

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE, ESTUDOS ESTRUTURAIS E REATIVIDADE DE  
NAFTOQUINONIMINAS ESTÁVEIS

LUIZ ANTONIO MAZZINI FONTOURA

Bacharel em Química

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal do Rio Grande do sul para a obtenção do  
título de Mestre em Química.

O trabalho descrito na presente dissertação foi realizado entre março de 1987 e setembro de 1989, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Prof. Dr. Valter Stefani, inteiramente pelo autor e julgado adequado para a obtenção do título de Mestre em Química pelo orientador e pela banca examinadora composta dos seguintes membros:

Dra. Maria Luiza Ambros Von Holleben

Instituto de Química

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Valentin Emílio Uberti Costa

Instituto de Química

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dra. Marly Antonia Maldaner Jacobi

Instituto de Química

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Valter pela orientação e auxílio na realização deste trabalho;

A CAPES, pelo auxílio financeiro;

A Professora Ione Baibich, pelo exemplo e incentivo;

Aos colegas de sala, de modo especial ao Cesar, Guaragna e Sônia, pelo incentivo e amizade;

Aos colegas de grupo, Fernando, Mara e Lúcio, pelo auxílio, incentivo e amizade;

A minha família e aos meus amigos, pela compreensão e incentivo.

# ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Generalidades.....	1
1.2 Métodos de síntese de naftoquinoniminas.....	5
1.3 Propriedades químicas das naftoquinoniminas.....	10
1.4 Objetivo.....	14
2. OBTENÇÃO DE NOVAS NAFTOQUINONIMINAS ESTÁVEIS POR AMONÓLISE...16	
2.1 Obtenção de substratos: preparação de naftoquinonas....	18
2.2 Obtenção de naftoquinoniminas: amonólise de nafto- quinonas.....	21
3. REAÇÕES POR TRANSFORMAÇÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS: OBTENÇÃO DE DERIVADOS DA 3,5,8-TRIIDROXI-4-IMINO-1(4H)-NAFTALE- NONA.....	31
3.1 Reação de metilação.....	36
3.2 Reação de acetilação.....	37
3.3 Reação de condensação com cetonas: obtenção de oxazolinonaftoquinoniminas.....	46
3.4 Reação de metilação das oxazolinonaftoquinonimi- nas.....	54
4. REAÇÃO DE DIELS-ALDER.....	64
5. ESTUDO DA TAUTOMERIA DA 3,5,8-TRIIDROXI-4-IMINO-1(4H)- NAFTALENONA.....	74

<b>6. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>85</b>
6.1 Obtenção de novas naftoquinoniminas estáveis por amonólise.....	86
6.1.1 Obtenção de substratos: preparação de naftoquinonas.....	86
a. Obtenção da 5,8-diidroxi-1,4-naftoquinona.....	86
b. Obtenção da 2,5,8-triidroxi-1,4-naftoquinona.....	87
c. Obtenção da 5,8-diidroxi-2-metoxi-1,4-naftoquinona.....	89
6.1.2 Obtenção de naftoquinoniminas: amonólise de naftoquinonas.....	90
a. Obtenção da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona.....	90
b. Obtenção da 5,8-diidroxi-4-imino-3-metoxi-1(4H)-naftalenona.....	91
6.2 Reações por transformação de grupos funcionais: obtenção de derivados da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona.....	92
6.2.1 Reação de metilação: obtenção da 5,8-diidroxi-3-imino-3-metoxi-1(4H)-naftalenona.....	93
6.2.2 Reação de acetilação: obtenção de 3-acetoxi-5,8-diidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona, 4-acetilimino-3-acetoxi-5,8-diidroxi-1(4H)-naftalenona e 4-acetilimino-3,5-diacetoxi-8-hidroxi-1(4H)-naftalenona.....	93
6.2.3 Reação de condensação com cetonas: obtenção de oxazolinonaftoquinoniminas (4,7-diidroxi-2,2-dial-	

quilbenzof[e]benzoxazolin-8-ona).....	96
6.2.4 Reação de metilação das oxazolinonaftoquinoniminas: obtenção de 7-hidroxi-2,2-dimetil-4-metoxiquilbenzof[e]benzoxazolin-8-ona.....	99
6.3 Reação de Diels-Alder.....	101
a. Obtenção de 8-amino-1,4,4a,9a-tetraidro-5-hidroxi-1,4-metano-7-metoxiantracên-9,10-diona.....	101
b. Obtenção de 8-amino-1,4,4a,9a-tetraidro-5,7-diidroxi-1,4-metanoantracên-9,10-diona.....	103
6.5 Estudo da tautomeria na 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona.....	104
7. CONCLUSÕES.....	106
8. SUGESTÕES.....	110
REFERÊNCIAS.....	112

## ÍNDICE DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VI).....26
- FIGURA 2 - Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VII).....29
- FIGURA 3 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da 3-acetoxi-5,8-diidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VIII).....40
- FIGURA 4 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da 4-acetilimino-3-acetoxi-5,8-diidroxi-1(4H)-naftalenona (IX).....41
- FIGURA 5 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da 4-acetilimino-3,5-diacetoxi-8-hidroxi-1(4H)-naftalenona (X).....42
- FIGURA 6 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da 2-etil-4,7-diidroxi-2-metil-benzof[e]benzoxazolin-8-ona (XII).....56
- FIGURA 7 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da 2-etil-7-hidroxi-2-metil-4-metoxibenzof[e]benzoxazolin-8-ona (XVIII).....57
- FIGURA 8 - Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN da 4,7-diidroxi-2,2-dimetil-benzof[e]benzoxazolin-8-ona (XI).....61
- FIGURA 9 - Detalhe do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN acoplado da 2-etil-7-hidroxi-2-metil-4-metoxibenzof[e]benzoxazo-

lin-8-ona (XVIII).....63

FIGURA 10 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da 8-amino-1,4,4a,9a-tetra-  
idro-5-hidroxi-1,4-matano-7-metoxiantracen-9,10-  
diona (XIX).....69

FIGURA 11 - Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN da 8-amino-1,4,4a,9a-tetra-  
idro-5-hidroxi-1,4-metano-7-metoxiantracen-9,10-  
diona (XIX).....72

FIGURA 12 - Espectro visível da 3,5,8-triidroxi-4-imino-  
1(4H)-naftalenona (VI).....80

## ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 - Dados de $^1\text{H}$ -RMN dos compostos I, II, VI e VII.....	.27
TABELA 2 - Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN dos compostos I e VI.....	28
TABELA 3 - Dados de $^1\text{H}$ -RMN dos compostos VIII, IX e X.....	44
TABELA 4 - Dados dos espectros de Massas dos compostos XI, XII , XIII, XIV e XV.....	53
TABELA 5 - Dados de $^1\text{H}$ -RMN dos compostos XII e XVIII.....	59
TABELA 6 - Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN dos compostos XI e XVIII.....	62
TABELA 7 - Dados de $^1\text{H}$ -RMN de XIX e XX.....	70
TABELA 8 - Experiência de Tautomeria.....	80

## ABREVIATURAS

AA' - sistema AA'

AB - sistema AB

CC - cromatografia em coluna

CCD - cromatografia em camada delgada

d - duplete

J - constante de acoplamento

m - multiplete

q - quadruplete

$R_f$  - valor  $R_f$ ; definido como a razão entre os deslocamentos da amostra e do eluente em CCD ou cromatografia em papel

s - singlete

t - triplete

## RESUMO

Novas naftoquinoniminas estáveis foram sintetizadas por amonólise de naftoquinonas 2,5,8-trissubstituídas. Derivados dos novos compostos foram obtidos por reações de metilação, acetilação, condensação com cetonas e cicloadição com ciclopentadieno. Um estudo de tautomeria quinonimina-quinona através da técnica de UV-visível foi também realizado.

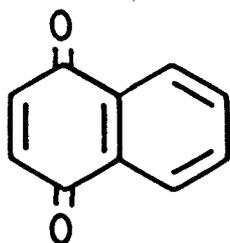
### ABSTRACT

New stable naphthoquinonimines were synthesised by ammonolysis of 2,5,8-trisubstituted naphthoquinones. Derivatives of the new compounds were obtained by methylation, acetylation, condensation with ketones, and cycloaddition with cyclopentadiene. In addition, a quinonimine-quinone tautomerism was investigated by UV-visible spectroscopy.

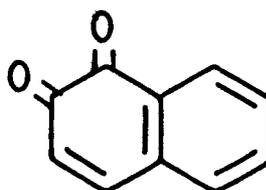
# 1. INTRODUÇÃO:

## 1.1 GENERALIDADES:

As naftoquinonas formam uma classe de compostos naturais e sintéticos de grande e variada importância<sup>1</sup>. Conhecidas também por naftalendionas, podem ter carbonilas nas posições "para" (i) ou "orto" (ii).



i 1,4-naftoquinona



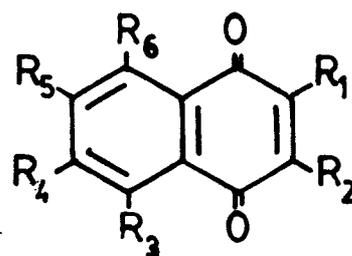
ii 1,2-naftoquinona

Amplamente difundidas em vegetais e, em menor escala, em animais inferiores, possuem um variado espectro de aplicações especialmente no campo dos corantes e fármacos.

O anel quinônico é um cromóforo importante. A introdução de grupos auxocromos na estrutura básica das naftoquinonas permite que elas apresentem as mais diferentes cores. Entre as 1,4-naftoquinonas que contêm substituintes, com importância na área dos corantes, estão os hidróxi e os aminoderivados. Espinocromos e equinocromos do tipo iii<sup>2,3</sup>, compostos presentes no esqueleto calcáreo e nas vísceras dos equinodermas, são exemplos de pigmentos natu-

rais.

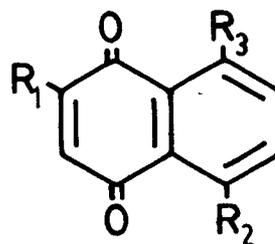
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	COMPOSTO
OH	OH	OH	Et	OH	OH	EQUINOCROMO A
OH	Ac	OH	H	OH	OH	ESPINOCROMO A
OH	OH	OH	H	OH	H	ESPINOCROMO B
OH	Ac	OH	OH	OH	OH	ESPINOCROMO C
OH	OH	OH	H	OH	OH	ESPINOCROMO D
OH	OH	OH	OH	OH	OH	ESPINOCROMO E



iii

Como exemplo de corantes sintéticos estão algumas 5,8-dialquilamino-1,4-naftoquinonas do tipo iv, utilizadas para tingir acetato de celulose<sup>4</sup>.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	COR
NHCH <sub>3</sub>	OH	NHCH <sub>3</sub>	VIOLETA
NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	CINZA AZULADO
H	NHCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	VERDE AZULADO

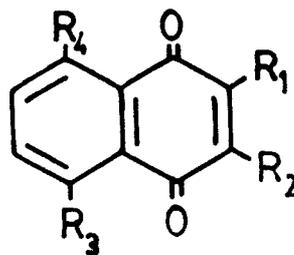


iv

Numerosas, também, são as 1,4-naftoquinonas com atividade biológica ou com propriedades farmacológicas<sup>5</sup> (ação antibiótica, fungicida, antimalarial, antitumoral, etc). A vitamina K (va), por exemplo, é encontrada em vegetais verdes e possui papel importante na coagulação sanguínea<sup>6</sup>. Derivados do lapachol (vb) são inibidores do crescimento do *Trypanosoma cruzi*<sup>7</sup>. A naftazarina (vc) e seu cloro-derivado (vd) mostram ação fungicida

contra o gênero *candida* sp<sup>8</sup>.

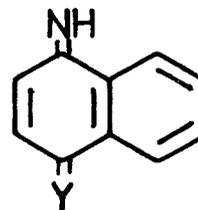
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
va	CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>39</sub>	H	H
vb	OH	CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	OH
vc	H	H	OH	OH
vd	H	H	Cl	Cl



v

Naftoquinoniminas, por outro lado, são compostos sintéticos semelhantes às naftoquinonas com a diferença fundamental de terem um grupo imino no lugar de, pelo menos, uma das carbonilas. Exemplos são mostrados pelos compostos do tipo vi.

- via 4-IMINO-1(4H)-NAFTALENONA  
 vib 1,4-NAFTALENDIIMINA

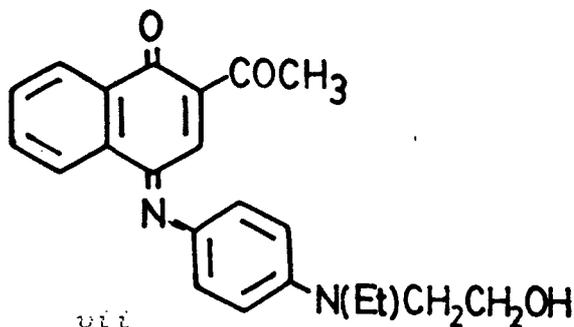


vi

Neste tipo de compostos, o grupo imino é bastante lábil, podendo sofrer hidrólise facilmente levando à formação de uma quinona<sup>9,10</sup>.

Devido à semelhança estrutural com as quinonas, as quinoniminas possuem muitas das propriedades e aplicações das primeiras. Na indústria de materiais fotográficos, por exemplo, são os acopladores de revelação, responsáveis pela formação do corante

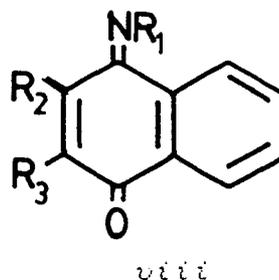
e do redutor da prata na emulsão fotográfica. O composto imínico vii, apresentado a seguir, é um acoplador fotográfico patenteado pela KODAK em 1965<sup>11</sup>.



Como corantes, são utilizados, ainda, em tintas de cabelo<sup>12</sup>, polímeros como o poliéster<sup>13</sup>, displays de cristal líquido<sup>14</sup>, etc.

No campo dos fármacos há exemplos como o composto viiia, um derivado do ftiocol (2-hidroxi-3-metil-1,4-naftoquinona), com atividade potencial no combate à tuberculose<sup>15</sup> ou como o composto viiib, com ação antimalarial<sup>16</sup>.

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
viiia	NHAr	OH	CH <sub>3</sub>
viiib		H	NH 



Além disso, as naftoquinoniminas podem ser usadas como

precursores de compostos com estruturas mais complexas, tais como antraquinoniminas<sup>17</sup> e iminoantraciclina<sup>18,19</sup>, de importâncias diversas.

## 1.2 MÉTODOS DE SÍNTESE:

A química das 1,4-naftoquinoniminas é relativamente antiga sendo que em 1881 já havia métodos conhecidos para a síntese destes compostos<sup>20</sup>.

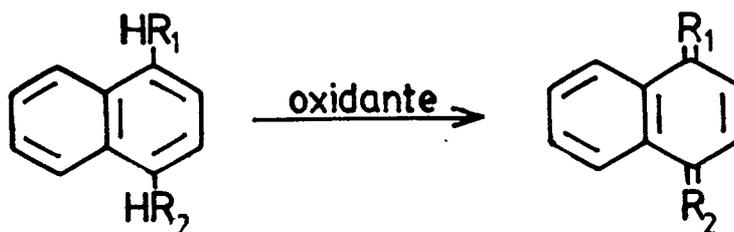
Uma revisão bastante completa de propriedades químicas e métodos de síntese desses compostos foi realizada por Grünanger na obra *Methoden der Organischen Chemie*<sup>21</sup> editada por Müller e Bayer em 1979.

Muitas são as rotas descritas na literatura para a síntese de naftoquinoniminas. A maioria delas, entretanto, consiste na oxidação de compostos naftalênicos ou em reações de substituição em naftoquinonas. Os métodos mais comuns podem ser agrupados em quatro categorias:

### a. Oxidação de naftilaminas:

As naftoquinoniminas podem ser sintetizadas por oxidação de naftilaminas apropriadas da mesma forma que as naftoquinonas podem ser obtidas por oxidação de naftóis<sup>22</sup>.

A escolha do oxidante e do solvente é particular de cada caso e depende de fatores como solubilidade do composto naftalênico, potencial redox, facilidade de isolamento e estabilidade dos produtos, entre outros. Além dos oxidantes citados no esquema a seguir, muitos outros têm sido descritos<sup>10</sup>, como  $Pb_3O_4$ ,  $Ag_2O$ ,  $CrO_3$ ,  $NaCrO_4$ , e  $K_2Cr_2O_7$ .



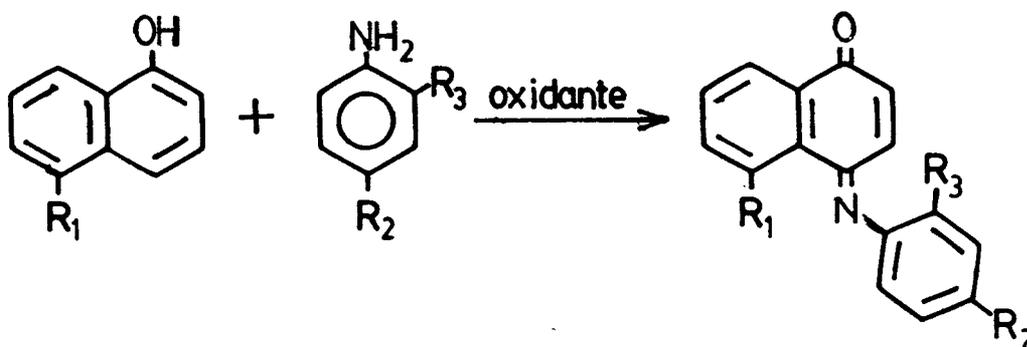
$R_1$	$R_2$	OXIDANTE	SOLVENTE	REF.
O	NH	$PbO_2$	ÉTER	23
O	$NSO_2\phi$	$Pb(OAc)_4$	HOAc	10
$N\phi$	$N\phi$	$FeCl_3$	BENZENO	24

Nas naftoquinonsulfonimidas, uma sub-classe das naftoquinoniminas, uma importante contribuição ao estudo dos métodos oxidativos foi dada por Roger Adams e colaboradores em uma série de trabalhos posteriormente condensados em uma revisão publicada em 1958<sup>10</sup>.

b. Condensação oxidativa de naftóis e aminas:

Um segundo método de síntese consiste na reação de um aminofenol ou uma aminoanilina com um naftol em presença de um oxidante.

A reação ocorre em duas etapas<sup>21</sup>. Na primeira, o aminofenol (ou a aminoanilina) é oxidado formando a correspondente benzoquinonimina. Na etapa seguinte, há uma reação de acoplamento entre a benzoquinonimina e o naftol com a formação de uma naftoquinonimina N-substituída.

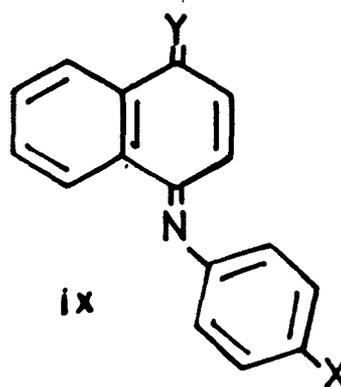


$R_1$	$R_2$	$R_3$	OXIDANTE	REF.
H	OH	H	NaOCl	25
$OCH_3$	$NEt_2$	$CH_3$	AgCl	26
OH	$NEt_2$	$CH_3$	$K_3Fe(CNO)_6$	26

Neste tipo de reações, indofenóis (ix<sub>a</sub>), indoanilinas (ix<sub>b</sub>) e indaminas (ix<sub>c</sub>) podem ser obtidas dependendo dos reagen-

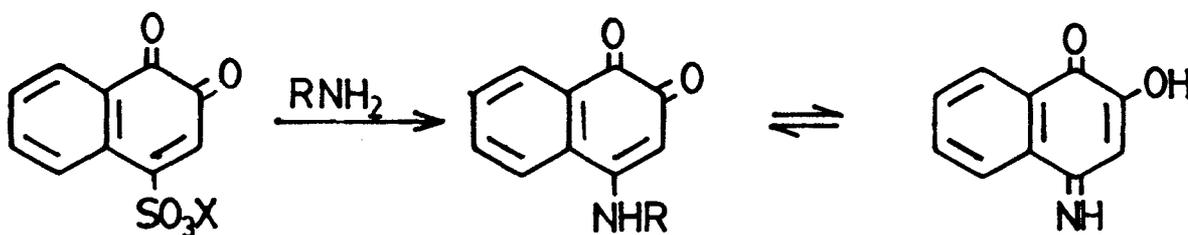
tes empregados.

COMPOSTO	Y	X
(a) INDOFENOL	O	OH
(b) INDOANILINA	O	NH <sub>2</sub>
(c) INDAMINA	NH	NH <sub>2</sub>



c. Reação de 4-sulfonato-1,2-naftoquinonas com aminas primárias:

A reação de uma 4-sulfonato-1,2-naftoquinona com aminas primárias ou secundárias produz compostos geralmente coloridos e tem sido usada na análise quali e quantitativa destas últimas<sup>27</sup>.



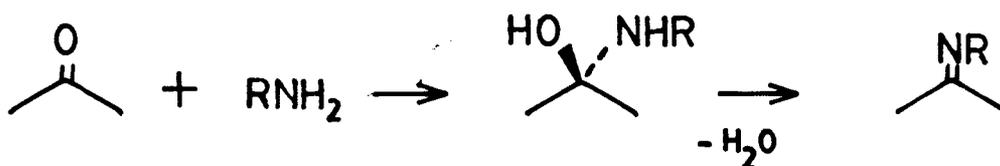
X	R	REF.
Na	Nφ <sub>2</sub>	30
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	φ	28
Na	CH <sub>2</sub> φ	29

Durante a reação, o grupo sulfonato é substituído pela amina com formação de uma 4-amino-1,2-naftoquinona N-substituída. Quando se emprega uma amina primária, forma-se uma 2-hidroxi-1,4-naftoquinonimina por tautomeria do produto de substituição<sup>21,27</sup>.

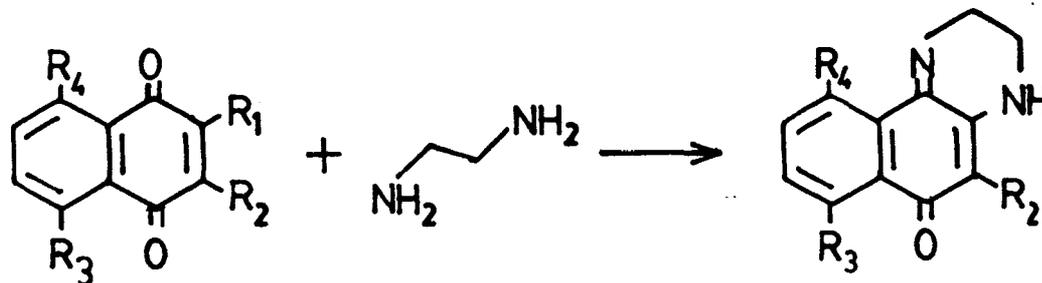
Assim como os sulfonatos, também halogênios, alcoxilas e carboxilas, entre outros, ligados na posição 4 de 1,2-naftoquinonas podem ser substituídos neste tipo de reação<sup>21</sup> levando às mesmas estruturas imínicas. Resultados semelhantes são obtidos quando uma hidrazina é usada no lugar da amina primária. Forma-se, neste caso, uma hidrazona<sup>30</sup>.

d. Reação de 1,4-naftoquinonas com aminas:

Um método estudado mais recentemente<sup>31,32</sup> é o da reação direta de 1,4-naftoquinonas com aminas. Durante a reação, há a quaternização do carbono carbonílico pelo ataque da amina à carbonila, seguido de eliminação de água e formação da ligação dupla entre carbono e nitrogênio.



A maioria dos casos descritos na literatura<sup>31,32</sup> usa diaminas formando-se compostos heterocíclicos resultantes do ataque à carbonila e ao carbono olefínico vizinho.



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	REF
H	H	OH	OH	31
Br	Br	H	H	32

### 1.3 PROPRIEDADES QUÍMICAS:

Da mesma forma que nas naftoquinonas, são muitas e variadas as propriedades químicas das naftoquinoniminas. Além das possibilidades de transformações de grupos funcionais através de reações de substituição, a estrutura básica destes compostos mostra-se um substrato excelente especialmente para as reações de adição e cicloadição.

A seguir serão tratadas as reações características no

anel quinonimínico que, para melhor compreensão, estarão divididas em três grupos: redução, adição e cicloadição.

a. Redução:

A oxidação de aminonaftóis (secção 1.2.a, página 5) leva à formação de naftoquinoniminas. Em condições adequadas, pode-se conseguir, em princípio, a redução destas últimas com formação das primeiras<sup>10</sup>.

A reação de redução pode ser conseguida com a maioria dos redutores usuais<sup>10</sup> sendo exemplos zinco e ácido acético, cloreto estanoso e ácido clorídrico, hidrogênio em presença de catalisador, dióxido de enxofre, etc.

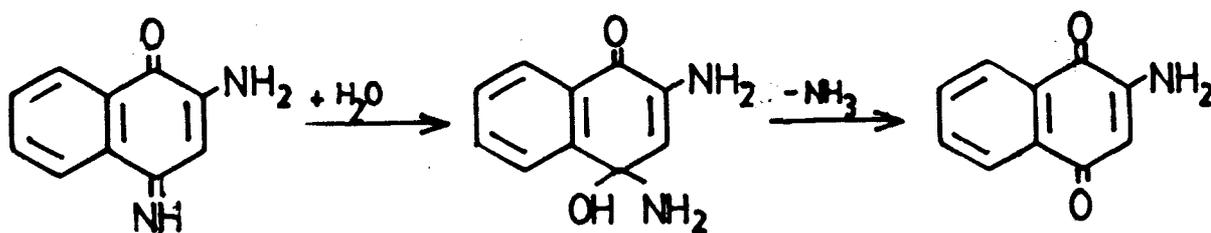
b. Adição:

O anel quinonimínico é caracterizado por ligações duplas conjugadas. Formado por carbonos insaturados, tem a adição como uma das suas principais propriedades químicas.

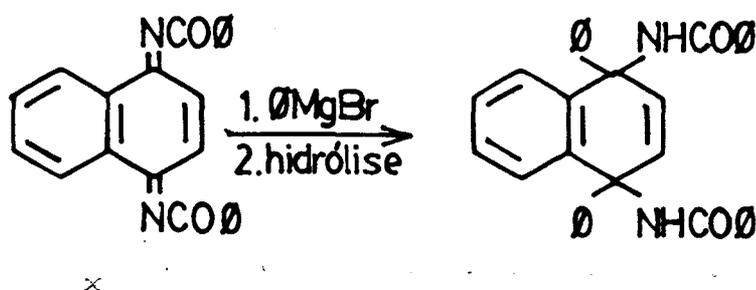
Muitos são os reagentes capazes de adicionarem-se a estes compostos. Apesar das adições 1,4 serem as preferidas, as adições 1,2 e 1,6 também são comuns<sup>10</sup>.

A hidrólise do grupo imino<sup>o</sup> é um exemplo de adição 1,2.

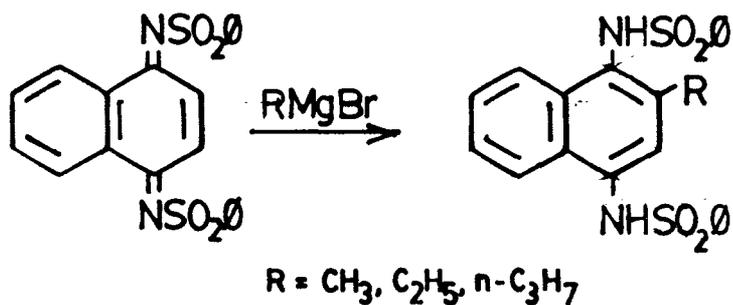
Nesta reação, a água adiciona-se ao grupo imino numa primeira etapa com posterior eliminação de amônia produzindo a naftoquinona correspondente.



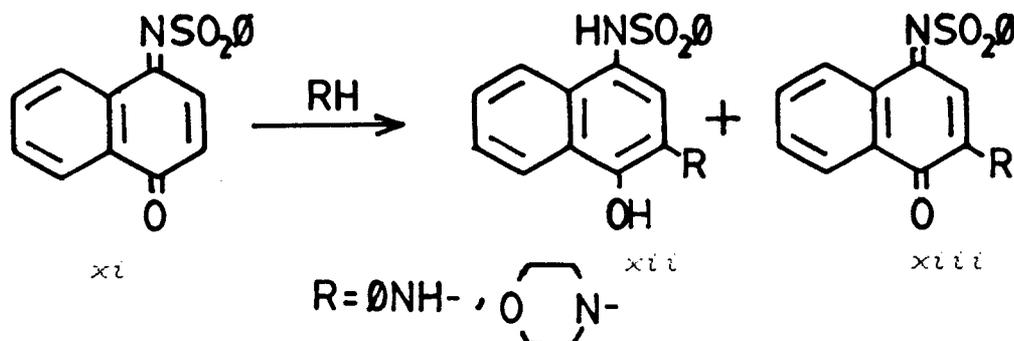
Adições do tipo 1,2 também são alcançadas com reagentes de Grignard. Um exemplo é dado pela reação entre o brometo de fenilmagnésio e a naftoquinonimida <sup>33</sup>.



