



**Universidade de Brasília**  
**Instituto de Química**  
**Programa de Pós-Graduação em Química**

---

**Estudos Visando à Síntese de Compostos com  
Potencial Atividade Biológica, Contendo o  
Núcleo Naftoquinônico, via Reações  
Multicomponentes (RMC) do tipo Hantzsch e  
Reações de Acoplamento de Sonogashira**

---

**Adolfo Carlos Barros de Souza**

**Dissertação de Mestrado**

**Orientador:** Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha

Brasília  
Novembro de 2010



**Universidade de Brasília**  
**Instituto de Química**  
**Programa de Pós-Graduação em Química**

---

**Estudos Visando à Síntese de Compostos com  
Potencial Atividade Biológica, Contendo o Núcleo  
Naftoquinônico, via Reações Multicomponentes  
(RMC) do tipo Hantzsch e Reações de Acoplamento de  
Sonogashira**

---

**Adolfo Carlos Barros de Souza**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos  
para a obtenção do título de Mestre em Química

**Orientador:** Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha

**Área de Concentração:** Química Orgânica

Brasília  
03 de Novembro de 2010

Ao tempo, o senhor responsável por abrir todas as portas, o detentor de todas as chaves.

À energia que rege todo esse universo com sua beleza quântica do tempo: a probabilidade do acaso.

Ao meu pai Carlos e minha mãe Jú, por me fazerem ser o que sou, aos meus irmãos Betu e André por serem o que são, ao meu tio Jamerson e à minha Vó Cleusa por sempre acreditarem em mim, e à Moema, por estar sempre comigo, mesmo nos momentos difíceis. A todos vocês, muito obrigado.

## **- Agradecimentos -**

Agradeço à minha família (Pai Carlos, Mãe Jú, Betu, André, Vó Cleusa e Tio Jamerson) por estar comigo em todos os momentos, felizes e complicados, no qual passei durante esses dois anos, principalmente o ano de 2010.

À minha namorada Moema, por estar comigo e ter me feito muito feliz nesses últimos dois anos. Por estar ao meu lado nos momentos de dificuldade, por sempre acreditar em mim e por ter me aguentado falar sobre coisas entediantes de química orgânica nas horas que precisava desabafar. Por ser simplesmente o que é... única.

Ao Professor Dr. Rafael Oliveira Rocha que me aceitou como seu primeiro aluno de mestrado. Um amigo que sempre esteve presente, me apoiando nas minhas ideias malucas e me ensinando coisas interessantes durante esse período, sempre acreditando em nossas propostas mecanísticas e sempre ficando indignando quando essas não funcionavam. Agradecê-lo também por ter sido paciente com relação à vidraria suja de um mês em cima da bancada.

Ao Professor Dr. Peter Bakuzis, a quem tenho muita admiração, por ter sido o responsável por me fazer gostar de química orgânica em suas aulas mega-ultra interessantes de Fundamentos em Química Orgânica, Reações e seus Mecanismos, Química Orgânica Avançada 1, Química Orgânica Avançada 2, Técnica de Pesquisa 1 e 2, e pelas conversas sobre a vida no Por do Sol e no laboratório B1-065.

Ao aluno de doutorado Valter e ao Professor Dr. Heibbe, por terem realizado todos os cálculos teóricos do meu trabalho. Por serem pessoas muito pacientes quando eu pedia todos os valores de uma só vez pra escrever a minha dissertação.

Ao pessoal do LRMN pela aquisição dos espectros de RMN: Professora Dr.<sup>a</sup> Inês Sabioni Resck, Monike e Otilie.

Ao meu grande amigo Denio, por ter me ajudado em vários momentos e por ter me ensinado a fazer placas de CCD no laboratório B1-065 em 2005. Por fazer parte na minha vida acadêmica, nos congressos e bares da vida, complexo Por do Sol e outros Brasil a fora, no qual já fechamos milhares de grades. Pelas inúmeras conversas de assuntos dos mais cabulosos até os mais inúteis, porém essenciais na vida de um ser humano. Lálaralalá lá lá... Valeu moleque doido!!!!

À dupla dinâmica, Dr. Carlos Cézar da Silva e, em especial, Ms. Afrânio Állen da Luz, o homem mais feio do planeta. Esses dois camaradas tiveram uma importante missão aqui na terra: ensinar-me a lidar com a matéria. Foram esses seres, principalmente o ultimo, que mostraram a verdadeira essência de um laboratório de pesquisa em química orgânica. Agradeço também pelas inúmeras conversas sobre a vida e pelas piadas mais insanas que me fizeram rir e aprender sobre a vida... O pulso ainda pulsa galera!!!!

À minha eterna aluna de IC, que já começou o mestrado, Joyce Santana. Por ter me ajudado nas inúmeras colunas coloridas que fizemos, por ter me ajudado a lavar muita vidraria cabulosa, por ter feito milhões de plaquinhas cromatográficas sem sentido, pelas conversas boas sobre coisas do planeta e por chocolates que sempre brotavam de sua bolsa. Obrigado Joyce.

Ao pessoal do LITMO, Leandro pelas conversas malucas e pelas boas risadas, ao Diego por ser um cara sangue bom, à Professora Dr.<sup>a</sup> Lucília pelas boas conversas sobre química orgânica e coisas sobre a importância do ninguém em um laboratório de química, à Professora Dr.<sup>a</sup> Márcia pelas conversas esclarecedoras à respeito do universo, da energia que rege essa Babilônia e do ser humano de modo geral, ao Dino, Clarissa, Mariana, Jéssica, Guilherme, Roberto, e ao Professor Dr. Ângelo, por ser um cara bacana, Windows, estrogonoficamente cabuloso e gostar de música boa!!!

Ao pessoal do LAQMOS, Ricardinho, Ligia, Otilie, Saiuri, Marcio, Kadu, Andréia, Alex e, em especial, a senhorita Angélica, por ter me ajudado várias vezes. Se eu for descrever cada um dos favores, minha dissertação terá o dobro de páginas, obrigado Angélica...

Aos amigos, hoje professores da UnB, Wender, Heibbe e Fraldinha, pelas conversas mais sem sentido e os almoços mais comédias de todos os tempos...

Aos meus amigos de graduação Thiago Goianésio, Robsinonsinho, Berinaldo, Jesus, Miagui, Cristiano, Lincon, Punk e vários outros que fizeram parte dessa longa caminhada.

Aos meus grandes amigos que fazem parte da minha vida fora UnB, Vitorugo, Chandeleus, Formiga, Gustavo, MarllonBrado. Molecada muito doida que sempre esteve ao meu lado e que sempre estará. Na avenida a decoração impera!!!

Aos membros da banca: Prof. Dr. Peter Bakuzis, Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade e Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Márcia Murta por aceitarem fazer parte desse momento que eu nunca vou esquecer na minha vida.

À UnB e ao Instituto de Química.

À CAPES e ao CNPQ pelo auxílio financeiro.

---

## - Resumo -

O centro quinônico foi utilizado para a preparação de aminonaftoquinonas alifáticas na tentativa de aplicar essa classe de moléculas na reação multicomponente do tipo Hantzsch. Após a caracterização por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos sintetizados, a partir da adição nucleofílica das aminas na bromonaftoquinona, observou-se que houve a formação de dois compostos no meio reacional, o principal, **85a-j** e secundário, **86a-j** (82–71% e 18–10%, respectivamente). Estudos quântico-teóricos foram realizados a fim de explicar a formação do produto principal. Os resultados mostraram que a reação de adição de Michael das aminas está relacionada com o caráter eletrostático entre o carbono ligado ao bromo, descartando assim, a hipótese de que a reação é regida por orbitais de fronteira. Foram realizadas várias tentativas para sintetizar o composto proveniente da reação multicomponente de Hantzsch, porém apenas a matéria prima foi isolada. Outro estudo quântico-teórico foi realizado no intuito de explicar o porquê que a reação não tinha ocorrido. Com os resultados obtidos, concluiu-se que havia uma grande diferença entre as energias dos orbitais de fronteira dos reagentes. Sendo assim, vislumbrou-se como solução reduzir o sistema quinônico para, em seguida, realizar a reação multicomponente de Hantzsch. Várias tentativas foram feitas a fim de reduzir o sistema aminonaftoquinônico, porém nenhuma delas gerou o produto desejado. Na tentativa de preparar as aminonaftoquinonas no estado reduzido, realizou-se o acoplamento de Ullmann em sistemas bromonaftoquinônicos reduzidos, com diferentes grupos protetores com a finalidade de acoplar diferentes aminas. Apesar de não obter o produto desejado, os resultados se mostraram promissores, pois a formação do subproduto **134** garante que o intermediário organocuprato da reação foi formado. Também foi realizada a reação de Sonogashira no intuito de gerar compostos do tipo pirroloquinônicos. O produto desejado não foi isolado devido à dificuldade que se teve em preparar a amida **182**. Como o par de elétrons da amina encontra-se espalhado no sistema quinônico, este não é nucleofílico suficiente para atacar o cloreto de acetila **185**.



---

**- Abstract -**

Bromonaphthoquinone was used to prepare a variety of aliphatic aminonaphthoquinones in order to apply to this molecular class the Hantzsch multicomponent reaction (MCR). Upon the nucleophilic addition of amines and amino esters to bromonaphthoquinones, two compounds were formed, the major **85a-j** and the minor **86a-j**, in 82-71% and 10-18% of yields, respectively. The formation of the minority compound **86a-j** was confirmed upon characterization of all isolated compounds by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR. Quantum-theoretical calculations were performed to explain the formation of the major product. The results showed that the Michael addition reaction of amines to this system is related to the electrostatic effects of the carbon atom binding to bromine, while the hypothesis that the reaction is governed by frontier orbitals could be discarded. Several attempts were made to synthesize the expected compounds by applying the Hantzsch multicomponent reaction to the produced amines, but only starting materials were isolated. Another quantum-theoretical study was conducted in order to explain why the reaction had not occurred. From these results, we concluded that there was a large difference between the energies of the frontier orbitals of the reactants. This result led to the hypothesis that perhaps upon reduction of the naphthoquinone system, the Hantzsch reaction might take place. Several attempts were made to reduce the aminonaphthoquinonic system, but none generated the desired dihydroproduct. In an attempt to prepare the desired amino compounds by Ullmann coupling of bromonaphthohydroquinones, several hydroxy protecting groups were prepared. Despite the examination of several reaction conditions, the desired amino compounds were not isolated. However, the results of this reaction were promising, because the formation of byproduct **134** ensures that the intermediary organocuprate was generated *in situ*. We also carried out a Sonogashira coupling reaction with the goal to generate compounds of the pyrrolonaphthoquinonic type. Once more, the desired product was not isolated, due to difficulties we had in preparing amide **182**. One explanation for this may be due to the lone pair of electrons of the amine being spread over the naphthoquinone  $\pi$  system, decreasing drastically the nucleophilicity of the amine in attacking acetyl chloride **185**.

**- Índice -**

Capítulo 1.....	1
Introdução.....	1
1.1 – Reações Multicomponentes.....	6
1.2 – Definição de Reações Multicomponentes.....	7
1.3 – Exemplos Clássicos de RMC – Biginelli, Ugi, Passerine.....	10
1.4 – Reação de Hantzsch.....	12
1.5 – Metodologias na síntese de derivados da 1,4 diidropiridina.....	15
1.6 – Aplicação em síntese dos compostos derivados da reação de Hantzsch.....	16
1.7 – Quinonas e sua atividade biológica.....	21
Objetivos.....	24
Resultados e discussão.....	25
1.1 – Estudo Sintético das aminonaftoquinona alifáticas.....	25
1.2 – Preparação das aminonaftoquinona.....	28
1.3 – Estudo Quântico-Teórico da reação.....	36
1.4 – Tentativa de síntese de compostos derivados da Reação Multicomponente (RMC) com aminonaftoquinona.....	41
1.5 – Possível explicação Quântico-Teórica para a não formação do produto desejado.....	49
1.6 - Redução das aminonaftoquinona.....	55
1.7 - Redução da bromonaftoquinona seguida de proteção com MOMCl, Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> e Ac <sub>2</sub> O.....	57
Conclusão.....	67
Capítulo 2.....	69
Introdução.....	69

---

2.1 – Reação de acoplamento de Sonogashira.....	69
2.1.1 – Reação de Stille.....	70
2.1.2 – Reação de Suzuki.....	70
2.1.3 – Reação de Negishi.....	71
2.1.4 – Reação de Kumada-Tamao-Corriu.....	72
2.1.5 - Reação de Sonogashira.....	72
2.2 – Mecanismo da reação de Sonogashira.....	73
2.3 - Reação de Sonogashira em sistemas $\alpha$ , $\beta$ – Insaturados.....	77
Objetivos.....	81
Resultados e Discussão.....	82
2.1 – Sistemas pirrolonaftoquinonas.....	82
2.2 – Reação de Sonogashira.....	84
2.3 – Tentativa na preparação do epóxido.....	97
2.4 – Tentativa na síntese do composto <b>177</b> pela segunda rota sintética modificada.....	98
2.5 – Tentativa do acoplamento da amida e carbamato .....	102
Conclusão.....	105
Parte Experimental.....	107
1 – Materiais, Métodos e Equipamentos.....	107
2 – Procedimentos Experimentais.....	109
Referência Bibliográfica.....	125
Anexos.....	129

**- Lista de Abreviaturas e Acrônimos -**

**Bn** - benzila

**Bz** - benzoila

**BMIN** – butil imidazol

**CAT** - enzima catalase

**Cbz** - benziloxycarbonila

**CCD** - cromatografia em camada delgada

**dba** - dibenzilacetona

**DBU** - 1,8 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

**DIPA** - diisopropilamina

**DIPEA** - diisopropiletilamina

**DMAP** - dimetilaminopiridina

**Dmb** - dimetoxibenzila

**DMF** - dimetilformamida

**DMSO** - dimetilssulfóxido

**dppf** - 1,1- Bis difenilfosfino ferroceno

**Et** - etila

**FAD** - enzima flavina

**GPX** - glutationa peroxidase

**HSAB** - hard – soft acid – base

**HOMO** - highest occupied molecular orbital

**IV** - infravermelho

**J**- constante de acoplamento

**LUMO** - lowest unoccupied molecular orbital

**MCPBA** - ácido *m* - cloro perbenzóico

**Me** - metila

**MOMCI** - cloreto de metoxi metila

**MW** - microondas

**NADP** - nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato-oxidase

**NBS** - *N*- bromo succinimida

***p* - TsOH** - ácido *p* – tolueno sulfônico

**P.M.** - peneira molecular

**PCC** - piridínio clorocromato

**PEG** - polietilenoglicol

**Ph** - fenila

**Pmc** – 2,2,5,7,8-Pentametilcroman-6-sulfonila

**ppm** - partes por milhão

**PyBOP** - hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfônio

**R<sub>f</sub>** – fator de retenção

**RMC** - reação multicomponente

**RMN <sup>13</sup>C** - ressonância magnética nuclear de carbono 13

**RMN <sup>1</sup>H** - ressonância magnética nuclear de hidrogênio 1

**SOD** - enzima superóxido desmutase

**T.A.** - temperatura ambiente

**TBAF** - fluoreto de tetrabutylamônio

**TBDMS** - *t*-butil dimetilsila

**TBS** - *t*-butil dimetilsila

**Tf** - trifluoro metano sulfonila

**TFA** - ácido trifluoro acético

**THP** - tetrahydro pirano

**TIPS** - triisopropilsila

**TMG** - tetrametilguanidina

**δ** - deslocamento químico em ppm

**- Lista de Esquemas -**

<b>Esquema 1</b> – Síntese do anel C e D dos esteroides .....	5
<b>Esquema 2</b> – Exemplo de uma reação de Mannich com amina quiral .....	8
<b>Esquema 3</b> – Síntese do composto 1,3-Oxatiolan-2-ona .....	8
<b>Esquema 4</b> – Síntese de derivados da 4-aril-4H-cromanos. ....	9
<b>Esquema 5</b> – RMC de Biginelli .....	10
<b>Esquema 6</b> – Síntese de Peptoides cíclicos e acíclicos via reação de Ugi .....	11
<b>Esquema 7</b> – Reação de Passerini utilizando PEG como solvente.....	12
<b>Esquema 8</b> – Mecanismo da reação de Hantzsch. ....	14
<b>Esquema 9</b> – Síntese de derivados 1,4-diidropiridinas utilizando PPh <sub>3</sub> como base de Lewis .....	15
<b>Esquema 10</b> – Síntese de derivado de 1,4-diidropiridinas utilizando ácido de Lewis .....	16
<b>Esquema 11</b> – Síntese enantiosseletiva de derivados da 1,4-diidropiridinas utilizando catalisadores quirais.....	16
<b>Esquema 12</b> – Síntese de análogo da (S)-β-(4-piridil)-N-óxido alanina.....	17
<b>Esquema 13</b> – Síntese de derivados da (S)-β-(4-piridil)-N-óxido alanina.....	18
<b>Esquema 14</b> – Síntese de amidas utilizando 1,4-diidropiridina como agente redutor .....	19
<b>Esquema 15</b> – Redução enantiosseletiva de iminas utilizando BINOL–ácido fosfórico.....	20
<b>Esquema 16</b> – Síntese da Bromonaftoquinona <b>78</b> .....	25
<b>Esquema 17</b> – Mecanismo proposto para a síntese da bromonaftoquinona <b>78</b> .....	28
<b>Esquema 18</b> – Síntese dos aminoésteres .....	31
<b>Esquema 19</b> – Mecanismo proposto para a formação da aminonaftoquinona.....	35
<b>Esquema 20</b> – Mecanismo proposto da síntese da bromo-aminonaftoquinona <b>86a</b> .....	36
<b>Esquema 21</b> – Possíveis produtos da reação multicomponente. ....	41
<b>Esquema 22</b> – Mecanismo proposto para a reação multicomponente. ....	42
<b>Esquema 23</b> – Tentativa para a reação multicomponente.....	43

<b>Esquema 24</b> – Tentativa da reação multicomponente entre a aminonaftoquinona <b>85h</b> , <i>p</i> -clorobenzaldeído e malonitrila .....	43
<b>Esquema 25</b> – Tentativa da reação multicomponente com formaldeído .....	44
<b>Esquema 26</b> – Tentativa para a reação multicomponente com a aminonaftoquinona <b>85a</b> .....	45
<b>Esquema 27</b> – Utilização de ácido de Lewis na tentativa de isolamento do produto <b>108</b> .....	46
<b>Esquema 28</b> – Utilização de líquidos iônicos na reação multicomponente.....	47
<b>Esquema 29</b> – Uso de irradiação de micro-ondas na tentativa da reação multicomponente .....	48
<b>Esquema 30</b> – Condições utilizadas pela referência 46 .....	48
<b>Esquema 31</b> – Tentativa de redução da aminonaftoquinona <b>85a</b> com Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .....	55
<b>Esquema 32</b> – Tentativa de redução da aminonaftoquinona <b>85a</b> utilizando NaBH <sub>4</sub> . .....	56
<b>Esquema 33</b> - Redução da bromonaftoquinona <b>78</b> .....	57
<b>Esquema 34</b> – Tentativa de acoplamento da isobutilamina e o composto <b>110a</b> através da reação de Ullmann.....	58
<b>Esquema 35</b> – Tentativa da reação de Ullmann utilizando o aminoácido ( <i>L</i> )-valina.....	58
<b>Esquema 36</b> – Variação nas condições reacionais da reação de Ullmann. ....	59
<b>Esquema 37</b> – Tentativa de síntese do composto <b>114</b> pela metodologia desenvolvida por Masuda e colaboradores .....	59
<b>Esquema 38</b> – Tentativa da reação de Ullmann utilizando o composto reduzido <b>110b</b> . .....	60
<b>Esquema 39</b> – Tentativa da reação de Ullmann na presença de NaOAc e KOAc .....	61
<b>Esquema 40</b> – Reação de Ullmann com grupo <i>orto</i> dirigente .....	61
<b>Esquema 41</b> – Síntese da bis-acetilquinona reduzida <b>126</b> .....	62
<b>Esquema 42</b> – Tentativa de sintetizar o ligante bidentado <b>132</b> .....	62
<b>Esquema 43</b> – Tentativa da reação de Ullmann com a diamina <b>129</b> .....	63
<b>Esquema 44</b> – Proposta mecanística para o isolamento do composto <b>134</b> . ...	66
<b>Esquema 45</b> – Síntese da Metisticina via reação de Heck.....	69
<b>Esquema 46</b> – Ciclização e posterior alquilação do grupo acetileno.....	70

<b>Esquema 47</b> – Síntese do intermediário <b>143</b> para isolamento da Deidrotremetona.....	71
<b>Esquema 48</b> – Acoplamento de alcino a $\alpha$ -cetona.....	71
<b>Esquema 49</b> – Acoplamento do fenilacetileno com o composto <b>147</b> via reação de Kumada-Tamao-Corriu utilizando o reagente de Grignard <b>148</b> .....	72
<b>Esquema 50</b> – Síntese de um fragmento da Singuatoxina.....	72
<b>Esquema 51</b> – Modelo geral para a reação de Sonogashira.....	73
<b>Esquema 52</b> – Ciclo da reação de Sonogashira.....	74
<b>Esquema 53</b> – Regioseletividade na reação de Sonogashira .....	78
<b>Esquema 54</b> – Regioseletividade no acoplamentos de halogênios em sistemas $\alpha,\beta$ -insaturados .....	78
<b>Esquema 55</b> – Síntese da (+)-Harveinona. ....	79
<b>Esquema 56</b> – Reação de Sonogashira em quinonas.....	80
<b>Esquema 57</b> – Primeira rota sintética proposta para a síntese do composto <b>172</b> .....	83
<b>Esquema 58</b> – Segunda rota sintética proposta para a síntese do composto <b>177</b> .....	84
<b>Esquema 59</b> – Tentativa da reação de acoplamento de Sonogashira entre a bromonaftoquinona <b>78</b> e 1-butinol <b>178</b> .....	85
<b>Esquema 60</b> – Proteção do álcool propargílico. ....	85
<b>Esquema 61</b> – Tentativa da reação de Sonogashira da bromonaftoquinona <b>78</b> com o álcool propargílico THP-protégido <b>173</b> .....	85
<b>Esquema 62</b> – Bromação da aminonaftoquinona <b>85a</b> .....	88
<b>Esquema 63</b> – Condições da reação de Sonogashira apresentada na referência 78 .....	89
<b>Esquema 64</b> – Ressonância do par de elétrons do átomo de nitrogênio no composto <b>86a</b> .....	90
<b>Esquema 65</b> – Síntese do catalisador de paládio (II), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ .....	93
<b>Esquema 66</b> – Aplicação das condições reacionais da referência 78.....	94
<b>Esquema 67</b> – Bromação em C3 do composto <b>166</b> .....	96
<b>Esquema 68</b> – Proposta de síntese do composto <b>183</b> com base na referência 82 .....	96
<b>Esquema 69</b> – Nova estratégia para a síntese do composto <b>177</b> .....	99
<b>Esquema 70</b> – Tentativa de acetilação do composto <b>86h</b> .....	99



<b>Esquema 71</b> – Tentativa de acetilação do composto <b>86a</b> .....	100
<b>Esquema 72</b> – Tentativa de acetilação do composto <b>86a</b> utilizando cloreto de acetila .....	102
<b>Esquema 73</b> – Síntese da amida <b>133</b> .....	102
<b>Esquema 74</b> – Tentativa de adição da amida <b>133</b> na bromonaftoquinona via mecanismo adição–eliminação. ....	103
<b>Esquema 75</b> – Esterificação do composto <b>187</b> .....	103
<b>Esquema 76</b> – Tentativa de adição do carbamato via mecanismo adição-eliminação .....	104

**- Lista de Figuras -**

<b>Figura 1</b> – Esquema ideal para síntese orgânica. ....	4
<b>Figura 2</b> – Modelo geral de uma RMC.....	7
<b>Figura 3</b> – Complexidade dos produtos gerados de uma RMC.....	7
<b>Figura 4</b> – Condições para uma reação multicomponente ideal.....	9
<b>Figura 5</b> – Compostos derivados da reação de Hantzsch com diversas atividades biológicas .....	13
<b>Figura 6</b> – (S)- $\beta$ -(4-piridil)-N-óxido alanina <b>55</b> .....	17
<b>Figura 7</b> – Moléculas com alto poder farmacológico contendo o núcleo quinônico: Shikonin ( <b>74</b> ), Geldanamicina ( <b>75</b> ) e Mitomicina C ( <b>76</b> ).....	21
<b>Figura 8</b> – Ciclo redox induzido por quinonas.....	22
<b>Figura 9</b> – Comparativo entre os espectros de infravermelho do 1 – Naftol (a) e da bromonaftoquinona <b>78</b> (b). ....	27
<b>Figura 10</b> – Placa de cromatografia em camada delgada (CCD) da aminonaftoquinona <b>85a</b> e aminonaftoquinona bromada <b>86a</b> .....	33
<b>Figura 11</b> – Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ da aminonaftoquinona <b>85a</b> . ....	34
<b>Figura 12</b> – Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ da aminonaftoquinona bromada <b>86a</b> . ....	34
<b>Figura 13</b> – Identificação dos átomos da bromonaftoquinona (a) e glicina metil éster (b) respectivamente.....	37
<b>Figura 14</b> – HOMO e LUMO da bromonaftoquinona relacionados ao índice de Fukui.....	37
<b>Figura 15</b> – Potenciais eletrostáticos da bromonaftoquinona e glicina metil éster. ....	39
<b>Figura 16</b> – Estado de transição para os dois produtos formados.....	40
<b>Figura 17</b> – Ligação de hidrogênio do NH com as carbonilas da molécula .....	45
<b>Figura 18</b> – Líquidos iônicos utilizados nas reações multicomponentes.....	47
<b>Figura 19</b> – Numeração dos átomos da aminonaftoquinona (a) e aduto de Michael (b) respectivamente .....	49
<b>Figura 20</b> – Representação dos orbitais HOMO e LUMO da aminonaftoquinona <b>85h</b> relacionados ao índice de Fukui.....	50

<b>Figura 21</b> – Representação dos orbitais HOMO e LUMO do aduto de Michael <b>107</b> relacionados ao índice de Fukui.....	50
<b>Figura 22</b> – Valor da energia de ativação calculada para a primeira etapa da reação multicomponente. ....	52
<b>Figura 23</b> – Representação dos orbitais HOMO e LUMO da aminonaftoquinona na forma reduzida relacionados ao índice de Fukui.....	53
<b>Figura 24</b> – Redução da aminoquina <b>85a</b> .....	54
<b>Figura 25</b> – Estruturas de ressonância para a aminonaftoquinona <b>85a</b> .....	54
<b>Figura 26</b> – Placas de CCD no acompanhamento da reação (Esquema 43) ..	63
<b>Figura 27</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H expandido do composto desconhecido. ....	64
<b>Figura 28</b> – Espectro de APT expandido do composto desconhecido. ....	64
<b>Figura 29</b> – Composto <b>134</b> e sua Tabela de carbonos referenciados, isolado na condição do Esquema 43.....	65
<b>Figura 30</b> – Reação de Sonogashira sem cobre .....	75
<b>Figura 31</b> – Distribuição eletrônica em um sistema $\alpha,\beta$ -insaturado .....	77
<b>Figura 32</b> – Bromonaftoquinona <b>78</b> . ....	79
<b>Figura 33</b> – Sistema pirrolonaftoquinona.....	82
<b>Figura 34</b> – Numeração dos átomos dos compostos <b>86a</b> e <b>182a</b> .....	90
<b>Figura 35</b> – Energias dos orbitais de fronteira do composto <b>86a</b> em unidades atômicas.....	92
<b>Figura 36</b> – Energias dos orbitais de fronteira do composto <b>182a</b> em unidades atômicas.....	92

**- Lista de Tabelas -**

<b>Tabela 1</b> – Estudo do efeito do solvente na síntese da aminonaftoquinona. ...	29
<b>Tabela 2</b> – Estudo sobre o efeito da temperatura na síntese da aminonaftoquinona. ....	30
<b>Tabela 3</b> – Estudo do efeito da base utilizada na síntese das aminonaftoquinonas. ....	31
<b>Tabela 4</b> – Rendimento das aminonaftoquinonas sintetizadas com a condição estabelecida. ....	32
<b>Tabela 5</b> – Índice de Fukui para os átomos C8 e C9 da bromonaftoquinona e índices de dureza e moleza global. ....	38
<b>Tabela 6</b> – Índices de Mulliken para a bromonaftoquinona e glicina metil éster .....	39
<b>Tabela 7</b> – Valores de Dureza e Moleza e Índice de Fukui para a aminonaftoquinona <b>85h</b> e aduto de Michael <b>107</b> .....	51
<b>Tabela 8</b> – Índices de Mulliken para o HOMO do carbono C8 na aminonaftoquinona no estado oxidado e reduzido .....	53
<b>Tabela 9</b> – Condições reacionais para o acoplamento de Sonogashira .....	86
<b>Tabela 10</b> – Condições reacionais para a reação de Sonogashira.....	87
<b>Tabela 11</b> – Condições para a reação de Sonogashita utilizando a aminonaftoquinona <b>86a</b> como matéria-prima .....	88
<b>Tabela 12</b> – Condições reacionais para adição de Michael utilizando a glicina metil éster como nucleófilo.....	95
<b>Tabela 13</b> – Condições reacionais para a epoxidação do composto <b>166</b> .....	97
<b>Tabela 14</b> – Metodologias realizadas para a acetilação do composto <b>86a</b> ....	101

# Capítulo 1

## 1 - Introdução

A indústria química de modo geral é um dos principais causadores da poluição da atmosfera terrestre, devido à emissão de gases nocivos ao homem e toda a fauna, à poluição dos rios, lagos e afluentes, onde são liberados grande parte dos rejeitos tóxicos solúveis ou não em água, causando a morte da fauna e da flora próximas às suas instalações. Além dos desastres ecológicos gerados a partir de acidentes promovidos pelo acaso, há impactos ambientais que estão envolvidos com a excessiva produção de resíduos, que não são tratados da maneira correta. Com isso, nas últimas décadas, houve por parte da comunidade científica um aumento da consciência ambiental, tendo como prioridade o desenvolvimento de novas metodologias relacionadas à diminuição de energia utilizada nas etapas de produção e na diminuição de desperdício, tanto de matéria-prima quanto de solventes orgânicos utilizados nas reações, visando cada vez mais diminuir a quantidade de resíduos gerados pelas indústrias químicas, o que contribui para a diminuição do impacto causado à natureza. Este novo tipo de pensamento científico, interligado entre a preocupação ambiental e a química de modo geral, é denominada de “*Green Chemistry*” ou Química Sustentável, que trabalha com a ideia de tecnologia limpa e outros conceitos.<sup>1</sup>

O conceito de Química Verde aplicado à química orgânica pode ser exemplificado com a escolha de uma nova rota sintética para a produção de um determinado composto conhecido ou inédito, na qual os materiais de partida utilizados e os subprodutos gerados não sejam substâncias nocivas à saúde humana e ao ambiente. Esta preocupação não está relacionada apenas aos danos que os reagentes e os subprodutos podem causar, mas também com as fontes de energia utilizada para fazer com que o procedimento aconteça. A utilização de fontes de energias renováveis e a diminuição do desperdício energético em cada etapa, aliado ao aumento da quantidade de

---

<sup>1</sup> Anastas, P. T.; Horváth, I. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2167.

produto formado estão relacionados com as principais premissas desse novo pensamento científico.

Na tentativa de melhor elucidar o conceito de Química Verde, alguns tópicos básicos e essenciais podem ser definidos para que o seu real significado seja implantado de maneira correta tanto na pesquisa quanto na indústria.<sup>2</sup>

- **Diminuição de resíduos:** A maneira mais eficiente de tratar os resíduos gerados nas indústrias é, simplesmente, não gerar resíduos. Ao invés de investir em tecnologias para o tratamento de resíduos, que nem sempre resolvem satisfatoriamente o problema, a melhor solução para esse problema é investir em novas tecnologias mais limpas de produção que se preocupam em não gerar resíduos para o meio ambiente.
- **Economia de átomos:** A eficiência de uma reação química é determinada pelo rendimento em porcentagem, baseando-se na razão entre a massa do produto formado em relação à quantidade da massa esperada, com base no reagente limitante, não levando em consideração a massa dos reagentes “desperdiçados”, necessárias para que a reação ocorra, e desconsiderando os demais subprodutos gerados na reação. Trost e colaboradores<sup>3</sup> mostraram uma nova maneira de calcular rendimentos de uma reação. Divide-se o peso molecular do produto desejado pelo valor obtido da soma das massas moleculares de todas as substâncias produzidas e utilizadas na equação estequiométrica envolvida no processo. Sendo assim, tem-se como saber realmente qual foi o desperdício de material utilizado para fazer uma determinada reação. Com isso, uma reação considerada “limpa” é aquela que tem um melhor aproveitamento dos reagentes, no qual a maior parte dos átomos empregados na reação esteja agregada ao produto final. Reações do tipo pericíclica são as que melhor se encaixam nesse modelo de síntese verde.

---

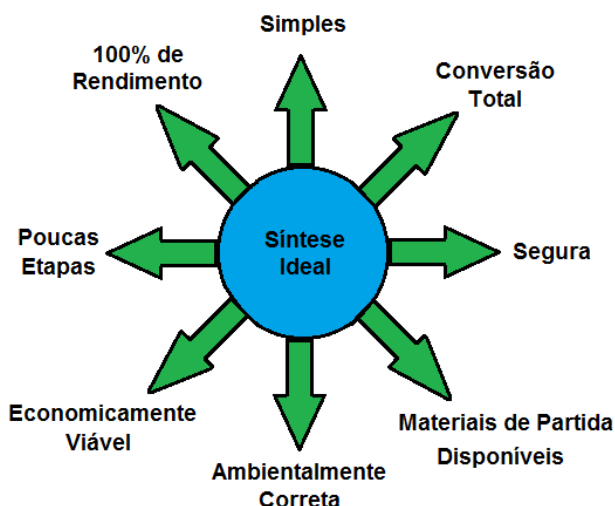
<sup>2</sup> Lenardão, E. J.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Freitag, R. A.; Silveira, C. C. *Quím. Nova* **2003**, 26, 123.

<sup>3</sup> Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.

- **Escolha de solventes:** Muitas reações utilizam uma determinada quantidade de solventes orgânicos, que geralmente são tóxicos e nem sempre são reutilizáveis. Com isso, estão sendo desenvolvidas novas metodologias priorizando a escolha de solventes reutilizáveis como os diversos líquidos iônicos e até mesmo a água. Também há exemplos de métodos que não utilizam solventes no meio reacional, diminuindo consideravelmente a quantidade de resíduo gerado.
- **Evitar a formação de derivados:** Etapas de uma rota sintética na qual são utilizados alguns grupos protetores para determinada função orgânica não são bem vindas para este tipo de metodologia, pois são acrescentadas duas etapas, uma para adicionar esse grupo protetor e outra posterior para retirá-lo da molécula, com a purificação de cada uma dessas etapas. Com isso, aumenta-se o número de etapas, gastos com reagentes e etapas de purificação dos intermediários, havendo assim um desperdício de átomos e o aumento na geração de resíduos.
- **Catálise:** Os catalisadores, de modo geral, entram no ciclo da reação diminuindo a energia de ativação do sistema a fim de facilitar a formação do produto final e, em seguida, se regeneram no meio reacional para reagirem novamente nesse ciclo. Novas metodologias sintéticas e novos catalisadores estão sendo desenvolvidos para diminuir o tempo de reação, o gasto de energia necessária para que a reação ocorra e o desperdício de átomos.

Portanto, aplicando os conceitos da química verde em uma reação ideal na síntese orgânica, devem ser levados em consideração os seguintes requisitos: a utilização de materiais de partida com baixo valor agregado, matérias-primas e produtos que não sejam tóxicos ao meio ambiente e ao ser humano; reações que ocorram rapidamente em condições normais de temperatura e pressão; rendimentos quantitativos com alto grau de pureza do produto formado, evitando etapas desnecessárias de proteção, desproteção e purificação; escolha da rota sintética mais convergente possível, ou seja, agregar em uma etapa a maior quantidade de átomos possível, chegando ao

produto desejado em menos etapas e, conseqüentemente uma menor geração de resíduos (Figura 1).



**Figura 1** – Esquema ideal para síntese orgânica.<sup>4</sup>

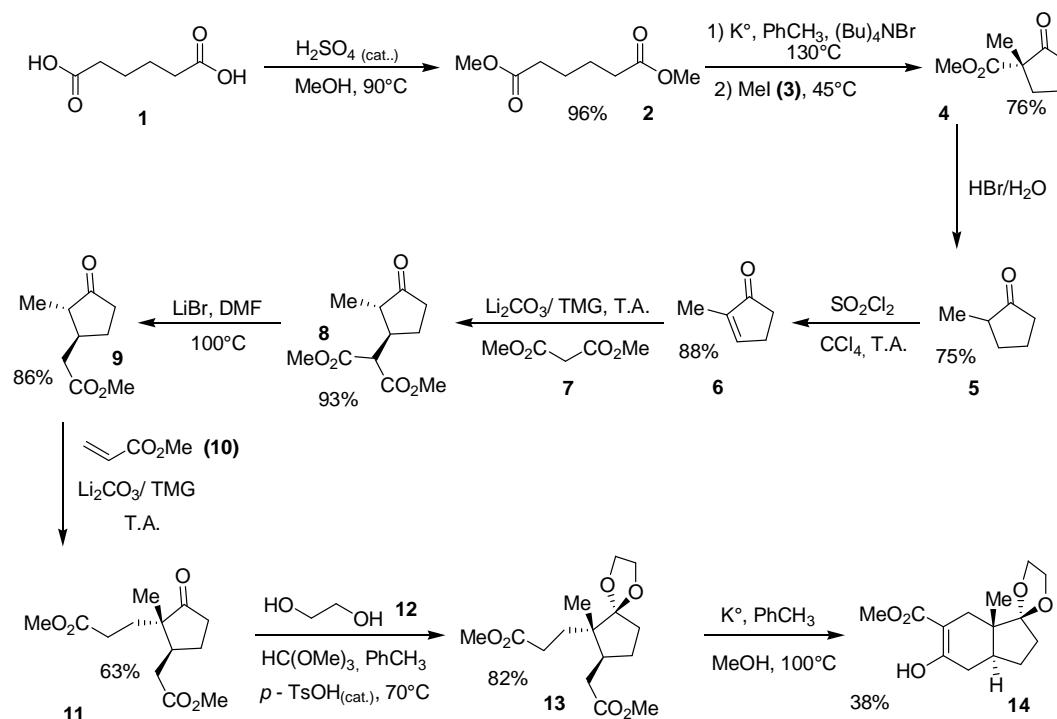
Os métodos tradicionais de rotas sintéticas do tipo divergentes apresentam algumas desvantagens no que diz respeito ao tempo e à complexidade para sintetizar o composto alvo. Neste tipo de rota sintética, são necessárias várias etapas para se chegar ao produto desejado, pois em cada uma dessas etapas é acrescida uma pequena porção de massa molecular no centro estrutural, ou seja, um pequeno “pedaço” é adicionado à molécula. A consequência disso é o aumento de resíduos. Como há necessidade de purificação de cada etapa, pois cada intermediário é isolado com o objetivo de quantificar a formação do produto e realizar as devidas caracterizações estruturais, geram-se mais resíduos sólidos como a sílica utilizada na coluna cromatográfica, e resíduos líquidos, como os solventes utilizados para a purificação, tanto na recristalização quanto por cromatografia em coluna.

No Esquema 1, é apresentado um exemplo de síntese divergente dos anéis C e D de esteroides, um sistema que é um desafio para os químicos orgânicos sintetizarem devido à junção *trans* entre o anel de cinco e seis átomos. Apesar da elegância no que diz respeito a rota sintética escolhida,

<sup>4</sup> Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.



observa-se uma alta complexidade e um número grande de etapas para se chegar no composto desejado.



Esquema 1 – Síntese do anel C e D dos esteroides.<sup>5</sup>

Assim, o aumento desta consciência ambiental na área de química orgânica está relacionado intrinsecamente com uma classe de reação chamada de reações multicomponentes (RMC).

Diferentemente da maneira divergente para sintetizar compostos com interesse farmacológico, as reações multicomponentes tem uma grande importância no desenvolvimento e aplicação da Química Verde. A ideia é priorizar as rotas mais simples, utilizando reações mais “limpas” por meio da economia de átomos, menor tempo de reação, diminuição na quantidade de solvente, menor quantidade de energia utilizada em cada processo, tendo como preocupação a preservação do meio ambiente.<sup>6</sup>

<sup>5</sup> Afrânio Alén da Luz, Dissertação de Mestrado, Universidade de Brasília, **2005**.

<sup>6</sup> Bienaymé, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321.

## 1.1 - Reações Multicomponentes

Nas últimas décadas, tem sido um desafio para os laboratórios de pesquisa em síntese orgânica encontrar novas metodologias em que se produzam classes inéditas de moléculas bioativas e, simultaneamente, apresentem menor tempo para chegar à molécula alvo e menor custo de produção, sem causar algum dano ao meio ambiente. Com essas dificuldades e por possuir essas características, as reações multicomponentes ganharam espaço nos laboratórios de pesquisa e na indústria farmacêutica, devido à facilidade do procedimento experimental e por se encaixar em praticamente todas as características da Química Verde, anteriormente mencionadas, tendo assim, um papel importante na descoberta de novos fármacos no século XXI.<sup>4</sup>

Ferramentas como a Química Computacional e a Química Combinatória juntamente com os conceitos de RMC's e Química Verde estão sendo fundamentais para o desenvolvimento de uma nova visão para a indústria farmacêutica relacionada à pesquisa e descobertas de moléculas com atividade biológica. Embora as quatro abordagens sejam complementares, juntas, elas têm a capacidade de descobrir compostos que não foram encontrados de maneira convencional, ou seja, relacionados aos complexos produtos naturais e suas mimetizações. Nesses grandes centros, várias classes de reações distintas são realizadas, variando-se as estruturas dos materiais de partida utilizando a análise combinatória, na qual o processo de síntese é totalmente automatizado.<sup>6</sup> Essas metodologias estão sendo empregadas para ampliar as variações estruturais de determinados compostos que apresentem uma possível atividade biológica.

Embora a história das primeiras reações multicomponentes seja um pouco antiga (segunda metade do século XIX) com as reações de Strecker (1850), Hantzsch (1882), Biginelli (1891), Mannich (1912) e Passerini (1921), foi somente nas últimas décadas com o trabalho de Ugi e colaboradores (1959) que o conceito da reação de multicomponentes surgiu como uma ferramenta poderosa na química orgânica sintética.<sup>4</sup> Ao invés de ter apenas dois reagentes em cada etapa da reação, como é feito nas reações clássicas, na RMC trabalha-se com a ideia de, no mínimo, três componentes no mesmo meio

reacional. Neste protocolo, ocorre primeiramente a formação de um intermediário entre dois substratos e, em seguida, uma nova reação se processa com outro material de partida (reação do tipo dominó), gerando assim um novo intermediário ou o produto desejado (Figura 2).<sup>7</sup>

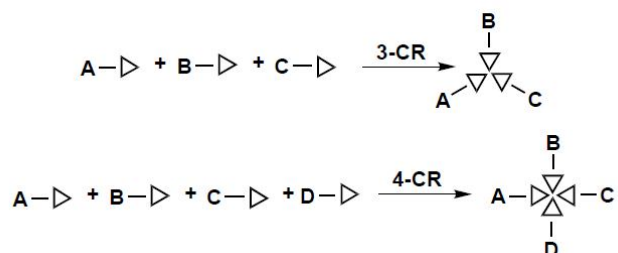


Figura 2 – Modelo geral de uma RMC.<sup>6</sup>

## 1.2 - Definição de Reação Multicomponente

Uma reação multicomponente ideal caracteriza-se pela junção entre três ou mais reagentes em um mesmo pote, no qual os intermediários não são isolados, todos os átomos das matérias-primas estão presentes na estrutura do composto alvo e o equilíbrio da reação esteja deslocado para os produtos.<sup>6</sup>

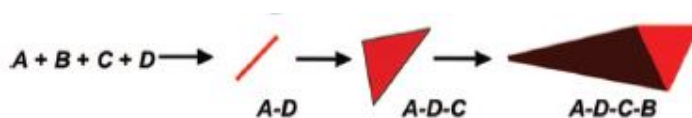


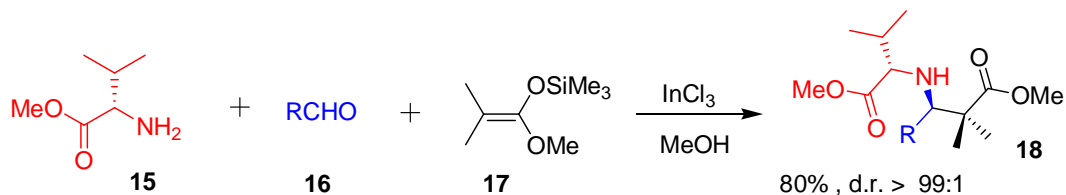
Figura 3 – Complexidade dos produtos gerados em uma RMC.<sup>8</sup>

Um detalhe bastante importante neste tipo de reação é a complexidade das ligações formadas e a quantidade dos produtos que podem ser gerados a partir de variações sistemáticas dos reagentes de partida. Este fator está relacionado com a variedade de substâncias produzidas, pois uma das principais características de uma RMC é a formação de uma grande e diversificada base de dados (bibliotecas) com esses compostos.

<sup>7</sup> Yus, M.; Ramón, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602.

<sup>8</sup> Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463.

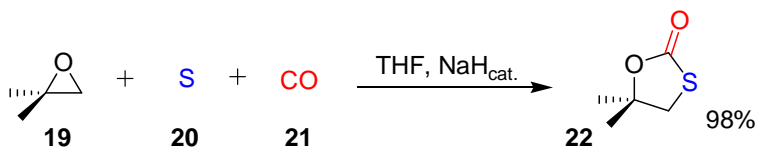
Um exemplo de reação multicomponente foi descrita por Loh e Chen<sup>9</sup> onde foi desenvolvida uma condição eficiente para a reação enantiosseletiva de Mannich entre amina quirais, diferentes aldeídos e sililcetoacetais, utilizando  $\text{InCl}_3$  como ácido de Lewis (Esquema 2).



**Esquema 2** – Exemplo de uma reação de Mannich com amina quiral.<sup>9</sup>

Este exemplo mostra a possibilidade de variação de compostos que podem ser obtidos com a reação de três componentes na reação do tipo Mannich. Havendo a possibilidade de variar cada reagente 10 vezes, pode-se gerar uma biblioteca de 1000 moléculas diferentes. Essa é uma das grandes vantagens desse tipo de reação.

Mas para uma reação ser considerada do tipo multicomponente não basta ter mais de dois reagentes. Se estes não apresentam possibilidade de variação estrutural, não é considerada uma reação multicomponente, como é mostrado no Esquema 3.<sup>10</sup> Apenas o epóxido tem a possibilidade de variação estrutural em relação aos carbonos que podem ser incluídos no produto final, limitando assim a quantidade de moléculas que podem ser geradas nessa reação.



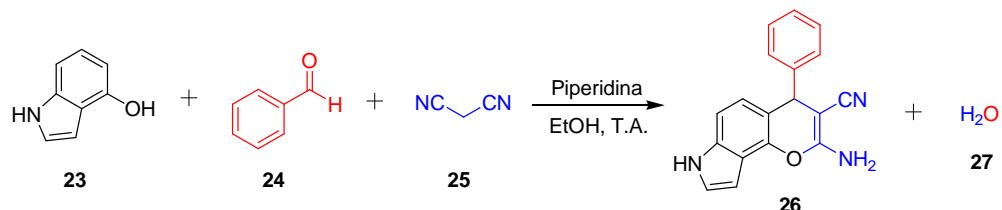
**Esquema 3** - Síntese do composto 1,3-Oxatiolan-2-ona.<sup>10</sup>

Como já foi mencionada anteriormente, a reação multicomponente está ligada diretamente com os pilares que sustentam a Química Verde. A principal característica neste tipo de reação é a presença de praticamente todos os

<sup>9</sup> Loh, T. P.; Chen, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3647.

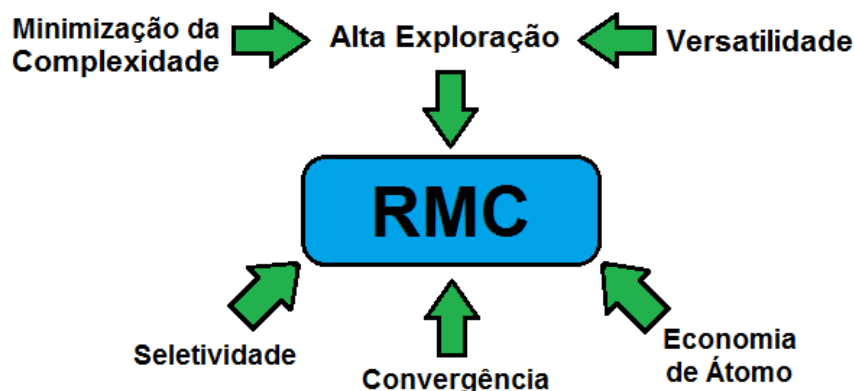
<sup>10</sup> (a) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (b) Nishiyama, Y.; Katahira, C.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8539.

átomos do reagente no produto desejado, como é mostrado no Esquema 4. Pode-se observar que o único subproduto gerado na reação é água.



**Esquema 4** - Síntese de derivados de 4-aryl-4H-cromanos.<sup>11</sup>

A Figura 4 mostra outras características da RMC ligadas à Química Verde.



**Figura 4** – Condições para uma reação multicomponente ideal.<sup>6</sup>

A reação multicomponente apresenta uma alta capacidade de exploração, pois a quantidade de produtos formados aumenta a possibilidade de um destes ter algum valor comercial e atividade biológica. Esta facilidade está vinculada com os seguintes tópicos:

- Complexidade estrutural relacionada à quantidade de átomos presentes;
- Maior complexidade entre as ligações formadas;
- Rota sintética convergente;
- Variação estrutural dos reagentes;
- Todos os reagentes são obtidos comercialmente;

<sup>11</sup> Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Zhang, H.; Zhao, J.; Grundy, C. C.; Xu, L.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Denis, R.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. X. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2858.

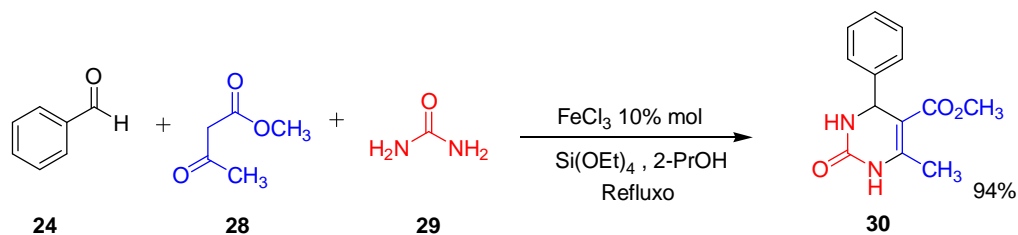
Uma RMC se caracteriza também pela simples execução da parte experimental, onde as reações ocorrem de maneira sequencial, todas no mesmo meio reacional, não importando a ordem de adição dos reagentes nem o isolamento dos intermediários gerados.

Relacionados à Química Verde, há exemplos de RMC's clássicas que utilizam solventes recicláveis tal como os líquidos iônicos, PEG e outros para minimizar a quantidade de resíduo produzido, como serão mostrados a seguir.

### 1.3 - Exemplos Clássicos de RMC – Biginelli, Ugi e Passerini.

É conhecido hoje que há uma gama de reações multicomponentes visando à obtenção de compostos com alto potencial na atividade biológica. Abaixo estão alguns exemplos de RMC's que são utilizadas para a síntese de determinados grupos farmacofóricos.

A reação de Biginelli é um procedimento simples para a síntese de diidropirimidinonas pela condensação de três reagentes.<sup>12</sup> Compostos do tipo diidropirimidinonas fazem parte de uma importante classe de bloqueadores do canal de cálcio. Estas substâncias são facilmente sintetizadas via RMC usando um derivado malônico, aldeído e uréia como reagentes.<sup>13</sup> Capanec e colaboradores<sup>14</sup> obtiveram vários derivados destas substâncias usando cloreto de Ferro (III) como catalisador (Esquema 5).



Esquema 5 – RMC de Biginelli.<sup>14</sup>

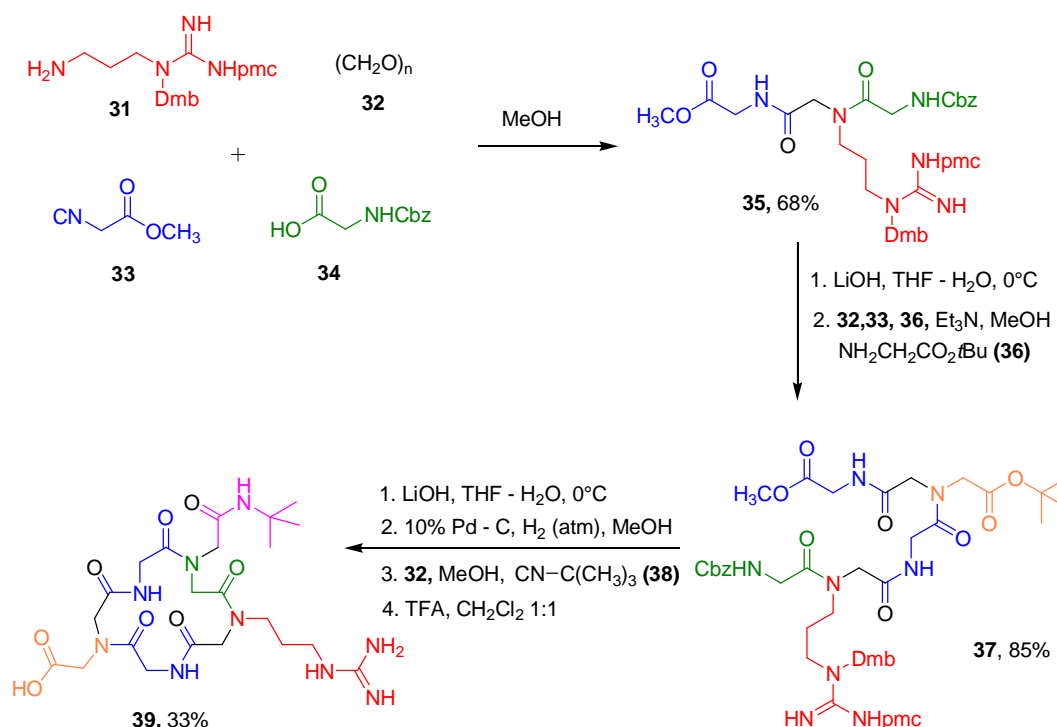
A reação de Ugi, umas das mais importantes RMC's devido à complexas ligações químicas formadas em seus produtos, se caracteriza por ser uma

<sup>12</sup> Falsone, F. S.; Kappe, C. O. *Arkivoc* **2001**, 2, 122.

<sup>13</sup> Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1510.

<sup>14</sup> Capanec, I.; Litvic, M.; Bartolincic, A.; Lovric, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4275.

reação de quatro componentes (isocianeto, aldeído, amina e ácido carboxílico) sendo uma das formas mais versáteis na síntese de complexos peptídeos cíclicos e acíclicos com a estrutura RGD (arginina, glicina, ácido aspártico).<sup>15</sup> Estes constituem um sistema importante para a adesão celular, o que é fundamental em muitos processos patológicos, como metástase tumoral, angiogênese, osteoporose e trombose.<sup>16</sup> A síntese desta classe de compostos é pesquisada na UnB pelo grupo do Prof. Dr. Carlos Kleber Z. de Andrade (Esquema 6).



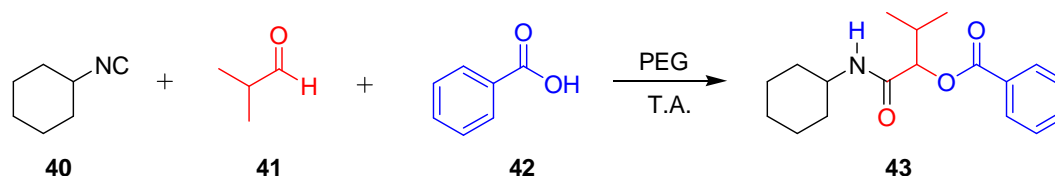
**Esquema 6** – Síntese de peptídeos cíclicos e acíclicos via reação de Ugi.<sup>16</sup>

A reação de Passerini é uma reação multicomponente composta por três reagentes (ácido carboxílico, aldeído e isocianeto), formando os produtos  $\alpha$ -acilóxi carboxamida em uma única etapa.<sup>17</sup> Mais uma vez, o grupo do Prof. Dr. Carlos Kleber Z. de Andrade foi primeiro a sintetizar esta classe de compostos em solventes considerados limpos, tais como os líquidos iônicos e PEG, sendo

<sup>15</sup> (a) Pierschbacher, M. D.; Ruoslahti, E. *Nature* **1984**, *309*, 30. (b) Pierschbacher, M. D.; Ruoslahti, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1984**, *81*, 5985.

<sup>16</sup> Andrade, C. K. Z.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205.

que o último apresentou melhores rendimentos, no qual o solvente foi reutilizado cinco vezes. Diferentes isocianetos, aldeídos, e ácidos carboxílicos foram utilizados e os produtos de Passerini foram isolados em rendimentos que variaram entre 60-98% (Esquema 7).<sup>17</sup>



**Esquema 7** – Reação de Passerini utilizando PEG como solvente.<sup>17</sup>

Como os produtos de interesse desse trabalho são gerados a partir da reação multicomponente de Hantzsch, daremos um maior enfoque nesta reação, mostrando com mais detalhes seu mecanismo e citando alguns exemplos de moléculas com atividade biológica e aplicação dos seus produtos em síntese orgânica provenientes deste tipo de reação.

## 1.4 - Reação de Hantzsch

Os compostos derivados de 1,4-diidropiridinas apresentam uma larga atividade biológica. Medicamentos contendo este grupo farmacofórico, tais como a nifedina, nicardina, amlodipina, dentre outros, são úteis como bloqueadores dos canais de cálcio.<sup>18</sup> Além disso, o grupo farmacofórico é comum em vários vasodilatadores, broncodilatadores, antitumorais e antidiabéticos.<sup>19</sup> Há também exemplos de drogas antioxidantes,<sup>20</sup> cujas

<sup>17</sup> Andrade, C. K. Z.; Takada, S. C. S.; Suarez, P. A. Z.; Alves, M. B. *Synlett* **2006**, 10, 1539.

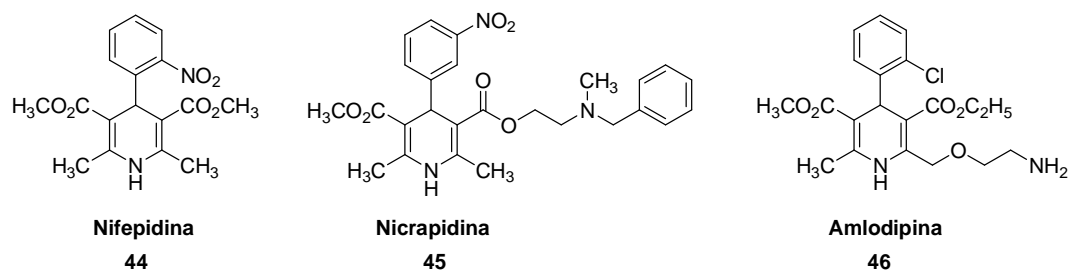
<sup>18</sup> (a) Patel, D. V.; Gordeev, M. F.; Gordon, E. M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 924; (b) Bocker, R. H.; Guengerich, E. P. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1596; (c) Janis, R. A.; Triggle, D. J. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 775. Citados por Carboni, B.; Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5248

<sup>19</sup> (a) Saushins, A. *Heterocycles* **1988**, 27, 269; (b) Mager, P. P. *Drug Des. Discovery* **1992**, 8, 273; (c) Manhold, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 229. Citados por Carboni, B.; Debache, A. Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5248.

<sup>20</sup> Heravi, M. M.; Behbahani, F. K.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2775.



estruturas são similares a nicotinamida, sendo estas co-fatores utilizados como redutores de muitos sistemas metabólicos (Figura 5).<sup>21</sup>



**Figura 5** – Compostos derivados da reação de Hantzsch com diversas atividades biológicas.<sup>22</sup>

A reação de Hantzsch apresenta um mecanismo simples onde, dependendo dos reagentes utilizados, é gerado como sub-produto apenas água. Existe uma gama de compostos derivados da classe 1,4-diidropiridina, devido à grande possibilidade da variação dos reagentes como os aldeídos, aminas, cetoésteres, malonatos, malonitrilas, acetonitrilas e ceto-cetonas, gerando assim uma vasta biblioteca de derivados.

A reação de Hantzsch é considerada uma reação limpa, pois são formadas apenas duas moléculas de água como sub-produto, onde os demais átomos são agregados ao produto desejado, respeitando uma das regras das RMC, que é a economia de átomos.

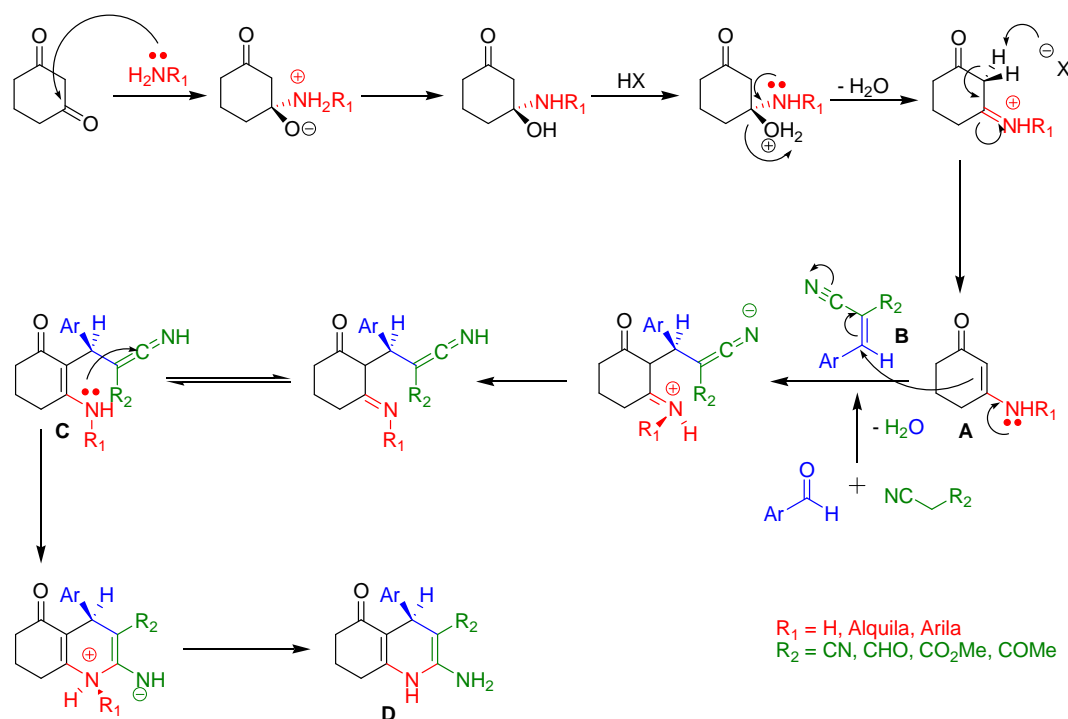
Todos os reagentes são colocados no mesmo meio reacional, geralmente usam-se solventes polares sem tratamento prévio, e a ordem de adição está relacionada com os catalisadores que são utilizados em cada estudo, visando à síntese dos derivados da classe 1,4-diidropiridinas.

O mecanismo envolve primeiramente a formação da enamina **A** através da condensação da 1,3–dicetona com a amina 1<sup>a</sup>. Em seguida, ocorre uma adição de Michael da enamina **A** no aduto **B**, no qual já havia sido formado através da condesanção entre o aldeído e a nitrila no meio reacional. Uma vez

<sup>21</sup> (a) Sridhar, R. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2465; (b) Tewari, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9011.

<sup>22</sup> Debache, A.; Carboni, B. Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5248.

formado o composto **C**, ocorre a ciclização com a adição do par de elétrons do nitrogênio no ceteno, gerando o composto **D** (Esquema 8).



**Esquema 8** – Mecanismo da reação de Hantzsch.

Há uma variedade de artigos relacionados à síntese de compostos da classe 1,4-diidropiridina. Estes fazem o uso de solventes polares, tais como etanol,<sup>25</sup> acetonitrila,<sup>29</sup> líquidos iônicos,<sup>23</sup> diferentes ácidos e base de Lewis,<sup>14</sup> em condições de temperatura ambiente,<sup>24</sup> refluxo, sob irradiação de micro-ondas,<sup>25,26</sup> reações com eletrólise,<sup>27</sup> como é mostrado a seguir.

<sup>23</sup> Wang, X.; Zhang, M.; Jiang, H.; Yao, C.S.; Tu, S. *J. Tetrahedron* **2007**, 63, 4439.

<sup>24</sup> Ko, S.; Sastry, M. N. V.; Lin, C.; Yao, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5771.

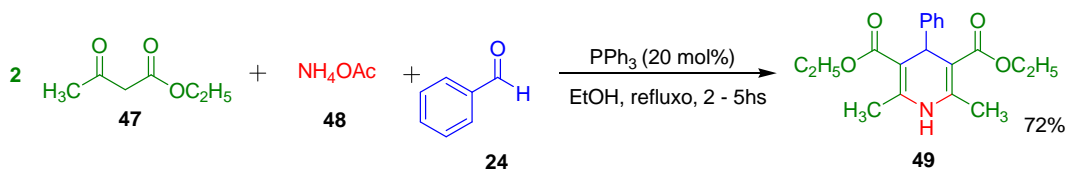
<sup>25</sup> Li M.; Zuo Z.; Wen, L.; Wang, S. *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 436.

<sup>26</sup> Sapkal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1754.

<sup>27</sup> Fotouhi, L.; Heravi, M. M.; Fatehi, A.; Bakhtiari, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5379.

## 1.5 - Metodologias na síntese de derivados da 1,4-diidropiridina

Debache e colaboradores<sup>22</sup> utilizaram  $\text{PPh}_3$  como base de Lewis em etanol, sob condições de refluxo, para catalisar a reação de Hantzsch onde foram utilizados 2 equivalentes de acetoacetato de metila, acetato de amônio e diferentes aldeídos. Primeiramente, foi feito um estudo metodológico da influência do solvente e em seguida a diminuição da quantidade do catalisador  $\text{PPh}_3$  (Esquema 9).

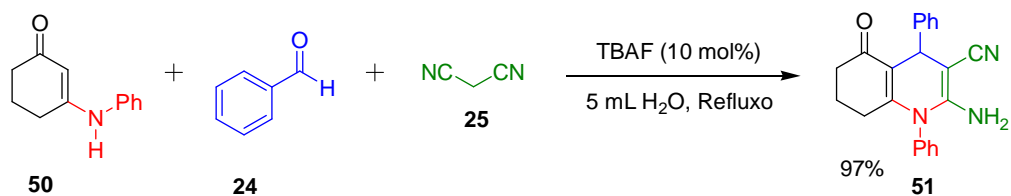


**Esquema 9** – Síntese de derivados 1,4-diidropiridinas utilizando  $\text{PPh}_3$  como base de Lewis.<sup>22</sup>

Com a metodologia otimizada, variaram-se os aldeídos e os produtos foram isolados em rendimentos que variam entre 72-95%. A função da  $\text{PPh}_3$  é catalisar a formação do ceto-enol e na etapa seguinte ocorre a condensação do aldeído, formando assim um aduto de Michael.

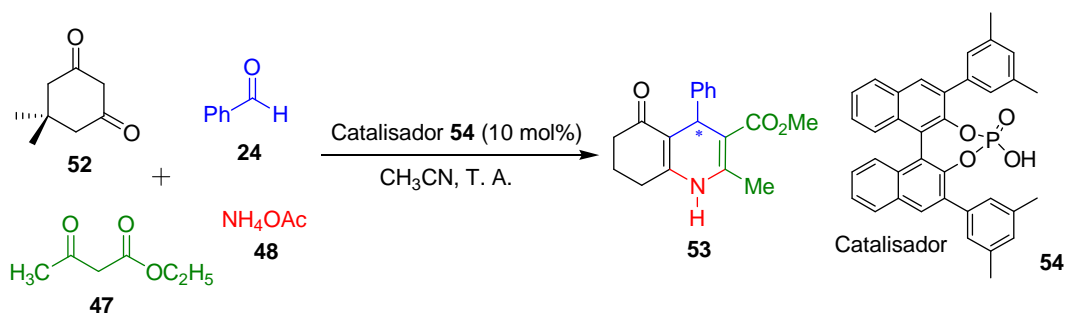
Gao e colaboradores<sup>28</sup> usaram água como solvente, em temperatura de refluxo, e fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) como catalisador. Nessa metodologia, dentre os vários sais de flúor, o TBAF apresentou os melhores resultados (73-96%), tanto entre os sais de haletos quanto nos demais. Isso se deve à alta nucleofilicidade do íon fluoreto no meio reacional, podendo atuar como base, retirando o hidrogênio ácido da malonitrila (Esquema 10).

<sup>28</sup> Gao, S.; Tsai, C. H.; Tseng, C.; Yao, C. F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9143.



**Esquema 10** – Síntese de derivados de 1,4-diidropiridinas utilizando ácido de Lewis.<sup>28</sup>

Expandindo a utilidade na síntese desta classe de compostos, Gestwicki e Evans<sup>29</sup> desenvolveram um método enantiosseletivo, à temperatura ambiente, utilizando derivados do BINOL ácido fosfórico. Este catalisador atua como um indutor quiral no qual o centro estereogênico gerado apresenta um alto excesso enantiomérico (87 - > 99% e.e.) em rendimentos que variaram entre 82-85% para os vários aldeídos aromáticos e alifáticos utilizados (Esquema 11).



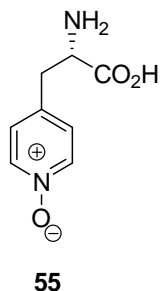
**Esquema 11** – Síntese enantiosseletiva de derivados de 1,4-diidropiridinas, utilizando catalisadores quirais.<sup>29</sup>

## 1.6 - Aplicação em síntese dos compostos derivados da reação de Hantzsch

Com a busca incessante da indústria farmacêutica na obtenção de novos fármacos com maior atividade, diversos análogos de várias moléculas com atividade biológica conhecida vêm sendo desenvolvidos ao longo das últimas décadas. Sabe-se hoje que análogos de compostos como a (*S*)- $\beta$ -(4-

<sup>29</sup> Gestwicki, J. E.; Evans, C. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2957.

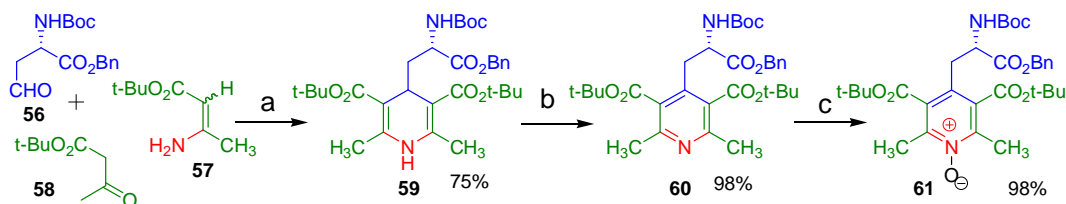
piridil)-*N*-óxido alanina (**55**) atuam como inibidores da tirosina quinase, relacionada com o crescimento epidérmico. Níveis anormais desta enzima podem resultar em uma proliferação celular associada ao câncer.<sup>30</sup>



**Figura 6** - (*S*)-β-(4-piridil)-*N*-óxido alanina **55**.<sup>30</sup>

Observando a estrutura da molécula desta classe de compostos, Dondoni e colaboradores<sup>30</sup> viram que era possível sintetizar, em três etapas, substâncias enantioméricas puras similares à (*S*)-β-(4-piridil)-*N*-óxido alanina, utilizando a reação de Hantzsch. Após a síntese do bloco principal da molécula, foram acoplados α-aminoácidos em seus derivados, procurando sempre potencializar a atividade biológica.

Primeiramente, a RMC foi feita sob condição de refluxo, usando peneira molecular 4Å e o aldeído quiral **56**. Em seguida, foi feita uma oxidação com PCC, obtendo o composto **60** que foi novamente oxidado com o ácido metacloroperbenzóico (*m*-CPBA), obtendo o análogo **61** com ótimo rendimento global (Esquema 12).

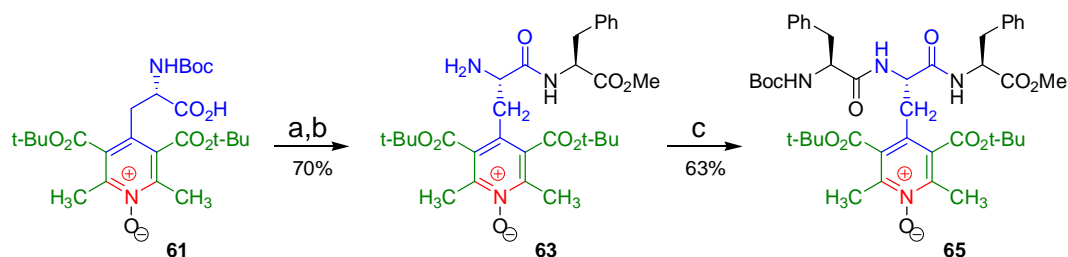


(a) 4-Å PM, *t*-BuOH, 70°C, 24h; (b) 4-Å PM, PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, T. A., 2h; (c) MCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, T. A., 15h.

