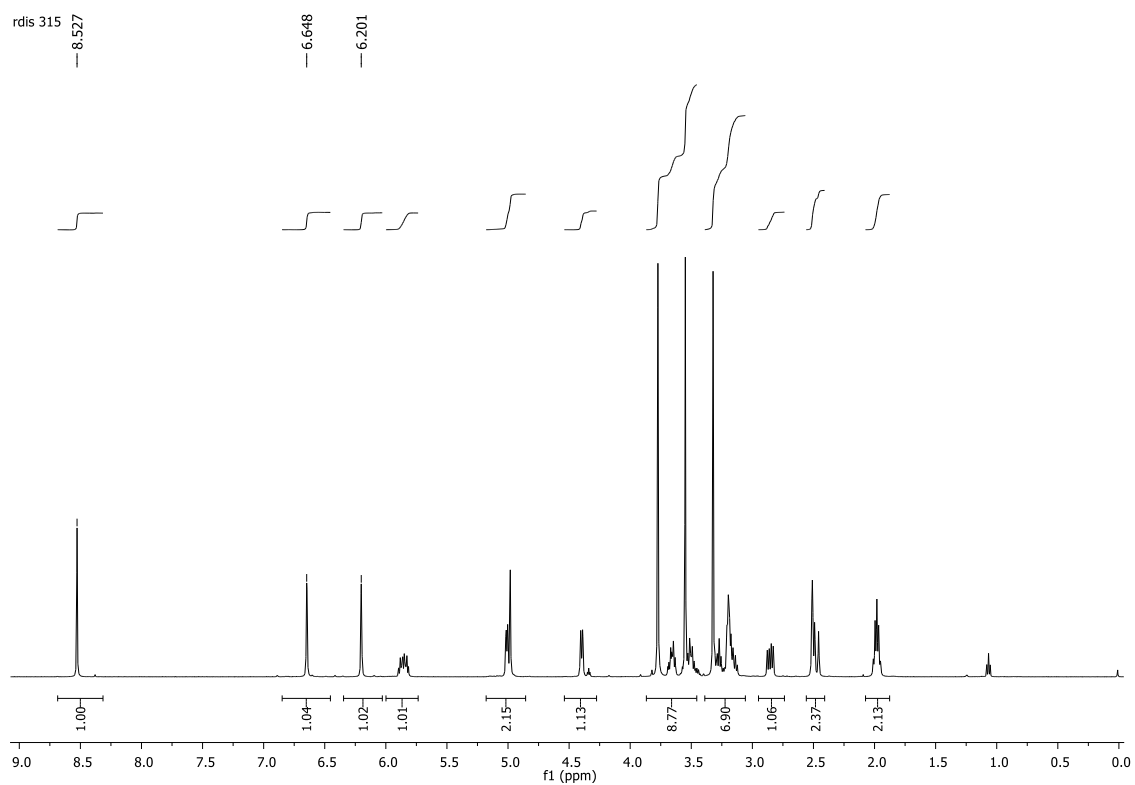
carbone DMSO {C:\Bruker\TopSpin3.2\data\ufba\nmr} rmn 16



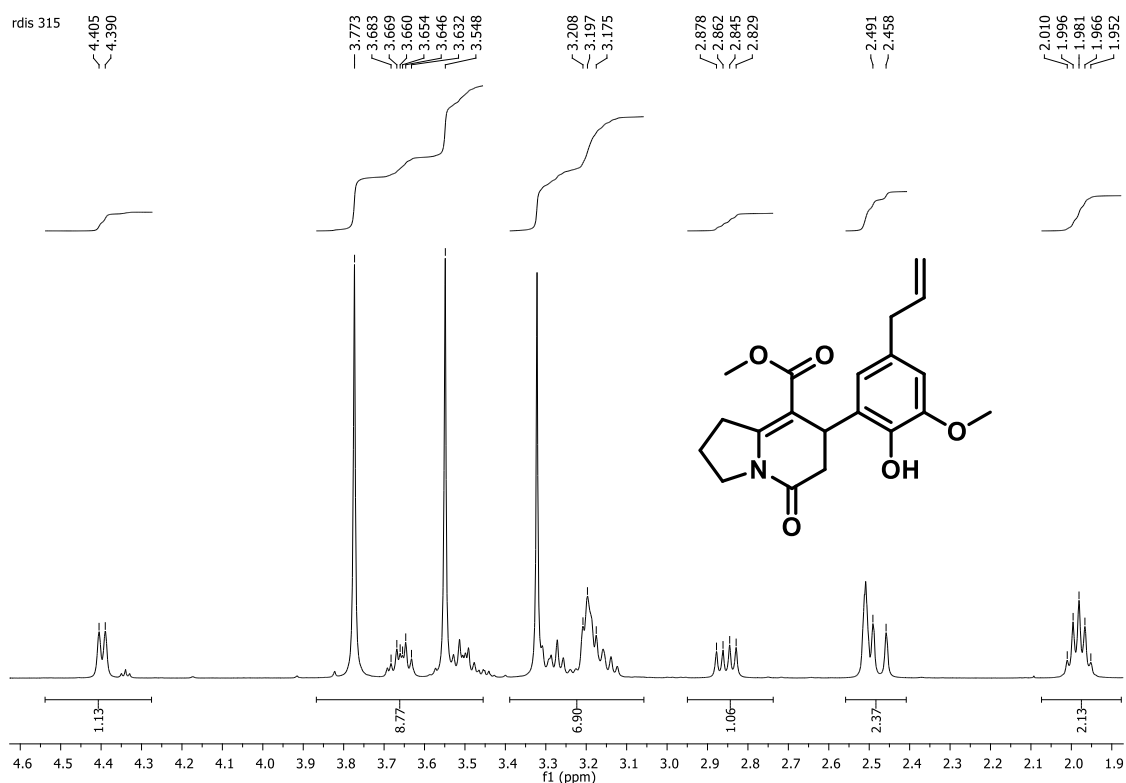
**Figura 50:** Espectro de RMN de DEPT 135 **115a**.



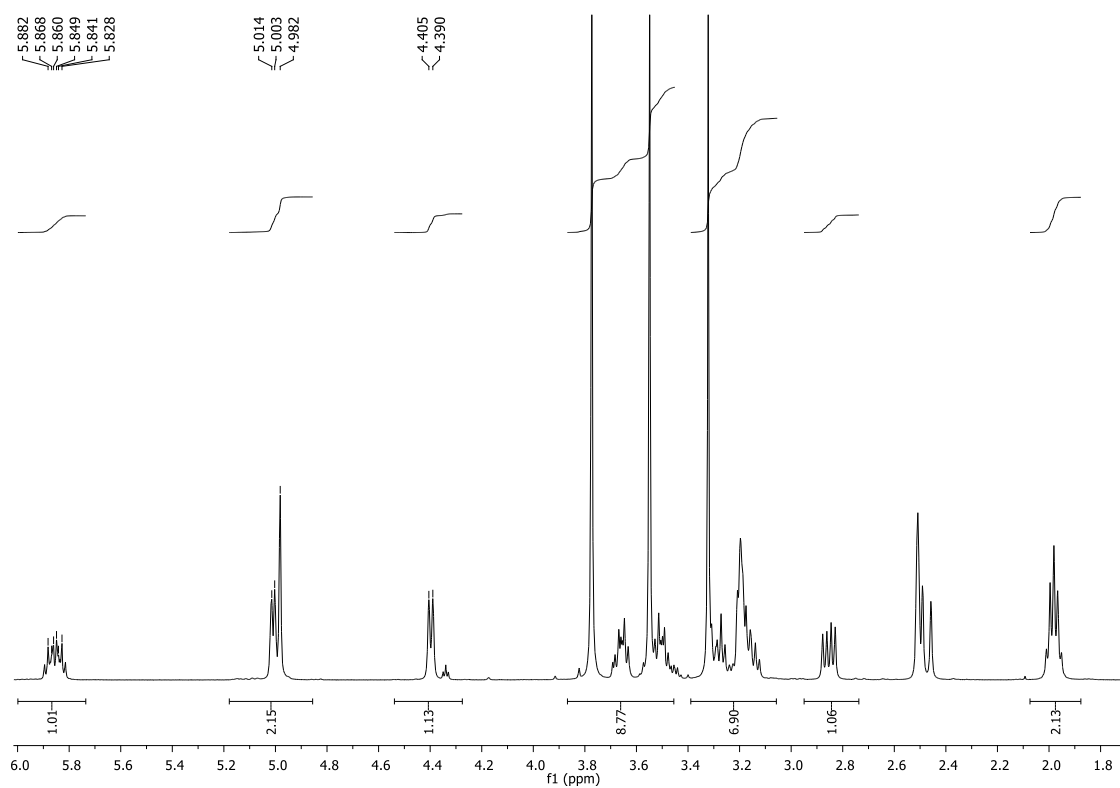
**Figura 51:** Espectro de infravermelho (KBr) **115b**.



**Figura 52:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **115b**.

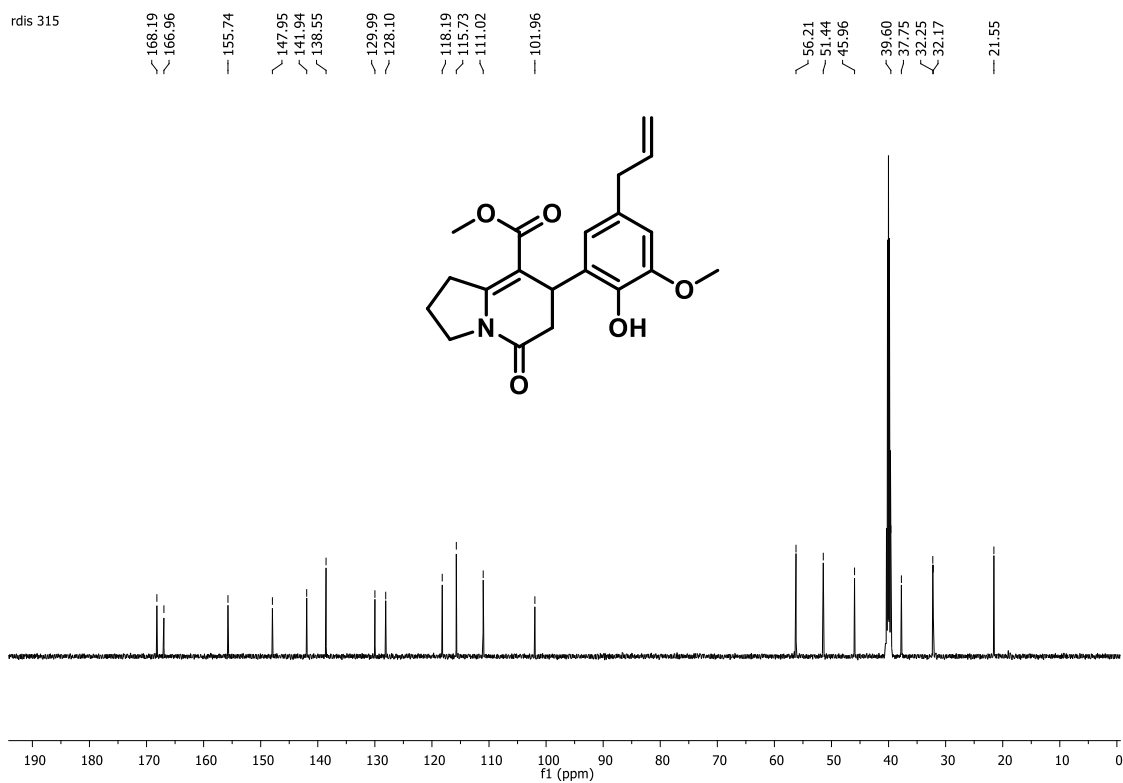


**Figura 53:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115b**.

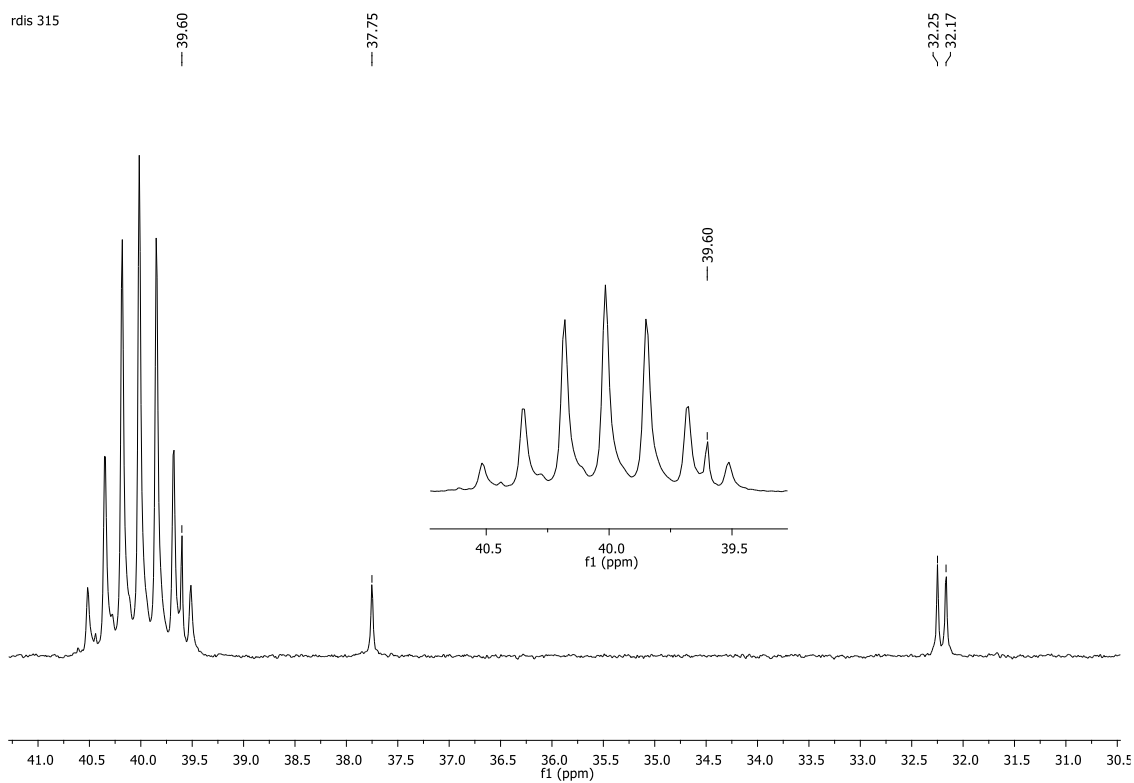


**Figura 54:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115b**.





**Figura 55:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115b**.



**Figura 56:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115b**.

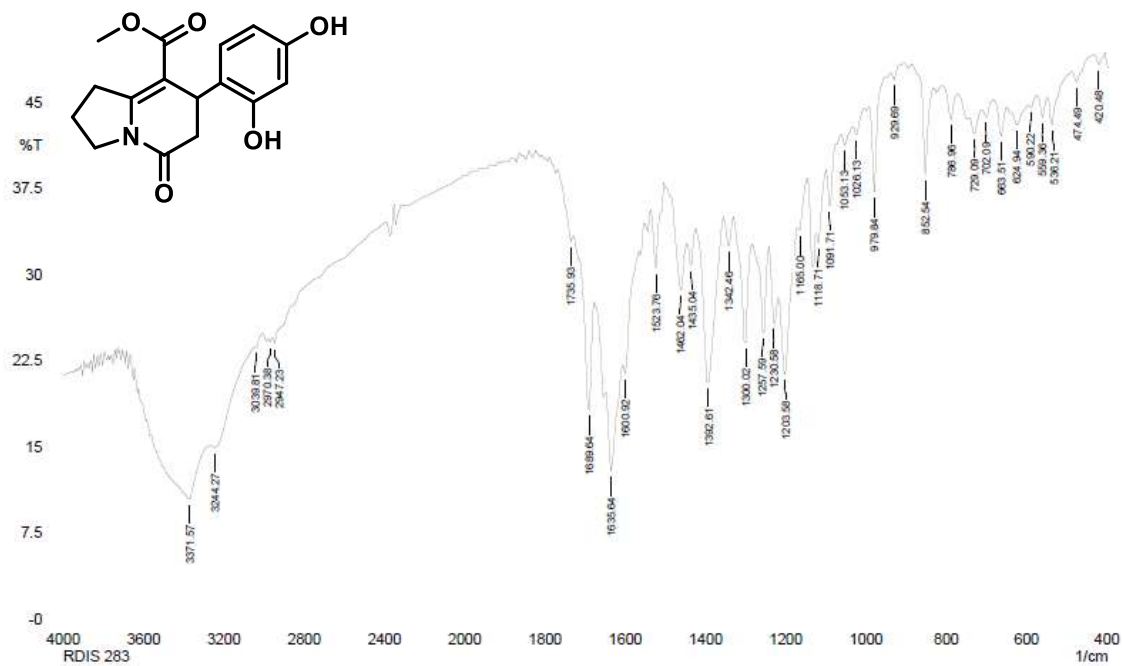


Figura 57: Espectro de infravermelho (KBr) **115c**.

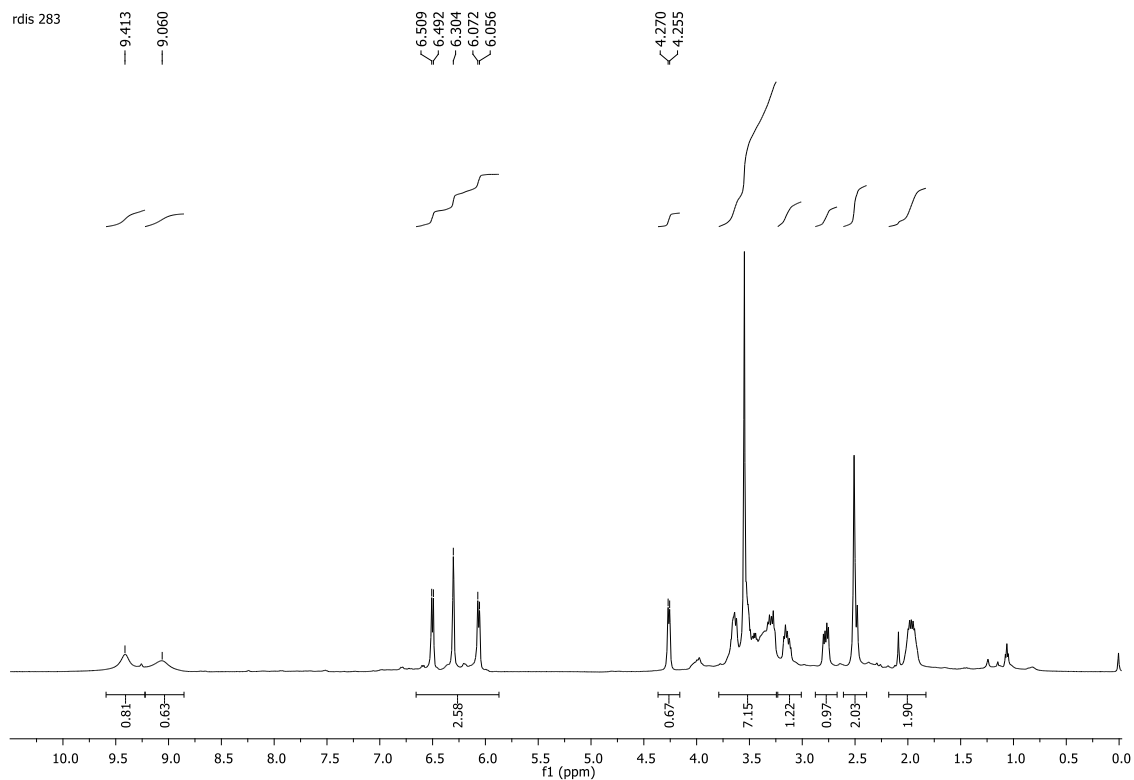
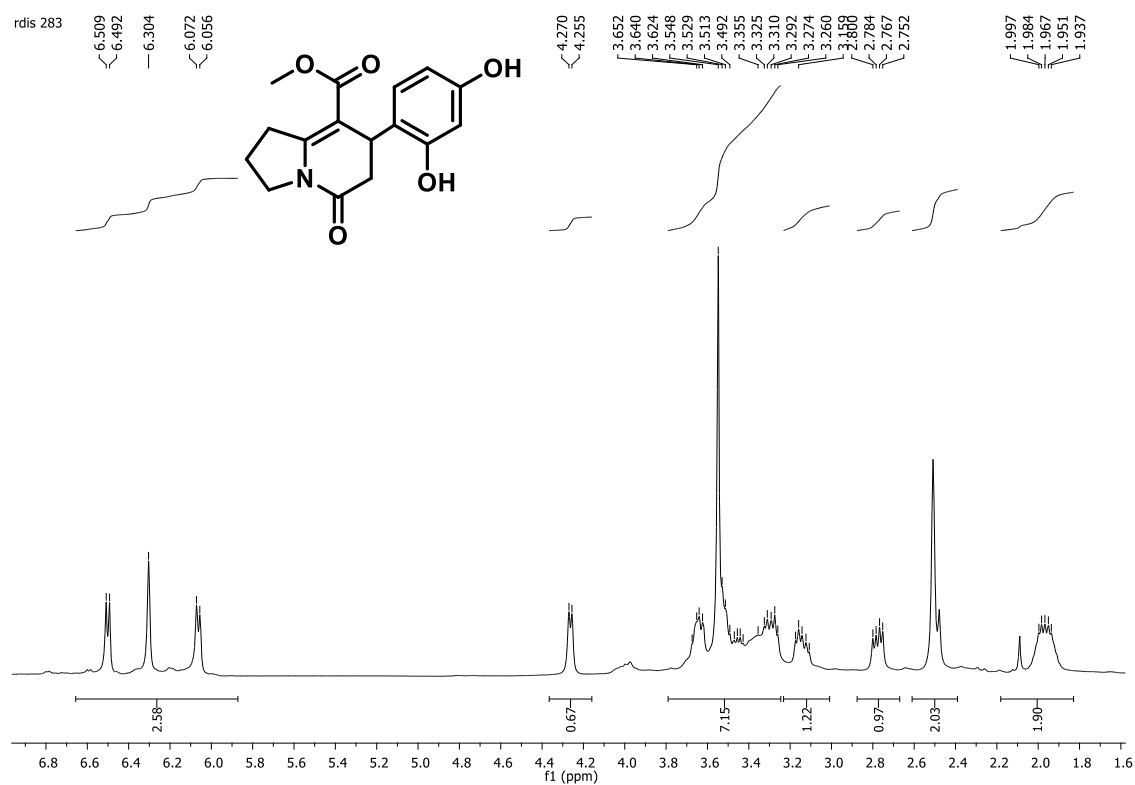
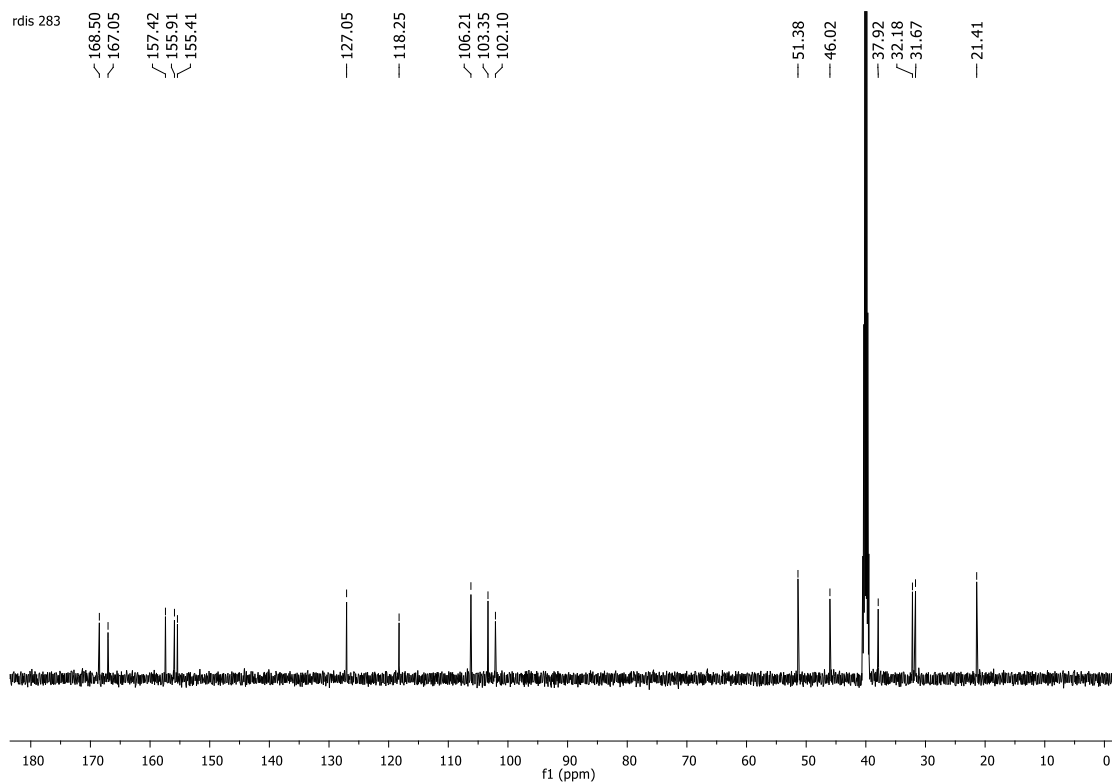


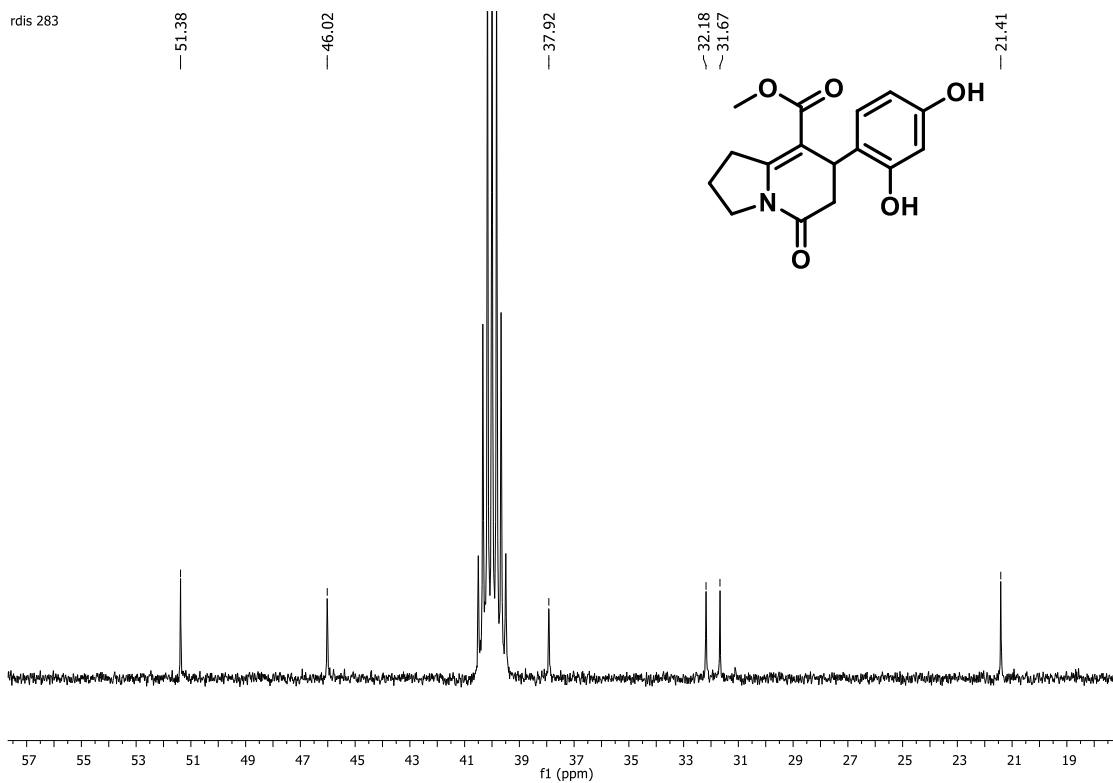
Figura 58: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **115c**.



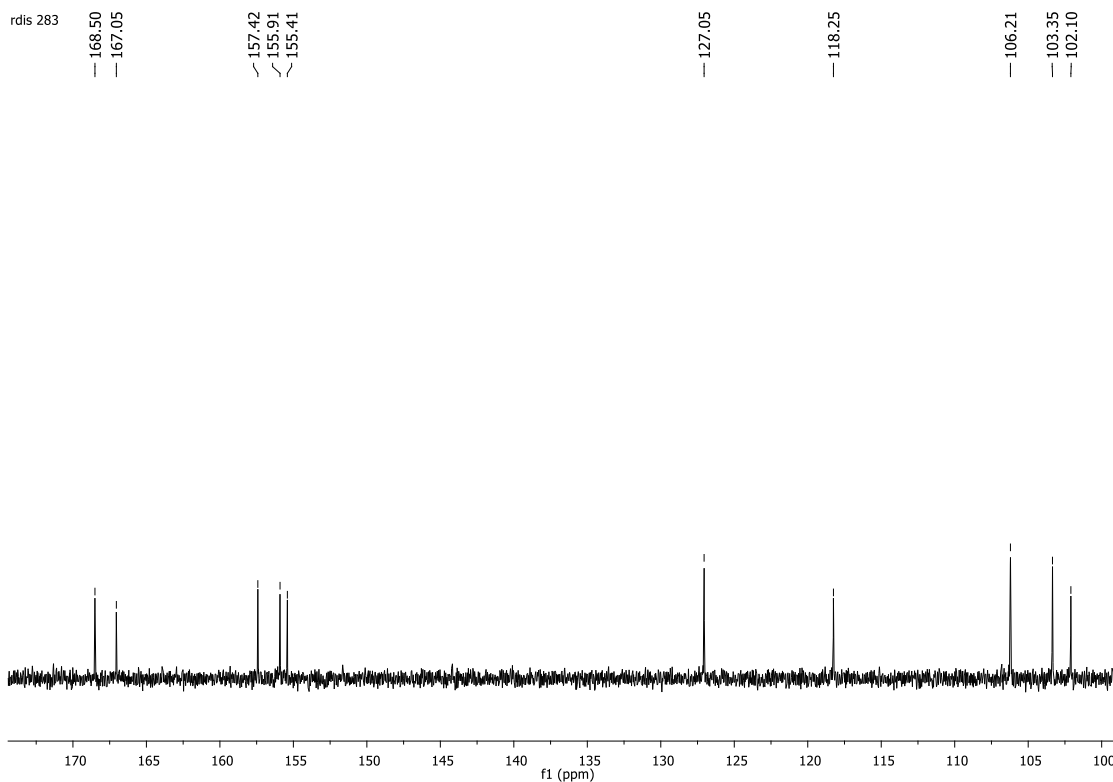
**Figura 59:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115c**.



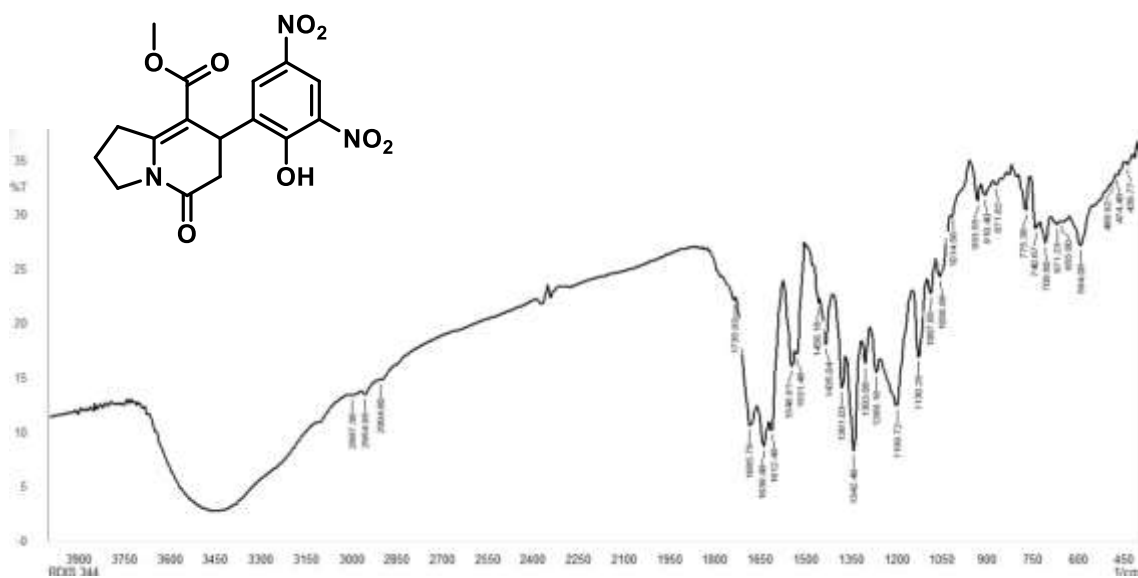
**Figura 60:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115c**.



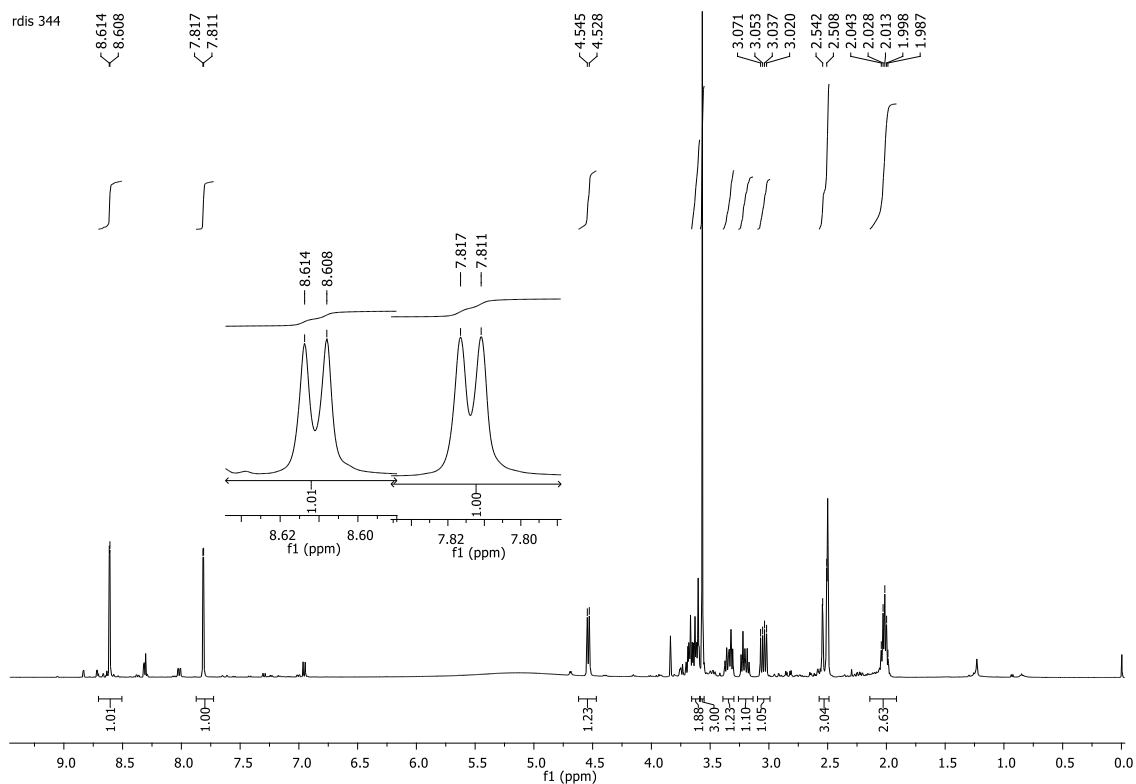
**Figura 61:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115c**.



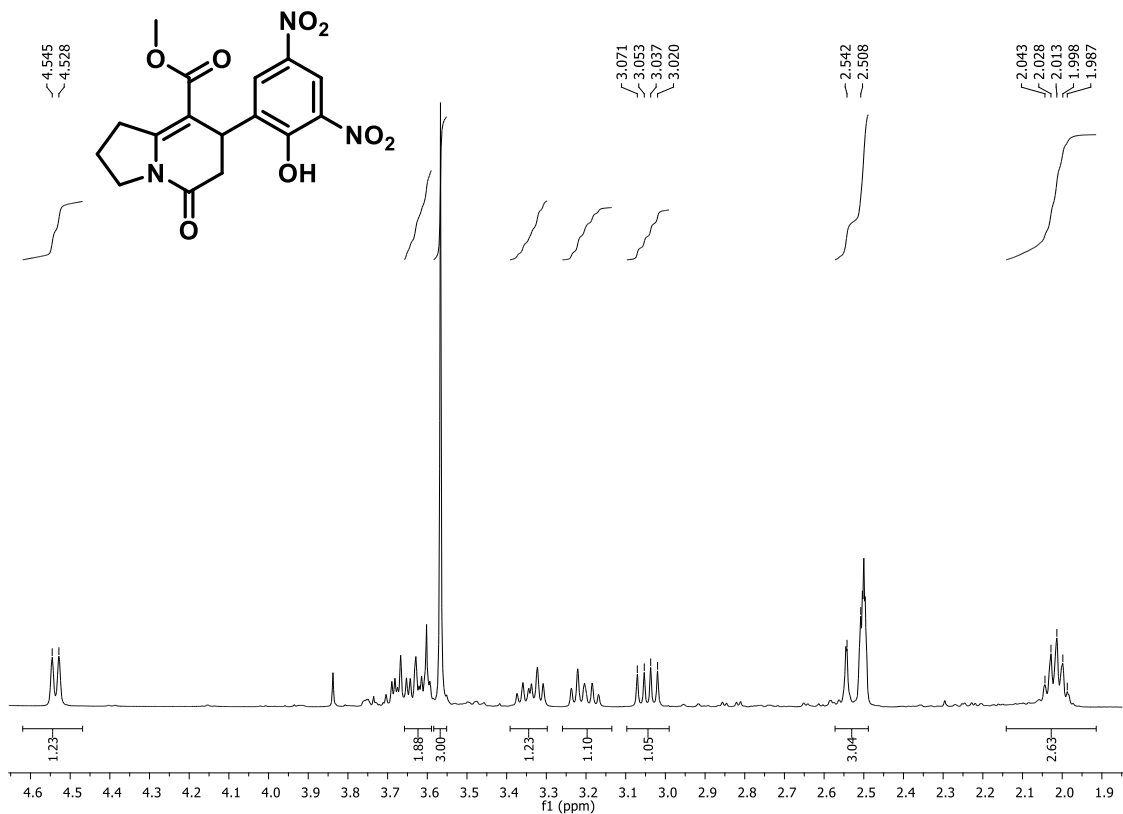
**Figura 62:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115c**.



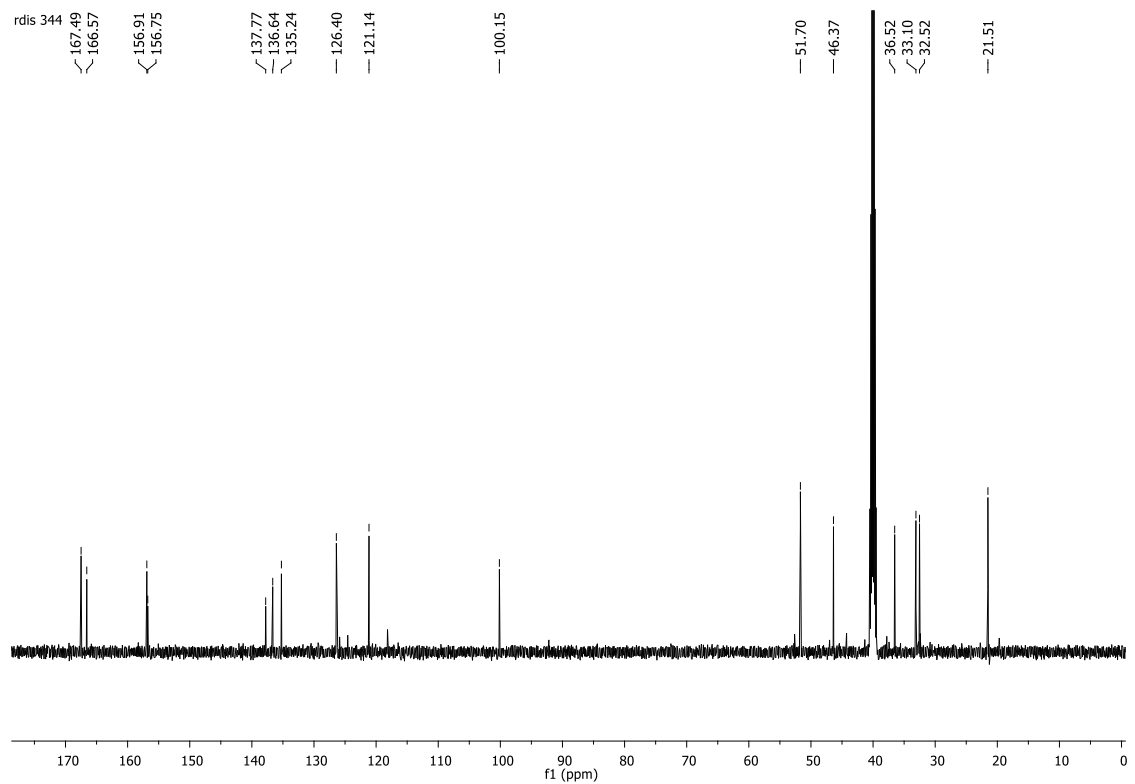
**Figura 63:** Espectro de infravermelho (KBr) **115d**.



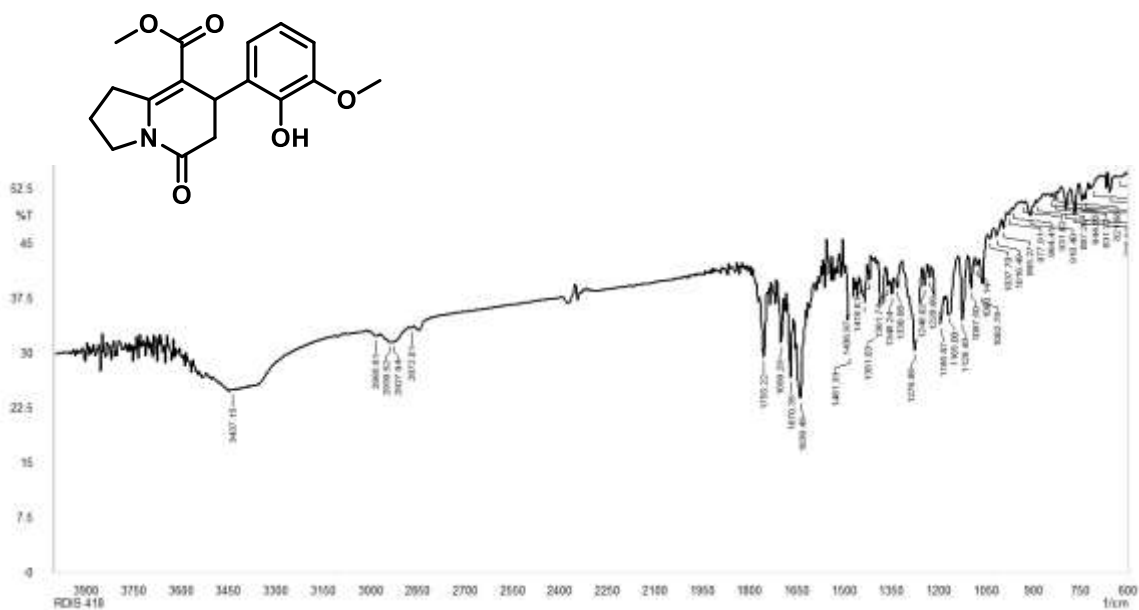
**Figura 64:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115d**.



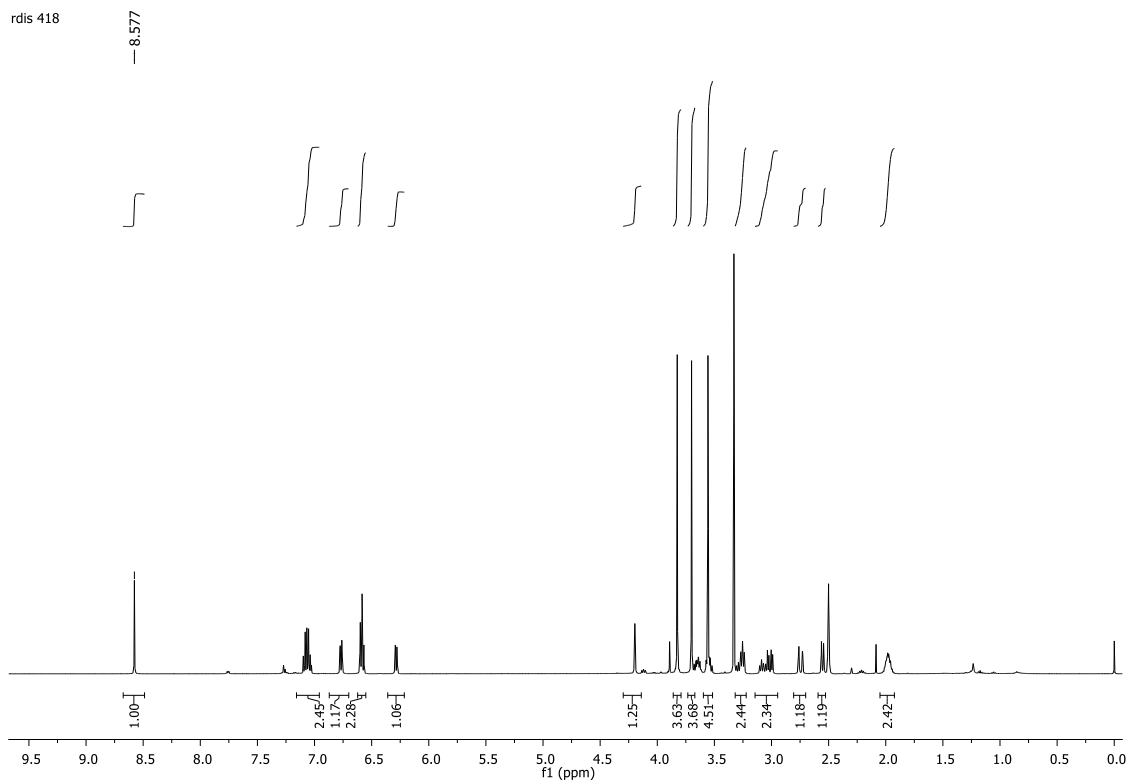
**Figura 65:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **115d**.



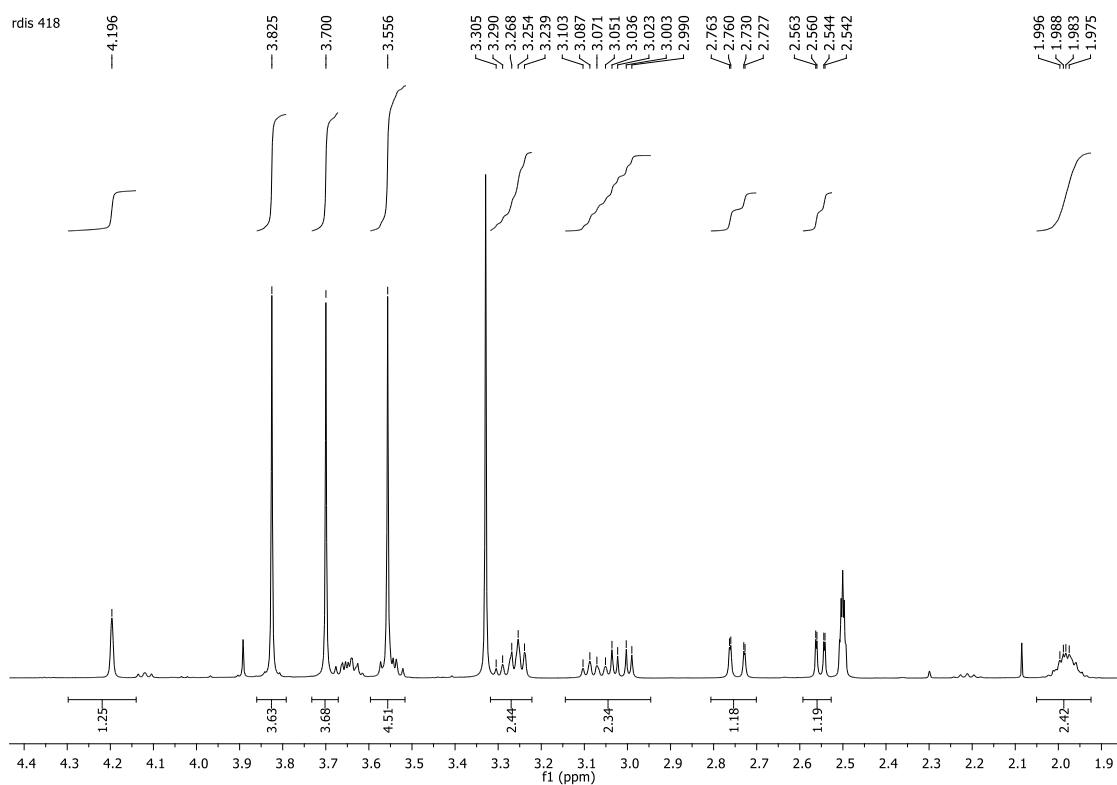
**Figura 66:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **115d**.



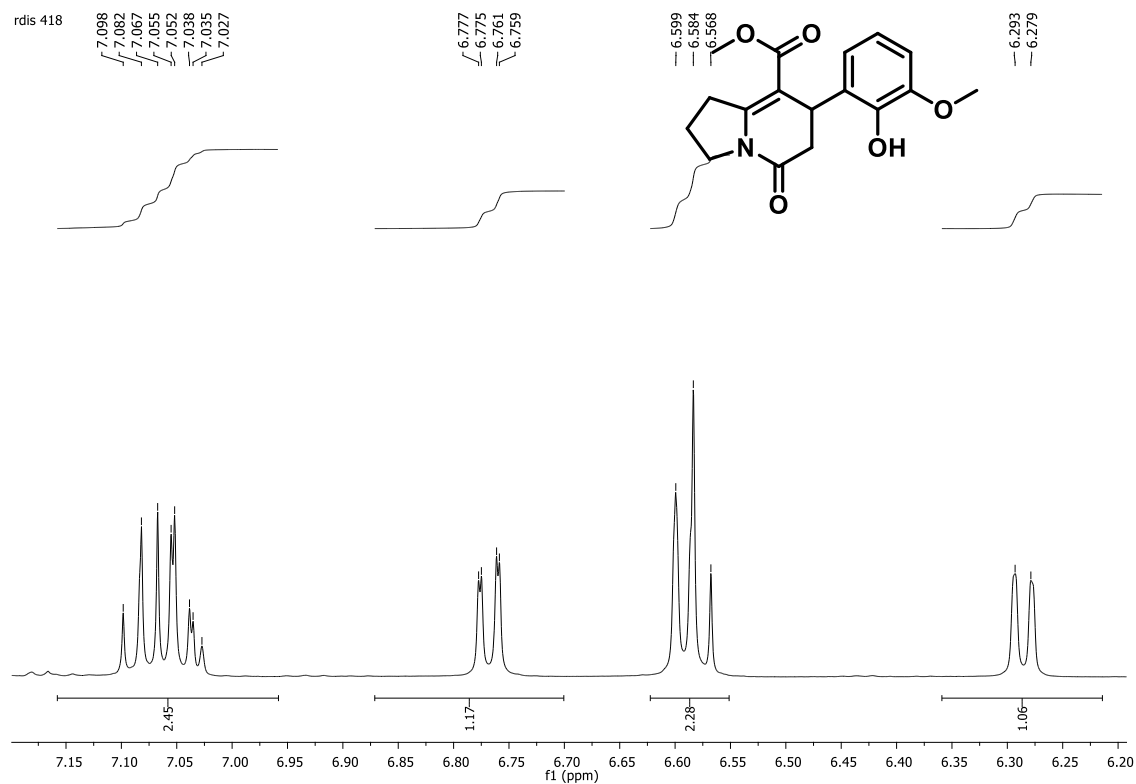
**Figura 67:** Espectro de infravermelho (KBr) **115e**.



**Figura 68:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115e**.

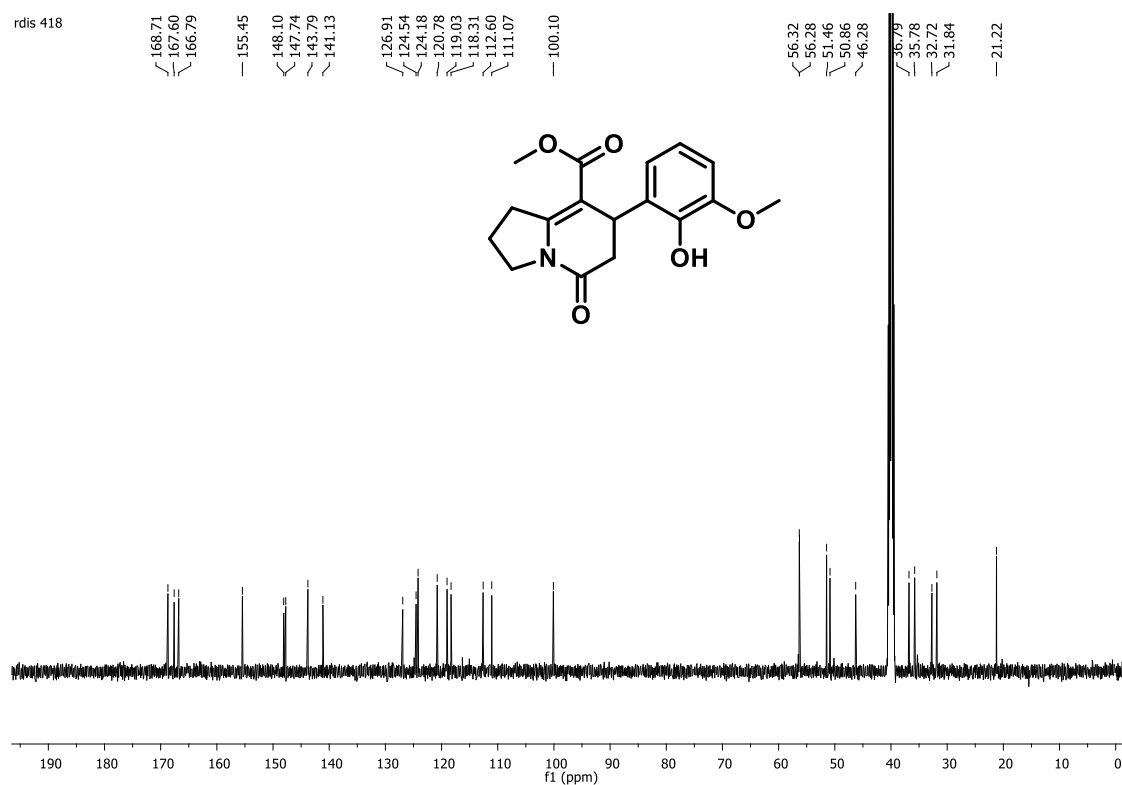


**Figura 69:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115e**.

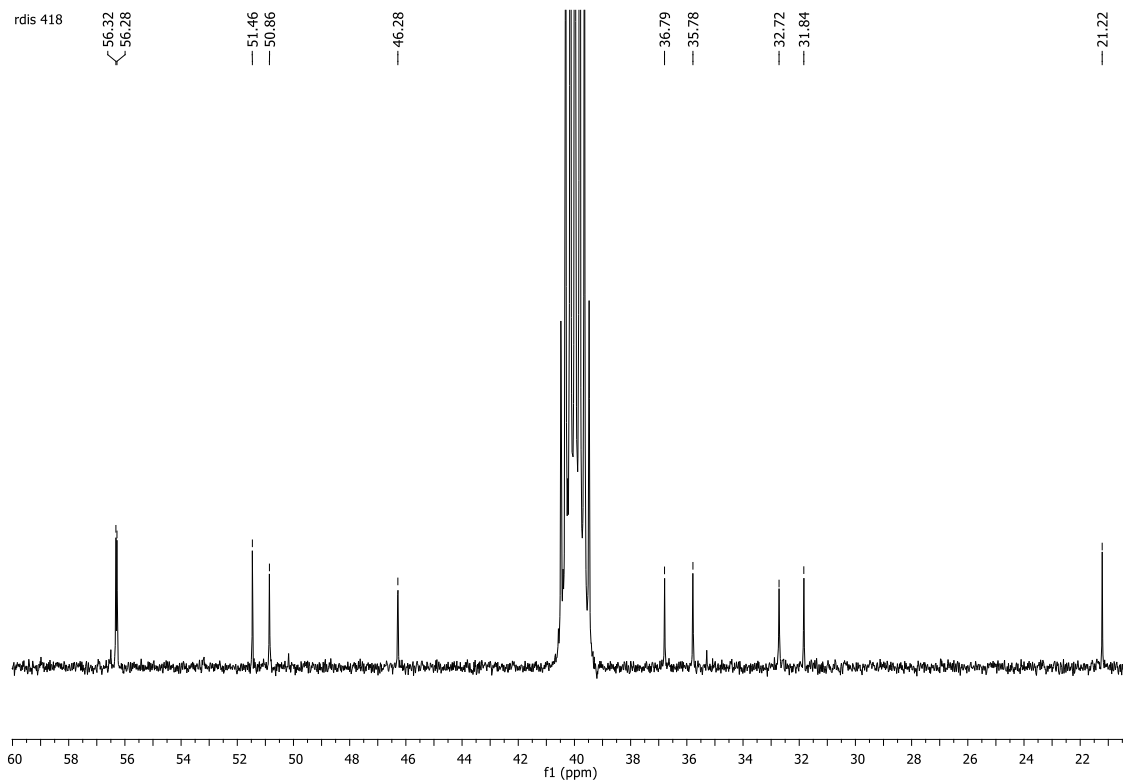


**Figura 70:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115e**.

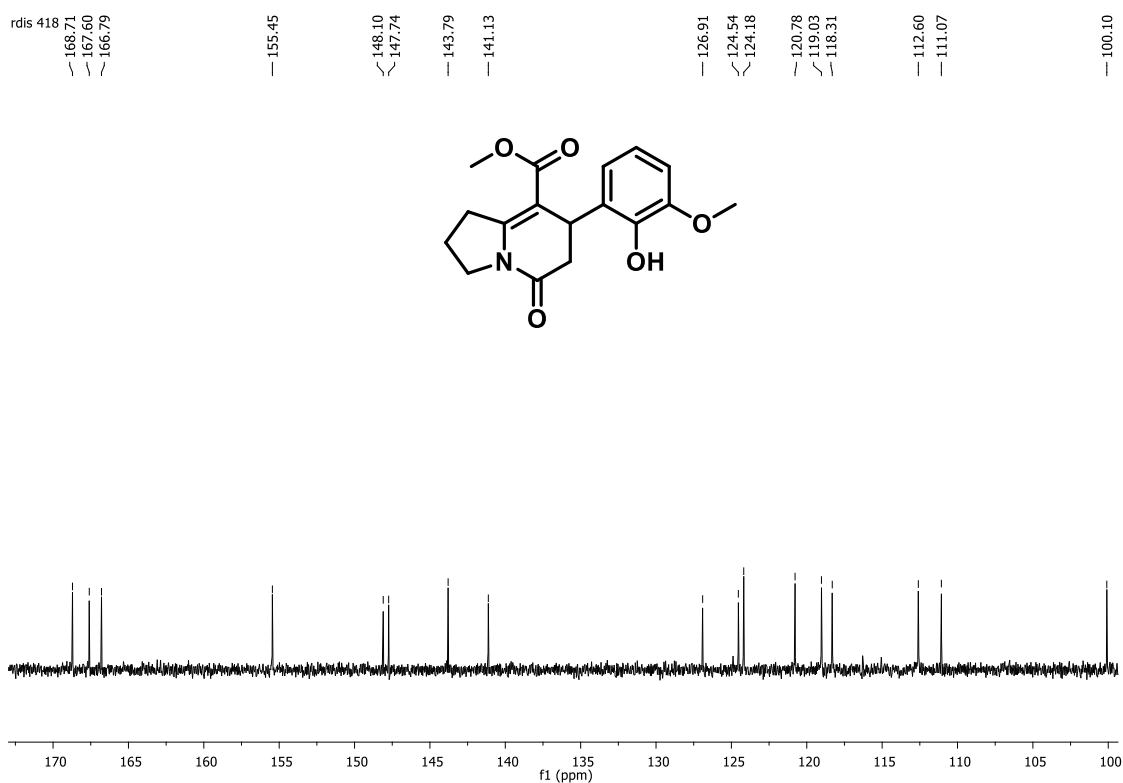




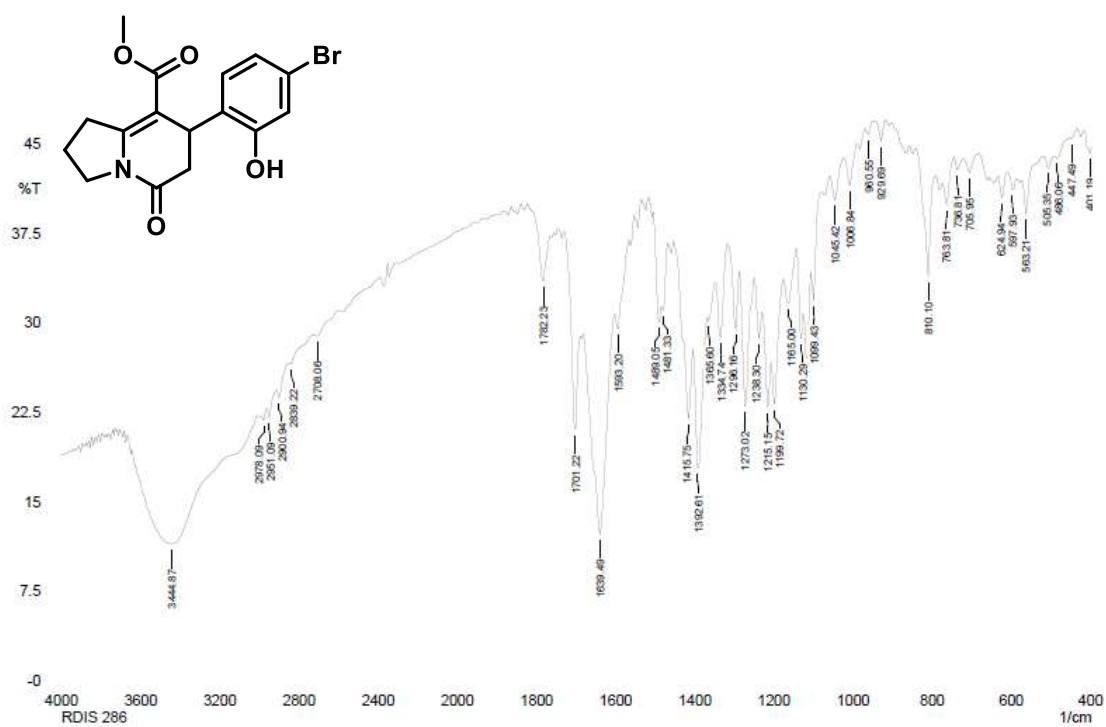
**Figura 71:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115e**.



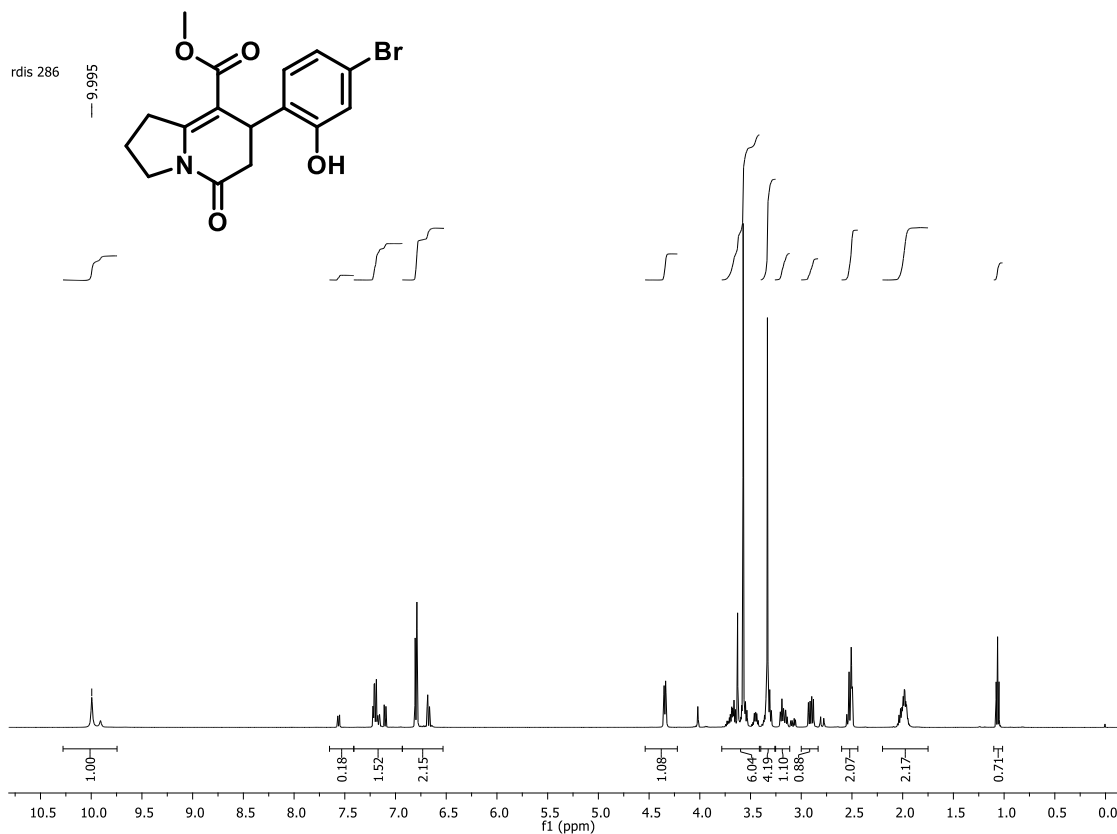
**Figura 72:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115e**.



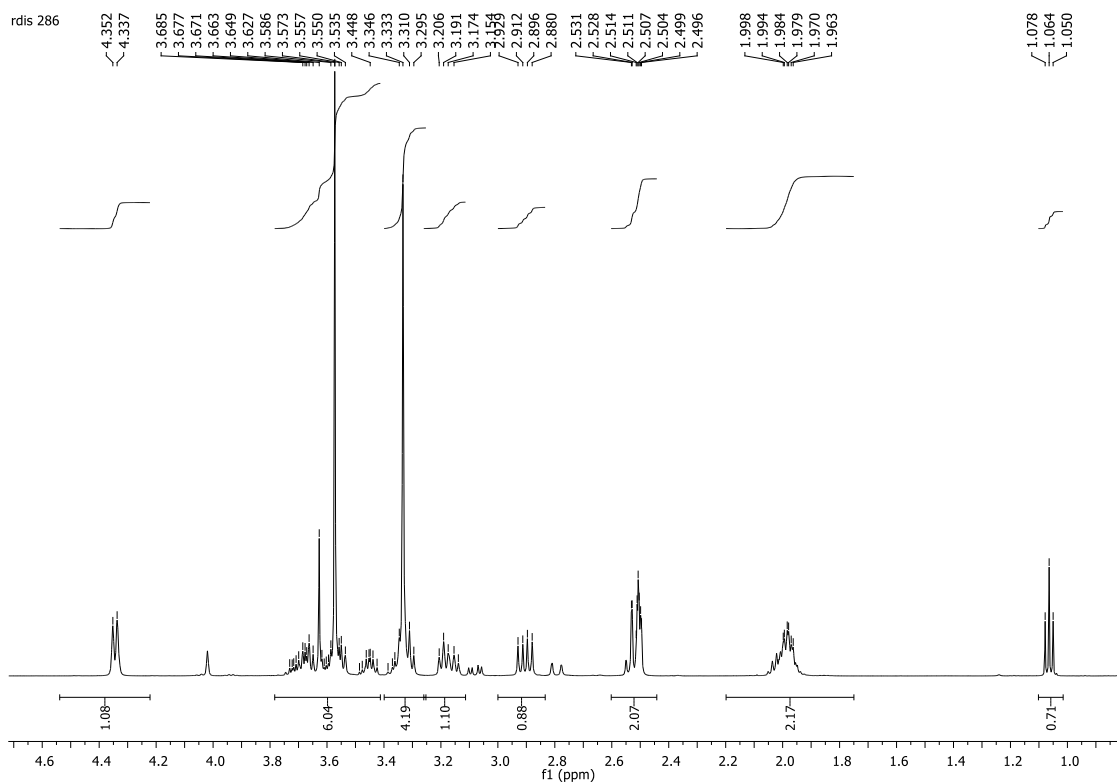
**Figura 73:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **115e**.



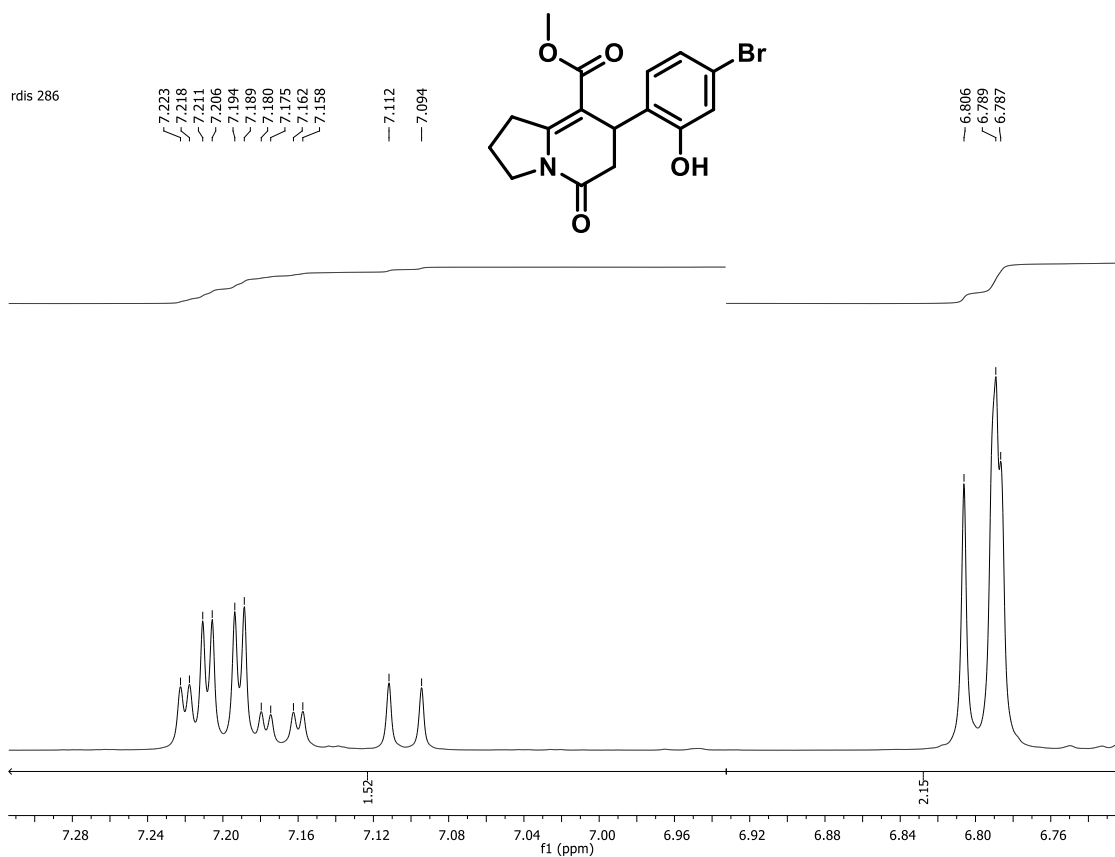
**Figura 74:** Espectro de infravermelho (KBr) **115f**.



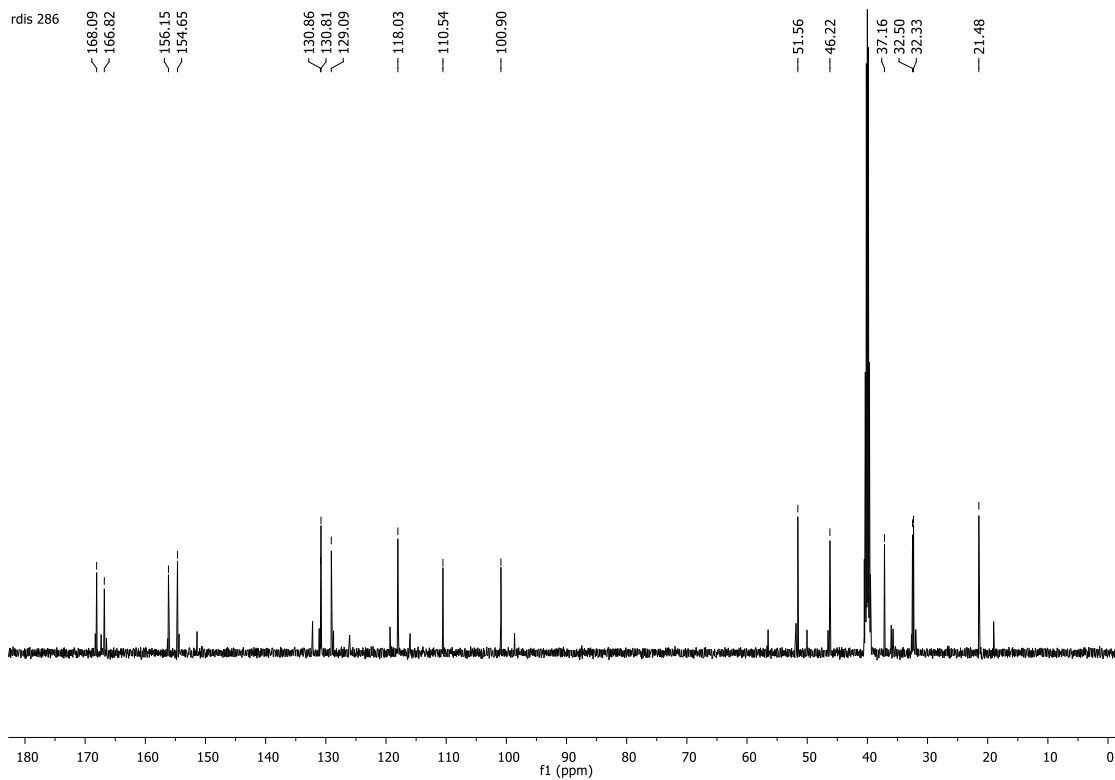
**Figura 75:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115f**.



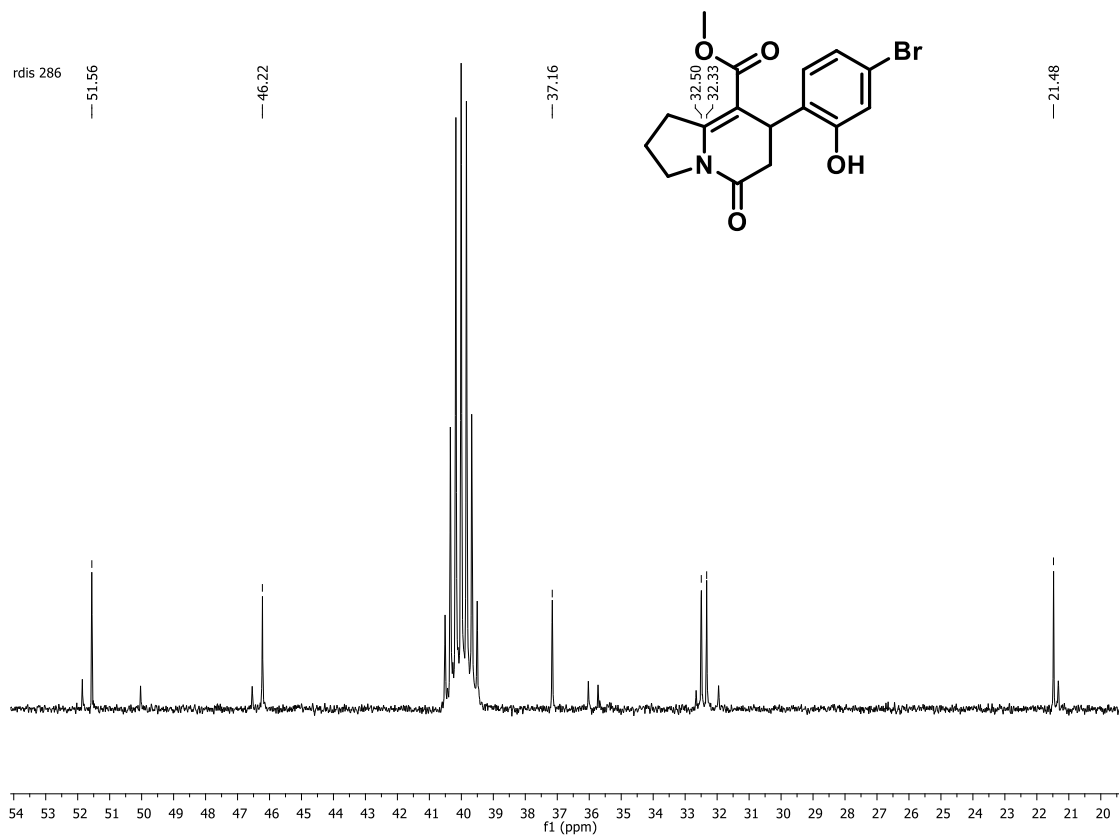
**Figura 76:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115f**.



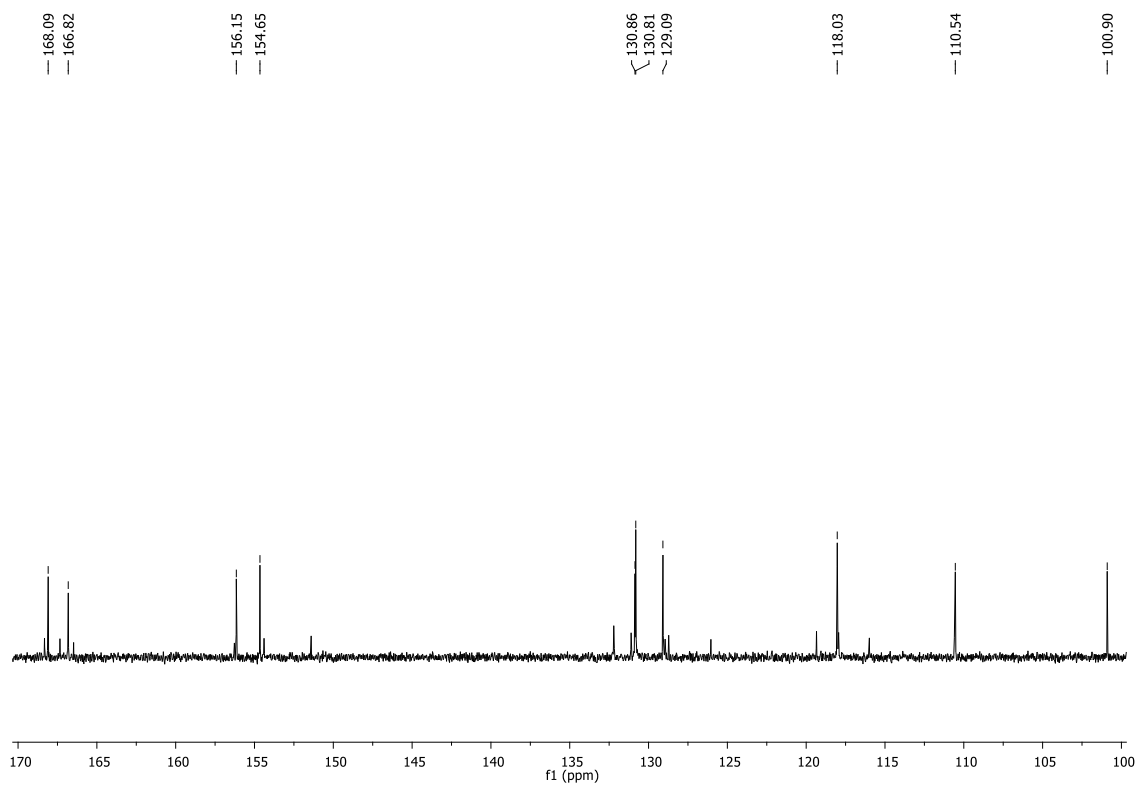
**Figura 77:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115f**.