Por outro lado, os reagentes de Grignard podem também adicionar-se via mecanismo 1,4, como mostra a reação a seguir <sup>34</sup>.



Aminas primárias e secundárias são outros reagentes de adição<sup>35</sup>. A morfolina e a anilina, por exemplo, realizam a adição 1,4 sobre a naftoquinonmonobenzenosulfonimida (xi) com formação de uma mistura do produto de adição (xii) e da correspondente quinonimida substituída (xiii).

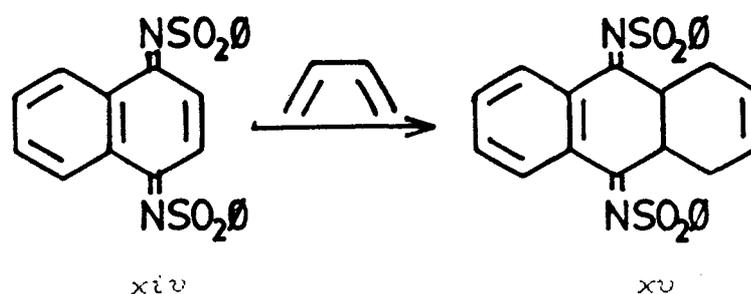


Além dos exemplos mostrados, muitos reagentes são apropriados para este tipo de reação. Entre eles, podem ser citados cloreto de hidrogênio, ácidos orgânicos, álcoois, mercaptanas, ésteres, etc<sup>40</sup>.

### c. Cicloadições:

O fato de possuir uma ligação dupla conjugada a dois grupos extratores de elétrons, as carbonilas, faz do anel quinônico um bom dienófilo<sup>36</sup>. Da mesma forma, as quinoniminas são bons dienófilos e realizam a reação de Diels-Alder em alto rendimento<sup>40</sup>.

A 1,4-naftoquinondibenzenosulfonimida (xiv), por exemplo, reage a temperatura ambiente com cloropreno, ciclopentadieno e butadieno. A reação com este último é mostrada no esquema a seguir.



Exemplos mais recentes foram apresentados por Farina e colaboradores<sup>37</sup> estudando em antradiquinonmonoiminas o papel do anel quinonimínico como dienófilo, frente ao 2,3-dimetilbutadieno, 1-metoxibutadieno e 1-trimetilsililoxibutadieno.

#### 1.4 OBJETIVO:

Apesar da importância que possuem, as naftoquinoniminas têm sido relativamente pouco estudadas principalmente devido a labilidade do grupo imino o que dificulta a síntese e o isolamento desses compostos.

São relevantes, conseqüentemente, estudos que levem à obtenção de naftoquinoniminas estáveis.

Um método imediato de obtenção de iminas é a amonólise de compostos carbonílicos. Neste sentido, as quinonas mostram-se substratos apropriados para a síntese de quinoniminas. São compostos bastante estudados, estáveis, ocorrentes na natureza e de fácil obtenção. Apesar disto, a amonólise de naftoquinonas não se inclui entre os métodos mais descritos pela literatura para a obtenção de naftoquinoniminas.

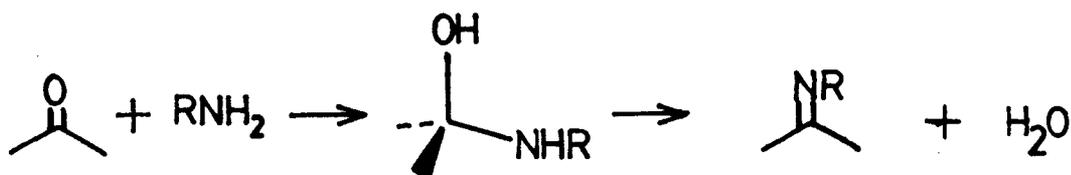
O presente trabalho tem como objetivos gerais a síntese, a caracterização e o estudo das propriedades químicas de novas naftoquinoniminas estáveis. Com este fim, foi estudada a amonólise de naftoquinonas convenientemente funcionalizadas seguindo-se as seguintes etapas:

1. preparação dos substratos naftoquinônicos convenientemente substituídos;
2. amonólise das naftoquinonas;
3. obtenção de derivados.

## 2. OBTENÇÃO DE NOVAS NAFTOQUINONIMINAS ESTÁVEIS POR AMONÓLISE:

Um método prático de obtenção de iminas consiste na reação de compostos carbonílicos com aminas primárias ou amônia<sup>38</sup>.

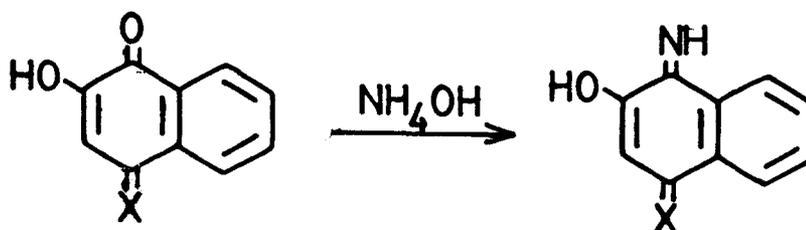
A reação ocorre em duas etapas havendo o ataque da amina ou amônia à carbonila com posterior eliminação de água.



Quando se utilizam aminas primárias, derivados N-substituídos são obtidos. O uso de amônia, por sua vez leva a compostos com o grupo imino livre, que são, em geral, instáveis<sup>38</sup>. Por esta razão, a amonólise tem sido pouco usada na síntese de quinoniminas e a maioria destes compostos descritos na literatura possui o grupo imino protegido por grupos tais como arilas<sup>39,40</sup>, alquilas<sup>27,31</sup>, acilas e sulfóxidos<sup>10</sup>.

Estudos recentes, entretanto, mostram que a amonólise de quinonas pode levar a quinoniminas estáveis principalmente quando a estrutura final do composto permitir a proteção do NH formado por pontes de hidrogênio intramoleculares. Algumas sínteses de antraquinoniminas<sup>17</sup> e iminoantraciclina<sup>18,19</sup> são exemplos deste fato.

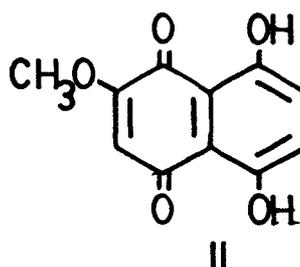
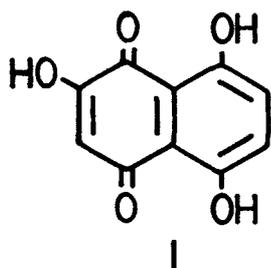
A amonólise foi aplicada a naftoquinonas pela primeira vez por Lantz<sup>41</sup>. A reação de amônia aquosa com a 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (xvi a) e seu 4-fenilimino derivado (xvi b) ocorre a temperatura ambiente, com substituição da carbonila orto à hidroxila. A temperaturas mais elevadas, forma-se o produto de substituição da própria hidroxila.



xvi a X=O

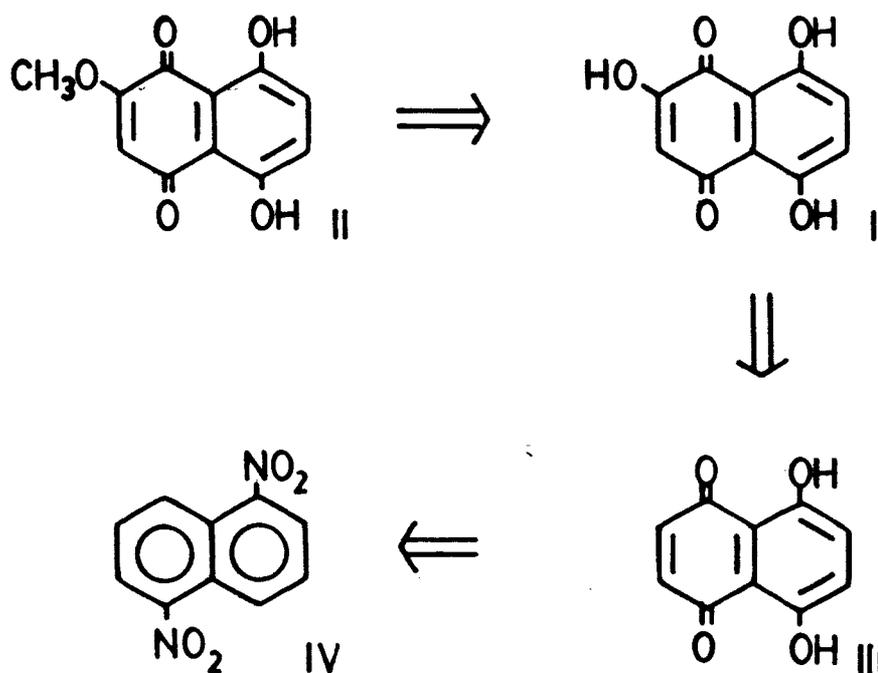
xvi b X=NØ

Com base no exposto anteriormente, tendo como objetivo a síntese de novas naftoquinoniminas estáveis por amonólise, foram escolhidas as seguintes naftoquinonas como substrato de trabalho: 2,5,8-triidroxi-1,4-naftoquinona (I) e a 5,8-diidroxi-2-metoxi-1,4-naftoquinona (II), conhecidas também por naftopurpurina e 2-metoxinaftazarina respectivamente.



## 2.1 OBTENÇÃO DE SUBSTRATOS: PREPARAÇÃO DE NAFTOQUINONAS.

A síntese das naftoquinonas desejadas utilizou o seguinte caminho retro-sintético usando rotas descritas na literatura procurando partir de matérias-primas facilmente acessíveis.



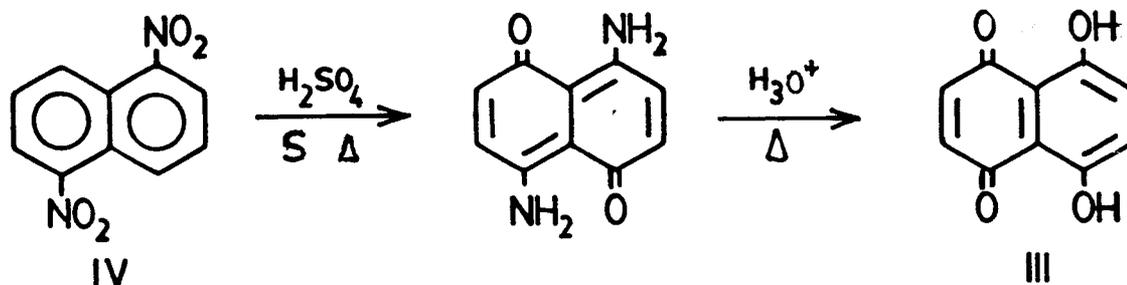
a. Obtenção da 5,8-diidroxi-1,4-naftoquinona (III):

A 5,8-diidroxi-1,4-naftoquinona (III), naftazarina, é um composto vermelho de massa molar 190 g/mol. Foi isolada pela primeira vez por Roussin em 1861, como produto da reação do 1,5-dinitronaftaleno (IV) com ácido sulfúrico e zinco, e teve a sua

estrutura determinada por Dimroth e Ruck em 1925<sup>41</sup>. Charrier e Tocco<sup>42</sup>, posteriormente, citam uma modificação do método utilizando enxofre como agente de redução.

Um método genérico na obtenção de naftoquinonas é a reação de Friedel-Crafts<sup>43</sup>. Por este método, a naftazarina pode ser obtida a partir de anidrido maleico e p-hidroquinona. A reação de Friedel-Crafts é conduzida em meio a fusão de NaCl-AlCl<sub>3</sub>, sendo o produto difícil de ser isolado.

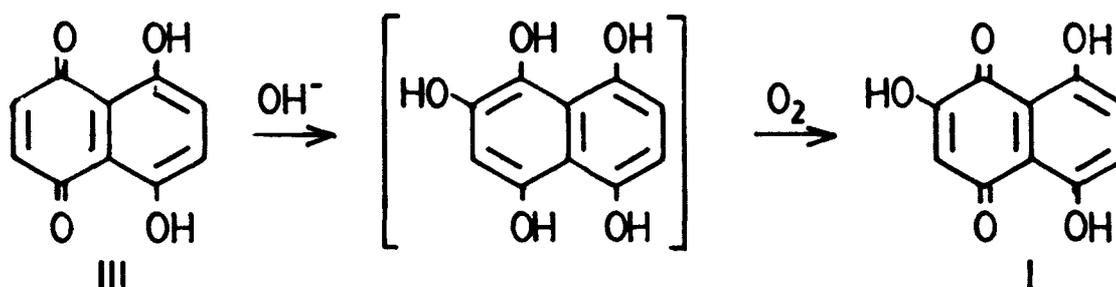
A síntese a partir de 1,5-dinitronaftaleno, por reação com ácido sulfúrico e enxofre tem sido o método mais citado na literatura<sup>42,43,44</sup> e foi escolhido para a obtenção da naftazarina. O mecanismo desta reação não é totalmente conhecido mas passa por um intermediário diaminado (V)<sup>4</sup>, com estrutura anaquinônica (estrutura do tipo 1,5-naftoquinônica), que, por hidrólise total em meio ácido, conduz ao produto desejado (III).



b. Obtenção da 2,5,8-triidroxi-1,4-naftoquinona (I):

A naftopurpurina (I) é um composto de cor laranja e massa molar 205 g/mol. Vários são os métodos para a sua obtenção em geral difíceis de executar e/ou com baixos rendimentos.

A naftopurpurina foi obtida por um método simples citado por Donaldson<sup>43</sup>, o qual consiste no aquecimento de III com hidróxido de sódio em solução aquosa em presença de ar. O método é fácil de executar e conduz ao produto desejado em elevado rendimento. O mecanismo provável da reação passa por uma adição 1,4 de água, semelhante à proposta por Adams<sup>10</sup> para as quinonimidas, com posterior oxidação pelo oxigênio do ar.

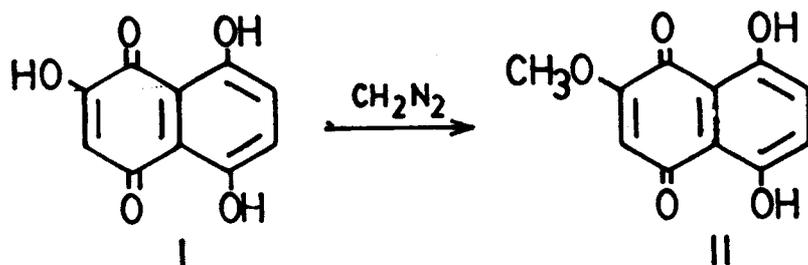


Para esta reação são também citados<sup>43</sup> métodos alternativos de oxidação usando, por exemplo, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e MnO<sub>2</sub><sup>43</sup>.

A naftopurpurina (I) pode também ser obtida por reação de Friedel-Crafts<sup>43</sup>, a partir de anidrido maleico e 1,2,4-triidroxi-benzeno da mesma forma que a naftazarina (III).

c. Obtenção da 5,8-diidroxi-2-metoxi-1,4-naftoquinona (II):

A 2-metoxinaftazarina (II) é um composto cor de tijolo com massa molar 219 g/mol e pode ser obtida a partir da naftopurpurina (I) pelos métodos usuais de metilação como a reação com diazometano ou iodeto de metila<sup>45</sup>.

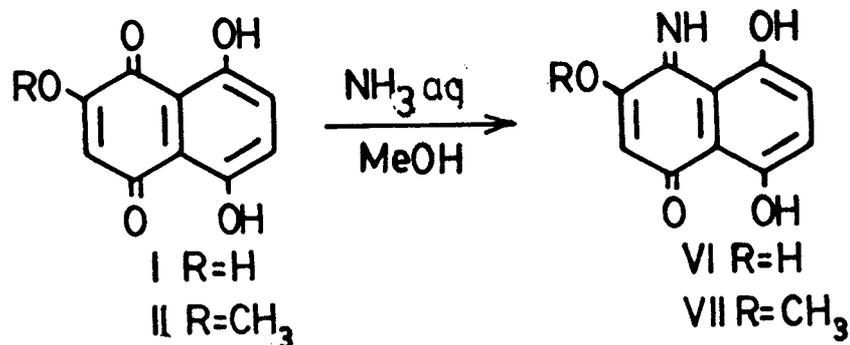


A reação com diazometano é preferida, neste caso, por ser mais rápida e seletiva, não afetando as hidroxilas em peri fortemente ligadas às carbonilas por pontes de hidrogênio intramoleculares.

## 2.2 OBTENÇÃO DE NAFTOQUINONIMINAS: AMONÓLISE DE NAFTOQUINONAS.

Uma vez obtidas a naftopurpurina (I) e a 2-metoxinaftazarina (II), passou-se a explorar a reação de amonólise de naftoquinonas como método de obtenção de naftoquinoniminas.

A reação destas quinonas com amônia aquosa em metanol a temperatura ambiente conduziu, como mostra o esquema a seguir, a duas novas naftoquinoniminas, não descritas na literatura, com alto rendimento e facilmente isoláveis.

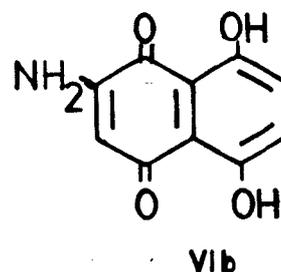
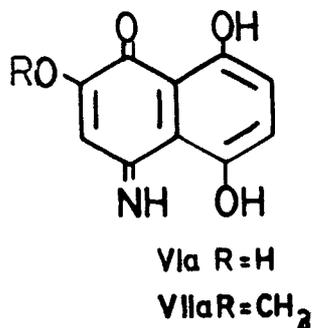
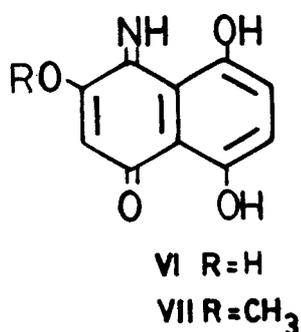


Os produtos, a 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VI) e a 5,8-diidroxi-4-imino-3-metoxi-1(4H)-naftalenona (VII), são sólidos coloridos de alto ponto de fusão e grande estabilidade. São estáveis ao ar, à luz e em solução em solventes orgânicos. VI é solúvel em água, soluções aquosas ácidas e alcalinas, e solventes orgânicos polares como metanol e DMSO. VII é solúvel em soluções alcalinas e solventes orgânicos como clorofórmio e acetona.

A conversão das quinonas nas respectivas quinoniminas é acompanhada por um efeito batocrômico característico neste tipo de reação<sup>18</sup>. De fato, a naftopurpurina (I) tem cor laranja ( $\lambda_{\text{max}} = 480$  nm) enquanto o produto de sua amonólise (VI) é vermelho-vinho ( $\lambda_{\text{max}} = 560$  nm). A 2-metoxinaftazarina (II), por sua vez, é cor de tijolo ( $\lambda_{\text{max}} = 503$  nm) enquanto o seu derivado (VII) é lilás ( $\lambda_{\text{max}} = 553$  nm). Em ambos os casos, a mudança do máximo de absorção no

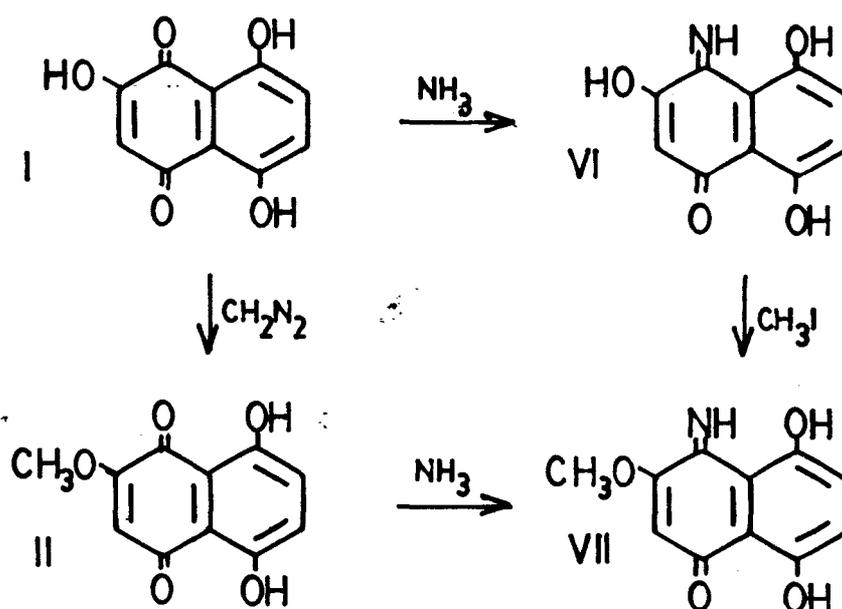
visível para comprimento de onda maior mostra o efeito que a substituição da carbonila por um grupo imino exerce na cor do composto.

A princípio, além da estrutura VI apresentada, duas outras estruturas, VIa e VIb, poderiam corresponder ao produto da amonólise de I, que seriam resultados do ataque da amônia ao C-4 e C-2 respectivamente. Da mesma forma, o derivado de II (composto VII) também poderia apresentar as estruturas VIIa ou VIIb.



Os produtos isolados da reação de amonólise são relativamente inertes à hidrólise. Tal propriedade supõe, portanto, algum tipo de estabilização sobre o grupo imino como a formação de pontes de hidrogênio intramoleculares. As estruturas VI e VII oferecem a possibilidade de duas associações por ponte de hidrogênio envolvendo o grupo imino enquanto VIa e VIIa, por sua vez, oferecem uma associação somente.

A metilação do produto da amonólise de I (composto VI) com iodeto de metila conduz a um composto monometilado (VII) idêntico ao obtido pela amonólise de II. Pela presença da metoxila em C-2 no composto VII, confirmada por seu espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , fica provado que, durante a amonólise, o ataque não ocorre sobre este carbono, eliminando-se a possibilidade da estrutura VIb corresponder ao produto destas reações.



Com esta discussão preliminar pode-se admitir as estruturas VI e VII como mais prováveis o que será confirmado, a seguir, pela análise dos dados de RMN.

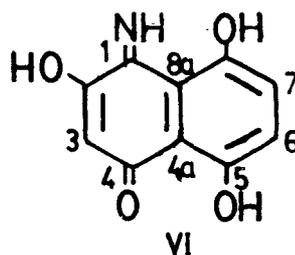
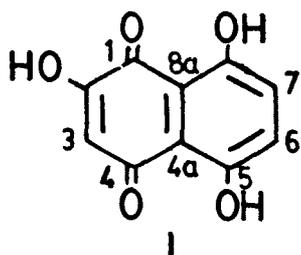
O espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de VI, mostrado na figura 1 (página 26) foi obtido em DMSO em presença de carbonato de potássio. Os dois sinais a campo baixo correspondem às hidroxilas fenólicas. O

valor alto dos deslocamentos químicos destes sinais mostra a associação extremamente forte por ponte de hidrogênio intramolecular que estas hidroxilas fazem com os grupos em posição *peri*. A hidroxila em C-5<sup>1</sup>, associada por uma ponte de hidrogênio mais forte, corresponde o singlete a campo mais baixo, a 16,7 ppm. Os prótons aromáticos aparecem como um sistema AB a 6,95 e 6,66 ppm. O próton olefínico, por sua vez, aparece a 5,35 ppm. O sinal largo a 8,5 ppm integra um próton correspondendo ao NH em C-1. A hidroxila em C-2 não aparece já que a adição do carbonato de potássio mantém este hidrogênio ácido completamente ionizado. A comparação dos dados dos espectros de VI e de seu precursor<sup>45</sup>, composto I (tabela 1, página 27), mostra a semelhança entre ambos a não ser pela presença do sinal largo a 8,5 ppm.

---

Na ausência da base, o espectro de VI mostra baixa re-

<sup>1</sup> Para facilitar as discussões dos dados espectroscópicos os carbonos serão sempre numerados tomando a naftopurpurina (I) como referência, apesar de não corresponder à numeração correta para as naftoquinoniminas. A nomenclatura, no entanto, seguiu as regras adotadas pela IUPAC.



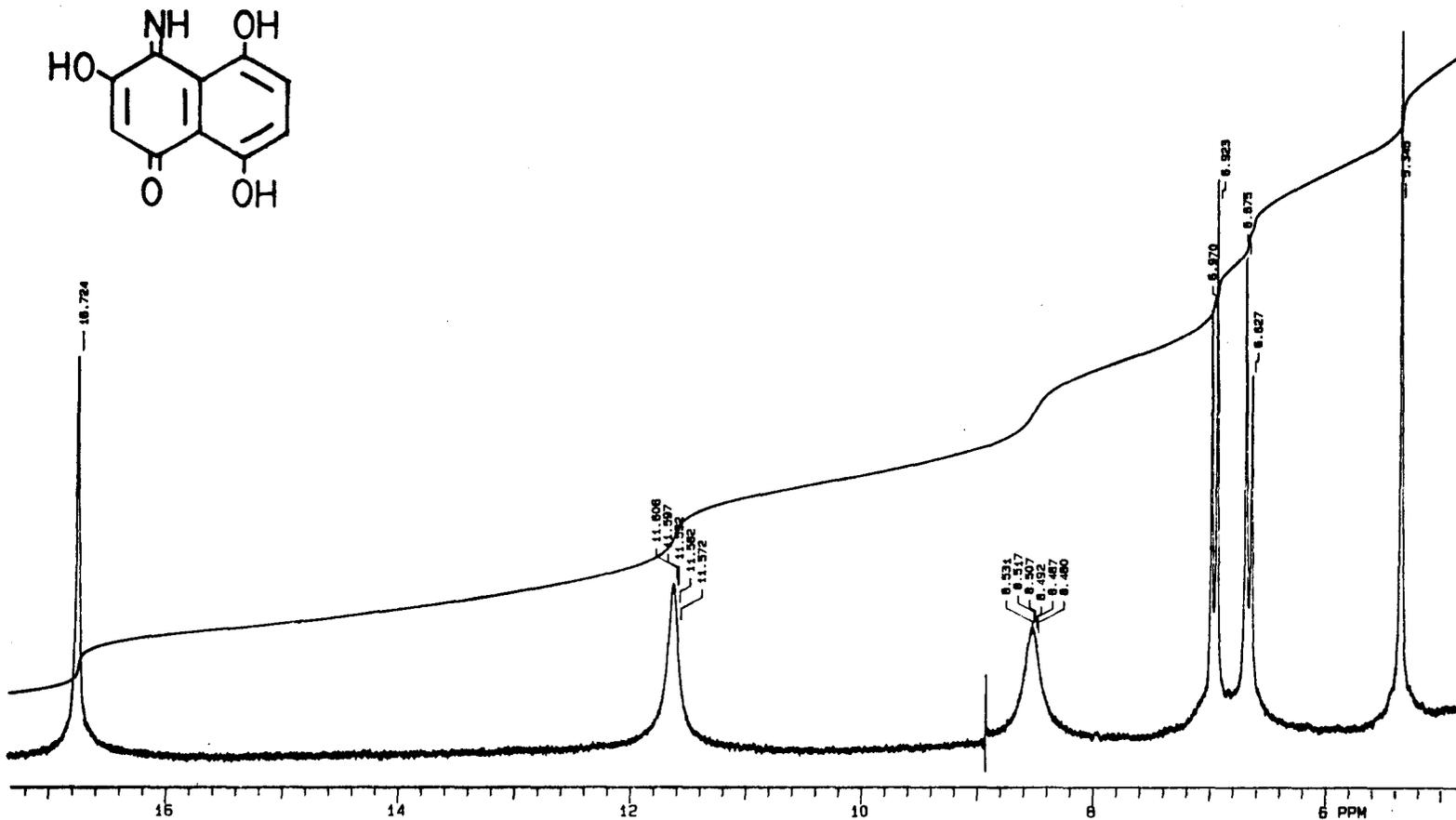


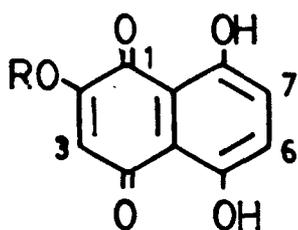
FIGURA 1 - Espectro de <sup>1</sup>H-RMN da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VI). DMSO, VXR 200 VARIAN.

solução, não aparecendo os sinais correspondentes ao grupo imino e às hidroxilas. A ausência destes sinais no espectro pode ser atribuída a rápidos intercâmbios intermoleculares<sup>45</sup>. A adição da base à solução de VI em DMSO força a ionização do hidrogênio da hidroxila em C-2. Este grupo, conjugado à carbonila, aumenta a densidade de carga sobre esta última provocando uma intensificação da ponte de hidrogênio com a hidroxila em C-5. É possível que o efeito de ionização do grupo em C-2 seja sentido pelos demais grupos de forma a diminuir os intercâmbios de seus protons fazendo com que os mesmos apareçam no espectro.

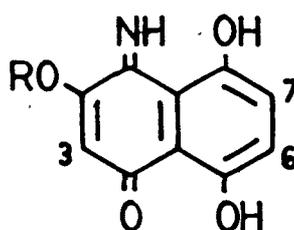
TABELA 1 - <sup>1</sup>H-RMN

COMPOSTO	OH-2	CH <sub>3</sub> O	H-3	H-6 E H-7	OH-5	OH-8	NH
I	NA	--	6,15 s	7,25 e 7,32 AB J= 9,6 Hz	12,78 l	11,85 s	--
VI	NA	--	5,35 s	6,66 e 6,95 AB J= 9,5 Hz	16,72 s	11,59 l	8,50 l
II	--	3,90 s	6,12 s	7,20 s	12,60 s	12,25 s	--
VII	--	3,97 s	6,47 s	6,90 s	14,23 s	NA	NA

solventes: I e VI - DMSO; II e VII - CDCl<sub>3</sub>. s - singleto, l - banda larga, NA - não aparece, AB - sistema AB J - constante de acoplamento.