**Esquema 12** – Síntese de análogo da (*S*)-β-(4-piridil)-*N*-óxido alanina.<sup>30</sup>

<sup>30</sup> Dondoni, A.; Massi, A.; Minghinia, E.; Bertolasib, V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2311.

Com o composto chave **61** em mãos, dois aminoácidos foram acoplados em três etapas, formando assim um dipeptídeo, em bons rendimentos. Foi observado que o grupo funcional *N*-óxido dificultou o rendimento da reação na última etapa da síntese do composto **63** (Esquema 13). A partir da variação dos aminoácidos, pôde-se comparar qual das substâncias geradas apresenta maior atividade biológica.



(a) H-Phe-OMe HCl (**62**), PyBOP, DIEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, T.A., 2h; (b) TFA - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:4), 0°C à T.A., 1h;  
 (c) Boc-Phe-OH (**64**), PyBOP, DIEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, T.A. 2h.

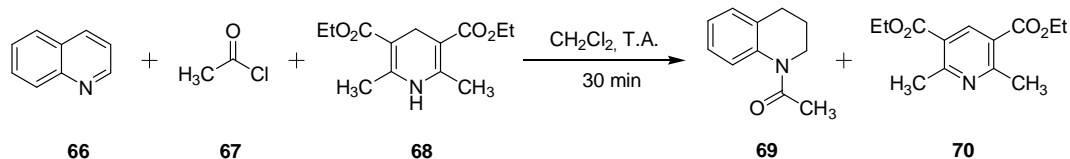
**Esquema 13** – Síntese de derivados da (*S*)-β-(4-piridil)-*N*-óxido alanina.<sup>30</sup>

O NADP(H) é um importante biorredutor na transferência do íon hidreto ou de um elétron em vários ciclos metabólitos presentes no nosso corpo. Derivados da 1,4-diidropiridina têm sido utilizados na tentativa de substituir o NADP(H), reduzindo vários sistemas insaturados como cetonas<sup>31</sup> e aldeídos<sup>32</sup> e obtendo excelentes resultados quando utilizados como agentes redutores.<sup>33</sup> Babu e colaboradores<sup>33</sup> utilizaram a diidropiridina **68**, preparadas a partir da reação de Hantzsch, para reduzir sais *N*-quinolínio e *N*-acilquinolínio, produzidos a partir da quinolina e uma série de haletos de alila e acila, respectivamente, formando assim uma biblioteca de aminas e amidas (Esquema 14).

<sup>31</sup> Tanner, D. D.; Stein, A. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1642. Citados por Babu, T. H.; Perumal, P. T.; Shanthi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2881.

<sup>32</sup> Fukuzumi, S.; Ishikama, M.; Tanaka, T. *Tetrahedron* **1984**, *42*, 1021. Citados por Babu, T. H.; Perumal, P. T.; Shanthi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2881.

<sup>33</sup> Babu, T. H.; Perumal, P. T.; Shanthi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2881.

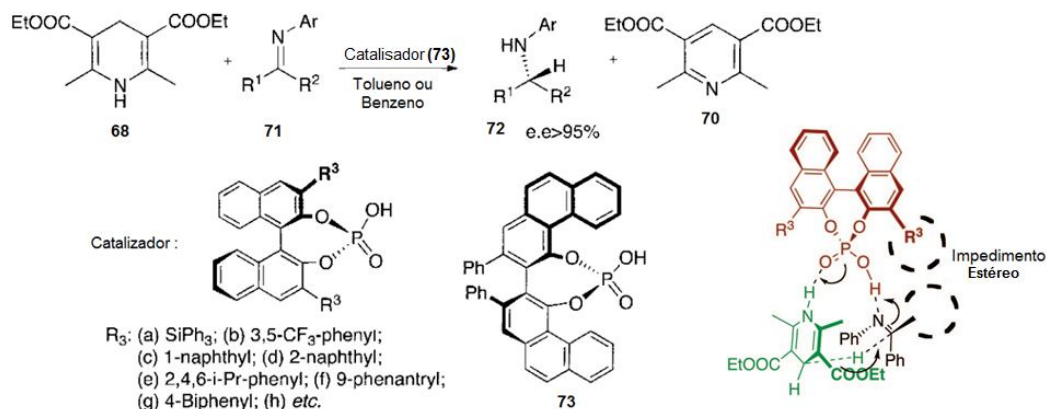


**Esquema 14** – Síntese de amidas utilizando 1,4-diidropiridina como agente redutor.<sup>33</sup>

A reação de redução envolve primeiramente a formação do íon *N*-acil quinolínio a partir da adição do cloreto de ácido à quinolina. Em seguida, é adicionado no meio reacional 1,4-diidropiridina, servindo assim como um agente redutor, gerando os compostos desejados em condições brandas com ótimos rendimentos. Os autores observaram que os haletos ácidos reagem com uma maior velocidade devido à menor energia do LUMO, diferentemente dos haletos de alila ou benzila. Nesses casos, a reação de redução se dá nos íons *N*-quinoliníio correspondentes.

Goodman e Simon<sup>34</sup> realizaram um estudo teórico sobre a hidrogenação enantiosseletiva de iminas, utilizando ésteres de Hantzsch e BINOL-ácido fosfórico como catalisador. O mecanismo proposto está relacionado com a “interação de três pontas”, onde existem duas ligações de hidrogênio entre o catalisador e os reagentes. A terceira interação advém do efeito estéreo no estado de transição com os grupos bloqueadores. O controle da enantiosseletividade está relacionado com os isômeros *Z* e *E* da imina, onde os dois passam pelo mesmo estado de transição, formando apenas estereoisômeros diferentes (Esquema 15).

<sup>34</sup> Simon, L.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8741.



**Esquema 15** – Redução enantiosseletiva de iminas utilizando BINOL–ácido fosfórico.<sup>34</sup>

Como pôde-se observar, há várias maneiras de se realizar a reação multicomponente de Hantzsch. O interesse nesta reação multicomponente se baseia em sua aplicação na síntese de heterociclos nitrogenados, com a grande possibilidade de variação estrutural. Neste trabalho de pesquisa, escolheu-se como centro estrutural moléculas da classe do tipo quinona, pois não há na literatura atual exemplos de RMC de Hantzsch com esse centro molecular. O motivo pela escolha dessa classe de molécula deve-se ao seu alto poder farmacológico. O programa de rastreio em massa de produtos naturais e compostos sintéticos realizado pelo *National Cancer Institute* nos Estados Unidos, realizado em 1974, identificou que moléculas do grupo farmacofórico quinona apresentam uma alta atividade citotóxica. Das mais de 1.500 quinonas testadas *in vivo* (camundongos e ratos), mais de 10% apresentaram uma atividade significativa contra vários tipos de células cancerígenas.<sup>35</sup>

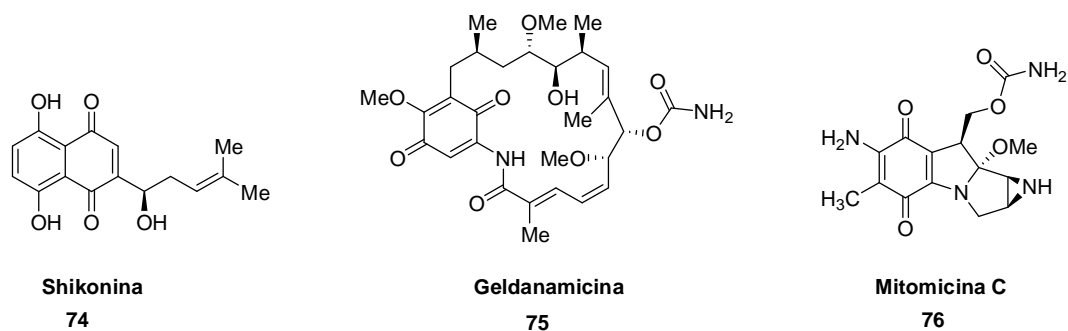
Como será mostrado adiante, há diversos exemplos nos quais moléculas com o centro quinônico em sua estrutura apresentam atividades biológicas, como a *Shikonina* (74) que pode servir como anti-inflamatório, antitumoral e antibiótico. Moléculas como a *Geldanamicina* (75) atuam como inibidoras de proteínas *Hsp* 90 responsável pelo crescimento celular desordenado.<sup>36</sup> A

<sup>35</sup> Papageorgiou, V. P.; Assimopoulou, A. N.; Couladouros, E. A.; Hepworth, D.; Nicolaou, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 270.

<sup>36</sup> Hadden, M. K.; Hill, S. A.; Davenport, J.; Matts, R. L.; Blagg, B. S. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 634.



mitomicina C (**76**) tem sido utilizada em tratamentos quimioterápicos de tumores devido à capacidade de gerar intermediários que reagem com o DNA (Figura 7).<sup>37</sup>



**Figura 7** – Moléculas com alto poder farmacológico contendo o núcleo quinônico: Shikonina (**74**), Geldanamicina (**75**) e Mitomicina C (**76**).

## 1.7 - Quinonas e sua atividade biológica

A Shikonina e seu enantiômero *Alkanina* apresentam em sua estrutura o centro naftoquinônico e sua atividade biológica é conhecida por muitos séculos antes de Cristo. Essas substâncias podem ser isoladas a partir da simples extração da raiz da planta *Alkanna tinctorian*. Estes compostos e seus derivados, como já mencionado anteriormente, são utilizados como anti-inflamatórios, antitumorais e anticancer.<sup>36</sup>

Estudos recentes relacionados ao poder anti-inflamatório dessas substâncias mostram que há uma baixa influência na atividade biológica no que diz respeito à sua estereoisomeria. A Shikonina atua na inibição da biossíntese do leucotrieno B<sub>4</sub> e do ácido 5-hidroxi-eicosatetranoico, porém não se sabe exatamente como ocorre a atuação dessa substância no processo de cura das doenças de pele.<sup>38</sup>

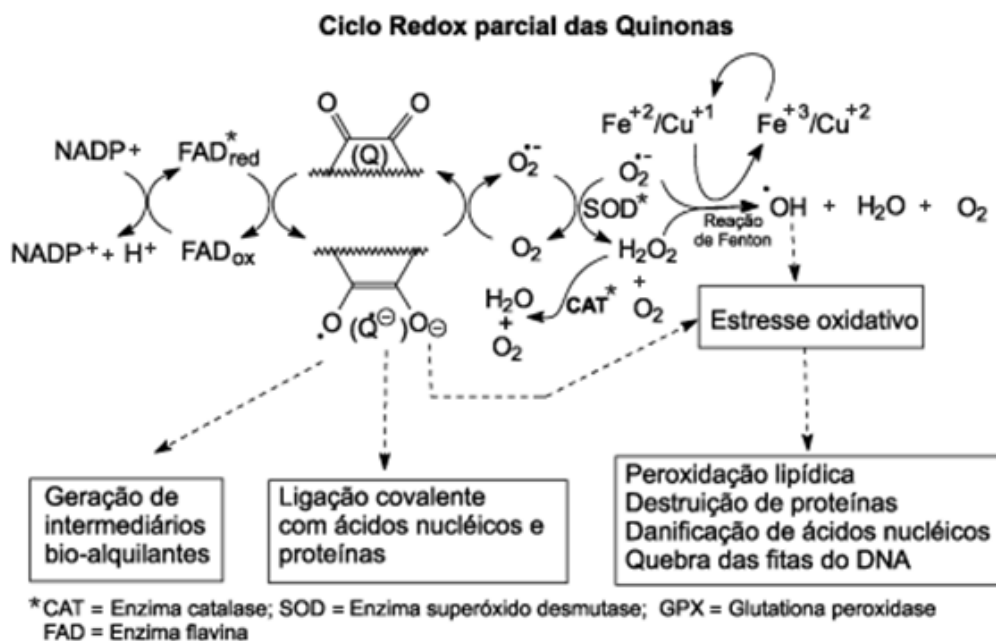
Na tentativa de explicar a alta atividade citotóxica e os efeitos biológicos da *Shikonina* e *Alkanina*, vários grupos de pesquisa têm estudado o

<sup>37</sup> de Oliveira, R. B.; Alves, R. J. *Quím. Nova* **2002**, 25, 976.

<sup>38</sup> (a) Wang, W. J.; Bai, J. Y.; Lui, D. P.; Xue, L. M.; Zhu, X. Y.; *Yaoxue Xuebao*, **1994**, 29, 161. [Chem. Abstr. **1994**, 121, 148550s]. (b) Martin, P. *Science* **1997**, 276, 75.

mecanismo de ação dessa classe de moléculas em sistemas celulares. Há uma série de maneiras em que as quinonas podem interromper esses processos.<sup>39</sup>

O mecanismo mais aceito a respeito da ação citotóxica das quinonas está relacionado com o “stress oxidativo” decorrente da capacidade que estes compostos possuem de entrar no ciclo redox celular. Por apresentar várias estruturas de ressonância devido ao seu sistema conjugado, as quinonas têm a facilidade de ganhar um elétron e sofrer uma redução catalisada por enzimas do tipo NADPH-citocromo P-450 redutase.<sup>39</sup> Este radical, chamado de semiquinona ( $Q^{\cdot-}$ ), pode iniciar um ciclo redox, pois esses intermediários podem oxidar novamente na presença de oxigênio molecular intracelular, regenerando a quinona e produzindo um ânion radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ). As espécies geradas ( $H_2O_2$  e  $OH^{\cdot}$ ), decorrentes de reações entre metais de transição e enzimas específicas, podem danificar algumas etapas celulares importantes, como a divisão celular, tanto de células normais como de malignas, causando a morte celular (Figura 8).



**Figura 8** – Ciclo redox induzido por quinonas.<sup>40</sup>

<sup>39</sup> Miller, M. G.; Rodgers, A.; Cohen, G. M. *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 1177.

<sup>40</sup> da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V. *Quím. Nova* **2003**, *26*, 407.

Outra proposta com relação ao mecanismo de ação citotóxica de quinonas baseia-se na característica que essas moléculas apresentam de funcionarem como eletrófilos em sistemas biológicos. Do ponto de vista químico, essas moléculas sofrem uma alquilação biorredutiva de nucleófilos celulares, tais como a glutatona ou DNA. A redução da molécula *in vivo* promove a eliminação de um grupo de saída, produzindo um intermediário altamente reativo, facilitando o ataque nucleofílico, destruindo a célula. Essas moléculas podem se ligar fortemente a enzimas vitais para a célula como a DNA topoisomerase, responsável pela replicação, transcrição e recombinação do DNA. A mitomicina C é um exemplo de molécula que realiza essas funções dentro das células.

Na literatura, há vários estudos relacionados a essas substâncias e outros derivados, no intuito de encontrar compostos com maior atividade biológica, especialmente contra os diversos tipos de câncer e tantas outras doenças.

## - Objetivos -

Como há poucos exemplos relacionados a reações multicomponentes em sistemas quinônicos, o objetivo desse trabalho foi:

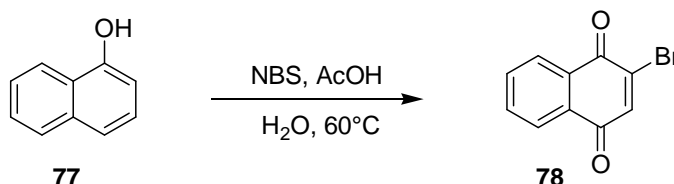
- Sintetizar e caracterizar a classe de compostos diidropiridinas via reação multicomponente que apresentasse em sua estrutura o centro quinônico, variando os aldeídos, derivados malônicos, aminas e aminoácidos, visando isolar compostos com atividades biológicas.

## Capítulo 1

### - Resultados e Discussão -

#### 1.1 – Estudo sintético das aminonaftoquinonas alifáticas

As aminonaftoquinonas foram preparadas a partir do 1-naftol **77**, através de procedimento conhecido na literatura,<sup>41</sup> o qual este foi transformado inicialmente na bromonaftoquinona **78**, após o tratamento com *N*-bromo succinimida (NBS) em meio ácido (Esquema 16).



**Esquema 16** - Síntese da Bromonaftoquinona **78**.

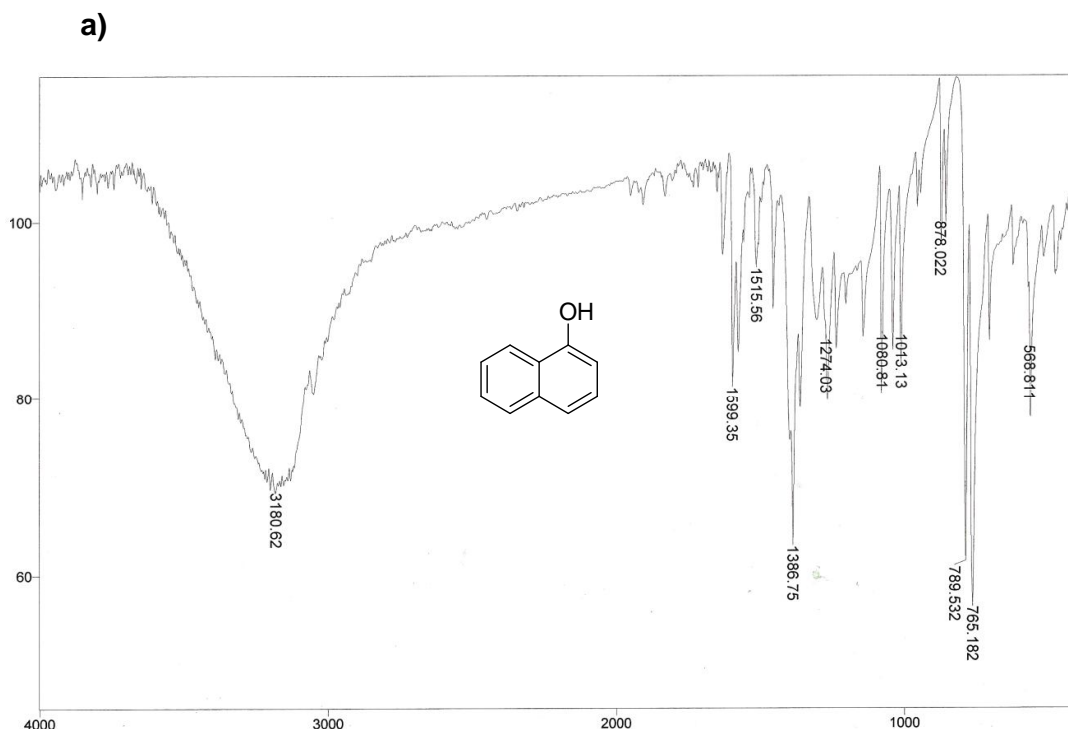
O 1-naftol utilizado na preparação da bromonaftoquinona foi previamente purificado por recristalizações sucessivas. O naftol não purificado possui o aspecto escuro devido à oxidação com oxigênio do ar e, se utilizado sem purificação, resulta em uma diminuição no rendimento da reação. O processo de recristalização envolveu a solubilização à quente (80-90 °C) do 1-naftol em água destilada e pequenas quantidades de etanol. A remoção das impurezas foi realizada por filtração e o 1-naftol submetido a resfriamento para a cristalização. Este procedimento foi repetido várias vezes até que o 1-naftol, no seu estado sólido, apresentou uma coloração branca.

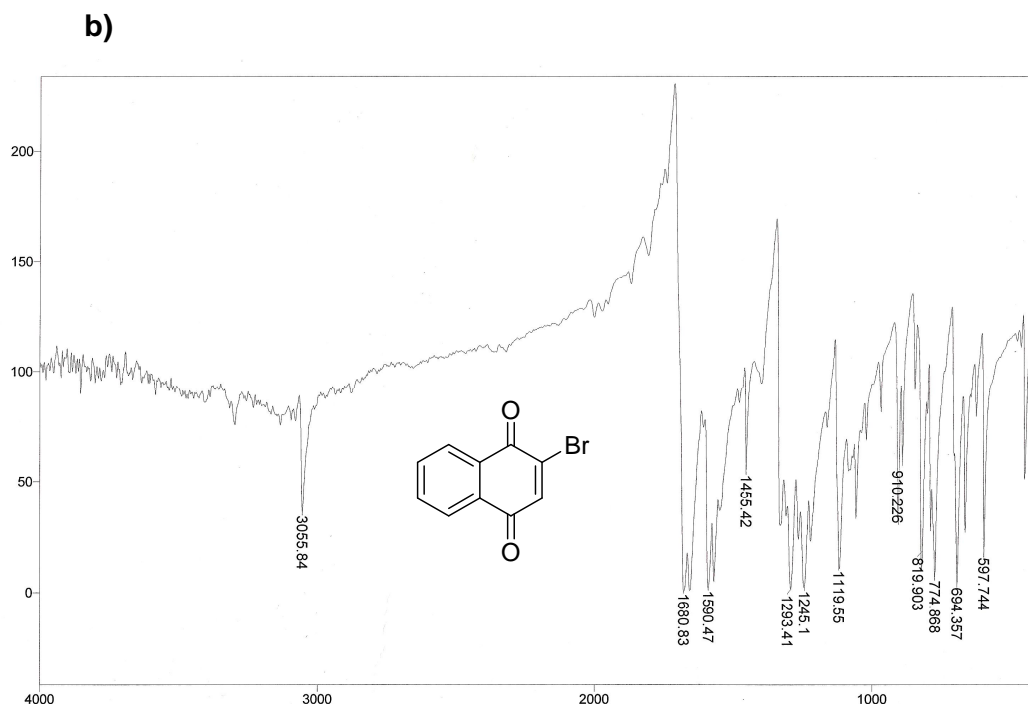
Após a purificação prévia tanto do 1-naftol quanto do NBS, a reação de oxidação para a preparação da bromonaftoquinona foi realizada sob condições atmosféricas normais, e observou-se que a adição de forma lenta do 1-naftol é de grande importância para o aumento do rendimento, de 73% para 92%. No início da reação, observa-se a formação de Br<sub>2</sub> gasoso misturado com HBr gasoso, proveniente do excesso de NBS (3,5 equivalentes) e reações

<sup>41</sup> Heinzman, S. W.; Grunwell, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4305.

paralelas, indicando que a formação da bromonaftoquinona está em andamento. Após 4 horas, a reação foi interrompida. A extração do produto foi realizada com diclorometano e o produto bruto foi imediatamente purificado através de coluna cromatográfica isolando-se a bromonaftoquinona **78**, em 92% de rendimento, como um sólido amarelo. A bromonaftoquinona foi armazenada sob refrigeração uma vez que se observou que à temperatura ambiente e na presença de ar atmosférico o composto se decompõe lentamente.

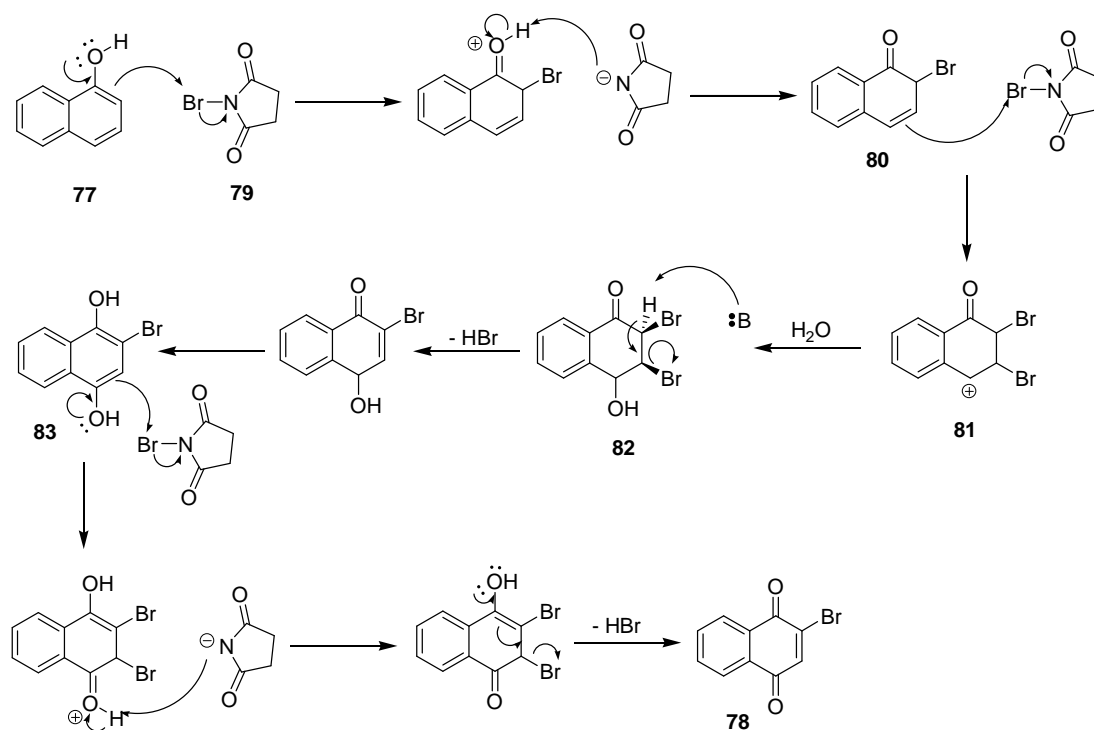
A bromonaftoquinona **78** foi caracterizada através de espectroscopias de infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. Pode-se observar, na análise de infravermelho, a formação do composto desejado, devido ao desaparecimento da banda de OH presente no 1-Naftol, em  $3181\text{ cm}^{-1}$ , aparecimento de bandas relacionadas ao estiramento dos grupos carbonílicos em  $1680\text{ cm}^{-1}$  e o aparecimento da banda discreta referente ao estiramento da ligação C-Br, em  $1119\text{ cm}^{-1}$  (Figura 9).





**Figura 9** – Comparativo entre os espectros de infravermelho do 1 – Naftol (a) e da Bromonaftoquinona **78** (b).

O mecanismo proposto pelos autores<sup>41</sup> para a formação da bromonaftoquinona envolve inicialmente um ataque nucleofílico do 1-naftol ao bromo eletrofílico do NBS, levando à inserção de um átomo de bromo  $\alpha$  à posição da hidroxila do 1-Naftol que, logo depois, se oxida para uma cetona (Esquema 17). Em seguida, o par de elétrons da dupla ligação do produto intermediário **80** reage com o 2º equivalente de NBS, gerando o intermediário carbocátion **81**, estabilizado pela ressonância do sistema aromático. Posteriormente, uma molécula de água adiciona no carbono positivo, oxidando o sistema e formando o composto **82**. A remoção do hidrogênio ácido  $\alpha$ -cetona, via reação de eliminação do tipo E<sub>1</sub>CB seguida da redução *in situ* do sistema oxidado, rearomatiza o sistema formando o composto **83**. Uma vez formado o composto **83**, este ataca nucleofilicamente um terceiro equivalente do NBS e o deslocamento do par de elétrons do enol faz com que ocorra a 2ª eliminação de íon brometo, oxidando o sistema, liberando ácido bromídrico no meio reacional e formando assim a bromonaftoquinona **78** (Esquema 17).



**Esquema 17** - Mecanismo proposto para a síntese da bromonaftoquinona **78**.<sup>41</sup>

## 1.2 - Preparação das aminonaftoquinonas

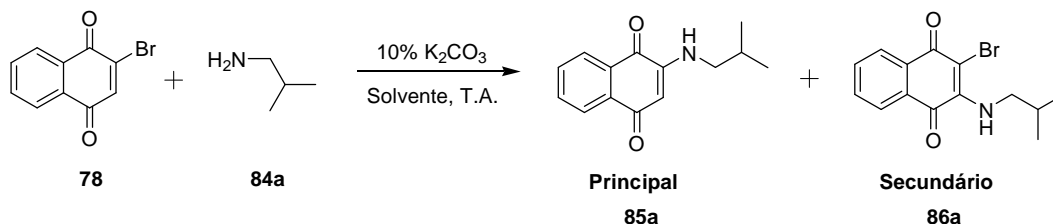
A preparação das aminonaftoquinonas a partir da bromonaftoquinona **79** ocorreu através da reação de adição de Michael com diferentes aminas e aminoácidos, seguida de eliminação de íon brometo onde várias condições reacionais foram testadas, tais como: variação de solvente, quantidades das aminas, adição de base e a temperatura do meio reacional.

A isobutilamina foi escolhida para se estabelecer a melhor condição reacional na síntese das aminonaftoquinonas. Inicialmente, foram variados os solventes, fixando a quantidade de dois equivalentes da amina, a utilização de 10% de  $K_2CO_3$  como base e temperatura ambiente. As reações foram feitas nas mesmas concentrações molares (0,1 M) e interrompidas após 24 horas. Dentre todos os solventes polares próticos e apróticos testados, o clorofórmio ( $CHCl_3$ ) foi o que apresentou melhor resultado (73%). Os solventes apolares não foram testados, pois neste tipo de reação de adição/eliminação, o mecanismo apresenta um caráter polar. É importante ressaltar a necessidade



de se fazer essas reações protegidas da luz, pois o material de partida, a bromonaftoquinona, tem fotossensibilidade podendo se degradar, diminuindo o rendimento global da reação (Tabela 1).

**Tabela 1** - Estudo do efeito do solvente na síntese da aminonaftoquinona **85**.



Entrada	Solvente <sup>a</sup>	Rendimento <sup>b</sup>		Rendimento
		Principal	Secundário	
1	MeOH	59%	9%	68%
2	EtOH	59%	9%	68%
3	AcOEt	47%	7%	54%
4	CH <sub>3</sub> CN	66%	13%	79%
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	72%	17%	89%
6	CHCl <sub>3</sub>	73%	18%	91%

a) Todas as reações foram feitas na escala de 1 mmol sem atmosfera inerte. b) Rendimento obtido após purificação cromatográfica.

Como pode-se observar na Tabela acima, dentre todas as condições estudadas a que apresentou a melhor conversão do produto foi a que utilizou o clorofórmio como solvente (Entrada 6). Quando utilizado diclorometano, os resultados observados foram similares aos do clorofórmio (compare as entradas 5 e 6). Pode-se observar também que os solventes polares próticos não tiveram rendimentos favoráveis. Provavelmente, a diminuição da nucleofilicidade das aminas se deve ao fato de ocorrerem ligações de hidrogênio entre as aminas e os solventes polares próticos, ocasionando um menor rendimento na reação.

As mesmas reações foram repetidas em diferentes condições, nas quais a temperatura foi aumentada para 50 °C na tentativa de diminuir o tempo reacional. O tempo reacional foi de 6 horas e a reação acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). Entretanto, um decréscimo do rendimento global foi observado, pois como já foi descrito na literatura, a

bromonaftoquinona degrada-se com uma maior facilidade nas condições de maior temperatura.

**Tabela 2** - Estudo sobre o efeito da temperatura à 50°C na síntese da aminonaftoquinona **85**.

Entrada	Solvente	Rendimento		Rendimento Total
		Principal	Secundário	
1	MeOH	45%	4%	49%
2	EtOH	45%	4%	49%
3	AcOEt	32%	4%	36%
4	CH <sub>3</sub> CN	57%	10%	67%
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	61%	11%	71%
6	CHCl <sub>3</sub>	61%	11%	71%

a) Todas as reações foram feitas na escala de 2 mmol sem atmosfera inerte. b) Rendimento obtido após purificação cromatográfica.

Com esses resultados, o solvente de escolha para a síntese das demais aminonaftoquinonas foi o CHCl<sub>3</sub>, à temperatura ambiente. Outra condição estudada foi a substituição das bases utilizadas no meio reacional juntamente com as aminas. O carbonato de potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) foi substituído por certas bases nitrogenadas como trietilamina (Et<sub>3</sub>N), diisopropietileamina (DIPEA) e tetrametilguanidina (TMG), sendo que a quantidade de 10% molar não foi alterada. Em todos os casos foi observado um ligeiro decréscimo no rendimento (79-81%). Uma vantagem no uso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> está relacionada com o custo-benefício, pois o valor agregado do K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> é inferior ao das aminas testadas (Tabela 3).

**Tabela 3** - Estudo do efeito da base utilizada na síntese da aminonaftoquinona 85.

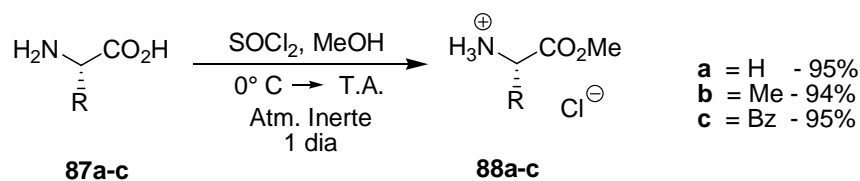
Entrada	Base	Rendimento		Rendimento Total
		Principal	Secundário	
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	73%	18%	91%
2	Et <sub>3</sub> N	68%	11%	79%
3	DIPEA	69%	11%	80%
4	TMG	69%	12%	81%

a) Todas as reações foram feitas na escala de 2 mmol sem atmosfera inerte. b) Rendimento obtido após purificação cromatográfica.

Pensando na diminuição da geração de resíduos, uma nova modificação no desenvolvimento da metodologia foi investigada que foi em relação à quantidade de amina utilizada nas reações e observou-se que, fazendo o uso de 1,5 equivalentes de amina, não houve alteração no rendimento da reação.

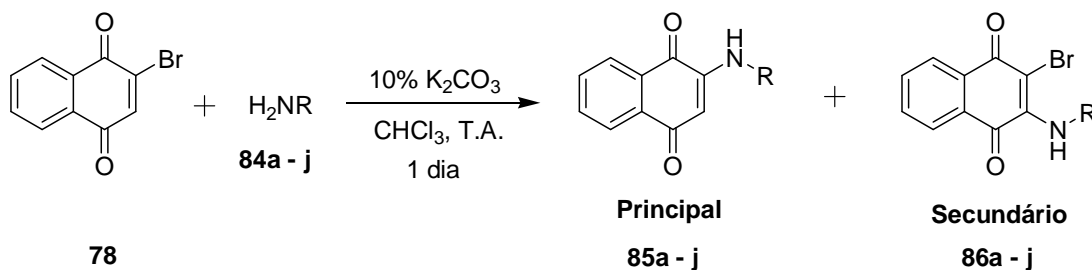
Uma vez estabelecidas as condições reacionais, diferentes aminas foram utilizadas a fim de se obter uma biblioteca desta classe de compostos para utilização posterior nas reações multicomponentes. Para uma biblioteca mais diversificada, foram utilizados como matérias primas alguns ésteres metílicos dos aminoácidos naturais da glicina, (*R*)-alanina e (*R*)-fenilalanina (Tabela 4).

Os aminoésteres derivados dos aminoácidos utilizados na preparação das aminonaftoquinonas foram sintetizados conforme descrição de metodologias conhecidas na literatura,<sup>42</sup> obtendo-se os respectivos sais **88a-c** em ótimos rendimentos (94-95%), Esquema 18.


**Esquema 18** - Síntese dos aminoésteres.

<sup>42</sup> Zielinski, T.; Achmatowicz, M.; Jurczaka, J. *Tetrahedron. Asymmetry*. **2002**, 13, 2053.

**Tabela 4** - Rendimento das aminonaftoquinonas sintetizadas com a condição estabelecida.

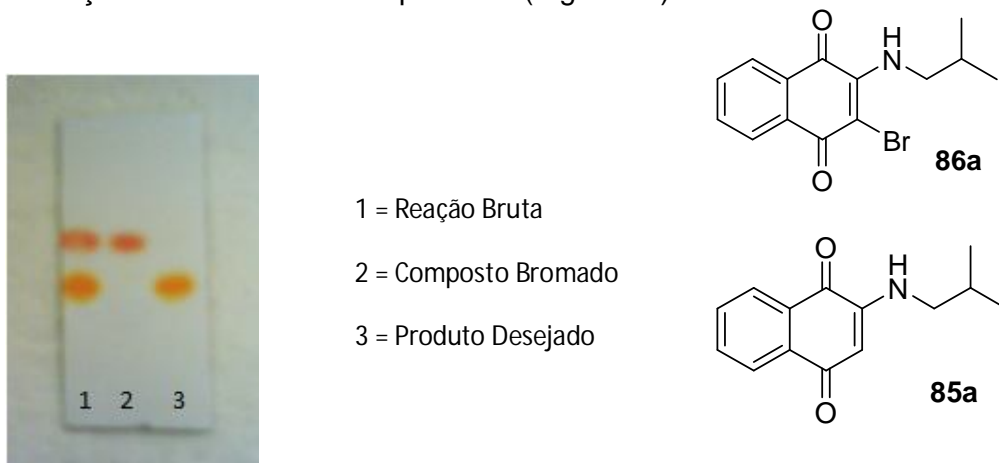


Entrada <sup>a</sup>	Amina	Rendimento (%)		
		Principal	Secundário	Total
a		73	10	83
b		82	12	94
c		79	15	84
d		70	15	85
e		77	15	92
f		80	14	94
g	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	73	18	91
h <sup>b</sup>		73	15	88
i <sup>b</sup>		71	15	86
j <sup>b</sup>		76	14	90

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas na escala de 2 mmol sem atmosfera inerte. Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>b</sup> Foram utilizados 2 equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e 2 equivalentes do sal do aminoéster e o tempo de reação foi de 2 dias.

Bons rendimentos foram obtidos para todas as aminas estudadas, especialmente os aminoésteres (70-82%). Porém, em todos os casos foi isolado o produto **86a-j** como subproduto, em quantidade significativa.

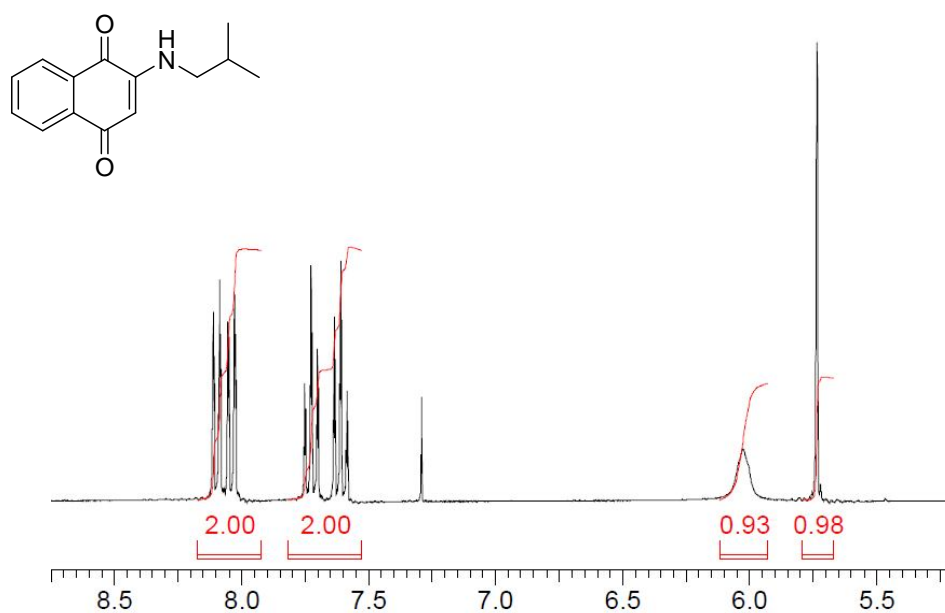
No acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada (CCD), observa-se, desde o início, o desaparecimento da matéria prima e a formação de duas manchas com  $R_f$  e coloração distintas, mostrando assim a formação simultânea de dois produtos (Figura 10).



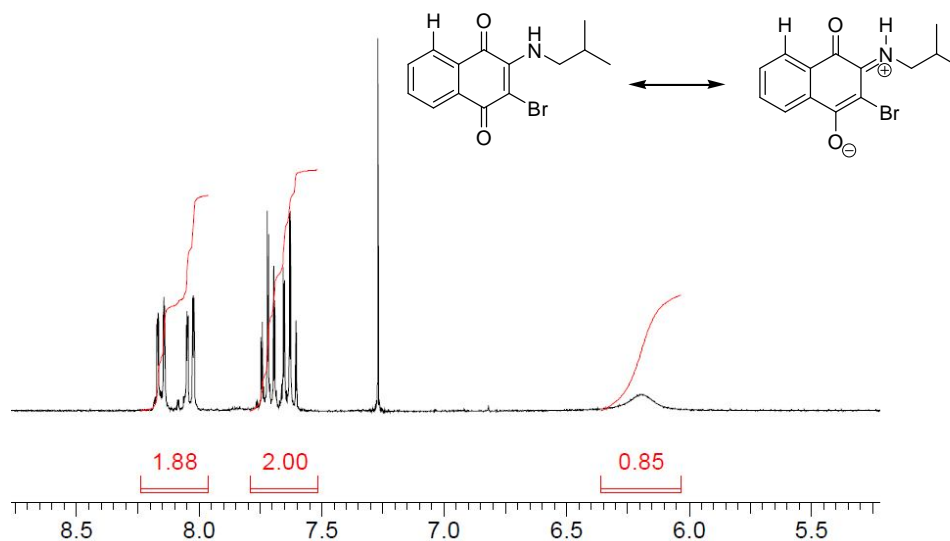
**Figura 10** - Placa de cromatografia em camada delgada (CCD) da aminonaftoquinona **85a** e aminonaftoquinona bromada **86a**.

Com o isolamento desses compostos distintos via coluna cromatográfica e posterior análise espectroscópica de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , pôde-se caracterizar cada mancha, mostrando que o composto mais apolar seria aquele que apresenta o átomo de bromo em sua estrutura. Este composto, na verdade, seria um subproduto da reação devido à pequena quantidade de material isolado (18%). O composto mais polar gerado na reação é o produto esperado, no qual é formado através da adição nucleofílica do átomo de nitrogênio no átomo de carbono onde o bromo está ligado com posterior eliminação do íon brometo.

Pelas Figuras 11 e 12, percebe-se claramente a diferença espectral entre os compostos **85a** e **86a**. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da aminonaftoquinona **85a**, observa-se um singleto em 5,7 ppm, referente ao hidrogênio da amida viníloga (enaminona). Comparando com o espectro do composto **86a**, observa-se que este sinal não está presente, sendo um indício de que o bromo está presente na molécula. Nota-se, também, um ligeiro deslocamento do dubleto relacionado ao hidrogênio da posição marcada na estrutura devido à presença do átomo de bromo.



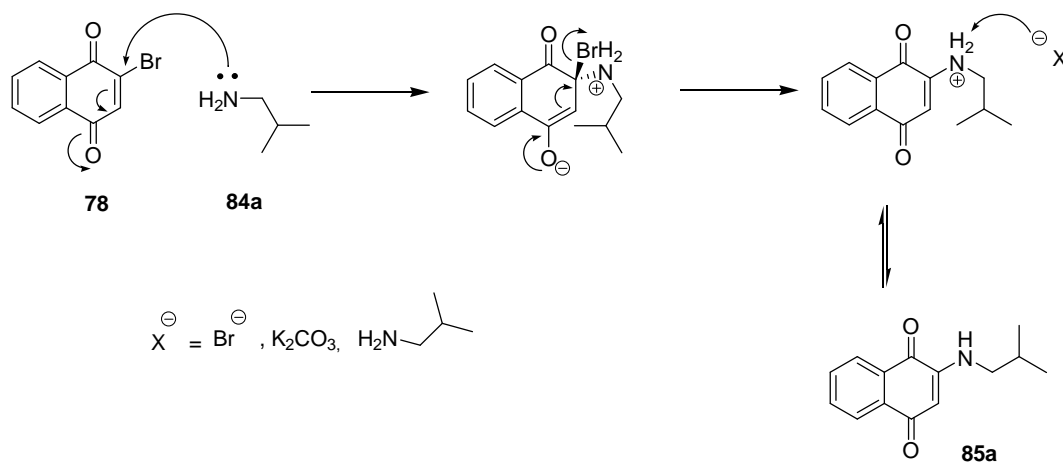
**Figura 11** - Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da aminonaftoquinona **85a**.



**Figura 12** - Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da aminonaftoquinona bromada **86a**.

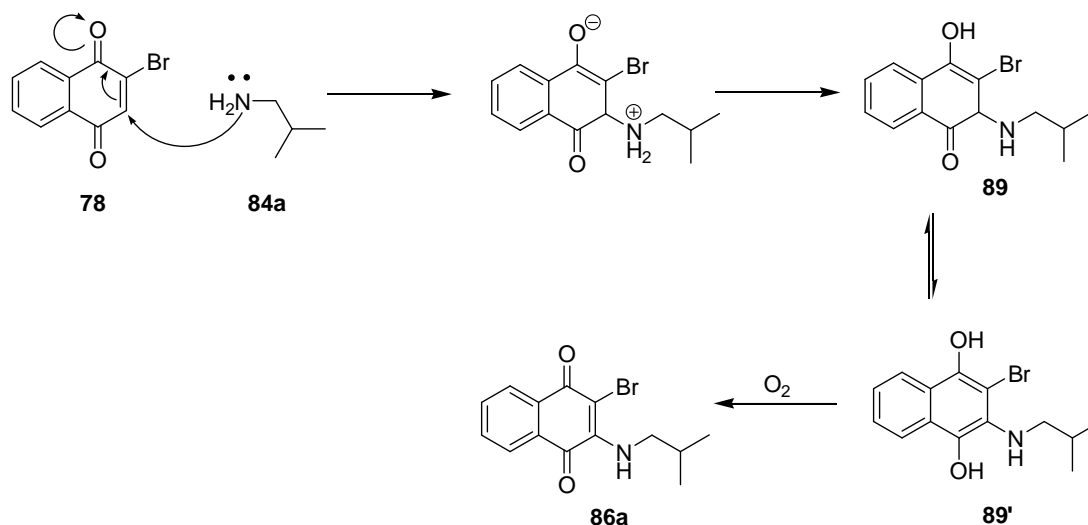
Uma proposta de mecanismo para esta reação envolve a adição nucleofílica de Michael do par de elétrons da amina alifática no sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado da bromonaftoquinona. Em seguida, ocorre o deslocamento dos pares de elétrons deste sistema, com posterior eliminação do átomo de bromo,

gerando, assim, o íon brometo na solução. Tanto o  $K_2CO_3$  quanto a amina em excesso ou o íon brometo gerado na reação podem servir como base para retirar o hidrogênio ácido do intermediário íon amônio, formando o produto desejado (Esquema 19).



**Esquema 19** - Mecanismo proposto para a formação da aminonaftoquinona.

A proposta mecanística da formação do subproduto gerado na reação está mostrada no Esquema 23. Primeiramente, ocorre a adição nucleofílica de Michael do par de elétrons da amina alifática no carbono  $\alpha$  bromo, diferentemente do que ocorre na formação do produto principal. Observa-se uma estabilidade do intermediário **89** formado devido à facilidade do equilíbrio da forma enólica (**89'**). Na presença de oxigênio, o sistema quinônico sofre uma reoxidação, gerando assim o subproduto **86a**. Tentou-se realizar essas reações em atmosfera inerte, e mesmo assim, observou-se a formação do produto secundário **86a**.



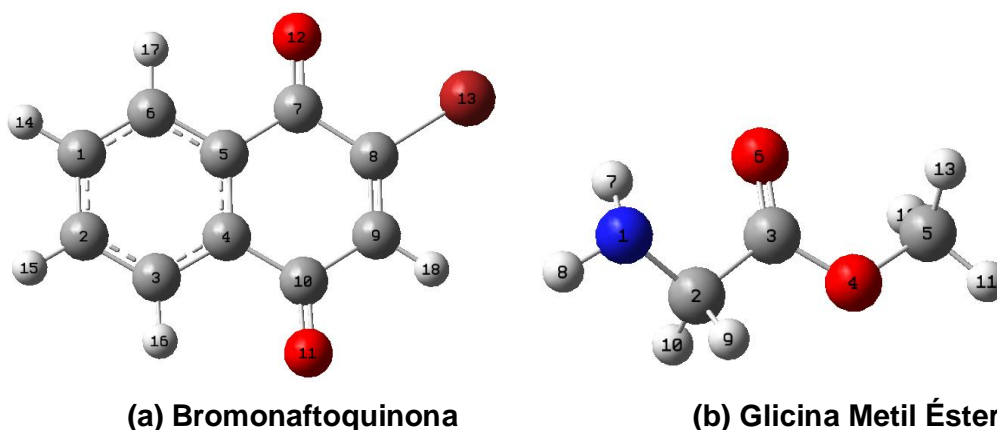
**Esquema 20** - Mecanismo proposto da síntese da bromo-aminonaftoquinona **86a**.

### 1.3 - Estudo Quântico-Teórico da Reação

Na tentativa de explicar a formação dos dois produtos observados na síntese das aminonaftoquinonas, estudos teóricos foram realizados utilizando os programas computacionais Gaussian 09, HyperChem 7.5 e Mocalc, para a otimização das estruturas moleculares apresentadas na Figura 13 com o nível de cálculo Teoria do Funcional de Densidade (DFT) e a base B3LYP/6-31G<sup>+</sup>.<sup>43</sup> Uma vez minimizadas as energias destas estruturas, foram calculadas propriedades geométricas (distâncias, ângulos) e eletrônicas (Orbitais de fronteira, cargas atômicas e descritores de reatividade) bem como os estados de transição de cada etapa até a formação dos compostos **85h** e **86h**.

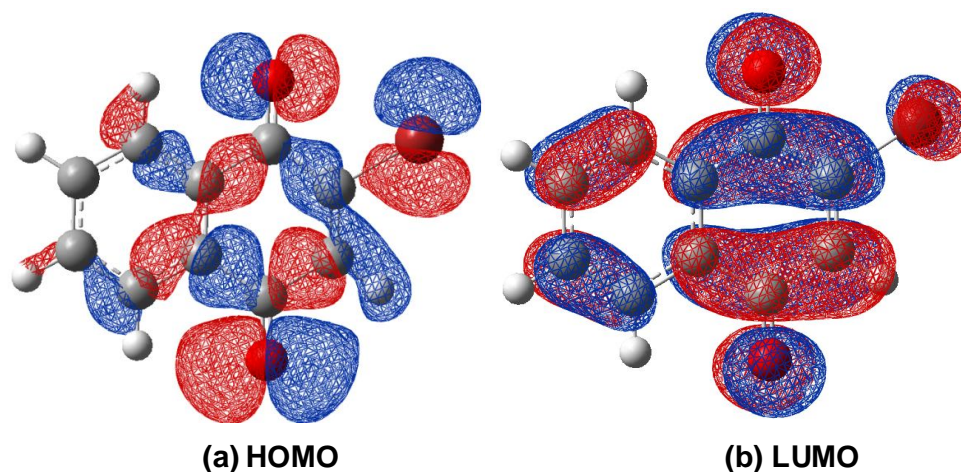
<sup>43</sup> (a) Haharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chem. Acta* **1973**, *28*, 213. (b) Becke, D. J. *Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.





**Figura 13** - Identificação dos átomos da bromoquinona (a) e glicina metil éster (b) respectivamente.

Os orbitais de fronteira mostraram visualmente que não há diferença significativa entre as distribuições eletrônicas dos átomos C8 e C9 (Figura 14). Na Tabela 5, os índices de Fukui ( $f$ ), parâmetro para avaliação de sítios reativos<sup>44</sup> (quanto maior o índice de Fukui, maior a reatividade do átomo), corroboram a análise dos orbitais de fronteira, apresentando valores relativamente próximos, não privilegiando nenhum desses átomos como sítios de reação.



**Figura 14** - HOMO e LUMO da Bromoquinona relacionados ao índice de Fukui.

<sup>44</sup> Chattaraj, R. K. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 511.

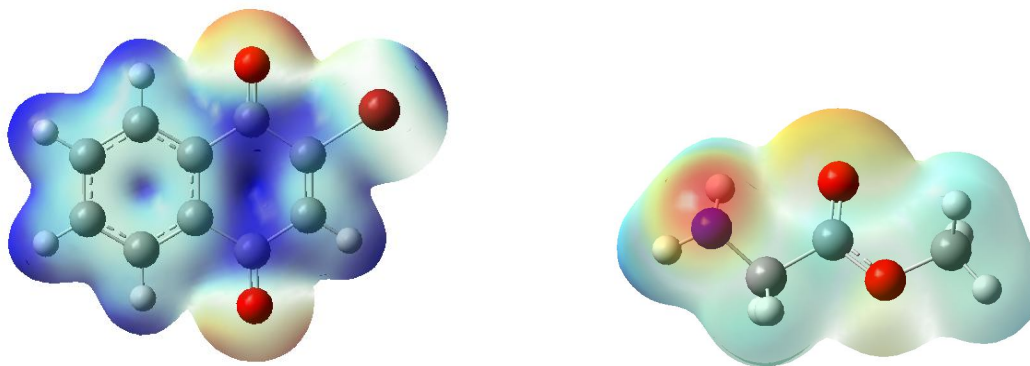
Na Tabela abaixo estão representados os índices de dureza e moleza global, e os índices de Fukui calculados com a base B3LYP/6-31G\* para a bromonaftoquinona e para glicina metil éster.

**Tabela 5** - Índice de Fukui para os átomos C8 e C9 da bromonaftoquinona e índices de dureza e moleza global.

	Dureza ( $\eta$ ) (eV)	Moleza ( $S$ ) (eV)	$f^0$	
			C8	C9
Bromonaftoquinona	<b>7,674</b>	0,130	<b>0,089</b>	<b>0,101</b>
Glicina Metil Éster	<b>12,063</b>	0,083	-----	-----

Fazendo uma análise dos descritores globais de dureza e moleza (Tabela 5), observa-se que os compostos apresentam altos valores de dureza, levando a classificação da interação desta reação como do tipo duro-duro. Com esse resultado, segundo a ótica da Teoria *Hard – Soft Acid - Base* (HSAB), pode-se concluir que a reação não é controlada do ponto de vista dos orbitais moleculares de fronteira, mas sim por interações eletrostáticas.<sup>44</sup>

As interações do tipo eletrostáticas são mais bem explicadas através da análise da distribuição de carga nos átomos. A Figura 15 apresenta a superfície de potencial eletrostático baseado nas cargas de Mulliken, nela observa-se que o carbono 8 (ligado ao bromo) apresenta uma coloração mais azulada do que o carbono 9, mostrando o seu maior caráter positivo, desta forma viabilizando a possibilidade do ataque nucleofílico da glicina metil éster. Na Tabela 6, esta ideia é reforçada através dos valores das cargas atômicas sobre os átomos C8 e C9, de 0,04e e -0,207e, respectivamente. O nitrogênio da glicina metil éster terá uma preferência de ataque nucleofílico sobre o átomo de carbono C8, devido à maior diferença de carga entre eles.



**Figura 15** - Potenciais eletrostáticos da bromoquinona e glicina metil éster.

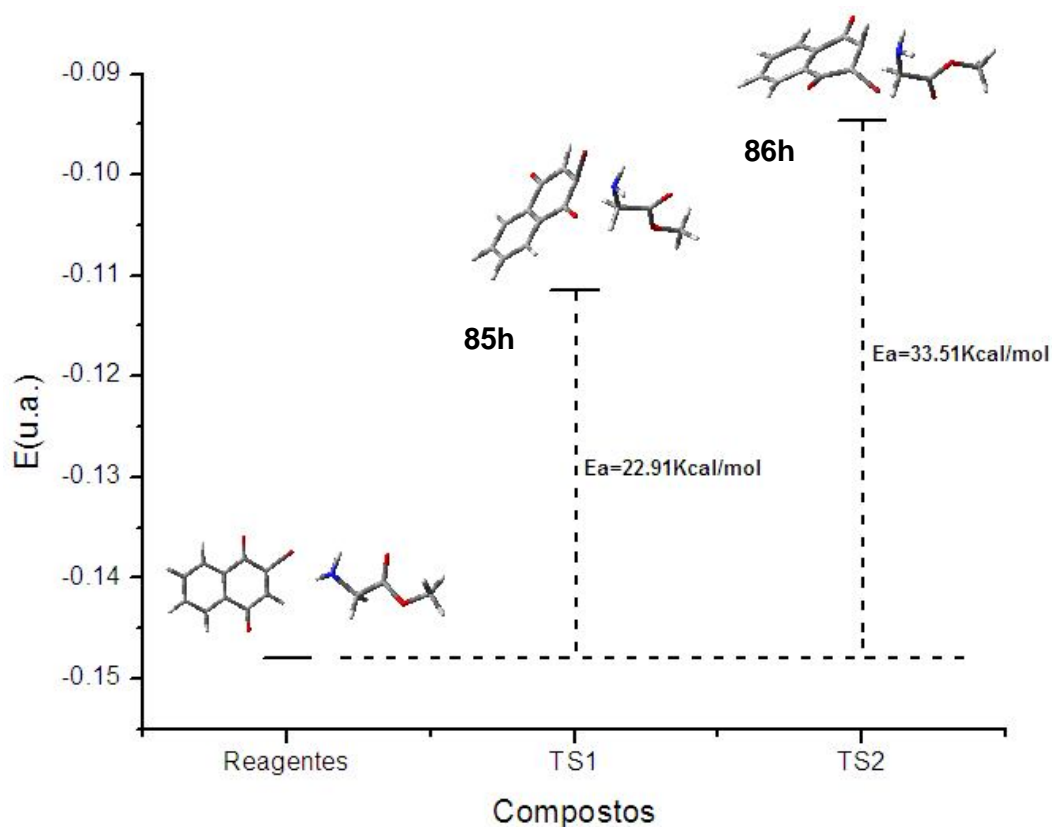
**Tabela 6** - Índices de Mulliken para a bromoquinona e glicina metil éster.\*

Bromoquinona		Glicina Metil Éster	
C7	0,385	<b>N1</b>	<b>-0,718</b>
<b>C8</b>	<b>0,04</b>	C2	-0,211
C9	-0,207	H7	0,318
C10	0,405	H8	0,299
O11	-0,466	H9	0,174
O12	-0,441	H10	0,151
Br13	-0,055		
H18	0,186		

a) Nível B3LYP/6-31g\*

Também foram realizados cálculos a respeito da energia no estado de transição dos dois compostos (**85h** e **86h**), através do método semi-empírico AM1.<sup>45</sup> Os resultados mostram que há uma grande diferença energética entre as energias de ativação para a obtenção dos dois produtos formados na reação. A Figura 16, mostra essa diferença de energia.

<sup>45</sup> Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.



**Figura 16** - Estado de transição para os dois produtos formados.

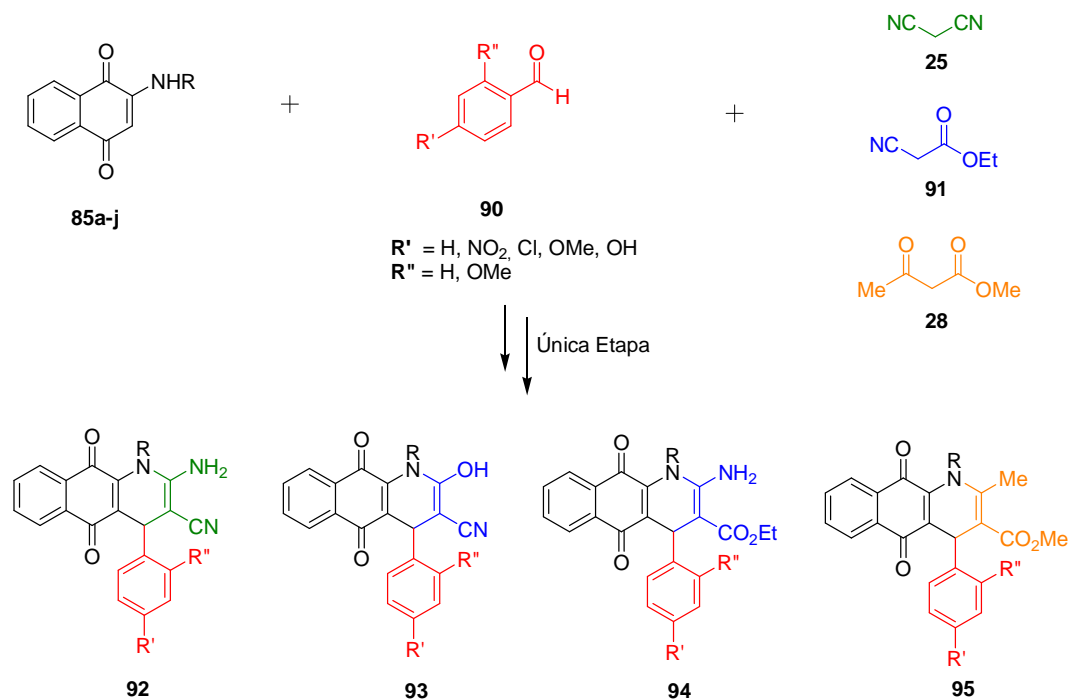
Analisando os valores das energias dos estados de transição que levam à formação dos dois produtos na reação, observa-se que há uma diferença de 10,60 kcal/mol entre a energia de ativação envolvida na obtenção do produto principal desejado e a energia de ativação para a formação do produto secundário. Apesar dos cálculos terem sido realizados sem o efeito do solvente no meio reacional, a diferença de energia de ativação entre os estados explica a formação em maior quantidade do composto no qual ocorre a adição da amina no carbono que apresenta o átomo de bromo (C8). Por ser mais acessível energeticamente, o primeiro mecanismo proposto da reação é o mais viável. É importante ressaltar que, mesmo com uma energia de ativação maior, a aminonaftoquinona com o bromo em sua estrutura pode ser formada.

A partir desses resultados, pode-se concluir que a reação ocorre no carbono 8 devido à presença do átomo de bromo. Por ser um átomo eletronegativo, faz com que o carbono apresente um maior caráter positivo, tornando passível de ocorrer o ataque nucleofílico da glicina metil éster.

## 1.4 – Tentativa de síntese de compostos derivados de aminonaftoquinonas via Reações Multicomponentes (RMC)

Com a síntese, caracterização e entendimento do mecanismo envolvido na preparação das aminonaftoquinonas, partiu-se para a próxima etapa deste trabalho, a qual se baseia no isolamento e caracterização de vários compostos inéditos provenientes da reação multicomponente do tipo Hantzsch.

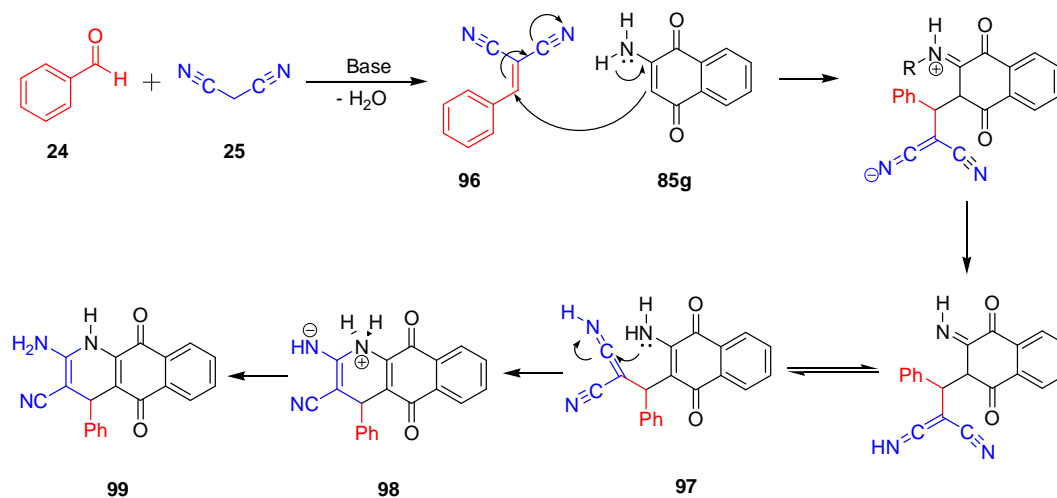
Como é mostrado no Esquema 21 abaixo, há uma grande possibilidade de combinações envolvendo os três diferentes tipos de reagentes, gerando assim uma biblioteca vasta de compostos para futuros testes biológicos. Esses reagentes seriam as dez aminonaftoquinonas já preparadas; os aldeídos presentes em nosso laboratório e derivados malônicos, no caso a malonitrila, cianoacetado de etila e o malonato de metila.



**Esquema 21** - Possíveis produtos da reação multicomponente.

O mecanismo proposto para esse tipo de reação ocorre em cascata, ou seja, primeiramente ocorre a formação de um intermediário para que em seguida ocorra uma reação subsequente, formando o produto desejado ou

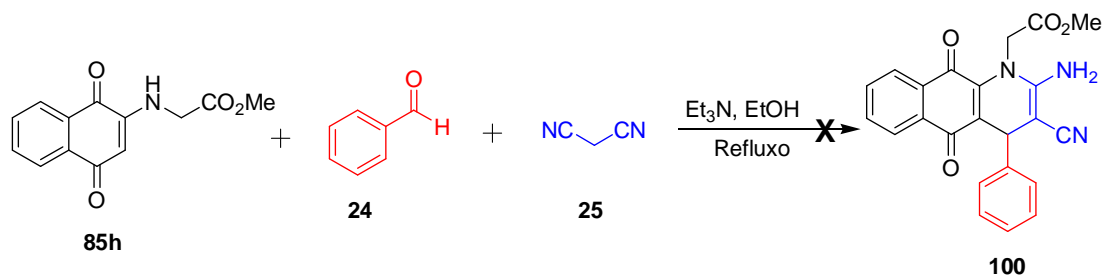
outro subproduto que reagirá novamente até que o produto seja formado, não havendo mais a possibilidade de reação (Esquema 22).



**Esquema 22** - Mecanismo proposto para a reação multicomponente.

Geralmente, essas reações são realizadas em solventes polares a altas temperaturas, utilizando bases nitrogenadas como  $Et_3N$  ou  $K_2CO_3$ . Como pode-se observar, primeiramente ocorre a formação do aduto de Michael **96**, gerado a partir da reação de condensação entre a malonitrila **25** e o benzaldeído **24**. Com o deslocamento do par de elétrons do átomo de nitrogênio pelo sistema pi da aminaftoquinona (**85a**), gera-se o intermediário íon imínio da quinona e uma carga negativa no átomo de carbono C9, que faz uma adição 1,4 no intermediário aduto de Michael **96**. Com a redistribuição das cargas da molécula e posterior tautomerização do intermediário **97**, uma nova adição do par de elétrons do nitrogênio ocorre agora no carbono do azaceteno, gerando o intermediário heterocíclico **98**. Após a transferência de prótons, o composto desejado **99** derivado da RMC é formado.

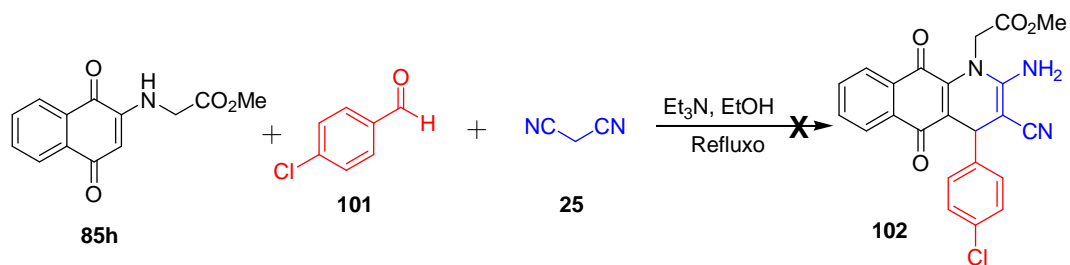
Com a ideia do mecanismo, foi realizada a primeira tentativa da reação multicomponente, utilizando como materiais de partida a malonitrila, o benzaldeído e a aminaftoquinona derivada da glicina. Além disso, foram utilizadas quantidades catalíticas de  $Et_3N$  como base e etanol como solvente, sob condições de refluxo.



**Esquema 23** - Tentativa para a reação multicomponente.

Após três dias de reação, foi observado por CCD que a reação apresentava o produto de condensação aldólica (reação entre o benzaldeído e a malonitrila) e a aminonaftoquinona **85h**. Imaginou-se que a reação não estava ocorrendo devido à pequena capacidade do aldeído aromático diminuir o LUMO do carbono na posição  $\beta$  da nitrila conjugada no intermediário aduto de Michael formado *in situ* no meio reacional.

Sendo assim, o benzaldeído foi substituído por *p*-cloro benzaldeído, que apresenta um átomo eletronegativo na posição *para*, podendo tornar mais suscetível o ataque nucleofílico. Com isso, a reação foi realizada nas mesmas condições reacionais. Entretanto, após os três dias de reação, houve a recuperação da aminonaftoquinona **85h** e do aduto de Michael (Esquema 24).



**Esquema 24** - Tentativa da reação multicomponente entre a aminonaftoquinona **85h**, *p*-clorobenzaldeído e malonitrila.

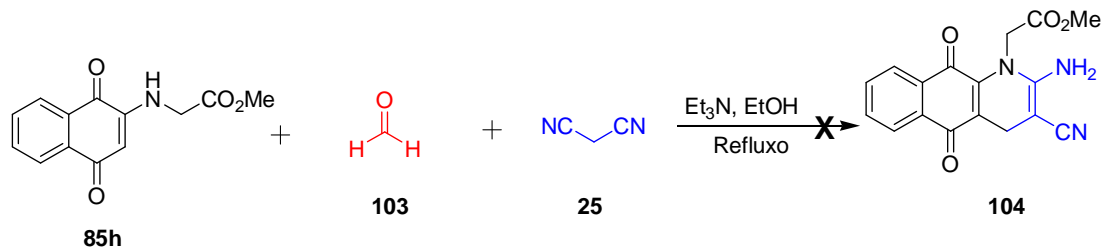
Outras tentativas foram feitas, agora mudando as condições reacionais, alterando os solventes utilizados. Foram testados metanol (MeOH), acetonitrila (CH<sub>3</sub>CN), diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>), dimetilformamida (DMF), dimetilssulfóxido (DMSO), tetraidrofurano (THF) e polietilenoglicol

(PEG). Todas as condições foram realizadas sob condições de refluxo, exceto quando utilizado PEG. Porém, em todas as condições estudadas quando não ocorria a degradação dos compostos, apenas a matéria-prima era isolada.

Outras bases foram testadas nas mesmas condições acima tais como carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ ), tetrametilguanidina (TMG), DBU, diisopropiletilamina (DIPEA) e hidreto de sódio (NaH). Neste último caso, a reação foi realizada em THF seco. Novamente, em todas as condições reacionais testadas a reação não ocorreu.

Na tentativa de se deslocar o equilíbrio da reação para o lado dos produtos, foi adicionado um grande excesso do aduto de Michael previamente isolado. Mesmo assim, a reação não ocorreu.

Pensando em questões estruturais, imaginou-se que a presença do anel aromático proveniente do aldeído estaria causando um impedimento estérico, impedindo que a quinona se aproxime do sistema, fazendo com que a reação não ocorresse. Sendo assim, fez-se a troca do *p*-clorobezaldeído por paraformaldeído. Foram testadas nas mesmas condições reacionais descritas anteriormente (Esquema 25). Mesmo assim a reação não ocorreu.



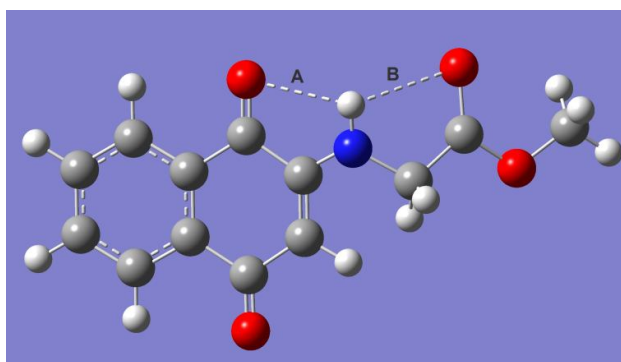
**Esquema 25** - Tentativa da reação multicomponente com formaldeído.

Uma nova modificação nas condições reacionais foi testada. Desta vez, foi substituída a malonitrila por outros derivados malônicos, tais como: malonato de metila e ciano acetato de etila. As mesmas condições reacionais mostradas no Esquema anterior foram empregadas, porém as reações não ocorreram.

Mediante este fato, pensou-se que a utilização da aminonaftoquinona derivada da glicina não estava sendo favorável para o andamento da reação. Analisando a estrutura do composto **85h**, observa-se que o hidrogênio ligado ao nitrogênio da aminonaftoquinona pode fazer duas ligações de hidrogênio;

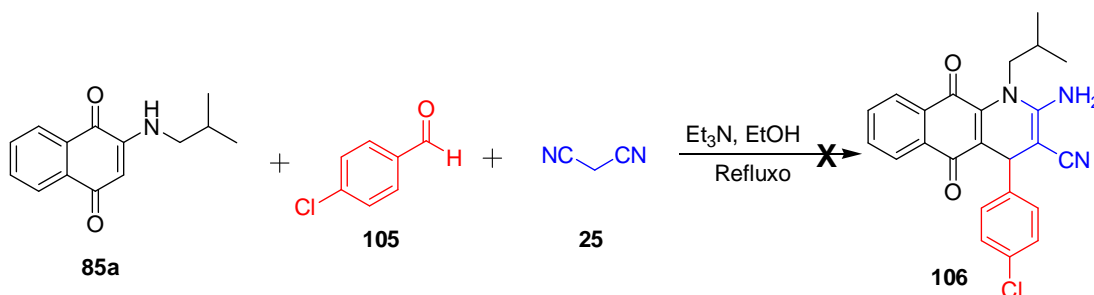


uma ligação com a carbonila do anel da quinona, e outra ligação com a carbonila do éster metílico. Estas ligações são possíveis devido à proximidade do hidrogênio com os pares de elétrons do oxigênio de cada carbonila ( $A = 2,45 \text{ \AA}$  e  $B = 2,59 \text{ \AA}$ ), fechando um anel de cinco membros, e isso pode estar influenciando de alguma forma o deslocamento dos elétrons do átomo de nitrogênio pelo sistema  $\pi$  e conseqüentemente na nucleofilicidade da aminonaftoquinona derivada do glicina metil éster (Figura 17).