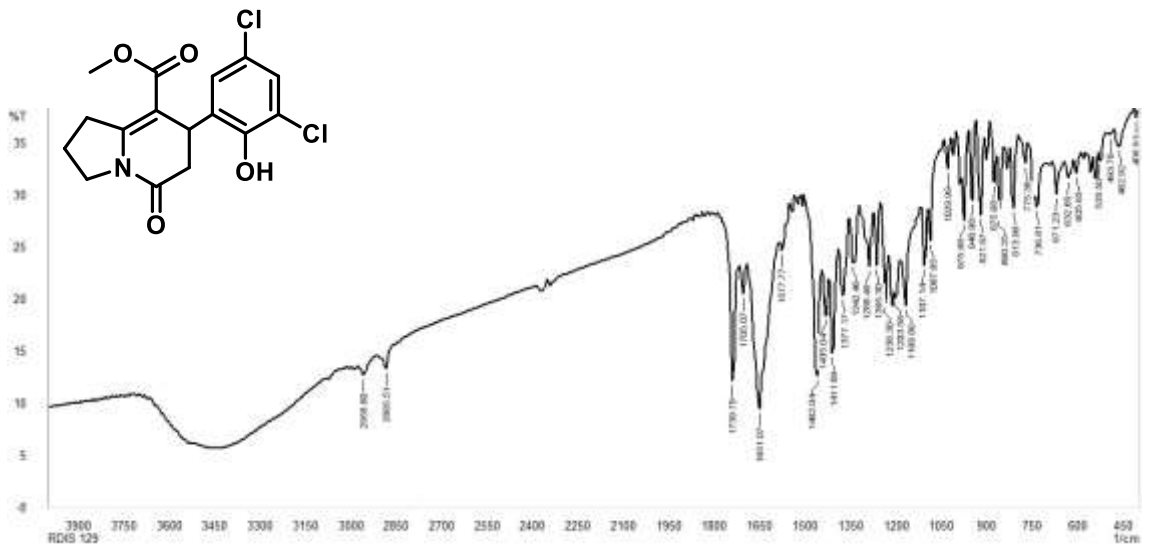
**Figura 78:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115f**.



**Figura 79:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **115f**.

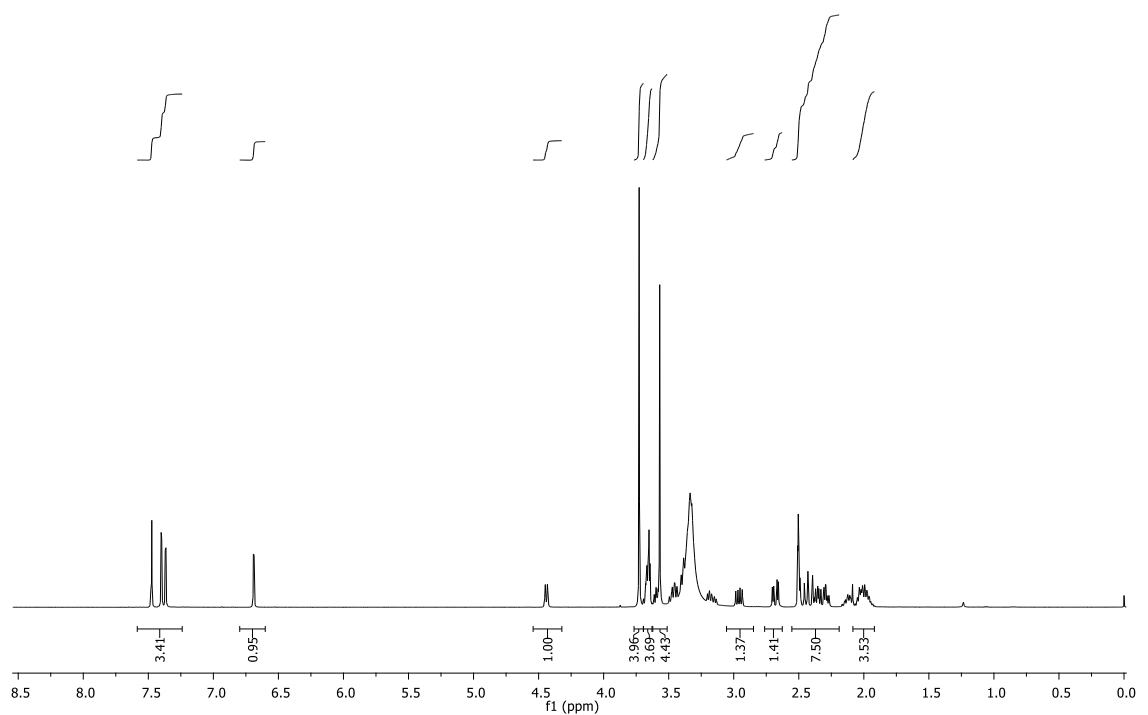


**Figura 80:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **115f**.

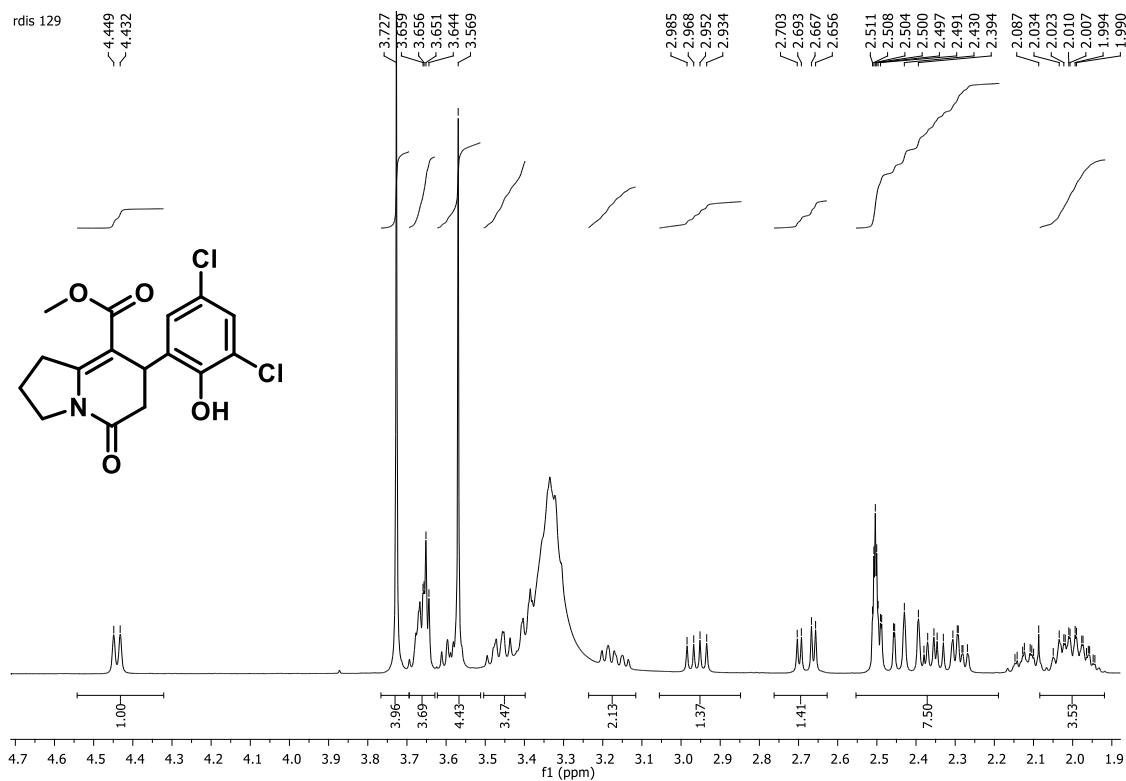


**Figura 81:** Espectro de infravermelho (KBr) **115g**.

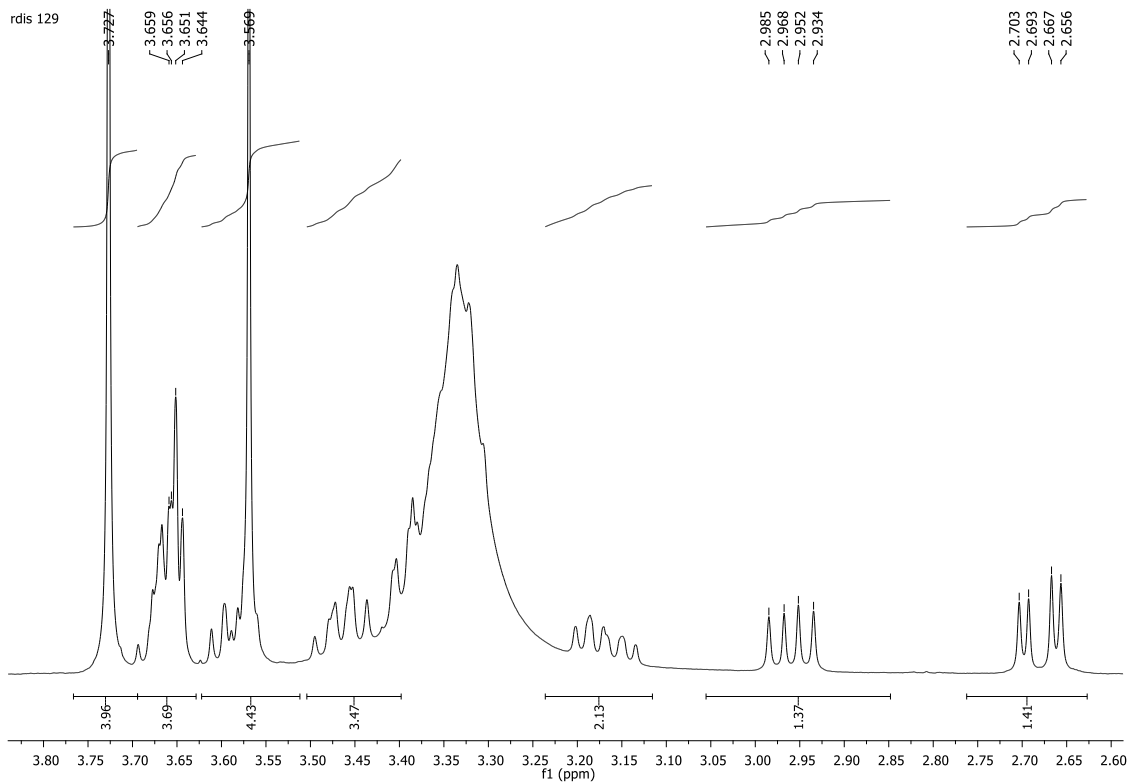
rdis 129



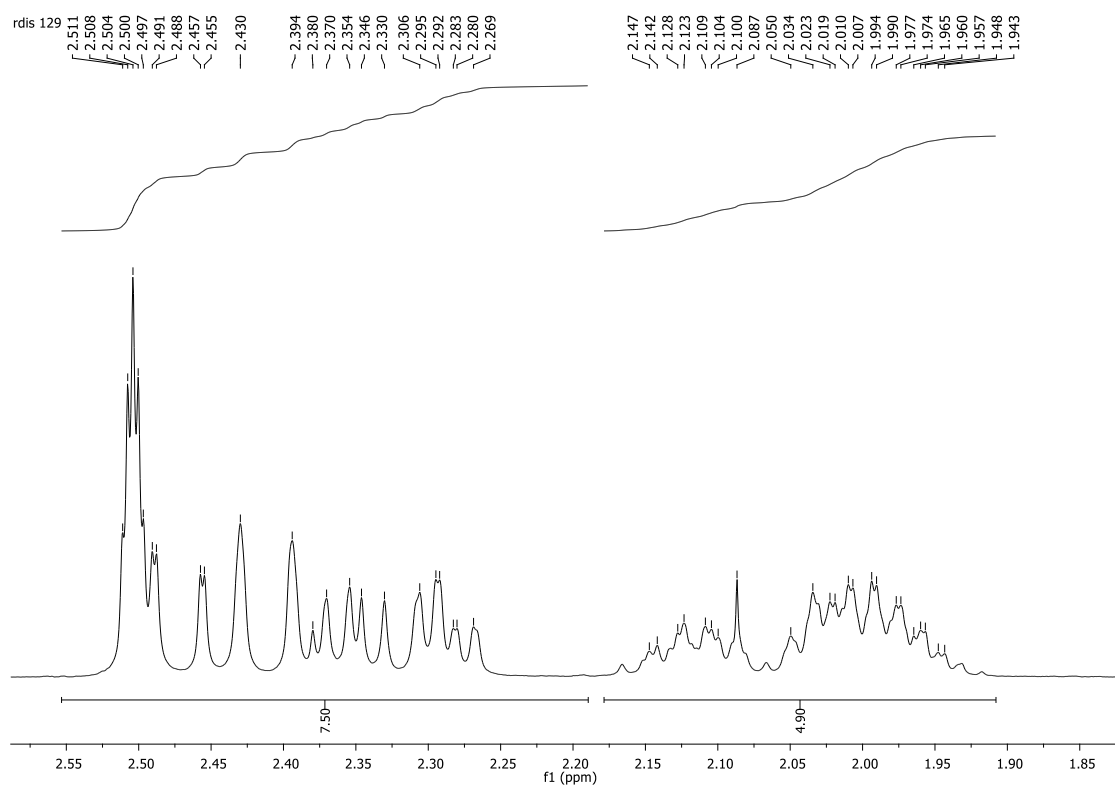
**Figura 82:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115g**.



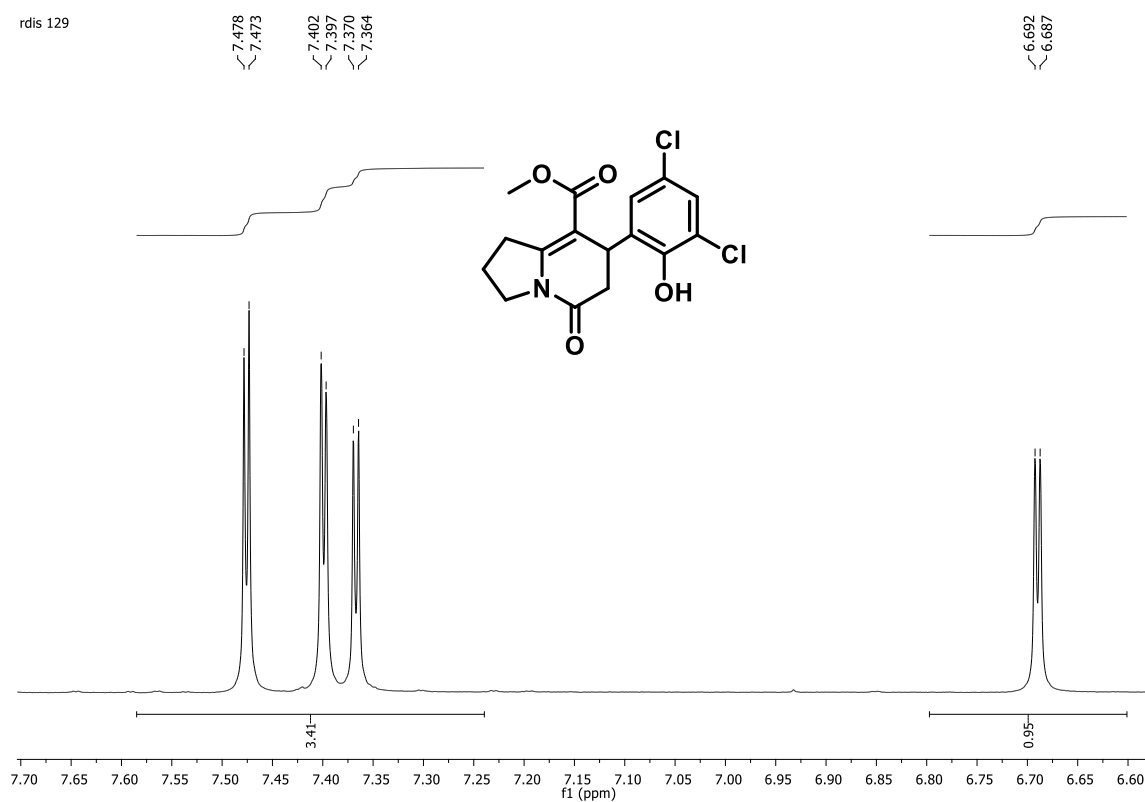
**Figura 83:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115g**.



**Figura 84:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115g**.

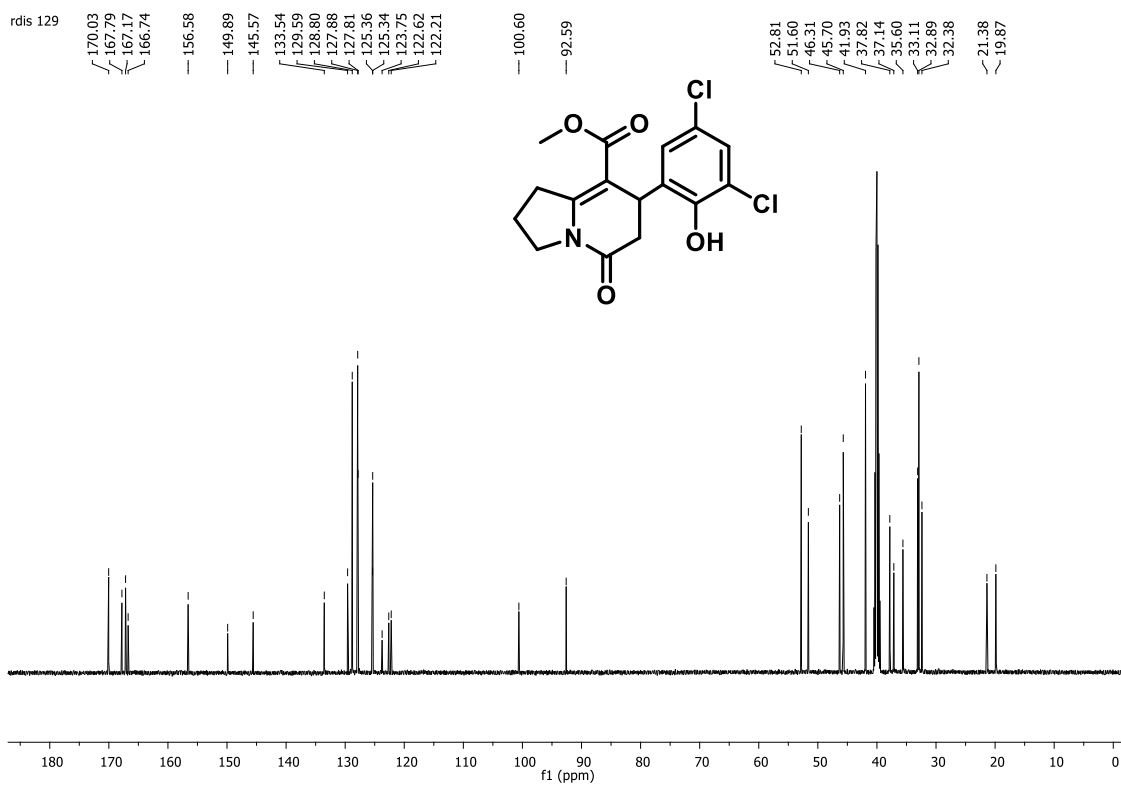


**Figura 85:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115g**.

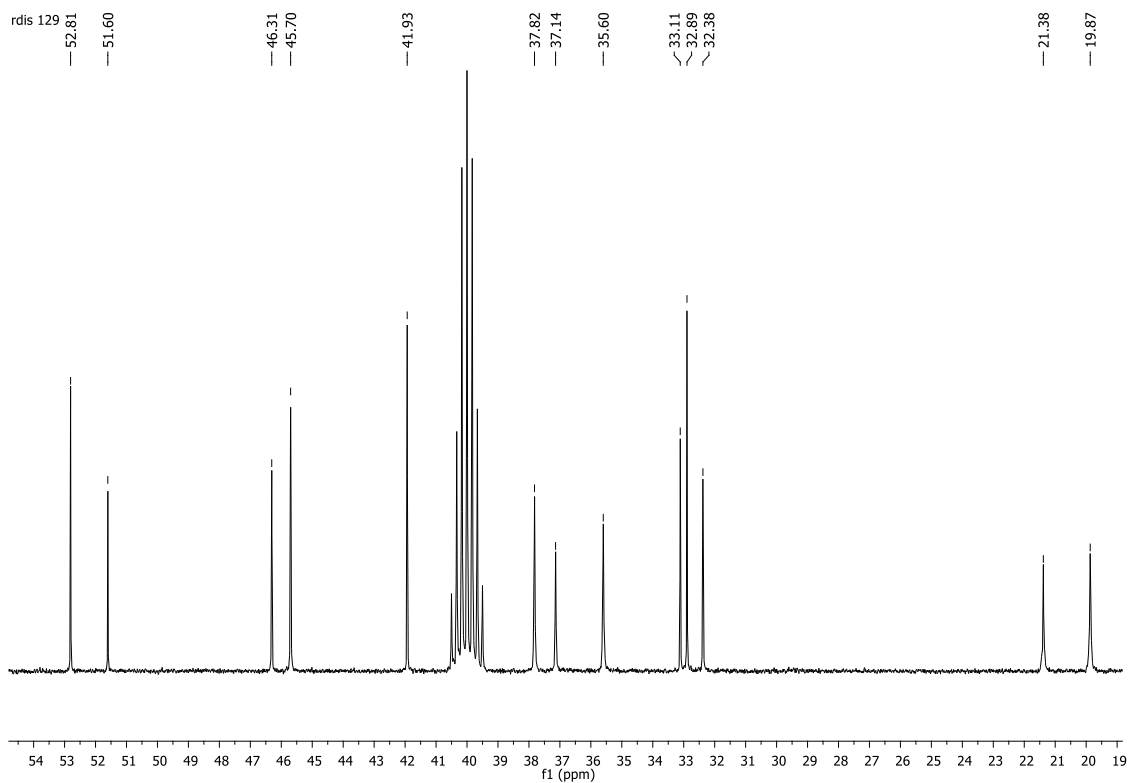


**Figura 86:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115g**.

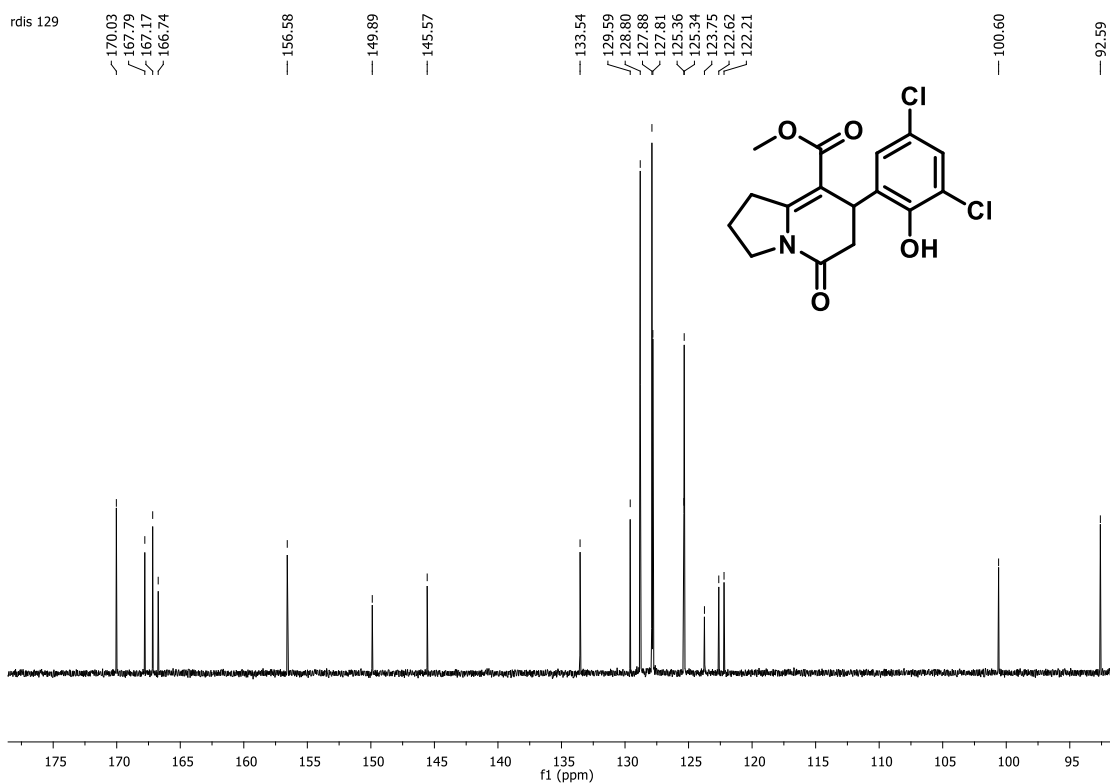




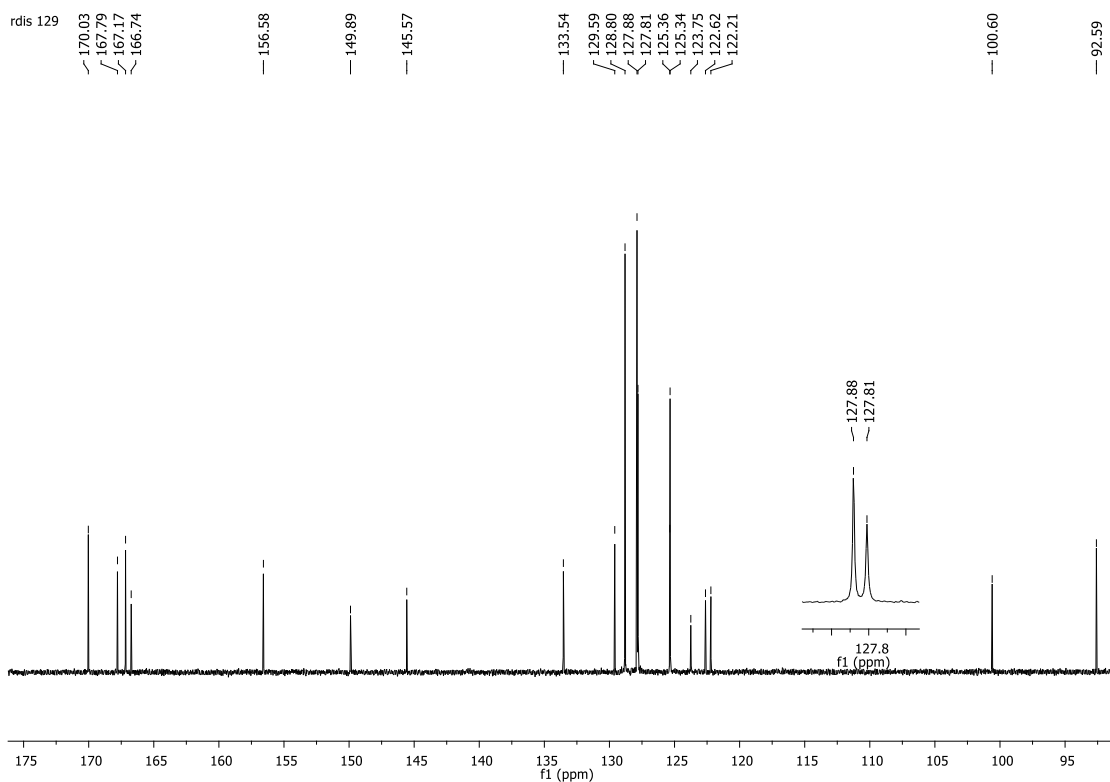
**Figura 87:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115g**.



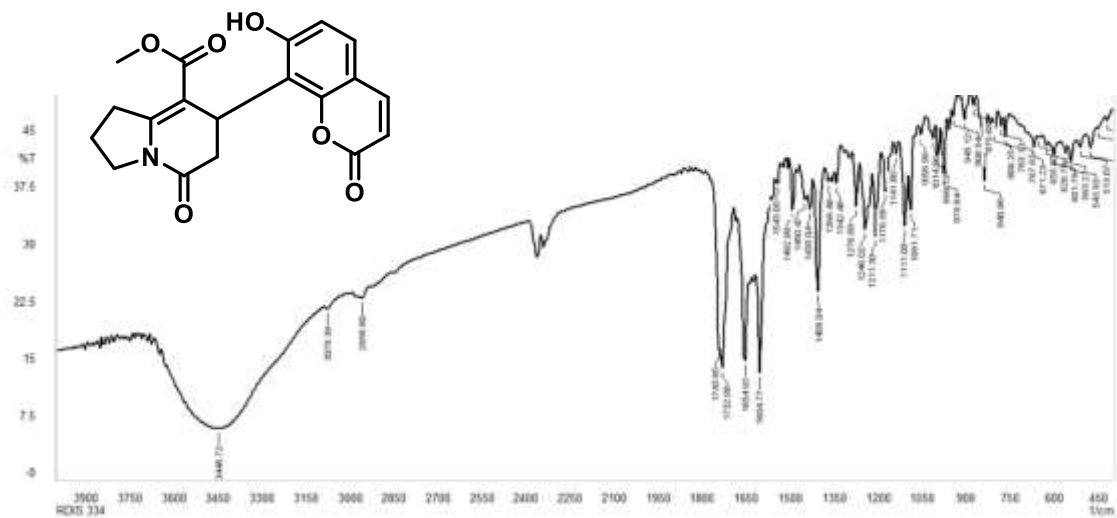
**Figura 88:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115g**.



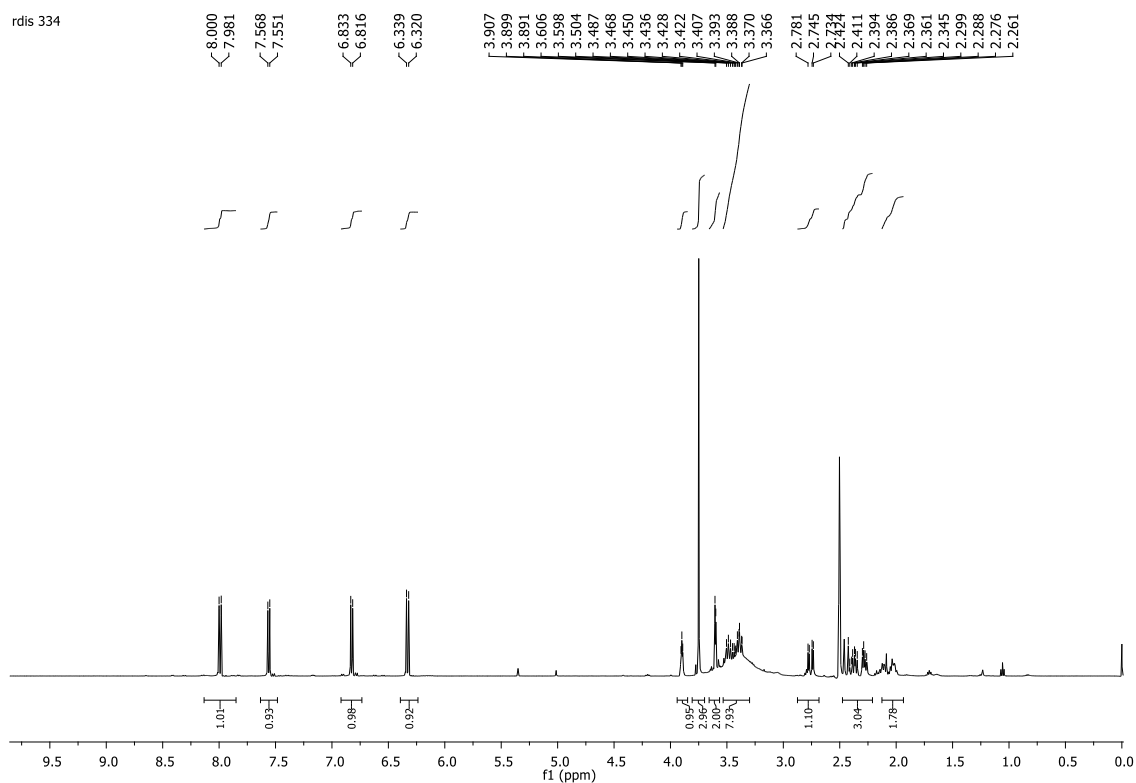
**Figura 89:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115g**.



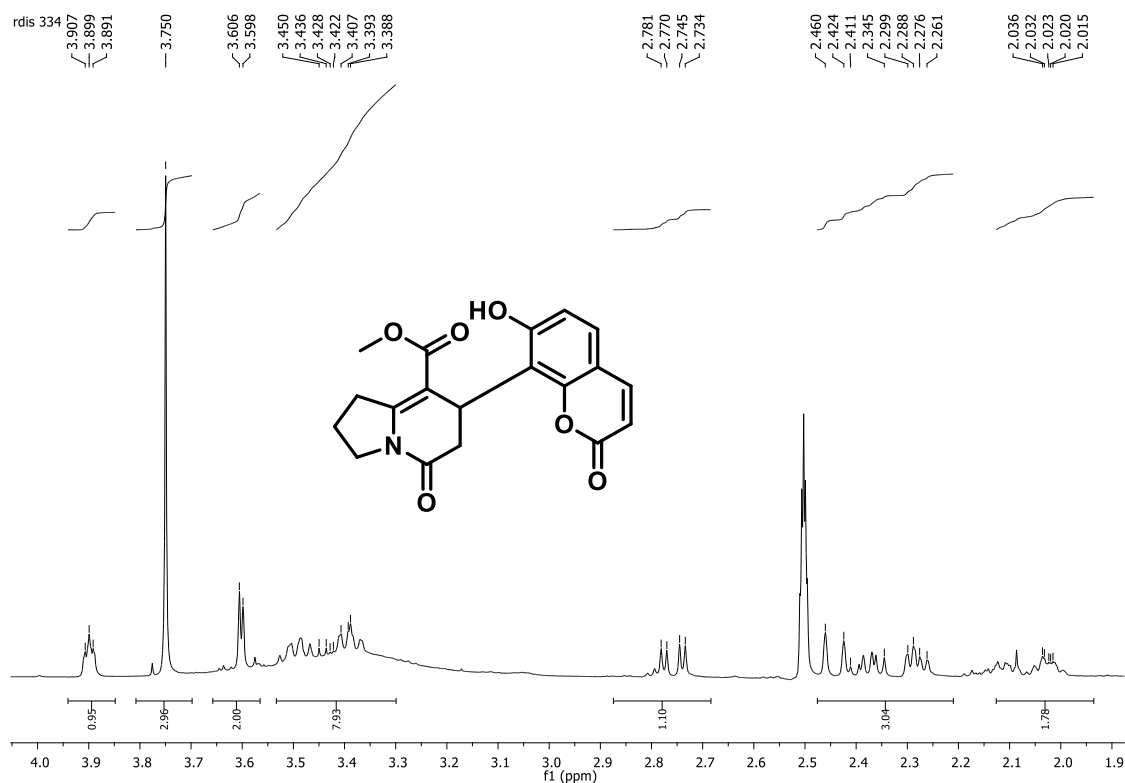
**Figura 90:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115g**.



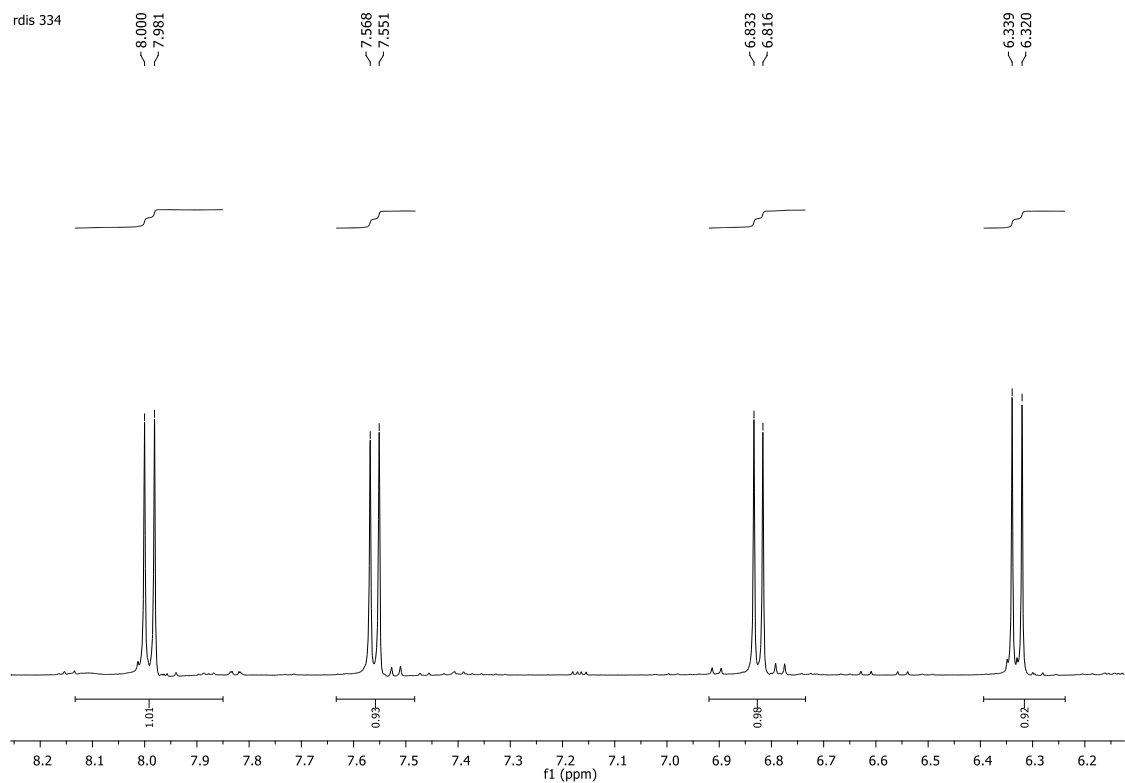
**Figura 91:** Espectro de infravermelho (KBr) **115h**.



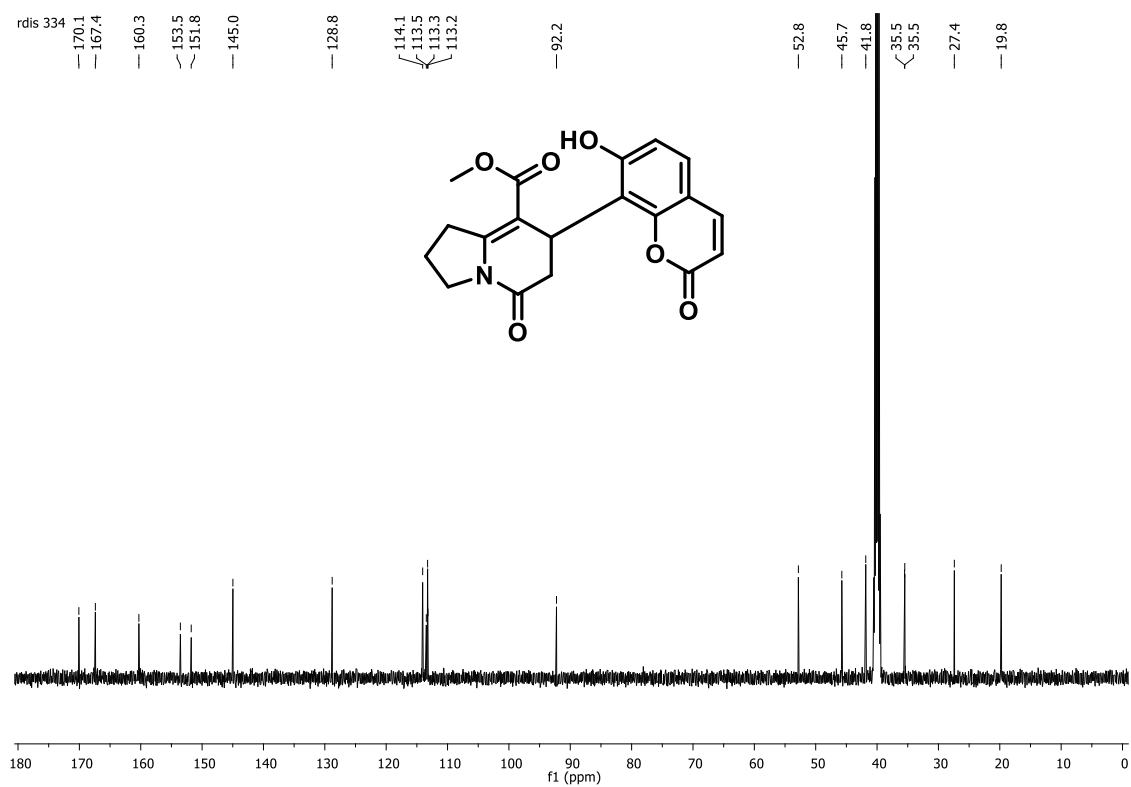
**Figura 92:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115h**.



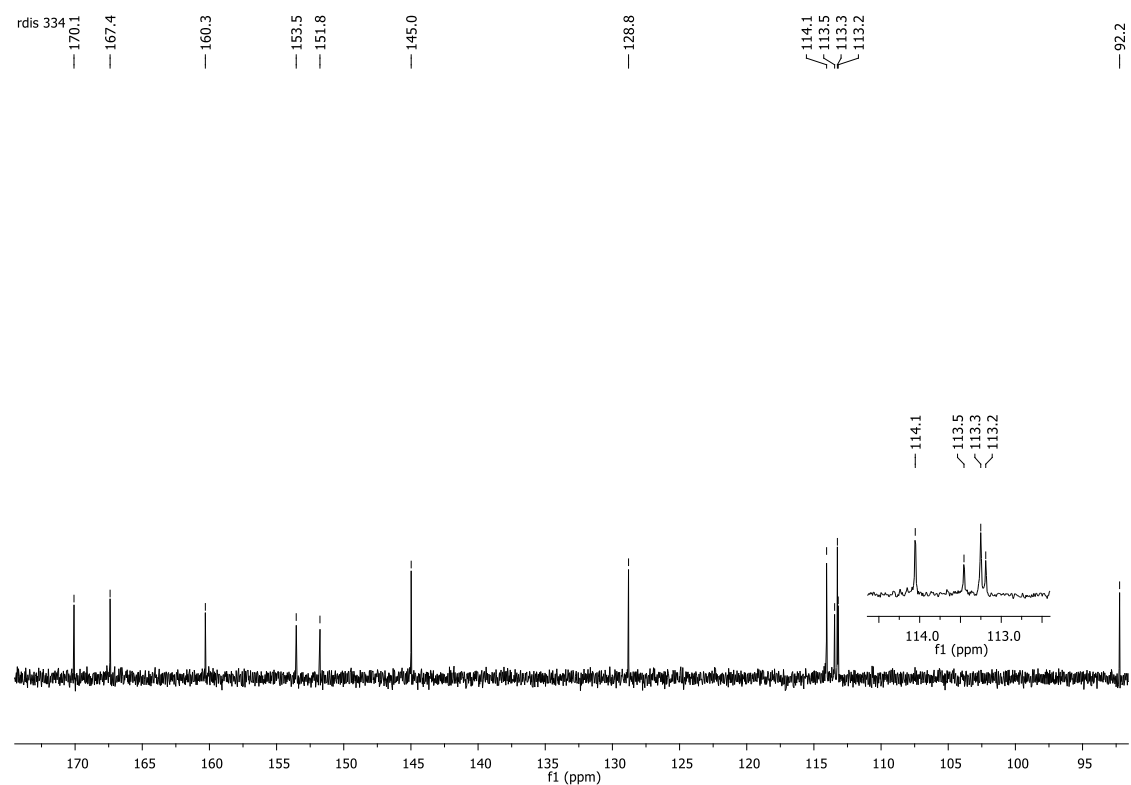
**Figura 93:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115h**.



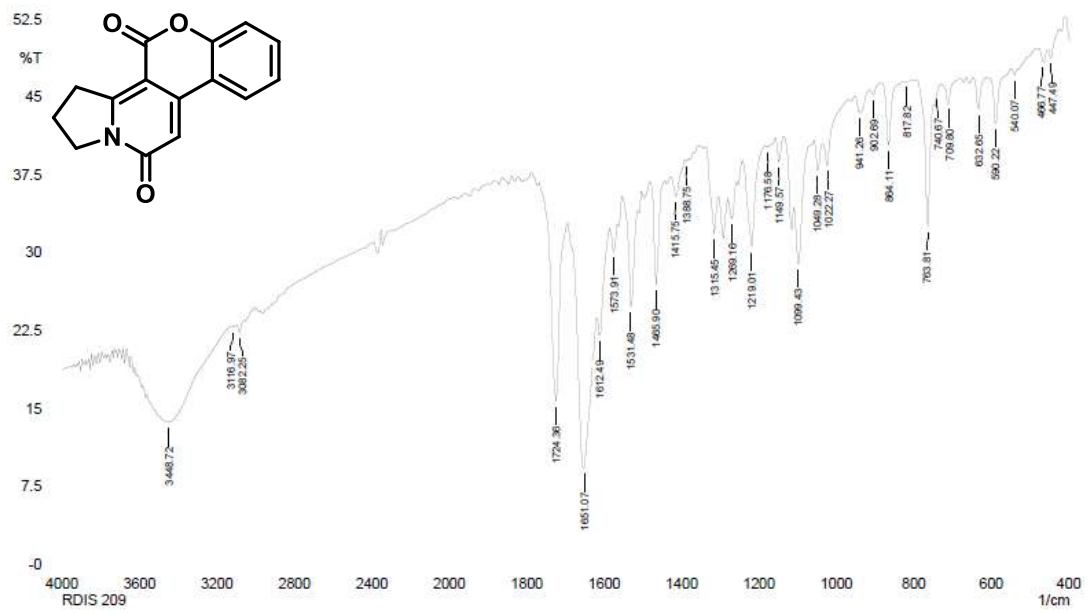
**Figura 94:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115h**.



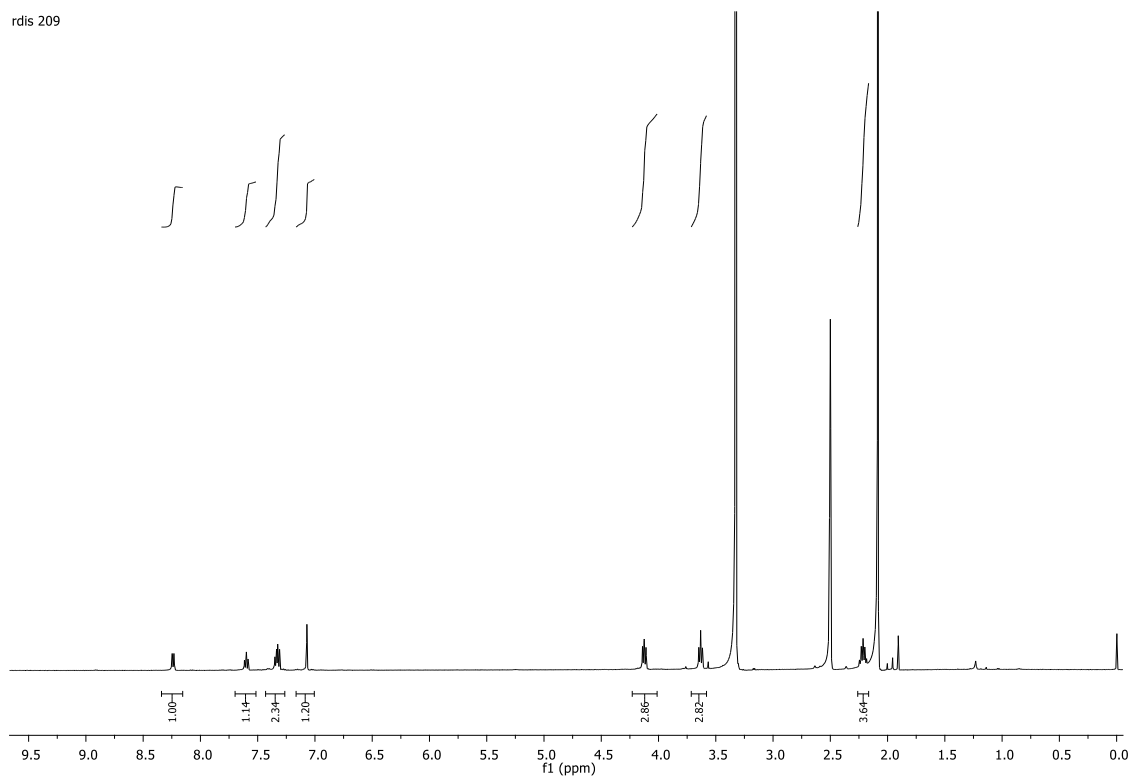
**Figura 95:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115h**.



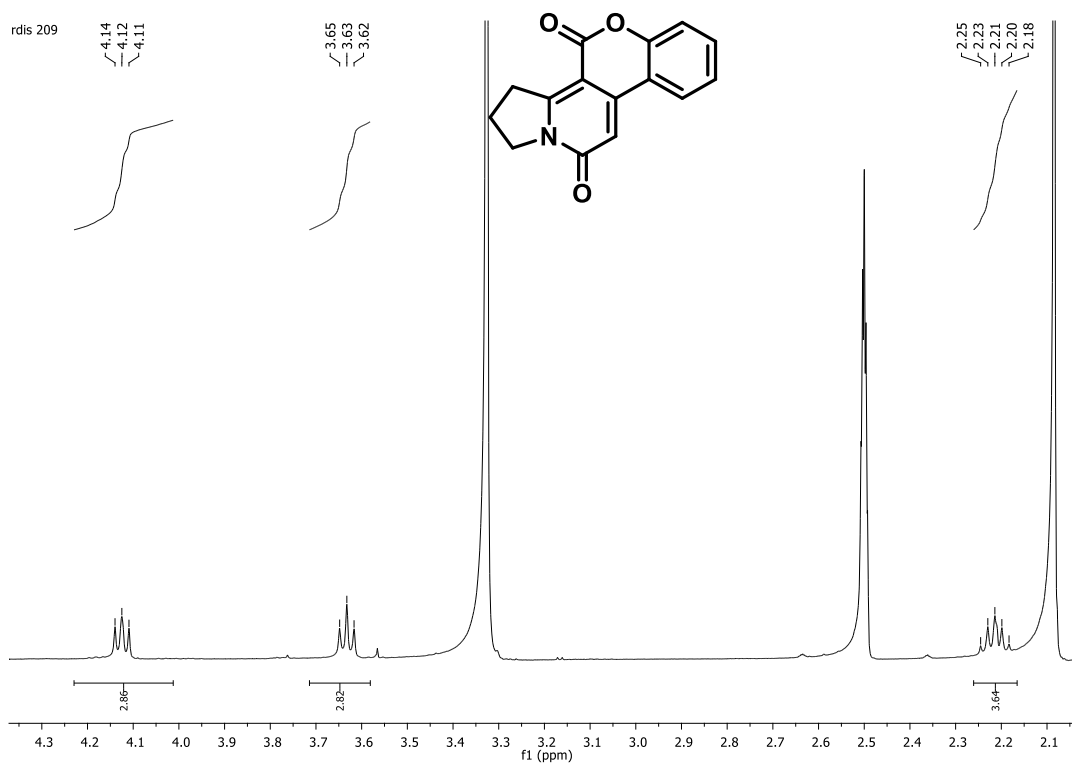
**Figura 96:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **115h**.



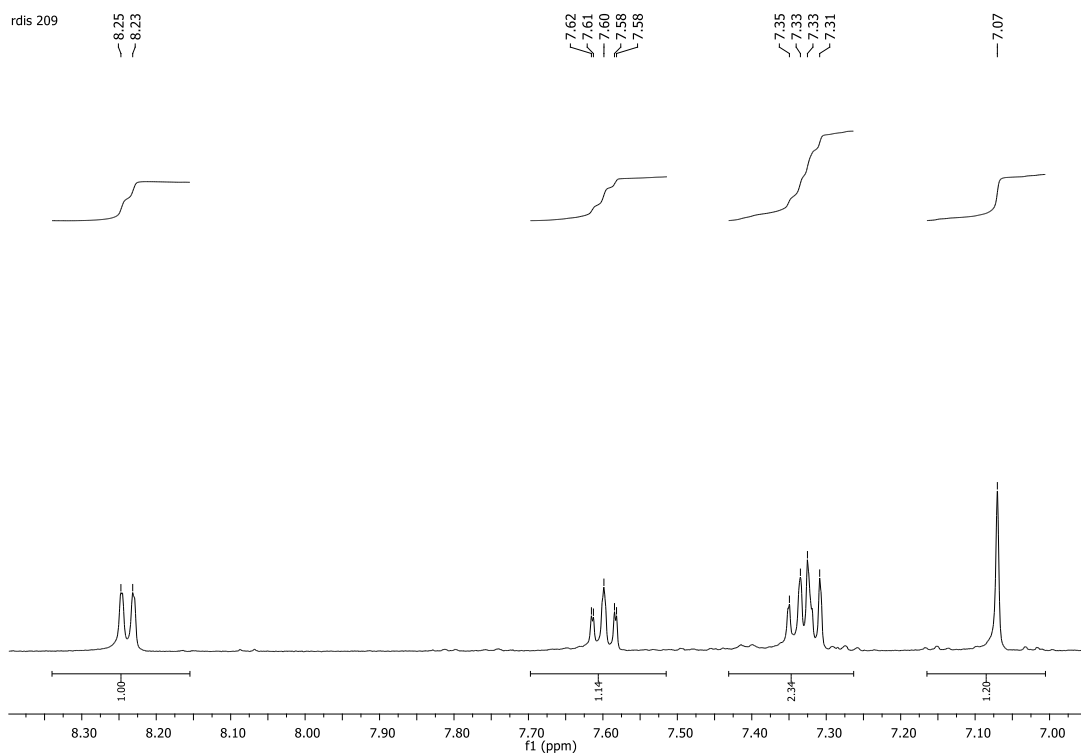
**Figura 97:** Espectro de infravermelho (KBr) **117a**.



**Figura 98:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **117a**.



**Figura 99:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **117a**.



**Figura 100:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **117a**.

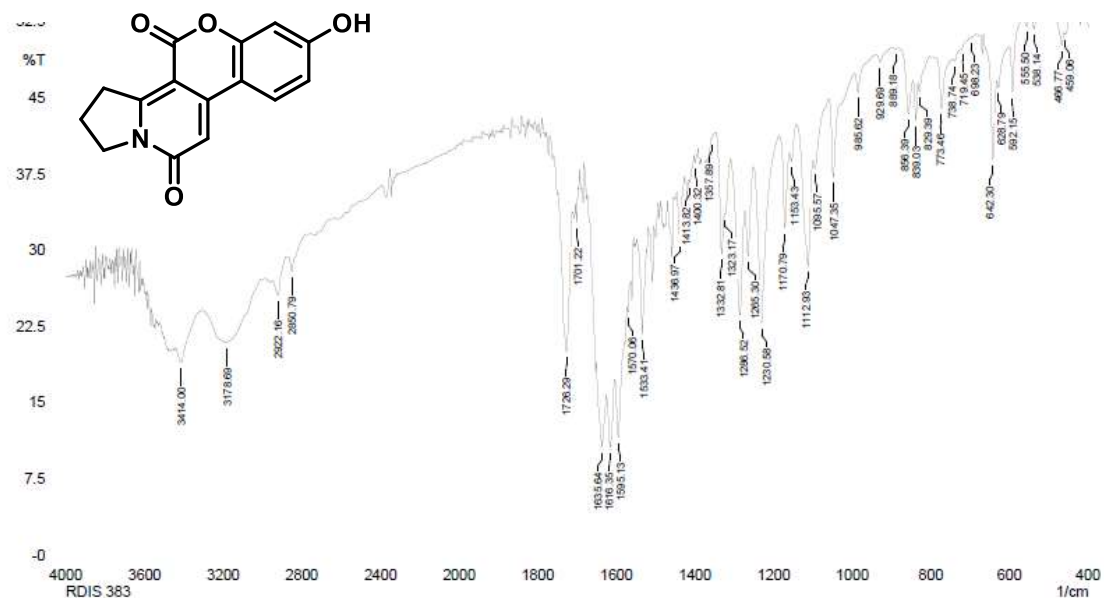


Figura 101: Espectro de infravermelho (KBr) de 177c.

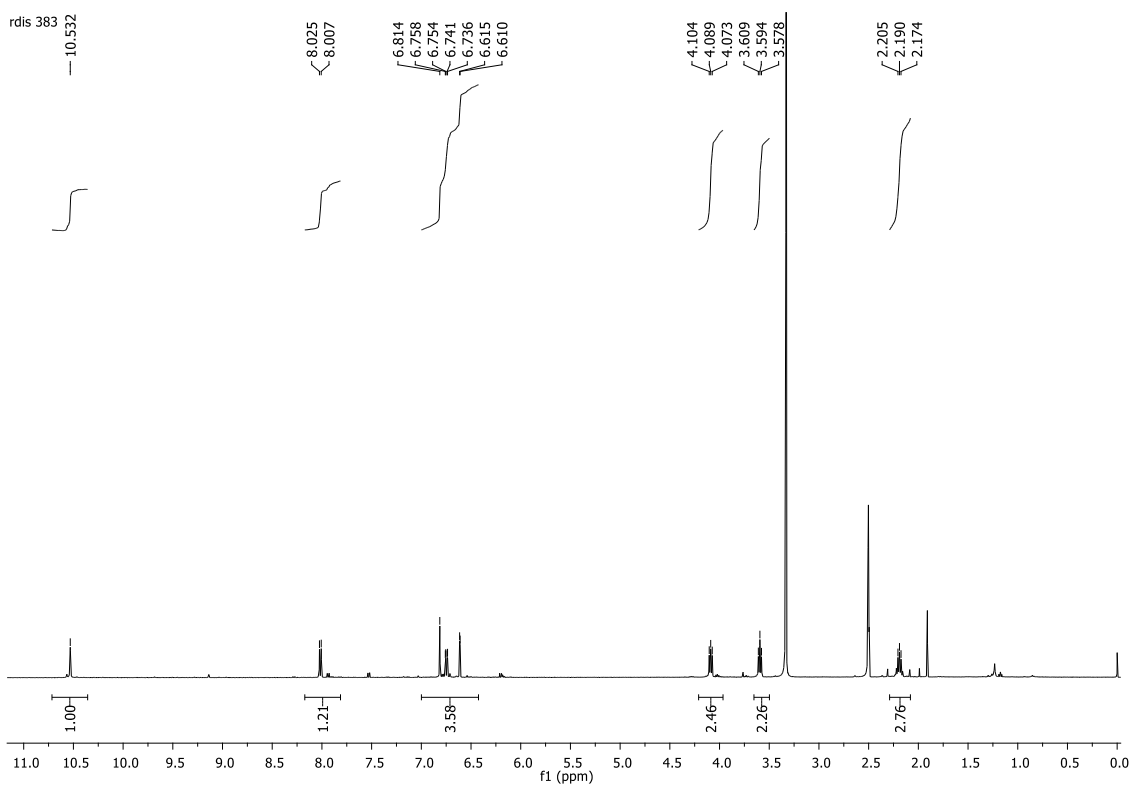
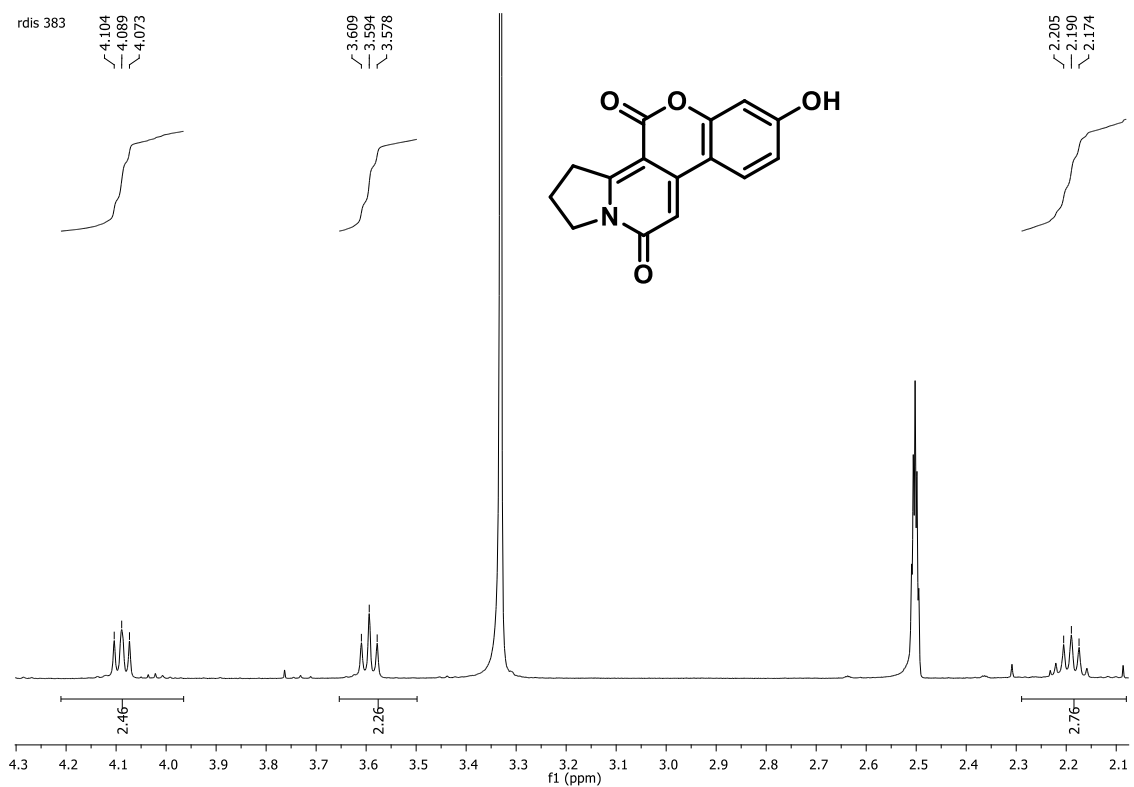
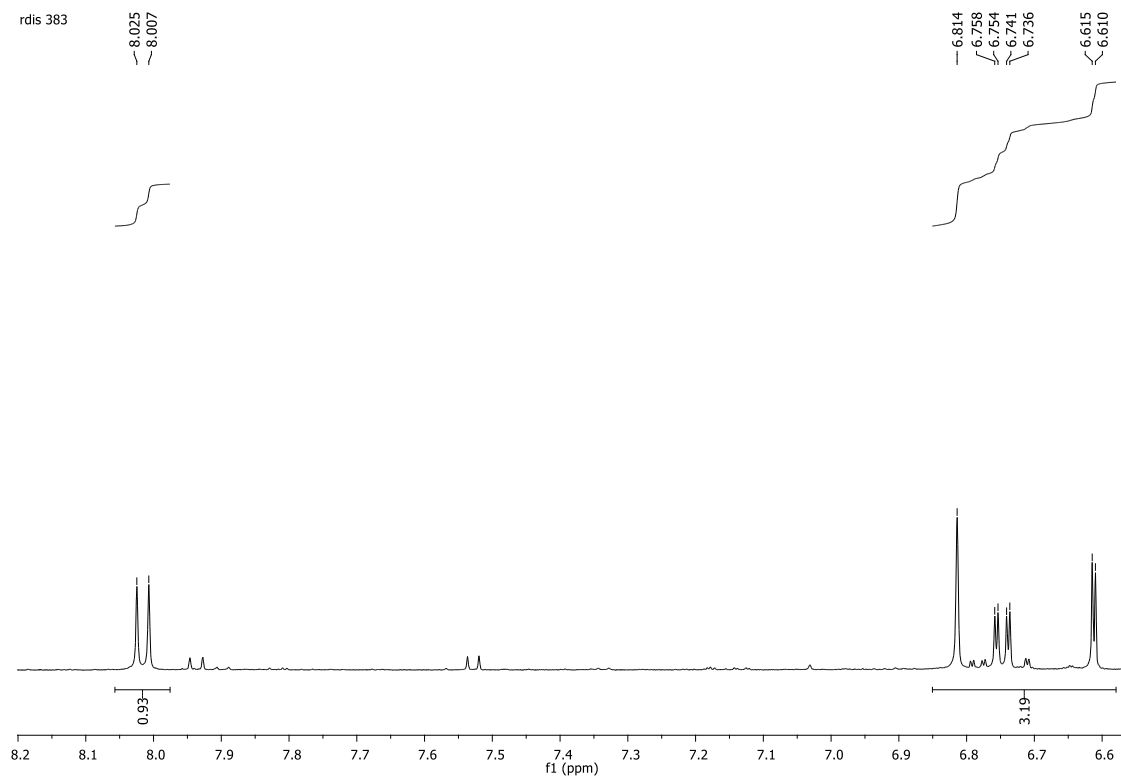


Figura 102: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 177c.

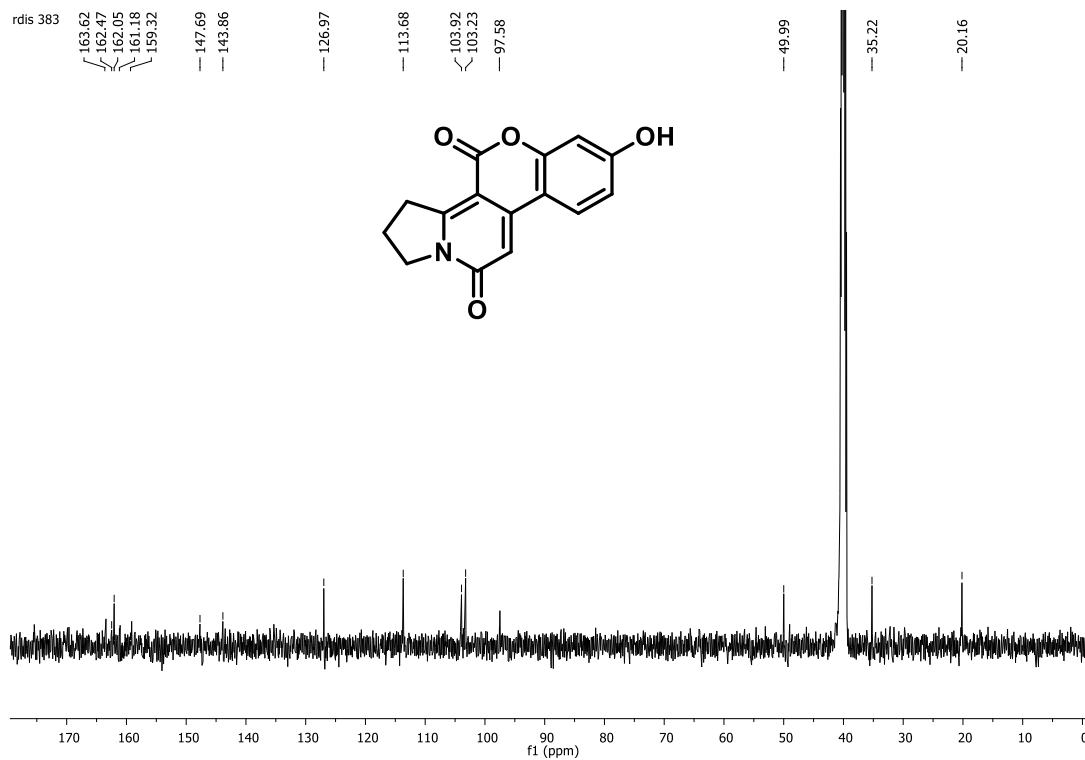




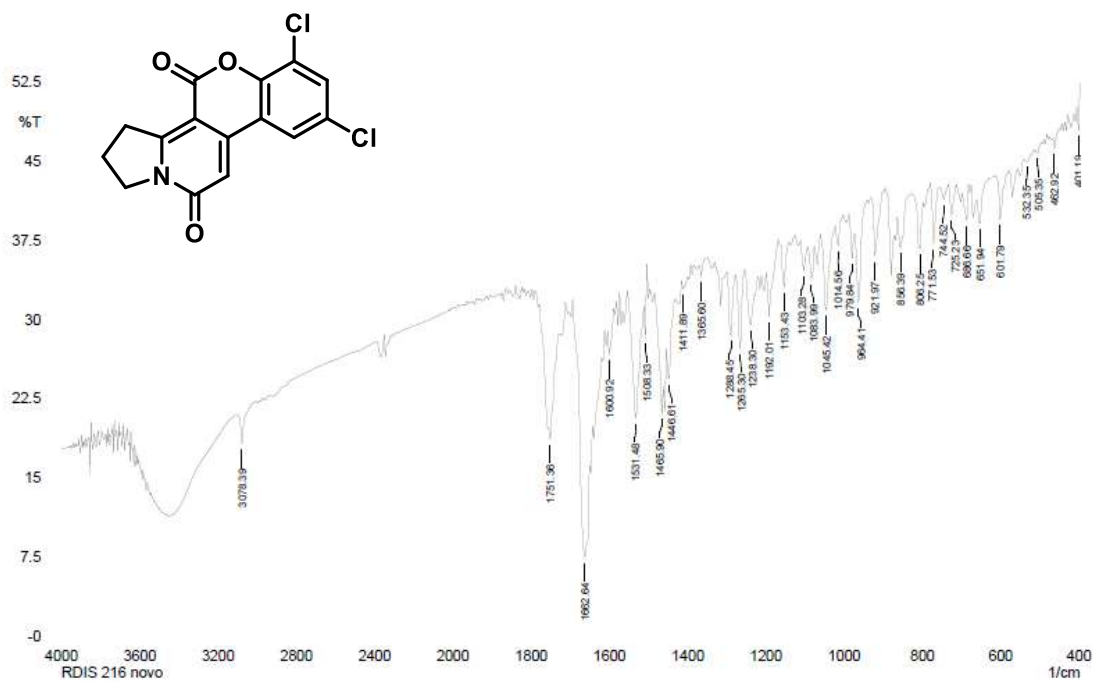
**Figura 103:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **117c**.



**Figura 104:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **117c**.

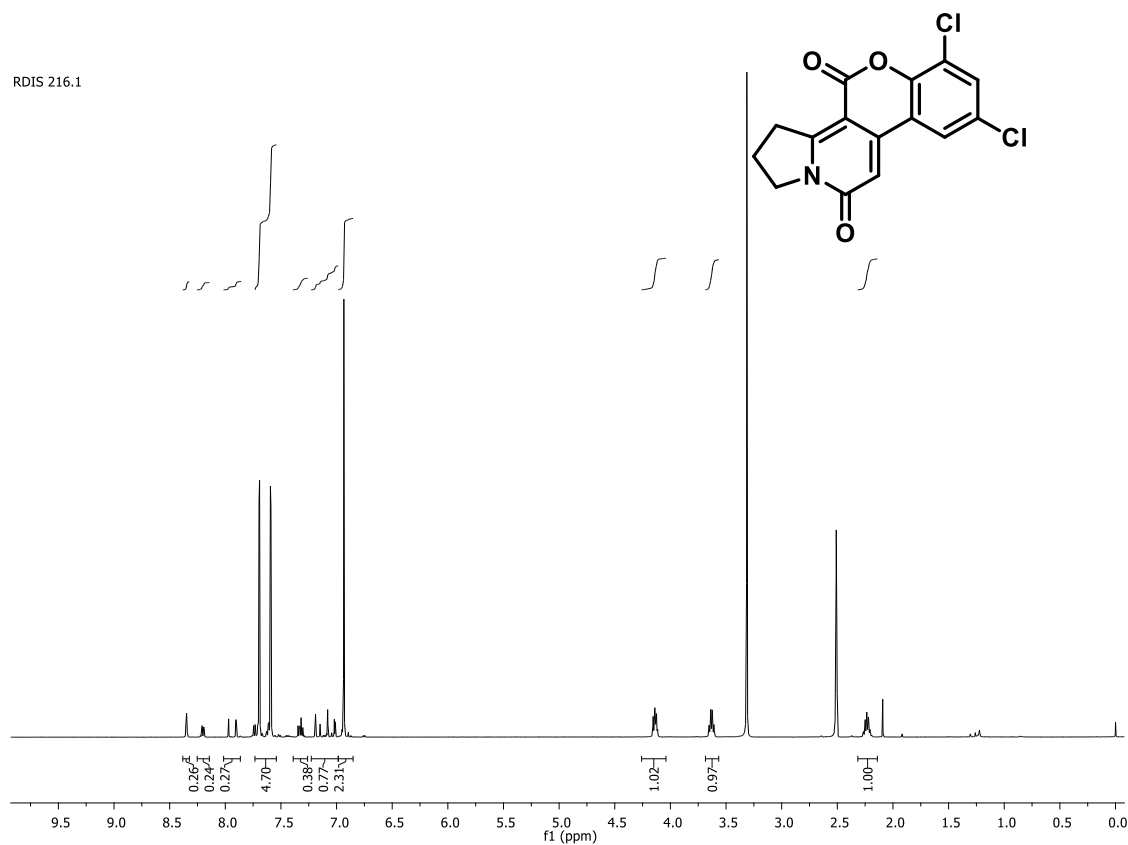


**Figura 105:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **117c**.



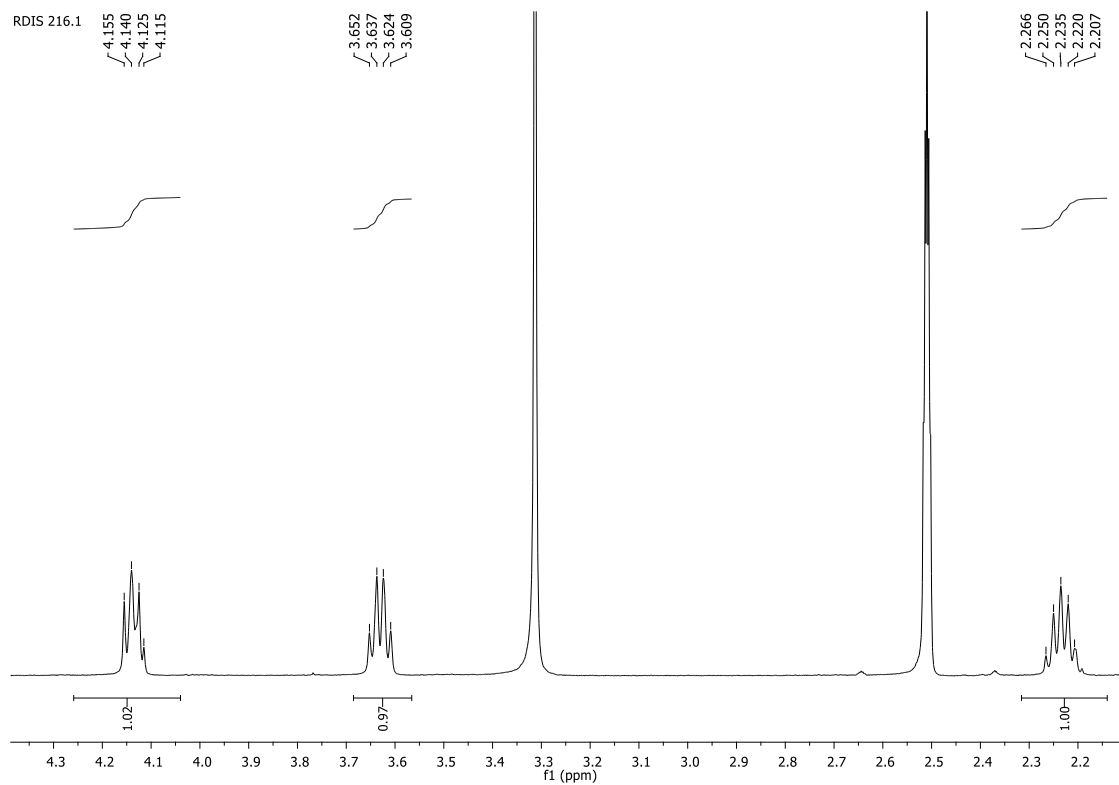
**Figura 106:** Espectro de infravermelho (KBr) **117g**.

