



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

---



**Mecanoquímica e síntese telescópica como estratégias sintéticas na obtenção de benzo-heterociclos,  $\alpha$ -naftóis e novos derivados de 1,2-naftoquinonas**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**IGOR SANDE DE SANTANA**

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

**Salvador, abril de 2024**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA  
SUSTENTÁVEL & APLICADA

**Mecanoquímica e síntese telescópica como estratégias sintéticas na obtenção de benzo-heterociclos,  $\alpha$ -naftóis e novos derivados de 1,2-naftoquinonas**

**IGOR SANDE DE SANTANA**

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

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

**Salvador, abril de 2024**

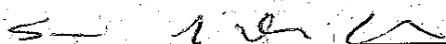


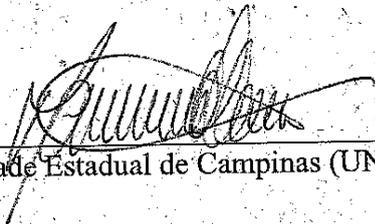
## TERMO DE APROVAÇÃO

### IGOR SANDE DE SANTANA

"Mecanoquímica e síntese telescópica como estratégias sintéticas na obtenção de benzoheterociclos,  $\alpha$ -naftóis e novos derivados de 1,2-naftoquinonas"

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

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

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

Prof. Dr. Julio Cezar Pastre   
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Salvador, 02 de abril de 2024.

# SUMÁRIO

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

## AGRADECIMENTOS

Através deste espaço venho expressar meus agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram com a minha formação ao longo dessa jornada, seja ela no âmbito profissional e também na construção como ser humano no âmbito social.

Agradeço a todos os meus familiares que sempre apoiaram e acreditam nas minhas decisões, sempre fornecendo o suporte emocional e financeiro quando necessário, principalmente a minha mãe Valentina e minha tia Darlene, que me acolheu como filho durante todo esse período.

Agradeço aos meus amigos de longa data que sempre estiveram ao meu lado com o apoio necessário, e também aos novos amigos e colegas, os quais eu tive a oportunidade e prazer de conhecer e compartilhar momentos durante essa fase da minha vida que foi a graduação.

Agradeço também ao Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia e aos professores que fizeram parte de todo esse processo de formação, aos que tiveram a preocupação de formar bons profissionais com ensinamentos que vão além da química.

Às agências de fomento à pesquisa CNPq, CAPES, FAPESB e INCT pelo suporte fornecido ao GPSQ, especialmente a CNPq e FAPESB pelas bolsas concedidas durante o período de iniciação científica.

Agradeço aos amigos e colegas do GPSQ por me acolherem e não desistirem de mim, apesar da minha personalidade tímida e bem fechada na maioria das vezes, sempre buscaram se aproximar e ajudar no que fosse preciso. Aprendi muito com cada um de vocês e agradeço por compartilharem momentos e experiências dentro e fora do laboratório.

Ao meu amigo e professor Glauber que me acompanhou desde o ensino médio e foi uma das primeiras inspirações para escolher o curso de química. Por me direcionar ao GPSQ e ao encontro do professor Silvio.

E ao meu orientador Silvio Cunha por ter me dado a oportunidade de integrar o grupo. Pude aprender bastante sobre o que é a ciência de um modo geral, sobre superar as adversidades, profissionalismo e ética, e pude aprender muito também como ser humano.

## RESUMO

A abordagem telescópica dentro da síntese orgânica vem sendo utilizada como uma ferramenta aliada para alcançar planejamentos sintéticos cada vez mais sustentáveis, dentro do conceito e dos parâmetros de química verde. Essa estratégia além de ofertar a redução das etapas unitárias de purificação de intermediários, e conseqüentemente a geração de resíduos, pode também simplificar os aspectos práticos de uma síntese e já vem sendo empregada pela indústria farmacêutica. Ademais, a mecanoquímica também vem atuando dentro da síntese orgânica com um importante papel no planejamento sintético mais sustentável, além de possibilitar o acesso a reatividade e condições reacionais que não triviais empregando métodos convencionais. Neste trabalho, foi desenvolvido um método de síntese para a obtenção de benzo-heterociclos (14-72%), 4-acetoxinaftalenos (30-65%) e 4*H*-quinolizin-4-ona (88%) a partir das reações de olefinação de Wittig e acilação de Friedel-Crafts, combinadas em uma abordagem telescópica *two-pot*, empregando mecanoquímica e aquecimento em micro-ondas respectivamente. A vantagem ofertada pela mecanoquímica permitiu realizar as reações de olefinação na ausência de solvente e em atmosfera não-inerte, contornando as etapas de secagem de solventes e purga do sistema reacional com linhas de gases. O método desenvolvido possui como intermediário os meio-ésteres itacônicos (41-87%), os quais também foram isolados e caracterizados, provenientes da reação de olefinação empregando o  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succinato de monometila frente a aldeídos em mecanoquímica. Além disso, o potencial sintético dos meio-ésteres itacônicos foi explorado na síntese do 9-nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*]oxapin-2-ona-4-carboxilato de metila (70%) e do 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2-ona-4-carboxilato de metila (71%), demonstrando ser um intermediário sintético versátil ao possibilitar o acesso a diferentes moléculas com diversidade estrutural. A partir dos 4-acetoxinaftalenos sintetizados foi possível acessar  $\alpha$ -naftóis (81-98%), que, juntamente com outros análogos de naftóis, foram investigados frente a reagentes de iodohipervalente para a síntese de novos análogos e derivados de naftoquinonas empregando a abordagem telescópica, sendo possível acessar novas benzo[*a*]fenazinas (35-85%), pirido[2,3-*a*]fenazinas (32-93%) e híbridos de quinolina-oxazóis (36-56%).

*Palavras-chaves:* Wittig; Friedel-Crafts; IBX; Aza-heterociclos; Química Verde

## ABSTRACT

The telescopic approach in organic synthesis has been used as an ally to achieve sustainable synthetic planning, in accordance the concept and parameters of green chemistry. This strategy may offer a reduction in the unitary steps of purifying intermediates, consequently the waste production, also may simplify the practical aspects of synthesis and is already being used by the pharmaceutical industry. Furthermore, mechanochemistry has also been working in organic synthesis with an important role in more sustainable synthetic planning. Furthermore, mechanochemistry provides access to reactivity conditions and reactions that are not trivial in conventional methods. In this work, a synthetic method was developed to access benzo-heterocycles (14-72%), 4-acetoxinaphthalenes (30-65%) and 4*H*-quinolizin-4-one (88%) from Wittig olefination and Friedel-Crafts acylation, combined in a two-pot telescopic approach, employing mechanochemistry and microwave heating respectively. The mechanochemistry step allowed olefination reactions to be carried out in the absence of solvent and in a non-inert atmosphere, circumventing the use of dry solvents and systems with inert gas lines. The method developed has as an intermediate the itaconic half-esters (41-87%) from the olefination reaction using monomethyl  $\alpha$ -triphenylphosphoranylidene-succinate against aldehydes in mechanochemistry, which were also isolated and characterized by NMR. Besides, the synthetic potential of itaconic half-esters was explored in the synthesis of methyl 9-nitro-2,3-dihydrobenzo[*b*]oxapin-2-one-4-carboxylate (70%) and methyl 2,3-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2-one-4-carboxylate (71%), showing to be a versatile synthetic intermediate to access different molecules with structural diversity. Through 4-acetoxinaphthalenes it was possible access  $\alpha$ -naphthols (81-98%) by methanolysis. Naphthols and 8-hydroxyquinolines were investigated against hypervalent iodine reagents for synthesis of new analogues and derivatives of naphthoquinones using a telescopic approach to provides new benzo[*a*]phenazines (35-85%), pyrido[2,3-*a*]phenazines (32 -93%) and quinoline-oxazoles hybrids (36-56%).

*Key-words:* Wittig; Friedel-Crafts; IBX; Aza-heterocycles; Green Chemistry

## ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

IBX – ácido 2-iodoxibenzóico

DMF – *N,N*-dimetilformamida

t.a. – temperatura ambiente

NBS – *N*-bromosuccinimida

EDCI – 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida

HOPO – *N*-óxido de 2-hidroxipiridina, do inglês “2-hydroxypyridine-*N*-oxide”

MEK – metil etil cetona, do inglês “methyl ethyl ketone”

NMM – *N*-metilmorfolina, do inglês “*N*-methyl morpholine”

TFAA – anidrido trifluoracético, do inglês “trifluoroacetic anhydride”

MTBE – éter metil *t*-butílico, do inglês “methyl *t*-butyl ether”

equiv. ou eq. – equivalentes

1,5-cod – 1,5-ciclooctadieno

LAG – líquido auxiliar de moagem, do inglês “liquid-assisted grinding”

SAG – sólido auxiliar de moagem, do inglês “solid-assisted grinding”

 – moagem mecanoquímica via moinho planetário

 – moagem mecanoquímica via mixer

rpm – rotação por minuto

$N_{MB}$  – número de esferas

$d_{MB}$  – tamanho da esfera

$\Phi_{MB}$  – grau de preenchimento por esfera (volume total de esferas / volume do reator)

$v_{rot}$  – frequência de rotação

THF – tetrahidrofurano

DCM – diclorometano

DMSO – dimetilsulfóxido

MW – micro-ondas, do inglês “microwave”

RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  – ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13

HSQC – do inglês “heteronuclear single quantum coherence”

HMBC – do inglês “heteronuclear multiple bond correlation”

COSY – do inglês “correlation spectroscopy”

DIBAL-H – hidreto de diisobutil-alumínio, do inglês “diisobutylaluminium hydride”

ee – excesso enantiomérico

DMAP – 4-dimetilaminopiridina

GPSQ – grupo de pesquisa em síntese química sustentável e aplicada

$\epsilon$  – constante dielétrica

MI – intensidade de massa, do inglês “mass intensity”

PMI – intensidade de massa do processo, do inglês “process mass intensity”

CCD – cromatografia de camada delgada

p.t. – prototropismo

5-HMF – 5-hidroximetilfurfural

HOMO - orbital molecular ocupado mais alto, do inglês "highest occupied molecular orbital"

IV – infravermelho

TBAI – iodeto de tetra-n-butilamônio

PIFA – [bis(trifluoroacetoxi)iodo]benzeno, do inglês “phenyliodine bis(trifluoroacetate)”

p.f. – ponto de fusão

m/m – massa/massa

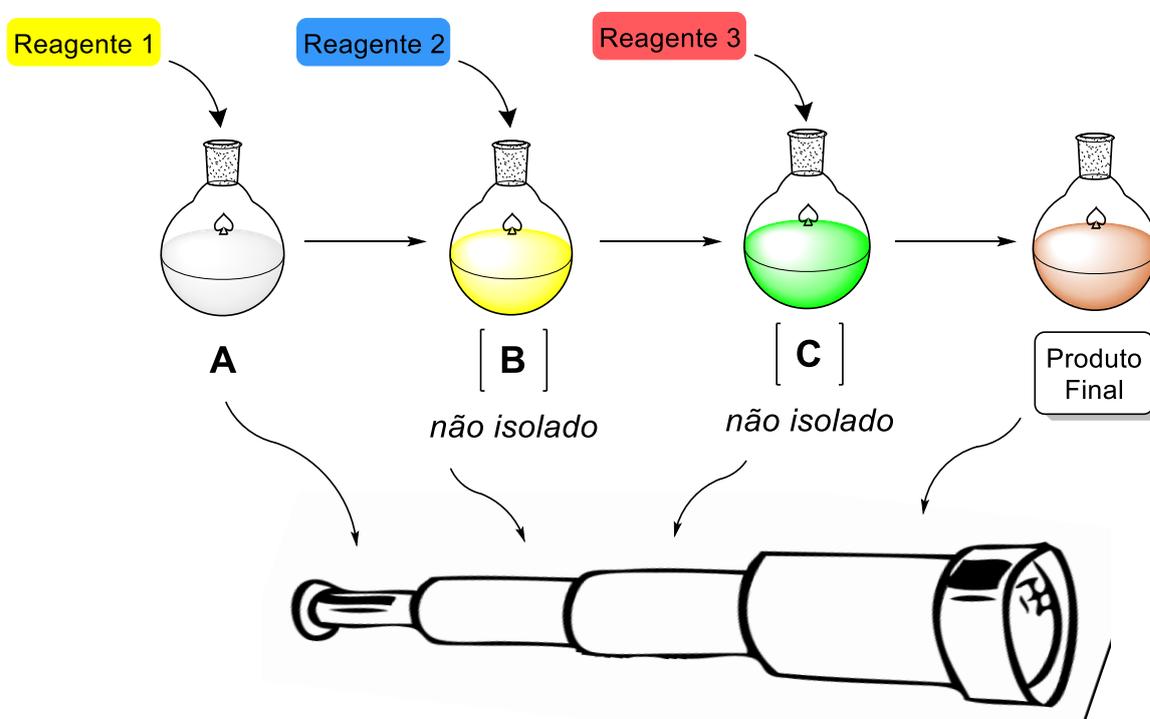
# ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Síntese telescópica .....	1
1.2 Mecanoquímica .....	7
1.3 Síntese e reatividade de meio-ésteres itacônicos .....	11
1.4 Reatividade de 1,2-naftoquinonas .....	17
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>22</b>
3.1 Síntese de benzo-heterociclos e naftalenos .....	22
3.2 Síntese de meio-ésteres itacônicos e novas aplicações sintéticas.....	44
3.3 Síntese de $\alpha$ -naftóis, benzo[a]fenazinas e pirido[2,3-a]fenazinas .....	50
3.4 Síntese de 5-amino-7,8-quinolinoquinonas, pirido[2,3-a]fenazin-5-aminas e híbridos quinolina-oxazól.....	61
<b>4. CONCLUSÕES .....</b>	<b>74</b>
<b>5. EXPERIMENTAL .....</b>	<b>76</b>
5.1 Métodos e equipamentos .....	76
5.2 Moléculas sintetizadas.....	76
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>141</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>151</b>
<b>ANEXO B .....</b>	<b>322</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Síntese telescópica

A síntese telescópica pode ser definida como uma estratégia que consiste na execução de múltiplas transformações, incluindo *quenches*, através da adição sequencial de reagentes para formação e consumo *in situ* dos intermediários até acessar o alvo de interesse.<sup>1, 2</sup> As múltiplas etapas intrínsecas a essa estratégia podem ser descritas analogamente às peças que compõem um telescópio, as quais juntas e dispostas de maneira organizada possibilitam enxergar um determinado alvo (Esquema 1).

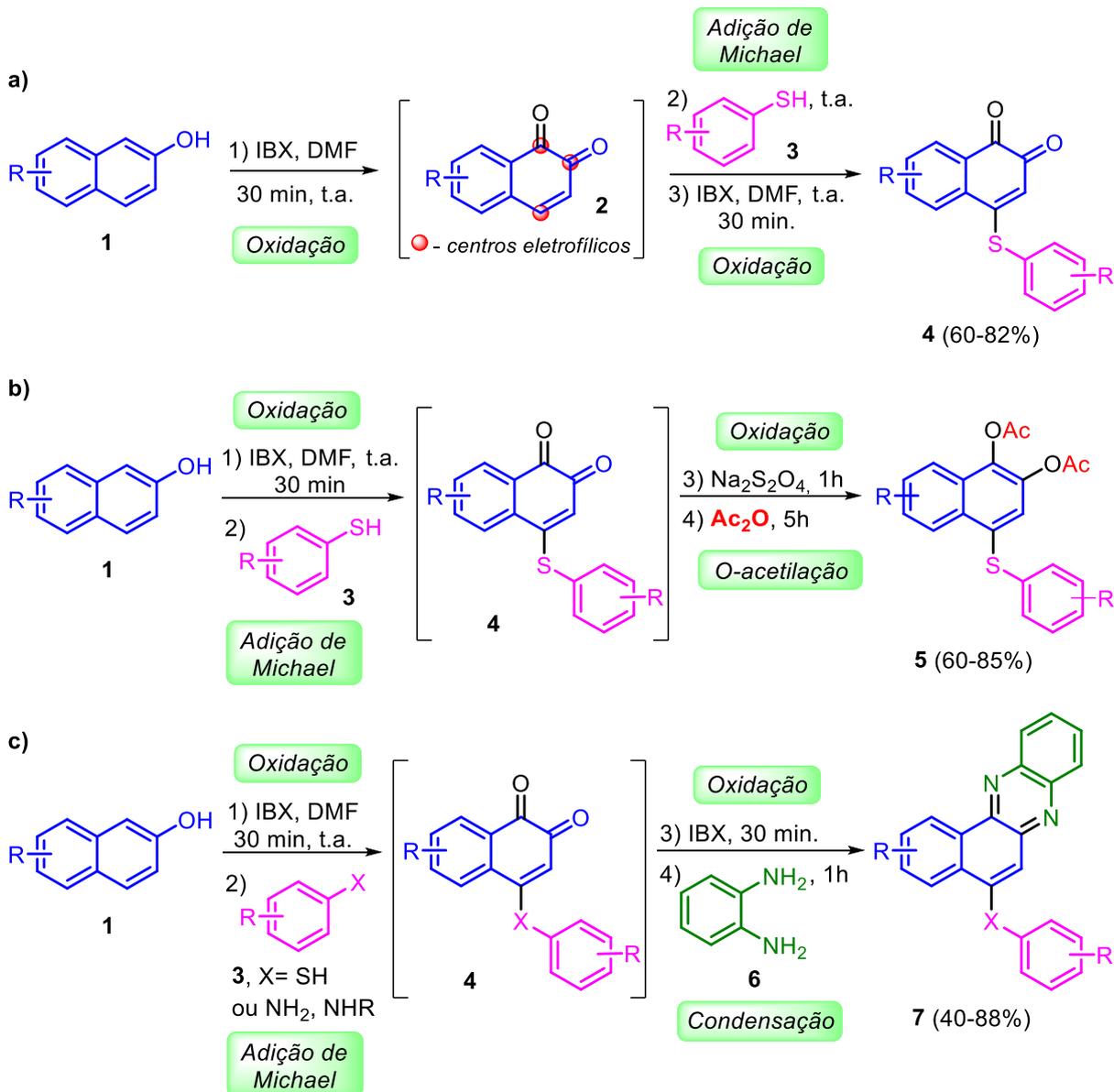


**Esquema 1.** Representação gráfica de uma síntese telescópica genérica (Adaptado, Mattos).<sup>1</sup>

À medida que as etapas avançam com a adição sequencial de reagentes há uma tendência do aumento da complexidade nas etapas posteriores envolvidas, assim como no conteúdo de massa total, demandando um bom planejamento reacional que leve em consideração a quimiocompatibilidade do meio com as etapas futuras, de modo a maximizar o rendimento dos intermediários envolvidos no processo e conseqüentemente do produto final.

Os objetivos da abordagem telescópica dentro da síntese orgânica visam a redução de etapas unitárias de purificação de intermediários e formação de resíduos,

simplificando os aspectos práticos de uma síntese e podendo levar a um ganho considerável de tempo, sendo uma estratégia aliada para um planejamento sintético mais sustentável dentro do conceito e dos parâmetros de química verde.<sup>1, 2</sup>



**Esquema 2.** Síntese telescópica de **a)** 4-tioaril-1,2-naftoquinonas (**4**), **b)** 4-tioaril-1,2-diacetoxinaftalenos (**5**) e **c)** 5-tioaril/5-aminobenzo[*a*]fenazinas (**7**) empregando 2-naftóis (**1**) frente a IBX como plataforma sintética.

Além disso, essa abordagem visa redução dos números de vasos de reação a apenas um, na qual todas as reações são realizadas em um único vaso reacional, caracterizando-a também como um processo *one-pot*. Entretanto, é importante salientar que nem todo processo *one-pot* é considerado telescópico, por exemplo, para Hayashi,<sup>2</sup> em uma sequência de reações, o ato de evaporar um solvente para

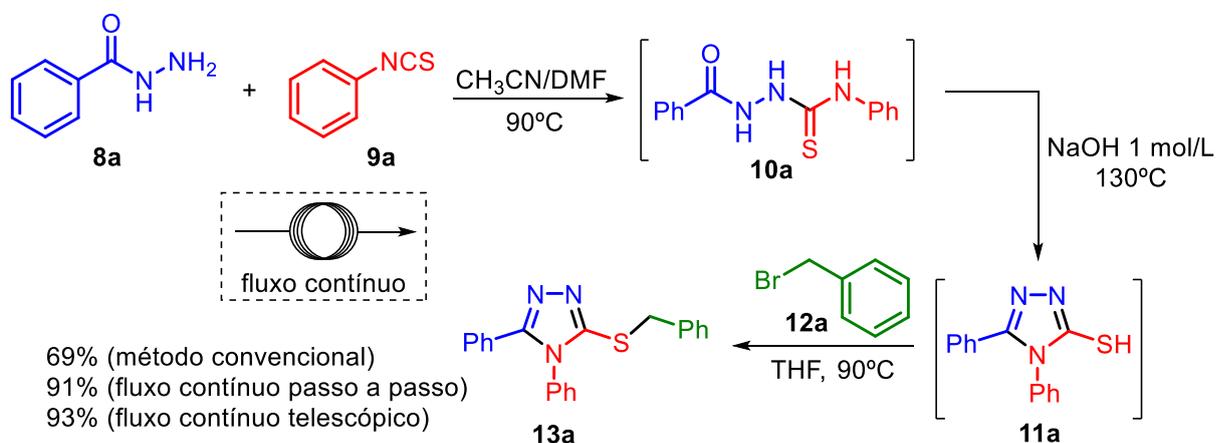
troca por outro no meio reacional caracteriza-se por um isolamento do bruto reacional, assim, deixando de ser um processo telescópico, porém, ainda permanecendo um processo *one-pot*, desde que realizado em um único vaso.

O conceito de síntese telescópica ainda é controverso e motivo de debate na literatura, pois, em contraponto ao colocado por Hayashi, Mattos<sup>1</sup> classifica como telescópica uma síntese que abrange em seu planejamento o ato da evaporar um solvente para a troca por outro.

A abordagem telescópica vem ganhando espaço no planejamento experimental sintético ao longo da última década pelas vantagens e praticidades que pode ofertar. Em exemplos mais recentes reportados na literatura, Moorthy e colaboradores<sup>3</sup> relatam o uso de 2-naftóis (**1**) como plataforma sintética na obtenção de diferentes classes de moléculas polifuncionalizadas (Esquema 2).

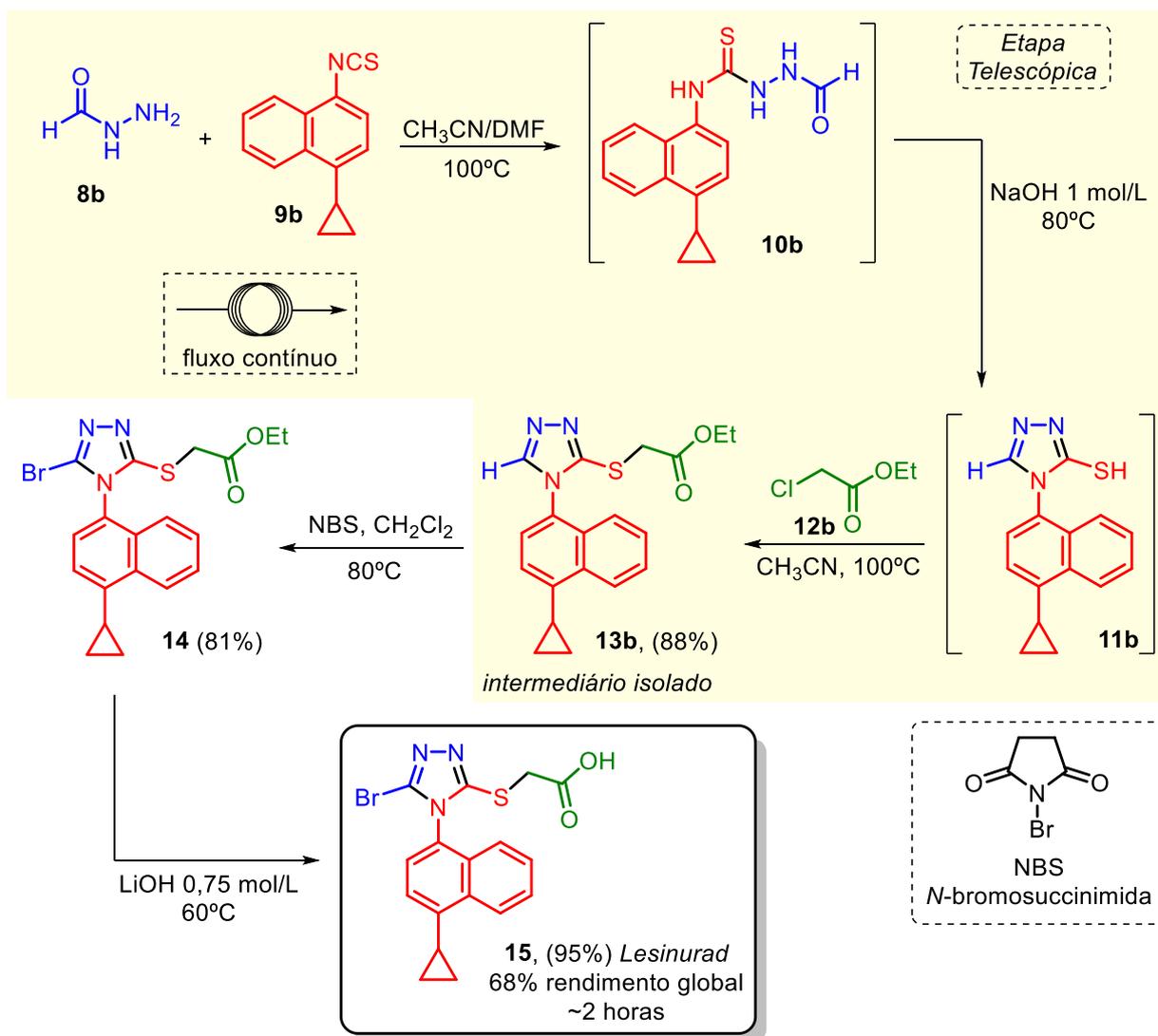
A oxidação dos 2-naftóis empregando ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) permite acessar o intermediário 1,2-naftoquinona (**2**) *in situ*, um eletrófilo versátil (Esquema 2, a). Após a oxidação para formar **2**, é possível acessar uma série de 4-tioaril-1,2-naftoquinonas (**4**) através de uma adição sequencial de tiofenóis (**3**) em uma reação de adição de Michael (Esquema 2, a).

Seguindo a mesma sequência de adição de reagentes para formar **4** *in situ*, é possível acessar uma série de 4-tioaril-1,2-diacetoxinaftalenos (**5**) adicionado uma etapa de redução das carbonilas de **4** com ditionito de sódio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>), seguido de uma reação de acetilação com anidrido acético (Ac<sub>2</sub>O) (Esquema 2, b). Por fim, ainda aproveitando a formação de **4** *in situ*, foi possível acessar benzo[a]fenazinas 5-substituídas (**7**) através da reação de condensação entre a *o*-fenilenodiamina (**6**) e as carbonilas do tipo 1,2-naftoquinona presente em **4** (Esquema 2, c).



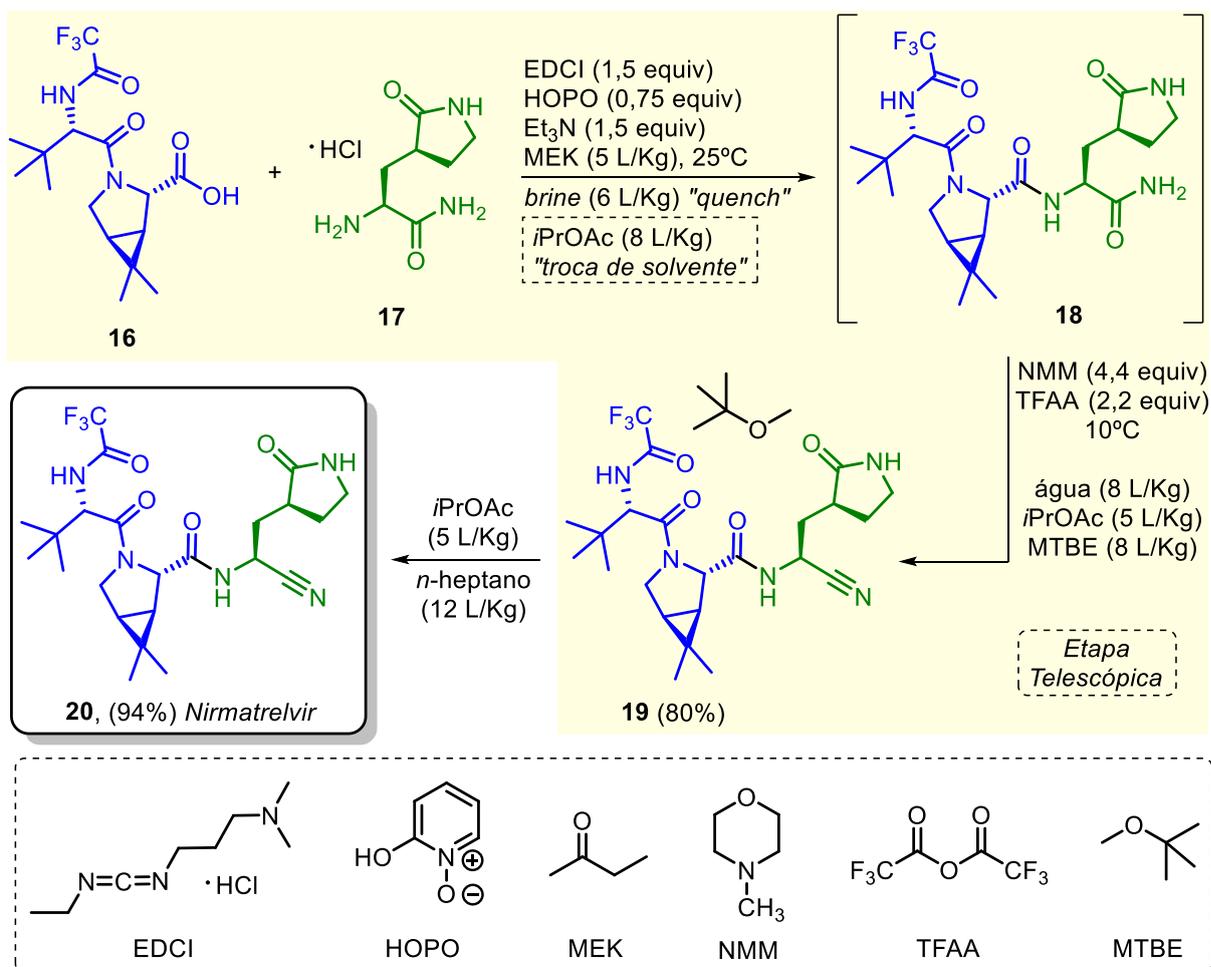
**Esquema 3.** Síntese telescópica em fluxo contínuo de 3-tio-1,2,4-triazóis (**13**).

A combinação da abordagem telescópica com o uso de tecnologias habilitadoras, como fluxo contínuo, mecanoquímica e micro-ondas, pode potencializar um planejamento de síntese sustentável. Pastre e colaboradores<sup>4</sup> descrevem a síntese telescópica de 3-tio-1,2,4-triazóis (**13**) empregando fluxo contínuo, partindo de *N*-acilidrazinas (**8**) e isotiocianatos (**9**) para gerar *in situ* o intermediário tiossemicarbazida (**10**), o qual sofre uma ciclização intramolecular em meio básico para formar o triazol **11a**. O intermediário triazol reage na presença de haletos de benzila/alquila (**12**) em uma *S*-alquilação formando os 3-tio-1,2,4-triazóis (**13**) de interesse (Esquema 3). É importante salientar que a abordagem telescópica em fluxo nesse caso tem expressa vantagem ao apresentar um rendimento maior, além do ganho de tempo e praticidade, se comparado ao método convencional em multi-etapas (Esquema 3).



**Esquema 4.** Síntese telescópica em fluxo contínuo do lesinurad (**15**).

O mesmo grupo utilizou o método desenvolvido na obtenção de 3-tio-1,2,4-triazóis para o preparo do fármaco lesinurad (**15**) (Esquema 4), que atua como inibidor da URAT1, proteína transportadora de ácido úrico, e indicado no tratamento de pacientes com gota. O método aplicado para a síntese de **15** também apresenta um ganho considerável de tempo e rendimento aos comparados com os métodos convencionais reportados na literatura.<sup>5</sup>

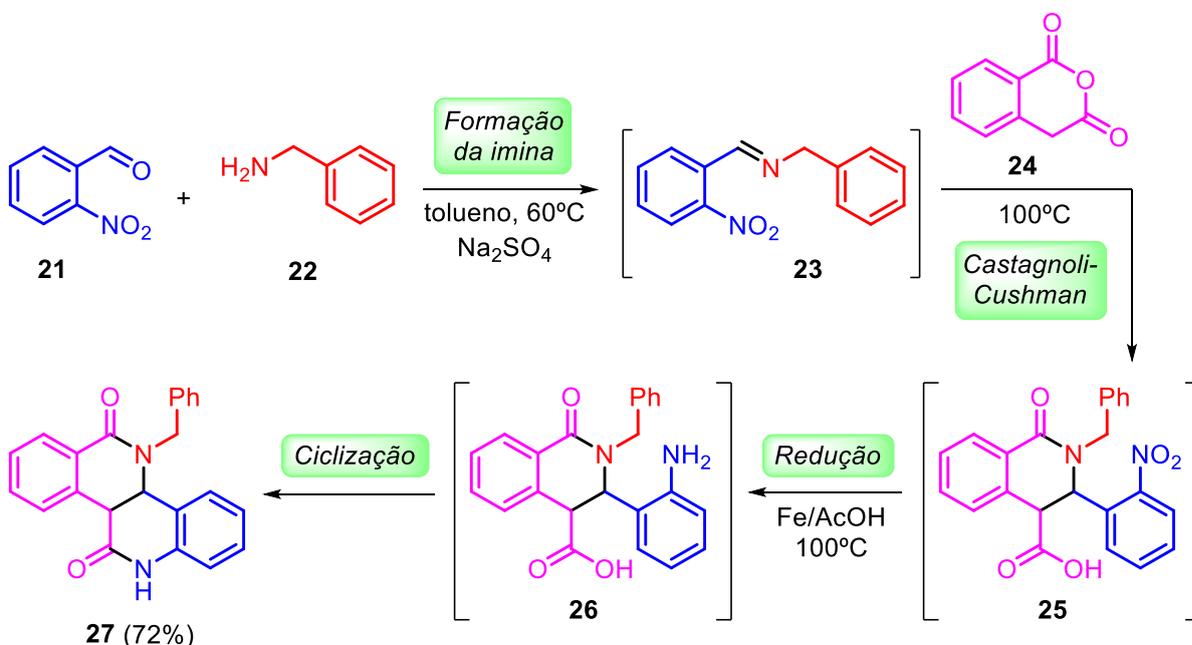


**Esquema 5.** Abordagem telescópica implementada pela Pfizer nos estágios finais do processo comercial de síntese do nirmatrelvir (**20**).

O uso da abordagem telescópica para o preparo de insumos farmacêuticos ativos já é empregado em escalas de processo comercial pela Pfizer. Em 2023, foi relatado pela empresa farmacêutica resultados da implementação da abordagem telescópica nos estágios finais da síntese do nirmatrelvir (**20**), um antiviral que atua como inibidor de protease tipo 3C do SARS-CoV-2. A etapa em questão trata-se de uma reação de amidação entre os fragmentos **16** e **17**, utilizando como reagente de acoplamento a 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida (EDCI) para formar o intermediário não isolado **18**, que, após um *quench* com *brine* e troca de solvente, é

submetido a uma reação de desidratação de amida primária empregando anidrido trifluoracético (TFAA) e *N*-metilmorfolina (NMM) para obter o nirmatrelvir solvatado (**19**) com éter metil *t*-butílico (MTBE) (Esquema 5). Nesse estágio da síntese, o aspecto cristalino apresentado por **19** no estado sólido é utilizado como etapa chave para minimizar as impurezas resultantes das etapas anteriores. Por fim, o nirmatrelvir (**20**) é obtido em sua forma anidra e com saldo positivo na redução de resíduos gerados empregando a nova abordagem.<sup>6</sup>

Outro bom exemplo de planejamento de reação telescópica é a síntese de dihidrodibenzonaftiridinadionas (**27**) através da formação de iminas (**23**), seguido de uma reação de Castagnoli-Cushman, redução de grupo nitro e por fim uma lactamização (Esquema 6).<sup>7</sup>



**Esquema 6.** Síntese telescópica de dihidrodibenzonaftiridinadionas (**27**).

A reação de Castagnoli-Cushman empregada na segunda etapa do planejamento demanda o uso do anidrido homoftálico (**24**), que pode reagir com excesso de amina (**22**) ou sofrer hidrólise na presença da água. Desse modo, a primeira etapa de condensação entre o 2-nitrobenzaldeído (**21**) e as aminas (**22**) é realizada em proporções equimolares na presença de sulfato de sódio ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) como agente secante, com a função capturar a água formada evitando a interferência na etapa posterior. Ademais, o uso estratégico do 2-nitrobenzaldeído (**21**) permite que o grupo nitro presente no intermediário **25** formado possa ser reduzido na presença de ferro e ácido acético, levado à formação do intermediário **26** com grupo amino, que,

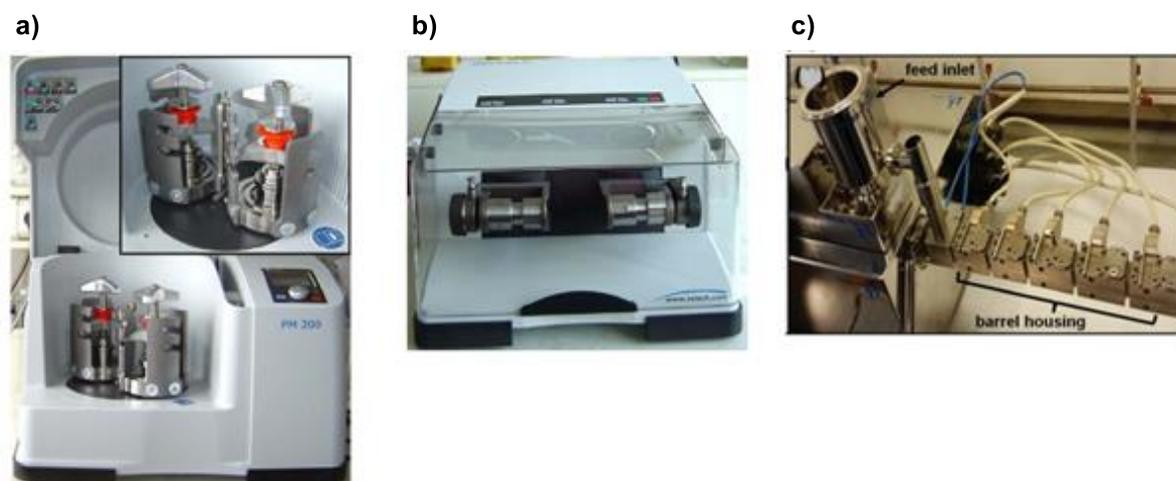
nas mesmas condições, cicliza com o ácido carboxílico adjacente através de uma lactamização formando **27** (Esquema 6).

Além de atuar na prevenção da geração de resíduos, a síntese telescópica pode garantir a realização de uma química mais segura em casos de formação de intermediários instáveis ou tóxicos, gerados e consumidos *in situ*, minimizando a exposição direta do operador com essas substâncias.

## 1.2 Mecanoquímica

A mecanoquímica é uma técnica que pode ser aplicada em diversas áreas da química e tem como princípio a aplicação de forças mecânicas sobre algum material ou mistura de reagentes. A energia mecânica aplicada sobre as espécies químicas pode promover a energia de ativação necessária para quebrar e/ou formar ligações, permitindo que uma reação avance e leve a formação de novas espécies.<sup>8-10</sup>

Dentre os fenômenos que regem a ativação mecânica das espécies podemos destacar os eventos de impacto, atrito e cisalhamento que originam processos de fricção entre os pontos de reatividade das espécies envolvidas, podendo levar a aproximação com geometria e energia adequada para atingir o estado de transição de uma determinada reação. Além disso, a energia mecânica que é dissipada pela deformação plástica, e o aquecimento resultante do atrito, podem causar um aumento significativo na temperatura que, por sua vez, também pode afetar a resposta mecânica das espécies no meio reacional.<sup>9</sup>

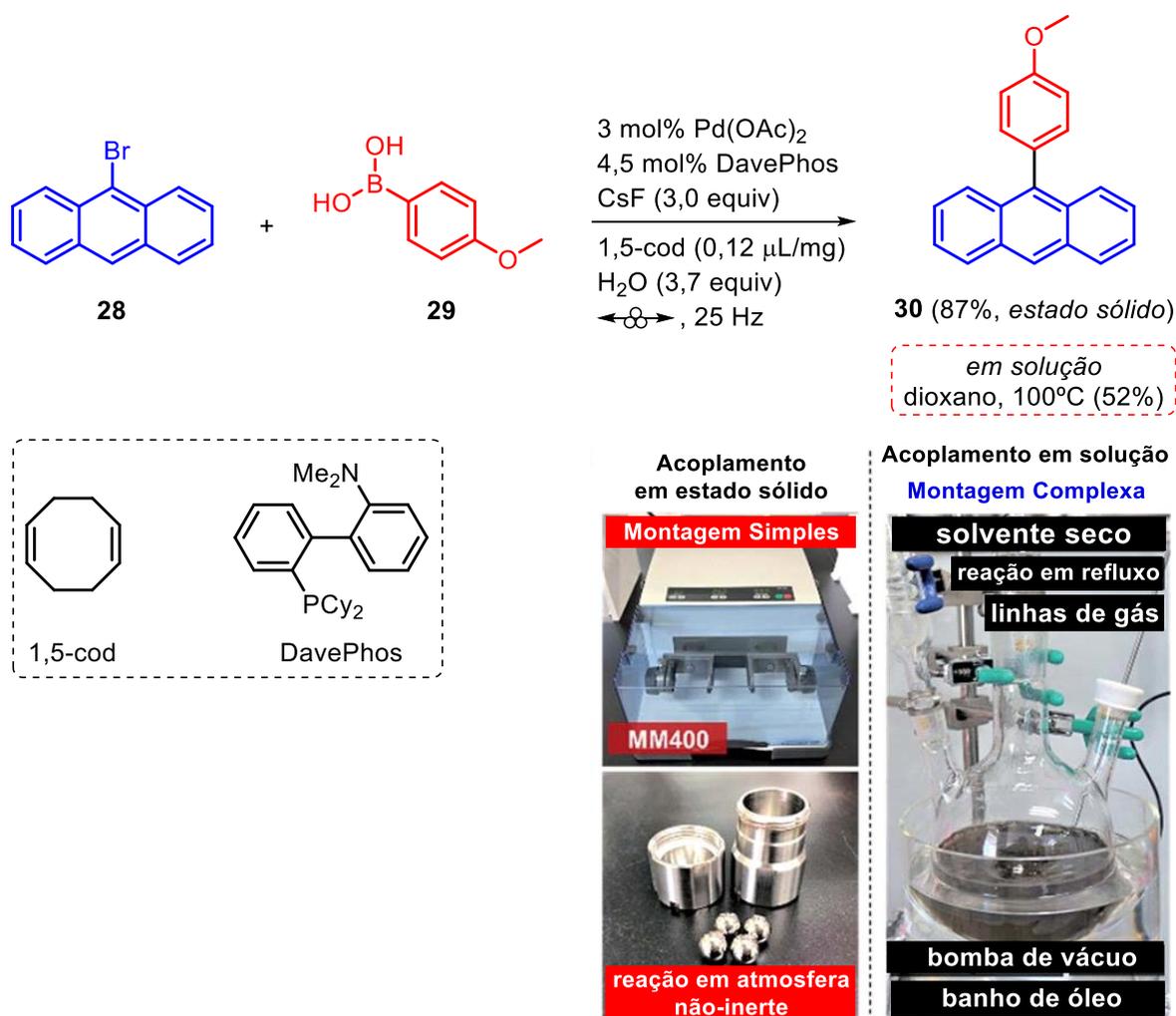


**Figura 1.** Modelo de equipamentos de moagem automatizados **a)** moinho planetário, **b)** mixer e **c)** extrusora (Adaptado).<sup>8, 10</sup>

No cenário atual, o desenvolvimento de equipamentos de moagem modernos

e automatizados como moinhos de bolas e extrusoras (Figura 1), que aplicam forças mecânicas controladas sobre uma mistura de reagentes, garantem uma maior reprodutibilidade dos resultados, uma vez que a força e os movimentos aplicados em uma moagem manual diferem entre operadores.

Neste século, a mecanoquímica tem emergido como tecnologia habilitadora, avançando em aplicações dentro da síntese orgânica.<sup>11-14</sup> A técnica possibilita acessar fenômenos, reatividades e condições reacionais que não podem ser acessadas através de métodos convencionais e são intrínsecos à mecanoquímica e a química do estado sólido.<sup>8, 15</sup>



**Esquema 7.** Acoplamento cruzado via Suzuki-Miyaura em estado sólido empregando mecanoquímica (Adaptado).<sup>16</sup>

Algumas dessas características podem ser expressas através da sua aplicação na reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura em estado sólido. A reação de acoplamento entre o 9-bromoantraceno (**28**) e o ácido (4-metóxfenil)borônico (**29**),

para formar o 9-(4-metóxfenil)antraceno (**30**), quando performada pelo método convencional demanda o uso de solventes secos e atmosfera inerte, levando a formação do produto desejado com 52% de rendimento. Todavia, o método mecanoquímico dispensa o uso de solventes e permite que a reação ocorra em atmosfera não inerte dentro do reator, levando a obtenção do mesmo produto com 87% de rendimento (Esquema 7).<sup>16</sup>

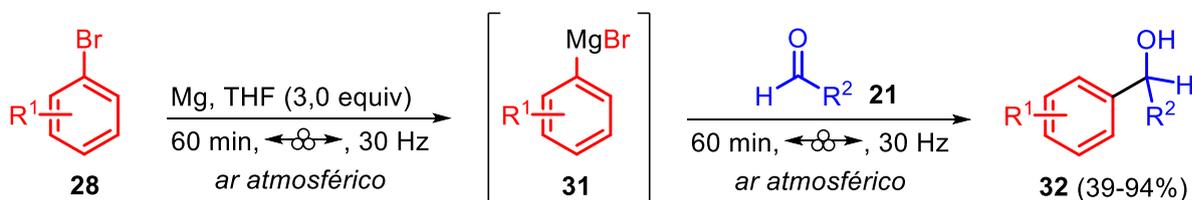
A preparação prévia do sistema para a reação de acoplamento pelo método convencional passa por etapas de secagem do solvente, e em casos como uso de éteres um pré-tratamento para eliminar possíveis peróxidos, além da montagem de um sistema de purga com linhas de gases e bombas de vácuo, associados a um sistema de refluxo com banho de óleo para aquecimento, resultando na montagem de um sistema relativamente mais complexo. Além disso, o processo de secagem e estocagem de solvente pode se tornar um processo trabalhoso e complexo conforme a localização geográfica de um laboratório, a exemplo de cidades com clima tropical que possuem umidade alta no ar atmosférico.

Por outro lado, a mecanoquímica permite a realização de reações com certa sensibilidade a variações do meio reacional de maneira simplificada, dispensando o uso de solventes e também o uso de atmosfera inerte, além de performar bem com reagentes que apresentam baixa solubilidade em solventes orgânicos comuns, mantendo bons resultados em termos de rendimento.

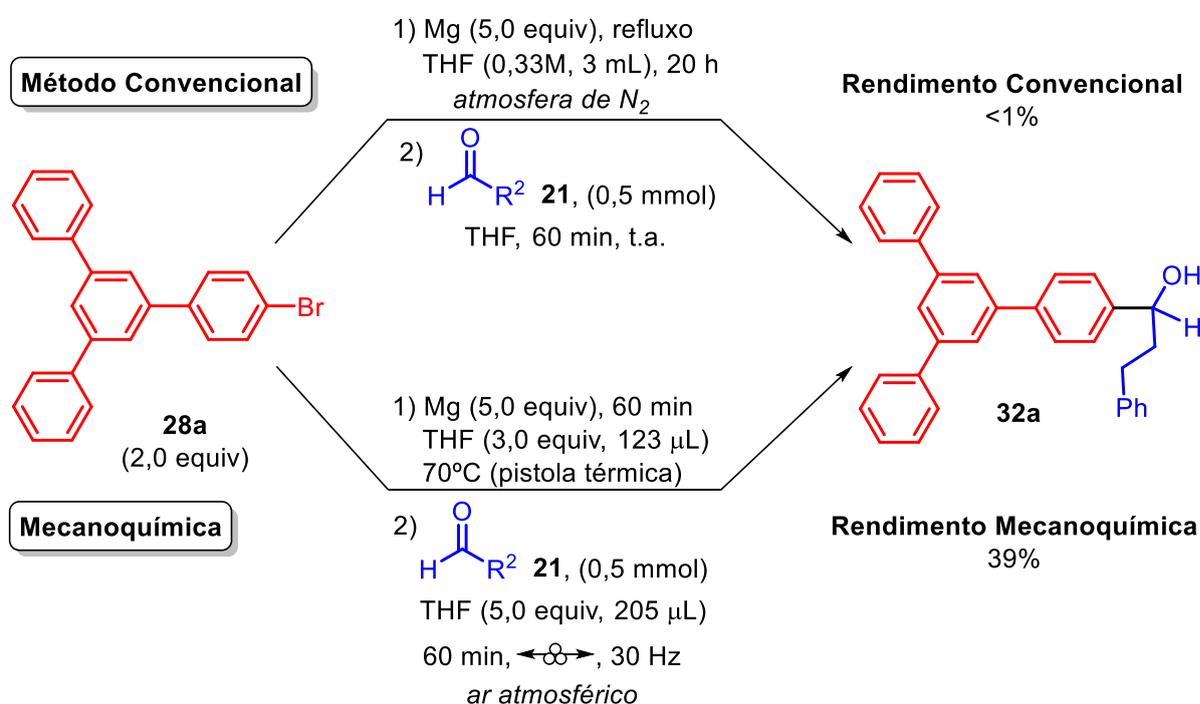
Outro exemplo em que a mecanoquímica demonstra suas vantagens e praticidades em relação aos métodos convencionais é em sua aplicação nas reações de Grignard. Ito e colaboradores<sup>17</sup> descrevem o preparo dos reagentes de Grignard (**31**) *in situ* via mecanoquímica, a partir de brometos de arila (**28**) na presença de magnésio e THF como líquido auxiliar de moagem (LAG), realizando a adição do aldeído (**21**) em sequência para obter os respectivos álcoois (**32**) (Esquema 8).

Diferente da reação clássica de Grignard realizada em solução, que necessita o uso de solventes secos e atmosfera de nitrogênio nas duas etapas, o uso da técnica permite realizar a reação em atmosfera não inerte, empregando solvente em quantidades equimolares sem o tratamento prévio. Além disso, outra vantagem que é possível destacar é o uso de brometos de arila pouco solúveis como materiais de partida, já que reações assistidas via mecanoquímica geralmente não dependem da solubilidade do material para o avanço da reação. Tal aspecto pode ser observado ao comparar o resultado da reação de Grignard empregando o método clássico em

solução e a mecanoquímica com o brometo de arila **28a**, pouco solúvel em solventes orgânicos comuns, na qual é possível obter o produto de adição desejado **32a** em 39% mecanoquimicamente, enquanto que pelo método convencional não foi possível obter **32a** (Esquema 8).<sup>17</sup>



Reação com brometo de arila pouco solúvel



**Esquema 8.** Reação de Grignard assistida via mecanoquímica.

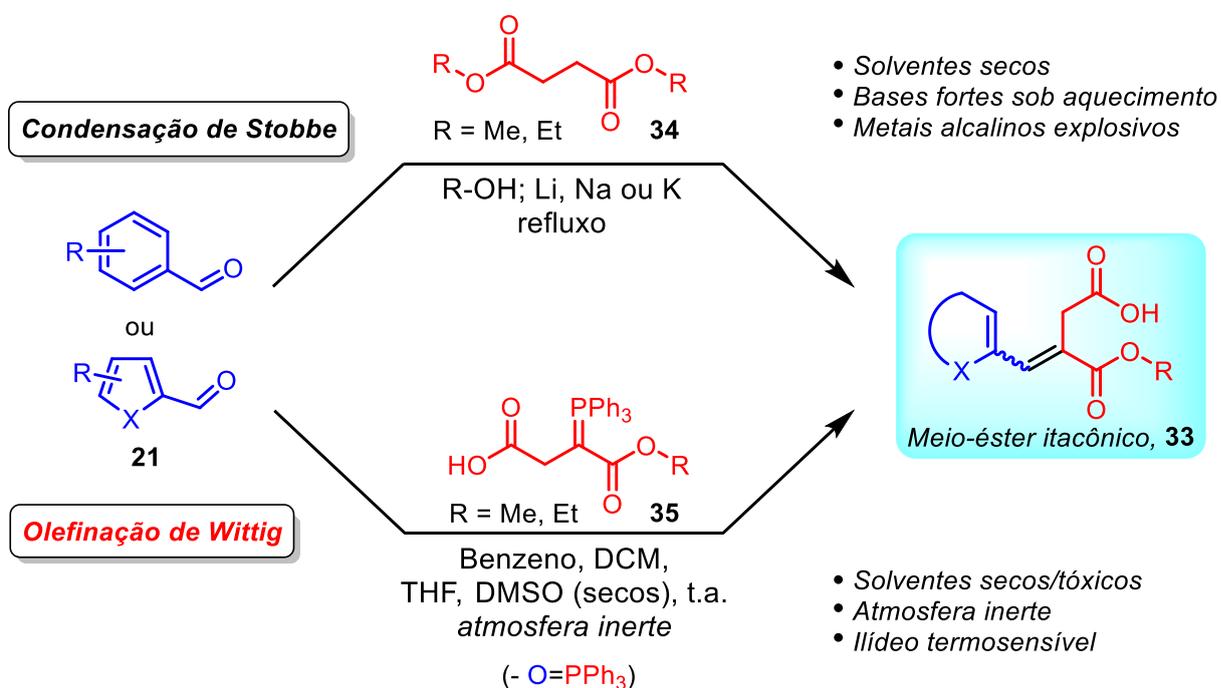
Ademais, é importante ressaltar a combinação do uso da mecanoquímica com a abordagem telescópica, desde o preparo dos haletos de aril-magnésio (**31**) na primeira etapa até adição do eletrófilo para a reação de Grignard na etapa seguinte. A abordagem telescópica nesse caso contribui para do preparo e uso imediato de **31**, um reagente relativamente instável e sensível às condições do meio reacional, simplificando a execução da reação em questão.

O uso de estratégias e tecnologias habilitadoras em acessão vem cada vez mais ganhando espaço no ambiente acadêmico e industrial para o desenvolvimento de métodos sintéticos que apresentem menor impacto ao meio ambiente. A mecanoquímica surge nesse contexto como aliada no desenvolvimento de métodos

sintéticos mais sustentáveis, desempenhando na redução do gasto energético de um processo e na quantidade de resíduos finais gerados.

### 1.3 Síntese e reatividade de meio-ésteres itacônicos

A síntese de meio-ésteres itacônicos (**33**) já é bem conhecida na literatura através da condensação de Stobbe, empregando ésteres succínicos (**34**) frente a aldeídos (**21**) na presença de bases fortes, geralmente alcóxidos preparados *in situ* a partir da reação entre metais alcalinos, como lítio, sódio ou potássio, com respectivo álcool solvente da reação (Esquema 9).

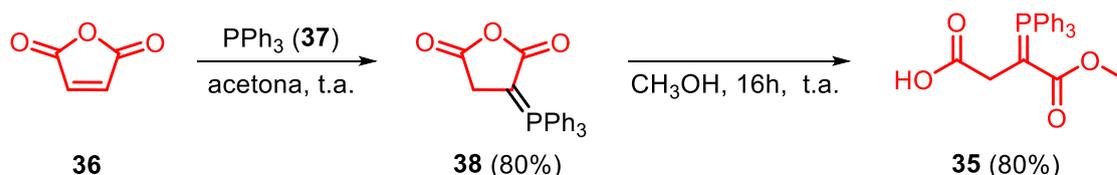


**Esquema 9.** Panorama geral das rotas clássicas de síntese dos meio-ésteres itacônicos.

Alternativamente à condensação de Stobbe, os meio-ésteres podem ser acessados através da olefinação de Wittig partindo do  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succinato de monometila (**35**). As reações empregando o ílideo **35** geralmente são conduzidas em solventes secos, como benzeno, diclorometano, THF ou DMSO, em atmosfera inerte e temperatura ambiente devido a termosensibilidade de **35**. Além disso, há a formação do óxido de trifenilfosfina (O=PPh<sub>3</sub>) como subproduto característico das reações de olefinação de Wittig (Esquema 9).<sup>18-27</sup>

O ílideo **35** é conhecido desde a década de 60 e sua síntese foi consolidada pelos estudos de Hudson e Chopard<sup>28</sup> ao reagir anidrido malêico (**36**) com

trifenilfosfina (**37**), através de uma adição de Michael, para formar o anidrido  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succínico (**38**). Em sequência, o ílideo **38** quando tratado com metanol leva a formação do ílideo **35** através de uma reação de metanólise (Esquema 10).<sup>23, 25</sup> A síntese dos ílideos **38** e **35** não passam pela formação de um intermediário sal de fosfônio, permitindo realizar reações de olefinação de Wittig na ausência do uso de base, caracterizada como reações de Wittig *salt-free*.



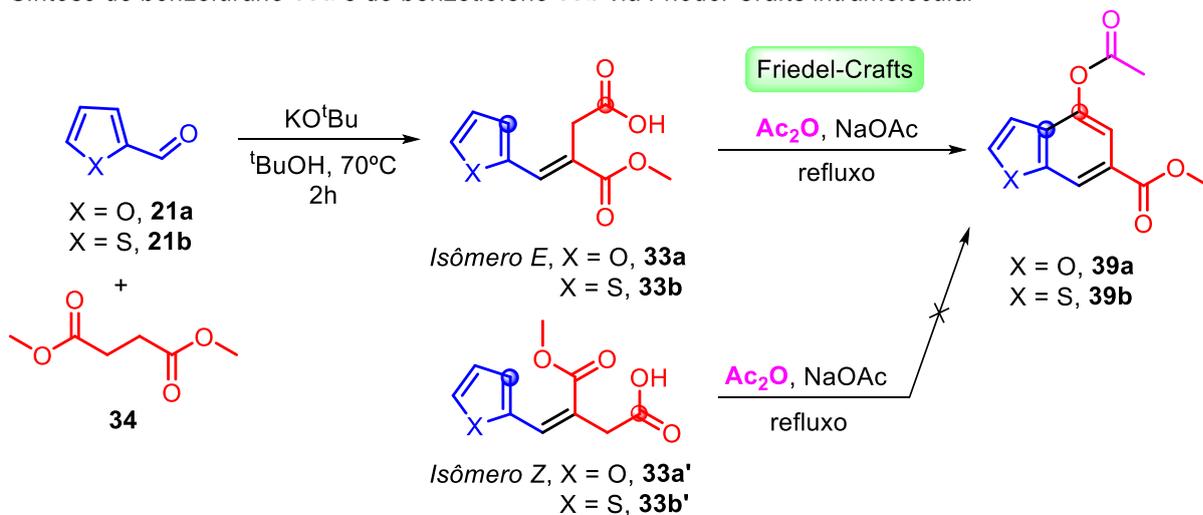
**Esquema 10.** Síntese do  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succinato de monometila (**35**).

Ambas as rotas sintéticas apresentadas podem levar a formação dos itaconatos **33** como uma mistura de diastereoisômeros *E/Z*, entretanto, o isômero *E* permanece como isômero majoritário formado nas reações e, em muitos casos, o único observado. Uma das vantagens de optar pela rota alternativa via olefinação de Wittig é que essa tende a apresentar uma maior seletividade para a formação do isômero *E* quando comparada com a condensação de Stobbe.<sup>26</sup>

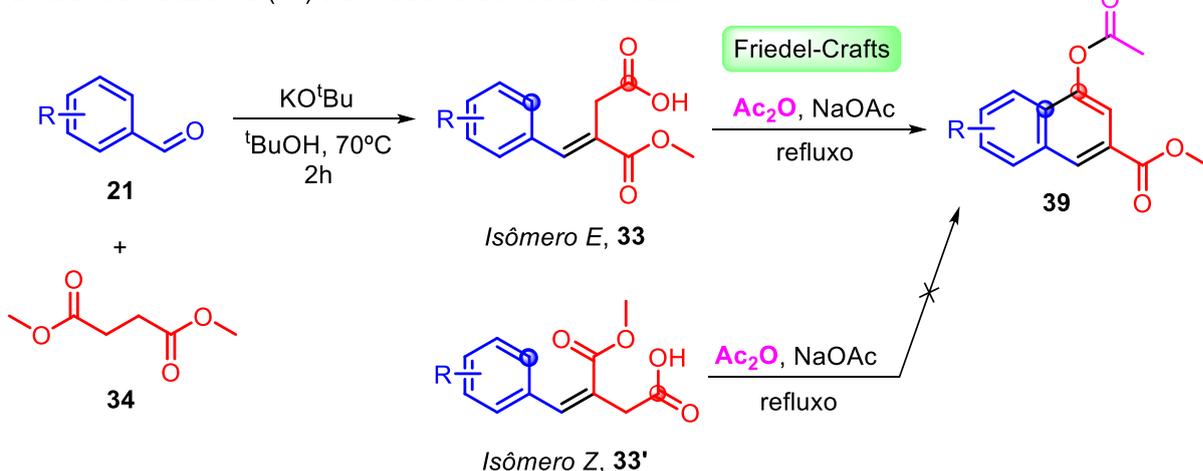
Na década de 50, a condensação de Stobbe foi utilizada no preparo dos meio-ésteres itacônicos e estes foram investigados frente as reações de acilação de Friedel-Crafts intramolecular, explorando a diferente reatividade dos isômeros *E* (**33**) e *Z* (**33'**), resultando na síntese do benzofurano **39a**,<sup>29</sup> benzotiofeno **39b**<sup>30</sup> e na síntese de naftalenos (**39**).<sup>31, 32</sup> O preparo dos benzo-heterociclos e naftalenos por ciclização intramolecular via Friedel-Crafts só é possível através do correspondente isômero *E* dos itaconatos **33**, com a porção ácido carboxílico ciclizando ao anel aromático adjacente na presença de acetato de sódio (NaOAc) e anidrido acético (Ac<sub>2</sub>O) em aquecimento, levando a formação de um novo anel aromático de seis membros *O*-acetilado. Por outro lado, o correspondente isômero *Z* (**33'**) quando submetido as mesmas condições não é observado a formação do produto de ciclização (Esquema 11).

A despeito de ser um método antigo, a ciclização via Friedel-Crafts intramolecular aplicada aos meio-ésteres **33** ainda é bastante explorada e utilizada na construção de moléculas polifuncionalizadas, com potencial atividade biológica e na síntese de produtos naturais ou análogos.<sup>20-24, 33</sup>

Síntese do benzofurano **39a** e do benzotiofeno **39b** via Friedel-Crafts intramolecular



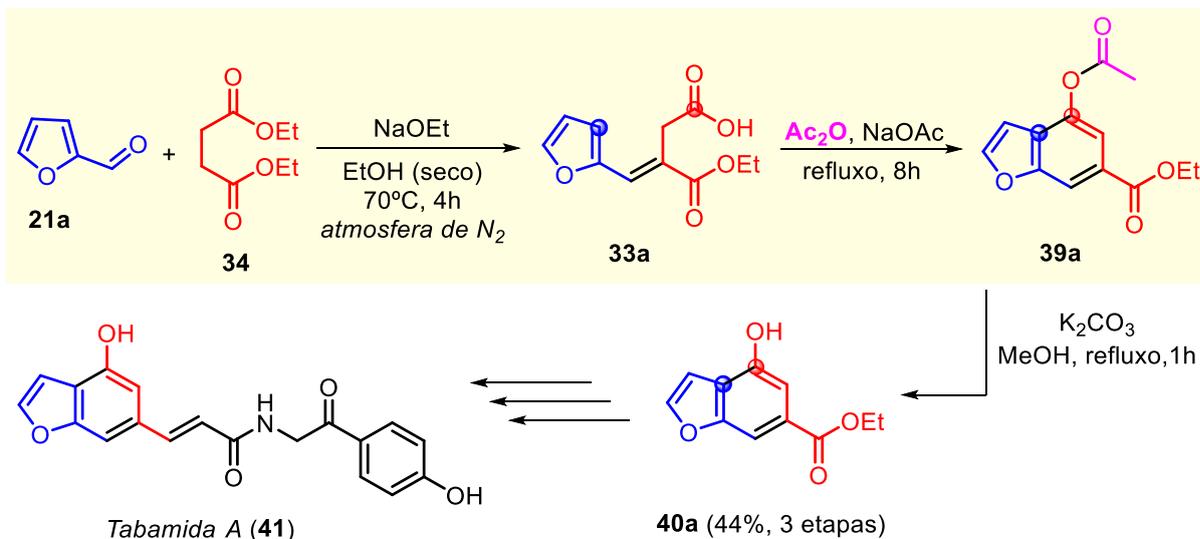
Síntese de naftalenos (**39**) via Friedel-Crafts intramolecular



**Esquema 11.** Síntese de benzo-heterociclos e naftalenos através da reação de ciclização intramolecular via Friedel-Crafts.

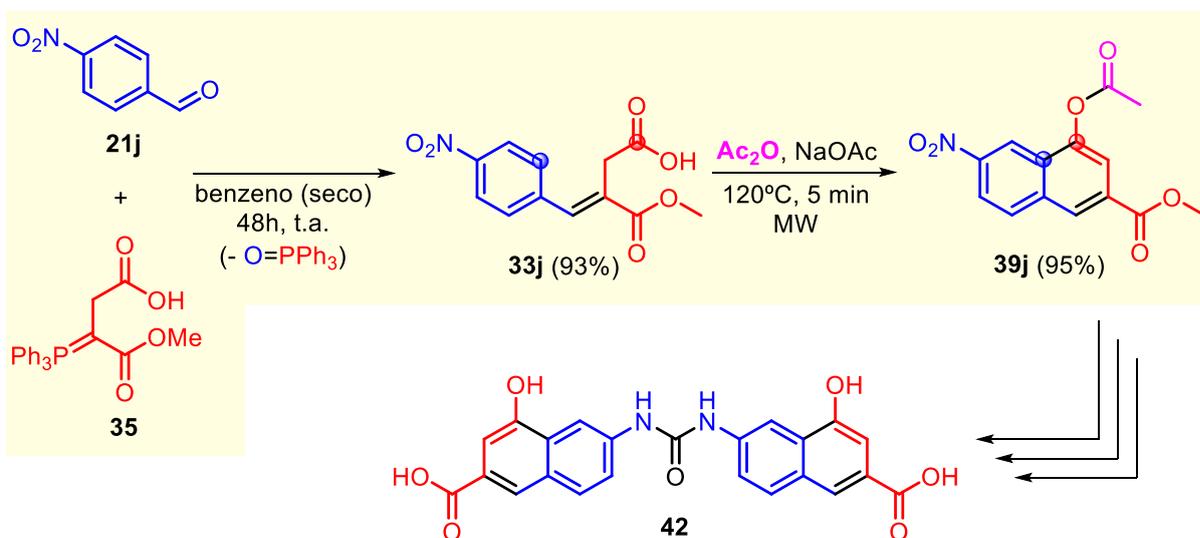
Lee e colaboradores<sup>33</sup> descreveram a primeira síntese total da tabamida A (**41**) partindo da condensação de Stobbe entre o furfural (**21a**) e o succinato de dietila (**34**) para obter o itaconato **33a**, seguido da ciclização via Friedel-Crafts deste para a construção do esqueleto benzofurano **39a**. A desproteção do grupo acetila de **39a**, para obter o benzofurano **40a** com porção hidroxila livre, foi realizada através de uma reação de metanólise em meio básico, levando a formação do intermediário sintético chave **40a** com 44% nas três etapas (Esquema 12).

A reação de ciclização intramolecular dos meio-ésteres é favorecida na presença de anéis com grupos doadores de densidade eletrônica, todavia, há precedentes de reação com anéis que possuem grupos fortemente retiradores, como o grupo nitro.



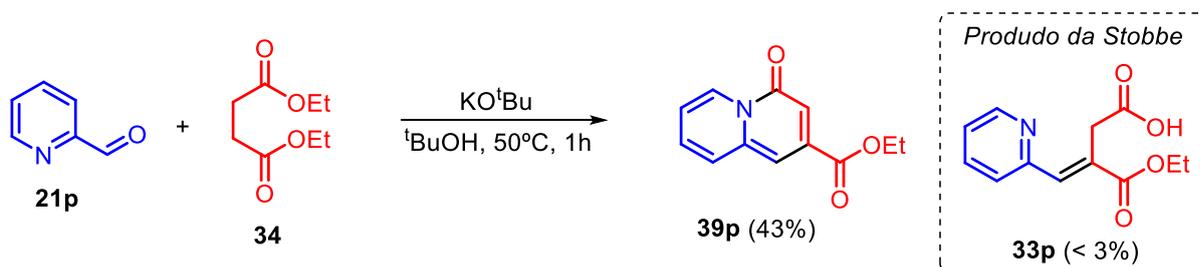
**Esquema 12.** Síntese total da tabamida A (**41**) através da condensação de Stobbe e ciclização intramolecular como etapas chave.

Sbardella e colaboradores<sup>22</sup> demonstram essa possibilidade ao submeter o itaconato **33j**, obtido da reação entre o 4-nitrobenzaldeído (**21j**) e o ílideo **35**, à reação de ciclização com acetato de sódio e anidrido acético empregando aquecimento em micro-ondas, levando a formação de **39j** com rendimento satisfatório de 95% em 5 minutos (Esquema 13), demonstrando o potencial da ciclização via Friedel-Crafts através de aquecimento mediado por micro-ondas em uma abordagem modernizada. O naftaleno **39j** foi empregado como intermediário sintético chave para acessar **42** (Esquema 13), molécula que apresenta atividade inibitória da proteína arginina *N*-metiltransferase tipo 1.



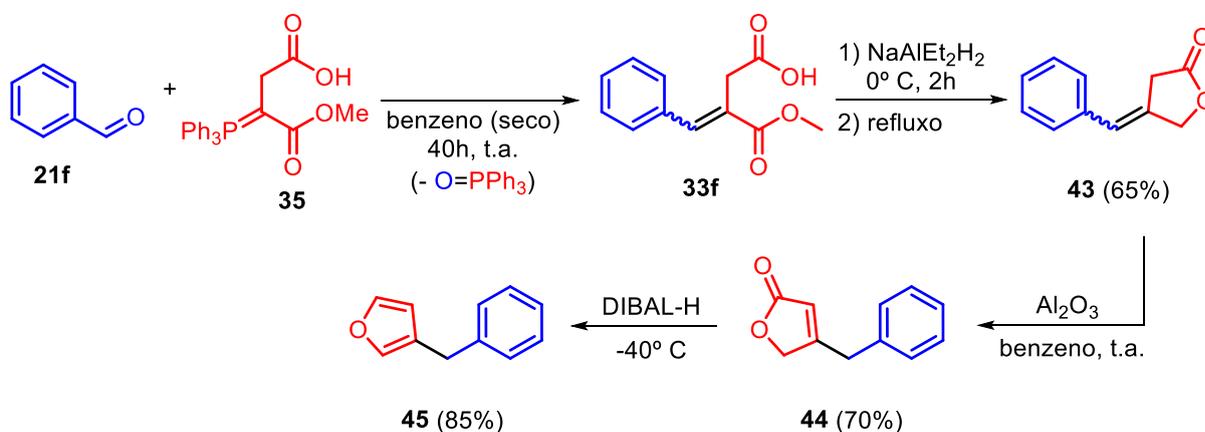
**Esquema 13.** Reação de ciclização intramolecular de **33j** empregando aquecimento em micro-ondas.

Ao realizar a condensação de Stobbe entre o succinato **34** e o 2-piridinocarboxialdeído (**21p**) a quinolizinona **39p** foi isolada diretamente com 43% de rendimento, detectando-se menos de 3% do itaconato **33p** por ressonância magnética nuclear (RMN), produto esperado da condensação (Esquema 14).<sup>34</sup> A presença do heteroátomo nucleofílico na posição *orto* em relação ao aldeído leva a ciclização do itaconato *in situ* nas condições reacionais, apresentando um leque de possibilidades para aplicação dos itaconatos como um intermediário sintético versátil na obtenção de diferentes núcleos com diversidade estrutural.



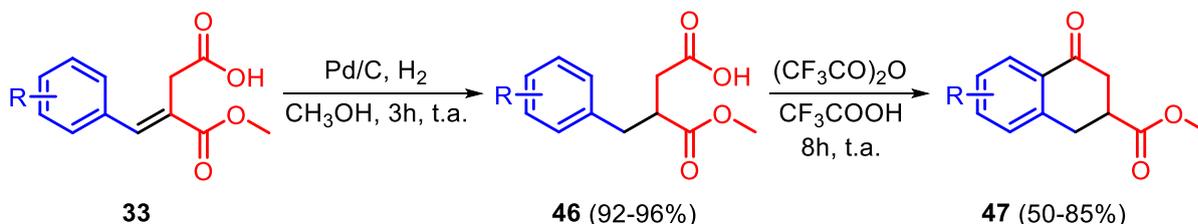
**Esquema 14.** Síntese da quinolizinona **39p** empregando condensação de Stobbe.

Outra possibilidade de aplicação sintética dos meio-ésteres itacônicos é a síntese da  $\gamma$ -butirolactona **43**, através da redução quimiosseletiva da carbonila de éster do itaconato **33f**, gerando um alcóxido que cicliza em sequência com a carbonila vizinha levando a formação do heterociclo de cinco membros com 65% de rendimento. A lactona **43** formada com a dupla ligação exocíclica pode ser isomerizada na presença de sílica gel ou ao ser tratada com alumina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) em benzeno por 16 horas, levando a formação do  $\gamma$ -butenolídeo **44** com 70% de rendimento. O butenolídeo **44** pode ser reduzido na presença de hidreto de diisobutil-alumínio (DIBAL-H) dando origem ao furano **45** com 85% de rendimento (Esquema 15).<sup>19</sup>



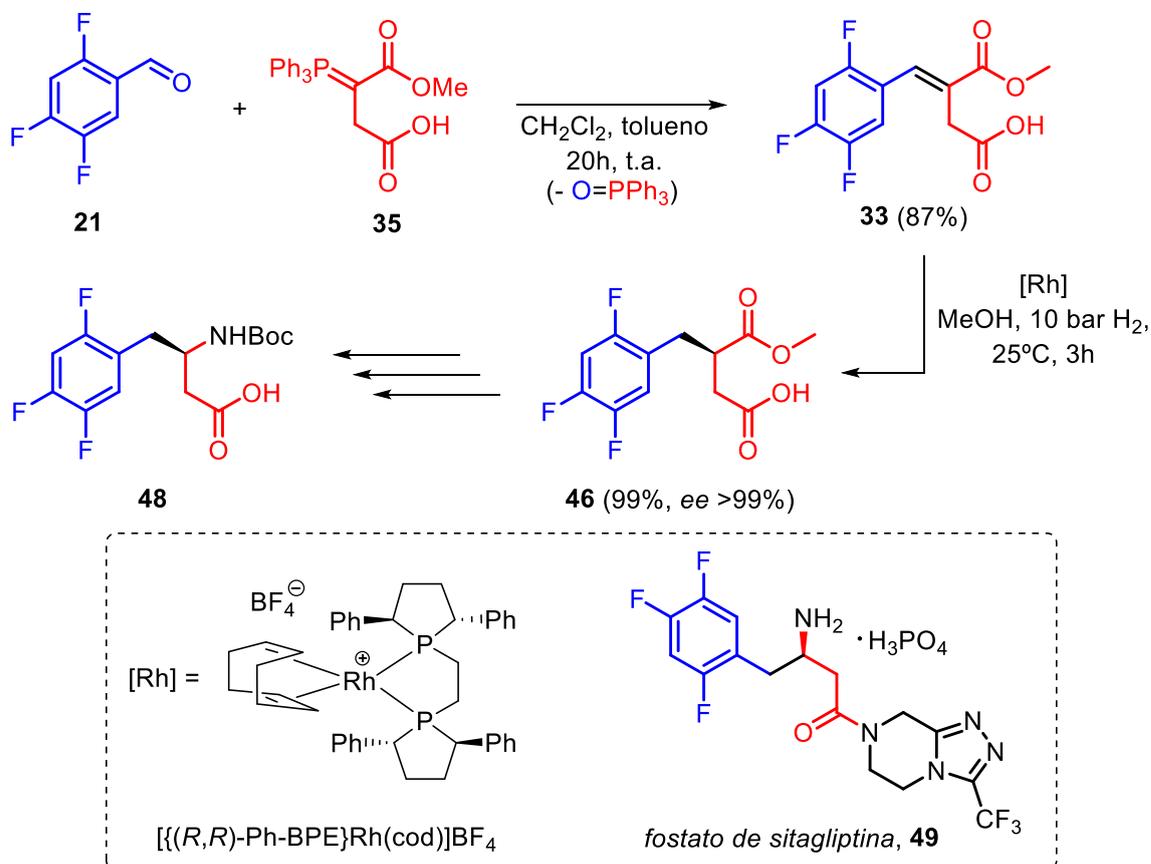
**Esquema 15.** Síntese da  $\gamma$ -butirolactona **43**, butenolídeo **44** e do furano **45**.

Os itaconatos **33** também podem ser reduzidos quimiosseletivamente saturando a dupla ligação com H<sub>2</sub> na presença de paládio sobre carbono levando a formação de meio-ésteres succínicos (**46**), que quando submetidos em condições com anidrido trifluoroacético e ácido trifluoroacético ciclizam para formar tetralonas (**47**) (Esquema 16).<sup>35</sup>



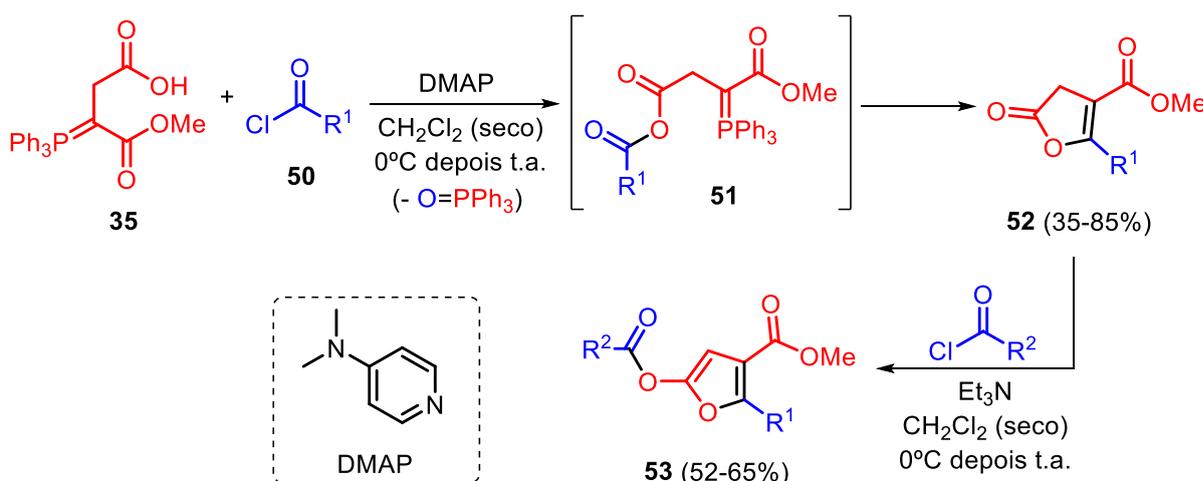
**Esquema 16.** Síntese de tetralonas (**47**) a partir dos itaconatos **33**.

A redução da ligação dupla de **33** pode ser realizada enantiosseletivamente na presença de catalizadores de ródio com ligantes quirais e H<sub>2</sub>. Bandichhor e colaboradores<sup>25</sup> empregaram a redução enantiosseletiva do itaconato **33** para obter o intermediário **46** com 99% de rendimento e 99% de excesso enantiomérico (ee) e aplicá-lo na síntese de **48**, um intermediário chave para a síntese formal do fosfato sitagliptina (**49**), fármaco empregado no tratar diabetes do tipo 2 (Esquema 17).



**Esquema 17.** Síntese formal do fosfato de sitagliptina (**49**).

Para além da síntese de meio-ésteres itacônicos, o ílideo **35** pode ser empregado na síntese de butenólídeos (**52**) e do furanos (**53**) através de uma rota alternativa, a qual **35** reage frente a cloretos de acila (**50**) na presença de DMAP para formar um intermediário anidrido misto (**51**), que logo em seguida cicliza através de uma reação de Wittig intramolecular levando a formação de **52**. Os butenólídeos **52** podem ser transformados em furanos (**53**) ao reagirem com outra unidade de cloreto de acila na presença de trietilamina (Esquema 18).



**Esquema 18.** Síntese de butenólídeos (**52**) e furanos (**53**) empregando o ílideo **35**.

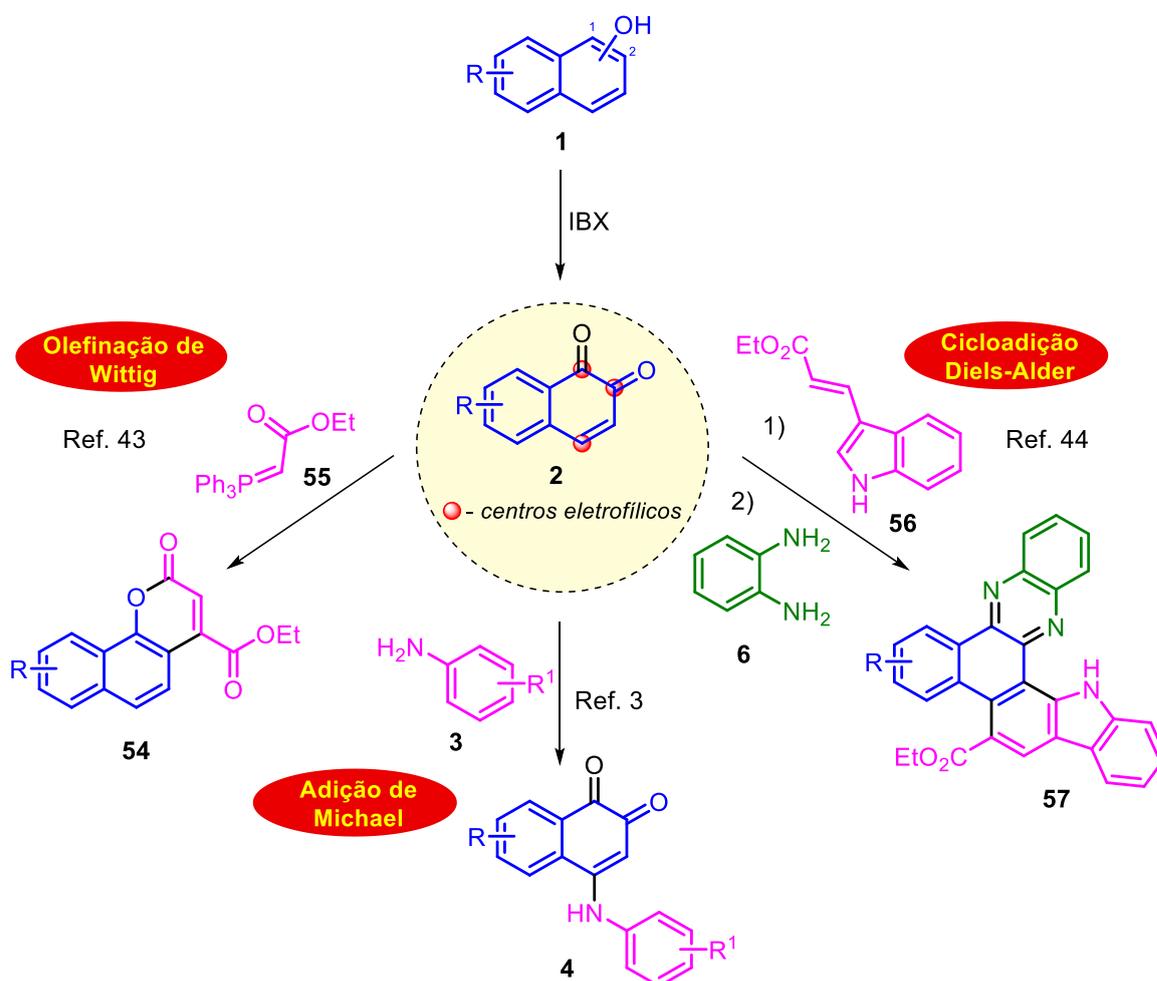
Em razão dos requisitos envolvidos na olefinação de Wittig empregando o ílideo **35** já levantados anteriormente, como uso de solventes secos, atmosfera inerte e sua termossensibilidade, e o potencial do uso da mecanoquímica para driblar essas condições, visualizamos a possibilidade de explorar essa olefinação empregando a técnica, em reações sem o uso de solvente, tendo em vista os precedentes da literatura.<sup>36-41</sup>

#### 1.4 Reatividade de 1,2-naftoquinonas

As quinonas são substâncias que possuem grande importância na área da síntese orgânica devido a sua reatividade, propriedades de atividade biológica e suas aplicações na área de materiais. Particularmente, as 1,2-naftoquinonas (**2**) possuem em sua estrutura três centros eletrofílicos, o qual as cetonas presentes compõem um sistema  $\alpha$ -dicarbonílico, possibilitando reações com bisnucleófilos e demais aplicações como um eletrófilo versátil para construção de heterociclos (Esquema 19).<sup>42</sup>

Uma das rotas para acessar as 1,2-naftoquinonas (**2**) é através da oxidação de

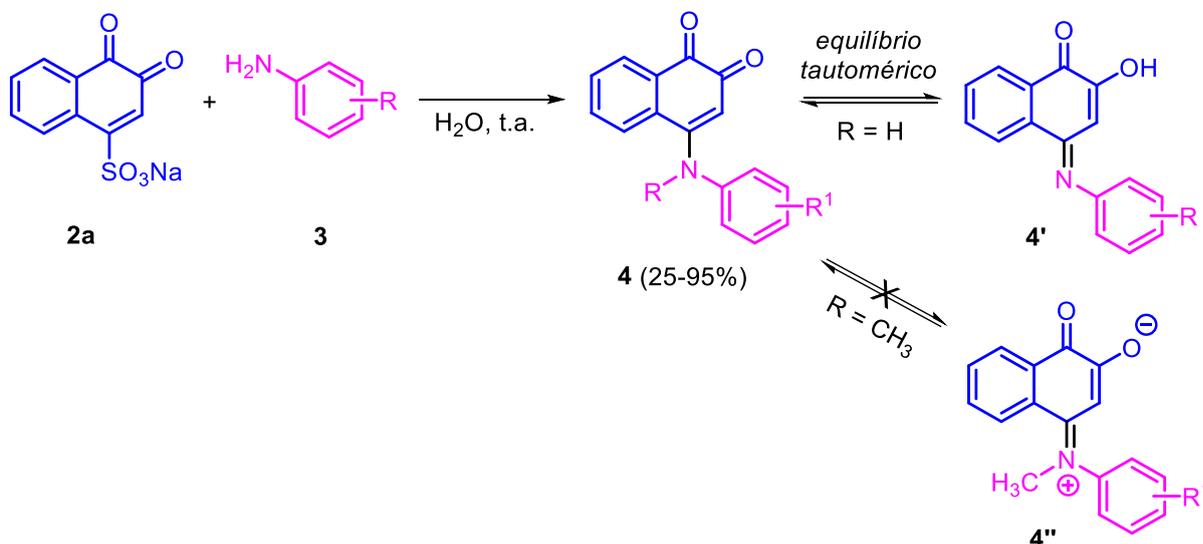
naftóis (**1**) empregando IBX, já mencionada anteriormente (Esquema 2). Através dessa rota, é possível gerar **2** *in situ* e, empregando a abordagem de síntese telescópica, acessar diferentes núcleos com reações desenhadas em sequência. Por exemplo, cumarinas (**54**)<sup>43</sup> podem ser obtidas através da reação entre **2** e a carbóxi-fosforana **55**, heterociclos poliaromáticos (**57**) podem ser acessados através de uma cicloadição de Diels-Alder, com **2** atuando como dienófilo, seguido de uma condensação com *o*-fenilenodiamina (**6**)<sup>44</sup> e a síntese de 4-amino-1,2-naftoquinonas (**4**) via adição de Michael<sup>3</sup> (Esquema 19).



**Esquema 19.** Síntese e aplicações sintéticas de **2** em abordagens telescópicas.

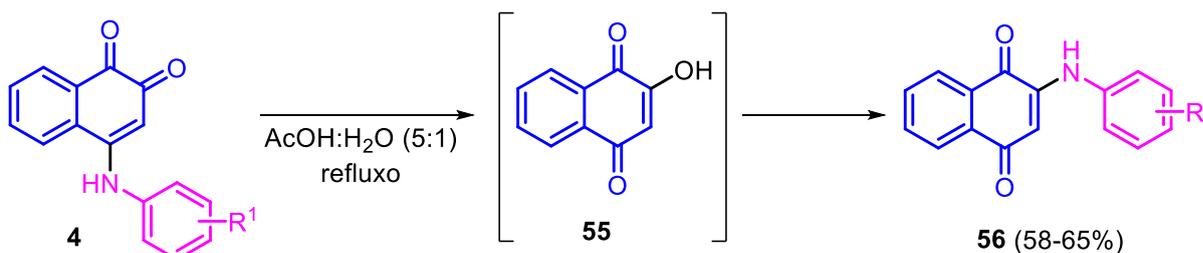
As 4-amino-1,2-naftoquinonas (**4**) também podem ser obtidas através da reação entre aminas (**3**) e a 1,2-naftoquinona-4-sulfonato de sódio (**2a**), sendo essa a rota sintética mais comum para acessá-las (Esquema 20).<sup>42</sup> Através da análise de RMN de  $^1\text{H}$ , é possível detectar a existência de um equilíbrio tautomérico em solução para **4**, o qual coexistem as formas ceto-enamina (**4**) e enol-imina (**4'**). O equilíbrio para essas moléculas é suprimido quando o grupo 4-amino substituído é terciário (**4''**),

por exemplo, ao trocar o hidrogênio por um grupo metila, excluindo a possibilidade de existência do prototropismo e conseqüentemente do equilíbrio tautomérico (Esquema 20).<sup>45</sup>



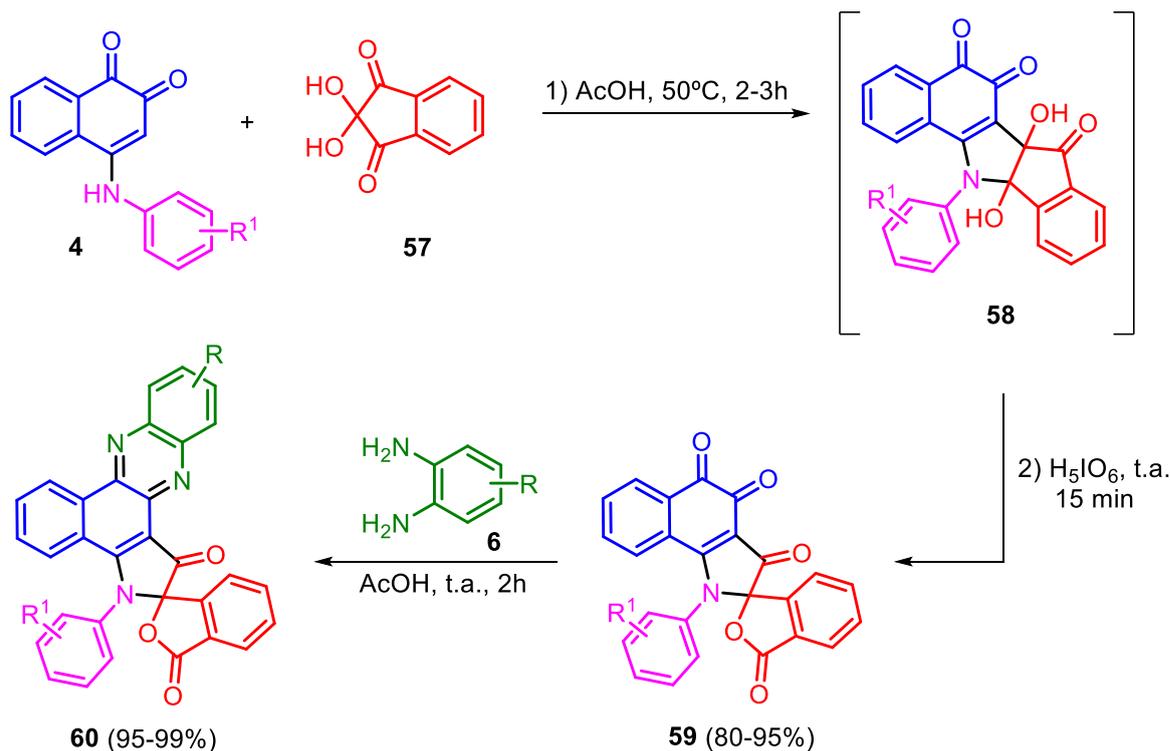
**Esquema 20** – Síntese de 4 e propriedade de equilíbrio tautomérico em solução.

Em meio ácido aquoso, as 4-amino-1,2-naftoquinonas (4) podem isomerizar levando a formação de 2-amino-1,4-naftoquinonas (56) com rendimentos que variam de 58% a 65%. A reação de isomerização ocorre em meio aquoso através da hidrólise de 4, levando a formação da lausona (55), que reage logo em seguida com a anilina liberada no meio levando a formação de 56 (Esquema 21).<sup>42, 46</sup>



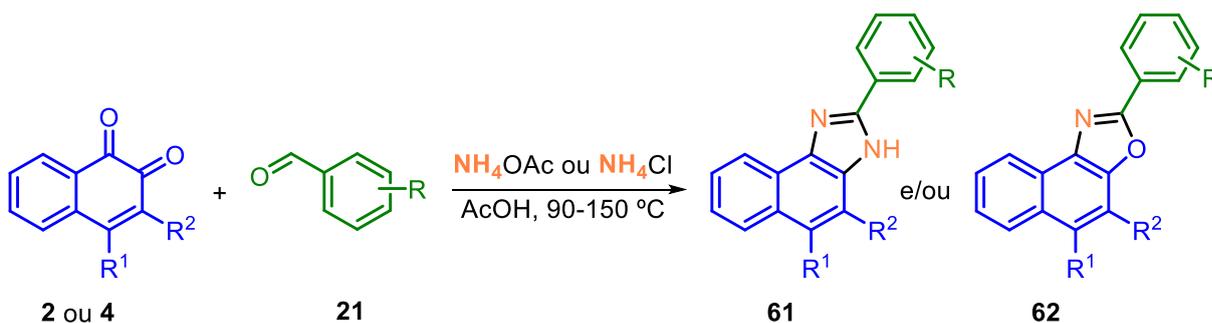
**Esquema 21.** Isomerização de 4-amino-1,2-naftoquinonas (4) em 2-amino-1,4-naftoquinonas (56).

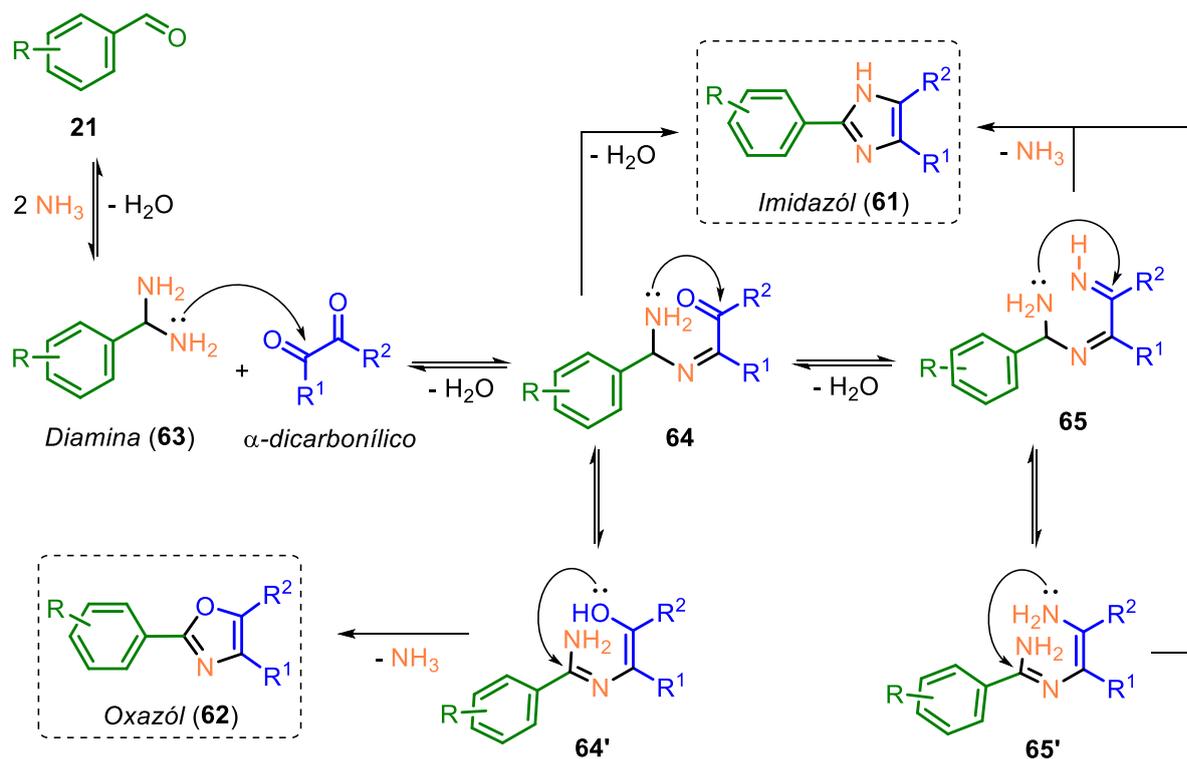
Além disso, por apresentar um sistema conjugado rico em elétrons, 4 reage frente a ninidrina (57) como nucleófilo em uma reação de aza-cicloadição formal [3+2] através dos átomos de nitrogênio e carbono, formando o intermediário pentacíclico 58 *in situ*, que, quando tratado com o oxidante H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, leva a formação de spiro-1,2-naftoquinonas (59). Ao reagir 59 com *o*-fenilenodiamina e outros análogos foi possível acessar spiro-benzofenazinas (60) com rendimentos excelentes (Esquema 22).<sup>47</sup>



**Esquema 22.** Síntese de spiro-1,2-naftoquinonas (**58**) e spiro-benzofenazinas (**59**).

Além da condensação com a *o*-fenilenodiamina (**6**), as 1,2-naftoquinonas (**2**) podem reagir pelas carbonilas para formar naftoimidazóis (**61**) e/ou naftoxazóis (**62**) através da reação de Debus-Radziszewski (Esquema 23).<sup>42, 48-52</sup> Essa é uma reação multicomponente onde aldeídos reagem com uma fonte de amônia, acetato ou cloreto de amônio, levando formação de um intermediário diamina **63**. Em seguida, o intermediário **63** condensa com o composto  $\alpha$ -dicarbonílico formando o intermediário **64** e, através de uma segunda condensação, leva a formação do imidazol (**61**). O equilíbrio tautomérico entre **64** e **64'** definirá qual produto irá ser formado no meio reacional, com **64** guiando para a formação dos imidazóis, enquanto **64'**, através da formação do enol e o ataque intramolecular do oxigênio, levará a formação dos oxazóis (**62**) (Esquema 23).<sup>51</sup>





**Esquema 23.** Síntese de naftoimidazóis (**61**) e naftoxazóis (**62**) via reação de Debus-Radziszewski.

De modo geral, a seletividade para obtenção dos imidazóis e oxazóis na reação de Debus-Radziszewski depende dos reagentes empregados e não apresenta muitas alternativas para o controle do produto que será formado.<sup>48, 51, 52</sup>

## 2. OBJETIVOS

Este trabalho traz como objetivos: **1)** A proposta de um método para obtenção de benzo-heterociclos e 4-acetóxinaftalenos, partindo do ílideo **35** frente a diferentes aldeídos, empregando a abordagem telescópica através das reações de Wittig/Friedel-Crafts, combinando mecanoquímica e micro-ondas, respectivamente.

**2)** Investigar a reação de Wittig em mecanoquímica, a proporção diastereoisomérica dos itaconatos **33** e sua aplicação na síntese de núcleos benzoazepinona e benzoxapinona.

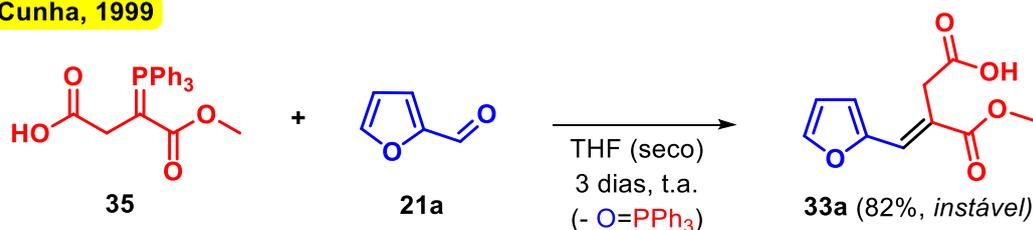
**3)** Avaliar a reatividade dos benzo-heterociclos e  $\alpha$ -naftóis sintetizados, bem como 8-hidroxiquinolinas, frente a reagentes de iodo hipervalente para acessar novos análogos de naftoquinonas e realizar aplicações sintéticas na obtenção de benzo[a]fenazinas, pirido[2,3-a]fenazinas e híbridos de quinolina-oxazóis empregando a estratégia de síntese telescópica.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

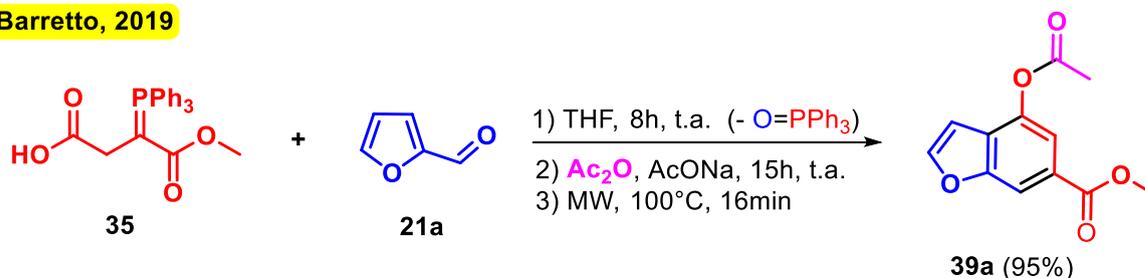
#### 3.1 Síntese de benzo-heterociclos e naftalenos

Em estudos anteriores, Cunha<sup>53</sup> reportou a síntese do itaconato **33a** empregando o ílideo **35** e o furfural (**21a**) em THF seco e recém destilado, durante 3 dias, obtendo 82% de rendimento (Esquema 24). Todavia, o produto é descrito como instável e degrada em poucos dias após isolado. Com o objetivo de sintetizar o benzofurano **39a**, contornando a etapa de purificação e isolamento do intermediário **33a** instável, Barretto<sup>54</sup> desenvolveu um método de síntese telescópica para **39a** empregando a etapa de olefinação descrita anteriormente, reduzindo seu tempo para 8 horas reacionais, e submetendo o bruto da primeira etapa diretamente para a reação de ciclização intramolecular empregando aquecimento micro-ondas, obtendo o produto desejado com 95% de rendimento (Esquema 24).

##### Cunha, 1999



##### Barretto, 2019

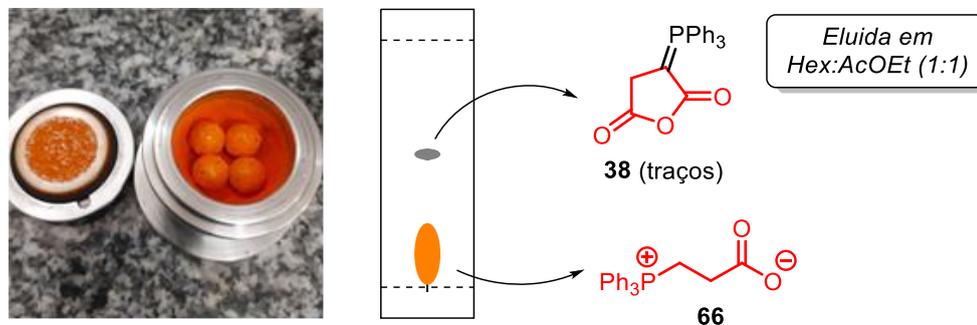


**Esquema 24.** Trabalhos realizados anteriormente pelo GPSQ empregando as reações de Wittig/Friedel-Crafts na síntese de **39a**.

Considerando que em ambos os métodos descritos a etapa de olefinação requer o uso de THF seco e, tendo em vista o potencial do uso da mecanoquímica para contornar o uso de solventes e atmosfera inerte, visualizamos a possibilidade de investigar a aplicação desta na primeira etapa da síntese do benzofurano **39a**, transpondo na abordagem telescópica desenvolvida no grupo.

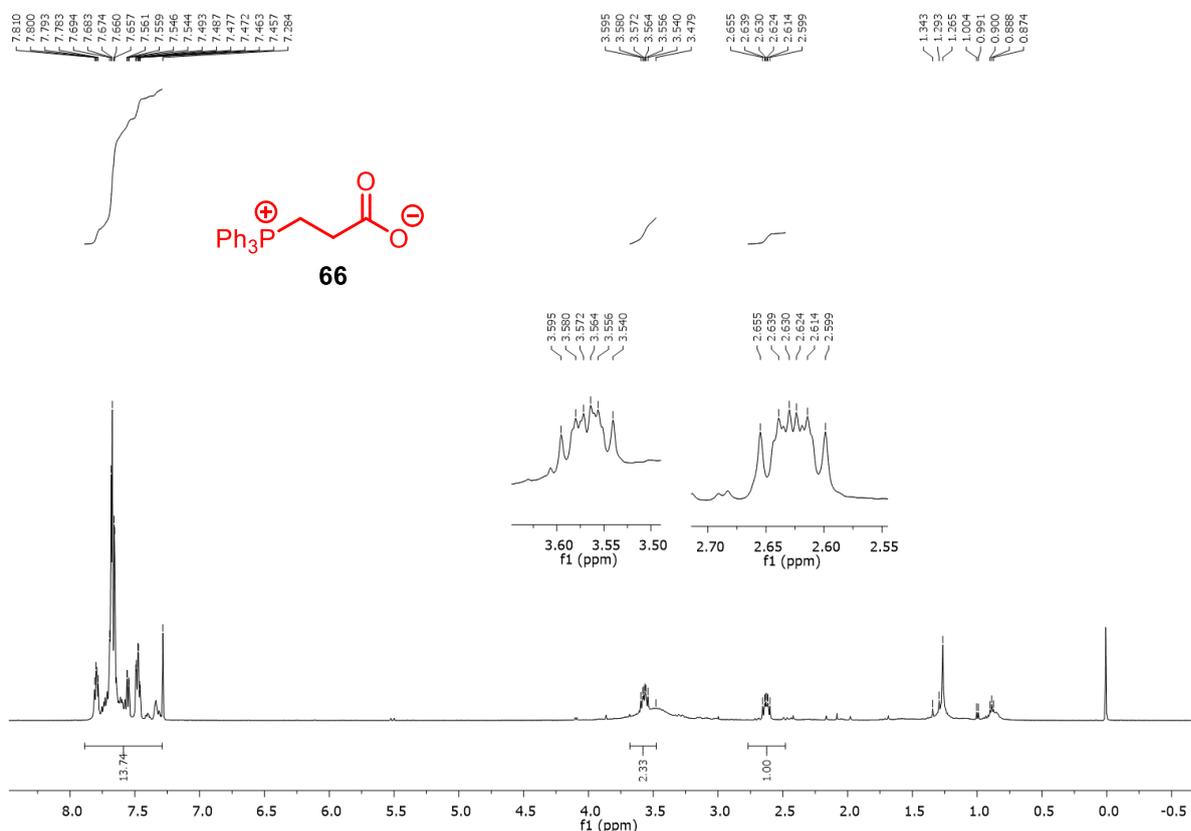
Inicialmente, foi necessário sintetizar o ílideo **38** e, para tal, decidiu-se investigar o seu preparo via mecanoquímica (Tabela 1). A primeira tentativa consistiu em misturar os reagentes, anidrido malêico (**36**) e trifetilfosfina (**37**), todavia, após 30

minutos de reação (Tabela 1, Entrada 1), observou-se a formação de um sólido alaranjado dentro do reator, com o ilídeo desejado detectado em traços via CCD, comparando com um padrão previamente preparado (Figura 2).



**Figura 2.** Aspecto do bruto reacional entre **36** e **37** durante 30 minutos (Tabela 1, Entrada 1) e representação gráfica da CCD observada pós reação.

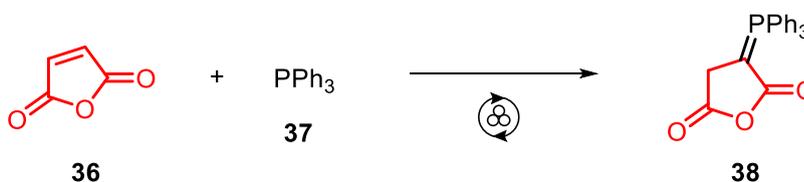
Uma porção da fração alaranjada foi isolada por coluna cromatográfica, não quantificada, e por análise de RMN de  $^1\text{H}$  foi identificado que o produto majoritário formado se tratava do sal de fosfônio **66** (Figura 3). O respectivo sal de fosfônio é conhecido na literatura e este é fruto da reação de hidrólise de **38**, seguido de descarboxilação, levando a formação de **66**.<sup>28, 53</sup>



**Figura 3.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **66**.

O resultado obtido na primeira tentativa demonstrou ser promissor, uma vez que para obter **66** é necessário a formação de **38**. Logo, a primeira tentativa para tentar controlar a reação foi empregar o uso de um líquido auxiliar de moagem.

**Tabela 1.** Otimização da síntese do anidrido  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succínico (**38**) via mecanoquímica.



Entrada <sup>a</sup>	Tempo (min.)	LAG ( $\mu\text{L}/\text{mg}$ )	$\epsilon^b$	Frequência (rpm)	Rendimento <b>38</b> (%) <sup>d</sup>
<b>1</b>	30	—	—	400	traços
<b>2</b>	30	Acetona (2)	21,0	400	73
<b>3</b>	30	Acetona (2)	21,0	500	71
<b>4<sup>c</sup></b>	30	Acetona (2)	21,0	400	69
<b>5</b>	10	Acetona (2)	21,0	400	58
<b>6</b>	<b>45</b>	<b>Acetona (2)</b>	<b>21,0</b>	<b>400</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	45	Cicloexano (2)	2,0	400	traços
<b>8</b>	45	AcOEt (2)	6,1	400	63
<b>9</b>	45	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (2)	37,3	400	70
<b>10</b>	45	Acetona (1)	21,0	400	35
<b>11</b>	45	Acetona (3)	21,0	400	76
<b>12<sup>e</sup></b>	<b>45</b>	<b>Acetona (2)</b>	<b>21,0</b>	<b>400</b>	<b>81</b>

<sup>a</sup> As reações foram executadas em um reator de aço inox 12 mL com 4 esferas de 10 mm do mesmo material ( $N_{\text{MB}} = 4$ ;  $d_{\text{MB}} = 10$  mm;  $\Phi_{\text{MB}} = 0,173$ ), **1** (2,0 mmol), **2** (2,0 mmol). <sup>b</sup>  $\epsilon$  = constante dielétrica à 20 °C.<sup>55</sup> <sup>c</sup> Procedimento alternativo (Ver sessão experimental). <sup>d</sup> Rendimento isolado. <sup>e</sup> Escala de 10 mmol: executada em um reator de aço inox 50 mL com 17 esferas de 10 mm do mesmo material ( $N_{\text{MB}} = 17$ ;  $d_{\text{MB}} = 10$  mm;  $\Phi_{\text{MB}} = 0,173$ ).

A acetona foi a primeira escolha por ser o solvente utilizado na metodologia clássica da síntese de **38**. Dessa maneira, testou-se uma nova condição empregando acetona na proporção de 2  $\mu\text{L}$  por miligrama de reagentes como auxiliar, durante 30 minutos e 400 rpm, sendo possível isolar dessa vez o ílideo **38** com 73% de rendimento (Tabela 1, Entrada 2).

Na tentativa de otimizar o rendimento, testou-se aumentar a frequência de

rotação para 500 rpm (Tabela 1, Entrada 3), fixando os outros parâmetros, entretanto não houve diferença significativa no resultado obtido.

O método clássico para o preparo desse ilídeo consiste na adição gota a gota de uma solução de trifenilfosfina em acetona sobre uma solução de **36** em acetona sob agitação vigorosa.<sup>28, 54</sup> Dessa maneira, inspirado pelo método clássico, investigou-se um procedimento alternativo (ver sessão experimental). Neste, foi adicionado metade do conteúdo de trifenilfosfina e, após 5 minutos de moagem, foi adicionado a segunda metade, totalizando 1 equivalente em relação a **36**. Porém, novamente não foi observado mudanças significativas em termos de rendimento, isolando **38** com 69% (Tabela 1, Entrada 4).

O próximo passo para otimização foi a redução do tempo reacional, de 30 para 10 minutos, e observou-se um decréscimo de rendimento, sendo obtido 58% (Tabela 1, Entrada 5). Ao aumentar o tempo de 30 para 45 minutos observou-se um aumento no rendimento da reação, isolando **38** com 77% (Tabela 1, Entrada 6).

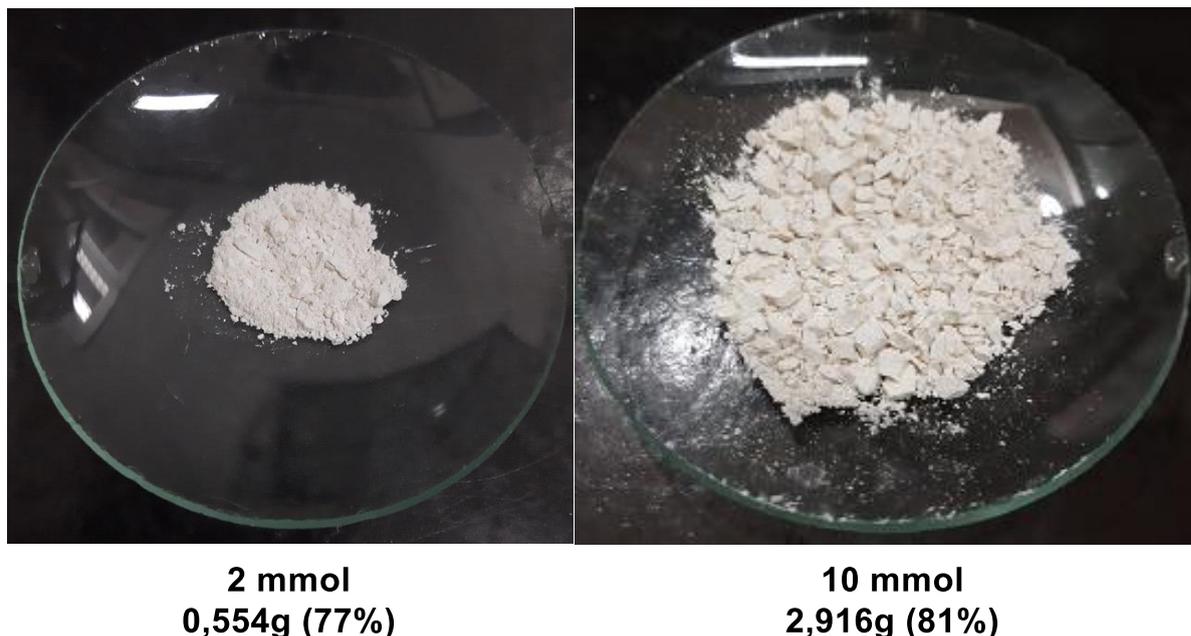
Com o tempo de reação estabelecido em 45 minutos e a frequência de rotação em 400 rpm, variou-se o auxiliar empregado, utilizando um líquido menos polar como cicloexano (Tabela 1, Entrada 7), de polaridade intermediária como acetato de etila (Tabela 1, Entrada 8) e polaridade alta como o nitrometano (Tabela 1, Entrada 9), entretanto em todos os casos apresentado observou-se um decréscimo no rendimento da reação.

Ao avaliar a relação entre a constante dielétrica ( $\epsilon$ ) com os rendimentos obtidos é possível observar uma tendência da reação ser favorecida pelos líquidos mais polares, acetona e nitrometano, e uma possível explicação é a estabilização dos intermediários envolvidos pela maior capacidade de separação de cargas por esses apresentarem maiores valores de  $\epsilon$ .

O último passo da otimização da síntese de **38** em mecanoquímica foi avaliar a quantidade de auxiliar utilizado. Ao diminuir a quantidade de 2  $\mu\text{L}/\text{mg}$  para 1  $\mu\text{L}/\text{mg}$  observou-se uma queda significativa no rendimento da reação, isolando o ilídeo com apenas 35% (Tabela 1, Entrada 10). Ao aumentar a quantidade para 3  $\mu\text{L}/\text{mg}$  o resultado em termos de rendimento foi igual ao obtido quando empregado 2  $\mu\text{L}/\text{mg}$  (Tabela 1, Entrada 11).

Logo, a melhor condição estabelecida foi com 2  $\mu\text{L}/\text{mg}$  de acetona como auxiliar, com frequência de rotação a 400 rpm, durante 45 minutos de moagem (Tabela 1, Entrada 6). Essa condição foi aplicada a um aumento de escala para 10 mmol e o

rendimento obtido para **38** passou a ser de 81% (Tabela 1, Entrada 12).



**Figura 4.** Comparativo da quantidade de massa obtida no aumento de escala para a reação mecanoquímica do anidrido  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succínico (**3**).

A medida de intensidade de massa do processo ou etapa de um processo (PMI) é uma das métricas utilizadas para avaliar a sustentabilidade de um processo químico, permitindo identificar quais etapas mais contribuem na geração de resíduos.<sup>56</sup> Para os cálculos, todas as massas envolvidas são somadas e esses valores são divididos em função da massa do produto de interesse isolado, conforme as equações abaixo (equações 1, 2, 3 e 4).

$$PMI = \frac{\text{Massa total utilizada no processo ou etapa do processo}}{\text{Massa do produto isolado}} \quad (1)$$

$$PMI = \frac{\text{massa}_{\text{reagentes}} + \text{massa}_{\text{solvente}} + \text{massa}_{\text{work-up}}}{\text{Massa do produto isolado(g)}} \quad (2)$$

$$PMI = \frac{\text{massa}_{\text{reagentes}}}{\text{Massa do produto isolado}} + \frac{\text{massa}_{\text{solvente}}}{\text{Massa do produto isolado}} + \frac{\text{massa}_{\text{work-up}}}{\text{Massa do produto isolado}} \quad (3)$$

$$PMI = PMI_{RRC} + PMI_{Solv} + PMI_{WU} \quad (4)$$

Separando as etapas do processo em reagentes e catalisadores envolvidos ( $PMI_{RRC}$ ), solvente utilizando para a reação ( $PMI_{Solv}$ ) e *work-up* ( $PMI_{WU}$ ), é possível calcular qual dessas etapas que apresenta maior contribuição na formação de resíduos.

Para avaliar se a síntese mecanoquímica de **38** expressa vantagens quanto a redução na formação de resíduos, quando comparado ao método clássico em solução,<sup>54</sup> realizou-se os cálculos de PMI de cada etapa envolvida e PMI global para ambos os métodos (Tabela 2).

**Tabela 2.** Cálculo de intensidade de massa do processo (PMI) da síntese de **38** em solução e via mecanoquímica.

	PMI <sub>RRC</sub> <sup>a</sup> (g g <sup>-1</sup> )	PMI <sub>Solv</sub> <sup>b</sup> (g g <sup>-1</sup> )	PMI <sub>WU</sub> <sup>c</sup> (g g <sup>-1</sup> )	PMI <sup>d</sup> (g g <sup>-1</sup> )
Solução <sup>e</sup>	1,41	4,60	9,20	15,21
Contribuição em PMI (%)	9,3	30,2	60,5	100
Mecanoquímica <sup>e</sup>	1,23	1,93	9,41	12,57
Contribuição em PMI (%)	9,8	15,3	74,9	100

<sup>a</sup> PMI<sub>RRC</sub>: reagentes e catalisadores. <sup>b</sup> PMI<sub>Solv</sub>: solvente. <sup>c</sup> PMI<sub>WU</sub>: work-up. <sup>d</sup> Intensidade de massa do processo (PMI = PMI<sub>RRC</sub> + PMI<sub>Solv</sub> + PMI<sub>WU</sub>) <sup>e</sup> Escala de 10 mmol. Os valores de massa utilizados para o cálculo de PMI em ambos os métodos podem ser encontrados na sessão experimental desse trabalho.

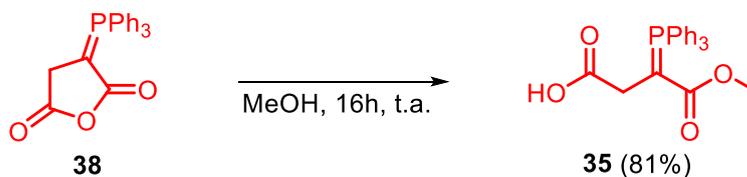
Através dos cálculos, observou-se que a mecanoquímica apresenta uma pequena vantagem na etapa de PMI<sub>Solv</sub> por realizar a reação empregando a acetona como líquido auxiliar, enquanto o método em solução a utiliza como solvente de reação, em maiores quantidades.

Por outro lado, a etapa que mais tende a contribuir na formação de resíduos em uma reação química é o *work-up* e, para ambos os casos apresentados, é o que se observa na tabela. Nesse cenário, uso da mecanoquímica não apresentou vantagens para essa etapa, obtendo valor de PMI<sub>WU</sub> próximo ao apresentado no método convencional.

De modo geral, o valor de PMI apresentado para o método mecanoquímico foi ligeiramente menor ao apresentado pelo método em solução, não demonstrando uma vantagem expressiva quanto a redução dos rejeitos gerados para essa síntese.

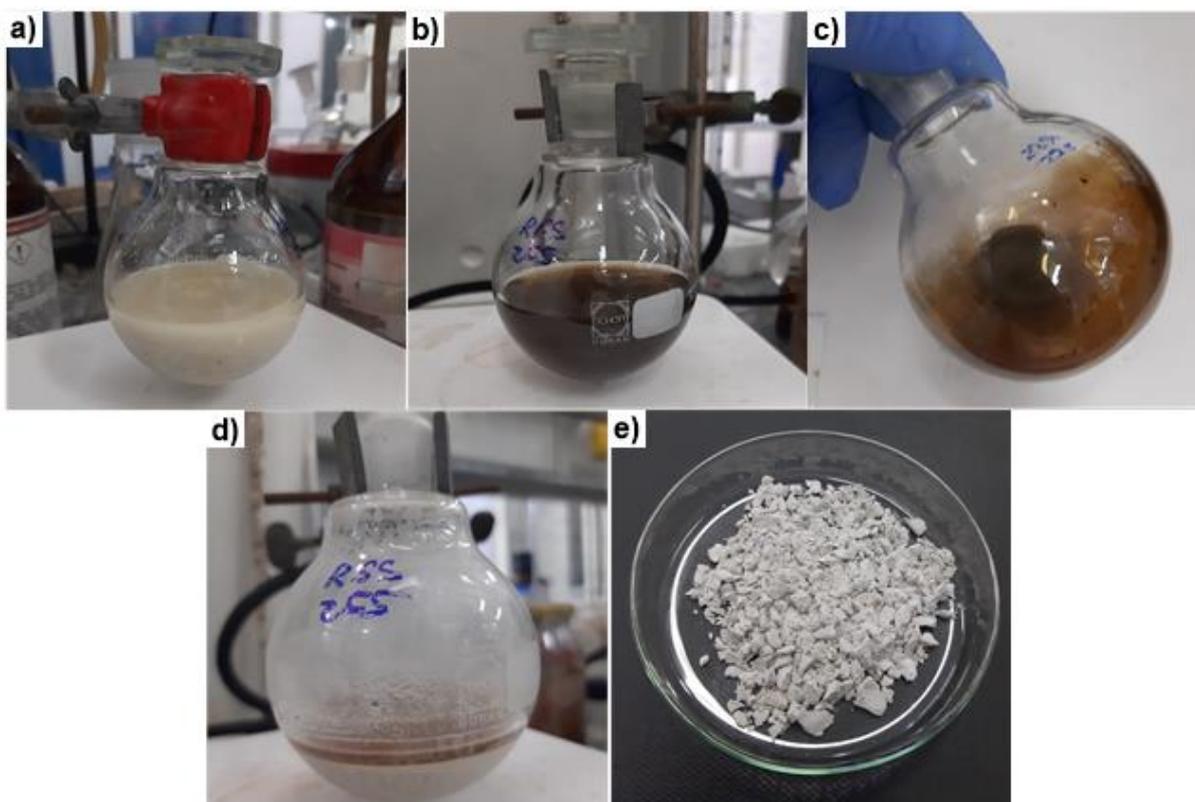
De posse do ílideo fechado **38**, este foi submetido à condição de metanólise durante 16 horas para formar o  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succinato de monometila (**35**)

com 81% de rendimento (Esquema 25).



**Esquema 25.** Síntese do  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succinato de monometila (**35**).

Após as 16 horas, é perceptível a mudança visual no aspecto da reação durante a síntese de **35**, com o reagente **38** inicialmente em suspensão (Figura 5a) mudando o aspecto para uma solução castanha (Figura 5b) à medida que o reagente é consumido e o produto é formado no meio.



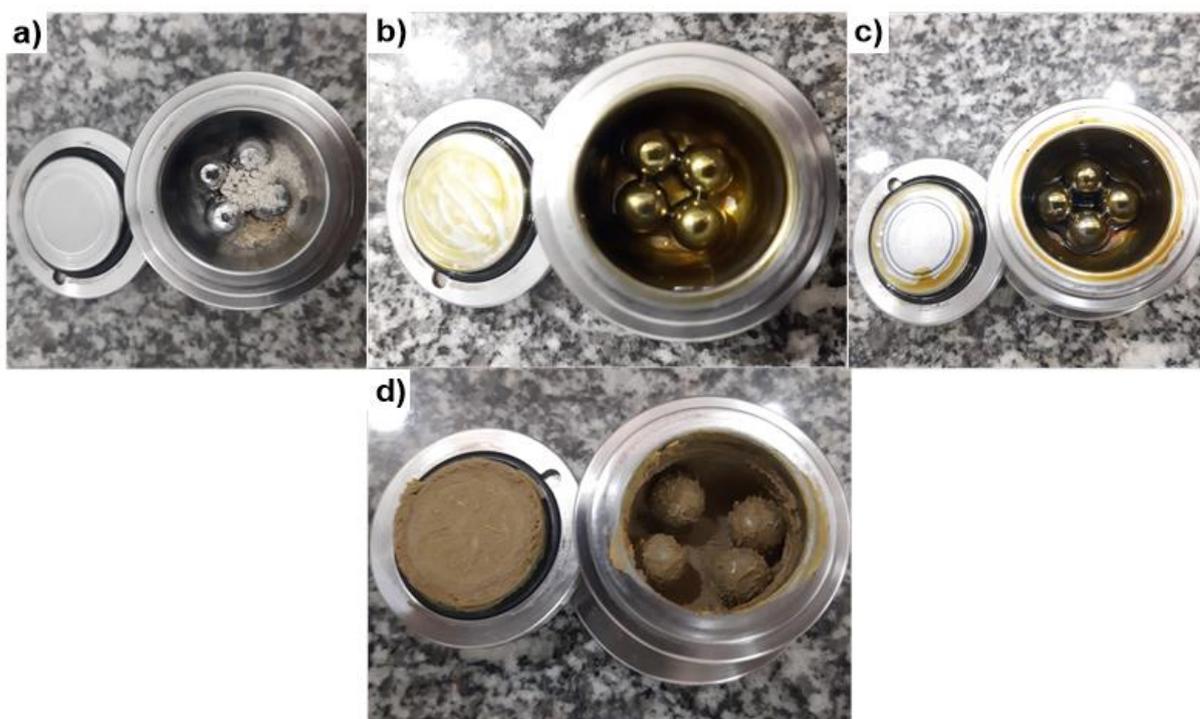
**Figura 5.** Síntese do  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succinato de monometila (**35**). **a)** Início da reação. **b)** Após 16h em agitação. **c)** Óleo formado após rotaevaporação do solvente. **d)** Sólido formado após adição de AcOEt e agitação em t.a. por 1 hora. **e)** Produto final após filtração de lavagem com AcOEt gelado.

Ao evaporar o conteúdo do balão, foi possível observar a formação de um óleo castanho (Figura 5c). Ao ser tratado com um pequeno volume de acetato de etila sob agitação durante uma hora, este leva a formação de um sólido branco (**35**) que pode ser facilmente filtrado a vácuo e lavado com o respectivo solvente para obter o ilídeo

**35** (Figura 5d e 5e).

Para a otimização da etapa mecanoquímica na síntese telescópica do benzofurano **39a**, partindo do ilídeo **35** e do furfural (**21a**), decidiu-se fixar as condições da segunda etapa em aquecimento micro-ondas já estabelecidas, com uma pequena modificação no tempo de aquecimento, alterando de 16 para 20 minutos. Assim, toda a otimização da primeira etapa foi realizada tomando como base o rendimento obtido para **39a** (Tabela 3).

Na primeira tentativa, os reagentes foram adicionados e, após 4 horas de moagem a 550 rpm, observou-se a formação de um óleo amarelo viscoso dentro do reator (Figura 6b), indicativo de que houve reação e confirmado por análise de CCD. Para submeter às próximas etapas, o conteúdo do reator mecanoquímico foi transferido para um tudo de micro-ondas com o auxílio de 1 mL de anidrido acético, solvente da próxima etapa, e após adicionar acetato de sódio permaneceu sob agitação durante 15 horas. Ao submeter às condições de aquecimento, o benzofurano **39a** foi isolado com 42% de rendimento (Tabela 3, Entrada 1).



**Figura 6.** Aspecto da reação entre **35** e **21a** para diversas condições reacionais testadas na etapa de otimização (Tabela 3). **a)** Mistura antes da moagem. **b)** Bruto reacional após 4h de reação (óleo muito viscoso: as esferas ficam levemente grudadas no vaso reacional, entrada 1). **c)** Empregando tolueno (0,5  $\mu$ L/mg) como LAG (óleo menos viscoso: as esferas não grudam no vaso, entrada 6). **d)** Empregando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

(2.0 mg/mg) como SAG (pasta muito viscosa: as esferas ficam imobilizadas na mistura, entrada 8).

Aumentando o tempo de moagem para 8 horas, observou-se um acréscimo significativo no rendimento da reação, isolando **39a** com 72% (Tabela 3, Entrada 2). Mantendo as mesmas condições para a reação mecanoquímica, com a moagem sendo realizada em 8 horas, dessa vez testou-se o aumento do tempo de aquecimento micro-ondas, sendo realizado em 30 minutos, porém o benzofurano foi obtido com 70% de rendimento (Tabela 3, Entrada 3), sem diferença significativa no resultado. Dessa maneira, o aquecimento foi mantido com o tempo de 20 minutos.

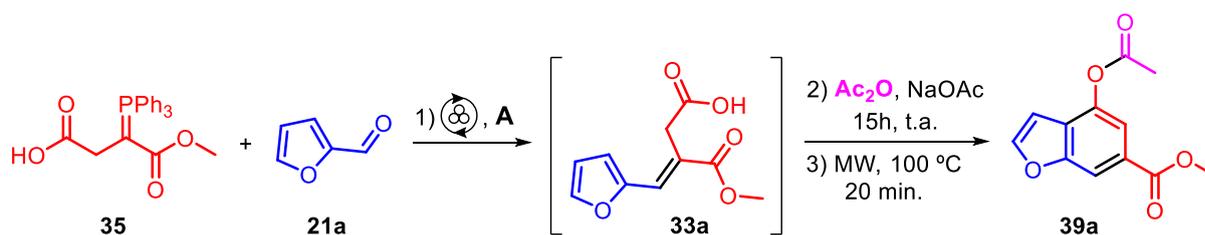
Novamente testou-se o aumento do tempo de moagem, dessa vez para 10 horas, e o rendimento obtido passou a ser de 80% (Tabela 3, Entrada 4). Todavia, com o objetivo de diminuir o tempo de moagem, foi testado o uso de tolueno como líquido auxiliar em diferentes quantidades durante 4 horas, porém, em todos os casos foi observado um decréscimo no rendimento da reação (Tabela 3, Entradas 5, 6 e 7).

Com o uso do líquido auxiliar esperava-se diminuir a viscosidade do óleo formado no meio e com isso facilitar a transferência de energia pelas esferas dentro do reator. Porém, ao realizar o teste, observou-se que de fato a viscosidade da mistura diminuiu com o uso do LAG (Figura 6c), e ao comparar com a entrada 1, realizada no mesmo tempo e sem LAG, há um ganho no rendimento, entretanto o resultado obtido não foi satisfatório.

Ainda na tentativa de diminuir o tempo de reação, testou-se o uso de sulfato de sódio como auxiliar de moagem, durante 4 horas, porém isolou-se apenas 33% de **39a** (Tabela 3, Entrada 8). A queda significativa do rendimento nessas condições pode estar associada à formação de uma pasta bastante espessa (Figura 6d), imobilizando as esferas dentro do reator e limitando a transferência de energia para que a reação ocorra.

Voltando para a melhor condição obtida em mecanoquímica, com 10 horas de reação e sem o uso de auxiliares, testou-se então diminuir o tempo de agitação antes do aquecimento, passando de 15 horas para 1 hora em agitação a temperatura ambiente (Tabela 3, Entrada 9). Nessa condição, o rendimento que antes foi obtido em 80% passou a ser 72%, entretanto, julgou-se justificável sacrificar a diferença no rendimento pelo tempo ganho na síntese.

**Tabela 3.** Otimização da etapa mecanoquímica na reação Wittig/Friedel-Crafts telescópica.



Entrada <sup>a</sup>	Tempo A (h)	LAG A (μL/mg)	SAG A (mg/mg)	Rendimento 39a (%) <sup>b</sup>
1	4	—	—	42
2	8	—	—	72
3 <sup>c</sup>	8	—	—	70
4	10	—	—	80
5	4	Tolueno (1)	—	51
6	4	Tolueno (0,5)	—	57
7	4	Tolueno (0,25)	—	45
8	4	—	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (2)	33
9 <sup>d</sup>	10	—	—	72
10 <sup>d,e</sup>	16	—	—	71

<sup>a</sup> As reações foram executadas em um reator de aço inox 12 mL com 4 esferas de 10 mm do mesmo material ( $N_{MB} = 4$ ;  $d_{MB} = 10$  mm;  $\Phi_{MB} = 0,173$ ;  $v_{rot} = 550$  rpm), **35** (1,0 mmol), **21a** (1,0 mmol). <sup>b</sup> Rendimento isolado. <sup>c</sup> Etapa 3) de aquecimento micro-ondas realizada em 30 min. <sup>d</sup> Etapa 2) realizada em 1 hora. <sup>e</sup> Escala de 10 mmol: executada em um reator de aço inox 50 mL com 17 esferas de 10 mm do mesmo material ( $N_{MB} = 17$ ;  $d_{MB} = 10$  mm;  $\Phi_{MB} = 0,173$ ;  $v_{rot} = 550$  rpm), **35** (10,0 mmol), **21a** (10,0 mmol).

A síntese de **39a** foi replicada para uma escala de 10 mmol e, através da análise de CCD, o tempo da etapa mecanoquímica foi estendido para 16 horas de reação, levando a um rendimento de 71% (Tabela 3, Entrada 10) equiparável ao obtido na escala de 1 mmol (Tabela 3, Entrada 9).

A despeito do menor rendimento obtido para **39a** pelo novo método estabelecido, quando comparado ao reportado por Barretto,<sup>54</sup> é possível destacar algumas vantagens que a mecanoquímica pode oferecer dentro de um planejamento

mais sustentável na etapa de olefinação para obter o intermediário **33a**.

Para isso, foi calculado o PMI para a reação de olefinação de Wittig em ambos os métodos, mecanoquímico e em solução, tomando como referência o rendimento do benzofurano **39a** para inferir a quantidade mínima do intermediário **33a** formado e realizar os cálculos (Tabela 4).

**Tabela 4.** Cálculo de intensidade de massa do processo (PMI) para síntese do ácido (*E*)-4-(furan-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enóico (**33a**) em solução e via mecanoquímica.

	PMI <sub>RRC</sub> <sup>a</sup>	PMI <sub>Solv</sub> <sup>b</sup>	PMI <sub>WU</sub> <sup>c</sup>	PMI <sup>d</sup>
	(g g <sup>-1</sup> )	(g g <sup>-1</sup> )	(g g <sup>-1</sup> )	(g g <sup>-1</sup> )
Solução <sup>54</sup>	2,47	8,64	0,00	11,11
Contribuição em PMI (%)	22,2	77,8	0	100
Mecanoquímica <sup>e</sup>	2,91	0,00	0,00	2,91
Contribuição em PMI (%)	100	0	0	100

<sup>a</sup> PMI<sub>RRC</sub>: reagentes e catalisadores. <sup>b</sup> PMI<sub>Solv</sub>: solvente. <sup>c</sup> PMI<sub>WU</sub>: work-up. <sup>d</sup> Intensidade de massa do processo (PMI = PMI<sub>RRC</sub> + PMI<sub>Solv</sub> + PMI<sub>WU</sub>). <sup>e</sup> Calculado para o melhor rendimento (Tabela 4, Entrada 4). O rendimento do 4-acetoxibenzofurano-6-carboxilato de metila (**39a**) foi utilizado como referência para os cálculos de rendimento da reação de Wittig e PMI. Os gastos energéticos e reagentes empregados na secagem do THF podem ser avaliados e levados em consideração, qualitativamente, de acordo ao processo descrito na literatura.<sup>57</sup>

Dessa forma, foi possível observar que a contribuição de PMI<sub>RRC</sub> é muito parecida em ambos os casos, com uma pequena vantagem para o método em solução. Todavia, ao comparar a etapa de PMI<sub>Solv</sub> é nítida a vantagem expressa com o uso da mecanoquímica, apresentando o valor de PMI<sub>Solv</sub> = 0 por não utilizar solvente para realizar a reação, enquanto que o método em solução apresenta PMI<sub>Solv</sub> = 8,64, referente ao THF utilizado como solvente (Tabela 4).

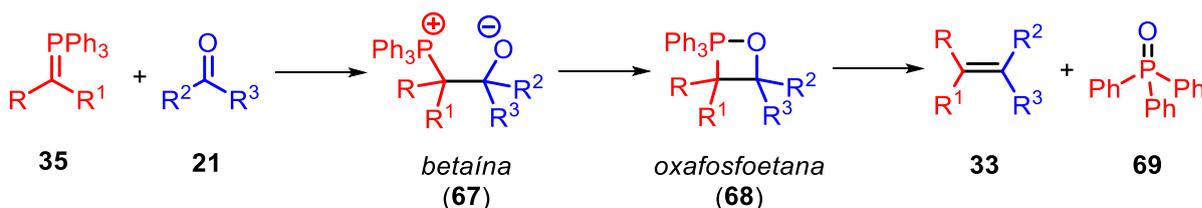
Ainda, por se tratar do uso de um solvente seco, pode-se levar em consideração todo o processo de secagem para o THF de maneira qualitativa, o qual

se faz necessário a secagem com sódio metálico seguido de uma destilação simples e, em alguns casos, um pré-tratamento para remoção de possíveis peróxidos.<sup>57</sup> Além disso, são necessários cuidados com a estocagem do solvente após a secagem, as quais podem ser dificultadas conforme a umidade relativa do ar da região, a exemplo da cidade de Salvador/BA que possui uma umidade do ar relativamente alta.

O cálculo de PMI realizado considera apenas a reação de olefinação, dessa forma, o valor PMI<sub>WU</sub> em ambos os casos foram considerados iguais a zero, visto que se trata de uma síntese telescópica e não há *work-up* para isolar o intermediário **33a**.

De modo geral, observou-se que a mecanoquímica apresentou um impacto positivo na minimização da formação de resíduos para essa etapa da síntese do benzofurano **39a**, com valor de PMI = 2,91, enquanto que esta etapa no método em solução apresenta PMI = 11,11. É importante ressaltar que não foi realizado o cálculo para o processo completo da síntese de **39a** devido à falta de informações acerca das massas utilizadas na purificação para o método em solução.

O mecanismo clássico para a olefinação de Wittig sugere a formação de um intermediário betaína (**67**) no meio, que leva à oxafosfoetana (**68**) e essa se decompõe na olefina (**33**) de interesse e em óxido de fosfina (**69**) (Esquema 25). Entretanto, estudos recentes reforçam a proposta de que a formação do intermediário betaína seja favorecido na presença de sais, principalmente sais de lítio, que irão contribuir para estabilizar as cargas formadas em reações com íldeos não estabilizados.<sup>58</sup>

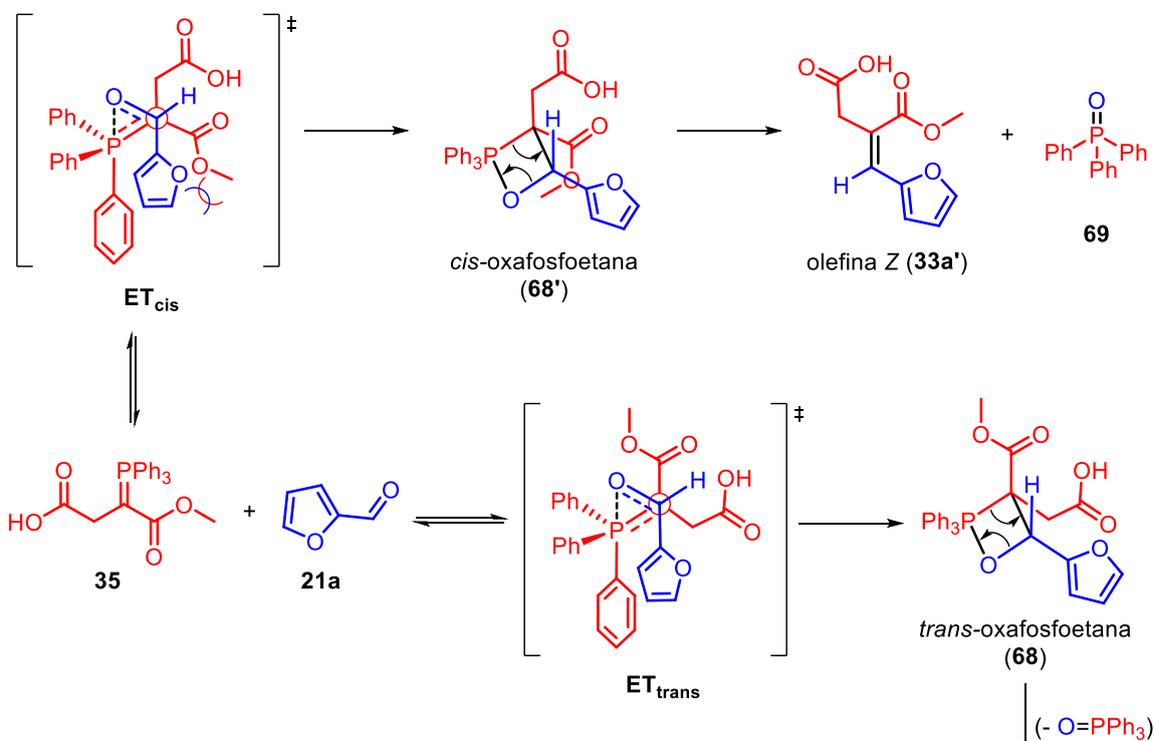


**Esquema 25.** Mecanismo clássico simplificado para olefinação de Wittig.

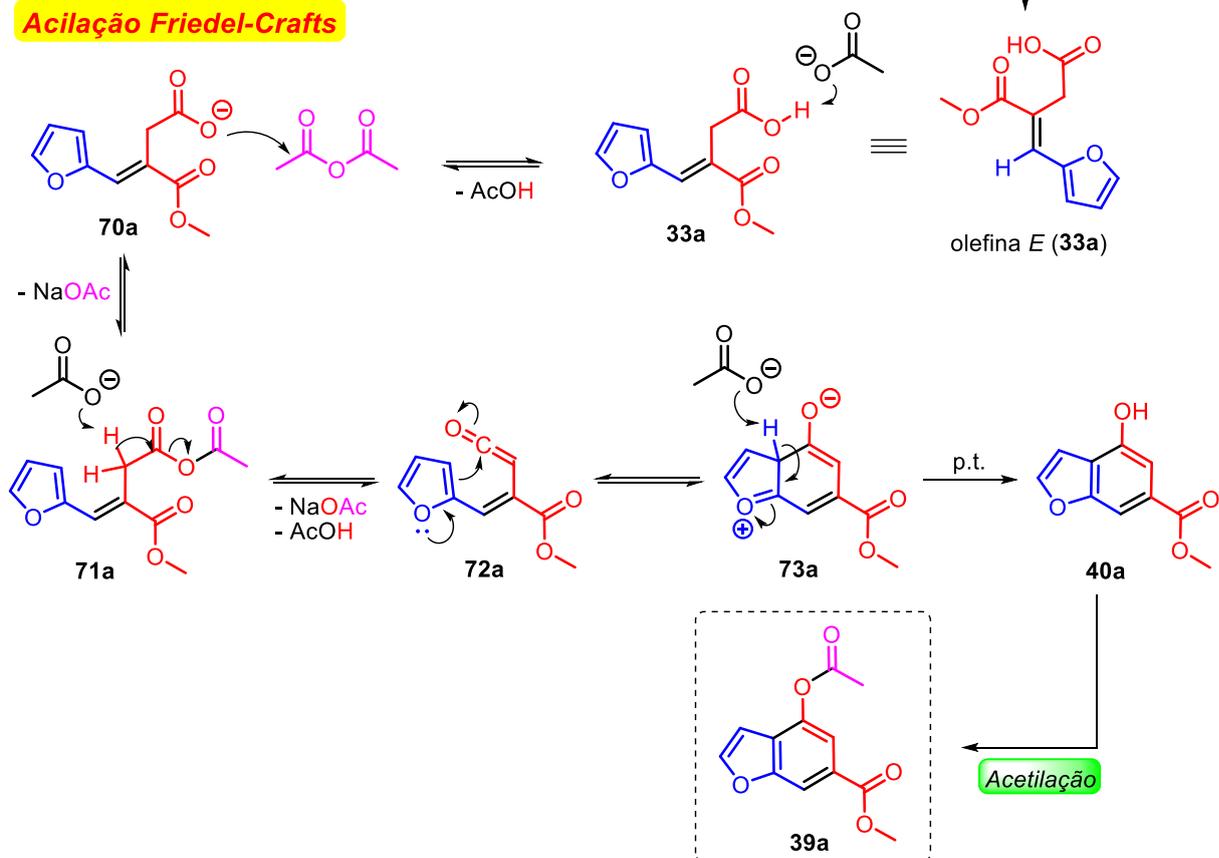
O mecanismo proposto neste trabalho leva em consideração que se trata de uma reação *salt-free* empregando um íldeo estabilizado. Assim, adotou-se a proposta do estado de transição tardio proposto por Vedejs<sup>58, 59</sup> para a reação com íldeos estabilizados, a qual, através de uma aproximação sinclinal os reagentes apresentam geometria e energia próximas dos intermediários oxafosfoetanas no estado de transição (ET<sub>trans</sub> e ET<sub>cis</sub>), sem passar pela formação da betaína (Esquema 26). Além disso, o fato da reação ser realizada na ausência de solvente e pode reforçar a proposta da não formação da betaína, uma vez que esse seria mais um fator na

ausência de elementos que possam estabilizar uma separação de cargas no meio.

### Olefinação de Wittig

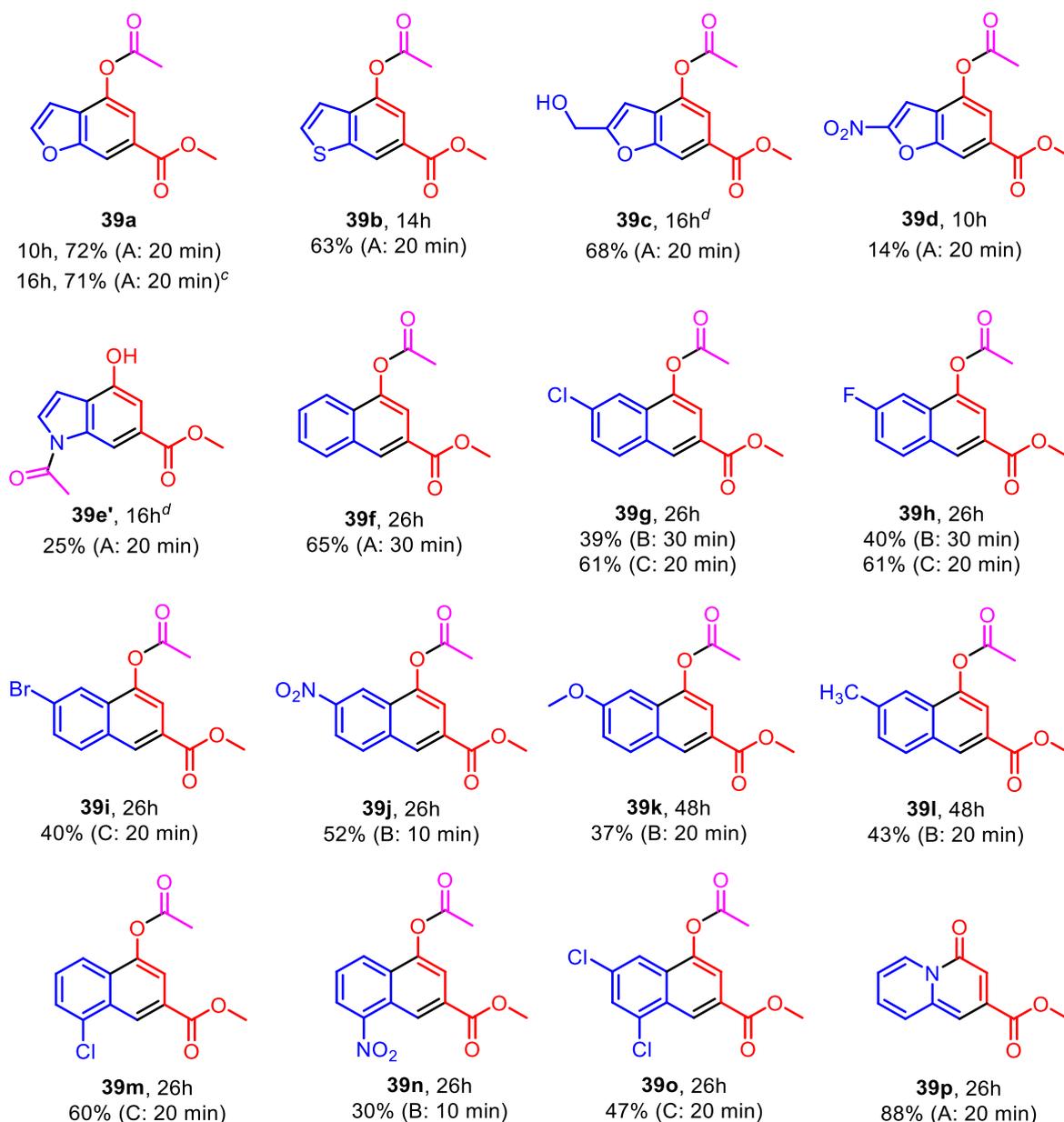


### Acilação Friedel-Crafts



**Esquema 26.** Mecanismo proposto para etapa de olefinação de Wittig e acilação tipo Friedel-Crafts na síntese de **39a**.

**Esquema 27.** Ampliação do escopo para a reação Wittig/Friedel-Crafts telescópica empregando mecanoquímica e aquecimento micro-ondas.



<sup>a</sup> As reações foram executadas em um reator de aço inox 12 mL com 4 esferas de 10 mm do mesmo material ( $N_{MB} = 4$ ;  $d_{MB} = 10$  mm;  $\Phi_{MB} = 0.173$ ;  $v_{rot} = 550$  rpm), **4** (1,0 mmol), **5** (1,0 mmol). Aquecimento micro-ondas: Método A – 100°C, 200W e 250psi; Método B – 120°C, 300W e 250psi;<sup>22</sup> Método C –

130°C, 200W e 250psi. <sup>b</sup> Rendimento isolado. <sup>c</sup> Escala de 10 mmol: executada em um reator de aço inox 50 mL com 17 esferas de 10 mm do mesmo material ( $N_{MB} = 17$ ;  $d_{MB} = 10$  mm;  $\Phi_{MB} = 0.173$ ). <sup>d</sup> 0,5  $\mu\text{L}/\text{mg}$  tolueno (LAG).

Nesse contexto, a formação da cis-oxafosfoetana (**68'**) seria desfavorecida pela aproximação no  $\text{ET}_{\text{cis}}$  devido as repulsões estéricas mais pronunciadas, conseqüentemente a formação da olefina Z (**33a'**). Por outro lado, a aproximação que leva a formação da trans-oxafosfoetana (**68**) é favorecida no  $\text{ET}_{\text{trans}}$ , minimizando as repulsões e favorecendo a formação da olefina E (**33a**) (Esquema 26).

Na etapa de acilação tipo Friedel-Crafts, inicialmente o acetato de sódio presente no meio reage com **33a** formando o carboxilato **70**, que reage com o anidrido acético levando a formação do anidrido misto **71**. A etapa chave do mecanismo proposto para ciclização passa pela hipótese da formação do ceteno **72**,<sup>60</sup> fruto da reação ácido-base entre o H $\alpha$  carbonílico do anidrido misto **70** e acetato de sódio, que sofre ataque do anel aromático adjacente formando o intermediário **73**. O prototropismo (p.t.) de **73** leva a formação do benzofurano **40a**, que reage com anidrido acético em excesso formando o benzofurano **39a** (Esquema 26).

Com o método otimizado em mãos, foi realizado a ampliação do escopo empregando diferentes aldeídos. Para a etapa mecanoquímica o tempo de cada reação foi estabelecido com base no consumo dos reagentes na análise de CCD. Empregando os aldeídos heteroaromáticos **21b**, **21c** e **21d** foi possível acessar o benzotiofeno **39b** com 63% e outros dois análogos inéditos de benzofuranos, **39c** e **39d**, com 68% e 14% respectivamente (Esquema 27).



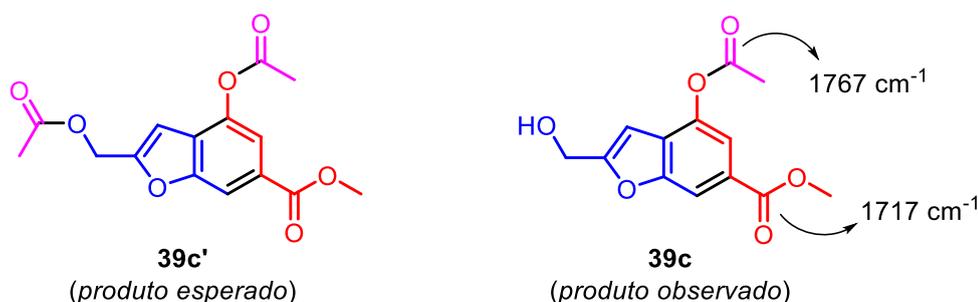
a) Sem LAG após 13h de moagem

b) Com LAG após 10h de moagem

**Figura 7.** Aspecto da reação entre **35** e **21c**. **a)** Sem LAG após 13h de moagem (esferas imobilizadas na mistura). **b)** Empregando tolueno (0,5  $\mu\text{L}/\text{mg}$ ) como LAG após 10h de moagem (aspecto de óleo).

Ao realizar a reação entre o ílideo **35** e o 5-hidróximetilfural (21c) em mecanoquímica observou-se a formação de uma pasta espessa e viscosa que imobilizou as esferas na mistura reacional após 13 horas de moagem (Figura 7a), com uma pequena quantidade dos reagentes consumidos. Para contornar esse problema, optou-se por utilizar 0,5  $\mu\text{L}/\text{mg}$  de tolueno como auxiliar de moagem e, após 10 horas, houve a formação de um óleo dentro do reator (Figura 7b) e detectou-se o consumo dos reagentes através da CCD, prosseguindo com a reação.

Além disso, esperava-se obter o benzofurano com duas porções acetiladas (**39c'**), na porção álcool e fenólica, observando-se a presença de três carbonilas nas análises espectroscópicas. Entretanto a análise no infravermelho revelou inicialmente apenas duas unidades de carbonilas presentes na molécula isolada, apresentando valores de estiramento C=O iguais a 1767 e 1717  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 8 e Anexo 15A).



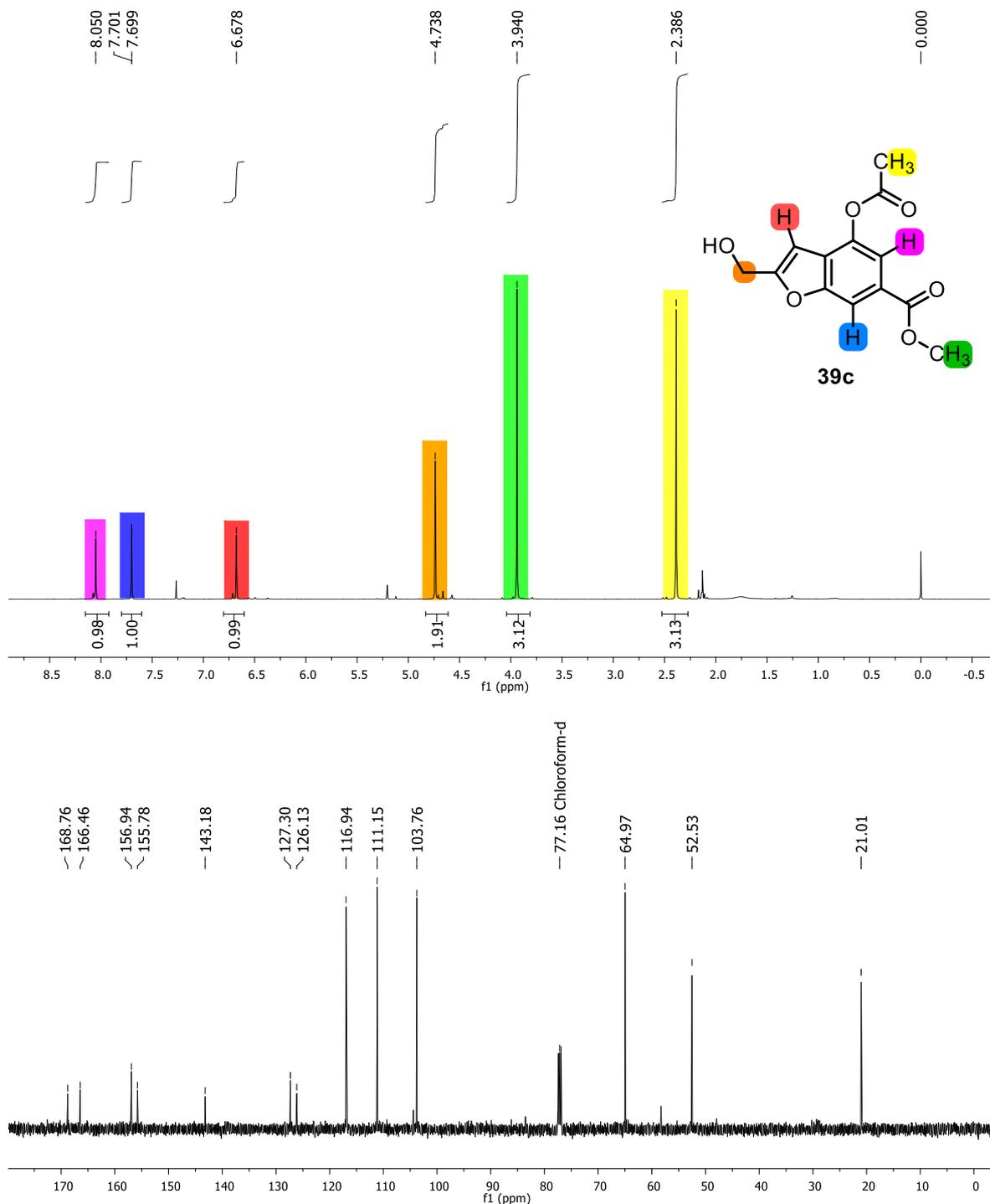
**Figura 8.** Produto esperado (**39c'**) e obtido (**39c**) na reação com 5-HMF (**21c**).

Com a análise de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  constatou-se a presença de apenas duas metilas, uma delas com sinais de hidrogênio em 2,39 ppm e carbono em 21,1 ppm, referente ao grupo acetila, e outra em 3,94 e 52,5 ppm referente a metoxila. Ademais, destaca-se a presença de dois sinais referentes às carbonilas de éster no espectro de  $^{13}\text{C}$ , em 166,5 e 168,8 ppm (Figura 9).

Os dados observados sugerem que a estrutura obtida se trata do benzofurano **39c**, com apenas a porção fenólica acetilada. Além disso, os hidrogênios metilênicos podem ser localizados em 4,74 ppm, enquanto seu respectivo carbono encontra-se em 64,8 ppm. É importante destacar também que o hidrogênio mais protegido da estrutura, pertencente a posição 3 no anel furano, pode ser identificado em 6,68 ppm. Por outro lado, o mais desprotegido encontra-se em 8,05 ppm e é referente ao hidrogênio marcado em roxo na figura 9.

A hipótese levantada para esse ser o hidrogênio mais desprotegido é pelo fato deste estar localizado espacialmente entre as duas carbonilas da estrutura, podendo ser afetado por um duplo efeito anisotrópico de desproteção. A presença do

hidrogênio nessa faixa de deslocamento foi recorrente em toda a série sintetizada na ampliação de escopo (Anexo A).



**Figura 9.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39c**.

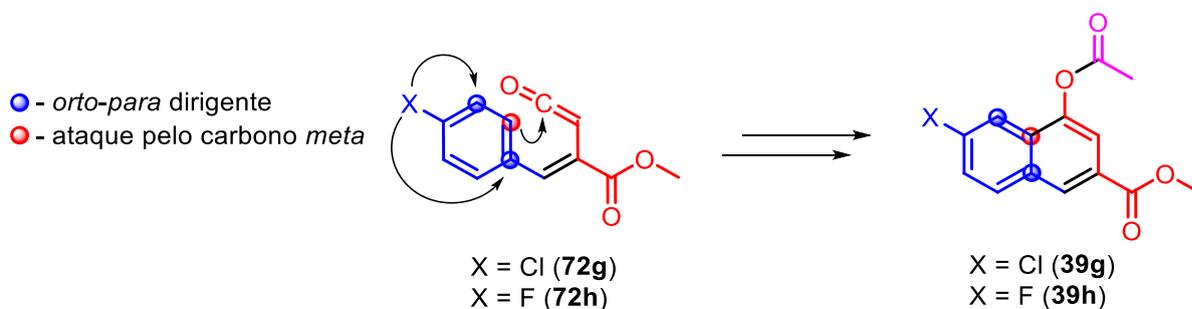
Já o baixo rendimento para o benzofurano **39d** pode ser explicado por uma possível degradação do intermediário **33d**, ou do próprio produto formado, quando

submetido ao aquecimento em micro-ondas, pois, após a etapa de aquecimento, foi possível visualizar a carbonização de parte do material.

Em adição, por análise de CCD, a etapa realizada em mecanoquímica apresentou um consumo considerável dos reagentes, além da formação do itaconato **33d** e do óxido de trifenilfosfina que foram detectados. Esse fenômeno de carbonização também foi constatado para outros derivados nitrados após a etapa de aquecimento, como na síntese de **39j** e **39n**.

Ao empregar os aldeídos carbocíclicos (**21f-o**) foi possível acessar um escopo de 4-acetoxinaftalenos (**39f-o**) com rendimentos que variaram entre 30% a 65% (Esquema 27), sendo que **39i**, **39l**, **39n** e **39o** são inéditos na literatura.

O método de aquecimento micro-ondas estabelecido anteriormente, 100°C durante 20 minutos, funcionou adequadamente para a reação com o benzaldeído (**21f**), entretanto, quando aplicado às reações com 4-cloro (**21g**) e 4-flúorbenzaldeído (**21h**) mostrou-se ineficiente. Assim, se fez necessário o aumento na temperatura para 120°C, utilizando um método já descrito na literatura,<sup>22</sup> sendo possível isolar **39g** e **39h** com 39% e 40% de rendimento respectivamente. Uma nova condição foi investigada ainda para esses dois casos e, aumentando a temperatura da reação para 130°C, foi possível isolar **39g** e **39h** ambos com 61% de rendimento (Esquema 27).



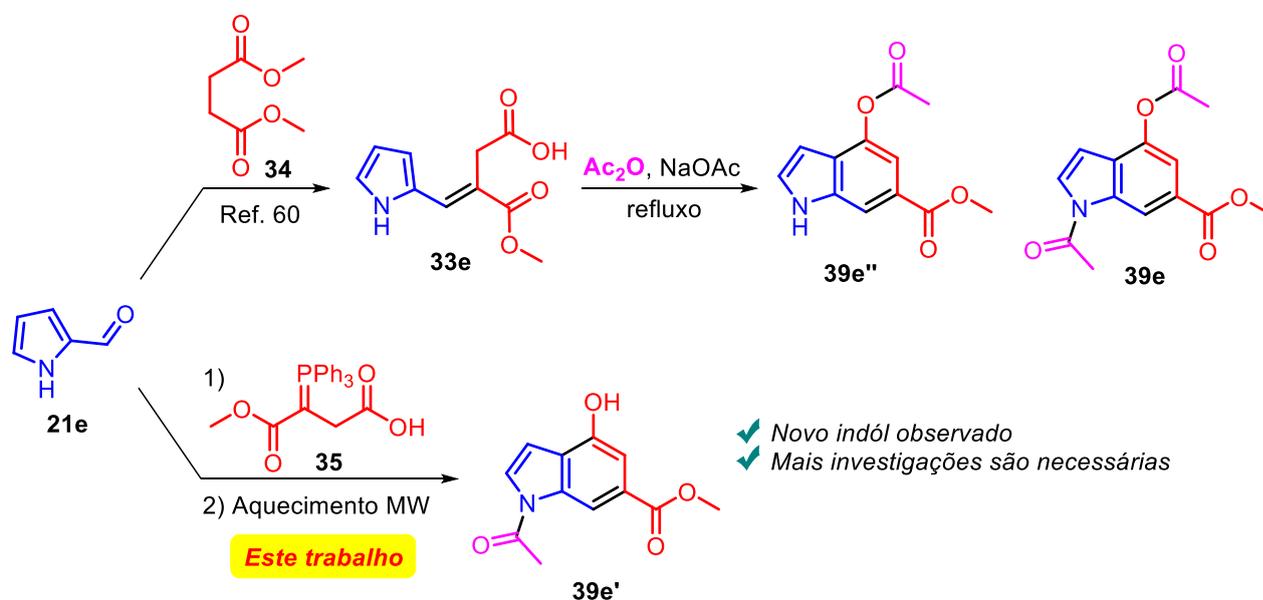
**Esquema 28.** Ciclização intramolecular para formar **39g-h** pelo carbono *meta* em relação ao substituinte X no anel aromático (X = Cl e F).

A presença de grupos desativantes no anel aromático, porém *orto* e *para* dirigentes como o cloro e o flúor, pode desfavorecer o ataque para ciclização intramolecular pelo carbono *meta* em relação ao substituinte (Esquema 28). Assim, o aumento da temperatura é necessário para atingir a energia de ativação que favoreça o ataque pelo carbono em *meta* e leve a formação do naftaleno com a presença de grupos retiradores. O método de aquecimento a 130°C também foi aplicado para a reação com o 4-bromoebnzaldeído (**21i**) e o 2,4-diclorobenzaldeído (**21o**), levando

aos naftalenos **39i** e **39o** com 40% e 47% de rendimento respectivamente (Esquema 27).

A obtenção do núcleo quinolizinona (**39p**) já havia sido descrita na literatura ao empregar o 2-piridinocarboxialdeído (**21p**) na condensação de Stobbe.<sup>34</sup> Assim, esse mesmo aldeído foi aplicado à rota desenvolvida e a quinolizinona **39p** foi isolada com 88% de rendimento, enquanto que a literatura relata sua obtenção com 43%.

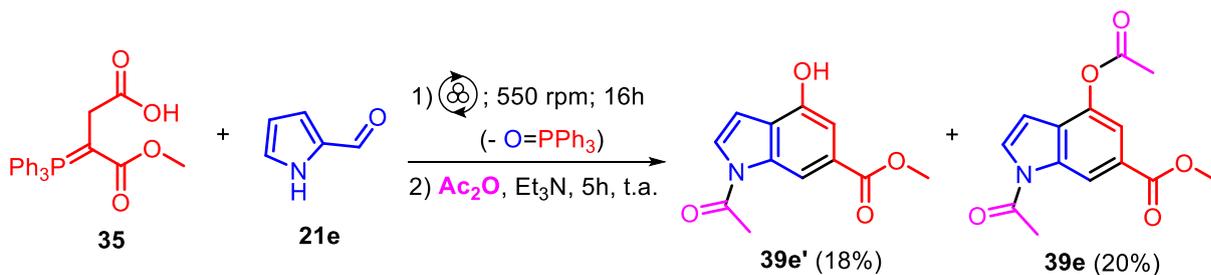
Durante a ampliação do escopo, imaginou-se que ao empregar o 2-pirrolcarbóxialdeído (**21e**) seria possível obter os indóis **39e** e/ou **39e''** já conhecidos na literatura através da condensação de Stobbe. Entretanto, foi isolado um novo indol (**39e'**) que apresentava dados de RMN de <sup>1</sup>H diferente dos já reportados na literatura (Esquema 29).<sup>60</sup>



**Esquema 29.** Síntese dos indóis **39e** e **39e''** via Stobbe e obtenção de um novo padrão reacional empregando a rota telescópica.

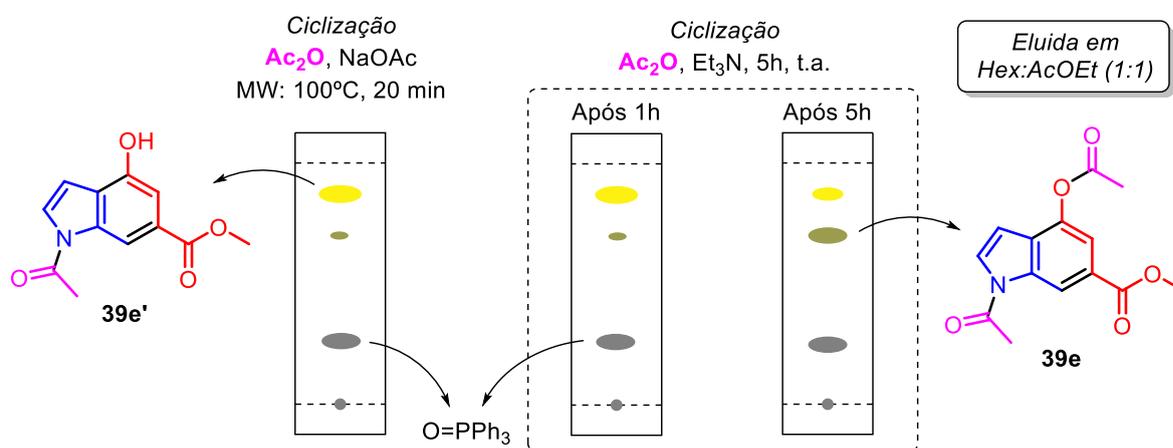
Para investigar mais a fundo, a etapa mecanoquímica entre o ílideo **35** e **21e** foi repetida, todavia, decidiu-se empregar outra condição para a etapa de ciclização, empregando anidrido acético, trietilamina e temperatura ambiente (Esquema 30).<sup>60</sup>

A nova reação foi acompanhada por CCD e observou-se que após 1 hora sob a nova condição de ciclização observou-se um padrão similar ao obtido empregando aquecimento em micro-ondas, indicando a formação de **39e'** no meio (Figura 10). Após 5 horas de reação, foi realizada uma nova análise de CCD que revelou o consumo da mancha referente a **39e'** e a formação de uma nova mancha com maior menor fator de retenção (Figura 10).



**Esquema 30.** Reação entre **35** e **21e** empregando método alternativo para ciclização.

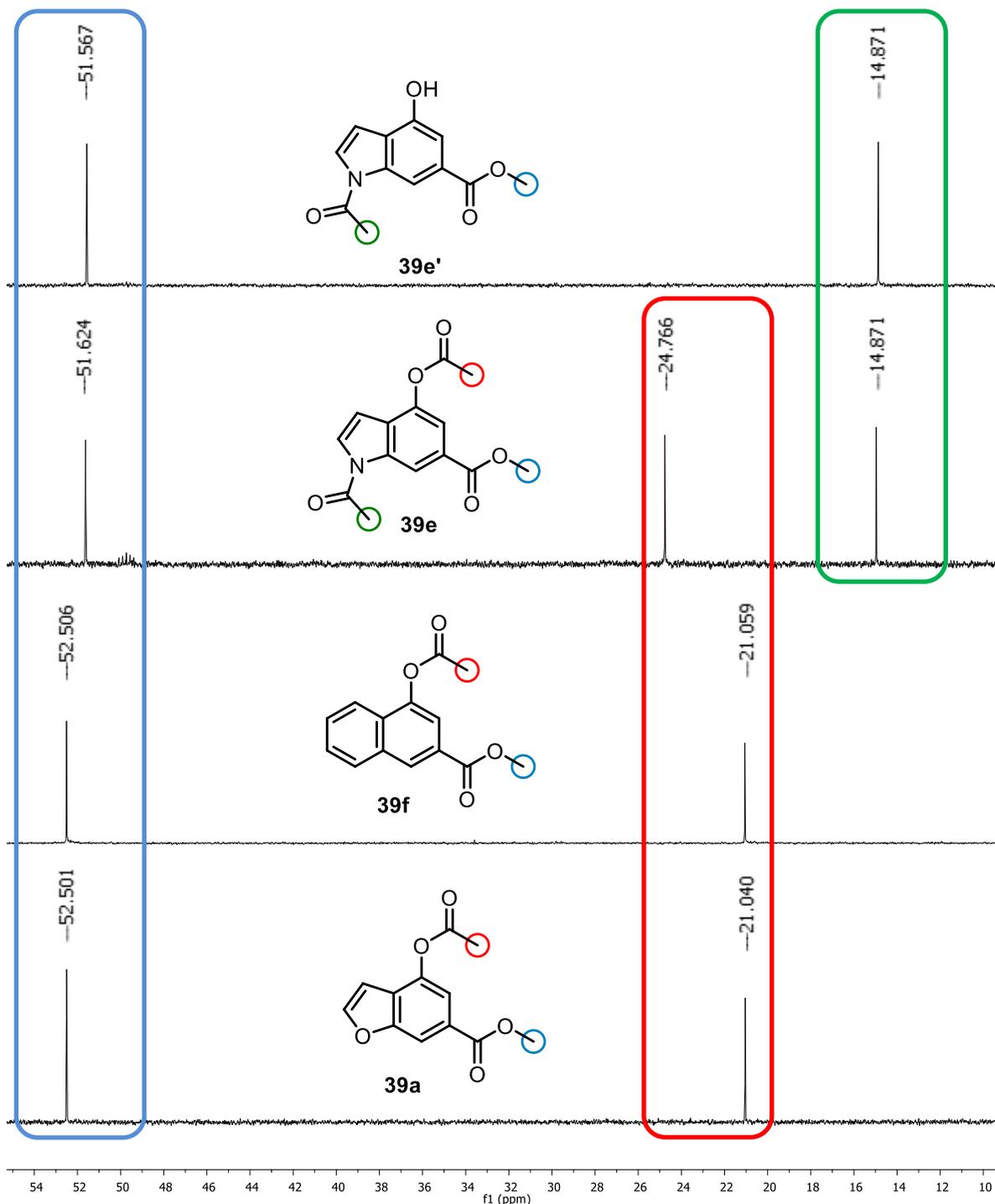
A reação foi finalizada quando completou 5 horas e, após isolar e comparar seus dados de RMN de  $^1\text{H}$  com a literatura,<sup>60</sup> concluiu-se que a nova mancha formada se tratava do indol **39e**, obtido com 20% de rendimento. Além disso, o indol **39e'** também foi isolado com 18% de rendimento (Esquema 30).



**Figura 10.** Análise comparativa entre as CCD empregando os dois métodos de ciclização.

Através da nova reação realizada foi possível concluir que o composto **39e'** é formado inicialmente no meio e aos poucos é convertido em **39e**. É necessário investigar mais a fundo essa reação e para isso são necessários mais experimentos futuros que possam agregar esclarecimentos acerca do mecanismo e da sequência de eventos envolvidos nessa transformação.

A estrutura proposta para **39e'**, com a acetilação ocorrendo no átomo de nitrogênio do anel indol e não na hidroxila fenólica, foi realizada comparando os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtidos para **39e'**, **39e** e as outras moléculas obtidas na ampliação do escopo.



**Figura 11.** Análise comparativa dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) entre **39e'**, **39e**, **39f** e **39a**.

Através dessa análise é possível observar um ponto em comum para todas as moléculas sintetizadas da série que é o deslocamento do carbono da metoxila (em azul) em torno de 51 ppm (Figura 11 e Anexo A). Outro deslocamento de carbono recorrente observado na série é a metila da porção O-acetil (em vermelho) que aparece na região de 21-25 ppm, entretanto para a molécula **39e'** não foi observado

a presença de sinal nessa região, apenas a presença de um sinal em 14,9 ppm (Figura 11). Já a molécula **39e** foi observado a presença de três sinais de metila, uma em 51,6 ppm referente a metoxila (em azul), outra em 24,8 ppm que, quando comparado com os demais resultados da série sintetizada (Anexo A), pode ser atribuída a metila da porção *O*-acetil (em vermelho) e a uma em 14,9 ppm referente a porção *N*-acetil (em verde) (Figura 11).

Ao comparar os deslocamentos destacados chegou-se à proposta de que o sinal em 14,9 ppm observado no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para **39e'** era referente a metila porção *N*-acetil, configurando-se em uma estrutura com a hidroxila fenólica livre.

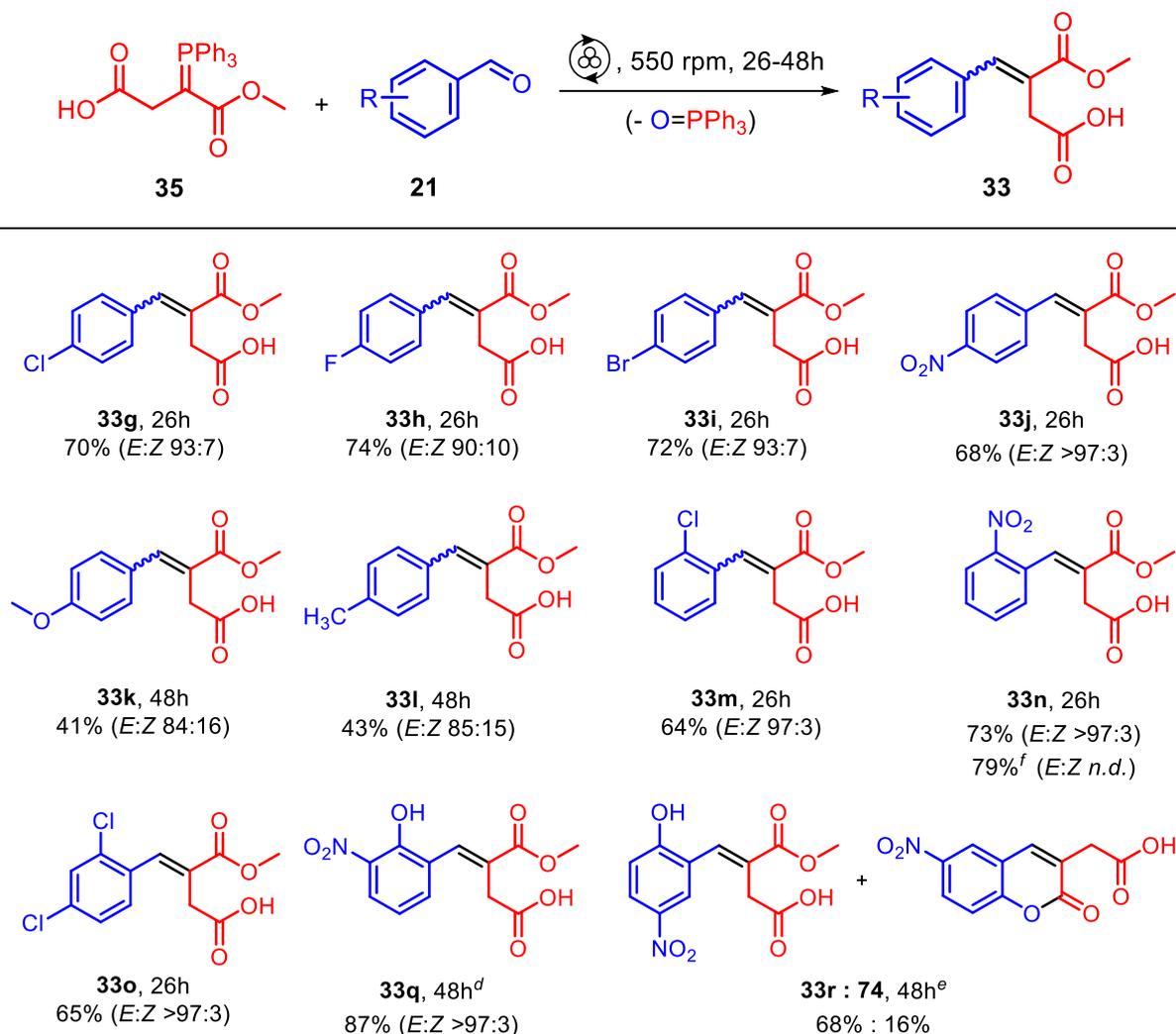
### 3.2 Síntese de meio-ésteres itacônicos e novas aplicações sintéticas

Com a finalidade de avaliar o rendimento, a razão diastereoisomérica *E/Z* e outras possibilidades de aplicações sintéticas, os intermediários meio-ésteres itacônicos **33** foram isolados após a etapa de reação mecanoquímica. Para o estudo, foram selecionados os meio-ésteres derivados de benzaldeídos em função dos relatos anteriores de uma possível instabilidade dos meio-ésteres heterociclo-substituídos, a exemplo do **33a**.

Variando os aldeídos, foi possível observar algumas particularidades da reação de acordo com a natureza do grupo funcional presente no anel aromático destes. Reações empregando aldeídos com grupos doadores, como 4-anisalaldeído (**21k**) e 4-metilbenzalaldeído (**21l**), observou-se a necessidade de tempos reacionais mais longos e rendimentos inferiores quando comparados aos demais análogos da série sintetizada (Esquema 31).

Além disso, há uma tendência de formação do isômero *Z* em maiores quantidades nas reações frente a aldeídos com grupos doadores, destacando a razão *E:Z* 84:16 para **33k** e *E:Z* 85:15 para **33l**. Essa ideia pode ser reforçada ao destacar a razão diastereoisomérica de *E:Z* 90:10 para **33h** (Esquema 31), pois, apesar de apresentar um efeito desativante no anel, dentre os substituintes halogenados o flúor apresenta maior capacidade de doar elétrons por ressonância devido ao nível energético em que se encontram seus pares de elétrons não ligantes.

**Esquema 31.** Síntese de meio-ésteres (*E:Z*-itacônicos (**33**) empregando a reação Wittig mecanoquímica.



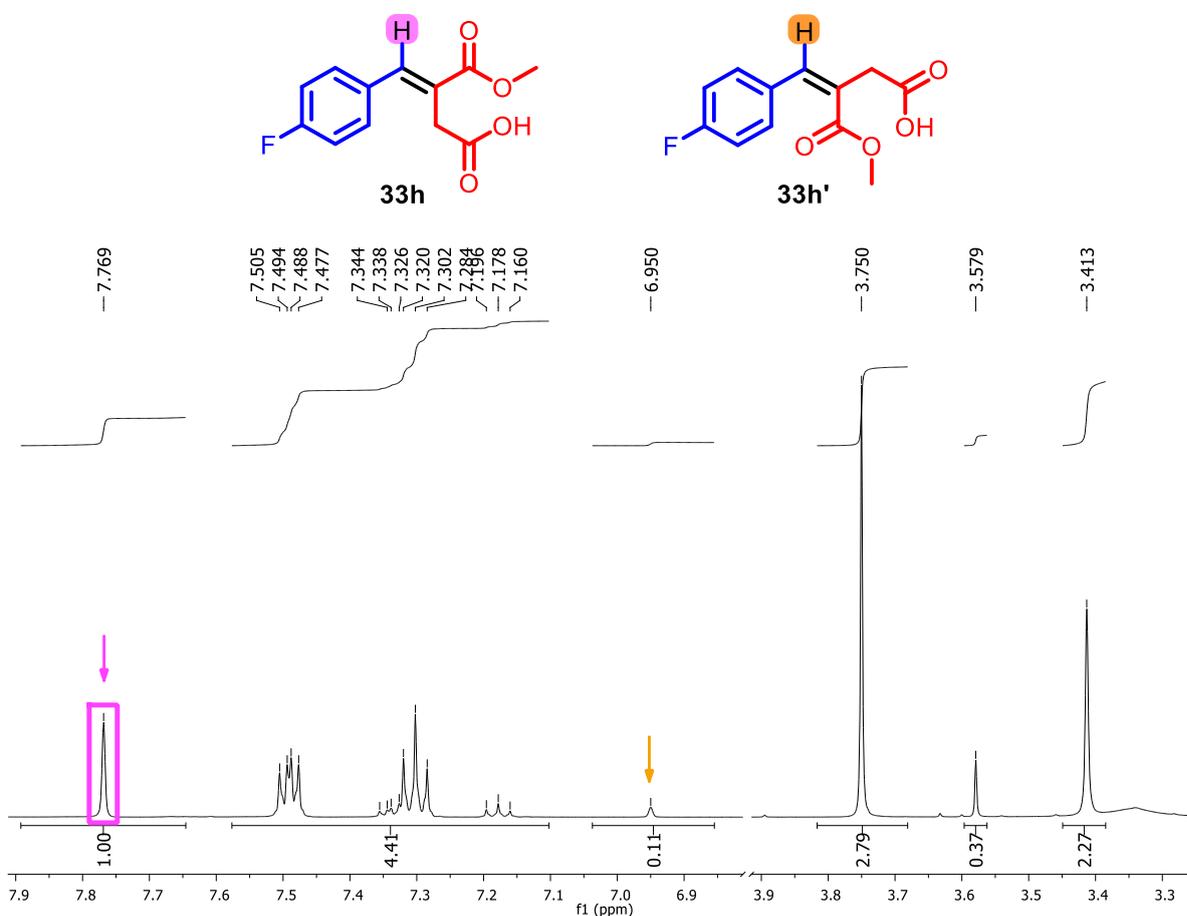
<sup>a</sup> As reações foram executadas em um reator de aço inox 12 mL com 4 esferas de 10 mm do mesmo material ( $N_{MB} = 4$ ;  $d_{MB} = 10$  mm;  $\Phi_{MB} = 0,173$ ;  $V_{rot} = 550$  rpm), **4** (1,0 mmol), **5** (1,0 mmol). <sup>b</sup> Rendimento isolado. <sup>c</sup> Razão diastereoisomérica determinada por RMN de <sup>1</sup>H. <sup>d</sup> 0,50  $\mu$ L/mg tolueno (LAG). <sup>e</sup> 0,75  $\mu$ L/mg tolueno (LAG). <sup>f</sup> Escala de 10 mmol: executada em um reator de aço inox 50 mL com 17 esferas de 10 mm do mesmo material ( $N_{MB} = 17$ ;  $d_{MB} = 10$  mm;  $\Phi_{MB} = 0,173$ ), n.d. = não determinado.

Para os derivados nitrados, **33j** e **33n**, e 2,4-dicloro-substituído, **33o**, identificou-se exclusivamente a presença do isômero *E* (Esquema 31), evidenciando novamente o efeito da seletividade de acordo com a natureza do substituinte no material de partida.

Os isômeros *E* e *Z* foram identificados e quantificados através do espectro de RMN de <sup>1</sup>H, sendo possível diferenciá-los pelo diferença no deslocamento químico referente ao hidrogênio olefinico do sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado. Trazendo como exemplo, no espectro apresentado na figura 12 é possível identificar os isômeros **33h** e **33h'**,

sendo o isômero *E* aquele que apresenta maior deslocamento para hidrogênio olefinico, em 7,77 ppm (**33h**, em roxo), enquanto que no isômero *Z* o correspondente hidrogênio se encontra mais protegido, caindo em 6,95 ppm (**33h'**, em laranja). Assim, é possível atribuir o isômero majoritário da mistura e determinar a razão diastereoisomérica a partir dos valores de integral para esses sinais.

Essa diferença no deslocamento químico para os hidrogênios citados pode ser atribuída ao efeito anisotrópico de desproteção que hidrogênio olefinico do isômero *E* experimenta, localizado próximo à carbonila da porção éster, e foi observado em todos demais análogos obtidos (Anexo A).

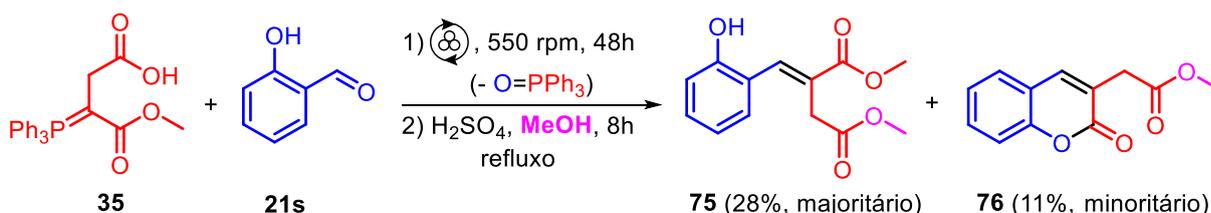


**Figura 12.** Identificação dos isômeros *E* (**33h**) e *Z* (**33h'**) através de RMN de  $^1\text{H}$ .

Ainda, a reação de Wittig em mecanoquímica foi avaliada frente a diferentes salicilaldeídos (**21q-s**). Ao empregar o 3-nitro-salicilaldeído (**21q**) como material de partida, foi isolado **33q** com 87% de rendimento obtendo exclusivamente o isômero *E*. Todavia, ao partir do 5-nitro-salicilaldeído (**21r**) foi obtido uma mistura contendo 68% de **33r** e 18% da cumarina **74** (Esquema 31). A justificativa para a formação da cumarina **78** é presença da hidroxila vizinha que leva a ciclização do correspondente

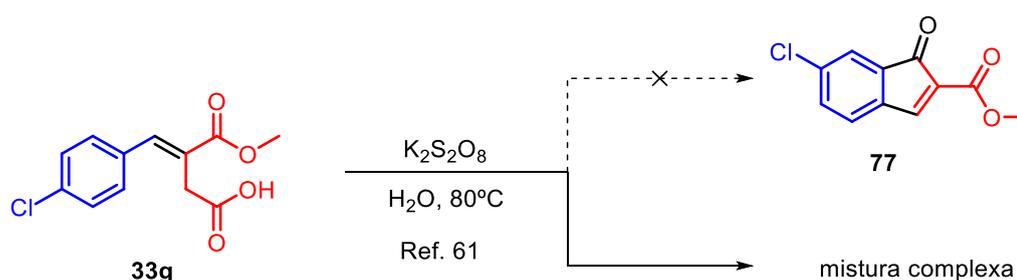
isômero *Z*, atacando a carbonila de éster, e levando ao produto observado.

Na tentativa de realizar a reação com o salicilaldeído (**21s**) foi isolado uma mistura complexa, que por análise de CCD e RMN de <sup>1</sup>H aparentava ser uma mistura contendo os dois isômeros e a cumarina. Assim, foi testado uma nova condição de reação na qual todo o bruto obtido na etapa mecanoquímica foi submetido a condição ácida em metanol sob aquecimento em refluxo.



**Esquema 32.** Síntese do (*E*)-itaconato de dimetila **75** e cumarina **76**.

A nova condição levou a formação de uma mistura entre o itaconato de dimetila **75**, produto majoritário com 28% de rendimento, junto a cumarina **76**, produto minoritário com 11% (Esquema 32). A abordagem telescópica empregada para esterificação do (*E*)-meio-éster itacônico e formação da cumarina **76** revela que para a reação de Wittig empregando **21s** prevalece a formação do isômero *E*, porém, com a formação de **76**, derivado do isômero *Z*, em uma proporção relativamente alta ao se comparar com os demais resultados apresentados no esquema 31. Entretanto, sob condição ácida, nada se pode afirmar quanto a possibilidade de isomerização dos intermediários envolvidos.

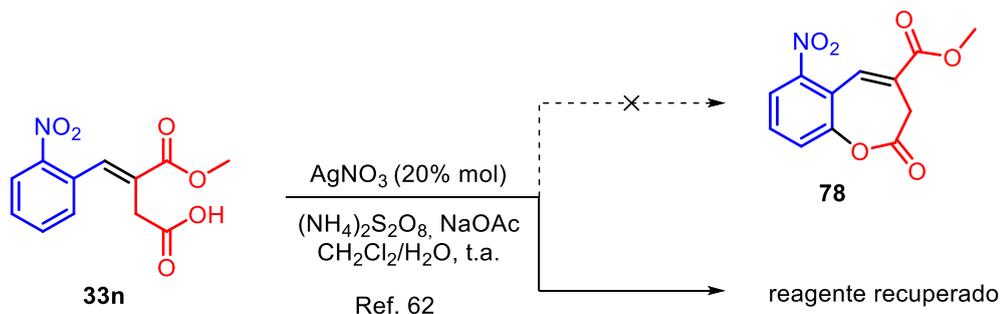


**Esquema 33.** Tentativa de síntese da indenona **77**.

Visualizando acessar novas aplicações sintéticas para os meio-ésteres itacônicos, investigou-se a reatividade desses frente a condições de ciclização intramolecular a partir da formação de radicais na porção ácido carboxílico da estrutura.

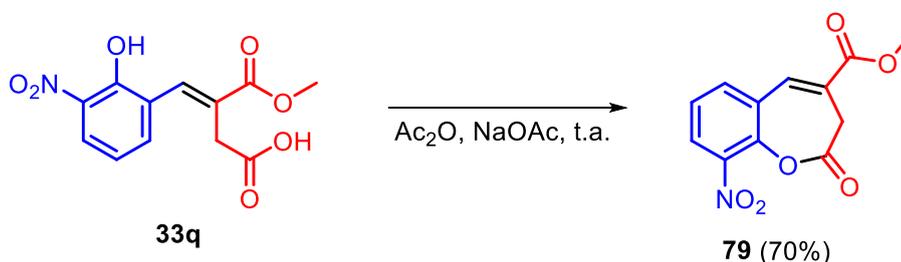
Inicialmente, foi testado um método descrito na literatura de ciclização descarboxilativa empregando  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_4$  como promotor radicalar na tentativa de

obtenção da indenona **77** (Esquema 33).<sup>61</sup> Durante a execução do experimento observou-se a formação uma nova substância na CCD, indicando que houve transformação. Entretanto, ao isolar e analisar o espectro de RMN de <sup>1</sup>H constatou-se que se tratava de uma mistura complexa, não sendo possível identificar a sua composição.



**Esquema 34.** Tentativa de síntese da benzoxapinona **78**.

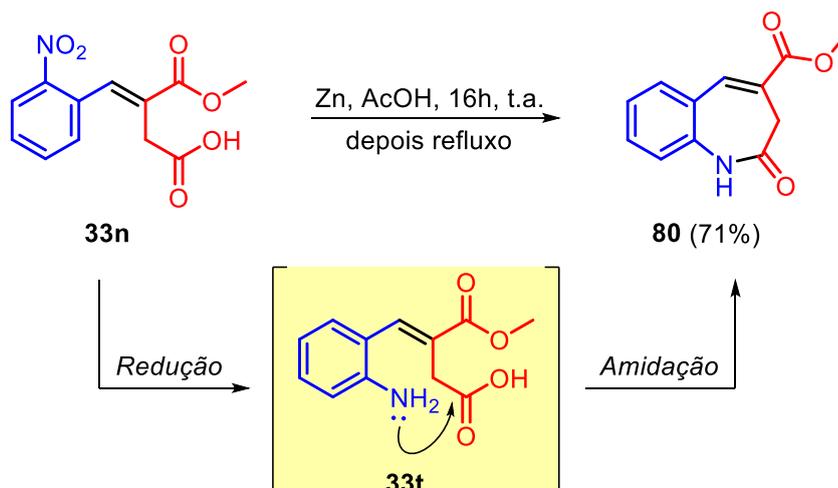
Uma nova condição foi testada na tentativa de ciclização dos itaconatos, dessa vez submetendo **33n** frente a nitrato de prata,  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  e meio básico na tentativa de acessar a benzoxapinona **78** (Esquema 34).<sup>62</sup> Não foi obtido sucesso na transformação e o reagente empregado na reação foi recuperado.



**Esquema 35.** Síntese da benzoxapinona **79**.

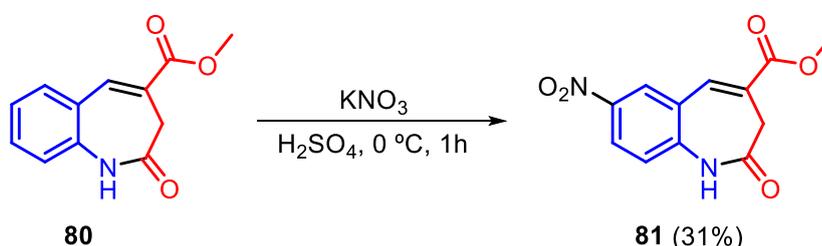
Ainda na tentativa de obter o núcleo benzoxapinona, visualizou-se a possibilidade de ciclização intramolecular do itaconato **33q** mediante a ativação da porção ácido carboxílico com anidrido acético e acetato de sódio, seguido do ataque da hidroxila fenólica adjacente, levando a formação do anel de sete membros. Dessa maneira, foi possível acessar a benzoxapinona **79** com 70% de rendimento (Esquema 35).

Tendo em vista a possibilidade de ciclização na presença de um heteroátomo nucleofílico adjacente na estrutura, foi realizada a redução quimiosseletiva do grupo nitro em **33n**, empregando zinco e ácido acético, levando a formação do intermediário **33t** detectado na análise de CCD. Após 16 horas, a mistura foi aquecida levando a formação da benzoazepinona **80** com 71% de rendimento (Esquema 36).



**Esquema 36.** Síntese da benzoazepinona **80** através da reação de redução/amidação *one-pot*.

Com o intuito de ampliar o escopo para obter outras benzoazepinonas, foi investigado a possibilidade de nitrar **80**. Assim, foi testado o método de nitração já conhecido para a isatina, com nitrato de potássio em ácido sulfúrico, e foi possível acessar a benzoazepinona **81** com 31% de rendimento (Esquema 37).



**Esquema 37.** Reação de nitração da benzoazepinona **80**.

A nitração do produto isolado foi identificada na posição *para* em relação ao átomo de nitrogênio, assim como esperado e observado na isatina, sendo confirmado pelo padrão de multiplicidade observado nos sinais de hidrogênio no espectro de RMN.

No espectro de hidrogênio, é possível identificar os sinais referentes ao NH, a metoxila e o metileno em 11,02, 3,81 e 3,23 ppm respectivamente. Na região dos aromáticos, observa-se o sinal mais protegido em 7,36 ppm como um dubleto de constante  $J = 9$  Hz, acoplando com o sinal em 8,25 ppm. O sinal em 8,25 ppm se apresenta como um duplo dubleto, por acoplar com o sinal mencionado anterior, e apresentar um acoplamento tipo  $^4J$  a longa distância com sinal em 8,53 ppm, com constante de  $J = 2$  Hz (Figura 13).