**Figura 17** - Ligação de hidrogênio do NH com as carbonilas da molécula.

Sendo assim, a reação multicomponente foi feita com a aminonaftoquinona derivada da isobutil amina **85a** (Esquema 26).

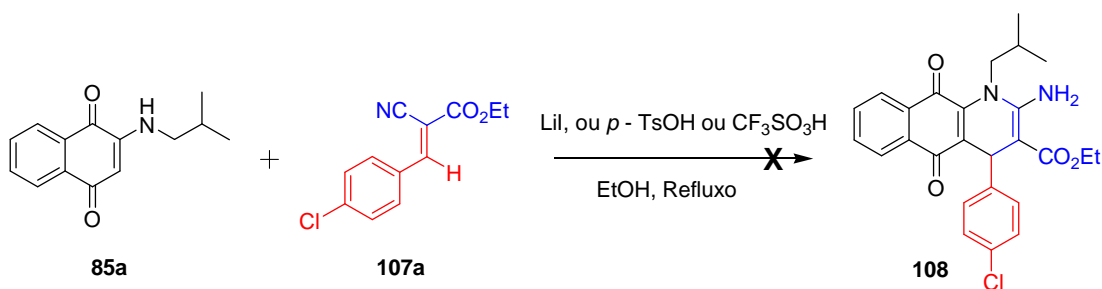


**Esquema 26** - Tentativa para a reação multicomponente com a aminonaftoquinona **85a**.

As mesmas condições mostradas anteriormente foram testadas com metanol (MeOH), acetonitrila ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ ), dimetilformamida (DMF), dimetilssulfóxido (DMSO), tetraidrofurano (THF) e polietilenoglicol (PEG) como solvente. Foram testados a malonitrila,

malonato de metila e acetoacetato de etila como derivados malônicos. As bases testadas foram carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ ), tetrametilguanidina (TMG), DBU, diisopropiletilamina (DIPEA) e os aldeídos já mencionados, incluindo o *p*-nitro benzaldeído e o 2,4- dimetoxi benzaldeído. Entretanto, em todas as condições estudadas a reação não procedeu.

Na tentativa de achar uma condição em que a reação fornecesse o produto desejado, foi adicionado um ácido de Lewis para servir como catalisador no sistema, diminuindo a energia do LUMO do composto  $\alpha$ - $\beta$  insaturado, tentando torná-lo mais reativo. Nessa nova condição reacional, foram testados: iodeto de lítio (LiI), ácido para toluenossulfônico (*p*-TsOH) e o ácido trifluoro metanossulfônico ( $CF_3SO_3H$ ). Os adutos de Michael foram preparados anteriormente e adicionados à reação.

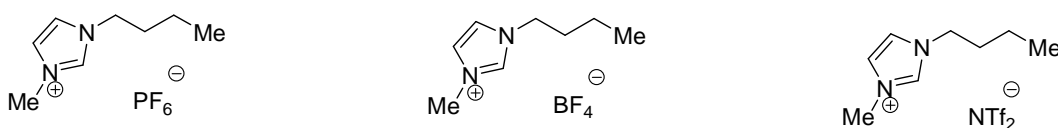


**Esquema 27** - Utilização de ácidos de Lewis na tentativa de isolamento do produto **108**.

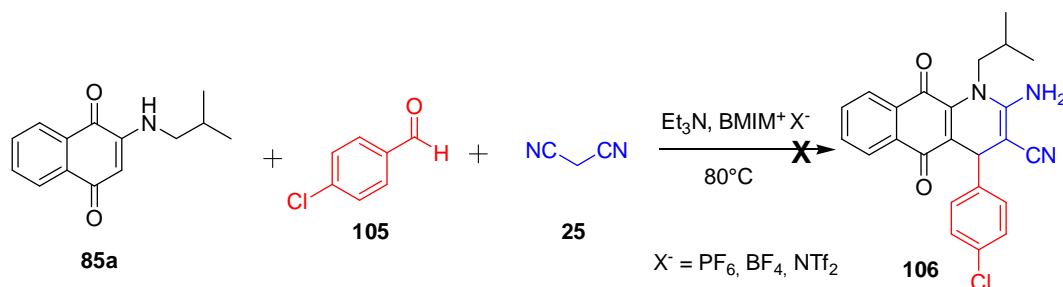
Após todos os testes, pensou-se que a reação não estava funcionando porque a quantidade de energia cedida ao sistema não era suficiente para quebrar a barreira energética do estado de transição. Na tentativa de diminuir a energia do estado de transição no meio reacional, foram feitos testes com líquidos iônicos, uma vez que estes por apresentarem uma alta polaridade devido à separação de cargas presentes em sua estrutura molecular ajudariam a estabilizar os estados de transição e intermediários polares gerados no meio reacional. Além disso, os líquidos iônicos apresentam características particulares, pois apesar de serem compostos moleculares iônicos, possuem baixa pressão de vapor e se fundem a baixas temperaturas se apresentando como compostos iônicos no estado líquido. Outra característica interessante dos líquidos iônicos é a possibilidade da reutilização desses solventes onde, após um tratamento adequado, pode-se fazer uma reciclagem, utilizando-os

em outras reações, contribuindo com a diminuição de resíduos e, conseqüentemente, favorecendo uma das principais premissas da Química Verde.

Com essas ideias, foram utilizados os seguintes líquidos iônicos, previamente tratados, na reação multicomponente (Figura 18 e Esquema 28).



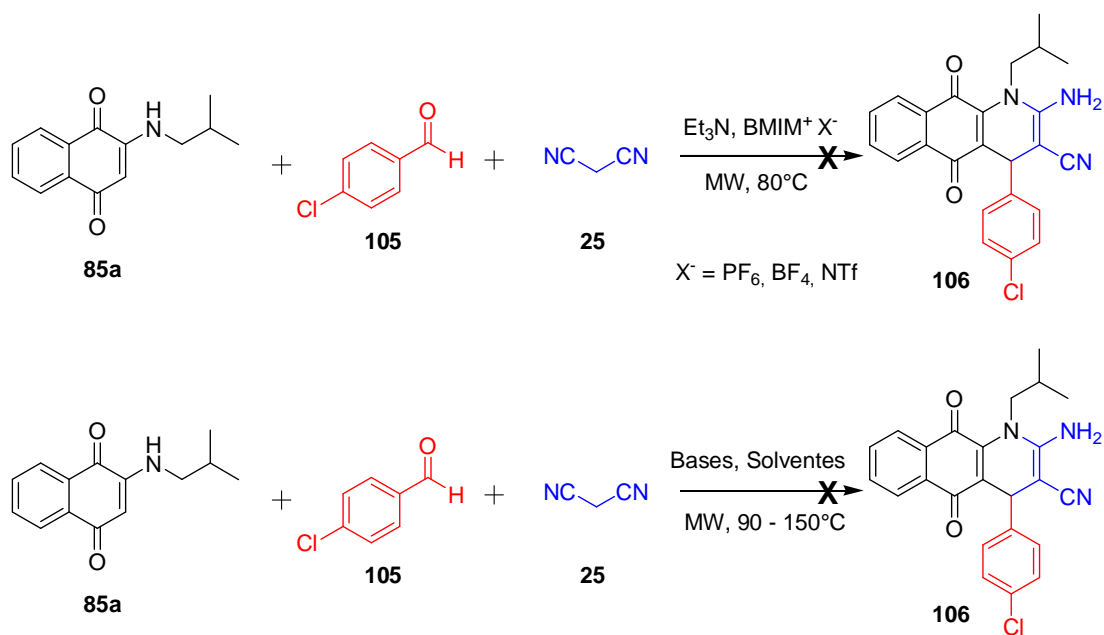
**Figura 18** - Líquidos iônicos utilizados nas reações multicomponentes.



**Esquema 28** - Utilização de líquidos iônicos na reação multicomponente.

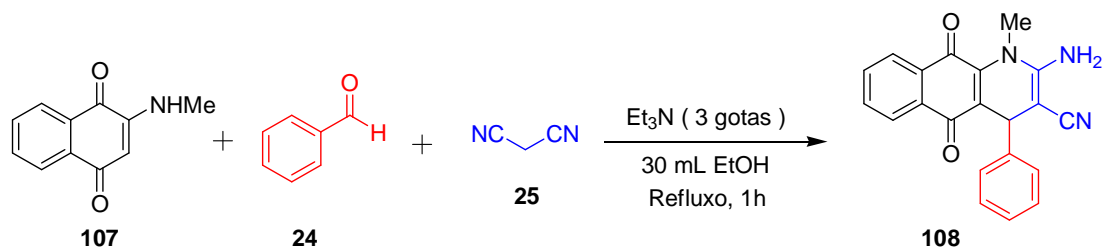
Mesmo fazendo a reação nas mesmas condições reacionais com outros aldeídos e derivados malônicos já citados, não foi obtido o produto desejado.

Tentando encontrar alguma condição na qual a reação multicomponente funcionasse e imaginando alguma outra forma de quebrar a barreira energética do estado de transição, fez-se a mesma reação mostrada acima, tanto com solventes normais já descritos quanto com os líquidos iônicos, sob irradiação de microondas. Da mesma forma as reações testadas também não funcionaram, isolando-se apenas a matéria-prima (Esquema 29).



**Esquema 29** - Uso de irradiação de micro-ondas na tentativa da reação multicomponente.

Fazendo a revisão bibliográfica a respeito de compostos análogos aos que queríamos sintetizar, foi encontrado um artigo que relacionava alguns compostos heterocíclicos com o centro naftoquinônico, no qual se encontra uma molécula similar a que desejávamos preparar.<sup>46</sup> Em nenhum momento do artigo o autor menciona o rendimento da reação e a parte experimental é bem resumida, fazendo apenas a caracterização do composto com os valores espectroscópicos (Esquema 30).

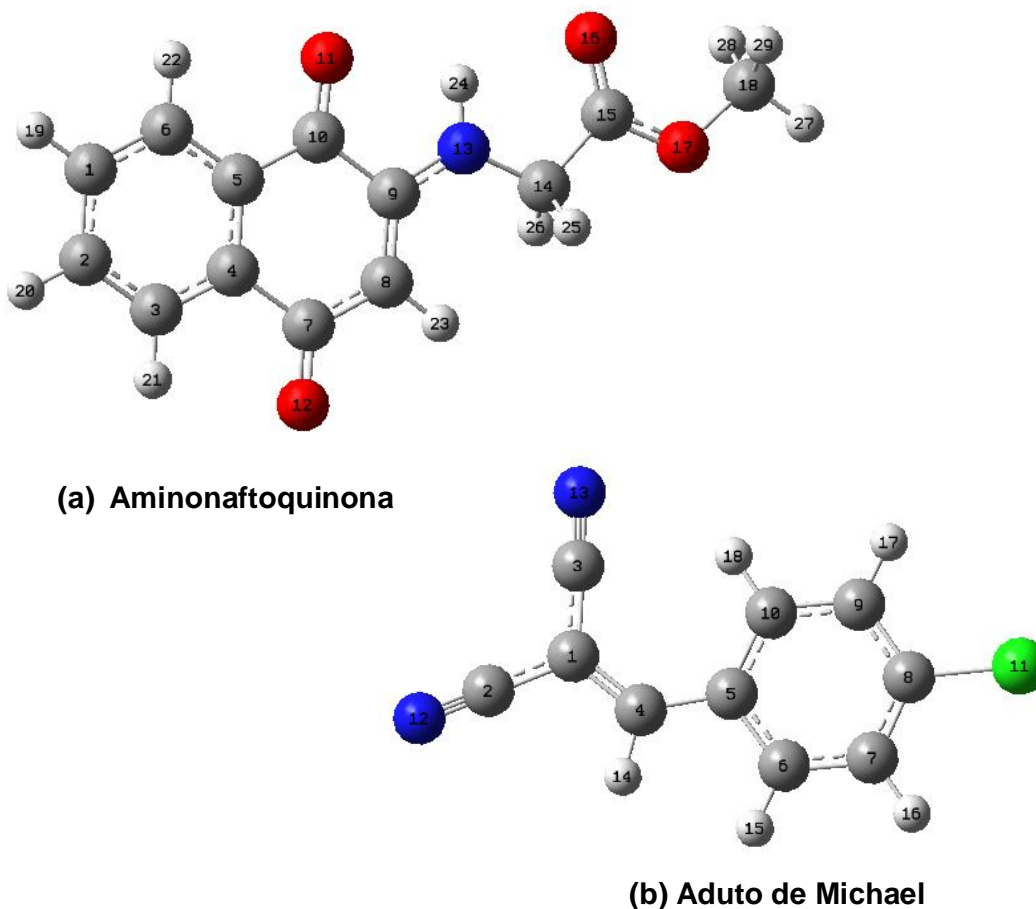


**Esquema 30** - Condições utilizadas pela referência 46.

<sup>46</sup> Berghot, M. A. *Chem. Pap.* **2002**, 56, 202.

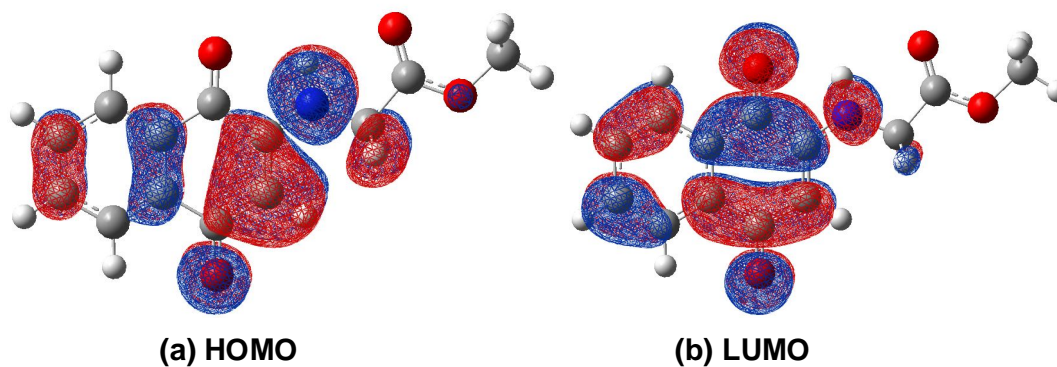
## 1.5 - Possível explicação Quântico-Teórica para a não formação do produto desejado

Para tentar explicar o motivo pelo qual a adição de Michael do primeiro estágio da RMC não ocorreu, foram utilizados programas computacionais, tais como Gaussian 09, HyperChem 7.5 e Mocalc para a otimização das estruturas moleculares apresentadas na Figura 19, com o nível de cálculo Teoria do Funcional de Densidade (B3LYP/6-31G\*).<sup>43</sup> Partindo-se destas estruturas minimizadas, foram calculadas propriedades geométricas (distâncias, ângulos) e eletrônicas (orbitais de fronteira, cargas atômicas e descritores de reatividade) bem como os estados de transição de cada etapa da RMC.



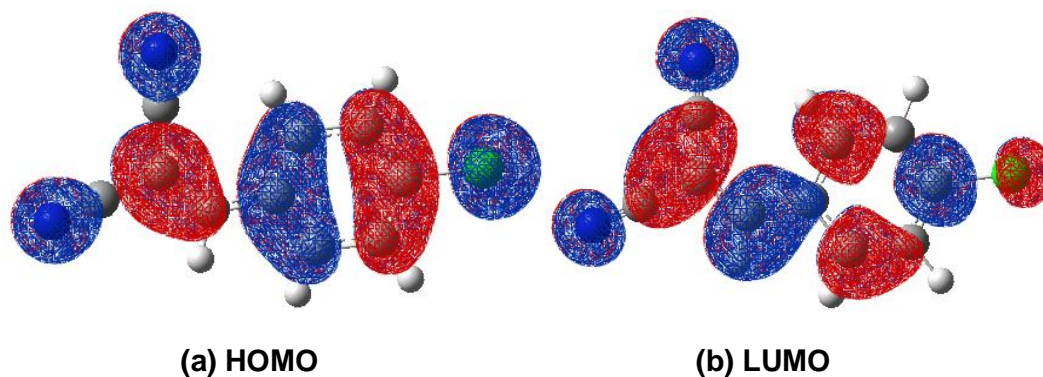
**Figura 19** - Numeração dos átomos da aminonaftoquinona (a) e aduto de Michael (b), respectivamente.

Os orbitais de fronteira mostraram visualmente que a distribuição eletrônica no sistema aminonaftoquinônico diferencia-se entre os átomos C8 e C9 (Figura 20). Isso ocorre devido ao deslocamento do par de elétrons no sistema conjugado da amina vinílica, aumentando assim a densidade eletrônica no átomo C8. Esse resultado mostra que, à primeira vista, a proposta do mecanismo está condizente, pois há uma maior quantidade de carga negativa no átomo de carbono C8.



**Figura 20** - Representação dos orbitais HOMO e LUMO da aminonaftoquinona **85h** relacionados ao índice de Fukui.

Para o aduto de Michael, a natureza dos orbitais de fronteira se comporta como esperado, apresentando uma densidade de carga positiva acentuada nos átomos de carbono C1 e C4 (Figura 21).



**Figura 21** - Representação dos orbitais HOMO e LUMO do aduto de Michael **107**, relacionados ao índice de Fukui.

Na Tabela 7, os índices de Fukui ( $f$ ), parâmetro para avaliação de sítios reativos<sup>44</sup> (quanto maior o índice de Fukui, maior a reatividade do átomo), mostram que os valores dos átomos C8 e N13 são muito próximos, não privilegiando nenhum desses átomos como sítios de reação da aminonaftoquinona. Em relação ao aduto de Michael, é conhecido que a adição nucleofílica pode ocorrer no C1, porém esta adição é reversível. Já a adição no C4 forma o produto desejado e a ligação carbono-carbono é feita de maneira irreversível. Esses valores para o aduto de Michael não são tão importantes, pois se sabe que, em condições favoráveis, o produto da adição de Michael é obtido.

**Tabela 7** - Valores de Dureza e Moleza e Índice de Fukui para a aminonaftoquinona **85h** e aduto de Michael **107**.

	Dureza ( $\eta$ ) (eV)	Moleza ( $S$ ) (eV)	$f^0$	
			C8	N13
Aminonaftoquinona	3,589	0,278	0,133	0,158
Aduto de Michael	4,212	0,237	C1	C4
			-----	0,137

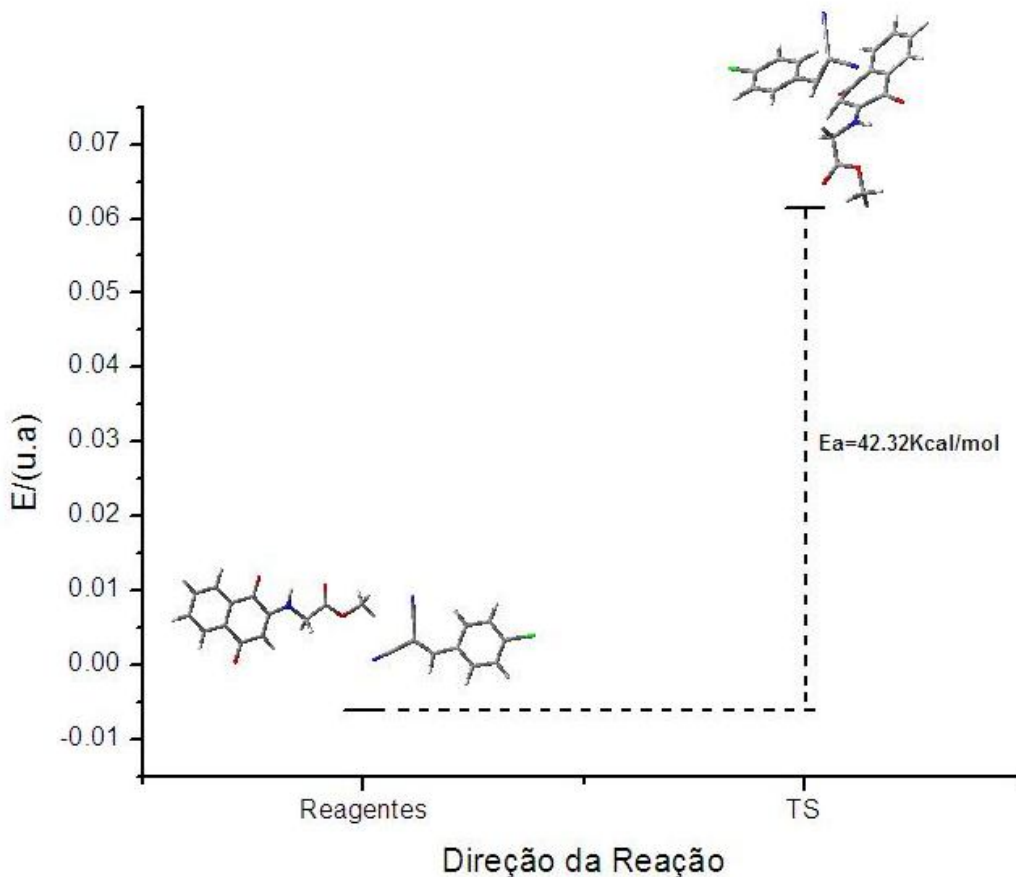
Calculando-se a diferença de energia entre o LUMO do aduto de Michael e o HOMO da aminonaftoquinona, observa-se uma grande diferença de energia entre esses orbitais, podendo ser uma explicação pela qual a reação não está acontecendo (Equação 1).

$$\text{LUMO (aduto de Michael)} - \text{HOMO (aminonaftoquinona)}_{\text{oxi}} = \quad (\text{Equação 1})$$

$$- 0,104 - (- 0,218) = 0,114 \text{ u.a.} = 1,816 \times 10^{-4} \text{ Kcal/mol.}$$

Também foi calculada a energia no estado de transição para a primeira etapa da reação, que seria a adição de Michael. O valor encontrado para esse intermediário é de 42,32 Kcal/mol, ou seja, para quebrar essa alta barreira

energética é necessário o aquecimento dessa reação por volta de 400 °C, temperatura na qual ocorreria a degradação das moléculas presentes no meio reacional (Figura 22).



**Figura 22** - Valor da energia de ativação calculada para a primeira etapa da reação multicomponente.

Com esses resultados teóricos, imaginou-se que a reação teria uma maior probabilidade de ocorrer se a aminonaftoquinona apresentasse um HOMO mais alto, ou seja, valor menos negativo. Para isso, seria necessária a utilização das aminonaftoquinonas na forma reduzida, com o sistema aromatizado ao invés de utilizá-la na forma oxidada, como estava sendo feito anteriormente. Sendo assim, foram feitos os estudos quântico-teóricos para esse tipo de sistema e foram encontrados os seguintes valores:



$$\text{LUMO (aduto de Michael)} - \text{HOMO (aminonaftoquinona)}_{\text{Red}} = \quad (\text{Equação 2})$$

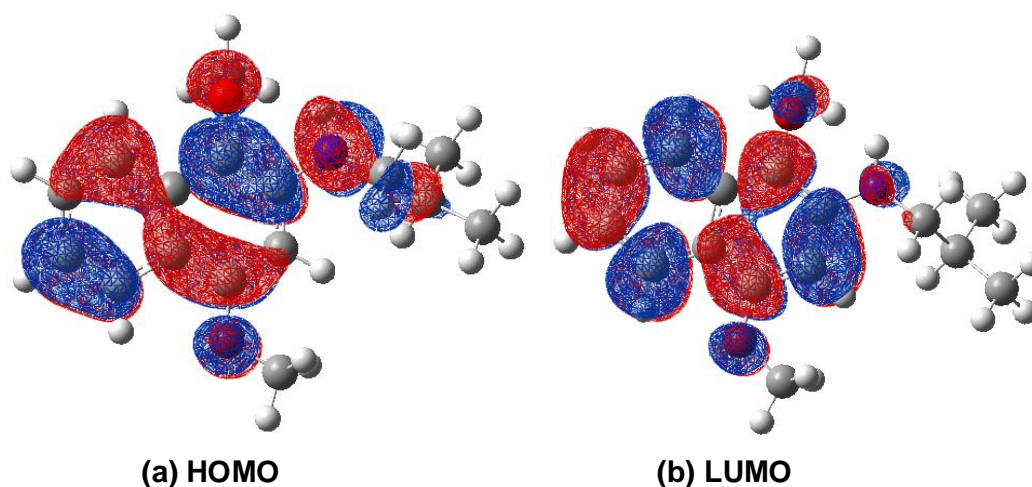
$$- 0,104 - ( - 0,171 ) = 0,067 \text{ u.a.} = 1,067 \times 10^{-4} \text{ Kcal/mol.}$$

No entanto, analisando os índices de Mulliken obtidos pelos cálculos, nota-se que no átomo de carbono C8, há um decréscimo de densidade de carga negativa, o que faz pensar em uma menor possibilidade da reação acontecer (Tabela 8).

**Tabela 8** - Índices de Mulliken para o HOMO do carbono C8 na aminonaftoquinona no estado oxidado e reduzido.

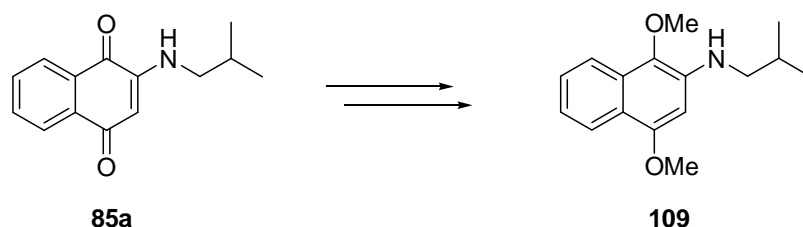
	HOMO C8
Oxidado	- 0,305e
Reduzido	- 0,288e

Como se pode observar com os valores obtidos, há uma diferença de energia entre as energias do orbital  $\text{HOMO}_{\text{oxi}}$  na forma oxidada e a energia do orbital  $\text{HOMO}_{\text{red}}$  na forma reduzida. Observa-se que no estado reduzido  $\text{HOMO}_{\text{red}}$  há uma menor concentração de carga negativa sobre o átomo de carbono C8 (Figura 23).



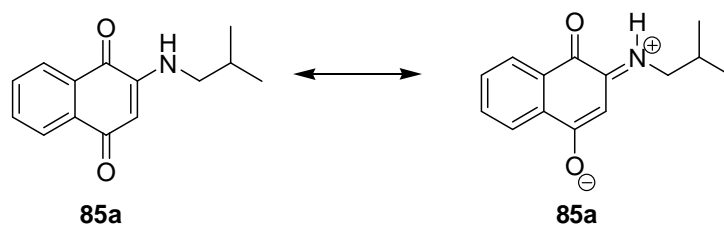
**Figura 23** - Representação dos orbitais HOMO e LUMO da aminonaftoquinona na forma reduzida relacionados ao índice de Fukui.

Com essas conclusões a respeito dos níveis de energia de cada molécula, e como não se conseguiu sintetizar os compostos via reação multicomponente pelas várias tentativas já mostradas, foi realizado um estudo da RMC a partir das aminonaftoquinonas na sua forma reduzida (aromatizada). Imaginou-se que com a redução dos grupos carbonilas para um sistema 1,4-bisfenoléter, este pudesse ser capaz de realizar a RMC, fornecendo os produtos desejados (Figura 24), mesmo apresentando uma menor quantidade de carga negativa no carbono C8. Na verdade, foi levado em consideração a diferença de energia entre o HOMO<sub>red</sub> e o HOMO<sub>oxi</sub>. Com a aminonaftoquinona reduzida, a possibilidade da reação ocorrer é bem maior devido à diferença entre o HOMO<sub>red</sub> e o LUMO do aduto de Michael.



**Figura 24** - Redução da aminonaftoquinona **85a**.

Imaginou-se que a reação não estava acontecendo devido à baixa energia do HOMO. Essa baixa energia está relacionada com o deslocamento do par de elétrons proveniente do átomo de nitrogênio, dissipando a carga negativa para o átomo de oxigênio, impossibilitando o ataque nucleofílico no aduto de Michael (Figura 25).



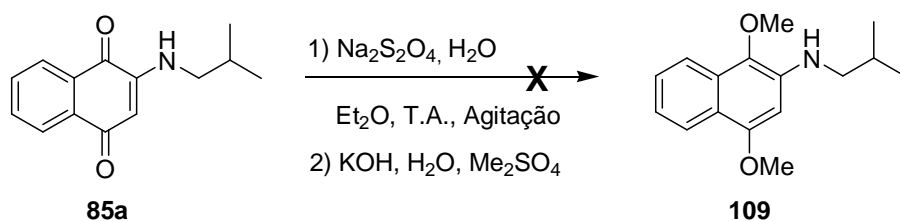
**Figura 25** - Estruturas de ressonância para a aminonaftoquinona **85a**.

Já com o sistema reduzido e aromatizado, pensou-se que o HOMO da molécula aumentaria e, conseqüentemente, a possibilidade do ataque

nucleofílico seria maior, pois haveria uma maior densidade de elétrons no sistema possibilitando a síntese do composto esperado.

## 1.6 - Redução dos aminoderivados

Na literatura, há artigos que mostram a redução de sistemas quinônicos, porém nenhum artigo relacionado à redução de aminonaftoquinonas. Grande parte dos artigos utiliza o ditionito de sódio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ) como agente redutor.<sup>47</sup> O  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  adiciona um elétron no LUMO de cada carbonila do sistema quinônico, o que leva à redução e aromatização da molécula. Sendo assim, tentou-se fazer a redução das aminonaftoquinonas utilizando esta metodologia (Esquema 31).



**Esquema 31** - Tentativa de redução da aminonaftoquinona **85a** com  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ .

A tentativa de redução da aminonaftoquinona utilizando  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  foi realizada de duas formas distintas. A primeira foi feita em um funil de separação, na qual a solução aquosa 0,1M de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  foi preparada previamente e adicionada à aminonaftoquinona diluída em éter etílico. Após a adição das soluções no funil de separação, a mistura heterogênea foi agitada vigorosamente e observou-se a descoloração da fase orgânica, um indício de que a redução estava ocorrendo. Porém, após a separação de fase, observou-se a volta da coloração anterior à mudança, ou seja, o produto reduzido tinha reoxidado voltando à matéria prima.

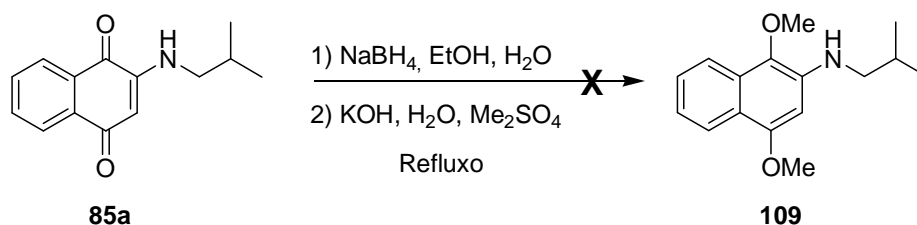
Com isso, tentou-se fazer essa redução em um sistema fechado, utilizando atmosfera de  $\text{N}_2$  ou argônio, pois o oxigênio do ar é suficiente para oxidar o 1,4-bisnftol. As misturas foram preparadas da mesma forma, mas

<sup>47</sup> Roush, W. R.; Coffey, D. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4412.

agora com agitação magnética vigorosa. Mesmo assim, a reação de redução da aminonaftoquinona não ocorreu.

Analisando os resultados, observa-se que pela presença da amina no sistema quinônico, ocorre um aumento da densidade de carga negativa no sistema de ressonância pi dos orbitais da quinona. Com isso, a energia do orbital LUMO das carbonilas se torna muito alta, fazendo com que o elétron proveniente do agente redutor  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  não seja capaz de permanecer no orbital antiligante, fazendo com que não ocorra a redução do sistema quinônico.

Com isso, procurou-se outra maneira de reduzir a molécula. Fazendo uma revisão bibliográfica, encontrou-se um artigo que reduz sistemas quinônicos com boro hidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ), em etanol e água (Esquema 32).<sup>48</sup>



**Esquema 32** - Tentativa de redução da aminonaftoquinona **85a** utilizando  $\text{NaBH}_4$ .

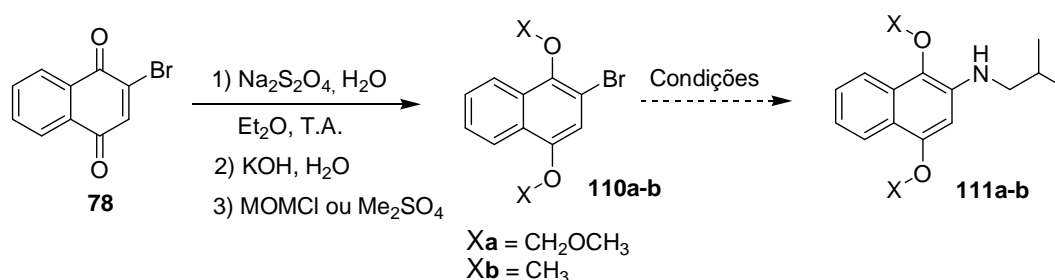
Após o isolamento do composto **109** em baixos rendimentos, via coluna cromatográfica, foram feitas as análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e observou-se que ocorreu a degradação da matéria-prima.

Foram feitas tentativas, alterando-se a quantidade de  $\text{NaBH}_4$ , mesmo assim a redução não foi observada. O composto isolado apresentava uma alta sensibilidade, degradando-se facilmente, o que era evidenciado pelas várias manchas apresentadas na placa cromatográfica.

<sup>48</sup> Harvey, R. G.; Dai, Q.; Ran, C.; Penning, T. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2024.

## 1.7 - Redução da Bromonaftoquinona Seguida de Proteção do Sistema 1,4-Bisfenol

Na tentativa de se obter a aminonaftoquinona na forma reduzida para posterior aplicação nas reações multicomponentes, inverteu-se a ordem da rota sintética. Ao invés de reduzir primeiramente a aminonaftoquinona, tentou-se realizar a redução da bromonaftoquinona, para em seguida, fazer o acoplamento da amina via reação de Ullmann (Esquema 33).

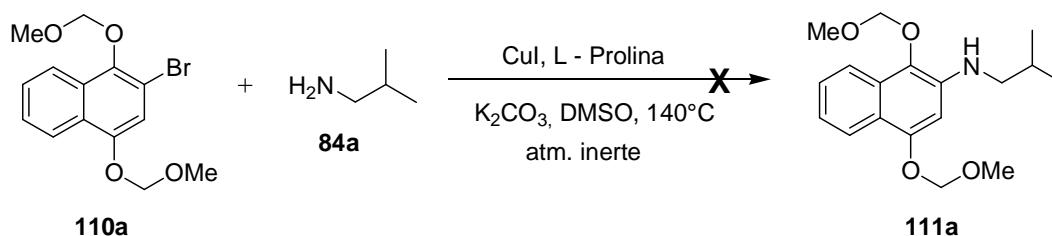


**Esquema 33** - Redução da bromonaftoquinona **78**.

Com a bromonaftoquinona, a redução utilizando o ditionito de sódio ( $Na_2S_2O_4$ ) em éter com simples agitação no funil de separação foi bem sucedida. Para a proteção das hidroxilas formadas, utilizarem os protetores MOMCl e  $Me_2SO_4$  isolando os produtos desejados em 83% e 66% de rendimento, respectivamente. Como o composto (**110a**) apresentou maiores rendimentos, este foi escolhido para os testes da reação de Ullmann, utilizando diferentes aminas.

Após uma revisão bibliográfica, a primeira tentativa foi feita com uma amina alifática simples, a isobutilamina.<sup>49</sup> Nesta reação, utilizou-se a (*L*)-Prolina funcionando como um ligante bidentado para o cobre, em atmosfera inerte de nitrogênio (Esquema 34).

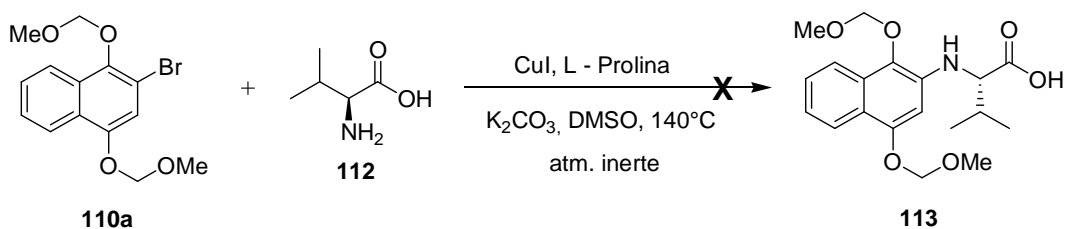
<sup>49</sup> Yeh, V. S. C.; Wiedeman, P. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6011.



**Esquema 34** - Tentativa de acoplamento da isobutilamina e o composto **110a** através da reação de Ullmann.

Após um dia de agitação, não foi observada a formação do produto. Imaginou-se que devido à alta temperatura aplicada ao sistema (140 °C), a amina estava evaporando e com isso limitando a continuação da reação. Em uma segunda tentativa, a reação foi feita no reator de microondas, mas os mesmos resultados foram observados. Apenas uma parte da matéria prima foi isolada, podendo ter ocorrido a sua degradação no meio reacional nessas condições.

Para descartar a possibilidade da reação não ter ocorrido por causa da perda da amina, a reação foi realizada com a mesma amina de outro artigo de referência,<sup>50</sup> no caso o aminoácido (*L*)-valina (Esquema 35).

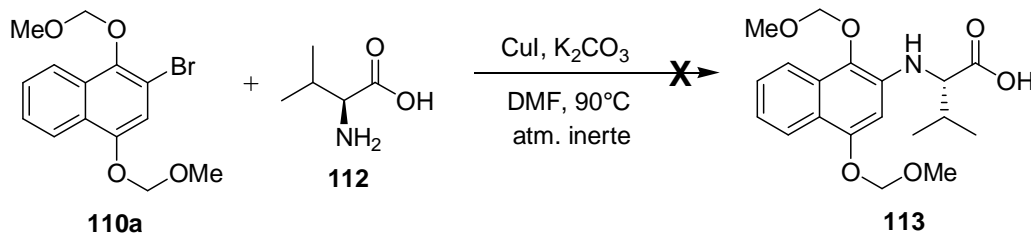


**Esquema 35** - Tentativa da reação de Ullmann utilizando o aminoácido (*L*)-valina.

Neste novo teste, a reação foi conduzida seguindo as condições descritas por Gan e Ma,<sup>50</sup> onde o solvente utilizado na reação foi o DMF, o aminoácido (*L*)-prolina e um excesso de quatro equivalentes de (*L*)-valina sob

<sup>50</sup> Gan, J.; Ma, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2788.

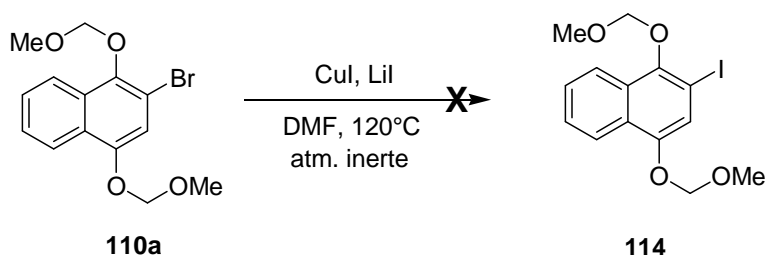
condições de temperatura mais amena. Nesse caso, a (L)-valina pode servir tanto como ligante bidentado para o cobre quanto a função amina do aminoácido utilizada para realizar o acoplamento de Ullmann (Esquema 36).



**Esquema 36** - Variação nas condições reacionais da reação de Ullmann.

A reação mais uma vez não ocorreu, apenas o material de partida foi isolado. Tentou-se também realizar esta reação nas mesmas condições, mas com um aminoácido mais simples, no caso, a glicina. Mesmo assim a reação não funcionou.

Imaginando que o problema seria o brometo **110a**, tentou-se substituir o átomo de bromo por iodo. Seguindo a metodologia desenvolvida por Masuda e colaboradores,<sup>51</sup> foram utilizados CuI e LiI para realizar essa troca de haleto com o mecanismo bastante similar ao acoplamento de Ullmann (Esquema 37).



**Esquema 37** - Tentativa de síntese do composto **114** pela metodologia desenvolvida por Masuda e colaboradores.<sup>51</sup>

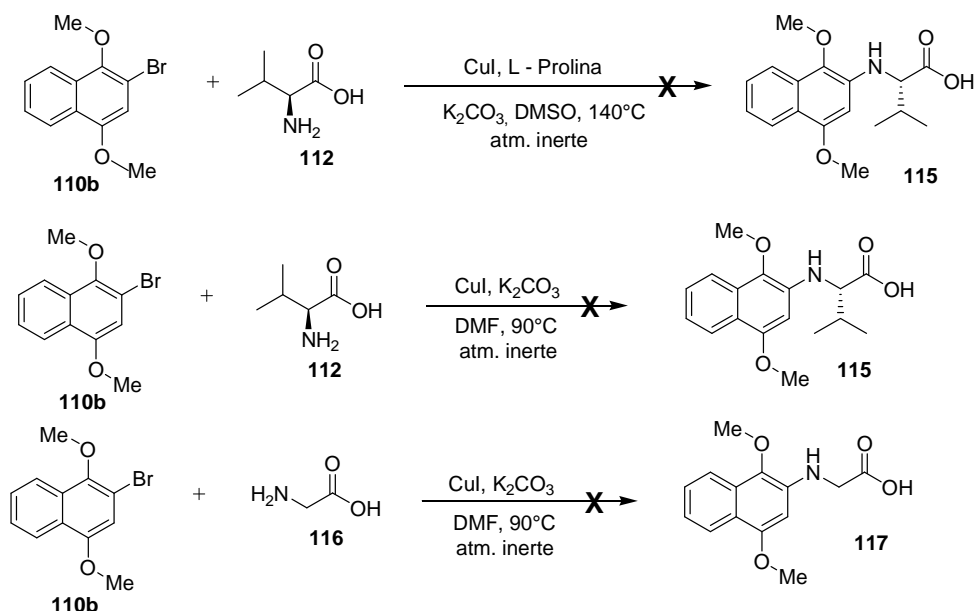
Com a análise do RMN de <sup>1</sup>H, observou-se que ocorreu a degradação total da matéria prima, isolando apenas uma pequena porção do composto na

<sup>51</sup> Masuda, N.; Tanba, S.; Sugie, A.; Monguchi, D.; Koumura, N.; Hara, H.; Mori, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2297.

forma oxidada. Com isso, imaginou-se que nas tentativas de acoplamento de aminas mostrados anteriormente, estava ocorrendo a degradação do composto protegido com MOM. Provavelmente, no meio reacional ocorre uma reação lateral do tipo S<sub>N</sub>2 no CH<sub>2</sub> do grupo protetor, o eliminando com posterior oxidação da molécula. Como as reações são feitas em altas temperaturas, a bromonaftoquinona gerada *in situ* não suporta as condições reacionais do meio degradando-se.

Com essa observação, foi substituído o composto reduzido **110a** pelo composto **110b**, agora protegido por grupos metilas (Esquema 38). As reações foram feitas nas mesmas condições mostradas anteriormente. A primeira condição, com a (*L*)-valina utilizando a (*L*)-prolina como ligante bidentado do cobre e dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente. A segunda condição, com a (*L*)-valina sem a presença de (*L*)-prolina como ligante bidentado do cobre e dimetilformamida (DMF) como solvente. E a terceira condição, com a glicina ao invés da (*L*)-valina.

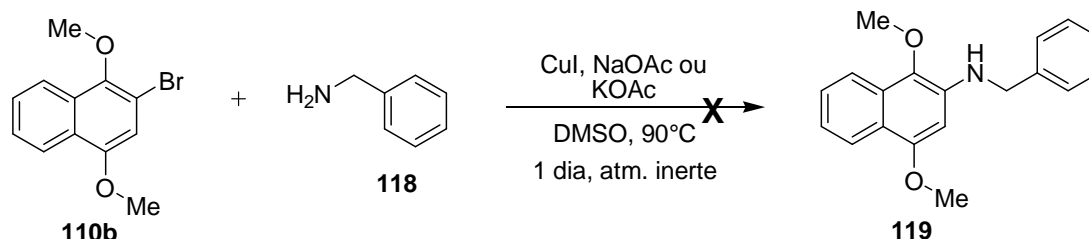
Em nenhuma das condições acima mencionadas foi observada a reação de acoplamento de Ullmann, isolando-se apenas uma pequena porção das matérias primas.



**Esquema 38** - Tentativas da reação de Ullmann utilizando o composto reduzido **110b**.

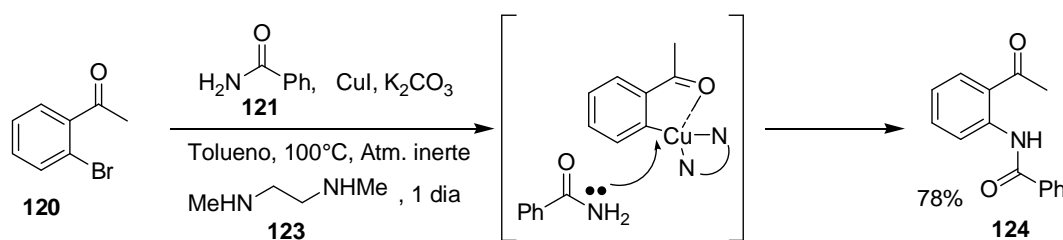


Na tentativa de realizar o acoplamento de aminas via reação de Ullmann na quinona reduzida **110b**, seguiu-se o procedimento experimental de Kubo e colaboradores,<sup>52</sup> o qual se baseia na utilização de CsOAc como base. Como no Instituto de Química não têm este reagente, fez-se o uso de NaOAc e KOAc ao invés do sal de céσιο, utilizando as mesmas quantidades descritas pelo autor (Esquema 39).



**Esquema 39** - Tentativa da reação de Ullmann na presença de NaOAc e KOAc.

Com os resultados negativos até aqui obtidos, foi realizada uma nova revisão bibliográfica, na qual foi encontrado um artigo de Buchwald e colaboradores<sup>53</sup> que utiliza grupos *orto* dirigentes para realizar o acoplamento de amidas em sistemas aromáticos, via reação de Ullmann (Esquema 40).

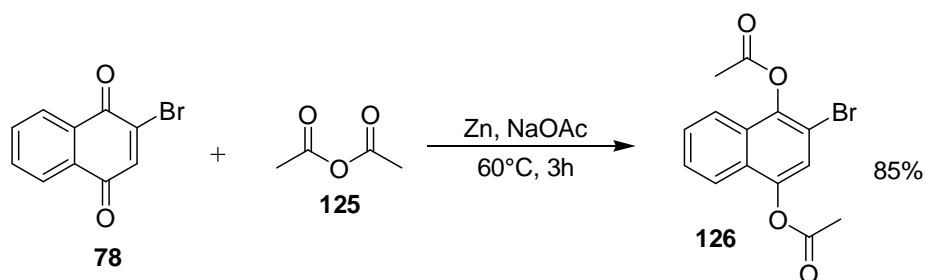


**Esquema 40** - Reação de Ullmann com grupo *orto* dirigente.

Observando a condição utilizada por Buchwald, imaginou-se que seria possível aplicar essa metodologia referente à utilização de um grupo *orto* dirigente na quinona reduzida. Para isso, sintetizou-se o composto **126**, que apresenta em sua estrutura o grupo acetila (Esquema 41).

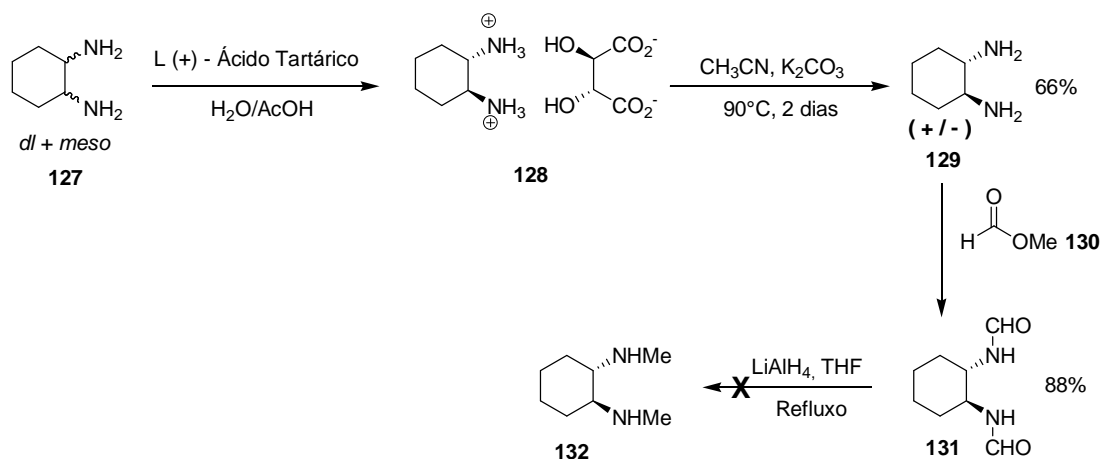
<sup>52</sup> Kubo, T.; Kato, C.; Yamada, K.; Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11230.

<sup>53</sup> Buchwald, S. L.; Anderson, K. W.; Jones, C. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7968.



**Esquema 41** - Síntese da bis-acetilquinona reduzida **126**.

Como não havia disponível o composto **123**, tentou-se sintetizar o ligante bidentado **132**, para realizar a reação em condições semelhantes às de Buchwald (Esquema 42).



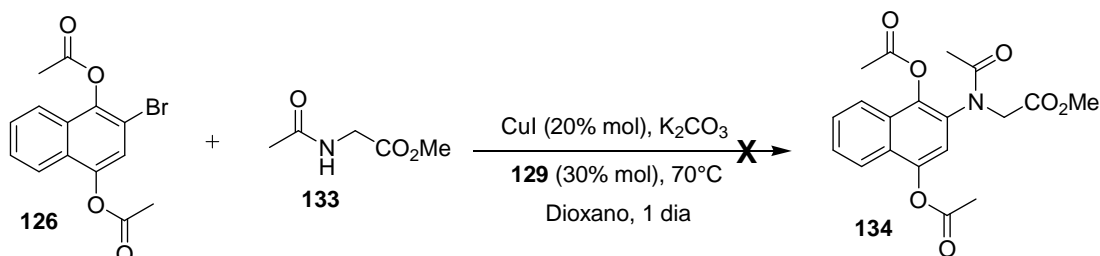
**Esquema 42** - Tentativa de sintetizar o ligante bidentado **132**.

Para realizar a separação dos estereoisômeros da diamina **127**, utilizou-se a metodologia de Jacobsen,<sup>54</sup> que faz o uso de *L*-(+)-ácido tartárico. Em seguida, isolou-se em rendimento razoável a diamina quiral **129**, após o tratamento do sal **128** com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Tentou-se preparar o ligante **132** a partir da formamida **131**, porém não se conseguiu reduzir o composto. Mesmo não conseguindo isolar o ligante bidentado **132**, utilizou-se a diamina

<sup>54</sup> Jacobsen, E. N.; Larrow, J. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939.

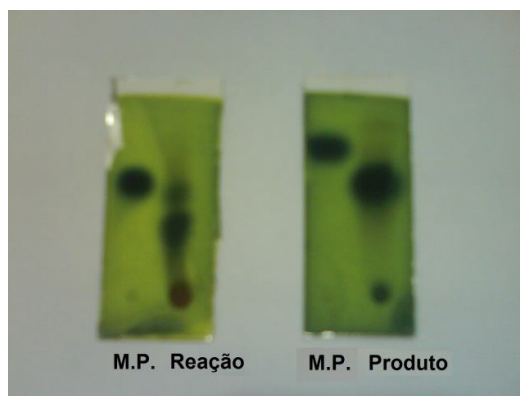
**129**, baseado em outro artigo de Buchwald<sup>55</sup> que relaciona uma série de aminas bidentadas e seu uso em reações de Ullmann.

Com os compostos **126** e **129** em mãos, tentou-se realizar o acoplamento de Ullmann (Esquema 43).



**Esquema 43** - Tentativa da reação de Ullmann com a diamina **129**.

Acompanhando a reação através da placa de CCD, observou-se a formação de um composto mais polar. Imaginou-se que o produto desejado estava sendo formado (Figura 26).



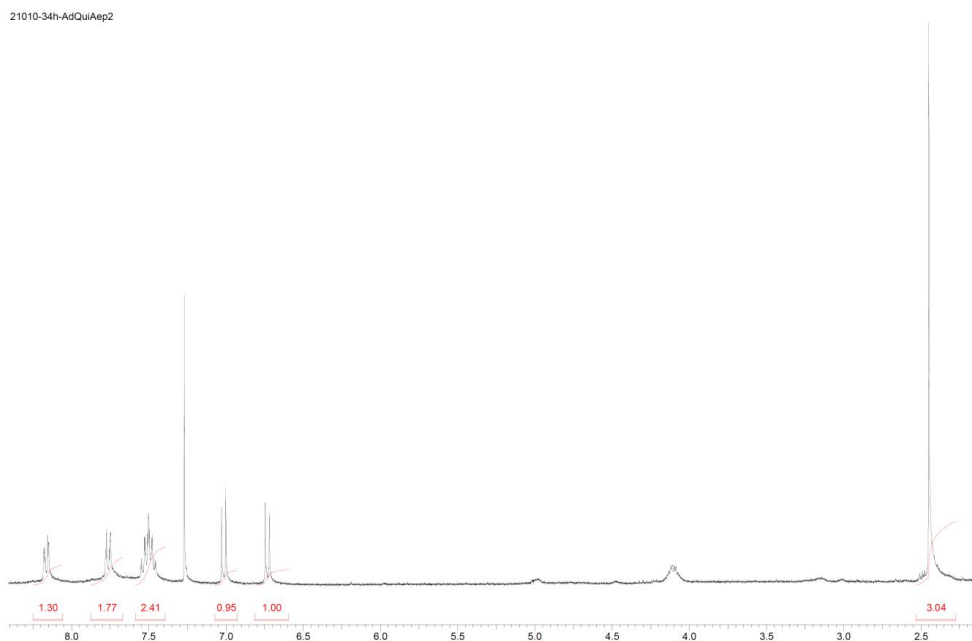
**Figura 26** - Placas de CCD no acompanhamento da reação (Esquema 43).

Após o isolamento do composto em baixos rendimentos (23%), via coluna cromatográfica, foi feita a análise de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e os seguintes resultados foram observados:

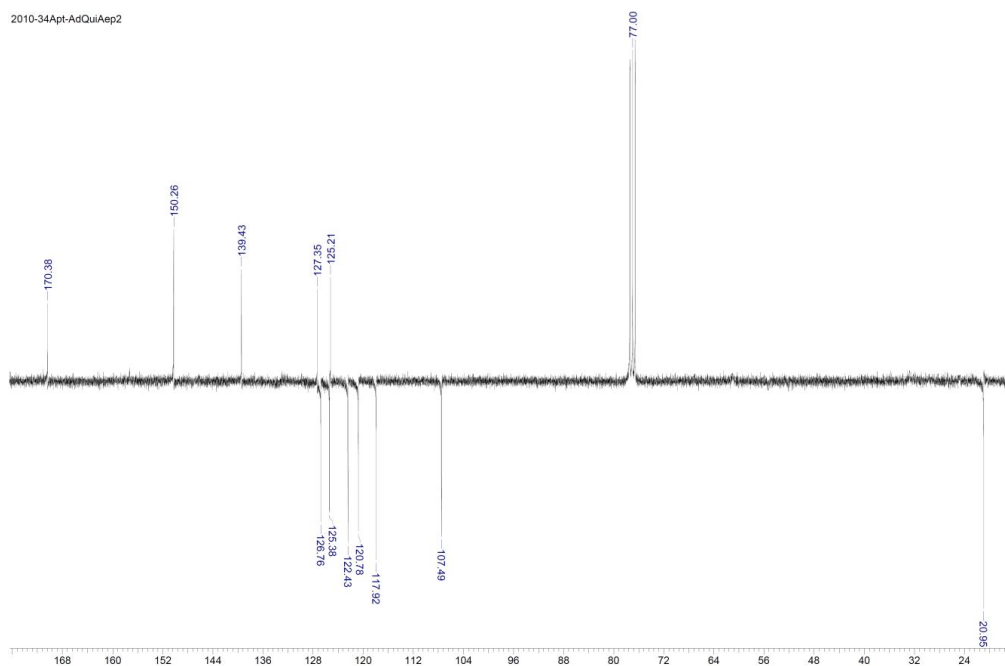
Analisando o espectro de RMN de <sup>1</sup>H, observa-se primeiramente que houve uma mudança significativa na característica dos sinais na região

<sup>55</sup> Buchwald, S. L.; Huang, X.; Klapars, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.

aromática. Os novos sinais em 6,75 e 7,00 ppm (cada sinal apresenta um valor de acoplamento de 8,13 Hz e com o valor de integração de 1 hidrogênio) evidenciam que há um acoplamento entre esses hidrogênios. Nota-se também que a integração do singlete referente ao grupo protetor acetila diminuiu pela metade, mostrando que houve uma degradação do material de partida.



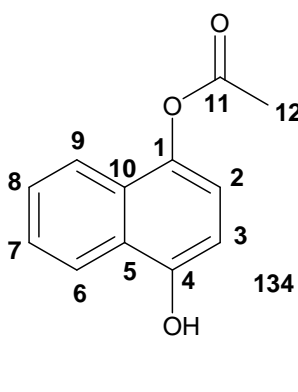
**Figura 27** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  expandido do composto desconhecido.



**Figura 28** - Espectro de APT expandido do composto desconhecido.

Analisando o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (APT), há doze carbonos, mostrando que dois carbonos do material de partida não estão presentes na molécula isolada. Observa-se que há apenas um sinal referente à carbonila em 170,3 ppm, e um sinal do tipo  $\text{CH}_3$  em 20,9 ppm, característico de grupo acetila ligado ao átomo de oxigênio (acetiléter), evidenciando que há apenas um grupo acetila na molécula. Nota-se também que há seis carbonos do tipo CH na região de aromático, mostrando que nem o bromo e nem o nitrogênio está presente na molécula, ou seja, a reação esperada não aconteceu, fortalecendo a ideia de que ocorreu uma reação inesperada.

Com a análise dos dados espectroscópicos mostrados acima e com base em dados na literatura,<sup>56</sup> concluiu-se que a molécula obtida é a seguinte:



Carbono	$\delta$ (ppm)	Carbono	$\delta$ (ppm)
1	139,4	7	126,7
2	117,9	8	125,3
3	107,4	9	122,4
4	150,2	10	125,2
5	127,3	11	170,3
6	120,7	12	20,9

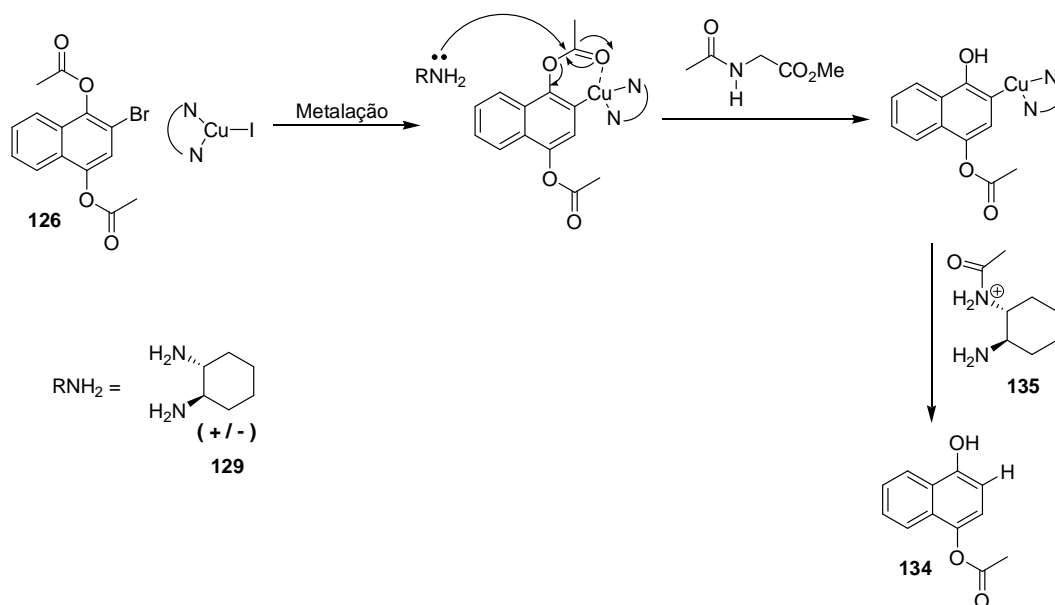
**Figura 28** - Composto **134** isolado na condição do Esquema 43 e sua Tabela de carbonos referenciados.

Mesmo não ocorrendo a formação do produto esperado, pode-se considerar que o resultado obtido foi positivo. Com as pistas relacionadas acima, pode-se concluir que o grupo acetila realmente funcionou como um grupo *orto* dirigente, pois, em algum momento da reação, o organometálico de cobre foi formado. Essa afirmação está vinculada ao fato de haver um átomo de hidrogênio no lugar do átomo de bromo.

Nas condições utilizadas dessa reação, a única maneira de haver uma troca entre esses átomos é que, primeiramente, ocorra a formação de uma carga negativa no carbono ligado ao bromo. Esse carbânion (na forma de

<sup>56</sup> Molina, M. T.; Navarro, C.; Moreno, A.; Csaky, A. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9573.

organometálico) atacou algum hidrogênio ácido formado *in situ*, gerando assim o composto **134**. A explicação mais plausível para haver um hidrogênio ácido no meio reacional está relacionada com a formação do ion imínio **135**, gerado a partir do ataque nucleofílico do ligante bidentado **129** no grupo protetor acetila. Como esse grupo protetor é muito sensível, uma amina primária é nucleofílica o suficiente para realizar esta reação. Para uma melhor explicação e entendimento do que aconteceu na reação, tem-se a seguir, a proposta mecanística mais provável (Esquema 44).



**Esquema 44** - Proposta mecanística para o isolamento do composto **134**.

O isolamento do composto **134** mostra que houve a formação do organocuprato, conforme proposto no mecanismo da reação de Ullmann. Porém, o grupo protetor utilizado é muito sensível demais para resistir durante a reação.

## - Conclusão -

O estudo metodológico para a síntese das aminonaftoquinonas foi bem sucedido, encontrando-se uma boa condição para isolar essa classe de composto. A partir da caracterização através das técnicas de espectroscopias de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , foi possível identificar e comprovar a formação dos dois produtos gerados na reação (principal, **85a-j** e secundário, **86a-j**). Com o estudo quântico-teórico dessa etapa, pôde-se concluir que a reação de adição nucleofílica da amina é regida por questões eletrostáticas e não por interação de orbitais de fronteira. A diferença de energia dos intermediários nos dois produtos gerados (10,60 kcal/mol) rege a formação do produto principal e secundário na reação de adição nucleofílica das aminas alifáticas.

Mesmo com as aminonaftoquinonas em mãos, a reação multicomponente de Hantzsch, visando à síntese de derivados 1,4 diidropiridinas com o centro quinônico, não ocorreu. Várias condições foram testadas para essa reação: refluxo, micro-ondas, líquidos iônicos em micro-ondas, substituição das matérias-primas, troca de solventes e bases, meio ácido, porém a reação não aconteceu. Fez-se um estudo quântico-teórico e observou-se que a energia necessária para realizar essa reação é muito alta, logo o composto desejado não pode ser sintetizado.

Na tentativa de realizar a síntese dessa classe de compostos, tentou-se reduzir as aminonaftoquinonas no intuito de aproximar as energias do HOMO do nucleófilo (aminonaftoquinonas) e do LUMO do eletrófilo (produto da condensação dos derivados malônicos e aldeídos). Condições de redução do sistema quinônico foram testadas como a utilização de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  e  $\text{NaBH}_4$ , porém o 1,4-bisnaftol-2-bromo (aminonaftoquinona reduzida) não foi isolado.

Tentando acoplar diferentes aminas alifáticas no 1,4-bisnaftol-2-bromo contendo diferentes grupos protetores (bromonaftoquinona reduzida), foi realizada a reação de Ullmann em diversas condições reacionais, onde foram variados os ligantes, solventes e os grupos protetores. A reação que apresentou algum resultado positivo foi a que utilizou o 1,4-bisnaftol-2-bromo com o grupo protetor acetila. Esse grupo protetor realmente funcionou como

um grupo *orto*-dirigente, pois com a formação do subproduto **134** gerado na reação, pode-se concluir que em algum momento houve a formação *in situ* do organometálico de cobre, entretanto, a amida presente no meio não era nucleofílica suficiente para entrar no ciclo catalítico. Houve a degradação do material decorrente do ataque nucleofílico do ligante do cobre no grupo acetila, isolando o composto **126**. Com esse resultado, pode-se concluir que a reação pode funcionar, mas novos testes devem ser realizados para encontrar a condição ideal de acoplamento.



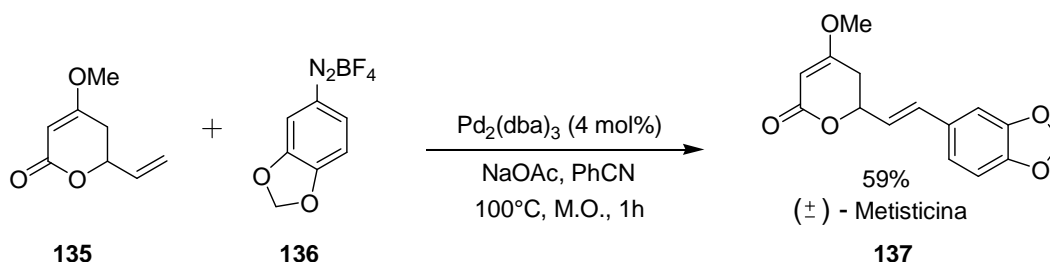
## - Capítulo 2 -

## 2 - Introdução

## 2.1 - Reação de Acoplamento de Sonogashira

Não há como quantificar a importância da utilização de metais de transição na química orgânica sintética. Há uma infinidade de exemplos na literatura contemporânea que faz uso desses metais como catalisadores para realizar ligações do tipo carbono-carbono, dentre os diferentes tipos de hibridização,<sup>57</sup> bem como ligações do tipo carbono-heteroátomos (nitrogênio/oxigênio).<sup>58</sup>

Não há como falar sobre esse tipo de reação sem citar a utilização dos diversos catalisadores de paládio que são empregados como mediadores nesse tipo de reação de acoplamento. Heck,<sup>59</sup> em 1975, foi um dos primeiros cientistas que realizou uma reação de acoplamento entre alcenos utilizando paládio (Pd) como catalisador. A partir desse exemplo, uma gama de reações que utilizam paládio e outros metais como co-catalisadores foram desenvolvidas por diversos grupos de pesquisa. Como é mostrado abaixo, utilizou-se a reação de Heck para sintetizar a (+/-) Metisticina **137** (Esquema 45).<sup>60</sup>



**Esquema 45** – Síntese da Metisticina via reação de Heck.<sup>60</sup>

<sup>57</sup> Handy, C. J.; Manoso, A. S.; McElroy, W. T.; Seganish, W. M.; DeShong, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12201.

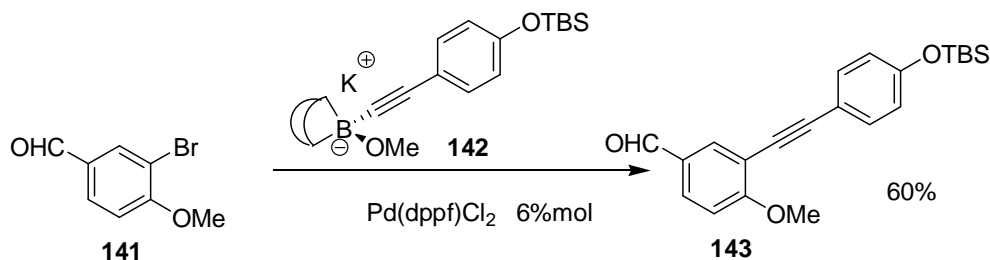
<sup>58</sup> Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald S. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5578.

<sup>59</sup> Dieck, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.

<sup>60</sup> Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3642.



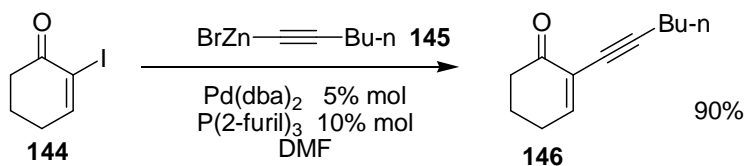
compostos robustos, pois não são afetados pela água, são pouco tóxicos, fáceis de serem retirados do meio reacional. No Esquema abaixo, observa-se o acoplamento entre o organo-borano **142** e o aldeído **141**, na presença de  $\text{Pd}^{2+}$ .<sup>62</sup>



**Esquema 47** – Síntese do intermediário **143** para formação da Deidrotremetona.<sup>62</sup>

### 2.1.3 - Reação de Negishi

Já a reação de Negishi envolve a utilização de organozinco na presença de  $\text{Pd}^0$ . Apresenta uma característica singular, pois o  $\text{Pd}^0$  pode ser substituído por  $\text{Ni}^0$  em alguns casos. No Esquema abaixo, observa-se o acoplamento entre o alcino **145** com um haleto ligado ao carbono  $\alpha$  de um sistema  $\alpha,\beta$  insaturado.<sup>63</sup>



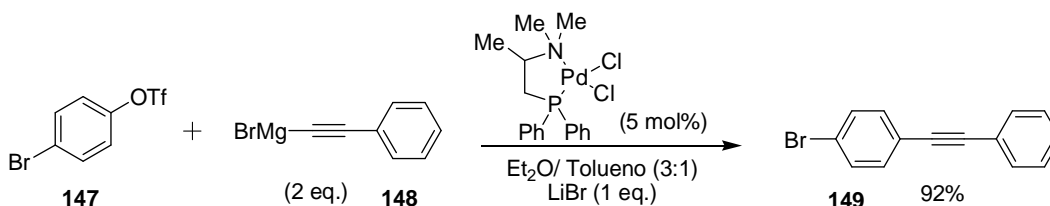
**Esquema 48** – Acoplamento de alcino a  $\alpha$ -cetona.<sup>63</sup>

<sup>62</sup> Fürstner, A.; Seidel, G. *Tetrahedron* **1995**, 51, 11165.

<sup>63</sup> Negishi, E.; Tan, Z.; Liou, S. Y.; Liao, B. *Tetrahedron* **2000**, 56, 10197.

### 2.1.4 - Reação de Kumada-Tamao-Corriu

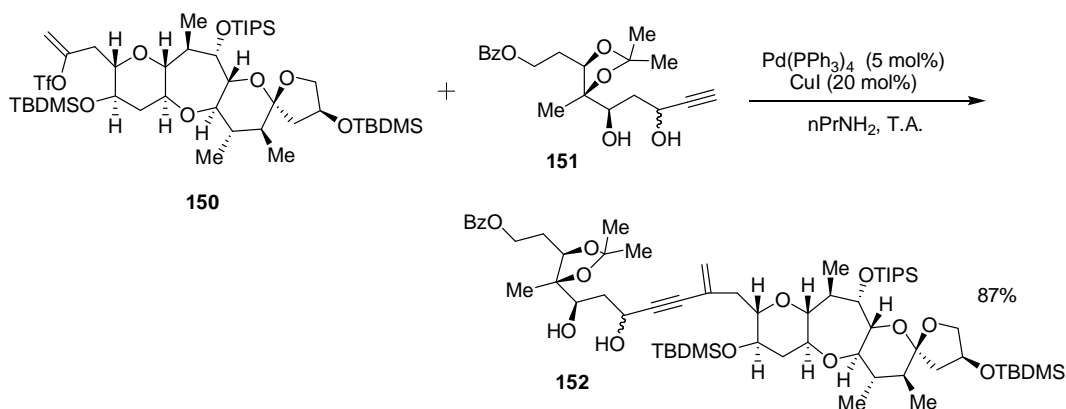
Na reação de Kumada-Tamao-Corriu, utiliza-se reagente de Grignard ou organolítio para realizar o acoplamento cruzado. Apesar de os compostos de Grignard serem facilmente preparados, essas reações apresentam uma desvantagem por serem bastante sensíveis à água. No Esquema abaixo, observa-se a regioseletividade entre os grupos de saída do composto **147** para formação do composto **149**.<sup>64</sup>



**Esquema 49** – Acoplamento do fenilacetileno com o composto **147**, via reação de Kumada-Tamao-Corriu, utilizando o reagente de Grignard **148**.<sup>64</sup>

### 2.1.5 - Reação de Sonogashira

Por fim, a reação de Sonogashira utiliza sais de cobre como co-metal e diferentes tipos de catalisadores de paládio. Esse tipo de reação é mais utilizada para realizar acoplamento entre carbonos de hibridização  $sp$  e  $sp^2$ . Observa-se no Esquema abaixo que esse tipo de reação pode ser utilizada em moléculas com alto nível de complexidade.<sup>65</sup>



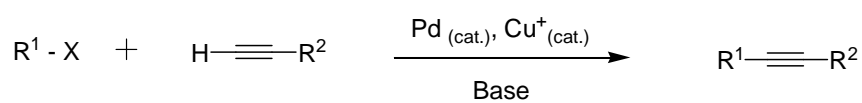
**Esquema 50** – Síntese de um fragmento da Singuatoxina.<sup>65</sup>

<sup>64</sup> Hayashi, T.; Kamikawa, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8922.