RDIS 216.1

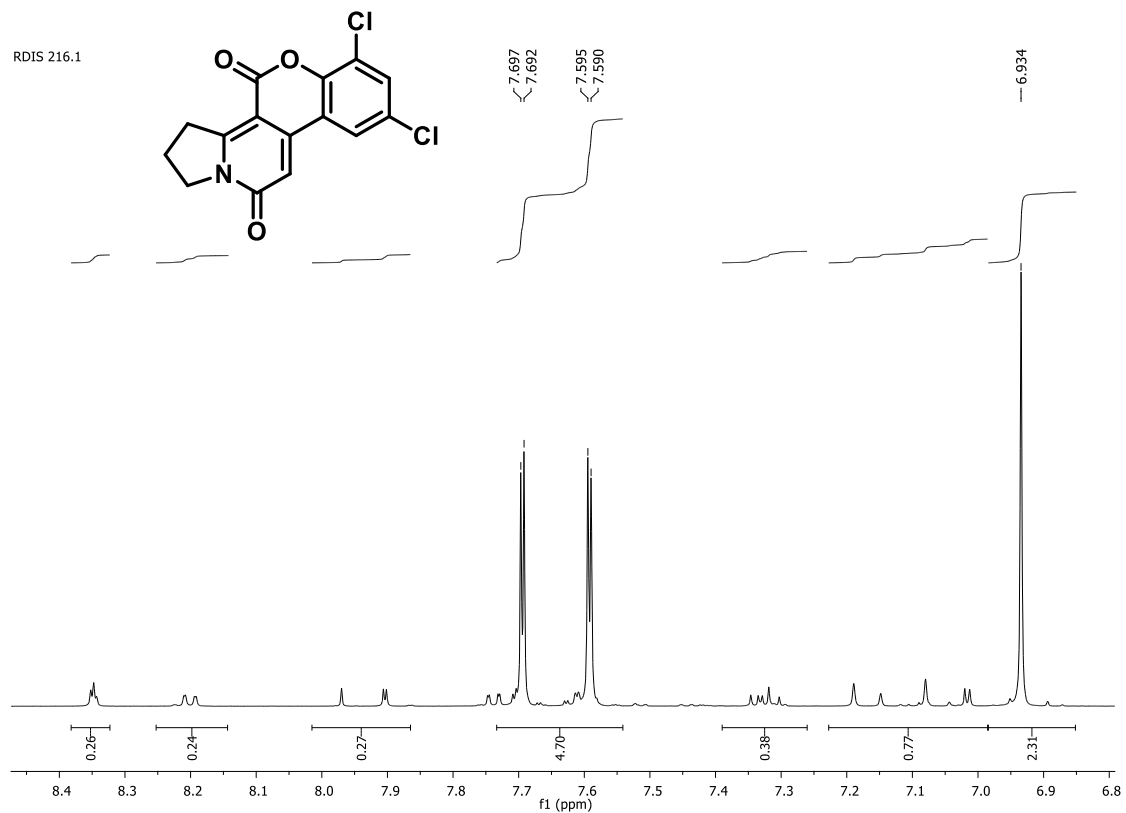


**Figura 107:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **117g**.

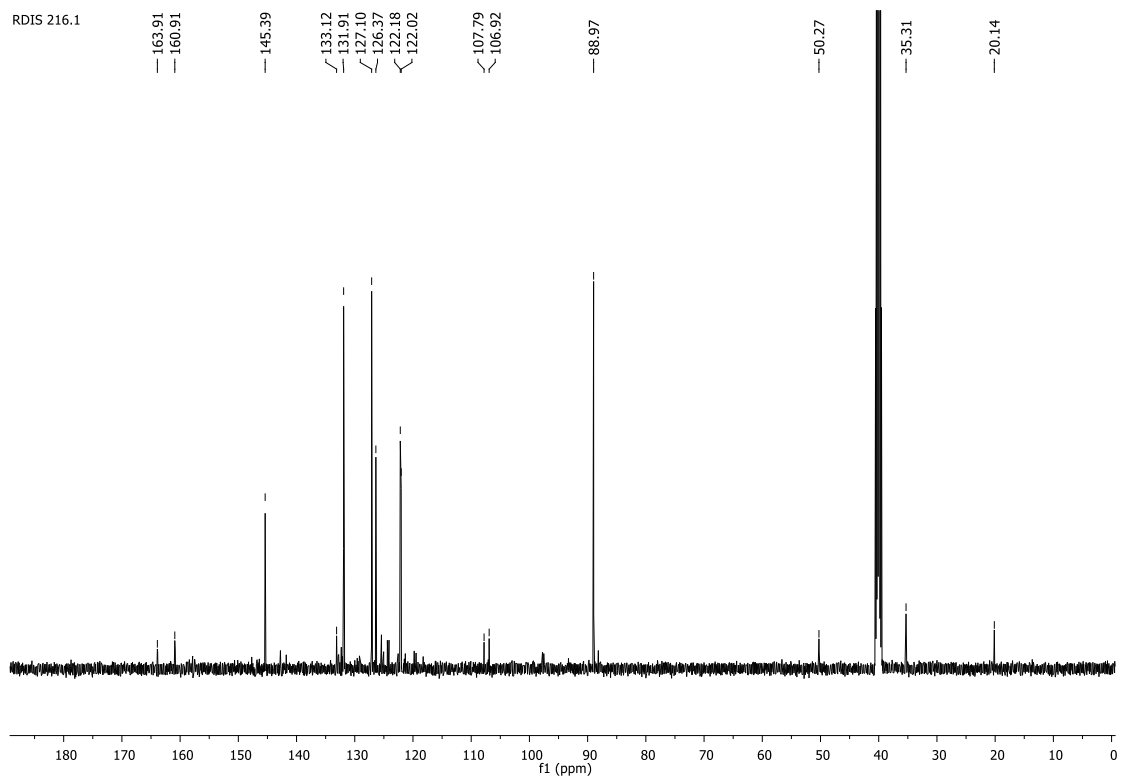
RDIS 216.1



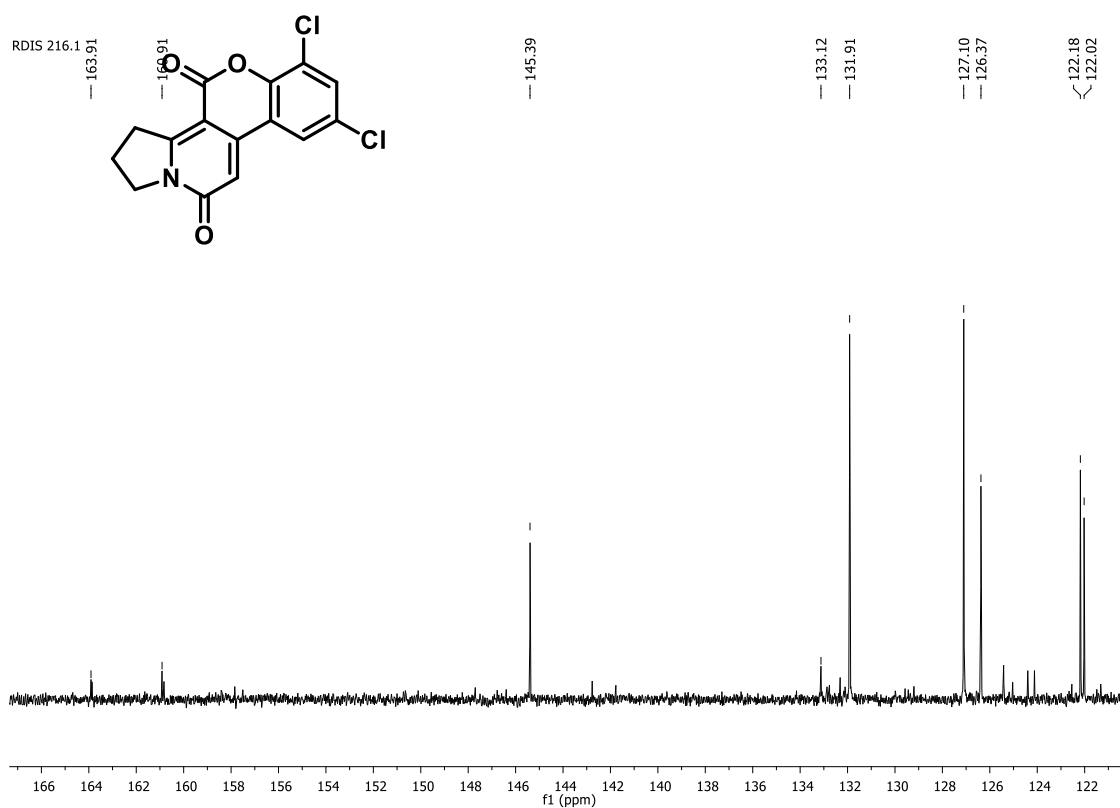
**Figura 108:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **117g**.



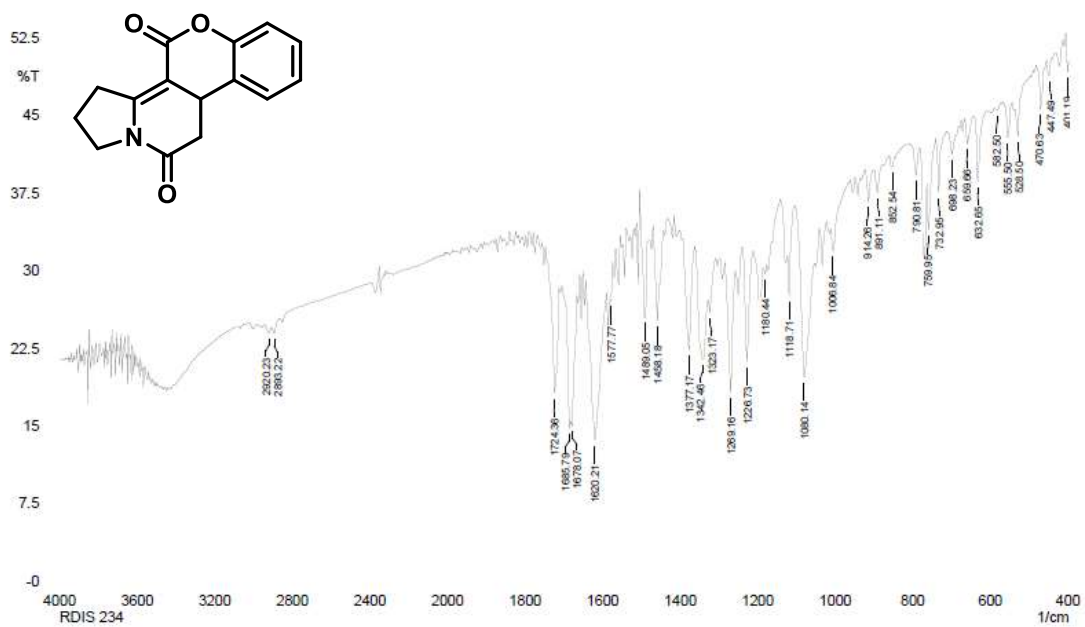
**Figura 109:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **117g**.



**Figura 110:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **117g**.

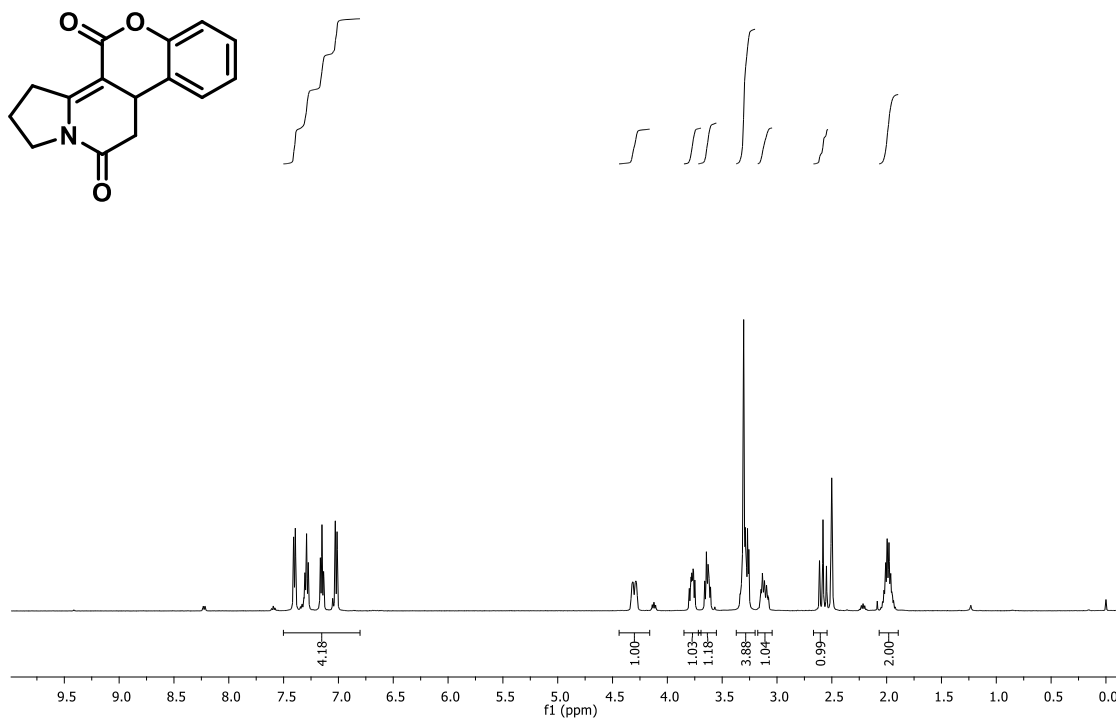


**Figura 111:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **117g**.

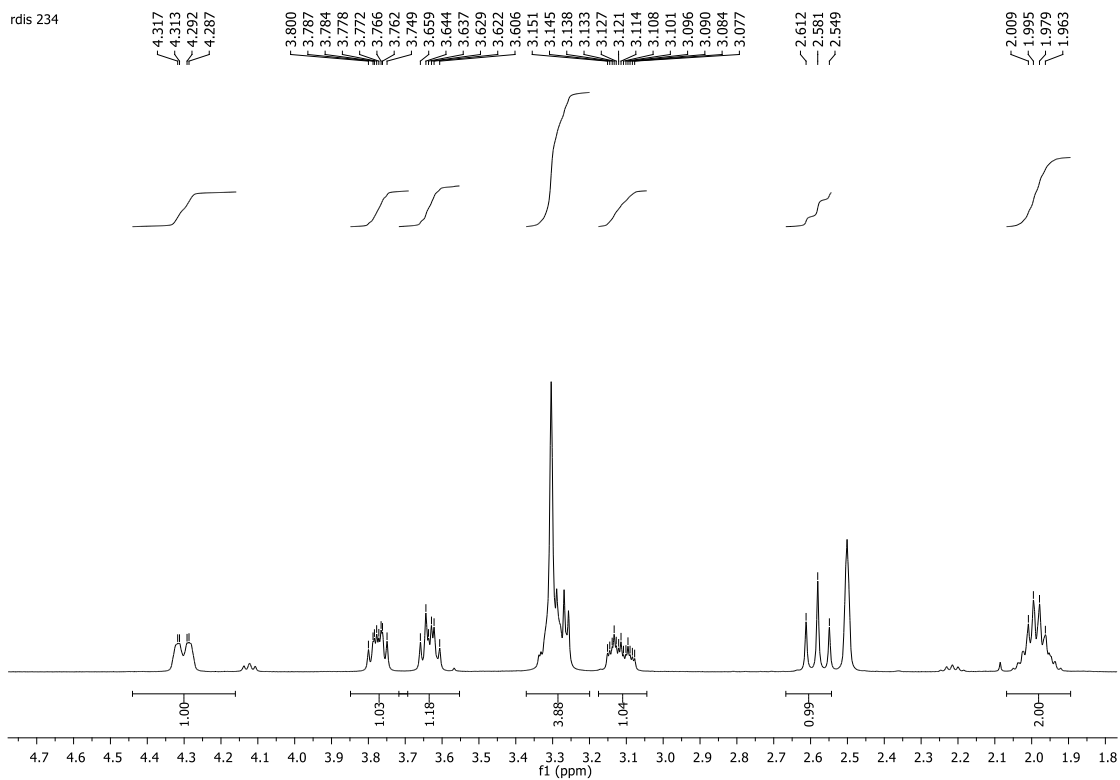


**Figura 112:** Espectro de infravermelho (KBr) **118a**.

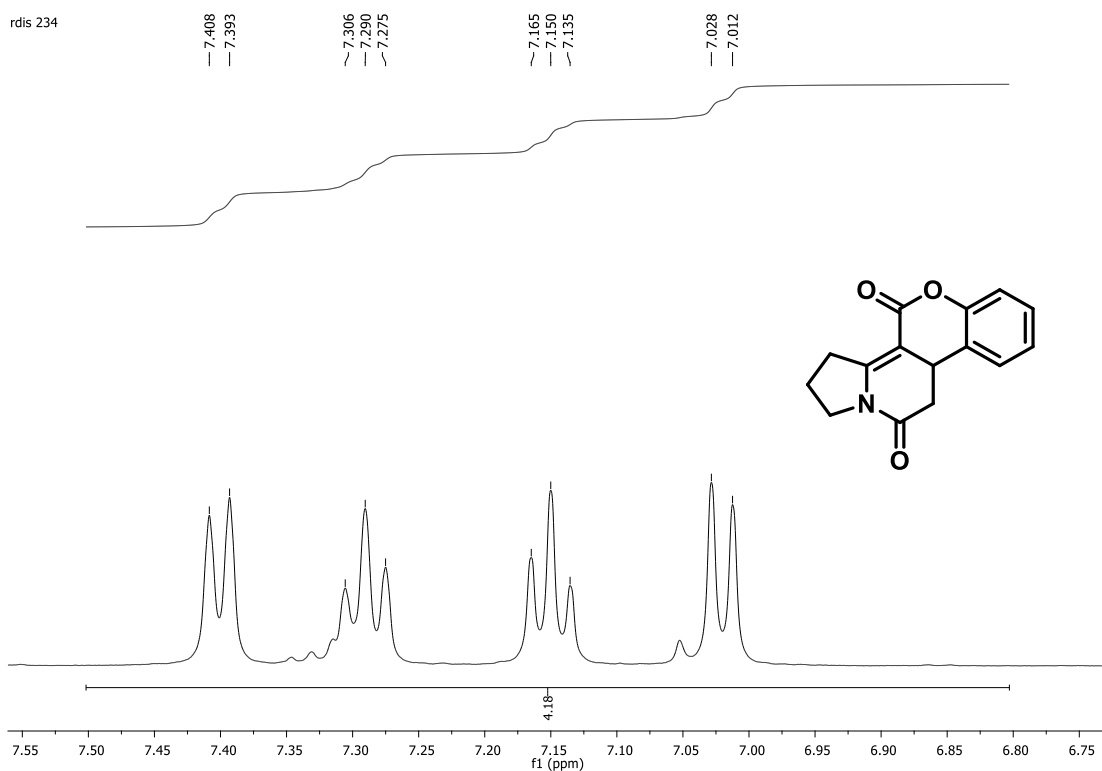
rdis 234



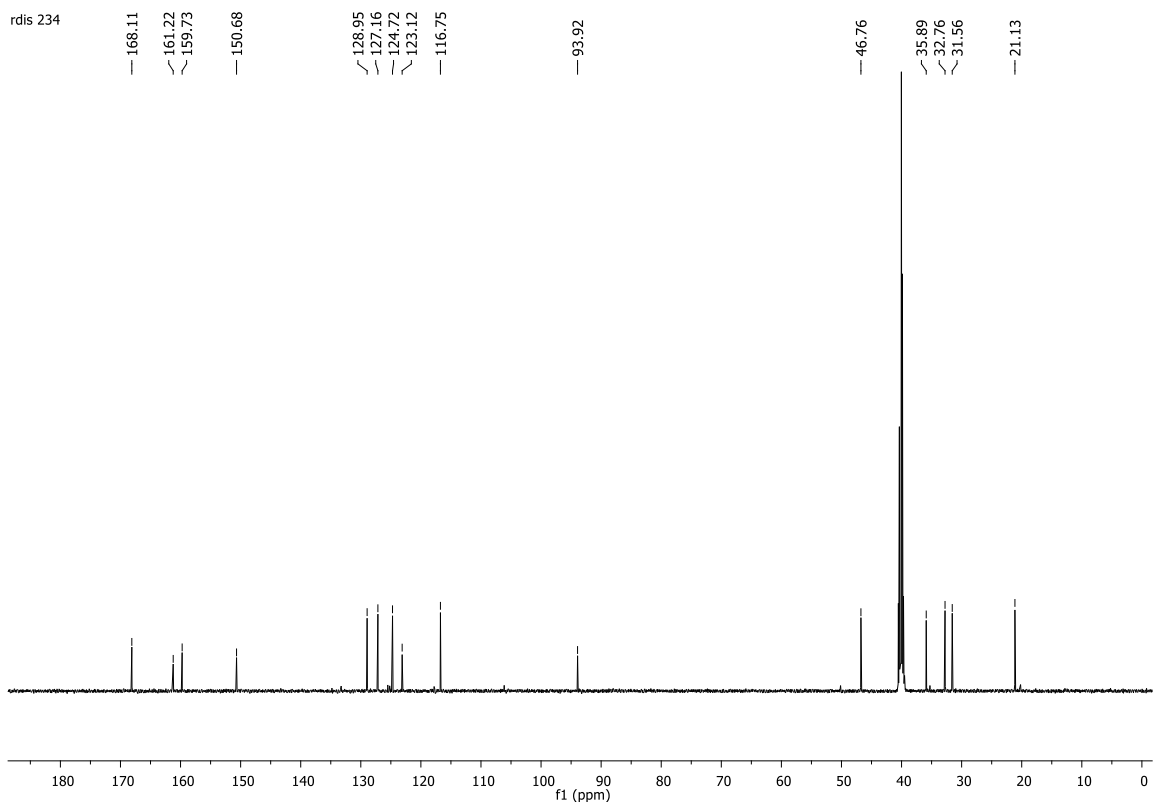
**Figura 113:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **118a**.



**Figura 114:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **118a**



**Figura 115:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **118a**.



**Figura 116:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **118a**.

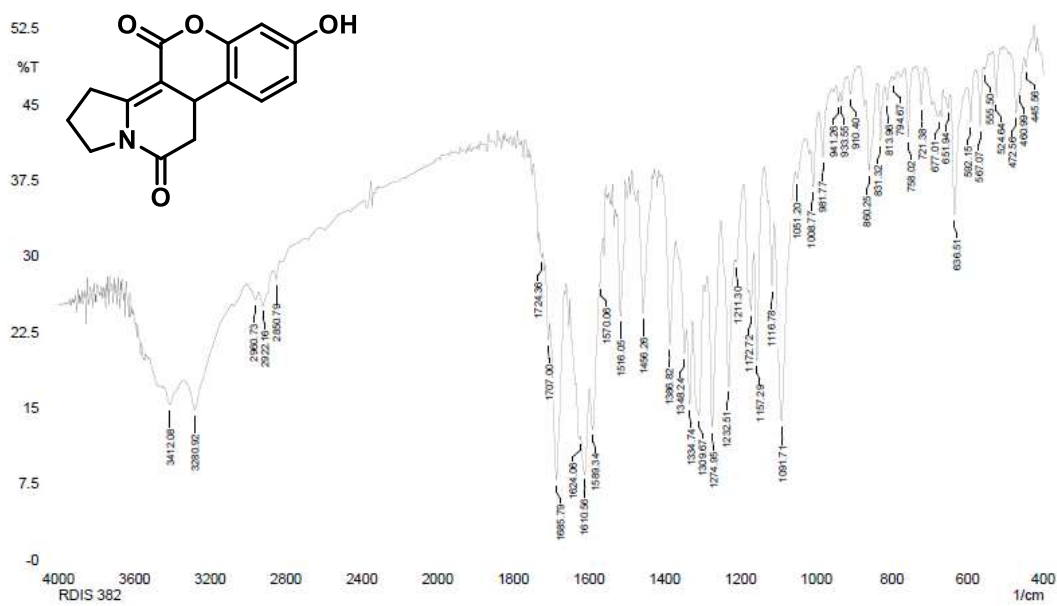


Figura 117: Espectro de infravermelho (KBr) de **118c**.

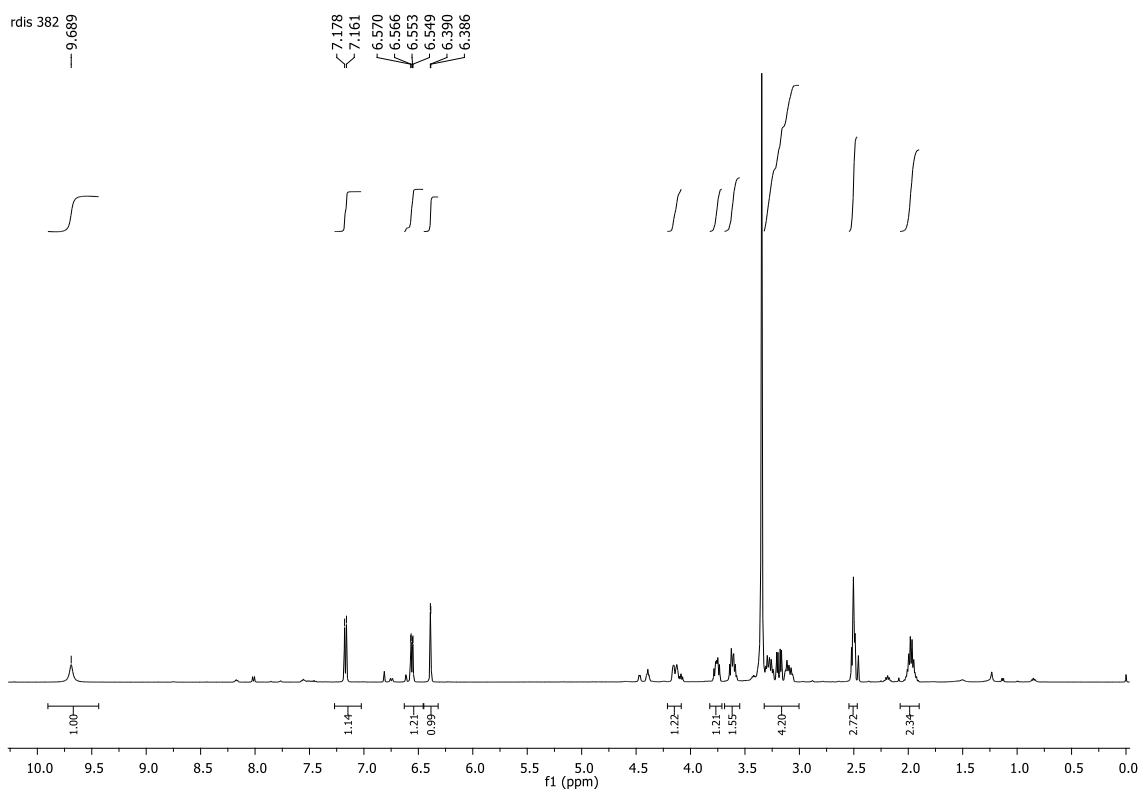
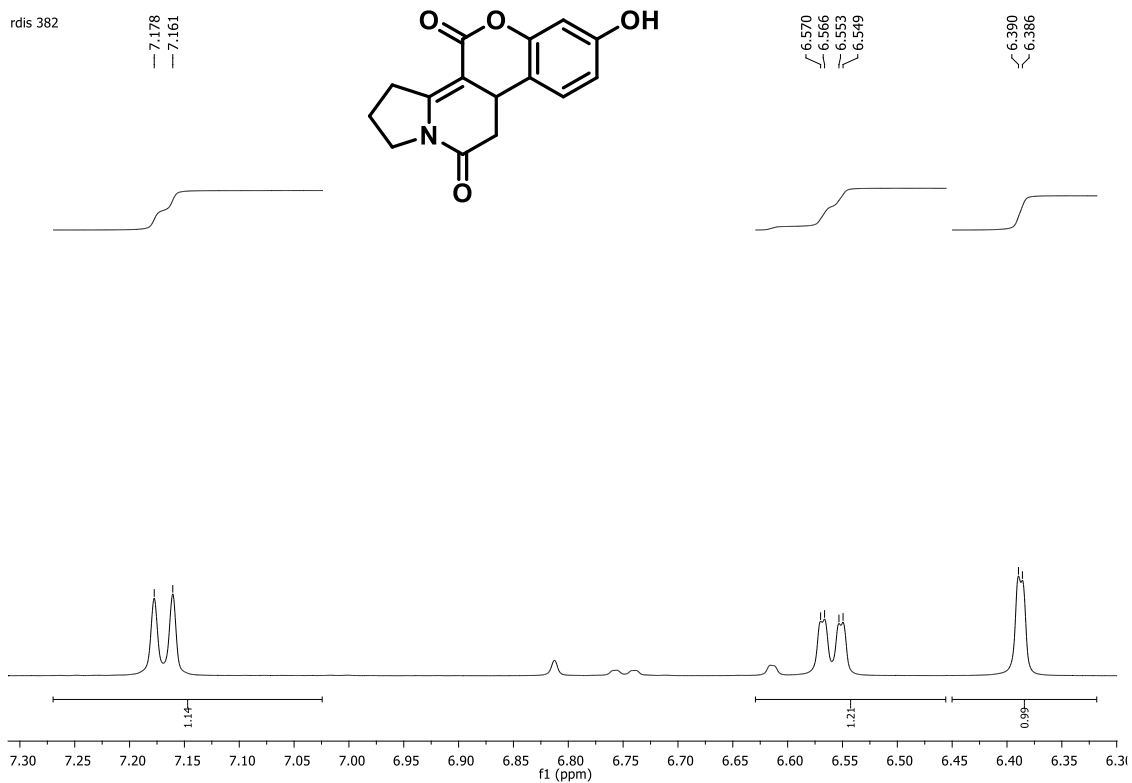
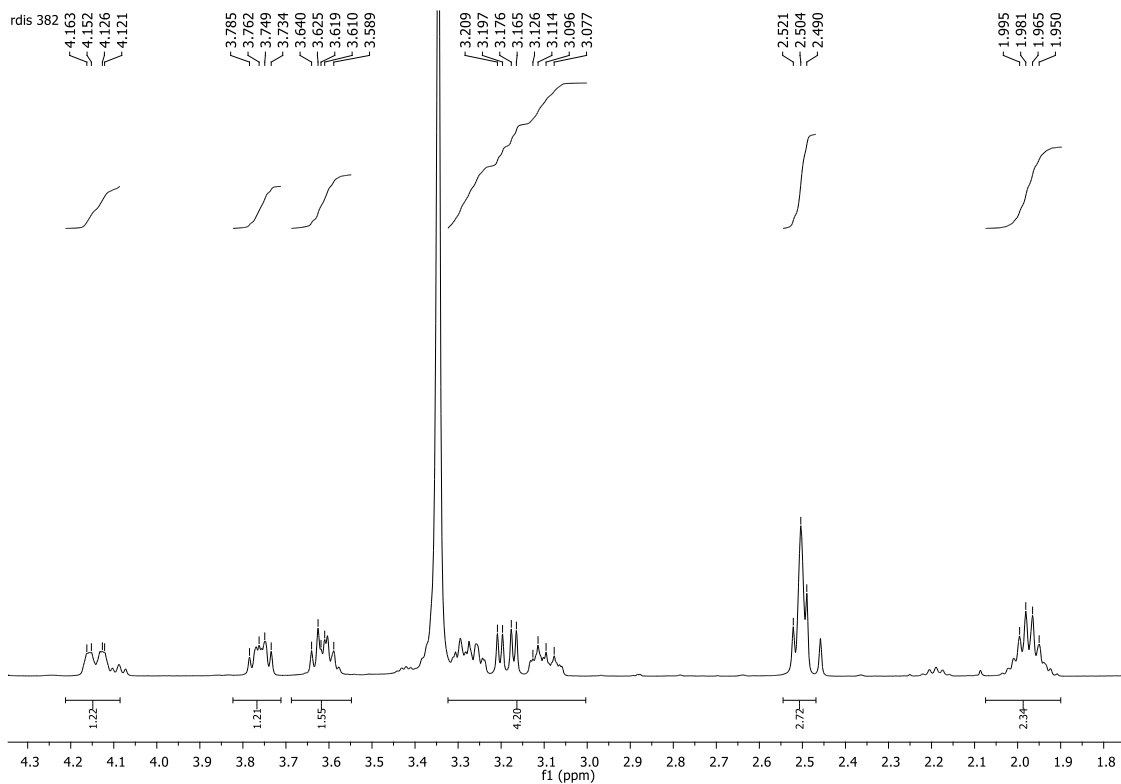


Figura 118: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **118c**.

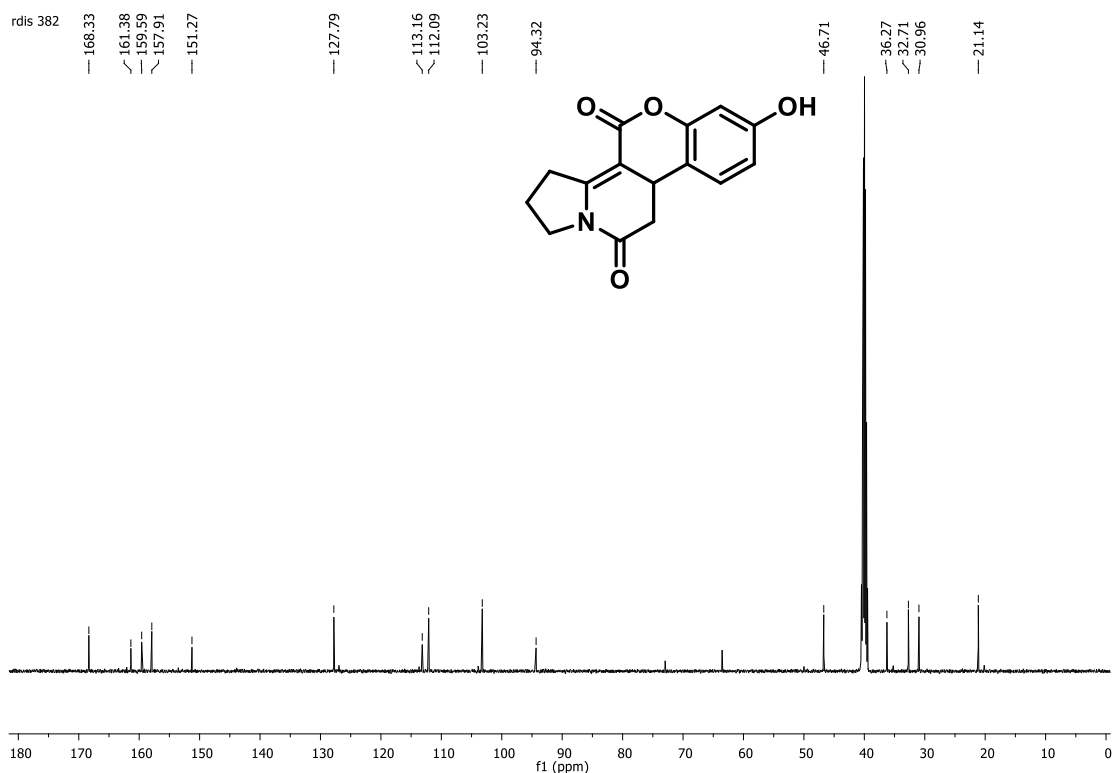




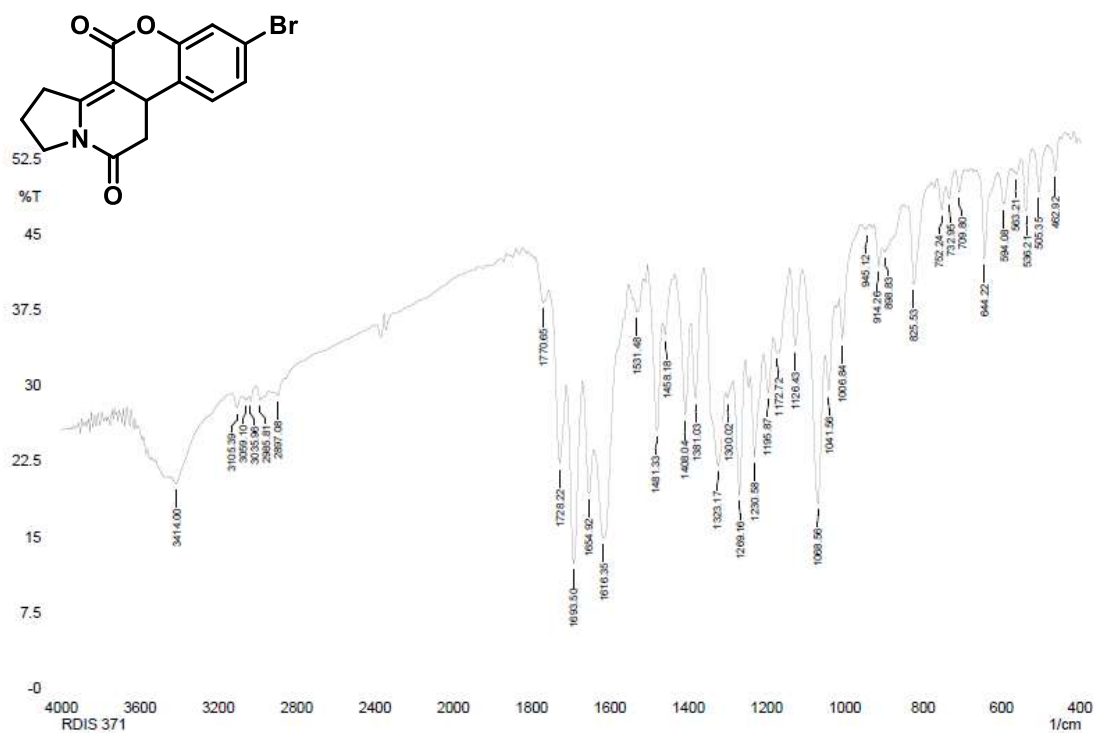
**Figura 119:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **118c**.



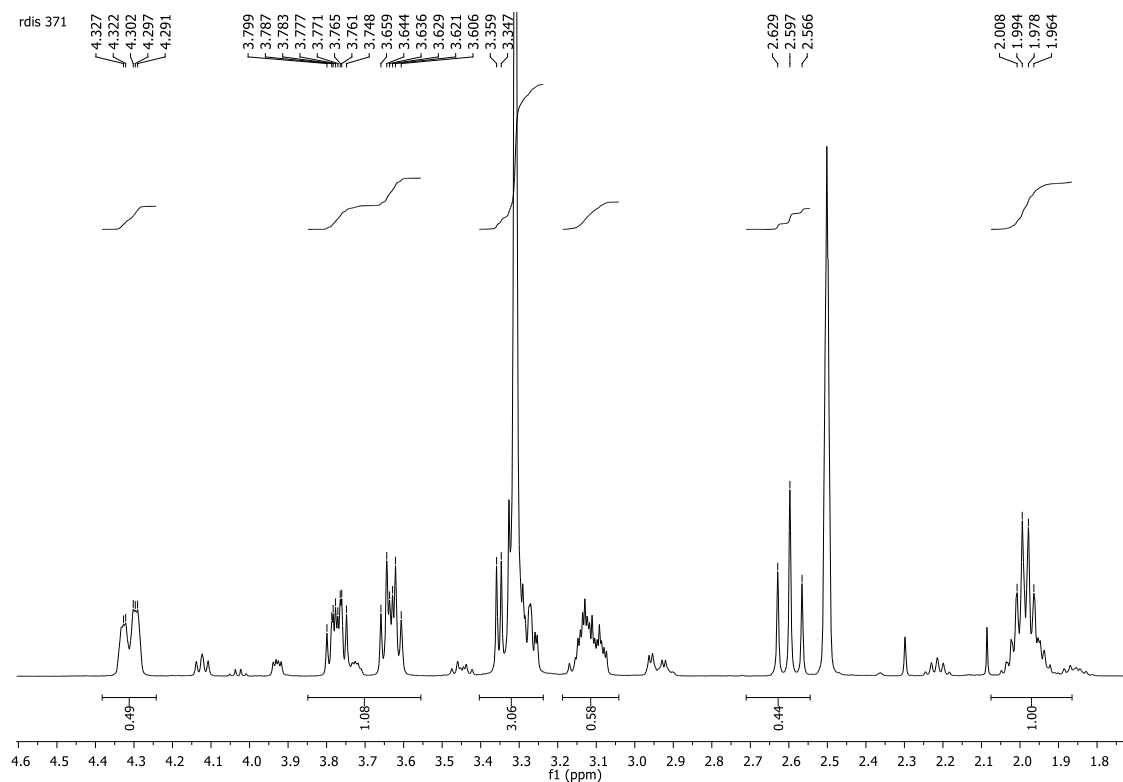
**Figura 120:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **118c**.



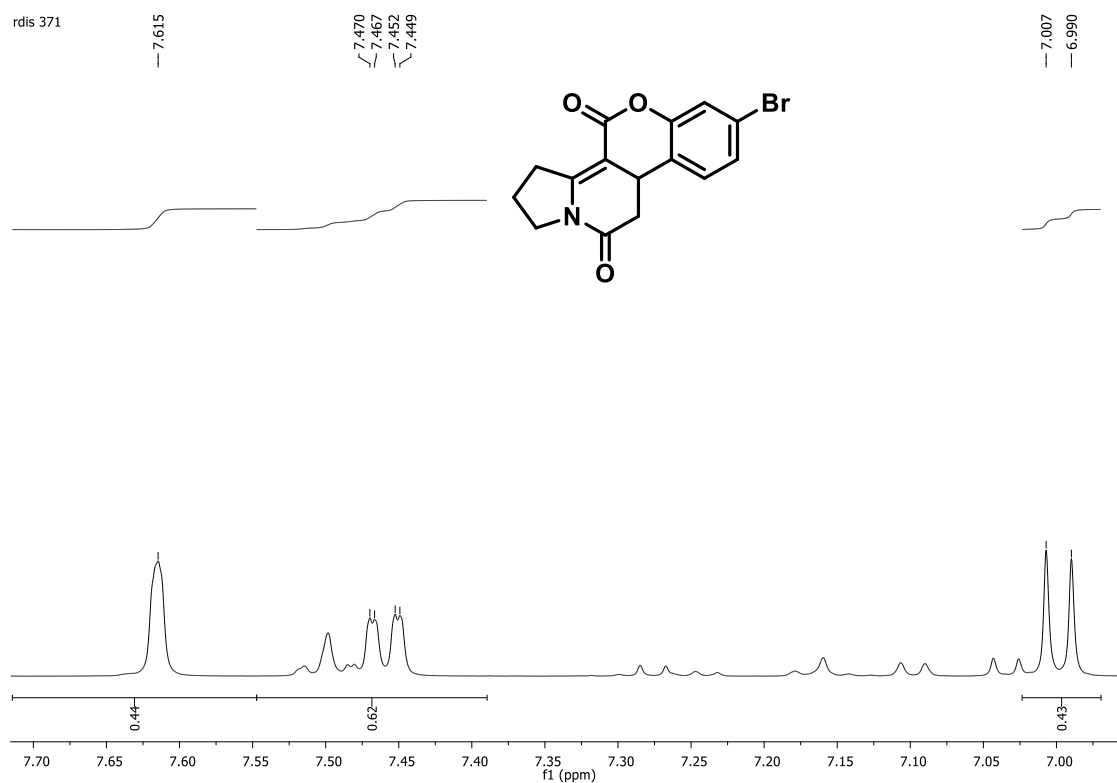
**Figura 121:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **118c**.



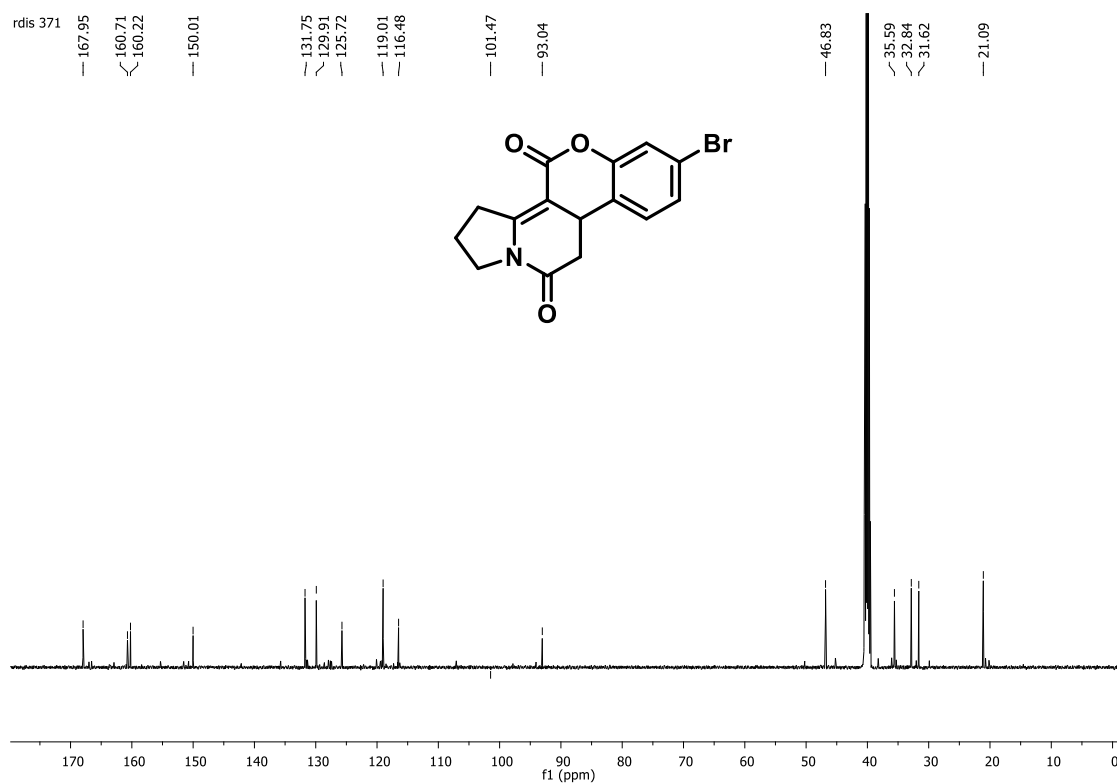
**Figura 122:** Espectro de infravermelho (KBr) de **118f**.



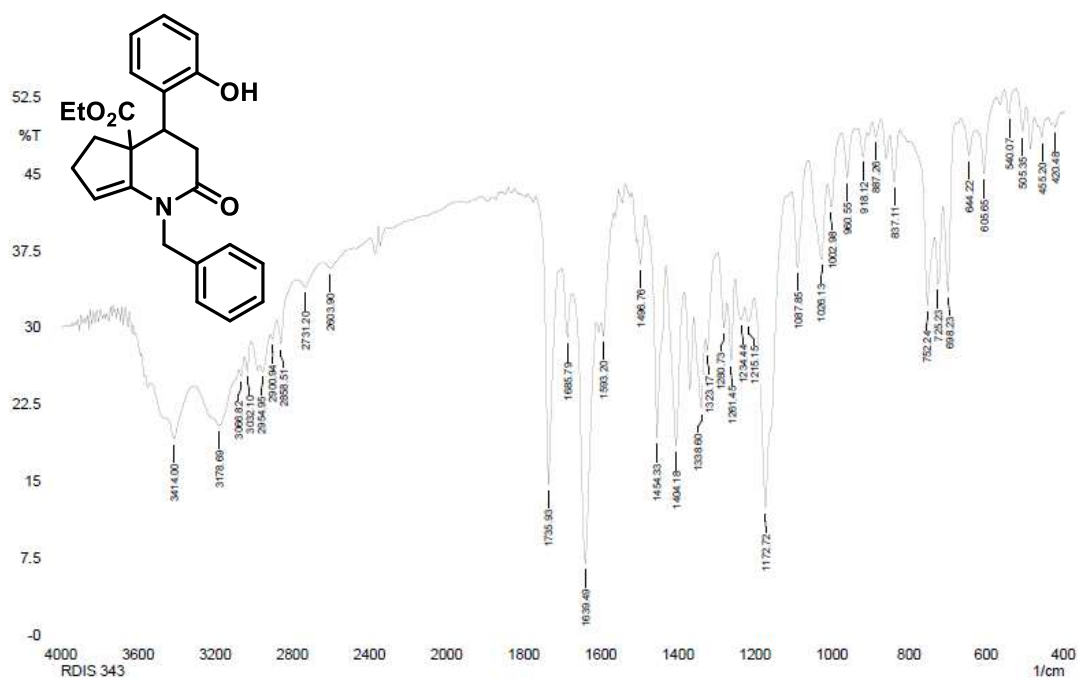
**Figura 123:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **118f**.



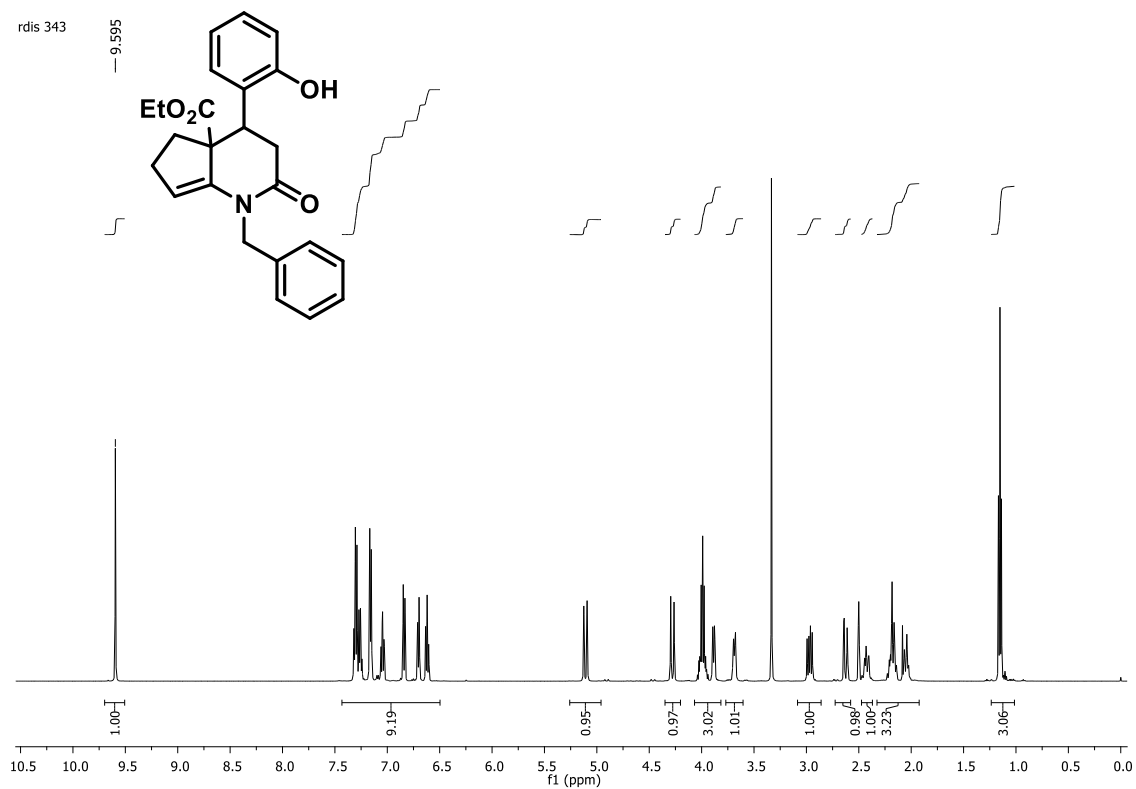
**Figura 124:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **118f**.



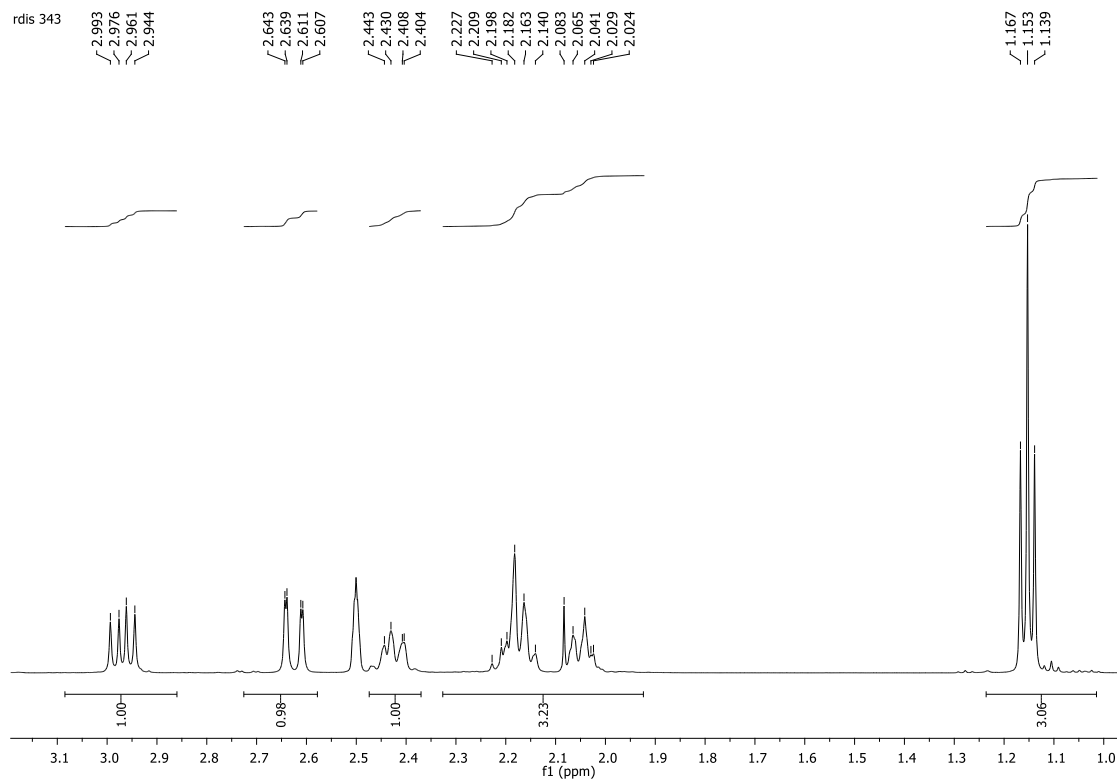
**Figura 125:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz, DMSO- $d_6$ ) de **118f**.



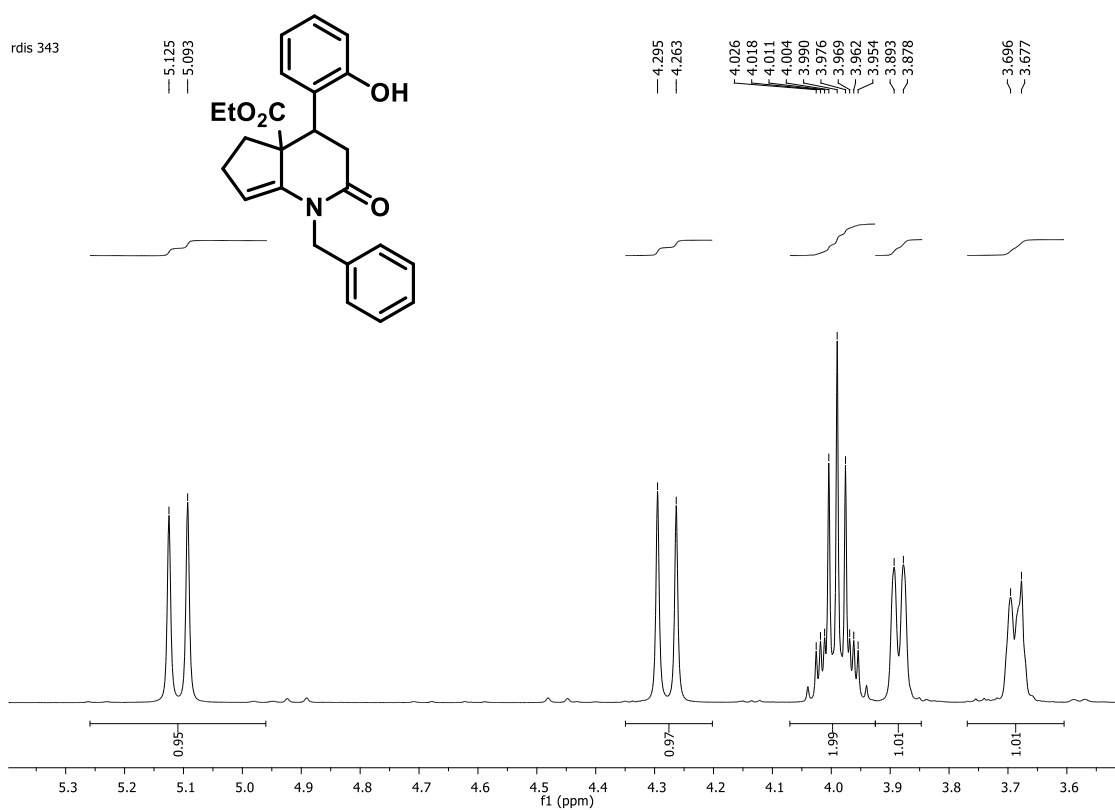
**Figura 126:** Espectro de infravermelho (KBr) de **123a**



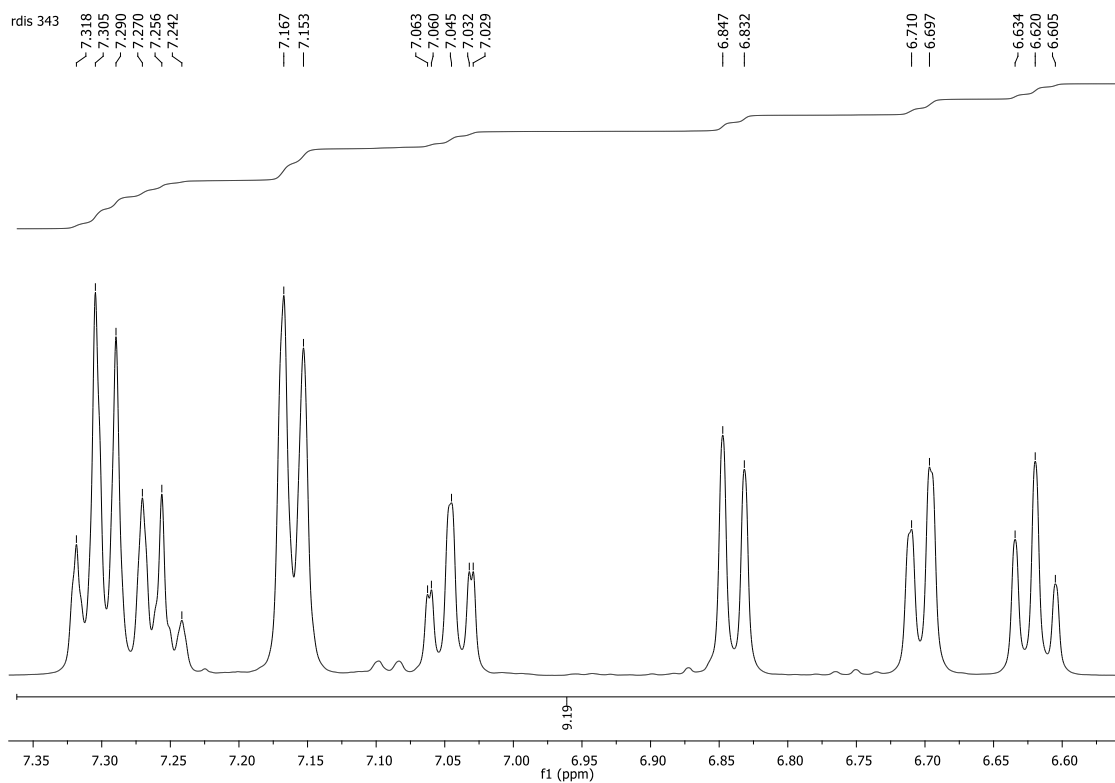
**Figura 127:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **123a**.



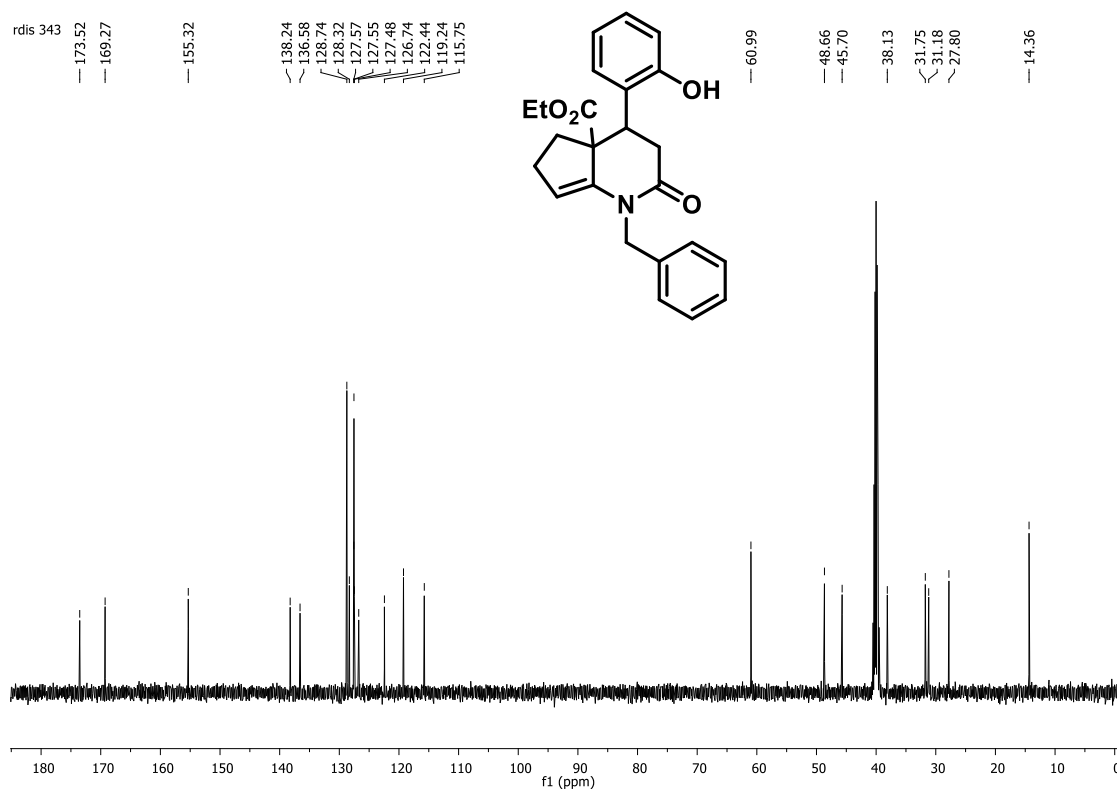
**Figura 128:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **123a**.



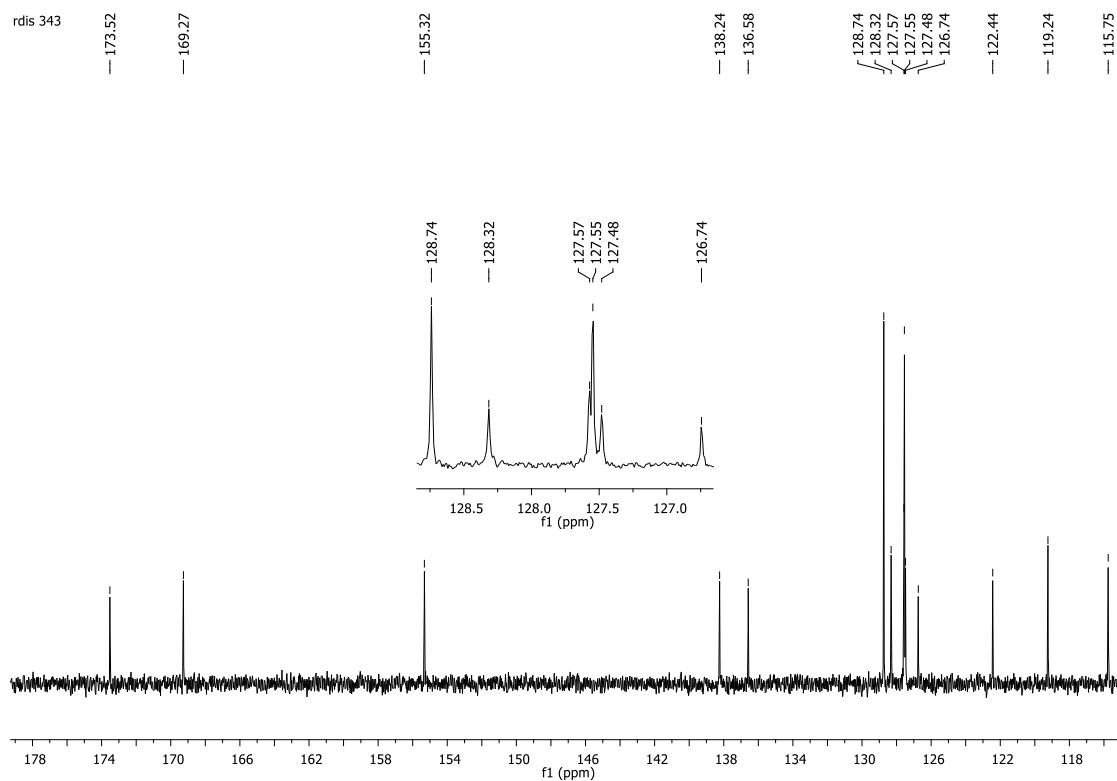
**Figura 129:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **123a**.



**Figura 130:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **123a**.



**Figura 131:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **123a**.



**Figura 132:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **123a**.

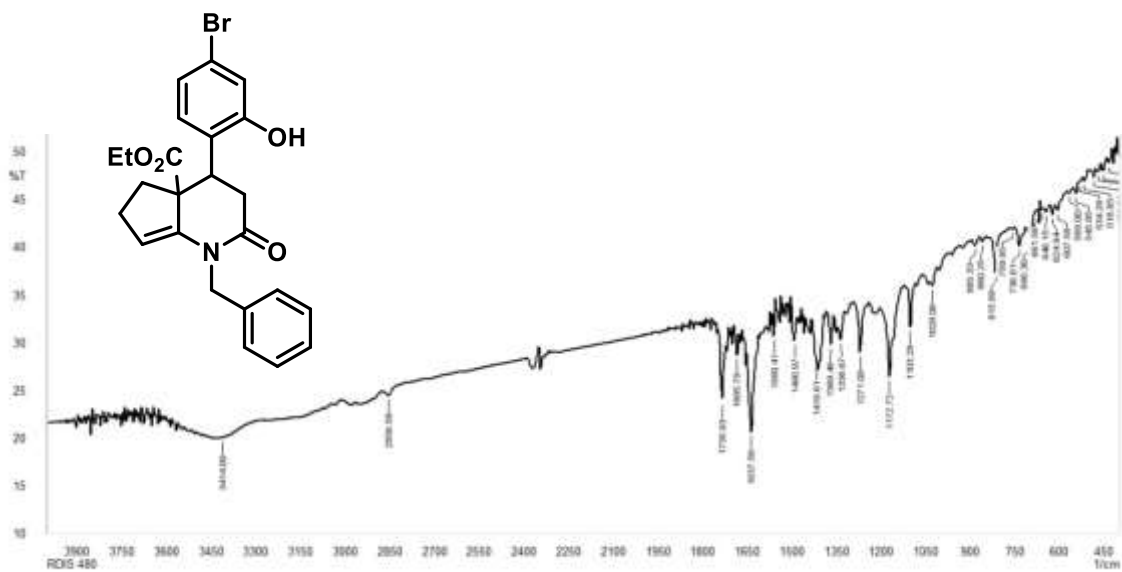


Figura 133: Espectro de infravermelho (KBr) de **123b**.

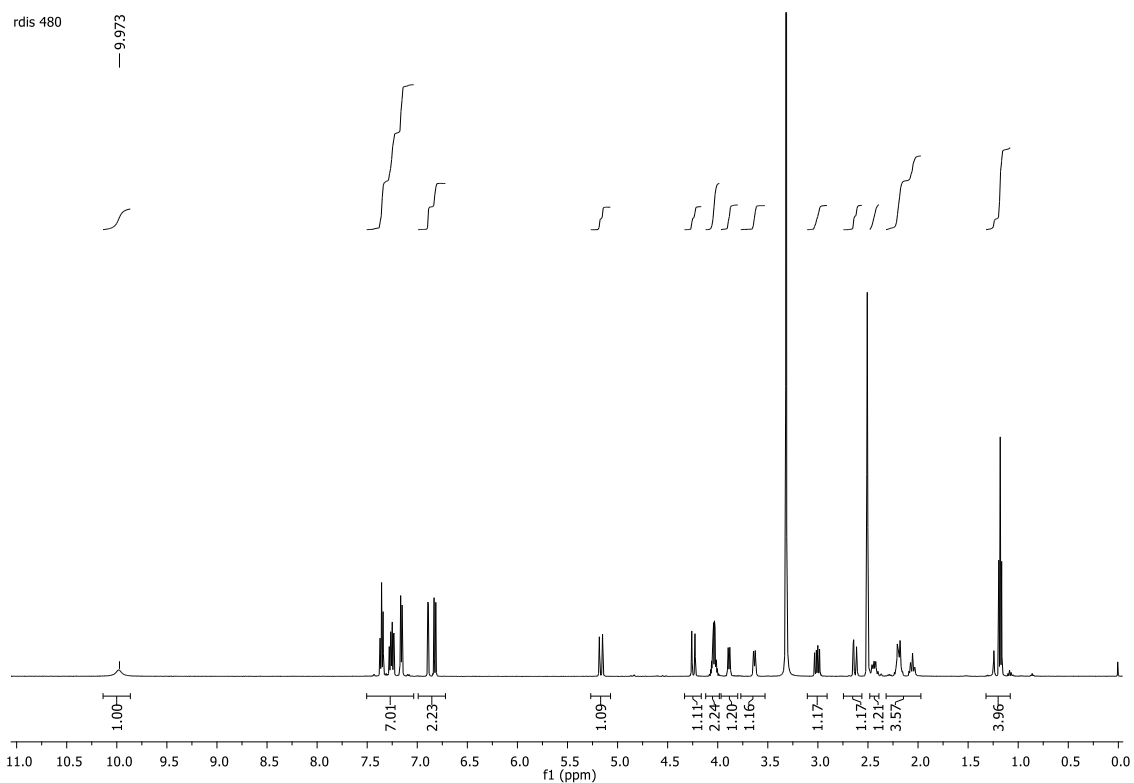
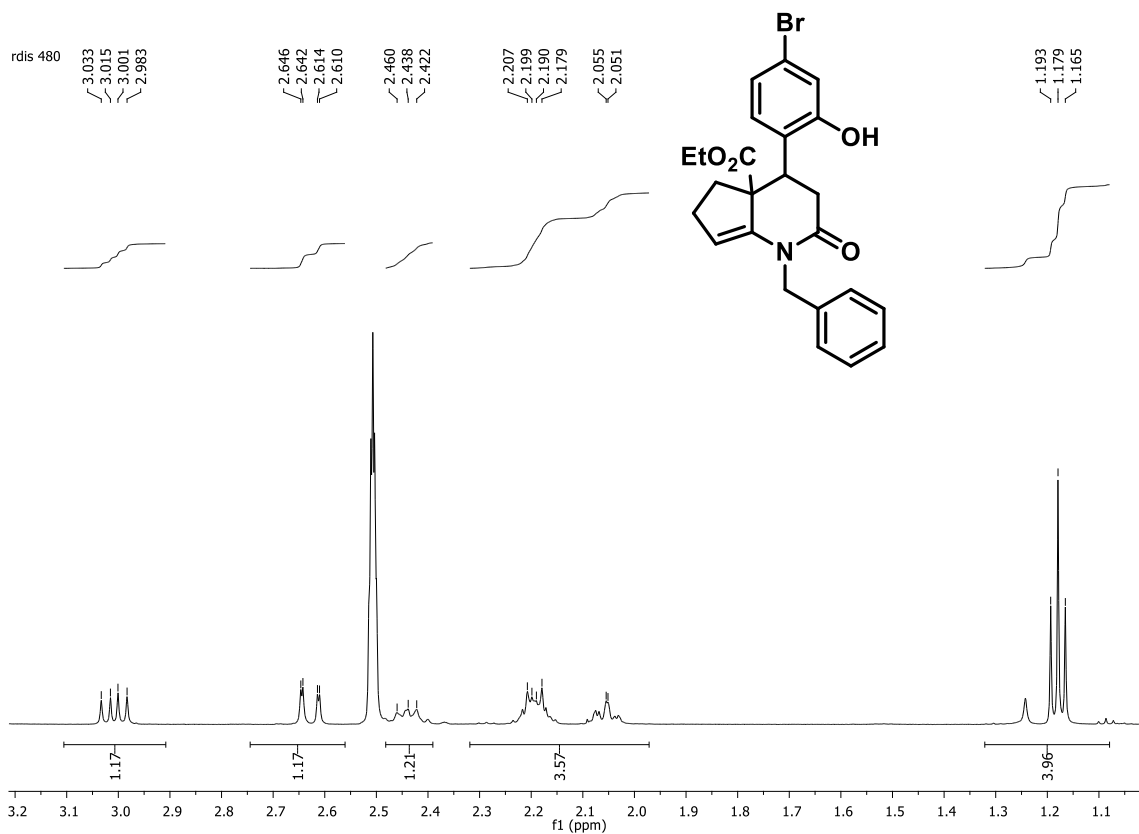
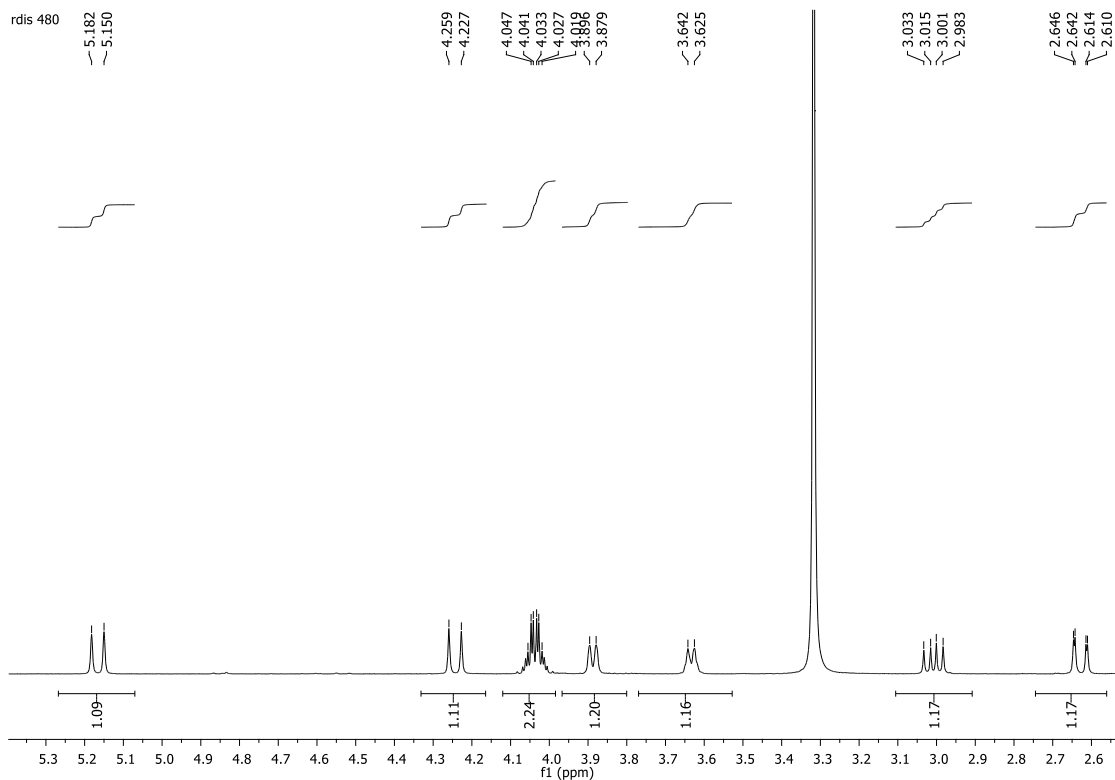


Figura 134: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **123b**

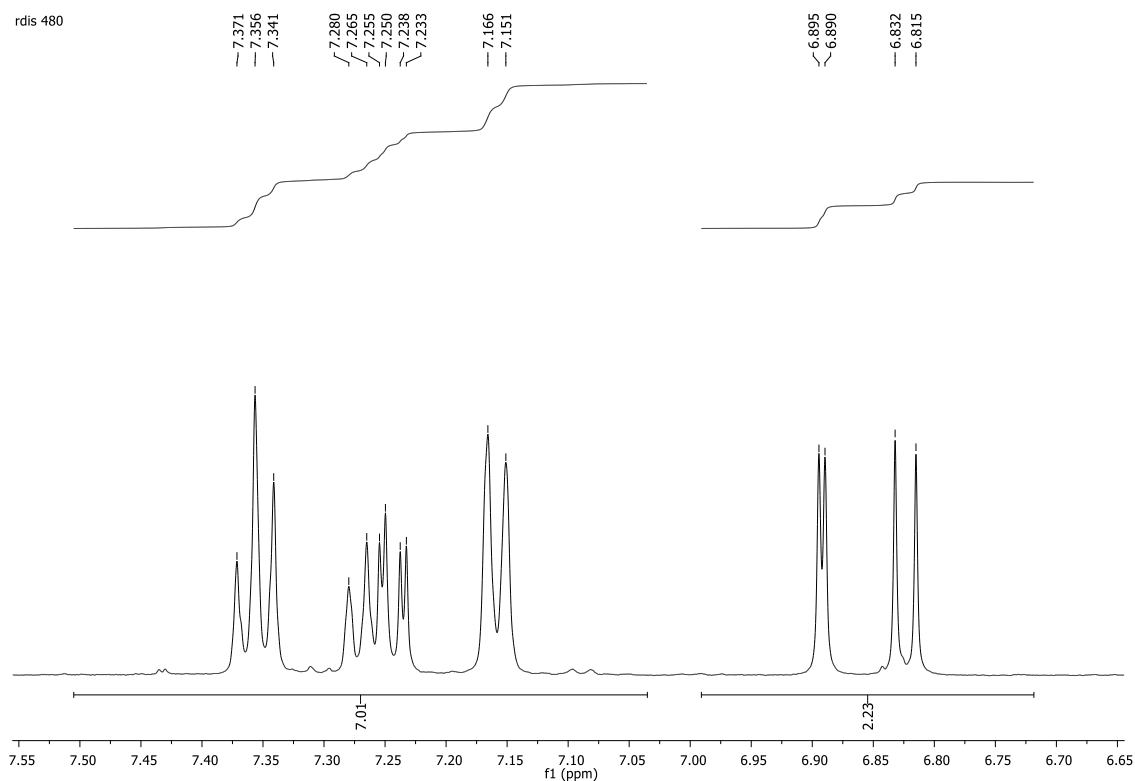




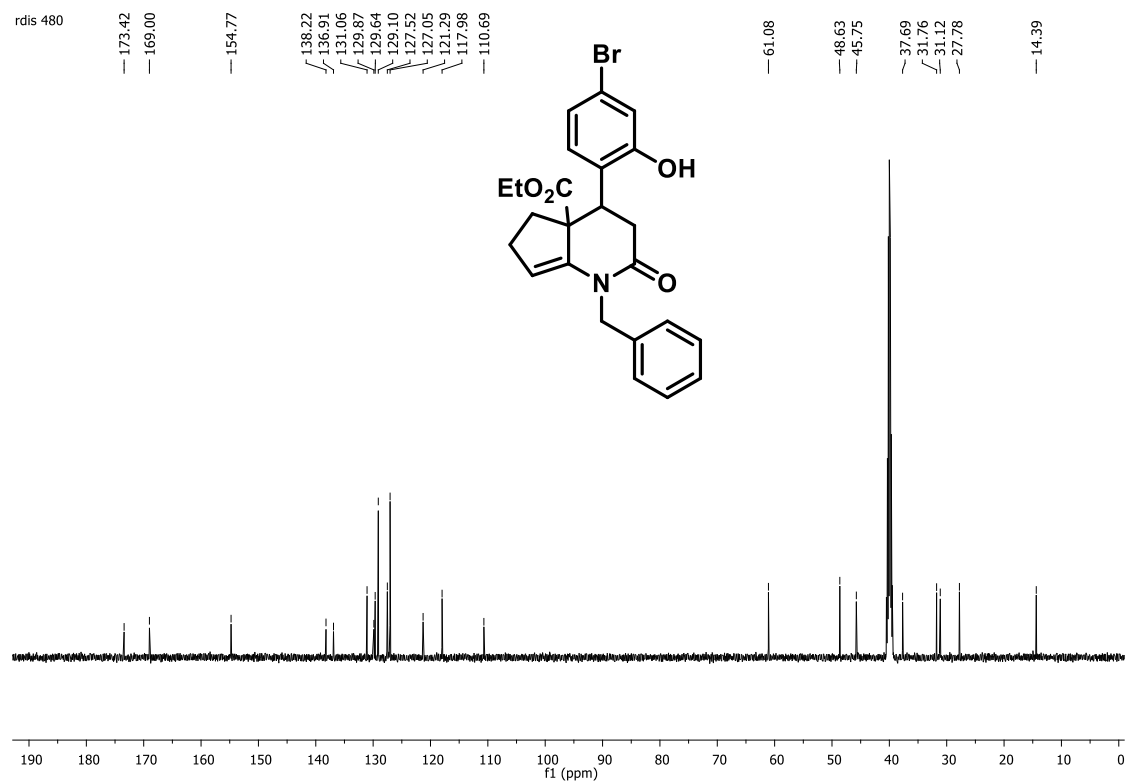
**Figura 135:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **123b**



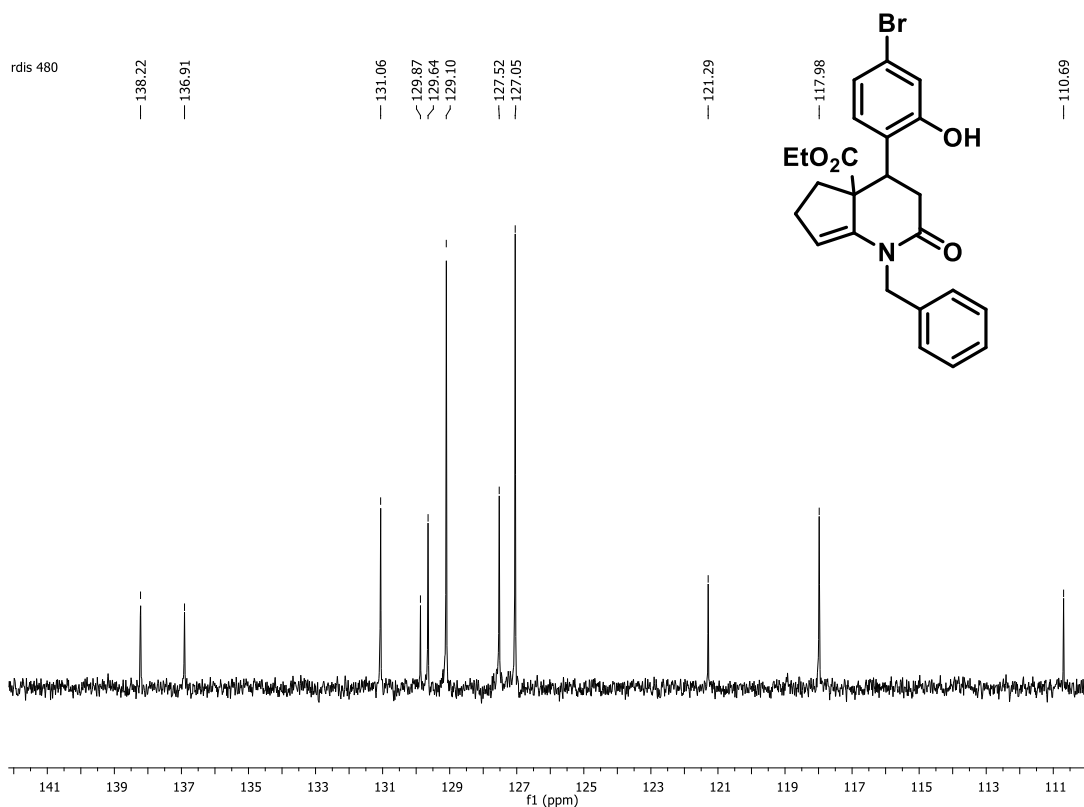
**Figura 136:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **123b**.