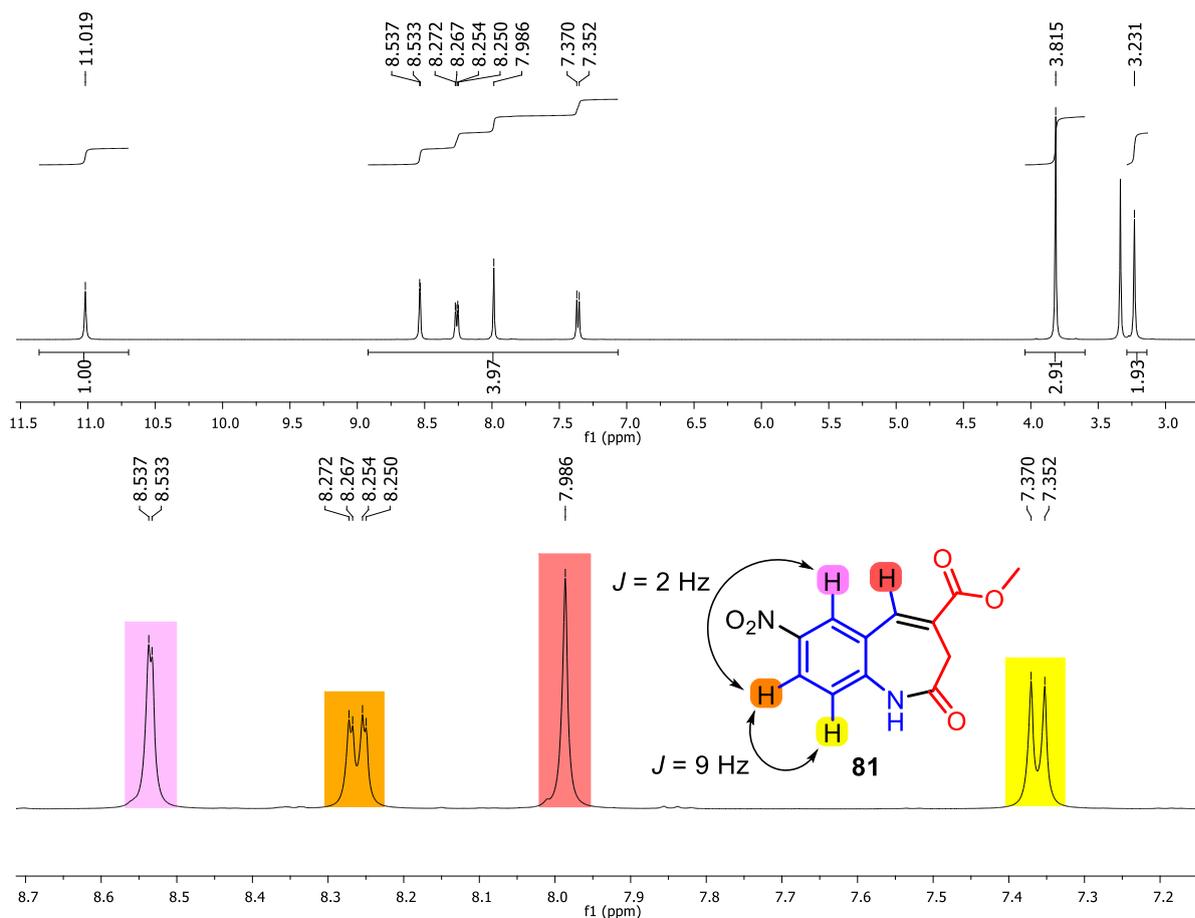


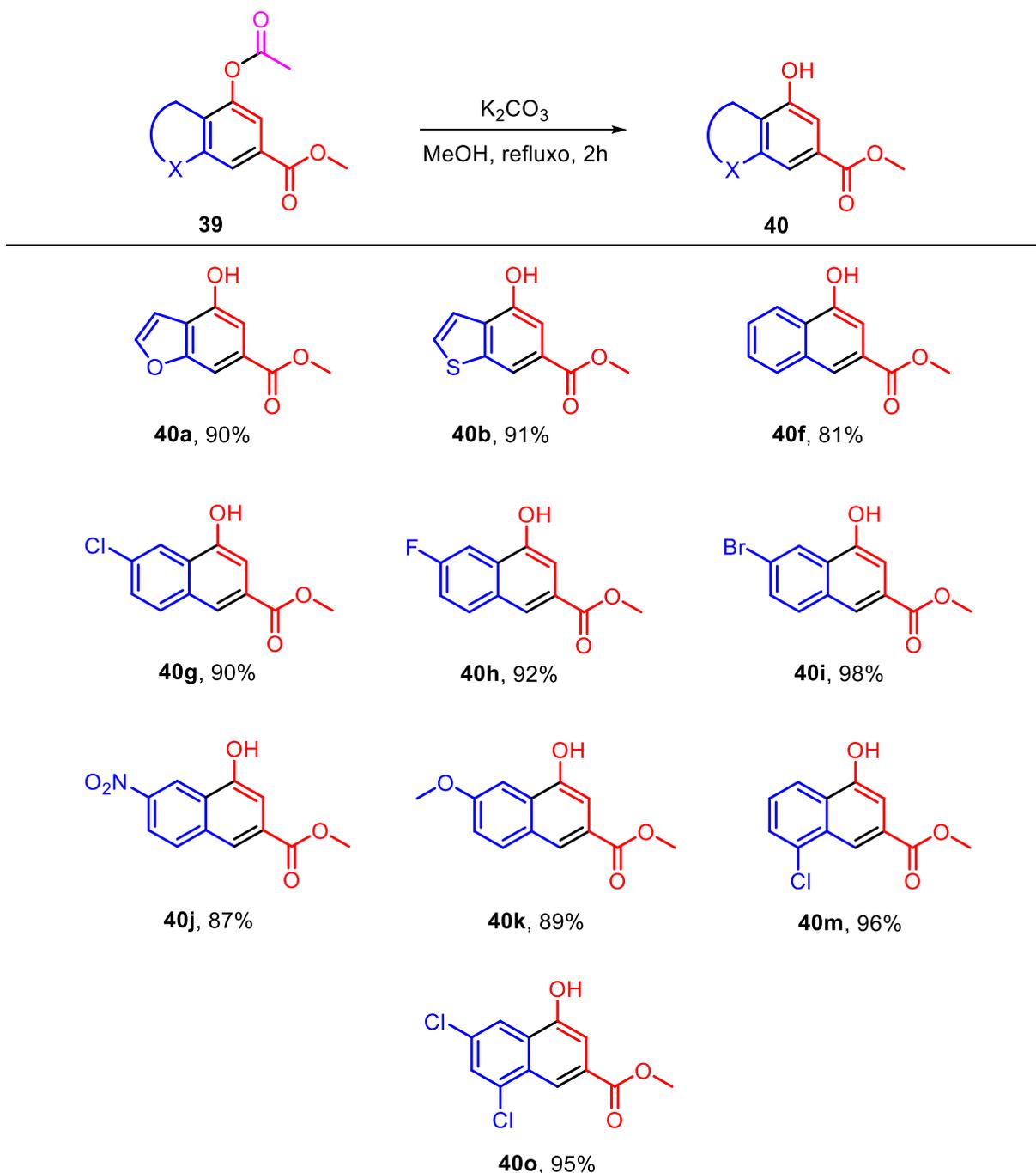
Figura 13. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da benzoazepinona **81**.

### 3.3 Síntese de $\alpha$ -naftóis, benzo[a]fenazinas e pirido[2,3-a]fenazinas

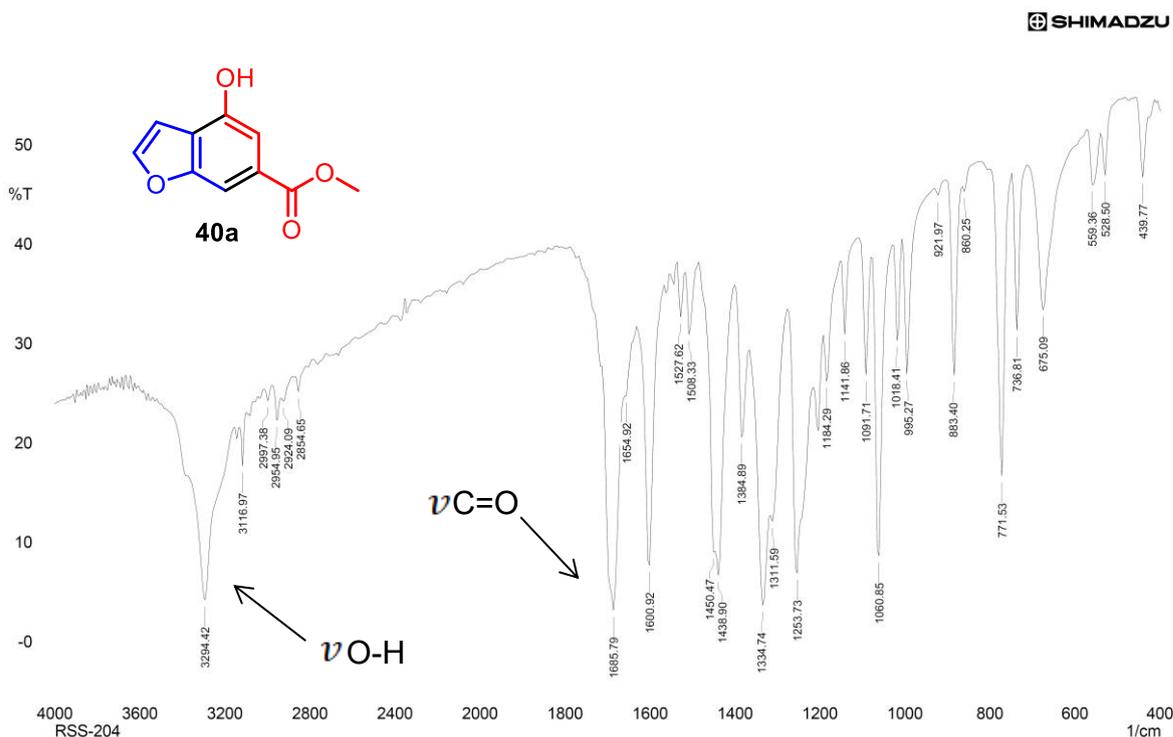
A partir dos benzo-heterociclos (**39a-d**) e 4-acetóxinaftalenos (**39f-o**) sintetizados, visualizou-se a possibilidade de transformação para obter a hidroxila livre como ponto chave para realizar modificações sintéticas na estrutura, principalmente para acessar núcleos quinonas empregando métodos oxidativos com reagentes de iodo hipervalente.

Para isso, foram adaptados métodos conhecidos na literatura de desacetilação de grupos fenólicos via alcoólise em meio básico. A reação foi testada com alguns das moléculas sintetizadas e em todos os casos foram obtidos rendimentos excelentes, na faixa de 81% a 98% (Esquema 38).

**Esquema 38.** Reação de desacetilação via metanólise em meio básico.



O sucesso na obtenção do produto desacetilado pode ser avaliado de maneira simples ao analisar o espectro na região do infravermelho (IV). Por exemplo, para a molécula **40a**, surgimento do estiramento O-H na região de  $3294\text{ cm}^{-1}$  e único sinal de estiramento C=O em  $1686\text{ cm}^{-1}$ , associado ao desaparecimento do estiramento C=O em  $1767\text{ cm}^{-1}$  observado no material de partida, indicam a remoção do grupo acetil na molécula (Figura 14).



**Figura 14.** Espectro no IV(KBr) do 4-hidroxibenzofurano-6-carboxilato de metila (**40a**).

Resgatando a rota de síntese total da tabamida A (**41**) reportada na literatura e avaliando as modificações realizadas no benzofurano **40a** até obter o intermediário chave **84**,<sup>33</sup> enxergou-se a possibilidade de uma nova rota sintética para obter **86**, como um intermediário equivalente a **84**, empregando uma rota mecanoquímica com menor número de etapas (Esquema 39).

Já é conhecido na literatura métodos de redução de grupos ésteres empregando borohidreto de sódio e cloreto de lítio em mecanoquímica.<sup>39, 63</sup> Neste método, o borohidreto de sódio é convertido em borohidreto de lítio<sup>10</sup> através de uma reação de dupla troca e este reage com a carbonila em uma reação de redução levando a formação do respectivo álcool.

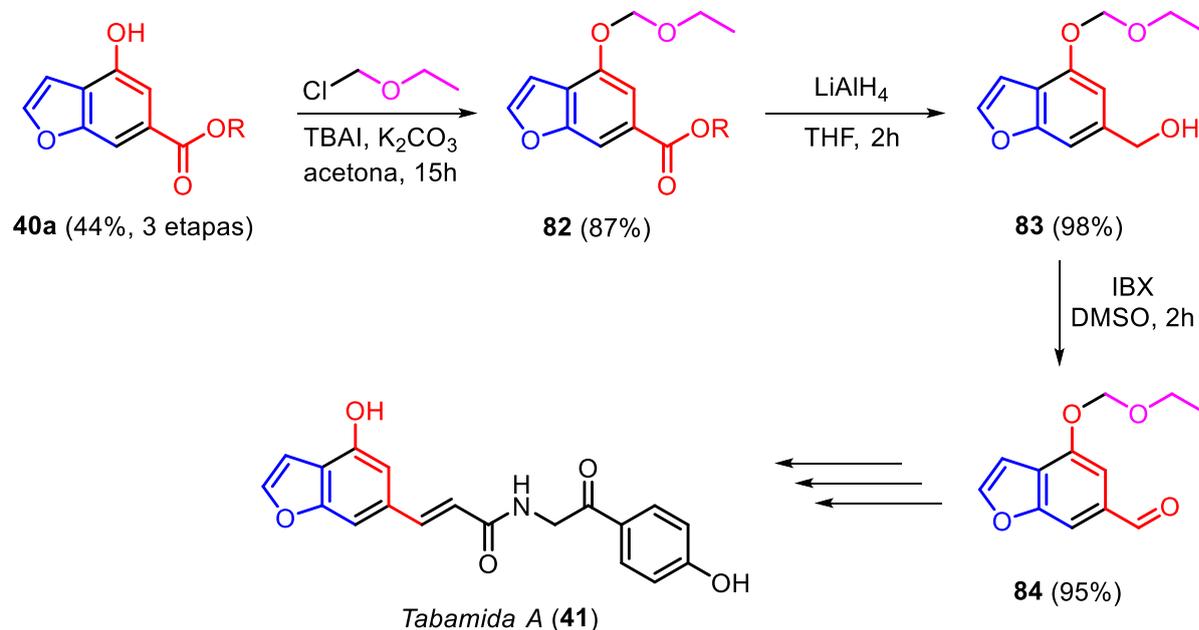
Assim, esse método foi empregado para reduzir as duas carbonilas de éster em **39a** levando diretamente formação do benzofuranol **85** com 60% de rendimento (Esquema 40).

A formação do benzofuranol **85** esperado foi avaliada por infravermelho, ao detectar o desaparecimento dos estiramentos C=O e surgimento do estiramento O-H em 3410 cm<sup>-1</sup> (Figura A175, Anexo A), e corroborada pelo espectro de RMN.

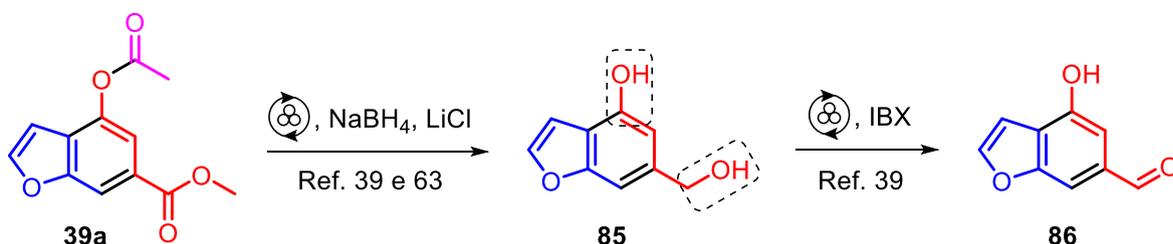
No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, o sinal integrado pra dois em 4,50 ppm corresponde ao metileno formado pela redução do grupo éster. Além disso, é possível

destacar também o desaparecimento do sinal referentes as metilas e o surgimento do sinal do hidrogênio fenólico em 9,84 ppm (Figura 15).

*Modificações de 40a na síntese total da tabamida A*

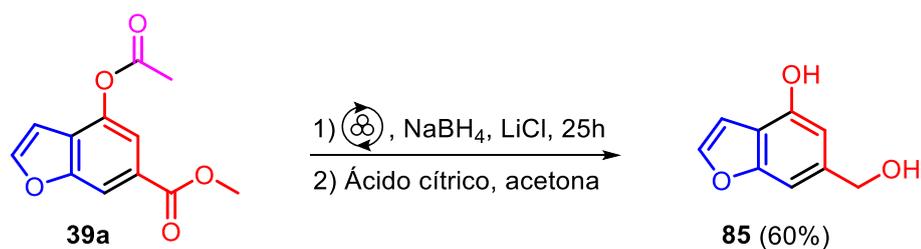


*Nova rota idealizada na síntese total da tabamida A partindo de 39a*

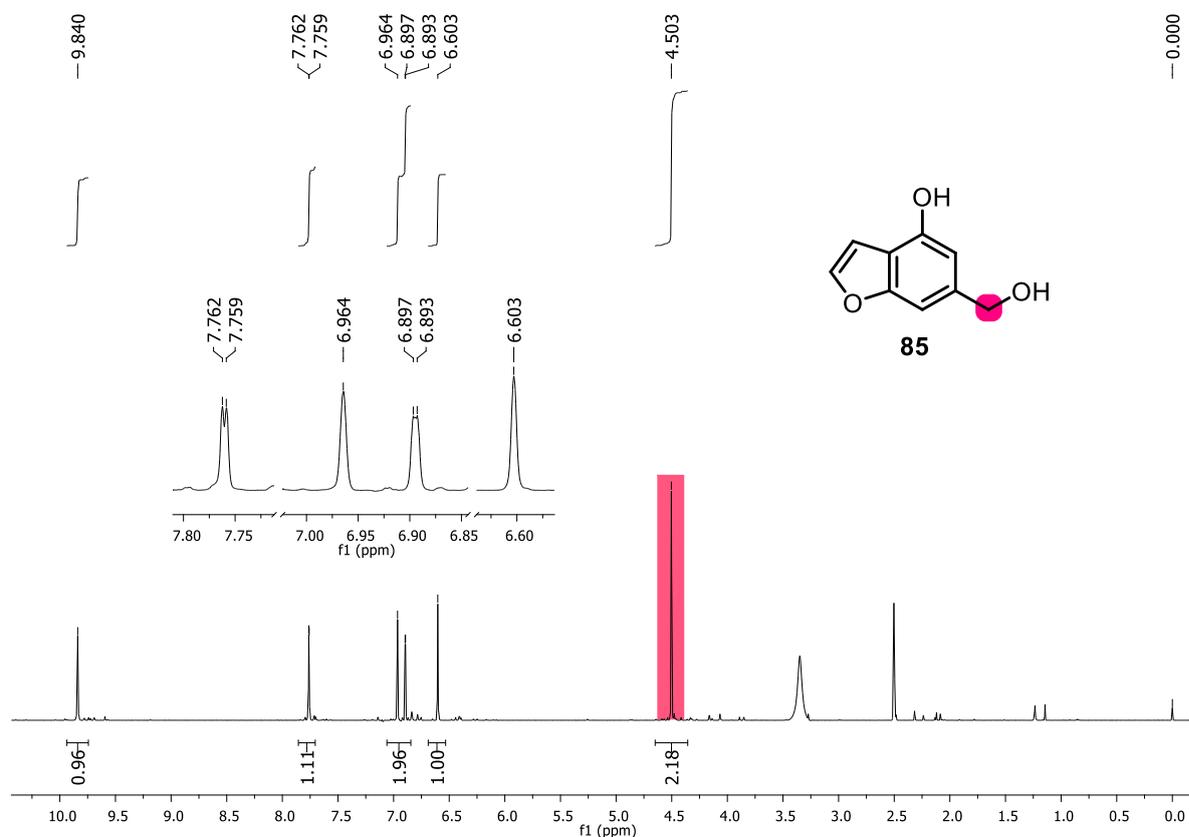


**Esquema 39.** Etapas de modificações em **40a** na síntese total da tabamida A e nova rota mecanoquímica idealizada partindo de **39a**.

De posse do benzofuranol **85**, tentou-se empregar a metodologia descrita na literatura de oxidação de álcoois empregando IBX em mecanoquímica<sup>39</sup> para tentar acessar o aldeído **86** com a expectativa de uma oxidação quimiosseletiva (Esquema 39).

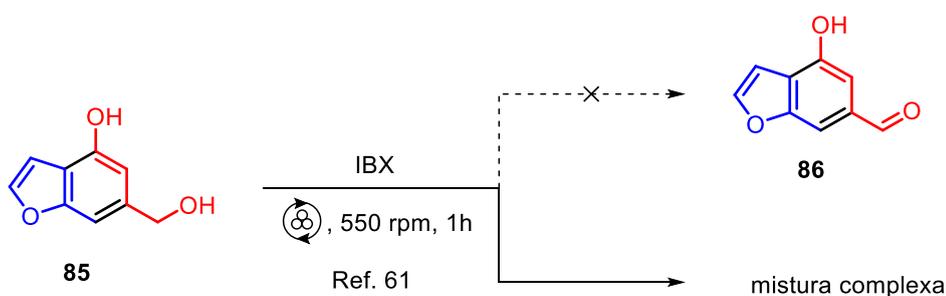


**Esquema 40.** Reação redução de **39a** via mecanoquímica.



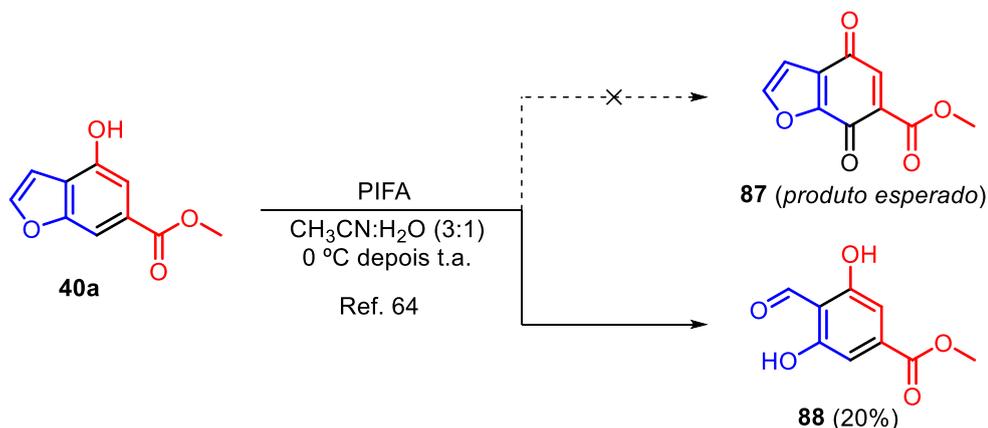
**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol (**85**).

Todavia, ao realizar a reação, observou-se por análise de CCD a formação de múltiplas manchas, indicando que a oxidação ocorreu através da hidroxila fenólica livre e da porção álcool, levando a formação de uma mistura complexa (Esquema 41). A despeito de não obter uma oxidação quimiosseletiva, indicando que a proteção do grupo fenol se faz necessário nessas condições, a rota empregando mecanoquímica se apresenta promissora, sendo necessário estudos futuros devotados sobre essas condições.



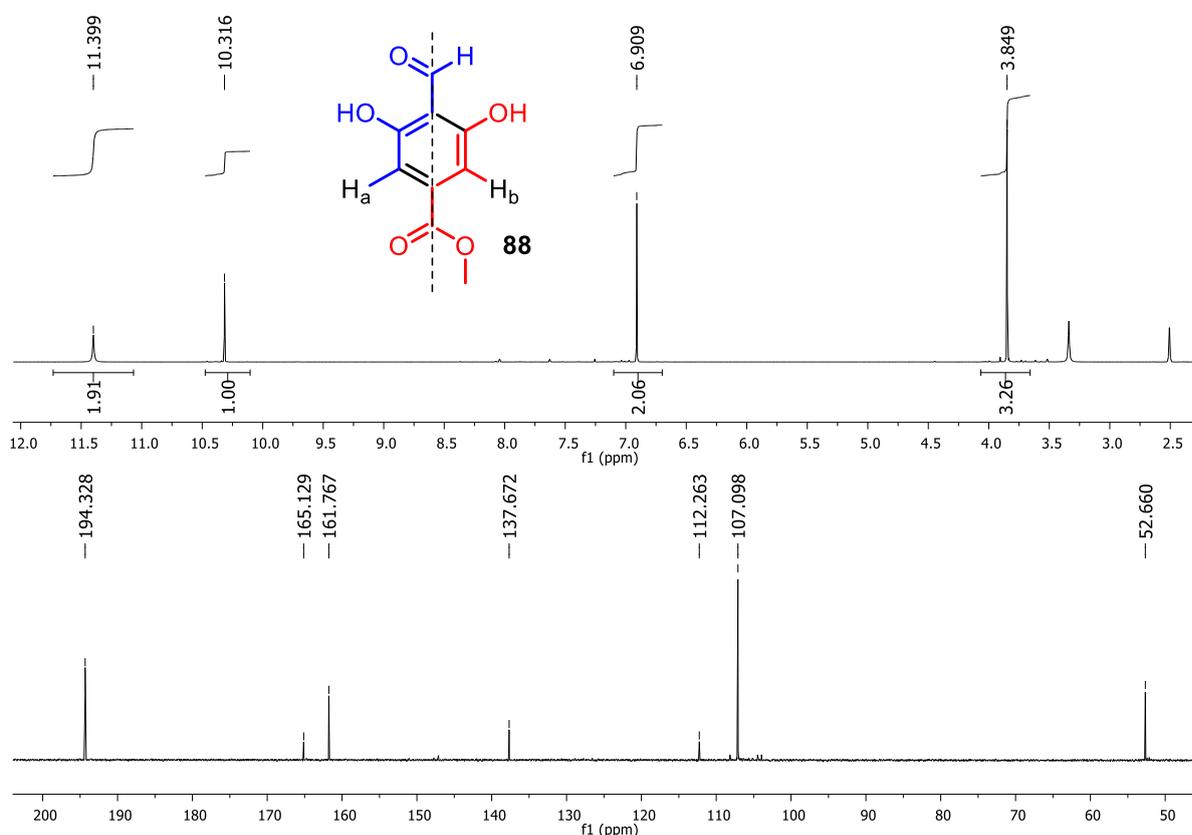
**Esquema 41.** Tentativa de oxidação seletiva de **85** empregando IBX em mecanoquímica.

Tendo em vista a reatividade da hidroxila fenólica frente ao IBX, foi investigado o uso de outro reagente de iodo hipervalente na tentativa de obter o híbrido furano-1,4-benzoquinona **87** (Esquema 42). Assim, o benzofurano **40a** foi submetido a reação com PIFA, empregado na oxidação para formação de 1,4-quinonas, através de um método já descrito na literatura.<sup>64</sup>



**Esquema 42.** Clivagem C-C oxidativa de **40a** empregando PIFA.

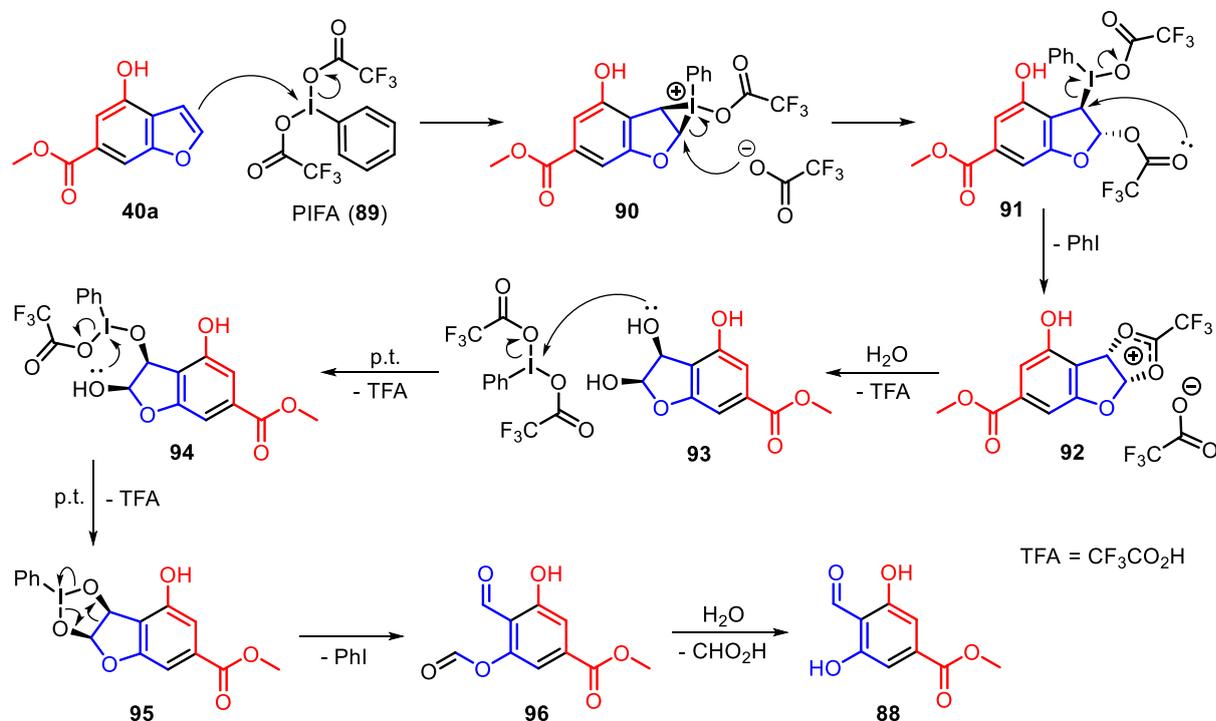
Diferente da furano-1,4-benzoquinona esperada, reação entre o benzofurano **40a** e o PIFA levou a formação do aldeído **88**, através de uma reação de clivagem C-C oxidativa, com 20% de rendimento (Esquema 42).



**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (cima) e  $^{13}\text{C}$  (baixo) de **88**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido nessa transformação apresentava o sinal da metoxila em 3,85 ppm, o sinal de um hidrogênio em 10,32 ppm e um único sinal de hidrogênio integrado pra dois em 6,91 ppm. O único sinal observado na região dos aromáticos levou a suspeita da formação de uma estrutura que apresentava algum grau de simetria. Além disso, no espectro de carbono foi observado o sinal em 194,3 ppm que indicava a presença de um carbono pertencente a aldeído ou cetona (Figura 16).

Conhecendo os precedentes de clivagem oxidativa empregando reagentes de iodo hipervalente,<sup>65-68</sup> chegou-se na proposta da reação ter ocorrido pela porção enol de **40a**, levando a clivagem da ligação C-C, formando o aldeído **88**. O aldeído proposto apresenta simetria que justifica o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido, com o sinal em 6,91 ppm pertencendo a  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$ , o sinal em 10,32 ppm ao hidrogênio do aldeído e o sinal integrado pra dois em 11,40 ppm aos O-H fenólicos. Além disso, são observados sete carbonos no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , sendo um deles pertencente à carbonila do aldeído, outro da carbonila de éster em 165,1 ppm e outro a metoxila, corroborando a proposta da estrutural (Figura 16).

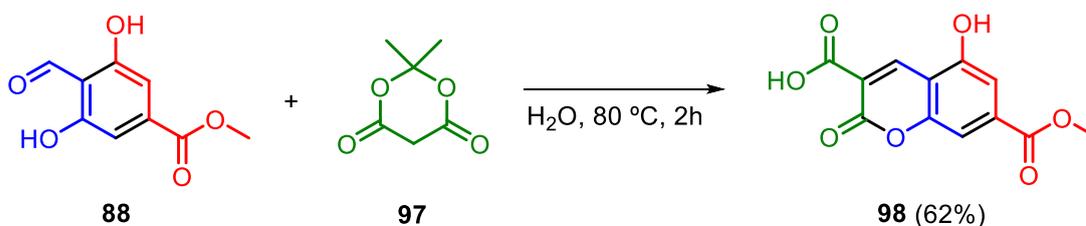


**Esquema 43.** Proposta de mecanismo para clivagem C-C oxidativa.

O mecanismo proposto para essa transformação passa pelo ataque de **40a** ao PIFA, através da ligação dupla do anel furano, levando a formação do intermediário **90** com ciclo de três membros. Em seguida, o anel formado é clivado pelo ataque do

ânion trifluoracetato, liberado anteriormente no meio, levando ao intermediário **91**. A presença do grupo trifluoracetila adjacente expulsa iodobenzeno, através de um ataque intramolecular, resultando no carbocátion **92** que hidrolisa em sequência para formar o diol **93**. O diol formado reage com mais uma unidade de PIFA, ciclizando e resultando no intermediário **95** que logo colapsa levando à estrutura **96** e liberando iodobenzeno no meio. O intermediário **96** é hidrolisando formando ácido fórmico e o produto isolado **88** (Esquema 43).<sup>67, 68</sup>

Para embasar a proposta estrutural do produto de clivagem obtido, foi realizada uma reação conhecida na literatura entre 2-hidróxi-aldeídos e ácido de Meldrum (**97**) para acessar ácidos cumarino-3-carboxílicos.<sup>69</sup> Assim, ao submeter o aldeído **88** à reação derivatização estrutural, obteve-se a cumarina **98** com 62% de rendimento (Esquema 44), corroborando a estrutura proposta para **88** anteriormente.

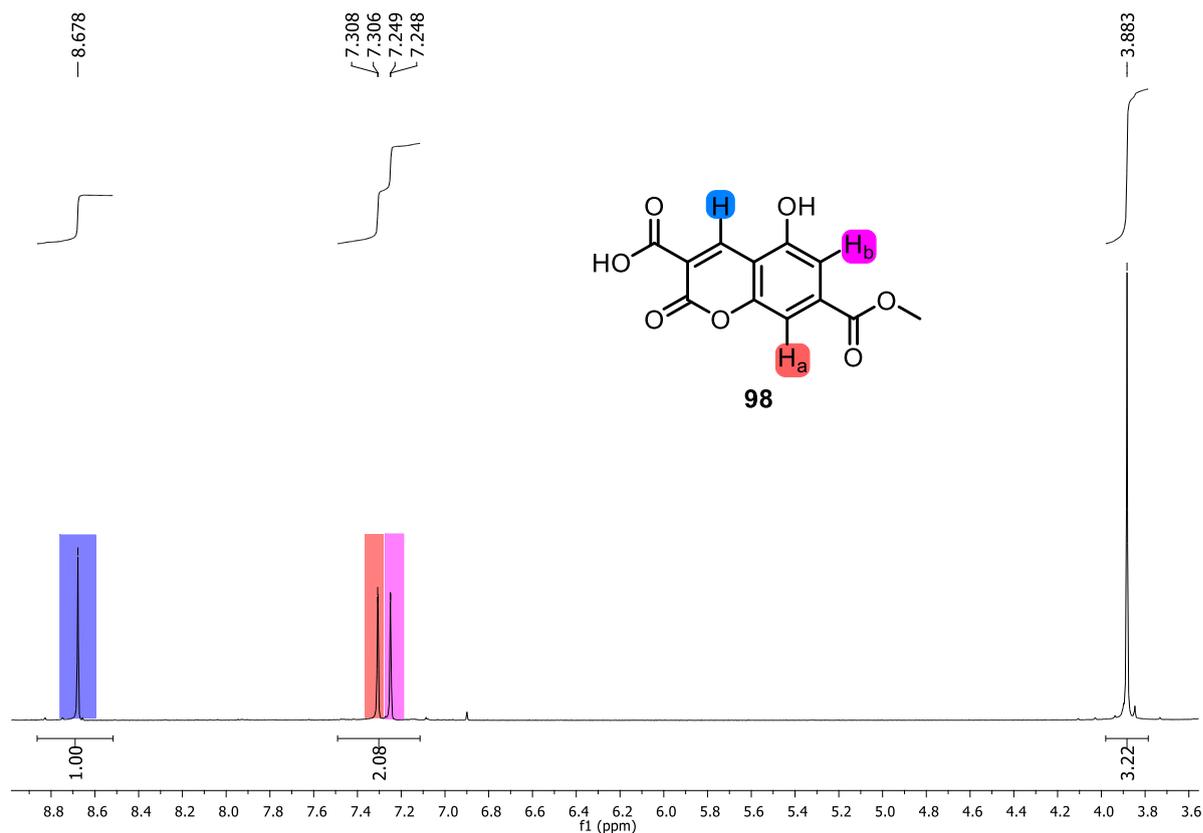


**Esquema 44.** Derivatização estrutural de **88** para acessar a cumarina **98**.

A formação de **98** levaria a quebra da simetria presente em **88** e assim seria possível diferenciar  $H_a$  e  $H_b$  no espectro de RMN. Então, ao isolar o produto de condensação e analisar o espectro de hidrogênio, observou-se a presença de três sinais distintos na região dos aromáticos, dois deles em 7,25 e 7,31 ppm, pertencentes a  $H_b$  e  $H_a$  respectivamente, e o terceiro em 8,68 ppm, referente ao hidrogênio do anel cromenona (Figura 17).

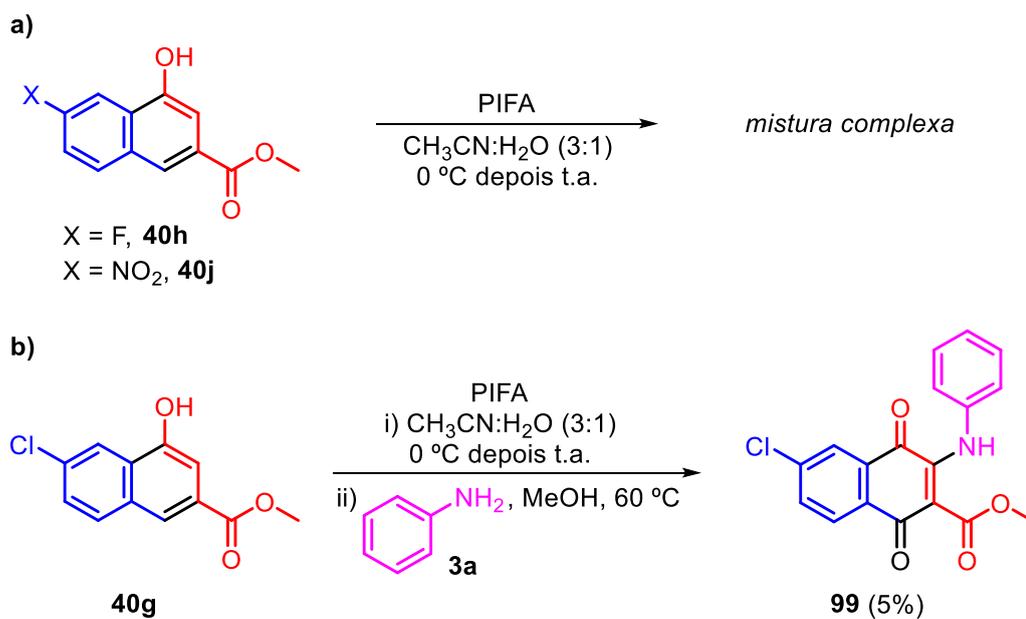
Ainda na tentativa de acessar as 1,4-quinonas, a oxidação com PIFA foi investigada frente aos naftóis **40h** e **40j**. O material isolado dessas reações se apresentou como uma mistura complexa, porém, pela análise de RMN, havia indícios da reação de oxidação e formação da 1,4-naftoquinona no meio reacional (Esquema 45a).

Sabendo que 1,4-naftoquinonas reagem frente a anilinas através da adição de Michael, foi investigado uma nova reação de oxidação com **40g**. O material bruto isolado na etapa de oxidação foi submetido a reação frente a anilina e, por análise de CCD, observou-se a formação de vários produtos no meio, sendo possível isolar a amino-naftoquinona **99** com 5% de rendimento (Esquema 45b).



**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da cumarina **98**.

Através do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , é possível identificar o surgimento dos sinais das carbonilas características de 1,4-naftoquinonas em 180,6 e 178,8 ppm (Figura A187).



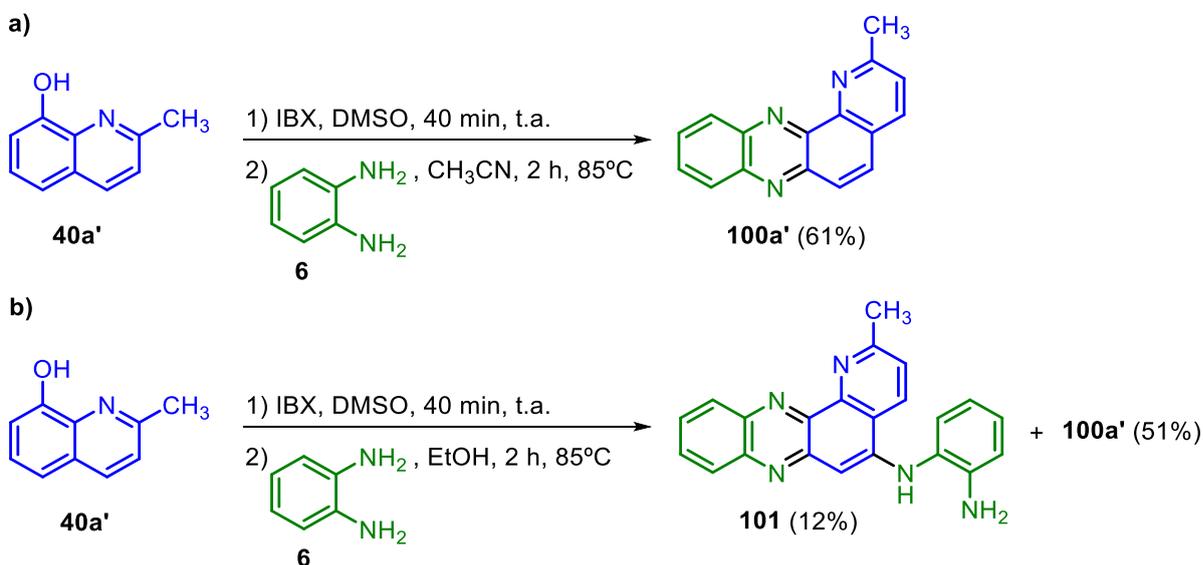
**Esquema 45. a)** Tentativa de síntese de 1,4-naftoquinonas via oxidação com PIFA.

**b)** Síntese da amino-1,4-naftoquinona **99**.

Devido as limitações encontradas na aplicação dos naftóis na obtenção de 1,4-naftoquinonas, partiu-se então para tentativa de aplicação para chegar às 1,2-naftoquinonas e seus derivados.

Para testes iniciais, escolheu-se então avaliar a oxidação da 2-metil-8-hidroxiquinolina (**40a'**) frente ao IBX em DMSO devido a sua maior disponibilidade em nosso laboratório e, principalmente, devido aos poucos relatos de oxidação de 8-hidroxiquinolinas na literatura, encontrados apenas dois.<sup>70, 71</sup> Em sequência, o intermediário 1,2-quinona seria interceptado através da reação com *o*-fenilendiamina (**6**), levando a formação da 2-metilpirido[2,3-*a*]fenazina (**100a'**) em uma abordagem telescópica (Esquema 46).

A etapa de oxidação com IBX foi fixada, adaptando um método já descrito,<sup>43</sup> e a de condensação com **6** foi avaliada frente a dois solventes, acetonitrila e etanol. A reação em acetonitrila levou a formação da pirido[2,3-*a*]fenazina **100a'** esperada com 61% de rendimento (Esquema 46a). Por outro lado, a reação em etanol levou a formação de **100a'** com 51% juntamente à formação de um produto lateral, a pirido[2,3-*a*]fenazin-5-amina **101** com 12% de rendimento (Esquema 46b). Assim, a acetonitrila foi escolhida para realizar as demais reações.

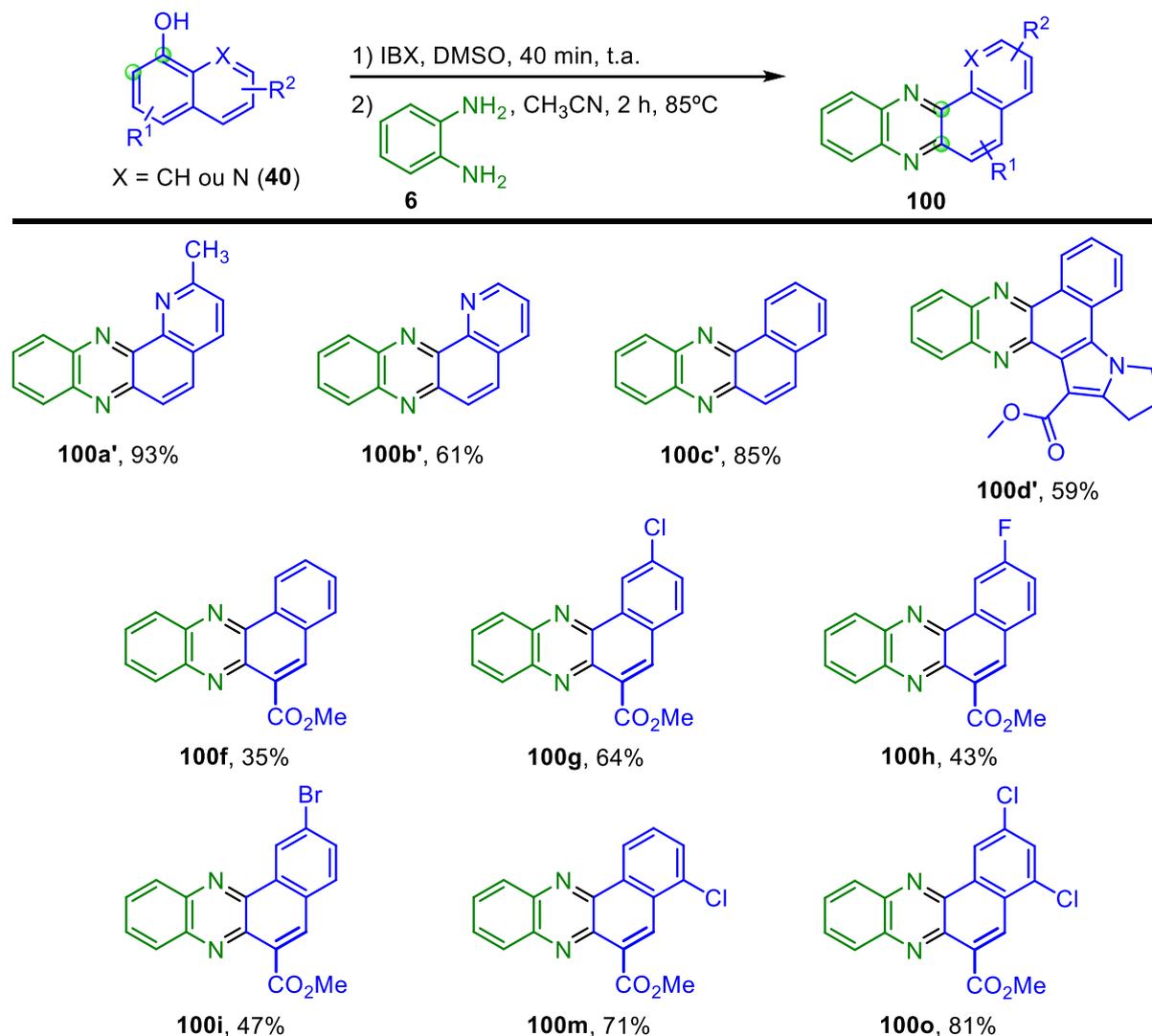


**Esquema 46.** Teste de solvente na síntese telescópica da 2-metilpirido[2,3-*a*]fenazina (**100a'**).

A capacidade da pirido[2,3-*a*]fenazina **100a'** atuar como ligante e formar complexos metálicos foi avaliada qualitativamente ao mistura-la com acetato de cobre (II) em solução etanólica e observar a mudança de coloração da solução para um roxo intenso (Figura B8, Anexo B).

A ampliação do escopo foi realizada empregando outros substratos e alguns dos nãftóis sintetizados, sendo eles **40f**, **40g**, **40h**, **40i**, **40m** e **40o**, fornecendo uma pequena biblioteca de benzo[*a*]fenazinas inéditas na literatura (Esquema 47).

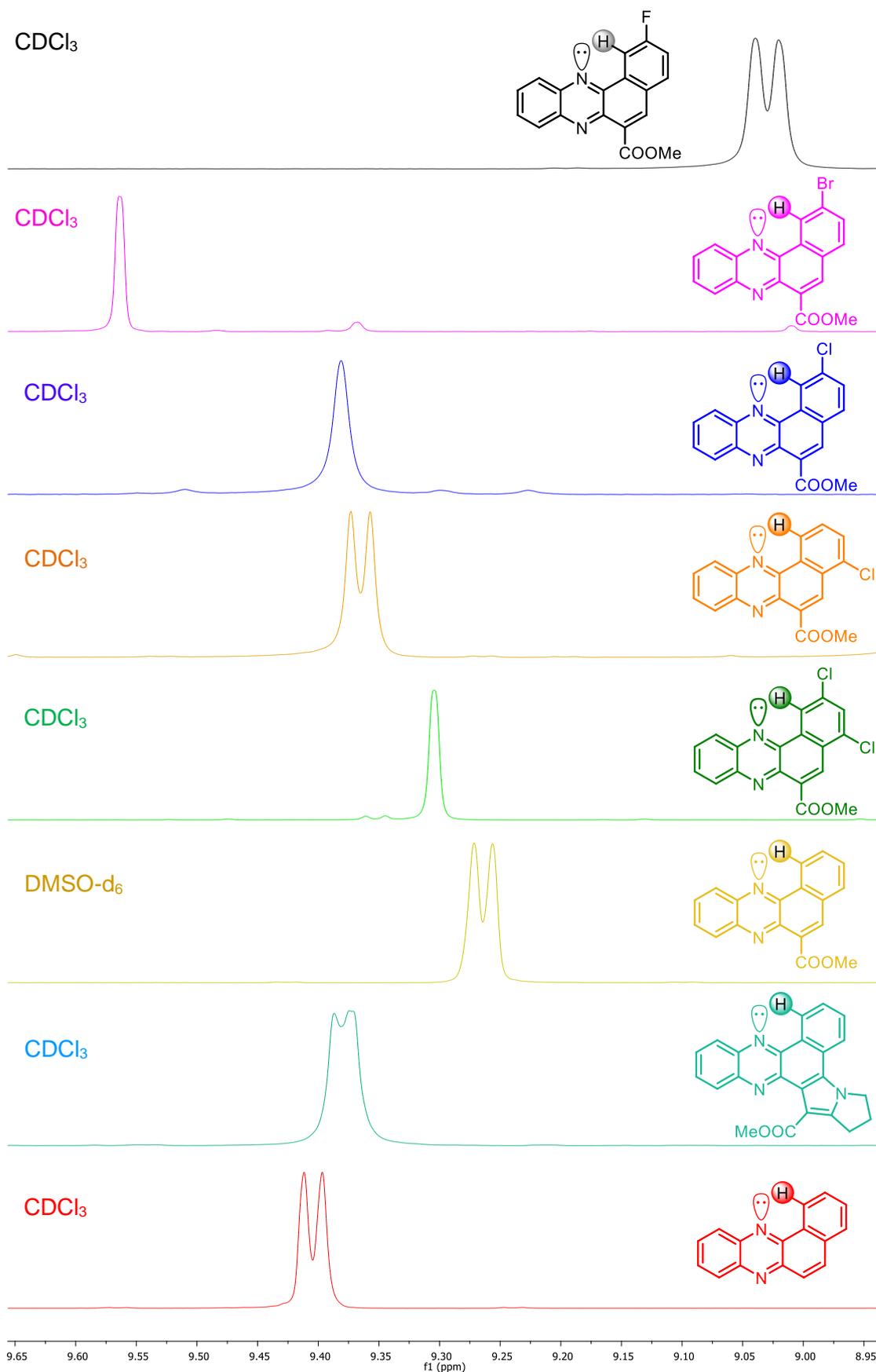
**Esquema 47.** Síntese telescópica de pirido[2,3-*a*]fenazinas e benzo[*a*]fenazinas.



As benzo[*a*]fenazinas sintetizadas apresentam um comportamento característico no espectro de RMN de <sup>1</sup>H, em que o hidrogênio voltado para dentro da concavidade do sistema fenazina apresenta um deslocamento químico relativamente alto para hidrogênios de anéis aromáticos, observados na região entre 9,00 e 9,55 ppm (Figura 18).

Devido à estrutura rígida desse sistema, o fenômeno observado pode ser explicado por um efeito de compressão estérica. Nesse efeito, a nuvem eletrônica do átomo de hidrogênio voltado para a parte concava da estrutura sofre repulsão pelo par de elétrons não ligante do nitrogênio, por se localizarem espacialmente próximos. Assim, o núcleo desse átomo de hidrogênio se encontrará mais desprotegido e como

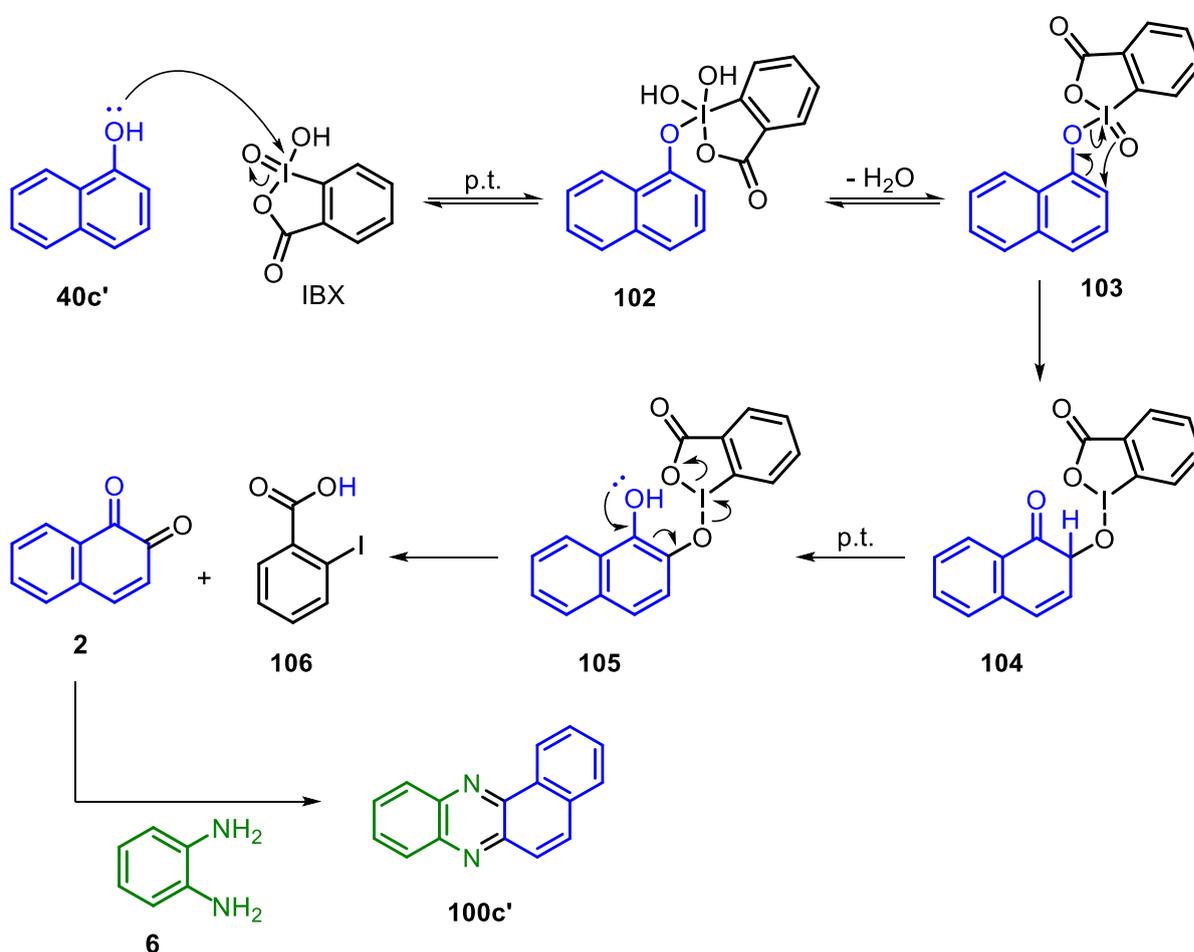
consequência irá apresentar um deslocamento maior que o esperado (Figura 18).<sup>72</sup>



**Figura 18.** Efeito de compressão estérica no deslocamento químico do hidrogênio

voltado para concavidade nas benzo[*a*]fenazinas.

O mecanismo de oxidação com IBX para os naftóis e derivados é seletivo na posição *orto* pois, após o ataque da hidroxila fenólica, o intermediário **103** formado leva a uma transferência do oxigênio da porção IBX na posição adjacente, formando o intermediário **104**. Esse, logo tautomeriza para a formação de **105**, reestabelecendo a hidroxila e expulsando ácido *o*-iodobenzóico (**106**) no meio, formando a 1,2-naftoquinona (**2**).<sup>70</sup> Por fim, a *o*-fenilenodiamina (**6**) adicionada em sequência condensa com as carbonilas da 1,2-quinona levando a formação da benzo[*a*]fenazinas e pirido[2,3-*a*]fenazinas (Esquema 48).



**Esquema 48.** Mecanismo de oxidação com IBX seguido da condensação com *o*-fenilenodiamina (**6**).

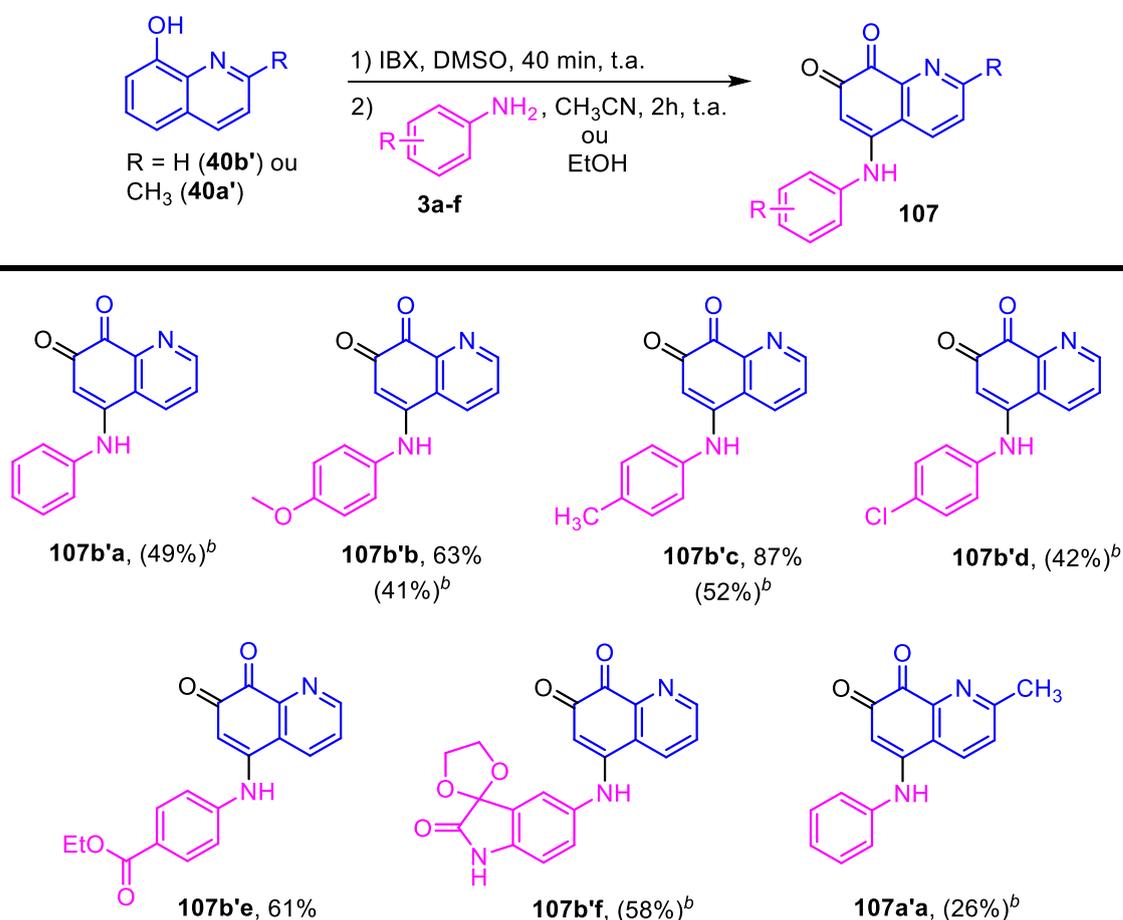
### 3.4 Síntese de 5-amino-7,8-quinolinoquinonas, pirido[2,3-*a*]fenazina-5-aminas e híbridos quinolina-oxazól

A despeito de ser um método de oxidação conhecido para obtenção de 1,2-

quinonas, há poucos relatos do uso de IBX para oxidação de 8-hidroxiquinolinas (**40a'** e **40b'**), sendo encontrado apenas em um artigo<sup>70</sup> e uma patente.<sup>71</sup> Nesse cenário, foi investigado o potencial sintético na obtenção de novas moléculas empregando a oxidação de 8-hidroxiquinolinas com IBX em abordagens telescópicas.

Inicialmente, foi investigado a possibilidade de adicionar anilinas para reagir com o intermediário 1,2-quinona derivado das quinolinas, na tentativa de acessar de 5-amino-7,8-quinolinoquinonas (**107**) através de uma adição de Michael. Variando as anilinas (**3a-f**), foi possível acessar novas 5-amino-7,8-quinolinoquinonas (**107**) com rendimentos que variam entre 26% e 87% (Esquema 49).

**Esquema 49.** Síntese telescópica de 5-amino-7,8-quinolinoquinonas (**107**).



<sup>a</sup> As reações foram executadas em balão de 10 mL com **40** (0,5 mmol), IBX (0,6 mmol) e **3** (0,6 mmol).

<sup>b</sup> Rendimentos obtidos com etapa 2) em EtOH em parênteses. <sup>c</sup> Rendimento isolado.

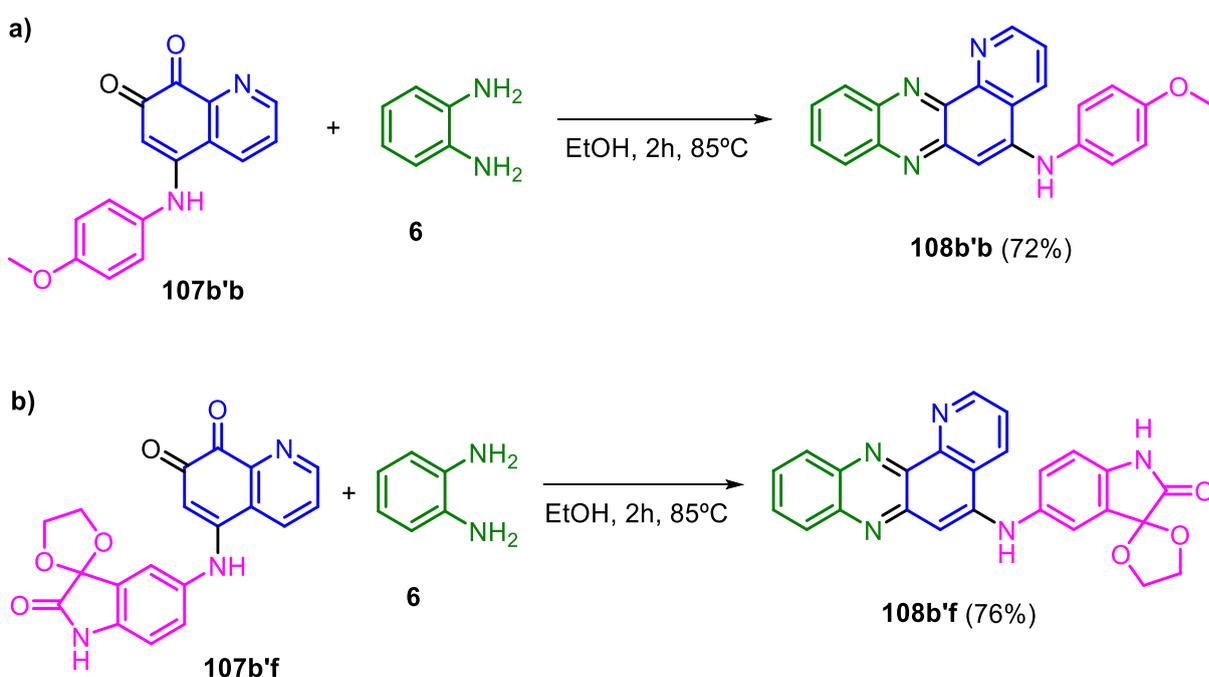
A despeito da obtenção desses núcleos já serem descritos em uma patente,<sup>71</sup> o método apresentado não necessita o uso de coluna cromatográfica para isolar os produtos, sendo necessário apenas uma filtração do material precipitado, além de apresentar melhores rendimentos quando comparado para três exemplos em comum (**107b'b**, **107b'c** e **107b'd**). Ademais, as moléculas **107b'a**, **107b'e**, **107b'f** e **107a'a**

são inéditas na literatura.

Notou-se que em alguns casos ao variar o solvente de etanol para acetonitrila, como para **107b'b** e **107b'c**, houve um aumento no rendimento do produto isolado. Suspeita-se que isso possa estar associado à solubilidade do produto formado no solvente, sendo menos solúvel em acetonitrila, conseqüentemente levando a maior quantidade de material precipitado no meio.

O grande desafio encontrado no estudo das 5-amino-7,8-quinolinoquinonas foi a dificuldade de caracterizar por RMN devido à baixa solubilidade dessas na maioria dos solventes orgânicos, sendo obtido apenas um RMN de  $^1\text{H}$  adequado para a molécula **107b'e** (Figura A253, Anexo A). A alternativa encontrada para caracterizar e confirmar a formação de **107** foi derivatizar com *o*-fenilenodiamina (**6**) e, de toda sorte, os derivados pirido[2,3-*a*]-fenazin-5-aminas (**108**) formados apresentaram solubilidade adequada para análise de RMN.

O teste de derivatização foi realizado para duas moléculas, **107b'b** que levou a formação de **108b'b** com 72% de rendimento e **107b'f** que formou **108b'f** com 76% de rendimento (Esquema 50). As derivatizações puderam corroborar a estrutura proposta e a obtenção das 5-amino-7,8-quinolinoquinonas **107b'b** e **107b'f** na etapa anterior, além de levar a obtenção de duas piridofenazin-5-aminas inéditas na literatura.



**Esquema 50.** a) Síntese da pirido[2,3-*a*]-fenazin-5-amina **108b'b** e b) da pirido[2,3-*a*]-fenazin-5-amina **108b'f**.

As rotas sintéticas para acessar as piridofenazinas são escassas na literatura, com poucos exemplos reportados (Esquema 51). Além disso, algumas das rotas descritas demandam multi-etapas no processo do preparo de reagentes para obtenção das mesmas<sup>73, 74</sup> e apresentam um escopo de produtos limitados.<sup>73-77</sup>

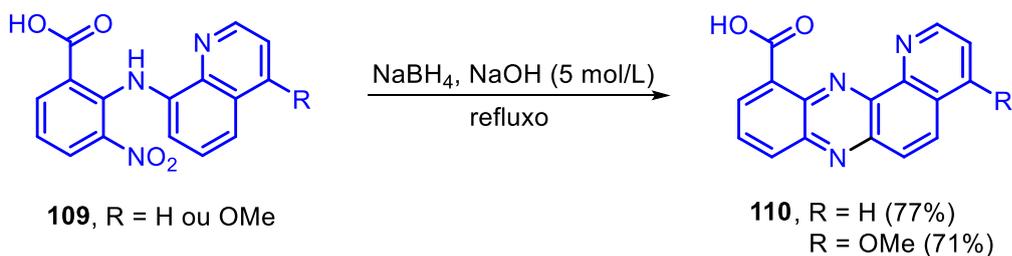
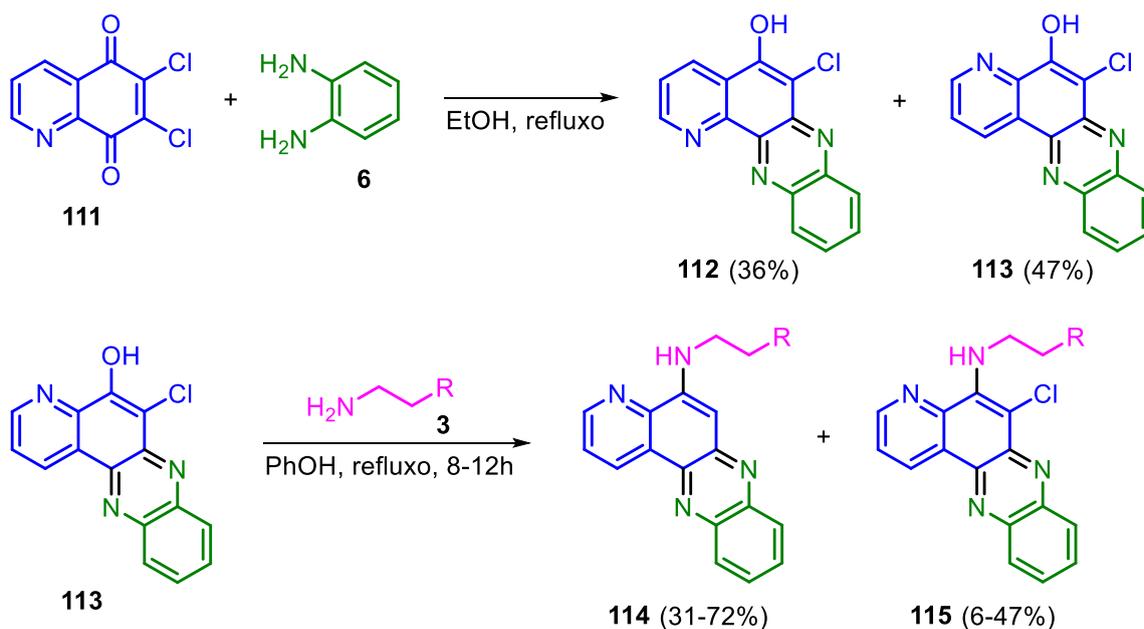
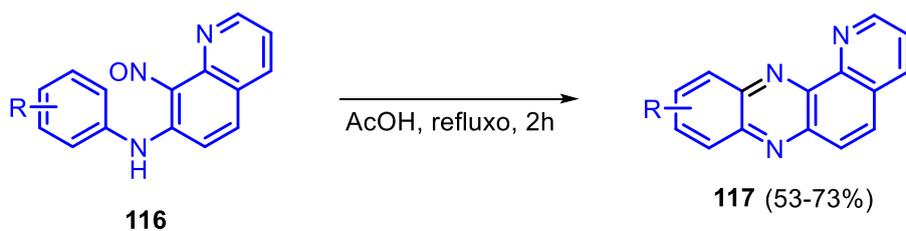
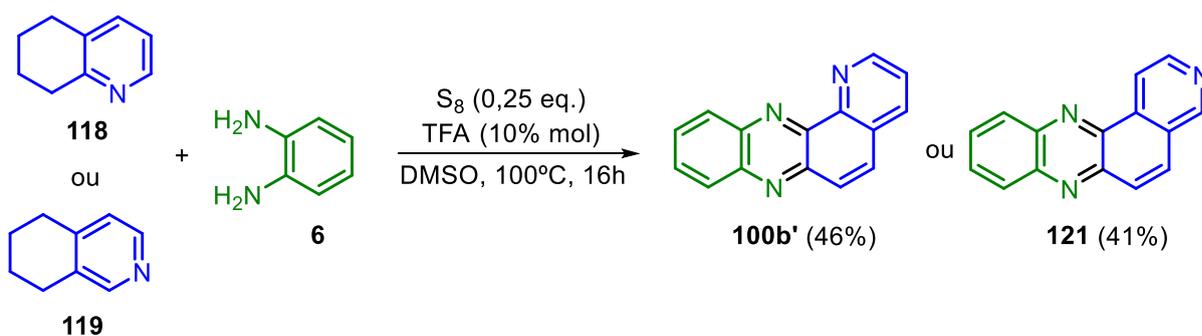
Uma das estratégias para acessar piridofenazinas é a ciclização intramolecular através de uma reação tipo Wohl-Aue empregando *N*-(2-nitrofenil)quinolin-8-aminas (**109**) em meio básico,<sup>73</sup> obtendo as piridofenazinas **110** com rendimentos de 77% e 71%, ou 7-amilamino-8-nitrosoquinolinas (**116**) em meio ácido,<sup>74</sup> com um escopo de piridofenazinas **117** com rendimentos que variam entre 53% e 73% (Esquema 51).

Além disso, empregando a 6,7-dicloroquinolino-5,8-diona (**111**) como material de partida em uma reação com a *o*-fenilenodiamina (**6**), é possível acessar as piridofenazinas **112** e **113** como uma mistura de regioisômeros. A reação entre o regioisômero **113** frente a aminas (**3**) leva formação das pirido[3,2-*a*]-fenazin-5-aminas **114** e **115** (Esquema 51), as quais apresentam propriedades fluorescentes e podem ser empregadas na determinação de DNA por titulação de fluorescência.<sup>75</sup>

Nguyen e colaboradores,<sup>76</sup> através de uma ciclização oxidativa partindo de 5,6,7,8-tetraidroquinolina (**118**) ou 5,6,7,8-tetraidroisoquinolina (**119**) frente a **6**, empregando enxofre elementar (S<sub>8</sub>) como oxidante, reportaram a síntese das piridofenazinas **100c'** e **121** respectivamente (Esquema 51). Entretanto, apenas dois exemplos foram descritos na obtenção das piridofenazinas através desse método.

Outras aplicações descritas para as piridofenazinas são sua capacidade de atuar como ligantes como ligantes na síntese de complexos fotoluminescentes de zinco(II) e cádmio(II)<sup>78</sup> e além de algumas delas apresentarem potencial atividade anticâncer.<sup>73</sup>

Tendo em vista o potencial de aplicação dessa classe de moléculas pelas suas propriedades fluorescentes e complexantes, bem como a escassez de métodos na literatura para acessá-las, juntamente ao sucesso no resultado obtido da derivatização das 5-amino-7,8-quinolinoquinonas **107b'b** e **107b'f**, imaginou-se a possibilidade de acessar pirido[2,3-*a*]-fenazin-5-aminas (**108**) inéditas na literatura de maneira telescópica, sem isolar os intermediários 5-amino-7,8-quinolinoquinonas (**107**), utilizando 8-hidroxiquinolinas (**40a'** e **40b'**) como material de partida (Esquema 52).

**Denny, 2002**

**An, 2013**

**Demidov, 2019**

**Nguyen, 2019**


**Esquema 51.** Panorama geral das rotas sintéticas descritas na literatura para acessar piridofenazinas.

Logo, fixando as etapas já estabelecidas para acessar **107**, foi incorporado uma terceira etapa no procedimento, com a adição de *o*-fenilenodiamina (**6**) para acessar **108**. O método telescópico estabelecido levou a obtenção de pirido[2,3-*a*]-fenazin-5-aminas inéditas na literatura, com rendimentos que variam entre 32% e 80% (Esquema 52) e sem a necessidade de separação do produto por coluna cromatográfica, isolados após três etapas de síntese apenas com uma filtração a vácuo.

As reações foram realizadas variando os grupos substituintes das anilinas, com grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica. Ao realizar as reações empregando a 4-nitroanilina (**3g**) foi possível observar que para segunda etapa, durante a formação do intermediário 5-amino-7,8-quinolinoquinona **107**, foi necessário aumentar o tempo de reação para 4 horas (Esquema 52).

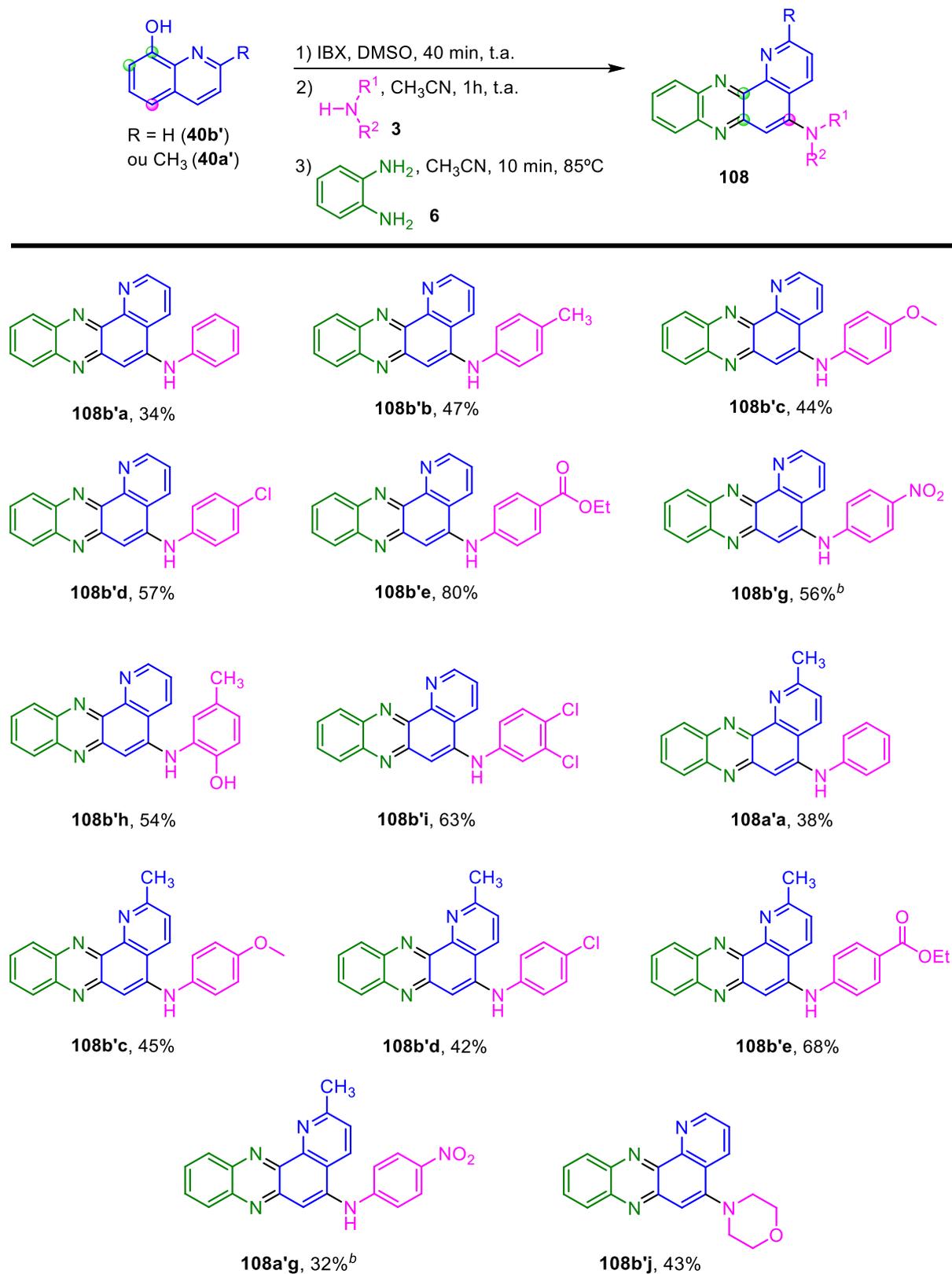
Durante essa etapa ocorre uma reação de adição de Michael que leva a formação do correspondente intermediário **107**, logo, a necessidade de um maior tempo para realizar essa etapa pode ser associado a menor nucleofilicidade de **3g** pela presença do grupo nitro.

O método estabelecido demonstra sua versatilidade ao funcionar empregando anilinas com diversos grupos funcionais, variando entre doadores e retiradores, com destaque para o aminofenol **3h**.

Grupos fenólicos podem reagir com IBX e serem oxidados às respectivas 1,2-quinonas, entretanto, ao empregar a abordagem telescópica, o IBX presente no meio é consumido durante a primeira etapa de reação, assim, permitindo a compatibilidade do meio reacional para empregar anilinas com grupos fenólicos na segunda etapa reacional, permitindo acessar a pirido[2,3-*a*]-fenazin-5-amina **108b'h** por exemplo.

Além disso, foi obtido também um exemplo empregando a morfolina (**4j**) como modelo de amina alifática e foi possível obter a pirido[2,3-*a*]-fenazin-5-amina **108b'j** com 43% de rendimento (Esquema 52).

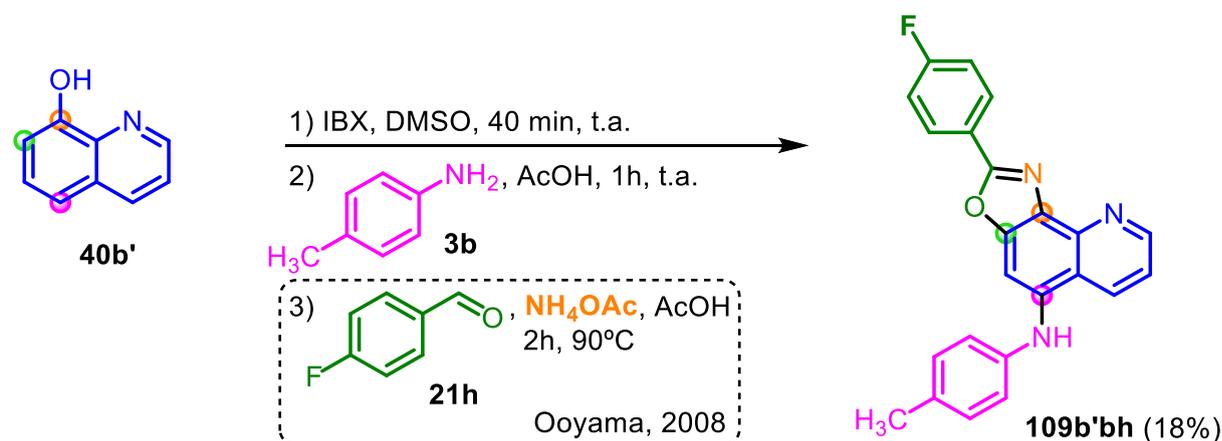
Foi observado que as pirido[2,3-*a*]-fenazin-5-aminas (**108**) apresentam propriedades de fluorescência em clorofórmio e acetato de etila. Notou-se que grupos doadores presentes no anel proveniente das anilinas tendem a diminuir a fluorescência dos compostos obtidos, enquanto grupos retiradores tendem a apresentar fluorescência mais acentuada. Para uma análise mais precisa e completa será realizado um estudo de caracterização fotofísica acerca das moléculas obtidas no futuro.

**Esquema 52. Síntese telescópica de pirido[2,3-*a*]-fenazin-5-aminas (**108**) inéditas.**


<sup>a</sup> As reações foram executadas em balão de 10 mL com **40** (0,5 mmol), IBX (0,6 mmol), **3** (0,6 mmol) e **6** (0,6 mmol). <sup>b</sup> Etapa 2) realizada em 4 horas. <sup>c</sup> Rendimento isolado.

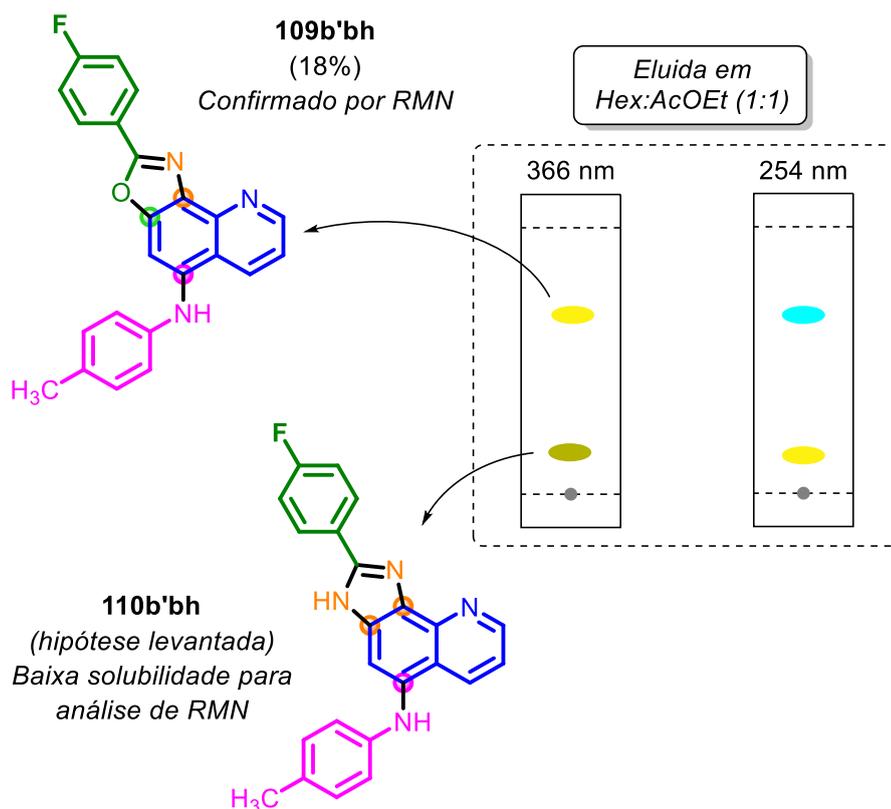
Com os resultados satisfatórios obtidos na síntese de **108**, e a confirmação do intermediário sintético **107** através das reações de derivatização, imaginou-se uma aplicação desses intermediários na reação de Debus-Radziszewski, já descrita na literatura para síntese de naftoxazóis e naftoimidazóis (Esquema 23), com o objetivo de acessar novo híbridos de quinolina-oxazól ou quinolina-imidazól.

Assim, com base na síntese telescópica das pirido[2,3-*a*]-fenazin-5-aminas (**108**), foram fixadas as condições para as duas primeiras etapas no preparo do intermediário **107**, alterando o solvente da etapa 2 de acetonitrila ou etanol para ácido acético com o objetivo de realizar a etapa 3 nas condições descritas na literatura para essa transformação.<sup>79</sup> Para a síntese, foi empregado a *p*-toluidina (**3b**) na etapa 2 e o *p*-flúorbenzaldeído (**21h**) na etapa 3, formando a 2-(4-fluorfenil)-*N*-(*p*-toluil)oxazolo[5,4-*h*]quinolin-5-amina (**109b'bh**), um híbrido quinolina-oxazól inédito, com 18% de rendimento (Esquema 53).



**Esquema 53.** Síntese telescópica do híbrido quinolina-oxazól **109b'bh** empregando o método clássico da reação de Debus-Radziszewski na terceira etapa.

Ao realizar uma análise de CCD com eluição hexano:acetato (1:1) revelou-se, além da presença dos reagentes, a formação de duas novas manchas de coloração amarela. Notou-se que a mancha amarela com maior  $R_f$  apresentou fluorescência azul quando revelada na lâmpada de 254 nm, sendo isolada e caracterizada por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  como sendo o produto quinolina-oxazól **109b'bh**. A segunda mancha amarela, de menor  $R_f$  apresentou fluorescência amarela quando revelada na lâmpada de 254 nm, todavia, o material isolado referente a essa mancha apresentou baixa solubilidade nos solventes de análise de RMN, assim não foi possível confirmar a estrutura para o produto obtido, permanecendo apenas como uma hipótese levantada de ser o produto quinolina-imidazól **110b'bh** (Figura 19).

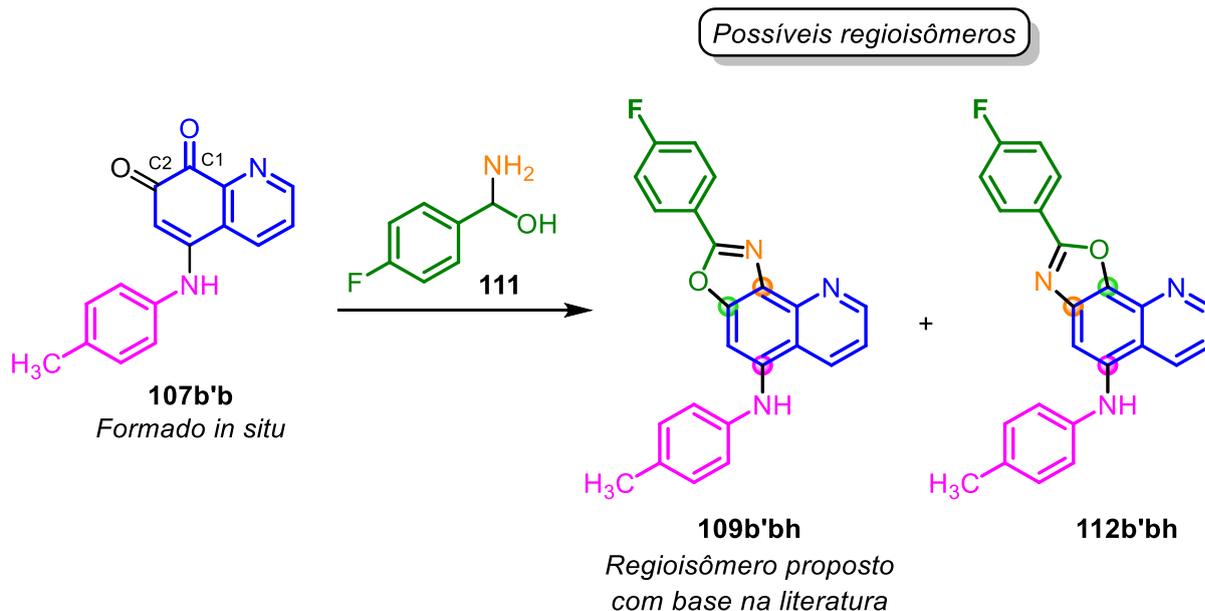


**Figura 19.** Representação gráfica da CCD para a reação telescópica na síntese de **109b'bh** via método clássico da reação de Debus-Radziszewski.

A formação do produto oxazol na reação de Debus-Radziszewski pode passar pela formação do intermediário hemiaminal (**111**) que irá em seguida reagir com o dicarbonílico presente no meio, nesse caso **107b'b**. A reação entre o dicarbonílico e o hemiaminal pode ocorrer com a adição do nitrogênio à carbonila C1 e o oxigênio à carbonila C2, levando ao regioisômero **109b'bh**, ou através da adição do nitrogênio à carbonila C2 e o oxigênio à carbonila C1, levando ao regioisômero **112b'bh** (Esquema 54).

A formação do regioisômero **109b'bh** foi proposta para o produto isolado com base nos dados de reatividade na literatura observados para sistemas 1,2-naftoquinonas (**2** ou **4**),<sup>48, 50, 80-82</sup> estruturalmente similares ao intermediário 5-amino-7,8-quinolinoquinonas (**107**). Ooyama e colaboradores<sup>80, 81</sup> comprovaram a regioquímica de formação do oxazol através de estudos cristalográficos, observando em poucos casos a formação do segundo regioisômero.<sup>81</sup>

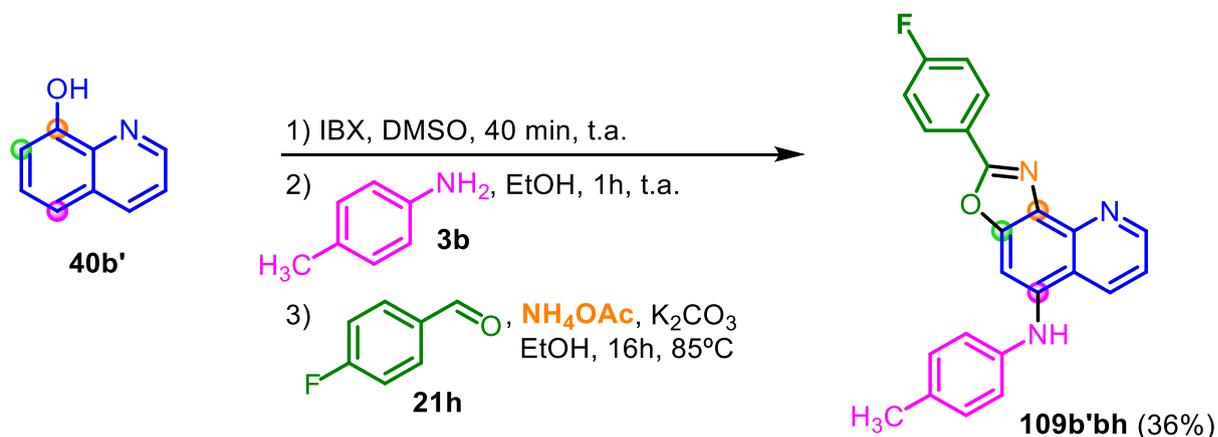
Dessa forma, estudos cristalográficos estão sendo conduzidos para corroborar a estrutura do regioisômero proposto para o produto **109b'bh** isolado da reação telescópica.



**Esquema 54.** Possíveis regioisômeros de oxazol que podem ser formados através da reação entre os intermediários **107b'b** e **111**.

Apesar da reação de Debus-Radziszewski ser bem conhecida na literatura, ainda hoje, não há clareza acerca de quais condições experimentais leva seletivamente aos diferentes azóis.<sup>48, 82</sup> Ainda assim, é possível acessar os núcleos imidazólicos empregando tal reação em condições ácidas.<sup>82</sup>

Logo, motivado por esse desafio sintético, pensou-se uma nova condição reacional para tentar construir seletivamente o núcleo oxazol a partir dessa reação e acessar os híbridos quinolina-oxazóis **109** inéditos. Dessa maneira, empregando a abordagem telescópica, o preparo do dicarbonílico **107b'b** foi conduzido empregando etanol como solvente e a terceira etapa reacional foi realizada em meio básico, empregando  $K_2CO_3$ , sob refluxo em etanol durante 16 horas, levando a formação do produto quinolina-oxazol **109b'bh** com 36% de rendimento (Esquema 55).



**Esquema 55.** Síntese telescópica do híbrido quinolina-oxazol **109b'b** empregando o

método modificado da reação de Debus-Radziszewski na terceira etapa.

Ao empregar a modificação na reação de Debus-Radziszewski na terceira etapa do processo, performada agora em meio básico ao substituir o solvente ácido acético utilizado anteriormente (Esquema 53) por uma combinação de etanol e  $K_2CO_3$  (Esquema 55), foi possível observar a formação de um único produto através da análise de CCD, sendo este a formação do núcleo oxazól.

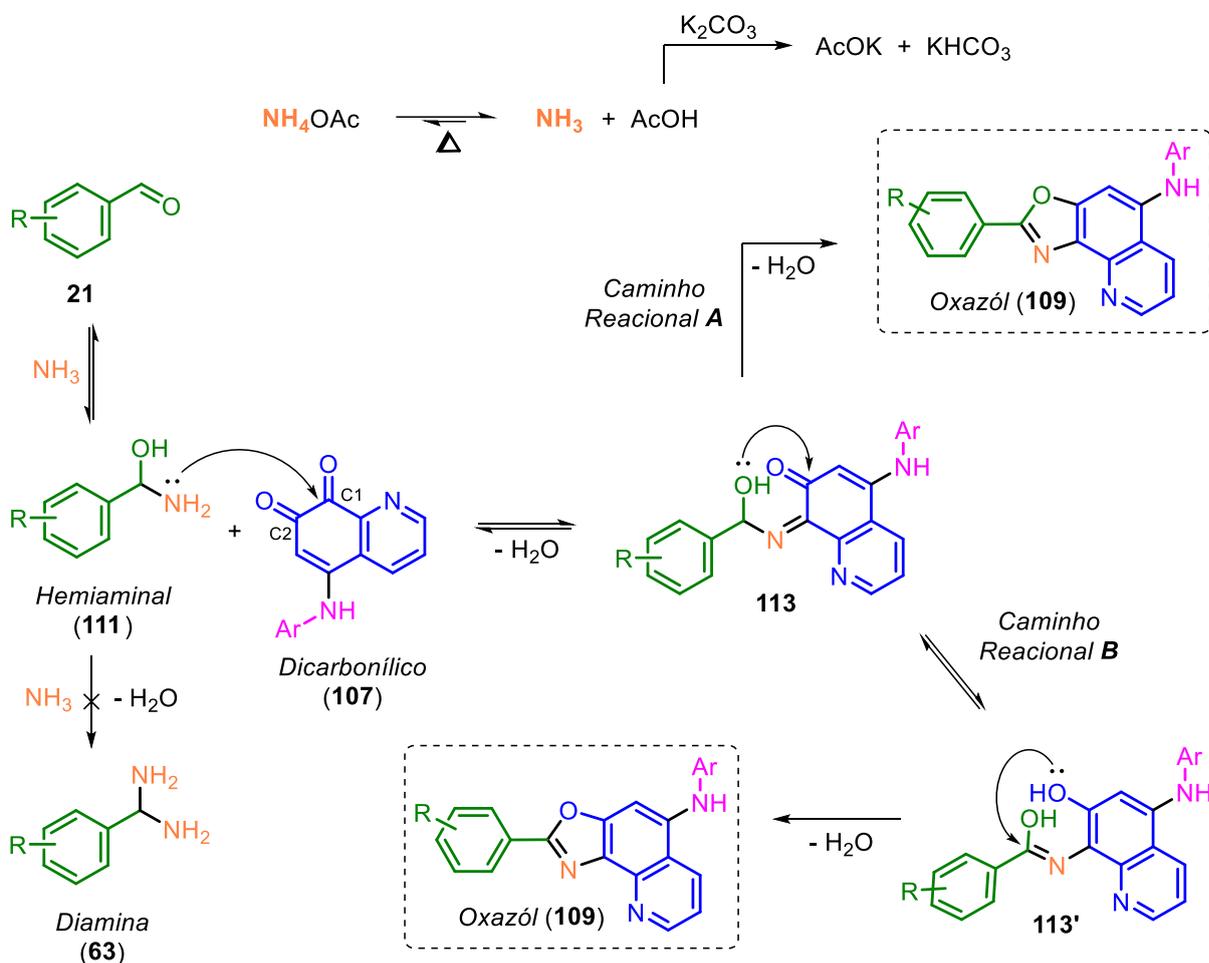
Além disso, é possível destacar que o método modificado em meio básico apresentou um rendimento de 36% do híbrido quinolina-oxazól **109b'bh** (Esquema 55), enquanto que empregando método clássico foi obtido um rendimento de 18% para **109b'bh** (Esquema 53). O aumento no rendimento para construção do núcleo oxazól empregando o meio básico pode indicar que a modificação no método apresenta indícios de seletividade no caminho para a formação dos diferentes azóis, favorecendo a construção do anel oxazól.

A proposta mecanística para a reação modificada se inicia com a dissociação termicamente induzida do acetato de amônio, liberando amônia e ácido acético no meio, sendo favorecida e tendo seu equilíbrio deslocado pela neutralização subsequente do ácido acético pelo carbonato de potássio presente no meio. Em seguida, a amônia reage na presença do aldeído (**21**) levando a formação do hemiaminal (**111**), o intermediário nucleofílico que irá reagir com o dicarbonílico (**107**) no meio (Esquema 56).

Nessa etapa, ao realizar a modificação da reação de Debus-Radziszewski empregando base, visando construir seletivamente a unidade oxazól, imaginou-se a possibilidade de controlar a formação do intermediário nucleofílico gerando apenas o hemiaminal (**111**) e inibindo a formação do intermediário diamina (**63**), o qual poderia ser gerado através de uma de condensação de **111** seguida pela adição de uma segunda unidade amônia para formar **63**.

Assim, o hemiaminal **111** formado irá atacar a 5-amino-7,8-quinolinoquinona (**107**) podendo levar a formação do anel oxazól através de dois possíveis caminhos reacionais. No caminho de reação **A**, após o ataque do átomo de nitrogênio de **111** à carbonila C1 de **107**, levando a formação do intermediário **113**, irá ocorrer um ataque nucleofílico intramolecular à carbonila C2 através do átomo de oxigênio em **113**, liberando água e levando a formação do híbrido quinolina-oxazól **109**. Já no caminho de reação **B**, o intermediário **113** formado pode estar em equilíbrio com a espécie **113'**, que após um ataque nucleofílico intramolecular do oxigênio, agora proveniente

da porção quinolina em **113'**, e eliminação de água levam a formação do anel oxazól (Esquema 56).

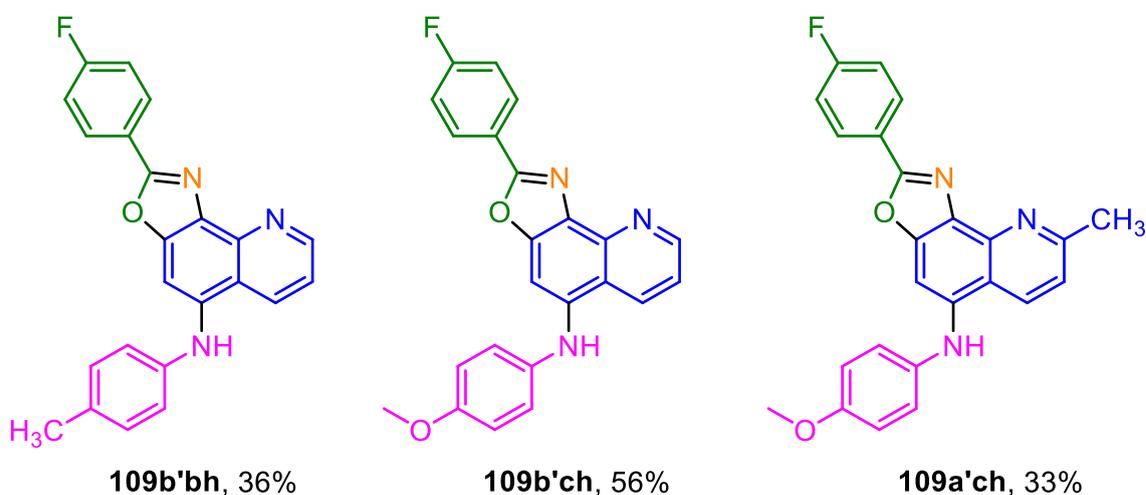
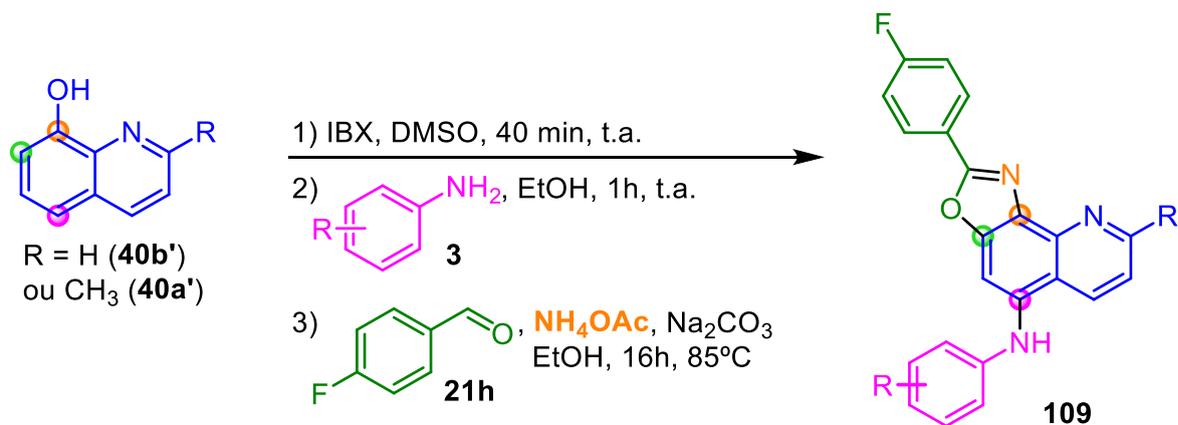


**Esquema 56.** Proposta mecanística para reação de Debus-Radziszewski modificada em meio básico.

Um pequeno escopo foi construído empregando a abordagem telescópica com a modificação da terceira etapa em meio básico, fixando o aldeído **21h**, para acessar híbridos quinolina-oxazól (**109**) inéditos na literatura com rendimentos entre 33% e 56% (Esquema 57).

Fixando a 8-hidroxiquinolina (**40b'**) e variando a amina empregada para a *p*-metóxi-anilina (**3c**) foi possível acessar **109b'ch** com 56% de rendimento, sendo este o melhor rendimento obtido para a série sintetizada. Além disso, fixando agora a *p*-metóxi-anilina (**3c**) e variando a quinolina para a 2-metil-8-hidroxiquinolina (**40a'**) foi possível acessar **109a'ch** com 33% de rendimento (Esquema 57).

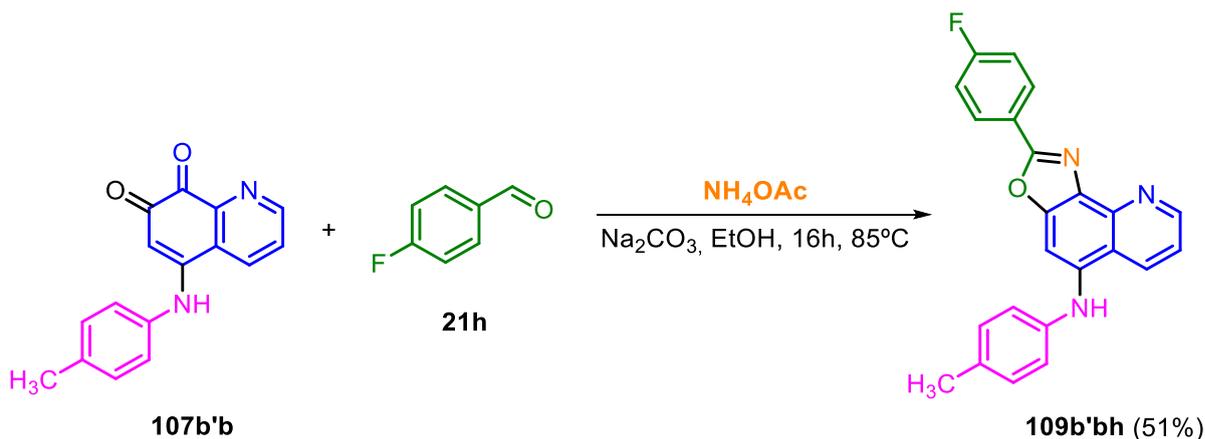
**Esquema 57.** Síntese telescópica de híbridos quinolina-oxazól (**109**) inéditos.



<sup>a</sup> As reações foram executadas em balão de 10 mL com **40** (0,5 mmol), IBX (0,6 mmol), **3** (0,6 mmol), **21h** (0,8 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4,0 mmol) e  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (5,0 mmol). <sup>b</sup> Rendimento isolado.

Para avaliar a contribuição do rendimento obtido na etapa de construção do anel oxazól pela reação de Debus-Radziszewski no rendimento global da reação de obtenção de **109b'bh** pela abordagem telescópica, partindo de **40b'**, e corroborar a que a transformação ocorre mediante a formação do intermediário dicarbonílico **107**, foi realizada uma reação controle. Para a reação controle, foi preparado previamente a 5-amino-7,8-quinolinoquinona **107b'b** e esta foi submetida à reação de Debus-Radziszewski modificada, levando a formação da quinolina-oxazól **109b'bh** com 51% de rendimento (Esquema 58).

Dessa forma foi possível observar o rendimento obtido nessa etapa é moderado, contribuindo pra rendimentos globais na faixa de 30%. Logo, ainda se faz necessário investigar e otimizar as condições reacionais para a etapa 3, levantando assim perspectivas futuras para essa otimização variando o solvente e a base que podem ser empregados para essa reação dentro da abordagem telescópica.



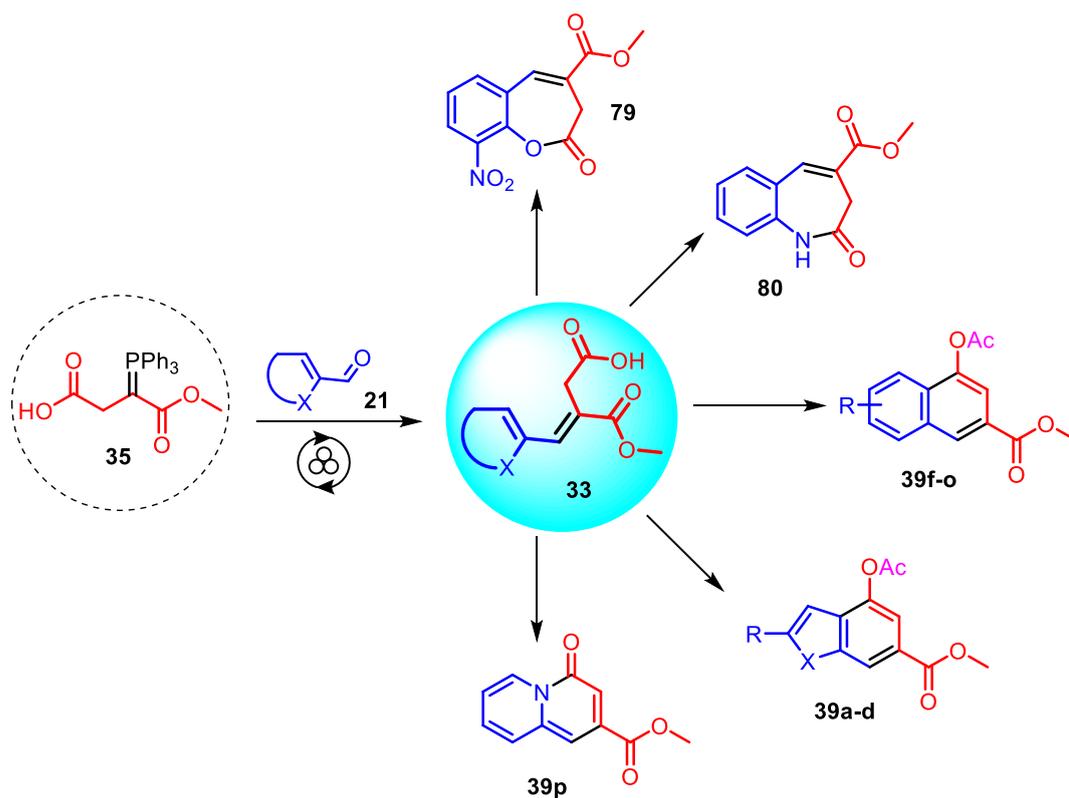
**Esquema 58.** Reação controle para síntese de **109b'bh** partindo do intermediário **107b'b**.

#### 4. CONCLUSÕES

O uso da mecanoquímica aplicado à reação de olefinação de Wittig, entre o  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succinato de monometila (**35**) e aldeídos (**21**), possibilitou acessar um método simples e eficiente para síntese de meio-ésteres itacônicos (**33**), dispensando o uso de solventes e etapas de pré-tratamento deste, como a secagem. O método estabelecido permite que a reação de olefinação ocorra em atmosfera não-inerte, com uma simples etapa para isolar os meio-ésteres itacônicos, através de uma extração ácido-base, dispensando o uso de coluna cromatográfica.

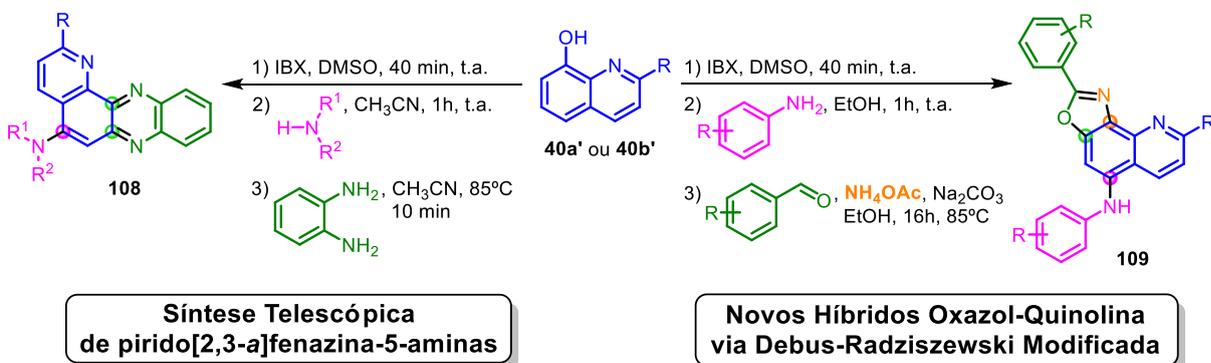
Os meio-ésteres itacônicos foram empregados como intermediários sintéticos na obtenção de 4-acetóxinaftalenos (**39f-o**) a partir da estratégia de síntese telescópica, com o preparo dos intermediários em mecanoquímica e aplicação direta desses, sem isolar na primeira etapa, na reação de acilação de Friedel-Crafts empregando aquecimento em micro-ondas. Além disso, um novo conceito de síntese telescópica para um processo em dois vasos reacionais (*two-pot*) é levantado nesse trabalho, devido a limitação do uso das duas técnicas distintas combinadas.

Além dos 4-acetóxinaftalenos, os meio-ésteres itacônicos foram aplicados na síntese de heterociclos polifuncionalizados, a exemplo de benzofuranos (**39a**, **39c** e **39d**), benzotiofeno (**39b**), 4*H*-quinolizin-4-ona (**39p**), benzoxapinona (**79**) e benzoazepinona (**80**), demonstrando ser um intermediário sintético versátil na obtenção de diversidade estrutural.



Além disso, novas aplicações de IBX frente a 1-naftóis (**40**) e 8-hidroxiquinolinas (**40a'** e **40b'**) em abordagens telescópicas foram desenvolvidas, estabelecendo uma nova rota sintética para obtenção de benzo[2,3-*a*]fenazinas (**100**) e pirido[2,3-*a*]fenazinas (**100a'**, **100b'** e **108**), com uma biblioteca de pirido[2,3-*a*]fenazina-5-aminas (**108**) inéditas na literatura.

Estudos inéditos envolvendo a oxidação de 8-hidróxiquinolinas frente a IBX e sua aplicação em síntese telescópica foram conduzidos neste trabalho, demonstrando seu potencial na obtenção de novas moléculas polifuncionalizadas, como a síntese de pirido[2,3-*a*]fenazina-5-aminas (**108**) e híbridos de quinolina-oxazol (**109**), inéditas na literatura.



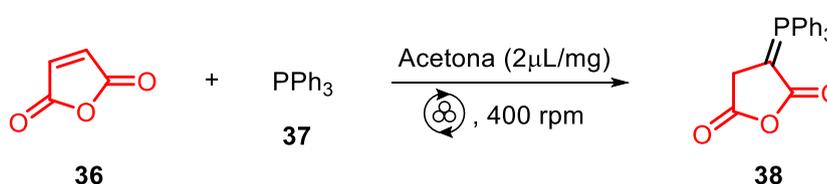
## 5. EXPERIMENTAL

### 5.1 Métodos e equipamentos

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF 301. Os espectros no infravermelho foram obtidos em disco de KBr em um aparelho Shimadzu IRAffinity-1. As amostras para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  foram medidas em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-d}_6$  em um aparelho Bruker Avance III 500, com tetrametilsilano como padrão interno para  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  os deslocamentos químicos foram descritos em ppm ( $\delta$ ), multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipleteo, dd = duplo dubleto, td = triplo dubleto, ddd = duplo duplo dubleto sl = sinal largo), constante de acoplamento (Hz) e carbono quaternário ( $\text{C}_q$ ). As reações mecanoquímicas foram realizadas em um aparelho do tipo moinho de bolas planetário Retsch PM100. As reações em aquecimento micro-ondas foram realizadas no equipamento CEM Discover SP utilizando tubos de 12 e 30 mL tipo Pyrex, sob a potência indicada para atingir e manter a temperatura definida, com controle de temperatura infravermelho, velocidade de agitação máxima usando barras de agitação cilíndricas e tempo de rampa médio de 2 minutos. Colunas cromatográficas foram feitas utilizando sílica gel Merck 70-230 mesh e cromatografia de camada delgada (CCD) foi realizada usando sílica gel Merck 60F<sub>254</sub>, 0.2 mm revestida em uma placa. As placas de CCD foram reveladas utilizando luz UV (254 e 366 nm).

### 5.2 Moléculas sintetizadas

#### Síntese do anidrido $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succínico (38)



Em um béquer, pesou-se 0,1943 g (1,98 mmol) do anidrido malêico (36), que foi transferido para um reator de aço inox de 12 mL contendo 4 esferas de 10 mm do mesmo material, e adicionados 1440  $\mu\text{L}$  de acetona (2,0  $\mu\text{L}/\text{mg}$  - líquido auxiliar de moagem). Em seguida, pesou-se 0,5271 g (2,01 mmol) da trifenilfosfina (37) separadamente e feita a transferência ao reator, sendo submetido à moagem

imediatamente após a adição de **37**. O aparelho foi configurado para 45 minutos de moagem em uma frequência de 400 rpm. Após o tempo de reação, a pasta obtida foi transferida para um béquer com o auxílio de uma espátula, 5 mL de acetona e observou-se um sólido precipitado no fundo do recipiente. O béquer com a mistura foi submetido a um banho de gelo ou freezer por alguns minutos e em seguida o sólido foi filtrado à vácuo e lavado com 5 mL acetona gelada para fornecer 0,5525 g (77%) de um sólido branco (**38**).

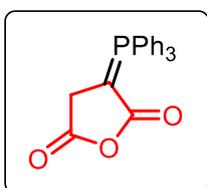
**Procedimento Alternativo:** Em um béquer, pesou-se 0,2024 g (2,06 mmol) do anidrido malêico (**36**), que foi transferido para um reator de 12 mL e adicionados 1440  $\mu$ L de acetona (2,0  $\mu$ L/mg - líquido auxiliar de moagem). Em seguida, pesou-se 0,5291 g (2,02 mmol) da trifetilfosfina (**37**) separadamente e feita a transferência, de forma qualitativa, de metade da sua massa ao reator, sendo submetido à moagem imediatamente em uma frequência de 400 rpm. Após 5 minutos de moagem, a outra metade da massa de **37** foi adicionada à reação e submetida a moagem por mais 25 minutos. A pasta obtida foi transferida para um béquer com o auxílio de uma espátula, 5 mL de acetona e observou-se um sólido precipitado no fundo do recipiente. O béquer com a mistura foi levado freezer por alguns minutos e em seguida o sólido foi filtrado à vácuo e lavado com 5 mL de acetona gelada para fornecer 0,4979 g (69%) um sólido branco (**38**).

**Escala de 10 mmol:** Em um béquer, pesou-se 0,9888 g (10,09 mmol) do anidrido malêico (**36**), que foi transferido para um reator de aço inox de 50 mL contendo 17 esferas de 10 mm do mesmo material, e adicionados 7,2 mL de acetona. Em seguida, pesou-se 2,5957 g (9,91 mmol) da trifetilfosfina (**37**) separadamente e feita a transferência ao reator, sendo submetido à moagem imediatamente após a adição de **37**. O aparelho foi configurado para 45 minutos de moagem em uma frequência de 400 rpm. Após o tempo de reação, a pasta obtida foi transferida para um béquer com o auxílio de uma espátula, 15 mL de acetona e observou-se um sólido precipitado no fundo do recipiente. O béquer com a mistura foi levado freezer por alguns minutos e em seguida o sólido foi filtrado à vácuo e lavado com 20 mL acetona gelada para fornecer 2,9146 g (81%) de um sólido branco (**38**).

*Atenção: Para a reprodutibilidade do método e o sucesso na síntese de **3**, recomenda-se ter atenção à ordem de adição dos reagentes e configurar os parâmetros do*

equipamento antes de misturá-los, dessa forma garantindo uma moagem imediata após os reagentes entrarem em contato.

**Escala de 10 mmol em solução:** Em um funil de adição de 25 mL adicionou-se 2,6320g (10,05 mmol) de trifetilfosfina (**37**) solubilizados em 10 mL de acetona. Em um balão de 50 mL pesou-se 0,9932g (10,13 mmol) anidrido maleico (**36**) que foi solubilizado em 5 mL de acetona. Em seguida, gota a gota, adicionou-se a solução de trifetilfosfina à solução do anidrido maleico e deixado sob forte agitação magnética durante 30 minutos. O sólido formado foi filtrado a vácuo e lavado com 20 mL de acetona gelada para obter 2,5339 g (71%) de um sólido branco (**38**).

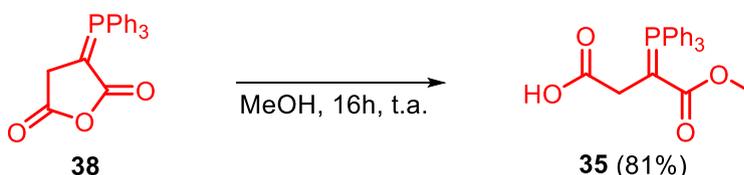


**Anidrido α-trifenilfosforanilideno-succínico (3):** Sólido branco, p.f. 159-160 °C (Lit.<sup>83</sup> 157-159 °C)

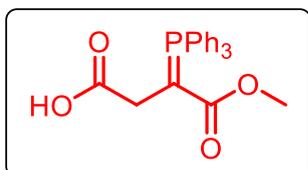
**IV (KBr):** 1793, 1701, 1585, 1485, 1438, 1388, 1323, 1246, 1188, 1157, 1111, 887, 740, 721, 690 cm<sup>-1</sup>.

Os valores de ponto de fusão e infravermelho estão de acordo aos descritos na literatura.<sup>53, 54, 83</sup>

### Síntese do α-trifenilfosforanilideno-succinato de monometila (**35**)



O procedimento para síntese de **35** foi adaptado da literatura.<sup>23</sup> Em um balão de 100 mL foi pesado 5,7218 g (15,89 mmol) de **38**, adicionado 46 mL de metanol e deixado em agitação a temperatura ambiente por 16h. Após esse tempo, o solvente foi rotaevaporado para se obter um óleo marrom, mantendo o banho aquecido sempre abaixo de 40°C. Em seguida, foram adicionados 15 mL de AcOEt ao balão contendo o óleo e deixado sob agitação a temperatura ambiente por cerca de 1h até observar a precipitação de um sólido branco (**35**). O sólido foi filtrado a vácuo e lavado com 5 mL de acetato de etila gelado para isolar 5,1028 g (81%) de **35**.

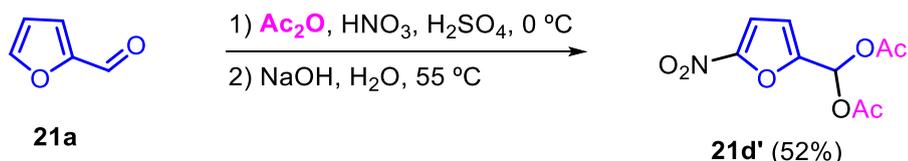


**α-Trifenilfosforanilideno-succinato de monometila (35):** Sólido branco, (5,1028 g, 13,02 mmol, 81%), p.f. 109-110 °C (Lit.<sup>53, 54</sup> 110-111 °C)

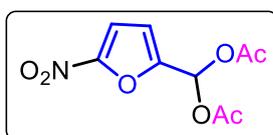
IV (KBr): 3051, 2909, 1720, 1612, 1481, 1435, 1365, 1223, 1192, 1161, 1111, 1026, 995, 968, 906, 852, 833, 760, 733, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

Os valores de ponto de fusão e infravermelho estão de acordo aos descritos na literatura.<sup>53, 54</sup>

### Síntese do diacetato de 5-nitrofurfural (**21d'**)



O procedimento para síntese de **21d'** foi adaptado da literatura.<sup>84</sup> Em um balão de 200 mL foi adicionado 45 mL de anidrido acético e resfriado a uma temperatura entre -5 e 5 °C em banho de gelo com sal de cozinha. Foi preparada uma mistura com 4,3 mL de  $\text{HNO}_3$  65% e 30  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado e adicionada ao balão, gota a gota, sob agitação constante, mantendo a faixa de temperatura entre -5 e 5 °C. Em seguida, foi feita a adição gota a gota de 5,2 mL (64,78 mmol) de furfural (**21a**) ao balão e, após a adição, a mistura permaneceu em agitação vigorosa durante 1 hora. Após esse tempo, foi adicionado ao balão 40 mL de água destilada e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. O pH da mistura foi ajustado até 2-3 utilizando uma solução  $\text{NaOH}$  10% (m/m) e depois aquecida em banho de água à 55 °C durante 1 hora. A mistura foi transferida para um funil de extração e em seguida foi adicionado gelo picado até observar a formação de um sólido pastoso amarelado, o qual foi extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x15 mL). A fase orgânica foi agrupada e evaporada, sem secagem, para se obter um óleo castanho. O óleo obtido foi dissolvido em uma pequena quantidade de etanol com aquecimento brando e, após resfriar, foi feita a adição de água gota a gota na solução etanólica até observar-se a formação de um sólido branco cristalino. A mistura foi levada ao freezer por 16 horas e o sólido formado foi filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado para isolar 7,9071 g (52%) de um sólido branco cristalino (**21d'**).



**Diacetato de 5-nitrofurfural (**21d'**):** Sólido branco cristalino, (7,9071 g, 32,52 mmol, 52%), p.f. 92-93 °C (Lit.<sup>84</sup> 88-90 °C, cristalizado em etanol).

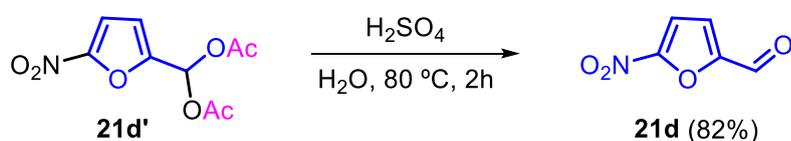
**IV (KBr):** 3136, 3036, 3001, 2862, 1759, 1636, 1628, 1605, 1543, 1508, 1435, 1400, 1369, 1358 1335, 1242, 1227, 1207, 1072, 1049, 1015, 980, 906, 814, 741, 691, 656, 602, 548  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7.71 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 2.18 (s, 6H).

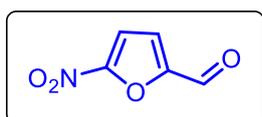
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 168.2 ( $\text{C}_q$ ), 150.5 ( $\text{C}_q$ ), 112.4, 111.6, 82.6, 20.7.

Os valores de RMN de  $^1\text{H}$  estão de acordo aos descritos na literatura.<sup>84</sup>

### Síntese do 5-nitrofurfural (**21d**)



Em um balão de 25 mL foi pesado 1,5846 g (6,52 mmol) do diacetato de 5-nitrofurfural (**21d'**), adicionado 6 mL de água, 3 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  e aquecido a 80  $^\circ\text{C}$  em um sistema de refluxo durante 2 horas. Após esse tempo, a mistura reacional foi vertida em gelo picado e extraída com acetato de etila (3x4 mL). A fase orgânica foi agrupada, lavada com 8 mL de solução saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado para obter 0,7518 g (82%) de um óleo laranja (**21d**).



**5-Nitrofurfural (21d):** Óleo laranja, (0,7518 g, 5,33 mmol, 82%)

**IV (KBr):** 3163, 3136, 1693, 1655, 1628, 1578, 1539, 1493, 1412, 1350, 1246, 1169, 1022, 972, 961, 814, 772, 741, 569  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 9.84 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 178.4, 151.1 ( $\text{C}_q$ ), 118.9, 111.9.

Os valores de RMN estão de acordo aos descritos na literatura.<sup>85, 86</sup>

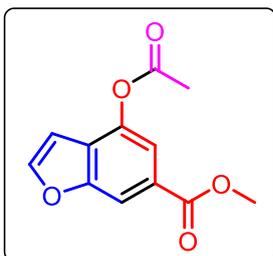
### Procedimento geral para reação Wittig/Friedel-Crafts telescópica



Em um béquer, foi pesado 0,3924 g (1,00 mmol) do ilídeo **35** e transferiu-se para um reator de 12 mL de aço inox com 4 esferas de 10 mm do mesmo material. Em seguida, foi adicionado 1,00 mmol do correspondente aldeído (**21**) e o reator foi submetido a moagem a 550 rpm, com intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada, com tempo de moagem especificado em cada caso. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL através de uma pipeta e o auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1230 g (1,50 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento (método A, B ou C). O sólido escuro formado foi solubilizado com uma mistura de 2 mL de tolueno (ou acetato de etila, quando especificado) e 2 mL de água, transferido para um funil de extração, lavado com água destilada agitando suavemente (3x2 mL), posteriormente com uma solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4x2 mL) e a fase orgânica foi seca com Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Durante a etapa de extração, eventuais emulsões foram desfeitas com a adição de um pequeno volume de brine. A fase orgânica foi separada do agente secante por decantação e transferida para um balão, em seguida adicionou-se 0,237 g (2,50 mmol) de MgCl<sub>2</sub> e foi deixado sob agitação a 80°C por cerca de 2 horas para remoção do óxido de trifenilfosfina.<sup>87</sup> Após esse tempo, esperou-se o balão resfriar até a temperatura ambiente e a fase sólida foi separada através de filtração e lavada com pequenas porções de tolueno. Após a separação, uma pequena quantidade de sílica foi adicionada na fase líquida, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi submetido a separação por coluna cromatográfica para fornecer **39**.

**Método A:** 100°C, 200W e 250psi; **Método B:** 120°C, 300W e 250psi; **Método C:** 130°C, 200W e 250psi.

*Nota: O anidrido acético foi tratado com pentóxido de fósforo, destilado e armazenado em um frasco âmbar com septo de silicone. Quando necessário seu uso, foi coletado com o auxílio de uma seringa de vidro para cada reação (Figura B4, Anexo B).*



**4-Acetoxybenzofurano-6-carboxilato de metila (39a):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,3905 g (0,99 mmol) de **35** e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, foi adicionado 83 µL (1,00 mmol) de furfuraldeído (**21a**) e o reator foi submetido a moagem durante 10 horas a 550 rpm, intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido

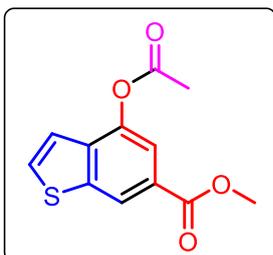
para um tubo de micro-ondas de 12 mL com auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1268 g (1,55 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 20 minutos, 100°C, 200W e 250psi. Coluna cromatográfica eluida com hexano:acetato (7:3) para se obter um óleo amarelo (**39a**) que cristaliza após seis dias em repouso. Sólido amarelo, (0,1645 g, 0,71 mmol, 72%), p.f. 52-54 °C (Lit.<sup>29</sup> 64-65 °C, cristalizado em metanol).

**IV (KBr):** 2954, 1774, 1720, 1525, 1438, 1421, 1369, 1340, 1311, 1242, 1196, 1080, 1063, 1024, 993, 922, 905, 885, 860, 770 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 168.8 (C<sub>q</sub>), 166.6 (C<sub>q</sub>), 155.7 (C<sub>q</sub>), 147.9, 143.4 (C<sub>q</sub>), 127.1 (C<sub>q</sub>), 125.6 (C<sub>q</sub>), 116.8, 111.3, 104.4, 52.5, 21.0.

Os valores de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão de acordo aos descritos na literatura.<sup>54</sup>



**4-Acetóxi-benzotiofeno-6-carboxilato de metila (39b):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,3908 g (0,99 mmol) de **35** e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, foi adicionado 94 μL (1,00 mmol) de tiofeno-2-carboxialdeído (**21b**) e o reator foi submetido a moagem durante 14 horas a 550 rpm,

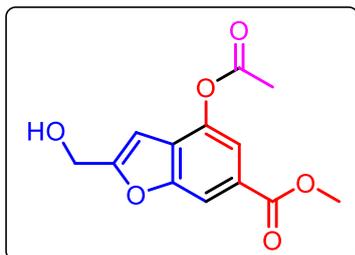
intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1286 g (1,57 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 20 minutos, 100°C, 200W e 250psi. Coluna cromatográfica eluida com hexano:acetato (7:3) para se obter um óleo amarelo (**39b**) que cristaliza após seis dias em repouso. Sólido amarelo, (0,1573 g, 0,63 mmol, 63%), p.f. 70-74 °C (Lit.<sup>30</sup> 84-85 °C, cristalizado em n-hexano ou éter de petróleo).

**IV (KBr):** 3101, 2954, 1767, 1720, 1628, 1435, 1396, 1373, 1327, 1288, 1196, 1088, 1018, 949, 895, 856, 771, 710, 602 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 8.49 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 169.0 (C<sub>q</sub>), 166.5 (C<sub>q</sub>), 145.3 (C<sub>q</sub>), 141.3 (C<sub>q</sub>), 136.4 (C<sub>q</sub>), 131.0, 127.2 (C<sub>q</sub>), 122.6, 120.0, 117.7, 52.5, 21.0.

**4-Acetóxi-2-(hidróximetil)benzofurano-6-carboxilato de metila (39c):** Em um



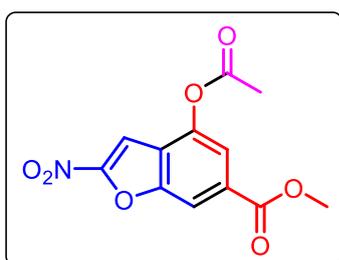
béquer de 10 mL foi pesado 0,3897 g (0,99 mmol) de **35**, 0,1171 g (0,93 mmol) de 5-HMF (**21c**) e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, foi adicionado 260  $\mu$ L de tolueno (0,5  $\mu$ L/mg LAG) e o reator foi submetido a moagem durante 16 horas a 550 rpm, intervalos a cada 30

minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1368 g (1,67 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 20 minutos, 100°C, 200W e 250psi. Coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (8:2) e (7:3) para se obter um sólido/óleo amarelo que foi recristalizado em acetona. Sólido branco/amarelo pálido, (0,1671 g, 0,63 mmol, 68%), p.f. 138-143 °C, cristalizado em acetona.

**IV (KBr):** 3121, 3005, 1767, 1717, 1628, 1582, 1431, 1366, 1315, 1242, 1207, 1188, 1157, 1076, 1053, 995, 914, 891, 860, 833, 817, 779, 768, 752, 725  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.05 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 168.7 ( $\text{C}_q$ ), 166.4 ( $\text{C}_q$ ), 156.9 ( $\text{C}_q$ ), 155.8 ( $\text{C}_q$ ), 143.2 ( $\text{C}_q$ ), 127.3 ( $\text{C}_q$ ), 126.1 ( $\text{C}_q$ ), 116.9, 111.1, 103.7, 64.9, 52.5, 21.0.



**4-Acetóxi-2-nitrobenzofurano-6-carboxilato de metila**

**(39d):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,3938 g (1,00 mmol) de **35** e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, foi adicionado 110  $\mu$ L (1,00 mmol) de 5-nitrofurfural (**21d**) e o reator foi submetido a moagem

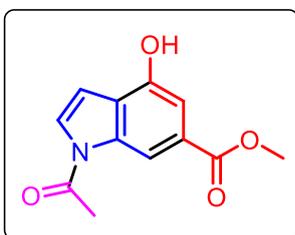
durante 10 horas a 550 rpm, intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1377 g (1,68 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 20 minutos, 100°C, 200W e 250psi. Devido à baixa solubilidade em tolueno do bruto reacional obtido após a etapa de micro-ondas, a etapa de extração e remoção do óxido de trifenilfosfina foi realizada com acetato de etila. Coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (9:1)

para se obter um sólido laranja (**39d**). Sólido laranja, (0,0397 g, 0,14 mmol, 14%), p.f. 137-140 °C.

**IV (KBr):** 3144, 3117, 2924, 2855, 1775, 1720, 1639, 1628, 1585, 1562, 1528, 1439, 1416, 1373, 1354, 1312, 1238, 1184, 1123, 1080, 1045, 991, 957, 903, 856, 810, 775, 760, 744, 590  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.20 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 168.3 ( $\text{C}_q$ ), 165.3 ( $\text{C}_q$ ), 153.2 ( $\text{C}_q$ ), 145.4 ( $\text{C}_q$ ), 132.3 ( $\text{C}_q$ ), 124.0 ( $\text{C}_q$ ), 118.6, 112.2, 104.5, 53.0, 21.0.



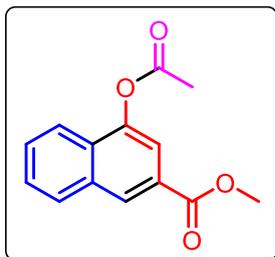
**1-Acetil-4-hidróxi-1H-indol-6-carboxilato de metila (**39e'**):**

Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,4024 g (1,03 mmol) de **35**, 0,1257 g (1,32 mmol) de 2-pirrolcarboxialdeído (**21e**) e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, foi adicionado 245  $\mu\text{L}$  de tolueno (0,5  $\mu\text{L}/\text{mg}$  LAG) e o reator foi submetido a moagem durante 16 horas a 550 rpm, intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1116 g (1,36 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 20 minutos, 100°C, 200W e 250psi. Devido à baixa solubilidade em tolueno do bruto reacional obtido após a etapa de micro-ondas, a etapa de extração e remoção do óxido de trifenilfosfina foi realizada com acetato de etila. Coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (9:1) para se obter um sólido amarelo (**39e'**). Sólido amarelo, (0,0602 g, 0,26 mmol, 25%), p.f. 124-127 °C.

**IV (KBr):** 3275, 3129, 2955, 2916, 2851, 1740, 1701, 1632, 1585, 1524, 1439, 1416, 1381, 1331, 1246, 1207, 1138, 1111, 1080, 1034, 991, 922, 880, 841, 775, 756, 725, 632  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 12.40 (sl, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.40 – 6.39 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 168.5 ( $\text{C}_q$ ), 163.9 ( $\text{C}_q$ ), 159.7 ( $\text{C}_q$ ), 132.0, 130.3 ( $\text{C}_q$ ), 126.7, 123.3, 112.3, 111.2 ( $\text{C}_q$ ), 109.3 ( $\text{C}_q$ ), 51.6, 14.9.



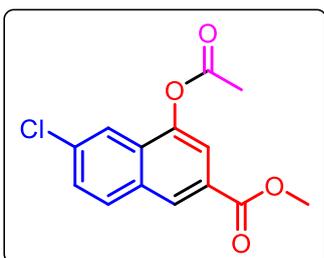
**4-Acetóxi-2-naftanoato de metila (39f):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,3861 g (0,98 mmol) de **35** e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, foi adicionado 102  $\mu$ L (1,00 mmol) de benzaldeído (**21f**) e o reator foi submetido a moagem durante 26 horas a 550 rpm, intervalos a cada 30 minutos e

inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1258 g (1,53 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 30 minutos, 100°C, 200W e 250psi. Coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (9:1) para se obter um óleo amarelo (**39f**) que cristaliza após seis dias em repouso. Sólido amarelo, (0,1568 g, 0,64 mmol, 65%), p.f. 76-77 °C.

**IV (KBr):** 3071, 3009, 2958, 2928, 2851, 1767, 1713, 1605, 1578, 1458, 1439, 1400, 1369, 1296, 1246, 1215, 1196, 1165, 1099, 1065, 1026, 1007, 987, 926, 899, 853, 775, 748, 714, 610, 536  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.51 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 169.4 ( $\text{C}_q$ ), 166.6 ( $\text{C}_q$ ), 146.8 ( $\text{C}_q$ ), 133.8 ( $\text{C}_q$ ), 129.7, 129.2 ( $\text{C}_q$ ), 129.1, 128.9, 127.5 ( $\text{C}_q$ ), 127.4, 121.4, 117.7, 52.5, 21.1.



**4-Acetóxi-6-cloro-2-naftanoato de metila (39g):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,4107 g (1,05 mmol) de **35** e 0,1418 g (1,01 mmol) de 4-clorobenzaldeído (**21g**) e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, o reator foi submetido a moagem durante 26 horas a 550 rpm,

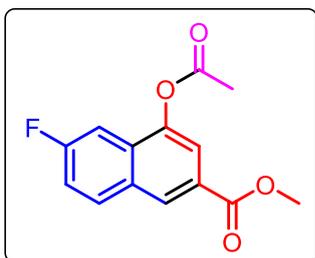
intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1344 g (1,64 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 20 minutos, 130°C, 200W e 250psi. Purificado por coluna cromatográfica eluindo hexano:acetato (9:1) para obter um sólido branco/amarelo pálido (**39g**) que foi lavado com uma pequena porção de éter de

petróleo gelado. Sólido branco/amarelo pálido, (0,1710 g, 0,62 mmol, 61%), p.f. 121-125 °C (Lit.<sup>32</sup> 126 °C, cristalizado em acetona).

**IV (KBr):** 3089, 3063, 2951, 2851, 1755, 1713, 1628, 1601, 1454, 1411, 1369, 1300, 1246, 1211, 1084, 1057, 1011, 995, 895, 856, 810, 698, 629 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 8.47 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 169.2 (C<sub>q</sub>), 166.2 (C<sub>q</sub>), 145.9 (C<sub>q</sub>), 135.2 (C<sub>q</sub>), 132.0 (C<sub>q</sub>), 131.2, 129.8 (C<sub>q</sub>), 128.7, 128.5, 127.9 (C<sub>q</sub>), 120.7, 118.9, 52.6, 21.1.



**4-Acetóxi-6-fluor-2-naftanoato de metila (39h):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,4024 g (1,03 mmol) de **35** e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, foi adicionado 105 µL (1,00 mmol) de 4-fluorbenzaldeído (**21h**) e o reator foi submetido a moagem durante 26 horas a 550 rpm,

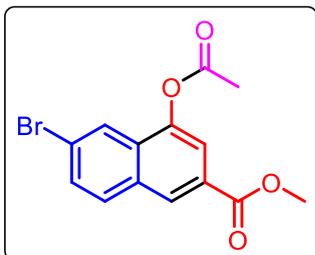
intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1268 g (1,55 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 20 minutos, 130°C, 200W e 250psi. Purificado por coluna cromatográfica eluindo hexano:acetato (9:1) para obter um sólido branco/amarelo pálido (**39h**) que foi lavado com uma pequena porção de éter de petróleo gelado. Sólido branco/amarelo pálido, (0,1604 g, 0,61 mmol, 61%), p.f. 115-116 °C.

**IV (KBr):** 3086, 3013, 2958, 1759, 1724, 1639, 1609, 1470, 1435, 1373, 1334, 1288, 1219, 1203, 1173, 1096, 1015, 995, 921, 899, 856, 806, 760, 730 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 8.50 (s, 1H), 7.98 (dd, *J*<sub>H-H</sub> = 8.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 5.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*<sub>H-F</sub> = 9.8 Hz, *J*<sub>H-H</sub> = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (td, *J*<sub>H-H-F</sub> = 8.8 Hz, *J*<sub>H-H</sub> = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 169.2 (C<sub>q</sub>), 166.4 (C<sub>q</sub>), 162.7 (C<sub>q</sub>, d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 250 Hz), 146.3 (C<sub>q</sub>, d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 6 Hz), 132.5 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 10 Hz), 130.8 (C<sub>q</sub>), 130.5 (C<sub>q</sub>, d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 10 Hz), 128.9 (d, <sup>5</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1 Hz), 127.0 (C<sub>q</sub>, d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 4 Hz), 118.8, 118.0 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 25 Hz), 105.6 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 25 Hz), 52.6, 21.1.

Os valores de RMN de <sup>1</sup>H estão de acordo aos descritos na literatura.<sup>88</sup>



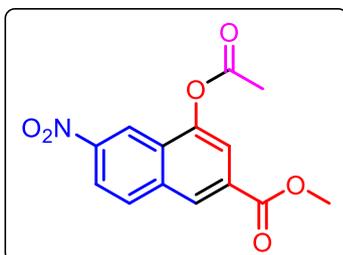
**4-Acetóxi-6-bromo-2-naftanoato de metila (39i):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,3891 g (0,99 mmol) de **35** e 0,1842 g (1,00 mmol) de 4-bromobenzaldeído (**21i**) e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, o reator foi submetido a moagem durante 26 horas a 550 rpm,

intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1238 g (1,51 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 20 minutos, 130°C, 200W e 250psi. Devido à baixa solubilidade em tolueno do bruto reacional obtido após a etapa de micro-ondas, a etapa de extração e remoção do óxido de trifetilfosfina foi realizada com acetato de etila. Purificado por coluna cromatográfica eluindo hexano:acetato (9:1) para obter um sólido amarelo pálido (**39i**) que foi lavado com uma pequena porção de éter de petróleo gelado. Sólido amarelo pálido, (0,1282 g, 0,40 mmol, 40%), p.f. 134-137 °C.

**IV (KBr):** 3067, 3024, 2997, 2947, 2843, 1764, 1724, 1632, 1589, 1493, 1454, 1435, 1366, 1327, 1288, 1242, 1200, 1099, 1096, 1057, 995, 930, 907, 872, 856, 806, 764, 694, 640, 625  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 169.2 ( $\text{C}_q$ ), 166.3 ( $\text{C}_q$ ), 145.8 ( $\text{C}_q$ ), 132.2 ( $\text{C}_q$ ), 131.1, 131.0, 130.1 ( $\text{C}_q$ ), 128.8, 127.9 ( $\text{C}_q$ ), 123.9, 123.7 ( $\text{C}_q$ ), 118.8, 52.6, 21.0.



**4-Acetóxi-6-nitro-2-naftanoato de metila (39j):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,4031 g (1,03 mmol) de **35**, 0,1407 g (0,93 mmol) de 4-nitrobenzaldeído (**21j**) e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, o reator foi submetido a moagem durante 26 horas a 550 rpm,

intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com uma espátula, posteriormente com o auxílio de 1 mL de anidrido acético, e foi adicionado 0,1257 g (1,53 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 10 minutos, 120°C, 300W e 250psi. Devido à baixa solubilidade em tolueno do bruto reacional

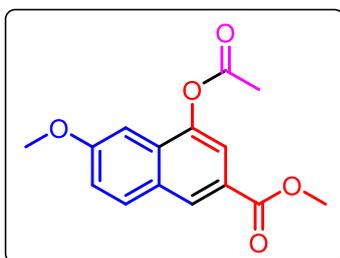
obtido após a etapa de micro-ondas, a etapa de extração e remoção do óxido de trifetilfosfina foi realizada com acetato de etila. Purificado por coluna cromatográfica eluindo hexano:acetato (9:1) para obter um sólido amarelo (**39j**) que foi lavado com uma pequena porção de éter de petróleo gelado. Sólido amarelo, (0,1381 g, 0,51 mmol, 52%), p.f. 172-174 °C (Lit.<sup>22</sup> 167-168 °C).

**IV (KBr):** 3094, 3013, 1759, 1728, 1605, 1524, 1497, 1458, 1435, 1369, 1346, 1288, 1242, 1104, 1119, 1091, 1057, 991, 926, 899, 860, 799, 775, 760, 740, 710 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 169.0 (C<sub>q</sub>), 165.7 (C<sub>q</sub>), 148.3 (C<sub>q</sub>), 147.4 (C<sub>q</sub>), 136.1 (C<sub>q</sub>), 131.5, 131.3 (C<sub>q</sub>), 128.32, 128.31 (C<sub>q</sub>), 120.8, 119.7, 118.6, 118.9, 52.9, 21.2.

Os valores de RMN de <sup>1</sup>H estão de acordo aos descritos na literatura.<sup>22</sup>



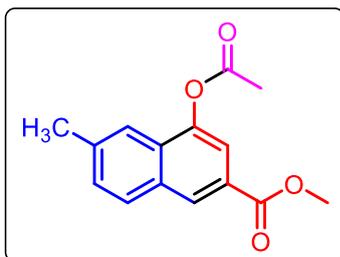
**4-Acetóxi-6-metoxi-2-naftanoato de metila (39k):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,3929 g (1,00 mmol) de **35** e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, foi adicionado 122 μL (1,00 mmol) de 4-anisaldeído (**21k**) e o reator foi submetido a moagem durante 48 horas a 550 rpm,

intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1352 g (1,65 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 20 minutos, 120°C, 300W e 250psi. Purificado por coluna cromatográfica eluindo hexano:acetato (9:1) para retirar **21k** na primeira fração e **39k** na segunda fração, obtendo um óleo amarelo que foi lavado com uma pequena porção de éter de petróleo gelado. Um sólido (**39k**) é formado imediatamente após adição de uma pequena quantidade do éter de petróleo. Sólido amarelo pálido, (0,0995 g, 0,36 mmol, 37%), p.f. 119-121 °C (Lit.<sup>31</sup> 128-129 °C, cristalizado em benzeno-éter de petróleo).

**IV (KBr):** 3020, 2990, 2951, 2947, 2847, 1755, 1720, 1632, 1508, 1481, 1443, 1373, 1339, 1288, 1265, 1234, 1215, 1188, 1099, 1026, 1003, 903, 853, 818, 764 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.43 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 169.4 ( $\text{C}_q$ ), 166.7 ( $\text{C}_q$ ), 160.2 ( $\text{C}_q$ ), 145.7 ( $\text{C}_q$ ), 131.4, 130.7 ( $\text{C}_q$ ), 129.3 ( $\text{C}_q$ ), 128.9, 125.1 ( $\text{C}_q$ ), 120.1, 118.5, 99.8, 55.5, 52.4, 21.1.



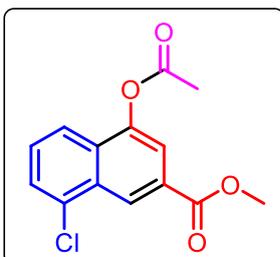
**4-Acetóxi-6-metil-2-naftanoato de metila (39l):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,4017 g (1,02 mmol) de **35** e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, foi adicionado 120  $\mu\text{L}$  (1,00 mmol) de 4-metilbenzaldeído (**21l**) e o reator foi submetido a moagem durante 48 horas a 550

rpm, intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1292 g (1,57 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 20 minutos, 120°C, 300W e 250psi. Purificado por coluna cromatográfica eluindo hexano:acetato (10:1) para retirar **21l** na primeira fração e depois um sólido amarelo pálido (**39l**) na segunda fração, que foi lavado com uma pequena porção de éter de petróleo gelado. Sólido amarelo pálido, (0,1105 g, 0,43 mmol, 43%), p.f. 122-123 °C.

**IV (KBr):** 3086, 3063, 3017, 2959, 2920, 2855, 1763, 1705, 1636, 1470, 1439, 1408, 1366, 1297, 1250, 1207, 1180, 1099, 1057, 1007, 991, 937, 914, 864, 810, 768  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.46 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 169.6 ( $\text{C}_q$ ), 166.8 ( $\text{C}_q$ ), 146.2 ( $\text{C}_q$ ), 139.4 ( $\text{C}_q$ ), 132.1 ( $\text{C}_q$ ), 129.7, 129.5, 129.3 ( $\text{C}_q$ ), 128.9, 126.5 ( $\text{C}_q$ ), 120.3, 117.8, 52.4, 22.3, 21.0



**4-Acetóxi-8-cloro-2-naftanoato de metila (39m):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,3996 g (1,02 mmol) de **35** e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, foi adicionado 113  $\mu\text{L}$  (1,00 mmol) de 2-clorobenzaldeído (**21m**) e o reator foi submetido a moagem durante 26 horas a 550 rpm,

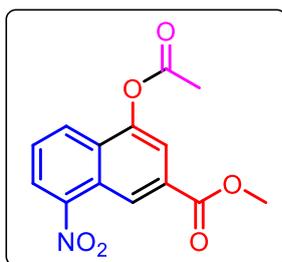
intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com o auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1254 g (1,53 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação

a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 20 minutos, 130°C, 200W e 250psi. Purificado por coluna cromatográfica eluindo hexano:acetato (9:1) para obter um sólido amarelo (**39m**) que foi lavado com uma pequena porção de éter de petróleo gelado. Sólido amarelo, (0,1703 g, 0,61 mmol, 60%), p.f. 94-97 °C (Lit.<sup>32</sup> 90-91 °C e 101 °C quando cristalizado em acetona).

**IV (KBr):** 3094, 3070, 1763, 1724, 1601, 1570, 1501, 1439, 1389, 1369, 1327, 1273, 1219, 1207, 1115, 1080, 1015, 995, 930, 899, 813, 802, 768, 648, 621, 570 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 8.93 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 169.2 (C<sub>q</sub>), 166.3 (C<sub>q</sub>), 147.0 (C<sub>q</sub>), 134.0 (C<sub>q</sub>), 131.5 (C<sub>q</sub>), 130.4 (C<sub>q</sub>), 128.7, 128.5 (C<sub>q</sub>), 127.8, 125.5, 120.6, 118.8, 52.7, 21.1.

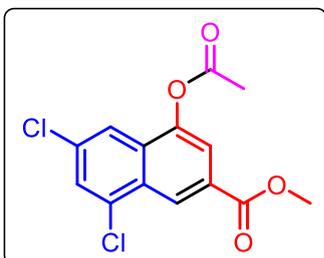


**4-Acetoxy-8-nitro-2-naftanoato de metila (39n):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,4024 g (1,03 mmol) de **35**, 0,1538 g (1,02 mmol) de 2-nitrobenzaldeído (**21n**) e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, o reator foi submetido a moagem durante 26 horas a 550 rpm, intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com o auxílio de 1 mL de anidrido acético e foi adicionado 0,1319 g (1,61 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 10 minutos, 120°C, 300W e 250psi. Devido à baixa solubilidade em tolueno do bruto reacional obtido após a etapa de micro-ondas, a etapa de extração e remoção do óxido de trifetilfosfina foi realizada com acetato de etila. Purificado por coluna cromatográfica eluindo hexano:acetato (9:1) para obter um sólido marrom claro (**39n**). Sólido marrom claro, (0,0799 g, 0,28 mmol, 28%), p.f. 129-135 °C.

**IV (KBr):** 3098, 2927, 2951, 2924, 2851, 1767, 1720, 1639, 1605, 1574, 1524, 1458, 1439, 1369, 1346, 1281, 1234, 1192, 1169, 1130, 1096, 1018, 1003, 953, 903, 864, 822, 768, 741, 625, 590 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 9.14 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 168.9 ( $\text{C}_q$ ), 165.8 ( $\text{C}_q$ ), 147.8 ( $\text{C}_q$ ), 147.1 ( $\text{C}_q$ ), 130.8 ( $\text{C}_q$ ), 130.1 ( $\text{C}_q$ ), 127.6, 127.1, 125.6 ( $\text{C}_q$ ), 125.0, 123.8, 119.61, 52.9, 21.1.

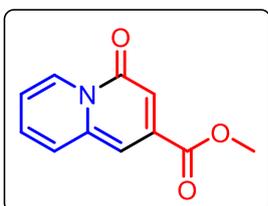


**4-Acetóxi-6,8-dicloro-2-naftanoato de metila (39o):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,4073 g (1,04 mmol) de **35**, 0,1679 g (0,96 mmol) de 2,4-diclorobenzaldeído (**21o**) e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, o reator foi submetido a moagem durante 26 horas a 550 rpm, intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com o auxílio de 1 mL de anidrido acético, e foi adicionado 0,1328 g (1,62 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 20 minutos, 130°C, 200W e 250psi. Purificado por coluna cromatográfica eluindo hexano:acetato (9:1) para obter inicialmente uma impureza amarela e logo em seguida um sólido branco/amarelo pálido (**39o**) que foi lavado com uma pequena porção de éter de petróleo gelado. Sólido branco/amarelo pálido, (0,1392 g, 0,44 mmol, 47%), p.f. 156-158 °C.

**IV (KBr):** 3078, 3013, 2955, 2924, 2851, 1763, 1720, 1636, 1620, 1589, 1543, 1489, 1443, 1400, 1366, 1281, 1211, 1092, 1018, 1003, 941, 907, 876, 860, 806, 756, 698, 617, 571  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.85 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 169.0 ( $\text{C}_q$ ), 166.0 ( $\text{C}_q$ ), 146.1 ( $\text{C}_q$ ), 135.0 ( $\text{C}_q$ ), 134.5 ( $\text{C}_q$ ), 130.6 ( $\text{C}_q$ ), 129.9 ( $\text{C}_q$ ), 128.8 ( $\text{C}_q$ ), 128.4, 125.3, 119.9, 119.9, 52.8, 21.1.



**4H-quinolizin-4-ona-2-carboxilato de metila (39p):** Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,3981 g (1,02 mmol) de **35** e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, foi adicionado 95  $\mu\text{L}$  (1,00 mmol) de 2-piridinocarboxialdeído (**21p**) e o reator foi submetido a moagem durante 26 horas a 550 rpm, intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um tubo de micro-ondas de 12 mL com o auxílio de 1 mL de anidrido acético, e foi adicionado 0,1387 g (1,69 mmol) de NaOAc, permanecendo em agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após esse tempo, a reação foi levada ao micro-ondas e submetida a aquecimento por 20 minutos, 100°C, 200W e 250psi. Devido à

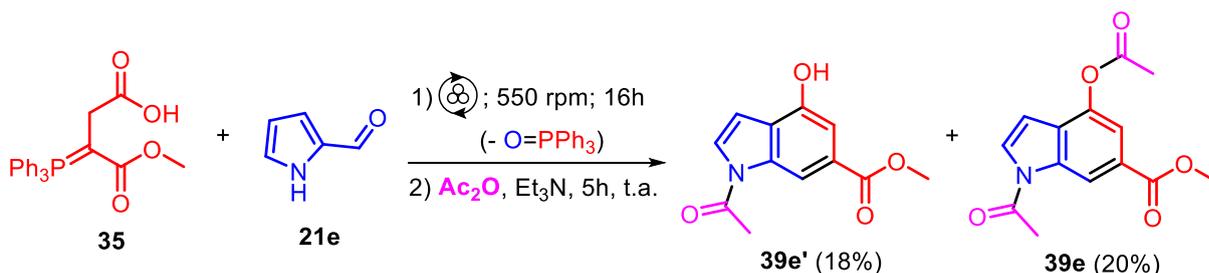
baixa solubilidade em tolueno do bruto reacional obtido após a etapa de micro-ondas, a etapa de extração e remoção do óxido de trifenilfosfina foi realizada com acetato de etila. Purificado por coluna cromatográfica eluindo hexano:acetato (3:1), depois em (1:1) para retirar algumas impurezas e logo em seguida obter uma fração amarela (apresenta fluorescência azul) correspondente ao produto (**39p**). Sólido amarelo, (0,1763 g, 0,88 mmol, 88%), p.f. 144-146 °C (Lit.<sup>89</sup> 146-147 °C)

**IV (KBr):** 2986, 2951, 2924, 2855, 1720, 1655, 1624, 1547, 1474, 1462, 1439, 1285, 1234, 1219, 1192, 1134, 1096, 999, 918, 868, 771, 721, 668, 544 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 9.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

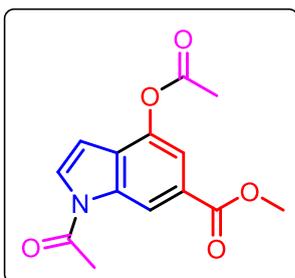
**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 165.8 (C<sub>q</sub>), 158.6 (C<sub>q</sub>), 142.6 (C<sub>q</sub>), 138.45 (C<sub>q</sub>), 130.5, 127.7, 126.7, 116.7, 108.7, 103.1, 53.0.

#### Síntese do 4-acetóxi-1-acetil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (**39e**)



Em um béquer de 10 mL foi pesado 0,4123 g (1,05 mmol) de **35**, 0,1176 g (1,24 mmol) de 2-pirrolcarboxialdeído (**21e**) e transferiu-se para um reator de 12 mL. Em seguida, foi adicionado 245 μL de tolueno (0,5 μL/mg LAG) e o reator foi submetido a moagem durante 16 horas a 550 rpm, intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. O conteúdo do reator foi transferido para um balão de 10 mL com o auxílio de 1 mL de anidrido acético e adicionou-se 700 μL (5,00 mmol) de Et<sub>3</sub>N à mistura. A reação permaneceu sob agitação em temperatura ambiente durante 5 horas. O conteúdo do balão foi transferido para um funil de extração com 4 mL de acetato de etila, lavado com água (4x2 mL), depois com uma solução de HCl 0,5 mol/L (4x2 mL) e por fim com 5 mL de uma solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, separada do agente secante por decantação e transferida para um balão. Em seguida adicionou-se 0,2687 g (2,83 mmol) de MgCl<sub>2</sub> e foi deixado sob agitação a 80°C por cerca de 2 horas para remoção do óxido de trifenilfosfina.<sup>87</sup> Após esse tempo, esperou-se o balão resfriar até a temperatura ambiente, a fase sólida foi separada

através de filtração por gravidade e lavada com pequenas porções de acetato de etila. Após a separação, uma pequena quantidade de sílica foi adicionada à fase líquida, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi submetido a separação por coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (9:1) para se obter 0,0443 g (18%) de **39e'** e depois com uma eluição hexano:acetato (8:2) para isolar 0,0571 g (20%) de **39e**.



**4-Acetóxi-1-acetil-1H-indol-6-carboxilato de metila (39e):**

Sólido marrom, (0,0571 g, 0,21 mmol, 20%), p.f. 165-170 °C (Lit.<sup>60</sup> 165-167 °C).

**IV (KBr):** 3140, 3102, 3005, 2955, 2855, 1751, 1728, 1701, 1628, 1578, 1535, 1447, 1389, 1373, 1350, 1288, 1254, 1219, 1161, 1096, 1072, 1042, 1018, 988, 953, 922, 868, 775, 760,

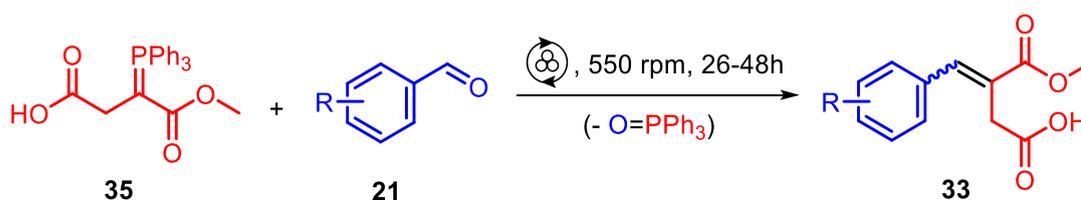
737, 648, 625, 582 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 9.02 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.43 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 169.9 (C<sub>q</sub>), 164.9 (C<sub>q</sub>), 163.7 (C<sub>q</sub>), 162.2 (C<sub>q</sub>), 131.7, 130.8 (C<sub>q</sub>), 125.8, 123.9, 117.3 (C<sub>q</sub>), 113.6, 109.6 (C<sub>q</sub>), 51.6, 24.8, 15.0.

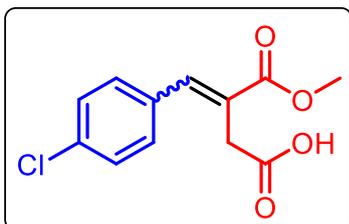
Os valores de RMN de <sup>1</sup>H estão de acordo aos descritos na literatura.<sup>60</sup>

**Procedimento geral para reação de Wittig via mecanoquímica**



Em um béquer, foi pesado 0,3924 g (1,00 mmol) do ilídeo **35** e transferiu-se para um reator de 12 mL de aço inox com 4 esferas de 10 mm do mesmo material. Em seguida, foi adicionado 1,00 mmol do correspondente aldeído (**21**) e o reator foi submetido a moagem a 550 rpm com intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. Ao final da reação, o conteúdo do reator foi lavado com o auxílio de uma pipeta, 4 mL de acetato de etila e transferido para um funil de extração. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4x2 mL). A fase aquosa foi agrupada, lavada com acetato de etila (2x3 mL), neutralizada com HCl concentrado e extraída com acetato de etila (2x3 mL). A nova fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e evaporada para obter o correspondente meio-éster itacônico (**33**).

**Ácido (E)-4-(4-clorofenil)-3-(metóxicarbonil)but-3-enóico (33g):** Seguindo o



procedimento geral, foi pesado 0,4106 g (1,05 mmol) do ilídeo **35**, 0,1594 g (1,14 mmol) do 4-clorobenzaldeído (**21g**) e transferiu-se para o reator que foi submetido a moagem durante 26 horas. Sólido branco, (0,1864 g, 0,73 mmol, 70%, *E:Z* 93:7), p.f. 96-100 °C.

**IV (KBr):** 3005, 2954, 2639, 2507, 1728, 1717, 1589, 1489, 1462, 1431, 1400, 1365, 1276, 1254, 1192, 1177, 1088, 1007, 991, 957, 914, 853, 837, 814, 768, 733, 718, 683, 578, 551, 509 cm<sup>-1</sup>.

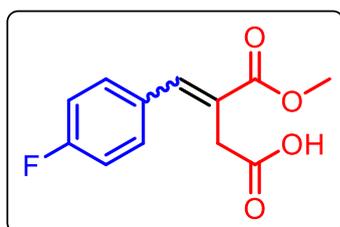
**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (isômero majoritário):** δ (ppm) 12.58 (sl, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (s, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (isômero majoritário):** δ (ppm) 171.8 (C<sub>q</sub>), 167.2 (C<sub>q</sub>), 139.3, 133.8 (C<sub>q</sub>), 133.4 (C<sub>q</sub>), 130.9, 128.8, 127.0 (C<sub>q</sub>), 52.2, 33.4.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (isômero minoritário):** δ (ppm) 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.42 (s, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (isômero minoritário):** δ (ppm) 137.1, 131.1, 130.3, 128.7, 128.1, 51.5, 40.3.

**Ácido (E)-4-(4-flúorfenil)-3-(metóxicarbonil)but-3-enóico (33h):** Seguindo o



procedimento geral, foi pesado 0,4117 g (1,05 mmol) do ilídeo **35** e transferiu-se para o reator. Em seguida, foi adicionado 105 μL (1,00 mmol) do 4-flúorbenzaldeído (**21h**) e o reator foi submetido a moagem durante 26 horas. Foi obtido um óleo que cristaliza após três dias em repouso.

Sólido branco, (0,1763 g, 0,74 mmol, 74%, *E:Z* 90:10), p.f. 66-72 °C.

**IV (KBr):** 3074, 3036, 3001, 2954, 2630, 2507, 1720, 1701, 1639, 1601, 1508, 1439, 1377, 1311, 1302, 1250, 1231, 1200, 1161, 1107, 914, 849, 794, 760, 721, 671 cm<sup>-1</sup>.

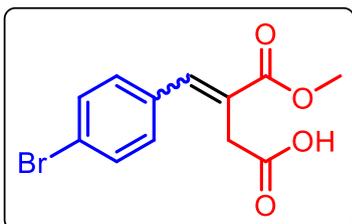
**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (isômero majoritário):** δ (ppm) 12.56 (sl, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*<sub>H-H</sub> = 8.6 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 5.6 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*<sub>H-H-F</sub> = 8.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (s, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (isômero majoritário):** δ (ppm) 171.9 (C<sub>q</sub>), 167.3 (C<sub>q</sub>), 162.3 (C<sub>q</sub>, d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 245 Hz), 139.5, 131.4 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9 Hz), 131.0 (C<sub>q</sub>, d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3 Hz), 126.3 (C<sub>q</sub>, d, <sup>6</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1 Hz), 115.8 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 22 Hz), 52.1, 33.4.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero minoritário):**  $\delta$  (ppm) 7.34 (dd,  $J_{H-H} = 8.7$  Hz,  $^4J_{H-F} = 5.9$  Hz, 2H), 7.18 (t,  $J_{H-H-F} = 8.7$  Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.58 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero minoritário):**  $\delta$  (ppm) 171.9, 167.6, 161.8 (d,  $^1J_{C-F} = 245$  Hz), 137.3, 130.8 (d,  $^3J_{C-F} = 9$  Hz), 126.9, 126.3, 115.0 (d,  $^2J_{C-F} = 21$  Hz), 51.4, 40.4.

**Ácido (E)-4-(4-bromofenil)-3-(metóxicarbonil)but-3-enóico (33i):** Seguindo o



procedimento geral, foi pesado 0,4087 g (1,04 mmol) do ilídeo **35**, 0,2058 g (1,11 mmol) do 4-bromobenzaldeído (**21i**) e transferiu-se para o reator que foi submetido a moagem durante 26 horas. Foi obtido um óleo que cristaliza em alguns minutos. Sólido branco, (0,2250 g,

0,75 mmol, 72%, *E:Z* 93:7), p.f. 124-132 °C.

**IV (KBr):** 3001, 2951, 2639, 2507, 1732, 1716, 1639, 1585, 1485, 1431, 1393, 1277, 1258, 1188, 1177, 1200, 1111, 1092, 1072, 991, 957, 918, 852, 837, 813, 764, 713, 678  $\text{cm}^{-1}$ .

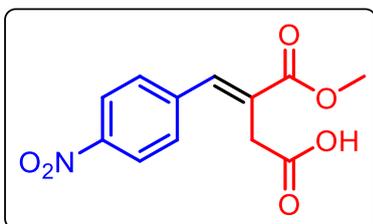
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 7.72 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 171.8 ( $\text{C}_q$ ), 167.2 ( $\text{C}_q$ ), 139.4, 133.8 ( $\text{C}_q$ ), 131.7, 131.1, 127.1 ( $\text{C}_q$ ), 122.5 ( $\text{C}_q$ ), 52.2, 33.4.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero minoritário):**  $\delta$  (ppm) 7.53 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.41 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero minoritário):**  $\delta$  (ppm) 137.1, 131.0, 130.6, 51.5, 40.3.

**Ácido (E)-4-(4-nitrofenil)-3-(metóxicarbonil)but-3-enóico (33j):** Seguindo o



procedimento geral, foi pesado 0,4076 g (1,03 mmol) do ilídeo **35**, 0,1551 g (1,03 mmol) do 4-nitrobenzaldeído (**21j**) e transferiu-se para o reator que foi submetido a moagem durante 26 horas. Na purificação desse substrato ao neutralizar a fase aquosa com HCl

concentrado formou-se um sólido branco que foi filtrado a vácuo e seco em atmosfera aberta por alguns dias para fornecer o produto **33j**. Sólido branco, (0,1821 g, 0,69 mmol, 68%, *E:Z* >97:3), p.f. 185-188 °C (Lit.<sup>22</sup> 158-160 °C).

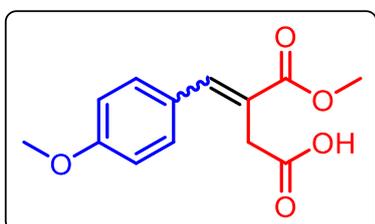
**IV (KBr):** 3109, 3048, 3005, 2936, 2851, 2735, 2542, 2453, 1728, 1705, 1643, 1597, 1520, 1435, 1423, 1346, 1277, 1227, 1204, 1111, 1096, 953, 930, 860, 768, 706, 633, 574  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 12.61 (sl, 1H), 8.29 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 171.5 ( $\text{C}_q$ ), 166.9 ( $\text{C}_q$ ), 147.3 ( $\text{C}_q$ ), 141.3 ( $\text{C}_q$ ), 138.5, 130.2, 129.4 ( $\text{C}_q$ ), 123.8, 52.4, 33.4.

Os valores de RMN de  $^1\text{H}$  estão de acordo aos descritos na literatura.<sup>22</sup>

**Ácido (*E*)-4-(4-metoxifenil)-3-(metóxicarbonil)but-3-enóico (33k):** Seguindo o



procedimento geral, foi pesado 0,3897 g (0,99 mmol) do ílideo **35** e transferiu-se para o reator. Em seguida, foi adicionado 122  $\mu\text{L}$  (1,00 mmol) do 4-anisalaldeído (**21i**) e o reator foi submetido a moagem durante 48 horas. Foi obtido um óleo amarelo que cristaliza após dois dias em

repouso. Sólido branco/amarelo pálido, (0,1064 g, 0,42 mmol, 41%, *E:Z* 84:16), p.f. 98-103  $^{\circ}\text{C}$ .

**IV (KBr):** 2997, 2936, 2904, 2839, 2727, 2627, 2550, 1713, 1705, 1639, 1604, 1512, 1435, 1423, 1331, 1304, 1277, 1258, 1234, 1200, 1173, 1092, 1038, 957, 926, 825, 764, 725, 687, 578  $\text{cm}^{-1}$ .

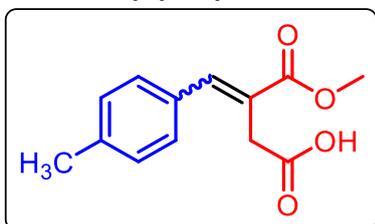
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 12.51 (sl, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 172.3 ( $\text{C}_q$ ), 167.6 ( $\text{C}_q$ ), 160.0 ( $\text{C}_q$ ), 140.4, 131.0, 126.8 ( $\text{C}_q$ ), 124.0 ( $\text{C}_q$ ), 114.3, 55.3, 52.0, 33.4.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero minoritário):**  $\delta$  (ppm) 7.28 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.38 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero minoritário):**  $\delta$  (ppm) 159.3, 138.1, 130.4, 113.5, 55.1, 51.3, 40.6.

**Ácido (*E*)-4-(4-metilfenil)-3-(metóxicarbonil)but-3-enóico (33l):** Seguindo o



procedimento geral, foi pesado 0,4021 g (1,02 mmol) do ílideo **35** e transferiu-se para o reator. Em seguida, foi adicionado 120  $\mu\text{L}$  (1,00 mmol) do 4-metilbenzalaldeído (**21l**) e o reator foi submetido a moagem durante 48

horas. Foi obtido um óleo amarelo que cristaliza após alguns dias em repouso. Sólido branco/amarelo pálido, (0,1139 g, 0,49 mmol, 49%, *E:Z* 85:15), p.f. 72-78 °C.

**IV (KBr):** 3082, 3024, 3005, 2955, 2920, 2727, 2631, 2546, 1720, 1701, 1639, 1609, 1508, 1435, 1420, 1327, 1304, 1273, 1234, 1196, 1177, 1092, 957, 844, 810, 760, 721, 687, 517  $\text{cm}^{-1}$ .

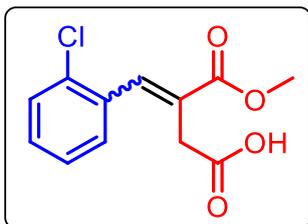
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 7.73 (s, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 172.0 ( $\text{C}_q$ ), 167.5 ( $\text{C}_q$ ), 140.6, 139.0 ( $\text{C}_q$ ), 131.7 ( $\text{C}_q$ ), 129.4, 129.2, 125.5 ( $\text{C}_q$ ), 52.1, 33.4, 20.9.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero minoritário):**  $\delta$  (ppm) 7.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero minoritário):**  $\delta$  (ppm) 171.9, 138.0, 137.8, 130.2, 128.7, 128.6, 126.0, 51.4, 40.5, 20.9.

**Ácido (*E*)-4-(2-clorofenil)-3-(metóxicarbonil)but-3-enóico (33m):** Seguindo o



procedimento geral, foi pesado 0,3945 g (1,01 mmol) do ílideo **35** e transferiu-se para o reator. Em seguida, foi adicionado 115  $\mu\text{L}$  (1,00 mmol) do 2-clorobenzaldeído (**21m**) e o reator foi submetido a moagem durante 26 horas. Foi obtido um óleo

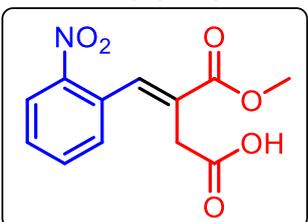
amarelo que cristaliza após quatro dias em repouso. Sólido branco/amarelo pálido, (0,1623 g, 0,64 mmol, 64%, *E:Z* 97:3), p.f. 86-94 °C.

**IV (KBr):** 3067, 3001, 2951, 2847, 2735, 2631, 2542, 1709, 1639, 1589, 1466, 1449, 1377, 1331, 1292, 1265, 1234, 1223, 1200, 1092, 1053, 1037, 948, 852, 837, 768, 741, 725, 687, 602, 582, 544  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 7.77 (s, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 171.7 ( $\text{C}_q$ ), 166.8 ( $\text{C}_q$ ), 137.3, 133.0 ( $\text{C}_q$ ), 132.9 ( $\text{C}_q$ ), 130.8, 130.0, 129.7, 128.6 ( $\text{C}_q$ ), 127.5, 52.3, 33.5.

**Ácido (*E*)-4-(2-nitrofenil)-3-(metóxicarbonil)but-3-enóico (33n):** Seguindo o



procedimento geral, foi pesado 0,3987 g (1,02 mmol) do ílideo **35**, 0,1668 g (1,10 mmol) do 2-nitrobenzaldeído (**21n**) e transferiu-se para o reator que foi submetido a moagem durante 26 horas. Sólido amarelo pálido, (0,1964 g, 0,74

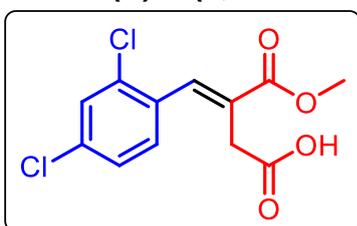
mmol, 73%, *E:Z* >97:3), p.f. 144-150 °C.

**IV (KBr):** 3098, 3044, 3005, 2954, 2932, 2847, 2735, 2627, 2538, 1732, 1713, 1651, 1609, 1570, 1520, 1435, 1423, 1335, 1273, 1231, 1204, 1099, 949, 922, 884, 798, 764, 752, 725, 705, 675  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 12.50 (sl, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.69 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.21 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 171.6 ( $\text{C}_q$ ), 166.7 ( $\text{C}_q$ ), 147.2 ( $\text{C}_q$ ), 138.4, 134.3, 130.5, 130.4 ( $\text{C}_q$ ), 130.1, 127.3 ( $\text{C}_q$ ), 125.0, 52.3, 33.4.

**Ácido (*E*)-4-(2,4-diclorofenil)-3-(metóxicarbonil)but-3-enóico (33o):** Seguindo o



procedimento geral, foi pesado 0,3949 g (1,01 mmol) do ilídeo **35**, 0,1826 g (1,04 mmol) do 2,4-diclorobenzaldeído (**21o**) e transferiu-se para o reator que foi submetido a moagem durante 26 horas. Sólido branco, (0,1851 g, 0,64

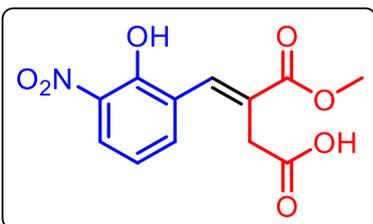
mmol, 65%, *E:Z* >97:3), p.f. 116-121 °C.

**IV (KBr):** 3090, 3008, 2982, 2955, 2850, 2743, 2643, 2554, 1720, 1693, 1585, 1470, 1435, 1373, 1339, 1296, 1250, 1223, 1145, 1092, 1053, 949, 918, 868, 845, 826, 779, 760, 725, 586, 563  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 12.58 (sl, 1H), 7.76 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 171.5 ( $\text{C}_q$ ), 166.6 ( $\text{C}_q$ ), 136.2, 134.4 ( $\text{C}_q$ ), 134.0 ( $\text{C}_q$ ), 131.9 ( $\text{C}_q$ ), 131.2, 129.20, 129.17 ( $\text{C}_q$ ), 127.8, 52.3, 33.4.

**Ácido (*E*)-4-(2-hidróxi-3-nitrofenil)-3-(metóxicarbonil) but-3-enóico (33q):**



Seguindo o procedimento geral, foi pesado 0,3834 g (0,98 mmol) do ilídeo **35**, 0,1673 g (1,00 mmol) do 3-nitrosalicilaldeído (**21q**) e transferiu-se para o reator. Em seguida, foi adicionado 280  $\mu\text{L}$  de tolueno (0,50  $\mu\text{L}/\text{mg}$  -

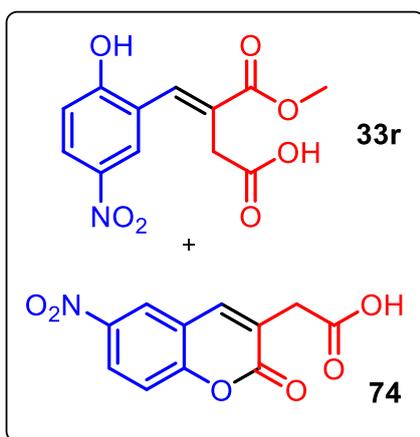
líquido auxiliar de moagem) à mistura e o reator foi submetido a moagem durante 48 horas. Sólido amarelo, (0,2410 g, 0,85 mmol, 87%, *E:Z* >97:3), p.f. 115-121 °C.

**IV (KBr):** 3267, 3098, 2951, 2924, 2855, 2739, 2635, 2542, 1705, 1655, 1640, 1543, 1535, 1458, 1447, 1408, 1315, 1281, 1204, 1150, 1142, 1099, 980, 964, 930, 853, 822, 802, 768, 748, 687, 598  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 8.02 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (isômero majoritário):**  $\delta$  (ppm) 171.4 ( $\text{C}_q$ ), 166.8 ( $\text{C}_q$ ), 150.7 ( $\text{C}_q$ ), 136.2 ( $\text{C}_q$ ), 135.5, 134.8, 128.2 ( $\text{C}_q$ ), 126.3 ( $\text{C}_q$ ), 125.5, 119.6, 52.00, 33.5.

**Ácido (E)-4-(2-hidróxi-5-nitrofenil)-3-(metóxicarbonil)but-3-enóico (33r) e ácido**



**2-(6-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)acético (74):**

Seguindo o procedimento geral, foi pesado 0,4153 g (1,06 mmol) do ílideo **35**, 0,1617 g (0,97 mmol) do 5-nitro-salicilaldeído (**21r**) e transferiu-se para o reator. Em seguida, foi adicionado 420  $\mu\text{L}$  de tolueno (0,75  $\mu\text{L}/\text{mg}$  - líquido auxiliar de moagem) à mistura e o reator foi submetido a moagem durante 48 horas. Sólido branco/amarelo pálido, obtido como uma

mistura de **33r** (majoritário) e **74** (minoritário), (0,2253 g, sendo 0,1871 g, 0,66 mmol, 68% de **33r** e 0,0381 g, 0,15 mmol, 16% de **74**), p.f. 127  $^\circ\text{C}$  começa a fundir uma pequena parte, em 132-141  $^\circ\text{C}$  há a fusão completa do material.

**IV (KBr):** 3298, 3071, 3013, 2959, 2874, 2739, 2627, 2546, 1701, 1674, 1616, 1585, 1520, 1493, 1439, 1350, 1304, 1234, 1223, 1130, 1088, 964, 918, 829, 775, 737, 617, 559  $\text{cm}^{-1}$ .

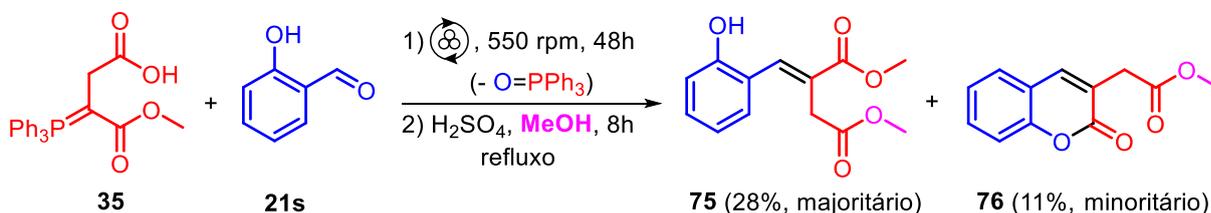
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (produto majoritário, 33r):**  $\delta$  (ppm) 8.16 – 8.14 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (produto majoritário, 33r):**  $\delta$  (ppm) 172.0 ( $\text{C}_q$ ), 167.0 ( $\text{C}_q$ ), 162.2 ( $\text{C}_q$ ), 139.4 ( $\text{C}_q$ ), 135.1, 127.7 ( $\text{C}_q$ ), 126.6, 125.4, 122.1 ( $\text{C}_q$ ), 115.9, 52.2, 33.6.

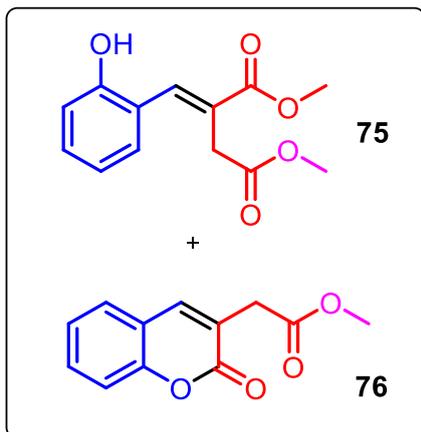
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) (produto minoritário, 74):**  $\delta$  (ppm) 8.68 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.39 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.16 – 8.14 (m, 1H), 7.64 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.55 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (produto minoritário, 74):**  $\delta$  (ppm) 171.0 ( $\text{C}_q$ ), 159.8 ( $\text{C}_q$ ), 156.5 ( $\text{C}_q$ ), 143.8 ( $\text{C}_q$ ), 140.7, 126.1, 125.1 ( $\text{C}_q$ ), 124.0, 119.3 ( $\text{C}_q$ ), 117.7, 36.0.

### Síntese do (*E*)-2-(2-hidróxibenzilideno)succinato de dimetila (**75**) e 2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)acetato de metila (**76**)



Em um béquer, foi pesado 0,3913 g (1,00 mmol) do ilídeo **35** e transferiu-se para um reator de 12 mL de aço inox com 4 esferas de 10 mm do mesmo material. Em seguida, foi adicionado 105  $\mu\text{L}$  (1,00) mmol do salicilaldeído (**21s**) e o reator foi submetido a moagem a 550 rpm com intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada durante 48 horas. O conteúdo do reator foi transferido para um balão de 10 mL através de uma pipeta e o auxílio de 2 mL de metanol. Em sequência, foi adicionado 200  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  e a mistura foi aquecida em refluxo durante 8 horas. Após esse tempo, a mistura reacional foi vertida em 4 mL de água em um funil de extração e em seguida foi adicionado ao funil 2 mL de AcOEt, 2 mL de uma solução saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e realizado uma extração. A fase orgânica foi lavada novamente com a solução saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2x2 mL) e seca com  $\text{MgSO}_4$ . A fase orgânica foi separada do agente secante por decantação e transferida para um balão, em seguida adicionou-se 0,2508 g (2,64 mmol) de  $\text{MgCl}_2$  e foi deixado sob agitação a  $70^\circ\text{C}$  por cerca de 2 horas para remoção do óxido de trifenilfosfina.<sup>87</sup> Após esse tempo, esperou-se o balão resfriar até a temperatura ambiente e a fase sólida foi separada através de filtração por gravidade sobre uma pequena camada de Celite reservada no papel filtro, sendo posteriormente lavada com pequenas porções de AcOEt. Após a separação, foi adicionado uma pequena quantidade de sílica à fase líquida, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi submetido a separação por coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (9:1) para retirar inicialmente o resíduo de **21s**, em seguida foi obtido 0,0130 g (sólido branco, p.f.  $82\text{-}83^\circ\text{C}$ , 0,06 mmol, 6%) da cumarina **76** e por último foi obtido 0,0807 g de um óleo amarelo que se apresentava como uma mistura de **75** e **76**, sendo 0,0692 g (0,28 mmol, 28%) correspondente a **75** e 0,0115 g (0,05 mmol, 5%) correspondente a **76**.



**IV - mistura de 75 e 76 (KBr):** 2955, 2851, 1717,1719, 1640, 1605, 1454, 1439, 1339, 1304, 1285, 1207, 1177, 1011, 941, 760, 621, 590, 559, 528  $\text{cm}^{-1}$ .

**IV - cumarina 76 (KBr):** 3067, 3048, 3001, 2955, 2928, 2851, 1736, 1717, 1655, 1640, 1609, 1458, 1435, 1408, 1385, 1350, 1292, 1272, 1207, 1180, 1123, 1083, 999, 961, 926, 791, 764, 694, 544  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (produto majoritário, 75):**  $\delta$  (ppm) 7.93 (s, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.45 (sl, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.43 (s, 2H).

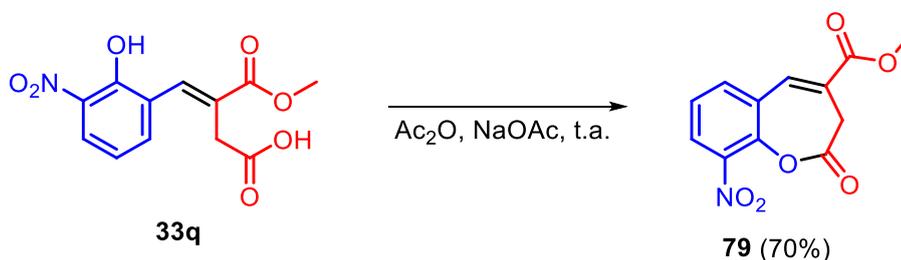
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (produto majoritário, 75):**  $\delta$  (ppm) 172.7 ( $\text{C}_q$ ), 167.6 ( $\text{C}_q$ ), 154.0 ( $\text{C}_q$ ), 138.7, 130.6, 129.6, 127.7 ( $\text{C}_q$ ), 121.8 ( $\text{C}_q$ ), 120.6, 116.6, 52.6, 52.5, 34.0.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (produto minoritário, 76):**  $\delta$  (ppm) 7.69 (s, 1H), 7.52 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (produto minoritário, 76):**  $\delta$  (ppm) 141.9, 131.6, 127.8, 124.7, 116.8, 35.9.

Os valores de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  estão de acordo aos descritos na literatura para 76.<sup>90</sup>

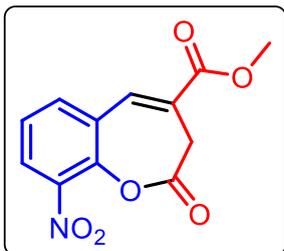
### Síntese do 9-nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*]oxapin-2-ona-4-carboxilato de metila (79)



Em um balão de 10 mL foram pesados 0,1395 g (0,50 mmol) do ácido (*E*)-4-(2-hidroxi-3-nitrofenil)-3-(metoxicarbonil)but-3-enóico (**33q**), 0,0651 g (0,79 mmol) de NaOAc e adicionado 1 mL de anidrido acético. A reação permaneceu sob agitação em temperatura ambiente durante 16 horas. Após esse tempo, a mistura reacional foi transferida para um funil de extração com o auxílio de 5 mL de acetato de etila e foi realizada uma lavagem com água (3x2 mL) e posteriormente com uma solução

saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5x2 ml). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e evaporada para obter-se um sólido branco com algumas impurezas. Foi adicionado 4 mL de isopropanol ao balão com o sólido, agitado em temperatura ambiente durante 2 minutos e levado ao freezer por algumas horas. O sólido foi filtrado e lavado com isopropanol gelado para isolar 0,0909 g (70%) da benzoazepinona **79**.

**9-Nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*]oxapin-2-ona-4-carboxilato de metila (79):** Sólido branco, (0,0909 g, 0,34 mmol, 70%), p.f. 169-170 °C.

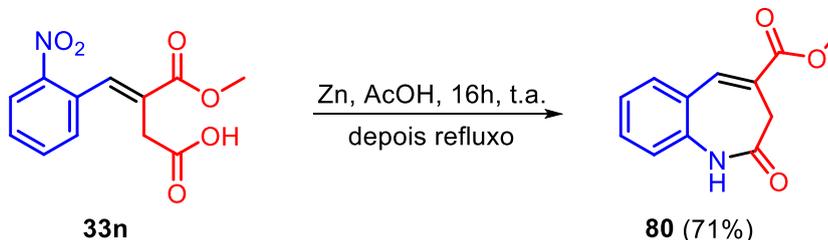


**IV (KBr):** 3063, 3036, 3013, 2955, 2920, 2846, 1778, 1720, 1639, 1535, 1474, 1447, 1431, 1377, 1350, 1304, 1285, 1242, 1207, 1134, 999, 918, 864, 833, 810, 741, 648  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.56 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 166.7 ( $\text{C}_q$ ), 164.5 ( $\text{C}_q$ ), 142.2 ( $\text{C}_q$ ), 141.6 ( $\text{C}_q$ ), 135.8, 135.6, 128.2 ( $\text{C}_q$ ), 126.5 ( $\text{C}_q$ ), 126.3, 125.4, 52.8, 33.4.

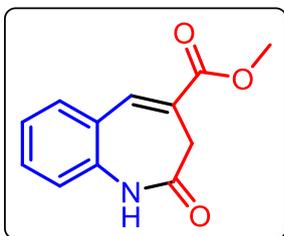
#### Síntese do 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2-ona-4-carboxilato de metila (**80**)



O procedimento para síntese de **80** foi adaptado da literatura.<sup>22</sup> Em um balão de 25 mL foram pesados 0,2795 g (1,05 mmol) do ácido (*E*)-4-(2-nitrofenil)-3-(metoxicarbonil)but-3-enóico (**33n**), 0,3436 g (5,25 mmol) de zinco em pó e adicionou-se 2 mL de ácido acético. A mistura permaneceu sob agitação vigorosa, com o balão fechado, durante 16 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, a mistura foi aquecida em um sistema de refluxo (120 °C) durante 2 horas. O sólido formado foi filtrado, lavado com cerca de 15 mL de acetato de etila e descartado. A fase líquida foi transferida para um funil de extração, lavada com uma solução saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2x5 mL), 5 mL de água e depois foi seca com  $\text{MgSO}_4$ . Após a separação, uma pequena quantidade de sílica foi adicionada na fase líquida, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi submetido a separação por uma pequena coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (5:1), aumentando gradativamente até uma eluição (2:1)

para se isolar um sólido branco (**80**). O sólido obtido foi recristalizado em etanol para obter 0,1612 g (71%) da benzoazepinona **80**.

**2,3-Dihidro-1H-benzo[*b*]azepin-2-ona-4-carboxilato de metila (**80**):** Sólido branco,



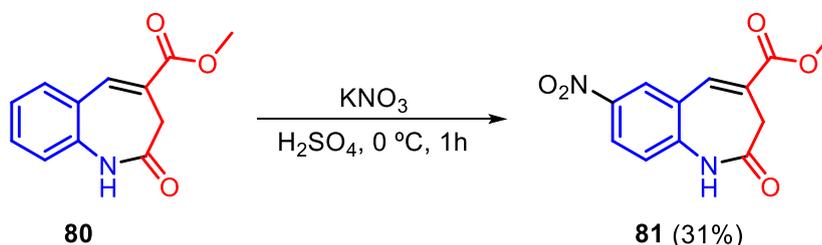
(0,1612 g, 0,74 mmol, 71%), p.f. 216-221 °C.

**IV (KBr):** 3202, 3113, 3059, 2982, 2947, 2920, 2855, 1705, 1670, 1635, 1605, 1574, 1489, 1439, 1393, 1362, 1308, 1273, 1254, 1211, 1188, 1126, 1084, 1049, 980, 964, 922, 864, 802, 759, 675 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) 10.43 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.12 (s, 2H).

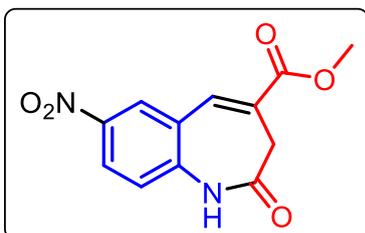
**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) 170.0 (C<sub>q</sub>), 165.4 (C<sub>q</sub>), 137.9, 137.7 (C<sub>q</sub>), 131.5, 130.3, 126.3 (C<sub>q</sub>), 124.8 (C<sub>q</sub>), 123.3, 121.7, 52.4, 34.5.

**Síntese do 7-nitro-2,3-dihidro-1H-benzo[*b*]azepin-2-ona-4-carboxilato de metila (**81**)**



O procedimento para síntese de **81** foi adaptado da literatura.<sup>91</sup> Em um balão de 25 mL foi adicionado 5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e em seguida foi resfriado a 0 °C, em banho de gelo. Sob agitação, foi adicionado 0,2271 g (1,05 mmol) do 2,3-dihidro-1H-benzo[*b*]azepin-2-ona-4-carboxilato de metila (**80**) e mantido em agitação por 2 minutos. Em seguida, foi adicionado, aos poucos, 0,1665 g (1,64 mmol) de KNO<sub>3</sub> e, após a adição completa dos reagentes, a mistura permaneceu em agitação durante 1 hora. A mistura reacional foi vertida em gelo picado, o sólido formado foi filtrado a vácuo imediatamente e lavado com bastante água gelada. O sólido obtido foi recristalizado em 5 mL de metanol para isolar 0,0841 g (31%) da benzoazepinona nitrada **81**.

**7-Nitro-2,3-dihidro-1H-benzo[*b*]azepin-2-ona-4-carboxilato de metila (81):** Sólido



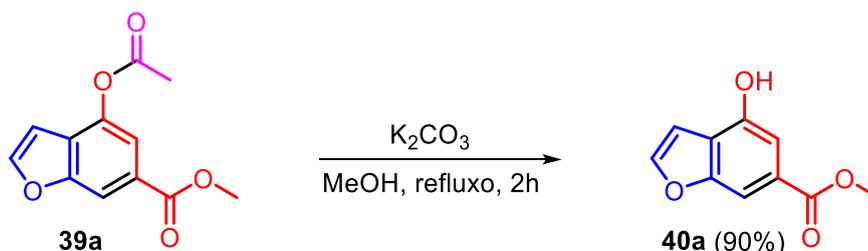
branco, (0,0841 g, 0,32 mmol, 31%), p.f. 259-262 °C.

**IV (KBr):** 3210, 3102, 3067, 3005, 2963, 2893, 1720, 1689, 1639, 1616, 1574, 1531, 1485, 1439, 1377, 1338, 1296, 1273, 1246, 1200, 1177, 1084, 988, 976, 937, 918, 833, 802, 748 cm<sup>-1</sup>.

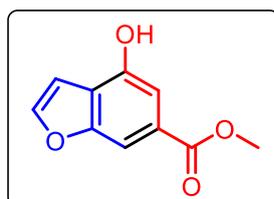
**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 11.02 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.23 (s, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 169.8 (C<sub>q</sub>), 165.1 (C<sub>q</sub>), 142.9 (C<sub>q</sub>), 142.3 (C<sub>q</sub>), 136.6, 127.5, 126.5 (C<sub>q</sub>), 126.2 (C<sub>q</sub>), 124.8, 122.5, 52.6, 34.8.

**Síntese do 4-hidróxibenzofurano-6-carboxilato de metila (40a)**



O procedimento para síntese de **40a** foi adaptado da literatura.<sup>33, 92</sup> Em um balão de 10 mL foram pesados 0,7279 g (3,11 mmol) do 4-acetóxibenzofuran-6-carboxilato de metila (**39a**), 0,4827 g (3,50 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, adicionado 6 mL de metanol e deixado sob refluxo durante 2h. Após esse tempo, deixou-se a solução resfriar até a temperatura ambiente e adicionou-se HCl concentrado até cessar a evolução de gases e observar a precipitação de um sólido no fundo do balão. Imediatamente foi adicionado gelo picado à mistura e logo em seguida o conteúdo do balão foi filtrado a vácuo e lavado com água para isolar 0,5382 g (90%) de um sólido marrom (**40a**).



**4-Hidróxibenzofurano-6-carboxilato de metila (40a):** Sólido marrom, (0,5382 g, 2,80 mmol, 90%), p.f. 202-205 °C (Lit.<sup>54</sup> 200-202 °C).

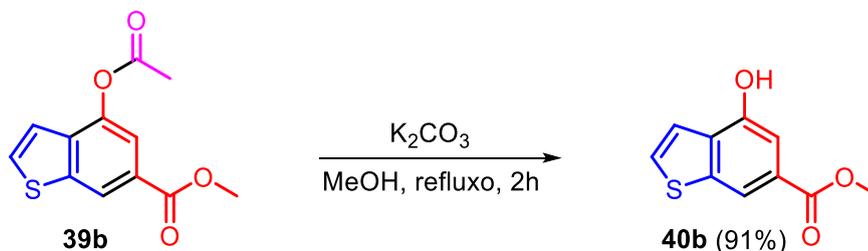
**IV (KBr):** 3294, 3117, 1686, 1601, 1527, 1508, 1439, 1385, 1335, 1254, 1184, 1142, 1092, 1061, 1018, 995, 883, 771, 737, 675 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 10.39 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

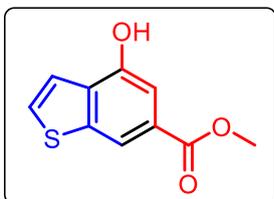
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 166.4 ( $\text{C}_q$ ), 155.3 ( $\text{C}_q$ ), 151.1 ( $\text{C}_q$ ), 147.1, 126.6 ( $\text{C}_q$ ), 121.0 ( $\text{C}_q$ ), 108.2, 104.5, 104.0, 52.2.

Os valores de RMN estão de acordo aos encontrados na literatura.<sup>54</sup>

### Síntese do 4-hidróxibenzotiofeno-6-carboxilato de metila (40b)



O procedimento para síntese de **40b** foi adaptado da literatura.<sup>33, 92</sup> Em um balão de 10 mL foram pesados 0,1513 g (0,61 mmol) do 4-acetóxibenzotiofen-6-carboxilato de metila (**39b**), 0,0978 g (0,71 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , adicionado 1 mL de metanol e deixado sob refluxo durante 2h. Após esse tempo, deixou-se a solução resfriar até a temperatura ambiente e adicionou-se HCl concentrado até cessar a evolução de gases e observar a precipitação de um sólido no fundo do balão. Imediatamente foi adicionado gelo picado à mistura e logo em seguida o conteúdo do balão foi filtrado a vácuo e lavado com água para isolar 0,1158 g (91%) de um sólido marrom (**40b**).



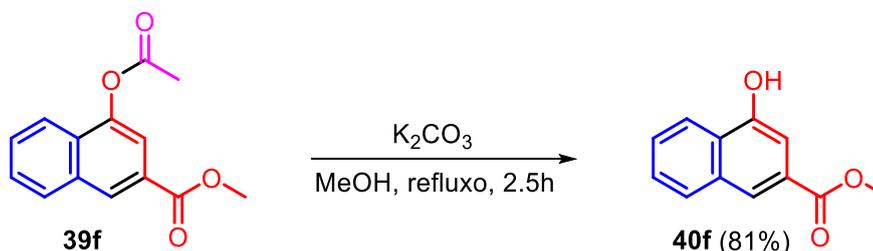
**4-Hidróxibenzotiofeno-6-carboxilato de metila (40b):** Sólido marrom, (0,1158 g, 0,57 mmol, 91%), p.f. 145-149 °C.

**IV (KBr):** 3421, 3329, 3086, 2951, 2924, 1682, 1574, 1543, 1493, 1439, 1404, 1358, 1315, 1277, 1250, 1161, 1096, 999, 960, 891, 844, 795, 768, 687, 633  $\text{cm}^{-1}$ .