<sup>65</sup> Hamajima, A.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1205.

Como foi mostrado aqui, há vários exemplos na aplicação de reações de acoplamento entre grupos acetilênicos e carbonos do tipo  $sp^2$ , utilizando diversos metais para a síntese de produtos naturais, moléculas com interesse biológico e desenvolvimento de metodologias.<sup>66</sup>

Contemporâneos a Heck, Sonogashira e Hagihara<sup>67</sup> desenvolveram uma metodologia capaz de realizar esse tipo de acoplamento em um tempo reacional menor e à temperatura ambiente, utilizando quantidades catalíticas de iodeto de cobre (I), sendo considerada, hoje, a reação mais popular para o acoplamento de acetilenos com haletos de vinila (Esquema 51).<sup>68</sup>



$R^1$  = Arila, Heteroarila, Vinila  
 $R^2$  = Arila, Heteroarila, Alquila,  $SiR_3$   
 $X$  = I, Br, Cl, OTf

### Esquema 51 – Modelo geral para a reação de Sonogashira.<sup>68</sup>

Para realizar este tipo de acoplamento e melhorar os rendimentos de cada reação, pode-se variar as espécies ligadas ao átomo de carbono  $sp^2$ , aumentando a reatividade na etapa de adição oxidativa entre o Pd e o grupo de saída. A ordem de reatividade entre os grupos de saída ligados ao carbono  $sp^2$  está mostrada abaixo:<sup>69</sup>

Iodeto de Vinila  $\geq$  Triflato de Vinila > Brometo de Vinila > Cloreto de Vinila >  
 Iodeto de Arila > Triflato de Arila  $\geq$  Brometo de Arila > Cloreto de Arila

## 2.2 - Mecanismo da Reação de Sonogashira

A ordem de reatividade dos grupos mostrados acima está relacionada com a eletronegatividade de cada sistema. Quanto mais fraca e deficiente de

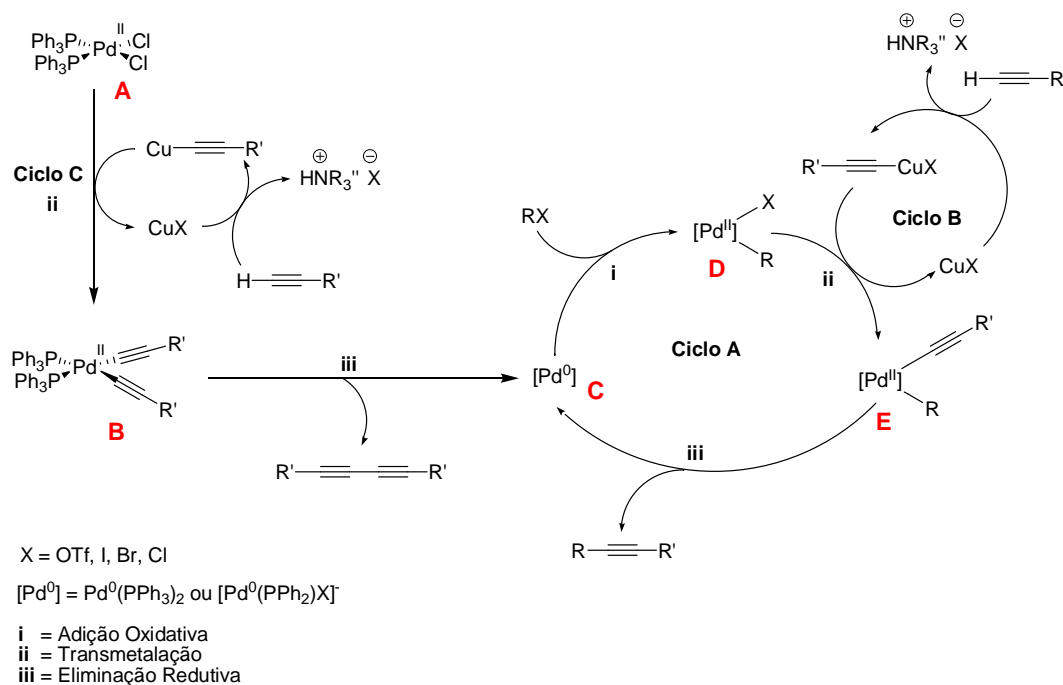
<sup>66</sup> Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46.

<sup>67</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.

<sup>68</sup> Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.

<sup>69</sup> Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979.

elétrons for a ligação entre o carbono  $sp^2$  e o grupo de saída, mais ativado se torna o sistema para que ocorra a adição oxidativa do paládio. Abaixo, está o ciclo catalítico da reação de Sonogashira para o melhor entendimento do mecanismo proposto (Esquema 52).<sup>66</sup>



**Esquema 52** – Ciclo da reação de Sonogashira.<sup>66</sup>

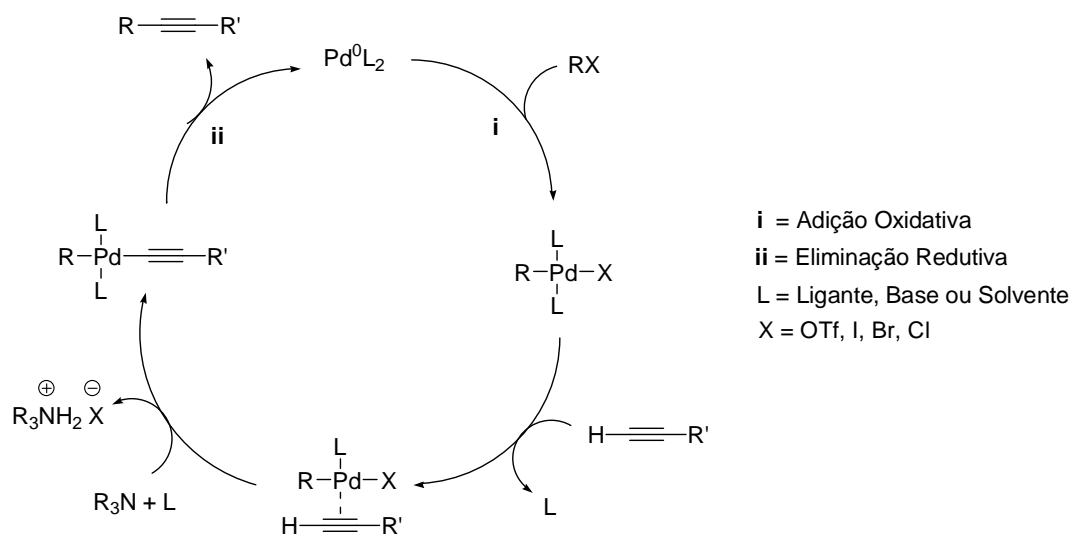
Mesmo sabendo que ocorre uma adição oxidativa e uma eliminação redutiva na formação de uma ligação carbono-carbono utilizando paládio como catalisador, não se sabe exatamente o que ocorre na etapa de transmetalização entre o cobre e o paládio.

Observando primeiramente o **Ciclo A**, imagina-se que a espécie **C**  $[Pd^0]$ , no seu estado neutro  $Pd^0(PPh_3)_2$  com 14 elétrons, ou o complexo aniônico  $[Pd^0(PPh_3)_2X]^-$ ,<sup>66</sup> é o catalisador ativo para dar início ao ciclo catalítico da reação de Sonogashira. Quando o catalisador encontra-se no estado oxidado ( $Pd^{2+}$ ), é necessário reduzi-lo *in situ* para seu estado ativo ( $Pd^0$ ). Certos ligantes como fosfinas e aminas, e determinados solventes, por terem a capacidade de doador de elétrons, têm essa função de agentes redutores no meio reacional. Quando o catalisador se encontra na forma reduzida, a simples perda de ligantes *in situ*, gera o catalisador ativo.

A espécie **D** é gerada a partir da adição oxidativa no carbono  $sp^2$  ligado ao grupo X. Simultaneamente ao **Ciclo A**, ocorre o **Ciclo B**, responsável pela formação do organocuprato. Após a complexação do cobre com os orbitais  $\pi$  do acetileno, bases orgânicas como aminas secundárias e terciárias ou bases inorgânicas como carbonatos são utilizadas para abstrair o hidrogênio ácido do acetileno e gerar o composto reativo. No processo de transmetalração entre a espécie **D** de paládio (II) e o organocuprato (**Ciclo B**), gera-se a espécie **E**. Com a isomerização *cis/trans* e consecutiva eliminação redutiva de **E**, o produto proveniente do acoplamento entre o carbono  $sp$  e o carbono  $sp^2$  é formado e, conseqüentemente, a espécie **C** é regenerada para entrar novamente no ciclo catalítico da reação (Esquema 52).<sup>68,69</sup>

O **Ciclo C** mostra uma reação lateral que ocorre *in situ* entre dois acetilenos. Geralmente, os acetilenos são compostos caros e de difícil obtenção e, a geração do organocuprato juntamente com o catalisador de paládio pode formar a espécie **B**. Após a transmetalração e posterior eliminação redutiva, gera-se o subproduto indesejado proveniente do acoplamento entre dois acetilenos (reação de Glaser). A adição lenta desse reagente no meio reacional é uma tentativa de evitar a formação desse composto.

Há na literatura alguns exemplos da reação de Sonogashira sem a utilização de Cobre. Como é mostrado abaixo,<sup>68</sup> o ciclo catalítico da reação é similar ao anterior.



**Figura 29** – Reação de Sonogashira sem cobre.<sup>68</sup>

Geralmente, na reação de Sonogashira sem a presença de cobre, as aminas orgânicas utilizadas não são fortes o suficiente para remover o hidrogênio ácido do acetileno. Para que ocorra essa etapa, o catalisador de paládio complexa com os orbitais  $\pi$  do acetileno, abaixando o LUMO do sistema, tornando o hidrogênio ácido o suficiente para ser abstraído pela base orgânica.

As aminas têm grande importância em procedimentos que não utilizam cobre como co-catalisador. Nessas condições, aminas secundárias como a diisopropilamina (DIPA) e piperidina são utilizadas em grande excesso e até como solventes da reação. O uso desse excesso está relacionado com a importância no deslocamento do equilíbrio para a substituição de uma fosfina no complexo *trans*-RPdX(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> por uma amina secundária.<sup>70</sup> A reversibilidade do equilíbrio na troca de ligantes depende da basicidade e do impedimento estérico gerado pela amina no complexo. A necessidade na troca dos ligantes está relacionada com a etapa de substituição entre um ligante e o alcino. Como a fosfina é um ligante muito mais forte que a amina, sua presença no complexo de paládio impediria a complexação com o sistema  $\pi$  do alcino, impossibilitando a etapa de eliminação redutiva. Mesmo havendo uma competição entre a amina e o alcino, a etapa de complexação ocorre de forma efetiva.

Há alguns exemplos na literatura que realizam a reação de Sonogashira na ausência de cobre<sup>71</sup> e trocam a amina por bases inorgânicas como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Outros fazem o uso de ligantes complexos utilizados também na reação de Buchwald.<sup>72</sup> Há também exemplos de acoplamentos entre um carbono sp e sp<sup>2</sup> na ausência de paládio.<sup>73</sup> Porém, reações com essa metodologia se encaixam no modelo de Ullmann.

<sup>70</sup> Jutand, A.; Negri, S.; Principaud, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 631.

<sup>71</sup> de Lima, P. G.; O. Antunes, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2506.

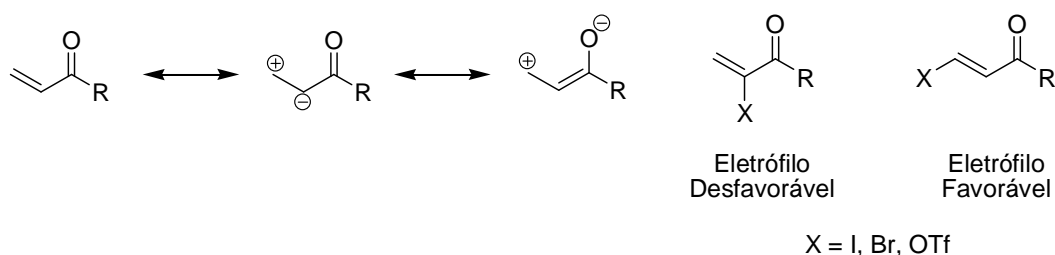
<sup>72</sup> Ngassa, F. N.; Lindsey, E. A.; Haines, B. E. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4085.

<sup>73</sup> Ma, D.; Liu, F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4844.



## 2.3 - Reação de Sonogashira em Sistemas $\alpha,\beta$ -Insaturados

Sabe-se que a posição do haleto ligado ao carbono  $sp^2$  em um sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado ( $\alpha$  ou  $\beta$ ) influencia diretamente na reação de acoplamento catalisada por paládio.<sup>68</sup> Com os estados de ressonância característicos dos sistemas conjugados, cada átomo apresenta uma densidade de carga, positiva ou negativa, influenciando diretamente na etapa de adição oxidativa do paládio (Figura 31).

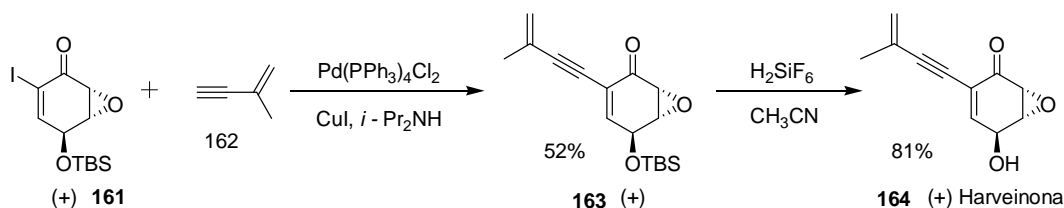


**Figura 31** – Distribuição eletrônica em um sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado.

Grupos de saída como halogênios e triflatos favorecem a adição oxidativa do paládio quando estão na posição  $\beta$  em sistemas conjugados, pois, o maior caráter positivo presente neste átomo de carbono facilita a formação desse intermediário no ciclo catalítico. Já no caso dos alcinos, a conjugação com grupos retiradores de densidade eletrônica dificulta a reatividade do sistema. No mecanismo da reação, estes apresentam um caráter nucleofílico, e, com a adição de um grupo retirador de elétrons, gera um maior caráter eletrofílico, dificultando assim, a formação do organometálico de cobre.

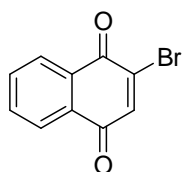
Quando se comparam regioisômeros que apresentam uma variação na posição dos haletos em sistemas conjugados ( $\alpha$  ou  $\beta$ ), observam-se diferentes resultados com relação à reatividade. Reações com haletos na posição  $\beta$  ocorrem facilmente enquanto que, na posição  $\alpha$ , as reações não ocorrem em condições normais da reação de Sonogashira (Esquema 53).<sup>69,74</sup>





**Esquema 55** – Síntese da (+) Harveinona.<sup>75</sup>

Como já foi visto anteriormente, as quinonas apresentam várias atividades biológicas. Com isso, há um grande interesse por parte da comunidade científica em sintetizar diversos tipos de moléculas contendo o núcleo quinônico. Aplicando a reação de Sonogashira em sistemas mais complexos, como é o caso das quinonas, nota-se uma peculiaridade a respeito da posição “dual” dos haletos em relação ao grupo carbonila (Figura 32).



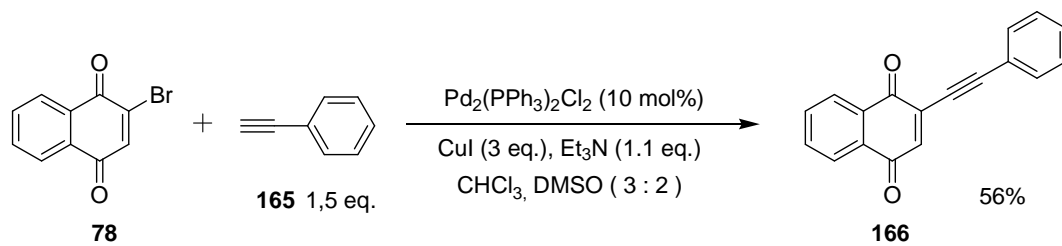
**Figura 32** – Bromonaftoquinona 78.

Tomando como referência a carbonila que está para cima, observa-se que o haleto encontra-se na posição  $\alpha$  do sistema conjugado. Por outro lado, este mesmo haleto está na posição  $\beta$  da outra carbonila, logo a característica eletrofílica da ligação carbono–haleto não é tão acentuada como é esperado em sistemas mais simples.

Para realizar a reação de Sonogashira em sistemas quinônicos, Romanov<sup>76</sup> e colaboradores modificaram as condições para que o acoplamento fosse realizado. Ao invés de utilizar quantidades catalíticas de  $\text{CuI}$ , os autores utilizaram três equivalentes de  $\text{CuI}$  e uma mistura de dois solventes,  $\text{DMSO}$  e  $\text{CHCl}_3$ , necessários para tornar os reagentes solúveis (Esquema 56).

<sup>75</sup> Miller, M. W.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1582.

<sup>76</sup> Romanov, V. S., Ivanchikova, I. D.; Moroz, A. A.; Shvartsberga, M. S. *Rus. Chem. Bull. Int. Ed.* **2005**, 54, 1686.



**Esquema 56** – Reação de Sonogashira na quinona **78**.<sup>76</sup>

## - Objetivos -

Uma série de fármacos e compostos biologicamente ativos, a exemplo da mitomicina, apresentam em sua estrutura tanto o núcleo indólico quanto o núcleo quinônico. Com isso, os objetivos desse trabalho foram:

- Sintetizar moléculas da classe das pirrolonaftoquinonas, variando as aminas e os acetilenos utilizados.
- Estabelecer uma metodologia eficiente para sintetizar uma classe de compostos inéditos, contendo o núcleo pirrolonaftoquinônico e um fragmento de chalcona.

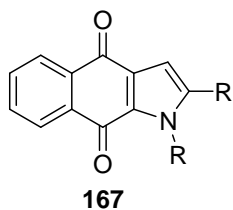
## Capítulo 2

### - Resultados e Discussão -

#### 2.1 – Sistemas Pirrolonaftoquinonas

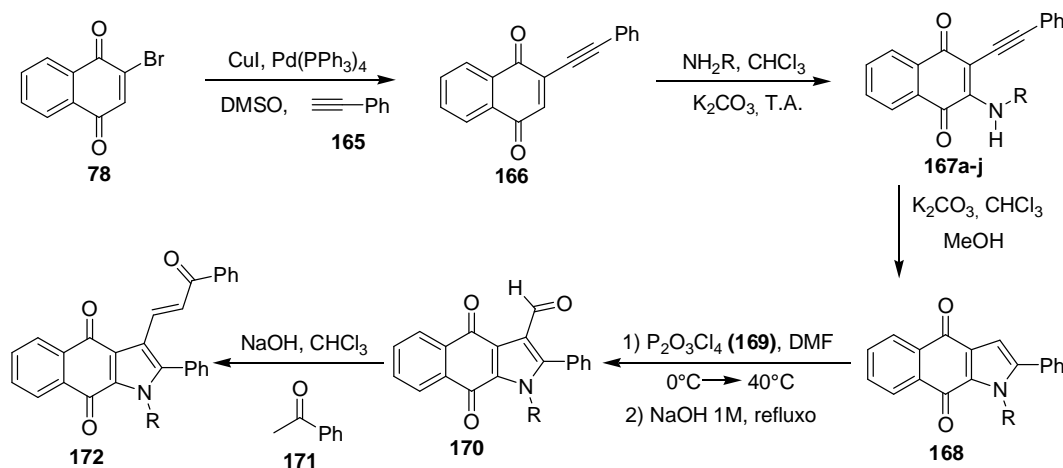
Como as reações de síntese das aminonaftoquinonas reduzidas para uma posterior tentativa de reação multicomponente não estavam indo muito bem, pensou-se em realizar um trabalho paralelo com outra classe de moléculas, mas que apresentasse o mesmo núcleo quinônico, e que em sua estrutura também apresentasse o grupo funcional amina, pois o foco do trabalho é acoplar aminoácidos na estrutura da quinona, visando sintetizar uma classe de compostos que apresentem alguma atividade biológica.

A classe de compostos que se vislumbrou sintetizar faz parte da classe das pirrolonaftoquinonas, ou seja, em sua estrutura apresenta tanto os dois anéis de seis átomos fundidos característicos das quinonas quanto o heterociclo de cinco membros, com o átomo de nitrogênio proveniente da amina (Figura 33).



**Figura 33** - Sistema pirrolonaftoquinona.

Duas rotas sintéticas diferentes para sintetizar a molécula alvo **167** foram propostas conforme os Esquemas 57 e 58.

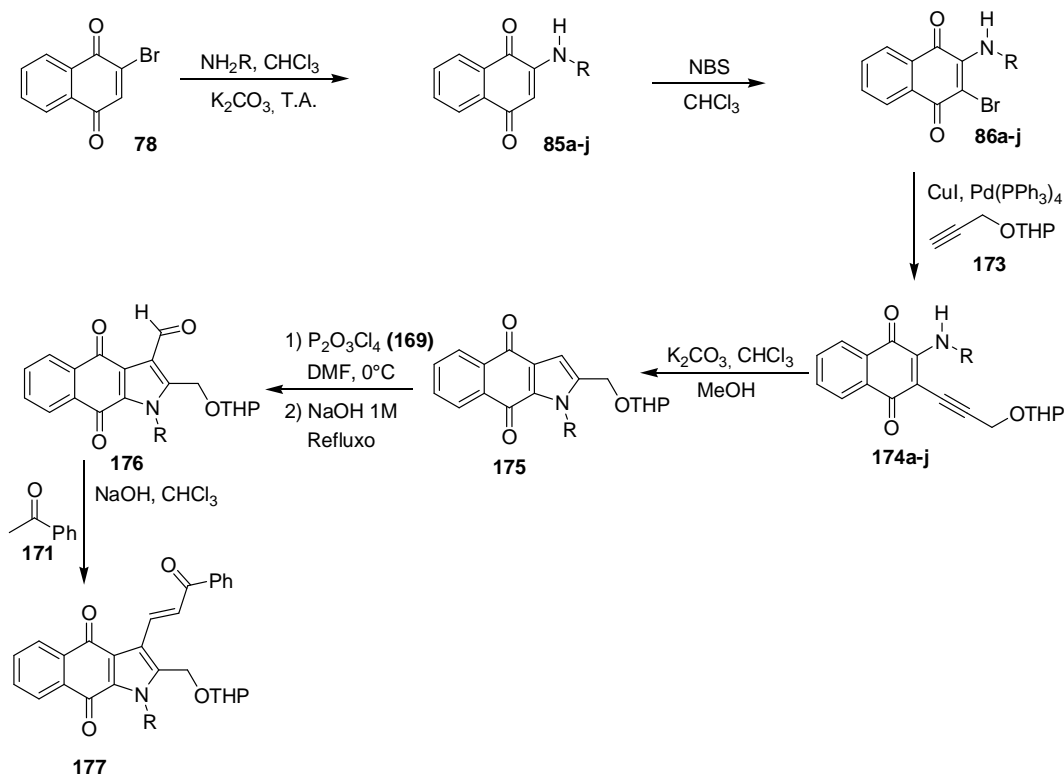


**Esquema 57** - Primeira rota sintética proposta para a síntese do composto **172**.

A rota proposta começa com o acoplamento do fenilacetileno, via reação de Sonogashira, utilizando o catalisador de paládio ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) e iodeto de cobre. Em seguida, faz-se uma reação de adição de Michael com o mesmo grupo de aminas mostrado no capítulo 1. Se a reação de eletrociclicização não ocorrer na mesma etapa da adição da amina, esta será realizada na presença de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Após a formação do anel heterocíclico pirrol, pretende-se colocar um aldeído no carbono  $\alpha$  enamina (utilizando o reagente cloreto de fosforila, **169**), como já é conhecido na literatura,<sup>77</sup> com posterior formação de uma chalcona utilizando acetofenona e NaOH. A molécula alvo possui três classes de compostos que apresentam atividade biológica, o anel quinônico, o anel pirrólico e a classe das chalconas.

Na segunda rota sintética haveria a transformação da bromonaftoquinona **78** na aminonaftoquinona **85a-j**, para em seguida, realizar a bromação  $\alpha$  ao grupo carbonila (Esquema 58). Com o bromo adicionado à molécula, a próxima etapa seria realizar a reação de Sonogashira com os alcinos disponíveis em nosso laboratório. O resto da rota proposta se iguala com a primeira proposta, ou seja, ciclização do heterociclo e posterior formação da chalcona na molécula.

<sup>77</sup> Coowar, D.; Bouissac, J.; Hanbali, M.; Paschaki, M.; Mohier, E.; Luu, B. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6270.



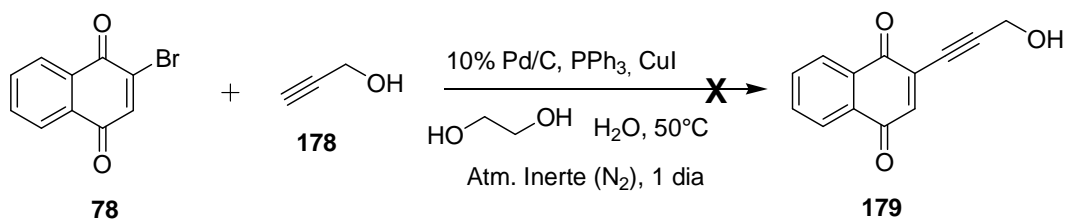
**Esquema 58** - Segunda rota sintética proposta para a síntese do composto 177.

## 2.2 - Reação de Sonogashira

Um estudo metodológico para a reação de acoplamento de Sonogashira entre a bromonaftoquinona **78** e o 1-butinol foi realizado, uma vez que na primeira revisão bibliográfica não foi encontrado nenhum artigo relacionado com a reação de Sonogashira em sistemas quinônicos. A primeira tentativa utilizava Pd/C e 1-butinol<sup>78</sup> desprotegido como é mostrado no Esquema 59. A reação foi acompanhada por CCD e não foi observada diferença alguma, mesmo após 1 dia de agitação, sendo isolados os reagentes de partida.

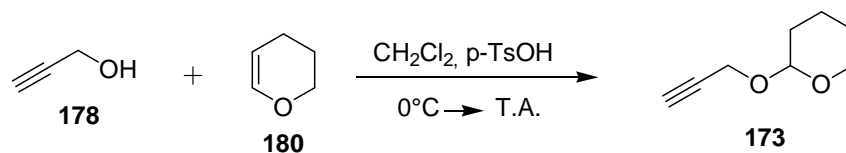
<sup>78</sup> Batchu, V. R.; Subramanian, V.; Parasuraman, K.; Swamy, N. K.; Kumar, S.; Pal, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9869.





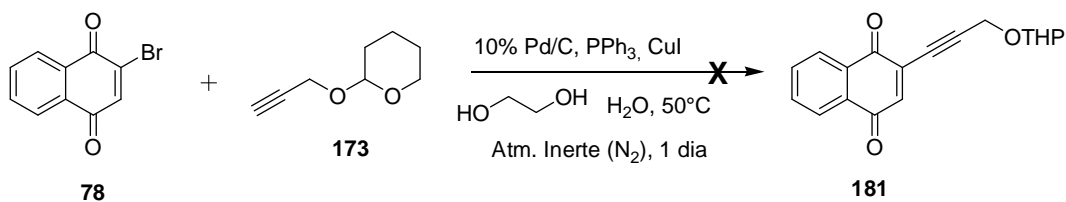
**Esquema 59** - Tentativa da reação de acoplamento de Sonogashira entre a bromoanftoquinona **78** e 1-butinol **178**.

Imaginando que a reação não tenha ocorrido por causa do grupo hidroxila do álcool propargílico não estar protegido, fez-se uma reação simples de proteção do alcino com o tetraidropirano (THP), na presença de quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH),<sup>79</sup> Esquema 60.



**Esquema 60** - Proteção do álcool propargílico.<sup>79</sup>

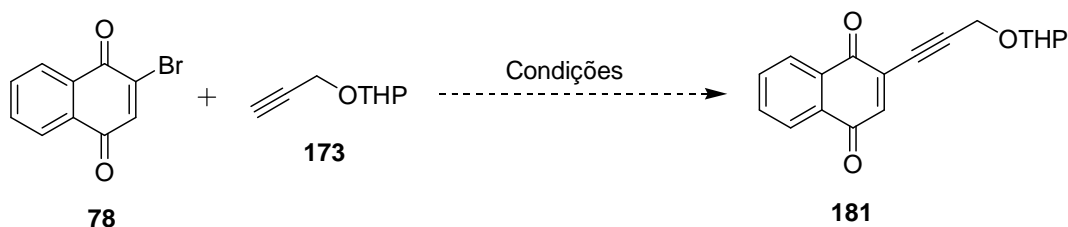
Com isso, a reação foi realizada nas mesmas condições mostradas anteriormente, mas agora com o álcool propargílico protegido (Esquema 61).



**Esquema 61** - Tentativa da reação de Sonogashira da bromoanftoquinona **78** com o álcool propargílico THP-protegido **173**.

Como a reação não estava ocorrendo, foram feitas outras tentativas nas condições mostradas na Tabela 9, utilizando a bromoanftoquinona e o 1-propinol protegido com THP.

<sup>79</sup> Blond, G.; Bour, C.; Salem, B.; Suffert, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1075.

**Tabela 9** - Condições reacionais para o acoplamento de Sonogashira.


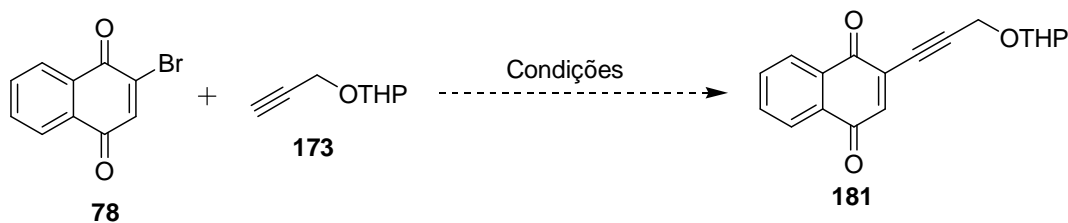
Entrada	Alcino (equiv.)	Condições Reacionais	Referência
<b>1</b>	2	PdCl <sub>2</sub> (10%mol), Pirrolidina (10 mmol) H <sub>2</sub> O (2,5 mL), 50°C, 1 dia	80
<b>2</b>	3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5% mol), CuI(10%mol) <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH (2eq.), THF (10 mL), atm. inerte	75

a) Em todas as condições estudadas foi utilizado 1 mmol da bromonaftoquinona.

Nenhuma das tentativas acima foi bem sucedida. Como o substrato na referência 75 é similar ao nosso, com um halogênio  $\alpha$  ao grupo carbonila, foram utilizadas essas condições para fazer o estudo metodológico variando as condições no intuito de realizar a reação de Sonogashira no sistema desejado.

No artigo utilizado como referência, os autores utilizam o PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> como catalisador para realizar essas reações de acoplamento em sistemas similares ao nosso. Como em nosso laboratório não havia esse catalisador, tentou-se fazer essas reações com o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (Tabela 10).

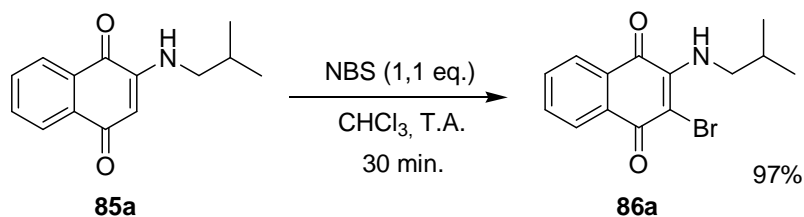
<sup>80</sup> Liang, B.; Dai, M.; Chen, J. Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391.

**Tabela 10** - Condições reacionais para a reação de Sonogashira.


Entrada	Alcino 173 (eq)	Condições <sup>a</sup>
1	3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (2,5% mol), CuI(2,5%mol) DIPEA (2eq.), DMF (7mL), atm. inerte
2	3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10% mol), CuI(10%mol) DIPEA (2eq.), DMF (7mL), atm. inerte
3	3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10% mol), CuI(10%mol) DIPEA (2eq.), THF (10 mL), atm. inerte
4	3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10% mol), CuI(10%mol) Et <sub>3</sub> N (4eq.), DMF (10 mL), atm. inerte
5	3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10% mol), CuI(10%mol) Et <sub>3</sub> N (4eq.), Tolueno (10 mL), atm. inerte
6	4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10% mol), CuI(10%mol) Et <sub>3</sub> N (4eq.), CH <sub>3</sub> CN (10 mL), atm. inerte
7	4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10% mol), CuI(10%mol), Et <sub>3</sub> N (4eq.) CH <sub>3</sub> CN (10 mL), atm. inerte, 50°C
8	4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10% mol), CuI(10%mol), Et <sub>3</sub> N (4eq.) DMF (10 mL), atm. inerte, 50°C

a) Em todas as condições foi utilizado 1 mmol do composto **78**.

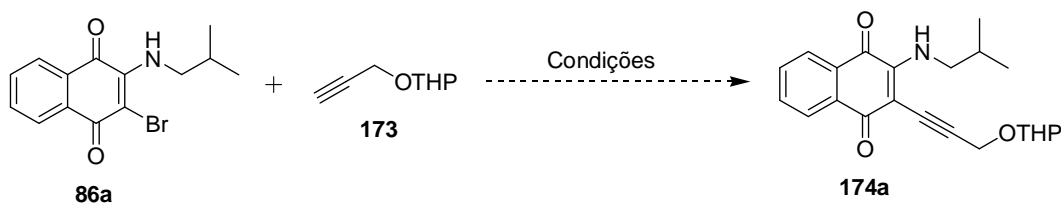
Nenhuma das condições investigadas acima foi bem sucedida. Na tentativa de se obter o produto **181**, pensou-se partir da aminonaftoquinona contendo o átomo de bromo na posição  $\alpha$  ao grupo carbonila. Com esse intuito, para realizar os testes da reação de Sonogashira, fez-se necessário sintetizar a aminonaftoquinona bromada **86a**. Esta reação foi feita facilmente a partir da aminonaftoquinona **85a** na presença de NBS em CHCl<sub>3</sub>. O composto desejado foi isolado em 97% de rendimento (Esquema 62).



**Esquema 62** - Bromação da aminonaftoquinona **85a**.

Uma vez sintetizado o composto **86a**, fez-se um pequeno estudo metodológico da reação de Sonogashira utilizando o álcool propargílico THP-protetido **173**. As condições testadas estão na Tabela abaixo:

**Tabela 11** - Condições para a reação de Sonogashita utilizando a aminonaftoquinona **86a** como matéria prima.



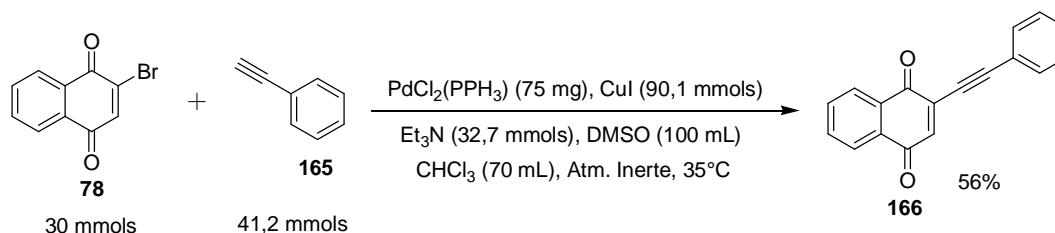
Entrada	Alcino (eq)	Condições <sup>a</sup>
1	3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10% mol), CuI(10%mol) DIPEA (2eq.), DMF (10mL), atm. inerte, 70°C
2	3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10% mol), CuI(10%mol), Et <sub>3</sub> N (4eq.) CH <sub>3</sub> CN (10 mL), atm. inerte, 90°C
3	4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10% mol), CuI(10%mol) Et <sub>3</sub> N (4eq.), DMF (10 mL), atm. inerte, 90°C
4	4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (20% mol), CuI(20%mol), Et <sub>3</sub> N (4eq.) DMF (10 mL), atm. inerte, 100°C

a) Em todas as condições foi utilizado 1 mmol do composto **86a**.

Mais uma vez, em nenhuma das condições mostradas acima observou-se a formação do produto desejado. Com isso, fez-se uma nova revisão bibliográfica para encontrar modelos similares. Nessa revisão, foi encontrado

um artigo<sup>81</sup> onde os autores sintetizaram compostos muito parecidos com os que desejávamos preparar. É importante ressaltar que a publicação desse artigo foi exatamente na época em que as ideias da síntese dessa classe de compostos foram obtidas, e como ainda estava no começo do desenvolvimento do trabalho, o artigo mencionado ainda não havia sido disponibilizado na internet.

Como o artigo não apresenta parte experimental nem *Supporting Information*, o autor citou referência 76 que mostram a parte experimental do acoplamento de alcinos terminais em sistemas quinônicos através de catalisadores de paládio e cobre (reação de Sonogashira). As condições reacionais são diferentes das testadas anteriormente como é mostrado no Esquema 63.



**Esquema 63** - Condições da reação de Sonogashira apresentada na referência 76.

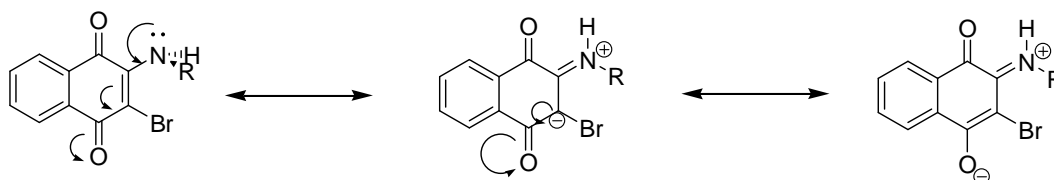
Observando as condições acima, nota-se uma grande diferença na quantidade utilizada de  $\text{CuI}$ , três equivalentes, e a mistura de solventes,  $\text{DMSO}/\text{CHCl}_3$ , com a finalidade de tornar o meio mais solúvel, tanto para a fase orgânica quanto para os sais presentes no meio reacional. O rendimento moderado mostra a complexidade da reação e a possibilidade de reações laterais com o acoplamento cruzado entre o fenilacetileno. Outro fator importante é a utilização do  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  ao invés do uso de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como catalisador. Provavelmente, o estado de oxidação e o volume espacial ocupado pelos ligantes do paládio devem interferir na etapa de adição oxidativa no ciclo catalítico da reação, abaixando a quantidade de energia cedida ao sistema, podendo-se fazer essa reação à temperatura ambiente.

Logo, as condições testadas para a reação de Sonogashira se mostraram ineficazes, tanto para a primeira tentativa, utilizando a

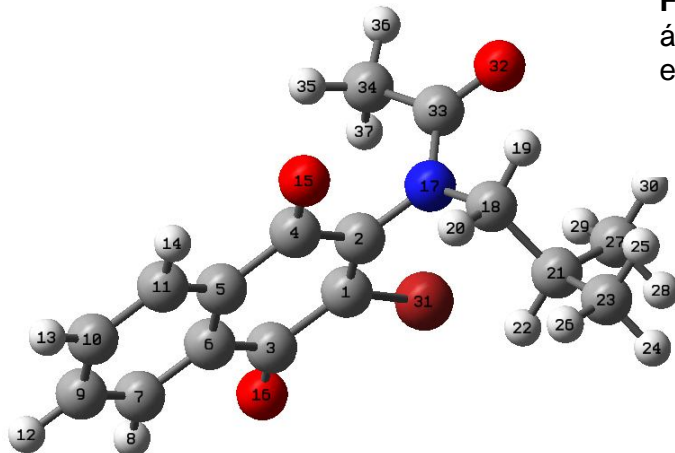
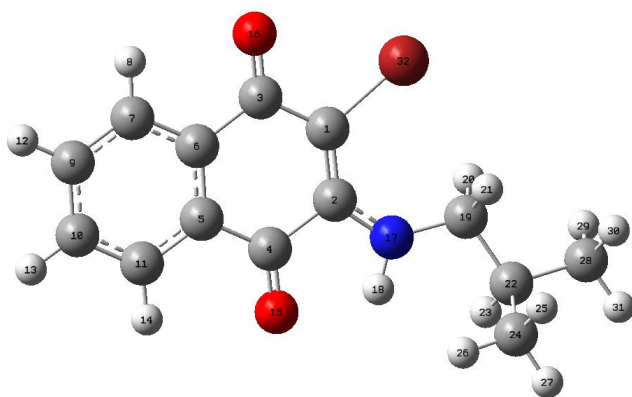
<sup>81</sup> Shvartsberg, M. S.; Kolodina E. A.; Lebedeva, N. I.; Fedenok L. G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6769.

bromonaftoquinona **78** como matéria prima, quanto na utilização da aminonaftoquinona bromada.

A referência 81, na qual foi sintetizada a pirrolonaftoquinona, relata a importância da acilação do grupo amina para que as reações de acoplamento com o alcino, e posterior ciclização do anel pirrólico funcionem. A necessidade dessa acilação está relacionada com a densidade eletrônica presente no carbono C1 devido às estruturas de ressonância presentes na molécula quando há o grupo funcional amina em sua estrutura (Esquema 64).



**Esquema 64** - Ressonância do par de elétrons do átomo de nitrogênio no composto **86a**.



**Figura 30** - Numeração dos átomos dos compostos **86a** e **182a**.

Como o par de elétrons de uma amina do tipo vinílica faz parte de todo sistema conjugado, este fica deslocalizado pelo sistema, fazendo com que o carbono ligado ao bromo (C1) apresente uma alta densidade de carga negativa, tornando mais difícil a adição oxidativa do paládio ao carbono ligado ao haleto.<sup>69</sup> Essa ressonância proveniente do par de elétrons do átomo de nitrogênio torna o carbono ligado ao bromo menos eletrofílico, mesmo estando este ligado a um carbono na posição 1 do sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado, na qual apresenta uma certa densidade de carga positiva.

Este fator é contra balanceado devido à presença da outra carbonila no sistema quinônico na posição C4. Ao mesmo tempo em que o carbono no qual o átomo de bromo está ligado faz parte do LUMO de um sistema conjugado da molécula, este mesmo carbono se torna o HOMO do outro sistema conjugado, fazendo com que o carbono tenha um caráter menos positivo.

Outro motivo que deve ser levado em consideração seria a aproximação do organometálico gerado entre o sal de cobre e o alcino. Nesse composto, há uma grande concentração de carga negativa, pois esse organometálico gerado *in situ* é o nucleófilo da reação. Sendo assim, se o eletrófilo está com um caráter mais negativo, a outra etapa determinante do ciclo catalítico da reação, a transmetalização, se torna menos provável de acontecer.

Para melhor explicar essas afirmações, foram utilizados programas computacionais, tais como Gaussian 09, HyperChem 7.5 e Mocalc para a otimização das estruturas moleculares apresentadas nas Figuras **35** e **36**, com o nível de cálculo Teoria do Funcional de Densidade (B3LYP/6-31G\*<sup>43</sup>). Partindo-se destas estruturas minimizadas foram calculadas propriedades geométricas (distâncias, ângulos) e eletrônicas (Orbitais de fronteira, cargas atômicas e descritores de reatividade).

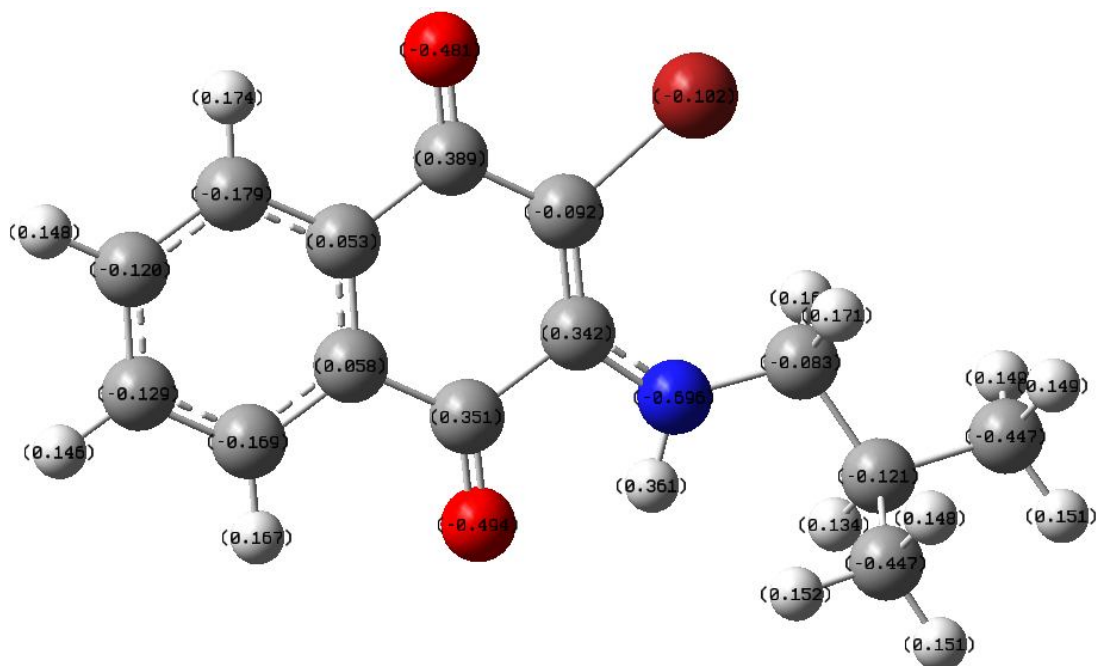


Figura 35 – Densidade de carga do composto **86a** em unidades atômicas.

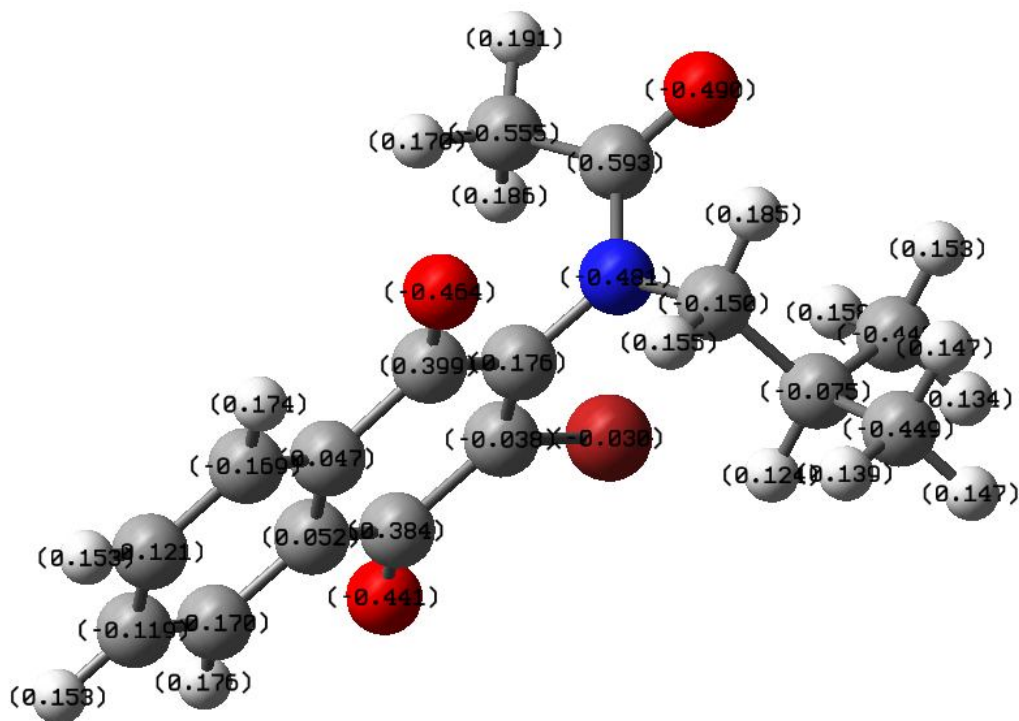


Figura 316 – Densidade de carga do composto **182a** em unidades atômicas.

Observando os valores de densidade de carga da molécula **86a** na Figura 35, o carbono onde se encontra o átomo de bromo (C1) apresenta um



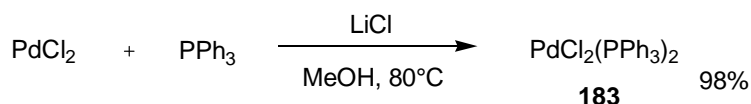
valor de -0,092 u.a., mostrando que há uma pequena, porém considerável, densidade de carga negativa neste carbono, confirmando as afirmações mencionadas acima.

Já na Figura 36, têm-se os valores de densidade de carga da molécula **182a**. Os valores obtidos mostram que a presença de um grupo amida na molécula faz com que o carbono ligado ao bromo (C1) apresente um caráter mais positivo (-0,038 u.a.) do que a molécula **85a**.

Comparando esses dois valores das energias dos orbitais de fronteira, pode-se concluir que a presença do grupo amida faz com que o carbono C1 apresente um caráter mais positivo. Observa-se também que o átomo de bromo acompanha esse segmento, tendo um caráter mais positivo na molécula acetilada. Sendo assim, a metalação entre o carbono C1 e o catalisador de paládio se torna mais efetiva, fazendo com que a reação de Sonogashira possa ocorrer.

Com a metodologia da reação de Sonogashira descrita e suas devidas conclusões a respeito dos detalhes desta reação, propôs-se a recomeçar a síntese da pirrolonaftoquinona por meio da primeira rota citada, que começa com o acoplamento do fenilacetileno na bromonaftoquinona **78**.

Para realizar essa reação, foi necessário preparar o catalisador  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ . Com base em procedimentos já descritos na literatura,<sup>82</sup> o catalisador foi preparado a partir de cloreto de paládio, trifenilfosfina e cloreto de lítio em metanol, a 80 °C (Esquema 65). É importante ressaltar que este catalisador de Paládio é bastante instável. Por isso, armazenou-se em baixas temperaturas e sob atmosfera inerte de argônio.

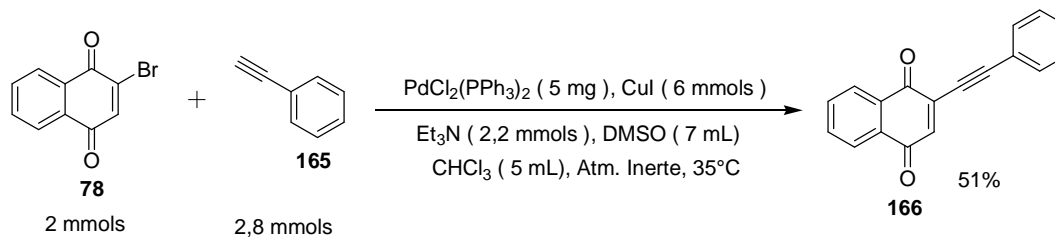


**Esquema 65** - Síntese do catalisador de paládio (II),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ .

Uma vez sintetizado o catalisador e realizado o tratamento prévio dos reagentes e solventes, as mesmas condições da reação de Sonogashira relatada anteriormente foram repetidas, mudando-se apenas as quantidades

<sup>82</sup> Oskooie, H. A.; Heravi, M. M.; Behbahani, F. K. *Molecules* **2007**, *12*, 1438.

dos materiais de partida e substituindo o 1-butanol pelo fenilacetileno (Esquema 66).

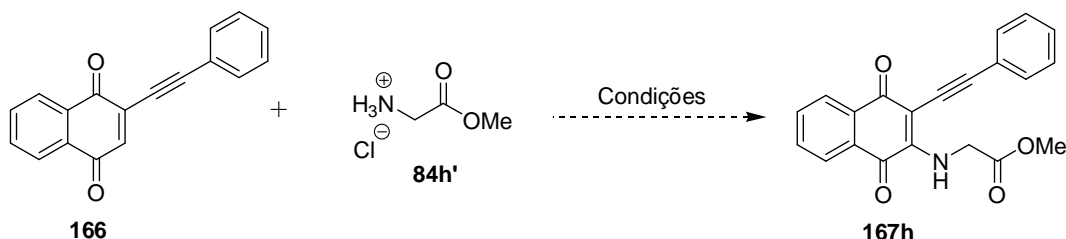


**Esquema 66** - Aplicação das condições reacionais da referência 76.

Com as condições mostradas no Esquema acima, a reação de Sonogashira foi bem sucedida, e com rendimentos próximos ao do artigo de referencia. O composto **166** foi caracterizado por infravermelho e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

A próxima etapa seria a adição de Michael, utilizando a glicina metil éster como nucleófilo. As condições testadas para essa reação estão mostradas na Tabela 12.

**Tabela 12** - Condições reacionais para adição de Michael, utilizando a glicina metil éster como nucleófilo.



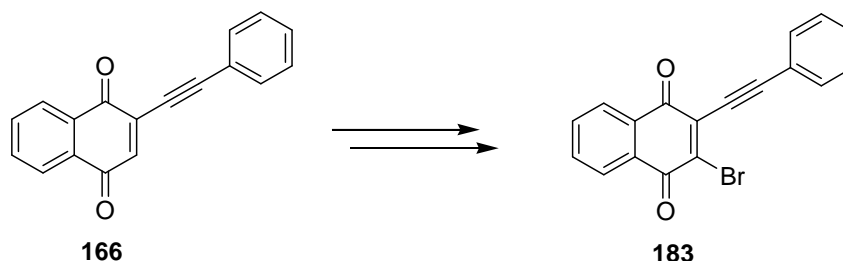
Entrada	Glicina Metil Éster	Condições <sup>a</sup>
1	2,0 mmols	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Dioxano T.A., 1 dia
2	4,0 mmols	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Dioxano T.A., 1 dia
3	4,0 mmols	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , TMG, Dioxano T.A., 1 dia
4	4,0 mmols	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , TMG, Dioxano 60°C, 1 dia
5	4,0 mmols	NaH, THF, Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 50°C, 1 dia

a) Em todas as condições foi utilizado 0,5 mmol do composto **166**.

As tentativas mostradas acima não foram bem sucedidas. Provavelmente, a diferença de energia do LUMO do eletrófilo e do HOMO do nucleófilo é grande, o que leva a uma alta energia de ativação, dificultando o ataque nucleofílico da glicina ao composto **166**. Não se tentou reproduzir as condições do autor, pois o intuito deste trabalho é realizar novos compostos, com uma variedade de aminas acopladas ao sistema quinônico que apresentem possível atividade biológica.

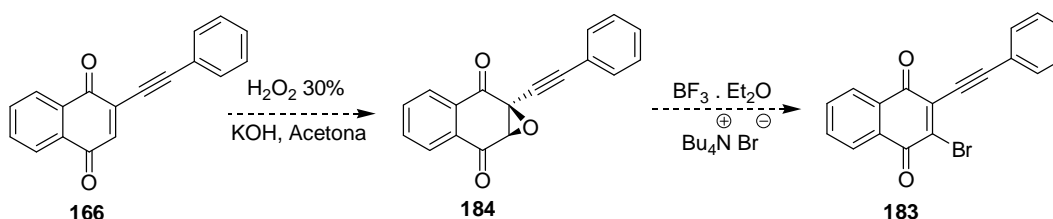
Para tornar a quinona mais reativa na reação de adição de Michael, pensou-se em substituir o átomo de hidrogênio em C3 por um átomo de halogênio, como por exemplo bromo, no intuito de diminuir o LUMO do

eletrófilo, e ter um bom grupo abandonador na molécula, aumentando a probabilidade de um ataque nucleofílico da amina (Esquema 67).



**Esquema 67** - Bromação em C3 do composto **166**.

Tentou-se realizar essa reação com NBS, porém, o produto desejado não foi obtido. Não foi encontrado na literatura nenhum exemplo similar para a bromação direta neste tipo de sistema conjugado. Fazendo uma revisão bibliográfica, foi encontrado um artigo<sup>83</sup> o qual mencionava a síntese de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com um átomo de bromo na posição  $\alpha$  cetona, utilizando como matéria prima seus respectivos epóxidos. Essa bromação ocorreria na presença de  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ , funcionando como um ácido de Lewis, e brometo de tetrabutíil amônio como fonte de íons brometo (Esquema 68).



**Esquema 68** - Proposta de síntese do composto **183** com base na referência 83.

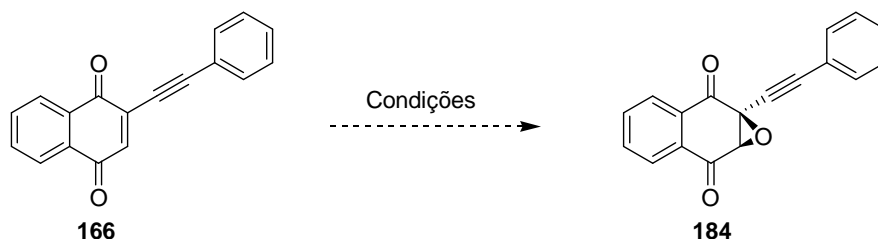
Para realizar a bromação do composto **166**, é necessário preparar primeiramente o epóxido **184**. Sendo assim, procurou-se condições para a epoxidação  $\alpha$  carbonila da dupla ligação conjugada em sistemas quinônicos.

<sup>83</sup> Mandal, A. K.; Mahajan, S. W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2293.

## 2.3 - Tentativa de preparação do epóxido

Com o intuito de adicionar um haleto no carbono C3 do composto **166** para posteriormente realizar a reação de Michael descrita na Tabela 12, primeiramente é necessário realizar a síntese do epóxido **184**. Para isso, várias condições reacionais foram testadas (Tabela 13).

**Tabela 13** - Condições reacionais para a epoxidação do composto **166**.



Entrada	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30%	Condições <sup>a</sup>	Referência
1	2,0 mmols	$\xrightarrow[\text{CHCl}_3, \text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-]{\text{H}_2\text{O}_2\ 30\%, \text{LiOH}}$ <b>X</b>	84
2	4,0 mmols	$\xrightarrow[\text{Aliquat 366}^{\text{®}}]{\text{H}_2\text{O}_2\ 30\%, \text{LiOH}, \text{CHCl}_3}$ <b>X</b>	84
3	4,0 mmols	$\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{Acetona}]{\text{H}_2\text{O}_2\ 30\%}$ <b>X</b>	85
4	4,0 mmols	$\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{Acetona}, 50^\circ\text{C}]{\text{H}_2\text{O}_2\ 30\%}$ <b>X</b>	855
5	4,0 mmols	$\xrightarrow[\text{NaOH}, (\text{NBu}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8]{\text{H}_2\text{O}_2\ 30\%, \text{MeOH}}$ <b>X</b>	86

a) Em todas as condições foi utilizado 0,5 mmol do composto **166**.

<sup>84</sup> (a) Arai, S.; Oku, M.; Miura, M.; Shioiri, T. *Synlett* **1998**, 1201; (b) Arai, S.; Oku, M.; Miura, M.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1623.

<sup>85</sup> Betts, R. L.; Murphy, S. T.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, 15, 2853.

<sup>86</sup> Kim, Y. H.; Yang, S. G.; Hwang, J. P.; Park, M. Y.; Lee, K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5184.

Como foi mostrado na Tabela, foi utilizada a mesma fonte de peróxido, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, em todas as condições. Nas entradas 1 e 2, o autor da referência 84 utiliza um sal quiral para induzir quiralidade no produto formado. Como não era nosso interesse preparar o epóxido quiral, foi utilizado BuN<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> e Aliquat 366<sup>®</sup> como transferidores de fase. Entretanto, as reações não funcionaram.

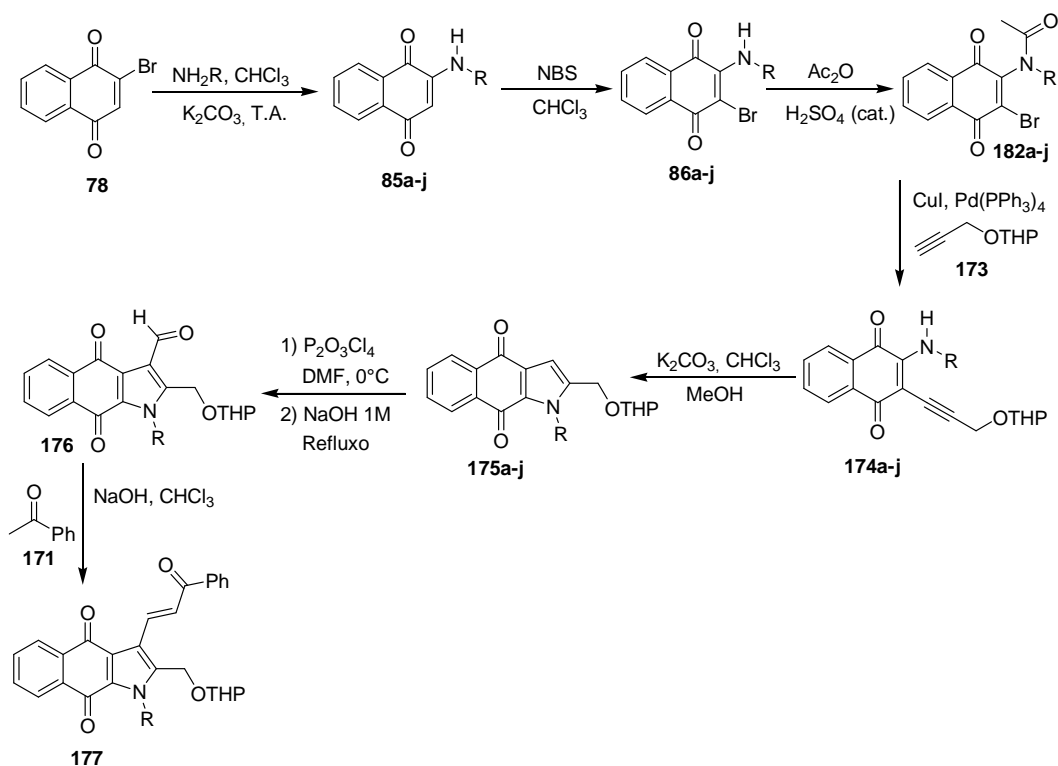
As entradas 3 e 4 (referência 8585) utilizaram uma base mais amena (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) e trocou-se o solvente, de clorofórmio para acetona, no intuito de preparar uma mistura homogênea entre o peróxido (fase aquosa) com o composto **166** (fase orgânica). Após 3 horas de reação, isolou-se o composto em baixos rendimentos, após purificação por coluna cromatográfica. O composto isolado foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e observou-se que o material de partida foi degradado, não formando o produto desejado.

Na entrada 5, para realizar a epoxidação em sistemas similares, os autor<sup>86</sup> utilizam o sal peroxidissulfato de tetrabutyl amônio. Após repetir as condições do artigo de referência, foi feita a análise de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do composto bruto e foi observado que o material de partida foi degradado, não formando o produto desejado.

Como as tentativas de preparação do epóxido não foram bem sucedidas, partiu-se para a segunda rota sintética, que se baseia na acilação das aminas para, em seguida, realizar a reação de Sonogashira.

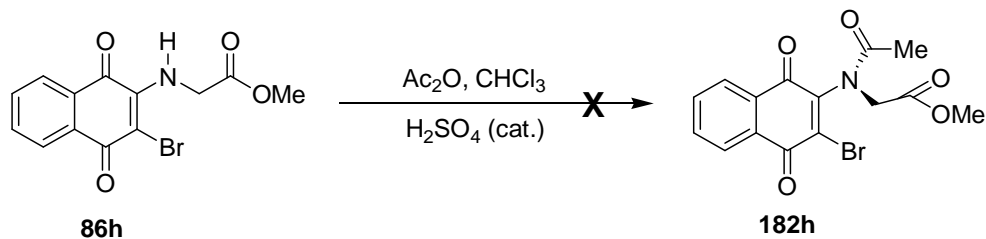
## 2.4 - Tentativa de síntese do composto 177 pela segunda rota sintética modificada

A partir dos resultados preliminares, a rota escolhida para dar continuidade na síntese da pirrolonaftoquinona baseia-se na preparação das aminas **85a-j**, seguida da bromação α cetona da aminonaftoquinona e posterior acetilação do grupo amina. Com o composto **183a-j** em mãos, seria realizada a reação de Sonogashira, com posterior ciclização do anel pirrólico (Esquema 69).



**Esquema 69** - Nova estratégia para a síntese do composto **177**.

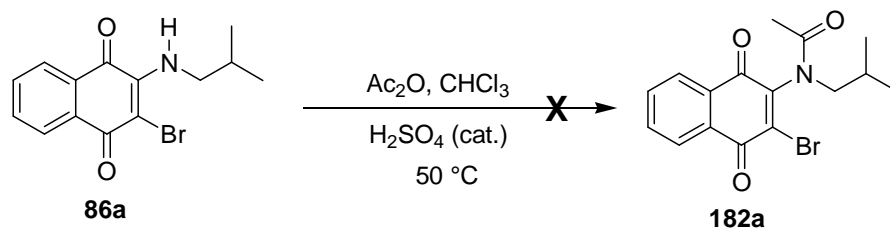
Na referência 81, que relaciona a síntese dos compostos pirrolonaftoquinônicos, o autor utiliza uma amina primária ( $\text{RNH}_2$ ), sendo um sistema diferente do nosso ( $\text{R}_2\text{NH}$ ), pois a ideia do trabalho é, futuramente, variar as aminas para testar a possível atividade biológica de uma biblioteca de compostos. Sendo assim, tentou-se acetilar o átomo de nitrogênio do composto **86h** derivado da glicina (Esquema 70).



**Esquema 70** - Tentativa de acetilação do composto **86h**.

A reação não aconteceu nas condições mencionadas acima (referência 81). Mesmo com as duas ligações de hidrogênio provenientes da interação

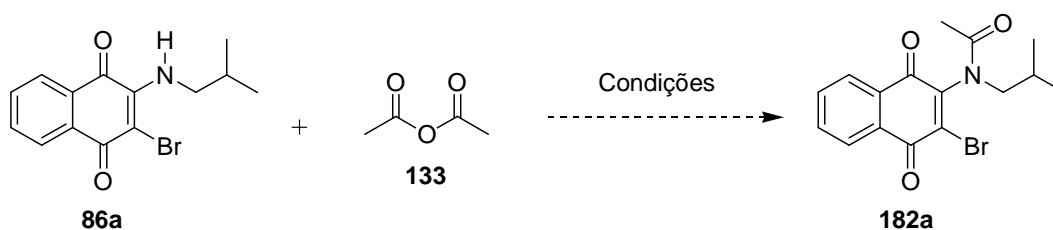
com os pares de elétrons dos grupos carbonílicos da cetona e do éster estavam tornando o hidrogênio da amina mais ácido, a reação não aconteceu. Sendo assim, utilizou-se uma amina mais simples para realizar a acetilação (Esquema 71).



**Esquema 71** - Tentativa de acetilação do composto **86a**.<sup>81</sup>

Seguindo as mesmas condições propostas pela referência 81, agora com a amina **86a**, o composto **182a** não foi isolado. Na tentativa de sintetizar a amida, foram testadas seguintes condições reacionais:



**Tabela 14** - Metodologias realizadas para a acetilação do composto **86a**.


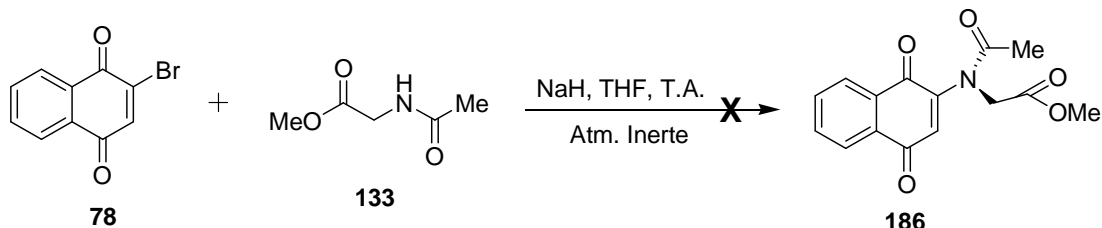
Entrada	Anidrido Acético	Condições <sup>a</sup>
1	2,0 mmol	DMAP 10%, Et <sub>3</sub> N (6 eq.) —————→ <b>X</b> ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl, T.A.
2	4,0 mmol	DMAP 10%, Et <sub>3</sub> N (6 eq.) —————→ <b>X</b> ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl, T.A.
3	4,0 mmol	DMAP 10%, Et <sub>3</sub> N (6 eq.) —————→ <b>X</b> ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl, 70°C
4	4,0 mmol	THF, NaH (1,1 eq) —————→ <b>X</b> T.A.
5	4,0 mmol	THF, NaH (1,1 eq) —————→ <b>X</b> 40°C
6	Solvente (10mL)	DMAP 10% —————→ <b>X</b> Et <sub>3</sub> N (6 eq.), T.A.
7	Solvente (20 mL)	DMAP 10% —————→ <b>X</b> Et <sub>3</sub> N (6 eq.), 90°C
8	Solvente (20 mL)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (cat.) 90°C —————→ <b>X</b>
9	Solvente (20 mL)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (cat.) 90°C —————→ <b>X</b>

a) Em todas as condições foi utilizado 0,5 mmol do composto **86a**.

Como a reação não aconteceu nas condições mostradas acima, trocou-se o eletrófilo (anidrido acético) por cloreto de acetila (Esquema 72).



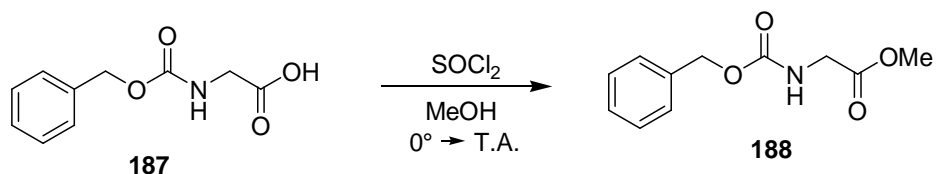
Com o isolamento e caracterização da amida **133**, tentou-se fazer a reação de adição–eliminação na bromonaftoquinona na presença de NaH como base, THF seco e atmosfera inerte de argônio (Esquema 74).



**Esquema 74** - Tentativa de adição da amida **133** na bromonaftoquinona via mecanismo adição–eliminação.

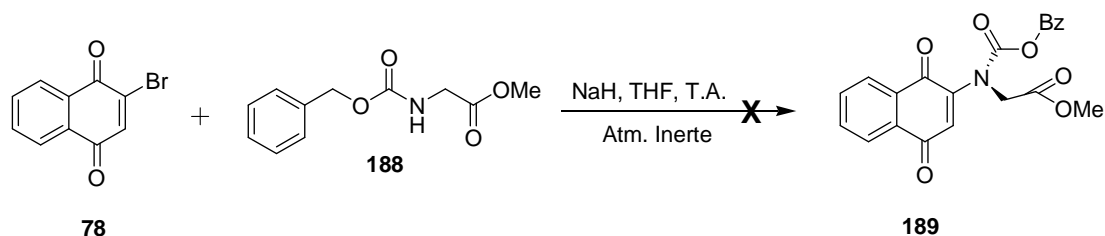
A reação não funcionou nessas condições nem em condições de refluxo. A explicação plausível seria a baixa reatividade da amida por causa da ressonância do par de elétrons do átomo de nitrogênio com o grupo carboxila. Quando o ânion é gerado, a carga negativa se desloca facilmente para o átomo de oxigênio devido a sua maior eletronegatividade, fazendo com que a adição nucleofílica não ocorra.

Sendo assim, imaginou-se que o ânion gerado com a retirada do hidrogênio do grupo carbamato seria mais disponível, aumentando a possibilidade de ocorrer o ataque nucleofílico. Para que não ocorresse algum tipo de reação lateral devido à função ácido carboxílico livre, o carbamato utilizado foi previamente esterificado (Esquema 75).



**Esquema 75** - Esterificação do composto **187**.

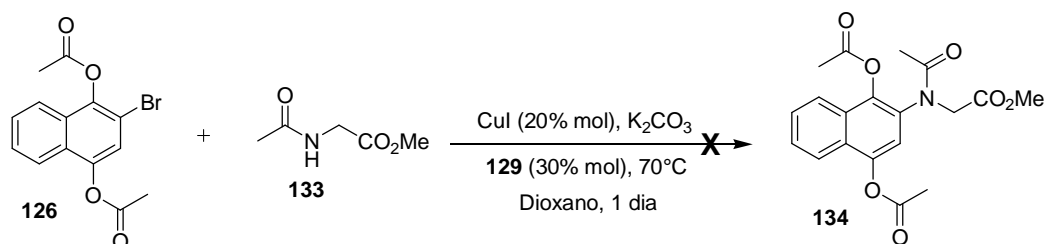
Com o isolamento e caracterização do carbamato **188**, tentou-se fazer a reação de adição–eliminação na bromonaftoquinona na presença de NaH como base, THF seco e atmosfera inerte de argônio (Esquema 76).



**Esquema 76** - Tentativa de adição do carbamato via mecanismo adição-eliminação.

Mais uma vez, a reação não funcionou nessas condições nem sob condições de refluxo. Mesmo com a proteção da glicina na forma de um carbamato, que contem outro heteroátomo ligado ao grupo carboxila, no caso o oxigênio, podendo este fazer ressonância do seu par de elétrons com a carbonila, deixando assim mais disponível o par de elétrons do átomo de nitrogênio, não foi suficiente para impedir que o ânion gerado fosse nucleofílico suficiente para realizar a adição na bromonaftoquinona **78**.