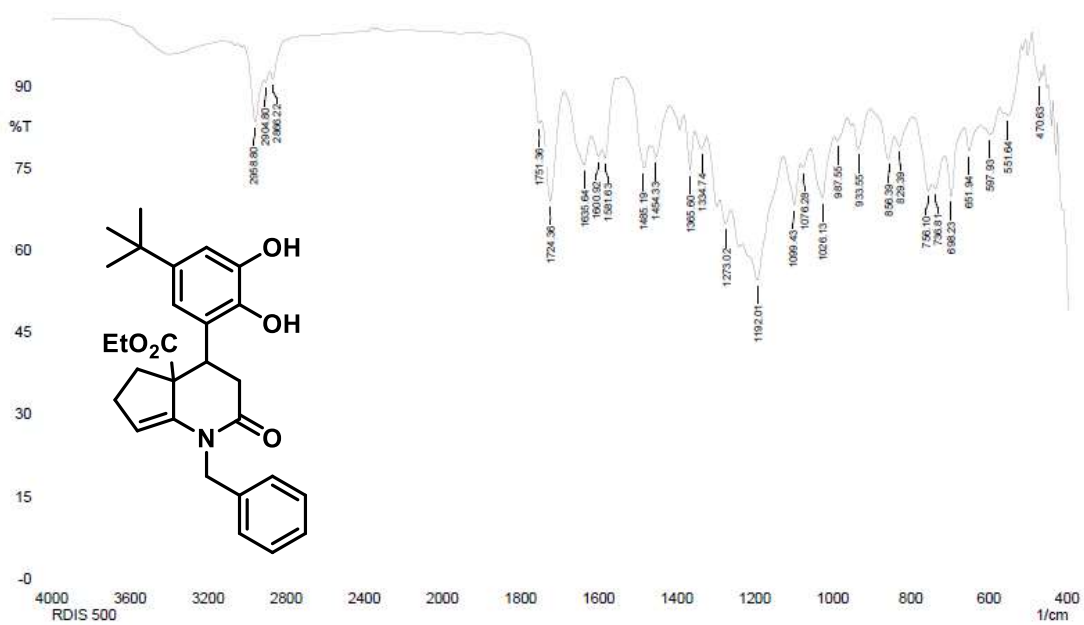
**Figura 137:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **123b**.



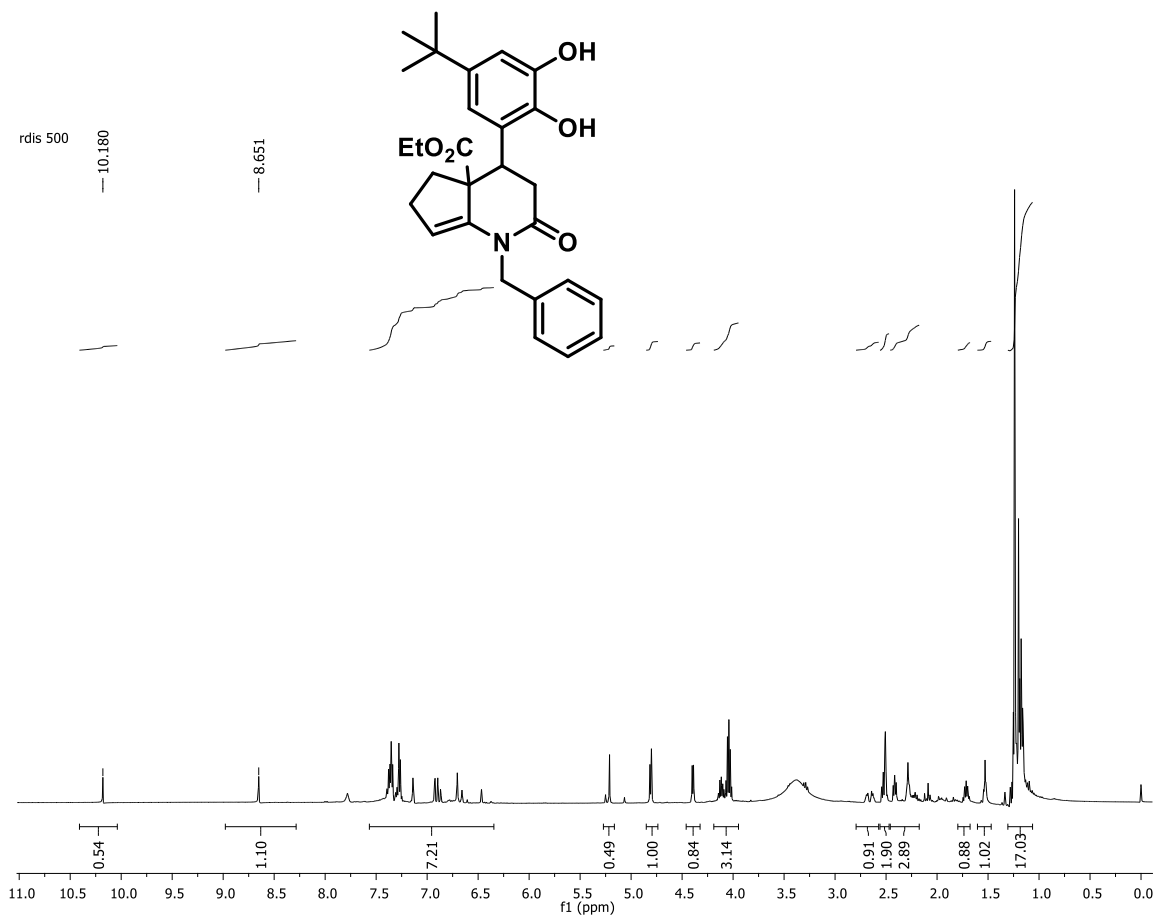
**Figura 138:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **123b**.



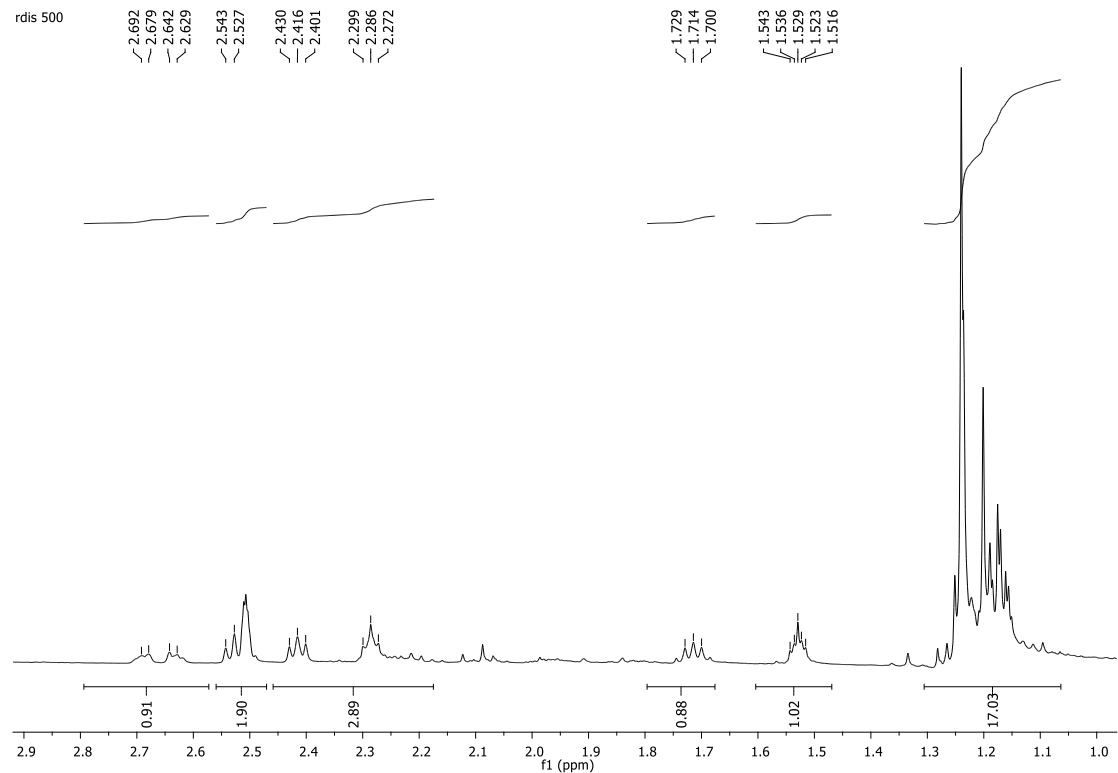
**Figura 139:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **123b**.



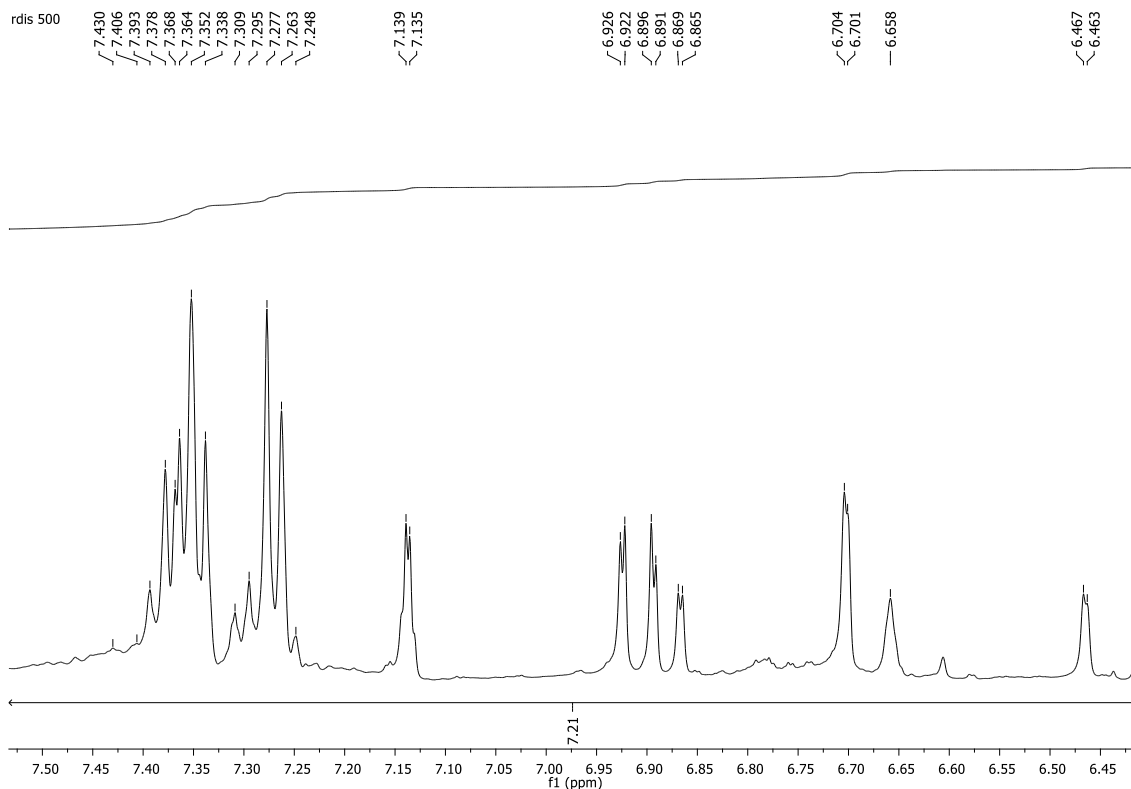
**Figura 140:** Espectro de infravermelho (KBr) de **123c**.



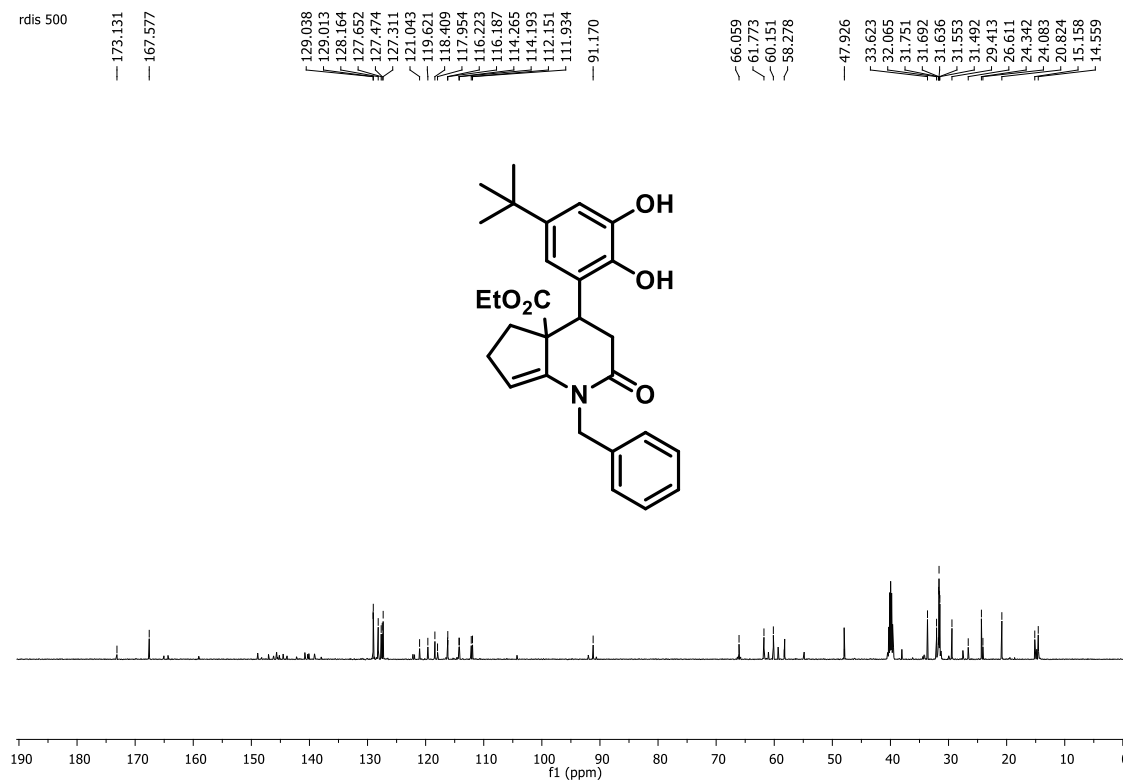
**Figura 141:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **123c**.



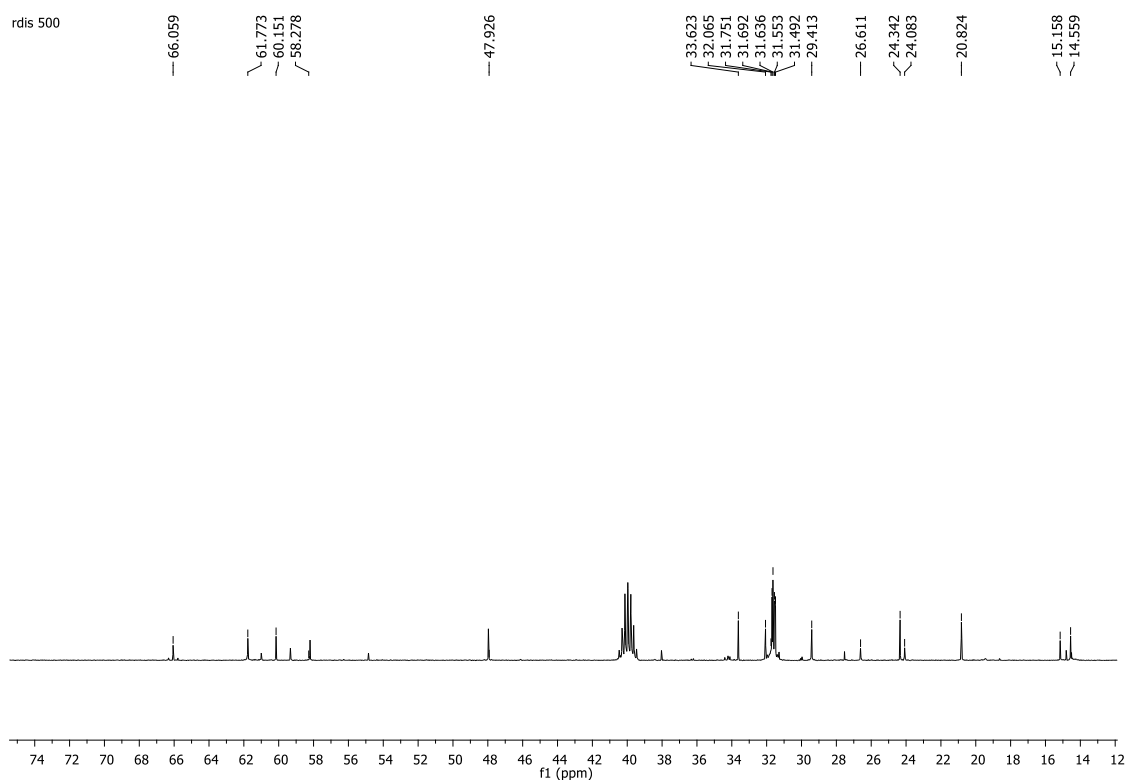
**Figura 142:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **123c**.



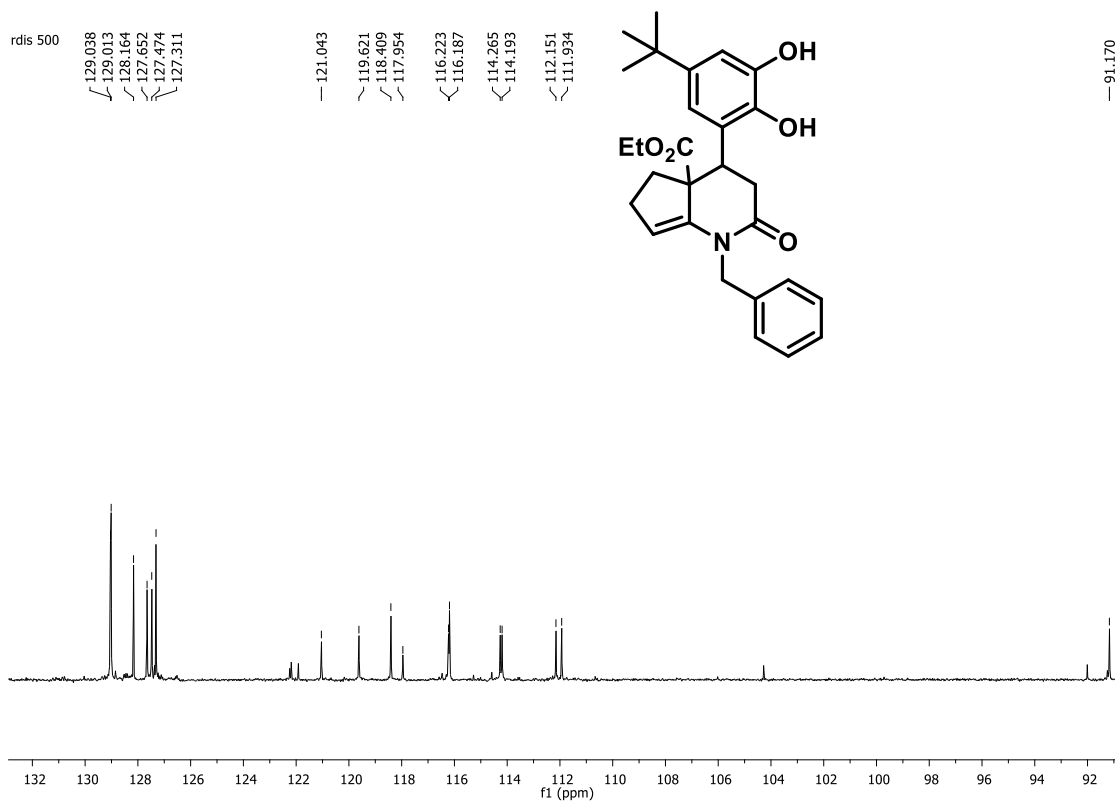
**Figura 143:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **123c**.



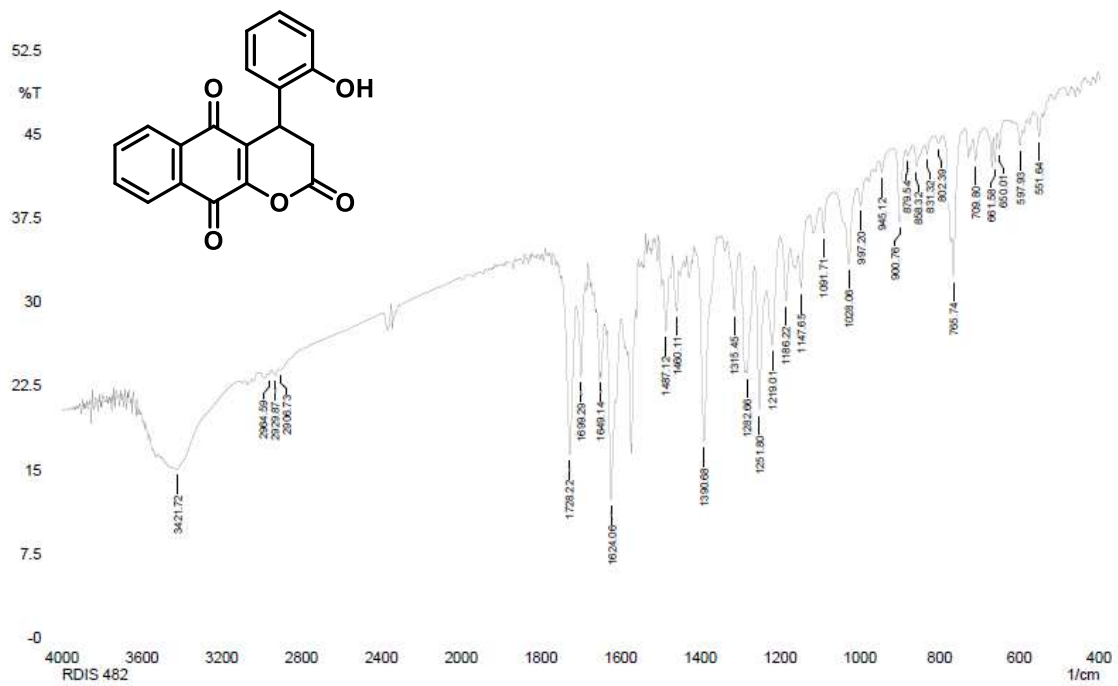
**Figura 144:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **123c**.



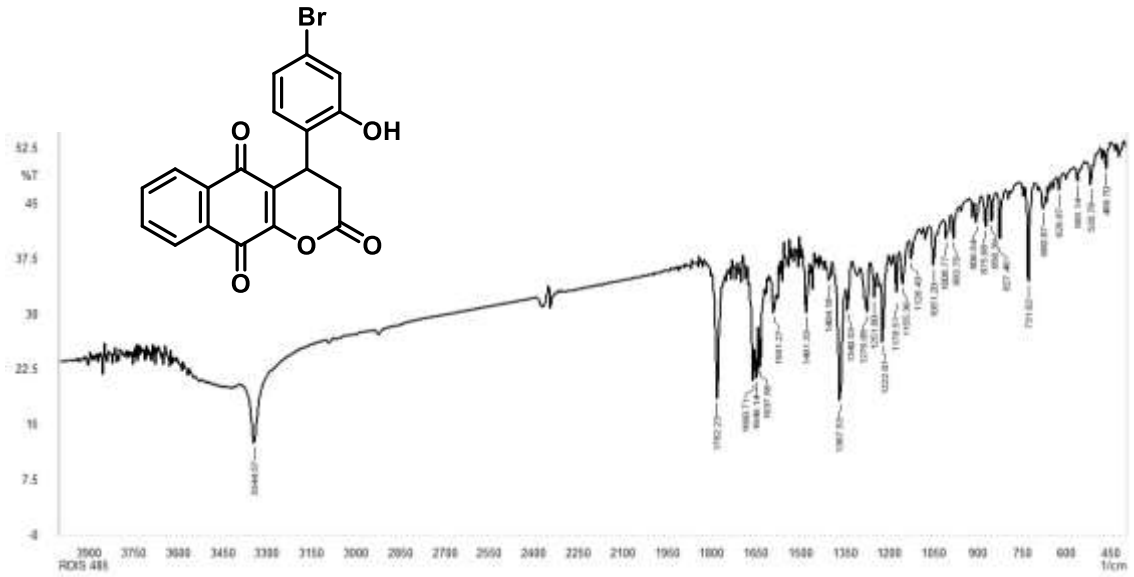
**Figura 145:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **123c..**



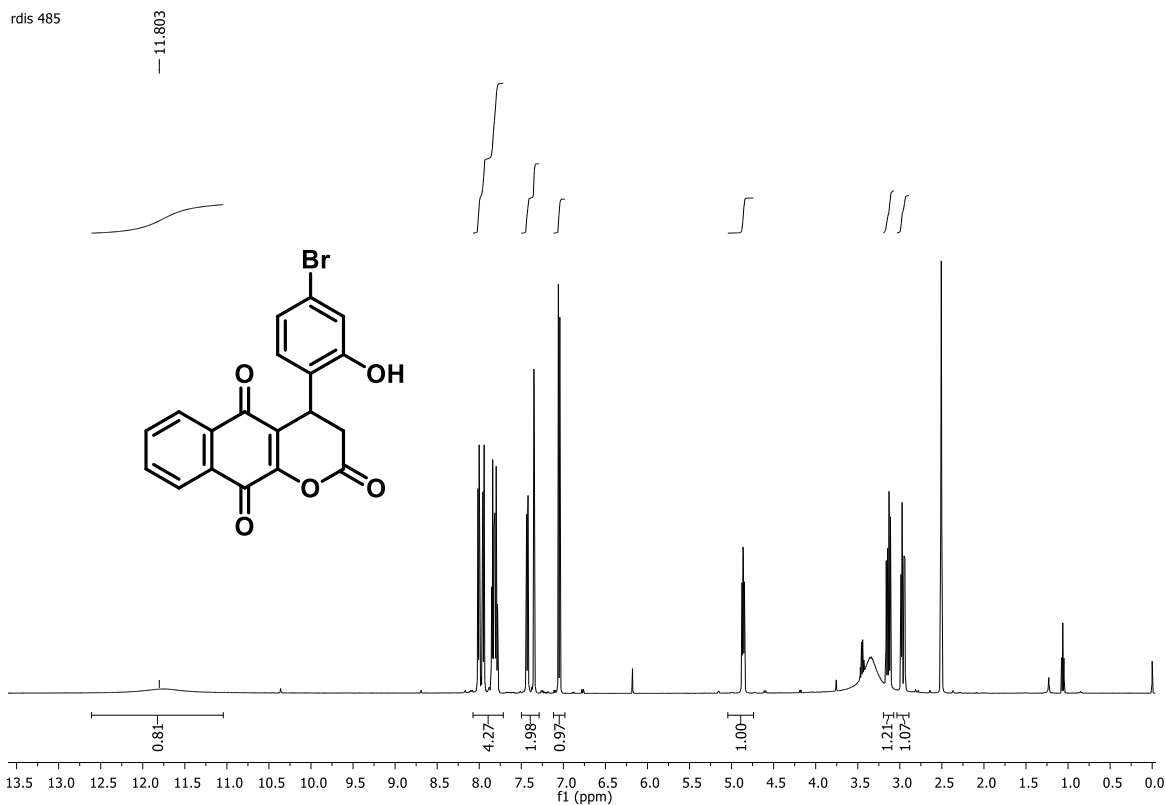
**Figura 146:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **123c..**



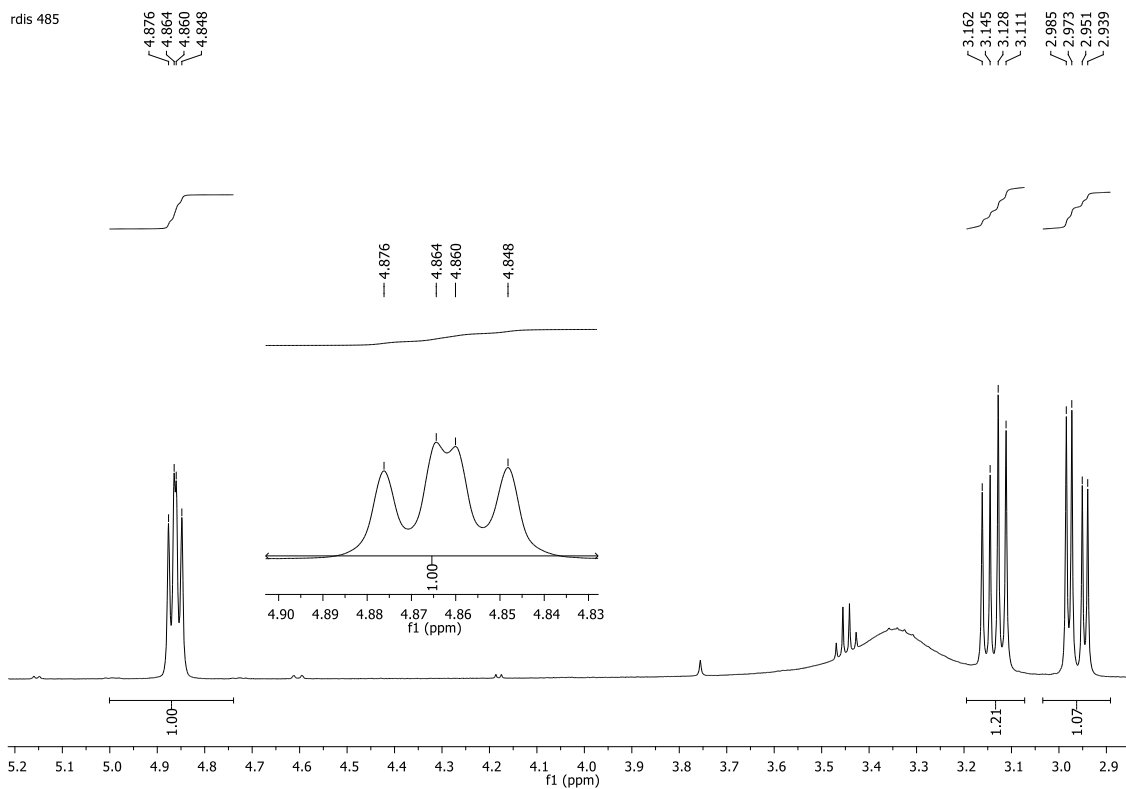
**Figura 147:** Espectro de infravermelho (KBr) de **127a**



**Figura 148:** Espectro de infravermelho (KBr) de **127b**

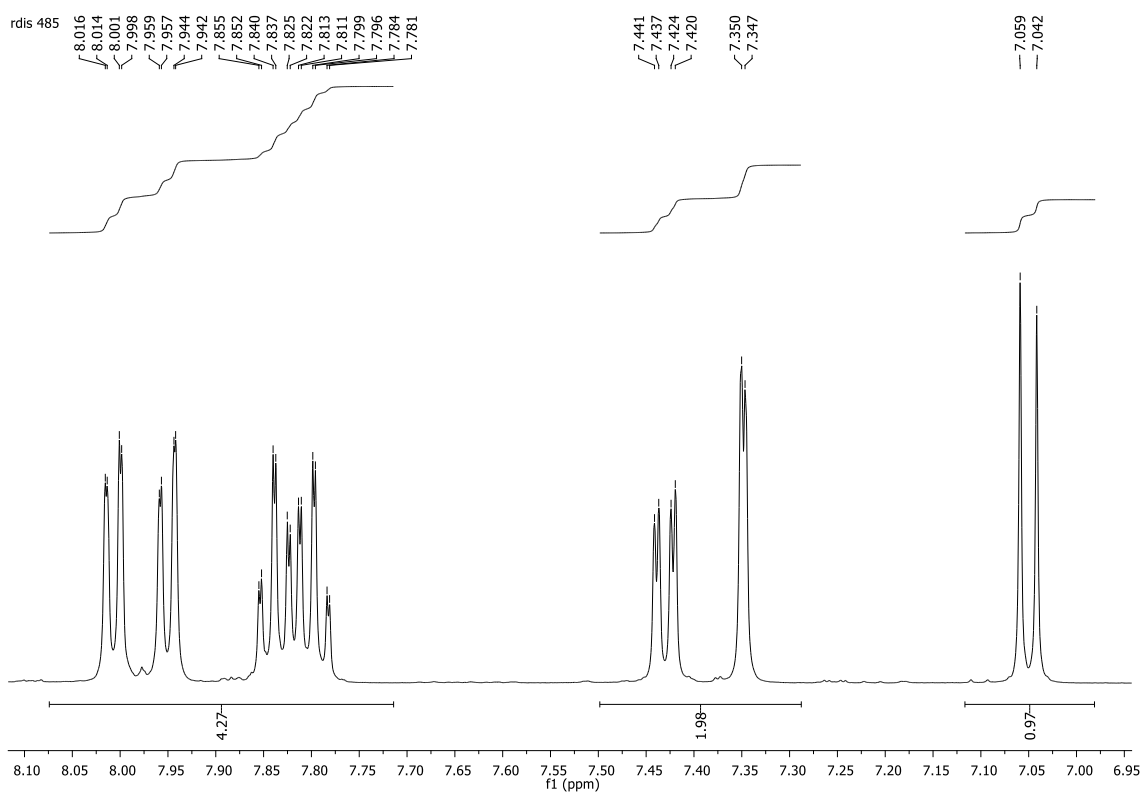


**Figura 149:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **127b**.

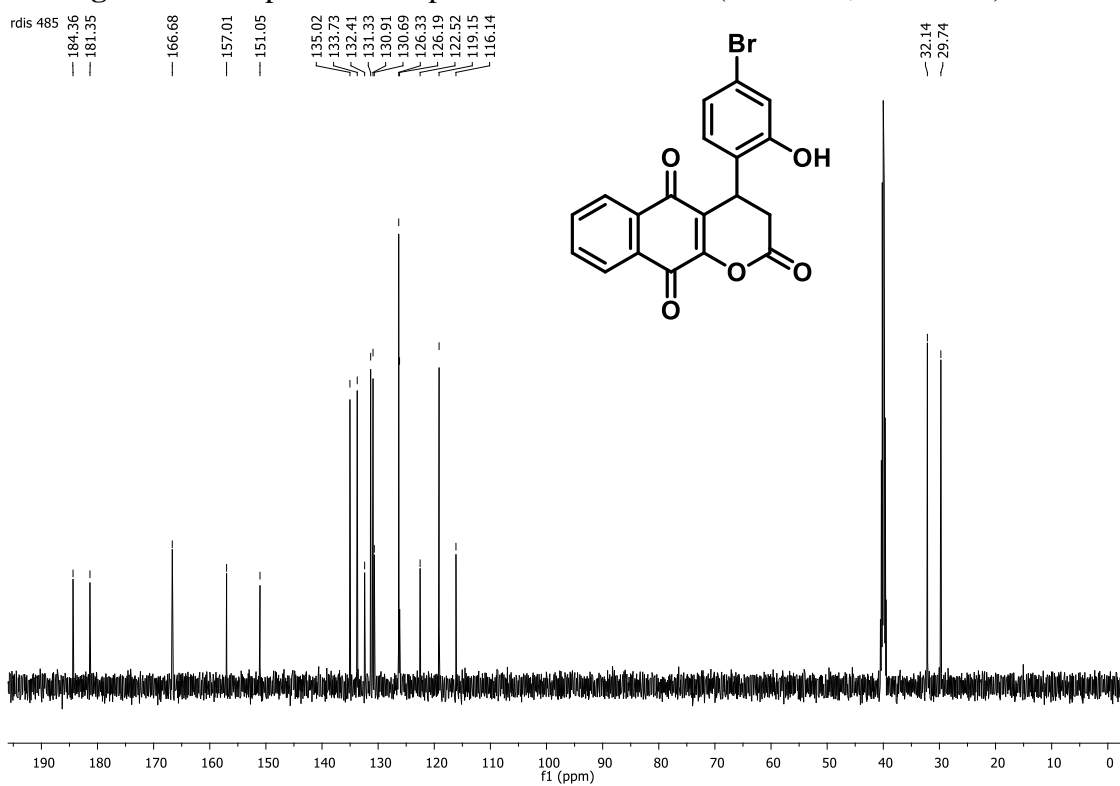


**Figura 150:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **127b**.

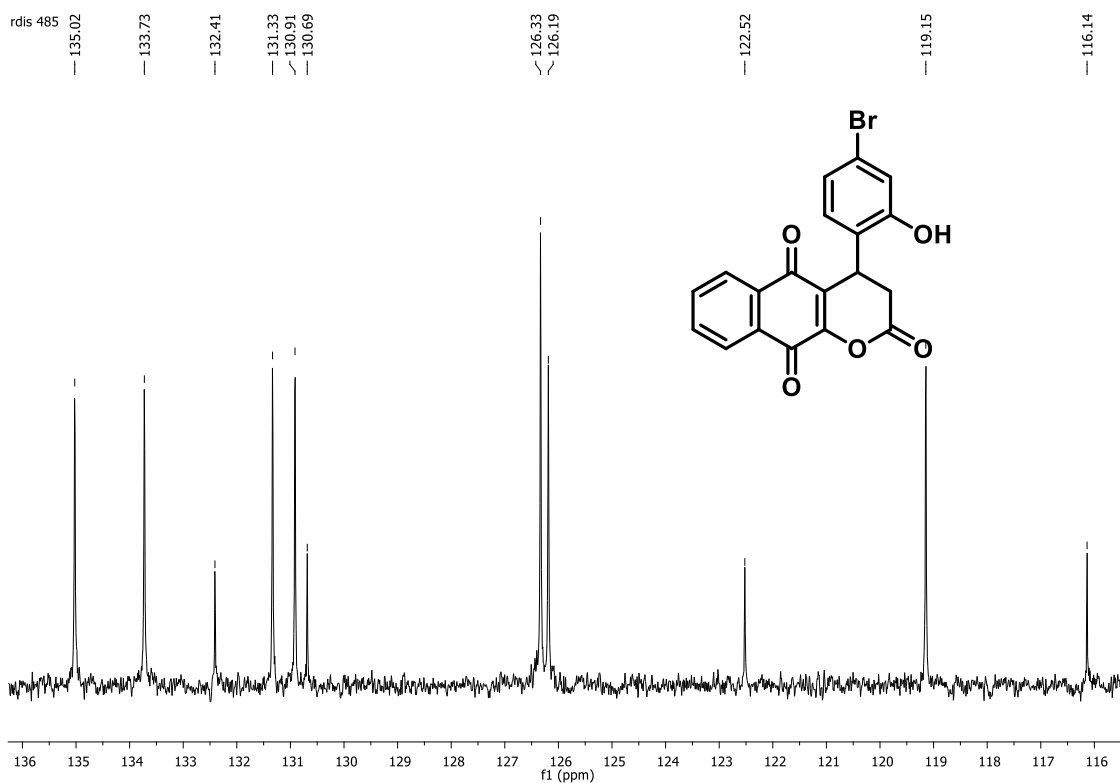




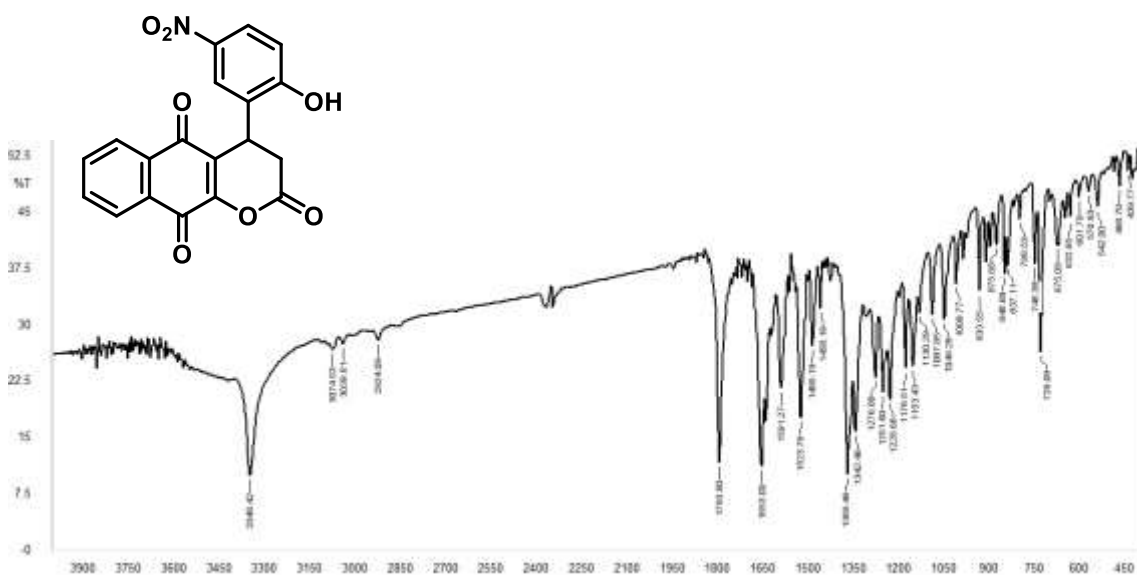
**Figura 151:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **127b**.



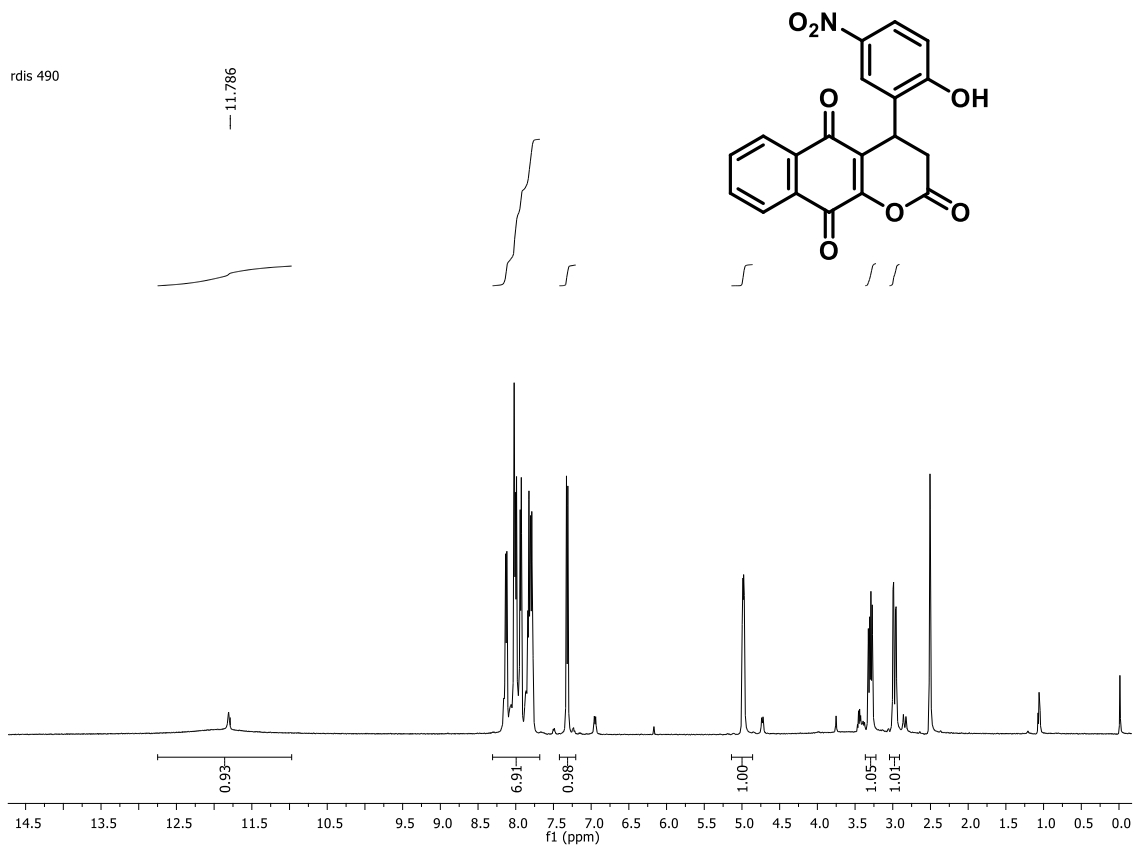
**Figura 152:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **127b**.



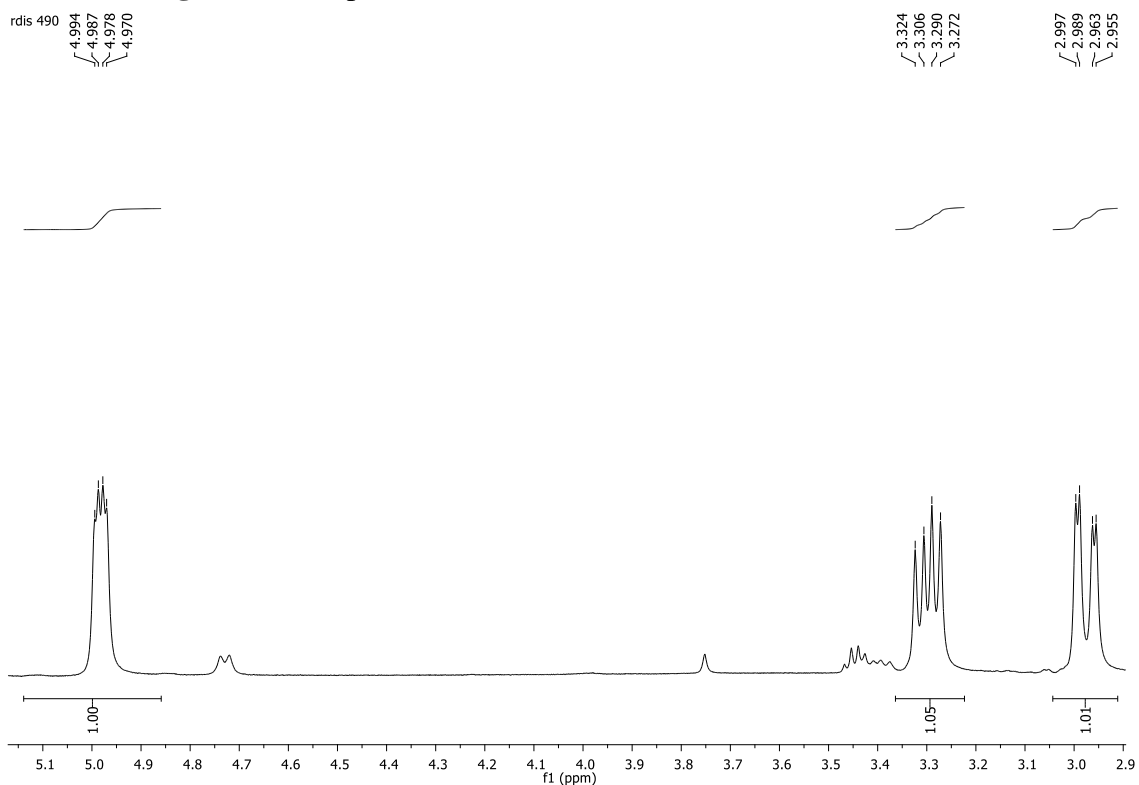
**Figura 153:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **127b**.



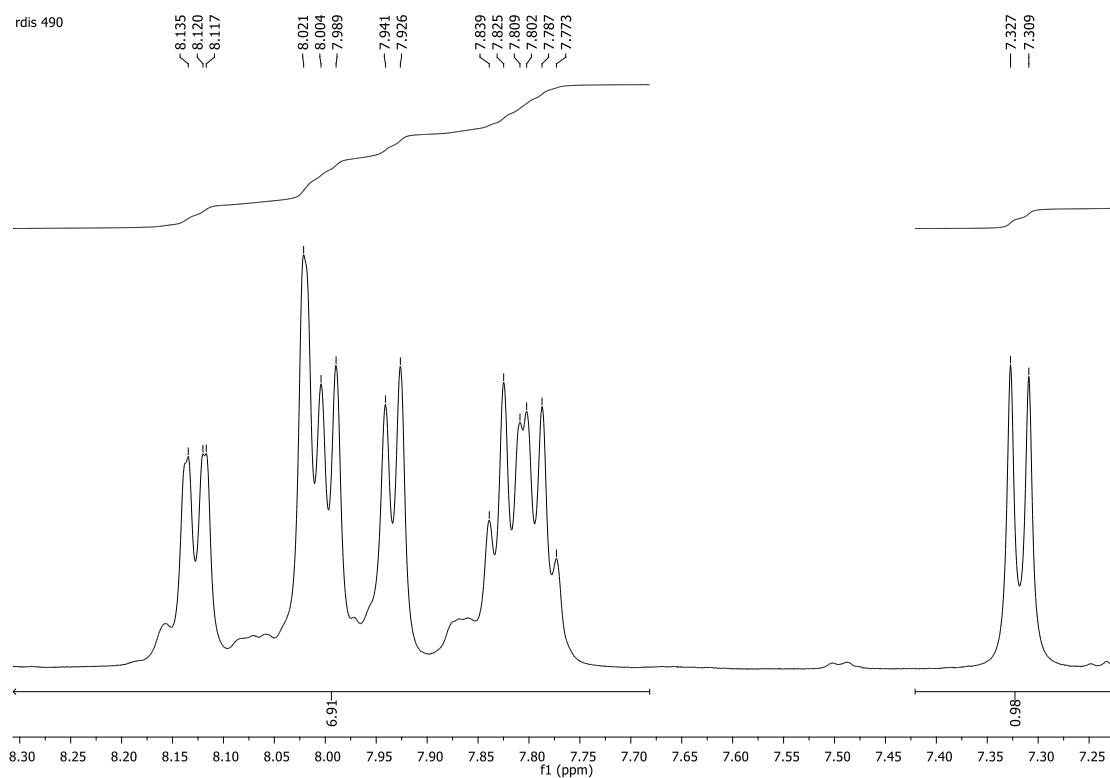
**Figura 154:** Espectro de infravermelho (KBr) de **127c**



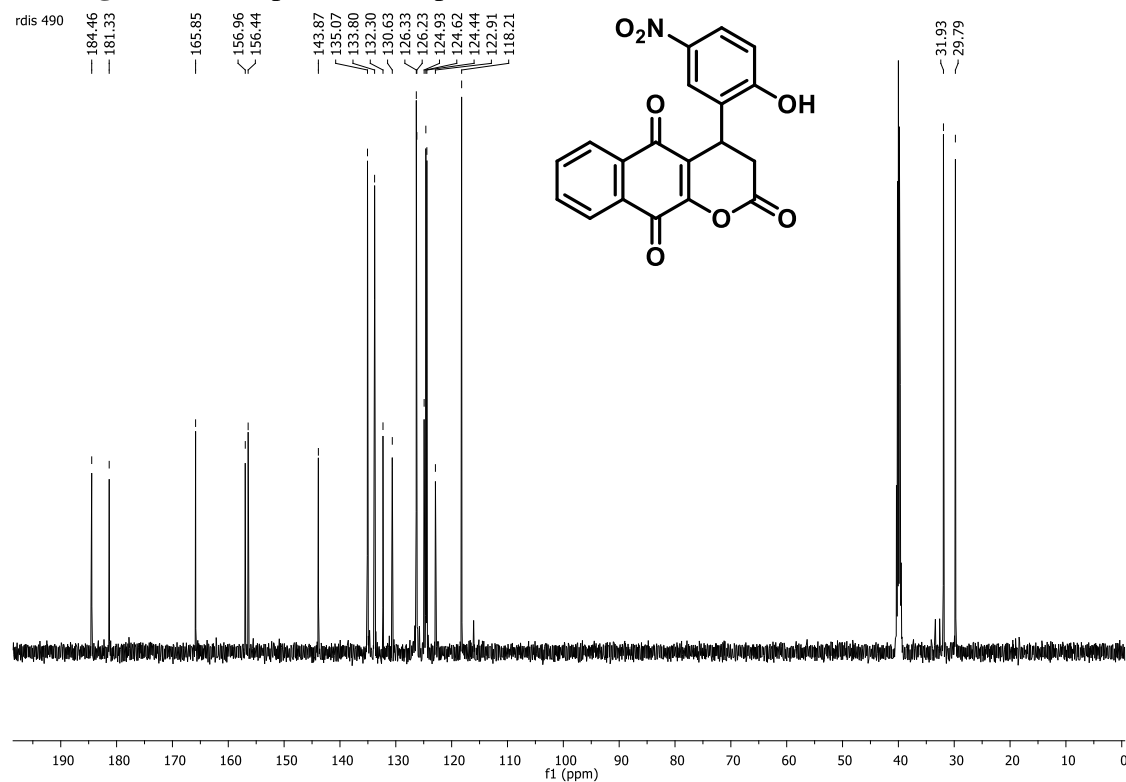
**Figura 155:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **127c**.



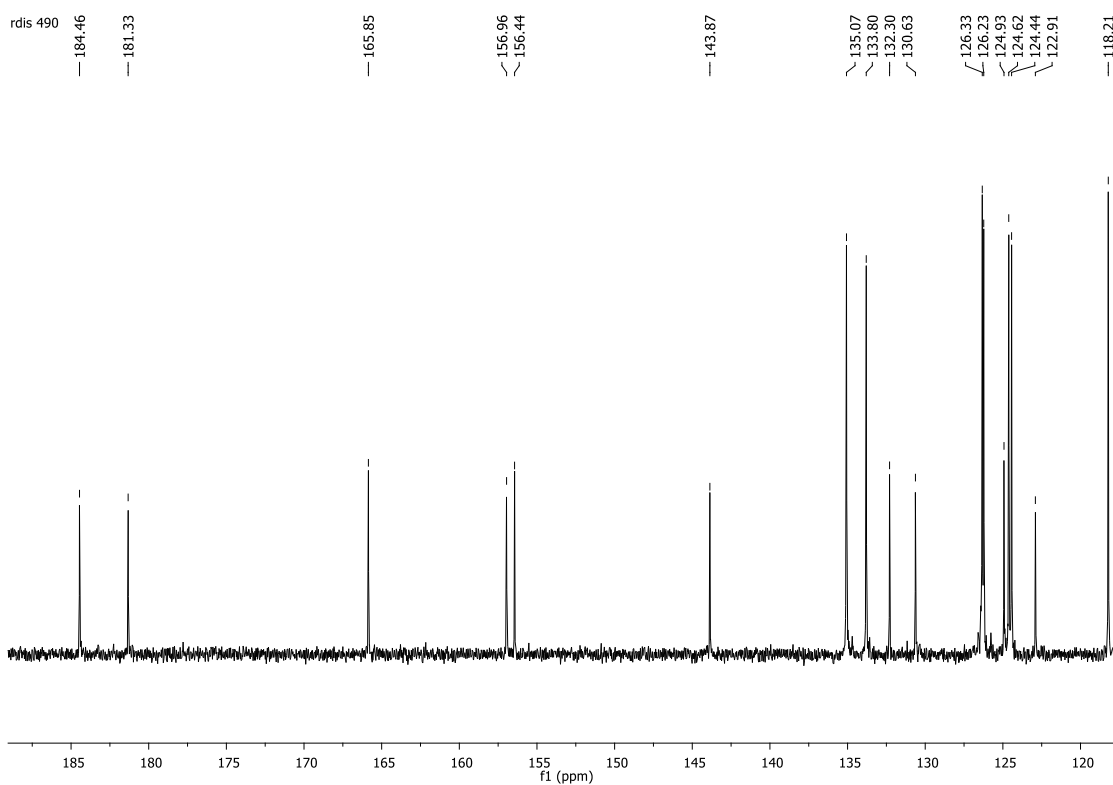
**Figura 156:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **127c**.



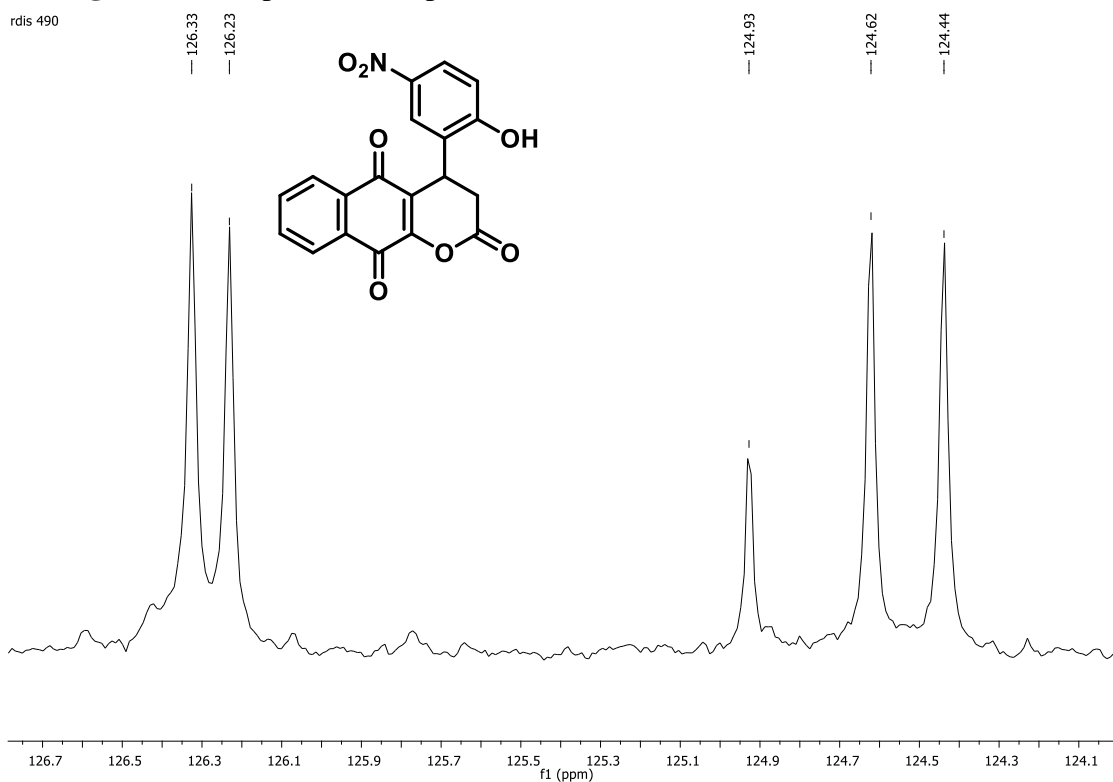
**Figura 157:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **127c**.



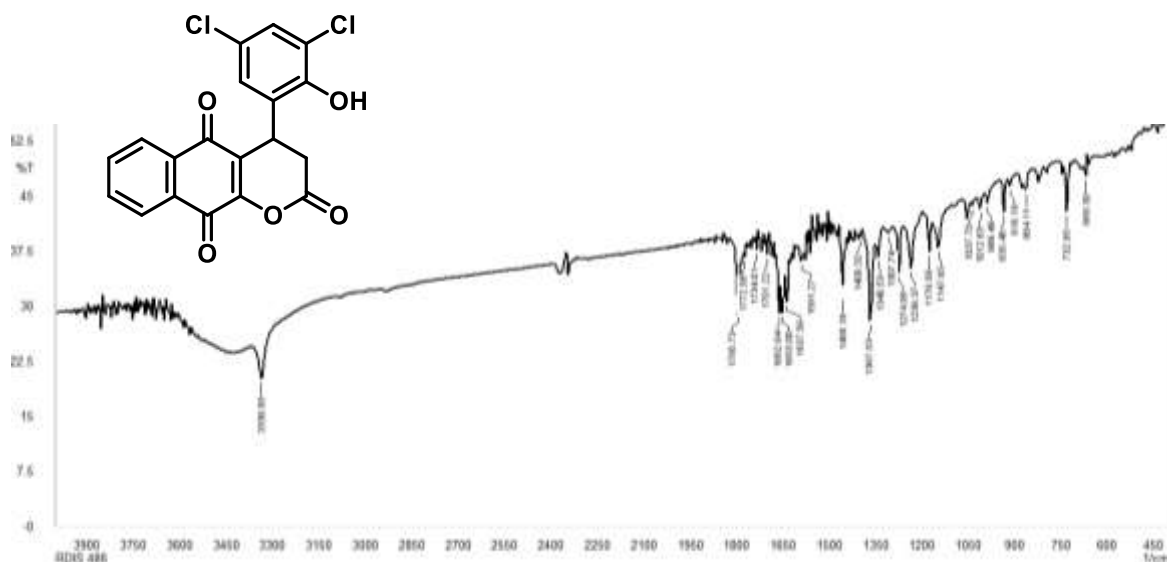
**Figura 158:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **127c**.



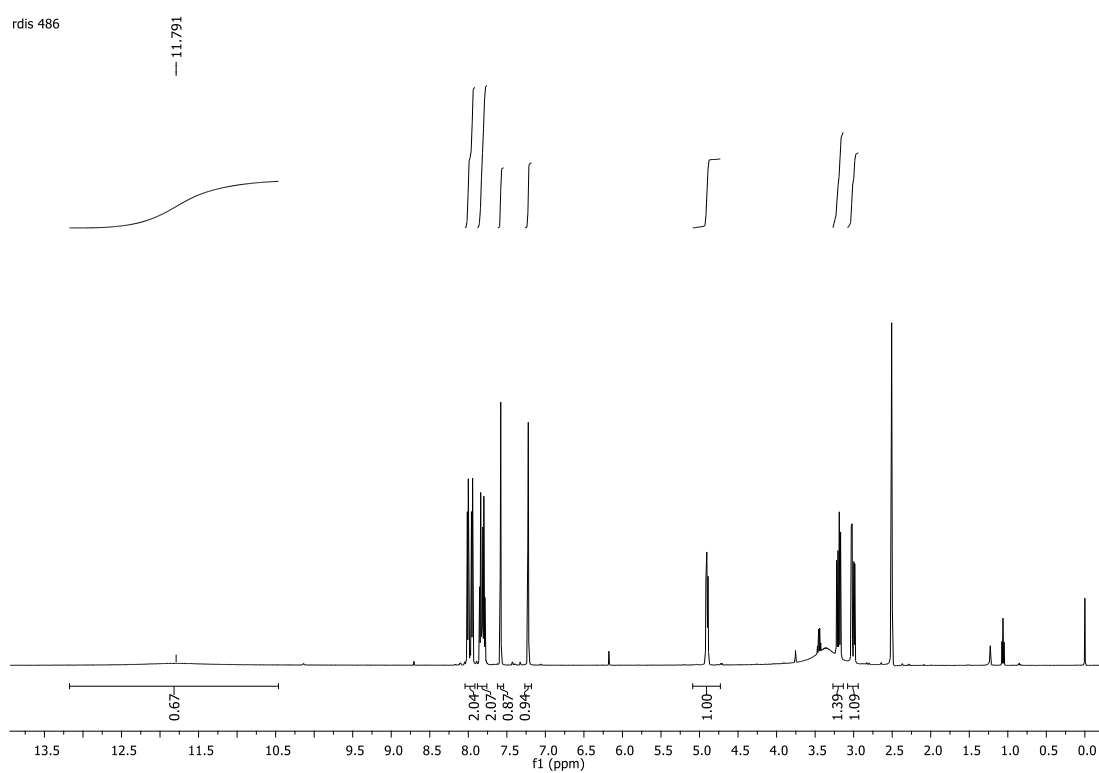
**Figura 159:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **127c**.



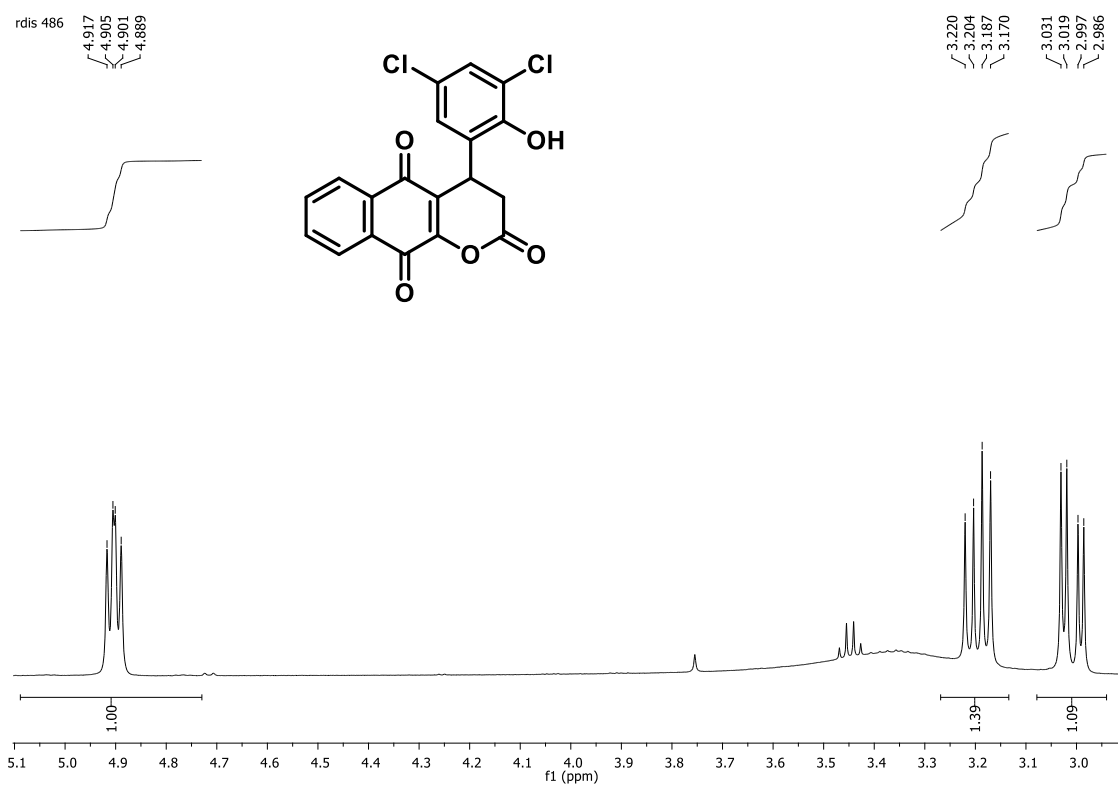
**Figura 160:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **127c**.



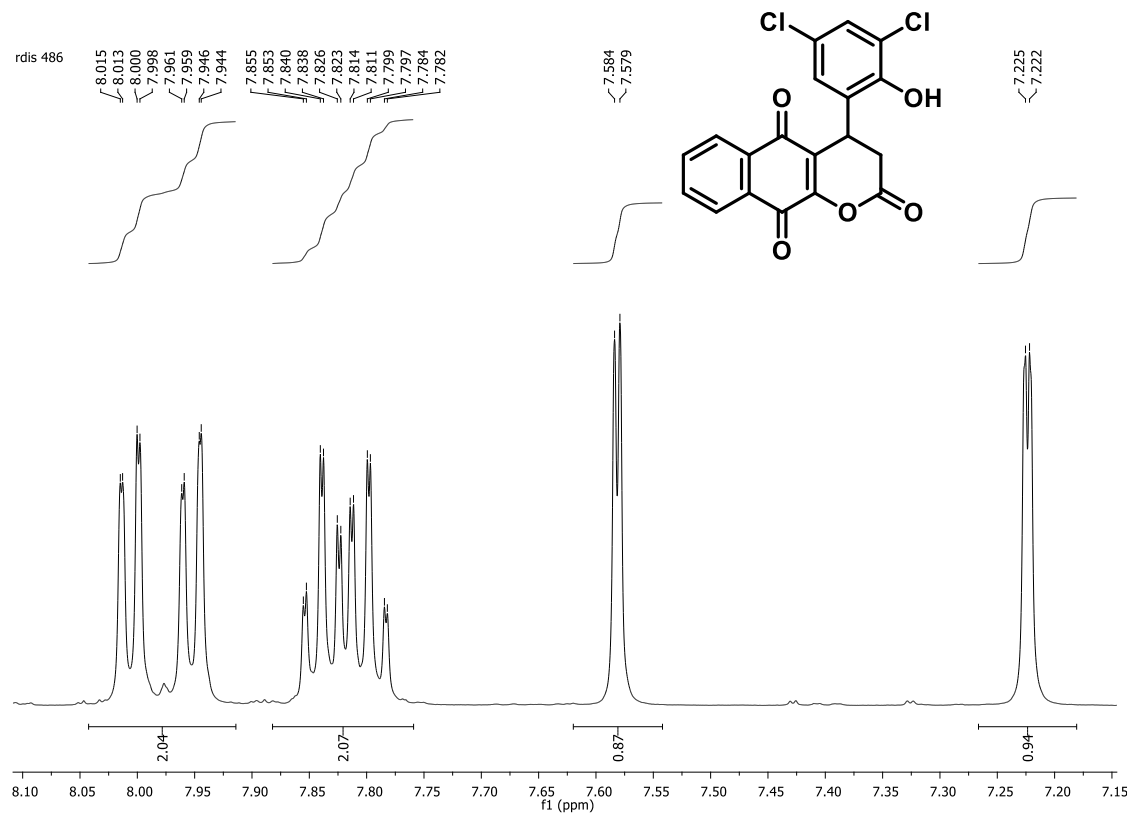
**Figura 161:** Espectro de infravermelho (KBr) de **127e**



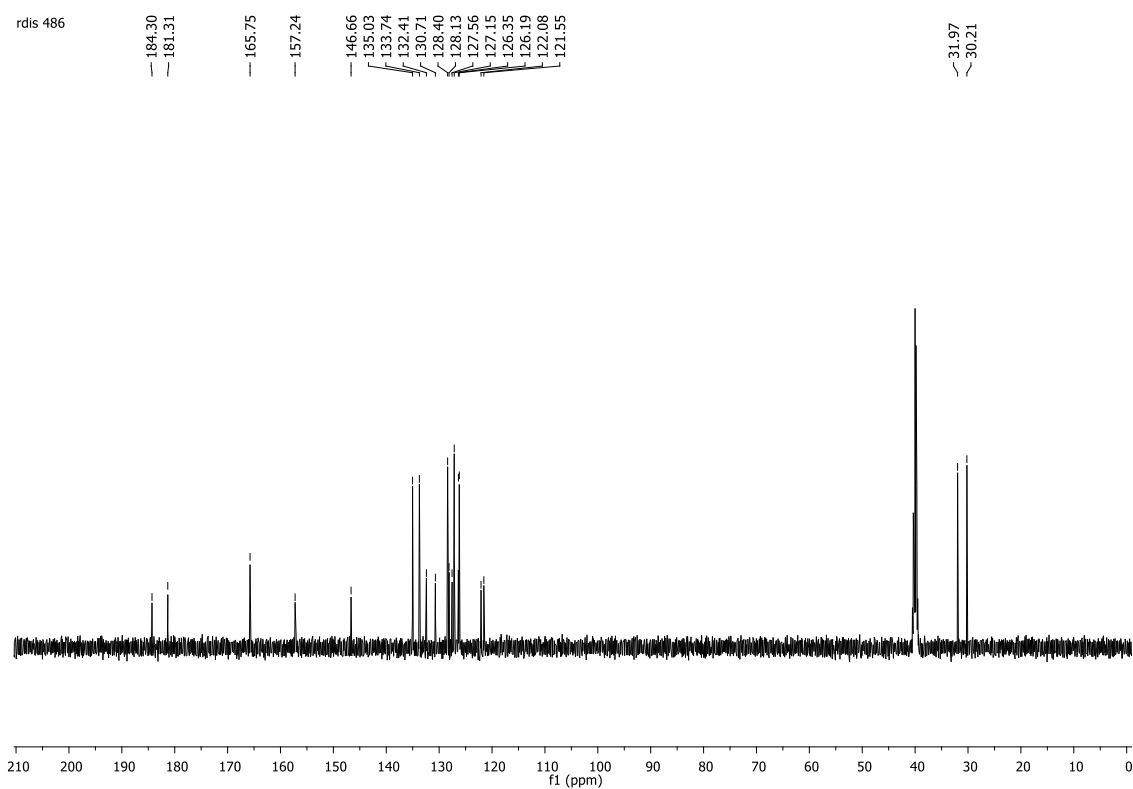
**Figura 162:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **127e**.



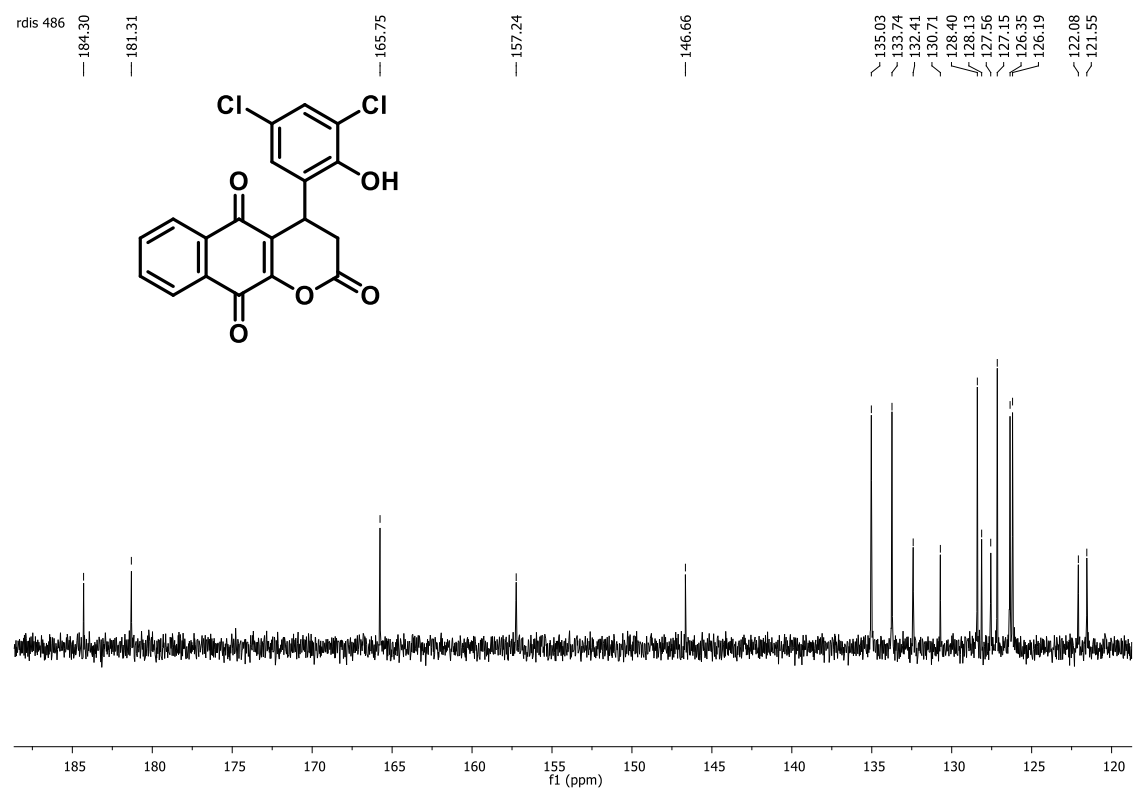
**Figura 163:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **177e**.