I R=H  
II R=CH<sub>3</sub>



VI R=H  
VII R=CH<sub>3</sub>

A tabela 1 traz os dados de  $^1\text{H}$ -RMN das novas iminas e das quinonas precursoras para fim de comparação.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de VII apresenta, a campo baixo, somente um singlete de integral 1, que corresponde à hidroxila em peri à carbonila, fortemente associada por ponte de hidrogênio. Os protons do grupo imino e da outra hidroxila fenólica, mais lábeis, não aparecem no espectro. Os demais protons são facilmente identificados.

Os dados comparativos de  $^{13}\text{C}$ -RMN dos compostos I e VI são mostrados na tabela 2.

TABELA 2 -  $^{13}\text{C}$ -RMN

COMPOSTO	C-1	C-4	C-2	C-3	C-5	C-6*	C-7*	C-8	C-4a*	C-8a*
I	184,1	189,7	155,1	111,8	168,2	130,8	129,1	157,2	111,3	112,1
VI	175,7	178,1	150,6	102,9	168,2	134,0	133,9	165,1	107,3	106,3

\* - C-6 ou C-7    • C-4a ou C-8a; solvente: DMSO (VARIAN VXR 200)

No espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de VI, mostrado na figura 2 (página 29), os sinais de campo mais baixo, a 178,1 e 175,7 ppm são atribuídos, respectivamente, à carbonila e ao grupo imino. Os carbonos olefínicos, carbonos 2 e 3, sofrem o efeito do grupo ligado ao primeiro deles. A 1,4-naftoquinona mostra estes carbonos a 138 ppm. Em casos onde há uma hidroxila ligada ao carbono 2, este

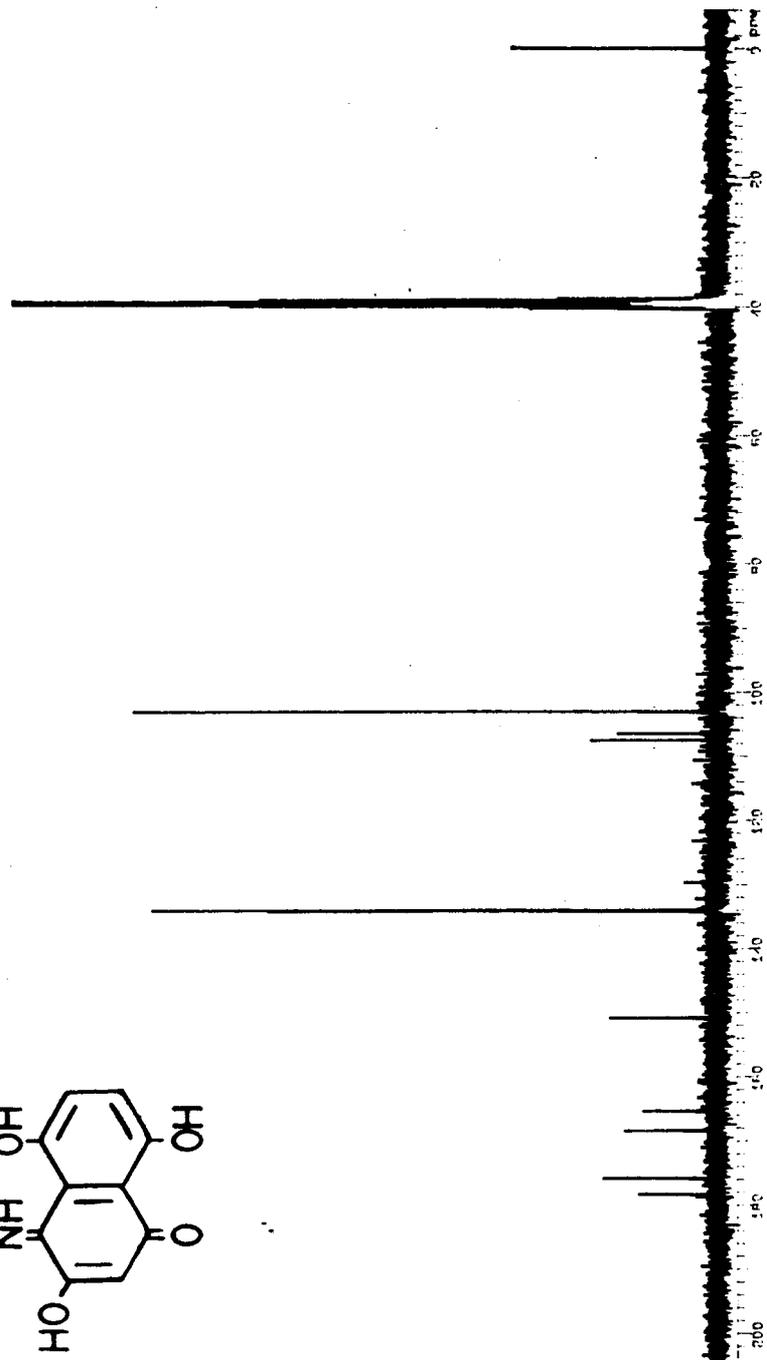
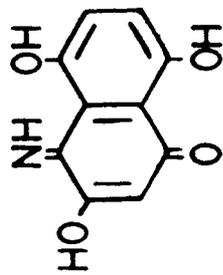


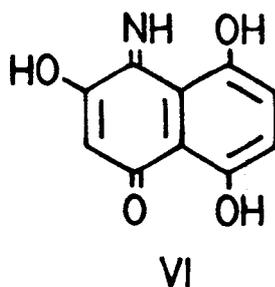
FIGURA 2 - Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4HD)-naftalenona (VII). DMSO, XL - 300 VARIAN

sofre um deslocamento a campo baixo de 20 ppm enquanto o carbono 3 desloca-se para campo alto aproximadamente 30 ppm<sup>46,47</sup>. Assim, estes carbonos aparecem no espectro a 150,6 e 102,9 ppm respectivamente. Os carbonos aromáticos não substituídos correspondem aos sinais mais intensos próximos a 133 ppm, como esperado. Os carbonos 5 e 8, substituídos com hidroxilas, aparecem a 168 e 165 ppm, respectivamente. Ao C-5, vizinho à carbonila, corresponde o sinal de campo mais baixo, já que a hidroxila ligada a ele faz a ponte de hidrogênio mais forte. Aos carbonos 8a e 4a, finalmente, são atribuídos os sinais a 106 e 107 ppm, não podendo-se precisar nenhum deles.

### 3. REAÇÕES POR TRANSFORMAÇÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS: OBTENÇÃO DE DERIVADOS DA 3,5,8-TRIIDROXI-4-IMINO-1(4H)-NAFTALENONA.

Moléculas polifuncionalizadas são alvos de estudos particularmente interessantes do ponto de vista sintético, pois a presença de diferentes grupos funcionais abre inúmeras possibilidades de reações por transformação destes grupos.

Sob este ângulo, a 1-iminonaftopurpurina (VI) mostra-se um bom substrato para estudo podendo proporcionar diferentes derivados por transformações adequadas de seus grupos funcionais através de reações de substituição.



A obtenção de derivados da 1-iminonaftopurpurina tem como principais objetivos, os seguintes:

- Estudo de suas propriedades químicas. O comportamento químico deste composto frente a determinadas reações permite conhecer sua reatividade podendo-se, em alguns casos, prever produtos de

novas reações.

- Confirmação da estrutura. O conhecimento de suas propriedades químicas auxilia na confirmação de sua estrutura.

- Obtenção de novas naftoquinoniminas. A transformação seletiva de alguns grupos funcionais, não alterando a estrutura básica, permite a obtenção de novos derivados naftoquinonimínicos com potenciais possibilidades sintéticas, tecnológicas ou farmacológicas.

A 1-iminonaftopurpurina apresenta, em seu tautômero mais estável (VI), quatro grupos de maior interesse do ponto de vista da obtenção de derivados, havendo, entre eles, a característica comum de encontrar-se um hidrogênio ligado a um elemento bastante eletronegativo: três hidroxilas em C-2, C-5 e C-8 e um grupo imino<sup>2</sup>.

A fim de prever a reatividade deste composto, duas são as propriedades que precisam ser levadas em consideração: acidez e formação de pontes de hidrogênio intramoleculares.

A ligação por ponte de hidrogênio tende a dificultar a transformação do grupo funcional. A ponte mais forte, neste caso, é a formada entre a carbonila e a hidroxila em peri. O próton fenólico em C-5 encontra-se em uma geometria adequada de modo a associar-se fortemente ao oxigênio da carbonila.

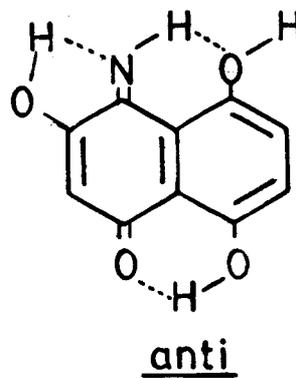
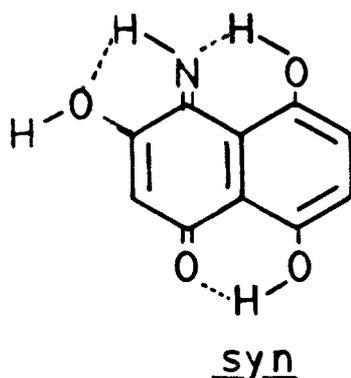
---

2

*Sobre a numeração deste composto, ver nota na página 25.*

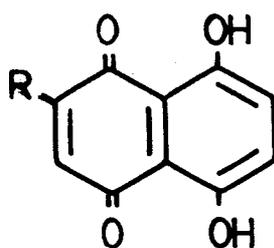
A associação do hidrogênio do grupo imino, por outro lado, depende da configuração que este assume com relação ao carbono 2, isto é, syn ou anti. No primeiro caso, a hidroxila ligada ao carbono 8 pode formar ponte com o nitrogênio do grupo imino. A ponte formada é menos intensa que a da hidroxila em C-5 com a carbonila por ser, o nitrogênio, um elemento menos eletronegativo que o oxigênio. O próton do grupo imino, por sua vez, pode ligar-se ao oxigênio enólico, formando um pseudo-anel de cinco membros. Esta última é a ponte mais fraca. Além da geometria menos favorável que nos casos anteriores, também a densidade de carga sobre este oxigênio é reduzida por efeito da conjugação com a carbonila, resultando numa menor atração pelo próton.

A configuração inversa onde próton imínico encontra-se em anti com relação ao carbono 2, onde o próton enólico encontra-se associado ao nitrogênio e o próton imínico, ao oxigênio fenólico também é teoricamente possível. Esta parece ser, a princípio, a hipótese menos provável devido a ordem de reatividade dos grupos, como será demonstrado pelos resultados experimentais.



A acidez, por outro lado, tem efeito contrário ao da ponte de hidrogênio. Quanto mais forte a primeira, mais fácil é a transformação do grupo quando submetido a certas reações de substituição como metilação e acetilação.

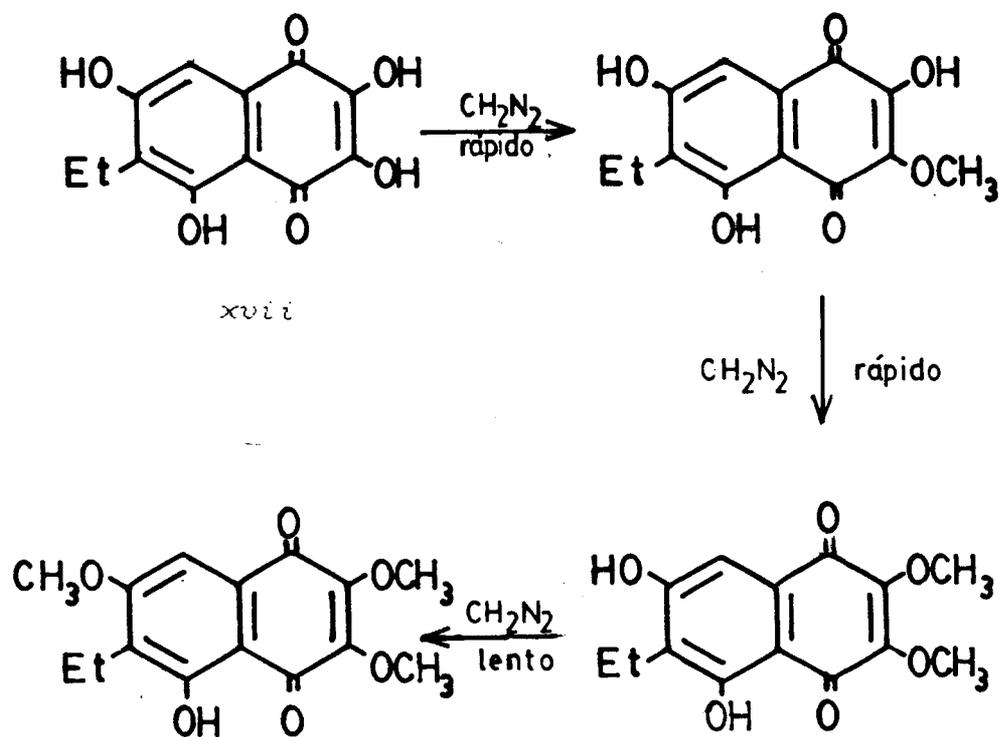
A acidez de um próton hidroxílico em naftoquinonas depende do anel ao qual o grupo encontra-se ligado. Hidroxilas ligadas ao anel quinônico mostram acidez acentuadamente maior do que as ligadas ao anel aromático<sup>49</sup>. É razoável supor que estas observações sejam válidas, por extensão, para as naftoquinoniminas. A naftopurpurina (I), por exemplo, é solúvel em solução aquosa de bicarbonato ou acetato de sódio devido à maior acidez da hidroxila em C-2. O mesmo não ocorre, entretanto, com a naftazarina (III), mostrando a menor reatividade das hidroxilas fenólicas com relação às bases fracas<sup>49,49</sup>.



I R=OH III R=H

Um exemplo que mostra a diferença de propriedades das hidroxilas conforme a posição que elas ocupam na molécula é a metilação da 6-etil-2,3,5,7-tetraidroxi-1,4-naftoquinona (xvii) com diazometano<sup>49</sup> apresentada no esquema a seguir. As hidroxilas ligadas ao anel quinônico são metiladas rapidamente. A hidroxila

aromática em  $\beta$  sofre a reação lentamente enquanto a em  $\alpha$ , fortemente associada por ponte de hidrogênio à carbonila em peri, não reage.



Existe um efeito direto de uma propriedade sobre a outra. Acidez e associação por ponte de hidrogênio são inter-relacionadas e do efeito final depende a reatividade de cada grupo.

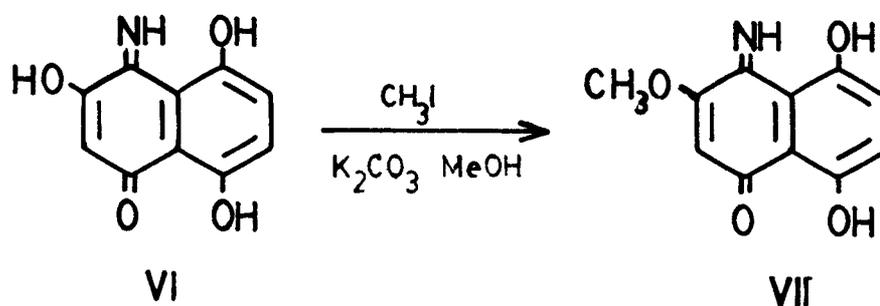
Do conjunto das reações realizadas com a 1-imino-naftopurpurina (VI), três envolvem exclusivamente transformações de grupos funcionais: metilação, acetilação e condensação com ce-

tonas. Além destas, estudou-se, também, seu comportamento frente a reação de Diels-Alder, que é uma reação de cicloadição sobre o anel e será tratada em capítulo separado.

### 3.1 REAÇÃO DE METILAÇÃO.

A 1-iminonaftopurpurina (VI) pode sofrer reação de metilação, da mesma forma que a naftopurpurina (I)<sup>49</sup>, com reagentes como o iodeto de metila ou o diazometano<sup>45</sup>.

Um método clássico de metilação, a síntese de Williamson, usa iodeto de metila em presença de metóxido de sódio. Hidrogênios mais ácidos podem ser substituídos em presença de bases mais fracas<sup>45</sup>. Baseado nisto, foi tentada a metilação da 1-iminonaftopurpurina (VI) com iodeto de metila em presença de carbonato de potássio.



A reação foi conduzida em metanol e leva ao esperado produto monometilado VII com rendimento razoável, e a outros sub-

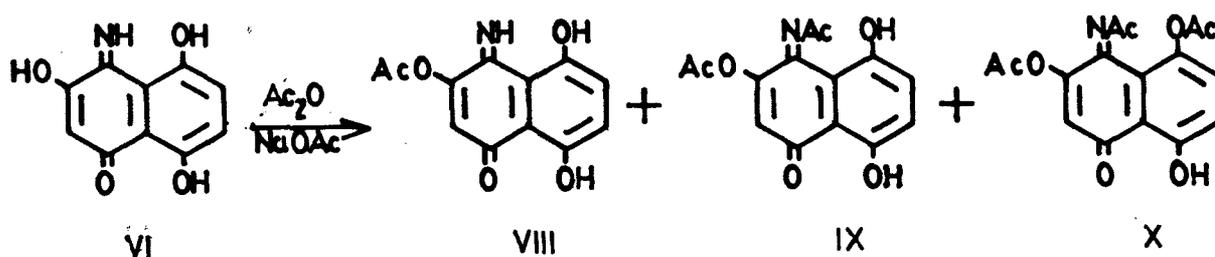
produtos, provavelmente polimetilados. Estes últimos, obtidos em baixo rendimento são difíceis de separar e purificar, e não foram isolados. O produto monometilado obtido, a 5,8-diidroxi-4-imino-3-metoxi-1(4H)-naftalenona (VII), possui dados espectroscópicos idênticos aos do produto obtido pela amonólise da 5,8-diidroxi-3-metoxi-1,4-naftoquinona (II), anteriormente descrito (página 21).

A reação de VI com diazometano mostrou-se sem valor preparativo. A reação foi conduzida em metanol. Observa-se por CCD ( $\text{CHCl}_3$ ) que, a princípio, forma-se um produto de coloração e  $R_f$  semelhante ao derivado monometilado VII. A reação prossegue rapidamente levando a uma mistura muito complexa de compostos, nenhum deles majoritário. A mistura mostrou-se de difícil separação de seus componentes e a reação não possui importância preparativa.

### 3.2 REAÇÃO DE ACETILAÇÃO:

O método mais comum de acilação de álcoois e fenóis<sup>38</sup> utiliza um anidrido, apesar dos halogenetos de acila mostrarem-se mais reativos.

A 1-iminonaftopurpurina (VI), quando reage com anidrido acético, acetila até três de seus grupos ácidos, em etapas sucessivas. A reação é conduzida a temperatura ambiente, em presença de acetato de sódio, e produz uma mistura dos compostos VIII, IX e X.



O avanço da reação pode ser acompanhado facilmente por CCD (CHCl<sub>3</sub>) devido às diferentes colorações dos novos derivados obtidos. Imediatamente após a mistura dos reagentes, pode-se observar o aparecimento de um produto de cor vermelha e R<sub>f</sub> aproximadamente igual a 0,5. Passado algum tempo, a CCD mostra também um segundo produto, de cor laranja, com R<sub>f</sub> inferior ao primeiro. No momento em que o composto de partida reage completamente, obtém-se uma mistura de três produtos, estando presente, além dos dois anteriores, um composto amarelo de R<sub>f</sub> intermediário àqueles. Se a reação não é interrompida neste momento, os dois primeiros produtos são consumidos obtendo-se somente o último. O rendimento bruto da reação é alto sendo que a proporção relativa entre os produtos depende do momento em que a reação é interrompida.

Os novos derivados foram caracterizados com base nos seus dados espectroscópicos como mono, di e triacetilado com as estruturas mostradas no esquema anterior.

O composto de cor laranja (IX) mostra no seu espectro de

infra-vermelho duas carbonilas de grupos acetilas com bandas a 1780 e 1710  $\text{cm}^{-1}$ . O infra-vermelho do composto de cor amarela (X), por sua vez, apresenta além destas bandas, uma adicional, a 1705  $\text{cm}^{-1}$ , confirmando a acetilação de três grupos. O espectro do composto de cor vermelha (VIII) não apresenta banda inequívoca com relação a grupo acetila.

O composto VIII mostra, no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, figura 3 (página 40) uma única acetila a 2,39 ppm. A 12,81 e 12,30 ppm aparecem dois singletes finos atribuídos às hidroxilas. O singlete a campo mais baixo corresponde à hidroxila em peri à carbonila. O NH aparece a 12,5 ppm como um sinal alargado. Os prótons aromáticos aparecem na forma de um sistema AA' em 6,87 e 6,89 ppm. O próton quinônico aparece a campo mais baixo com relação ao composto de partida (tabela 3, página 44) provavelmente devido ao efeito anisotrópico exercido pelo grupo acetato em C-2. Este resultado confirma a acetilação sobre a hidroxila quinônica. Estes dados obtidos para VIII são coerentes com os do composto de referência<sup>46</sup> xviii (tabela 3, página 44).

O espectro do composto IX, figura 4 (página 41) mostra dois singletes a 2,18 e 2,21 ppm, integrando três prótons cada um, indicando a existência de duas acetilas. As hidroxilas fenólicas aparecem a 12,45 e 9,70 ppm. O singlete a campo mais baixo, é atribuído à hidroxila em C-5, associada fortemente à carbonila por ponte de hidrogênio intramolecular. A hidroxila do carbono 8 deslocada a campo alto em 2,60 ppm com relação ao composto VIII,

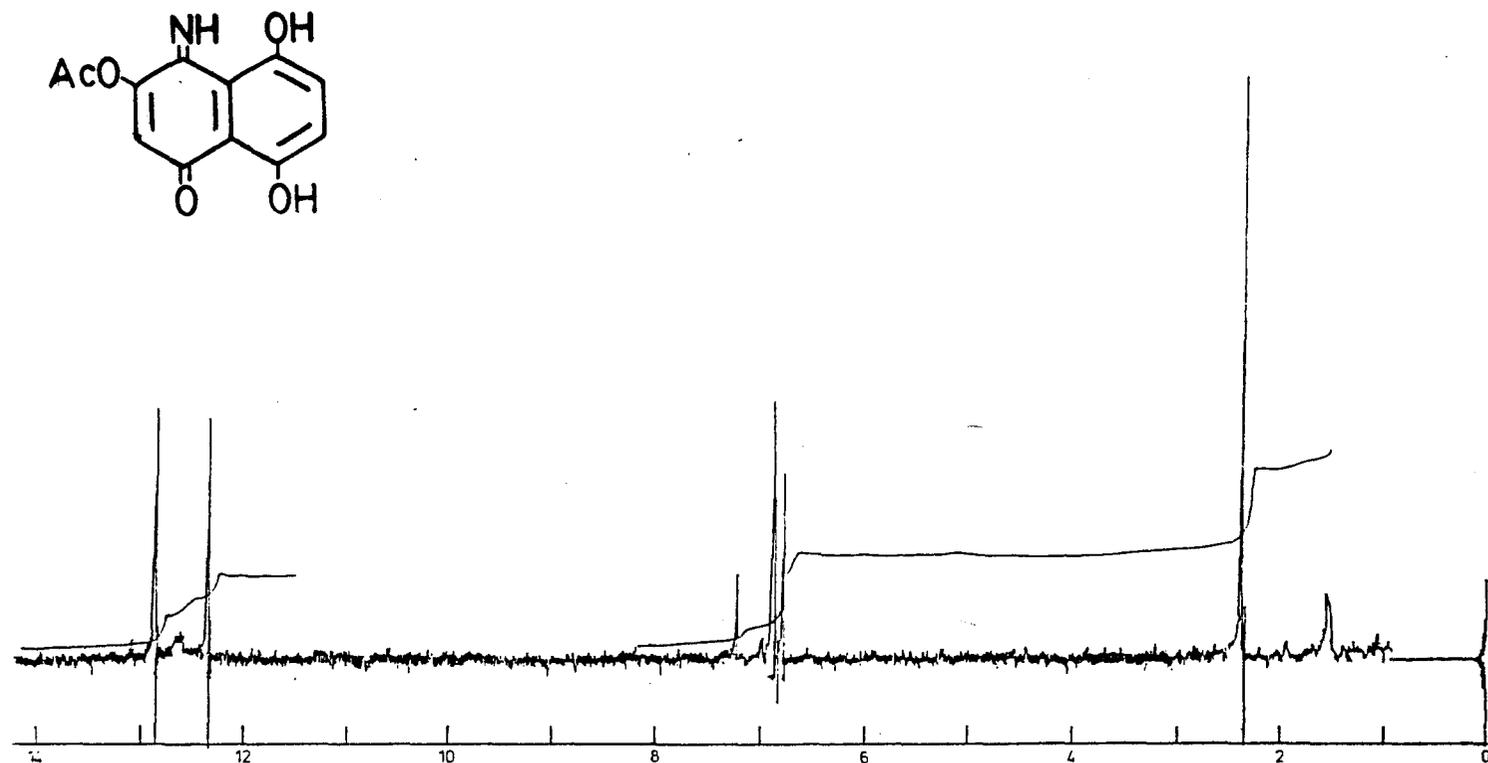


FIGURA 3 - Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  da 3-acetoxi-5,8-dihidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VIII)  $\text{CDCl}_3$ , EM-390 VARIAN.

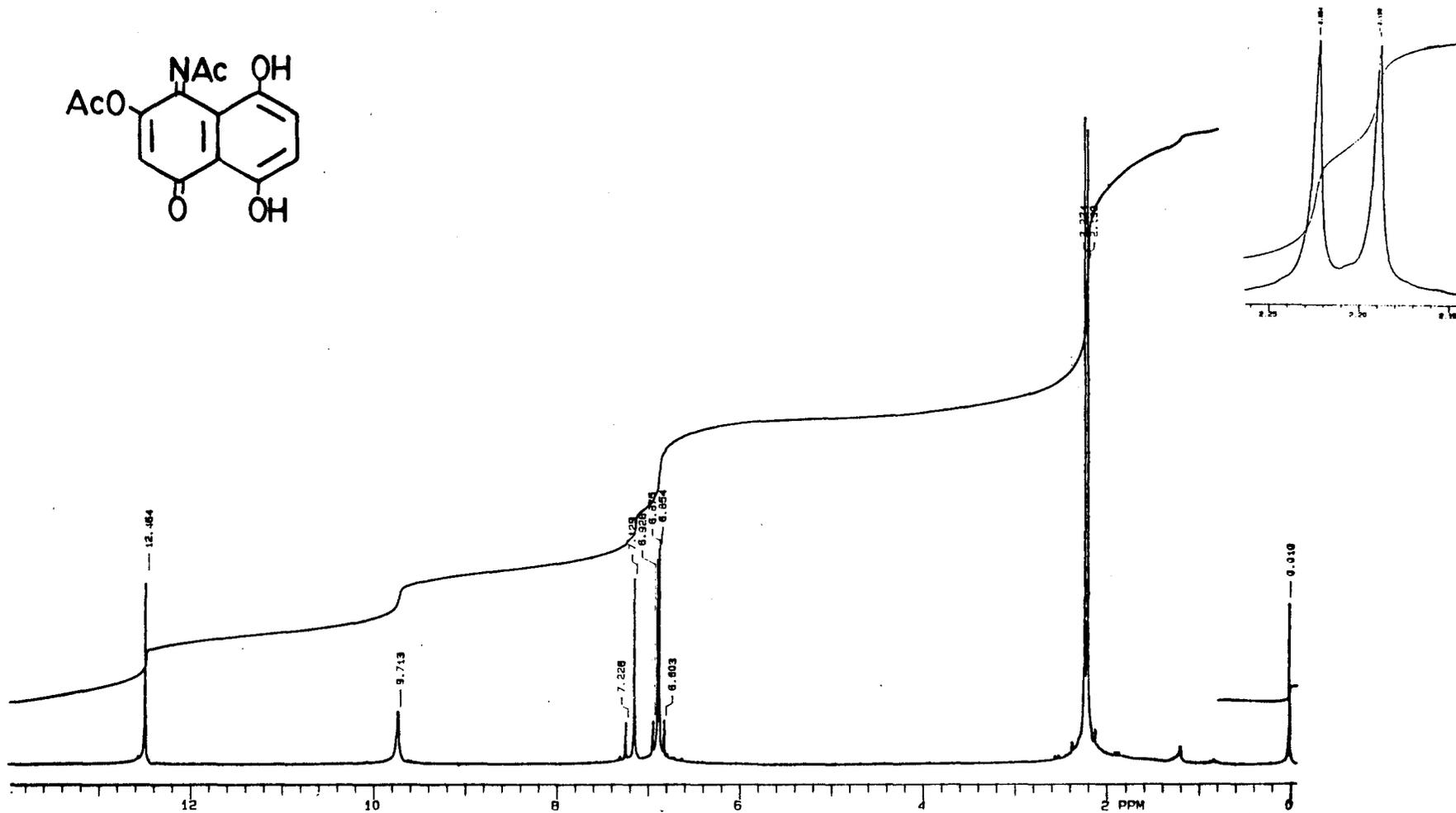
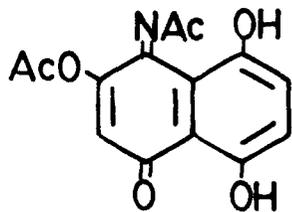


FIGURA 4 - Espectro de <sup>1</sup>H-RMN da 4-acetilimino-3-acetoxy-5,8-dihydroxi-1(4H)-naftalenona (IX) CDCl<sub>3</sub>, VXR 200 VARIAN.