Com todos esses resultados negativos, tanto da acilação da amina quanto da adição da amida previamente preparada, imaginou-se que se poderia realizar essa reação partindo do sistema reduzido, utilizando metodologias de acoplamento cruzado. Mas como já foi mostrado no Esquema 46 do capítulo 1, a reação de acoplamento de Ullmann poderia ser realizada com amidas partindo do composto reduzido **126**, para em seguida, realizar a bromação com consecutiva reação de Sonogashira. Porém, foi visto que houve a degradação da matéria prima.



**Esquema 46** - Tentativa da reação de Ullmann com a amida **133**.

Novas metodologias podem ser testadas em condições diferentes para tentar realizar esse tipo de acoplamento.

## - Conclusão -

Foram escolhidas duas rotas sintéticas para realizar a síntese de compostos do tipo pirrolonaftoquinonas. A rota 1 baseava-se primeiramente na reação de Sonogashira. O produto desejado foi obtido em rendimentos razoáveis comparado com resultados encontrados na literatura para sistemas quinônicos. Depois de caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , tentou-se realizar a adição de Michael nesses sistemas, porém a reação não funcionou.

Visando a realizar a adição de Michael, imaginou-se que a adição de Michael poderia acontecer adicionando um haleto ao carbono da posição 4. Para isso, tentou-se sintetizar o epóxido **184** para utilizá-lo como matéria prima dessa reação. Foram testadas várias condições baseadas na literatura com o mesmo composto quinônico **166**, porém o produto desejado não foi obtido.

A segunda rota sintética foi bem sucedida, até a síntese do composto bromado **86a-j**. Foram testadas inúmeras condições para a etapa do acoplamento de Sonogashira. Porém, após encontrar na literatura um artigo que sintetizava um composto bastante similar ao que desejávamos, observou-se que para realizar essa reação era necessário sintetizar a amida **182**, pois devido ao deslocamento do par de elétrons da amina, tornava o carbono ligado ao bromo com alta densidade de carga. Com isso, a etapa de adição oxidativa do paládio não era realizada.

Sendo assim, foram realizadas várias condições na tentativa de sintetizar a amida **182**, porém a reação não funcionou. Seguiu-se as condições dos artigos utilizados como referência, mas mesmo assim a reação não aconteceu. Imagina-se que por ser uma amina do tipo vinílica, o par de elétrons da amina não é nucleofílico suficiente para realizar o ataque nucleofílico, pois está espalhado no sistema  $\pi$  aromático da quinona.

Na tentativa de realizar a síntese da amida **182**, tentou-se realizar o acoplamento da amida **133** e do carbamato **188**. Mesmo assim o composto desejado não foi sintetizado.

No capítulo 1, tentou-se realizar o acoplamento de amidas via reação de Ullmann nos compostos reduzidos. Essa metodologia também se encaixa no capítulo 2 dessa dissertação. Porém, como já foi dito anteriormente, é necessário realizar uma maior investigação dessa reação para encontrar a melhor condição para sintetizar os compostos da classe das pirrolonaftoquinonas.

## - Parte Experimental -

### 1 – Materiais, Métodos e Equipamentos

Os reagentes de fontes comerciais tiveram tratamento prévio, ou seja, os reagentes líquidos foram destilados e os sólidos recristalizados antes do uso, exceto Cul. O solvente tetrahidrofurano (THF) foi tratado com sódio metálico e benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Tolueno e dioxano foram tratados com sódio metálico e destilados antes do uso. Metanol e etanol foram tratados com iodo e magnésio, destilados e armazenados em peneira molecular 3Å. Trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), diisopropiletilamina (DIPEA), tetrametilguanidina (TMG), acetonitrila ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), dimetilssulfóxido (DMSO) e diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso.

As purificações por cromatografia de adsorção foram realizadas em sílica gel (70-230 mesh) através de cromatografia por gravidade. Os eluentes utilizados estão descritos nos procedimentos experimentais e foram previamente destilados. A cromatografia em camada delgada foi realizada utilizando placas de cromatografia em alumínio revestidas em sílica gel 60 F 254 (Merck) e poliéster do tipo polygram® sil G/UV<sub>254</sub> (Aldrich) e foram reveladas em iodo ou solução de ácido fosfomolibidico 10% em etanol.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (300 MHz) e carbono 13 (75,46 MHz) foram adquiridos no espectrômetro Varian Mercury Plus 7,04 T. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em partes por milhão (ppm), tendo o tetrametilsilano (0,0 ppm) como referência interna para espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e clorofórmio deuterado (77,00 ppm) ou dimetilssulfóxido deuterado (39,51 ppm) para os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ . As constantes de acoplamento dos hidrogênios estão abreviadas do seguinte modo: s, singleto; sl, singleto largo; d, dubleto; dd, duplo dubleto; dt, duplo tripleto; dq, duplo quarteto; t, tripleto; q, quarteto e m, multipeto. Os espectros foram processados no programa ACD labs.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro de infravermelho FTIR BOMEM Hatmann & Braun – Michelson MB-100, utilizando pastilhas de KBr e as frequências de absorção expressas em  $\text{cm}^{-1}$ .

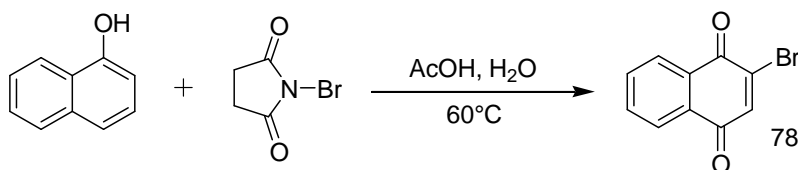
Os ângulos de desvio da luz plano polarizada ( $\alpha$ ) foram medidos em um aparelho ADP 220 Polarimeter equipado com lâmpada de sódio (589 nm).

Os nomes dos compostos foram atribuídos segundo o programa ChemDraw Ultra, seguindo as regras da IUPAC.



## 2 – Procedimentos Experimentais

### Obtenção da 2-bromonaftaleno-1,4-diona **78**<sup>41</sup>



Em um balão tri-tubulado de 5 litros, foram adicionados 0,4 mol de NBS (71,19 g), 2 litros de água destilada e, por último, 1 litro de AcOH glacial em atmosfera normal. Em uma saída do balão tri-tubulado foi adaptado um condensador e em outra saída um funil de adição de 500 mL. Após a temperatura do banho de óleo estabilizar em 60 °C, uma solução contendo 0,1 mol (14,4 g) de 1-naftol em 1 litro de AcOH glacial foi adicionada lentamente via funil de adição. Com a adição do 1-naftol, observou-se uma mudança na coloração da reação, de incolor para um vermelho intenso. A reação foi mantida sob agitação e aquecimento durante 4 horas. Após esse período, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e em seguida, foram adicionados 0,2 litro de água destilada ao meio reacional. A mistura foi lavada com 2 litros de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O fase orgânica foi lavada 5 vezes cada com 500 mL de água destilada e 3 vezes cada com 200mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi separada e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto de coloração alaranjada foi purificado em coluna cromatográfica, usando hexano como eluente. O produto foi isolado como um sólido amorfo de coloração amarelada (21,80 g), em 92% de rendimento. Ponto de fusão: 133–135 °C. Literatura: 131-132 °C.

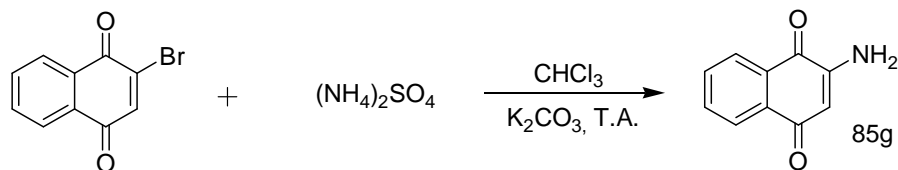
#### Dados espectroscópicos:

**IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-1.1):** 597, 694, 774, 910, 1119, 1245, 1445, 1590, 1680, 3055.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-1.2):**  $\delta$  7,53 (s, 1H); 7,77–7,83 (m, 2H); 8,08–8,12 (m, 1H); 8,17–8,21 (m, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-1.3):**  $\delta$  126,7; 127,6; 130,6; 131,4; 134,3; 137,0; 139,9; 140,1; 177,6; 182,1.

### Obtenção da 2-aminonaftaleno-1,4-diona 85g



Em um balão de 100 mL, foram adicionados 2,0 mmol (0,47 g) da bromonaftoquinona **78**. Em seguida, adicionou-se 10 mmols de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,38 g) e 40 mL de  $\text{CHCl}_3$ . A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e, em seguida, foram adicionados 8,0 mmol de  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  (1,05 g). O balão foi coberto com papel alumínio, a reação foi realizada à temperatura ambiente e acompanhada por CCD até o desaparecimento da bromonaftoquinona **78**. Ao final de um 1 dia, a reação foi lavada 3 vezes com 50 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. O produto foi isolado como um sólido avermelhado (0,25 g) em 73% de rendimento. Ponto de fusão: 144°C

#### Dados espectroscópicos

**IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ , E-2.1):** 531, 725, 831, 985, 1125, 1271, 1364, 1561, 1515, 1686, 3190, 3277, 3377.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-2.2):**  $\delta$  5,21 (sl, 2H); 6,01 (s, 1H); 7,61–7,76 (m, 2H); 8,04–8,09 (m, 2H).

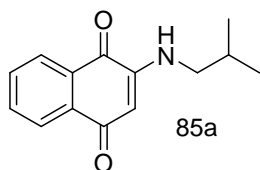
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-2.3):**  $\delta$  105,1; 126,1; 126,2; 130,4; 132,2; 133,3; 134,6; 148,2; 181,8; 183,7.

#### Procedimento Geral para a Síntese das Aminonaftoquinonas

Em um balão de 100 mL, foram adicionados 2,0 mmol (0,47 g) da bromonaftoquinona **78**, 0,2 mmol (0,03 g) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 40 mL de  $\text{CHCl}_3$ . Em seguida, foram adicionados 3,0 mmol da amina gota-a-gota. O balão foi coberto com papel alumínio, a reação foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente, sendo acompanhada por CCD até o desaparecimento

da bromonaftoquinona **78**. Após 24 horas, a reação foi lavada 3 vezes com 50 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente removido à pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica.

### 2-(isobutilamino)naftaleno-1,4-diona **85a**



Purificação por coluna cromatográfica em sílica gel 70-230 mesh com eluição: hexano/acetato de etila (9:1).

**Características:** sólido avermelhado

**Rendimento:** 73%

**Ponto de fusão:** 129-132 °C

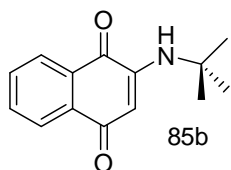
### Dados espectroscópicos

**IV(KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-7.1):** 723, 836, 1257, 1338, 1499, 1605, 1676, 2948, 3064, 3325.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-7.2):**  $\delta$  1,00 (d, 6H,  $J = 6,6$  Hz); 1,92–2,07 (m, 1H); 3,01 (t, 2H,  $J = 6,8$  Hz); 5,74 (s, 1H); 6,02 (sl, 1H); 7,61 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 7,73 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 8,05 (dd, 2H,  $J = 0,9$  e 6,7 Hz).

**RMN – <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-7.3):**  $\delta$  20,3; 27,5; 50,0; 100,7; 126,1; 126,2; 130,4; 131,9; 133,6; 134,7; 148,0; 181,9; 182,9.

### 2-(terc-butilamino)naftaleno-1,4-diona **85b**



Purificação por coluna cromatográfica em sílica gel 70-230 mesh com eluição: hexano/acetato de etila (9:1).

**Características:** sólido avermelhado

**Rendimento:** 82%

**Ponto de fusão:** 72-75 °C

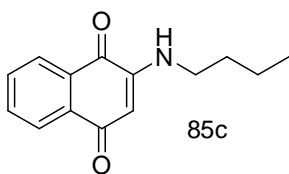
### Dados espectroscópicos

**IV(KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-3.1):** 604, 726, 839, 1010, 1122, 1263, 1516, 1571, 1600, 1677, 2974, 3331, 3431.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-3.2):**  $\delta$  1,44 (s, 9H); 5,96 (s, 1H); 5,98 (sl, 1H); 7,60 (dt, 1H,  $J = 1,43$  e  $6,20$  Hz); 7,71 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e  $6,2$  Hz); 8,06 (dd, 2H,  $J = 1,0$  e  $6,5$  Hz);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-3.3):**  $\delta$  28,3; 51,6; 102,6; 126,0; 126,3; 130,4; 131,8; 134,6; 136,3; 145,8; 182,4; 182,6.

### 2-(butilamino)naftaleno-1,4-diona 85c



Purificação por coluna cromatográfica em sílica gel 70-230 mesh com eluição: hexano/acetato de etila (9:1).

**Características:** sólido avermelhado

**Rendimento:** 79%

**Ponto de fusão:** 128-132 °C

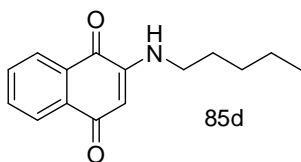
### Dados espectroscópicos

**IV(KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-4.1):** 591, 732, 775, 1122, 1274, 1348, 1464, 1518, 1594, 1673, 2948, 3350, 3454.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-4.2):**  $\delta$  0,97 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz); 1,37–1,50 (m, 2H); 1,63–1,72 (m, 2H); 3,18 (q, 2H,  $J = 5,93$  e  $7,03$  Hz) 5,73 (s, 1H); 5,90 (sl, 1H); 7,73 (dt 1H,  $J = 1,4$  e  $6,2$  Hz); 8,50 (dd 2H,  $J = 0,9$  e  $6,7$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-4.3):**  $\delta$  13,6; 20,1; 30,1; 42,2; 100,6; 126,1; 126,1; 130,4; 131,8; 133,6; 134,6; 147,9; 181,8; 182,8.

### 2-(pentilamino)naftaleno-1,4-diona 85d



Purificação por coluna cromatográfica em sílica gel 70-230 mesh com eluição: hexano/acetato de etila (9:1).

**Características:** sólido avermelhado

**Rendimento:** 70%

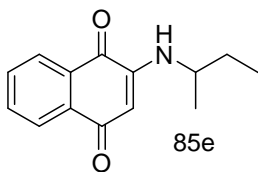
**Ponto de fusão:** 118-120 °C

**Dados espectroscópicos**

**IV(KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-5.1):** 508, 725, 835, 1122, 1240, 1306, 1351, 1460, 1596, 1673, 2865, 2942, 3344, 3473.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-5.2):**  $\delta$  0,87 – 0,97 (m, 3H); 1,30–1,45 (m, 4H); 1,63–1,76 (m, 2H); 3,18 (q, 2H,  $J = 10,6$  Hz); 5,73 (s, 1H); 5,90 (sl, 1H); 7,62 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 7,72 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 8,07 (dd, 2H,  $J = 0,9$  e 6,7 Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-5.3):**  $\delta$  13,9; 22,3; 27,9; 29,1; 42,5; 100,6; 126,2; 130,4; 131,9; 133,6; 134,7; 147,9; 181,9; 182,9.

**2-(sec-butilamino)naftaleno-1,4-diona 85e**

Purificação por coluna cromatográfica em sílica gel 70-230 mesh com eluição: hexano/acetato de etila (9:1).

**Características:** sólido avermelhado

**Rendimento:** 77%

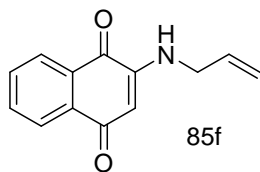
**Ponto de fusão:** 115-120 °C

**Dados espectroscópicos**

**IV(KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-6.1):** 723, 774, 1010, 1113, 1248, 1305, 1350, 1508, 1570, 1596, 1675, 2922, 2965, 3350.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-6.2):**  $\delta$  0,95 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz); 1,24 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz); 1,50–1,75 (m, 1H); 3,32–3,48 (m, 2H); 5,72 (s, 1H); 5,78 (sl, 1H); 7,59 (dt, 1H,  $J = 1,3$  e 6,2 Hz); 7,70 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 8,05 (dd, 2H,  $J = 0,9$  e 6,7 Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-6.3):**  $\delta$  10,1; 19,0; 28,6; 49,3; 100,4; 125,8; 126,0; 130,3; 131,6; 133,6; 134,5; 146,9; 181,8; 182,6.

**2-(alilamina)naftaleno-1,4-dione 85f**

Purificação por coluna cromatográfica em sílica gel 70-230 mesh com eluição: hexano/acetato de etila (9:1).

**Características:** sólido laranja

**Rendimento:** 80%

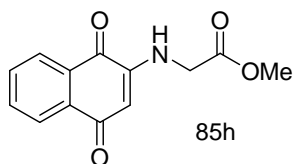
**Ponto de fusão:** 121-124 °C

**Dados espectroscópicos**

**IV(KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-8.1):** 725, 776, 997, 1256, 1334, 1356, 1431, 1499, 1570, 1608, 1677, 3070, 3347, 3454.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-8.2):**  $\delta$  3,84 (t, 2H,  $J = 5,6$  Hz); 5,35–5,47 (m, 2H); 5,75 (s, 1H); 5,80–5,96 (m, 1H); 6,01 (sl, 1H); 7,62 (dt, 1H  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 7,73 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 8,07 (dd, 2H,  $J = 0,9$  e 6,7 Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-8.3):**  $\delta$  44,8; 101,4; 118,0; 126,0; 126,1; 130,4; 131,5; 131,9; 133,4; 134,6; 147,6; 181,7; 182,9.

**Metil acetato 2-(1,4-diidro-1,4-dioxonaftalen-3-amino) 85h**

Purificação por coluna cromatográfica em sílica gel 70-230 mesh com eluição: hexano/acetato de etila (8:2).

**Características:** sólido marrom

**Rendimento:** 73%

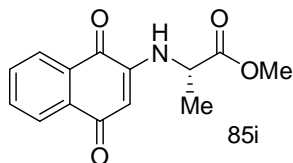
**Ponto de fusão:** 170 – 171 °C

**Dados espectroscópicos**

**IV(KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-9.1):** 736, 783, 832, 1119, 1209, 1298, 1507, 1570, 1610, 1680, 1748, 2954, 3064, 3368, 3431.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-9.2):**  $\delta$  3,84 (s, 3H); 3,97 (d, 2H,  $J = 5,3$  Hz); 5,65 (s, 1H); 6,41 (sl, 1H); 7,62 (dt, 1H  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 7,73 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 8,07 (dd, 2H,  $J = 0,9$  e 6,7 Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-9.3):**  $\delta$  43,7; 52,8; 102,1; 104,9; 126,2; 126,3; 130,4; 132,2; 133,2; 134,7; 147,2; 168,8; 181,1; 183,1.

**(S)-metil-2-(1,4-dihidro-1,4-dioxonaftalen-3-amino)-propanoato 85i**

Purificação por coluna cromatográfica em sílica gel 70-230 mesh com eluição: hexano/acetato de etila (8:2).

**Características:** sólido marron

**Rendimento:** 71%

**Ponto de fusão:** 185 °C

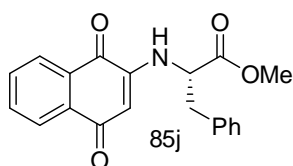
$[\alpha]_D = +20^\circ$  (c = 0,9 g/100mL; DMSO)

**Dados espectroscópicos**

**IV(Filme,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-10.1):** 728, 778, 1097, 1163, 1219, 1347, 1520, 1574, 1605, 1675, 1746, 2952, 3356, 3467.

**RMN –  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-10.2):**  $\delta$  1,55 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz); 3,81 (s, 3H); 4,13 (q, 1H,  $J = 6,9$  Hz); 5,68 (s, 1H); 6,31 (sl, 1H); ; 7,63 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 7,74 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 8,07 (dd, 2H,  $J = 0,9$  e 6,7 Hz).

**RMN –  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-10.3):**  $\delta$  17,5; 50,4; 52,8; 101,9; 126,1; 126,3; 130,4; 132,2; 133,2; 134,7; 146,7; 172,0; 181,3; 183,1.

**(S)-metil-2-(1,4-dihidro-1,4-dioxonaftaleno-3-amino)-3-fenilpropanoato 85j**

Purificação por coluna cromatográfica em sílica gel 70-230 mesh com eluição: hexano/acetato de etila (8:2).

**Características:** óleo marron

**Rendimento:** 76%

$[\alpha]_D = +44^\circ$  (c = 0,9 g/100mL; DMSO)

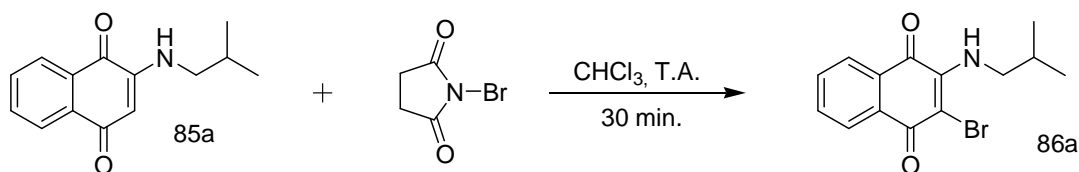
**Dados espectroscópicos**

**IV(KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-11.1):** 732, 1106, 1209, 1293, 1499, 1608, 1666, 1740, 2948, 3360.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-11.2):**  $\delta$  3,22 (qd, 2H,  $J = 6,5$  e 13,88 Hz); 3,75 (s, 3H); 4,31 (q, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 5,68 (s, 1H); 6,32 (sl, 1H); 7,07–7,16 (m, 2H); 7,22–7,35 (m, 3H); 7,62 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 7,71 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 8,04 (dd, 2H,  $J = 0,9$  e 6,7 Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-11.3):**  $\delta$  37,0; 52,4; 55,7; 101,8; 125,8; 126,0; 127,2; 128,5; 128,8; 130,0; 131,9; 132,8; 134,4; 134,9; 146,2; 170,4; 180,8; 182,8.

#### Obtenção da 2-bromo-3-(isobutilamino)naftaleno-1,4-diona 86a



Em um balão de 100 mL, foram adicionados 2,0 mmol (0,46 g) da aminonaftoquinona **85a** e 20 mL de metanol mantendo a mistura reacional sob agitação magnética e atmosfera normal. Em seguida, foram adicionados 2,2 mmol de NBS (0,39g) diluídos em 10 mL de metanol, gota-a-gota, bem lentamente. A reação foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente, sendo acompanhada por CCD até o desaparecimento da aminonaftoquinona **85a**. Ao final de 30 minutos, foram adicionados 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à mistura reacional. A reação foi lavada 3 vezes com 50 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi imediatamente purificado em coluna cromatográfica, utilizando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. O produto foi obtido como um sólido avermelhado (0,58 g), em 95% de rendimento. Ponto de fusão: 89–90°C.

#### Dados espectroscópicos

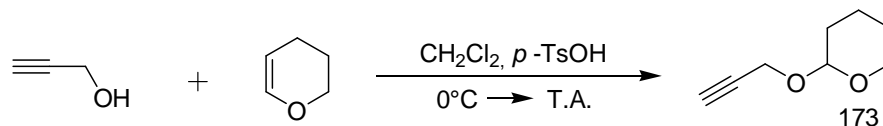
**IV(KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ , E-12.1):** 562, 717, 784, 1122, 1245, 1297, 1435, 1506, 1570, 1599, 1677, 2961, 3291.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-12.2):**  $\delta$  1,01 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz); 1,96 (m, 1H); 3,70 (t, 2H,  $J = 6,2$  Hz); 6,19 (sl, 1H); 7,63 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 7,71 (dt, 1H,  $J = 1,4$  e 6,2 Hz); 8,03 (dd, 1H,  $J = 1,7$  e 3,1 Hz); 8,16 (dd, 1H,  $J = 1,7$  e 3,1 Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-12.3):**  $\delta$  19,7; 29,6; 52,2; 126,4; 126,6; 126,8; 129,4; 132,1; 134,6; 146,2; 176,0; 179,8.



## Obtenção do tetraidro-2-(prop-2-iniloxi)-2H-pirano 173



Em um balão de 100 mL, foram adicionados 0,178 mol (10,0 g) de álcool propargílico diluídos em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O balão reacional foi resfriado a  $0^\circ\text{C}$  em banho de gelo e submetido à agitação magnética. Em seguida, foram adicionados 0,178 mol (15,0 g – 16,3 mL) de diidropirano, gota-a-gota, e quantidades catalíticas de *p*-TsOH. Após 12 horas de agitação à temperatura ambiente, 10,0 mL de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  foi adicionada ao meio reacional. A reação foi lavada 3 vezes com 10,0 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O líquido resultante foi destilado à pressão reduzida ( $70^\circ\text{C}$  em 20 mmHg) com o auxílio de um destilador do tipo Vigreux. O produto foi obtido como um óleo incolor (22,0 g), em 88% de rendimento.

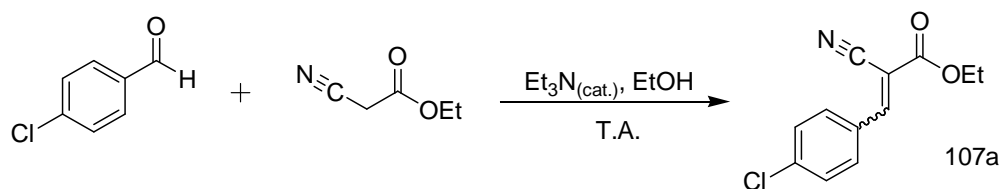
**Dados espectroscópicos**

**IV(KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ , E-13.1):** 429, 666, 815, 1035, 1122, 1264, 1447, 1726, 2118, 2868, 2945, 3285.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-13.2):**  $\delta$  1,5–2,8 (m, 6H); 2,44 (t, 1H,  $J = 2,4$  Hz); 3,50–3,59 (m, 1H); 3,79–3,80 (m, 1H); 4,27 (dq, 2H,  $J = 2,43$  e 6,69 Hz); 4,88 (t, 1H,  $J = 3,0$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-13.3):**  $\delta$  18,8; 25,2; 30,0; 53,8; 61,8; 73,9; 79,6; 96,6.

## Obtenção do 3-(4-clorofenil)-2-cianoacrilato de etila 107a



Em um balão de 100 mL, foram adicionados 10,0 mmol (1,41 g) de *p*-clorobenzaldeído, 50,0 mL de etanol, 10,0 mmol (1,13 g) de ciano acetato de etila e 3 gotas de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Após 30 minutos de agitação, o sólido branco resultante foi filtrado e recristalizado em EtOH quente. O produto recristalizado foi filtrado e lavado com pequenas porções de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelado. O produto foi seco à pressão reduzida em uma bomba de alto vácuo. O produto foi isolado como um sólido branco amorfo (2,12 g), em 90% de rendimento. Ponto de fusão: 95-100 °C

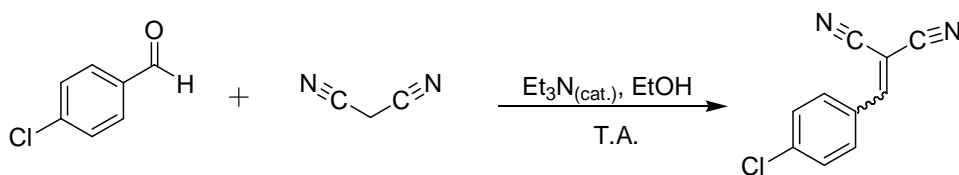
## Dados espectroscópicos

**IV(KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ , E-14.1):** 500, 832, 1000, 1081, 1267, 1492, 1589, 1612, 1723, 2221, 2897, 2990, 3041.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-14.2):**  $\delta$  1,39 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz); 4,39 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz); 7,47 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz); 7,93 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz); 8,19 (s, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-14.3):**  $\delta$  14,1; 62,8; 103,4; 115,2; 129,6; 129,8; 132,1; 139,5; 153,3; 162,1.

## Obtenção do 2-(4-clorobenzilideno)malononitrila 107b



Em um balão de 100 mL, foram adicionados 10,0 mmol (1,41 g) de *p*-clorobenzaldeído e 50,0 mL de etanol, 10,0 mmol (0,66 g) de malonitrila e 3 gotas de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Após 30 minutos de agitação, o sólido branco resultante foi

filtrado e recristalizado em EtOH quente. O produto recristalizado foi filtrado e lavado com pequenas porções de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelado. O produto foi seco à pressão reduzida em uma bomba de alto vácuo. O produto foi isolado como um sólido branco amorfo (1,73 g), em 92% de rendimento. Ponto de fusão: 168-172 °C

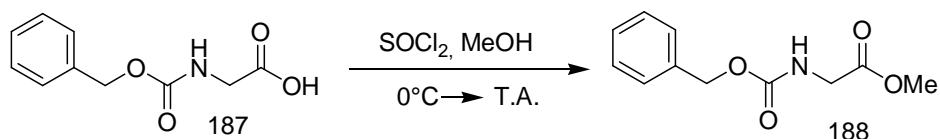
#### Dados espectroscópicos

**IV(KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-15.1):** 520, 616, 828, 1009, 1095, 1216, 1408, 1489, 1584, 2228.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-15.2):**  $\delta$  7,49–7,56 (m, 2H); 7,73 (s, 1H); 7,83–7,90 (m, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-15.3):**  $\delta$  83,3; 112,3; 113,4; 129,2; 130,0; 131,8; 141,1; 158,3.

#### Obtenção do benzil (metoxicarbonil)metilcarbamato 188



Em um balão de 100 mL, foram adicionados 10,0 mmol (2,09 g) do ácido **187** e 50,0 mL de metanol seco. A mistura reacional foi resfriada a 0 °C em banho de gelo e mantida sob agitação magnética e atmosfera inerte de argônio. Em seguida, foram adicionados 11,0 mmol (1,31g – 0,81 mL) de SOCl<sub>2</sub>. Após 24 horas de agitação à temperatura ambiente, o metanol foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando hexano/acetato de etila (7:3) como eluente. O produto foi isolado como um óleo incolor (1,94 g), em 87% de rendimento.

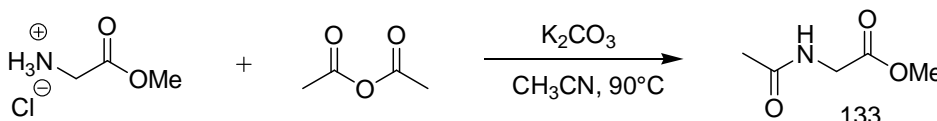
#### Dados espectroscópicos

**IV(KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-16.1):** 699, 1003, 1055, 1213, 1444, 1522, 1721, 2951, 3038, 3344.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-16.2):**  $\delta$  3,71 (s, 3H); 3,93 (s, 1H); 3,95 (s, 1H); 5,10 (sl, 2H); 5,52 (s, 1H); 7,25–7,37 (m, 5H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-16.3):**  $\delta$  42,2; 51,8; 66,6; 127,7; 127,7; 128,1; 136,0; 156,2; 170,4.

### Obtenção do metil 2-acetamidoacetato 133



Em um balão de 250 mL, foram adicionados 10,0 mmol (1,26 g) da glicina metil éster hidrocloreada, 100 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 11,0 mmol (1,52 g) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 11,0 mmol (1,12 g – 1,05 mL) de anidrido acético. Foi adaptado ao balão um condensador de refluxo. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e temperatura de refluxo (90 °C). Após 24 horas de aquecimento, o sólido branco pastoso resultante foi filtrado em funil de Büchner e lavado com  $\text{CH}_3\text{CN}$ . A fase orgânica foi separada, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando acetato de etila /hexano (8:2) como eluente. O produto foi isolado como um óleo incolor (0,96 g), em 73% de rendimento.

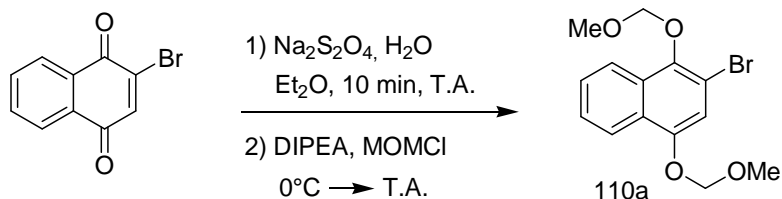
### Dados espectroscópicos

**IV(KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ , E-17.1):** 1039, 1219, 1376, 1551, 1660, 1742, 2955, 3093, 3283.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-17.2):**  $\delta$  1,94 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,89 (s, 1H); 3,91 (s, 1H); 6,94 (sl, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-17.3):**  $\delta$  22,1; 40,8; 51,8; 170,3; 170,9.

### Obtenção do 2-bromo-1,4-bis(metoximetoxi)naftaleno 110a



Em um funil de separação de 500 mL, foi adicionada uma solução contendo 5,0 mmol (1,18 g) de bromonaftoquinona em 50 mL de Et<sub>2</sub>O e outra solução contendo 30,0 mmol (5,22 g) de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> em 50 mL de água destilada. A mistura heterogênea foi agitada vigorosamente durante 10 minutos. Foi observado um clareamento da cor da fase orgânica, de amarelo intenso para amarelo claro. A fase orgânica foi separada e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado em um balão de 100 mL. Observou-se a presença de um óleo bem viscoso de coloração castanha. No balão onde estava o óleo bruto, foram adicionados 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução foi submetida à agitação magnética, resfriada a 0 °C em banho de gelo e colocada sob atmosfera inerte de argônio. Esperou-se baixar a temperatura do meio reacional e, em seguida, foram adicionados 25,0 mmol (3,23 g – 4,36 mL) de DIPEA. Foi observado o escurecimento da reação. A mistura reacional foi agitada durante 20 minutos, a 0 °C, e em seguida, foram adicionados 20,0 mmol (1,61 g – 1,52 mL) de MOMCl. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 24 horas, à temperatura ambiente. Após o término da reação, foram adicionados 60 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada 3 vezes com 100 mL de água destilada, separada e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. O composto foi obtido como um óleo de coloração amarelada (1,36 g), em 83% de rendimento.

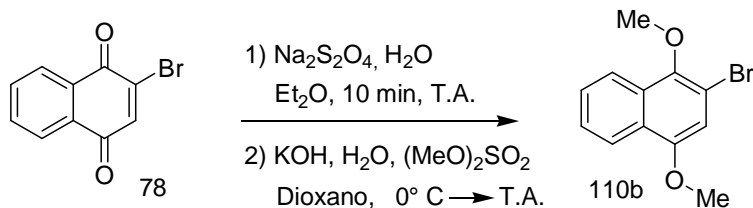
#### Dados espectroscópicos

**IV(KBr,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ , E-18.1):** 667, 769, 963, 1126, 1254, 1360, 1454, 1582, 1660, 2887, 2936.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-18.2):**  $\delta$  3,51 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 5,20 (s, 3H); 5,31 (s, 3H); 7,23 (s, 1H); 7,45–7,60 (m, 2H); 8,07–8,22 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-18.3):**  $\delta$  56,2; 58,2; 94,9; 100,1; 111,9; 112,1; 122,1; 122,2; 125,9; 127,2; 129,6; 145,1; 148,9; 149,8.

### Obtenção do 2-bromo-1,4-dimetoxinaftaleno 110b



Em um funil de separação de 500 mL, foi adicionada uma solução contendo 5,0 mmol (1,18 g) da bromonaftoquinona **78** em 50,0 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  e outra solução contendo 30,0 mmol (5,22 g) de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  em 50,0 mL de água destilada. A mistura heterogênea foi agitada vigorosamente durante 10 minutos. Foi observado um clareamento da cor da fase orgânica, de amarelo intenso para amarelo claro. A fase orgânica foi separada e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi evaporado em um balão de 100 mL e o produto bruto foi isolado como um óleo bem viscoso de coloração castanha. No balão onde estava o óleo bruto, foram adicionados 35 mL de dioxano. A solução foi submetida à agitação magnética, resfriada a  $0^\circ\text{C}$  em banho de gelo e colocado sob atmosfera inerte de argônio. Após o resfriamento da solução, foram adicionados 300,0 mmol (12,0 g) de  $\text{NaOH}$  dissolvidos em 20 mL de água destilada. Foi observado o escurecimento da reação. A mistura reacional foi agitada durante 20 minutos, a  $0^\circ\text{C}$ , e em seguida, foram adicionados 50,0 mmol (6,31 g – 4,74 mL) de sulfato de metila  $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$ . A mistura foi agitada durante 24 horas, à temperatura ambiente. Após o término da reação, foram adicionados 60 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à mistura reacional. A fase orgânica foi lavada 3 vezes cada com 100 mL de água destilada, separada e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi removido à pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando hexano como eluente.

O produto foi obtido como um óleo de coloração amarelada (0,75 g), em 66% de rendimento.

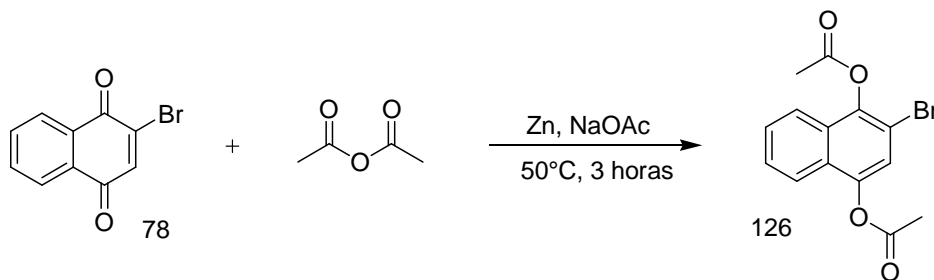
### Dados espectroscópicos

**IV(KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-19.1):** 672, 768, 832, 995, 1106, 1160, 1260, 1361, 1460, 1581, 2836, 2932, 3071.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-19.2):**  $\delta$  3,95 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 6,88 (s, 1H); 7,45–7,62 (m, 2H); 8,03–8,23 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-19.3):**  $\delta$  55,8; 61,4; 107,8; 111,8; 121,7; 122,3; 122,5.

### Obtenção do 2-bromo-1,4-diacetoxinaftaleno 126



Em um balão de 250 mL, foram adicionados 5,0 mmol (1,18 g) de bromonaftoquinona, 1,00 mol (102,1 g – 94,5 mL) de anidrido acético e 20,0 mmol (1,31 g) de zinco em pó. Um condensador de refluxo foi adaptado ao balão e elevada a temperatura da mistura reacional a 50 °C, mantendo-a sob agitação magnética. Foi observada uma coloração esverdeada na reação. Em seguida, foram adicionados 20,0 mmol (1,64 g) de NaOAc. A reação foi agitada durante 3 horas. Após o término da reação, a mistura heterogênea foi filtrada em um funil de Büchner e lavada com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica foi lavada 10 vezes com 200 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi removido à pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi recristalizado em acetato de etila e o produto puro foi isolado como um sólido branco (1,99 g), em 81% de rendimento.

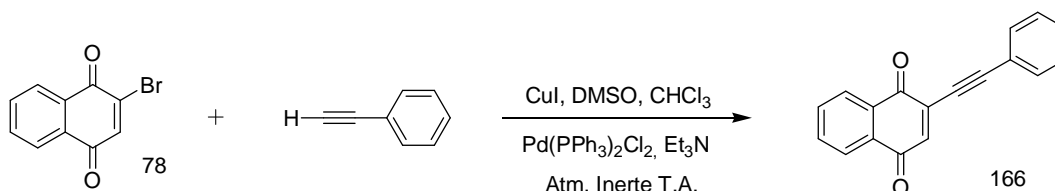
### Dados espectroscópicos

**IV(KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-20.1):** 604, 774, 887, 1003, 1196, 1361, 1592, 1769, 3069.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-20.2):**  $\delta$  2,07 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 7,52 (s, 1H); 7,56–7,66 (m, 2H); 7,82–7,97 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-20.3):**  $\delta$  20,6; 20,8; 112,0; 121,5; 121,7; 126,6; 127,1; 127,9; 128,3; 142,4; 144,4; 168,1; 168,8.

### Obtenção da 2-(2-feniletinil)naftaleno-1,4-diona 166



Em um balão de 250 mL, foram adicionados 40,0 mmol (7,62 g) de CuI, 50,0 mL de DMSO e 35,0 mL de  $\text{CHCl}_3$ . A mistura reacional foi submetida à agitação magnética e atmosfera inerte de argônio. Em seguida, foram adicionados 20,0 mmol (2,02 g – 2,78 mL) de  $\text{Et}_3\text{N}$  e 30,0 mmol (3,06 g – 3,3 mL) de fenilacetileno. Após 5 minutos de agitação, 35 mg de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  foram adicionados, observando uma mudança na coloração de marrom para amarelo. Em seguida, foram adicionados 15,0 mmol (3,56 g) da bromonaftoquinona em 15 mL de  $\text{CHCl}_3$ , observando uma nova mudança de cor, de verde para preto. A reação foi agitada durante 2 horas e, após o término da reação, foram adicionados 300 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A mistura reacional foi colocada em um funil de separação de 1 litro e lavada com água destilada até a fase orgânica não apresentar emulsão. A fase orgânica foi separada e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. O produto foi obtido como um sólido preto (1,97 g) em 51% de rendimento. Ponto de fusão: 144 - 146 °C

### Dados espectroscópicos

**IV(KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ , E-21.1):** 687, 761, 1158, 1290, 1598, 1664, 2852, 2922, 3058, 3145.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-21.2):**  $\delta$  7,10 (s, 1H); 7,30–7,61 (m, 6H); 7,65–7,73 (t, 1H,  $J = 1,17$  e  $7,61$  Hz); 8,00 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz); 8,29 (t, 2H,  $J = 8,8$  Hz).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-21.3):**  $\delta$  100,1; 103,1; 119,4; 121,1; 123,4; 123,5; 124,2; 124,8; 127,0; 128,3; 129,0; 130,3; 143,9; 149,8; 154,5; 174,6.

**- Referências Bibliográficas -**

- 1) Anastas, P. T.; Horváth, I. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2167.
- 2) Lenardão, E. J.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Freitag, R. A.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123.
- 3) Trost, B. M.; *Science* **1991**, *254*, 1471.
- 4) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
- 5) Afrânio Allén da Luz, Dissertação de Mestrado, Universidade de Brasília, **2005**.
- 6) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321.
- 7) Yus, M.; Ramón, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602.
- 8) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463.
- 9) Loh, T. P.; Chen, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3647.
- 10) (a) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (b) Nishiyama, Y.; Katahira, C.; Sonoda, N. *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 8539.
- 11) Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Zhang, H.; Zhao, J.; Grundy, C. C.; Xu, L.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Denis, R.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. X. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2858.
- 12) Falsone, F. S.; Kappe, C. O. *Arkivoc* **2001**, *2*, 122.
- 13) Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1510.
- 14) Cepanec, I.; Lithic', M.; Bartolincic, A.; Lovric, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4275.
- 15) (a) Pierschbacher, M. D.; Ruoslahti, E. *Nature* **1984**, *309*, 30. (b) Pierschbacher, M. D.; Ruoslahti, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1984**, *81*, 5985.
- 16) Andrade, C. K. Z.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205.
- 17) Andrade, C. K. Z.; Takada, S. C. S.; Suarez, P. A. Z.; Alves, M. B. *Synlett* **2006**, *10*, 1539.
- 18) (a) Patel, D. V.; Gordeev, M. F.; Gordon, E. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 924; (b) Bocker, R. H.; Guengerich, E. P. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1596; (c) Janis, R. A.; Triggle, D. J. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 775. Citados por Carboni,

- B.; Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5248
- 19) (a) Saushins, A. *Heterocycles* **1988**, *27*, 269; (b) Mager, P. P. *Drug Des. Discovery* **1992**, *8*, 273; (c) Manhold, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 229.
- Citados por B.; Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5248.
- 20) Heravi, M. M.; Behbahani, F. K.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2775.
- 21) (a) Sridhar, R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2465; (b) Tewari, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9011.
- 22) Carboni, B.; Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5248.
- 23) Wang, X.; Zhang, M.; Jiang, H.; Yao, C.S.; Tu, S. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4439.
- 24) Ko, S.; Sastry, M. N. V.; Lin, C.; Yao, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5771.
- 25) Li M.; Zuo Z.; Wen, L.; Wang, S. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 436.
- 26) Sapkal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1754.
- 27) Fotouhi, L.; Heravi, M. M.; Fatehi, A.; Bakhtiari, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5379.
- 28) Gao, S.; Tsai, C. H.; Tseng, C.; Yao, C. F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9143.
- 29) Gestwicki, J. E.; Evans, C. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2957.
- 30) Dondoni, A.; Massi, A.; Minghinia, E.; Bertolasib, V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2311.
- 31) Tanner, D. D.; Stein, A. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1642. Retirados de Babu, T. H.; Perumal, P. T.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2881.
- 32) Fukuzumi, S.; Ishikama, M.; Tanaka, T. *Tetrahedron* **1984**, *42*, 1021. Retirados de Babu, T. H.; Perumal, P. T.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2881.
- 33) Babu, T. H.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2881.
- 34) Simo ´n, L.; Goodman, J. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8741.
- 35) Papageorgiou, V. P.; Assimopoulou, A. N.; Couladouros, E. A.; Hepworth, D.; Nicolaou, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 270.

- 36) Hadden, M. K.; Hill, S. A.; Davenport, J.; Matts, R. L.; Blagg, B. S. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 634.
- 37) de Oliveira, R. B.; Alves, R. J. *Quím. Nova* **2002**, *25*, 976.
- 38) (a) Wang, W. J.; Bai, J. Y.; Lui, D. P.; Xue, L. M.; Zhu, X. Y.; Yaoxue Xuebao, **1994**, *29*, 161. [Chem. Abstr. **1994**, *121*, 148550s]. (b) Martin, P. *Science* **1997**, *276*, 75.
- 39) Miller, M. G.; Rodgers, A.; Cohen, G. M. *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 1177.
- 40) da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V. *Quím. Nova* **2003**, *26*, 407.
- 41) Heizman, S. W.; Grunwell, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4305.
- 42) Zielinski, T.; Achmatowicz, M.; Jurczaka, J. *Tetrahedron. Asymmetry* **2002**, *13* 2053.
- 43)(a) Haharan, P. C.; Pople, J. A., *Theor. Chem. Acta* **1973**, *28*, 213. (b) Becke, D. J. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- 44) Chattaraj, R. K. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 511.
- 45) Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. A. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
- 46) Berghot, M. A. *Chem. Pap.* **2002**, *56*, 202.
- 47) Roush, W. R.; Coffey, D. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4412.
- 48) Harvey, R. G.; Dai, Q.; Ran, C.; Penning, T. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2024.
- 49) Yeh, V. S. C.; Wiedeman, P. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6011.
- 50) Gan, J.; Ma, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2788.
- 51) Masuda, N.; Tanba, S.; Sugie, A.; Monguchi, D.; Koumura, N.; Hara, H.; Mori, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2297.
- 52) Kubo, T.; Katoh, C.; Yamada, K.; Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Tet.* **2008**, *64*, 11230.
- 53) Buchwald, S. L.; Anderson, K. W.; Jones, C. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7968.
- 54) Jacobsen, E. N.; Larrow, J. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939.
- 55) Buchwald, S. L.; Huang, X.; Klapars, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.

- 56) Molina, M. T.; Navarro, C.; Moreno, A.; Csaky, A. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9573. 57) Handy, C. J.; Manoso, A. S.; McElroy, W. T.; Seganish, W. M.; DeShong, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12201.
- 58) Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald S. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5578.
- 59) Dieck, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
- 60) Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3642.
- 61) Nuss, J. M.; Levine, B. H.; Rennels, R. A.; Heravi, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5243.
- 62) Fürstner, A.; Seidel, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11165.
- 63) Negishi, E.; Tan, Z.; Liou, S. Y.; Liao, B. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10197.
- 64) Hayashi, T.; Kamikawa, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8922.
- 65) Hamajima, A.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1205.
- 66) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46.
- 67) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- 68) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.
- 69) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979.
- 70) Jutand, A.; Negri, S.; Principaud, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 631.
- 71) de Lima, P. G.; O. Antunes, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2506.
- 72) Ngassa, F. N.; Lindsey, E. A.; Haines, B. E. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4085.
- 73) Ma, D.; Liu, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4844.
- 74) Myers, A. G.; Alauddin, M. M.; Fuhry, M. A. M.; Dragovich, P. S.; Finney, N. S.; Harrington, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6997.
- 75) Miller, M. W.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1582.
- 76) Romanov, V. S., Ivanchikova, I. D.; Moroz, A. A.; Shvartsberga, M. S. *Rus. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 1686.
- 77) Coowar, D.; Bouissac, J.; Hanbali, M.; Paschaki, M.; Mohier, E.; Luu, B. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6270.
- 78) Batchu, V. R.; Subramanian, V.; Parasuraman, K.; Swamy, N. K.; Kumar, S.; Pal, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9869.
- 79) Blond, G.; Bour, C.; Salem, B.; Suffert, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1075.
- 80) Liang, B.; Dai, M.; Chen, J. Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391.
- 81) Shvartsberg, M. S.; Kolodina E. A.; Lebedeva, N. I.; Fedenok L. G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6769.

- 82) Oskooie, H. A.; Heravi, M. M.; Behbahani, F. K. *Molecules* **2007**, *12*, 1438.
- 83) Mandal, A. K.; Mahajan, S. W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2293.
- 84) (a) Arai, S.; Oku, M.; Miura, M.; Shioiri, T. *Synlett*, **1998**, 1201; (b) Arai, S.; Oku, M.; Miura, M.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1623.
- 85) Betts, R. L; Murphy, S. T.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 2853.
- 86) Kim, Y. H.; Yang, S. G.; Hwang, J. P.; Park, M. Y.; Lee, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5184.

**- Anexos -**

File # 4 : QUIBR

Mode= 2 (Mid-IR)

30/8/2010 16:07

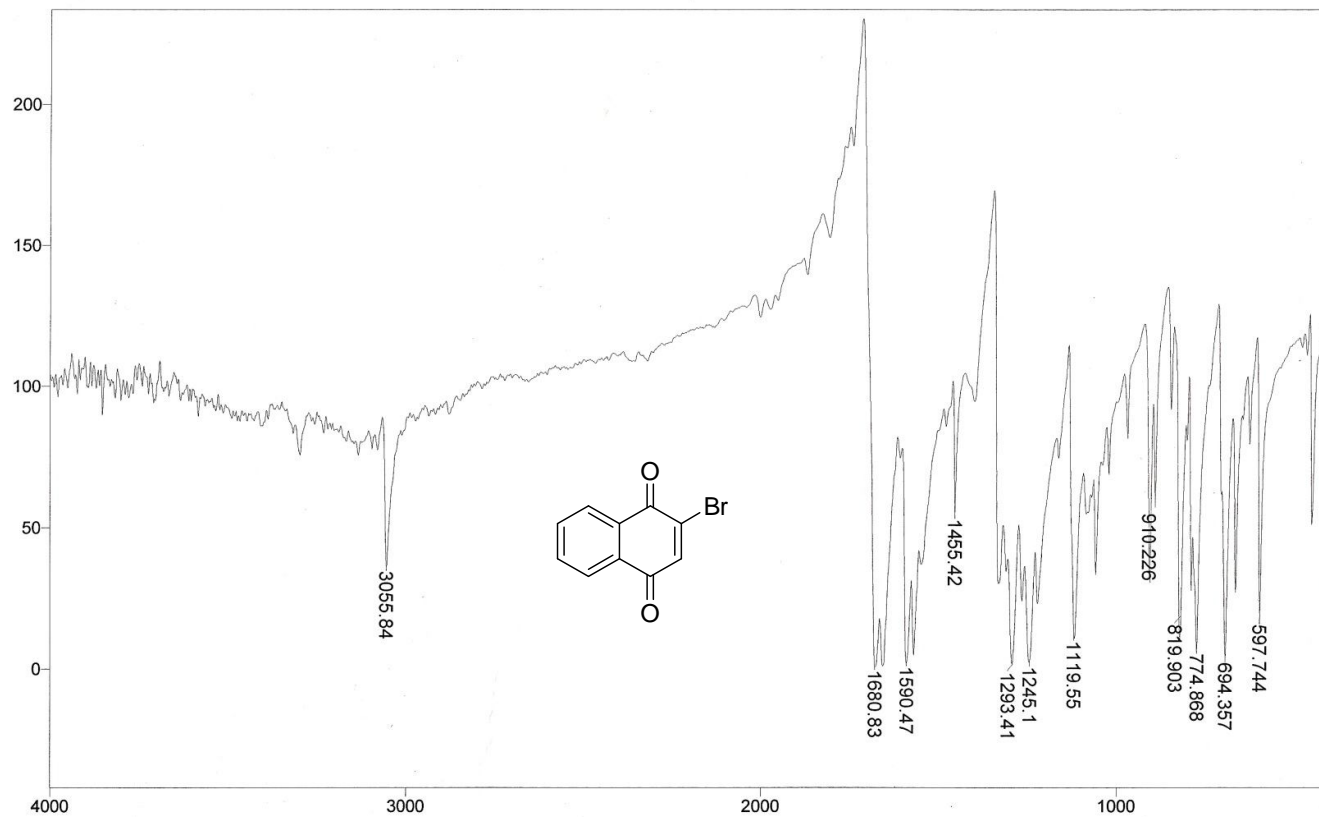
Sample Description: KBr

Scans= 30 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

Zero Filling= 1 x

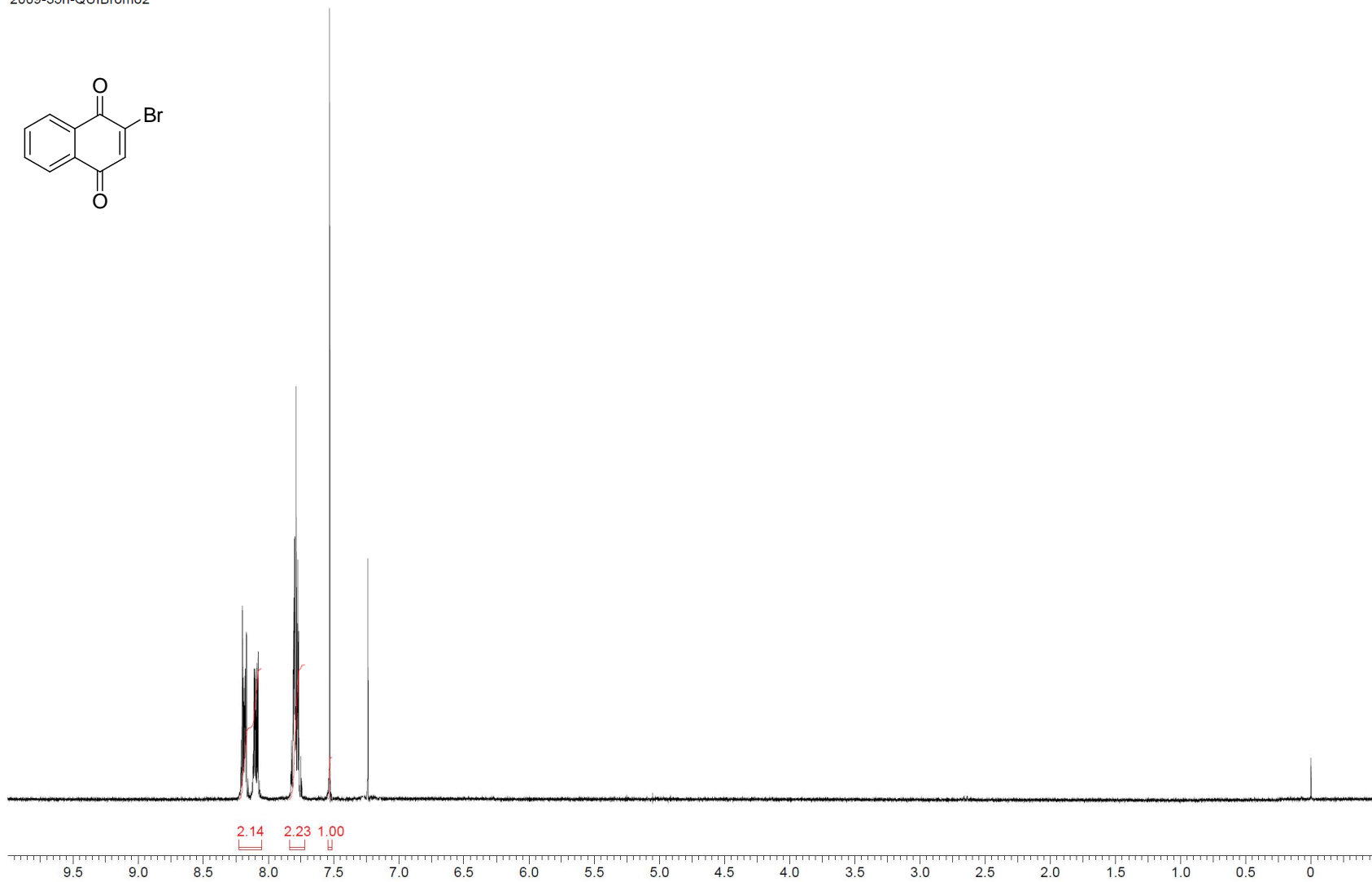
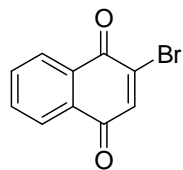


Transmittance / Wavenumber (cm-1)

**Espectro E – 1.1 – Infravermelho KBr – Bromoantraquinona 78**

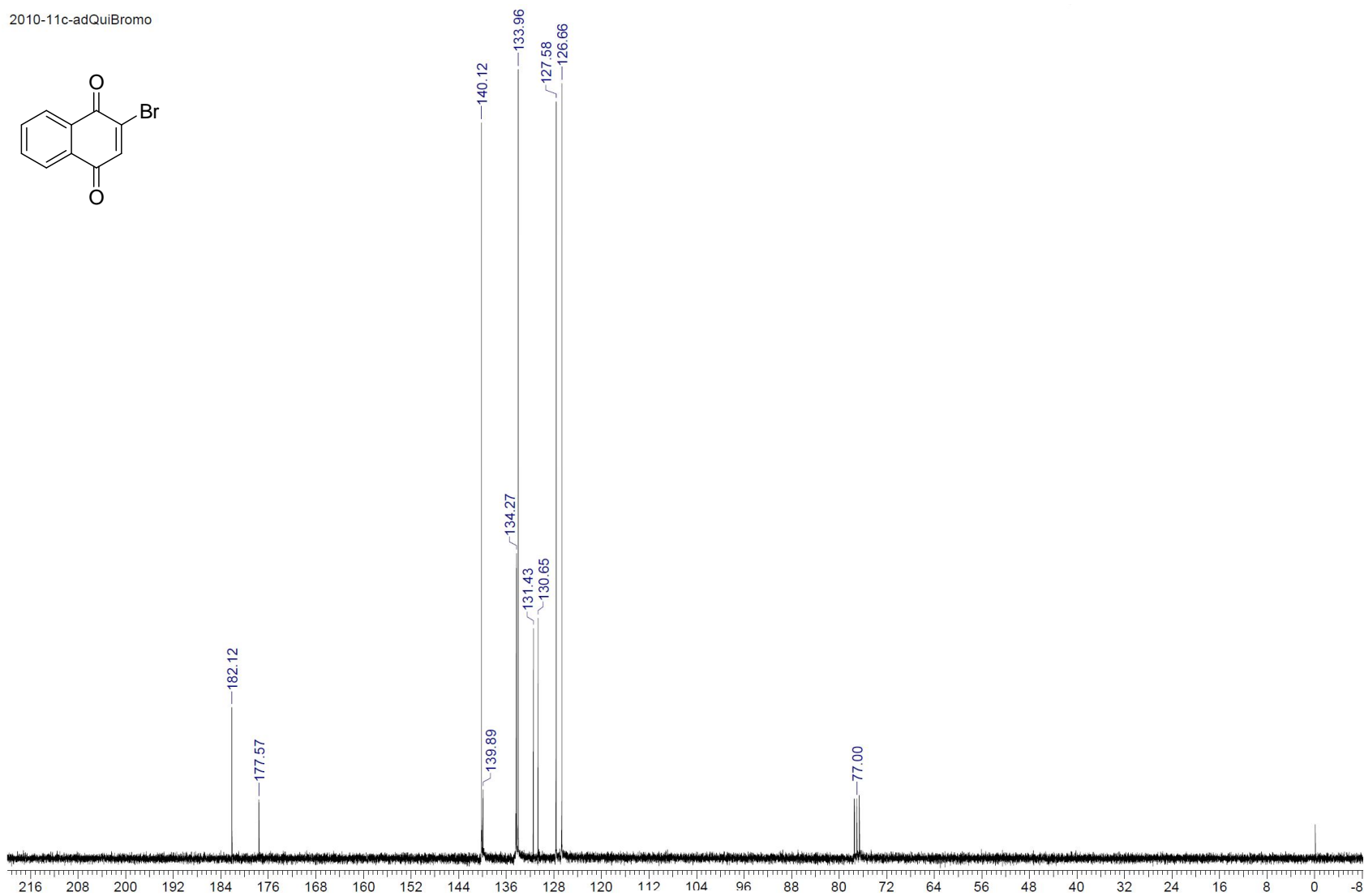
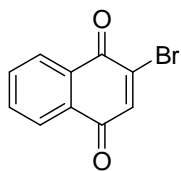


2009-35h-QUIBromo2



**Espectro E – 1.2 - (RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Bromonaftoquinona 78**

2010-11c-adQuiBromo



**Espectro E – 1.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Bromoantraquinona 78**

File # 8 : Q-AMIN0

Mode= 2 (Mid-IR)

30/3/2010 17:39

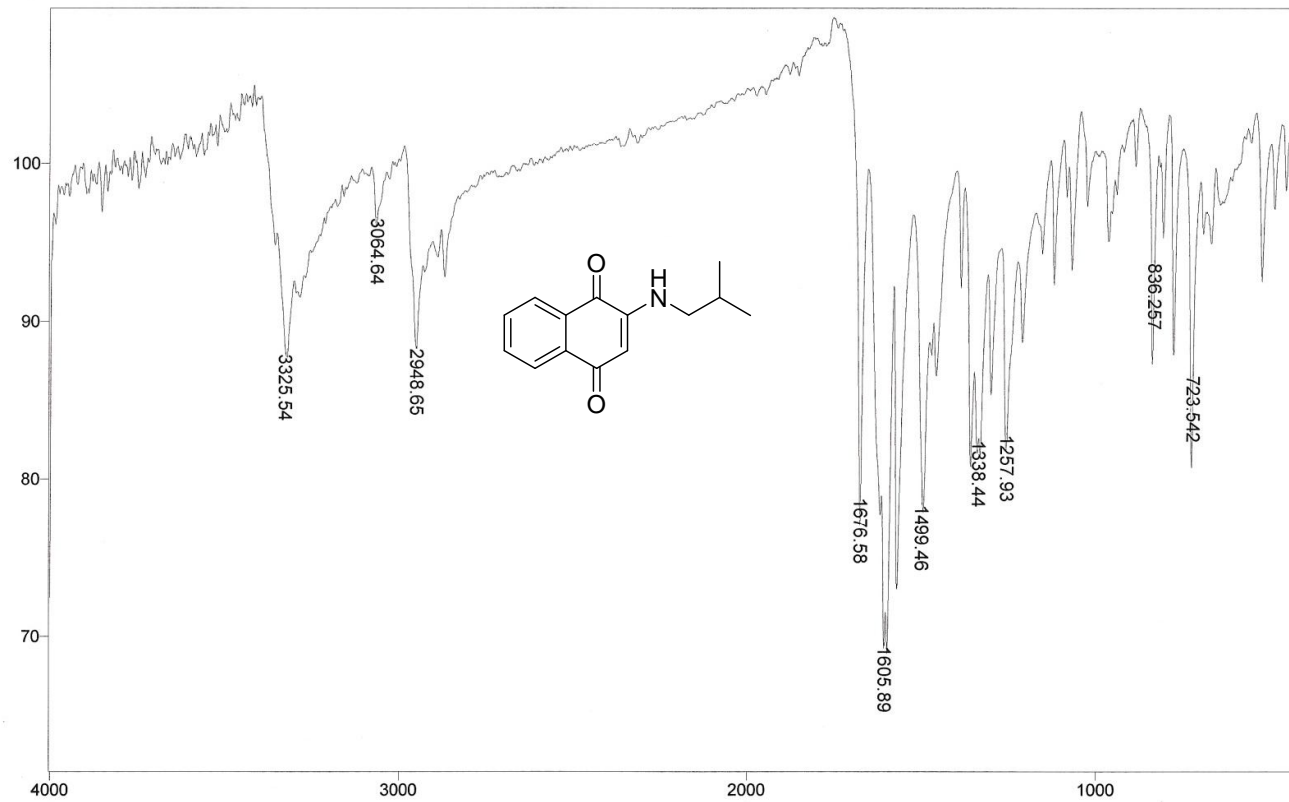
Sample Description: Quiamin-0

Scans= 64 21 scans/min

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

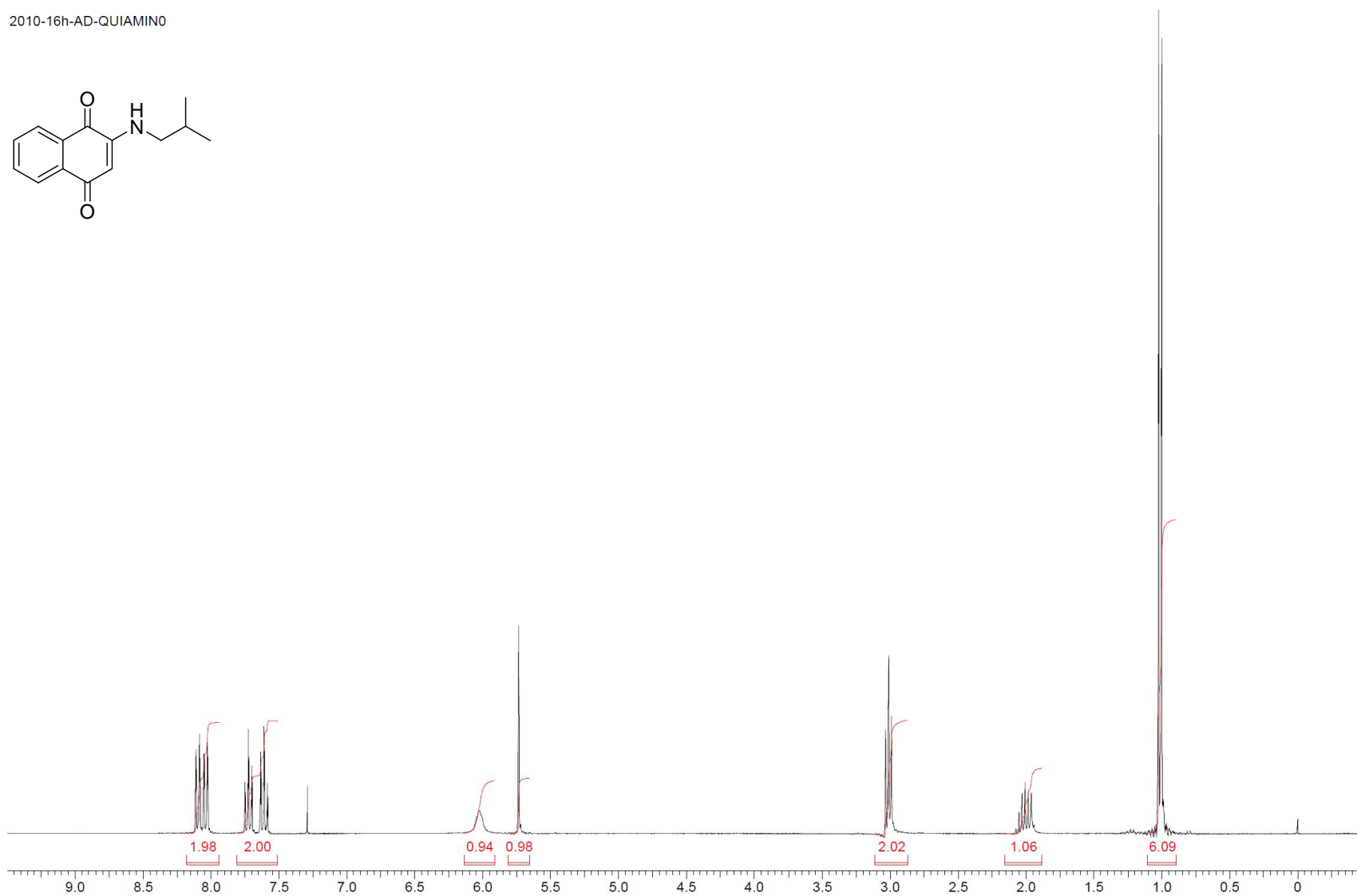
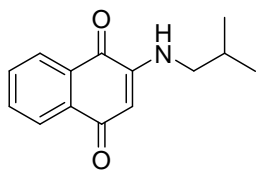
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

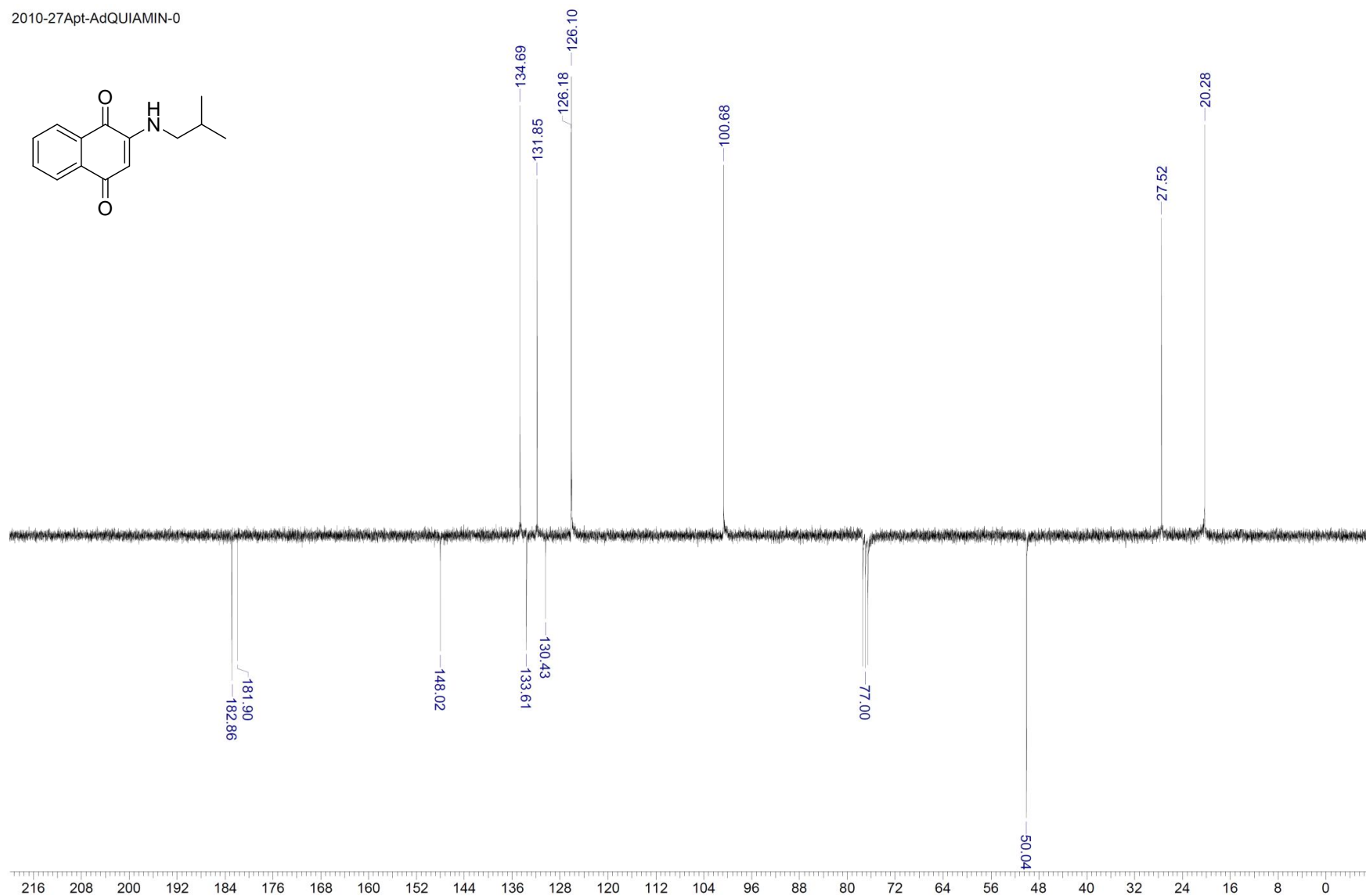
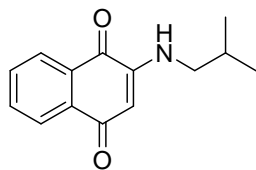
**Espectro E – 8.1 – Infravermelho KBr – Aminonaftoquinona 85a**

2010-16h-AD-QUIAMINO



**Espectro E – 8.2 - (RMN <sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aminonaftoquinona 85a**

2010-27Apt-AdQUIAMIN-0



**Espectro E – 8.3 - (RMN <sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aminonaftoquinona 85a**

File #10 : QUIAMIN2

Mode= 2 (Mid-IR)