**Figura 164:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **177e**.

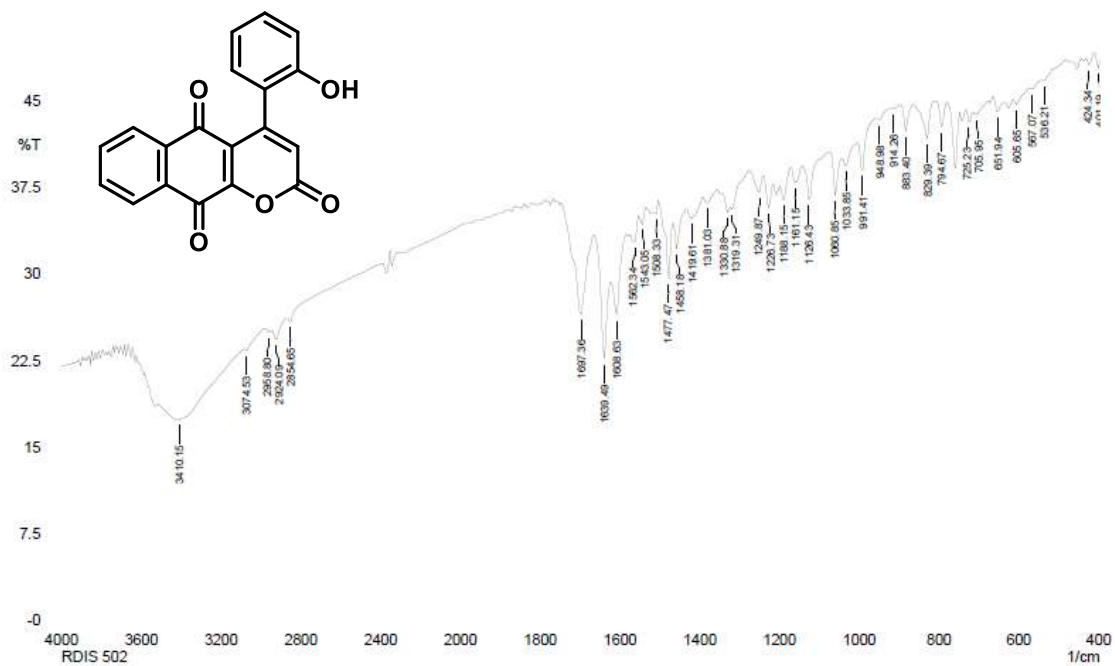


**Figura 165:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **127e**.

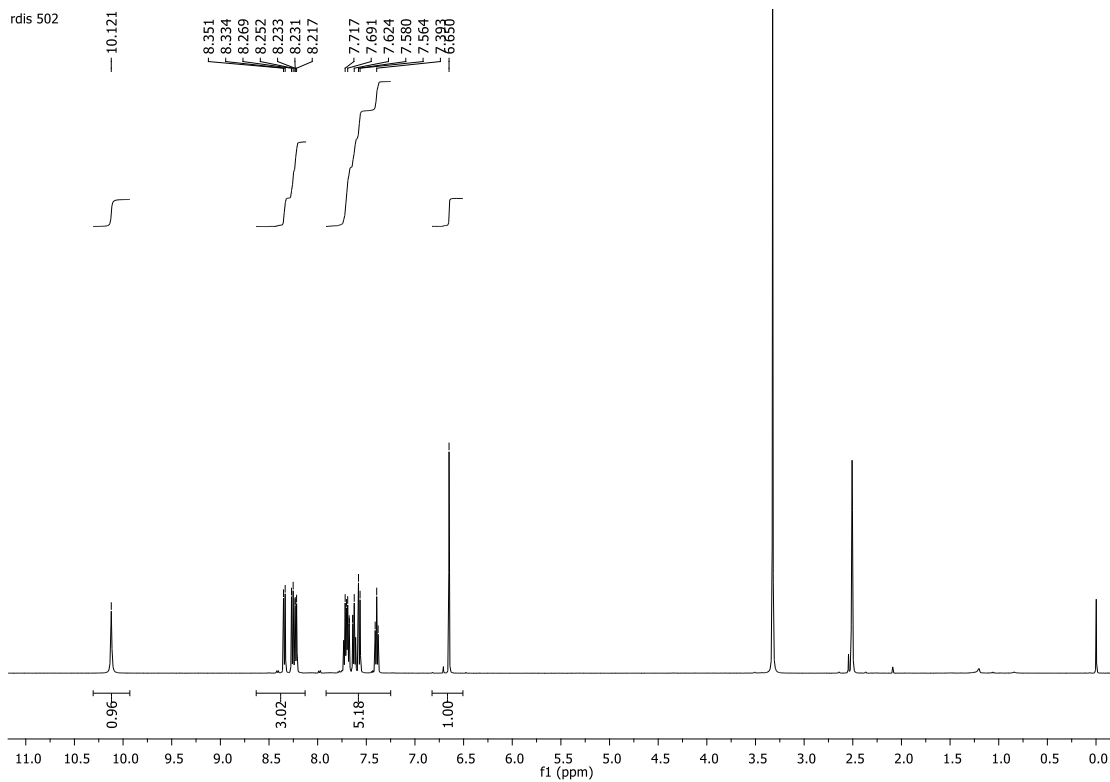


**Figura 166:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **127e**.

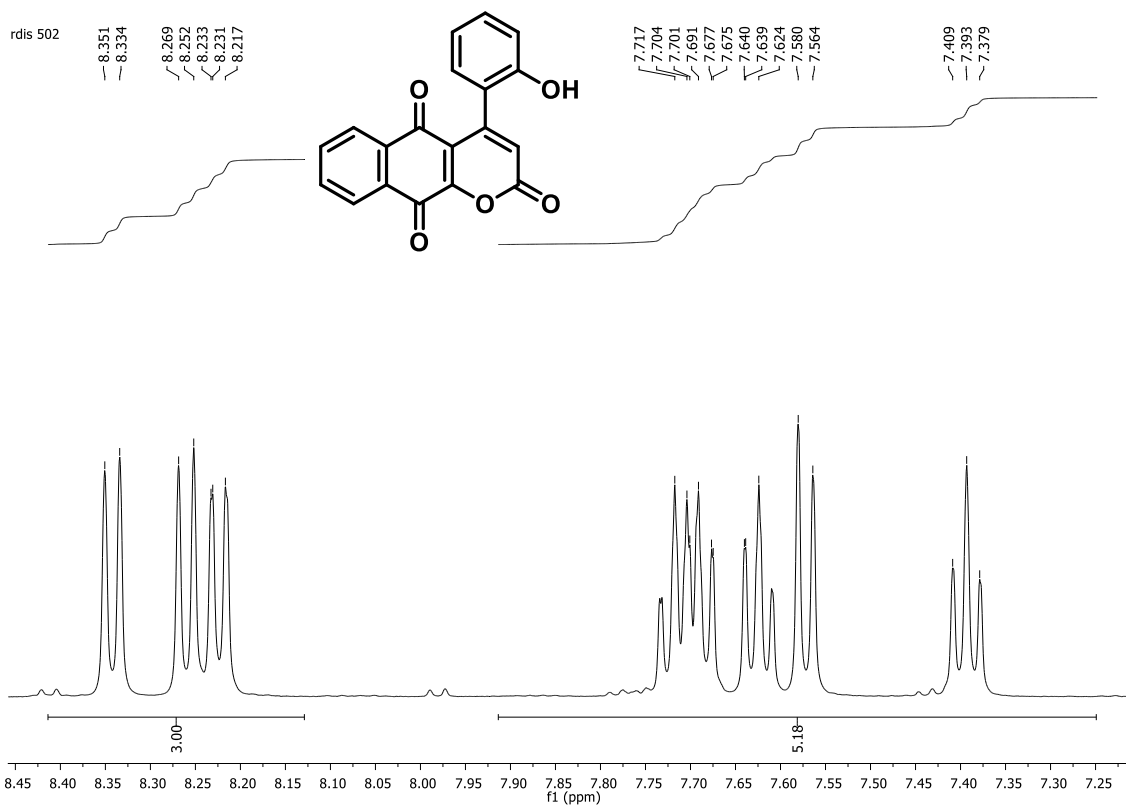




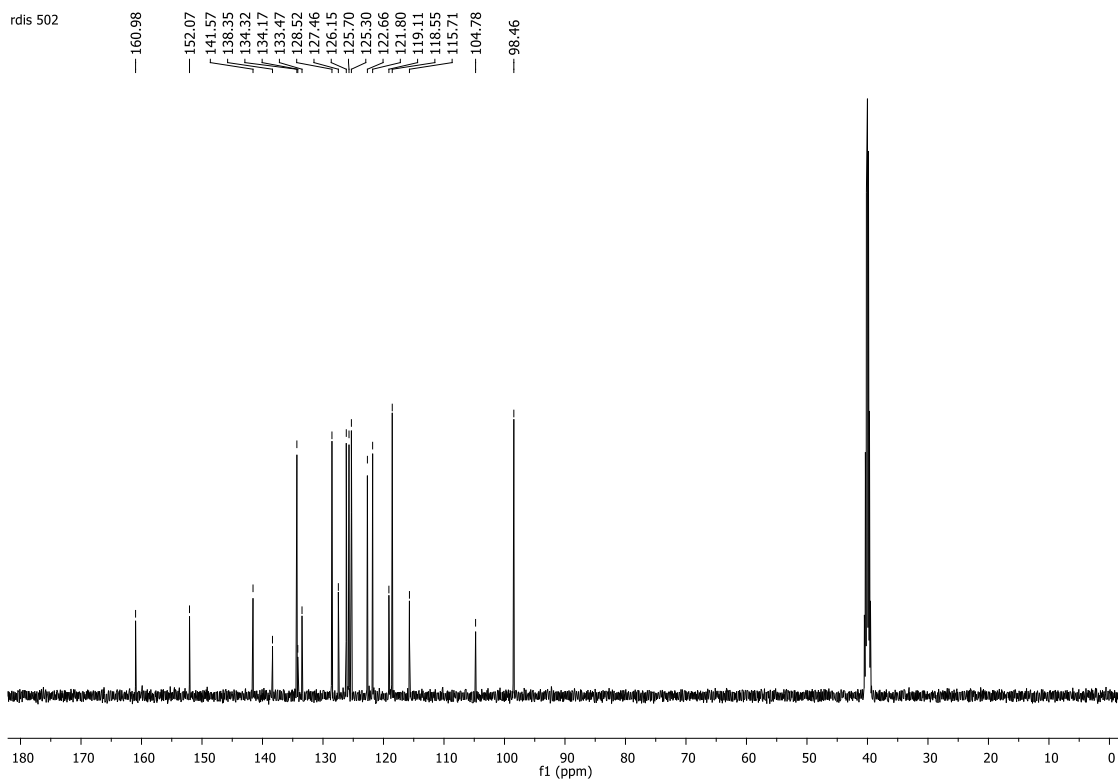
**Figura 167:** Espectro de infravermelho (KBr) de **128**.



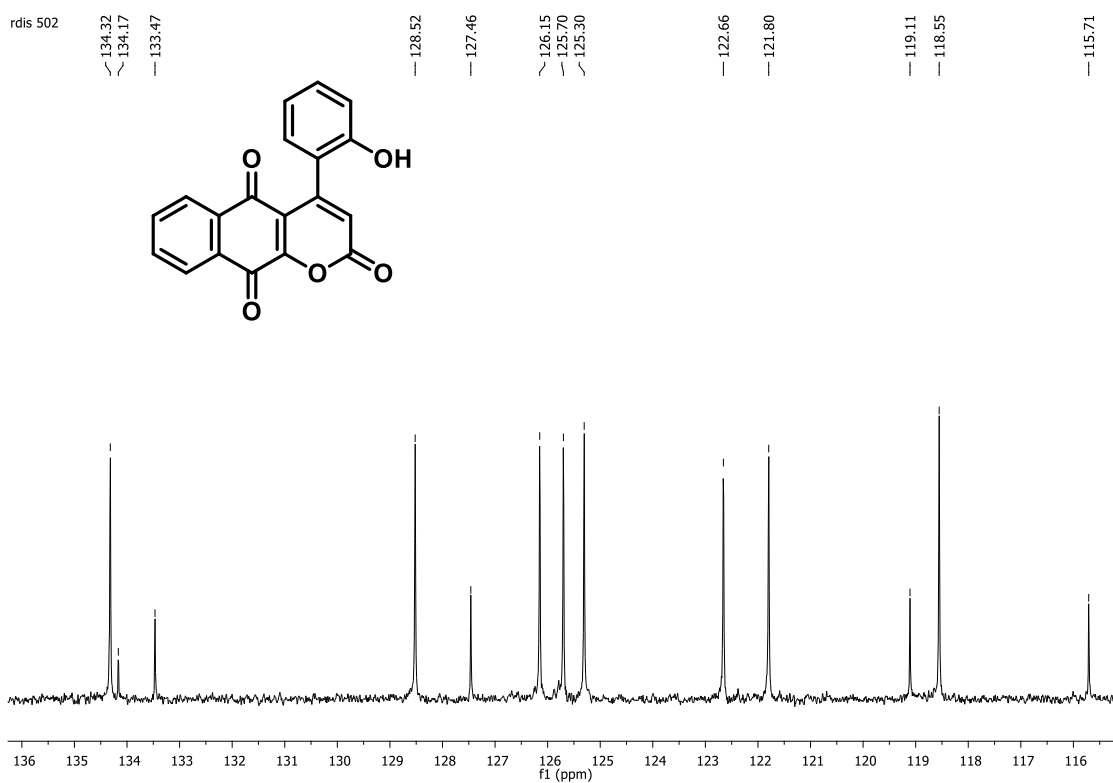
**Figura 168:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **128**.



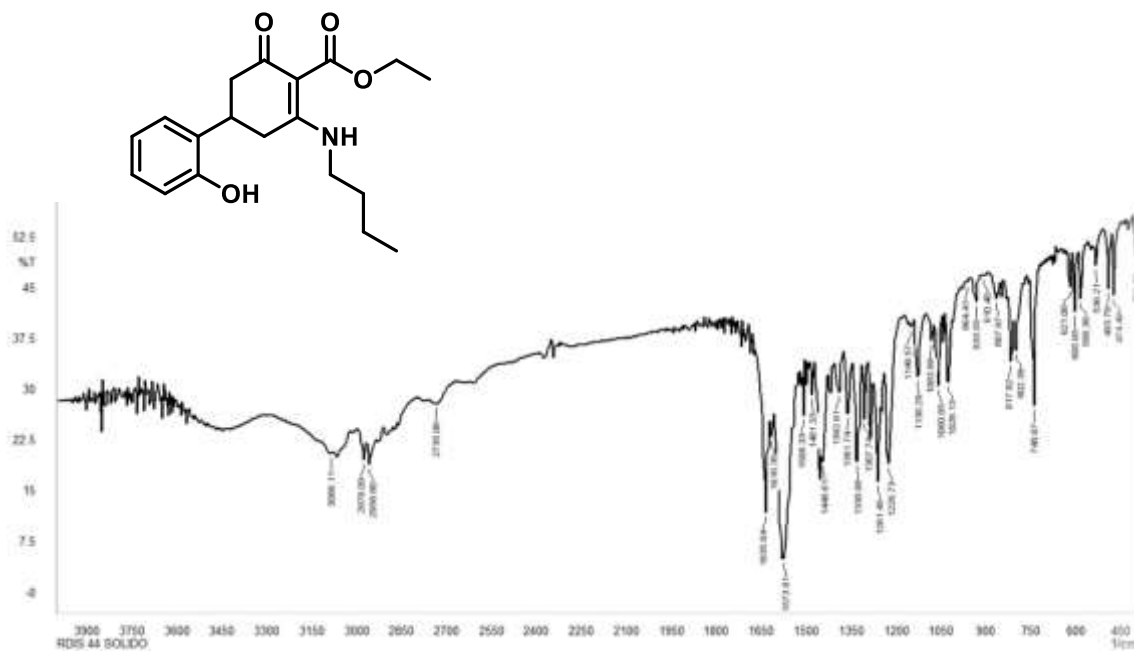
**Figura 169:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **128**.



**Figura 170:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **128**.



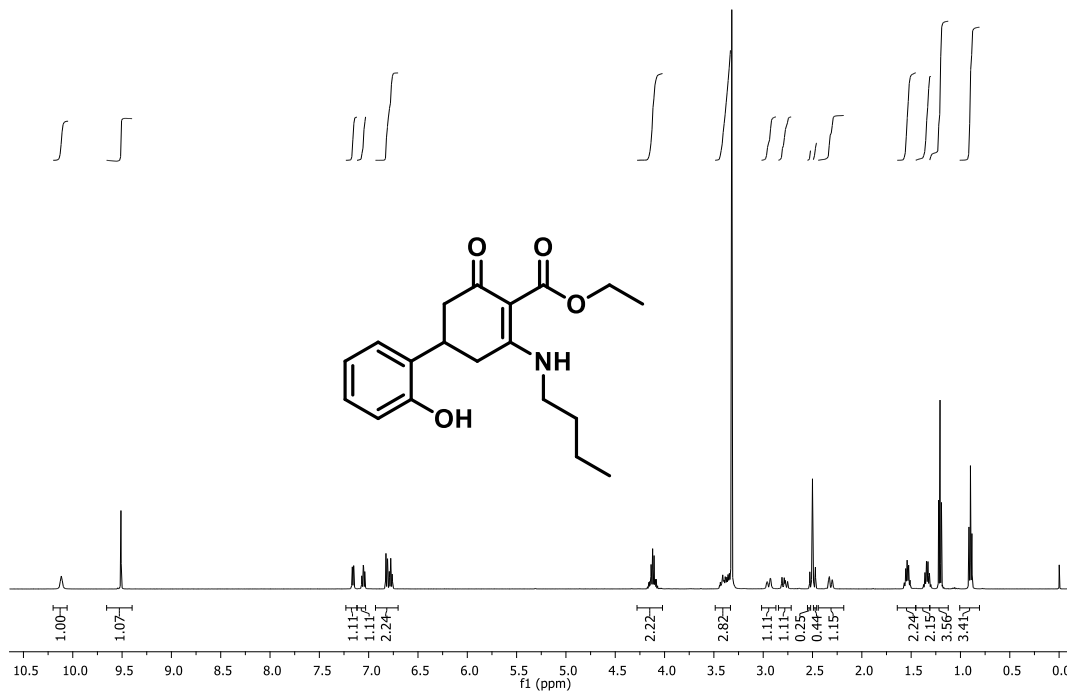
**Figura 171:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **128**.



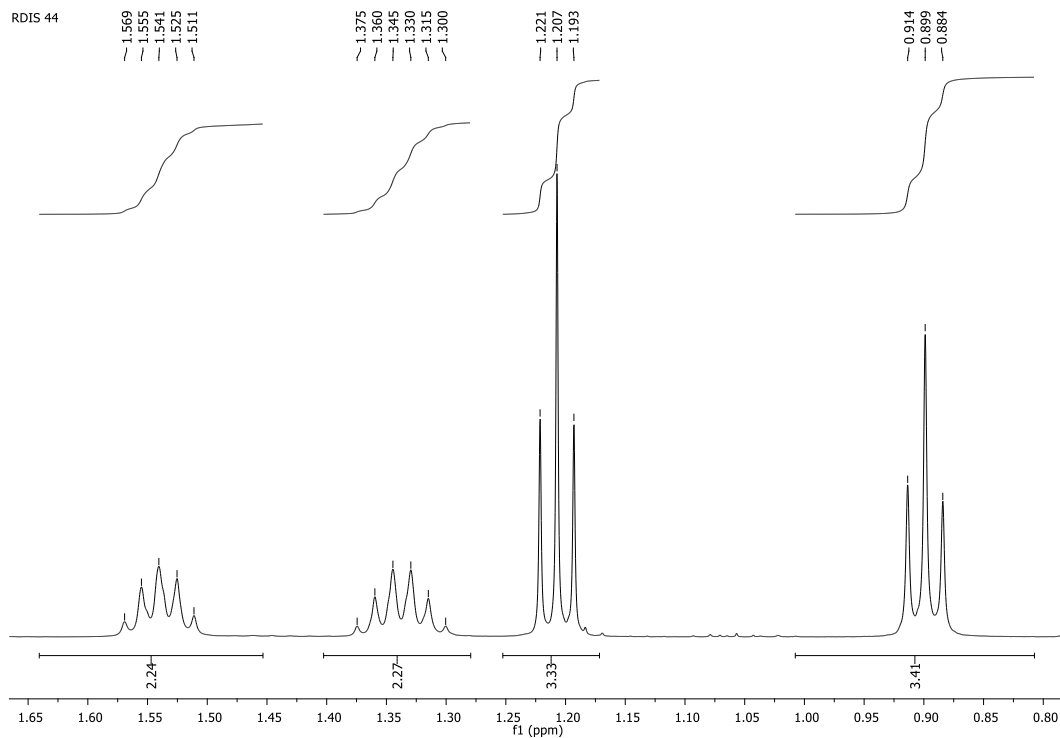
**Figura 172:** Espectro de infravermelho (KBr) **130a**.

rdis 44

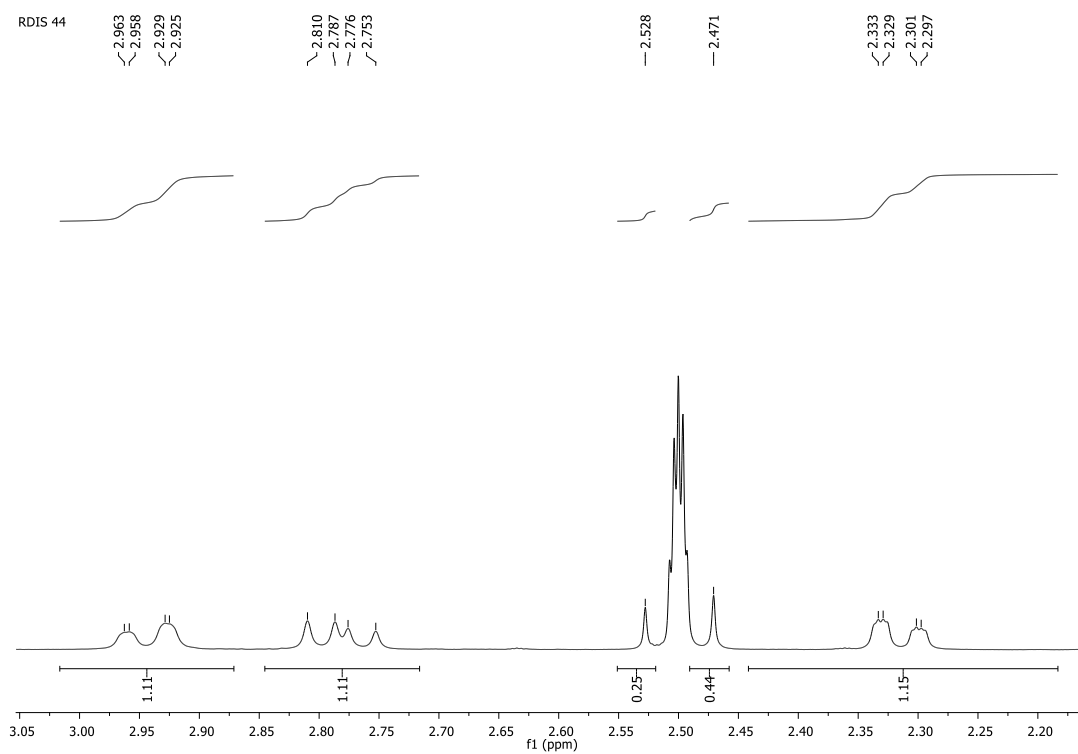
PROTON DMSO (C:\Bruker\TopSpin3.2\data\ufba\nmr) rmn 17



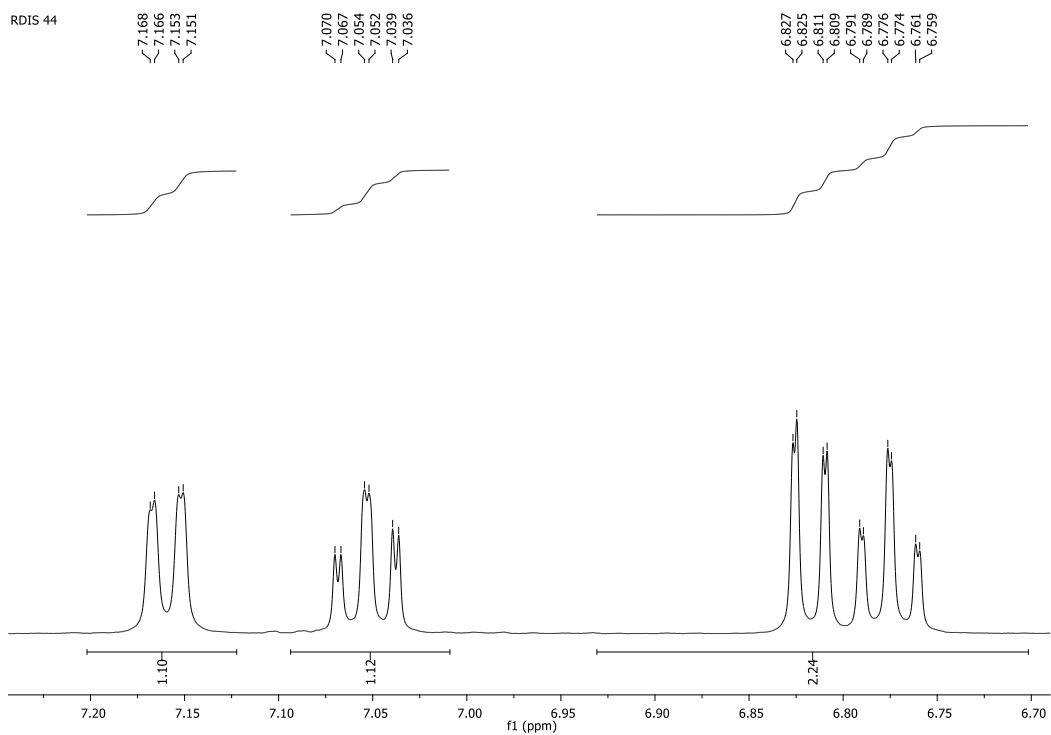
**Figura 173:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **130a**



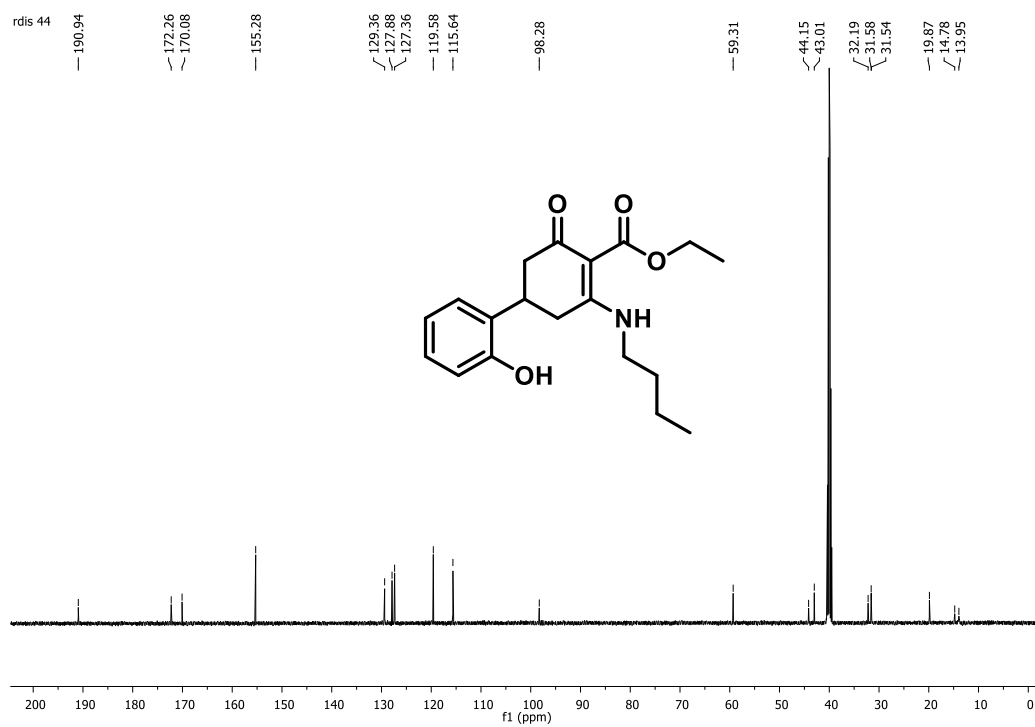
**Figura 174:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **130a**.



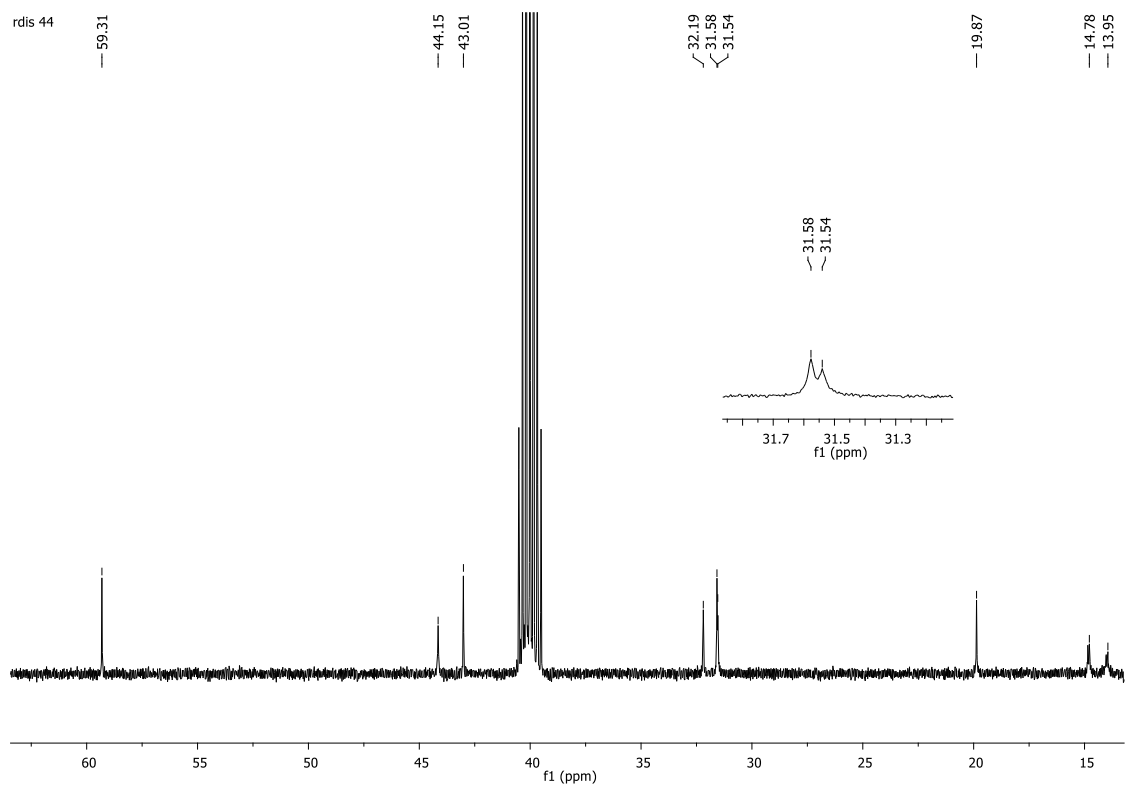
**Figura 175:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130a**



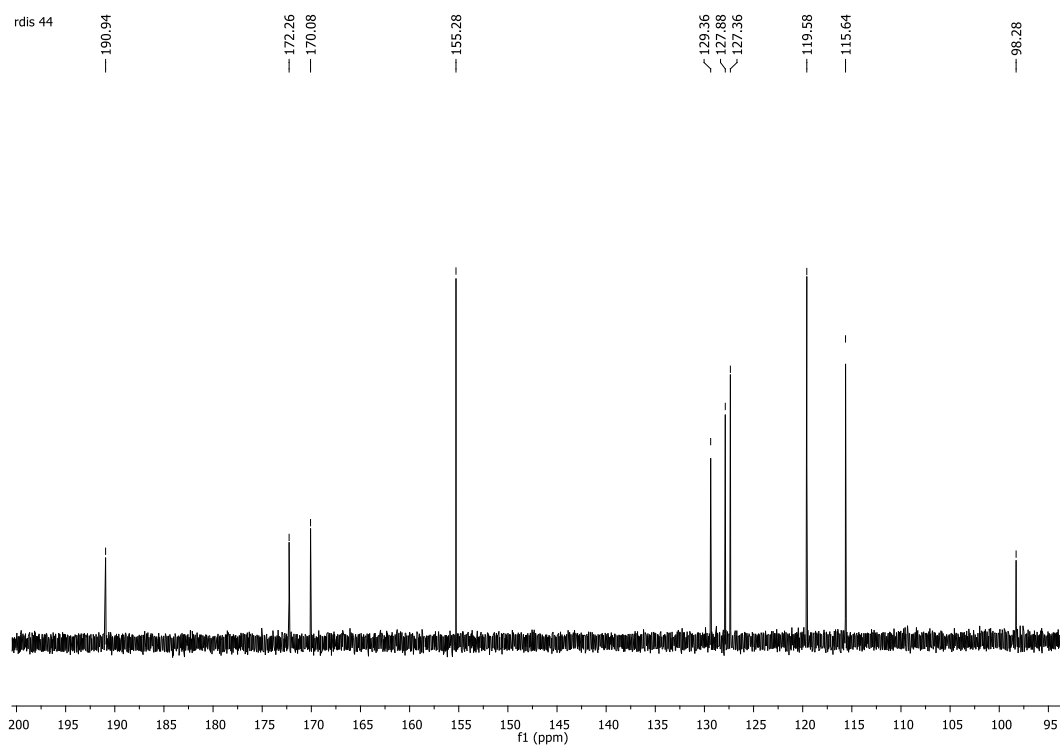
**Figura 176:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130a**



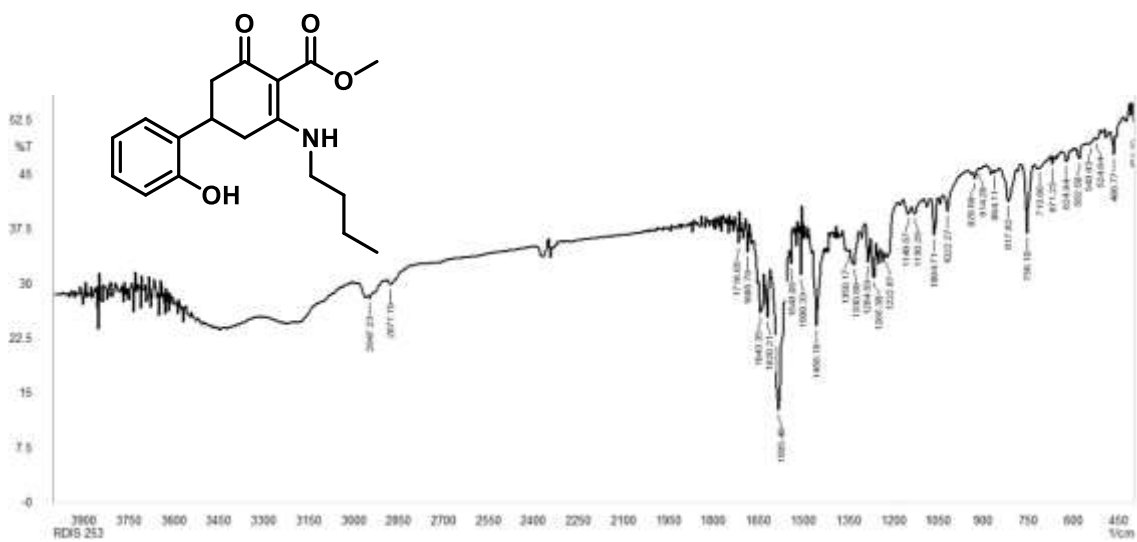
**Figura 177:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz, DMSO- $d_6$ ) de **130a**



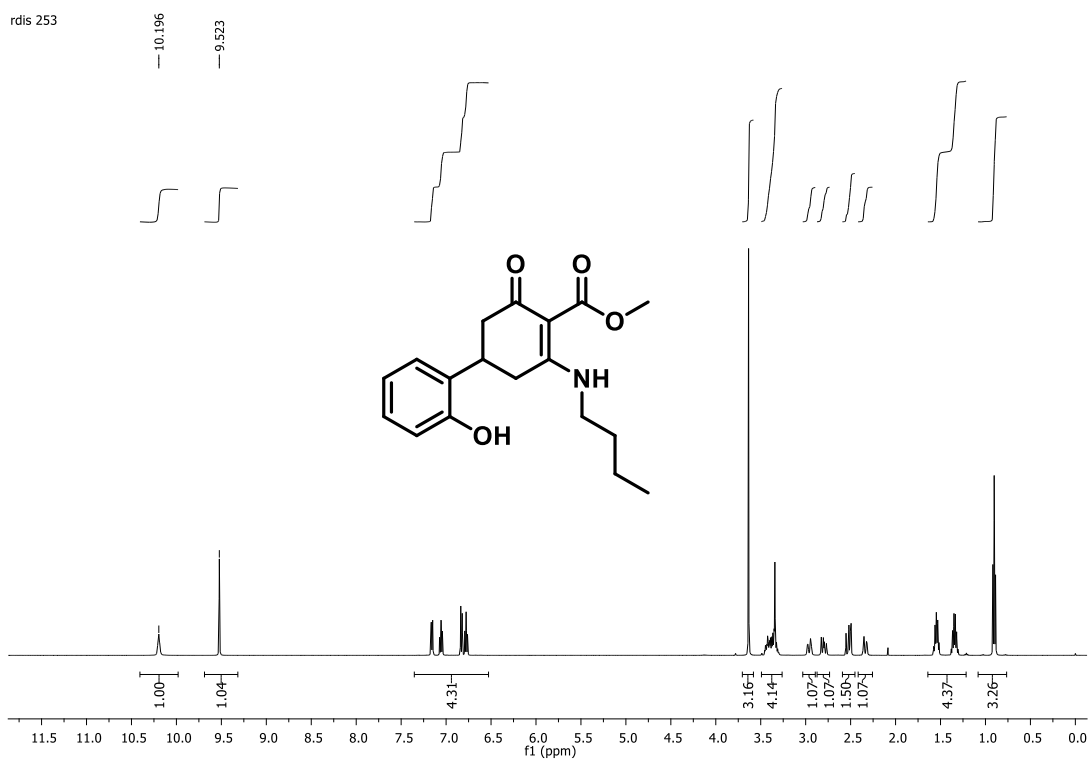
**Figura 178:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **130a**



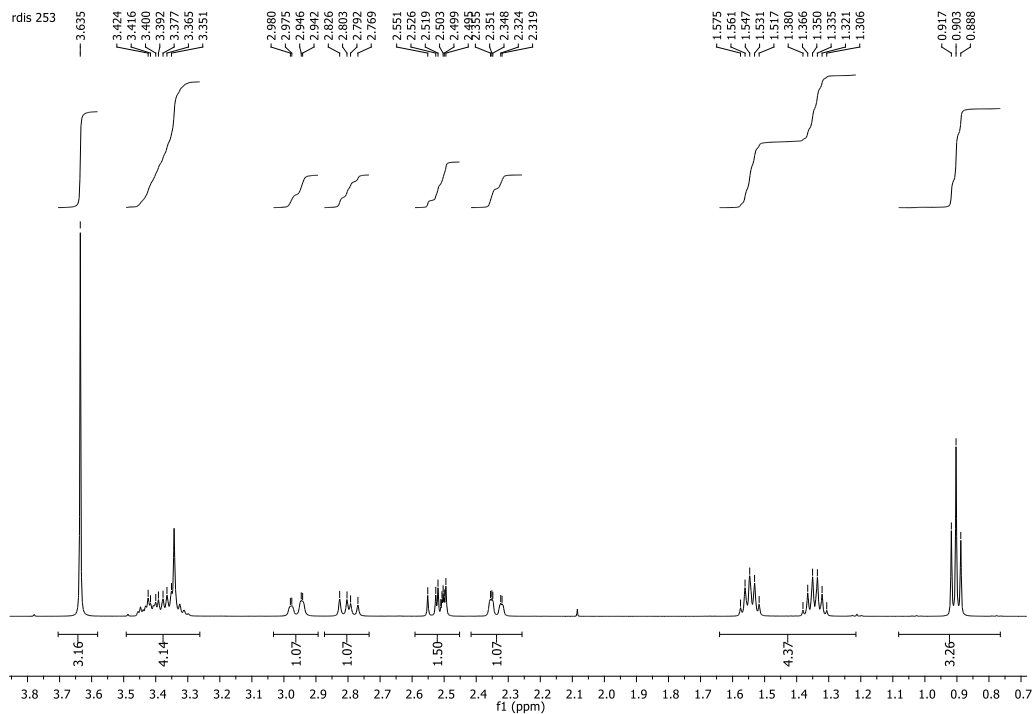
**Figura 179:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130a**



**Figura 180:** Espectro de infravermelho (KBr) **130b**.

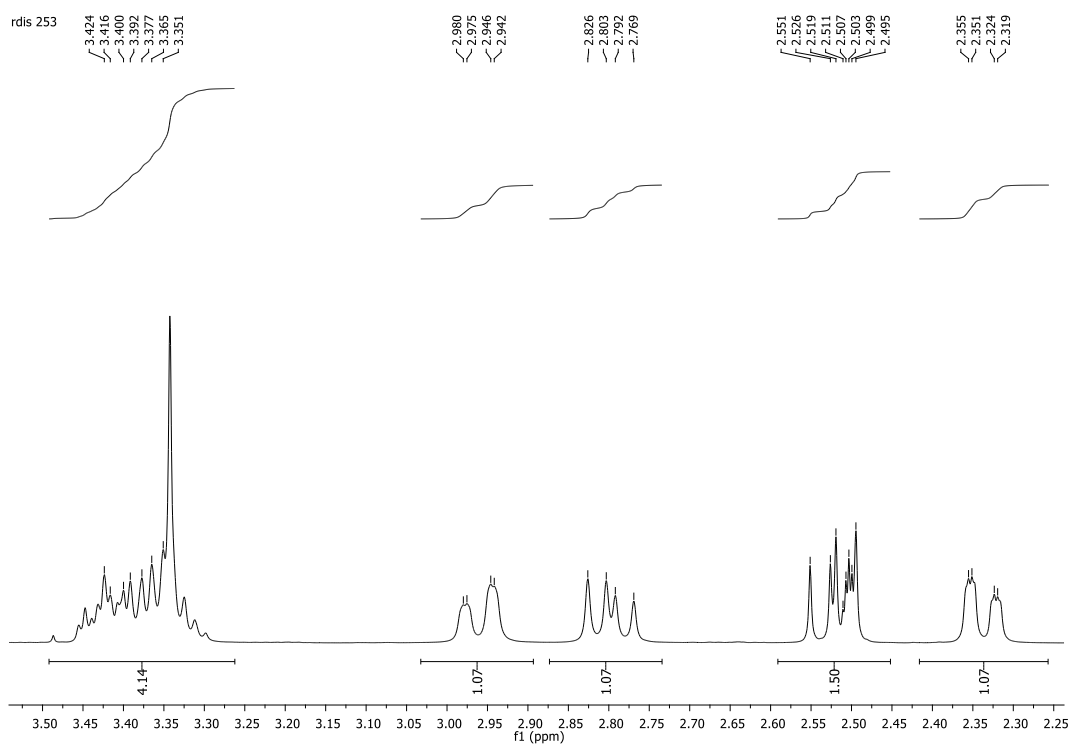


**Figura 181:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130b**.

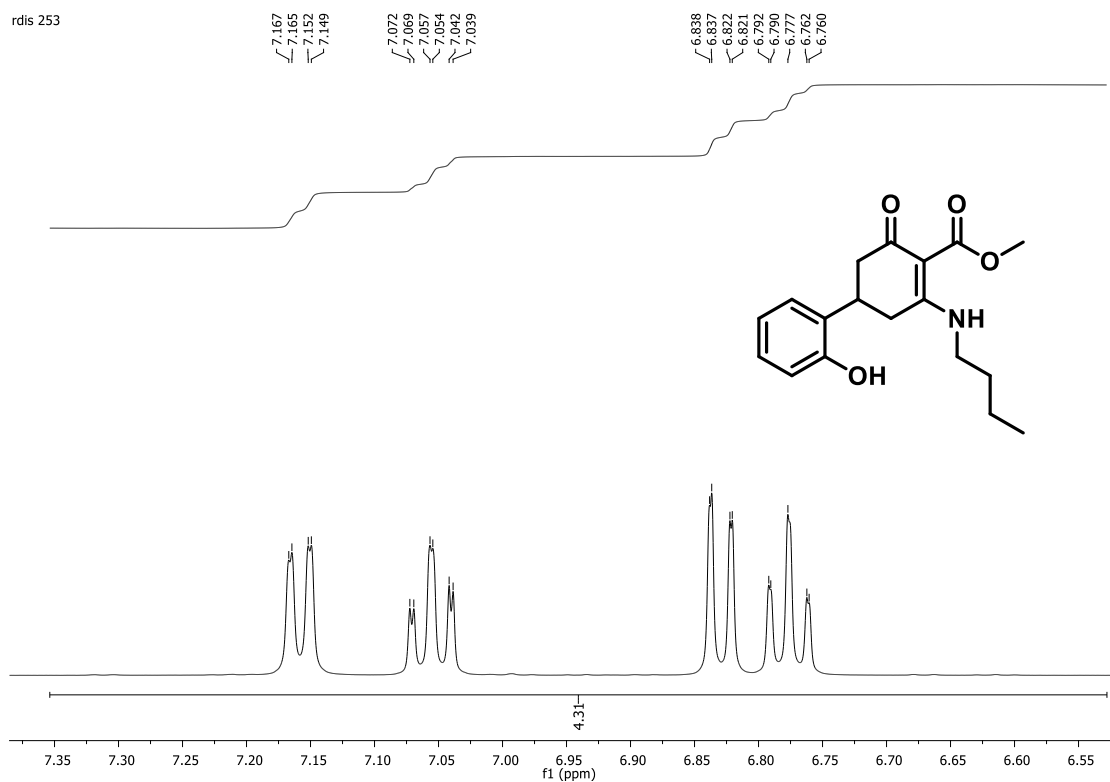


**Figura 182:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130b**.

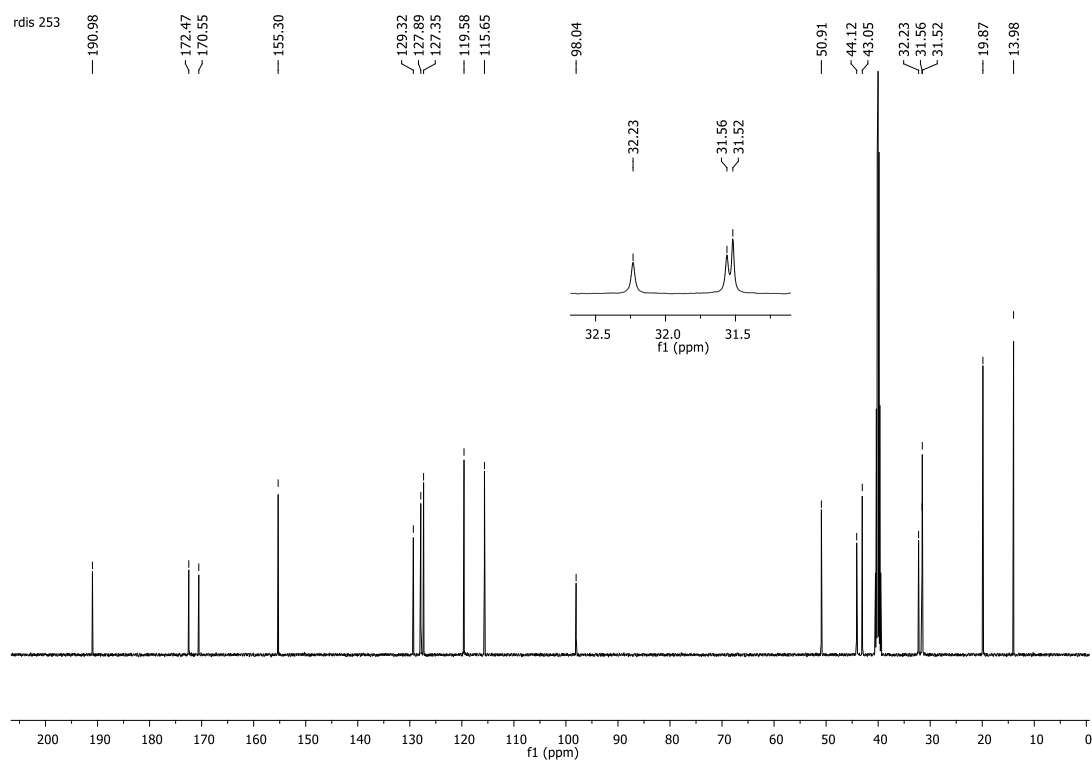




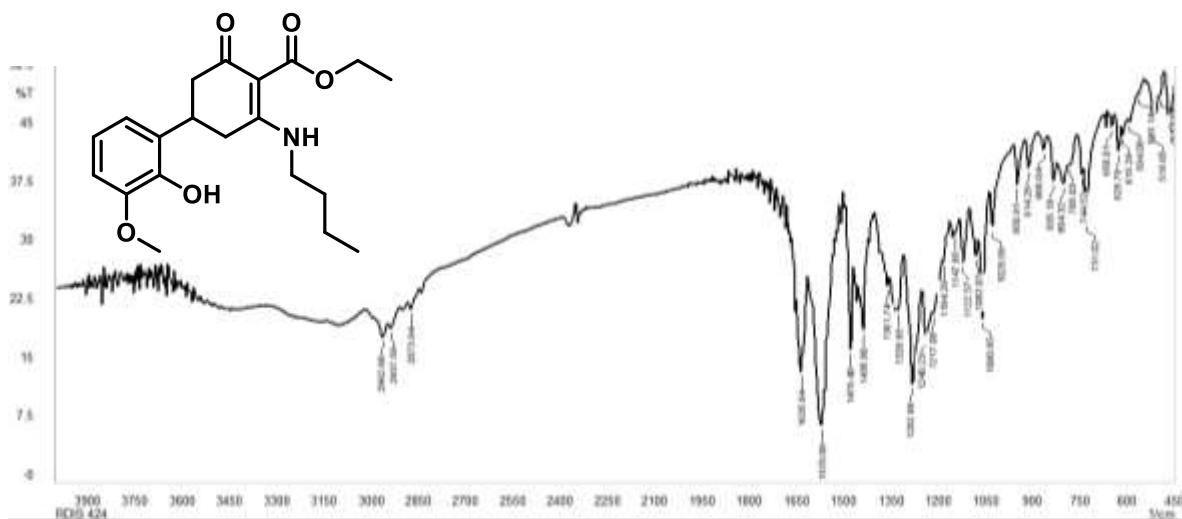
**Figura 183:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130b**.



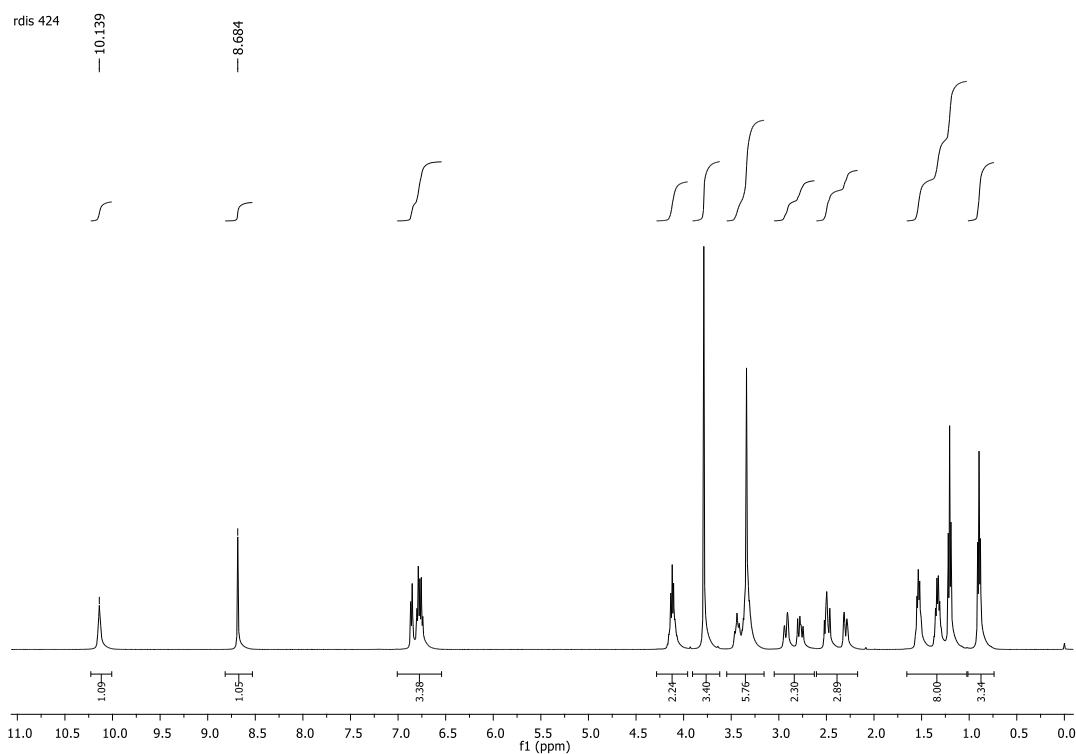
**Figura 184:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130b**.



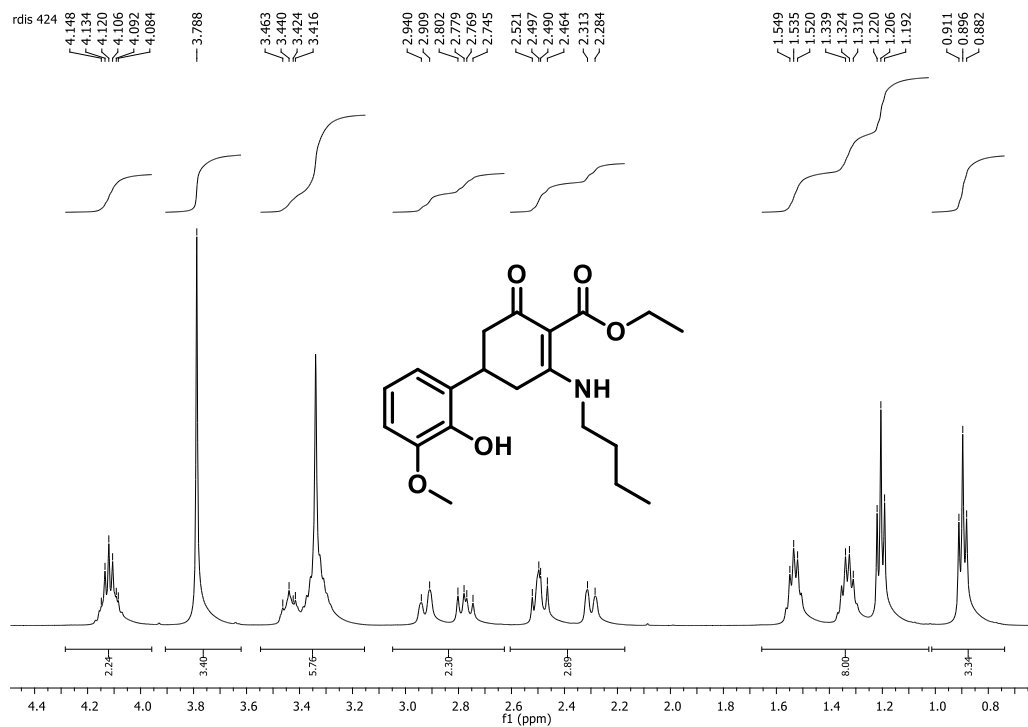
**Figura 185:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130b**.



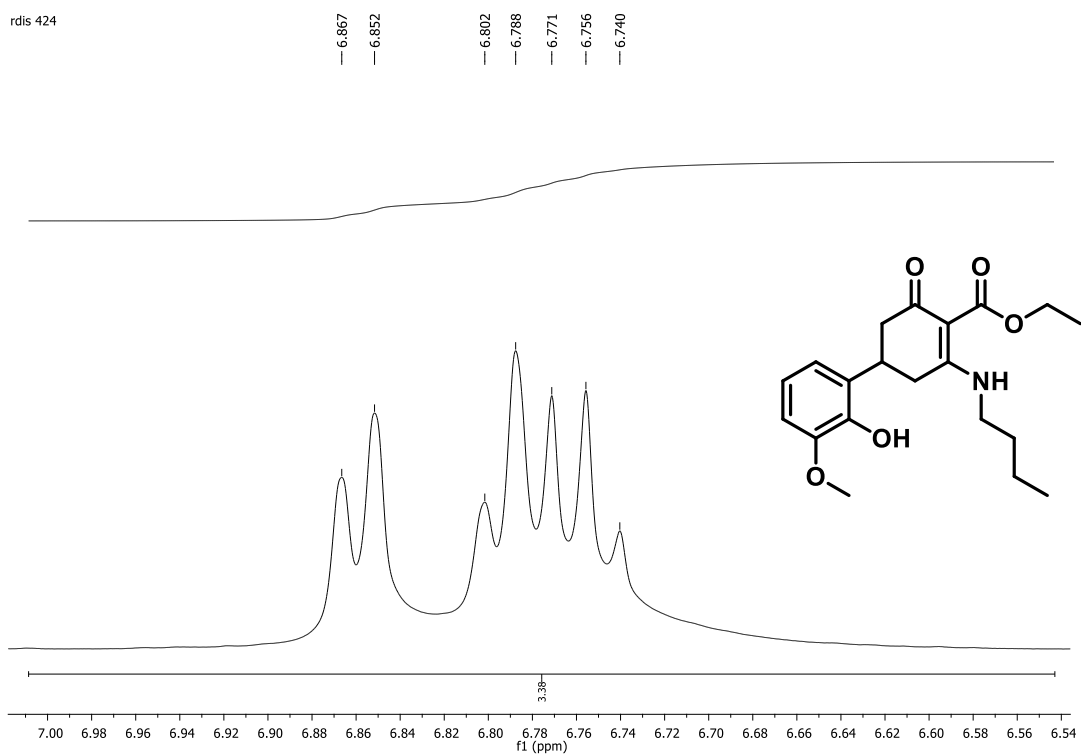
**Figura 186:** Espectro de infravermelho (KBr) **130c**



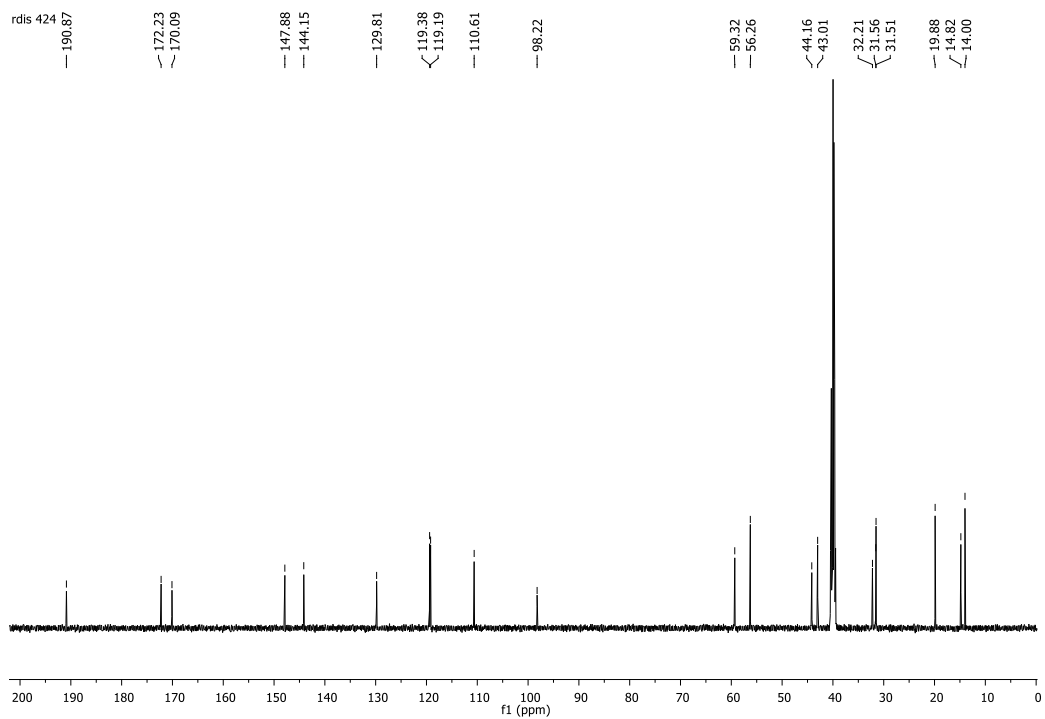
**Figura 187:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130c**



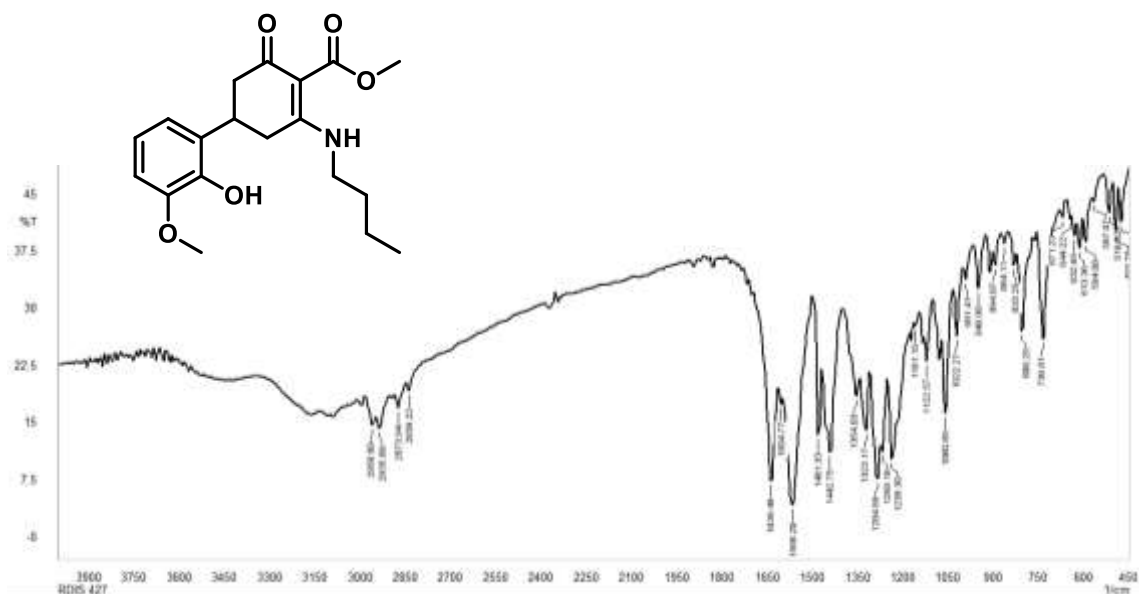
**Figura 188:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130c**



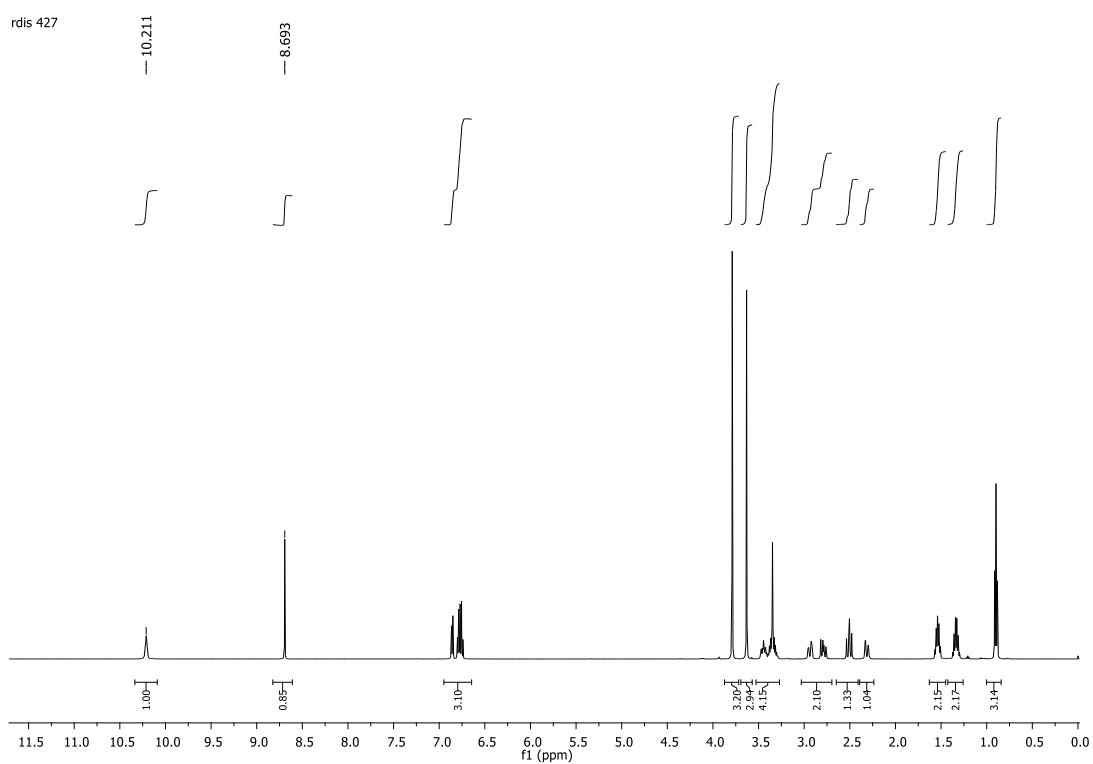
**Figura 189:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130c**



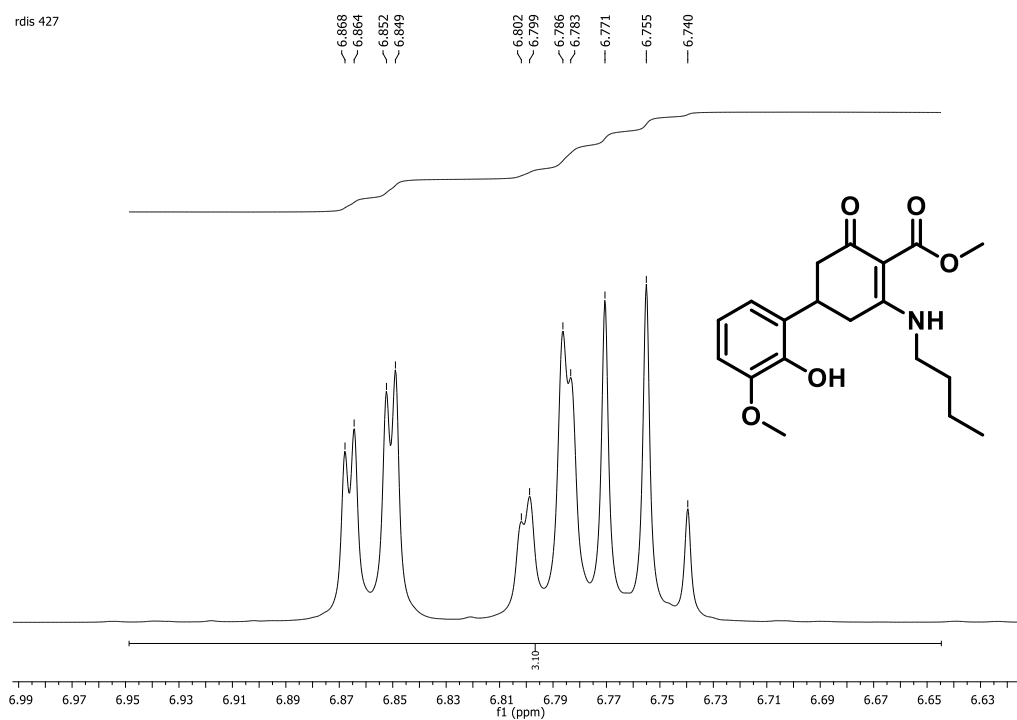
**Figura 190:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130c**



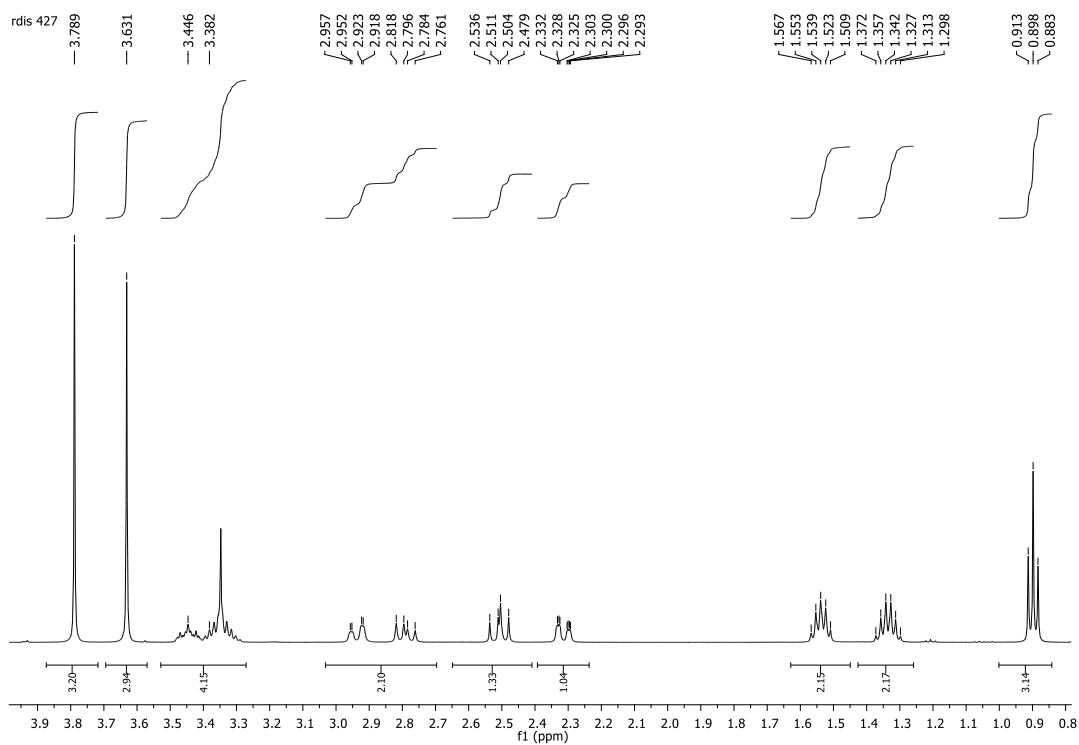
**Figura 191** Espectro de infravermelho (KBr) **130d**



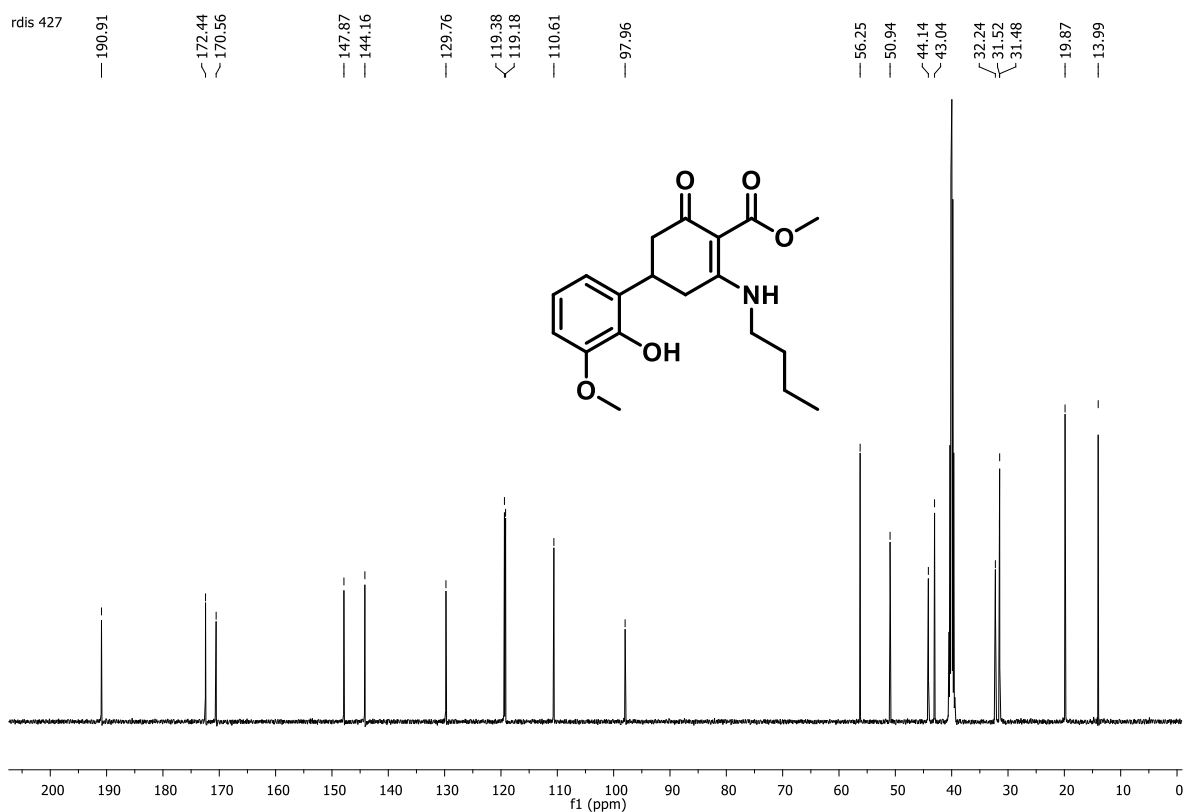
**Figura 192:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130d**



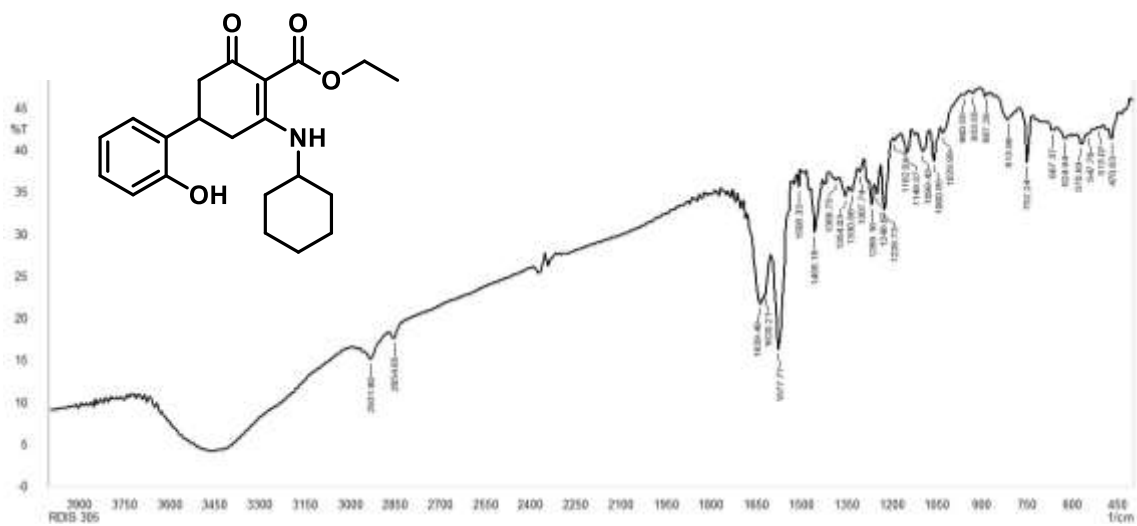
**Figura 193:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130d**



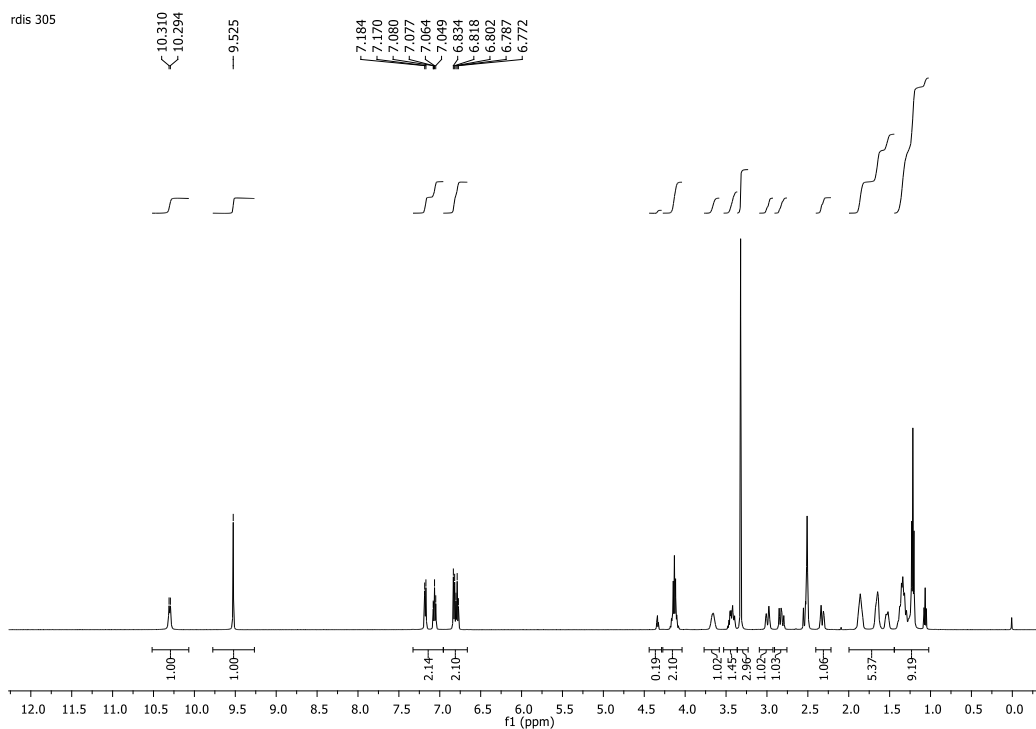
**Figura 194:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130d**



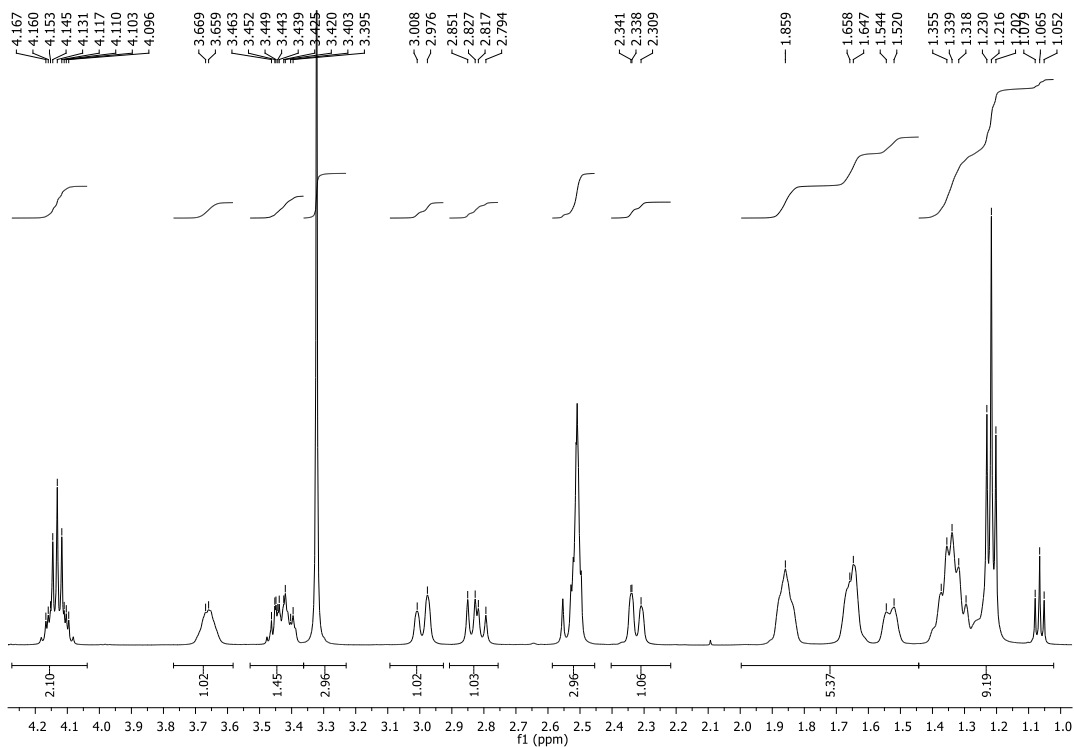
**Figura 195:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130d**



**Figura 196:** Espectro de infravermelho (KBr) **130e**

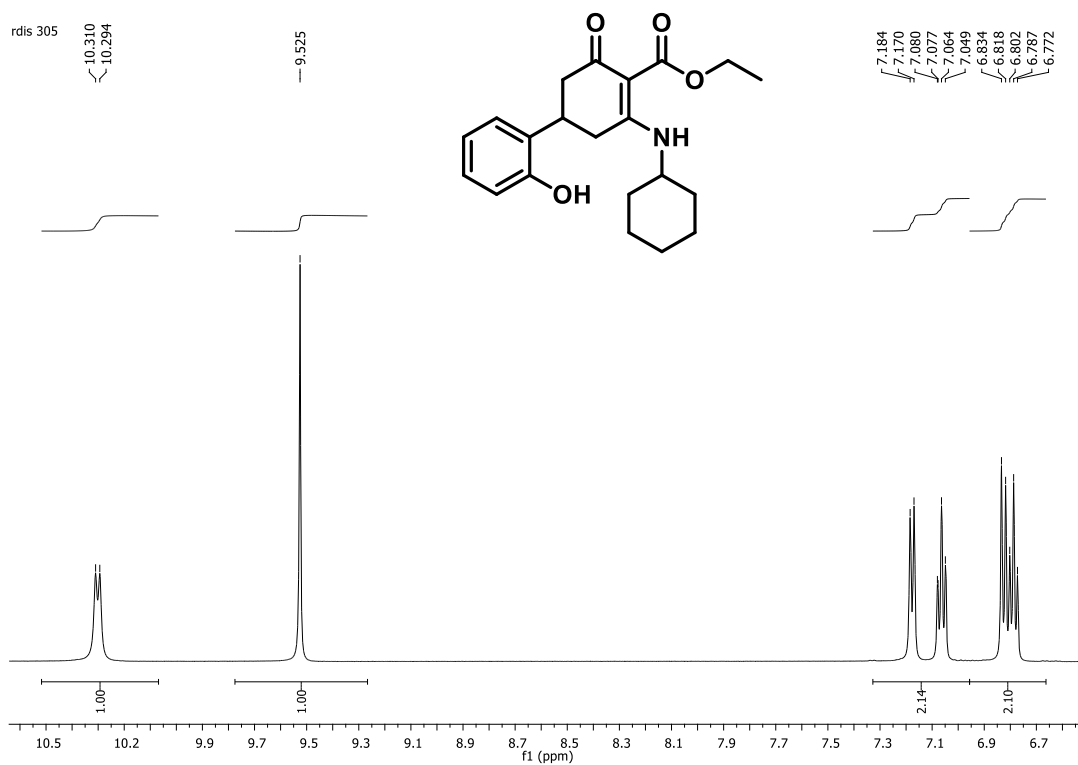


**Figura 197:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130e**.

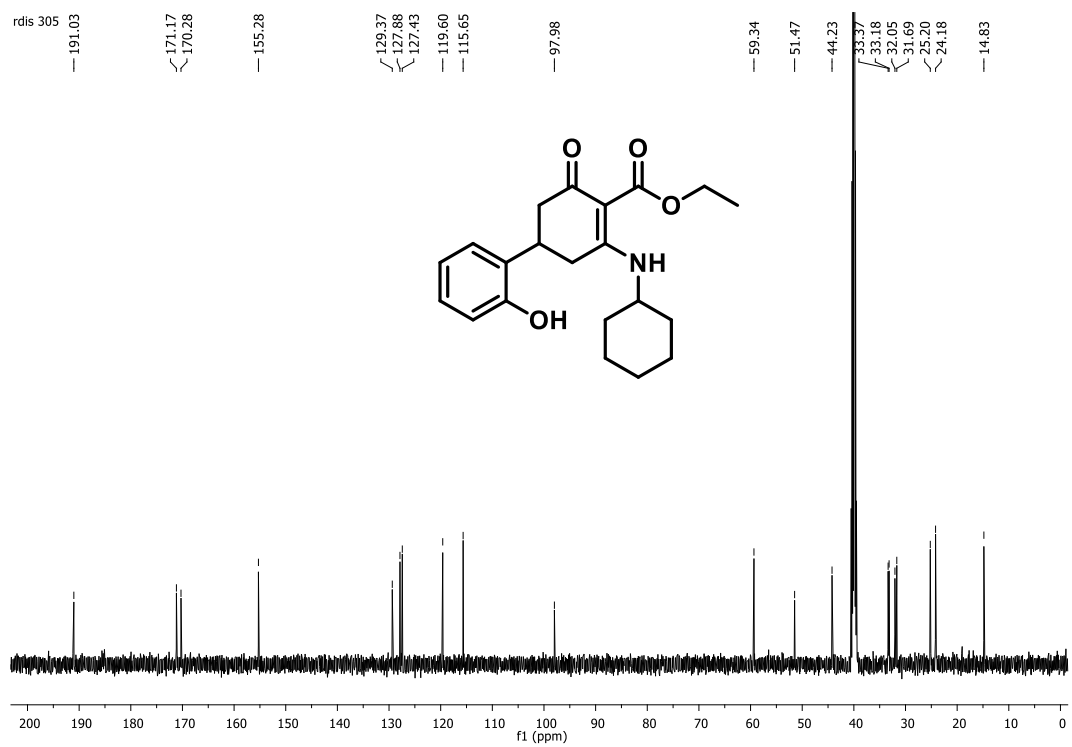


**Figura 198:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130e**

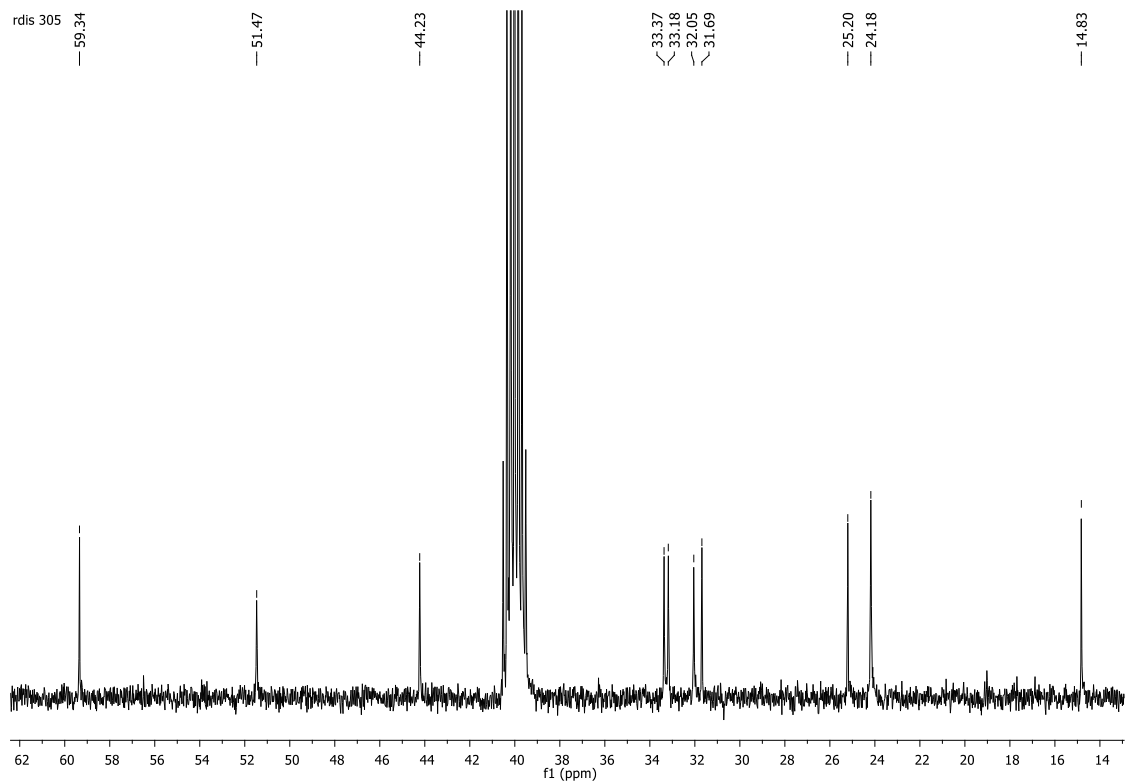




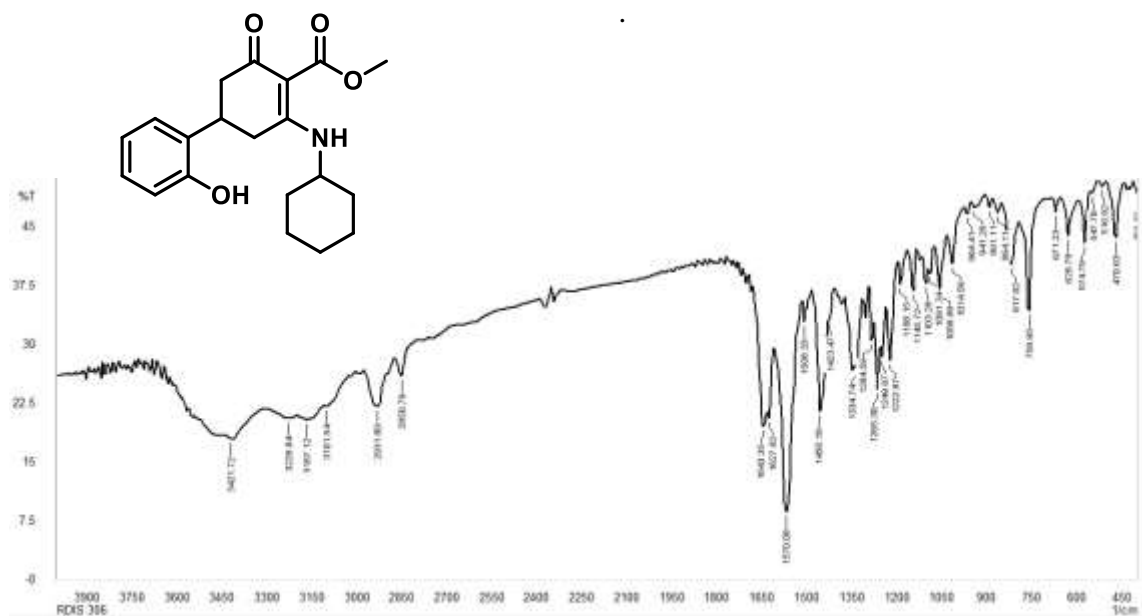
**Figura 199:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **130e**.