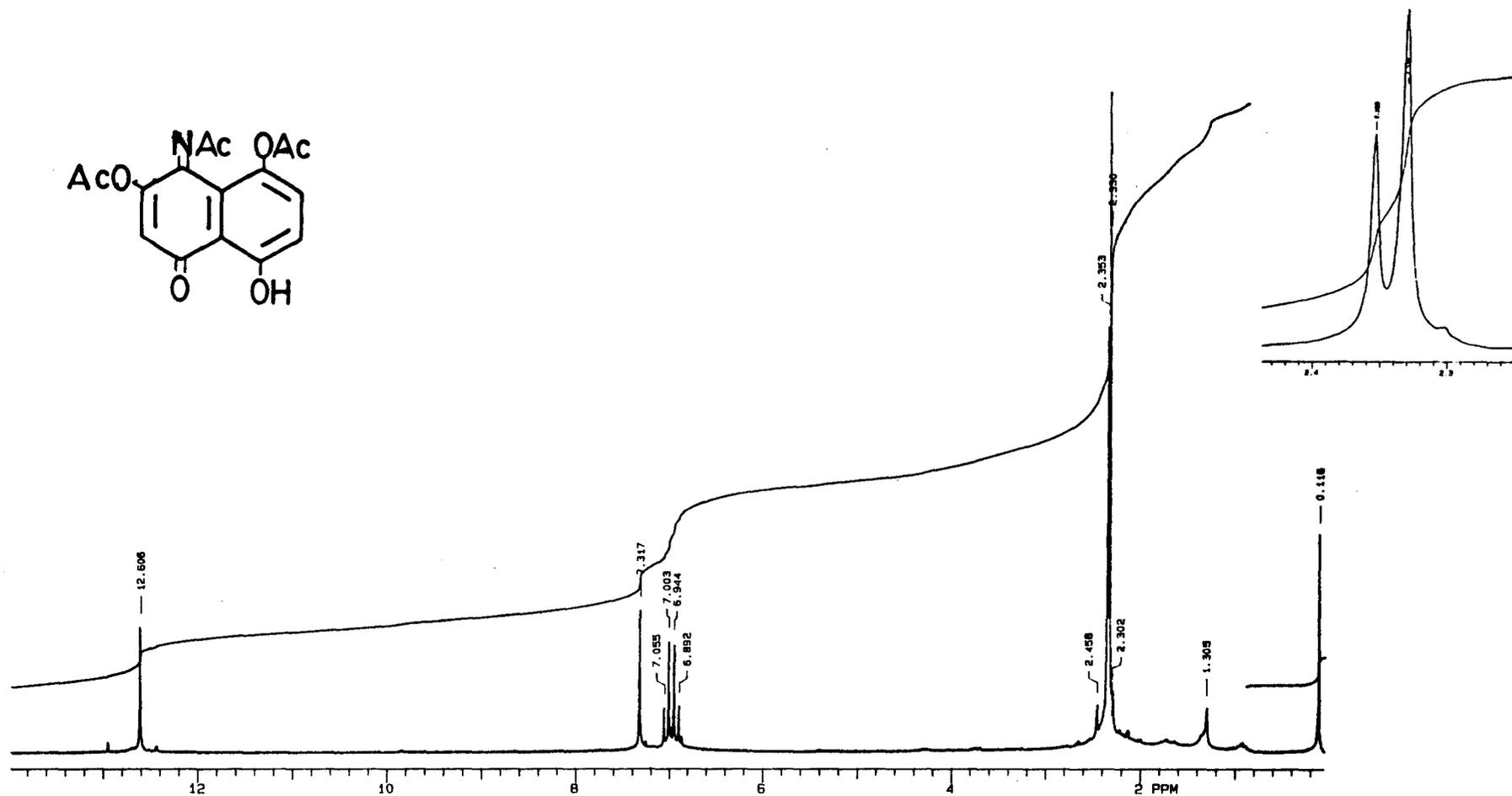


FIGURA 5 - Espectro de <sup>1</sup>H-RMN da 4-acetilimino-3,5-diacetoxy-8-hidroxi-1(4H)-naftalenona (X) CDCl<sub>3</sub>, VXR 200 VARIAN.

aparece a 9,70 ppm. Este fato mostra a menor associação do hidrogênio deste grupo com o grupo imino provavelmente devido ao grupo acetila ligado a este último. Os protons aromáticos aparecem como um sistema AB. O próton quinônico sofre um efeito anisotrópico bastante grande e aparece a campo mais baixo que os aromáticos, a 7,12 ppm.

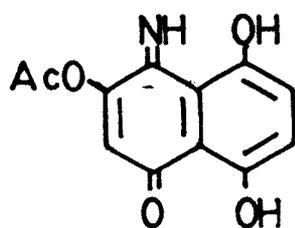
O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto X, figura 5 (página 42), por sua vez, mostra dois singletes a campo alto, a 2,24 e 2,21 ppm, integrando três e seis protons respectivamente, indicativo de três acetilas. A presença de um único singlete a campo baixo indica que uma hidroxila fenólica mantém-se inalterada durante a reação. O singlete existente, a 12,49 ppm é atribuído à hidroxila ligada ao carbono 5. O próton quinônico, de modo análogo ao que ocorre nos compostos VIII e IX, sofre efeito anisotrópico e aparece a 7,20 ppm, a campo mais baixo que os aromáticos.

A tabela 3 (página 44) traz os dados de  $^1\text{H}$ -RMN dos novos compostos além dos dados da 2-acetoxi-5,8-diidroxi-1,4-naftoquinona<sup>46</sup> e de VI para comparação. Conforme pode-se observar, o hidrogênio olefínico de VIII sofre um deslocamento a campo baixo com relação ao composto de partida (VI) devido ao efeito anisotrópico exercido pela carbonila do grupo acetato vizinho. O mesmo próton nos compostos IX e X sofre um deslocamento ainda maior aparecendo a campo mais baixo que os protons aromáticos. No primeiro caso, o grupo acetato ligado ao carbono 2 tem livre ro-

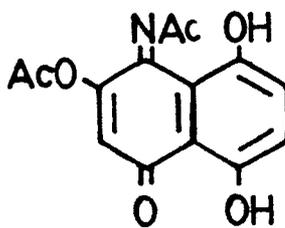
TABELA 3 -  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  (PPM)

COMPOSTO	$\text{CH}_3\text{CO}$	H-3	H-6 e H-7	OH-8	OH-5	NH
VI	--	5,35 s	6,65 e 6,95 AB J=9,5Hz	11,59 l	16,72 s	8,5 l
VIII	2,39 s	6,77 s	6,87 e 6,89 AA'	12,30 s	12,81 s	12,5 l
IX	2,21s 2,18s	7,12 s	6,83 e 6,90 AB J=10,2Hz	9,70s	12,45s	--
X	2,21 * 2,24 s	7,20 s	6,80 e 6,91 AB J=10,4Hz	--	12,49s	--
xviii <sup>45</sup>	2,39	7,20	7,23	12,07	12,33	--

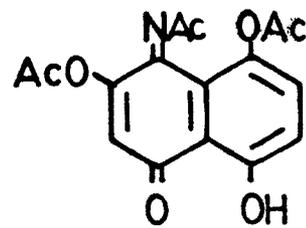
s-singlete, l-banda larga, J-constante de acoplamento,  
 AB-sistema AB, AA'-sistema AA', \*- singlete integrando 6 protones  
 solvente-  $\text{CDCl}_3$  (exceto VI- DMSO)  
 (VARIAN VXR 200 - VI, IX e X, VARIAN EM 390 - VIII)



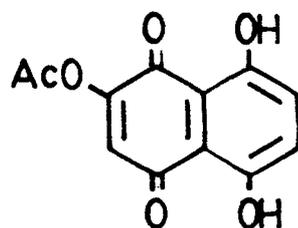
VIII



IX

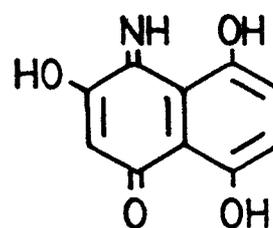


X



2-acetoxinaftazarina

xviii



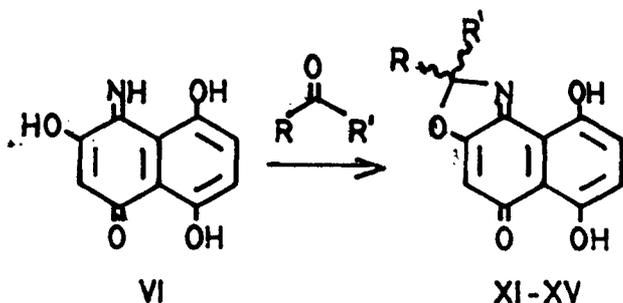
VI

tação podendo assumir uma conformação onde a sua carbonila mantém-se afastada do próton em C-3. Nos demais, ao contrário, a substituição do grupo imino causa um impedimento espacial tornando mais difícil a livre rotação do grupo acetato em C-2, mantendo-o mais próximo do próton em C-3. Este fato provoca um efeito anisotrópico maior que no caso anterior, especialmente se o grupo acetila estiver syn em relação a C-2.

O tipo de sistema como aparecem os protons aromáticos ligados a C-6 e C-7 depende da semelhança química e magnética destes núcleos. Esta é determinada pela simetria da molécula que, por sua vez, depende dos grupos em C-5 e C-8. Isto pode ser observado nos espectros dos três compostos. As duas hidroxilas de VIII, ambas associadas por pontes de hidrogênio intramoleculares com a carbonila e o grupo imino em peri, aparecem relativamente próximas no espectro. Neste caso, a diferença na vizinhança dos hidrogênios em C-6 e C-7 é mínima, o que faz estes protons aparecerem na forma de um sistema AA'. Já em IX, a acetilação do grupo imino determina uma maior diferenciação nas hidroxilas com conseqüente separação dos protons aromáticos na forma de um sistema AB. Finalmente, a acetilação da hidroxila em C-8, diferencia ainda mais os protons aromáticos fazendo com que aumente a diferença entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios em C-6 e C-7.

### 3.3 CONDENSAÇÃO COM CETONAS:

A 1-iminonaftopurpurina (VI) reage com cetonas alifáticas levando a produtos de condensação conforme o esquema a seguir.



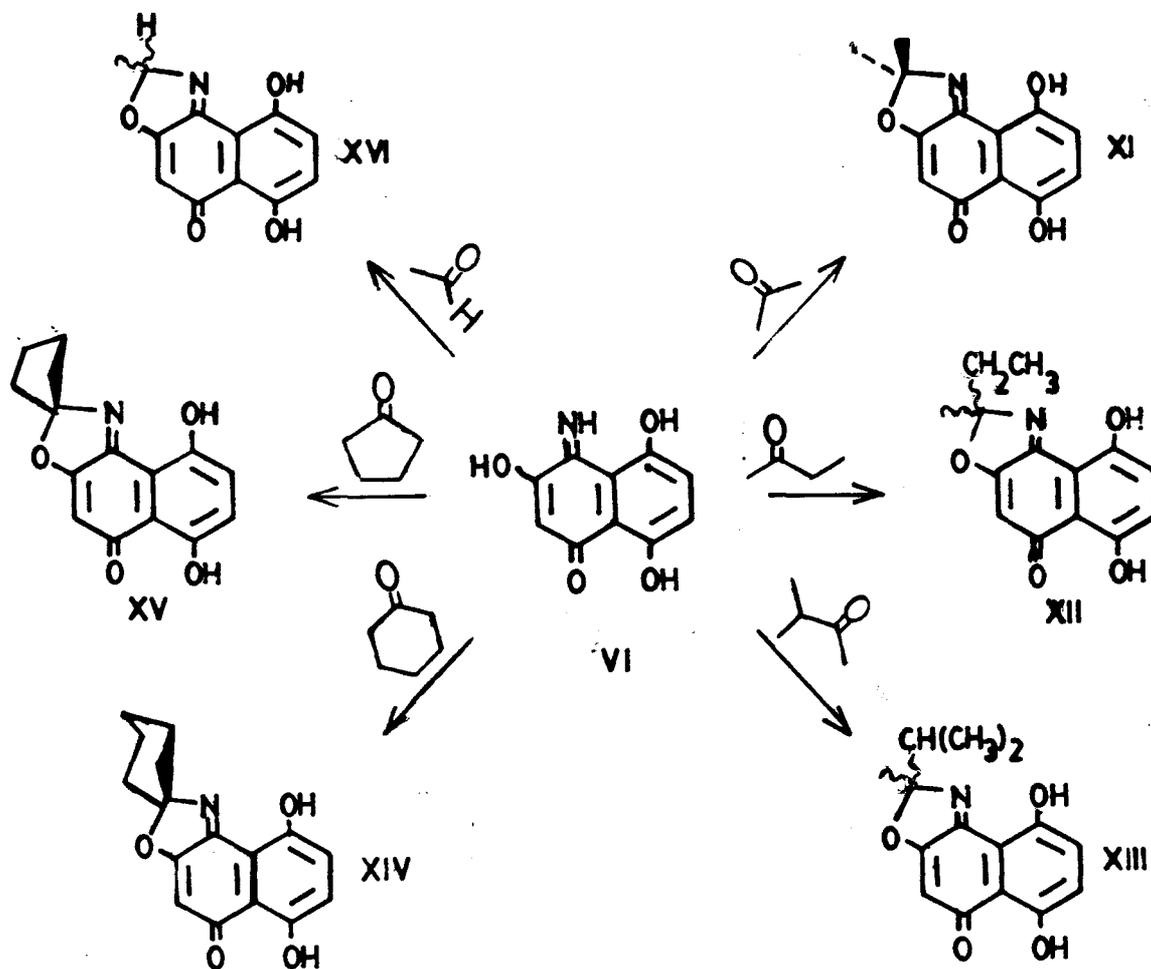
COMPOSTO	R	R'
XI	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
XII	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
XIII	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
XIV	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
XV	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	

Os primeiros resultados, com propanona e butanona, foram obtidos usando a própria cetona como meio reacional. Por razões práticas, tais como preço, disponibilidade, estado físico do reagente e facilidade de isolamento do produto, a reação passou a ser realizada em metanol com um grande excesso molar da cetona com relação à imina. Sob refluxo, a reação completa-se em três ou quatro dias, podendo-se isolar o produto desejado em rendimentos inferiores a 30%.

A fim de aumentar a velocidade da reação foram testados alguns catalisadores. Em presença de bases como carbonato de potássio e metóxido de sódio a reação não ocorre. Ácidos inorgânicos, ao contrário, promovem um aumento significativo da velocidade da reação. A adição de pequena quantidade de ácido sulfúrico,

por exemplo, permite chegar-se ao produto de condensação em 2-3 horas, a temperatura ambiente, com rendimentos de 40-50% após cromatografia em coluna.

Conforme a estrutura da cetona usada, diferentes peculiaridades estruturais são encontradas nos produtos obtidos.



Se a cetona possui faces heterotópicas, caso da butanona e da 3-metilbutanona, pares de enantiômeros são obtidos já que o carbono saturado do anel heterocíclico dos compostos XII e XIII é quiral. As cetonas cíclicas, por sua vez, produzem espiro compostos.

Nas condições descritas, cetonas onde um dos radicais ligados à carbonila é aromático, como a acetofenona, benzofenona e p-metilacetofenona, não mostram a reação de condensação mesmo em presença de ácidos.

Na tentativa de obter compostos de condensação a partir de compostos de diferentes funções carbonílicas, foram testadas outras classes de reagentes, como aldeídos, amidas, ésteres e ácidos carboxílicos.

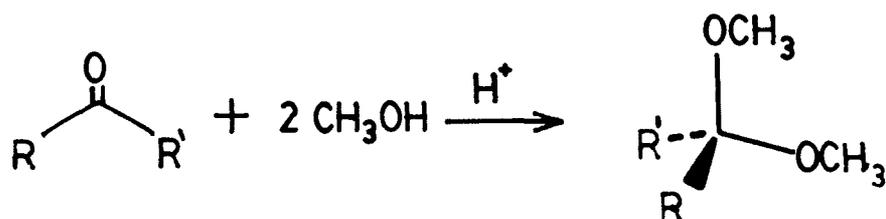
Entre os aldeídos testados, somente o etanal levou ao produto esperado (XVI). Metanal, benzaldeído, p-nitrobenzaldeído e furfuraldeído deram resultados negativos. O metanal possivelmente por ser muito instável e polimerizar facilmente. Os demais aldeídos possuem grupos aromáticos comportando-se de modo semelhante às cetonas.

Além dos aldeídos e cetonas já descritos, foram também testados os seguintes compostos: formamida, N,N-dimetilformamida, acetamida, N,N-dimetilacetamida, acetato de etila, ácido crotonico e dimetilsulfóxido. Nas mesmas condições anteriores, isto é, reação em metanol, a temperatura ambiente e em presença de ácido sulfúrico, nenhum destes reagentes levou ao produto de condensação esperado.

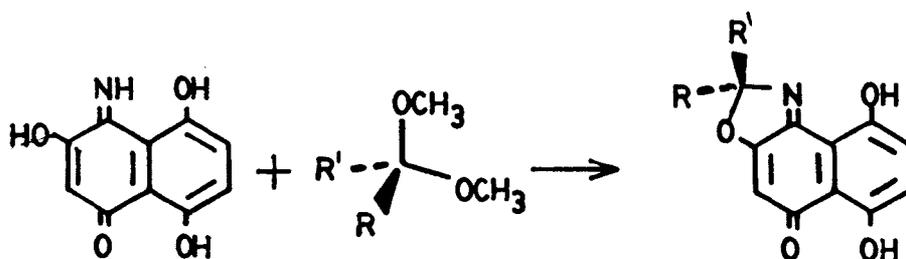
A reação pode ocorrer pela condensação direta entre o composto VI e o reagente carbonílico, a semelhança do que ocorre

entre cetonas e glicóis em presença de catalisadores ácidos. O substrato VI, neste caso, atuaria como o glicol, através de seus grupos mais reativos, a hidroxila em C-2 e o grupo imino em C-1.

Um mecanismo alternativo que pode explicar a reação em que se utiliza metanol como solvente, passa pela formação de um cetal (ou acetal) obtido pela reação entre a cetona (ou o aldeído) e o álcool utilizado como solvente.

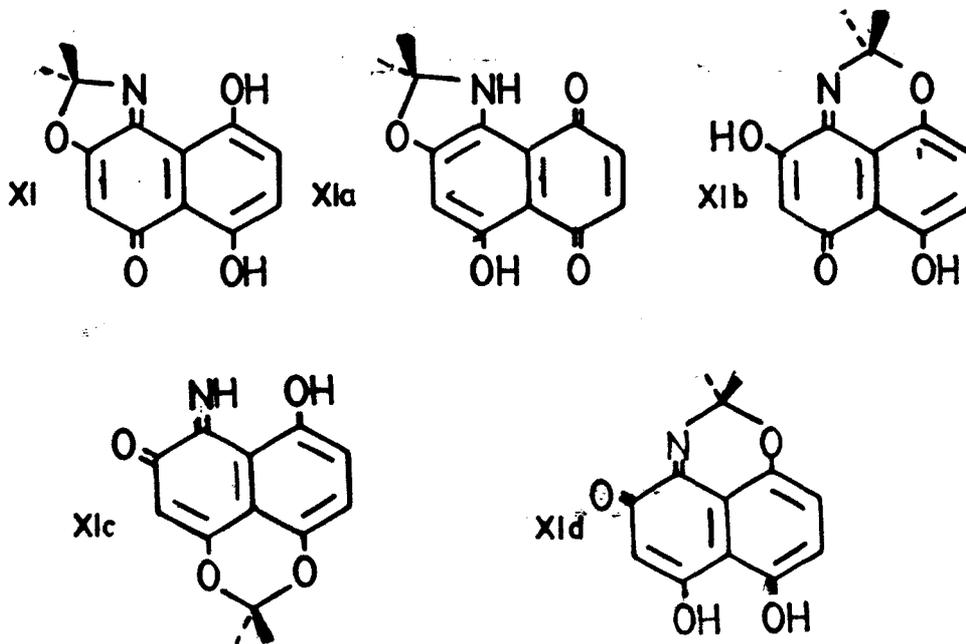


Em presença de álcoois de peso molecular maior do que os seus radicais alcóxidos, os cetais sofrem substituição destes últimos pelos primeiros. A reação que ocorre é uma transacetalação<sup>98</sup>. É possível, portanto, que a reação de VI com cetonas (e, por extensão, com o acetaldeído) ocorra via transacetalação, após a formação do cetal inicial.



Os produtos de condensação de VI, compostos XI a XVI são todos sólidos amarelos com pontos de fusão entre 130 e 175 °C. São compostos estáveis à luz e ao ar. São insolúveis em água, mas solubilizam-se em soluções aquosas alcalinas obtendo-se soluções de cor roxa. São muito solúveis em solventes orgânicos pouco polares, como o clorofórmio, e pouco solúveis em álcoois a frio.

A estrutura correta dos produtos de condensação foi determinada por análise espectroscópica e confirmada por testes químicos. Baseando-se nos dados fornecidos pelos espectros de massa e pela análise elementar, cinco estruturas diferentes podem ser consideradas. O esquema abaixo mostra as estruturas possíveis para o produto da condensação de VI com a propanona.

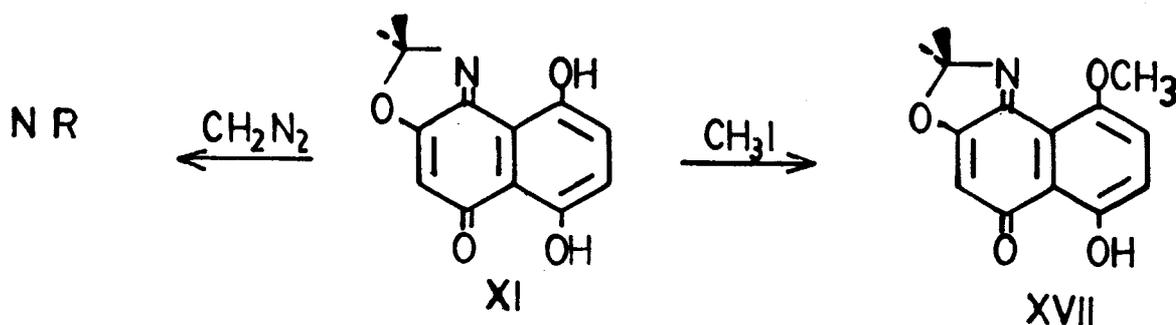


Considerando as propriedades químicas do composto VI, é esperado que a condensação ocorra pelos grupos mais ácidos, isto

é, a hidroxila quinônica e o grupo imino, da mesma forma que acontece com a acetilação, o que conduziria, portanto, ao produto com a estrutura XI.

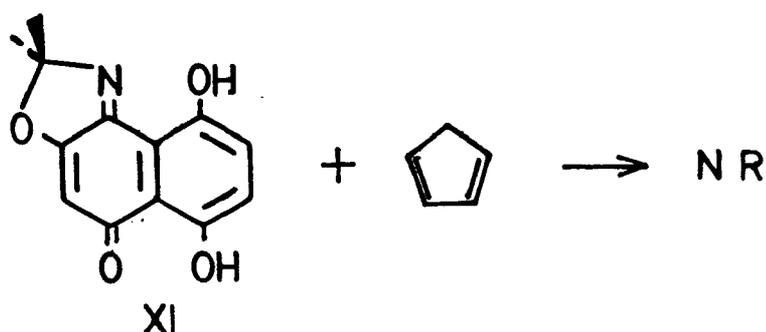
Com o objetivo de confirmar a estrutura proposta, foram realizados alguns testes químicos sobre o composto XI e o derivado monometilado de VI, composto VII. As reações foram executadas com os procedimentos usuais e levaram aos seguintes resultados:

- Metilação com diazometano. O diazometano é capaz de metilar seletivamente a hidroxila do anel quinônico, mais ácida que os demais grupos funcionais. XI não reage com diazometano confirmando, portanto, que não possui uma hidroxila quinônica.



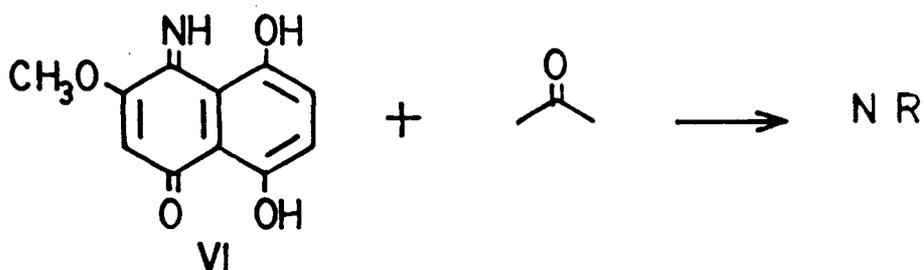
- Metilação com iodeto de metila. Em presença de óxido de prata, XI reage com iodeto de metila com formação de um novo produto. O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado revela a presença de uma única metoxila em C-8 e de uma hidroxila fenólica em C-5, conforme será discutido em detalhes na secção 3.4 (página 54).

- Reação de Diels-Alder. XI não reage com ciclopentadieno em clorofórmio mesmo sob refluxo. Este resultado confirma que XI possui a ligação olefínica estericamente impedida.



Estes mesmos resultados foram obtidos usando-se o composto XII, produto da condensação de VI com a butanona.

- Reação da 5,8-dihidroxi-4-imino-3-metoxi-1(4H)-naftalenona (VII) com propanona. O composto VII não reage, nas mesmas condições que VI, com a propanona. A inércia de VII frente à propanona indica a necessidade da hidroxila em C-2 para que a reação de condensação ocorra.



Pela análise do conjunto dos resultados, comentados anteriormente, chega-se à confirmação da estrutura proposta de tipo XI.

Os dados espectroscópicos dos compostos XI a XVI, no conjunto, apresentam muitas semelhanças. Os espectros de UV-Vis de todos eles são superponíveis mostrando o máximo de absorção no visível em 450 nm.

Os espectros de infra-vermelho mostram a banda de carbonila a  $1650\text{ cm}^{-1}$ , diferindo de composto para composto somente na região da "impressão digital".

TABELA 4 - ESPECTROS DE MASSA

COMPOSTO	$M^+$	$M^+ - R_1$ (100)	$R_1$	FRAGMENTO	$M^+ - R_2$	$R_2$	FRAGMENTO
XI	245	230	15	$\text{CH}_3$	230	15	$\text{CH}_3$
XII	259	230	29	$\text{C}_2\text{H}_5$	244	15	$\text{CH}_3$
XIII	273	230	43	$\text{C}_3\text{H}_7$	258	15	$\text{CH}_3$
XIV	285	242	43	$\text{C}_3\text{H}_5$	256	29	$\text{C}_2\text{H}_5$
XV	271	242	29	$\text{C}_2\text{H}_5$	242	29	$\text{C}_2\text{H}_5$

VG-12-250; 75 eV (impacto eletrônico).

A tabela 4 traz alguns dados dos espectros de massa dos compostos XI-XV. O íon molecular,  $M^+$ , confirma as massas moleculares correspondentes às estruturas propostas. O íon molecular perde qualquer um dos radicais ligados ao carbono quaternário do

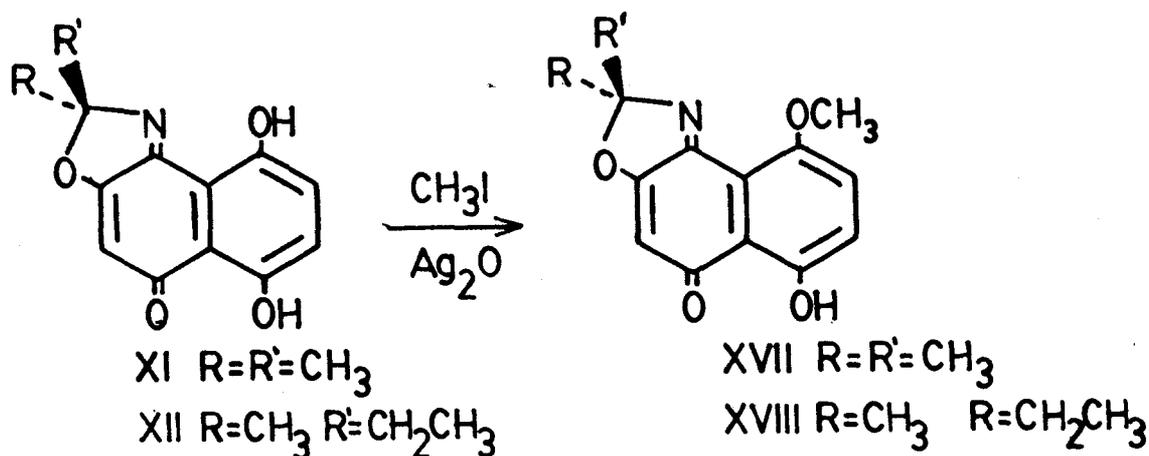
anel heterocíclico. No caso de XII e XIII, o radical de maior massa é perdido preferencialmente originando o pico base a  $m/z$  230. A fragmentação da cicloalquila dos espiros XIV e XV, por sua vez, origina o pico base a  $m/z$  242 para ambos compostos.