18/1/2010 10:28

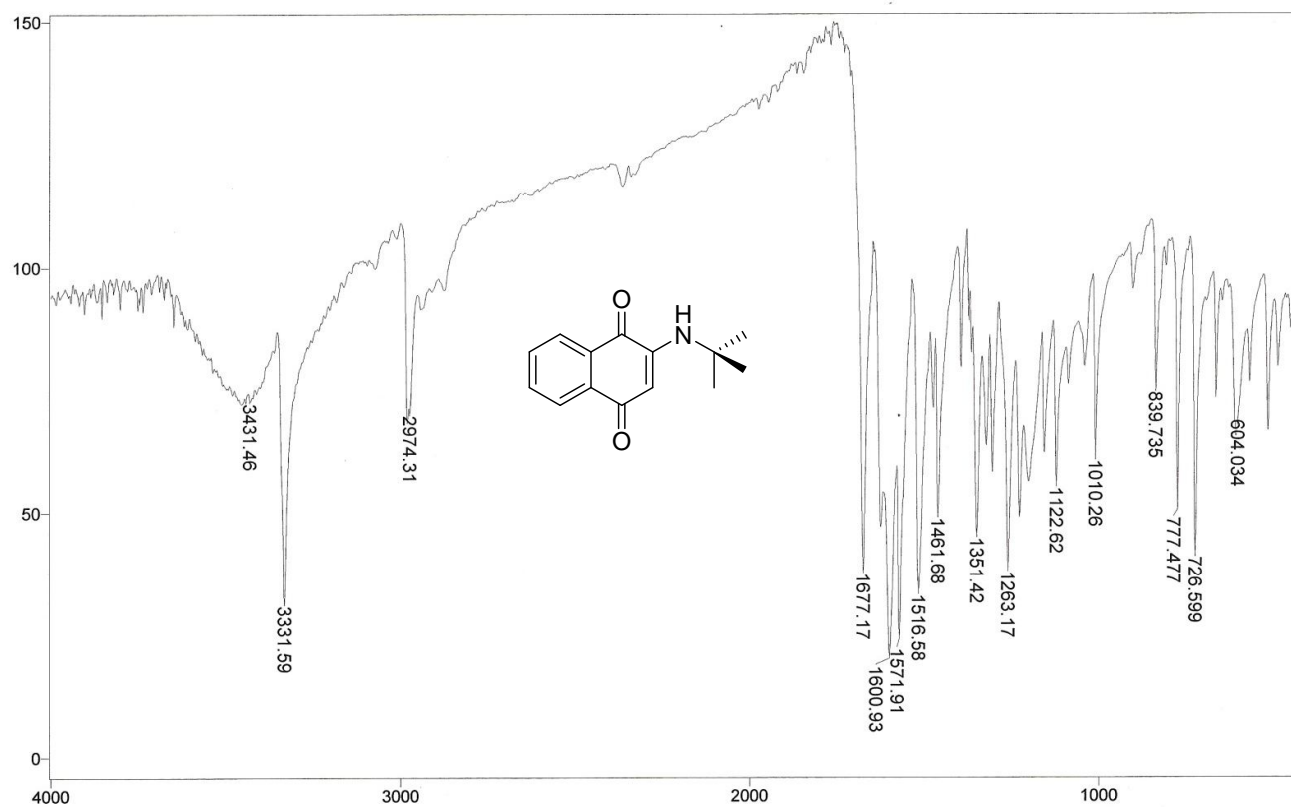
Sample Description: kbr

Scans= 64 21 scans/min

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

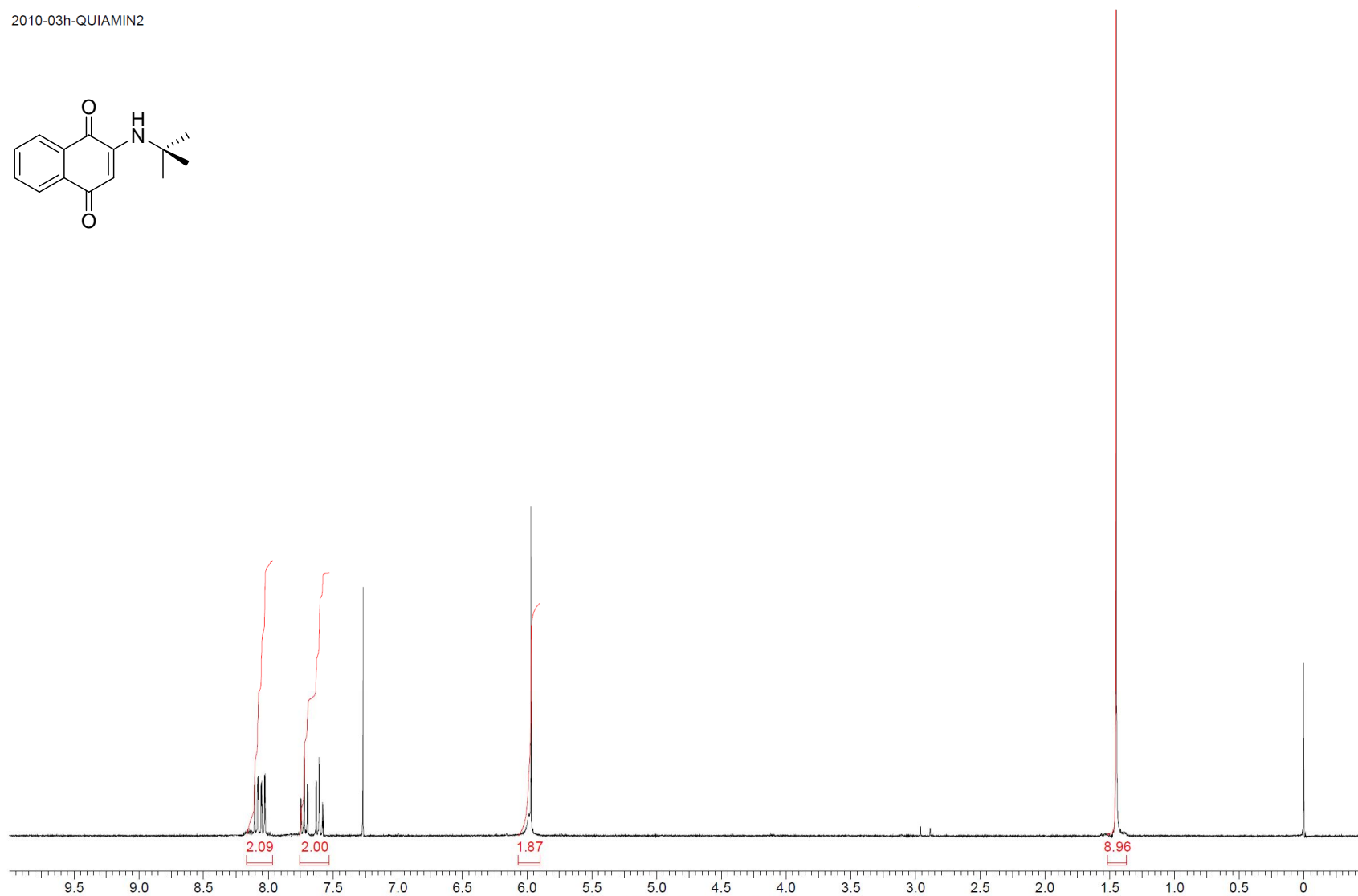
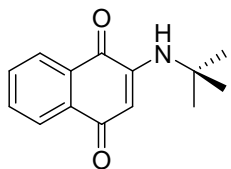
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

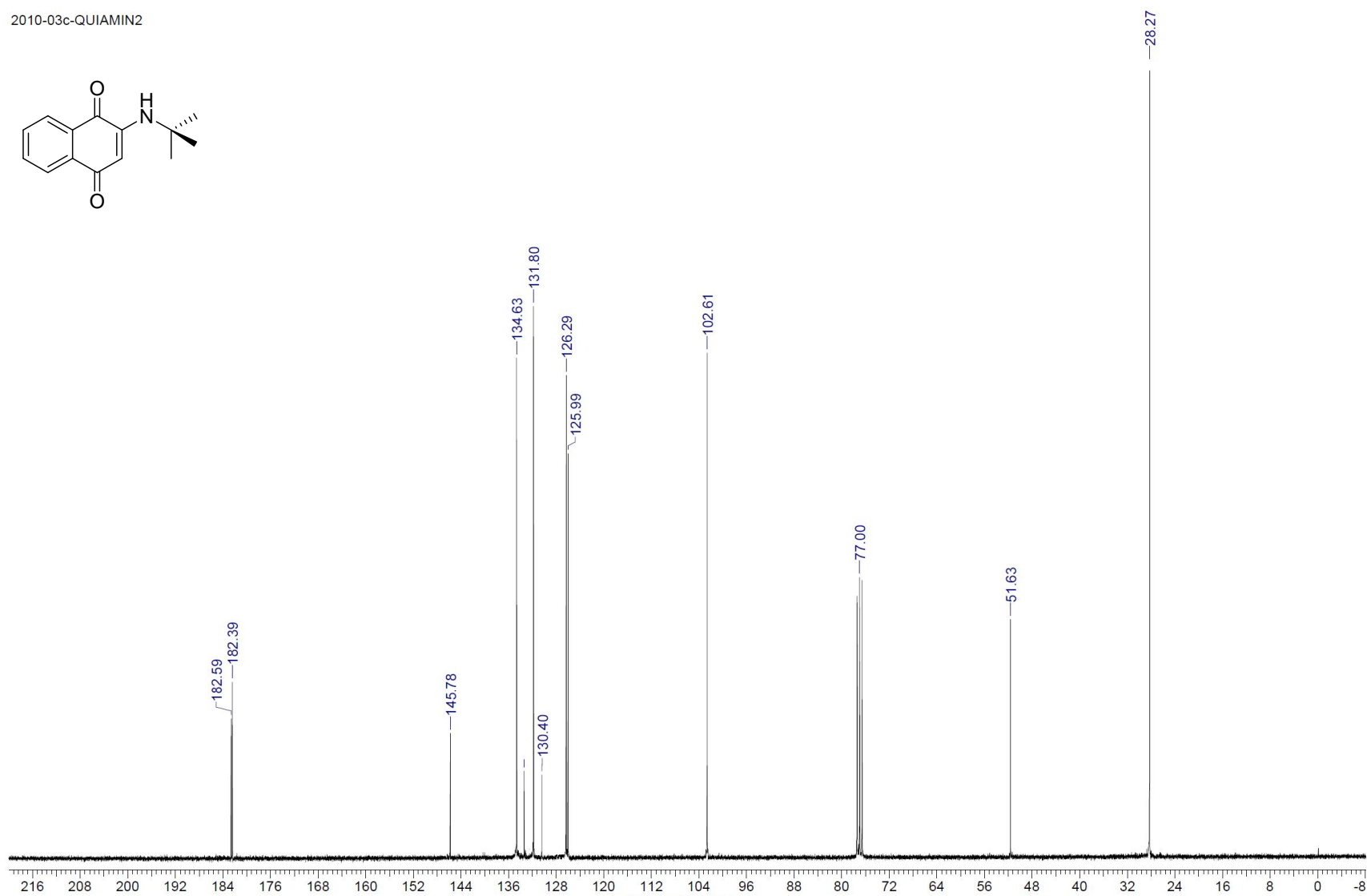
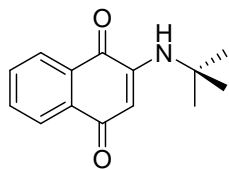
**Espectro E – 3.1 – Infravermelho KBr – Aminonaftoquinona 85b**

2010-03h-QUIAMIN2



**Espectro E – 3.2 - (RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona 85b**

2010-03c-QUIAMIN2



**Espectro E – 3.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona 85 b**



File #11 : QUIAMIN3

Mode= 2 (Mid-IR)

18/1/2010 10:36

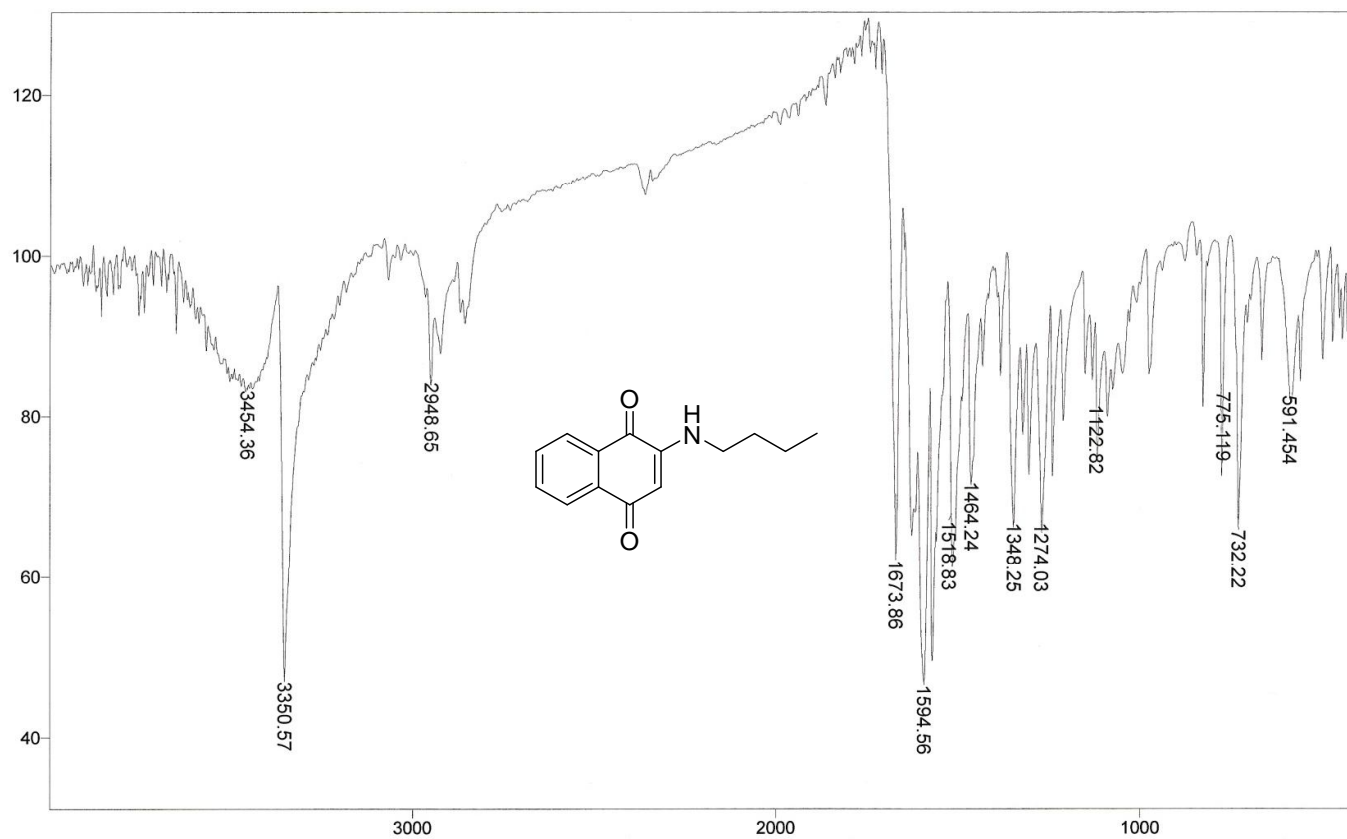
Sample Description: kbr

Scans= 64 21 scans/min

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

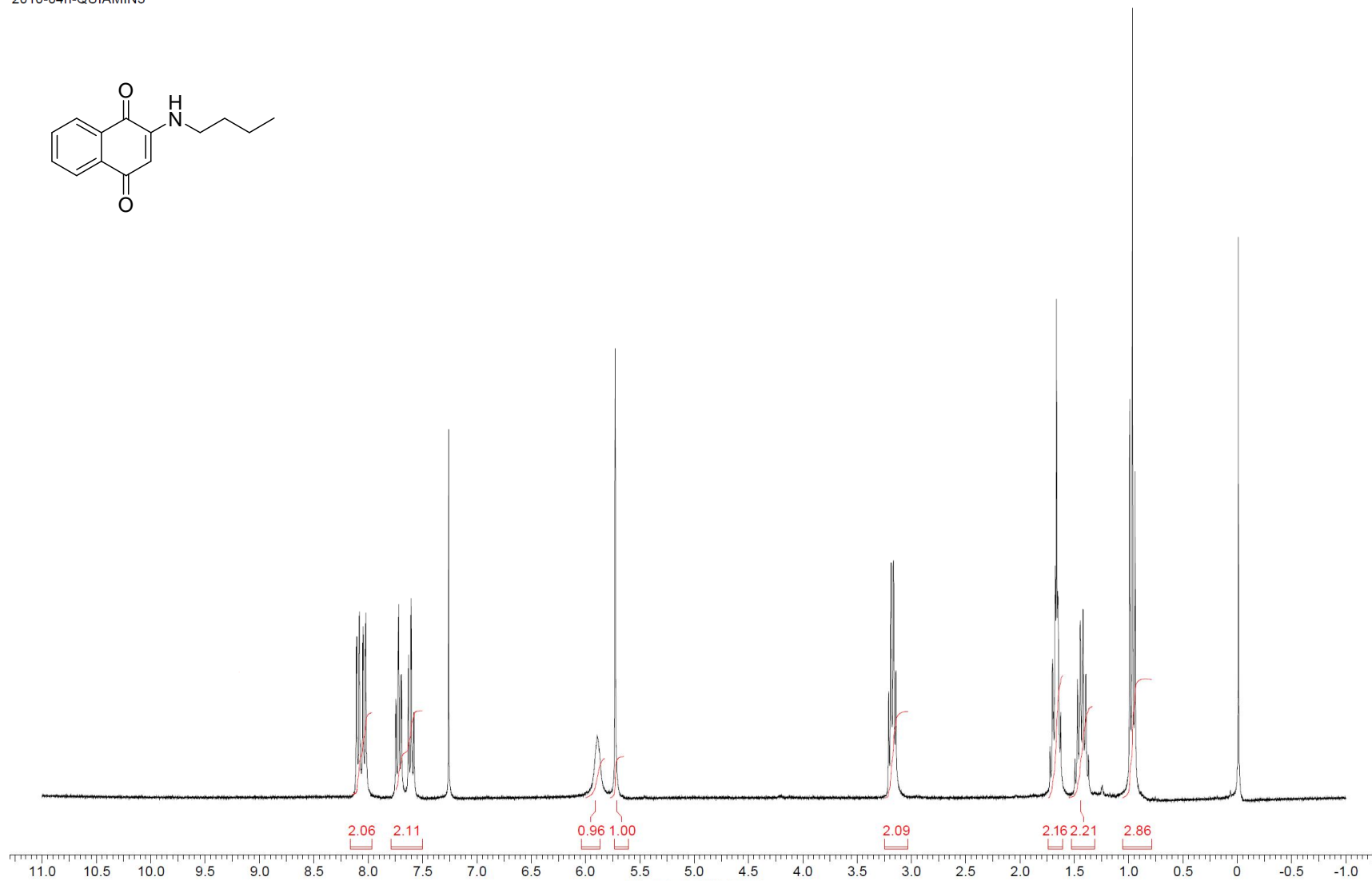
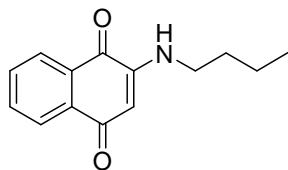
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

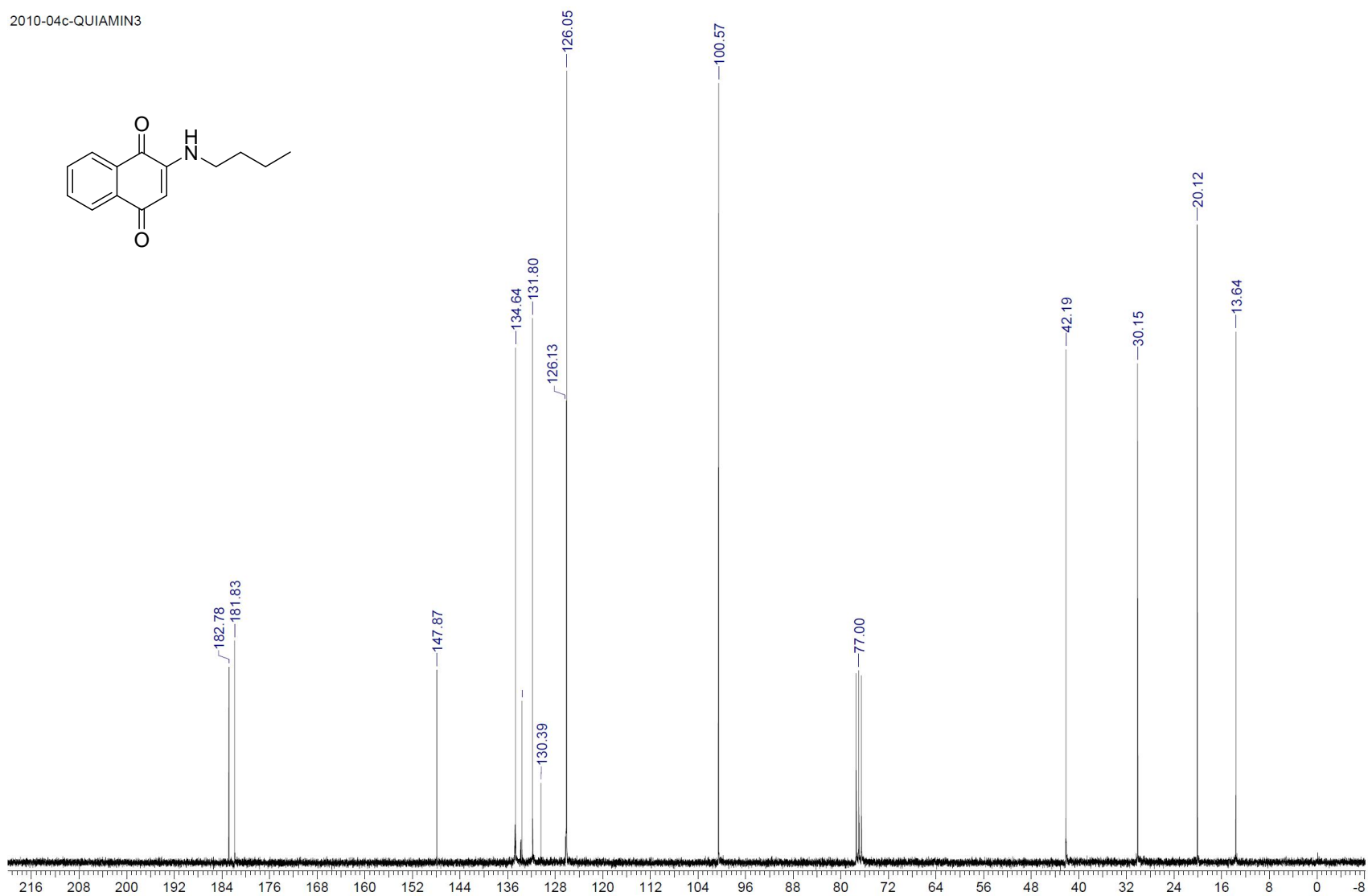
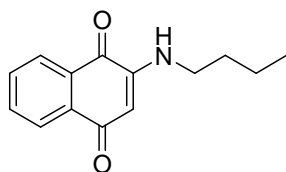
**Espectro E – 4.1 – Infravermelho KBr – Aminonaftoquinona 85c**

2010-04h-QUIAMIN3



**Espectro E – 4.2 - (RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona 85c**

2010-04c-QUIAMIN3



**Espectro E – 4.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona 85c**

File #12 : QUIAMIN4

Mode= 2 (Mid-IR)

18/1/2010 10:59

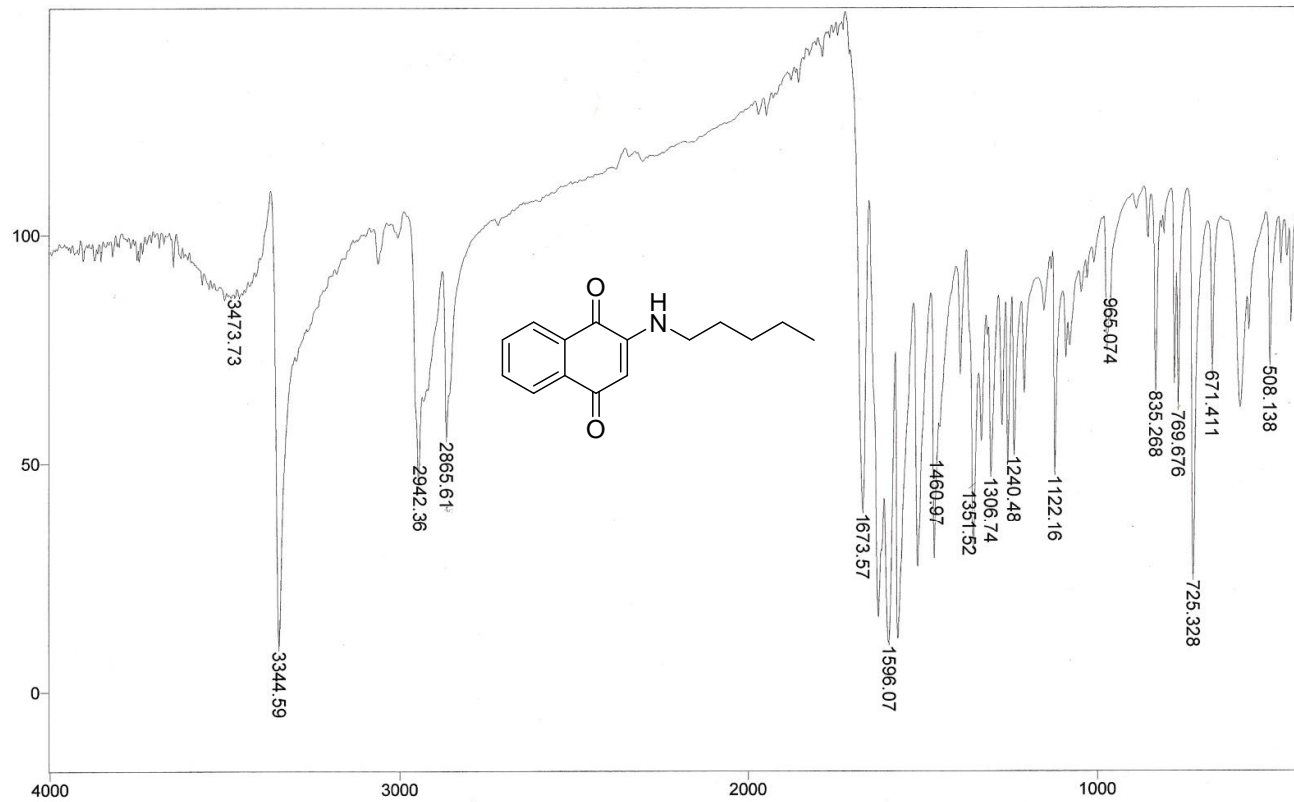
Sample Description: kbr

Scans= 64 22 scans/min

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

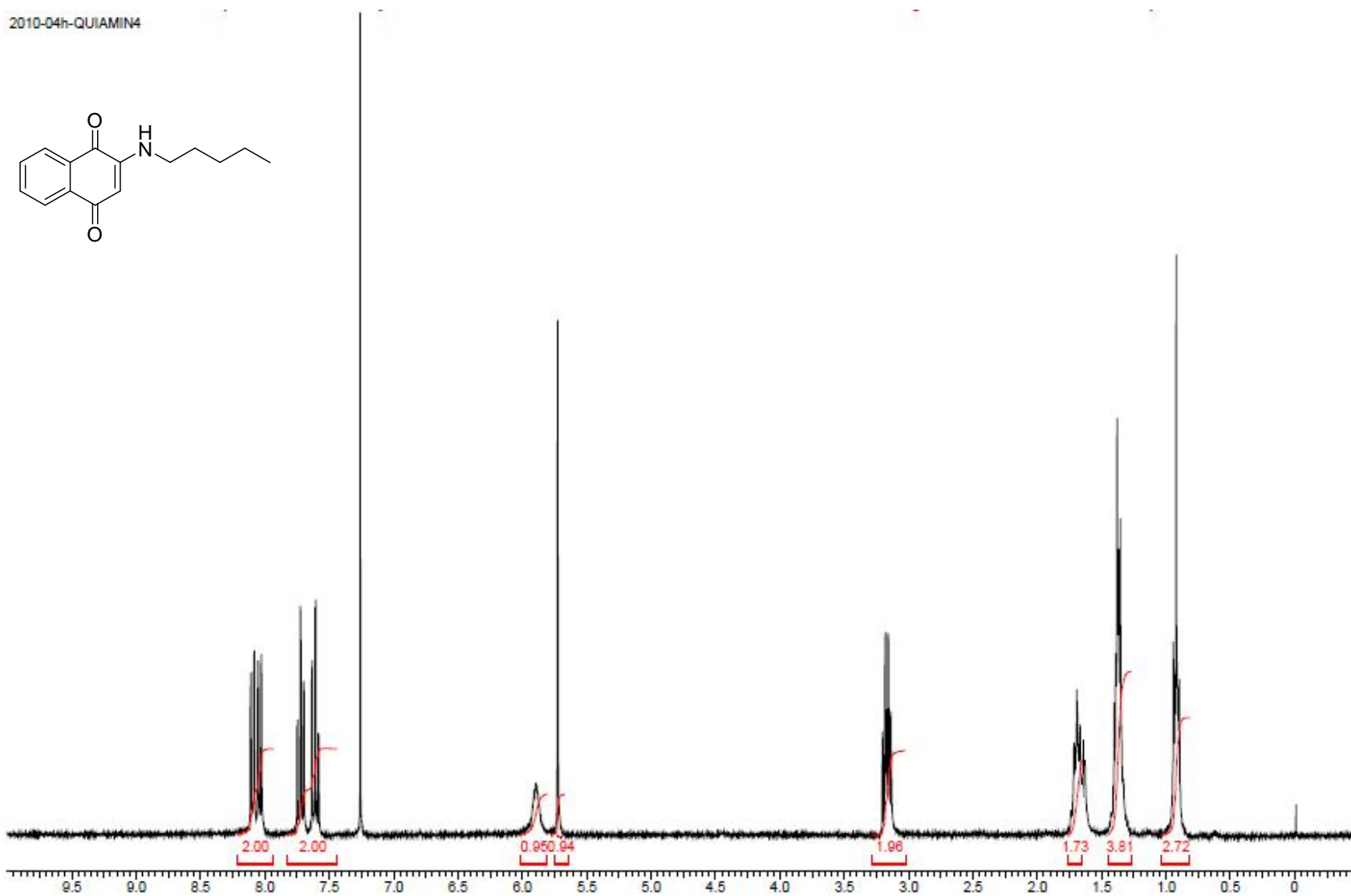
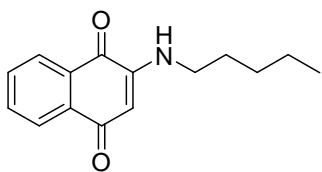
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

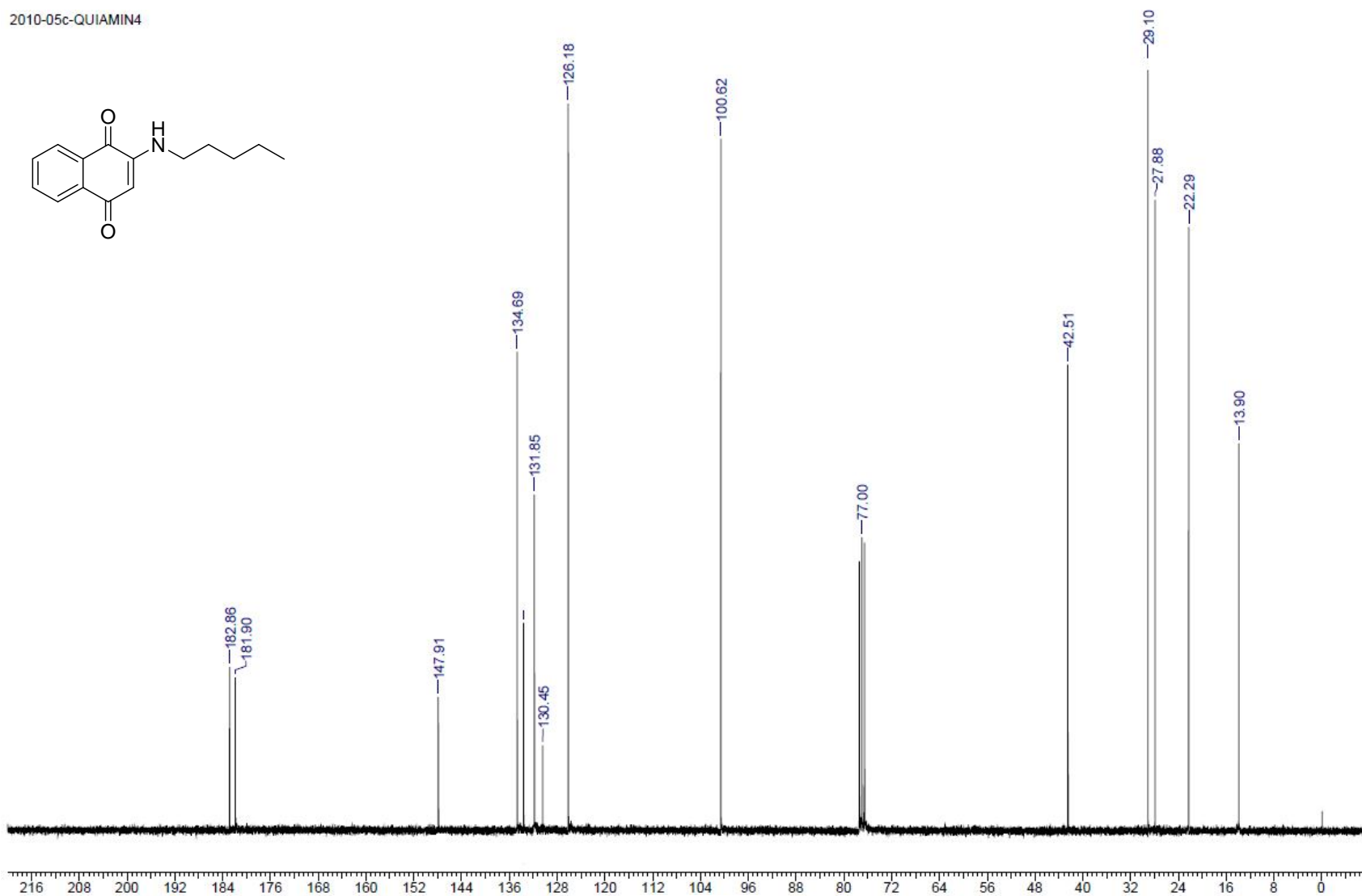
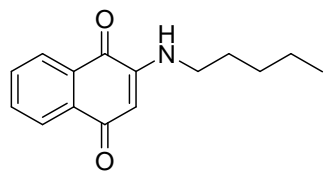
**Espectro E – 5.1 – Infravermelho KBr – Aminonaftoquinona 85d**

2010-04h-QUIAMIN4



**Espectro E – 5.2** - (RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona **85d**

2010-05c-QUIAMIN4



**Espectro E – 5.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona 85d**

File #13 : QUIAMIN5

Mode= 2 (Mid-IR)

18/1/2010 11:07

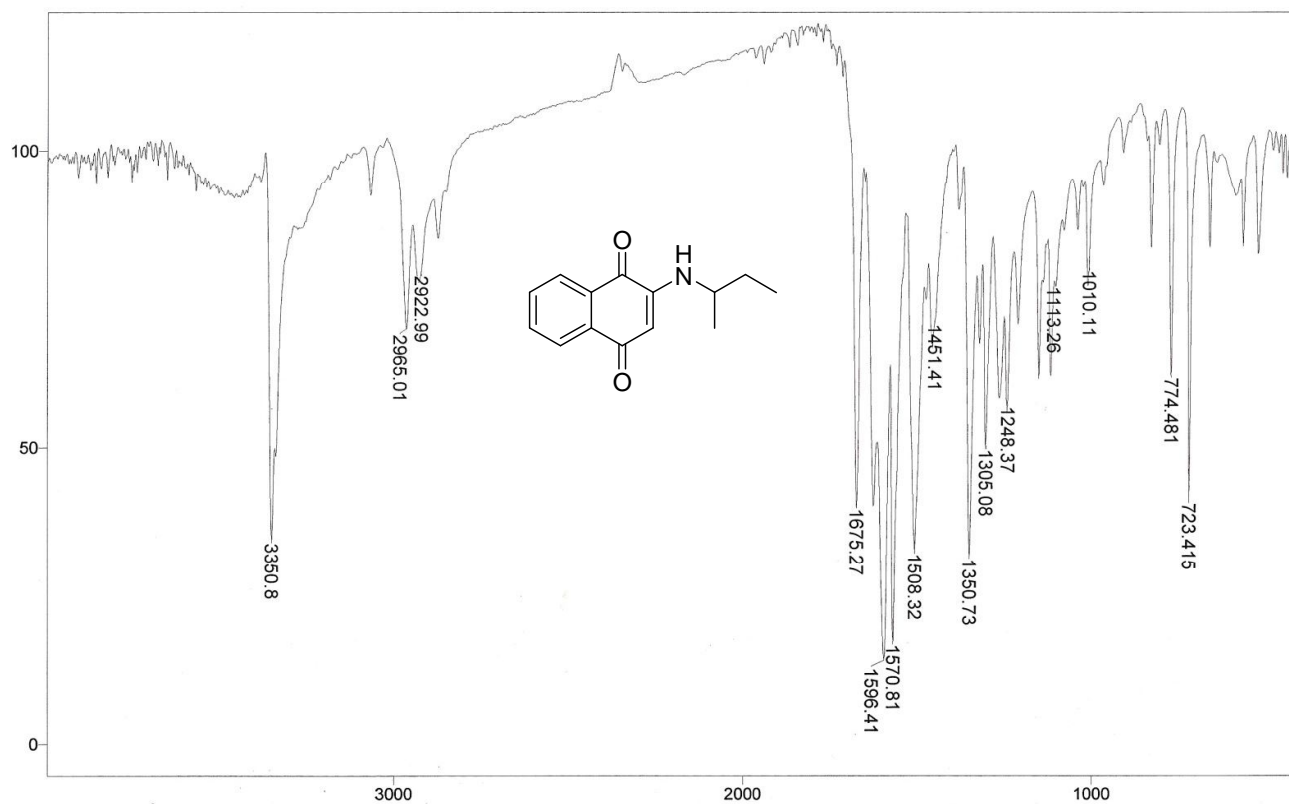
Sample Description: kbr

Scans= 64 21 scans/min

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

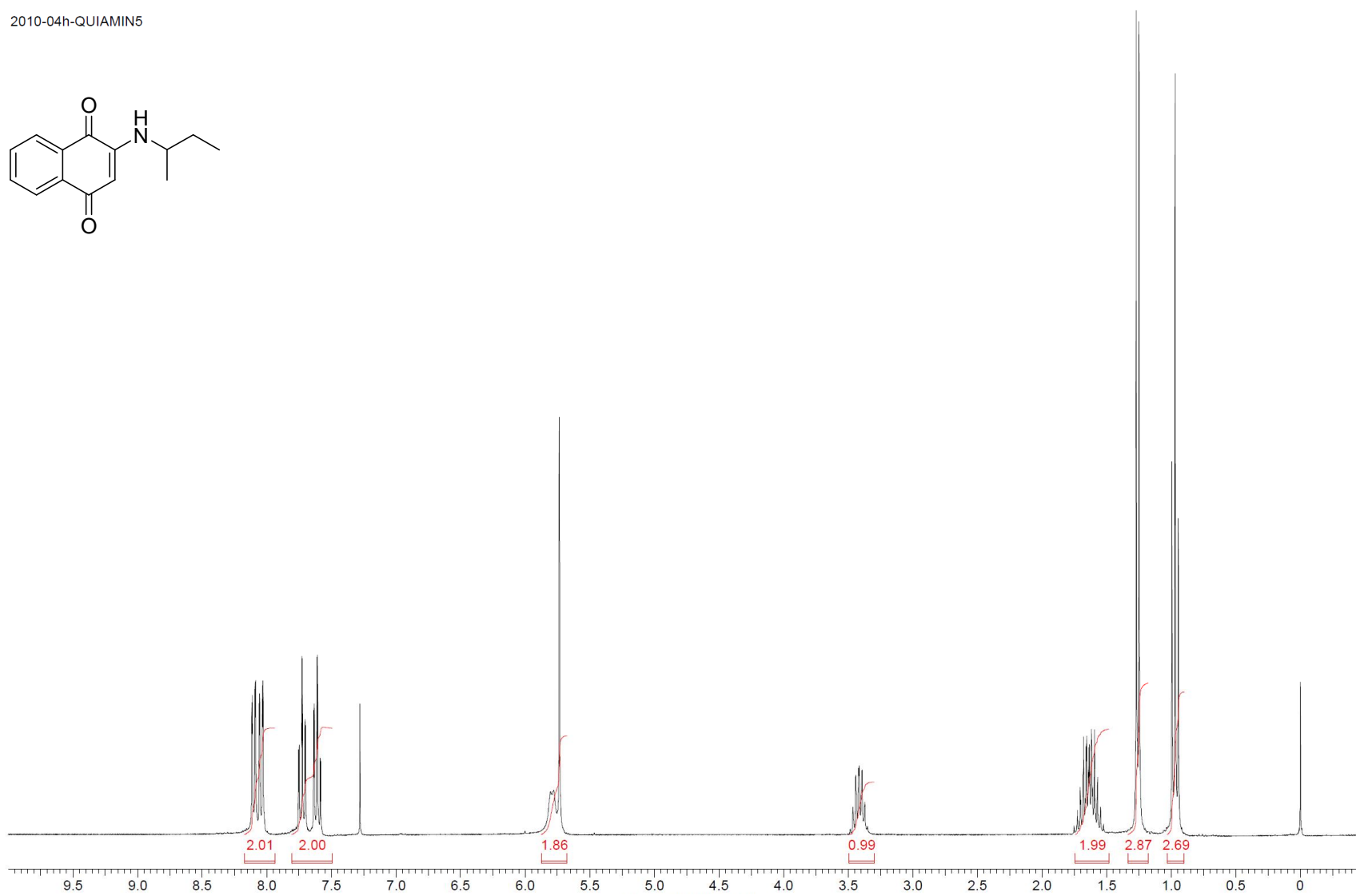
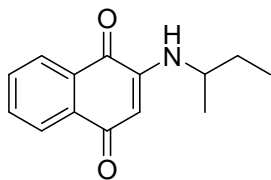
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

**Espectro E – 6.1 – Infravermelho KBr – Aminonaftoquinona 85e**

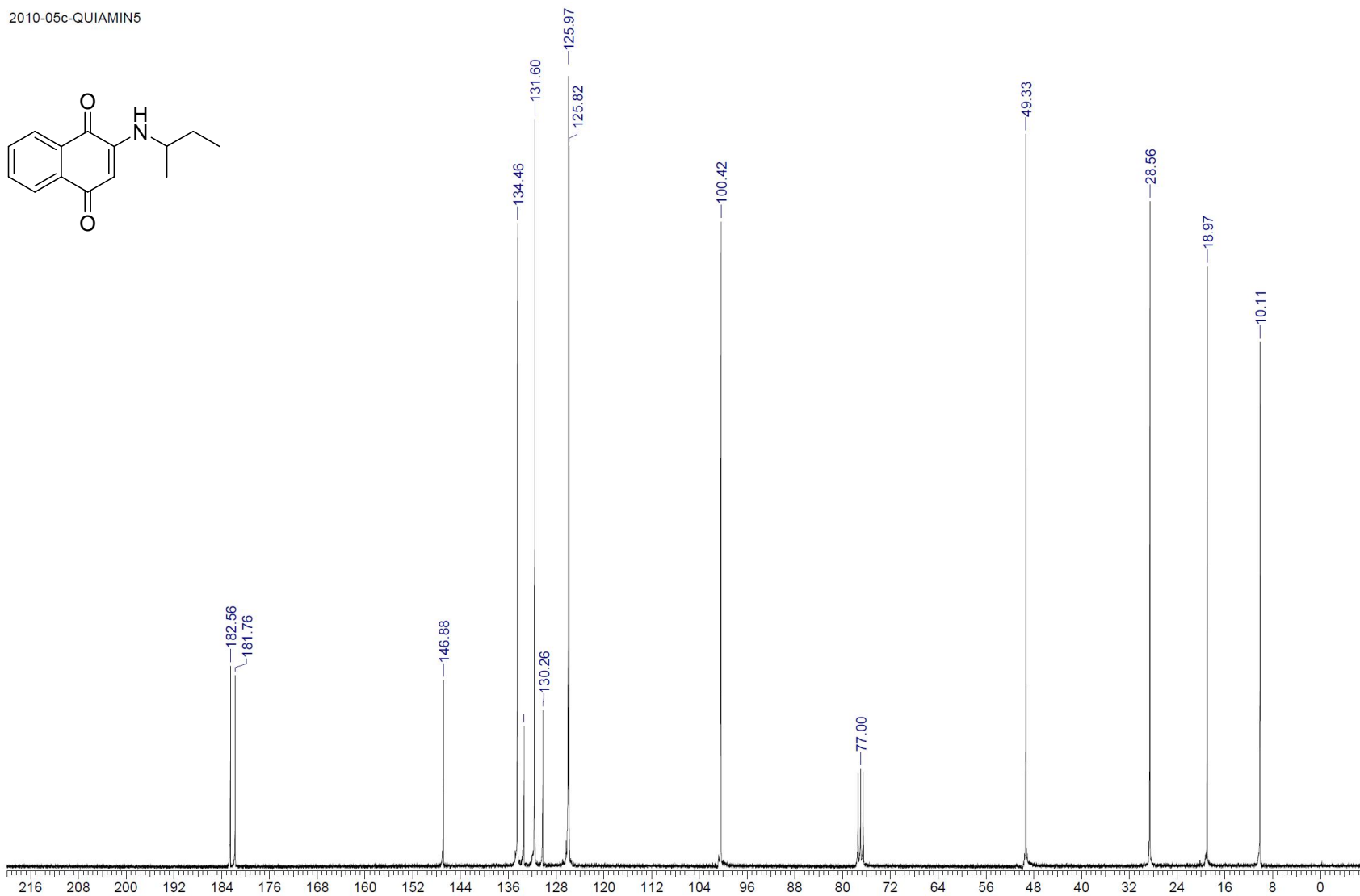
2010-04h-QUIAMIN5



**Espectro E – 6.2 - (RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona 85e**



2010-05c-QUIAMIN5



**Espectro E – 6.3 - (RMN <sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aminonaftoquinona 85e**

File #14 : QUIAMIN6

Mode= 2 (Mid-IR)

18/1/2010 11:21

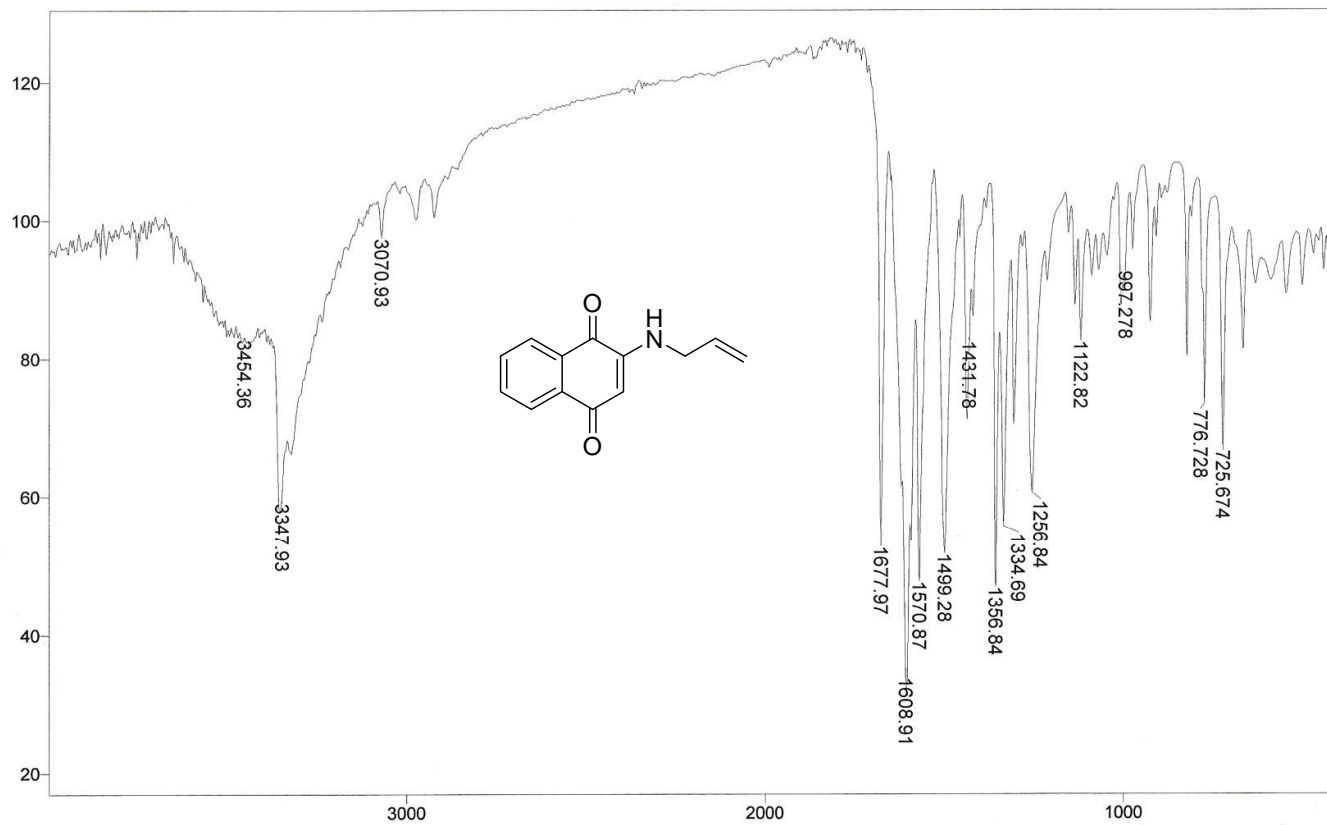
Sample Description: kbr

Scans= 64 21 scans/min

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

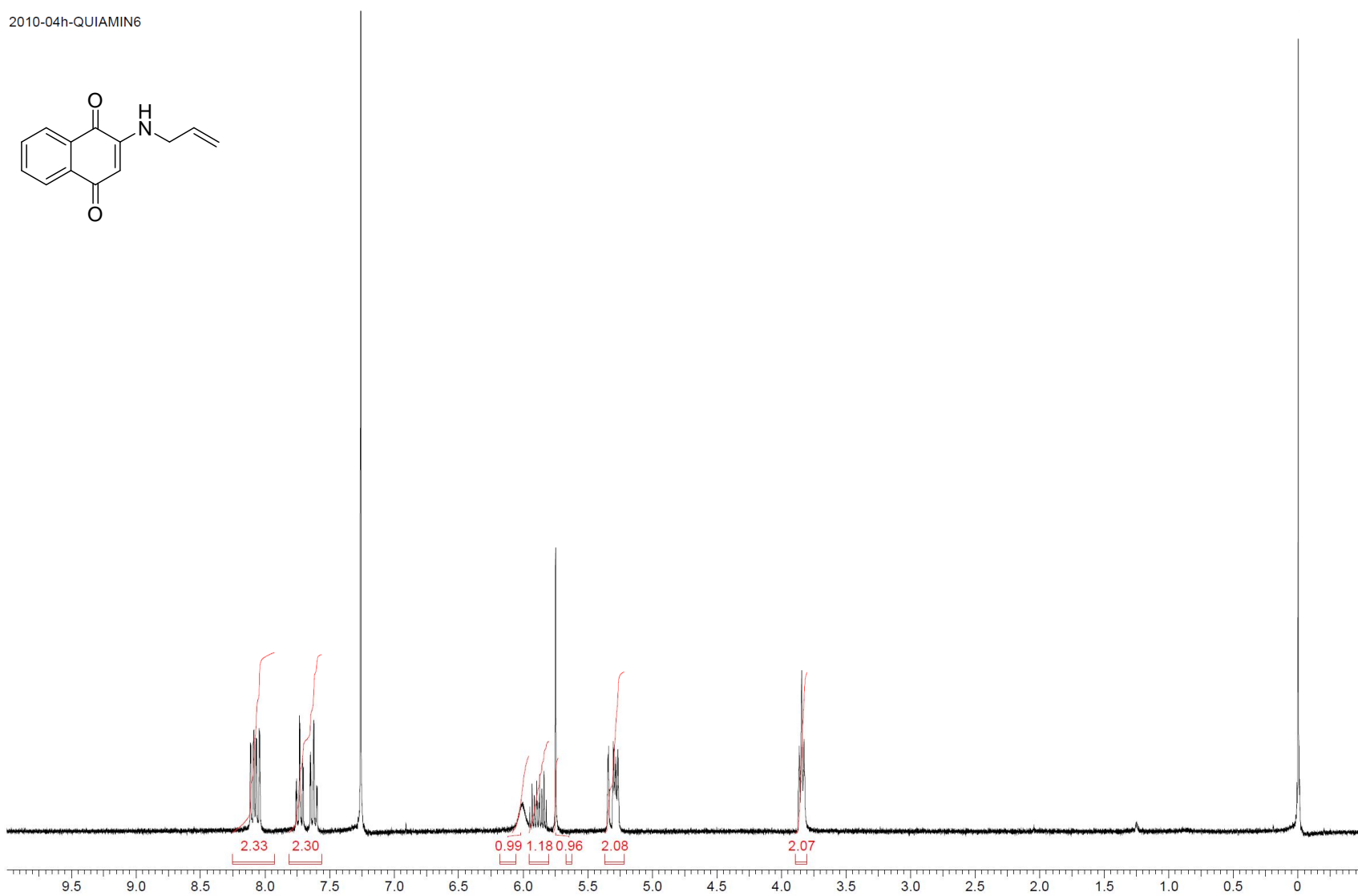
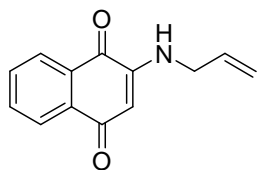
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

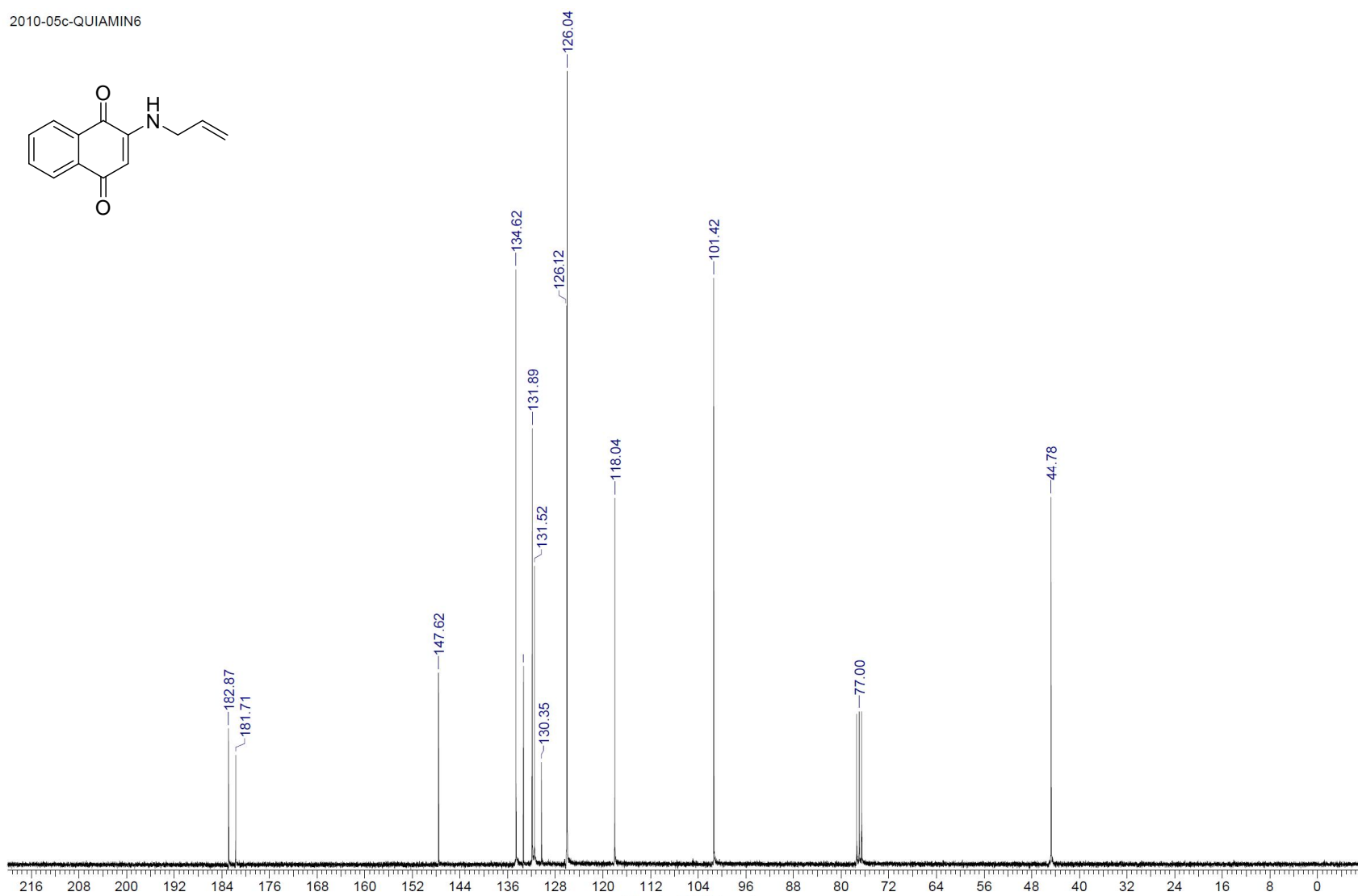
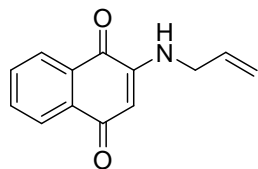
**Espectro E – 7.1 – Infravermelho KBr – Aminonaftoquinona 85f**

2010-04h-QUIAMIN6



**Espectro E – 7.3 - (RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona 85f**

2010-05c-QUIAMIN6



**Espectro E – 7.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona 85f**

File # 9 : QUIAMIN1

Mode= 2 (Mid-IR)

18/1/2010 10:21

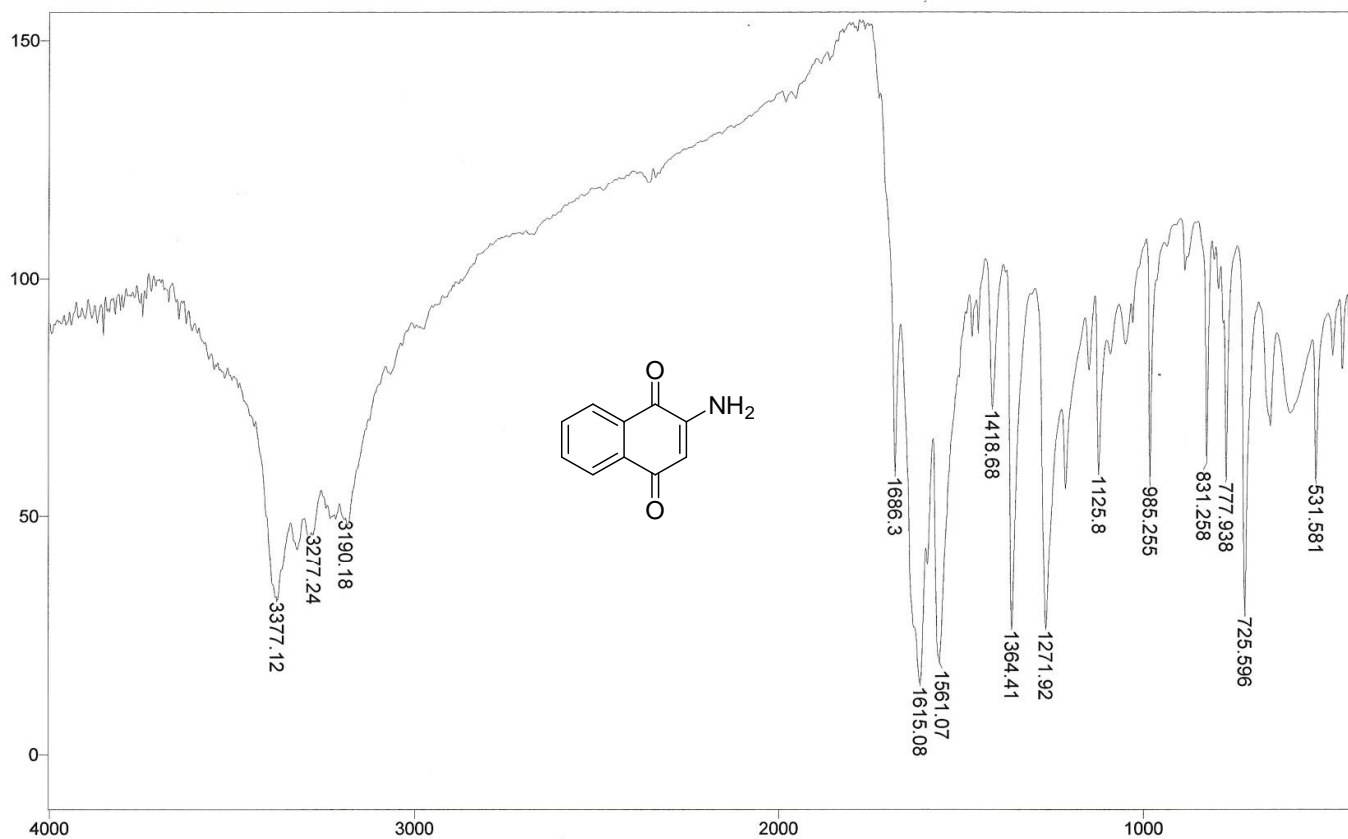
Sample Description: kbr

Scans= 64 21 scans/min

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

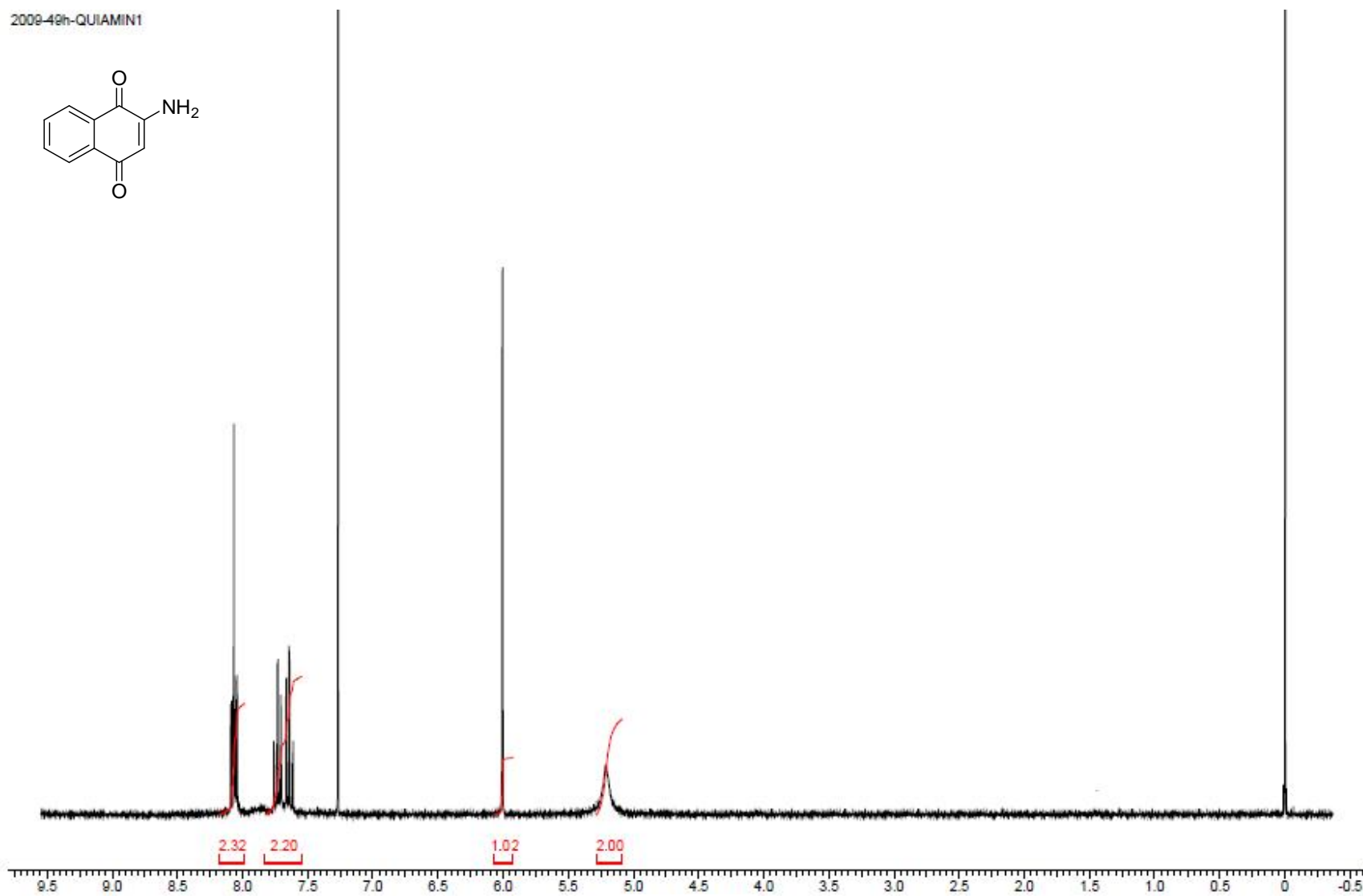
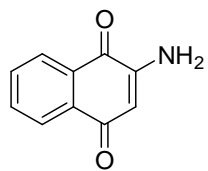
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

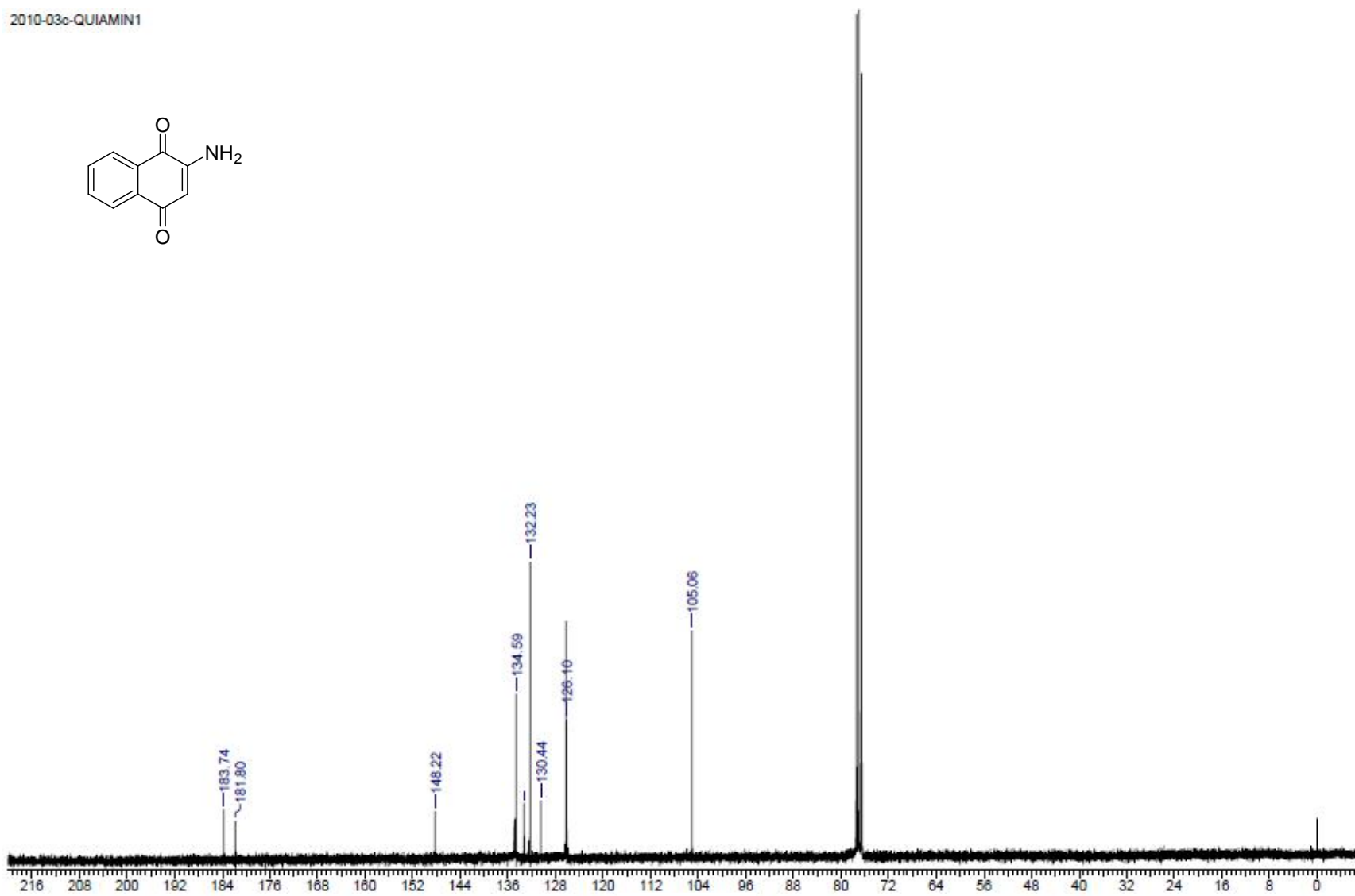
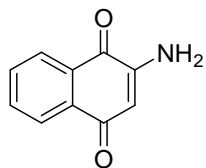
**Espectro E – 2.1 – Infravermelho KBr – Aminonaftoquinona 85g**

2008-48h-QUIAMIN1



**Espectro E – 2.2** - (RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona **85g**

2010-03c-QUIAMIN1

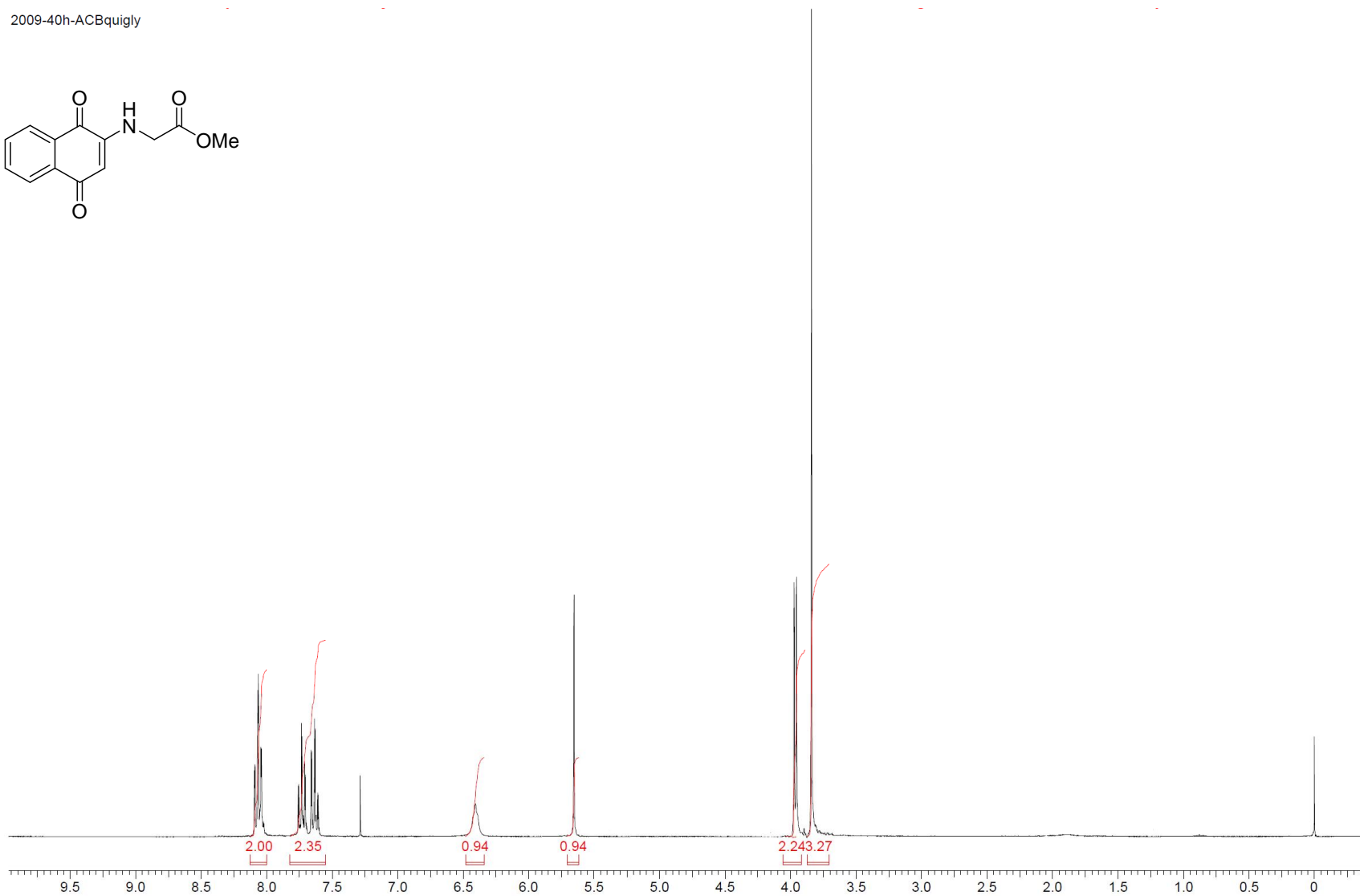
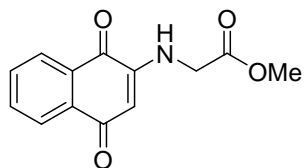