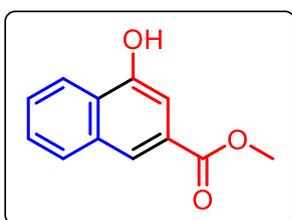
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 10.42 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 166.4 ( $\text{C}_q$ ), 152.5 ( $\text{C}_q$ ), 140.7 ( $\text{C}_q$ ), 133.0 ( $\text{C}_q$ ), 129.4, 126.8 ( $\text{C}_q$ ), 120.5, 115.3, 108.4, 52.1.

### Síntese do 4-hidróxi-2-naftanoato de metila (40f)



O procedimento para síntese de **40f** foi adaptado da literatura.<sup>33, 92</sup> Em um balão de 10 mL foram pesados 0,1683 g (0,69 mmol) do 4-acetóxi-2-naftanoato de metila (**39f**), 0,1098 g (0,79 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, adicionado 1 mL de metanol e deixado sob refluxo durante 2,5h. Após esse tempo, deixou-se a solução resfriar até a temperatura ambiente e adicionou-se HCl concentrado até cessar a evolução de gases e observar a precipitação de um sólido no fundo do balão. Imediatamente foi adicionado gelo picado à mistura e logo em seguida o conteúdo do balão foi filtrado a vácuo e lavado com água para isolar 0,1128 g (81%) de um sólido marrom (**40f**).



**4-Hidróxi-2-naftanoato de metila (14f):** Sólido marrom, (0,1128 g, 0,56 mmol, 81%), p.f. 148-151 °C (Lit.<sup>93</sup> 159 °C).

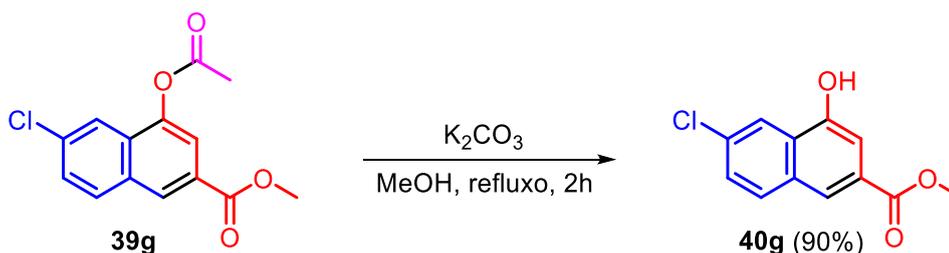
**IV (KBr):** 3275, 1682, 1597, 1577, 1439, 1400, 1315, 1281, 1261, 1200, 1150, 1103, 1080, 995, 891, 871, 775, 698 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 10.55 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 166.5 (C<sub>q</sub>), 153.5 (C<sub>q</sub>), 133.4 (C<sub>q</sub>), 129.1, 127.4 (C<sub>q</sub>), 127.3, 127.1, 126.8 (C<sub>q</sub>), 122.0, 121.2, 106.5, 52.1.

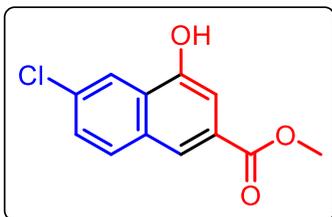
Os valores de RMN apresentam consistência aos comparados com a literatura reportado em CDCl<sub>3</sub>.<sup>93</sup>

#### Síntese do 4-hidróxi-6-cloro-2-naftanoato de metila (**40g**)



O procedimento para síntese de **40g** foi adaptado da literatura.<sup>33, 92</sup> Em um balão de 10 mL foram pesados 0,2227 g (0,80 mmol) do 4-acetóxi-6-cloro-2-naftanoato de metila (**39g**), 0,1942 g (1,19 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, adicionado 2 mL de metanol e deixado sob refluxo durante 2h. Após esse tempo, deixou-se a solução resfriar até a temperatura ambiente e adicionou-se HCl concentrado até cessar a evolução de gases e observar a precipitação de um sólido no fundo do balão. Imediatamente foi

adicionado gelo picado à mistura e logo em seguida o conteúdo do balão foi filtrado a vácuo e lavado com água para isolar 0,1703 g (90%) de um sólido branco (**40g**).



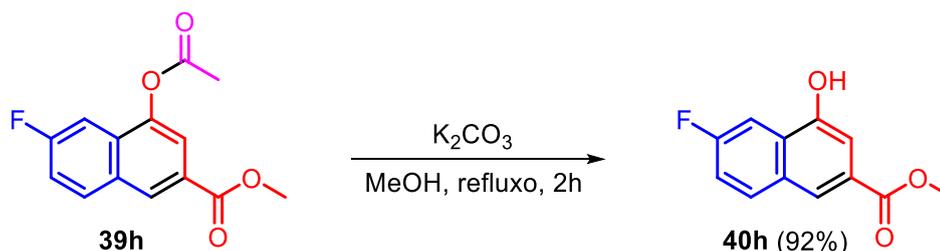
**4-Hidróxi-6-cloro-2-naftanoato de metila (40g):** Sólido branco, (0,1703 g, 0,72 mmol, 90%), p.f. 200-204 °C.

**IV (KBr):** 3418, 3070, 1705, 1628, 1593, 1582, 1466, 1439, 1416, 1381, 1304, 1277, 1242, 1092, 1065, 995, 918, 880, 806, 756, 594 cm<sup>-1</sup>.

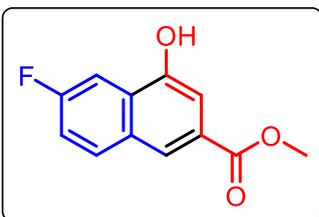
**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 10.80 (sl, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 166.2 (C<sub>q</sub>), 152.8 (C<sub>q</sub>), 132.1 (C<sub>q</sub>), 131.8 (C<sub>q</sub>), 131.4, 127.9 (C<sub>q</sub>), 127.6, 127.4 (C<sub>q</sub>), 121.0, 120.9, 107.6, 52.2.

#### Síntese do 4-hidróxi-6-fluor-2-naftanoato de metila (40h)



O procedimento para síntese de **40h** foi adaptado da literatura.<sup>33, 92</sup> Em um balão de 10 mL foram pesados 0,2438 g (0,91 mmol) do 4-acetóxi-6-flúor-2-naftanoato de metila (**39h**), 0,1879 g (1,36 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, adicionado 2 mL de metanol e deixado sob refluxo durante 2h. Após esse tempo, deixou-se a solução resfriar até a temperatura ambiente e adicionou-se HCl concentrado até cessar a evolução de gases e observar a precipitação de um sólido no fundo do balão. Imediatamente foi adicionado gelo picado à mistura e logo em seguida o conteúdo do balão foi filtrado a vácuo e lavado com água para isolar 0,1845 g (92%) de um sólido marrom claro (**40h**).



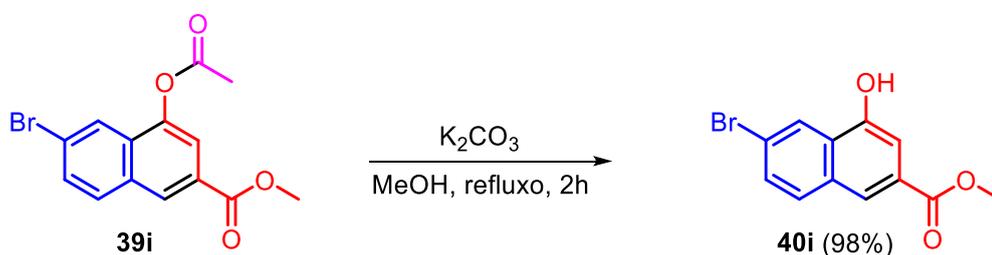
**4-Hidróxi-6-flúor-2-naftanoato de metila (40h):** Sólido marrom claro, (0,1845 g, 0,84 mmol, 92%), p.f. 210-213 °C.

**IV (KBr):** 3429, 1705, 1639, 1612, 1581, 1489, 1443, 1423, 1396, 1373, 1308, 1277, 1238, 1180, 1107, 1065, 999, 937, 918, 876, 810, 768, 752 cm<sup>-1</sup>.

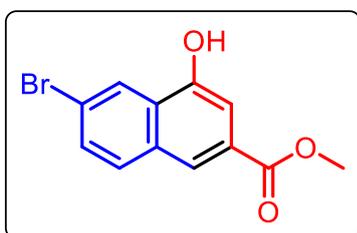
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 10.68 (s, 1H), 8.18– 8.15 (m, 2H), 7.79 (dd,  $J_{H-F} = 10.5$  Hz,  $J_{H-H} = 2.7$  Hz, 1H), 7.51 (td,  $J_{H-H-F} = 8.8$  Hz,  $J_{H-H} = 2.7$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J_{H-H} = 0.7$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 166.3 (C<sub>q</sub>), 161.0 (C<sub>q</sub>, d,  $^1J_{C-F} = 246$  Hz), 153.0 (C<sub>q</sub>, d,  $^4J_{C-F} = 5$  Hz), 132.4 (d,  $^3J_{C-F} = 9$  Hz), 130.6 (C<sub>q</sub>), 127.7 (C<sub>q</sub>, d,  $^3J_{C-F} = 9$  Hz), 126.9 (C<sub>q</sub>, d,  $^4J_{C-F} = 2$  Hz), 121.2, 117.3 (d,  $^2J_{C-F} = 25$  Hz), 107.2, 105.6 (d,  $^2J_{C-F} = 22$  Hz), 52.2.

### Síntese do 4-hidróxi-6-bromo-2-naftanoato de metila (40i)



O procedimento para síntese de **40i** foi adaptado da literatura.<sup>33, 92</sup> Em um balão de 10 mL foram pesados 0,0853 g (0,26 mmol) do 4-acetóxi-6-bromo-2-naftanoato de metila (**39i**), 0,0591 g (0,43 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , adicionado 1 mL de metanol e deixado sob refluxo durante 2h. Após esse tempo, deixou-se a solução resfriar até a temperatura ambiente e adicionou-se HCl concentrado até cessar a evolução de gases e observar a precipitação de um sólido no fundo do balão. Imediatamente foi adicionado gelo picado à mistura e logo em seguida o conteúdo do balão foi filtrado a vácuo e lavado com água para isolar 0,0716 g (98%) de um sólido branco (**40i**).



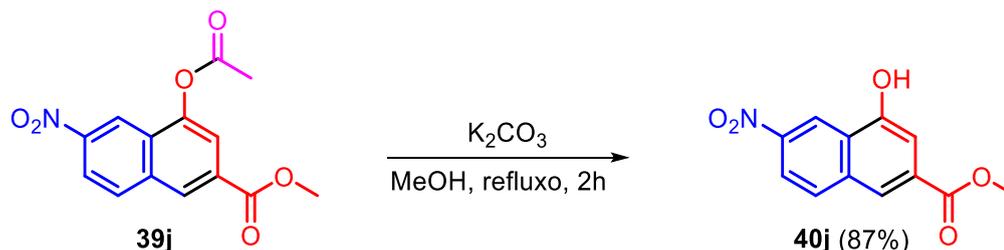
**4-Hidróxi-6-bromo-2-naftanoato de metila (40i):** Sólido branco, (0,0716 g, 0,25 mmol, 98%), p.f. 195-198 °C.

**IV (KBr):** 3437, 3283, 3082, 3024, 3001, 2951, 1705, 1628, 1578, 1512, 1465, 1435, 1412, 1373, 1304, 1273, 1242, 1188, 1084, 999, 887, 802, 756, 702, 644, 590, 575  $\text{cm}^{-1}$ .

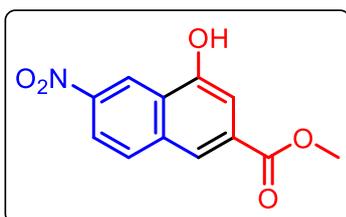
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 10.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 166.2 (C<sub>q</sub>), 152.7 (C<sub>q</sub>), 132.0 (C<sub>q</sub>), 131.4, 130.1, 128.0 (C<sub>q</sub>), 127.7 (C<sub>q</sub>), 124.2, 121.1, 120.9 (C<sub>q</sub>), 107.6, 52.3.

### Síntese do 4-hidróxi-6-nitro-2-naftanoato de metila (40j)



O procedimento para síntese de **40j** foi adaptado da literatura.<sup>33, 92</sup> Em um balão de 10 mL foram pesados 0,2204 g (0,76 mmol) do 4-acetóxi-6-nitro-2-naftanoato de metila (**39j**), 0,1521 g (1,10 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , adicionado 1 mL de metanol e deixado sob refluxo durante 2h. Após esse tempo, deixou-se a solução resfriar até a temperatura ambiente e adicionou-se HCl concentrado até cessar a evolução de gases e observar a precipitação de um sólido no fundo do balão. Imediatamente foi adicionado gelo picado à mistura e logo em seguida o conteúdo do balão foi filtrado a vácuo e lavado com água para isolar 0,1637 g (87%) de um sólido amarelo (**40j**).



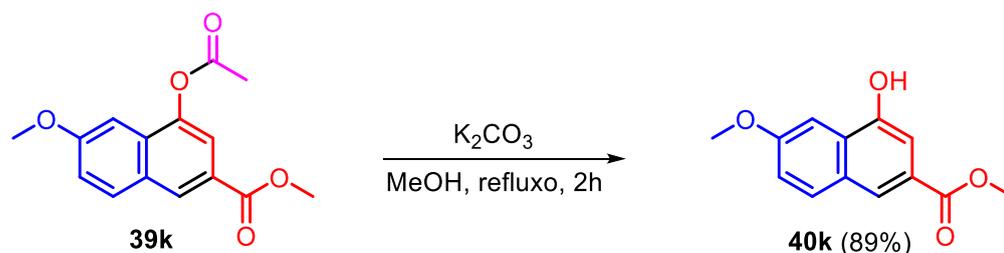
**4-Hidróxi-6-nitro-2-naftanoato de metila (40j):** Sólido amarelo, (0,1637 g, 0,66 mmol, 87%), p.f. 217-220 °C.

**IV (KBr):** 3302, 3102, 3086, 1686, 1605, 1582, 1508, 1435, 1420, 1385, 1342, 1308, 1258, 1123, 1099, 1057, 995, 910, 887, 821, 795, 775, 760, 741  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 11.32 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.24 (1H, dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 2.0$  Hz), 8.18 (1H, s), 7.49 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz), 3.93 (3H, s).

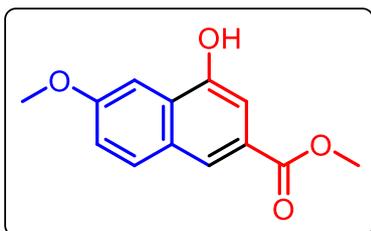
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 165.9 ( $\text{C}_q$ ), 155.4 ( $\text{C}_q$ ), 145.6 ( $\text{C}_q$ ), 135.9 ( $\text{C}_q$ ), 131.3 ( $\text{C}_q$ ), 131.2, 125.2 ( $\text{C}_q$ ), 120.4, 120.0, 118.8, 108.3, 52.5.

### Síntese do 4-hidróxi-6-metóxi-2-naftanoato de metila (40k)



O procedimento para síntese de **40k** foi adaptado da literatura.<sup>33, 92</sup> Em um balão de 10 mL foram pesados 0,0402 g (0,15 mmol) do 4-acetóxi-6-metóxi-2-naftanoato de

metila (**39k**), 0,0356 g (0,25 mmol) de  $K_2CO_3$ , adicionado 0,5 mL de metanol e deixado sob refluxo durante 2h. Após esse tempo, deixou-se a solução resfriar até a temperatura ambiente e adicionou-se HCl concentrado até cessar a evolução de gases e observar a precipitação de um sólido no fundo do balão. Imediatamente foi adicionado gelo picado à mistura e logo em seguida o conteúdo do balão foi filtrado a vácuo e lavado com água para isolar 0,0311 g (89%) de um sólido marrom claro (**40k**).



**4-Hidróxi-6-metóxi-2-naftanoato de metila (40k):**

Sólido marrom claro, (0,0311 g, 0,13 mmol, 89%), p.f. 196-198 °C.

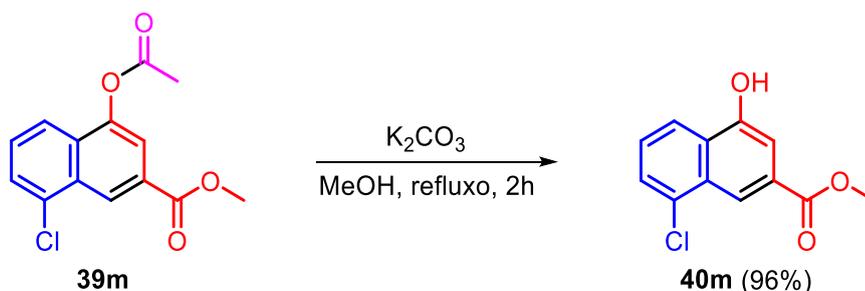
**IV (KBr):** 3433, 2951, 2843, 1701, 1632, 1605, 1512, 1489, 1439, 1423, 1408, 1369, 1307, 1242, 1207, 1180,

1103, 1061, 1026, 999, 918, 849, 810, 771, 756, 567  $cm^{-1}$ .

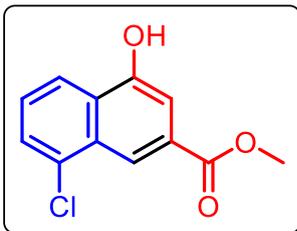
**RMN de  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 10.42 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}C$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 166.6 ( $C_q$ ), 158.6 ( $C_q$ ), 152.4 ( $C_q$ ), 130.9, 128.7 ( $C_q$ ), 128.2 ( $C_q$ ), 124.7 ( $C_q$ ), 121.3, 119.5, 107.0, 100.4, 55.3, 52.0.

**Síntese do 4-hidróxi-8-cloro-2-naftanoato de metila (40m)**



O procedimento para síntese de **40m** foi adaptado da literatura.<sup>33, 92</sup> Em um balão de 10 mL foram pesados 0,0776 g (0,28 mmol) do 4-acetóxi-8-cloro-2-naftanoato de metila (**39m**), 0,0776 g (0,56 mmol) de  $K_2CO_3$ , adicionado 1 mL de metanol e deixado sob refluxo durante 2h. Após esse tempo, deixou-se a solução resfriar até a temperatura ambiente e adicionou-se HCl concentrado até cessar a evolução de gases e observar a precipitação de um sólido no fundo do balão. Imediatamente foi adicionado gelo picado à mistura e logo em seguida o conteúdo do balão foi filtrado a vácuo e lavado com água para isolar 0,0631 g (96%) de um sólido branco/amarelo pálido (**40m**).



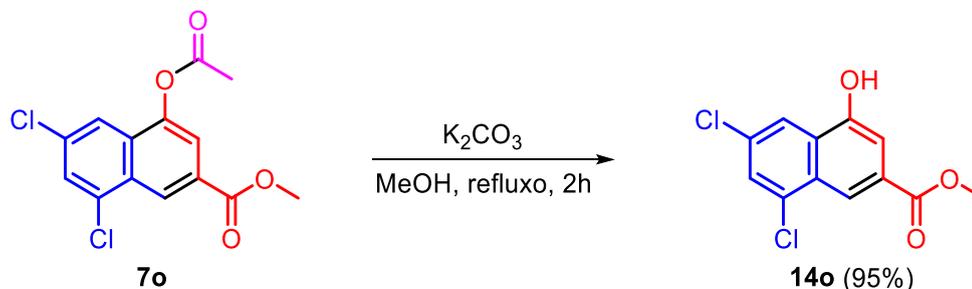
**4-Hidróxi-8-cloro-2-naftanoato de metila (40m):** Sólido branco/amarelo pálido, (0,0631 g, 0,27 mmol, 96%), p.f. 203-205 °C.

**IV (KBr):** 3449, 2997, 2924, 2855, 1709, 1655, 1628, 1597, 1439, 1404, 1346, 1296, 1277, 1246, 1188, 1123, 1092, 1007, 922, 876, 825, 802, 768, 656, 582  $\text{cm}^{-1}$ .

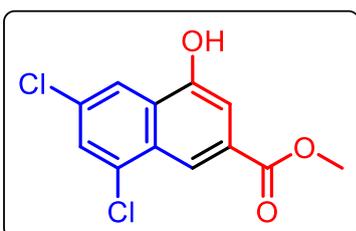
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 10.91 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.93 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 166.1 ( $\text{C}_q$ ), 154.2 ( $\text{C}_q$ ), 131.7 ( $\text{C}_q$ ), 130.5 ( $\text{C}_q$ ), 128.7 ( $\text{C}_q$ ), 128.0 ( $\text{C}_q$ ), 127.7, 127.3, 121.8, 116.4, 107.6, 52.4.

#### Síntese do 4-hidróxi-6,8-dicloro-2-naftanoato de metila (40o)



O procedimento para síntese de **40o** foi adaptado da literatura.<sup>33, 92</sup> Em um balão de 10 mL foram pesados 0,0566 g (0,18 mmol) do 4-acetóxi-6,8-dicloro-2-naftanoato de metila (**39o**), 0,0382 g (0,28 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , adicionado 1 mL de metanol e deixado sob refluxo durante 2h. Após esse tempo, deixou-se a solução resfriar até a temperatura ambiente e adicionou-se HCl concentrado até cessar a evolução de gases e observar a precipitação de um sólido no fundo do balão. Imediatamente foi adicionado gelo picado à mistura e logo em seguida o conteúdo do balão foi filtrado a vácuo e lavado com água para isolar 0,0460 g (95%) de um sólido branco (**40o**).



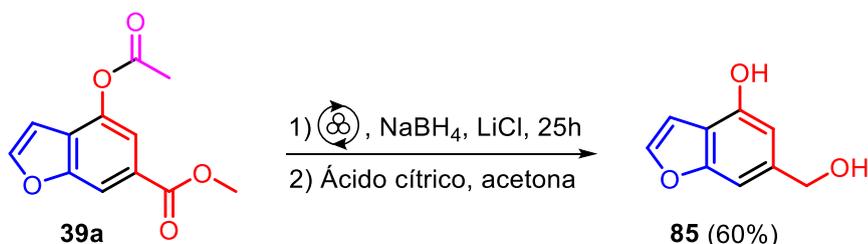
**4-Hidróxi-6,8-cloro-2-naftanoato de metila (40o):** Sólido branco, (0,0460 g, 0,17 mmol, 95%), p.f. 249-252 °C (ocorre sublimação à medida que a temperatura aumenta).

**IV (KBr):** 3433, 3093, 3036, 2955, 1709, 1628, 1589, 1512, 1443, 1416, 1377, 1350, 1292, 1273, 1250, 1184, 1142, 1099, 1003, 922, 887, 872, 860, 810, 775, 752, 594  $\text{cm}^{-1}$ .

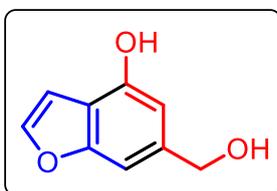
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 11.11 (sl, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 165.8 ( $\text{C}_q$ ), 153.5 ( $\text{C}_q$ ), 133.2 ( $\text{C}_q$ ), 131.3 ( $\text{C}_q$ ), 129.1 ( $\text{C}_q$ ), 129.1 ( $\text{C}_q$ ), 127.9 ( $\text{C}_q$ ), 127.6, 120.7, 116.2, 108.7, 52.5.

### Síntese do 6-(hidróximetil)benzofuran-4-ol (**85**)



O procedimento para síntese de **85** foi adaptado da literatura.<sup>39, 63</sup> Em um béquer de 10 mL foram pesados 0,4073 g (9,60 mmol) de LiCl (previamente seco na estufa), 0,1646 g (4,35 mmol) de NaBH<sub>4</sub> e por último 0,2755 g (1,18 mmol) do 4-acetóxi-benzofurano-6-carboxilato de metila (**39a**). A mistura foi imediatamente transferida para um reator de 12 mL de aço inox, contendo 4 esferas de 10 mm do mesmo material e submetido a moagem durante 25 horas a 550 rpm, com intervalos a cada 30 minutos e inversão de sentido ligada. Após esse tempo, o conteúdo do reator foi transferido para um béquer de 25 mL com o auxílio de uma espátula e depois com 10 mL de acetona. Ao béquer contendo a mistura foi adicionado ácido cítrico em pequenas porções até cessar a evolução de gases e formação de bolhas, deixando-a sob repouso durante 16h. O conteúdo do béquer foi adsorvido em sílica e feita uma coluna cromatográfica eluída em CHCl<sub>3</sub>:MeOH (10:1) para obter 0,1153g (60%) de **85**.



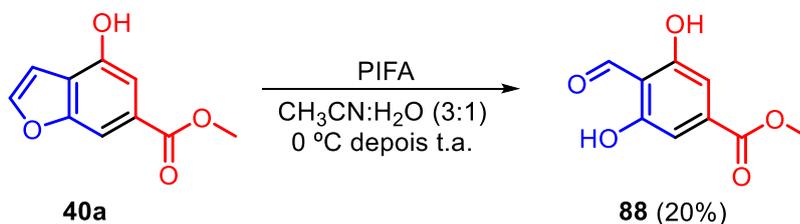
**6-(Hidróximetil)benzofuran-4-ol (**85**):** Óleo marrom pastoso, (0,1153 g, 0,70 mmol, 60%).

**IV (KBr):** 3410, 3244, 2928, 2882, 1439, 1370, 1319, 1277, 1211, 1192, 1123, 1061, 1015, 957, 895, 837, 768, 729, 683, 621, 586, 563 cm<sup>-1</sup>.

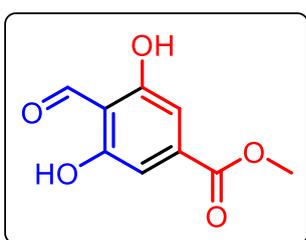
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 9.84 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.50 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 156.1 ( $\text{C}_q$ ), 150.7 ( $\text{C}_q$ ), 143.6, 140.6 ( $\text{C}_q$ ), 115.0 ( $\text{C}_q$ ), 106.3, 104.1, 100.3, 63.1.

### Síntese do 4-formil-3,5-dihidroxi benzoato de metila (**88**)



O procedimento para síntese de **88** foi adaptado da literatura.<sup>64</sup> Em um balão de 50 mL foi pesado 0,1791 g (0,93 mmol) do 4-hidróxibenzofurano-6-carboxilato de metila (**40a**), adicionado 20 mL de uma solução CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (3:1, v/v) e levada a banho de gelo sob agitação até atingir 0 °C. Foi adicionado à solução 0,9414 g (2,19 mmol) de [bis(trifluoroacetóxi)iodo]benzeno (PIFA) em pequenas porções, totalizando 16 minutos para a adição completa do reagente. Após a adição do PIFA, a reação permaneceu sob agitação em banho de gelo, com o balão aberto, durante 30 minutos. Posteriormente a reação foi retirada do banho e permaneceu sob agitação em temperatura ambiente durante mais 1 hora. Após o final da reação, foi adicionado 20 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, a mistura foi transferida para um funil de extração e foi extraída com acetato de etila (3x8 mL). A fase orgânica foi agrupada e seca com MgSO<sub>4</sub>. Uma pequena quantidade de sílica foi adicionada na fase líquida, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi submetido a separação por coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (3:1) para obter 0,0365 g (20%) de **88**.



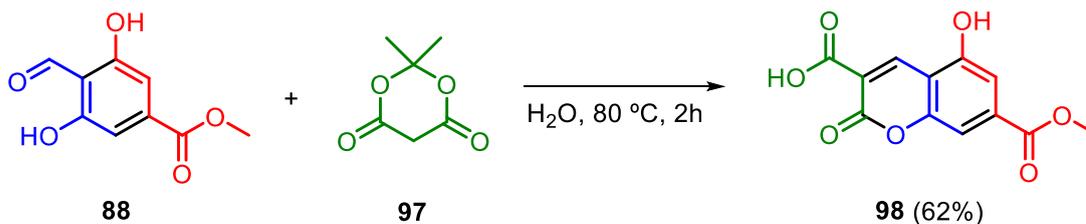
**4-Formil-3,5-dihidróxibenzoato de metila (88):** Sólido amarelo, (0,0365 g, 0,17 mmol, 20%), 180-184 °C.

**IV (KBr):** 3275, 2955, 2924, 2886, 2855, 2785, 1697, 1655, 1620, 1585, 1439, 1358, 1300, 1277, 1261, 1207, 1184, 1099, 1069, 991, 880, 810, 772, 733, 687, 656, 567, 532 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 11.40 (sl, 2H), 10.32 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

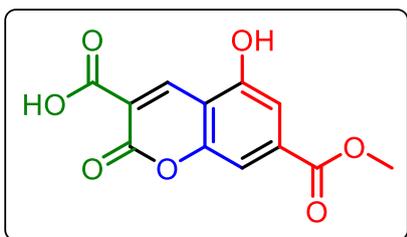
**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 194.3, 165.1 (C<sub>q</sub>), 161.8 (C<sub>q</sub>), 137.7 (C<sub>q</sub>), 112.3 (C<sub>q</sub>), 107.1, 52.7.

**Síntese do ácido 5-hidróxi-7-(metóxicarbonil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (98)**



O procedimento para síntese de **98** foi adaptado da literatura.<sup>69</sup> Em um balão de 10 mL foram pesados 0,0099 g (0,05 mmol) do 4-formil-3,5-dihidróxibenzoato de metila (**88**), 0,0268 g (0,19 mmol) do ácido de Meldrum (**97**) e adicionado 0,5 mL de água. A mistura foi mantida sob agitação magnética e aquecimento a 80 °C durante 2 horas. O sólido amarelo formado foi filtrado a vácuo e lavado com água para isolar 0,0082 g (64%) da cumarina **98**.

**Ácido 5-hidróxi-7-(metoxicarbonil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (98):** Sólido amarelo, (0,0082 g, 0,03 mmol, 62%), 268-272 °C.

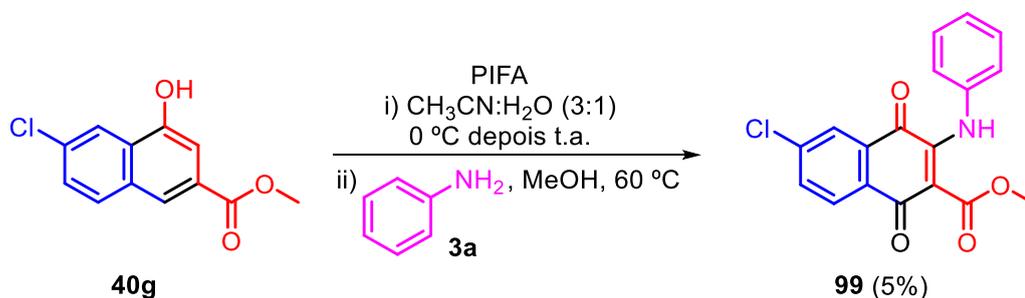


**IV (KBr):** 3229, 3090, 2959, 2924, 2855, 1720, 1674, 1624, 1570, 1512, 1439, 1366, 1246, 1219, 1157, 1099, 1080, 1049, 914, 887, 853, 802, 775 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 13.29 (sl, 1H), 11.62 (sl, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 165.0 (C<sub>q</sub>), 163.7 (C<sub>q</sub>), 156.4 (C<sub>q</sub>), 156.2 (C<sub>q</sub>), 155.2 (C<sub>q</sub>), 142.3, 134.8 (C<sub>q</sub>), 117.6 (C<sub>q</sub>), 110.9 (C<sub>q</sub>), 110.0, 106.7, 52.8.

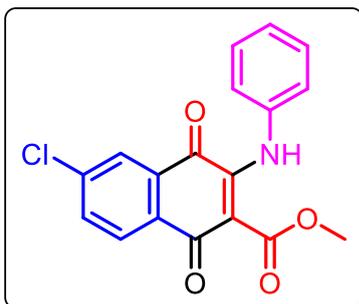
**Síntese do 6-cloro-1,4-dioxo-3-(fenilamino)-1,4-dihidronaftaleno-2-carboxilato de metila (99)**



Em um balão de 25 mL foi pesado 0,1174 g (0,50 mmol) do 4-hidróxi-6-cloro-2-naftanoato de metila (**49g**), adicionado 12 mL de uma solução CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (3:1, v/v) e levada a banho de gelo sob agitação até atingir 0 °C. Foi adicionado à solução 0,4594 g (1,07 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)iodo]benzeno (PIFA) em pequenas porções, totalizando 18 minutos para a adição completa do reagente. Após a adição

do PIFA, a reação permaneceu sob agitação em banho de gelo, com o balão aberto, durante 30 minutos. Posteriormente a reação foi retirada do banho e permaneceu sob agitação em temperatura ambiente durante mais 2 horas. Após o final da reação, a mistura foi transferida para um funil de extração e adicionado 4 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água (4x3 mL) e brine (3x3 mL), seca com MgSO<sub>4</sub> e evaporada para obter um óleo. O óleo obtido foi solubilizado em 2 mL de metanol, aquecido a 60 °C sob refluxo durante 16 horas e, após esse tempo, foi adicionado 45 µL de anilina (**3a**). A mistura permaneceu sob aquecimento durante mais 2 horas. Ao final da reação, uma pequena quantidade de sílica foi adicionada na mistura, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi submetido a separação por coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (9:1) para separar uma primeira fração de coloração marrom (que não foi possível caracterizar) e depois uma segunda fração avermelhada para obter 0,0093 g (5%) da naftoquinona **99**.

#### 6-Cloro-1,4-dioxo-3-(fenilamino)-1,4-dihidronaftaleno-2-carboxilato de metila



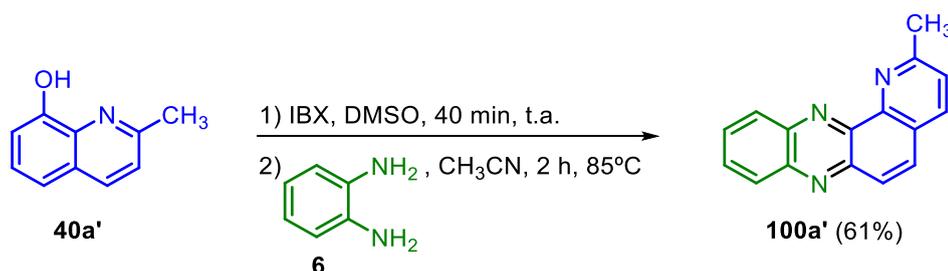
**(99)**: Sólido vermelho, (0,0093 g, 0,03 mmol, 5%), 110-114 °C.

**IV (KBr)**: 3283, 3082, 3071, 3036, 2924, 2851, 1736, 1720, 1705, 1674, 1628, 1589, 1562, 1508, 1447, 1342, 1308, 1285, 1261, 1204, 1138, 1080, 988, 945, 899, 849, 833, 806, 768, 745, 694, 629, 521 cm<sup>-1</sup>.

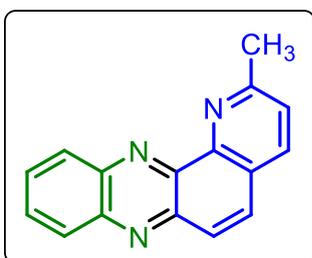
**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ (ppm) 9.67 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ (ppm) 180.6 (C<sub>q</sub>), 178.8 (C<sub>q</sub>), 164.5 (C<sub>q</sub>), 144.3 (C<sub>q</sub>), 137.8 (C<sub>q</sub>), 137.7 (C<sub>q</sub>), 134.7, 131.5 (C<sub>q</sub>), 130.8 (C<sub>q</sub>), 128.6, 127.9, 126.2, 125.5, 125.0, 108.1 (C<sub>q</sub>), 50.9.

#### Síntese da 2-metilpirido[2,3-*a*]fenazina (**100a'**)



Em um balão de 5 mL foram pesados 0,0817 g (0,51 mmol) da 2-metil-8-hidróxiquinolina (**40a'**), 0,1768 g (0,63 mmol) do ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e adicionado 300  $\mu$ L de DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 2 mL de acetonitrila, 0,0756 g (0,70 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**) e a mistura foi aquecida a 85 °C sob refluxo, com banho pré-aquecido, durante 2 horas. Ao final da reação, a mistura reacional foi transferida para um balão de 25 mL, uma pequena quantidade de sílica foi adicionada na mistura, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi submetido a separação por coluna cromatográfica eluída inicialmente com hexano:acetato (7:3) e depois em (1:1) para isolar 0,0767 g (61%) da piridofenazina **100a'**, obtida como um óleo que cristaliza após alguns minutos sob repouso.



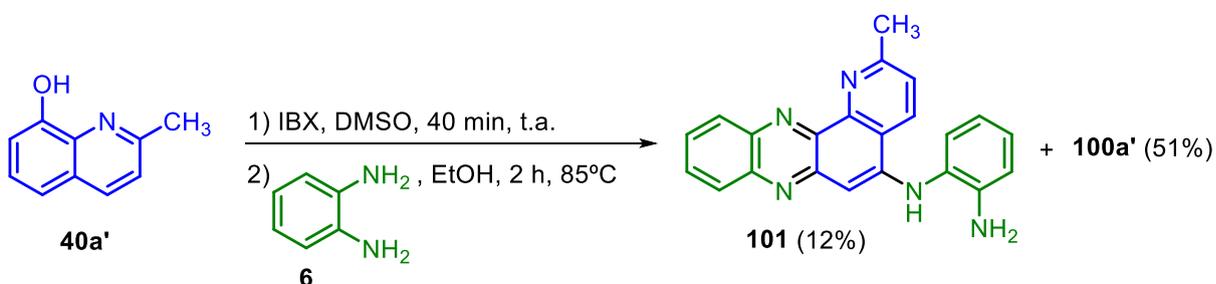
**2-Metilpirido[2,3-a]fenazina (100a')**: Sólido amarelo pálido, (0,0767 g, 0,31 mmol, 61%), 196-199 °C.

**IV (KBr)**: 3059, 3036, 2920, 1624, 1601, 1524, 1493, 1470, 1416, 1377, 1342, 1300, 1273, 1238, 1134, 1076, 1038, 991, 918, 887, 853, 783, 760, 706, 656, 613, 575, 521  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  (ppm) 8.64 – 8.62 (m, 1H), 8.33 – 8.31 (m, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.00 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  (ppm) 160.1 ( $\text{C}_q$ ), 145.9 ( $\text{C}_q$ ), 144.8 ( $\text{C}_q$ ), 143.2 ( $\text{C}_q$ ), 142.5 ( $\text{C}_q$ ), 141.9 ( $\text{C}_q$ ), 136.6, 131.4, 131.2, 130.8, 130.5, 129.0, 127.5, 126.8 ( $\text{C}_q$ ), 125.0, 25.6.

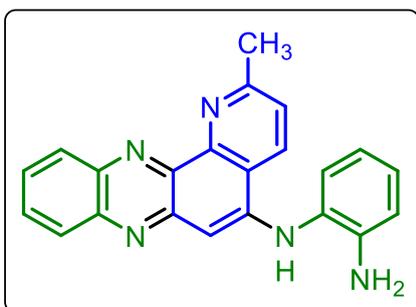
#### Síntese da *N'*-(2-metilpirido[2,3-a]fenazin-5-il)benzeno-1,2-diamina (**101**)



Em um balão de 5 mL foram pesados 0,0811 g (0,51 mmol) da 2-metil-8-hidróxiquinolina (**40a'**), 0,1728 g (0,62 mmol) do ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e adicionado 300  $\mu$ L de DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado

2 mL de acetonitrila, 0,0685 g (0,63 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**60**) e a mistura foi aquecida a 85 °C sob refluxo, com banho pré-aquecido, durante 2 horas. Ao final da reação, a mistura reacional foi transferida para um funil de extração, adicionado 6 mL de uma solução de HCl 0,2 mol/L e feita uma extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x2 mL). A fase aquosa foi basificada com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e novamente extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x3 mL). A fase orgânica foi agrupada e seca com MgSO<sub>4</sub>. Uma pequena quantidade de sílica foi adicionada na fase líquida, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi submetido a separação por coluna cromatográfica eluída inicialmente com hexano:acetato (7:3) e depois em (1:1) para isolar 0,0633 g (51%) da piridofenazina **100a'**. Por fim, a coluna foi eluída com acetato de etila para obter 0,0210 g (12%) de um sólido laranja (**101**).

***N*'**-(2-metilpirido[2,3-*a*]fenazin-5-il)benzeno-1,2-diamina (**101**): Sólido laranja,



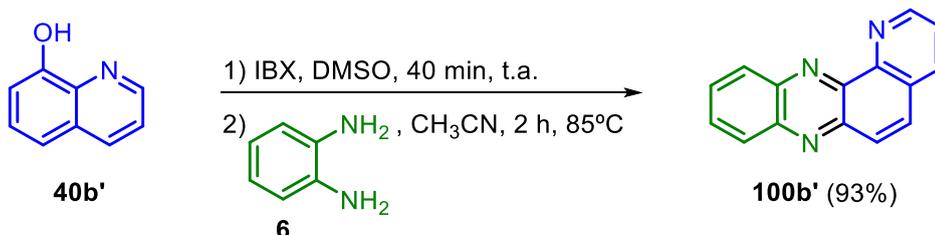
(0,0210 g, 0,06 mmol, 12%), 275-280 °C.

**IV (KBr):** 3426, 3364, 3302, 3206, 3055, 2959, 2924, 2855, 1639, 1624, 1597, 1535, 1508, 1501, 1447, 1416, 1366, 1339, 1281, 1246, 1130, 1092, 1069, 1034, 1007, 914, 845, 806, 748, 725, 637, 586 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 8.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H).

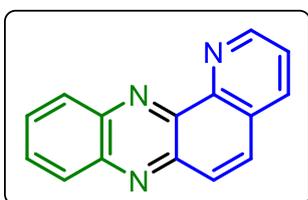
**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 160.3, 146.7, 146.6, 143.8, 143.1, 142.7, 140.9, 131.0, 130.9, 129.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.5, 127.4, 124.4, 119.8, 117.1, 103.1, 25.5.

### Síntese da pirido[2,3-*a*]fenazina (**100b'**)



Em um balão de 5 mL foram pesados 0,0785 g (0,54 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**), 0,1807 g (0,64 mmol) do ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e adicionado 300 μL de

DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 2 mL de acetonitrila, 0,0654 g (0,60 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**) e a mistura foi aquecida a 85 °C sob refluxo, com banho pré-aquecido, durante 2 horas. Ao final da reação, a mistura reacional foi transferida para um balão de 25 mL, uma pequena quantidade de sílica foi adicionada na mistura, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi submetido a separação por coluna cromatográfica eluída inicialmente com hexano:acetato (7:3) e depois em (1:1) para isolar 0,1174 g (93%) da piridofenazina **100b'**, obtida como um óleo que cristaliza após alguns minutos sob repouso.



**Pirido[2,3-*a*]fenazina (**100b'**):** Sólido amarelo pálido, (0,1174 g, 0,51 mmol, 93%), 169-174 °C (Lit.<sup>74</sup> 167-168 °C).

**IV (KBr):** 3048, 1670, 1628, 1531, 1489, 1474, 1423, 1358, 1238, 1138, 1099, 1022, 957, 910, 887, 837, 772, 756, 706,

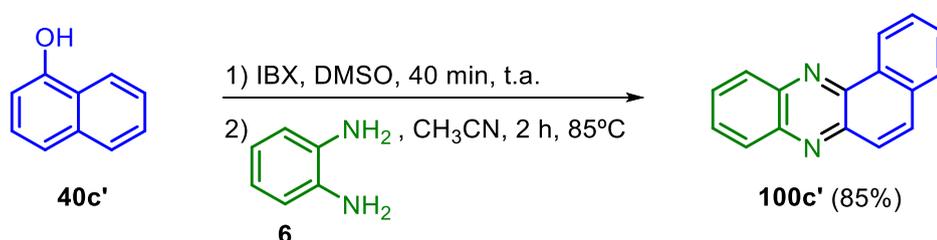
652, 613, 575, 555 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) 9.16 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.45 – 8.43 (m, 1H), 8.32 – 8.30 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.04 – 8.02 (m, 2H), 7.87 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) 150.2, 145.8 (C<sub>q</sub>), 144.4 (C<sub>q</sub>), 142.4 (C<sub>q</sub>), 141.84 (C<sub>q</sub>), 141.76 (C<sub>q</sub>), 136.5, 131.9, 131.4, 130.9, 129.9, 129.0, 128.7 (C<sub>q</sub>), 127.9, 124.7.

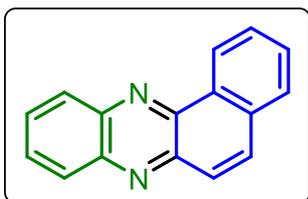
Os valores de RMN de <sup>13</sup>C apresentam consistência aos comparados com a literatura reportado em CDCl<sub>3</sub>.<sup>74, 76</sup>

### Síntese da benzo[*a*]fenazina (**100c'**)



Em um balão de 5 mL foram pesados 0,0757 g (0,52 mmol) do 1-naftól (**40c'**), 0,1729 g (0,62 mmol) do ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e adicionado 600 μL de DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 4 mL de acetonitrila, 0,0697 g

(0,64 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**) e a mistura foi aquecida a 85 °C sob refluxo, com banho pré-aquecido, durante 2 horas. Ao final da reação, a mistura reacional foi transferida para um balão de 25 mL, uma pequena quantidade de sílica foi adicionada na mistura, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi submetido a separação por coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (9:1) para isolar 0,1025 g (85%) da benzofenazina **100c'**.



**Benzo[a]fenazina (100c')**: Sólido amarelo pálido, (0,1025 g, 0,45 mmol, 85%), 144-146 °C (Lit.<sup>94</sup> 144-145 °C, recristalizado em hexano e acetato de etila).

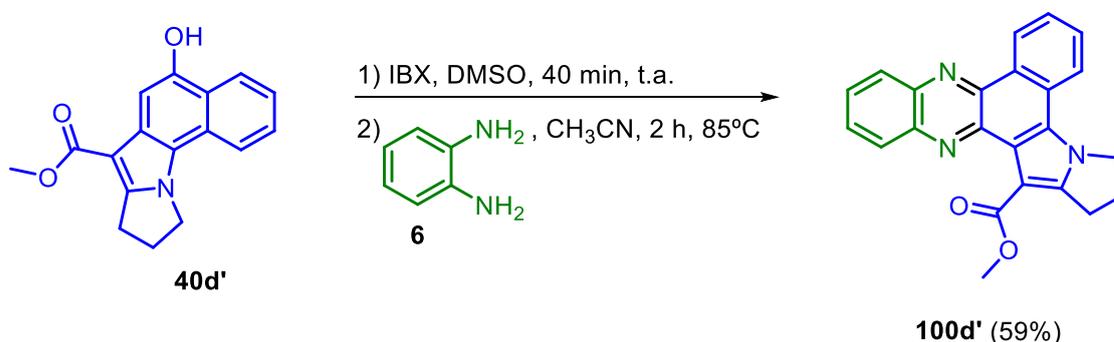
**IV (KBr)**: 3040, 2924, 2855, 1601, 1535, 1493, 1474, 1408, 1354, 1319, 1300, 1277, 1238, 1200, 1134, 1119, 1103, 1011, 961, 910, 880, 837, 760, 698, 652, 610, 571, 552 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ (ppm) 9.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.38 – 8.36 (m, 1H), 8.29 – 8.27 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88 – 7.86 (m, 2H), 7.82 – 7.76 (m, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ (ppm) 143.7 (C<sub>q</sub>), 142.8 (C<sub>q</sub>), 142.7 (C<sub>q</sub>), 142.1 (C<sub>q</sub>), 133.5, 133.3 (C<sub>q</sub>), 131.2 (C<sub>q</sub>), 130.2, 130.03, 129.97, 129.8, 129.1, 128.3, 128.1, 127.1, 125.5.

Os valores de RMN estão de acordo aos encontrados na literatura.<sup>94, 95</sup>

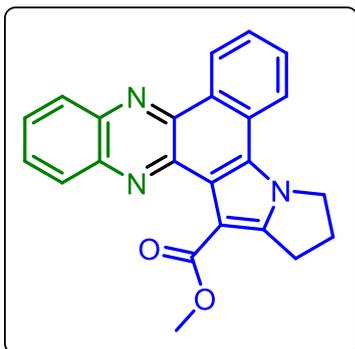
### Síntese do 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*a*]pirrolizino[3,2-*c*]fenazino-15-carboxilato de metila (**100d'**)



Em um balão de 10 mL foram pesados 0,1364 g (0,48 mmol) do 5-hidróxi-9,10-dihidro-8*H*-benzo[*g*]pirrolo[1,2-*a*]indolo-7-carboxilato de metila (**40d'**), 0,1758 g (0,63 mmol) do ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e adicionado 600 μL de DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 2 mL de acetonitrila, 0,0646 g (0,60 mmol) de *o*-

fenilenodiamina (**6**) e a mistura foi aquecida a 85 °C sob refluxo, com banho pré-aquecido, durante 2 horas. Após esse tempo, foi adicionado 2 mL de água à mistura reacional, mantendo sob aquecimento por mais 5 minutos, e esperou resfriar a temperatura ambiente. O sólido formado no meio reacional foi filtrado a vácuo e lavado com acetonitrila gelada para isolar 0,1052 g (59%) da benzofenazina **100d'**.

### 2,3-Dihidro-1*H*-benzo[*a*]pirrolizino[3,2-*c*]fenazino-15-carboxilato de metila



**(100d')**: Sólido amarelo/marrom, (0,1052 g, 0,29 mmol, 59%), 227-232 °C.

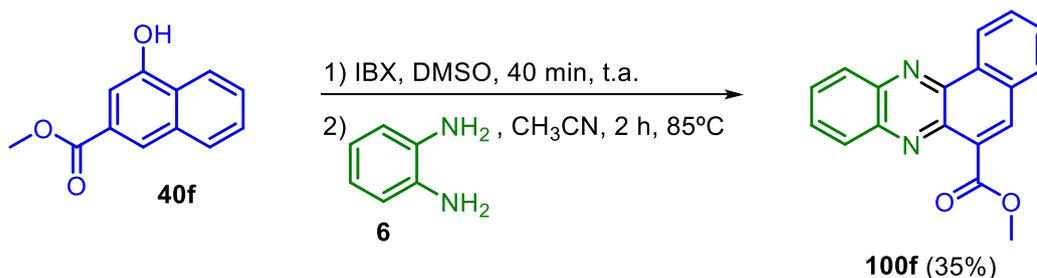
**IV (KBr)**: 3048, 3013, 2974, 2943, 1724, 1670, 1609, 1539, 1508, 1450, 1431, 1408, 1389, 1339, 1277, 1188, 1150, 1111, 1084, 1057, 1026, 991, 964, 768, 748, 687 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ (ppm) 9.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.30 – 8.27 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.83 –

7.77 (m, 2H), 7.58– 7.54 (m, 2H), 4.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.67 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H).

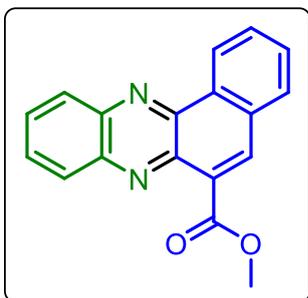
**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ (ppm) 165.8, 150.0, 142.1, 141.2, 141.0, 140.2, 129.65, 129.57, 129.46, 129.44, 129.3, 128.7, 128.6, 127.0, 126.0, 125.6, 121.9, 120.4, 105.4, 51.4, 49.1, 26.8, 25.5.

### Síntese do benzo[*a*]fenazino-6-carboxilato de metila (**100f**)



Em um balão de 5 mL foram pesados 0,0491 g (0,24 mmol) do 4-hidróxi-2-naftanoato de metila (**40f**), 0,0826 g (0,29 mmol) do ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e adicionado 300 µL de DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 1 mL de acetonitrila, 0,0331 g (0,31 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**) e a mistura foi aquecida a 85 °C sob refluxo, com banho pré-aquecido, durante 2 horas. Ao final da reação, a mistura reacional foi transferida para um balão de 25 mL, uma pequena quantidade de sílica foi adicionada na mistura, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi

submetido a separação por coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (9:1) para isolar 0,0243 g (35%) da benzofenazina **100f**.



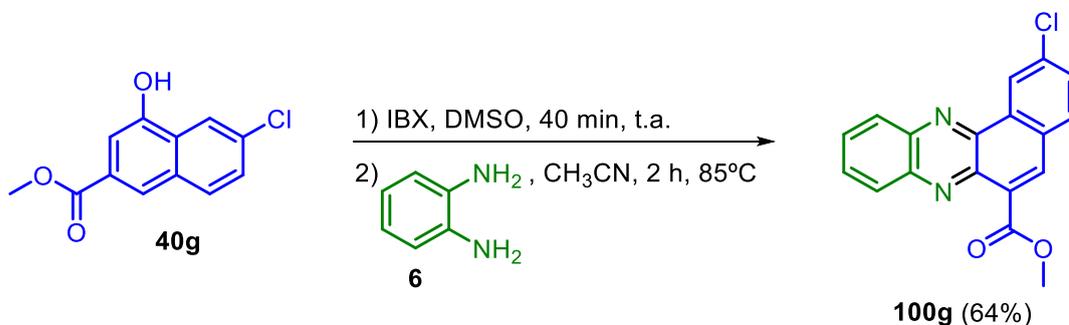
**Benzo[a]fenazino-6-carboxilato de metila (100f):** Sólido amarelo pálido, (0,0249 g, 0,08 mmol, 35%), 144-147 °C.

**IV (KBr):** 3059, 2990, 2943, 2924, 2851, 1717, 1609, 1535, 1493, 1458, 1435, 1393, 1350, 1315, 1292, 1223, 1157, 1130, 1045, 991, 918, 864, 772, 756, 706, 660, 606, 571, 520 cm<sup>-1</sup>.

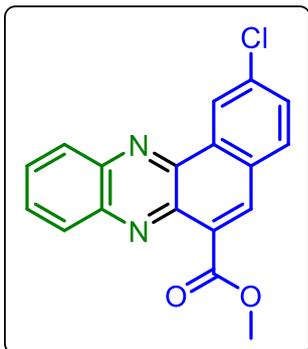
**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 9.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 2H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 4.04 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 166.6 (C<sub>q</sub>), 141.7 (C<sub>q</sub>), 141.1 (C<sub>q</sub>), 141.0 (C<sub>q</sub>), 140.1 (C<sub>q</sub>), 134.3, 131.2, 131.14 (C<sub>q</sub>), 131.06, 131.03 (C<sub>q</sub>), 130.5, 129.8, 129.7, 129.6 (C<sub>q</sub>), 129.2, 129.2, 124.7, 52.5.

### Síntese do 2-clorobenzo[a]fenazino-6-carboxilato de metila (100g)



Em um balão de 5 mL foram pesados 0,0373 g (0,16 mmol) do 4-hidróxi-6-cloro-2-naftanoato de metila (**40g**), 0,0587 g (0,21 mmol) do ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e adicionado 300 µL de DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 1 mL de acetonitrila, 0,0278 g (0,26 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**) e a mistura foi aquecida a 85 °C sob refluxo, com banho pré-aquecido, durante 2 horas. Após a mistura resfriar até a temperatura ambiente, o sólido formado no meio reacional foi filtrado a vácuo e lavado com acetonitrila gelada para isolar 0,0335 g (64%) da benzofenazina **100g**.



**2-Clorobenzo[a]fenazino-6-carboxilato de metila (100g):**

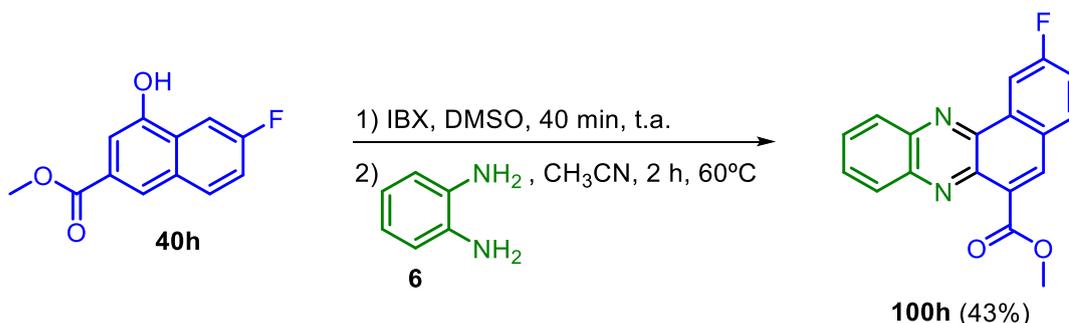
Sólido amarelo, (0,0335 g, 0,10 mmol, 64%), 202-206 °C.

**IV (KBr):** 3144, 3067, 3017, 2951, 2847, 1709, 1636, 1601, 1531, 1489, 1458, 1435, 1396, 1350, 1342, 1315, 1296, 1231, 1157, 1126, 1080, 1049, 995, 953, 914, 903, 864, 810, 779, 756, 690, 629, 598  $\text{cm}^{-1}$ .

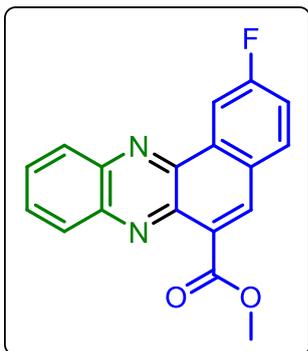
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 9.37 (s, 1H), 8.38 (m, 3H), 7.91 (m, 3H), 7.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.13 (s, 3H).

Devido à baixa solubilidade de **30** não foi possível obter o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com qualidade adequada e não foi possível obter o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

**Síntese do 2-fluorbenzo[a]fenazino-6-carboxilato de metila (100h)**



Em um balão de 5 mL foram pesados 0,0521 g (0,24 mmol) do 4-hidróxi-6-fluor-2-naftanoato de metila (**40h**), 0,0874 g (0,31 mmol) do ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e adicionado 400  $\mu\text{L}$  de DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 2 mL de acetonitrila, 0,0328 g (0,30 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**) e a mistura foi aquecida a 60 °C sob refluxo, com banho pré-aquecido, durante 2 horas. Após a mistura resfriar até a temperatura ambiente, o sólido formado no meio reacional foi filtrado a vácuo e lavado com acetonitrila gelada para isolar 0,0316 g (43%) da benzofenazina **100h**.



**2-Fluorbenzo[a]fenazino-6-carboxilato de metila (100h):**

Sólido amarelo, (0,0316 g, 0,10 mmol, 43%), 191-193 °C.

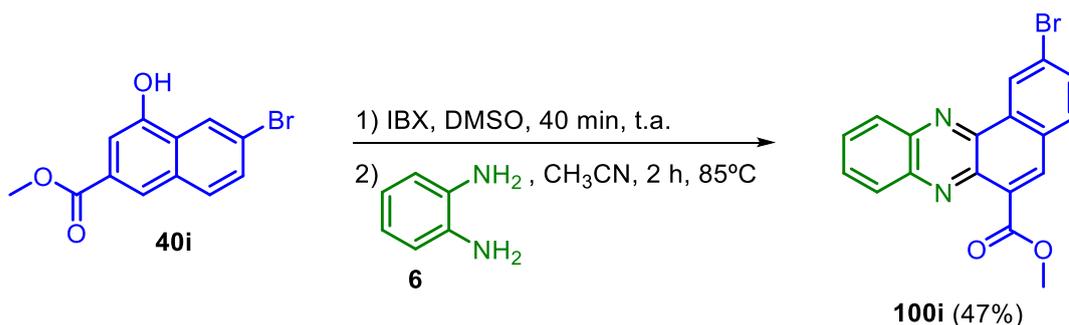
**IV (KBr):** 2924, 2851, 1705, 1616, 1531, 1501, 1466, 1439, 1342, 1327, 1269, 1234, 1204, 1165, 1126, 1042, 1003, 953, 922, 887, 826, 810, 791, 756 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 9.03 (d, *J*<sub>H-F</sub> = 9.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 – 8.33 (m, 2H), 7.97 (dd, *J*<sub>H-H</sub> = 8.2 Hz,

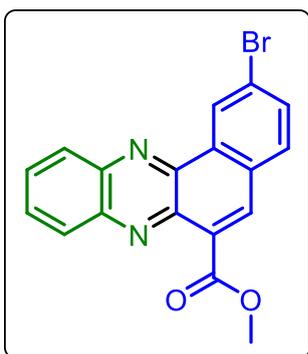
<sup>4</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 5.5 Hz, 1H), 7.92 – 7.92 (m, 2H), 7.53 (t, *J*<sub>H-H-F</sub> = 8.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 167.1, 163.6 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 251 Hz), 143.0, 141.6, 141.0, 135.0, 131.7 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9 Hz), 130.9 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9 Hz), 130.1, 129.6, 128.3, 128.0 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2 Hz), 118.9 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 24 Hz), 111.3 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 24 Hz), 52.8.

**Síntese do 2-bromobenzo[a]fenazino-6-carboxilato de metila (100i)**



Em um balão de 5 mL foram pesados 0,0493 g (0,18 mmol) do 4-hidróxi-6-bromo-2-naftanoato de metila (**40i**), 0,0735 g (0,26 mmol) do ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e adicionado 200 µL de DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 1 mL de acetonitrila, 0,0267 g (0,25 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**) e a mistura foi aquecida a 85 °C sob refluxo, com banho pré-aquecido, durante 2 horas. Após a mistura resfriar até a temperatura ambiente, o sólido formado no meio reacional foi filtrado a vácuo e lavado com acetonitrila gelada para isolar 0,0311 g (47%) da benzofenazina **100i**.



**2-Bromobenzo[a]fenazino-6-carboxilato de metila (100i):**

Sólido amarelo, (0,0311 g, 0,08 mmol, 47%), 208-212 °C.

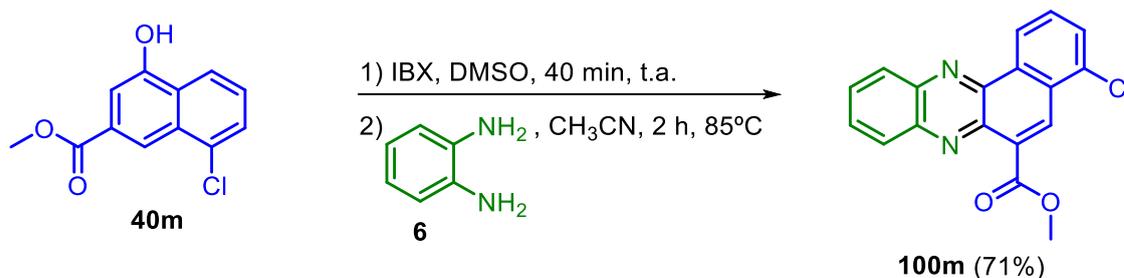
**IV (KBr):** 3067, 2947, 1709, 1639, 1620, 1489, 1435, 1439, 1381, 1342, 1296, 1227, 1138, 1049, 995, 952, 899, 806, 756, 621, 598 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 9.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.387– 8.35 (m, 2H), 7.94 – 7.88 (m, 3H),

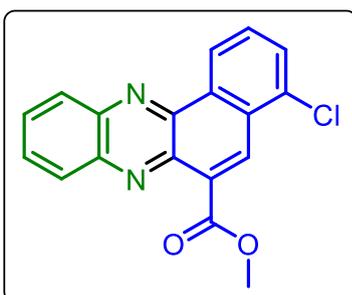
7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 167.1 (C<sub>q</sub>), 143.1 (C<sub>q</sub>), 141.9 (C<sub>q</sub>), 141.0 (C<sub>q</sub>), 140.9 (C<sub>q</sub>), 134.6, 133.8 (C<sub>q</sub>), 133.4, 131.1, 130.9, 130.8, 130.2, 130.0 (C<sub>q</sub>), 129.8 (C<sub>q</sub>), 129.7, 128.6, 124.7 (C<sub>q</sub>), 52.9.

**Síntese do 4-clorobenzo[a]fenazino-6-carboxilato de metila (100m)**



Em um balão de 5 mL foram pesados 0,0407 g (0,17 mmol) do 4-hidróxi-8-cloro-2-naftanoato de metila (**40m**), 0,0651 g (0,23 mmol) do ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e adicionado 300 μL de DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 1 mL de acetonitrila, 0,0235 g (0,22 mmol) de *o*-fenilendiamina (**6**) e a mistura foi aquecida a 85 °C sob refluxo, com banho pré-aquecido, durante 2 horas. Após a mistura resfriar até a temperatura ambiente, o sólido formado no meio reacional foi filtrado a vácuo e lavado com acetonitrila gelada para isolar 0,0391 g (71%) da benzofenazina **100m**.



**4-Chlorobenzo[a]fenazino-6-carboxilato de metila**

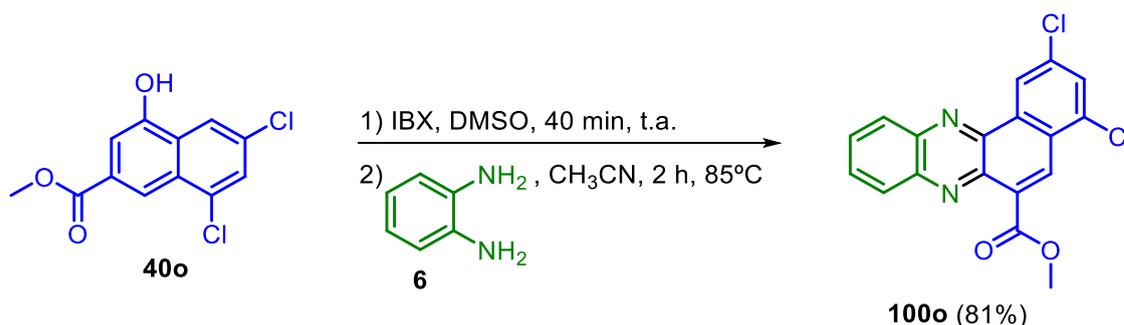
**(100m):** Sólido marrom, (0,0391 g, 0,12 mmol, 71%), 194-197 °C

**IV (KBr):** 3059, 2955, 2855, 1728, 1535, 1454, 1427, 1393, 1350, 1315, 1273, 1238, 1211, 1153 1126, 1042, 1007, 926, 903, 826, 810, 791, 764, 725, 637, 575 cm<sup>-1</sup>.

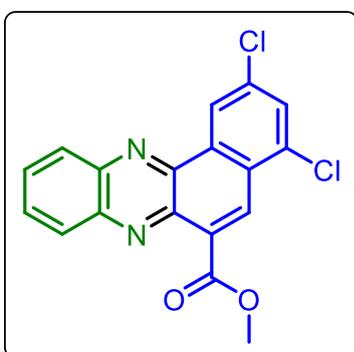
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 9.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.37 – 8.31 (m, 2H), 7.91 – 7.89 (m, 2H), 7.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.75 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.15 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 167.1 ( $\text{C}_q$ ), 143.0 ( $\text{C}_q$ ), 142.0 ( $\text{C}_q$ ), 141.4 ( $\text{C}_q$ ), 140.5 ( $\text{C}_q$ ), 134.1 ( $\text{C}_q$ ), 133.7 ( $\text{C}_q$ ), 131.0, 130.8, 130.63, 130.58 ( $\text{C}_q$ ), 130.54, 130.2, 129.8, 129.7, 129.0 ( $\text{C}_q$ ), 124.5, 52.9.

### Síntese do 2,4-diclorobenzo[*a*]fenazino-6-carboxilato de metila (**100o**)



Em um balão de 5 mL foram pesados 0,0334 g (0,12 mmol) do 4-hidróxi-6,8-dicloro-2-naftanoato de metila (**40o**), 0,0422 g (0,15 mmol) do ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e adicionado 500  $\mu\text{L}$  de DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 2 mL de acetonitrila, 0,0183 g (0,17 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**) e a mistura foi aquecida a 85 °C sob refluxo, com banho pré-aquecido, durante 2 horas. Após a mistura resfriar até a temperatura ambiente, o sólido formado no meio reacional foi filtrado a vácuo e lavado com acetonitrila gelada para isolar 0,0348 g (71%) da benzofenazina **100o**.



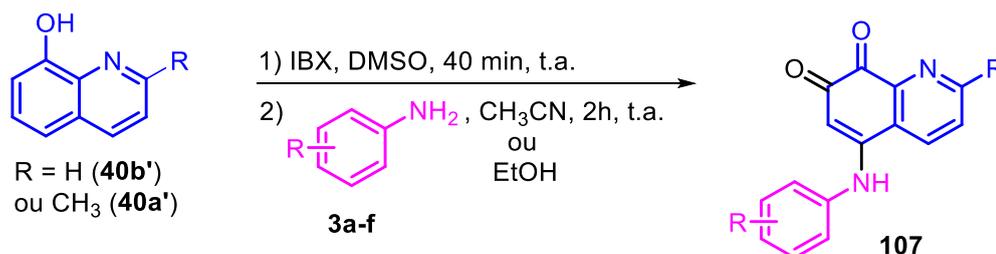
**2,4-Diclorobenzo[*a*]fenazino-6-carboxilato de metila (**100o**):** Sólido branco/amarelo pálido, (0,0348 g, 0,10 mmol, 81%), 241-242 °C.

**IV (KBr):** 3086, 2951, 2924, 2851, 1751, 1605, 1585, 1529, 1466, 1435, 1396, 1342, 1315, 1285, 1234 1204, 1173, 1126, 1092, 1057, 1018, 930, 880, 826, 802, 763 $\text{cm}^{-1}$ .

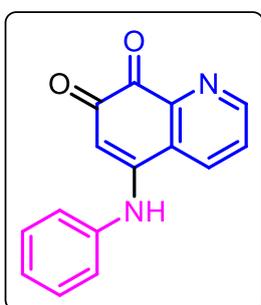
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 9.28 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.35 – 8.33 (m, 1H), 8.31 – 8.29 (m, 1H), 7.92 – 7.90 (m, 2H), 7.82 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.15 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 166.7 ( $\text{C}_q$ ), 143.3 ( $\text{C}_q$ ), 142.0 ( $\text{C}_q$ ), 140.5 ( $\text{C}_q$ ), 140.3 ( $\text{C}_q$ ), 135.8 ( $\text{C}_q$ ), 134.7 ( $\text{C}_q$ ), 134.4 ( $\text{C}_q$ ), 131.3, 131.2, 130.67 ( $\text{C}_q$ ), 130.65, 130.2, 129.73, 129.72, 127.4 ( $\text{C}_q$ ), 124.3, 53.0.

### Procedimento geral para a síntese de 5-amino-7,8-quinolinoquinonas



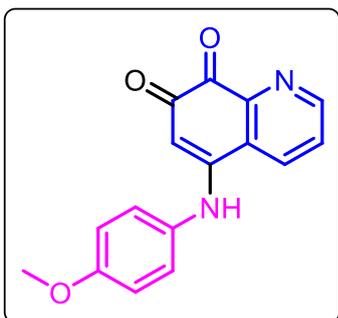
Em um balão de 10 mL foram pesados 0,50 mmol da correspondente 8-hidróxiquinolina (**40a'** ou **40b'**), 0,60 mmol do ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e adicionado 300  $\mu\text{L}$  de DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 2 mL de etanol ou acetonitrila (especificado para cada caso), 0,60 mmol da correspondente anilina (**3a-f**) e a mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente durante 2 horas. O sólido formado no meio reacional foi filtrado a vácuo e lavado com o correspondente solvente da reação gelado (etanol ou acetonitrila) para isolar as 5-amino-7,8-quinolinoquinonas **107**.



**5-(Fenilamino)quinolino-7,8-diona (107b'a):** Seguindo o procedimento geral, foi pesado 0,0737 g (0,51 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**) e 0,1706 g (0,61 mmol) de IBX. Na etapa 2 foi utilizado etanol e adicionado 55  $\mu\text{L}$  (0,60 mmol) de anilina (**3a**). Sólido vermelho, (0,0620 g, 0,25 mmol, 49%), p.f.  $>300$   $^\circ\text{C}$ .

**IV (KBr):** 3310, 3194, 3132, 3063, 3044, 1713, 1578, 1512, 1489, 1450, 1423, 1285, 1254, 1215, 1150, 1096, 995, 860, 849, 818, 775, 729, 706, 694, 637  $\text{cm}^{-1}$ .

Devido à baixa solubilidade de **107b'a** não foi possível obter os espectros de RMN.

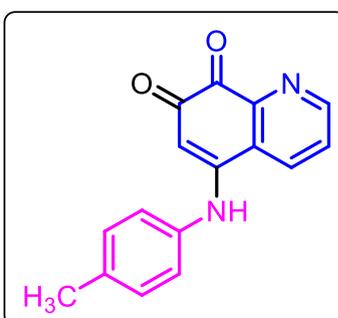


**5-((4-Metóxfenil)amino)quinolino-7,8-diona (107b'b):**

Seguindo o procedimento geral, foi pesado 0,0719 g (0,50 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**) e 0,1699 g (0,61 mmol) de IBX. Na etapa 2 foi utilizado acetonitrila e adicionado 0,0771 g (0,63 mmol) de *p*-anisidina (**3b**). Sólido vermelho, (0,0879 g, 0,25 mmol, 63%), p.f. >300 °C.

**IV (KBr):** 3298, 3125, 3051, 3009, 2935, 1713, 1574, 1516, 1416, 1288, 1250, 1177, 1142, 1099, 1030, 826, 810, 729, 691, 624, 582 cm<sup>-1</sup>.

Devido à baixa solubilidade de **107b'b** não foi possível obter os espectros de RMN.

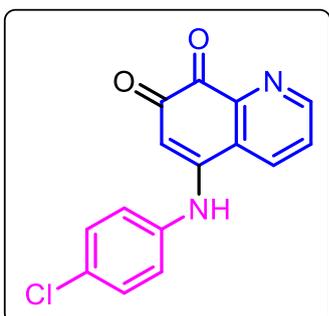


**5-((4-Metilfenil)amino)quinolino-7,8-diona (107b'c):**

Seguindo o procedimento geral, foi pesado 0,0725 g (0,50 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**) e 0,1724 g (0,62 mmol) de IBX. Na etapa 2 foi utilizado acetonitrila e adicionado 0,0649 g (0,60 mmol) de *p*-toluidina (**3c**). Sólido vermelho, (0,1145 g, 0,43 mmol, 87%), p.f. >300 °C.

**IV (KBr):** 3310, 3186, 3055, 2920, 1713, 1582, 1516, 142, 1412, 1292, 1258, 1146, 1096, 1018, 991, 813, 729, 625, 590 cm<sup>-1</sup>.

Devido à baixa solubilidade de **107b'c** não foi possível obter os espectros de RMN.



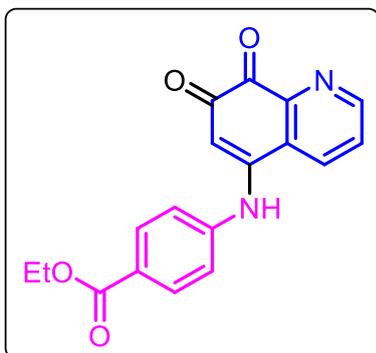
**5-((4-Clorofenil)amino)quinolino-7,8-diona (107b'd):**

Seguindo o procedimento geral, foi pesado 0,0773 g (0,53 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**) e 0,1641 g (0,59 mmol) de IBX. Na etapa 2 foi utilizado etanol e adicionado 0,0851 g (0,67 mmol) de *p*-cloroanilina (**3d**). Sólido vermelho, (0,0635 g, 0,22 mmol, 42%), p.f. >300 °C.

**IV (KBr):** 3294, 3222, 3175, 3102, 3071, 3044, 2932, 2859, 1713, 1601, 1582, 1524, 1493, 1423, 1404, 1342, 1288, 1273, 1146, 1092, 1015, 995, 814, 675 cm<sup>-1</sup>.

Devido à baixa solubilidade de **107b'd** não foi possível obter os espectros de RMN.

**4-((7,8-Dioxo-7,8-dihidroquinolin-5-il)amino)benzoato de etila (107b'e):** Seguindo



o procedimento geral, foi pesado 0,0727 g (0,50 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**) e 0,1705 g (0,61 mmol) de IBX. Na etapa 2 foi utilizado acetonitrila e adicionado 0,1058 g (0,64 mmol) de benzocaína (**3e**). Sólido laranja, (0,0988 g, 0,31 mmol, 61%), p.f. >300 °C.

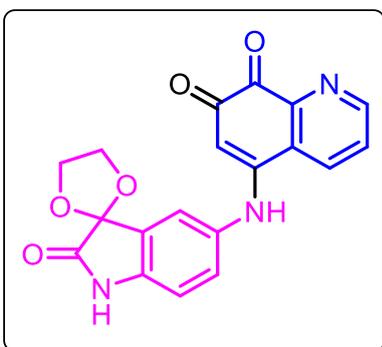
**IV (KBr):** 3302, 3225, 3171, 3105, 3067, 2994, 2947, 2913, 2878, 1728, 1713, 1605, 1582, 1520, 1408, 1342,

1285, 1180, 1146, 1126, 1107, 1018, 995, 837, 810, 764, 725 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 9.03 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.87 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 8.1, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Devido à baixa solubilidade de **107b'e** não foi possível obter o espectro de RMN de <sup>13</sup>C.

**5-((2-Oxospiro[indolino-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)amino)quinolino-7,8-diona**

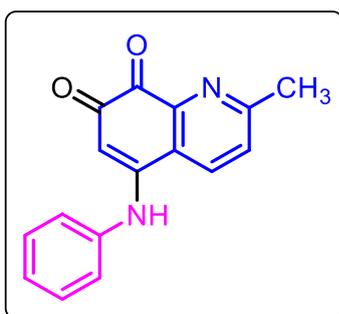


(**107b'f**): Seguindo o procedimento geral, foi pesado 0,0754 g (0,52 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**) e 0,1639 g (0,59 mmol) de IBX. Na etapa 2 foi utilizado etanol e adicionado 0,1264 g (0,61 mmol) de 5-aminoisatina (**3f**). Sólido roxo, (0,1092 g, 0,30 mmol, 58%), p.f. >300 °C.

**IV (KBr):** 3240, 3132, 3082, 2959, 2924, 2855, 1732,

1624, 1597, 1543, 1489, 1431, 1292, 1200, 1134, 1096, 1080, 1030, 999, 945, 818, 729, 656, 632 cm<sup>-1</sup>.

Devido à baixa solubilidade de **107b'f** não foi possível obter os espectros de RMN.



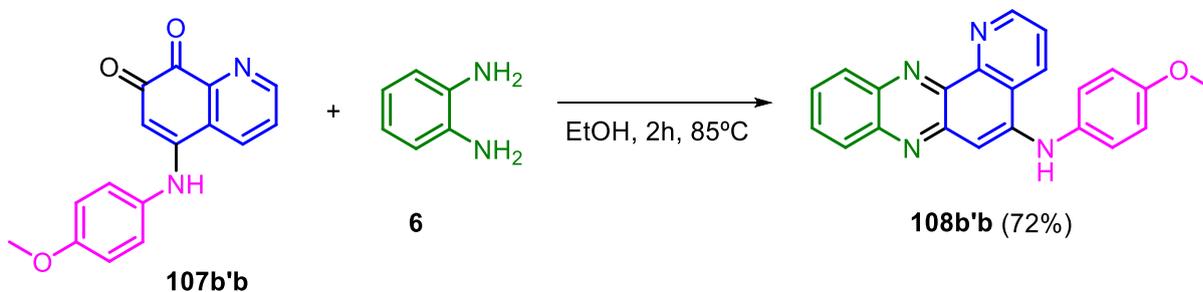
**2-Metil-5-(fenilamino)quinolino-7,8-diona (107a'a):**

Seguindo o procedimento geral, foi pesado 0,0808 g (0,51 mmol) da 2-meil-8-hidróxiquinolina (**40a'**) e 0,1708 g (0,61 mmol) de IBX. Na etapa 2 foi utilizado etanol e adicionado 55 μL (0,60 mmol) de anilina (**3a**). Sólido vermelho, (0,0344 g, 0,13 mmol, 26%), p.f. >300 °C.

**IV (KBr):** 3279, 3121, 3067, 1713, 1597, 1574, 1524, 1497, 1443, 1396, 1354, 1273, 1254, 1161, 1087, 1057, 1022, 988, 976, 841, 752, 694, 675, 648 cm<sup>-1</sup>.

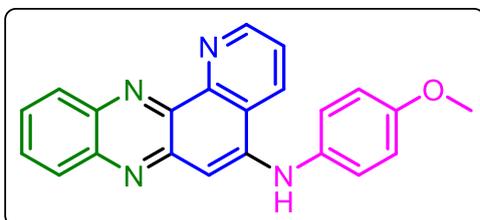
Devido à baixa solubilidade de **107a'a** não foi possível obter os espectros de RMN.

### Síntese da *N*-(4-metóxfenil)pirido[2,3-*a*]fenazina-5-amina (**108b'b**)



Em um balão de 10 mL foi pesado 0,0246 g (0,09 mmol) de **107b'b**, 0,0178 g (0,16 mmol) de **6** e adicionado 1 mL de etanol. A mistura foi aquecida a 85 °C e mantida sob agitação durante 2 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, levada ao freezer e o sólido formado foi filtrado a vácuo para isolar 0,0224 g (72%) da piridofenazina **108b'b**.

***N*-(4-metóxfenil)pirido[2,3-*a*]fenazina-5-amina (**108b'b**):** Sólido laranja/vermelho, (0,0224 g, 0,06 mmol, 72%), 289-294 °C.

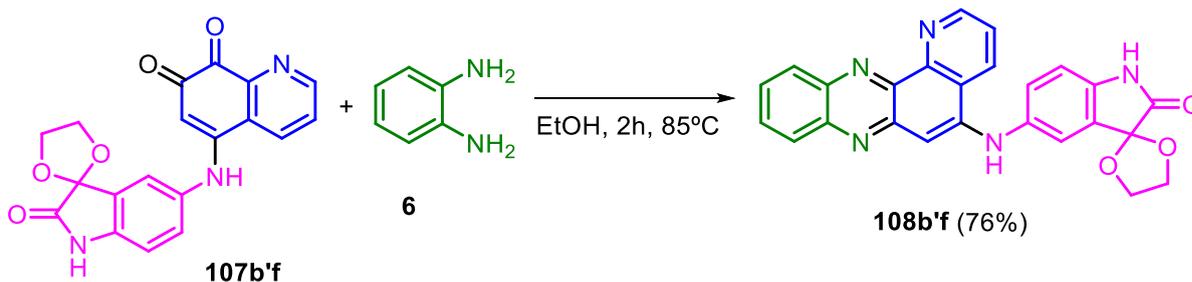


**IV (KBr):** 3314, 3021, 2959, 2932, 2839, 1620, 1597, 1508, 1458, 1412, 1373, 1354, 1327, 1285, 1238, 1180, 1126, 1061, 1030, 829, 768, 721, 625, 579, 521 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) 9.22 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

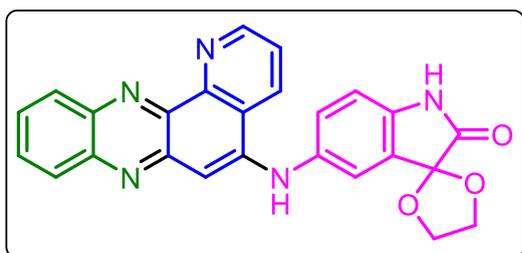
**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) 156.4, 150.3, 146.5, 146.3, 145.0, 143.1, 139.9, 139.3, 133.3, 130.8, 130.7, 129.8, 127.9, 127.8, 125.8, 124.18, 124.16, 114.8, 100.5, 55.3.

**Síntese da 5-(pirido[2,3-*a*]fenazina-5-ilamino)spiro[indolino-3,2'-[1,3]dioxolano]-2-ona (**108b'f**)**



Em um balão de 10 mL foi pesado 0,0470 g (0,13 mmol) de **107b'b**, 0,0244 g (0,22 mmol) de **6** e adicionado 1 mL de etanol. A mistura foi aquecida a 85 °C e mantida sob agitação durante 2 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, levada ao freezer e o sólido formado foi filtrado a vácuo para isolar 0,0429 g (76%) da piridofenazina **108b'f**.

#### 5-(Pirido[2,3-*a*]fenazin-5-ilamino)spiro[indolino-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-ona



**(108b'f)**: Sólido vermelho, (0,0429 g, 0,10 mmol, 76%), >300 °C.

**IV (KBr)**: 3291, 3144, 3105, 3051, 2963, 2928, 2893, 2855, 2816, 1717, 1620, 1597, 1524, 1489, 1458, 1358, 1281, 1242, 1223, 1204,

1138, 1123, 1084, 1065, 1030, 999, 948, 887, 837, 822, 760, 660, 629, 590 cm<sup>-1</sup>.

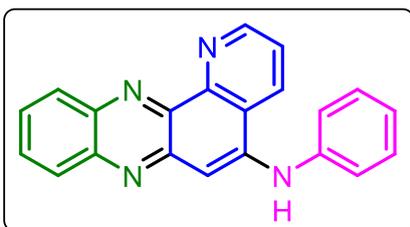
**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ (ppm) 10.57 (s, 1H), 9.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.44 (m, 2H), 7.00 – 6.99 (m, 2H), 4.41 – 4.24 (m, 4H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ (ppm) 174.5, 150.3, 146.3, 144.5, 143.0, 140.0, 139.42, 139.40, 135.6, 130.8, 129.8, 128.1, 127.8, 127.4, 125.9, 124.21, 124.18, 121.4, 111.4, 101.7, 101.1, 65.6.

#### Procedimento geral para a síntese de pirido[2,3-*a*]fenazin-5-aminas (**108**)



O procedimento para síntese de **108** foi adaptado da literatura.<sup>3</sup> Em um balão de 10 mL foram pesados 0,50 mmol da correspondente 8-hidróxiquinolina (**40b'** ou **40a'**), 0,60 mmol do ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) e adicionado 300  $\mu$ L de DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 2 mL de acetonitrila, 0,60 mmol da correspondente amina (**3**) e a mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente durante 1 hora (ou 4 horas quando especificado). Por fim, foi adicionado 0,60 mmol de *o*-fenilenodiamina (**6**) e a mistura foi aquecida a 85 °C sob refluxo, com banho pré-aquecido, durante 10 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 2 mL de água à mistura reacional, mantendo sob aquecimento por mais 5 minutos, e esperou esfriar a temperatura ambiente. O sólido formado no meio reacional foi filtrado a vácuo e lavado com acetonitrila gelada para isolar as piridofenazin-5-aminas (**108**).



**N-fenilpirido[2,3-a]fenazin-5-amina (108b'a):**

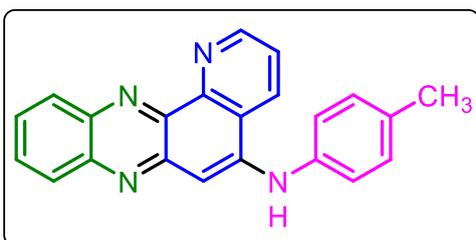
Seguindo o procedimento geral, foi pesado 0,0734 g (0,51 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**), 0,1703 g (0,61 mmol) de IBX, 55  $\mu$ L (0,60 mmol) de anilina (**3a**) e 0,0665 g (0,61 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**).

Sólido laranja/vermelho, (0,0552 g, 0,17 mmol, 34%), 169-171 °C.

**IV (KBr):** 3298, 3198, 3129, 3075, 3051, 1655, 1624, 1589, 153, 1524, 1497, 1462, 1443, 1408, 1350, 1319, 1300, 1254, 1130, 1018, 833, 775, 748, 718, 690, 598  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 9.32 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.80 – 7.77 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.19 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.45 (s, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 150.9, 147.3 ( $\text{C}_q$ ), 146.4 ( $\text{C}_q$ ), 144.0 ( $\text{C}_q$ ), 142.5 ( $\text{C}_q$ ), 141.4 ( $\text{C}_q$ ), 140.8 ( $\text{C}_q$ ), 140.2 ( $\text{C}_q$ ), 131.2, 130.8, 130.0, 129.6, 128.9, 128.4, 124.8 ( $\text{C}_q$ ), 124.5, 124.0, 122.5, 106.5.



**N-(4-metilfenil)pirido[2,3-a]fenazin-5-amina**

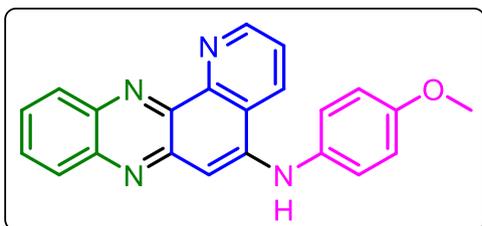
**(108b'b):** Seguindo o procedimento geral, foi pesado 0,0758 g (0,53 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**), 0,1704 g (0,61 mmol) de IBX, 0,0767 g (0,72 mmol) de *p*-toluidina (**3b**) e

0,0682 g (0,63 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**). Sólido laranja, (0,0806 g, 0,24 mmol, 47%), 278-284 °C.

**IV (KBr):** 3233, 3090, 3055, 3032, 2920, 2855, 1620, 1597, 1462, 1408, 1373, 1358, 1323, 1277, 1254, 1130, 1061, 872, 822, 791, 760, 721, 705, 679, 594 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 9.21 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 150.3, 146.4, 144.1, 143.1, 140.0, 139.4, 138.3, 133.1, 131.0, 130.8, 129.9, 129.8, 128.1, 127.9, 124.4, 124.2, 123.2, 101.7, 20.6.

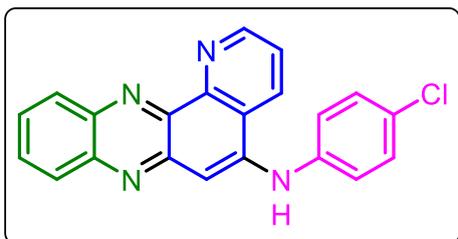


***N*-(4-metóxi-fenil)pirido[2,3-*a*]fenazina-5-amina**

**(108b'c):** Seguindo o procedimento geral, foi pesado 0,0752 g (0,52 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**), 0,1703 g (0,63 mmol) de IBX, 0,0807 g (0,65 mmol) de *p*-anisidina (**3c**) e

0,0683 g (0,63 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**). Sólido laranja/vermelho, (0,0224 g, 0,06 mmol, 72%), 286-291 °C.

***N*-(4-clorofenil)pirido[2,3-*a*]fenazina-5-amina (108b'd):** Seguindo o procedimento



geral, foi pesado 0,0756 g (0,53 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**), 0,1717 g (0,61 mmol) de IBX, 0,0792 g (0,62 mmol) de *p*-cloroanilina (**3d**) e 0,0655 g (0,61 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**). Sólido laranja, (0,1062 g, 0,30 mmol, 57%), 188-

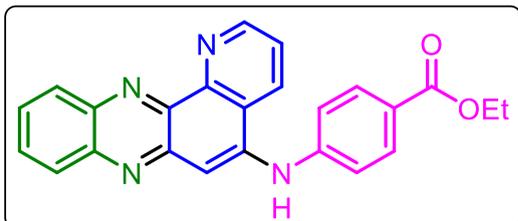
192 °C.

**IV (KBr):** 3294, 3117, 3051, 2928, 1717, 1709, 1651, 1628, 1593, 1531, 1493, 1439, 1412, 1354, 1319, 1304, 1258, 1223, 1130, 1092, 1010, 818, 779, 752, 629 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 9.33 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.86 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.36 (sl, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 151.0, 147.4 ( $\text{C}_q$ ), 146.2 ( $\text{C}_q$ ), 144.0 ( $\text{C}_q$ ), 142.1 ( $\text{C}_q$ ), 141.6 ( $\text{C}_q$ ), 140.3 ( $\text{C}_q$ ), 139.6 ( $\text{C}_q$ ), 131.3, 130.9, 130.1, 129.6, 129.5 ( $\text{C}_q$ ), 129.1, 128.5, 124.7 ( $\text{C}_q$ ), 124.0, 123.6, 107.5.

**4-(Pirido[2,3-*a*]fenazin-5-ilamino)benzoato de etila (108b'e):** Seguindo o



procedimento geral, foi pesado 0,0723 g (0,50 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**), 0,1695 g (0,61 mmol) de IBX, 0,1039 g (0,63 mmol) de benzocaína (**3e**) e 0,0671 g (0,62 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**). Sólido vermelho, (0,1577

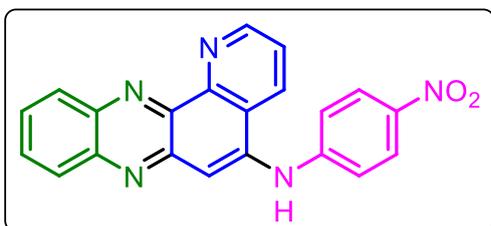
g, 0,40 mmol, 80%), 166-169 °C.

**IV (KBr):** 3244, 3186, 3105, 3048, 2990, 1713, 1651, 1628, 1597, 1528, 1462, 1412, 1362, 1319, 1288, 1269, 1179, 1130, 1107, 1022, 868, 779, 764, 737, 721, 675, 651, 567  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 9.33 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.85 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.55 (sl, 1H), 4.40 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.42 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

Devido à baixa solubilidade de **108b'e** não foi possível obter o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

**N-(4-nitrofenil)pirido[2,3-*a*]fenazin-5-amina (108b'g):** Seguindo o procedimento



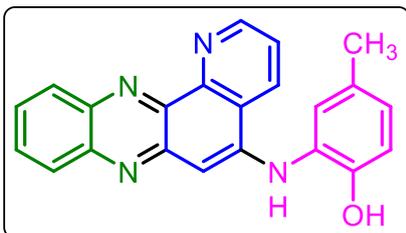
geral, foi pesado 0,0723 g (0,50 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**), 0,1777 g (0,63 mmol) de IBX, 0,0940 g (0,68 mmol) de *p*-nitroanilina (**3g**) e 0,0655 g (0,61 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**). Neste caso, a etapa 2, após adição de **3g**, durou

4 horas. Sólido marrom, (0,1020 g, 0,28 mmol, 56%), 207-212 °C.

**IV (KBr):** 3372, 3148, 3078, 1705, 1624, 1589, 1551, 1531, 1501, 1470, 1420, 1327, 1269, 1188, 1111, 841, 748  $\text{cm}^{-1}$ .

Devido à baixa solubilidade de **108b'g** não foi possível obter os espectros de RMN.

**4-Metil-2-(pirido[2,3-*a*]fenazin-5-ilamino)fenol (108b'h):** Seguindo o procedimento



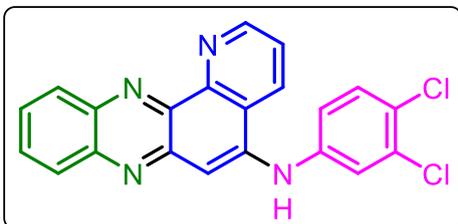
geral, foi pesado 0,0731 g (0,51 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**), 0,1757 g (0,63 mmol) de IBX, 0,0790 g (0,64 mmol) de 2-amino-4-metilfenol (**3h**) e 0,0696 g (0,64 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**). Sólido marrom, (0,0963 g, 0,27 mmol, 54%), 232-226 °C.

**IV (KBr):** 3406, 3229, 3055, 2824, 2866, 1624, 1589, 1524, 1497, 1466, 1420, 1354, 1296, 1223, 1119, 845, 814, 756, 718, 606, 528 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 9.35 (sl, 1H), 9.20 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.28 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 150.09, 150.06, 146.6, 146.2, 144.7, 143.1, 139.7, 139.3, 131.1, 130.7, 129.8, 128.38, 127.85, 127.79, 127.74, 127.4, 126.6, 124.2, 124.1, 116.6, 100.9, 20.1.

***N*-(3,4-diclorofenil)pirido[2,3-*a*]fenazin-5-amina (108b'i):** Seguindo o procedimento



geral, foi pesado 0,0728 g (0,50 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**), 0,1761 g (0,63 mmol) de IBX, 0,1019 g (0,63 mmol) de 3,4-dicloroanilina (**3i**) e 0,0701 g (0,65 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**). Sólido laranja, (0,1220 g, 0,31 mmol, 63%), 191-

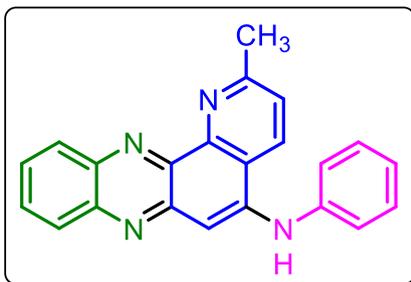
196 °C.

**IV (KBr):** 3287, 3179, 3094, 2936, 1651, 1628, 1585, 1528, 1477, 1420, 1354, 1323, 1300, 1258, 1231, 1134, 1065, 1026, 903, 833, 818, 779, 756, 691, 575 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 9.34 (dd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.84 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.32 (sl, 1H).

Devido à baixa solubilidade de **108b'i** não foi possível obter o espectro de RMN de <sup>13</sup>C.

**N-fenil-2-metil-pirido[2,3-a]fenazin-5-amina (108a'a):** Seguindo o procedimento



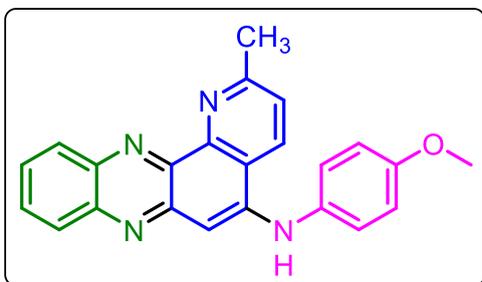
geral, foi pesado 0,0774 g (0,49 mmol) da 2-metil-8-hidróxiquinolina (**40a'**), 0,1671 g (0,60 mmol) de IBX, 55  $\mu$ L (0,60 mmol) de anilina (**3a**) e 0,0668 g (0,62 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**). Sólido laranja, (0,0628 g, 0,19 mmol, 38%), >300  $^{\circ}$ C.

**IV (KBr):** 3221, 3186, 3117, 3036, 1624, 1589, 1528, 1489, 1439, 1412, 1339, 1254, 1157, 1130, 1092, 1065, 1030, 952, 910, 853, 833, 779, 756, 729, 694, 617, 590, 567  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.82 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.74 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.55 (sl, 1H) 2.99 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 160.3, 146.7, 146.6, 143.8, 142.8, 141.2, 140.9, 140.0, 131.03, 130.98, 129.95, 129.90, 128.5, 128.3, 124.5, 124.4, 122.7, 122.5, 105.5, 25.6.

**N-(4-metóxi-fenil)-2-metilpirido[2,3-a]fenazin-5-amina (108a'c):** Seguindo o



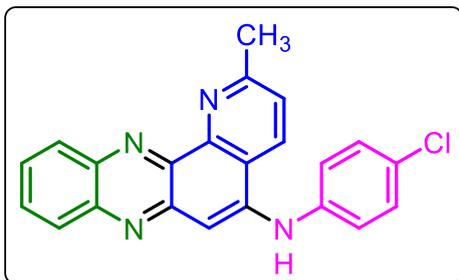
procedimento geral, foi pesado 0,0778 g (0,49 mmol) da 2-metil-8-hidróxiquinolina (**40a'**), 0,1724 g (0,62 mmol) de IBX, 0,0813 (0,66 mmol) de *p*-anisidina (**3c**) e 0,0686 g (0,63 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**). Sólido vermelho tijolo, (0,0811 g, 0,22 mmol, 45%), 149-153  $^{\circ}$ C.

**IV (KBr):** 3410, 3237, 2955, 2925, 2851, 1624, 1601, 1531, 1512, 1462, 1423, 1381, 1342, 1288, 1238, 1173, 1130, 1107, 1069, 1034, 837, 818, 779, 756, 621, 598  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.79 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.71 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.57 (sl, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 160.2, 157.5, 146.8, 146.6, 144.4, 143.8, 141.6, 140.1, 139.8, 133.0, 130.9, 129.5, 128.2, 128.1, 126.1, 124.4, 122.2, 115.3, 103.1, 55.8, 25.6.

**N-(4-clorofenil)-2-metilpirido[2,3-*a*]fenazin-5-amina (108a'd):** Seguindo o



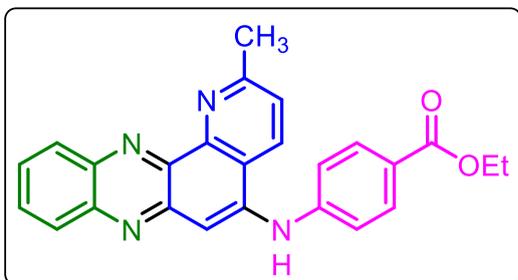
procedimento geral, foi pesado 0,0788 g (0,49 mmol) da 2-metil-8-hidróxiquinolina (**40a'**), 0,1767 g (0,63 mmol) de IBX, 0,0867 (0,68 mmol) de *p*-cloroanilina (**3d**) e 0,0673 g (0,62 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**). Sólido marrom, (0,0771 g, 0,21 mmol, 42%), 174-180 °C.

**IV (KBr):** 3406, 3318, 3113, 3051, 1629, 1593, 1531, 1493, 1416, 1342, 1277, 1258, 1138, 1065, 1011, 964, 818, 779, 759, 629, 598 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 8.44 – 8.42 (m, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (sl, 1H), 2.90 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 160.3 (C<sub>q</sub>), 146.6 (C<sub>q</sub>), 146.4 (C<sub>q</sub>), 143.8 (C<sub>q</sub>), 142.6 (C<sub>q</sub>), 141.2 (C<sub>q</sub>), 139.9 (C<sub>q</sub>), 139.7 (C<sub>q</sub>), 131.1, 130.8, 130.2, 129.9, 129.1 (C<sub>q</sub>), 128.7, 128.3, 124.5, 123.5, 122.7 (C<sub>q</sub>), 105.8, 25.4.

**4-((2-Metilpirido[2,3-*a*]fenazin-5-il)amino)benzoato de etila (108a'e):** Seguindo o



procedimento geral, foi pesado 0,0833 g (0,52 mmol) da 2-metil-8-hidróxiquinolina (**40a'**), 0,1749 g (0,62 mmol) de IBX, 0,1036 g (0,63 mmol) de benzocaína (**3e**) e 0,0700 g (0,65 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**). Sólido laranja/vermelho, (0,1445 g, 0,35 mmol, 68%),

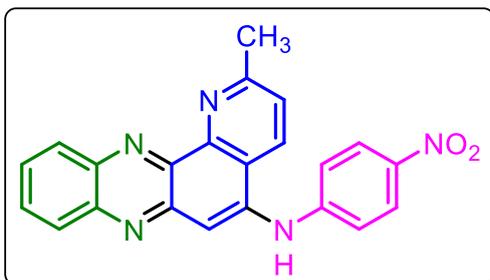
136-140 °C.

**IV (KBr):** 3325, 3067, 2982, 2909, 1713, 1628, 1531, 1493, 1470, 1423, 1366, 1342, 1281, 1177, 1107, 1069, 1026, 845, 826, 760, 698, 640, 594 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) 9.28 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) 165.4, 159.4, 147.1, 145.9, 145.6, 142.9, 141.2, 140.7, 139.8, 131.8, 131.0, 130.9, 129.9, 129.0, 128.2, 124.3, 123.0, 122.4, 118.6, 107.6, 60.3, 24.7, 14.3.

**N-(4-nitrofenil)-2-metilpirido[2,3-a]fenazin-5-amina (108a'g):** Seguindo o



procedimento geral, foi pesado 0,0768 g (0,48 mmol) da 2-metil-8-hidróxiquinolina (**40a'**), 0,1736 g (0,62 mmol) de IBX, 0,0828 g (0,60 mmol) de *p*-nitroanilina (**3g**) e 0,0702 g (0,65 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**). Neste caso, a etapa 2, após adição de **3g**, durou 4 horas.

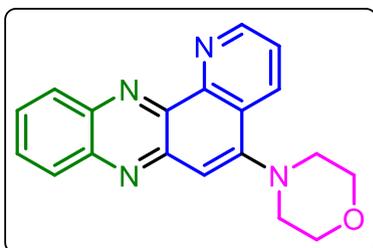
Sólido amarelo, (0,0592 g, 0,16 mmol, 32%), 198-205 °C.

**IV (KBr):** 3410, 3237, 2925, 1655, 1628, 1612, 1593, 1543, 1501, 1420, 1385, 1331, 1265, 1177, 1142, 1115, 1065, 845, 822, 779, 756, 741, 694, 621, 598 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 9.66 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) 159.5, 149.9, 145.9, 145.0, 142.8, 141.0, 140.0, 139.83, 139.82, 131.9, 131.1, 129.9, 129.6, 128.4, 125.8, 124.3, 123.2, 117.0, 111.7, 24.7.

**4-(Pirido[2,3-a]fenazin-5-il)morfolina (108b'j):** Seguindo o procedimento geral, foi



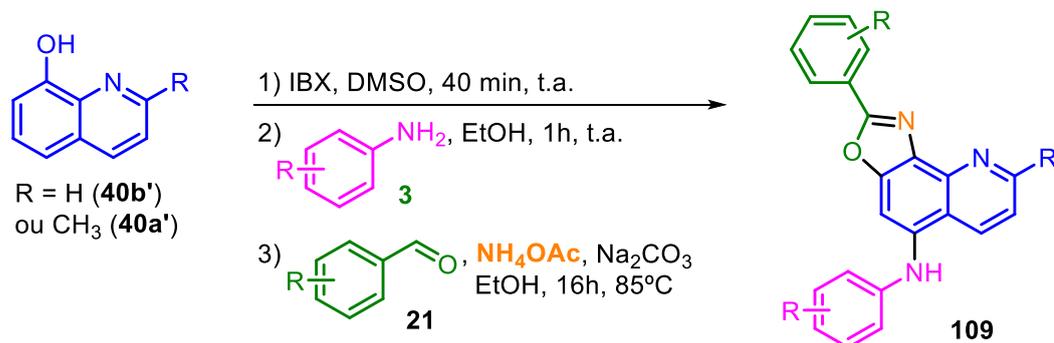
pesado 0,0705 g (0,49 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**40b'**), 0,1692 g (0,60 mmol) de IBX, 55 μL (0,60 mmol) de morfolina (**3j**) e 0,0698 g (0,64 mmol) de *o*-fenilenodiamina (**6**). Sólido amarelo cristalino, (0,0666 g, 0,21 mmol, 43%), 243-247 °C.

**IV (KBr):** 3410, 3244, 2970, 2924, 2897, 2851, 1620, 1597, 1528, 1485, 1454, 1385, 1362, 1304, 1262, 1219, 1204, 1134, 1115, 1069, 1034, 1034, 1018, 903, 868, 818, 767, 729, 621 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 9.26 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.06 – 4.04 (m, 4H), 3.31 – 3.29 (m, 4H)

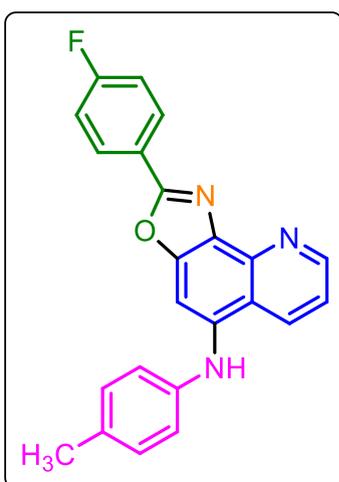
**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 151.7 (C<sub>q</sub>), 150.7, 147.6 (C<sub>q</sub>), 145.7 (C<sub>q</sub>), 143.7 (C<sub>q</sub>), 142.0 (C<sub>q</sub>), 141.0 (C<sub>q</sub>), 132.8, 131.2, 130.8, 129.7, 128.7, 126.7 (C<sub>q</sub>), 123.7, 114.12, 7.12, 53.2.

### Procedimento geral para a síntese de oxazolo[5,4-*h*]quinolin-5-aminas (**109**)



Em um balão de 25 mL foram pesados 0,50 mmol da correspondente 8-hidróxiquinolina (**40b'** ou **40a'**), 0,60 mmol do ácido 2-iodóxibenzóico (IBX) e adicionado 300  $\mu\text{L}$  de DMSO. Com o balão aberto, mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 2 mL de etanol, 0,60 mmol da correspondente amina (**3**) e a mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente durante 1 hora. Por fim, foi adicionado mais 2 mL de etanol, 4,00 mmol de carbonato de sódio, 0,8 mmol do correspondente aldeído (**21**) e 5,00 mmol de acetato de amônio. A mistura foi aquecida a 85 °C sob refluxo durante 16 horas. Ao final da reação uma pequena quantidade de sílica foi adicionada na mistura, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi submetido a separação por coluna cromatográfica para obter as oxazolo[5,4-*h*]quinolin-5-amina (**109**).

**2-(4-Flúorfenil)-*N*-(*p*-toluil)oxazolo[5,4-*h*]quinolin-5-amina (**109b'bh**):** Seguindo o



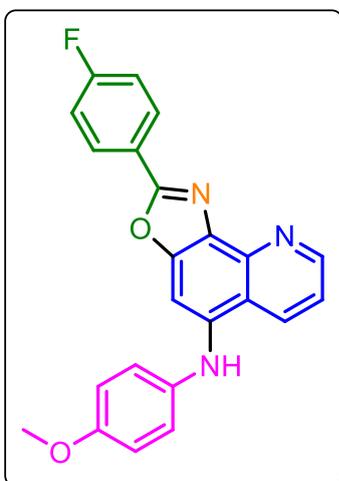
procedimento geral, foi pesado 0,0694 g (0,48 mmol) da 8-hidroxiquinolina (**40b'**), 0,1753 g (0,63 mmol) de IBX, 0,0676 g (0,63 mmol) de *p*-toluidina (**3b**), 0,4485 g (4,23 mmol) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 100  $\mu\text{L}$  (0,80 mmol) de 4-flúorbenzaldeído (**21h**) e 0,4241 g (5,50 mmol) de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ . Purificado por coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (9:1) para retirar o excesso de **5h** e depois em (1:1) para isolar uma fração amarela (apresenta fluorescência azul na lâmpada UV 254 nm). O sólido amarelo

obtido na coluna foi solubilizado com 2 mL de etanol, turvado com 2 mL de água, levado ao freezer e depois filtrado a vácuo para isolar **109b'bh**. Sólido amarelo, (0,0641 g, 0,17 mmol, 36%), 239-240 °C.

**IV (KBr):** 3264, 3105, 3028, 2920, 1678, 1597, 1562, 1543, 1516, 1501, 1458, 1435, 1412, 1346, 1292, 1269, 1234, 1153, 1092, 1057, 837, 814, 729, 714, 624, 586  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 9.08 (dd,  $J = 4.2$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 8.34 (dd,  $J_{H-H} = 8.7$  Hz,  $J_{H-F} = 5.4$  Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J_{H-H-F} = 8.7$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.03 (sl, 1H), 2.35 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 164.6 (d,  $^1J_{C-F} = 252$  Hz), 161.2, 151.6, 151.3, 142.0, 140.8, 139.2, 133.0, 132.2, 131.3, 130.4, 129.6 (d,  $^3J_{C-F} = 9$  Hz), 123.9 (d,  $^4J_{C-F} = 3$  Hz), 120.5, 120.1, 119.6, 116.2 (d,  $^2J_{C-F} = 22$  Hz), 99.4, 20.9.



**2-(4-Flúorfenil)-N-(4-metóxfenil)oxazolo[5,4-*h*]quinolin-**

**5-amina (109b'ch):** Seguindo o procedimento geral, foi pesado 0,0714 g (0,50 mmol) da 8-hidróxiquinolina (**25**), 0,1794 g (0,64 mmol) de IBX, 0,0795 g (0,65 mmol) de *p*-anisidina (**3c**), 0,4361 g (4,11 mmol) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 100  $\mu\text{L}$  (0,80 mmol) de 4-flúorbenzaldeído (**21h**) e 0,3895 g (5,05 mmol) de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ . Purificado por coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (9:1) para retirar o excesso de **21h** e depois em (1:1) para isolar um sólido amarelo

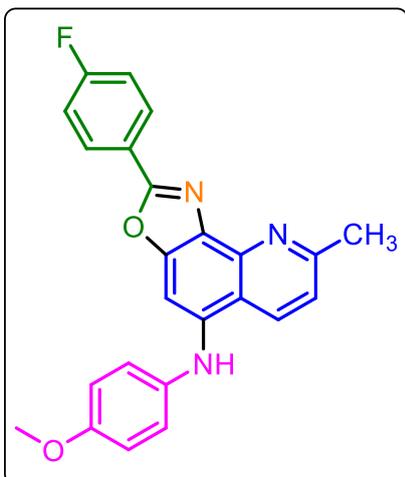
**109b'ch** (apresenta fluorescência azul na lâmpada UV 254 nm). Sólido amarelo, (0,1074 g, 0,28 mmol, 56%), 103-107  $^\circ\text{C}$ .

**IV (KBr):** 3271, 3075, 3044, 2963, 2932, 2839, 1674, 1605, 1562, 1547, 1512, 1458, 139, 1416, 1354, 1292, 1269, 1234, 1161, 1096, 1042, 841, 802, 768, 729, 625  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 9.05 (dd,  $J = 4.2$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.30 (dd,  $J_{H-H} = 8.6$  Hz,  $J_{H-F} = 5.4$  Hz, 2H), 7.44 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (t,  $J_{H-H-F} = 8.6$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.07 (sl, 1H), 3.84 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 164.5 (Cq, d,  $^1J_{C-F} = 252$  Hz), 160.8 (Cq), 156.2 (Cq), 151.9 (Cq), 151.1, 141.9 (Cq), 140.7 (Cq), 135.7 (Cq), 132.0 (Cq), 130.9, 129.4 (d,  $^3J_{C-F} = 8$  Hz), 123.9 (Cq), 119.8, 119.5 (Cq), 116.2 (d,  $^2J_{C-F} = 22$  Hz), 115.2, 96.8, 55.7.

### 2-(4-Flúorfenil)-*N*-(4-metóxfenil)-8-metiloxazólo[5,4-*h*]quinolin-5-amina



**(109a'ch):** Seguindo o procedimento geral, foi pesado 0,0808 g (0,51 mmol) da 2-metil-8-hidróxiquinolina (**40a'**), 0,1753 g (0,63 mmol) de IBX, 0,0753 g (0,51 mmol) de *p*-anisidina (**3c**), 0,4937 g (4,66 mmol) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 100 μL (0,80 mmol) de 4-fluorbenzaldeído (**21h**) e 0,4142 g (5,37 mmol) de NH<sub>4</sub>OAc. Purificado por coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (9:1) para retirar o excesso de **21h** e depois em (1:1) para isolar uma fração amarela (apresenta fluorescência

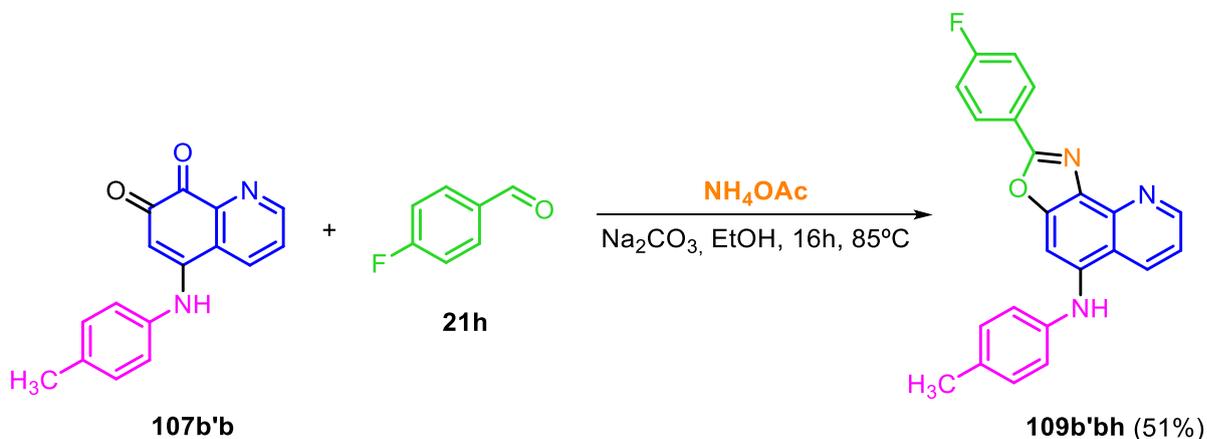
azul na lâmpada UV 254 nm). O sólido amarelo obtido na coluna foi solubilizado com 2 mL de etanol, turvado com 2 mL de água, levado ao freezer e depois filtrado a vácuo para isolar **109b'ch**. Sólido amarelo, (0,0654 g, 0,16 mmol, 33%), 261-266 °C

**IV (KBr):** 3244, 3001, 2928, 2931, 1605, 1593, 1562, 1508, 1462, 1412, 1381, 1346, 1319, 1285, 1234, 1184, 1173, 1153, 1099, 1053, 837, 818, 775, 733, 691 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 8.33 - 8.28 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (t, *J*<sub>H-H-F</sub> = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.03 (sl, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 164.4 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 252 Hz), 160.6, 160.5, 156.0, 152.0, 141.6, 140.6, 135.9, 131.6, 131.0, 129.5 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9 Hz), 123.9 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3 Hz), 122.9, 120.6, 117.6, 116.1 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 22 Hz), 115.2, 96.1, 55.7, 25.5.

### Síntese passo a passo da 2-(4-flúorfenil)-*N*-(*p*-toluíl)oxazolo[5,4-*h*]quinolin-5-amina (**109b'bh**)



Em um balão de 25 mL foram pesados 0,0937 g (0,35mmol) de 5-((4-metilfenil)amino)quinolino-7,8-diona (**107b'b**), 100  $\mu$ L (0,80 mmol) de 4-flúorbenzaldeído (**21h**), 0,2499 g (2,36 mmol) de carbonato de sódio, 0,4813 g (6,24 mmol) de acetato de amônio. A mistura foi aquecida a 85 °C sob refluxo durante 16 horas. Ao final da reação uma pequena quantidade de sílica foi adicionada na mistura, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi submetido a separação por coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato (9:1) para retirar o excesso de **21h** e depois em (1:1) para isolar uma fração amarela (apresenta fluorescência azul na lâmpada UV 254 nm). O sólido amarelo obtido na coluna foi solubilizado com 2 mL de etanol, turvado com 2 mL de água, levado ao freezer e depois filtrado a vácuo para isolar 0,0658 g (51%) de **109b'bh**.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) de Andrade, V. S.; Mattos, M. A abordagem telescópica como ferramenta da química verde. *Química Nova* **2021**, *44*, 912-918.
- (2) Hayashi, Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chemical Science* **2016**, *7* (2), 866-880.
- (3) Mishra, A. K.; Moorthy, J. N. *o*-Iodoxybenzoic Acid-Initiated one-pot synthesis of 4-arylthio-1,2-naphthoquinones, 4-arylthio-1,2-diacetoxynaphthalenes, and 5-arylthio-/5-aminobenzo[a]phenazines. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (15), 6472-6480.
- (4) Damião, M. C.; Galaverna, R.; Kozikowski, A. P.; Eubanks, J.; Pastre, J. C. Telescoped continuous flow generation of a library of highly substituted 3-thio-1,2,4-triazoles. *Reaction Chemistry & Engineering* **2017**, *2* (6), 896-907.
- (5) Damião, M. C.; Marçon, H. M.; Pastre, J. C. Continuous flow synthesis of the URAT1 inhibitor lesinurad. *Reaction Chemistry & Engineering* **2020**, *5* (5), 865-872.
- (6) Algera, R. F.; Baldwin, A. F.; Bowles, P.; Clarke, H. J.; Connor, C. G.; Cordi, E. M.; Do, N. M.; Nicholson, L. D.; Georgian, W.; Happe, A. Synthesis of Nirmatrelvir: Design and Optimization of an Efficient Telescoped Amidation–Dehydration Sequence. *Organic Process Research & Development* **2023**, *27* (12), 2250-2259.
- (7) Deshmukh, S. S.; Disale, S. T.; More, D. H.; Sapkal, B. M. One-pot Synthesis of Dihydrodibenzonaphthyridinediones through Sequential Imine Formation/Castagnoli-Cushman Reaction/Reductive Lactamization. *Tetrahedron Letters* **2024**, *135*,

154885.

- (8) Margetic, D.; Štrukil, V. *Mechanochemical Organic Synthesis*; Elsevier, 2016.
- (9) Porcheddu, A.; Colacino, E.; De Luca, L.; Delogu, F. Metal-mediated and metal-catalyzed reactions under mechanochemical conditions. *ACS Catalysis* **2020**, *10* (15), 8344-8394.
- (10) Tan, D.; García, F. Main group mechanochemistry: from curiosity to established protocols. *Chemical Society Reviews* **2019**, *48* (8), 2274-2292.
- (11) Mocci, R.; Murgia, S.; De Luca, L.; Colacino, E.; Delogu, F.; Porcheddu, A. Ball-milling and cheap reagents breathe green life into the one hundred-year-old Hofmann reaction. *Organic Chemistry Frontiers* **2018**, *5* (4), 531-538.
- (12) Galant, O.; Cerfeda, G.; McCalmont, A. S.; James, S. L.; Porcheddu, A.; Delogu, F.; Crawford, D. E.; Colacino, E.; Spatari, S. Mechanochemistry can reduce life cycle environmental impacts of manufacturing active pharmaceutical ingredients. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2022**, *10* (4), 1430-1439.
- (13) Meena, N.; Bhawani; Sonam; Rangan, K.; Kumar, A. Ball-Milling-Enabled Zn (OTf) 2-Catalyzed Friedel–Crafts Hydroxyalkylation of Imidazo [1, 2-a] pyridines and Indoles. *The Journal of Organic Chemistry* **2023**, *88* (5), 3022-3034.
- (14) Saha, S.; Bhosle, A. A.; Chatterjee, A.; Banerjee, M. Mechanochemical Duff Reaction in Solid Phase for Easy Access to Mono-and Di-formyl Electron-Rich Arenes. *The Journal of Organic Chemistry* **2023**, *88* (14), 10002-10013.
- (15) Cuccu, F.; De Luca, L.; Delogu, F.; Colacino, E.; Solin, N.; Mocci, R.; Porcheddu, A. Mechanochemistry: new tools to navigate the uncharted territory of “impossible” reactions. *ChemSusChem* **2022**, *15* (17), e202200362.
- (16) Seo, T.; Ishiyama, T.; Kubota, K.; Ito, H. Solid-state Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions: olefin-accelerated C–C coupling using mechanochemistry. *Chemical Science* **2019**, *10* (35), 8202-8210.
- (17) Takahashi, R.; Hu, A.; Gao, P.; Gao, Y.; Pang, Y.; Seo, T.; Jiang, J.; Maeda, S.; Takaya, H.; Kubota, K. Mechanochemical synthesis of magnesium-based carbon nucleophiles in air and their use in organic synthesis. *Nature Communications* **2021**, *12* (1), 1-10.
- (18) Cameron, A. F.; Duncanson, F. D.; Freer, A. A.; Armstrong, V. W.; Ramage, R. Structural investigations of ylides. Part VI. Crystal and molecular structures of two resonance-stabilized Wittig reagents 2-carboxy-1-methoxycarbonylethyltriphenylphosphorane and its t-butyl ester. *Journal of the*

*Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1975**, (10), 1030-1036.

(19) McMurry, J. E.; Donovan, S. F. A Method for the Synthesis of  $\beta$ -alkylidenebutyrolactones, 3-substituted Butenolides, and 3-substituted furans.

*Tetrahedron Letters* **1977**, 18 (33), 2869-2872.

(20) Piettre, A.; Chevenier, E.; Massardier, C.; Gimbert, Y.; Greene, A. E. Synthetic approach to hypoxxylerone, novel inhibitor of topoisomerase I. *Organic Letters* **2002**, 4 (18), 3139-3142.

(21) Castellano, S.; Milite, C.; Campiglia, P.; Sbardella, G. Highly efficient synthesis and chemical separation of 5-amino-and 7-amino-4-hydroxy-2-naphthoic acids.

*Tetrahedron Letters* **2007**, 48 (27), 4653-4655.

(22) Castellano, S.; Milite, C.; Ragno, R.; Simeoni, S.; Mai, A.; Limongelli, V.; Novellino, E.; Bauer, I.; Brosch, G.; Spannhoff, A. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Carboxy Analogues of Arginine Methyltransferase Inhibitor 1 (AMI-1). *ChemMedChem* **2010**, 5 (3), 398-414.

(23) Rasapalli, S.; Jarugumilli, G.; Yarrapothu, G. R.; Golen, J. A.; Rheingold, A. L. Synthesis of the naphthoquinone core of divergolides (C–D) and model studies for elaboration of the ansabridge. *Tetrahedron Letters* **2013**, 54 (21), 2615-2618.

(24) Nomura, Y.; Thuaud, F.; Sekine, D.; Ito, A.; Maeda, S.; Koshino, H.; Hashizume, D.; Muranaka, A.; Cruchter, T.; Uchiyama, M. Synthesis of All Stereoisomers of Monomeric Spectomycin A1/A2 and Evaluation of Their Protein SUMOylation-Inhibitory Activity. *Chemistry–A European Journal* **2019**, 25 (35), 8387-8392.

(25) Sreenivasulu, K.; Chaudhari, P. S.; Achanta, S.; Sud, A.; Dahanukar, V.; Copley, C. J.; Llewellyn-Beard, F.; Bandichhor, R. Synthesis of (*R*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-4-(2,4,5-trifluorophenyl) butanoic Acid, a Key Intermediate, and the Formal Synthesis of Sitagliptin Phosphate. *Chemistry–An Asian Journal* **2020**, 15 (10), 1605-1608.

(26) Rizzacasa, M. A.; Sargent, M. V. The Wittig reaction of 2-*t*-butoxycarbonyl-1-methoxycarbonylethylidenetriphenylphosphorane: a surrogate for the Stobbe reaction. *Australian Journal of Chemistry* **1987**, 40 (10), 1737-1743.

(27) Thiemann, T.; Watanabe, M.; Tanaka, Y.; Mataka, S. Solvent-free Wittig olefination with stabilized phosphoranes—scope and limitations. *New Journal of Chemistry* **2004**, 28 (5), 578-584.

(28) Hudson, R.; Chopard, P. Structure et réactions du composé d'addition: triphénylphosphine-anhydride maléique. *Helvetica Chimica Acta* **1963**, 46 (6), 2178-

2185.

- (29) Abdel-Wahhab, S.; El-Assal, L. S. The Stobbe condensation. Part V. The cyclisation of 3-methoxy-carbonyl-cis-4-(2-furyl) but-3-enoic acid and  $\alpha\beta$ -difurfurylidenesuccinic anhydride to the corresponding benzofuran derivatives. *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1968**, 867-869.
- (30) Abdel-Wahhab, S.; El-Rayyes, N. The Stobbe condensation. Part VIII. The cyclisation of trans-3-methoxycarbonyl-4-(2-thienyl) but-3-enoic acid and  $\alpha\beta$ -dithenylidene-succinic anhydride to the corresponding benzothiophen derivatives. *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1971**, 3171-3173.
- (31) El-Abbady, A.; El-Assal, L. S. 208. The Stobbe condensation. Part I. The cyclisation of methyl hydrogen cis- $\gamma$ -o-methoxyphenyl-and Methyl Hydrogen cis- $\gamma$ -p-methoxyphenyl-itaconate to the corresponding naphthalene derivatives. *Journal of The Chemical Society (Resumed)* **1959**, 1024-1026.
- (32) El-Abbady, A.; Doss, S.; Moussa, H.; Nosseir, M. The Stobbe Condensation with o-and p-Chlorobenzaldehyde. *The Journal of Organic Chemistry* **1961**, 26 (12), 4871-4873.
- (33) Damodar, K.; Shin, S.; Jeon, S. H.; Lee, J. T. First synthesis of tabamides A–C and their derivatives: In vitro nitric oxide inhibitory activity. *Tetrahedron Letters* **2021**, 85, 153482.
- (34) Bui, H. T.; Vo, D. D.; Chau, Y. N.; Tu, C. T.; Mai, H. V.; Truong, K. V. Facile Synthesis of 4-Oxo-4-*H*-quinolizine-2-carboxamide Derivatives. *Synthetic Communications* **2015**, 45 (24), 2861-2868.
- (35) Caro, Y.; Torrado, M. a.; Masaguer, C. F.; Raviña, E. Kinetic resolution of 3-hydroxymethylbenzocycloalkanols by selective asymmetric hydrogen-transfer oxidation. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14 (23), 3689-3696.
- (36) Balema, V. P.; Wiench, J. W.; Pruski, M.; Pecharsky, V. K. Mechanically induced solid-state generation of phosphorus ylides and the solvent-free Wittig reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124 (22), 6244-6245.
- (37) Leung, S. H.; Angel, S. A. Solvent-free Wittig reaction: A green Organic Chemistry laboratory experiment. *Journal of Chemical Education* **2004**, 81 (10), 1492.
- (38) Denlinger, K. L.; Ortiz-Trankina, L.; Carr, P.; Benson, K.; Waddell, D. C.; Mack, J. Liquid-assisted grinding and ion pairing regulates percentage conversion and diastereoselectivity of the Wittig reaction under mechanochemical conditions.

*Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2018**, *14* (1), 688-696.

(39) Wang, C.; Hill, M.; Theard, B.; Mack, J. A solvent-free mechanochemical synthesis of polyaromatic hydrocarbon derivatives. *RSC Advances* **2019**, *9* (48), 27888-27891.

(40) Yan, J.; Jiang, C. Mechanochemical Synthesis of Rosuvastatin Intermediates by Liquid-Assisted Wittig Reaction. *Open Access Library Journal* **2020**, *7* (6), 1-7.

(41) Jia, W.-G.; Zhi, X.-T.; Li, X.-D.; Zhou, J.-P.; Zhong, R.; Yu, H.; Lee, R. Postsynthetic Modification of Half-Sandwich Ruthenium Complexes by Mechanochemical Synthesis. *Inorganic Chemistry* **2021**, *60* (7), 4313-4321.

(42) Ribeiro, R. C. B.; Ferreira, P. G.; Borges, A. d. A.; da SM Forezi, L.; da Silva, F. d. C.; Ferreira, V. F. 1,2-Naphthoquinone-4-sulfonic acid salts in organic synthesis. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2022**, *18* (1), 53-69.

(43) Chandra, A.; Jana, K.; Moorthy, J. N. One-Pot Synthesis of 4-Carboalkoxy-Substituted Benzo[*h*]Coumarins from  $\alpha$ - and  $\beta$ -Naphthols and their Excited-State Properties. *ACS Omega* **2019**, *5* (1), 207-218.

(44) Mishra, A. K.; Mukhopadhyay, A.; Moorthy, J. N. One-pot multistep synthesis of bipolar carbazolo-phenazines: Hydrogen bond control of Diels-Alder cycloaddition and application for fluoride sensing. *Tetrahedron* **2017**, *73* (16), 2210-2216.

(45) Hatfield, M. J.; Chen, J.; Fratt, E. M.; Chi, L.; Bollinger, J. C.; Binder, R. J.; Bowling, J.; Hyatt, J. L.; Scarborough, J.; Jeffries, C. Selective inhibitors of human liver carboxylesterase based on a  $\beta$ -lapachone scaffold: novel reagents for reaction profiling. *Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *60* (4), 1568-1579.

(46) Gornostaev, L.; Rukovets, T.; Lavrikova, T.; Khalyavina, Y. G.; Stashina, G. Isomerization of 4-arylamino-1,2-naphthoquinones to 2-arylamino-1,4-naphthoquinones. *Russian Chemical Bulletin* **2017**, *66*, 1007-1010.

(47) Mousavi, S. H.; Mohammadzadeh, M. R.; Roshan, Z.; Jamaledini, A.; Arimitsu, S. One-pot synthesis of spiro-isobenzofuran compounds via the sequential condensation/oxidation reaction of ninhydrin with 4-amino-1,2-naphthoquinones/2-amino-1,4-naphthoquinones under mild conditions. *ACS Omega* **2020**, *5* (29), 18273-18288.

(48) Moura, K. C.; Carneiro, P. F.; Maria do Carmo, F.; da Silva, J. A.; Malta, V. R.; de Simone, C. A.; Dias, G. G.; Jardim, G. A.; Cantos, J.; Coelho, T. S. 1, 3-Azoles from ortho-naphthoquinones: Synthesis of aryl substituted imidazoles and oxazoles and their potent activity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorganic & Medicinal*

*Chemistry* **2012**, 20 (21), 6482-6488.

(49) Balijapalli, U.; Thiyagarajan, M. D.; Manickam, S.; Sathiyarayanan, K. I.

Synthesis of T-shaped Oxazolonaphthoimidazo[1,2-*a*]pyridines using Lactic Acid as Bio-based Green Solvent: An Insight into Photophysical Studies. *ChemistrySelect* **2016**, 1 (11), 2900-2908.

(50) Tseng, C.-H.; Lin, C.-K.; Chen, Y.-L.; Tseng, C.-K.; Lee, J.-Y.; Lee, J.-C.

Discovery of naphtho [1,2-*d*] oxazole derivatives as potential anti-HCV agents through inducing heme oxygenase-1 expression. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, 143, 970-982.

(51) Santos, V. L. d. A.; Gonsalves, A. d. A.; Araújo, C. R. M. Resgate da reação de debus-radziszewski: Ensino prático de reações multicomponentes na síntese da lofina. *Química Nova* **2020**, 43, 1344-1349.

(52) Santos, V. L. d. A.; Guimarães, D. G.; Nishimura, R. H. V.; Rolim, L. A.;

Gonsalves, A. d. A.; Araújo, C. R. M. NAFTOIMIDAZÓIS E NAFTOXAZÓIS-PROMISSORES COMPONENTES DE SISTEMAS TERANÓSTICOS. *Química Nova* **2022**, 45, 560-577.

(53) Cunha, S. d. D. Reatividade de ciclopropenonas e de ilídeos de fósforo estabilizados por funções eletrofílicas frente a nucleófilos de nitrogênio polifuncionais. Tese de Doutorado - Instituto de Química, Unicamp, 1999.

(54) Barreto, F. A. Síntese de cumarinas, benzofuranos, itaconimidas e híbridos de cumarinas-itaconimidas empregando a reação de Wittig de ilídeos de fósforo derivados do anidrido maleico. Dissertação de Mestrado - Instituto de Química, UFBA, 2019.

(55) Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*; CRC press, 2004.

(56) Monteith, E. R.; Mampuy, P.; Summerton, L.; Clark, J. H.; Maes, B. U.; McElroy, C. R. Why we might be misusing process mass intensity (PMI) and a methodology to apply it effectively as a discovery level metric. *Green Chemistry* **2020**, 22 (1), 123-135.

(57) Simas, A. B.; Pereira, V. L.; Barreto Jr, C. B.; Sales, D. L. d.; Carvalho, L. L. d. An expeditious and consistent procedure for tetrahydrofuran (THF) drying and deoxygenation by the still apparatus. *Química Nova* **2009**, 32 (9), 2473-2475.

(58) Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism. *Chemical Society Reviews* **2013**, 42 (16), 6670-6696.

(59) Vedejs, E.; Peterson, M. Stereochemistry and mechanism in the Wittig reaction.

*Topics in Stereochemistry* **1994**, 21, 1-157.

(60) Kim, M.; Vedejs, E. A reinvestigation of 4-hydroxyindole-6-carboxylate synthesis from pyrrole-2-carboxaldehyde: A facile synthesis of indoles and indolizines. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69 (20), 6945-6948.

(61) Laha, J. K.; Gulati, U.; Saima; Schulte, T.; Breugst, M. pH-Controlled Intramolecular Decarboxylative Cyclization of Biarylacetic Acids: Implication on Umpolung Reactivity of Aroyl Radicals. *The Journal of Organic Chemistry* **2022**, 87 (10), 6638-6656.

(62) Dai, J.-J.; Xu, W.-T.; Wu, Y.-D.; Zhang, W.-M.; Gong, Y.; He, X.-P.; Zhang, X.-Q.; Xu, H.-J. Silver-catalyzed C (sp<sup>2</sup>)-H functionalization/C-O cyclization reaction at room temperature. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, 80 (2), 911-919.

(63) Mack, J.; Fulmer, D.; Stofel, S.; Santos, N. The first solvent-free method for the reduction of esters. *Green Chemistry* **2007**, 9 (10), 1041-1043.

(64) Trometer, N.; Roignant, M.; Davioud-Charvet, E. Efficient Multigram-Scale Synthesis of 7-Substituted 3-Methyltetral-1-ones and 6-Fluoromenadione. *Organic Process Research & Development* **2022**, 26 (4), 1152-1164.

(65) Miyamoto, K.; Tada, N.; Ochiai, M. Activated Iodosylbenzene monomer as an ozone equivalent: oxidative cleavage of carbon-carbon double bonds in the presence of water. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129 (10), 2772-2773.

(66) Atmaca, U.; Usanmaz, H. K.; Çelik, M. Oxidations of alkenes with hypervalent iodine reagents: an alternative ozonolysis of phenyl substituted alkenes and allylic oxidation of unsubstituted cyclic alkenes. *Tetrahedron Letters* **2014**, 55 (14), 2230-2232.

(67) Jiang, Q.; Zhao, A.; Xu, B.; Jia, J.; Liu, X.; Guo, C. PIFA-mediated esterification reaction of alkynes with alcohols via oxidative cleavage of carbon triple bonds. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, 79 (6), 2709-2715.

(68) Zhao, G.-H.; Li, B.-Q.; Wang, S.-S.; Liu, M.; Chen, Y.; Wang, B. PIFA-Mediated Dearomatizative Spirocyclization of Phenolic Biarylic Ketones via Oxidation and C-C Bond Cleavage. *The Journal of Organic Chemistry* **2020**, 85 (14), 9367-9374.

(69) Cunha, S.; Iunes, C. E. M.; Oliveira, C. C.; Santana, L. L. B. d. Síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos e sua aplicação na síntese total da aiapina, cumarina e umbeliferona. *Química Nova* **2015**, 38, 1125-1131.

(70) Pezzella, A.; Lista, L.; Napolitano, A.; d'Ischia, M. An expedient one-pot entry to

catecholestrogens and other catechol compounds via IBX-mediated phenolic oxygenation. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46 (20), 3541-3544.

(71) Du, Z.; Huang, B.; Zhang, K.; Fang, Y.; Zhao, S.; Zhou, L.; Zheng, J.; Huo, Y. Synthesis of 5-arylamine quinoline-7,8-dione derivatives and application as antibacterial agent. China, 2007.

(72) Zeng, Z.; Kociok-Kohn, G.; Woodman, T. J.; Rowan, M. G.; Blagbrough, I. S. The <sup>1</sup>H NMR Spectroscopic Effect of Steric Compression Is Found in [3.3.1] Oxa-and Azabicycles and Their Analogues. *ACS Omega* **2021**, 6 (19), 12769-12786.

(73) Gamage, S. A.; Spicer, J. A.; Rewcastle, G. W.; Milton, J.; Sohal, S.; Dangerfield, W.; Mistry, P.; Vicker, N.; Charlton, P. A.; Denny, W. A. Structure-activity relationships for pyrido-, imidazo-, pyrazolo-, pyrazino-, and pyrrolophenazinecarboxamides as topoisomerase-targeted anticancer agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, 45 (3), 740-743.

(74) Pobedinskaya, D. Y.; Demidov, O. P.; Borovlev, I. V.; Avakyan, E. K.; Amangasieva, G. A. Synthesis of pyrido[2,3-a]phenazines by intramolecular cyclization of 7-arylamino-8-nitrosoquinolines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2019**, 55, 684-687.

(75) Zhang, W.; Chen, Q.-M.; Cheng, X.; Wu, N.; Yi, G.-B.; Li, D.; Tan, J.-H.; Huang, Z.-S.; Gu, L.-Q.; An, L.-K. Syntheses, spectroscopic characterization and application to DNA determination of novel fluorescent pyridophenazine derivatives. *Dyes and Pigments* **2013**, 99 (1), 82-89.

(76) Nguyen, T. B.; Nguyen, L. A.; Retailleau, P. Strategy for contiguous tetramination of cyclohexanones with *o*-phenylenediamines with elemental sulfur and DMSO. *Organic Letters* **2019**, 21 (16), 6570-6574.

(77) Paul, M.; Hoffmann, A.; Herres-Pawlis, S. Room temperature stable multitalent: highly reactive and versatile copper guanidine complexes in oxygenation reactions. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2021**, 26, 249-263.

(78) Larionov, S. V.; Kokina, T. E.; Plyusnin, V. F.; Glinskaya, L. A.; Tkachev, A. V.; Bryleva, Y. A.; Kuratieva, N. V.; Rakhmanova, M. I.; Vasilyev, E. S. Synthesis, structure and photoluminescence of Zn(II) and Cd(II) complexes with pyridophenazine derivative. *Polyhedron* **2014**, 77, 75-80.

(79) Ooyama, Y.; Nagano, S.; Okamura, M.; Yoshida, K. Solid-State Fluorescence Changes of 2-(4-Cyanophenyl)-5-[4-(diethylamino)phenyl]-3H-imidazo[4,5-a]naphthalene upon Inclusion of Organic Solvent Molecules. Wiley Online Library:

2008.

(80) Ooyama, Y.; Nonami, K.; Watanabe, S.; Yoshida, K. The effect of the inclusion of guest molecules on the solid-state fluorescence of naphthooxazole-type fluorophores. *Dyes and Pigments* **2008**, *77* (2), 315-322.

(81) Ooyama, H. E.; Ooyama, Y.; Hino, T.; Sakamoto, T.; Yamaguchi, T.; Yoshida, K. Synthesis and photophysical properties of structural isomers of novel 2,10-disubstituted benzofuro[2,3-*e*]naphthoxazole-type fluorescent dyes. *Dyes and Pigments* **2011**, *91* (3), 481-488.

(82) Dias, G. G.; Paz, E. R.; Nunes, M. P.; Carvalho, R. L.; Rodrigues, M. O.; Rodembusch, F. S.; da Silva Júnior, E. N. Imidazoles and Oxazoles from Lapachones and Phenanthrene-9,10-dione: A Journey through their Synthesis, Biological Studies, and Optical Applications. *The Chemical Record* **2021**, *21* (10), 2702-2738.

(83) Hedaya, E.; Theodoropoulos, S. The preparation and reactions of stable phosphorus ylides derived from maleic anhydrides, maleimides or isomaleimides. *Tetrahedron* **1968**, *24* (5), 2241-2254.

(84) Li, X.; Liu, Q.; Chang, J. C. Synthesis of 5-nitrofurfural diacetate and 5-nitrofurfural semicarbazone: An undergraduate laboratory experiment. *Journal of Chemical Education* **1990**, *67* (11), 986.

(85) Taimoory, S. M.; Sadraei, S. I.; Fayoumi, R. A.; Nasri, S.; Revington, M.; Trant, J. F. Preparation and characterization of a small library of thermally-labile end-caps for variable-temperature triggering of self-immolative polymers. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83* (8), 4427-4440.

(86) Natarajan, P.; Chaudhary, R.; Venugopalan, P. Silver(I)-promoted *ipso*-nitration of carboxylic acids by nitronium tetrafluoroborate. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80* (21), 10498-10504.

(87) Lukin, K.; Kishore, V.; Gordon, T. Development of a Scalable Synthesis of Oxadiazole Based S1P1 Receptor Agonists. *Organic Process Research & Development* **2013**, *17* (4), 666-671.

(88) Chen, L.; Firooznia, F.; Gillespie, P.; He, Y.; Lin, T.-A.; Mertz, E.; So, S.-S.; Yun, H.; Zhang, Z. F. H.-L. R. A. Preparation of Naphthylacetic Acids as Antagonists or Partial Agonists at the CRTH2 Receptor. 2010.

(89) Acheson, R.; Goodall, D.; Robinson, D. 475. Addition reactions of heterocyclic compounds. Part XXIII. The formation of Kashimoto's compound from 1,2,3,4-

tetramethoxy-carbonylquinolizinium perchlorate and related reactions. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1965**, 2633-2636.

(90) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Plastina, P. A novel palladium-catalyzed dicarbonylation process leading to coumarins. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73 (2), 756-759.

(91) da Silva, B. N.; Bastos, R. S.; Silva, B. V.; Pinto, A. C. Síntese de 5-nitro-isatina e 5-cloro-isatina a partir da isonitrosoacetanilida. *Química Nova* **2010**, 33, 2279-2282.

(92) Simoni, D.; Romagnoli, R.; Baruchello, R.; Rondanin, R.; Rizzi, M.; Pavani, M. G.; Alloatti, D.; Giannini, G.; Marcellini, M.; Riccioni, T. Novel combretastatin analogues endowed with antitumor activity. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, 49 (11), 3143-3152.

(93) Feierfeil, J.; Grossmann, A.; Magauer, T. Ring Opening of Bicyclo[3.1.0]hexan-2-ones: A Versatile Synthetic Platform for the Construction of Substituted Benzoates. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, 54 (40), 11835-11838.

(94) Chang, M.-Y.; Lee, T.-W.; Hsu, R.-T.; Yen, T.-L. Synthesis of quinoxaline analogues. *Synthesis* **2011**, 2011 (19), 3143-3151.

(95) Wang, S.; Li, R.; Jiang, S.; Huang, H.; Shao, W.; Deng, G. J. Selective Synthesis of Diverse Heterocycles via Metal-Free Oxidative Coupling of beta-Tetralone and Nitrogen Nucleophiles. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2022**, 364 (8), 1481-1487.

## ANEXO A – Espectros no IV, RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ das moléculas sintetizadas.

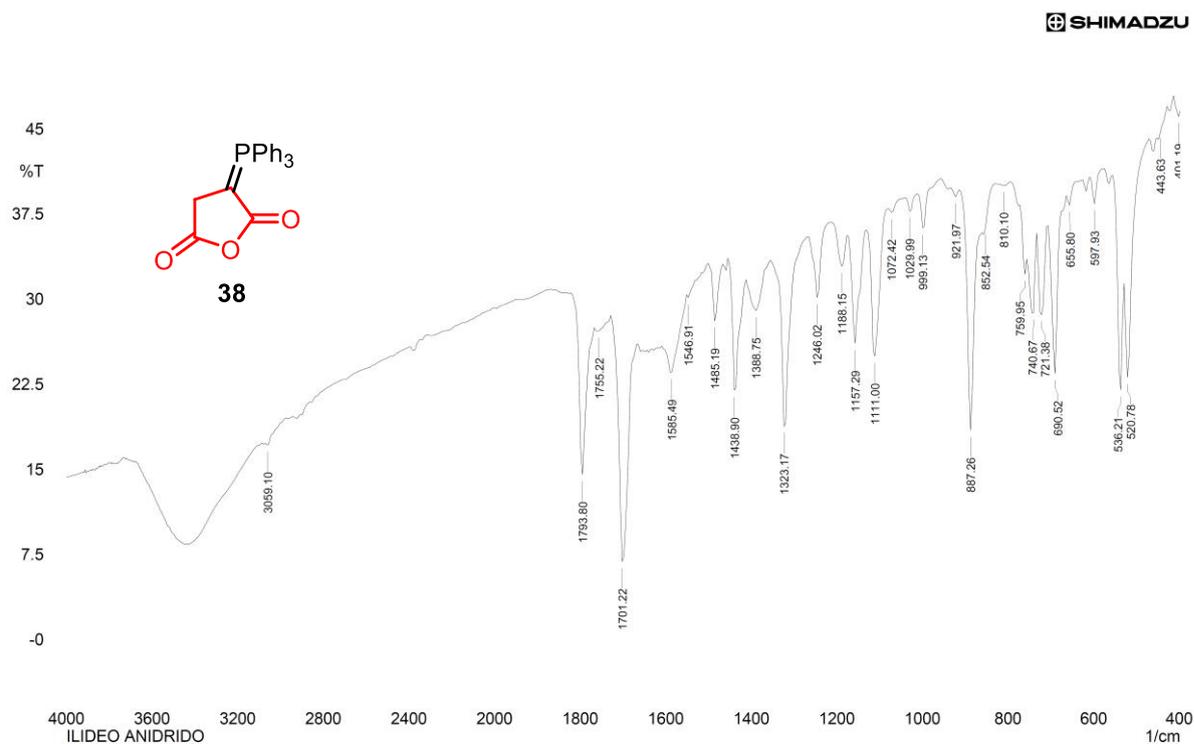


Figura A1. Espectro no IV (KBr) do anidrido  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succínico (**38**).

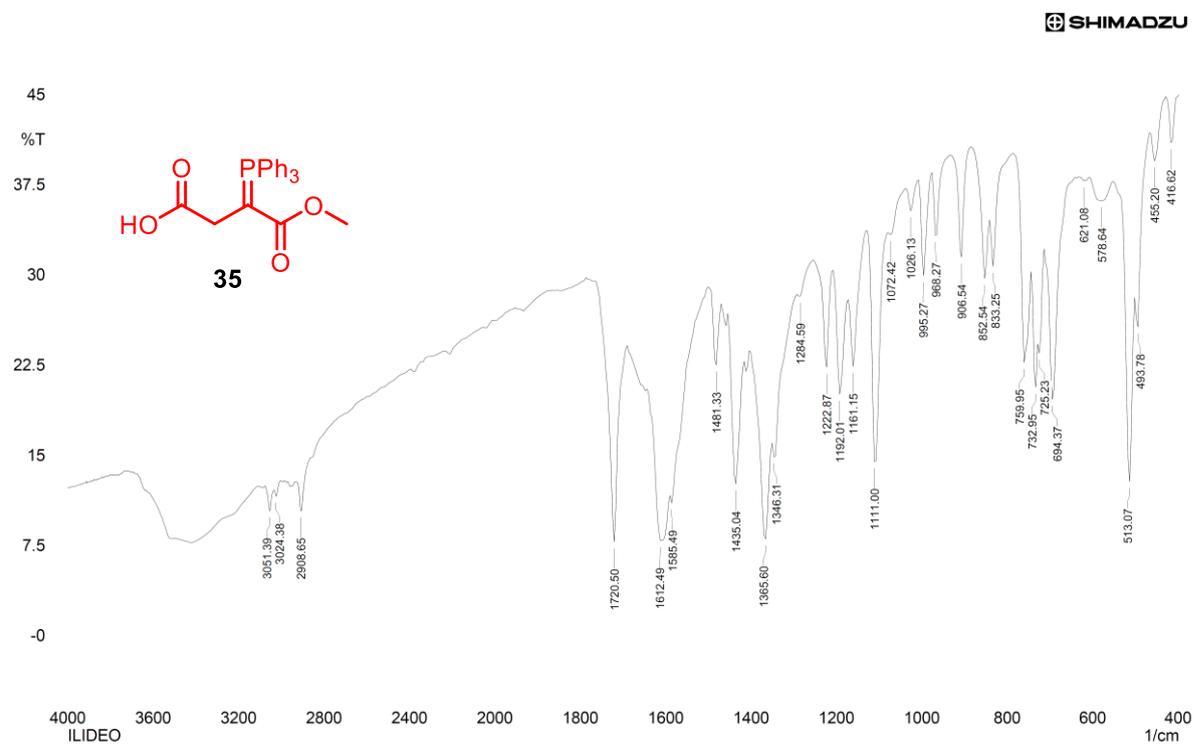


Figura A2. Espectro no IV (KBr) do  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succinato de monometila (**35**).

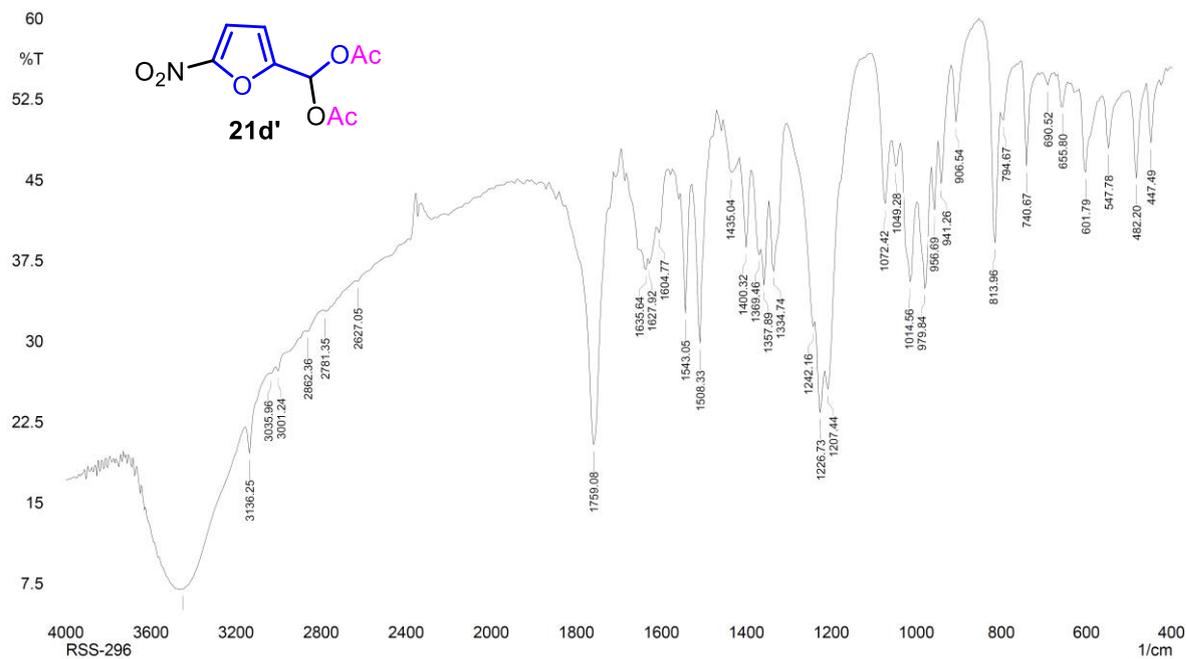


Figura A3. Espectro no IV (KBr) do diacetato de 5-nitrofurfural (21d').

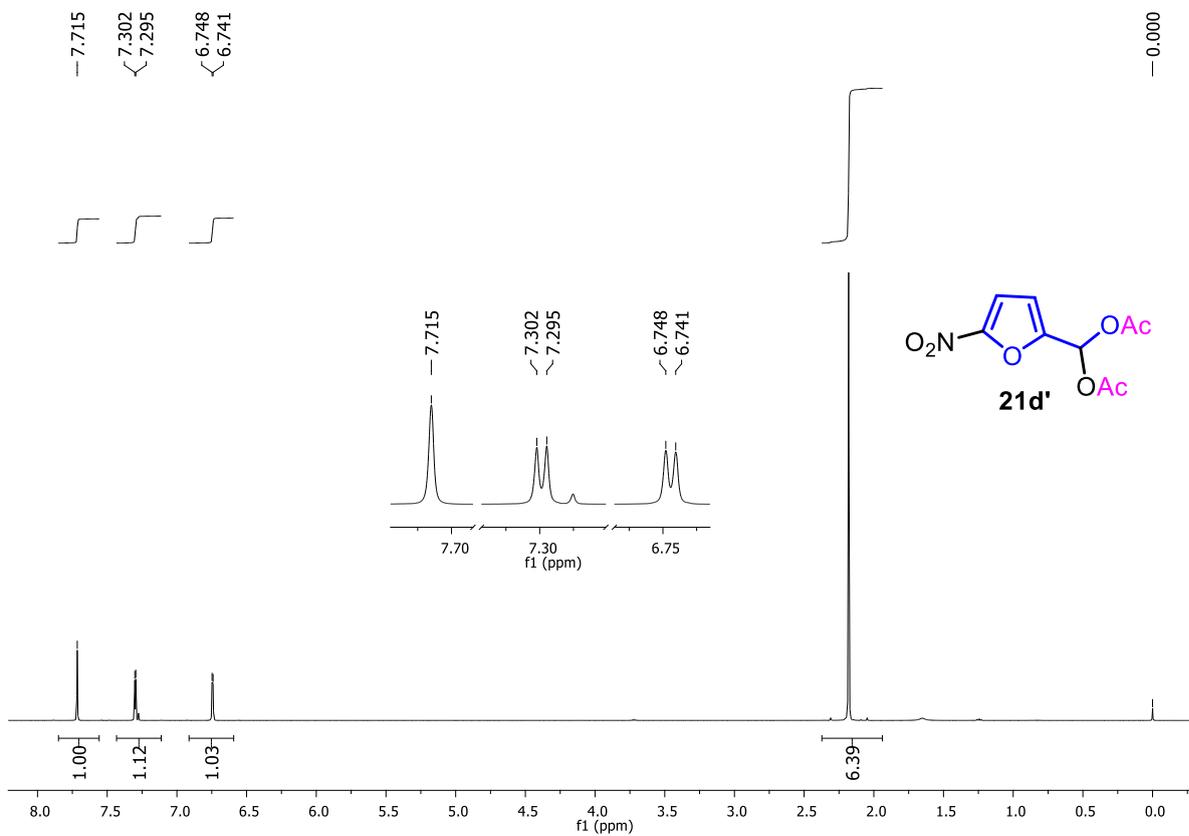


Figura A4. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 21d'.

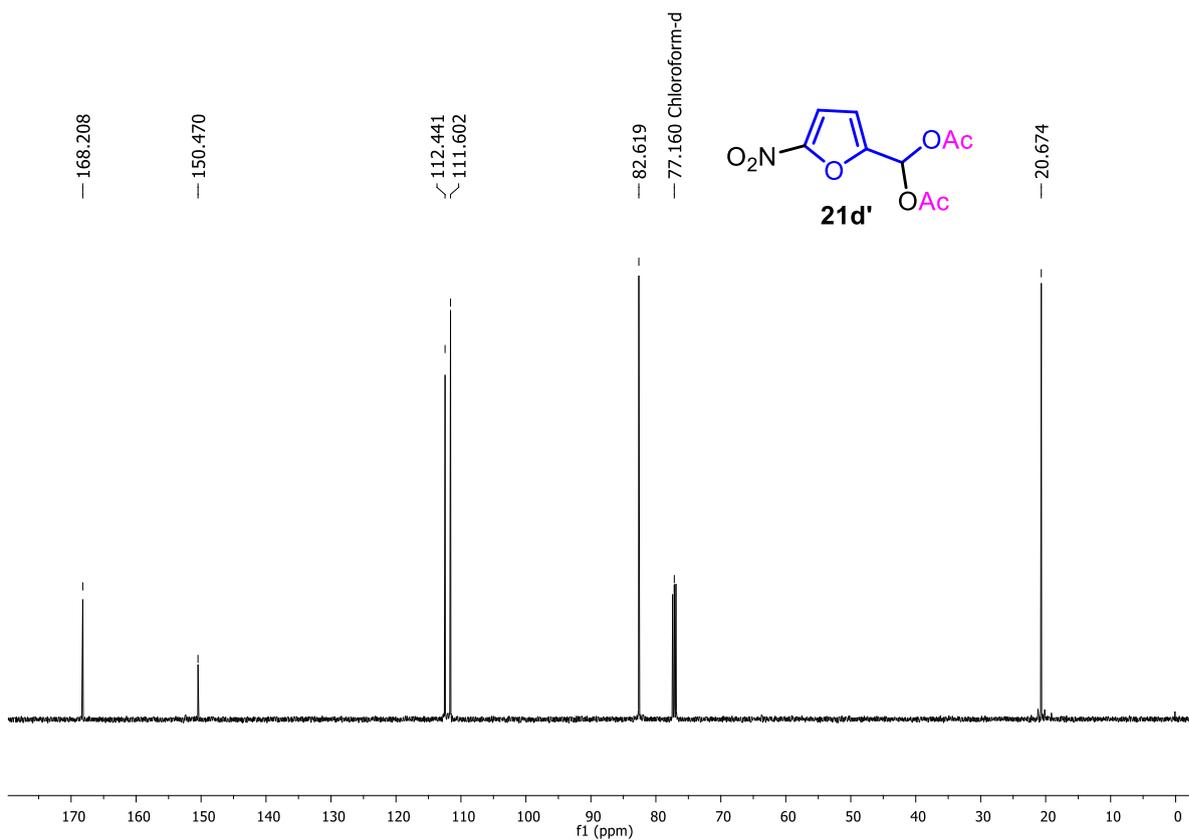


Figura A5. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **21d'**.

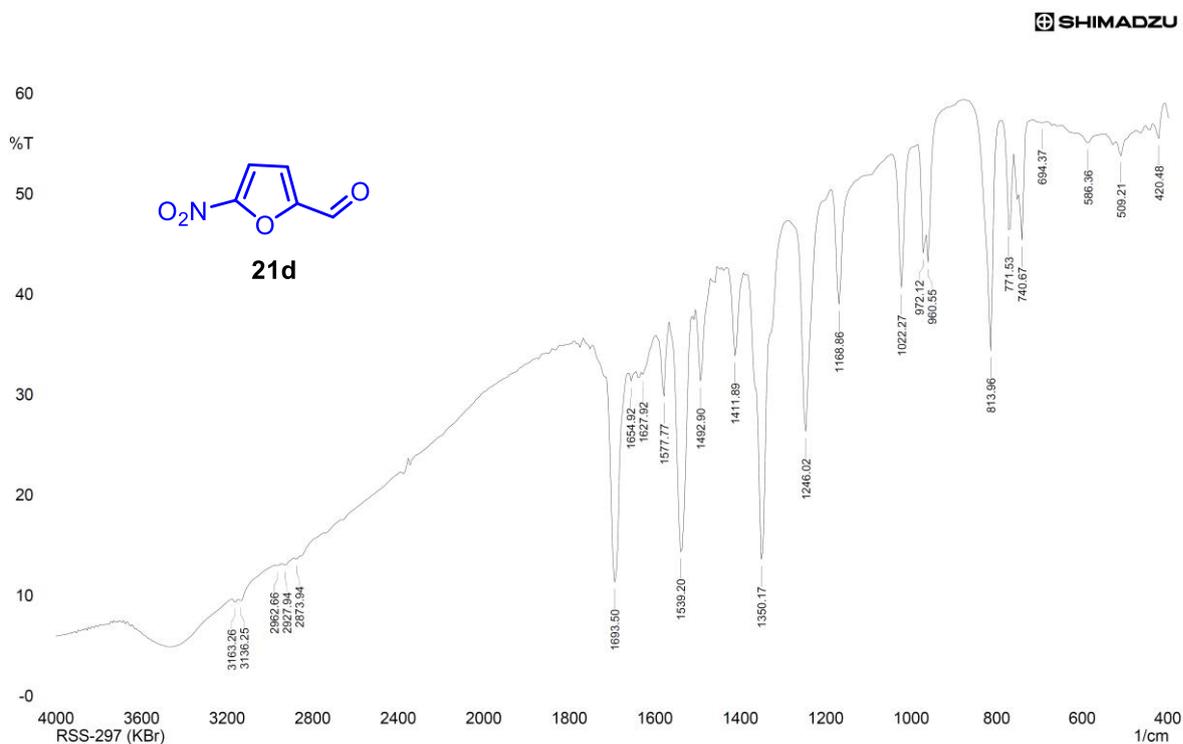


Figura A6. Espectro no IV (KBr) do 5-nitrofurfural (**21d**).

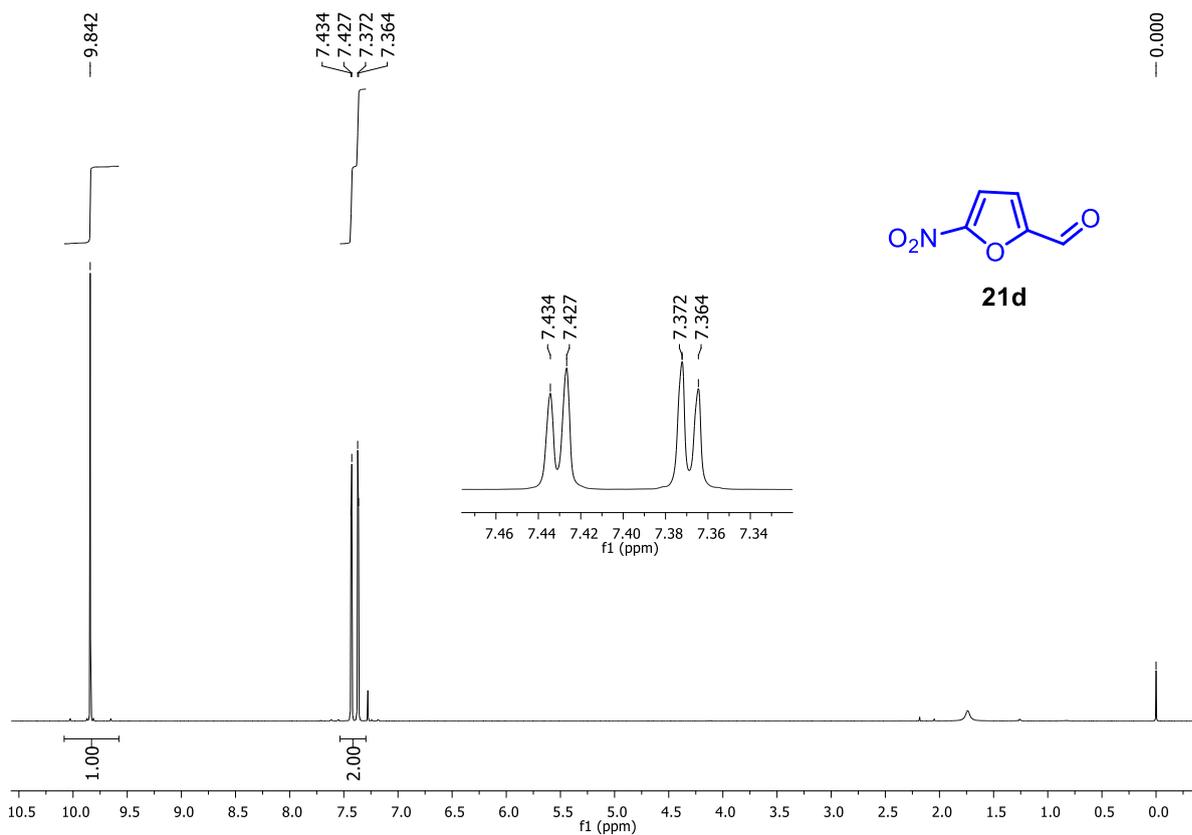


Figura A7. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21d**.

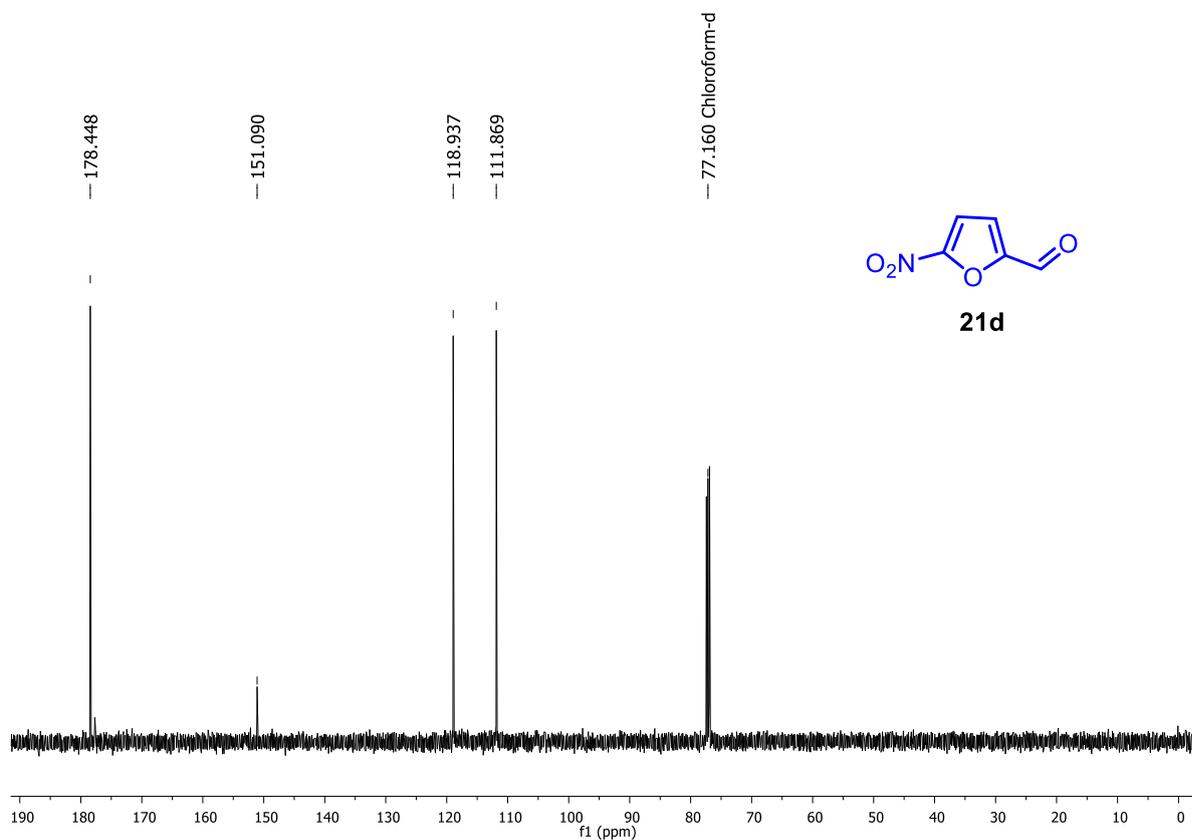


Figura A8. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21d**.

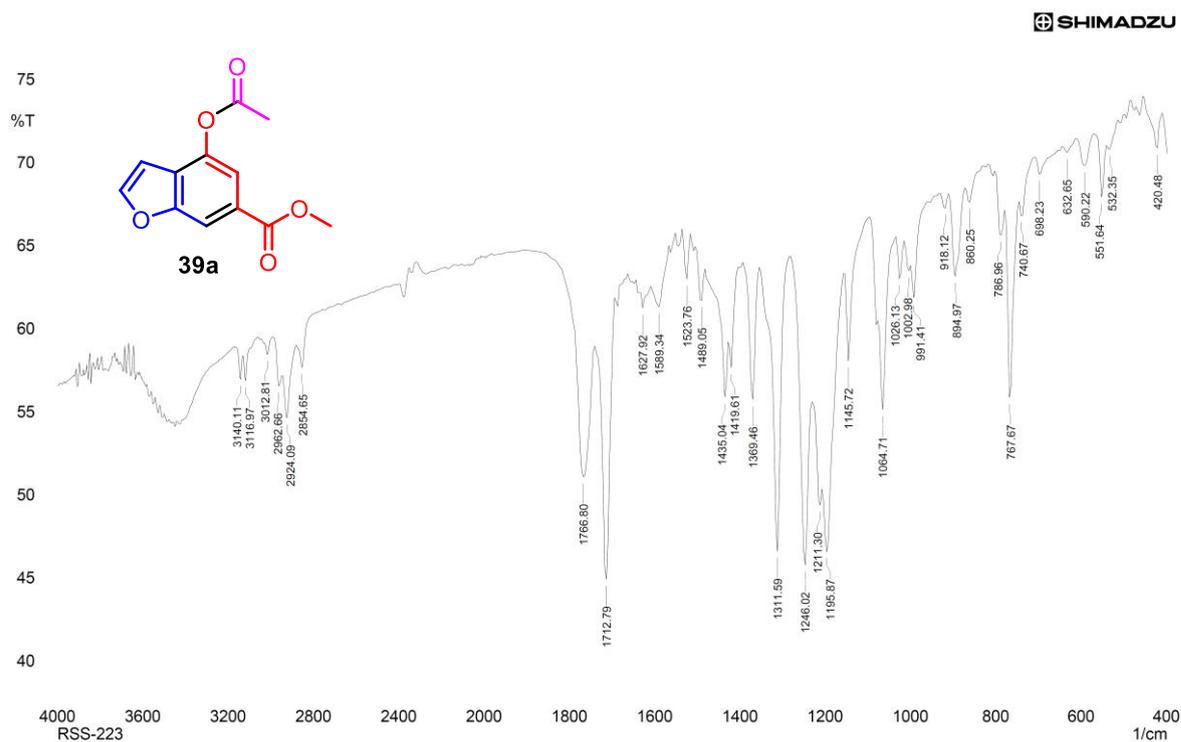


Figura A9. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxibenzofurano-6-carboxilato de metila (39a).

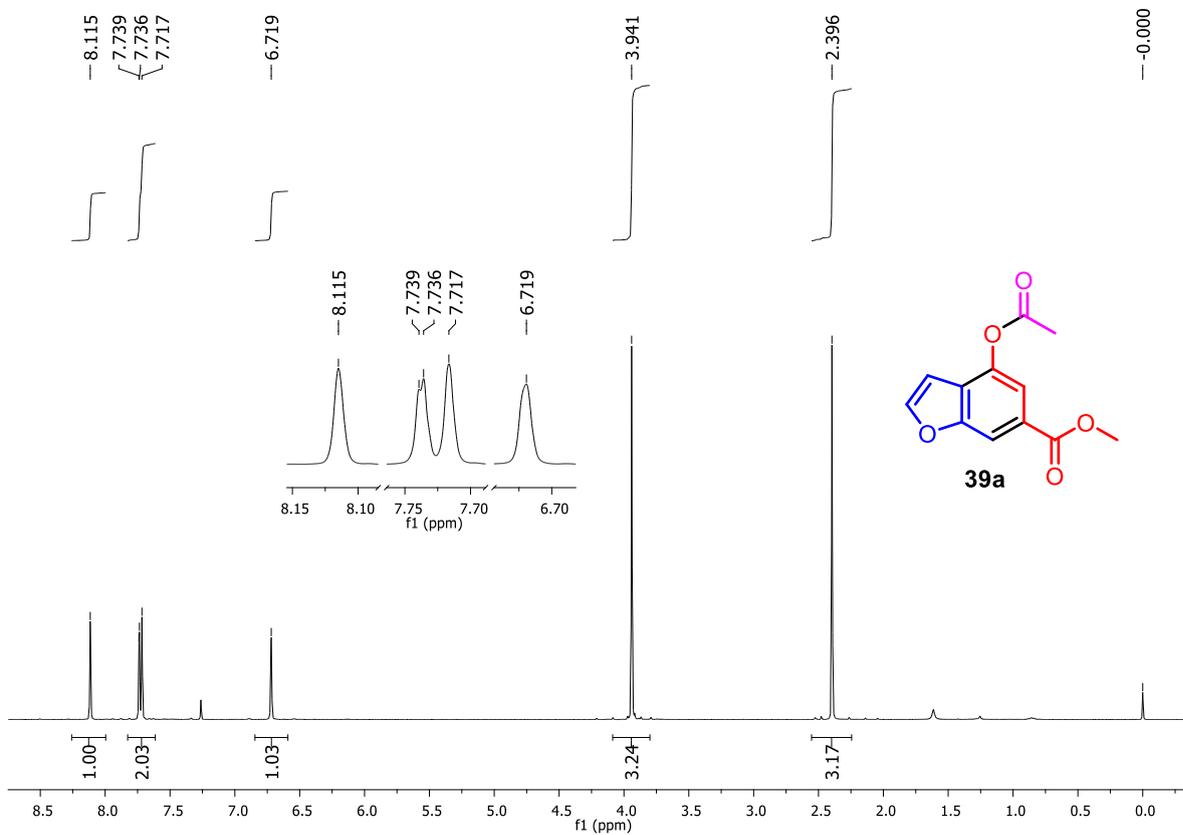


Figura A10. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 39a.

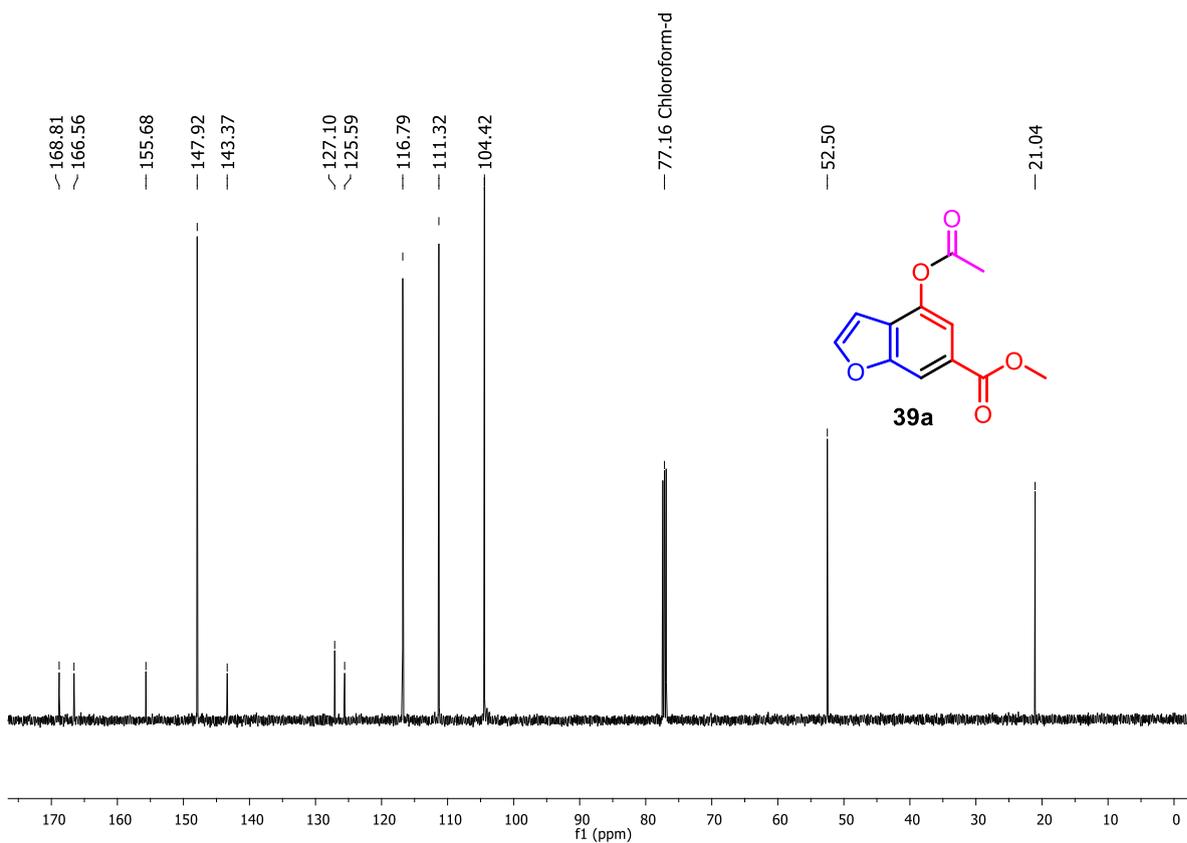


Figura A11. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39a**.

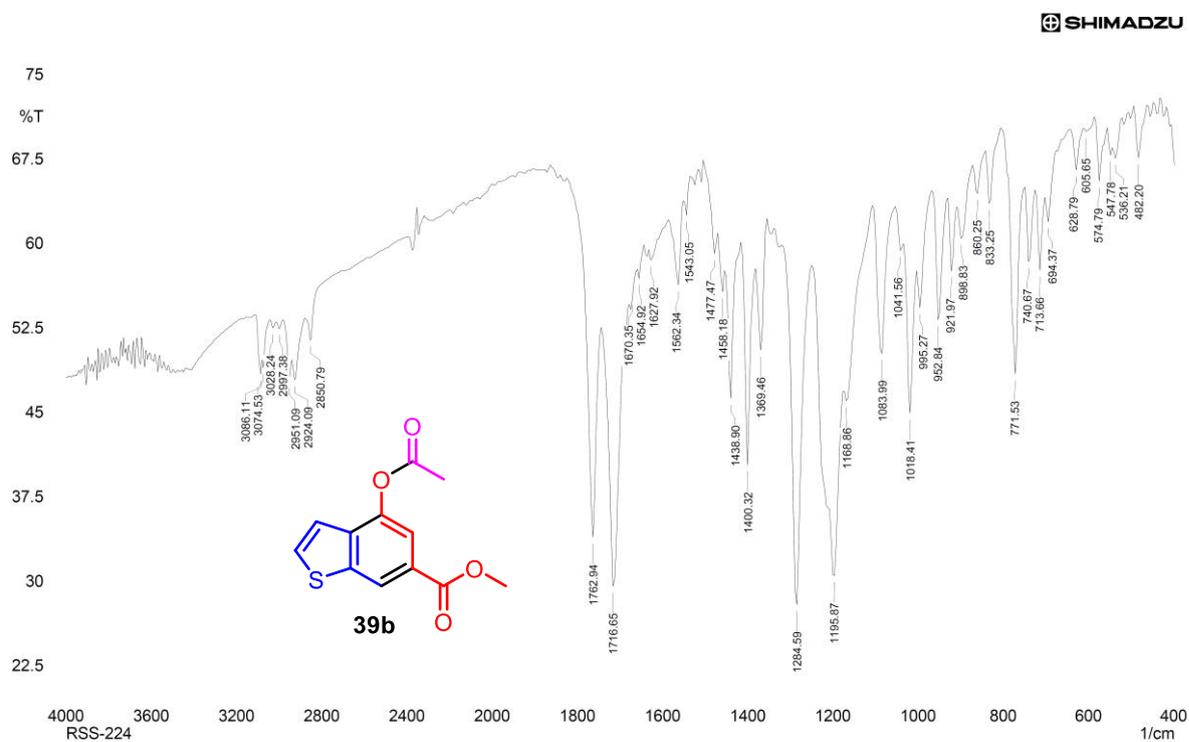


Figura A12. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxibenzotiofeno-6-carboxilato de metila (**39b**).

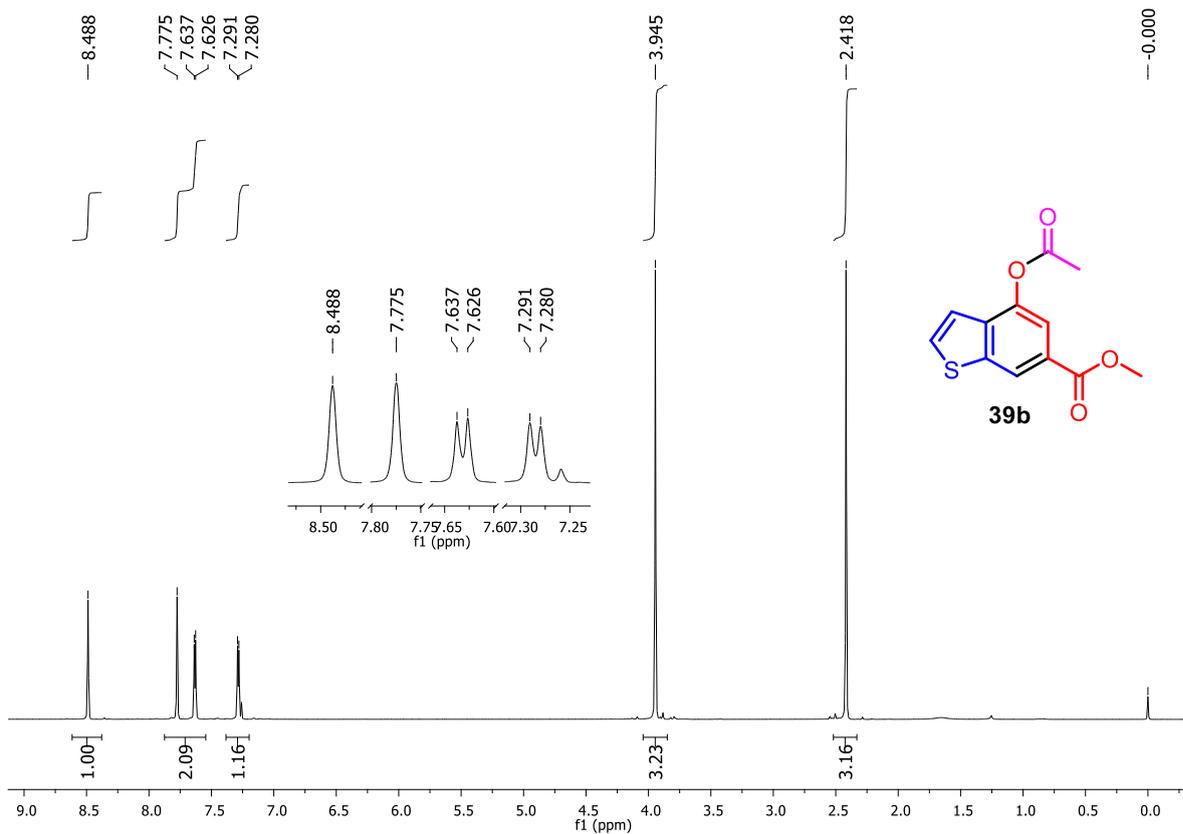


Figura A13. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39b**.

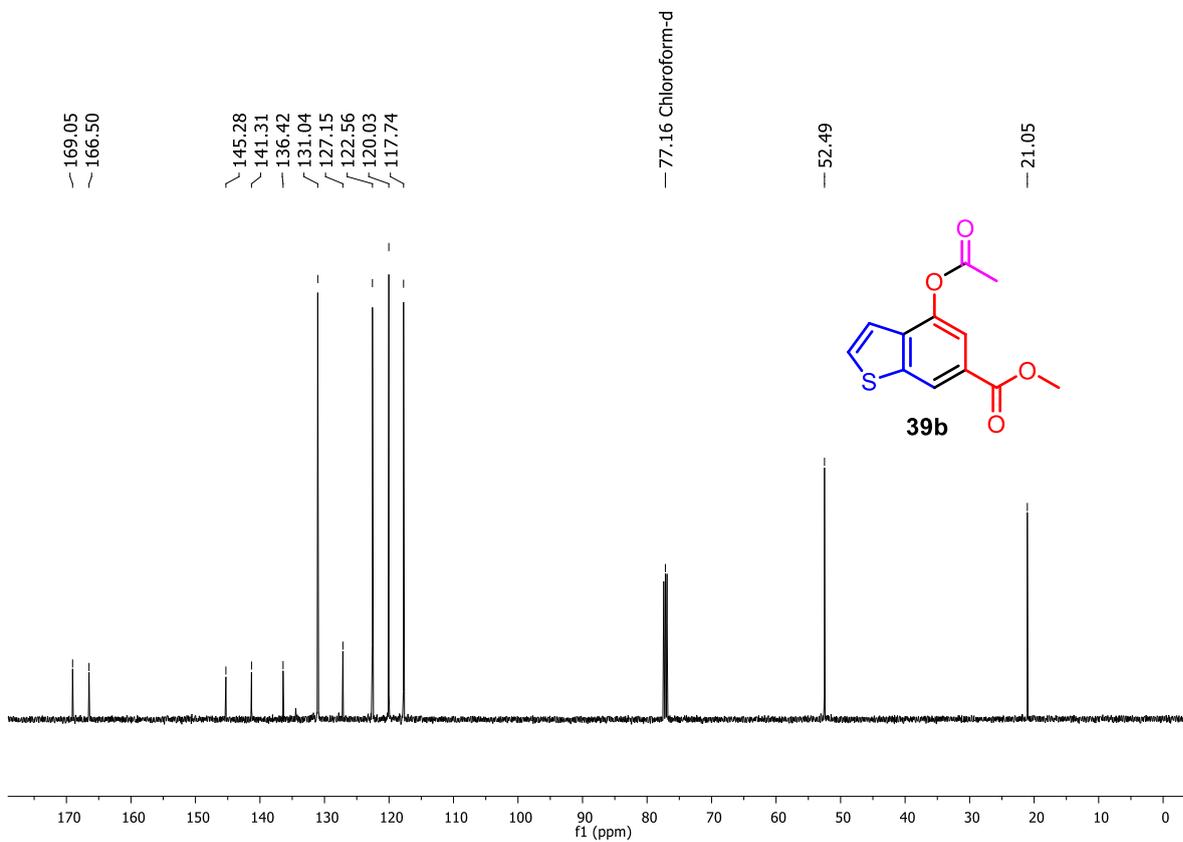


Figura A14. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39b**.

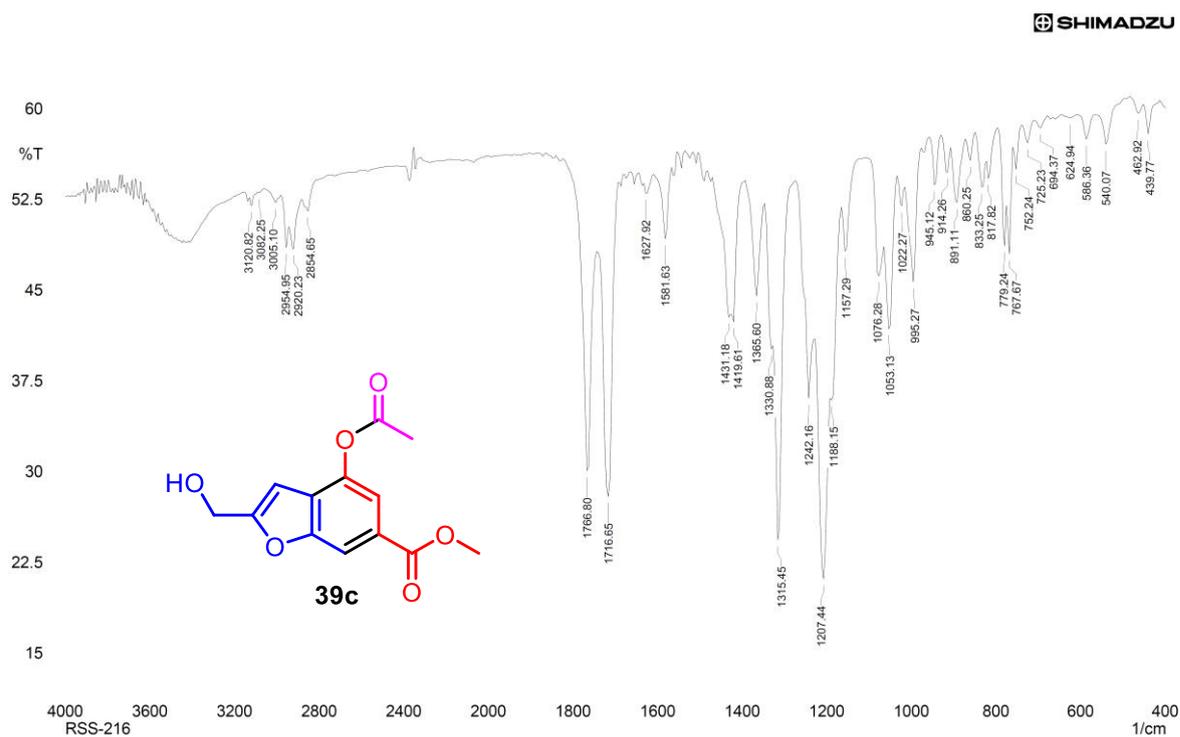


Figura A15. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxi-2-(hidroximetil)benzofurano-6-carboxilato de metila (**39c**).

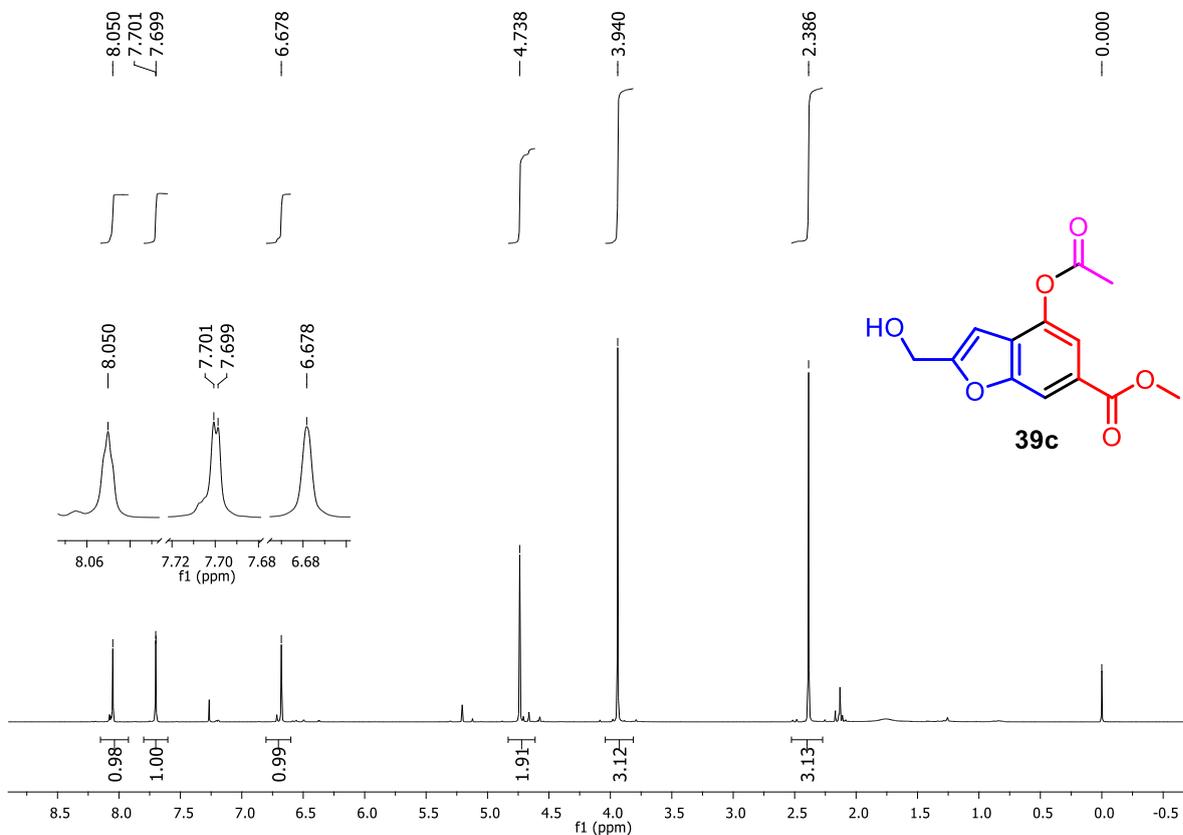


Figura A16. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39c**.

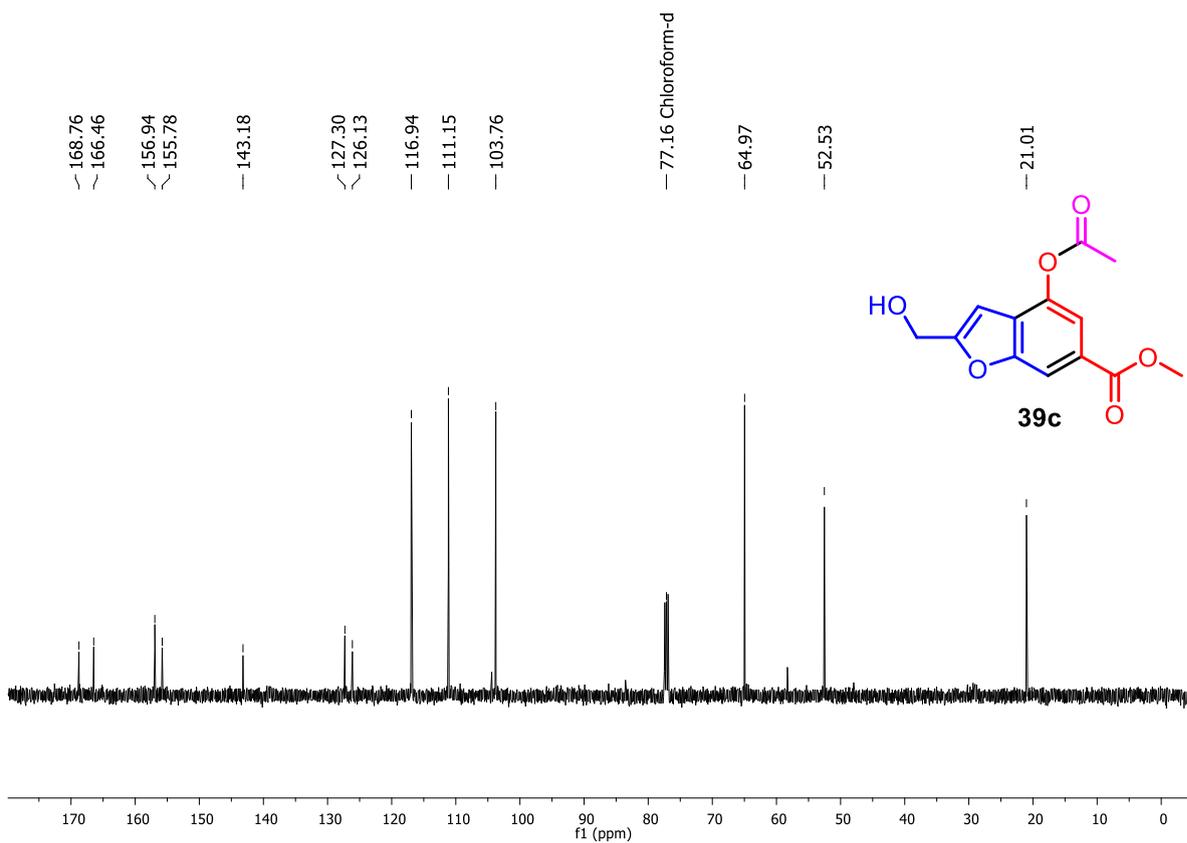


Figura A17. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39c**.

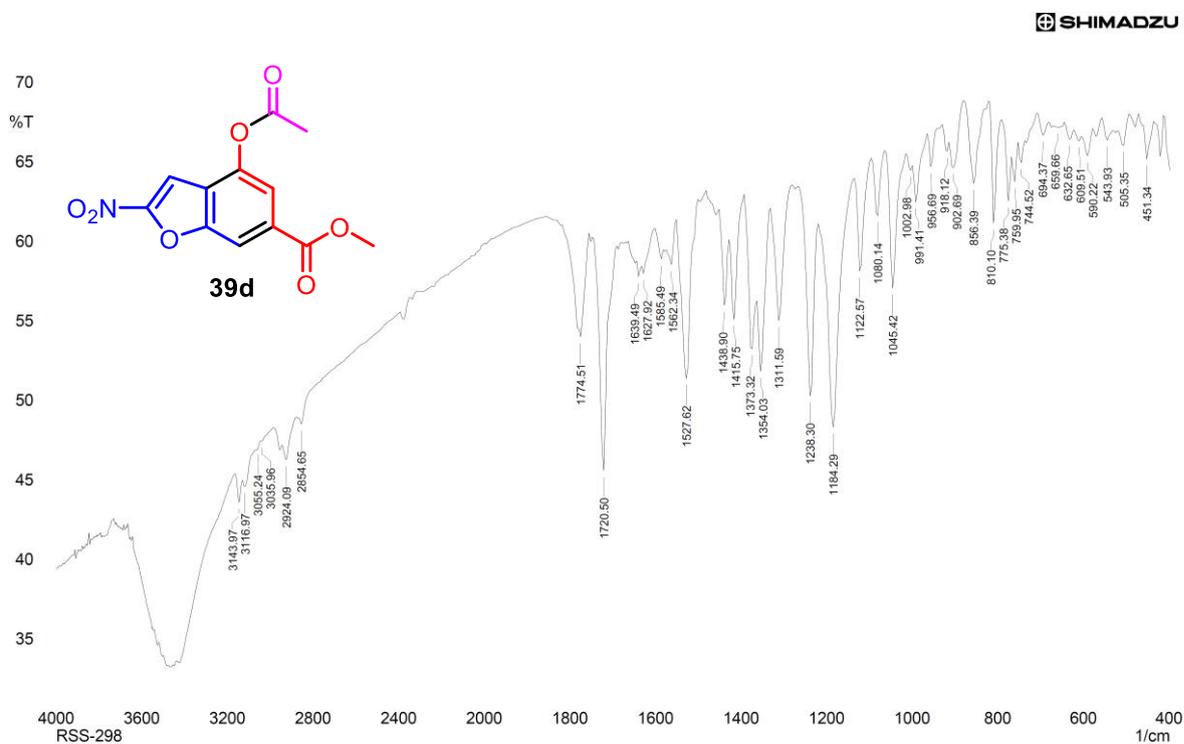


Figura A18. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxi-2-nitrobenzofurano-6-carboxilato de metila (**39d**).

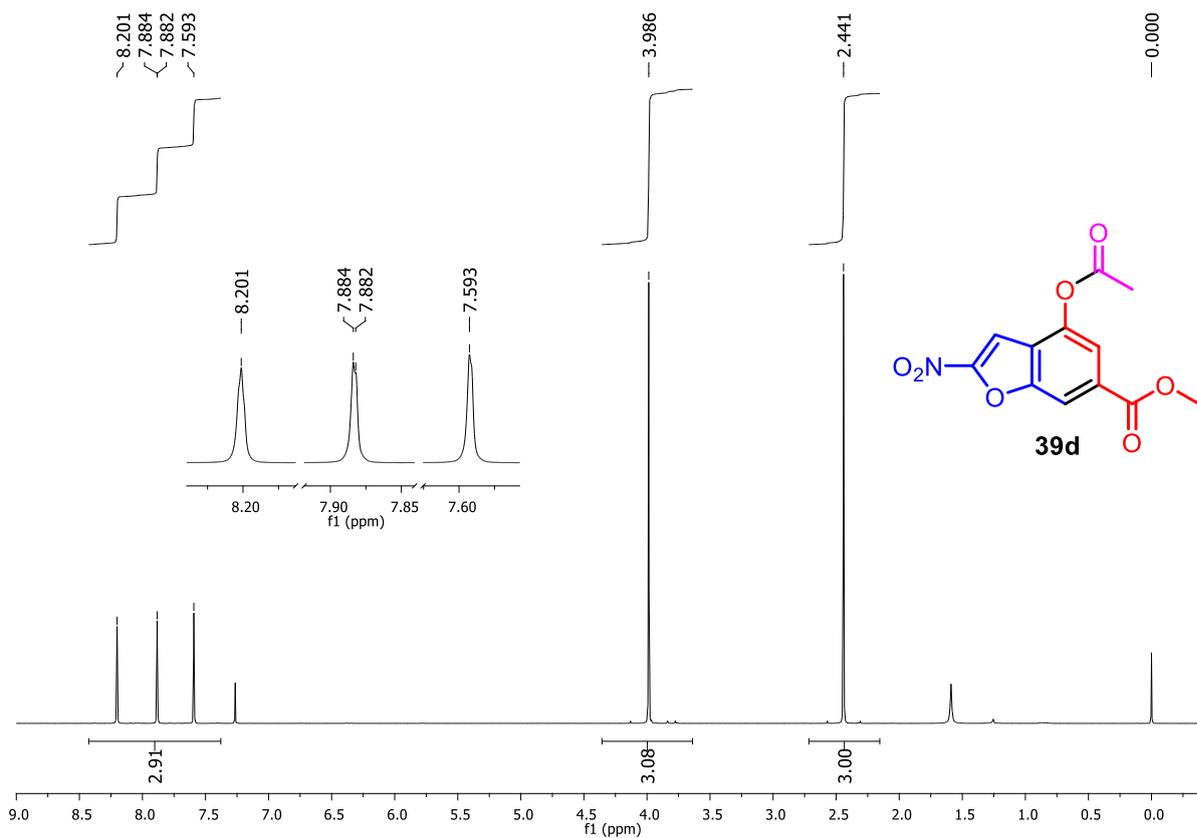


Figura A19. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39d**.

