



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



CICLOADIÇÃO FORMAL [3+3] DE ENAMINONAS COM O
ÁCIDO CUMARINO-3-CARBOXÍLICO: SÍNTESE E
REATIVIDADE DE CICLOEXENONAS
POLISSUBSTITUÍDAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Larissa de Souza Soares Silva

SALVADOR

2024



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



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA SUSTENTÁVEL
E APLICADA

CICLOADIÇÃO FORMAL [3+3] DE ENAMINONAS COM O ÁCIDO CUMARINO-3-CARBOXÍLICO: SÍNTESE E REATIVIDADE DE CICLOEXENONAS POLISSUBSTITUÍDAS

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

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

S586 Silva, Larissa Souza Soares
Cicloadição formal [3+3] de enaminonas com o ácido
cumarino-3-carboxílico: síntese e reatividade de cicloexenonas
polissubstituídas/ Larissa de Souza Soares silva. – Salvador, 2024.

129 f.

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia.
Instituto de Química, 2024.

1. Química Orgânica. 2. Síntese Orgânica. I. Cunha, Silvio
do Desterro. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 547



TERMO DE APROVAÇÃO

LARISSA DE SOUZA SOARES SILVA

“Cicloadição formal [3+3] de enaminonas com o ácido cumarino-3-carboxílico: síntese e reatividade de cicloexenonas polissubstituídas”

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

Documento assinado digitalmente



SILVIO DO DESTERRO CUNHA
Data: 23/03/2024 10:22:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

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

Documento assinado digitalmente



JORGE MAURICIO DAVID
Data: 23/03/2024 14:21:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Jorge Mauricio David _____
Doutorado em Química Orgânica, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal da Bahia


Sabrina Teixeira Martínez

Prof^a. Dr^a. Sabrina Teixeira Martínez _____
Doutorado em Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
SENAI CIMATEC

Salvador, 22 de março de 2024.

“Tudo vale a pena quando a alma não
é pequena”

Fernando Pessoa

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	v
RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
ÍNDICE	viii
LISTA DE ESQUEMAS	x
LISTA DE FIGURAS	xiii
ABREVIATURAS E SIMBOLOS	iv

AGRADECIMENTOS

Agradeço e dedico este trabalho, que é uma conquista para mim, a todas as mulheres que, de alguma forma, contribuíram para que eu chegasse até aqui. São suas lutas e conquistas que tornam possível o presente. Parafraseando Ângela Davis, "Quando a mulher negra se movimenta, toda a estrutura da sociedade se movimenta com ela", e sinto-me parte desse movimento. Nesse contexto, permito-me um autoagradecimento pelas batalhas enfrentadas ao longo deste percurso acadêmico, pelas superações e pela persistência diante dos desafios.

E, falando em mulheres que vieram antes, expresso minha profunda gratidão à minha avó pelo apoio incondicional e por ser meu exemplo de força, resiliência, bondade e fé. À minha família, expresso minha gratidão pelo suporte fundamental ao longo dessa jornada acadêmica. Às amigas Andressa, Naiara, Amanda, Keila, Isadora, Milena e Cris, dedico um agradecimento especial por compartilharem risos, desafios e momentos especiais, sendo verdadeiras fontes de apoio e companheirismo. Cada uma contribuiu significativamente para tornar essa jornada mais rica e valiosa.

Ao GPSQ por ser mais que um grupo, mas uma verdadeira família acadêmica. Em especial, agradeço ao meu trio de quatro pessoas, Talita, Fabrícia e João, pelas trocas valiosas, afetos compartilhados e por tornarem a caminhada mais leve.

A Caro Colega, por testar minha capacidade de jogar alguém do quinto andar (brincadeira!), mas, principalmente, por ser um grande amigo. Agradeço ao Leo pelas piadas maravilhosas que alegraram meus dias.

Ao meu orientador, o professor Silvio, pela orientação dedicada, pela confiança depositada e por acreditar em meu potencial, mesmo nos momentos de autódúvida.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFBA e às agências de fomento, em especial à CAPES, pelo suporte financeiro que viabilizou essa jornada acadêmica.

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho, o meu profundo agradecimento.

RESUMO

O núcleo cicloexenona, está presente em diversos produtos naturais com atividade biológica, é de grande relevância sintética. No entanto, métodos tradicionais de síntese apresentam desvantagens, como etapas sintéticas excessivas, uso de catalisadores caros e dificuldades na obtenção de substratos. Nesse trabalho, foi realizado o estudo da reatividade de ácidos carboxi-3- cumarínicos frente a enaminonas acíclicas secundárias, empregando micro-ondas em reações de cicloadição formal [3 +3]. Os resultados revelaram um padrão de reatividade inédito, resultando na formação de uma mistura de produtos contendo cicloexenonas e amidas em diferentes proporções, com rendimentos variando entre 2% e 82%. Destaca-se a obtenção de quatro cicloexenonas inéditas e a síntese de amidas em condições brandas, dispensando o uso de catalisadores. Além disso, investigou-se a aplicação sintética das cicloexenonas em microondas, culminando na obtenção de uma nova molécula cicloexenona com um padrão de substituição distinto da cicloexenona reagente. Este resultado foi alcançado por meio de uma reação de descarboxilação de Krapcho catalisada por trifluoreto de boro em metanol.

ABSTRACT

The cyclohexenone core, present in various natural products with biological activity, holds significant synthetic relevance. However, traditional synthesis methods have drawbacks such as excessive synthetic steps, the use of expensive catalysts, and difficulties in obtaining substrates. In this work, we investigated the reactivity of carboxy-3-coumarin acids towards secondary acyclic enaminones, employing microwaves in formal [3+3] cycloaddition reactions. The results revealed a novel reactivity pattern, leading to the formation of a mixture of products containing cyclohexenones and amides in varying proportions, with yields ranging from 2% to 82%. Notably, four novel cyclohexenones were obtained, and the synthesis of amides occurred under mild conditions, without the need for catalysts. Additionally, we explored the synthetic application of cyclohexenones in microwaves, resulting in the formation of a new cyclohexenone molecule with a distinct substitution pattern compared to the reactive cyclohexenone. This outcome was achieved through a Krapcho-catalyzed decarboxylation reaction using boron trifluoride in methanol.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1. <i>Cicloexenonas: Características Estruturais, Propriedades e Métodos de Obtenção</i>	17
1.1.1. Formação de Cicloexenonas via carbociclização de Compostos Insaturados	26
1.1.2. Expansões de Anel para a Síntese de Cicloexenonas	29
1.1.3. Síntese de Derivados de Cicloexenonas por Meio de Reações Pericíclicas	31
1.1.4. Outras Reações na Síntese de Cicloexenonas	35
1.2. <i>Aplicações sintéticas e atividade biológica</i>	38
1.2.2. Cicloexenonas na Síntese de Produtos Naturais	40
1.2.3. Outras Reações nas Aplicações Sintéticas de Cicloexenonas.....	42
2. OBJETIVOS	46
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	47
3.1. <i>Estudo da reatividade do ácido-3- carboxi-cumarínico frente a enaminonas acíclicas</i>	53
3.2. <i>Método tricomponente para síntese de cicloexenonas</i>	67
3.3. <i>Estudo do potencial sintético das cicloexenonas</i>	69
4. Conclusão.....	75
5. Parte Experimental	77
5.1. <i>Métodos e Equipamentos</i>	77
5.2. <i>Procedimento experimental</i>	77
5.2.1 Procedimento geral para síntese das cicloexenonas	77

5.2.2 Procedimento geral para síntese de cicloexenonas método tricomponente	86
5.2.3 Procedimento geral síntese de 5-(butylamino)-2'-hydroxy-1,6- dihydro-[1,1'-biphenyl]-3(2H)-one	87
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
7. Anexos	93

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Mecanismo geral para a formação de cicloexenonas via anelação de Robinson.....	18
Esquema 2: Formação de cicloexenonas via anelação de Robinson catalisada por ácido e base.....	19
Esquema 3: Síntese de cicloexenonas empregando chalconas.....	20
Esquema 4: Síntese tricomponente de derivados de cicloexenona.....	20
Esquema 5: Mecanismo proposto para a síntese de cicloexenonas catalisada por K_2CO_3	21
Esquema 6: Síntese de cicloex-2-onas a partir de aldeídos e acetoacetanilida.....	22
Esquema 7: Anelação assimétrica de Robinson utilizando β -Cetoamidas acíclicas como nucleófilos e eletrofílos.....	22
Esquema 8: Proposta mecanística para síntese da cicloexenona 29 ¹⁴	23
Esquema 9: Formação de Ciclohexenonas Quirais a partir da Reação One-Pot de 3-Nitroalilarenos e α -Cetocarbonilas β,γ -Insaturadas.....	24
Esquema 10: Mecanismo Proposto para a Síntese do Nitrobenzeno e da Cicloexenona.....	25
Esquema 11: Síntese one-Pot de 3-Arilocicloexenonas por anelação de Robinson catalisada por Paládio usando álcool alílico e cetona.....	25
Esquema 12: Reação tandem decarboxilativa para a síntese de cicloexenonas funcionalizadas.....	26
Esquema 13: Ciclizações Domino de 1,6-Diinos Catalisadas por Ouro(I) ¹⁸	27
Esquema 14: Proposta mecanística para a reação de ciclização mediada por Ouro (Au).....	27
Esquema 15: Síntese de cicloexenonas por meio da C-anelação de compostos 1,3-dicarbonílicos com alcinos conjugados.....	28
Esquema 16: Síntese de cicloexenonas por meio da expansão de ciclobutanóis.....	29
Esquema 17: Expansão de Anel Mediada por NBS.....	30
Esquema 18: Proposta mecanística formação da tetralona 68b ²⁴	31
Esquema 19: Derivados de Cicloexenona em Reações in situ.....	32
Esquema 20: Proposta mecanística para a síntese de cicloexenonas por meio de rearranjo Sigmatrópico Oxi-Cope [3+3]......	32
Esquema 21: Síntese seletiva de cicloexenonas com hidroxilas Endo/Exo.....	33

Esquema 22: Mecanismo para a síntese de cicloexenonas com hidroxilas Endo/Exo	34
Esquema 23: Compostos derivados da cicloadição de 1-Alcoxi-1-Amino-1,3-Butadienos.....	34
Esquema 24: Síntese de 2,6-Bis-Sulfonil 5-Aril-4-Arildeno-2-Cicloexenonas catalisada por triflatos metálicos	35
Esquema 25: Compostos derivados de adição conjugada enantiosseletiva, catalisada por 3,3'-perfluorotoluil-BINOL.....	36
Esquema 26: Ciclo Catalítico para a Síntese Assimétrica de Ciclohexenonas 3,5-Diariis Catalisada por Carbeno N-heterocíclico (NHC)	36
Esquema 27: Proposta do Ciclo Catalítico para a Síntese de 2-Cicloexenonas Mediada por N-heterocíclico (NHC)	37
Esquema 28: Análise retrossintética alcaloides indólicos (-) Limaspermidina e (-) Kopsimina.....	40
Esquema 29: Análise retrossintética Pallambi A-D	41
Esquema 30: Síntese total da Tricotina A.....	42
Esquema 31: Derivados carbazol tricíclico.....	43
Esquema 32: Estratégia para a construção de oxindóis 3-tetra-substituídos com um grupo arila.....	43
Esquema 33: síntese de hexa-hidro-acridina-dionas e dihidroquinolinonas.....	44
Esquema 34: Aromatização cicloexenona.....	44
Esquema 35: Síntese de 4-aril-tetrahidroquinolina-2,5-dionas	45
Esquema 36: Cicloexenonas obtidas a partir de 3-carbóxi-cumarinas ⁶¹	47
Esquema 37: Ampliação de Escala na Síntese de 1a	53
Esquema 38: Variação de Produtos na Reação entre Ácido Cumarínico-3-Carboxílico e Enaminonas	56
Esquema 39: Cicloexenonas e amidas resultantes da reação entre 3-Carbóxi-Cumarinas e enaminonas	59
Esquema 40: Comparação de Reatividade entre enaminonas e Ácido Cumarínico-3-Carboxílico.....	61
Esquema 42: Proposta mecanística para a formação de cicloexenonas	63
Esquema 43: Proposta mecanística para formação das amidas	64
Esquema 44: Reações controle método tricomponente.....	68
Esquema 45: Tentativas de formação da estrutura tricíclica em meio ácido.....	69
Esquema 46: Tentativas de formação da estrutura tricíclica em meio básico	70

Esquema 47: Tentativas aromatização oxidativa da cicloexenona 1a	70
Esquema 48: Proposta mecanística para formação do composto 167	74
Esquema 49: Síntese de amidas e cicloexenonas.....	76
Esquema 50: Tentativas reações cicloexenona	76

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química das cicloexenonas bioativas	17
Figura 2: Estrutura química dos compostos 105,106,107 e 108	38
Figura 3: Estrutura Química das Cicloexenonas com Potencial Atividade Anticâncer	39
Figura 4: Estrutura Química das Cicloexenonas 113,114 e115	39
Figura 5: Cicloexenonas com atividade antimicrobiana	40
Figura 6: Espectro de RMN ¹ H (500MHz, DMSO-d ₆) de 1a	50
Figura 7: Expansão do espectro de RMN ¹ H (500MHz, DMSO-d ₆) de 1a	51
Figura 8: Expansão do espectro de RMN ¹ H (500MHz, DMSO-d ₆) de 1a	52
Figura 9: Espectro de RMN ¹³ C (500MHz, DMSO-d ₆) de 1a	53
Figura 10: Espectro de RMN ¹ H (500MHz, DMSO-d ₆) de 1b, 2a	54
Figura 11: Expansões dos espectros de RMN ¹ H (500MHz, DMSO-d ₆) de 1a e 1b,2a	55
Figura 12: Expansões dos espectros de RMN ¹ H (500MHz, DMSO-d ₆) de 1a , da mistura de compostos 1b,2a e 2d	57
Figura 13: Expansões dos espectros de RMN ¹³ C (125MHz, DMSO-d ₆) de 1a , da mistura de compostos 1b,2a e 2d	58
Figura 14: Cicloadição Formal [3+3] entre Ácidos Cumarínicos-3-Carboxílicos e Enaminonas N-Substituídas	62
Figura 15: Produtos de adição 1,2 e adição 1,4	65
Figura 16: Estruturas tricíclicas com Potencial Bioativo Inspirado em Metabólitos de Líquens.....	69
Figura 17: Expansões dos espectros de RMN ¹ H (500MHz, DMSO-d ₆) de 1a e do composto 167	72
Figura 18: Expansões dos espectros de RMN ¹³ C (500MHz, DMSO-d ₆) de 1a e do composto 167	73

ABREVIATURA E SIMBOLOS

RMN de ^{13}C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN de ^1H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

J - Constante de acoplamento (Hz)

s-Singlete

sl- Singlete largo

t- Tripleto

m – Multiplete

d - Dublete

dd - Duplo dublete

MO- Micro-ondas

HOMO- Highest Occupied Molecular Orbital (em português: orbital molecular ocupado de mais alta energia)

LUMO- Lowest unoccupied molecular orbital (em português: orbital molecular desocupado de mais baixa energia)

h- Horas

min- minutos

t.a.- Temperatura ambiente

*i*pr- isopropila

Tf- trifluoro-metassufonila

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

DBU- 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

DABCO- 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane

1. INTRODUÇÃO

1.1. Cicloexenonas: Características Estruturais, Propriedades e Métodos de Obtenção

A cicloexenona é um composto orgânico caracterizado por um anel de seis membros que contém um grupo carbonila na posição 1 e uma ligação dupla (C=C) na posição 2. Dessa forma, é considerada uma cetona cíclica α, β -insaturada.¹ Este composto possui grande importância sintética, sendo especialmente relevante devido à presença de seu núcleo em produtos naturais e em compostos orgânicos, além de estar presente em diversas moléculas bioativas que apresentam uma gama de atividades biológicas, incluindo propriedades antimicrobianas, anticâncer, anti-inflamatórias e antifúngicas.¹⁻³

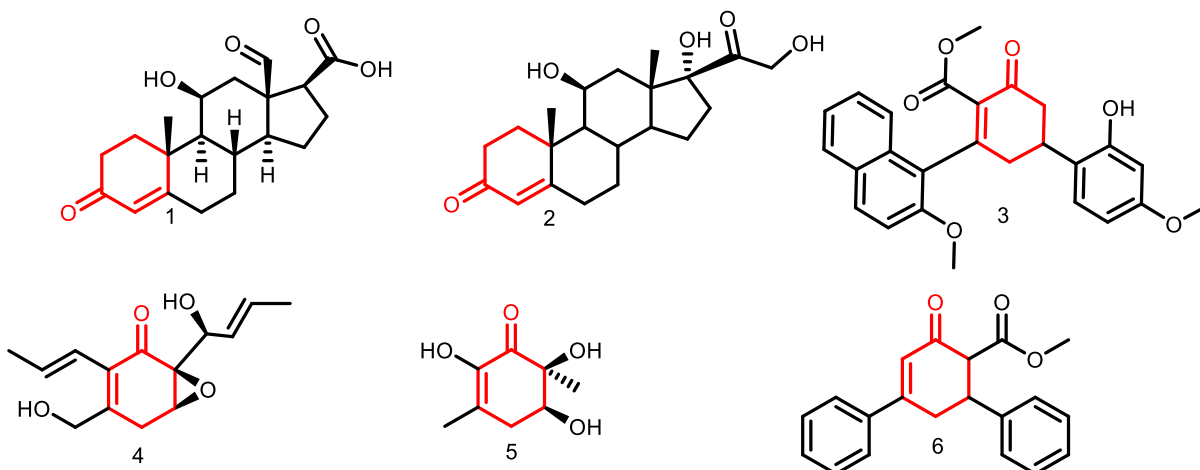
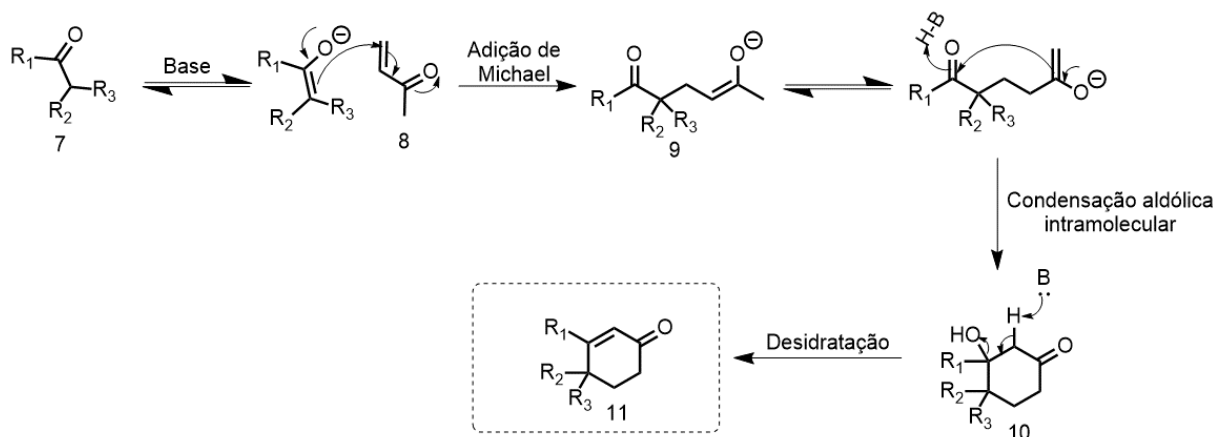


Figura 1: Estrutura de compostos orgânicos, incluindo metabólitos naturais, contendo grupo cicloexenona.

Os métodos convencionais para a síntese de cicloexenonas envolvem a reação de anelação de Robinson, a qual pode ser catalisada por ácidos, bases ou metais de transição. Este método compreende a condensação de uma cetona α, β -insaturada, a uma cetona por meio de uma adição de Michael, seguida por uma condensação aldólica intramolecular e uma etapa de desidratação.⁴⁻⁶

O mecanismo geral para a síntese de cicloexenonas pode ser representado no Esquema 1.¹ Na etapa inicial, ocorre a adição de Michael, envolvendo o ataque nucleofílico do enolato **7** à cetona α, β -insaturada **8**. Esse processo gera o intermediário **9**, que, por sua vez, passa por uma condensação aldólica intramolecular, resultando na formação do anel de seis membros **10**. Finalmente, na

etapa de desidratação, ocorre a eliminação de uma molécula de água, culminando na formação da cicloexenona **11**.

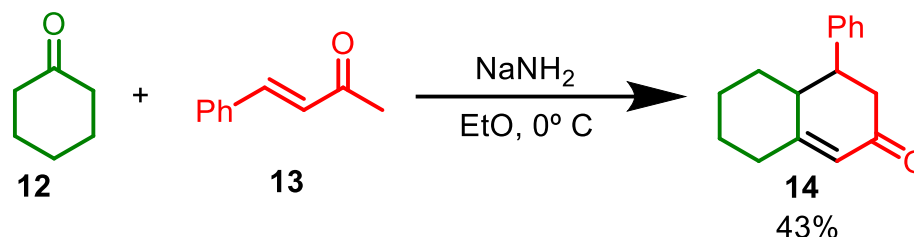


Esquema 1: Mecanismo geral para a formação de cicloexenonas via anelação de Robinson

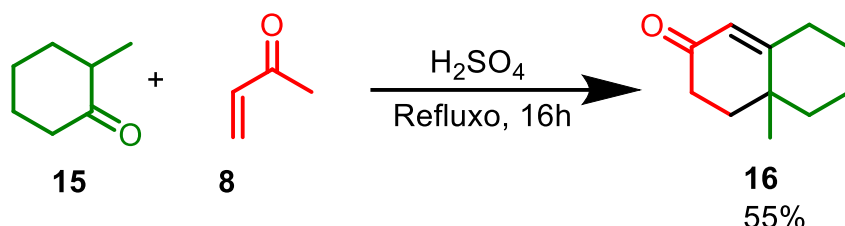
O primeiro relato da síntese de cicloexenonas por meio da reação de anelação de Robinson foi realizado em 1935, quando Robert Robinson e seu aluno William Rapson realizaram essa reação em condições básicas.^{4,7} Os reagentes empregados incluíram cetonas α, β-insaturadas, tanto cíclicas quanto acíclicas, e uma cetona, frequentemente cíclica, como a ciclohexanona **12**. O rendimento obtido variou entre 34% e 43% (Esquema 2).⁷

Embora essa reação seja predominantemente realizada em condições básicas, também é possível conduzi-la em meio ácido. Nesse contexto, Ellis e Heathcock⁸ relataram a síntese de cicloexenonas utilizando ácido sulfúrico como catalisador, e cetonas cíclicas e acíclicas, juntamente com a metilvinilcetona **8**, como reagentes. A reação ocorreu em refluxo por 16 horas, resultando em rendimentos que variaram entre 49% e 75% (Esquema 2).

a) Anelação de Robinson em condições básicas



b) Anelação de Robinson em condições ácidas

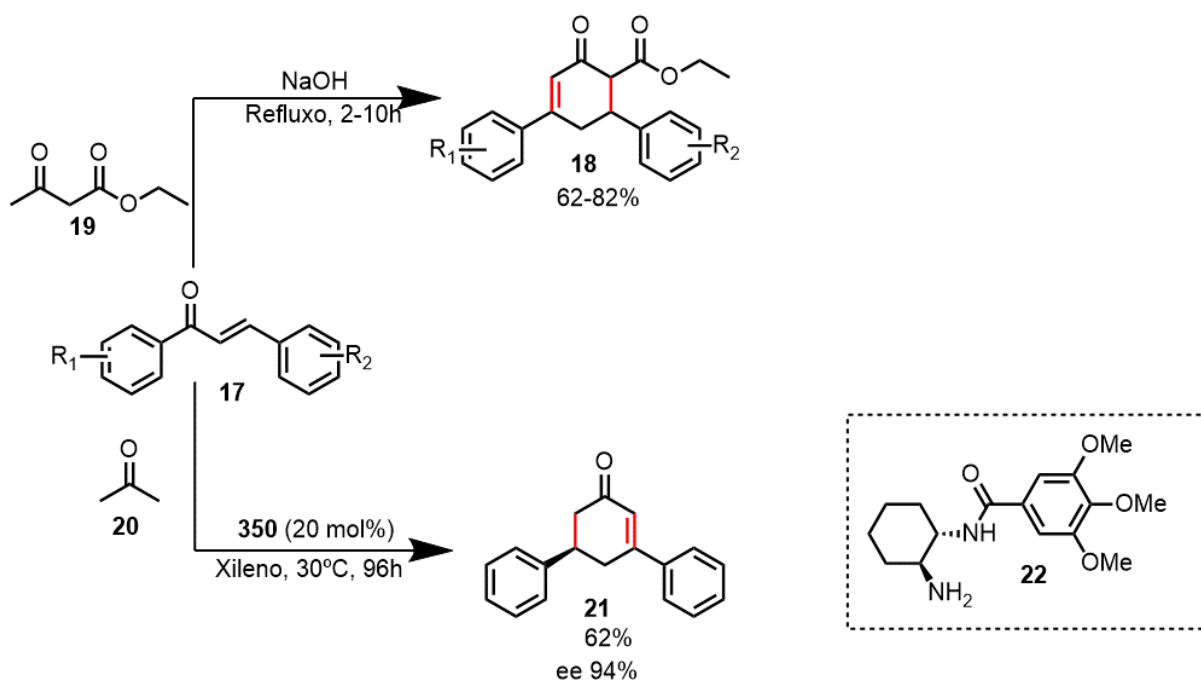


Esquema 2: Formação de cicloexenonas via anelação de Robinson catalisada por ácido e base

Dada a relevância dessa síntese, considerando que o núcleo cicloexenona representa um bloco fundamental na construção de moléculas biológicas e em produtos naturais, essa transformação passa por diversas adaptações pela comunidade sintética, visando aprimorar as condições reacionais.

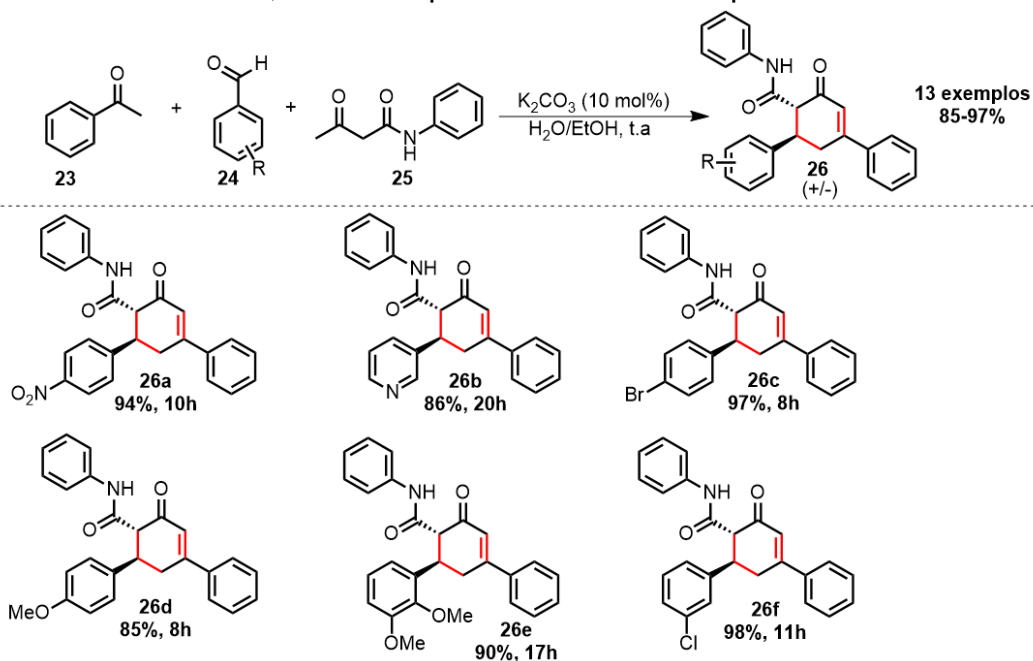
Nesse contexto, o flavonoide chalcona tem se destacado na síntese de cicloexenonas com propriedades farmacológicas, incluindo atividades anticâncer, anti-HIV e antifúngica.^{3,9} Essa transformação ocorre por meio de reações de adição de Michael, utilizando acetoacetato de etila em meio básico (Esquema 3). Os tempos reacionais, variam entre 2 e 10 horas, e os rendimentos são consistentes na faixa de 62% a 82%.^{3,9,10}

A síntese de cicloexenonas quirais é de suma importância para a obtenção de produtos naturais assimétricos e uma ampla variedade de moléculas bioativas, exemplificadas pelas estruturas **1**, **2**, **4** e **6** na Figura 1. Diante desse cenário, o grupo de Tang e colaboradores¹¹ desenvolveu uma síntese enantiosseletiva de chalconas com acetona, empregando a reação de anelação de Robinson e a amina primária quiral **22** como catalisador. Esse método resulta na obtenção de (R)-3,5-diaril-cicloexenonas com rendimentos bons a moderados, e enantioseletividades na faixa de 91% a 98% ee (Esquema 3).¹¹



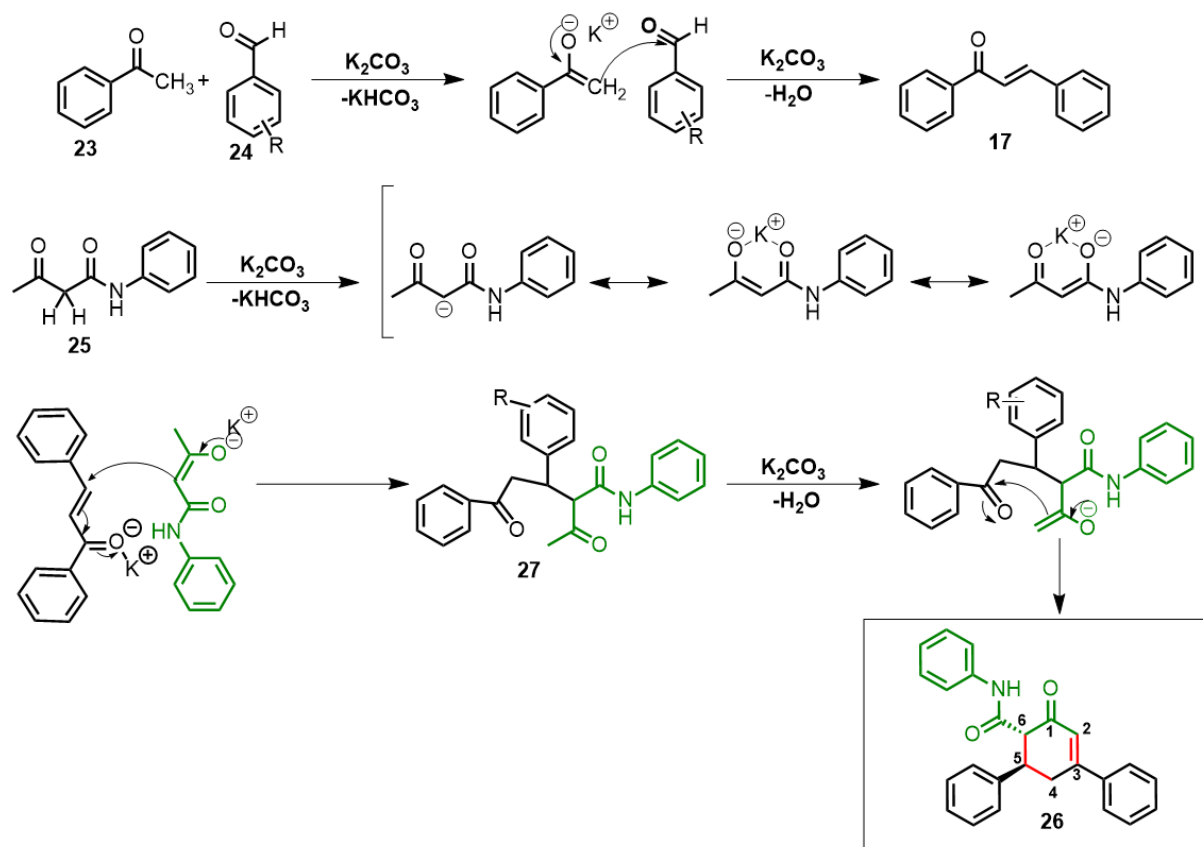
Esquema 3: Síntese de cicloexenonas empregando chalconas

As chalconas podem ser geradas *in situ* em reações tricomponentes one-pot envolvendo a acetofenona e aldeídos aromáticos. Esse procedimento envolve uma condensação de Claisen-Schmidt e adição de Michael catalisada por K_2CO_3 , em um sistema solvente água/etanol.¹² A reação demonstrou eficácia com benzaldeídos substituídos por grupos doadores e retiradores de elétrons. No entanto, alguns substratos demandam um tempo reacional mais prolongado para alcançar rendimentos satisfatórios, conforme pode ser visto no Esquema 4.



Esquema 4: Síntese tricomponente de derivados de cicloexenona

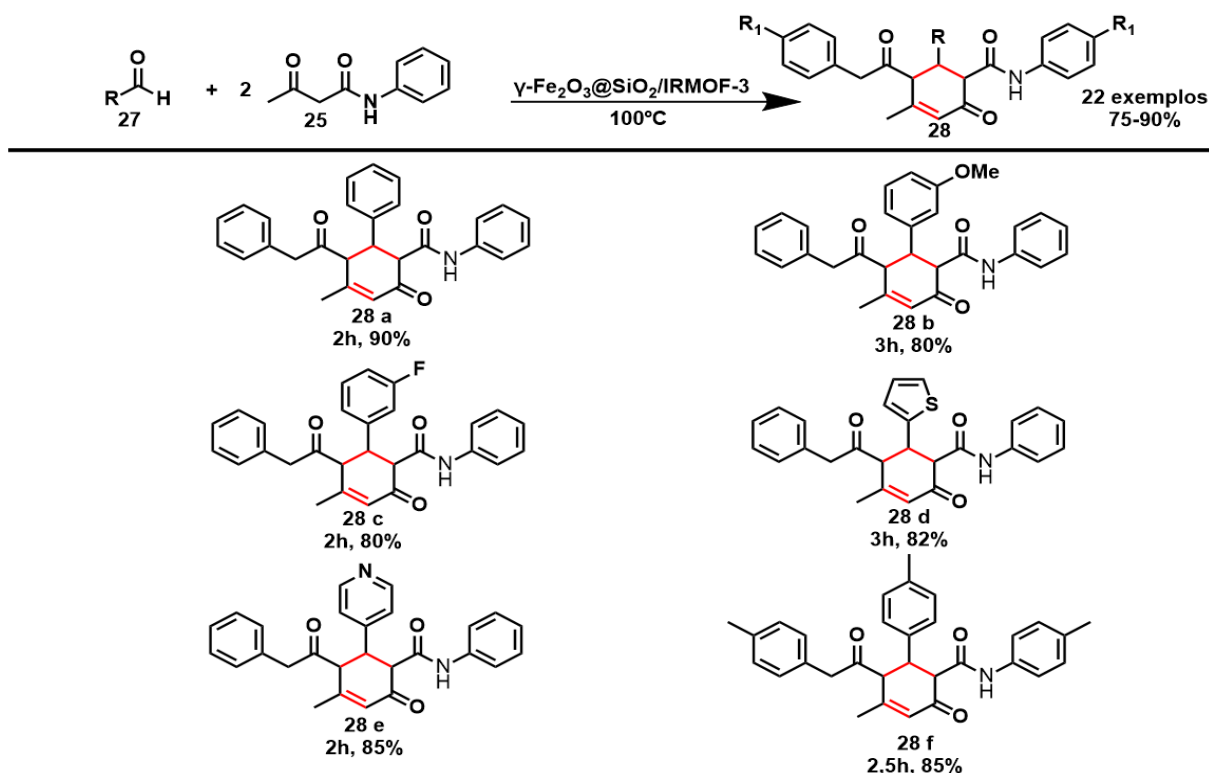
O mecanismo proposto para a síntese é representado no Esquema 5. Inicialmente, ocorre a reação de condensação de Claisen-Schmidt entre a acetofenona **22** e o arilaldeído **23**. A eliminação de uma molécula de água, catalisada por K_2CO_3 , resulta na formação da chalcona **17**. Subsequentemente, a acetoacetanilida **24** realiza uma adição de Michael à chalcona **17**, gerando o intermediário **26**. Este intermediário sofre uma condensação de Claisen-Schmidt intramolecular, culminando na formação do derivado de cicloexenona **25**. É relevante ressaltar que a condensação da acetofenona com o aldeído resulta na formação de dois centros quirais em C-5 e C-6 na estrutura das cicloexenonas produzidas.



Esquema 5: Mecanismo proposto para a síntese de cicloexenonas catalisada por K_2CO_3

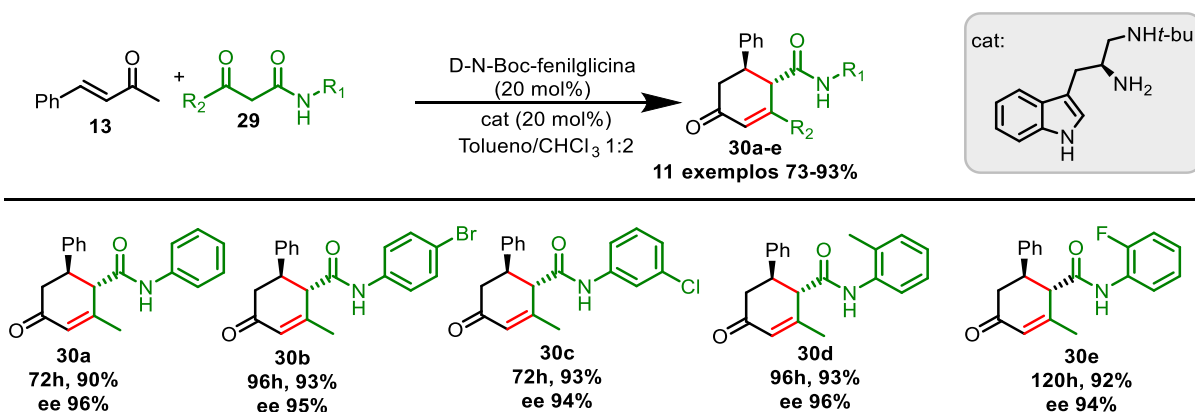
O grupo de Zhang et al. conduziu um procedimento semelhante, desenvolvendo um catalisador heterogêneo magnético, o $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@SiO_2/IRMOF\text{-}3$, utilizado na síntese de derivados de cicloexenona. Este processo, realizado sem o uso de solventes, envolve a reação entre um aldeído e acetoacetanilida. Inicialmente, a reação se inicia com a condensação do aldeído e acetoacetanilida,

formando aceptores de Michael in situ. Posteriormente, ocorre a anelação de Robinson, que envolve a interação com a segunda acetoacetanilida.¹³



Esquema 6: Síntese de cicloex-2-onas a partir de aldeídos e acetoacetanilida

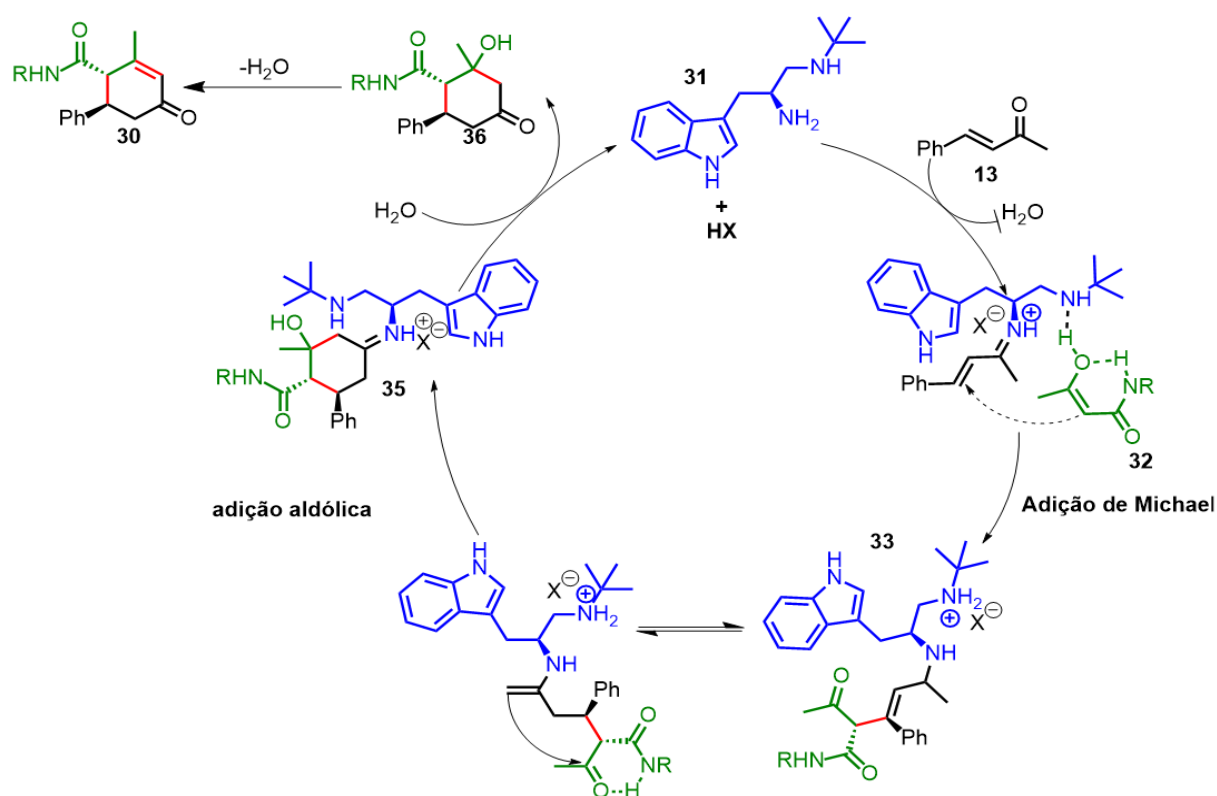
As β -cetoamidas acíclicas, contendo diversos substituintes ligados ao nitrogênio, como exemplificado pela acetoacetanilida **25**, podem ser empregadas como nucleófilos e eletrofílos nas reações de anelação de Robinson assimétrica, resultando na formação de derivados de ciclohexenonas quirais que contêm o grupo amida. Esse processo envolve uma β -cetoamida e uma cetona α,β instaurada, empregando catalisadores de diamina primário e secundário derivados de aminoácidos. A reação demonstra bons rendimentos e seletividades¹⁴.



Esquema 7: Anelação assimétrica de Robinson utilizando β -Cetoamidas acíclicas como nucleófilos e eletrofílos

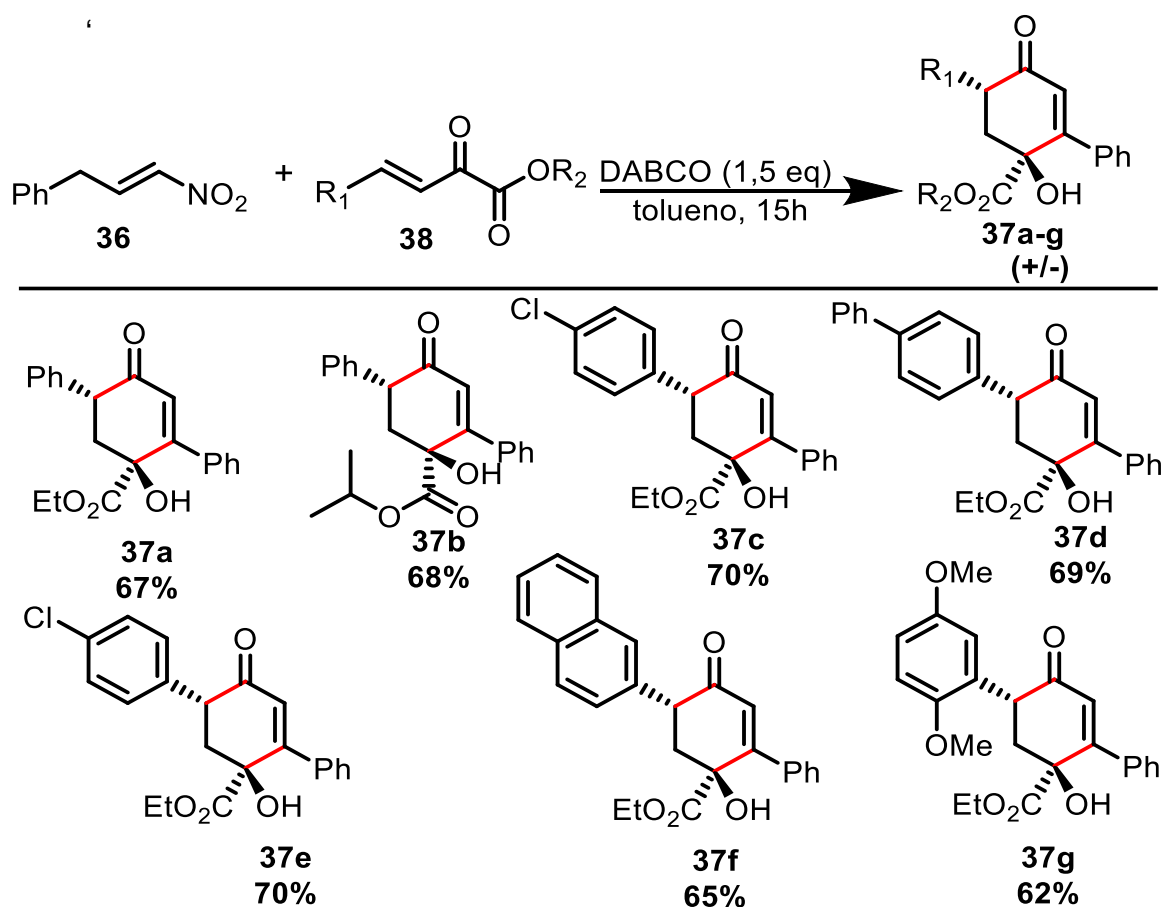
Para elucidar os aspectos mecanísticos envolvidos, os autores conduziram uma reação controle utilizando uma β -cetoamida terciária, porém, nenhum produto foi obtido. Esses dados sugerem que a ligação intramolecular de hidrogênio na porção N-H da amida desempenha um papel crucial na ativação da β -cetoamida. Com base nessas observações, uma proposta mecanística foi delineada pelos autores (Esquema 8).

Inicialmente, o catalisador se liga à cetona α,β -insaturada, ativando-a pela formação do íon imínio **32**. A nucleofilicidade da β -cetoamida é intensificada pela porção N-H ativada pela amina secundária do catalisador. Dessa forma, a β -cetoamida ativada realiza uma adição à molécula de enona, que desempenha o papel de eletrófilo, dando origem ao intermediário **33**. As reações subsequentes de condensação aldólica intramolecular e desidratação culminam na formação da cicloexenona correspondente **30**.¹⁴



Esquema 8: Proposta mecanística para síntese da cicloexenona **30**¹⁴

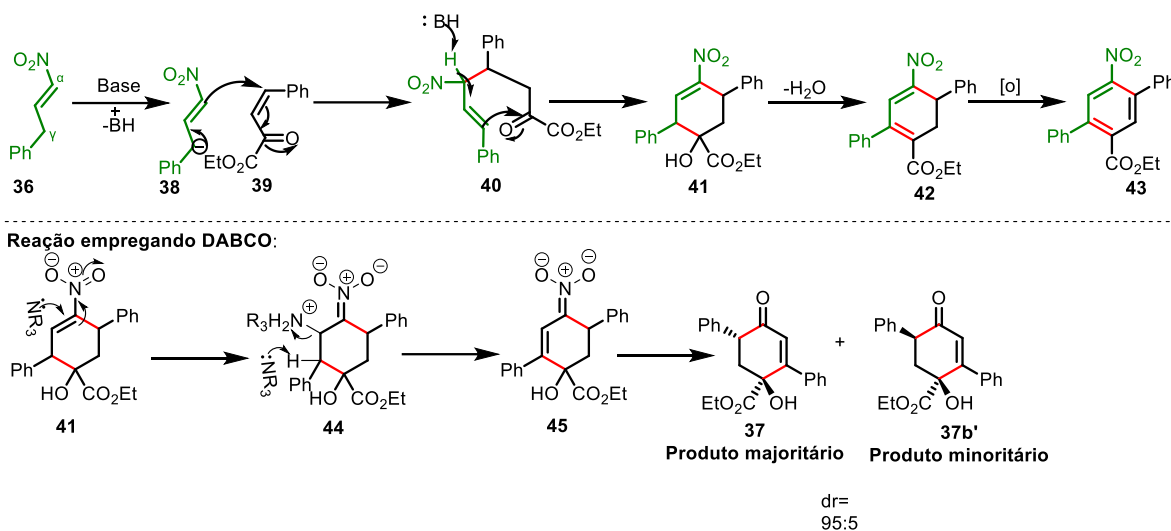
Um resultado inesperado foi observado por Samanta e colaboradores durante uma reação one-pot entre 3-nitroalilarenos e α -cetocarbonilas β,γ -insaturadas utilizando DBU e DABCO como organobases em condições aeróbicas. O uso de DABCO favoreceu a reação de Nef em relação ao processo de aromatização, resultando em estruturas de ciclohexenona com dois centros quirais (Esquema 9). Por outro lado, a reação com DBU como base levou à formação do nitrobenzeno **43** (Esquema 10).¹⁵



Esquema 9: Formação de ciclohexenonas quirais a partir da reação one-Pot de 3-nitroalilarenos e α -cetocarbonilas β,γ -Insaturadas

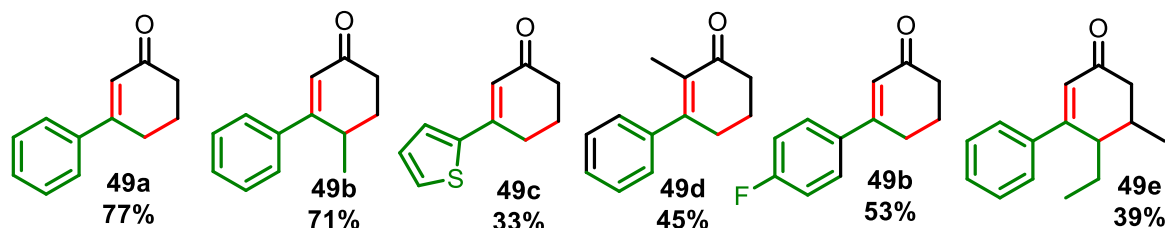
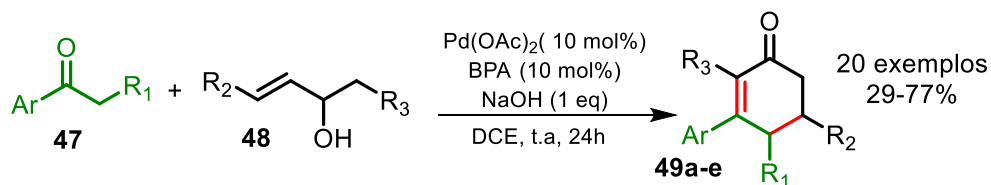
Os autores relataram o mecanismo proposto para a síntese do nitrobenzeno e da ciclohexenona. Inicialmente, a base abstrai o próton γ do nitroalceno **36**, formando o carbânion **38**. Em seguida, o carbono α desse composto ataca seletivamente a posição γ do α -cetoéster **39**, resultando no produto de Michael **40**. Esse intermediário cicliza sob a influência da base, formando o composto isolável **41**. Nos casos em que a base empregada é o DBU, o composto **41** pode passar por etapas de desidratação, seguidas de oxidação aeróbica, resultando no nitrobenzeno **43** (Esquema 10).¹⁵

Quando o DABCO é utilizado como base, o intermediário **41** sofre uma reação de Michael para gerar o aduto **44**, que, por sua vez, passa por uma reação de eliminação do tipo E2, formando o nitronato **45**. Finalmente, a ciclohexenona **37** é formada por meio de uma reação de Nef na presença de O₂ (Esquema 10).¹⁵



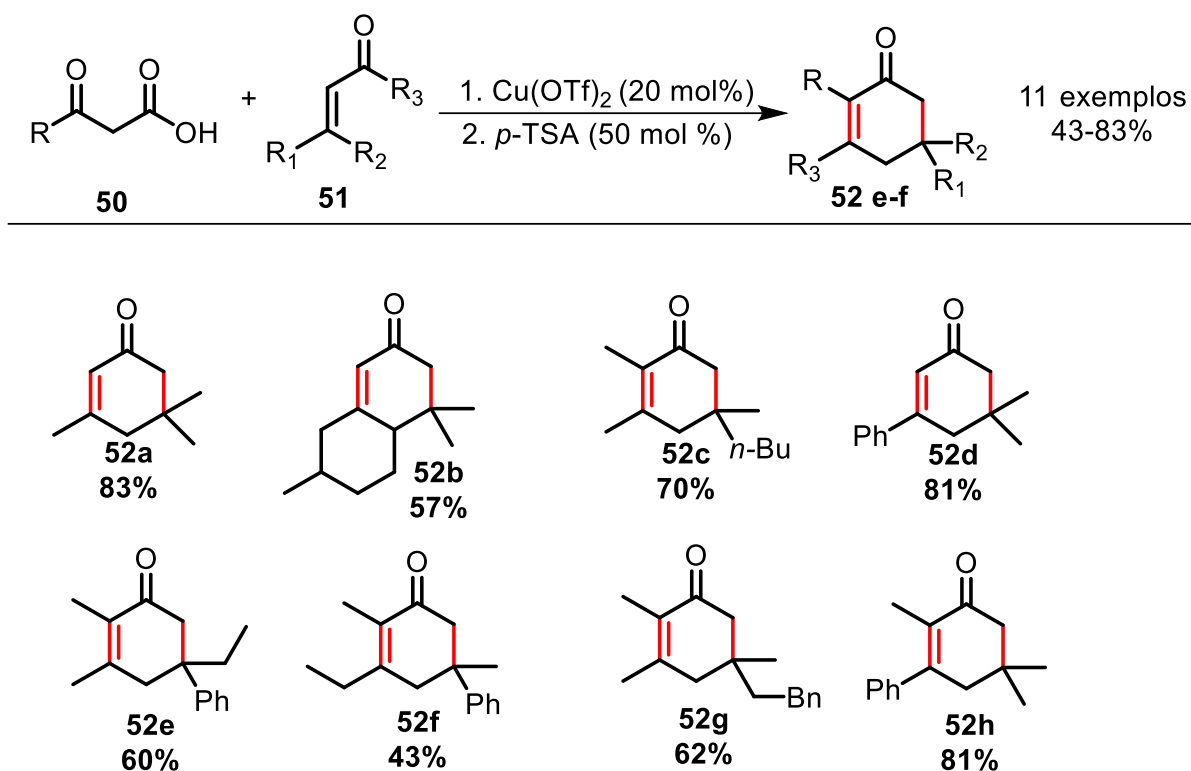
Esquema 10: Mecanismo proposto para a síntese do nitrobenzeno e da ciclohexenona

O grupo de Venkatasubbaiah relatou a síntese one-pot de 3-arilciclohexenonas por meio da anelação de Robinson, empregando álcool alílico e cetona catalisada por paládio. Nesse procedimento, os álcoois alílicos são oxidados a cetonas β-insaturadas pelo catalisador de paládio, reagindo, então, com arilcetonas por meio da reação de anelação de Robinson. Vale destacar que a reação não foi bem-sucedida ao empregar cetonas alifáticas e alicíclicas, bem como álcoois alílicos com cadeia alquílica contendo mais de dois átomos de carbono.¹⁶



Esquema 11: Síntese one-Pot de 3-arilciclohexenonas por anelação de Robinson catalisada por paládio usando álcool alílico e cetona

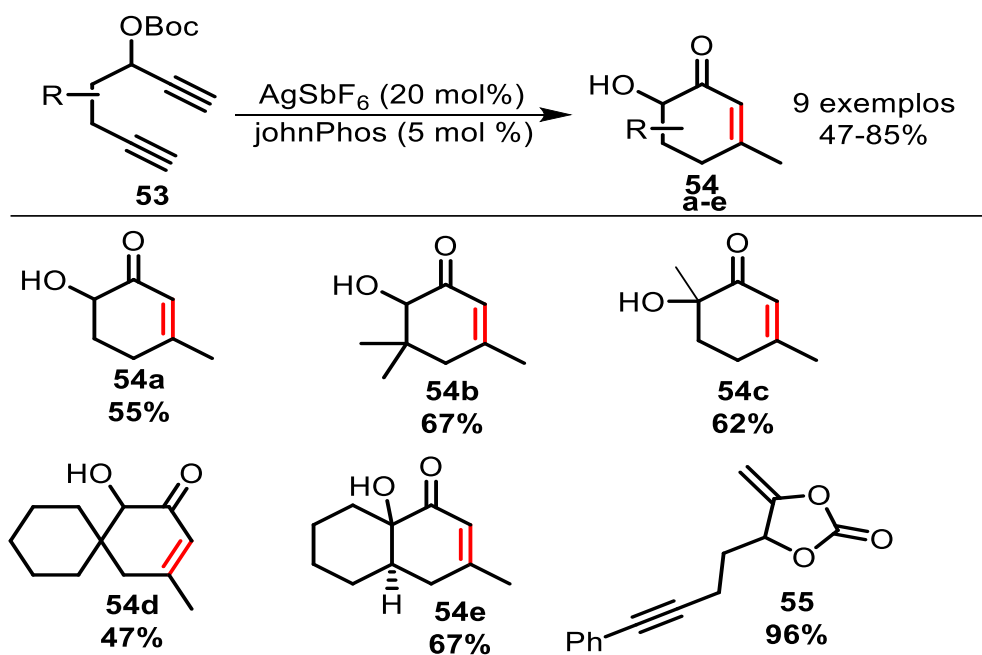
Em 2018, Lee e colaboradores relataram, pela primeira vez, que os sais de Cu(II) são catalisadores para promover reações de Michael decarboxilativas entre β -cetoácidos e enonas, por meio de uma anelação de Robinson onde os adutos de Michael são diretamente ciclizados para formar cicloexenonas funcionalizadas *in situ* (Esquema 12).¹⁷ Essa transformação apresenta uma reação de Michael anteriormente não relatada de β -cetoácidos com enonas estericamente impedidas, proporcionando acesso a cicloexenonas contendo um estereocentro quaternário.



Esquema 12: Reação tandem decarboxilativa para a síntese de cicloexenonas funcionalizadas.

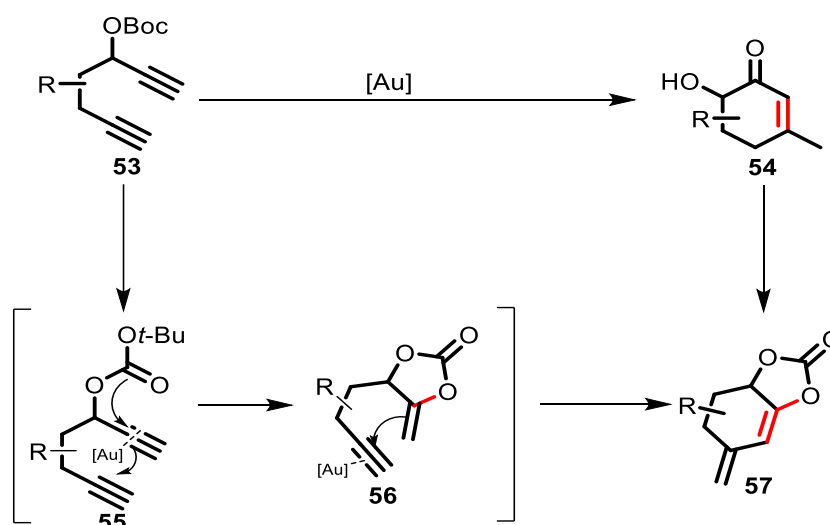
1.1.1. Formação de Cicloexenonas via carbociclicação de Compostos Insaturados

O grupo de Vulovic *et al.* reportou a síntese de α -hidroxicicloexenonas por meio de uma ciclização em dominó de 1,6-diinos com o grupo t-butilcarbonato na posição propargílica catalisada por ouro (Esquema 13). Observou-se que essa reação pode ser aplicada a substratos funcionalizados e altamente oxigenados. No entanto, a reação não apresentou eficácia quando alcinos não terminais foram utilizados como substratos.¹⁸



Esquema 13: Ciclizações Domino de 1,6-Diinos Catalisadas por Ouro(I)¹⁸

Os autores propõem que o complexo de ouro (I) atua como um ácido π -carbofílico, coordenando-se com a porção alcino do substrato 1,6-diino. Isso leva à formação do intermediário **55**, que, por sua vez, resulta na obtenção do enol carbonato cíclico **56**. Em seguida, ocorre uma 6-exociclização, resultando na formação de uma ligação carbono-carbono. Apesar de o produto desejado da reação global ser o dieno bicíclico **57**, uma reação subsequente de desproteção e isomerização conduz à formação da α -hidroxiciclohexenona **54**, que é termodinamicamente mais estável¹⁸.