Os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN também são bastante semelhantes. As diferenças aparecem somente a campo alto, região de ressonância dos protons dos substituintes do anel oxazolinico. Os espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN serão discutidos detalhadamente a continuação (secção 3.4).

### 3.4 REAÇÃO DE METILAÇÃO DAS OXAZOLINONAFTOQUINONIMINAS.

Com o objetivo de confirmar a estrutura proposta para os compostos XI-XVI, foram obtidos os derivados XVII e XVIII, por metilação de XI e XII.

A metilação é alcançada pelo método de Purdie<sup>45</sup>, com iodeto de metila em presença de óxido de prata.



A reação é conduzida em clorofórmio, a temperatura ambiente, completando-se em três dias. O produto é facilmente isolado sendo obtido com ótimo rendimento (maior que 90 %)

As hidroxilas fenólicas em peri a grupos que permitam forte associação por pontes de hidrogênio intramoleculares, exigem condições severas para sofrer metilação. O carbonato de potássio, usado na metilação de VI, é substituído, neste caso, por óxido de prata e a reação ocorre com precipitação de iodeto de prata<sup>45</sup>.

Os compostos monometilados são obtidos como único produto da reação não tendo sido detectados os derivados dimetilados mesmo quando a reação se processa a temperaturas mais altas.

Muito semelhantes aos compostos de que derivam, XVII e XVIII são sólidos amarelos, estáveis à luz e ao ar, solúveis em soluções aquosas alcalinas e solventes orgânicos pouco polares como o clorofórmio.

Os espectros de UV-Vis mostram máximo de absorção, na região do visível em 450 nm, semelhantes aos compostos XI e XII. Também os espectros de infra-vermelho são parecidos apresentando a banda intensa da carbonila a  $1650\text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto XII, figura 6 (página 56), apresenta duas hidroxilas fenólicas distintas a 12,84 e 9,94 ppm. O singlete fino a campo mais baixo corresponde à hidroxila

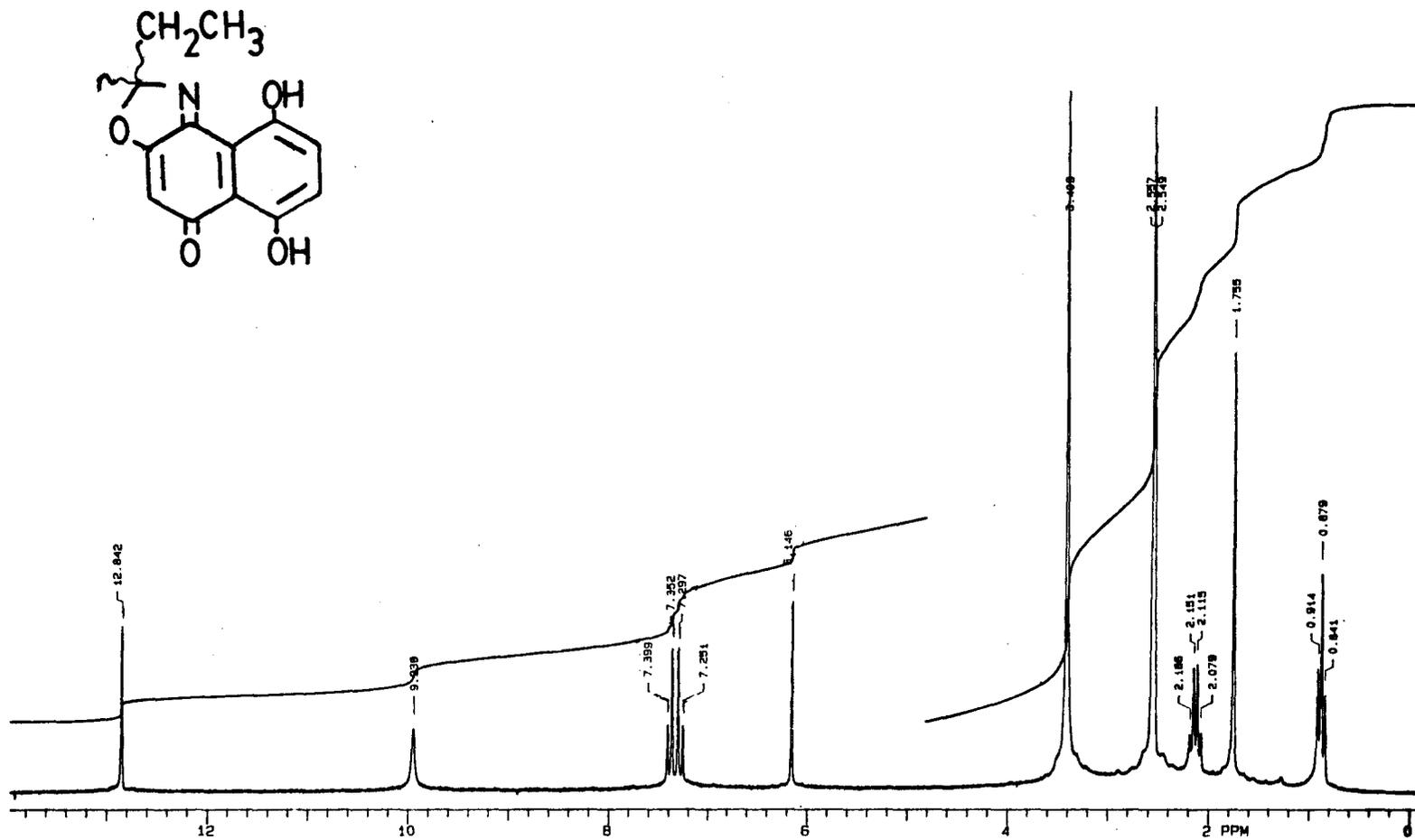


FIGURA 6 - Espectro de <sup>1</sup>H-RMN da 2-etil-4,7-dihidroxi-2-metil-benzoxazolin-8-ona (XII). DMSO, VXR 200 VARIAN.

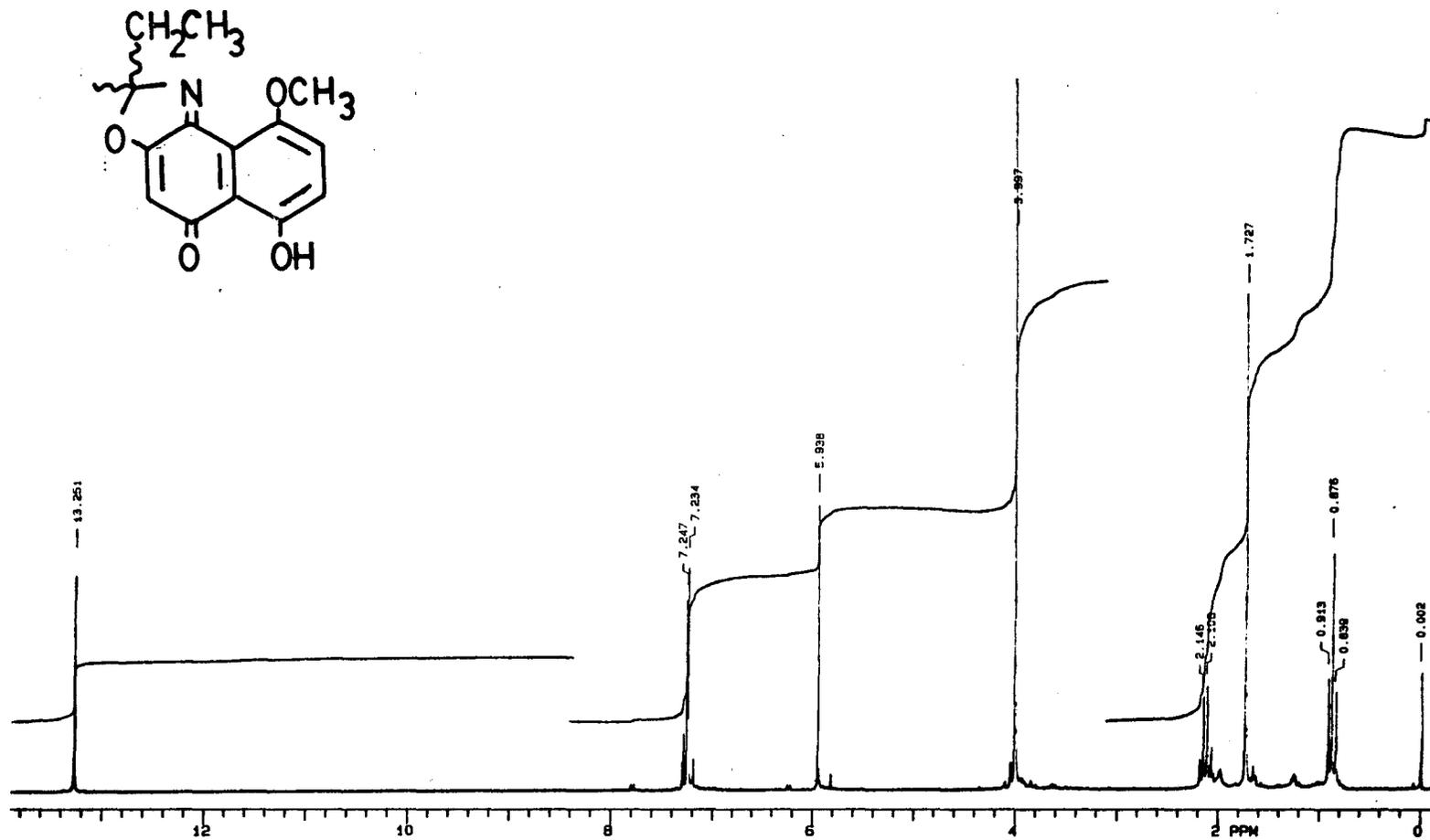


FIGURA 7 - Espectro de <sup>1</sup>H-RMN da 2-etil-7-hidroxi-2-metil-4-metoxibenzofelbenzoxazolin-8-ona (XVIII). CDCl<sub>3</sub>, VXR 200 VARIAN.

ligada ao carbono 5, fortemente associada por ponte de hidrogênio à carbonila. Apresenta um sistema AB aromático próximo a 7,3 ppm e um singlete integrando um próton a 6,14 ppm, característico de hidrogênios quinônicos.

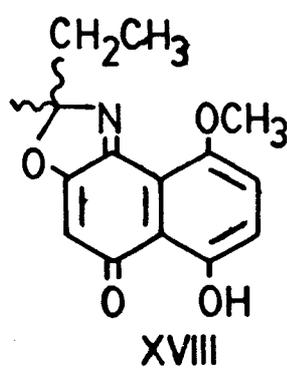
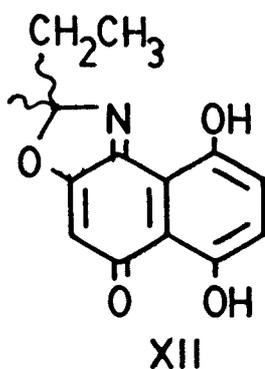
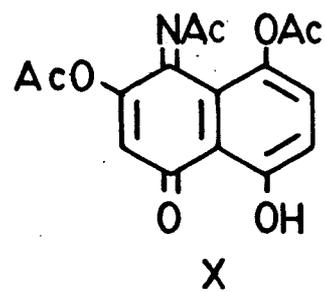
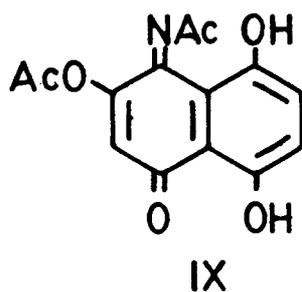
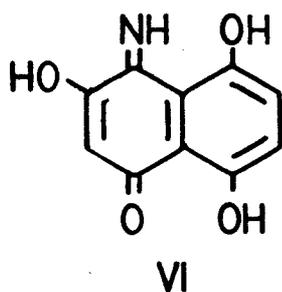
O espectro do composto XVIII, figura 7 (página 57), comparado ao de seu precursor, composto XII, figura 6 (página 56), mostra o desaparecimento do sinal a 10 ppm com o surgimento de um singlete fino a 4 ppm. O novo sinal, integrando três protons, corresponde à metoxila em C-8. Os protons aromáticos aparecem na forma de um sistema AA'.

A tabela 5 reúne os dados de  $^1\text{H}$ -RMN dos compostos XII e XVII bem como os dados referentes aos compostos VI (secção 2.2, página 21) IX e X (secção 3.2, página 37) para comparação.

Os compostos IX e XII, dissubstituídos, podem ter seus dados de  $^1\text{H}$ -RMN relacionados. Ambos apresentam sinais com valores semelhantes a campo baixo em torno de 10 e 13 ppm, indicando que possuem os mesmos grupos inalterados com relação ao precursor VI. Por sua vez, os compostos trissubstituídos X e XVIII também podem ser comparados. Analisando seus dados, pode-se ver que o terceiro grupo substituído com relação a VI é o mesmo em ambos os compostos. Observa-se pelo desaparecimento do sinal a 9 ppm, que o terceiro grupo a reagir é a hidroxila em C-8. A hidroxila em C-5, fortemente associada por ponte de hidrogênio à carbonila em peri mantém-se inalterada em ambos os tipos de reação, isto é, acetila-

TABELA 5 - <sup>1</sup> H-RMN δ (PPM)						
COMPOSTO	CH	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H-3	H-6 e H-7	OH-8/ CH <sub>3</sub> O-8	OH-5
VI	--	-- --	5,35 s	6,65 e 6,95 AB J=9,5 Hz	11,59 l	16,72 s
IX	--	-- --	7,20 s	6,83 e 6,90 AB J=10,2 Hz	9,70 s	12,45 s
X	--	-- --	7,20 s	6,80 e 6,91 AB J=10,4 Hz	--	12,49 s
XII	1,76 s	2,13 q 0,88 t J=7,2Hz J=7,2Hz	6,14 s	7,27 e 7,38 AB J=9,3 Hz	9,94 s	12,84 s
XVIII	1,73 s	2,13 q 0,88 t J=7,5Hz J=7,5Hz	5,94 s	7,23 e 7,25 AA'	4,00 s	13,25 s

s-singlete, t-triplete, q-quadruplete, l-banda larga  
 AA'-sistema AA', AB-sistema AB, J-constante de acoplamento  
 (solvente: CDCl<sub>3</sub>, exceto VI e XII-DMSO).



ção e condensação, aparecendo nos espectros como o singlete a campo baixo de maior deslocamento químico, 13 ppm. Analisando a tabela 5, pode-se também observar o efeito anisotrópico exercido pelo grupo acetato em C-2, nos compostos IX e X, sobre o próton ligado ao carbono 3. Nestes compostos, o hidrogênio olefínico é deslocado a campo mais baixo que os prótons aromáticos.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto XI é mostrado na figura 8 (página 61). A carbonila aparece a campo muito baixo, correspondendo, portanto, ao sinal a 191,69 ppm. O grupo imino, por sua vez, aparece a 164,52 ppm, a campo mais alto que a carbonila. Da mesma forma que ocorre com VI (página 29), os carbonos olefínicos devem sofrer o efeito do grupo ligado em C-2 aparecendo em torno de 100 e 150 ppm. De fato, o carbono 3 aparece em 101,94 ppm. O carbono 2, entretanto, confunde-se naquela região com os carbonos aromáticos substituídos e não pode, a princípio, ser inequivocamente determinado. Assim, tem-se os carbonos 2, 5 e 8 na região entre 150 e 160 ppm. Os carbonos aromáticos não substituídos, C-6 e C-7, aparecem como singletes mais intensos a 126,91 e 124,16 ppm respectivamente, tendo sido feita a diferenciação entre ambos através da análise do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN totalmente acoplado do composto XVIII como será discutido adiante. Não se pode diferenciar os carbonos aromáticos C-4a e C-8a os quais aparecem a 113,03 e 118,90. As metilas ligadas ao carbono quaternário do anel heterocíclico aparecem superpostas em 26,82 ppm. O carbono quaternário, que deve possuir um tempo de relaxação muito grande, não aparece no espectro.

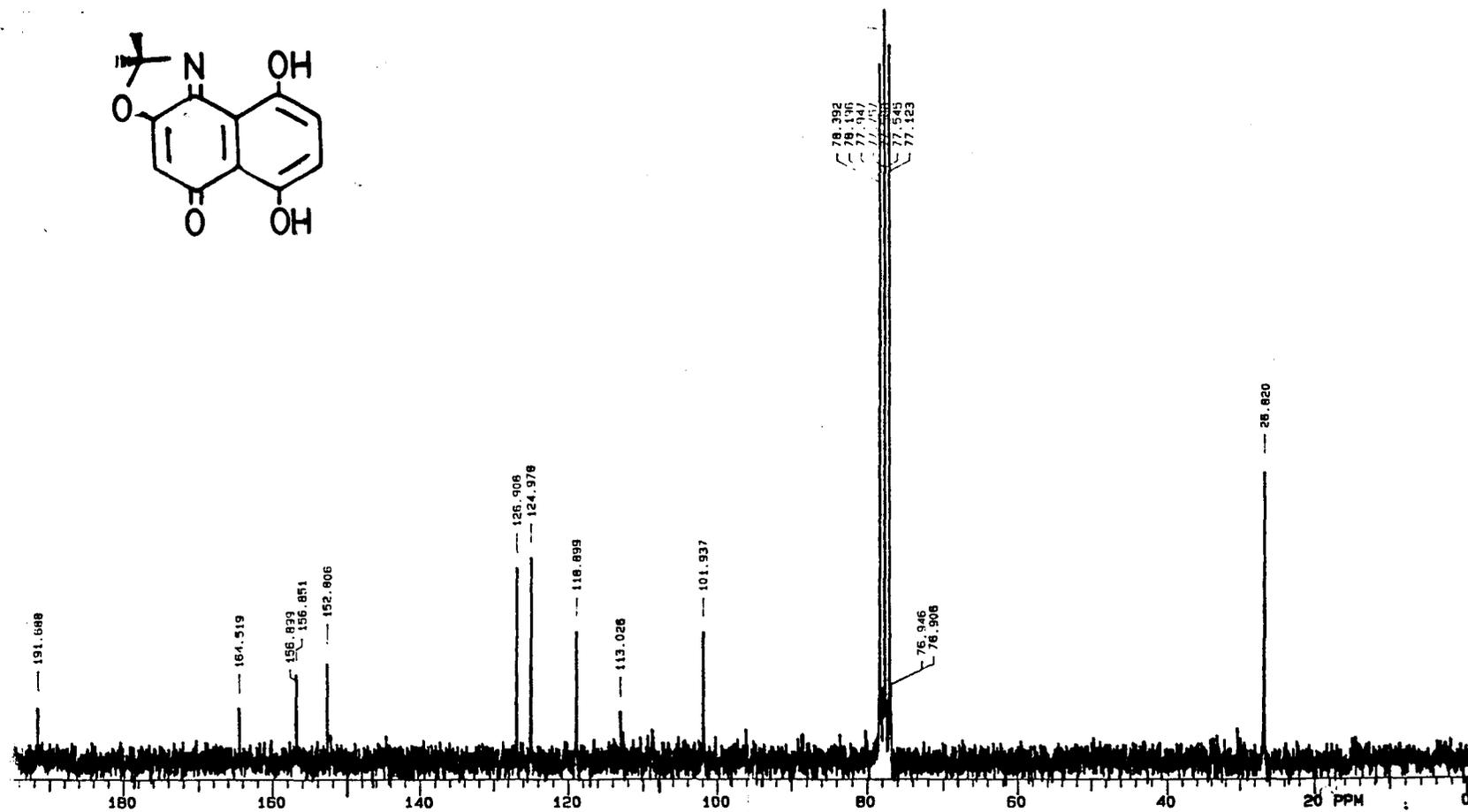


FIGURA 8 - Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN da 4,7-dihidroxi-2,2-dimetilbenzoxazolin-8-ona (XI).  $\text{CDCl}_3$ , VXR 200 VARIAN.

A tabela 6 reúne os dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN dos compostos VI, XI e XVIII mostrando as semelhanças entre estes últimos.

TABELA 6 - $^{13}\text{C}$ -RMN $\delta$ (PPM)			
CARBONO	COMPOSTO		
	XI	XVIII	VI
1	164,52	165,35 s	175,65
2*	152,81	153,20 s	150,63
3	101,94	98,84 d J=170 Hz	102,86
4	191,69	191,52 s	178,11
5*	156,90	156,30 s	168,19
6	126,91	124,16 d J=165 Hz	133,95
7	124,98	119,62 d J=161 Hz	133,86
8*	156,85	152,23 s	165,12
8a*	113,03	114,68 s	106,32
4a*	118,90	120,08 s	107,34
CH <sub>3</sub>	26,82	23,93 q J=129 Hz	---
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	---	7,47 q J=127 Hz 31,89 t J=129 Hz	---
OCH <sub>3</sub>	---	56,80 q J=145 Hz	---

s-singlete, d-duplete, t-triplete  
q-quadruplete, J-constante de acoplamento  
\*-carbonos 2, 5 e 8 não diferenciáveis entre si,  
carbonos 4a e 8a não diferenciáveis entre si  
solvente- CDCl<sub>3</sub> (XI e XVIII), DMSO (VI).

A figura 9 mostra um detalhe do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN totalmente acoplado do composto XVIII. Os dois dupletes mostrados correspondem aos carbonos 6 e 7. A diferenciação entre estes carbonos foi possível pela análise dos valores das constantes de acoplamento. O carbono 6 apresenta três desdobramentos em dupletes que são, na ordem decrescente de suas constantes de acoplamento, devido ao próton a ele ligado ( $^1J$ ), devido ao próton da hidroxila vizinha ( $^3J$ ) e, finalmente, devido ao próton ligado ao carbono 7 ( $^2J$ ). O carbono 7 mostra somente o primeiro ( $^1J$ ) e o terceiro tipo de desdobramentos ( $^2J$ ). O duplete centrado em 124 ppm mostra os três desdobramentos e, por isso, foi atribuído ao carbono 6.

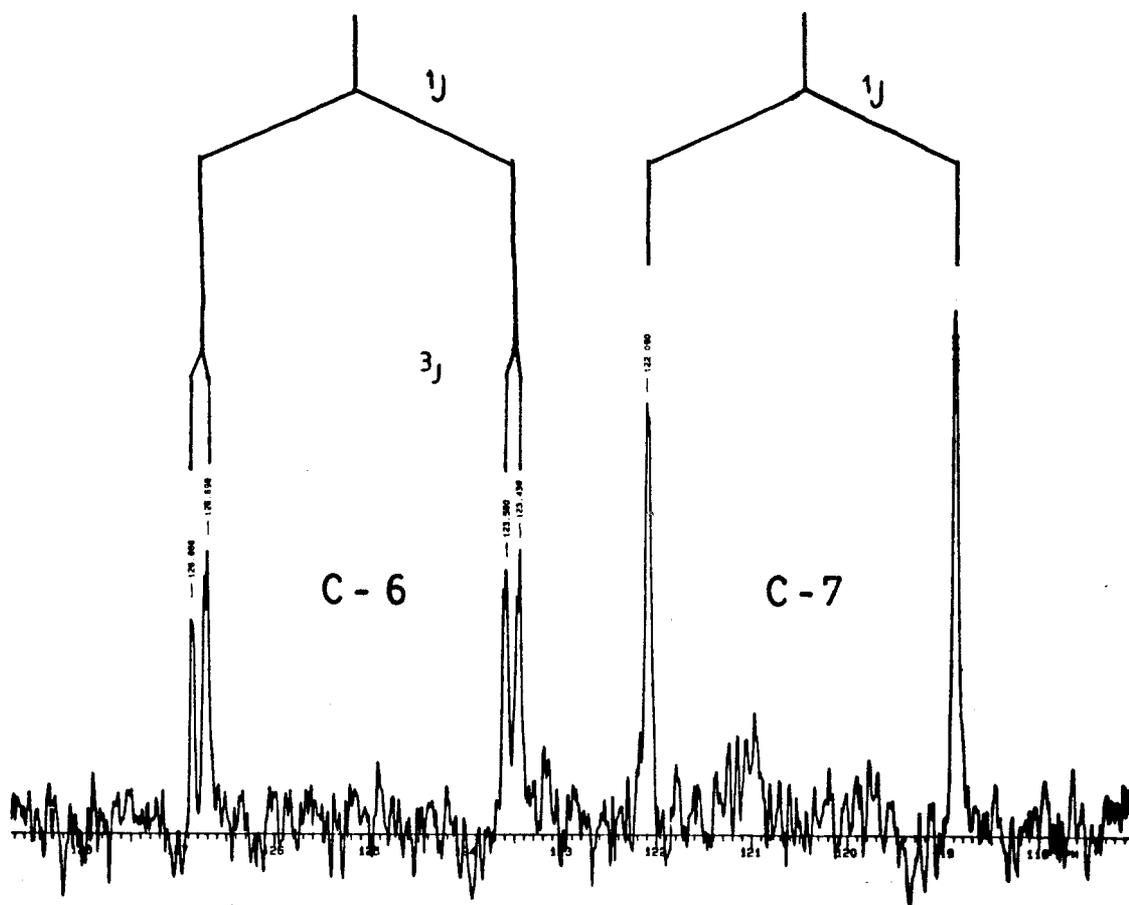


FIGURA 9 - Detalhe do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN acoplado da 2-etil-7-hidroxi-2-metil-4-metoxibenzo[elbenzoxazolin-8-ona (XVIII).  $\text{CDCl}_3$ , VXR 200 VARIAN.

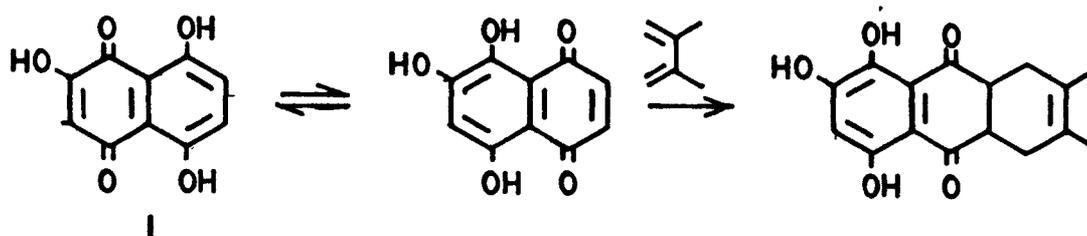
#### 4. REAÇÃO DE DIELS-ALDER:

A reação de Diels-Alder é uma cicloadição do tipo [4+2] onde reagem um dieno e um composto insaturado dito dienófilo com formação de um anel de seis membros<sup>30</sup>.

É sabido que um dienófilo é mais reativo quando tem grupos extratores de elétrons próximos à insaturação<sup>30</sup>. O fato do anel quinonimínico possuir uma ligação dupla ativada por dois grupos extratores de elétrons, a carbonila e o grupo imino, faz destes compostos dienófilos bastante reativos, podendo, portanto, sofrer reações de Diels-Alder com relativa facilidade.

A reatividade destes compostos é diminuída, entretanto, quando possuem substituintes na ligação olefínica. O impedimento criado por estes grupos provoca uma diminuição na velocidade da reação, podendo, em alguns casos, fazer com que esta não ocorra.

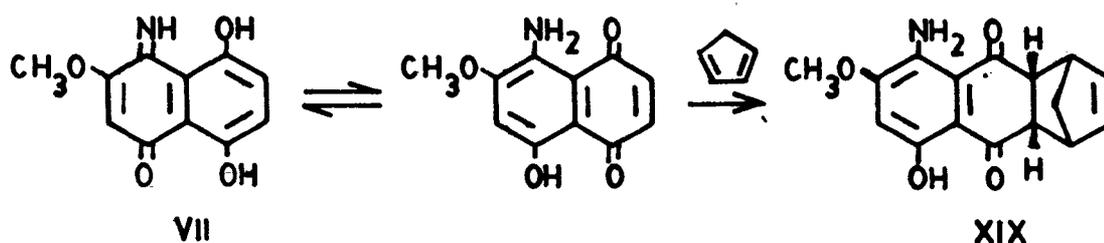
Se o composto apresenta a possibilidade de tautomeria, caso das  $\alpha, \alpha'$ -diidroxinaftoquinonas, a reação pode ocorrer sobre o tautômero menos impedido, ainda que menos estável<sup>51,52</sup>. Um exemplo deste caso é mostrado a seguir na cicloadição entre a nafto-purpurina (I) e o 2,3-dimetilbutadieno<sup>51</sup>.



Com base nestas considerações foi estudada a reatividade da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VI) e da 5,8-diidroxi-4-imino-3-metoxi-1(4H)-naftalenona (VII) com ciclopentadieno. Os solventes utilizados foram escolhidos em função da solubilidade do composto de partida já que, a princípio, reações de Diels-Alder não sofrem influência do solvente empregado na mesma<sup>36</sup>.