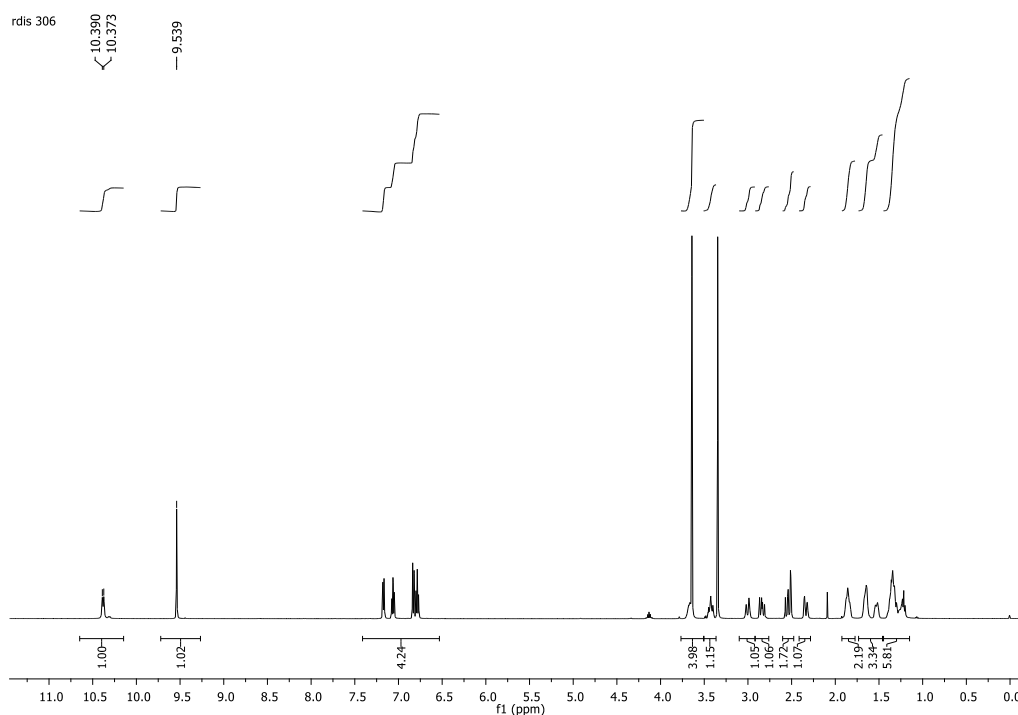
**Figura 200:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **130e**



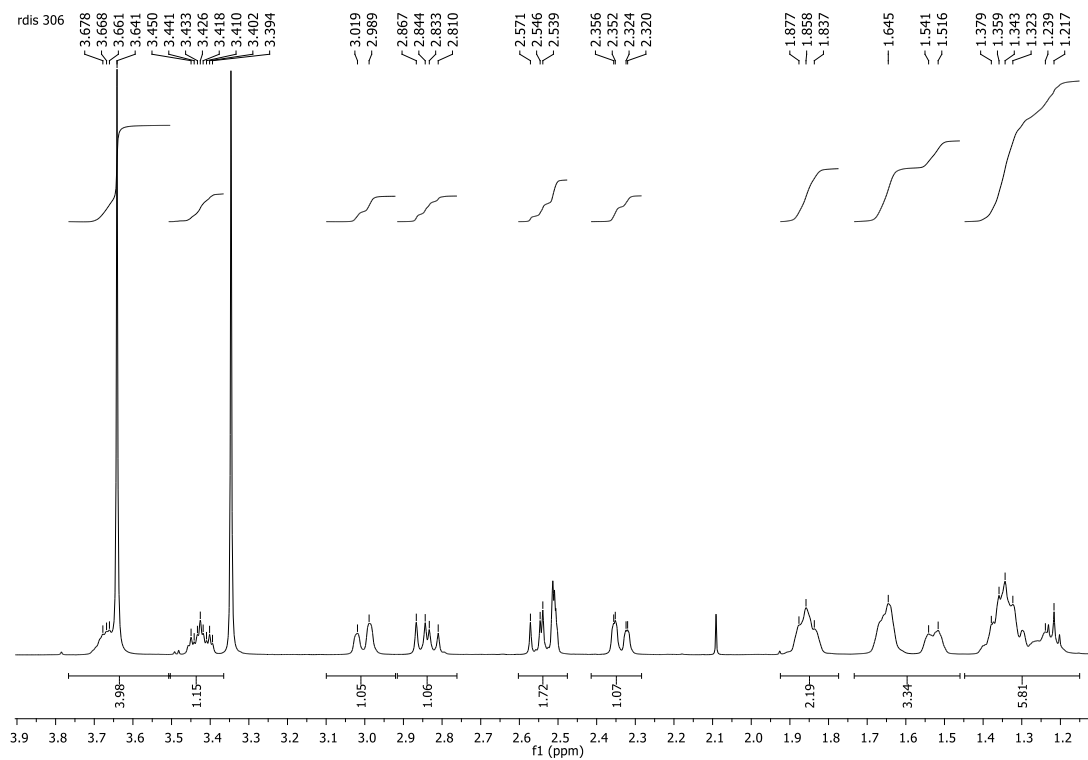
**Figura 201:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **130e**



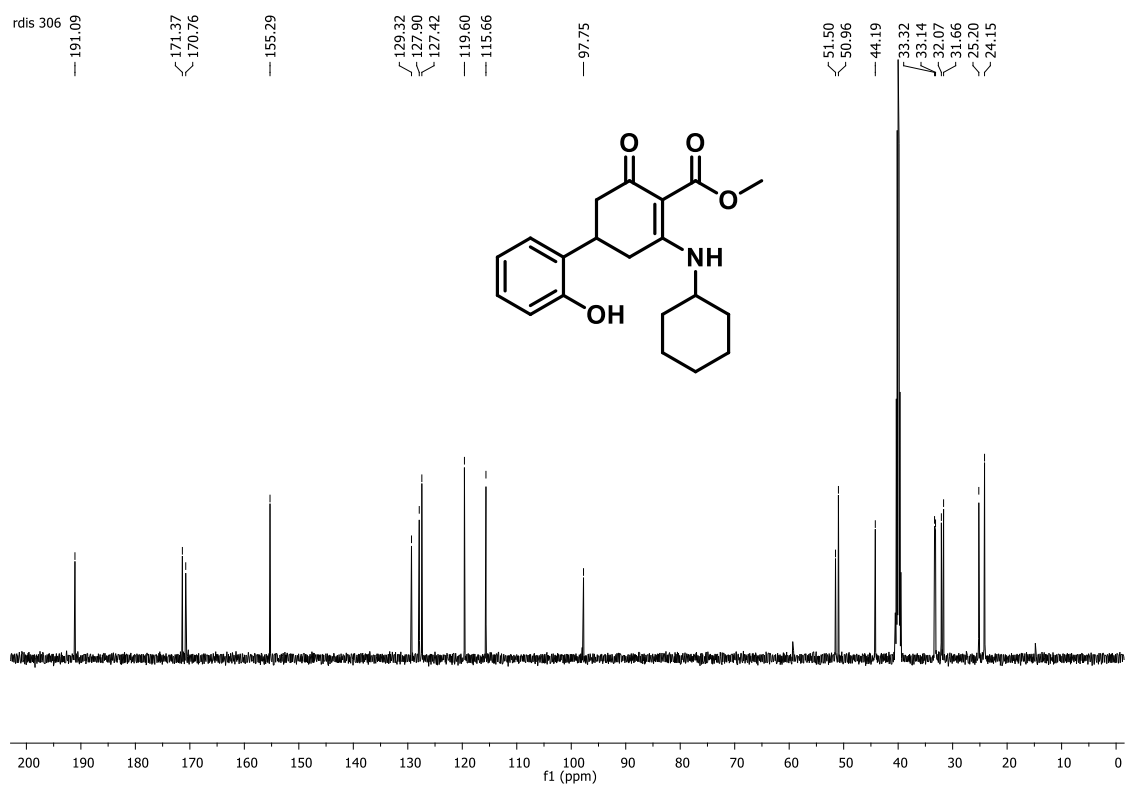
**Figura 202:** Espectro de infravermelho (KBr) **130f**.



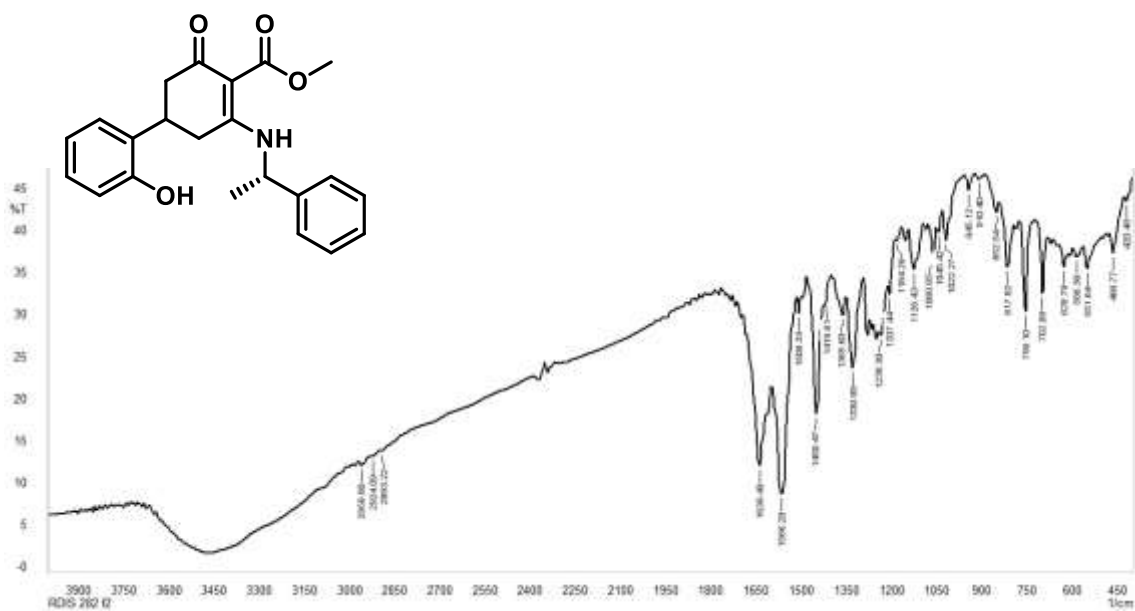
**Figura 203:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130f**.



**Figura 204:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130f**.

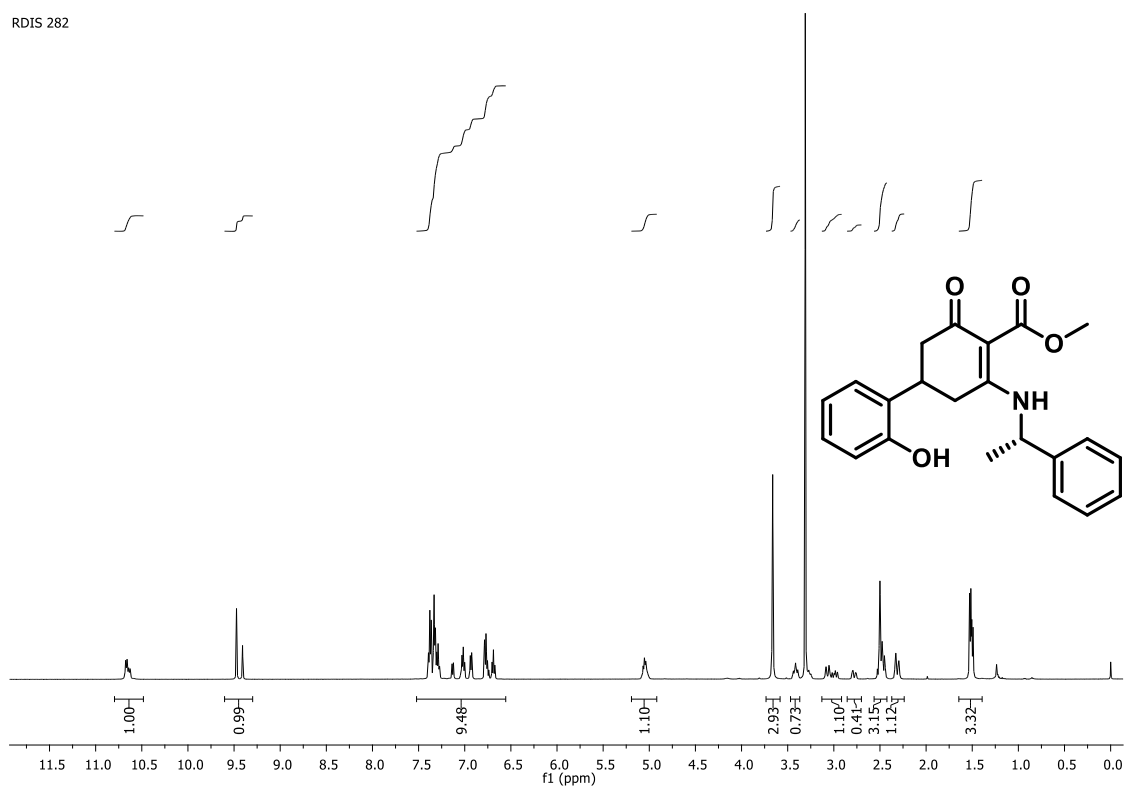


**Figura 205:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **130f**.

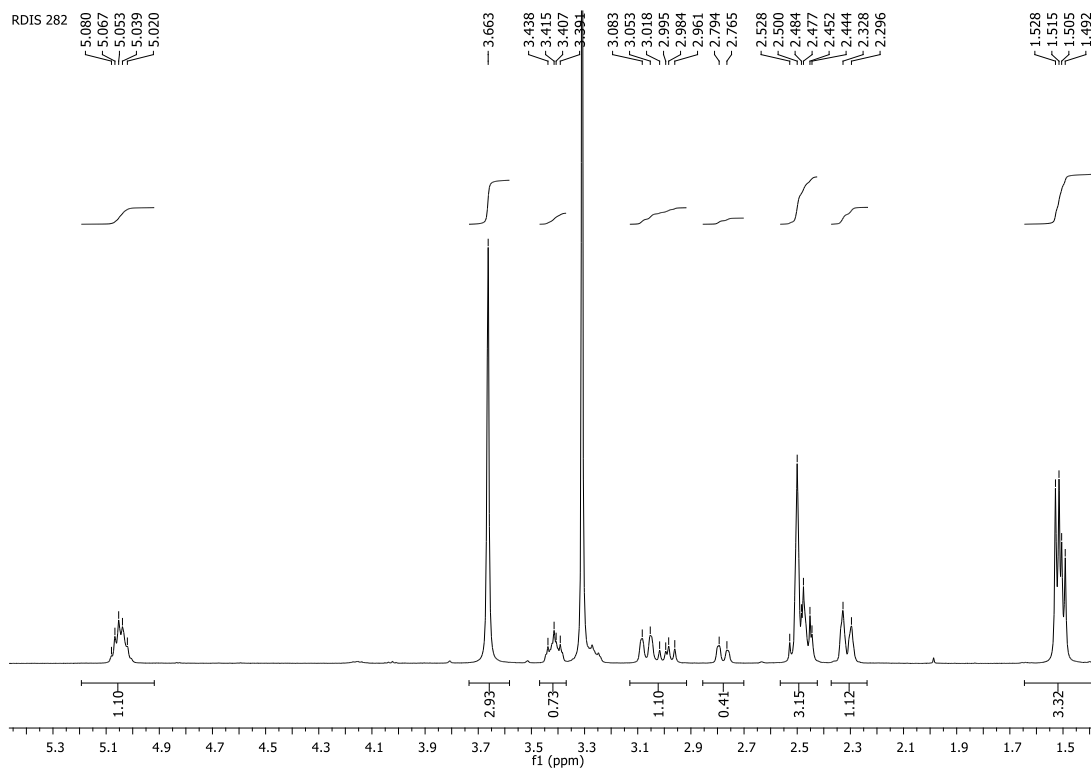


**Figura 206:** Espectro de infravermelho (KBr) **130g**.

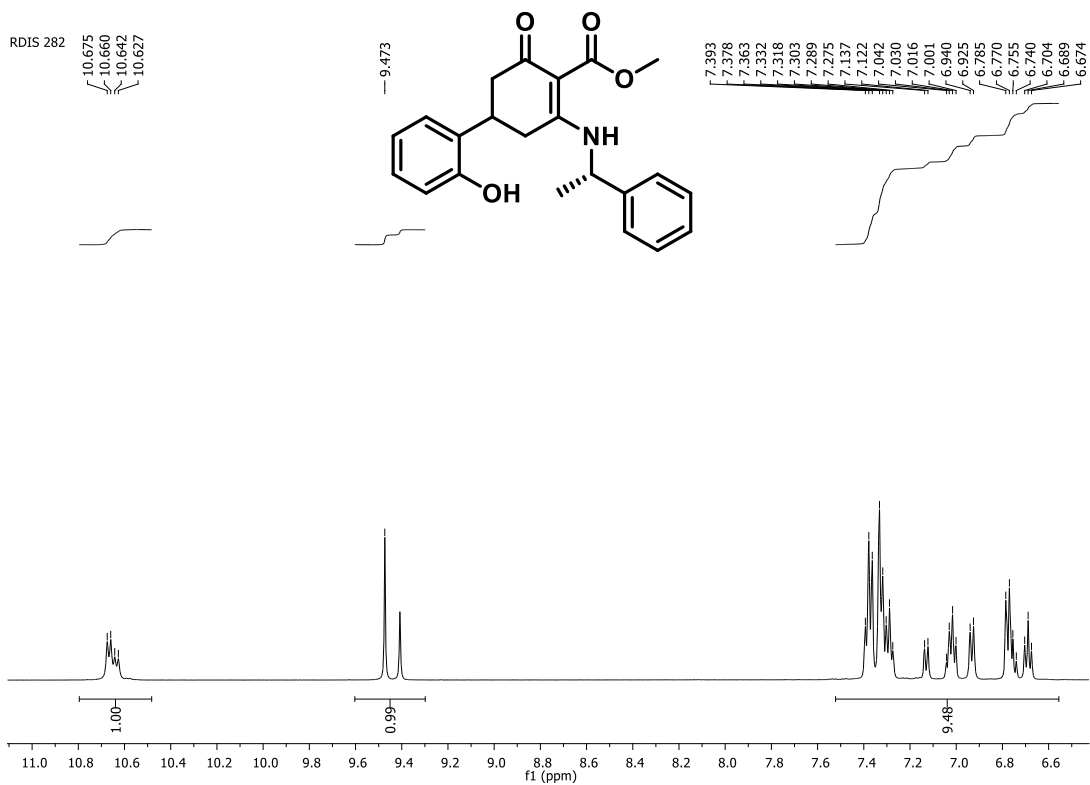
RDIS 282



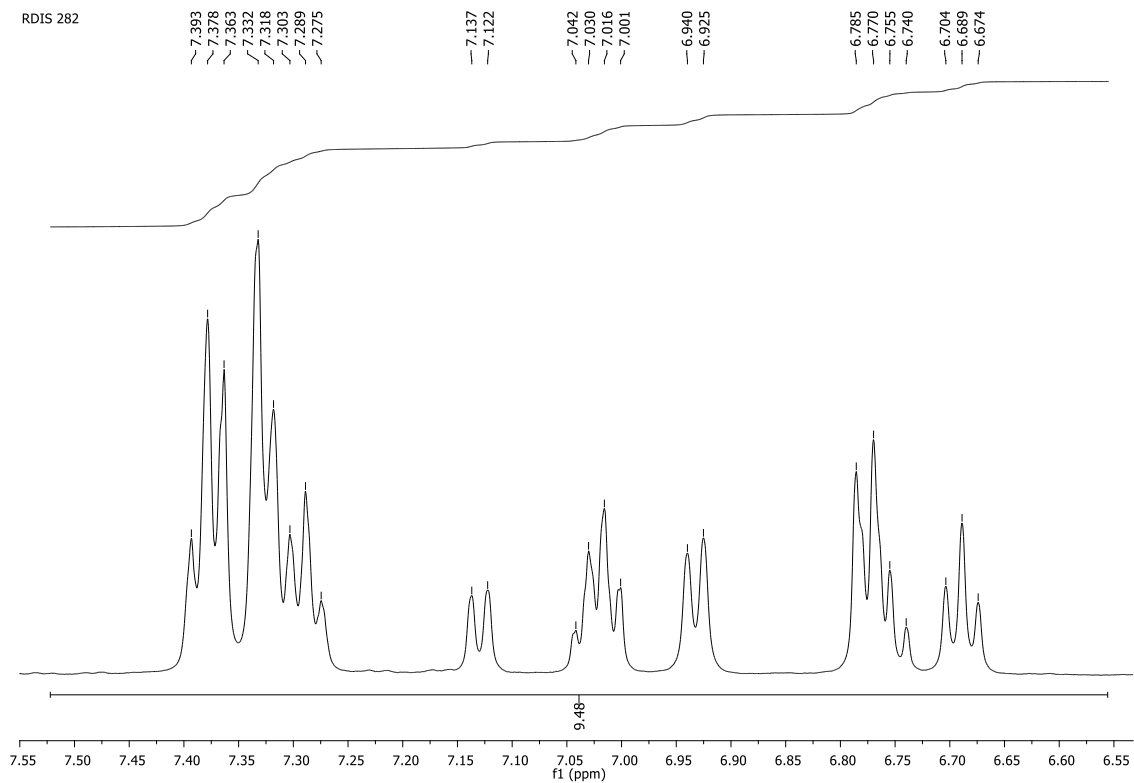
**Figura 207:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130g**.



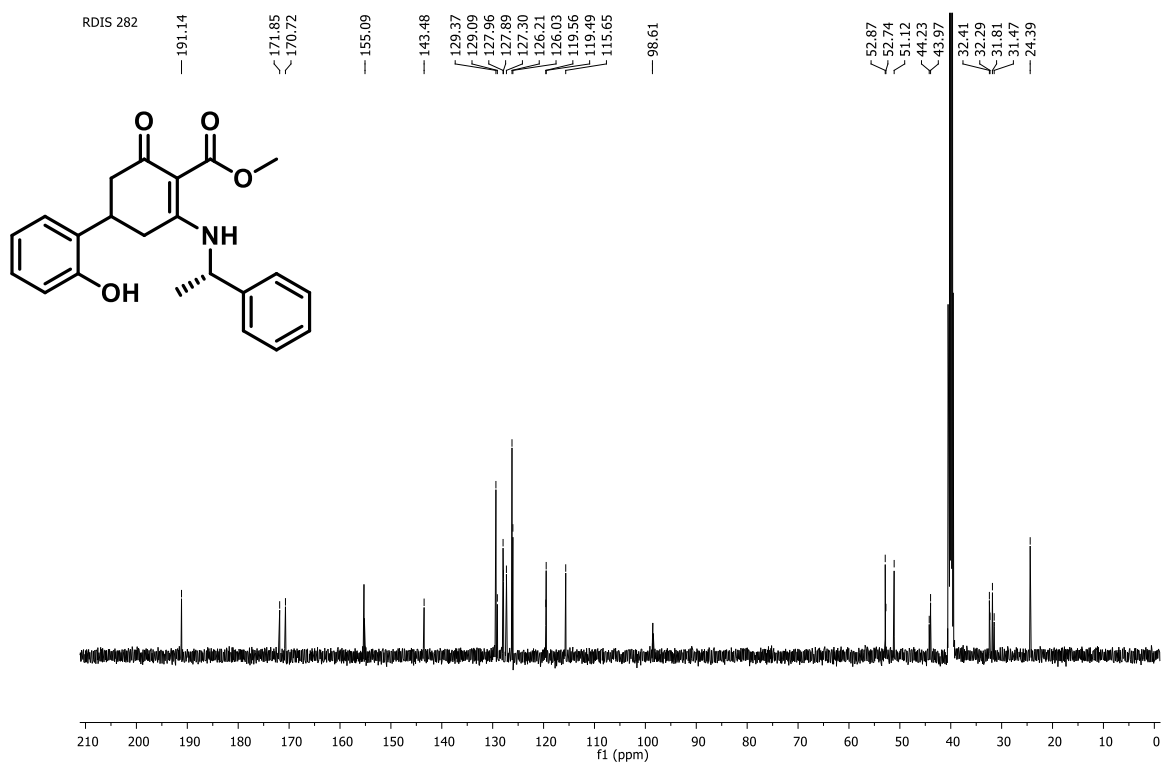
**Figura 208:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130g**.



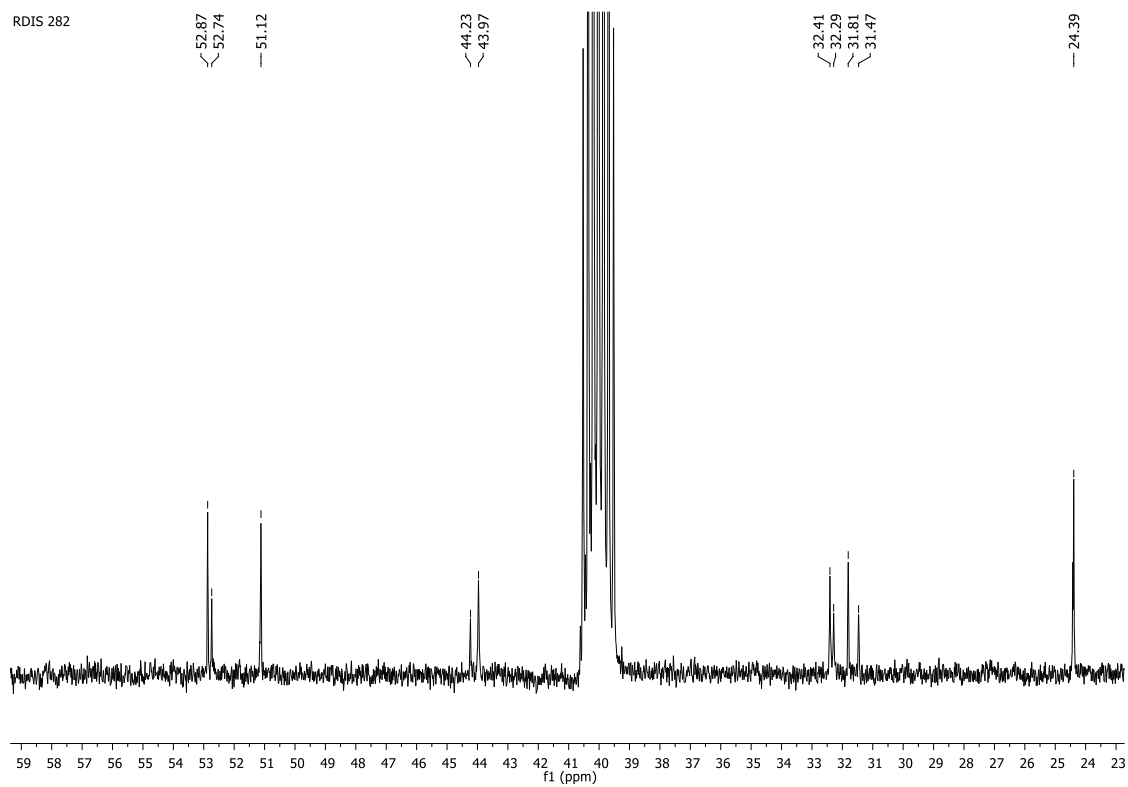
**Figura 209:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130g**.



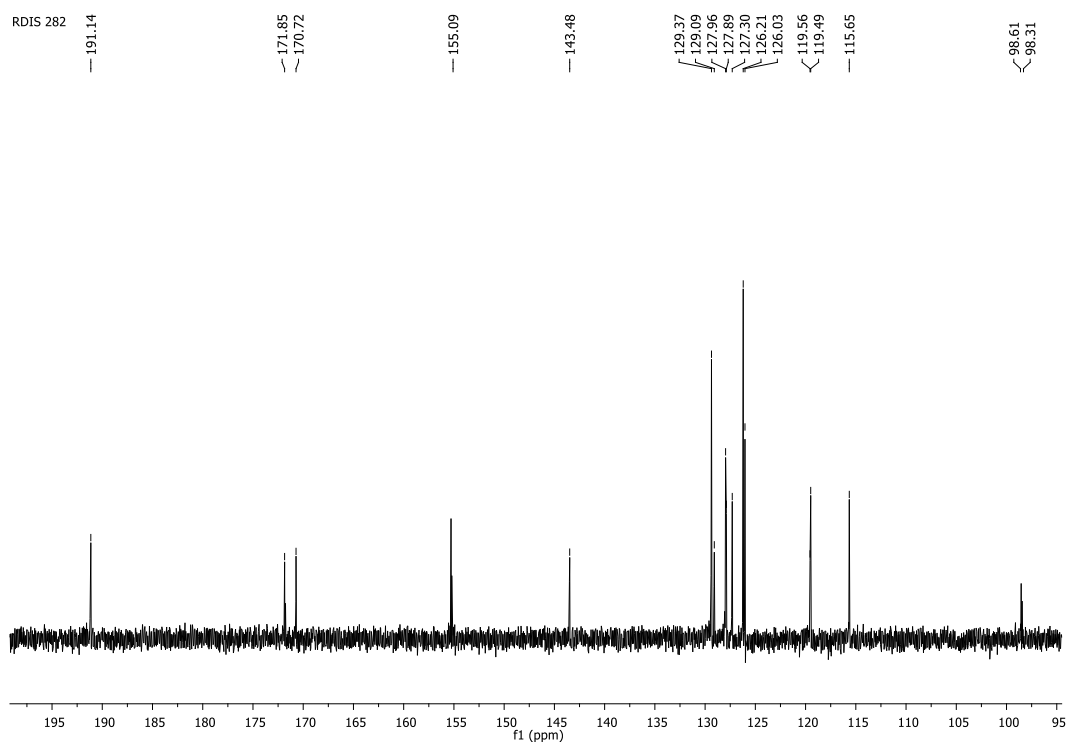
**Figura 210:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130g**.



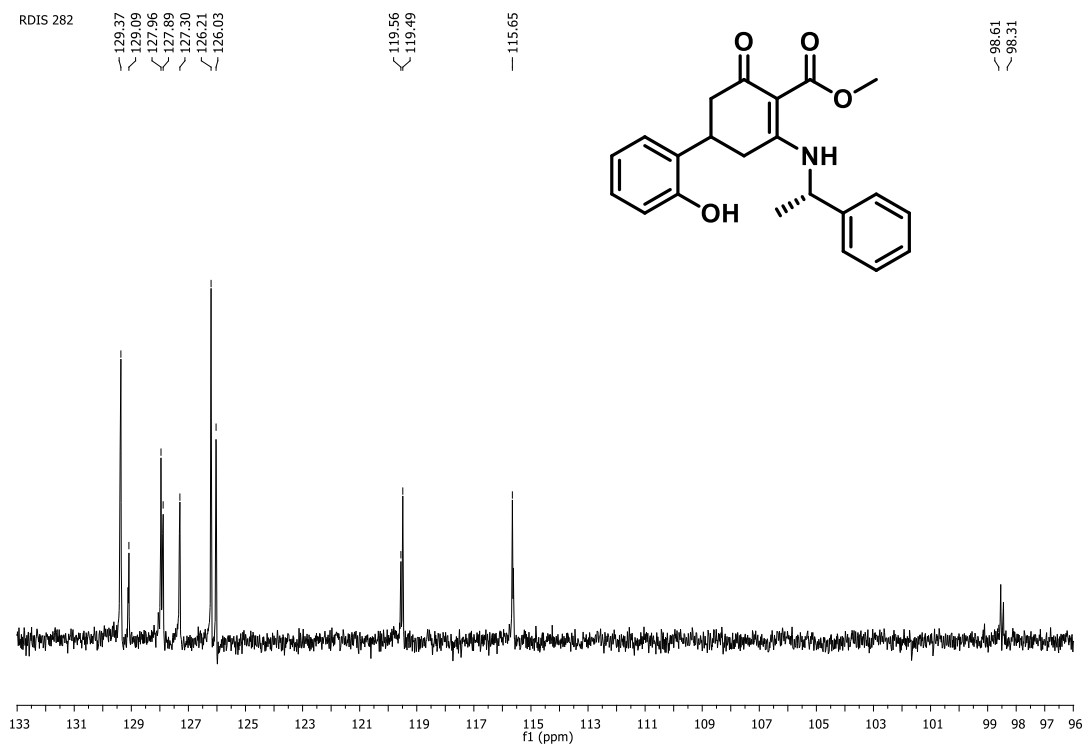
**Figura 211:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130g**.



**Figura 212:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130g**.

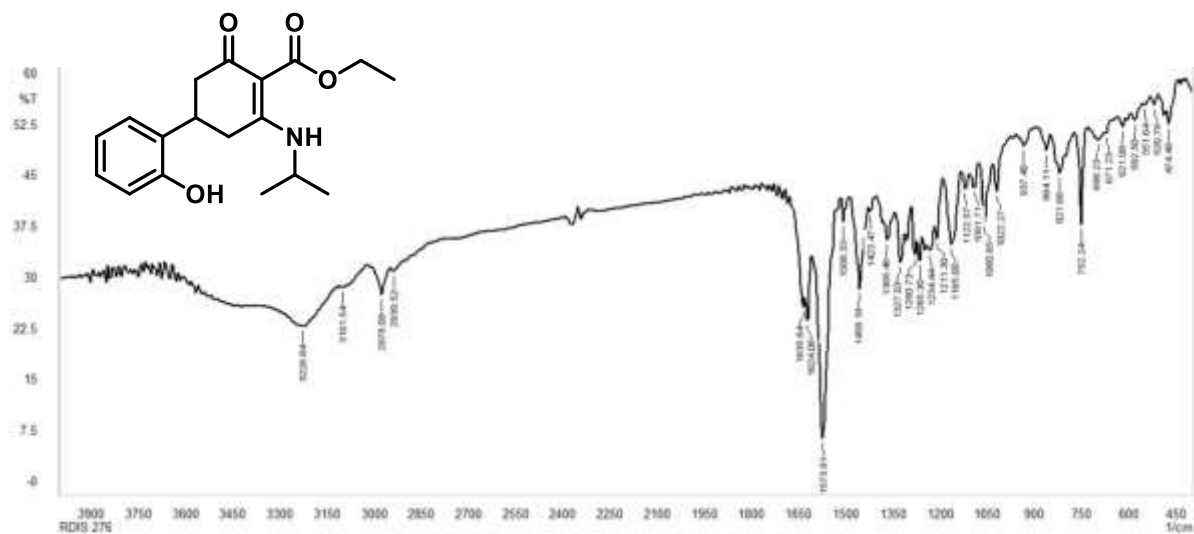


**Figura 213:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130g**.

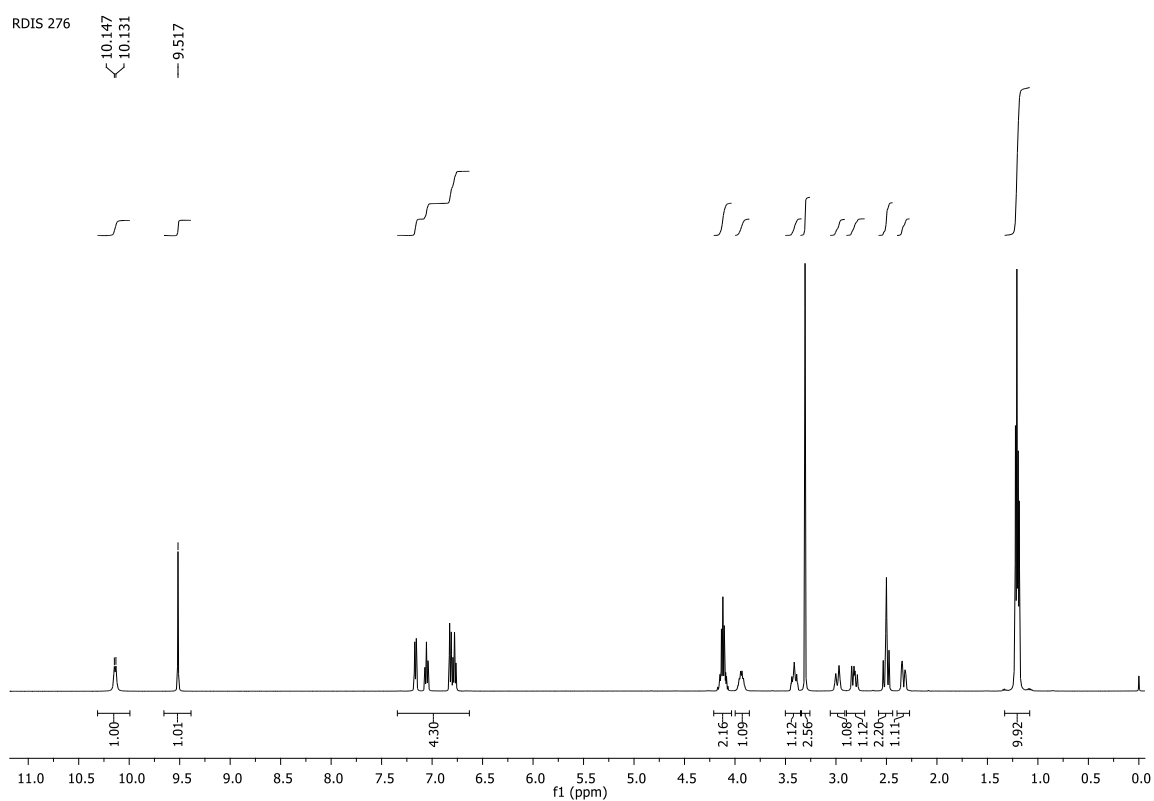


**Figura 214:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130g**.





**Figura 215:** Espectro de infravermelho (KBr) **130h**.



**Figura 216:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130h**.

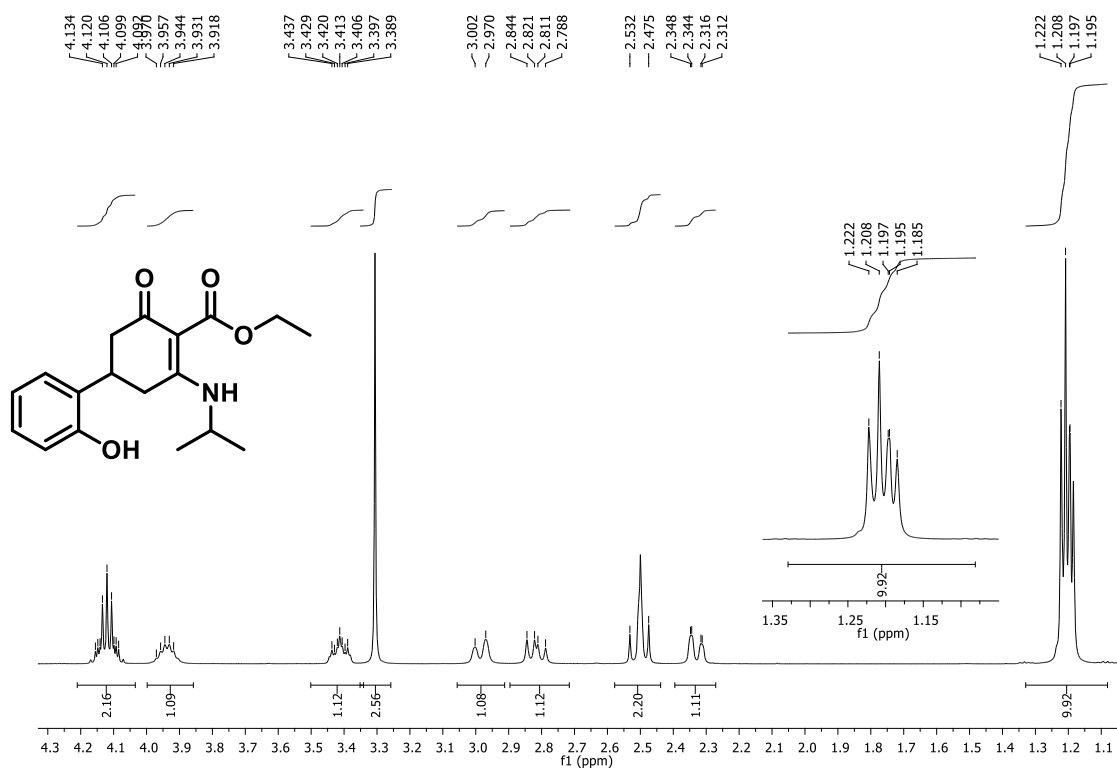


Figura 217: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 130h.

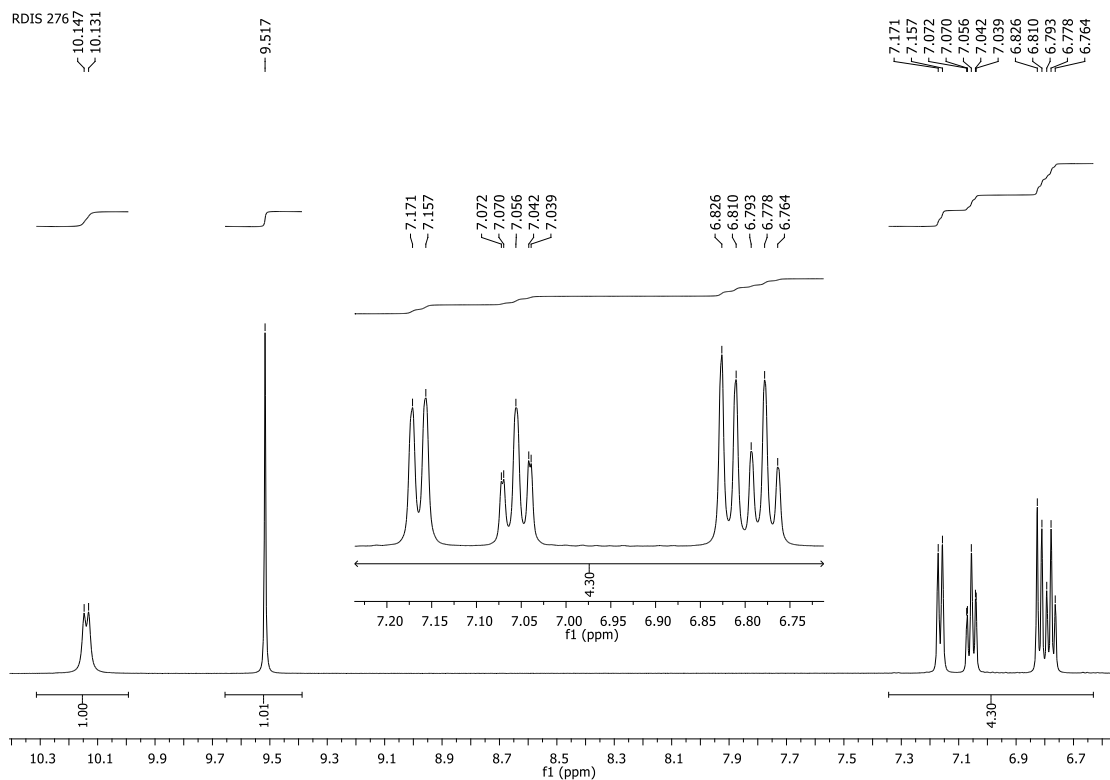
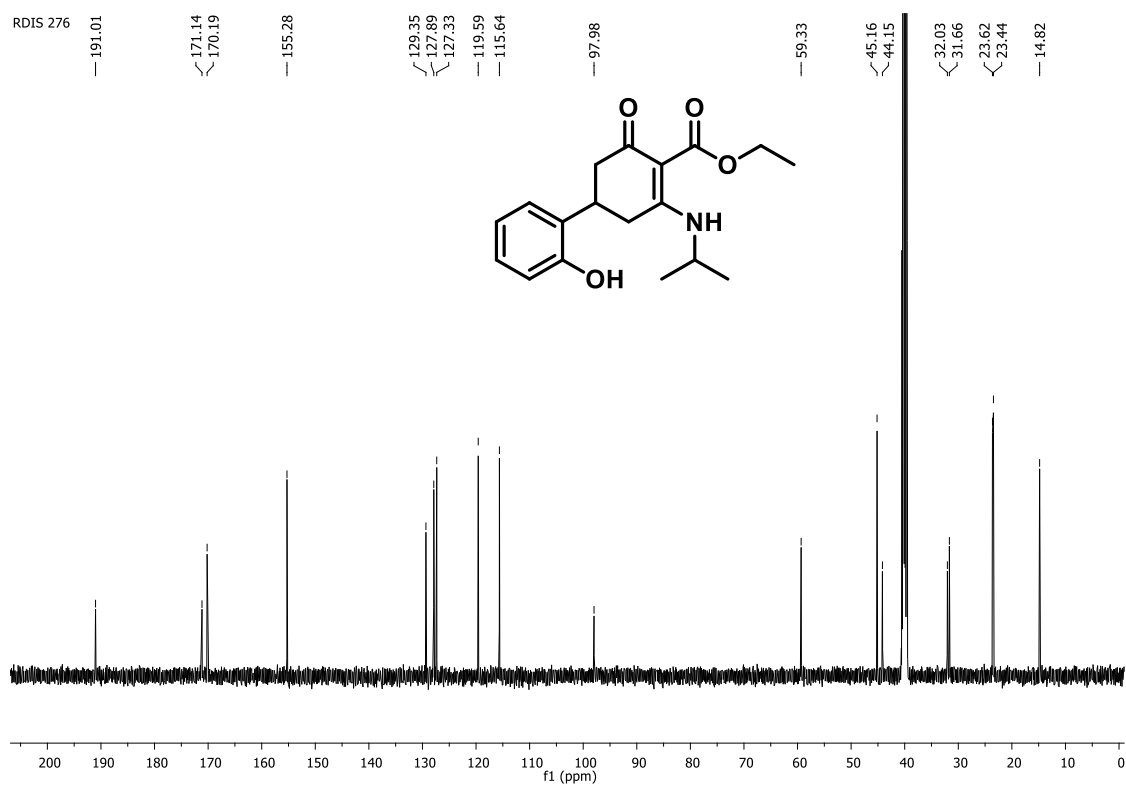
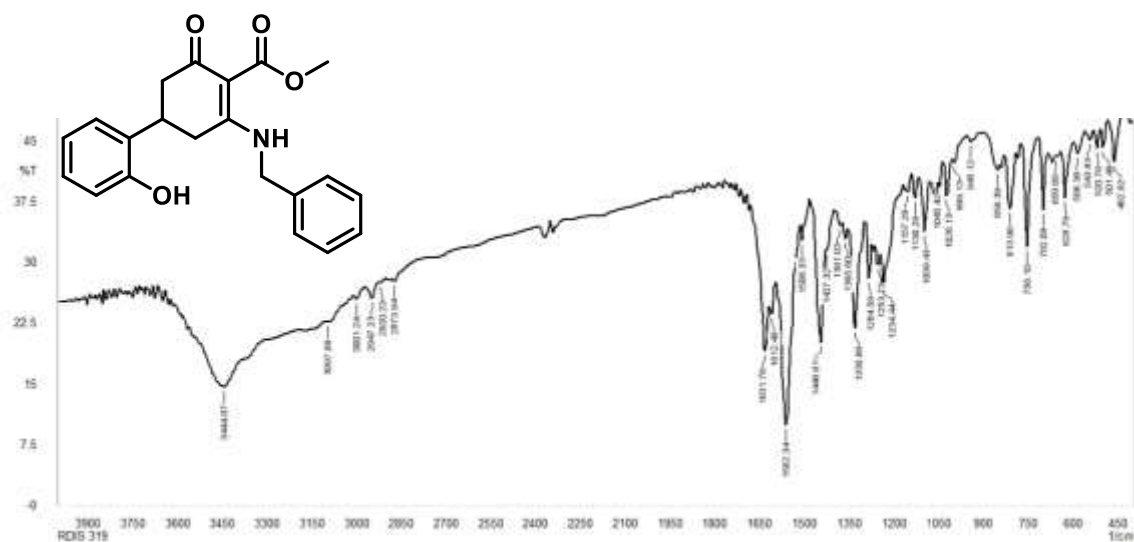


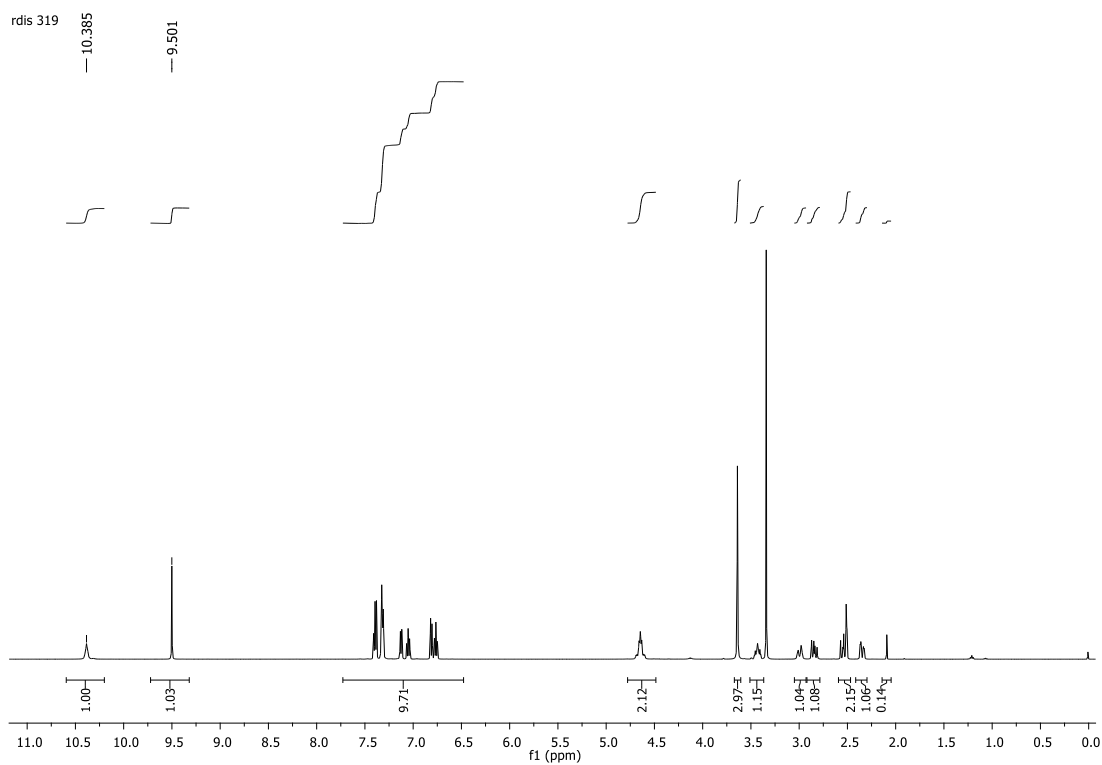
Figura 218: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 130h.



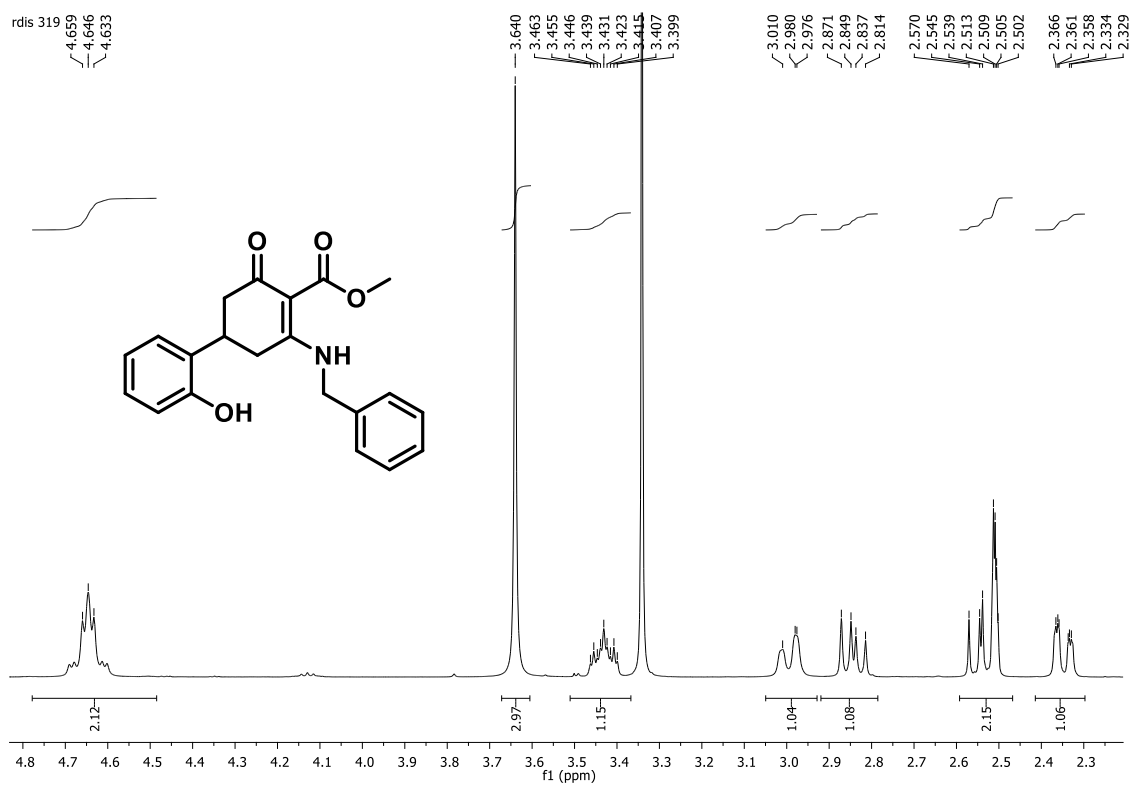
**Figura 219:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **130h**.



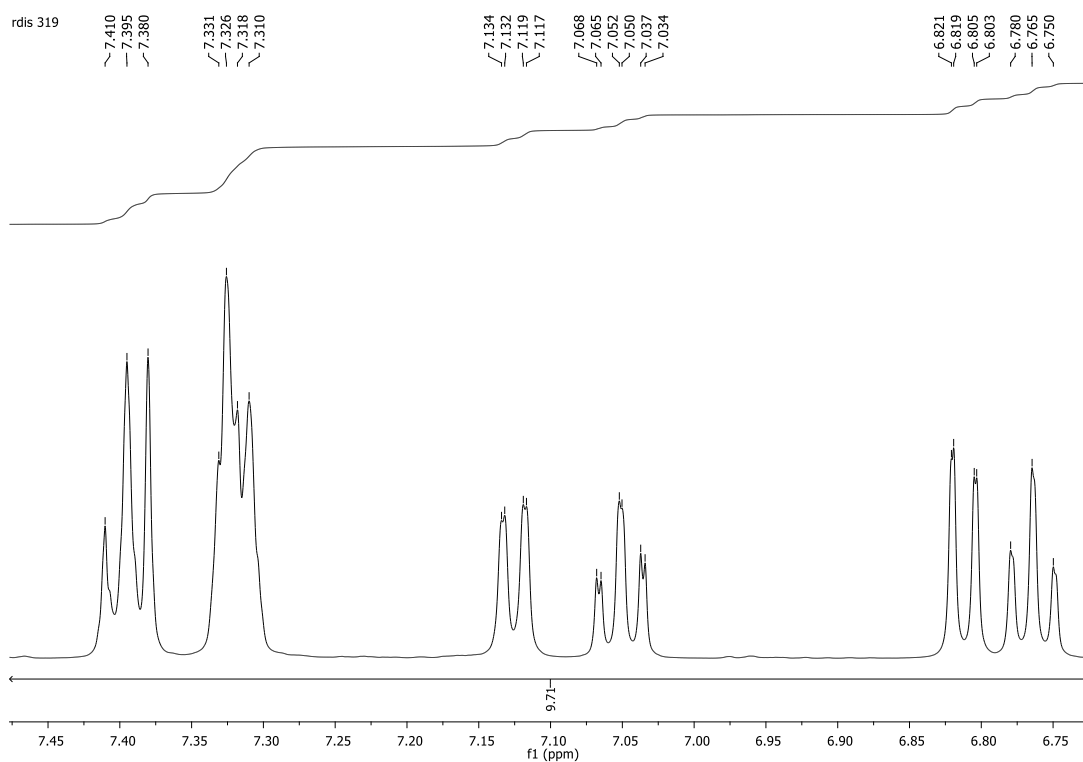
**Figura 220:** Espectro de infravermelho (KBr) **130i**



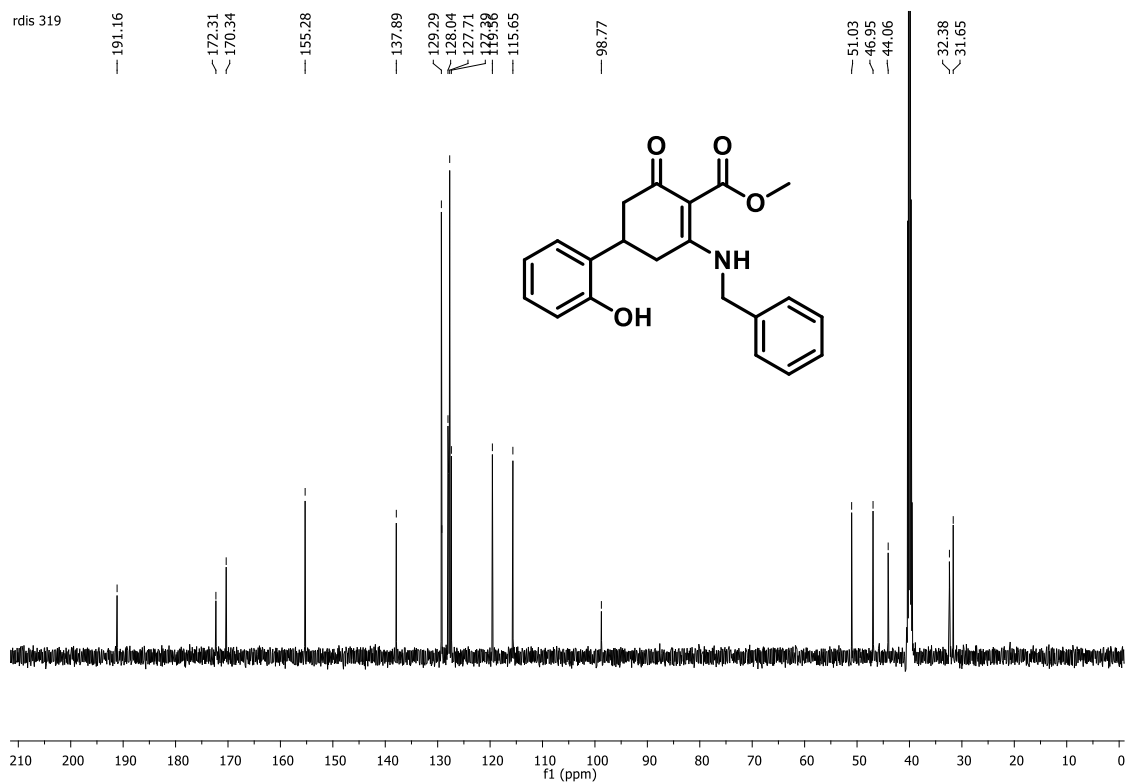
**Figura 221:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130i**.



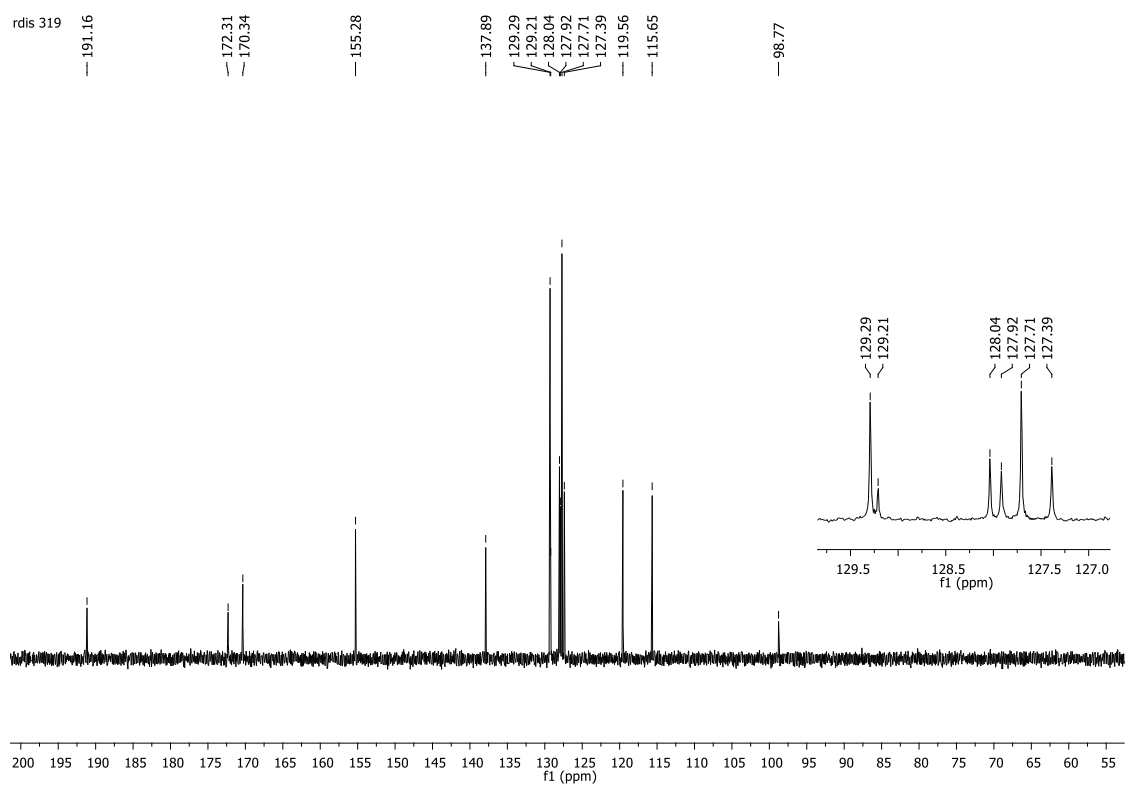
**Figura 222:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130i**.



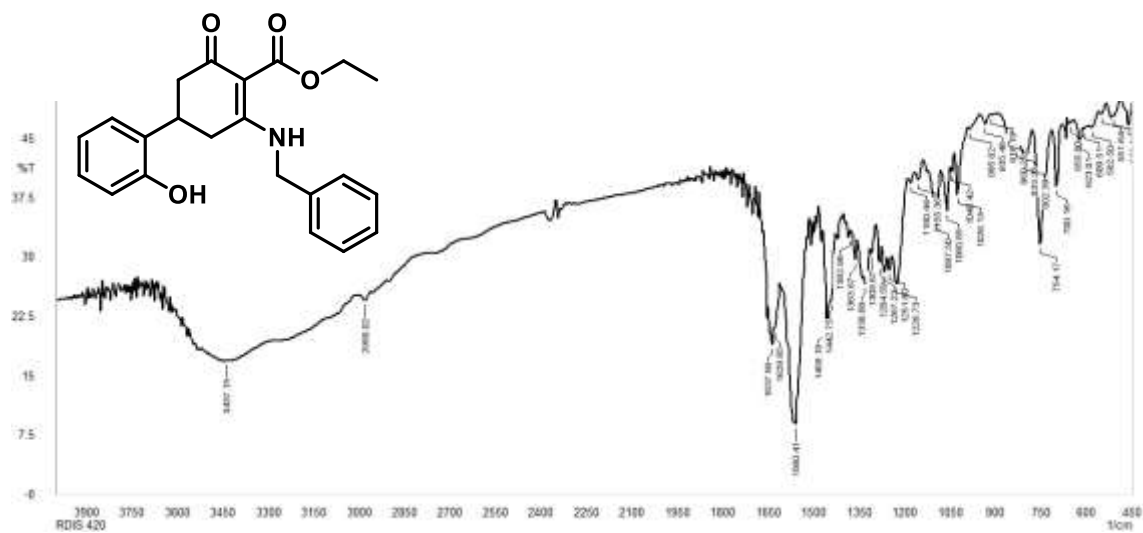
**Figura 223:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130i**.



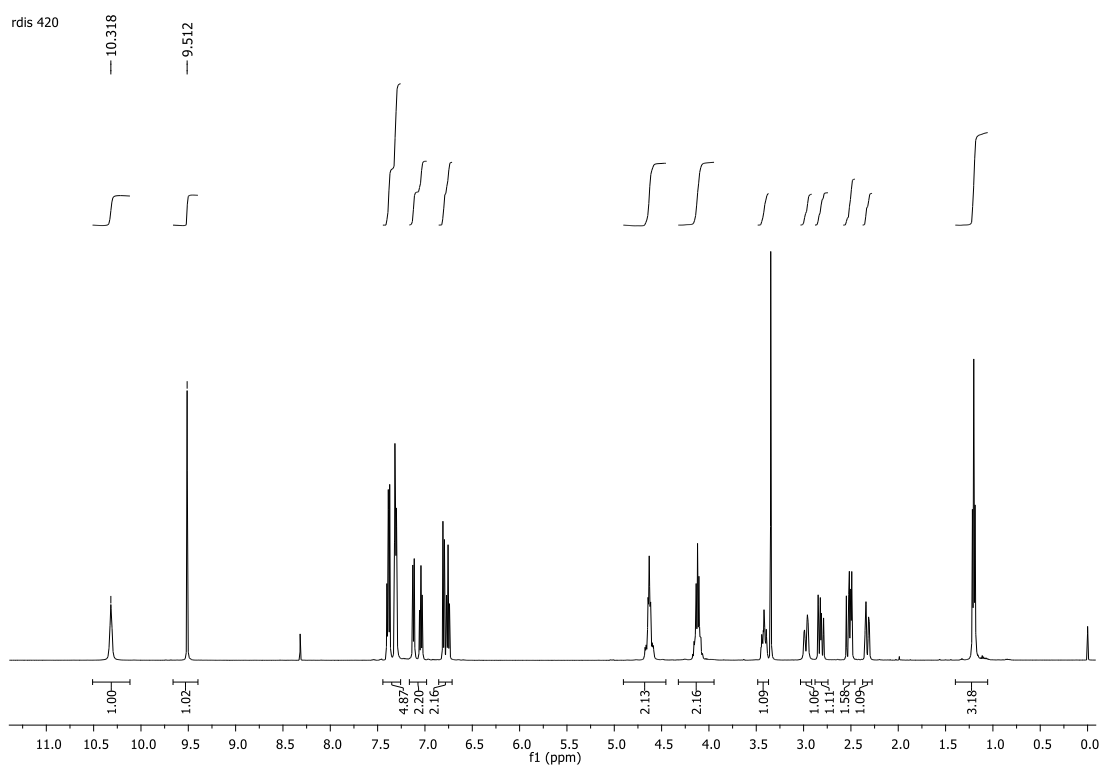
**Figura 224:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130i**.



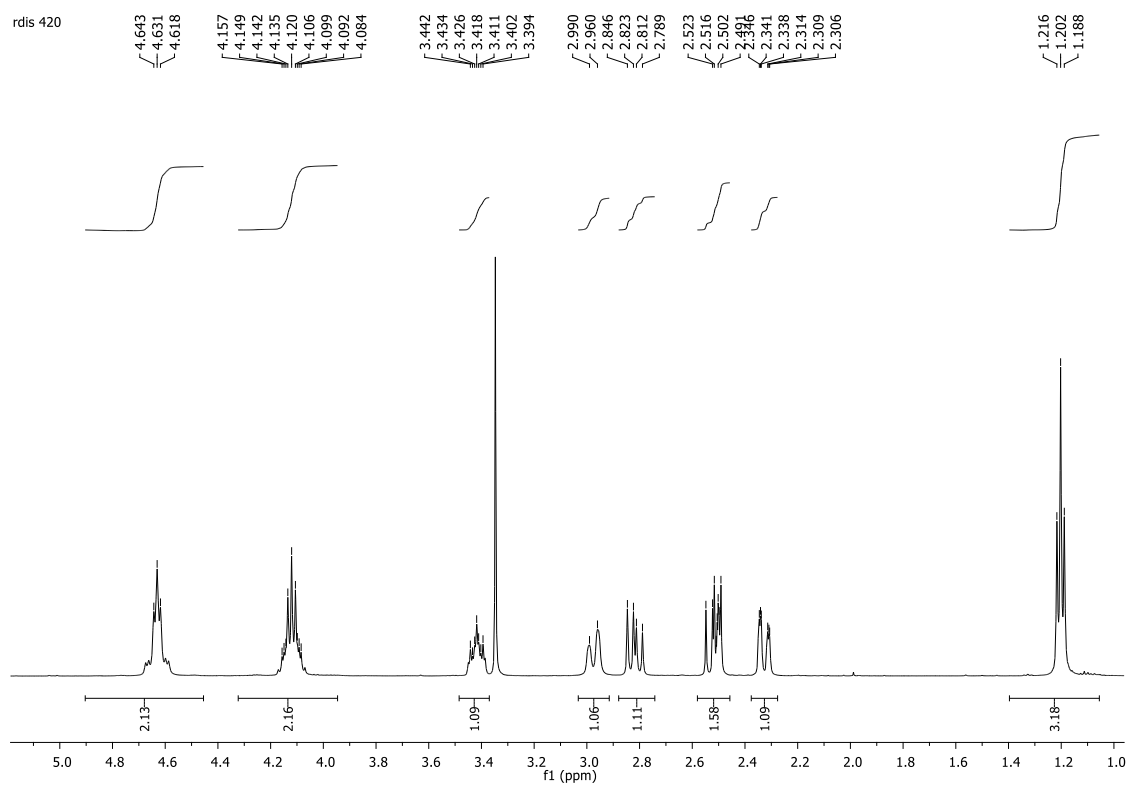
**Figura 225:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **130i**.