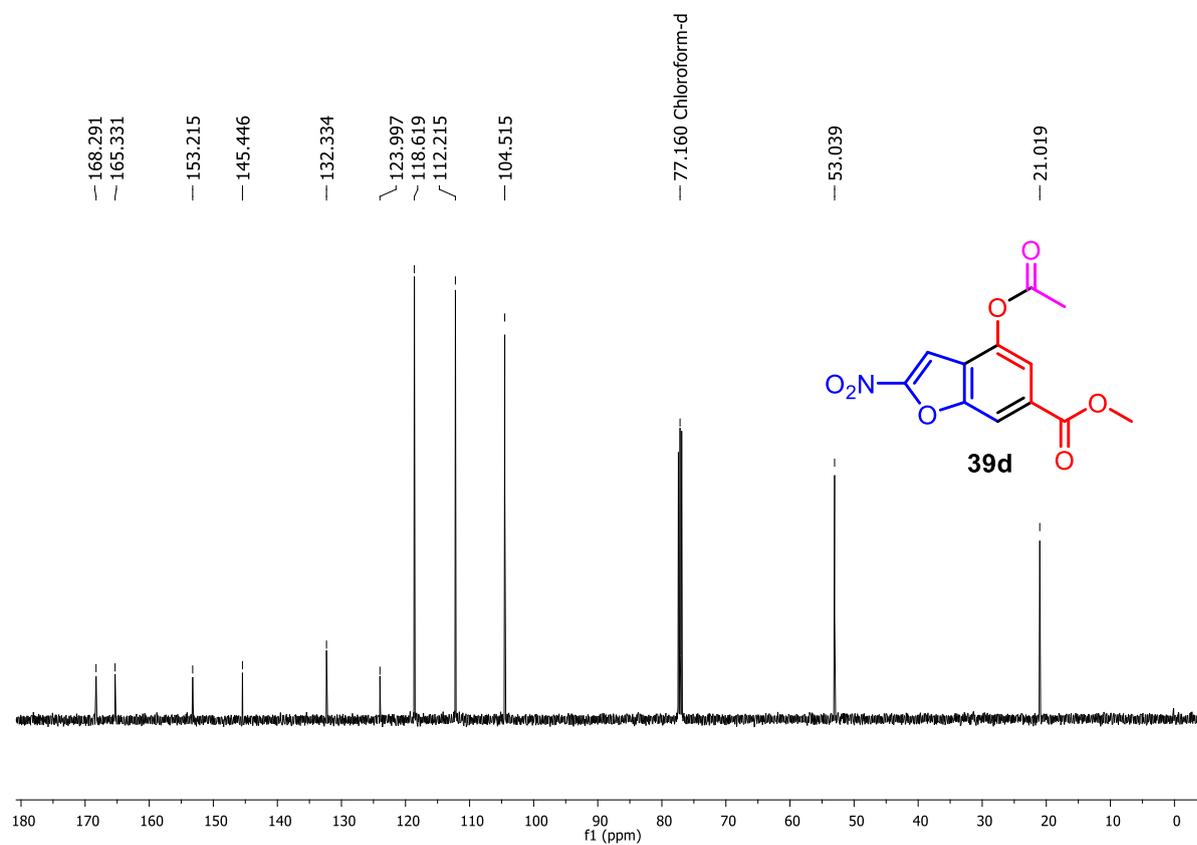


Figura A20. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39d**.

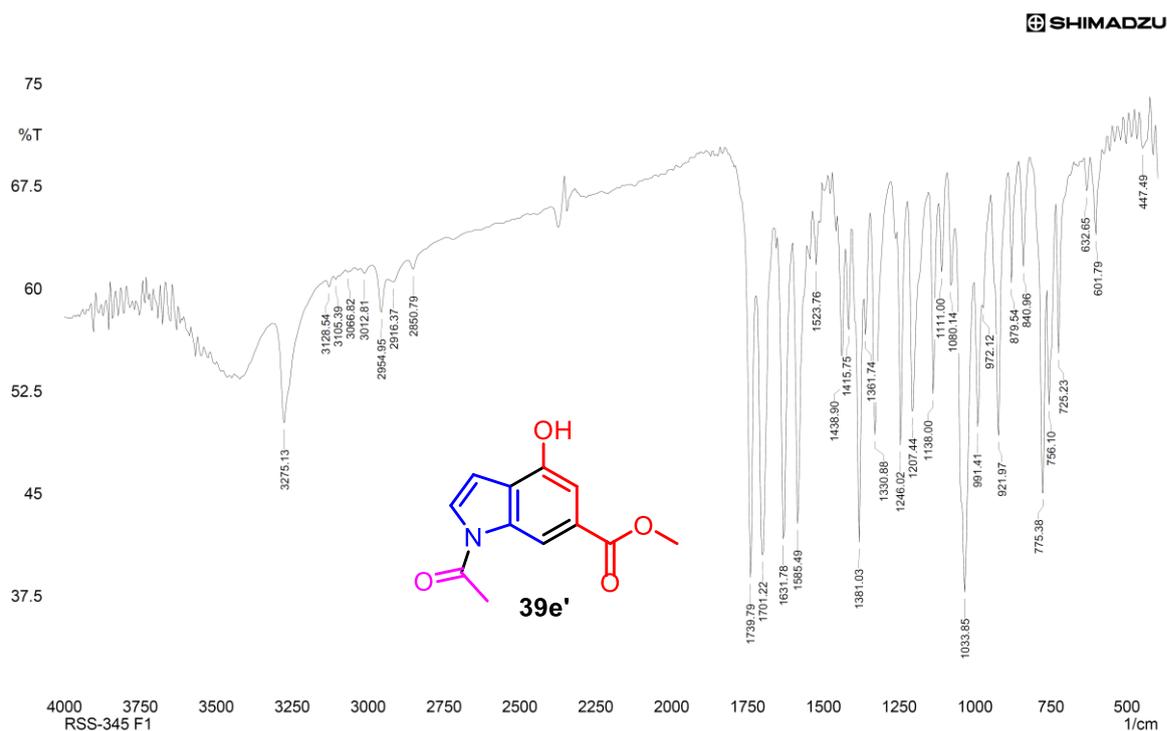


Figura A21. Espectro no IV (KBr) do 1-acetil-4-hidroxi-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (**39e'**).

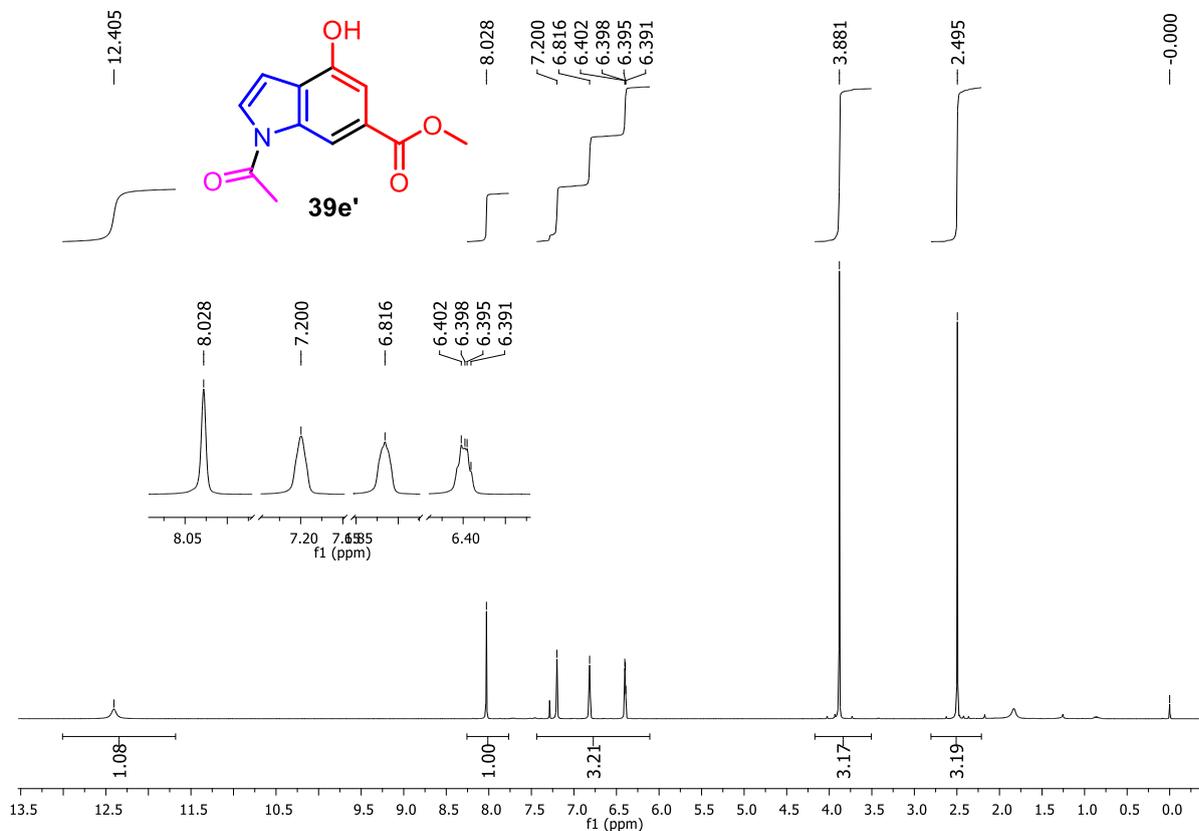


Figura A22. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39e'**.

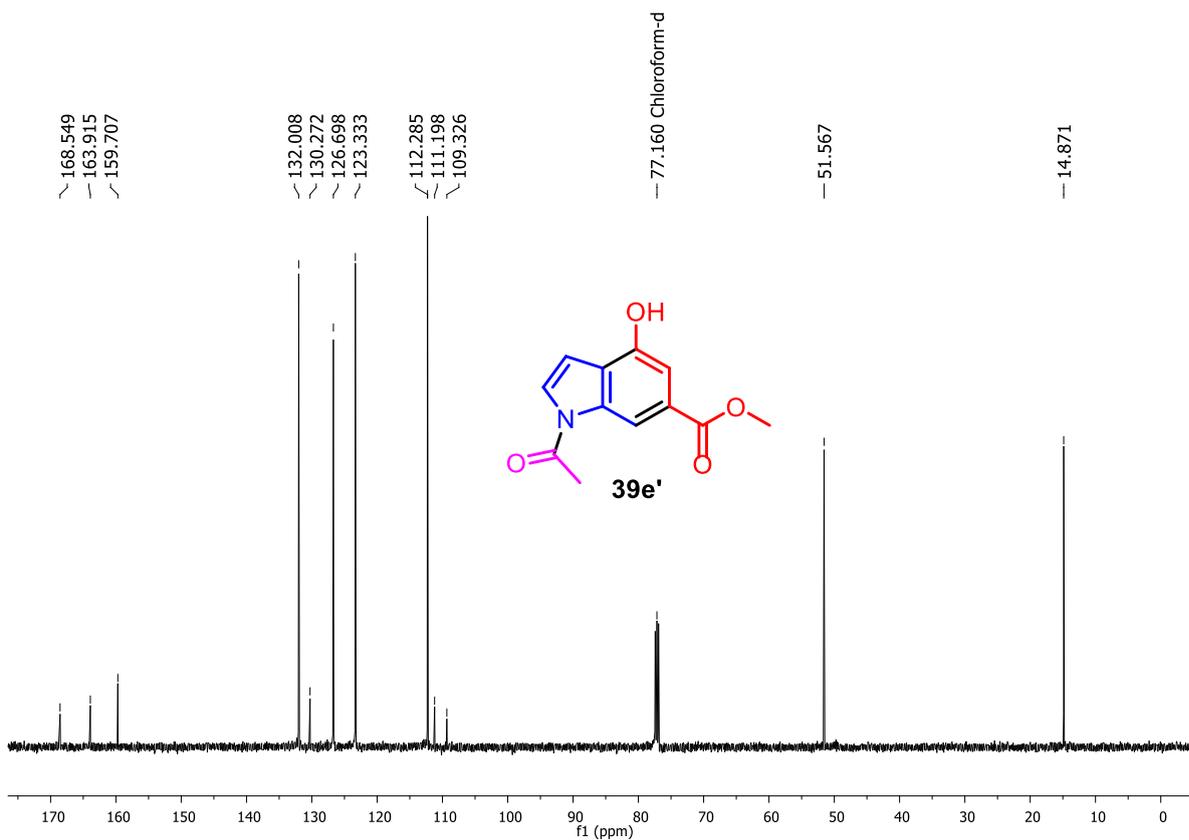


Figura A23. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39e'**.

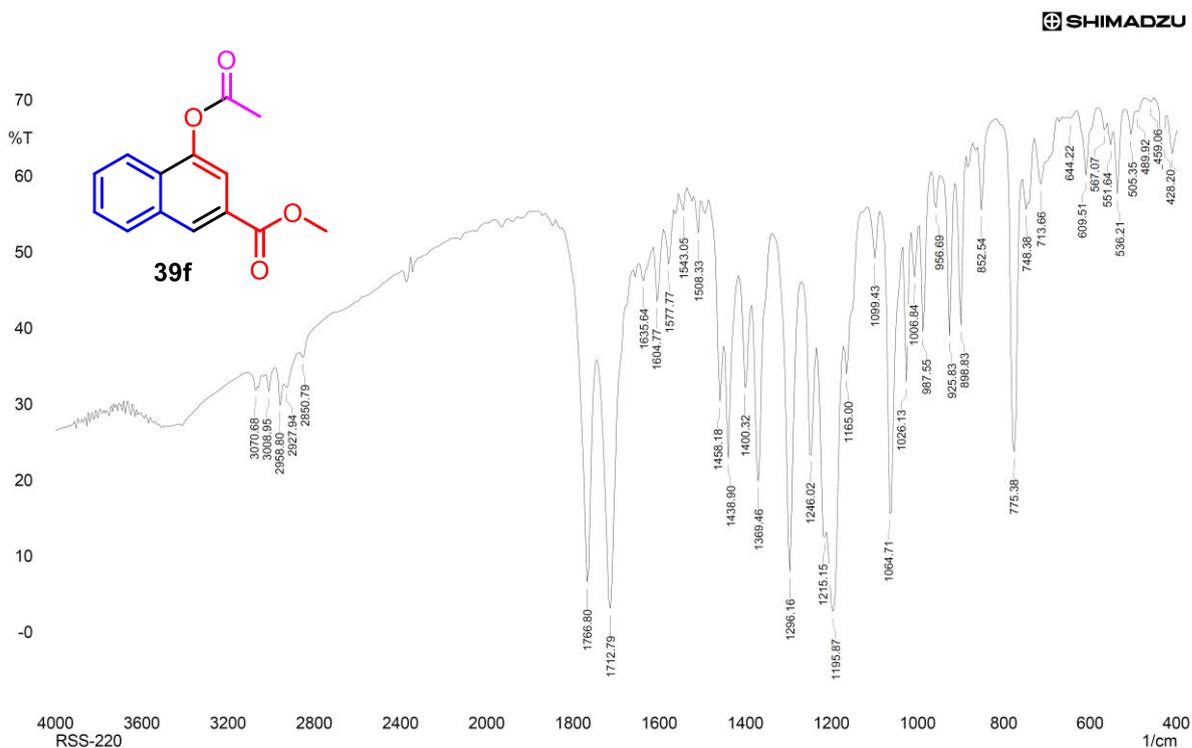


Figura A24. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxi-2-naftanoato de metila (**39f**).

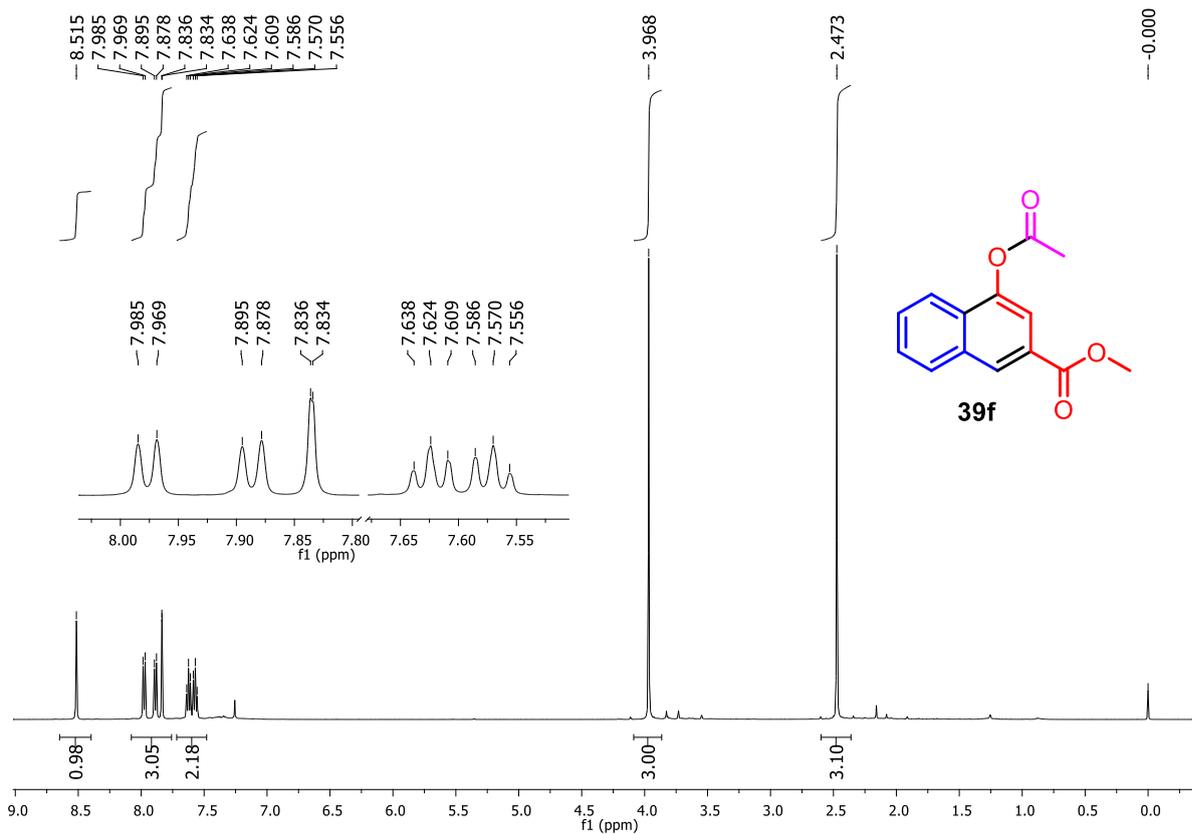


Figura A25. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39f**.

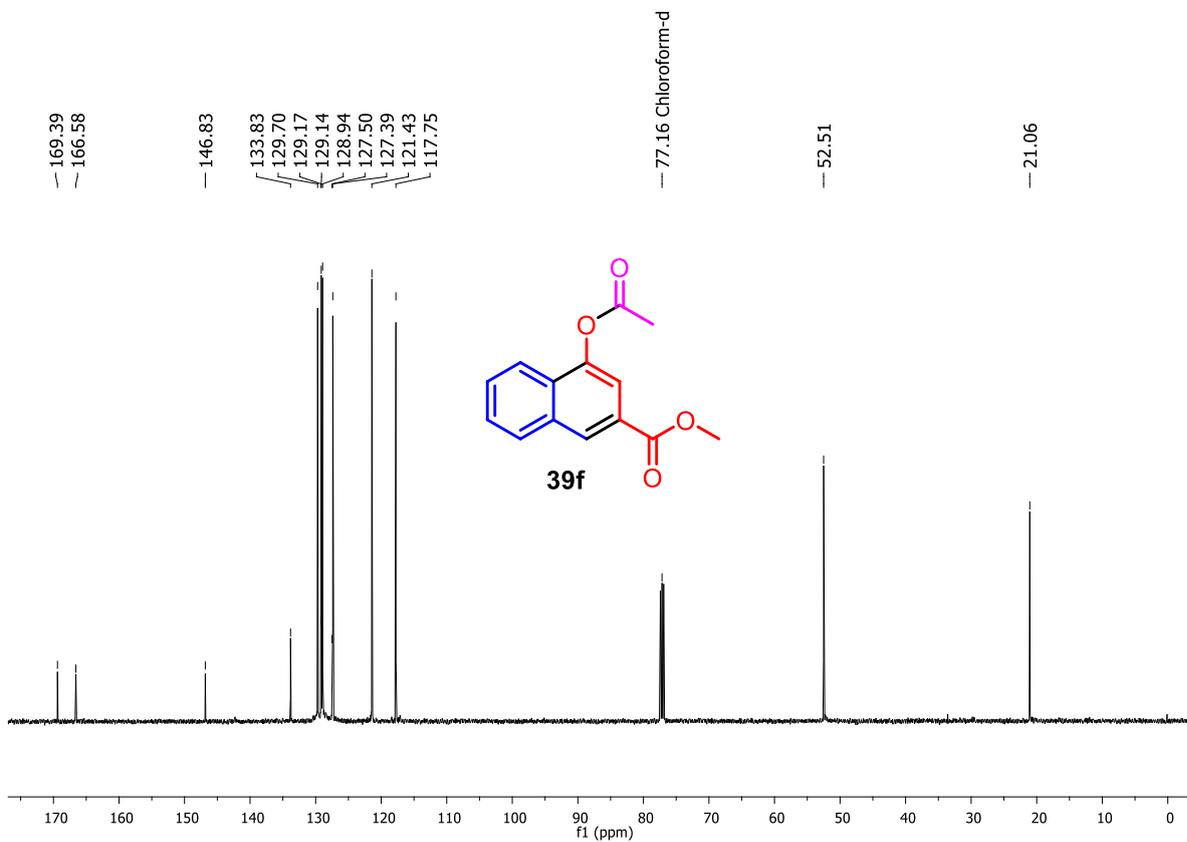


Figura A26. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39f**.

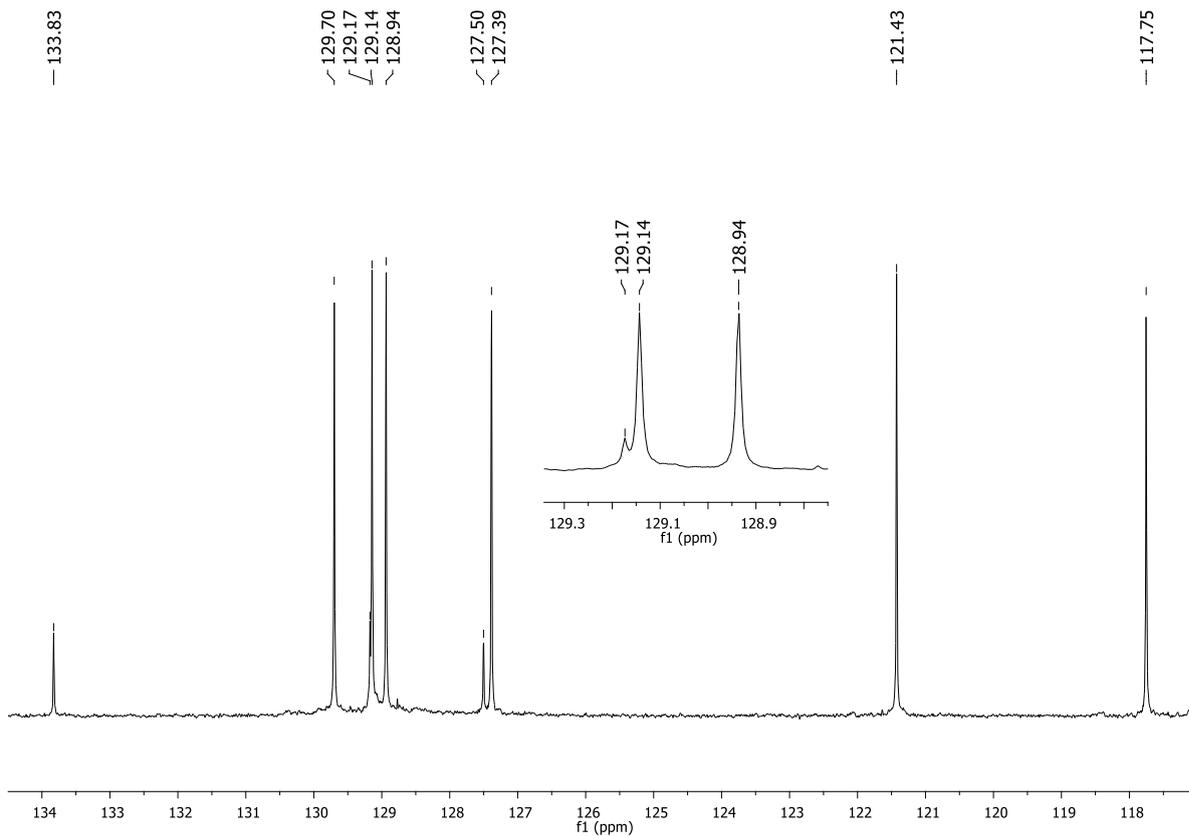


Figura A27. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39f**.

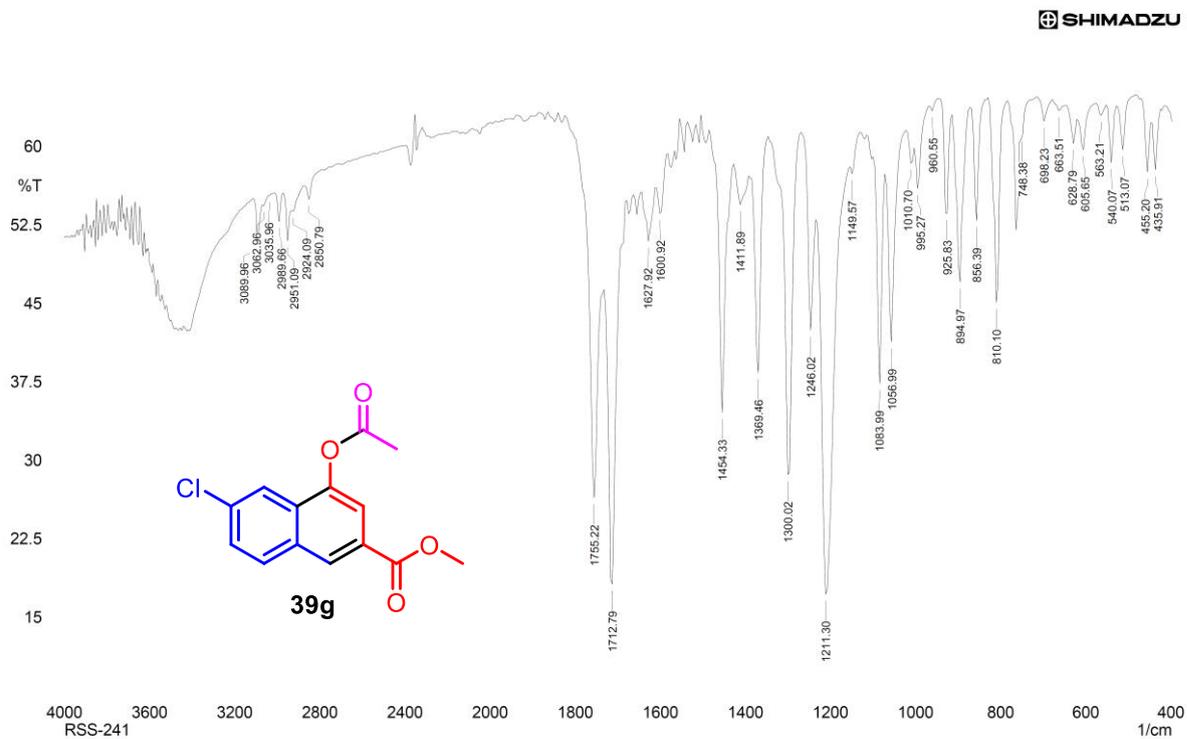


Figura A28. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxy-6-cloro-2-naftanoato de metila (**39g**).

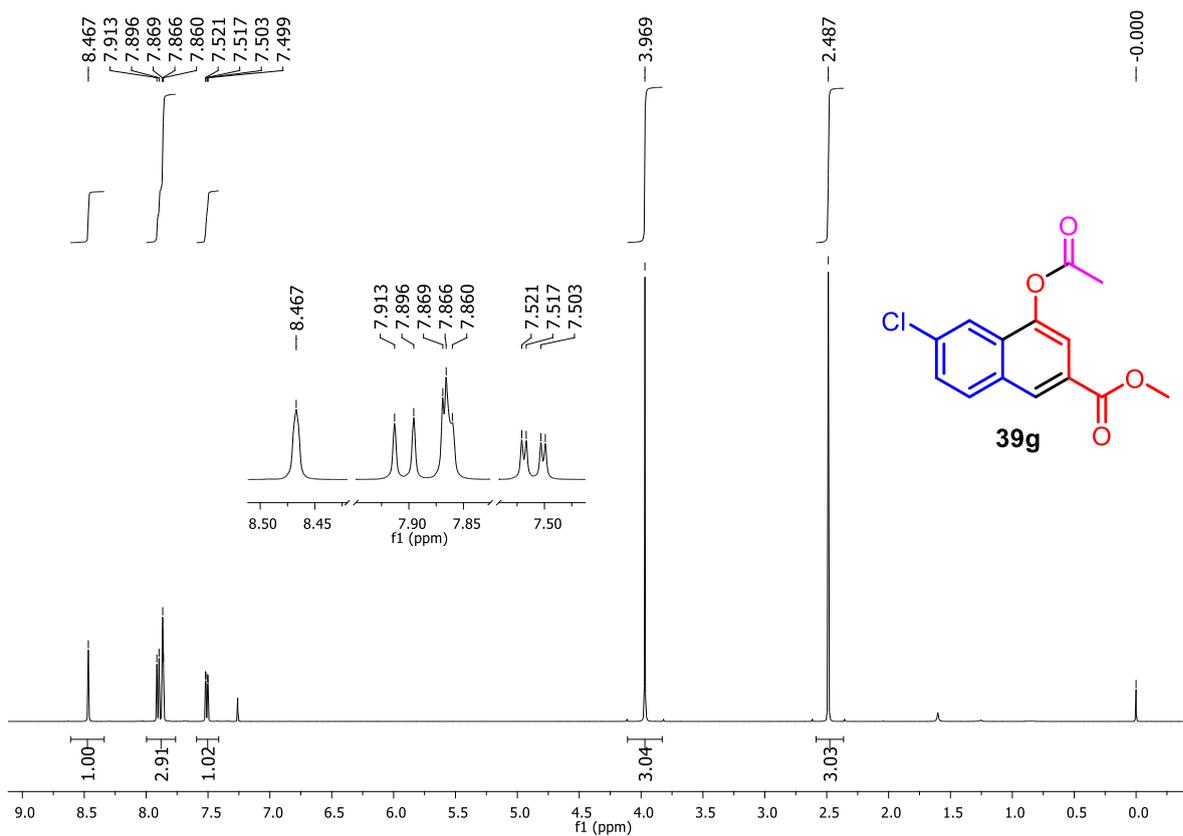


Figura A29. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39g**.

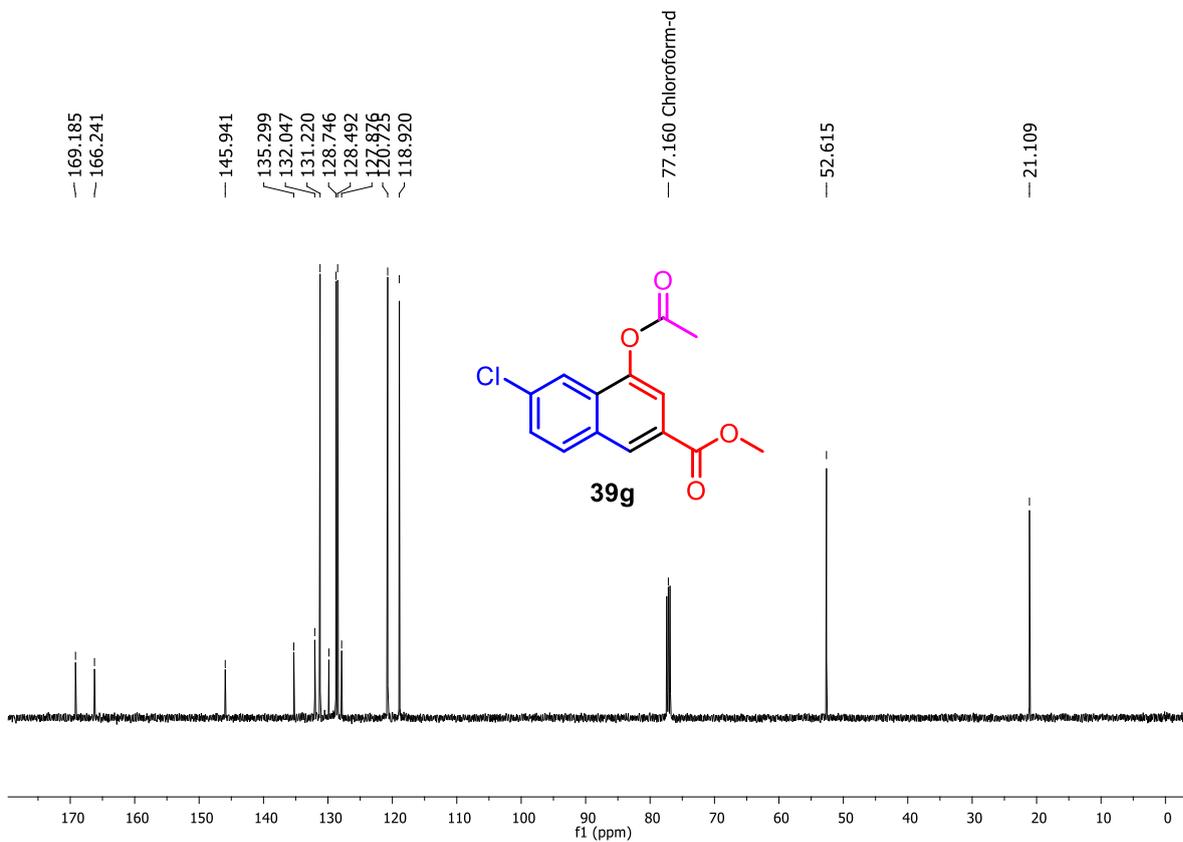


Figura A30. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39g**.

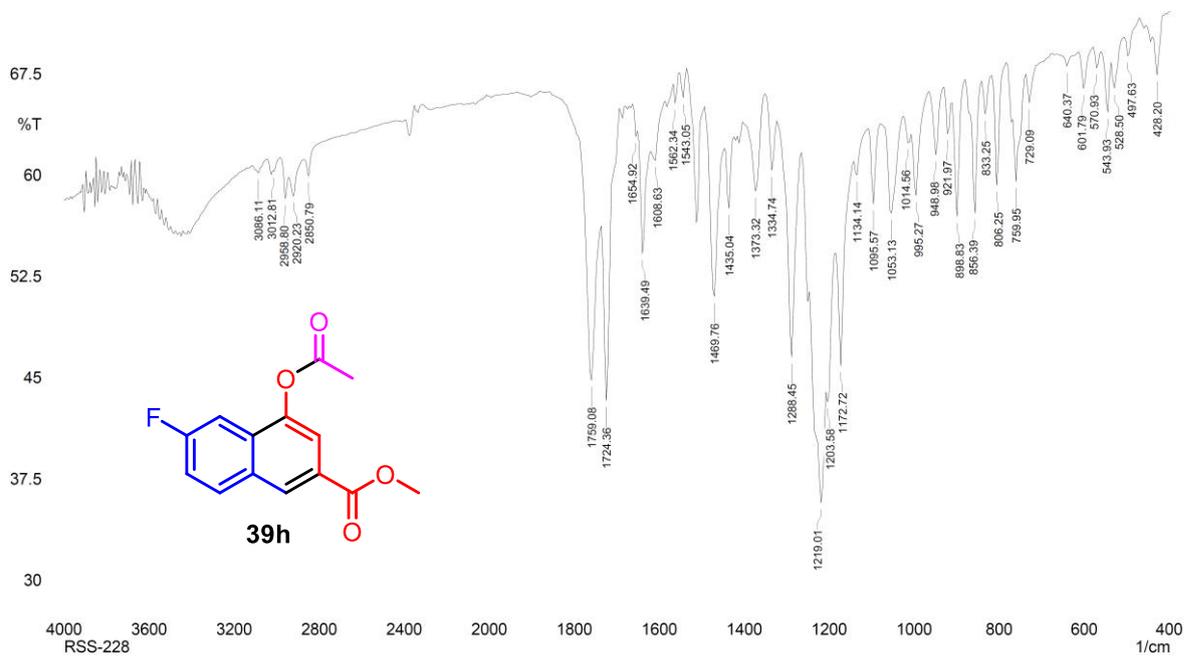


Figura A31. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxi-6-fluor-2-naftanoato de metila (**39h**).

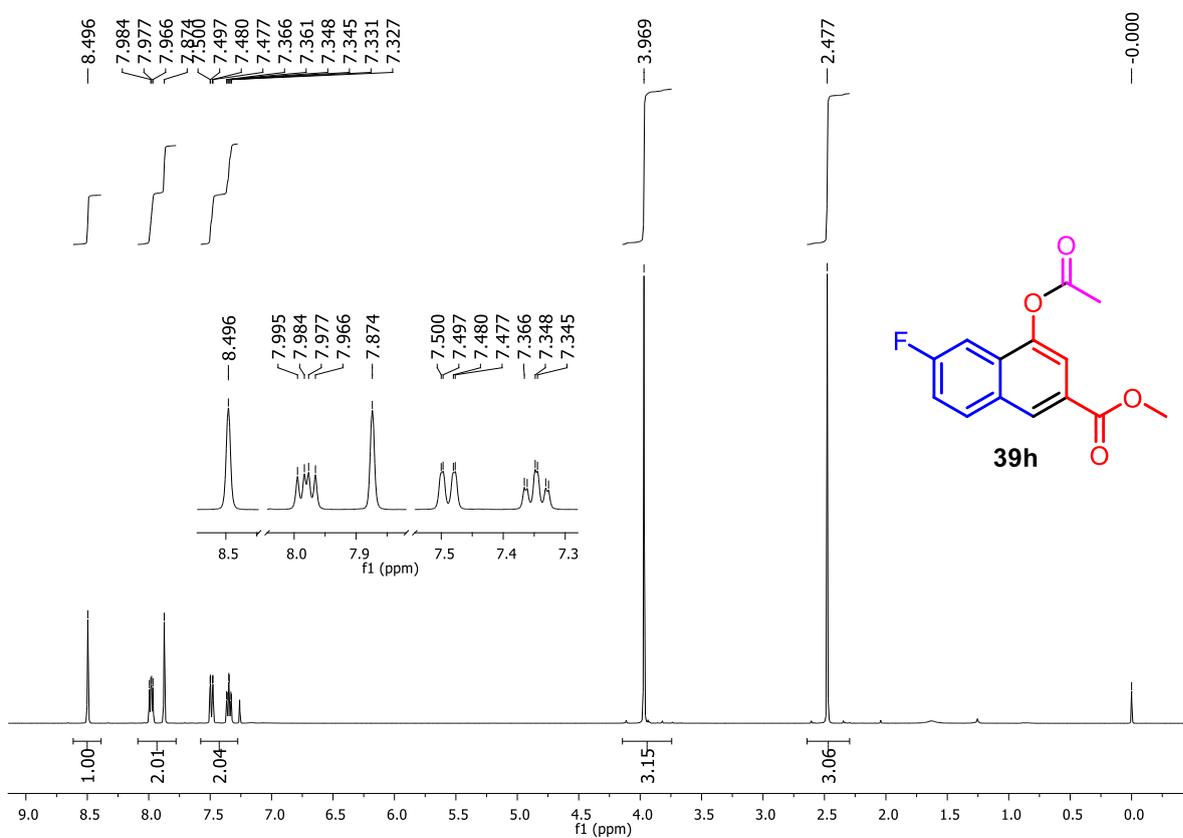


Figura A32. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39h**.

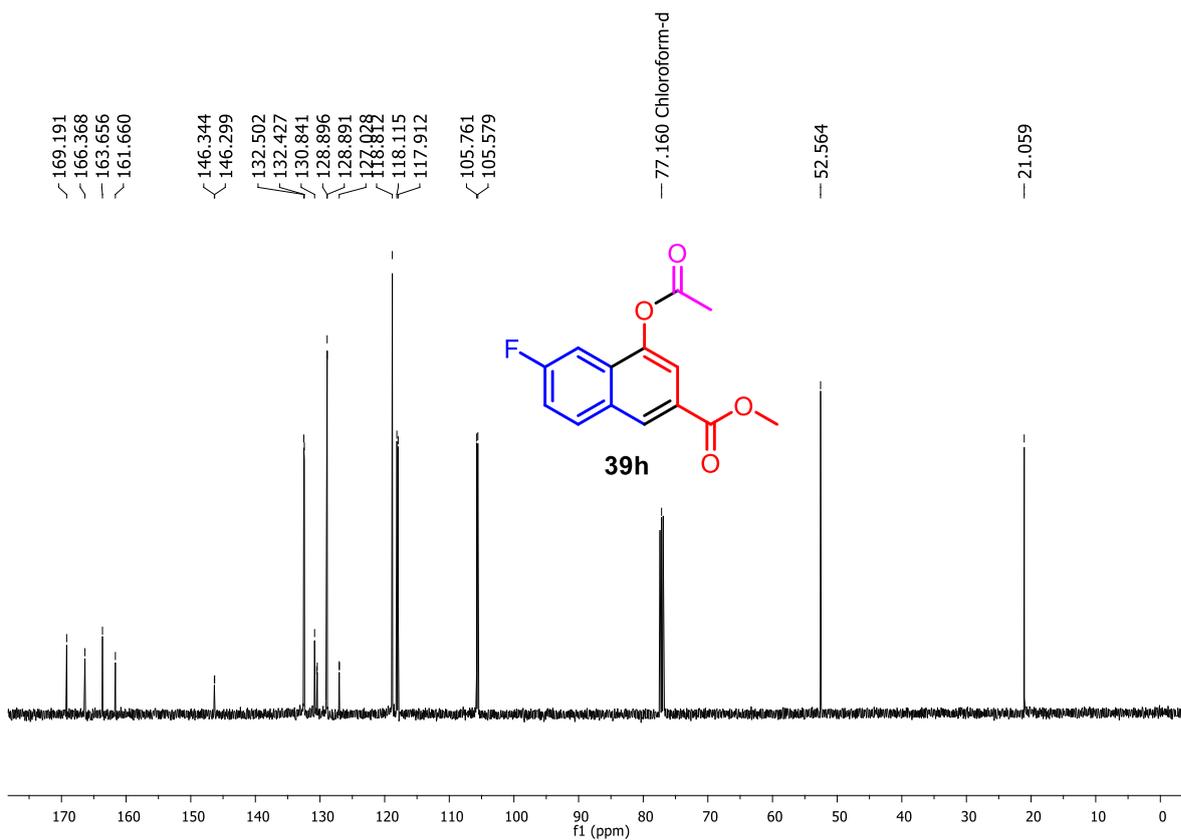


Figura A33. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39h**.

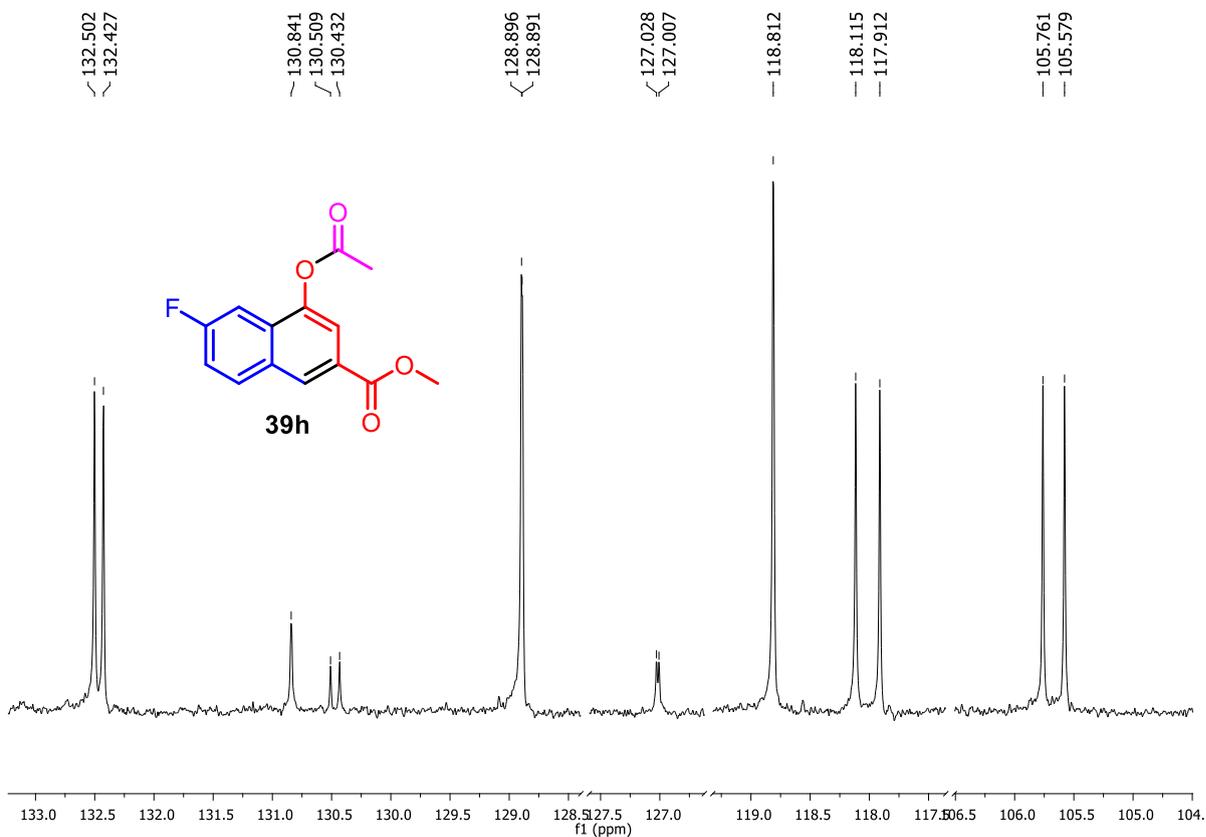


Figura A34. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39h**.

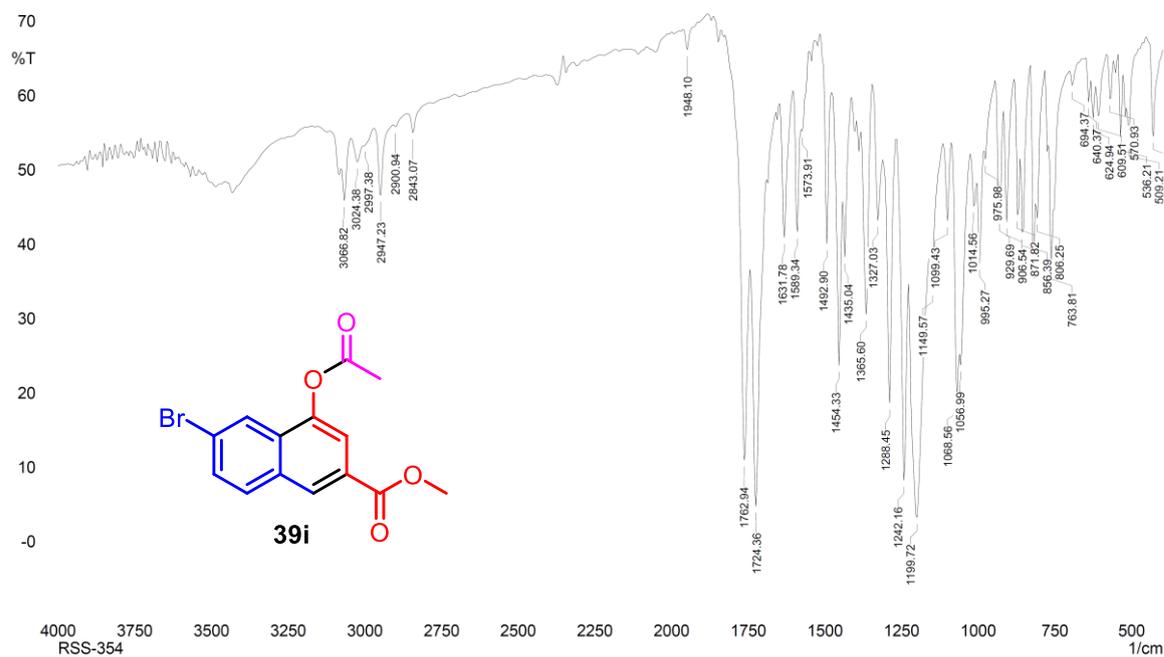


Figura A35. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxi-6-bromo-2-naftanoato de metila (**39i**).

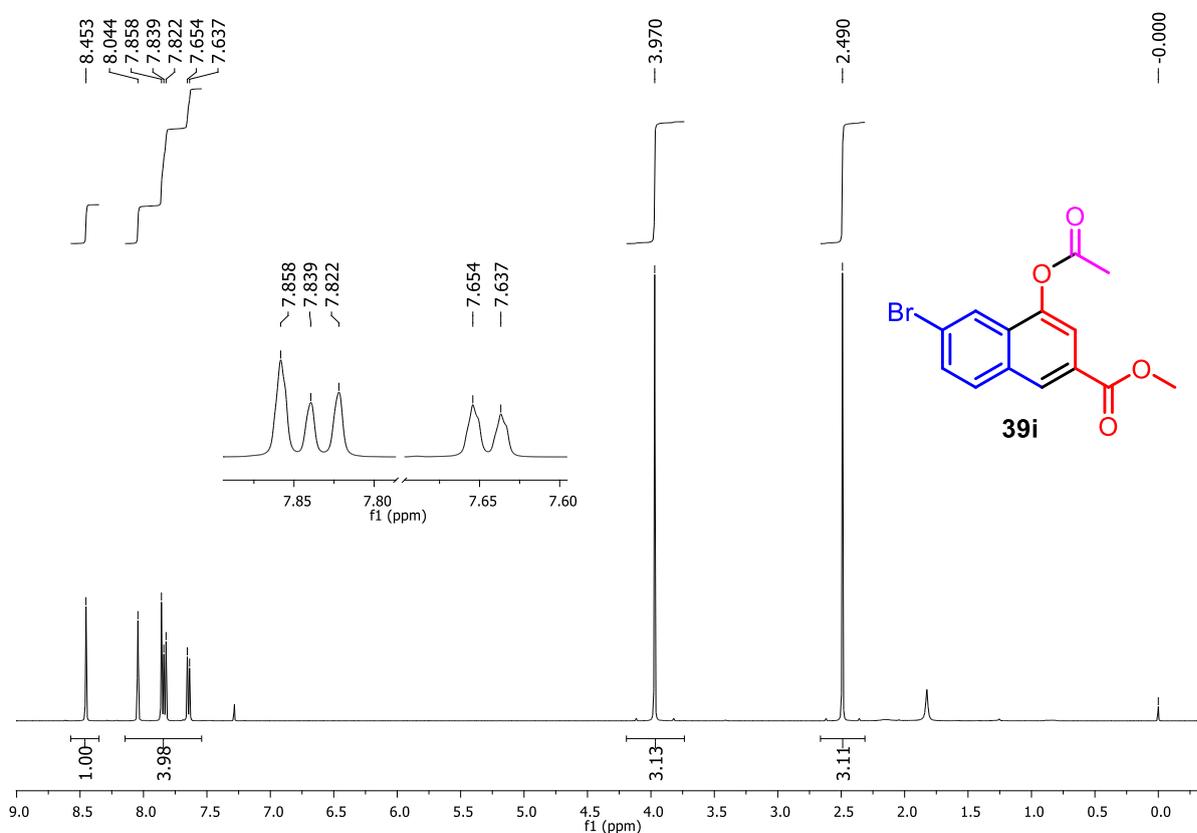


Figura A36. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39i**.

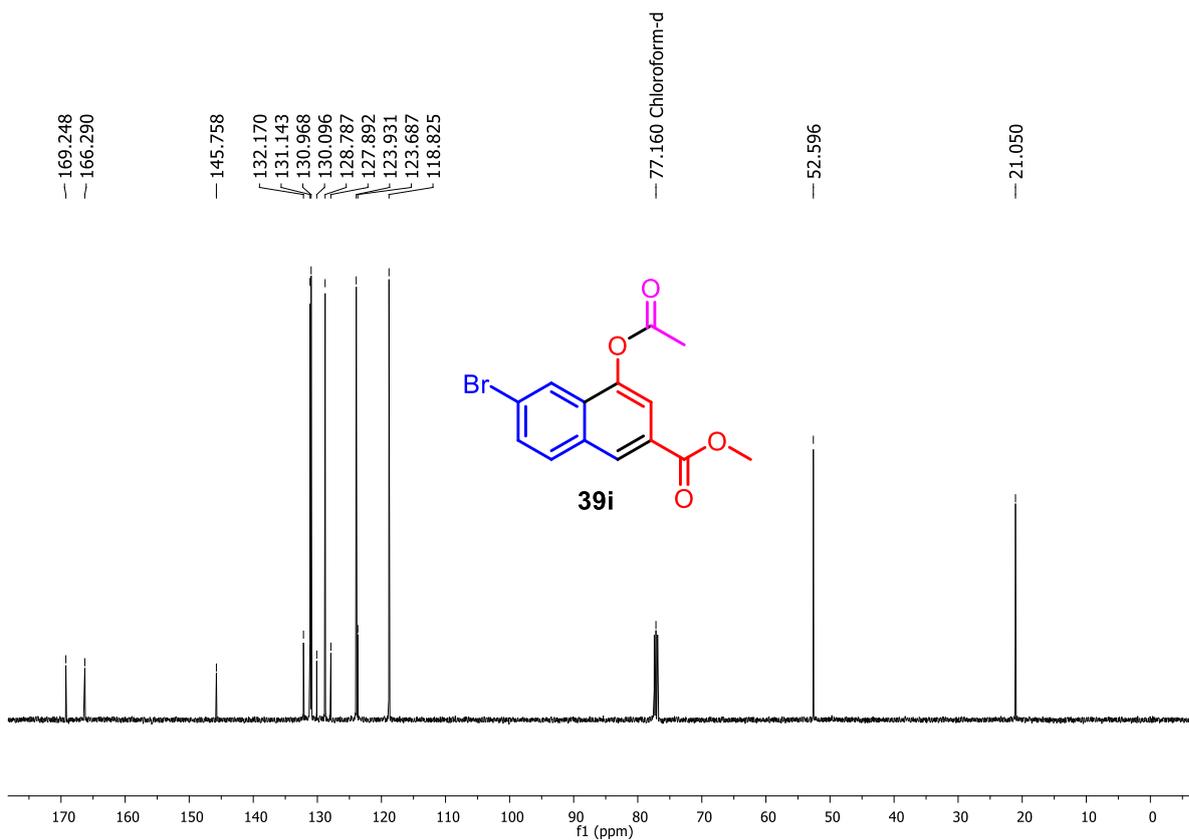


Figura A37. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39i**.

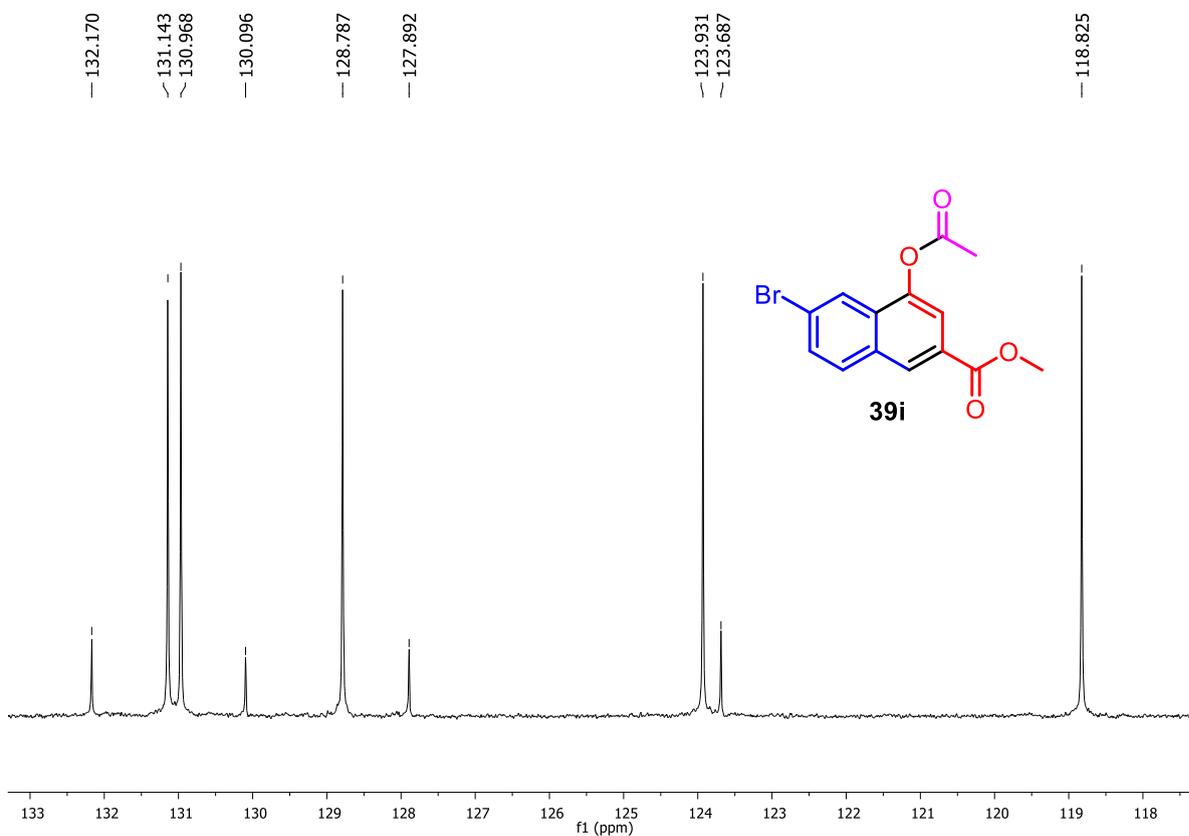


Figura A38. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39i**.

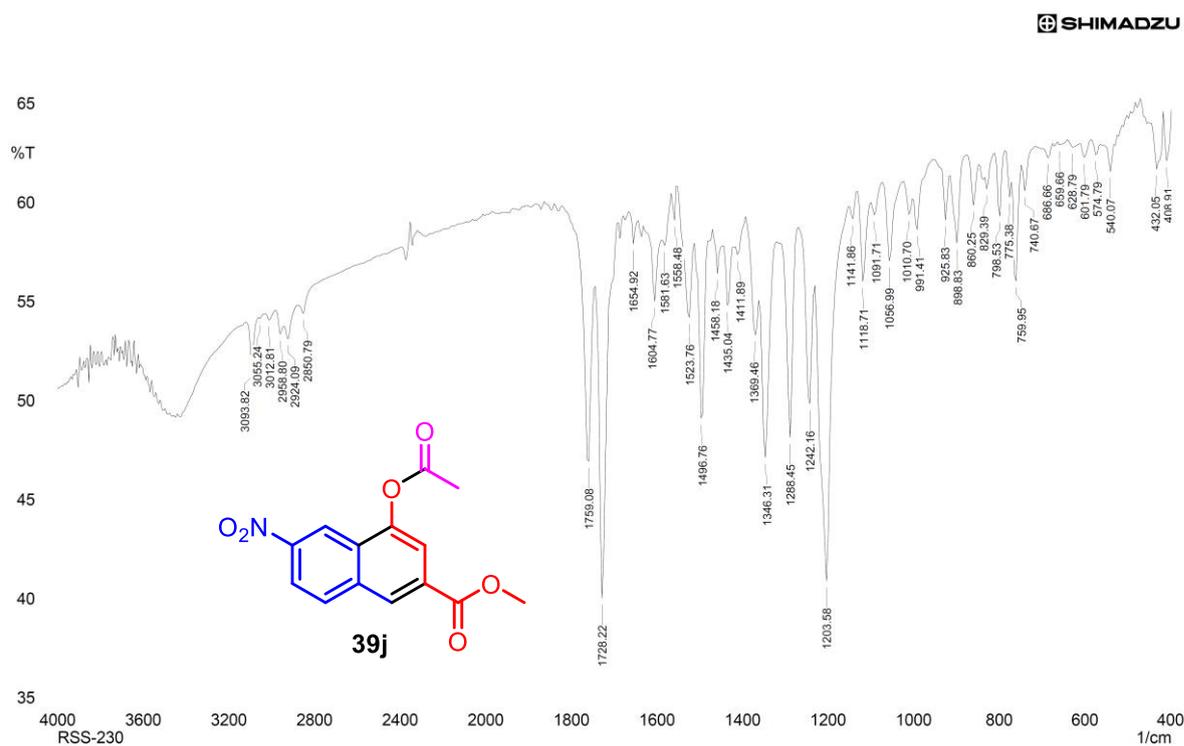


Figura A39. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxi-6-nitro-2-naftanoato de metila (**39j**).

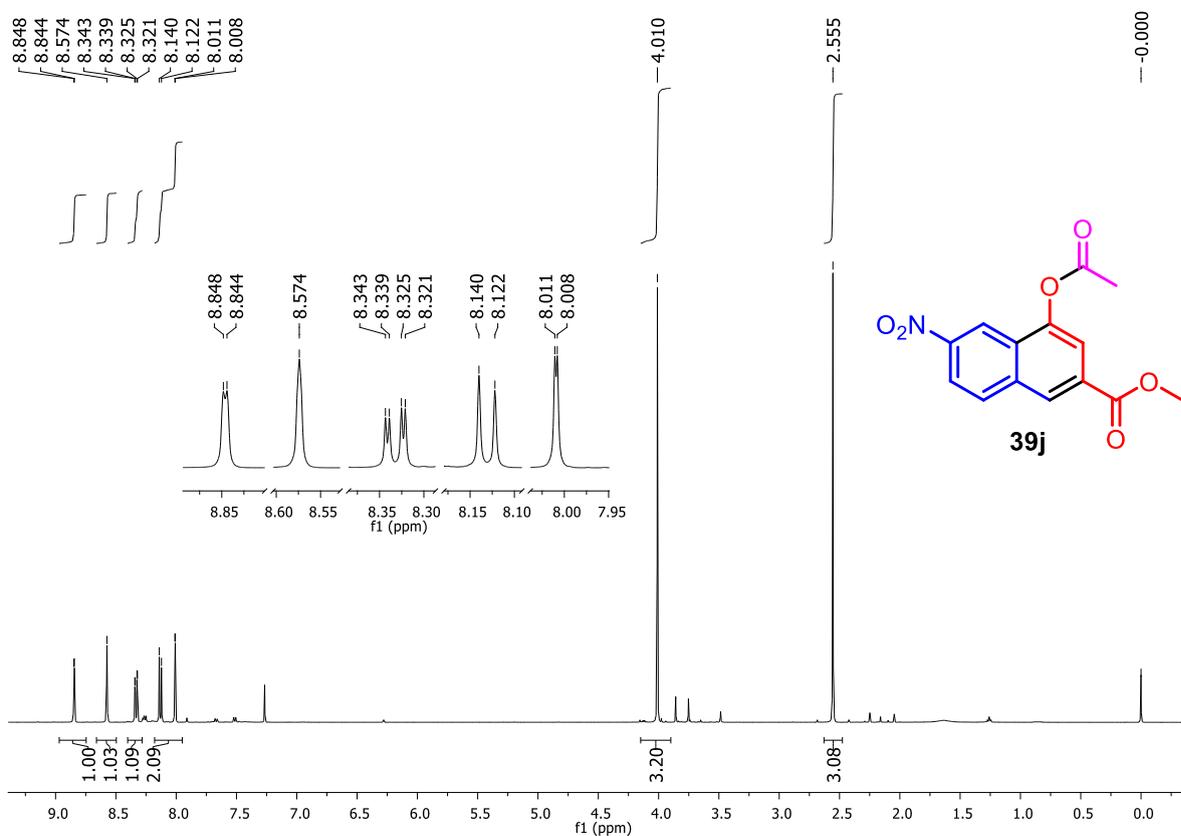


Figura A40. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39j**.

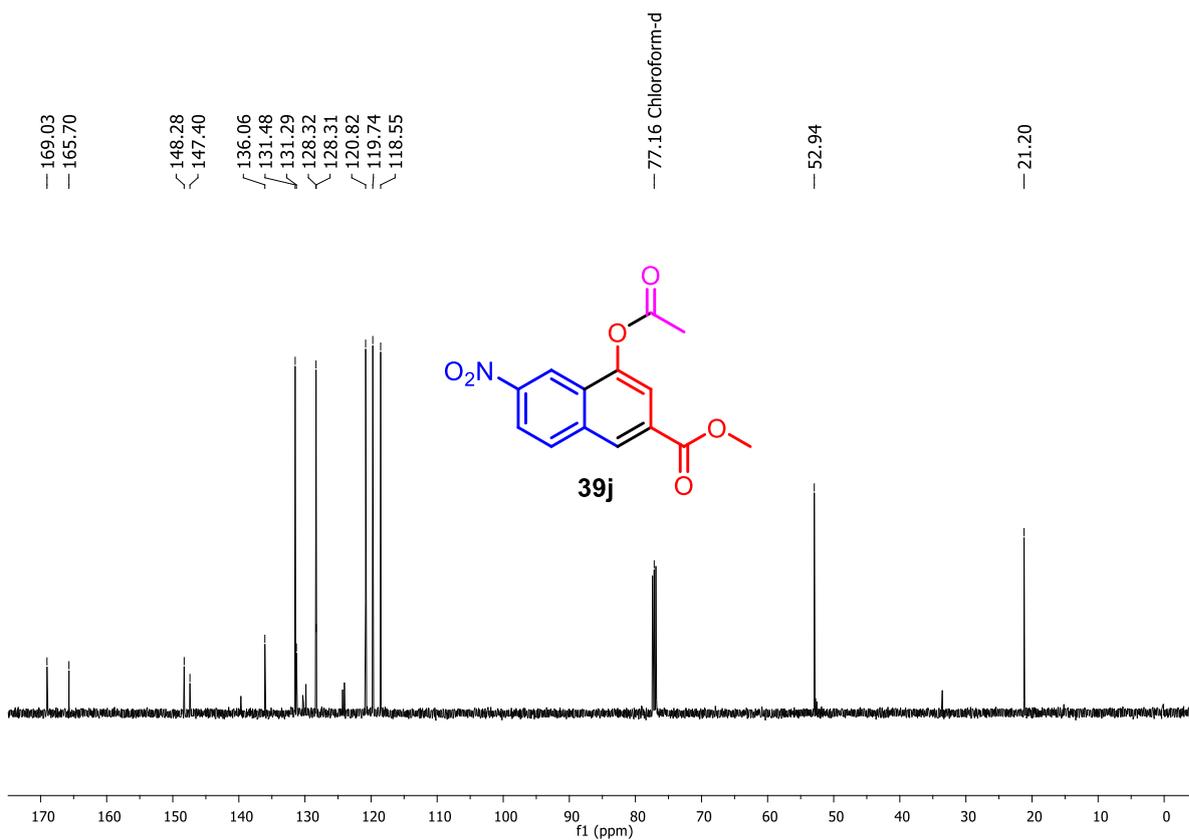


Figura A41. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39j**.

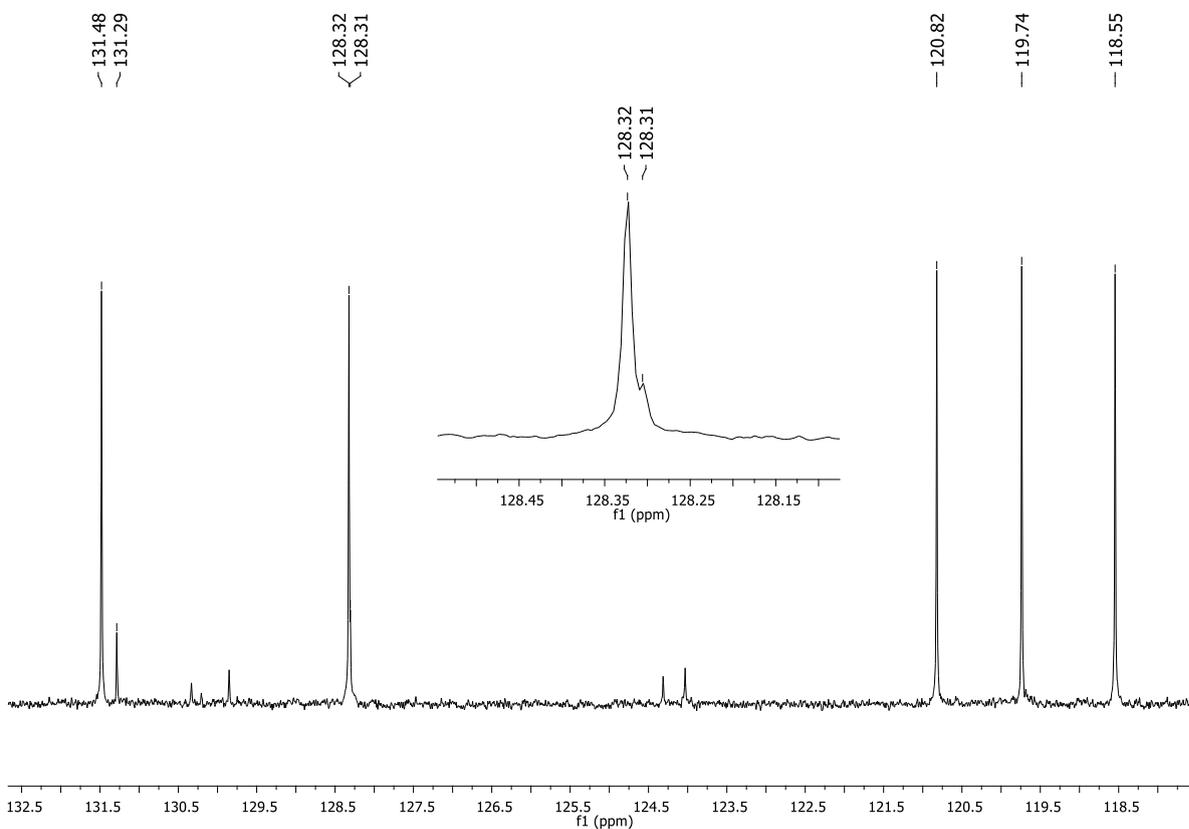


Figura A42. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39j**.

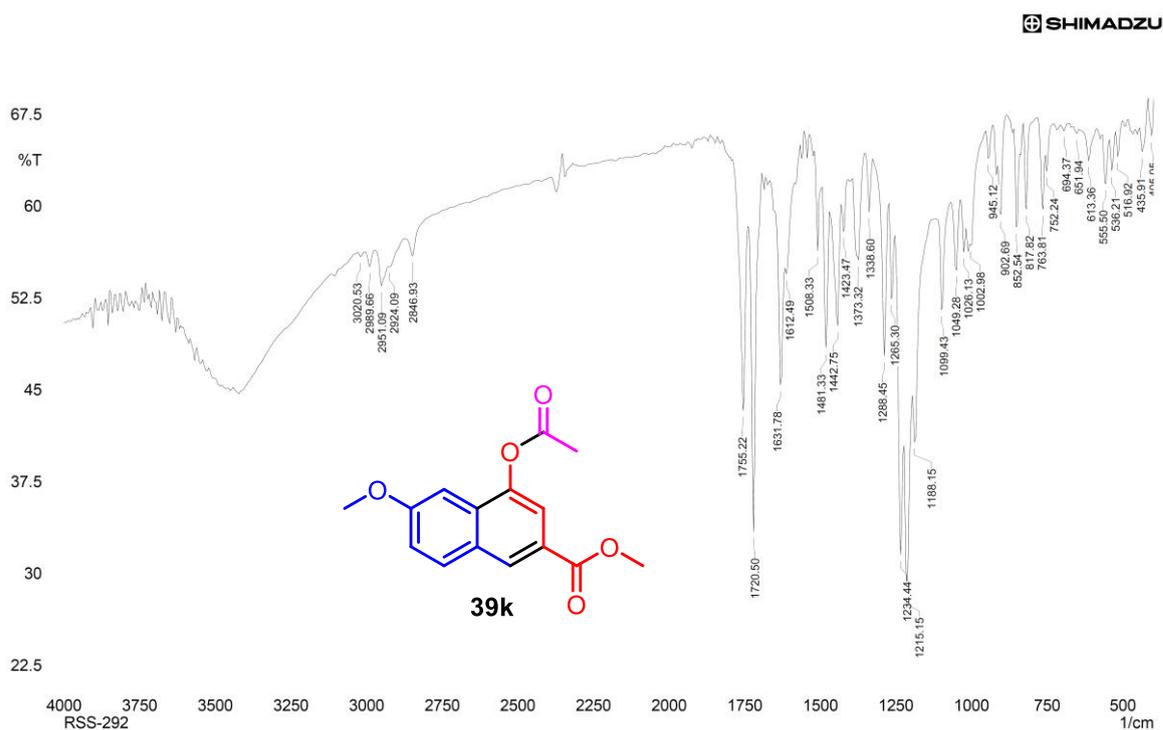


Figura A43. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxi-6-metoxi-2-naftanoato de metila (**39k**).

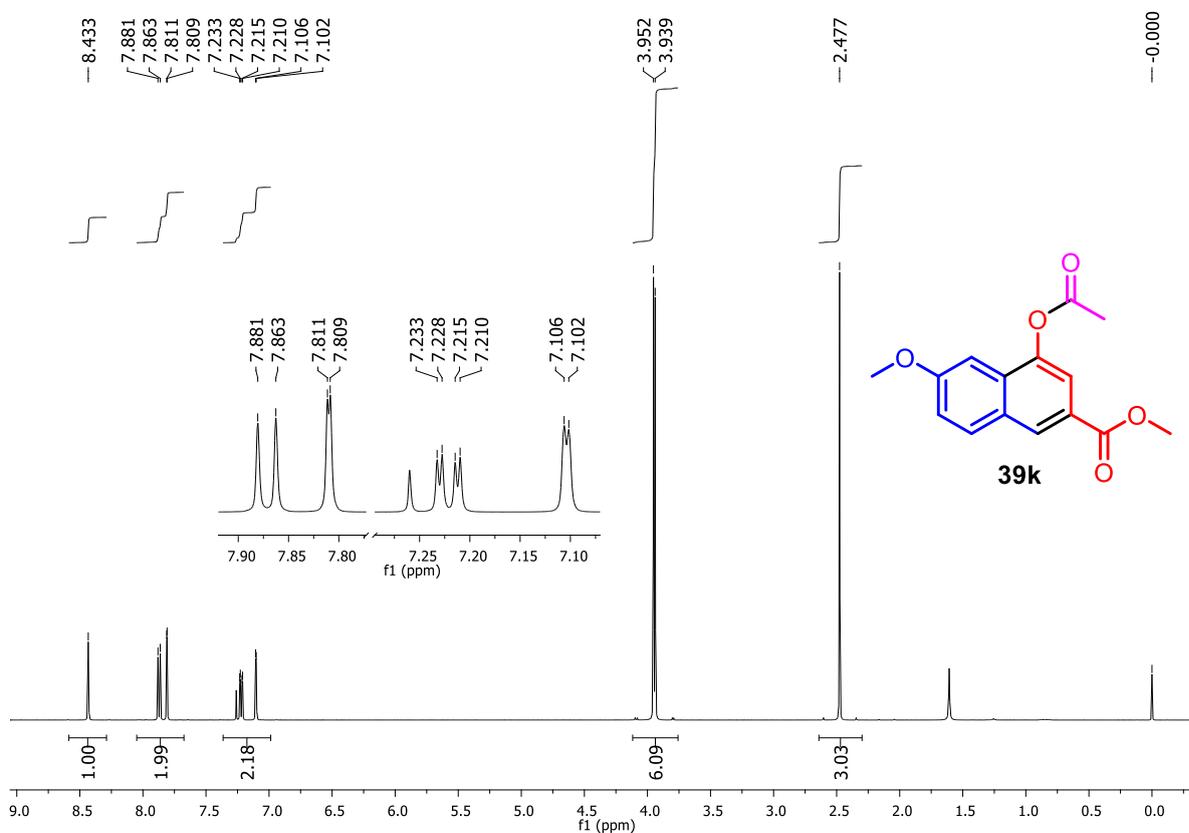


Figura A44. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39k**.

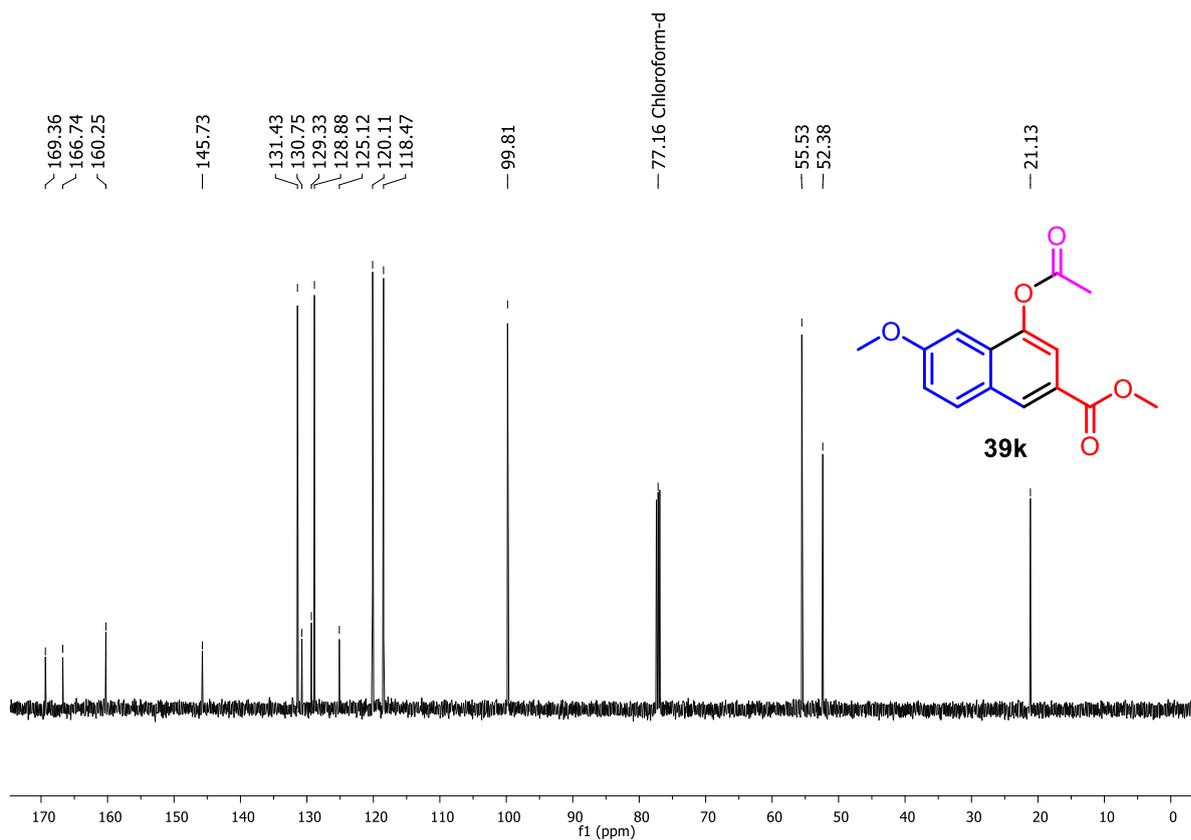


Figura A45. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39k**.

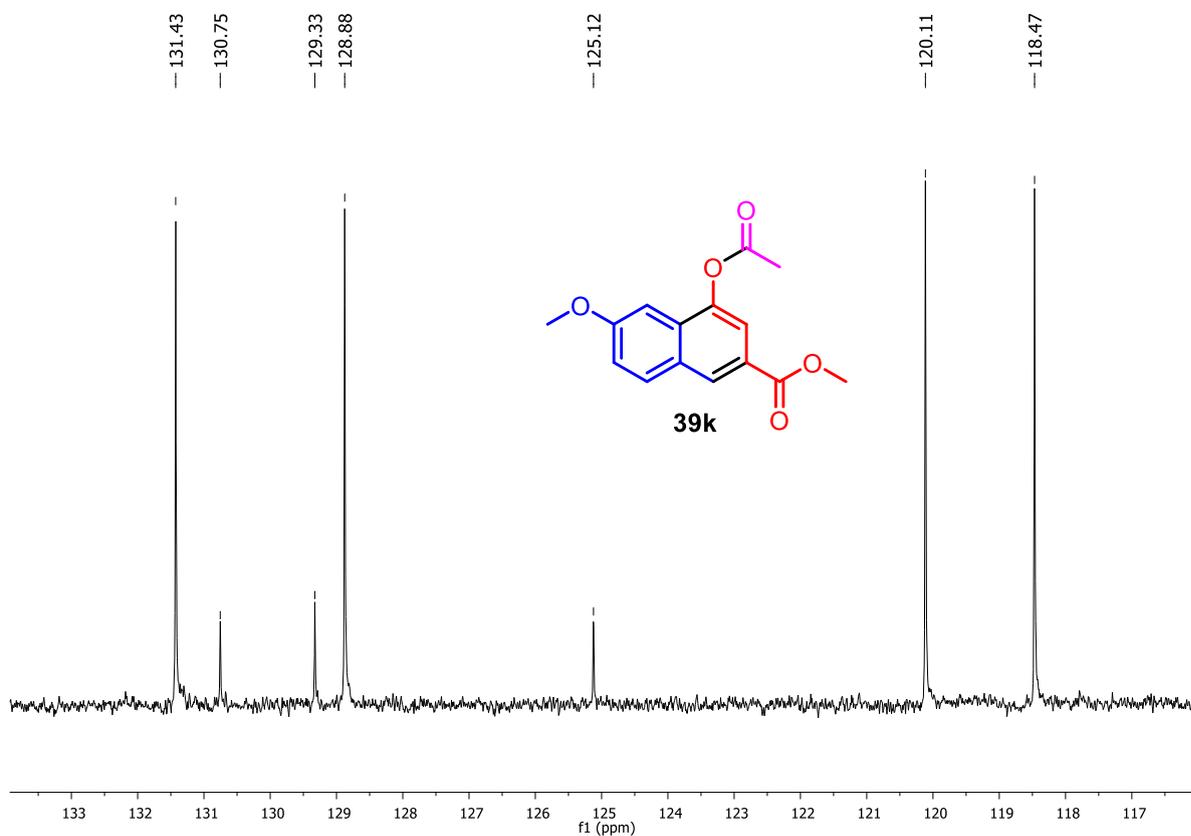


Figura A46. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39k**.

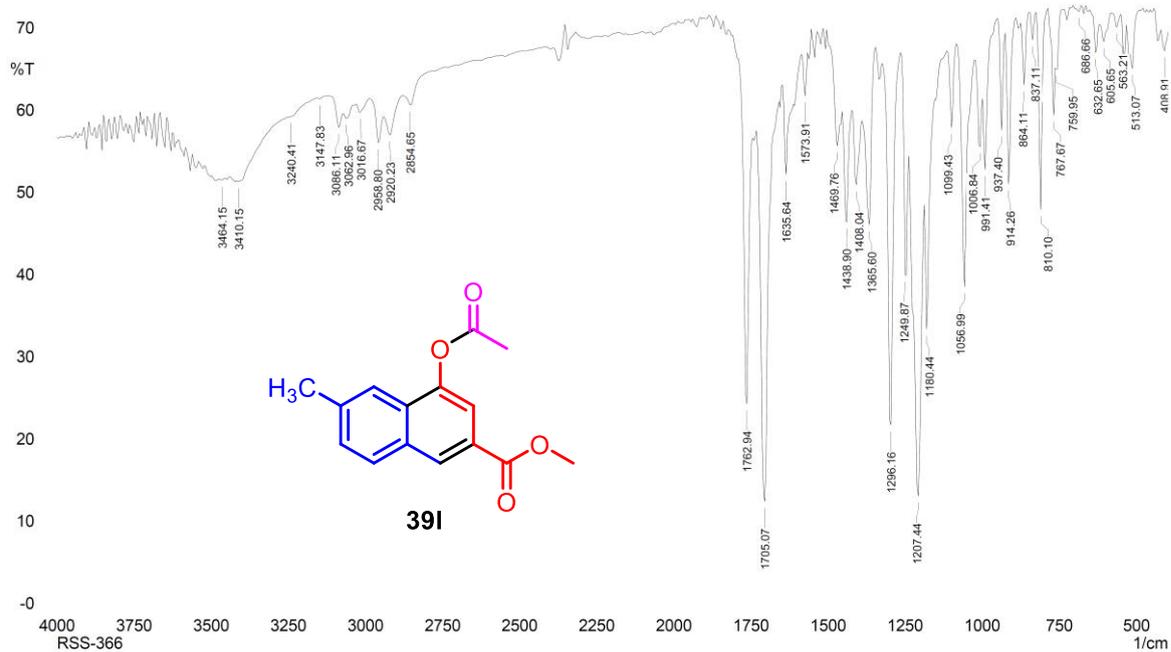


Figura A47. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxi-6-metil-2-naftanoato de metila (**391**).

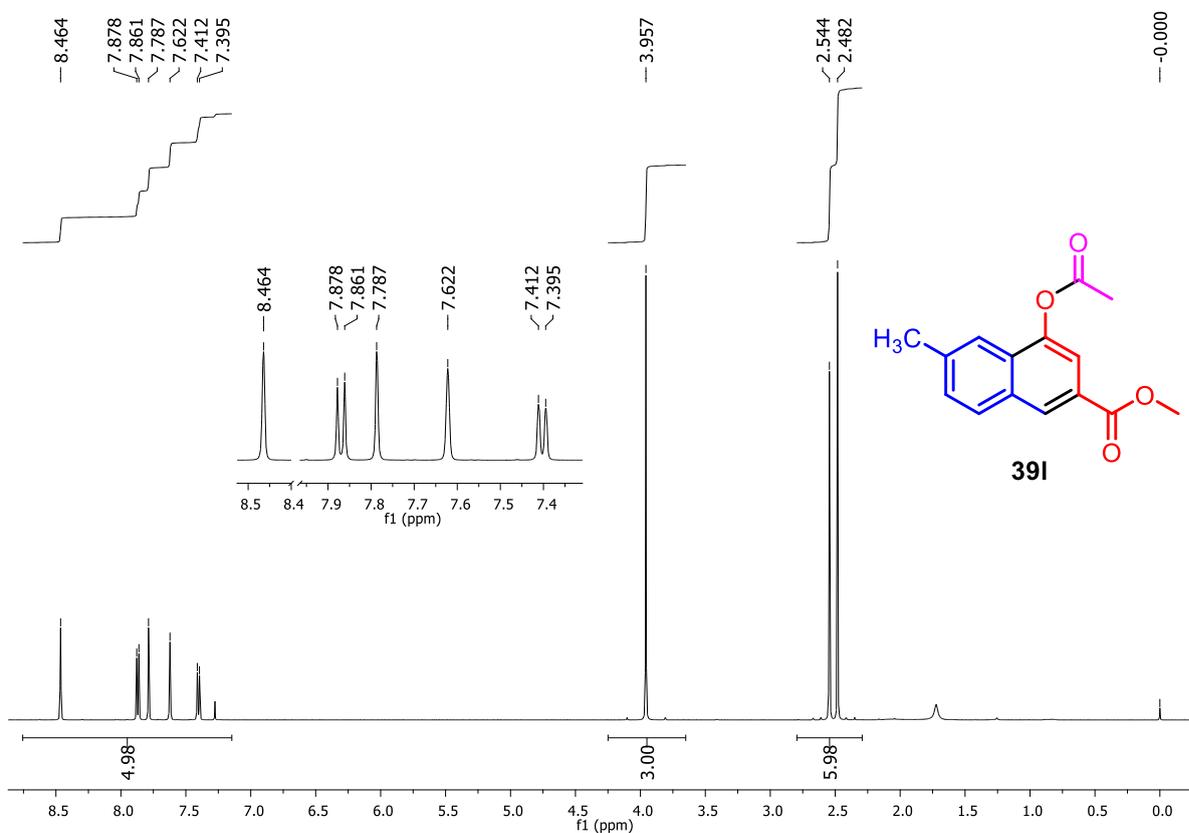


Figura A48. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **391**.

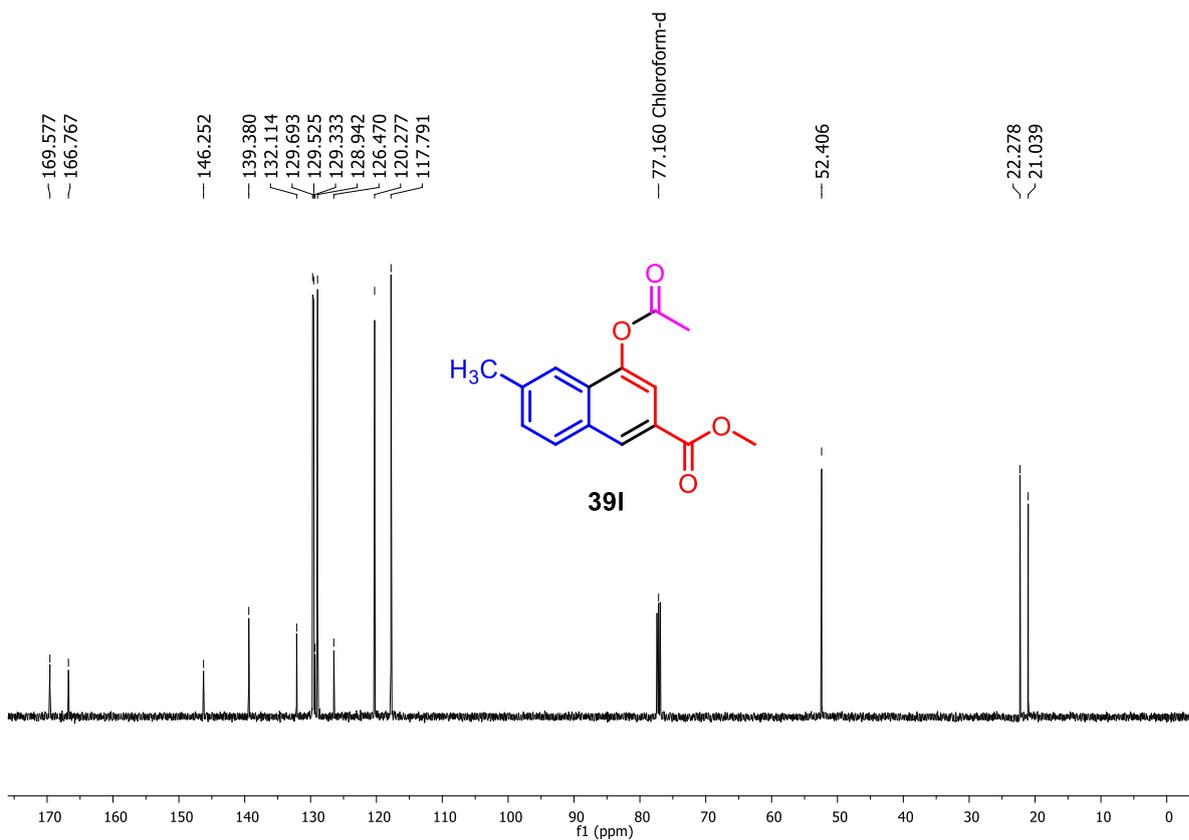


Figura A49. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39I**.

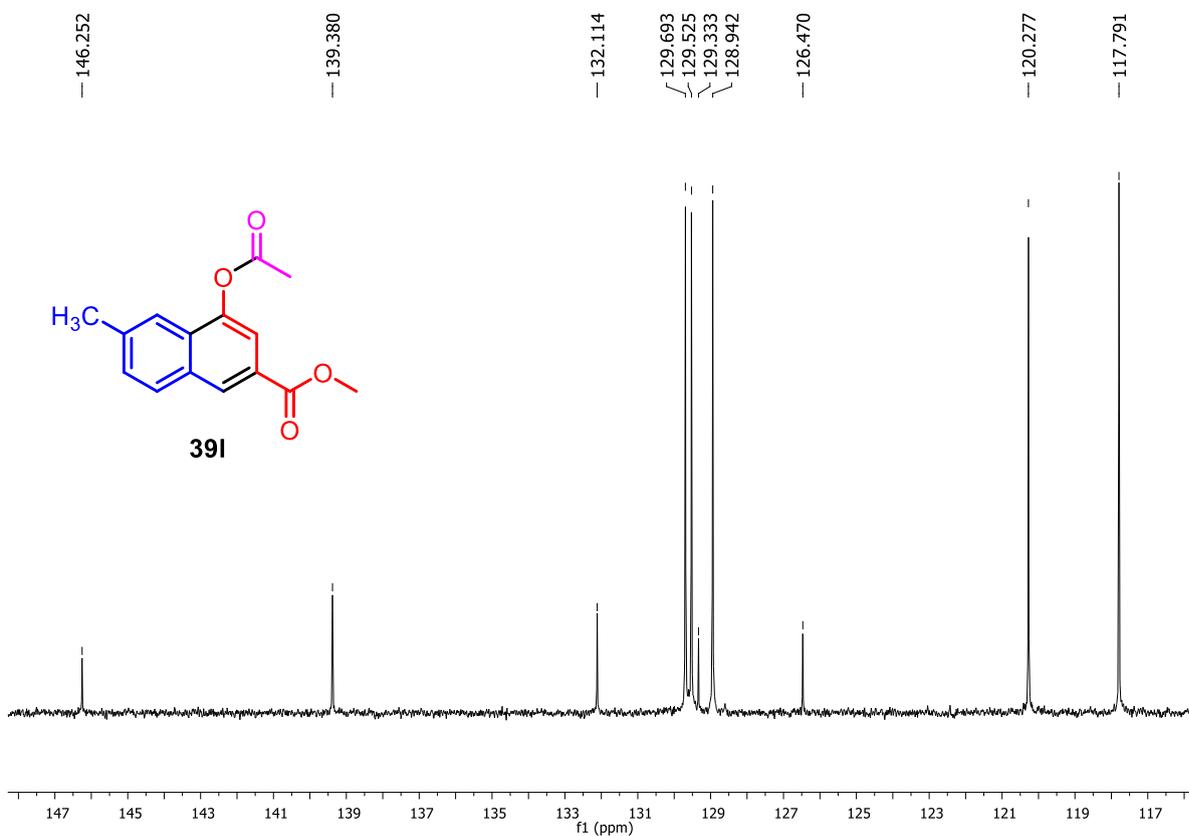


Figura A50. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39I**.

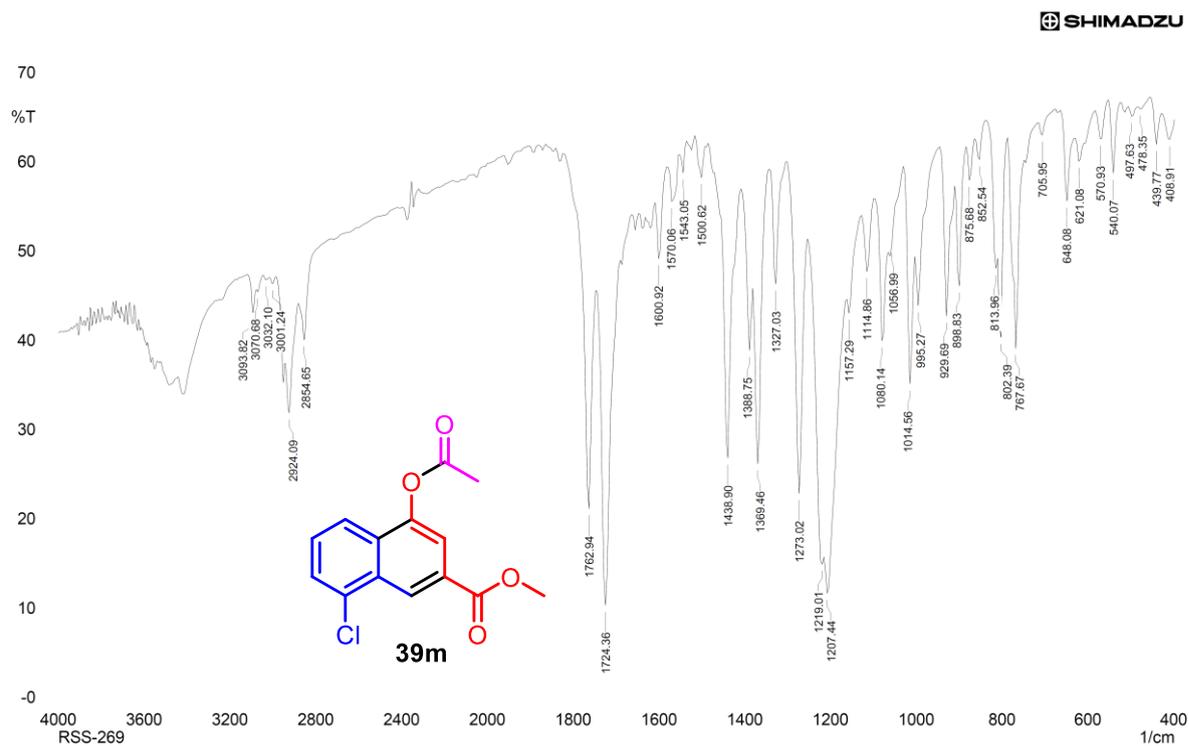


Figura A51. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxi-8-cloro-2-naftanoato de metila (**39m**).

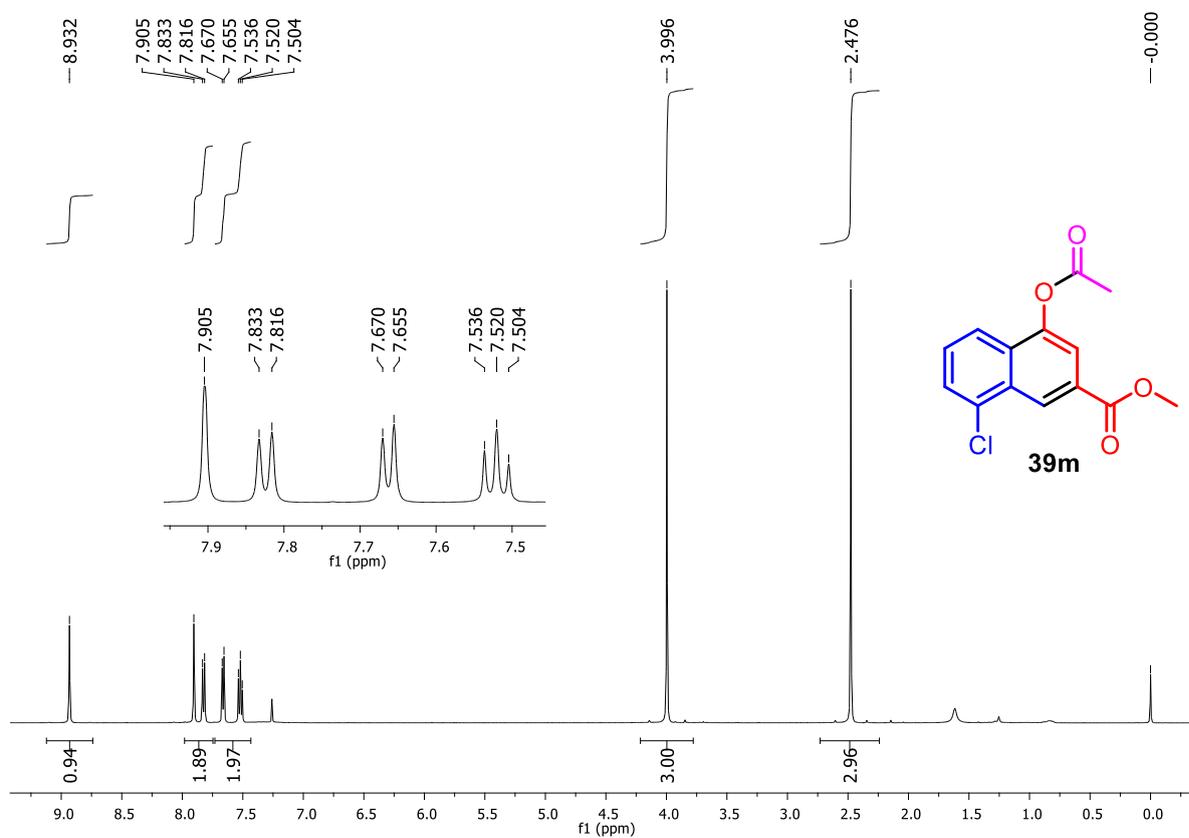


Figura A52. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39m**.

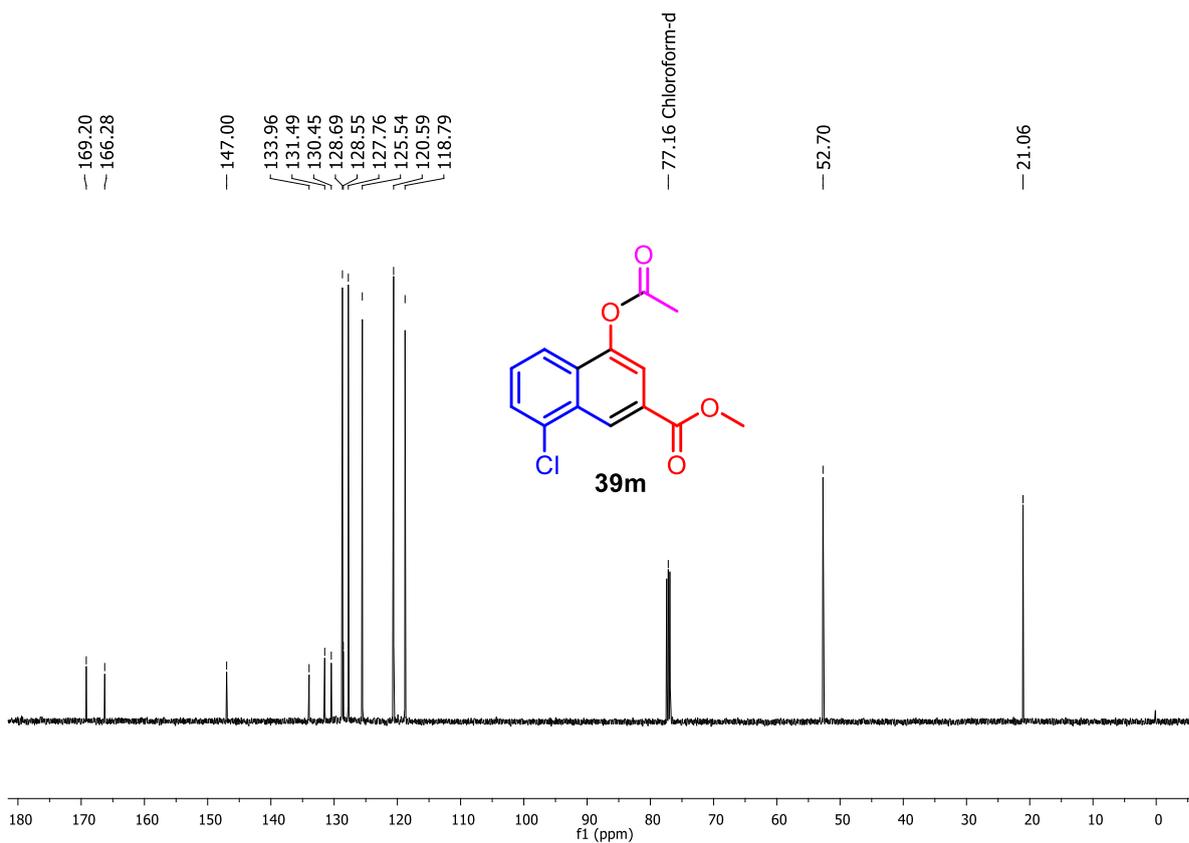


Figura A53. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39m**.

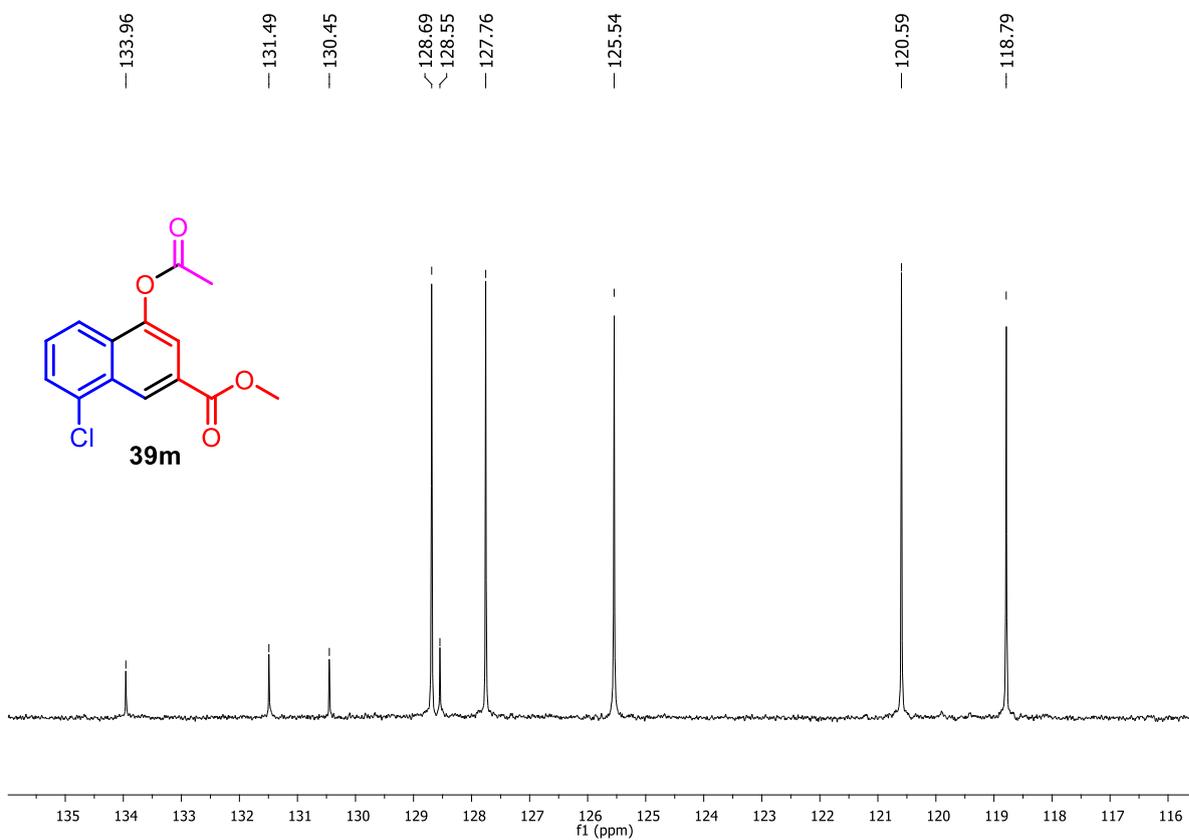


Figura A54. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39m**.

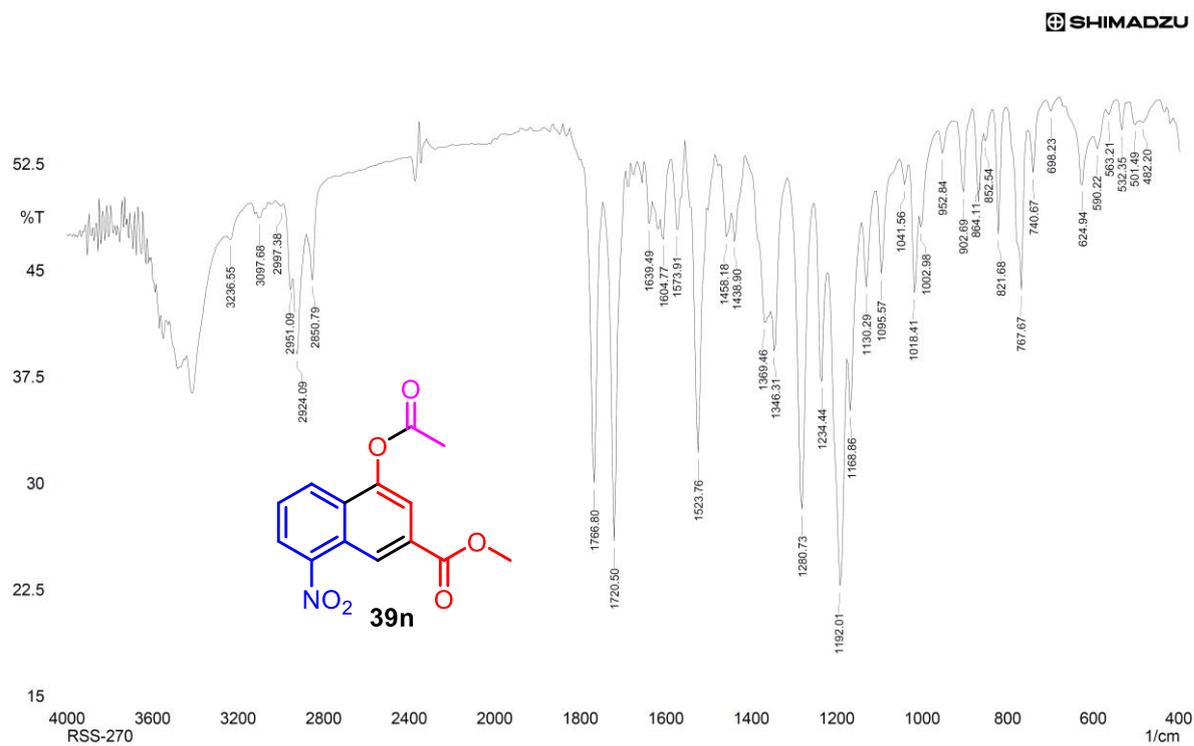


Figura A55. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxi-8-nitro-2-naftanoato de metila (39n).

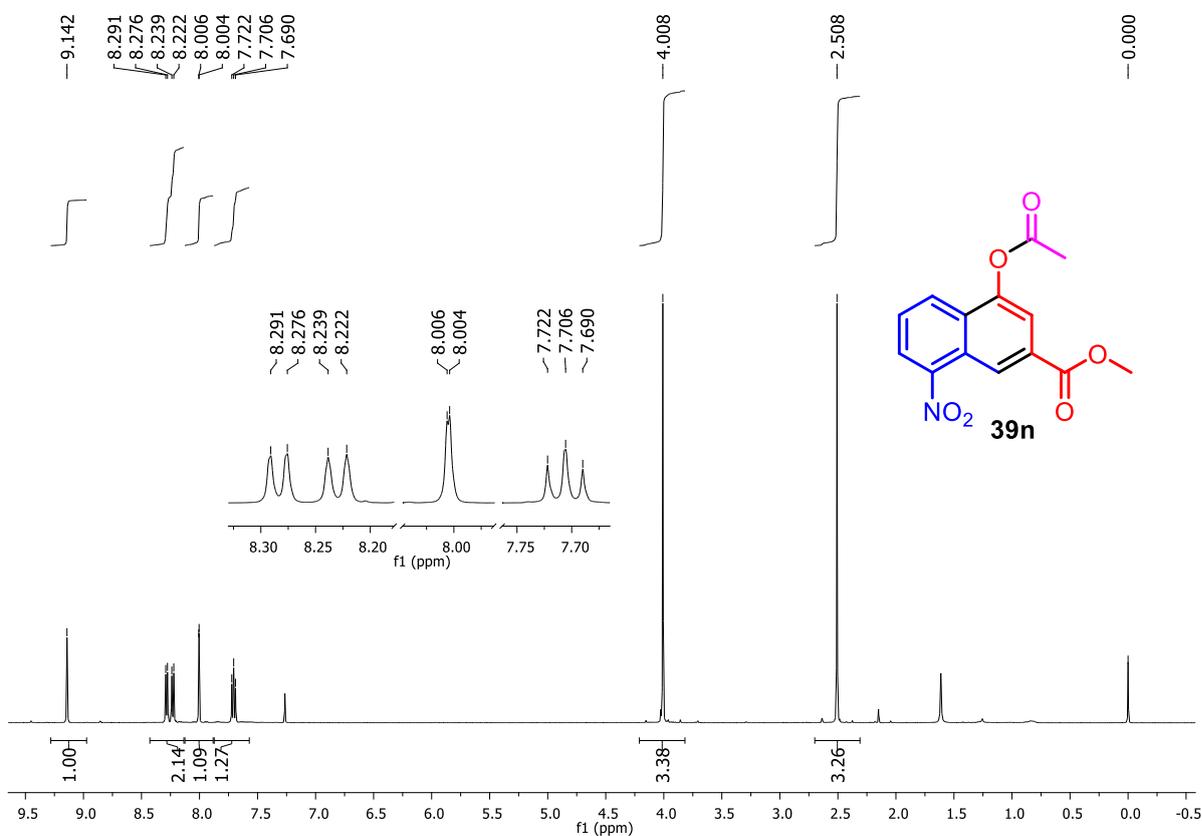


Figura A56. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 39n.

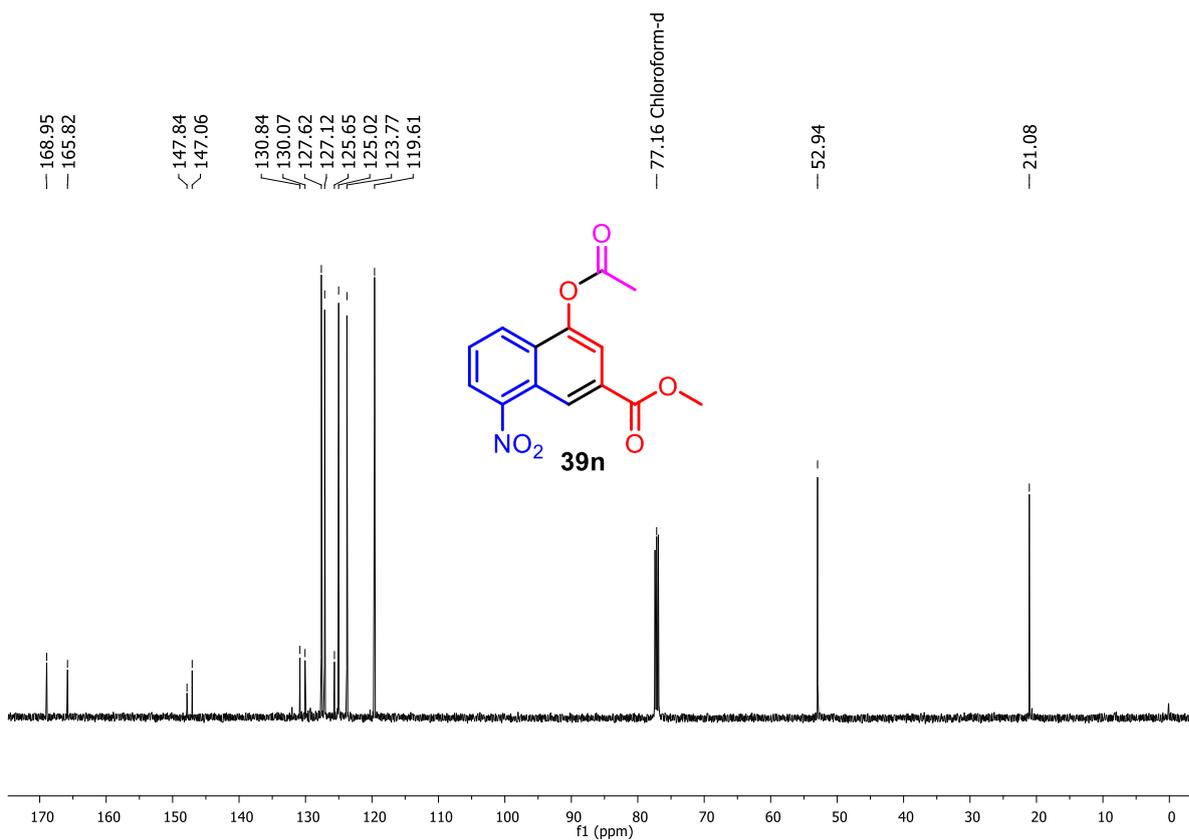


Figura A57. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **39n**.

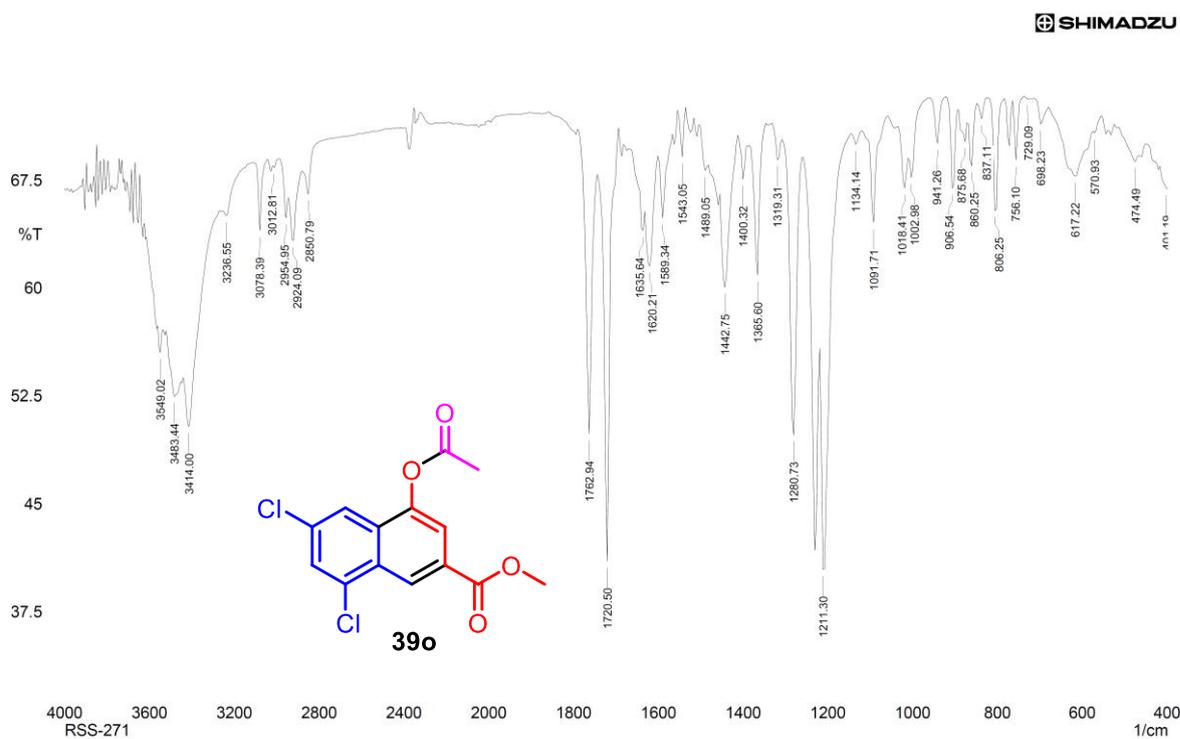


Figura A58. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxi-6,8-dicloro-2-naftanoato de metila (**39o**).

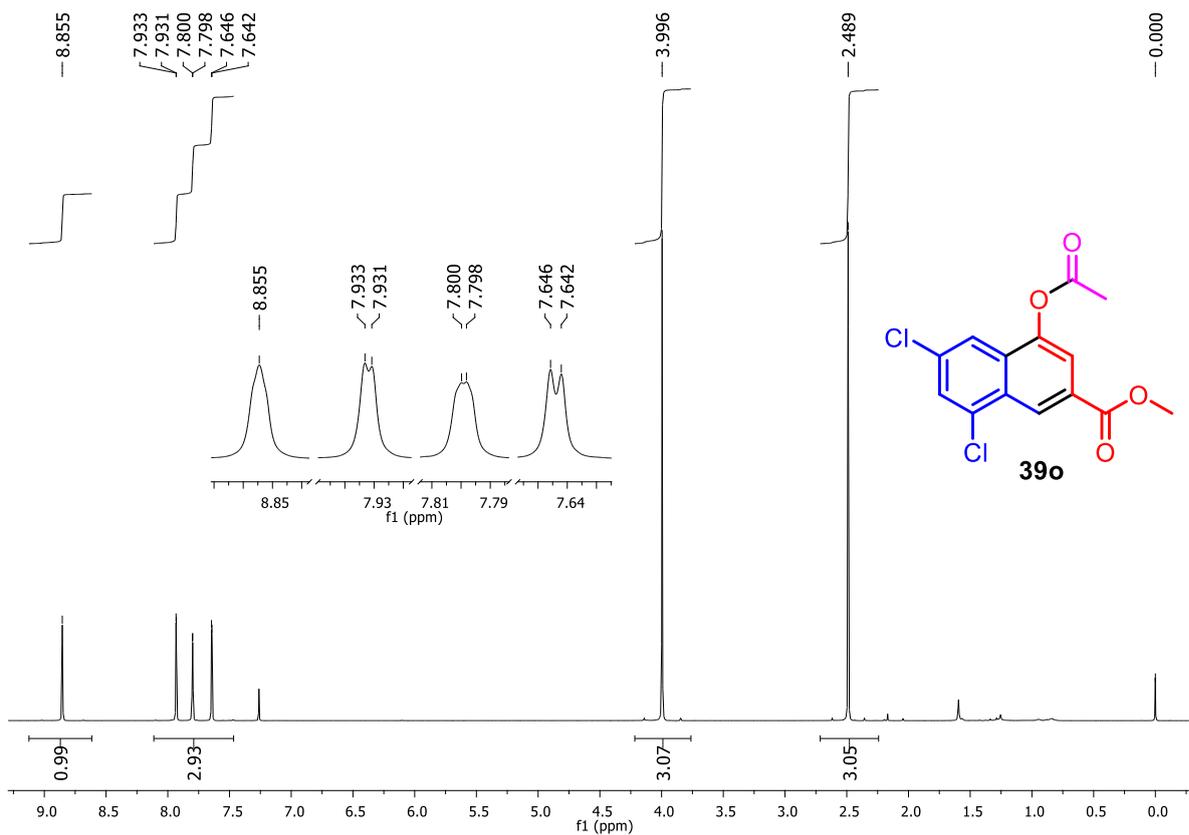


Figura A59. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39o**.

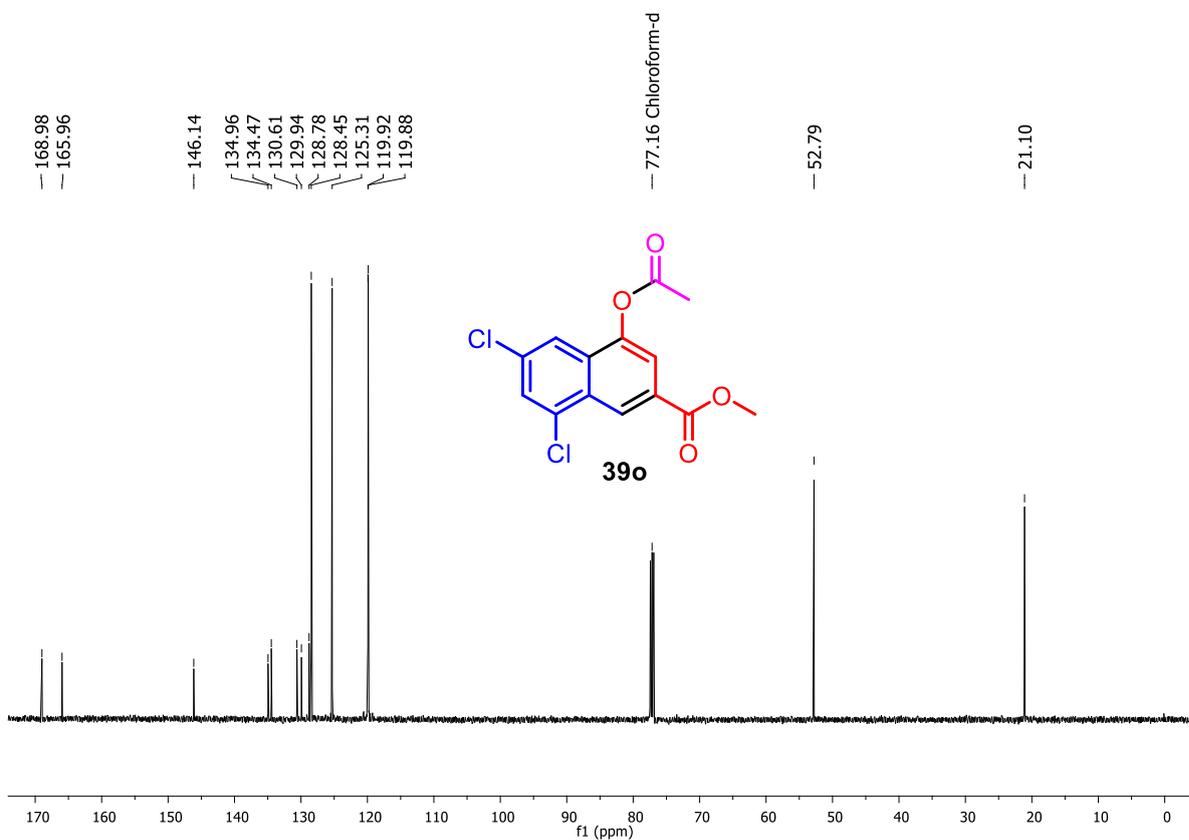


Figura A60. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **39o**.

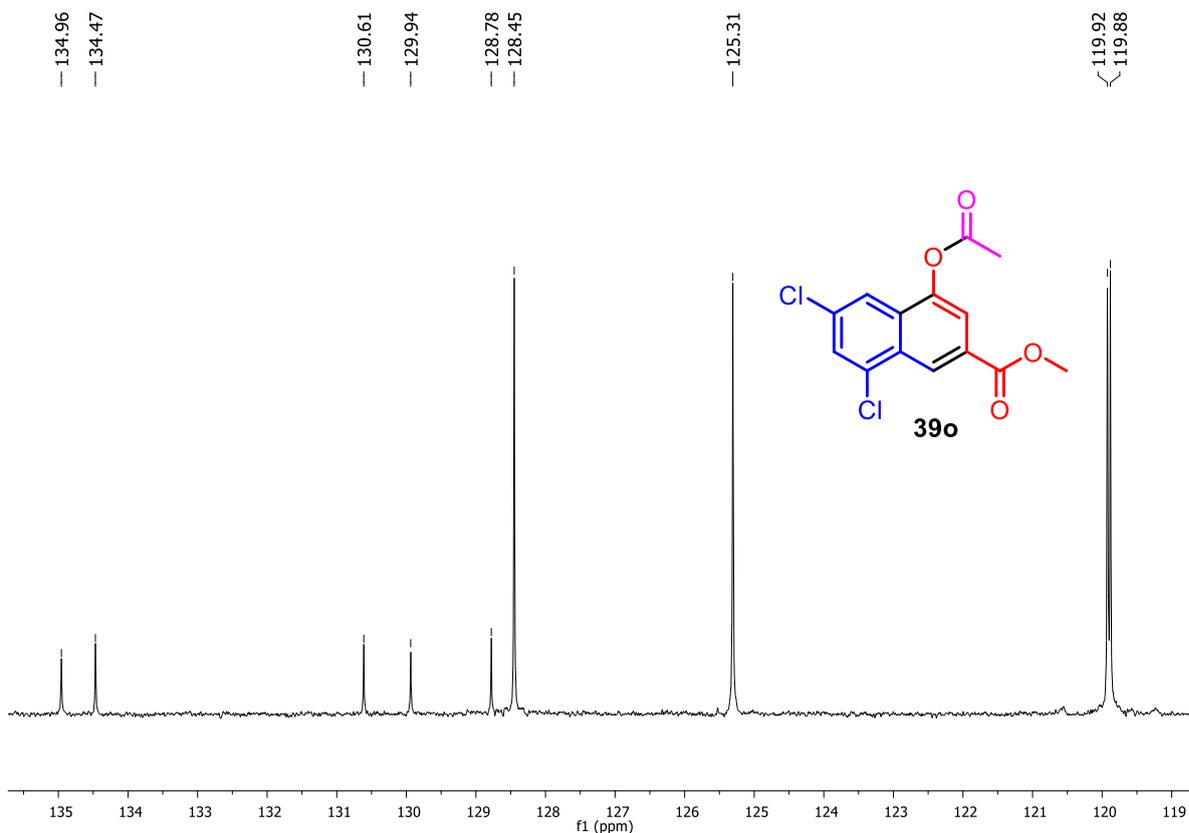


Figura A61. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **39o**.

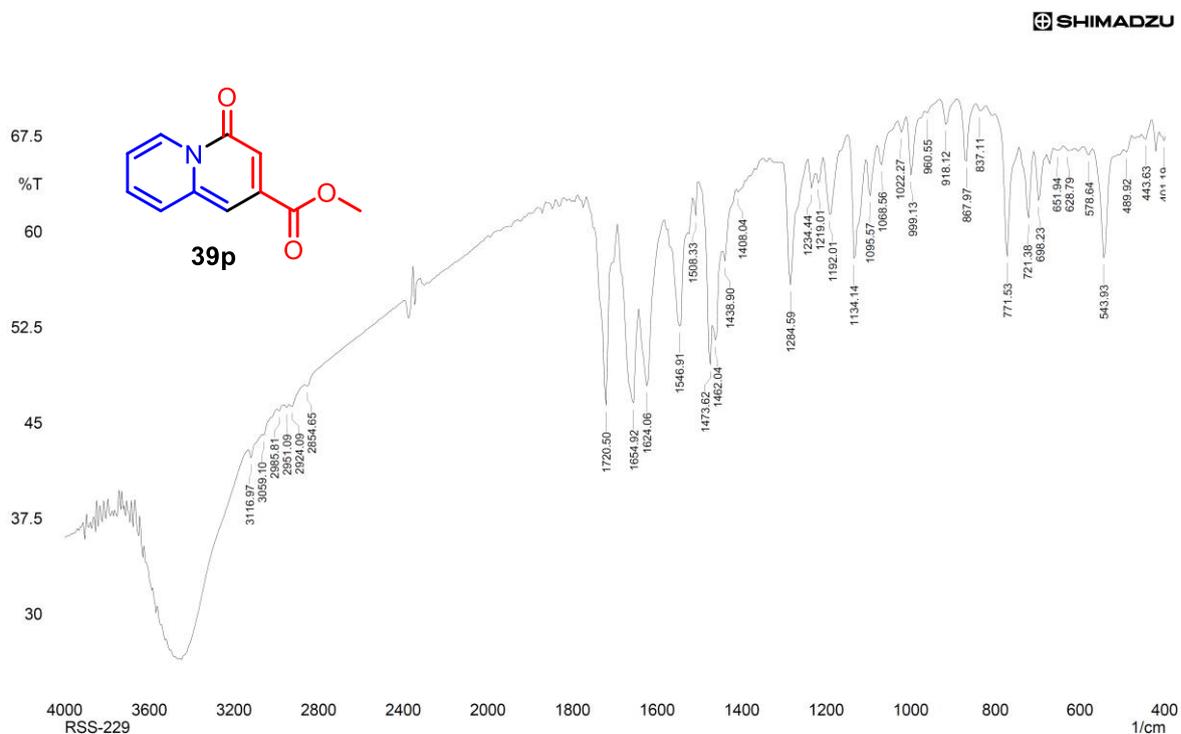


Figura A62. Espectro no IV (KBr) do 4*H*-quinolizin-4-ona-2-carboxilato de metila (**39p**).

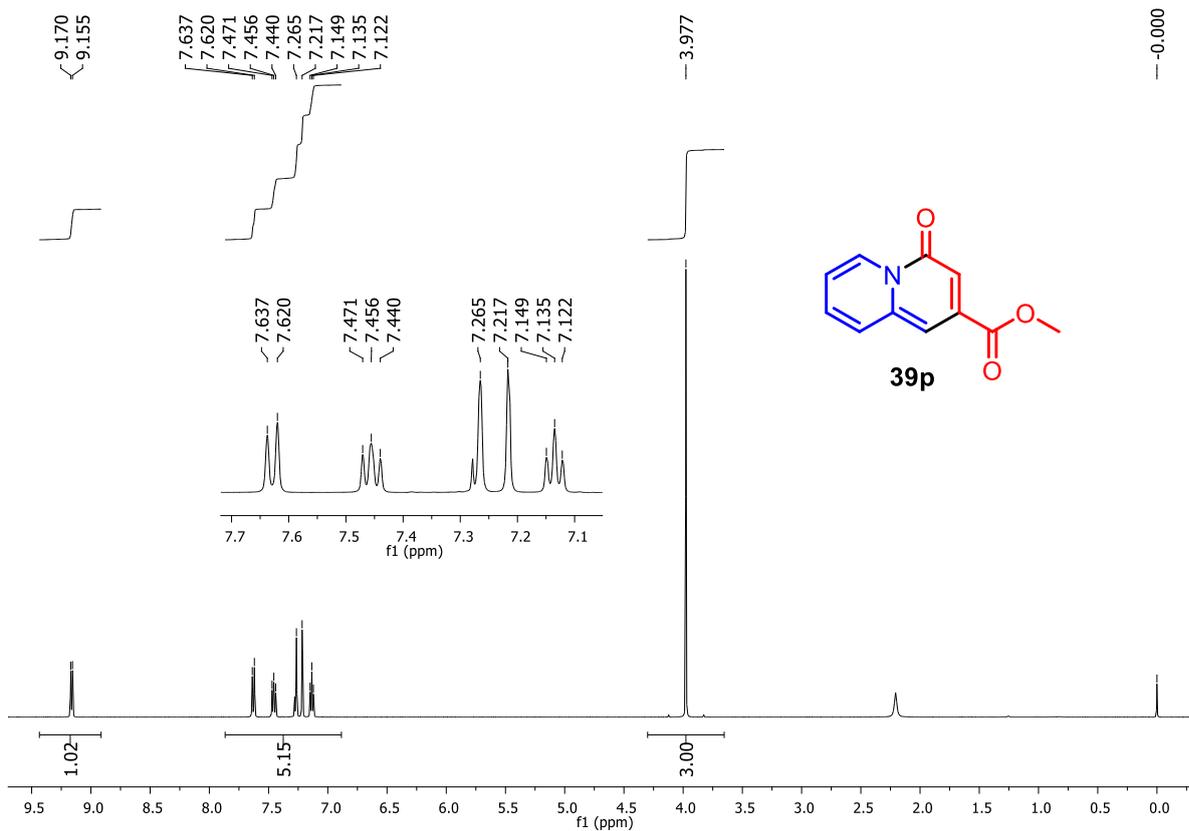


Figura A63. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 39p.

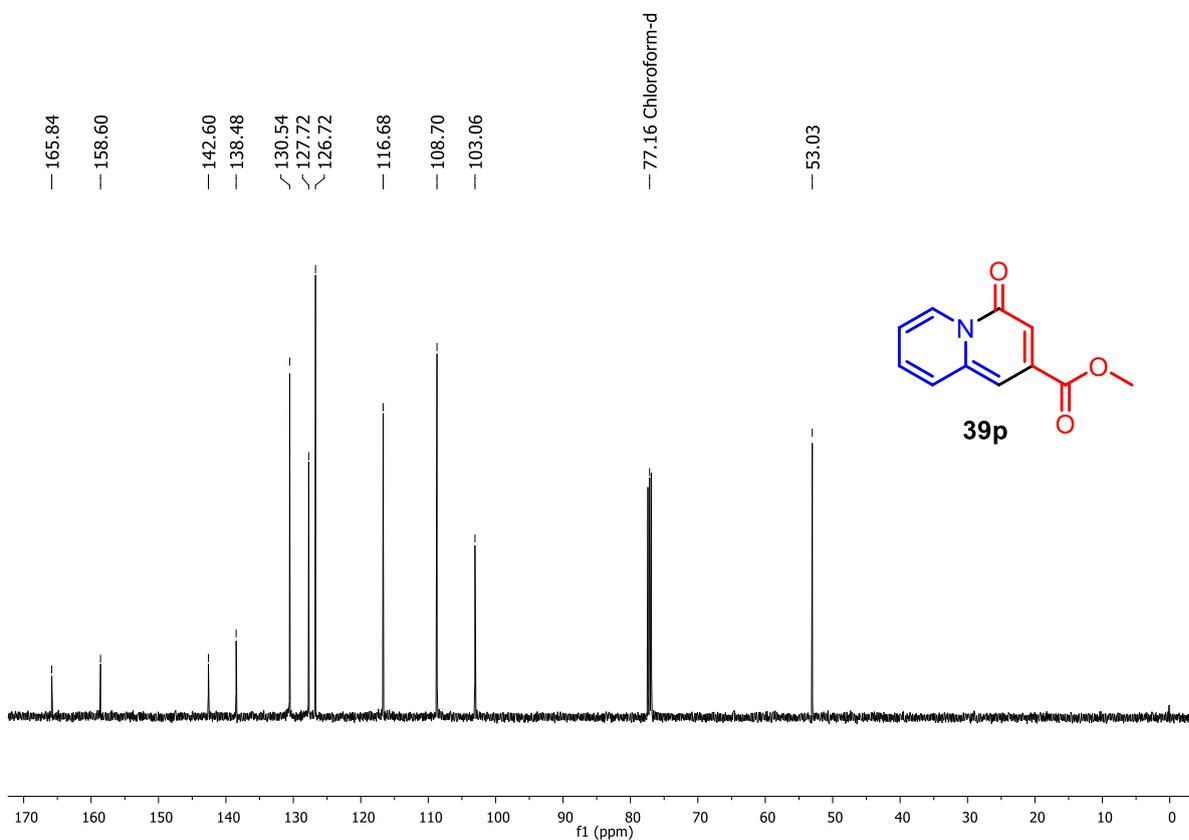


Figura A64. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 39p.

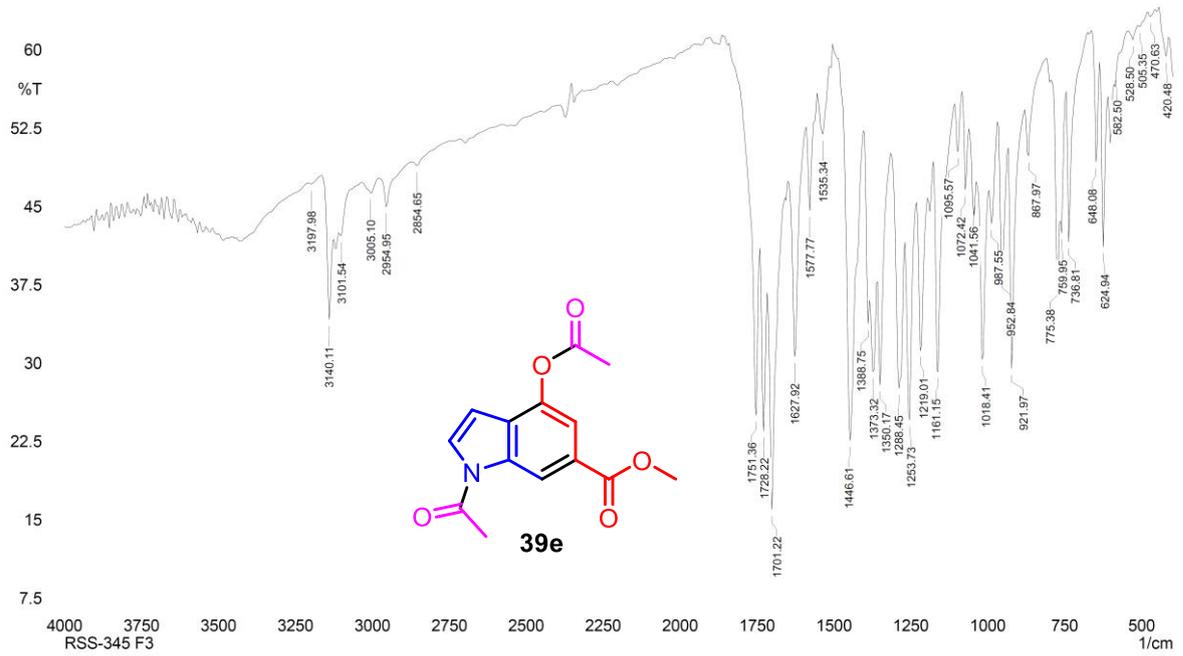


Figura A65. Espectro no IV (KBr) do 4-acetoxi-1-acetil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (**39e**).

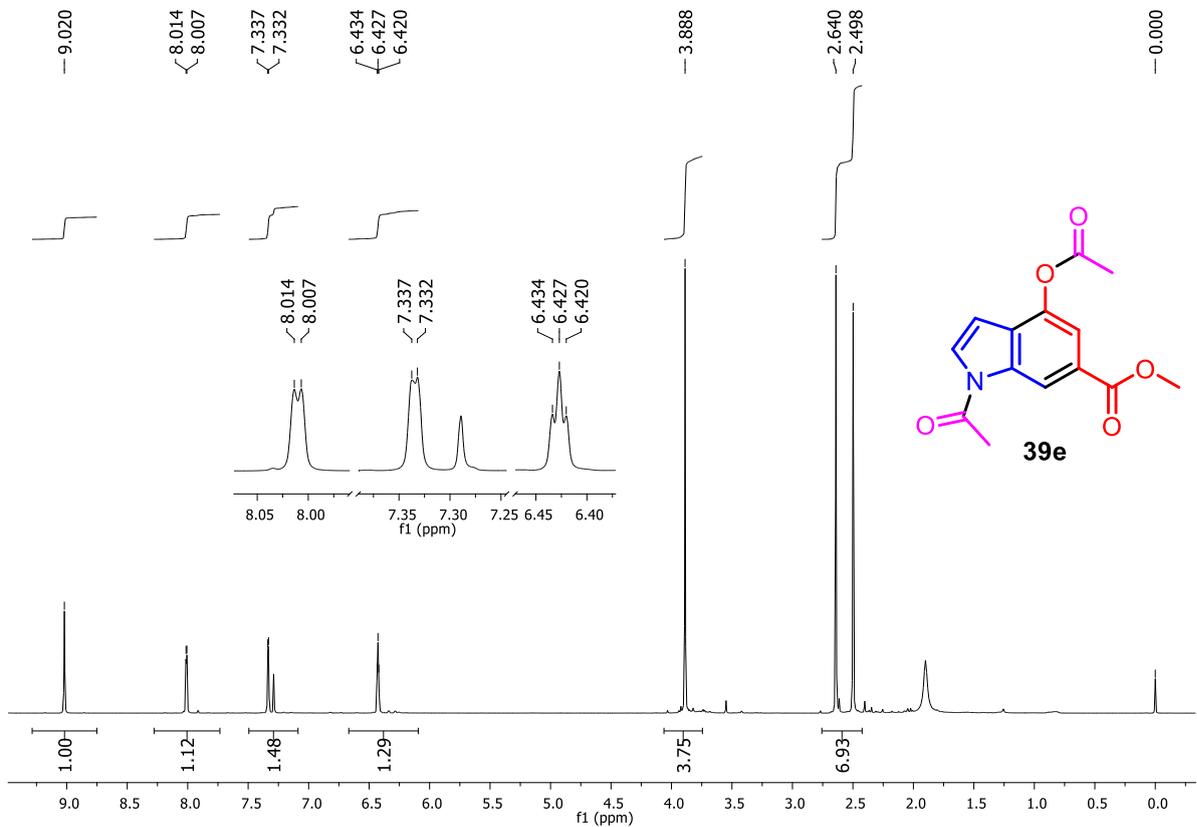


Figura A66. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **39e**.

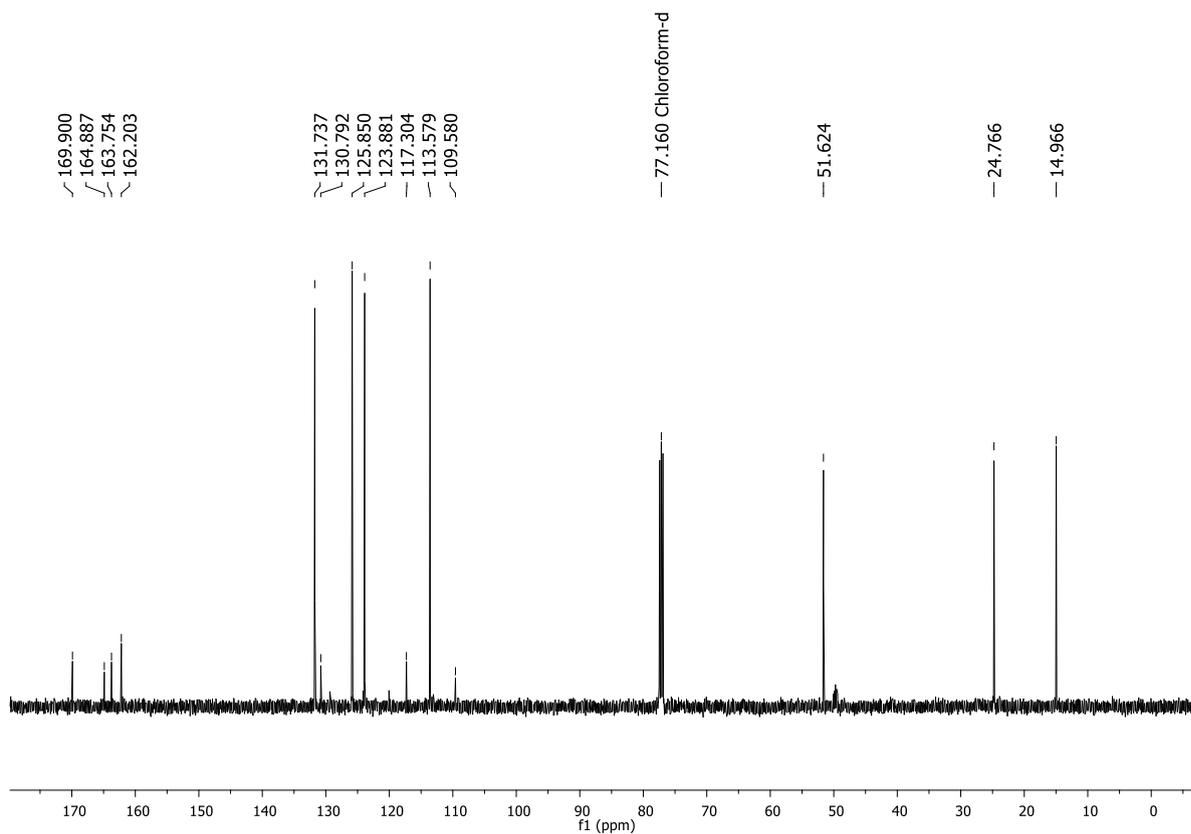


Figura A67. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **39e**.

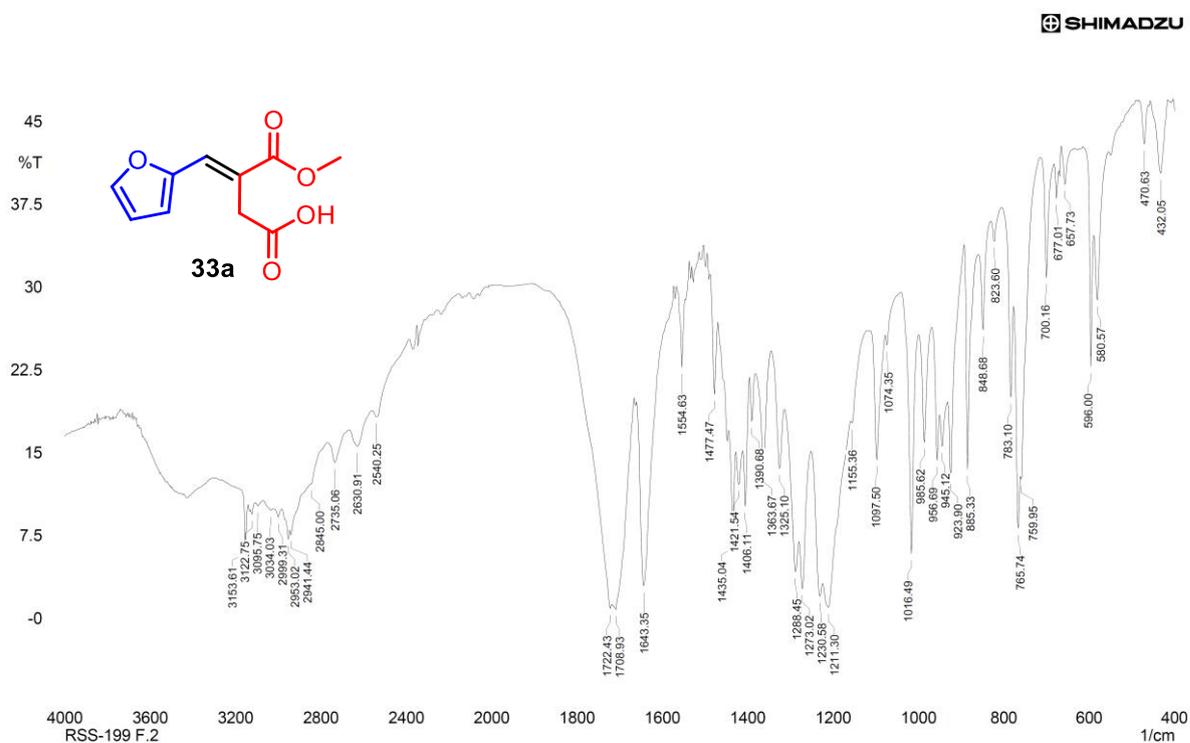


Figura A68. Espectro no IV (KBr) do ácido (E)-4-(furan-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enóico (**33a**).

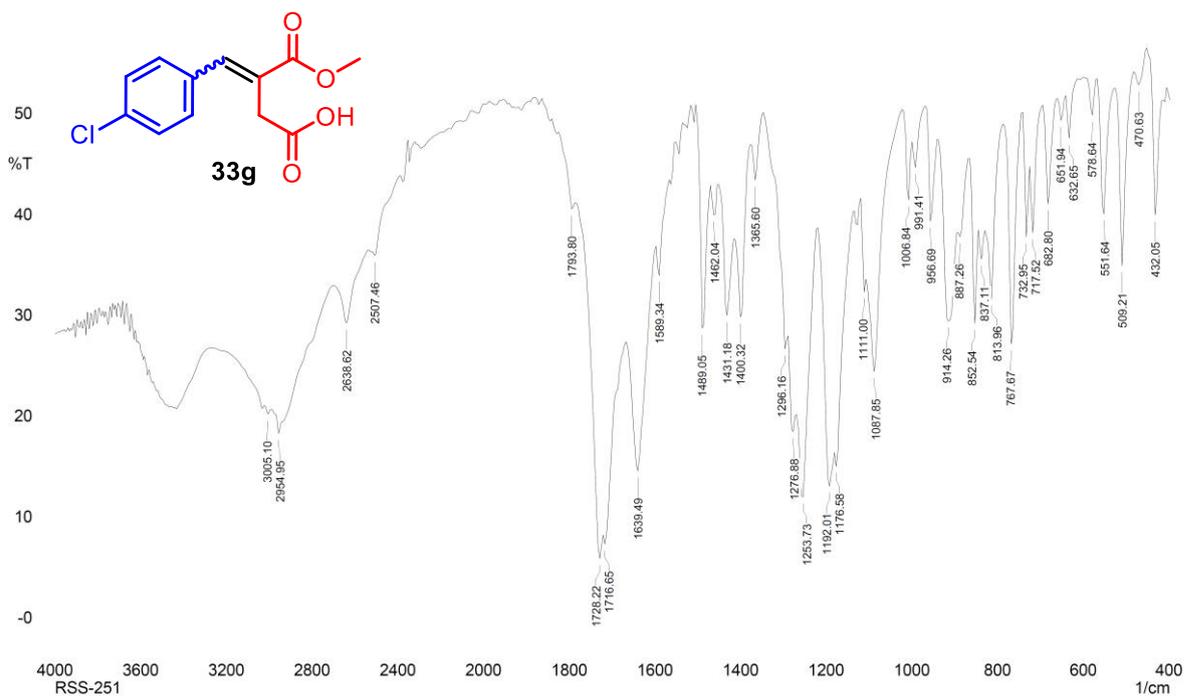


Figura A69. Espectro no IV (KBr) do ácido (*E*)-4-(4-clorofenil)-3-(metoxycarbonil)but-3-enóico (**33g**).

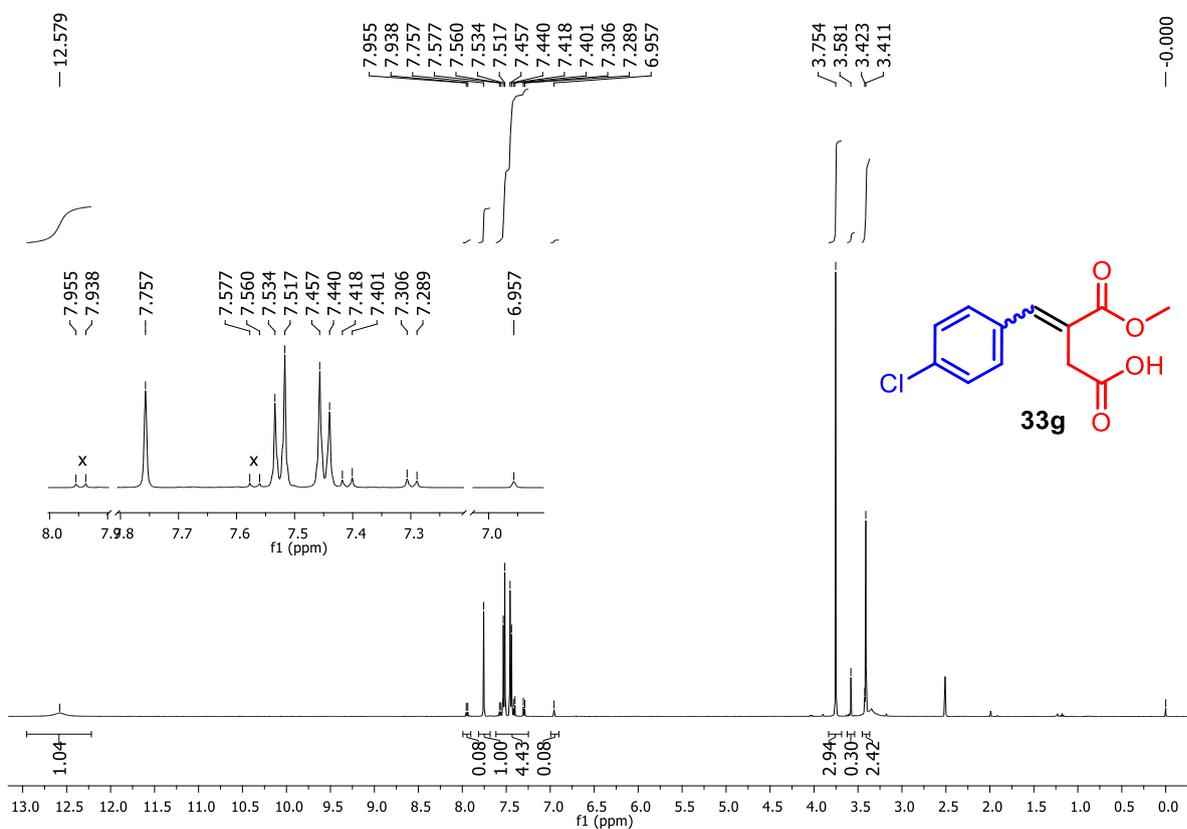


Figura A70. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **33g**.

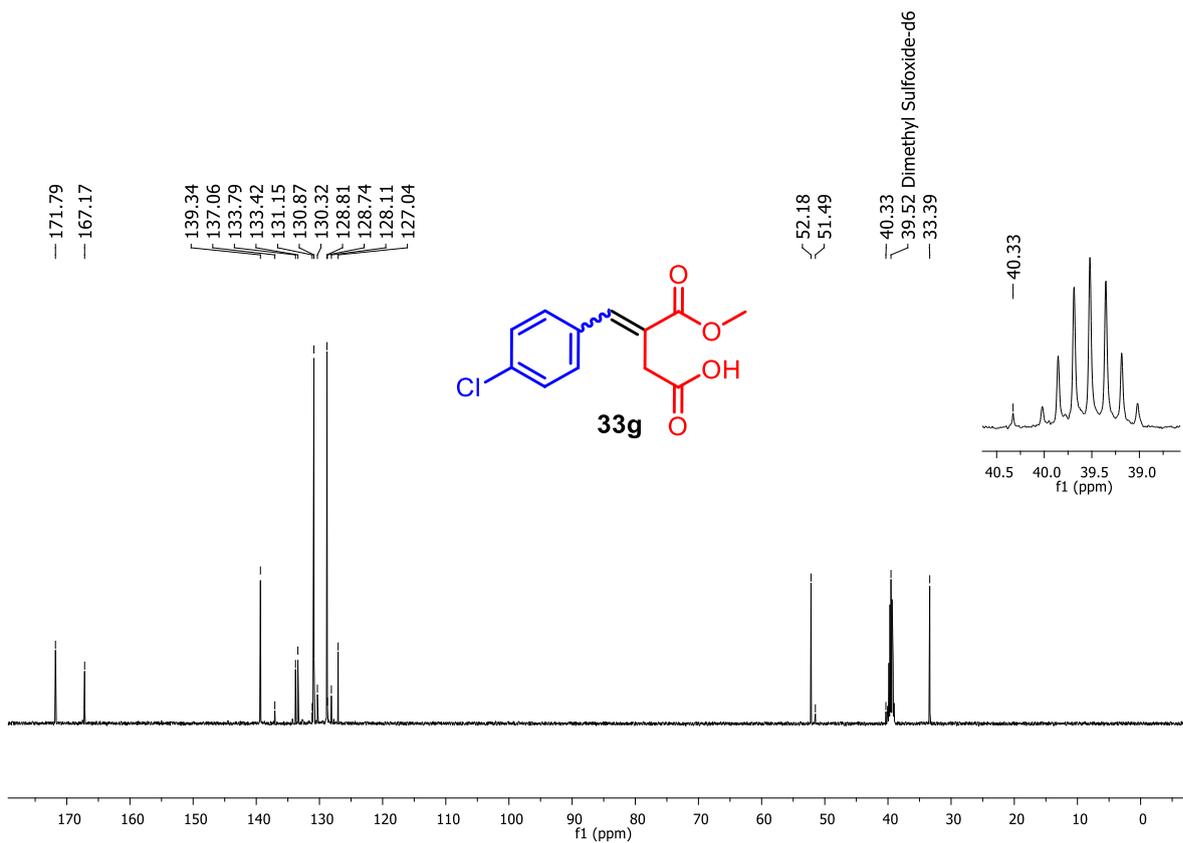


Figura A71. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **33g**.

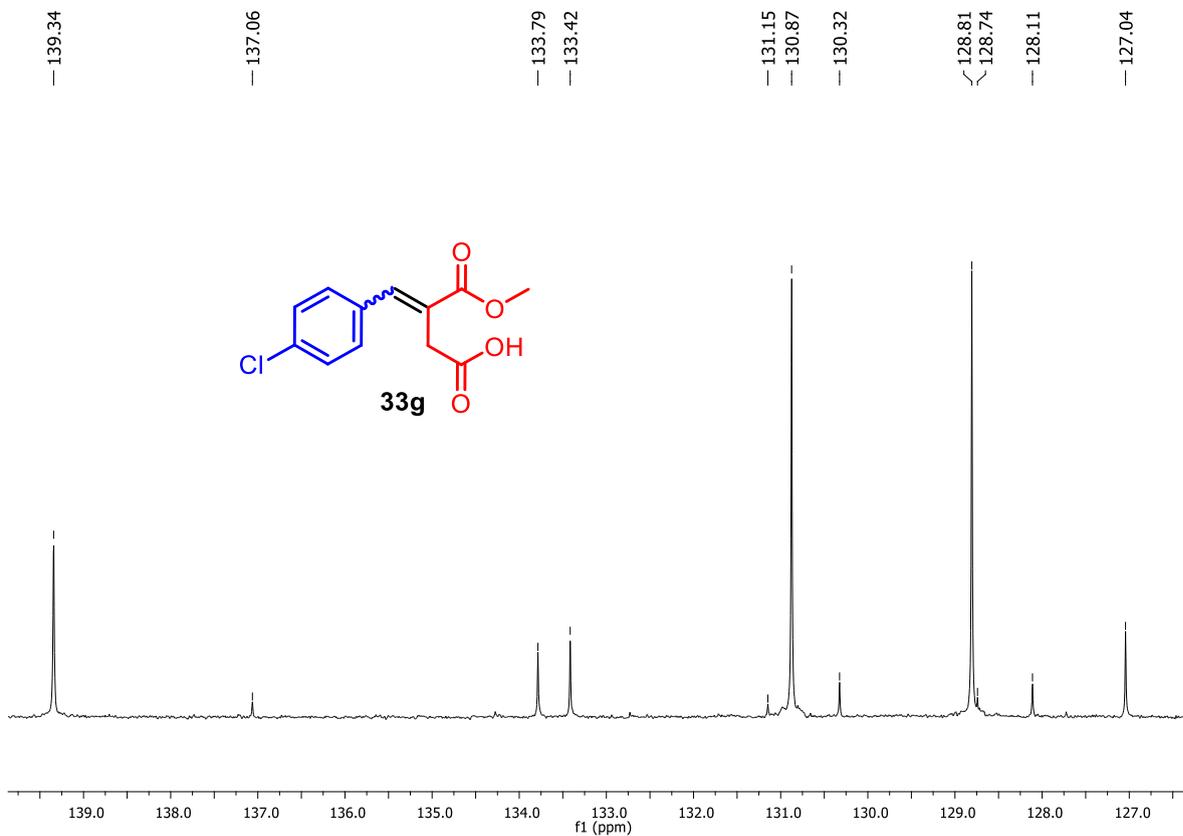


Figura A72. Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **33g**.

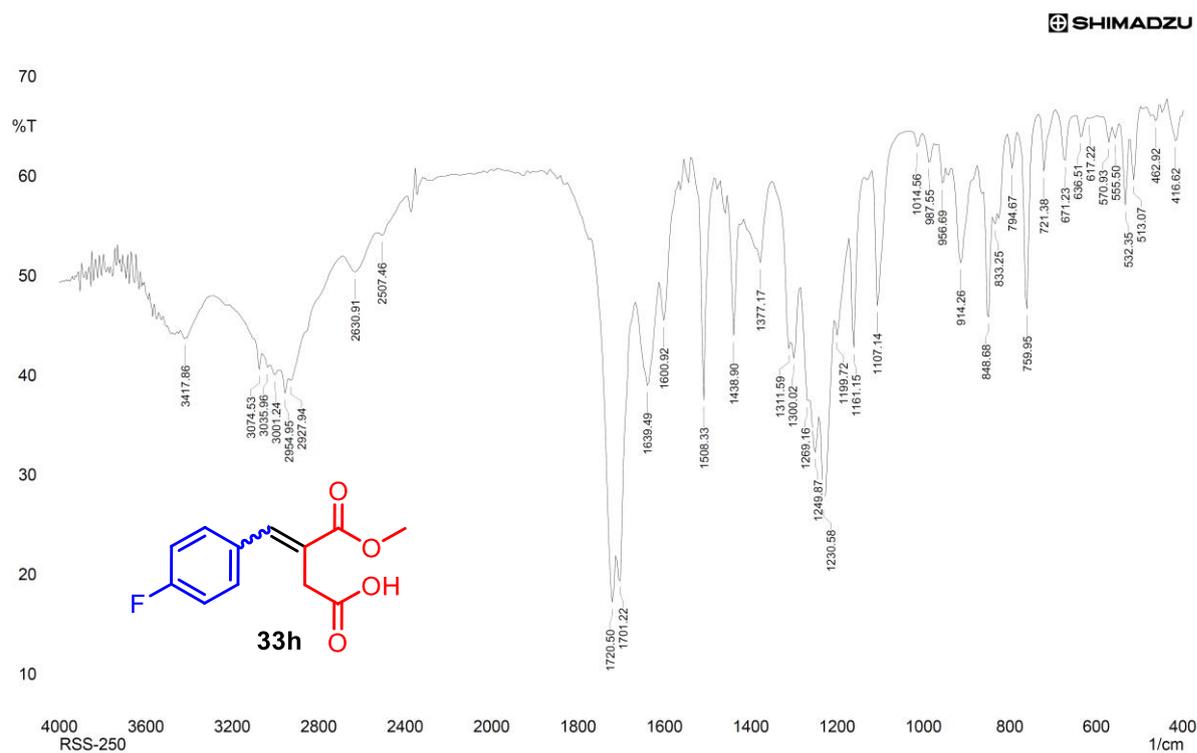


Figura A73. Espectro no IV (KBr) do ácido (*E*)-4-(4-fluorfenil)-3-(metoxicarbonil)but-3-enóico (**33h**).

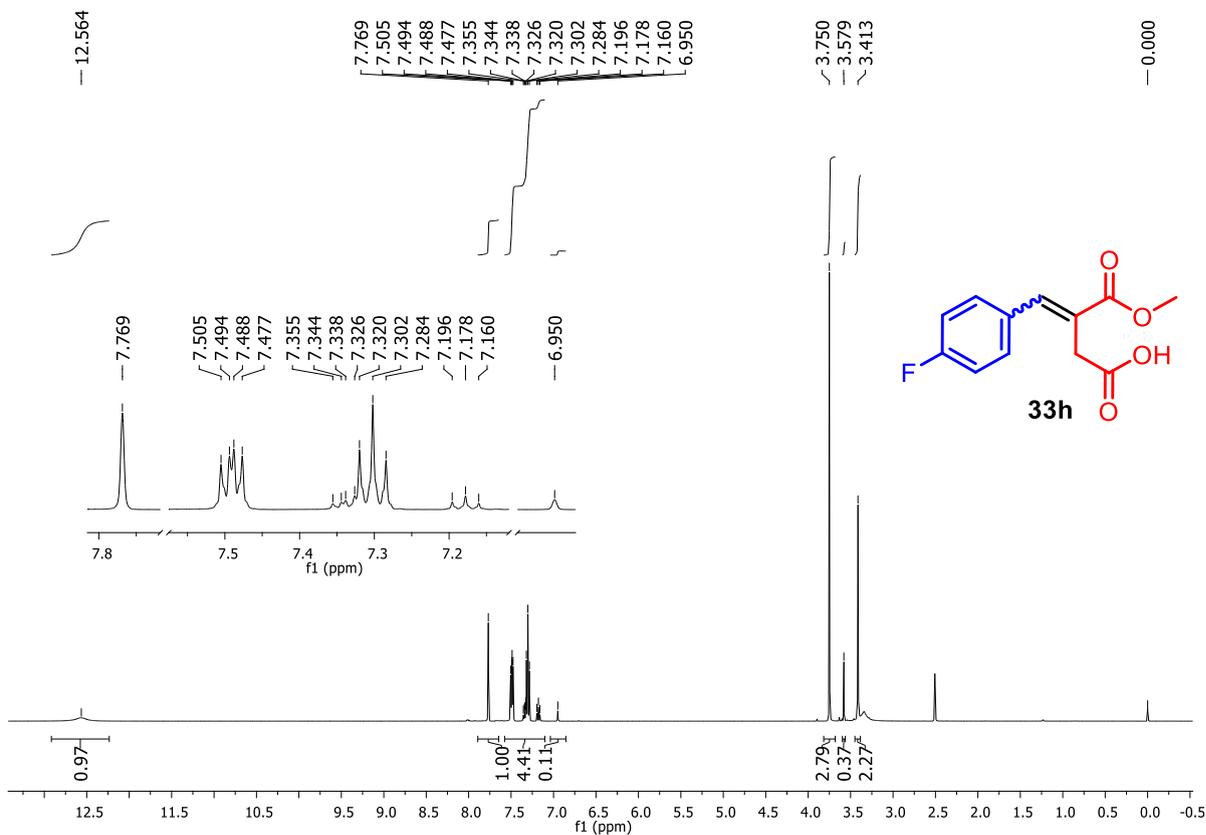


Figura A74. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **33h**.

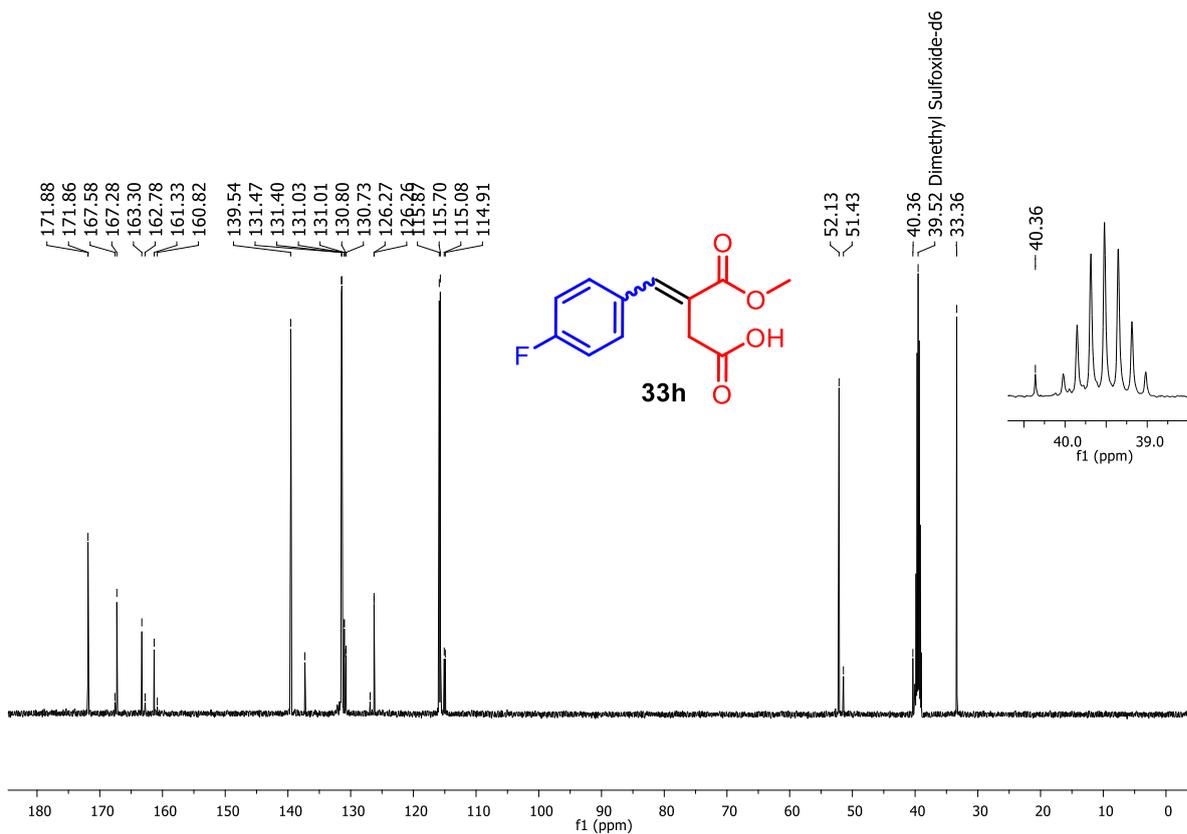


Figura A75. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **33h**.

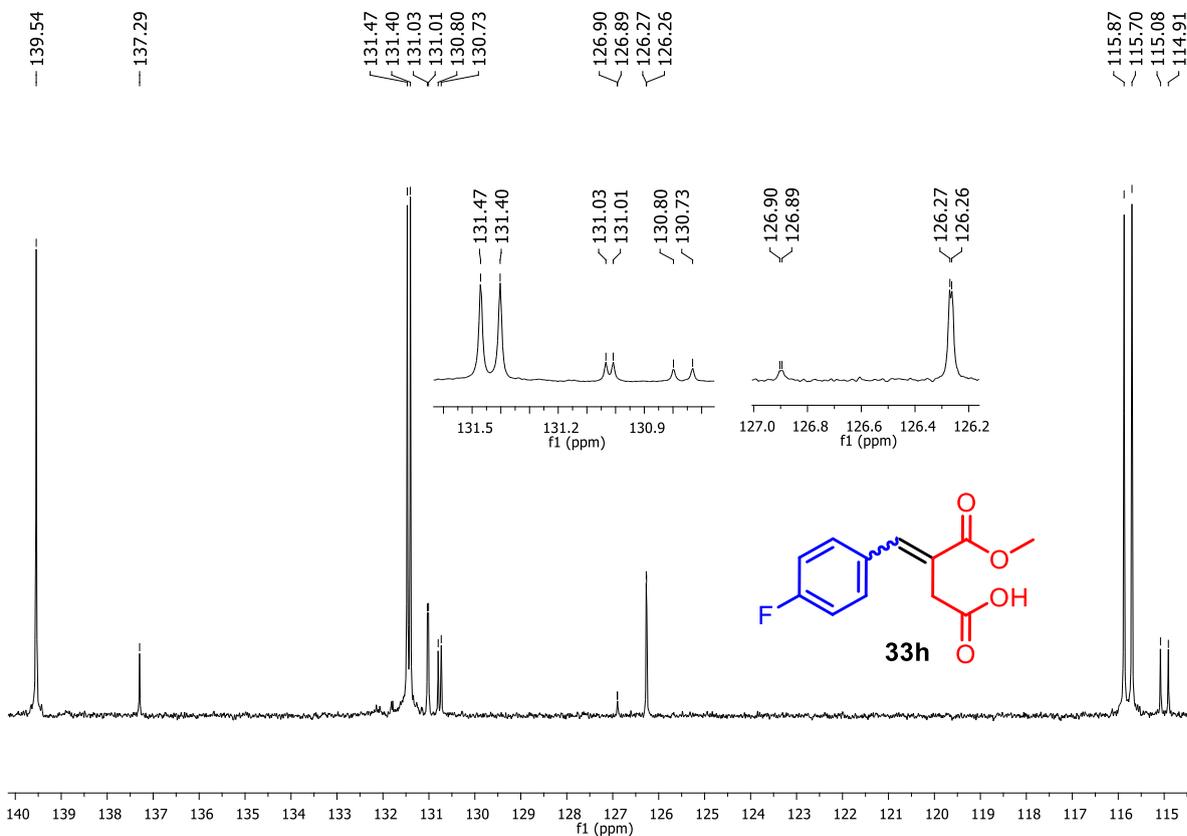


Figura A76. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **33h**.

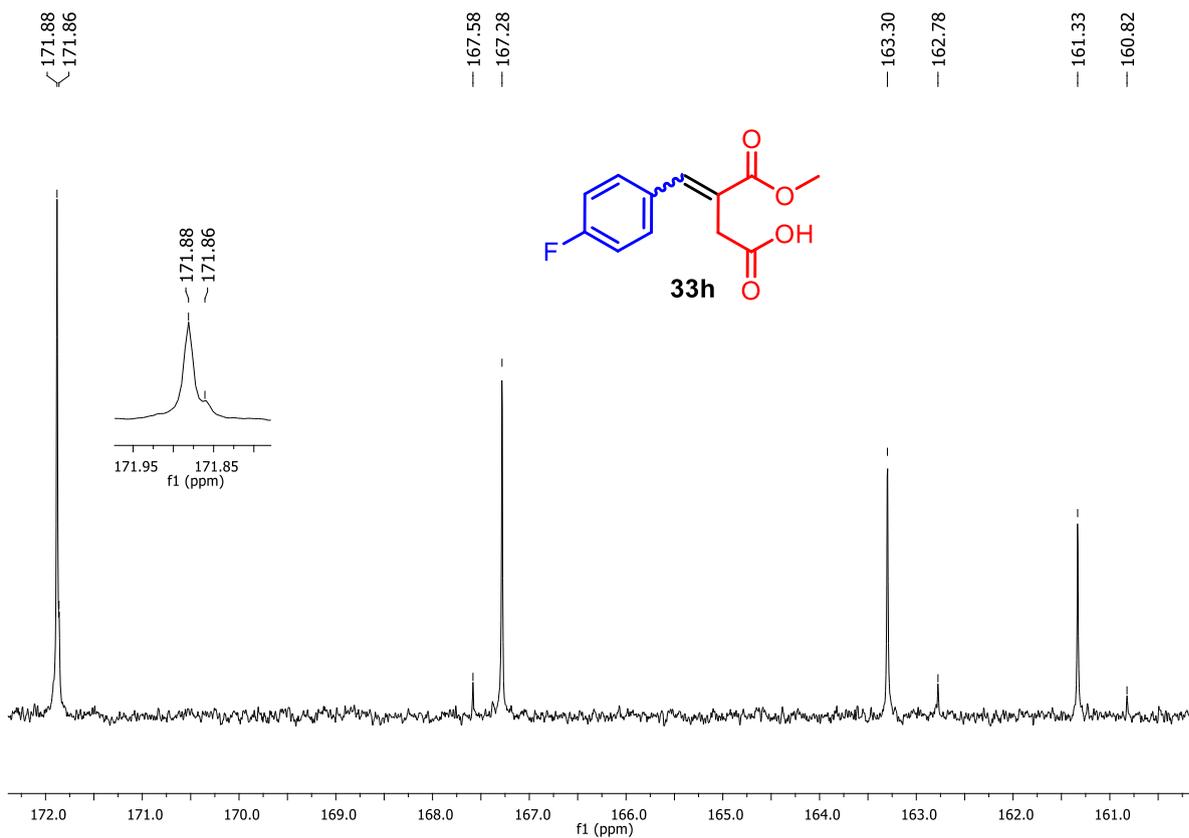


Figura A77. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **33h**.

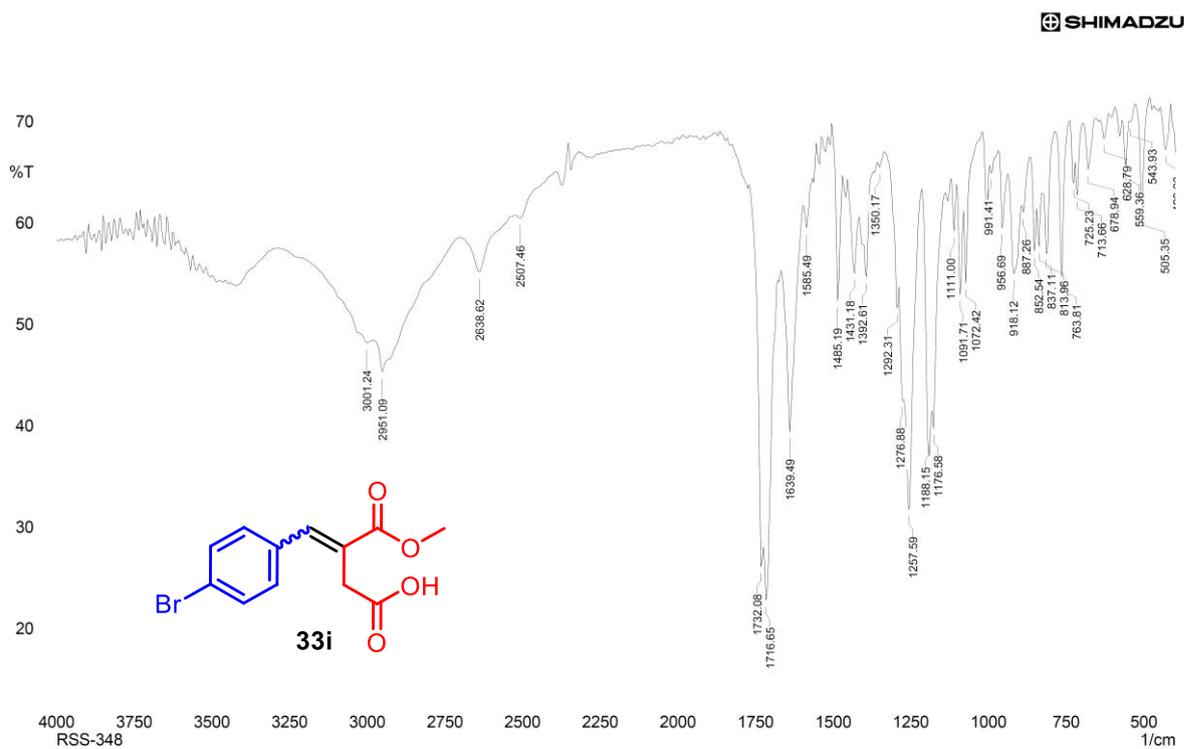


Figura A78. Espectro no IV (KBr) do ácido (*E*)-4-(4-bromofenil)-3-(metoxicarbonil)but-3-enóico (**33i**).

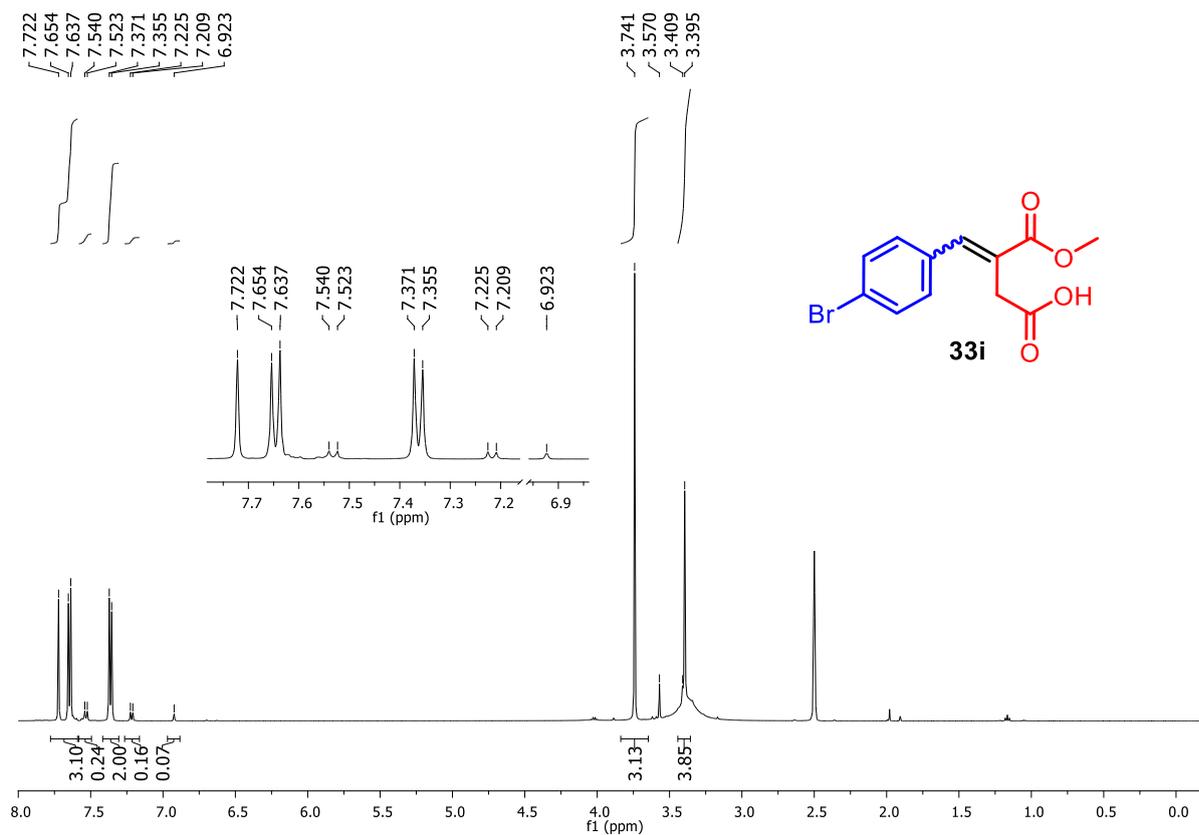


Figura A79. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **33i**.

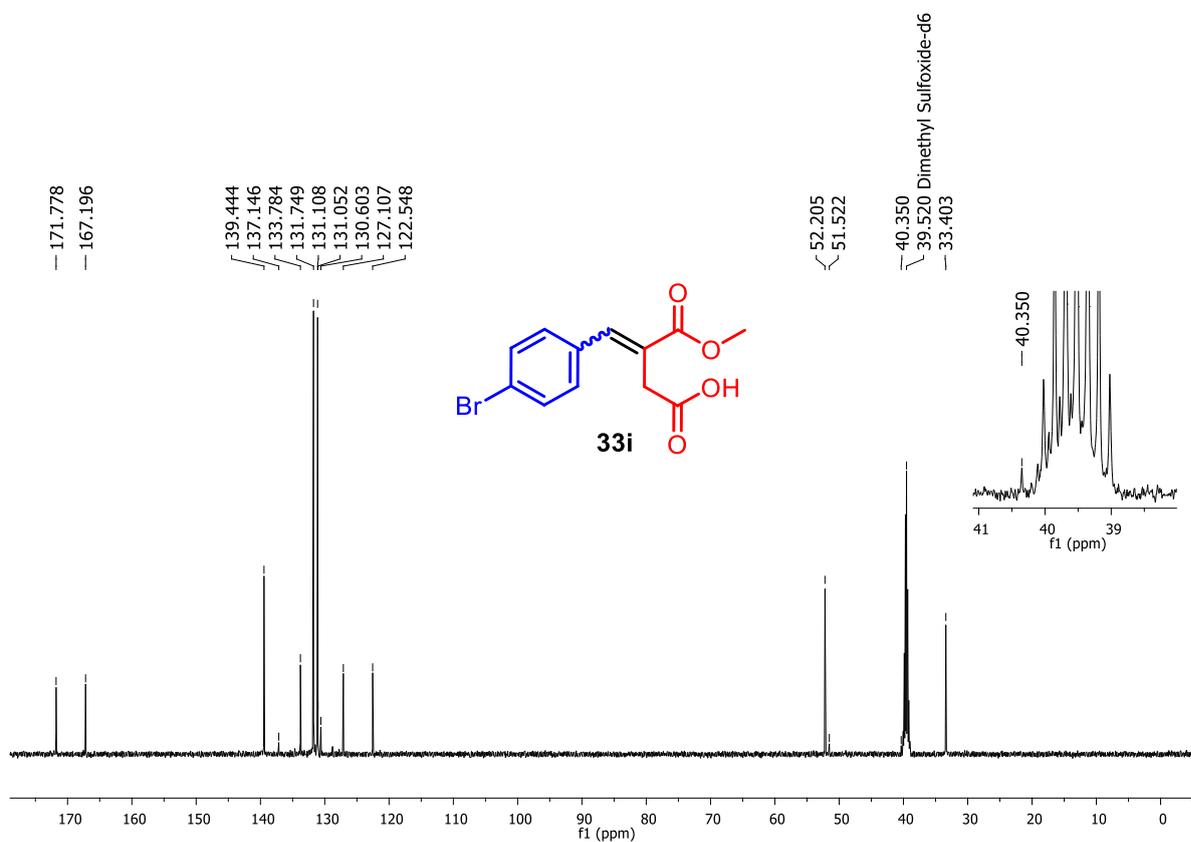


Figura A80. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **33i**.

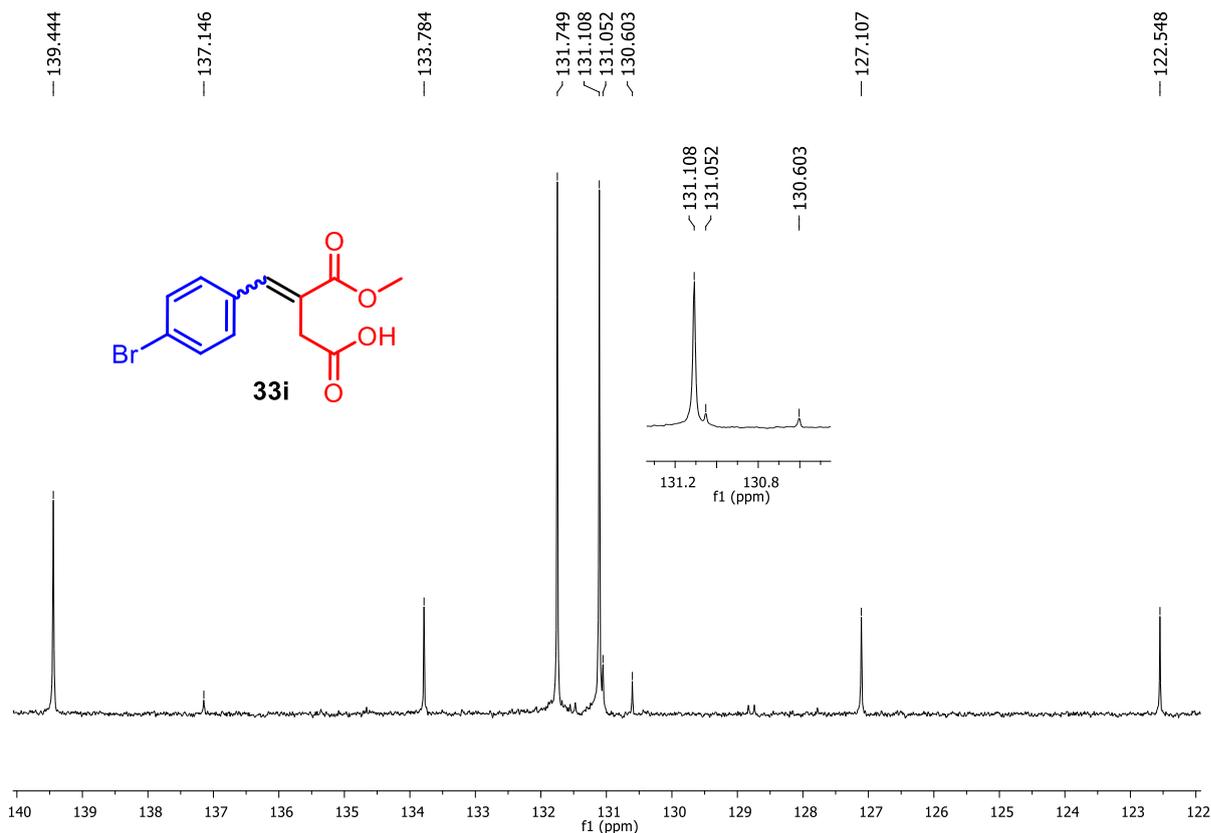


Figura A81. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **33i**.

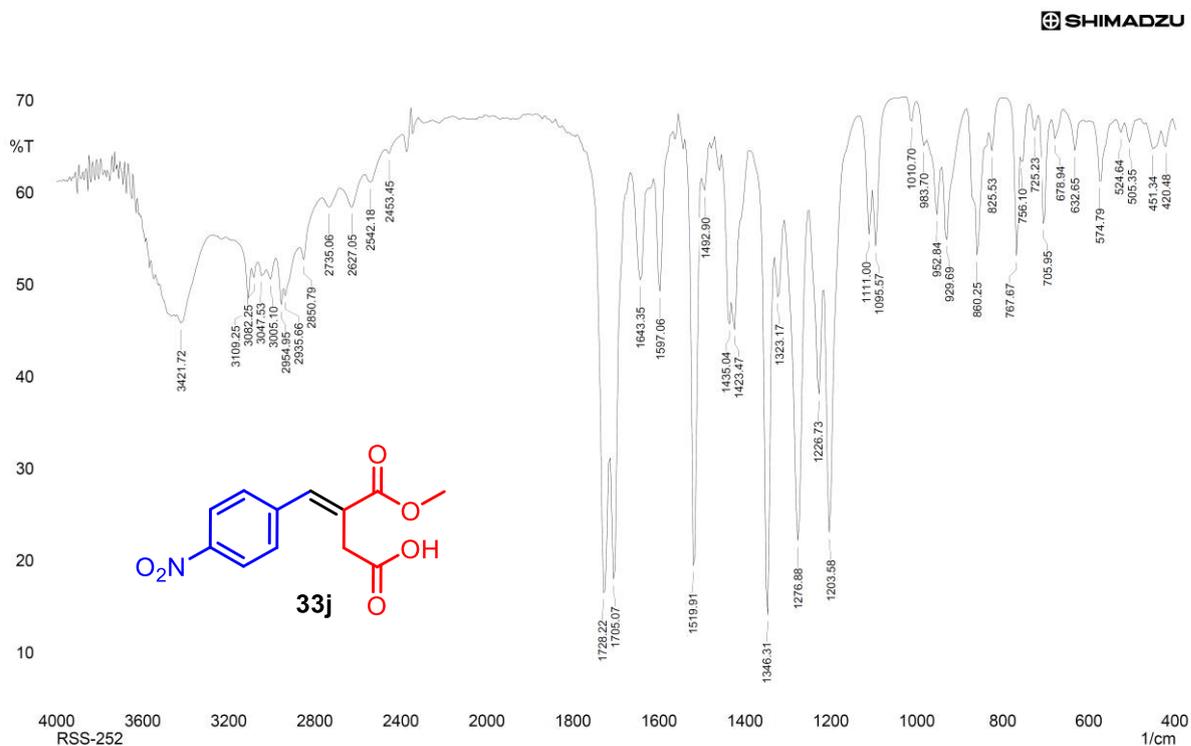


Figura A82. Espectro no IV (KBr) do ácido (*E*)-4-(4-nitrofenil)-3-(metoxycarbonil)but-3-enóico (**33j**).

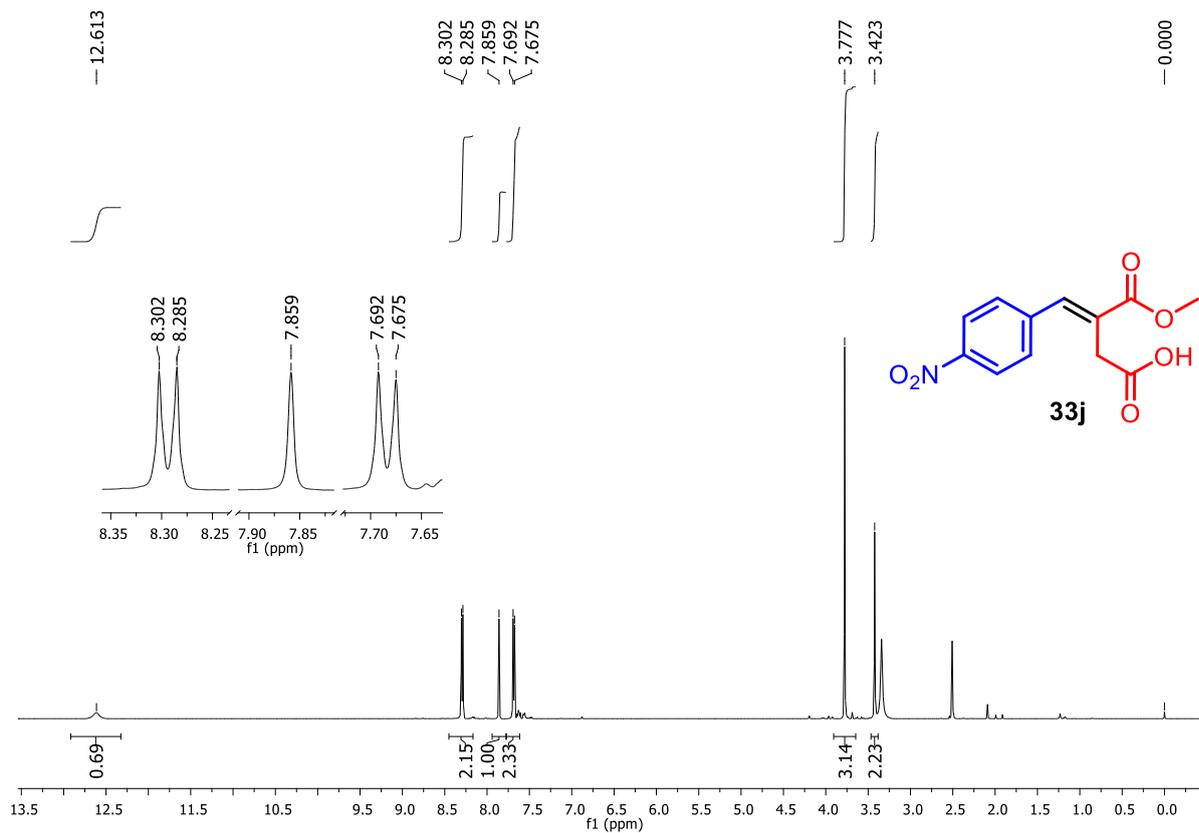


Figura A83. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **33j**.

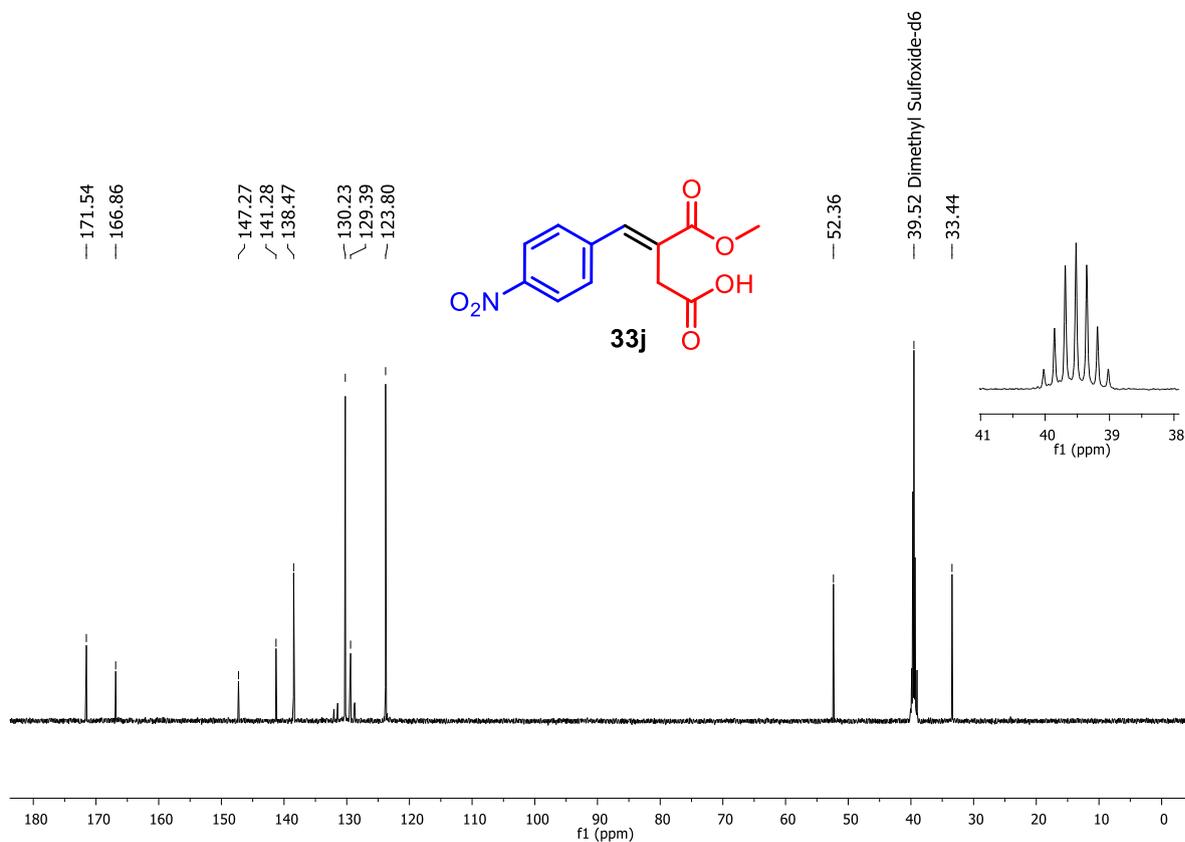


Figura A84. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **33j**.