**Espectro E – 2.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona 85g**



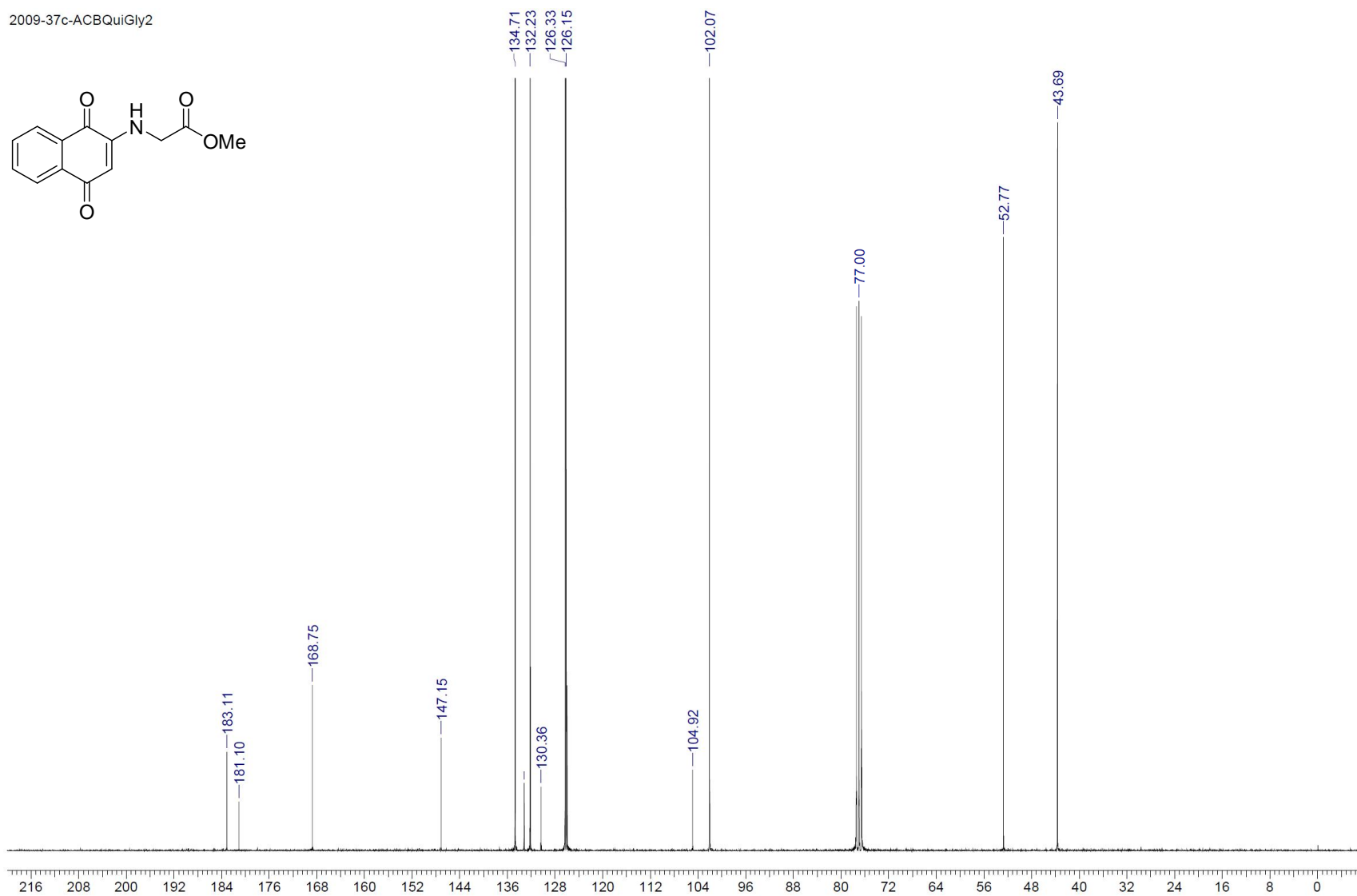
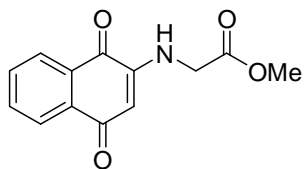


2009-40h-ACBquigly



**Espectro E – 9.2 - (RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona 85h**

2009-37c-ACBQuiGly2



**Espectro E – 9.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona 85h**

File #16 : QUIAMIN8

Mode= 2 (Mid-IR)

18/1/2010 12:04

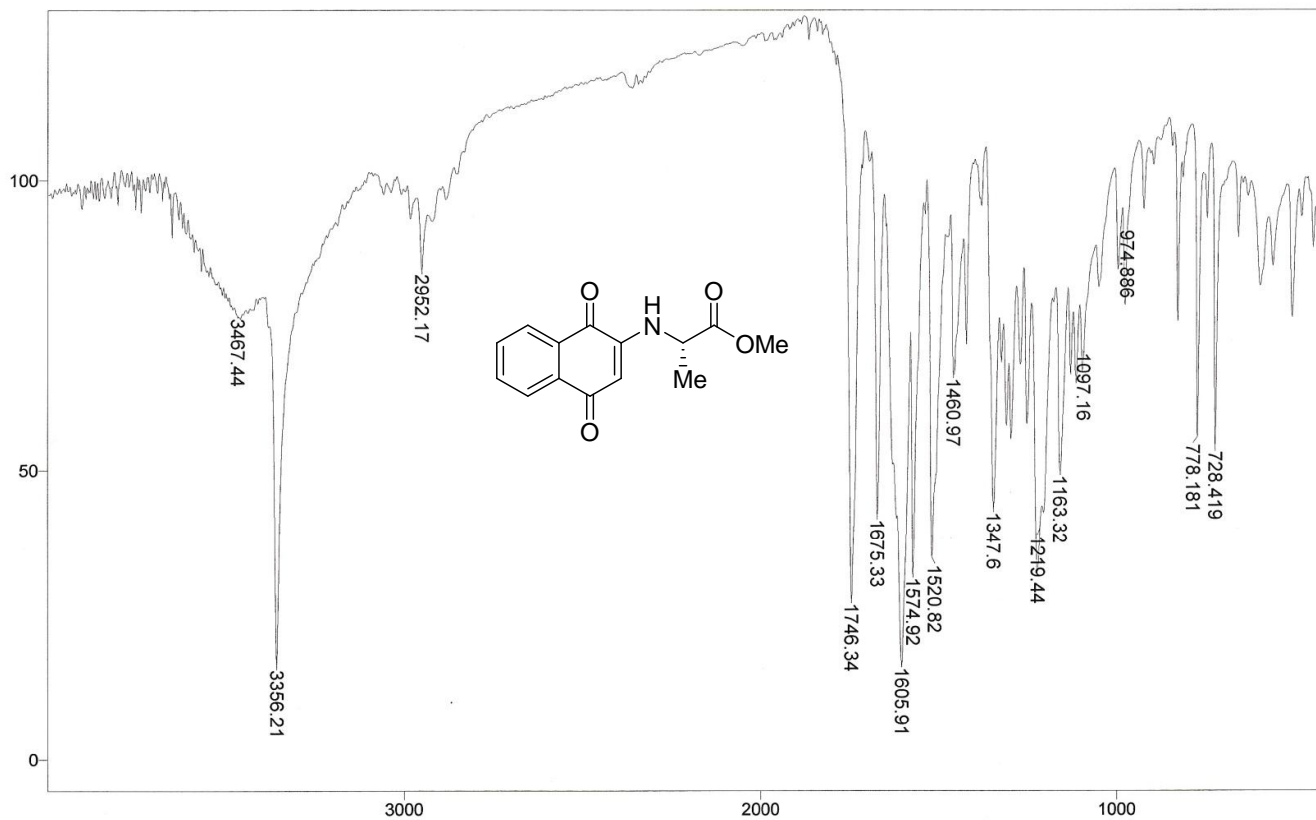
Sample Description: kbr

Scans= 64 21 scans/min

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

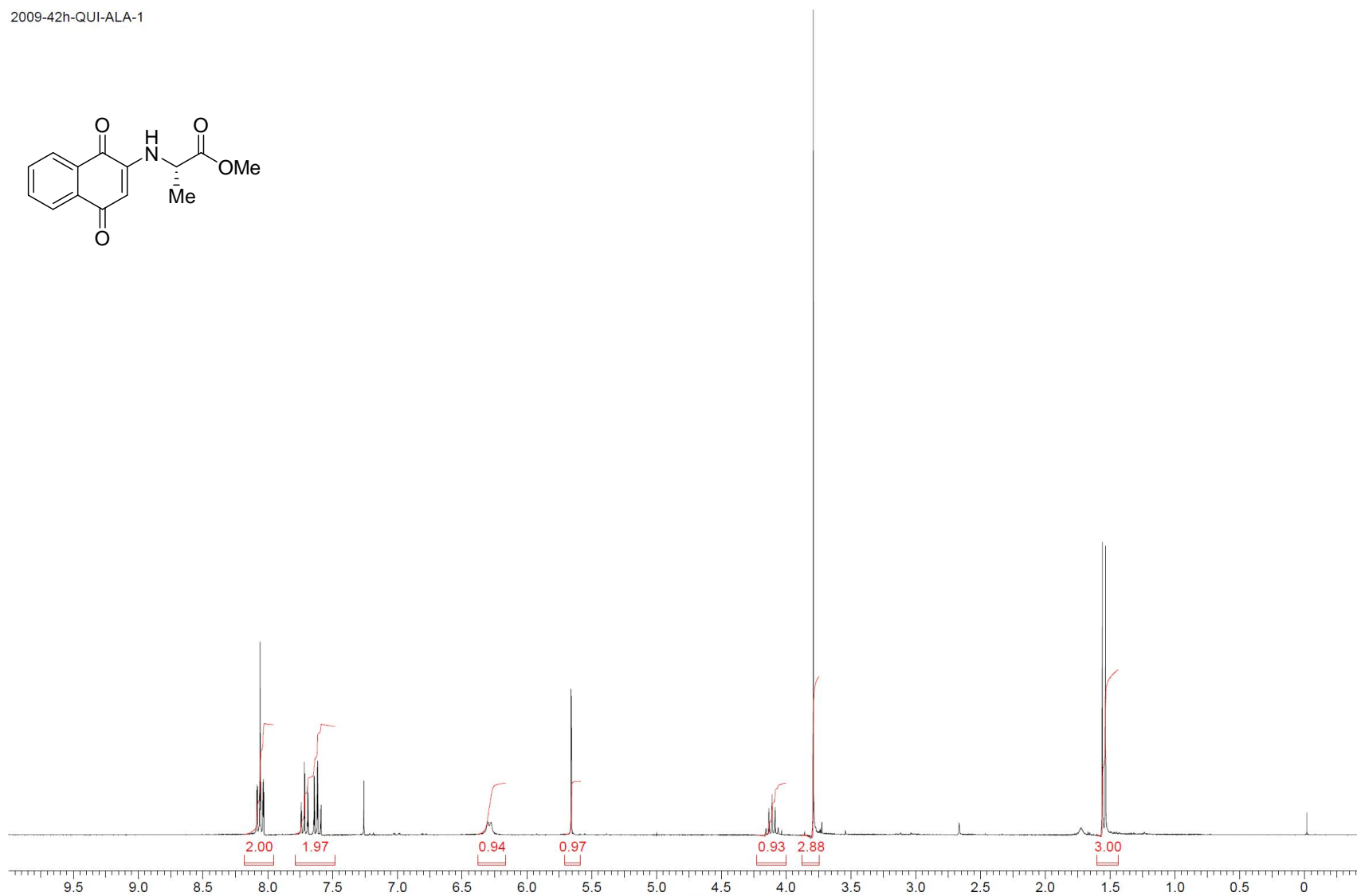
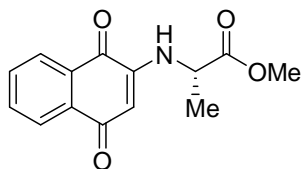
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

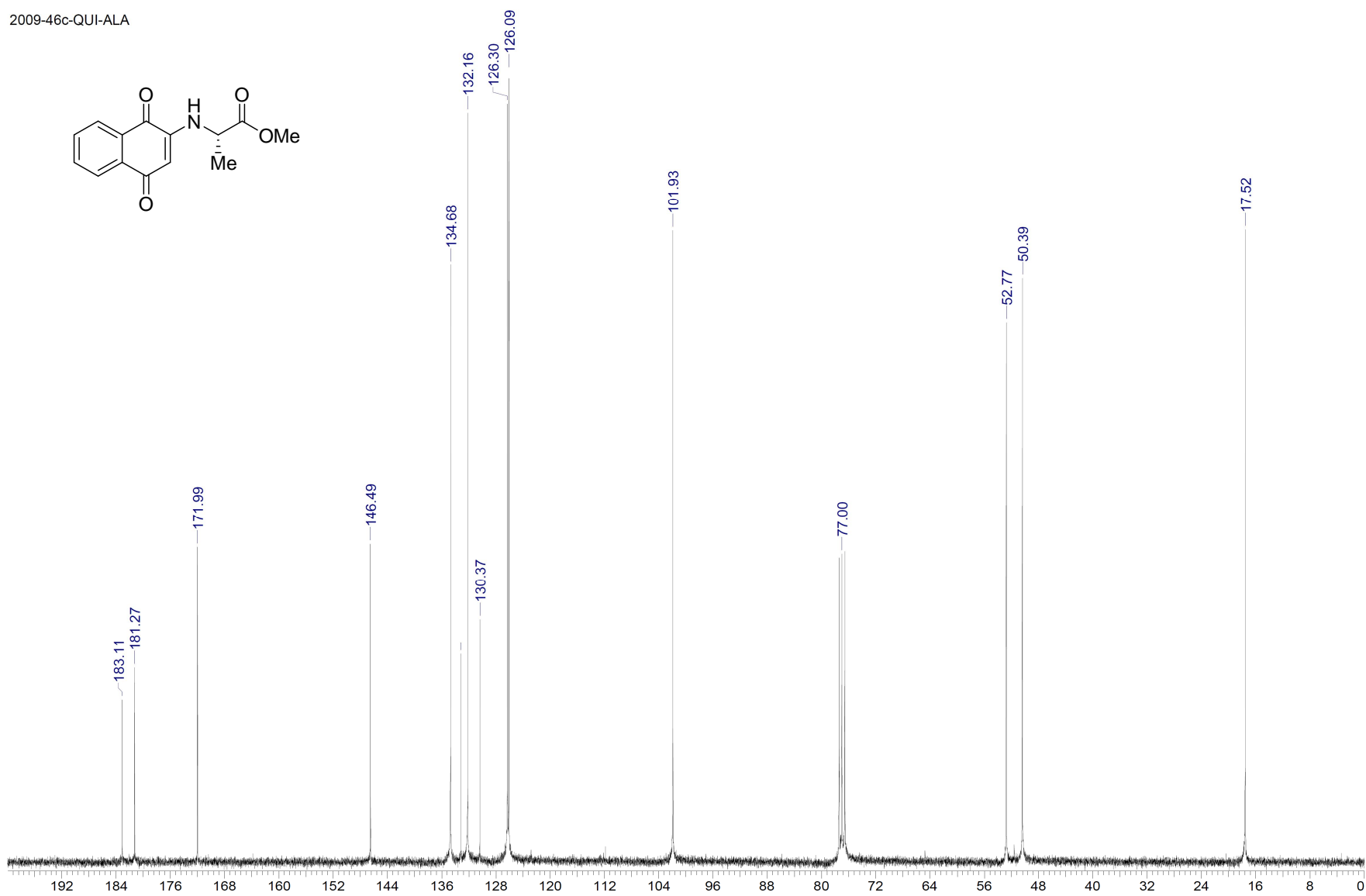
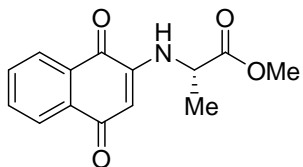
**Espectro E – 10.1 – Infravermelho KBr – Aminonaftoquinona 85i**

2009-42h-QUI-ALA-1



**Espectro E – 10.2** - (RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona **85i**

2009-46c-QUI-ALA



**Espectro E – 10.3 - (RMN <sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aminonaftoquinona 85i**

File #17 : QUIAMIN9

Mode= 2 (Mid-IR)

18/1/2010 11:32

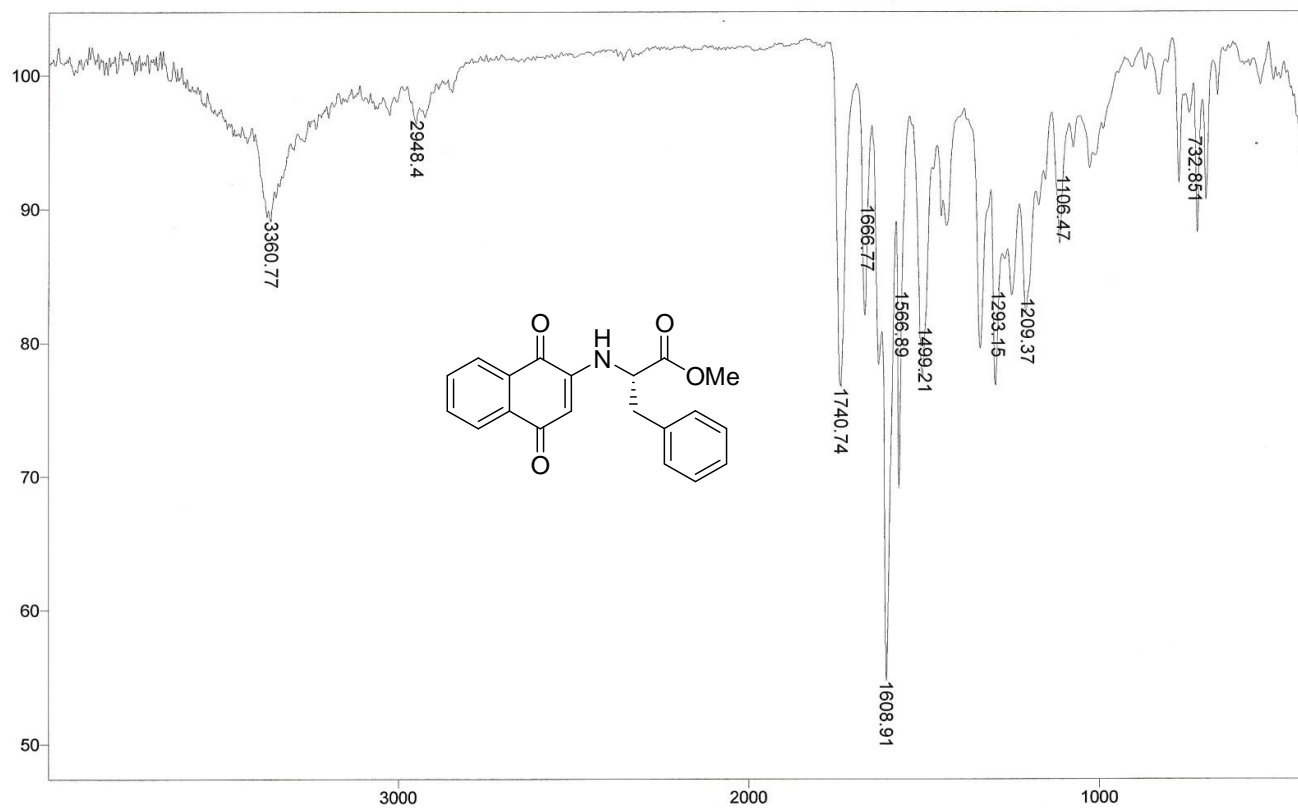
Sample Description: kbr

Scans= 64 21 scans/min

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

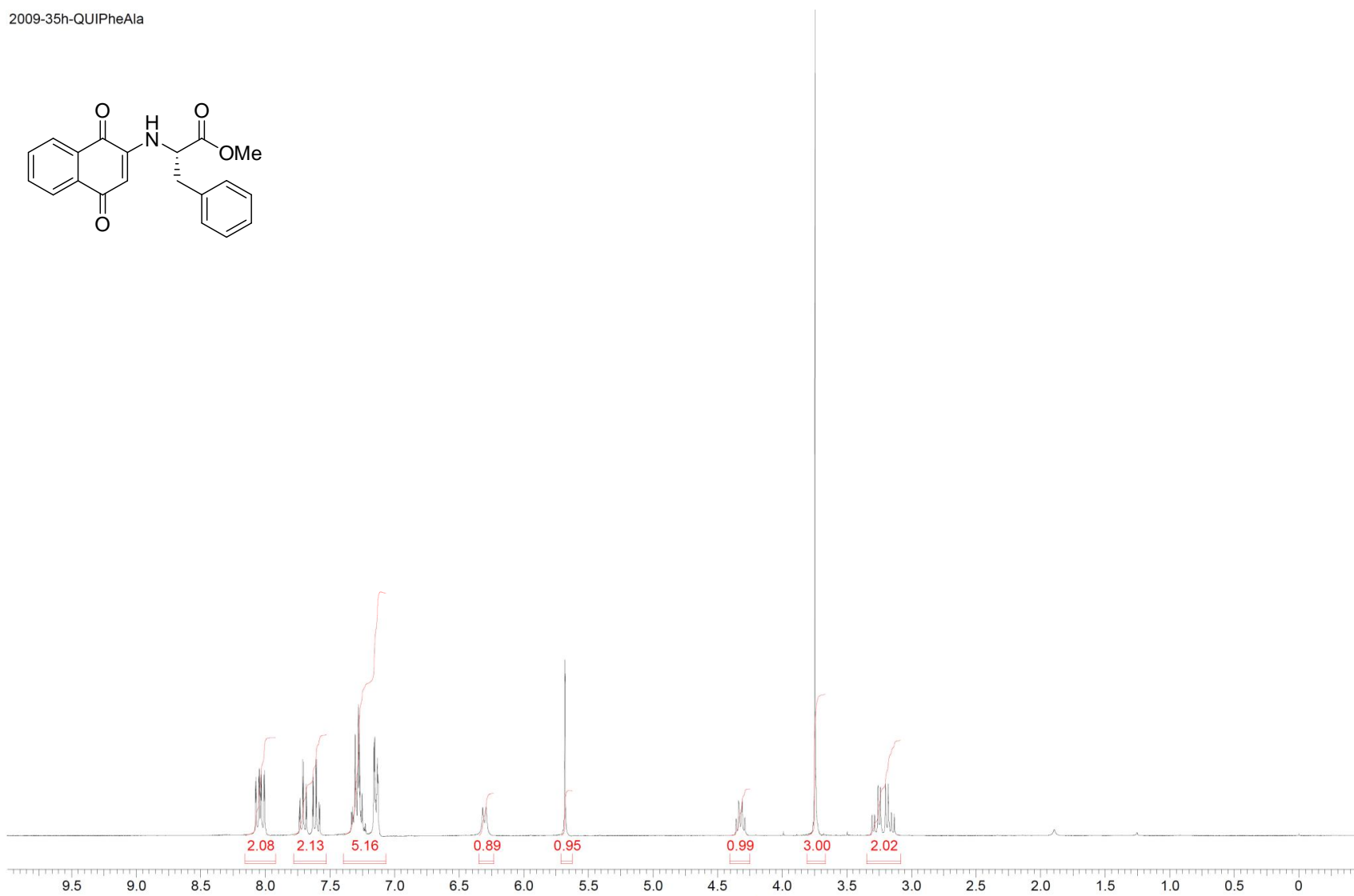
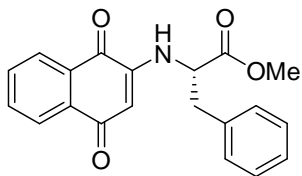
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

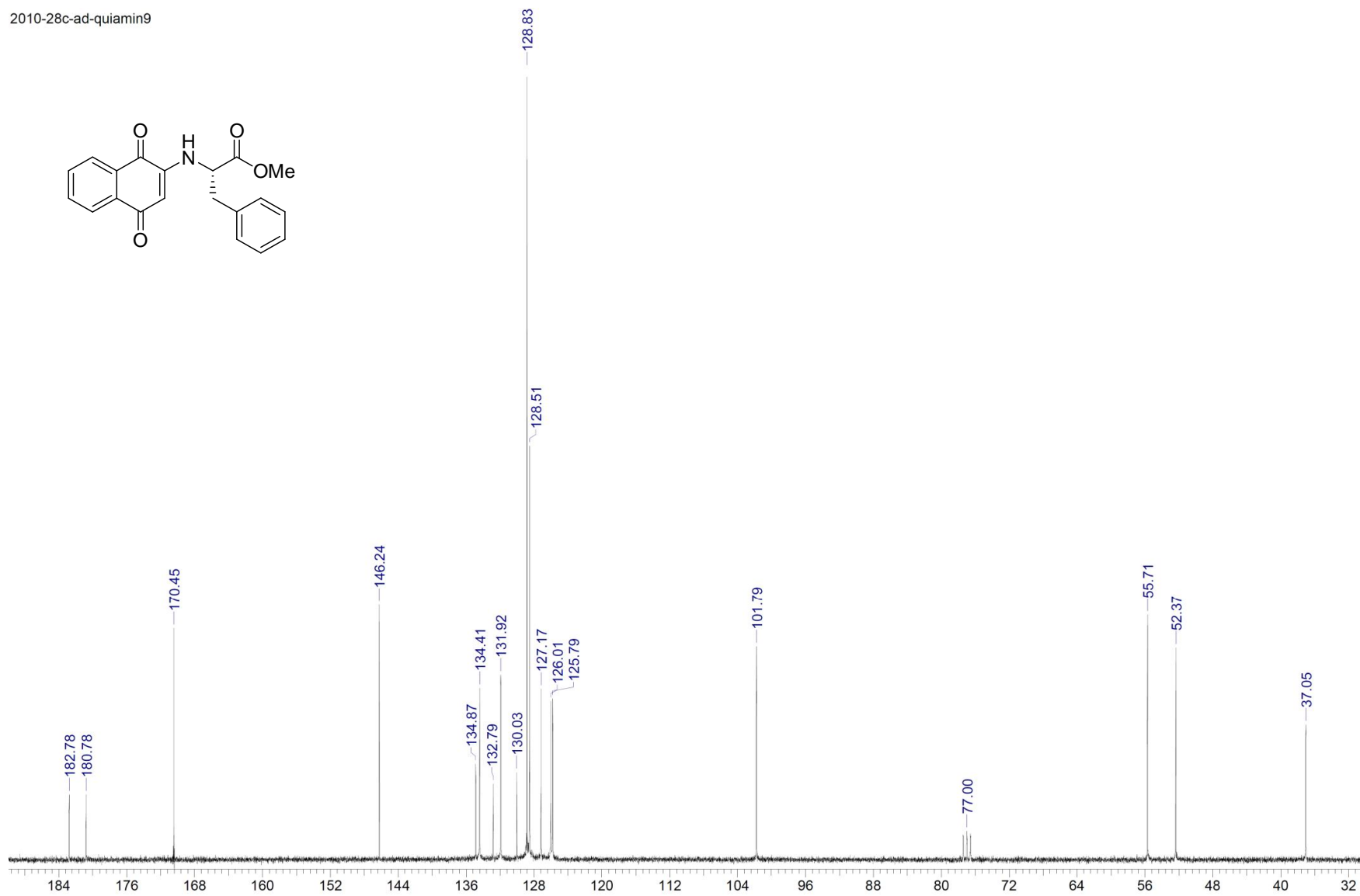
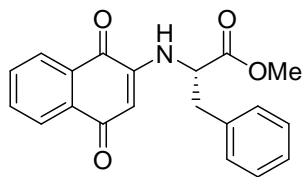
**Espectro E – 11.1 – Infravermelho filme – Aminonaftoquinona 85j**

2009-35h-QUIPheAla



**Espectro E – 11.2 - (RMN <sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aminonaftoquinona 85j**

2010-28c-ad-quiamin9



**Espectro E – 11.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona **85j****



File # 3 : QUIAM0BR

Mode= 2 (Mid-IR)

30/8/2010 16:22

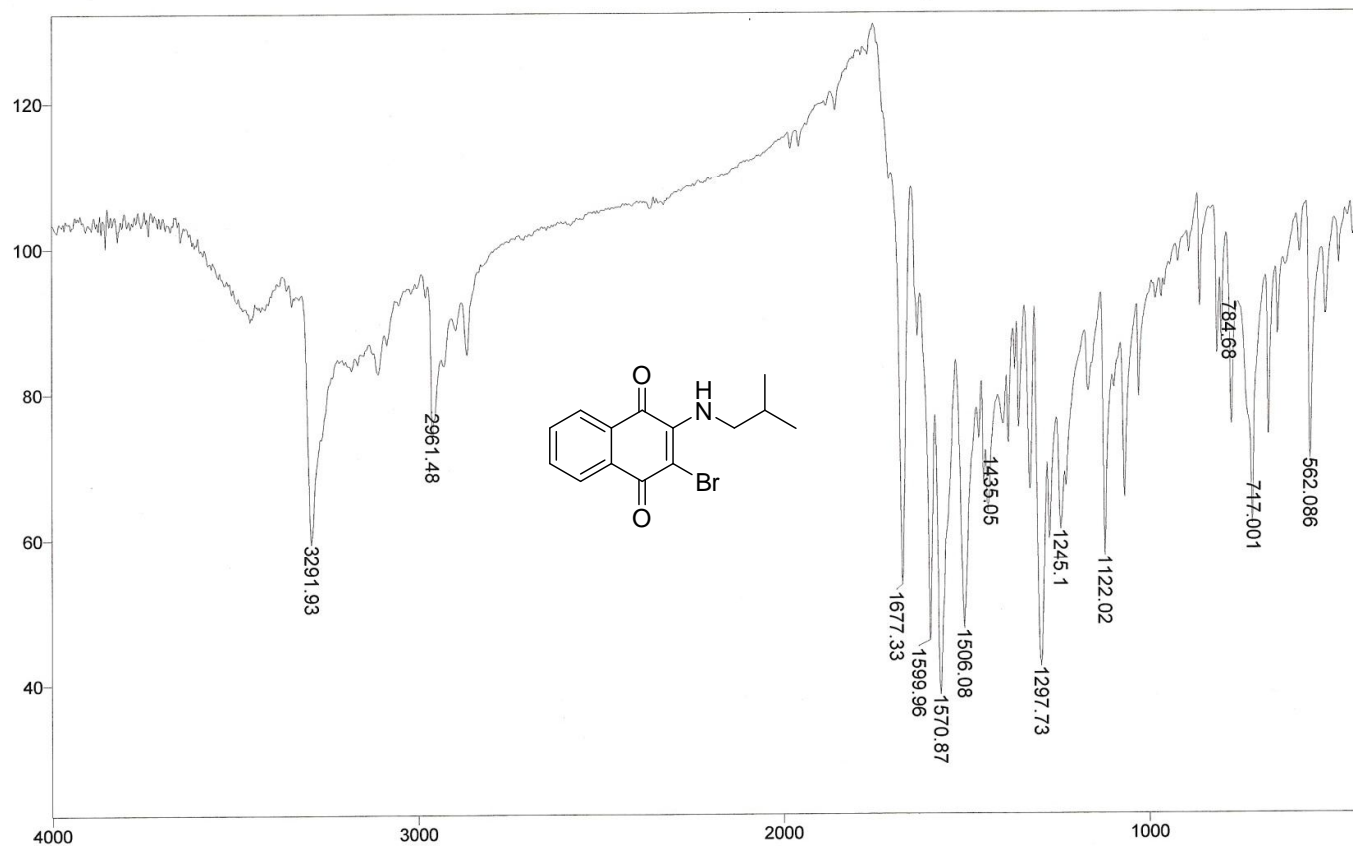
Sample Description: KBr

Scans= 30 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

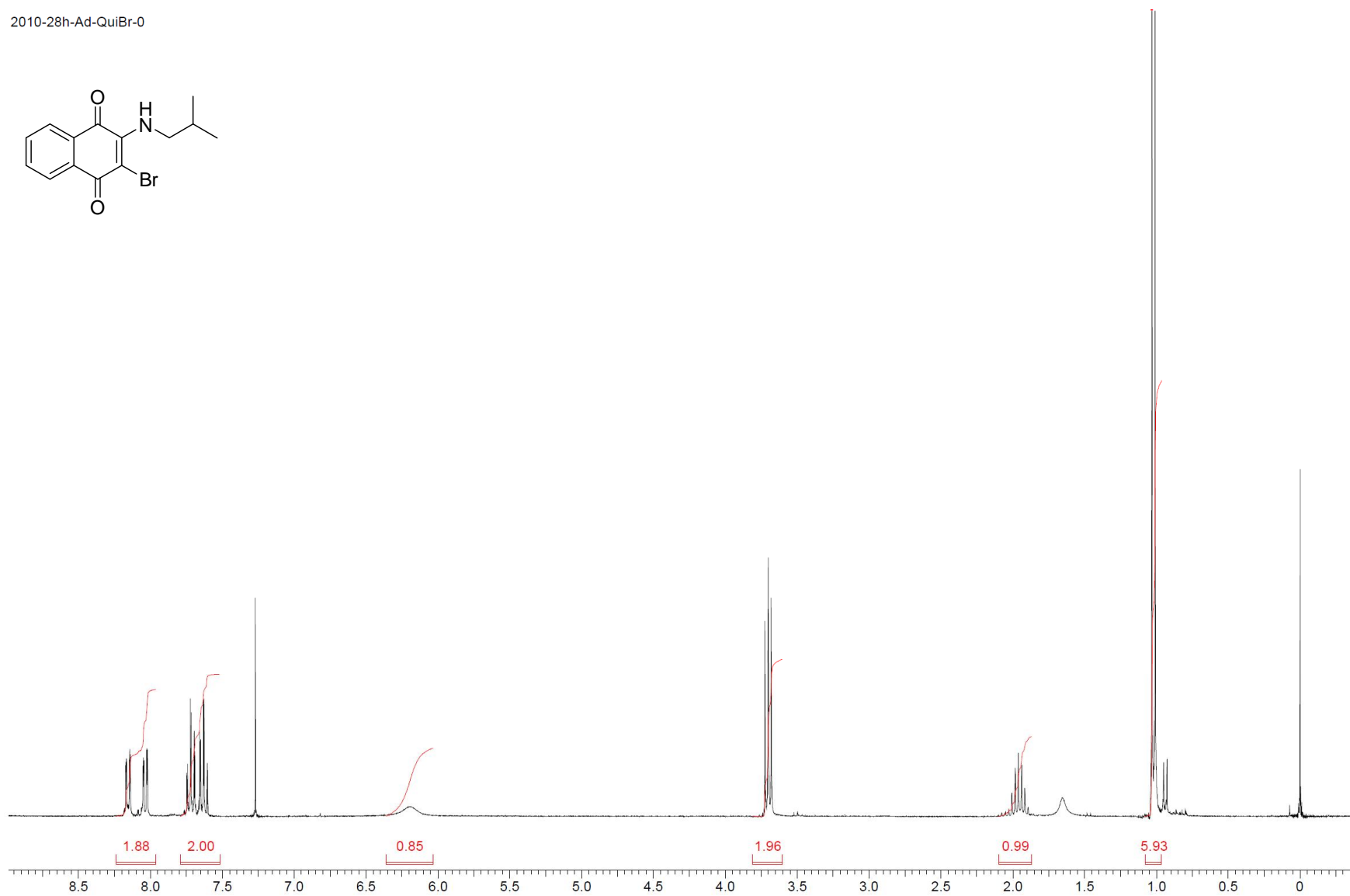
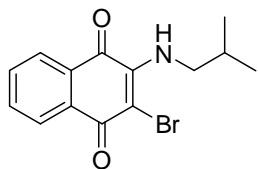
Zero Filling= 1 x



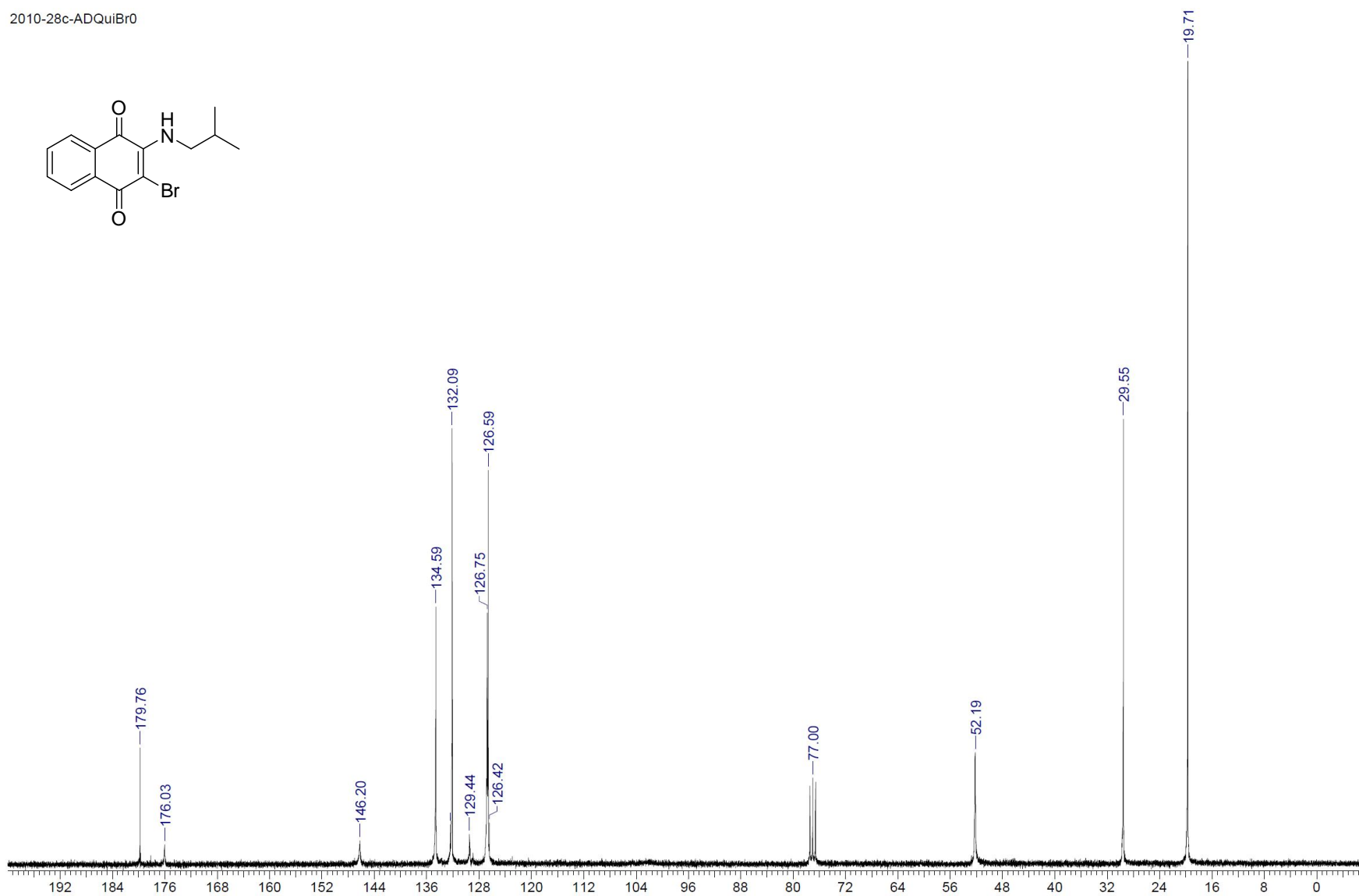
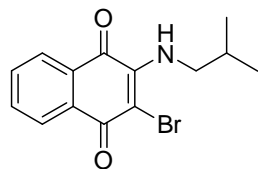
Transmittance / Wavenumber (cm-1)

**Espectro E – 12.1 – Infravermelho KBr – Aminonafthoquinona bromada 86a**

2010-28h-Ad-QuiBr-0



**Espectro E – 12.2 - (RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona bromada **86a****



**Espectro E – 12.3** - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aminonaftoquinona bromada **86a**

File # 7 : THP

Mode= 2 (Mid-IR)

30/8/2010 16:31

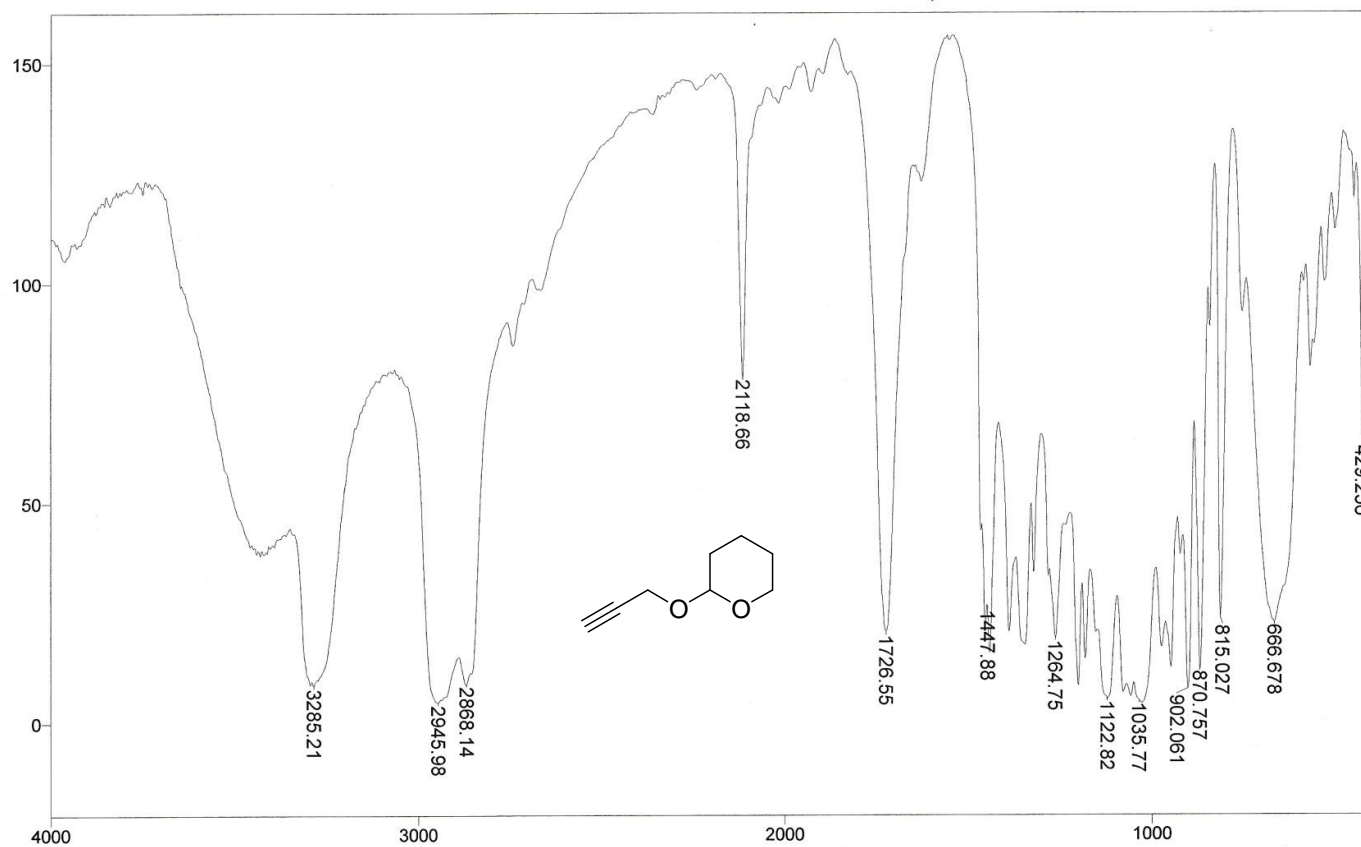
Sample Description: KBr

Scans= 30 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

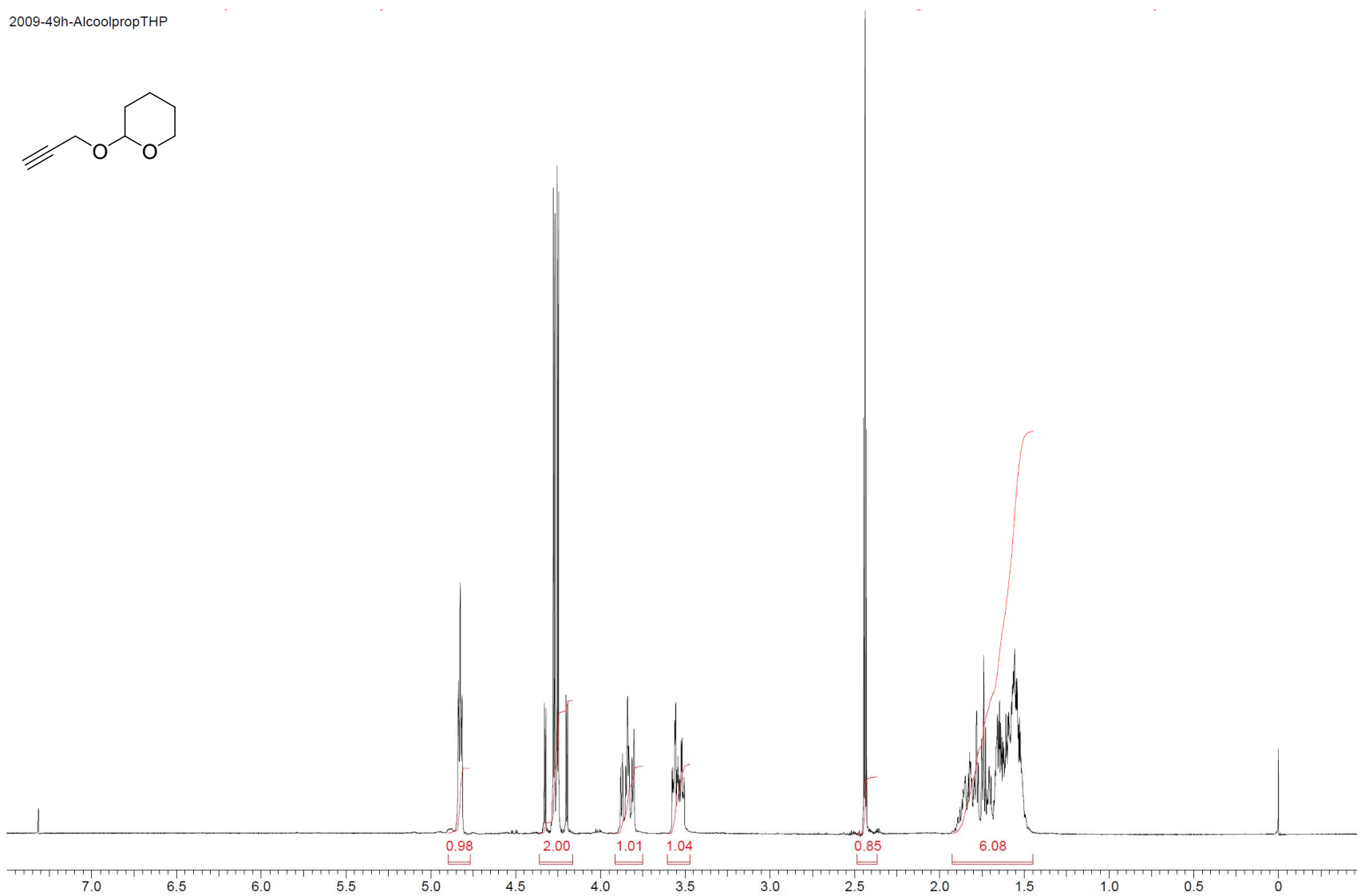
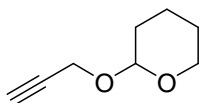
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

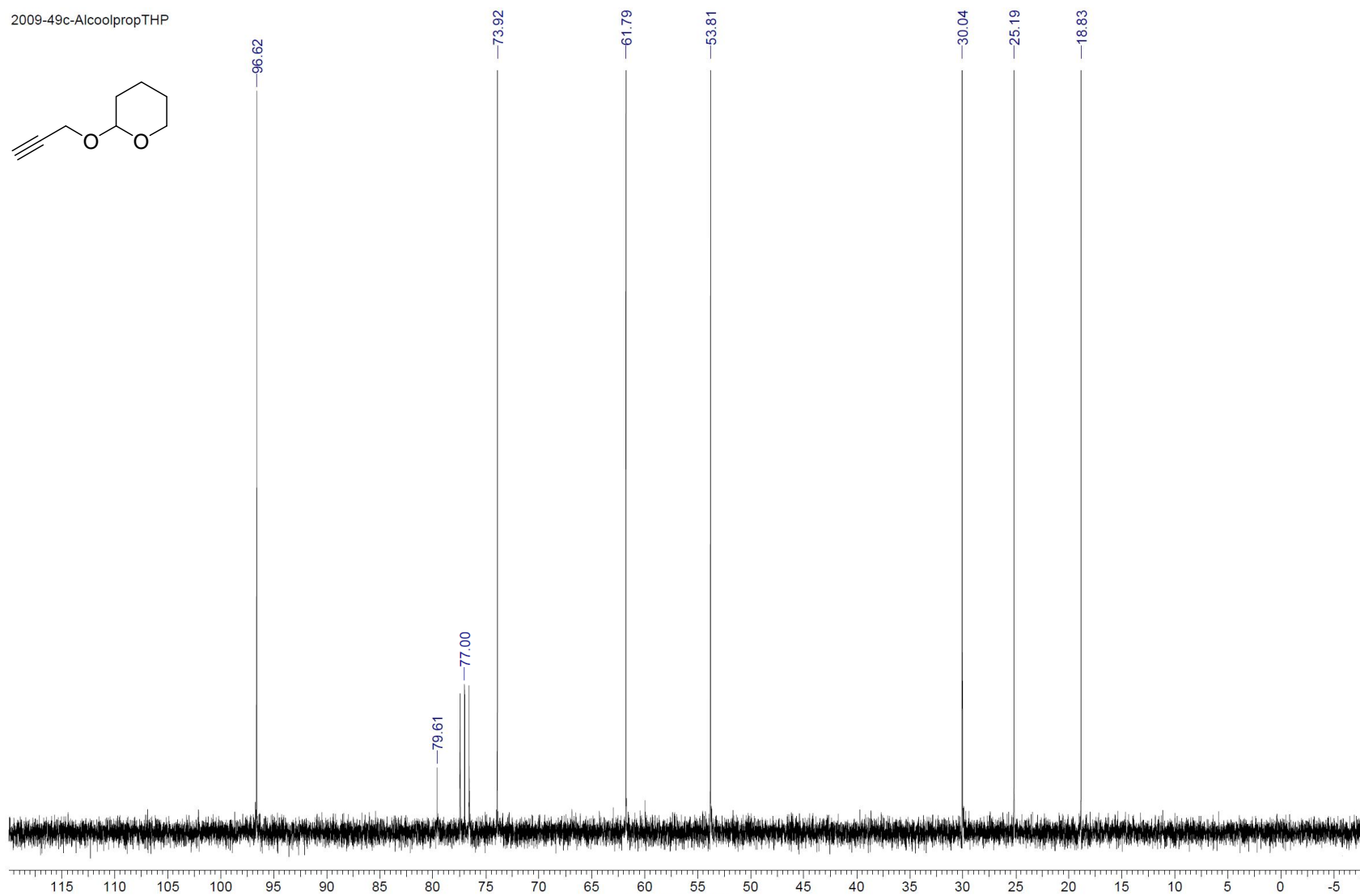
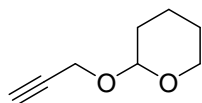
**Espectro E – 13.1 – Infravermelho filme – Álcool propargílico protegido com THP 173**

2009-49h-AlcoolpropTHP



**Espectro E – 13.2 - (RMN <sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Álcool propargílico protegido com THP 173**

2009-49c-AlcoolpropTHP



**Espectro E – 13.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Álcool propargílico protegido com THP 173**

File #20 : CIET-PCL

Mode= 2 (Mid-IR)

3/3/2010 11:09

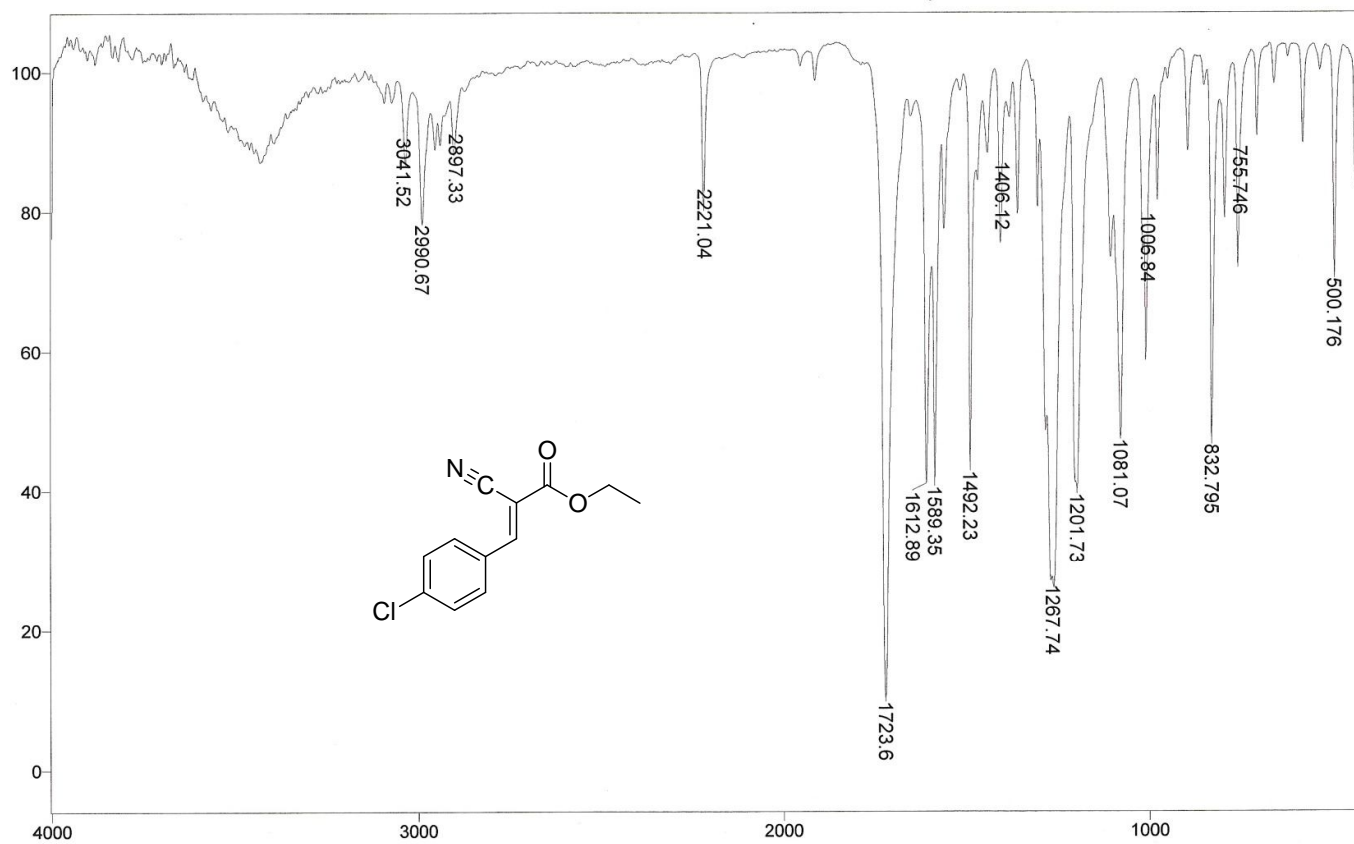
Sample Description: kbr

Scans= 64 21 scans/min

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

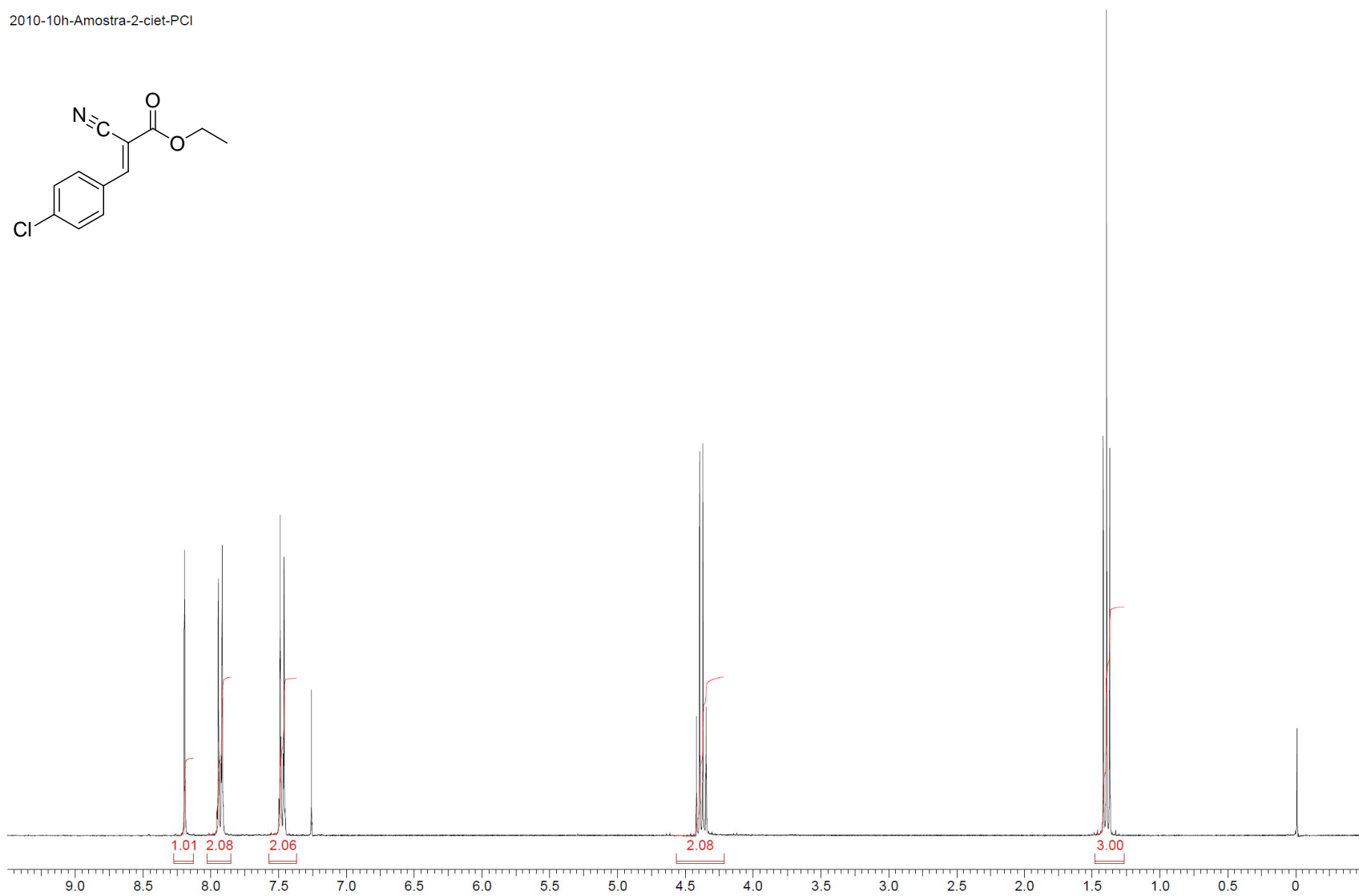
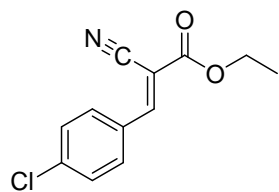
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

**Espectro E – 14.1 – Infravermelho KBr – Aduto de Michael 107a**

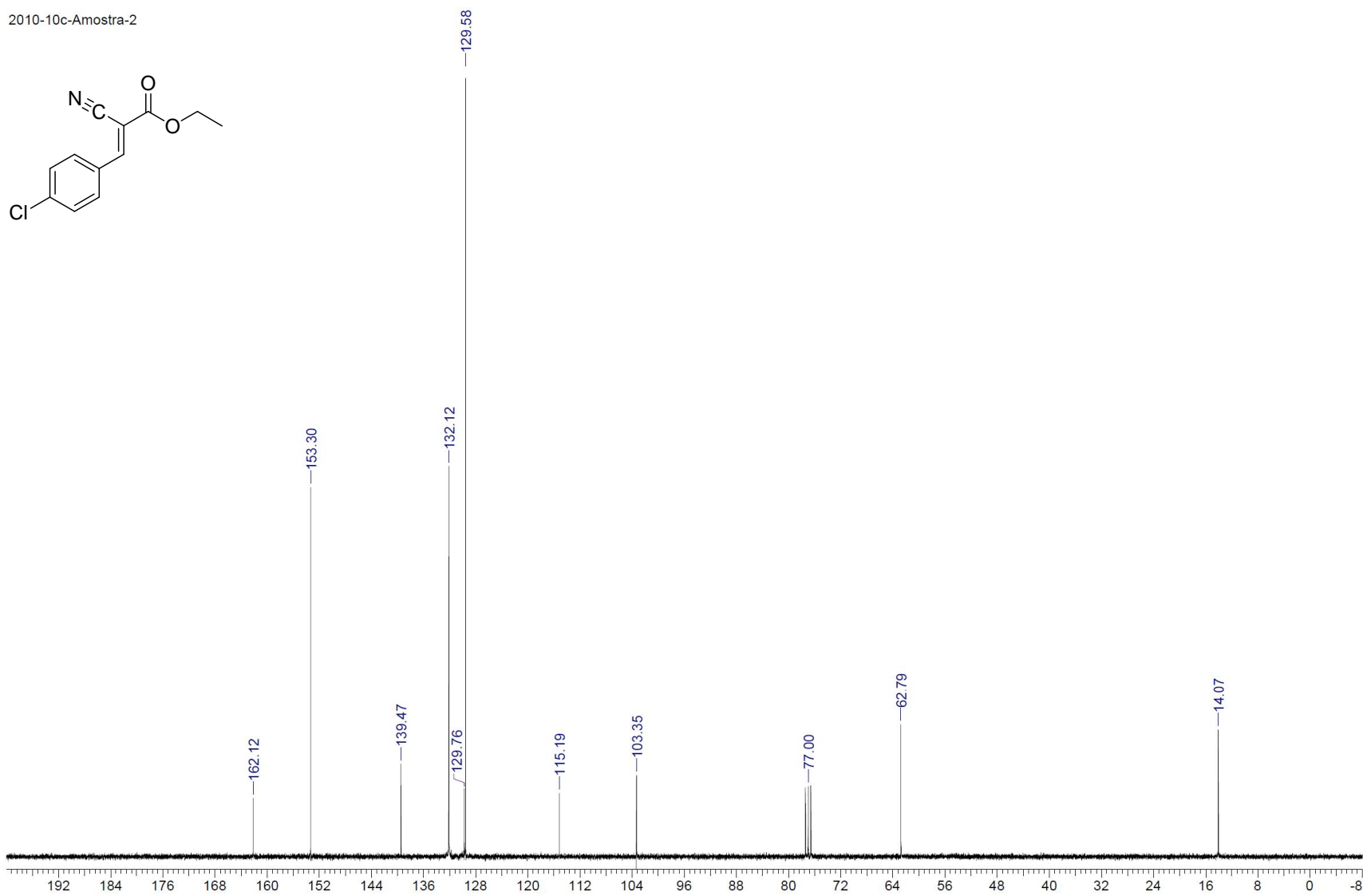
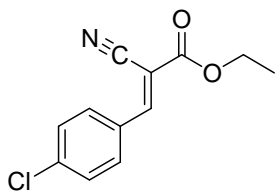
2010-10h-Amostra-2-ciet-PCI



**Espectro E – 14.2** - (RMN <sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aduto de Michael **107a**



2010-10c-Amostra-2



**Espectro E – 14.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aduto de Michael **107a****

File #19 : ISOCI--1

Mode= 2 (Mid-IR)

3/3/2010 15:45

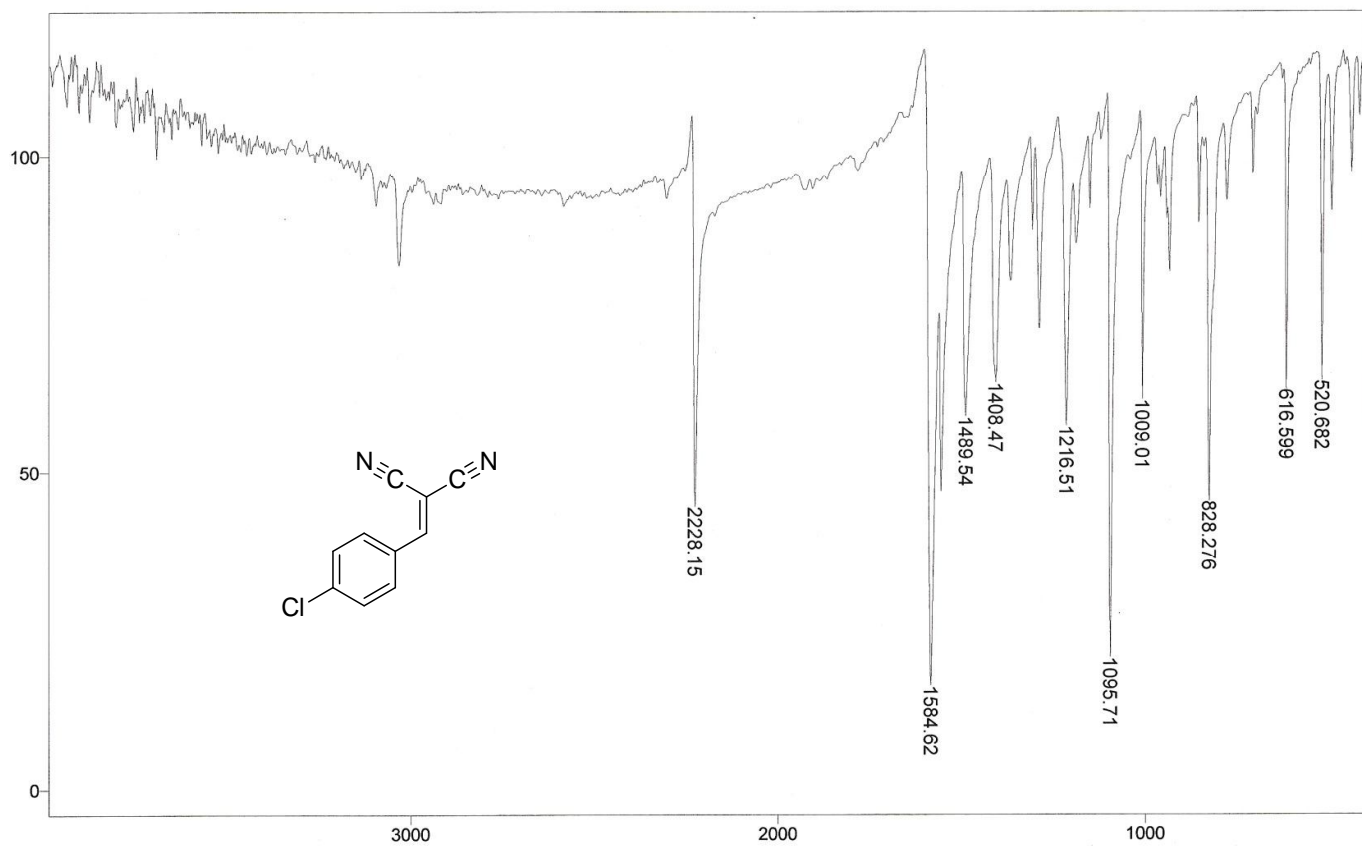
Sample Description: ISOCI-P-Cl

Scans= 128 21 scans/min

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

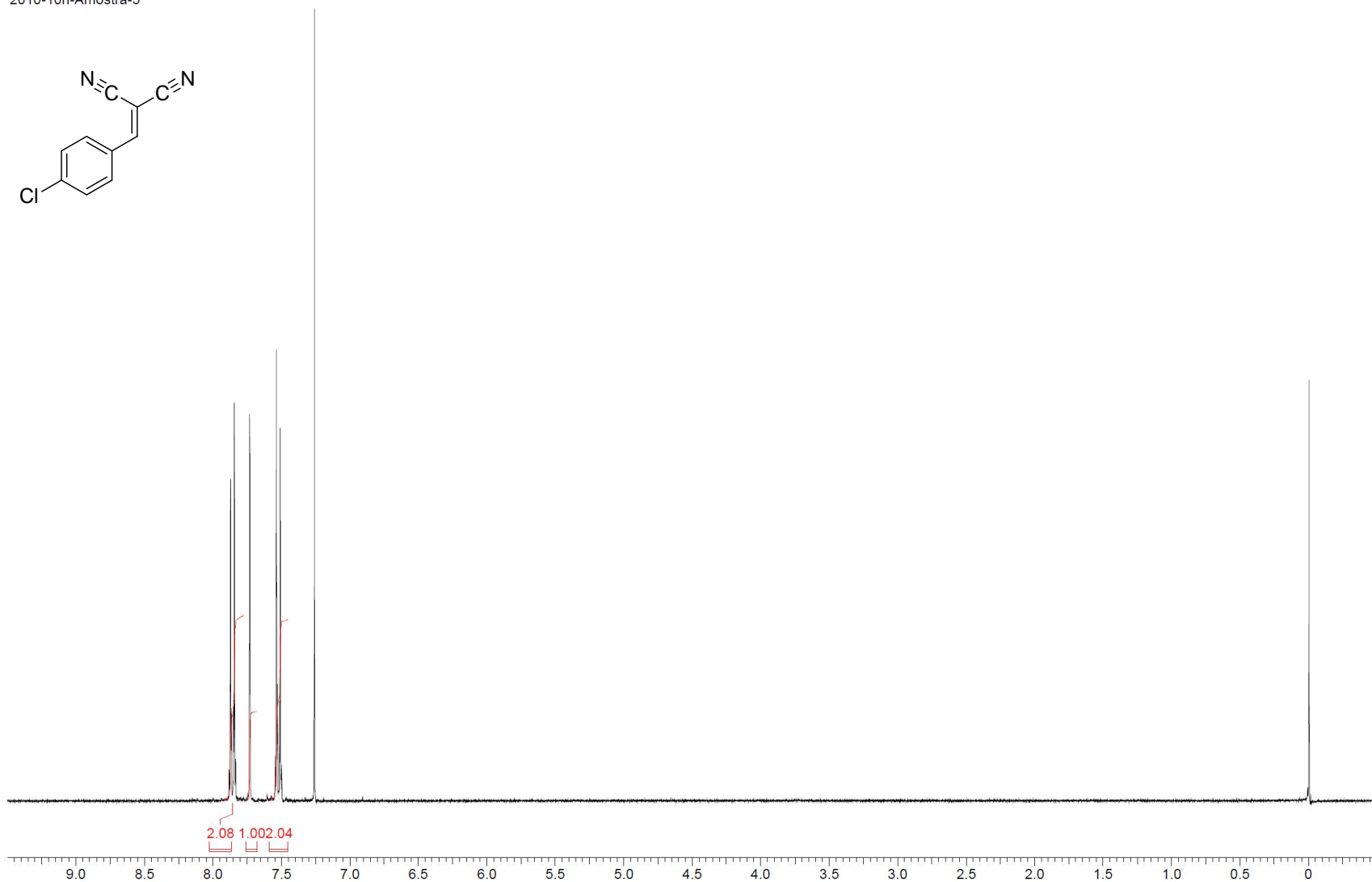
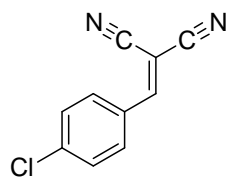
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

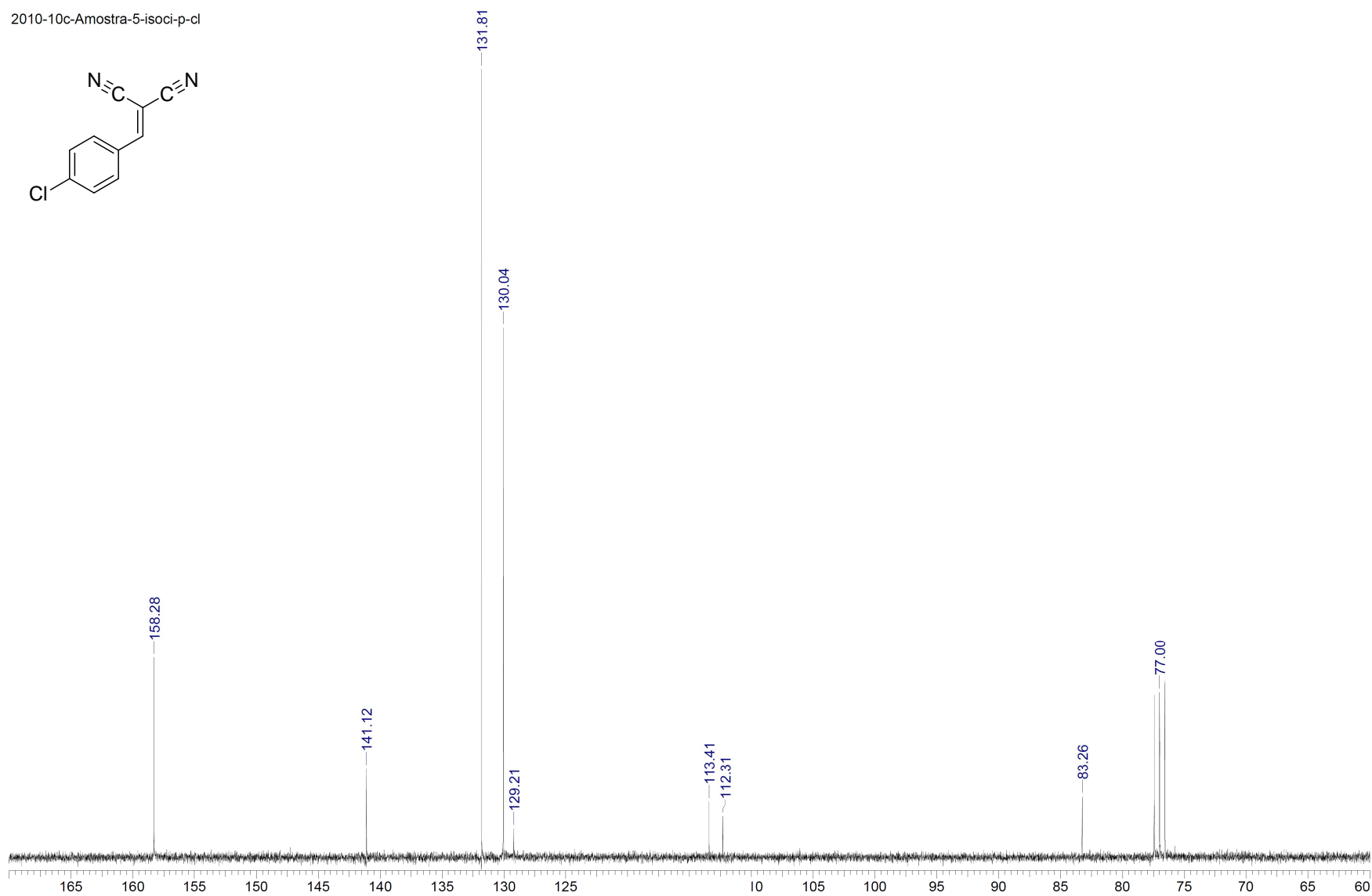
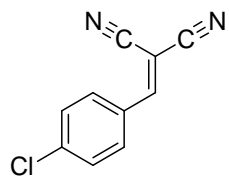
**Espectro E – 15.1 – Infravermelho KBr – Aduto de Michael 107b**