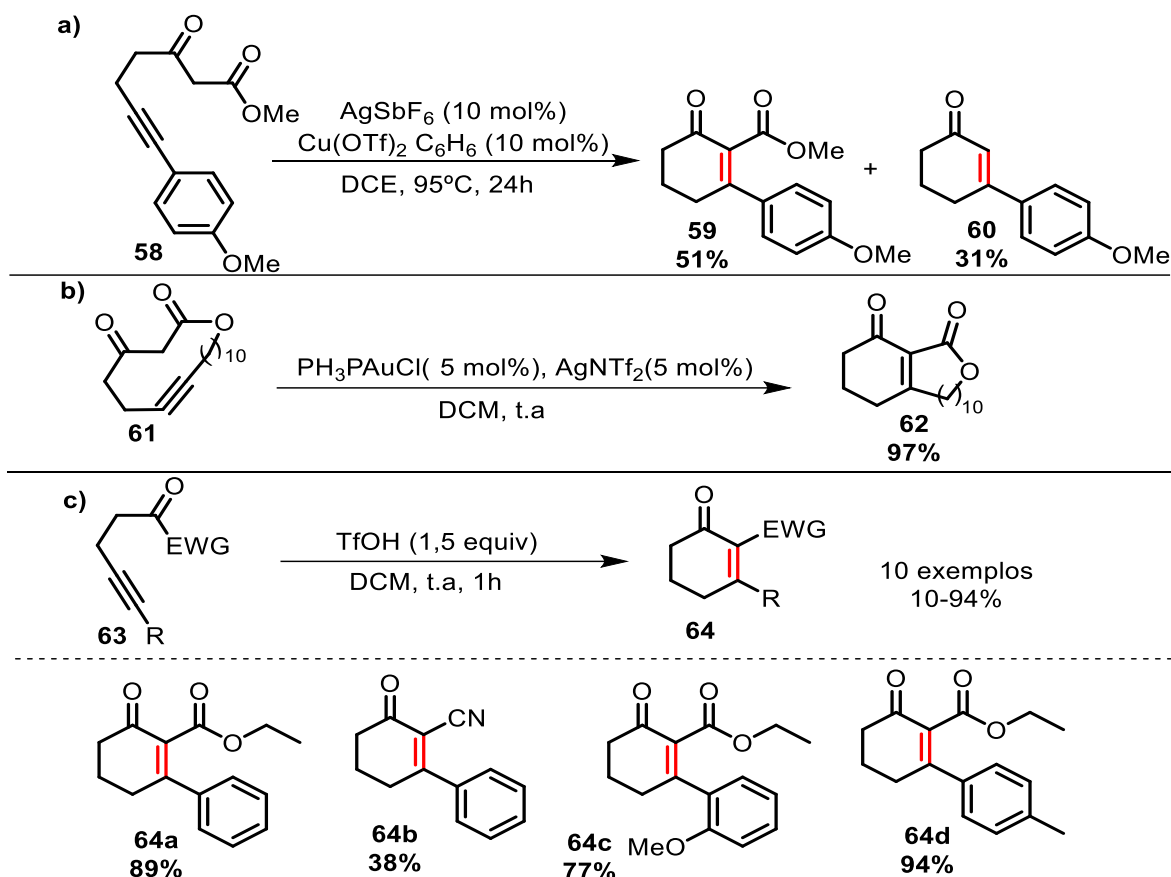


Esquema 14: Proposta mecanística para a reação de ciclização mediada por Ouro (Au).

Uma estratégia para a obtenção de 2-cicloexenonas, envolvendo a ciclização de compostos 1,3-dicarbonila ligados a alcinos, foi investigada por Li e colaboradores. O estudo relata uma anelação intramolecular cocatalisada por cobre/prata, resultando na produção de ésteres 2-cicloexenonas-2-carboxílicos, acompanhados por um subproduto descarboxilado (Esquema 15a).¹⁹

Posteriormente, foi concebido um novo método que viabilizou a síntese de ésteres-3-metil e 3-fenil cicloex-2-enonas-2-carboxílicos com elevados rendimentos, sem gerar subprodutos de descarboxilação, em condições de temperatura ambiente. Esse processo foi catalisado pela combinação de PPh₃AuCl/AgNTf₂, conforme exemplificado no Esquema 15b.²⁰

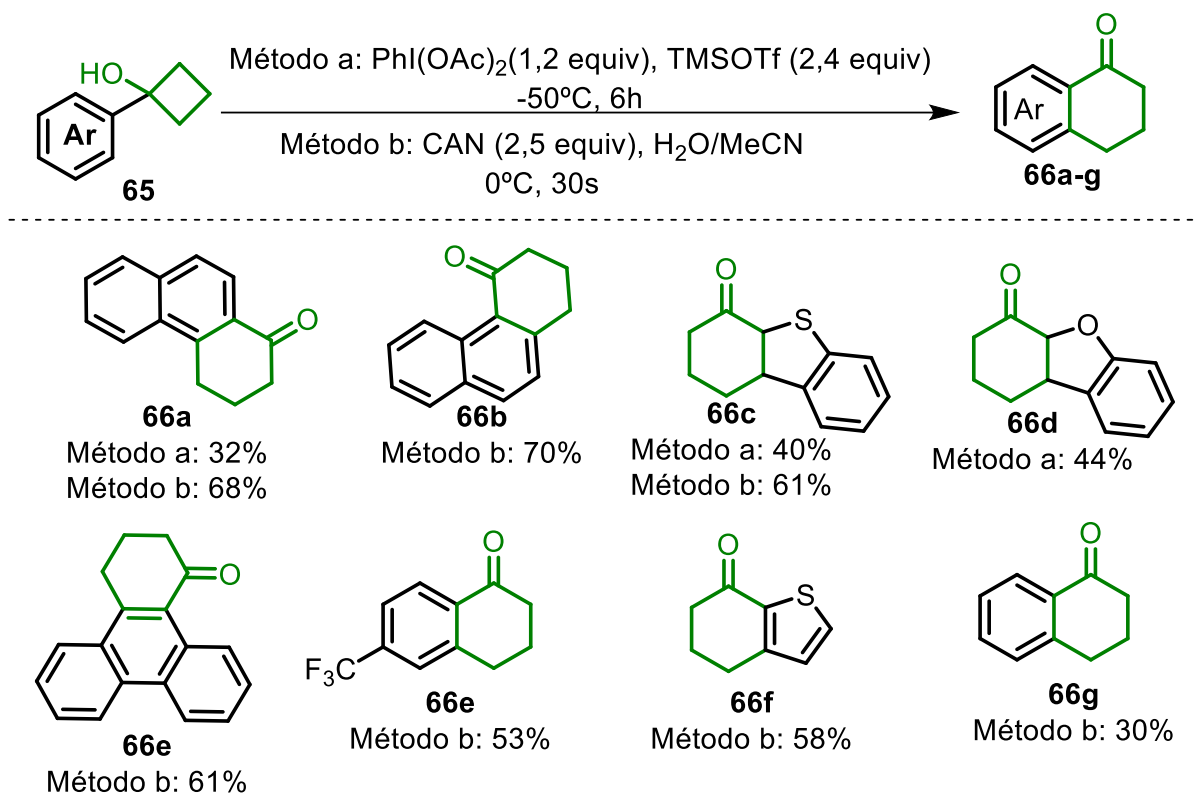
Kaewsri e colaboradores desenvolveram um procedimento para a síntese de 2-cicloexenonas-2-carboxilato livre de reagente e catalisador de metal de transição. Essa metodologia destaca-se por suas condições brandas de reação, englobando a ciclização de 1,3-cetoésteres vinculados a alcinos, sendo promovida pelo ácido trifluoroacético (TfOH), como pode ser visto no Esquema 15c.²¹



Esquema 15: Síntese de cicloexenonas por meio da C-anelação de compostos 1,3-dicarbonílicos com alcinos conjugados.

1.1.2. Expansões de Anel para a Síntese de Cicloexenonas

Sun *et al.* desenvolveram uma expansão de anel oxidativa de ciclobutanóis catalisada por iodo (III). Essa síntese resultou na formação de benzocicloexenonas com rendimentos moderados (Esquema 16).²² Uma transformação semelhante, sem o uso de catalisador e mediada por Ce^{4+} , foi realizada por Fang e colaboradores. Esse procedimento gerou análogos de cicloexenona em apenas 30 segundos de tempo reacional, como ilustrado no Esquema 16.²³

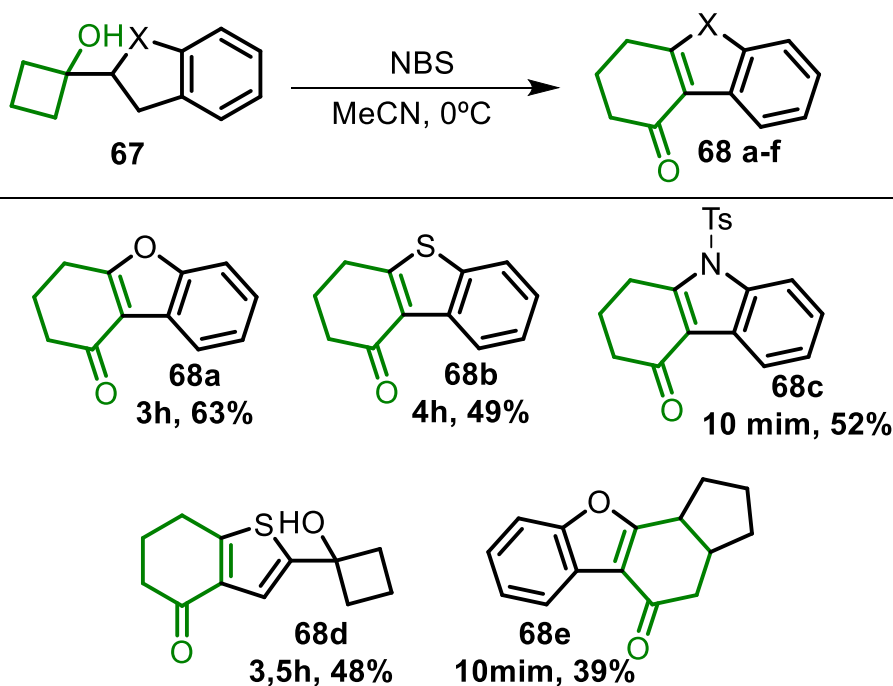


Esquema 16: Síntese de cicloexenonas por meio da expansão de ciclobutanóis

Uma outra abordagem da expansão do anel ciclobutanol foi descrita por Parsons *et al.* Nesta versão, o ciclobutanol é fundido para formar 4-tetralonas ligadas a sistemas heteroaromáticos. Essa síntese não faz uso de metais de transição e apresenta tempos reacionais mais curtos. A transformação regioselectiva é mediada por NBS em acetonitrila (Esquema 17).^{24,25}

Os mesmos autores, em 2020, descrevem a expansão de anel livre de metais de transição de anéis de quatro membros para 1-tetralonas em compostos heteroaromáticos 3-substituídos e de 4-tetralonas, sendo a reação da 4-tetralona catalisada por prata, ambas as reações são mediadas por NBS.²⁶ Vale destacar que essa síntese se sobressai por proporcionar a obtenção de produtos com

substituições na ciclohexanona de forma mais eficiente do que as metodologias previamente descritas.

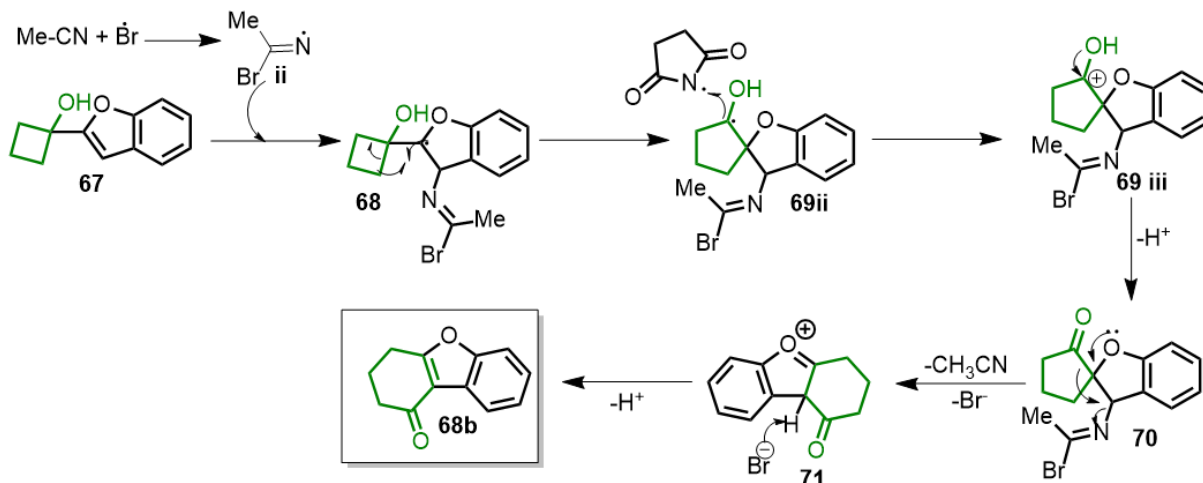


Esquema 17: Expansão de Anel Mediada por NBS

A investigação do mecanismo para essa síntese foi realizada. Observou-se que não houve transformação na adição do radical livre TEMPO à reação do ciclobutanol **67** com NBS, sugerindo que a reação possui caráter radicalar. Além disso, os autores relataram que a presença de um heteroátomo no sistema do anel aromático adjacente ao ciclobutanol é de suma importância para a expansão do anel. Isso se evidencia pelo fato de já ter sido observada uma reação concorrente, onde ocorre a bromação do anel aromático em vez da expansão do anel.²⁴

Com base nessa investigação inicial, foi proposto um mecanismo, conforme ilustrado no Esquema 18. Para isso, destaca-se a importância dos solventes que contêm o grupo nitrila, pois sugere-se que o radical bromo se adicione à acetonitrila, formando o radical imínio **ii**. A adição deste radical imínio ao substrato **67** resulta em um radical terciário estabilizado **68**. Esta formação induz a expansão para um anel de cinco membros, gerando o espirocíclico **69ii**, que também apresenta um radical terciário. A oxidação desse radical para cetona ocorre por meio da transferência de um elétron para a succinimida, expandindo o anel e eliminando acetonitrila e o íon brometo, dando origem ao intermediário **71**. Por fim, a restauração da aromaticidade

se dá pela abstração de próton pelo brometo, culminando na formação da tetralona **68b**.²⁴

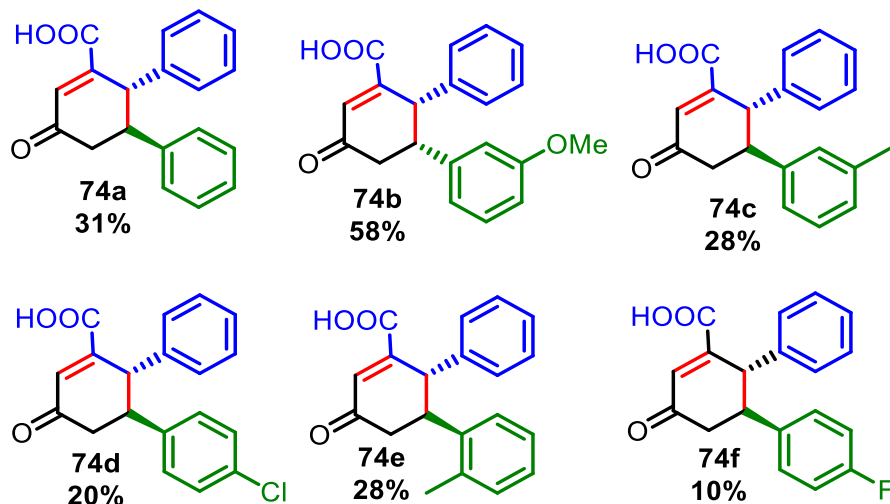
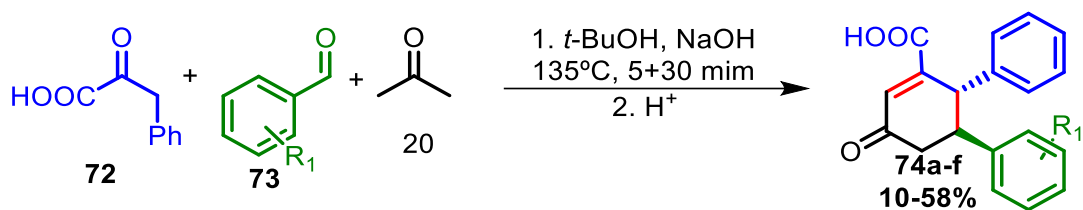


Esquema 18:Proposta mecanística formação da tetralona **68b**²⁴

1.1.3. Síntese de Derivados de Cicloexenonas por Meio de Reações Pericíclicas

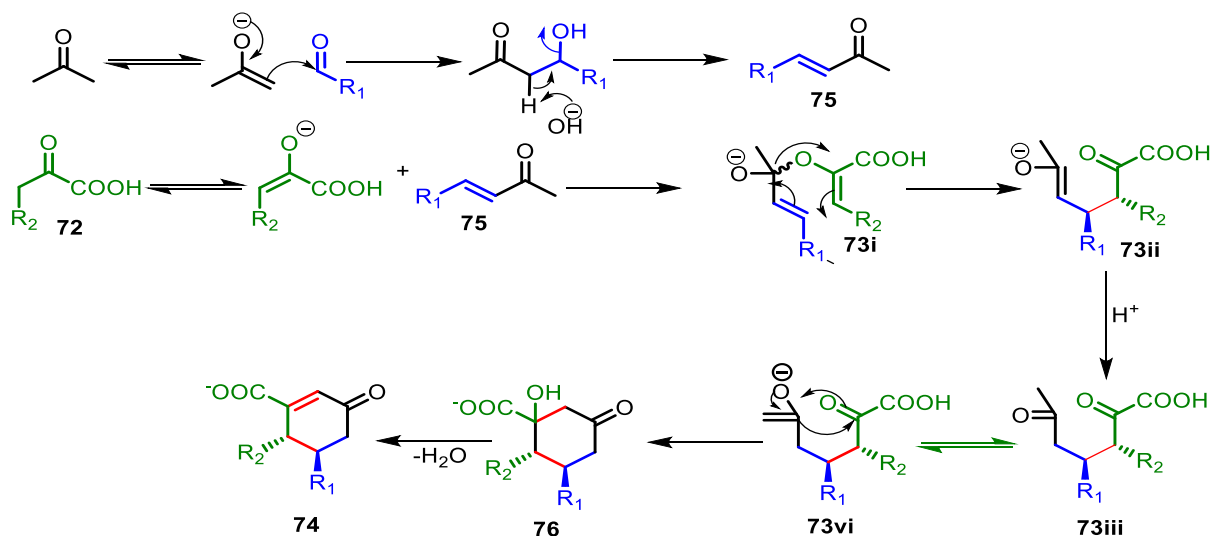
Rearranjos sigmatrópicos [3+3] oferecem uma abordagem conveniente para obter ligações C-C e C-X de forma regio e estereosseletiva. No entanto, essa estratégia ainda não foi totalmente explorada para a síntese de cicloexenonas. Nesse contexto, Eronen e colaboradores desenvolveram um método sintético para a preparação de cicloexenonas diaril-substituídos a partir de fenilpiruvatos e enonas aromáticas, que podem ser pré-sintetizadas ou geradas in situ, utilizando o rearranjo oxi-cope [3+3].²⁷

Os derivados de cicloexenona são formados de maneira diastereoespecífica. Nas reações in situ, o solvente utilizado desempenha um papel crucial na conformação do produto resultante. Quando a água é empregada como solvente, ocorre a formação de uma mistura de compostos com configurações relativas cis e trans, apresentando rendimentos significativos. No entanto, ao realizar a reação em soluções alcalinas de terc-butanol ou tolueno em micro-ondas, observa-se a formação de produtos com conformação trans, porém, com rendimentos globais mais reduzidos (Esquema 19).²⁷



Esquema 19: Derivados de Cicloexenona em Reações *in situ*

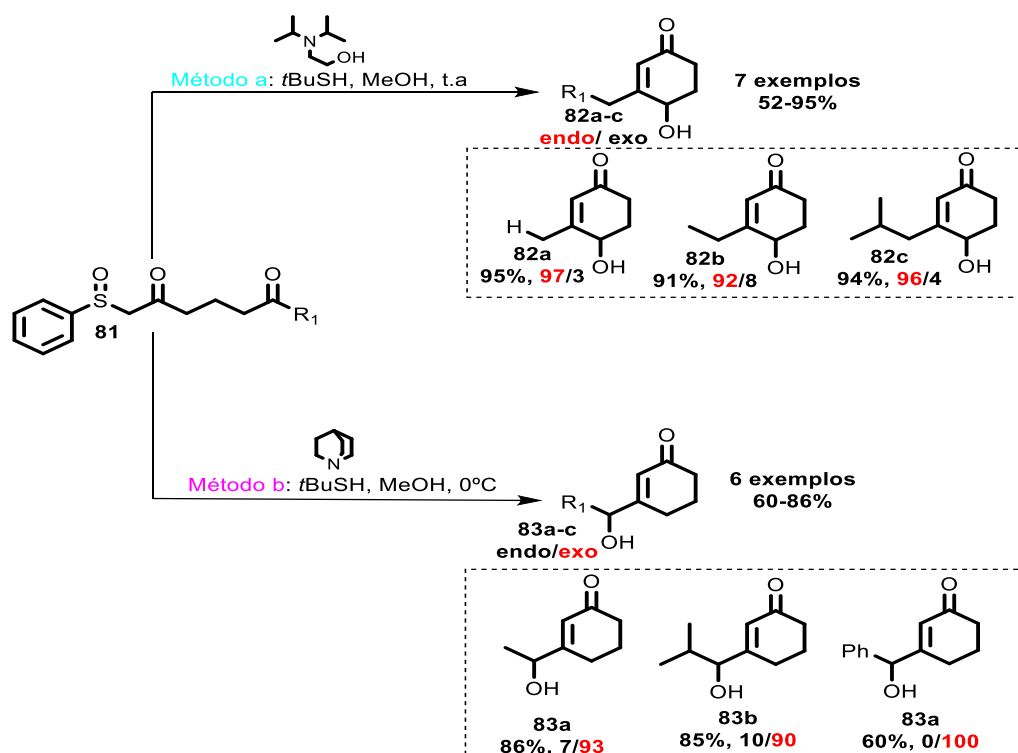
No Esquema 20, apresenta-se a proposta mecanística para essa reação. Inicialmente, ocorre a formação da enona *in situ* por meio da condensação aldólica de benzaldeídos e acetona. Posteriormente, o tautômero enolato de ácido fenilpirúvico ataca a enona **75**, formando o intermediário hemiacetal **73i**. A reação prossegue com o rearranjo sigmatrópico oxi-Cope [3+3], seguido de transferência de próton, gerando o intermediário dicetona **73iii**. Esse intermediário passa por uma condensação aldólica intramolecular. Por fim, a eliminação de água produz a cicloexenona desejada como um sal de sódio **74**.²⁷



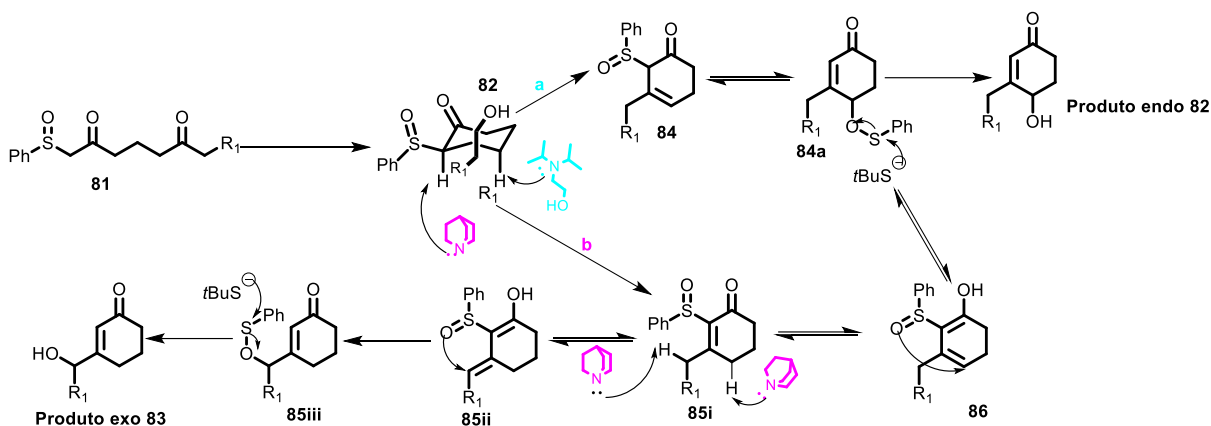
Esquema 20: Proposta mecanística para a síntese de cicloexenonas por meio de rearranjo Sigmatrópico Oxi-Cope [3+3].

Cicloexenonas com hidroxilas endo/exo podem ser obtidas por meio de uma reação tandem regioseletiva do 2,6-dicetotosulfoxido **81**, mediada por reagentes tiol ou amina. Foram estabelecidos dois métodos de reação para preparar seletivamente o isômero endo ou exo. Para transformações endo-seletivas, utilizaram NN-diisopropilaminoetanol e TBuSH em MeOH (Método A). Para alcançar a seletividade exo, empregou-se quinuclidina e TBuSH em MeOH (Método B), conforme Esquema 21.²⁸

Os autores sugerem que ambos os mecanismos (método A e método B) são complementares e dependentes da amina (Esquema 22). Em ambos os métodos, a reação aldólica ocorre imediatamente, formando o composto **82**. No método A, a presença de N,N-diisopropilaminoetanol resulta em uma reação de desidratação predominantemente no C4, devido ao tamanho volumoso dessa base, que dificulta o ataque ao C-2, seguida por um rearranjo sigmatrópico [2,3], proporcionando preferencialmente o produto endo **82**. Por outro lado, no método B, a quinuclidina, uma base mais forte com uma estrutura angular, ataca no C2, conduzindo a uma desidratação que favorece a formação da enona **85i**. A forma enona, por sua vez, passa por uma desidrogenação competitiva no C4 ou C1', sendo que a transição de desidrogenação no C1' é mais acessível ao rearranjo sigmatrópico [2,3], favorecendo a obtenção preferencial do produto exo **83**.²⁸

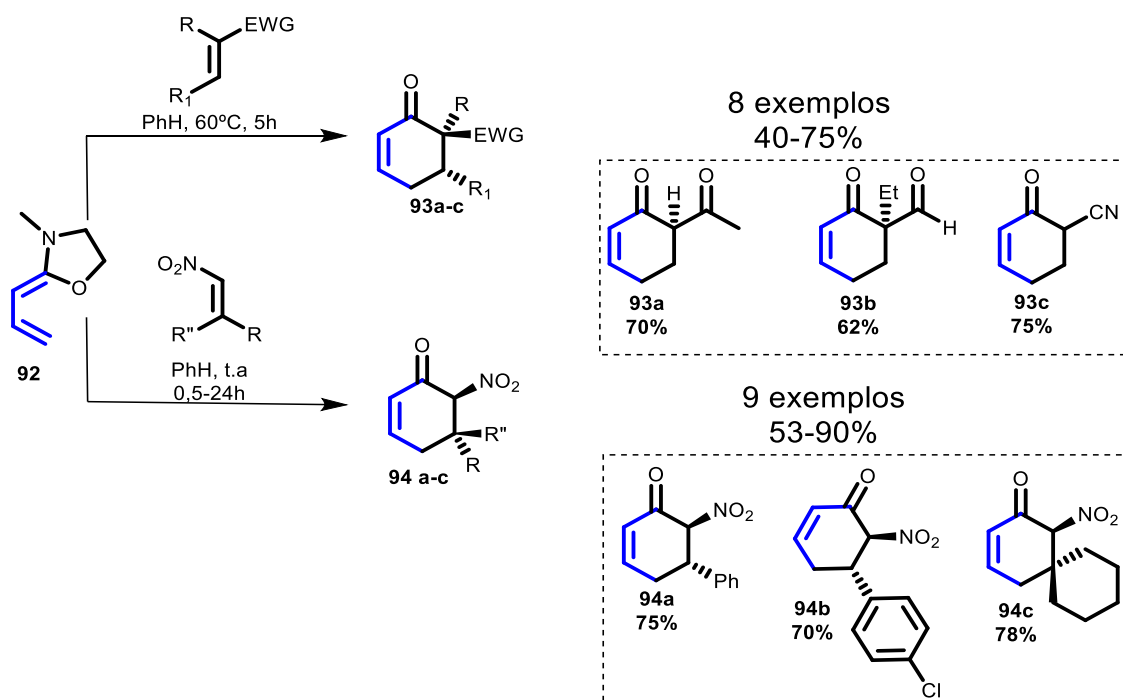


Esquema 21: Síntese seletiva de cicloexenonas com hidroxilas Endo/Exo



Esquema 22: Mecanismo para a síntese de cicloexenonas com hidroxilas Endo/Exo

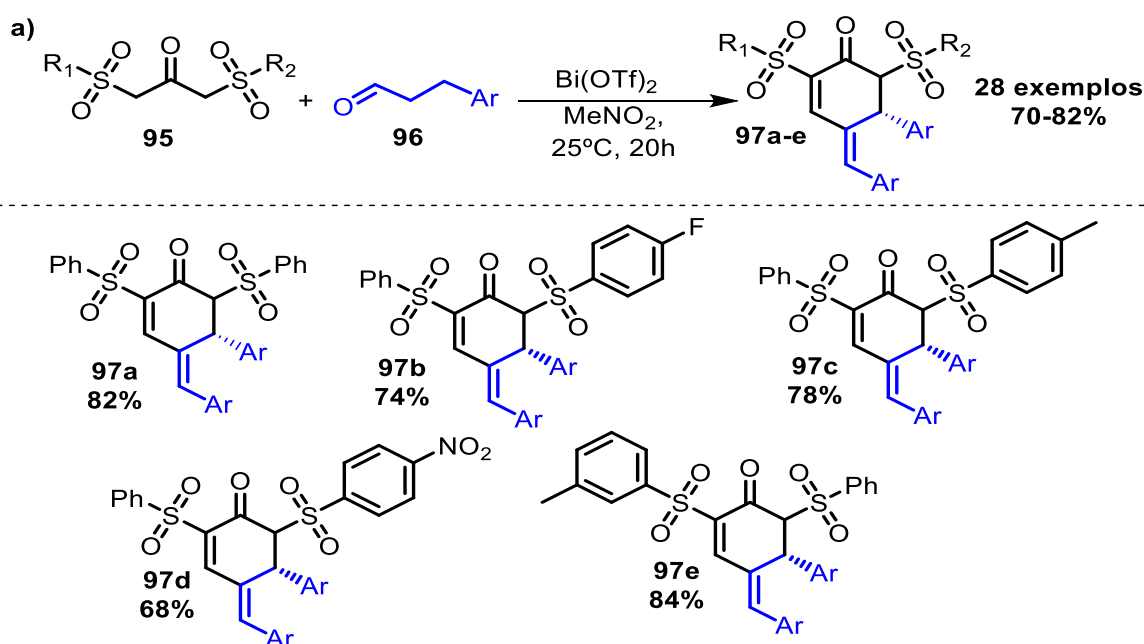
A reação de Diels-Alder é uma cicloadição [4+2] de grande importância na química orgânica, proporcionando um acesso direto a compostos cíclicos de 6 membros de maneira regio e estereosseletiva. Nesse contexto, Ellkin e colaboradores descreveram a cicloadição de 1-alcoxi-1-amino-1,3-butadienos, que são dienos duplamente ativados, sob condições de reação suaves, com diversos dienófilos pobres em elétrons. Essa abordagem resultou na formação de cicloadutos com bons rendimentos e excelente seletividade, os quais, após hidrólise, geram 2-cicloexenonas 6-substituídas e 6,6-substituídas (Esquema 23).²⁹



Esquema 23: Compostos derivados da cicloadição de 1-Alcoxi-1-Amino-1,3-Butadienos

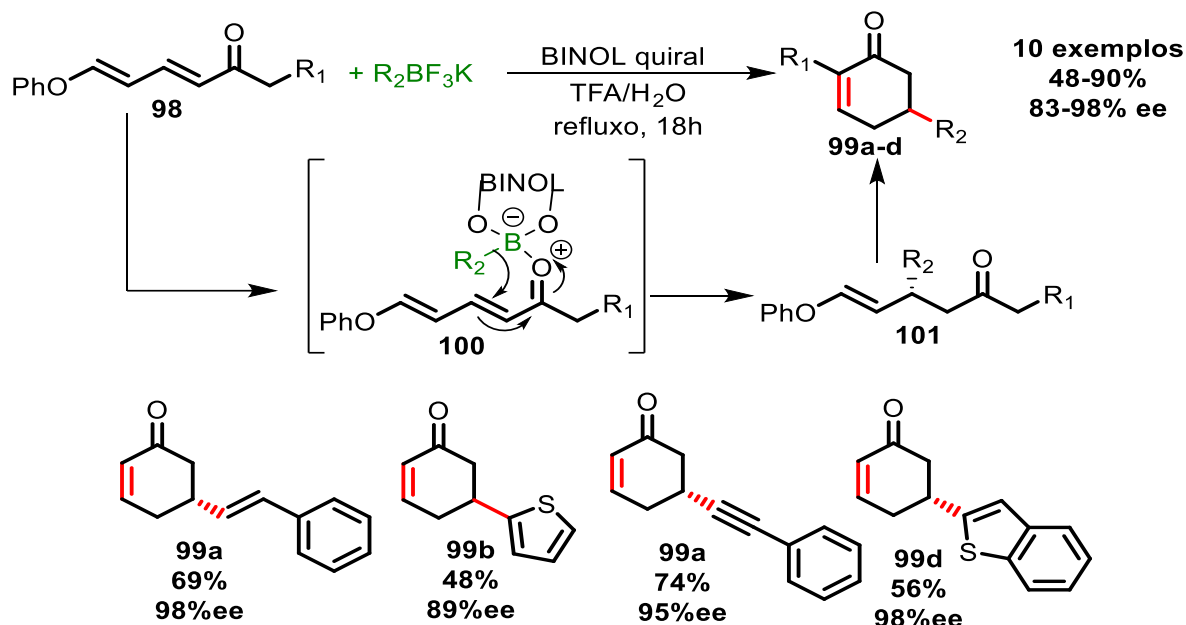
1.1.4. Outras Reações na Síntese de Cicloexenonas

Recentemente, Chang e Hsueh propuseram uma reação catalisada por triflatos metálicos, permitindo a síntese eficiente de uma variedade de 2-sulfonil-4-arilfenóis e 2,6-bis-sulfonil 5-aril-4-arilideno-2-cicloexenonas. Esse processo, baseado em uma estratégia de ciclocondensação dominó *one-pot*, demonstrou-se altamente eficaz e versátil na formação dessas cicloexenonas funcionalizadas. A utilização de diferentes substituintes R na 1,3-bis-sulfonilacetona **95** e na 3-arilacroleína **96** proporcionou cicloexenonas com rendimentos moderados a bons (Esquema 24).³⁰



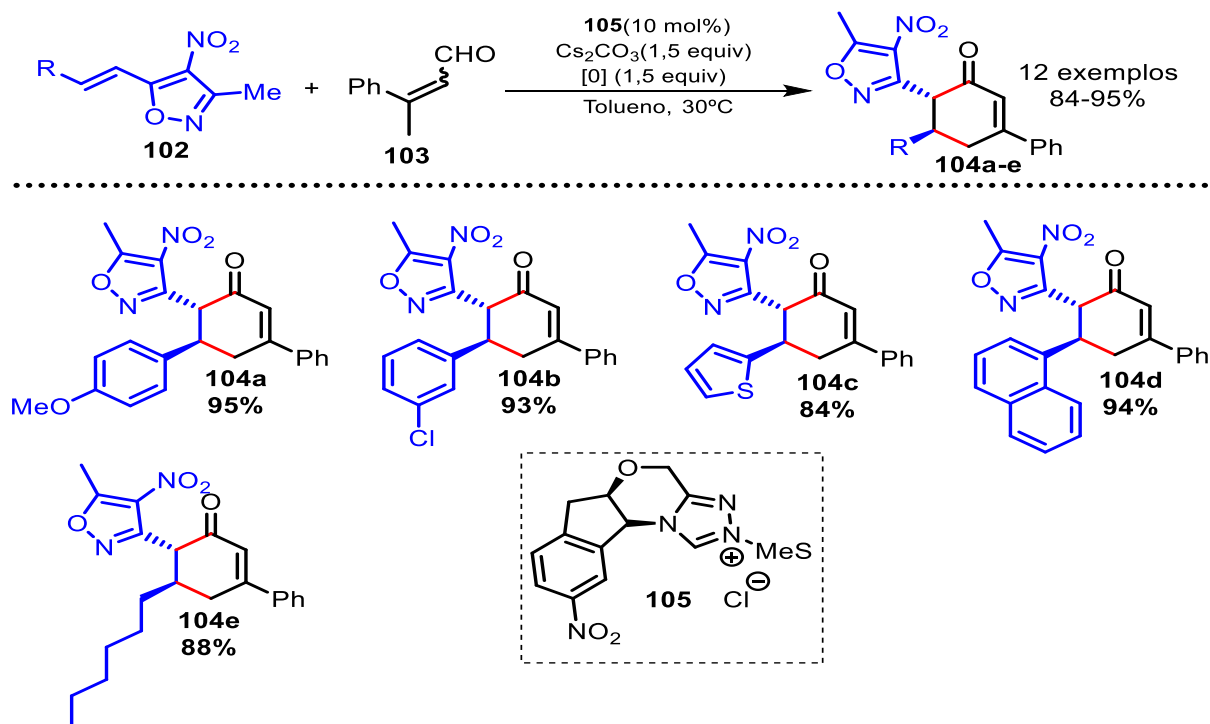
Esquema 24: Síntese de 2,6-Bis-Sulfonil 5-Aril-4-Arilideno-2-Cicloexenonas catalisada por triflatos metálicos

A obtenção de cicloexenonas δ -substituídas quirais foi notavelmente otimizada por meio da adição conjugada enantiosseletiva catalisada por 3,3'-perfluorotoluil-BINOL, seguida pela condensação aldólica. A reação foi conduzida em um tubo selado a uma temperatura de 145°C por 18 horas, seguida de refluxo por mais 18 horas, resultando na formação dos produtos desejados com rendimentos que variam de bons a excelentes, além de apresentar alta pureza enantiomérica (Esquema 25).³¹



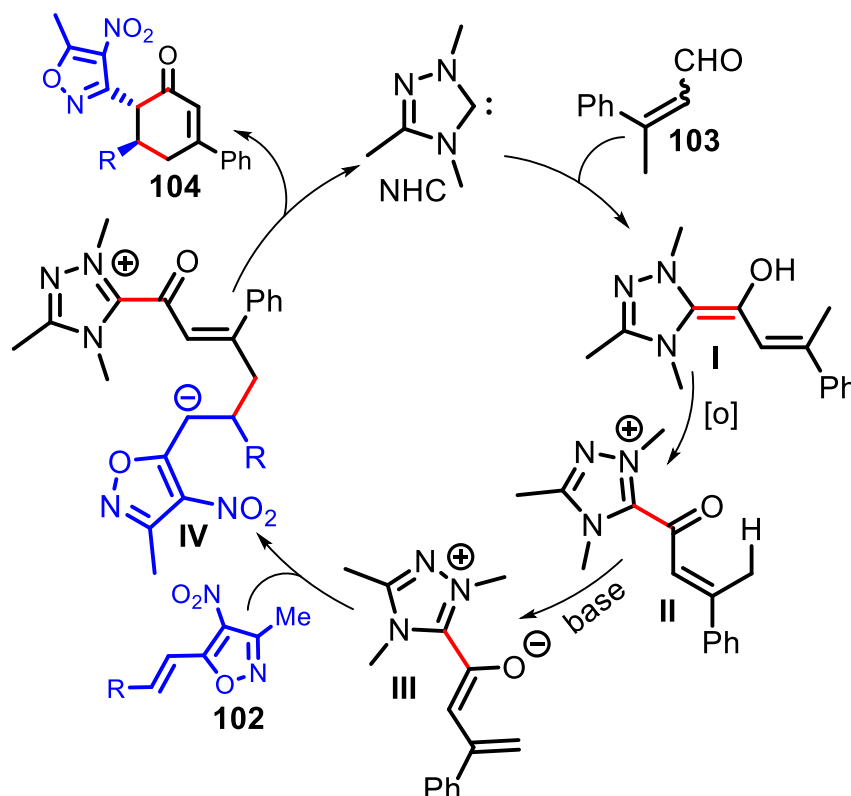
Esquema 25: Compostos derivados de adição conjugada enantiosseletiva, catalisada por 3,3'-perfluorotoluil-BINOL

Em 2017, Chen et al. apresentaram a primeira síntese assimétrica de ciclohexenonas 3,5-diarils substituídas, utilizando o carbeno N-heterocíclico (NHC) como catalisador. Essa estratégia envolve uma anelação oxidativa [4+2] de enals e 2,4-dienos, demonstrando eficácia para uma série de enals e dienos deficientes em elétrons, resultando em produtos com rendimentos satisfatórios e boa seletividade (Esquema 26).³²



Esquema 26: Síntese Assimétrica de Ciclohexenonas 3,5-Diaris Catalisada por Carbeno N-heterocíclico (NHC)

O ciclo catalítico proposto pelos autores, delineado no Esquema 27, inicia-se com a adição do N-heterocíclico (NHC) ao enal **103**, culminando na formação do intermediário de Breslow I. Posteriormente, ocorre a oxidação desse intermediário pela bisquinona, originando o intermediário acil azolium insaturado II. O dienolato III reativo é então gerado pela γ -deprotonação de II na presença de uma base. Por fim, a adição dupla viniógica de Michael do dienolato ao alquilisoxazol **102** resulta na formação do aduto IV. A ciclização subsequente completa o ciclo, fornecendo o produto da anelação **104** e, simultaneamente, regenerando o catalisador NHC.³²



Esquema 27: Proposta do Ciclo Catalítico para a Síntese de 2-Cicloexenonas Mediada por N-heterocíclico (NHC)

Uma abordagem alternativa para a síntese dessas cicloexenonas foi desenvolvida também utilizando N-heterocíclico (NHC) como catalisador, e englobando alcenos heterocíclicos com uma ligação dupla polarizada. Esse método utiliza um intermediário azolium-dienolato gerado a partir de aldeídos α -bromo- α,β -insaturados, dispensando a necessidade de uma oxidação externa do intermediário de Breslow. Essa alternativa revelou-se altamente eficiente, proporcionando cicloexenonas heterocíclicas com bons rendimentos isolados, geralmente em torno

de 90%, e apresentando notáveis resultados estereoquímicos, com $dr > 20/1$ e $ee = 70-99\%$ em muitos casos.³³

1.2. Aplicações sintéticas e atividade biológica

Diversos pesquisadores destacam que o núcleo cicloexenona está presente em uma gama de compostos, abrangendo desde produtos naturais até moléculas bioativas.³⁴⁻³⁶ Diante disso, a reatividade das cicloexenonas favorece a formação de estruturas complexas, conferindo-lhes um papel importante como intermediários sintéticos na indústria farmacêutica e na produção de agroquímicos.^{37,38}

Neste contexto, a literatura relata estudos nos quais o núcleo cicloexenona é identificado em produtos naturais.³⁹⁻⁴² Dentre esses compostos, alguns demonstraram atividade biológica significativa.^{39,41,42} Dois estudos recentes aprofundaram a compreensão da atividade citotóxica dessas cicloexenonas. No primeiro estudo, roxydienona **105** e outros compostos isolados das sementes de *Trachyspermum roxburghianum* revelaram propriedades citotóxicas contra diversas linhas celulares, incluindo NCI-H187, KB e MCF-742⁴¹. Em um segundo estudo, derivados oxidados de phomaligol, como phomaligóis **106**, **107** e **108**, isolados do fungo *Aspergillus flavus* BB1, demonstraram atividade inibitória potente, exibindo potencial contra várias linhas de células cancerígenas (Figura 2).³⁹

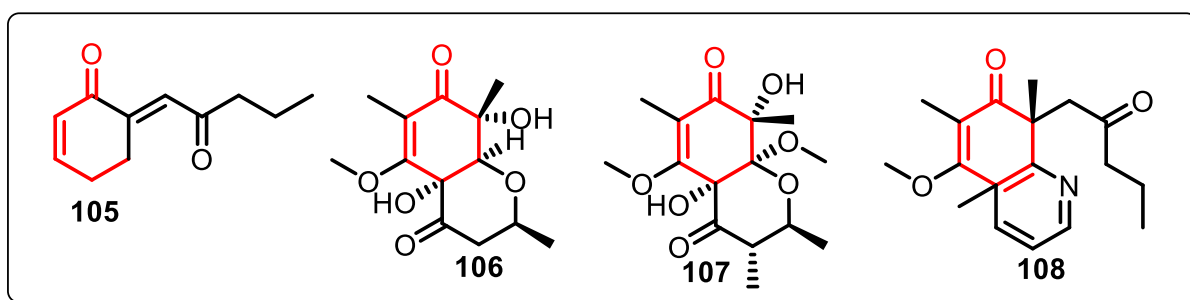


Figura 2: Estrutura química dos compostos **105**, **106**, **107** e **108**

Essas descobertas ressaltam a relevância da cicloexenona como alvo promissor para agentes anticâncer. Em outro estudo conduzido por Shin e colaboradores, a busca por compostos anticâncer entre derivados de etil 3,5-difenil-2-cicloexenona-6-carboxilato revelou que as cicloexenonas utilizadas apresentaram atividade anticancerígena, evidenciando potencial inibitório desses compostos no crescimento e indução de morte celular em câncer (figura 3).²

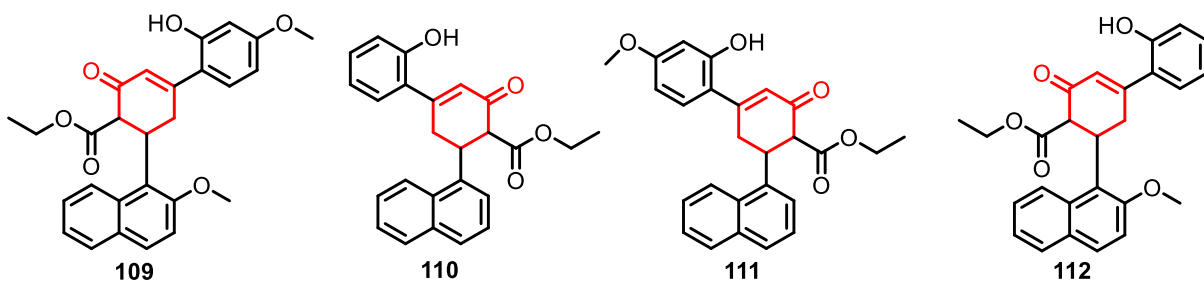


Figura 3: Estrutura Química das Cicloexenonas com potencial atividade anticâncer

Derivados de cicloexenona foram isolados das plantas *Lanena rivae* e *Lanena schweinfurthii*, revelando uma atividade biológica moderada em ensaios antibacterianos, com eficácia notável contra *E. coli* (figura 4, estrutura 113).⁴³ Além disso, um novo derivado de cicloexenona, incluindo uma variante rara contendo um grupo n-propil **114**, e dois sesquiterpenos drimanos inéditos **115**, foram isolados juntamente com outros compostos conhecidos, provenientes de um fungo presente em uma planta marinha, *Aspergillus insuetus* SYSU6925.⁴² Esses compostos demonstraram atividades antifúngicas contra diversos fungos fitopatogênicos.

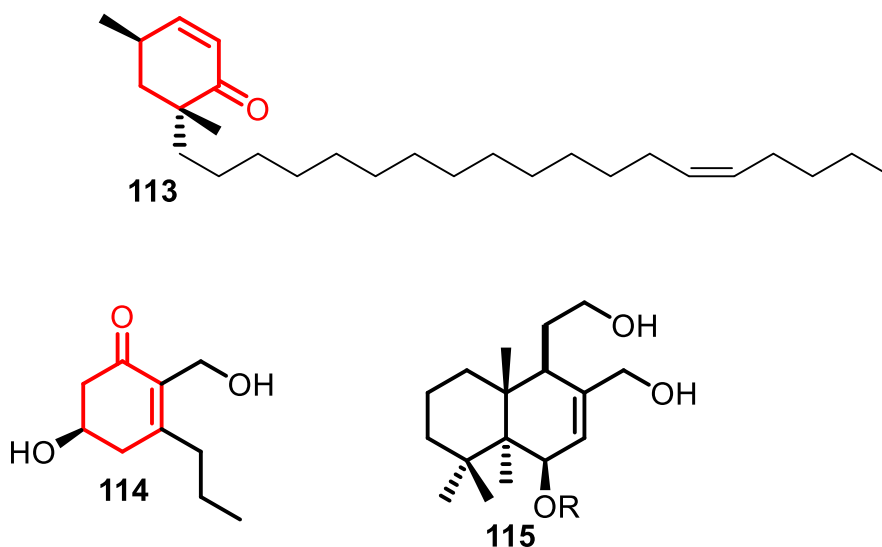


Figura 4: Estrutura Química das Cicloexenonas **113,114 e115**

Uma pesquisa sobre a síntese de novos derivados de cicloexenona, com foco no seu potencial antioxidante e antibacteriano, foi conduzida por Sapnakumar e colaboradores⁴⁴. Com base nisso, destacou-se o potencial bioativo desses compostos no combate a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger* e *Aspergillus flavus*, e a análise de suas propriedades antioxidantes. Adicionalmente, observou-se que outros derivados de cicloexenona também apresentam atividade antioxidante significativa e atividade biológica contra fungos e bactérias. Com

destaque, compostos que possuem a presença de um grupo fenila *para* fluorado em sua estrutura química demonstraram maior atividade contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*, conforme pode ser visto na figura 5.

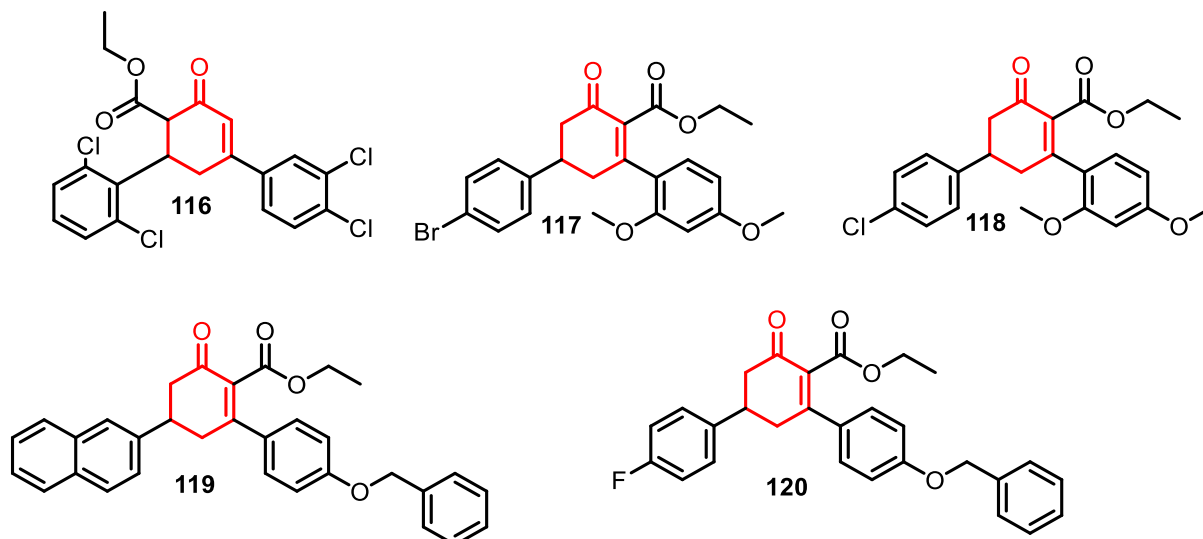
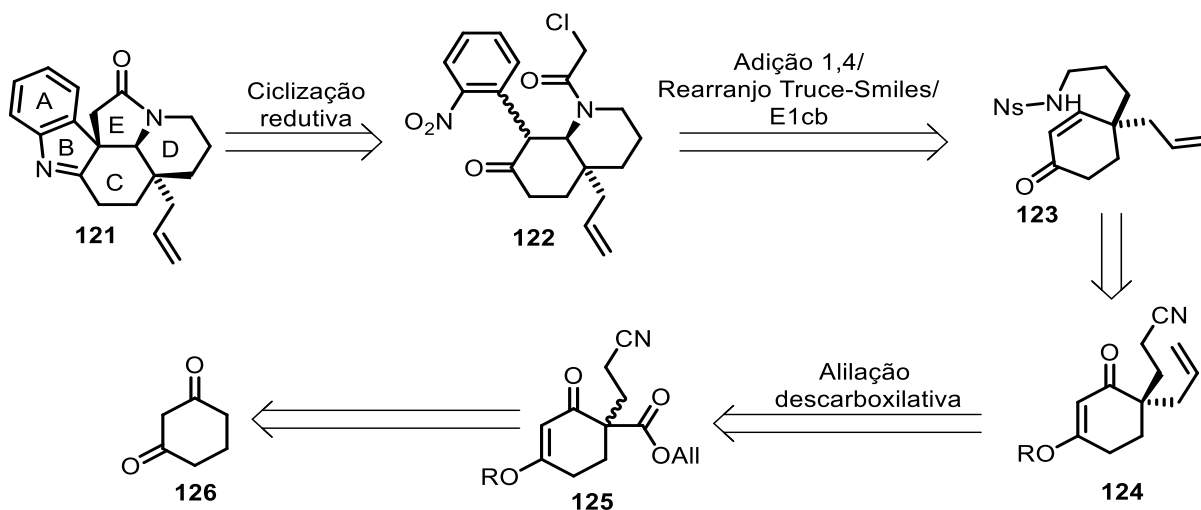


Figura 5: Cicloexenonas com atividade antimicrobiana

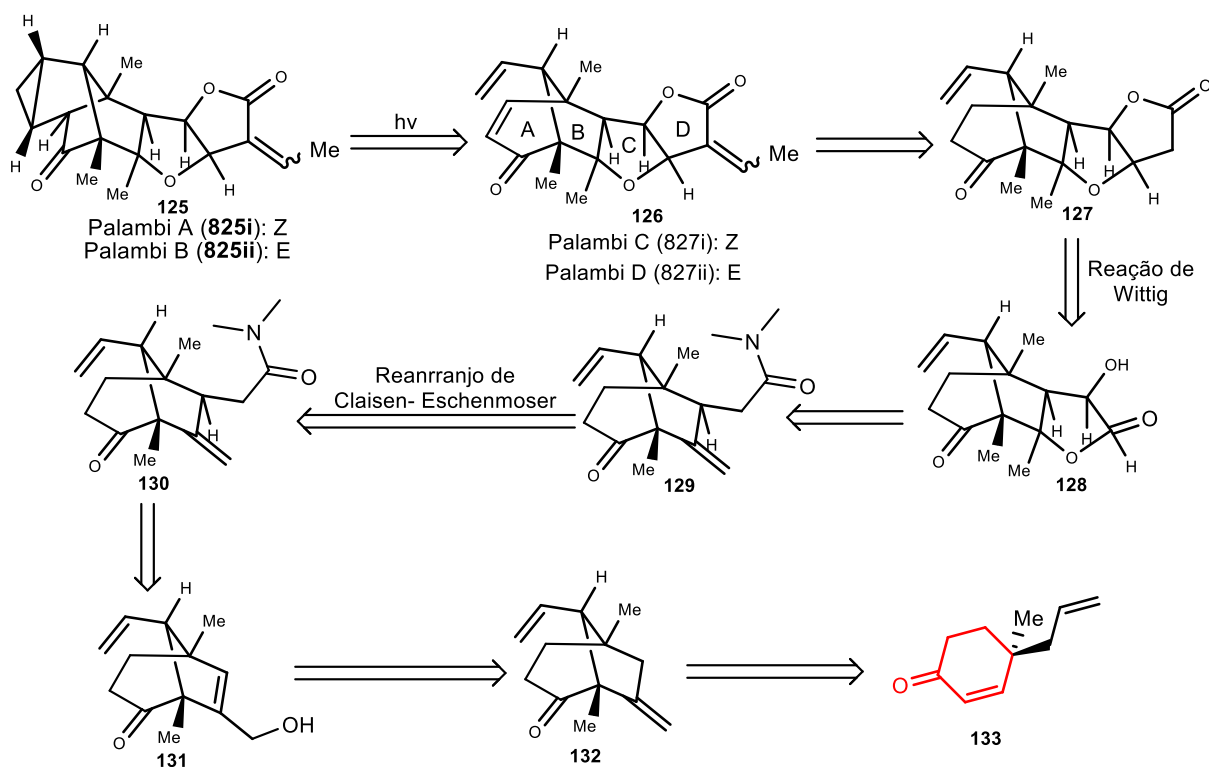
1.2.2. Cicloexenonas na Síntese de Produtos Naturais

No âmbito da síntese de produtos naturais, as cicloexenonas emergem como protagonistas essenciais. Sua versatilidade estrutural e reatividade proporcionam uma base sólida para a construção de moléculas complexas encontradas na natureza⁴⁵⁻⁴⁸. Nesse contexto, Brendan e colaboradores desenvolveram um método para a síntese total dos alcaloides indólicos monoterpênicos **121**, tais como a (-) Limaspermidina e (-) Kopsimina. Nesse método, a cicloexenona age como um precursor na formação desses alcaloides, por meio de uma reação em cascata de adição conjugada intramolecular /Truce-Smiles/E1cb (Esquema 28)⁴⁶.