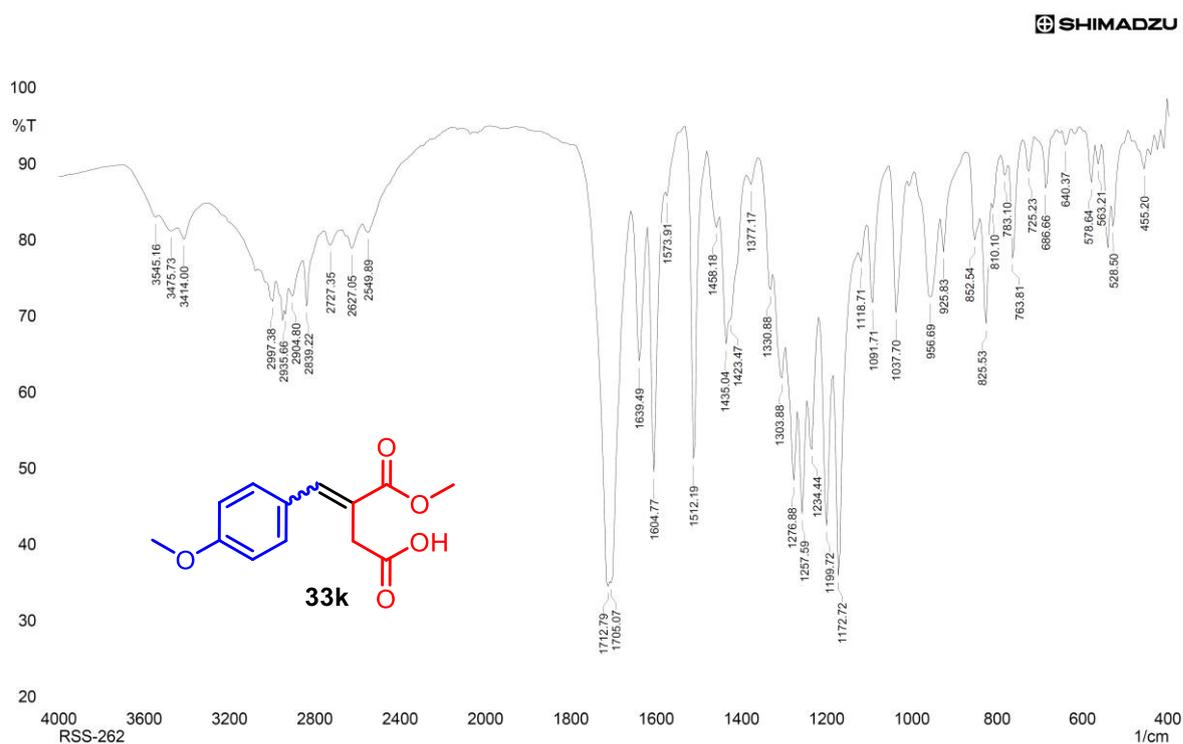


Figura A85. Espectro no IV (KBr) do ácido (*E*)-4-(4-metoxifenil)-3-(metoxicarbonil)but-3-enóico (**33k**).

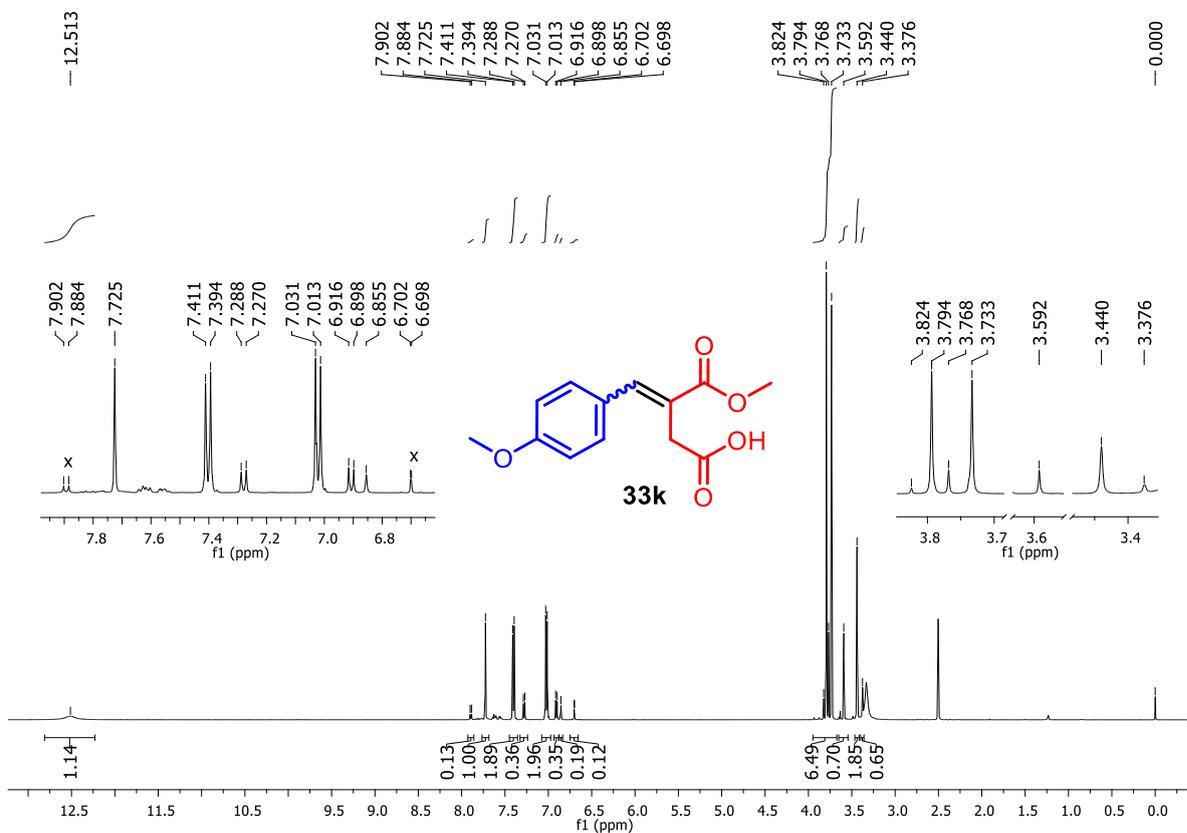


Figura A86. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **33k**.

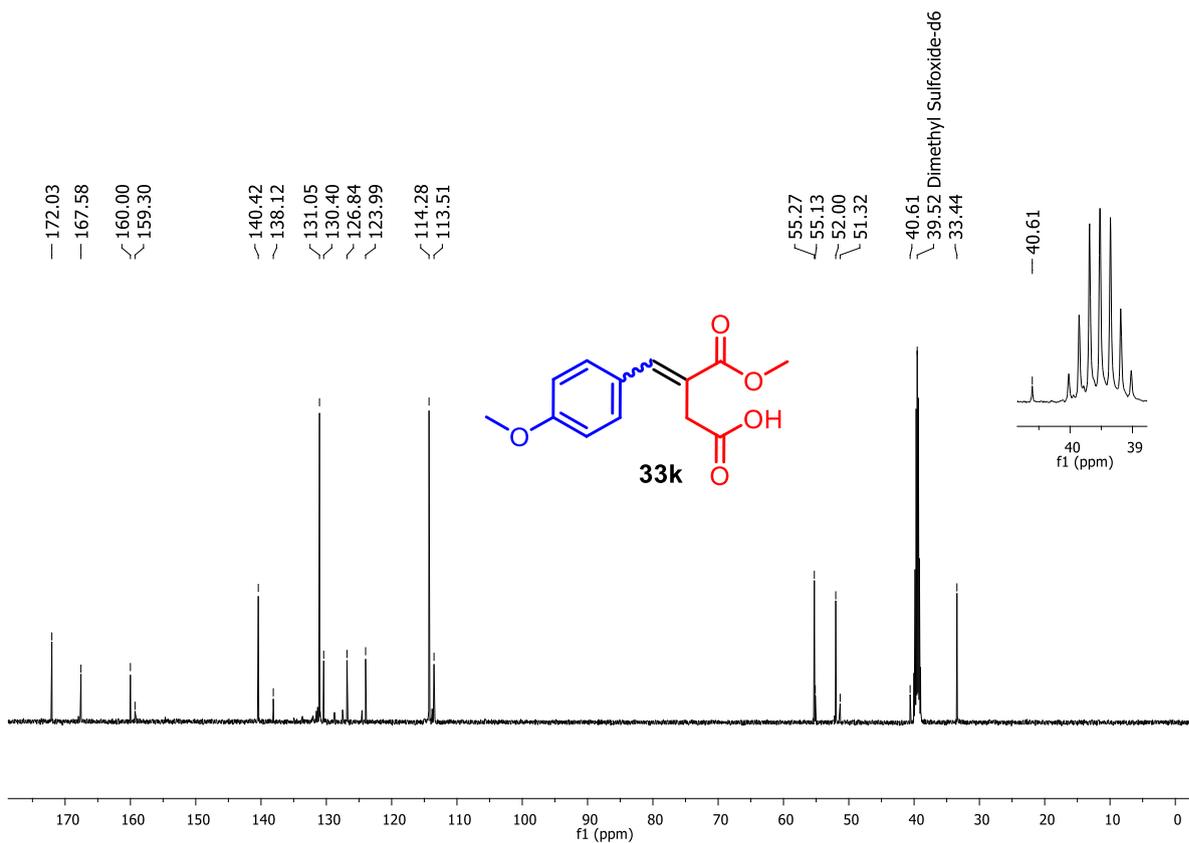


Figura A87. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **33k**.

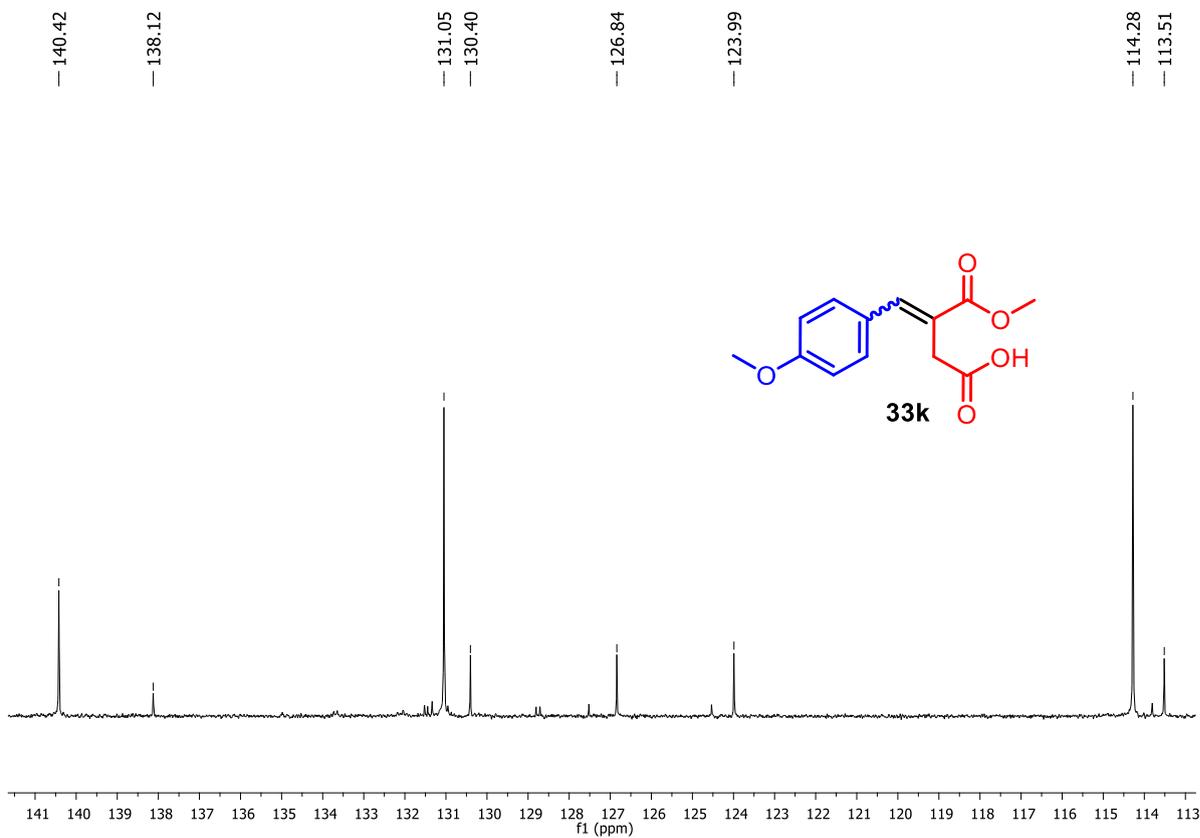


Figura A88. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **33k**.

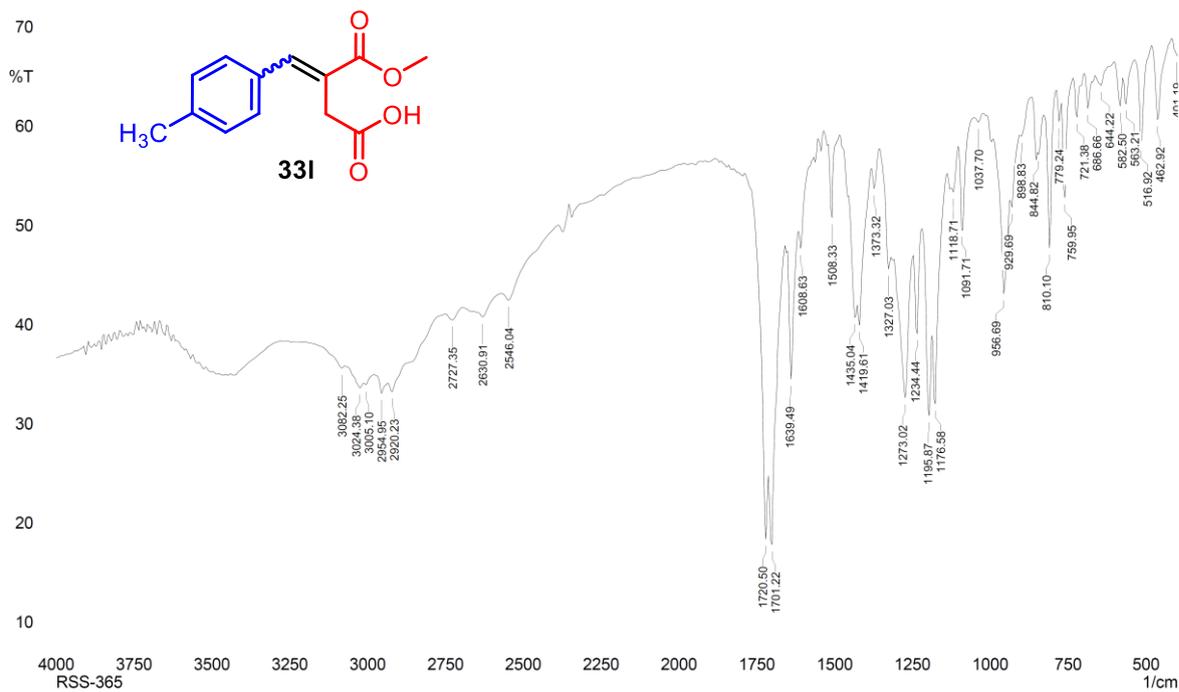


Figura A89. Espectro no IV (KBr) do ácido (*E*)-4-(4-metilfenil)-3-(metoxicarbonil)but-3-enóico (**331**).

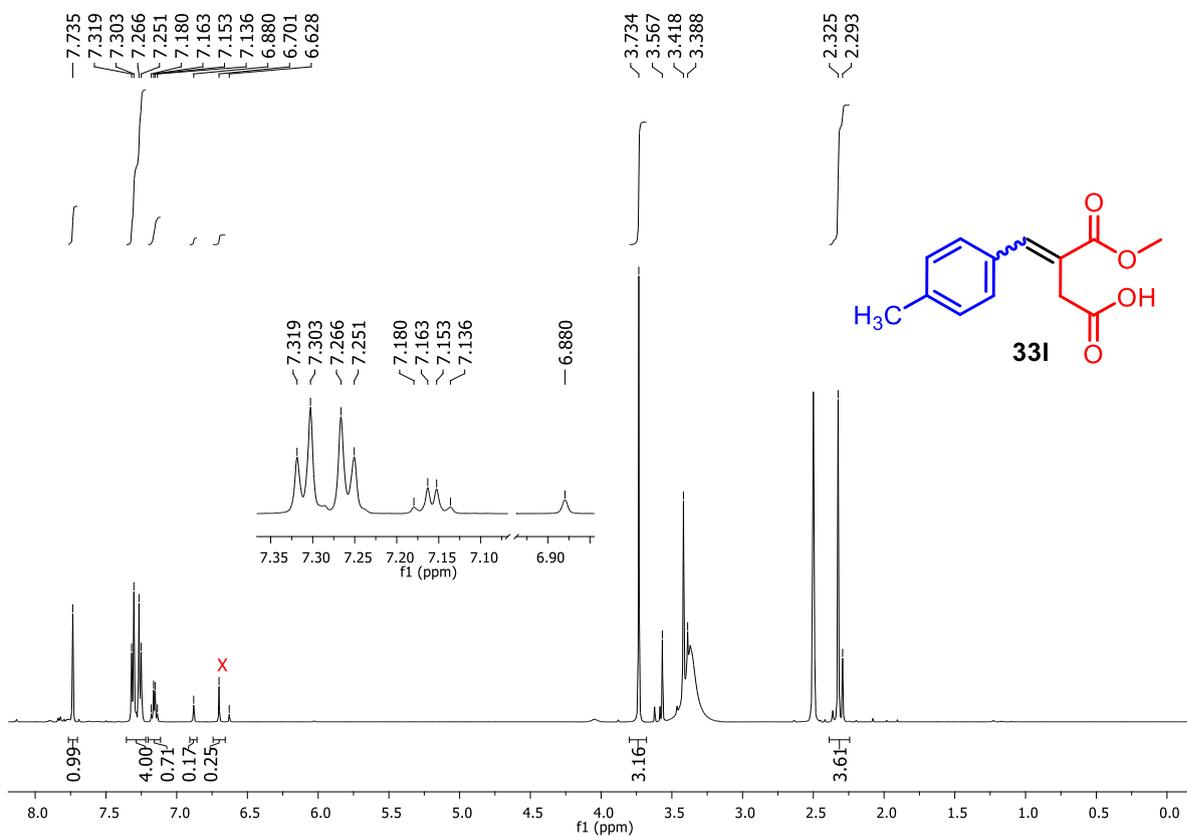


Figura A90. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **331**.

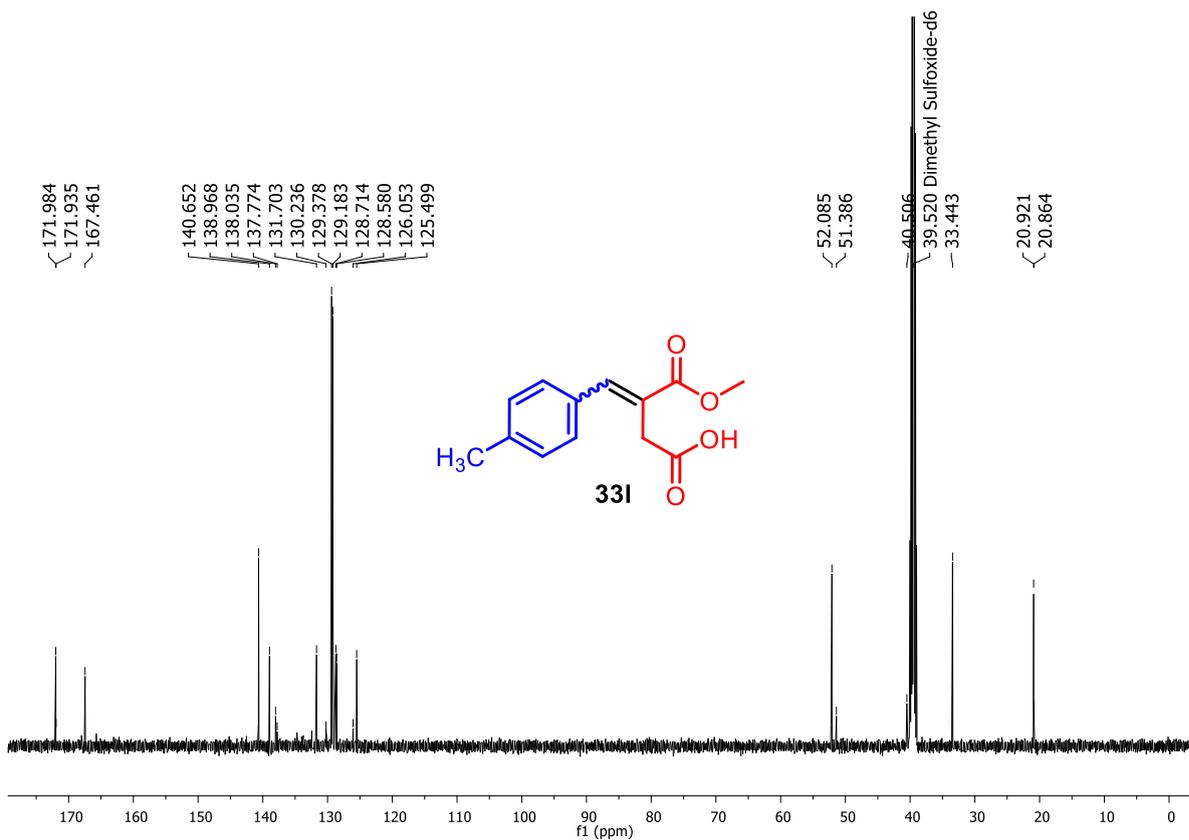


Figura A91. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **33I**.

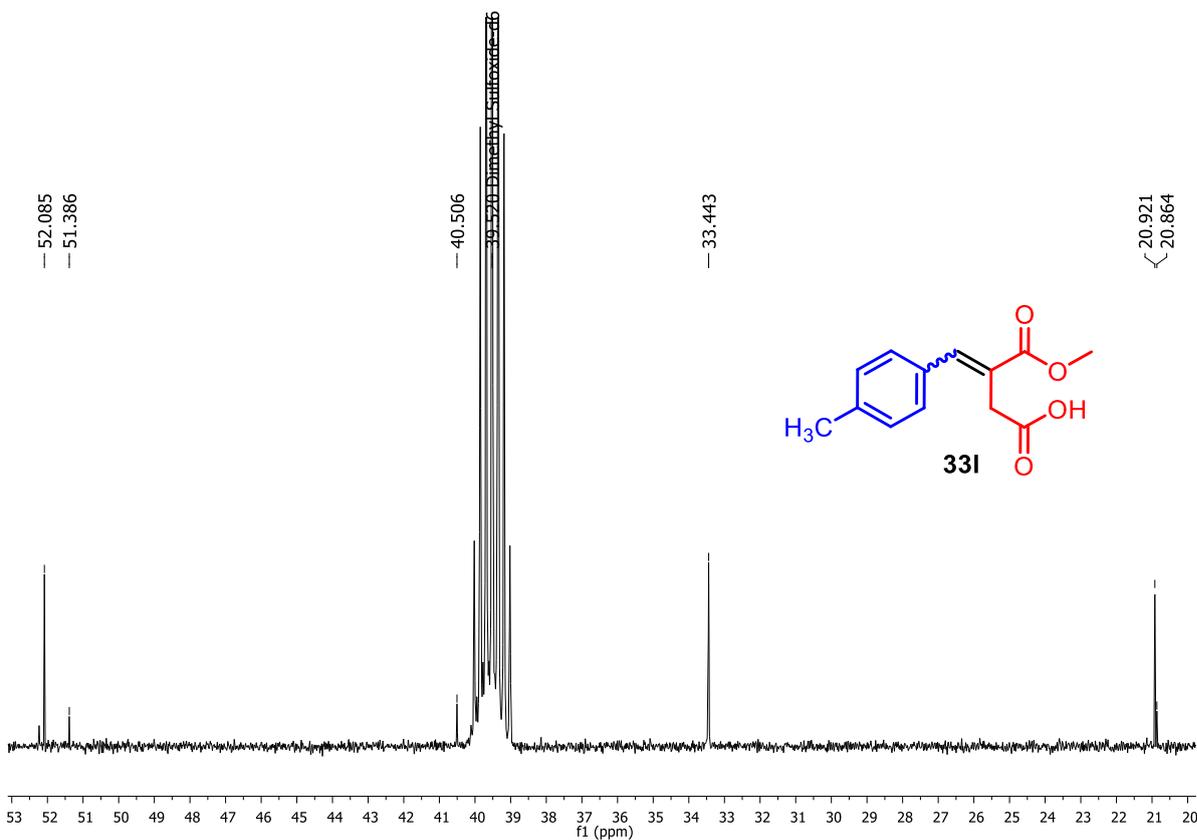


Figura A92. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **33I**.

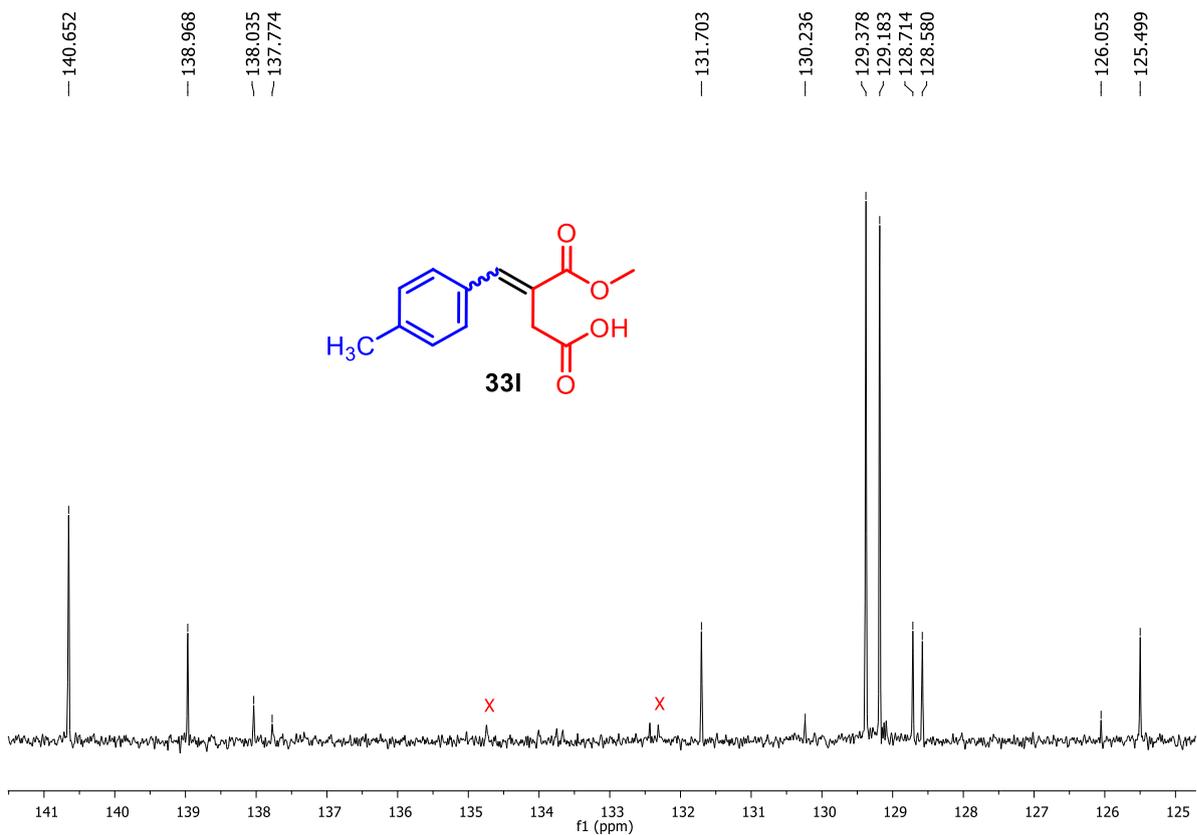


Figura A93. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **331**.

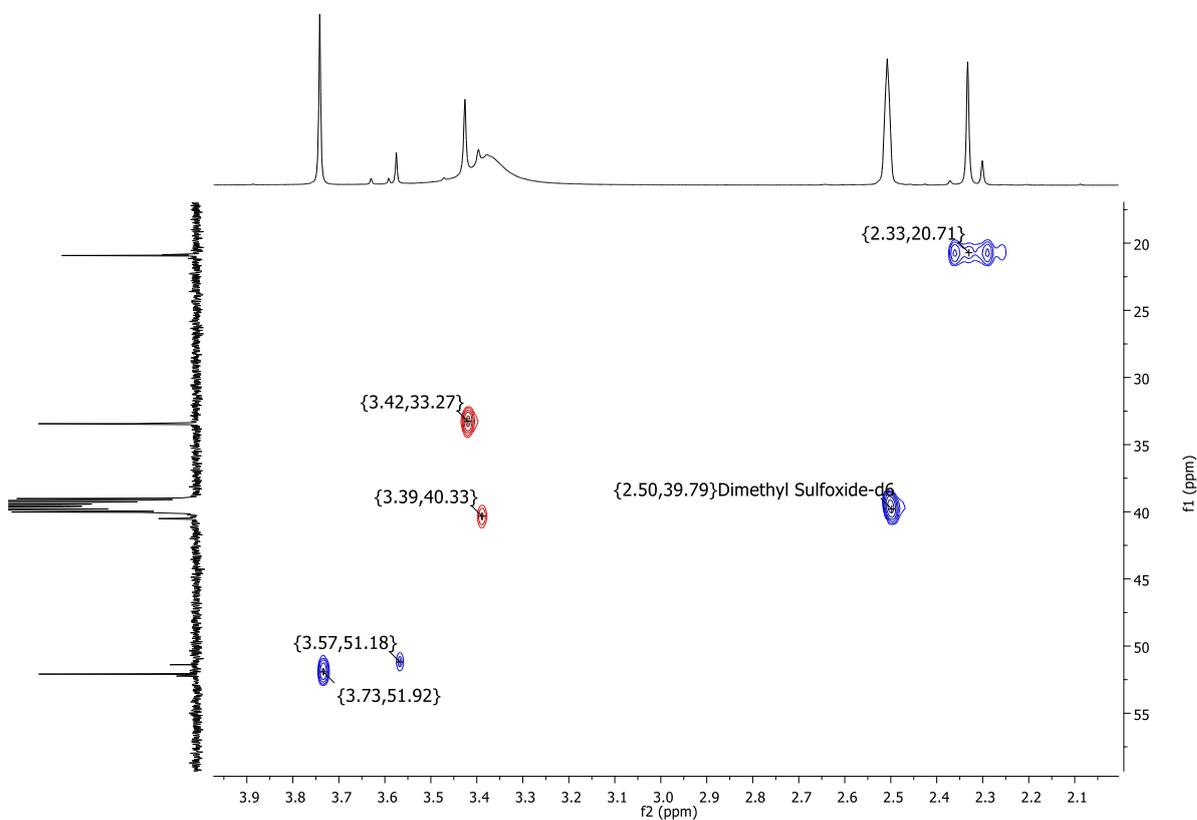


Figura A94. Expansão do mapa de contorno HSQC (DMSO- $\text{d}_6$ ) de **331**.

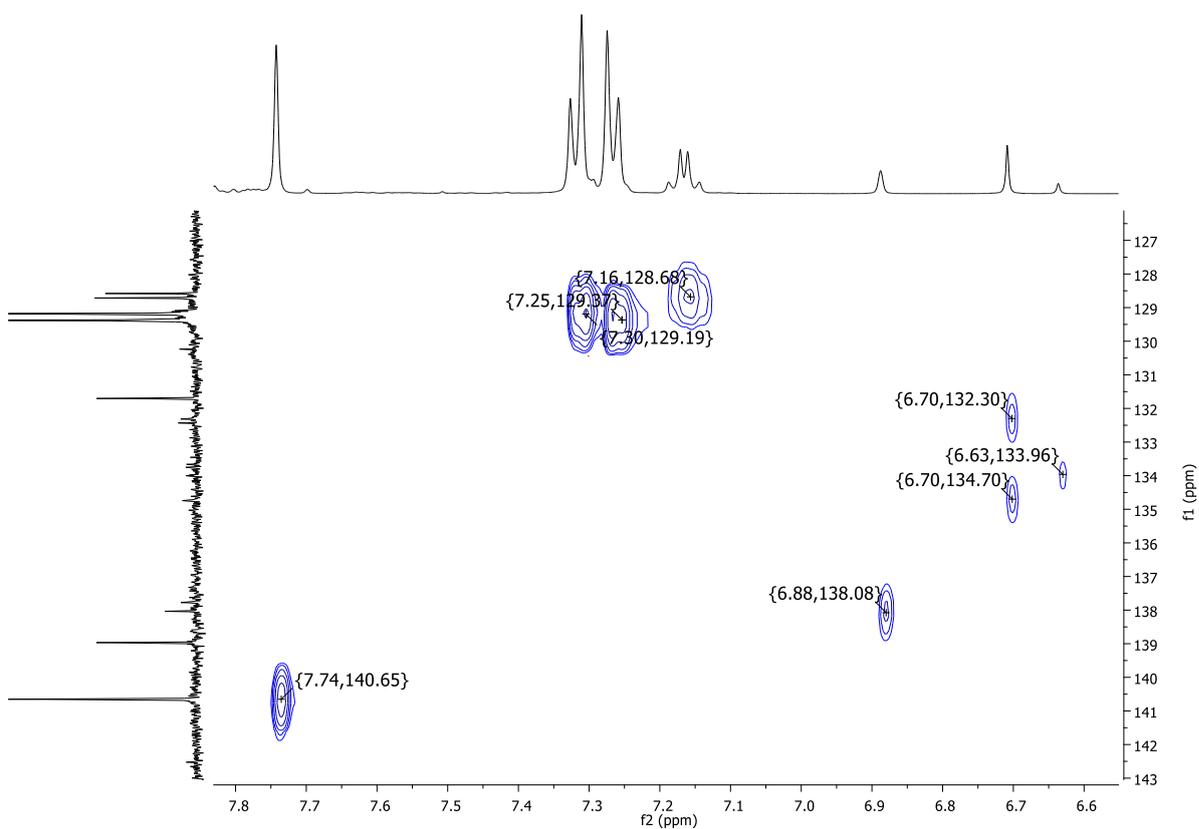


Figura A95. Expansão do mapa de contorno HSQC (DMSO-d<sub>6</sub>) de **331**.

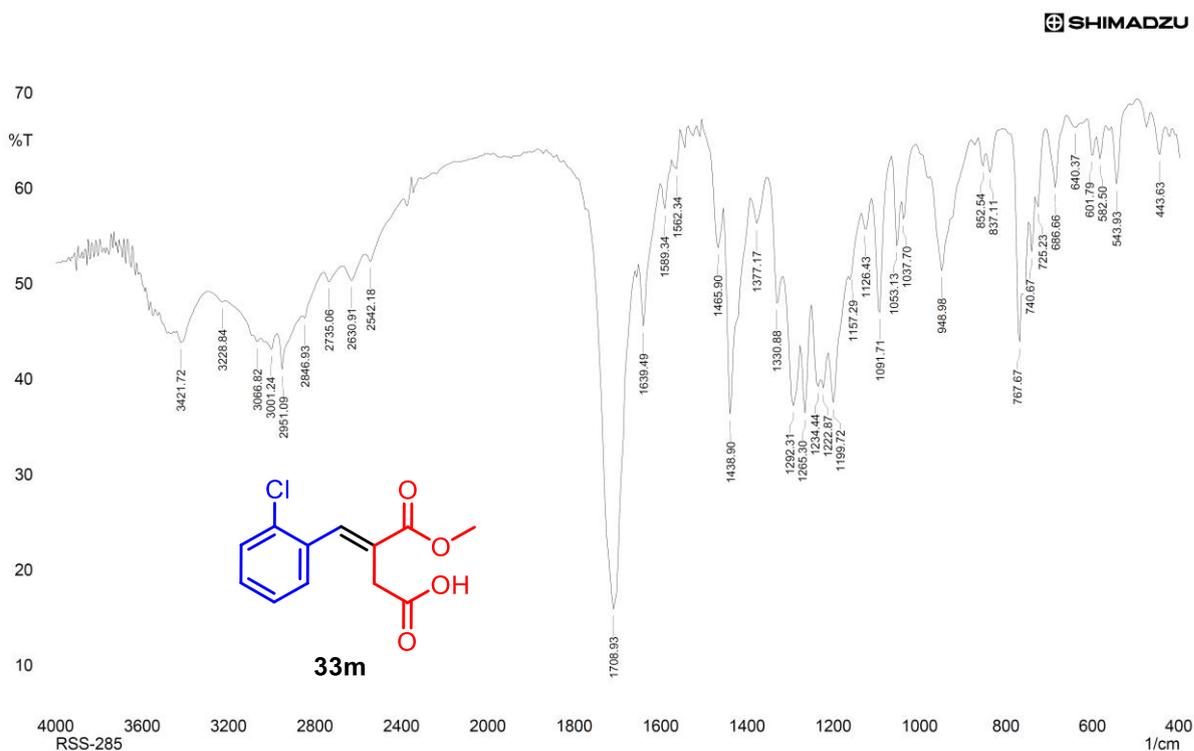


Figura A96. Espectro no IV (KBr) do ácido (*E*)-4-(2-clorofenil)-3-(metoxicarbonil)but-3-enóico (**33m**).

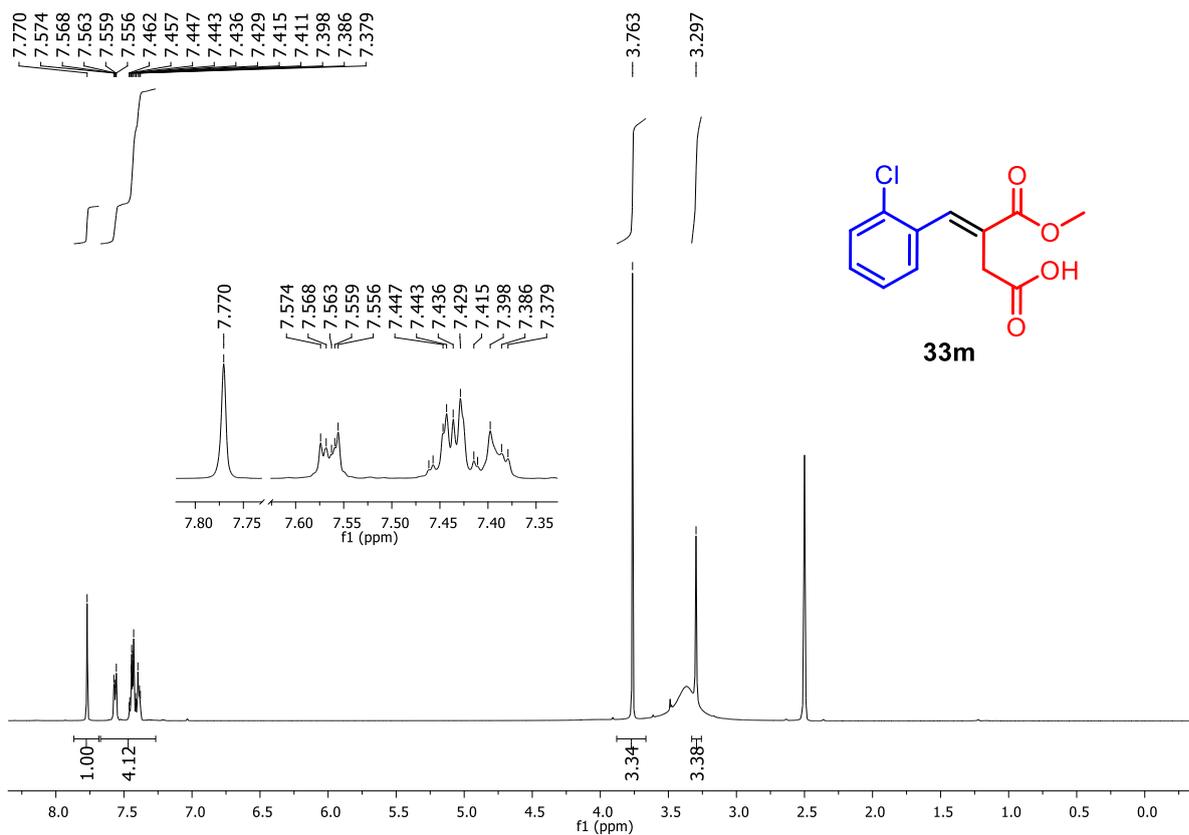


Figura A97. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **33m**.

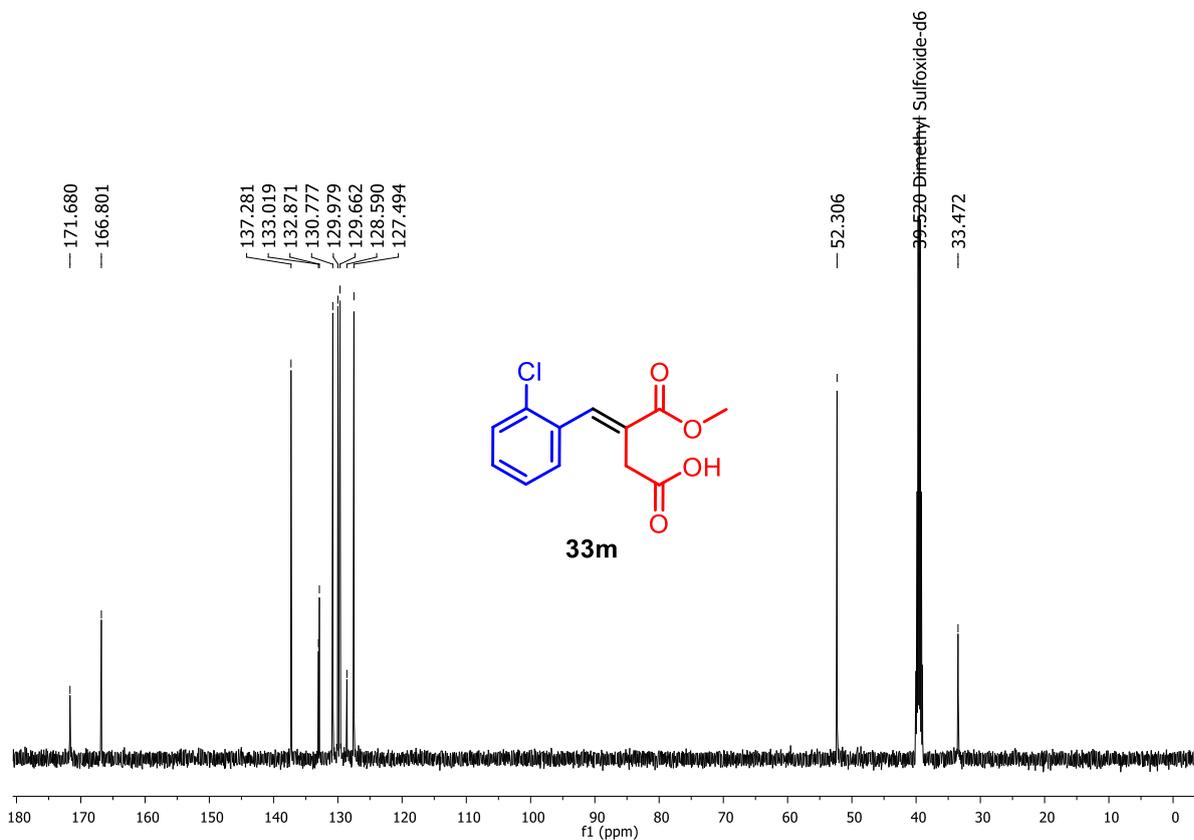


Figura A98. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **33m**.

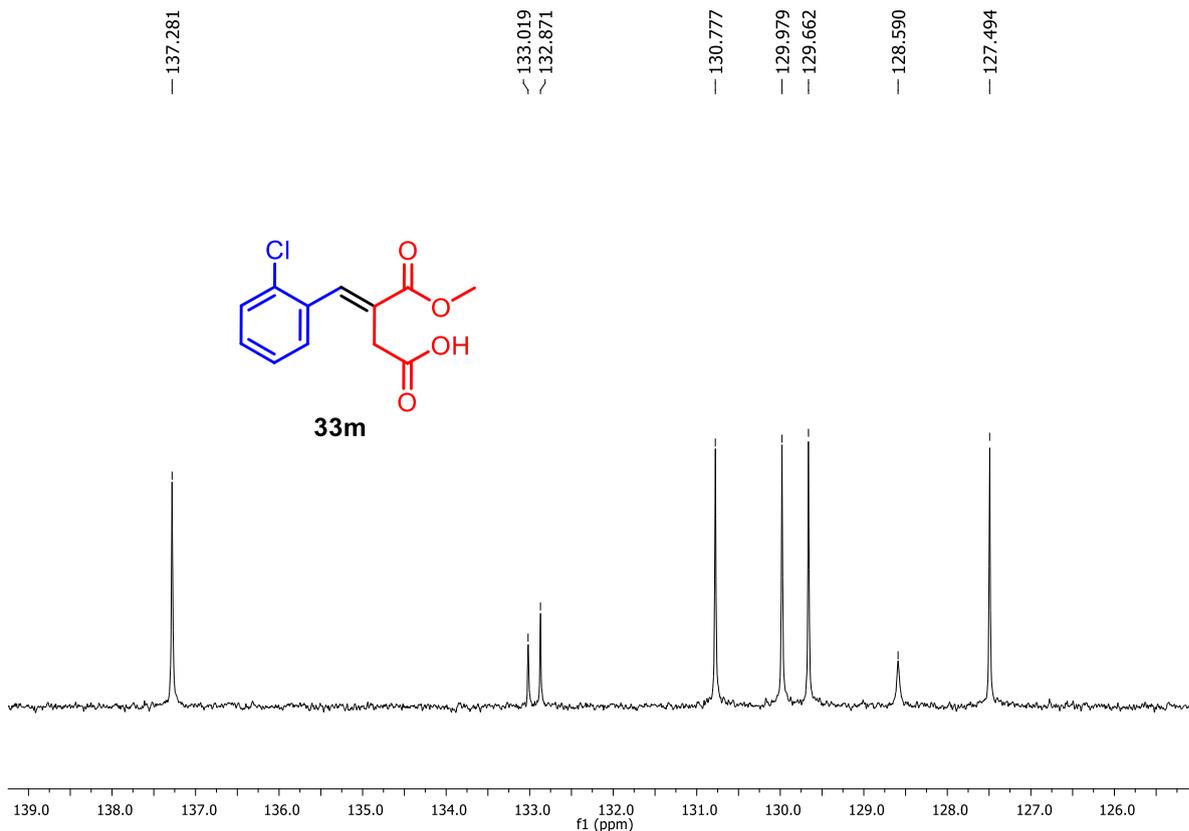


Figura A99. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **33m**.

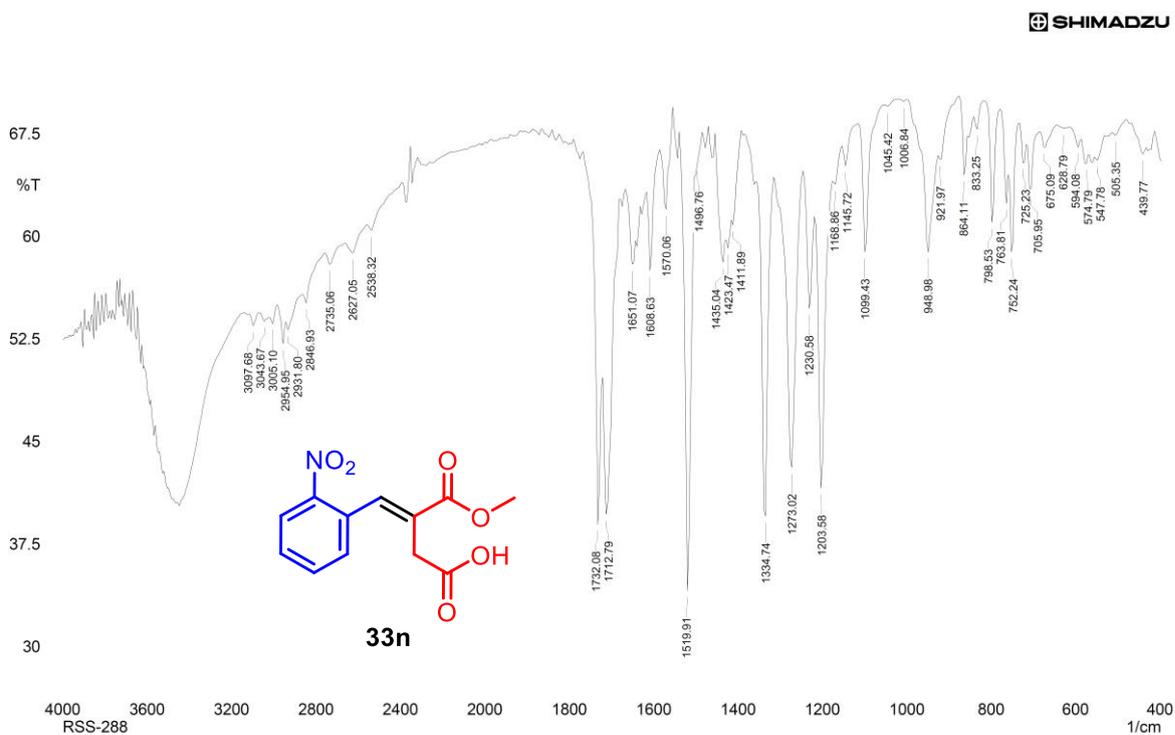


Figura A100. Espectro no IV (KBr) do ácido (*E*)-4-(2-nitrofenil)-3-(metoxicarbonil)but-3-enóico (**33n**).

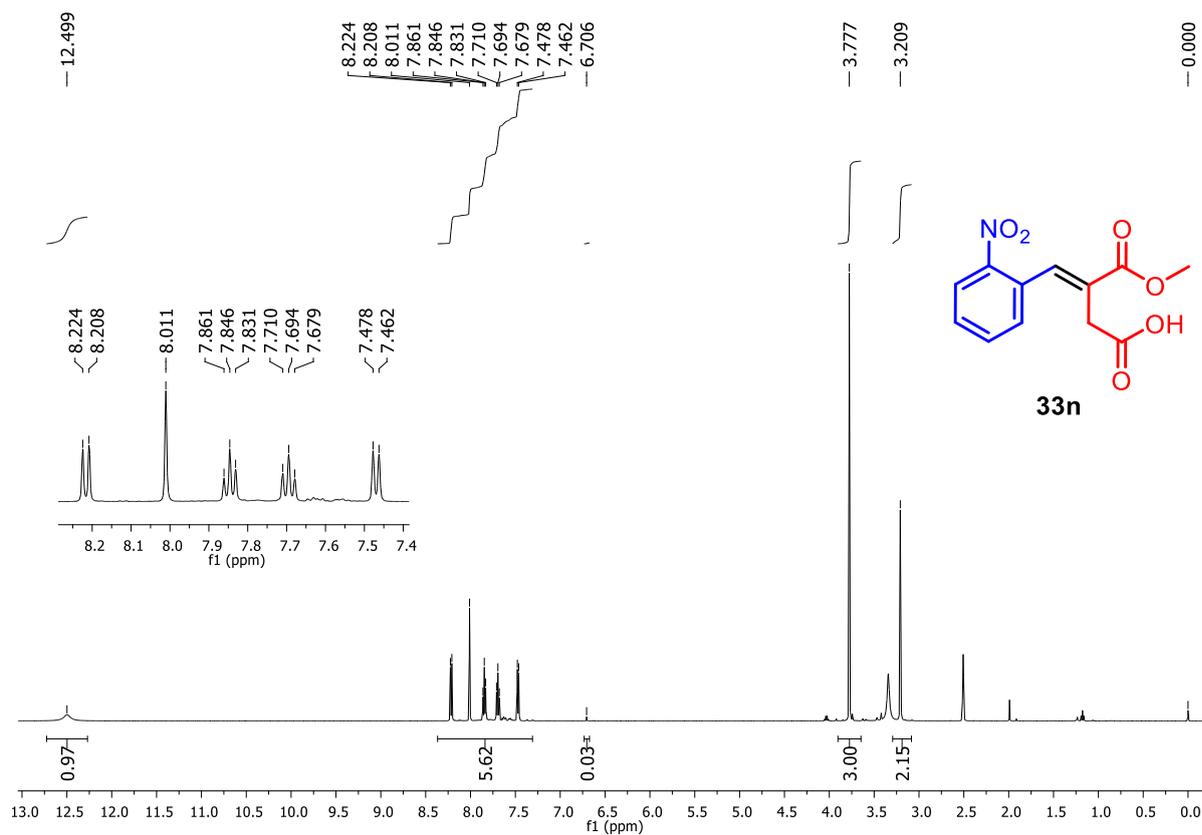


Figura A101. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **33n**.

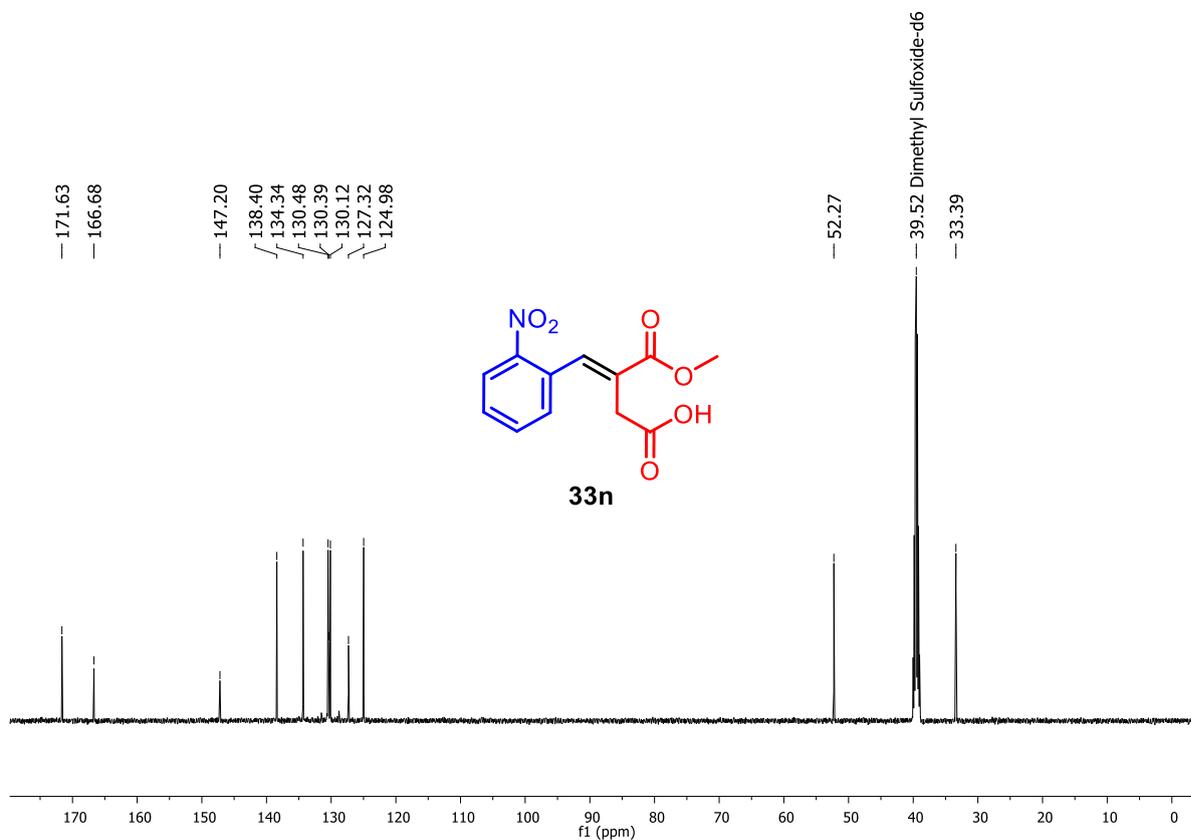


Figura A102. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **33n**.

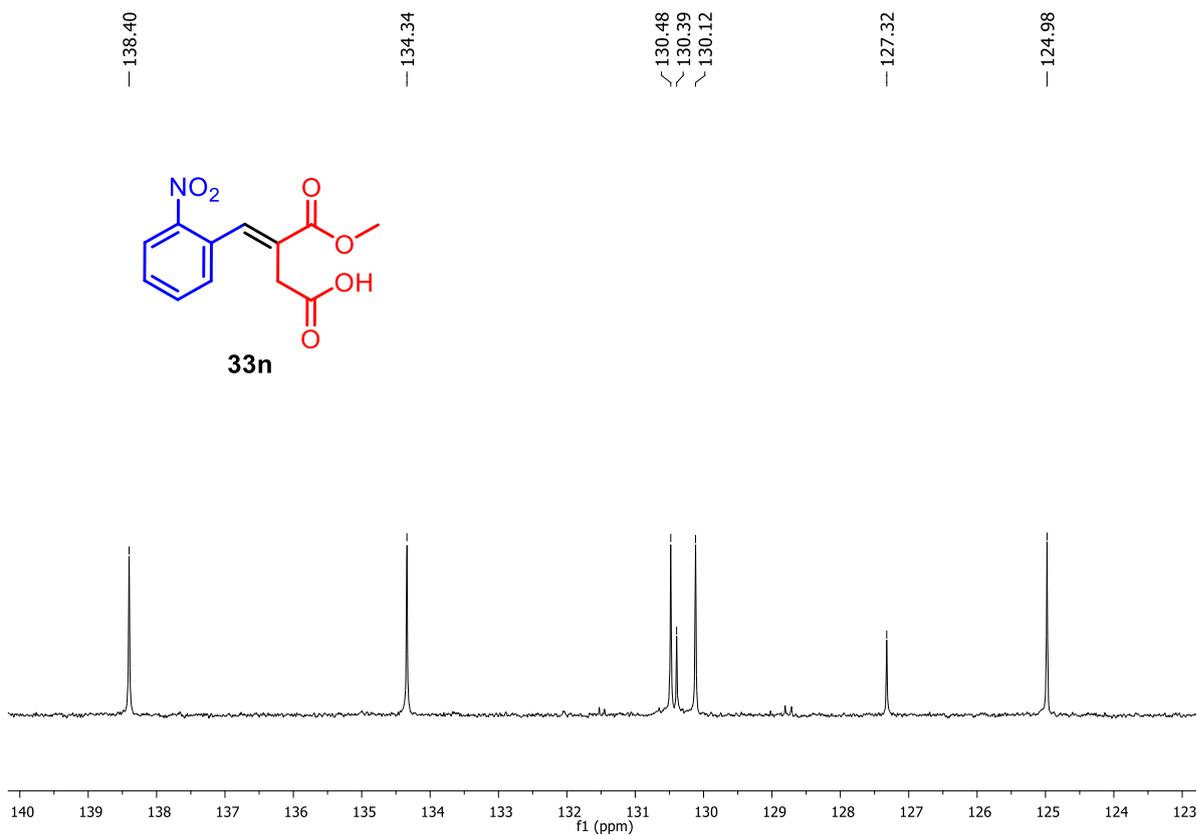


Figura A103. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **33n**.

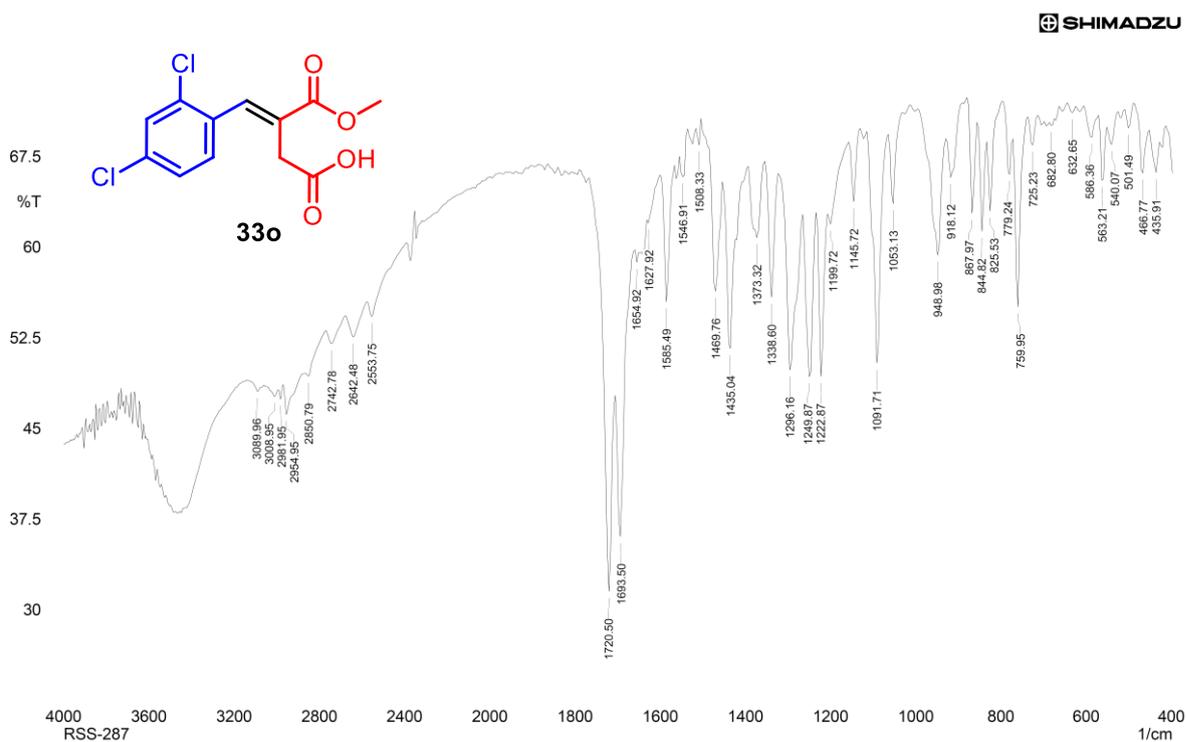


Figura A104. Espectro no IV (KBr) do ácido (*E*)-4-(2,4-diclorofenil)-3-(metoxycarbonil)but-3-enóico (**33o**).

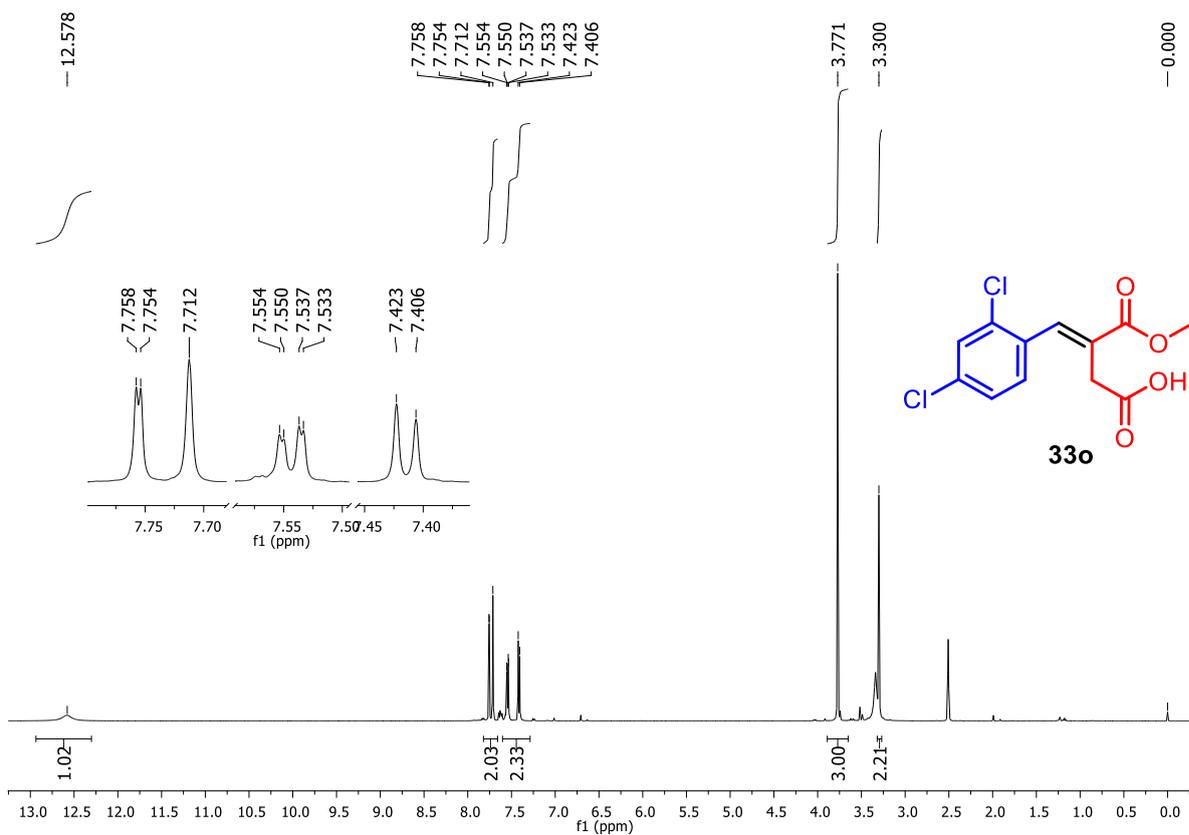


Figura A105. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **33o**.

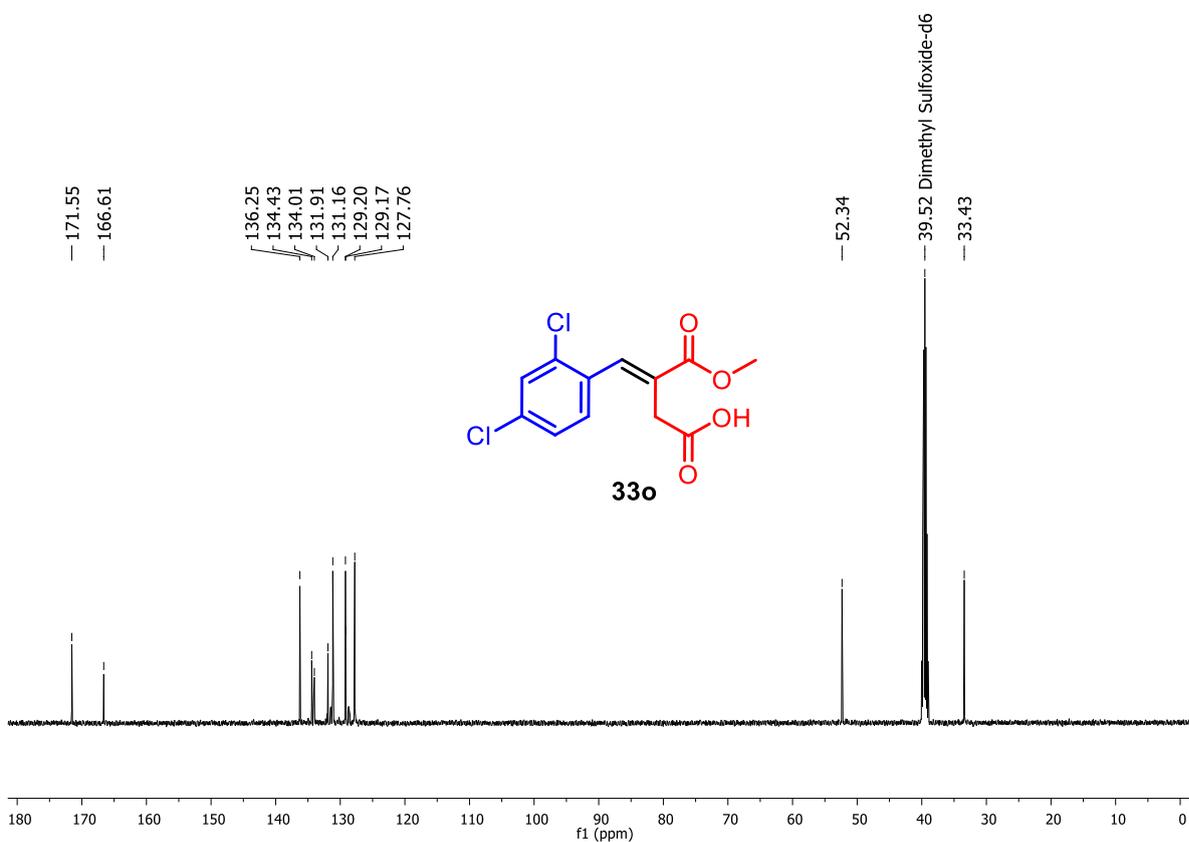


Figura A106. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **33o**.

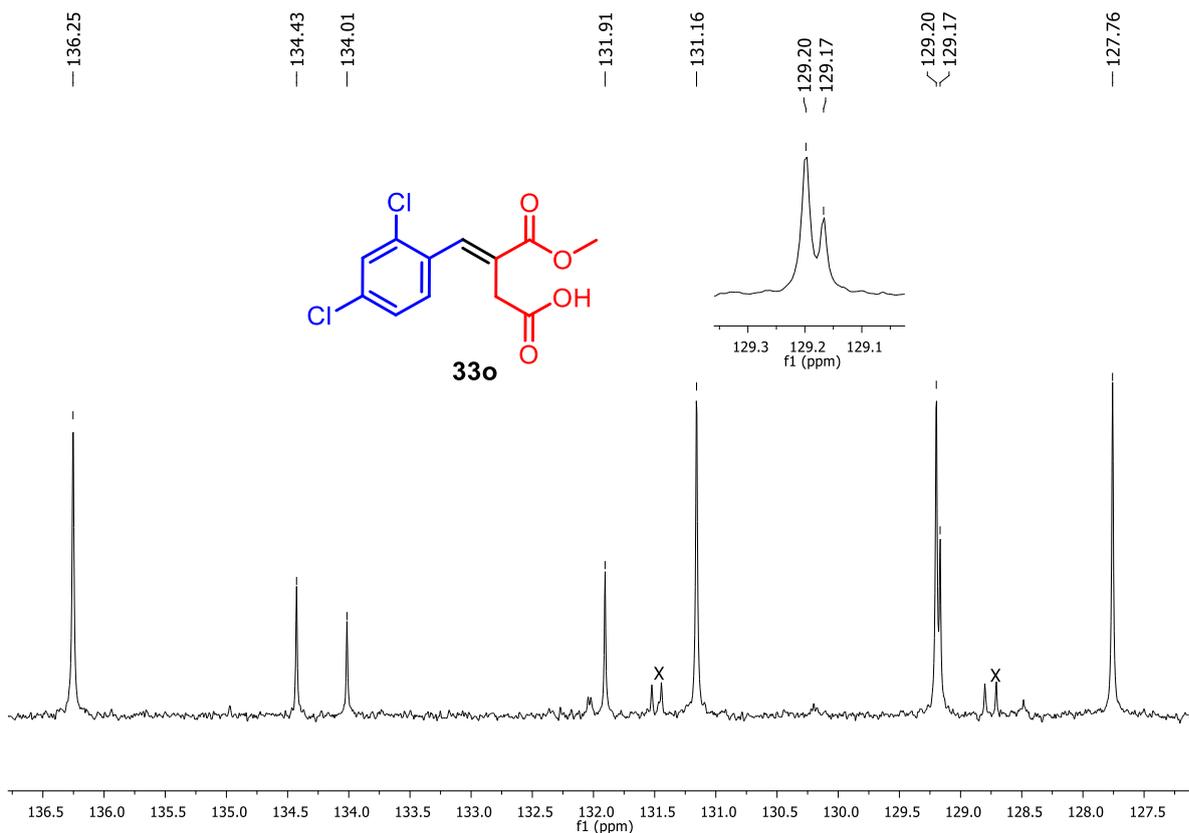


Figura A107. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **33o**.

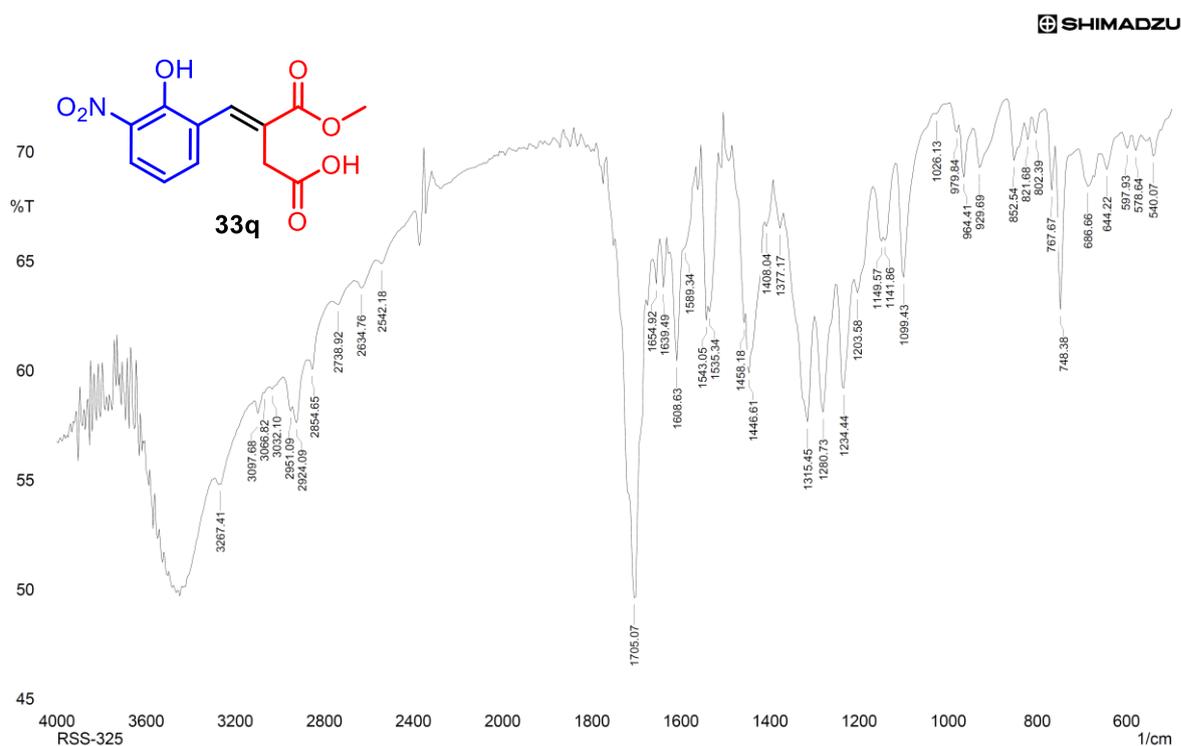


Figura A108. Espectro no IV (KBr) do ácido ácido (*E*)-4-(2-hidroxi-3-nitrofenil)-3-(metoxicarbonil) but-3-enóico (**33q**).

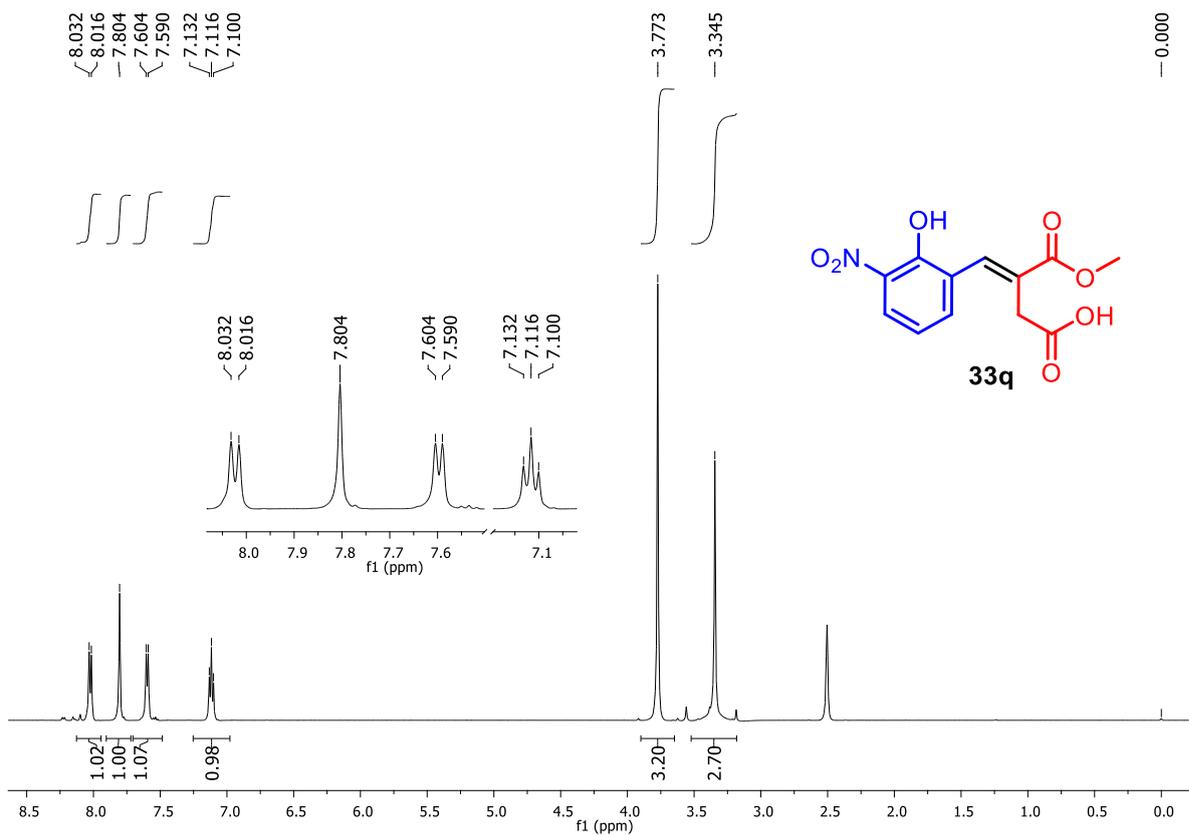


Figura A109. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **33q**.

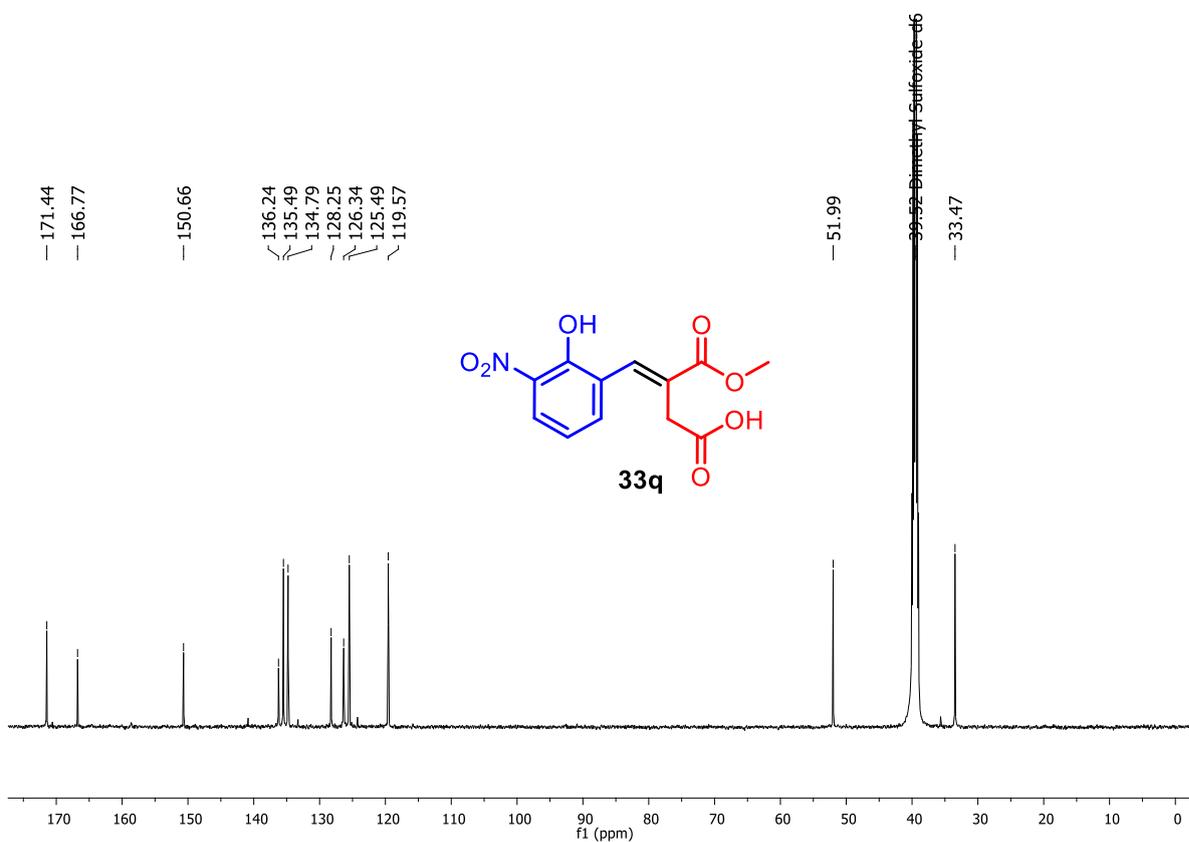


Figura A110. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **33q**.

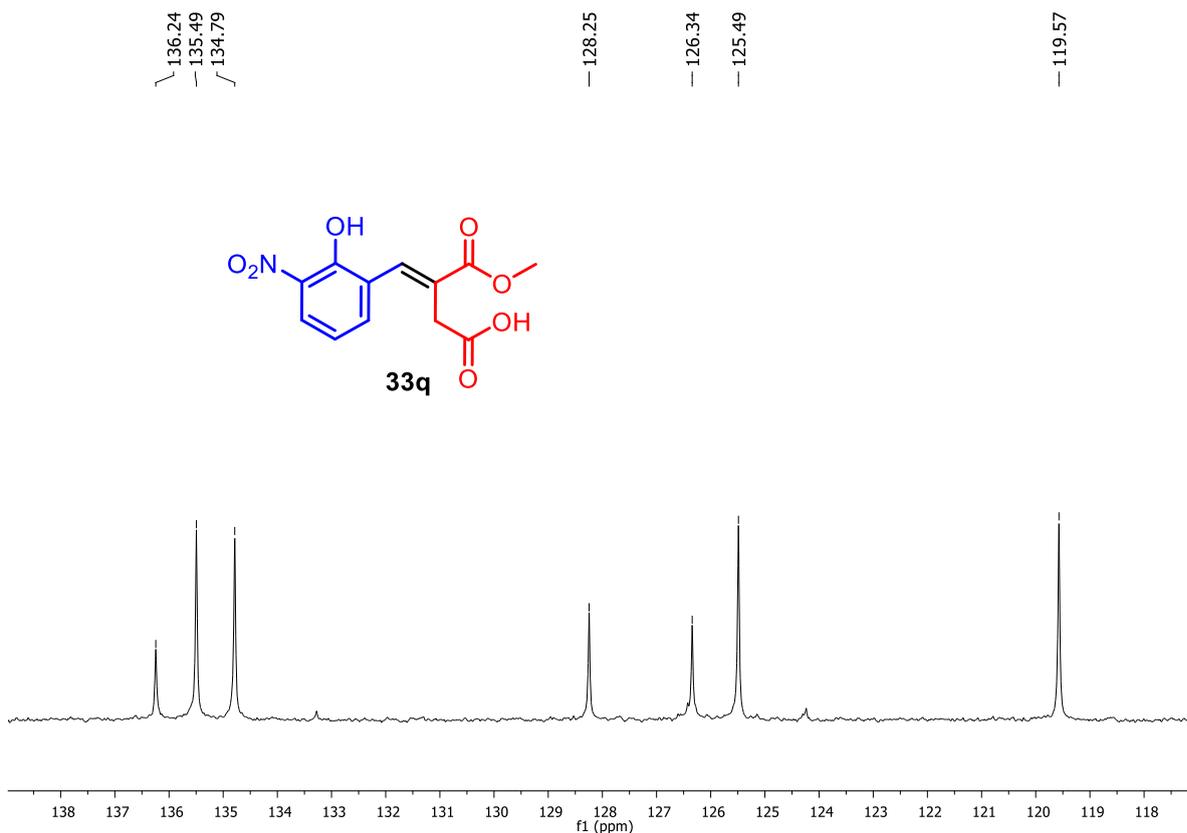


Figura A111. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **33q**.

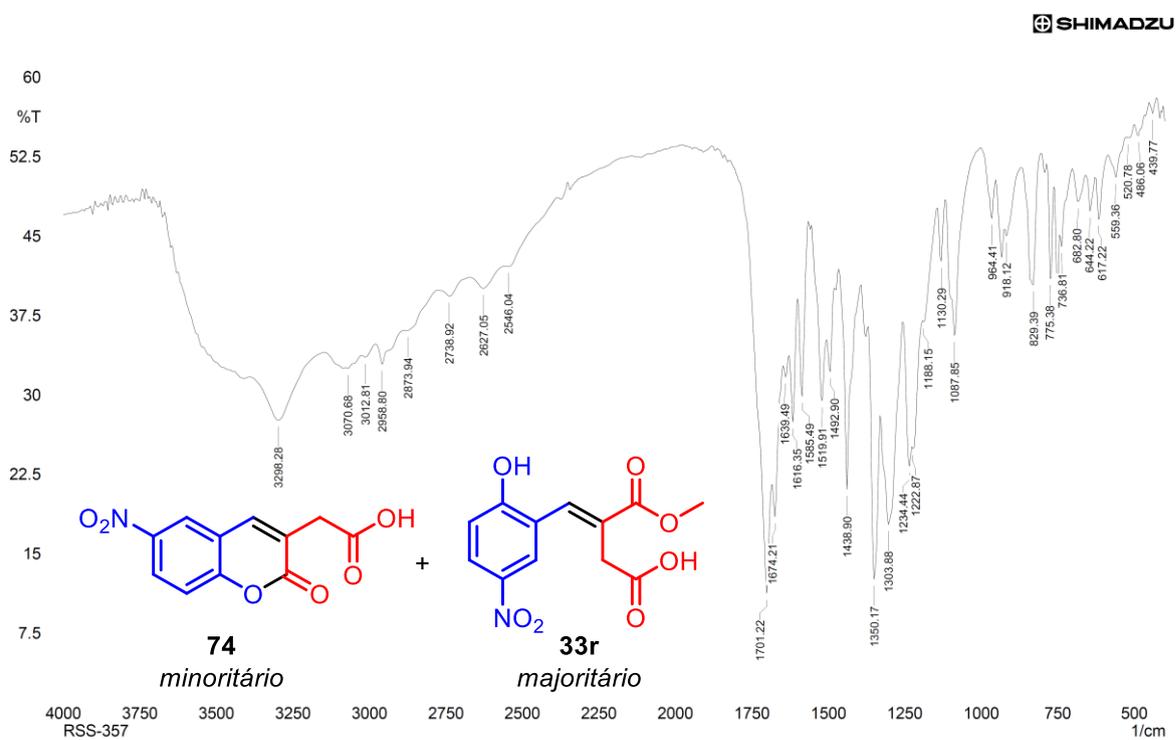


Figura A112. Espectro no IV (KBr) do ácido (*E*)-4-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-3-(metoxicarbonil) but-3-ênico (**33r**) e ácido 2-(6-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)acético (**74**).

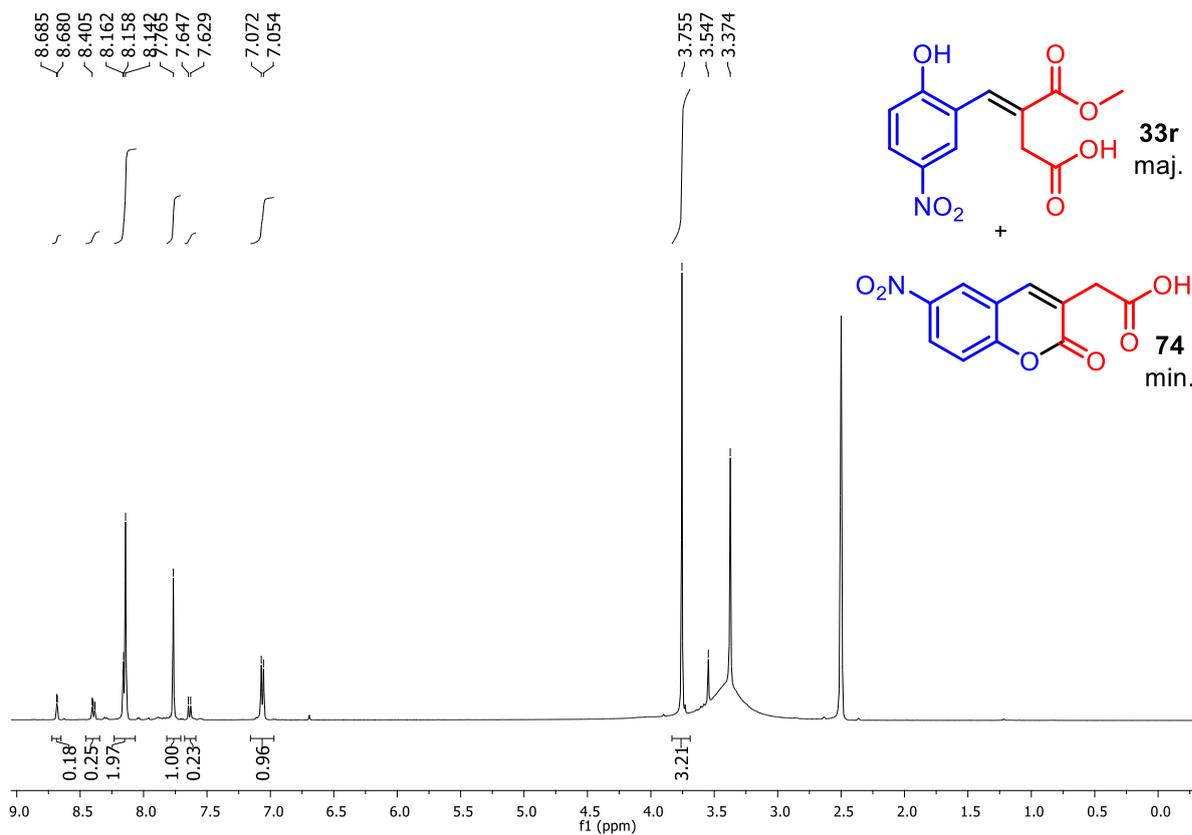


Figura A113. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **33r** e **74**.

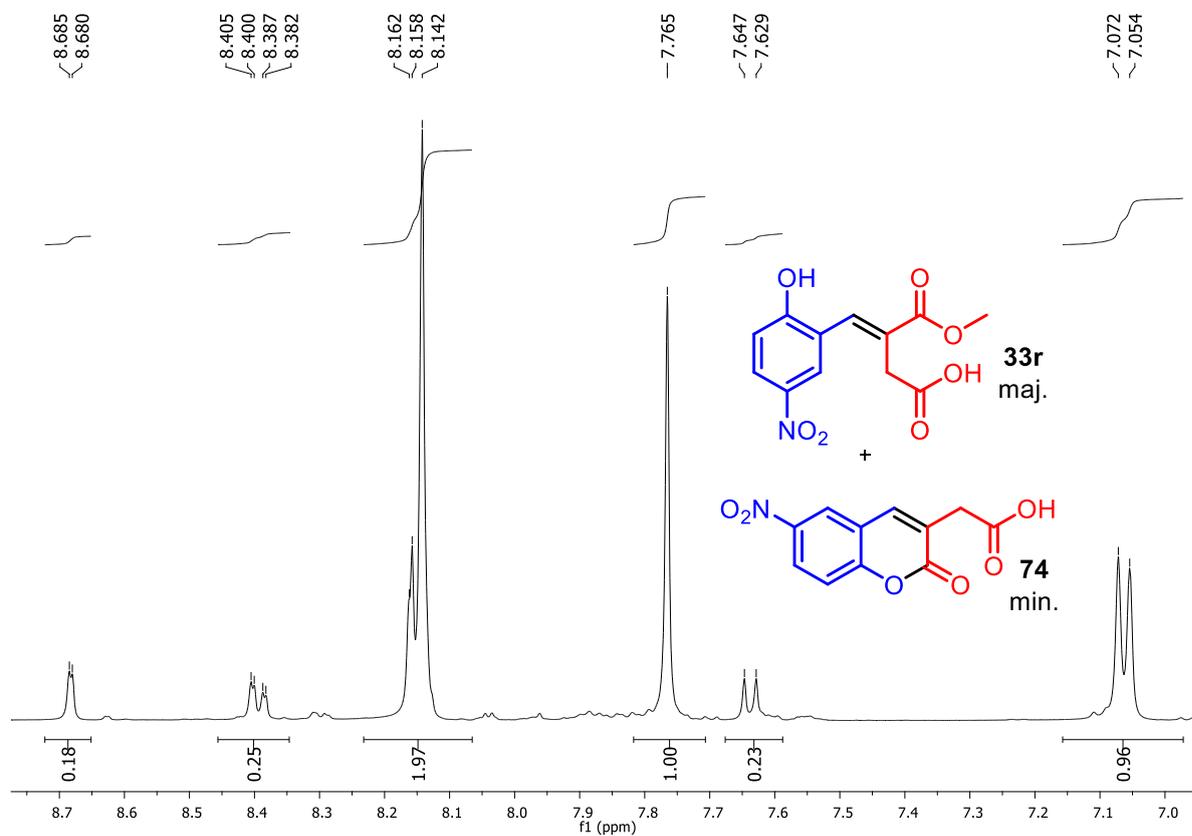


Figura A114. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **33r** e **74**.

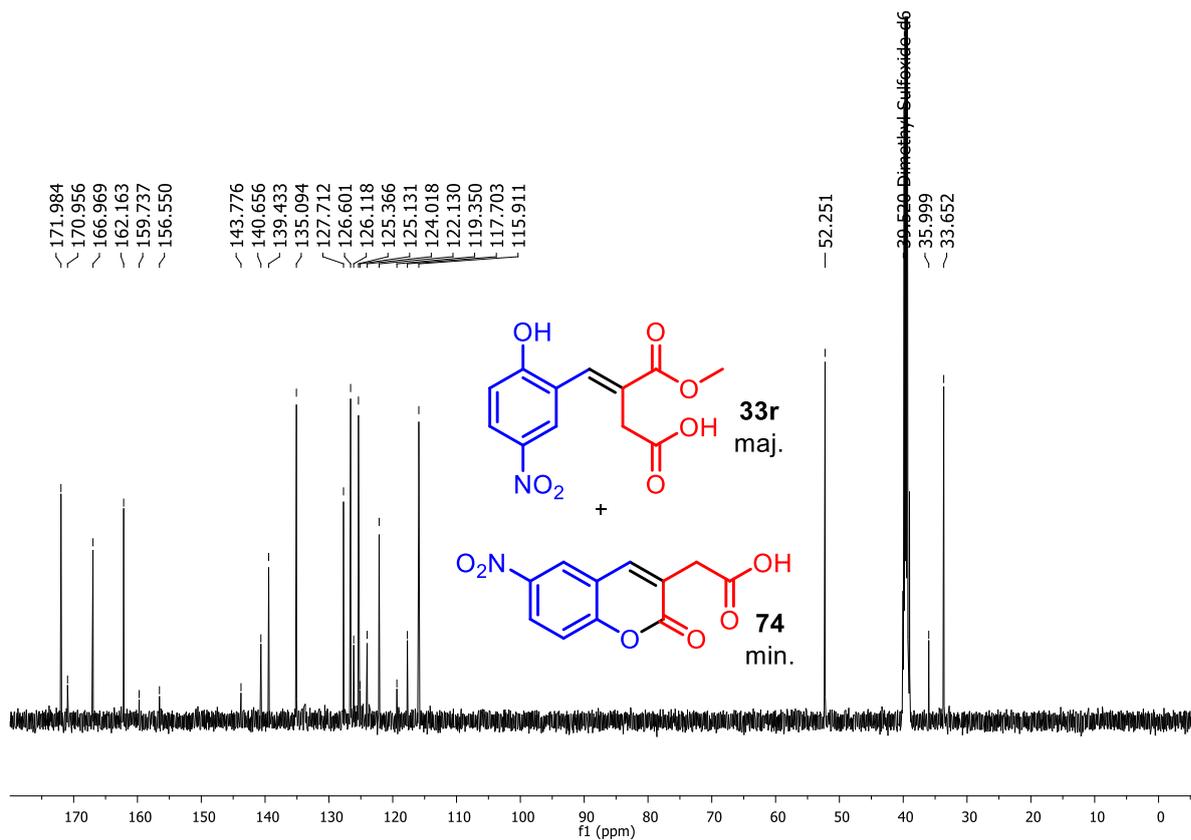


Figura A115. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **33r** e **74**.

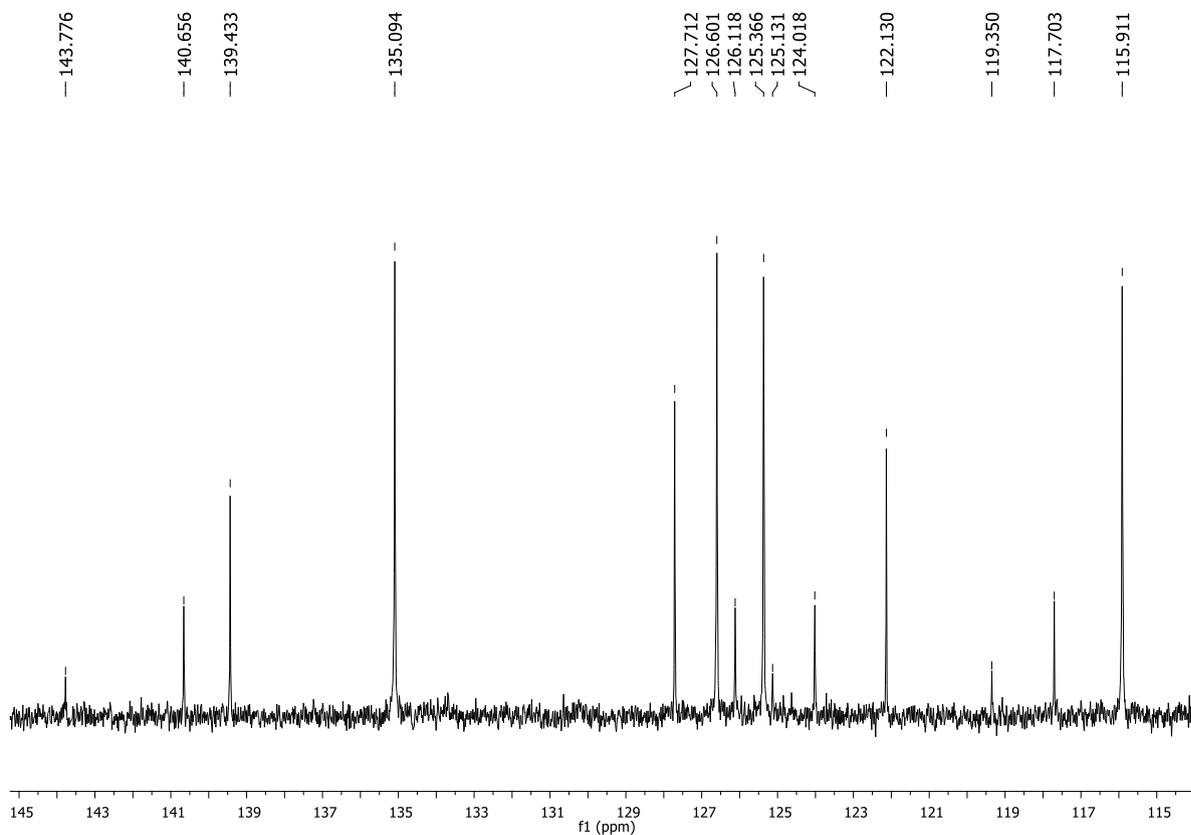


Figura A116. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **33r** e **74**.

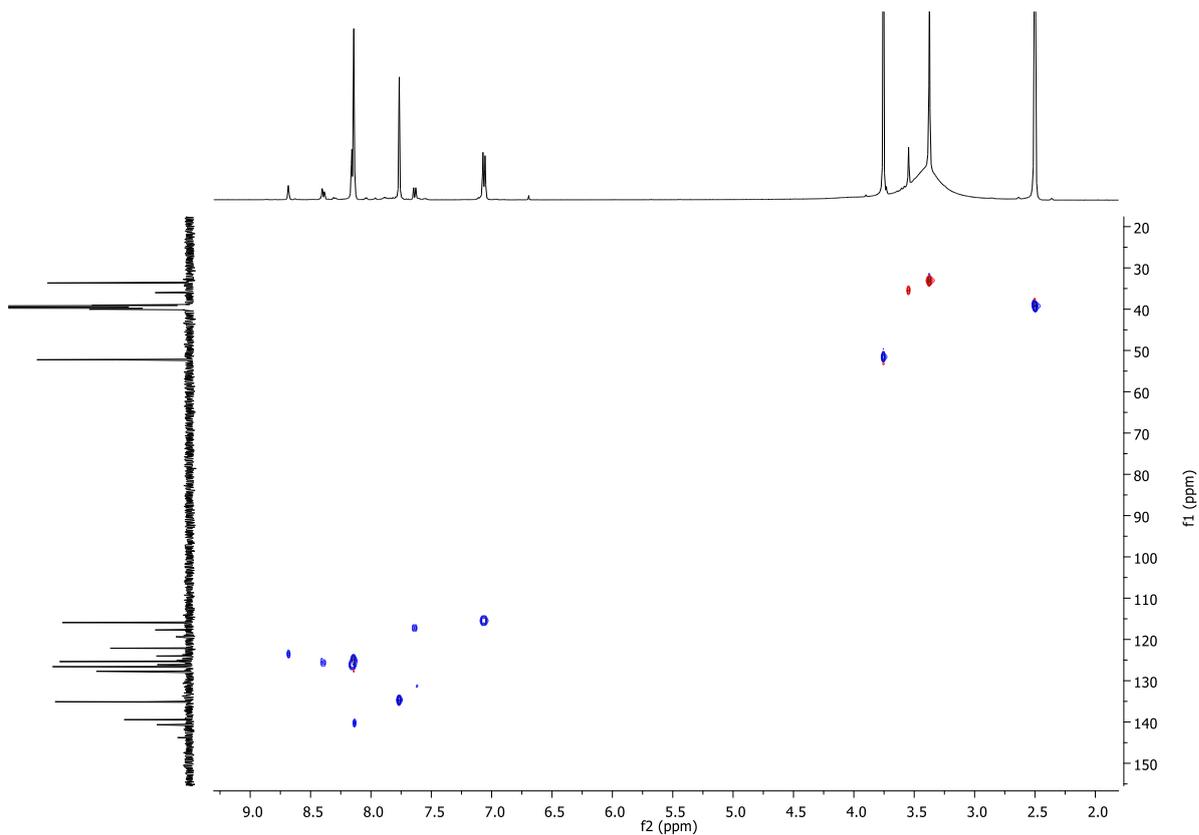


Figura A117. Mapa de contorno HSQC (DMSO-d<sub>6</sub>) de **33r** e **74**.

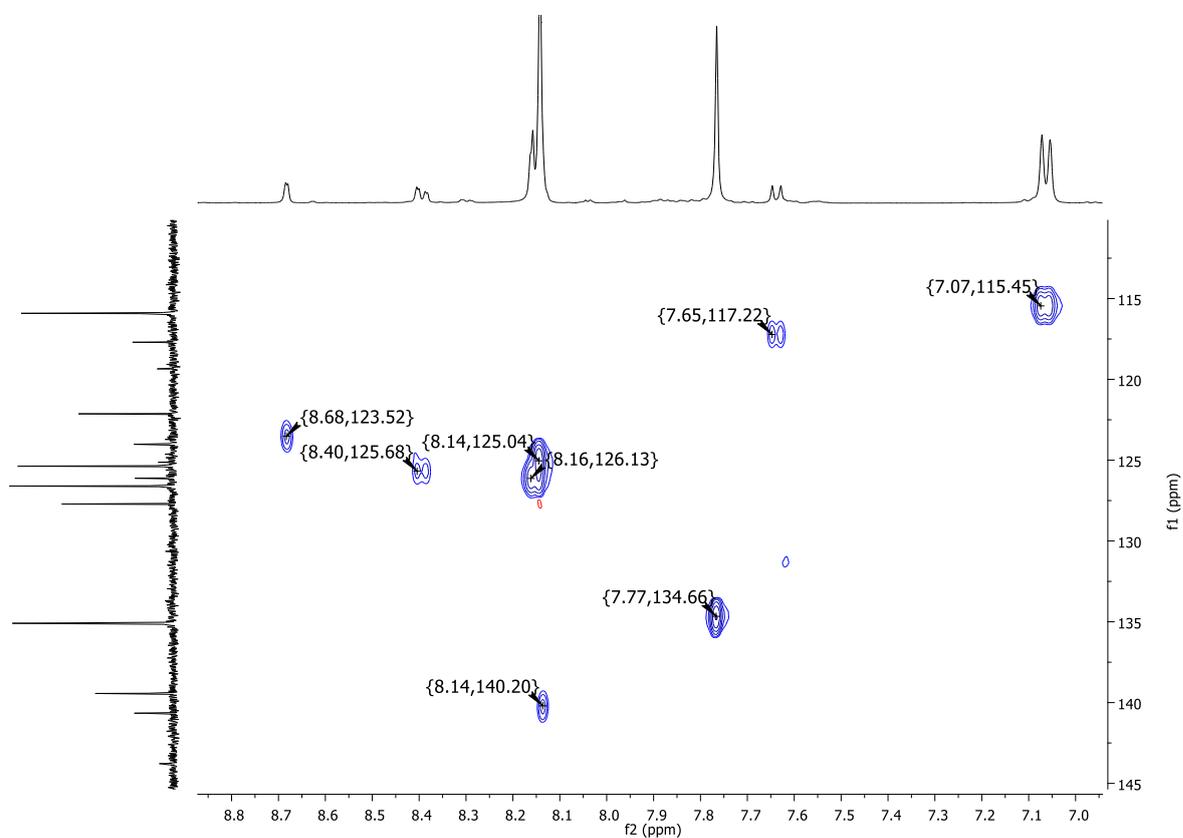


Figura A118. Expansão do mapa de contorno HSQC (DMSO-d<sub>6</sub>) de **33r** e **74**.

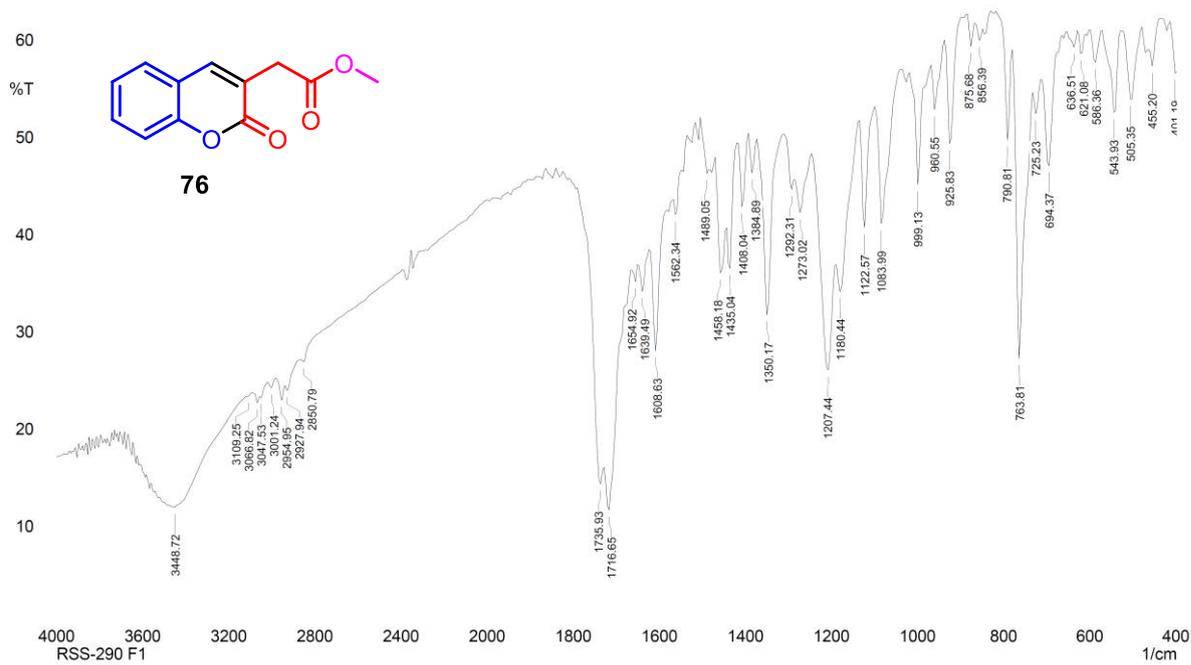


Figura A119. Espectro no IV (KBr) do 2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)acetato de metila (76).

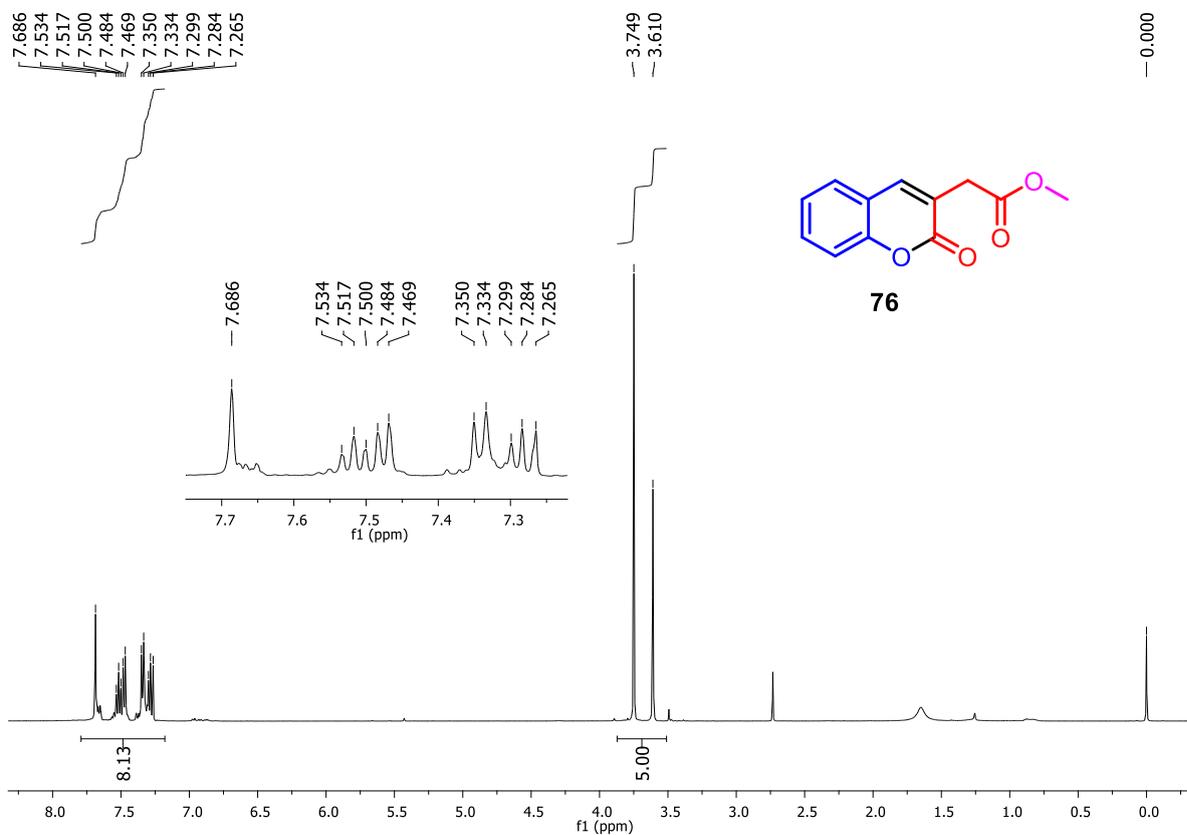
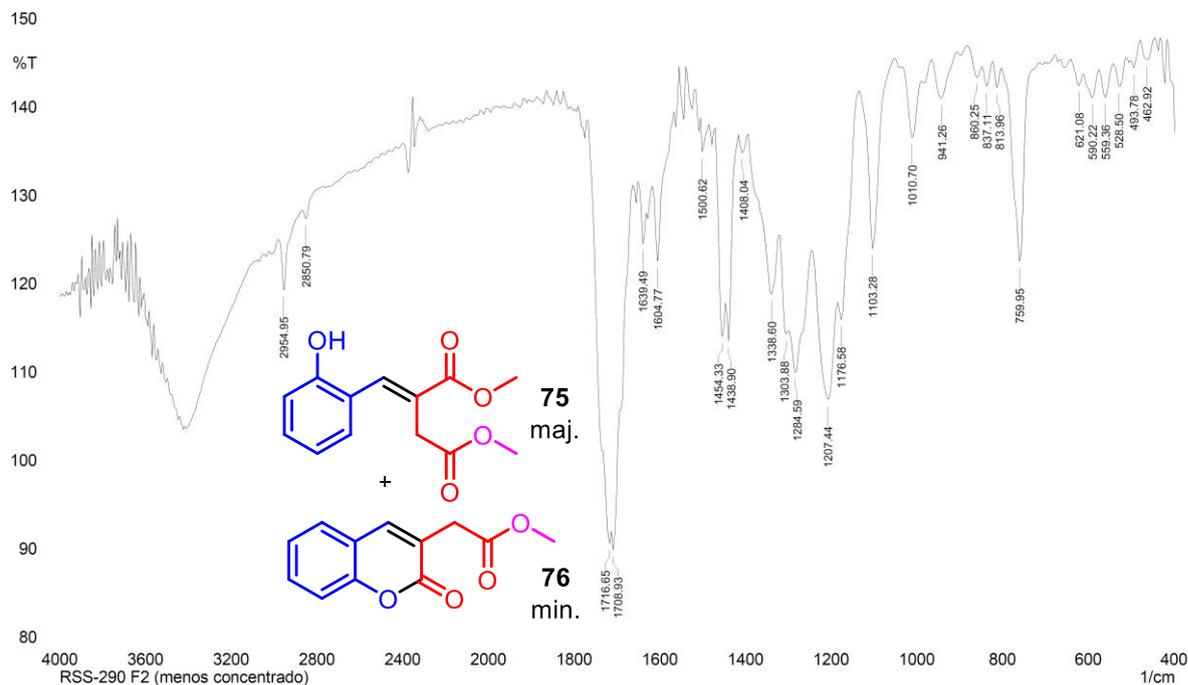
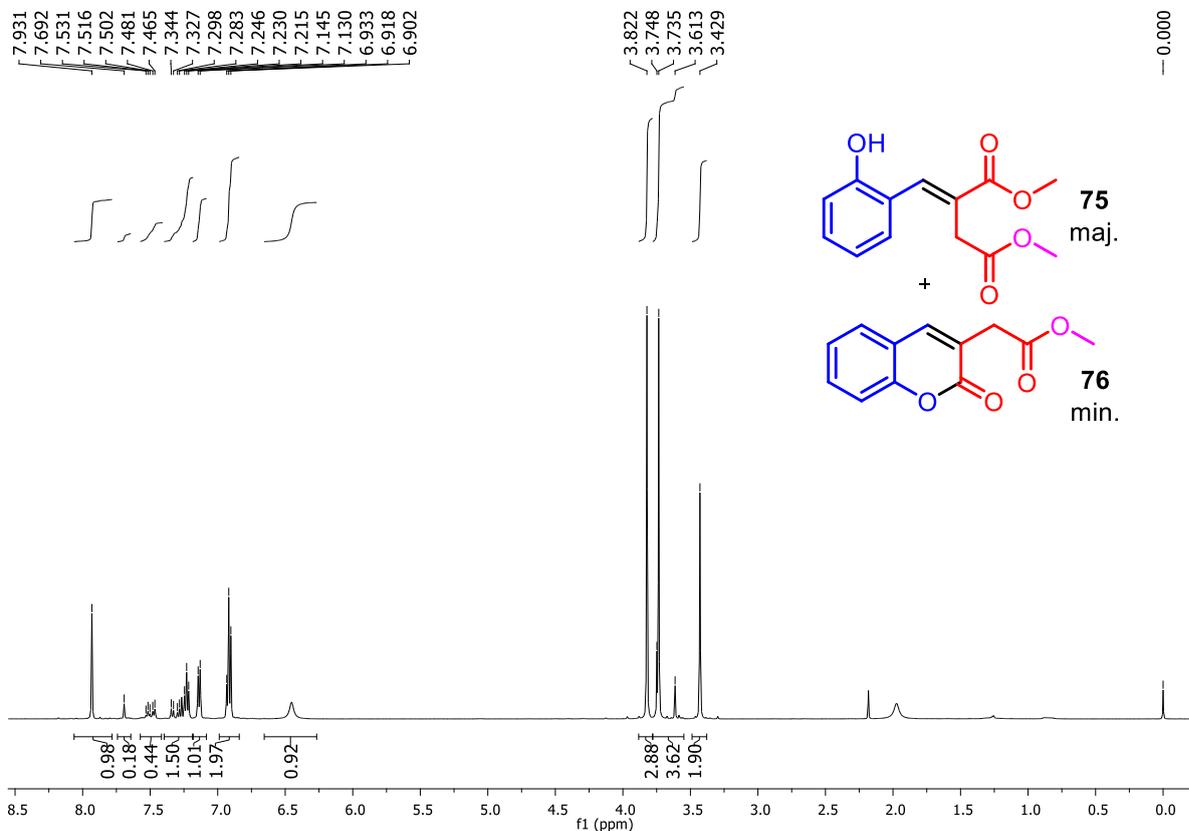


Figura A120. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 76.



**Figura A121.** Espectro no IV (KBr) do (*E*)-2-(2-hidroxibenzilideno)succinato de dimetila (**75**) e 2-(2-oxo-2*H*-cromen-3-il)acetato de metila (**76**).



**Figura A122.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **75** e **76**.

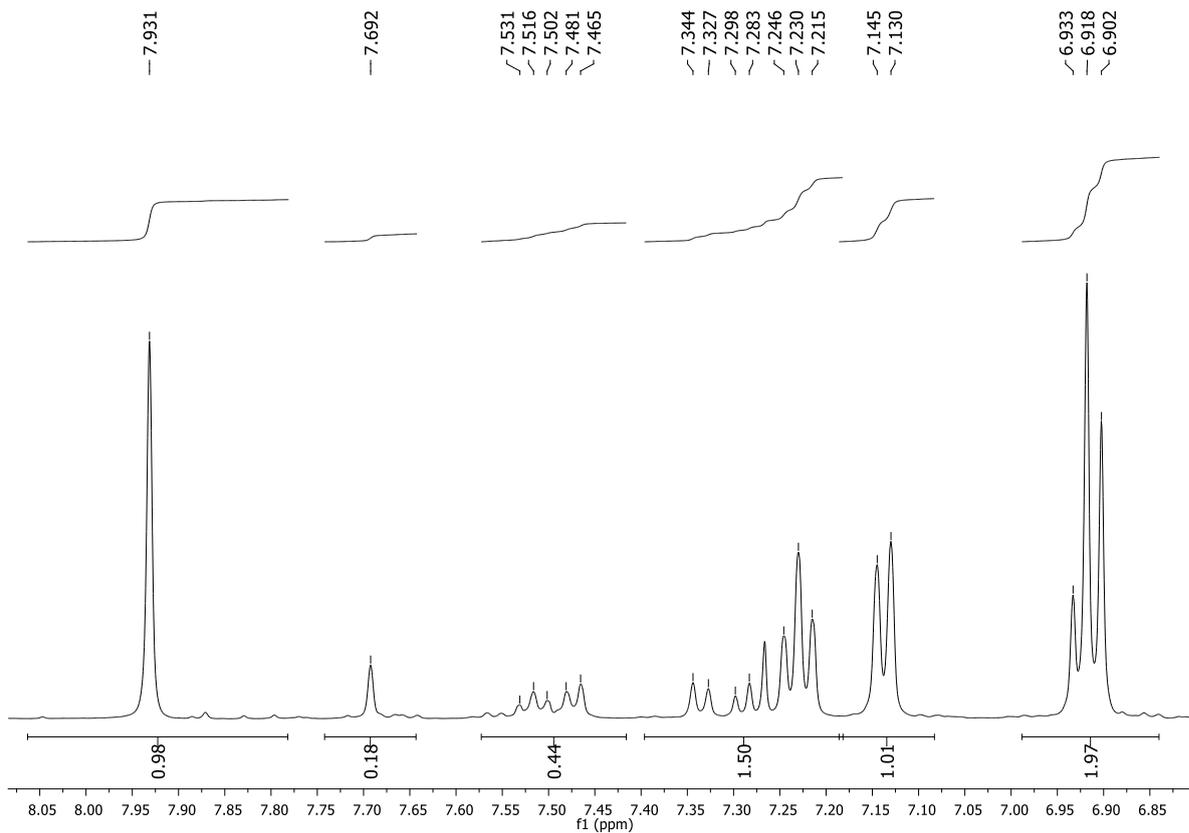


Figura A123. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **75** e **76**.

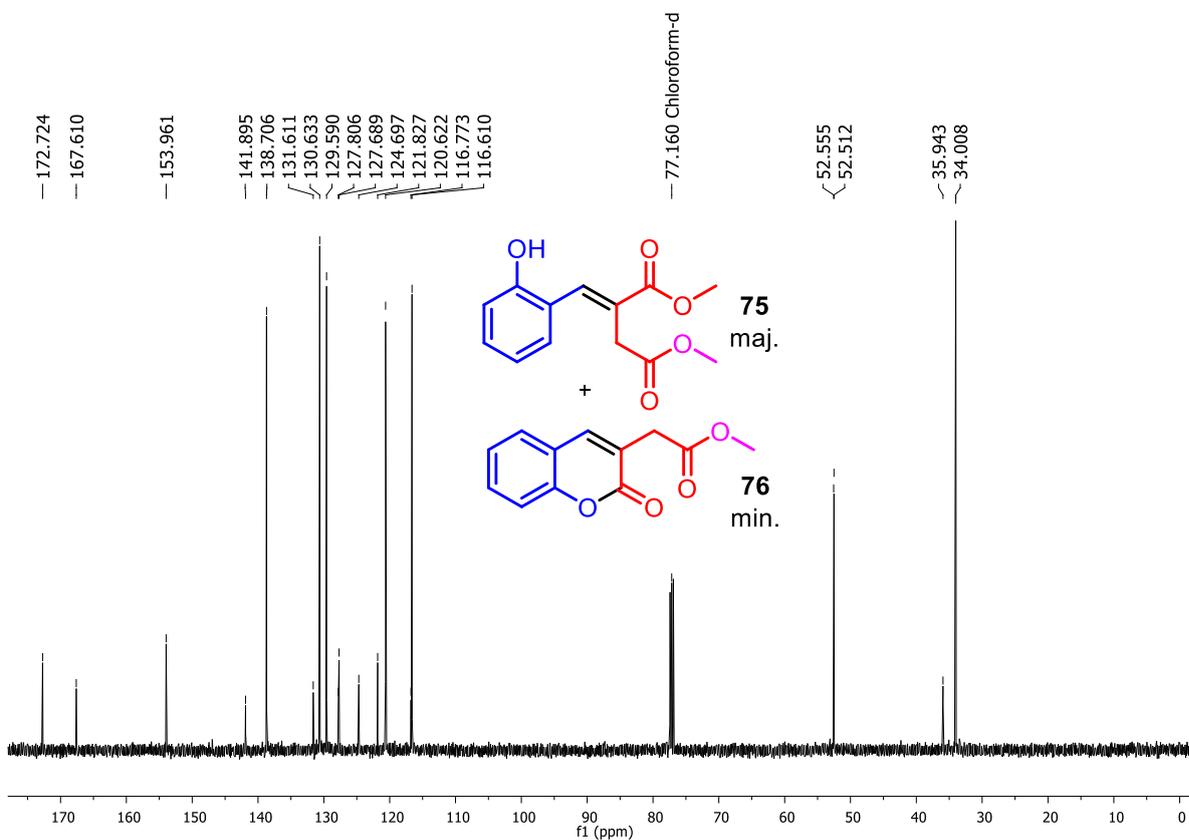


Figura A124. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **75** e **76**.

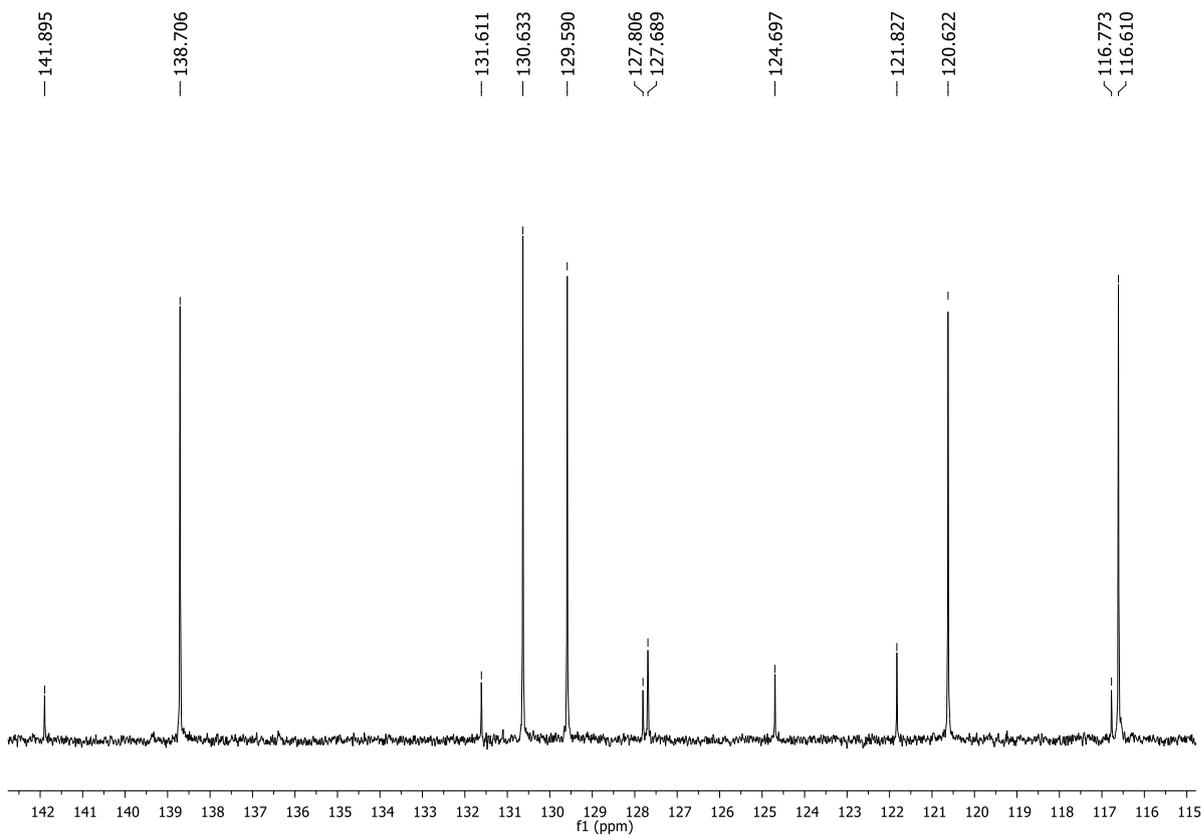


Figura A125. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **75** e **76**.

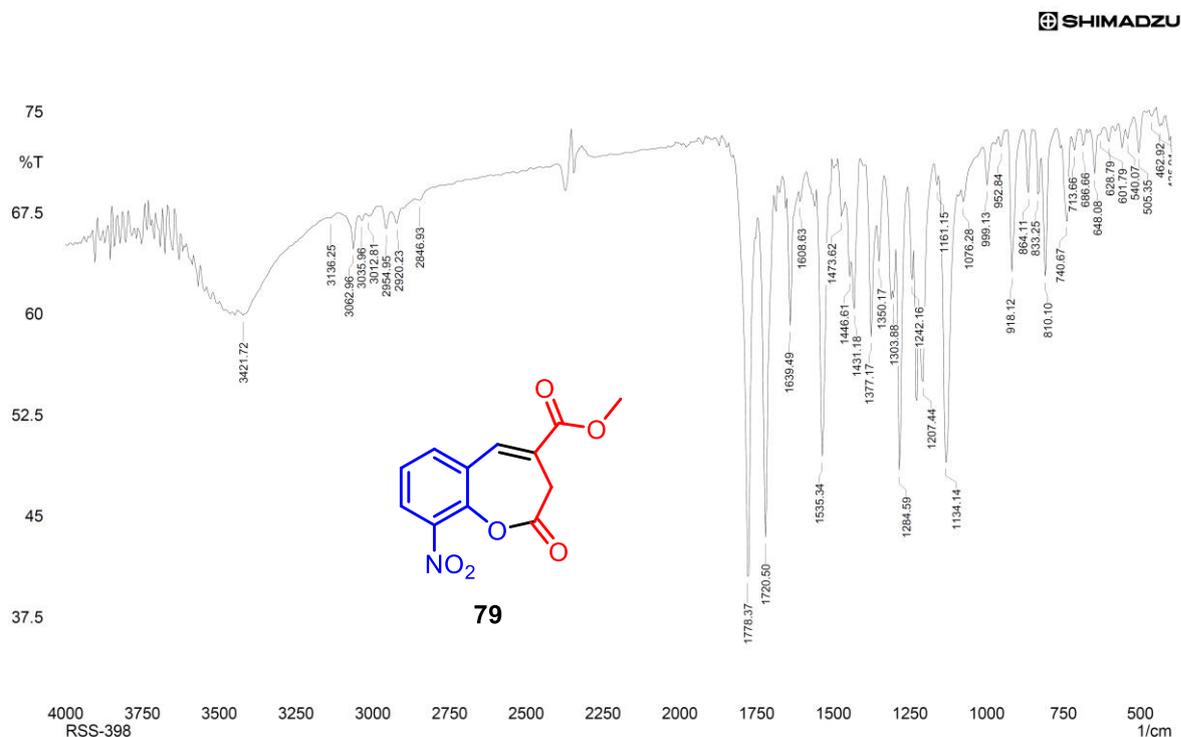


Figura A126. Espectro no IV (KBr) do 9-nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*]oxapin-2-ona-4-carboxilato de metila (**79**).

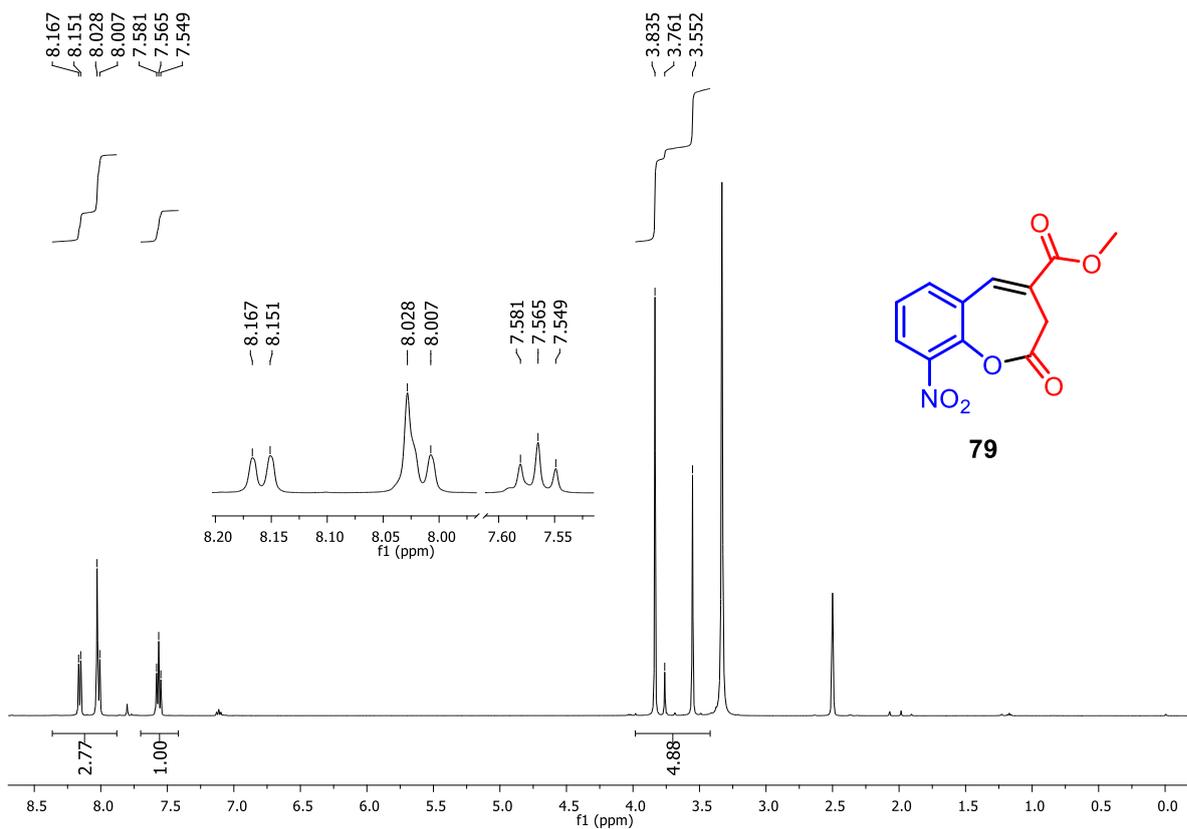


Figura A127. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **79**.

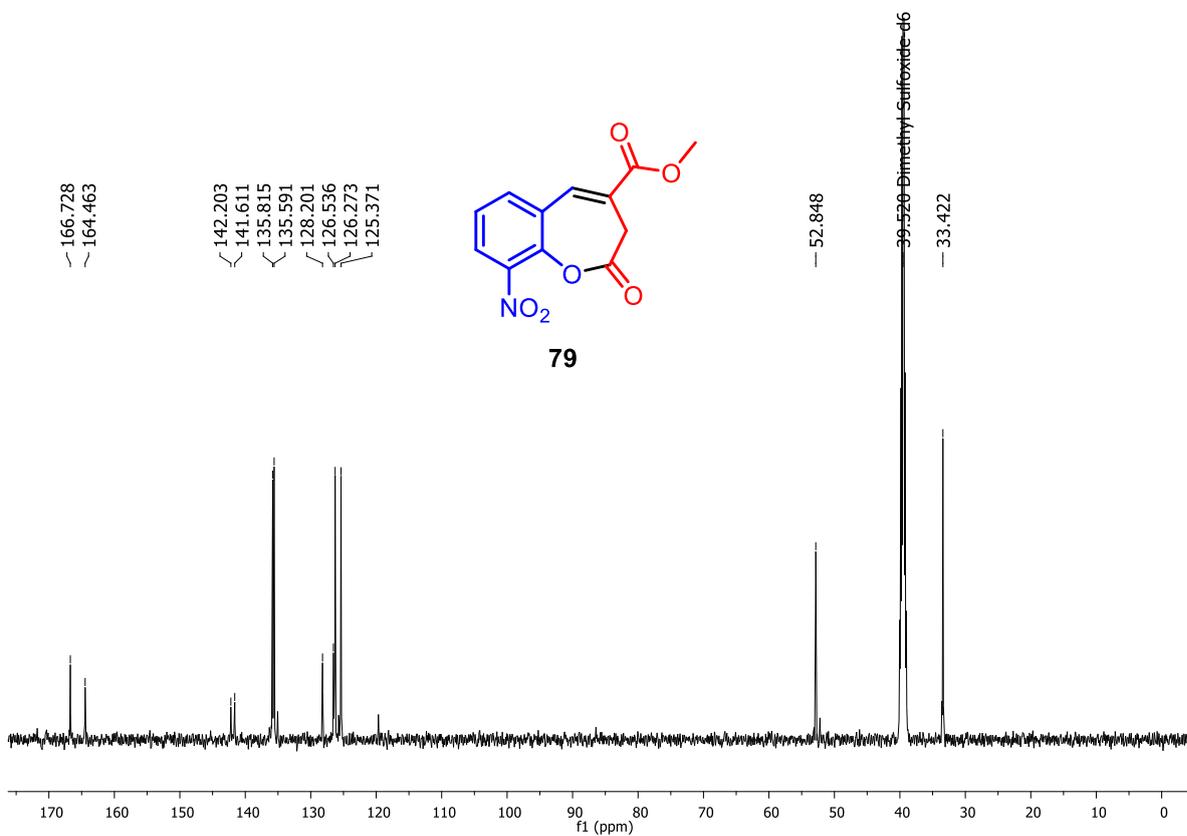


Figura A128. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **79**.

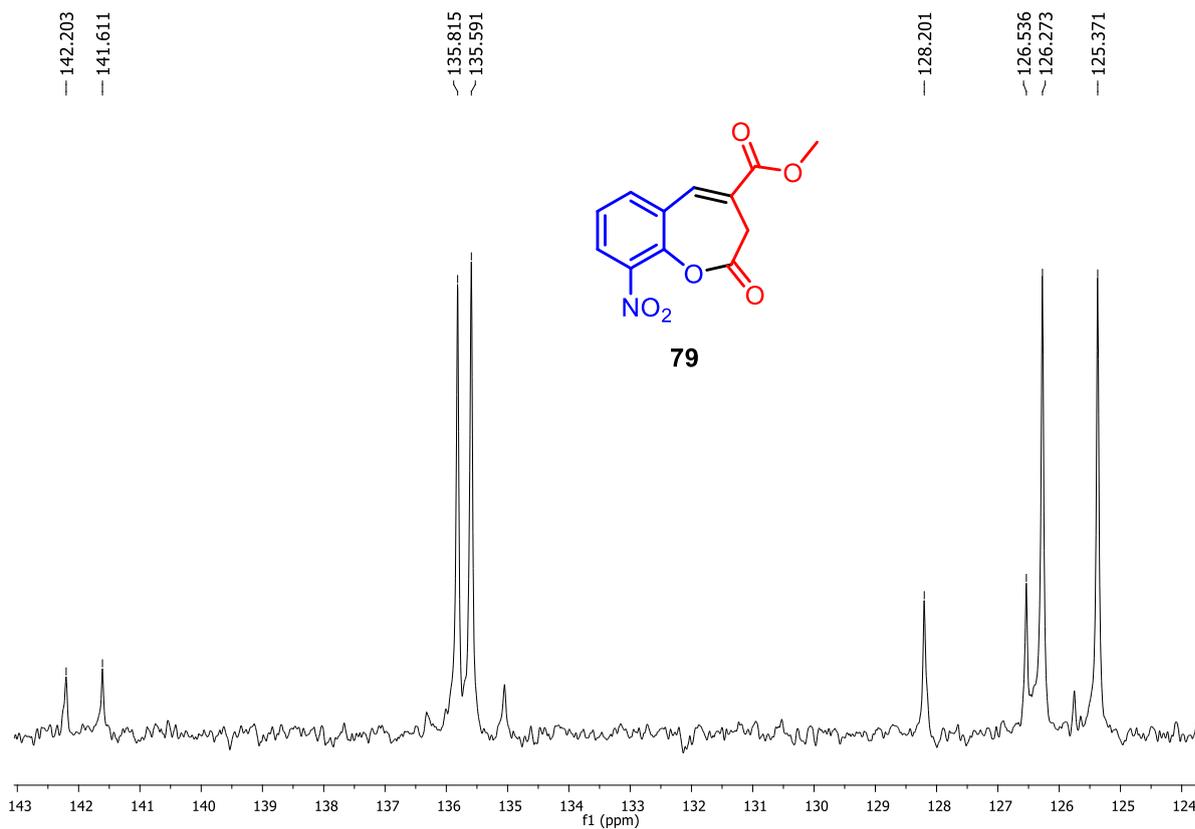


Figura A129. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **79**.

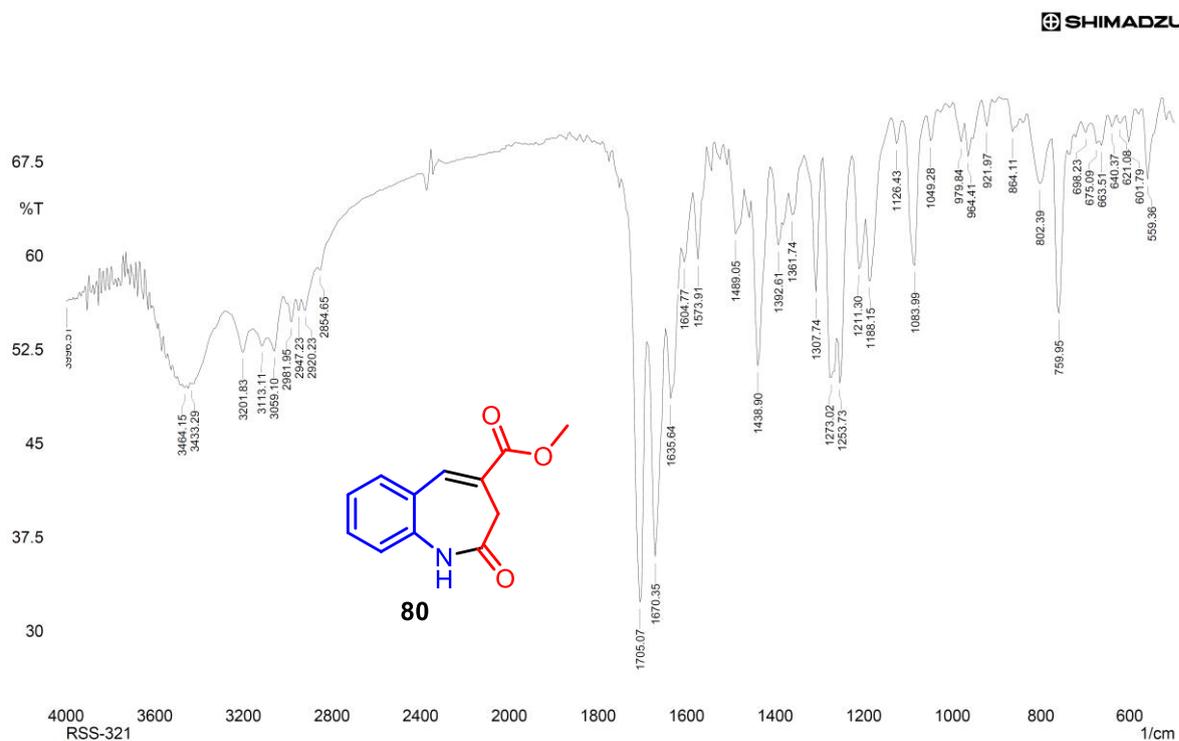


Figura A130. Espectro no IV (KBr) do 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2-ona-4-carboxilato de metila (**80**).

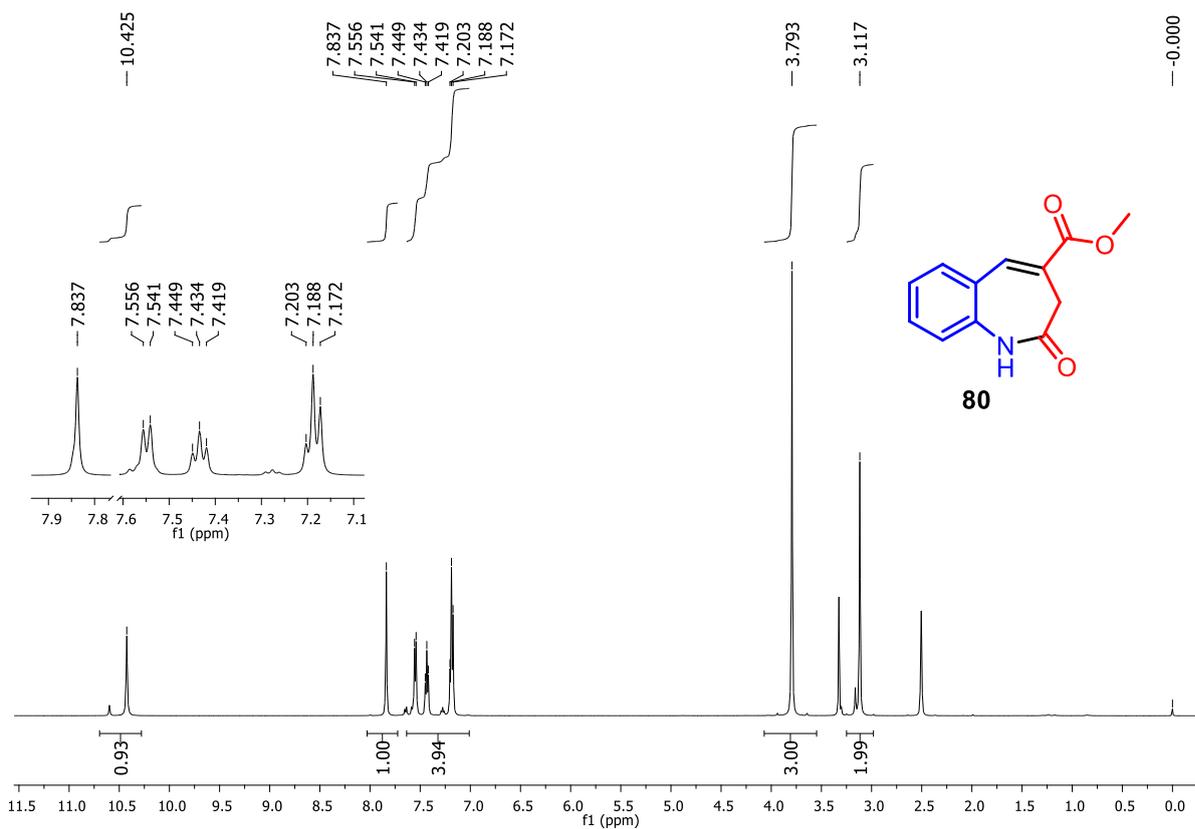


Figura A131. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **80**.

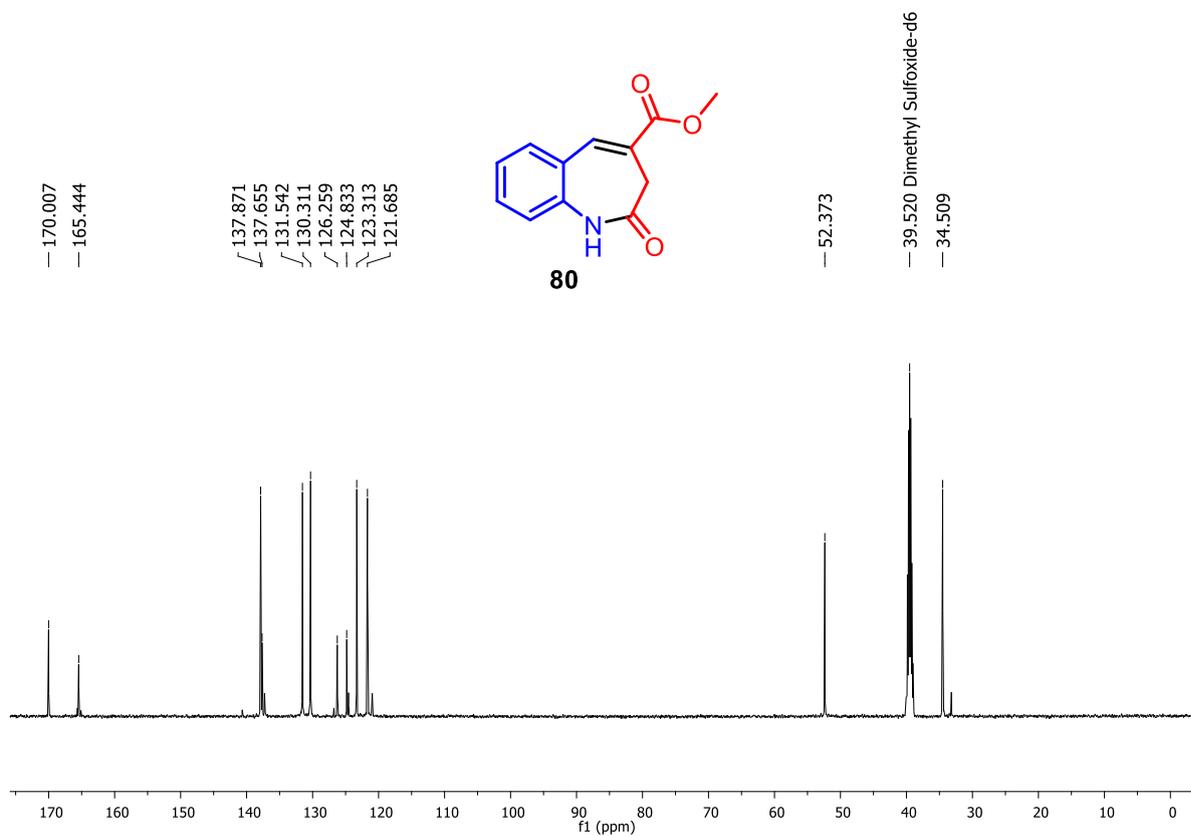


Figura A132. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **80**.

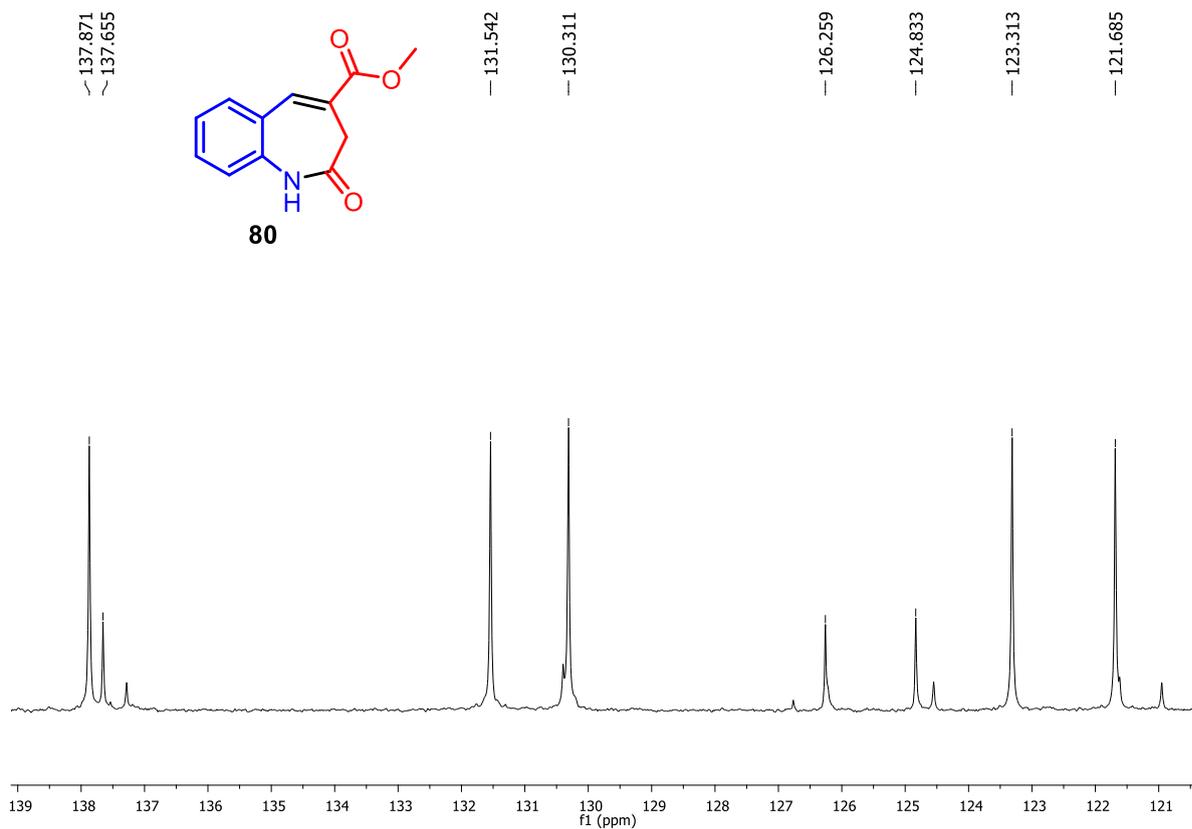


Figura A133. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **80**.

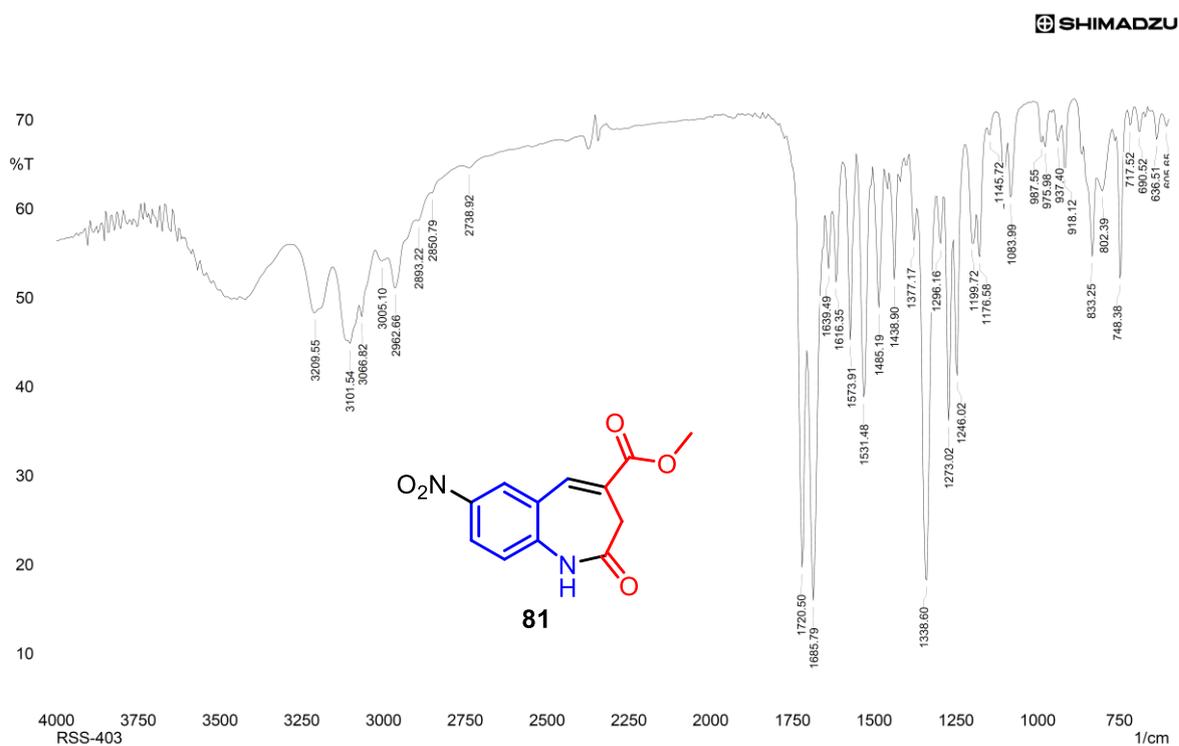


Figura A134. Espectro no IV (KBr) do 7-nitro-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2-ona-4-carboxilato de metila (**81**).

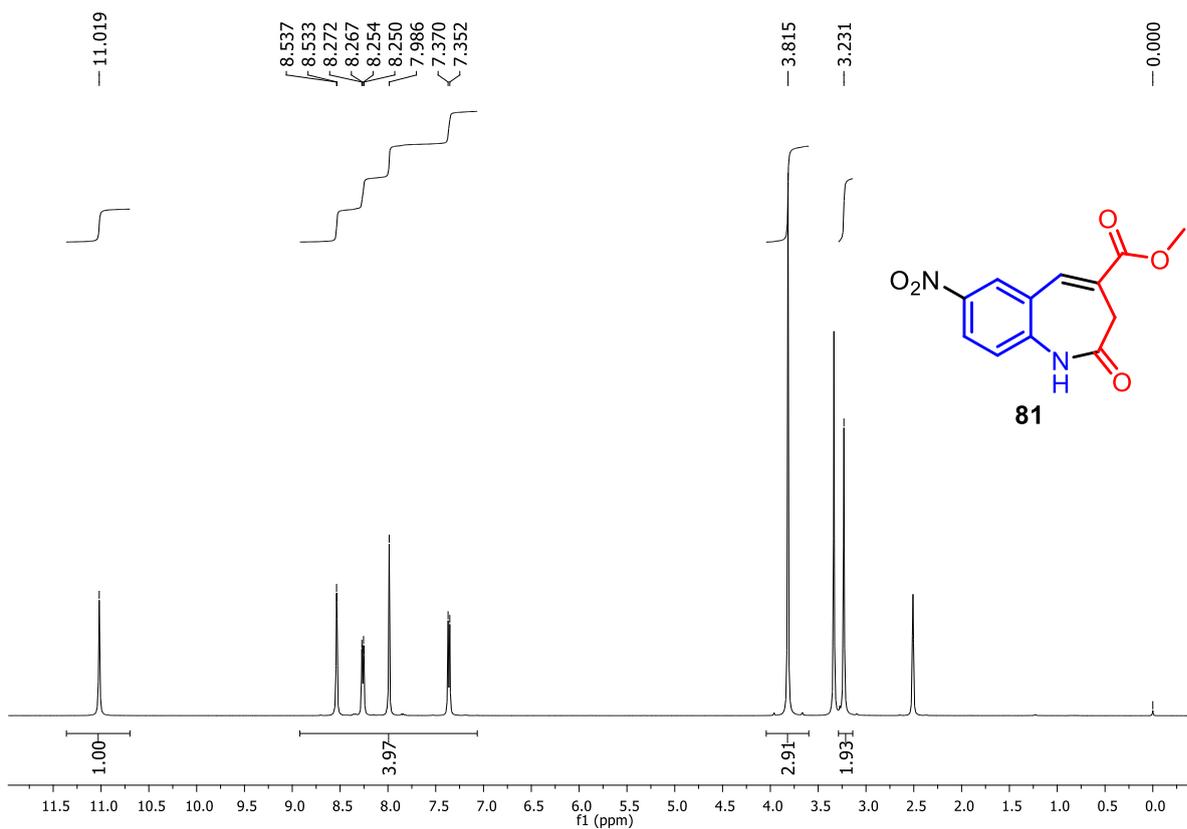


Figura A135. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **81**.

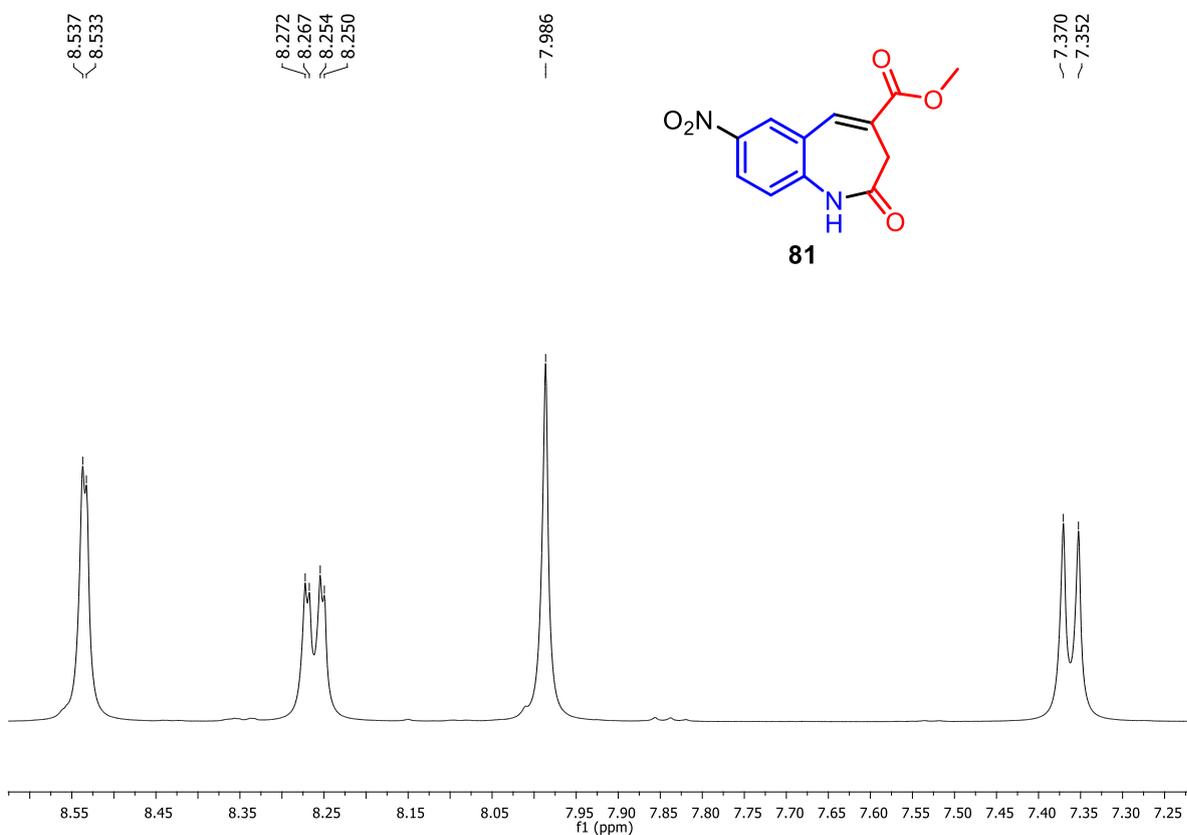


Figura A136. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **81**.

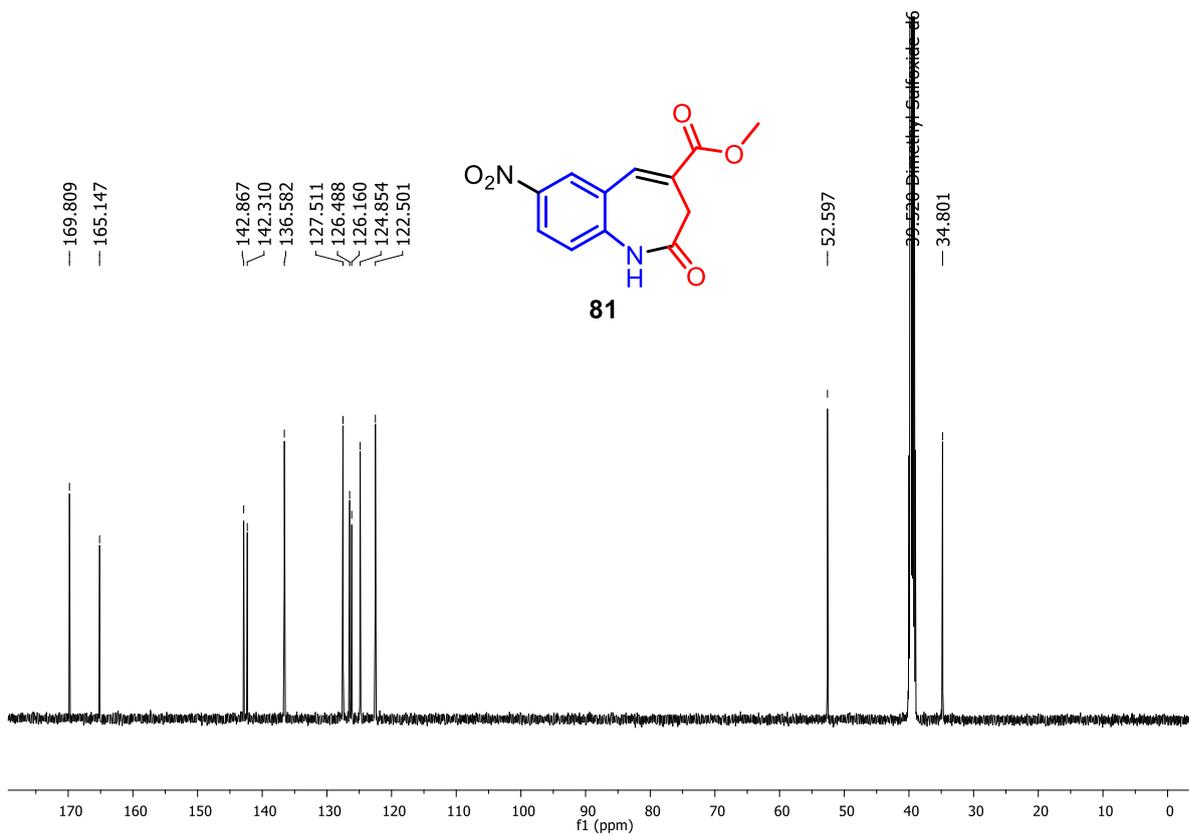


Figura A137. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **81**.

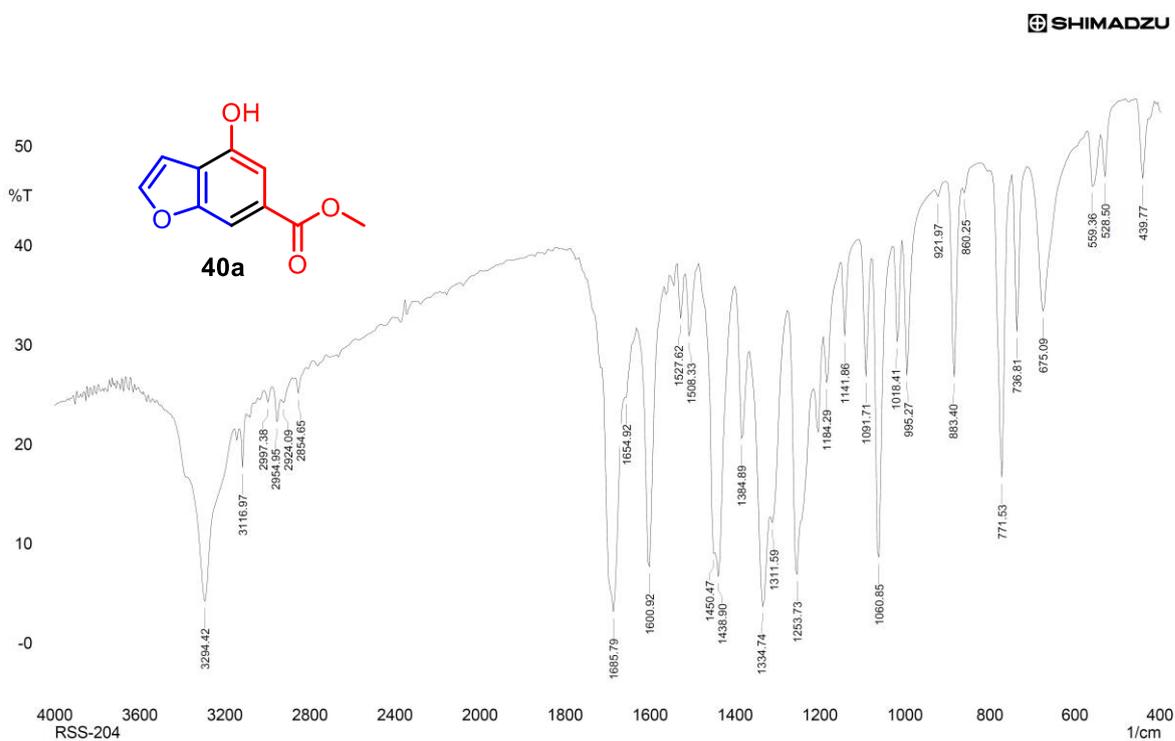


Figura A138. Espectro no IV (KBr) do 4-hidroxibenzofurano-6-carboxilato de metila (**40a**).

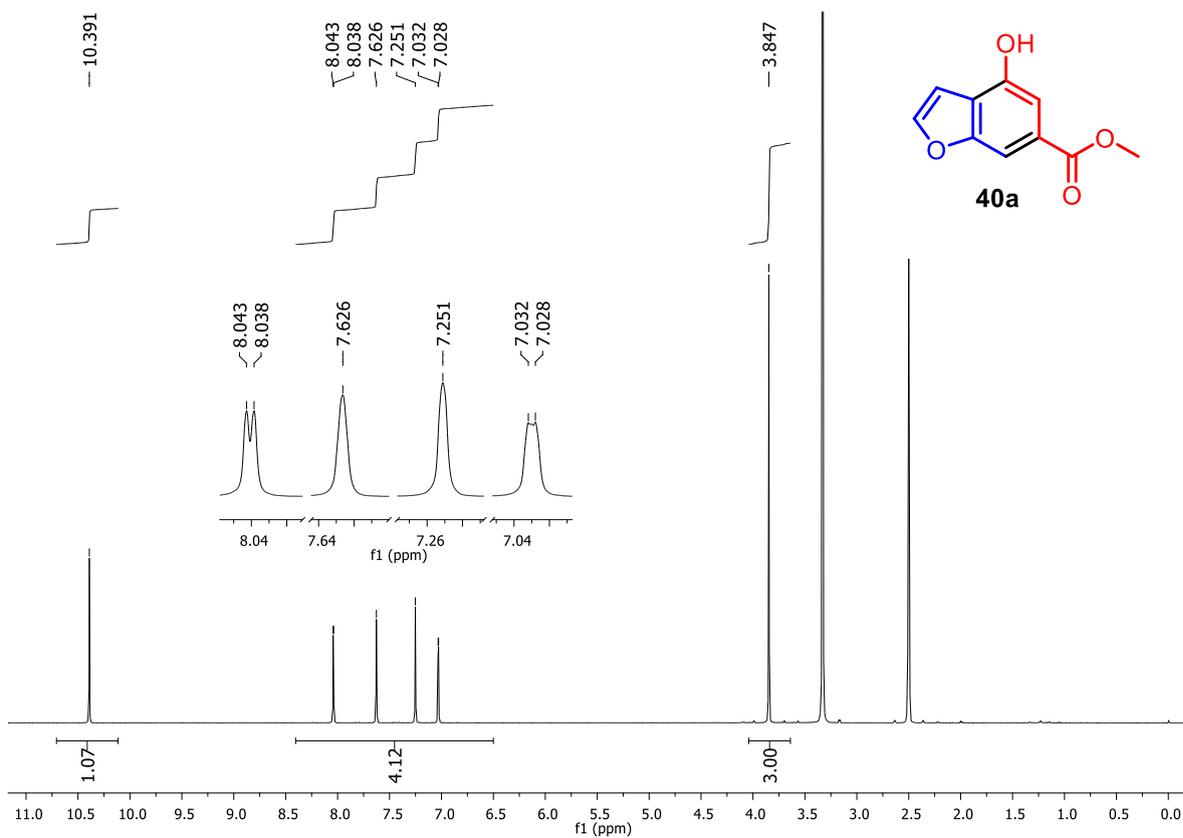


Figura A139. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 40a.

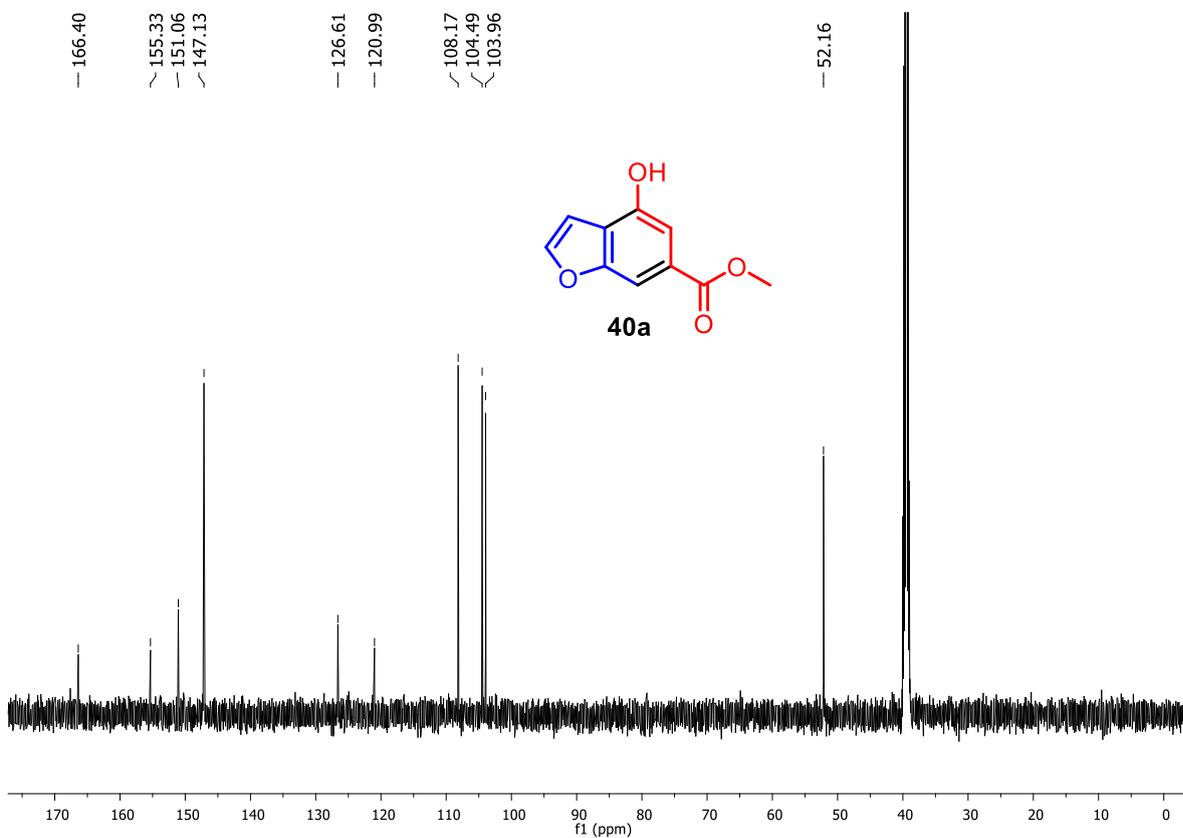


Figura A140. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 40a.

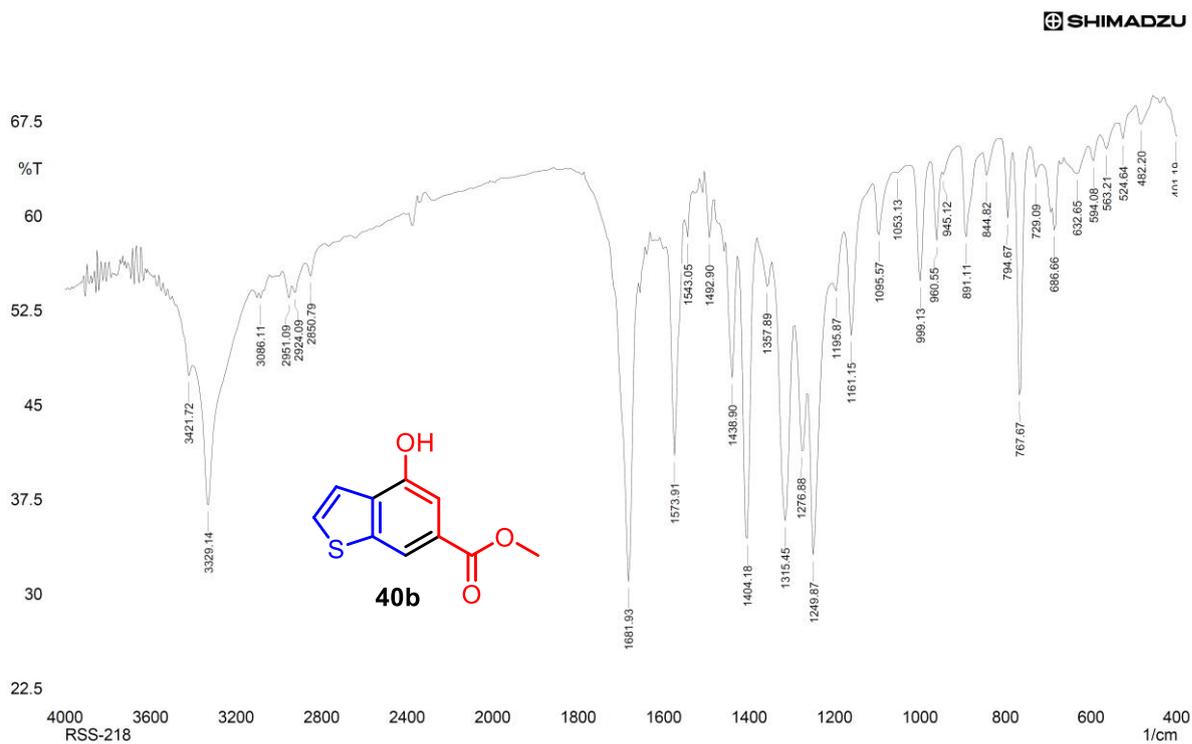


Figura A141. Espectro no IV (KBr) do 4-hidroxibenzotiofeno-6-carboxilato de metila (40b).

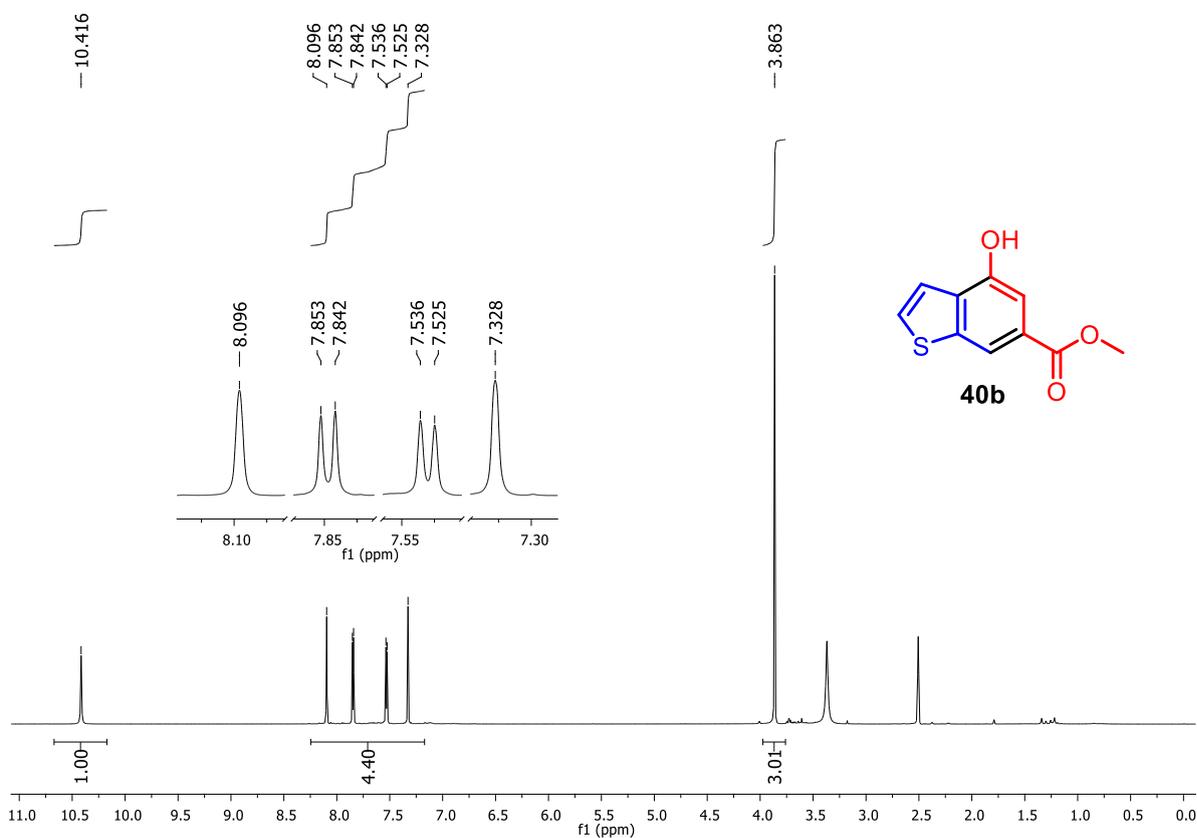


Figura A142. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 40b.

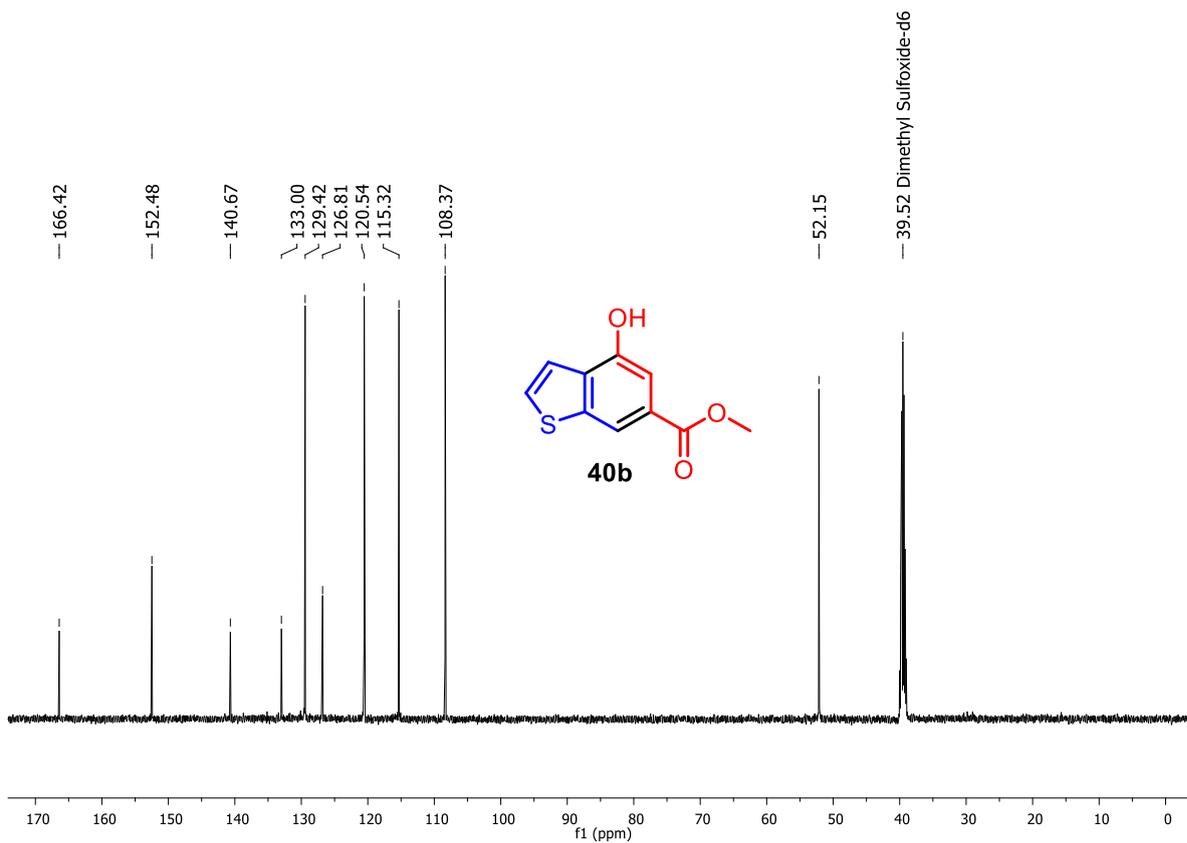


Figura A143. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **40b**.

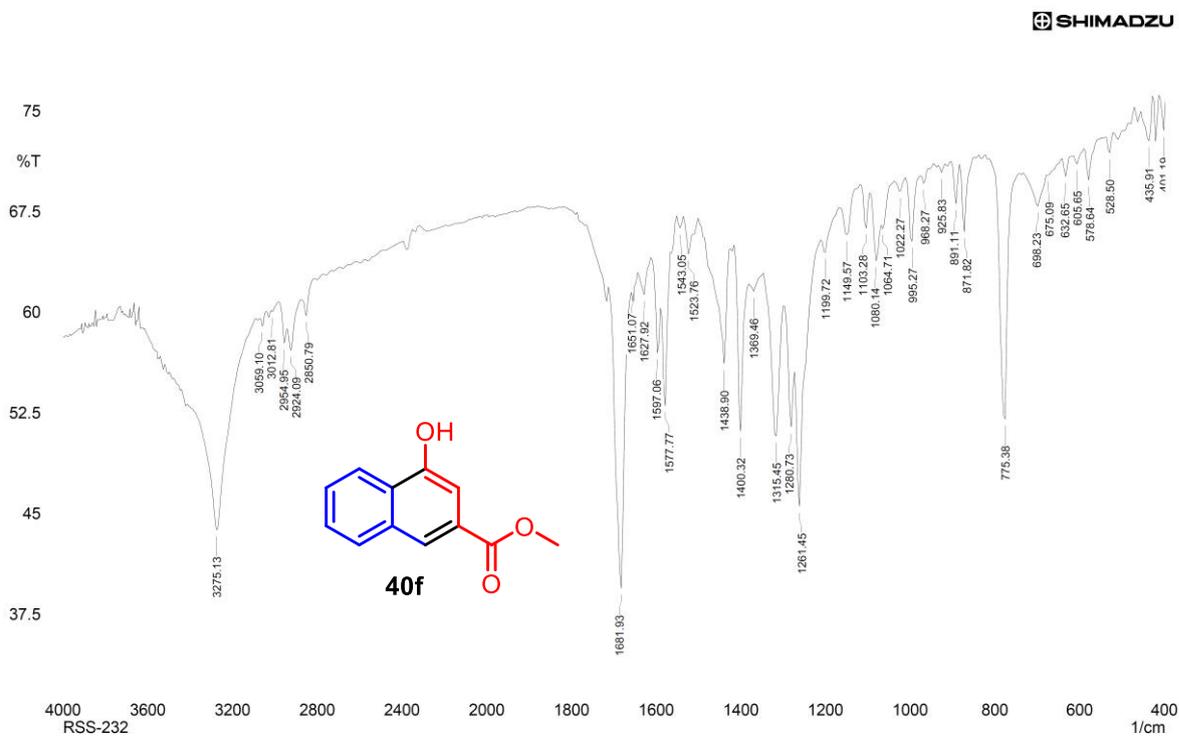


Figura A144. Espectro no IV (KBr) do 4-hidroxi-2-naftanoato de metila (**40f**).

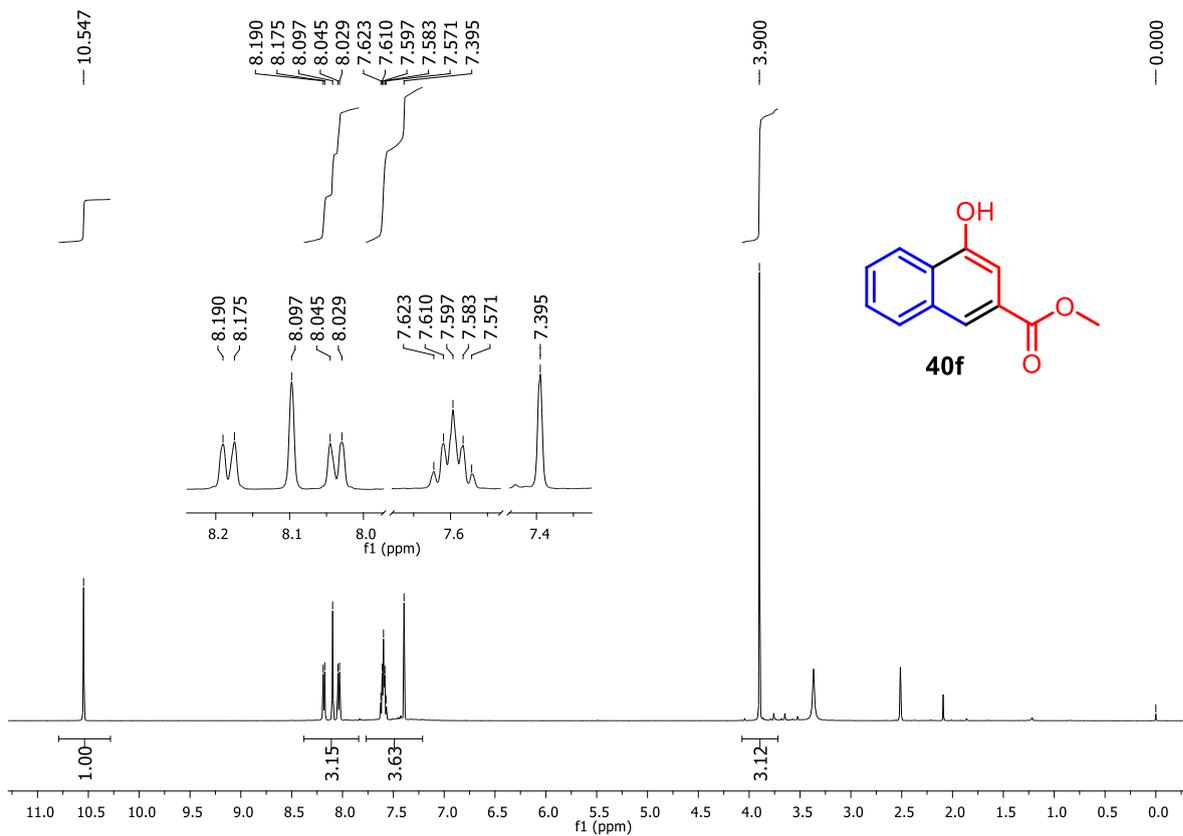


Figura A145. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 40f.

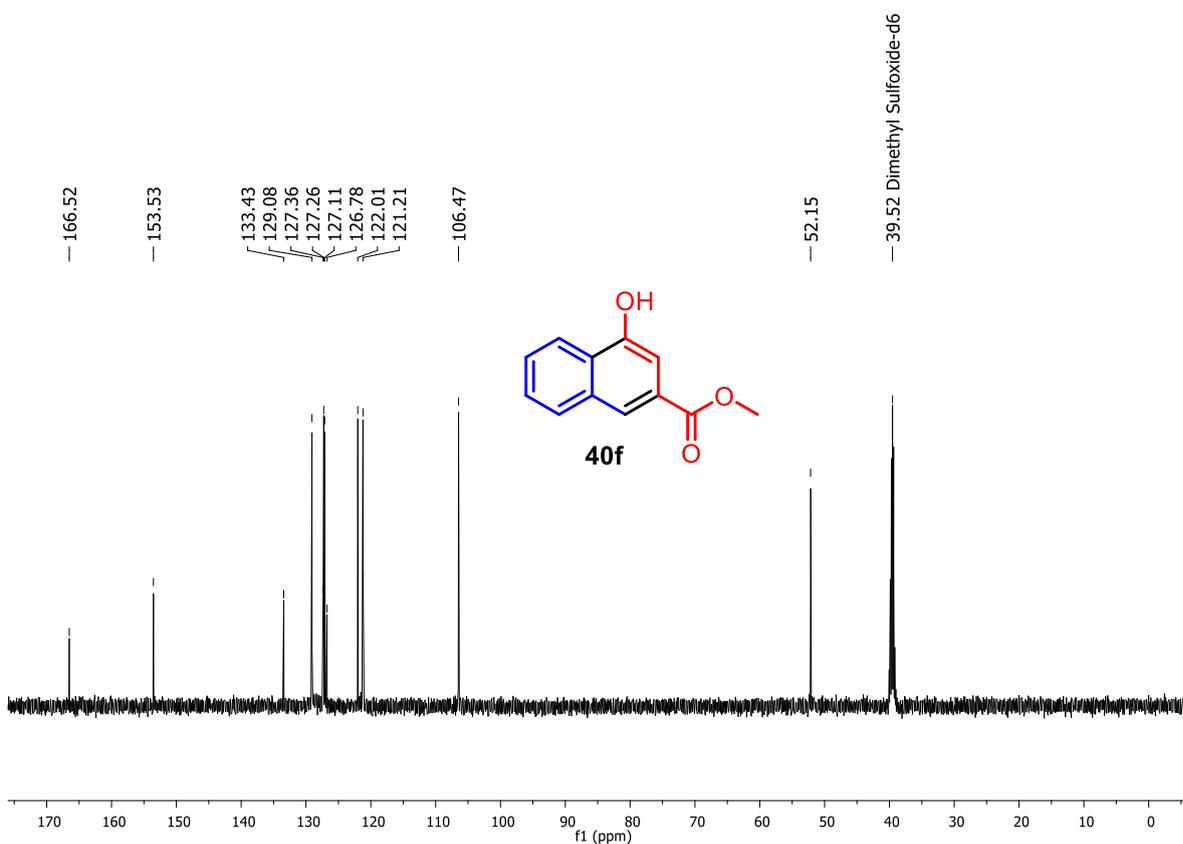


Figura A146. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 40f.

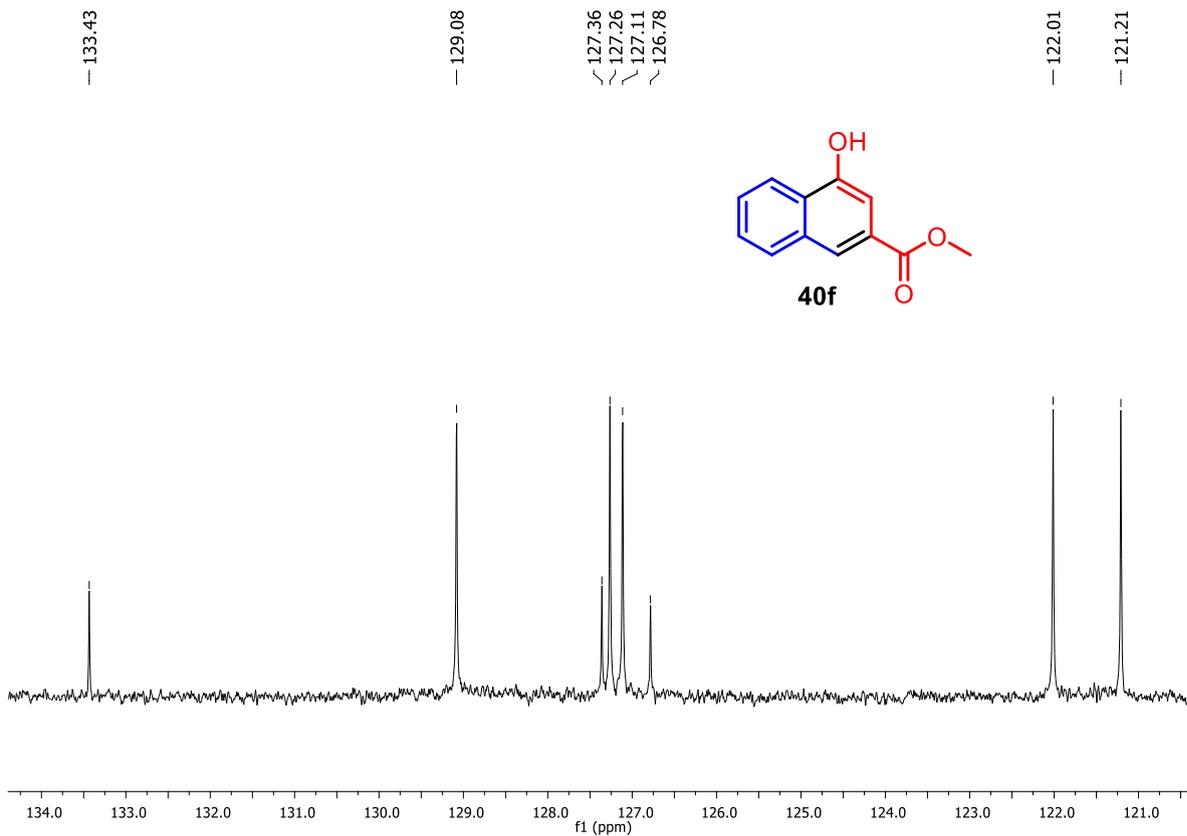


Figura A147. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **40f**.

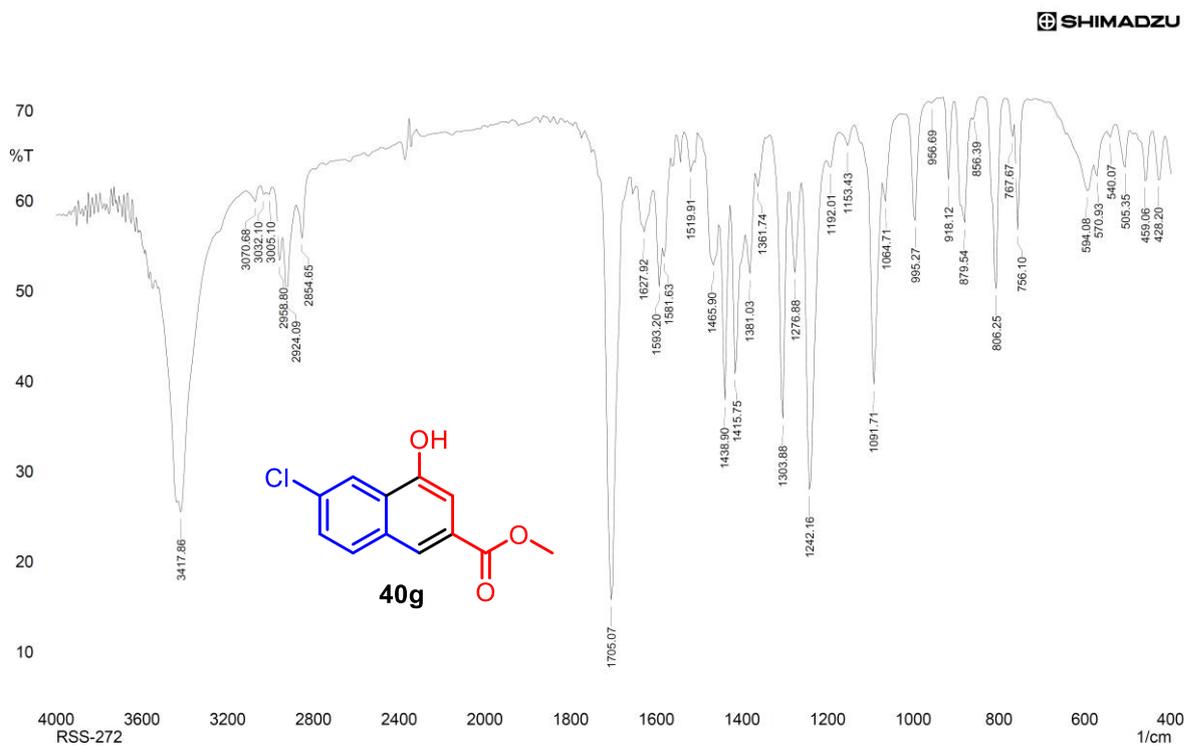


Figura A148. Espectro no IV (KBr) do 4-hidroxi-6-cloro-2-naftanoato de metila (**40g**).

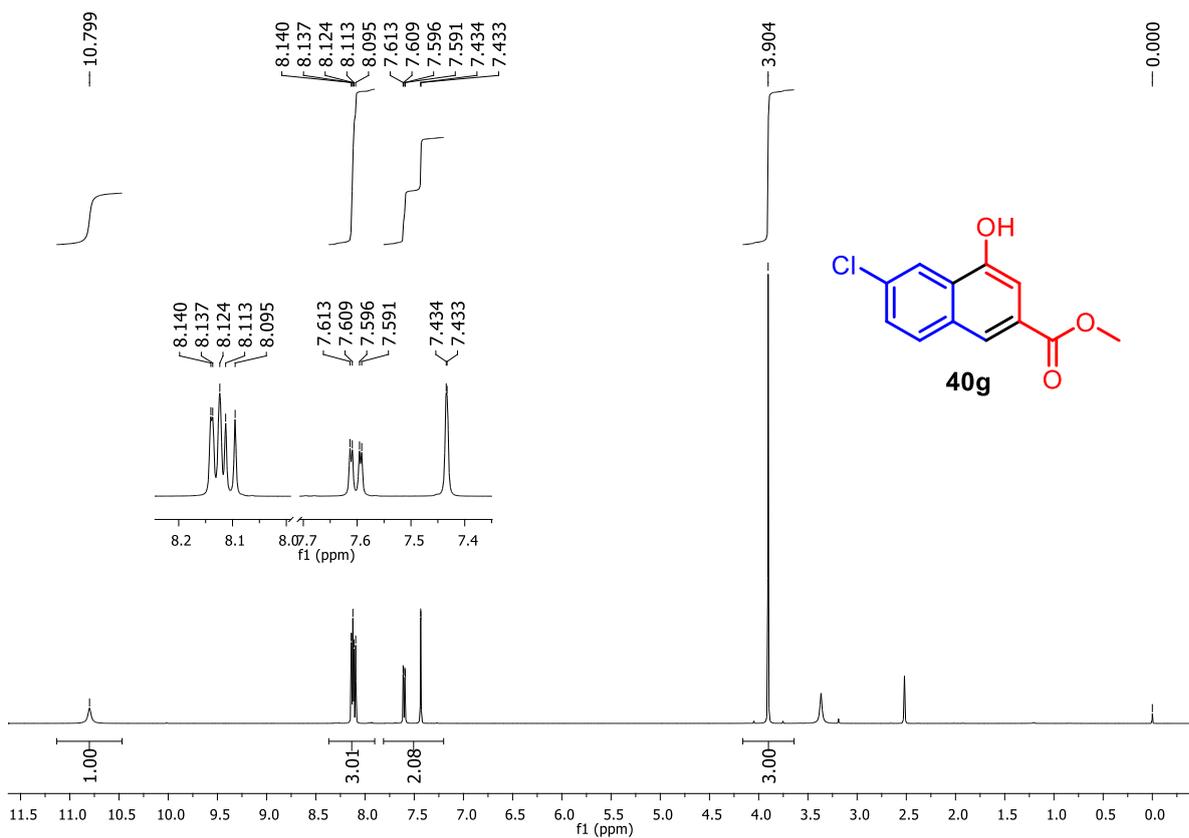


Figura A149. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 40g.

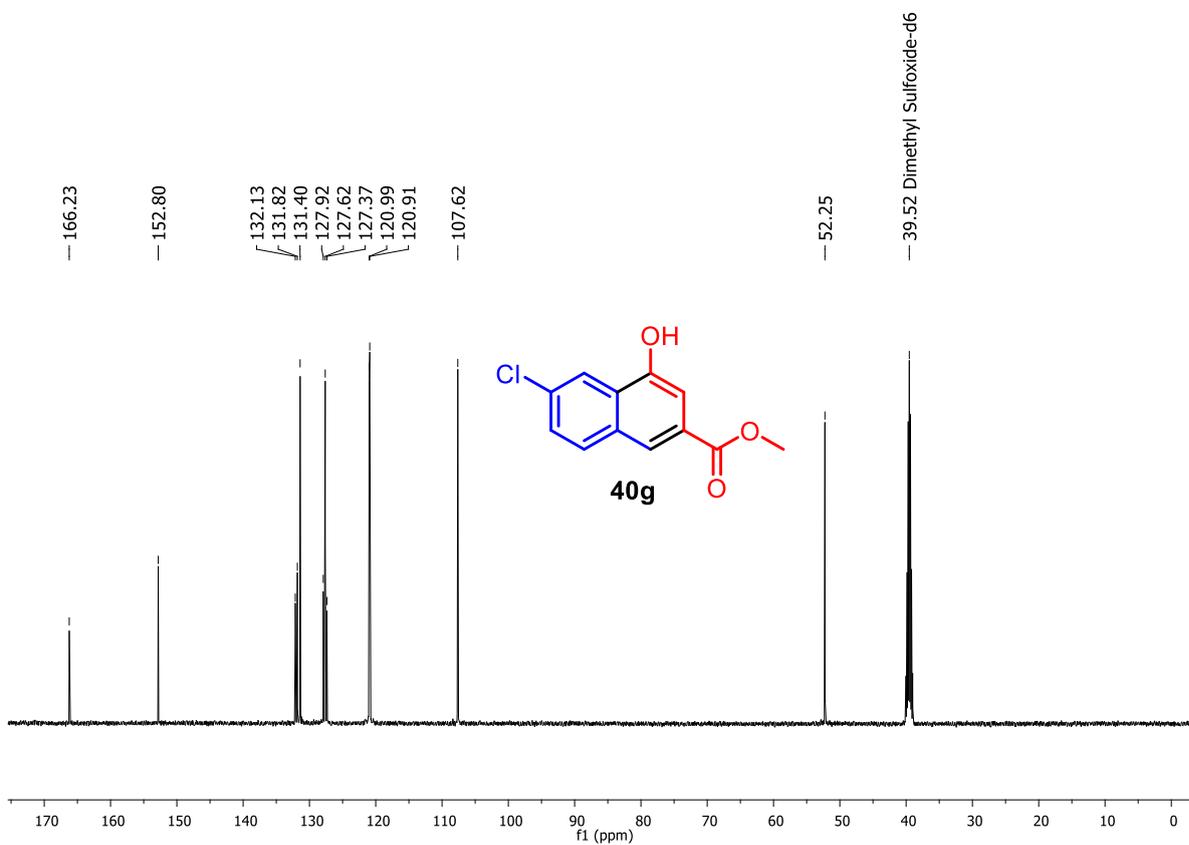


Figura A150. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 40g.