2010-10h-Amostra-5



**Espectro E – 15.2 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aduto de Michael 107b**

2010-10c-Amostra-5-isoci-p-cl



**Espectro E – 15.3 - (RMN <sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aduto de Michael **107b****

File # 3 : GLYCARB

Mode= 2 (Mid-IR)

10/3/2010 16:44

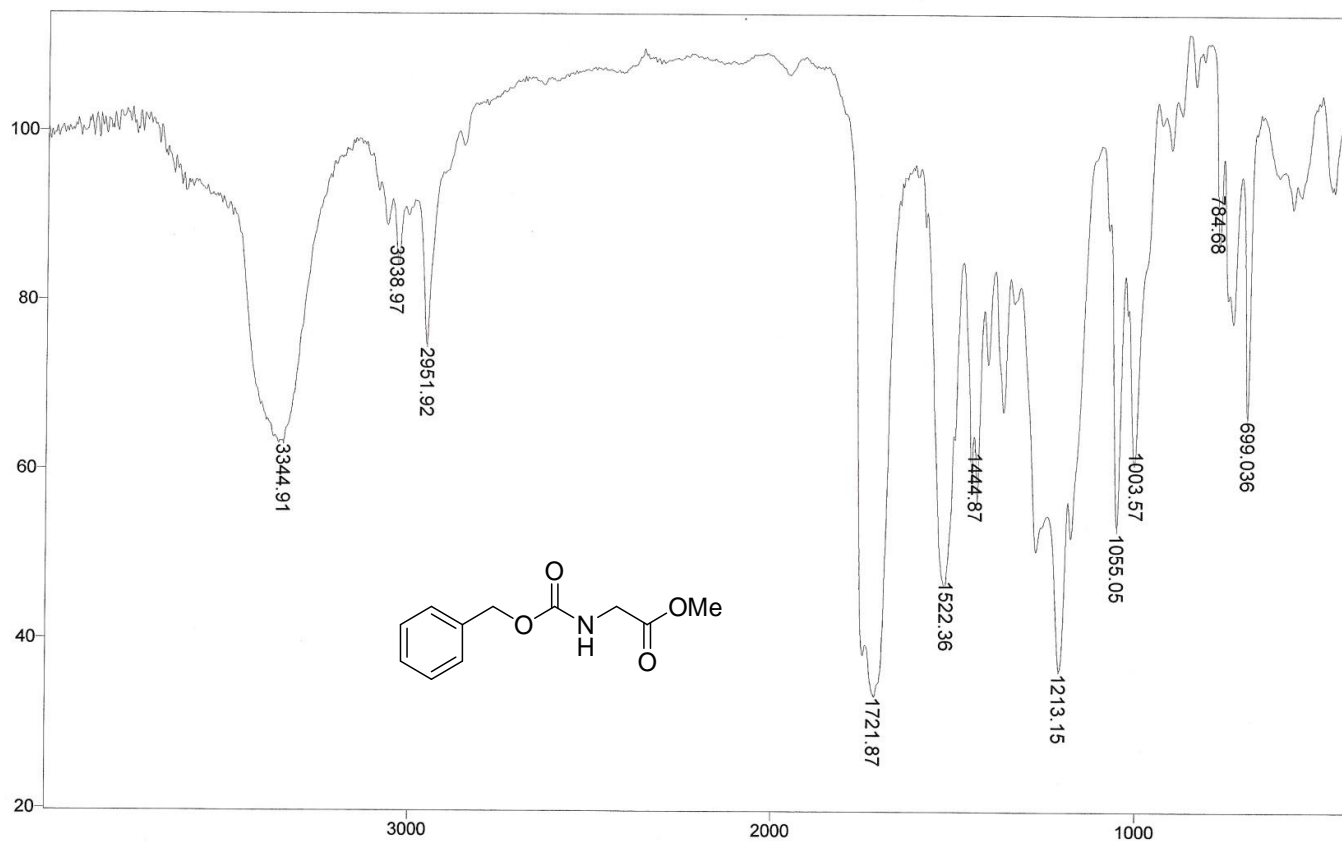
Sample Description: filme

Scans= 64 21 scans/min

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

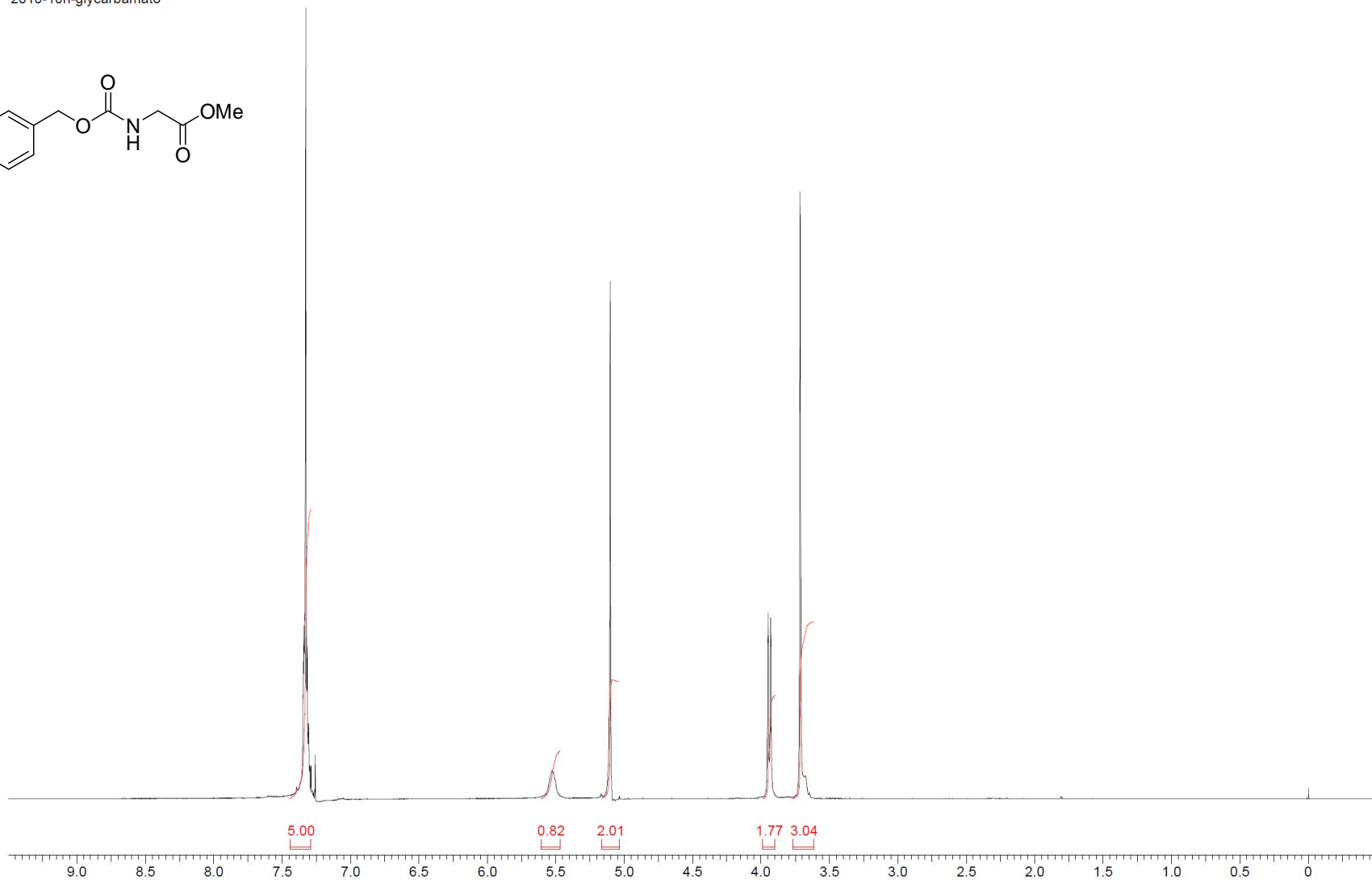
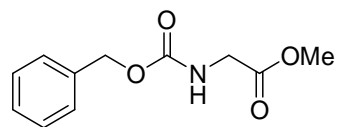
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

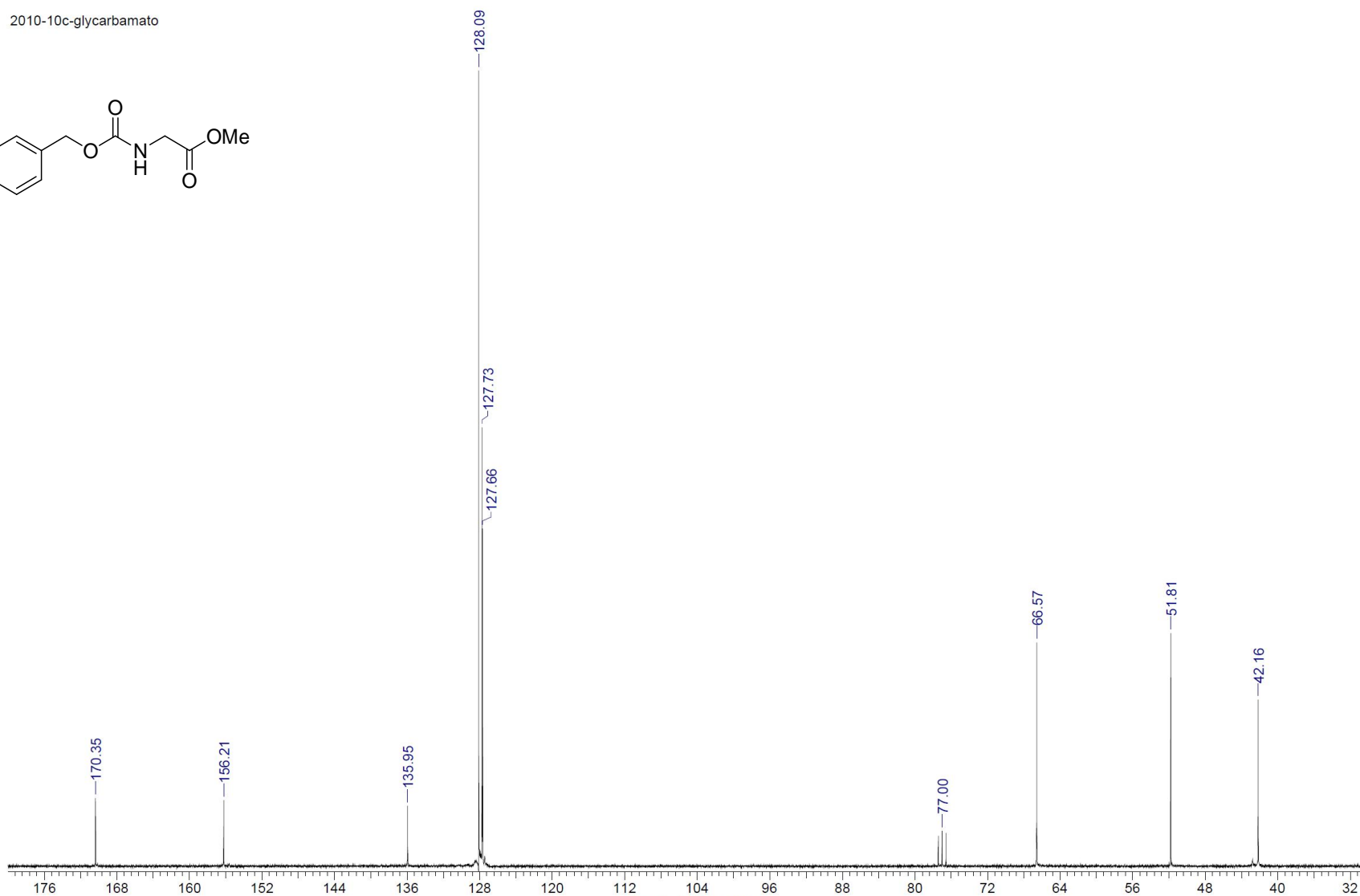
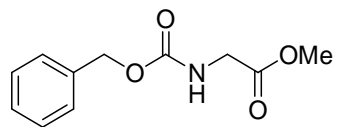
**Espectro E – 16.1 – Infravermelho filme – Carbamato 188**

2010-10h-glycarbamato



**Espectro E – 16.2 - (RMN <sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Carbamato 188**

2010-10c-glycarbamato



**Espectro E – 16.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Carbamato 188**

File # 2 : GLYAMID

Mode= 2 (Mid-IR)

10/3/2010 16:54

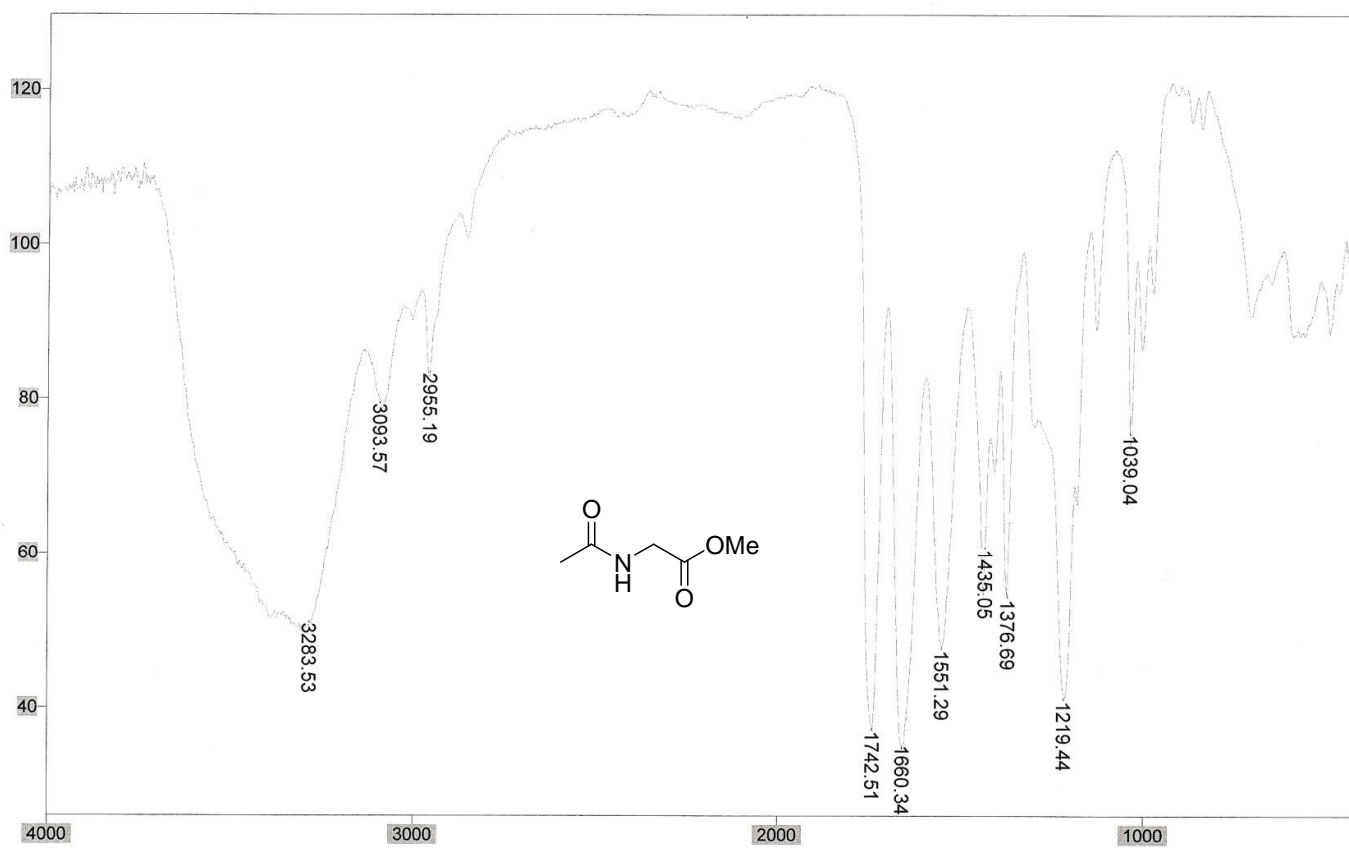
Sample Description: filme

Scans= 32 22 scans/min

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

Zero Filling= 1 x

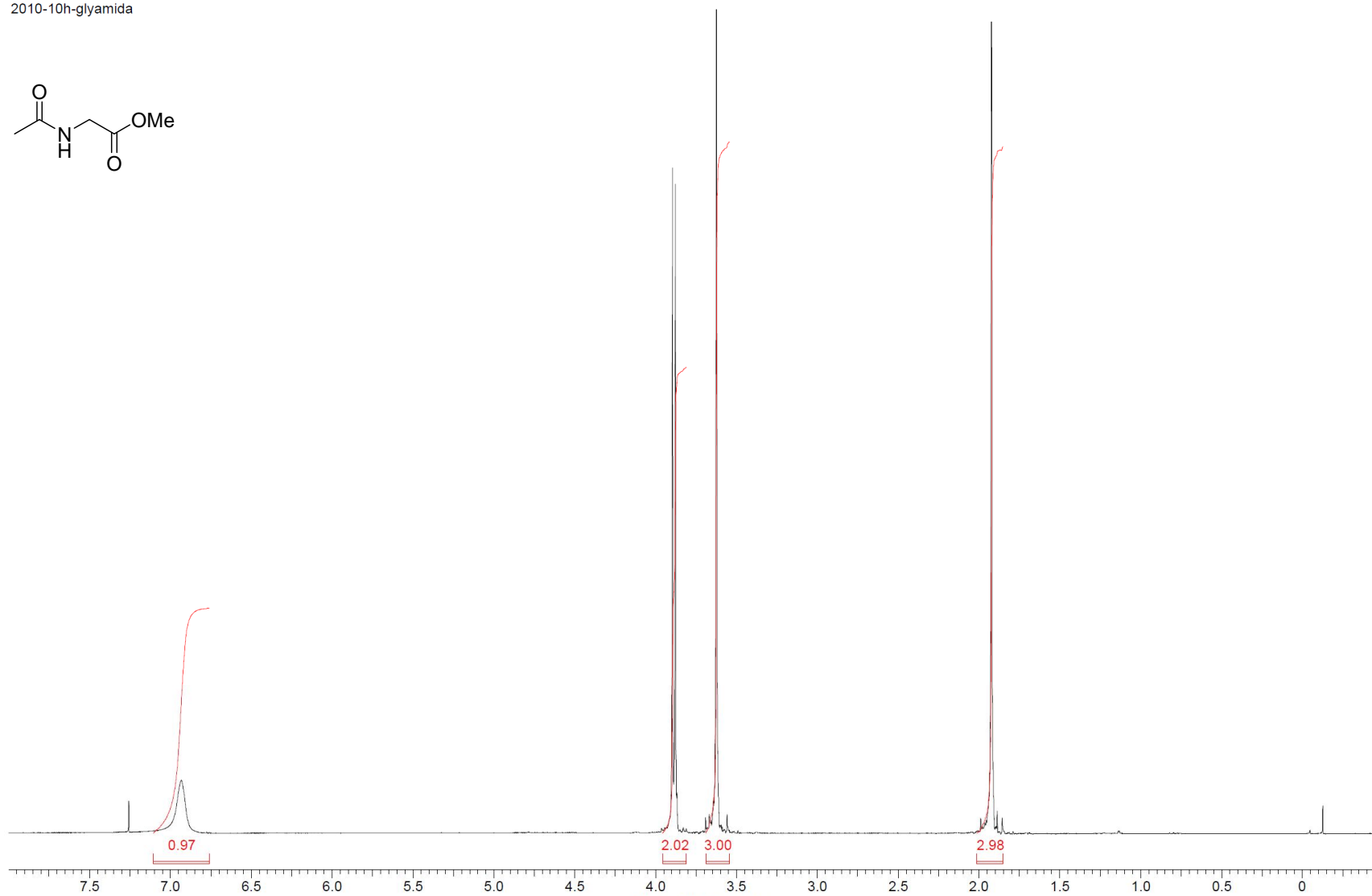
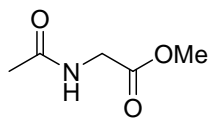


Transmittance / Wavenumber (cm-1)

**Espectro E – 17.1 – Infravermelho filme – Amida 133**

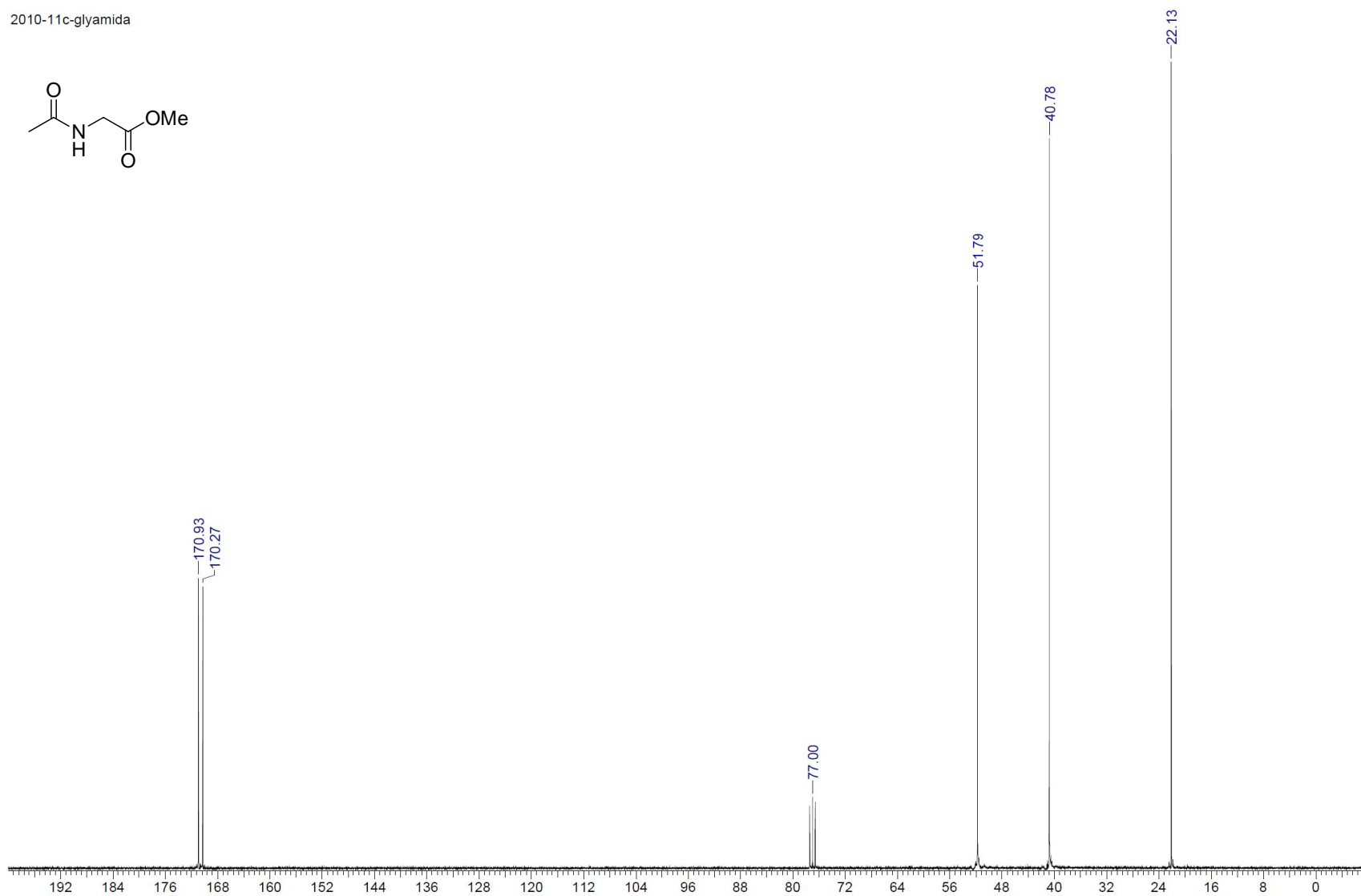
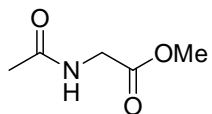


2010-10h-glyamida



**Espectro E – 17.2 - (RMN <sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Amida 133**

2010-11c-glyamida



**Espectro E – 17.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Amida 133**

File # 5 : MOM

Mode= 2 (Mid-IR)

30/8/2010 17:12

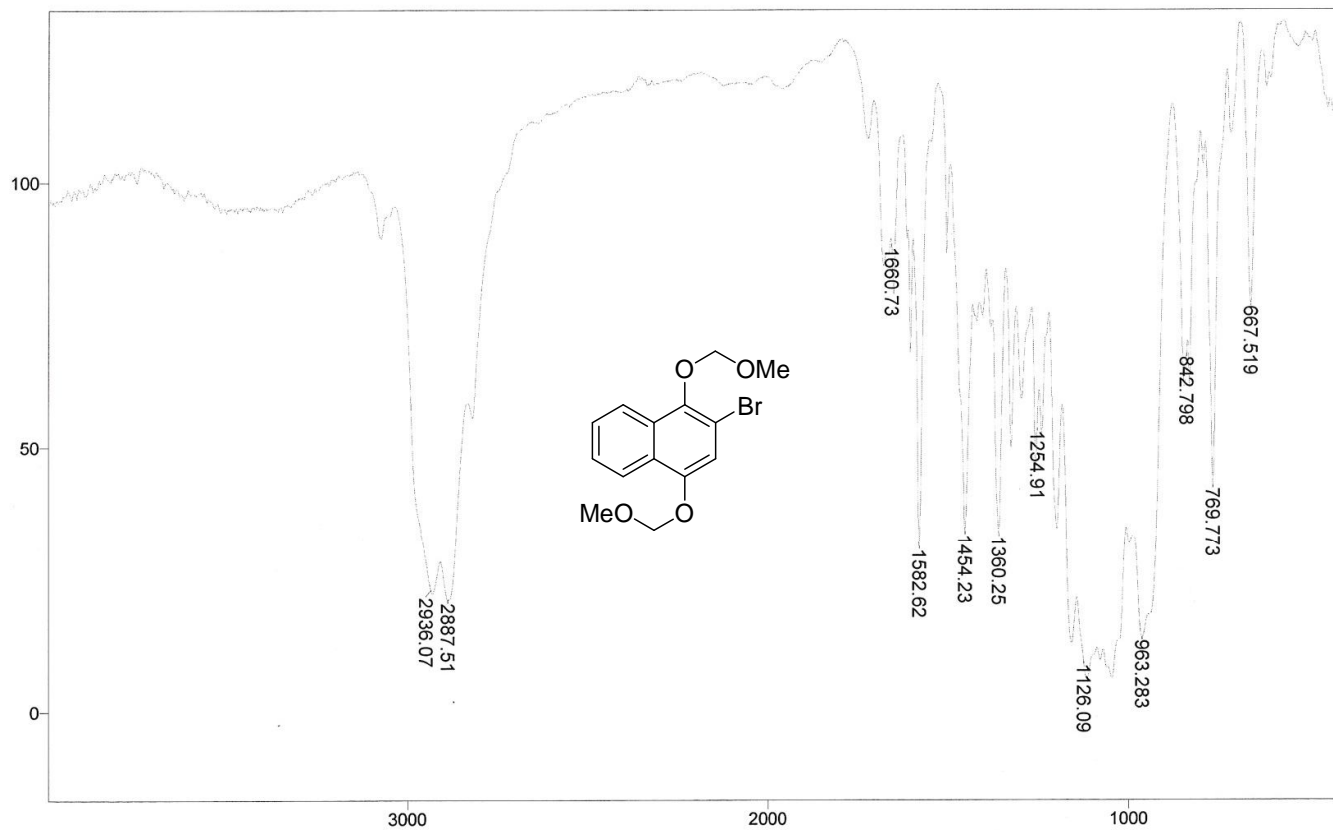
Sample Description: KBr

Scans= 30 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

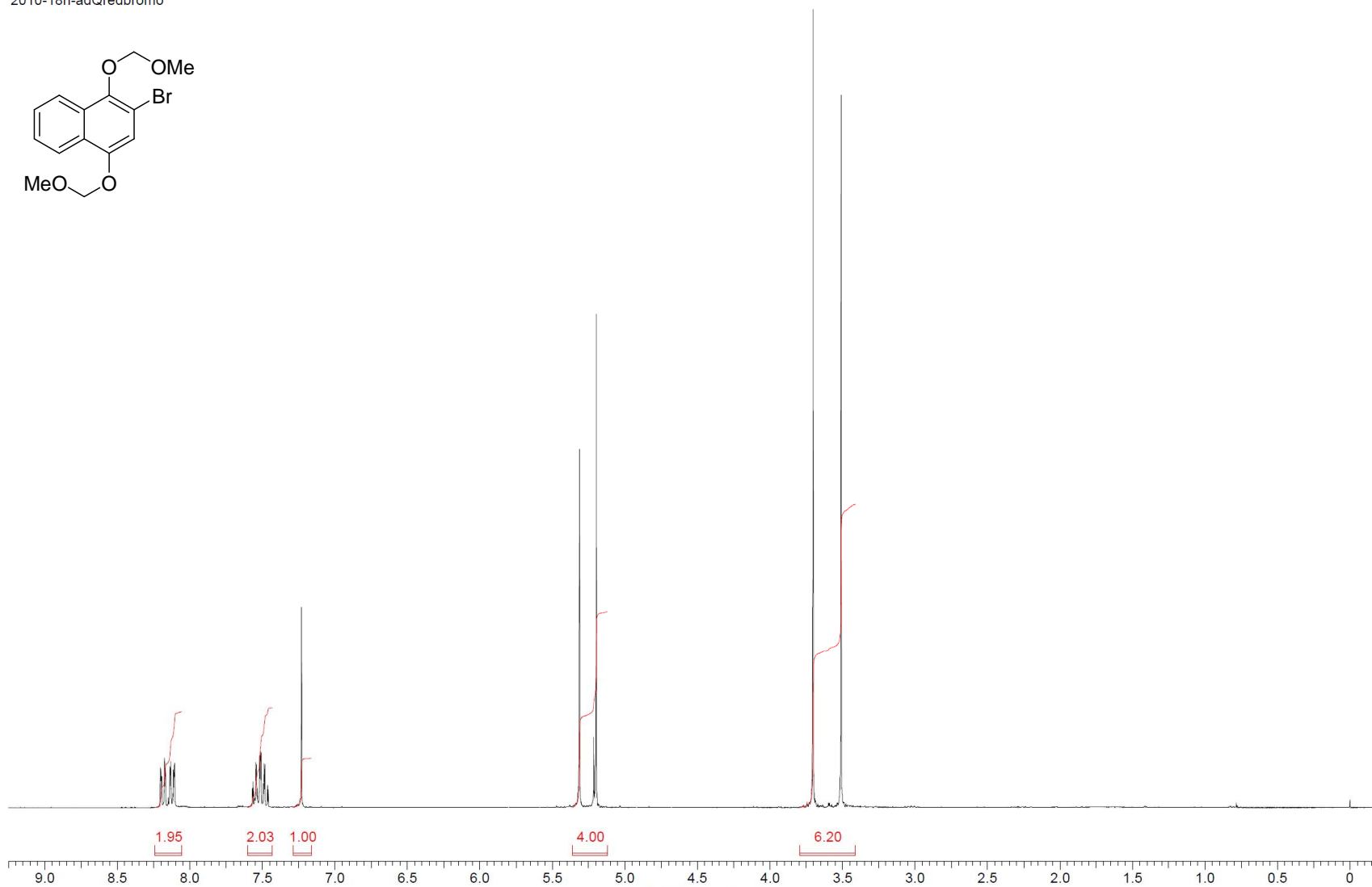
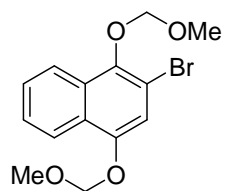
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

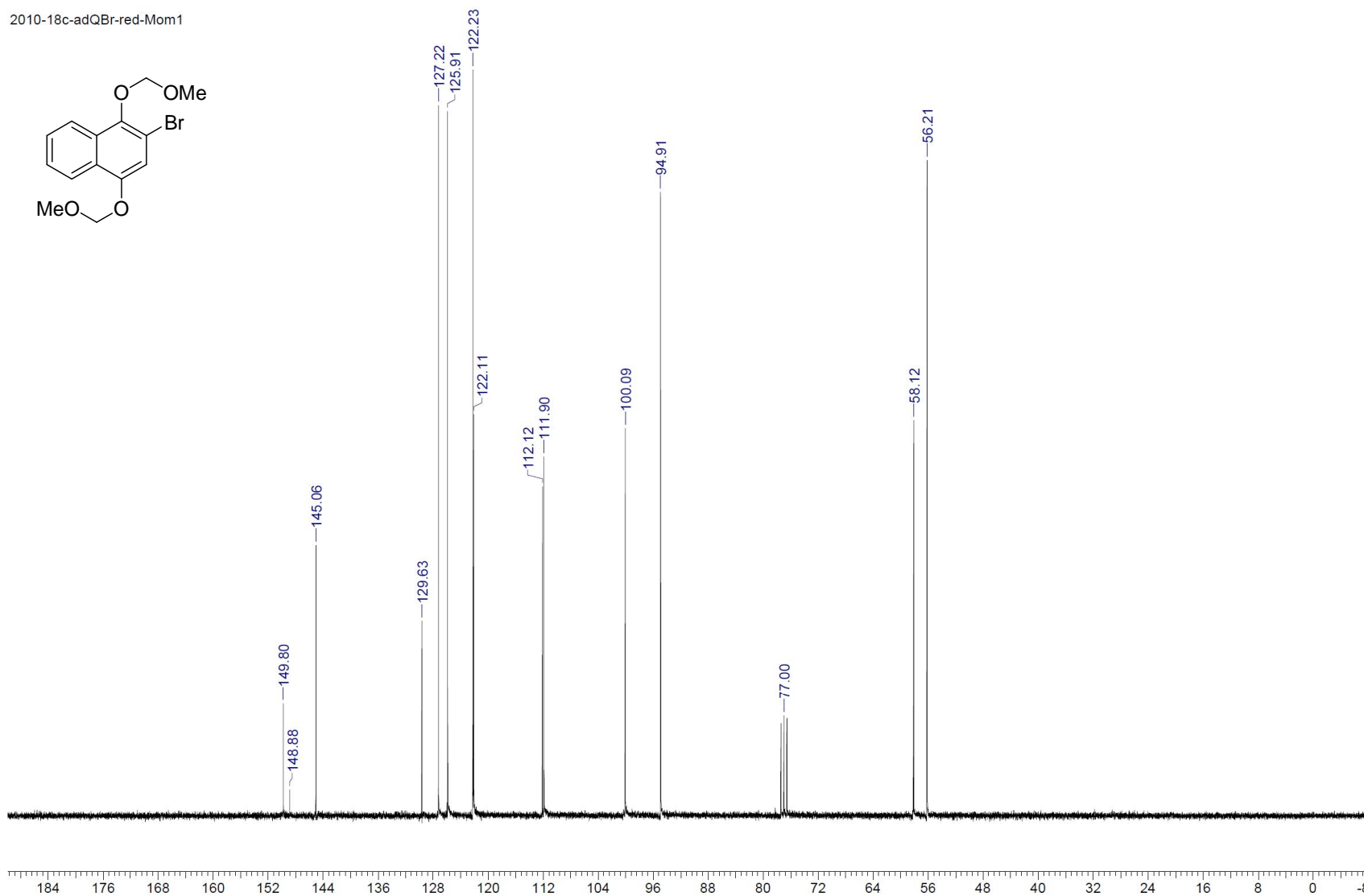
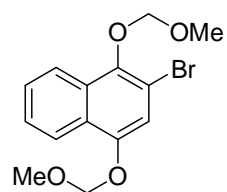
**Espectro E – 18.1 – Infravermelho filme – Composto reduzido 110a**

2010-18h-adQredbromo



**Espectro E – 18.2** - (RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Composto reduzido **110a**

2010-18c-adQBr-red-Mom1



**Espectro E – 18.3 - (RMN <sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Composto reduzido 110a**

File # 2 : QREDME

Mode= 2 (Mid-IR)

30/8/2010 17:21

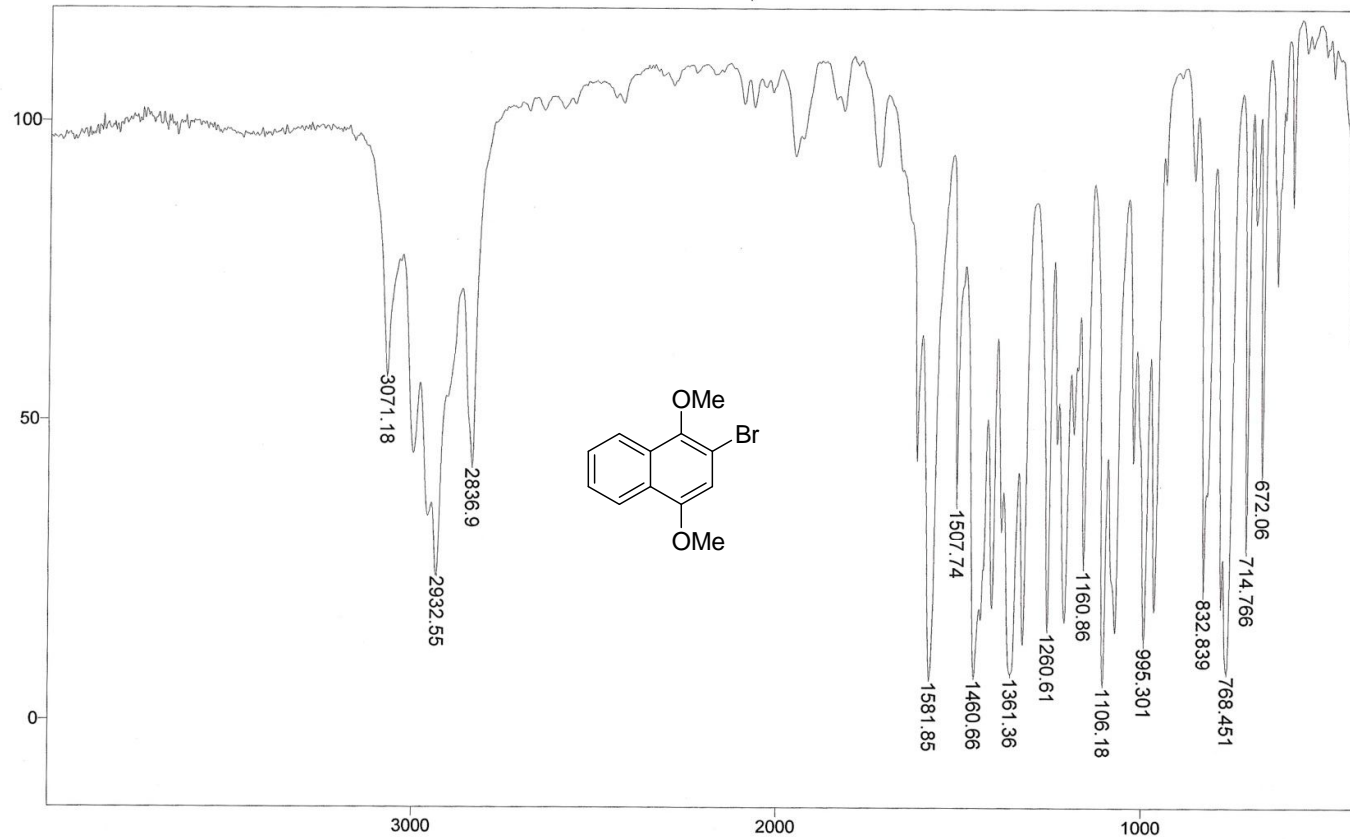
Sample Description: KBr

Scans= 30 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

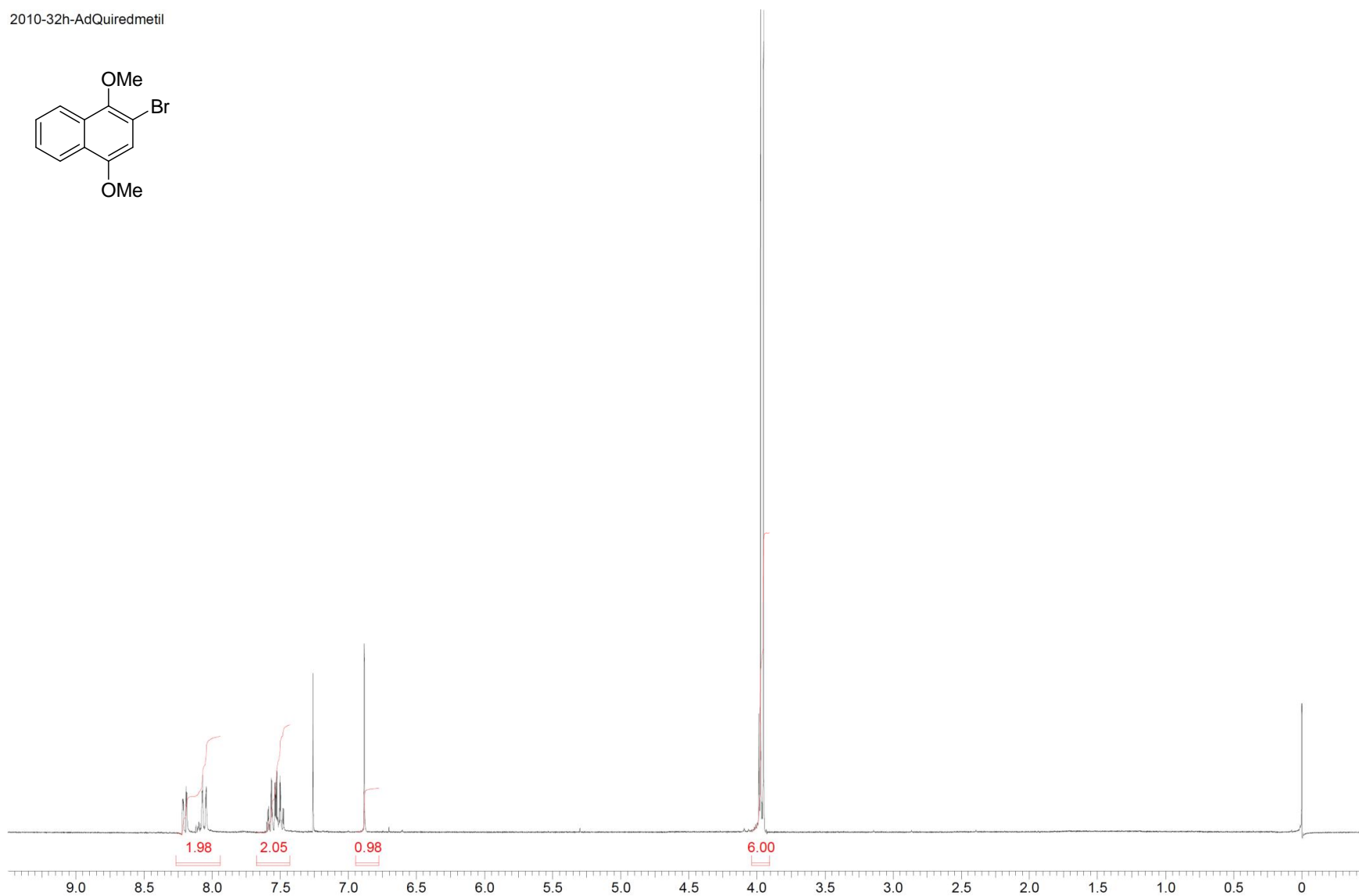
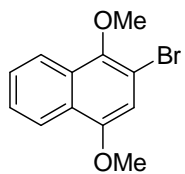
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

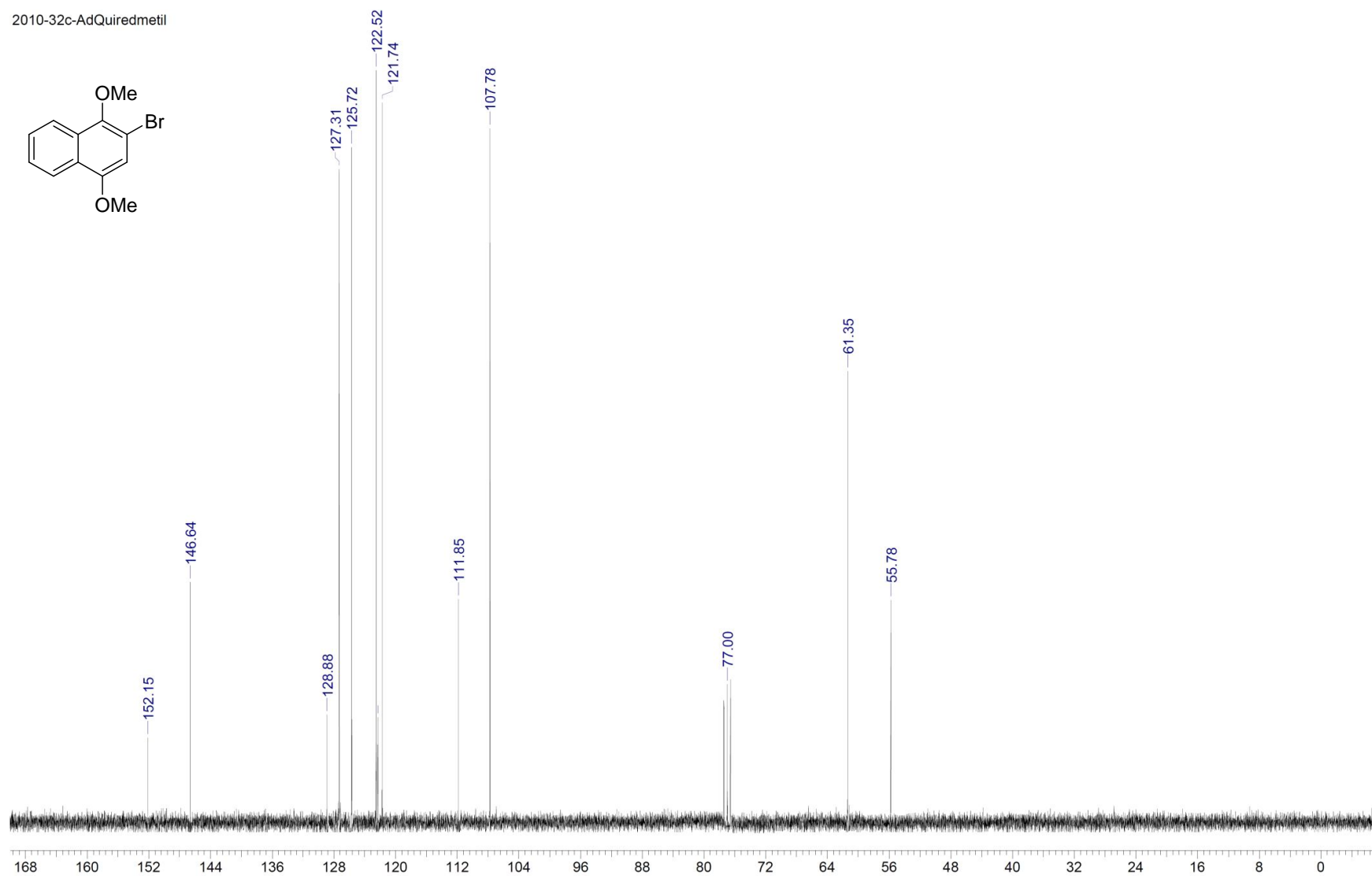
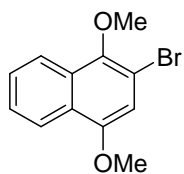
**Espectro E – 19.1 – Infravermelho KBr – Composto reduzido 110b**

2010-32h-AdQuiredmetil



**Espectro E – 19.2** - (RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Composto reduzido **110b**

2010-32c-AdQuiredmetil



**Espectro E – 19.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Composto reduzido 110b**



File # 5 : REDACET

Mode= 2 (Mid-IR)

30/8/2010 17:57

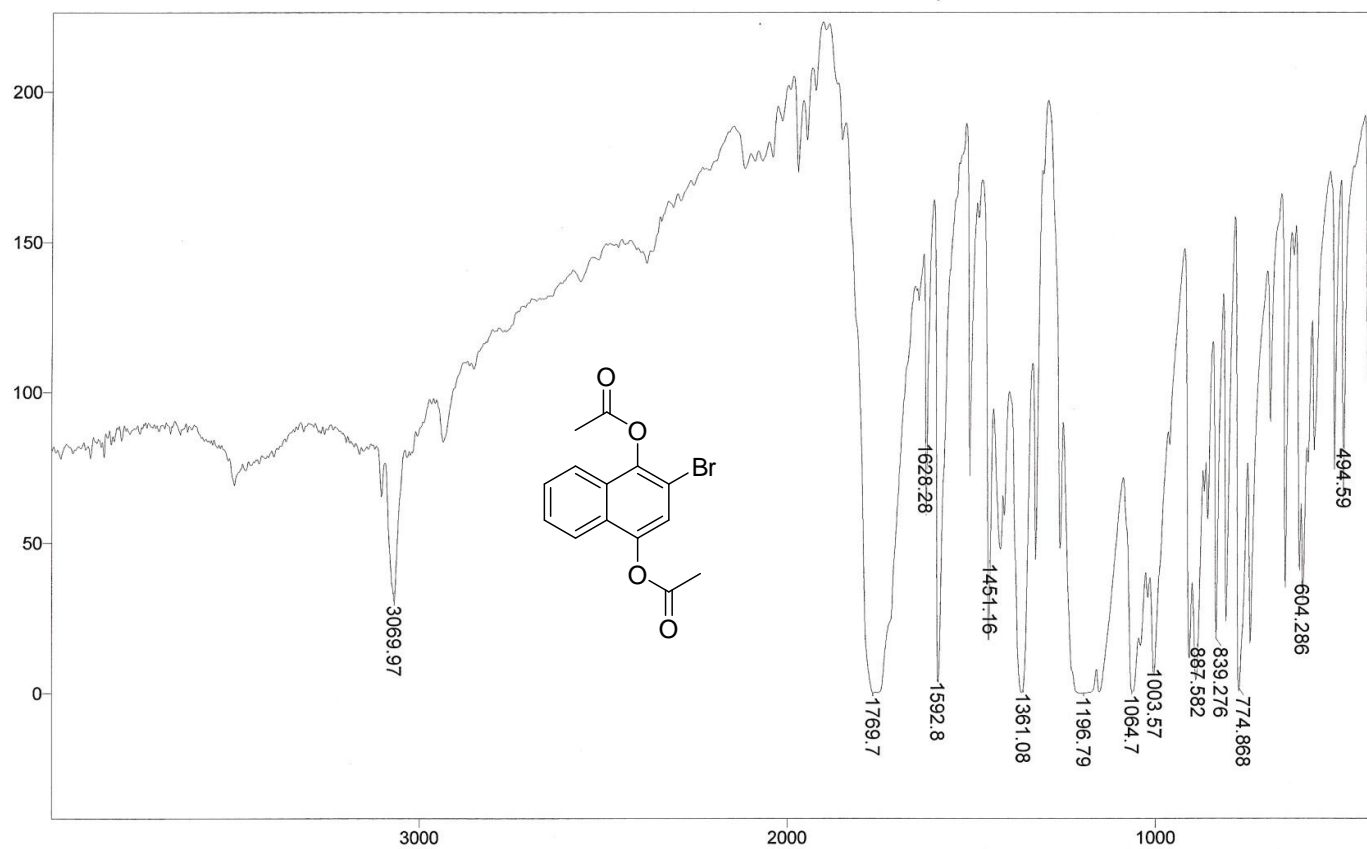
Sample Description: KBr

Scans= 30 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

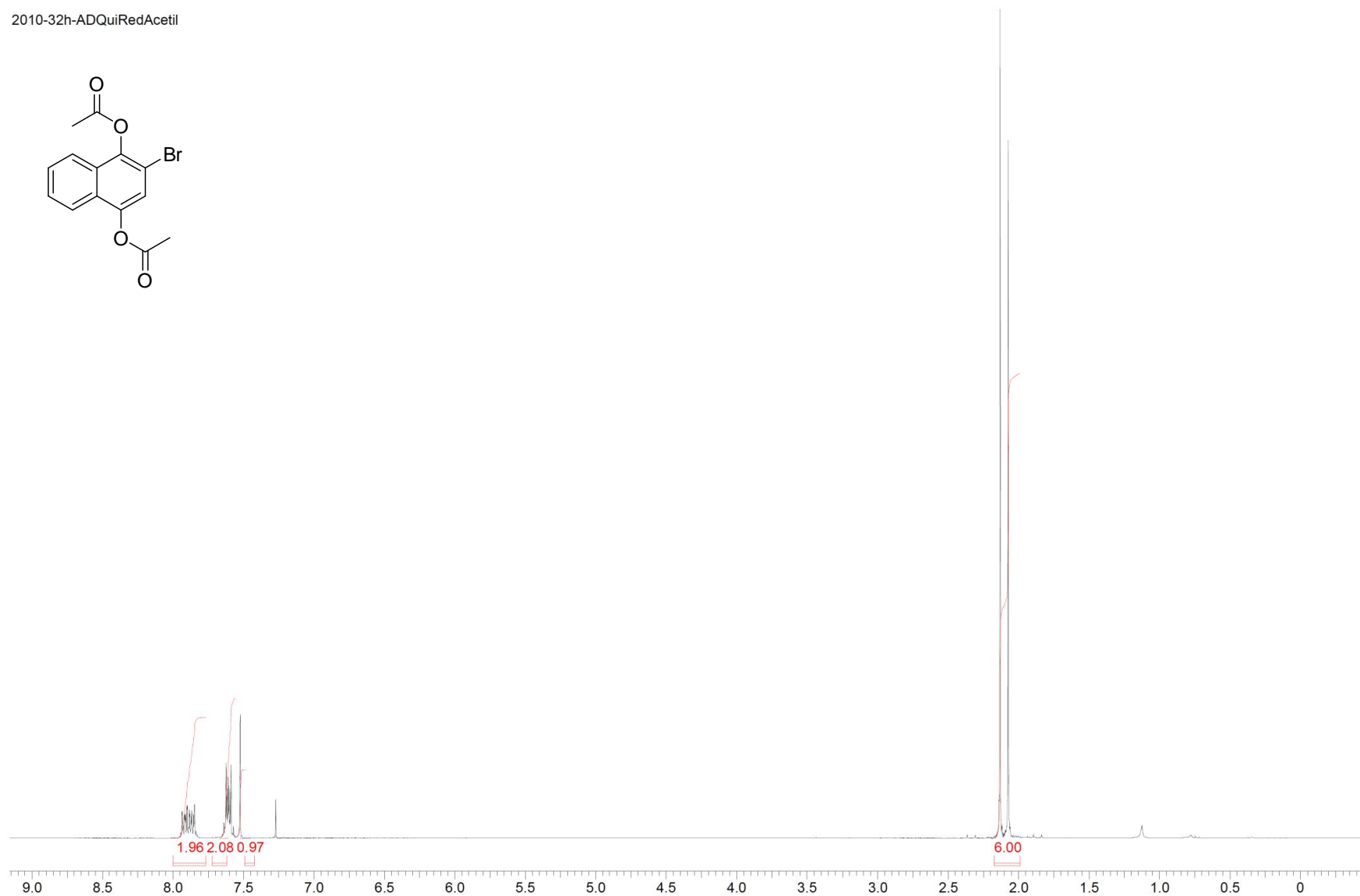
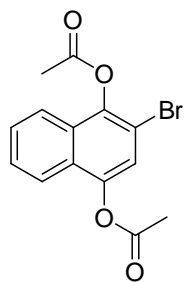
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

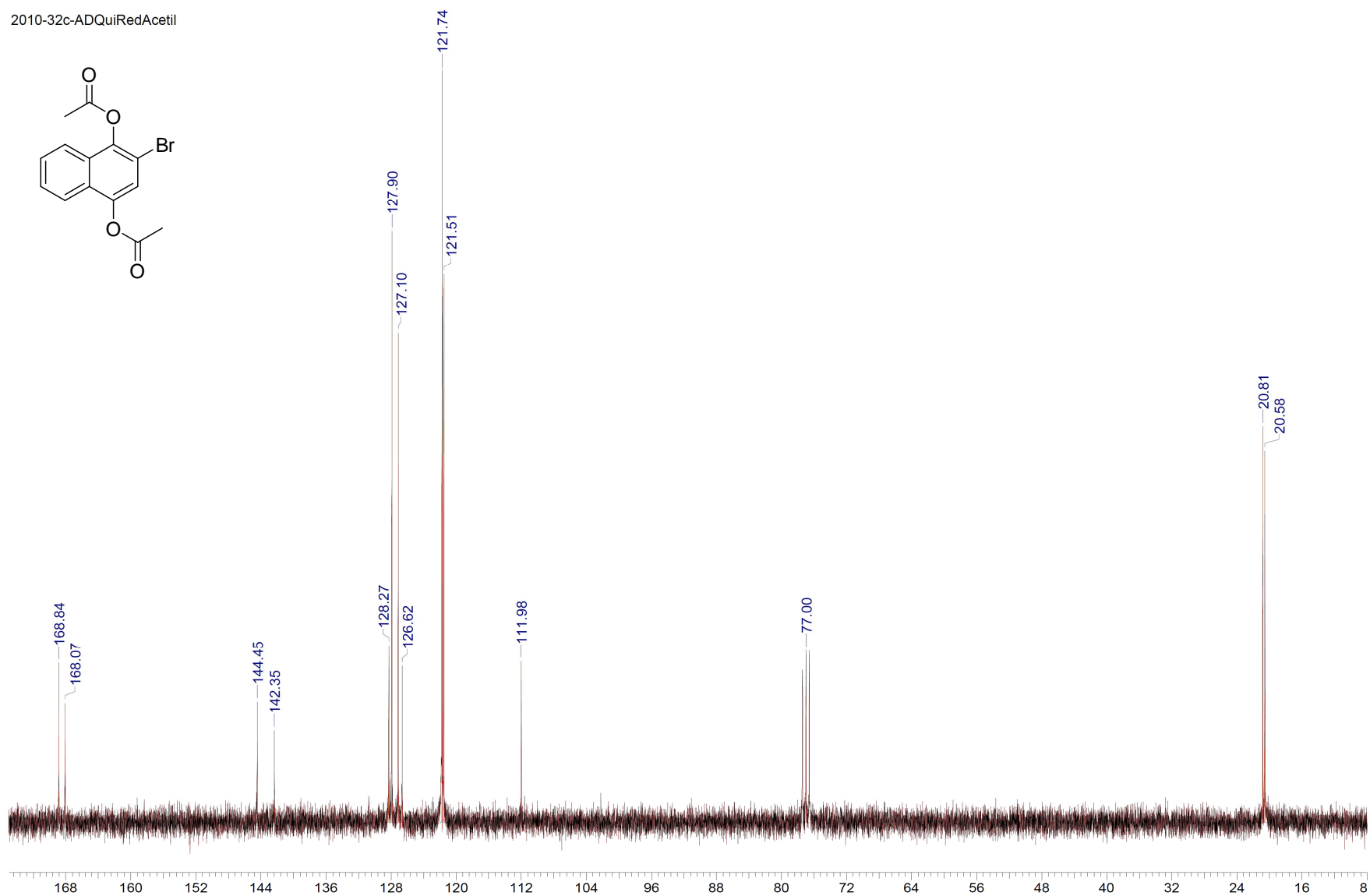
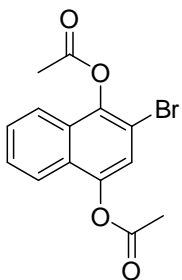
**Espectro E – 20.1 – Infravermelho KBr – Composto reduzido 126**

2010-32h-ADQuiRedAcetil



**Espectro E – 20.2 - (RMN <sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Composto reduzido 126**

2010-32c-ADQuiRedAcetil



Espectro E – 20.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Composto reduzido 126

File # 6 : SONOGA

Mode= 2 (Mid-IR)

30/8/2010 16:37

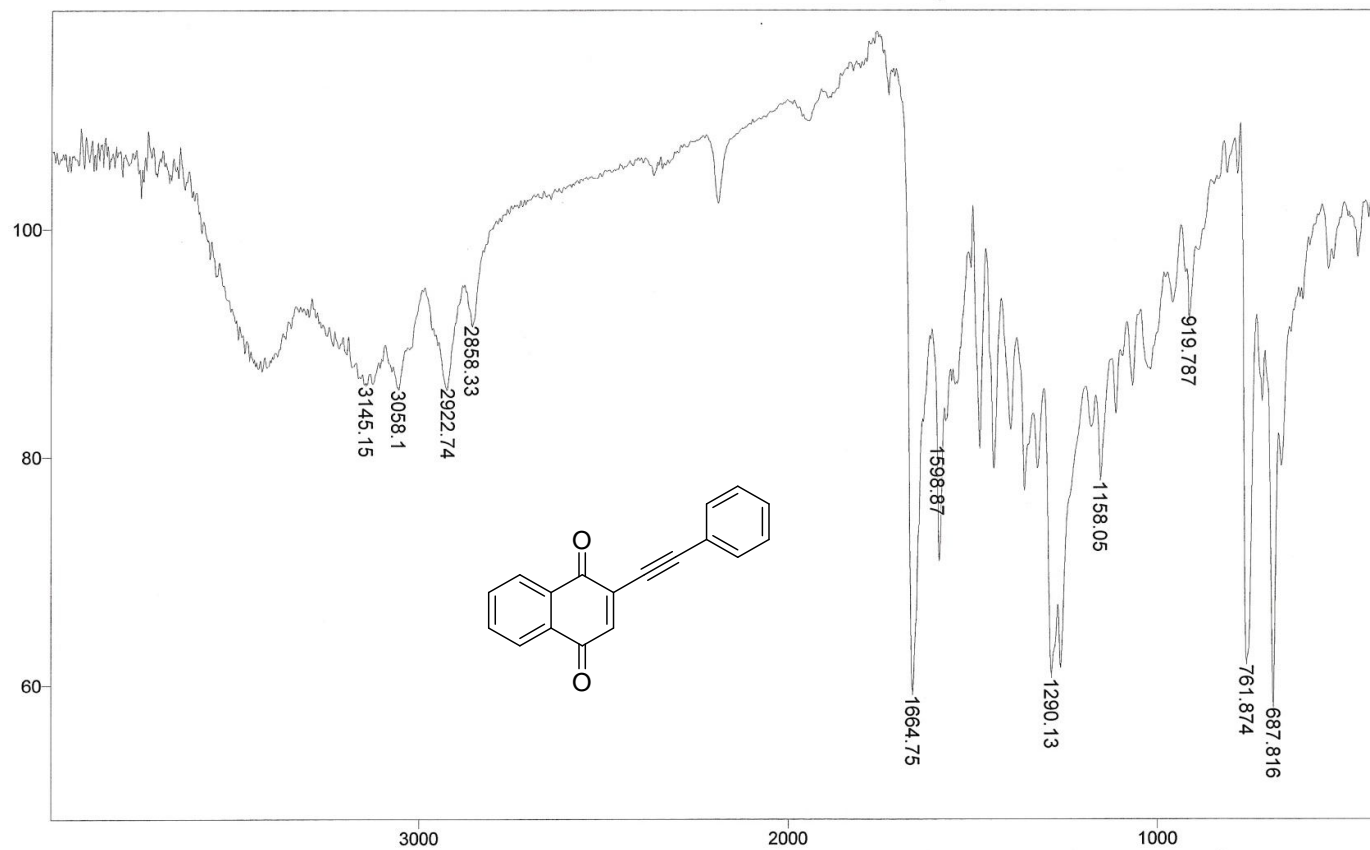
Sample Description: KBr

Scans= 30 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

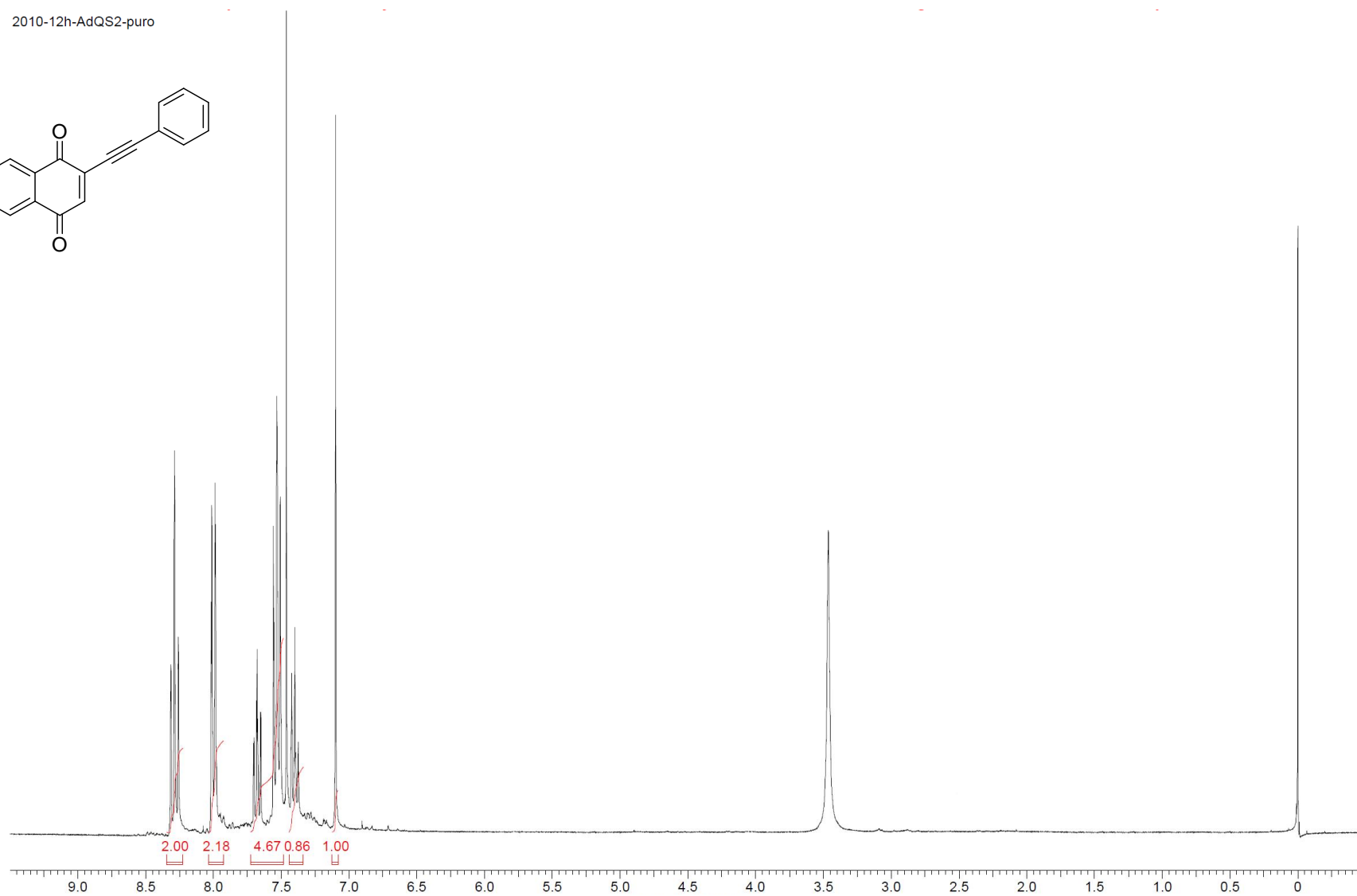
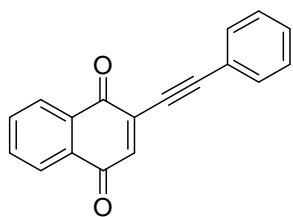
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

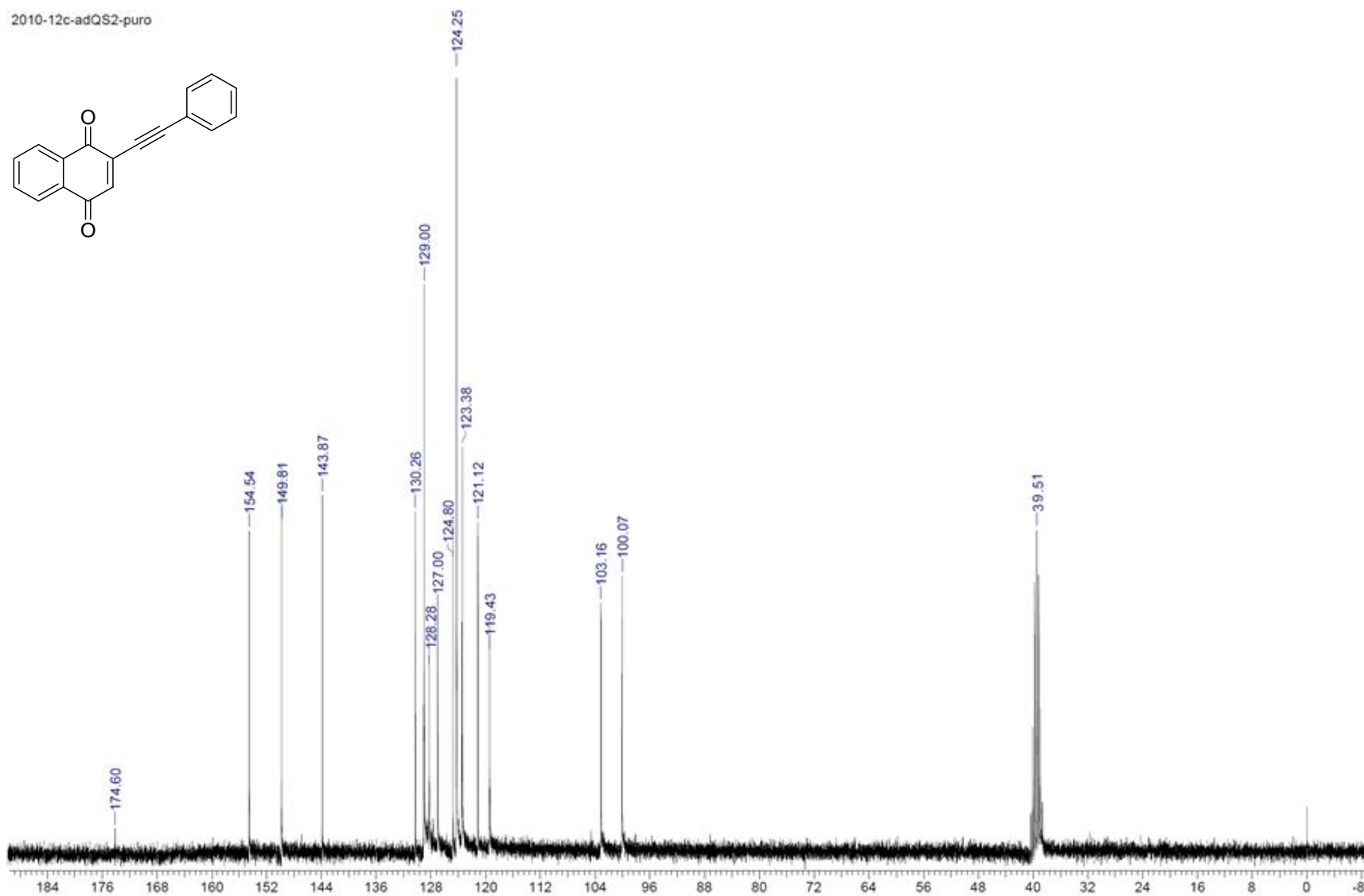
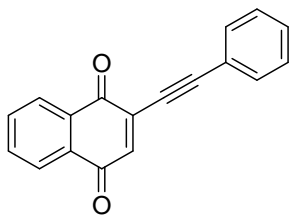
**Espectro E – 20.1 – Infravermelho KBr – Composto 166**

2010-12h-AdQS2-puro



**Espectro E – 21.2 - (RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz, DMSO) – Composto 166**

2010-12c-adQS2-puro



Espectro E – 21.3 - (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz, DMSO) – Composto 166