Esquema 28: Análise retrossintética alcaloides indólicos (-) Limaspermidina e (-) Kopsimina

As cicloexenonas têm sido destacadas como materiais de partida em sínteses totais de diversos compostos.^{49,50} Nesse contexto, estudo de rotas sintéticas para a síntese do alcaloide Lycopodium, a Palhinina, tem despertado interesse na química orgânica devido à complexidade estrutural desses compostos, que possuem quatro anéis fundidos, com sete estereocentros, incluindo estereocentros quaternários, apresentando um desafio significativo para a síntese total.^{47,51} Zhuang *et al.* relatam a síntese total enantiosseletiva da (-) Palhinina A-D, a qual envolve 15 ou 16 etapas, utilizando a cicloexenona como precursora (Esquema 30).⁵¹



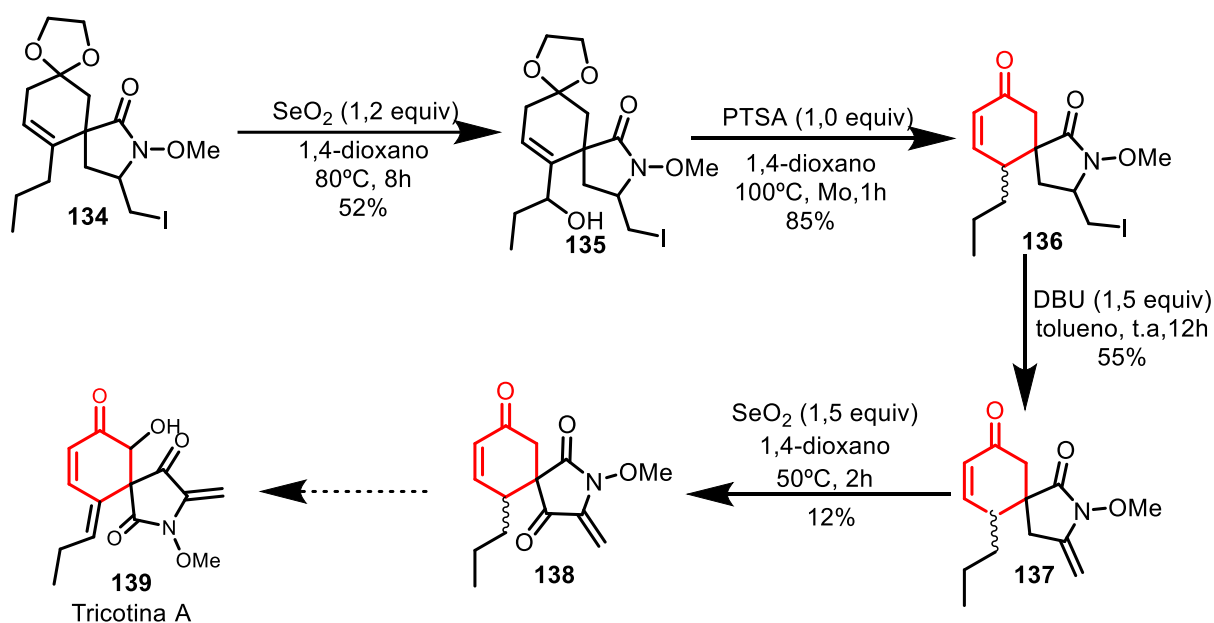
Esquema 29: Análise retrossintética Pallambi A-D

A síntese total da (-) haliclona A, um produto natural macrocíclico derivado da espécie Haliclona, é minuciosamente descrita por Luo e colaboradores.⁵² Na rota sintética proposta, a cicloexenona desempenha um papel crucial, com sua reatividade sendo explorada em etapas-chave, como na adição conjugada assimétrica catalítica com nitrometano, sendo essencial para a criação do centro estereogênico quaternário.⁵²

O monoterprenoide (S)-carvona revelou-se um material de partida eficiente na construção da parte terpenoide na síntese total de um produto natural híbrido de diterpeno-adenina conhecido como (-) Agelasina F. Este composto, isolado de

esponjas marinhas da espécie *Agelas*, exibe notável atividade citotóxica contra várias linhagens de células cancerígenas e microorganismos, incluindo o *Mycobacterium tuberculosis*.⁵³

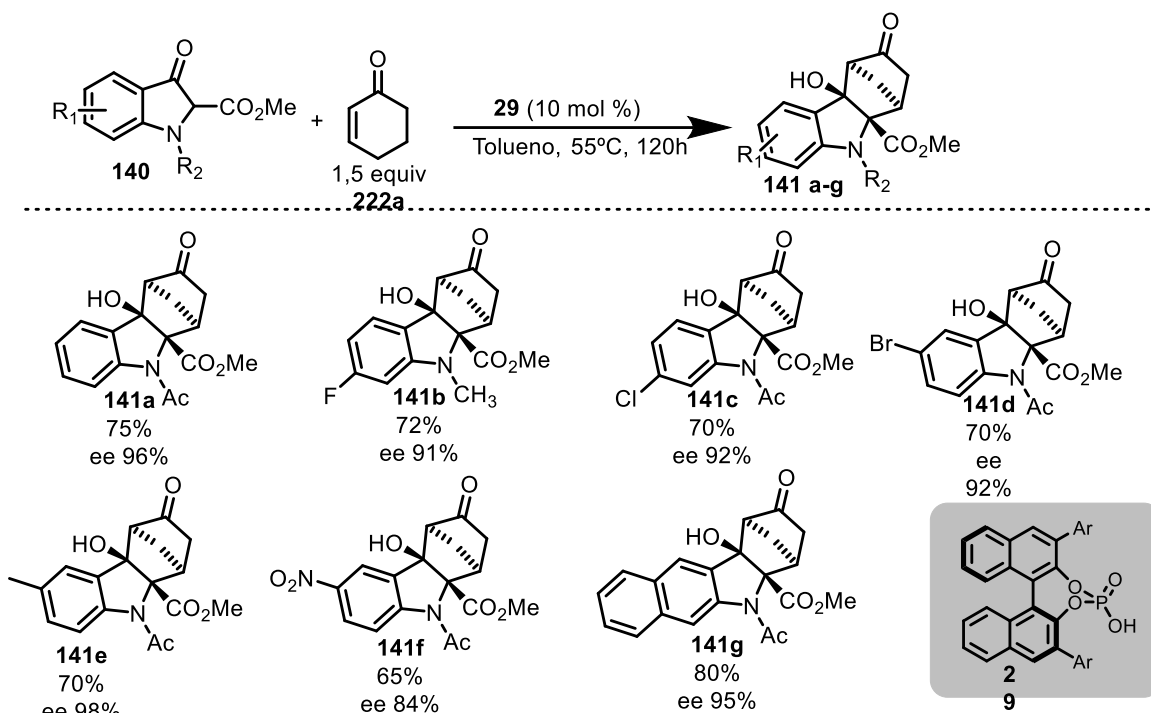
Recentemente, o grupo liderado por Chakave relatou a primeira síntese total da (E/Z) tricotina A e B, um produto natural que apresenta o núcleo cicloexenona em sua estrutura, originário do fungo fitopatogênico *Drechslera tritici-repentis*. A síntese foi realizada em 12 etapas, conforme descrito no Esquema 30.⁵⁴



Esquema 30; Síntese total da Tricotina A

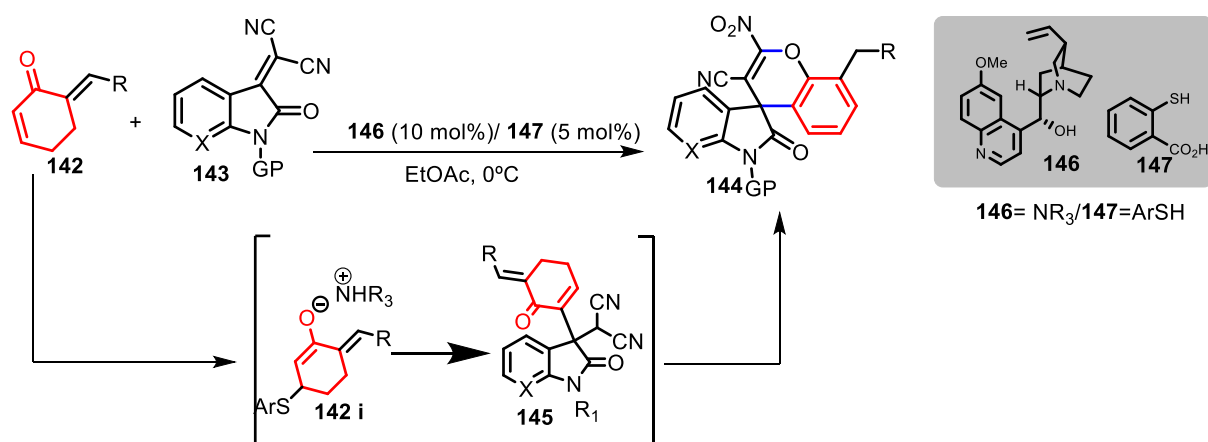
1.2.3. Outras Reações nas Aplicações Sintéticas de Cicloexenonas

Além de ser empregada na síntese total de produtos naturais, a cicloexenona possui sítios eletrofílicos, desempenhando um papel crucial em reações significativas, como aza-Diels-Alder, anelação e adição de Michael. Nesse contexto, Yarlagadda et al relata o desenvolvimento de uma síntese assimétrica de derivados de carbazol tricíclicos. Esta abordagem envolve uma adição de Michael diastereo- e enantiosseletiva, seguida por uma reação Aldólica intramolecular entre 3-indolinona-2-carboxilatos e cicloexenona.⁵⁵



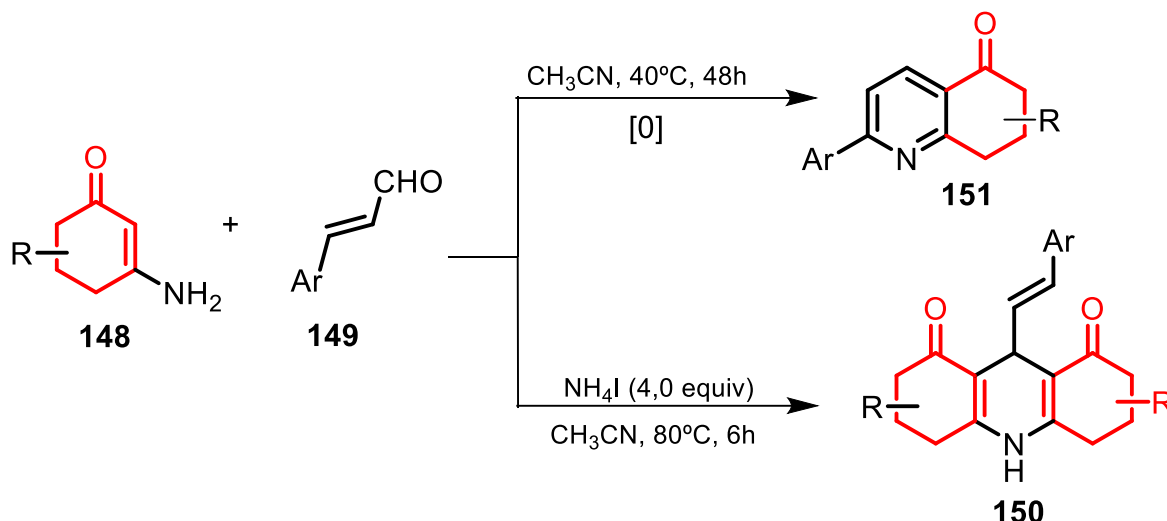
Esquema 31: síntese assimétrica de derivados de carbazol tricíclicos

A síntese de derivados de espiro (7-aza)oxindol 3-arilados foi conduzida através da arilação enantiosseletiva de malononitrilas de isatinilideno (7-aza) com α' -alquilideno-2-ciclohexenonas. As α' -alquilideno-2-ciclohexenonas participam da reação por meio de uma reação intermolecular assimétrica de Rauhut-Currier com malononitrilas de isatinilideno (7-aza) (Esquema 32). Essa reação é catalisada pela quinina e pelo ácido 2-mercaptobenzóico, resultando na formação dos produtos de interesse com enantioseletividades de até 99% ee.⁵⁶



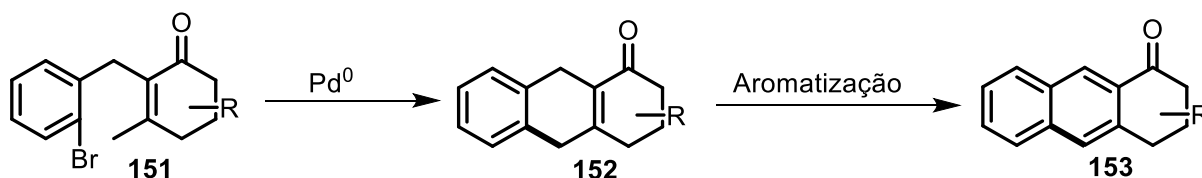
Esquema 32: Estratégia para a construção de oxindóis 3-tetra-substituídos com um grupo arila

Jiang e colaboradores descrevem uma metodologia para a síntese de diidroquinolinonas e hexaidro- acridina-diona por meio da condensação de 3-amino-2-cicloexenonas e cinamaldeídos. A reação é quimioseletiva e resulta na formação de produtos diferentes usando o mesmo substrato, dependendo do aditivo empregado. Com o uso do aditivo NH₄I, são formadas hexaidro-acridina-dionas, enquanto na ausência desse aditivo, são produzidas diidroquinolinonas.⁵⁷



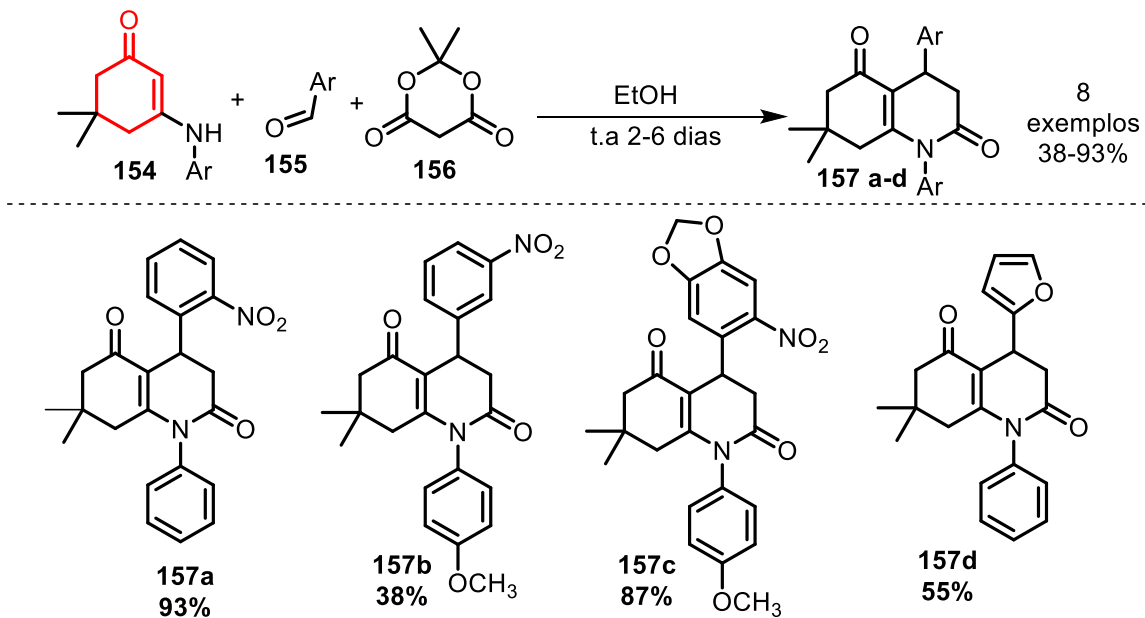
Esquema 33: síntese de hexa-hidro-acridina-dionas e diidroquinolinonas

Diversos autores têm explorado metodologias para a aromatização de cicloexenonas, destacando abordagens que empregam iodo, tanto estequiométrico quanto catalítico, resultando em produtos com rendimentos variados, de bons a moderados.^{58,59} Uma outra estratégia foi desenvolvida por Song e colaboradores, que descreveram uma reação de arilação/aromatização de derivados de cicloex-2-en-1-ona utilizando catalisadores de paládio. Essa metodologia conduz à formação de 3,4-diidroantracên-1(2H)-onas substituídas, com rendimentos satisfatórios.⁶⁰



Esquema 34: Aromatização cicloexenona

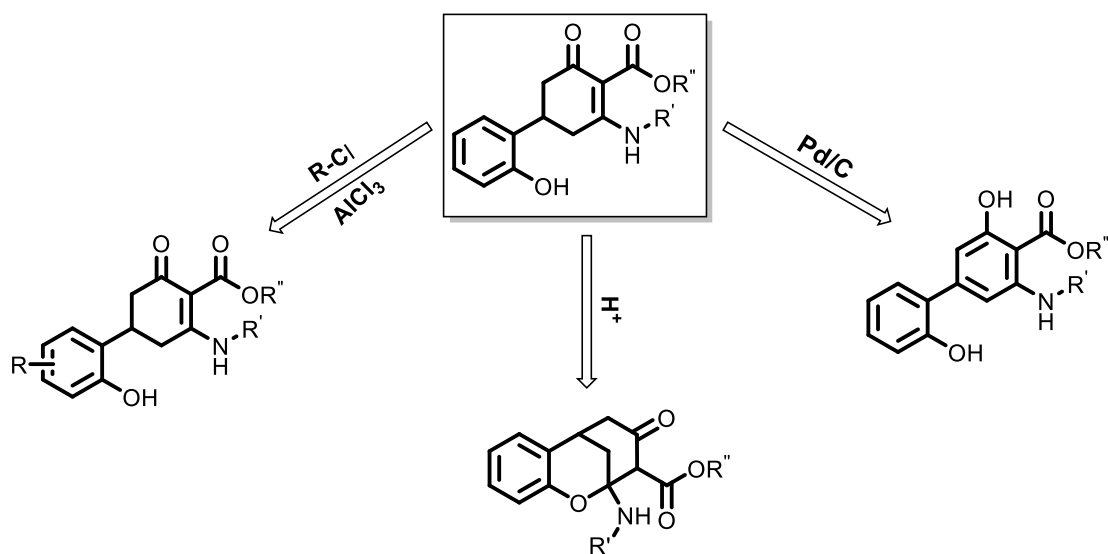
Cunha e colaboradores descreveram um método tricomponente para a síntese de 4-aryl-tetrahydroquinolina-2,5-dionas, envolvendo enaminonas, aldeídos aromáticos e ácido de Meldrum. Este procedimento não requer aquecimento, catalisadores ou solventes sofisticados. Os rendimentos são bons a moderados, com variações nos substituintes das enaminonas e dos aldeídos (Esquema 35).⁶¹



Esquema 35: Síntese de 4-aryl-tetrahydroquinolina-2,5-dionas

2. OBJETIVOS

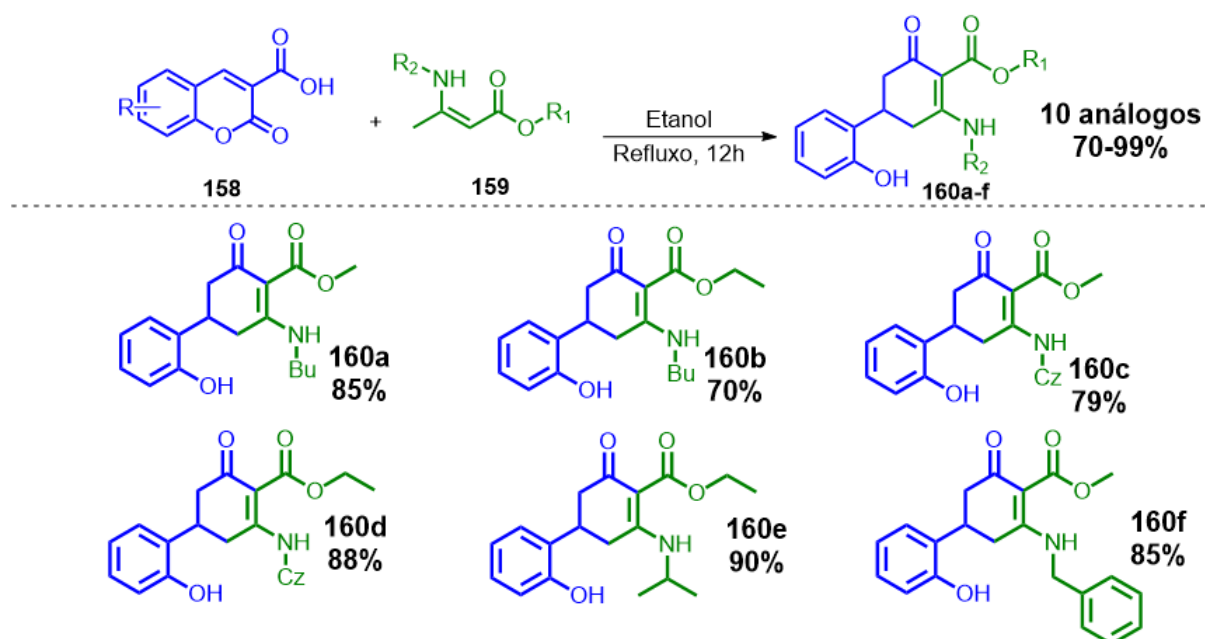
- I. Otimizar o método de síntese de cicloexenonas via micro-ondas
- II. Investigar o potencial sintético das cicloexenonas poli funcionalizadas



- III. Estudar a reatividade das cicloexenonas via micro-ondas

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Recentemente, em nosso grupo de pesquisa, investigamos a reatividade dos ácidos cumarino-3-carboxílicos em relação às enaminonas acíclicas secundárias, resultando na obtenção de novos derivados orgânicos contendo o núcleo cicloexenona com rendimentos satisfatórios (Esquema 36).⁶² As reações foram conduzidas em refluxo por 12 horas, utilizando etanol como solvente e dispensando o uso de catalisadores. Esse processo envolve uma sequência de reações, começando com a C-acilação, seguida pela adição de Michael, configurando, assim, uma cicloadição formal [3+3].



Esquema 36: Cicloexenonas obtidas a partir de 3-carbóxi-cumarinas⁶²

Nesse contexto, alguns métodos de síntese de cicloexenonas poli substituídas são tradicionalmente relatados na literatura.¹ No trabalho de Jesus ⁶², foi realizado o estudo da reatividade de 3-carboxi-cumarinas frente a enaminonas acíclicas e como produto, foram obtidas as cicloexenonas polifuncionalizadas. Essa reação ocorreu em refluxo 12h, utilizando como solvente o etanol, sem o uso de catalisadores e em uma única etapa sintética, os produtos apresentaram rendimentos entre 70 e 99%.

Essa metodologia foi inicialmente adotada neste estudo para investigar a reatividade das cicloexenonas. No entanto, os resultados obtidos divergiram

significativamente dos resultados descritos na literatura.⁶² Os rendimentos reacionais alcançados revelaram-se muito inferiores aos relatados no estudo citado.

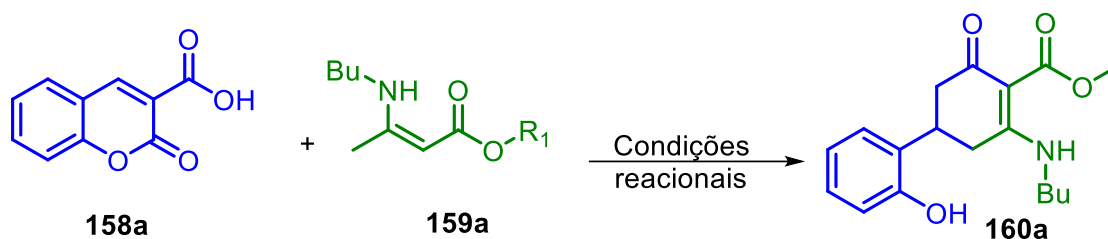
Isso fica evidente ao analisar os dados apresentados na Tabela 1. No experimento da entrada 1, o produto **160a** demonstrou um rendimento de apenas 8% quando a reação foi conduzida em refluxo utilizando etanol como solvente. Isso diverge significativamente com os resultados relatados na pesquisa conduzida por Jesus⁶², em que a mesma metodologia resultou em um rendimento de 70% para o produto em questão.

Diante dessas discrepâncias, foram empregados esforços com o intuito de compreender a razão dos baixos rendimentos alcançados. Foi identificado que uma possível explicação para essa problemática estava relacionada a um potencial contaminação no lote de etanol utilizado como solvente na reação, visto que, membros do nosso grupo de pesquisa, bem como outros grupos colaboradores, também relataram dificuldades semelhantes quando realizaram reações empregando o referido lote de etanol.

Diante do exposto, conduzimos um estudo com o propósito de investigar a influência do solvente nos resultados obtidos. Realizamos uma série de testes, utilizando tanto etanol anidro quanto etanol hidratado, em reações conduzidas sob refluxo e em micro-ondas, como pode ser observado na Tabela 1 (entradas 1, 3 e 4). No entanto, mesmo com essas variações, os rendimentos reacionais ainda se mantiveram em níveis baixos.

A substituição do solvente por metanol resultou na obtenção do produto **160a** com um rendimento de 49%, como demonstrado na Tabela 1 (entrada 2), representando um aumento notável em comparação com a reação conduzida com etanol. Vale ressaltar outros solventes foram testados (conforme indicado nas entradas 7 e 8 da Tabela 1), no entanto, todos apresentaram rendimentos inferiores quando comparados à reação utilizando metanol como solvente.

Além disso, observamos que a presença de um excesso de água no solvente exerceu uma influência negativa nos rendimentos reacionais. Isso foi evidenciado quando utilizamos solventes hidratados, como acetona e etanol (conforme ilustrado nas entradas 1, 3 e 7 da Tabela 1), resultando em rendimentos inferiores a 20% para o produto **160a**.



Entrada	Aquecimento	Tempo	Solvente	Rendimento (%)
1	Refluxo	12h	EtOH	8 (Lit ¹ 70%)
2	Refluxo	12h	MeOH	49
3	Micro-ondas	0,75h	EtOH	18
4	Micro-ondas	0,75h	EtOH anidro	25
5	Micro-ondas	0,75h	MeOH	54
7	Micro-ondas	0,75h	Acetona	4
8	Micro-ondas	0,75h	Tolueno	30

Tabela 1: Estudo das condições reacionais para síntese de ciclohexenonas

Diante disso, a reação realizada empregando metanol como solvente apresentou melhor rendimento tanto em refluxo quanto em micro-ondas (Tabela 1, Entradas 2 e 5). No entanto, a metodologia de síntese em micro-ondas se destacou devido ao menor tempo reacional e uma quantidade reduzida de solvente utilizada na reação.

Conforme os dados, ficou evidente que a melhor eficiência reacional foi alcançada ao realizar a reação em micro-ondas por 45 minutos, utilizando metanol como solvente (Tabela 1, Entrada 5). Diante disso, buscou-se otimizar os rendimentos reacionais em micro-ondas, realizando experimentos com variações de temperatura e o tempo de reação, conforme demonstrado na Tabela 2.

Entrada	Tempo	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	0,75h	100	54
2	0,75h	120	11
3	0,75h	80	63
4	1h	80	43
5	0,5h	80	77

Tabela 2: Estudos das condições reacionais em micro-ondas

Os resultados obtidos revelam uma influência significativa da temperatura e do tempo reacional nos rendimentos dos produtos. Diante disso, quando a reação foi conduzida em micro-ondas a 80°C por 30 minutos, o produto **160a** foi obtido com um rendimento de 77%. Esse rendimento é comparável ao previamente relatado na literatura (Tabela 2, Entrada 5).

No que se refere a caracterização da estrutura química da molécula **160a**, os dados obtidos de ponto de fusão, infravermelho e espectros de RMN ^{13}C e ^1H foram comparados com os da literatura⁶². Os espectros de RMN ^{13}C e ^1H foram usados como base para elucidar a estrutura desse produto.

No espectro de RMN ^1H (Figura 6), observa-se um singlete referente aos hidrogênios do grupo metoxila em 3,63 ppm e um singlete referente ao hidrogênio fenólico em 9,55 ppm. O hidrogênio aminico é identificado por um singlete largo em 10,20 ppm, indicando uma interação deste próton com o oxigênio da carbonila, presente na porção éster da molécula.

Os hidrogênios não equivalentes do anel aromático apresentam-se em quatro sinais distintos, que variam entre 6,78 e 7,16 ppm no espectro de RMN ^1H (Figura 7). Esses sinais incluem dois tripletos de dubletos: um em 6,78 ppm, associado ao hidrogênio Hc, e outro em 7,06 ppm, correspondente ao hidrogênio Hb. Além disso, observamos dois duplos dubletos: um relacionado ao hidrogênio Ha em 6,82 ppm e outro ao hidrogênio Hd em 7,16 ppm.

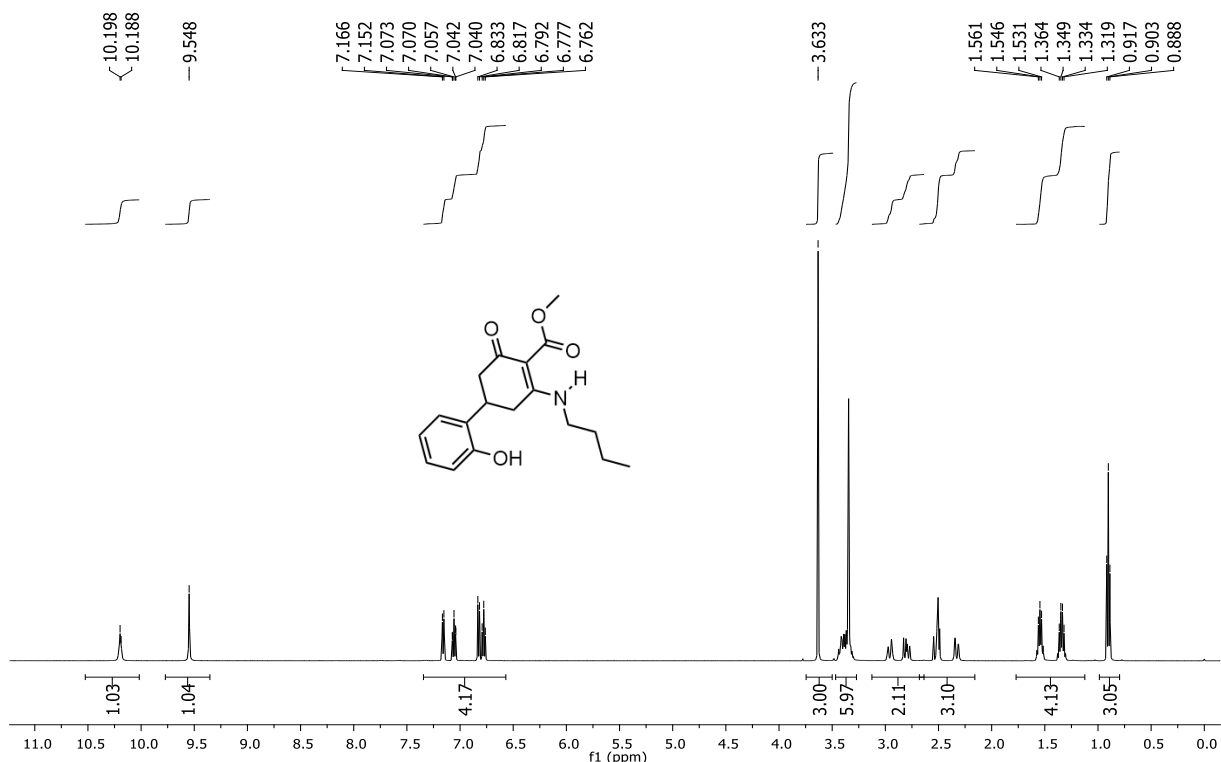


Figura 6: Espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO-d_6) de **160a**

A diferença substancial nos deslocamentos químicos desses hidrogênios reflete a influência do efeito doador da hidroxila, que resulta no aumento da densidade eletrônica nas posições orto e para no anel aromático em relação a hidroxila fenólica. Conseqüentemente, os prótons localizados nessas posições apresentam maior blindagem em comparação com aqueles localizados nas posições *meta*.

Diante disso, os hidrogênios Ha e Hc, que ocupam as posições orto e para, respectivamente, exibem deslocamentos químicos menores em comparação com os hidrogênios Hb e Hd, que se encontram nas posições meta. Além disso, os valores das constantes de acoplamento (*J*) evidenciam interações de spin entre os prótons nas posições orto e meta (Figura 7).

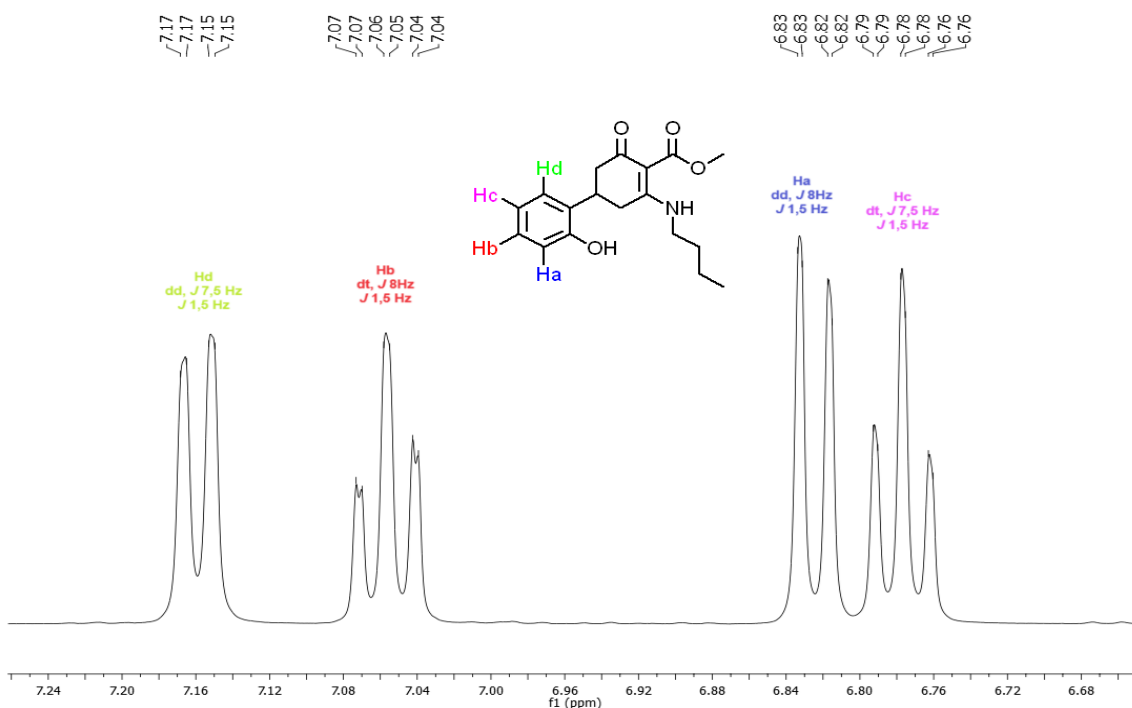


Figura 7: Expansão do espectro de RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) de **160a**

É possível identificar os sinais relacionados aos hidrogênios (N-CH₂CH₂CH₂CH₃) no espectro de RMN ¹H. Eles são observados como um tripleto em 0,90 ppm, um sexteto em 1,34 ppm e um quinteto em 1,55 ppm, todos com uma constante de acoplamento de 7,5 Hz (Figura 8).

No entanto, é importante mencionar que, sem a realização de uma análise bidimensional de RMN ¹H, não é possível determinar com precisão a quais hidrogênios específicos se referem os multipletos presentes em 2,42 e 2,88 ppm. A

análise bidimensional de RMN ^1H poderia ajudar a esclarecer as interações de acoplamento entre esses hidrogênios e, assim, identificar com maior certeza a qual ambiente químico eles pertencem.

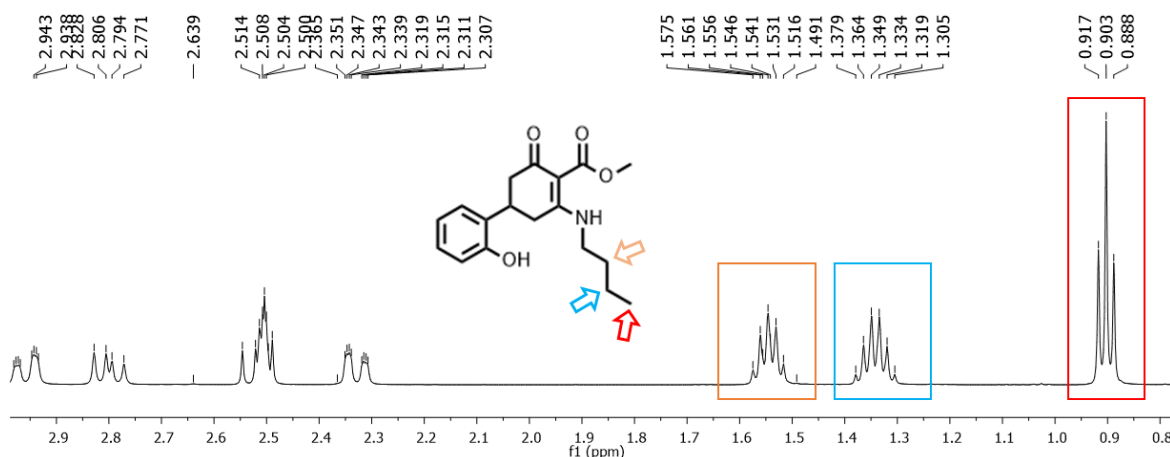


Figura 8: Expansão do espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO- d_6) de **160a**

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 9) reforça a proposta estrutural previamente descrita na literatura, apresentando 17 sinais distintos. Os sinais em 191 ppm e 172 ppm são atribuídos às carbonilas da cetona α , β -insaturada e do éster, respectivamente. Os sinais referentes aos seis carbonos aromáticos estão situados em 155, 129, 128, 127, 119 e 115 ppm, enquanto os quatro sinais dos carbonos alifáticos são observados em 14, 20, 32 e 44 ppm.

Também é possível observar a presença dos sinais relacionados aos carbonos que compõem o anel de seis membros. O pico relativo ao carbono metínico C-NH aparece em 170 ppm, enquanto o sinal do carbono C-C=O (α -carbonila de cetona e de éster) está em 98 ppm. Adicionalmente, o carbono metilênico α -carbonila é identificado em 51 ppm, e o carbono metilênico α -benzílico aparece em 43 ppm. Por fim, o carbono benzílico é encontrado em 31 ppm.

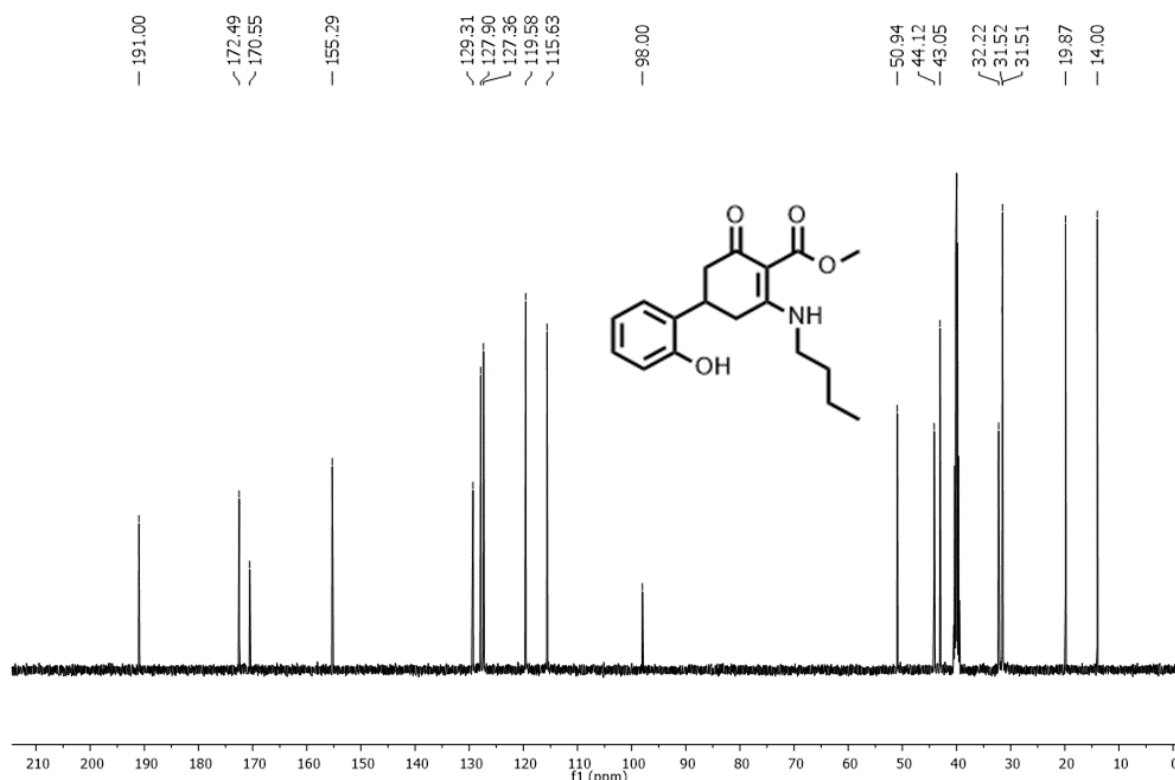
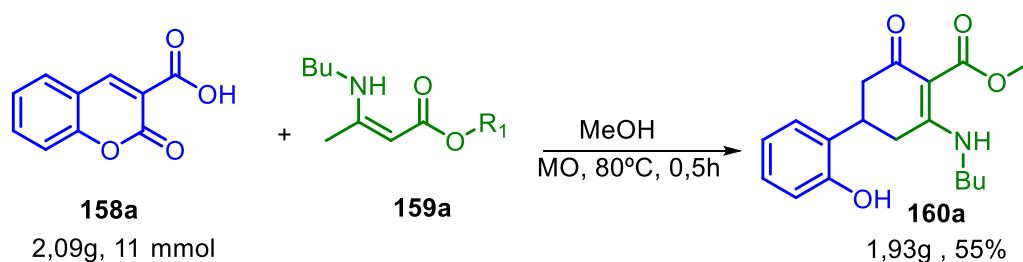


Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, DMSO-d_6) de **160a**

A metodologia desenvolvida neste trabalho demonstrou bons resultados, especialmente em relação à escala de obtenção dos produtos. Um exemplo disso é a síntese do produto **160a**, que apresentou um rendimento de 55% ao aumentar a escala da reação de 0,5 mmol para 11 mmol, conforme ilustrado no Esquema 37.



Esquema 37: Ampliação de Escala na Síntese de **160a**

3.1. Estudo da reatividade do ácido-3- carboxi-cumarínico frente a enamionas acíclicas

Após a determinação das condições reacionais mais adequadas, a extensão do escopo dessa reação foi ampliada para permitir o acesso a novas cicloexenonas. No

entanto, os resultados obtidos não coincidiram com o que foi previamente relatado no trabalho de Jesus⁶². Ao analisar os dados de RMN ¹³C e ¹H, ficou evidente que ocorreu a formação de uma mistura de compostos.

Portanto, a partir da análise dos espectros de RMN ¹H (Figura 5) e RMN ¹³C (Figura 10), tornou-se claro que tanto a cicloexenona quanto a amida correspondente ao ácido cumarínico-3-carboxílico foram formadas. No espectro de RMN ¹H (Figura 5) observa-se a formação tanto da cicloexenona **160b** quanto da amida **161a**, em uma proporção aproximada de 1:1. A fim de confirmar a estrutura do composto **160b**, as informações obtidas no espectro de RMN ¹H foram comparadas com os sinais adquiridos no espectro do produto **160a** (Figura 1), estabelecendo, assim, a validação da estrutura do composto **160b**.

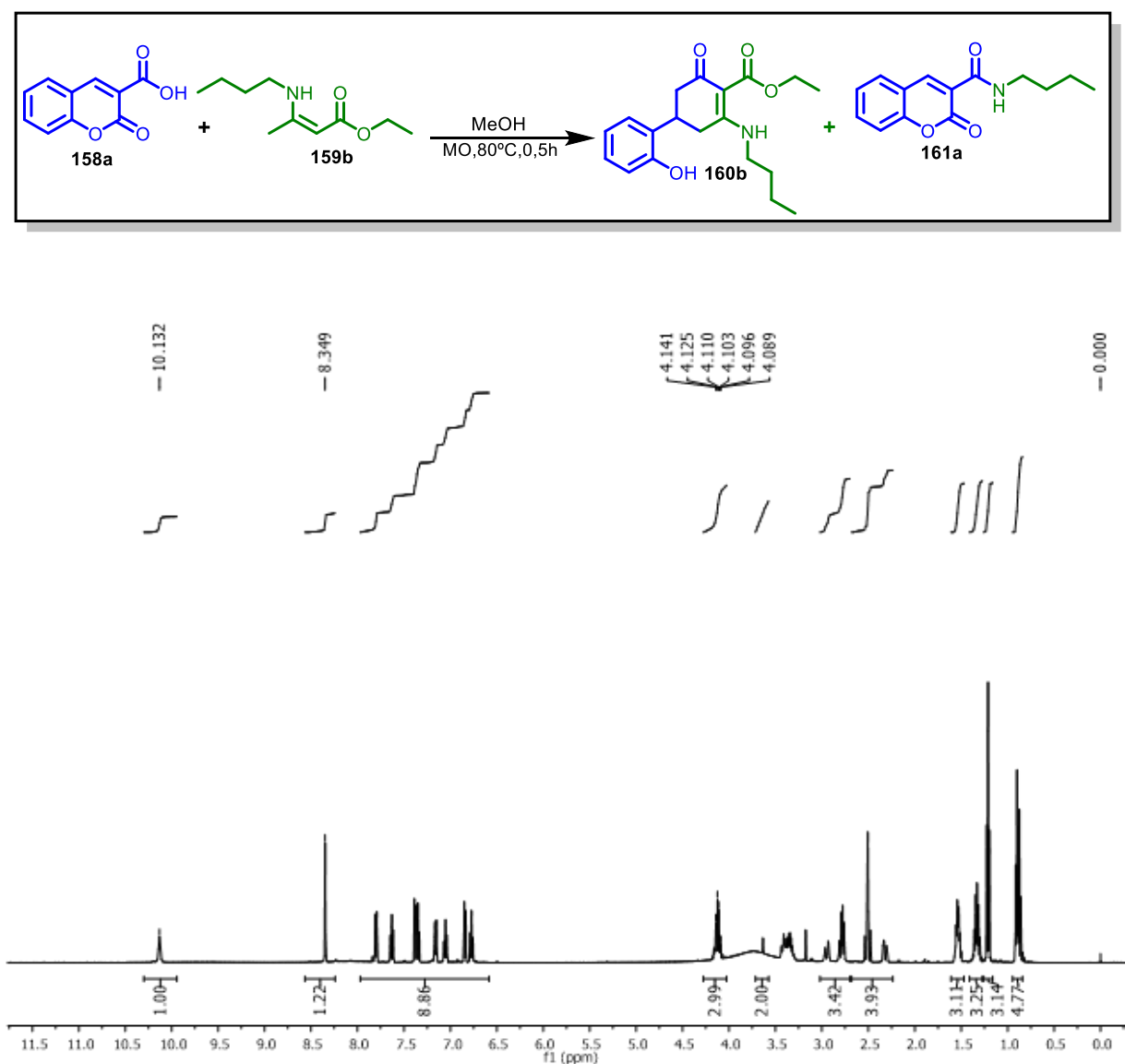


Figura 10: Espectro de RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) de **160b**, **161a**

Para a elucidação da estrutura **161a**, os dados de deslocamento químico de carbono e hidrogênio foram comparados com aqueles obtidos por Sonam e colaboradores⁶³. No espectro de RMN ¹H, ao correlacionar os sinais de deslocamento químico com a estrutura proposta, observamos um sinal em δ 8,35 (1H, s) correspondente ao hidrogênio vinílico. Além disso, observou-se sinais em δ 0,89 (5H, m), δ 1,33 (3H, hept), e δ 1,54 (3H, m), que se referem aos hidrogênios alifáticos da porção N-butil.

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios (N-butil) apresentam uma sobreposição significativa com os sinais dos prótons alifáticos do composto **160b**. A figura 11 destaca a região dos hidrogênios alifáticos no espectro de RMN ¹H, que inclui a mistura dos compostos **160b** e **161a**, bem como a molécula **160a**. Além dos hidrogênios do grupo butil da cicloexenona e da amida, também é possível identificar um tripleto em 1,21 ppm, que corresponde aos hidrogênios metílicos da etoxila presente na estrutura **160b** (Figura 11b).

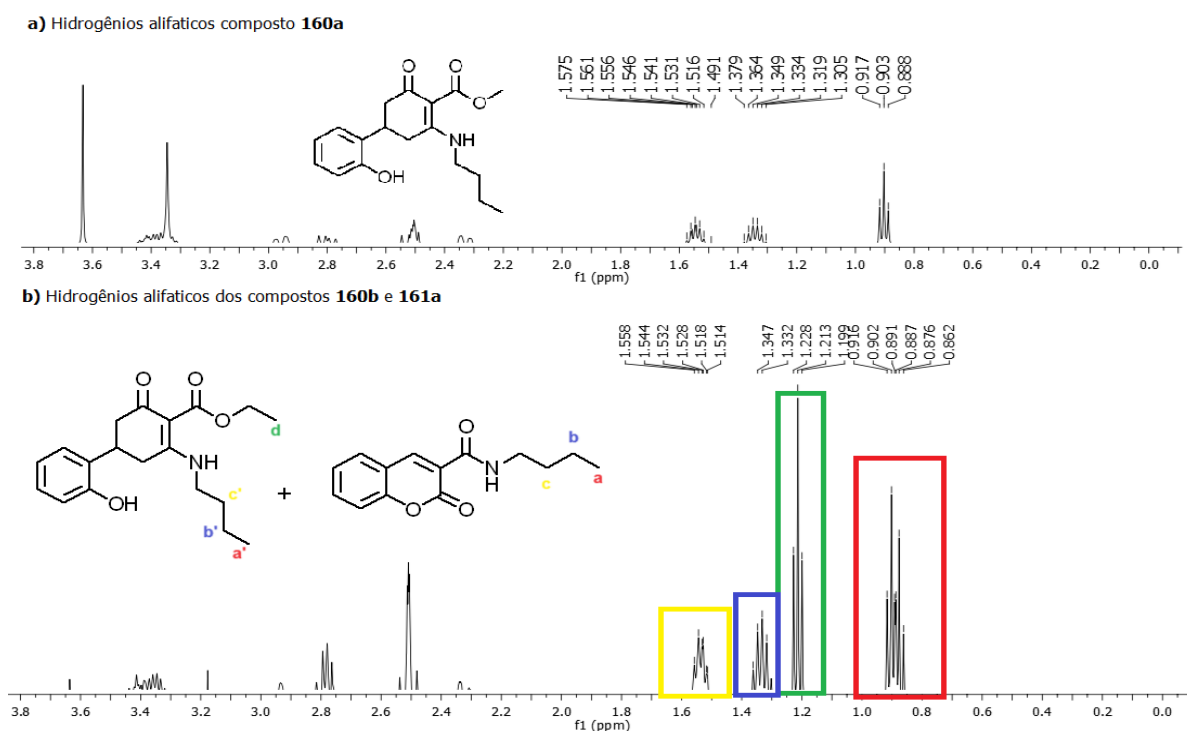
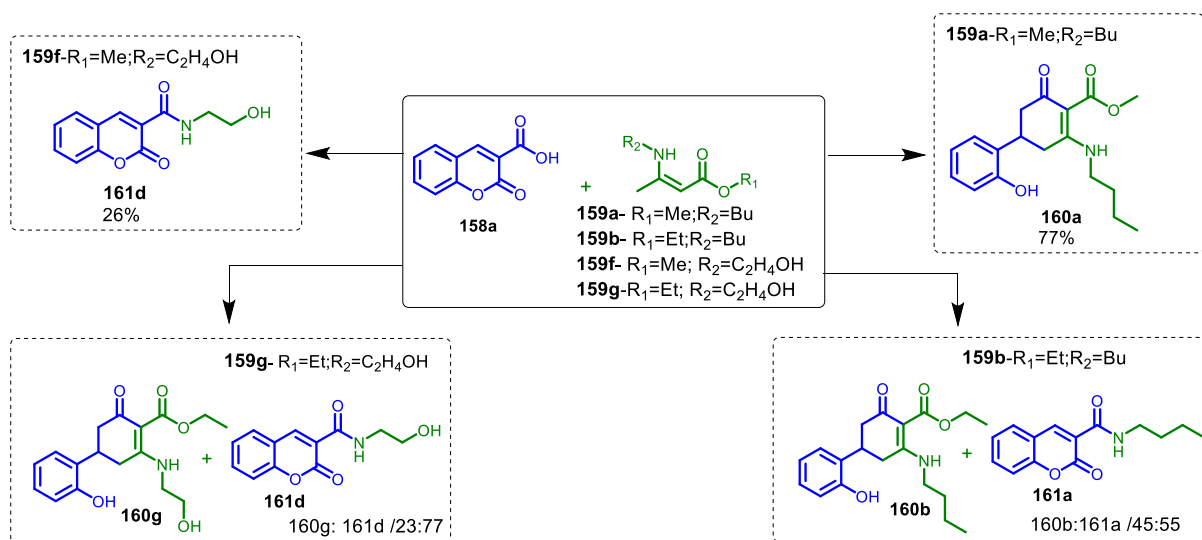


Figura 11: Expansões dos espectros de RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) de **160a** e **160b,161a**

O substituinte da enaminona, tanto no nitrogênio quanto no carbono ligado à carbonila, possui influência na formação dos produtos. É importante notar que o produto **160a** e a mistura de compostos **160b** e **161a** foram obtidos com a

enaminona derivada da butilamina. No entanto, o produto **160a** foi produzido com o substituinte OMe, enquanto a mistura de compostos foi obtida com o substituinte OEt do beta dicarbonílico, conforme pode ser visto no Esquema 38.

Observou-se um padrão semelhante na reação entre o ácido cumarínico-3-carboxílico e a enaminona derivada da etanolamina, no qual, o comportamento reacional varia conforme o substituinte ligado ao carbono da carbonila da enaminona. Quando o substituinte é o grupo metoxila, observa-se a formação exclusiva do produto de amidação **161d**, com um rendimento de 26%. No entanto, ao utilizar o substituinte etoxila, a reação resulta na formação de dois compostos, a cicloexenona e a amida, sendo a amida o produto predominante. (Esquema 38)



Esquema 38: Variação de Produtos na Reação entre Ácido Cumarínico-3-Carboxílico e Enaminonas

Os espectros de RMN 1H dos produtos obtidos por meio da reação entre o ácido cumarínico-3-carboxílico e enaminonas acíclicas com diferentes substituintes estão representados na Figura 12. Diante disso, é possível observar as diferenças nos deslocamentos químicos e as características das regiões aromáticas dos compostos **161d**, a mistura de produtos **160b** e **161a**, bem como do composto **160a**.

Com base no exposto, na Figura 12, podemos observar os sinais relacionados à cicloexenona **160a**, que já foram discutidos anteriormente. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios na região aromática da mistura de compostos **160b** e **161a** estão representados na Figura 12. Nessa figura, é possível identificar que os hidrogênios aromáticos apresentam um conjunto de sinais com o padrão característico da cicloexenona análogos a **160a**, sendo dois tripletos de

dubletos em 6,77 e 7,05 ppm e dois duplos dubletos em 6,84 e 7,16 ppm, que corresponde a molécula **160b**.

No que diz respeito à molécula **161a**, é possível identificar um dubleto de dubleto em 7,80 ppm (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz), um tripleto de dubletos em 7,63 ppm (ddd, $J = 8.8, 7.3, 1.6$ Hz) e um múltiplo em 7,45 - 7,29 ppm. Esses dados relevam semelhanças nos deslocamentos químicos e são consistentes com o padrão do espectro da região dos aromáticos da amida **161d**, derivada do ácido cumarínico-3-carboxílico, como pode ser visto na Figura 12. Nessa imagem, observamos um duplo dupleto em 7,73 ppm, um tripleto de dupletos em 7,57 ppm e um múltiplo em 7,38 - 7,25 ppm.

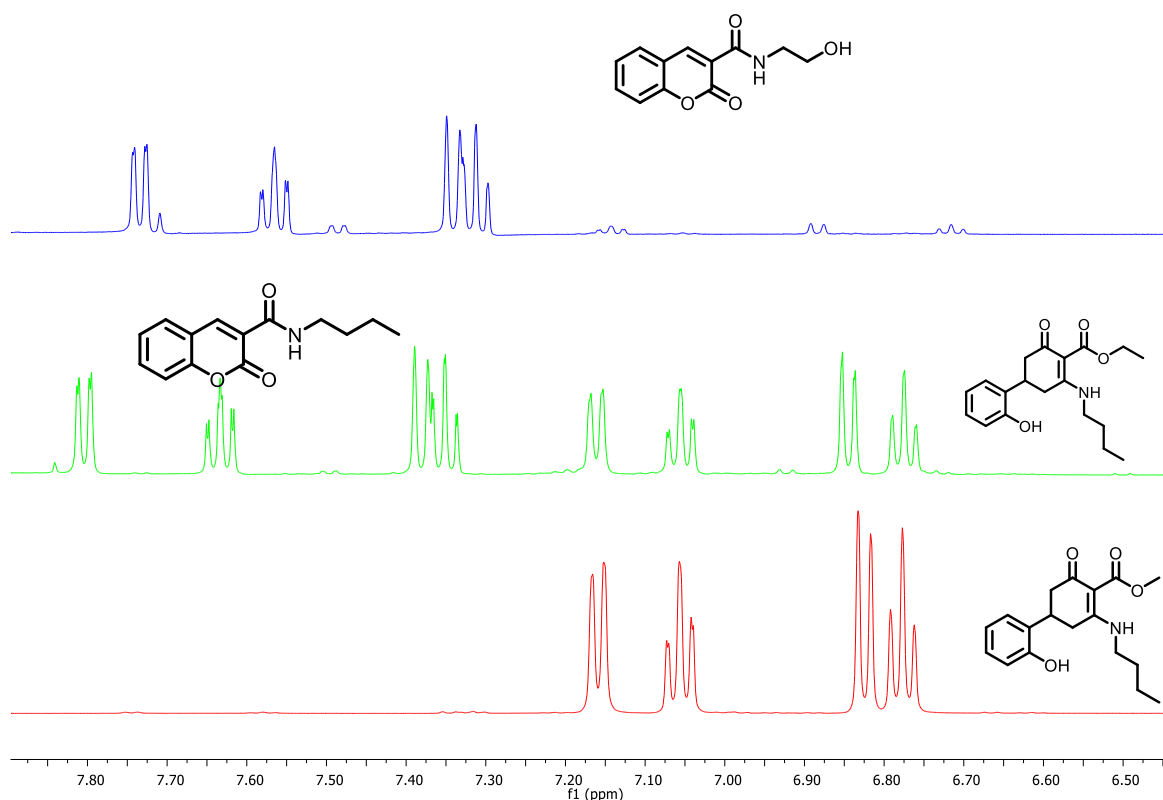


Figura 12: Expansões dos espectros de RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) de **160a**, da mistura de compostos **160b**, **161a** e **161d**

A partir dos dados do espectro de RMN ¹³C foi possível confirmar a estrutura proposta. Na Figura 13, podemos comparar os sinais correspondentes à cicloexenona **160a**, à mistura de compostos **160b** e **161a**, e à amida **161b**. Na Figura 13b, observa-se a presença de 31 sinais distintos que se assemelham tanto

aos sinais encontrados na cicloexenona **160a** (Figura 13a) quanto na amida **161b** (Figura 13b).

Na Figura 13b observa-se os sinais associados às carbonilas de cetona e éster em 191 e 172 ppm, respectivamente, e a 98 ppm referente ao carbono alfa à carbonila de cetona e éster, os quais estão relacionados à cicloexenona (Figura 13a). Além disso, destacam-se os sinais da carbonila da lactona em 165 ppm, da carbonila da amida em 158 ppm, e do carbono adjacente ao oxigênio da lactona em 154 ppm. Os hidrogênios alifáticos também são observados em 59 e 43 ppm, correspondendo à amida, como evidenciado na comparação com a Figura 13c.

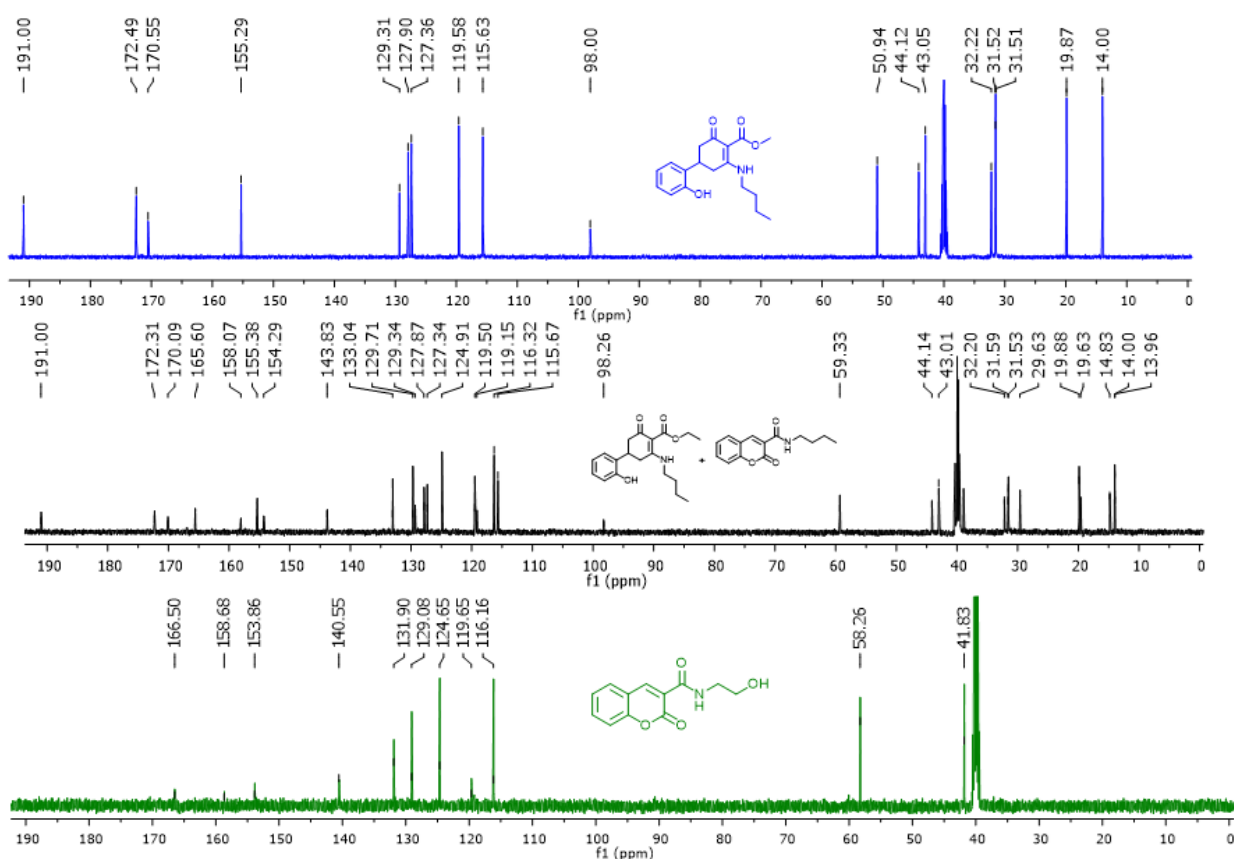


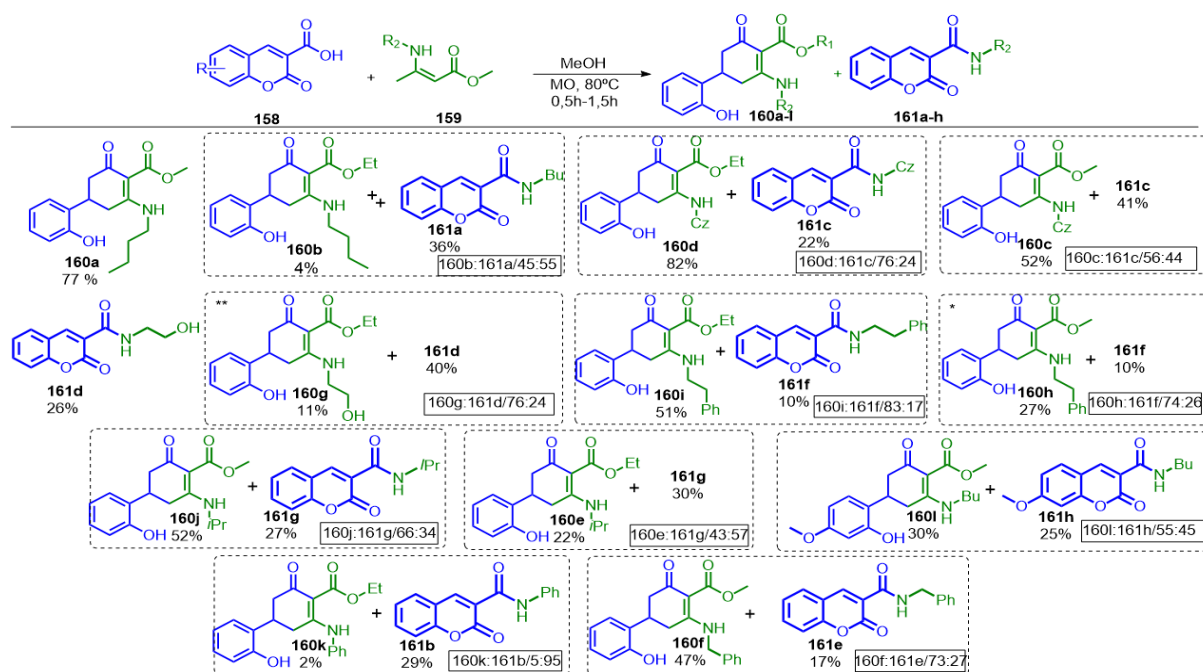
Figura 13: Expansões dos espectros de RMN ¹³C (125MHz, DMSO-d₆) de **160a**, da mistura de compostos **160b**, **161a** e **161d**

Com o objetivo de investigar esse novo comportamento reacional, foram realizadas algumas reações controle. Nesse contexto, a reação entre o ácido cumarínico-3-carboxílico e uma enamimona derivada da anilina resultou em uma mistura de cicloexenona e amida, com uma proporção de 95 para 5, sendo a amida o produto majoritário.