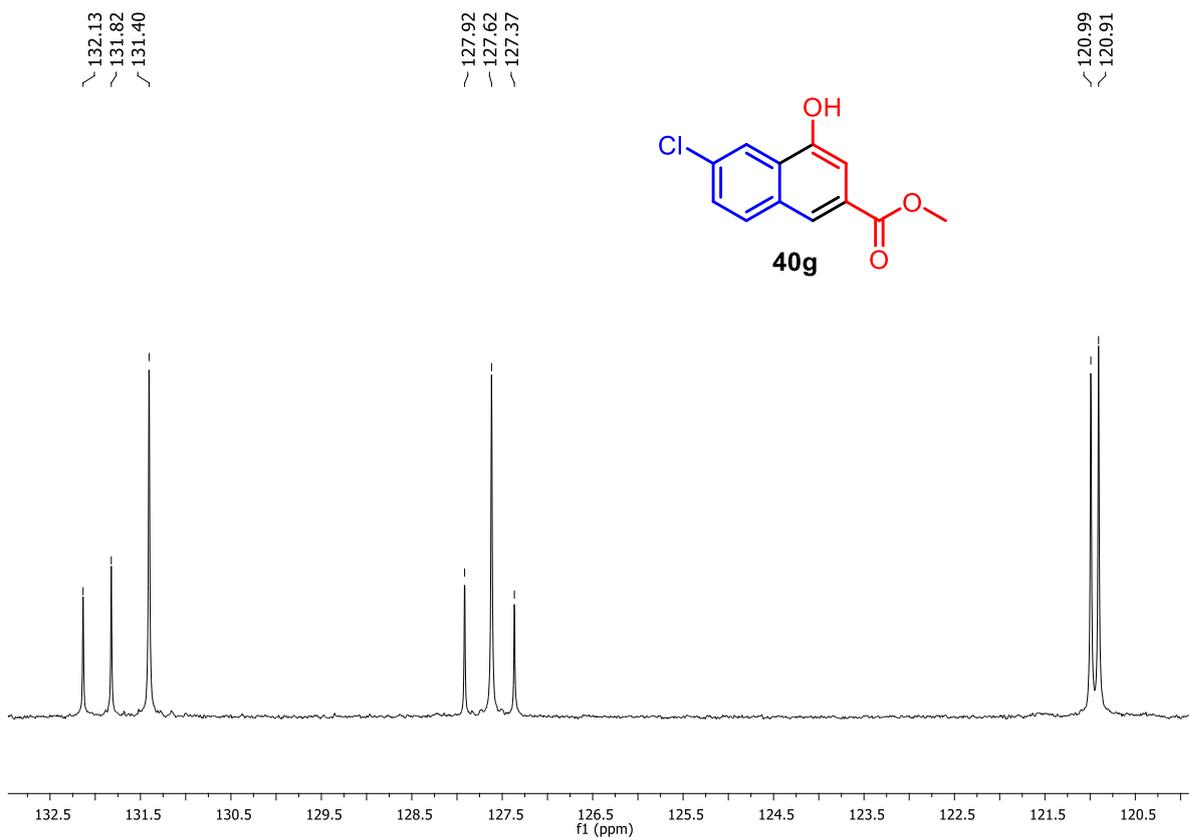


Figura A151. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **40g**.

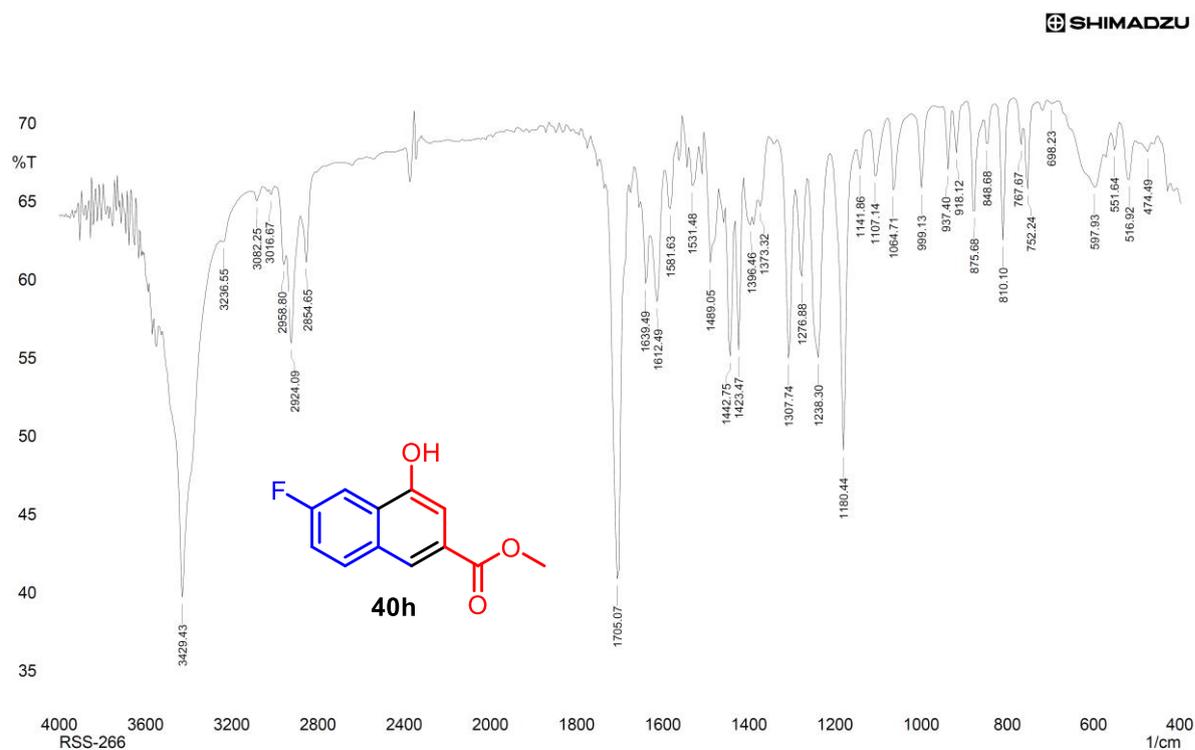


Figura A152. Espectro no IV (KBr) do 4-hidroxi-6-fluor-2-naftanoato de metila (**40h**).

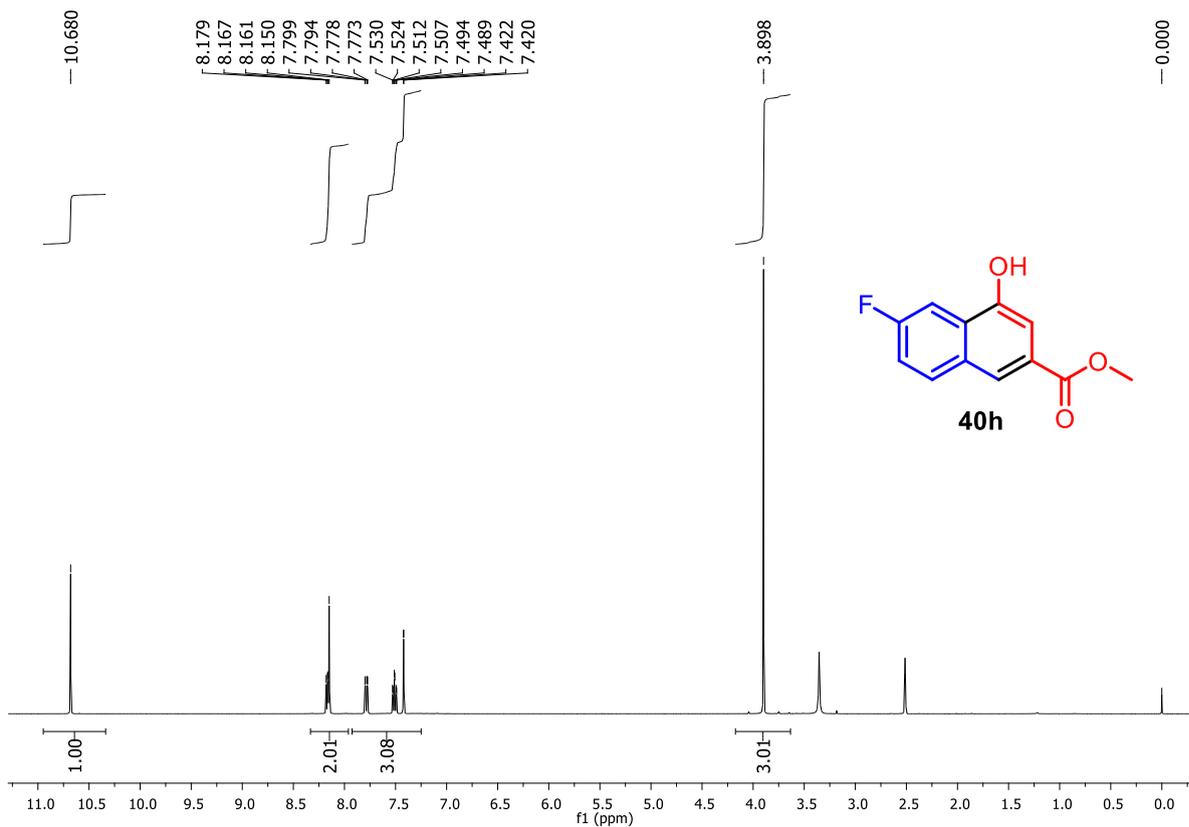


Figura A153. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **40h**.

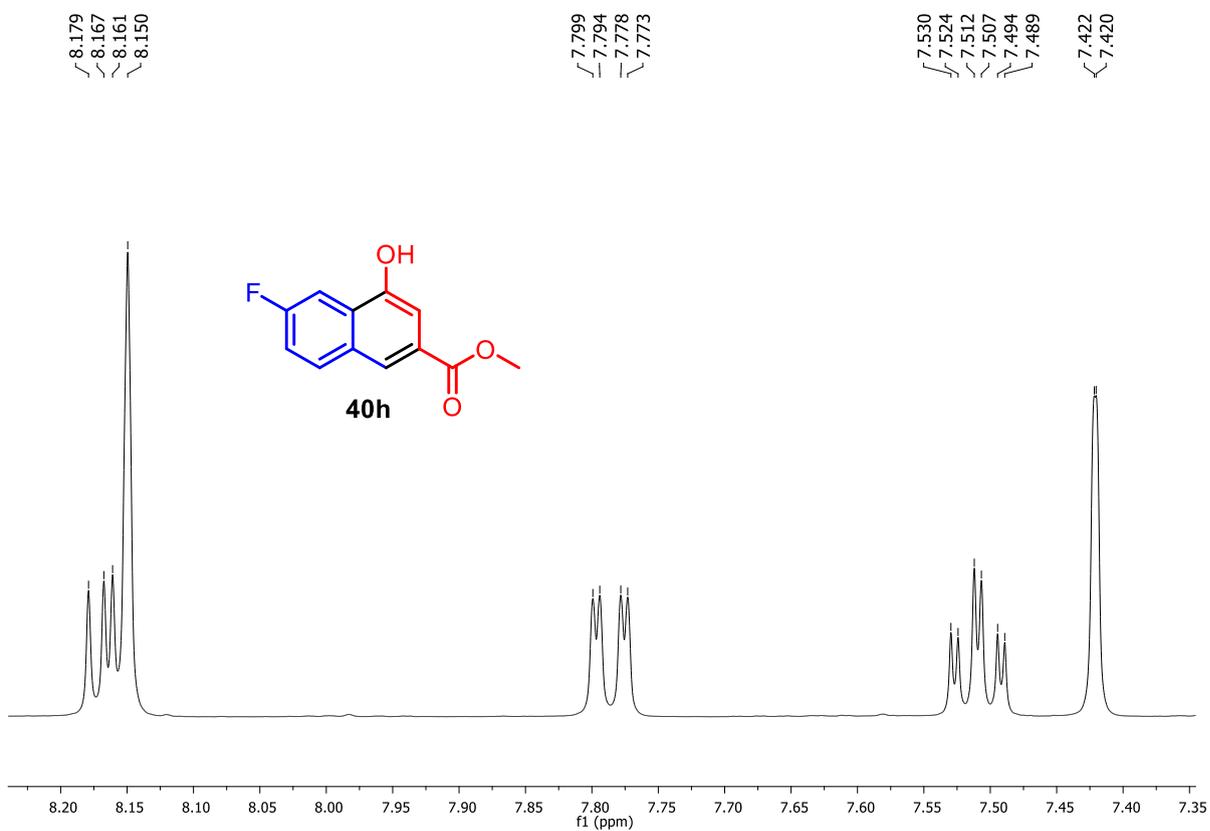


Figura A154. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **40h**.

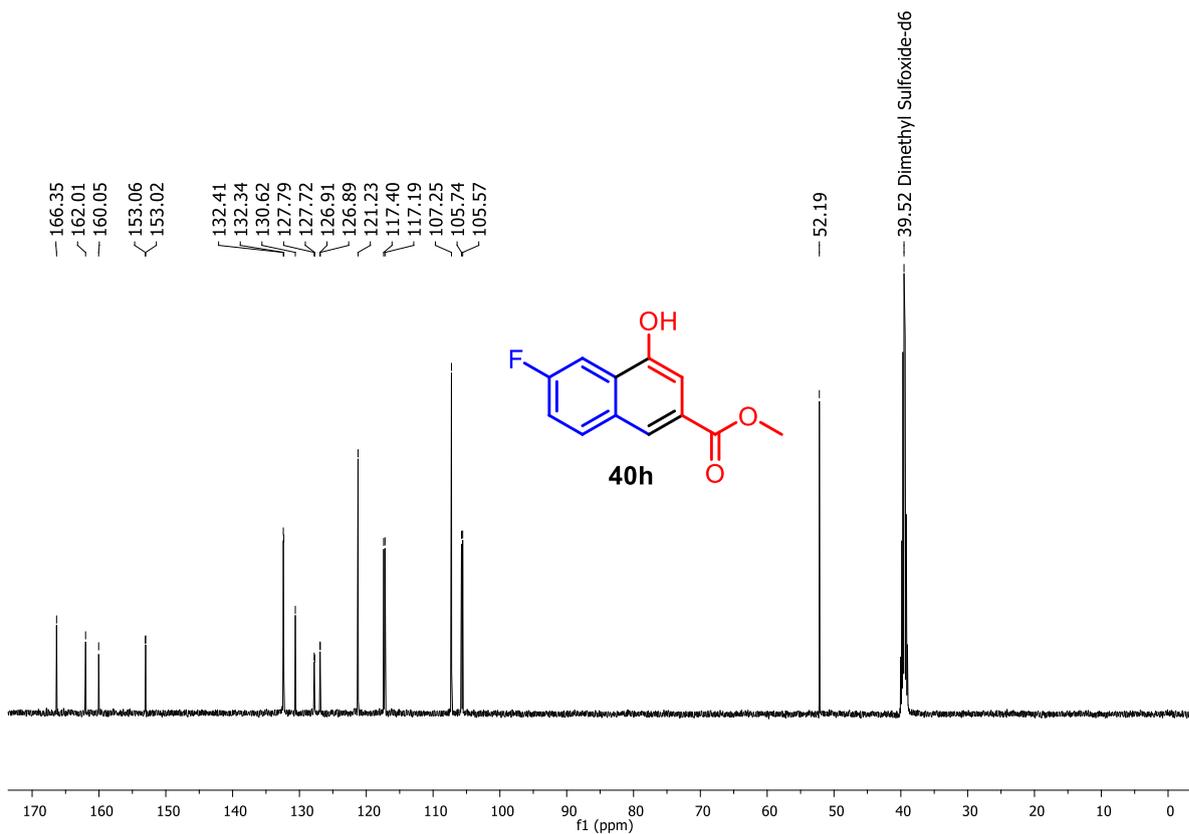


Figura A155. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 40h.

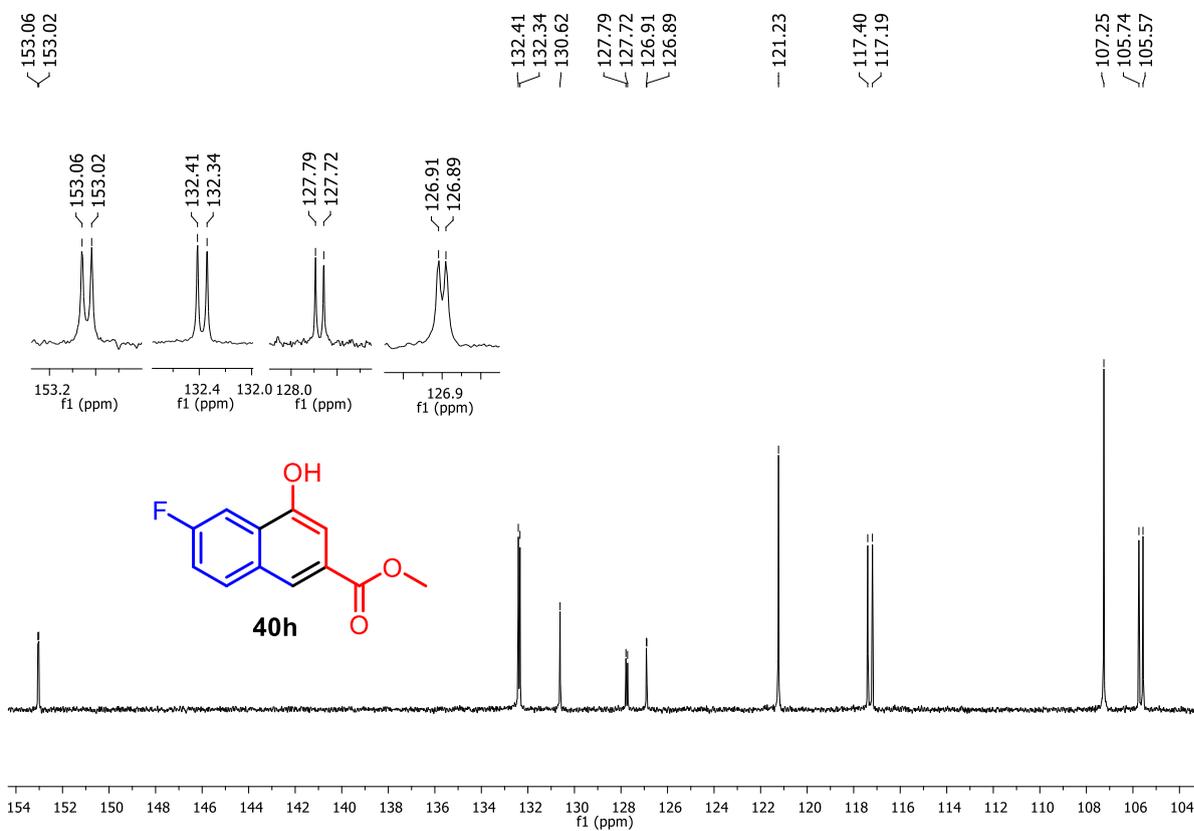


Figura A156. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 40h.

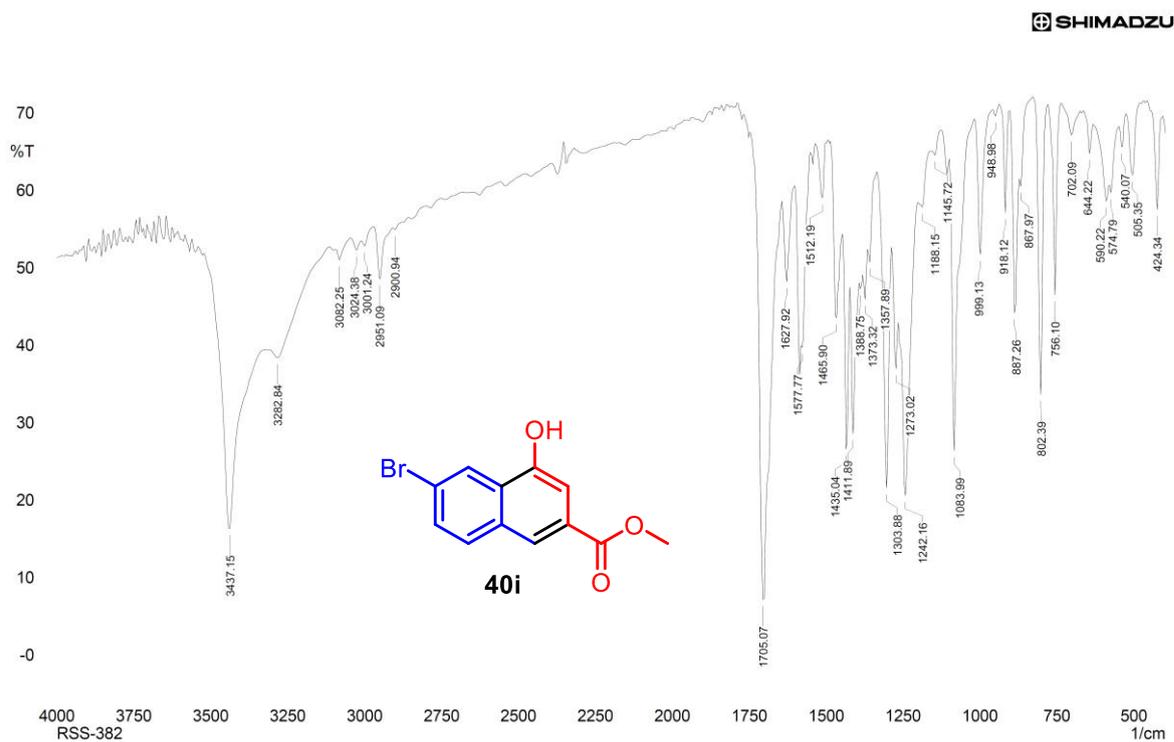


Figura A157. Espectro no IV (KBr) do 4-hidroxi-6-bromo-2-naftanoato de metila (40i).

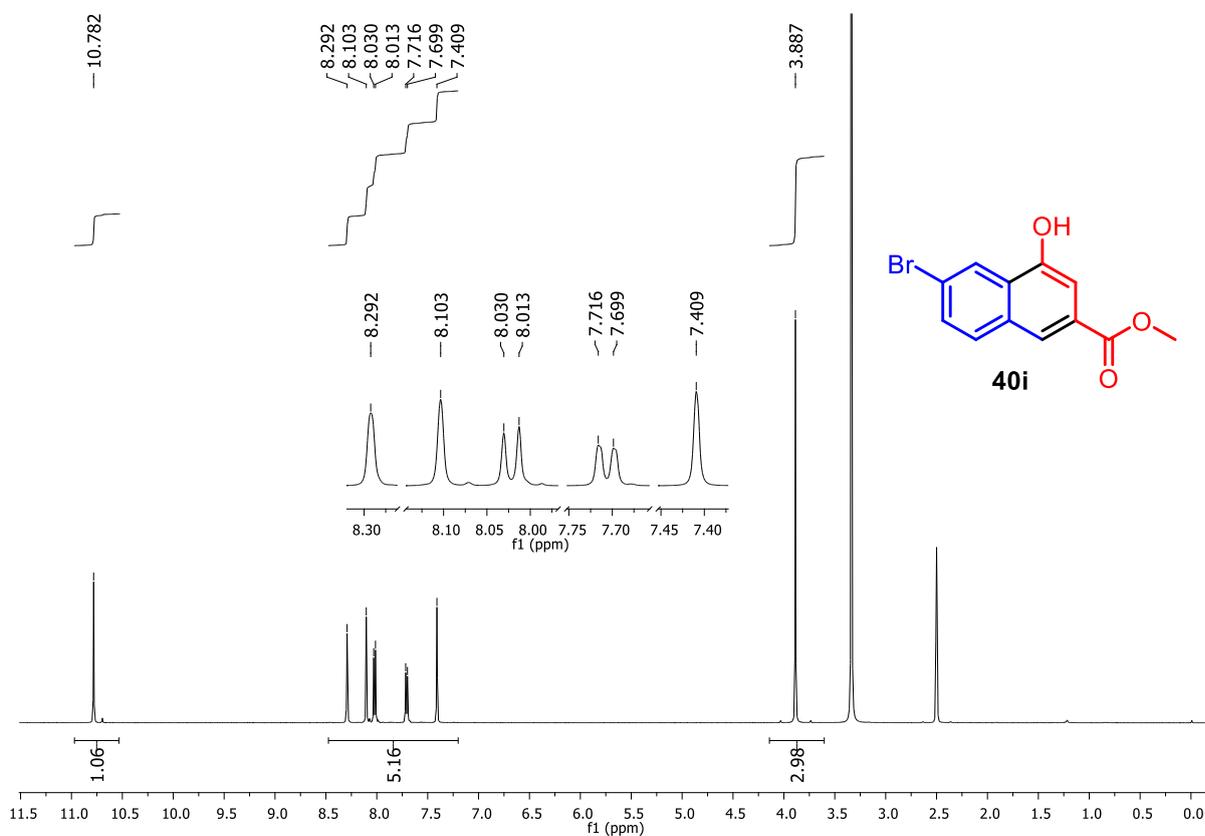


Figura A158. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 40i.

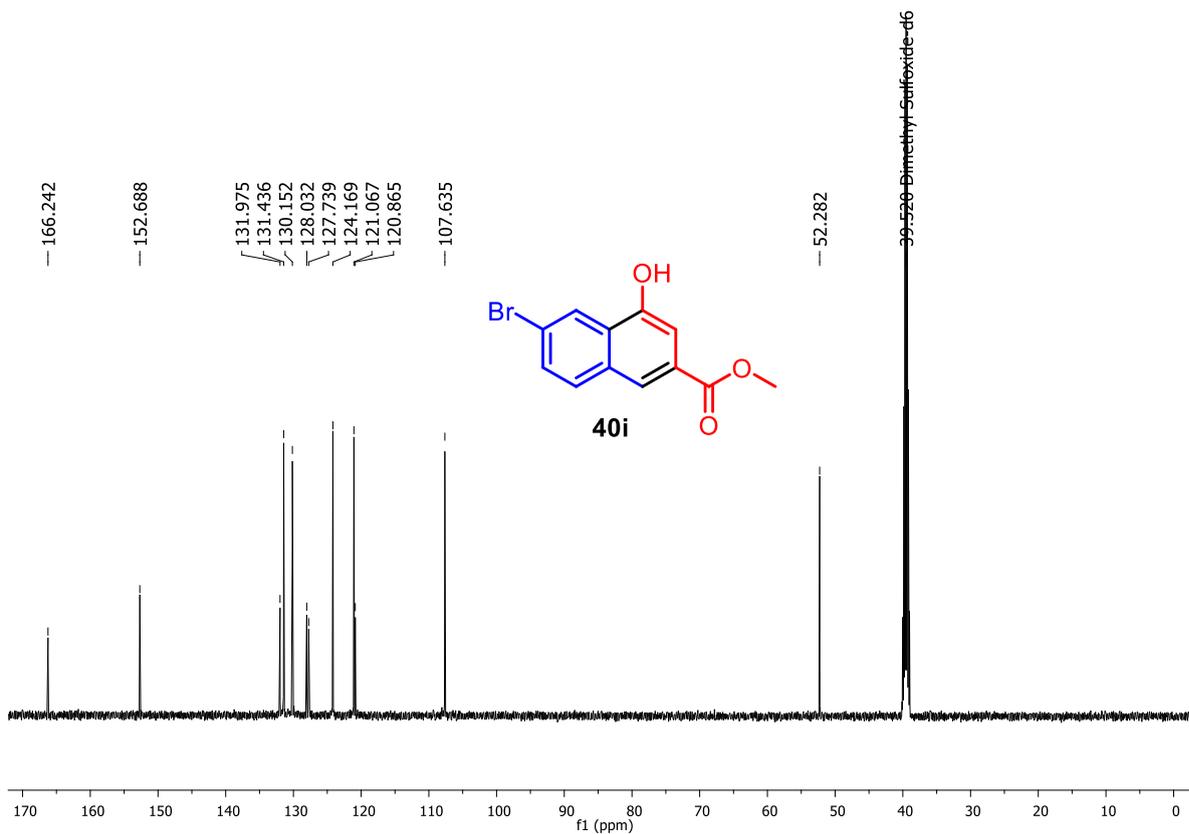


Figura A159. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 40i.

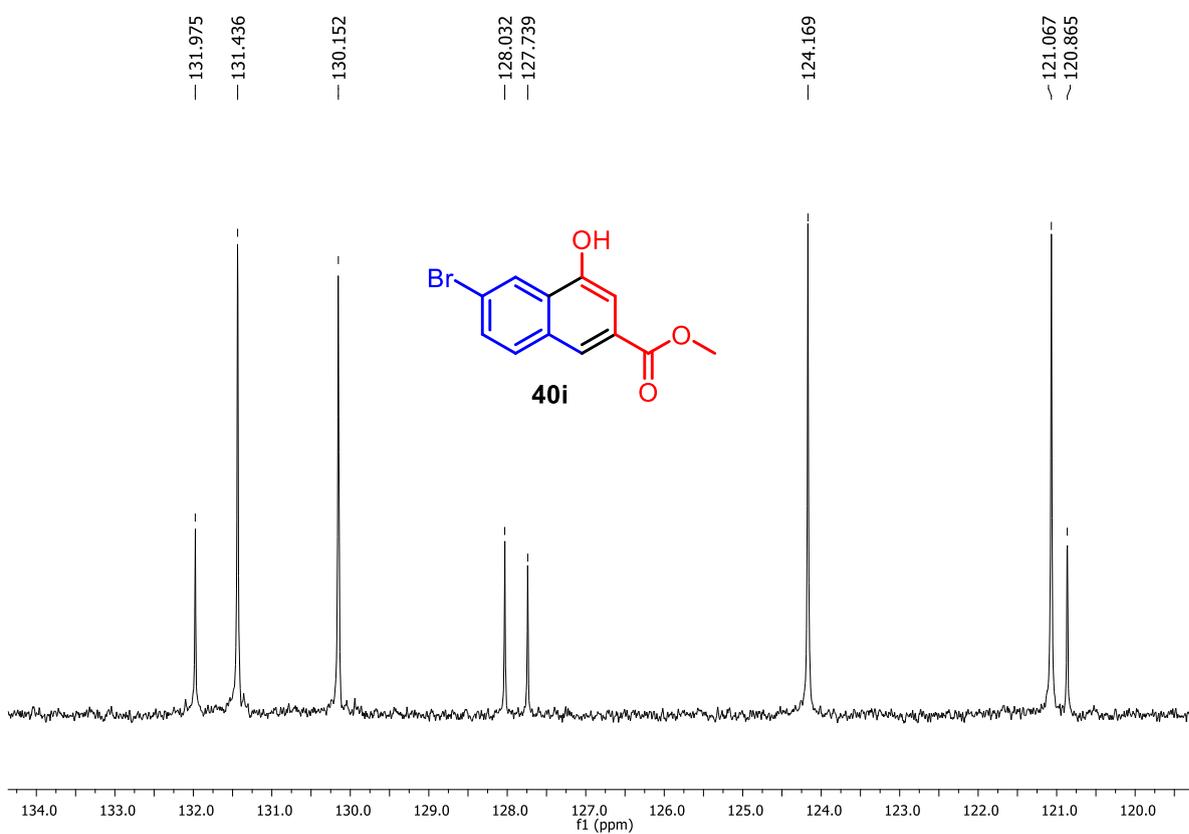


Figura A160. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 40i.

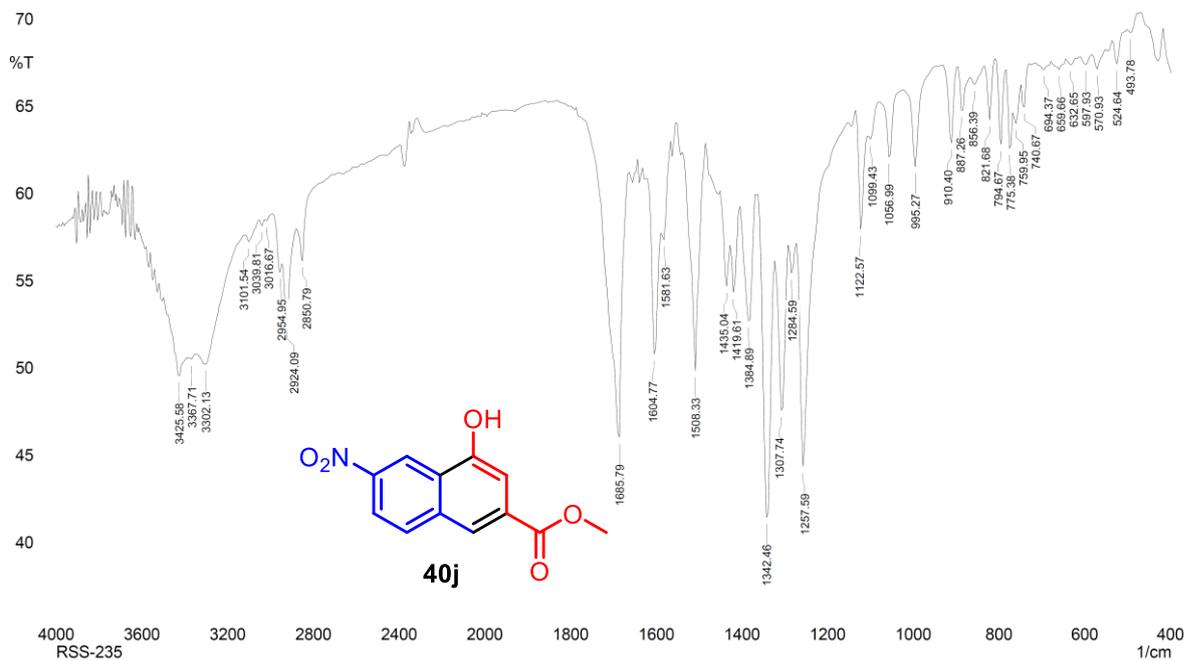


Figura A161. Espectro no IV (KBr) do 4-hidroxi-6-nitro-2-naftanoato de metila (40j).

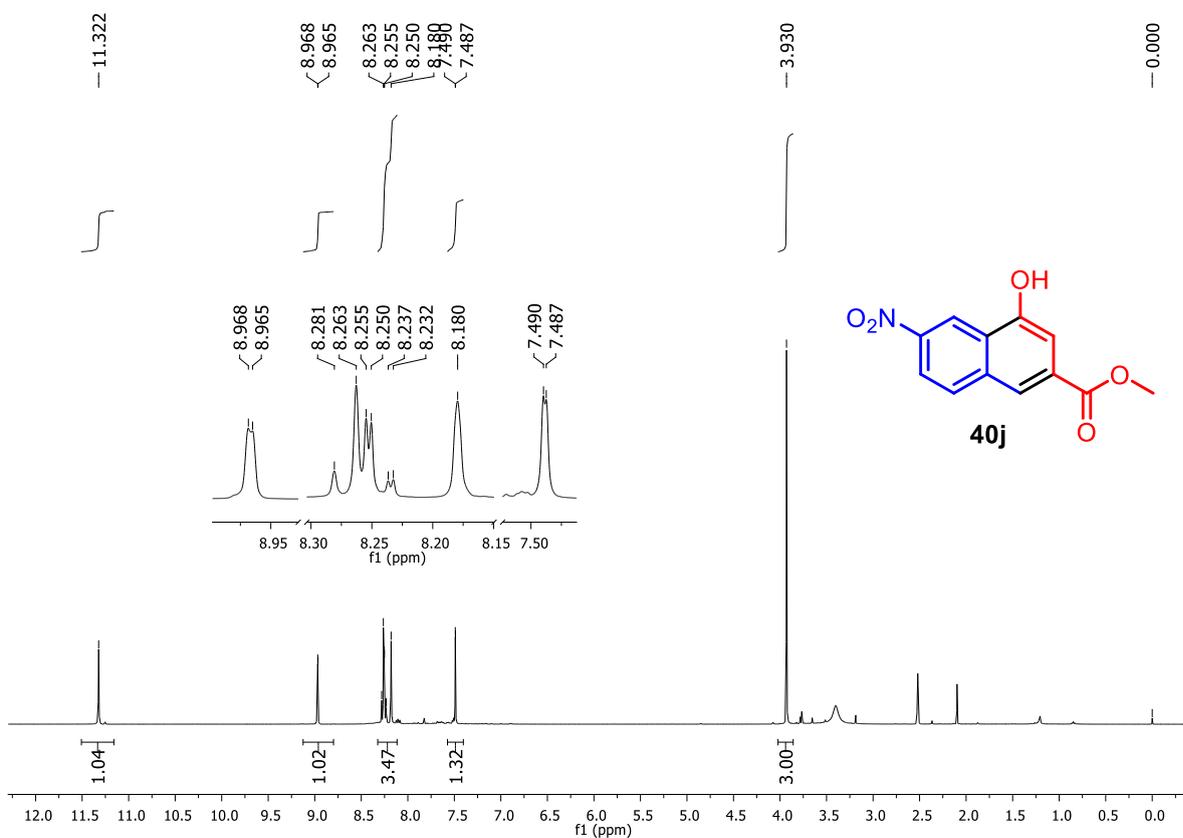


Figura A162. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 40j.

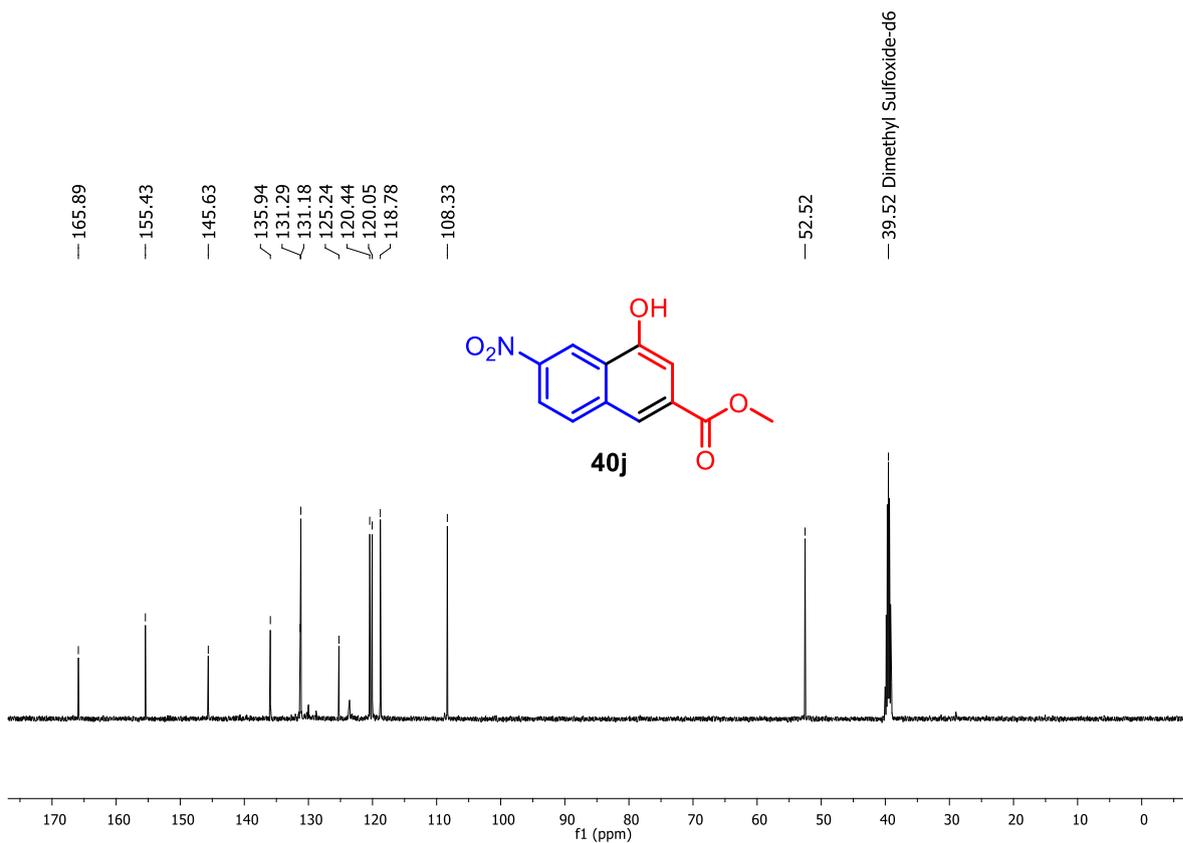


Figura A163. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **40j**.

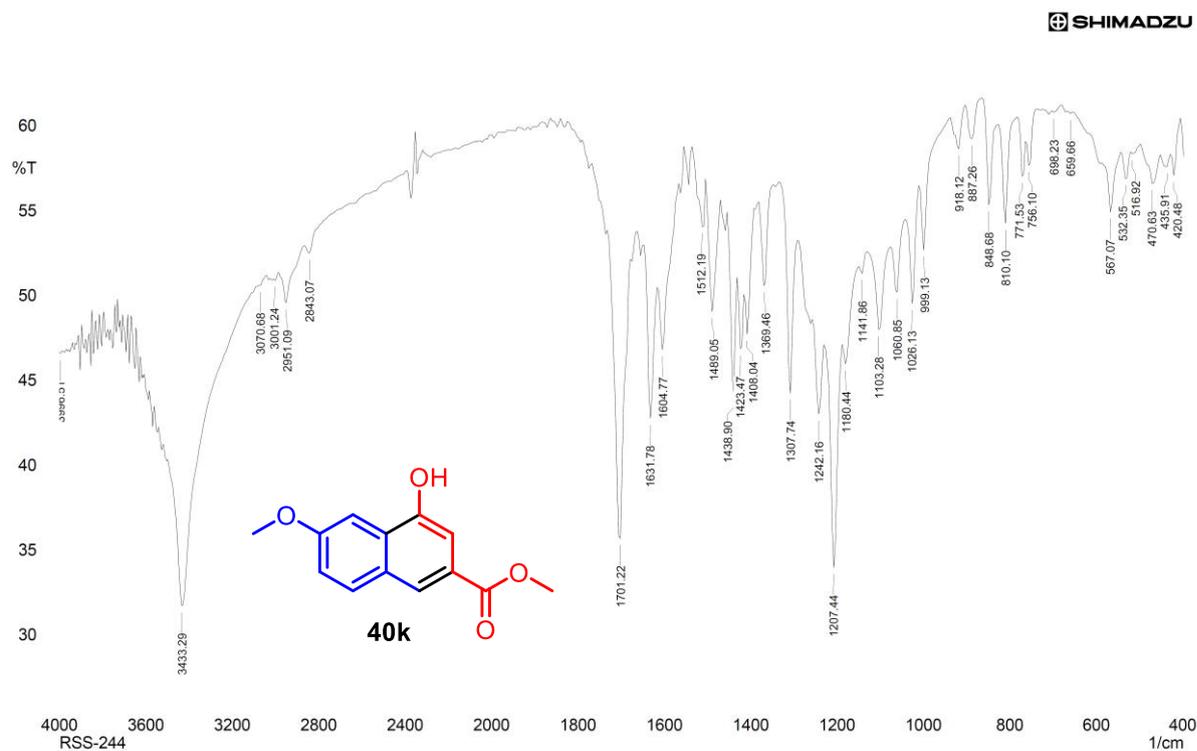


Figura A164. Espectro no IV (KBr) do 4-hidroxi-6-metóxi-2-naftanoato de metila (**40k**).

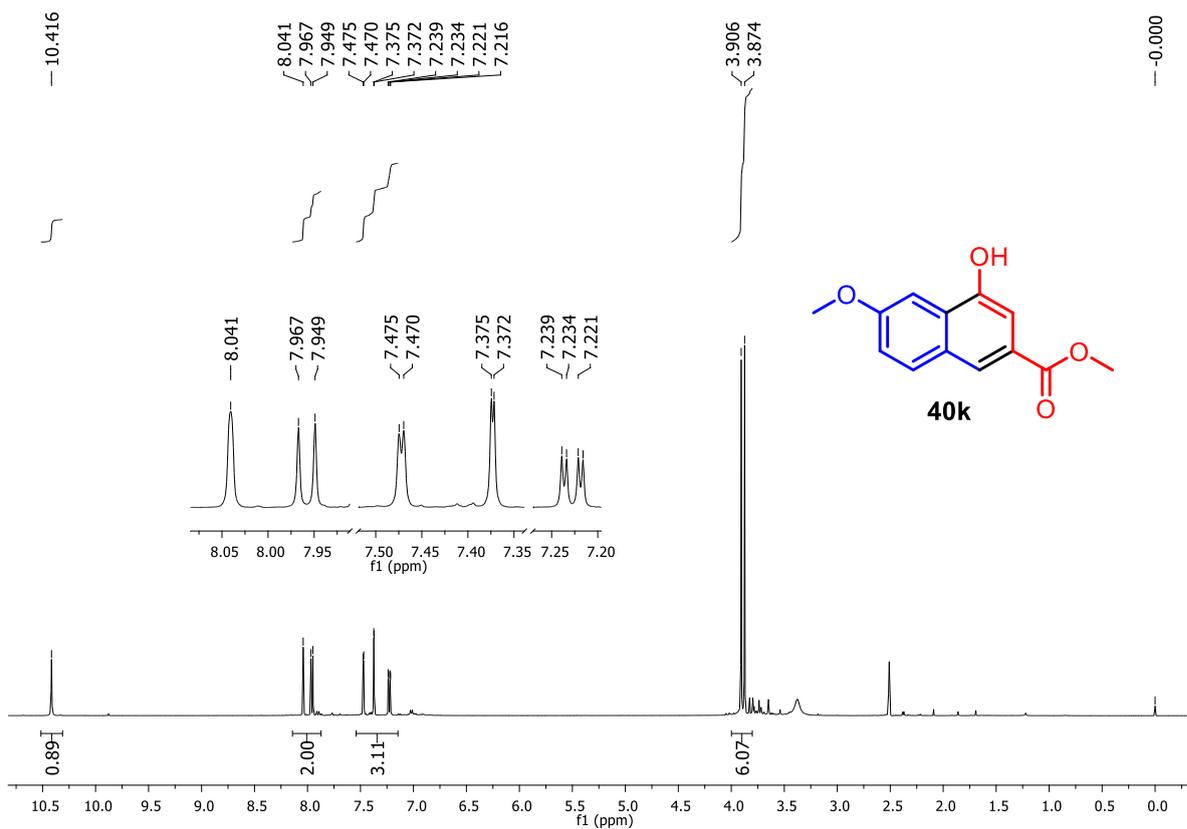


Figura A165. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 40k.

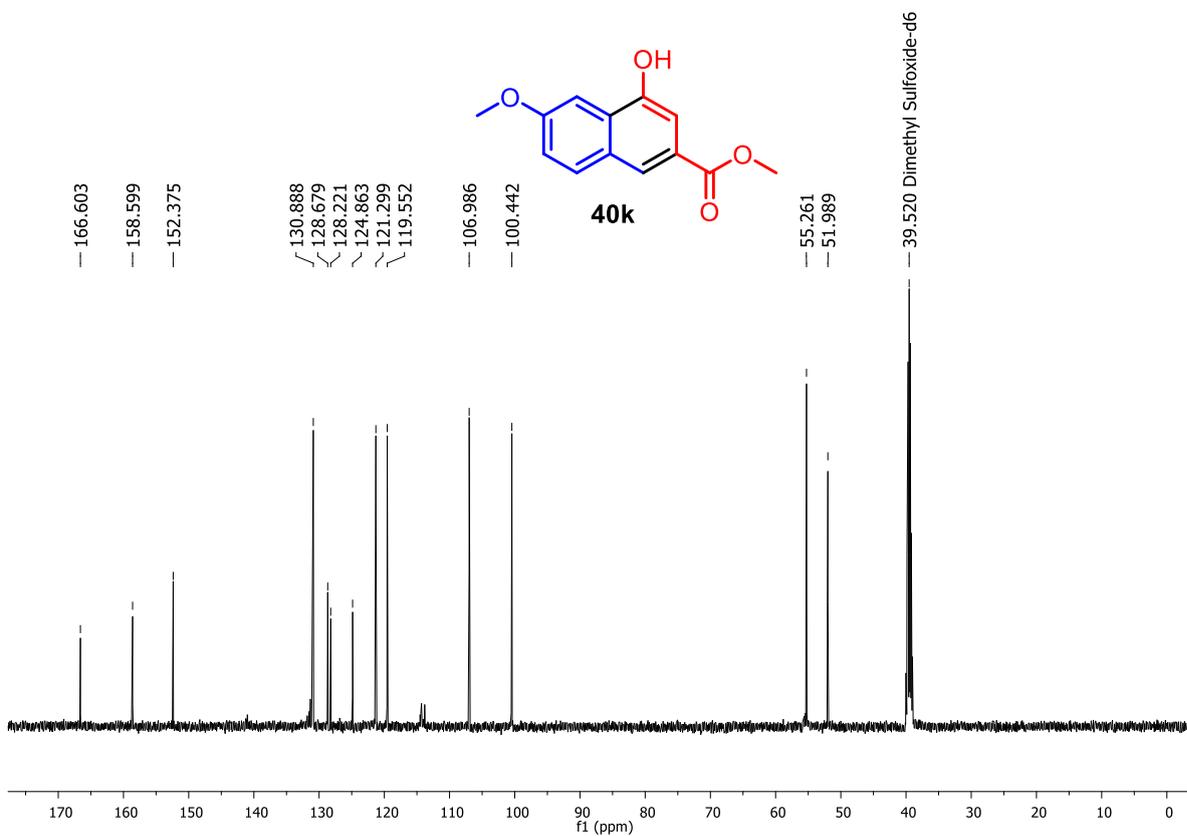


Figura A166. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 40k.

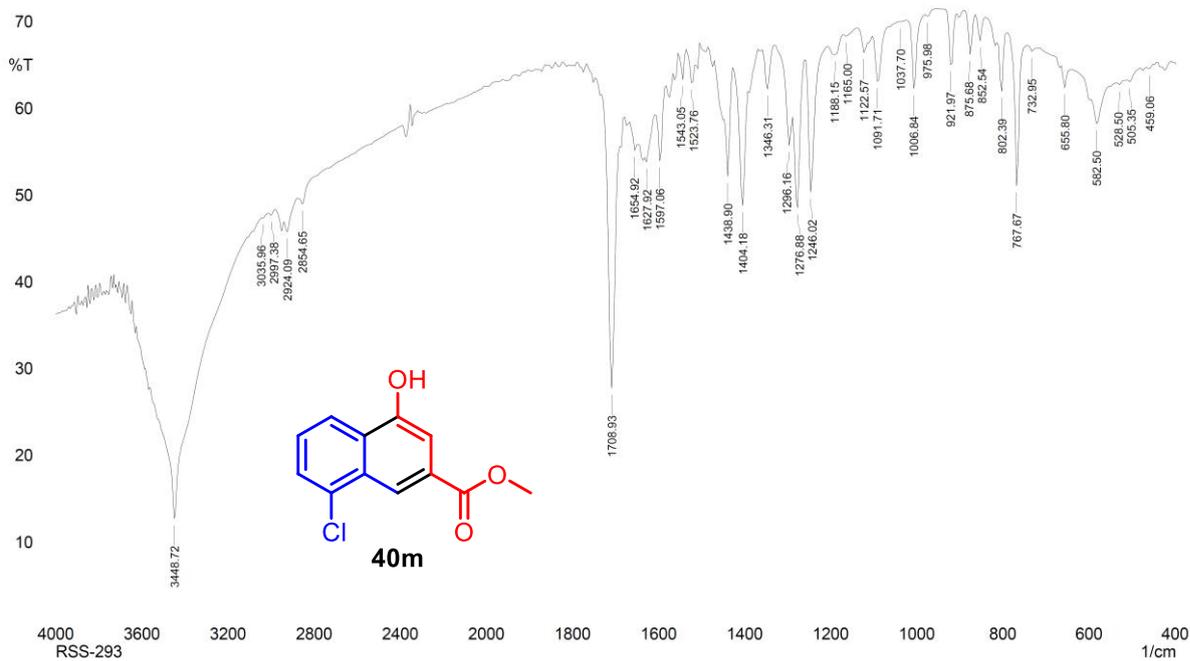


Figura A167. Espectro no IV (KBr) do 4-hidroxi-8-cloro-2-naftanoato de metila (**40m**).

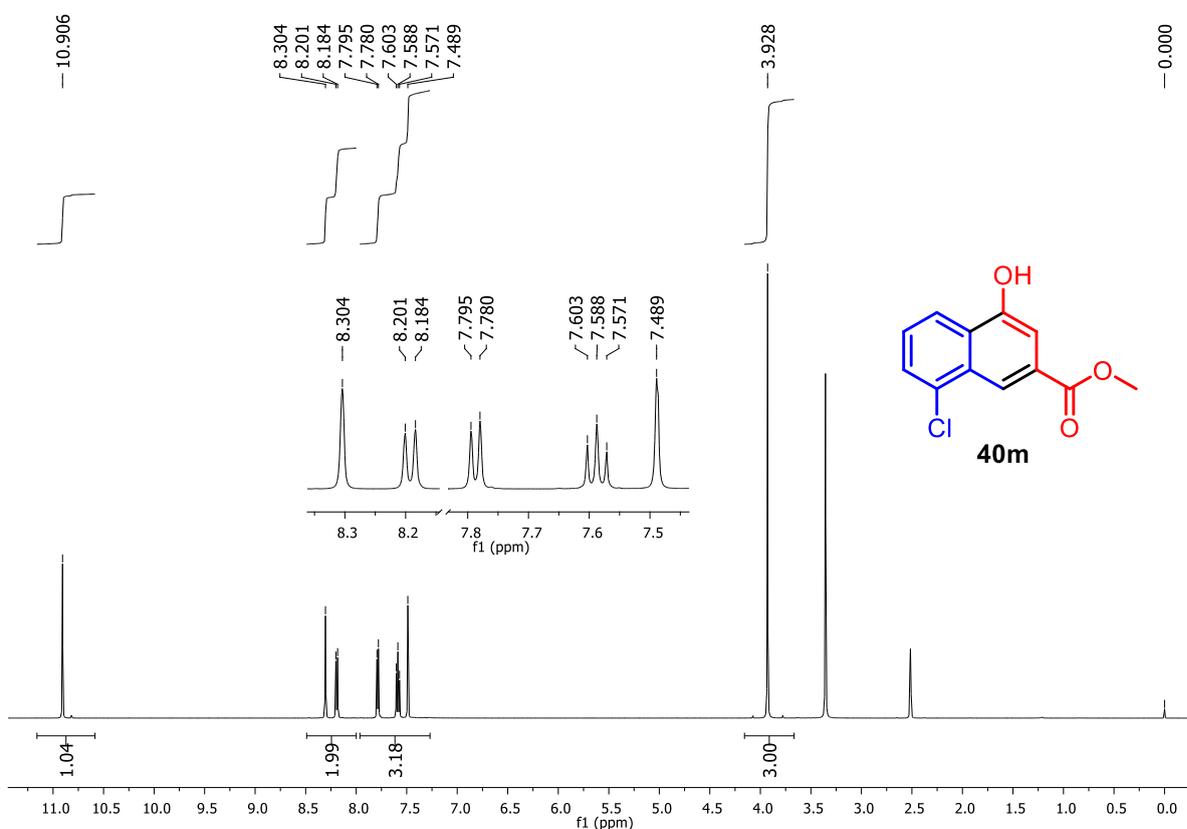


Figura A168. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **40m**.

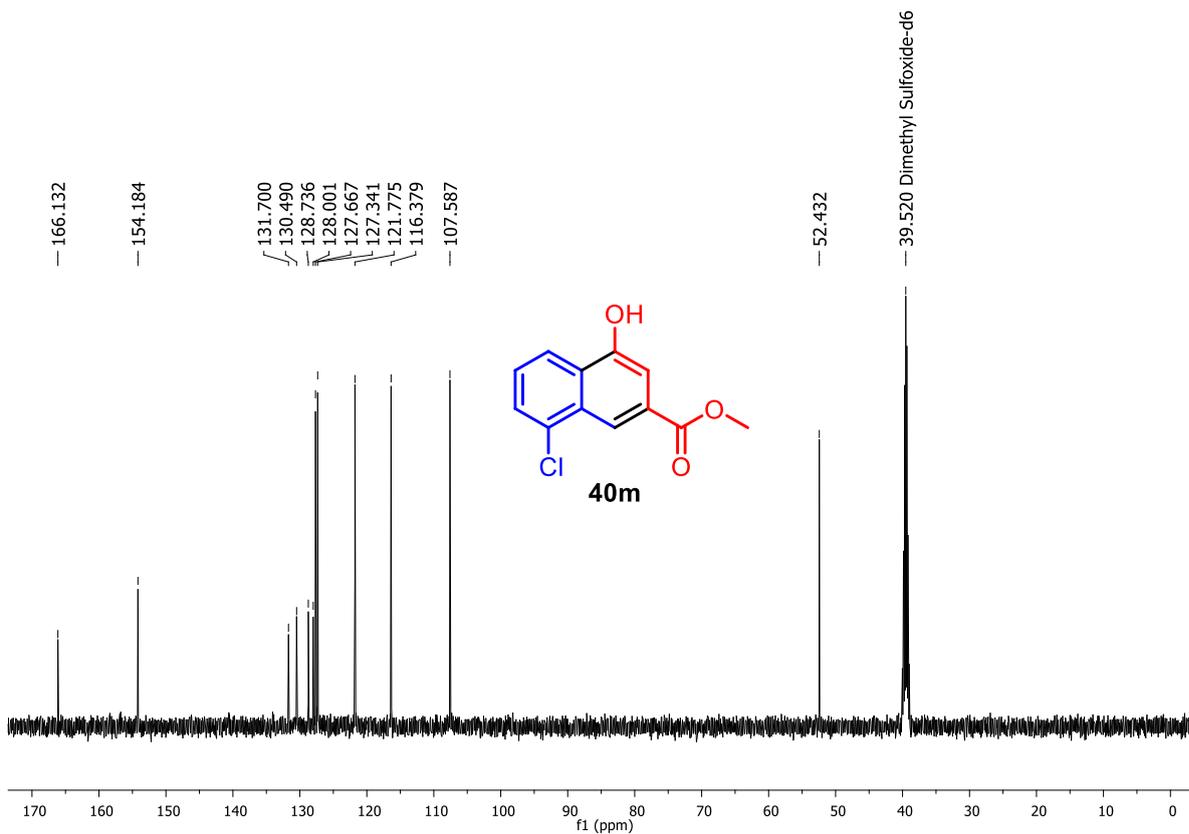


Figura A169. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 40m.

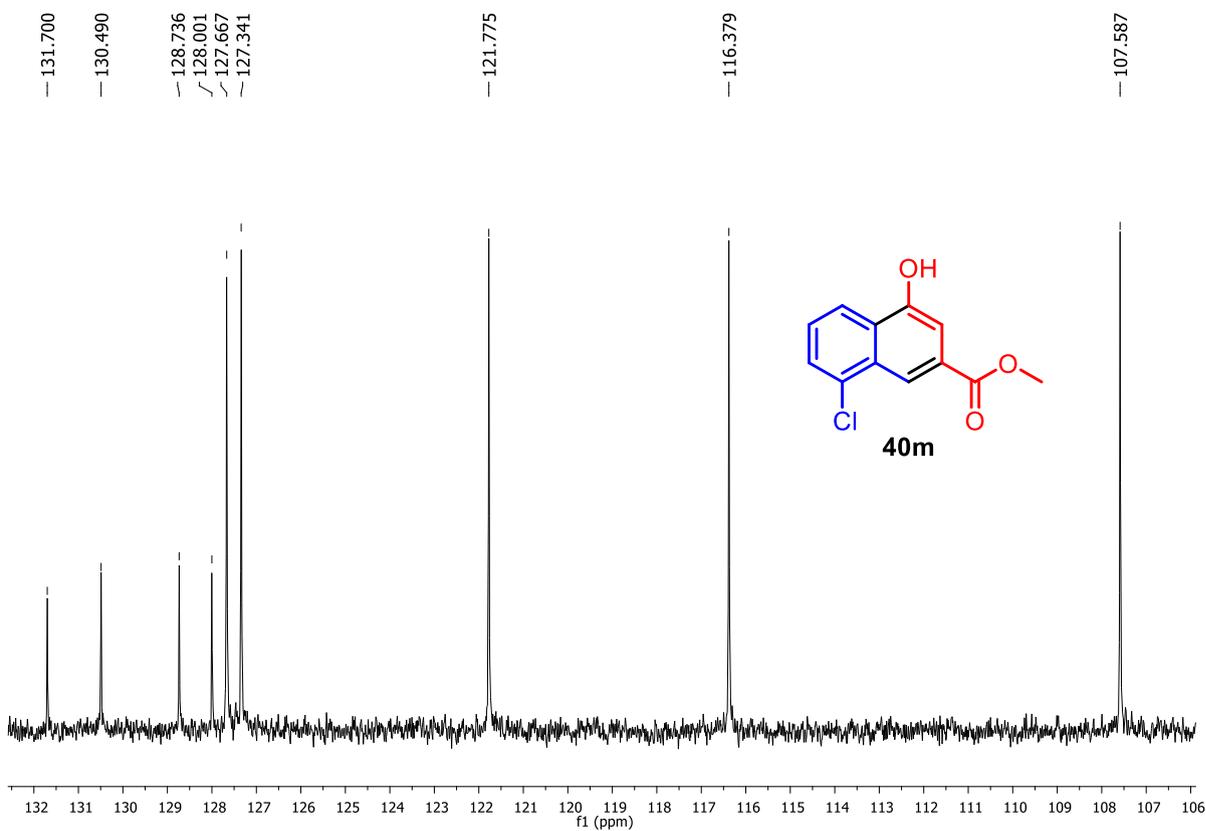


Figura A170. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de 40m.

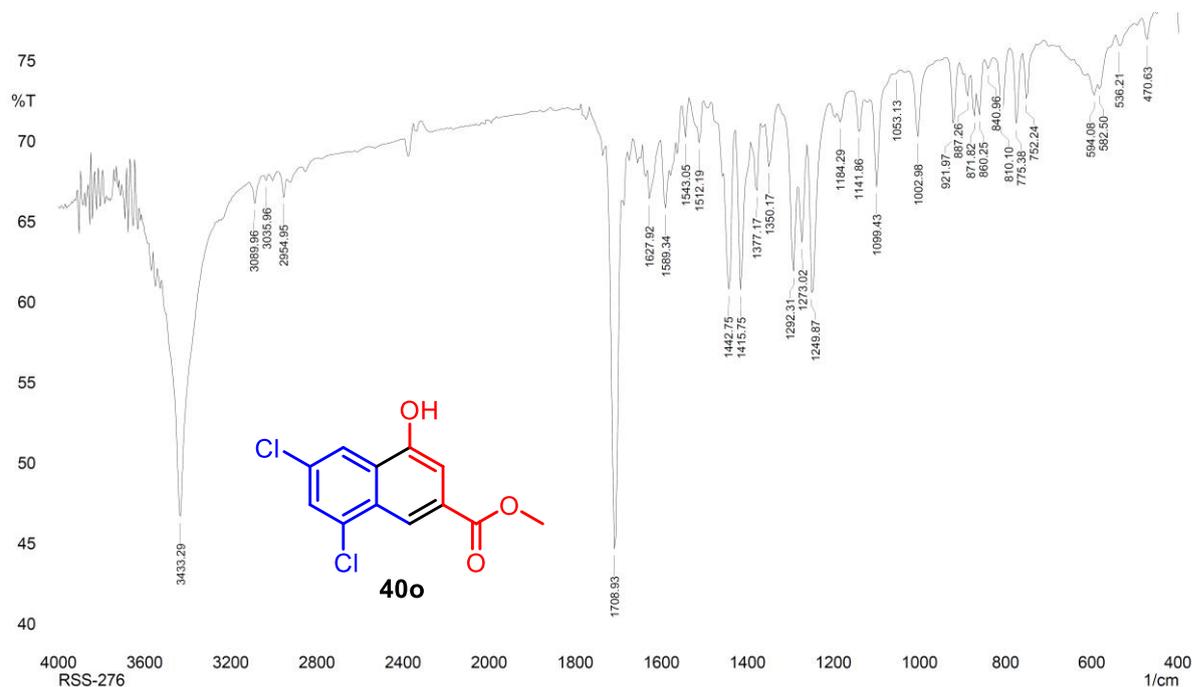


Figura A171. Espectro no IV (KBr) do 4-hidroxi-6,8-dicloro-2-naftanoato de metila (40o).

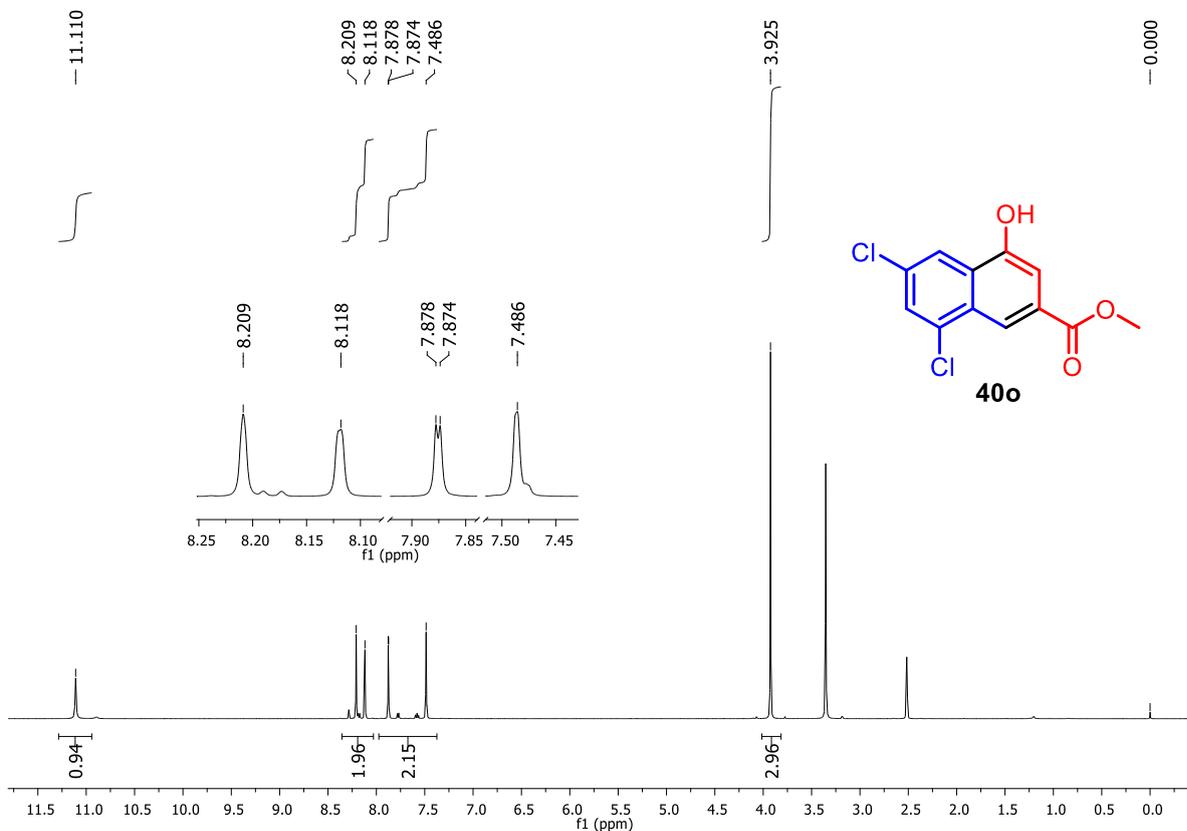


Figura A172. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 40o.

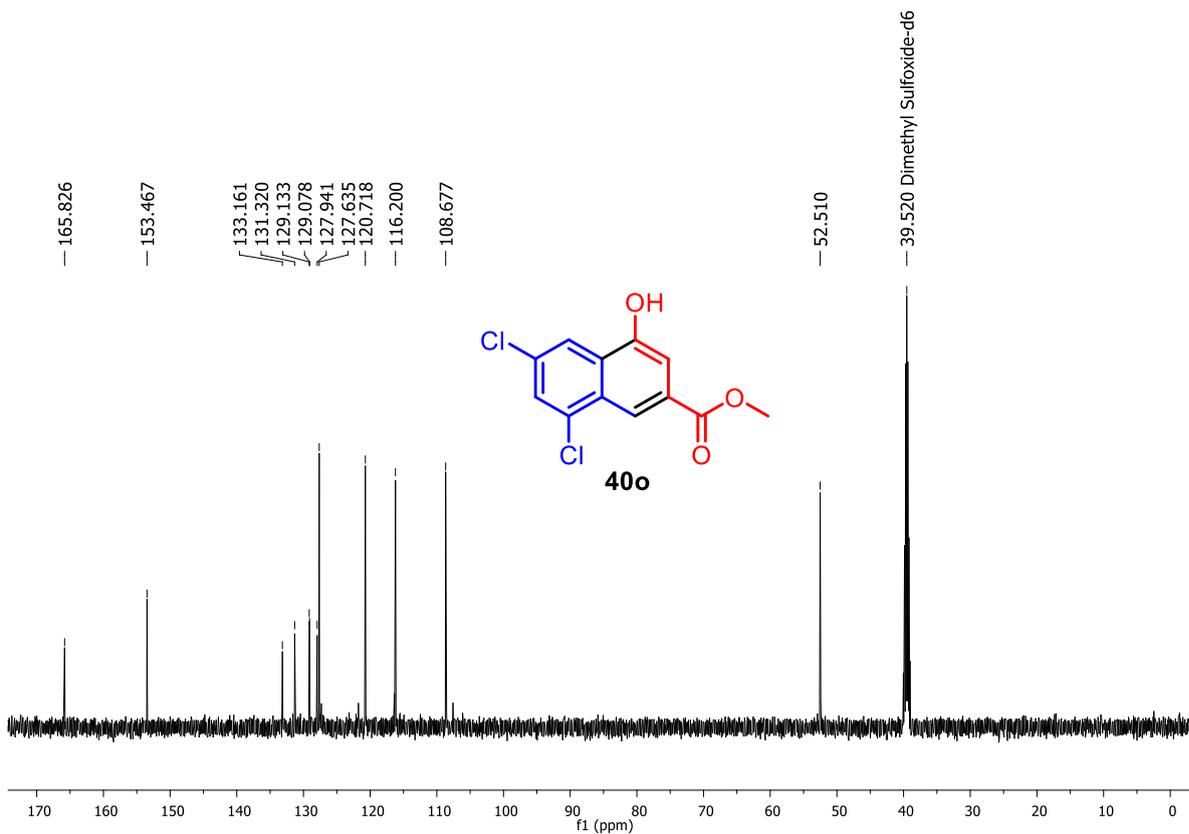


Figura A173. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **40o**.

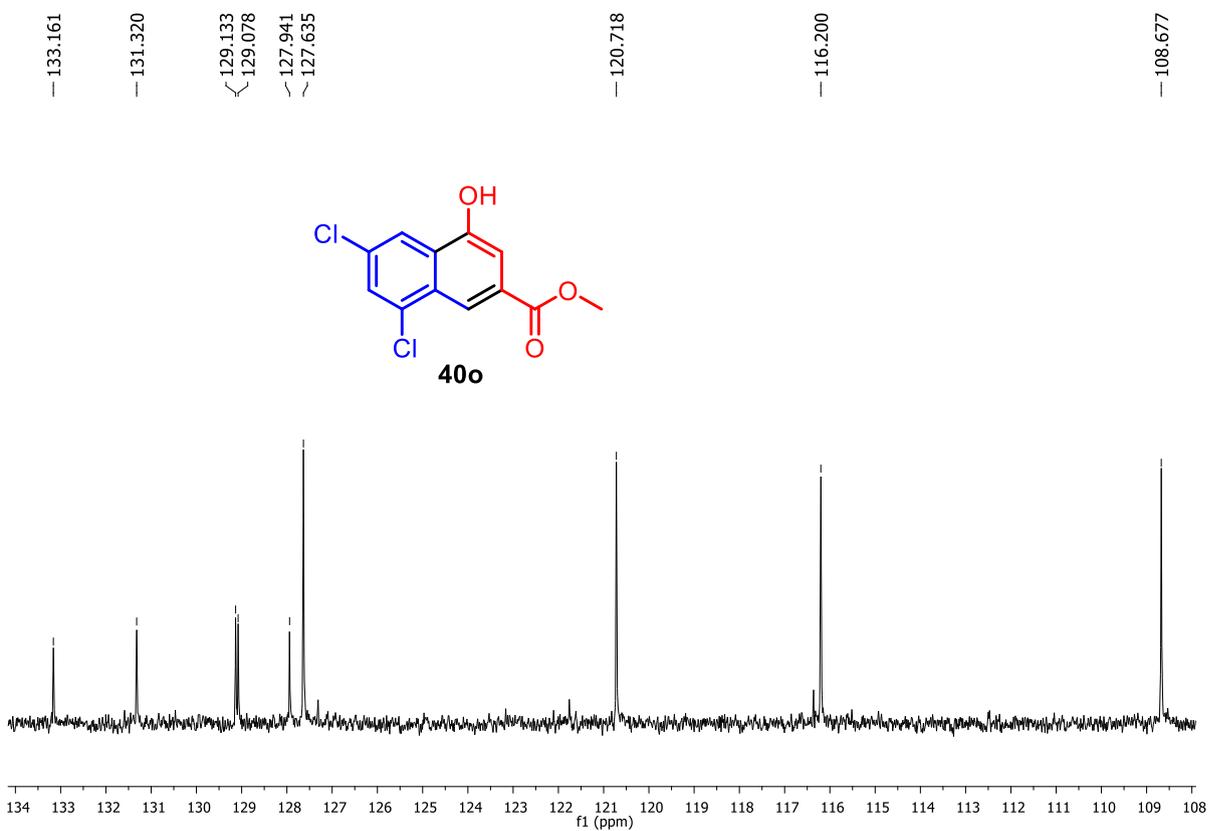


Figura A174. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **40o**.

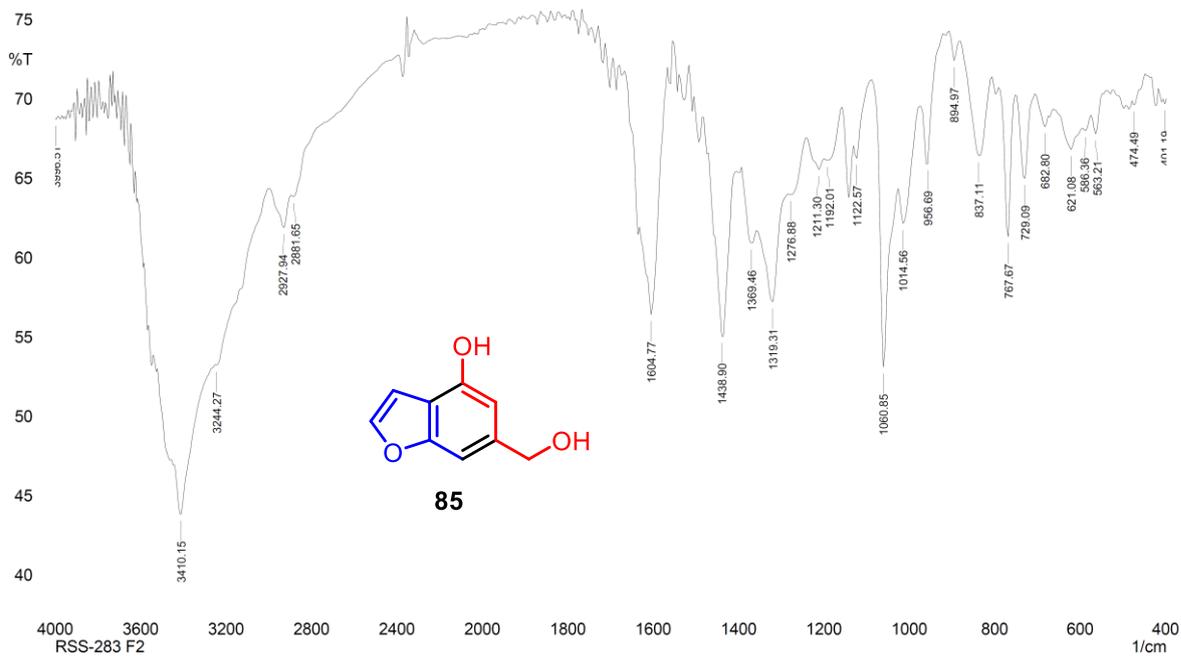


Figura A175. Espectro no IV (KBr) do 6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol (**85**).

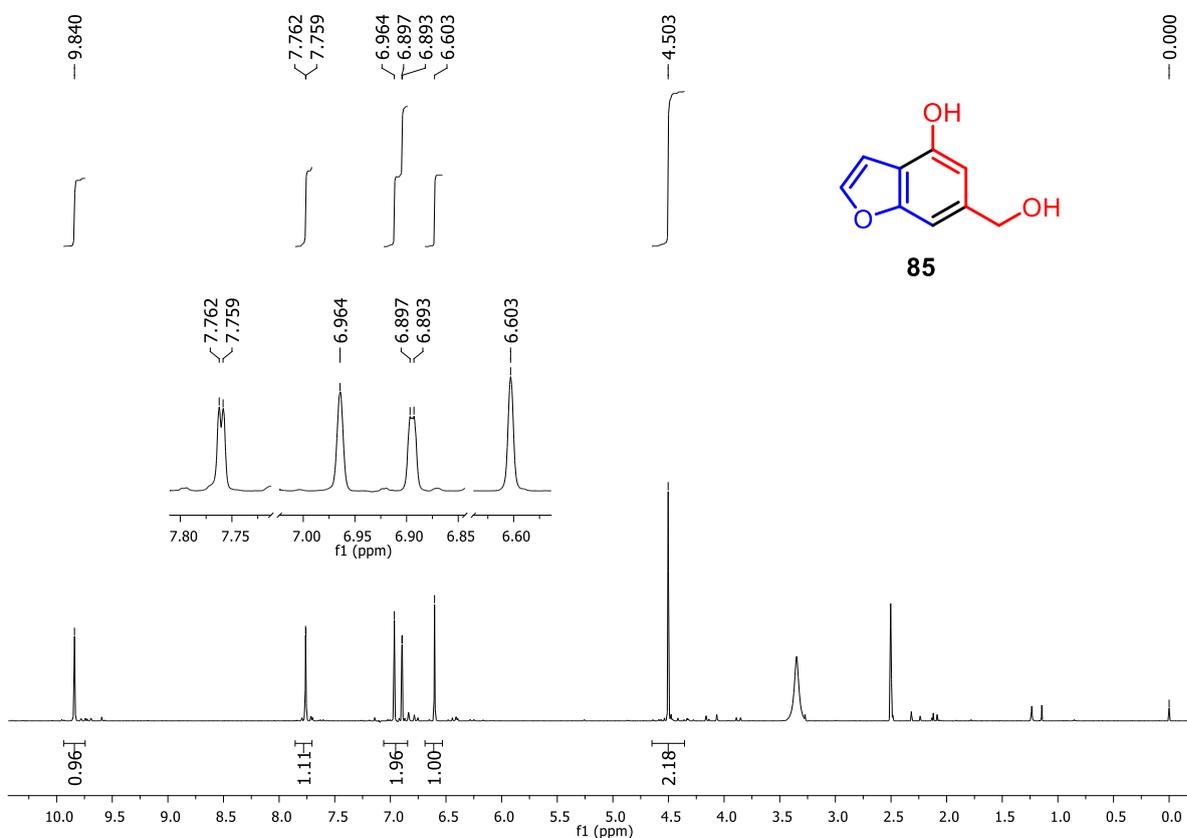


Figura A176. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **85**.

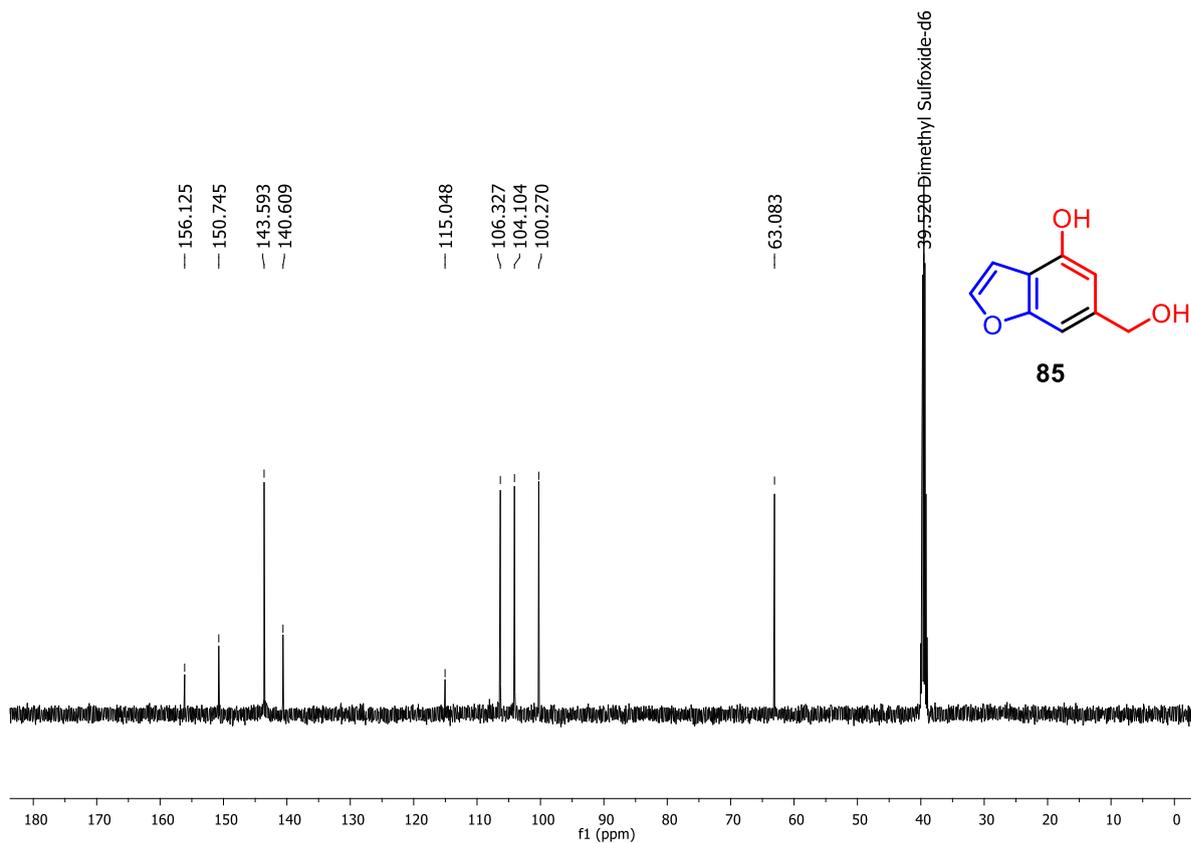


Figura A177. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **85**.

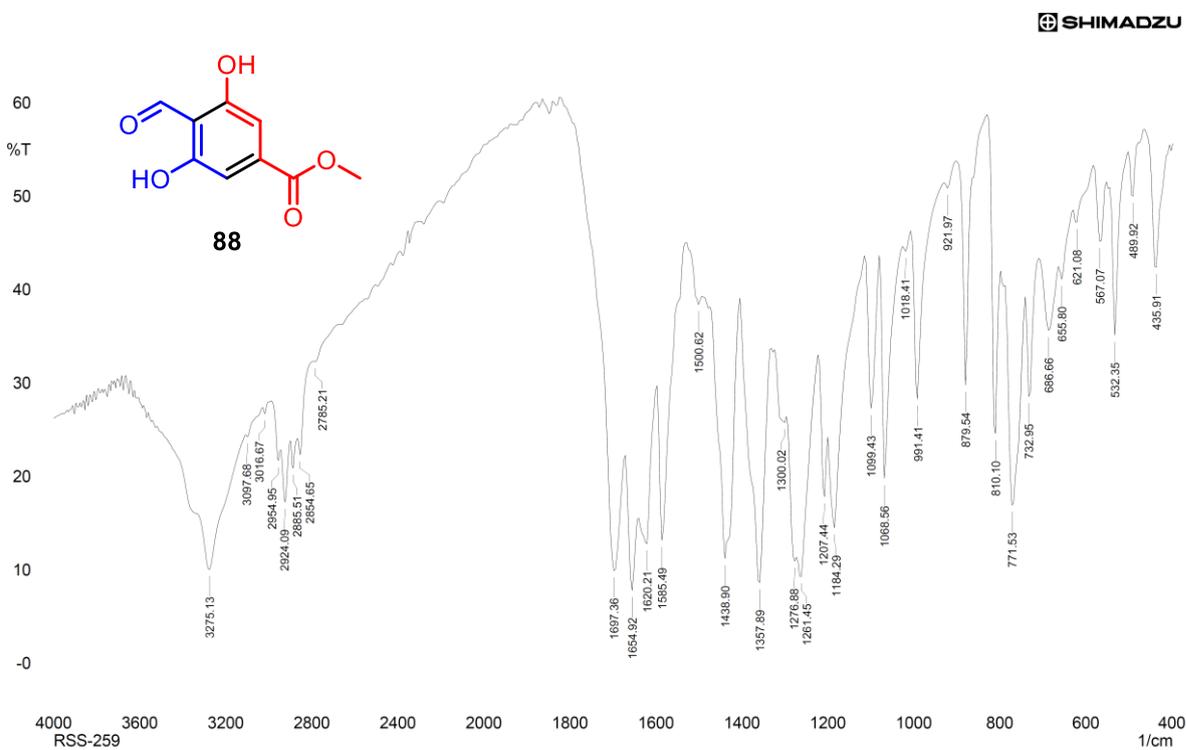


Figura A178. Espectro no IV (KBr) do 4-formil-3,5-dihidroxi benzoato de metila (**88**).

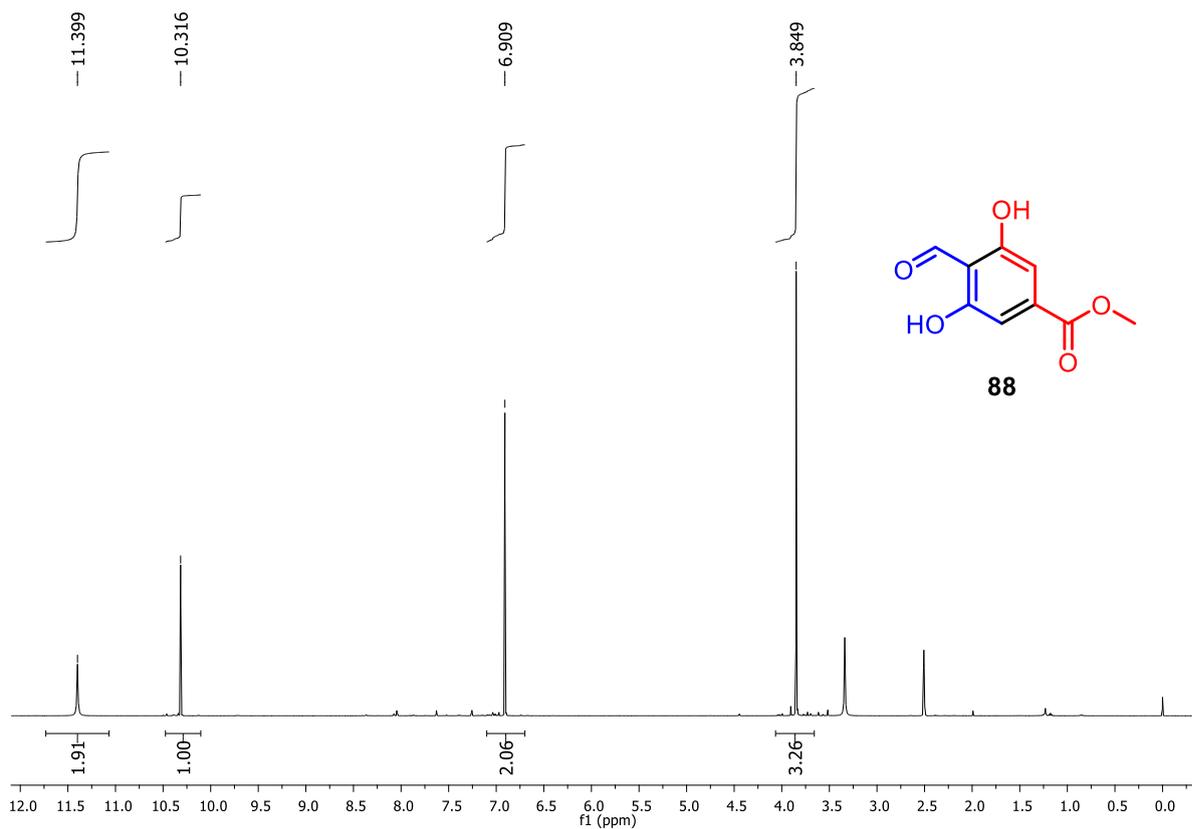


Figura A179. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **88**.

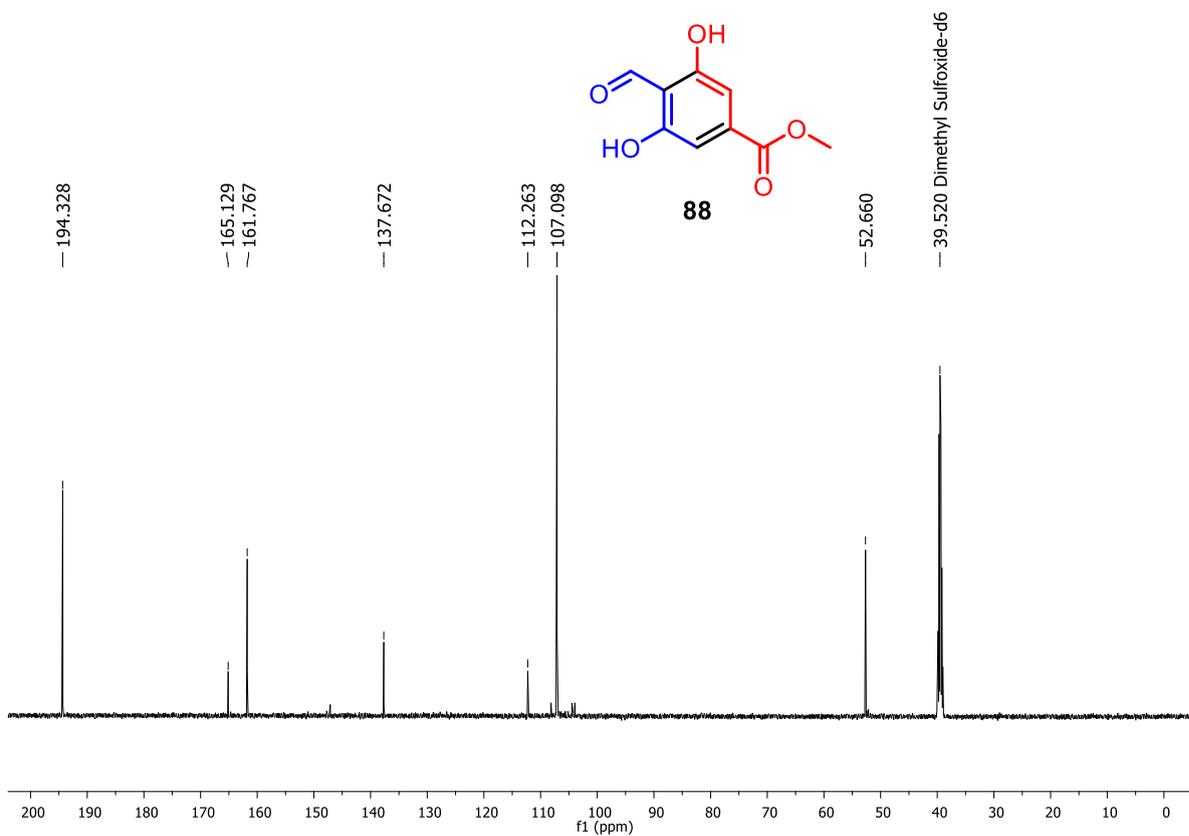


Figura A180. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **88**.

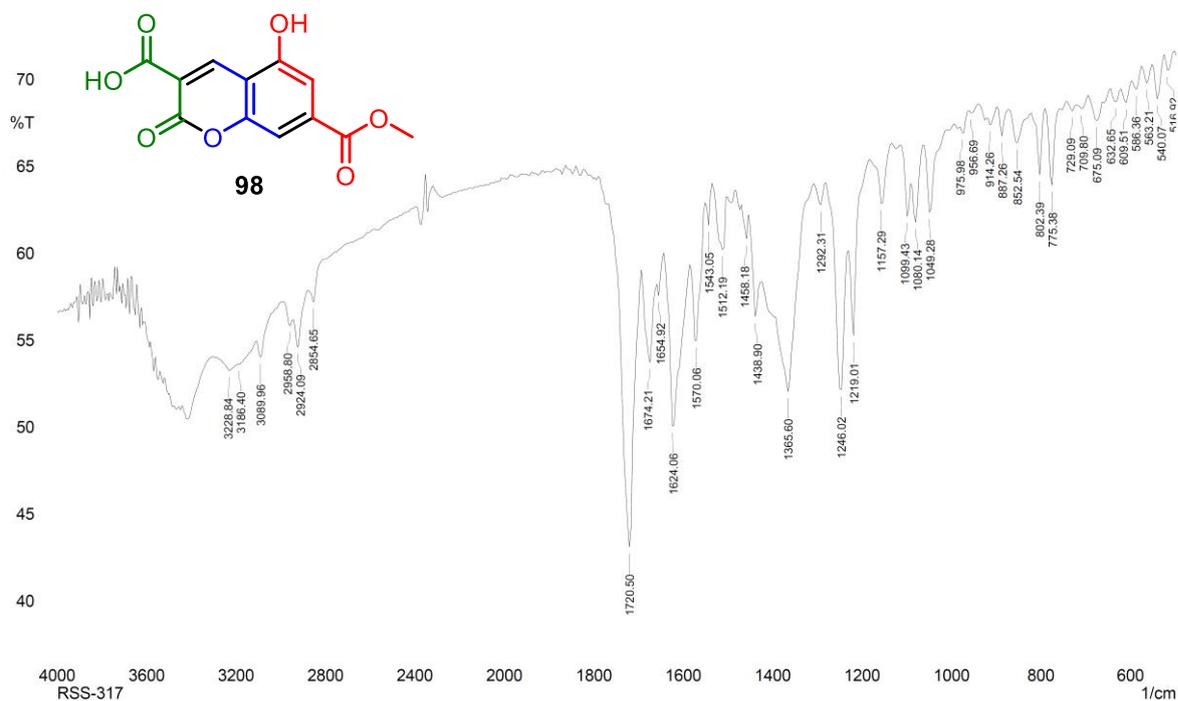


Figura A181. Espectro no IV (KBr) do ácido 5-hidroxi-7-(metoxicarbonil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (98).

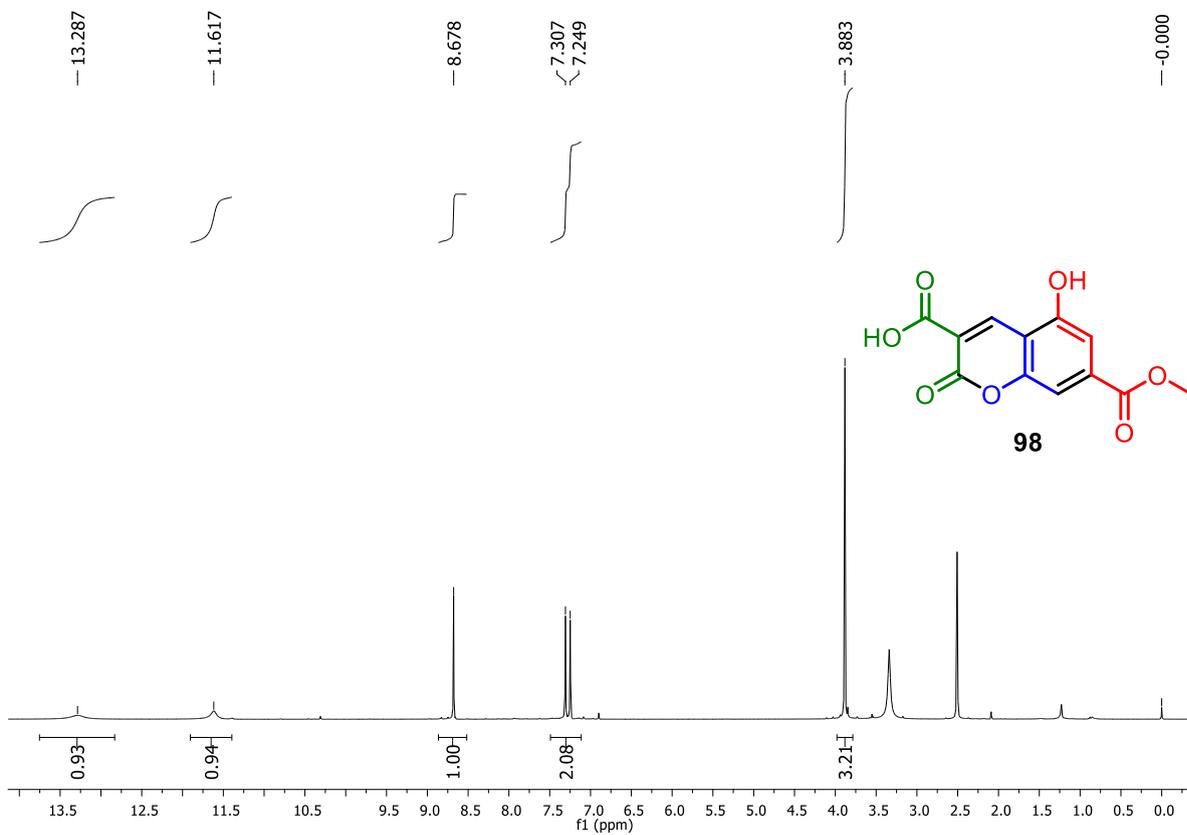


Figura A182. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 98.

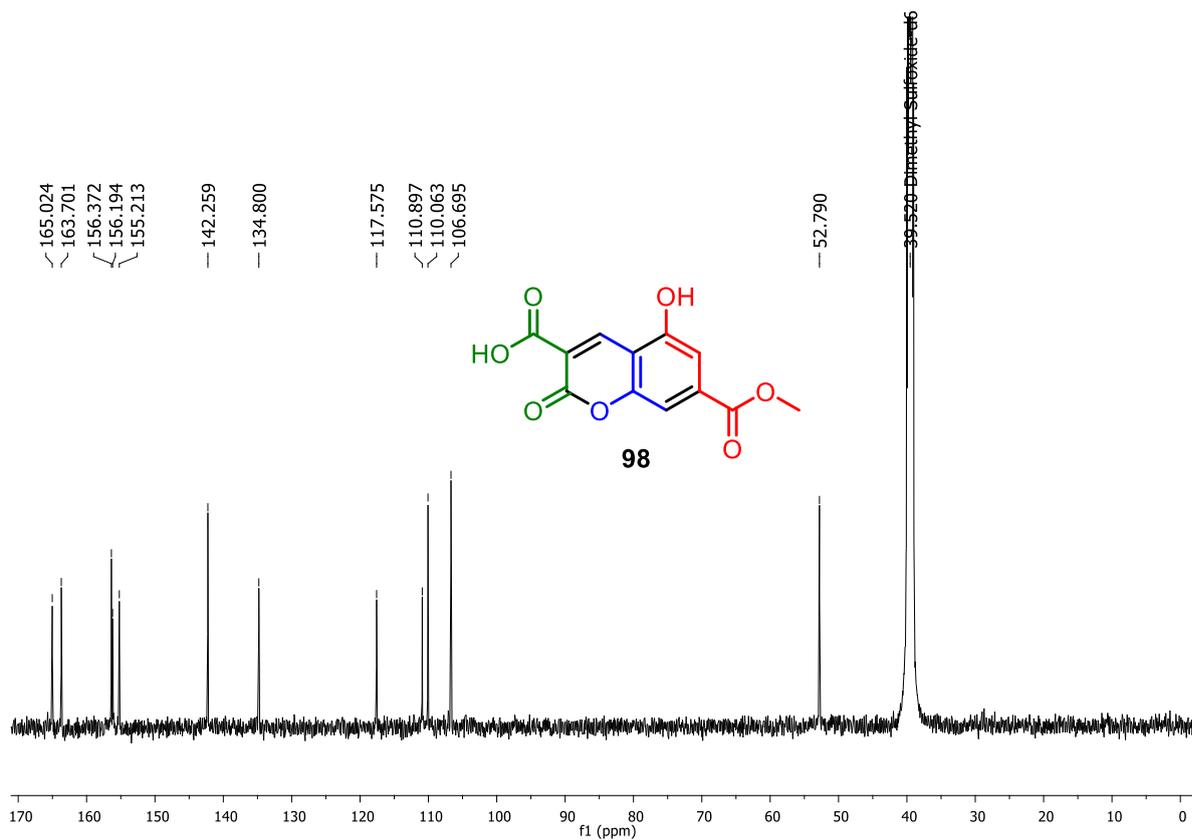


Figura A183. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **98**.

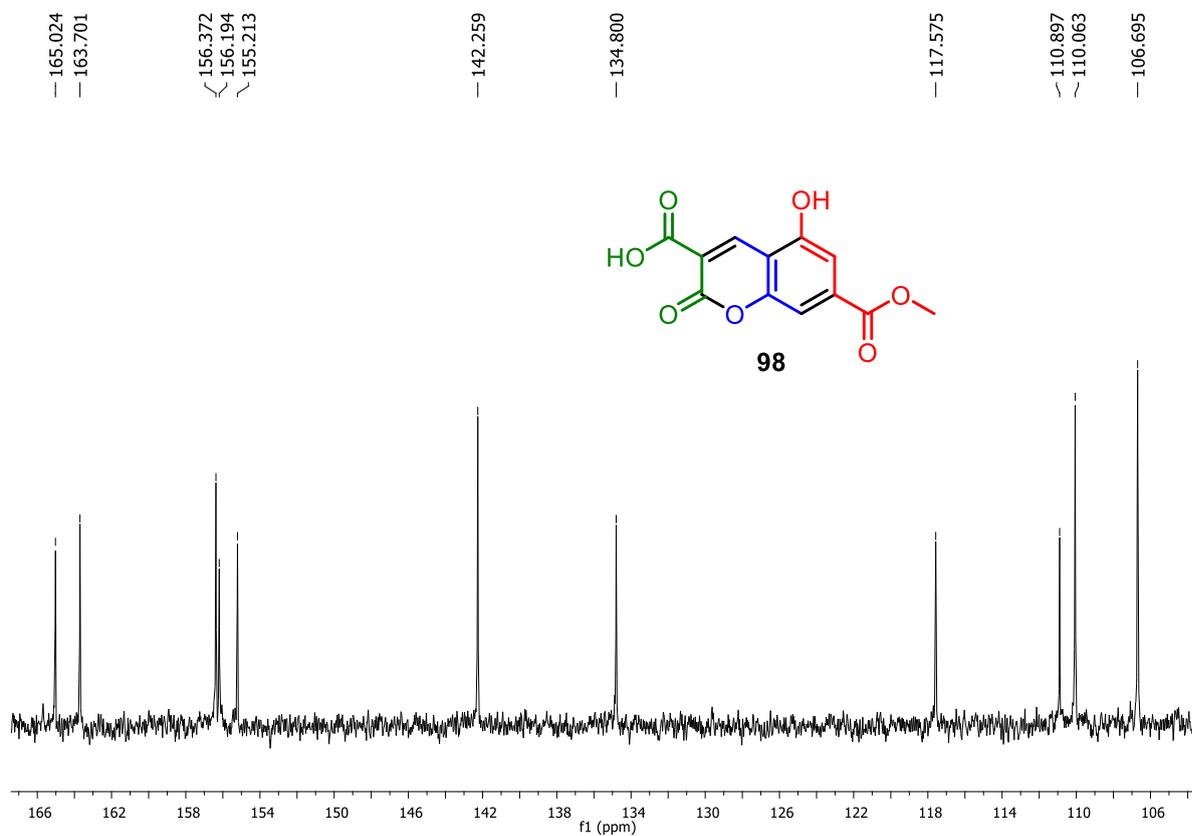


Figura A184. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **98**.

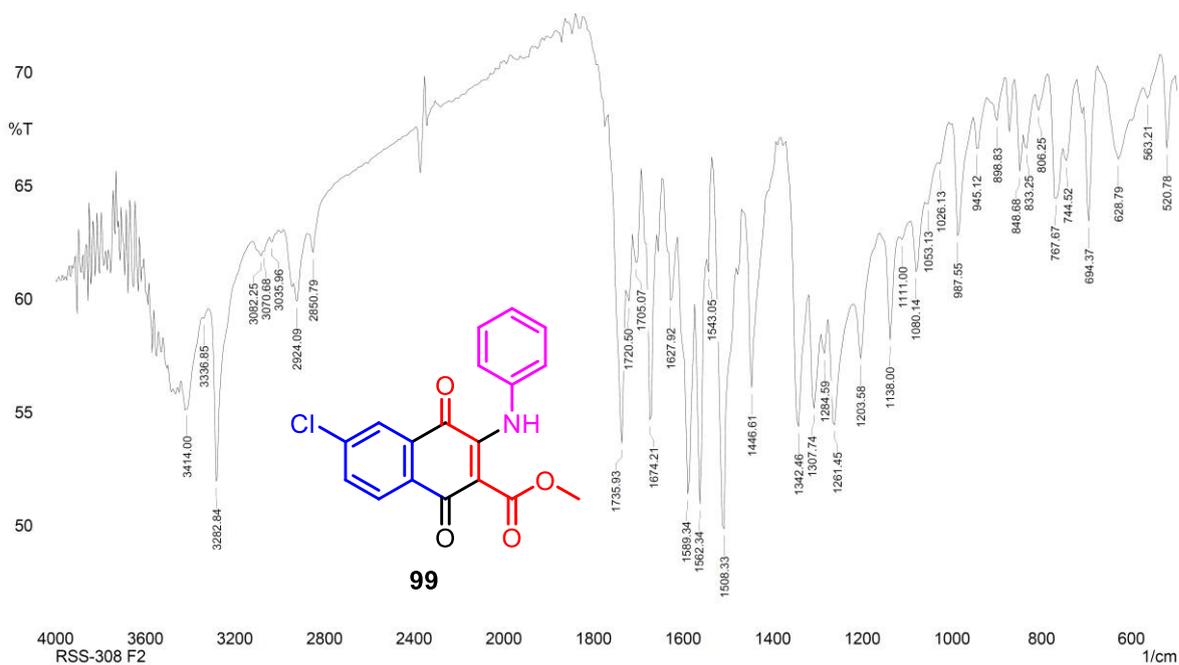


Figura A185. Espectro no IV (KBr) do 6-cloro-1,4-dioxo-3-(fenilamino)-1,4-dihidronaftaleno-2-carboxilato de metila (**99**).

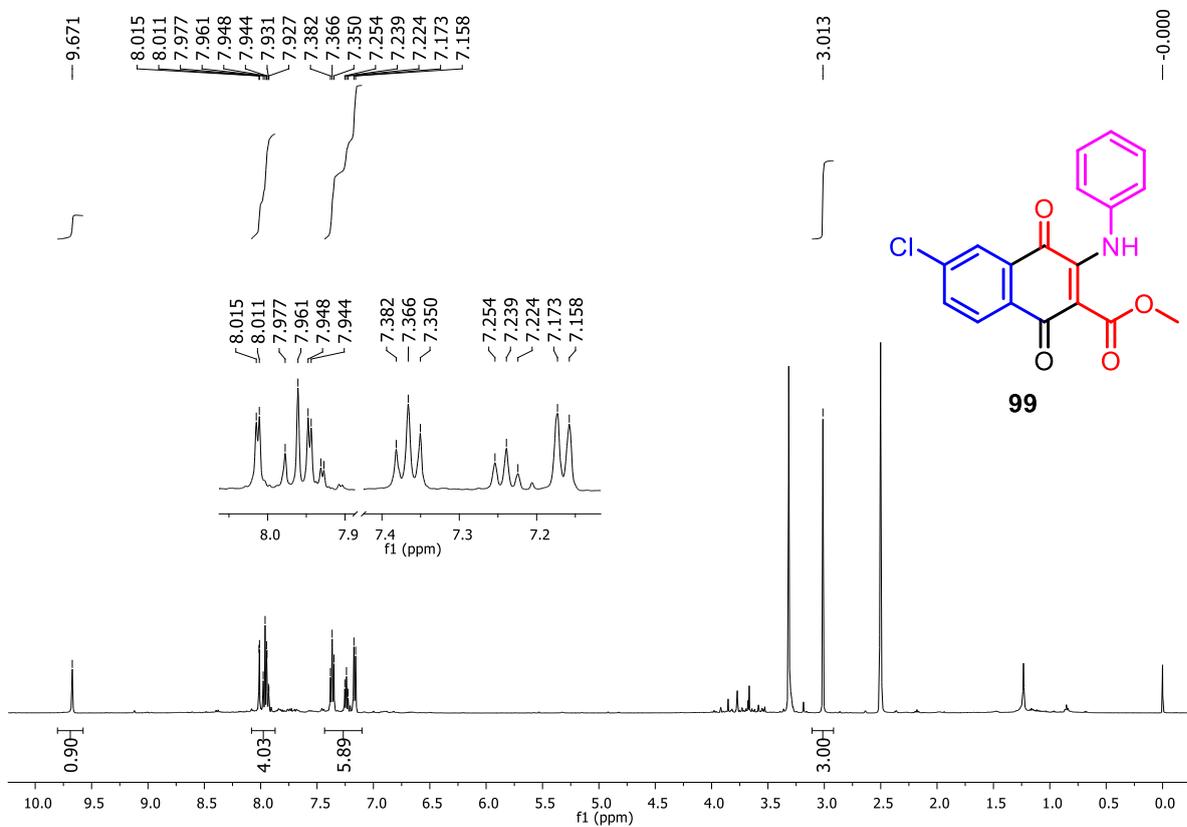


Figura A186. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **99**.

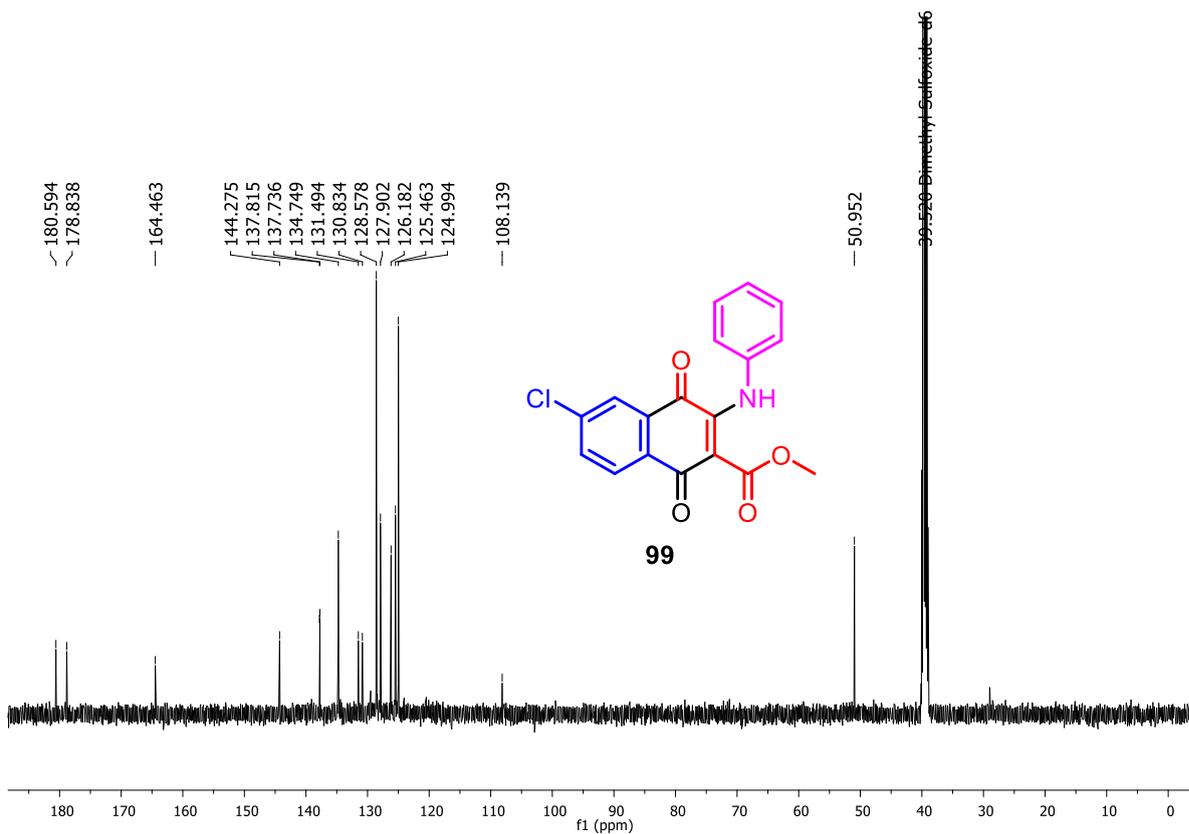


Figura A187. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **99**.

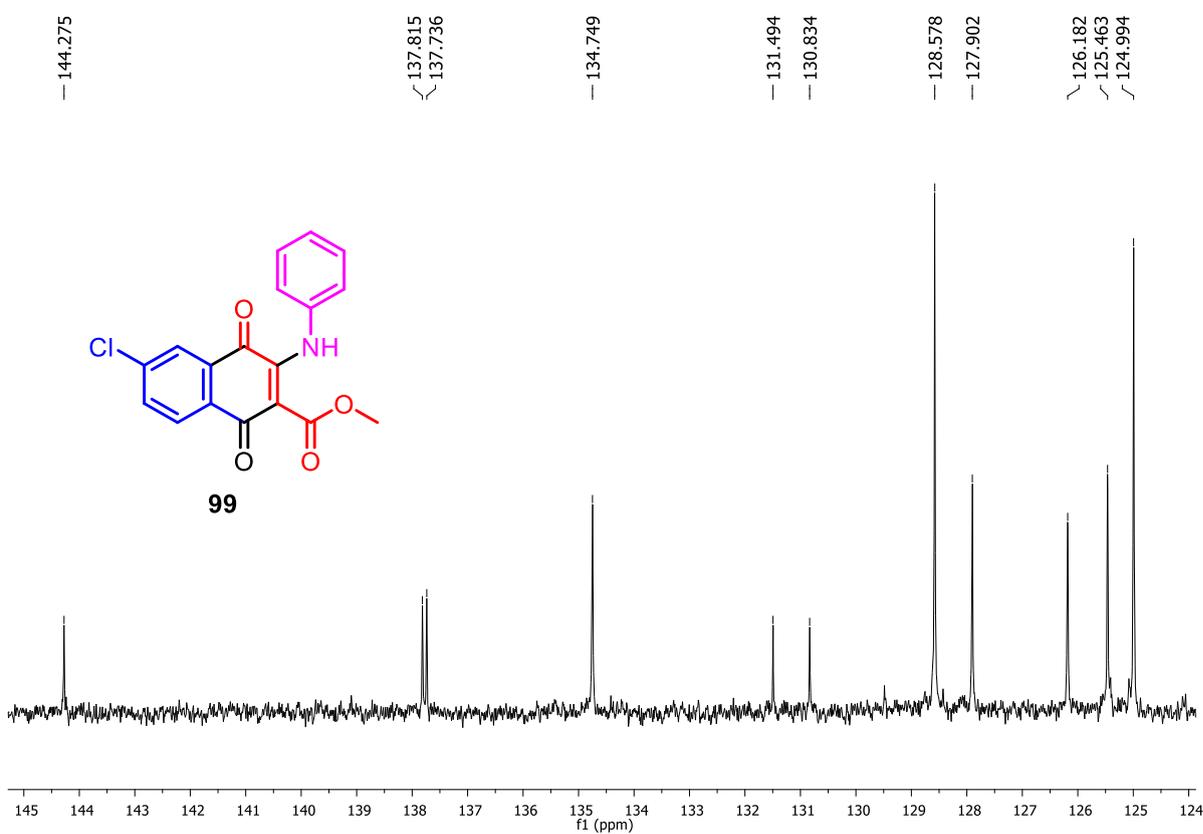


Figura A188. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **99**.

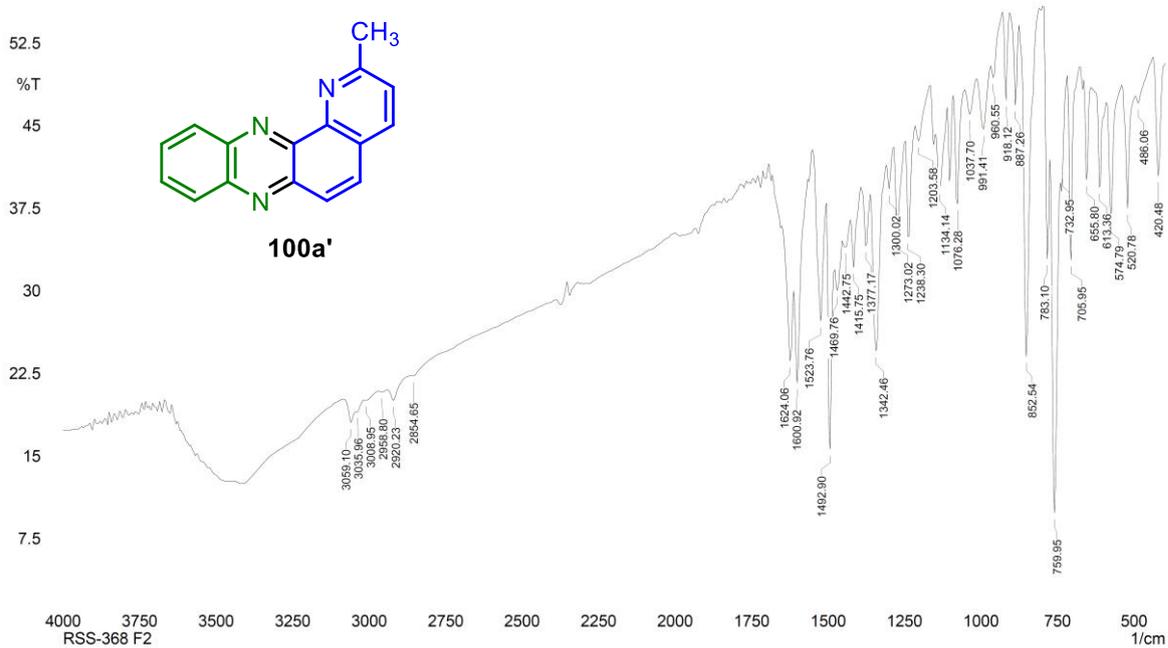


Figura A189. Espectro no IV (KBr) da 2-metilpirido[2,3-a]fenazina (**100a'**).

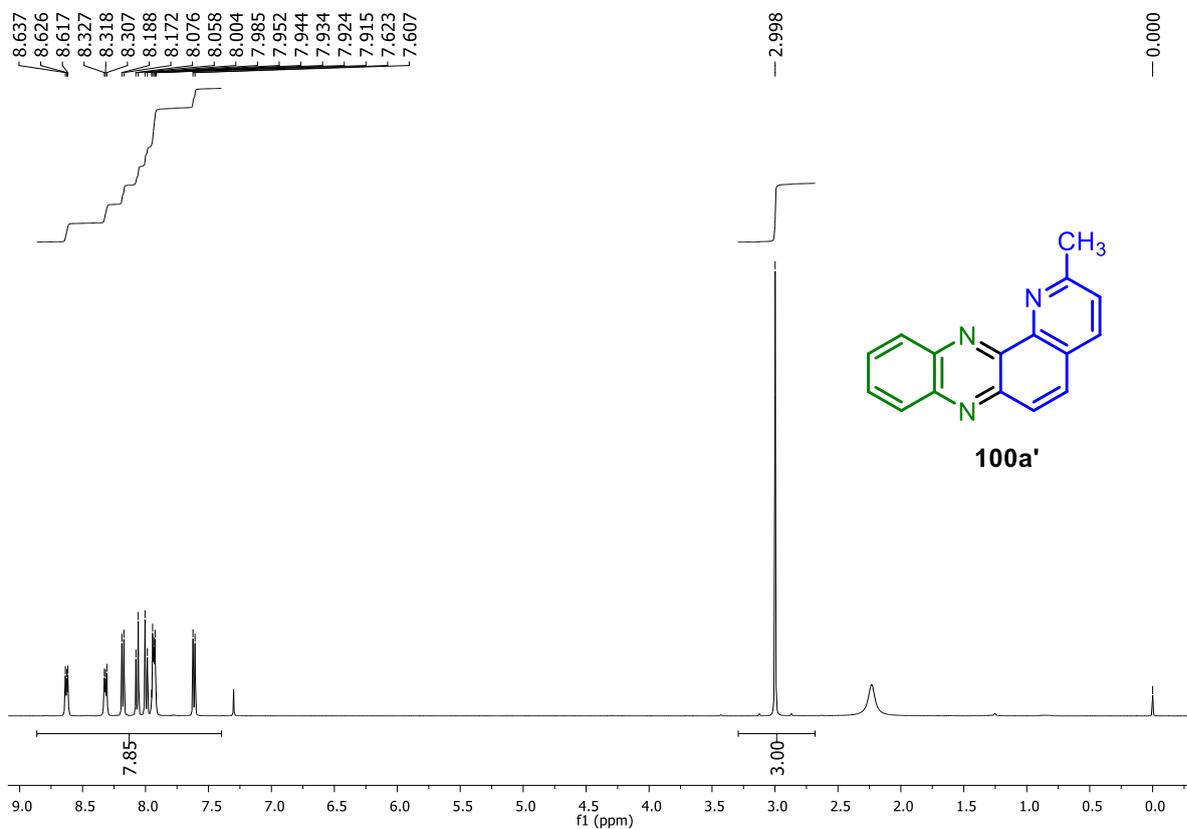


Figura A190. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100a'**.

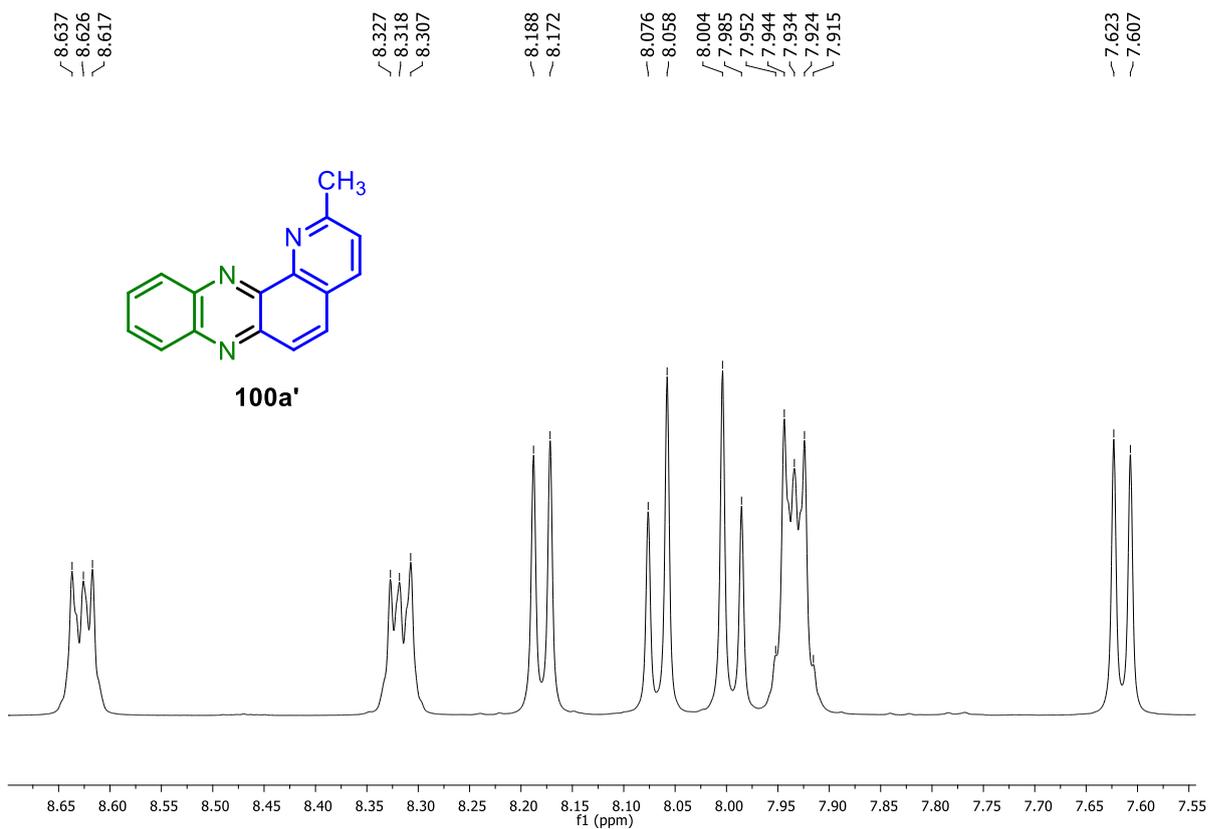


Figura A191. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100a'**.

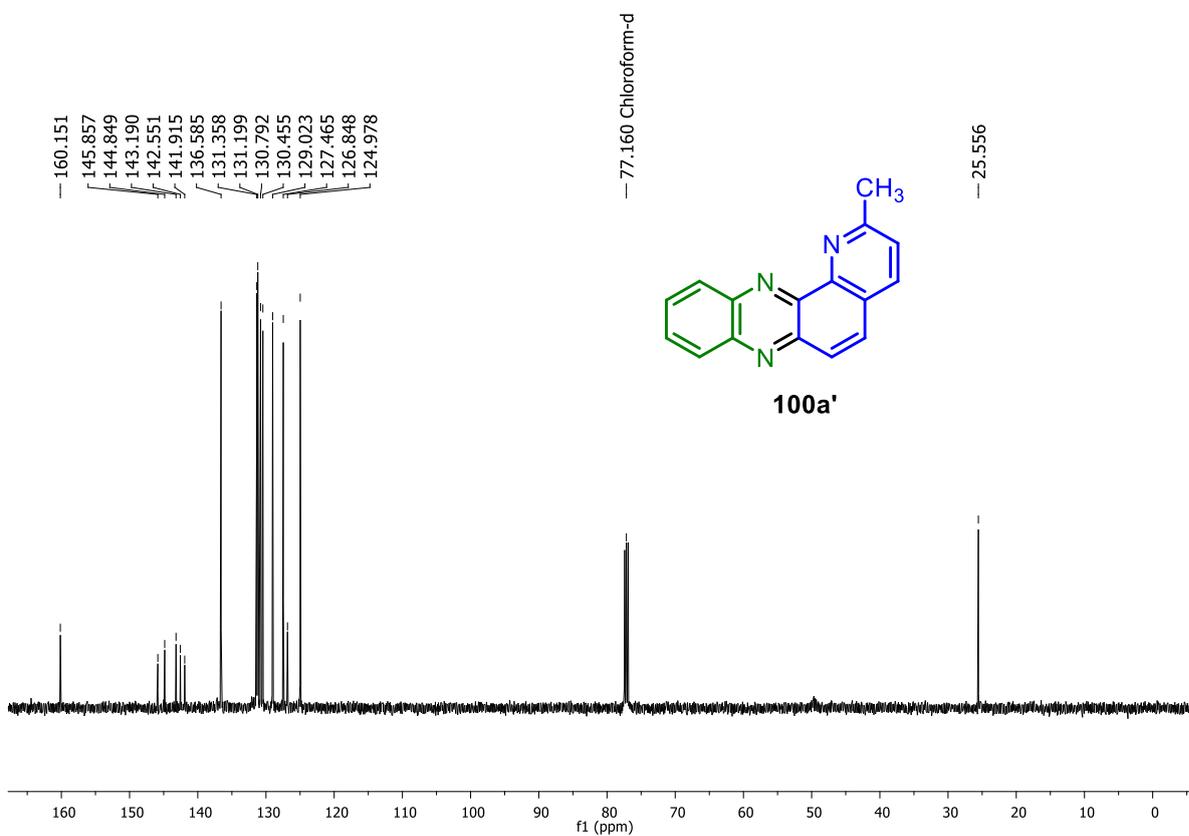


Figura A192. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100a'**.

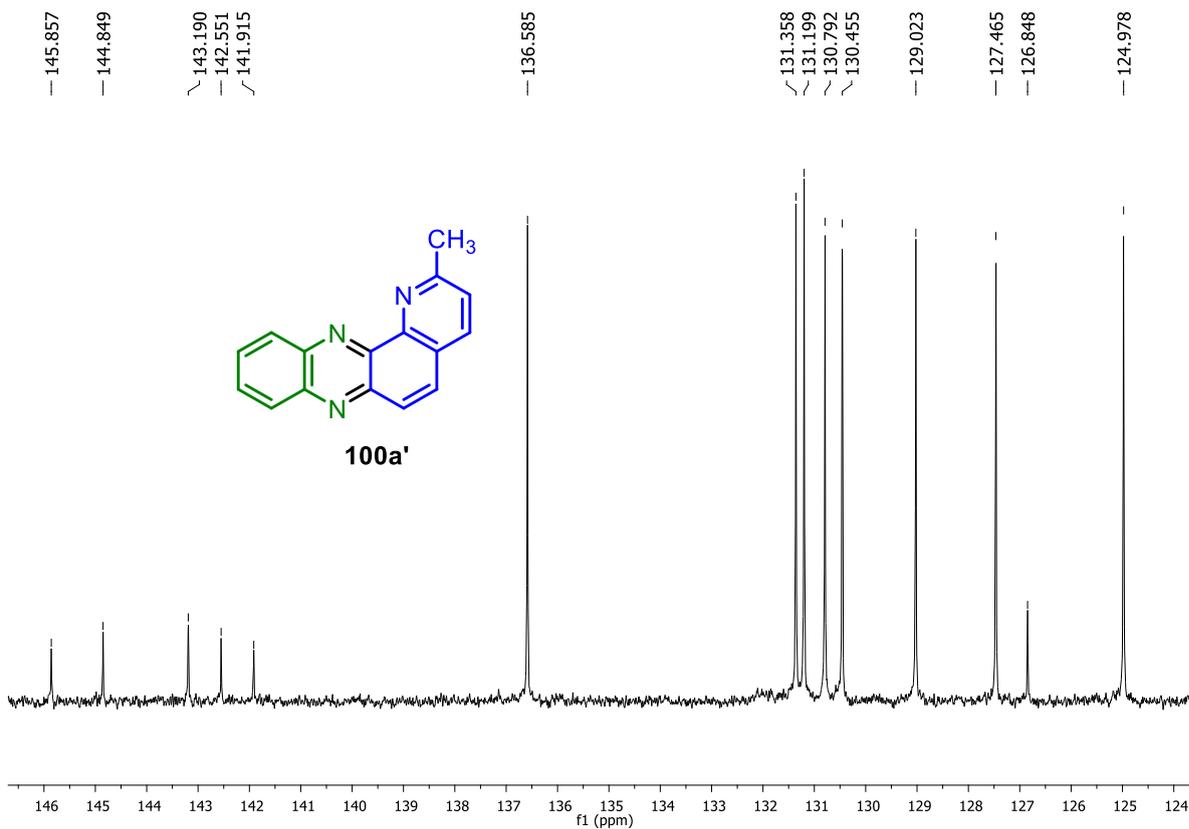


Figura A193. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100a'**.

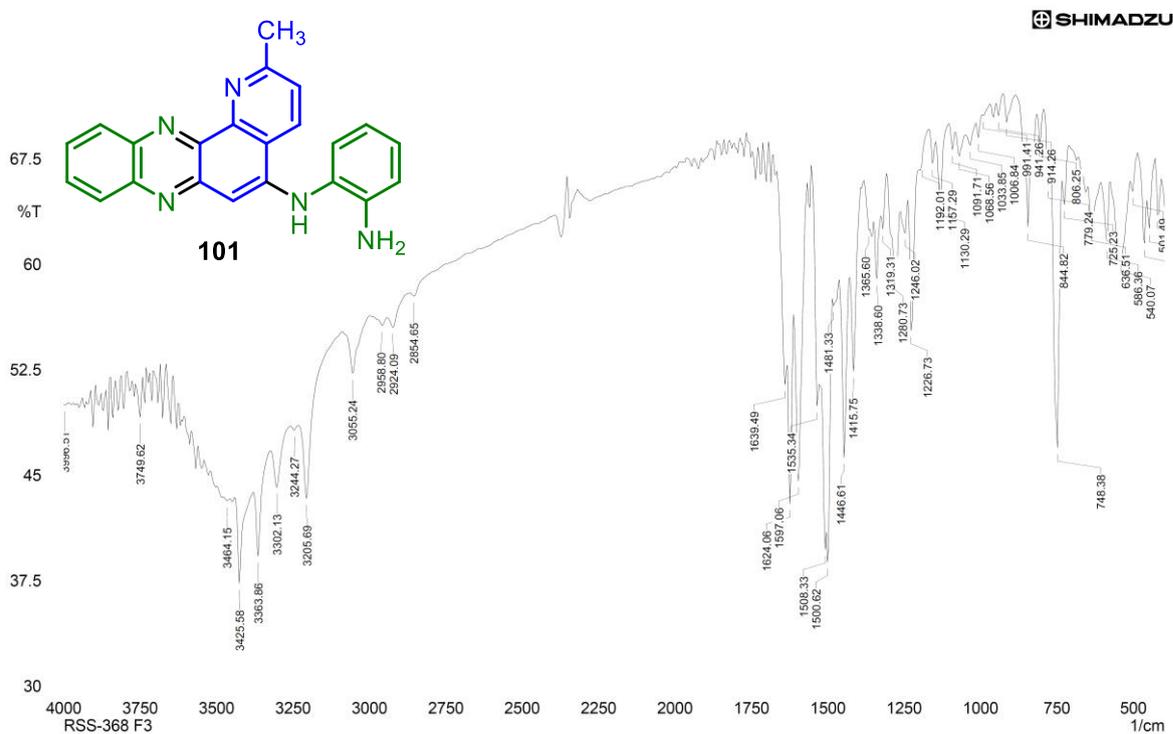


Figura A194. Espectro no IV (KBr) da *N'*-(2-metilpirido[2,3-*a*]fenazina-5-il)benzeno-1,2-diamina (**101**).

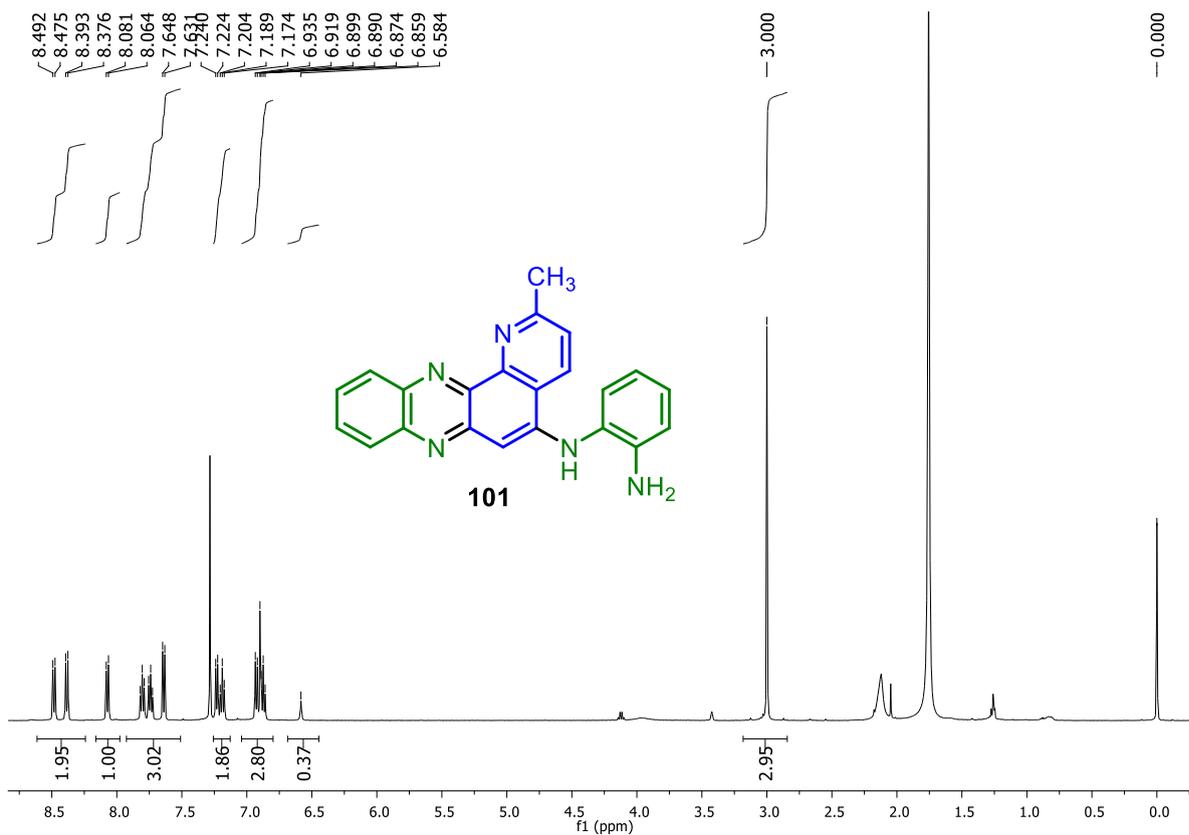


Figura A195. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **101**.

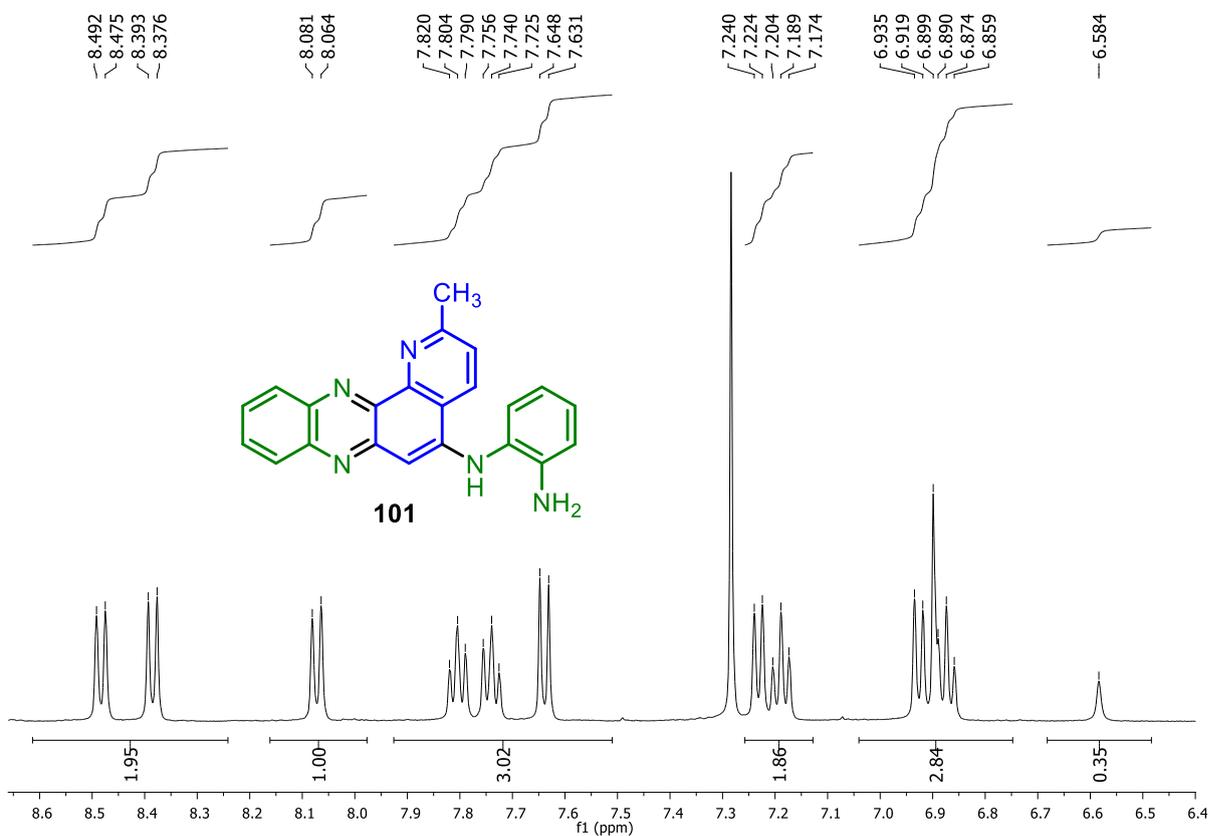


Figura A196. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **101**.

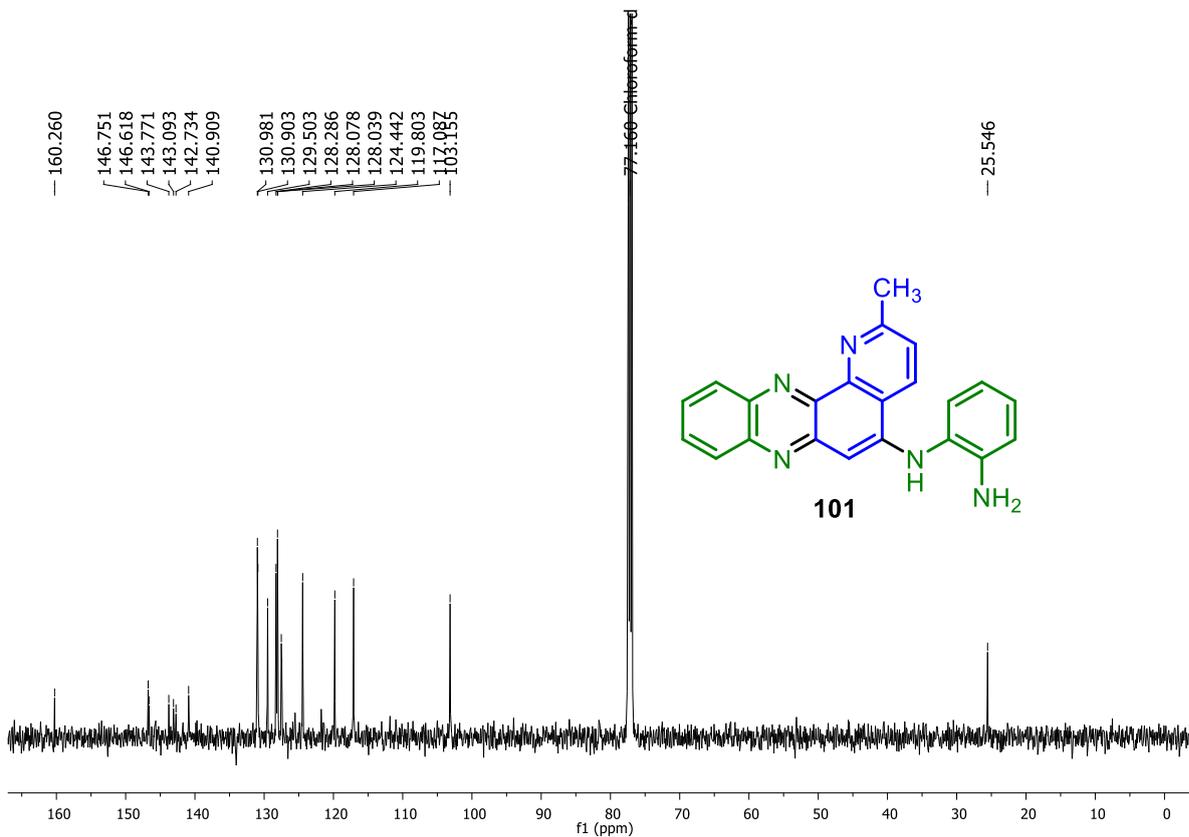


Figura A197. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **101**.

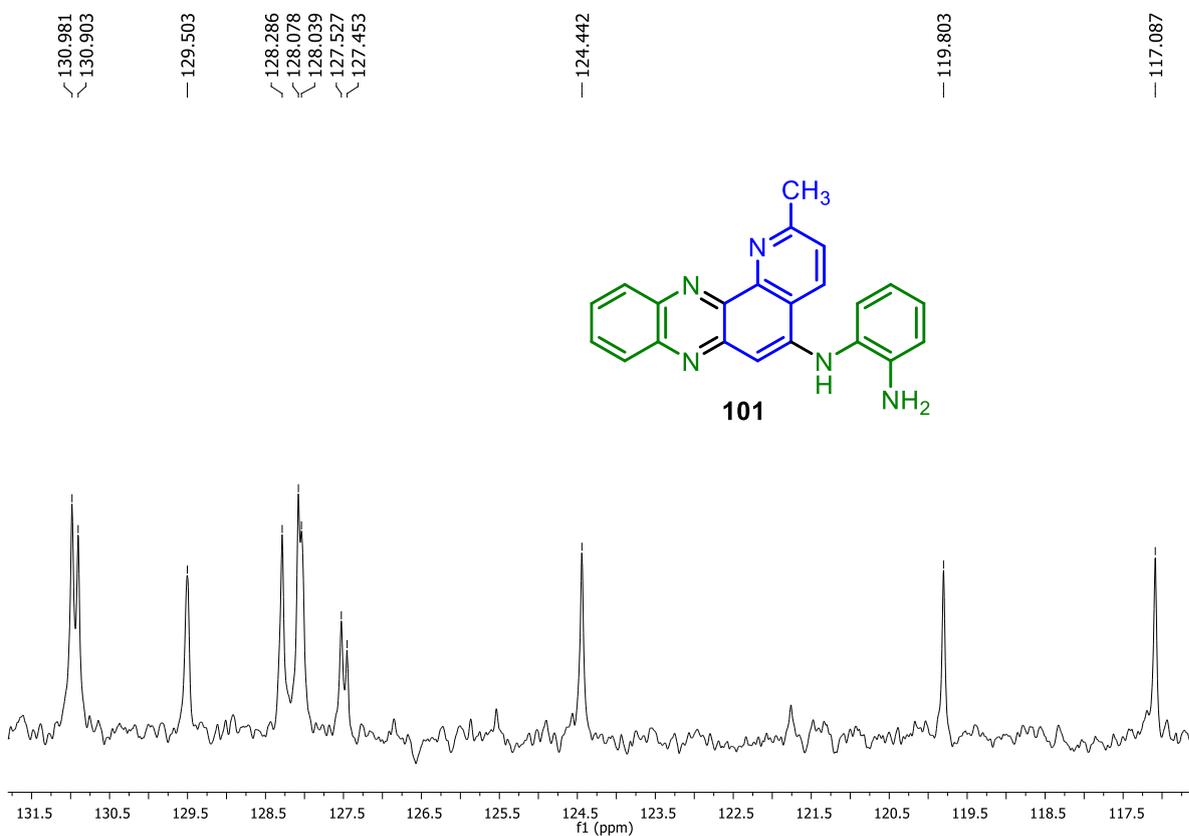


Figura A198. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **101**.

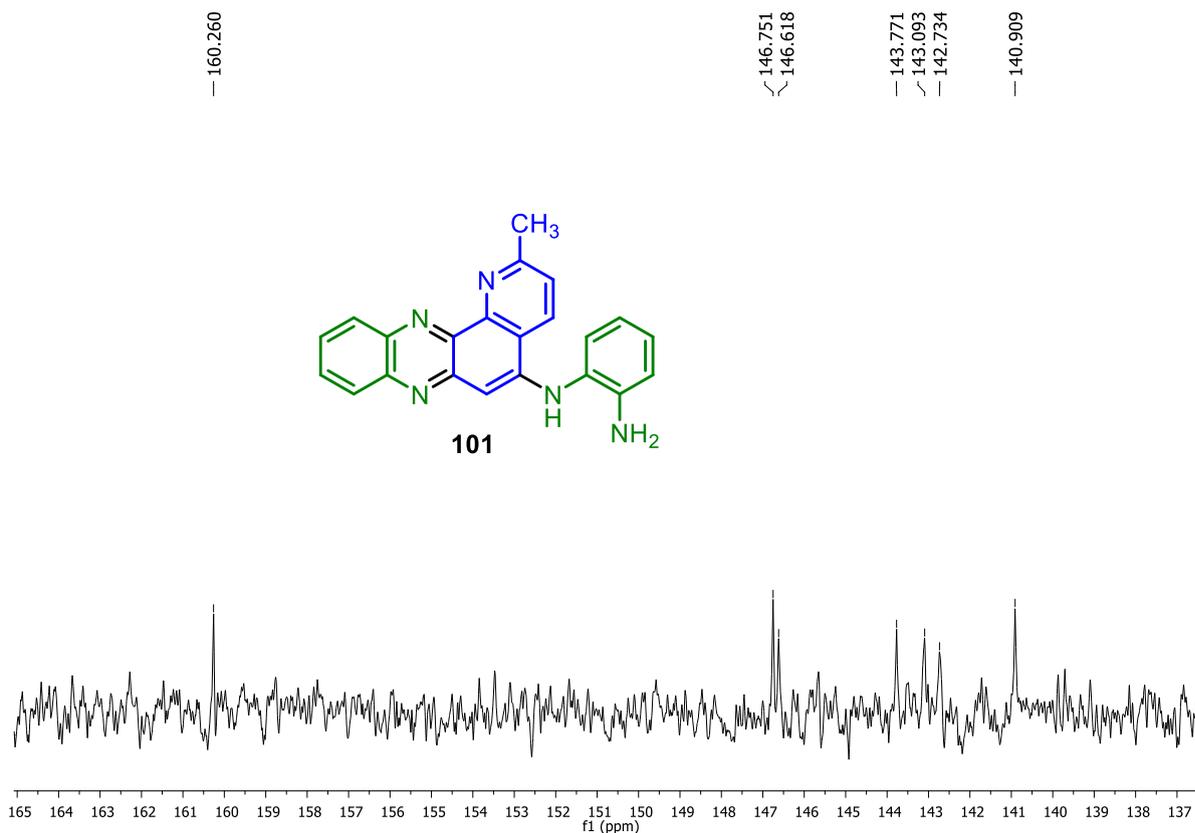


Figura A199. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **101**.

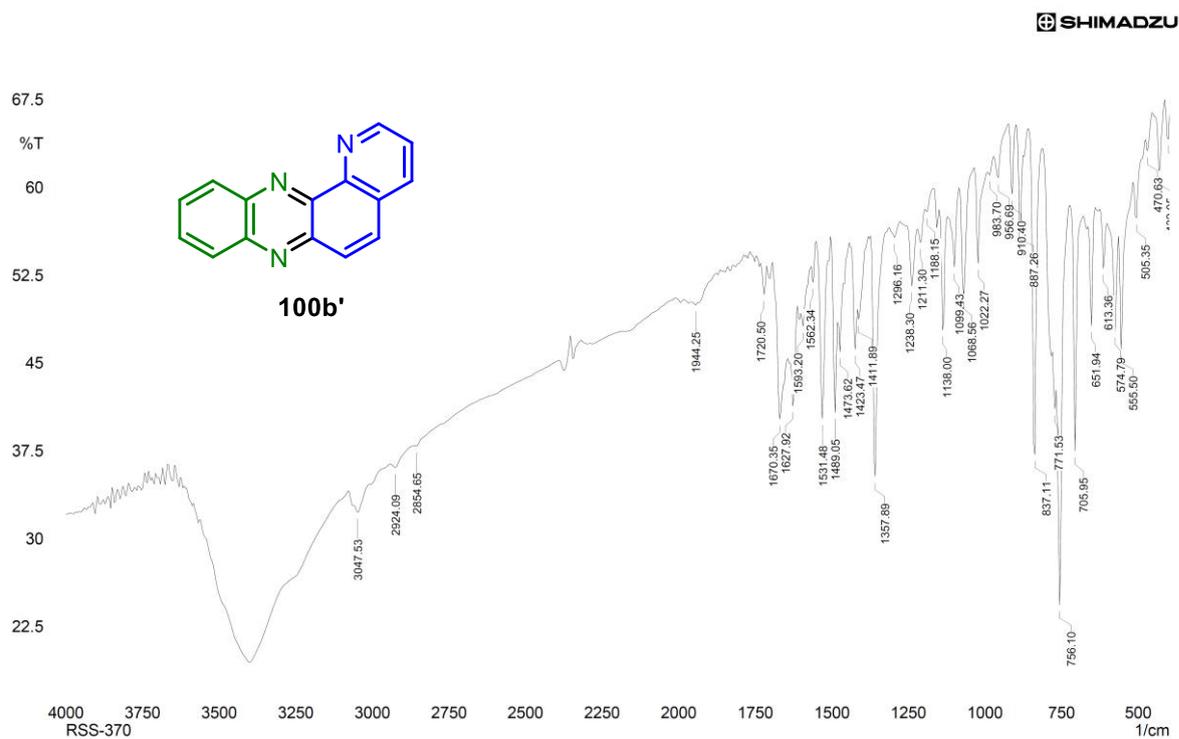


Figura A200. Espectro no IV (KBr) da pirido[2,3-a]fenazina (**100b'**).

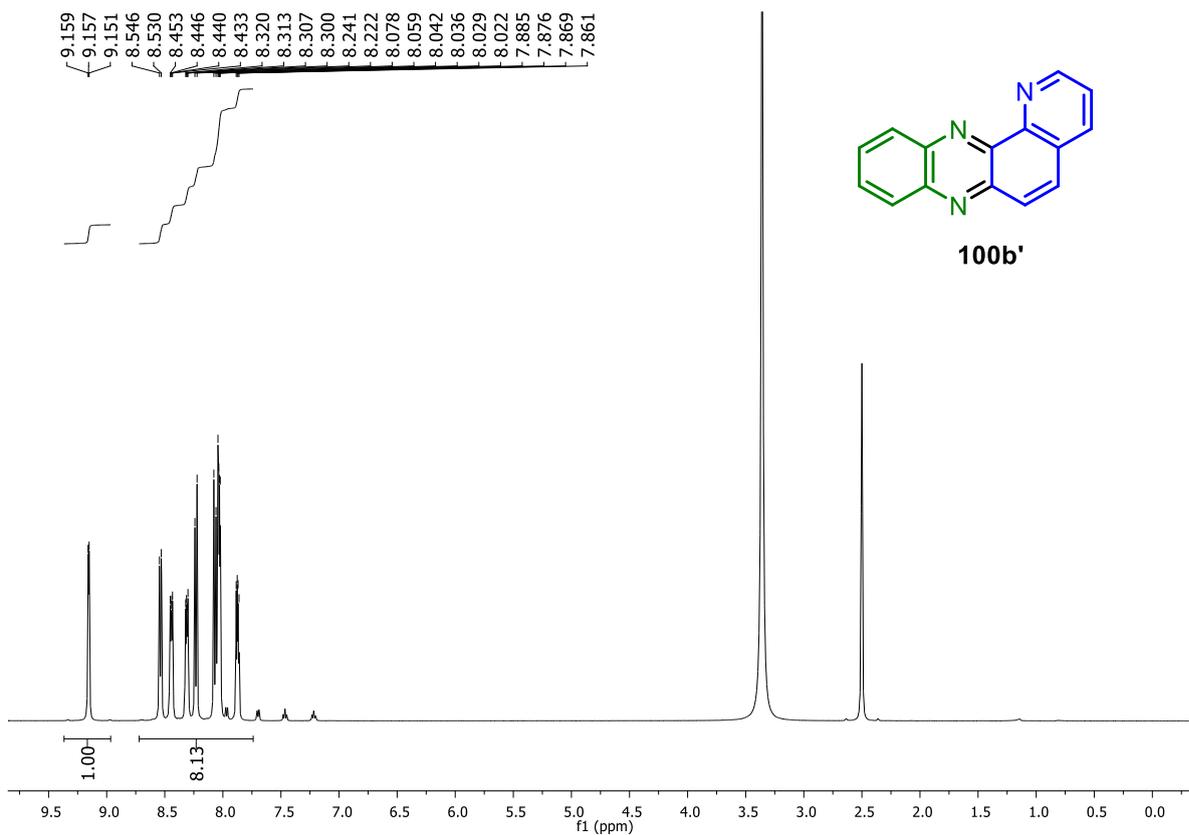


Figura A201. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **100b'**.

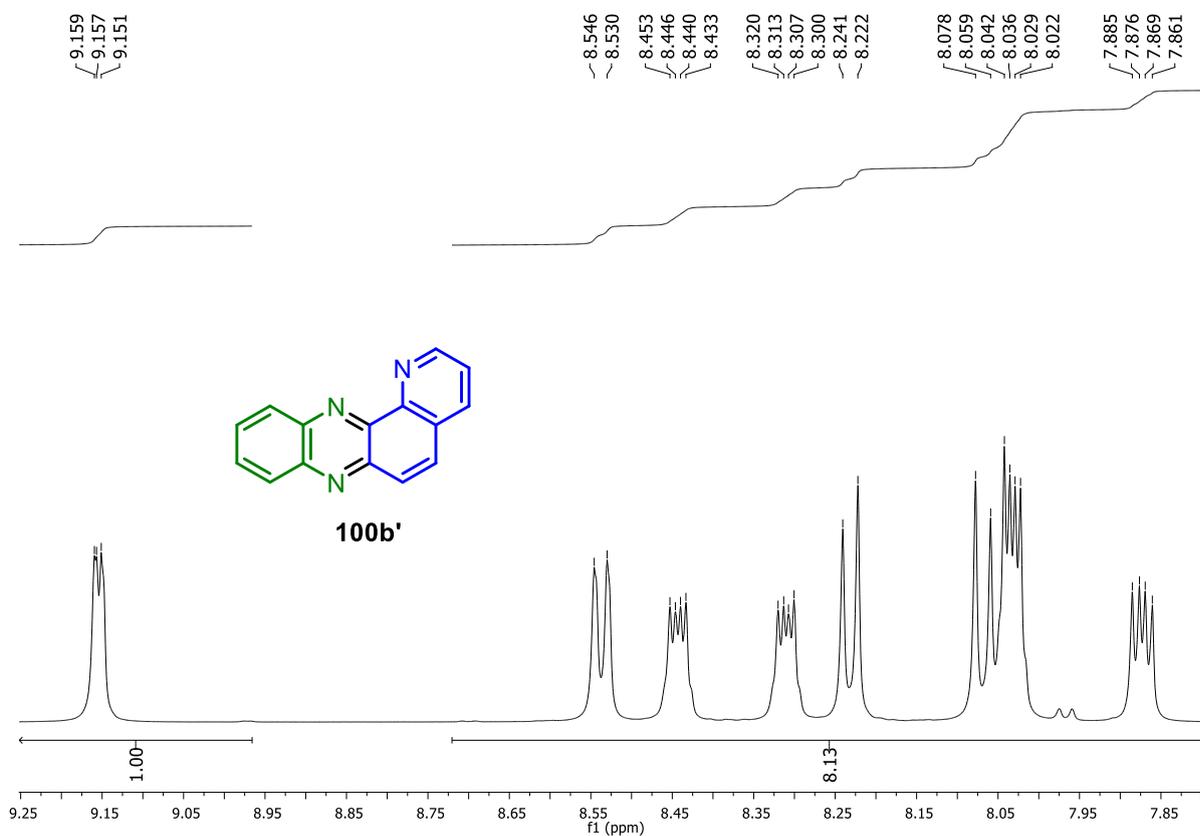


Figura A202. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **100b'**.

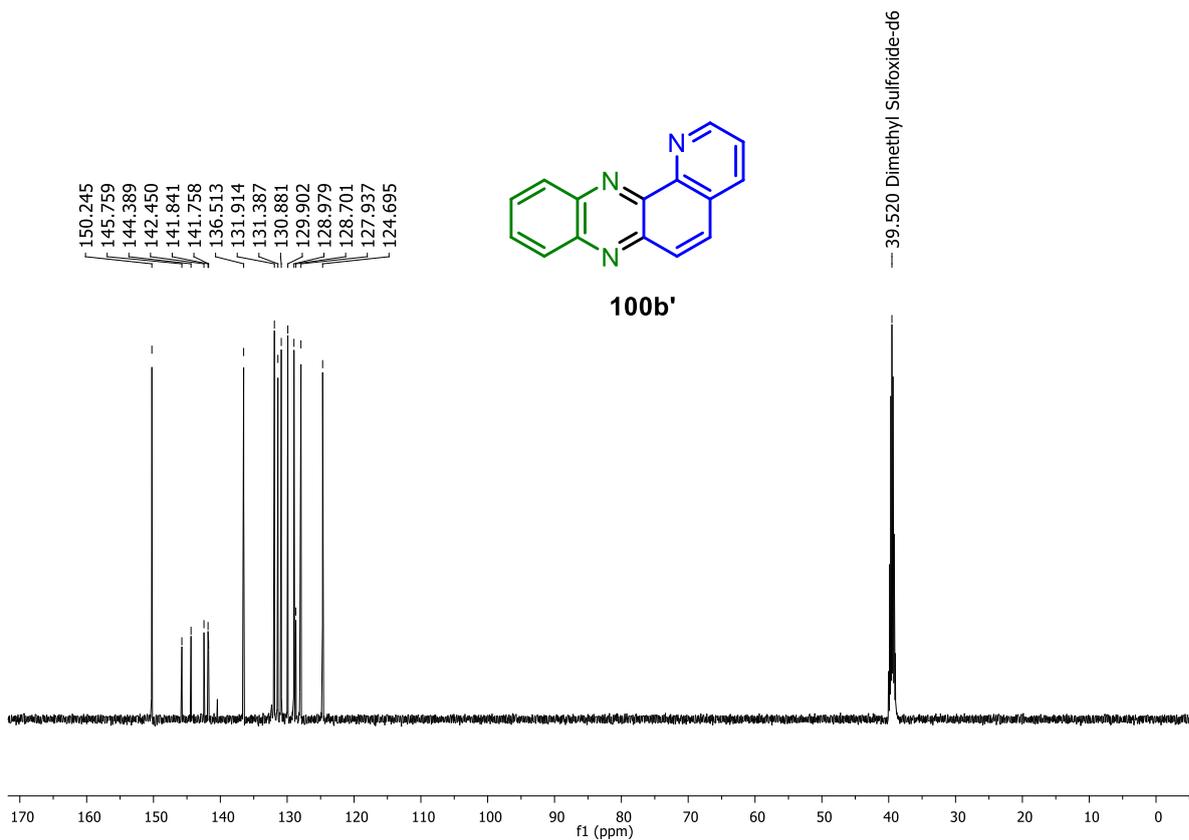


Figura A203. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **100b'**.

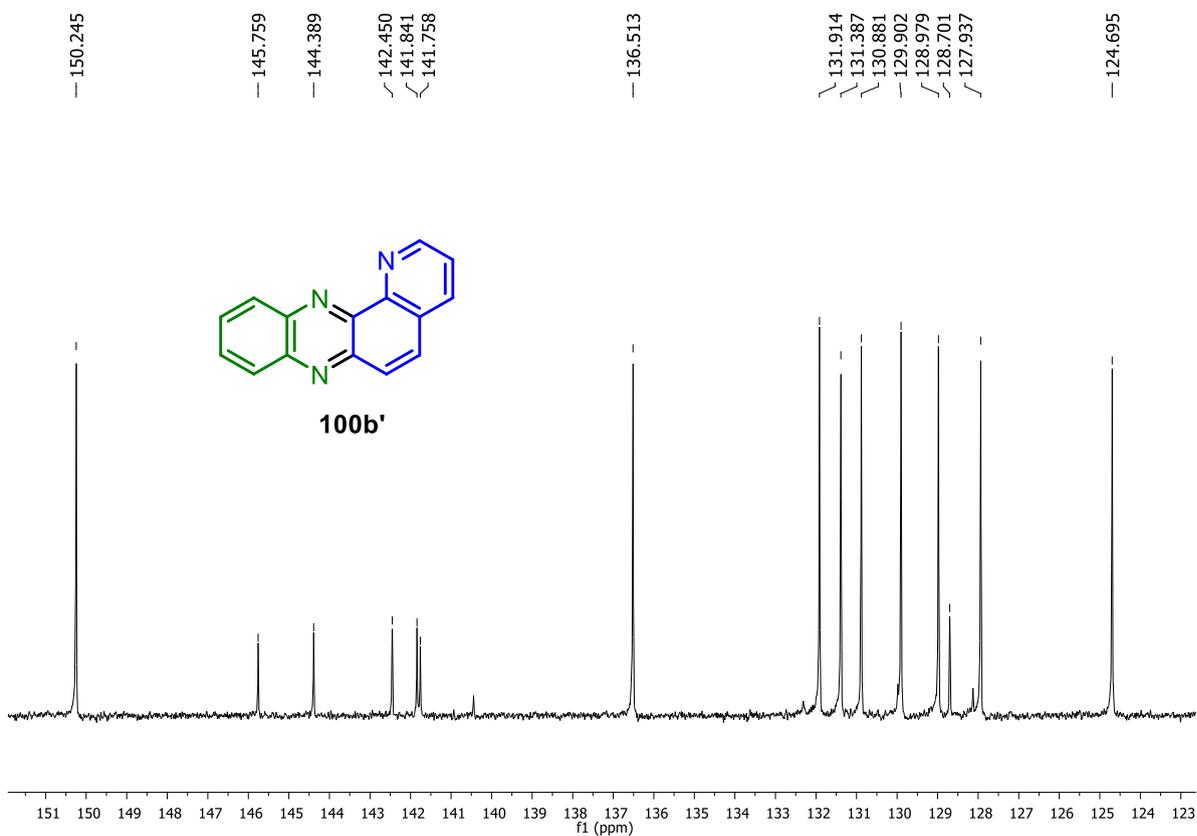


Figura A204. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **100b'**.

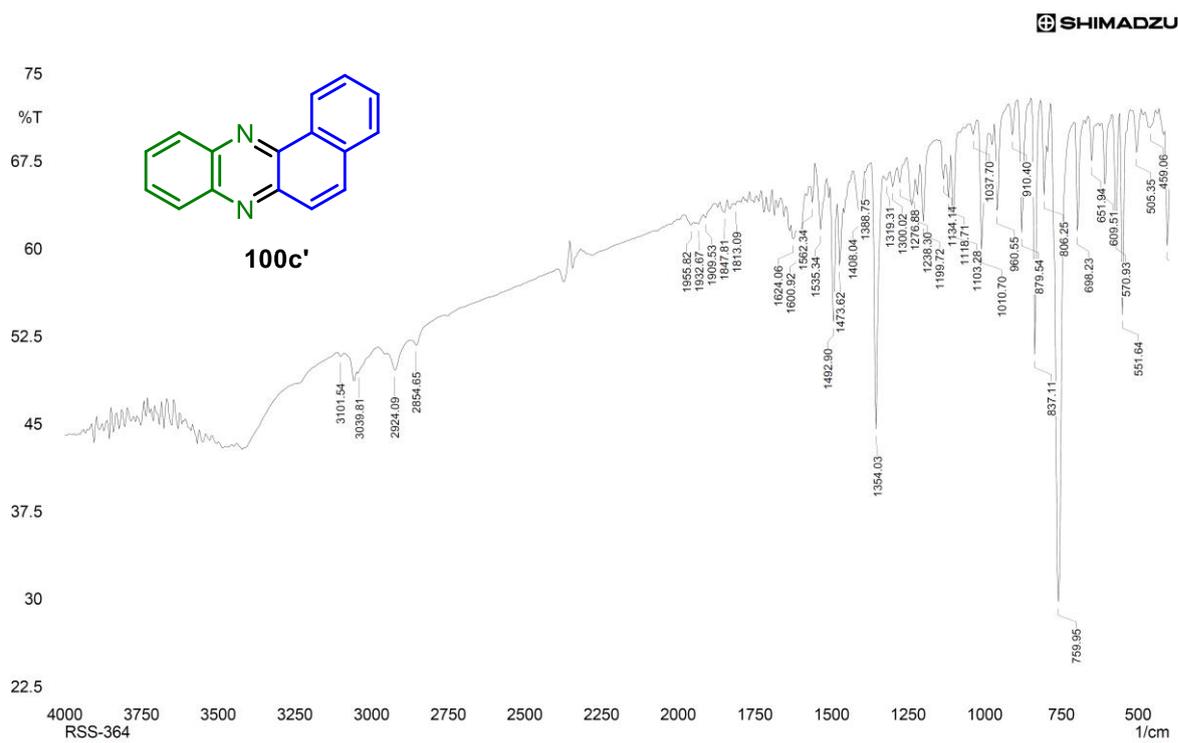


Figura A205. Espectro no IV (KBr) da benzo[a]fenazina (100c').

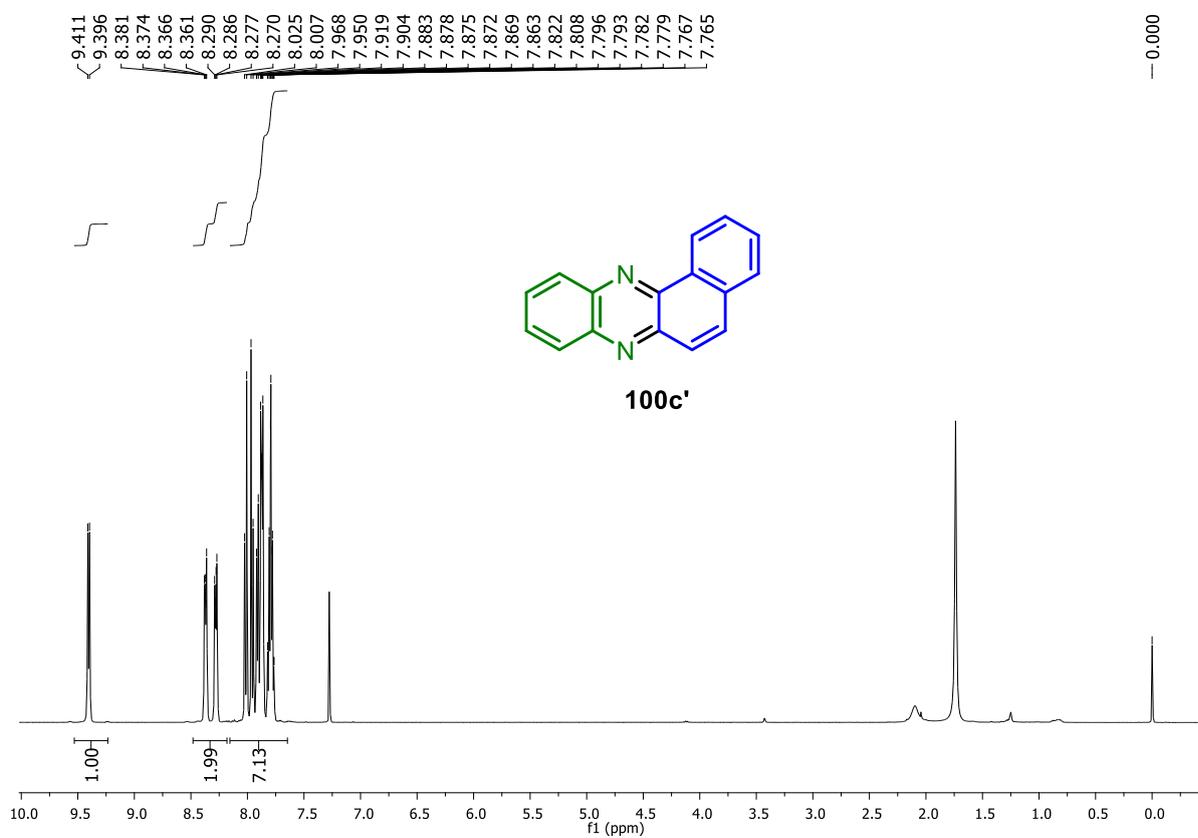


Figura A206. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 100c'.

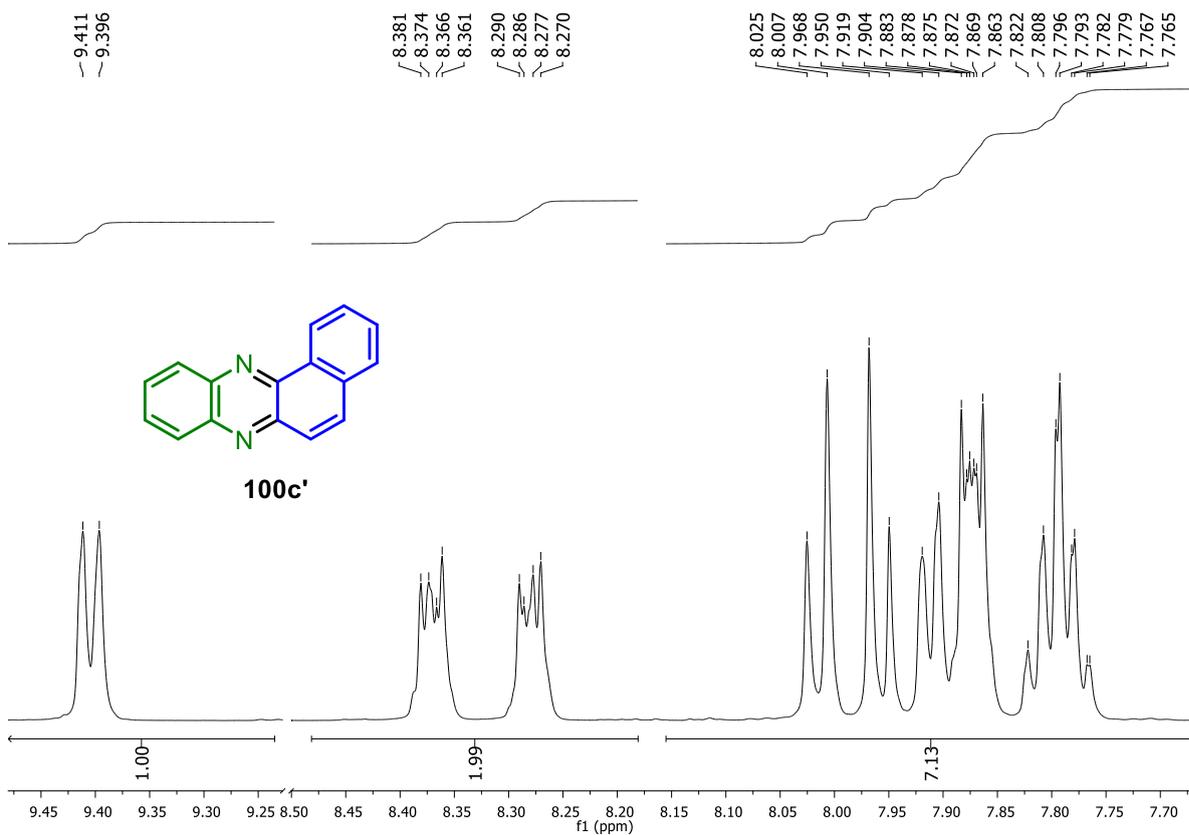


Figura A207. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100c'**.

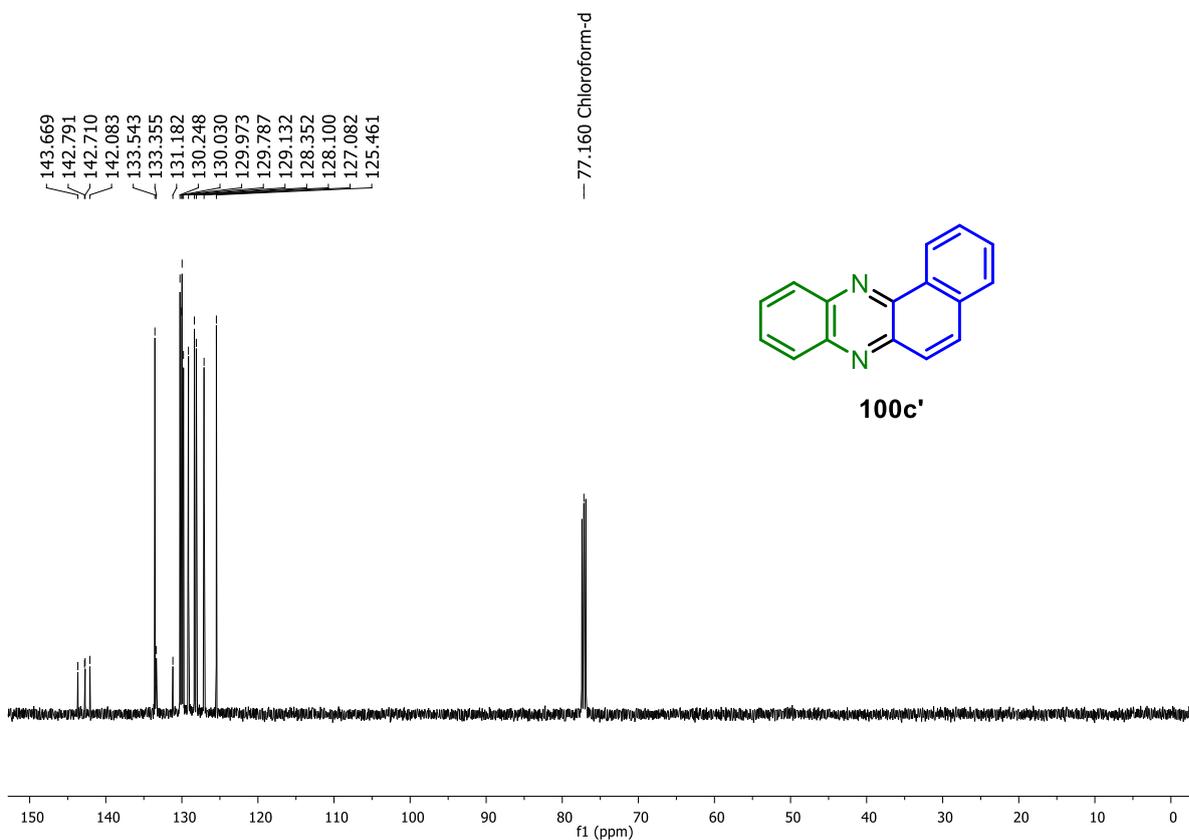


Figura A208. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100c'**.

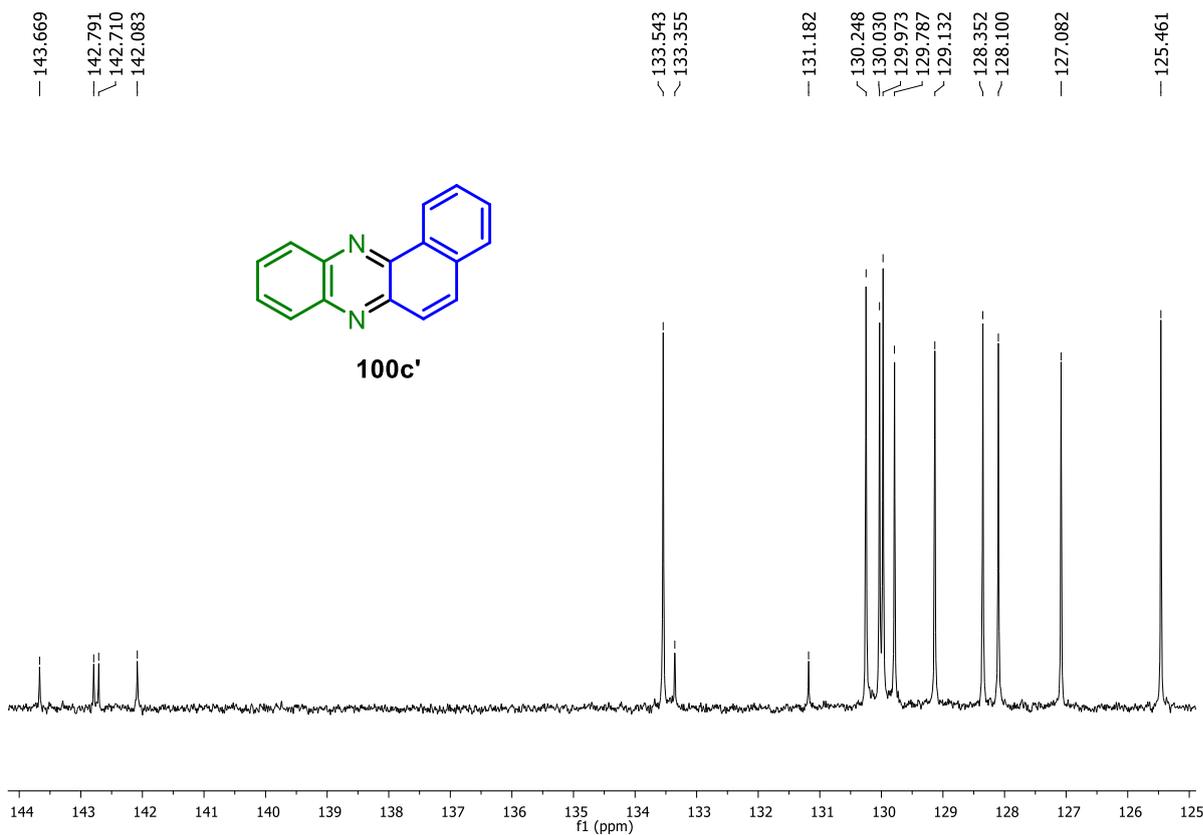


Figura A209. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100c'**.

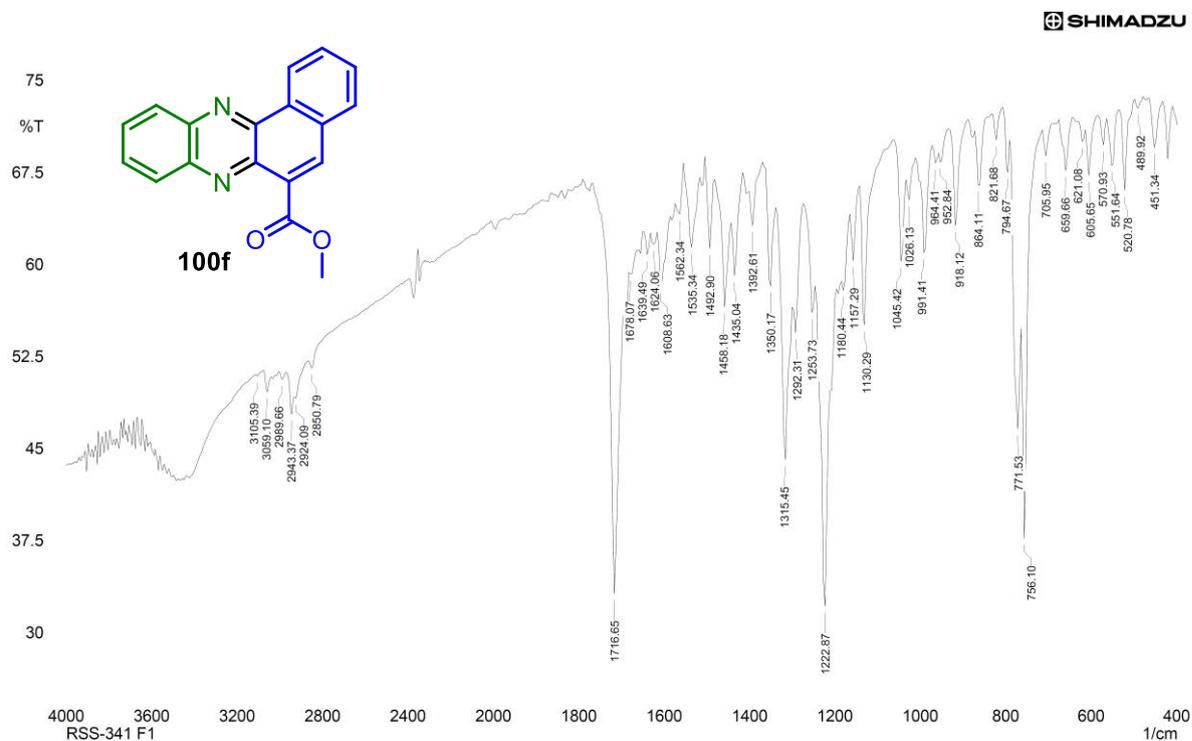


Figura A210. Espectro no IV (KBr) da benzo[a]fenazino-6-carboxilato de metila (**100f**).

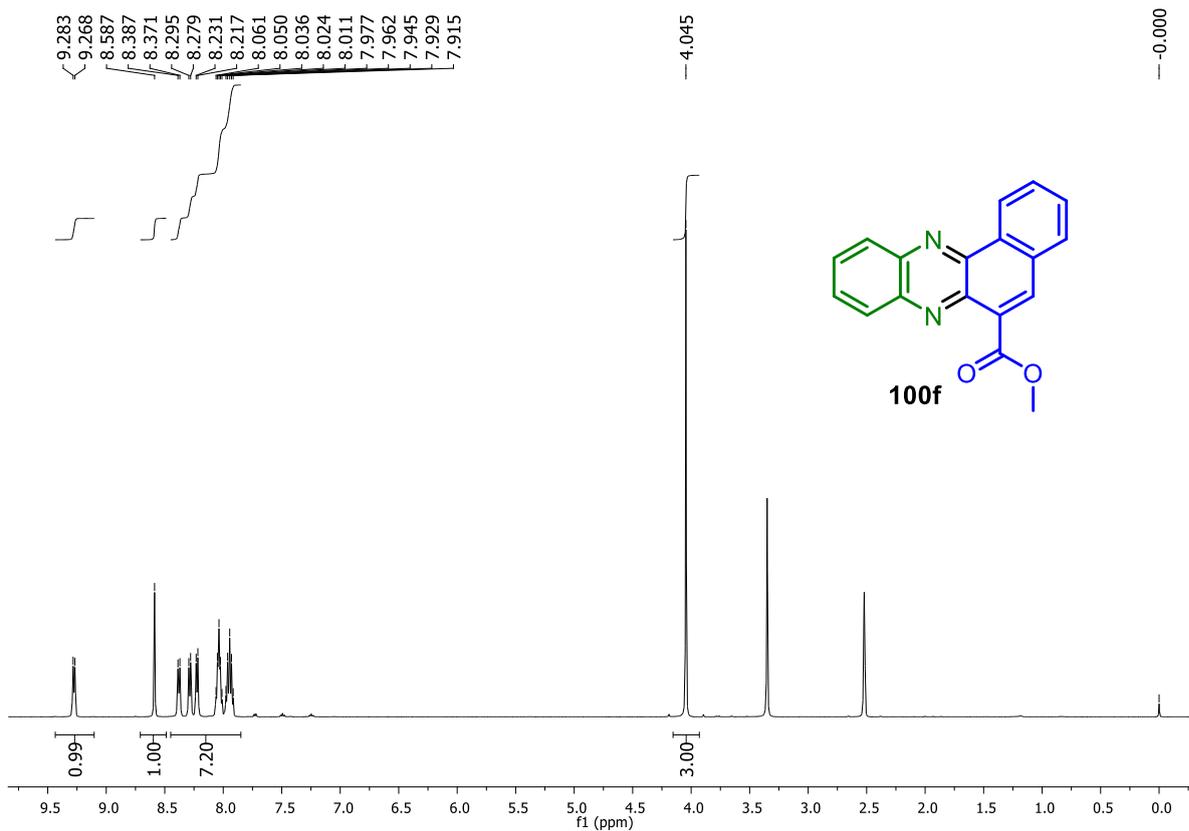


Figura A211. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **100f**.

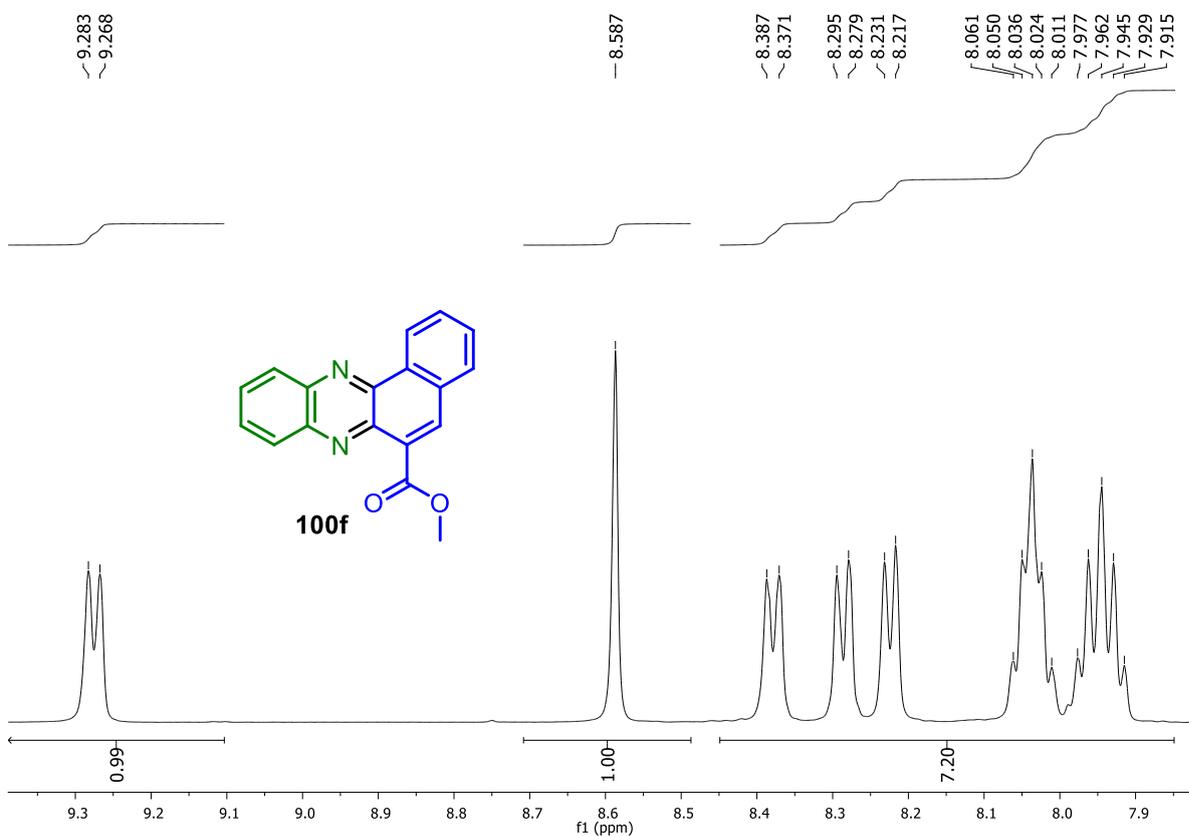


Figura A212. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **100f**.

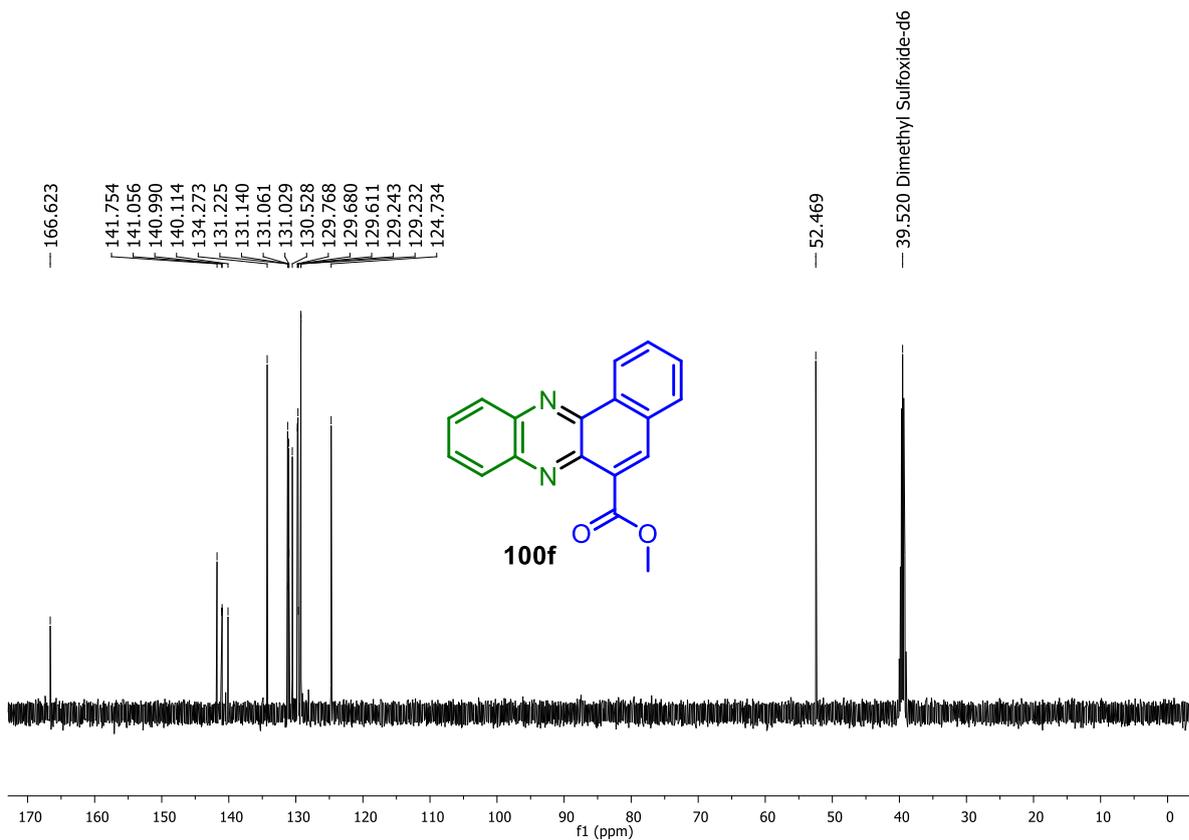


Figura A213. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **100f**.

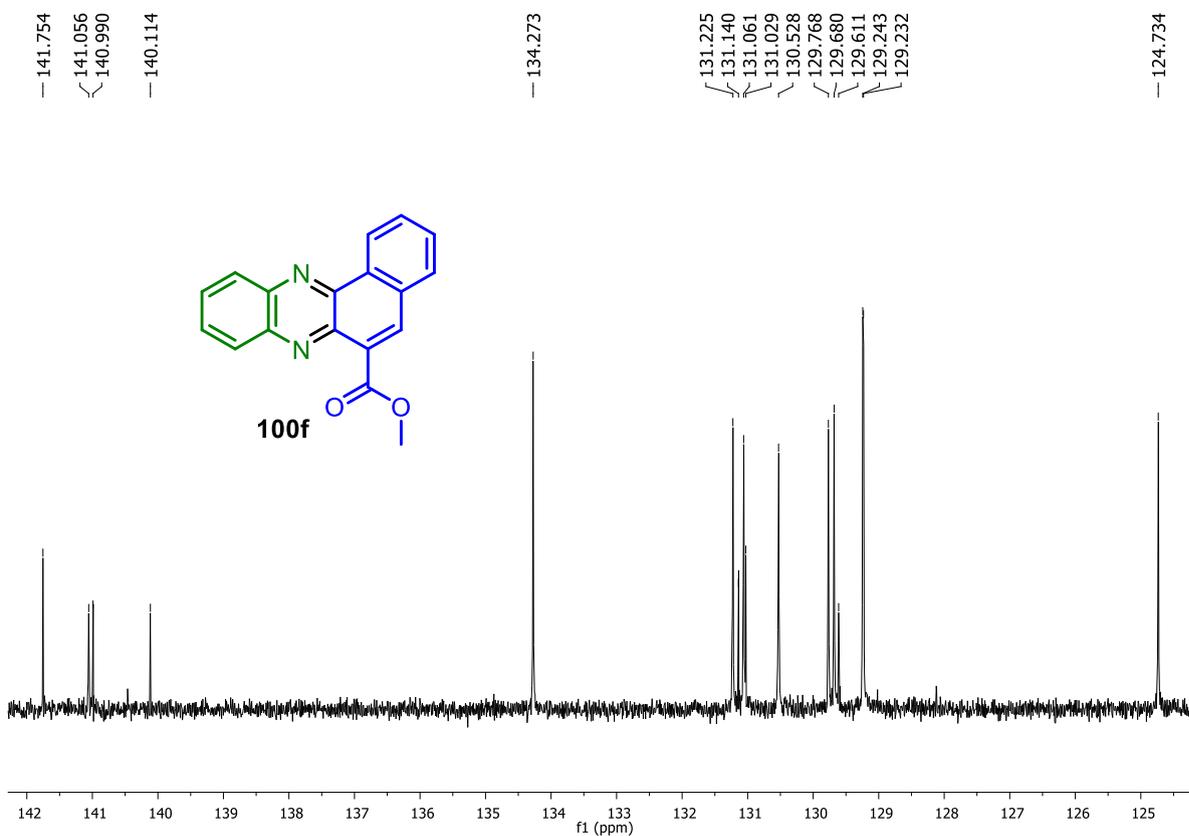


Figura A214. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) de **100f**.

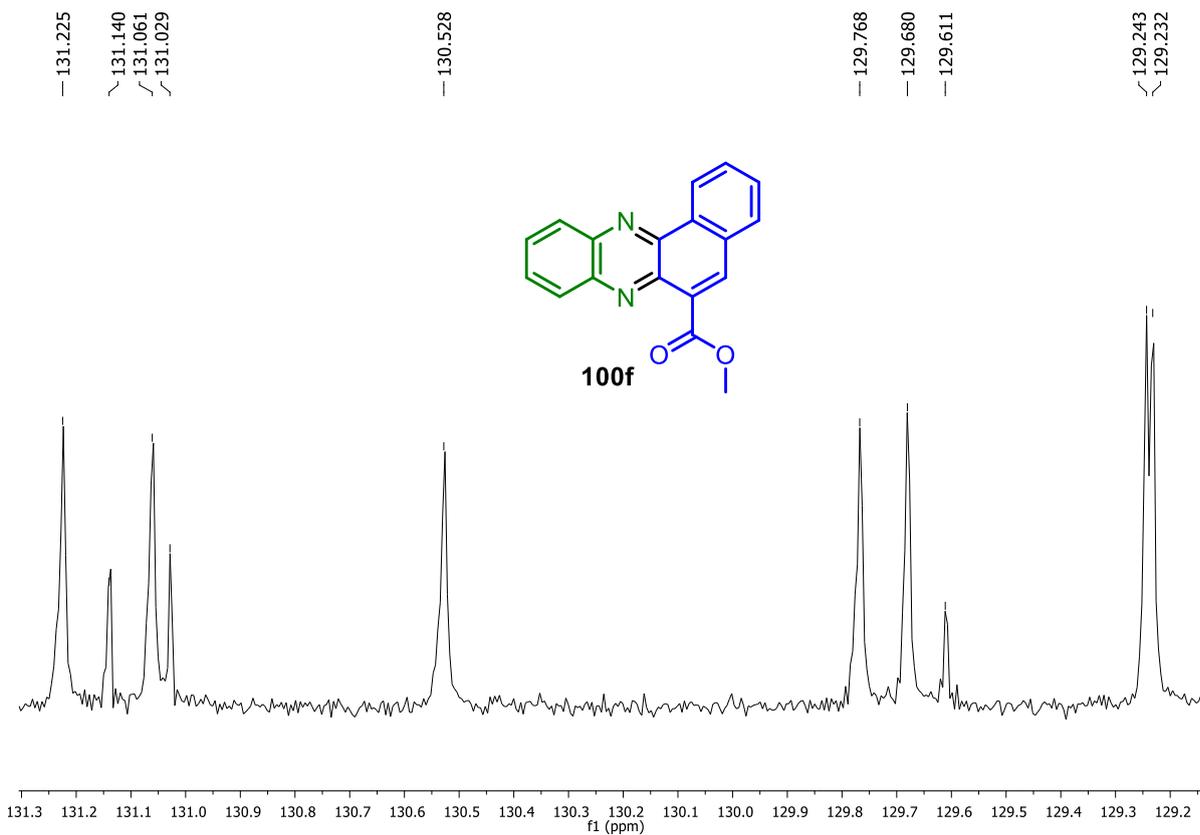


Figura A215. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **100f**.