A tentativa de reação entre as iminas VI e VII com ciclopentadieno, utilizando metanol e clorofórmio como solvente respectivamente, mostrou, no entanto, que o solvente pode exercer papel importante na reatividade desses compostos. Enquanto VII reage em clorofórmio a temperatura ambiente para formar o endo aducto XIX, a imina VI não mostra nenhuma reação, mesmo a temperatura de refluxo do metanol.

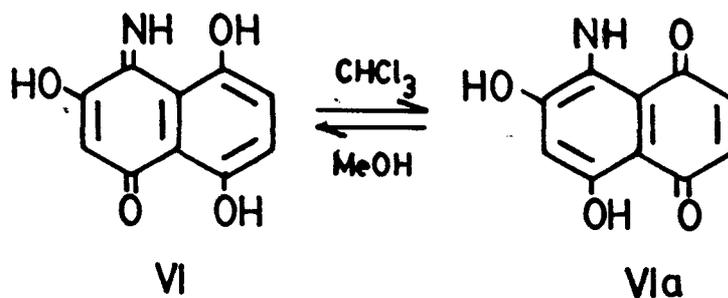
A reação sobre VII, como mostra o esquema a seguir, dá-se unicamente sobre o tautômero VIIa, estericamente menos impedido.



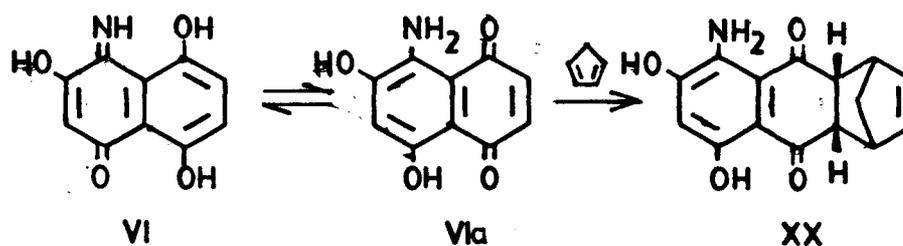
O composto de partida é consumido em 3-4 dias e o rendimento total da reação é superior a 80%. A reação é acompanhada por uma mudança de cor na solução de lilás para verde-amarelo fluorescente. O produto formado, 8-amino-5-hidroxi-1,4,4a,9a-tetraidro-1,4-metano-7-metoxiantracen-9,10-diona (XIX), é um sólido amarelo fluorescente, estável à luz e ao ar, solúvel em soluções aquosas alcalinas e solventes orgânicos como o clorofórmio e a acetona.

Uma justificativa possível para a falta de reatividade de VI frente ao ciclopentadieno, em metanol como solvente, é a dificuldade de formação do tautômero VIa. A constante de equilíbrio, em casos de tautomeria de algumas naftoquinoniminas, entretanto, pode ser modificada por ação do solvente<sup>31</sup>.

Estudos de tautomeria por técnica de UV-Vis (capítulo 5) revelaram que em mistura metanol-clorofórmio o equilíbrio químico entre VI e VIa pode ser deslocado no sentido deste último.



Sob refluxo em uma mistura de clorofórmio-metanol, na proporção de 4:1 (mistura próxima ao limite de solubilidade de VI já que este composto é insolúvel em clorofórmio), VI reage com ciclopentadieno sendo totalmente consumido em 2-3 dias. O esperado endo aducto (XX) é obtido com rendimento superior a 60%. A cor do meio reacional, a semelhança do exemplo anterior, vai se modificando com o avanço da reação passando de roxo, a princípio, para verde fluorescente ao final. A 8-amino-5,7-diidroxi-1,4,4a,9a-tetraidro-1,4-metanoantracên-9,10-diona (XX), é um sólido verde-amarelado fluorescente, solúvel em acetona, metanol, DMSO, e soluções aquosas alcalinas.



Na reação do ciclopentadieno sobre estes dois dienófilos, VI e VII, somente o aducto endo foi isolado. Quando se acompanha a reação por CCD, nota-se a presença de um produto bastante minoritário, também fluorescente e de R<sub>f</sub> superior ao primeiro. Este último pode tratar-se do aducto exo, o qual, entretanto nunca foi isolado.

Os espectros de infra-vermelho de XIX e XX apresentam grande semelhança. Enquanto XIX mostra as bandas de NH<sub>2</sub> a 3375 e 3250 cm<sup>-1</sup>, XX apresenta uma banda larga a 3250 característica de hidroxila, que deve incluir também as bandas do grupo amino. As bandas de carbonila, fortemente associadas por ponte de hidrogênio intramolecular com os grupos em peri, aparecem superpostas à banda de C=C em torno de 1600 cm<sup>-1</sup>.

Os espectros eletrônicos de XIX e XX apresentam bandas de absorção na região do ultra-violeta e início do visível, com máximo em 424 nm.

No espectro de <sup>1</sup>H-RMN de XIX, figura 10<sup>3</sup> (página 69), o singlete fino a 13,66 ppm indica a presença de uma hidroxila fortemente associada por ponte de hidrogênio e é atribuída, portanto, ao grupo em peri à carbonila. A 6,85 ppm, um sinal largo mostra os dois protons do grupo amino. O singlete a 6,47 ppm comprova que há

---

<sup>3</sup> Na ausência de TMS, os valores de deslocamento químico foram corrigidos pelo sinal do solvente.

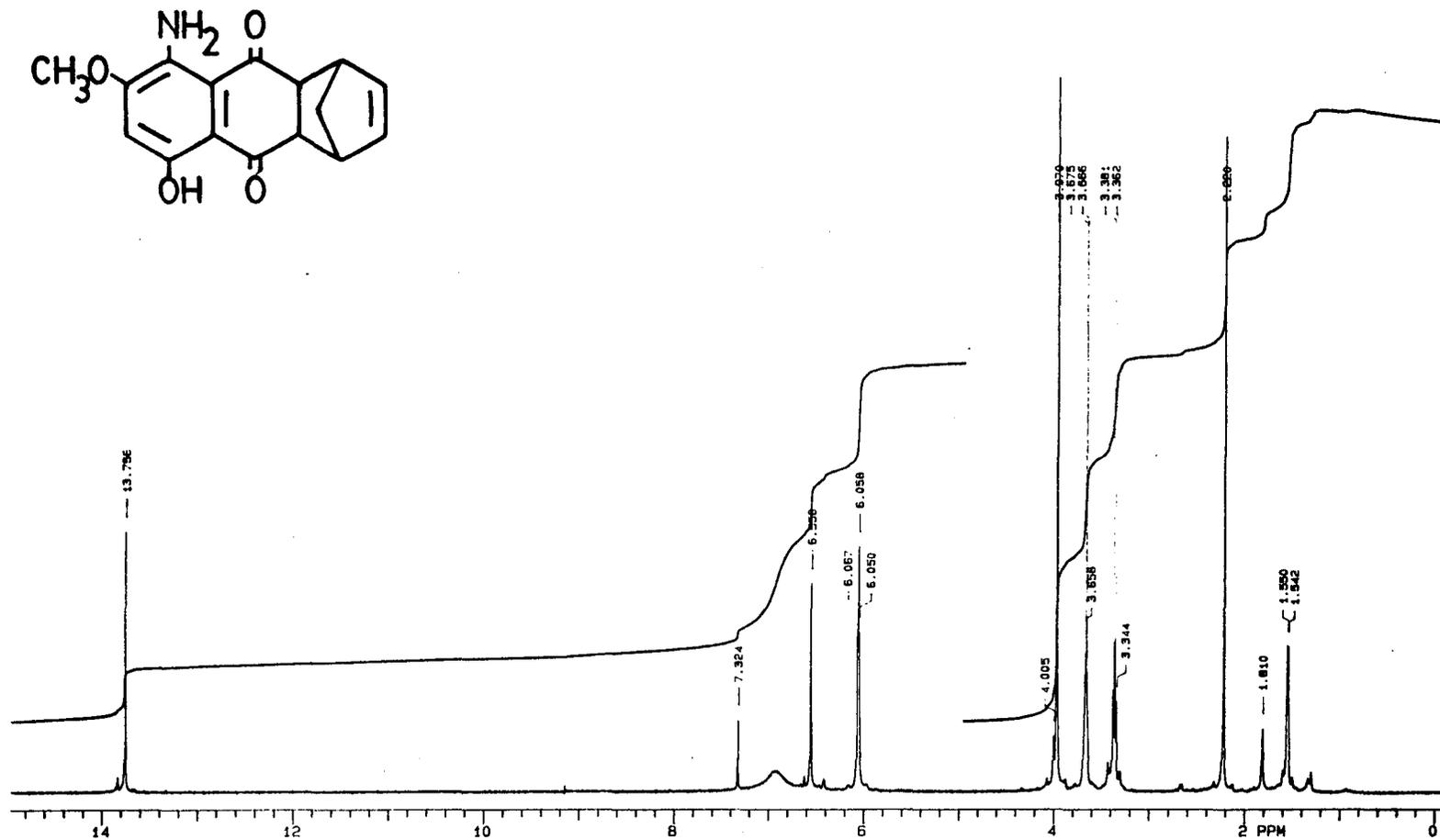


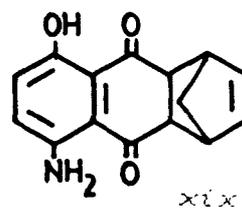
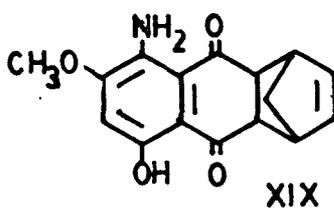
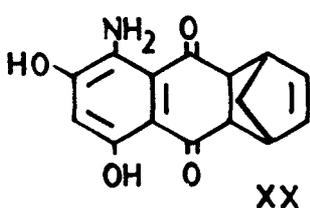
FIGURA 10 - Espectro de <sup>1</sup>H-RMN da 8-amino-1,4,4a,9a-tetraidro-5-hidroxi-1,4-matano-7-metoxiantracen-9,10-diona (CXIX). CDCl<sub>3</sub>, VXR 200 VARIAN.

um único próton ligado diretamente a carbono aromático. Na região de campo alto aparecem os prótons dos carbonos saturados. A atribuição dos sinais foi feita por comparação com os dados do composto XIX<sup>58</sup> (tabela 7). Pequenos acoplamentos entre hidrogênios vizinhos podem ser observados. O pequeno valor das constantes de acoplamento devem-se aos ângulos formados entre eles, próximos a 90°.

TABELA 7 - <sup>1</sup>H-RMN δ (PPM)

COMPOSTO	OH-5	NH	H-6	H-2 e H-3	H-9a e H-4a	H-1 e H-4	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
XIX	13,86 s	6,9 l	6,47 s	5,96 s	3,57 s	3,27 m	1,45 m	3,89 s
XX	13,86 s	7,3 l	6,51 s	6,03 s	3 a 4 m	3 a 4 m	1,41 e 1,55 AB J=8 Hz	--
xix <u>endo</u>	12,80 s	6,1 l	6,93 q	6,01m	3,65 m	3,35 m	1,57 m	--
xix <u>exo</u>	12,91 s	6,5 l	7,03 q	6,38 m	3,39 m	2,94 m	1,31 m	--

s--singleto, l--largo, q--quadruplete, m--multiplete, AB--sistema AB, J--constante de acoplamento  
solvente: CDCl<sub>3</sub> (XIX e xix), DMSO(XX)



O espectro de <sup>1</sup>H-RMN de XX como pode se observar na tabela 7, apresenta a campo mais baixo os sinais correspondentes a hidroxila em C-5 e ao grupo amino em C-8, bem como o único próton

aromático em C-8, da mesma forma que para o composto XIX. A hidroxila em C-7 não aparece. A ponte de hidrogênio com o grupo amino vizinho não é suficientemente forte para impedir intercâmbios rápidos do próton hidroxílico, razão pela qual não aparece no espectro. Os prótons olefínicos em C-2 e C-3 aparecem na região característica, a 6,03 ppm. Um multiplete intenso em torno de 3,5 ppm inclui os prótons ligados aos carbonos 1, 4, 4a e 9a juntamente com a água do solvente. Os prótons do CH<sub>2</sub> da ponte, neste caso, aparecem na forma de um sistema AB. O desdobramento destes prótons em um sistema AB, diferente do que acontece com o mesmo grupo em XIX, deve-se, provavelmente, ao diferente solvente, DMSO para XX e clorofórmio para XIX. O DMSO solvata a molécula diferenciando de forma mais intensa o ambiente magnético dos dois prótons do carbono ponte.

Nos dois casos, há coerência entre os dados obtidos e os fornecidos pelo aducto endo do composto de referência (xix). Os dados do aducto exo deste mesmo compostos (xix) encontram-se na tabela 7 para que se observem as diferenças entre ambos.

A interpretação dos dados de <sup>1</sup>H-RMN comprova o fato de que o ciclopentadieno reage preferentemente com o tautômero estericamente menos impedido, já que se observam um único próton aromático, um grupo amino primário e um próton ligado ao carbono 9, resultado que não seria possível se os tautômeros mais estáveis, VI e VII entrassem em reação.

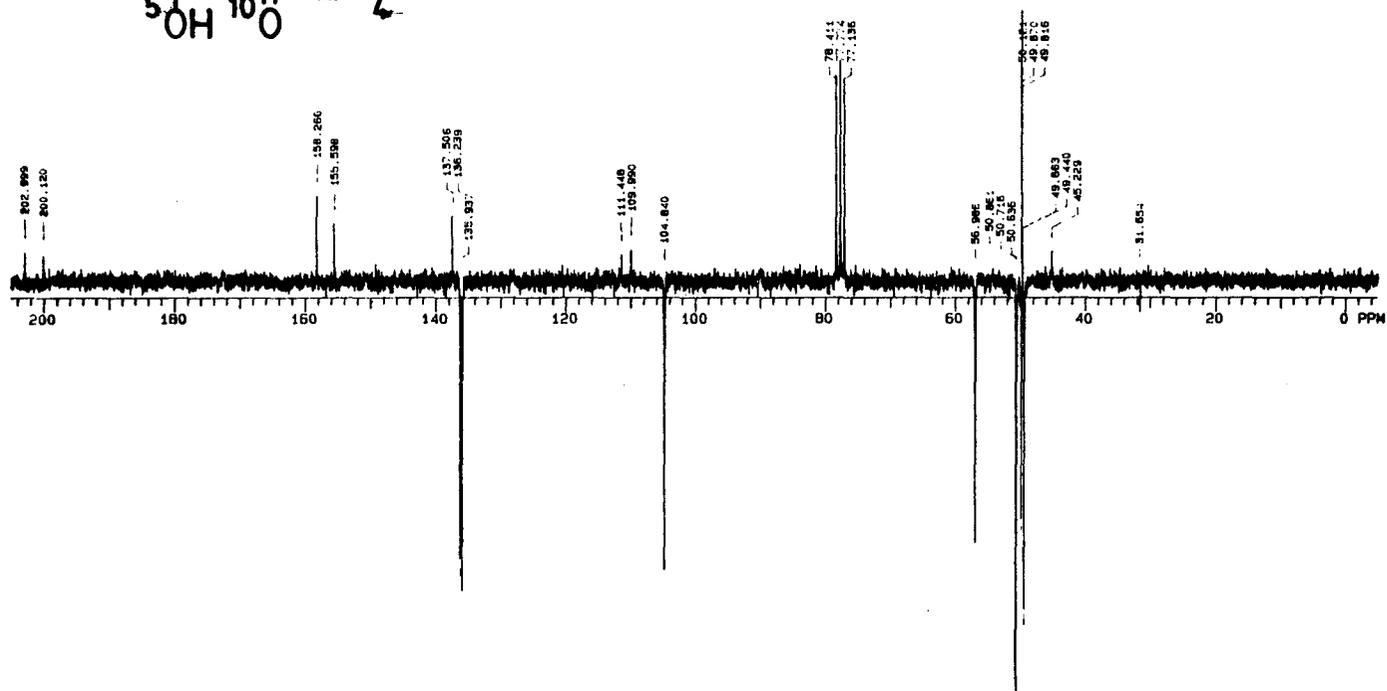
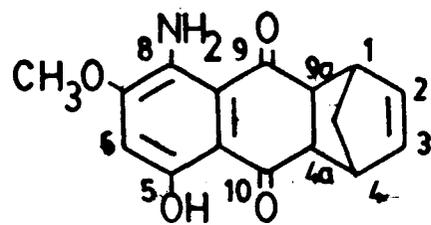


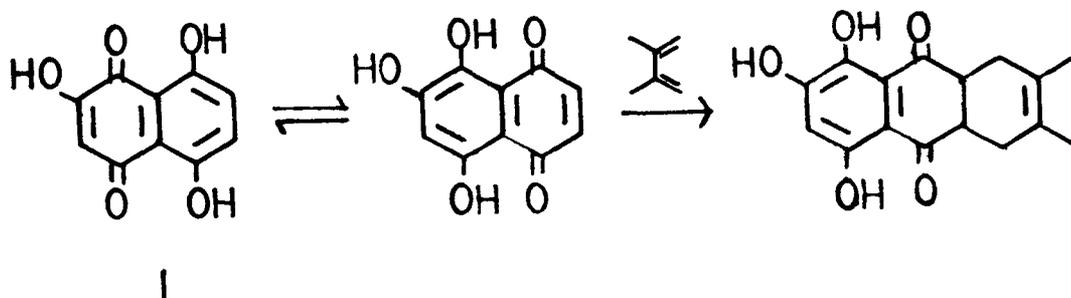
FIGURA 11 - Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN da 8-amino-1,4,4a,9a-tetraidro-5-hidroxi-1,4-metano-7-metoxiantracen-9,10-diona (XIX).  $\text{CDCl}_3$ , VXR 200 VARIAN.

A figura 11 (página 72) mostra o espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto XIX segundo a técnica de APT. Os dois sinais de pequena intensidade em 200,1 e 203,0 ppm correspondem às carbonilas. A carbonila vizinha à  $\alpha$ -hidroxila, mais associada por ponte de hidrogênio, corresponde o sinal de campo mais baixo. Os singletes a 158,3, 155,6 e 137,5 ppm correspondem aos carbonos aromáticos substituídos, C-5, C-7 e C-8. Os sinais intensos e invertidos a 136,2 e 135,9 são atribuídos aos carbonos 2 e 3, olefínicos e hidrogenados. Os carbonos aromáticos 8a e 10a sofrem o efeito dos substituintes deste anel recebendo um incremento que os desloca a campo mais alto. A eles correspondem os sinais pouco intensos a 111,5 e 110,0 ppm. O singlete invertido a 104,8 ppm é atribuído ao carbono 6, aromático e hidrogenado. O singlete a 57,0 ppm é atribuído à metoxila. É um sinal invertido de intensidade média, tal como espera-se para uma metila. Os quatro singletes invertidos entre 49 e 51 ppm correspondem aos carbonos saturados 1, 4, 4a e 9a, todos possuindo um único hidrogênio. A metilena ponte entre os carbonos 1 e 4 aparece na mesma região, por um singlete não invertido.

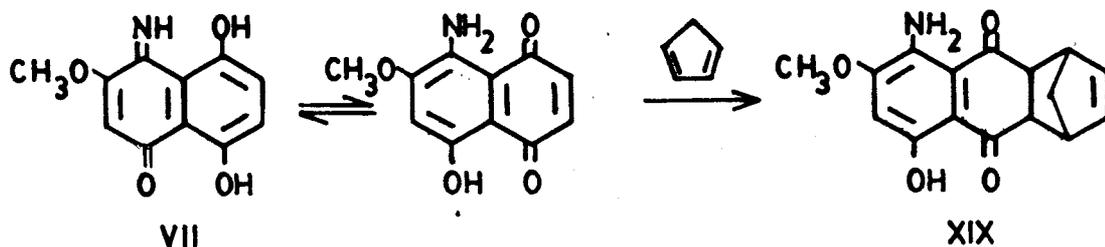
## 5. ESTUDO DA TAUTOMERIA DA 3,5,8-TRIIDROXI-4-IMINO-1(4H)-NAFTALE- NONA (VI).

Certos compostos mostram a propriedade da migração espontânea de um determinado grupo entre posições diferentes na sua estrutura, de modo a determinar um equilíbrio rápido entre dois isômeros. Tais isômeros são denominados tautômeros e o fenômeno é conhecido como tautomeria<sup>30</sup>. O equilíbrio tautomérico possui papel fundamental no comportamento químico de uma substância. O curso de algumas reações é, muitas vezes, modificado em razão deste fenômeno.

Naftoquinonas e naftoquinoniminas apropriadamente substituídas são capazes de apresentar a tautomeria conforme comentado no capítulo anterior. Por esta razão,  $\alpha, \alpha'$ -poliidroxinaftoquinonas 2-substituídas, como I, sofrem a reação de Diels-Alder através do tautômero menos impedido ainda que seja o menos estável<sup>51,52</sup>.

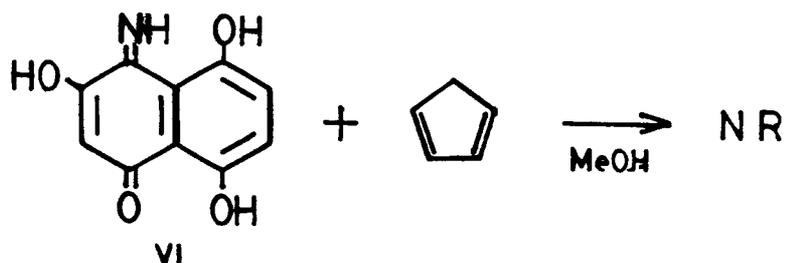


O mesmo foi observado com relação a 5,8-diidroxi-4-imino-3-metoxi-1(4H)-naftalenona (VII).

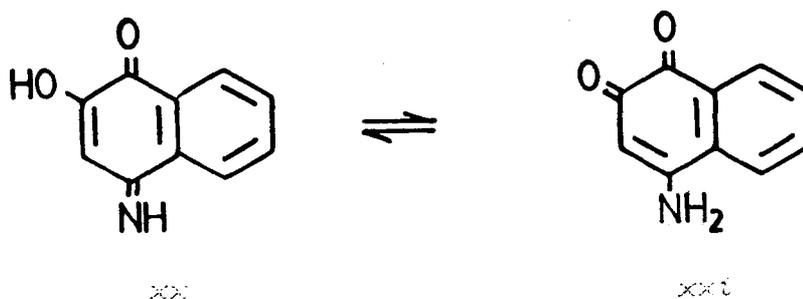


Nos casos anteriores, a obtenção dos aductos somente foi possível devido a existência de tautomeria nos dienófilos utilizados.

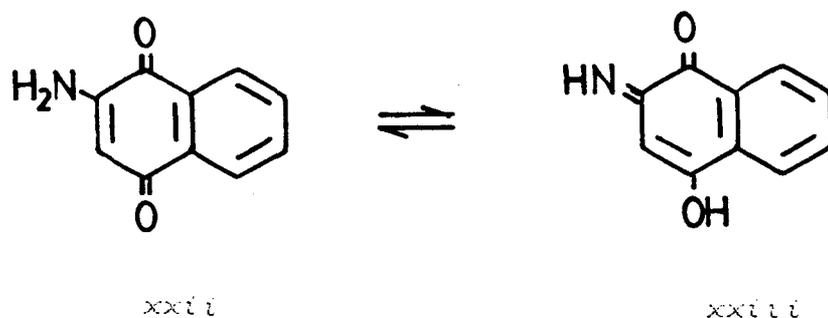
A 1-iminonaftopurpurina (VI), por outro lado, mostrou um comportamento diferenciado com ciclopentadieno em função do solvente empregado, não reagindo em metanol, embora, como os compostos de estrutura semelhante, devesse comportar-se como bom dienófilo. Em vista disso, resolveu-se estudar a possibilidade de tautomeria em VI.



Os primeiros casos de tautomeria em naftoquinonas foram estudados por Fieser e colaboradores<sup>54,55</sup> a partir do final da década de 20 sobre compostos do tipo 1,4-naftoquinônicos 2-substituídos. A 2-hidroxi-1,4-naftoquinonimina (xx) é capaz de tautomerizar, da forma paraquinônica no sentido da forma orto, formando a 4-amino-1,2-naftoquinona (xxi).

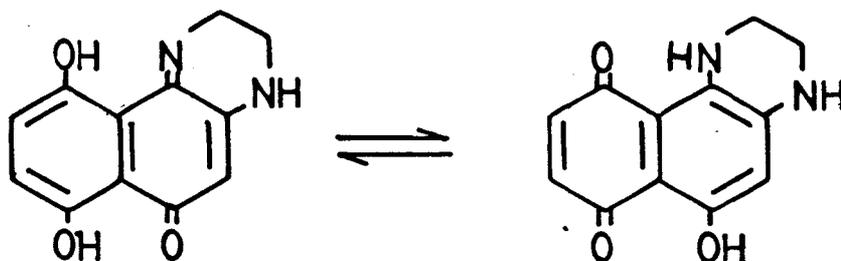


De maneira análoga, a 2-amino-1,4-naftoquinona (xxii) pode coexistir em solução com o seu tautômero 4-hidroxi-1,2-naftoquinonimina (xxiii). Este autor estudou por métodos potenciométricos o efeito do pH nestes equilíbrios<sup>54,55</sup>.



Os estudos de Fieser<sup>54,55</sup> foram retomados por Harmon et al.<sup>28</sup> em 1969 extendendo o trabalho para arilaminonaftoquinonas passando a utilizar técnicas de espectroscopia UV-Visível. Tedder e Bigs<sup>56</sup>, anos mais tarde, utilizaram além da espectroscopia de UV-Visível, as técnicas de infra-vermelho e <sup>1</sup>H-RMN neste mesmo tipo de compostos. Yano et al.<sup>57</sup>, em 1980, introduziu a técnica de <sup>13</sup>C-RMN em trabalho semelhante.

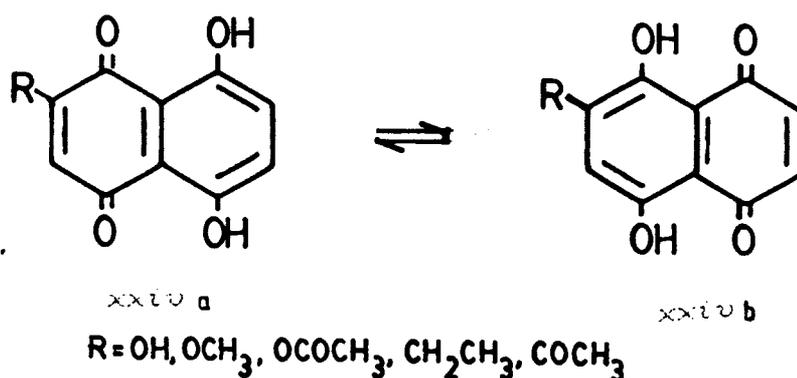
O estudo de tautomeria em naftoquinonas foi, então, diversificado por Matsuoka e colaboradores<sup>14,31,58</sup>. Nestes trabalhos, a atenção foi voltada para naftoquinoniminas apropriadamente substituídas no anel aromático, de forma a permitir a prototropia entre anéis vizinhos, como mostra o exemplo a seguir.



Neste caso<sup>31</sup>, foi estudado, por <sup>1</sup>H-RMN e UV-Visível, o efeito dos substituintes e do solvente no equilíbrio entre os dois tautômeros.

O efeito dos substituintes no equilíbrio tautomérico já havia sido estudado anteriormente, através de <sup>1</sup>H-RMN, por Moore e

Scheuer<sup>40</sup> em naftazarinas substituídas.



Segundo estes autores a estabilidade dos tautômeros é determinada pelo tipo de substituinte ligado à molécula. Grupos doadores de elétrons na posição  $\beta$  fixam a estrutura no tautômero xxiv a, isto é, fixam o anel quinônico. Grupos extratores, por outro lado, fixam o anel aromático fazendo do tautômero xxiv b a forma mais estável. No caso de naftazarinas monossustituídas em um carbono  $\beta$ , somente um dos tautômeros foi observado em solução.

Matsuoka<sup>31</sup> concluiu, no entanto, que em determinadas naftoquinoniminas, ambas as formas podem coexistir em solução sendo a posição do equilíbrio determinada pela polaridade do solvente.

O equilíbrio químico entre dois compostos com diferentes espectros eletrônicos pode ser estudado através da técnica de UV-Visível pela investigação de pontos isobésticos<sup>50</sup>. A técnica consiste em obter o espectro UV-Visível de soluções diferentes onde o equilíbrio entre as duas espécies tenha sido deslocado pela

modificação de uma variável qualquer. Se os espectros da solução de cada uma das espécies isoladas se cruzam em um determinado ponto, qualquer solução de ambas onde a concentração total seja igual às primeiras, passará por este mesmo ponto. A ele é dado o nome de ponto isosbético.

De modo análogo ao trabalho de Matsuoka<sup>31</sup>, o solvente foi a variável no estudo da tautomeria de VI. Dois solventes de diferentes polaridades foram escolhidos: metanol e clorofórmio. O composto VI, no entanto, não se dissolve em clorofórmio, mas o faz na mistura de ambos.

Quatro soluções de mesma concentração ( $3,97 \cdot 10^{-5}$  molar) foram preparadas em proporções diferentes de metanol e clorofórmio conforme mostra a tabela 8 (página 80).

Os espectros foram obtidos na região entre 400 e 700 nm contra as misturas dos solventes puros (branco) nas proporções apropriadas. A figura 12 (página 80) mostra o conjunto dos espectros das soluções 1 a 4.