Esse resultado apresenta uma discrepância em relação ao que foi relatado na literatura. Na metodologia descrita por Jesus⁶², não se observou a formação de cicloexenonas quando as reações foram conduzidas utilizando a mesma enaminona em questão. Nesse cenário, apenas a amida correspondente ao ácido cumarínico foi identificada, com um rendimento de 79%, após uma reação de refluxo em 12 horas.

A reação entre o ácido cumarínico-3-carboxílico e enaminonas que apresentam grupos volumosos ligados ao nitrogênio, como o ^tBu, não conduziu à formação da cicloexenona desejada nem do produto de amidação. Mesmo ao variar o substituinte ligado à enaminona, como Me ou Et.

Com a otimização das condições de síntese, foi possível ampliar o escopo da reação, resultando na observação de uma mistura de produtos em grande parte dos casos estudados. Essa abordagem permitiu a obtenção de cicloexenonas e amidas com rendimentos variando de 2% a 82%. A proporção relativa entre os dois produtos formados demonstrou uma notável variação, a qual estava diretamente relacionada com o tipo de substituinte presente na enaminona utilizada como reagente, conforme evidenciado no Esquema 39.



Esquema 39: Cicloexenonas e amidas resultantes da reação entre 3-Carbóxi-Cumarinas e enaminonas

Com base no Esquema 39, nota-se que na maioria dos casos a cicloexenona é formada como produto majoritário ou em uma proporção semelhante à da amida, mesmo quando variamos o substituinte ligado à enaminona (Et, Me). No entanto, em dois casos específicos, nos quais a reação foi conduzida com substituintes Me, observou-se a formação exclusiva de um único composto. Isso ocorreu nos casos da cicloexenona **160a** e da amida **161d**.

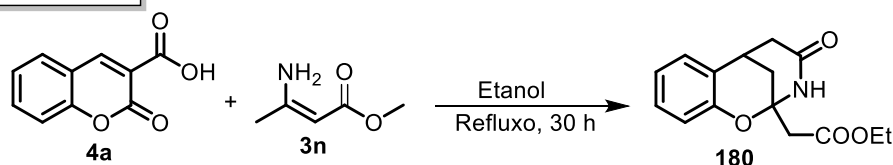
Em um único caso, é notada a formação da amida como o produto majoritário, o qual ocorre quando a reação é conduzida utilizando a enaminona derivada da anilina com o substituinte OEt (produtos **160k**, **161b**). É importante ressaltar que, como mencionado anteriormente, a literatura convencional para essa síntese indica exclusivamente a formação da amida como produto.

A síntese das amidas obtidas neste trabalho já foi descrita em estudos anteriores. No entanto, é importante ressaltar que os procedimentos reacionais anteriores envolviam o uso de catalisadores e condições rigorosas de reação⁶³⁻⁶⁵. No presente estudo, foi possível obter amidas em condições reacionais mais suaves e sem o uso de catalisadores dispendiosos. Esse avanço representa um resultado promissor, delineando perspectivas para futuras investigações e otimização dessa síntese.

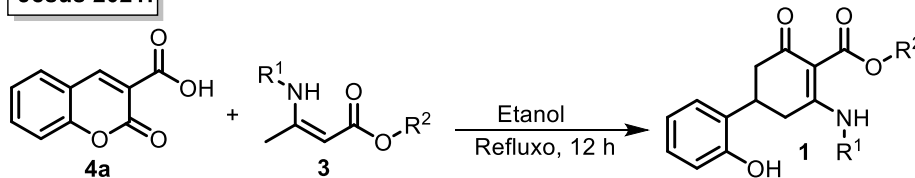
Não há registros na literatura referentes às cicloexenonas **160g**, **160i**, **160l** e **160h**, o que destaca a característica inédita dessas estruturas. Nesse contexto, é importante salientar que atualmente existe apenas um estudo na literatura⁶² sobre a reatividade dos ácidos carboxi-3-cumarínicos frente a enaminonas cíclicas e acíclicas N-substituídas, e esse estudo foi conduzido em nosso grupo de pesquisa.

Entretanto, é relevante observar que, em um contexto relacionado, Ivanov e seus colaboradores⁶⁶ investigaram a reatividade de aminoésteres em relação ao ácido cumarínico-3-carboxílico e obtiveram um produto distinto dos produtos obtidos tanto neste estudo quanto no trabalho conduzido por Jesus⁶², conforme pode ser visto no Esquema 40.

Ivanov 2004:



Jesus 2021:



Esse trabalho:



Esquema 40: Comparação de Reatividade entre enaminonas e Ácido Cumarínico-3-Carboxílico

A diversidade dos resultados obtidos evidencia a complexidade e a sensibilidade intrínsecas a essa síntese, as quais podem ser influenciadas por uma série de variáveis reacionais e estruturais, incluindo o solvente utilizado e os substituintes ligados ao nitrogênio da enaminona e ao carbono carbonílico. Essa variabilidade enfatiza ainda mais a importância de uma investigação aprofundada na busca pela compreensão desse comportamento reacional.

Nos casos em que ocorreu a formação de uma mistura de produtos, os compostos obtidos no Esquema 9 não foram isolados individualmente. Os rendimentos e proporções relativas desses produtos foram calculados considerando as frações molares na mistura. Para calcular a proporção entre os produtos, utilizou-se a área da integral no espectro de RMN de hidrogênio, levando em conta o sinal de hidrogênio correspondente a cada molécula. Assim, os rendimentos foram calculados conforme as equações abaixo:

$$n = \frac{m(g)}{MM} \quad (1)$$

Considerando que n representa o número de mols, m é a massa em gramas, e MM é a massa molar, a relação entre essas variáveis pode ser expressa pela Equação 1.

$$\frac{na}{nb} = E; \quad (2)$$

Temos na como a fração molar da cicloexenona e nb como a fração de molar da amida. MMA representa a massa molar da cicloexenona, e MMB representa a massa molar da amida. Ao combinar as equações 1 e 2, obtemos:

$$\frac{m_a}{M_{Ma}} \times \frac{M_{Mb}}{m_b} = E \quad (3)$$

$$m_a = \frac{M_{Ma} \times m_b \times E}{M_b} = M_a = D \times M_b; \quad (4)$$

Com base em: $M_{Ma} \times m_b \times E = D$, calculamos as massas da cicloexenona e da amida utilizando a massa total da amostra.

$$MT = M_a + M_b \quad (5)$$

$$MT = D \times M_b + M_b = D m_b \quad (6)$$

$$m_b = MT / D \quad (7)$$

$$M_a = MT - M_b \quad (8)$$

O mecanismo de síntese de cicloexenonas já foi relatado na literatura⁶². Nesse contexto, os ácidos cumarínicos-3-carboxílicos reagem com enaminonas acíclicas N-substituídas por meio de uma cicloadição formal [3+3]. Esse processo resulta na formação de 2 novas ligações C-C, conforme ilustrado na Figura 14.

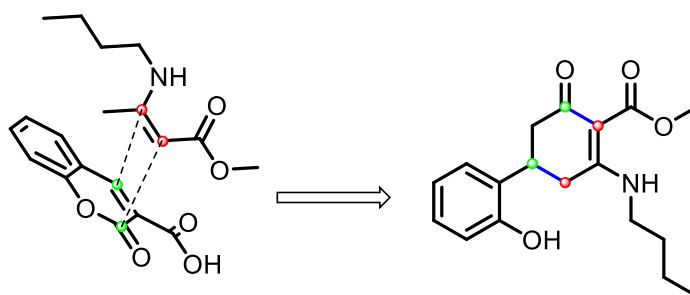


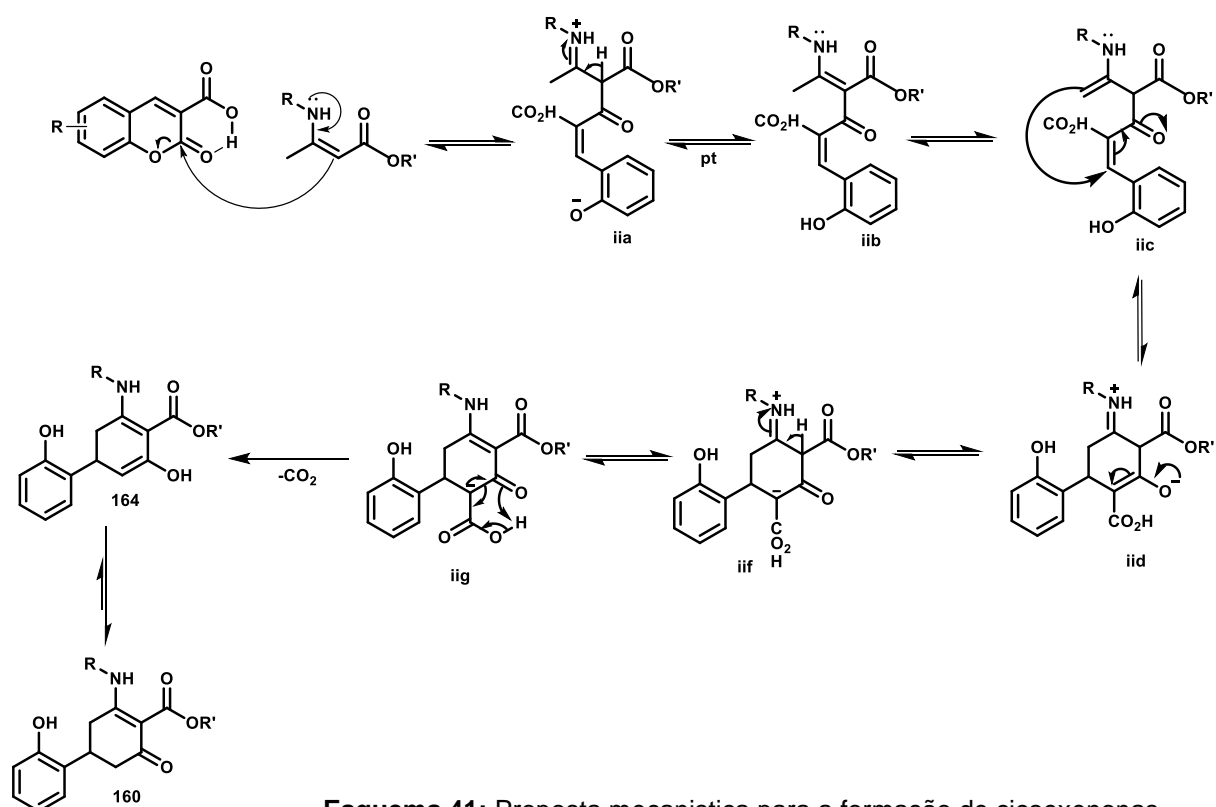
Figura 14: Cicloadição Formal [3+3] entre Ácidos Cumarínicos-3-Carboxílicos e Enaminonas N-Substituídas

O mecanismo proposto para a formação de cicloexenonas inicia-se com uma etapa de C-acilação. Nesse processo, a carbonila presente na lactona do ácido cumarínico é ativada por meio de uma ligação de hidrogênio intramolecular com a hidroxila. Essa interação reduz a energia do LUMO nessa espécie e aumenta o coeficiente sobre o átomo do carbono C-2 desse orbital. Isso, por sua vez, aumenta a eletrofilicidade desse carbono, criando um ambiente favorável para o ataque nucleofílico do carbono- α da enaminona à carbonila localizada na posição C-2 do ácido cumarínico, resultando na abertura do anel pirano presente na cumarina.

Essa abertura do anel pirano resulta na formação do íon imínio **ii**a. Posteriormente, por meio de um deslocamento de prótons, o íon **ii**a se converte no intermediário **ii**b. Esse intermediário, por sua vez, sofre uma tautomerização,

levando à formação do aduto **iiic**. Em uma etapa subsequente, o aduto formado sofre uma adição de Michael intramolecular.

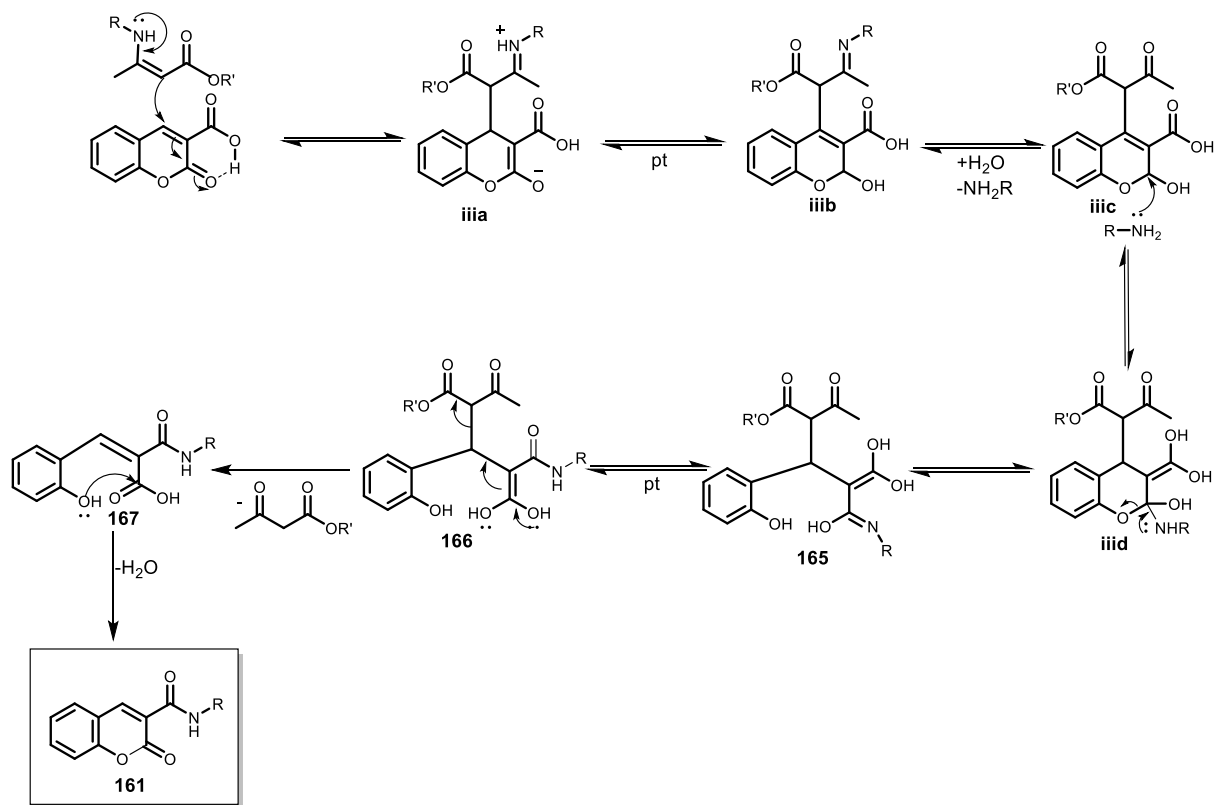
A etapa de adição de Michael intramolecular envolve o ataque nucleofílico do carbono γ na porção da enaminona, que atua como o doador de Michael, ao carbono β ativado pela conjugação cruzada das duas carbonilas, resultando na formação do intermediário **iiid**. Na última etapa desse processo, ocorre a descarboxilação, culminando na formação da cicloexenona, como demonstrado no Esquema 40.



Tratando-se da formação de amidas a partir de 3-carboxi-cumarinas e enaminonas acíclicas, o mecanismo é descrito como uma adição de Michael, onde o carbono alfa da enaminona atua como o nucleófilo e ataca o carbono C-4 do ácido cumarínico. Esse passo resulta na formação do íon imínio **iiia** que sofre hidrólise, dando origem ao intermediário **iiic**.

Em seguida, o ataque nucleofílico ocorre quando a amina reage com a carbonila ativada pela ligação de hidrogênio intramolecular do ácido cumarínico, levando à abertura do anel pirano do referido ácido. Posteriormente, ocorre a eliminação do grupo beta dicarbonílico, resultando na formação do intermediário

167. Por fim, a reação prossegue com o ataque nucleofílico da hidroxila fenólica à carbonila do ácido carboxílico e a subsequente eliminação da água, culminando na formação da amida desejada.



Esquema 42: Proposta mecanística para formação das amidas

Com base nos mecanismos propostos, podemos observar que a etapa inicial que conduz à formação de cicloexenonas envolve uma adição 1,2, enquanto a formação de amidas segue um mecanismo de adição 1,4. Em ambos os casos, essas reações são iniciadas pelo ataque nucleofílico do carbono alfa da enaminona (Figura 15). Diante desse cenário, torna-se evidente que ocorre uma competição entre a adição 1,2 e a adição conjugada.

Entretanto, os resultados evidenciam que, na maioria dos casos, a formação dos produtos de adição 1,2 (cicloexenonas) é predominante ou exclusiva, conforme mencionado anteriormente. A seletividade dessas reações é influenciada por uma série de fatores, incluindo as condições reacionais, a natureza do composto carbonílico alfa-beta insaturado e a natureza do nucleófilo.^{67,68}

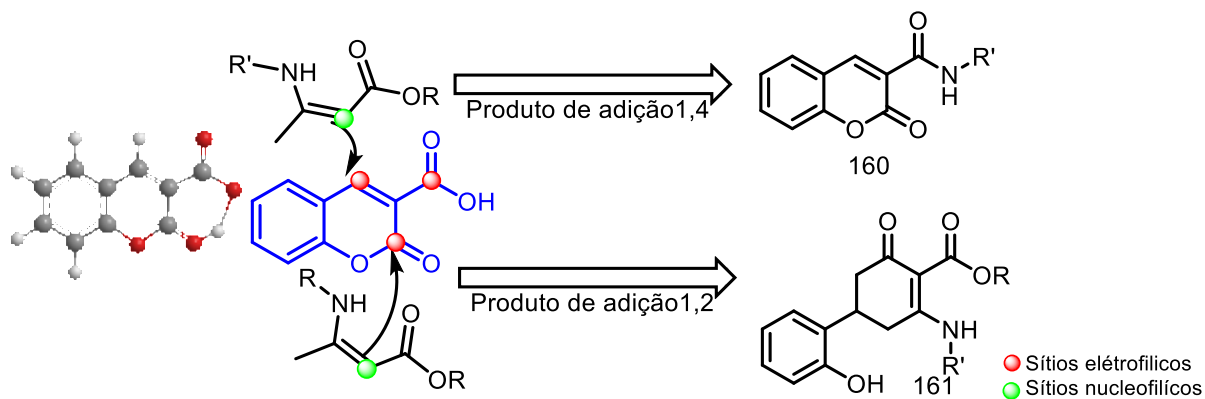


Figura 15: Produtos de adição 1,2 e adição 1,4

Nesse contexto, a literatura aponta que os produtos de adição 1,4 são predominantemente ou exclusivamente formados em reações conduzidas com nucleófilos moles. Isso pode ser explicado pela teoria de Pearson que sugere que nucleófilos moles têm uma maior afinidade por eletrófilos moles, e vice-versa. Desse modo, o carbono beta de um composto carbonílico alfa-beta insaturado, é geralmente considerado um sítio mole devido à sua menor densidade de carga positiva e a um coeficiente atômico do LUMO mais elevado em comparação com o carbono carbonílico diretamente ligado ao oxigênio.^{67,68} Nesse cenário, a reação é predominantemente influenciada pelo controle orbitalar.

Por outro lado, o carbono carbonílico é mais deficiente em elétrons, uma vez que está diretamente ligado ao oxigênio, tornando-o um eletrofilo duro. Isso o leva a apresentar uma tendência a reagir por meio da adição 1,2, onde a atração eletrostática predomina sobre o fator orbital devido à significativa diferença de energia entre o HOMO do nucleófilo e o LUMO do eletrofilo.⁶⁷

Diante desse contexto, era de se esperar que o produto de adição 1,4 fosse predominantemente formado. Isso devido à natureza "mole" do sítio nucleofílico, representado pelo carbono beta da enaminona usada na reação, de acordo com os critérios de dureza e moleza.

Ao analisar os dois sítios possíveis no ácido carboxi-3-cumarínico para o ataque nucleofílico da enaminona, um é classificado como "duro" e o outro como "mole". O carbono carbonílico, sendo considerado um sítio "duro", tem uma

tendência a reagir via adição 1,2. Em contrapartida, o carbono beta é um sítio "mole", sugerindo que ele provavelmente reagirá preferencialmente por meio de uma adição de Michael.

Nesse cenário, a reação direcionada para a adição 1,4 é favorecida, devido às características de dureza e moleza dos sítios reativos envolvidos. No entanto, os resultados experimentais indicam que o produto da adição 1,2 é majoritário na maioria dos casos. Uma das possíveis razões para essa disparidade em relação ao esperado é a presença da ligação de hidrogênio intramolecular no ácido cumarínico-3-carboxílico, estabelecida entre o carbono carbonílico e a porção carboxila em C-3.

Essa ligação de hidrogênio intramolecular pode exercer um impacto significativo na regioseletividade da reação, desviando-a das previsões baseadas apenas na dureza e moleza dos sítios reativos. Isso ocorre porque a ligação de hidrogênio intramolecular tem o potencial de diminuir a energia do LUMO na molécula, tornando-o mais acessível para um ataque nucleofílico no carbono C-2, como discutido anteriormente.

Entretanto, para além da natureza do nucleófilo e do eletrofilo, as condições reacionais exercem uma influência significativa na regioseletividade da reação. De acordo com a literatura, as reações de adição 1,2 são geralmente favorecidas por um controle cinético, o que significa que os produtos são determinados pelas velocidades de reação dos intermediários. Por outro lado, as reações de adição 1,4 são geralmente favorecidas por um controle termodinâmico, onde os produtos são controlados pela sua estabilidade relativa.^{67,68}

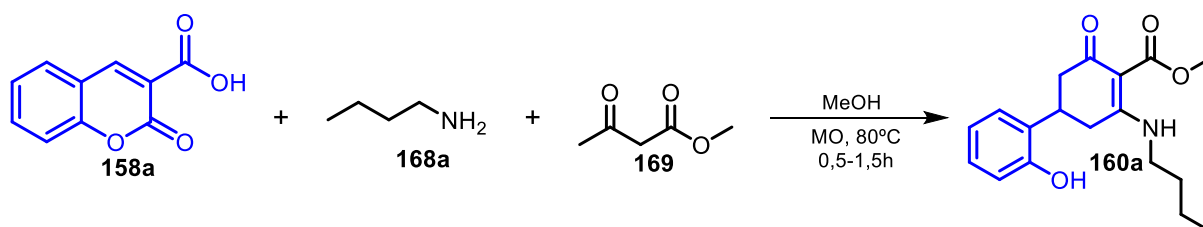
Nesse contexto, serão realizados experimentos em diferentes temperaturas, uma vez que, até o momento, esses estudos foram conduzidos exclusivamente para a molécula **160a**, resultando na formação predominante da cicloexenona. O objetivo principal desses experimentos é aprofundar nossa compreensão desse comportamento reacional e determinar se a formação de amidas e cicloexenonas segue um controle cinético ou termodinâmico.

A distinção entre controle cinético e termodinâmico é essencial para compreender como as condições reacionais podem influenciar a regioseletividade das adições 1,2 versus 1,4 para esse caso específico. Essa abordagem experimental não apenas visa esclarecer o mecanismo predominante, mas também

tem como objetivo aprimorar o controle e a seletividade na obtenção dos produtos desejados.

3.2. Método tricomponente para síntese de cicloexenonas

Com base nos resultados obtidos nas reações bicomponentes, foram conduzidos estudos para determinar se o padrão de reatividade observado se mantinha nas reações tricomponentes. Diante desse objetivo, uma reação de controle foi inicialmente realizada utilizando os reagentes que conduziram à formação da molécula **160a** nas condições bicomponentes, conforme pode ser visto na tabela 3.



Entrada	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	0,5	12
2	1	35
3	1,5	62

Tabela 3: Condições reacionais para o método tricomponente

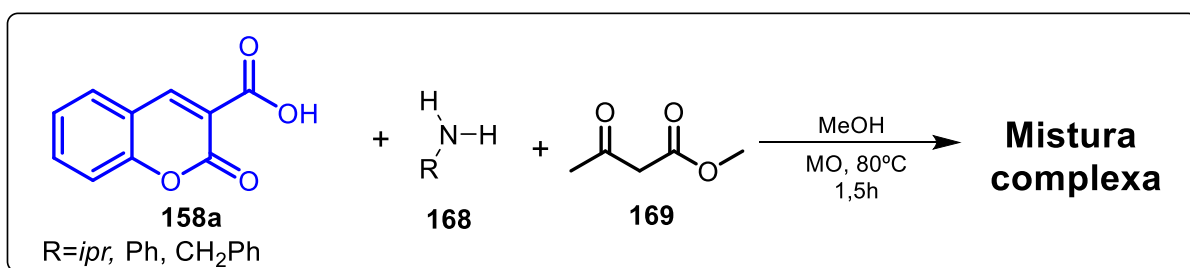
Inicialmente, a reação foi conduzida seguindo os mesmos parâmetros do método bicomponente, empregando micro-ondas a 80°C por 30 minutos, com metanol como solvente. No entanto, o rendimento obtido foi de apenas 12%, o que representa uma queda significativa em relação ao resultado alcançado no método bicomponente. Com o objetivo de aprimorar o rendimento reacional, foram realizados experimentos com tempos reacionais mais longos.

Após 1,5 horas de reação, a obtenção da cicloexenona **160a** com um rendimento de 62% foi alcançada (tabela 3 entrada 3). Esse valor se aproximou do rendimento obtido no método bicomponente, que é de 77% em apenas 0,5 horas de reação. Mesmo com um tempo reacional mais longo, o método tricomponente se revela uma alternativa vantajosa, uma vez que elimina a necessidade de realizar a síntese e purificação prévia da enaminona.

Isso ressalta a eficácia e a praticidade desse método em comparação com a abordagem bicomponente. No entanto, é importante salientar que esse método demonstrou limitações quando se tratou de aumentar a escala da síntese. Ao tentar realizar a síntese em uma escala 10 vezes maior (5 mmol), o rendimento obtido para a molécula **160a** foi de apenas 30%.

Com o intuito de investigar a reatividade, o ácido carboxi-3-cumarínico e o acetoacetato de metila foram empregados em reações com a isopropilamina, anilina e benzilamina, seguindo as mesmas condições reacionais previamente descritas. Essa abordagem visou explorar a formação de produtos, uma vez que no método bicomponente, as enaminonas correspondentes a essas aminas resultaram na formação de uma mistura de produtos contendo cicloexenona e amida.

No entanto, na maioria dos casos, observou-se apenas a formação de traços de um produto ou de uma mistura complexa, como evidenciado no Esquema 44. Os dados apresentados no trabalho de Jesus⁶² sugerem que a formação de amidas ocorre por meio da enaminona. Dessa forma, a formação das enaminonas torna-se crucial para a subsequente formação das amidas.



Esquema 43: Reações controle método tricomponente

Nesse cenário, era de se esperar que as cicloexenonas correspondentes fossem formadas, uma vez que não haveria competição entre a formação de amidas e cicloexenonas. No entanto, a reatividade não ocorreu conforme o previsto, mesmo ao empregar aminas mais nucleofílicas do que a benzilamina.

Nesse cenário, o método tricomponente demonstrou eficácia em apenas um caso específico, no qual os reagentes no método bicomponente resultaram na formação de um único produto, como no exemplo da cicloexenona **160a**. De forma análoga, a enaminona derivada da etanolamina também gerou exclusivamente um produto, a amida **161d**. Diante desses resultados, serão conduzidos experimentos adicionais com a etanolamina e outras aminas, com o objetivo de investigar a reatividade no método tricomponente.

3.3. Estudo do potencial sintético das cicloexenonas

Após a investigação das condições reacionais para a síntese de cicloexenonas e a obtenção da molécula **160a** com rendimentos satisfatórios, conduzimos uma análise do potencial sintético dessa substância. Diante desse contexto, empreendemos tentativas de ciclização com o objetivo de gerar a estrutura tricíclica **172**.

O interesse na síntese desta estrutura tricíclica é motivado pela sua semelhança estrutural com alguns metabólitos isolados do corpo vegetativo de um organismo simbiótico composto por um fungo e um parceiro fotossintético, como algas ou cianobactérias, conhecido como líquen.^{69,70} Esses metabólitos apresentam atividades biológicas e a síntese de compostos similares pode permitir a exploração de suas propriedades bioativas.⁶⁹ Além disso, estruturas tricíclicas semelhantes, estão presentes em diversos produtos naturais com atividade biológica.

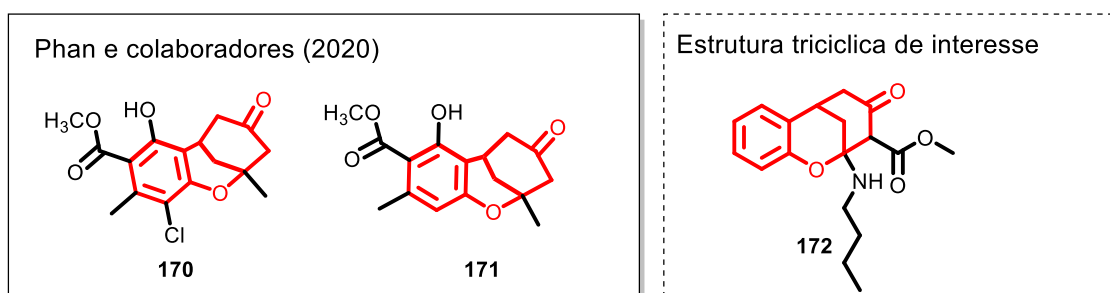
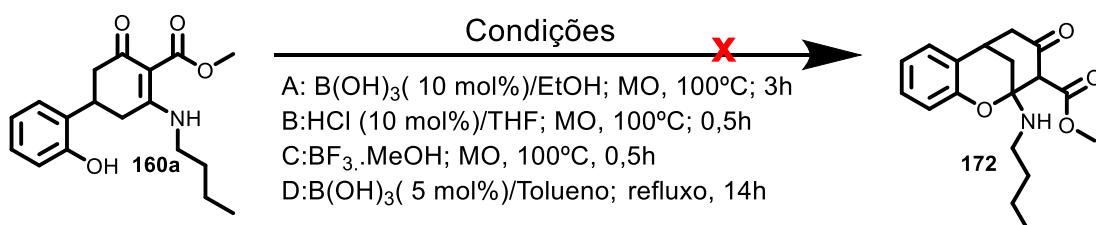


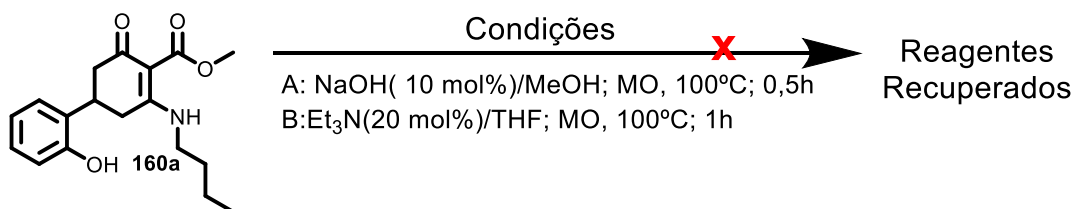
Figura 16: Estruturas tricíclicas com *Potencial Bioativo Inspirado em Metabólitos de Líquens*

Inicialmente, foram realizadas tentativas de síntese da estrutura tricíclica em condições ácidas, empregando quatro metodologias diferentes, que incluíram o uso de catalisadores como ácido bórico, ácido clorídrico e trifluoreto de boro. No entanto, nenhuma dessas abordagens resultou na formação da estrutura tricíclica desejada, como pode ser observado no Esquema 45.



Esquema 44: Tentativas de formação da estrutura tricíclica em meio ácido

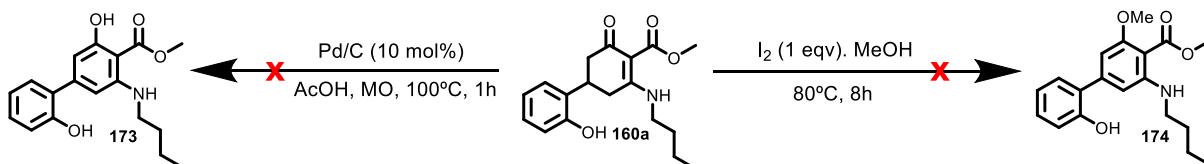
Com base nesse resultado, foram realizadas tentativas de síntese em meio básico, explorando diferentes condições reacionais com o uso de etilenodiamina e hidróxido de sódio. No entanto, mesmo com a transição para condições alcalinas, a estrutura tricíclica desejada (estrutura **172**) não foi formada em nenhuma dessas abordagens.



Esquema 45: Tentativas de formação da estrutura tricíclica em meio básico

Baseados na literatura, tentamos realizar a aromatização da cicloexenona. Jiang e colaboradores sintetizaram alcoxibenzenos meta-substituídos em tandem, usando cicloexenonas e o agente oxidante diclorodicianoquinona (DDQ), catalizado por iodo.⁵⁸ A reação ocorreu em banho de óleo por 6 horas. Além disso, a referida literatura menciona que, em alguns casos, a reação é bem-sucedida com o uso do iodo estequiométrico na síntese, dispensando o uso do DDQ.

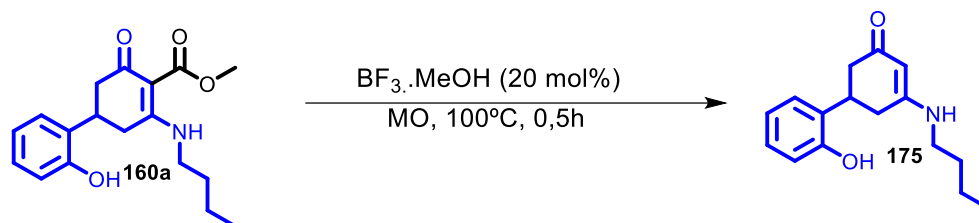
Com base nessa literatura realizamos a síntese utilizando o iodo em proporção estequiométrica (1 equivalente). No entanto, não conseguimos obter o produto desejado; em vez disso, formou-se uma mistura complexa que se revelou difícil de isolar (Esquema 46). Além disso, realizamos outra tentativa de aromatização empregando catalisador de paládio (Pd/C) em micro-ondas a 100°C por 1 hora; no entanto, também não ocorreu a formação da estrutura desejada, resultando apenas em traços de um produto que não foi possível isolar, conforme mostrado no Esquema 46.



Esquema 46: Tentativas aromatização oxidativa da cicloexenona **160a**

Ao realizar a síntese com o trifluoreto de boro em metanol, não foi possível obter a estrutura tricíclica **172**. Em vez disso, obtivemos o produto de descarboxilação **175** com um rendimento de 15%. Para tentar aumentar esse

rendimento reacional, foram realizados experimentos alterando as proporções do catalisador. No entanto, mesmo ao ajustar as proporções, não observamos um aumento significativo no rendimento, como indicado na Tabela 4.



Entrada	Volume BF ₃ . MeOH	Volume MeOH	Rendimento
1	2 mL	0	15%
2	1 mL	0	8%
3	0,4 mL	1,6mL	6%
4	0,2 mL	1,8 mL	traços

Tabela 4: Estudo das condições para a síntese do produto do composto **175**

Diante disso, observamos que o maior rendimento foi alcançado ao empregar uma proporção de 20 mol% do trifluoreto de boro. Nesse contexto, serão investigadas novas metodologias com o objetivo de aprimorar o rendimento dessa síntese e obter o produto de desalcoxicarbolição **175** de forma mais eficaz. Vale ressaltar que, até o momento, não encontramos na literatura relatos dessa síntese, destacando o seu caráter inédito.

A caracterização dessa estrutura foi feita por meio do RMN ¹³C e ¹H. Os deslocamentos químicos foram comparados com a molécula **160a**. Nesse contexto, na Figura 17, é possível observar a comparação entre os espectros de RMN ¹H da cicloexenona **160a** e da molécula **175**. Nota-se o aparecimento de um singlete em 4,86 ppm, correspondente ao hidrogênio vinílico, e o desaparecimento do singlete que representa os três hidrogênios da porção metoxila em 3,63 ppm

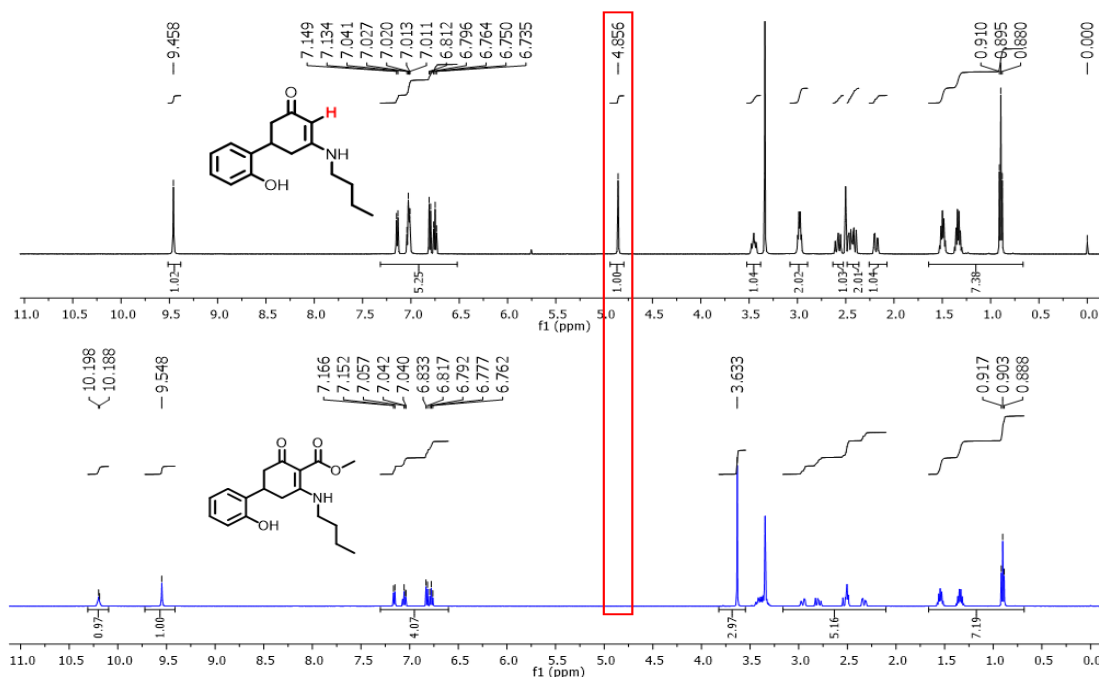


Figura 17: Expansões dos espectros de RMN ^1H (500MHz, DMSO-d_6) de **160a** e do composto **175**

A ausência do pico em 172 ppm, característico do carbono do éster, no espectro de RMN de ^{13}C da estrutura **175**, evidencia a formação do produto de descarboxilação. Além disso, ao comparar o espectro de RMN de ^{13}C da estrutura **175** com o da molécula **160a**, nota-se uma alteração no deslocamento químico referente ao carbono metilênico (C-NH). No caso da molécula **160a**, esse carbono apresentava um deslocamento químico em 170 ppm, enquanto na estrutura **175**, após a descarboxilação, observa-se um deslocamento de 164 ppm (Figura 18).

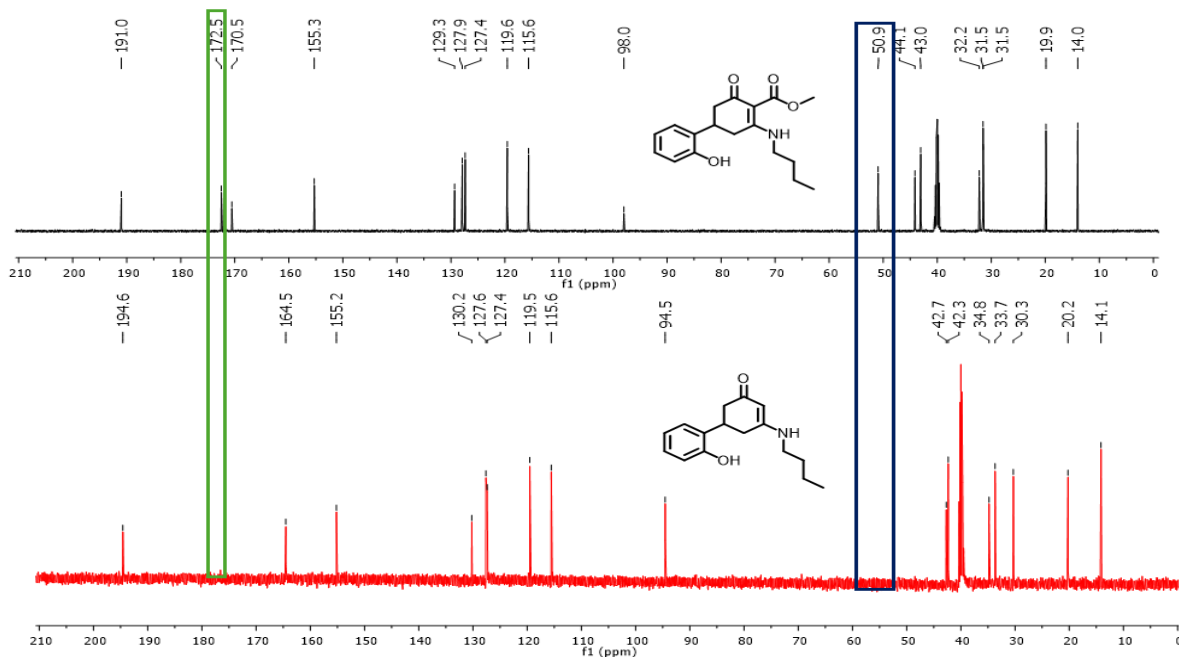
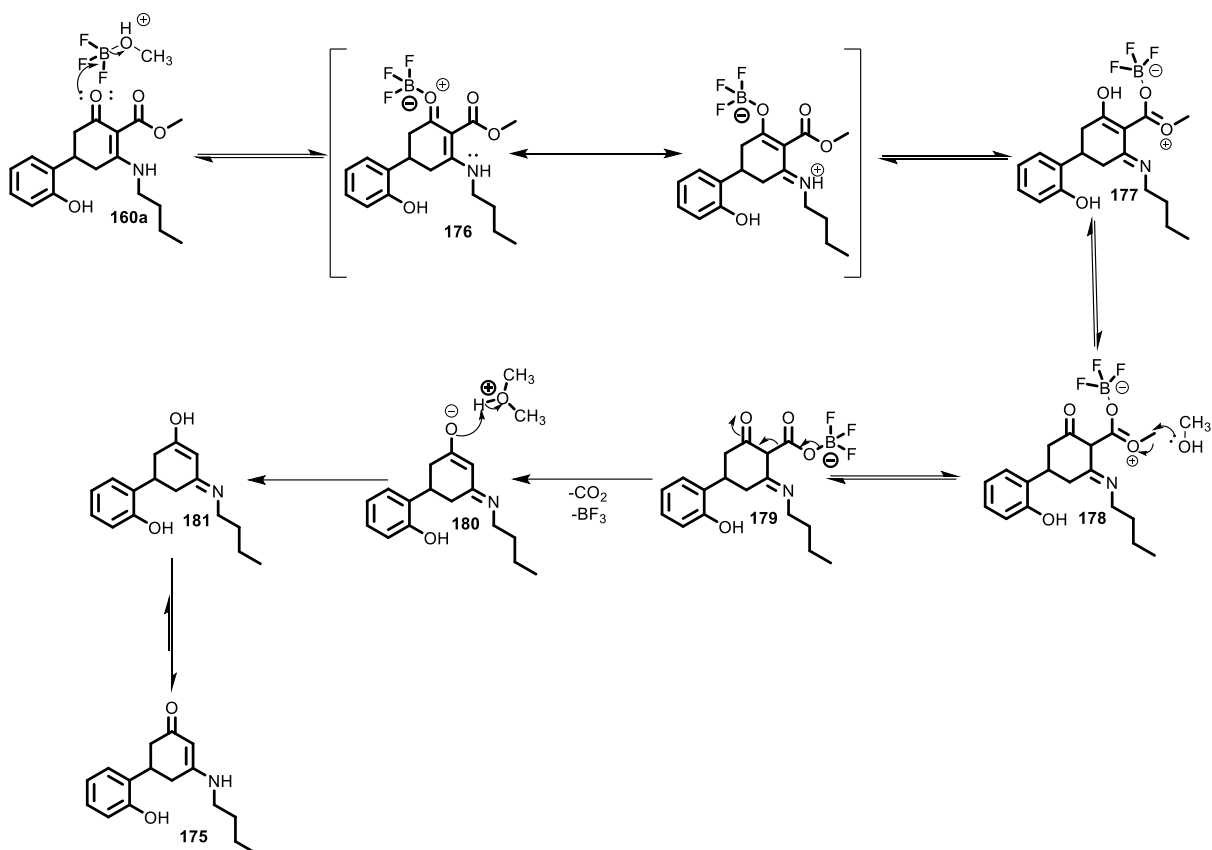


Figura 18: Expansões dos espectros de RMN ^{13}C (125MHz, DMSO-d_6) de **160a** e do composto **175**

A proposta mecanística para a formação do composto **175** envolve uma reação de descarboxilação de Krapcho catalisada por trifluoreto de boro. Inicialmente, observa-se a coordenação do boro à carbonila da cetona, formando o complexo **176**. Posteriormente, o boro se descoordena da carbonila da cetona, a qual passa por um prototropismo, transformando-se em um intermediário enol **177**.

Este intermediário enol, por sua vez, sofre a coordenação do boro à carbonila de éster. Essa coordenação reduz a energia do LUMO na molécula, ativando, assim, esse intermediário para a reação de substituição nucleofílica ($\text{S}_{\text{N}}2$). Na etapa seguinte, ocorre a reação $\text{S}_{\text{N}}2$, onde o metanol atua como nucleófilo, realizando um ataque ao carbono ligado à metoxila do éster. Isso resulta na formação do intermediário **179**. Em etapas subsequentes, ocorre a descarboxilação, culminando na formação do produto **175**, como ilustrado no Esquema 47.



Esquema 47: Proposta mecanística para formação do composto **175**

A exploração da síntese de cicloexenonas revelou uma ampla gama de aplicações sintéticas a serem investigadas em estudos futuros. Contudo, os resultados obtidos na síntese do produto **175** destacam a importância de aprimorar as condições reacionais para atingir a síntese desejada de maneira eficiente.

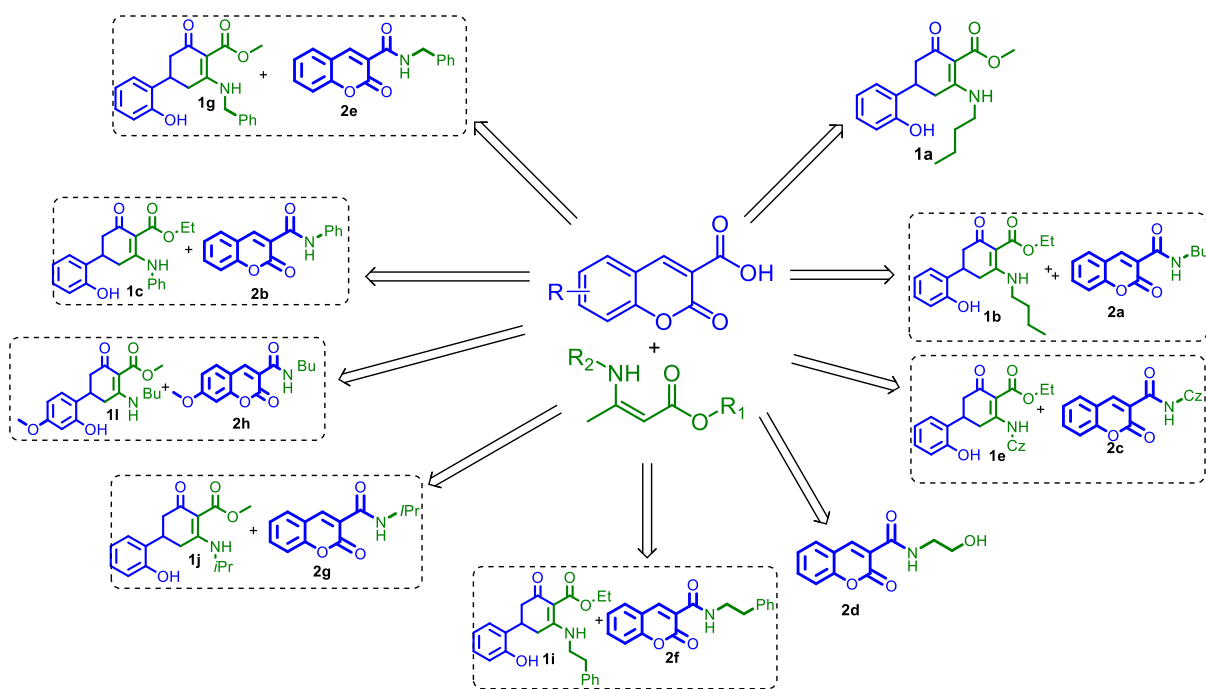
4. Conclusão

Neste estudo, desenvolvemos uma nova metodologia para a síntese de derivados de cicloexenonas funcionalizados, através de uma reação de cicloadição formal [3+3] entre ácidos cumarínicos-3-carboxílicos e enaminonas acíclicas N-substituídas. A reação foi conduzida em micro-ondas, em condições reacionais suaves, sem a necessidade de catalisadores, resultando em rendimentos moderados e eficiência atômica.

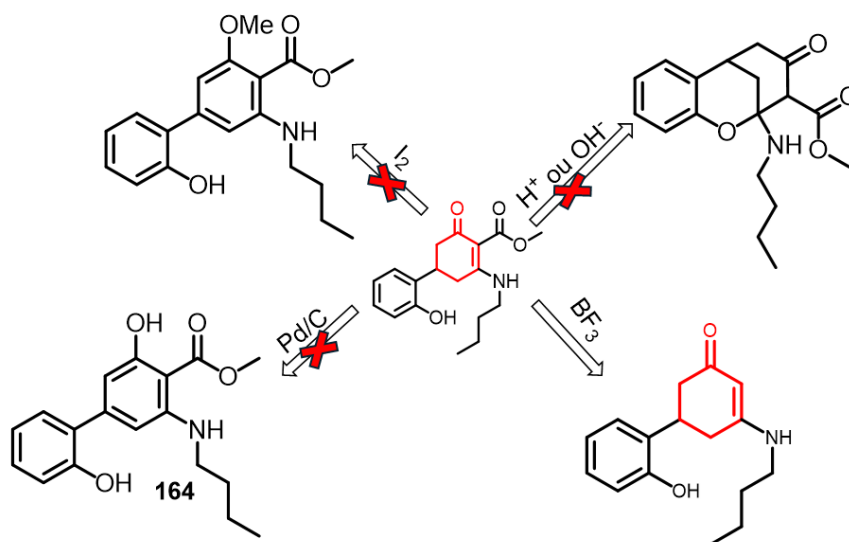
As cicloexenonas não constituíram o único produto desta síntese; ocorreu a formação, em mistura, de produtos contendo as amidas correspondentes ao ácido cumarínico-3-carboxílico. Foi observado que o substituinte presente na enaminona, tanto no nitrogênio quanto no carbono ligado à carbonila, desempenhou um papel crucial na determinação da proporção e na natureza dos produtos formados.

No decorrer deste estudo, foram obtidas 12 cicloexenonas, sendo quatro delas inéditas, misturadas com oito amidas, todas com rendimentos moderados. Em dois cenários específicos, observou-se a formação exclusiva de um único produto: uma cicloexenona (com rendimento de 77%), utilizando ácido cumarínico-3-carboxílico e enaminona N-butil com substituinte OMe, e uma amida (com rendimento de 26%), com enaminona derivada da etanolamina e substituinte OMe. É importante destacar que, na maioria dos casos, a cicloexenona foi o produto predominante, com exceção de uma reação envolvendo enaminona derivada da anilina e substituinte OEt, contrariando relatos prévios da literatura.

Além disso, exploramos a reatividade da cicloexenona obtida, resultando em um novo núcleo cicloexenona descarboxilada com 15% de rendimento, por meio de uma reação de descarboxilação de Krapcho catalisada por trifluoreto de boro. Não foram encontrados relatos dessa estrutura na literatura, destacando o seu caráter inédito.



Esquema 48: Síntese de amidas e cicloexenonas



Esquema 49: Tentativas reações cicloexenona

5. Parte Experimental

5.1. Métodos e Equipamentos

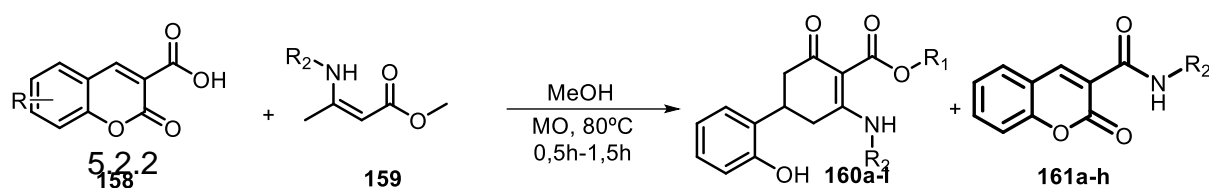
Os experimentos em micro-ondas, foram realizados no aparelho da marca CEM Discover SP monomode usando um tubo de 10 mL para reações fechadas e barra de agitação magnética apropriada (10 x 6 mm), as temperaturas foram ajustadas para cada caso reacional.

Os pontos de fusão foram realizados no aparelho microquímica MQAPF 301. Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos no equipamento FT-IR Modelo IRAffinity-1 da Marca Shimadzu, com números de onda em cm^{-1} . As amostras, por serem sólidas, foram preparadas em pastilhas de KBr.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) DE ^1H (500 Hz) e ^{13}C (125 Hz) foram adquiridos no aparelho Bruker Avance III. Usou-se como solvente DMSO- d_6 ou CDCl_3 e o trimetilsilano (TMS) ou sinal do solvente deuterado como referência interna nas análises. Os espectros são tabulados, na ordem do número de núcleos, multiplicidade (s, singlete; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multipletto) e a constante de acoplamento (J) em Hz. Os descolamentos químicos (δ) são expressos em ppm.

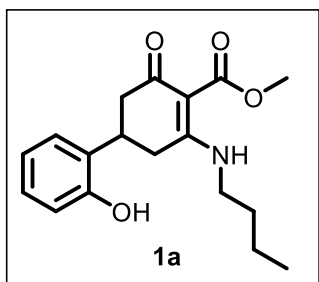
5.2. Procedimento experimental

5.2.1 Procedimento geral para síntese das cicloexenonas



Em um tubo reator de micro-ondas 10 mL, foram adicionados 0,5 mmol de ácido cumarínico 3- carboxílico e 0,5 mmol da enaminona, os reagentes foram solubilizados em 2 mL de metanol. A reação ocorreu nos seguintes parâmetros: **Method dynamic:** 80°C, 30 minutos, 150 W, 250 psi. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD na proporção 70:30 (Hexano/ Acetato de etila), a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em éter etílico gelado.

Para 160 a- sólido branco



Condições: massa de ácido cumarínico 3- carboxílico 0,0998g (0,5 mmol), massa da enaminona 0,893g (0,5 mmol)

Tempo: 30 minutos

Massa do produto obtida: 122 mg

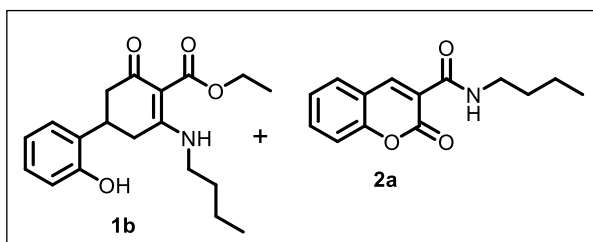
Rendimento: 77%

Ponto de fusão: 171-173°C (Lit ⁶². 169-171°C)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.20 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.13 – 2.64 (m, 2H), 2.68 – 2.16 (m, 3H), 1.55 (quin, J = 7.5 Hz, 2H), 1.34 (sex, J = 7.5 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 191.00, 172.49, 170.55, 155.29, 129.31, 127.90, 127.36, 119.58, 115.63, 98.00, 50.94, 44.12, 43.05, 32.22, 31.52, 19.87, 14.00.

IV (KBr):2978,1635, 1575, 1261, 1060, 740 cm⁻¹



Para 160b, 161a- sólido branco

Condições: massa de ácido cumarínico 3- carboxílico 100 mg, massa da enaminona 99 mg

Tempo: 30 minutos

1b:2a (45:55)

Rendimento 160b: 4%

Rendimento 161a: 36%

Massa do produto obtida: 115 mg

Ponto de fusão: 186-189°C

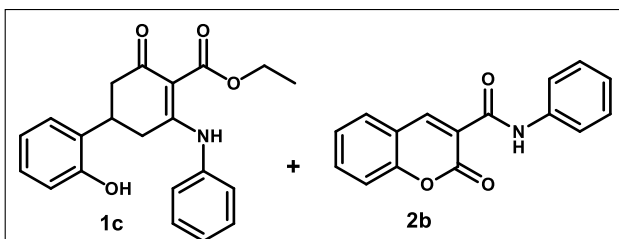
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 8.8, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.13 (qq, J = 11.0, 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.53 – 3.23 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.54 (m, 3H), 1.33 (hept, J = 7.4 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.89 (dt, J = 12.7, 7.3 Hz, 4H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 191.00, 172.31, 170.09, 165.60, 158.07, 155.38, 154.29, 143.83, 133.04, 129.71, 129.34, 127.87, 127.34, 124.91, 119.50, 119.15,

116.33, 115.69, 98.26, 59.33, 44.14, 43.02, 39.93, 38.93, 32.20, 31.59, 31.53, 29.63, 19.88, 19.63, 14.83, 14.00, 13.96.