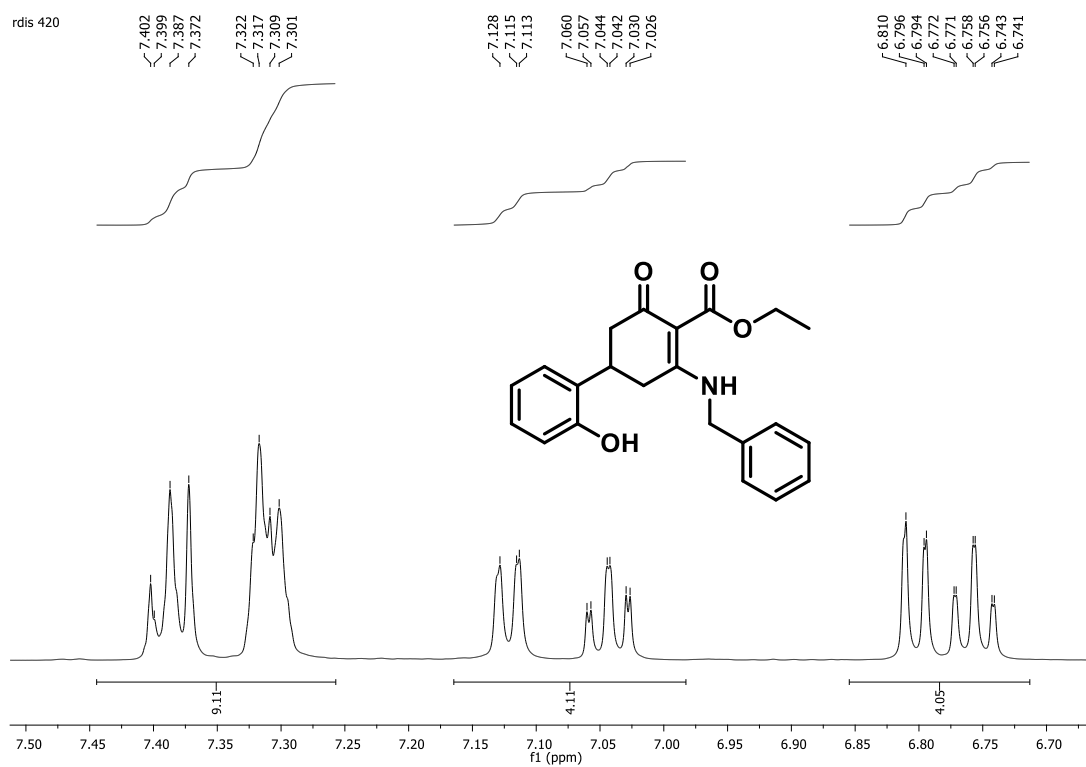
**Figura 226:** Espectro de infravermelho (KBr) **130j**.



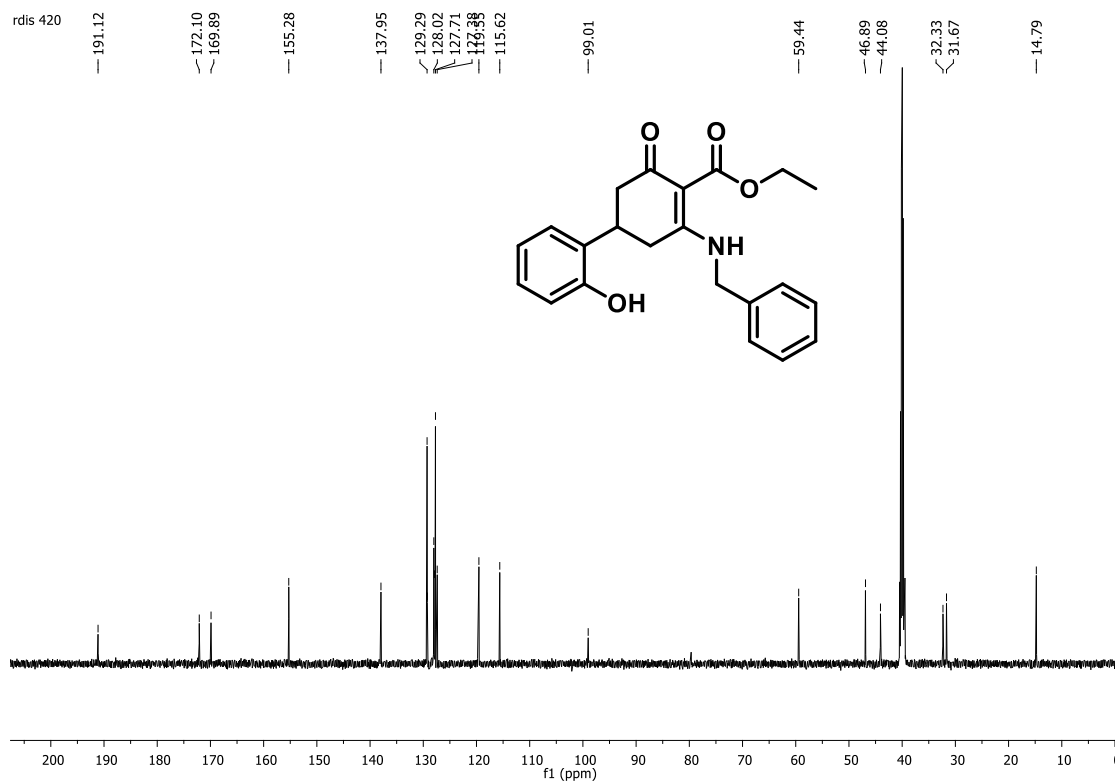
**Figura 227:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130j**.



**Figura 228:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130j**.



**Figura 229:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130j**.



**Figura 230:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **130j**.



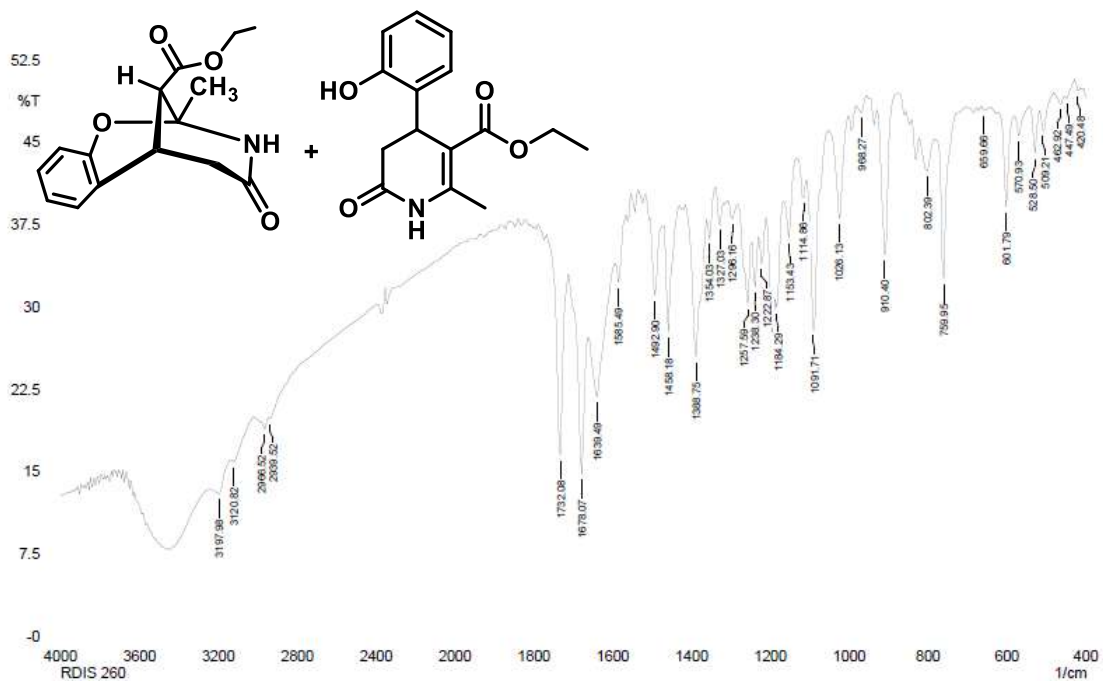


Figura 231: Espectro de infravermelho (KBr) 138 e 139.

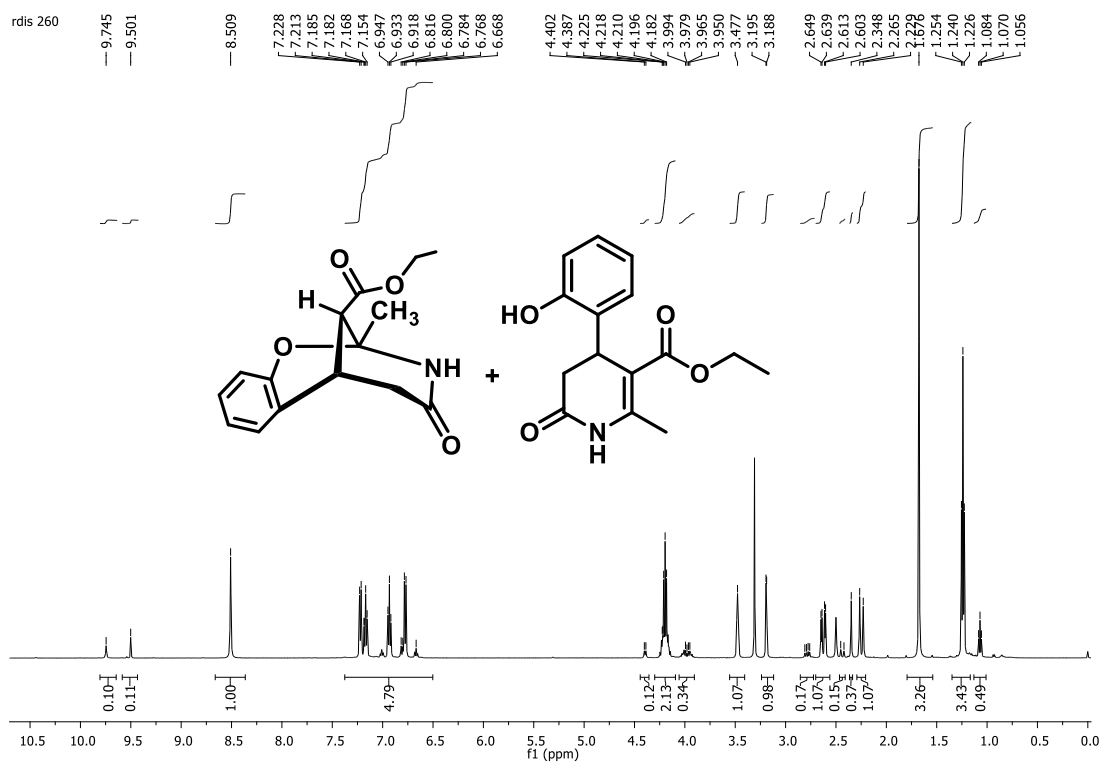
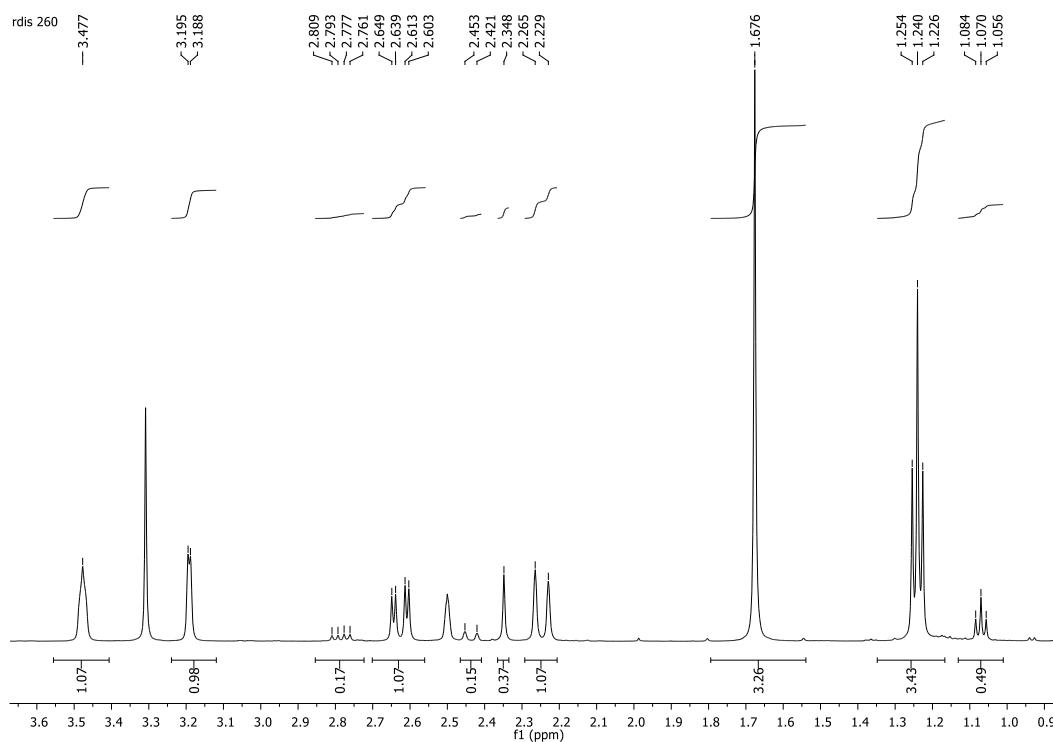
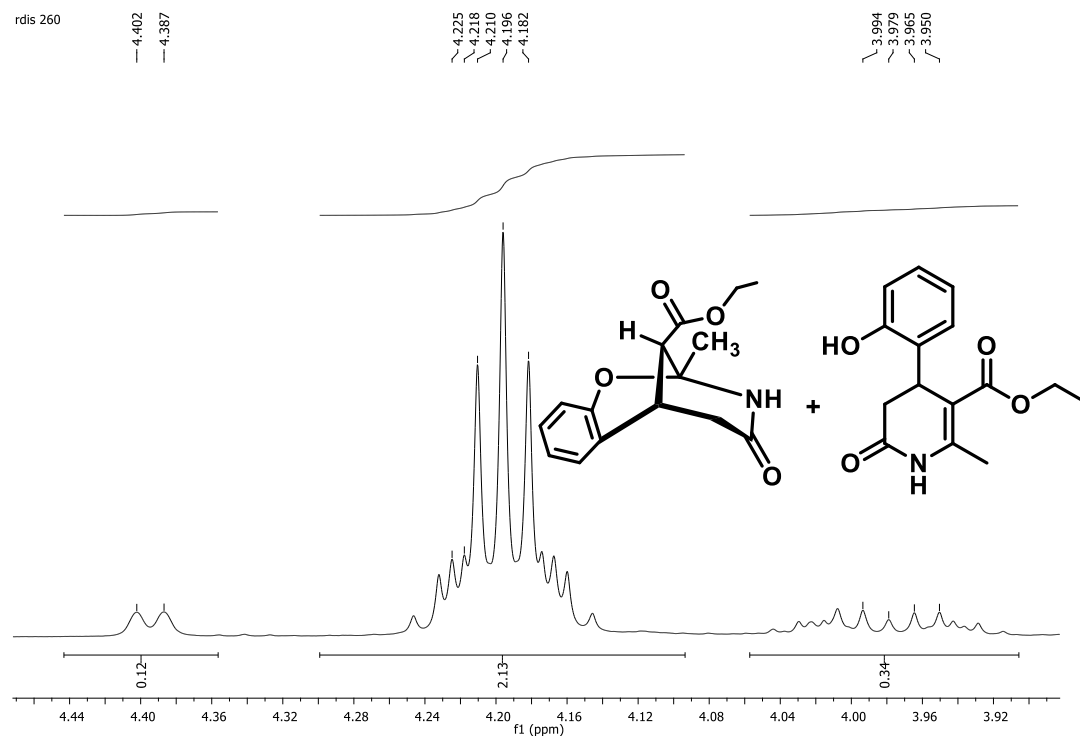


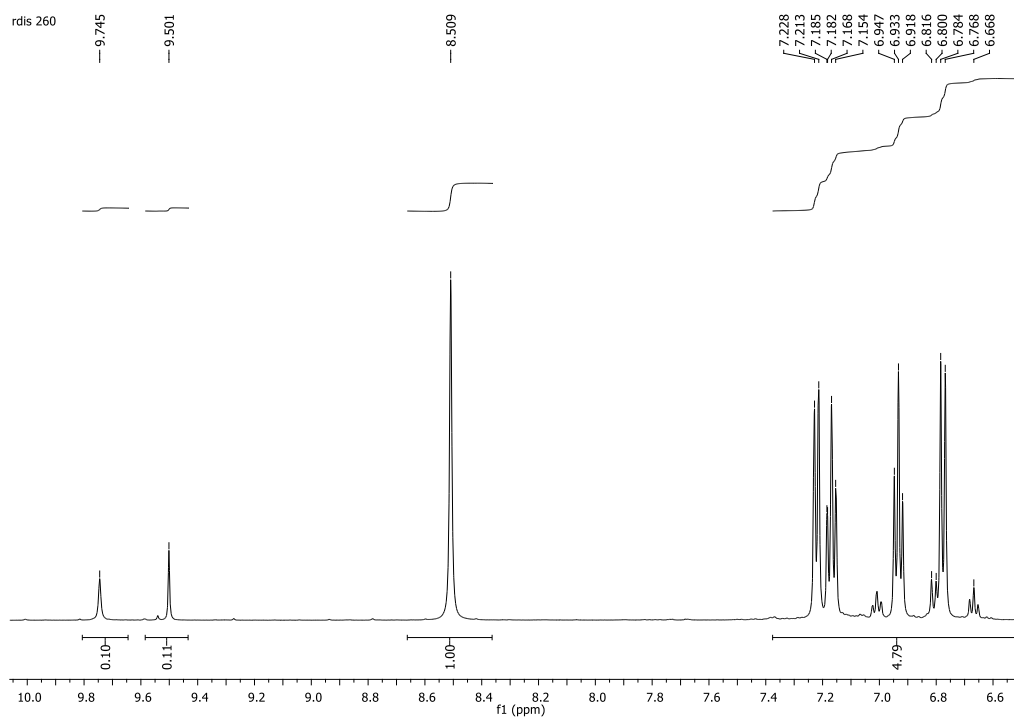
Figura 232: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 138 e 139.



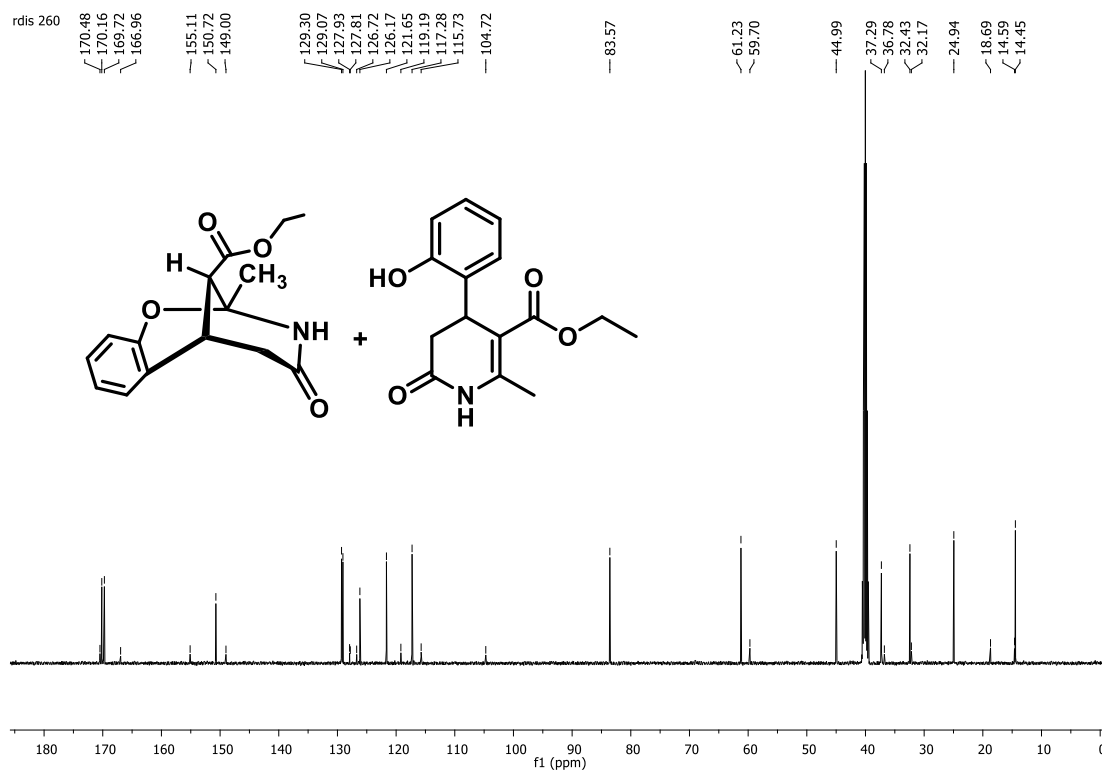
**Figura 233:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **138** e **139**.



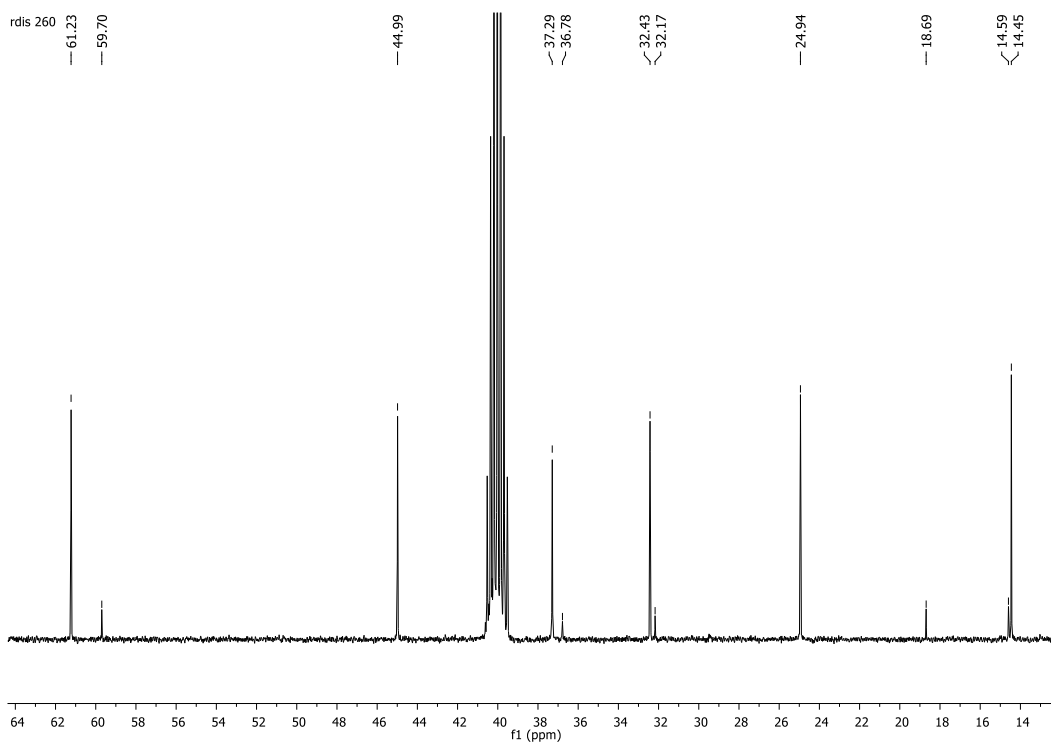
**Figura 234:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **138** e **139**.



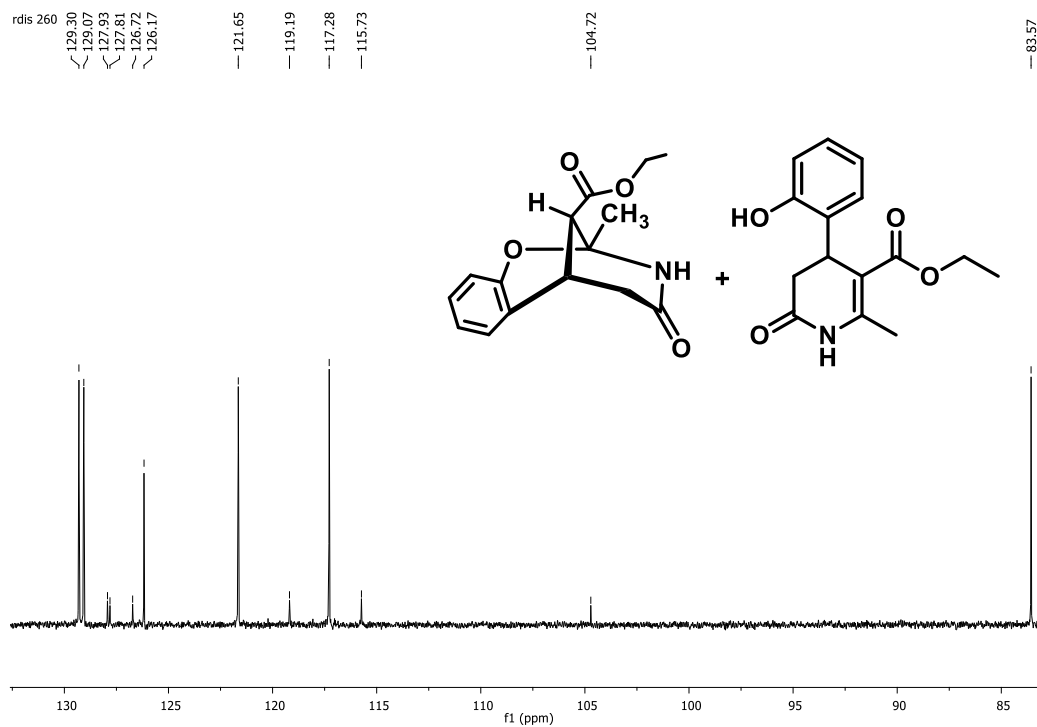
**Figura 235:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **138** e **139**.



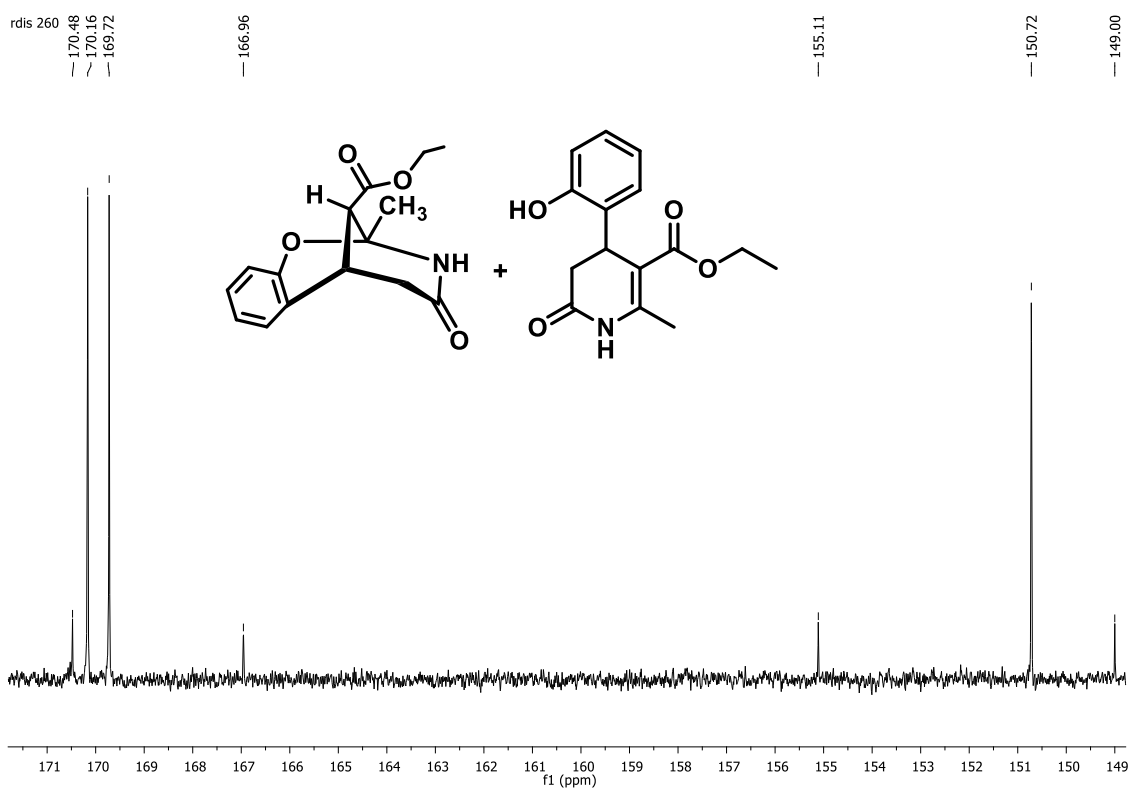
**Figura 236:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **138** e **139**.



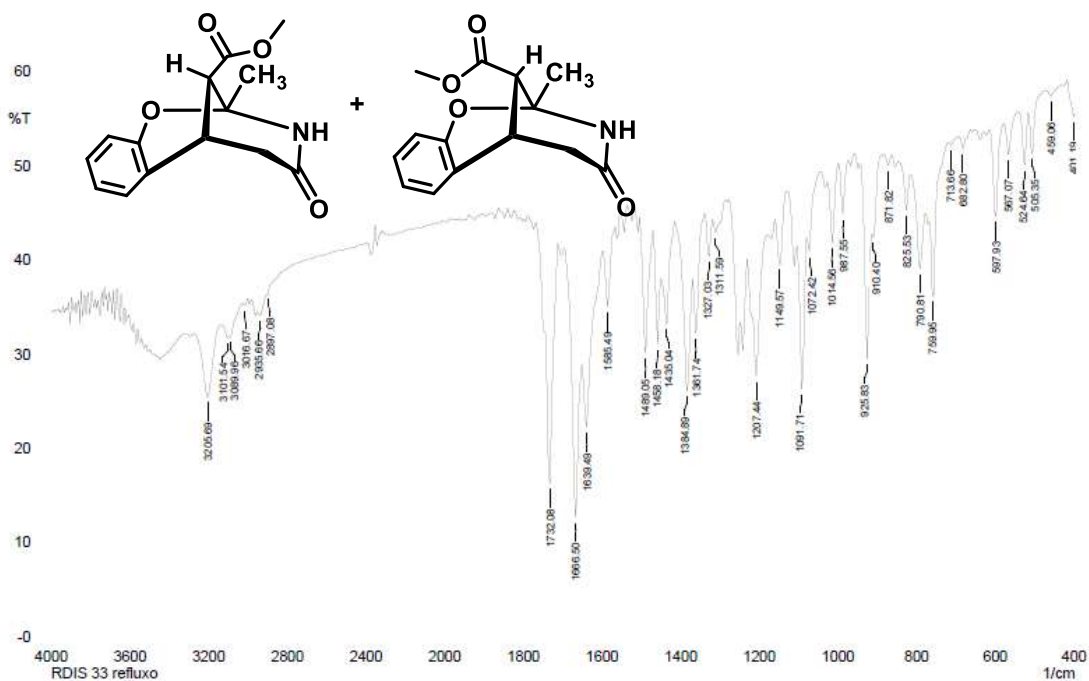
**Figura 237:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **138** e **139**.



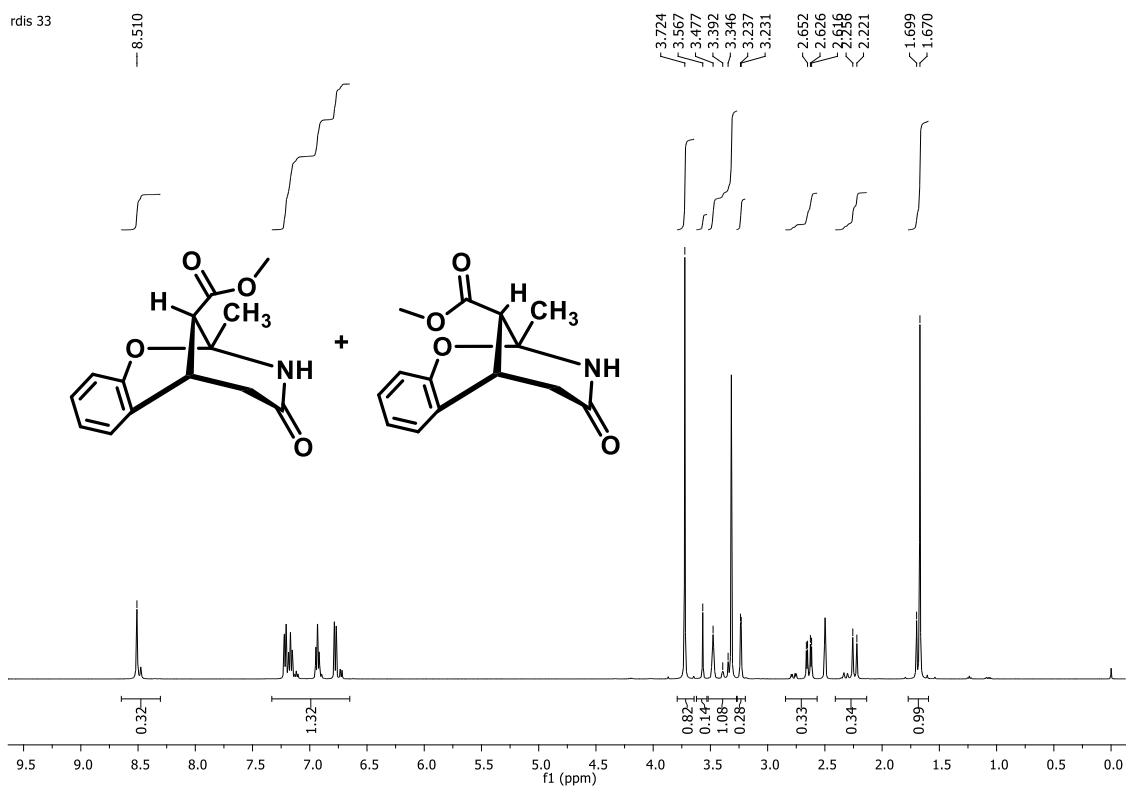
**Figura 238:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **138** e **139**.



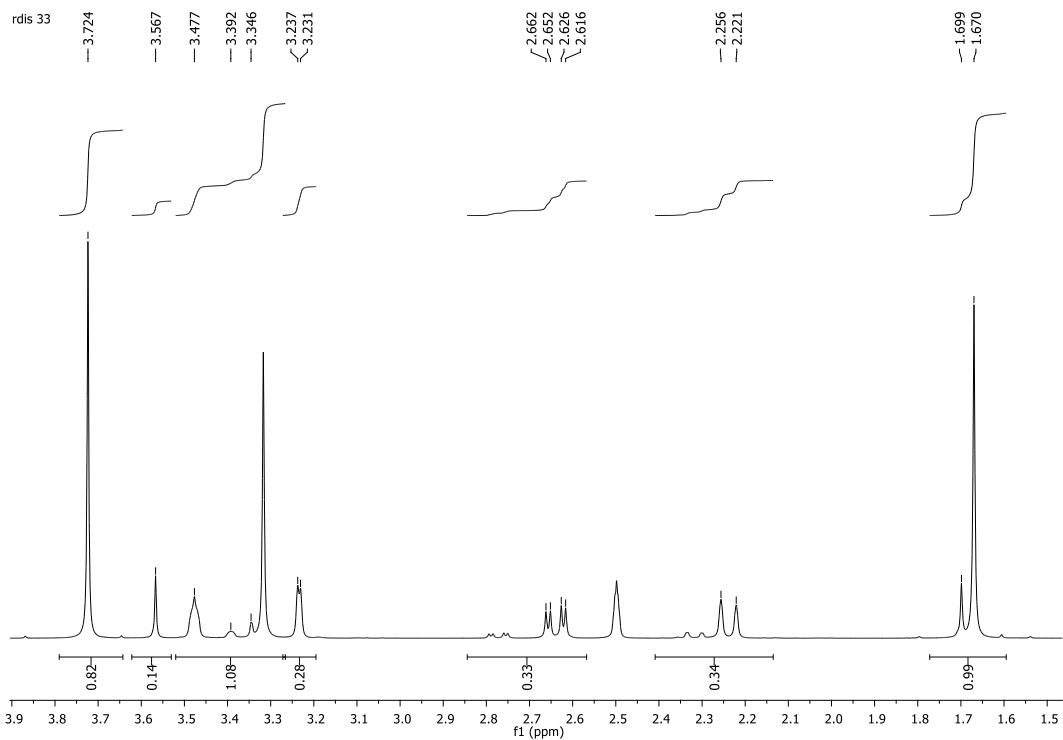
**Figura 239:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 138 e 139.



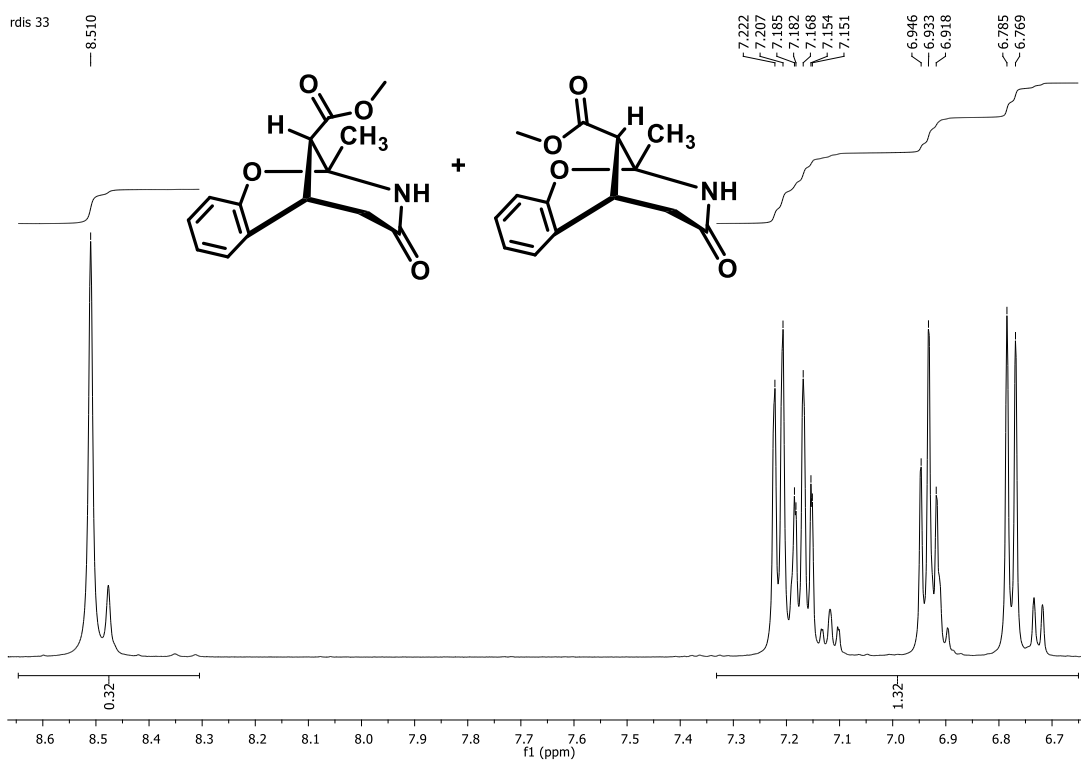
**Figura 240:** Espectro de infravermelho (KBr) 140 e 140'.



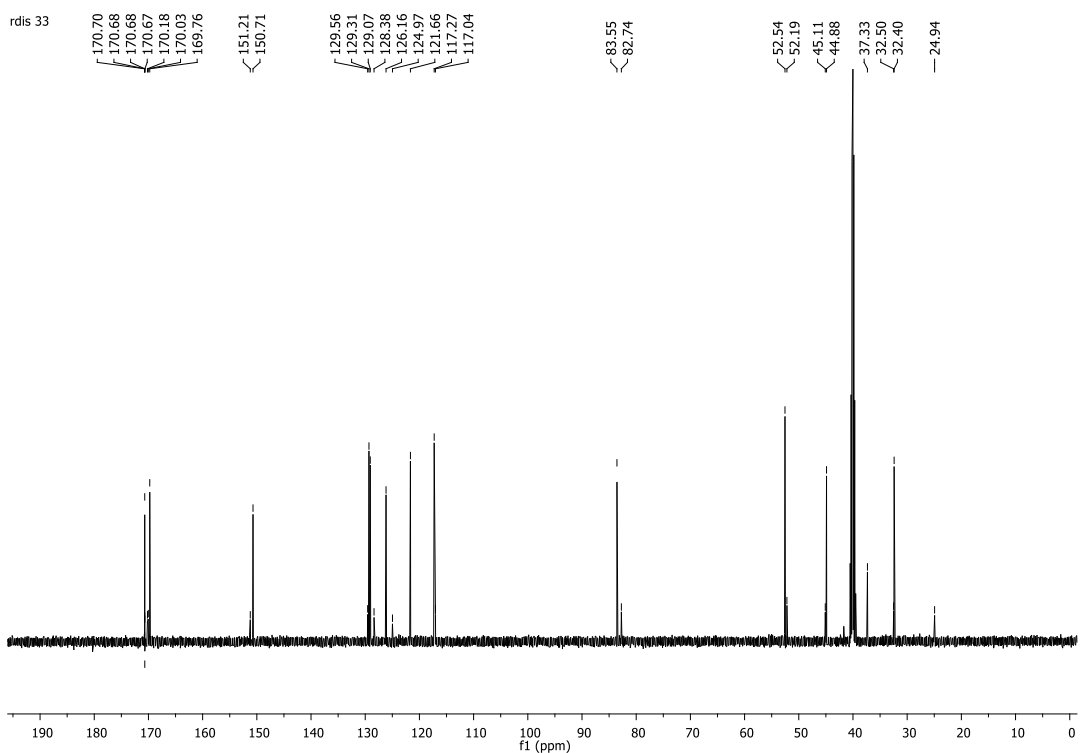
**Figura 241:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 140 e 140'.



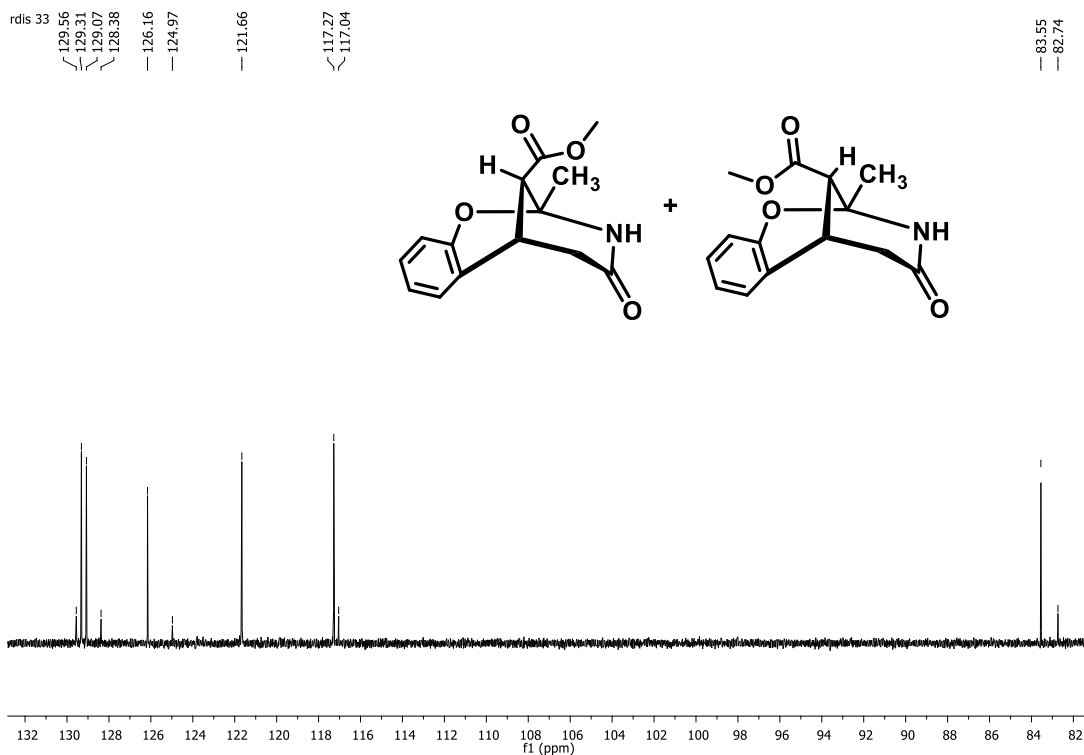
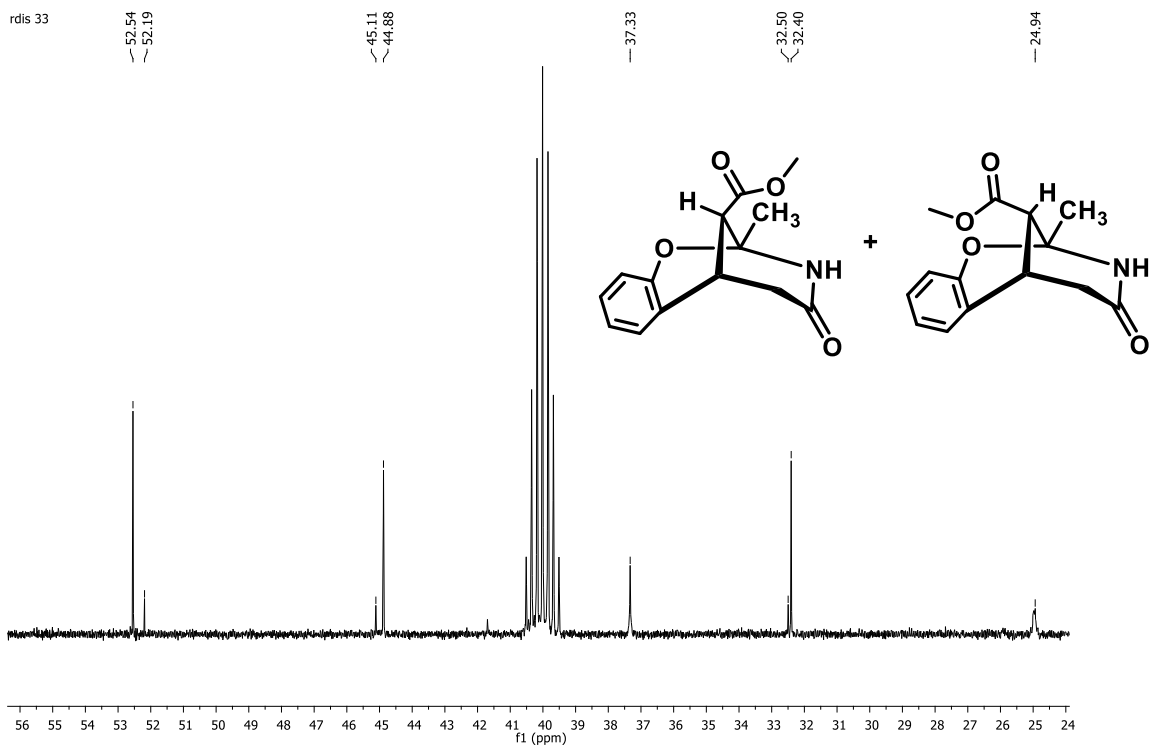
**Figura 242** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 140 e 140'.



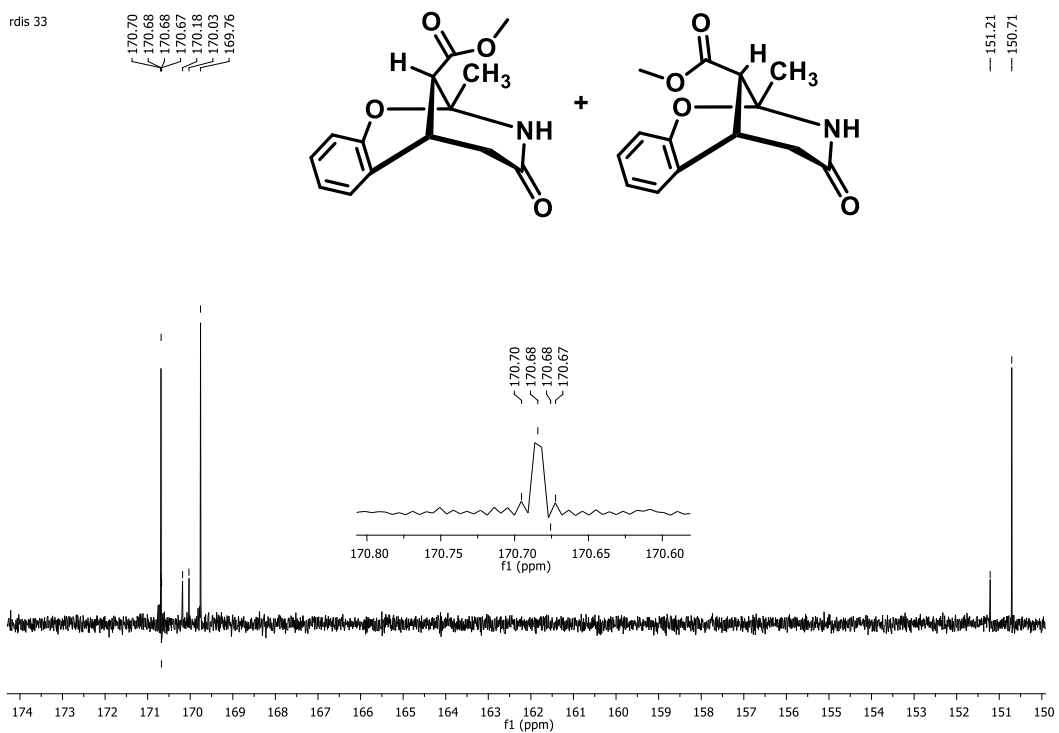
**Figura 243:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **140** e **140'**.



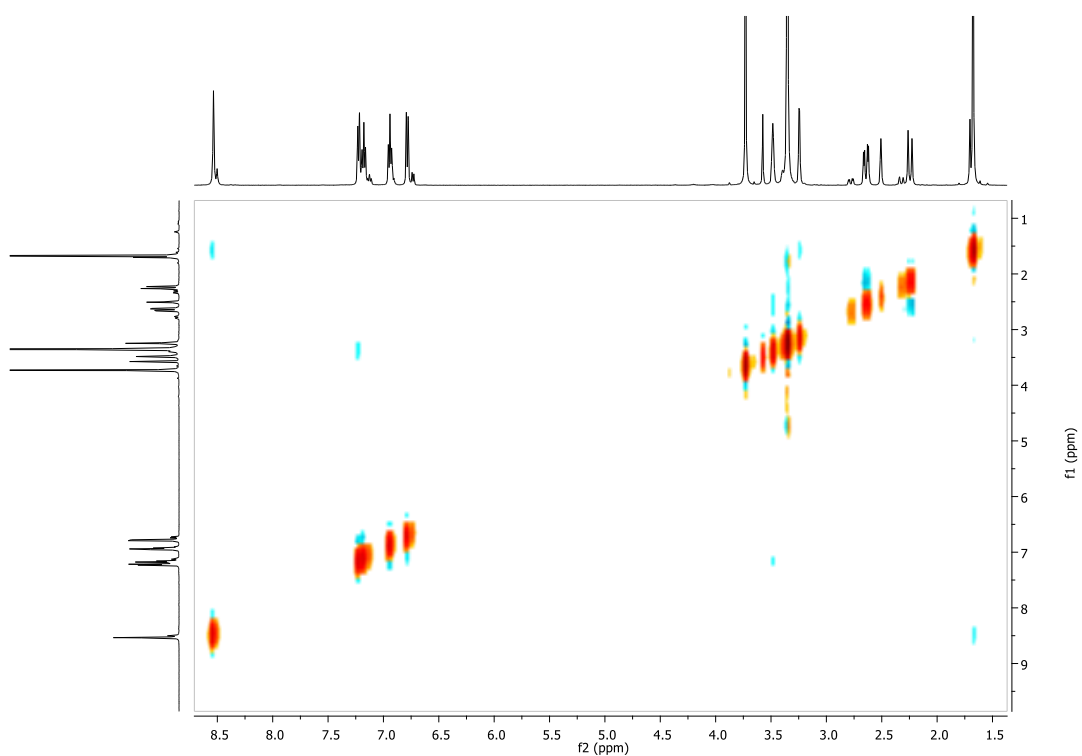
**Figura 244:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **140** e **140'**.



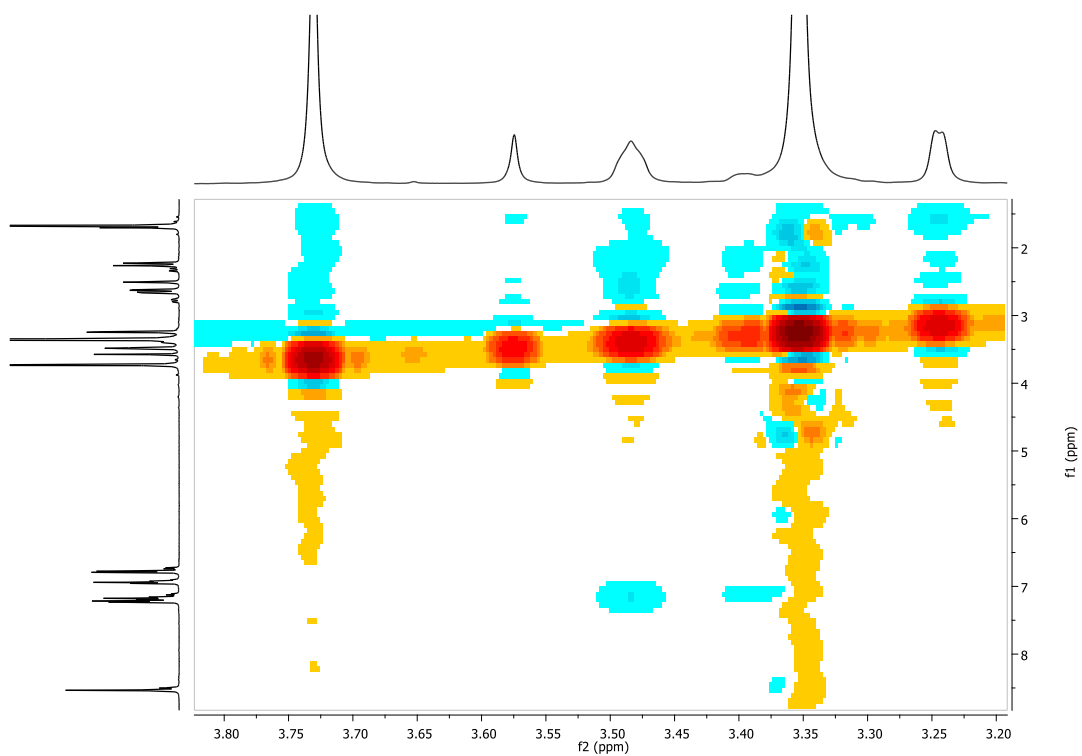




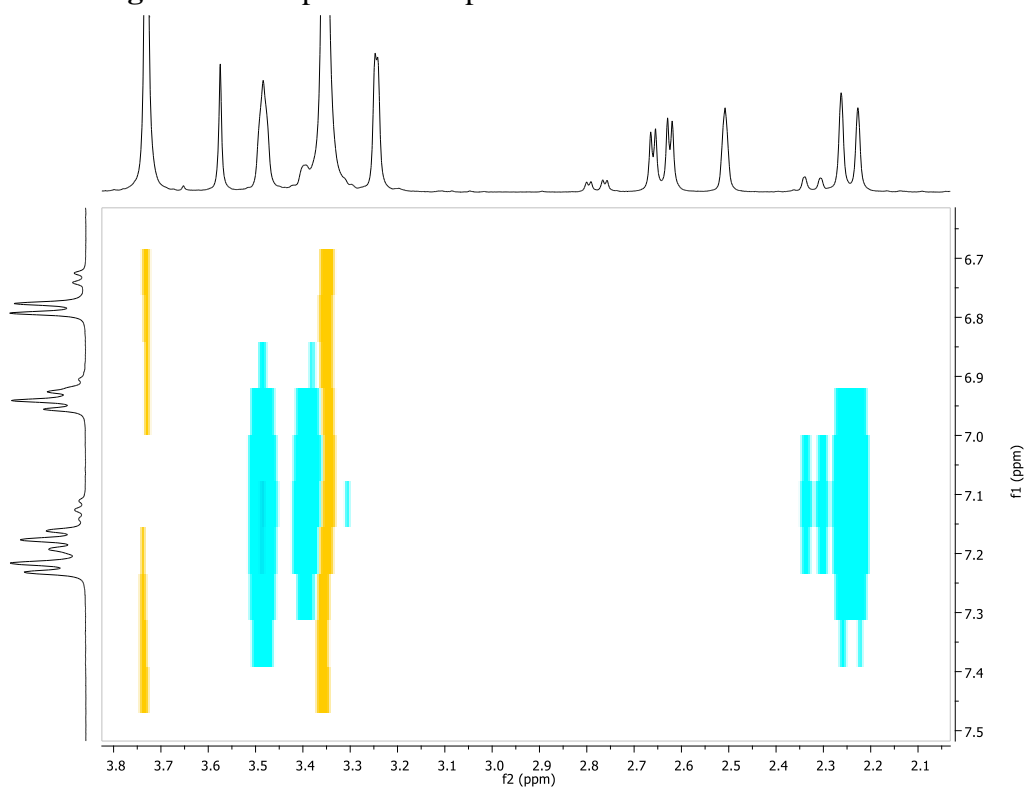
**Figura 247:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **140** e **140'**.



**Figura 248:** Espectro de NOESY de **140** e **140'**.



**Figura 249:** Expansão do espectro de NOESY de 140 e 140'.



**Figura 250:** Expansão do espectro de NOESY de 140 e 140'.

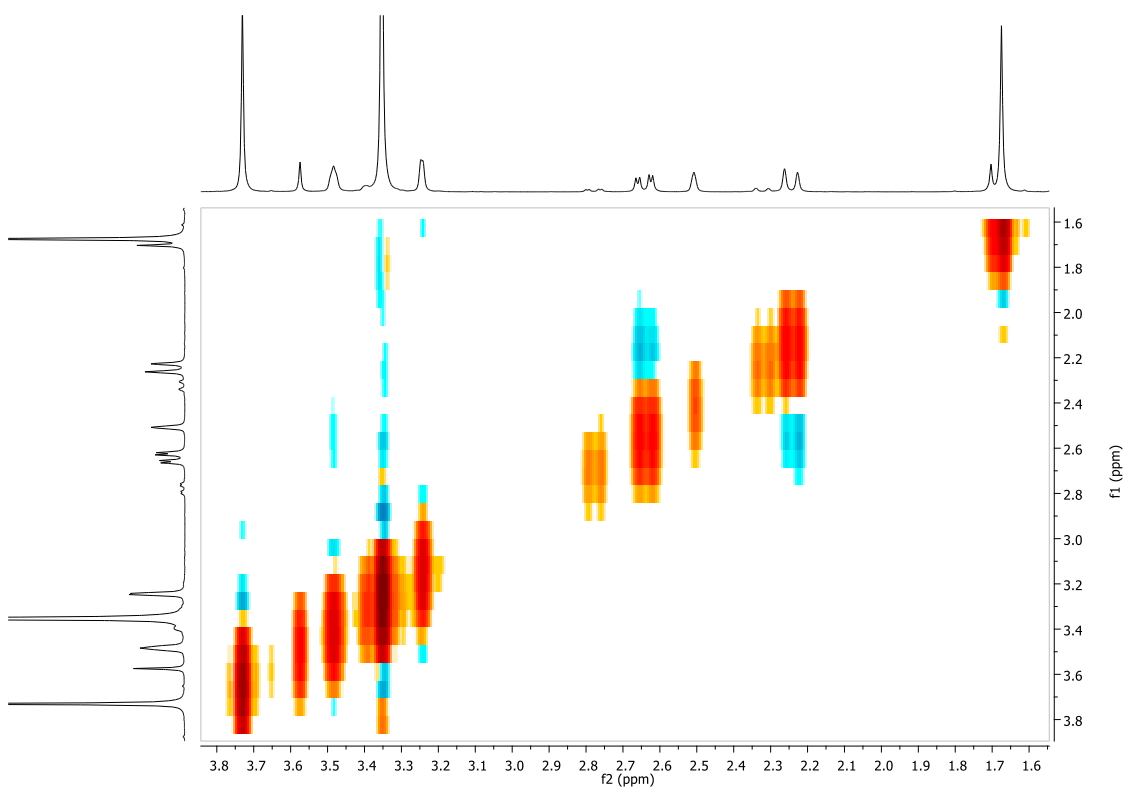


Figura 251: Expansão do espectro de NOESY de 140 e 140'.

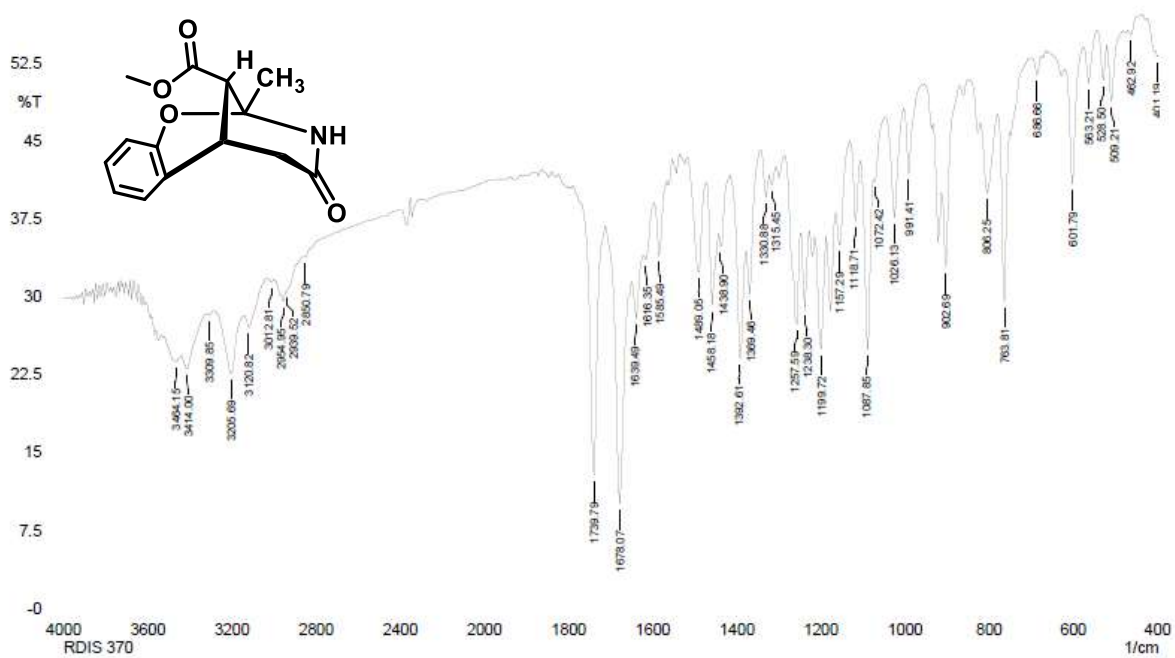
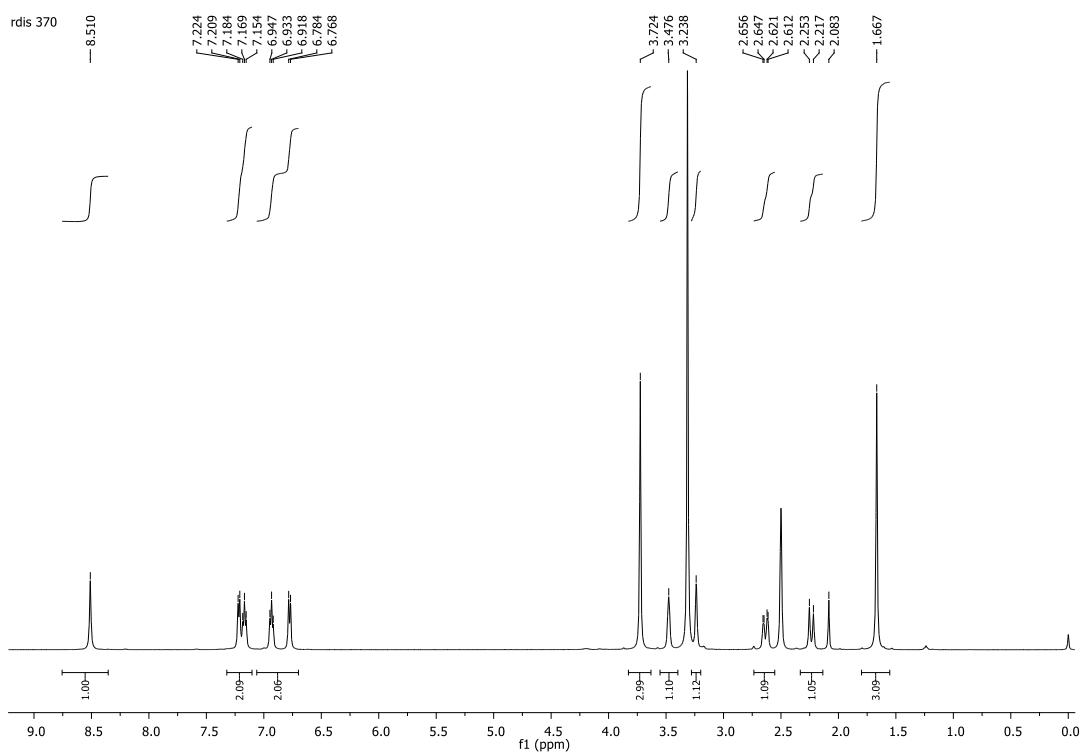
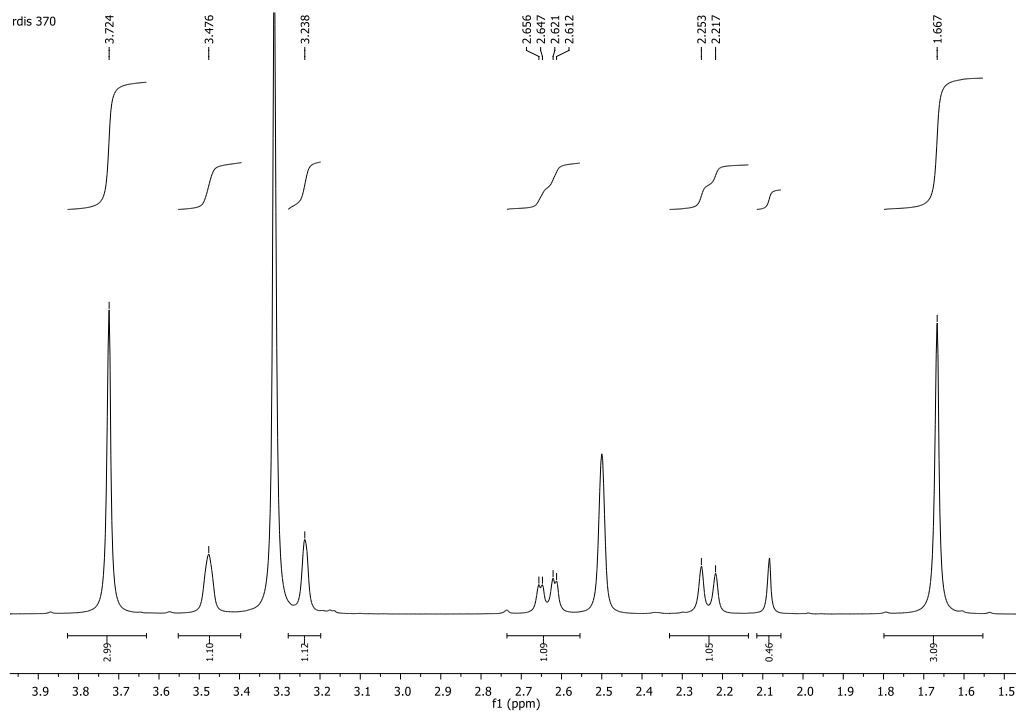


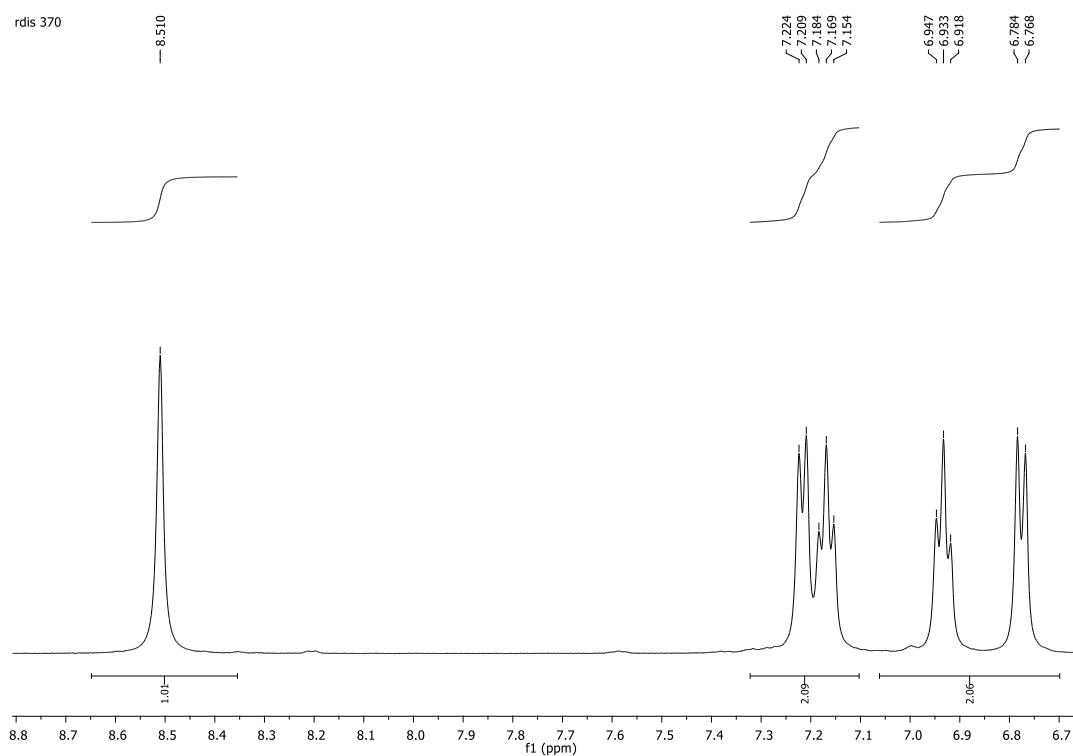
Figura 252: Espectro de infravermelho (KBr) de 140.



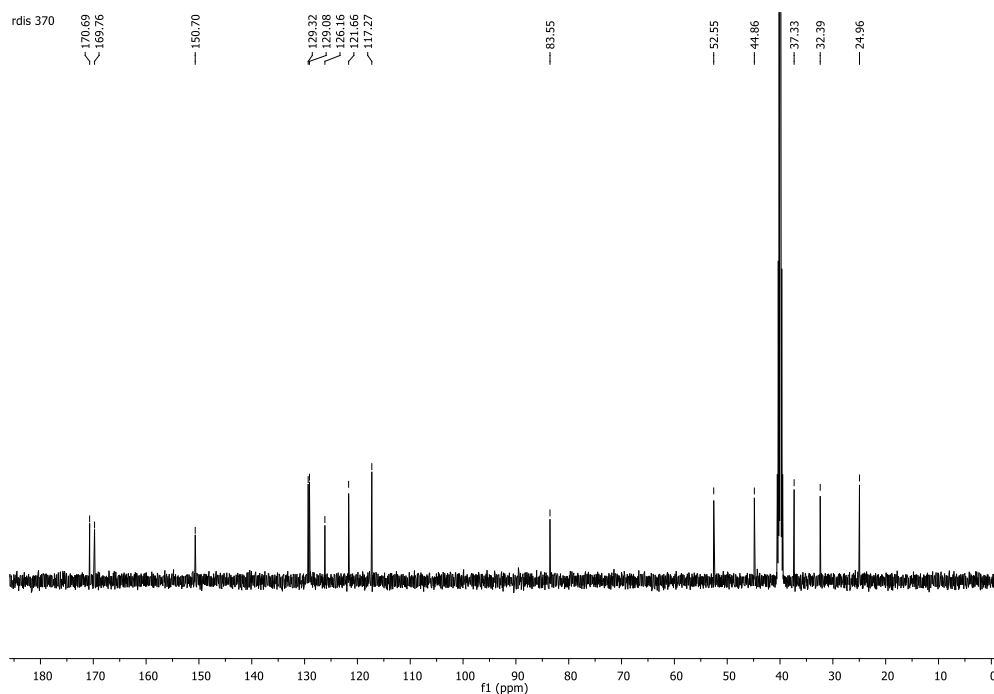
**Figura 253:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **140**.