Há quatro bandas principais no conjunto de espectros, a 480, 520, 557 e 598 nm. A solução 1, em metanol a 100%, mostra as bandas em  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  e  $\lambda_3$ . A solução 4, por sua vez, mostra as bandas em  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  e  $\lambda_4$ . Pode ser observado o desaparecimento gradual da banda sobre  $\lambda_1$  a medida que se aumenta a proporção de clorofórmio, bem como o aparecimento de uma banda sobre  $\lambda_4$ . Os espectros cru-

zam-se a 565 nm.

TABELA 8 - EXPERIÊNCIA DE TAUTOMERIA		
SOLUÇÕES DE VI ( $3,97 \cdot 10^{-5} M$ )		
SOLUÇÃO	METANOL (%)	CLOROFÓRMIO (%)
1	100	---
2	50	50
3	30	70
4	10	90

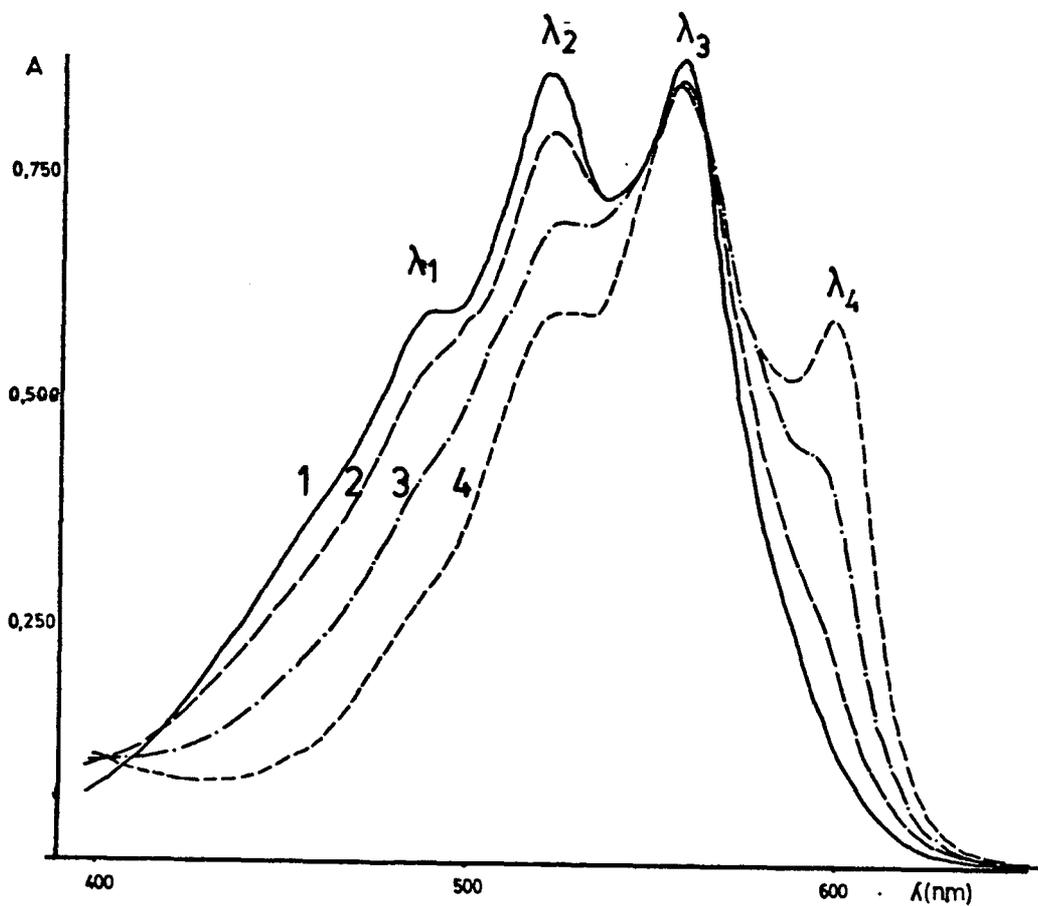
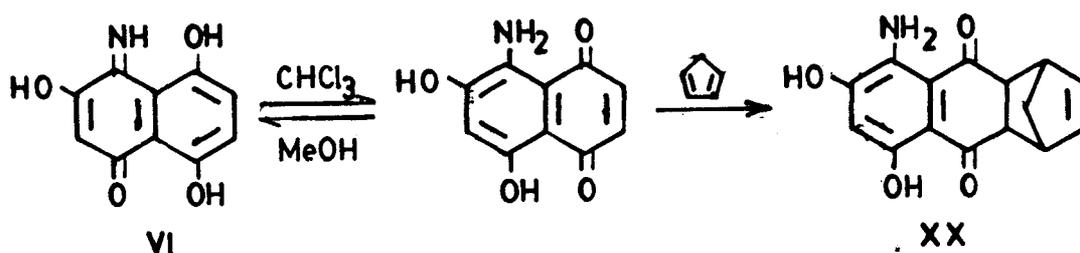


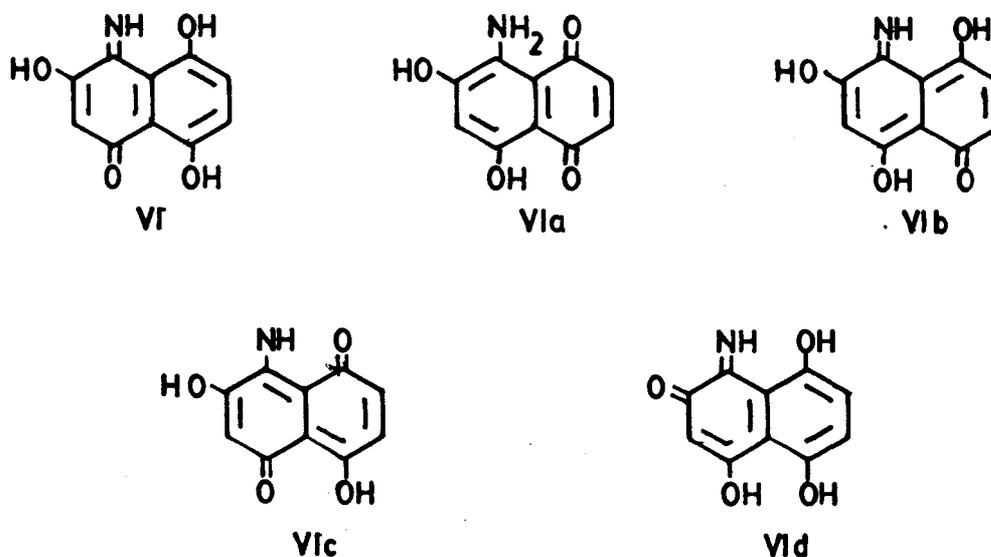
FIGURA 12 - Espectro visível da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-nafenona (VI). Características das soluções: tabela 9; espectrofotômetro INTRALAB DMS 80; cubeta: quartzo (percurso ótico: 1 cm); temperatura: 25 °C.

A existência de um ponto isobéptico é um indicativo de que um outro tautômero pode ser obtido em solução por modificação da polaridade do meio.

De posse deste resultado foi efetuada, mais uma vez, a reação de VI com ciclopentadieno. O capítulo 4 mostra que foi possível obter o aducto XX realizando a reação em metanol:clorofórmio a 1:4.



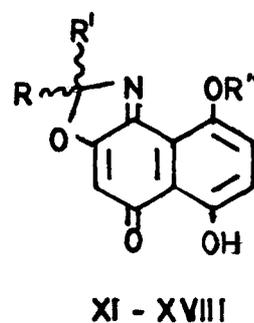
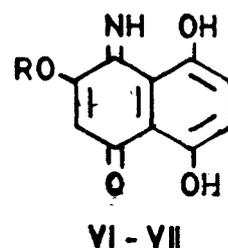
A 1-iminonaftopurpurina (VI) pode mostrar até cinco tautômeros diferentes.



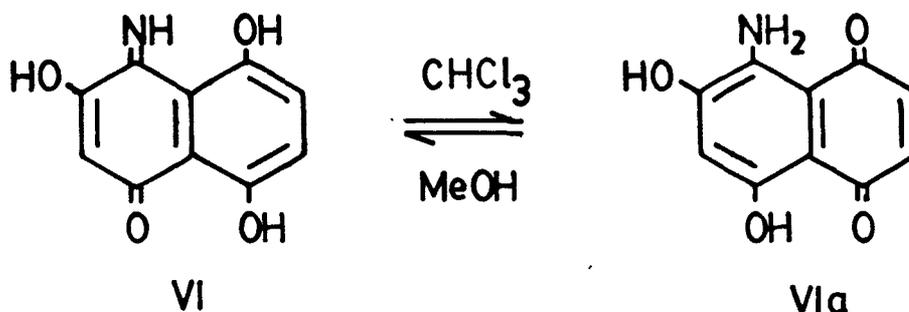
De acordo com as observações de Moore<sup>46</sup> sobre o efeito dos substituintes é esperado que o tautômero VI seja a forma mais estável. Esta estrutura foi confirmada em DMSO por <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN (capítulo 2).

Chega-se a mesma conclusão analisando o comportamento químico de VI em metanol. Todos os derivados de VI, obtidos neste solvente (compostos VII, XI-XVIII), foram inequivocamente caracterizados mostrando ser VI a estrutura do composto precursor. Da mesma forma, a falta de reatividade deste composto frente ao ciclopentadieno, em metanol como solvente, também confirma a estrutura VI como única forma em solução.

COMPOSTO	R	R'	R''
VI	H	-	-
VII	CH <sub>3</sub>	-	-
XI	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
XII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H
XIII	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	H
XIV	CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H
XV	CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		H
XVI	CH <sub>3</sub>	H	H
XVII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
XVIII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>



Em mistura metanol:clorofórmio, entretanto, ficou demonstrado que duas formas distintas estão em equilíbrio pela presença do ponto isobéptico nos espectros eletrônicos. O aducto XX obtido nesta mistura de solventes leva à conclusão de ser VIa o tautômero em equilíbrio com VI.



Sendo assim, pode-se chegar às seguintes conclusões sobre os espectros mostrados na figura 12 (página 80) e sobre o equilíbrio químico que eles representam. O espectro da solução número 1, em metanol 100%, corresponde ao tautômero VI. Sobre o espectro de VIa, é possível afirmar que mostra bandas em  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  e  $\lambda_4$ . O desaparecimento gradual da banda sobre  $\lambda_1$  e o aumento significativo da última banda a medida que cresce o excesso de clorofórmio significa que a adição deste desloca o equilíbrio no sentido do tautômero VIa. A presença da primeira banda, ainda que pouco intensa, no último espectro pode indicar a presença de VI, mesmo em pequena concentração. Com estes resultados, entretanto, não é possível determinar com exatidão a extensão do equilíbrio. Com isso, tem-se certeza quanto ao espectro de VI mas não quanto ao de VIa.

Nos solventes empregados, nenhuma evidência sobre a existência dos demais tautômeros foi obtida. As formas V**Ib** e V**Ic** (esquema, página 81) são anaquinônicas, pouco estáveis. A estrutura V**Id**, por sua vez, deveria apresentar propriedades químicas algo diferentes, especialmente no que se refere à reação de metilação conforme discutido na secção 3.1 (página 36).

Sobre o composto V**I** pode-se concluir, portanto, que existe em metanol unicamente na forma do tautômero V**I** mas mantém-se em equilíbrio com V**Ia** em misturas de metanol-clorofórmio.

## 6- PARTE EXPERIMENTAL:

As sínteses dos novos compostos seguiram procedimentos específicos que serão descritos a seguir. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) com placas preparadas com SILICAGEL 60G Merck. A separação e purificação dos produtos foram realizadas por cromatografia em coluna (CC) com SILICAGEL 60 (70-230 mesh ASTM) Merck por técnicas de coluna seca ou úmida. A técnica de CC com pressão<sup>60</sup> foi utilizada nos casos que exigem maior rapidez. Foram utilizadas colunas de vidro para cromatografia com diferentes diâmetros e comprimentos. Os eluentes variaram conforme o caso e serão especificados durante o texto. Os solventes e reagentes foram utilizados, de um modo geral, sem purificação prévia. Nos casos em que mostrou-se necessário sua purificação, foram seguidos os procedimentos usuais descritos na literatura<sup>61</sup>.

As análises de RMN de próton e carbono-13 foram realizadas em um espectrômetro VXR 200 VARIAN, em tubos de 5 mm de diâmetro. Os solventes deuterados (MERCK) utilizados estão especificados no texto. Os espectros de infra-vermelho foram obtidos em um espectrômetro SHIMADZU, modelo IR 408. As amostras foram preparadas em filme com nujol ou pastilhas com KBr. Os espectros eletrônicos foram obtidos em um espectrofotômetro SPECTRONIC 2000 BAUSH & LOMB em cubetas de quartzo de percurso ótico igual a 1 cm. Os solventes (Merck) serão especificados em cada caso. Os espec-

tros de massa foram medidos em um espectrômetro VG-12-250. As análises elementares foram obtidas em um analisador Perkin-Elmer 240 DS. Os pontos de fusão foram determinados entre lamínulas em um aparelho THERMOLYNE e não foram corrigidos. Os casos que não se incluem na descrição acima serão citados no texto.

## 6.1. OBTENÇÃO DE NOVAS NAFTOQUINONIMINAS ESTÁVEIS POR AMONÓLISE:

### 6.1.1. OBTENÇÃO DE SUBSTRATOS: PREPARAÇÃO DE NAFTOQUINONAS.

#### a) Obtenção da 5,8-diidroxí-1,4-naftoquinona (III), naftazarina:

A técnica descrita a seguir é uma modificação do método descrito por Donaldson<sup>49</sup>. A uma mistura de 30 g de dinitronaftaleno bruto (mistura dos isômeros 1,5- e 1,8- obtidos pela nitração do naftaleno) e 8 g de enxofre, são adicionados 200 ml de ácido sulfúrico concentrado, aquecendo-se o conjunto na chama com agitação mecânica em um erlenmeyer de 1 litro. O aumento da temperatura deve ser cuidadosamente acompanhado até 180-190 °C, onde deve ser mantida por mais 20 a 30 min. O avanço da reação pode ser acompanhado pelo teste da hidrólise da mistura reacional. O produto da reação, quando adicionado à água, dá uma coloração azul intenso à solução. Terminada a primeira etapa, a mistura reacional é deixada esfriar sob agitação constante. A seguir, é filtrada em funil de vidro sinterizado e o filtrado é vertido len-

tamente, com agitação, sobre dois litros de gelo picado. Após fusão da maior parte do gelo, a mistura é então filtrada em funil comum com papel pregueado. O filtrado é aquecido à ebulição, até a hidrólise total do intermediário da reação. Esta etapa pode ser acompanhada por CCD eluída em  $\text{CHCl}_3$ . A amostra é preparada por extração de pequena quantidade do meio reacional com  $\text{CHCl}_3$ . A naftazarina (III) é vermelha e tem  $R_f$  próximo a 0,8 naquele eluente. A coloração da solução, durante a hidrólise a quente, passa de azul para vermelho. Ao final da reação, aproximadamente após uma hora de aquecimento, a mistura é deixada esfriar e, finalmente, é filtrada em funil comum com papel pregueado. O precipitado é, a seguir, lavado exaustivamente com água. O produto bruto assim obtido é pré-purificado por extração com benzeno em aparelho de Soxhlet. A purificação final é obtida por sublimação à pressão reduzida.

PF<sup>02</sup>: 237 °C .

UV-VISÍVEL<sup>03</sup> ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  nm(log  $\epsilon$ ); 269(3,87); 338(3,00); 490(3,73); 524(3,78); 547(3,60); 564(3,57).

Infra-vermelho (KBr):  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ ; 1610 (C=O); 1560; 1455; 1240; 1225.

<sup>1</sup>H-RMN<sup>46</sup> ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm (atribuição); 7,13 (H-2, H-3, H-6 e H-7); 12,43 (OH em C-5 e C-8).

b) Obtenção da 2,5,8-triidroxi-1,4-naftoquinona (I), naftopurpuri-  
na:

O procedimento descrito a seguir é uma adaptação do método descrito por Donaldson<sup>43</sup>. Uma mistura de 1 g de 5,8-diidroxi-1,4-naftoquinona (III) e 1 g de NaOH são dissolvidos em 100 ml de água. A reação é conduzida em frasco aberto, com aquecimento em chapa elétrica próximo a ebulição com agitação magnética. A solução é azul no princípio da reação e toma uma coloração violeta com o tempo. O acompanhamento é realizado por CCD eluído em  $\text{CHCl}_3$ . A amostra para cromatografia é preparada por extração com clorofórmio de pequena quantidade da mistura reacional acidificada com HCl 20 %. O produto da reação tem coloração laranja e mantém-se retido na base da placa de cromatografia enquanto o composto de partida é vermelho com  $R_f$  próximo a 0,8. O composto de partida é consumido em 1,5 h. Ao final da reação, deixa-se esfriar a mistura para depois precipitar o produto por adição de solução de HCl 20 %. O precipitado obtido é filtrado em funil de Büchner e lavado com água. O rendimento da reação é próximo a 90 %. O produto é purificado por recristalização em benzeno.

PF<sup>43</sup>: 222°C.

UV-VISÍVEL ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  nm(log  $\epsilon$ ); 292(3,91); 390(3,05); 481(3,74); 496(3,79); 506(3,80); 528(3,67); 543(3,60).

Infra-vermelho(nujol):  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ ; 3200 (OH); 1630 e 1605 (C=O); 1570 (C=C); 1200.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):  $\delta$  ppm (multiplicidade, integração, atribuição); 5,99 (s, 1H, H-3); 7,26 e 7,32 (AB, 2H, H-6 e H-7, J=9,6 Hz); 11,83 (s, 1H, OH em C-8) e 12,76 (s, 1H, OH em C-5).

<sup>13</sup>C-RMN APT (DMSO):  $\delta$  ppm; 111,3 (\*\*); 112,1 (\*\*); \*111,8 (C-3); \*128,1 (\*\*\*) ; \*130,8 (\*\*\*) ; 156,1 (C-2); 157,3 (C-8); 161,2 (C-5); 184,1 (C-1); 189,7 (C-4). (\* - sinais invertidos, \*\* - C-4a ou C-8a, \*\*\* - C-6 ou C-7).

**c) Obtenção da 5,8-diidroxí-2-metoxi-1,4-naftoquinona (II):**

A 5,8-diidroxí-2-metoxi-1,4-naftoquinona (II) é obtida a partir da metilação da 2,5,8-triidroxí-1,4-naftoquinona (II) com diazometano. 1 g (5 mmóis) de I é dissolvido em uma mistura de 30 ml de metanol com 30 ml de éter. 10 ml de uma solução de diazometano em éter recentemente preparada<sup>64</sup> são adicionados à solução. A reação é conduzida em frasco fechado (levemente fechado de modo a permitir escapamento de gás por aumento de pressão), com agitação magnética, em banho de gelo. Pequenas quantidades do reagente são adicionadas à solução até que o composto de partida seja totalmente consumido, o que acontece em aproximadamente 24 horas. A reação é acompanhada por CCD eluída com CHCl<sub>3</sub>. O produto monometilado tem cor vermelho-tijolo com R<sub>f</sub> próximo a 0,5 enquanto o composto de partida, laranja, fica retido na base da placa de cromatografia. Terminada a reação, o diazometano em excesso é eliminado pela passagem de N<sub>2</sub> pela solução. A solução é evaporada e o produto purificado por CC com CHCl<sub>3</sub>. Rendimento de 85 %.

PF<sup>43</sup>: 178 °C.

UV-VISÍVEL (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda$  nm (log  $\epsilon$ ); 291(4,03); 380(2,93); 475(3,80);

494(3,83); 503(3,84); 522(3,67); 540(3,62).

Infra-vermelho (nujol):  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ ; 1605; 1600 (C=O); 1570 (C=C).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  ppm (multiplicidade, integração, atribuição);  
3,90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,12 (s, 1H, H-3); 7,20 (s, 2H, H-6 e  
H-7); 12,25 (s, 1H, OH em C-8); 12,60 (s, 1H, OH em C-5).

### 6.1.2. OBTENÇÃO DE NAFTOQUINONIMINAS: AMONÓLISE DE NAFTOQUINONAS.

#### a) Obtenção da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H-naftalenona (VI):

0,5 g (2,4 mmóis) de 2,5,8-triidroxi-1,4-naftoquinona (I) são dissolvidos em 50 ml de metanol. 1 ml de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado é adicionado à solução. A reação é conduzida em frasco fechado, a temperatura ambiente ( $25^\circ\text{C}$ ) com agitação magnética. A mistura que, a princípio, tem cor laranja, toma cor violeta ao final da reação. O avanço da reação pode ser acompanhado por CCD em mistura de  $\text{CHCl}_3$  e MeOH na proporção 1/1. A amostra é retirada diretamente da mistura reacional. O produto da reação, de cor vermelho-vinho, tem  $R_f$  próximo a 0,6 enquanto o composto de partida não se move na placa de cromatografia. Pequenas quantidades de  $\text{NH}_4\text{OH}$  conc. (0,5 ml por dia) podem ser adicionadas, se necessário, até que o composto de partida seja totalmente consumido, o que acontece em 5-7 dias. A mistura reacional é filtrada e o filtrado tem o solvente evaporado. O produto relativamente puro é obtido com rendimento de 80%. Um produto mais puro pode ser obtido após

CC com metanol.

PF > 300°C.

UV-VISÍVEL (MeOH):  $\lambda_{\max}$  nm(log  $\epsilon$ ); 216,5(4,22); 246,5(4,19);  
296,5(3,67); 488(3,81); 522,8(3,99); 559,9(4,46).

Infra-vermelho (nujol):  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>; 3150 (OH e NH); 1610; 1560 e 1545  
(C=O e C=N).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):  $\delta$  ppm (multiplicidade, integração, atribuição);  
5,35 (s, 1H, H-3); 6,65 e 6,95 (sistema AB, 2H, H-6 e  
H-7, J=9,5Hz); 8,50 (largo, 1H, NH); 11,59 (largo, 1H,  
OH em C-8); 16,72 (s, 1H, OH em C-5). Espectro obtido em  
presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

<sup>13</sup>C-RMN -desacoplado (DMSO):  $\delta$  ppm (atribuição); 102,88 (C-3);  
106,32 (\*); 107,34 (\*); 133,85(\*\*); 133,95 (\*\*); 150,63  
(C-2); 165,12 (C-8); 168,19 (C-5); 175,65 (C-1); 178,11  
(C-4). (\* - C-4a ou C-8a, \*\* - C-6 ou C-7). (XL-300  
VARIAN).

EM massa: 205(100) - M<sup>+</sup>; 177, 160, 149, 135, 120, 94, 76, 65, 52.

b) Obtenção da 5,8-diidroxi-4-imino-3-metoxi-1(4H)-naftalenona  
(VII):

0,5g (2,3 mmóis) de 5,8-diidroxi-2-metoxi-1,4-nafto-  
quinona (II) são dissolvidos em 50 ml de metanol. 1 ml de NH<sub>4</sub>OH é  
adicionado à solução. A reação é conduzida em frasco fechado, a  
temperatura ambiente com agitação magnética. A solução de II em

metanol tem cor vermelho-tijolo. Com a adição da base, a solução torna-se roxa e toma cor lilás com o andamento da reação. O acompanhamento da reação é feito por CCD em clorofórmio. A amostra para CCD é retirada diretamente da mistura reacional. II tem cor vermelho-tijolo e Rf próximo a 0,7. O produto da reação é lilás e tem Rf igual a 0,5. Quantidades pequenas da base (0,5 ml por dia) podem ser adicionadas durante a reação. O composto de partida é consumido em 5-7 dias. A mistura é filtrada e o solvente é eliminado em rotavapor. O sólido resultante é purificado por CC com  $\text{CHCl}_3$ . O rendimento após CC é de 60-70%.

PF: 210-212 °C

UV-VISÍVEL (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  nm(log  $\epsilon$ ); 221,1(4,25); 229,2(3,42); 515,9(3,54); 553,5(3,73); 592,1(3,60).

Infra-vermelho (nujol):  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ , 3250 (NH); 3200 (OH), 1595; 1570 (C=O); 1230.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm (multiplicidade, integração, atribuição); 3,97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,47 (s, 1H, H-3); 6,90 (s, 2H, H-6 e H-7); 14,23 (s, 1H, OH). (EM-390 90 MHz VARIAN).

## 6.2 REAÇÕES POR TRANSFORMAÇÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS: OBTENÇÃO DE DERIVADOS DA 3,5,8-TRIIDROXI-4-IMINO-1(4H)-NAFTALENONA.

### 6.2.1. REAÇÃO DE METILAÇÃO: OBTENÇÃO DA 5,8-DIIDROXI-4-IMINO-3-METOXI-1(4H)-NAFTALENONA (VII).

0,1 g (0,5 mmóis) de 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VI) são dissolvidos em 10 ml de MeOH. 0,1g de  $K_2CO_3$  e 1 ml de  $CH_3I$  são adicionados à solução. A reação é conduzida em frasco fechado a temperatura ambiente com agitação magnética. A solução tem cor vermelho-vinho a princípio e toma a cor lilás ao final. A reação é interrompida após 4 dias, devido ao aumento da quantidade de subprodutos, e pode ser acompanhada por CCD em  $CHCl_3$ . O composto de partida, vermelho-vinho, não se move com este eluente. O produto majoritário, lilás, tem  $R_f$  próximo a 0,7. Pequenas quantidades de  $CH_3I$  são adicionadas ao longo da reação. Ao final, passa-se  $N_2$  pela solução a fim de eliminar o reagente remanescente. O solvente é evaporado. O produto sólido obtido é purificado por CC com mistura de clorofórmio e metanol na proporção 100/1. O rendimento da reação é 40 %. Os dados de análise espectroscópica foram apresentados na secção 6.1.2.b (página 92).

### 6.2.2. REAÇÃO DE ACETILAÇÃO: OBTENÇÃO DE 2-ACETOXI-5,8-DIIDROXI-4-IMINO-1(4H)-NAFTALENONA (VIII), 4-ACETILIMINO-3-ACETOXI-5,8-DIIDROXI-1(4H)-NAFTALENONA (IX) E 4-ACETILIMINO-3,5-DIACETOXI-8-HIDROXI-1(4H)-NAFTALENONA (X).

0,2 g (1 mmol) de 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VI) são dissolvidos em 2 ml de anidrido acético. 0,2 g de

acetato de sódio anidro são adicionados à solução. A reação é conduzida em frasco fechado a temperatura ambiente com agitação magnética. A coloração da solução, vermelho-vinho no início da reação, passa rapidamente a vermelho chegando a amarelo ao seu final. O avanço pode ser acompanhado por CCD em  $\text{CHCl}_3$ . A reação conduz a três produtos com cores vermelho (VIII), laranja (IX) e amarelo (X) e  $R_f$  0,5, 0,3 e 0,4 respectivamente. O composto de partida não se move neste eluente. A reação é rápida e em duas horas o composto de partida é totalmente consumido. A mistura é vertida em 50 g de gelo e agitada até a hidrólise total do anidrido acético. Os produtos são retirados da solução aquosa por extração com clorofórmio. A fase orgânica é, então, lavada várias vezes com água e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente é evaporado e a mistura de produtos separada por CC com pressão usando uma solução de acetona em clorofórmio a 1 % como eluente. O rendimento relativo entre os produtos depende do ponto onde a reação é interrompida. Após duas horas de reação, os produtos podem ser isolados na seguinte proporção aproximada: 15 % de VIII, 45 % de IX e 40 % de X. Os produtos são recristalizados em etanol.

**a. 3-acetoxi-5,8-diidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VIII)**

PF: 171-173°C (etanol).

UV-VISÍVEL ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda$  nm(log  $\epsilon$ ); 239,3(4,12); 255,5(3,75);  
290,3(3,75); 504,5(3,60); 521,0(3,59).

Infra-vermelho (KBr):  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ ; 3400 (OH); 1665 ( $\text{COCH}_3$ ) 1620 (C=N);  
1590 (C=O); 1305.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm (multiplicidade, integração, atribuição);

2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 6,77 (s, 1H, H-3); 6,87 e 6,89 (sistema AA', 2H, H-6 e H-7); 12,5 (largo, 1H, NH); 12,30 (s, 1H, OH em C-8); 12,81 (s, 1H, OH em C-5). (EM-390 90 MHz VARIAN).

**b. 4-acetilimino-3-acetoxi-5,8-diidroxi-1(4H-naftalenona (IX)**

PF: 156-158 °C (etanol).

UV-VISÍVEL (CHCl<sub>3</sub>): λ nm (log ε); 259,15 (3,90); 345 (2,95); 483,6 (3,57).

Infra-vermelho (KBr):  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>; 3400 (OH); 1780 (OCOCH<sub>3</sub>); 1710 (NCOCH<sub>3</sub>); 1630 (C=O); 1600 (C=C); 1180.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm (multiplicidade, integração, atribuição); 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 2,21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 6,83 e 6,90 (sistema AB, 2H, H-6 e H-7, J= 10,2 Hz); 7,12 (s, 1H, H-3); 9,70 (s, 1H, OH em C-8); 12,45 (s, 1H, OH em C-5).

**c. 4-acetilimino-3,5-diacetoxi-8-hidroxi-1(4H-naftalenona (X).**

PF: decompõe em 139-141 °C (etanol).