IV (KBr):3448, 3086, 2958,1708,1635,1612,1573,1454,1330,740 cm^{-1}

Para 160c, 161b- sólido branco



Condições: massa de ácido cumarínico 3- carboxílico 0,993g (0,5 mmol), massa da enaminona 0,897g (0,5 mmol)

Tempo: 30 minutos

(1c:2b/ 5:95)

Rendimento 160c: 2%

Rendimento 161b: 29%

Massa do produto obtida: 41 mg

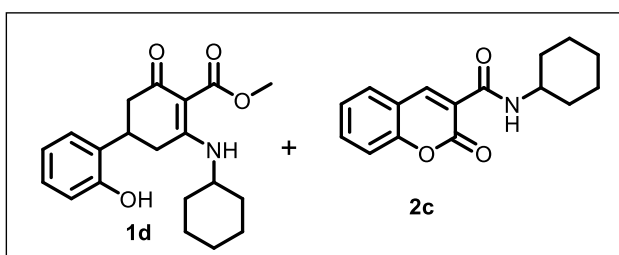
Ponto de fusão: 199-201°C

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13.94 (s, 1H), 12.65 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.7, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (dt, J = 6.9, 3.0 Hz, 1H), 7.06 – 6.90 (m, 2H), 6.75 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 – 6.51 (m, 2H), 6.48 (tt, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.43 (tt, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 16.7, 11.5 Hz, 1H), 2.79 – 2.59 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 191.93, 169.31, 164.48, 157.20, 155.16, 154.92, 149.06, 148.64, 137.81, 134.69, 130.62, 129.75, 129.26, 129.09, 127.97, 127.20, 127.17, 126.12, 125.27, 119.60, 119.05, 118.49, 116.59, 116.10, 115.61, 114.34, 59.94, 43.82, 34.28, 32.29, 14.69

IV (KBr):2360,1708,1612,1577,1492,1257,813,748 cm^{-1}

Para 160d, 161c- sólido branco



Condições: massa de ácido cumarínico 3- carboxílico 0,1011g (0,5 mmol), massa da enaminona 0,0995g (0,5 mmol)

Tempo: 30 minutos

(1d:2c/56:44)

Rendimento 160d: 52%

Rendimento 161c: 41%

Massa do produto obtida: 145mg

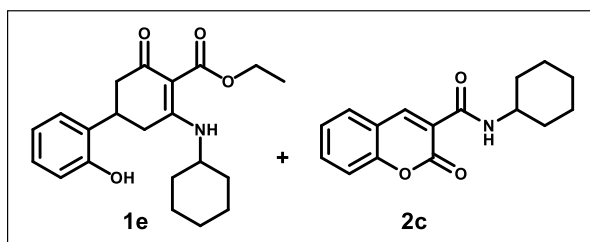
Ponto de fusão: 170-174°C

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.38 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 5H), 3.57 – 3.19 (m, 14H), 3.04 – 2.76 (m, 4H), 2.66 – 2.27 (m, 5H), 2.23 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.02 (m, 17H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 191.13, 171.40, 170.76, 165.92, 158.48, 155.36, 153.99, 141.51, 132.26, 129.30, 129.28, 127.90, 127.42, 124.74, 119.54, 119.49, 116.22, 115.69, 97.72, 62.31, 51.49, 50.99, 49.65, 44.18, 33.31, 33.14, 32.06, 31.66, 30.90, 25.20, 25.08, 24.29, 24.15.

IV (KBr): 3460, 2935, 1739, 1708, 1643, 1566, 1454, 1388, 1219, 813, 759 cm⁻¹

Para 160e, 161c- sólido amarelo



Condições: massa de ácido cumarínico 3- carboxílico 0,1080g (0,5 mmol), massa da enaminona 0,0972g (0,5 mmol)

Tempo: 30 minutos

(1e: 2c/76:24)

Rendimento 160e: 82%

Rendimento 161c: 22%

Massa do produto obtida: 177mg

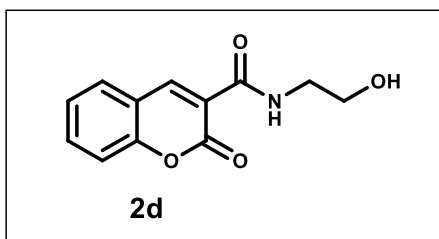
Ponto de fusão: 162-164°C

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.31 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.34 – 4.00 (m, 3H), 3.74 – 3.60 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.11 – 2.73 (m, 3H), 2.59 – 2.23 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 18H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 191.09, 171.21, 170.29, 155.38, 139.51, 131.57, 129.34, 128.90, 127.88, 127.41, 124.58, 119.78, 119.52, 116.11, 115.69, 97.96, 59.36, 51.47, 49.69, 44.21, 33.36, 33.18, 32.05, 31.70, 31.41, 25.20, 25.16, 24.36, 24.18, 14.83.

IV (KBr): 3460, 2939, 1739, 1635, 1589, 1454, 740 cm⁻¹

Para 161d- sólido branco



Condições: massa de ácido cumarínico 3-carboxílico 0,0962 g (0,5 mmol), massa da enaminona 0,0822 g (0,5 mmol)

Tempo: 30 minutos

Massa do produto obtida: 30 mg

Rendimento: 26%

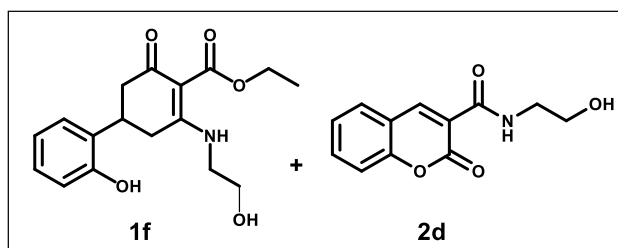
Ponto de fusão: 157-159°C

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.56 – 3.02 (m, 5H), 2.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 166.50, 153.86, 140.55, 131.90, 129.08, 124.65, 119.65, 116.16, 58.26, 41.83.

IV (KBr): 3437, 1739, 1624, 1593, 1388, 813, 744 cm⁻¹

Para 160f, 161d- sólido branco



Condições: massa de ácido cumarínico 3-carboxílico 0,0980g (0,5 mmol), massa da enaminona 0,0889g (0,5 mmol)

Tempo: 1,5 h

(1f: 2d /23:77)

Rendimento 1f: 11%

Rendimento 161d: 40%

Massa do produto obtida: 65mg

Ponto de fusão: 167-170°C

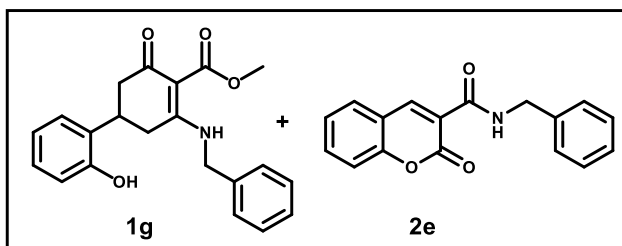
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.24 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.7, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 0H), 7.05 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 0H), 6.84 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 0H), 6.77 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 0H), 4.18 – 4.06 (m, 1H), 3.70 – 3.33 (m, 3H), 3.03 – 2.72 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 191.07, 172.35, 169.86, 165.47, 157.80, 155.37, 154.46, 145.14, 133.48, 129.96, 129.40, 127.86, 127.36, 125.00, 123.28, 119.50,

118.95, 116.40, 115.69, 98.42, 59.90, 59.25, 58.07, 45.87, 44.21, 32.51, 31.60, 14.85.

IV (KBr): 3421, 1730, 1708, 1624, 1593, 1384, 813, 744 cm^{-1}

Para 160g, 161e- sólido branco



Condições: massa de ácido cumarínico 3- carboxílico 0,0987g (0,5 mmol), massa da enaminona 0,1043g (0,5 mmol)

Tempo: 30 minutos

(1g:2e/73:27)

Rendimento 160g: 47%

Rendimento 161e: 17%

Massa do produto obtida: 106 mg

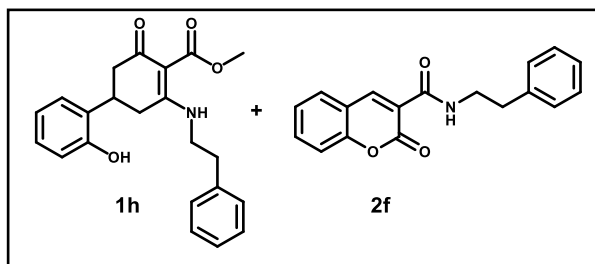
Ponto de fusão: 155-159°C

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.44 – 7.24 (m, 6H), 7.11 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.75 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.78 – 4.55 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.42 (m, 6H), 3.09 – 2.92 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 17.2, 11.3$ Hz, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.34 (m, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6): δ 191.20, 172.35, 170.34, 155.35, 137.88, 132.16, 129.30, 129.22, 129.19, 129.16, 129.01, 128.65, 128.55, 128.05, 128.02, 127.92, 127.72, 127.37, 124.71, 119.51, 116.20, 115.68, 98.75, 51.05, 46.95, 44.05, 42.93, 32.38, 31.65.

IV (KBr): 3444, 2997, 1739, 1705, 1593 1566, 1388, 1161, 813, 748 cm^{-1}

Para 160h, 161f- sólido branco



Condições: massa de ácido cumarínico 3- carboxílico 0,1004g (0,5 mmol), massa da enaminona 0,1222g (0,5 mmol)

Tempo: 1h

(1h:2f/ 74:26)

Rendimento 160h: 27%

Rendimento 161f: 10%

Massa do produto obtida: 63mg

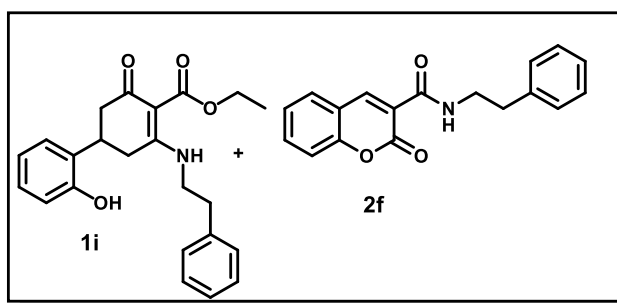
Ponto de fusão: 162-165°C

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.13 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.42 – 7.18 (m, 6H), 7.11 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 5H), 3.37(m, 6H), 3.09 – 2.67 (m, 5H), 2.56 – 2.26 (m, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 191.07, 172.34, 170.28, 155.34, 138.76, 132.58, 129.45, 129.27, 129.12, 129.06, 128.92, 127.88, 127.32, 127.14, 126.97, 124.81, 119.53, 116.27, 115.66, 98.29, 50.94, 44.79, 44.11, 35.62, 33.70, 32.05, 31.54.

IV (KBr):3448, 2943, 1720, 1651, 1577,1454, 1230, 813, 748 cm⁻¹

Para 160i, 161f- sólido branco



Condições: massa de ácido cumarínico 3- carboxílico 0,1002g (0,5 mmol), massa da enaminona 0,1252g (0,5 mmol)

Tempo: 1h

(1i:2f/ 83:18)

Rendimento 160i: 51%

Rendimento 161f: 10%

Massa do produto obtida: 111mg

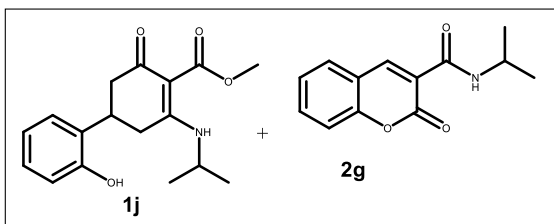
Ponto de fusão: 130-132°C

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.09 (s,1H),8,41(s, 1H), 8.34 – 7.80 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 1H), 7.38 – 7.12 (m, 7H), 7.10 – 6.99 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.08 (m, 3H), 3.64 – 3.53 (m, J = 6.8 Hz, 4H), 3.03 – 2.00 (m, 9H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 172.51, 169.76, 155.15, 138.63, 132.00, 129.25, 129.12, 129.08, 129.04, 128.94, 128.79, 128.01, 127.33, 127.26, 127.03, 124.80, 119.72, 116.15, 115.63, 98.49, 59.60, 44.79, 43.83, 40.61, 35.50, 33.50, 31.93, 31.47, 14.70.

IV (KBr):3421,2897,1739,1651, 1624,1570,1257,748 cm⁻¹

Para 160j, 161g- sólido branco



Condições: massa de ácido cumarínico 3-carboxílico 0,0973g (0,5mmol), massa da enaminona 0,087g (0,5 mmol)

Tempo: 30 minutos

(1j:2g/ 66:34)

Rendimento 160j: 52%

Rendimento 161g: 27%

Massa do produto obtida: 110 mg

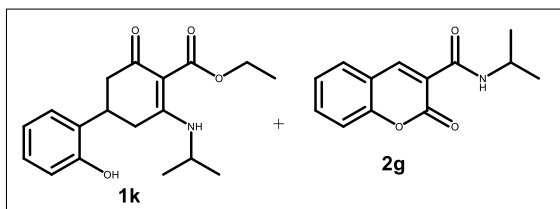
Ponto de fusão: 136-140°C

RMN ¹H (500 MHz, , CDCl₃): δ 10.69 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.83 – 7.69 (m, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 1H), 7.09 (ddd, J = 14.8, 7.5, 1.6 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.86 – 2.69 (m, 3H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.29 (dd, J = 14.1, 6.4 Hz, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz, DCI₃): δ 194.42, 171.92, 170.84, 154.64, 150.54, 135.23, 130.23, 128.37, 128.07, 127.03, 125.97, 120.09, 118.56, 117.08, 116.17, 98.32, 77.23, 51.28, 45.64, 44.42, 43.02, 32.87, 32.02, 23.48, 23.24, 20.94.

IV (KBr): 3421, 2985, 1739, 1620,1577,1388,1161, 813, 748 cm⁻¹

Para 160k, 161g- sólido branco



Condições: massa de ácido cumarínico 3-carboxílico 0,0973g (0,5mmol), massa da enaminona 0,087g (0,5 mmol)

(1k:2g/ 43:57)

Rendimento 160k: 22%

Rendimento 161g:30%

Tempo: 30 minutos

Massa do produto obtida: 70 mg

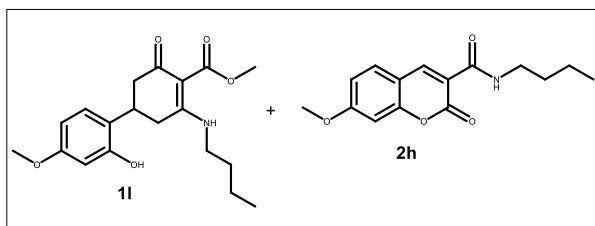
Ponto de fusão: 123-125°C

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.16 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 – 3.20 (m, 2H), 3.08 – 2.73 (m, 2H), 2.62 – 2.21 (m, 3H), 1.25 – 1.17 (m, 9H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 191.10, 171.20, 170.19, 165.30, 157.77, 155.38, 154.48, 145.30, 133.55, 129.99, 129.32, 127.88, 127.30, 125.02, 123.04, 119.52, 118.92, 116.41, 115.68, 97.95, 59.35, 45.17, 44.13, 43.26, 32.04, 31.67, 23.61, 23.58, 23.43, 20.94, 14.82.

IV (KBr): 3452, 2943, 1739, 1724, 1624, 1589, 1384, 1161, 813, 748 cm⁻¹

Para 160l, 161h- sólido branco



Condições: massa de 7-metoxicumarina-3-ácido carboxílico 0,1112g (0,5 mmol), massa da enaminona 0,0867g (0,5 mmol)

Tempo: 30 minutos

(160l:2h/ 55:45)

Rendimento 1l: 30%

Rendimento 2h: 25%

Massa do produto obtida: 88 mg

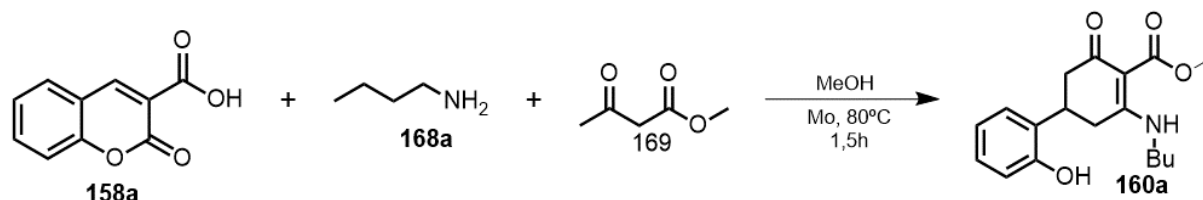
Ponto de fusão: 173-175°C

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.50 – 3.27 (m, 3H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 1.59 – 1.49 (m, 3H), 1.40 – 1.27 (m, 3H), 0.89 (dt, J = 11.9, 7.4 Hz, 4H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 190.90, 172.40, 170.54, 165.62, 157.90, 147.93, 146.67, 144.21, 143.57, 143.46, 129.82, 124.74, 120.72, 119.78, 119.40, 119.21, 115.04, 110.69, 98.03, 56.54, 56.30, 50.92, 44.15, 43.06, 38.93, 32.26, 31.57, 31.51, 29.64, 19.87, 19.63, 13.98, 13.94.

IV (KBr): 3159, 2873, 1712, 1639, 1566, 1284, 1060, 732 cm⁻¹

5.2.3 Procedimento geral para síntese de cicloexenonas método tricomponente



Em um tubo reator de micro-ondas 10 mL, foram adicionados 0,5 mmol (0,0950 g) de ácido cumarínico 3- carboxílico 0,5 mmol (0,0365g) de butilamina e 0,5 mmol (0,0580 g) de acetoacetato de metila. Os reagentes foram solubilizados em 2 mL de metanol. A reação ocorreu nos seguintes parâmetros: **Method dynamic:** 80°C, 1,5 horas, 150 W, 250 psi. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em éter etílico gelado.

Para 160 a- sólido branco

Massa do produto obtida: 98 mg

Rendimento: 62%

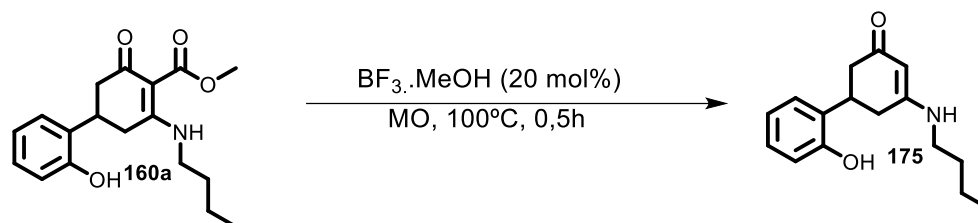
Ponto de fusão: 170-172 (Lit ⁶² 169-171°C)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.20 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.50 – 3.29 (m, 11H), 2.96 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 17.0, 11.4 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 190.98, 172.48, 170.55, 155.28, 129.31, 127.90, 127.37, 119.58, 115.63, 98.01, 50.95, 44.13, 43.05, 40.50, 40.26, 32.22, 31.52, 19.88, 14.01.

IV (KBr): 2978,1637, 1570, 1261, 1060, 744 cm⁻¹

5.2.4 Procedimento geral síntese de 5-(butylamino)-2'-hydroxy-1,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-3(2H)-one



Em um tubo reator de micro-ondas 10 mL, foram adicionados 0,5 mmol (0,1887g) de cicloexenona e 2 mL de uma solução de trifluoreto de Boro em metanol 20%. A reação ocorreu nos seguintes parâmetros: **Method dynamic**: 100°C , 0,5 horas, 150 W, 250 psi. Ao término da reação, observado por CCD, adicionou-se a mistura reacional 15 mL de bicarbonato de sódio. Em seguida, realizou-se uma extração com diclorometano (3X, 5mL), a fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Houve a formação de um óleo amarelo que foi recristalizado em diclorometano. O produto obtido foi um sólido branco, filtrado a vácuo.

Para 175- sólido branco

Massa do produto obtida: 21mg

Rendimento: 15%

Ponto de fusão: $158\text{-}161^\circ\text{C}$

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.98 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.58 (dd, $J = 15.7, 11.5$ Hz, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 2H), 2.19 (dd, $J = 15.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.50 (quin, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.34 (sex, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6): δ 194.60, 164.54, 155.19, 130.21, 127.62, 127.38, 119.52, 115.56, 94.54, 42.69, 42.32, 34.80, 33.69, 30.31, 20.23, 14.14.

IV (KBr): 3552, 3414, 2924, 1639, 1616, 1458, 1242, 813, 759 cm^{-1}

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiang, D.; Wen, L.; Fan, F.; *Tetrahedron Lett* **2024**, *135*, 154877. [https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154877]
2. Shin, S. Y.; Park, J.; Jung, Y.; Lee, Y. H.; Koh, D.; Yoon, Y.; Lim, Y.; *Appl Biol Chem* **2020**, *63*, [https://doi.org/10.1186/s13765-020-00567-1]
3. Nazar, M. F.; Abdullah, M. I.; Badshah, A.; Mahmood, A.; Rana, U. A.; Khan, S. U. D.; *J Mol Struct* **2015**, *1086*, 8. [https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.12.090]
4. Heravi, M. M.; Alipour, B.; Zadsirjan, V.; Malmir, M.; *Asian J Org Chem* **2023**, *12*, [https://doi.org/10.1002/ajoc.202200668]
5. Yi, W. Bin; Huang, X.; Cai, C.; Zhang, W.; *Green Chemistry* **2012**, *14*, 3185. [https://doi.org/10.1039/c2gc36166c]
6. Abdullah, M. N.; Osw, P.; Hassan, S. A.; Othman, S.; *J Mol Struct* **2023**, 137361. [https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.137361]
7. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier: Londres, 2005.
8. Heathcock, H. C.; Ellis, J.; *Tetrahedron Letter*. **1971**, *52*, 4955.
9. Abdullah, M. N.; Osw, P.; Hassan, S. A.; Othman, S.; *J Mol Struct* **2024**, *1301*, [https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.137361]
10. Badshah, A.; Nazar, M. F.; Mahmood, A.; Ahmed, W.; Abdullah, M. I.; Zafar, M. N.; Rana, U. A.; *J Mol Struct* **2014**, *1071*, 103. [https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.04.074]
11. Tang, L.; Luo, Y.; Xue, J. W.; He, Y. H.; Guan, Z.; *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1114. [https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.01.004]
12. Mousavi, S. R.; *Chirality* **2016**, *28*, 728. [https://doi.org/10.1002/chir.22653]
13. Gao, G.; Di, J. Q.; Zhang, H. Y.; Mo, L. P.; Zhang, Z. H.; *J Catal* **2020**, *387*, 39. [https://doi.org/10.1016/j.jcat.2020.04.013]
14. Huang, Y. M.; Zheng, C. W.; Zhao, G.; *Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 3798. [https://doi.org/10.1021/jo502904n]
15. Rathor, S. S.; Majee, D.; Samanta, S.; *Synlett* **2022**, *33*, 1052. [https://doi.org/10.1055/a-1817-0882]
16. Samser, S.; Biswal, P.; Meher, S. K.; Venkatasubbaiah, K.; *Org Biomol Chem* **2021**, *19*, 1386. [https://doi.org/10.1039/d0ob02515a] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33481973>
17. Lee, J.; Wang, S.; Callahan, M.; Nagorny, P.; *Org Lett* **2018**, *20*, 2067. [https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00607] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29560721>

18. Vulovic, B.; Kolarski, D.; Bihelovic, F.; Matovic, R.; Gruden, M.; Saicic, R. N.; *Org Lett* **2016**, *18*, 3886. [<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01898>]
19. Deng, C. L.; Song, R. J.; Guo, S. M.; Wang, Z. Q.; Li, J. H.; *Organic Letters*. **2007**, *9*(24), 5111-5114. [<https://doi.org/10.1021/ol7023289>]
20. Persich, P.; Llaveria, J.; Lhermet, R.; Deharo, T.; Stade, R.; Kondoh, A.; Fürstner, A.; *Chemistry - A European Journal* **2013**, *19*, 13047. [<https://doi.org/10.1002/chem.201302320>]
21. Kaewsri, W.; Norseeda, K.; Ruengsangtongkul, S.; Chaisan, N.; Thongsornkleeb, C.; Tummatorn, J.; Ruchirawat, S.; *Asian J Org Chem* **2018**, *7*, 203. [<https://doi.org/10.1002/ajoc.201700510>]
22. Sun, Y.; Huang, X.; Li, X.; Luo, F.; Zhang, L.; Chen, M.; Zheng, S.; Peng, B.; *Adv Synth Catal* **2018**, *360*, 1082. [<https://doi.org/10.1002/adsc.201701237>]
23. Fang, J.; Li, L.; Yang, C.; Chen, J.; Deng, G. J.; Gong, H.; *Org Lett* **2018**, *20*, 7308. [<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03246>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30398881>
24. Natho, P.; Kapun, M.; Allen, L. A. T.; Parsons, P. J.; *Org Lett* **2018**, *20*, 8030. [<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03619>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30520646>
25. Natho, P.; Allen, L. A. T.; White, A. J. P.; Parsons, P. J.; *Journal of Organic Chemistry* **2019**, *84*, 9611. [<https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01290>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31288517>
26. Natho, P.; Rouse, A. B.; Greenfield, J. L.; Allen, L. A. T.; White, A. J. P.; Yang, Z.; Parsons, P. J.; *Tetrahedron* **2020**, *76*, [<https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131636>]
27. Eronen, A.; Nieger, M.; Kajander, T. A.; Repo, T.; *Journal of Organic Chemistry* **2023**, *88*, 12914. [<https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00757>]
28. Miura, M.; Nakakita, T.; Toriyama, M.; Motohashi, S.; *Asian J Org Chem* **2018**, *7*, 883. [<https://doi.org/10.1002/ajoc.201800081>]
29. Elkin, P. K.; Durfee, N. D.; Rawal, V. H.; *Org Lett* **2021**, *23*, 5288. [<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01031>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34062059>
30. Chang, M. Y.; Hsueh, N. C.; *Adv Synth Catal* **2023**, *365*, 3680. [<https://doi.org/10.1002/adsc.202300858>]
31. Peng, P. K.; May, J. A.; *Org Lett* **2022**, *24*, 5334. [<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01976>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35838547>
32. Chen, X. Y.; Liu, Q.; Chauhan, P.; Li, S.; Peuronen, A.; Rissanen, K.; Jafari, E.; Enders, D.; *Angewandte Chemie - International Edition* **2017**, *56*, 6241. [<https://doi.org/10.1002/anie.201702881>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28429516>

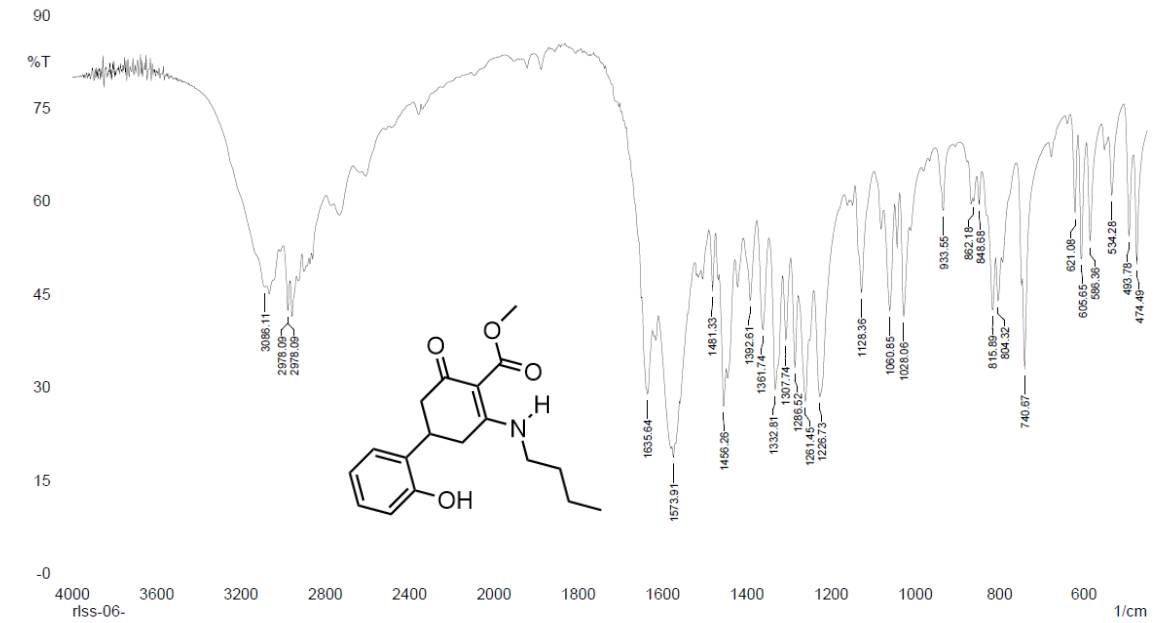
33. Lóška, L.; Dočekal, V.; Císařová, I.; Veselý, J.; *Org Lett* **2023**, *25*, 174. [https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c04021] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36595711>
34. Hu, Z.; Chen, J.; Liu, Q.; Wu, Q.; Chen, S.; Wang, J.; Li, J.; Liu, L.; Gao, Z.; *Chem Biodivers* **2023**, *20*, [https://doi.org/10.1002/cbdv.202300424] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37278253>
35. Tian, X. H.; Hong, L. L.; Jiao, W. H.; Lin, H. W.; *Nat Prod Rep* **2023**, *40*, 718. [https://doi.org/10.1039/d2np00045h] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36636914>
36. Rose, J. A.; Mahapatra, S.; Li, X.; Wang, C.; Chen, L.; Swick, S. M.; Herzon, S. B.; *Chem Sci* **2020**, *11*, 7462. [https://doi.org/10.1039/d0sc02770g]
37. Chakave, S. D.; Shete, S.; Kandukuri, S. R.; Montgomery, M.; Manjunath, B. N.; Sonawane, R. P.; *European J Org Chem* **2023**, *26*, [https://doi.org/10.1002/ejoc.202201205]
38. Marko, A. J.; Dukh, M.; Patel, N. J.; Missert, J. R.; Ohulchanskyy, T.; Tabaczynski, W. A.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Yao, R.; Sajjad, M.; Pandey, R. K.; *ChemMedChem* **2019**, *14*, 1503. [https://doi.org/10.1002/cmdc.201900352] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31343840>
39. Liu, X. J.; Li, H. J.; Ma, W. Z.; Zhang, F. M.; Xu, M. Y.; Mahmud, T.; Lan, W. J.; *Bioorg Chem* **2021**, *115*, [https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105269] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34426151>
40. Ying, Z.; Li, X. M.; Yang, S. Q.; Wang, B. G.; Li, H. L.; Meng, L. H.; *Chem Biodivers* **2023**, *20*, [https://doi.org/10.1002/cbdv.202300229] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36866699>
41. Wisetsai, A.; Lekphrom, R.; Schevenels, F. T.; *Nat Prod Res* **2018**, *32*, 2499. [https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1423299] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29322819>
42. Hu, Z.; Chen, J.; Liu, Q.; Wu, Q.; Chen, S.; Wang, J.; Li, J.; Liu, L.; Gao, Z.; *Chem Biodivers* **2023**, *20*, [https://doi.org/10.1002/cbdv.202300424] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37278253>
43. Yaouba, S.; Koch, A.; Guantai, E. M.; Derese, S.; Irungu, B.; Heydenreich, M.; Yenesew, A.; *Phytochem Lett* **2018**, *23*, 141. [https://doi.org/10.1016/j.phytol.2017.12.001]
44. Sapanakumari, M.; Divya, K.; Aswin, K. B.; Dalin, J.; *Asian Journal of Chemistry* **2023**, *35*, 114. [https://doi.org/10.14233/ajchem.2023.24057]
45. Delayre, B.; Fung, C.; Wang, Q.; Zhu, J.; *Helv Chim Acta* **2021**, *104*, [https://doi.org/10.1002/hlca.202100088]
46. Horst, B.; Verdoorn, D. S.; Hennig, S.; van der Heijden, G.; Ruijter, E.; *Angewandte Chemie - International Edition* **2022**, *61*, [https://doi.org/10.1002/anie.202210592] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36004723>

47. Kamakura, D.; Todoroki, H.; Urabe, D.; Hagiwara, K.; Inoue, M.; *Angewandte Chemie* **2020**, *132*, 487. [<https://doi.org/10.1002/ange.201912737>]
48. Kamakura, D.; Todoroki, H.; Urabe, D.; Hagiwara, K.; Inoue, M.; *Angewandte Chemie* **2020**, *132*, 487. [<https://doi.org/10.1002/ange.201912737>]
49. Jang, D.; Choi, M.; Chen, J.; Lee, C.; *Angewandte Chemie - International Edition* **2021**, *60*, 22735. [<https://doi.org/10.1002/anie.202109193>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34398517>
50. Guo, J.; Li, B.; Ma, W.; Pitchakuntla, M.; Jia, Y.; *Angewandte Chemie - International Edition* **2020**, *59*, 15195. [<https://doi.org/10.1002/anie.202005932>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32427394>
51. Zhang, X.; Cai, X.; Huang, B.; Guo, L.; Gao, Z.; Jia, Y.; *Angewandte Chemie - International Edition* **2019**, *58*, 13380. [<https://doi.org/10.1002/anie.201907523>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31310421>
52. Luo, S. P.; Huang, X. Z.; Guo, L. D.; Huang, P. Q.; *Chin J Chem* **2020**, *38*, 1723. [<https://doi.org/10.1002/cjoc.202000291>]
53. Paulsen, B.; Gundersen, L. L.; *European J Org Chem* **2020**, *2020*, 2244. [<https://doi.org/10.1002/ejoc.202000202>]
54. Chakave, S. D.; Shete, S.; Kandukuri, S. R.; Montgomery, M.; Manjunath, B. N.; Sonawane, R. P.; *European J Org Chem* **2023**, *26*, [<https://doi.org/10.1002/ejoc.202201205>]
55. Yarlagadda, S.; Sankaram, G. S.; Balasubramanian, S.; Subba Reddy, B. V.; *Org Lett* **2018**, *20*, 4195. [<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01575>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29975069>
56. He, Q.; Yang, Z. H.; Yang, J.; Du, W.; Chen, Y. C.; *Adv Synth Catal* **2020**, *362*, 4438. [<https://doi.org/10.1002/adsc.202000900>]
57. Jiang, L.; He, K.; Zeng, W.; Qiao, Z.; Song, X.; Luo, K.; Chen, J.; Lin, J.; Jin, Y.; *Journal of Organic Chemistry* **2023**, *88*, 5497. [<https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00011>]
58. Jiang, D.; Jia, X.; Zhang, S.; Zhang, Z.; Li, L.; Qiao, Y.; *Tetrahedron* **2021**, *91*, [<https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132219>]
59. Hegde, S. G.; Kassim, A. M.; Ceregen, A. I. I.; *Tetrahedron Letters* **36**,
60. Song, Y. K.; Xu, S. Y.; Zhang, S. S.; Fu, J. G.; Lin, G. Q.; Feng, C. G.; *Adv Synth Catal* **2021**, *363*, 3001. [<https://doi.org/10.1002/adsc.202001587>]
61. Cunha, S.; De Santana, L. L. B.; *J Braz Chem Soc* **2014**, *25*, 1311. [<https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140106>]

62. Jesus, S. I. novas reações de cicloadições formais [3+3] entre ácidoscumarino-3-carboxílicos e enamionas na síntese de carbo-heterociclos polifuncionalizados. Tese de Doutorado - Instituto de Química UFBA, **2021**.
63. Sonam, N.; Shinde, V. N.; Kumar, A.; *Journal of Organic Chemistry* **2022**, *87*, 2651. [<https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02611>]
64. Markad, D.; Khullar, S.; Mandal, S. K.; *Inorg Chem* **2020**, *59*, 11407. [<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c01178>]
65. Markad, D.; Khullar, S.; Mandal, S. K.; *Inorg Chem* **2020**, *59*, 11407. [<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c01178>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32799503>
66. Paulo Costa; Ronaldo Pilli; Sergio Pinheiro; *Substâncias carboniladas e derivados* ;, 2a. ed.; São Paulo , 2019
67. Paulo Costa; Ronaldo Pilli; Sergio Pinheiro; *Substâncias carboniladas e derivados* ;, 2a. ed.; São Paulo , 2019
68. Jonathan Clayden; Nick Greeves; Stuart warren; www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/
69. Phan, H. V. T.; Devi, A. P.; Le, H. D.; Nguyen, T. T.; Nguyen, H. H.; Le, T. T. D.; Nguyen, T. H.; Sichaem, J.; Duong, T. H.; *Nat Prod Res* **2021**, *35*, 3608. [<https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1716348>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31985270>
70. Kinoshita, K.; Takatori, K.; Narui, T.; Culberson, C. F.; Hasumi, M.; Nishino, Y.; Koyama, K.; Takahashi, K.; *Heterocycles* **63**,

7. Anexos

SHIMADZU

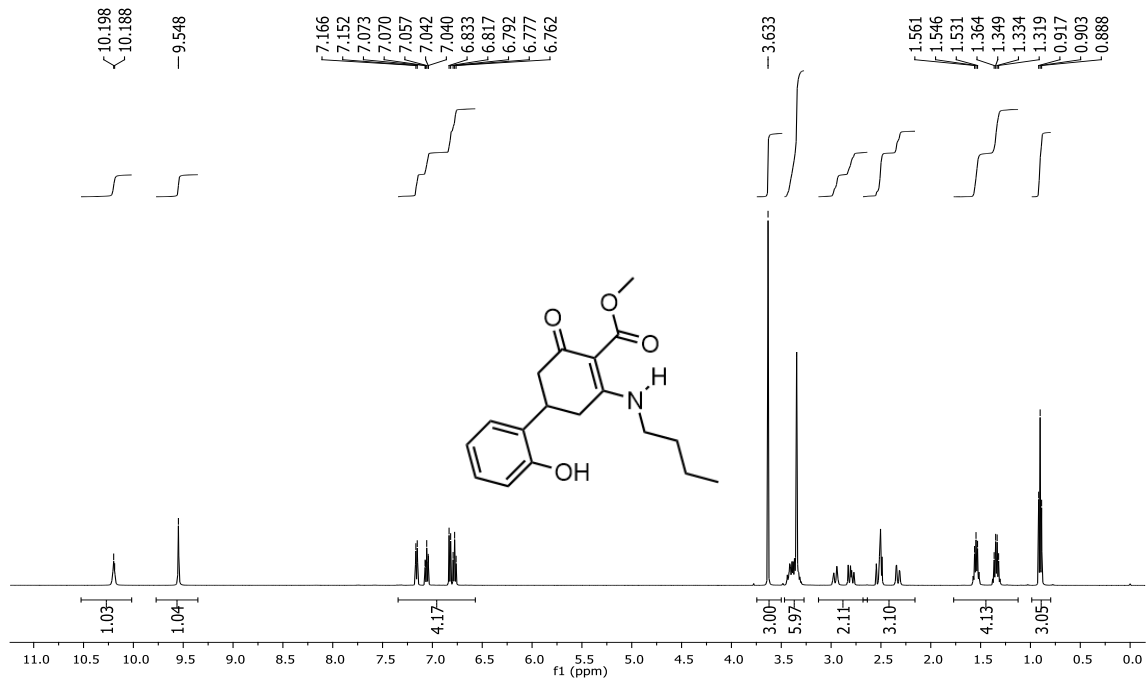


Comment: rls-06-

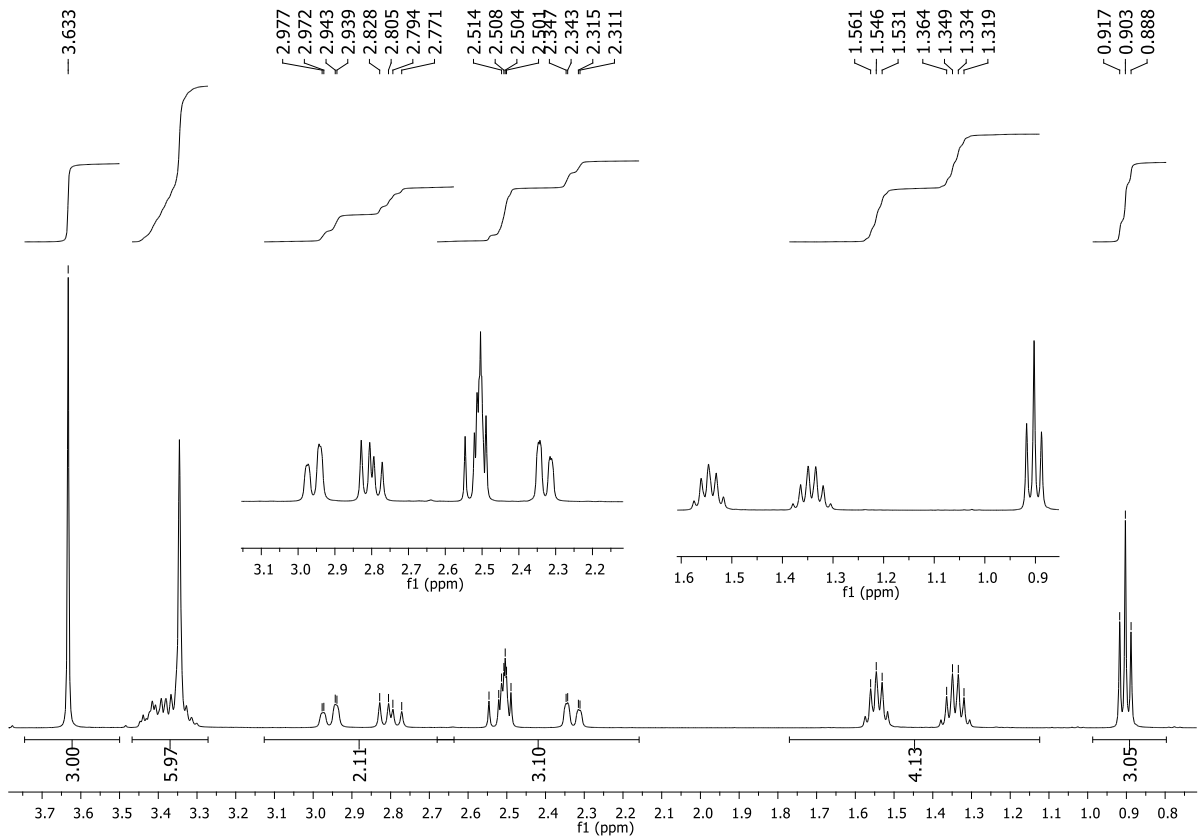
No. of Scans: 20
Resolution: 4 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 07/10/2021 15:08:07
User: FTIR

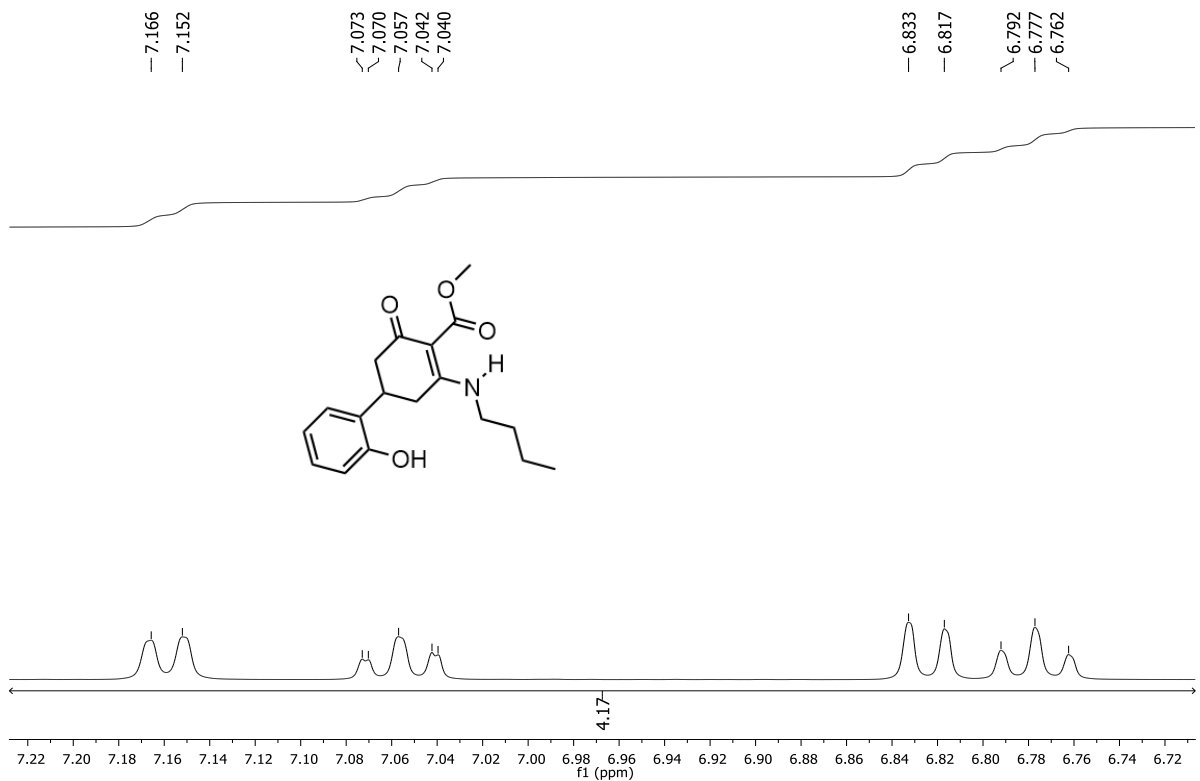
Espectro Infravermelho (KBr) 160a



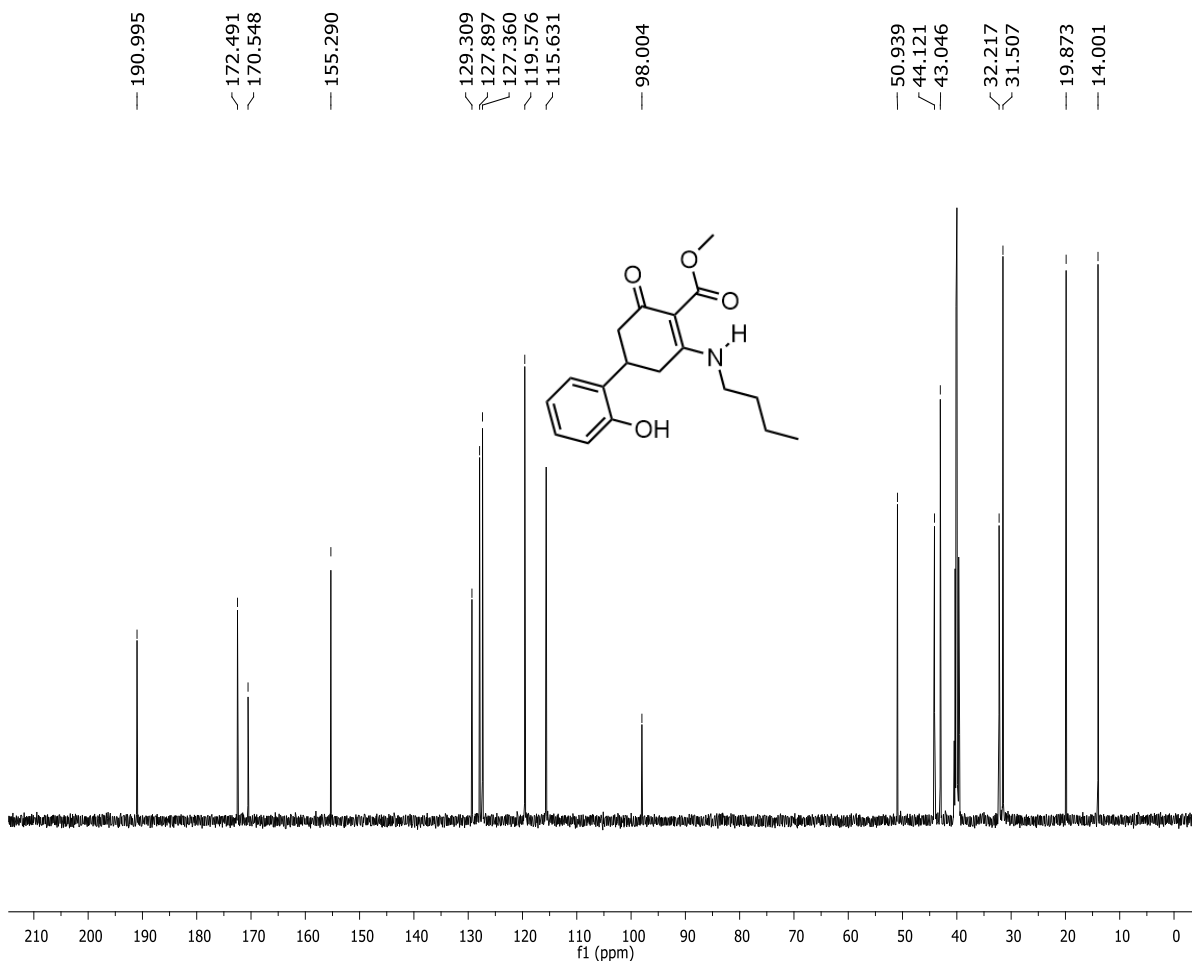
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) de 160a



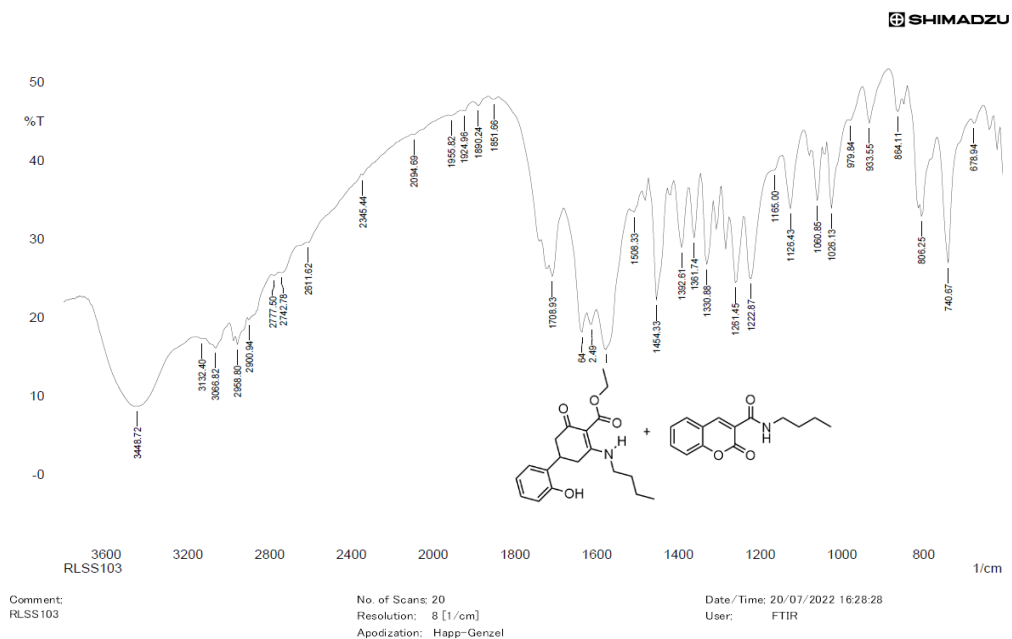
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) de **160a**



Expansão do espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO-d_6) de **160a**



Espectro de RMN ¹³C (124 MHz, DMSO-d₆)

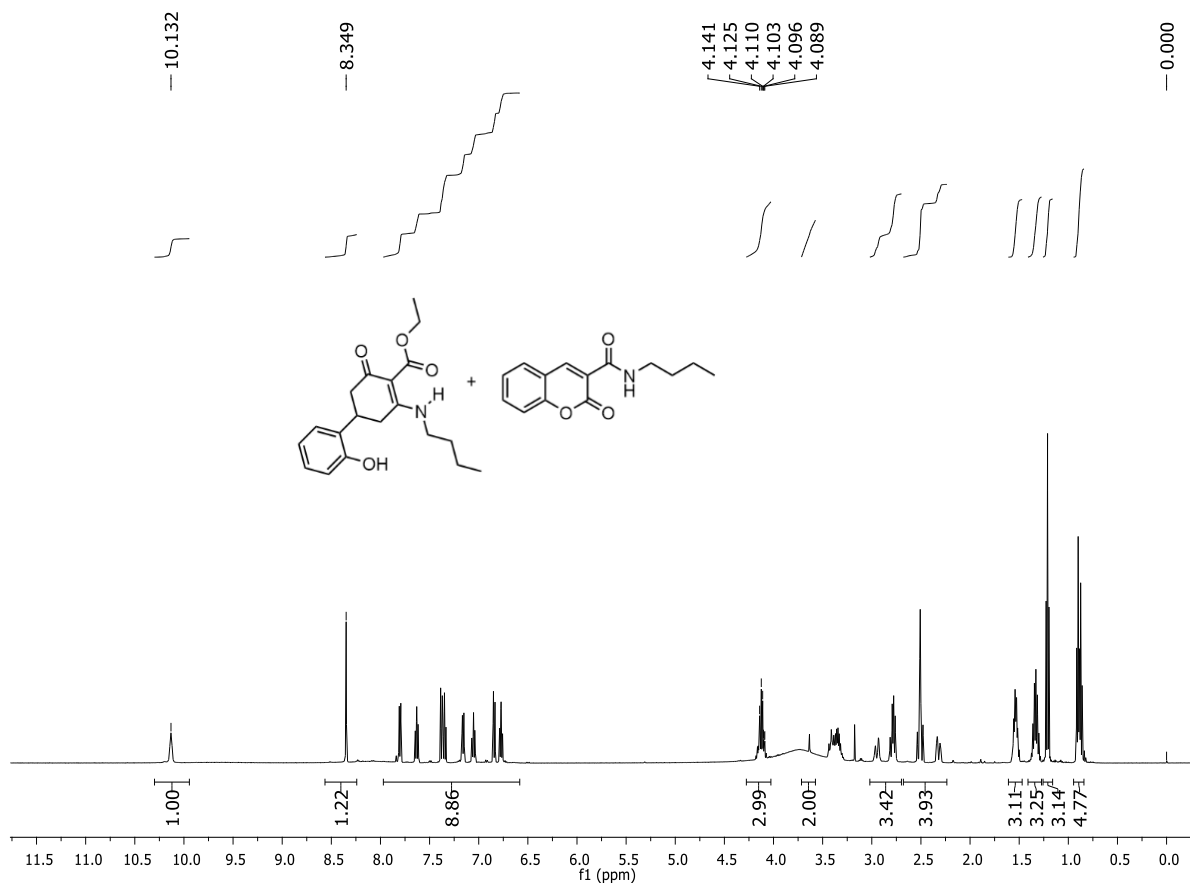


Comment:
RLSS103

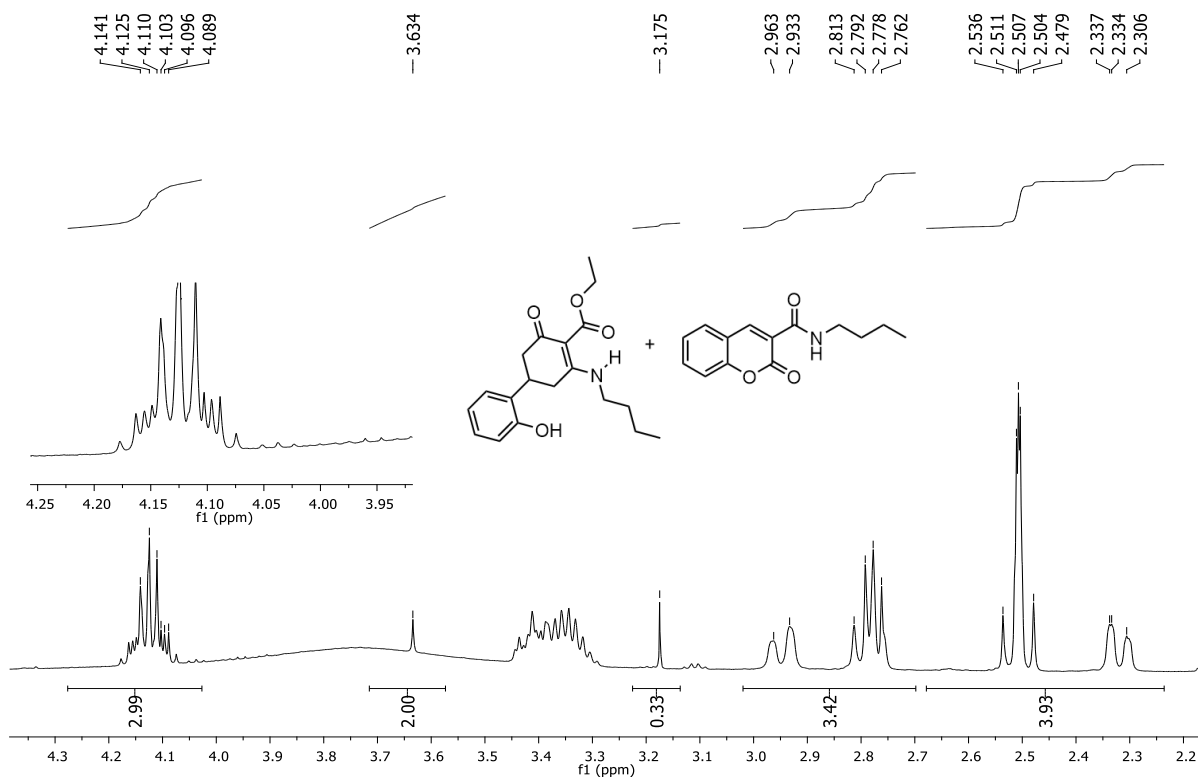
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 20/07/2022 16:28:28
User: FTIR

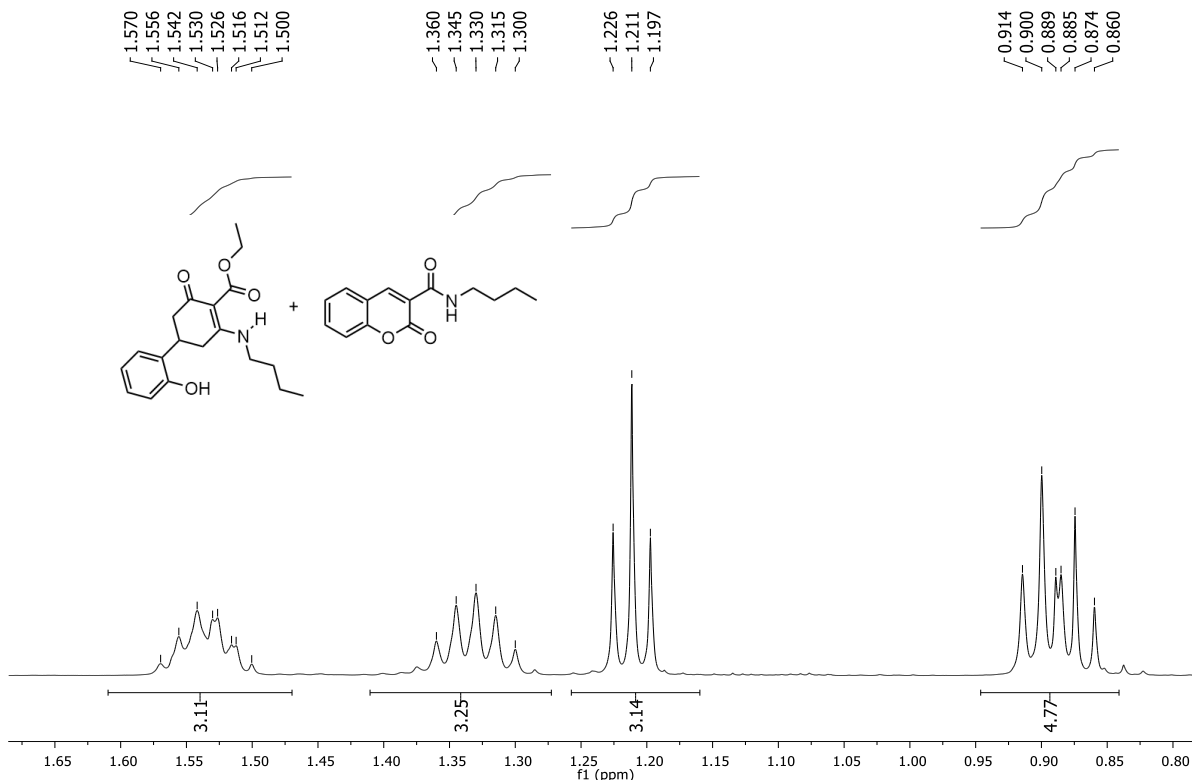
Espectro Infravermelho (KBr) 160b, 161a



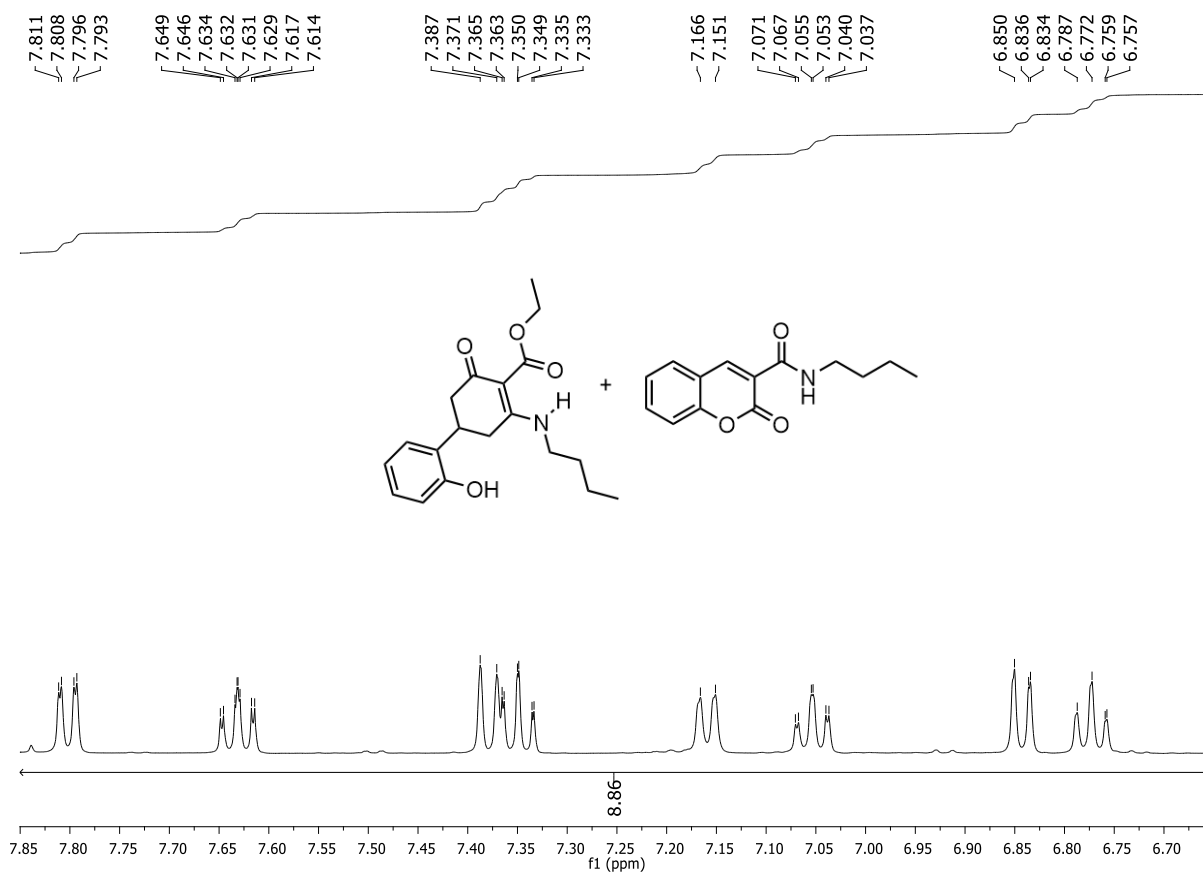
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160b**, **161a**