**Figura 254:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **140**.

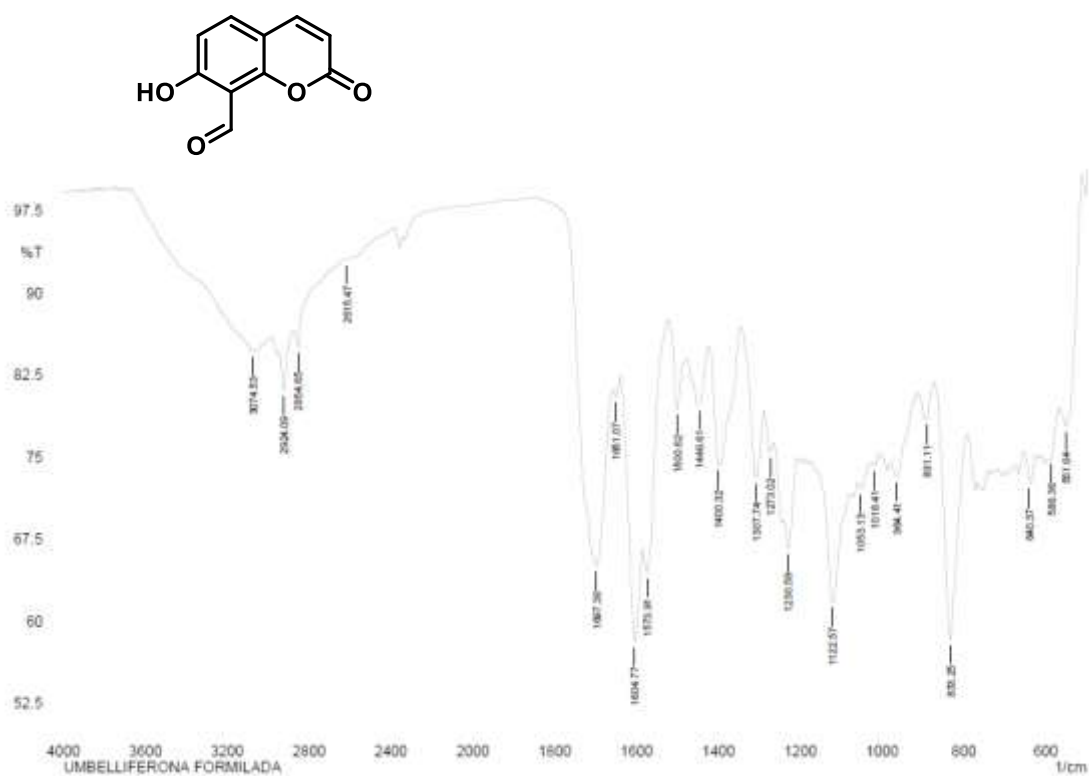


**Figura 255:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **140**.

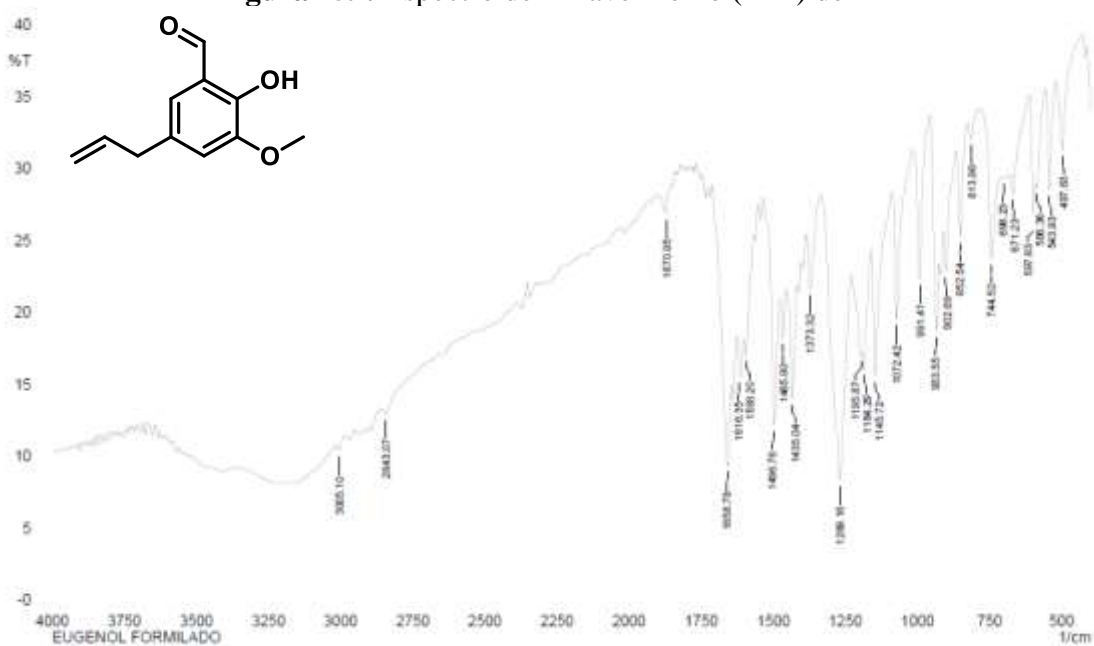


**Figura 256:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **140**.

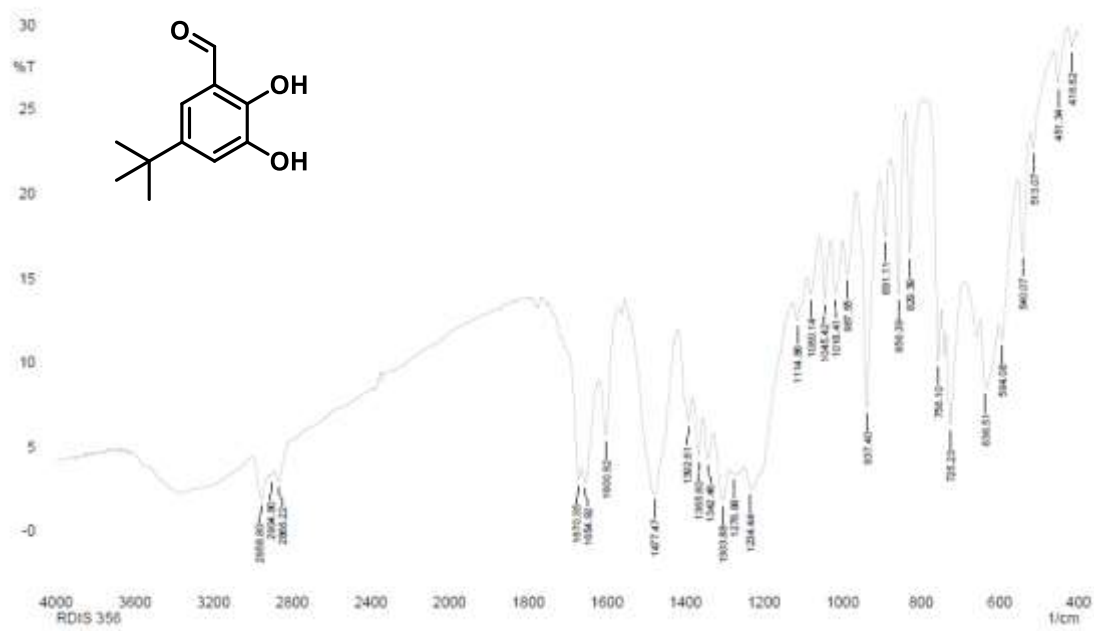




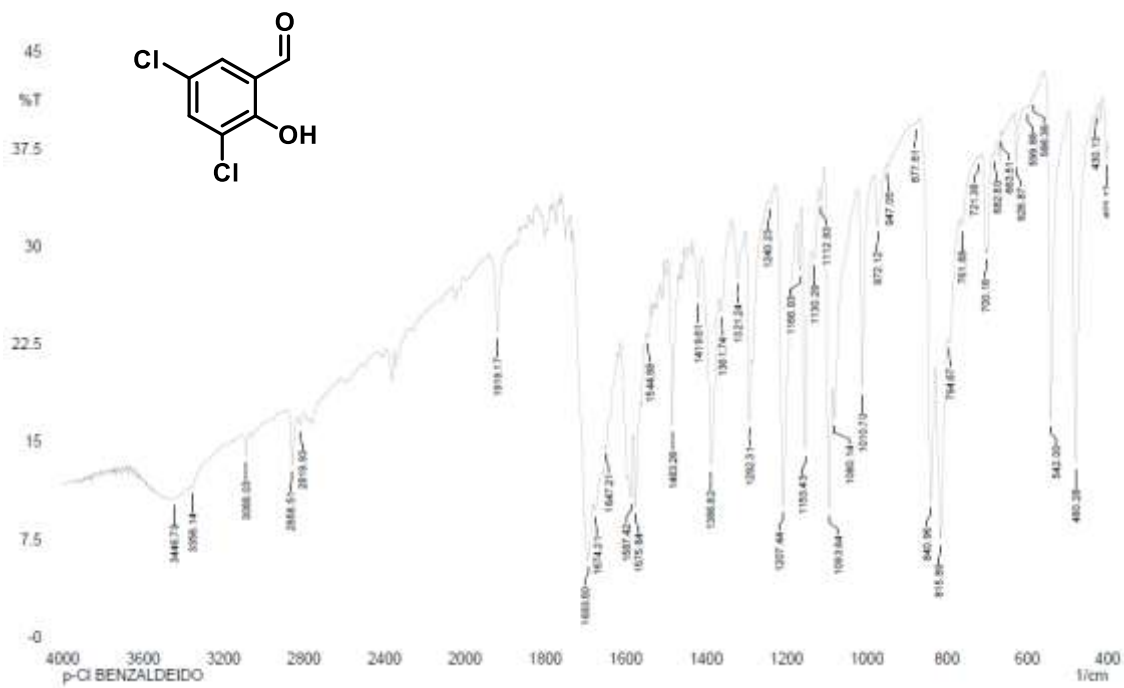
**Figura 259:** Espectro de infravermelho (KBr) de 141



**Figura 260:** Espectro de infravermelho (KBr) de 142.

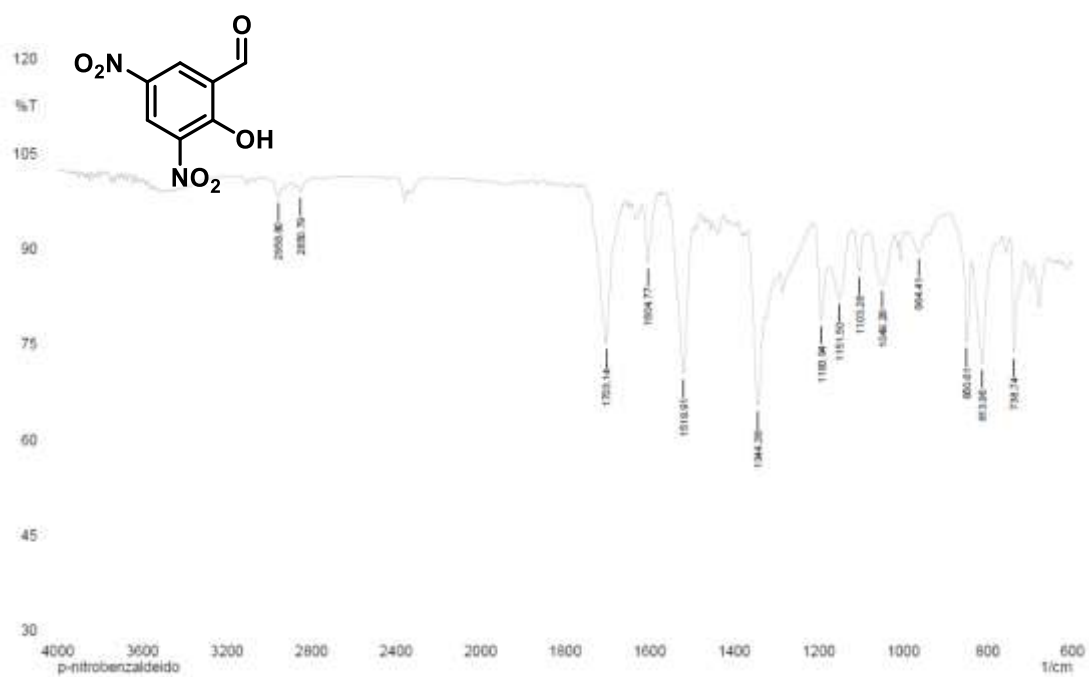


**Figura 261:** Espectro de infravermelho (KBr) de 143.

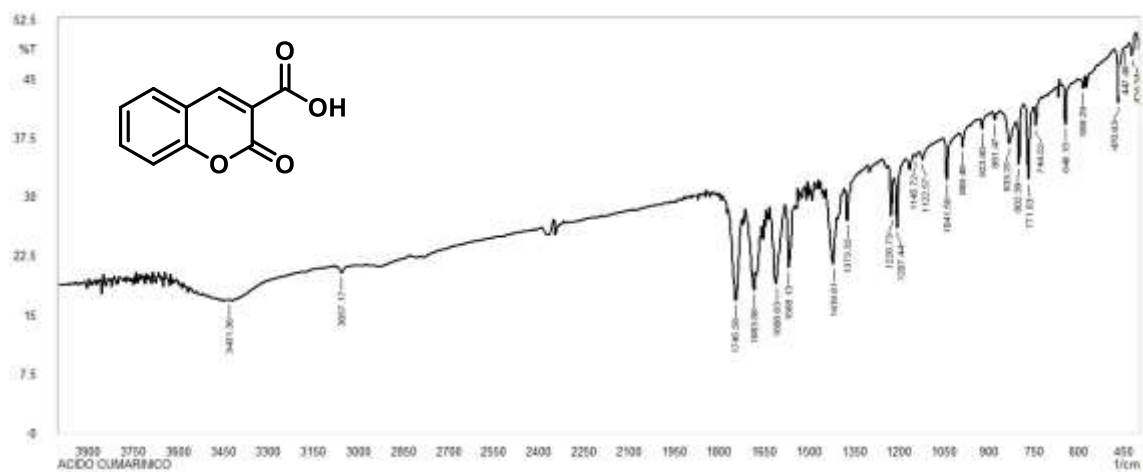


**Figura 262:** Espectro de infravermelho (KBr) do 3,5-dicloro-2-hidróxi-benzaldeído

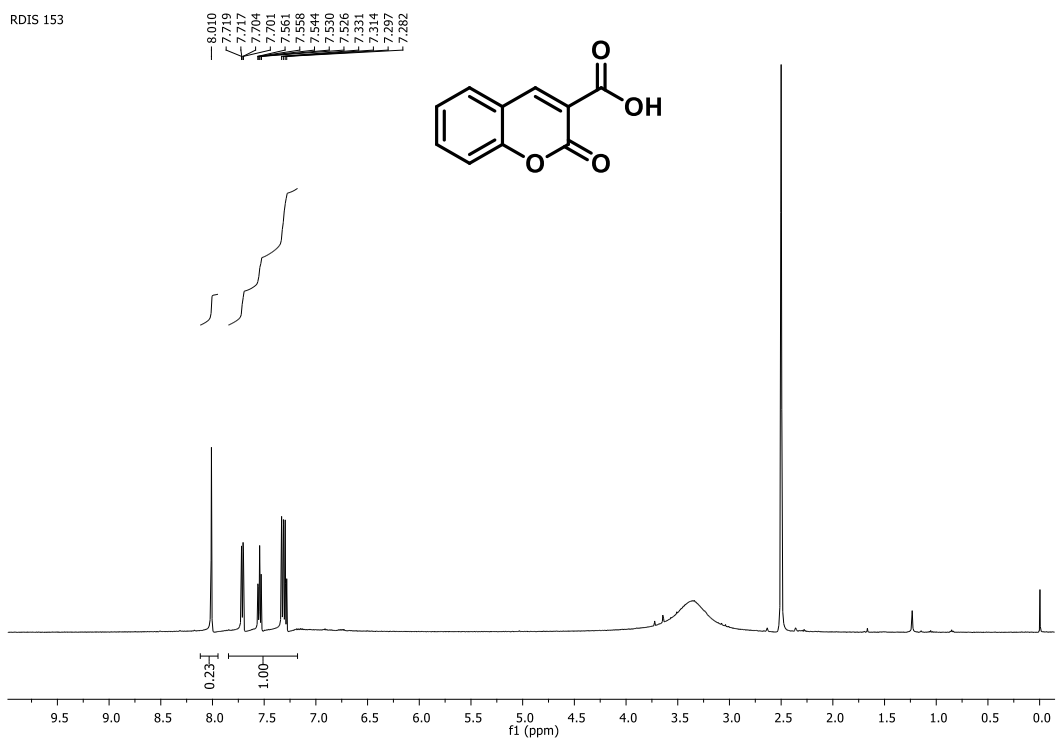




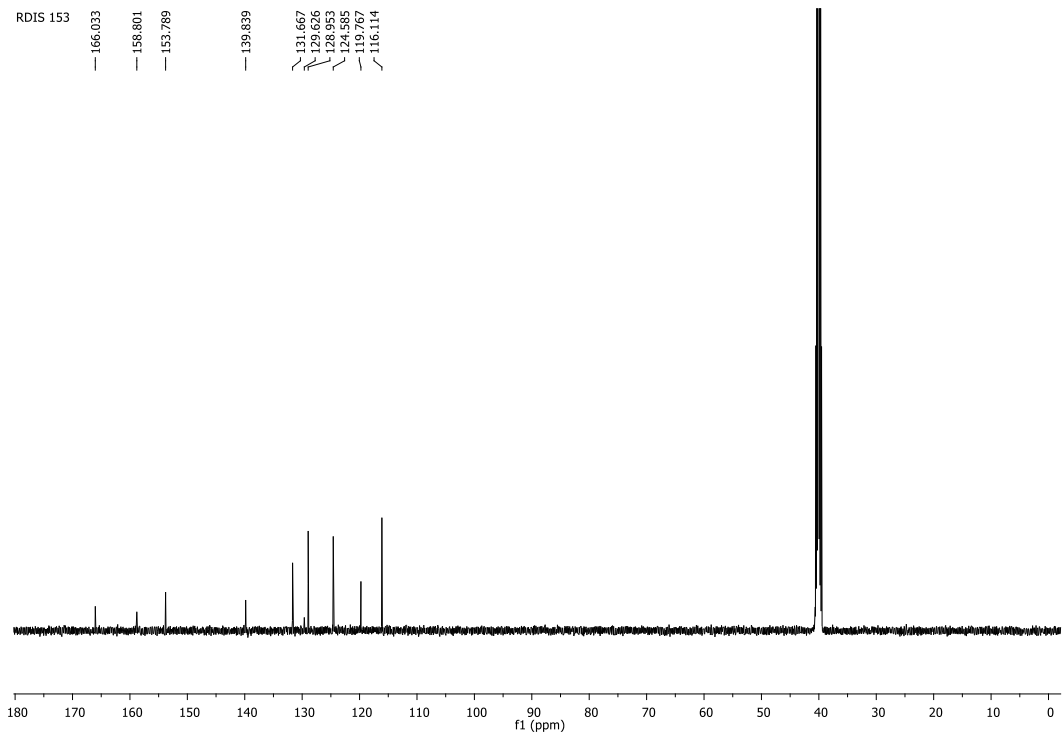
**Figura 263:** Espectro de infravermelho (KBr) do 2-hidroxi-3,5-dinitrobenzaléido



**Figura 264:** Espectro de infravermelho (KBr) de 1a



**Figura 265:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **1a**



**Figura 266:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **1a**.

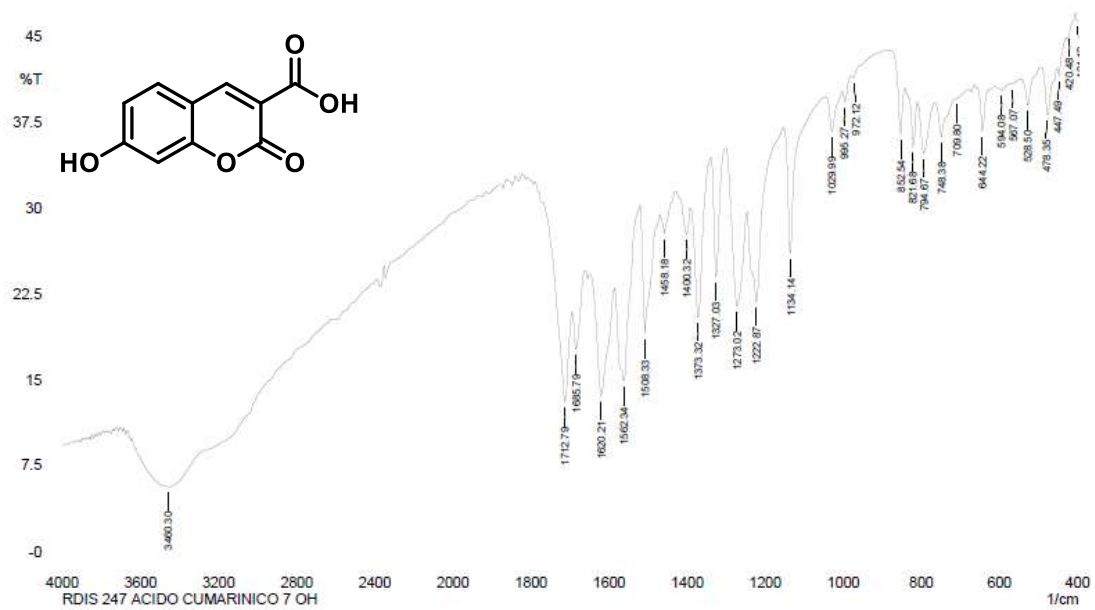


Figura 267: Espectro de infravermelho (KBr) de **1b**.

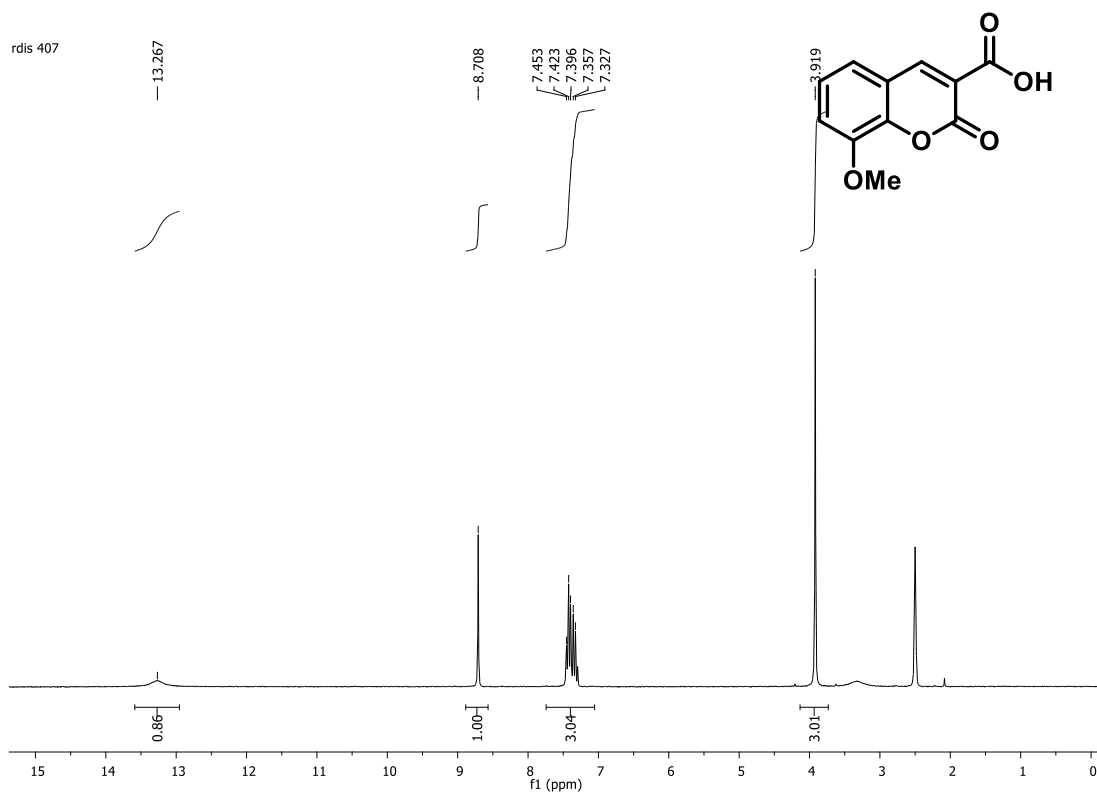
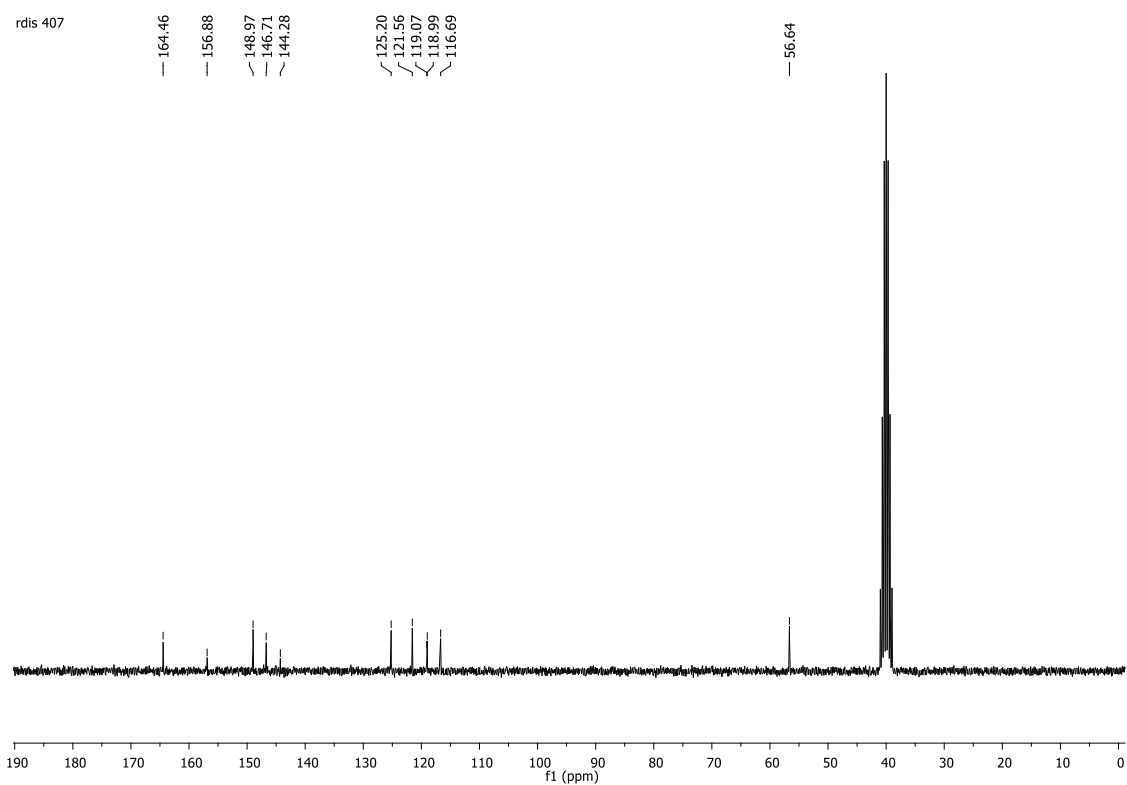
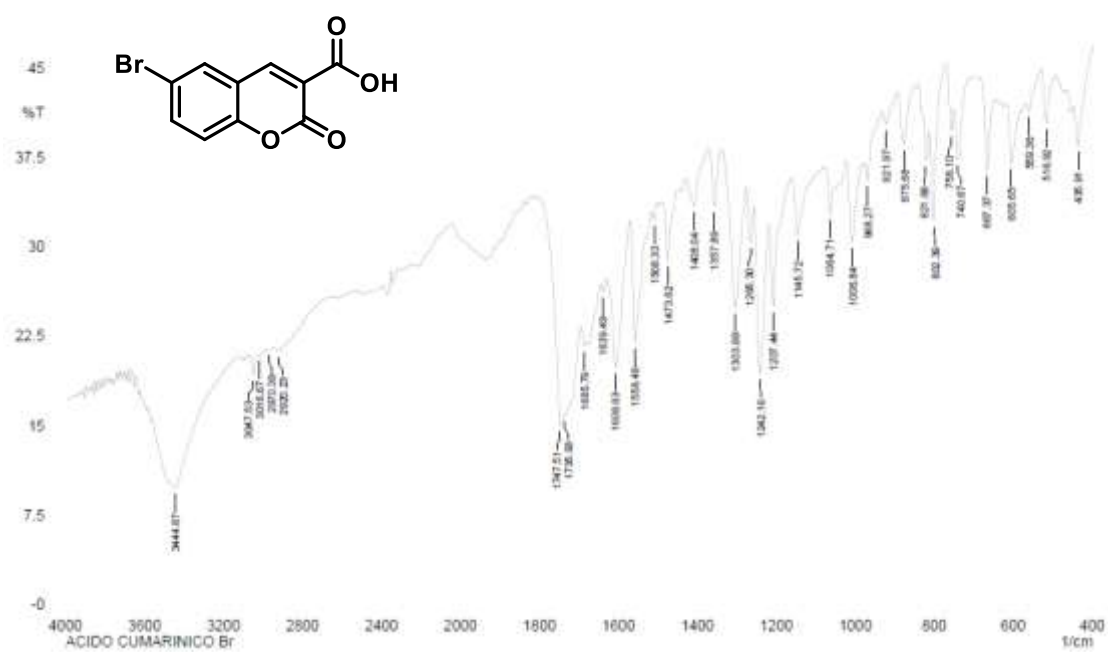


Figura 268: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **1d**.



**Figura 269:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **1d**.



**Figura 270:** Espectro de infravermelho (KBr) de **1g**.

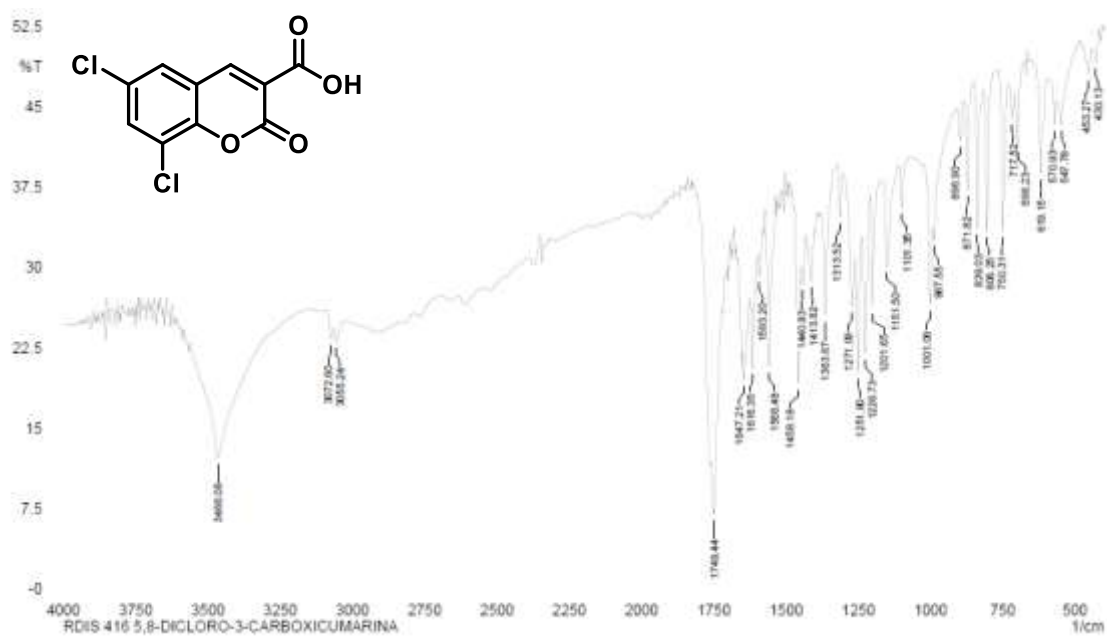


Figura 271: Espectro de infravermelho (KBr) de **1h**.

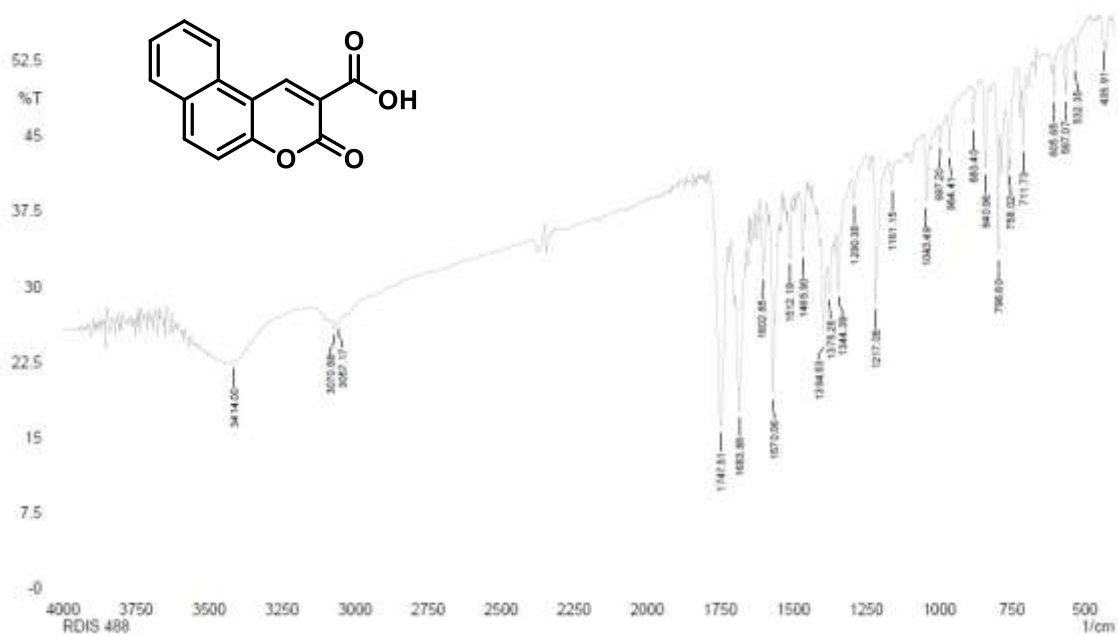
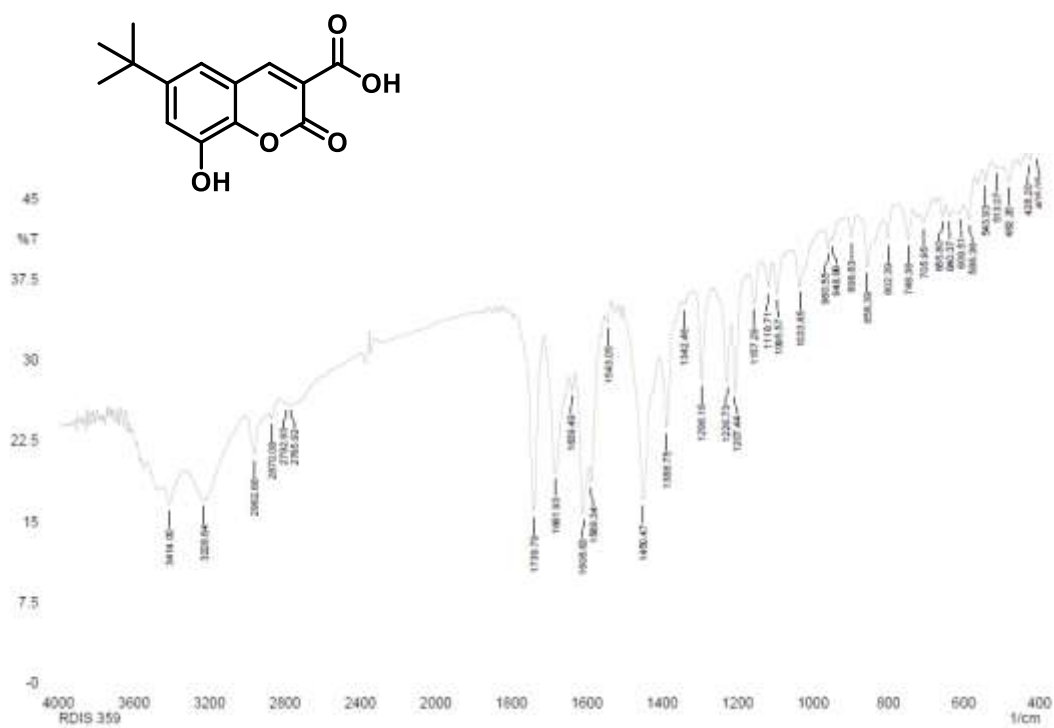
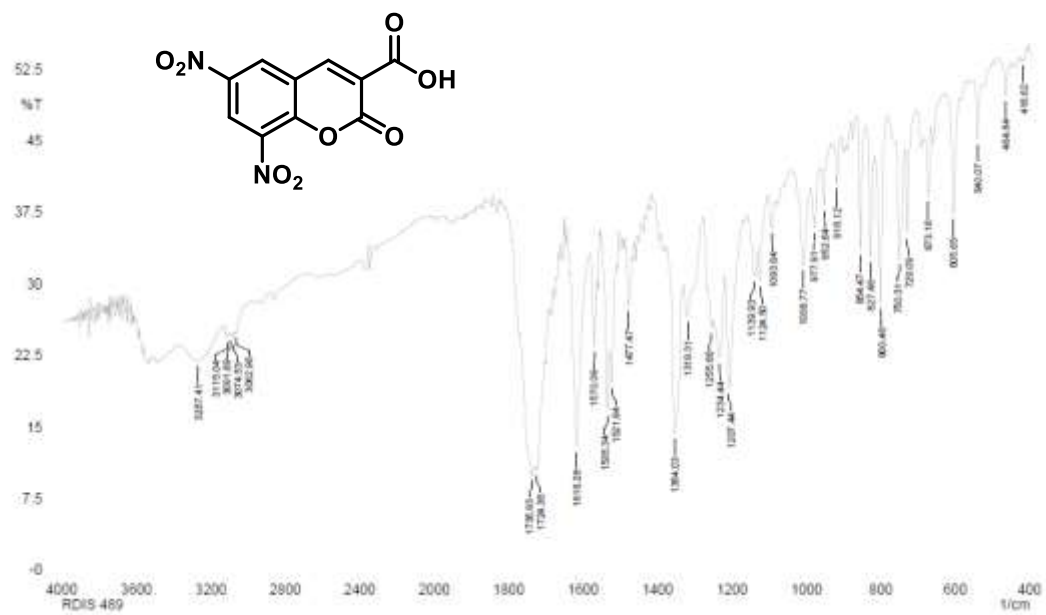


Figura 272: Espectro de infravermelho (KBr) de **1i**.



**Figura 273:** Espectro de infravermelho (KBr) de **1m**.



**Figura 274:** Espectro de infravermelho (KBr) de **1n**.

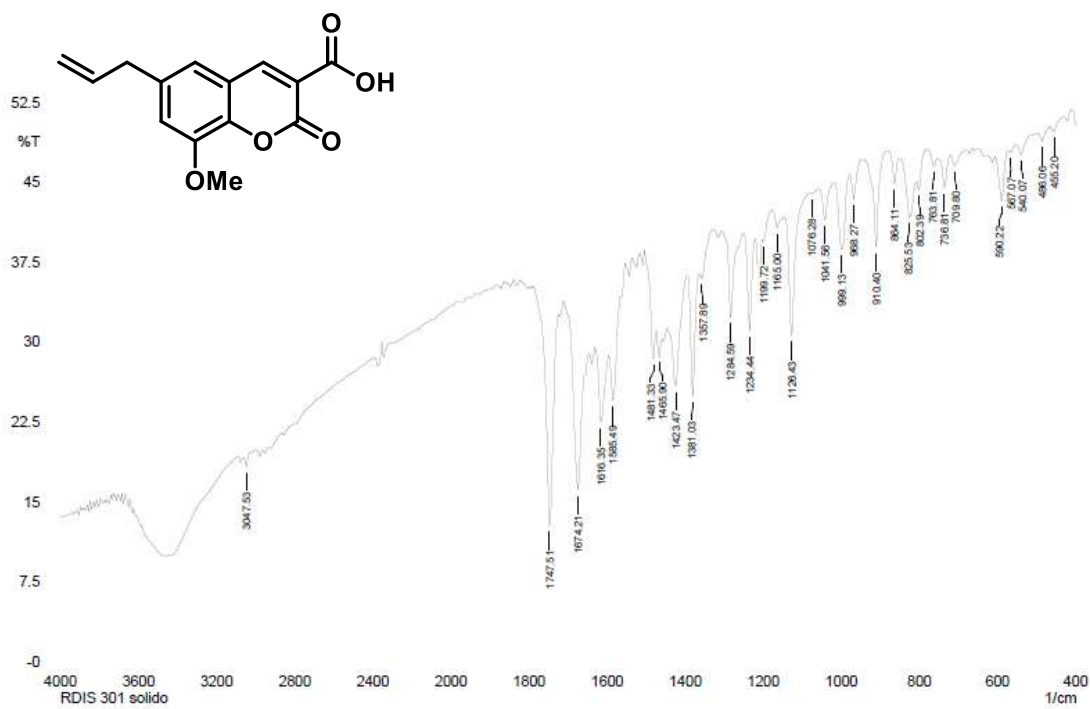


Figura 275: Espectro de infravermelho (KBr) de **10**.

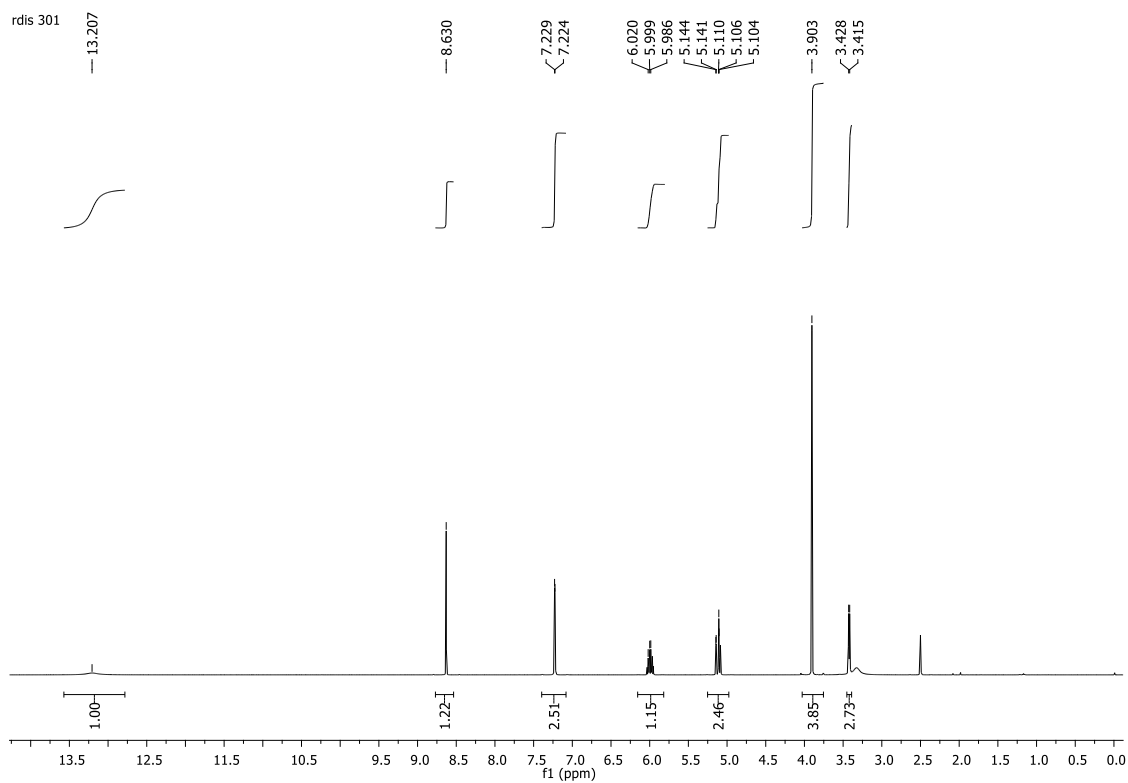


Figura 276: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **10**

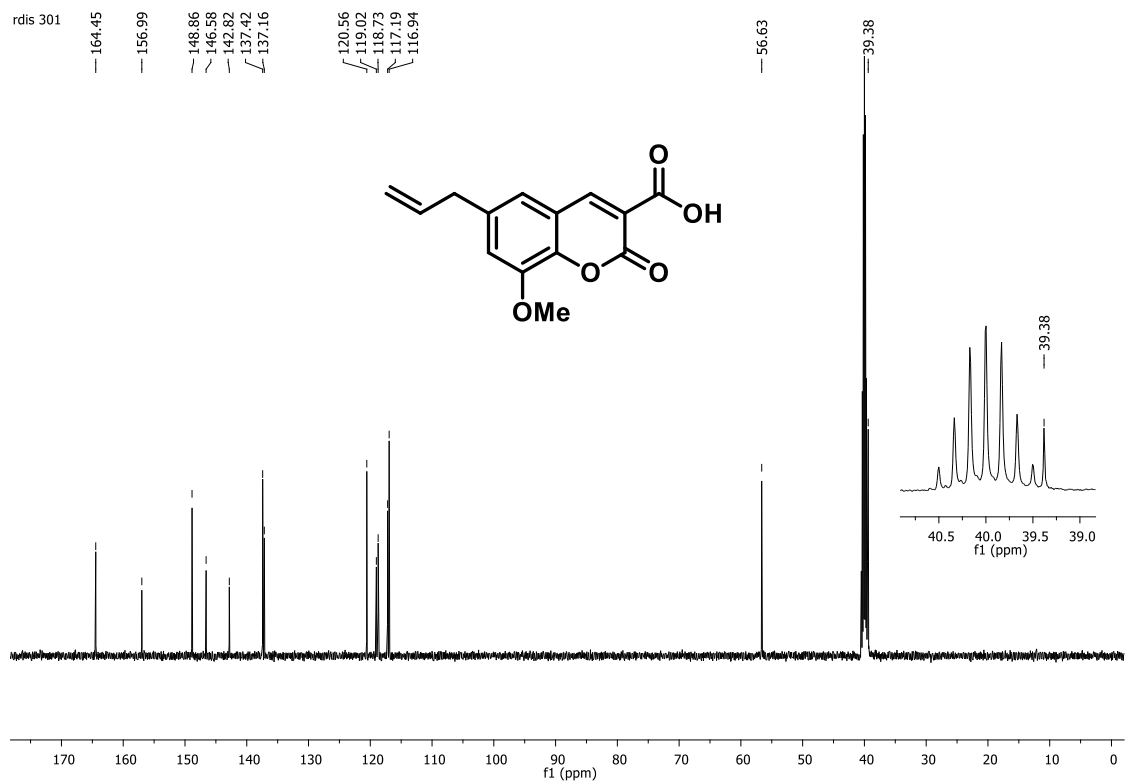


Figura 277: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **1o**

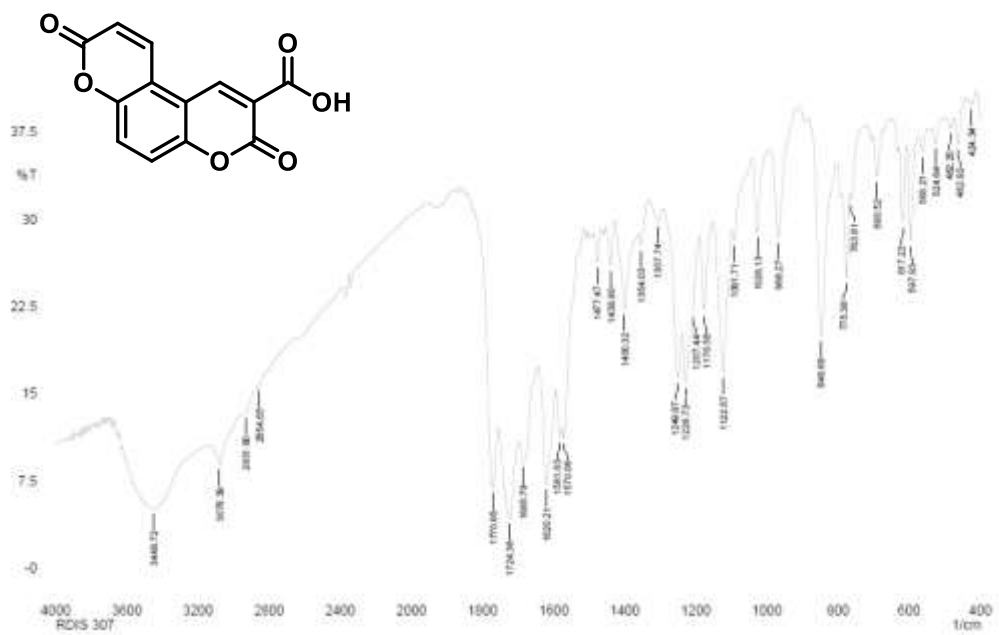


Figura 278: Espectro de infravermelho (KBr) de **1p**.



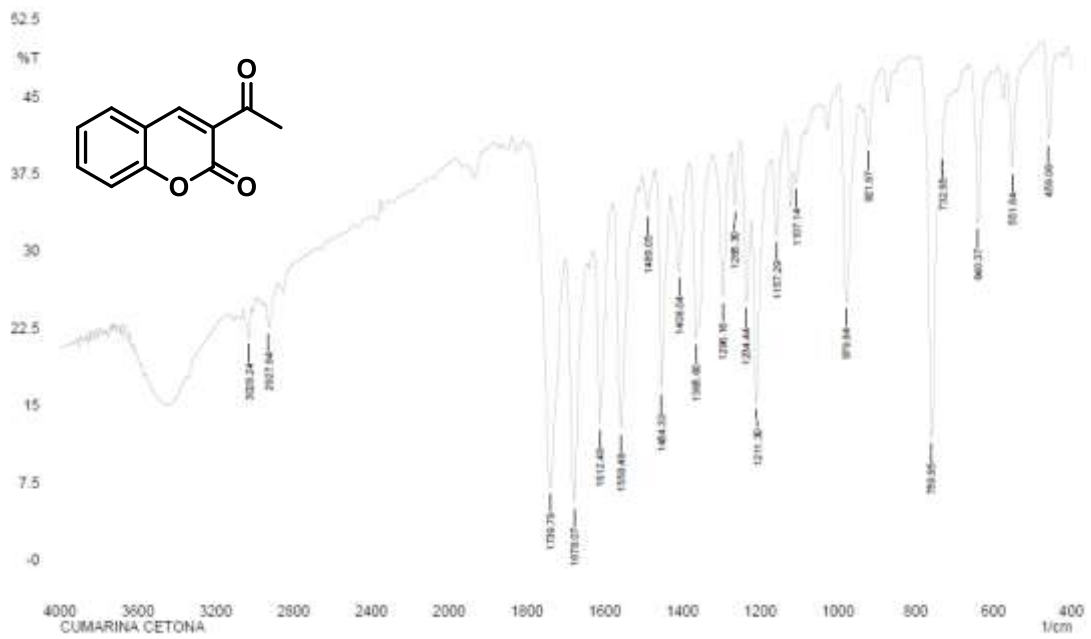


Figura 279: Espectro de infravermelho (KBr) de 65.

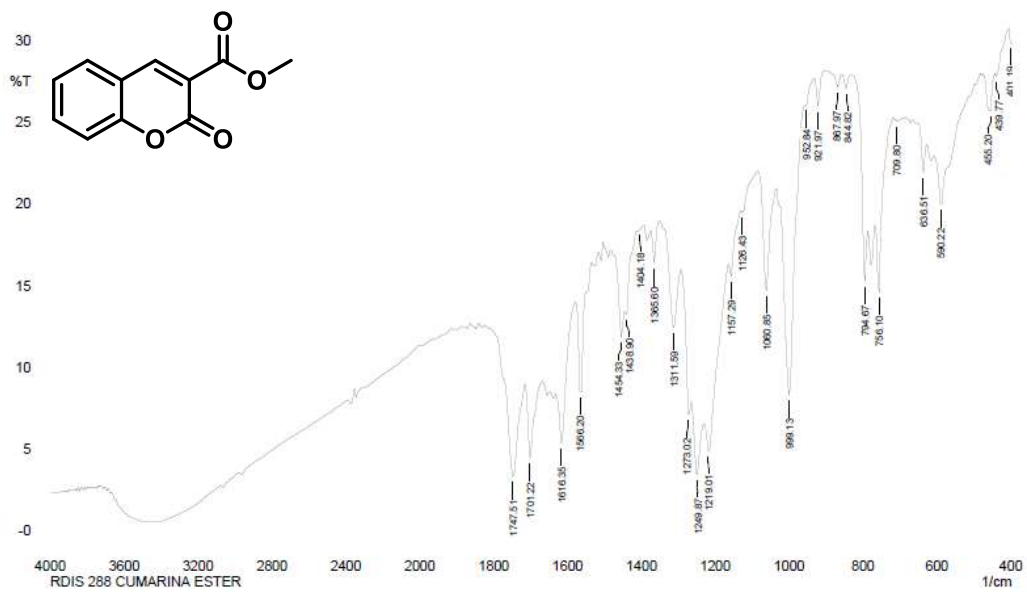


Figura 280: Espectro de infravermelho (KBr) de 12.

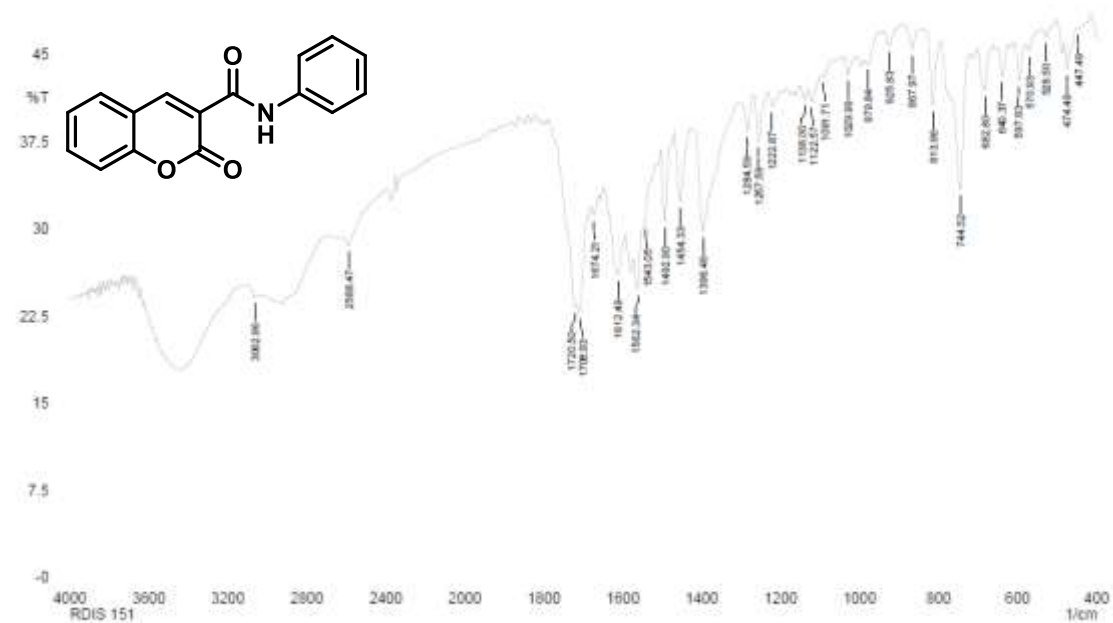


Figura 281: Espectro de infravermelho (KBr) de 134a.

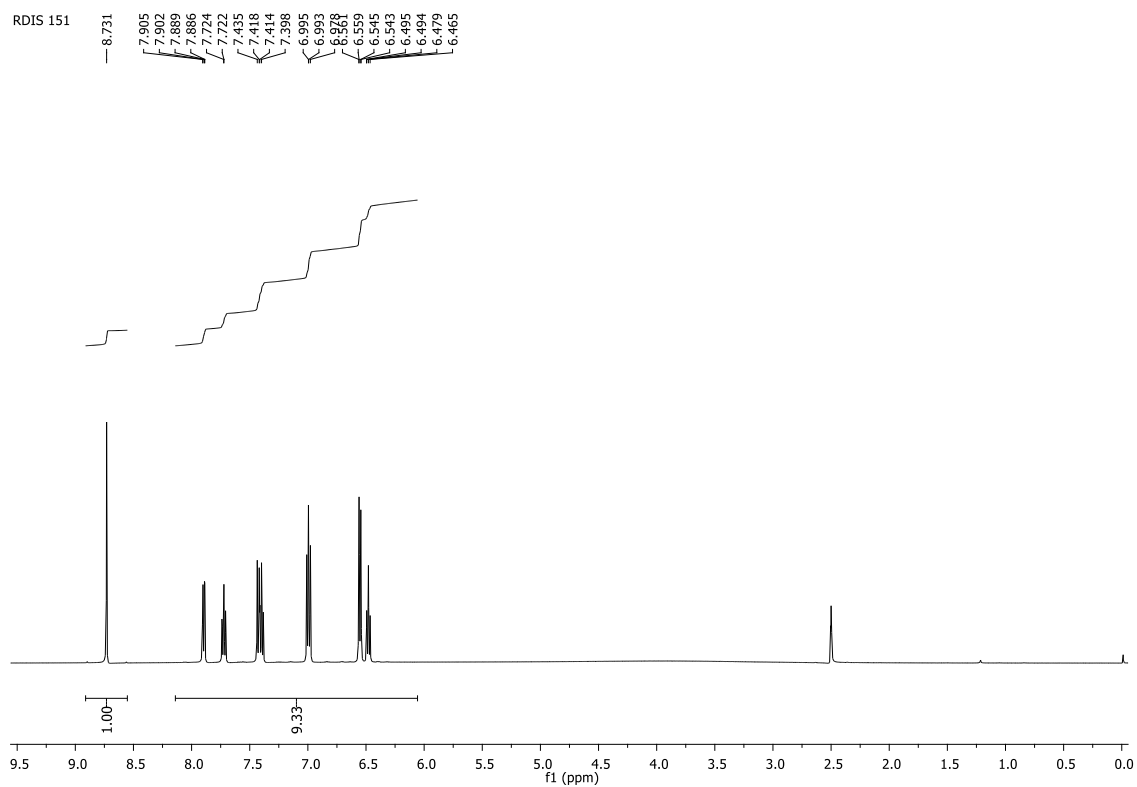


Figura 282: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 134a.

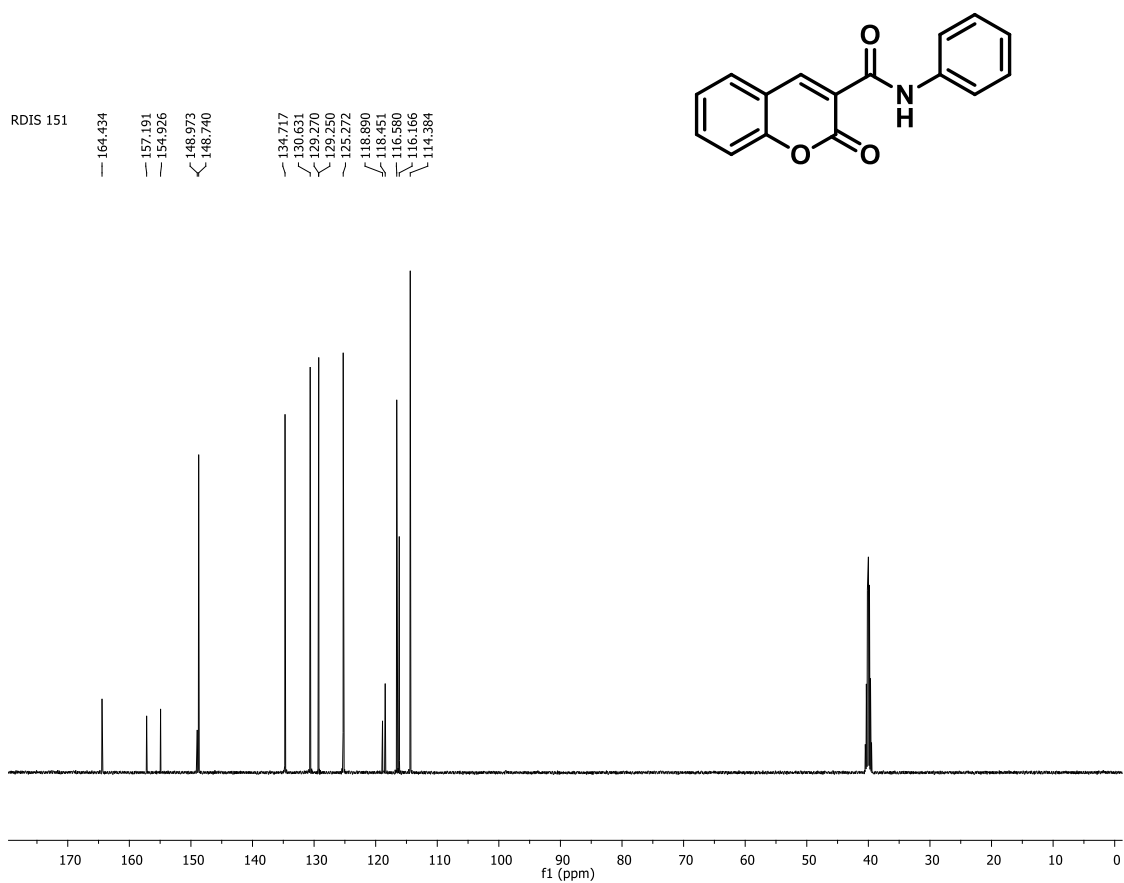


Figura 283: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **134a**.

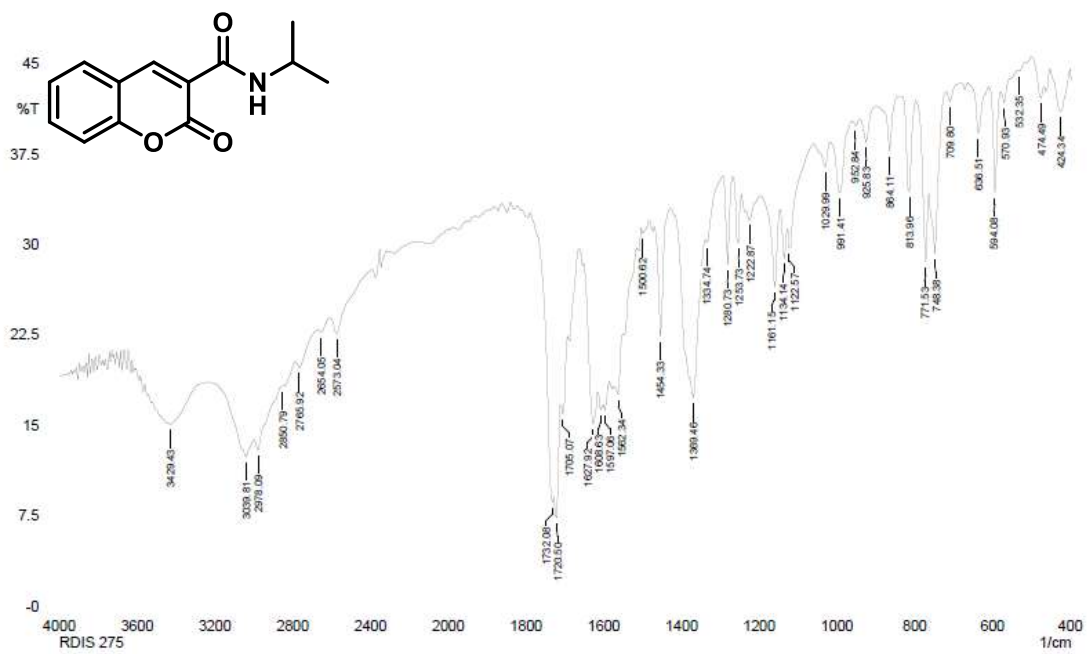
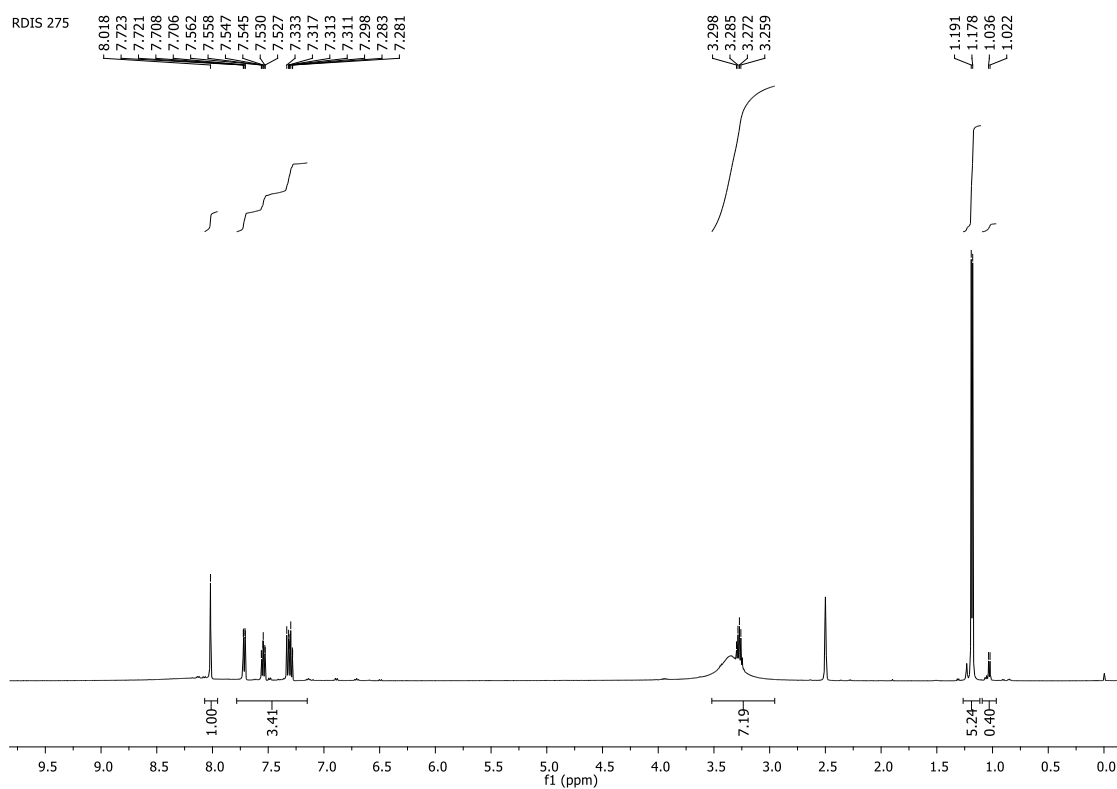
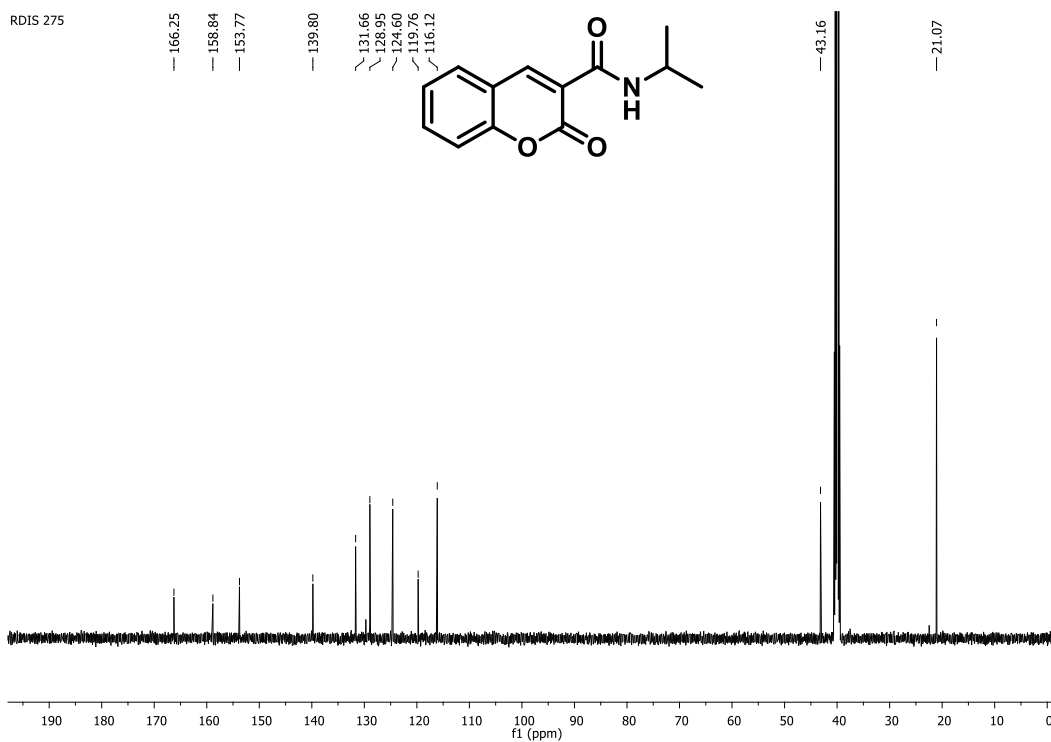


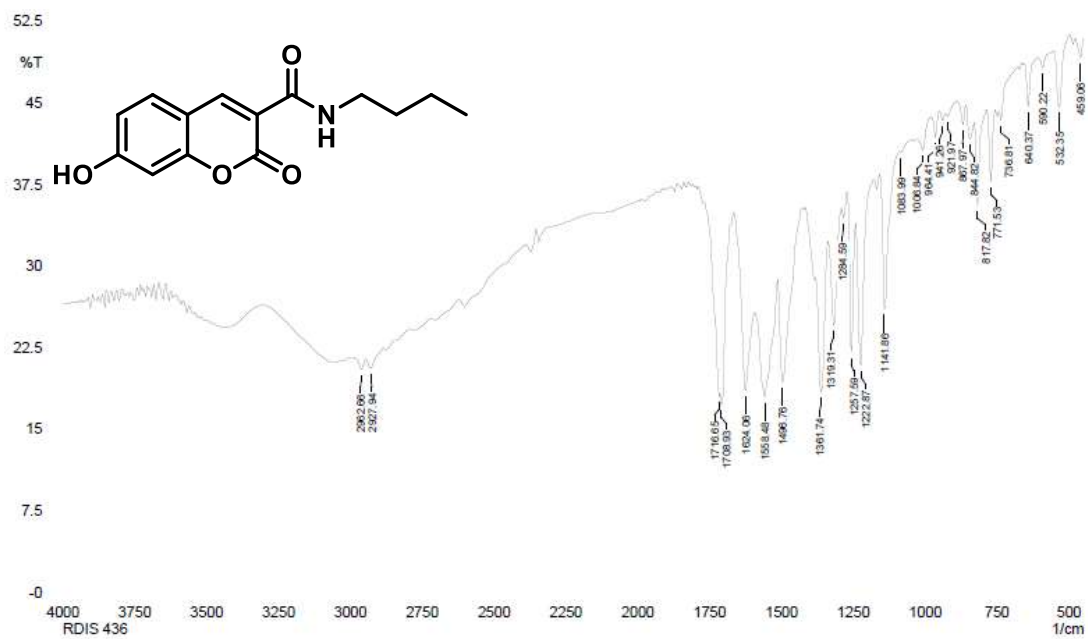
Figura 284: Espectro de infravermelho (KBr) de **134b**.



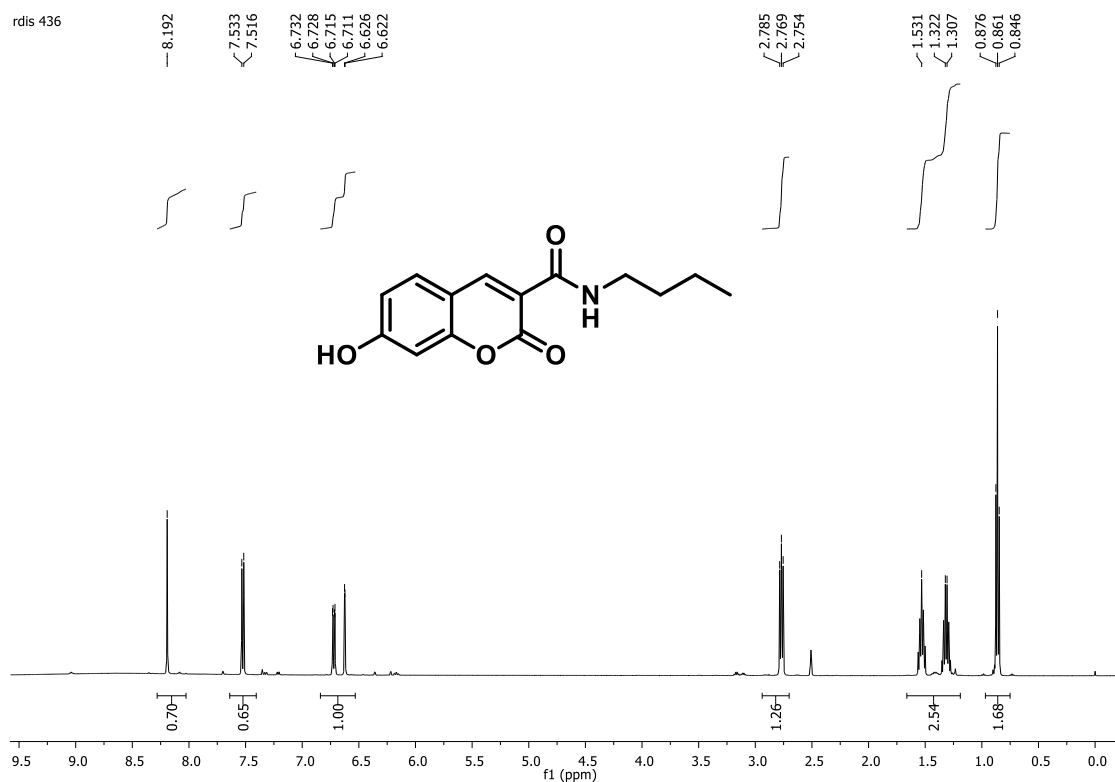
**Figura 285:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **134b**.



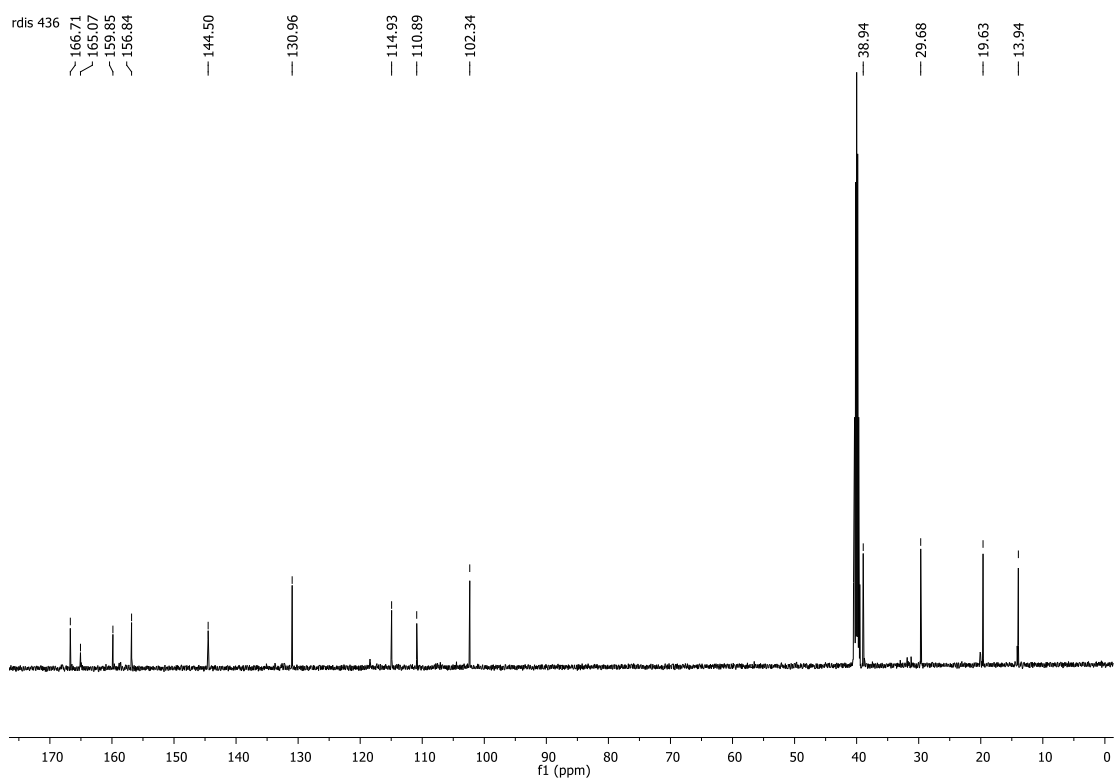
**Figura 286:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **134b**.



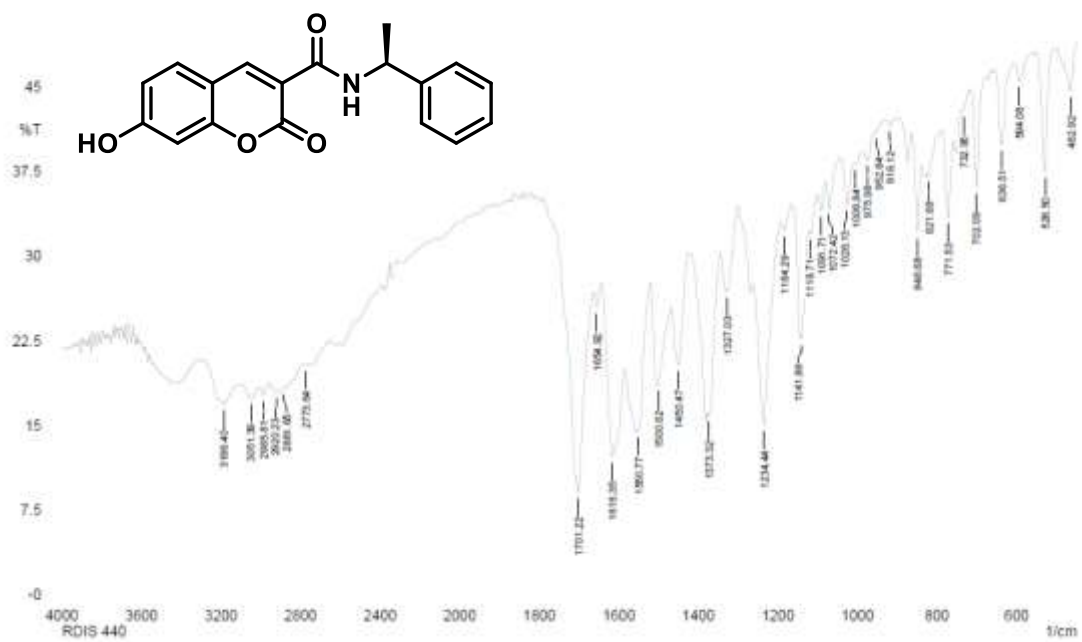
**Figura 287:** Espectro de infravermelho (KBr) de **134c**.



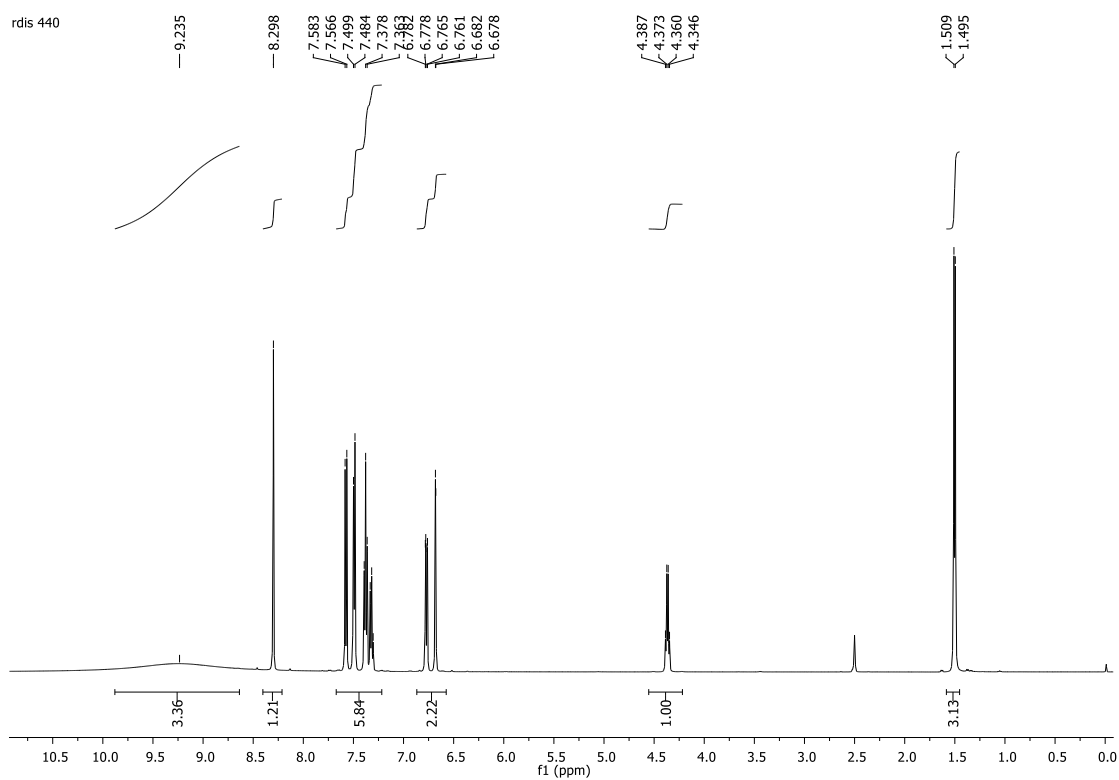
**Figura 288:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **134c**.



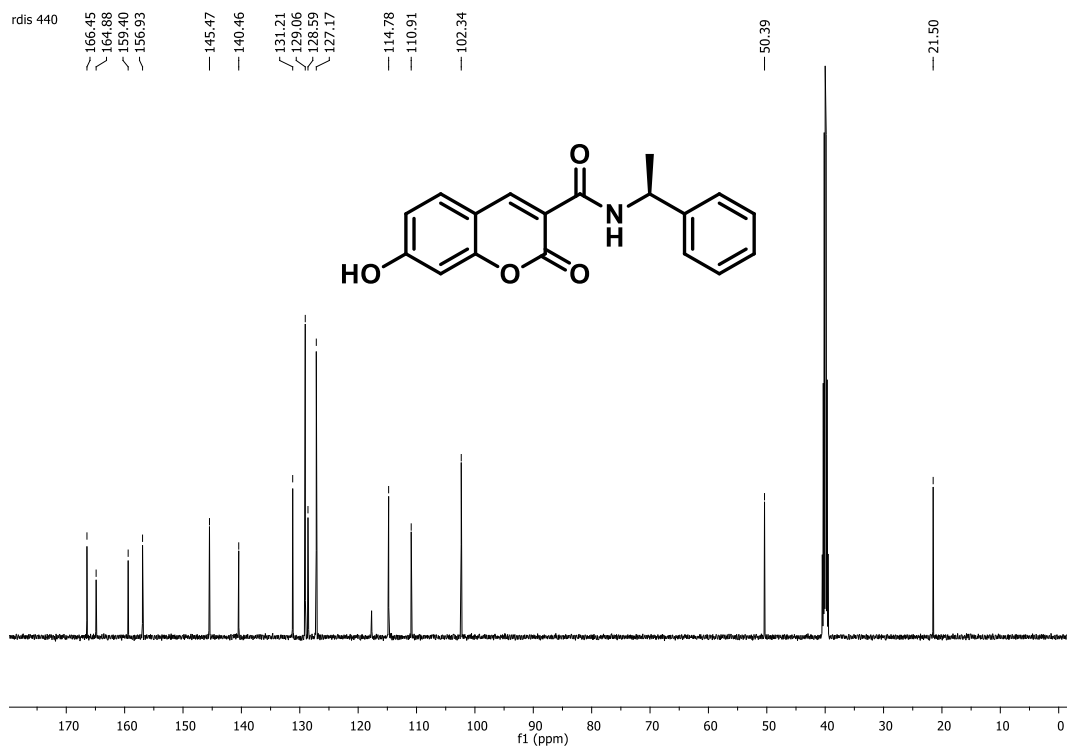
**Figura 289:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **134c**.



**Figura 290:** Espectro de infravermelho (KBr) de **134d**.



**Figura 291:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **134d**.



**Figura 292:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **134d**.