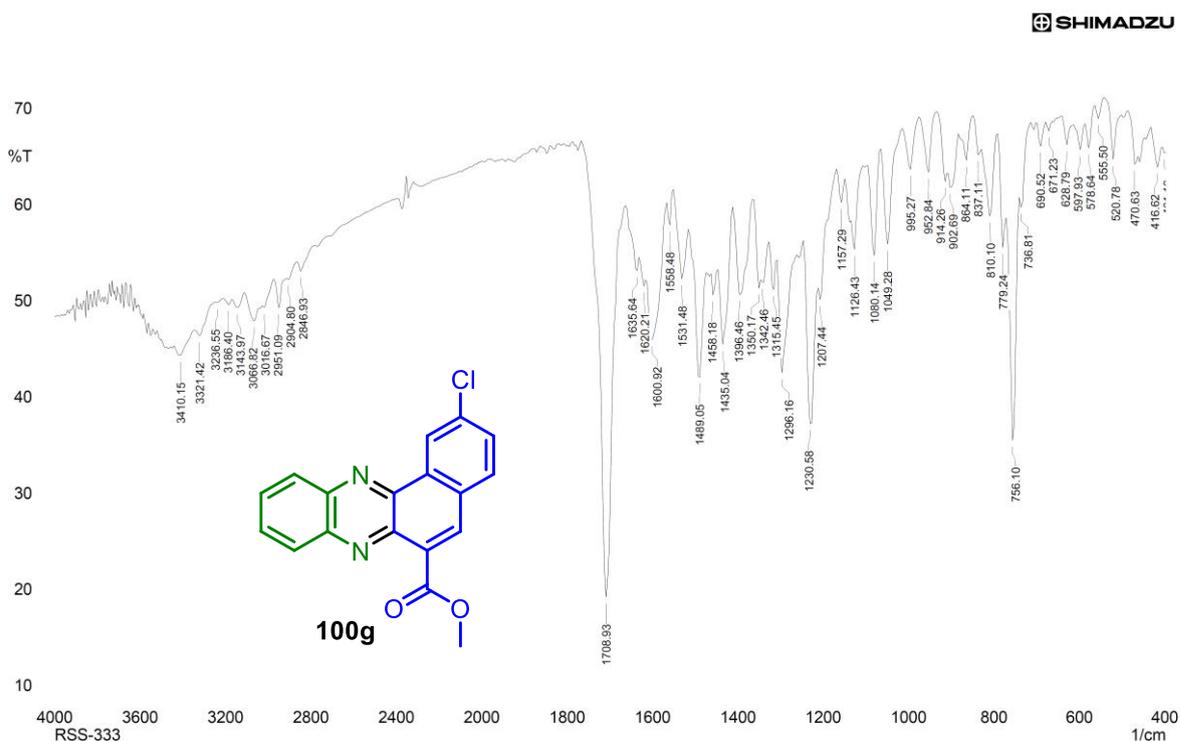


Figura A216. Espectro no IV (KBr) da 2-clorobenzo[*a*]fenazino-6-carboxilato de metila (**100g**).

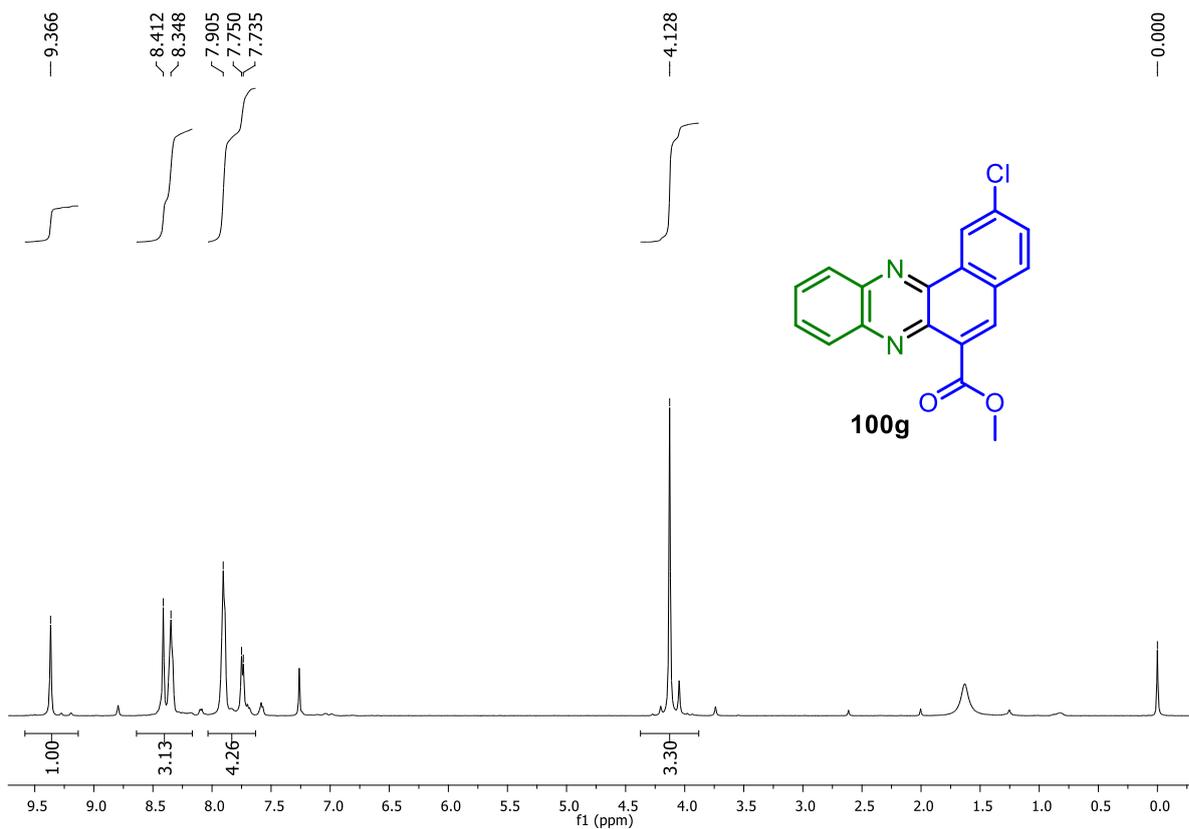


Figura A217. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100g**.

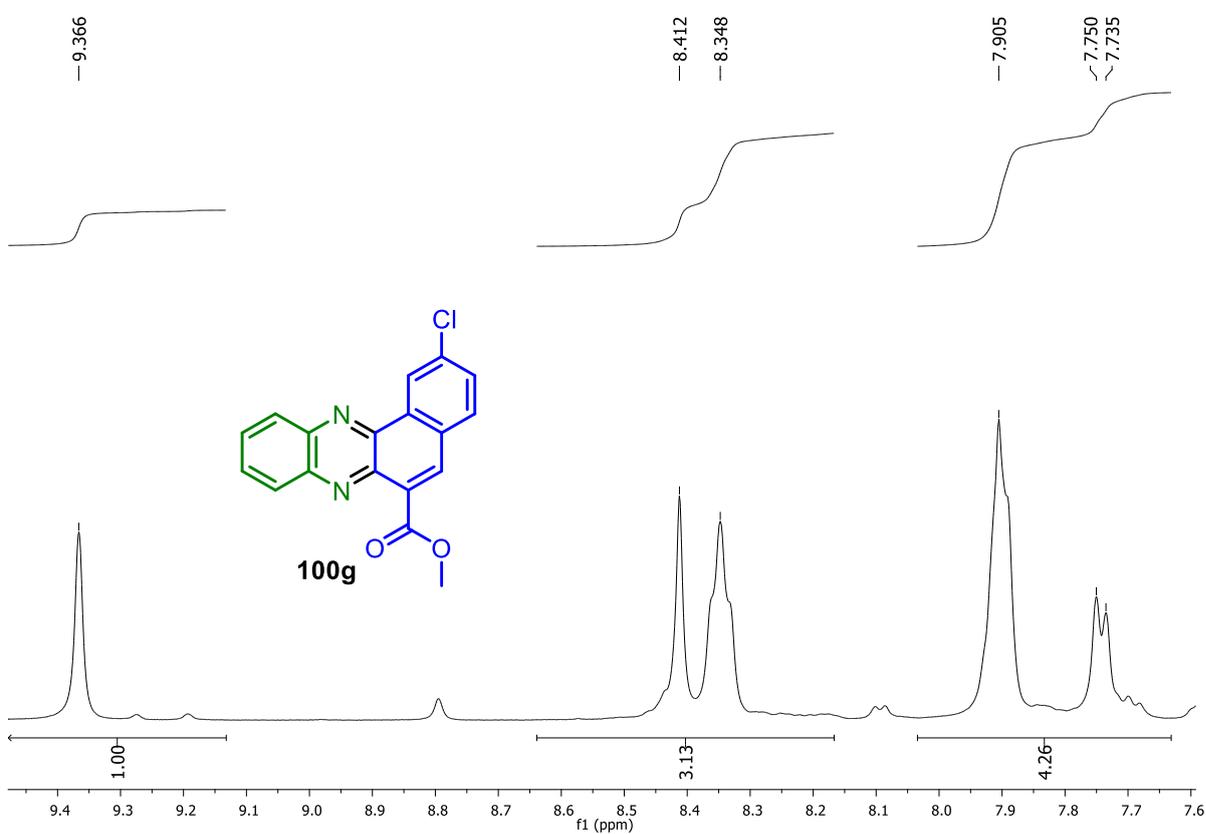


Figura A218. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100g**.

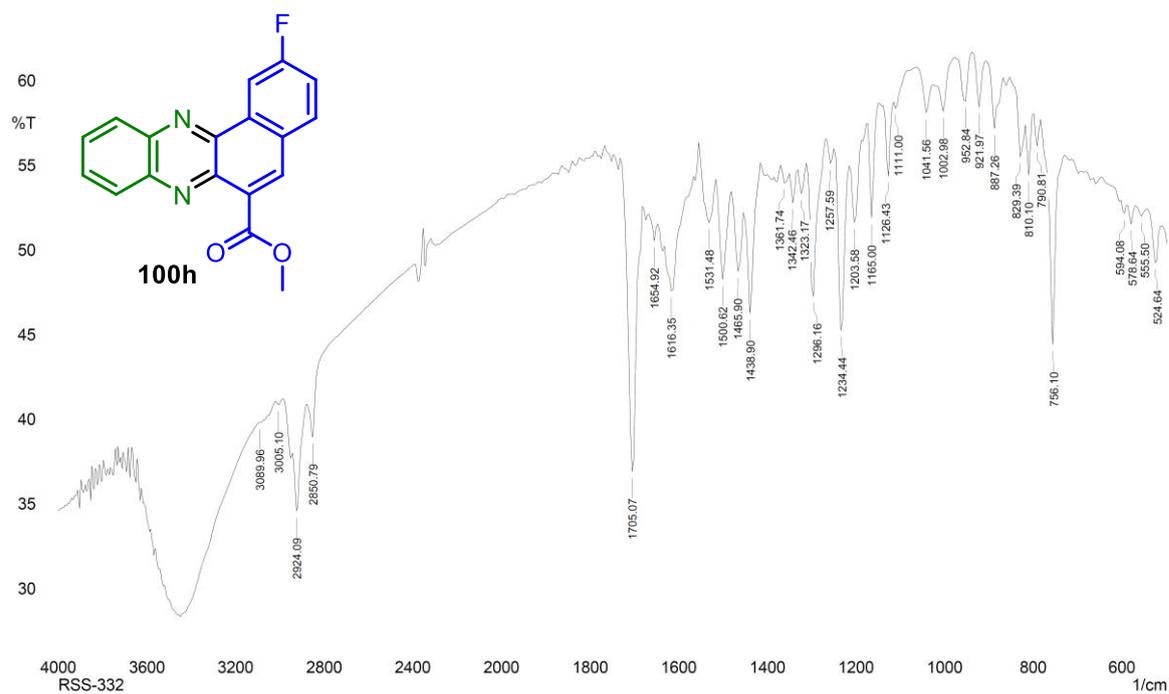


Figura A219. Espectro no IV (KBr) da 2-fluorbenzo[a]fenazino-6-carboxilato de metila (100h).

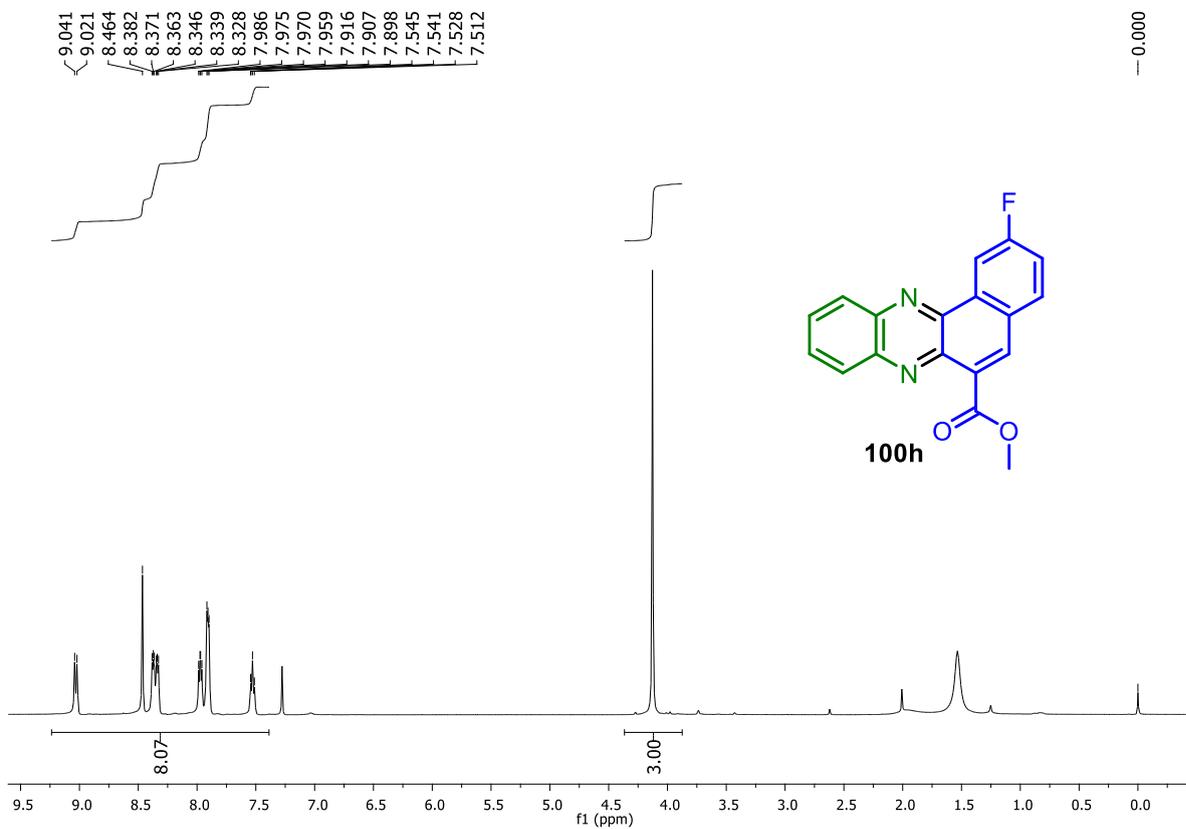


Figura A220. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 100h.

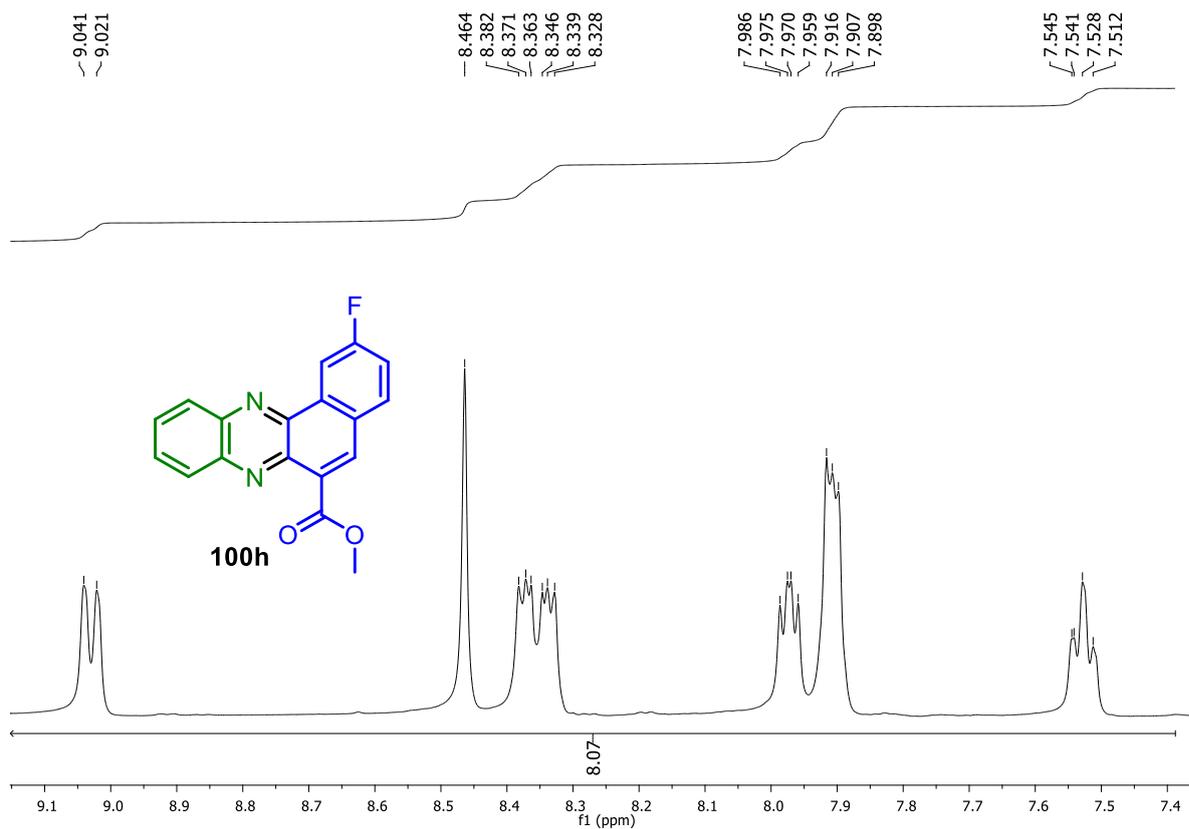


Figura A221. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **100h**.

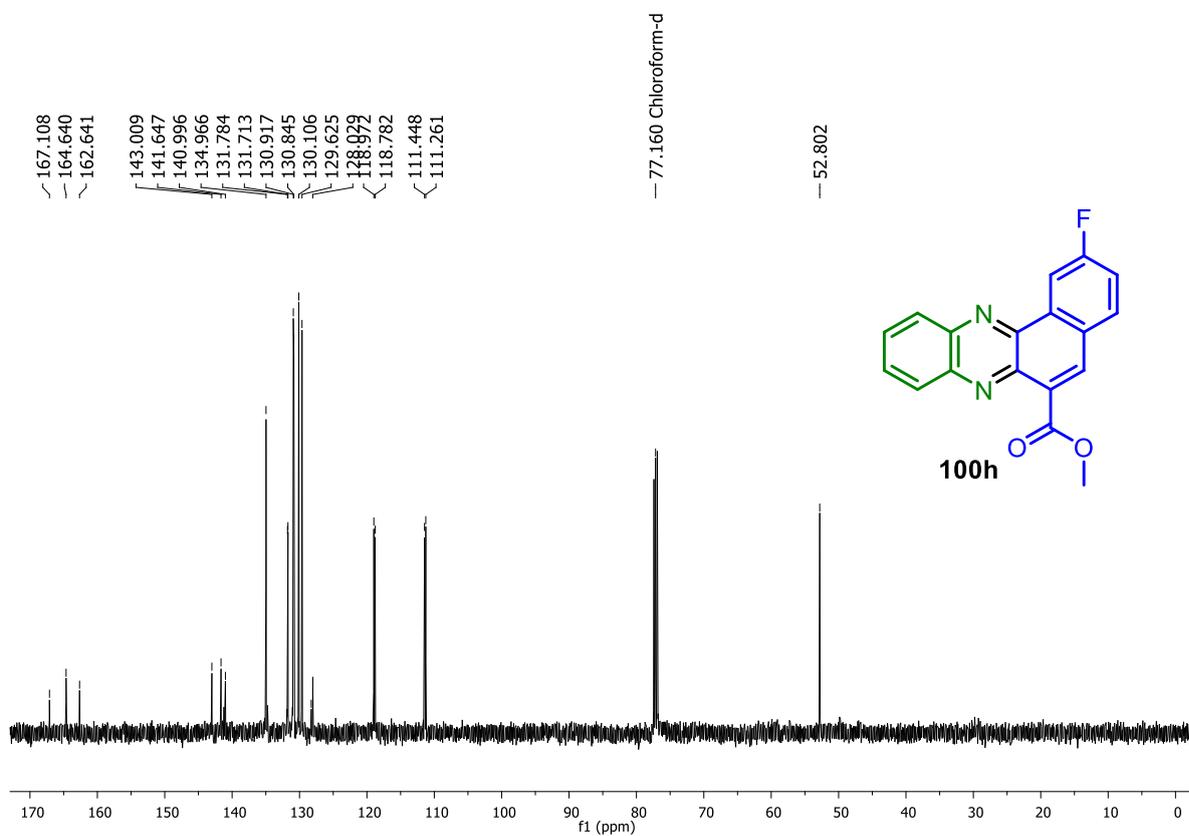


Figura A222. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **100h**.

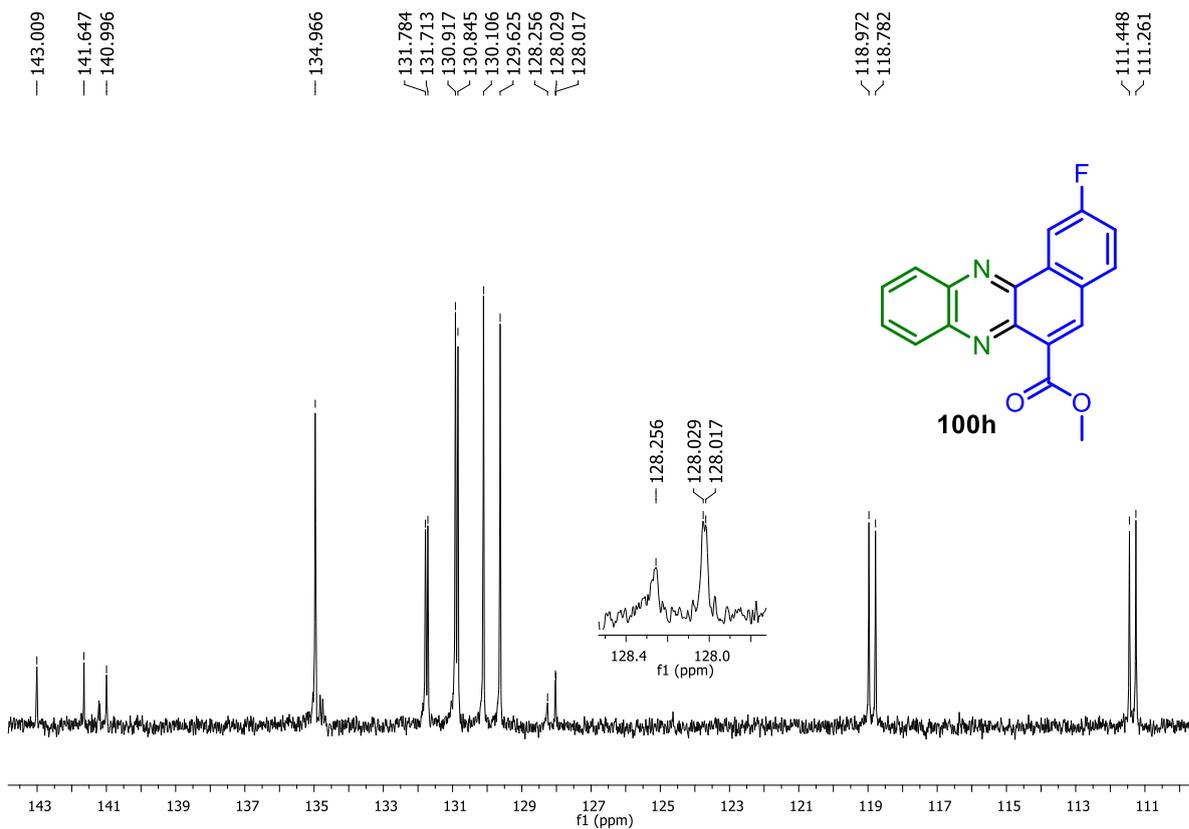


Figura A223. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 100h.

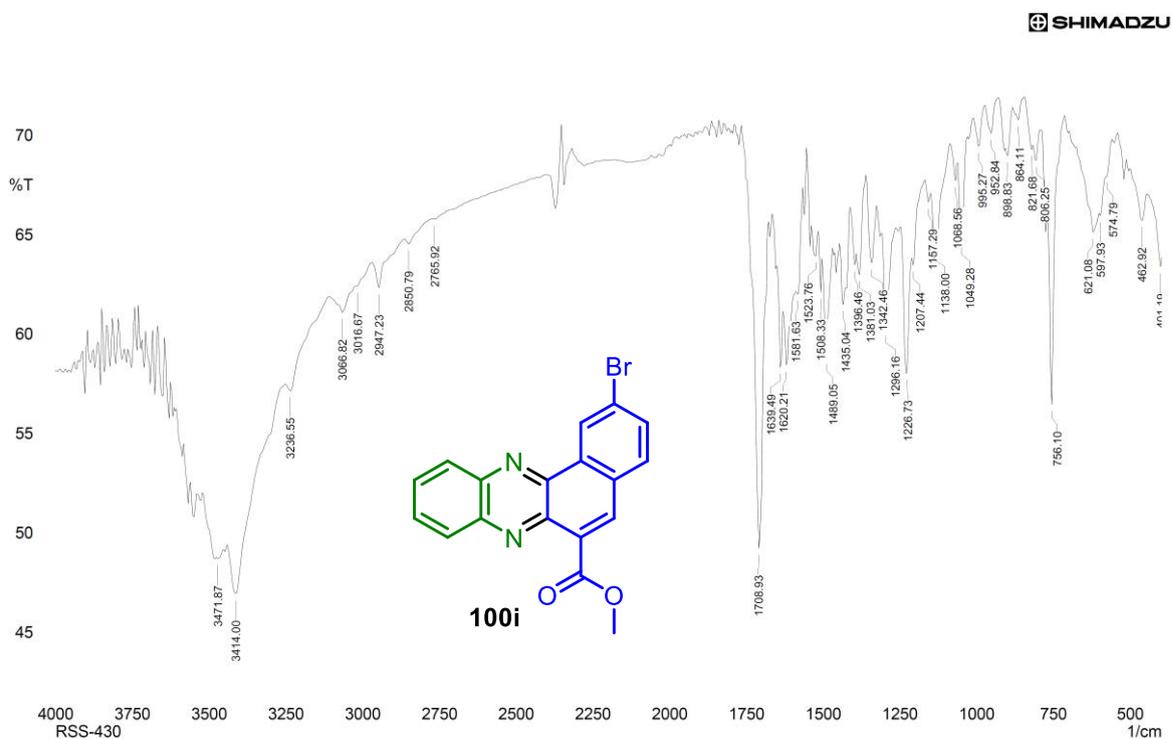


Figura A224. Espectro no IV (KBr) da 2-bromobenzo[*a*]fenazino-6-carboxilato de metila (100i).

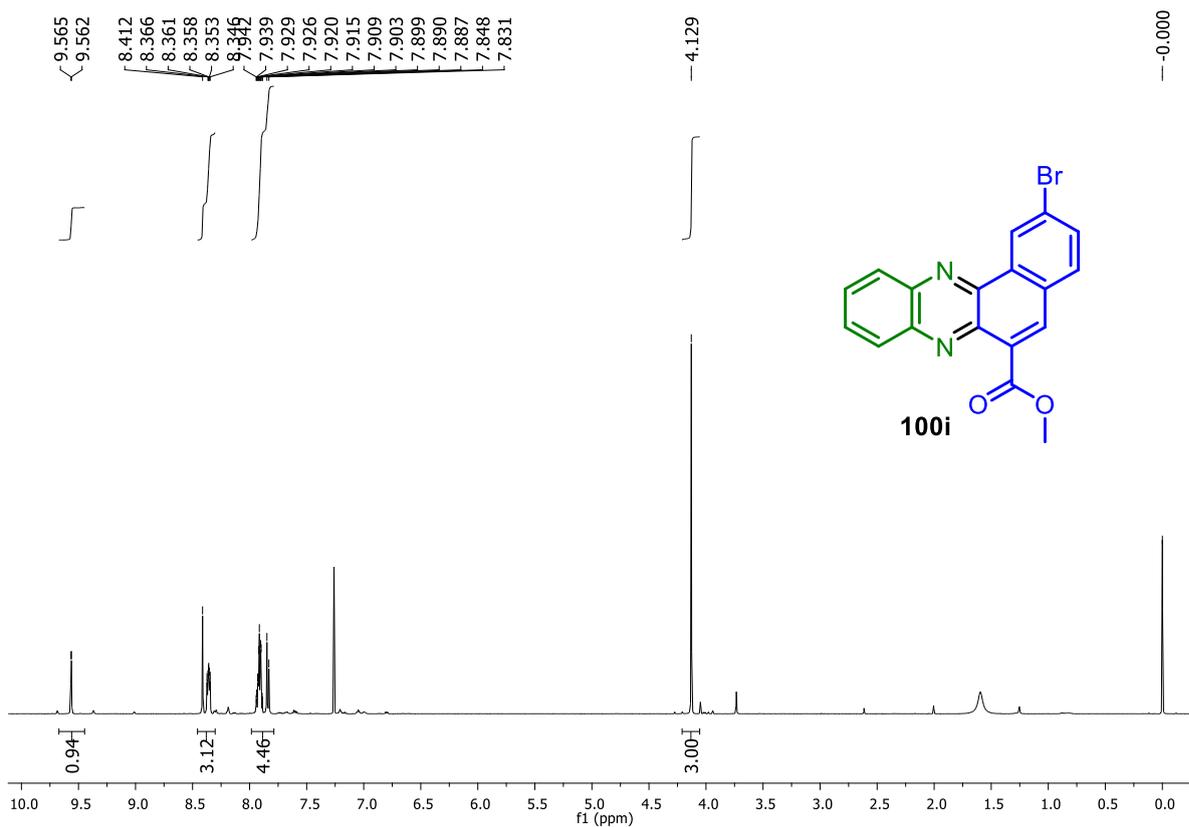


Figura A225. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100i**.

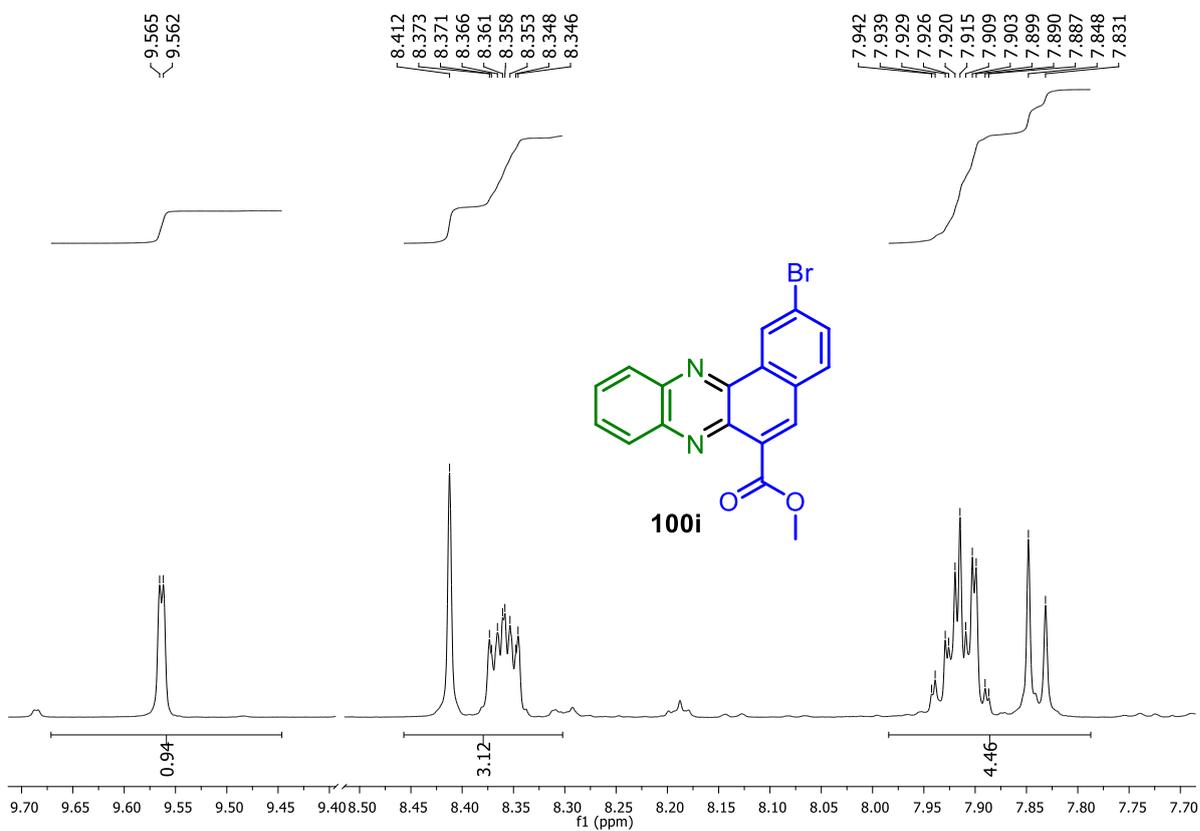


Figura A226. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100i**.

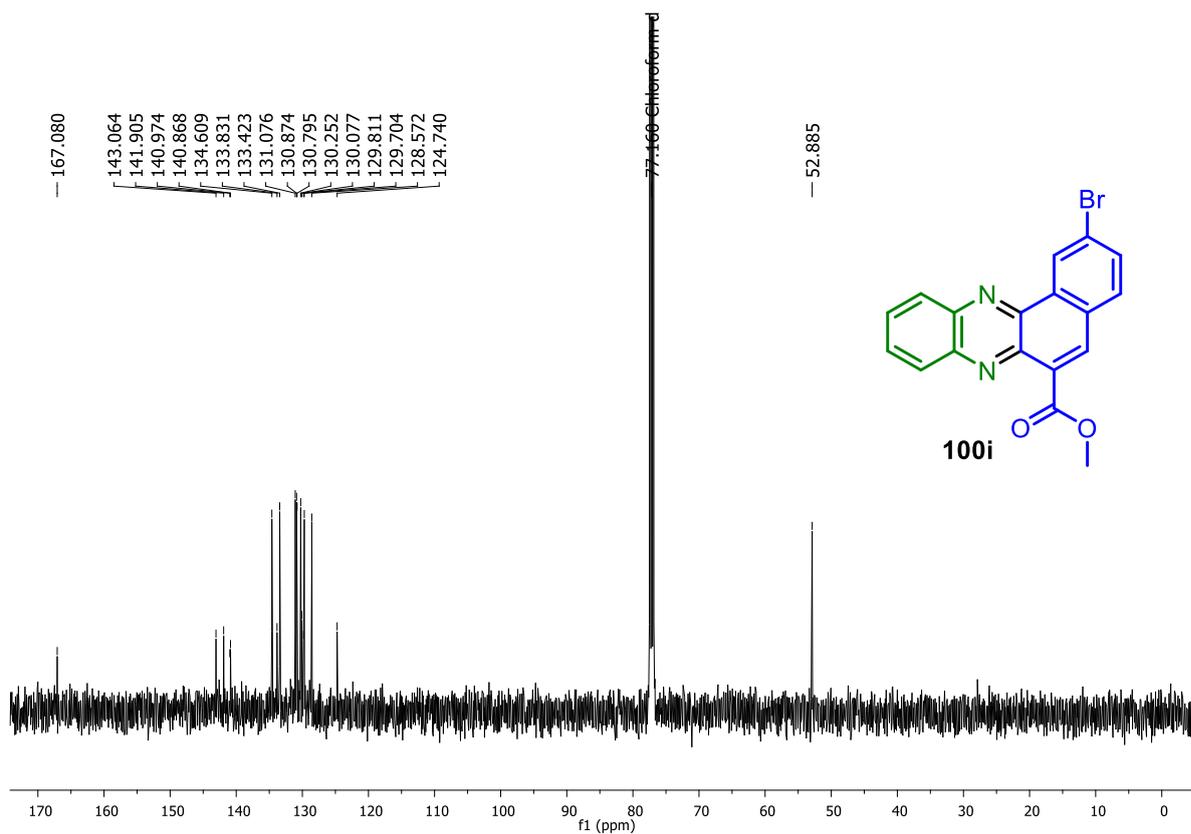


Figura A227. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100i**.

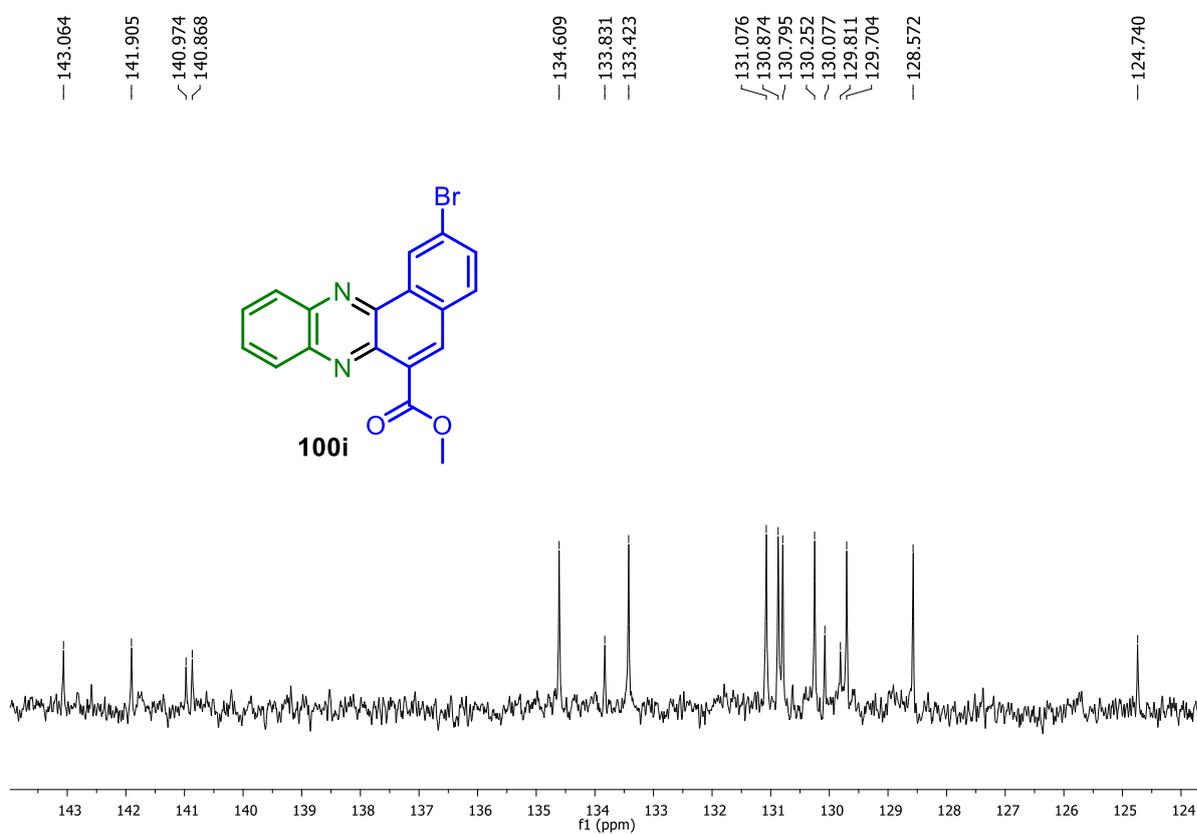


Figura A228. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100i**.

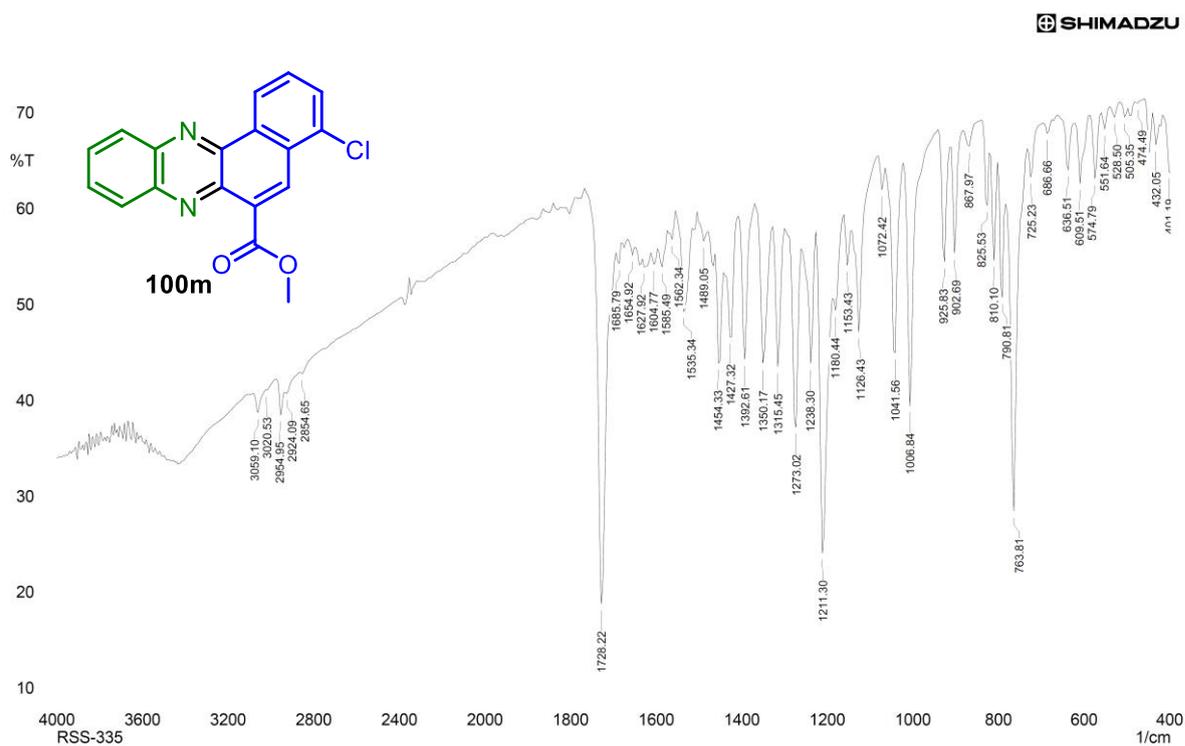


Figura A229. Espectro no IV (KBr) da 4-clorobenzo[a]fenazino-6-carboxilato de metila (100m).

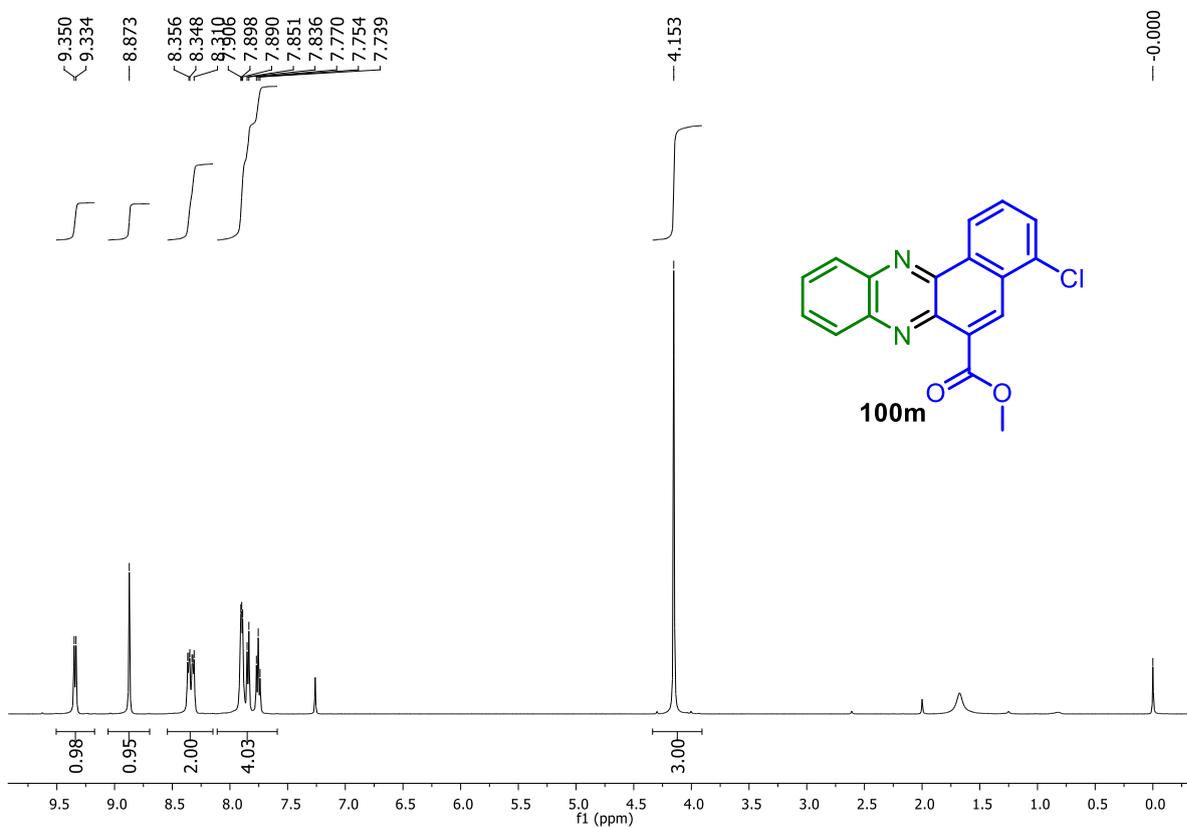


Figura A230. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 100m.

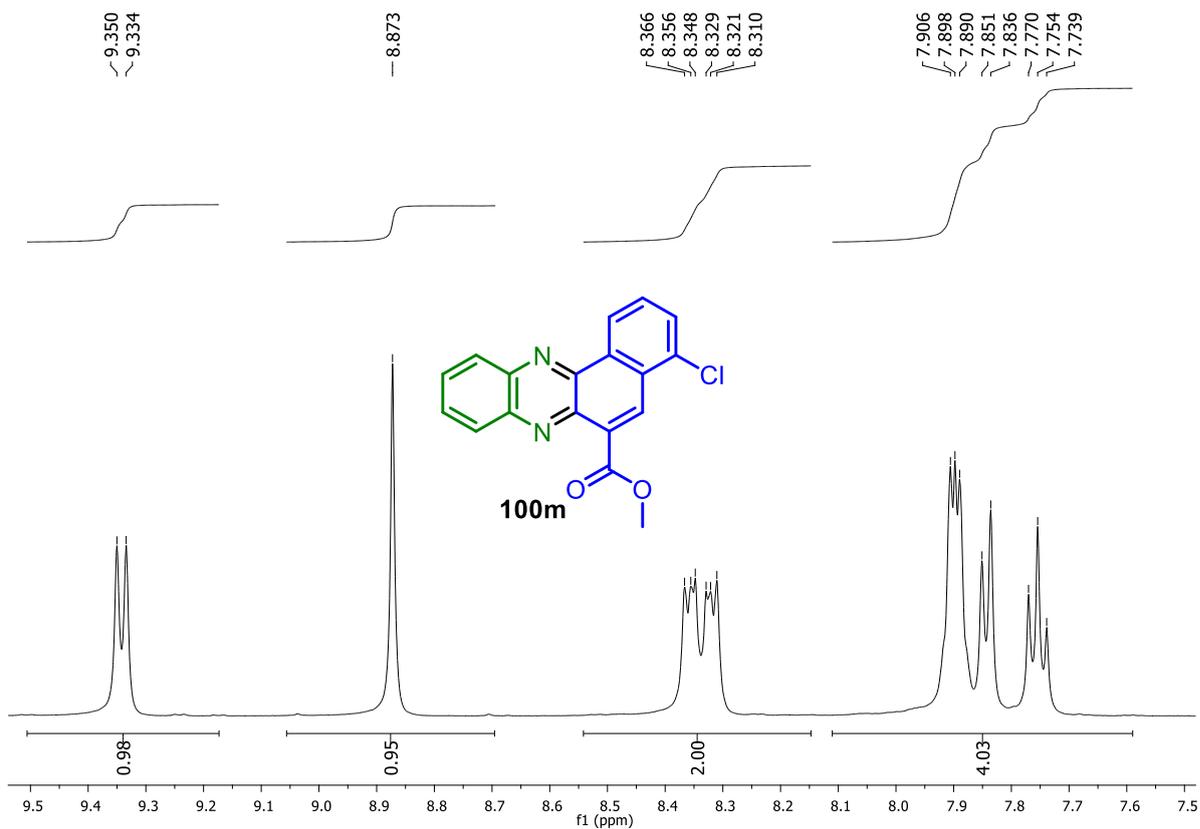


Figura A231. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 100m.

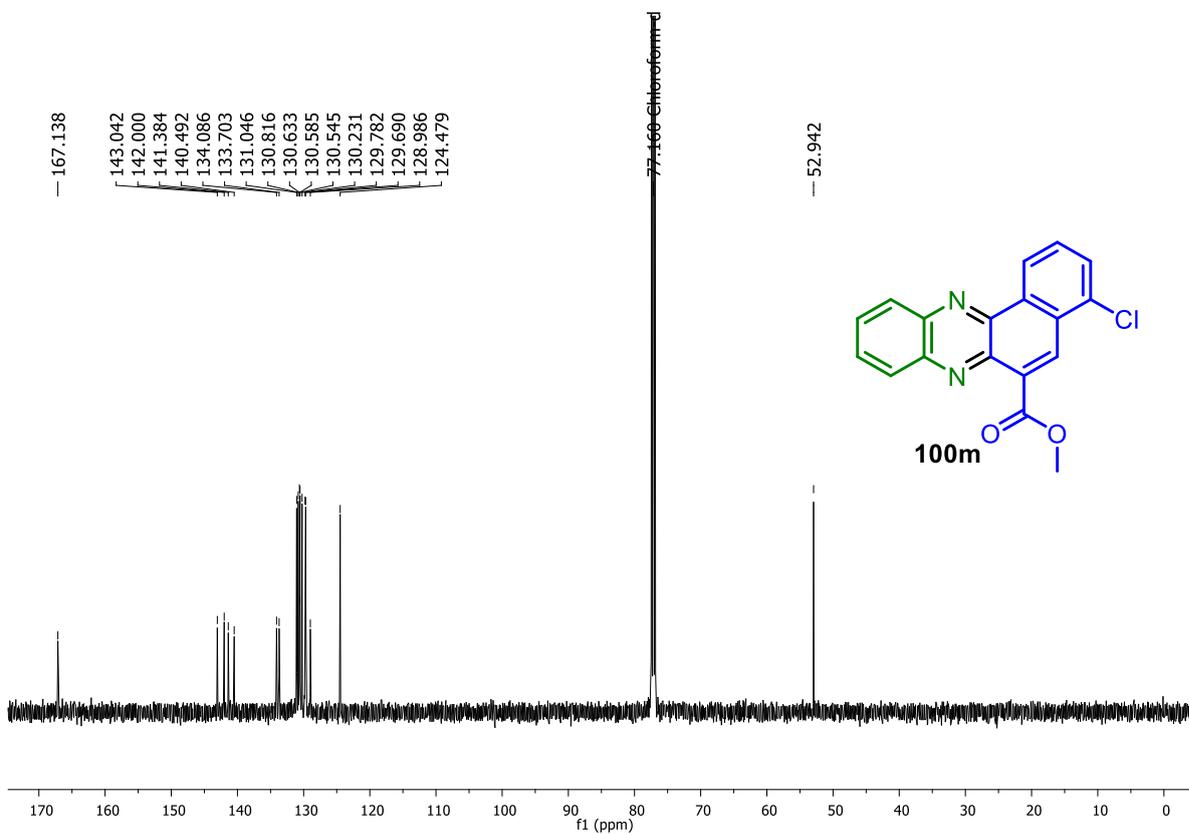


Figura A232. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 100m.

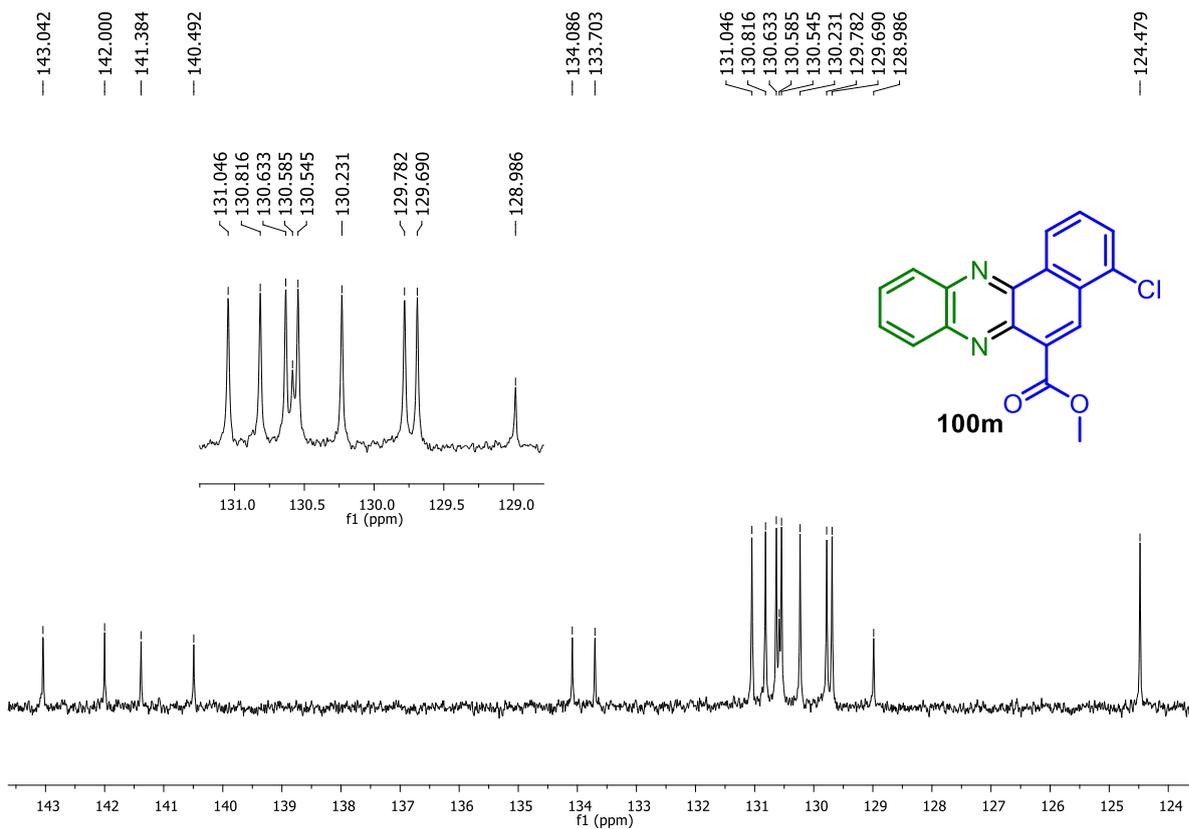


Figura A233. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 100m.

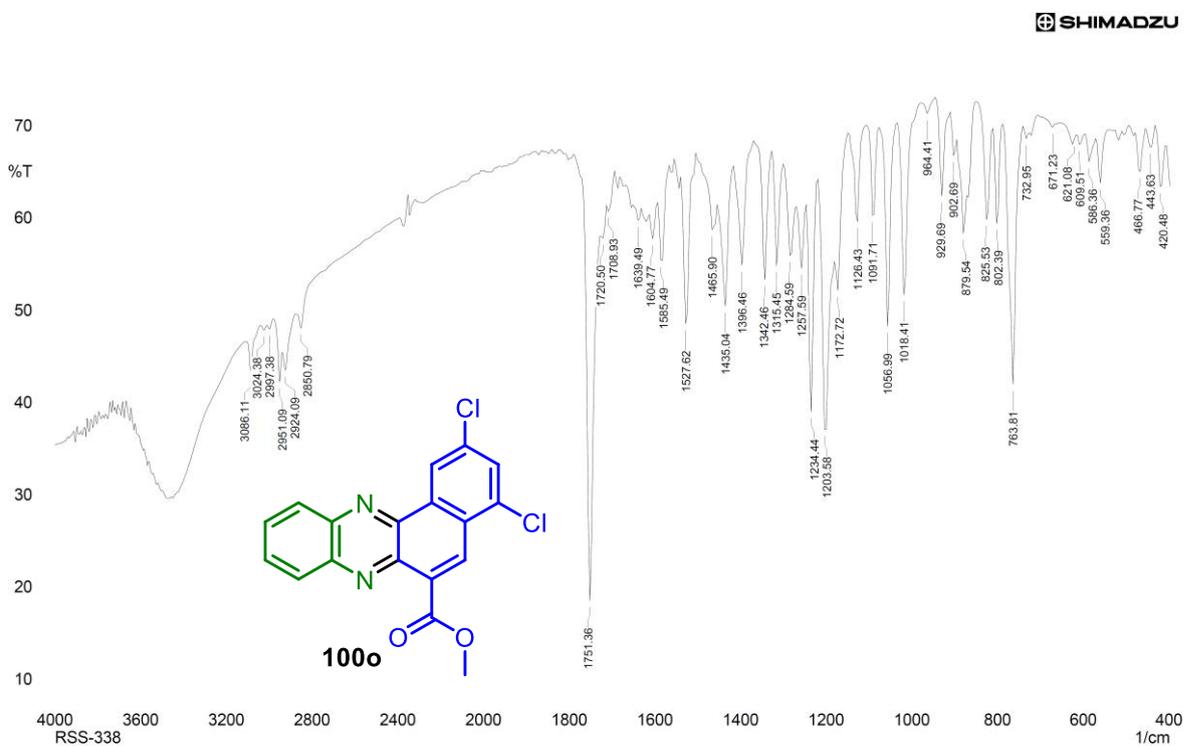


Figura A234. Espectro no IV (KBr) da 2,4-diclorobenzofenazino-6-carboxilato de metila (100o).

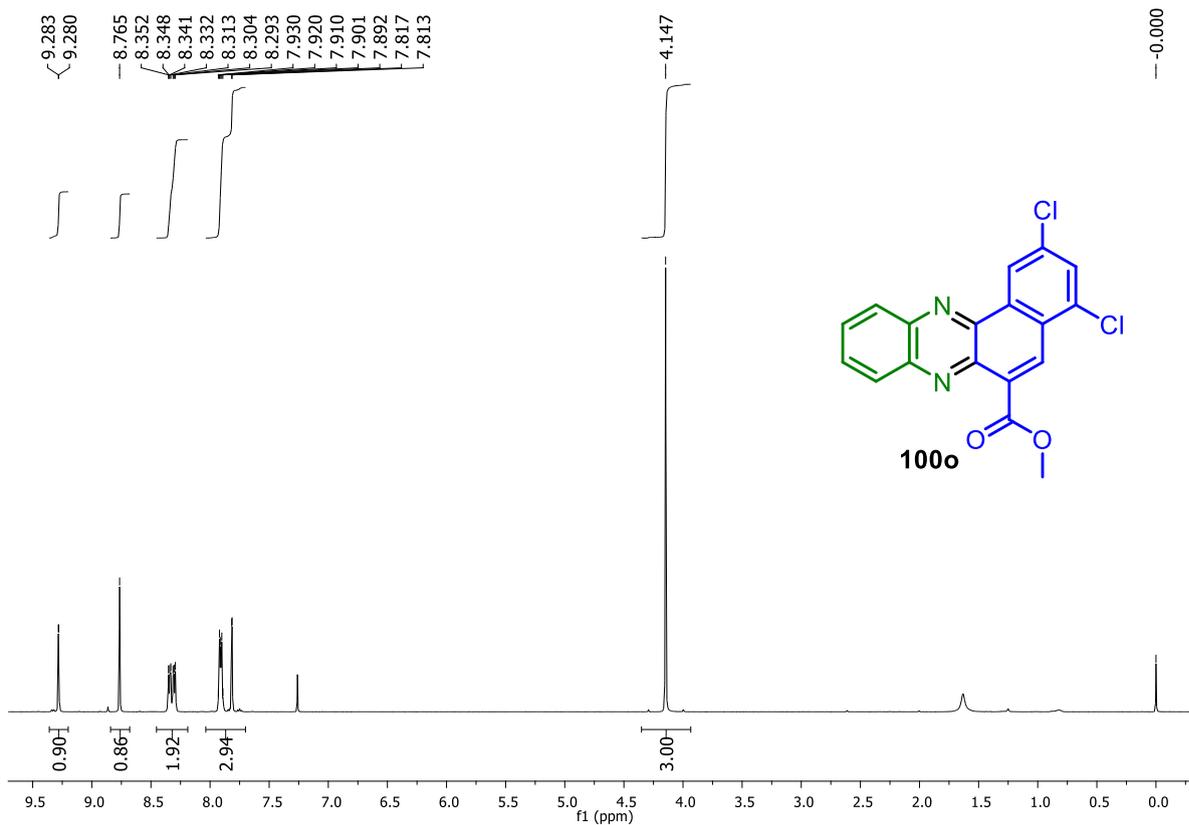


Figura A235. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100o**.

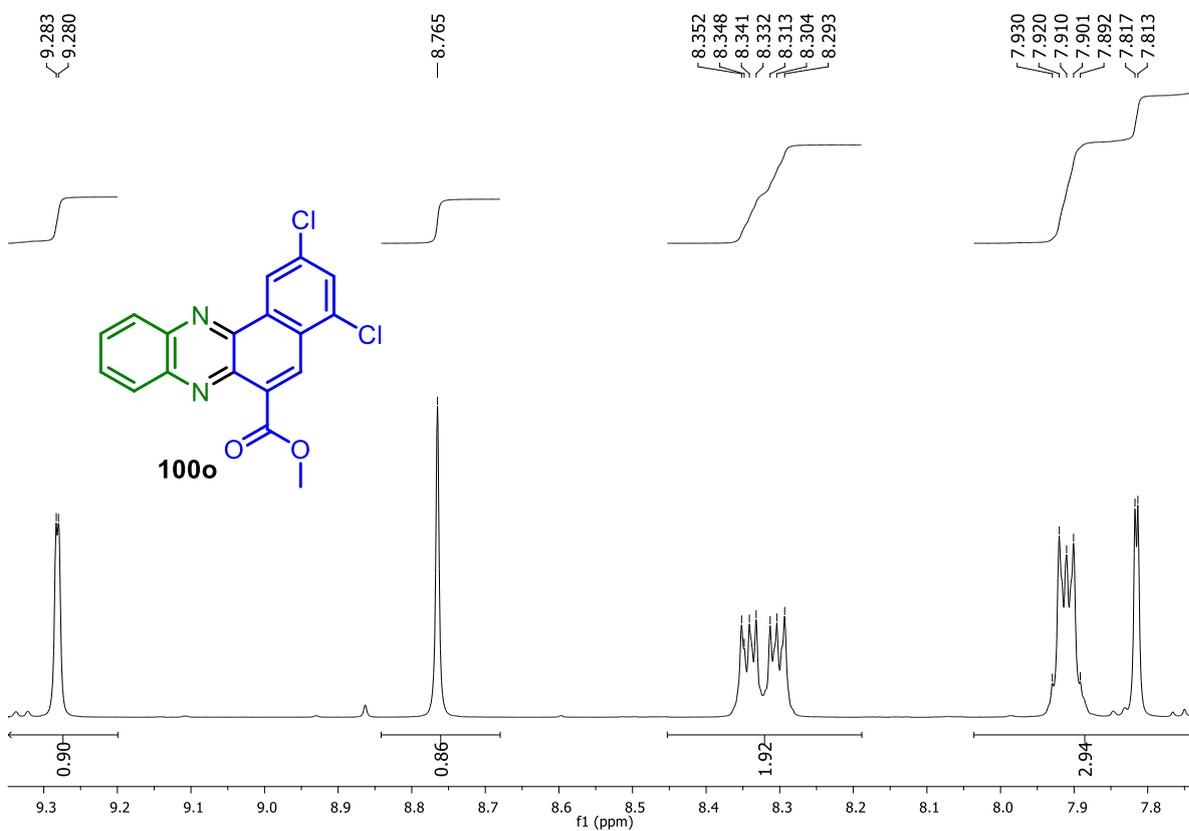


Figura A236. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100o**.

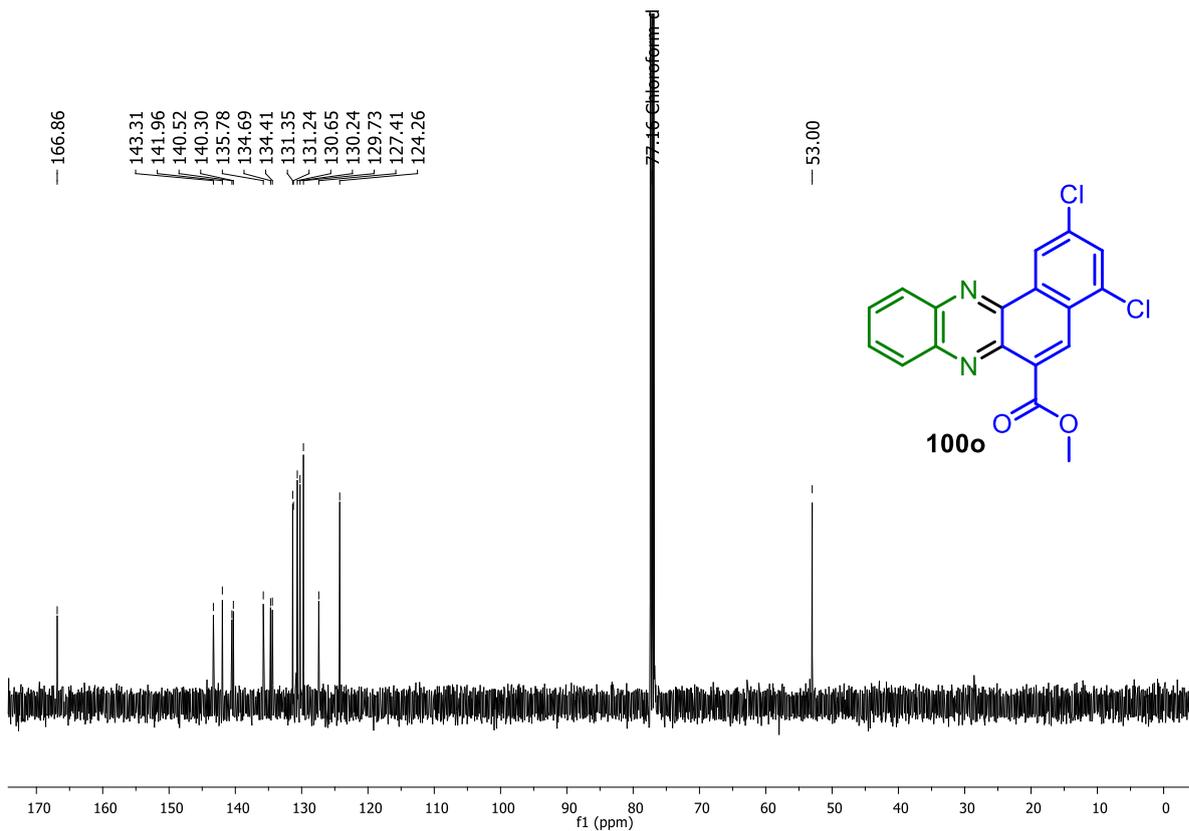


Figura A237. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100o**.

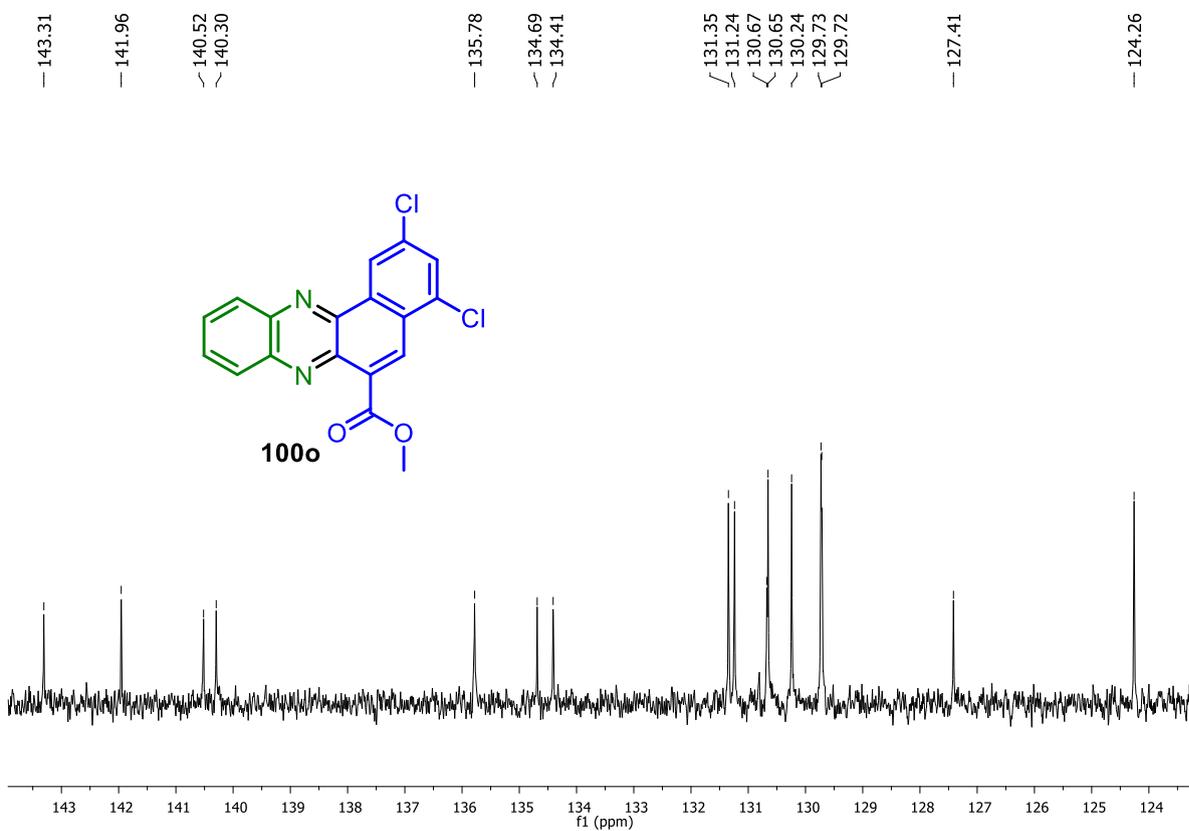


Figura A238. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100o**.

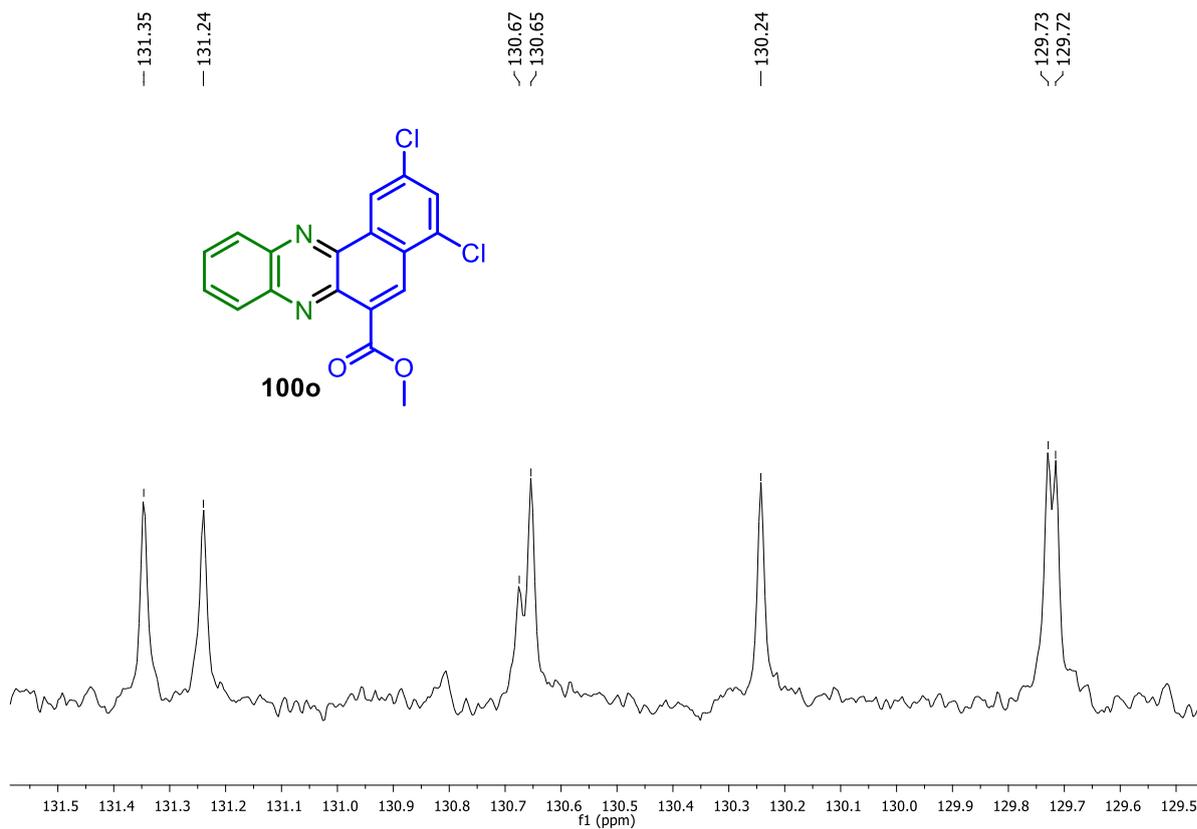


Figura A239. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100o**.

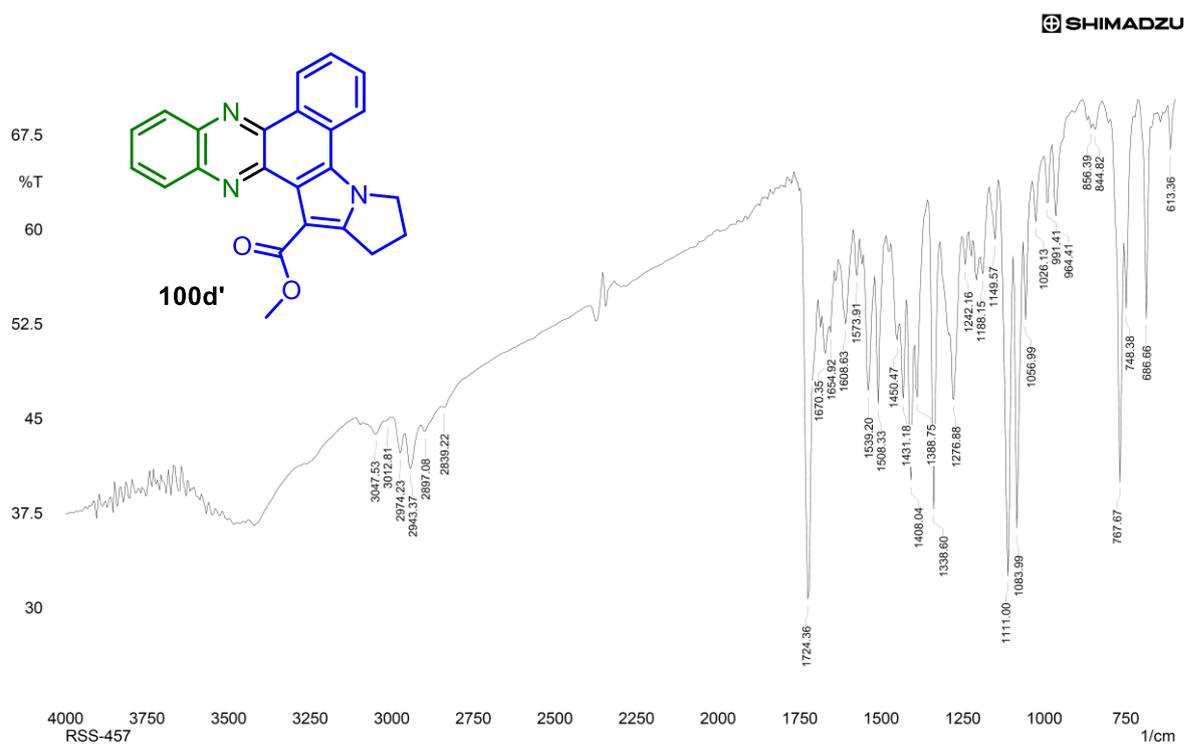


Figura A240. Espectro no IV (KBr) da 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*a*]pirrolizino[3,2-*c*]fenazino-15-carboxilato de metila (**100d'**).

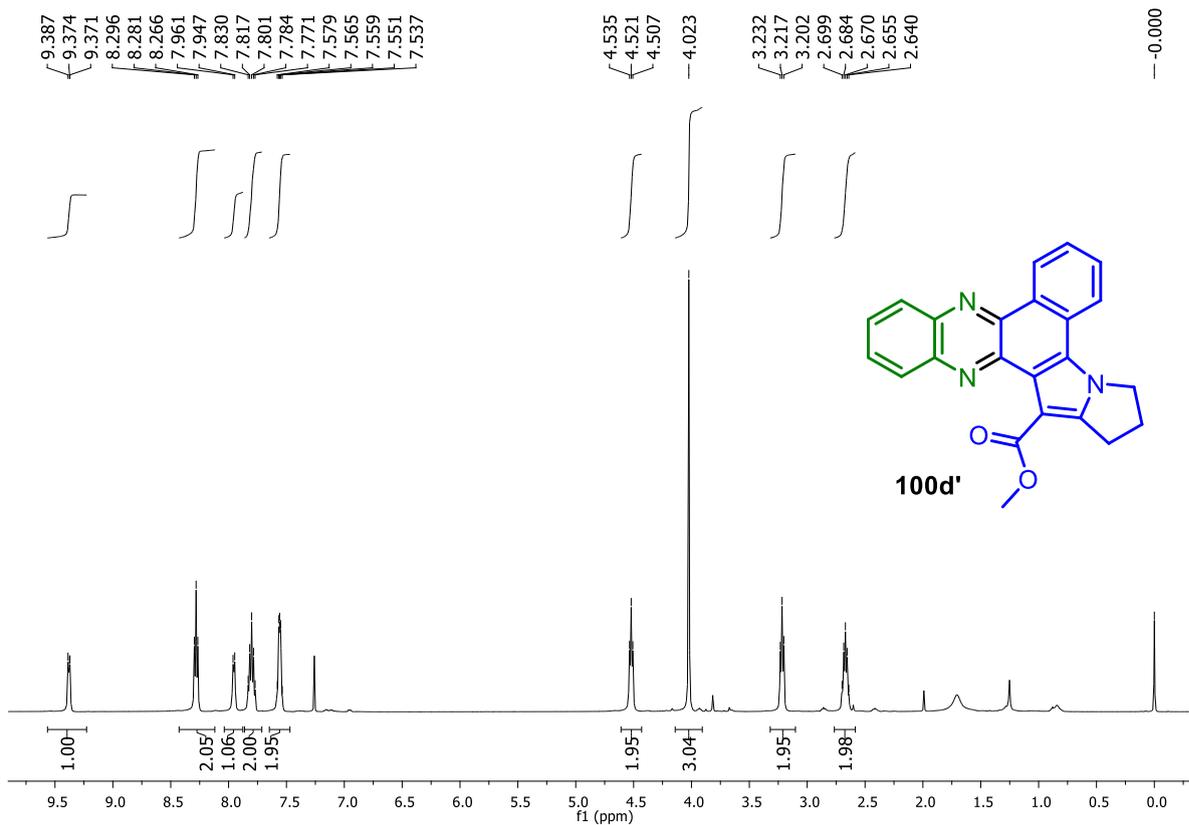


Figura A241. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100d'**.

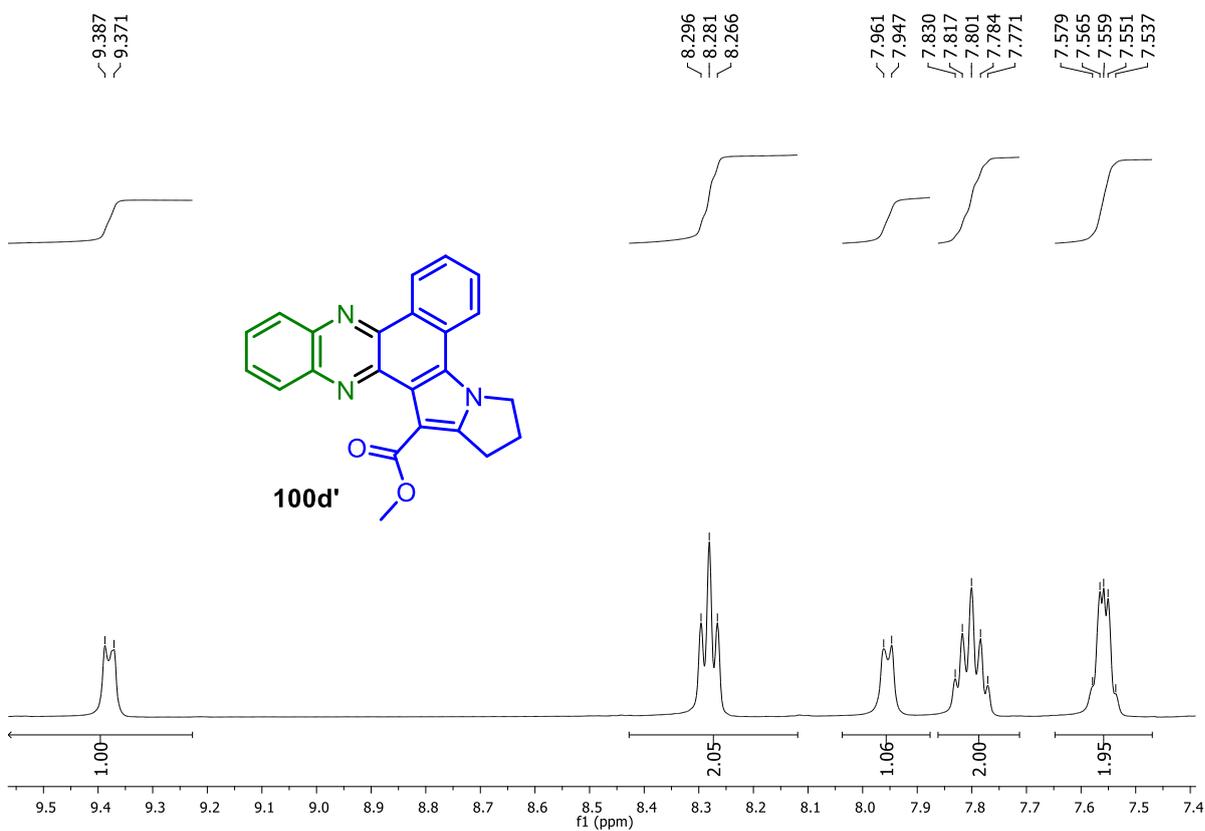


Figura A242. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100d'**.

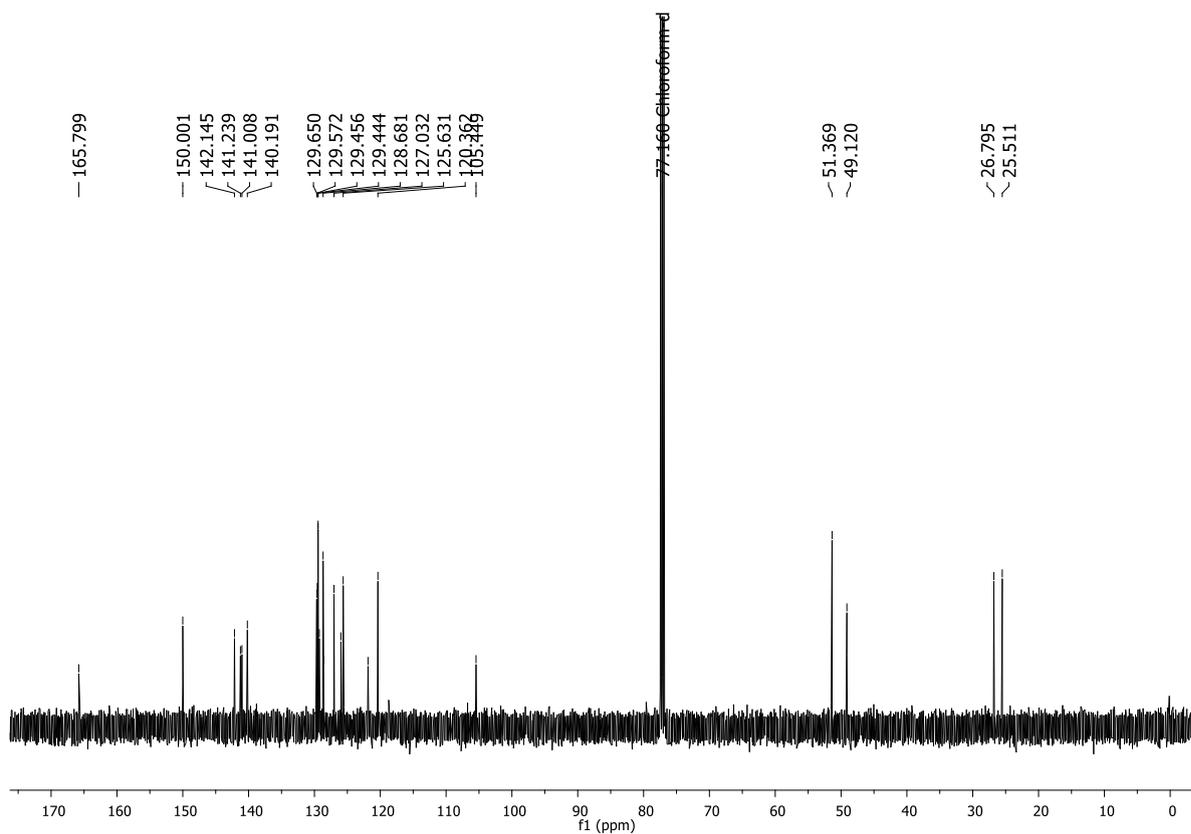


Figura A243. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100d'**.

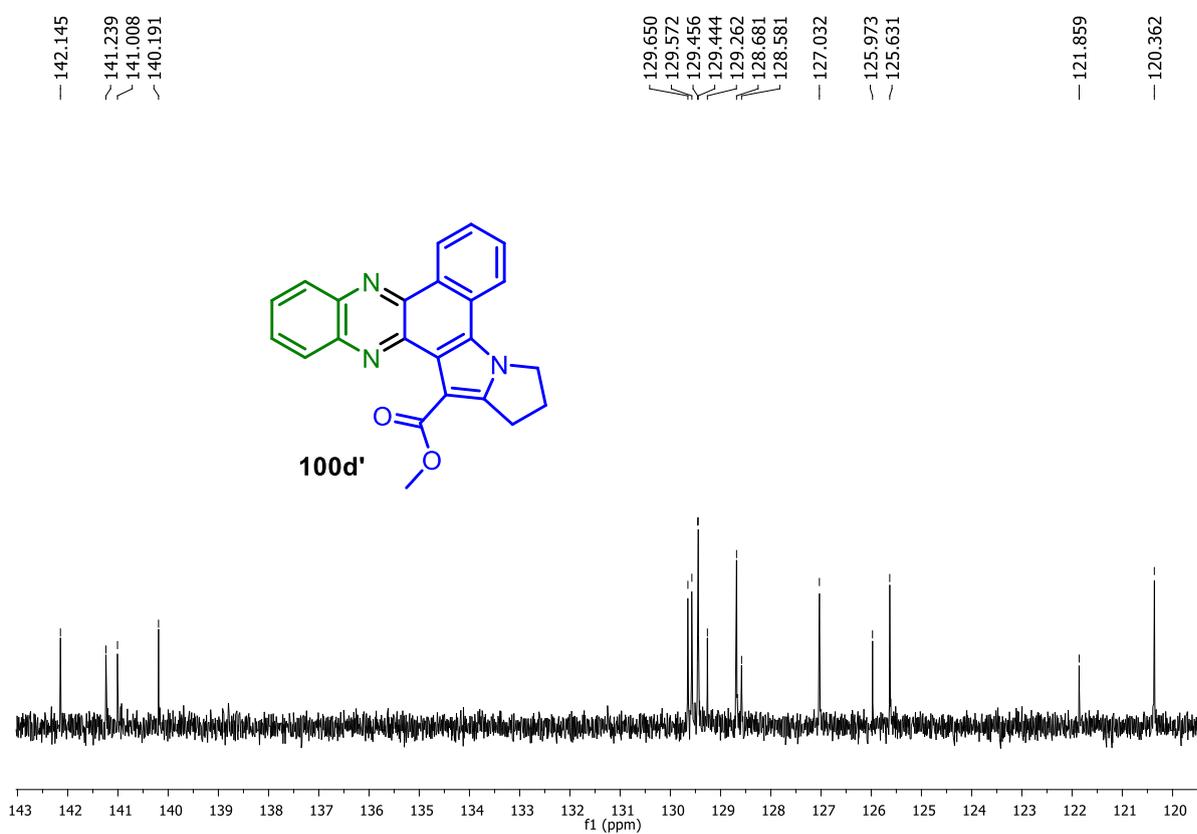


Figura A244. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100d'**.

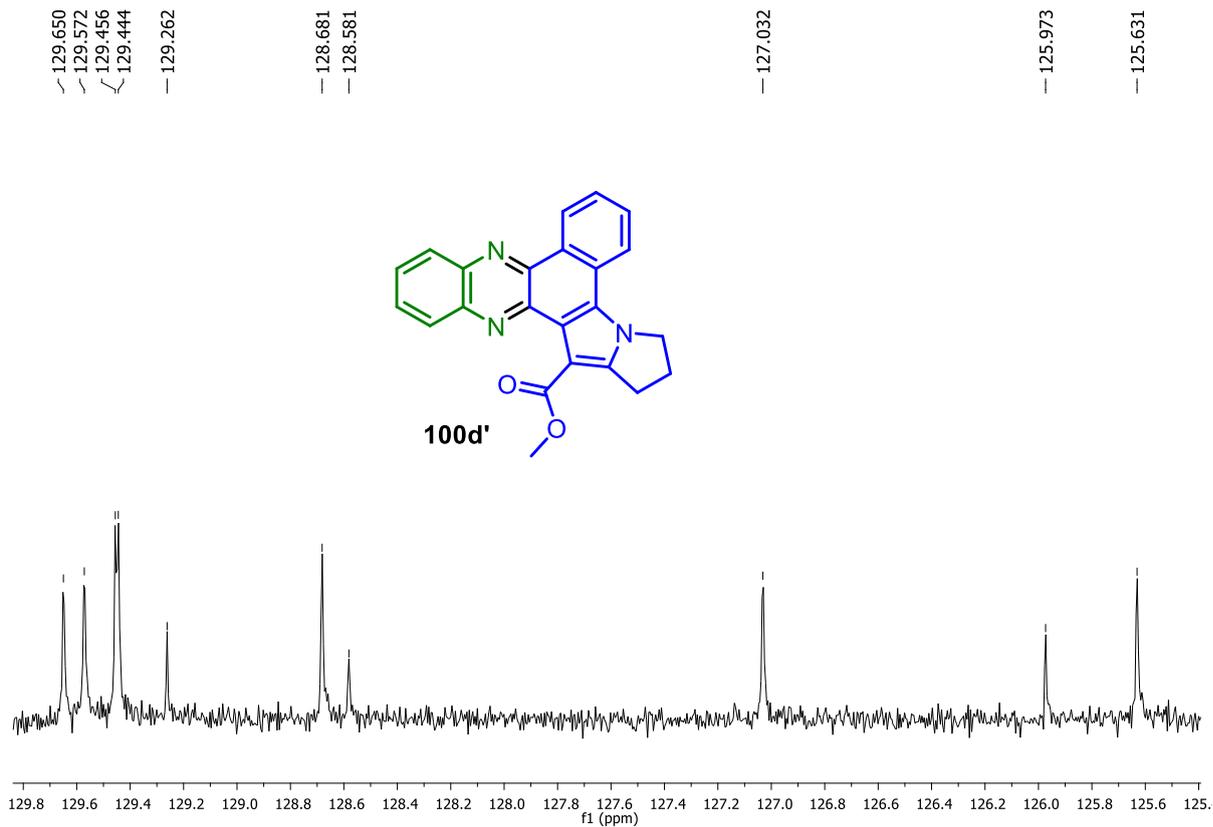


Figura A245. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **100d'**.

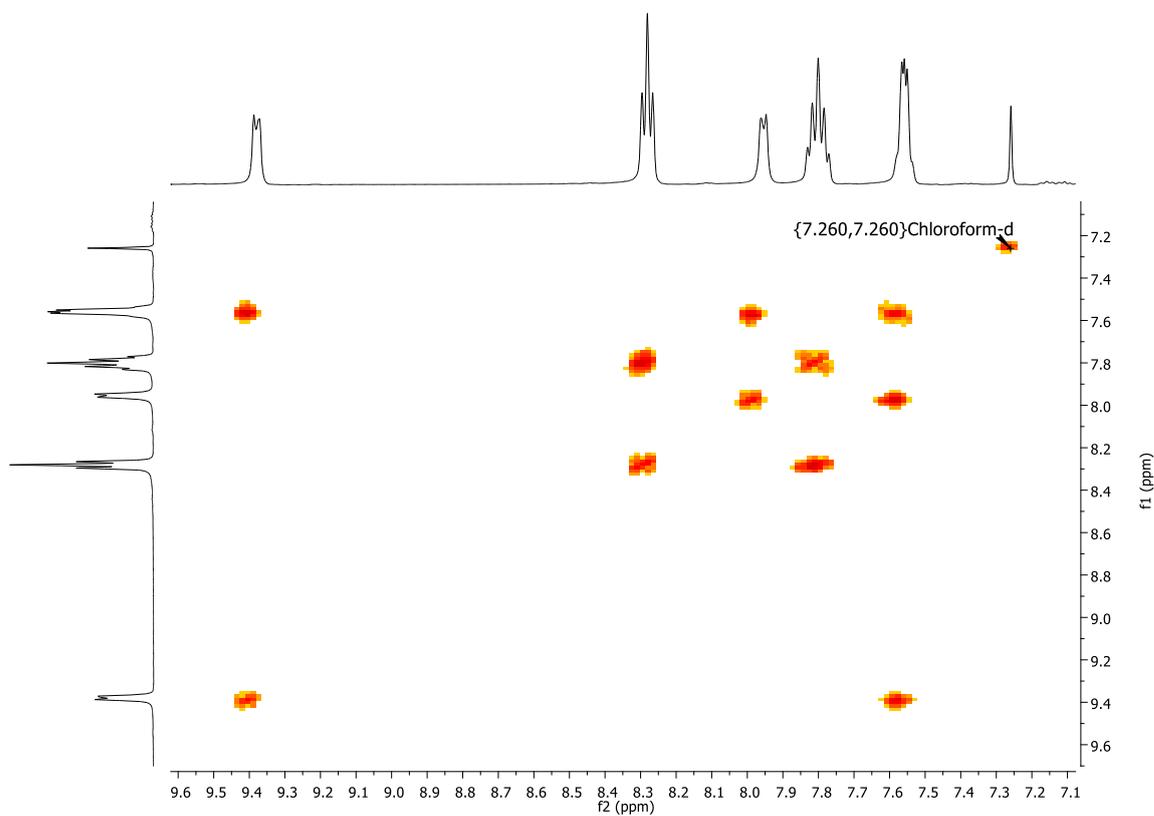


Figura A246. Expansão do mapa de contorno COSY ( $\text{CDCl}_3$ ) de **100d'**.

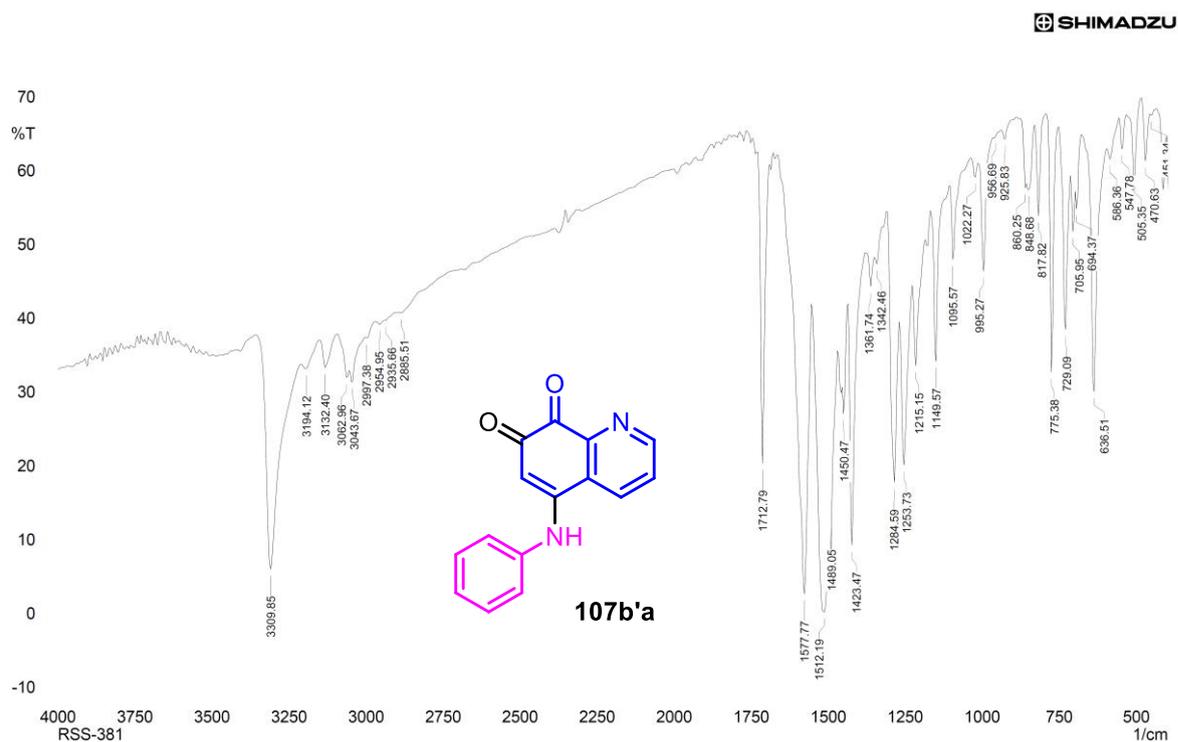


Figura A247. Espectro no IV (KBr) da 5-(fenilamino)quinolino-7,8-diona (**107b'a**).

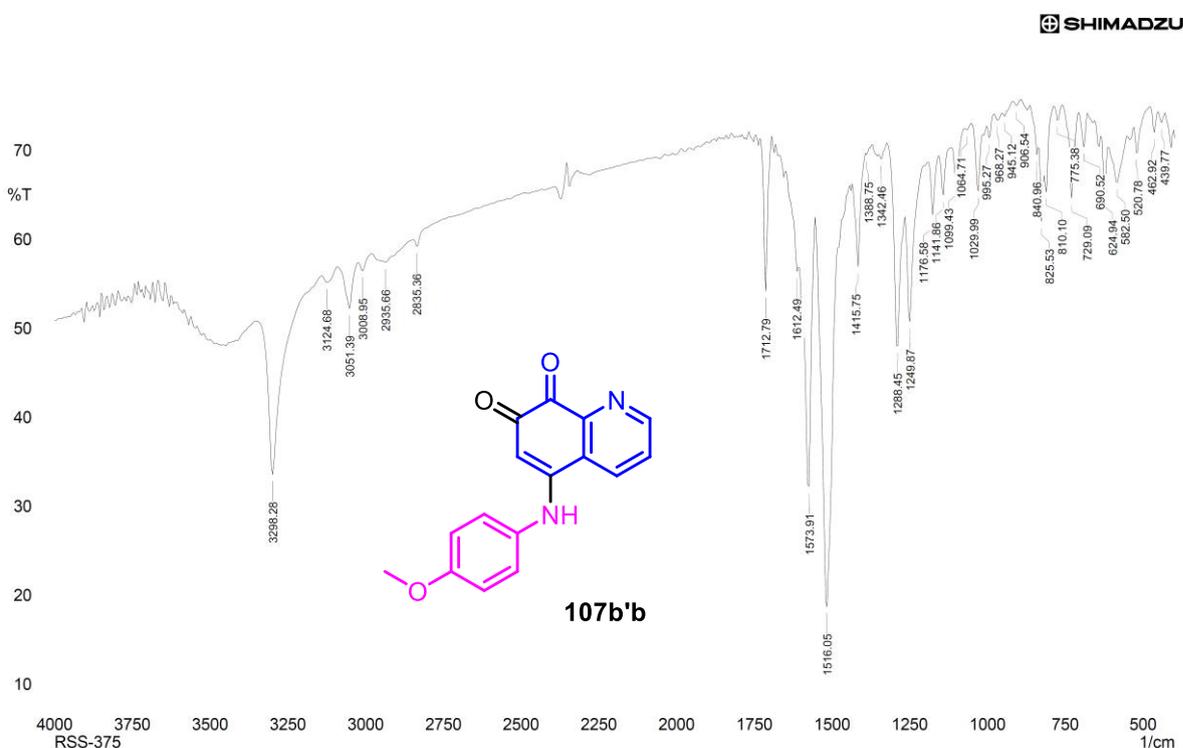


Figura A248. Espectro no IV (KBr) da 5-((4-metoxifenil)amino)quinolino-7,8-diona (**107b'b**).

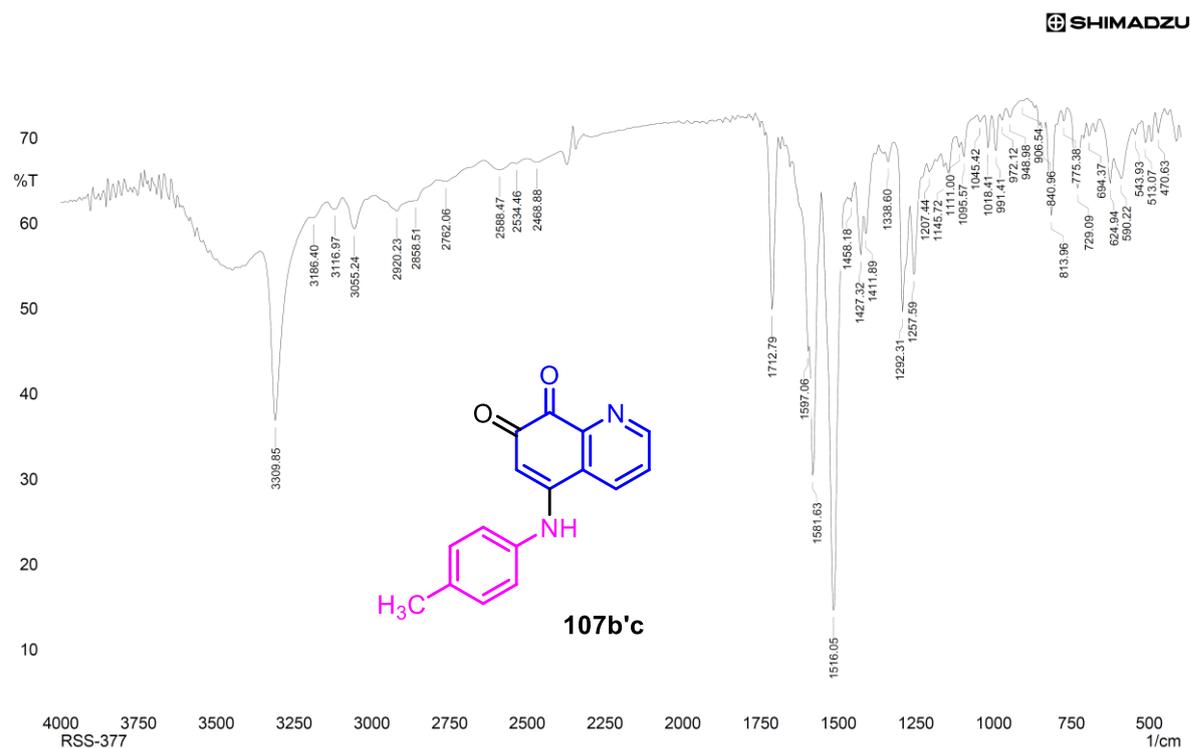


Figura A249. Espectro no IV (KBr) da 5-((4-metilfenil)amino)quinolino-7,8-diona (107b'c).

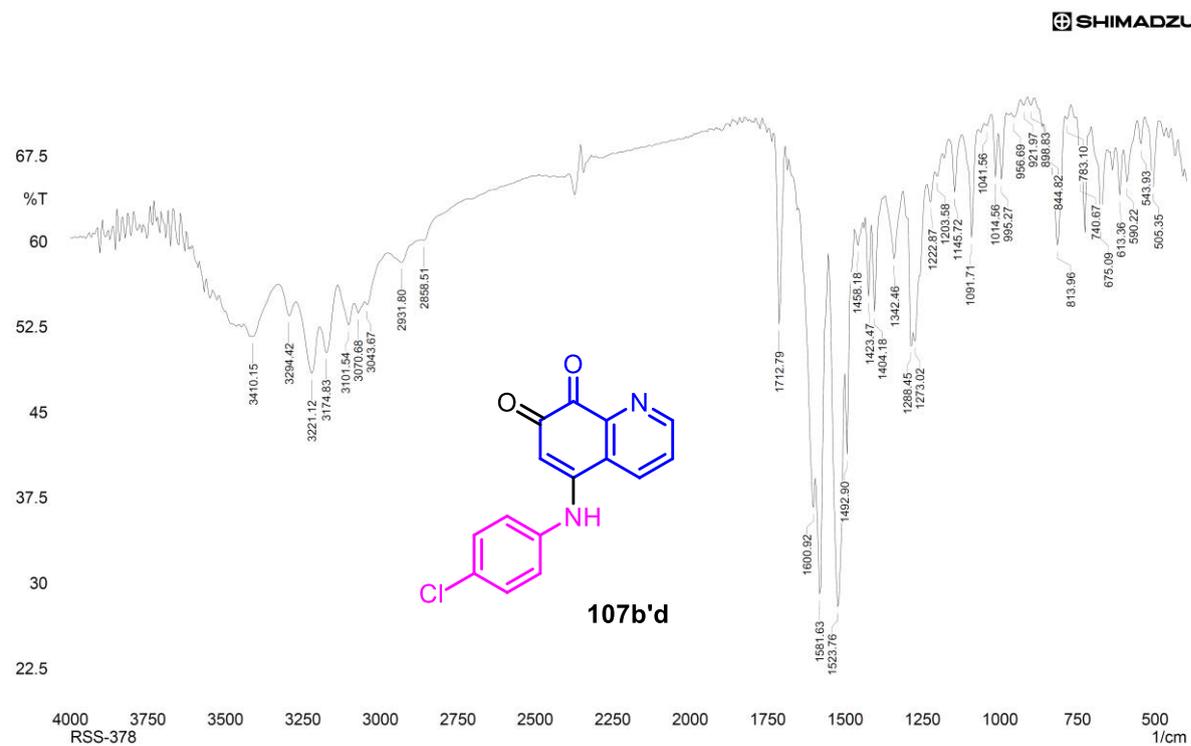


Figura A250. Espectro no IV (KBr) da 5-((4-clorofenil)amino)quinolino-7,8-diona (107b'd).

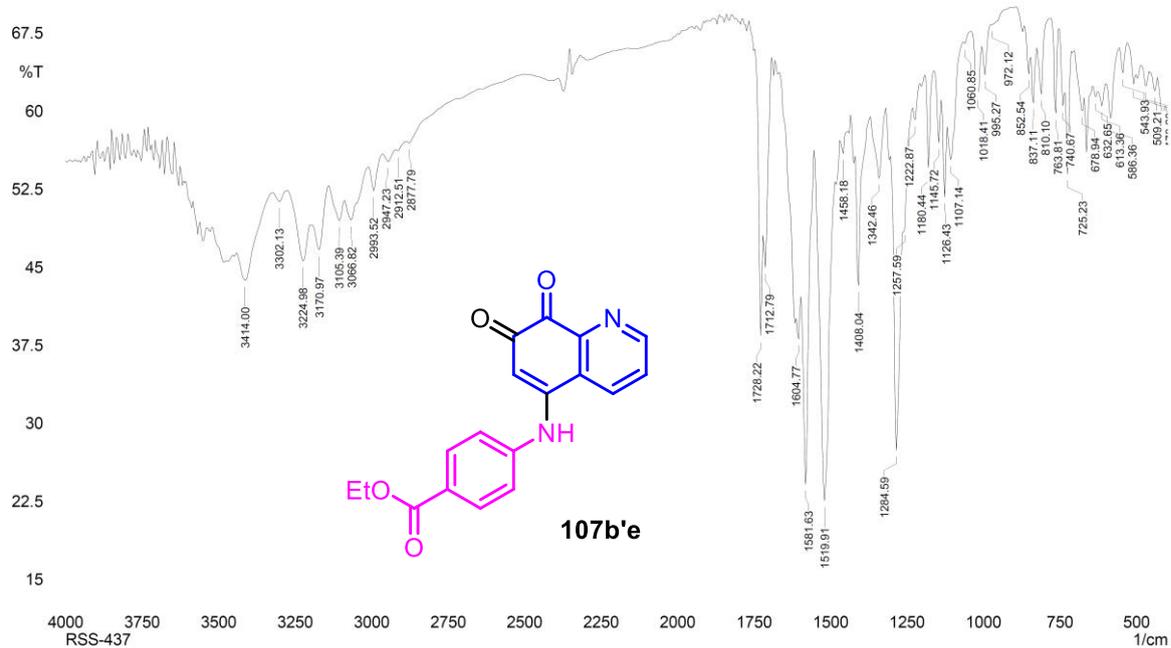


Figura A251. Espectro no IV (KBr) da 4-((7,8-dioxo-7,8-dihidroquinolin-5-il)amino)benzoato de etila (**107b'e**).

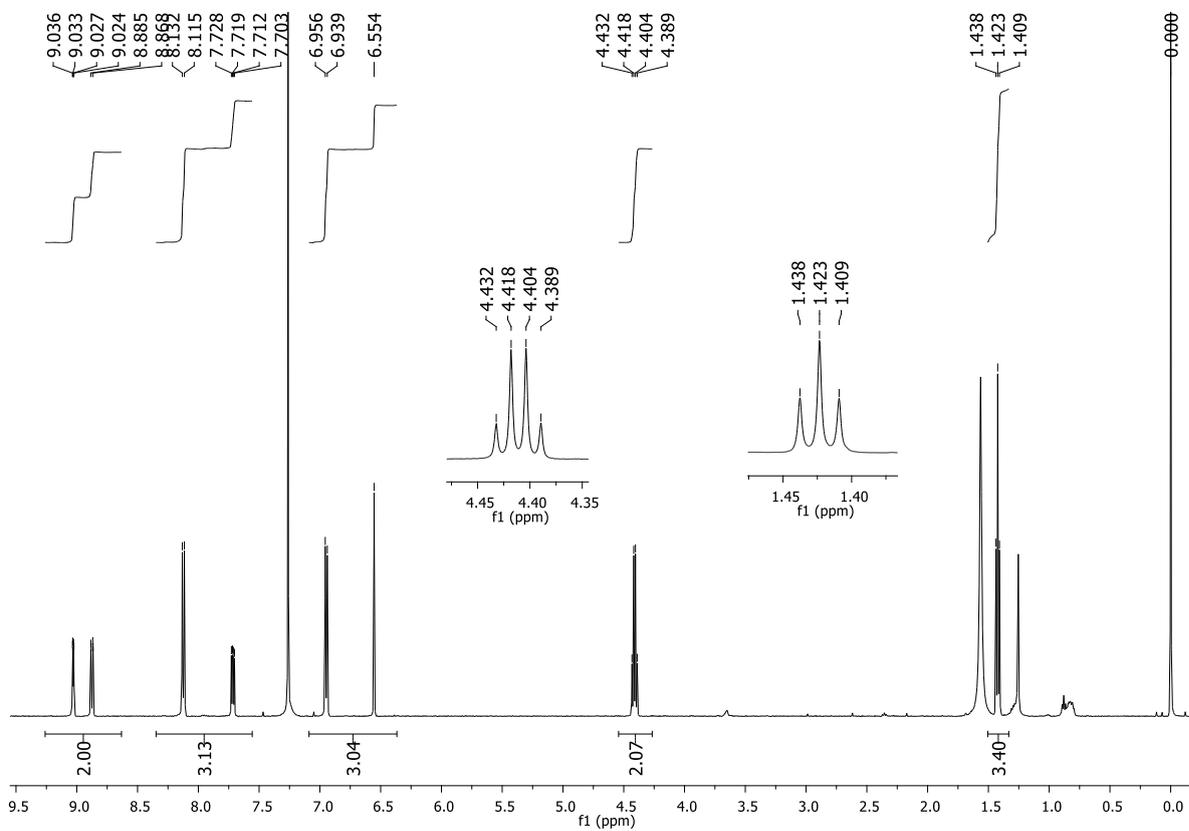


Figura A252. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **107b'e**.

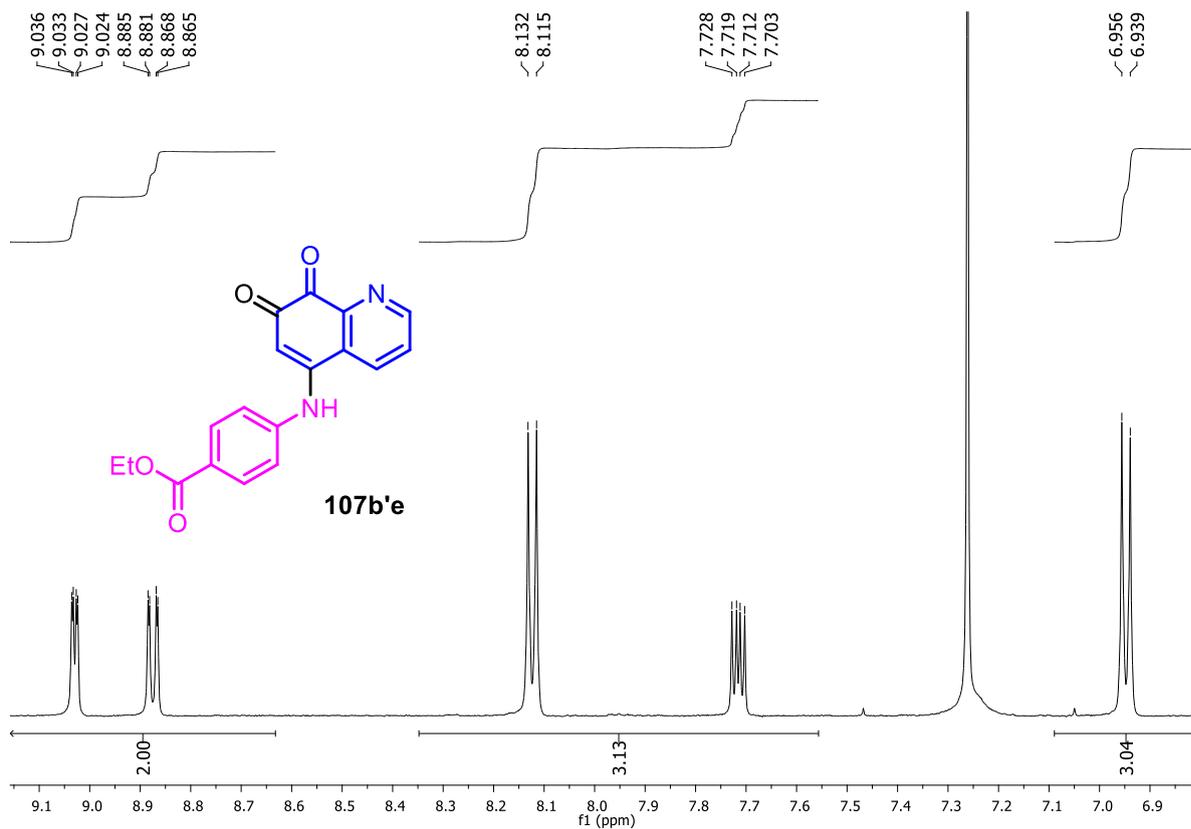


Figura A253. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **107b'e**.

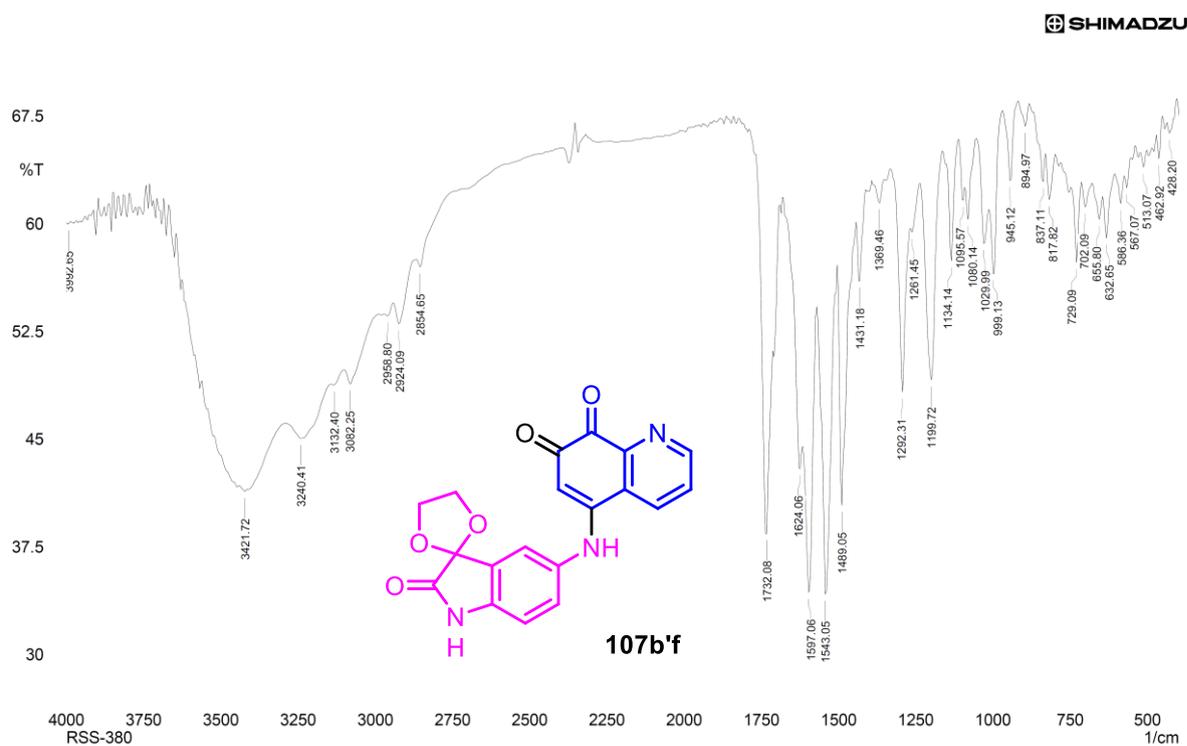


Figura A254. Espectro no IV (KBr) da 5-((2-oxospiro[indolino-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)amino)quinolino-7,8-diona (**107b'f**).

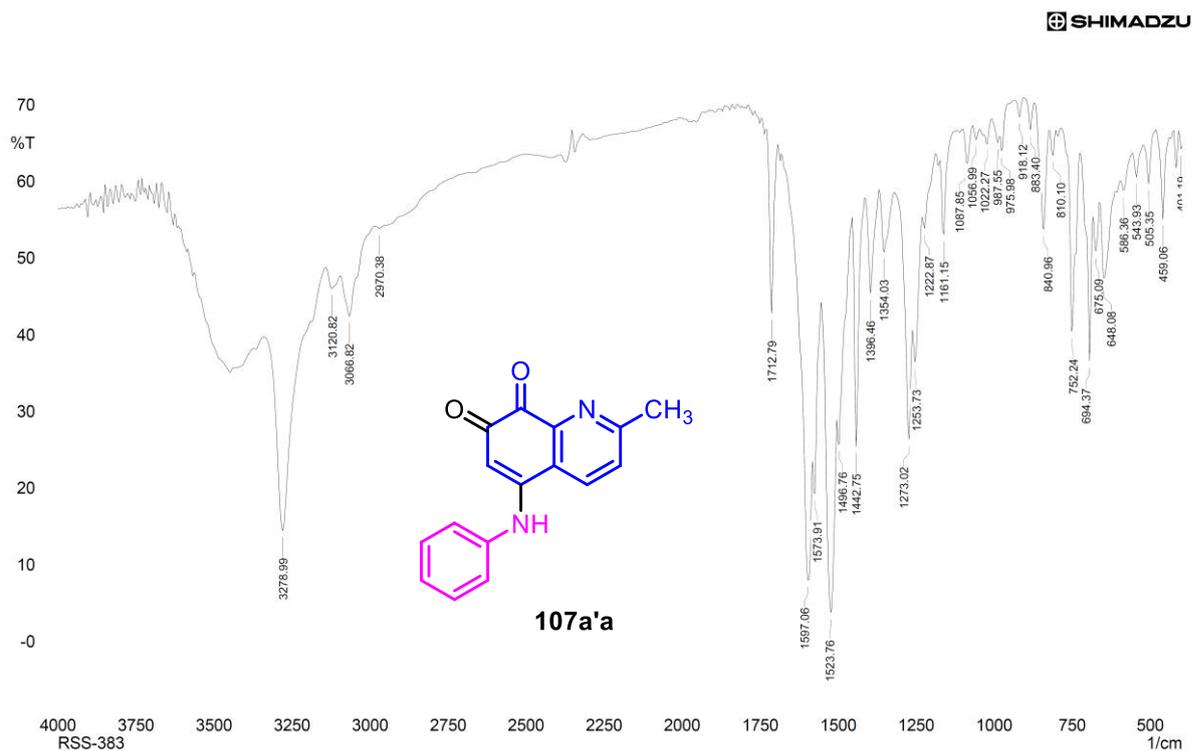


Figura A255. Espectro no IV (KBr) da 2-metil-5-(fenilamino)quinolino-7,8-diona (107a'a).

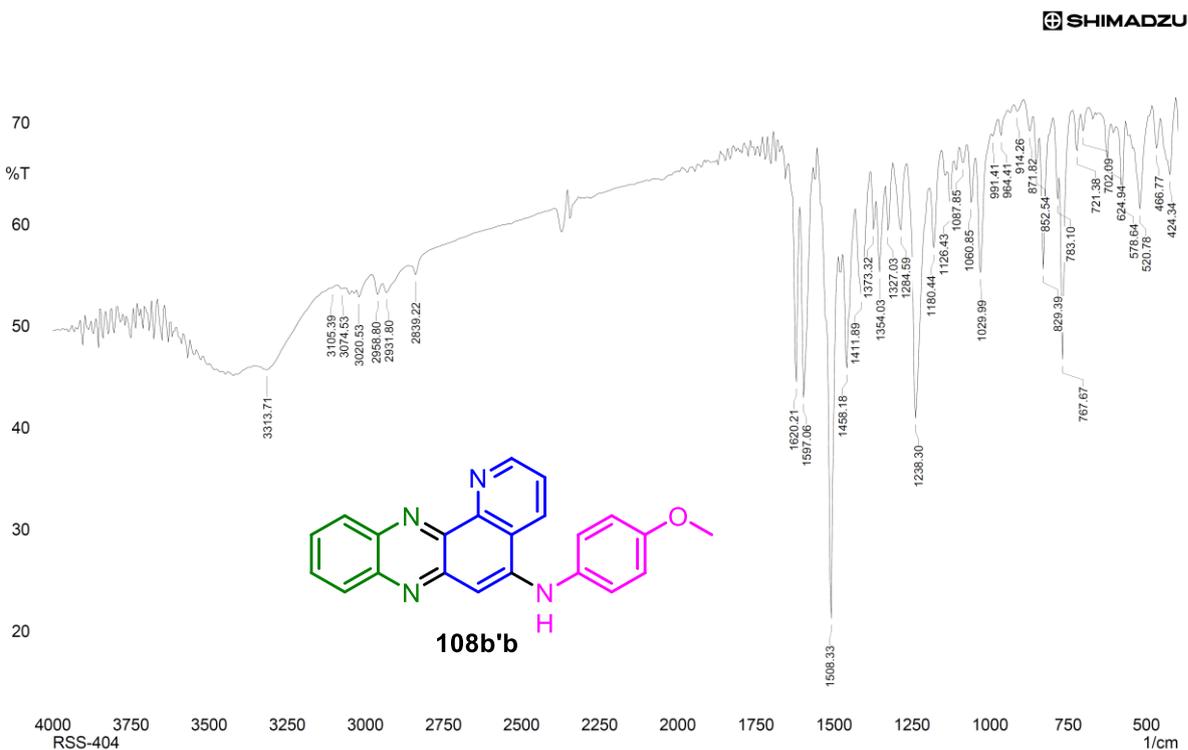


Figura A256. Espectro no IV (KBr) da N-(4-metoxifenil)pirido[2,3-a]fenazin-5-amina (108b'b).

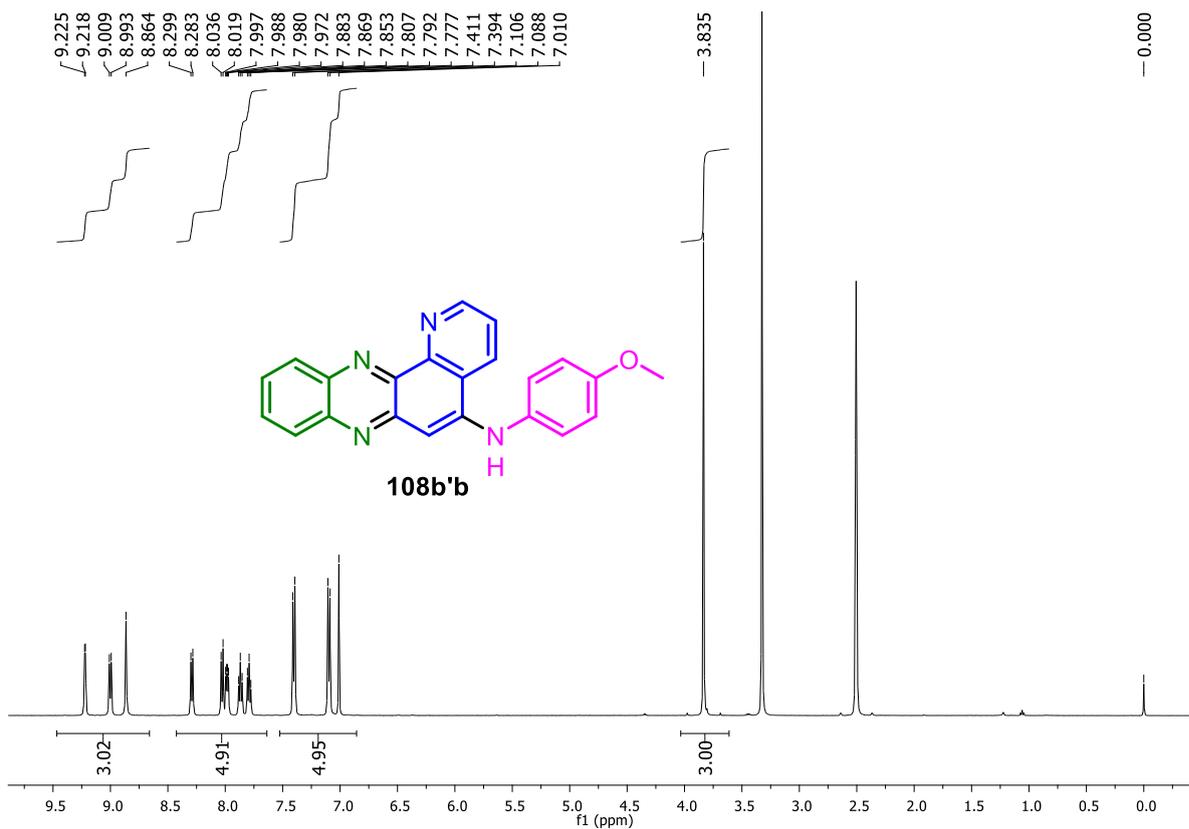


Figura A257. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108b'b**.

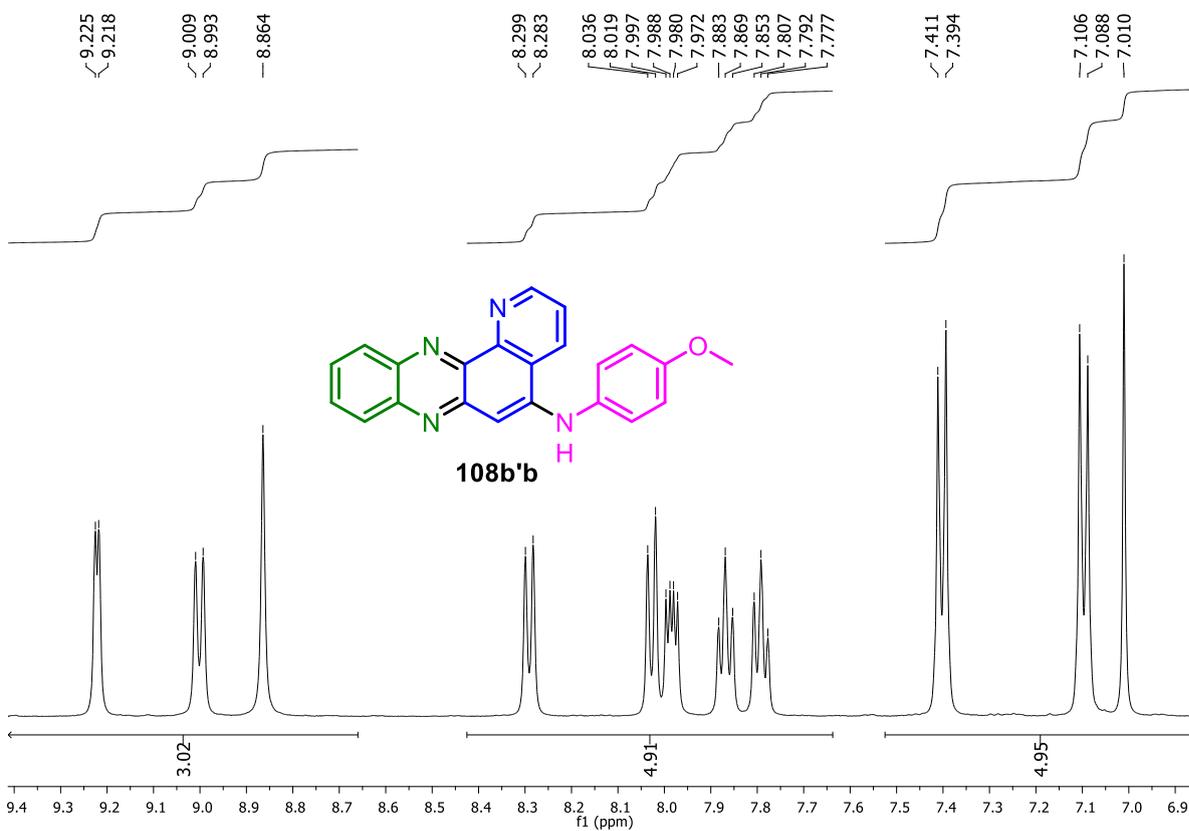


Figura A258. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108b'b**.

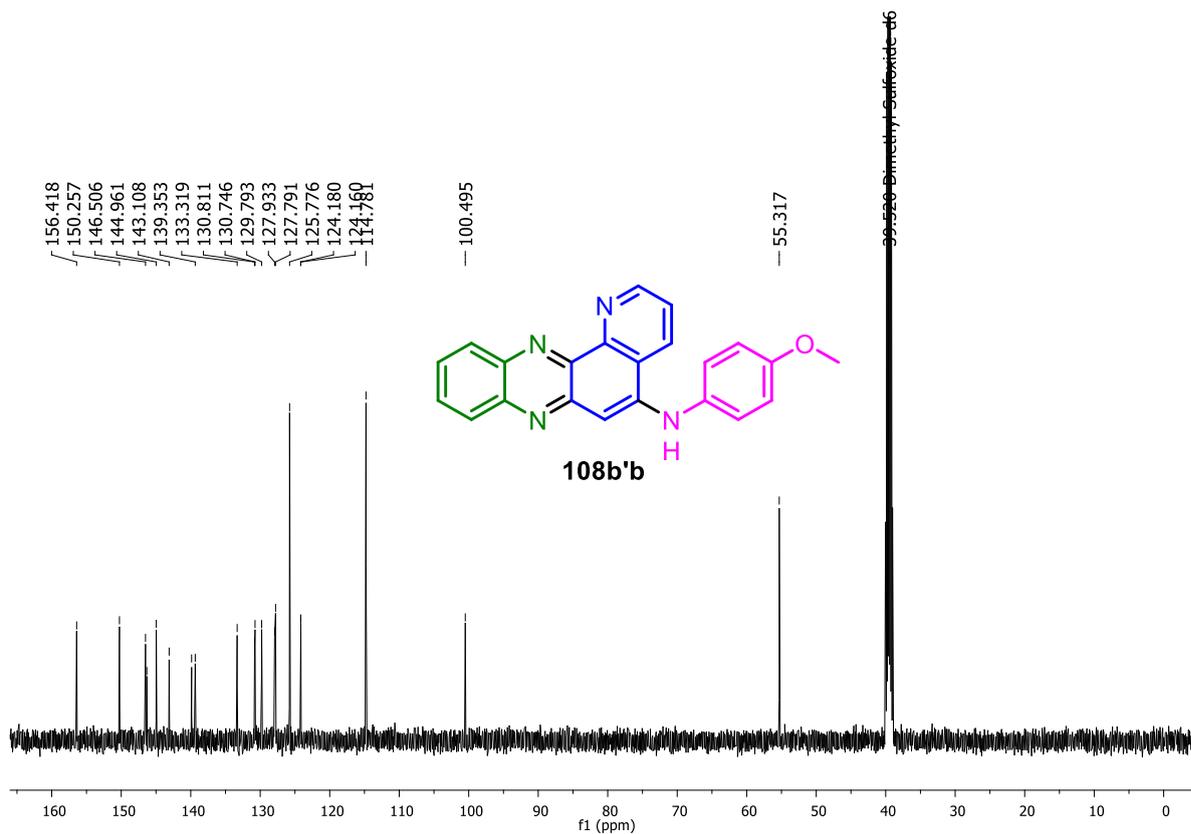


Figura A259. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108b'b**.

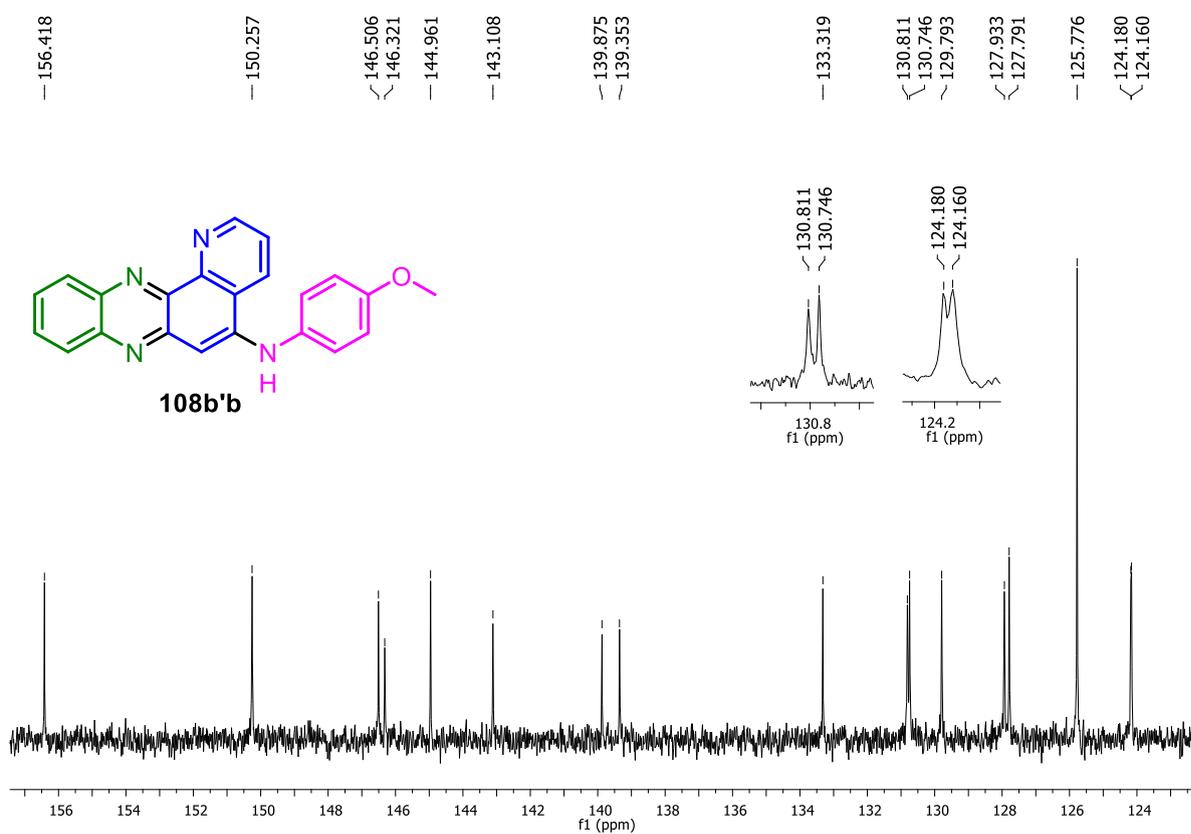


Figura A260. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108b'b**.

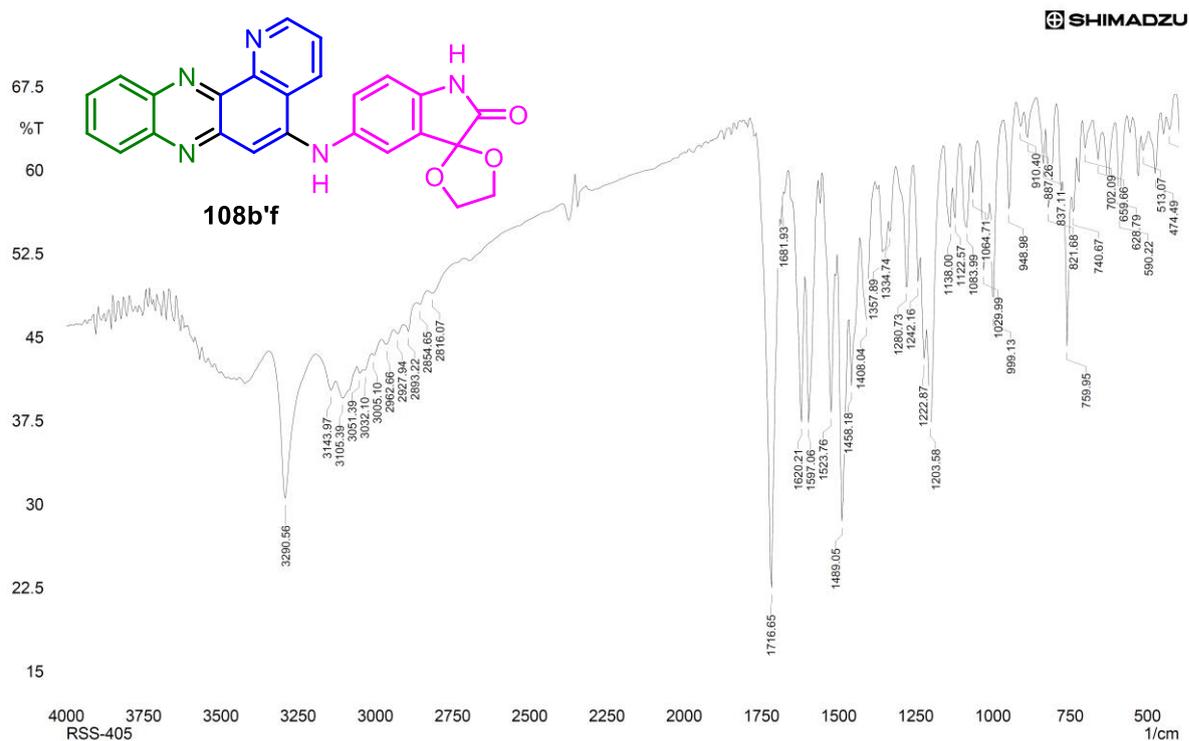


Figura A261. Espectro no IV (KBr) da 5-(pirido[2,3-a]fenazin-5-ilamino)spiro[indolino-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-ona (**108b'f**).

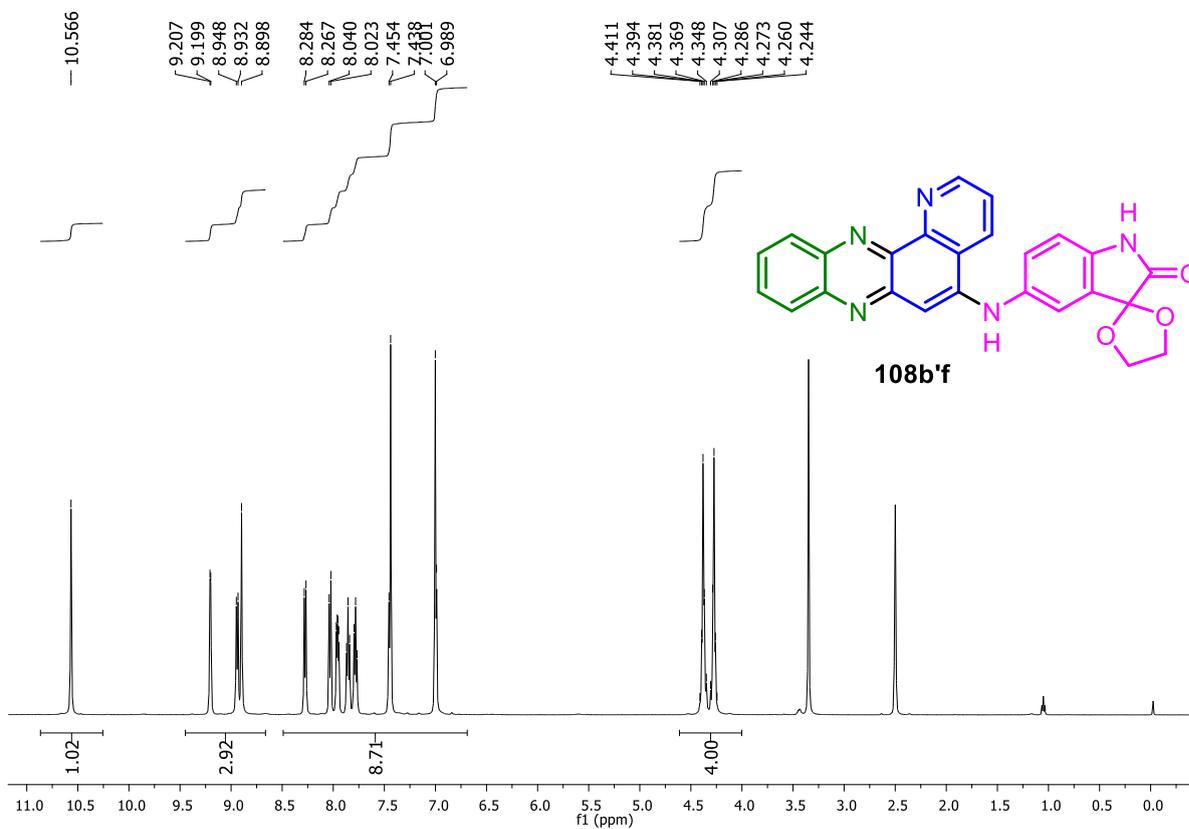


Figura A262. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108b'f**.

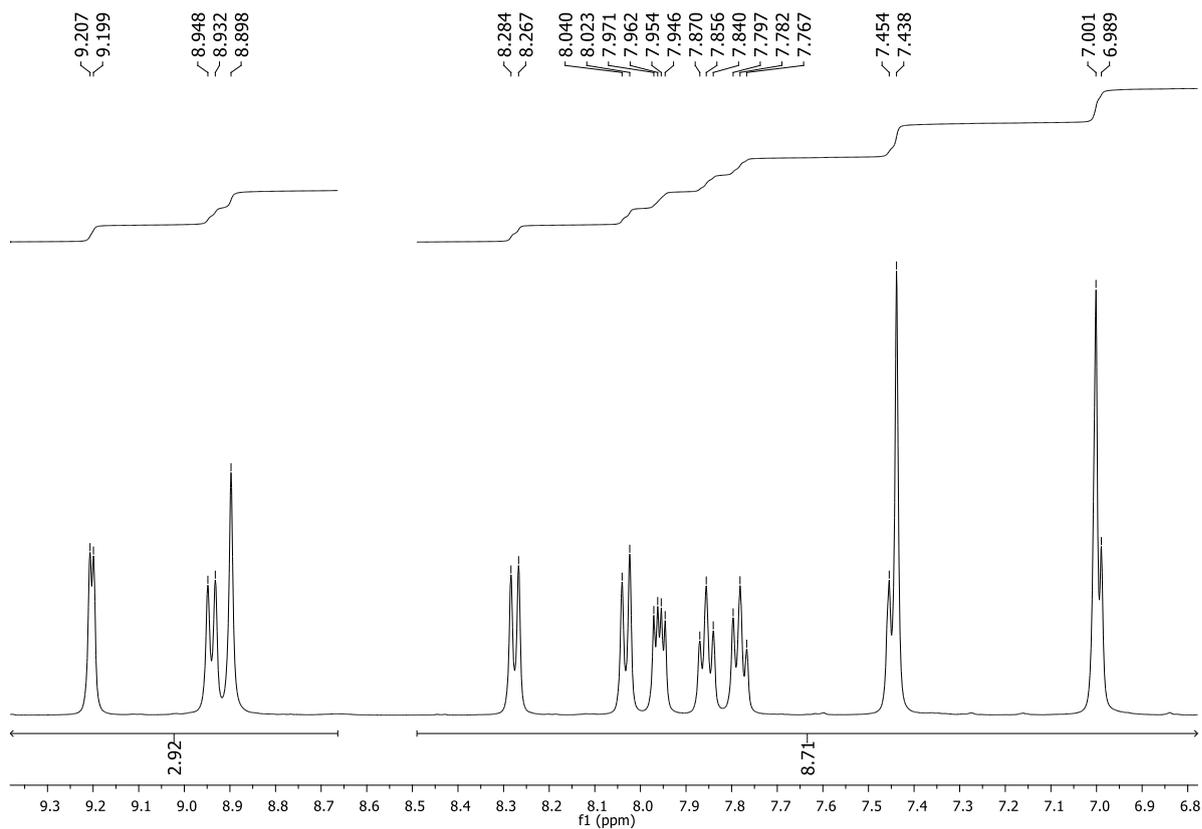


Figura A263. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108b'f**.

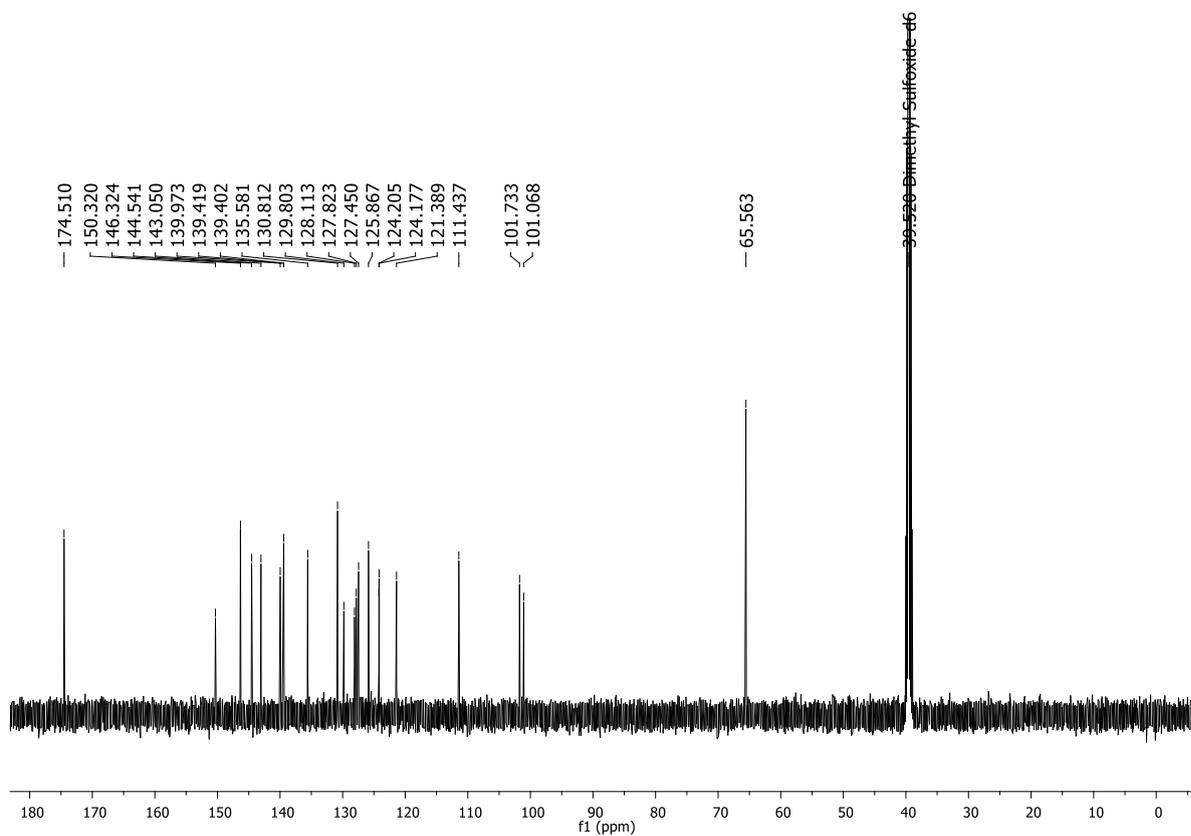


Figura A264. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108b'f**.

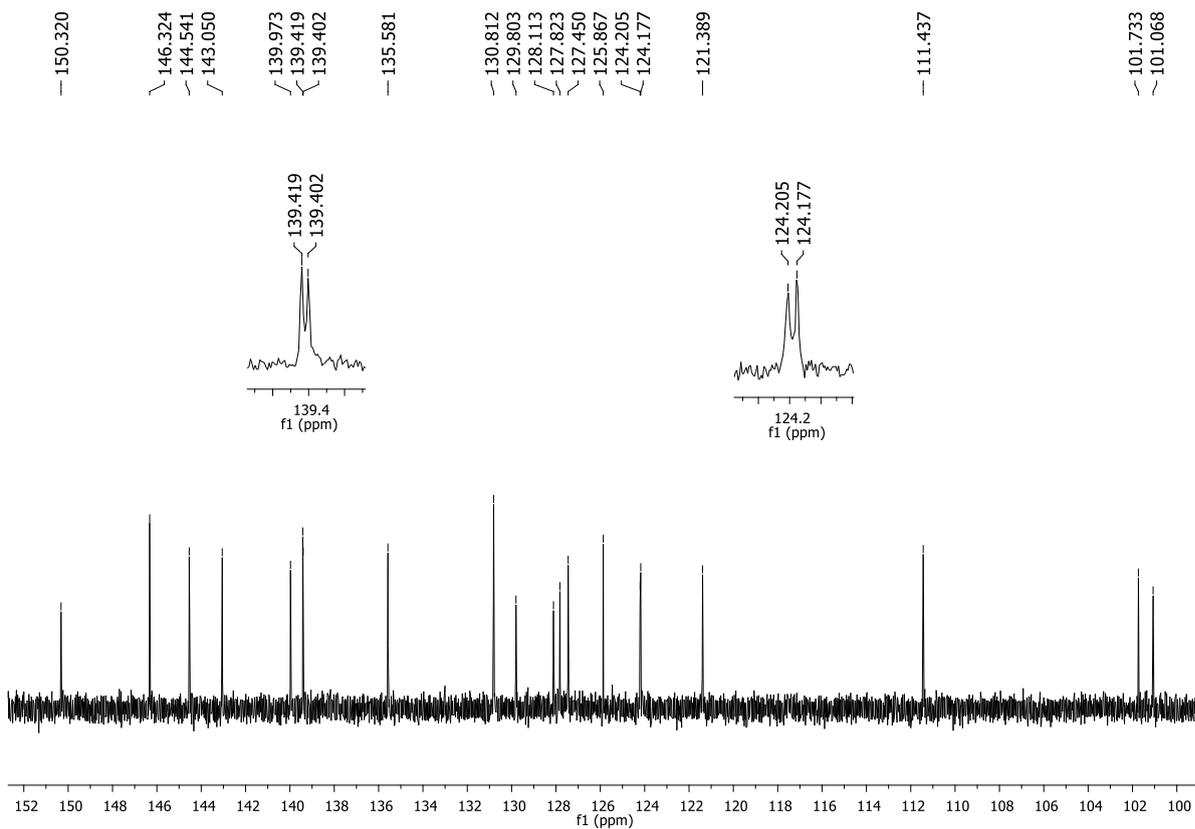


Figura A265. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **108b'f**.

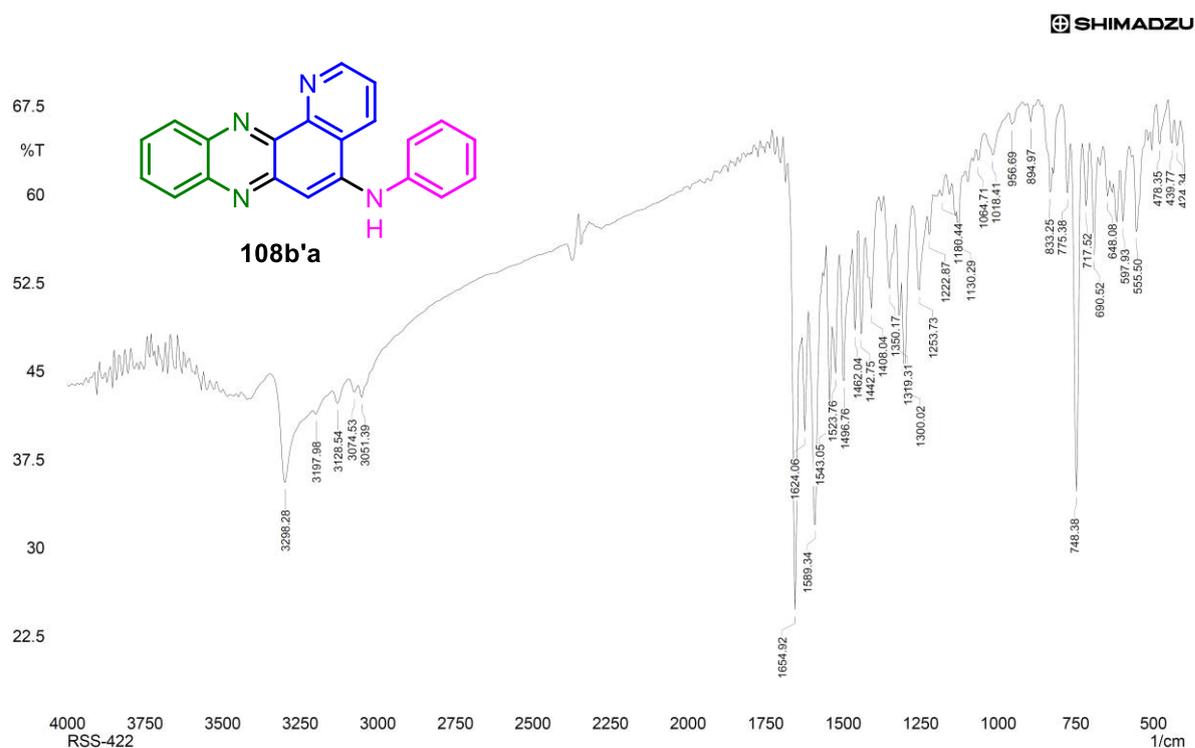


Figura A266. Espectro no IV (KBr) da *N*-fenilpirido[2,3-*a*]fenazin-5-amina (**108b'a**).

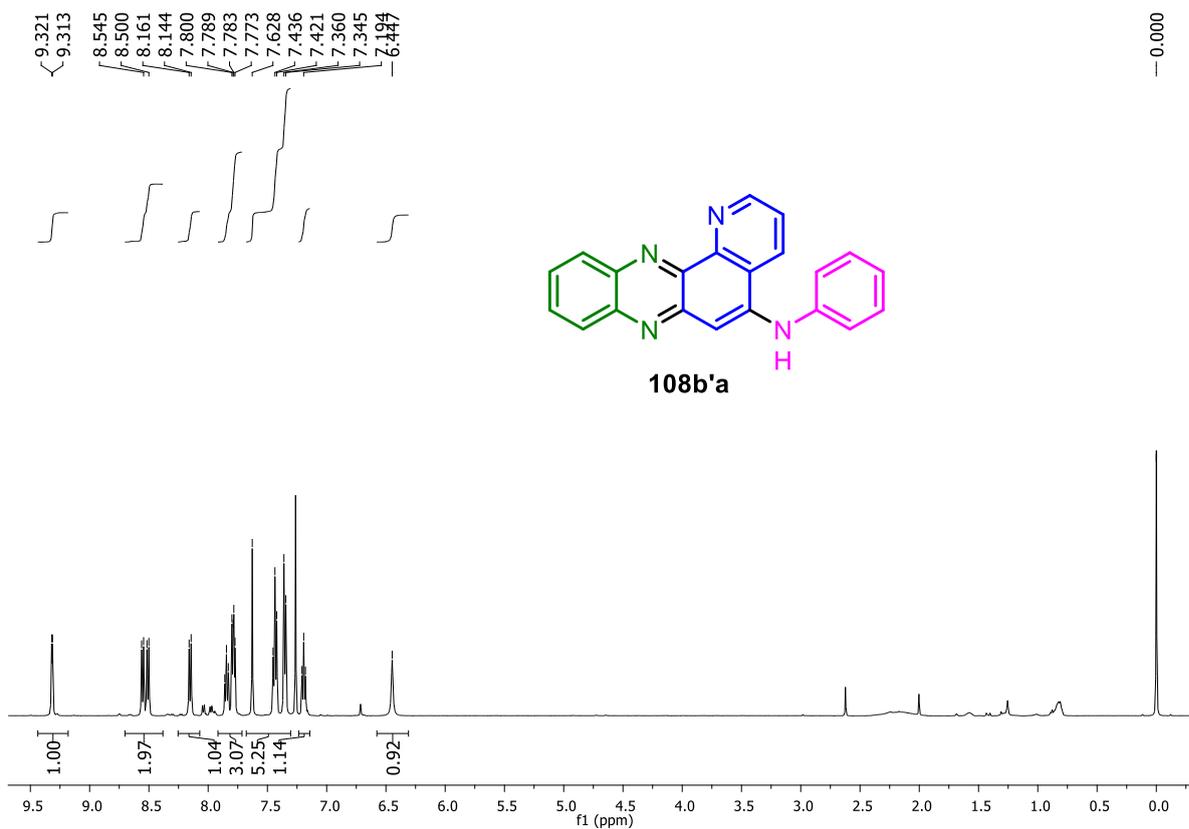


Figura A267. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **108b'a**.

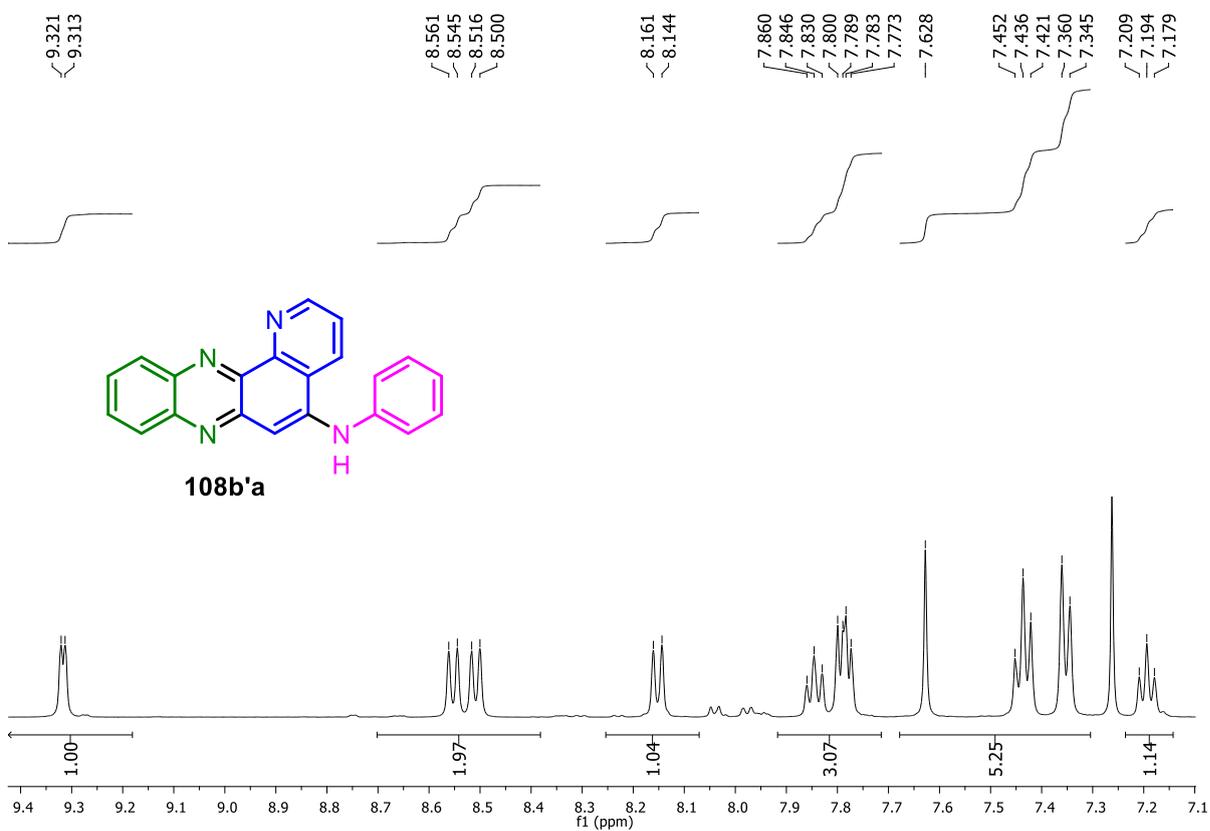


Figura A268. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **108b'a**.

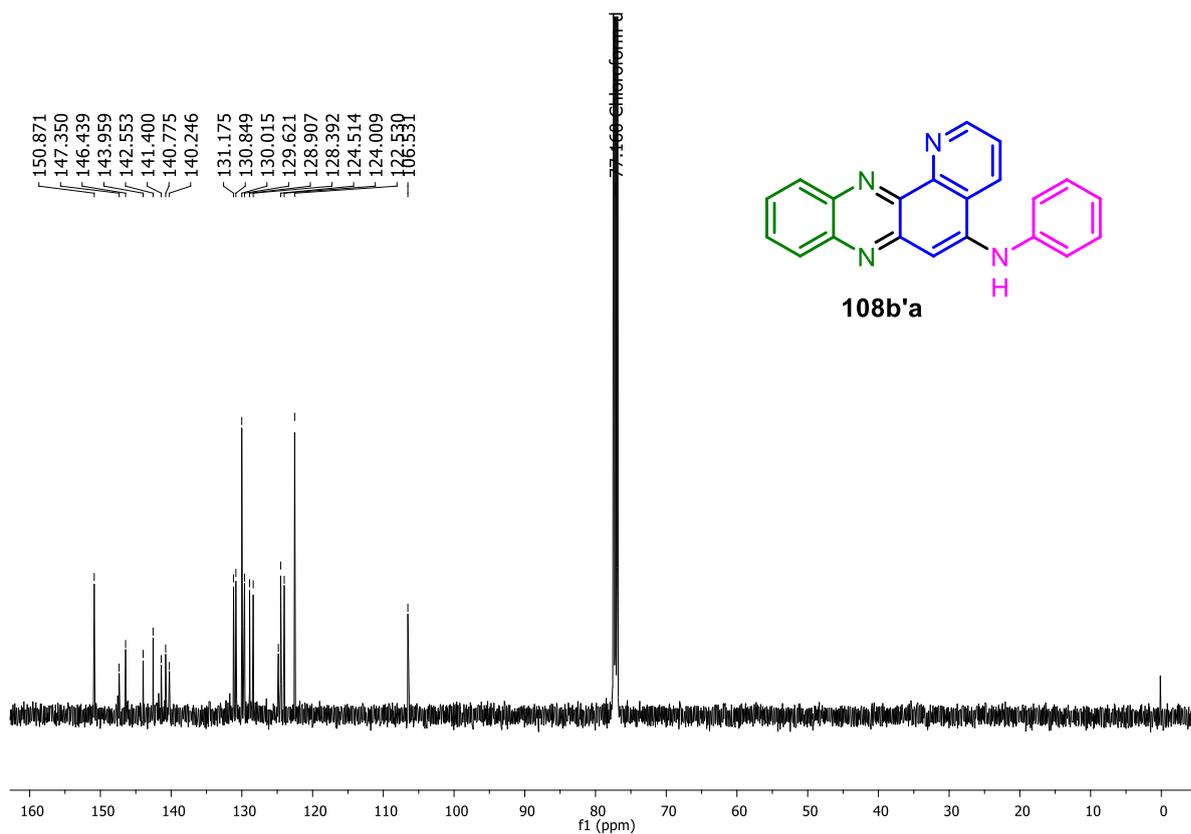


Figura A269. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 108b'a.

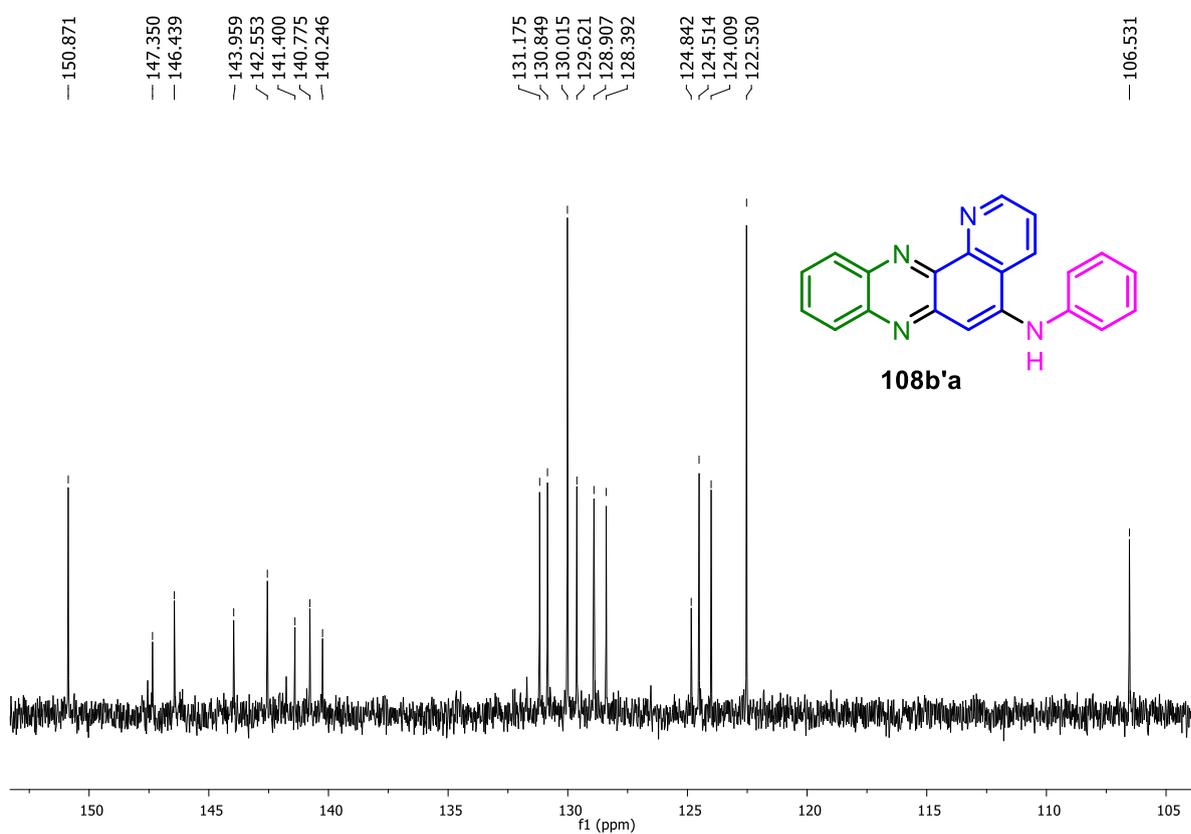


Figura A270. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 108b'a.

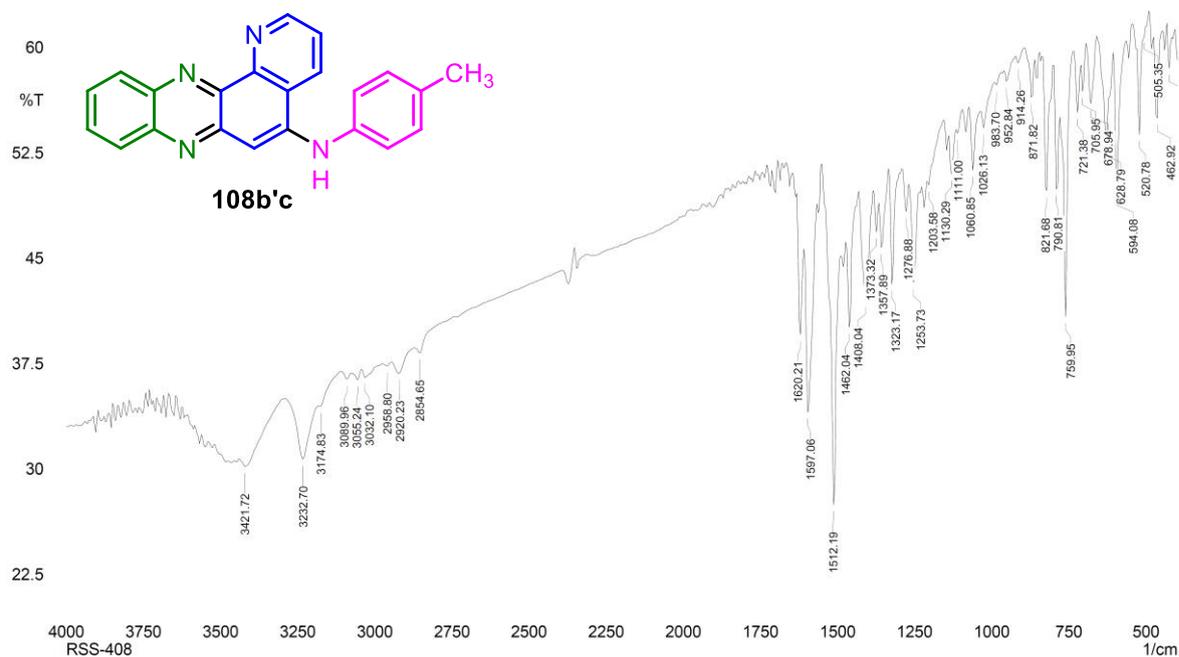


Figura A271. Espectro no IV (KBr) da *N*-(4-metilfenil)pirido[2,3-*a*]fenazin-5-amina (108b'c).

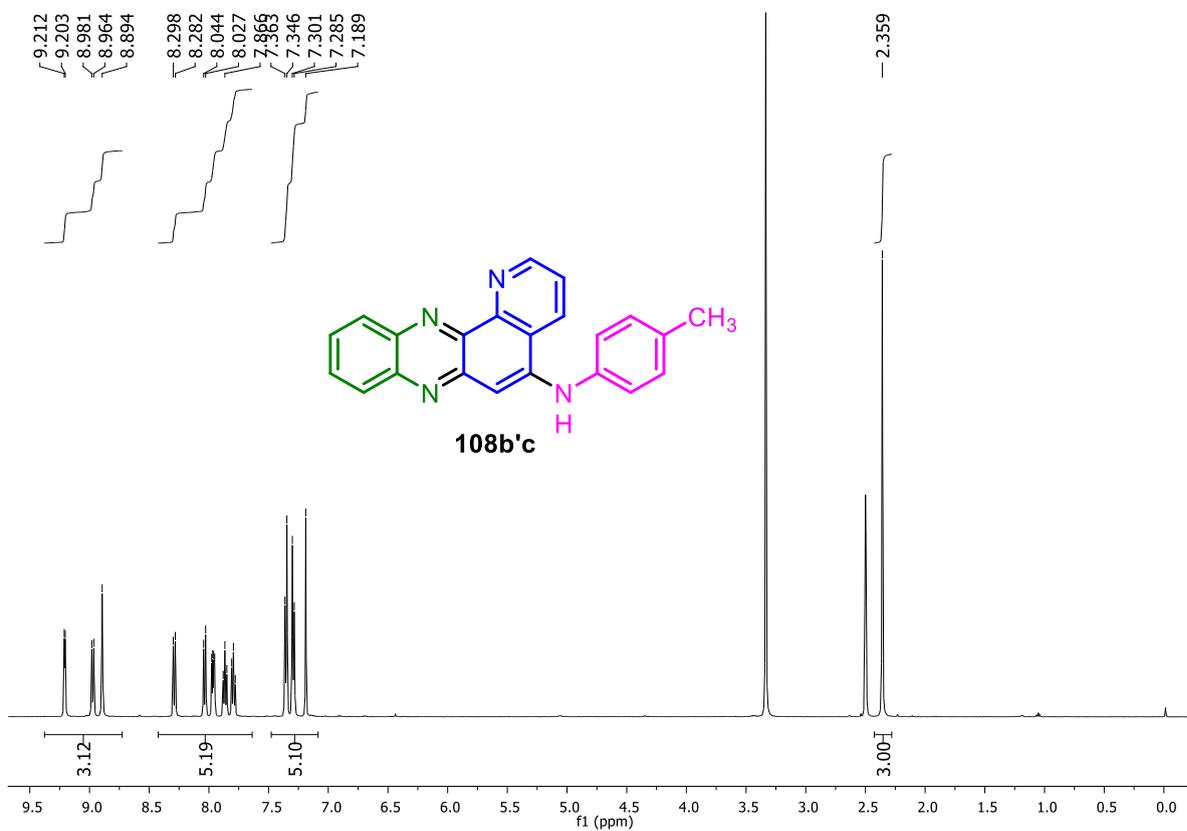


Figura A272. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 108b'c.

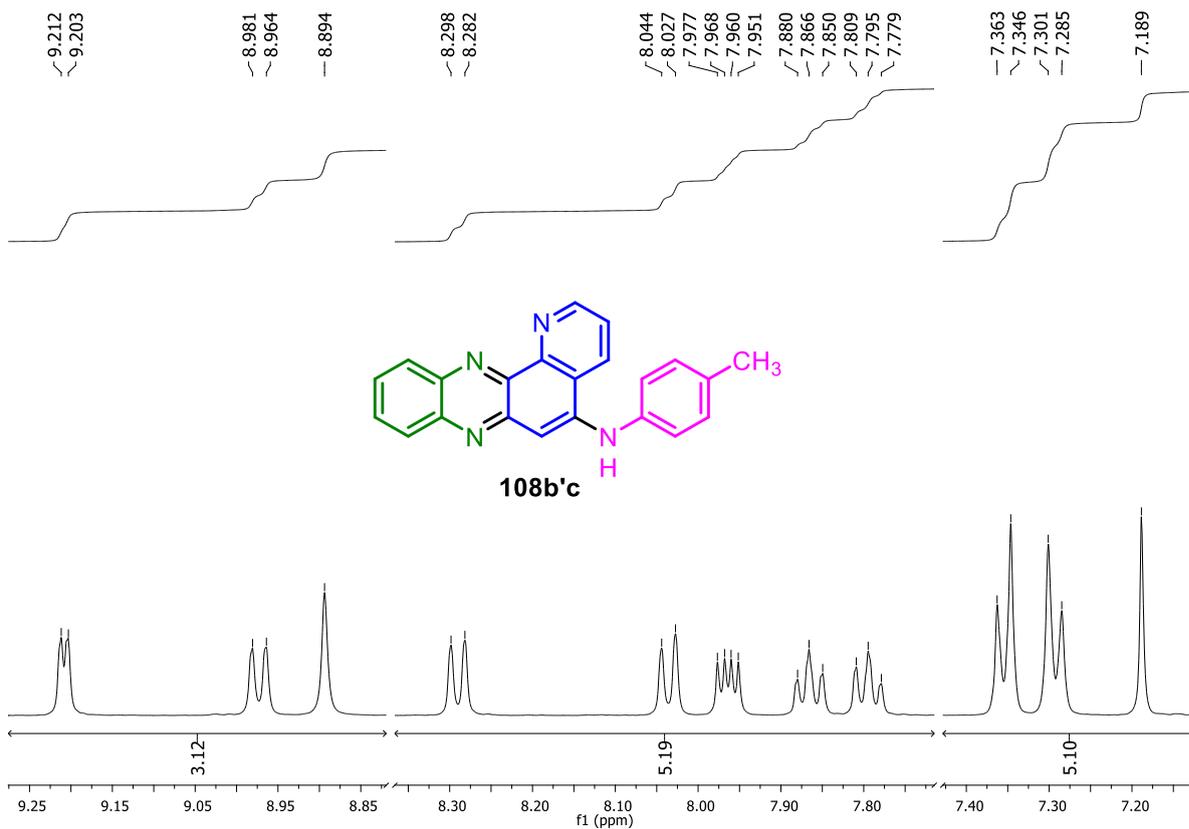


Figura A273. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **108b'c**.

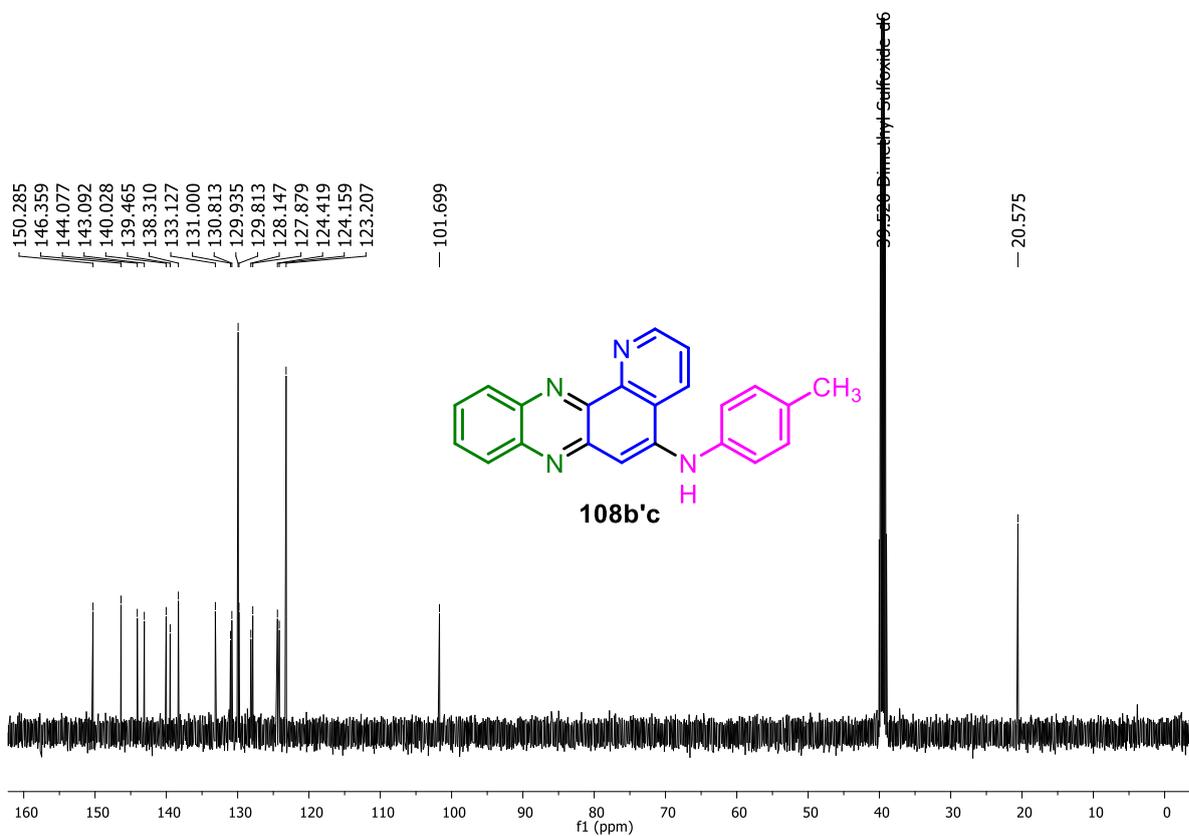


Figura A274. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **108b'c**.

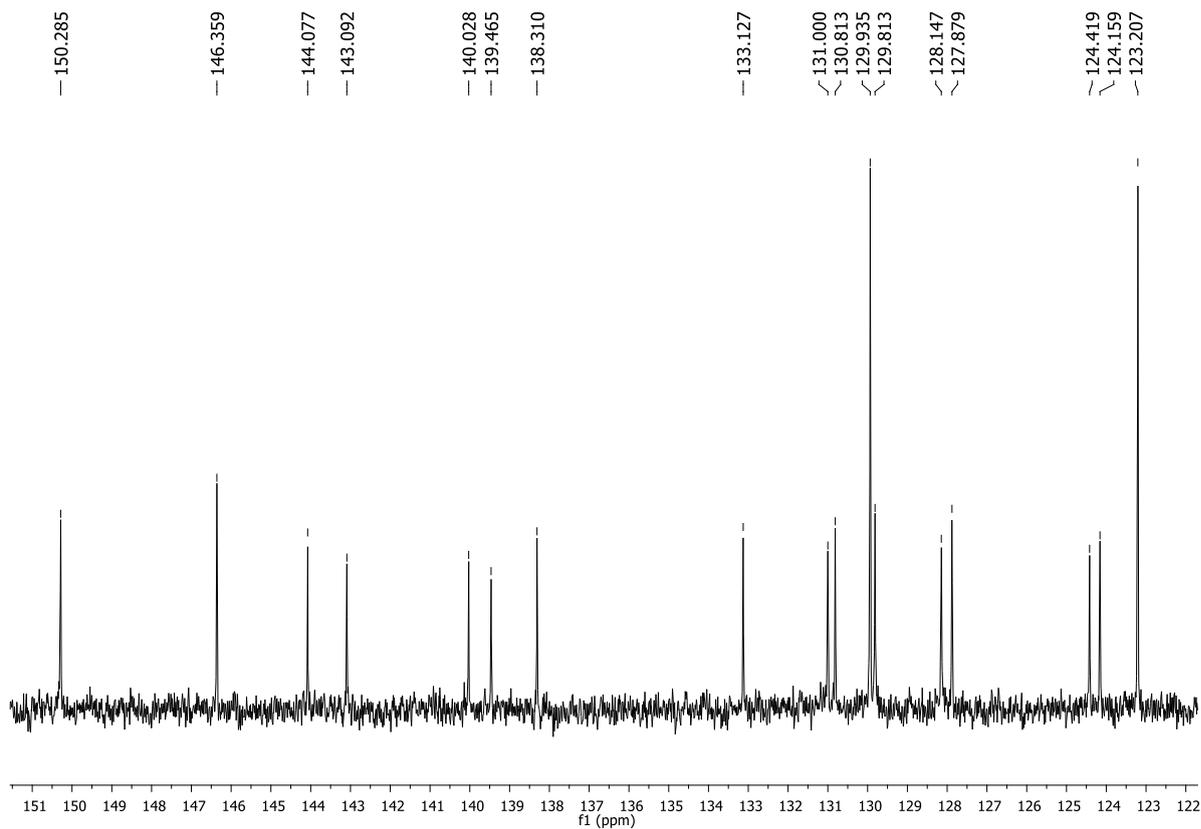


Figura A275. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **39c**.

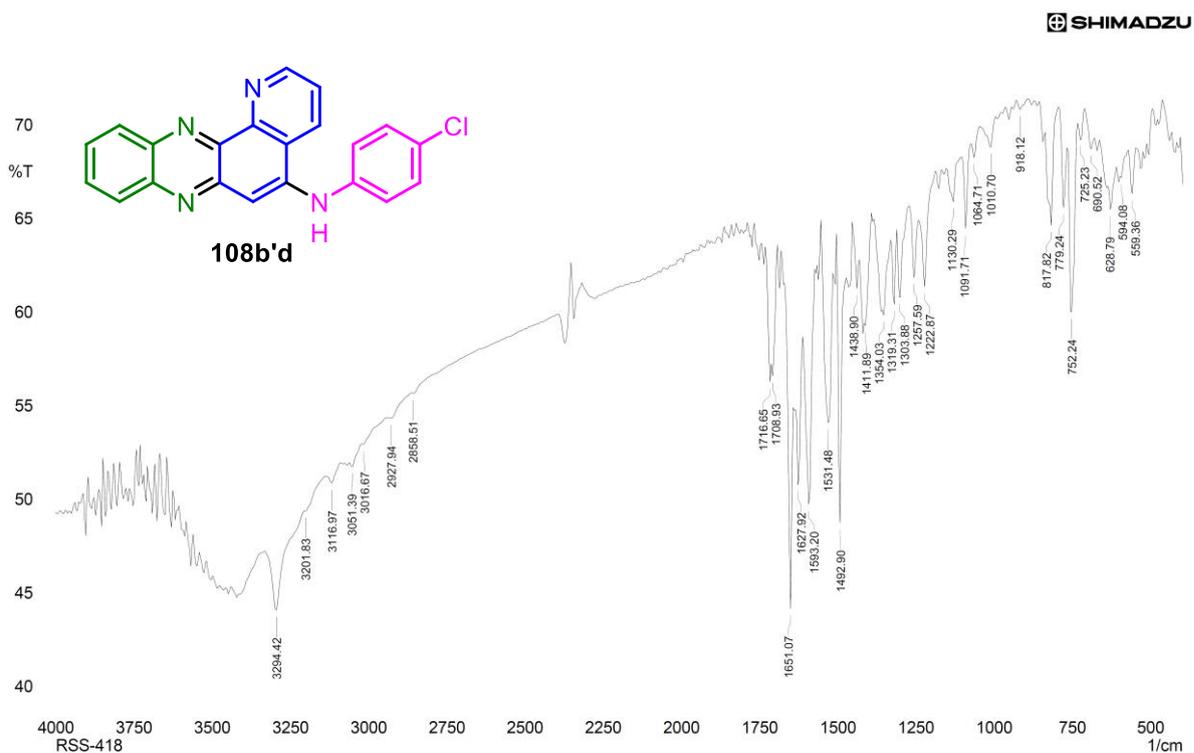


Figura A276. Espectro no IV (KBr) da *N*-(4-clorofenil)pirido[2,3-*a*]fenazina-5-amina (**108b'd**).

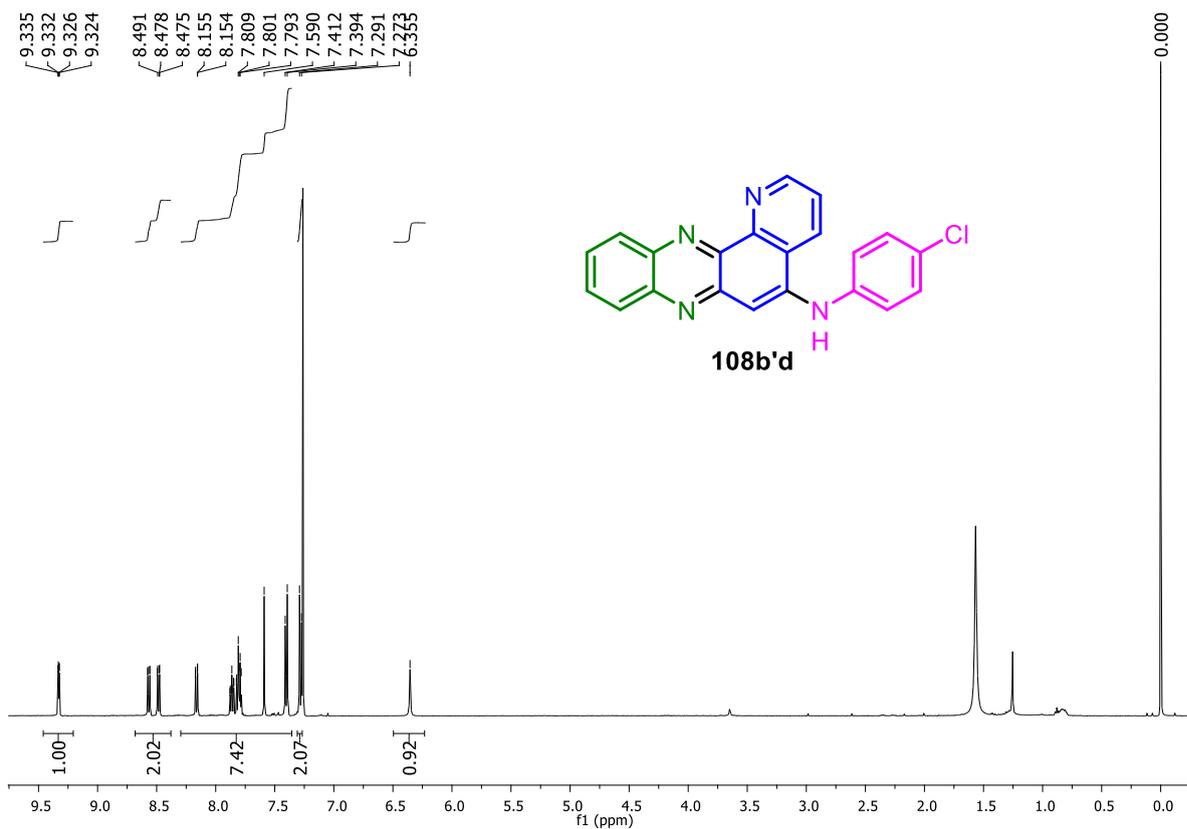


Figura A277. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **108b'd**.

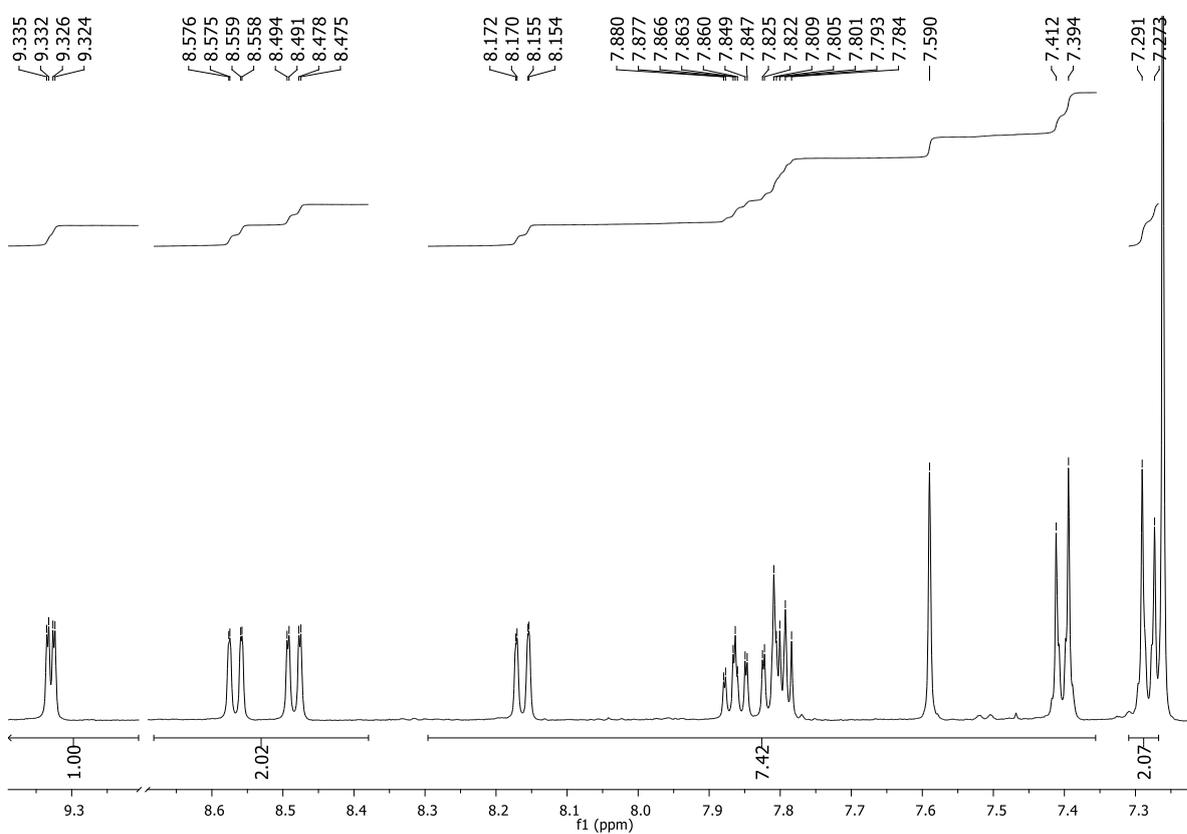


Figura A278. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **108b'd**.

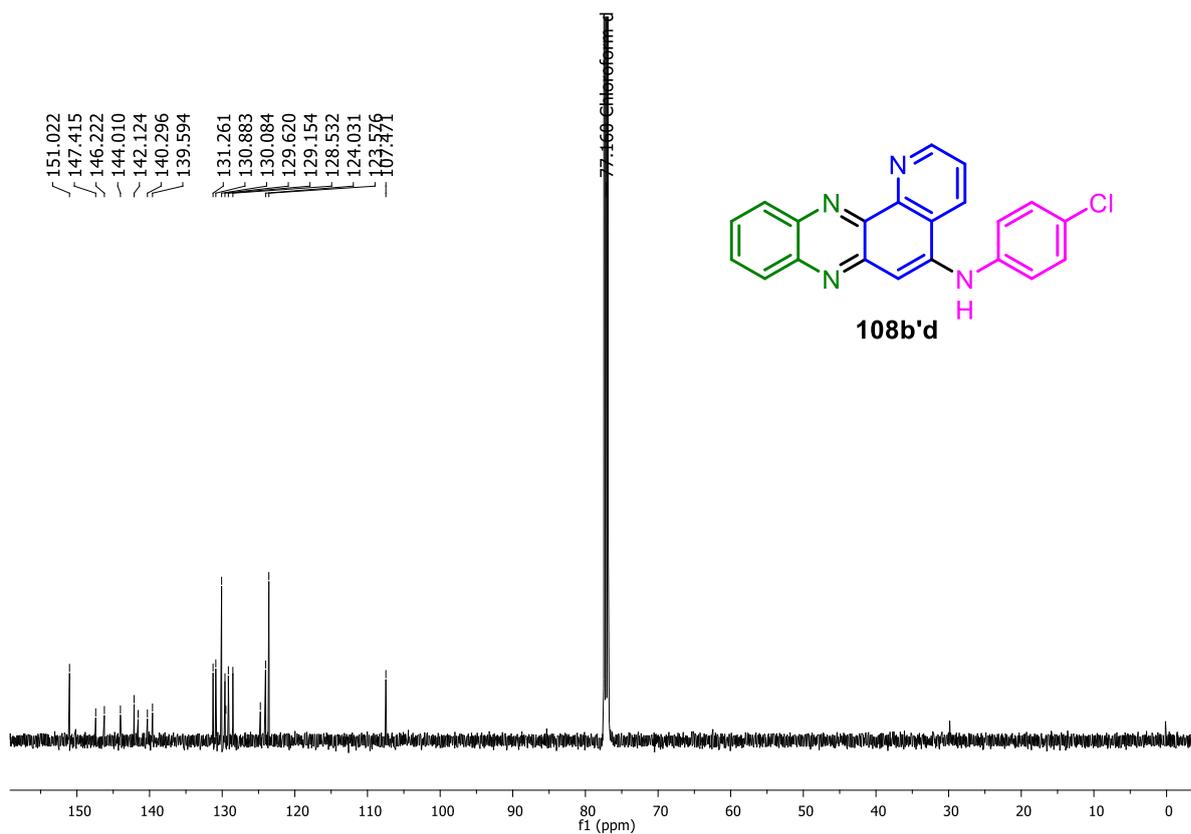


Figura A279. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 108b'd.

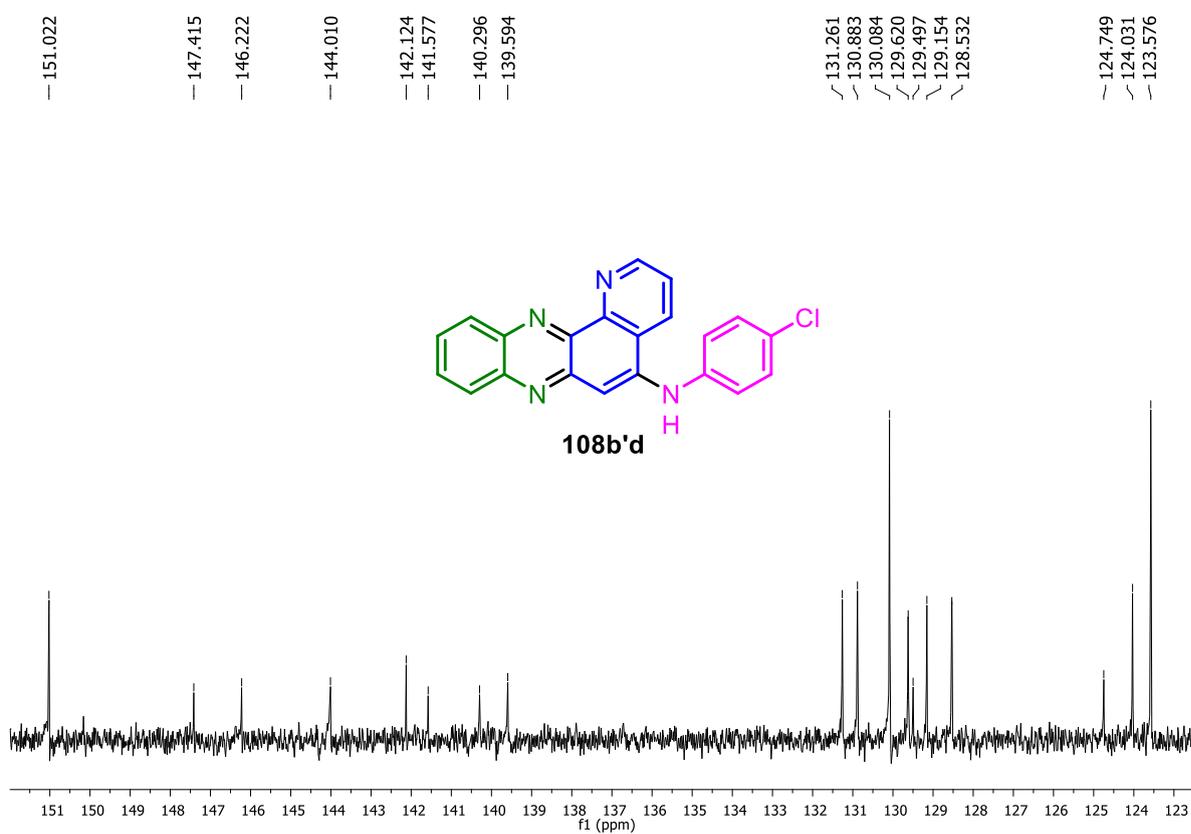


Figura A280. Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 108b'd.

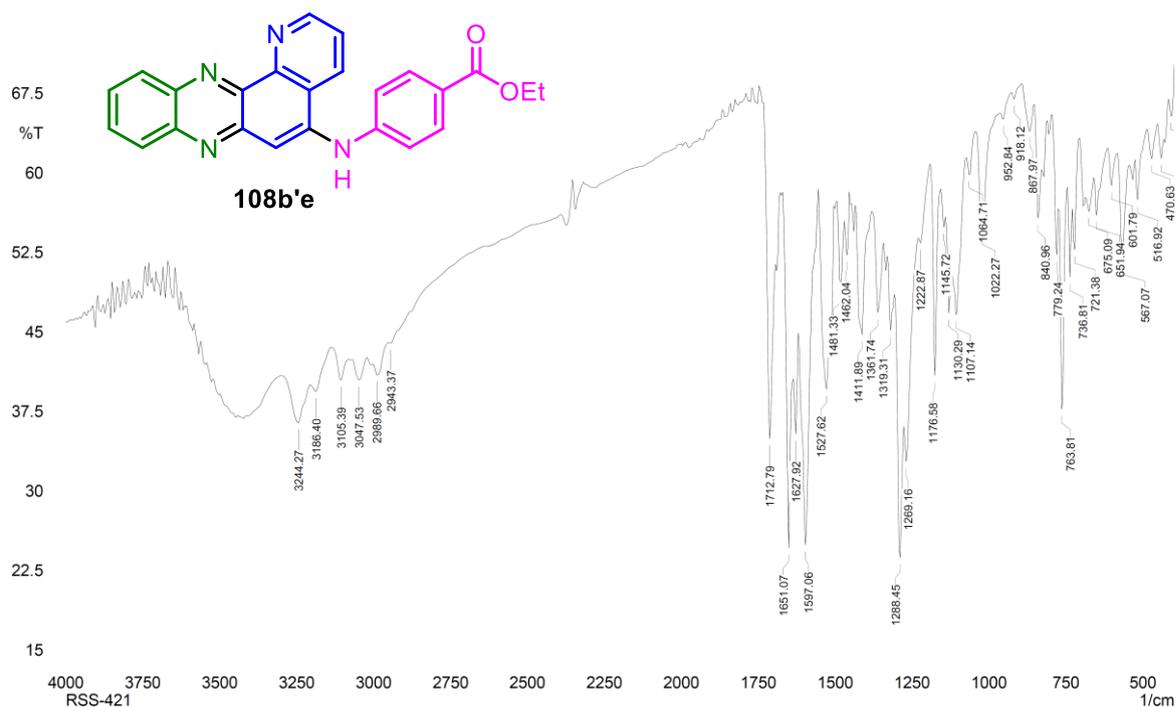


Figura A281. Espectro no IV (KBr) do 4-(pirido[2,3-*a*]fenazin-5-ilamino)benzoato de etila (**108b'e**).