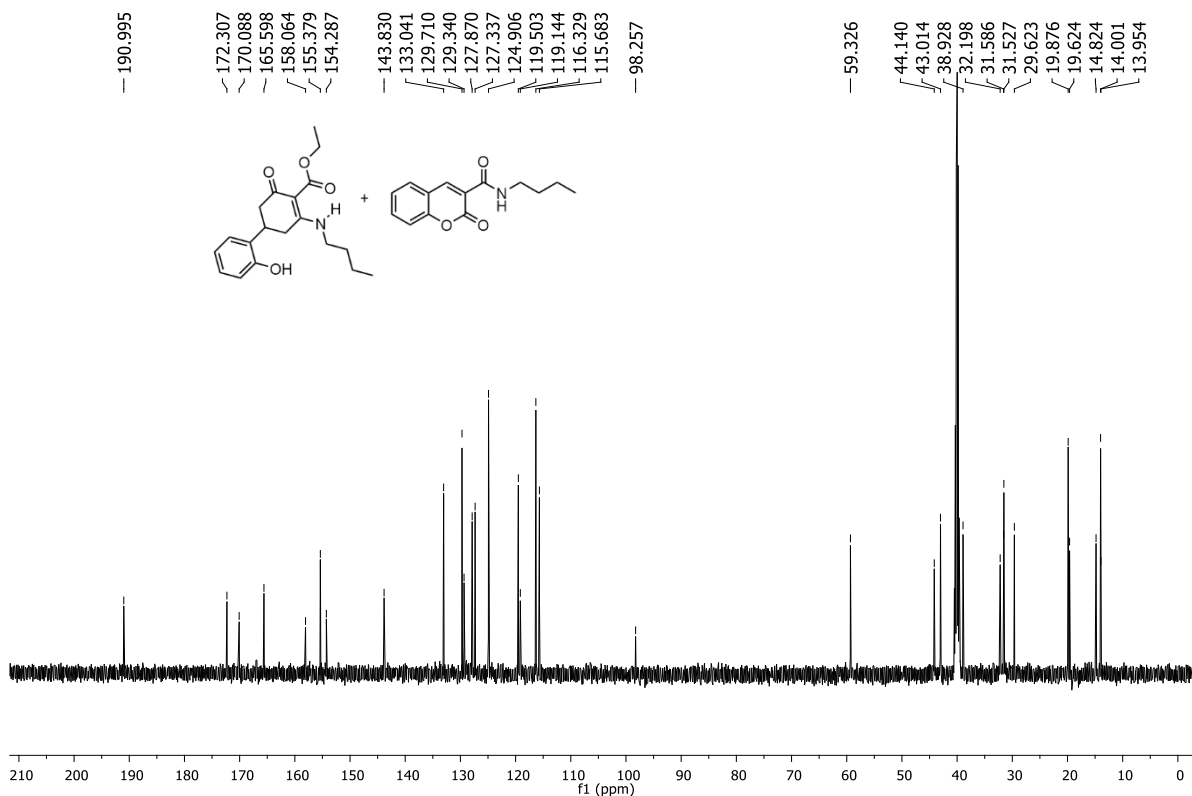
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160b**, **161a**



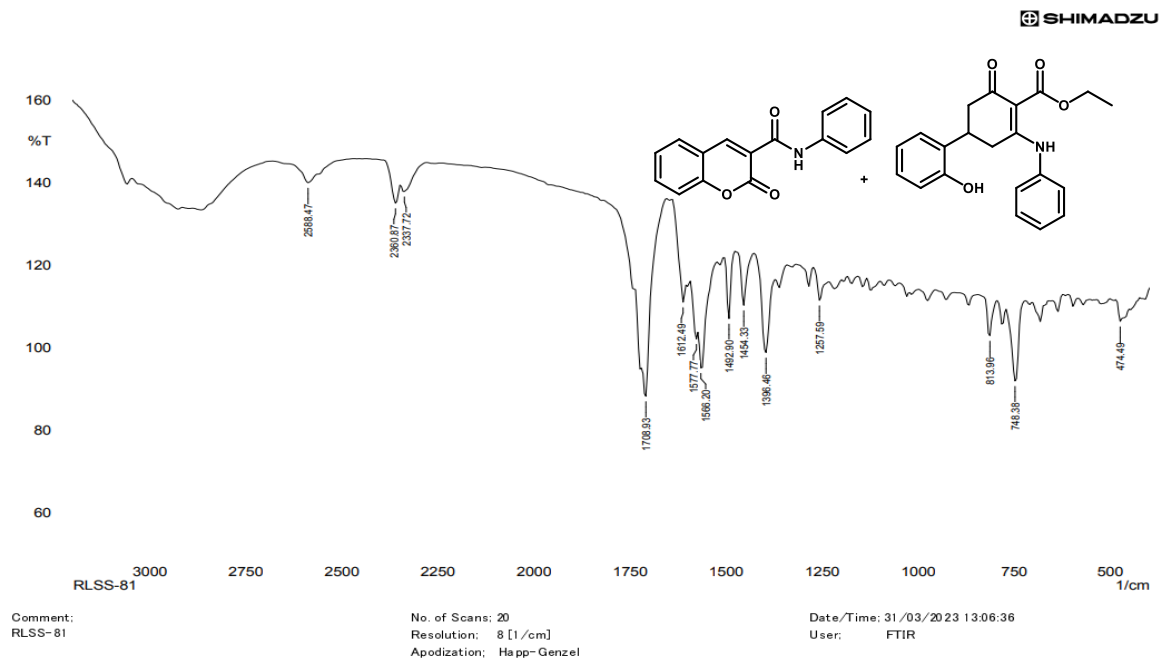
Expansão do espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) de **160b,161a**



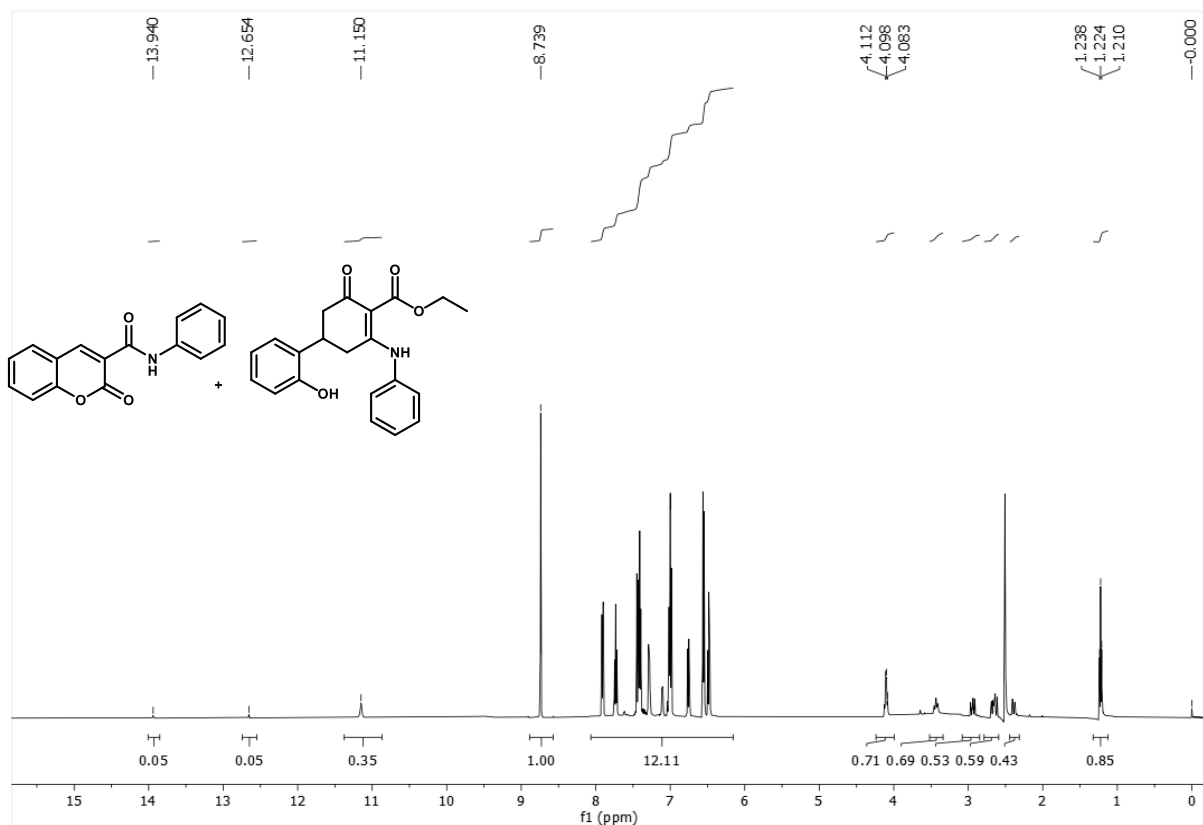
Expansão do espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) de **160,161a**



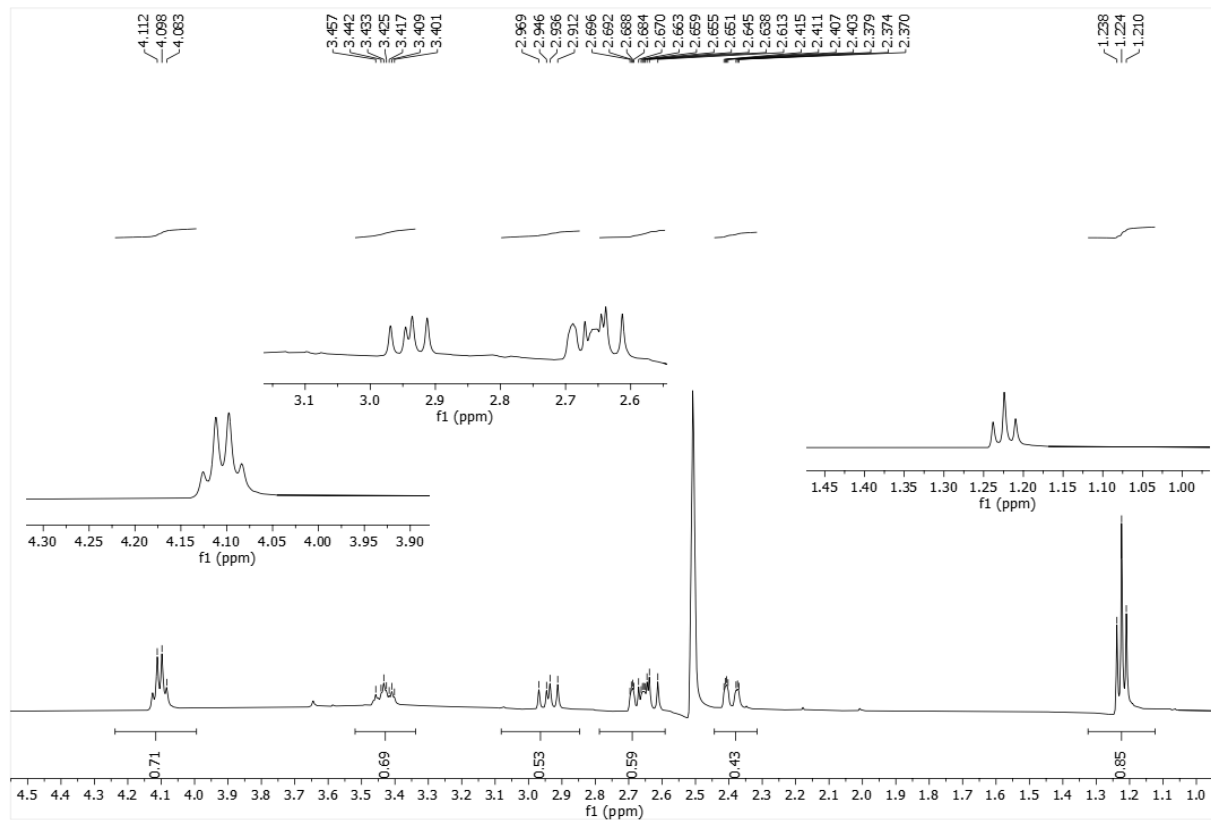
Espectro de RMN ¹³C (124 MHz, DMSO-d₆) de **160b**, **161a**



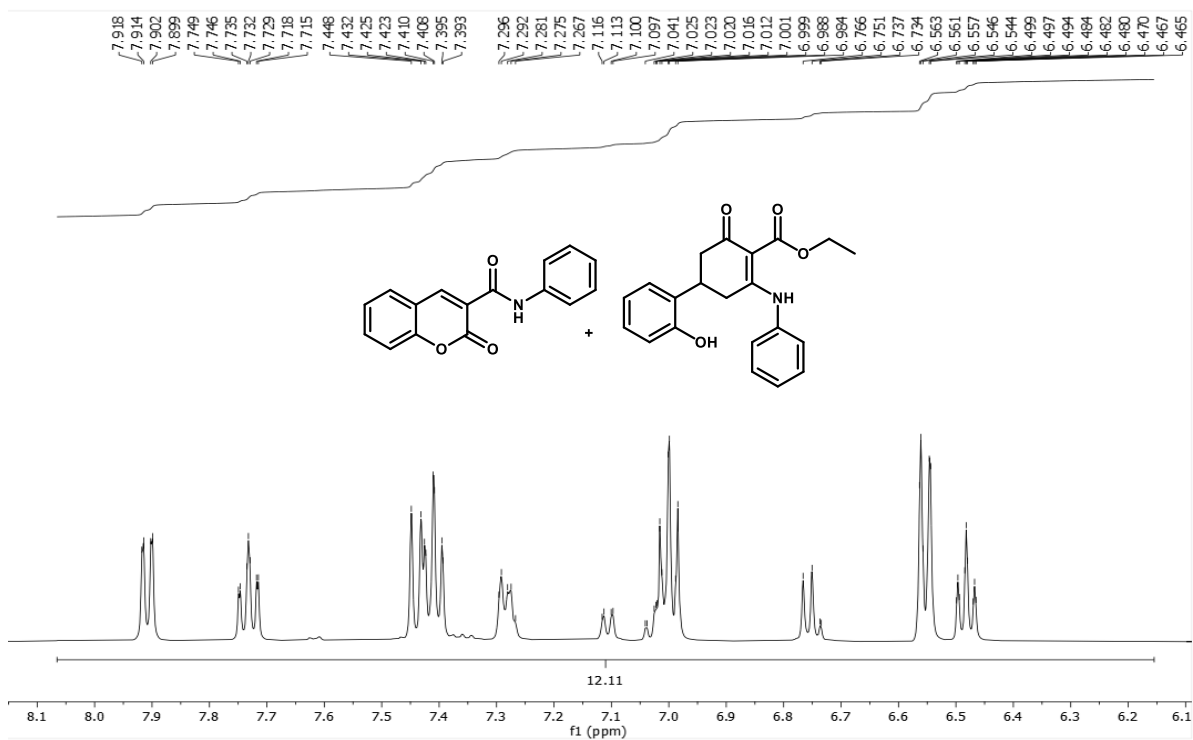
Espectro Infravermelho (KBr) **160c**, **161b**



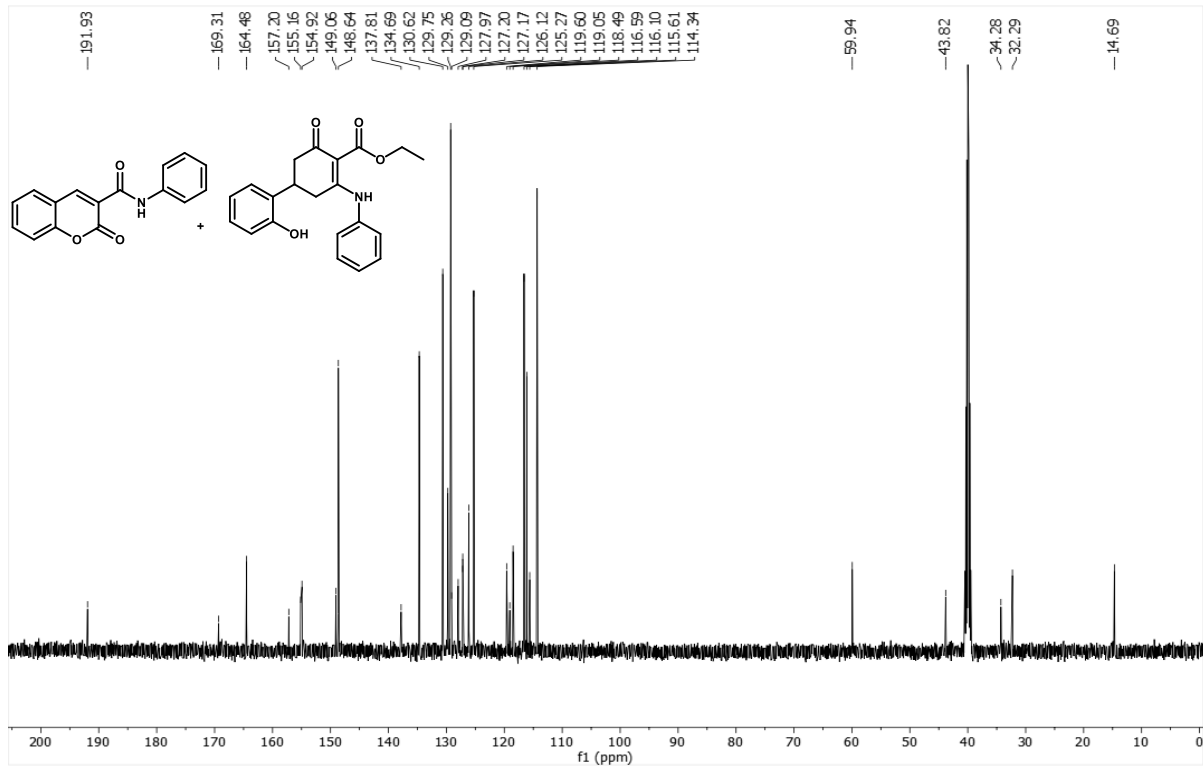
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160c**, **161b**



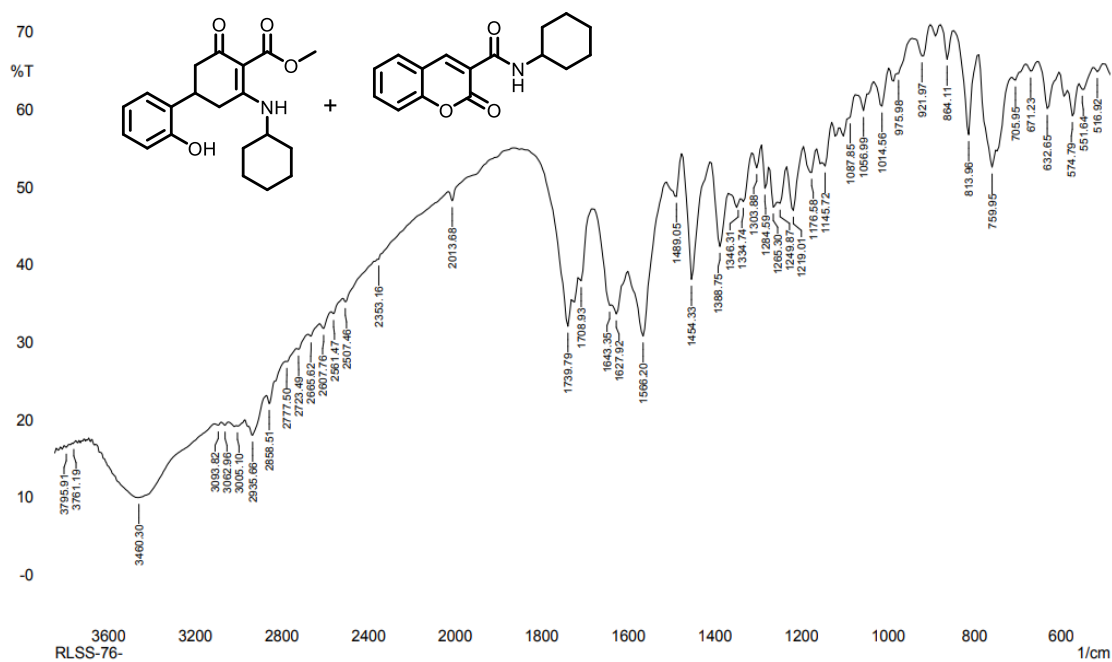
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160c**, **161b**



Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160c,161b**



Espectro RMN ^{13}C (124 MHz, DMSO- d_6) de **160c, 161b**

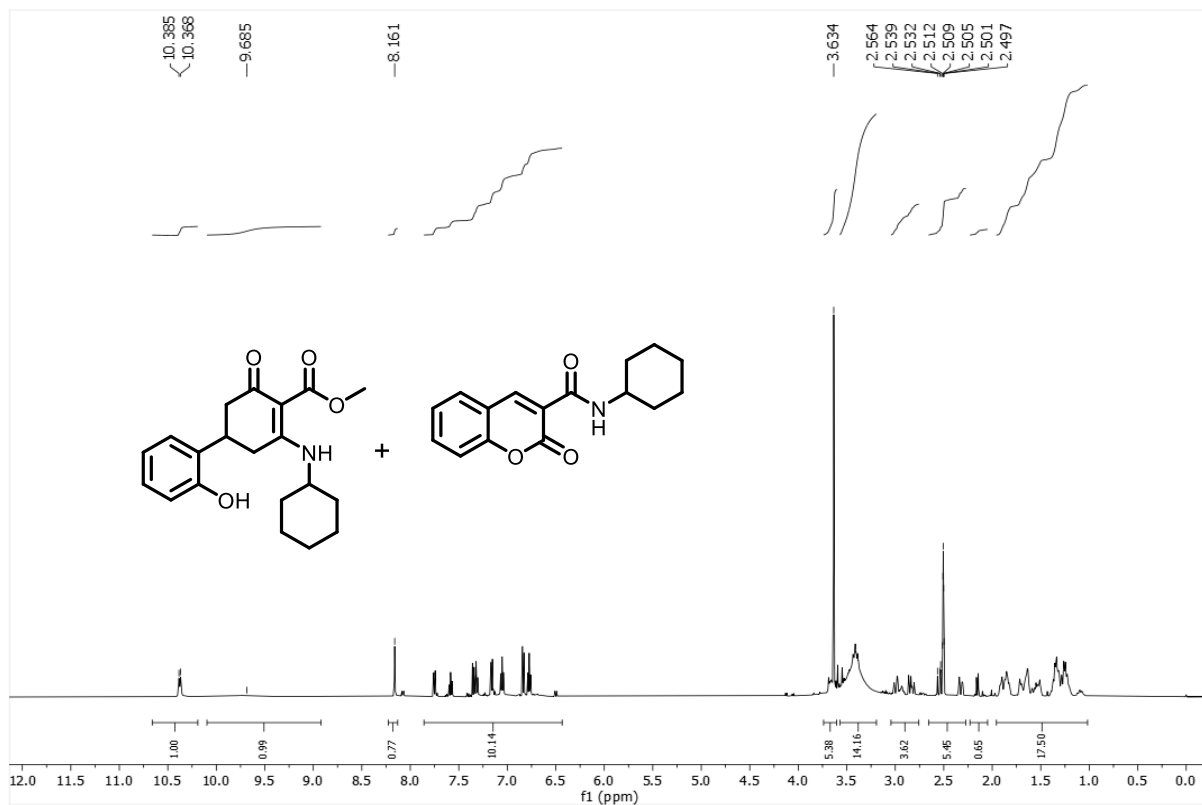


Comment:
RLSS-76-

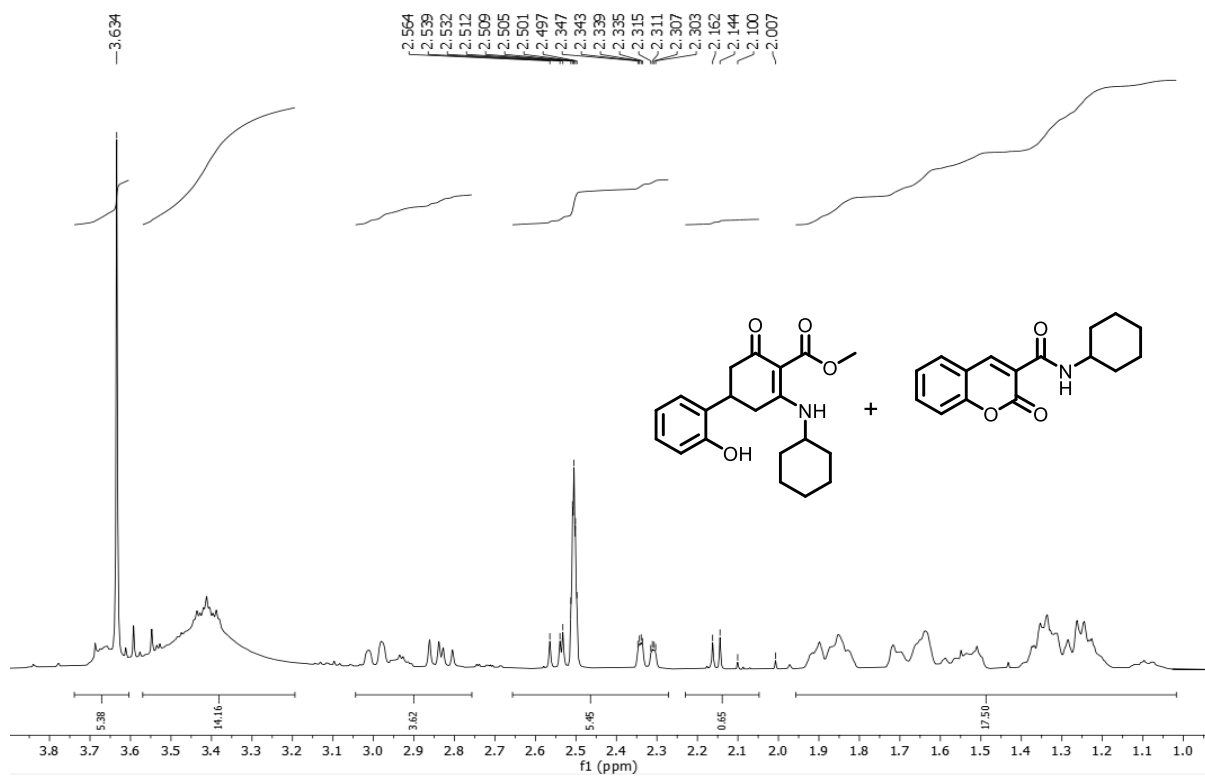
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 20/07/2022 14:08:20
User: FTIR

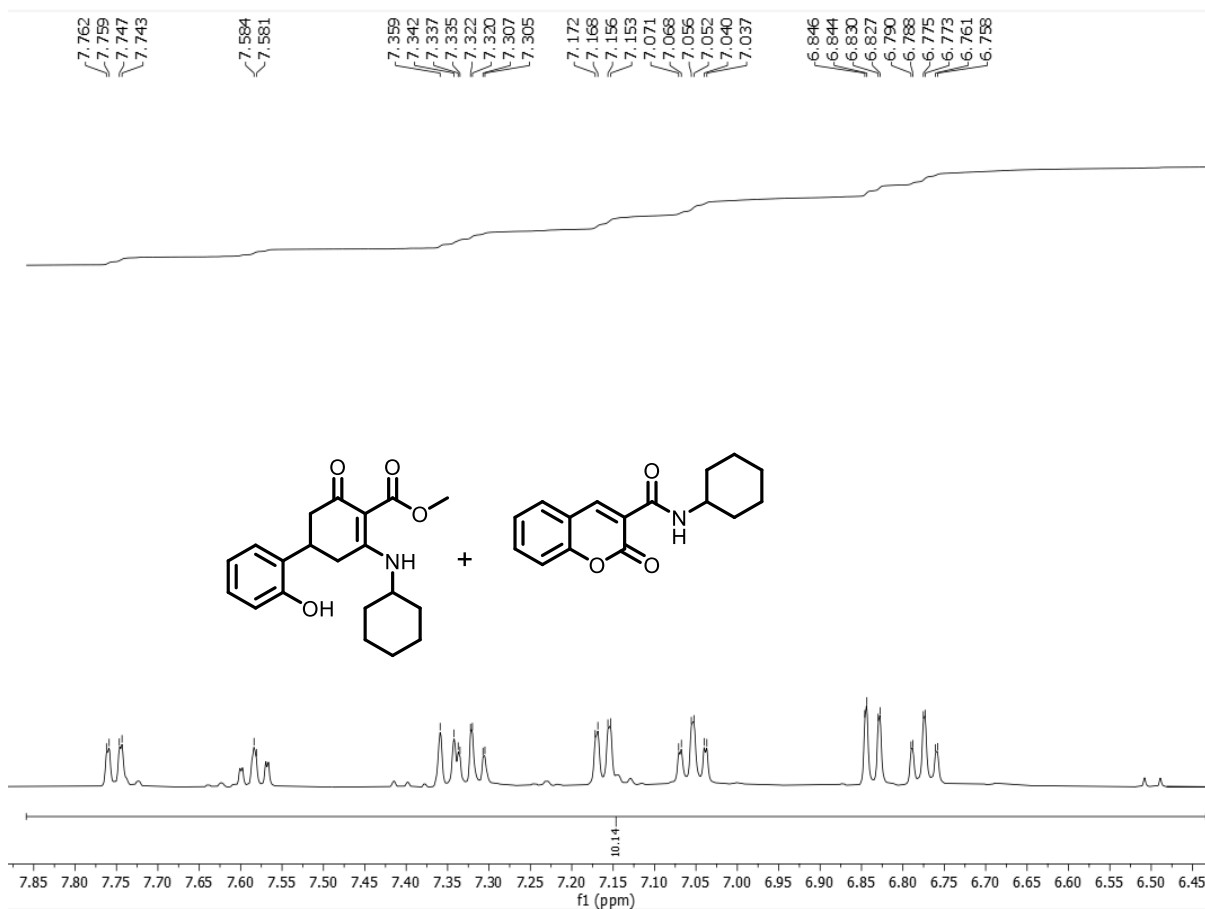
Espectro Infravermelho (KBr) 160d, 161c



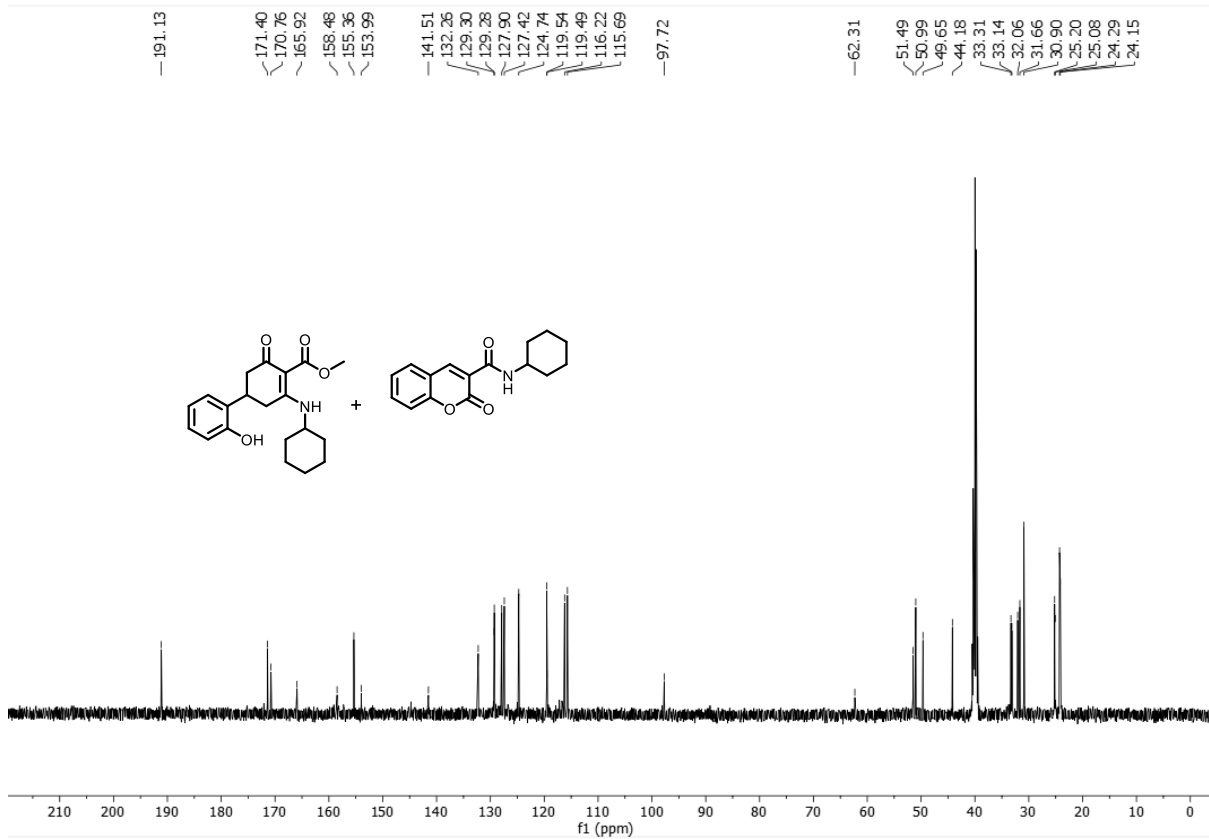
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) de 160d, 161c



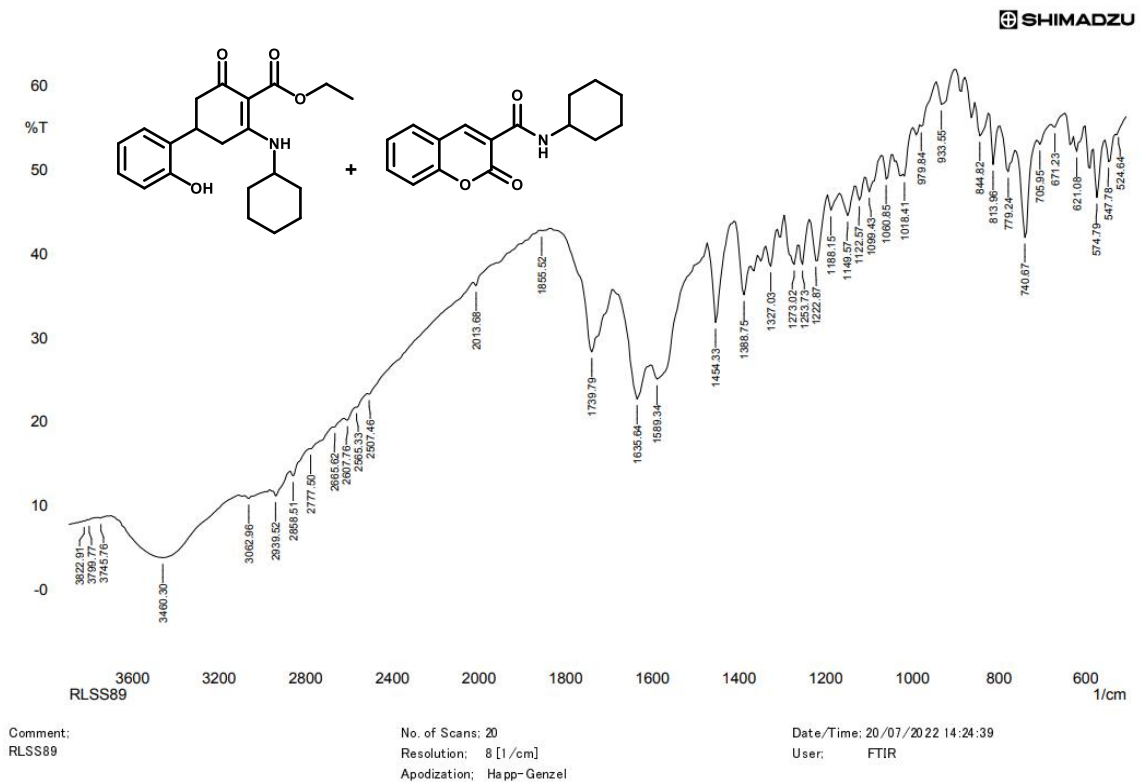
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160d,161c**



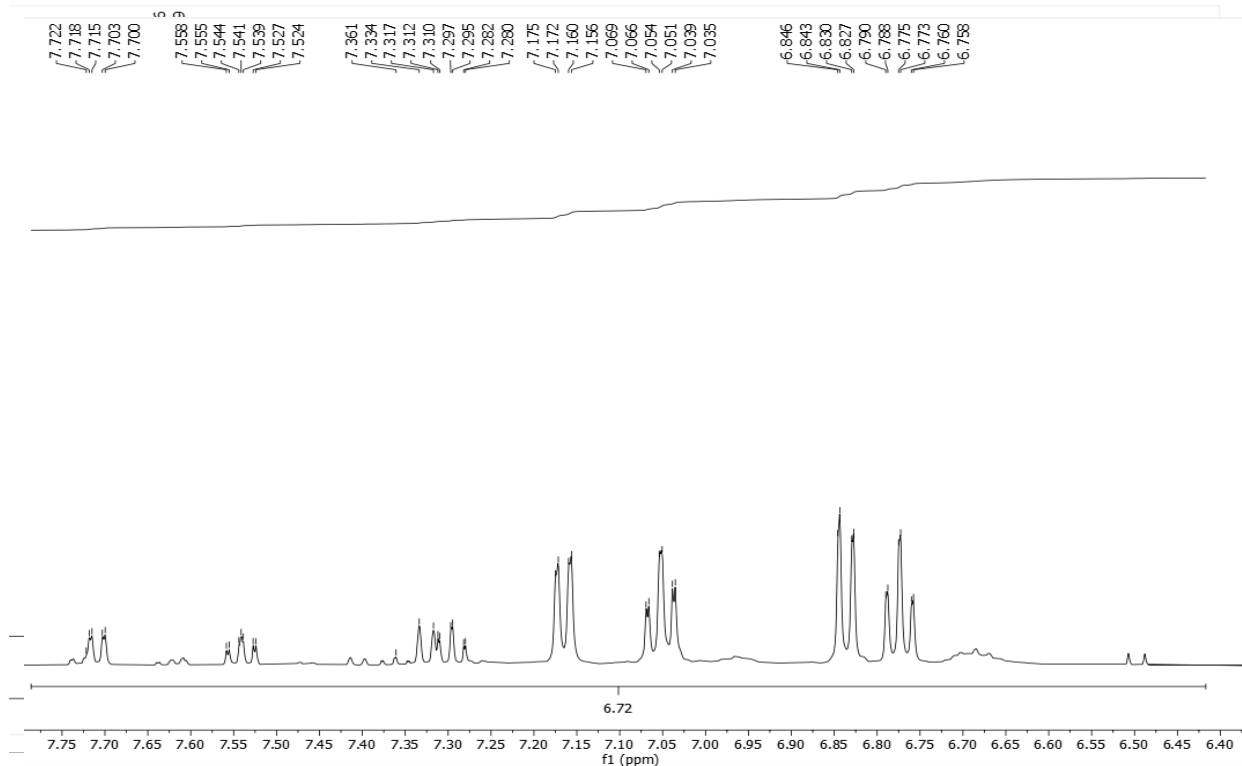
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160d,161c**



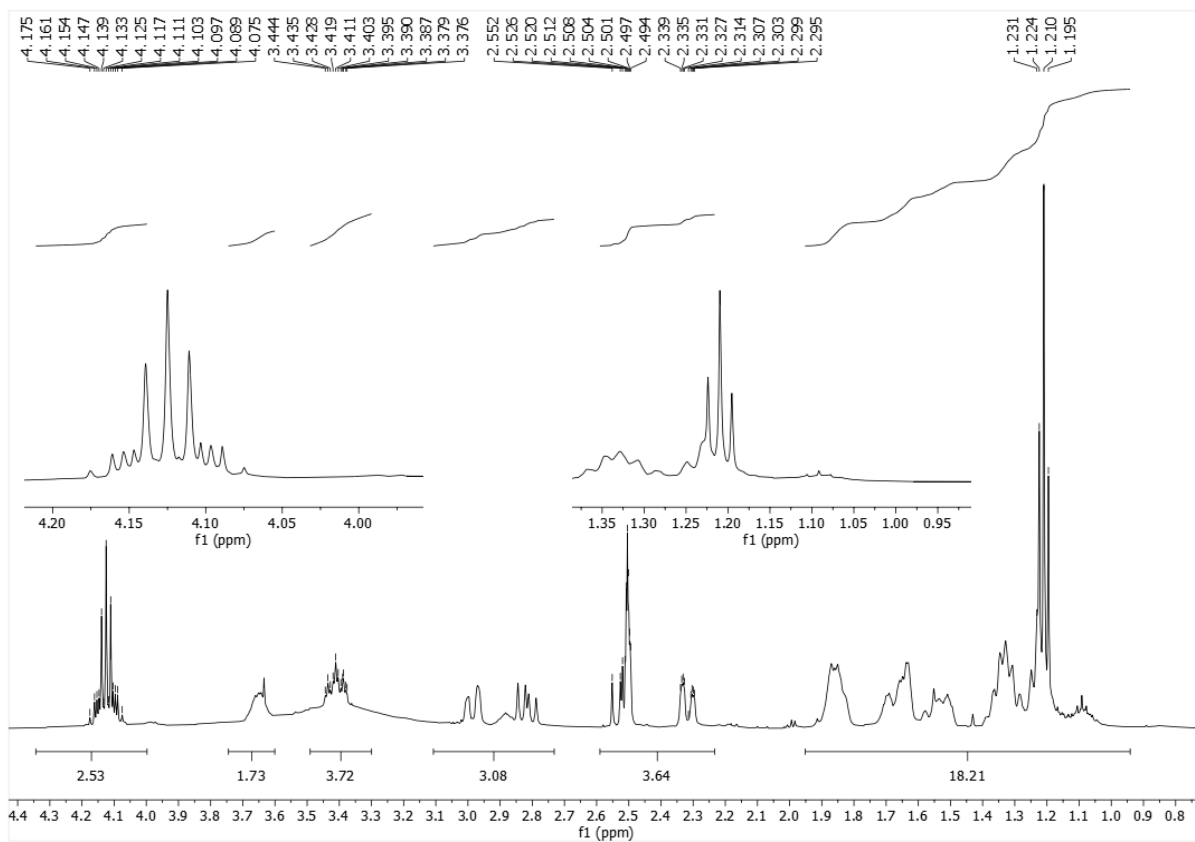
Espectro de RMN ^{13}C (124 MHz, DMSO- d_6) de **160d**, **161c**



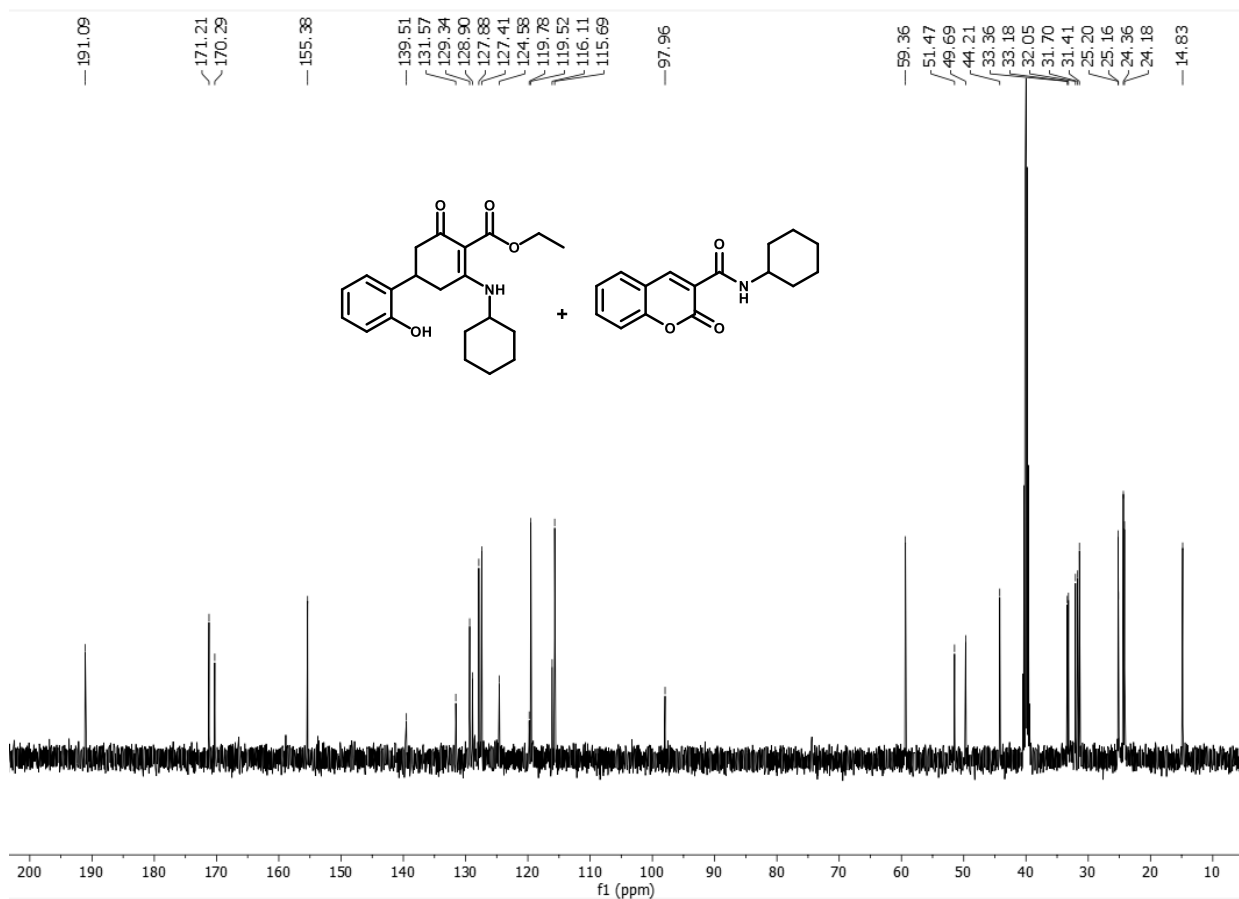
Espectro Infravermelho (KBr) **1e**, **161c**



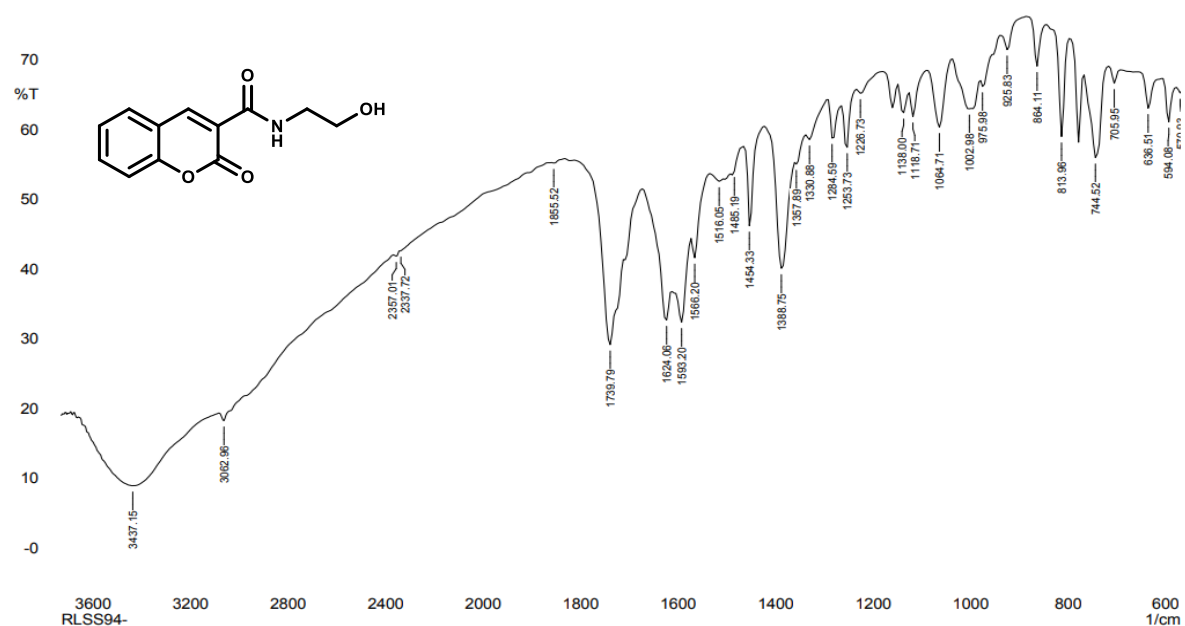
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160e**, **161c**



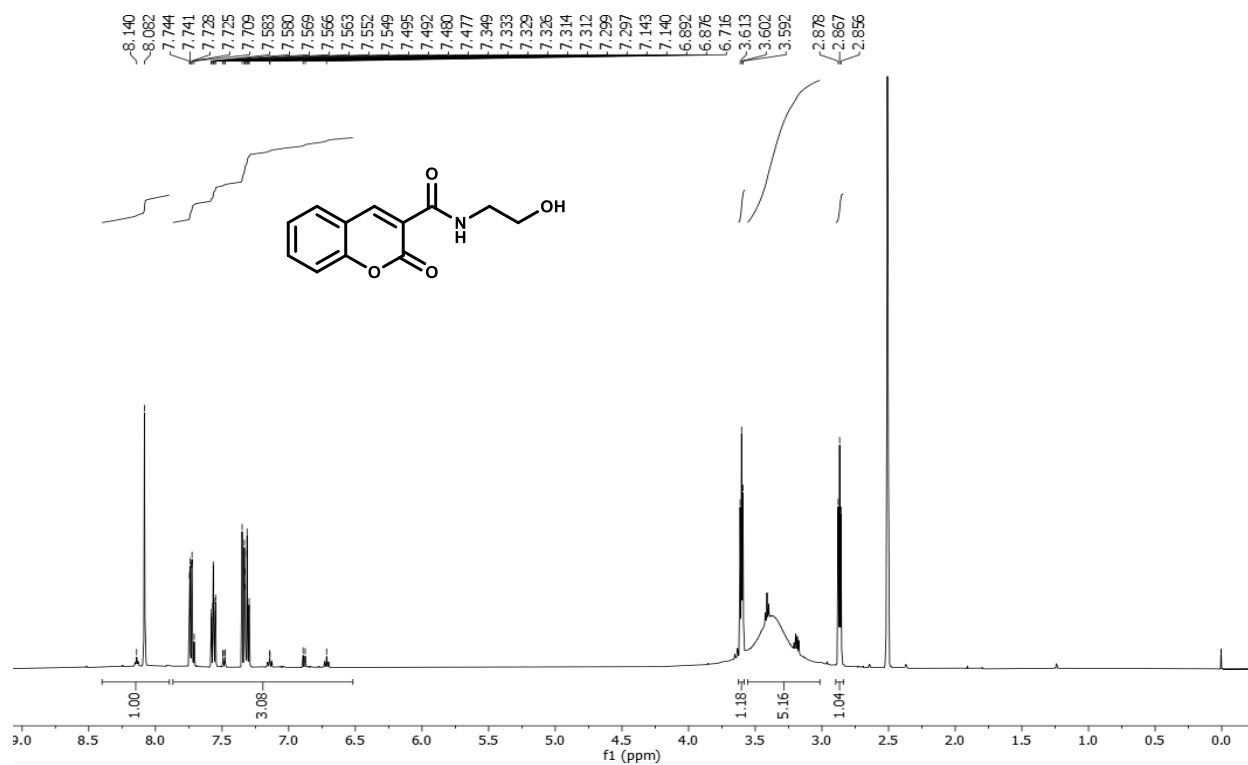
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160e**, **161c**

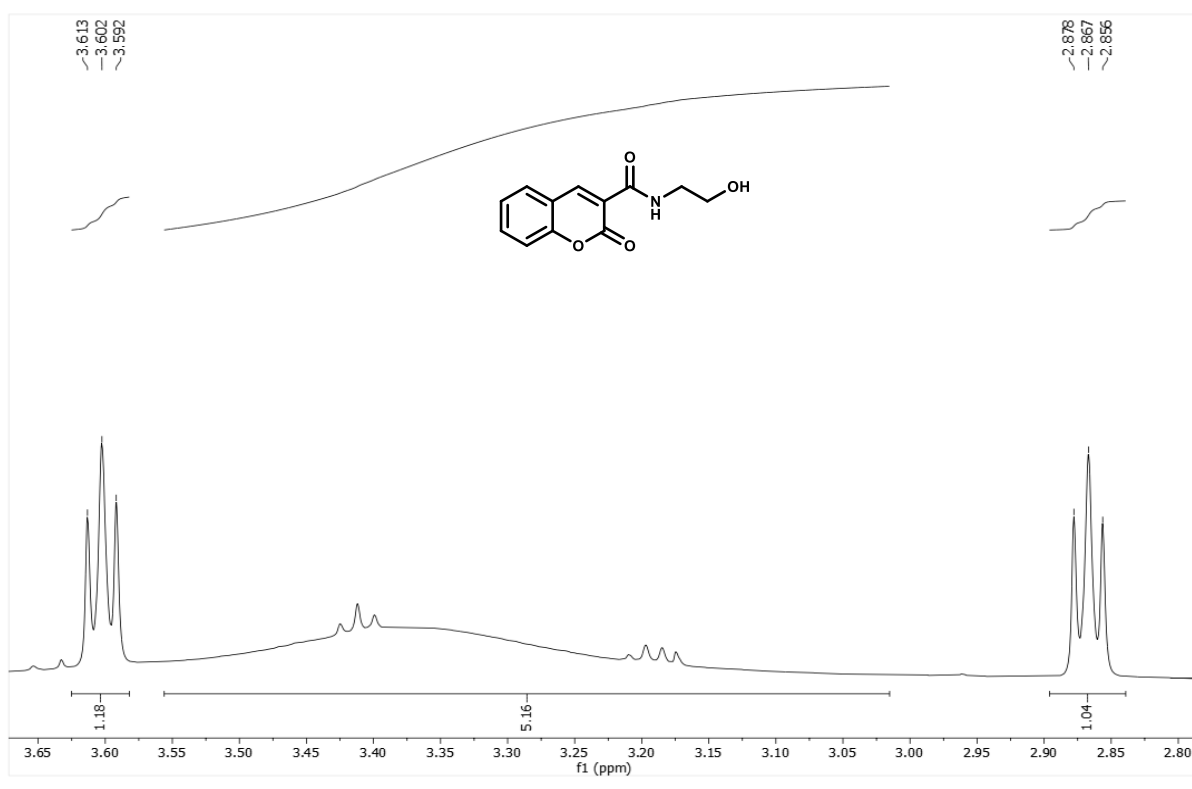


Espectro de RMN ^{13}C (124 MHz, DMSO- d_6) de **160e**, **161c**

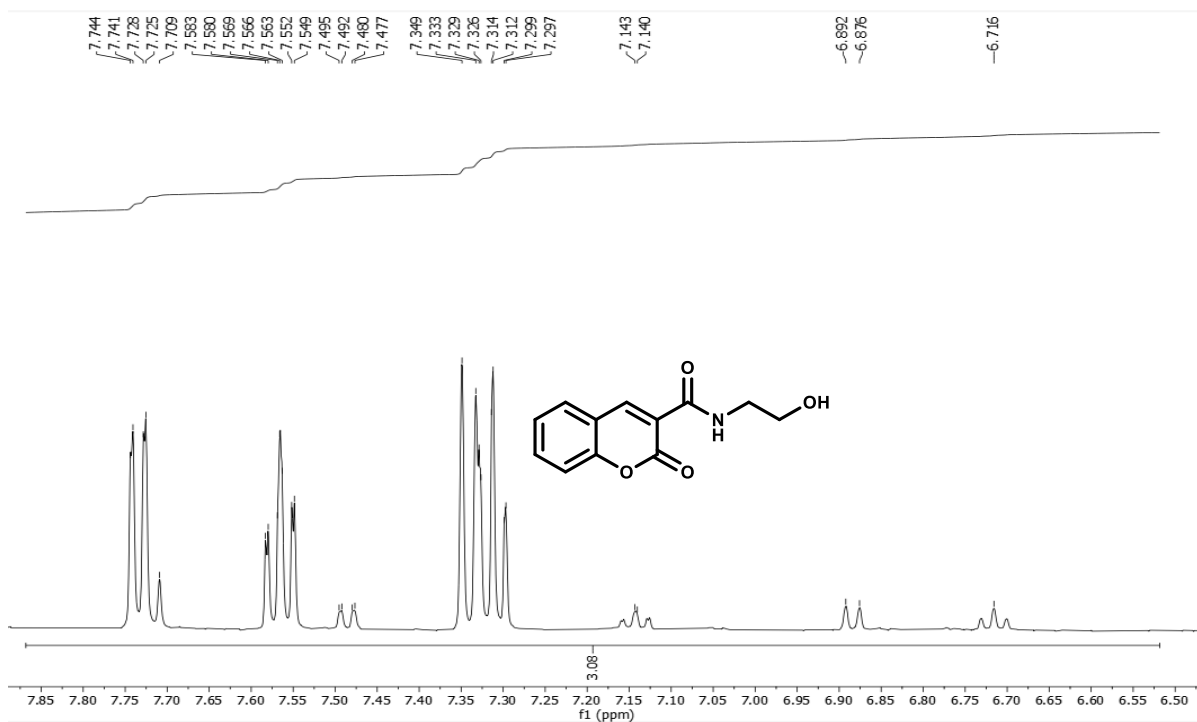


Espectro Infravermelho (KBr) 161d

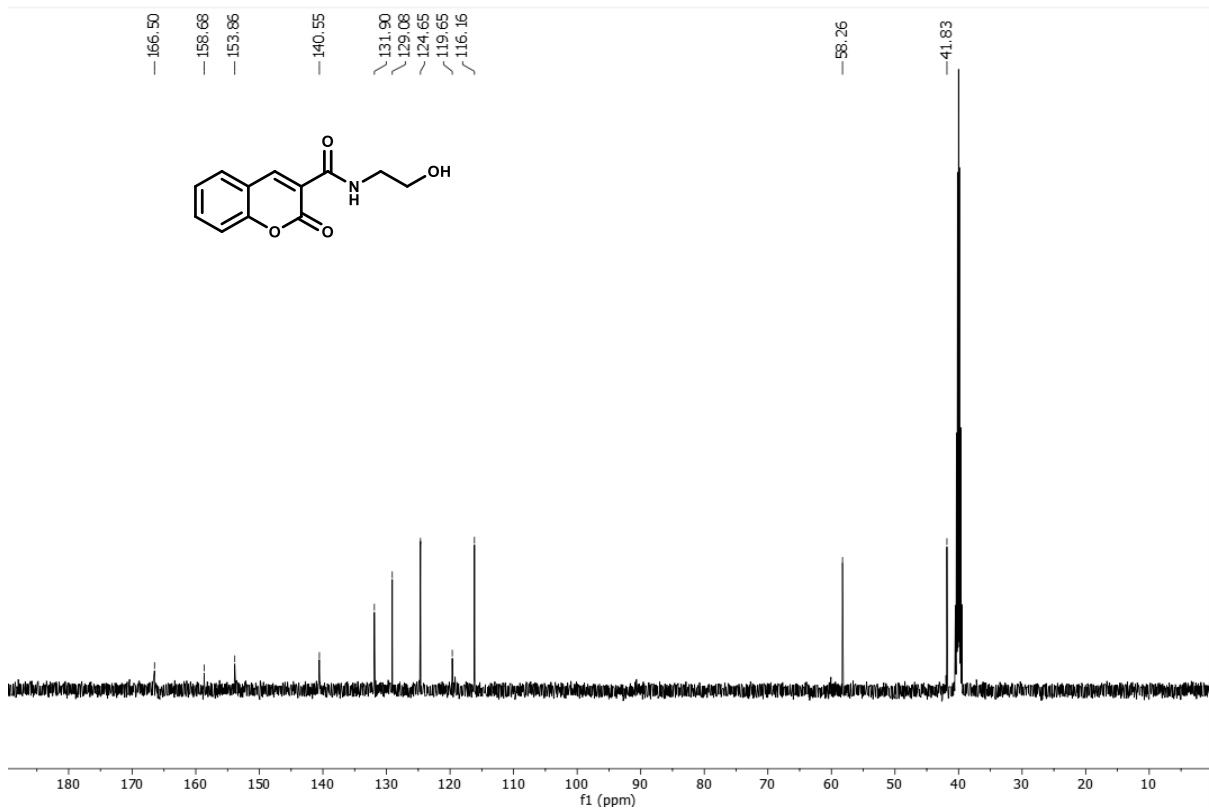
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) de 161d



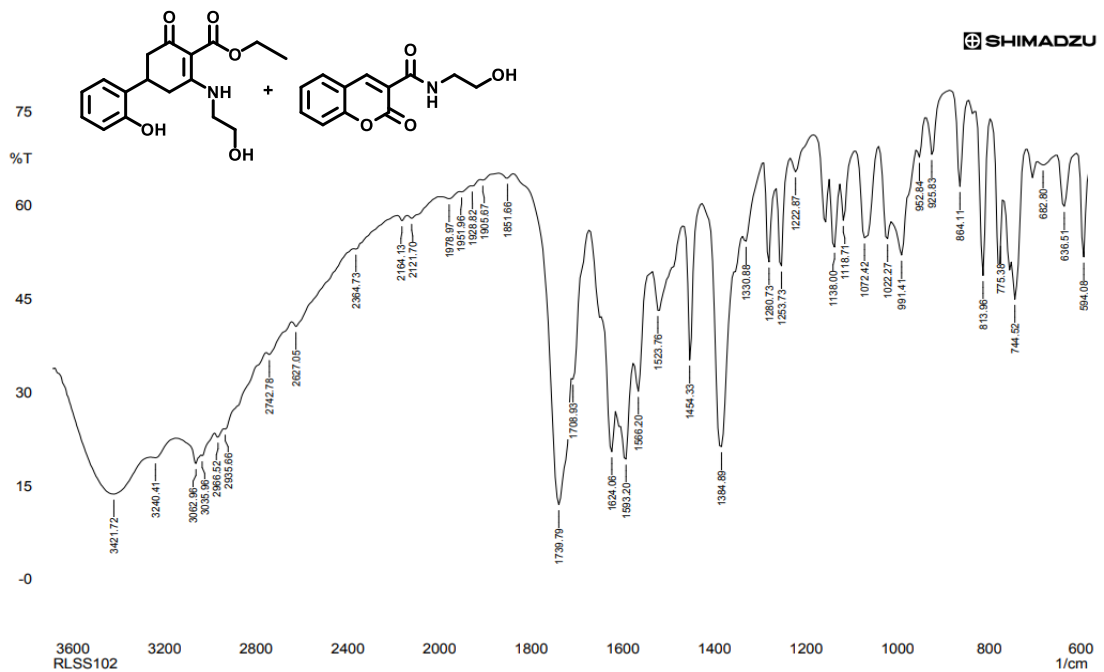
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **161d**



Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **161d**



Espectro de RMN ¹³C (124 MHz, DMSO-d₆) de **161d**

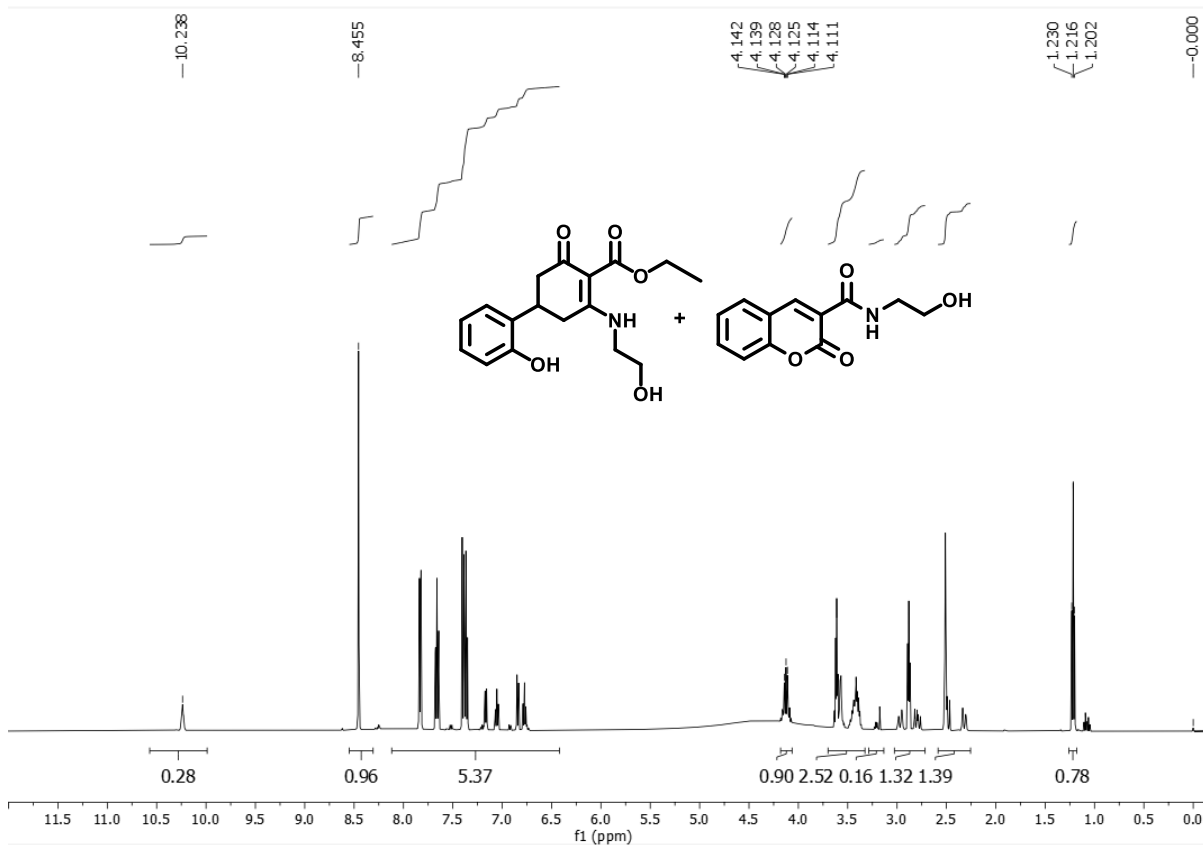


Comment:
RLSS102

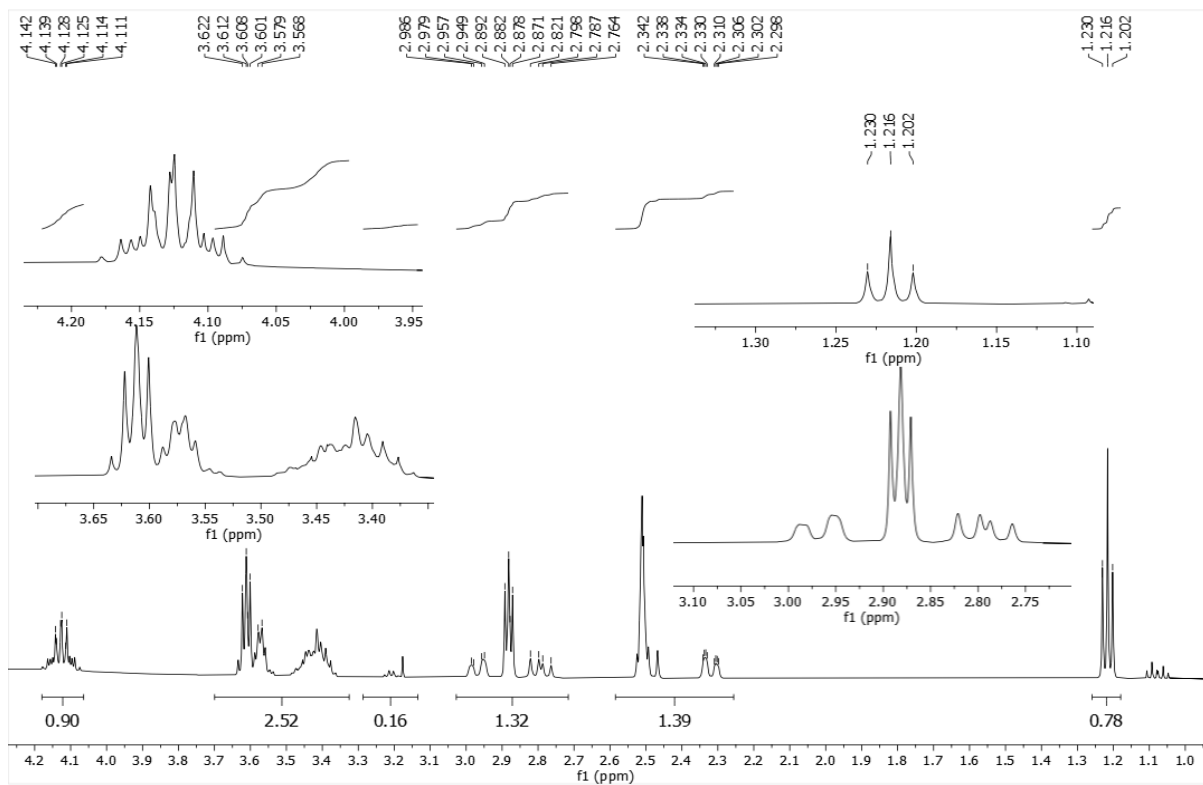
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 20/07/2022 16:15:17
User: FTIR

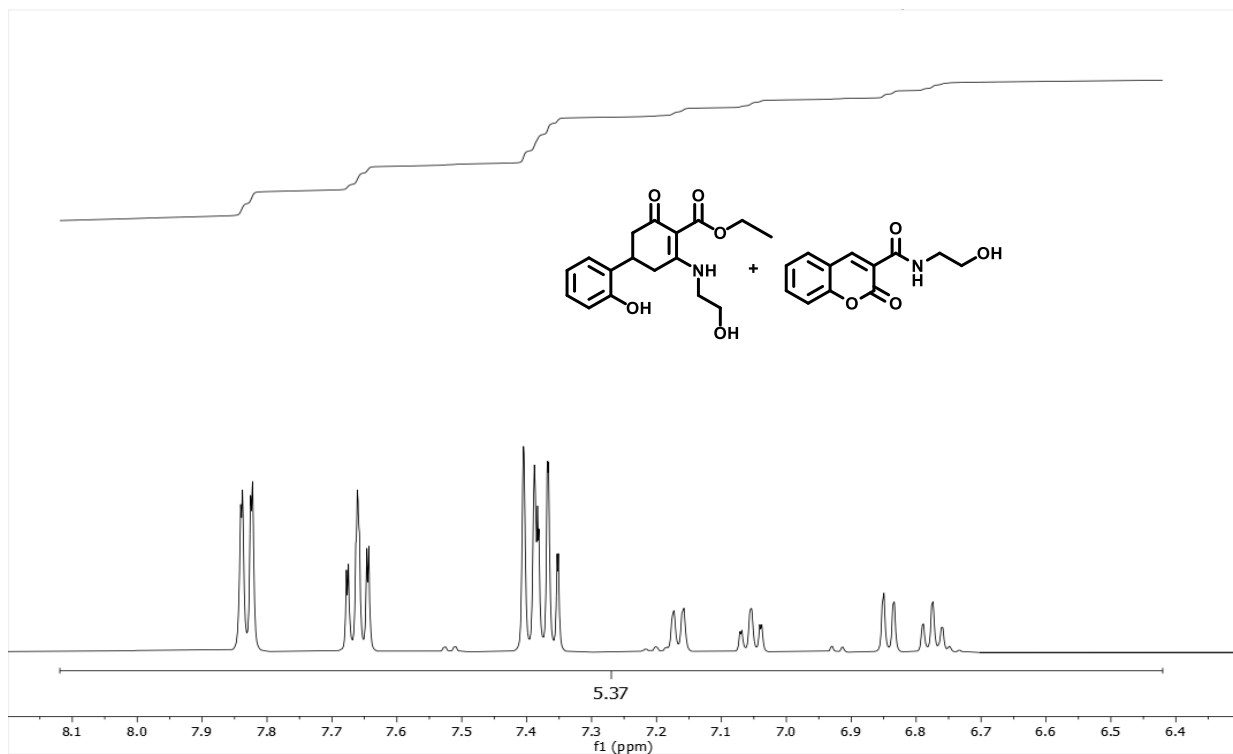
Espectro Infravermelho (KBr) **160f, 161d**



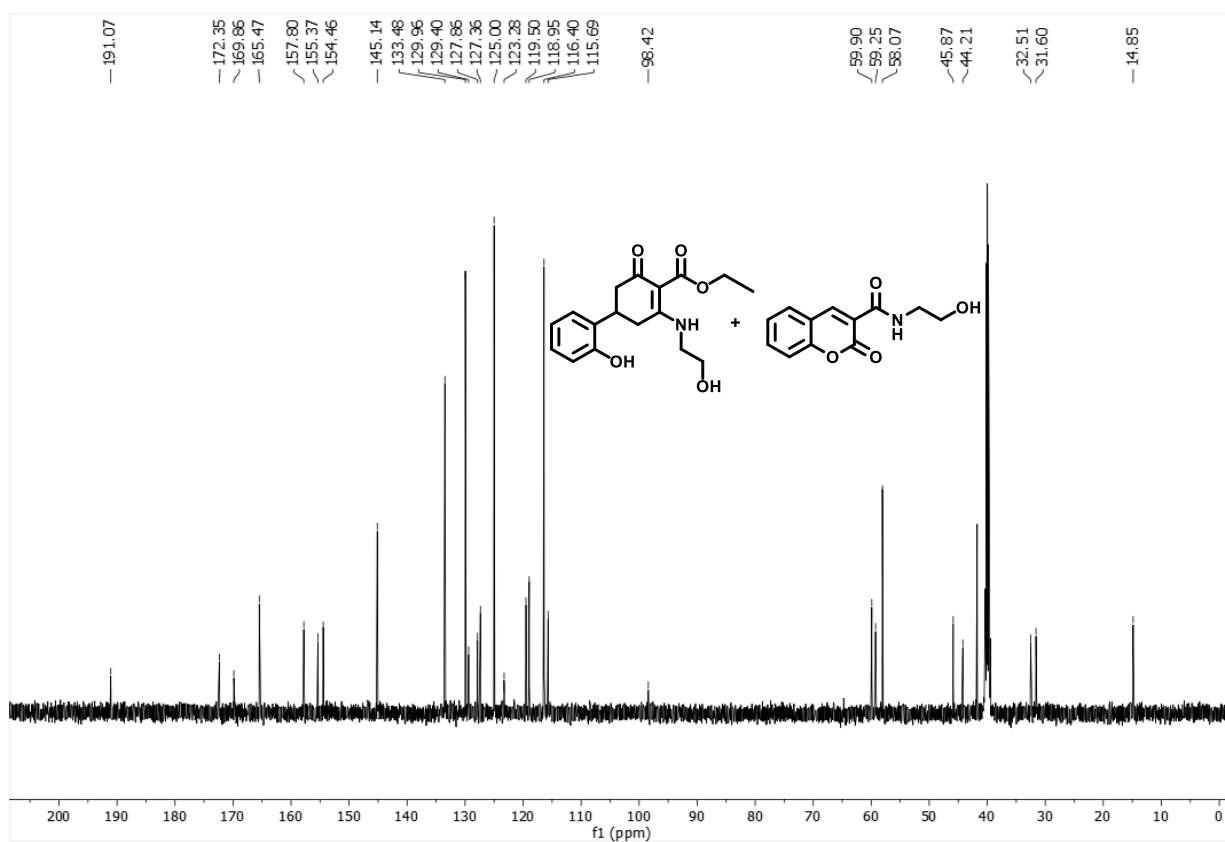
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160f**, **161d**



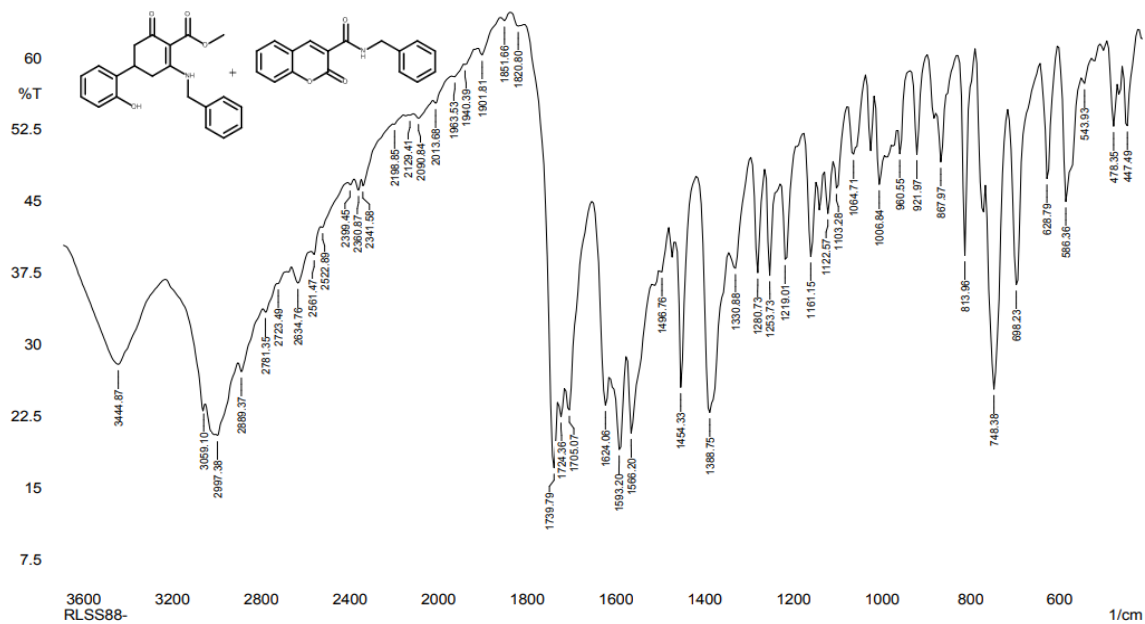
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160f**, **161d**



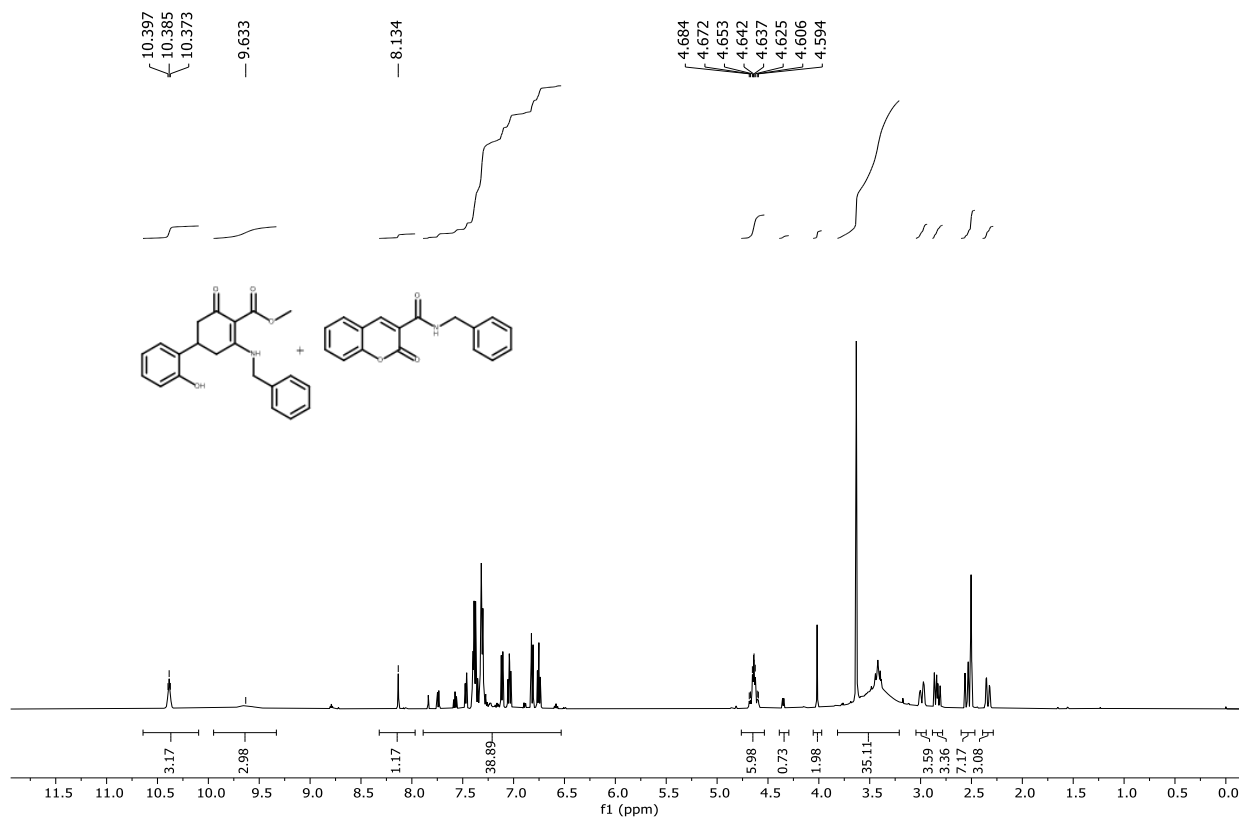
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) de **160f**, **161d**

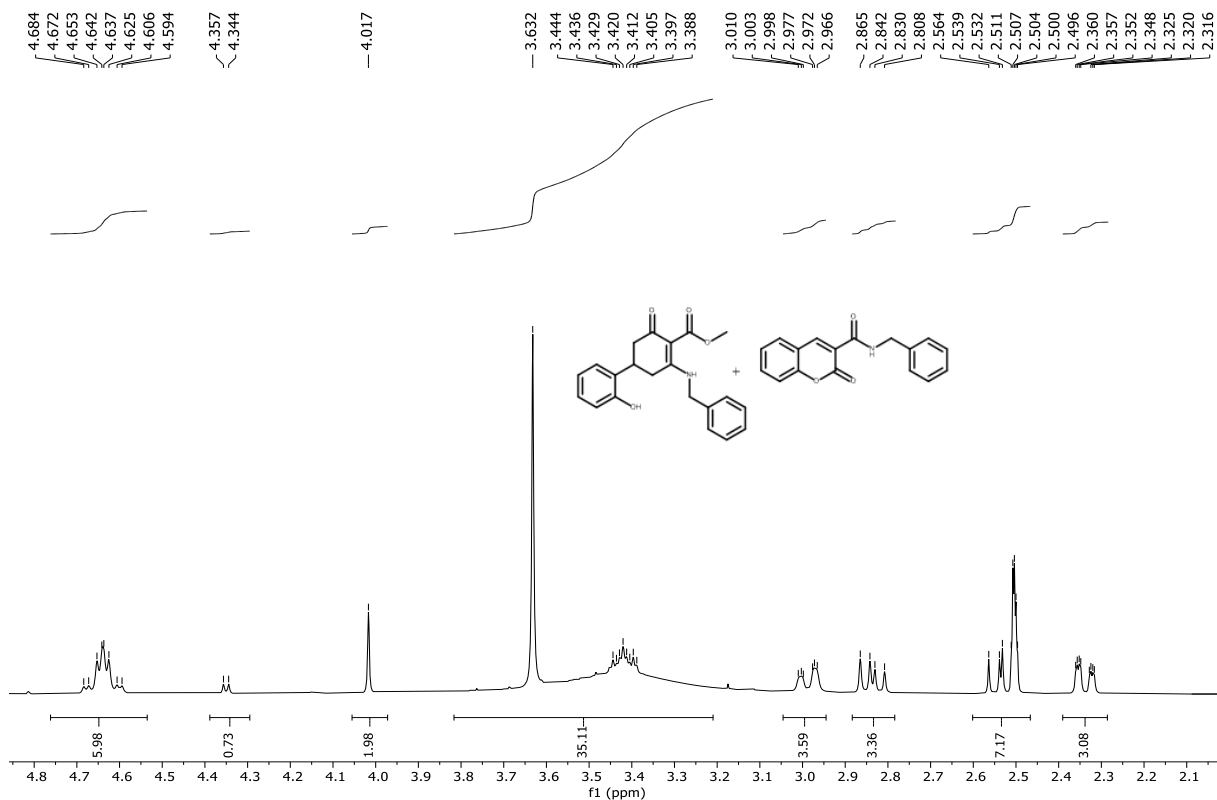


Espectro de RMN ^{13}C (124 MHz, DMSO-d_6) de **160f**, **161d**

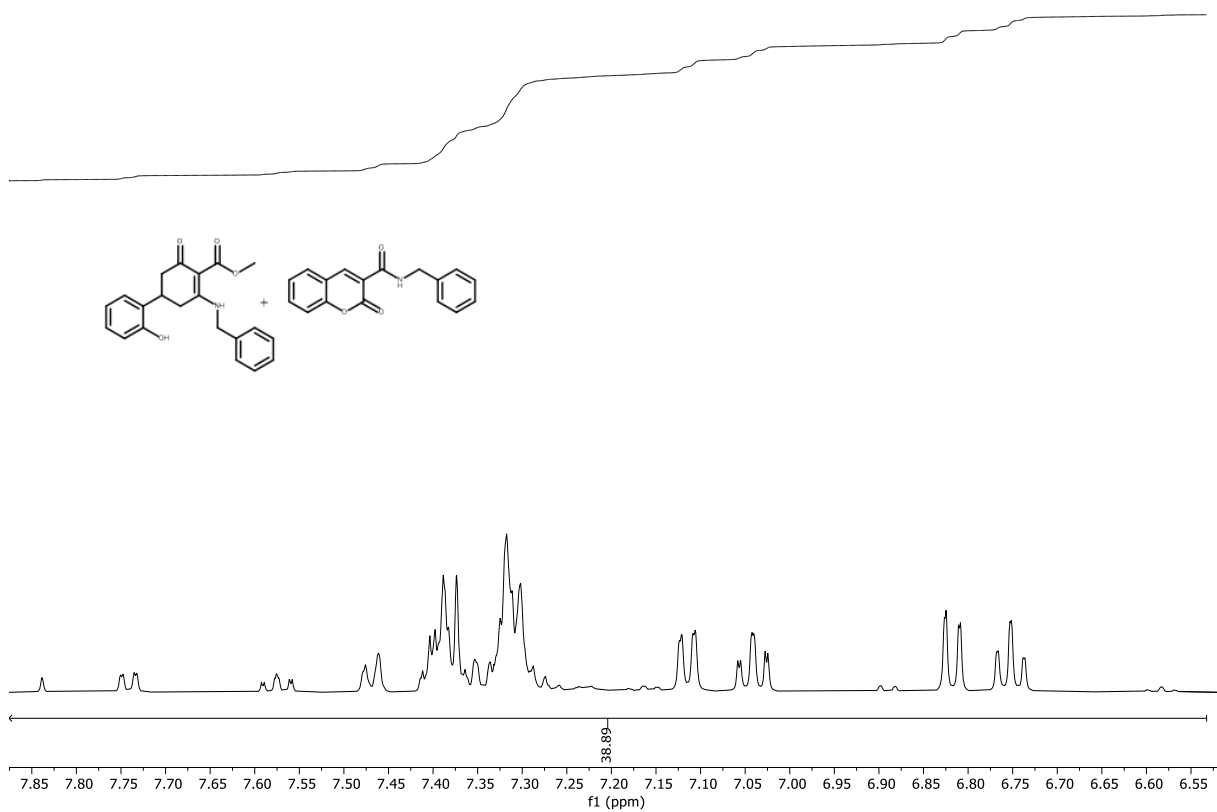


Espectro Infravermelho (KBr) 160g, 161e

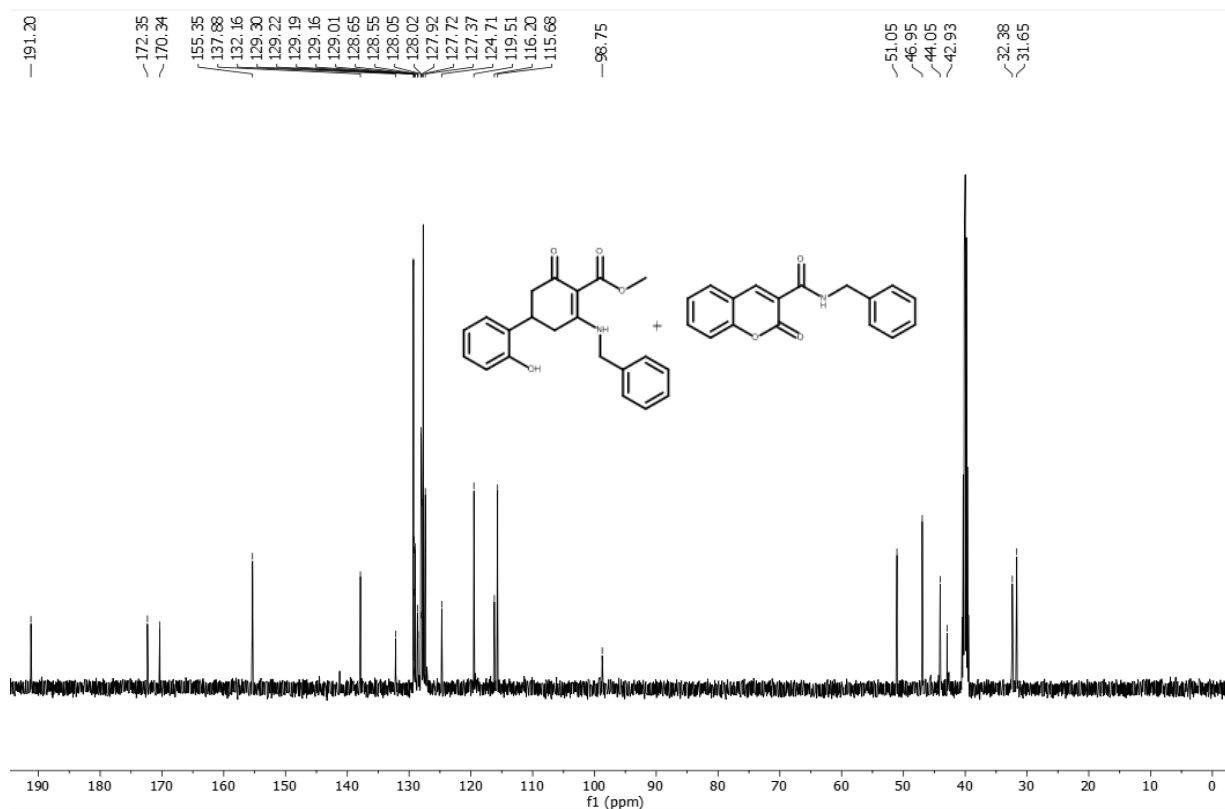




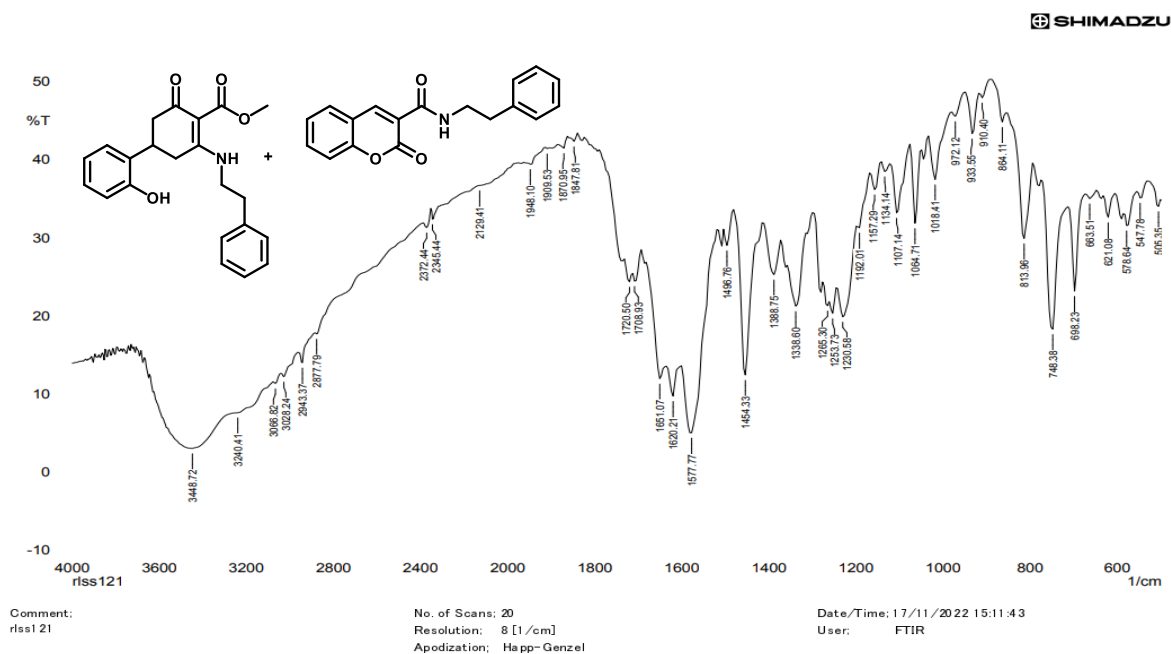
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160g**, **161e**



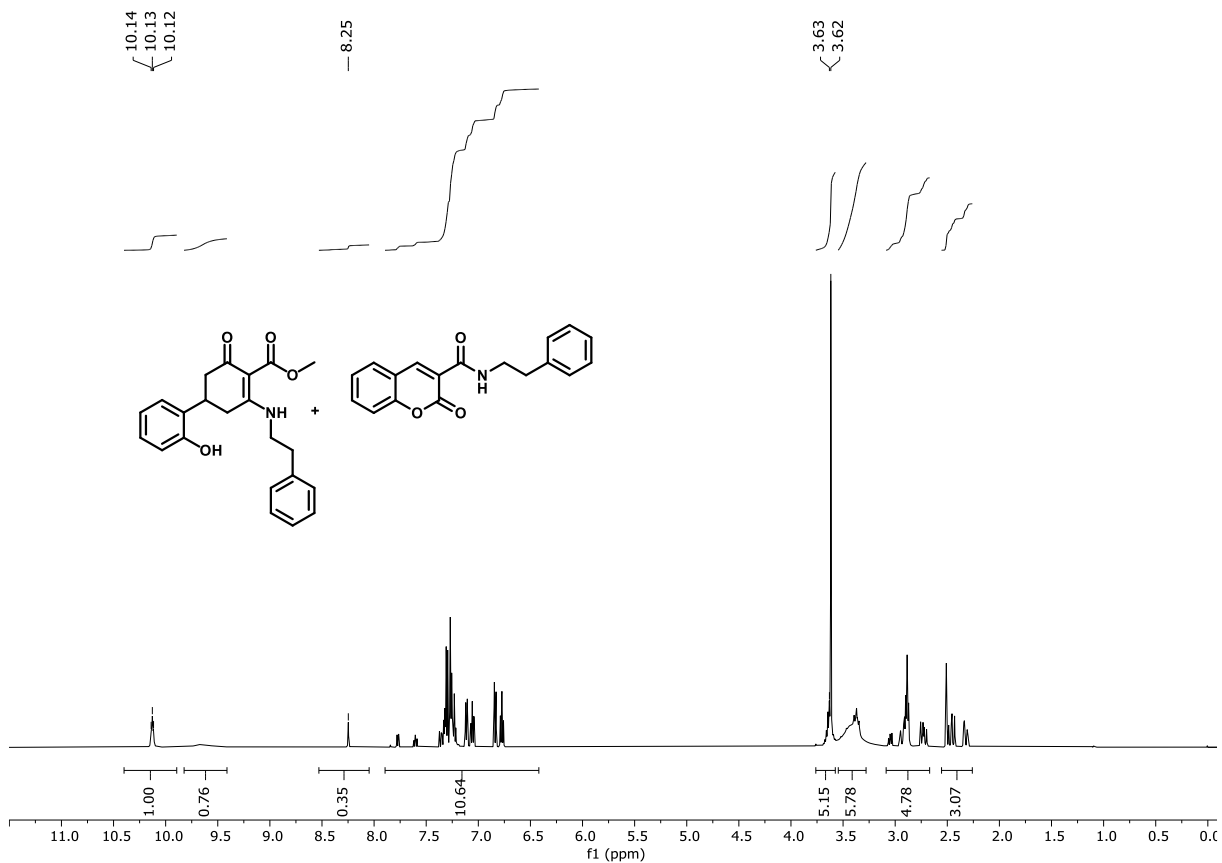
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160g**, **161e**



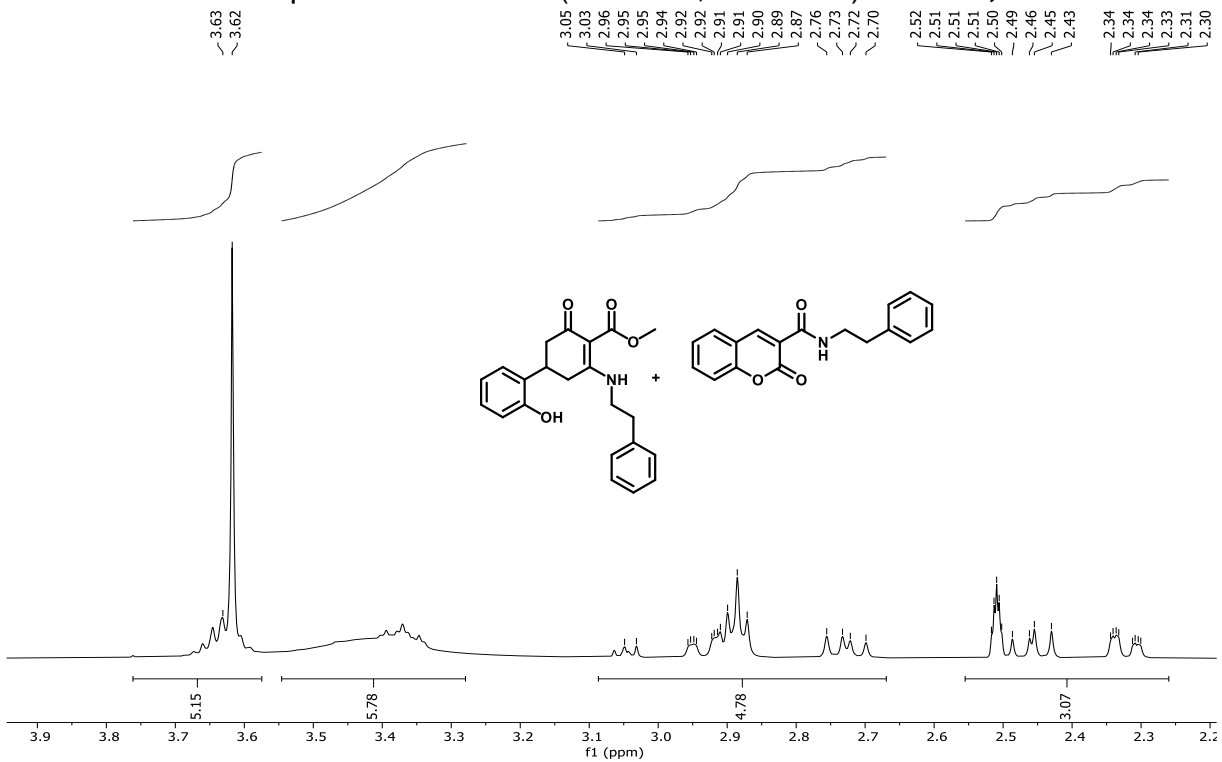
Espectro de RMN ^{13}C (124 MHz, DMSO- d_6) de **160g**, **161e**



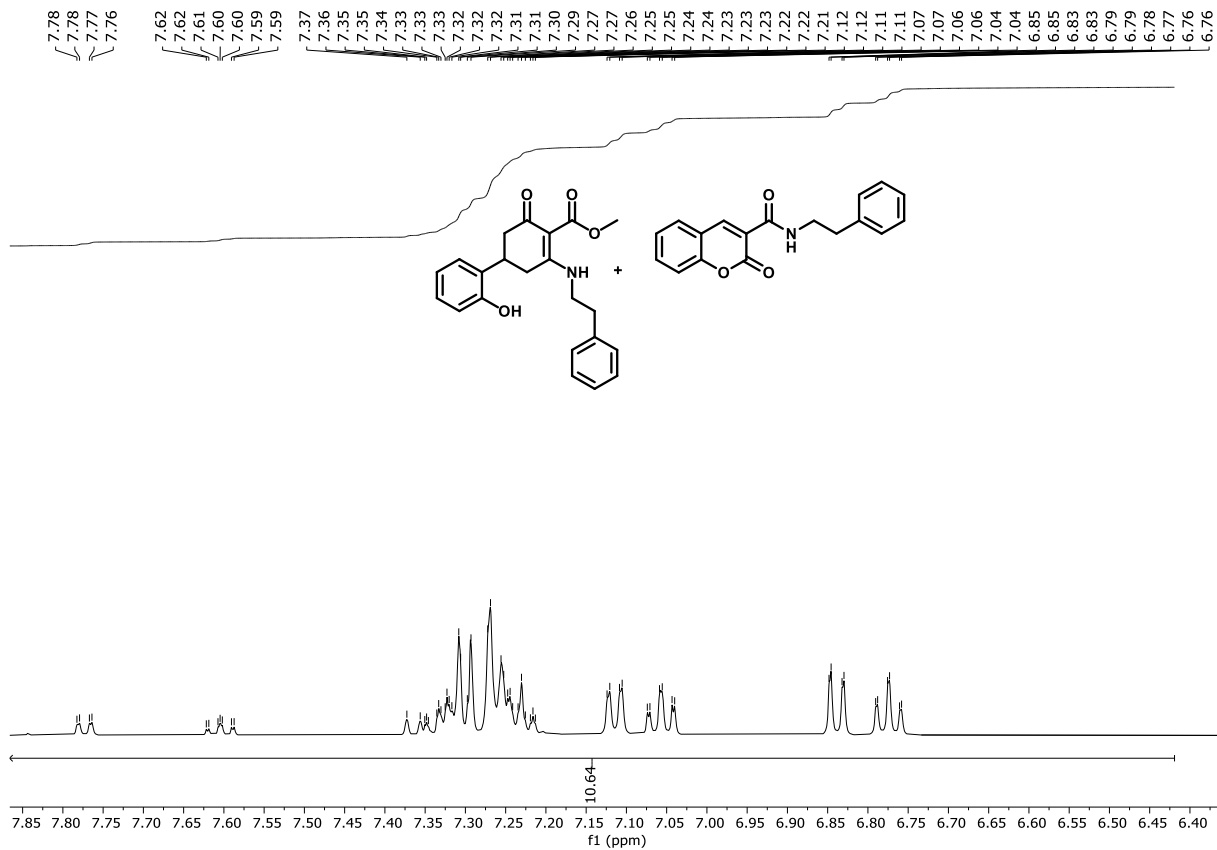
Espectro Infravermelho (KBr) **160h**, **161f**



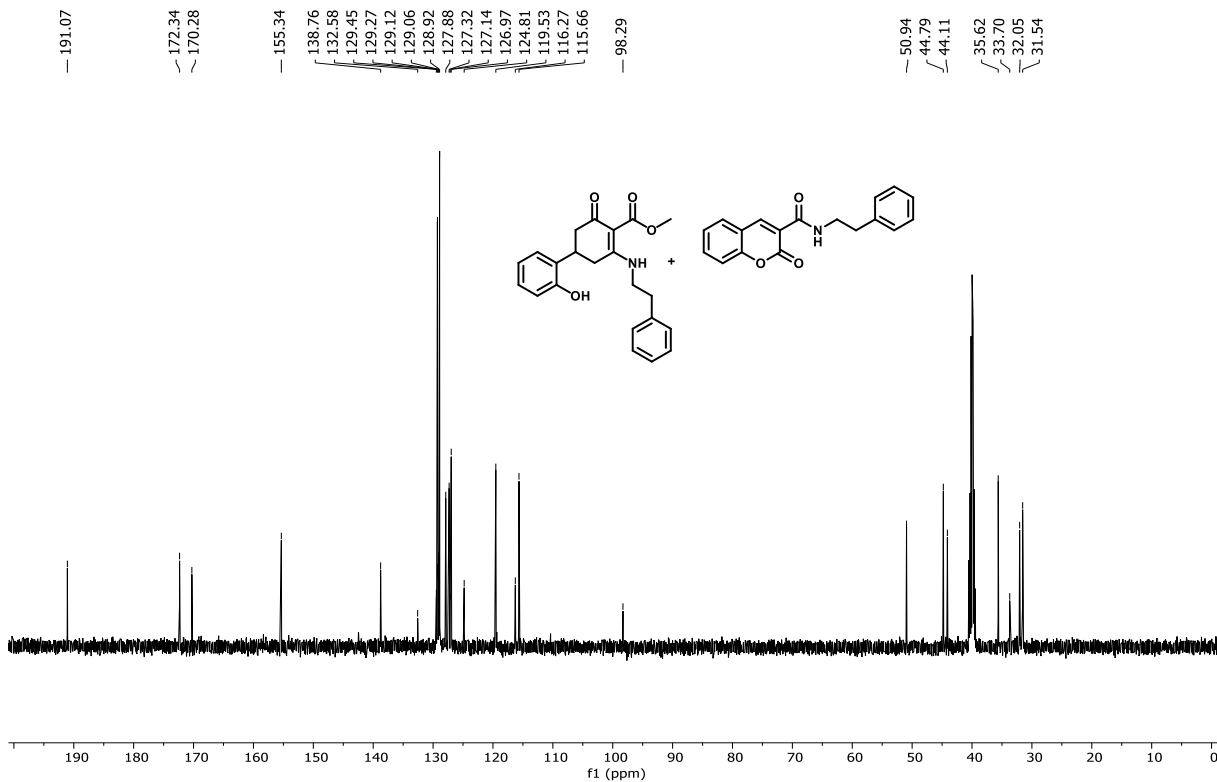
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de 160h, 161f



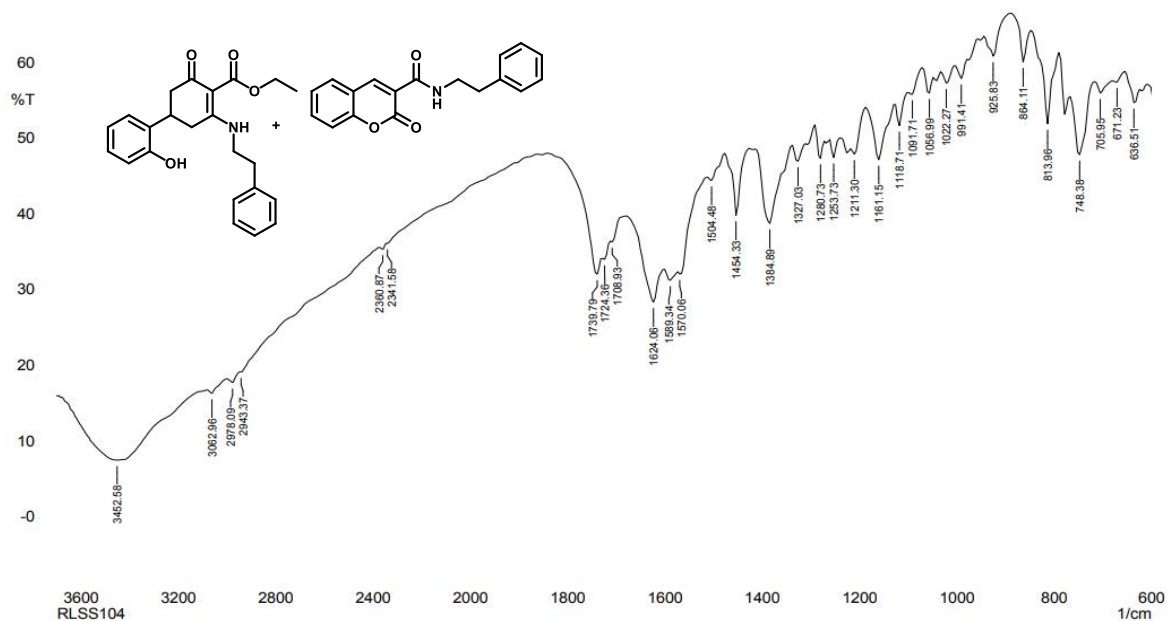
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de 160h, 161f



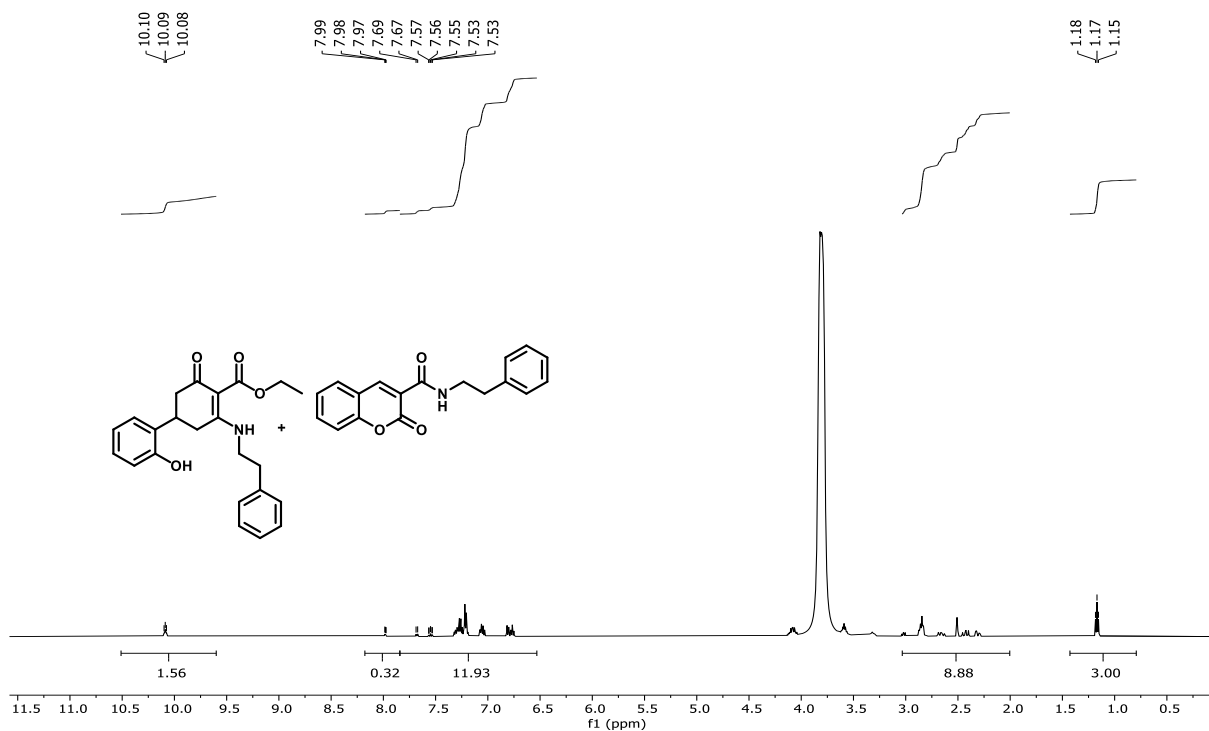
Expansão do espectro de RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) de **160h**, **161f**



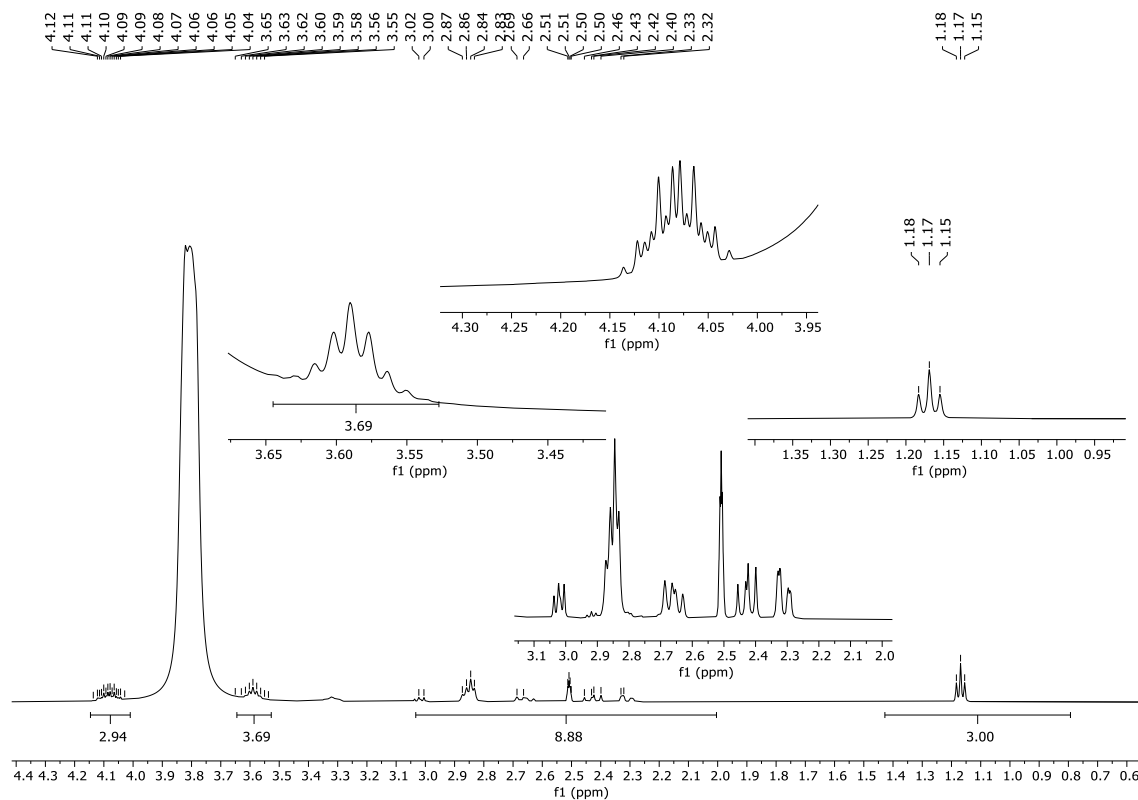
Espectro de RMN ¹³C (124 MHz, DMSO-d₆) de **160h**, **161f**



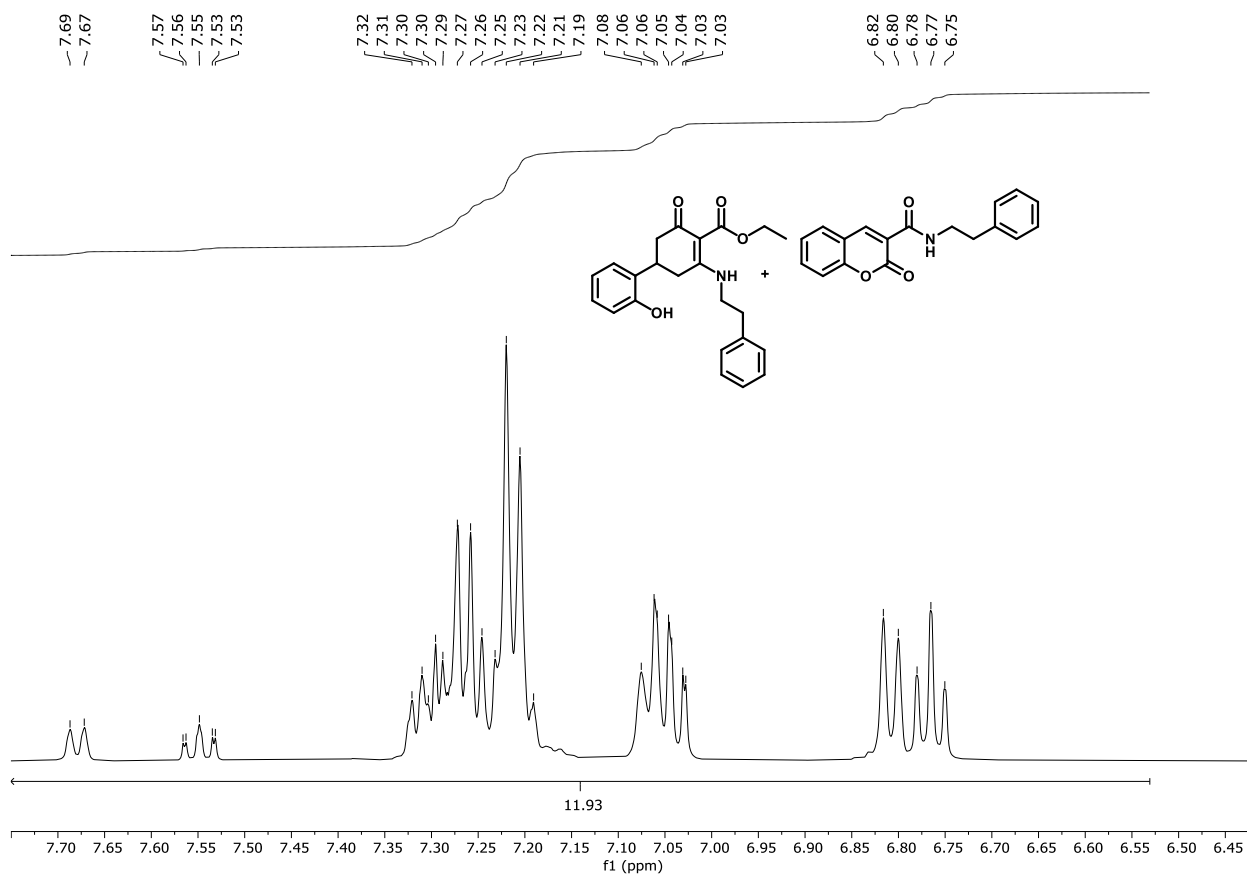
Espectro Infravermelho (KBr) 160i, 161f



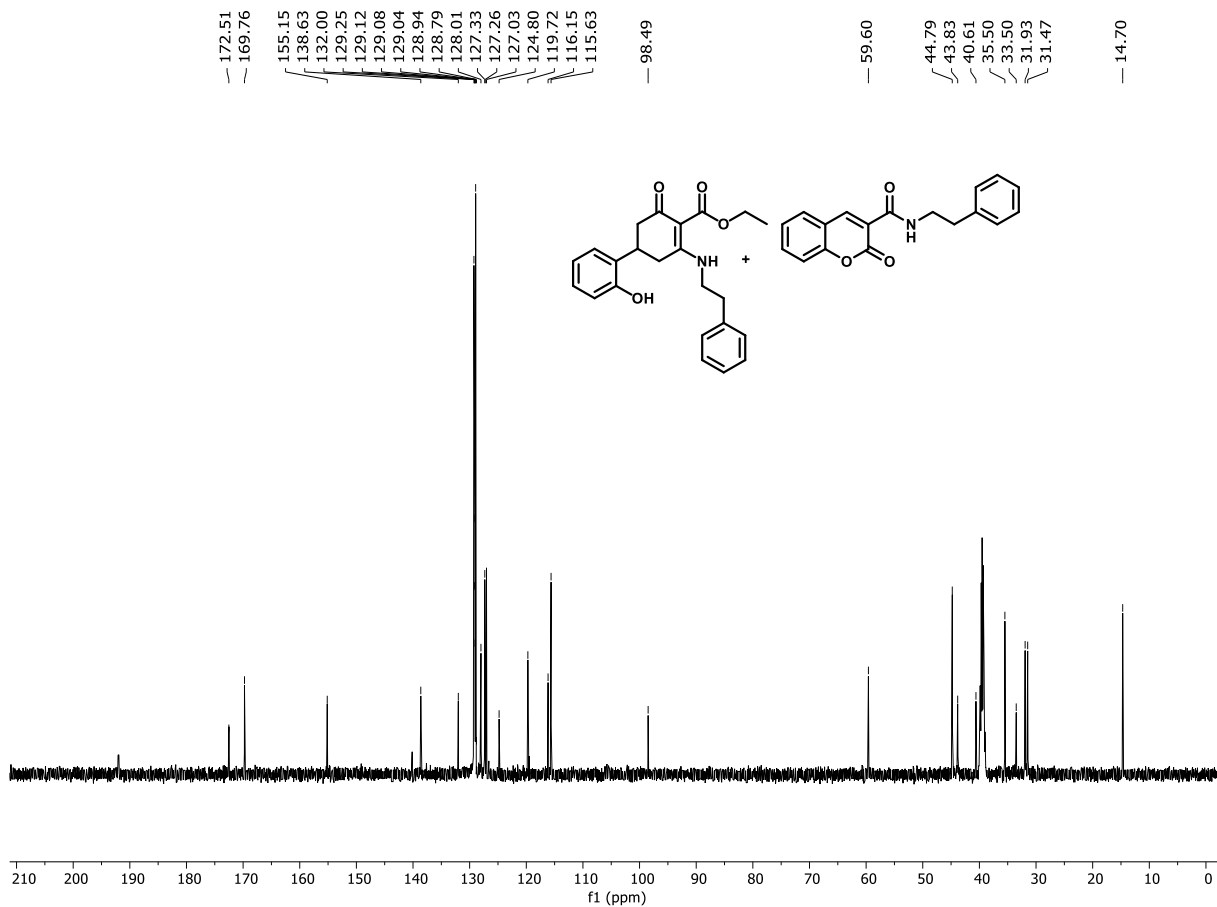
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) de 160i, 161f