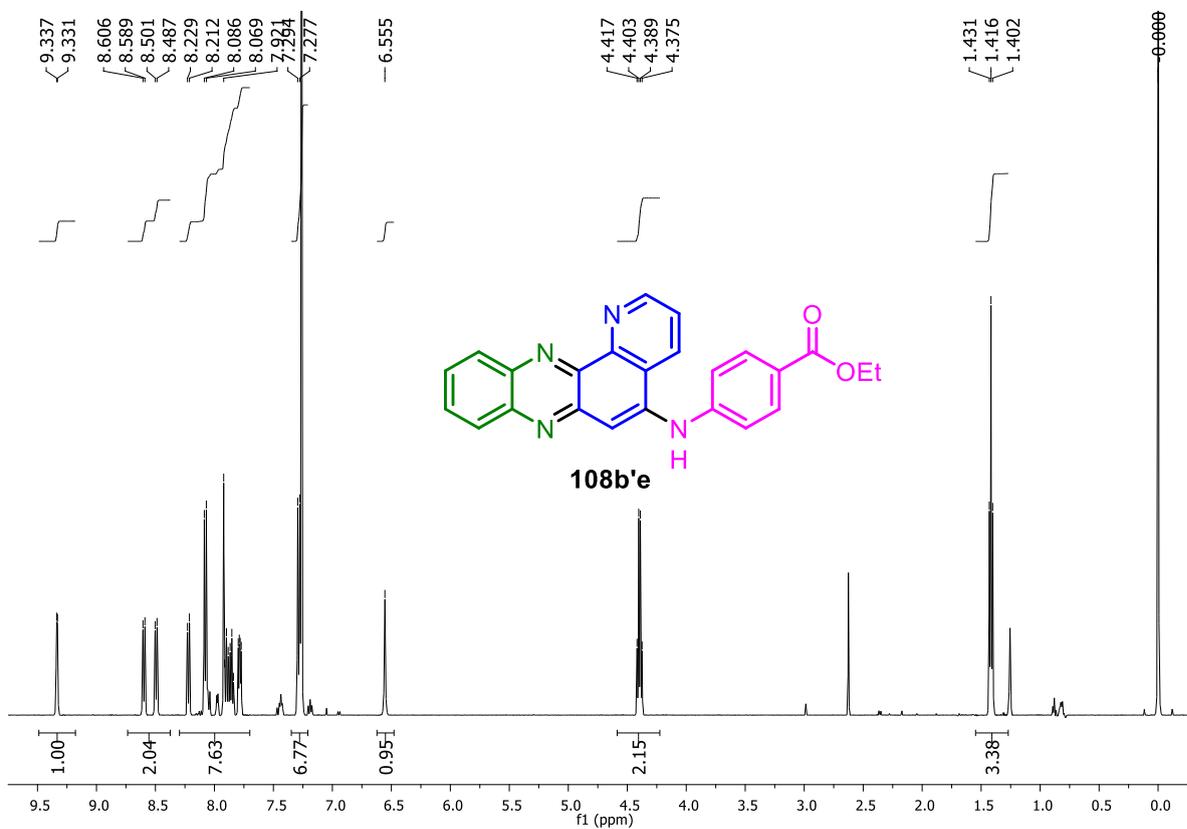


Figura A282. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **108b'e**.

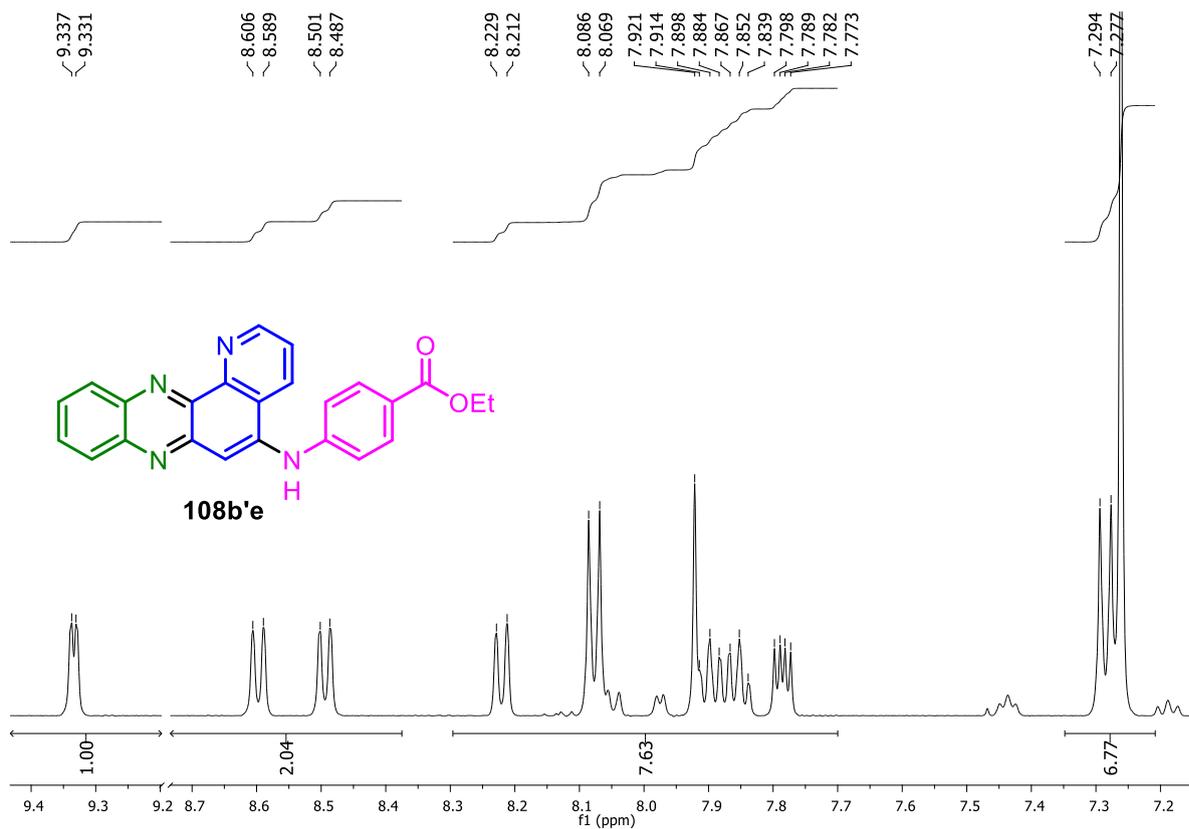


Figura A283. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **108b'e**.

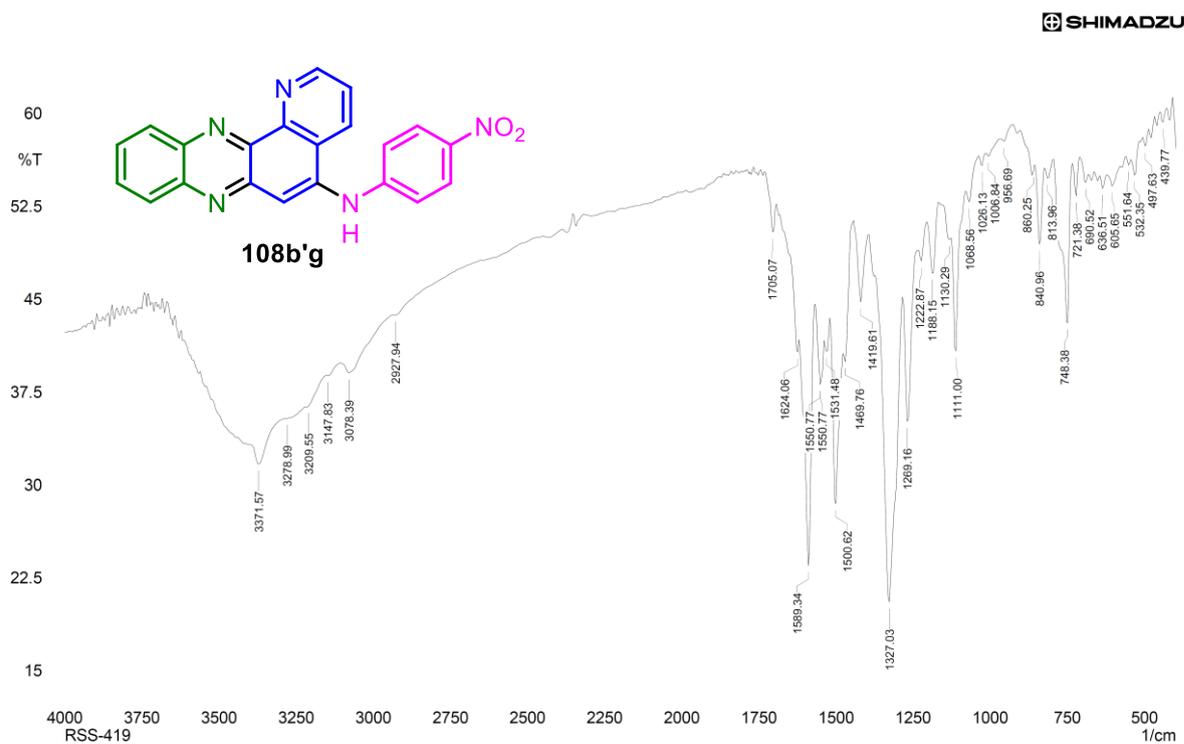


Figura A284. Espectro no IV (KBr) da *N*-(4-nitrofenil)pirido[2,3-*a*]fenazina-5-amina (**108b'g**).

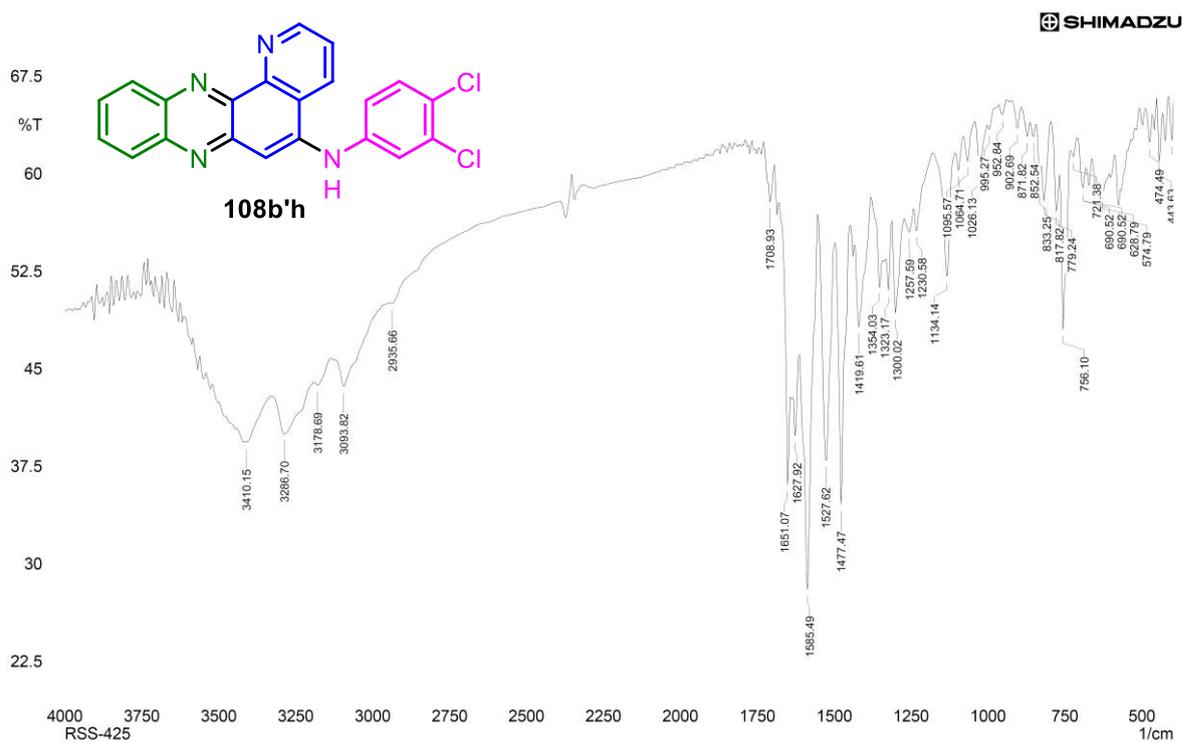


Figura A285. Espectro no IV (KBr) da *N*-(3,4-diclorofenil)pirido[2,3-*a*]fenazin-5-amina (108b'h).

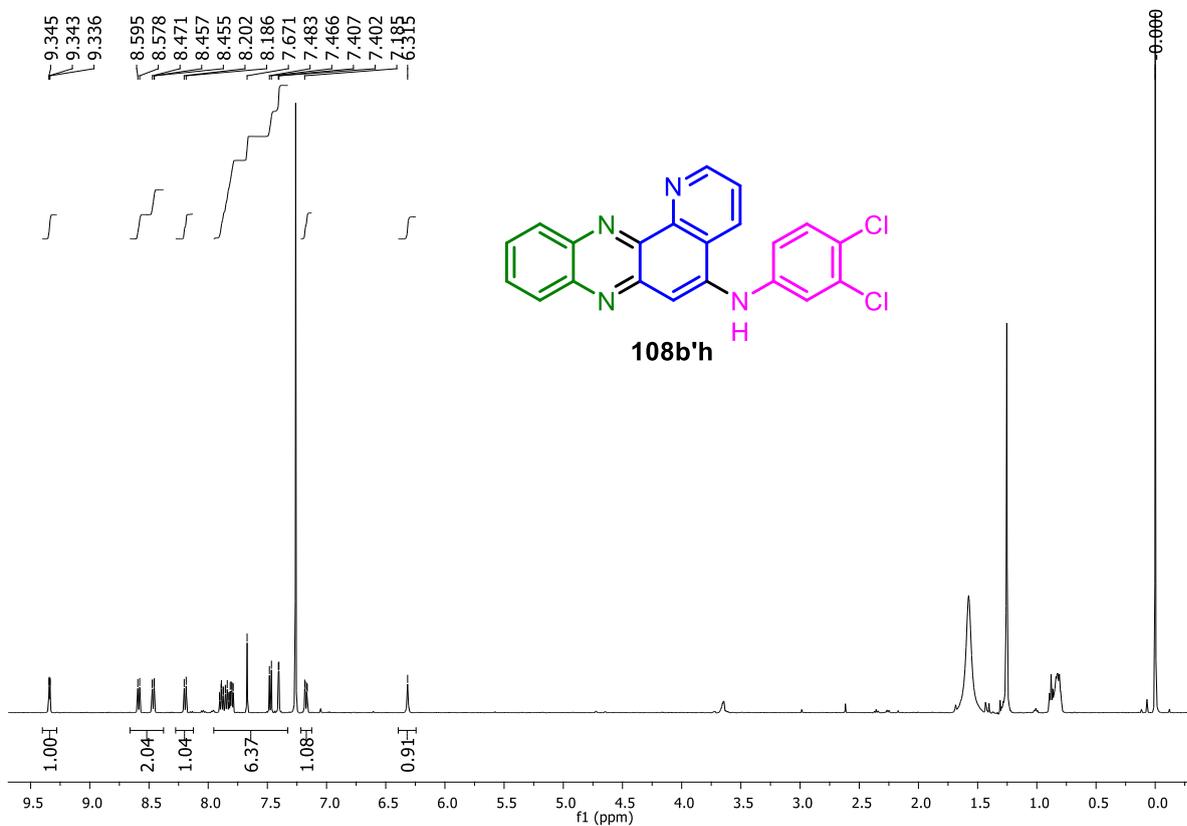


Figura A286. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 108b'h.

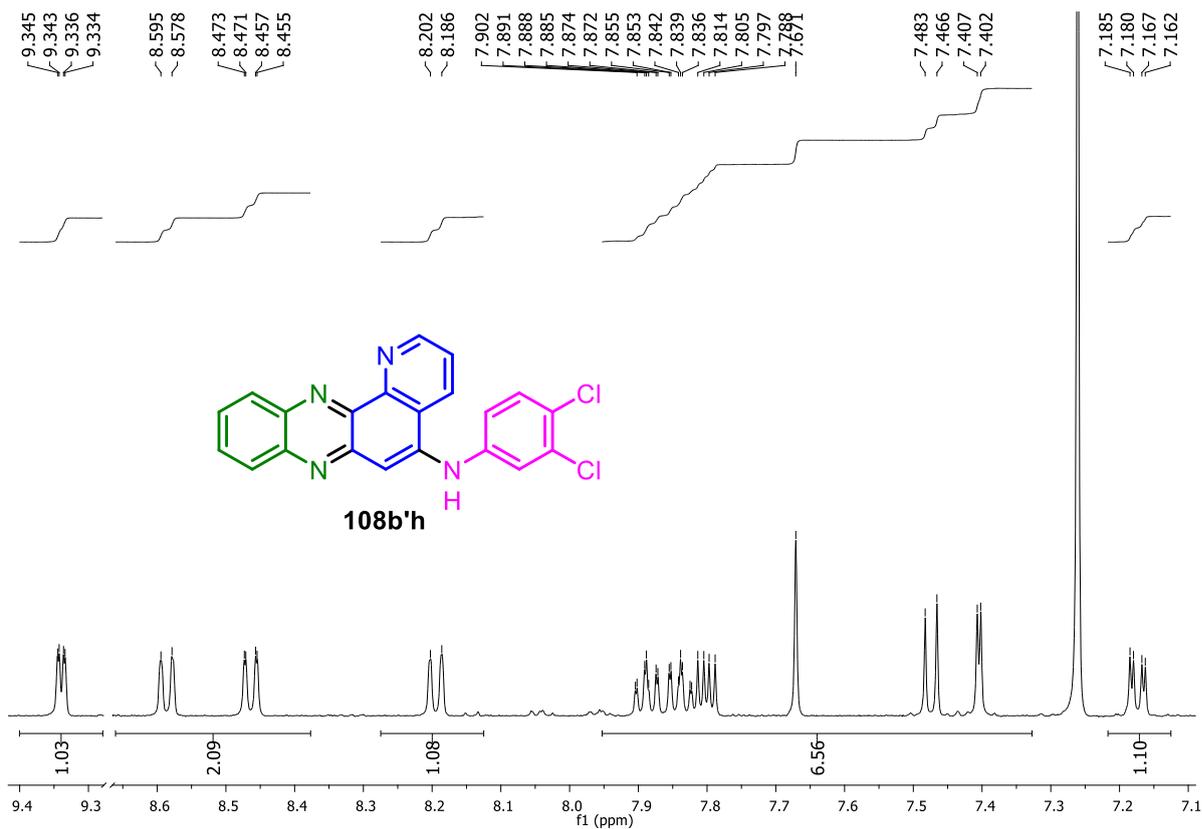


Figura A287. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **108b'h**.

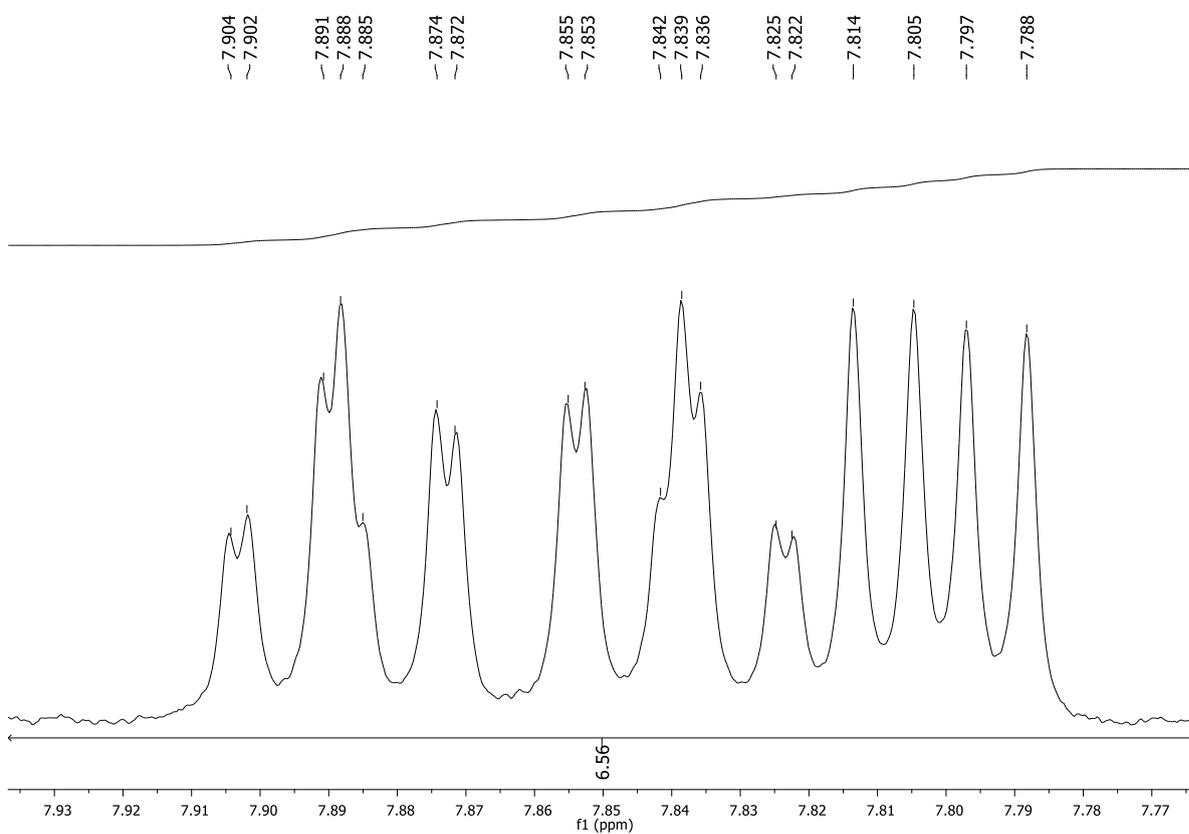


Figura A288. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **108b'h**.

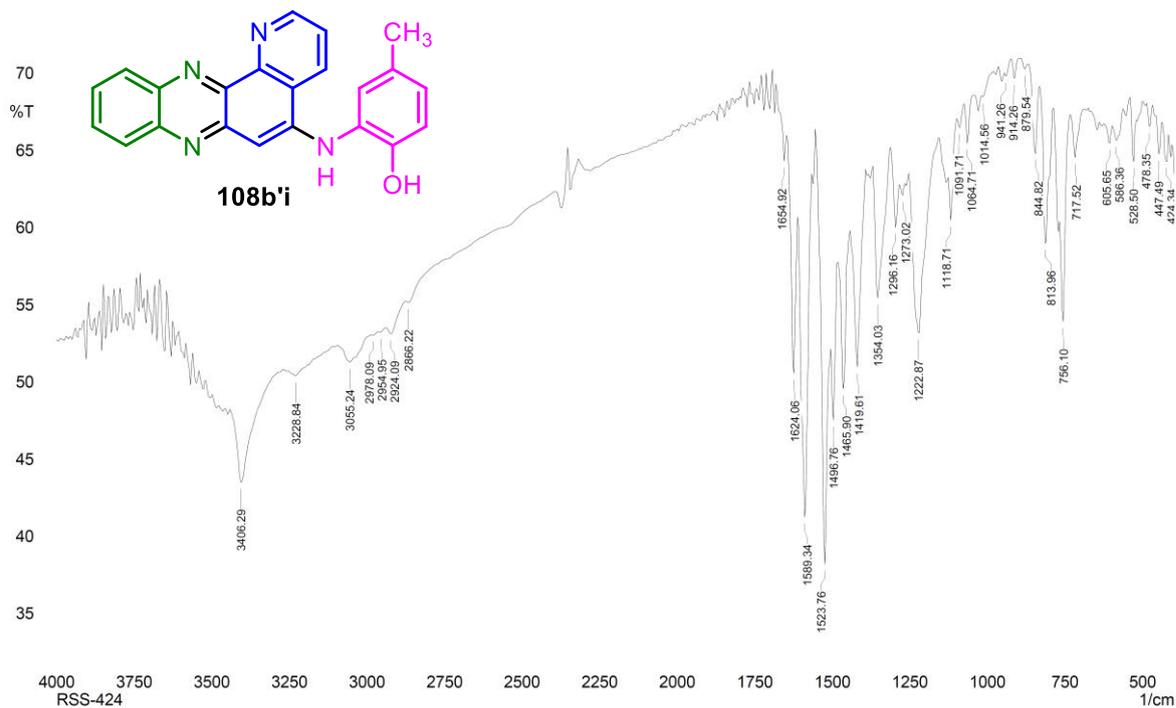


Figura A289. Espectro no IV (KBr) do 4-metil-2-(pirido[2,3-a]fenazin-5-ilamino)fenol (108b'i).

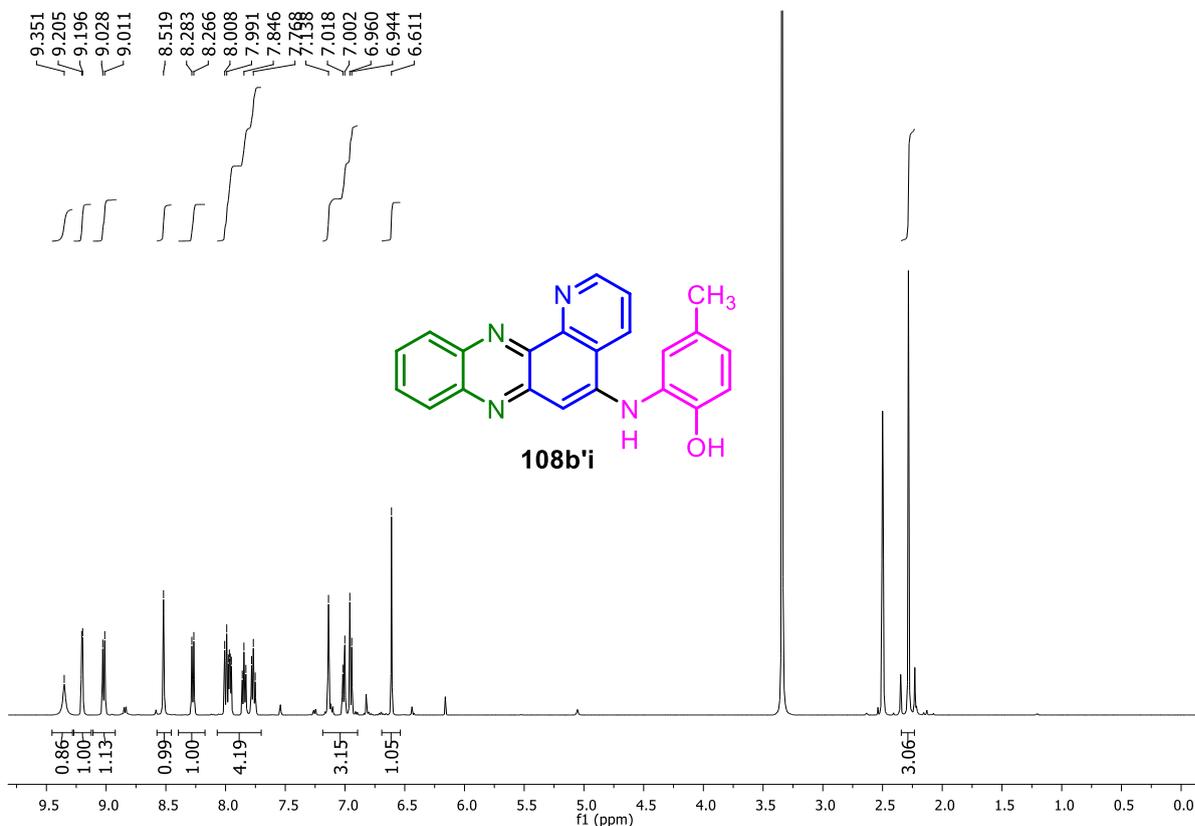


Figura A290. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 108b'i.

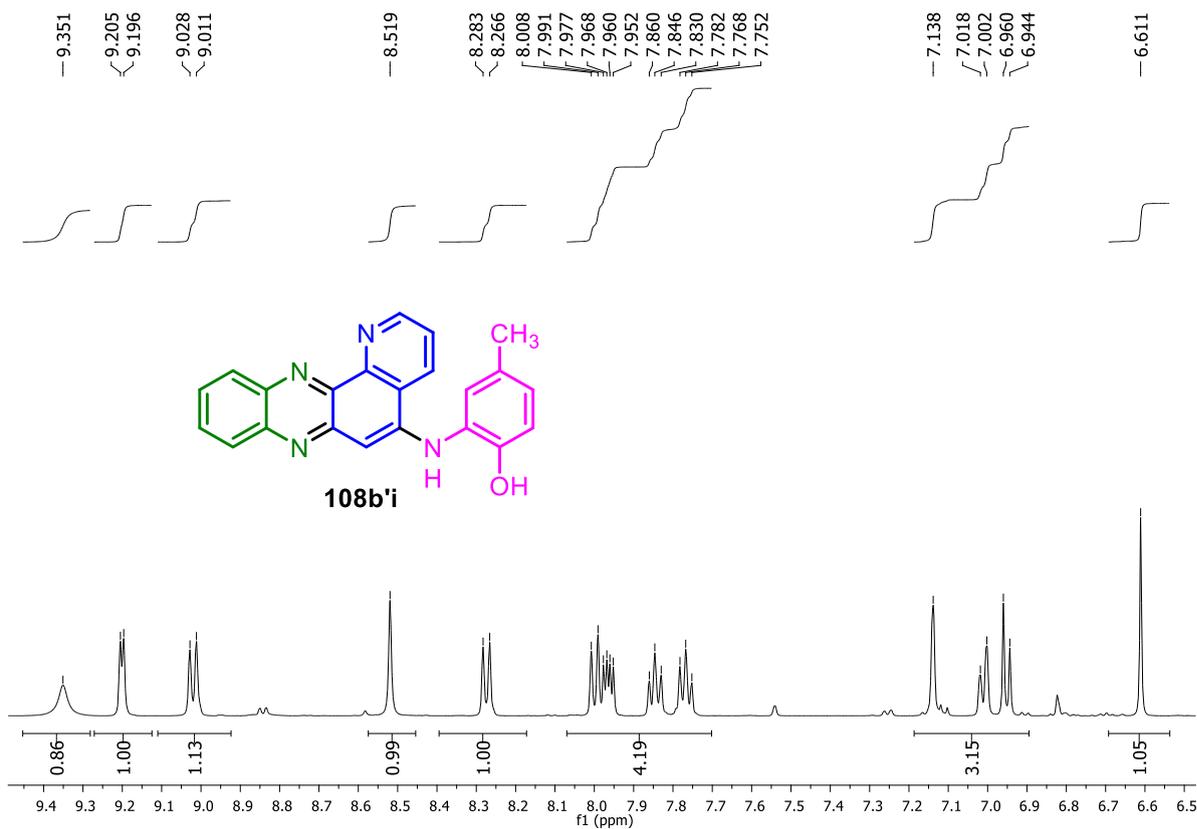


Figura A291. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **108b'i**.

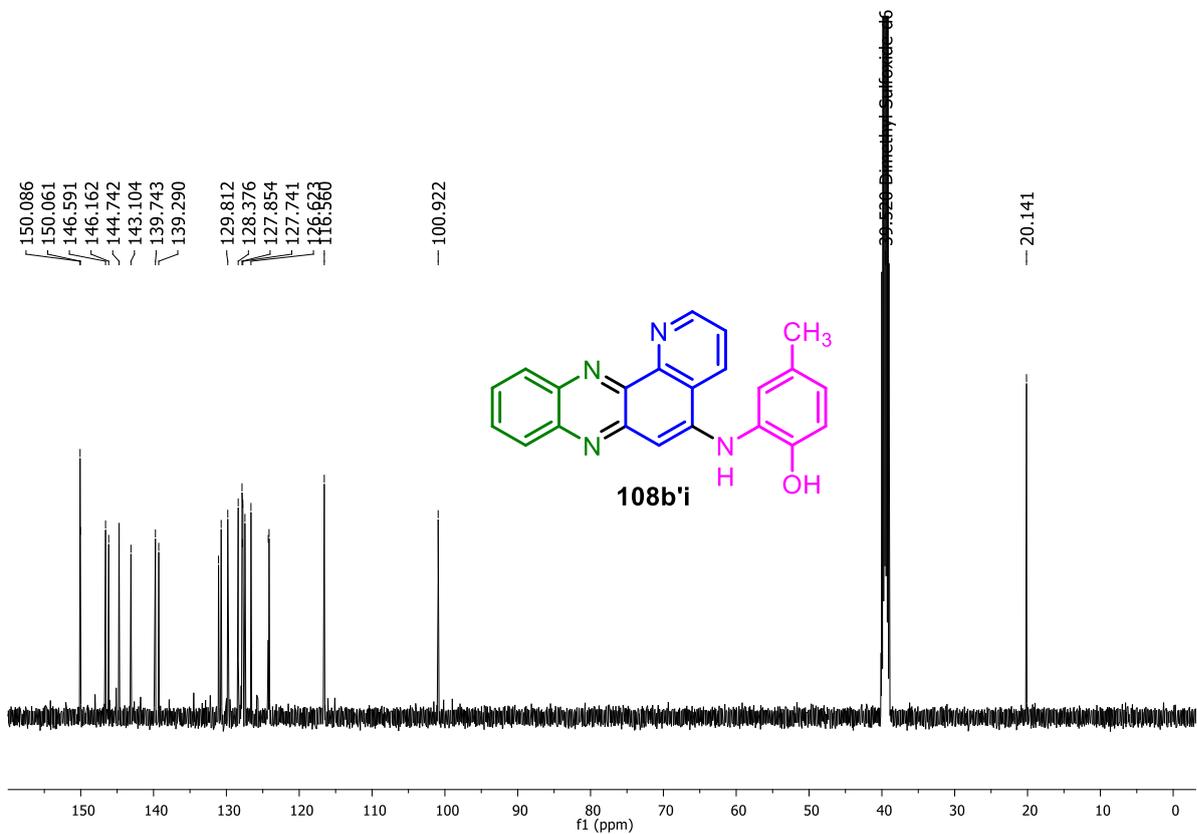


Figura A292. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **108b'i**.

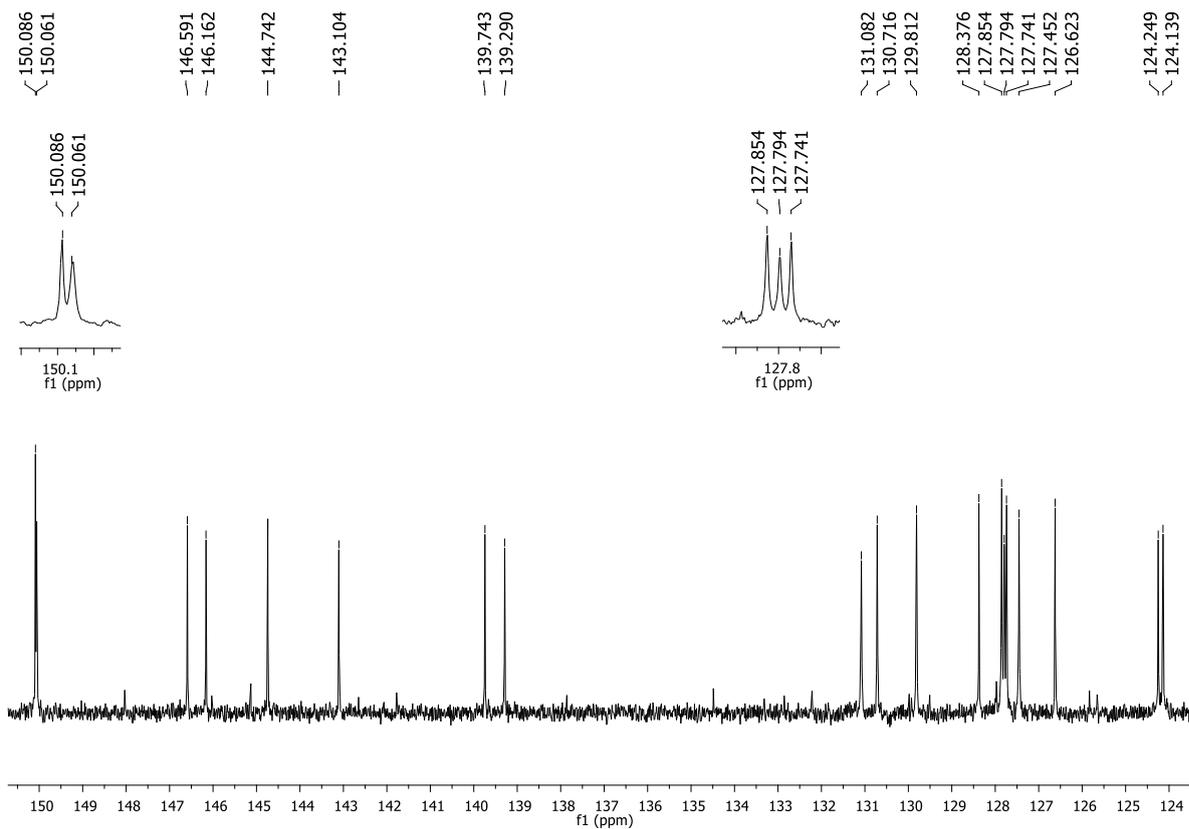


Figura A293. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **108b'i**.

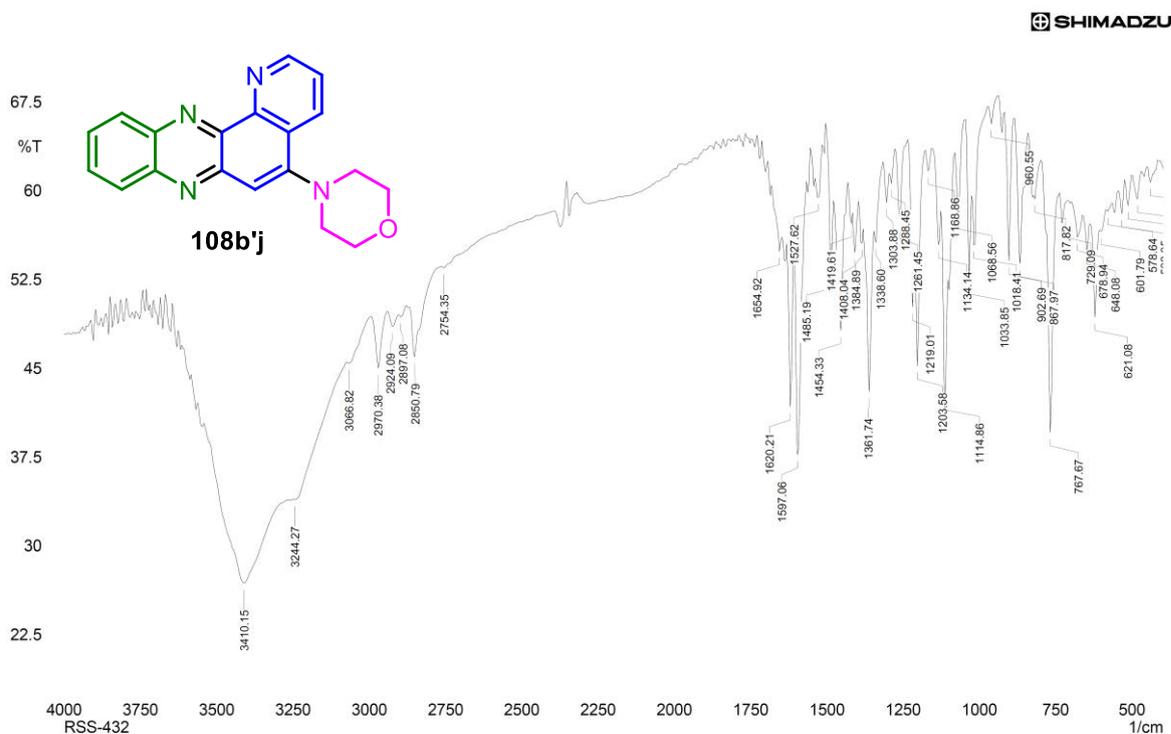


Figura A294. Espectro no IV (KBr) da 4-(pirido[2,3-a]fenazin-5-il)morfolina (**108b'j**).

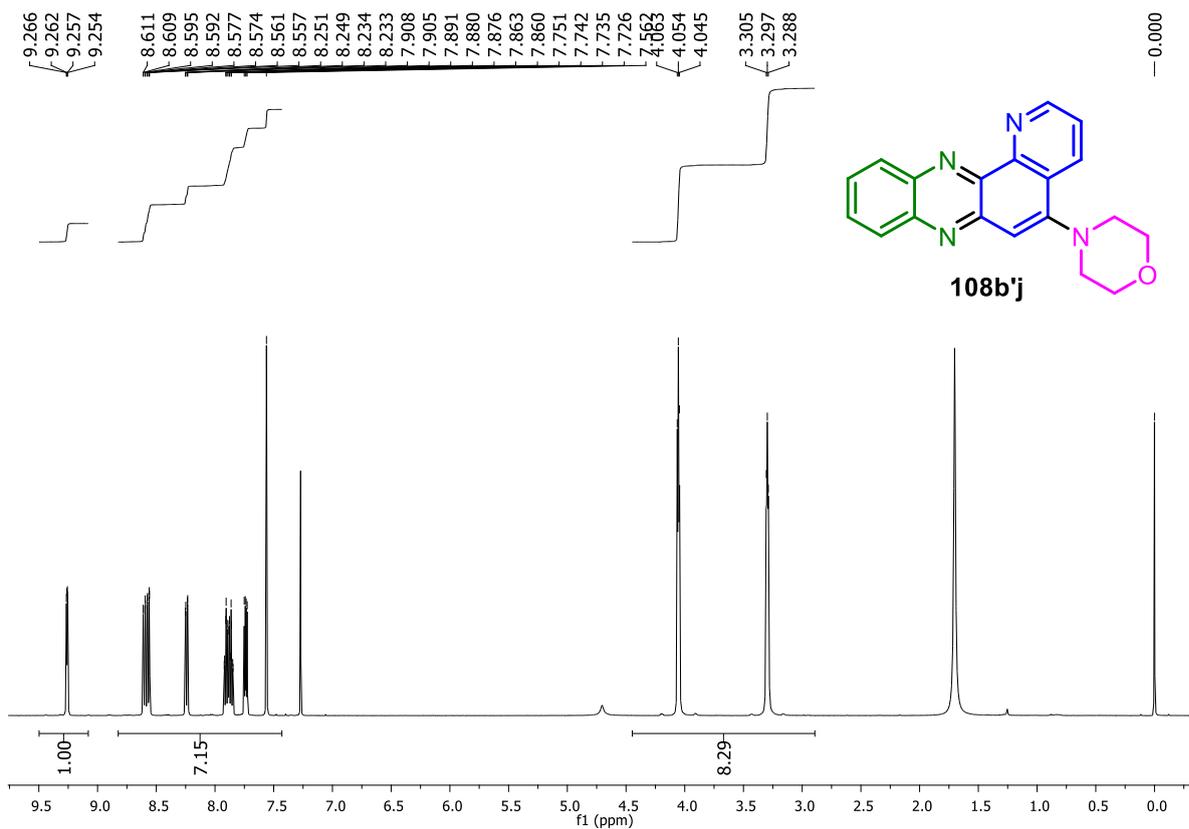


Figura A295. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **108b'j**.

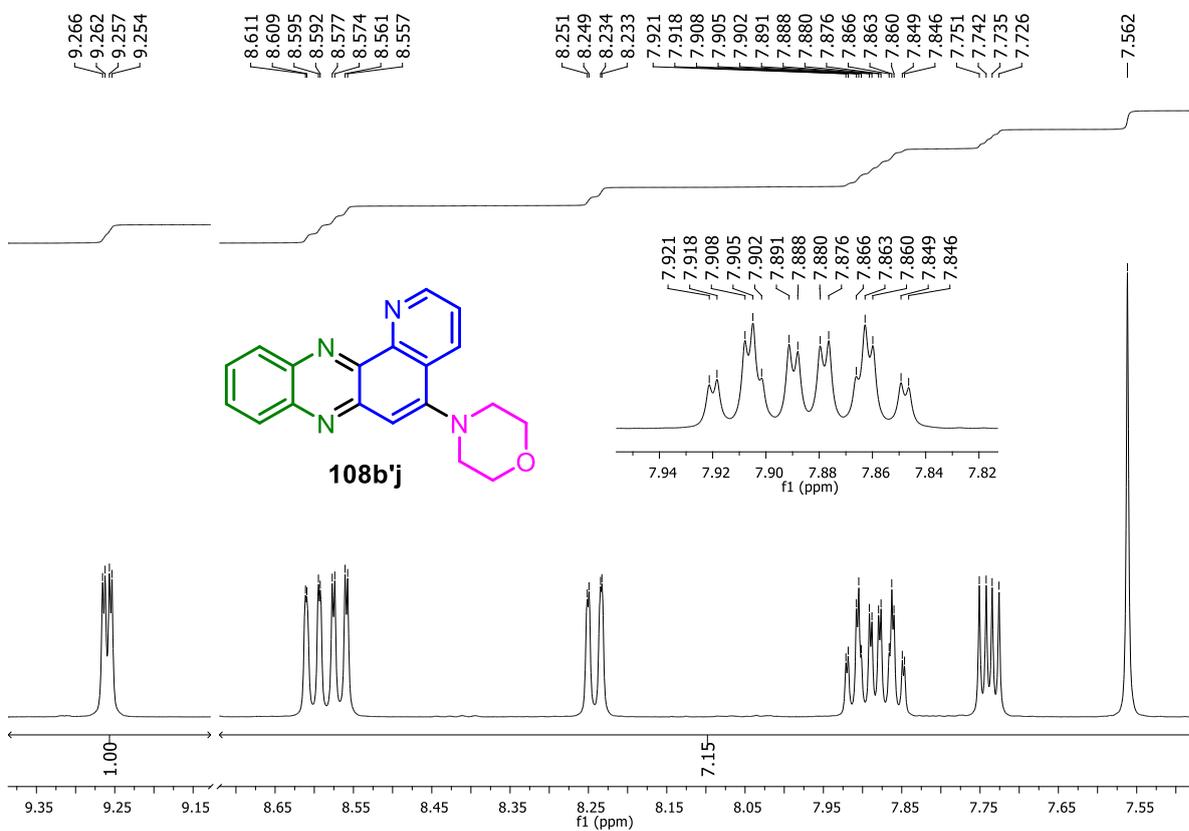


Figura A296. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **108b'j**.

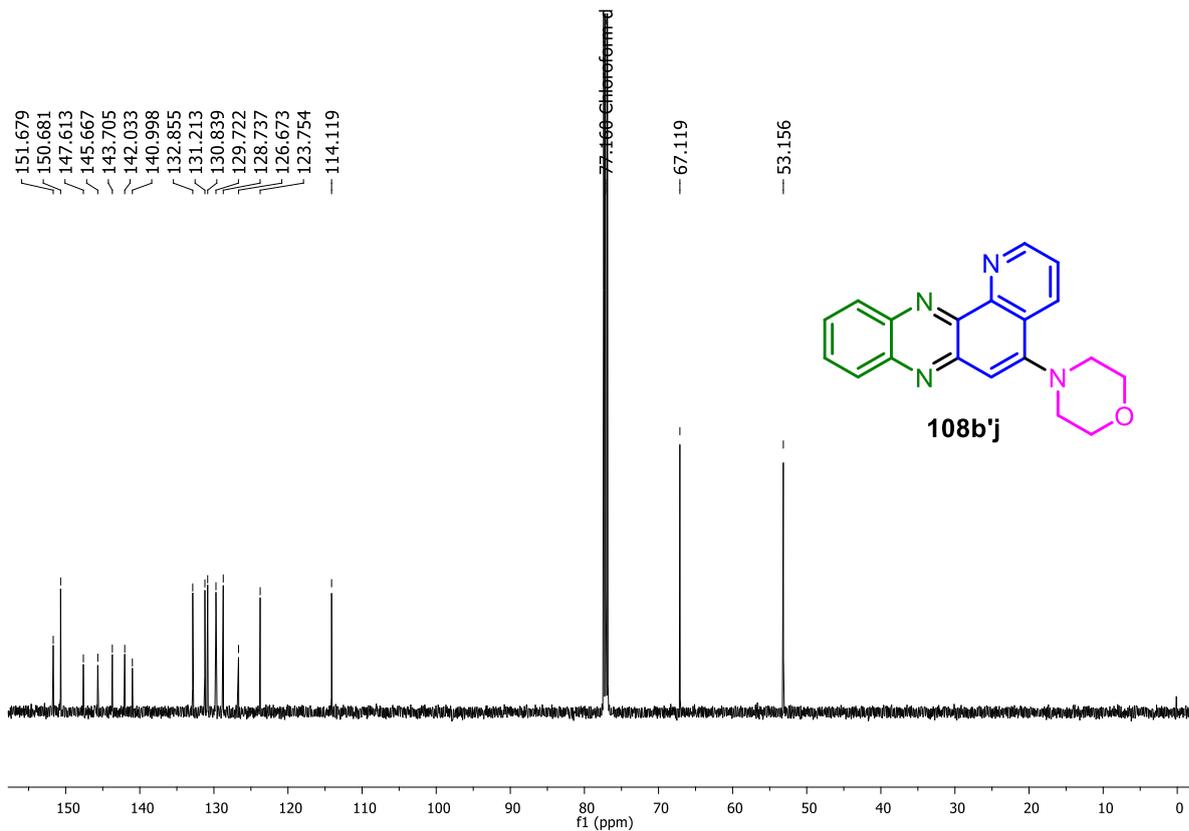


Figura A297. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 108b'j.

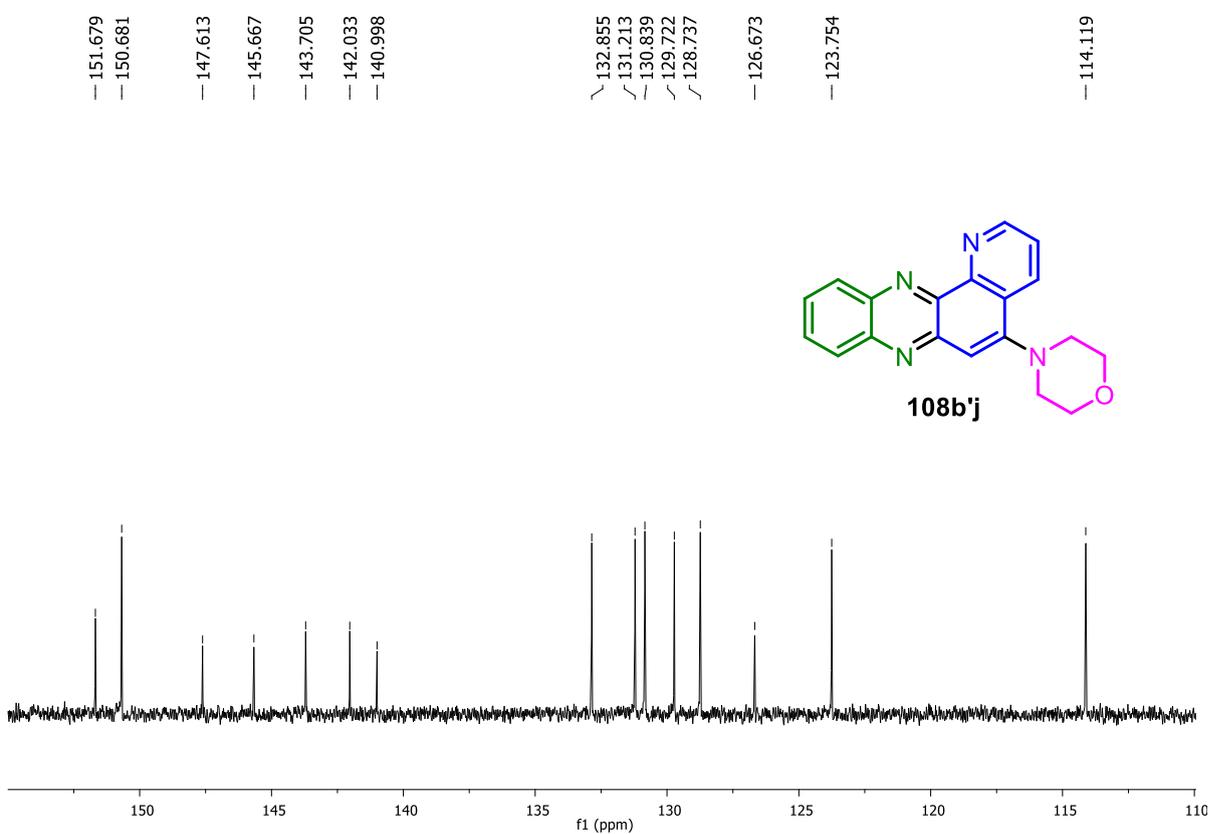


Figura A298. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 108b'j.

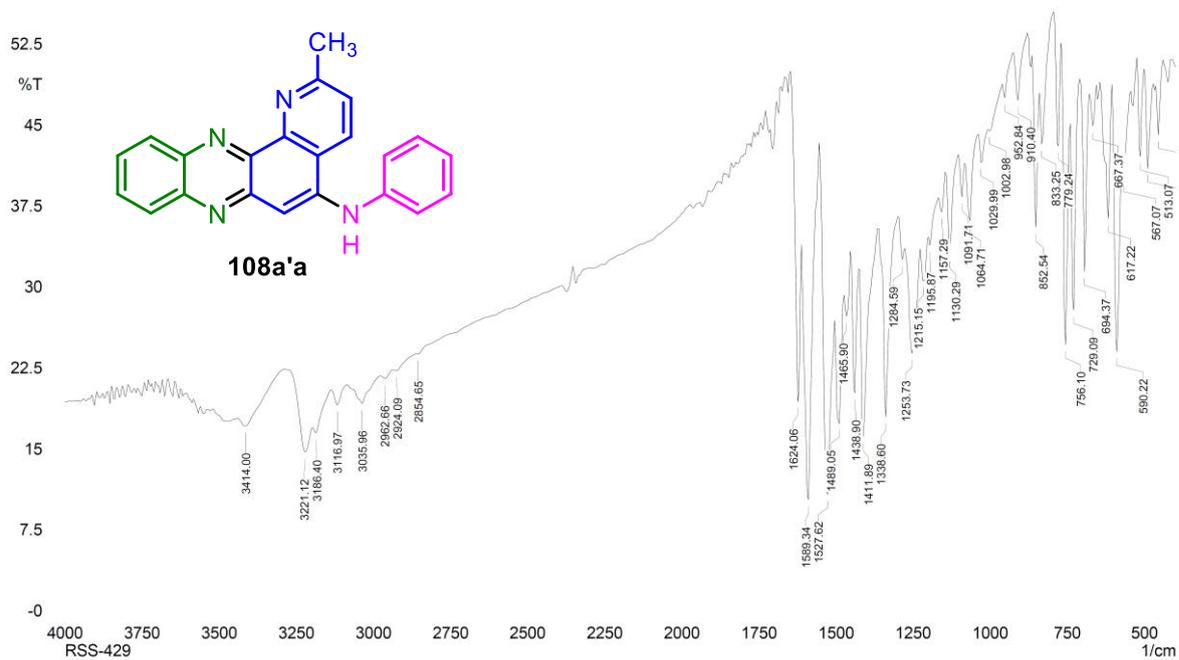


Figura A299. Espectro no IV (KBr) da *N*-fenil-2-metilpirido[2,3-*a*]fenazina-5-amina (108a'a).

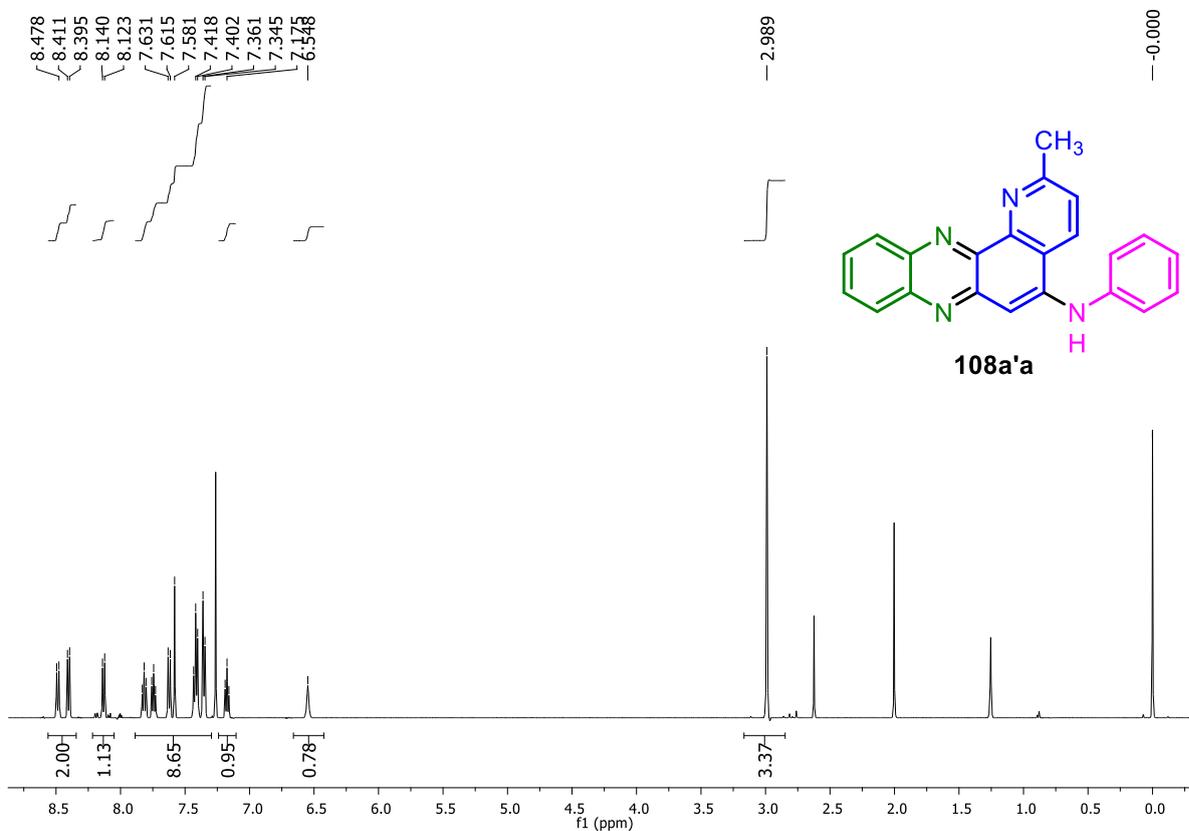


Figura A300. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 108a'a.

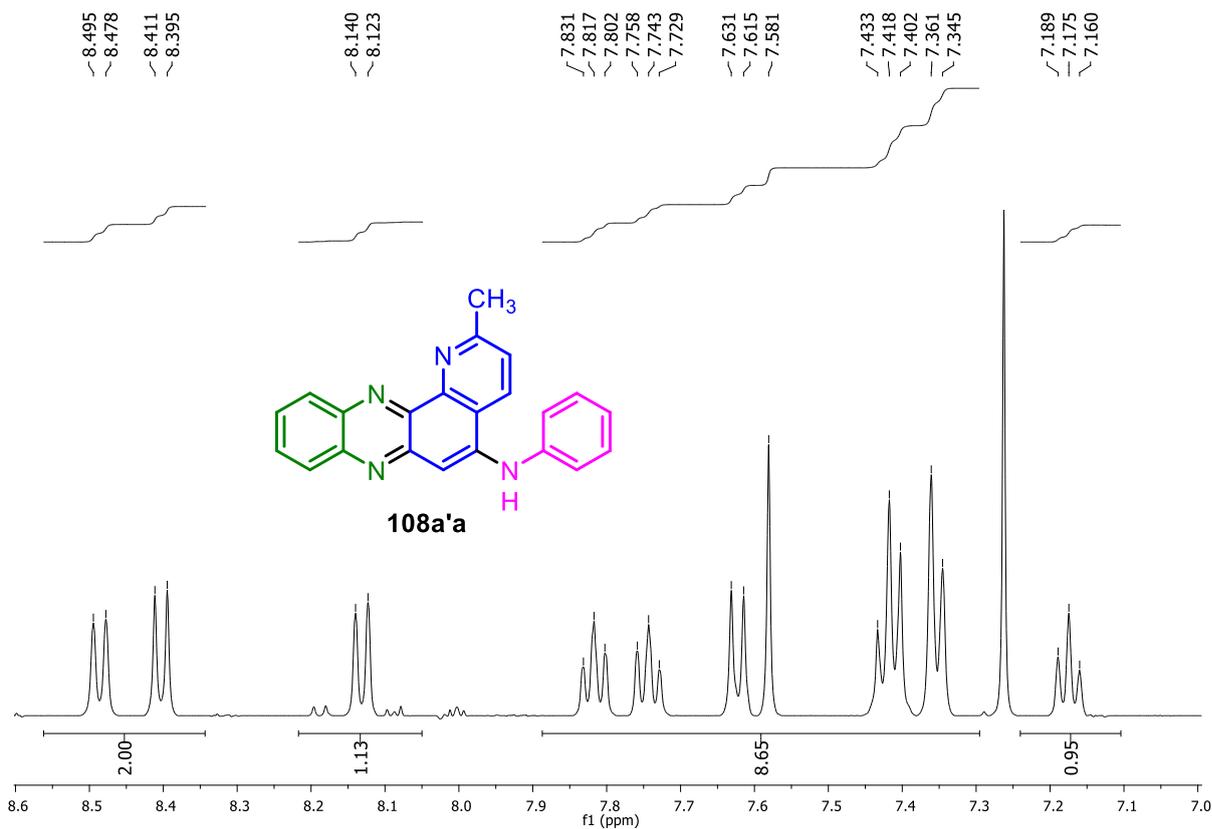


Figura A301. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **108a'a**.

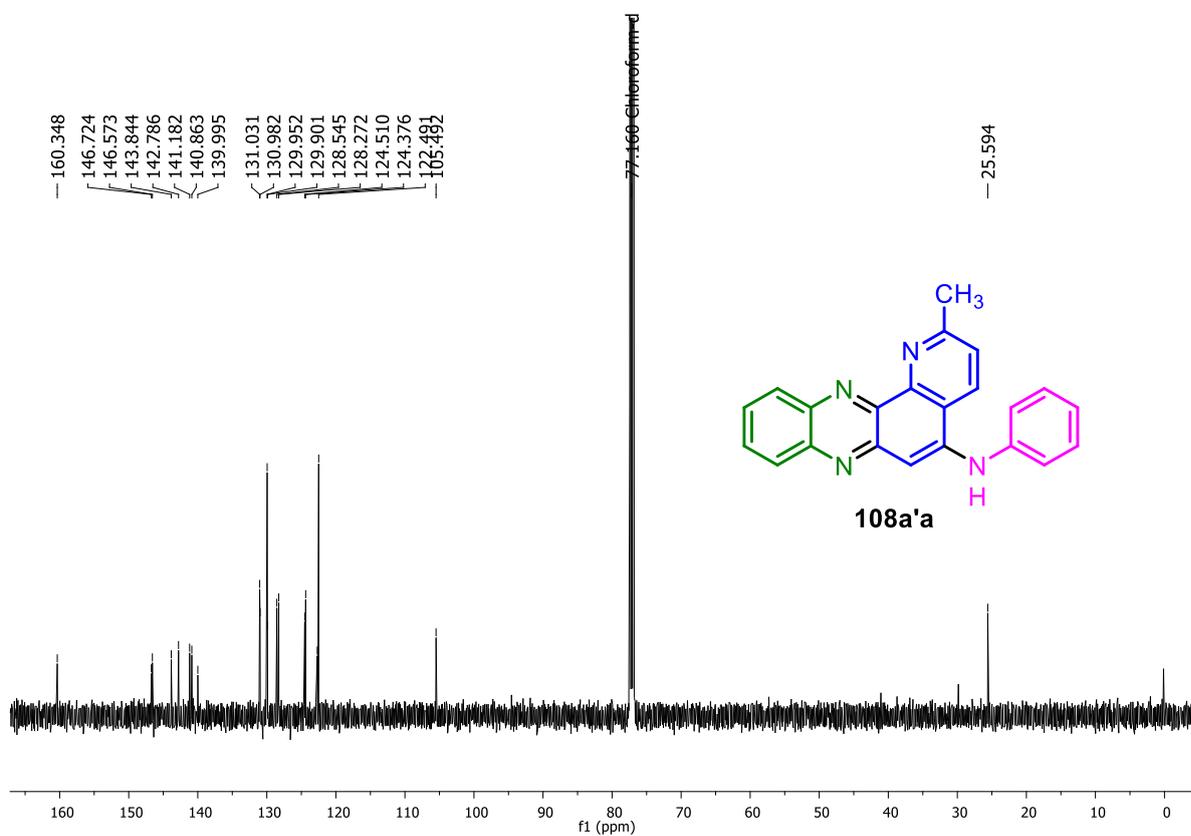


Figura A302. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **108a'a**.

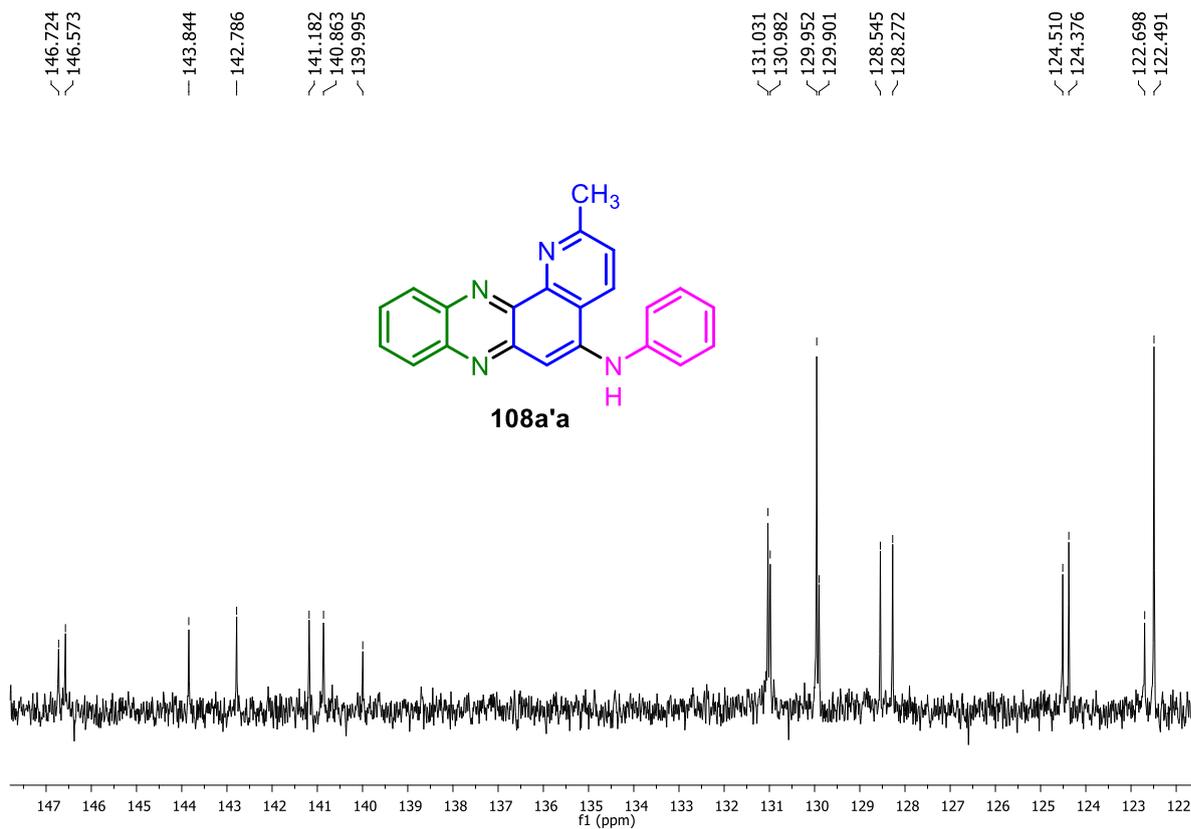


Figura A303. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **108a'a**.

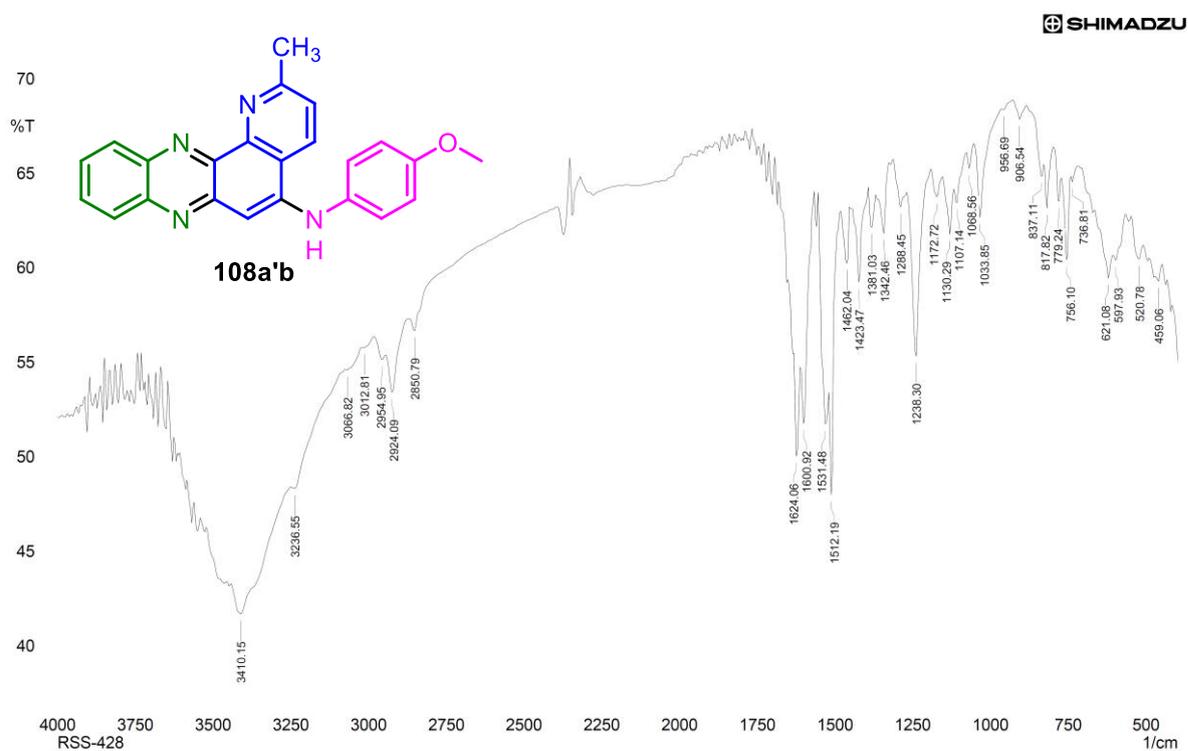


Figura A304. Espectro no IV (KBr) da *N*-(4-metoxifenil)-2-metilpirido[2,3-*a*]fenazin-5-amina (**108a'b**).

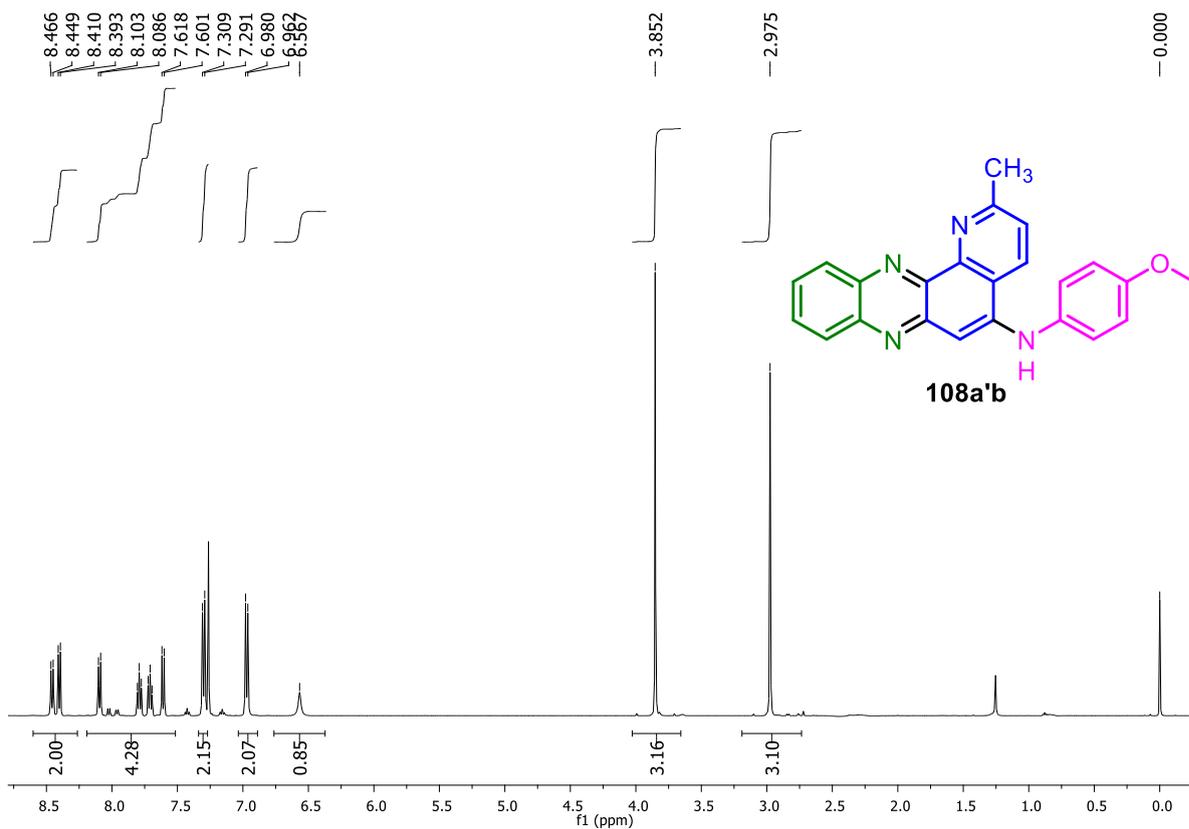


Figura A305. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **108a'b**.

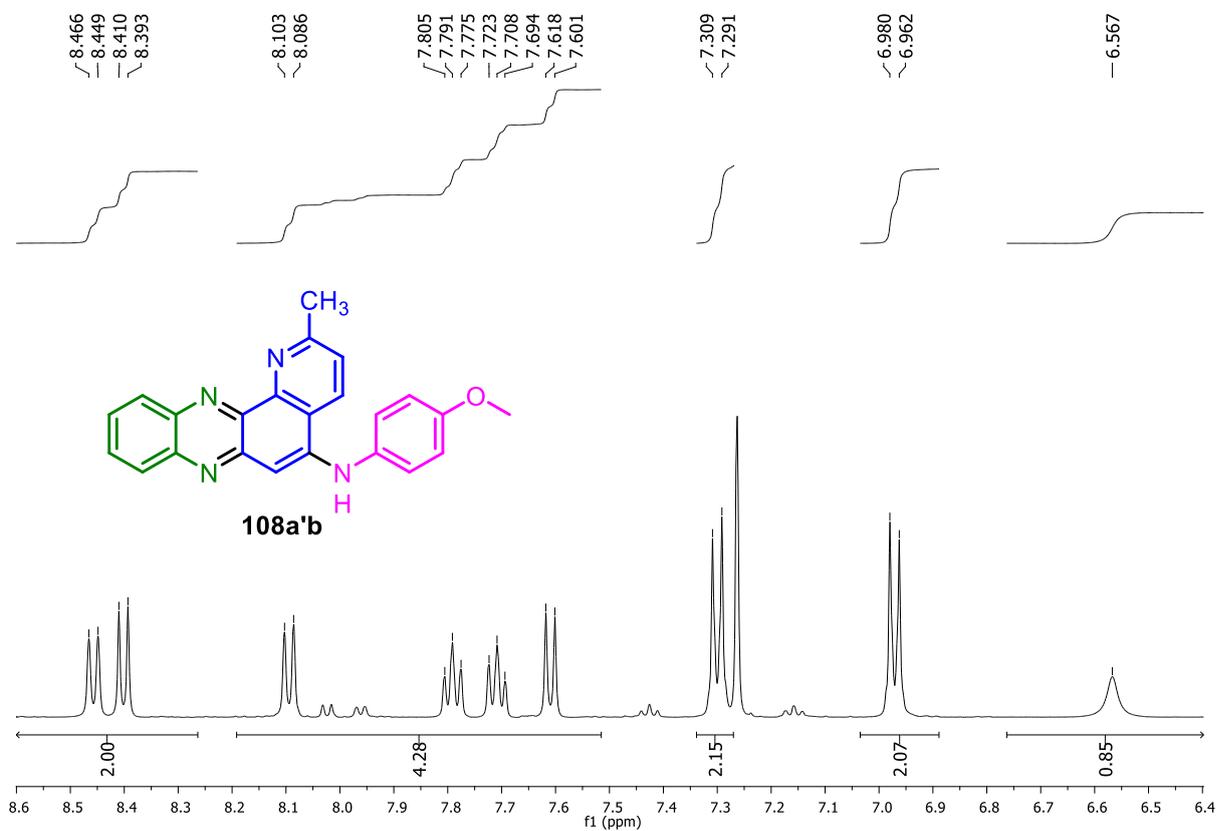


Figura A306. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **108a'b**.

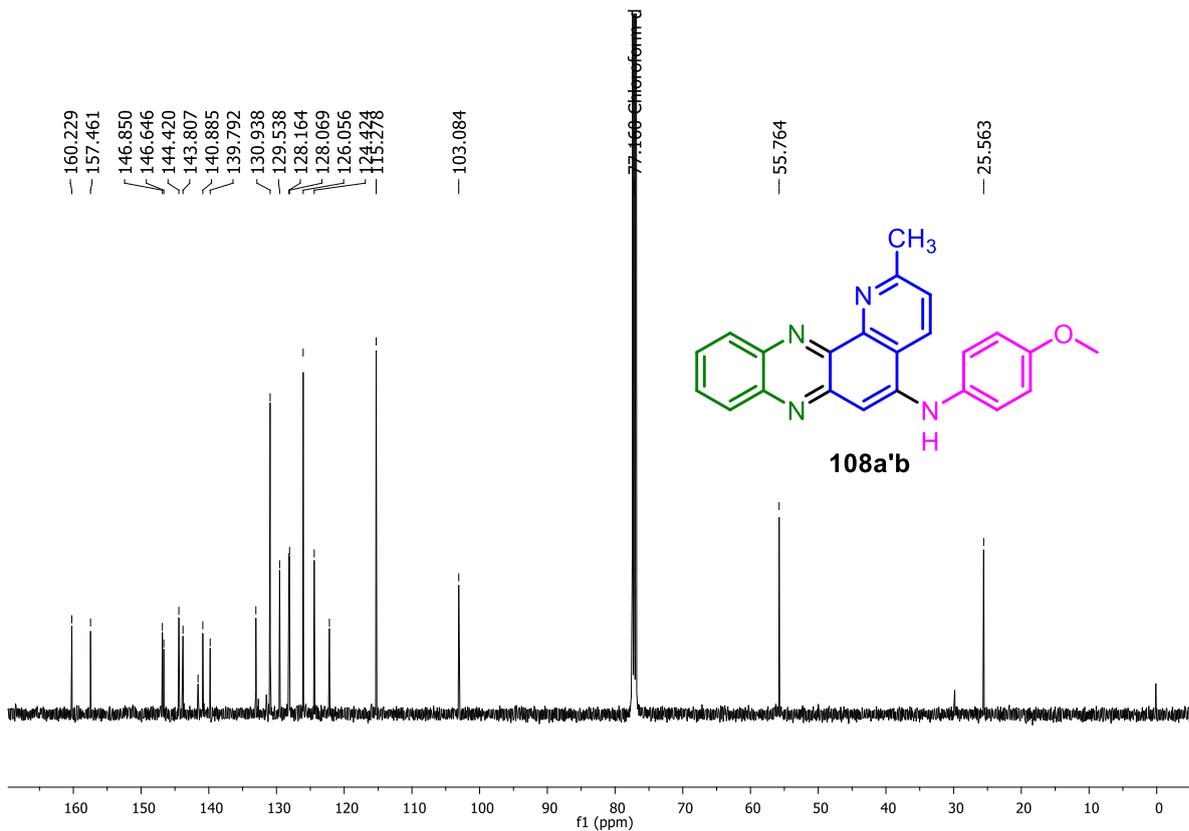


Figura A307. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 108a'b.

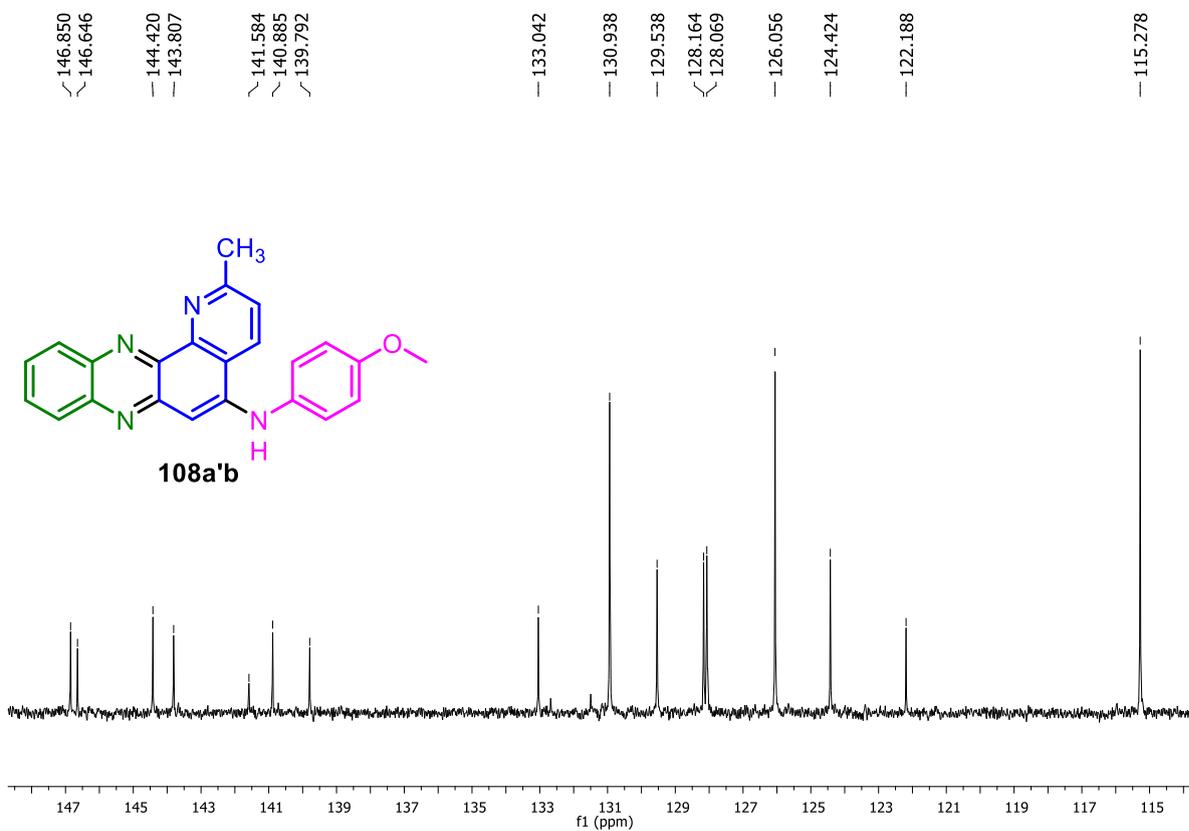


Figura A308. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 108a'b.

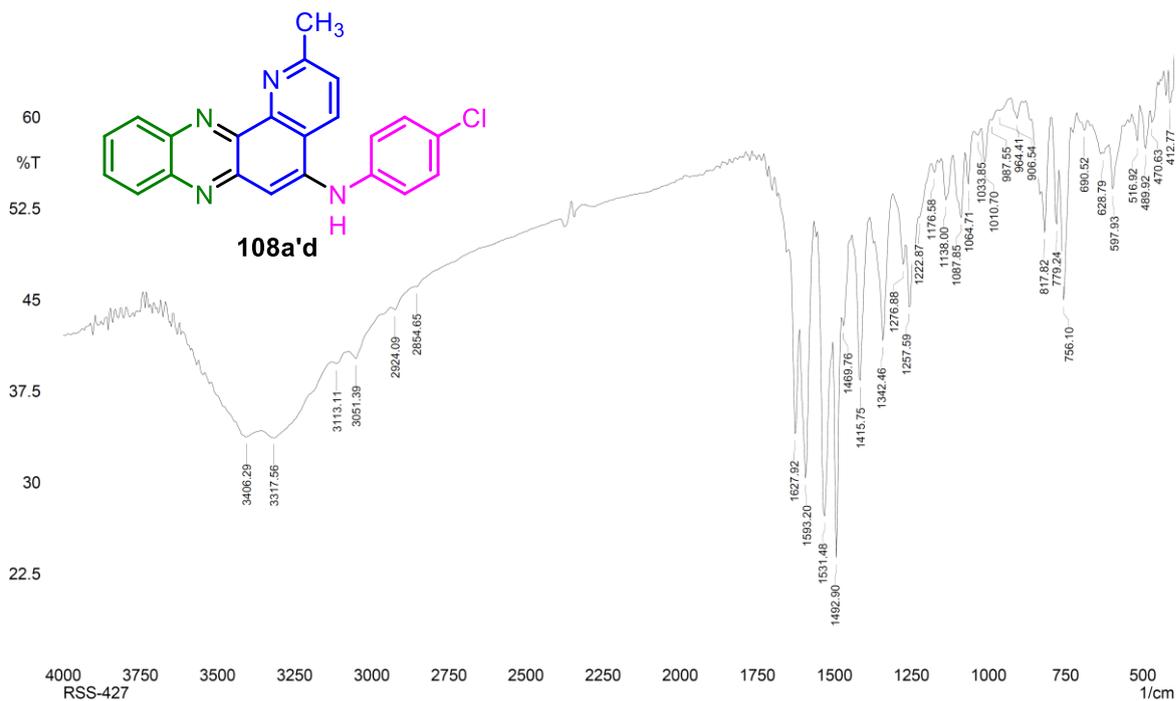


Figura A309. Espectro no IV (KBr) da *N*-(4-clorofenil)-2-metilpirido[2,3-*a*]fenazin-5-amina (**108a'd**).

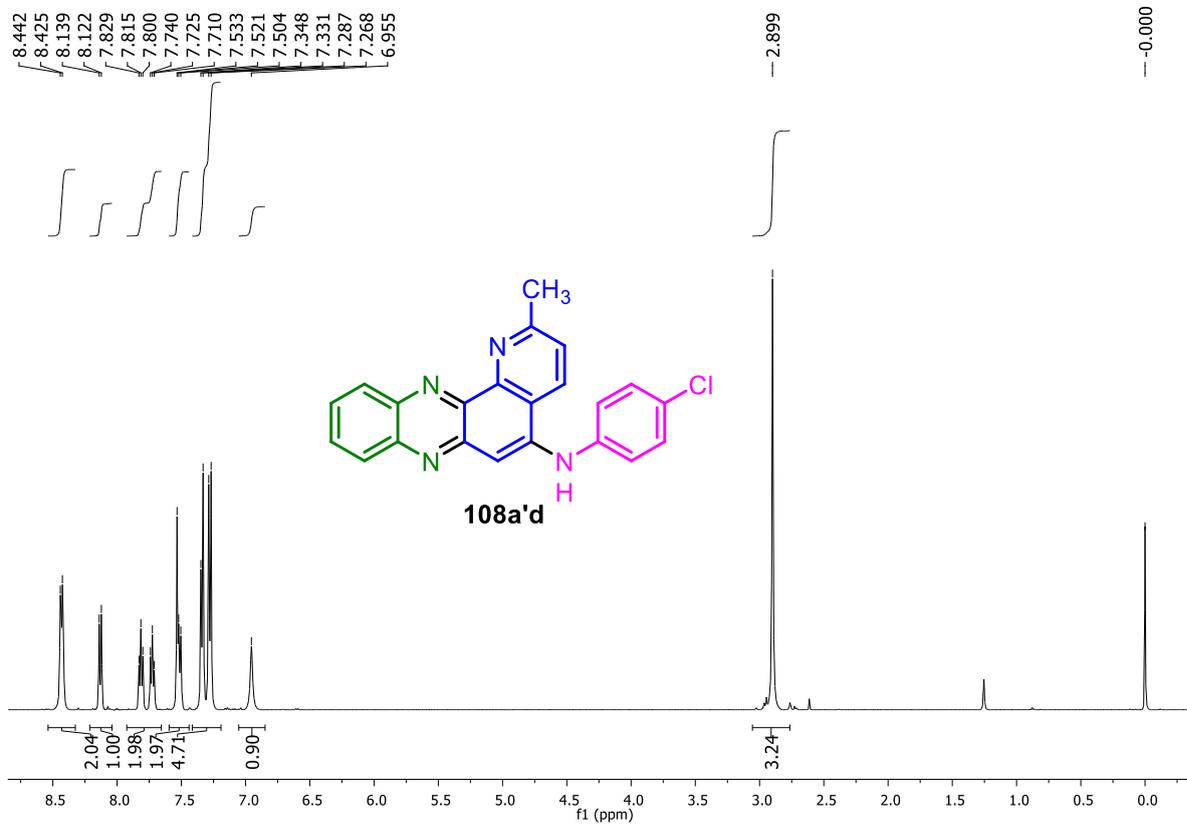


Figura A310. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **108a'd**.

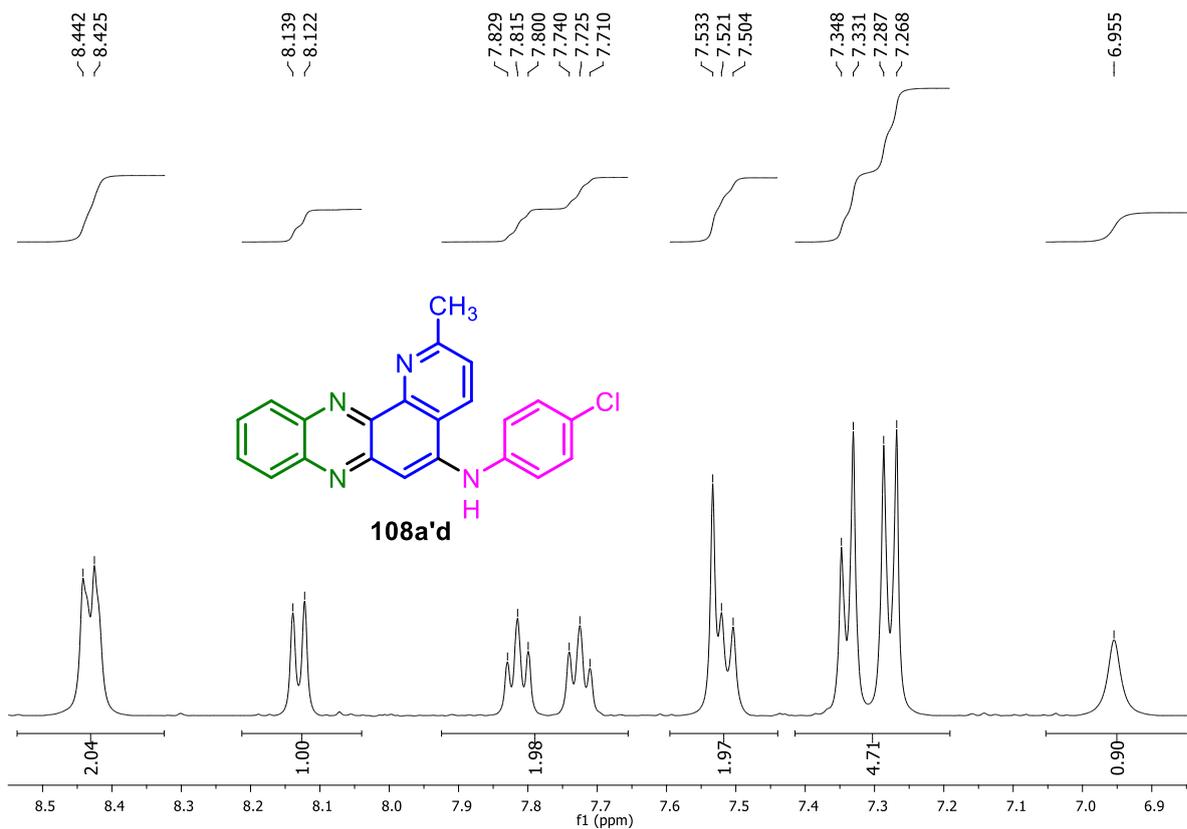


Figura A311. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **108a'd**.

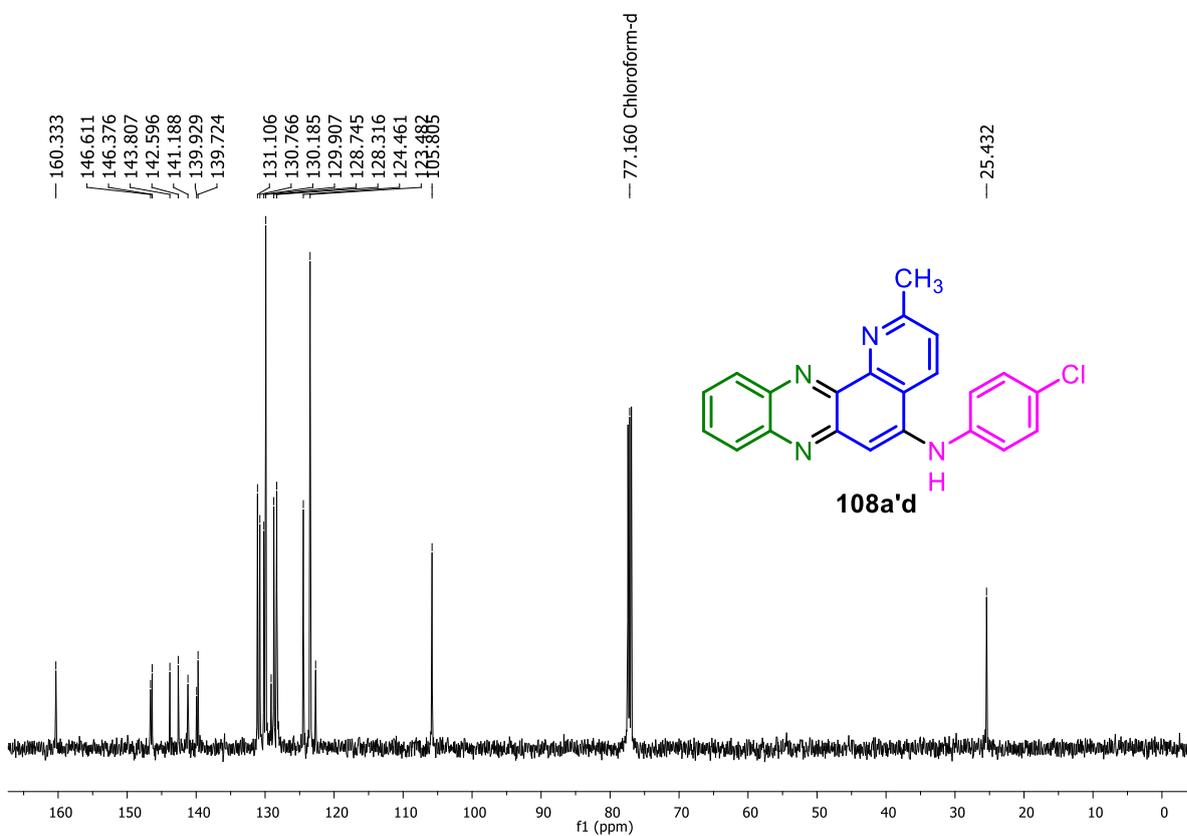


Figura A312. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **108a'd**.

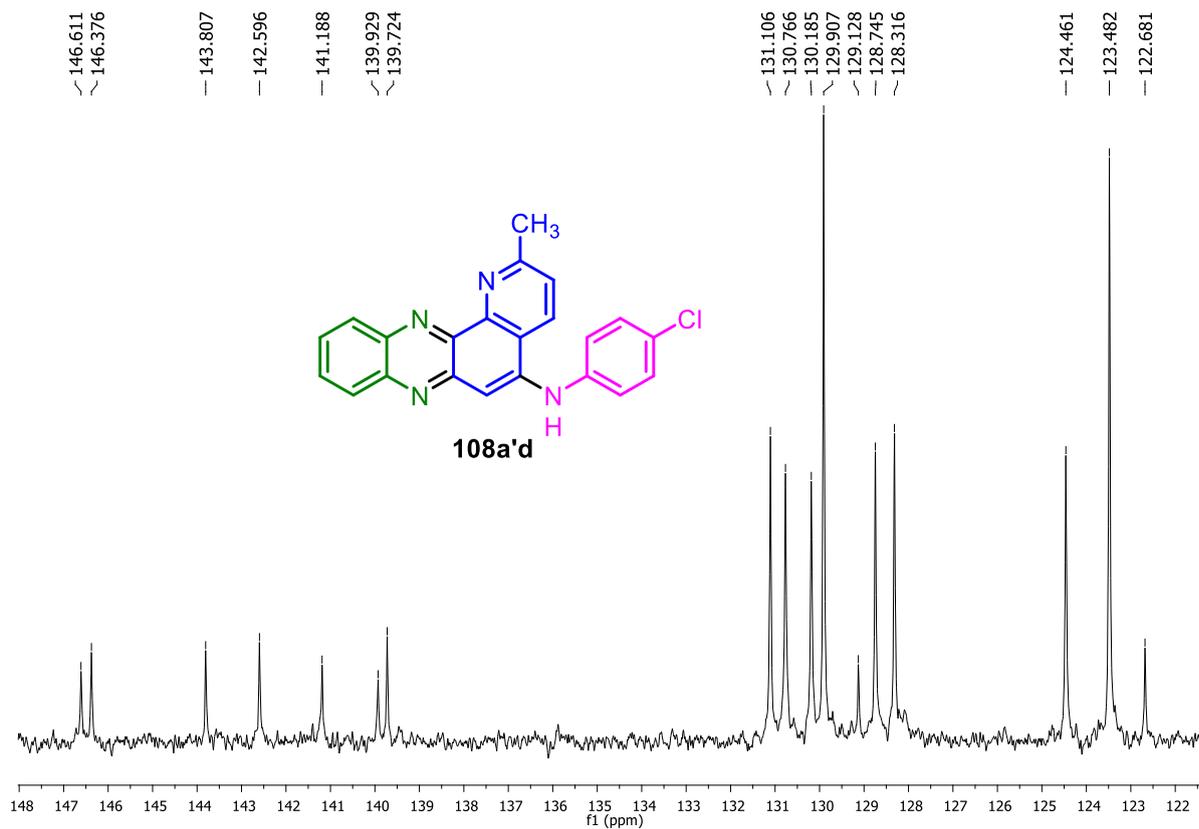


Figura A313. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **108a'd**.

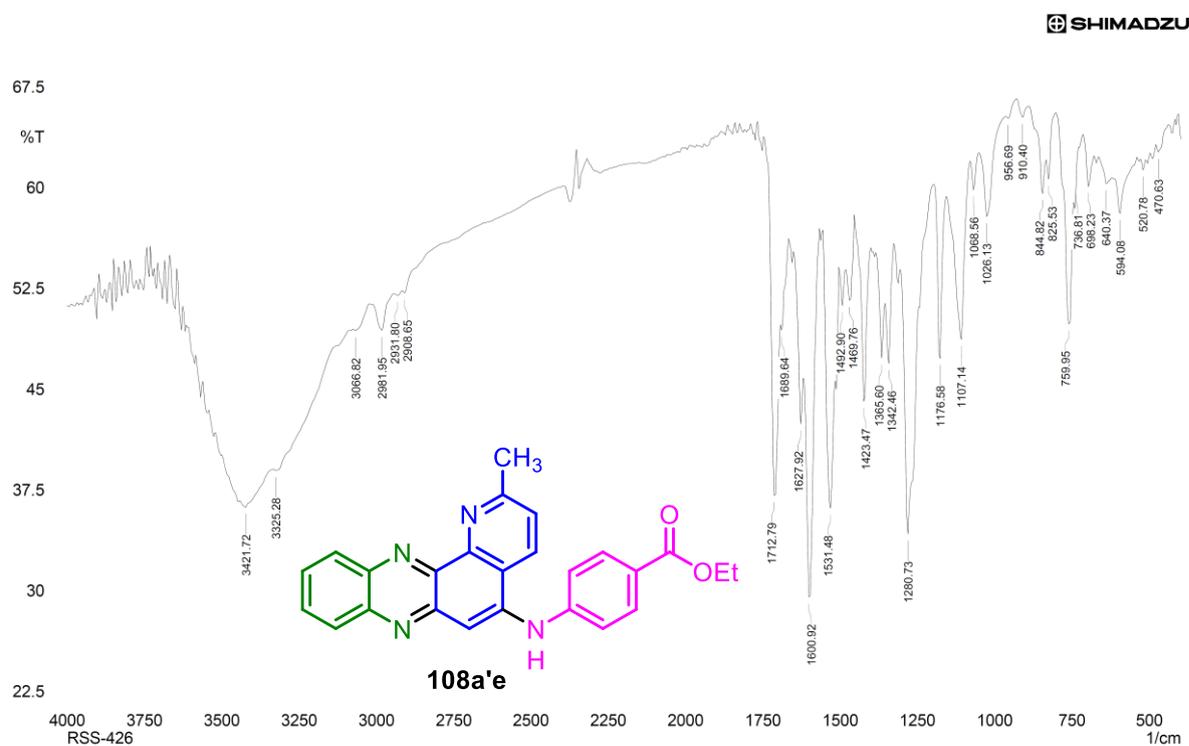


Figura A314. Espectro no IV (KBr) do 4-((2-metilpirido[2,3-a]fenazin-5-il)amino)benzoato de etila (**108a'e**).

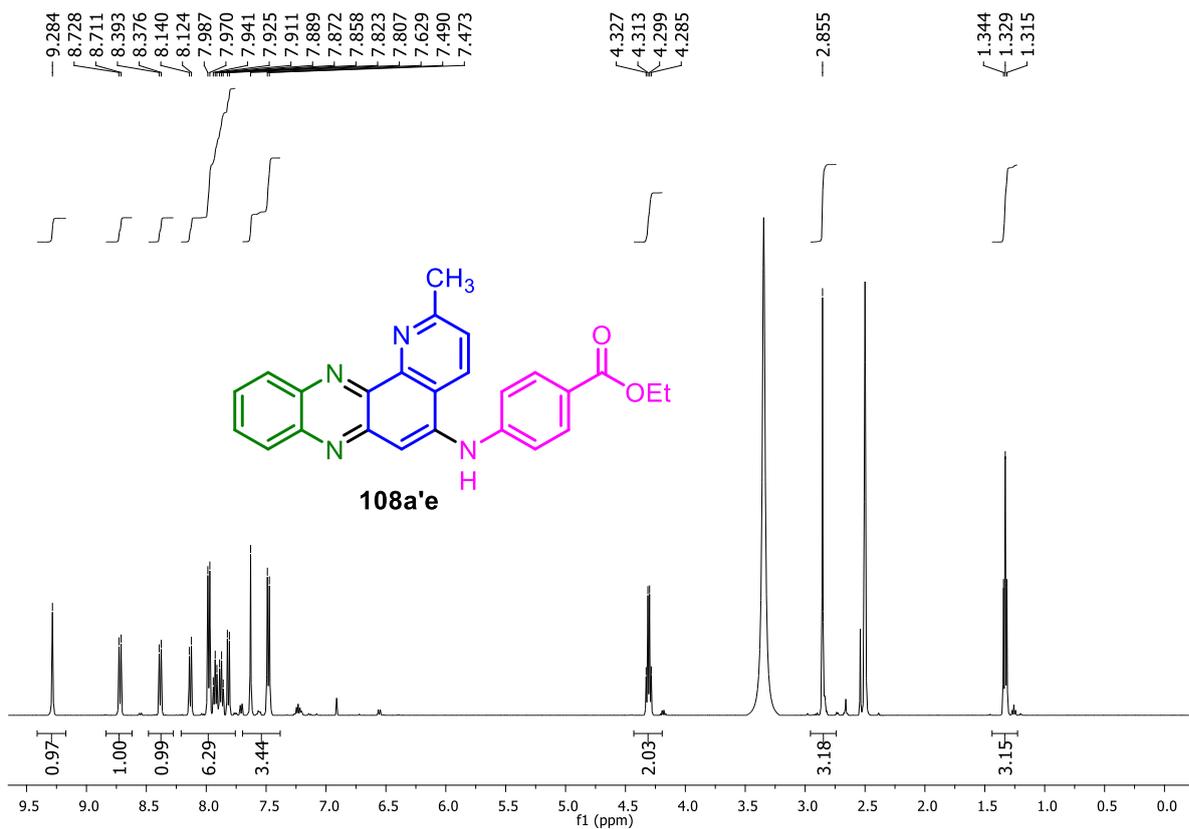


Figura A315. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108a'e**.

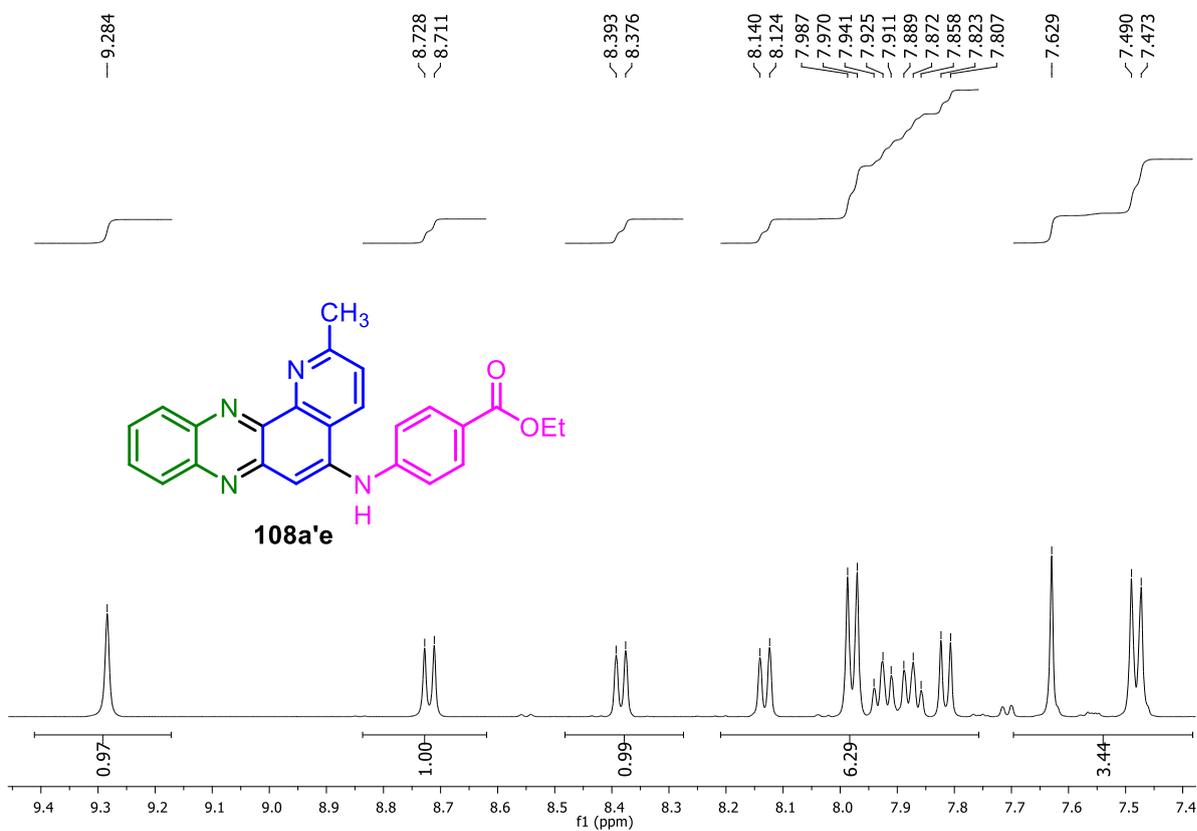


Figura A316. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108a'e**.

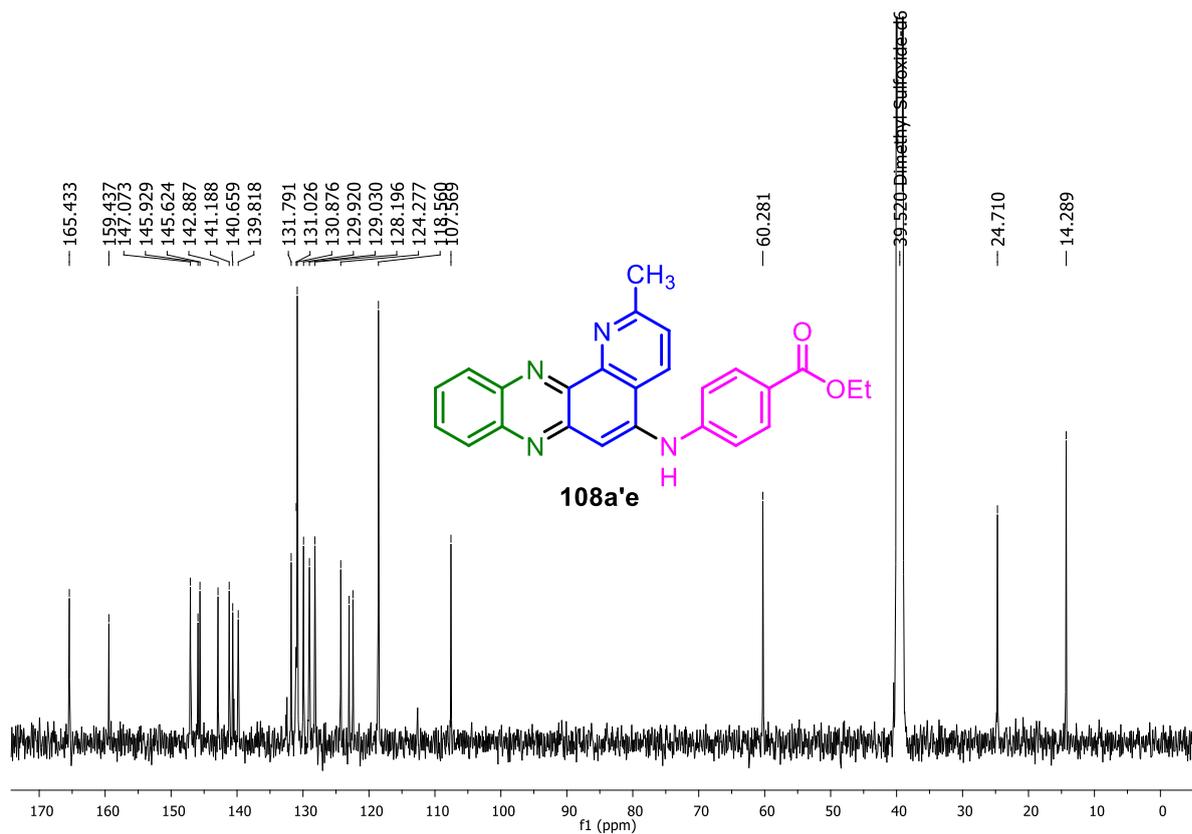


Figura A317. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108a'e**.

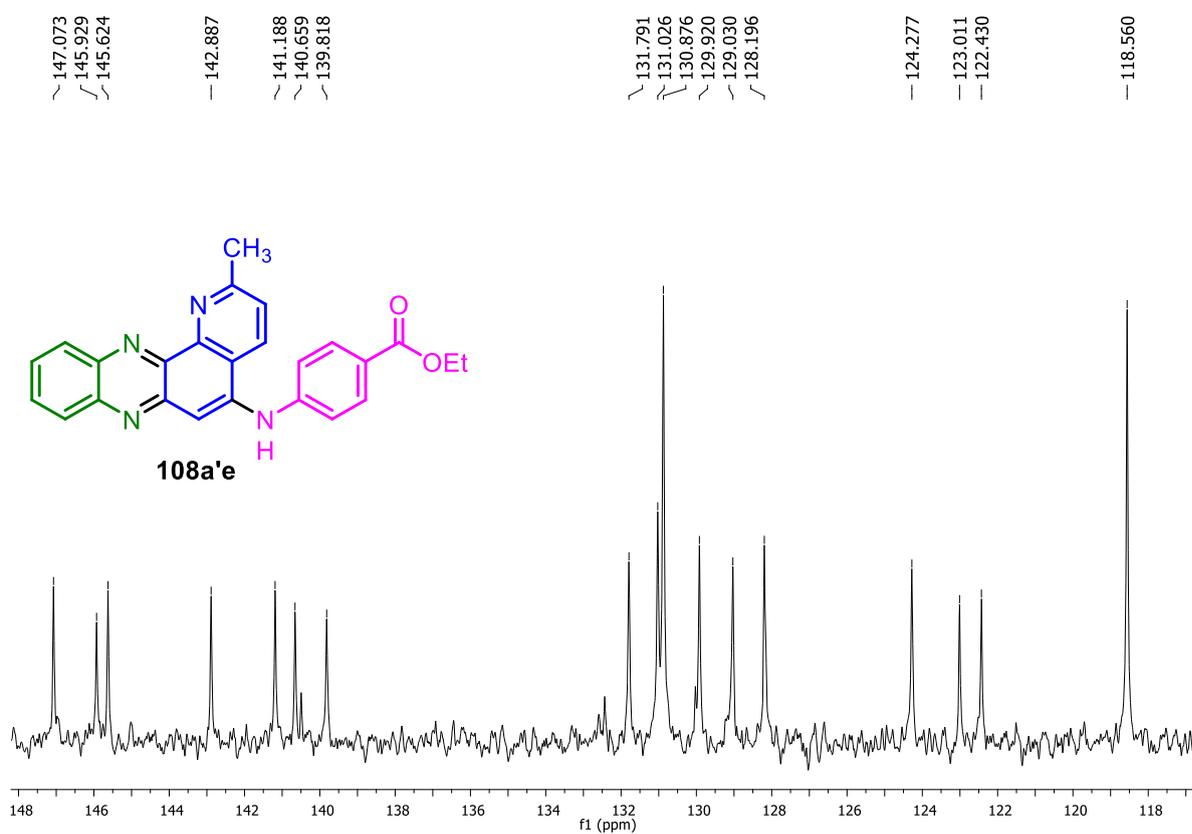


Figura A318. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108a'e**.

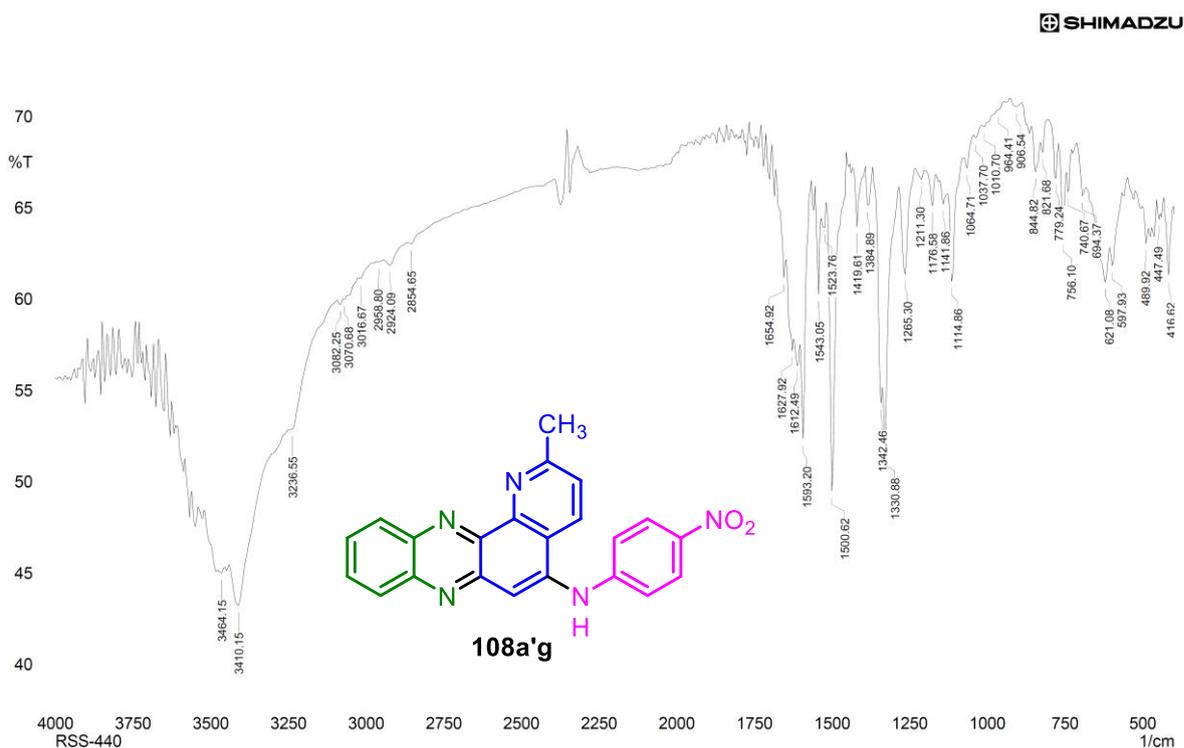


Figura A319. Espectro no IV (KBr) da *N*-(4-nitrofenil)-2-metilpirido[2,3-*a*]fenazin-5-amina (**108a'g**).

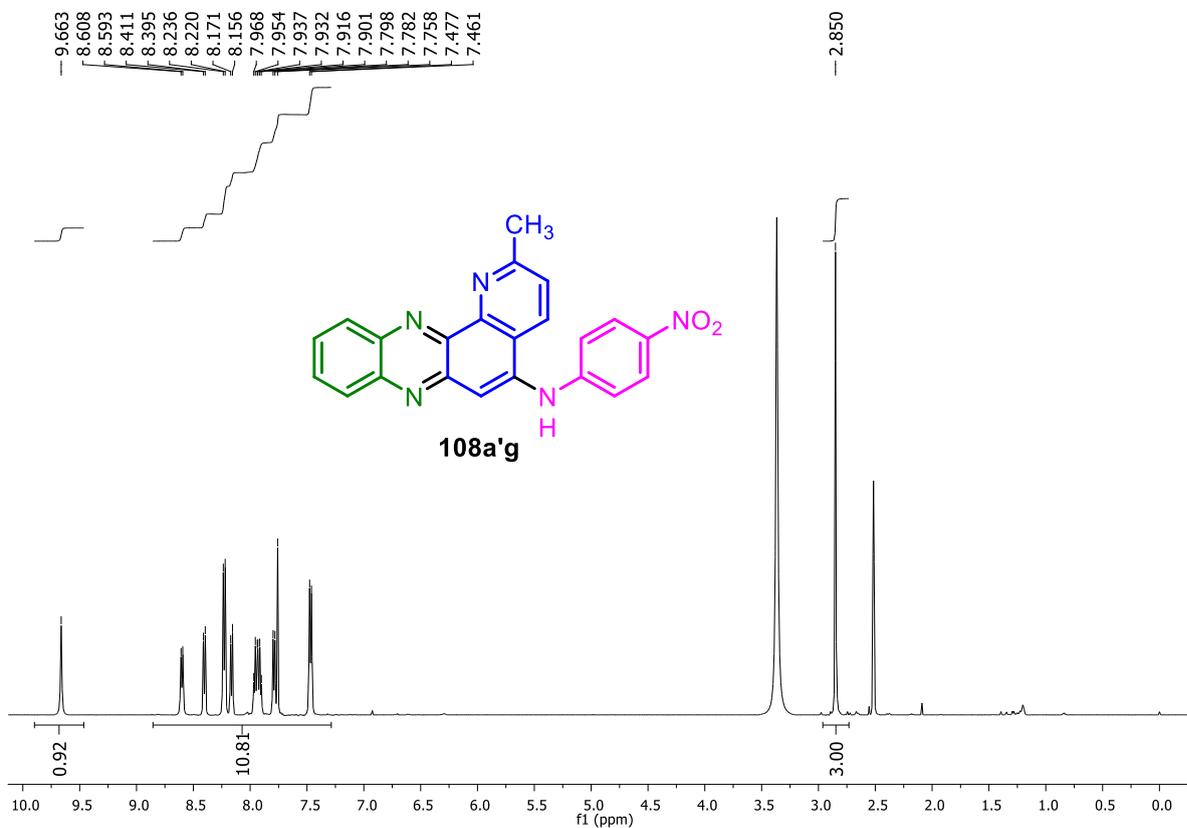


Figura A320. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108a'g**.

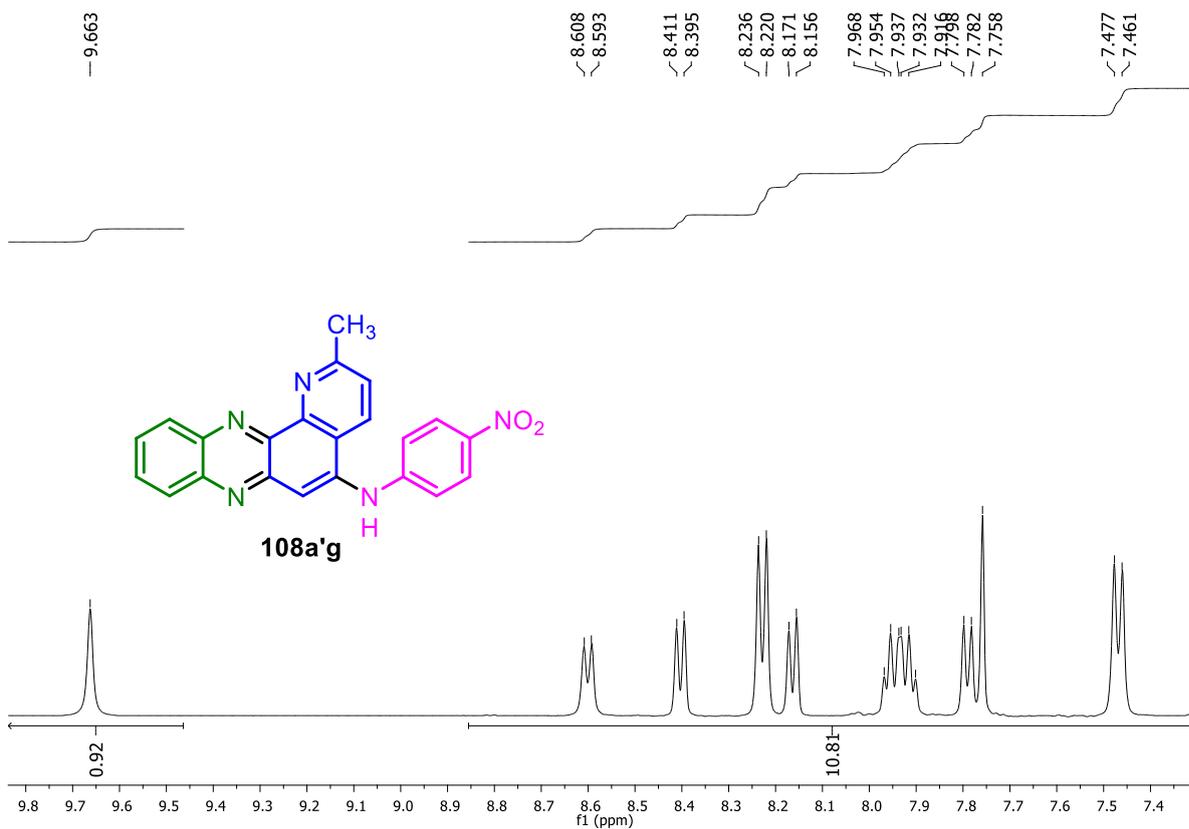


Figura A321. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108a'g**.

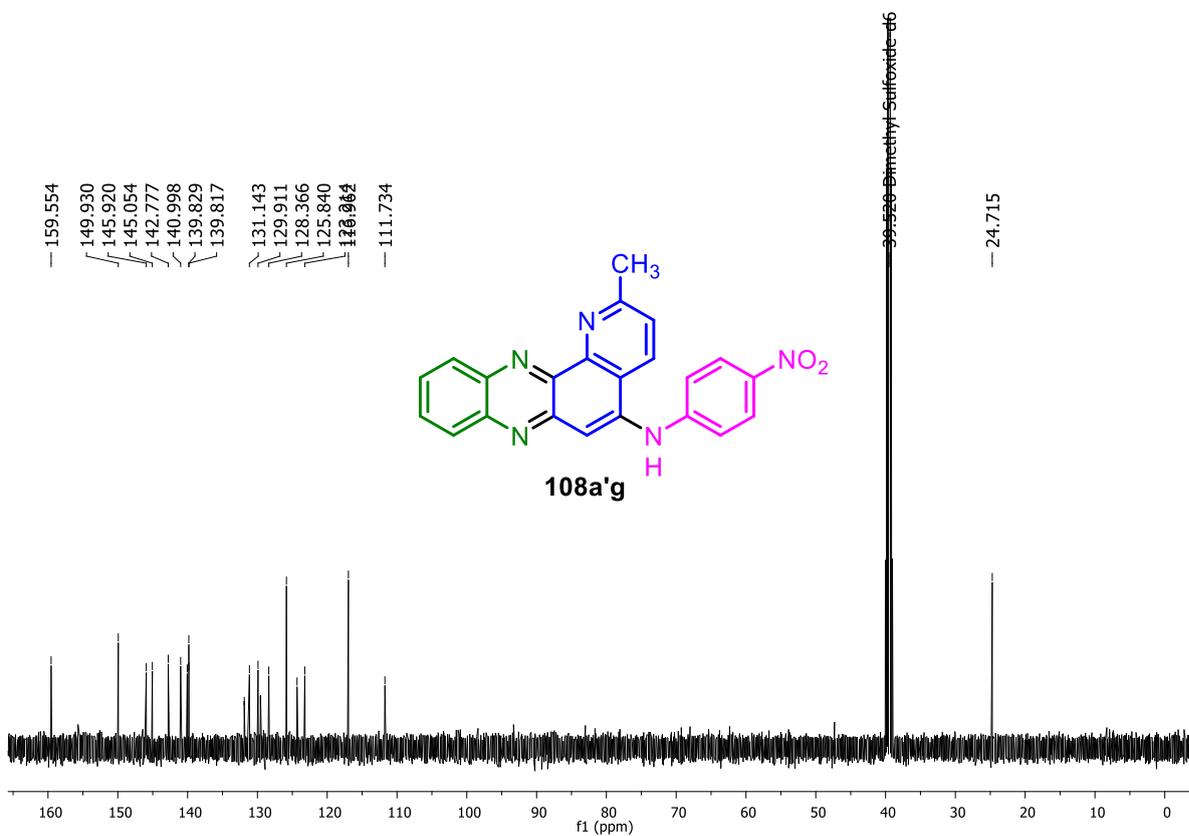


Figura A322. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **108a'g**.

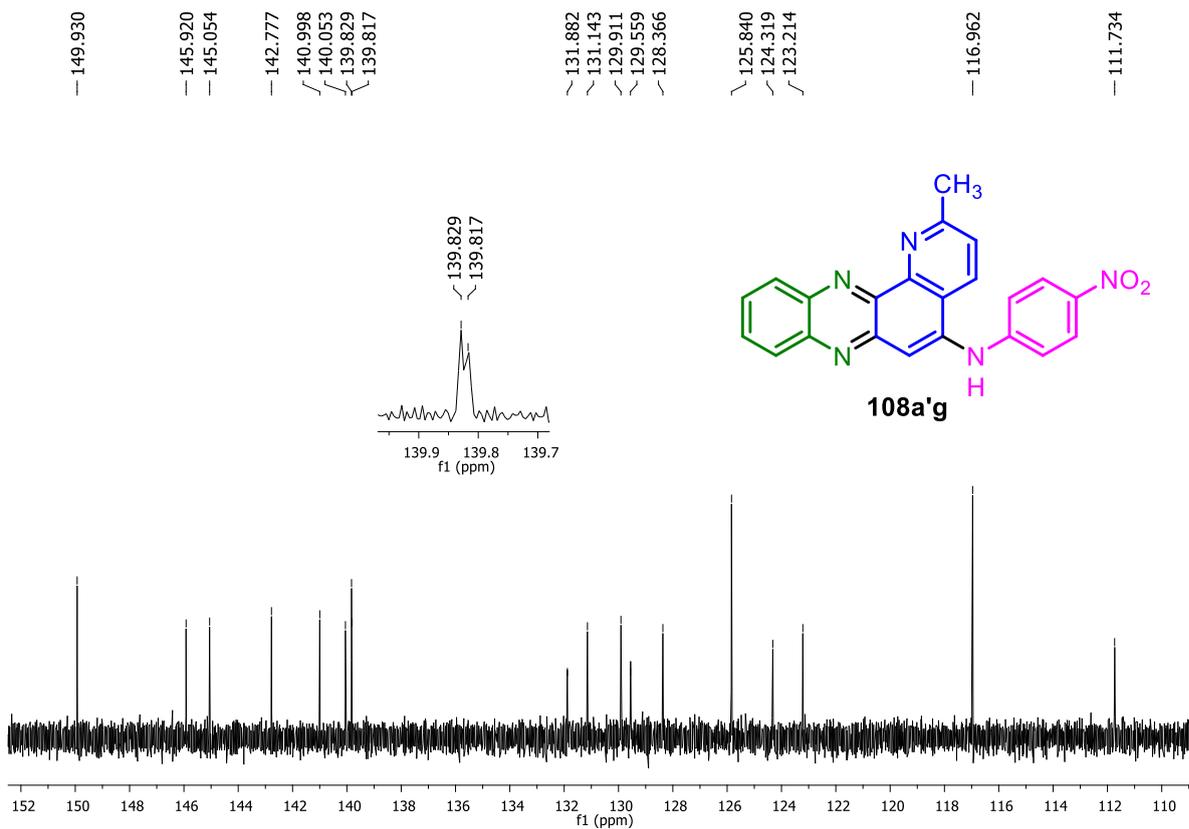


Figura A323. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **108a'g**.

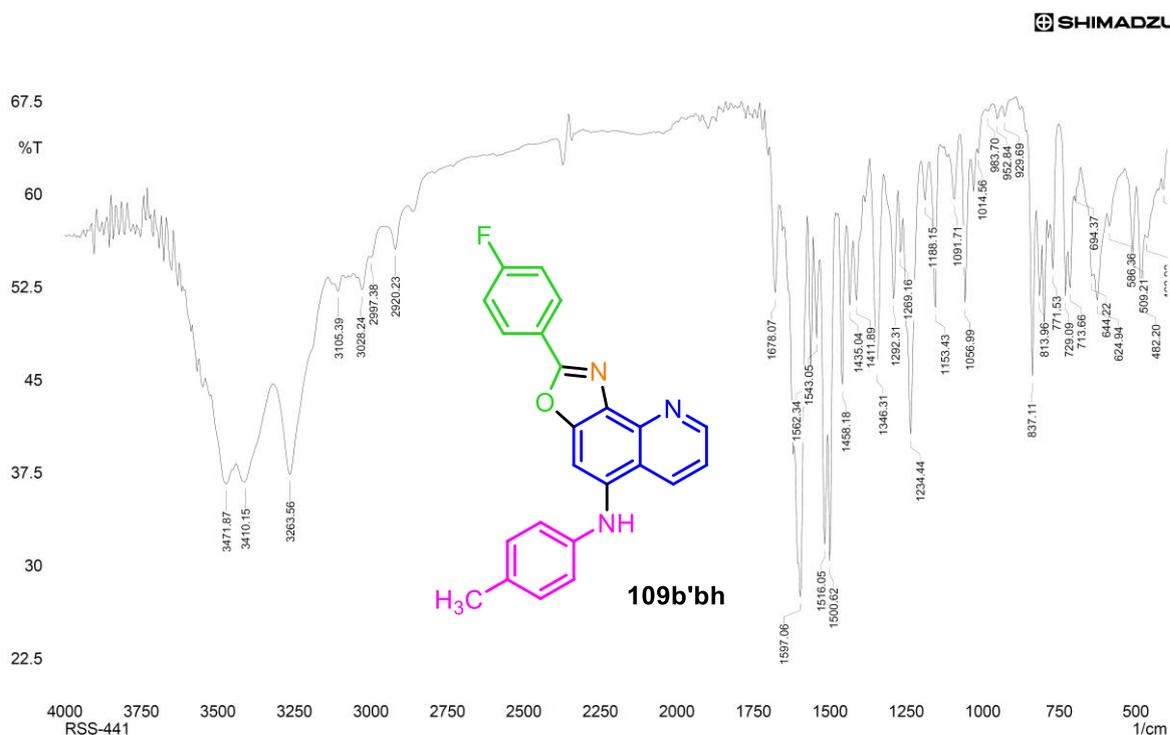


Figura A324. Espectro no IV (KBr) da 2-(4-fluorfenil)-*N*-(*p*-toluil)oxazól[5,4-*h*]quinolin-5-amina (**109b'bh**).

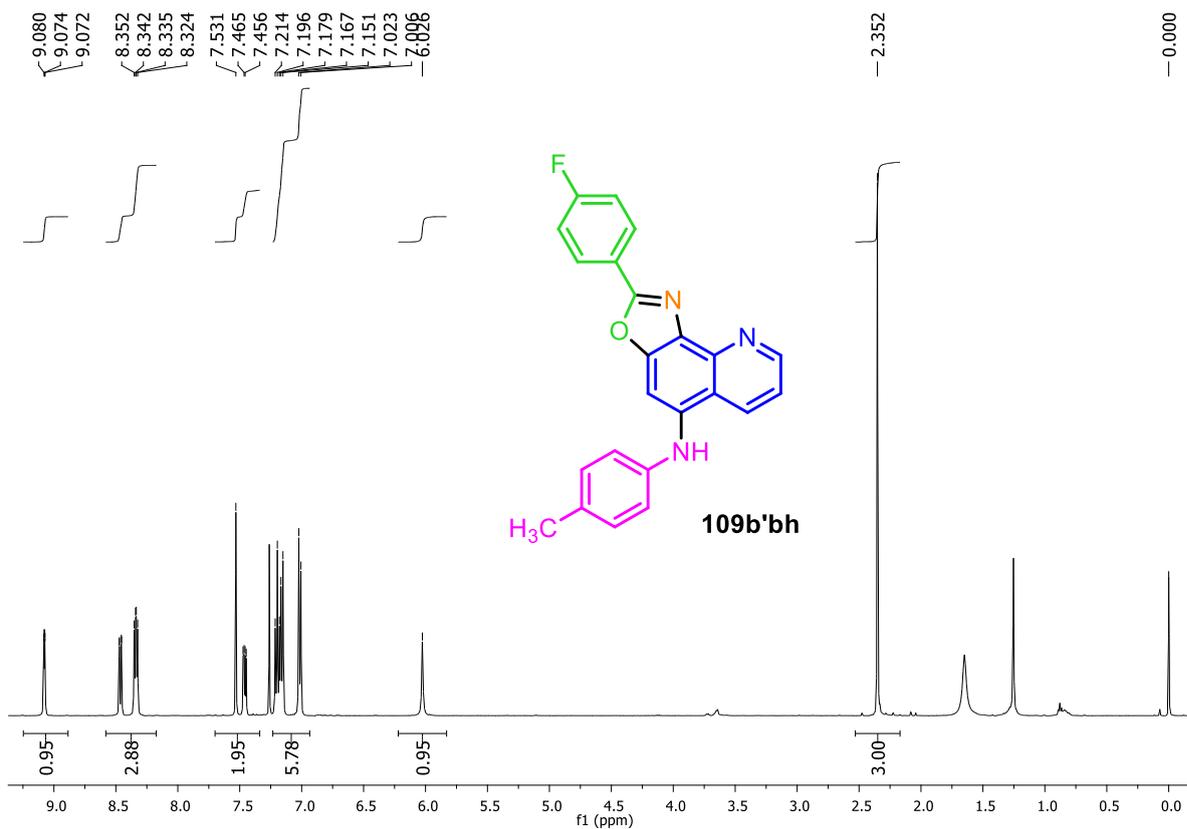


Figura A325. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **109b'bh**.

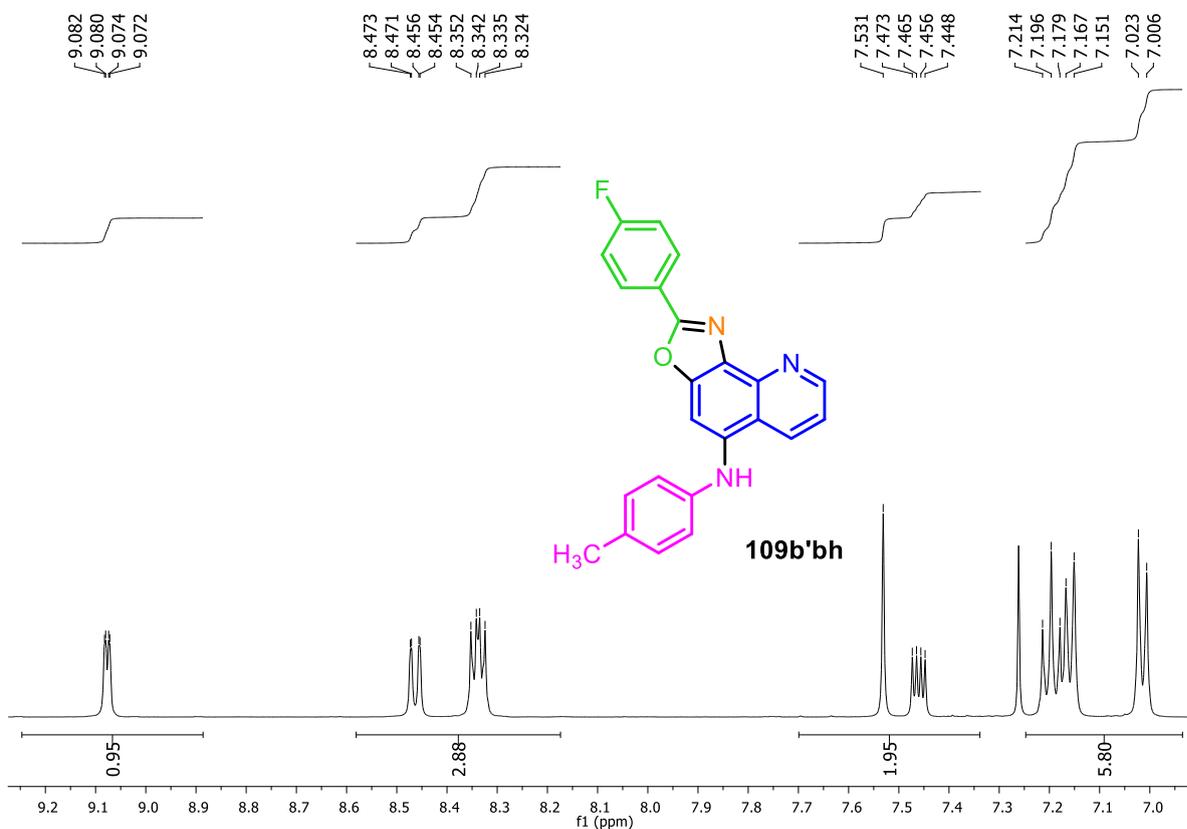


Figura A326. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **109b'bh**.

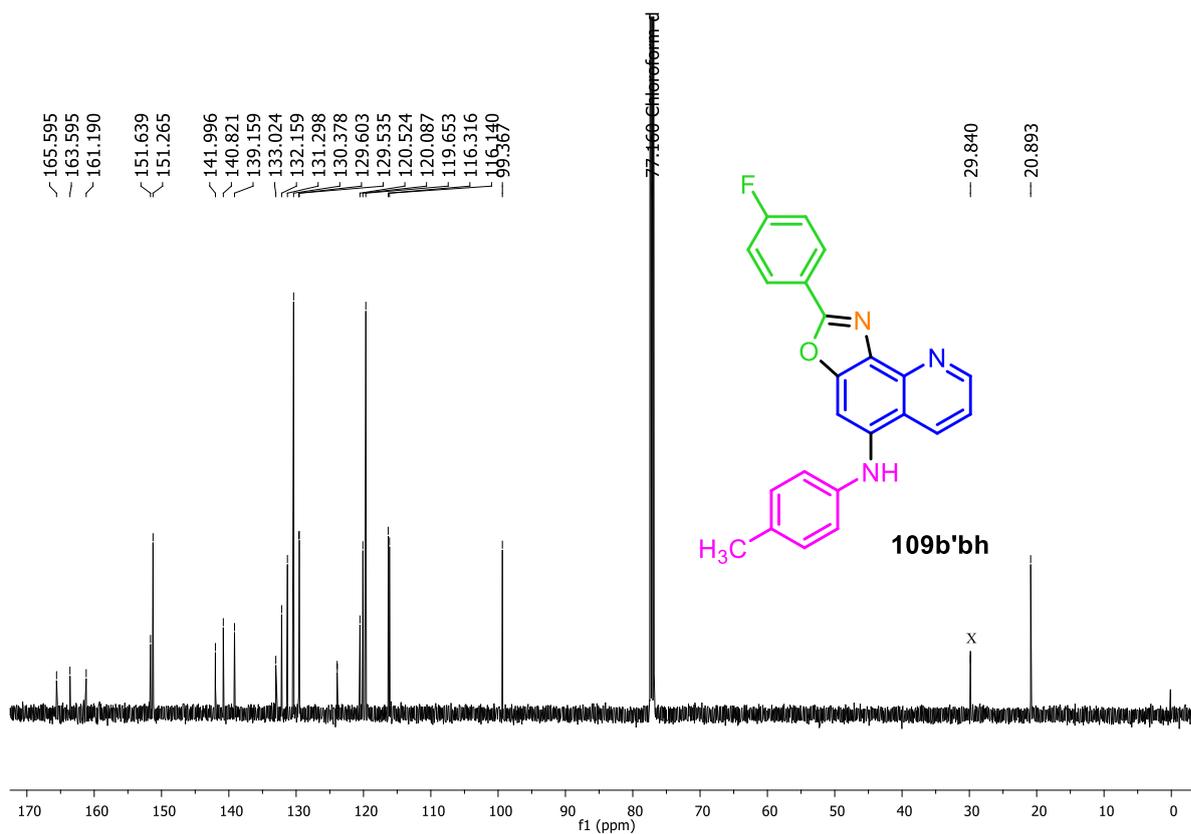


Figura A327. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **109b'bh**.

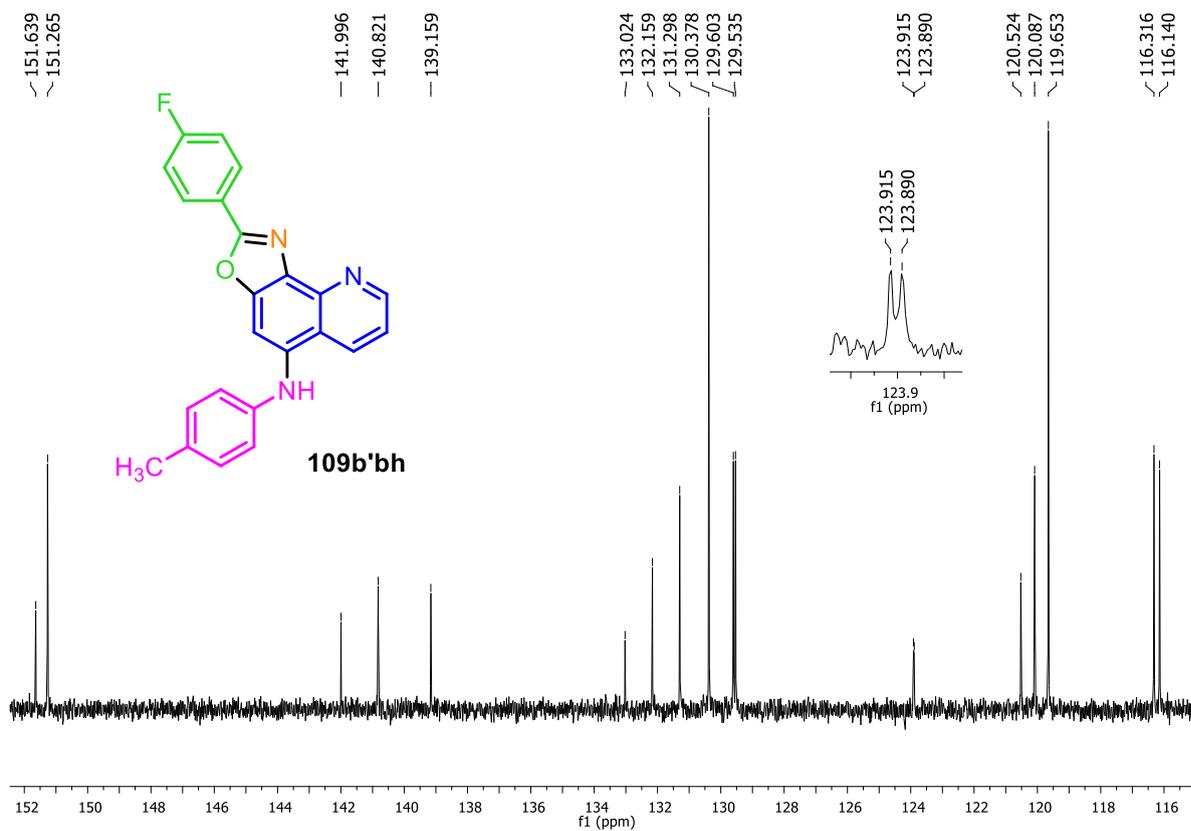


Figura A328. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **109b'bh**.

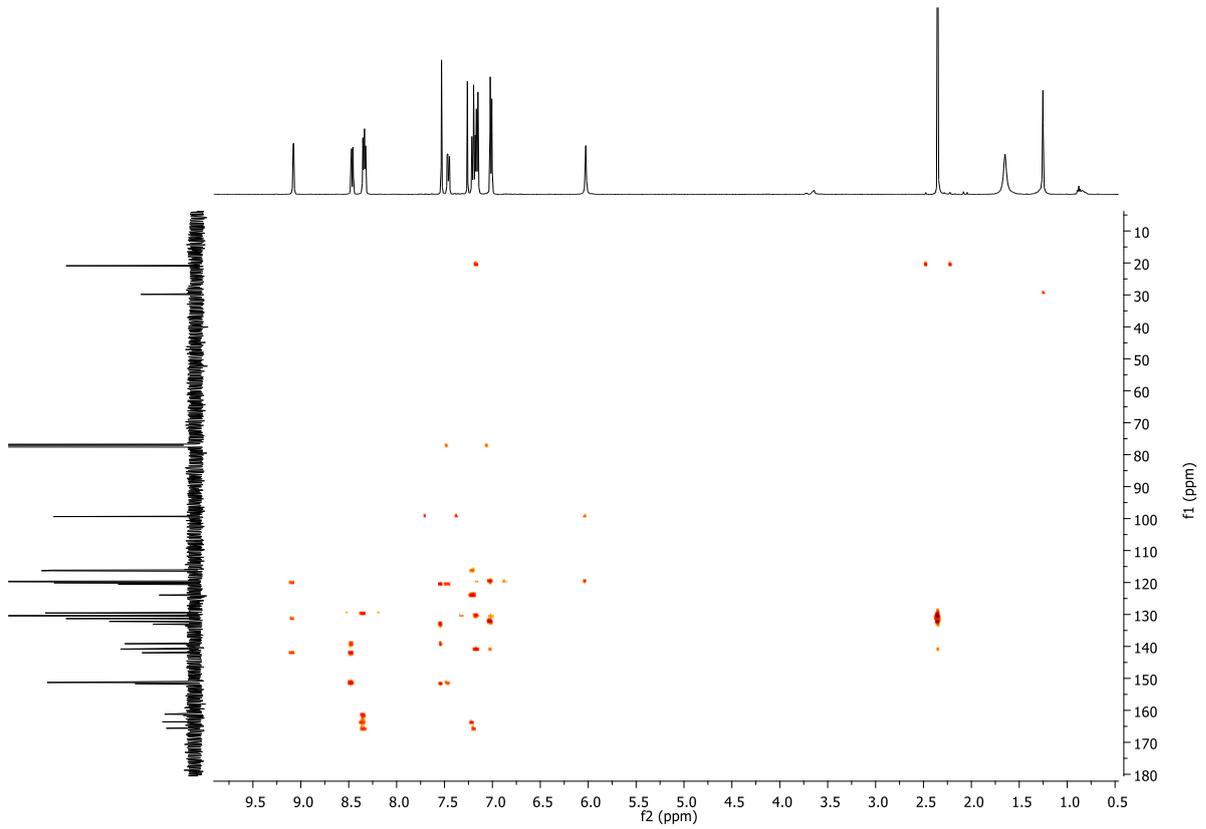


Figura A329. Mapa de contorno HMBC ( $\text{CDCl}_3$ ) de **109b'bh**.

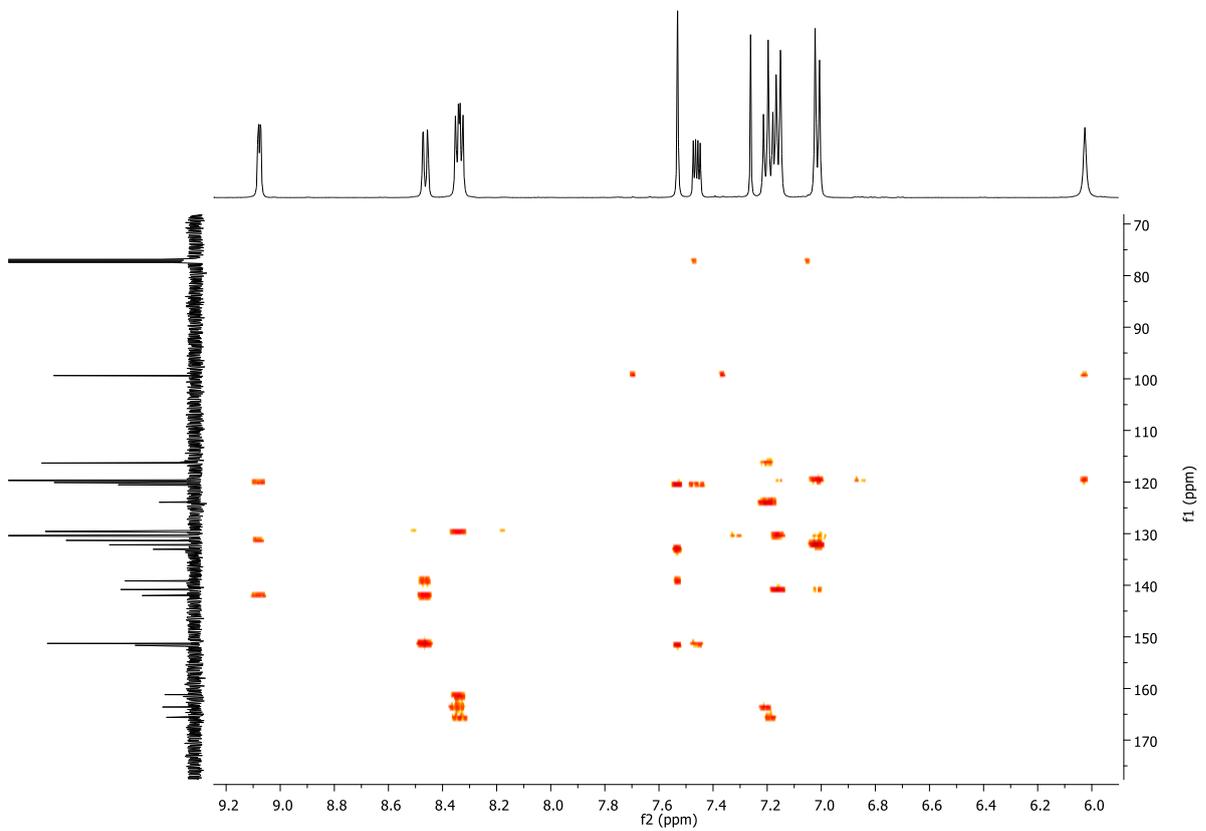


Figura A330. Expansão do mapa de contorno HMBC ( $\text{CDCl}_3$ ) de **109b'bh**.

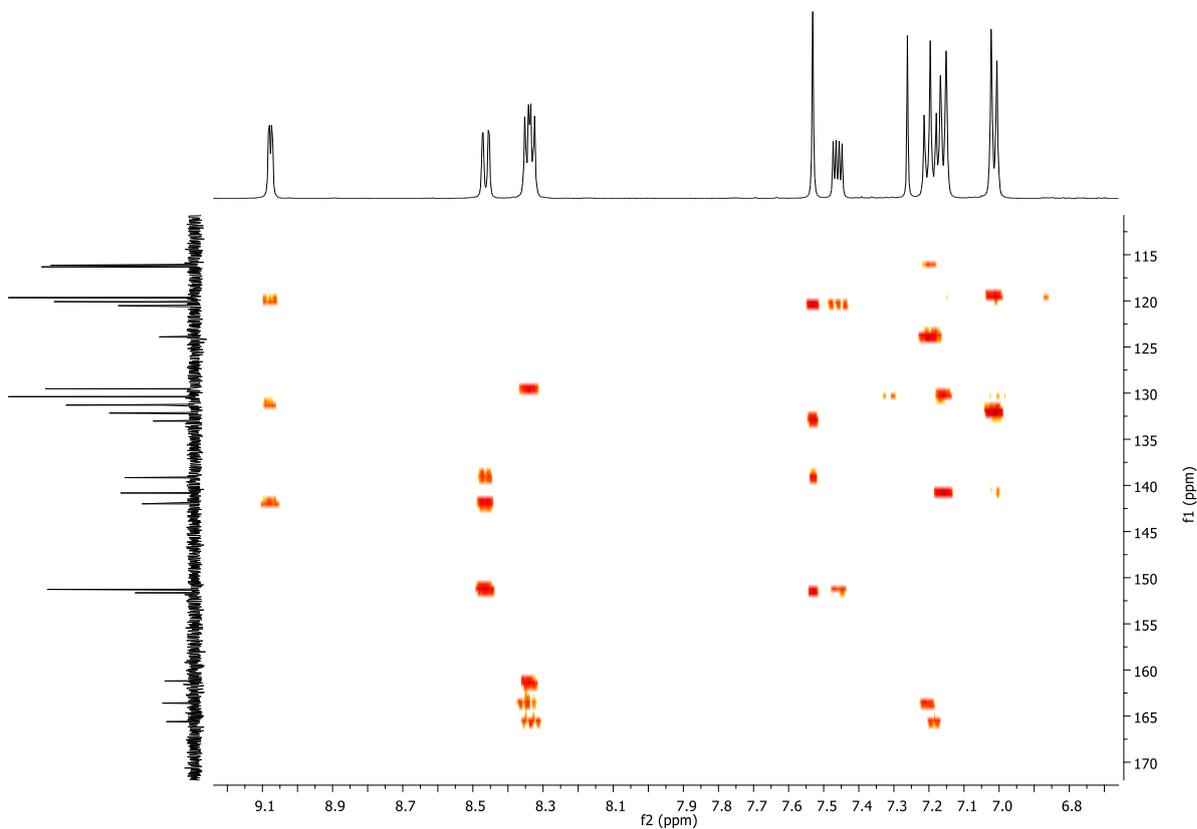


Figura A331. Expansão do mapa de contorno HMBC ( $\text{CDCl}_3$ ) de **109b'bh**.

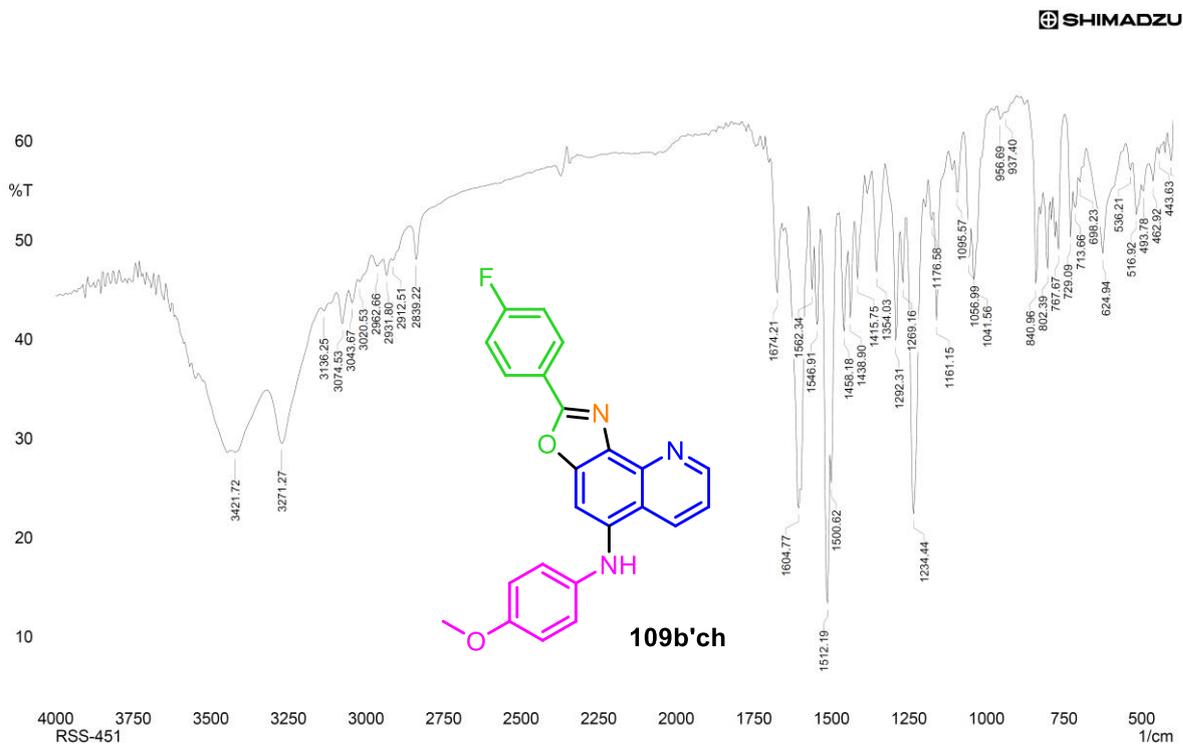


Figura A332. Espectro no IV (KBr) da 2-(4-fluorfenil)-*N*-(4-metoxifenil)oxazólo[5,4-*h*]quinolin-5-amina (**109b'ch**).

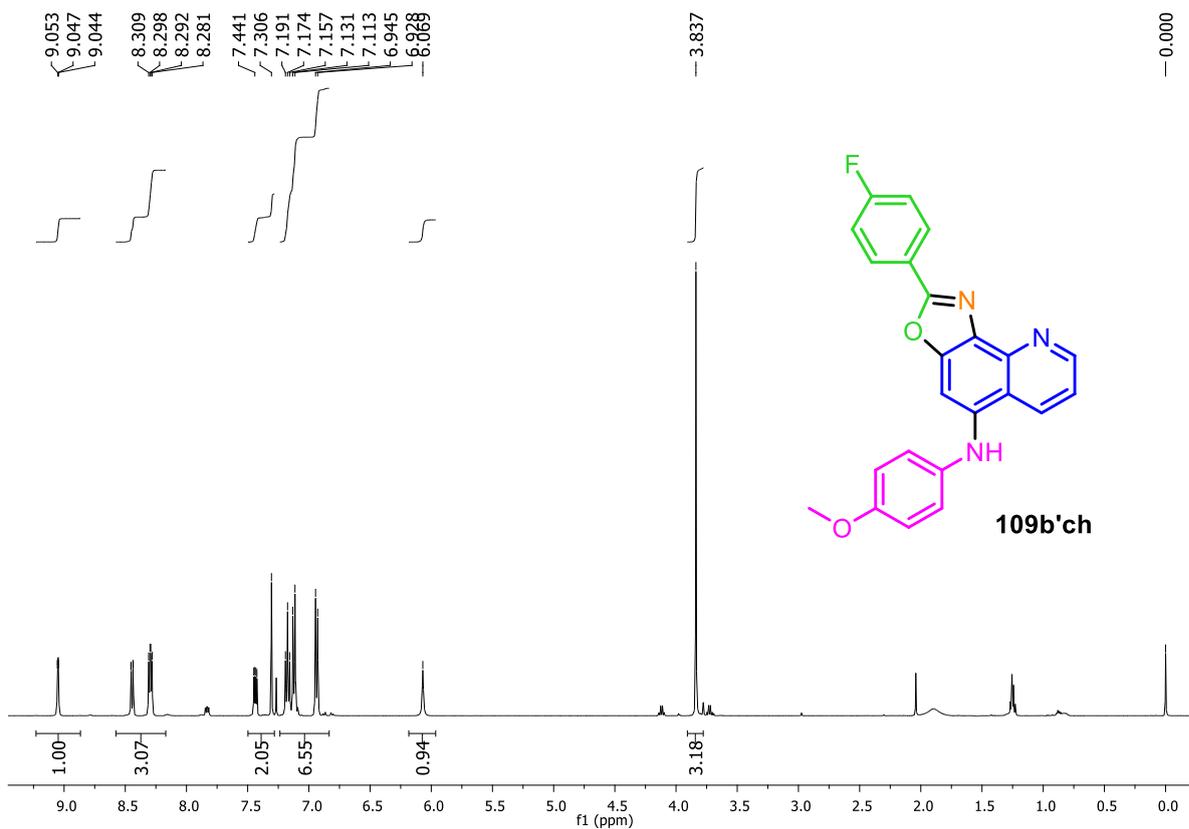


Figura A333. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **109b'ch**.

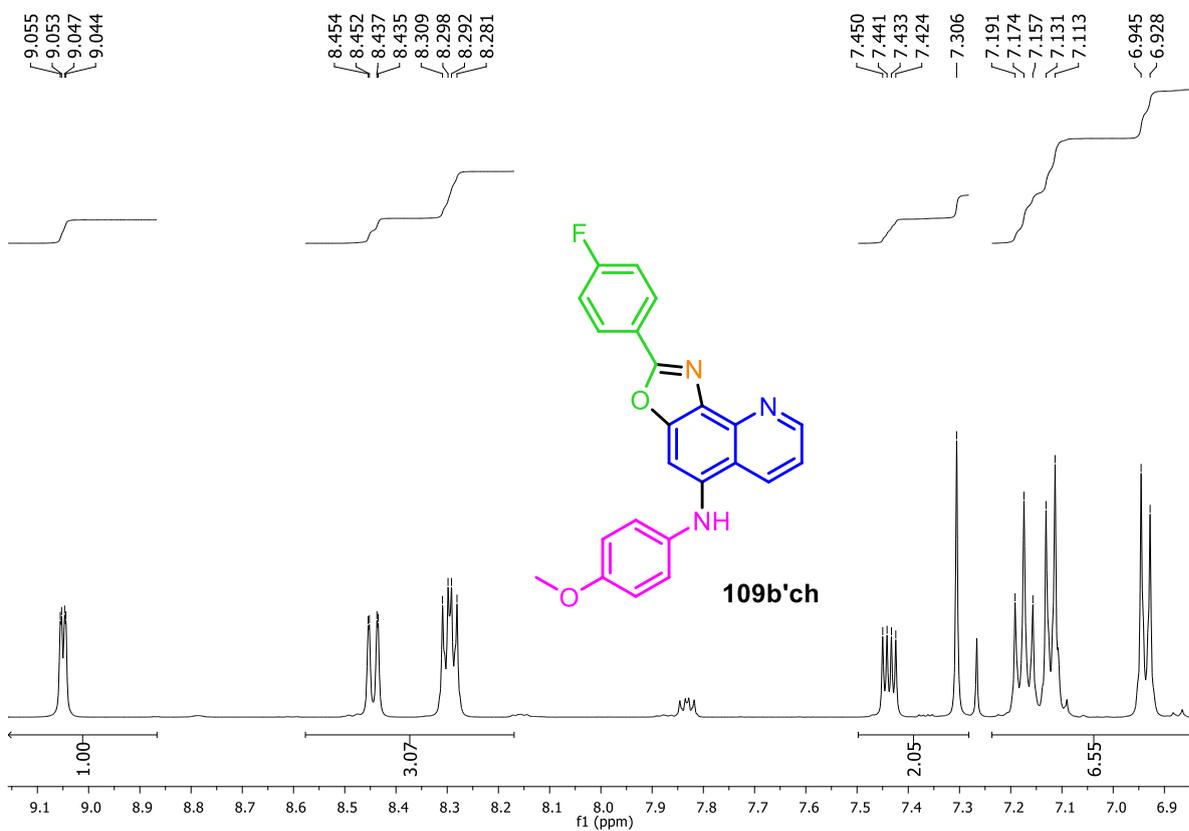


Figura A334. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **109b'ch**.

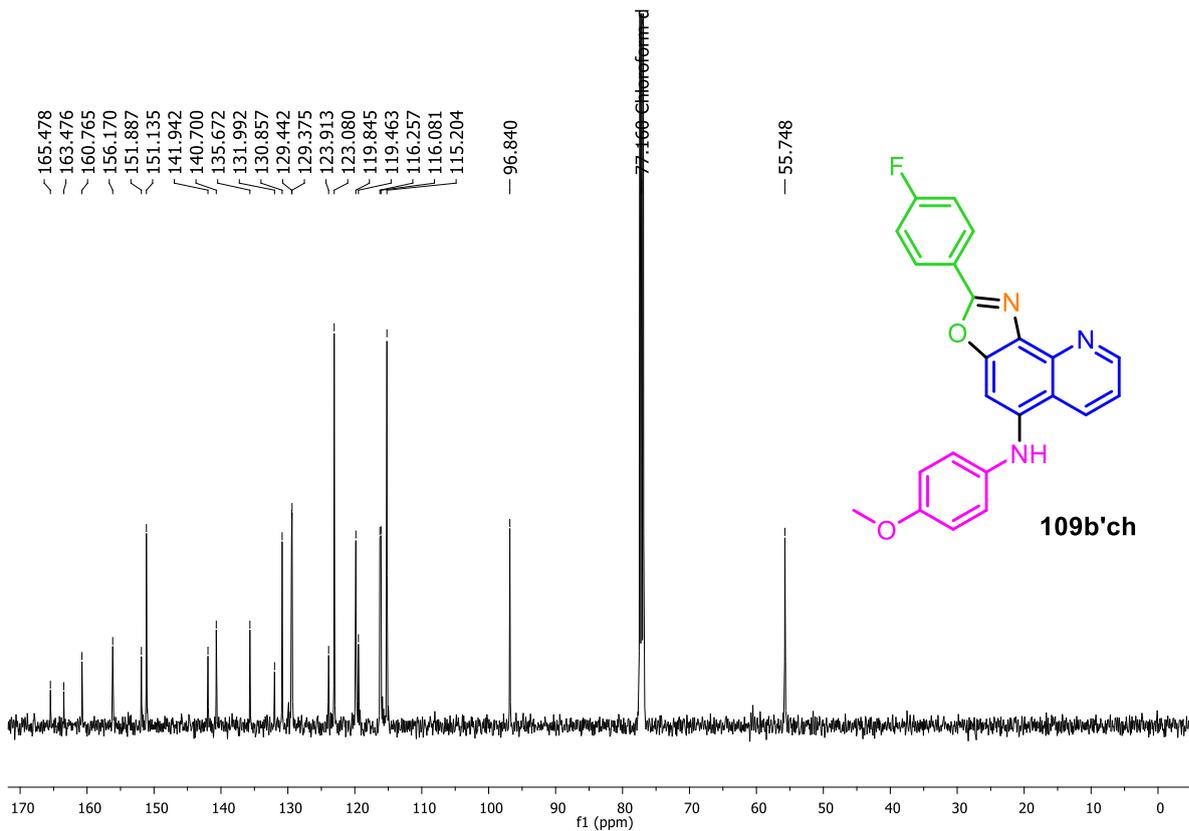


Figura A335. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **109b'ch**.

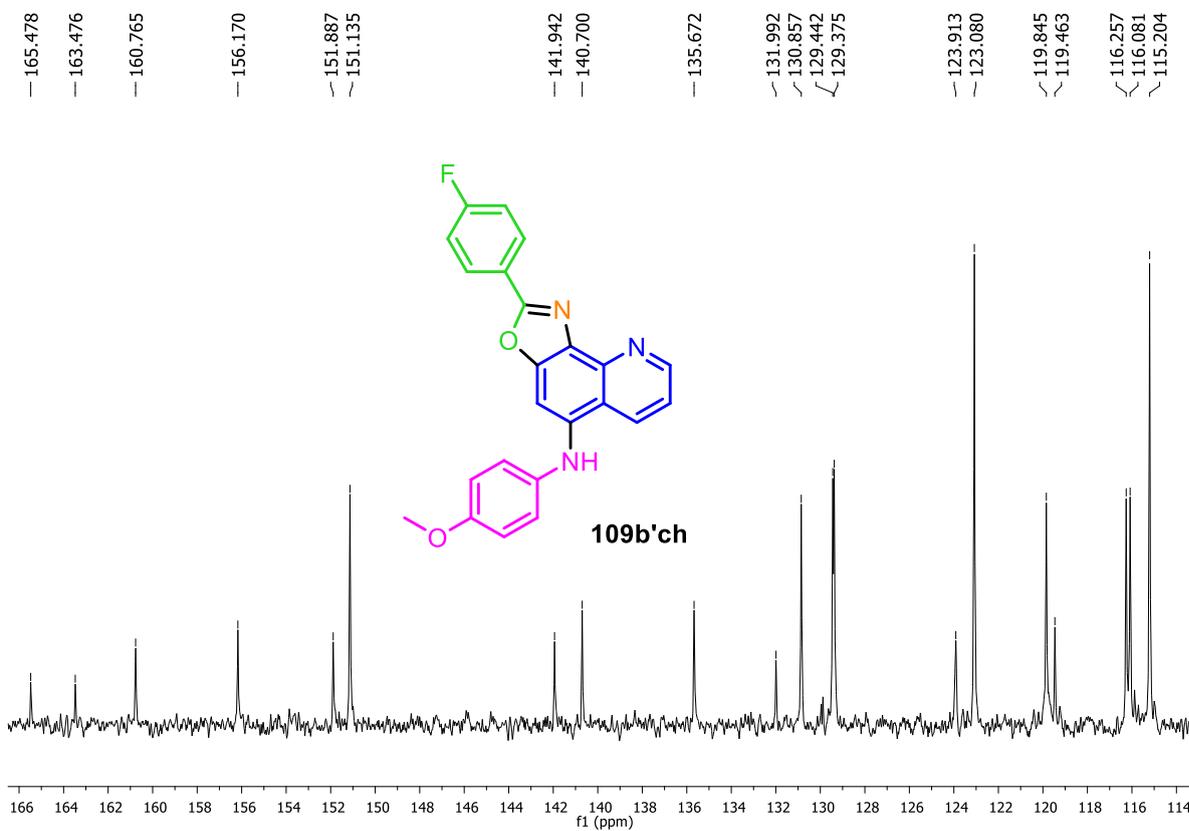


Figura A336. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **109b'ch**.

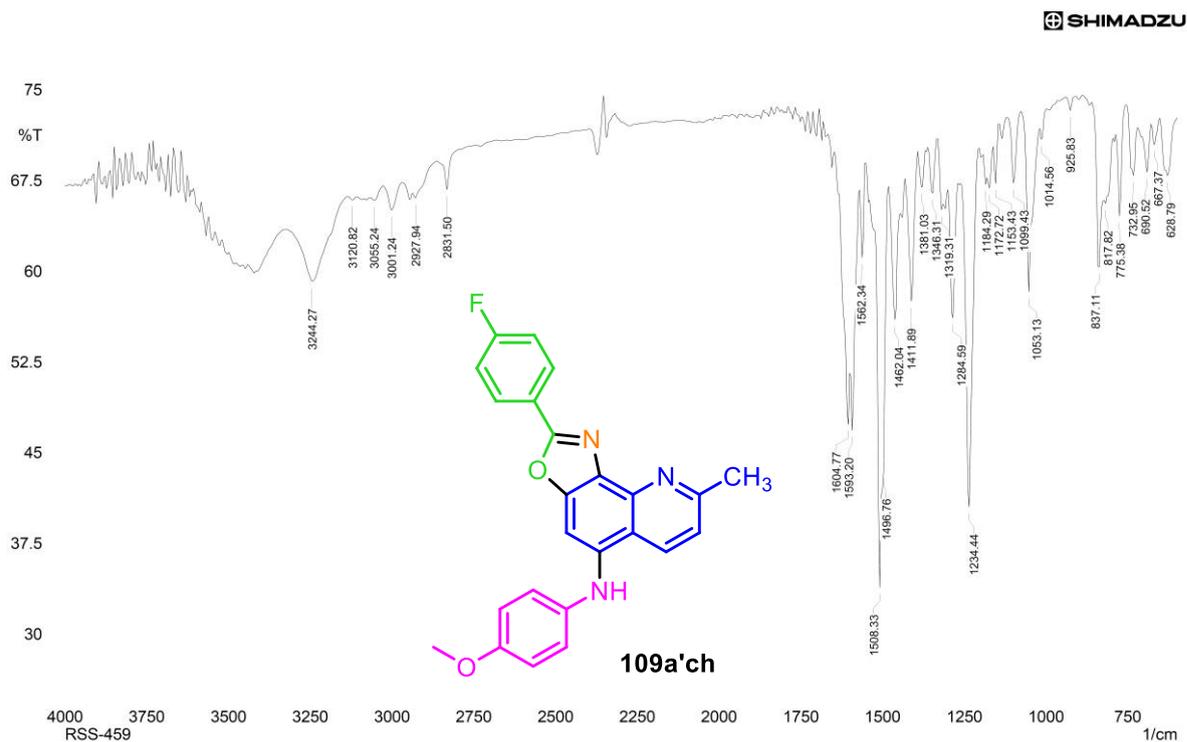


Figura A337. Espectro no IV (KBr) da 2-(4-fluorfenil)-N-(4-metoxifenil)-8-metiloxazolo[5,4-*h*]quinolin-5-amina (**109a'ch**).

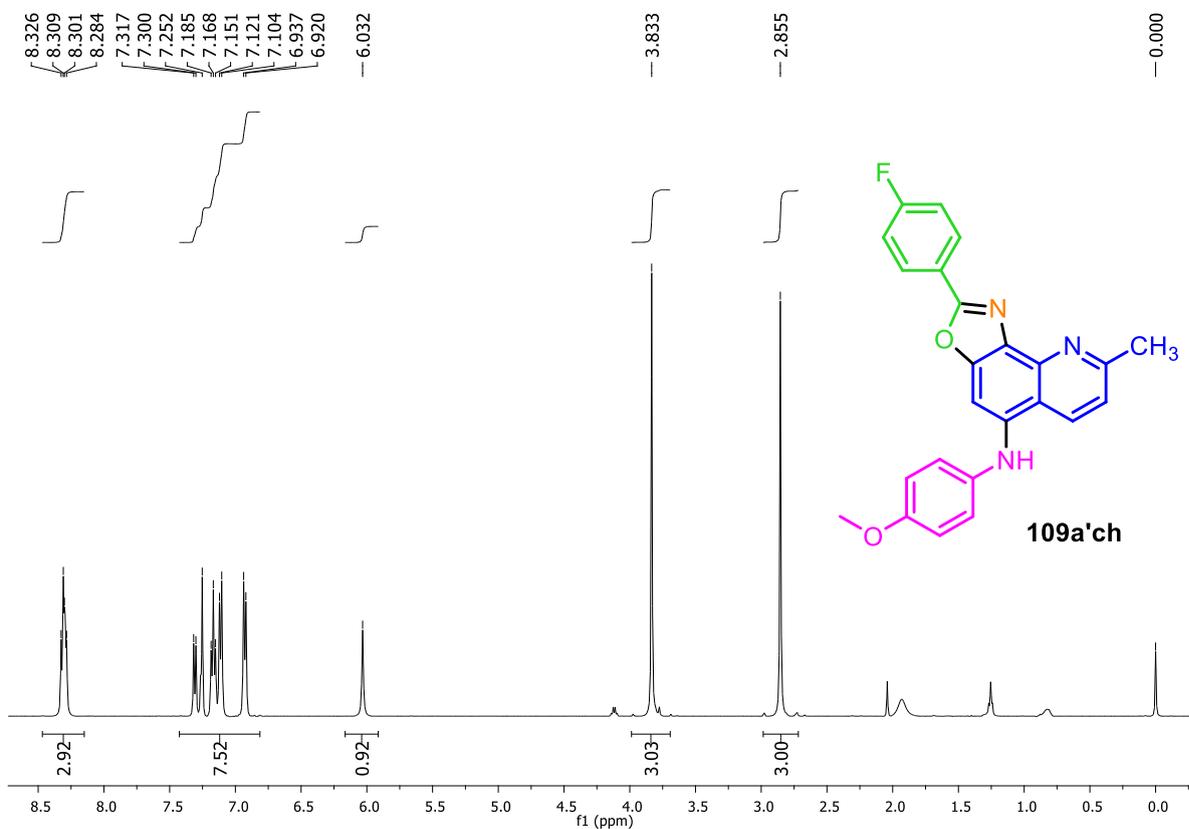


Figura A338. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **109a'ch**.

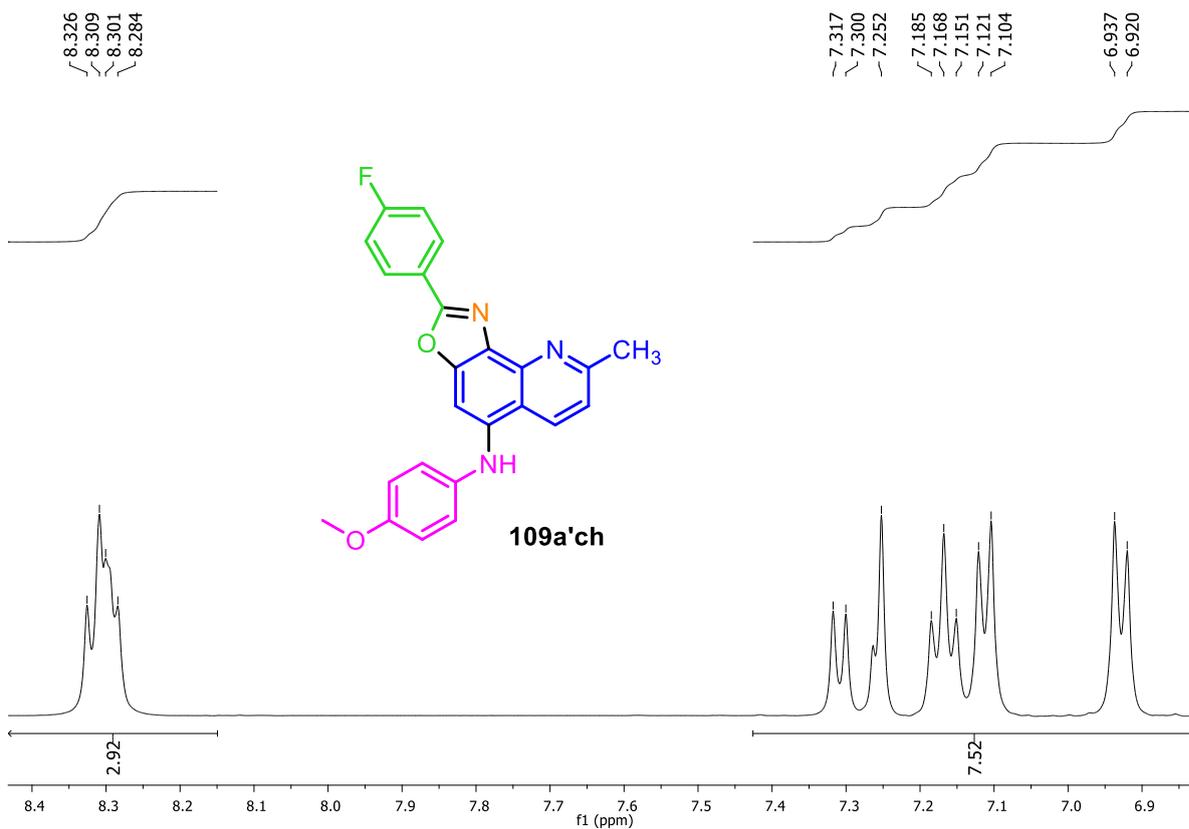


Figura A339. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **109a'ch**.

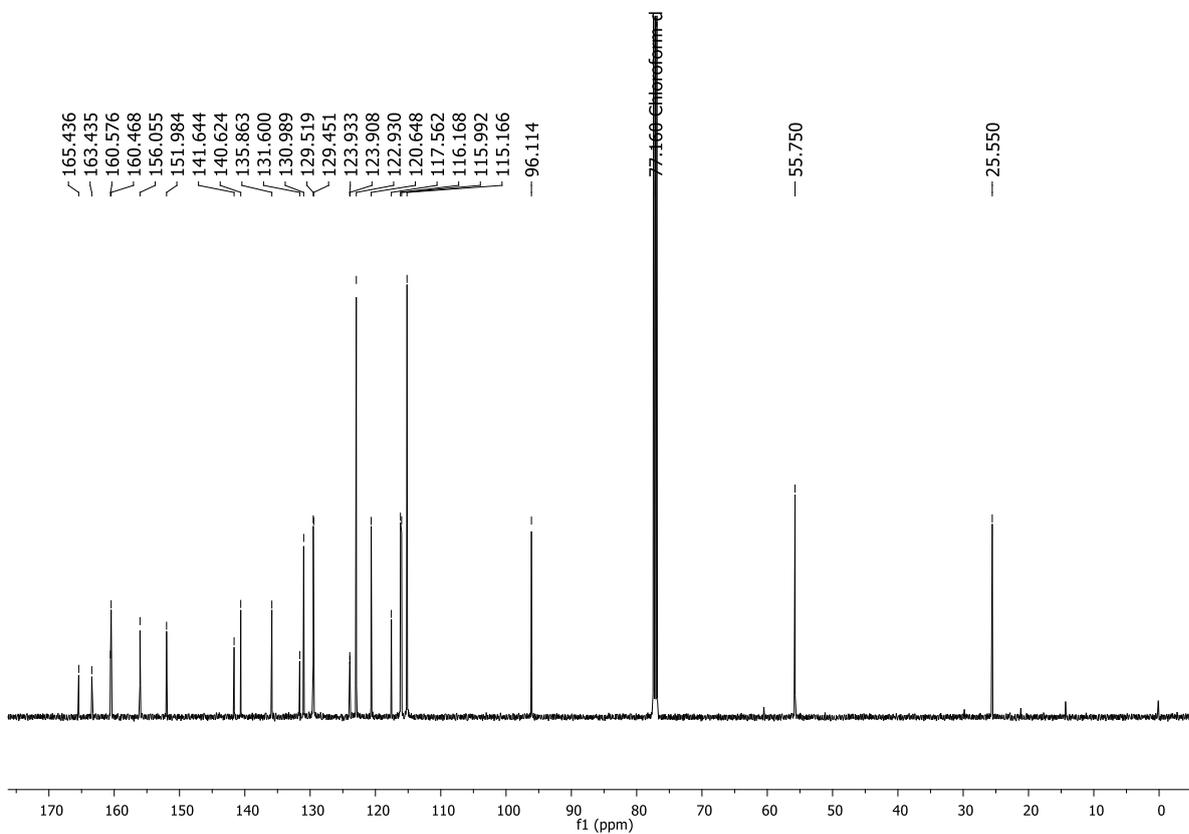
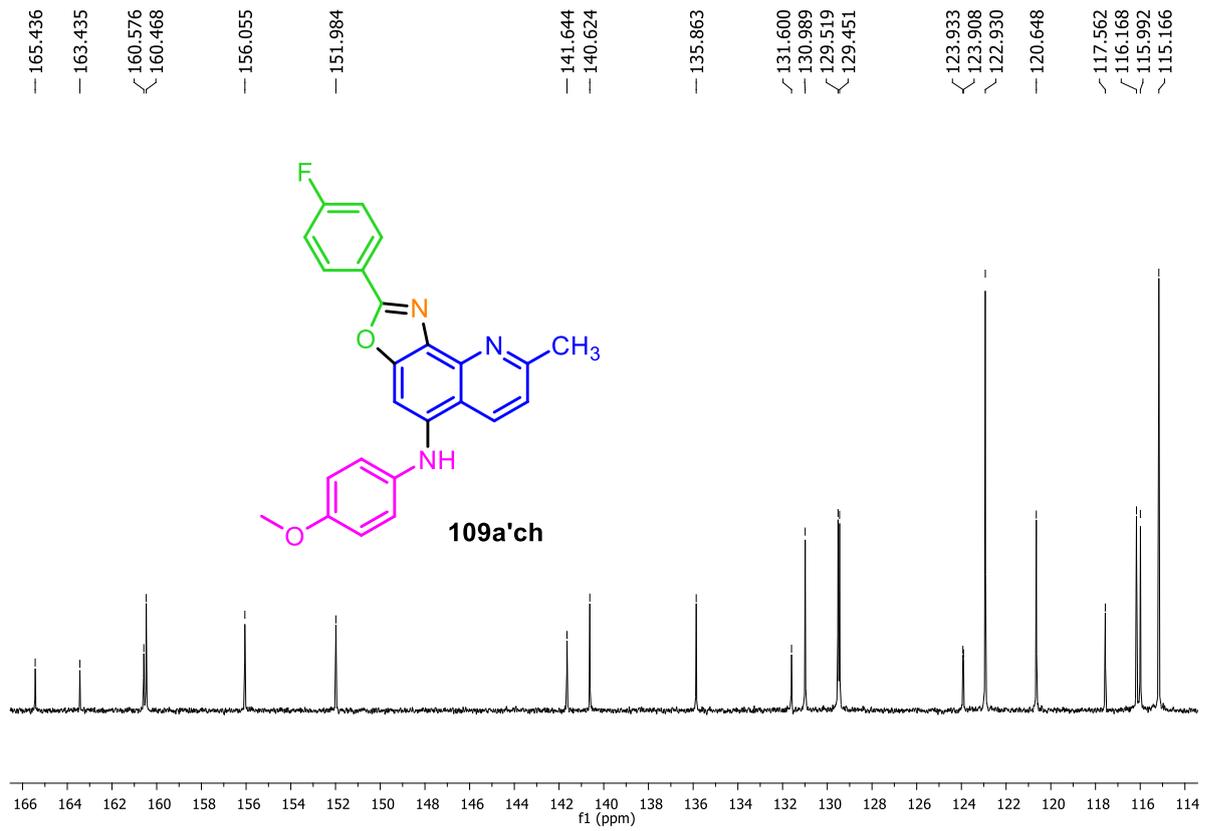


Figura A340. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **109a'ch**.

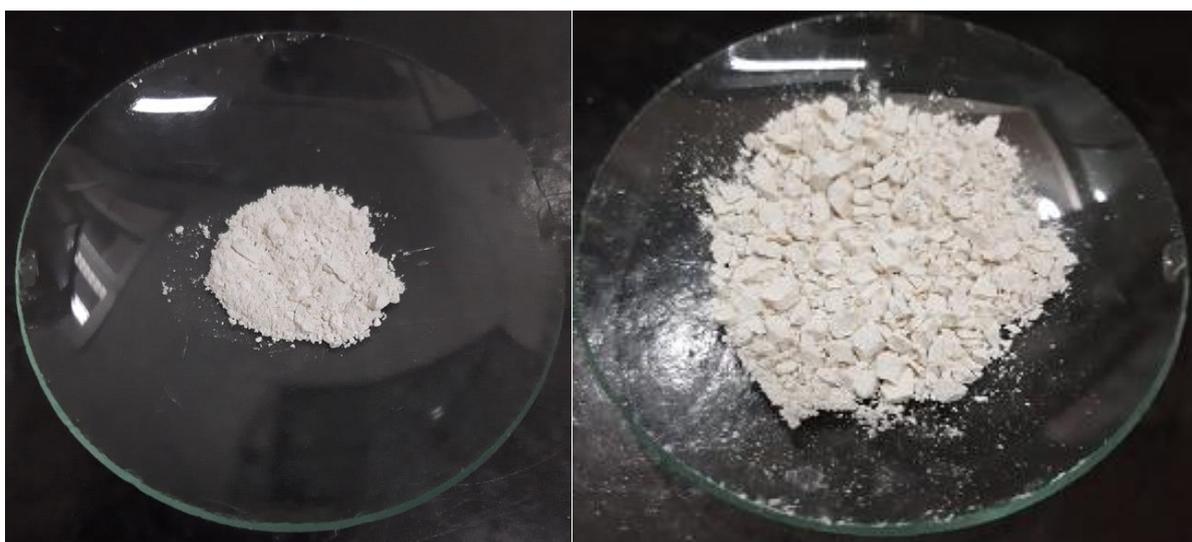


**Figura A341.** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **109a'ch**.

**ANEXO B – Registros fotográficos de algumas etapas do experimental**



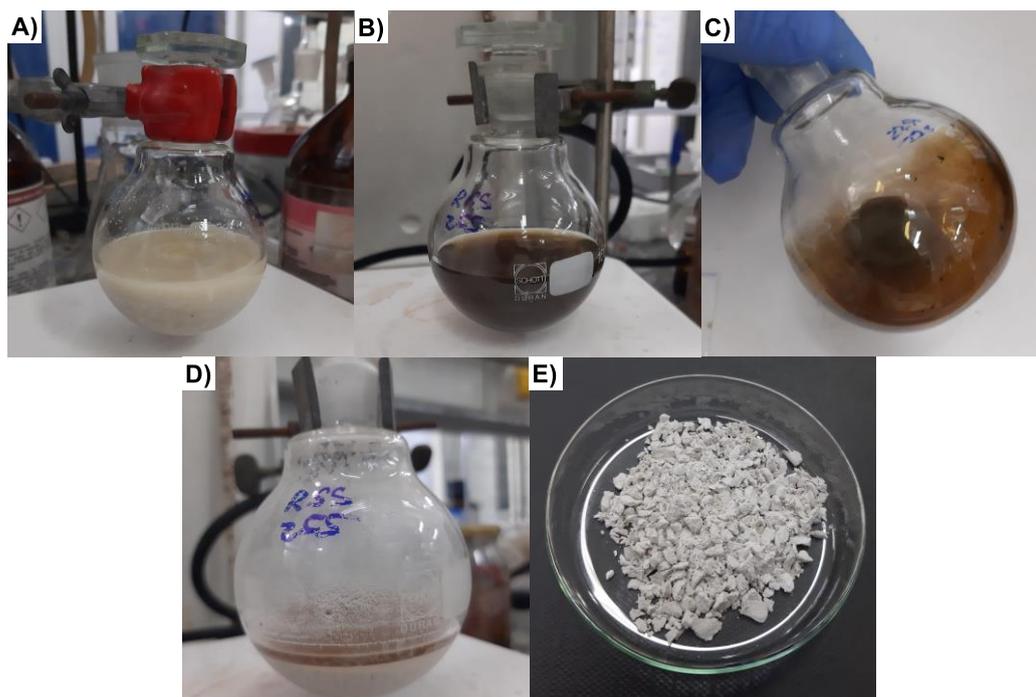
**Figura B1.** Registros fotográficos da síntese do anidrido  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succínico (**3**) via mecanoquímica (2 mmol) e a respectiva sequência dos eventos realizados.



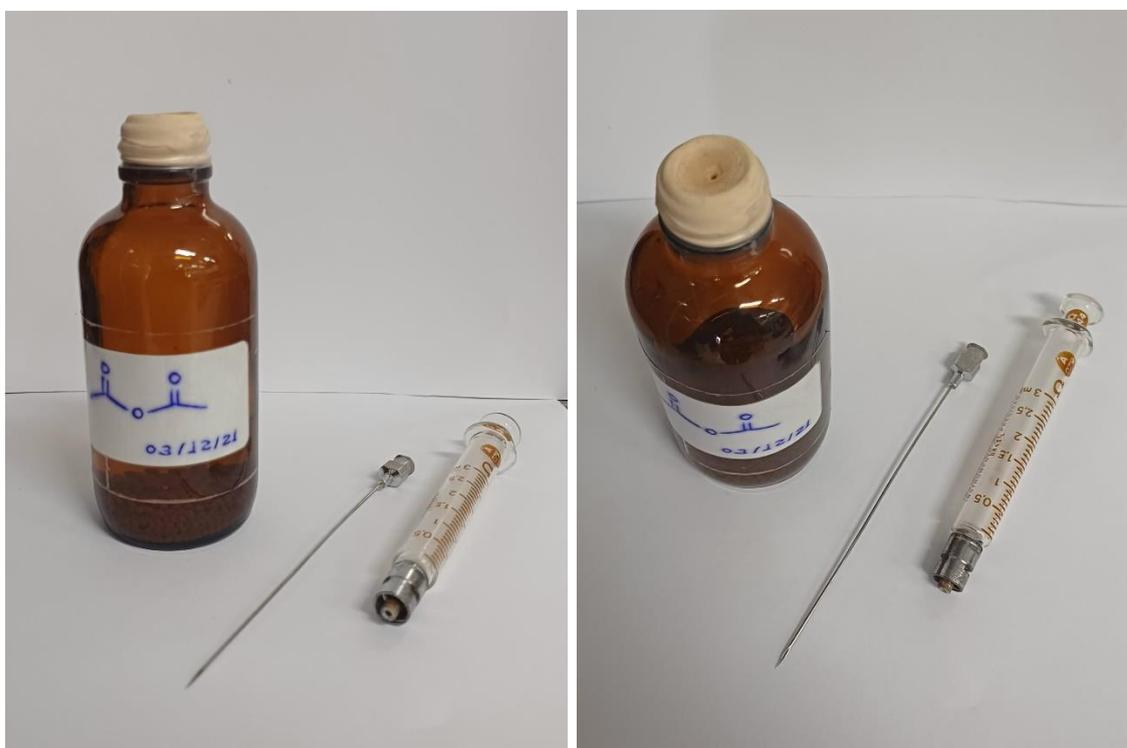
**2 mmol**  
**0,554g (77%)**

**10 mmol**  
**2,916g (81%)**

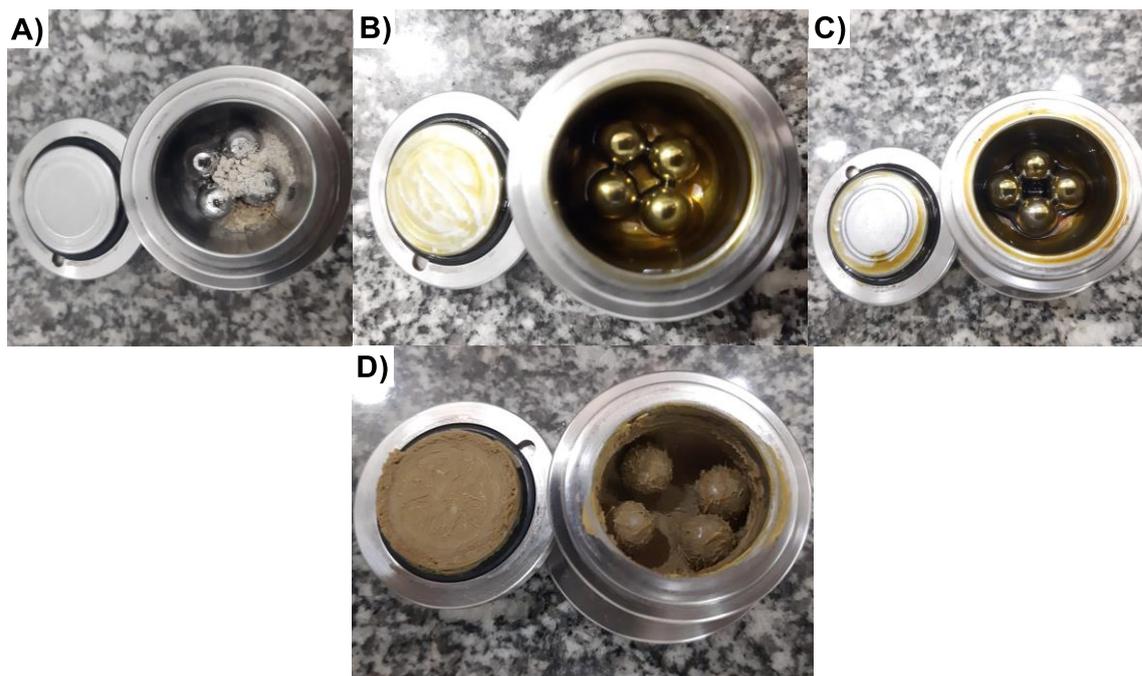
**Figura B2.** Comparativo da quantidade de massa obtida no aumento de escala para a reação mecanoquímica do anidrido  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succínico (**3**).



**Figura B3.** Síntese do  $\alpha$ -trifenilfosforanilideno-succinato de monometila (**4**). **A)** Início da reação. **B)** Após 16h em agitação. **C)** Óleo formado após rotaevaporação do solvente. **D)** Sólido formado após adição de AcOEt e agitação em t.a. por 1 hora. **E)** Produto final após filtração de lavagem com AcOEt gelado.



**Figura B4.** Método de estocagem e uso do anidrido acético após tratamento com pentóxido de fósforo e destilado.



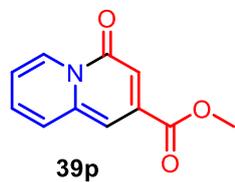
**Figura B5.** Aspecto da reação entre **4** e **5a** para diversas condições reacionais testadas na etapa de otimização (Tabela 4). **A)** Aspecto da mistura antes da moagem. **B)** Aspecto do bruto reacional (óleo muito viscoso: as esferas ficam levemente grudadas no vaso reacional) entre o a fosforana (**4**) e o furfuraldeído (**5**) após 4h de reação (Entrada 1). **C)** Aspecto da mistura (óleo menos viscoso: as esferas não grudam no vaso) empregando tolueno (0,5  $\mu\text{L}/\text{mg}$ ) como LAG (Entrada 6). **D)** Aspecto da mistura (pasta muito viscosa: as esferas ficam imobilizadas na mistura) empregando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (2.0  $\text{mg}/\text{mg}$ ) como SAG (Entrada 8).



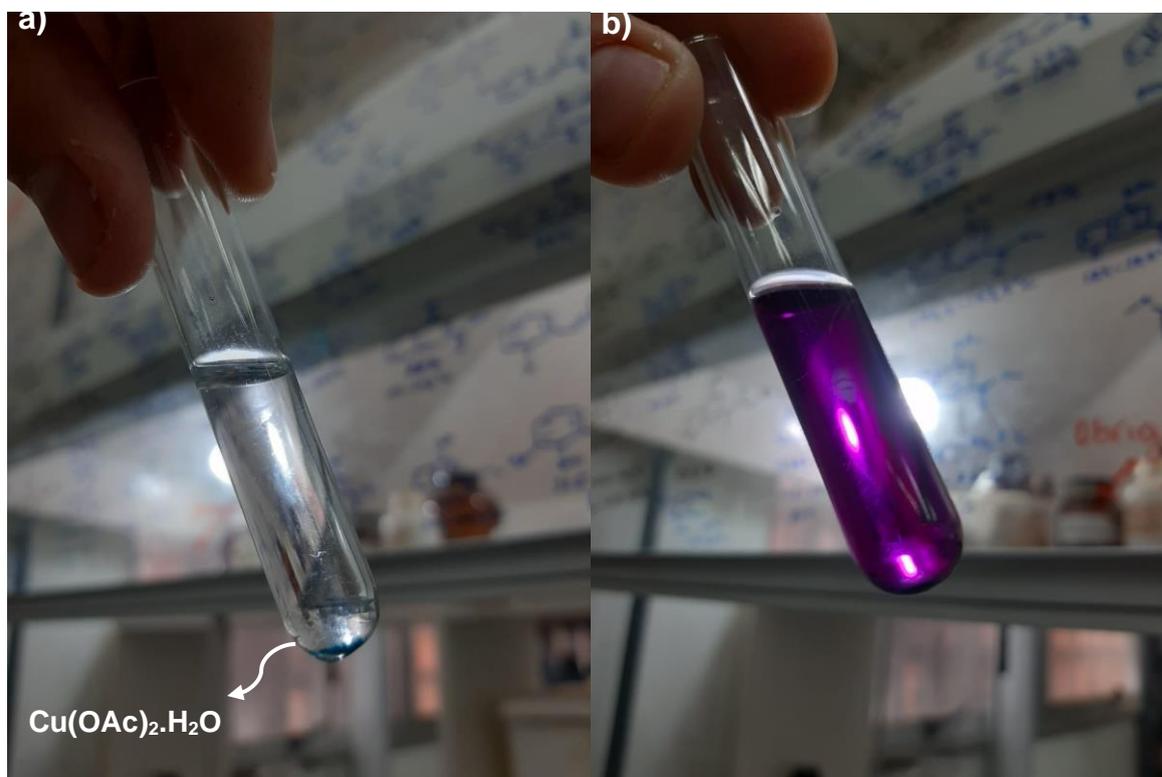
**A)** Sem LAG após 13h de moagem

**B)** Com LAG após 10h de moagem

**Figura B6.** Aspecto da reação entre **4** e **5c**. **A)** Sem LAG após 13h de moagem (esferas imobilizadas na mistura). **B)** Empregando tolueno (0,5  $\mu\text{L}/\text{mg}$ ) como LAG após 10h de moagem (aspecto de óleo).



**Figura B7.** Propriedade fluorescente de **39p** em água ( $2,03 \cdot 10^{-1}$  g/L).



**Figura B8.** Análise qualitativa da formação de complexo de cobre com **100a'** atuando como ligante.