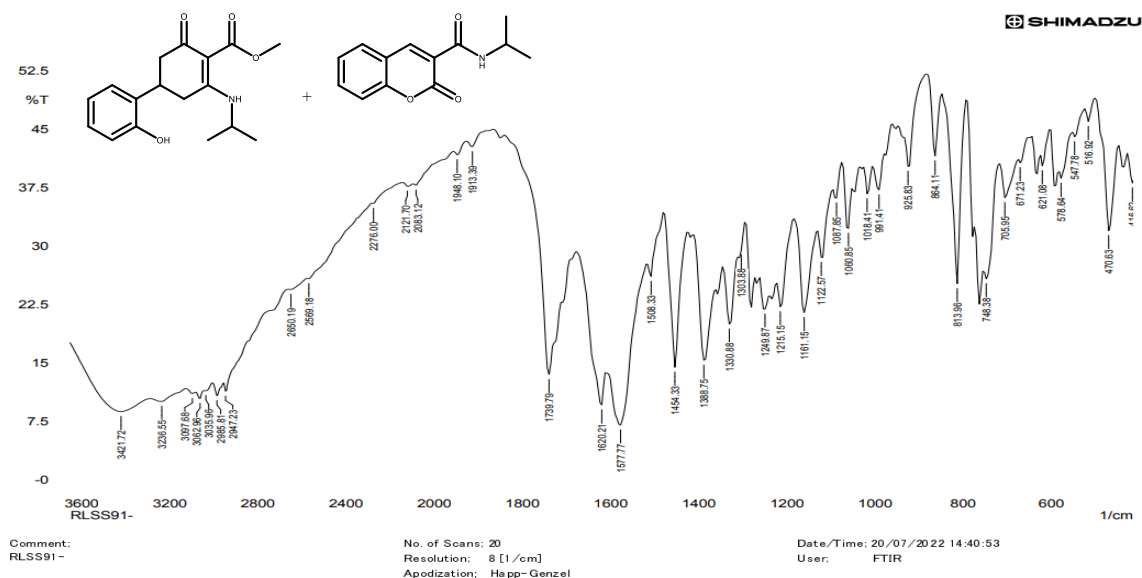
Expansão do espectro de RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) de **160i**, **161f**



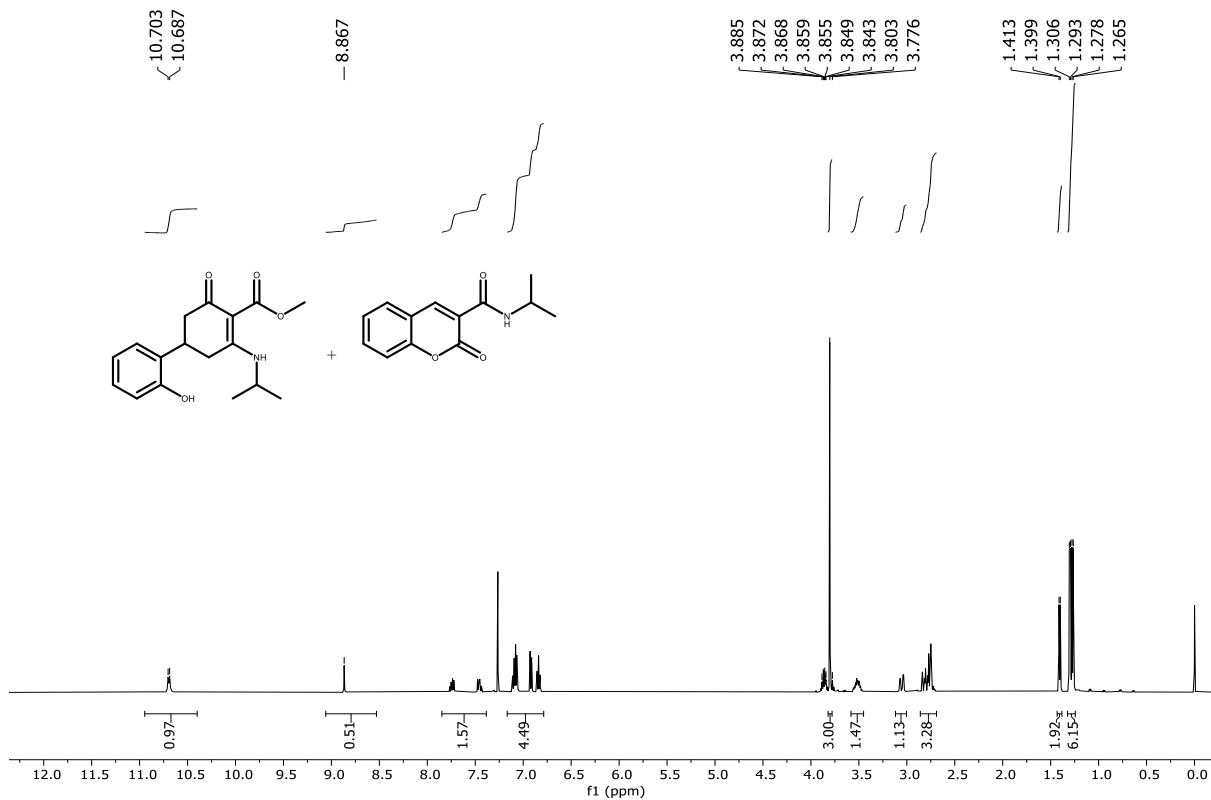
Expansão do espectro de RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) de **160i**, **161f**



Espectro de RMN ^{13}C (124 MHz, DMSO- d_6) de **160i**, **161f**



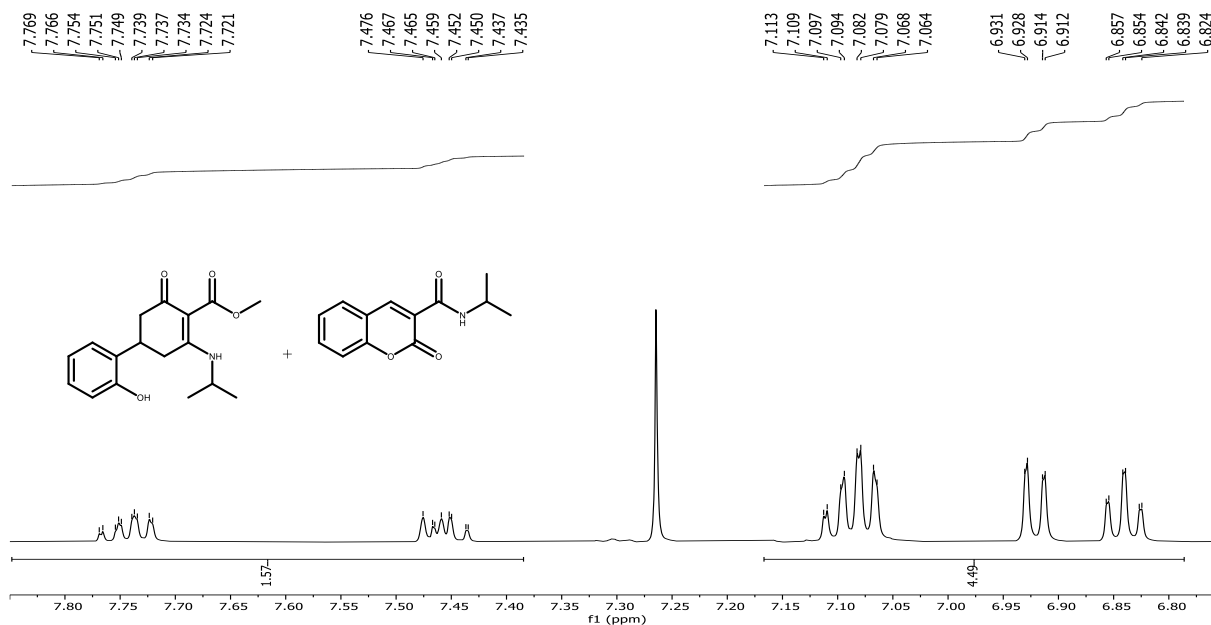
Espectro Infravermelho (KBr) **160j**, **161g**



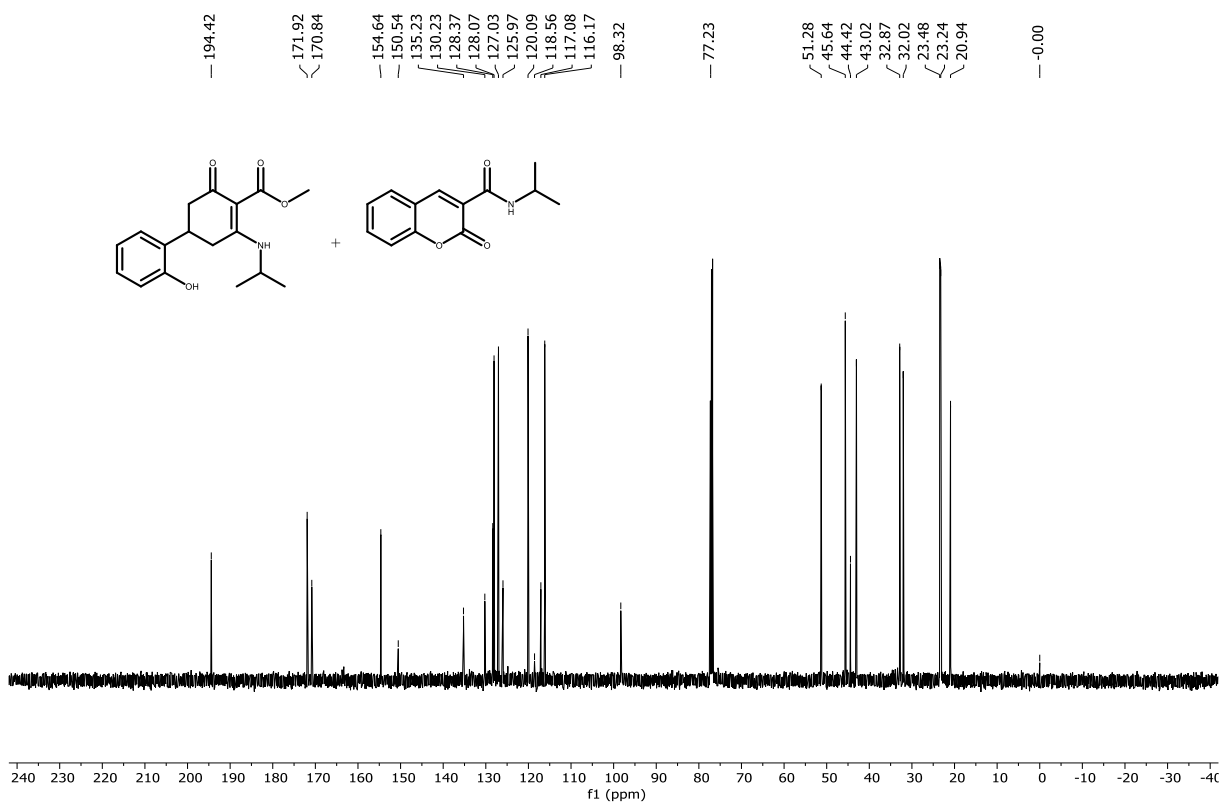
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **160j**, **161g**



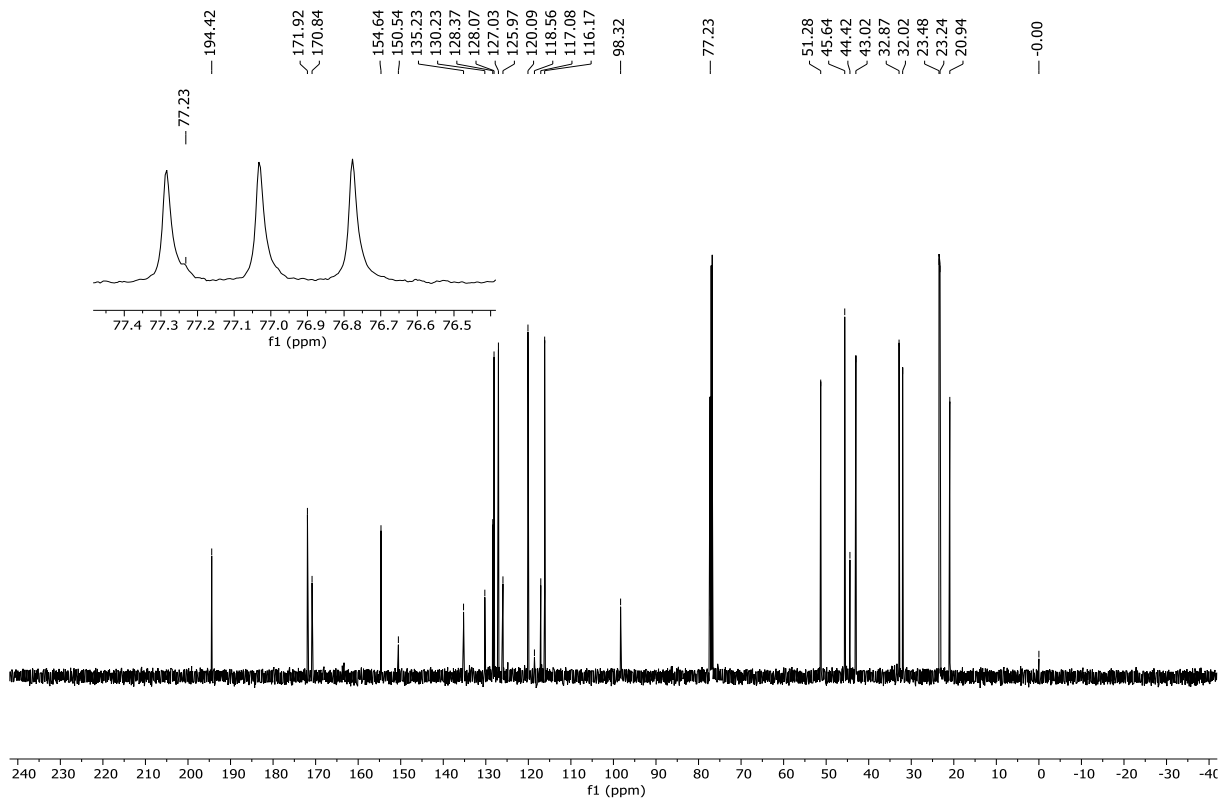
Expansão espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **160j**, **161g**



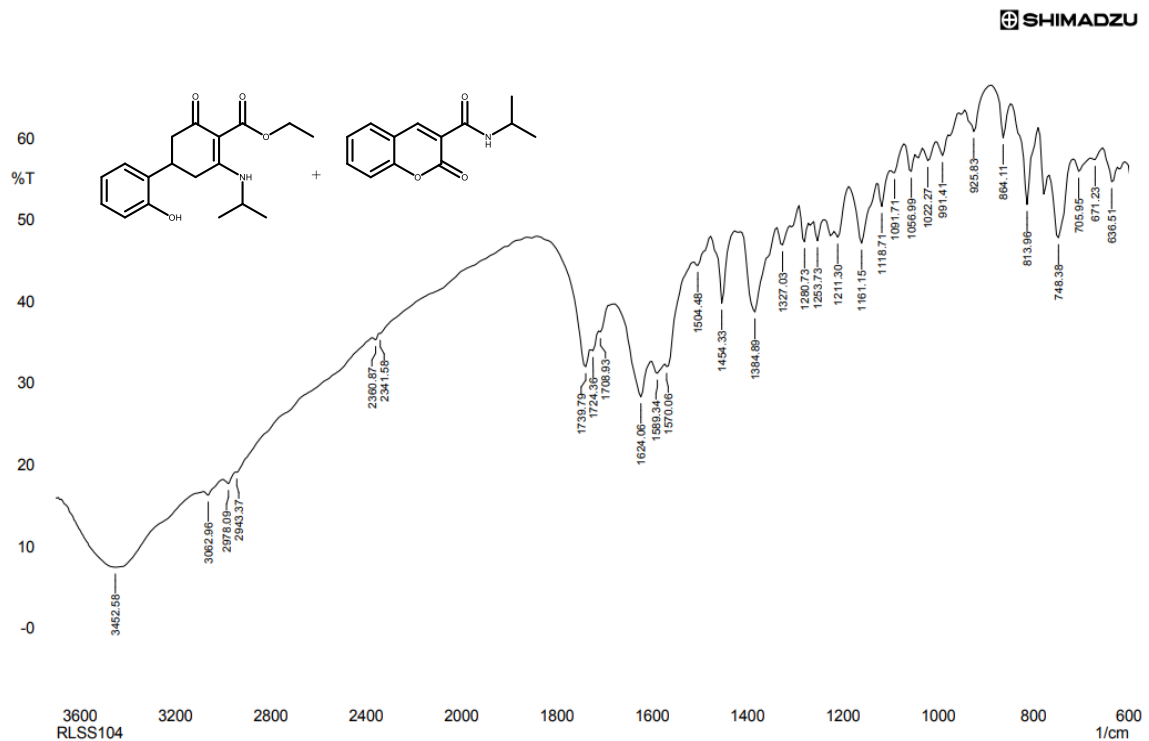
Expansão espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **160j**, **161g**



Espectro de RMN ^{13}C (124 MHz, CDCl_3) de **160j**, **161g**



Expansão espectro de RMN ¹³C (124 MHz, CDCl₃) de 160j, 161g

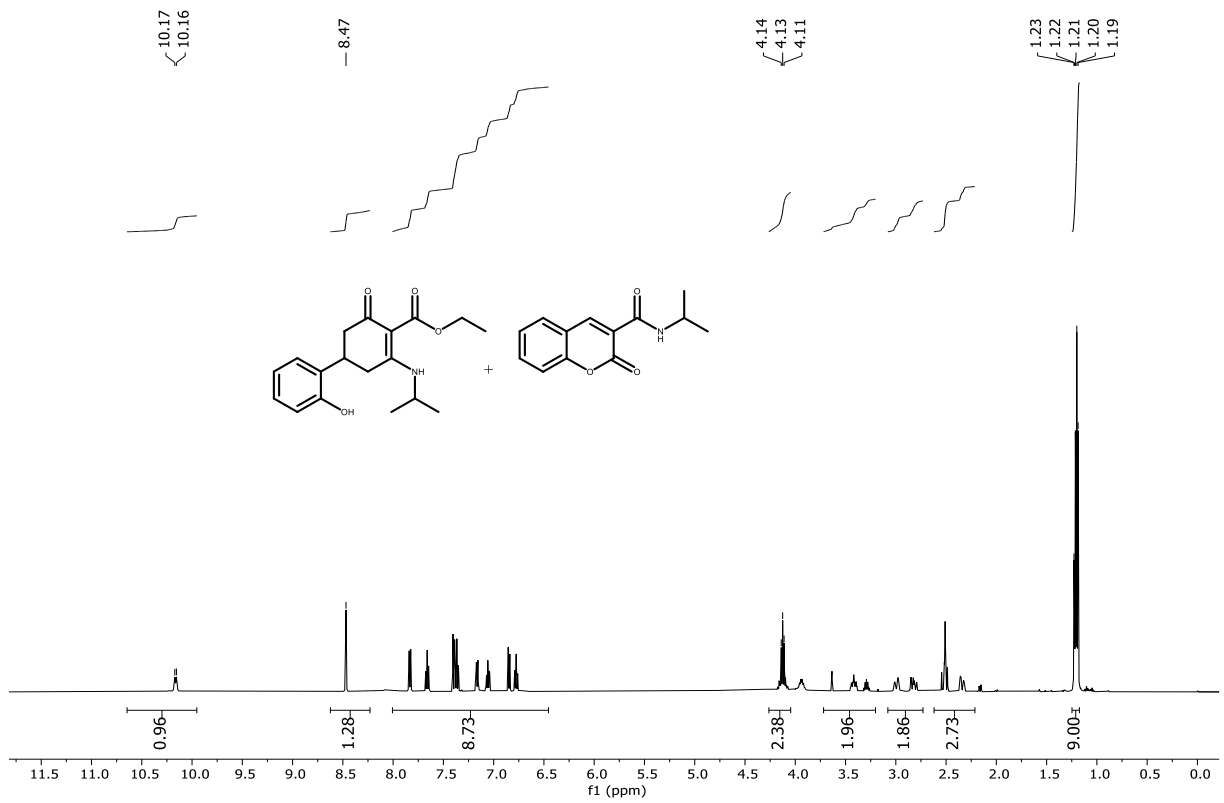


Comment:
RLSS104

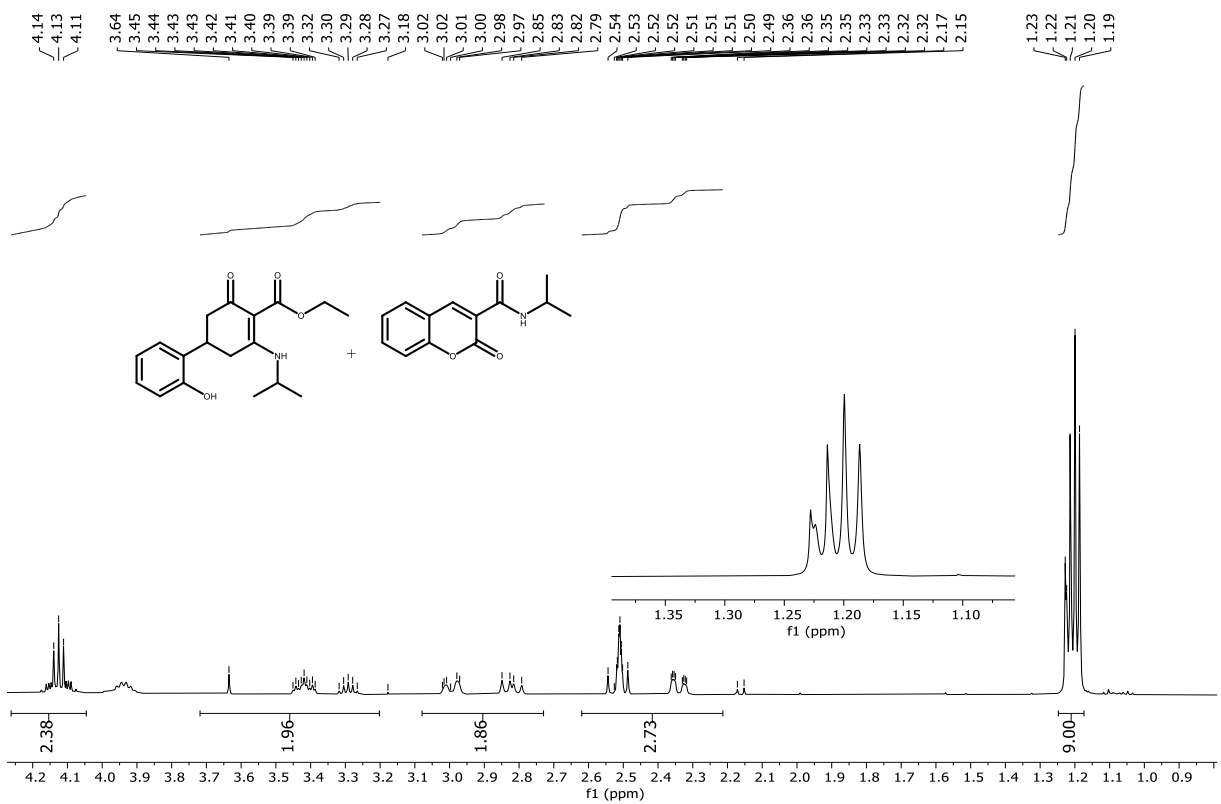
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 20/07/2022 16:39:47
User: FTIR

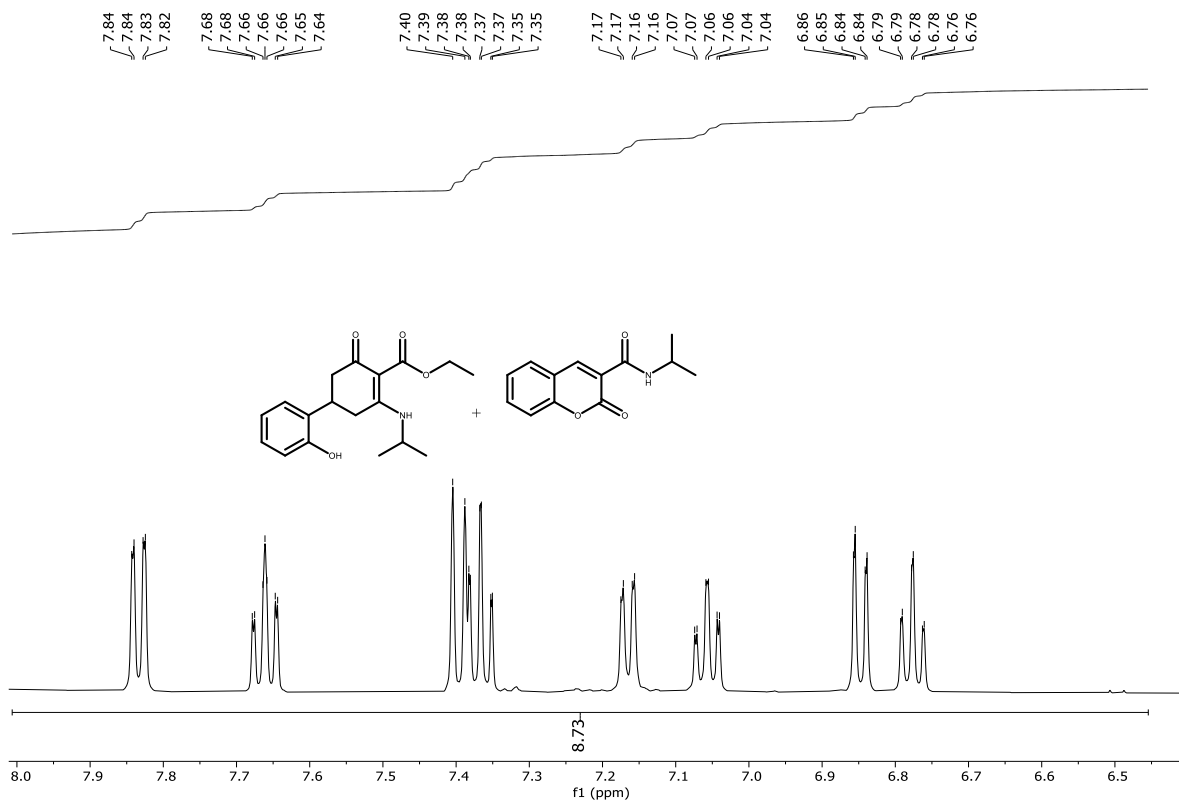
Espectro Infravermelho (KBr) 160k, 161g



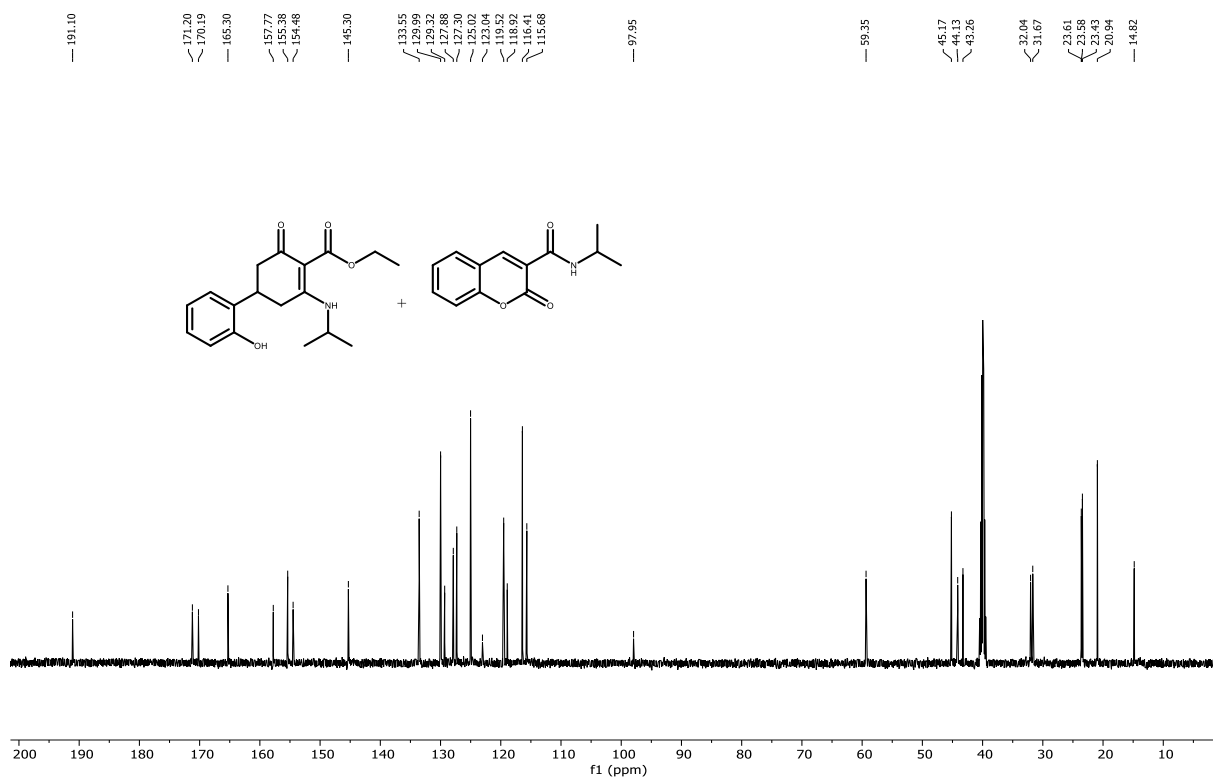
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160k, 161g**



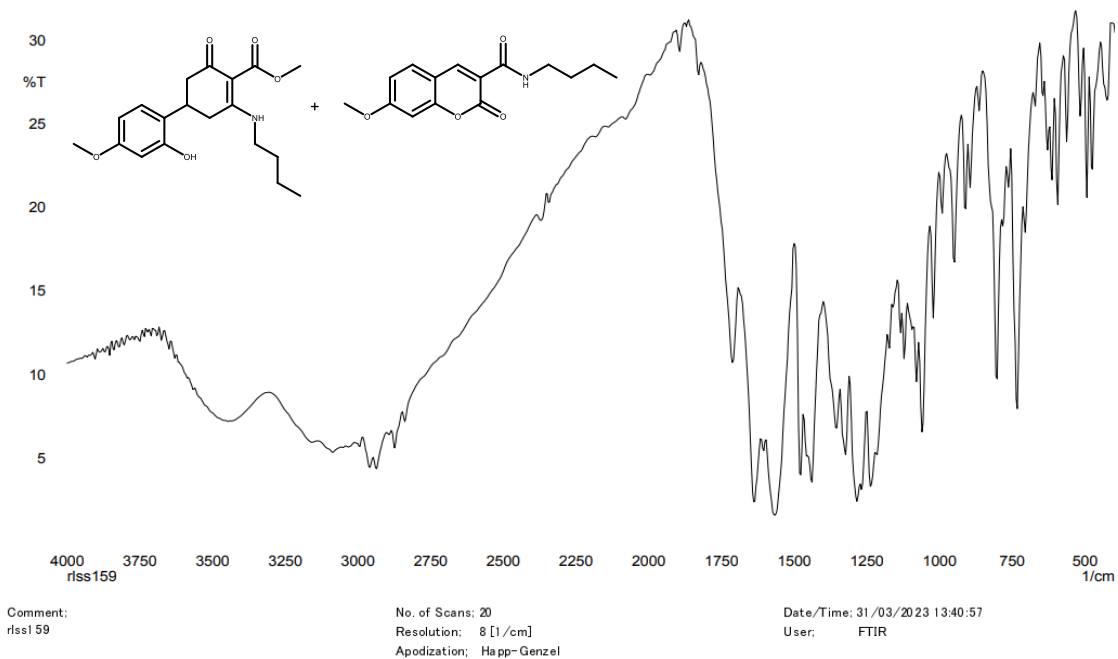
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160k, 161g**



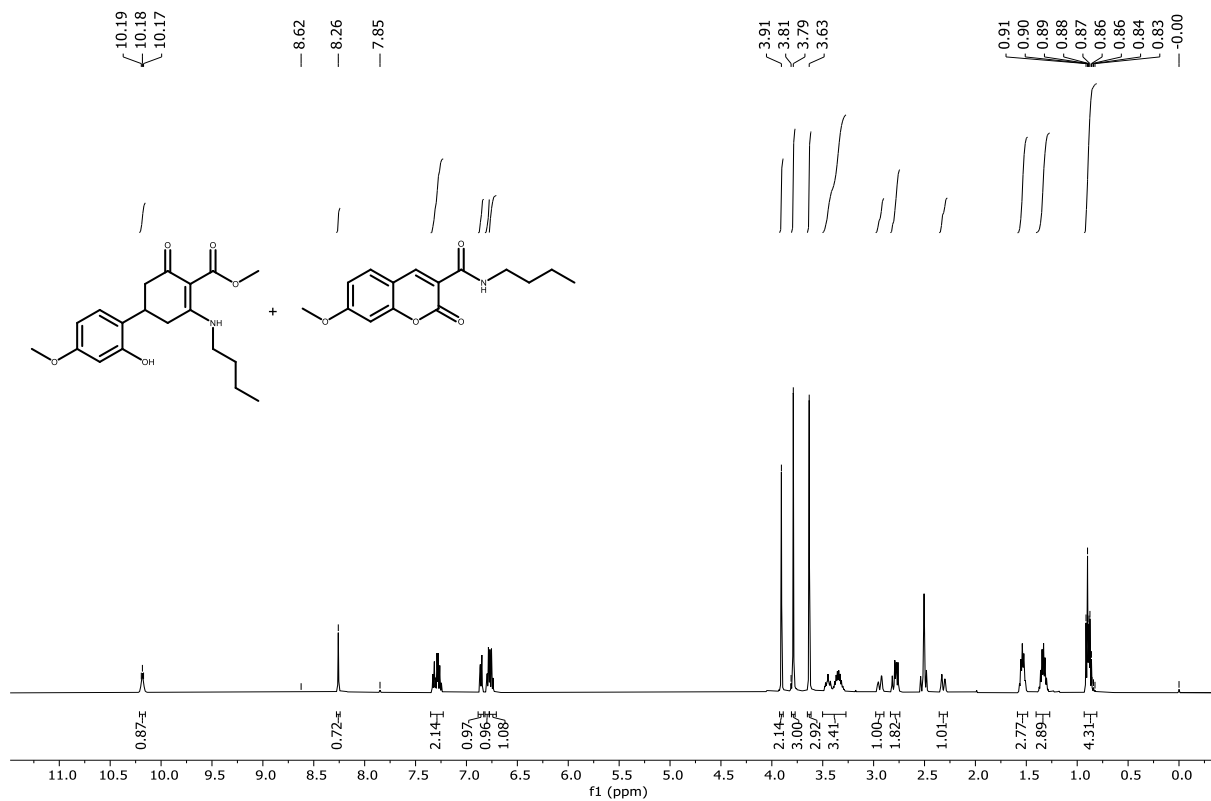
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) de **160k**, **161g**



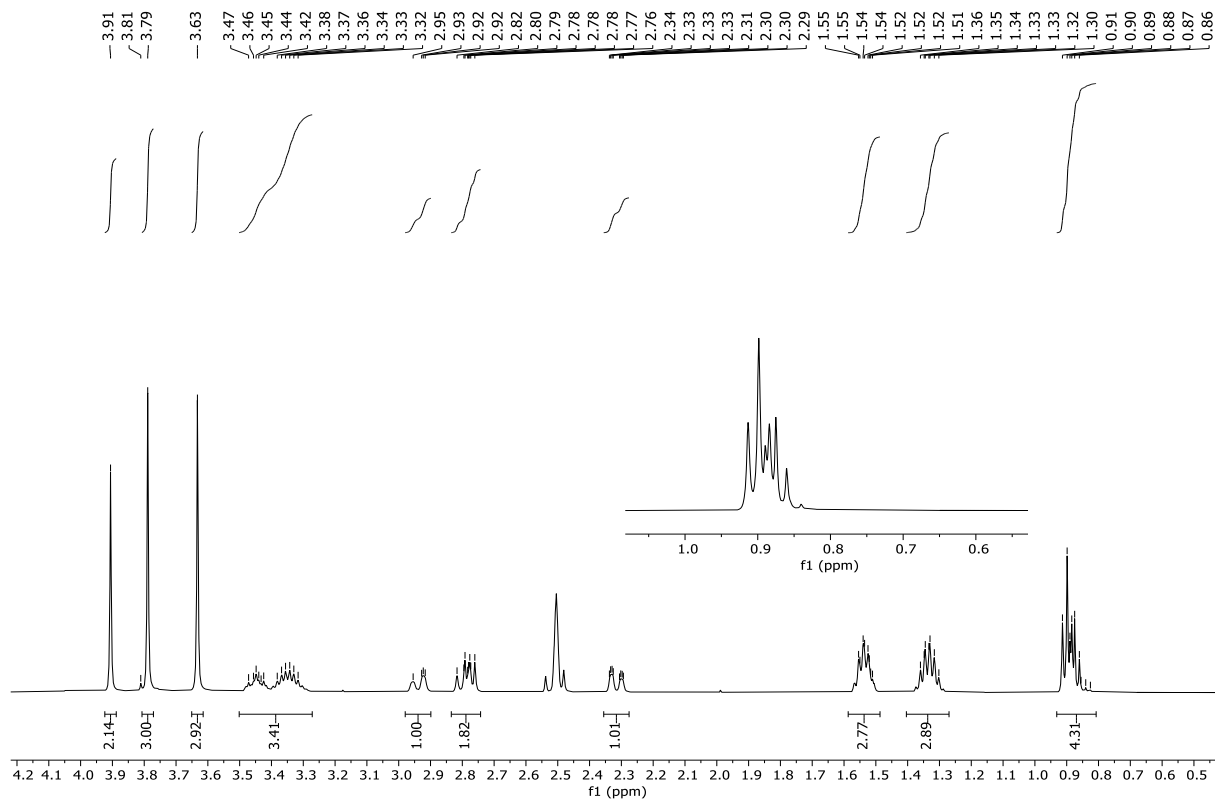
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **160k**, **161g**



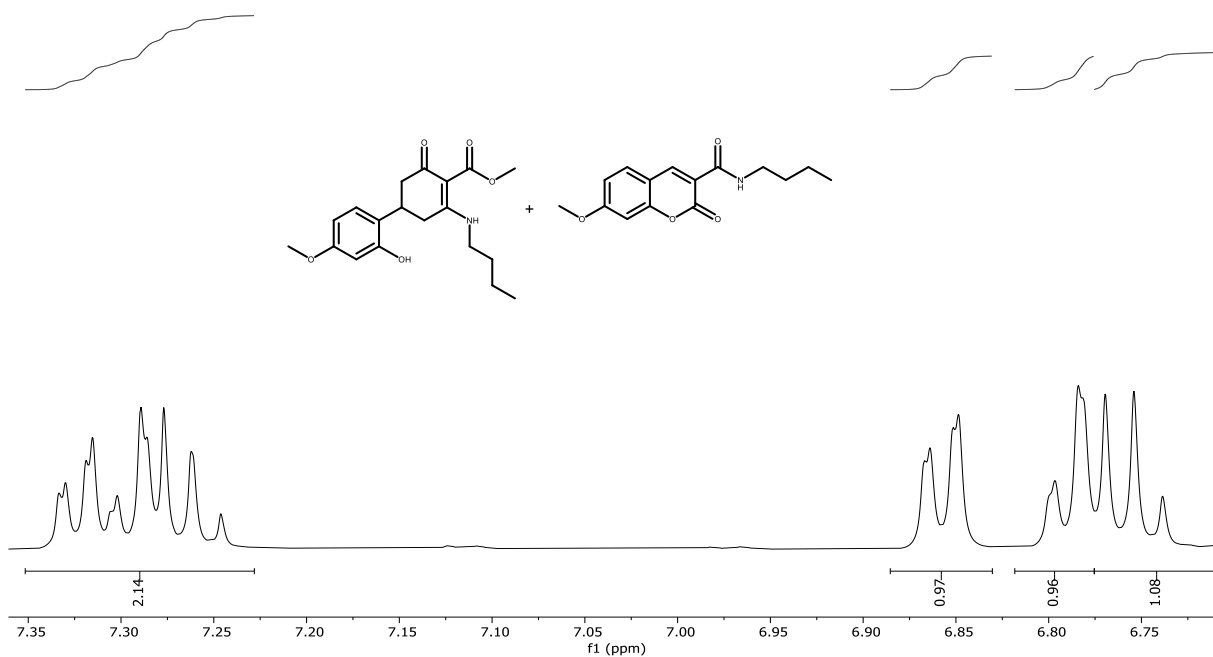
Espectro Infravermelho (KBr) 160I, 161h



Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) de 160I, 161h



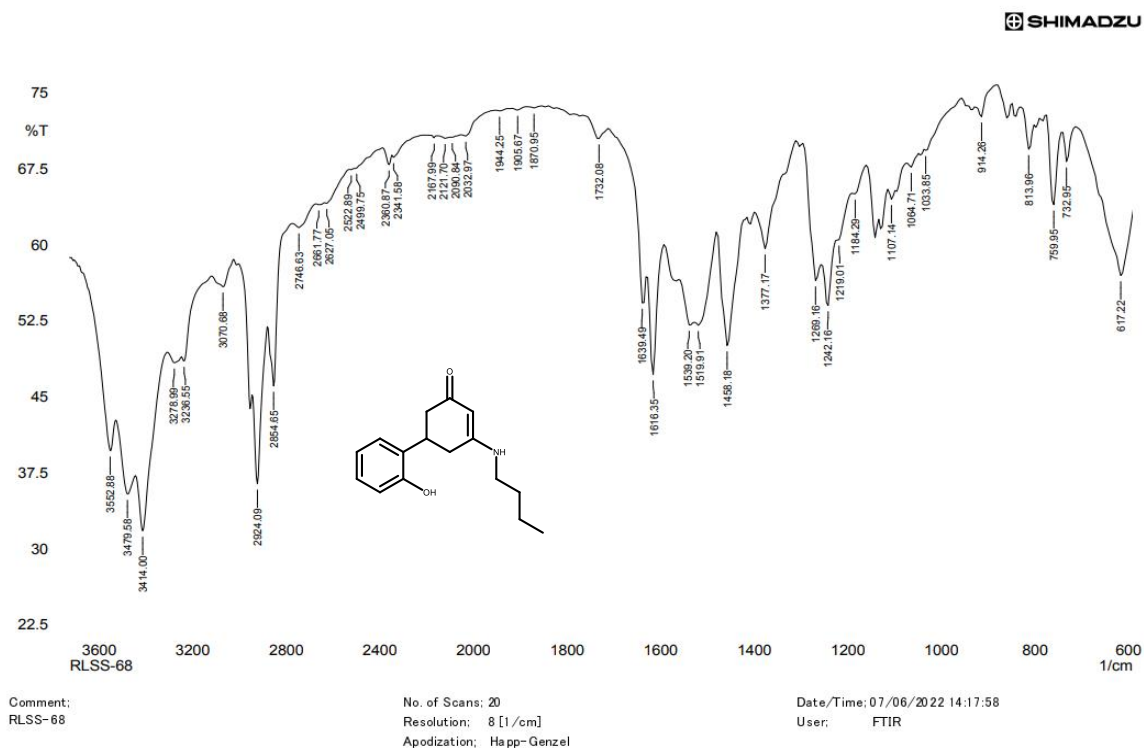
Expansão espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160l**, **161h**



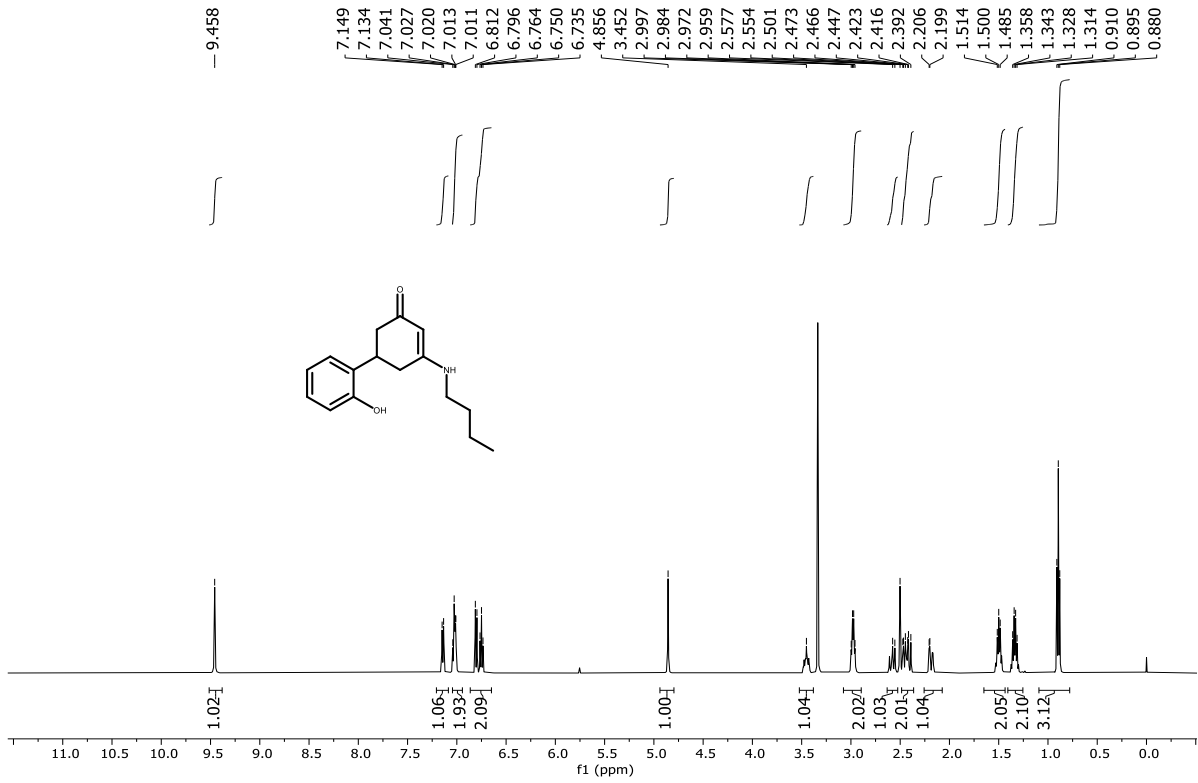
Expansão espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **160l**, **161h**



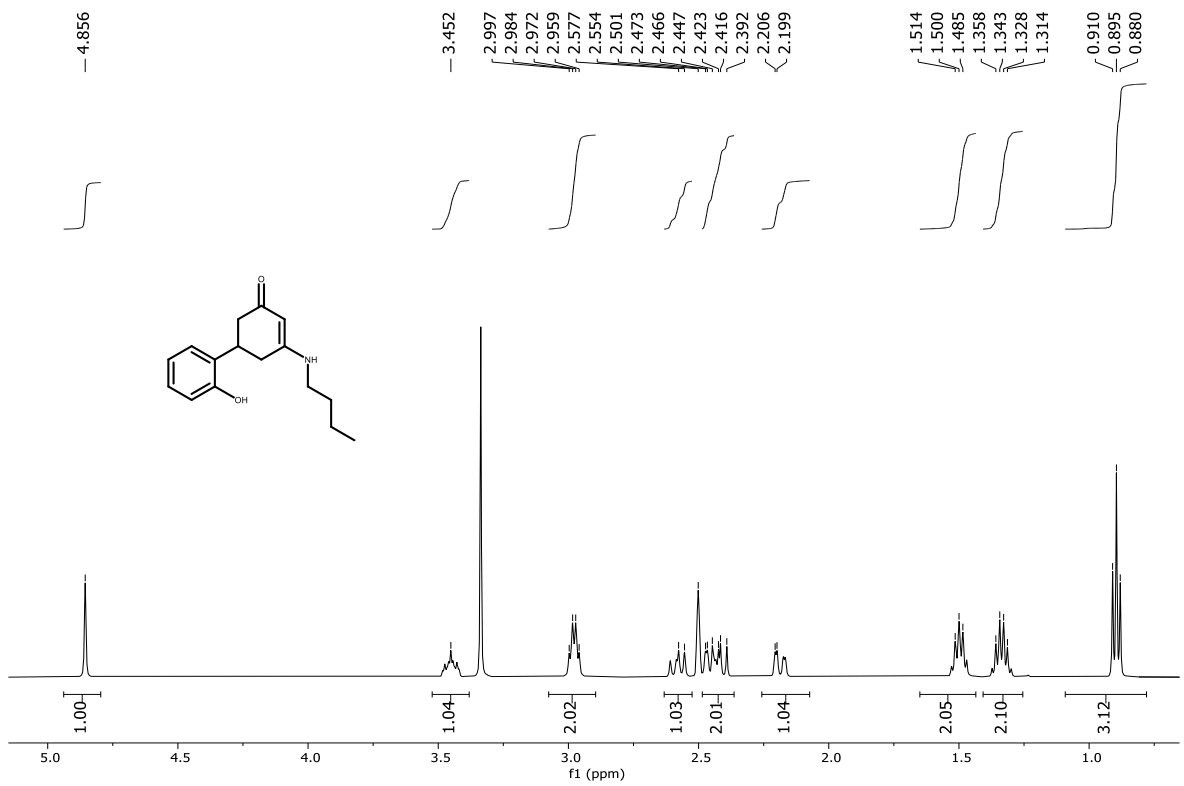
Expansão do espectro de RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) de 160k, 161g



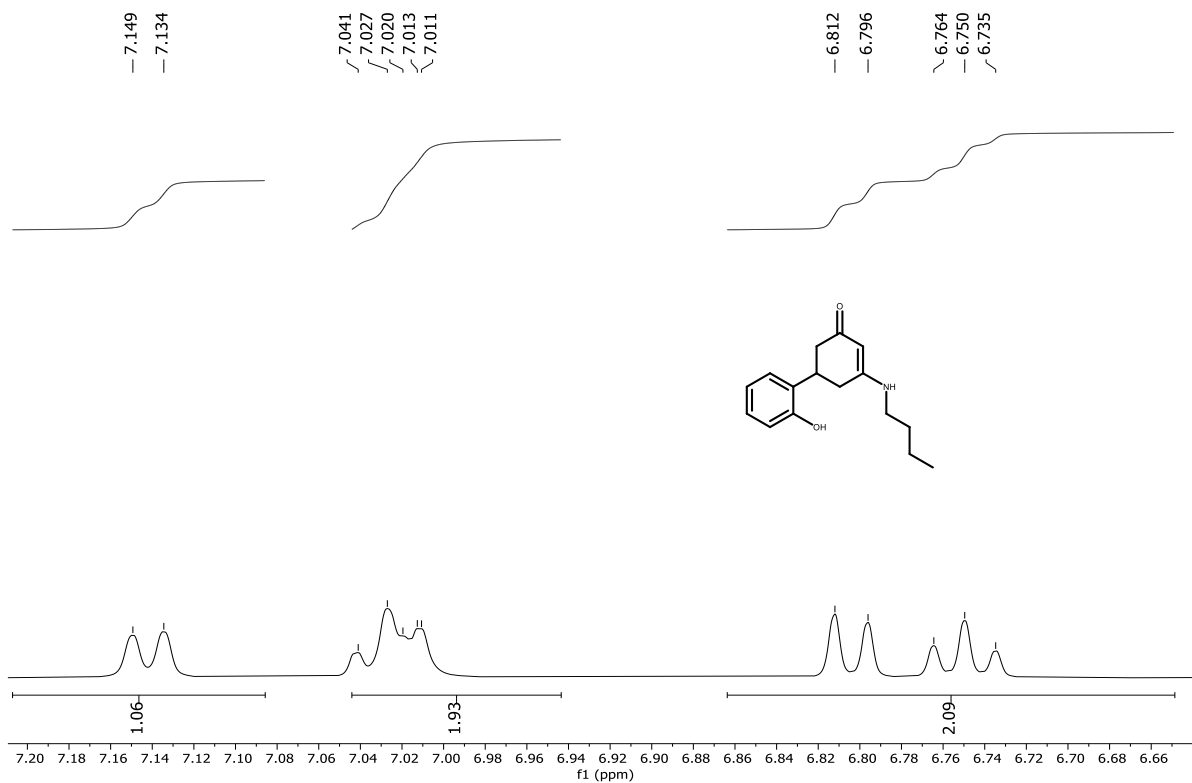
Espectro Infravermelho (KBr) de 175



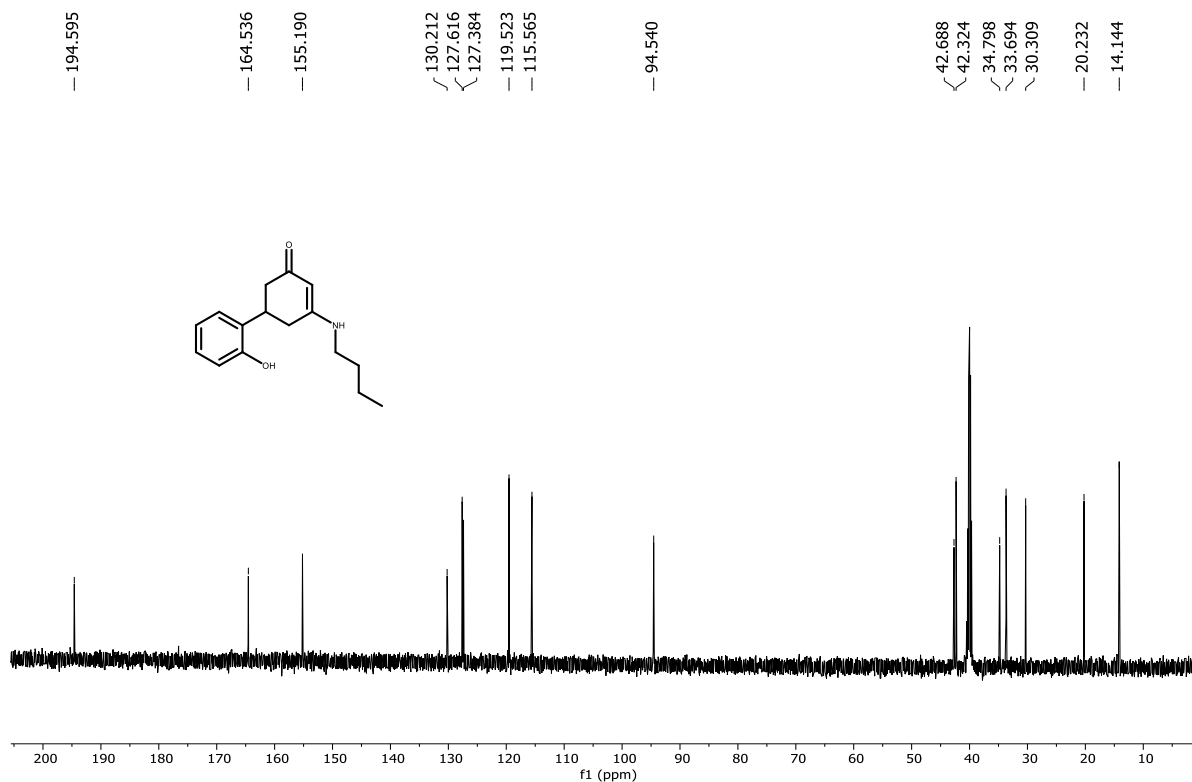
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) de 175



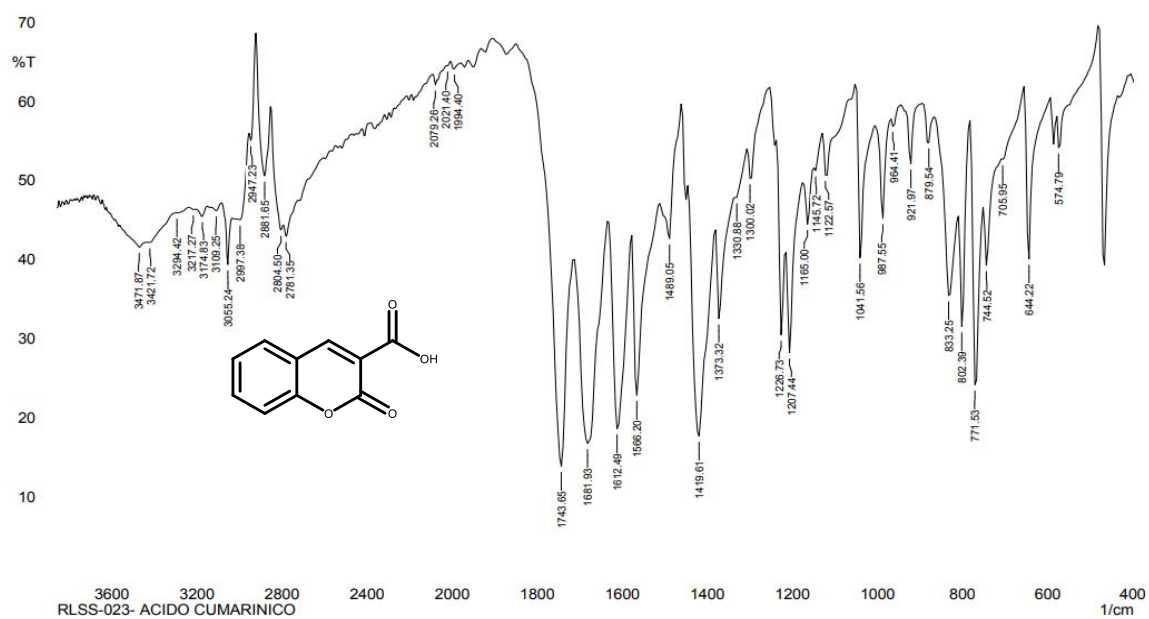
Expansão espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) de 175



Expansão espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **175**



Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **175**

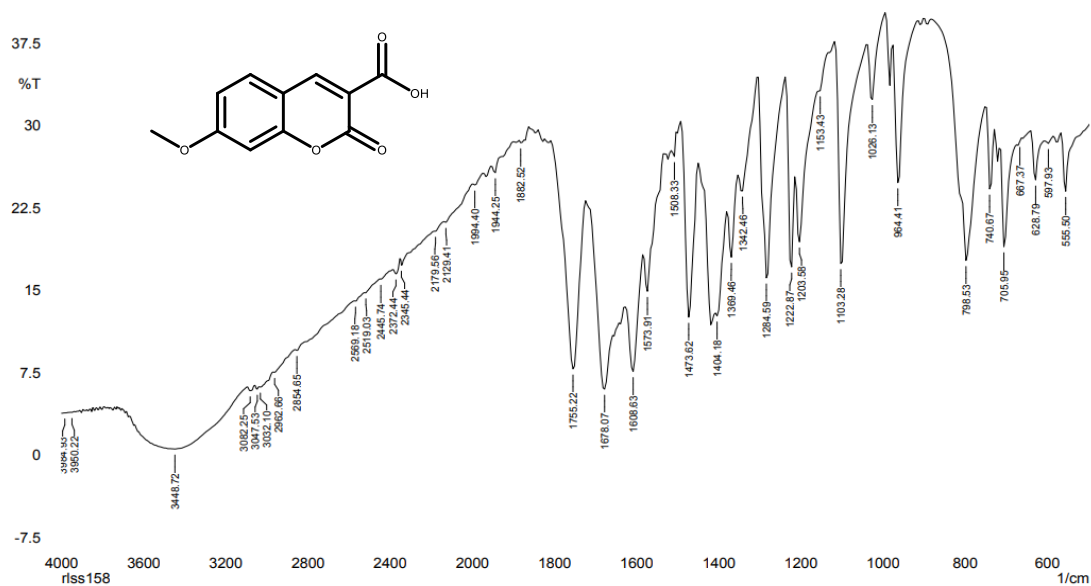


Comment:
RLSS-023- ACIDO CUMARINICO

No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 11/03/2022 16:42:38
User: FTIR

Espectro Infravermelho (KBr) de 158 a



Comment:
riss158

No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 17/11/2022 14:26:37
User: FTIR

Espectro Infravermelho (KBr) de 158b