UV-VISÍVEL (CHCl<sub>3</sub>): λ nm (log ε) 251,1 (4,10); 337 (2,97); 425,6 (3,51).

Infra-vermelho (KBr):  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>; 1780 (OCOCH<sub>3</sub>); 1720 (OCOCH<sub>3</sub>); 1705 (NCOCH<sub>3</sub>); 1640 (C=O); 1610 (C=C olefinico); 1580 (C=C aromático); 1460; 1260; 1230.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm (multiplicidade, integração, atribuição); 2,21 (s, 6H, CH<sub>3</sub>CO); 2,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 6,80 e 6,91 (sistema AB, 2H, H-6 e H-7, J=10,4 Hz); 7,20 (s, 1H, H-3); 12,49 (s, 1H, OH em C-5).

### 6.2.3. CONDENSAÇÃO COM CETONAS: OBTENÇÃO DE OXAZOLINONAFTOQUINONIMINAS.

Procedimento geral:

0,2 g (1 mmol) de 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftale-  
nona (VI) são dissolvidos em 20 ml de metanol. 0,3 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
concentrado e 40 mmóis do reagente de condensação (a. propanona;  
b. butanona; c. 3-metilbutanona; d. ciclohexanona; e. ciclopentanona;  
f. etanal) são adicionados à solução. A reação é conduzida em fras-  
co fechado, a temperatura ambiente com agitação magnética. A solu-  
ção, vermelho-vinho no início da reação, toma cor amarelo intenso  
ao seu final. A reação pode ser acompanhada por CCD em CHCl<sub>3</sub>. O  
produto formado, amarelo, tem R<sub>f</sub> próximo a 0,8 enquanto o composto  
de partida, vermelho-vinho, não se move com este eluente. O com-  
posto de partida é consumido totalmente em 2 horas. A solução é,  
então, vertida em 30 ml de água para precipitar o produto bruto da  
reação. A mistura é filtrada e o sólido é lavado com água. O pro-  
duto bruto é obtido com rendimento de 50-60 % e pode ser purifi-  
cado por CC com CHCl<sub>3</sub>. O rendimento final varia entre 40 e 50 %. A  
recristalização é feita em etanol.

a. 4,7-diidroxi-2,2-dimetilbenzofelbenzoxazolin-8-ona (XI).

PF: 146-149°C (etanol).

UV-VISÍVEL (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> nm(log ε); 291,3(4,10); 354,6(3,34);  
450,0(3,72); 635,8(2,63).

Infra-vermelho (nujol):  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>; 1645 (C=N); 1600 (C=O); 1580 (C=C);  
1215.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm (multiplicidade, integração, atribuição);  
1,73 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 5,93 (s, 1H, H-3); 7,16 e 7,17 (sistema AA', 2H, H-6 e H-7); 9,63 (s, 1H, OH em C-8); 12,58 (s, 1H, OH em C-5);

$^{13}\text{C-RMN}$  -desacoplado ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm (atribuição); 26,82 ( $\text{CH}_3$ );  
101,94 (C-3); 113,03 (\*); 118,90 (\*); 124,98 (C-7);  
126,91 (C-6); 152,81 (C-2); 156,85 e 156,90 (C-5 e C-8);  
164,52 (C-1); 191,69 (C-4). (\* - C-4a ou C-8a).

EM massa: 245  $-\text{M}^+$ ; 230(100); 202; 188; 161; 105; 77; 69; 51; 41.

AE:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  Calculado(%): 63,67 C; 4,94 H; 5,71 N; 25,68 O  
Experimental(%): 63,25 C; 4,58 H; 5,32 N; 26,85 O.

b. 2-etil-4,7-diidroxil-2-metilbenzofelbenzoxazolin-8-ona (XII).

PF: 169-171°C (etanol).

UV-VISÍVEL ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  nm(log  $\epsilon$ ); 292,1(4,11); 346,6(3,48);  
448,6(3,77); 635,0(2,43).

Infra-vermelho (nujol):  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ ; 1650 (C=N); 1610 (C=O); 1580 (C=C);  
1220.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  ppm (multiplicidade, integração, atribuição);  
0,88 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ , J=7,2 Hz); 1,76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,13 (q,  
2H,  $\text{CH}_2$ , J=7,2 Hz); 6,14 (s, 1H, H-3); 7,27 e 7,38  
(sistema AB, 2H, H-6 e H-7, J=9,3 Hz); 9,94 (s, 1H, OH em  
C-8); 12,84 (s, 1H, OH em C-5).

EM massa: 259-  $\text{M}^+$ ; 244; 230(100); 202; 188; 105; 77; 51; 39.

c. 4,7-diidroxil-2-isopropil-2-metilbenzofelbenzoxazolin-8-ona (XI).

PF: 146-148°C (etanol).

UV-VISÍVEL (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> nm(log ε); 293,3(4,11); 352,2(3,44);  
449,4(3,76); 635,0(2,57).

Infra-vermelho (nujol):  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>; 1655 (C=N); 1605 (C=O); 1570 (C=C);  
1215.

<sup>1</sup>H-RMN (CHCl<sub>3</sub>): δ ppm (multiplicidade, integração, atribuição);  
1,04 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=16 Hz); 1,08 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=16 Hz);  
1,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,27 (hep, 1H, CH, J=16 Hz); 5,97  
(s, 1H, H-3); 7,20 (s, 2H, H-6 e H-7); 12,63 (s, 1H,  
OH). (EM 390 90 MHz VARIAN).

EM massa: 273- M<sup>+</sup>; 230(100); 202; 108; 77; 65; 51; 41.

d. Espiro[ciclohexano-1,2'-(4,7-diidroxibenzo[elbenzoxazolin-8-  
ona)] (XIV).

PF: 172-174°C (etanol).

UV-VISÍVEL (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> nm(log ε); 294,5(4,20); 354,6(3,52);  
449,8(3,85); 636,2(2,28).

Infra-vermelho (nujol):  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>; 1645 (C=N); 1600 (C=O); 1570 (C=C);  
1210.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm (multiplicidade, integração, atribuição);  
1,90 (s, 10H, CH<sub>2</sub>); 5,97 (s, 1H, H-3); 7,17 (s, 2H, H-6  
e H-7); 9,70 (s, 1H, OH em C-8); 12,55 (s, 1H, OH em  
C-5). (EM 390 90 MHz VARIAN).

EM massa (intensidade %): 285- M<sup>+</sup>; 268; 242(100); 229; 160;  
132; 105; 95; 77; 58; 41.

e. Espiro[ciclopentano-1,2'-(4,7-diidroxibenzo[elbenzoxazolin-8-  
ona)] (XV).

PF: 165-168°C (etanol).

UV-VISÍVEL (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> nm(log ε); 295,3(4,19); 354,2(3,52);  
450,2(3,82); 635,4(2,55).

Infra-vermelho (nujol):  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>; 1645 (C=N); 1590 (C=O); 1570 (C=C);  
1220.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm (multiplicidade, integração, atribuição);  
2,1 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 5,93 (s, 1H, H-3); 7,17 (s, 2H, H-6 e  
H-7); 12,53 (s, 1H, OH) (EM 390 90 MHz VARIAN).

EM massa: 271- M<sup>+</sup>; 254; 242(100); 229; 214; 132; 105; 77; 67;  
55; 41.

g. 4,7-diidroxil-2-metilbenzofelbenzoxazolin-8-ona (XVI).

PF: 128-131°C (etanol).

UV-VISÍVEL (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> nm(log ε) 294(4,13); 350(3,42);  
450(3,77). (INTRALAB DMS 80).

Infra-vermelho (nujol):  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>; 1645 (C=N); 1595 (C=O); 1570 (C=C);  
1220.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm (multiplicidade, integração, atribuição):  
1,66 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=6,5 Hz); 5,94 (s, 1H, H-3); 6,53 (q,  
1H, CH, J=6,5 Hz); 7,14 (s, 2H, H-6 e H-7); 9,57 (s, 1H,  
OH em C-8); 12,51 (s, 1H, OH em C-5). (BRUKER 80 MHz).

6.2.4. REAÇÃO DE METILAÇÃO DE OXAZOLINONAFTOQUINONIMINAS: OBTENÇÃO  
DE 7-HIDROXI-2,2-DIMETIL-4-METOXIBENZO[e]BENZOXAZOLIN-8-ONA (XVII)  
E 2-ETIL-7-HIDROXI-2-METIL-4-METOXIBENZO[e]BENZOXAZOLIN-8-ONA  
(XVIII)

0,05 g de 4,7-diidroxi-2,2-dimetilbenzo[e]benzoxazolin-8-ona (XI) (ou 4,7-diidroxi-2-etil-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona (XII)) são dissolvidos em 10 ml de  $\text{CHCl}_3$ . 0,05 g de  $\text{Ag}_2\text{O}$  e 1 ml de  $\text{CH}_3\text{I}$  são adicionados à solução. A reação é conduzida em frasco fechado, na ausência de luz, a temperatura ambiente, com agitação magnética. A solução tem cor amarela no início da reação e não altera sua coloração com o tempo. A reação pode ser acompanhada por CCD em  $\text{CHCl}_3$ . O composto de partida é amarelo e tem  $R_f$  próximo a 0,8. O derivado monometilado tem a mesma cor que o precursor porém tem  $R_f$  próximo a 0,3. Pequenas quantidades de óxido de prata (0,05 g/dia) e iodeto de metila (0,5 ml/dia) são adicionados à solução periodicamente até que a reação se complete. O composto de partida é consumido em 2 a 3 dias. Passa-se nitrogênio pela solução a fim de eliminar o excesso de iodeto de metila. A mistura é filtrada. O produto bruto é obtido por evaporação do solvente e purificado por CC com uma solução de acetona em clorofórmio a 1 %. O rendimento final é de 85 %. O produto é recristalizado em etanol.

a. 7-hidroxi-2,2-dimetil-4-metoxibenzo[e]benzoxazolin-8-ona

(XVII).

UV-VISÍVEL ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  nm(log  $\epsilon$ ) 290(4,17); 370(3,47); 453(3,79). (INTRALAB DMS 80).

Infra-vermelho (nujol):  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ ; 1645 (C=N); 1590 (C=O); 1560; 1220.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm (multiplicidade, integração, atribuição); 1,68 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 3,94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,87 (s, 1H, H-3); 7,17 e 7,20 (sistema AA', 2H, H-6 e H-7); 13,16

(s, 1H, OH). (BRUKER AC 80 MHz).

b. 2-etil-7-hidroxi-2-metil-4-metoxibenzof(e)benzoxazolin-8-ona (XVIII).

PF: 151-153°C (etanol).

UV-VISÍVEL (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> nm(log ε); 290(4,16); 351(3,48); 450(3,79). (INTRALAB DMS 80).

Infra-vermelho (nujol):  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>; 1645 (C=N); 1590 (C=O); 1560; 1220.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm (multiplicidade, integração, atribuição); 0,88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J=7,5 Hz); 1,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,13 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7,5 Hz); 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5,94 (s, 1H, H-3); 7,23 e 7,25 (sistema AA', 2H, H-6 e H-7); 13,25 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C-RMN -acoplado (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm (multiplicidade, atribuição); 7,47 (q, CH<sub>3</sub>, J=127 Hz); 23,93 (q, CH<sub>3</sub>, J=129 Hz); 31,89 (d, CH<sub>2</sub>, J=129 Hz); 56,80 (q, OCH<sub>3</sub>, J=145 Hz); 98,84 (d, C-3, J=170 Hz); 114,69 (s, \*) ; 120,08 (s, \*); 119,62 (s, C-7, J=161 Hz); 124,16 (d, C-6, J<sup>1</sup>=165 Hz, J<sup>2</sup>≈ 0, J<sup>3</sup>=8 Hz); 152,23 (s, \*\*); 153,20 (s, \*\*); 156,30 (s, \*); 165,35 (s, C-1); 191,52 (s, C-4). (\* - C-4a ou C-8a; \*\* - C-2, C-5 ou C-8).

### 6.3. REAÇÃO DE DIELS-ALDER:

a. Obtenção de 8-amino-1,4,4a,9a-tetraidro-5-hidroxi-1,4-metano-7-metoxiantracên-9,10-diona (XIX).

0,1 g (5 mmóis) de 5,8-diidroxi-4-imino-3-metoxi-1(4H)-naftalenona (VII) são dissolvidos em 15 ml de  $\text{CHCl}_3$ . 0,3 ml de ciclopentadieno recentemente destilado são adicionados à solução. A reação é conduzida em frasco fechado, a temperatura ambiente, com agitação magnética. A solução, que é lilás no início da reação, toma a cor verde-amarelado com o tempo. O avanço da reação pode ser acompanhado por CCD em  $\text{CHCl}_3$ . O composto de partida tem cor lilás e  $R_f$  próximo a 0,3 enquanto o produto da reação (CXIX) é amarelo fluorescente (facilmente reconhecível sob luz ultra-violeta) e tem  $R_f$  igual a 0,5. O composto de partida é consumido em 3 a 4 dias. O solvente é evaporado e o produto bruto lavado com pequenas porções de ciclohexano. O produto é purificado por CC usando como eluente uma solução de acetona em clorofórmio a 1% em volume. O rendimento final da reação após coluna é 80 %.

PF: 156-158 °C (funde com decomposição).

UV-VISÍVEL ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  nm(clog  $\epsilon$ ); 281(3,98); 424(4,00); 440(3,95). (INTRALAB DMS 80).

Infra-vermelho (nujol):  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ ; 3370 e 3250 ( $\text{NH}_2$ ) 1630 e 1605.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm (multiplicidade, integração, atribuição); 1,45 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,27 (m, 2H, H-1 e H-4); 3,57 (s, 2H, H-9a e H-4a); 3,89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,96 (s, 2H, H-2 e H-3); 6,47 (s, 1H, H-7); 6,85 (sinal largo, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 13,66 (s, 1H, OH). 1H, OH.

$^{13}\text{C-RMN}$  -APT ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm (atribuição); \*49,44 (\*\*); 49,82 ( $\text{CH}_2$ ); \*49,87 (\*\*); \*50,64 (\*\*\*) ; \*50,72 (\*\*\*) ; \*56,99 ( $\text{CH}_3$ ); \*104,84 (C-6); 109,99 (+); 111,45 (+); \*135,94

(++); \*136,24 (++) ; 137,51 (C-8); 155,60 (C-7); 158,27 (C-5); 200,12 (C-9); 203,00 (C-10) (\*- sinais invertidos, \*\* - C-4a ou C-9a, \*\*\* - C-1 ou C-4, + - C-8a ou C-10a, ++ - C-2 ou C-3).

b. Obtenção de 8-amino-1,4,4a,9a-tetraidro-5,7-diidroxil-1,4-metanoantraceno-9,10-diona (XX).

0,1 g de 3,5,8-triidroxil-4-imino-1(4H)-naftalenona (VI) são dissolvidos em 5 ml de metanol. Adiciona-se à solução 20 ml de clorofórmio e 0,5 ml de ciclopentadieno recentemente destilado. A reação é conduzida sob refluxo. A solução tem cor violeta no início da reação e passa a verde com o passar do tempo. O avanço da reação pode ser acompanhado por CCD em acetona. O composto de partida é vermelho-vinho e não se move com este eluente enquanto o produto formado é amarelo fluorescente (facilmente reconhecível sob luz ultra-violeta) tendo um Rf de 0,4 aproximadamente. A reação completa-se em 2 a 3 dias. O solvente é evaporado e o produto obtido é lavado com pequenas porções de ciclohexano. A purificação do produto bruto é feita por CC com solução de acetona em clorofórmio a 10% em volume. O rendimento final é de 50 %.

PF: decompõe entre 170-173 °C.

UV-VISÍVEL (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> nm(log ε); 424,5(4,24); 442,5(4,19).

Infra-vermelho (nujol):  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>; 3450 e 3250 (NH<sub>2</sub> e OH); 1620; 1590.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO): δ ppm (multiplicidade, integração, atribuição);

1,41 e 1,55 (sistema AB, 2H, CH<sub>2</sub>, J=8 Hz); 3,5 (m, H-1, H-4, H-4a, H-9a); 6,03 (s, 2H, H-2 e H-3); 6,51 (s, 1H, H-7) 7,3 (largo, 2H, NH<sub>2</sub>); 13,86 (s, 1H, OH).

#### 6.4. ESTUDO DA TAUTOMERIA NA 3,5,8-TRIIDROXI-4-IMINO-1(4H)-NAFTALENONA (VI): INVESTIGAÇÃO DE PONTOS ISOSBÉSTICOS.

Preparou-se uma solução  $9,37 \cdot 10^{-4}$  M de 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VI) em metanol. A partir desta solução, prepararam-se quatro novas soluções por diluição com clorofórmio e metanol como mostra a tabela a seguir.

TUBO	V(ml) SOLUÇÃO MATRIZ	V(ml) CHCl <sub>3</sub>	V(ml) MeOH
1	1	0	9
2	1	5	4
3	1	7	2
4	1	9	0

As diluições resultaram em soluções  $9,37 \cdot 10^{-5}$  M. Foram obtidos os espectros UV-VISÍVEL das soluções na faixa de 400 a 700 nm. Os dados experimentais são listados a seguir.

espectrofotômetro: INTRALAB DMS 80 (duplo feixe)

cubeta: quartzo

percurso ótico: 1 cm

temperatura: 25 °C

O conjunto de espectros é mostrado na figura 12 (pag 80).

ESPECTRO	$\lambda_1$	(A)	$\lambda_2$	(A)	$\lambda_3$	(A)	$\lambda_4$	(A)
1	495	(0,60)	523	(0,865)	560	(0,880)		
2	495	(0,56)	525	(0,800)	562	(0,860)	597	(0,30)
3	495	(0,45)	525	(0,700)	560	(0,855)	595	(0,455)
4	495	(0,34)	525	(0,600)	558	(0,855)	597	(0,600)

$\lambda$  em nm

## 7. CONCLUSÕES:

1. Novas naftoquinoniminas muito estáveis foram obtidas a partir de matérias-primas acessíveis e por transformações químicas facilmente executáveis.

2. A reação de amonólise sobre a 2,5,8-triidroxi-1,4-naftoquinona e a 5,8-diidroxi-2-metoxi-1,4-naftoquinona em metanol a temperatura ambiente conduz, respectivamente, a 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona e a 5,8-diidroxi-4-imino-3-metoxi-1(4H)-naftalenona com bom rendimento.

3. A reação da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona com iodeto de metila em metanol a temperatura ambiente e em presença de carbonato de potássio produz o derivado monometilado 5,8-diidroxi-4-imino-3-metoxi-1(4H)-naftalenona.

4. Duas rotas diferentes, a amonólise da 2,5,8-triidroxi-1,4-naftoquinona e a metilação da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona, permitem obter a 5,8-diidroxi-4-imino-3-metoxi-1(4H)-naftalenona.

5. A acetilação da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona por reação com anidrido acético em presença de acetato de sódio anidro conduz à mistura dos compostos monoimínicos 3-acetoxi-5,8-diidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona, 4-acetilimino-3-

acetoxi-5,8-diidroxi-1(4H)-naftalenona e 4-acetilimino-3,5-diacetoxi-8-hidroxi-1(4H)-naftalenona.

6. A 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftoquinona reage com cetonas alifáticas sob catálise ácida conduzindo com rendimentos razoáveis a produtos de condensação do tipo oxazolínicos. A reação desta imina com propanona conduz à 4,7-diidroxi-2,2-dimetil-benzo[el]benzoxazolin-8-ona. A reação com butanona, por sua vez, conduz à 2-etil-4,7-diidroxi-2-metilbenzo[el]benzoxazolin-8-ona enquanto que a 3-metilbutanona conduz à 4,7-diidroxi-2-isopropil-2-metilbenzo[el]benzoxazolin-8-ona. A cicloexanona e a ciclo-pentanona, finalmente, conduzem, respectivamente, aos compostos espiro[cicloexano-1,2'-(4,7-diidroxi-benzo[el]benzoxazolin-8-ona)] e espiro[cilopentano-1,2'-(4,7-diidroxi-benzo[el]benzoxazolin-8-ona)].

7. A 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona reage com etanal nas mesmas condições que as cetonas alifáticas, em metanol com catálise ácida, produzindo a 4,7-diidroxi-2-metilbenzo[el]benzoxazolin-8-ona.

8. A acetofenona, a benzofenona, a p-metilacetofenona, o metanal, o benzaldeído, o p-nitrobenzaldeído, a formamida, a N,N-dimetilformamida, a acetamida, a N,N-dimetilacetamida, o acetato de etila, o ácido crotônico e o dimetilssulfóxido não conduziram ao esperado produto de condensação, nas mesmas condições que as cetonas alifáticas e o etanal, com a 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona.

9. Os compostos 4,7-diidroxi-2,2-dimetilbenzo[el]benzoxazolin-8-ona e 2-etil-4,7-diidroxi-2-metilbenzo[el]benzoxazolin-8-ona reagem com iodeto de metila, em clorofórmio em presença de óxido de prata, formando, respectivamente, a 7-hidroxi-2,2-dimetil-4-metoxibenzo[el]benzoxazolin-8-ona e a 2-etil-7-hidroxi-2-metil-4-metoxibenzo[el]benzoxazolin-8-ona com excelente rendimento.

10. A 4,7-diidroxi-2,2-dimetilbenzo[el]benzoxazolin-8-ona e a 2-etil-4,7-diidroxi-2-metilbenzo[el]benzoxazolin-8-ona não reagiram com diazometano nas condições clássicas de reação mostrando a ausência de uma hidroxila quinônica em sua estrutura.

11. O comportamento da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona frente a reação de Diels-Alder com ciclopentadieno é dependente do solvente. Em metanol, a reação não ocorre mesmo sob refluxo. Em mistura metanol-clorofórmio, entretanto, é obtido o endo-aducto 8-amino-1,4,4a,9a-tetraidro-5,7-diidroxi-1,4-metano-antracên-9,10-diona com bom rendimento.

12. A 5,8-diidroxi-4-imino-3-metoxi-1(4H)-naftalenona reage com ciclopentadieno em clorofórmio a temperatura ambiente conduzindo ao endo-aducto 8-amino-1,4,4a,9a-tetraidro-5-hidroxi-1,4-metano-7-metoxiantracên-9,10-diona com bom rendimento.

13. A 4,7-diidroxi-2,2-dimetilbenzo[el]benzoxazolin-8-ona e a 2-etil-4,7-diidroxi-2-metilbenzo[el]benzoxazolin-8-ona não

reagiram com ciclopentadieno em clorofórmio nem a temperatura ambiente, nem a refluxo.

14. A 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona pode coexistir em solução com o seu tautômero, a 5-amino-6,8-diidroxi-1,4-naftoquinona, a exemplo de outras naftoquinoniminas. O estudo do espectro eletrônico deste composto revelou, através da investigação de pontos isosbéticos, que a extensão deste equilíbrio é influenciada pela polaridade do solvente. Assim, em metanol 100%, o tautômero quinonimínico encontra-se como única forma em solução. A substituição parcial do metanol por clorofórmio, entretanto, desloca o equilíbrio no sentido do tautômero quinônico.

## 8. SUGESTÕES:

### 8.1 Síntese de naftoquinoniminas:

a. Amonólise de naftoquinonas diferentemente substituídas nas posições 2, 3, 5 e 8 a fim de estudar o efeito do substituinte e de sua posição na estabilização do grupo imino.

b. Obtenção de naftoquinoniminas N-substituídas por amonólise da 2,5,8-triidroxi-1,4-naftoquinona.

c. Obtenção de derivados sobre a forma tautomérica quinônica da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VI) por reações efetuadas em mistura de clorofórmio-metanol, por exemplo.

### 8.2 Estudo de tautomeria:

a. Estudo do efeito de diferentes solventes na tautomeria da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VI).

b. Aplicação da técnica de infra-vermelho no estudo da tautomeria da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona (VI).

### 8.3 Aplicações da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona:

a. Estudo da potencialidade da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona como indicador em volumetria de neutralização.

b. Estudo da formação de compostos de coordenação da

3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona com diferentes cátions metálicos.

c. Estudo da atividade biológica e farmacológica da 3,5,8-triidroxi-4-imino-1(4H)-naftalenona e de seus derivados.

d. Estudo da potencialidade de utilização das novas naf-toquinonimas na obtenção de "laser" de transferência protônica.

## REFERÊNCIAS:

1. Thompson, R.; *Naturally Occuring Quinones*, 2<sup>a</sup> ed., Academic Press, Londres (1971).
2. Moore, J. & Chang, C.; *J. Chem. Educ.* 48(6), 408 (1971).
3. Grossert, J.; *Chem. Soc. Rev.* 1, 1 (1972).
4. Merian, E.; *Am. Dye. Rep.* 48(20), 31 (1959).
5. Fieser, L. et al.; *J. Am. Chem. Soc.* 70(10), 315 (1948).
6. Nesmeyanov, A. & Nesmeyanov, N.; *Fundamentals of Organic Chemistry*, Mir, Moscou (1977).
7. Costa, P., Lopes, C., Lopes, R. & Pinto, A.; *Quim. Nova* 8(1), 5 (1985).
8. Gupta, H., Singh, R., Srivastava, O., Khana, J., Mathur, I. & Gupta, S.; *C. A.* 97: 195659e (1982).
9. Miller, O.; *C. A.* 6: 476 (1912).
10. Adams, R. & Reifschneider, W.; *Bull. Soc. Chim. France*, 23 (1958).
11. Harnish, D. & Reeves, R. (KODAK SA); *C. A.* 64: 18780c (1966).
12. Keller, H. & Grossmann, H.; *C. A.* 82: 172607n (1975).
13. Tarabasano-Mihaila, C., Floru, L. & Frank, E.; *C. A.* 80: 49220n (1974).
14. Matsuoka, M., Kim, S., Kubo, Y. & Kitao, T.; *J. Soc. Dyers Colour* 102, 232 (1986).
15. Roushdi, I. & Habib, N.; *Pharmazie* 32 H.10, 562 (1977).
16. Bullok, F., Tweedie, J., McRitchie, D. & Tucker, M.; *C. A.* 73: 14535x (1970).
17. Farina, F., Molina, M. & Paredes, M.; *Tetrahedron Lett.* 26(1), 111 (1985).
18. Acton, E., Tong, G. & Henry, W.; *J. Med. Chem.* 22(1), 36 (1979).
19. Acton, E. & Tong, G.; *J. Med. Chem.* 24(6), 669 (1981).
20. Bullok, J., Tweedie, J. & McRitchie, D.; *J. Chem. Soc. (C)*, 1799 (1969).
21. Grundmann, C.; *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, VII/3b, parte II, 4<sup>a</sup> ed., Thieme, Stuttgart (1979).

22. Fieser, L. & Fieser, M.; *Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> ed., Reinhold, Nova Iorque (1956).
23. Luttringhaus, A. & Wulff, H.; C. A. 50: 8574h (1956).
24. Ecke, G. & Zitelli, W.; J. Org. Chem. 31, 2006 (1966).
25. Heller, G.; C. A. 14: 1110d (1920).
26. Lurie, A., Brown, G., Thirtle, J. & Weissberger, A.; J. Org. Chem. 83, 5015 (1961).
27. Hartke, K. & Lohmann, U.; Chem. Lett., 693 (1983).
28. Harmon, R., Phipps, L., Howell, J. & Gupta, S.; Tetrahedron 25, 5807 (1969).
29. Rubtsov, M.; C. A. 41: 430i (1947).
30. Litvin, B., Kolesnikov, V., Kopel'tsiv, Yu.; Zh. Org. Khim. 22(1), 140 (1984).
31. Matsuoka, M., Takagi, K., Obayashi, H. & Kitao, T.; J. Soc. Dyers Colour 100, 16 (1984).
32. Kallmayer, H. & Seyfang, K.; Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 603 (1980).
33. Mustafa, A. & Kamel, M.; J. Org. Chem. 22, 157 (1957).
34. Mustafa, A. & Kamel, M.; J. Am. Chem. Soc. 75, 2939 (1953).
35. Adams, R. & Whitaker, L.; J. Am. Chem. Soc. 78, 658 (1956).
36. Norman, R.; *Principles of Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., Chapman & Hall, Londres, 1978.
37. Farina, F., Paredes, M., Puebla, L. & Stefani, V.; J. Chem. Soc., Perkin I, 1597 (1989).
38. March, J.; *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*; 2<sup>nd</sup> ed., McGraw-Hill Kogakusha, Tóquio (1977).
39. Ueno, Y., Nan'ya, S., Maekawa, E. & Kang, W.; J. Het. Chem. 23, 589 (1986).
40. Okubo, M., Yoshida, M., Horinouchi, K., Nishida, H. & Fukuyama, Y.; Bull. Chem. Soc. Jpn. 56(4), 1196 (1983).
41. Lantz, R.; Bull. Soc. Chim. France, 1052 (1972).
42. Charrier, G. & Tocco, G.; C. A. 18: 254 (1924).
43. Donaldson, N.; *The Chemistry and Technology of Naphthalene Compounds*, Edward Arnold, Londres (1958).

44. Stefani, V.; *Tese de Doutorado*, Universidad Autonoma de Madrid, 1983.
45. Mann, F. & Saunders, B.; *Practical Organic Chemistry*, 4<sup>a</sup> ed., Logmans, Bristol (1960).
46. Moore, R. & Scheuer, P.; *J. Org. Chem.* 31, 3272 (1966).
47. McDonald, I., Simpson, T. & Sierakowski, A.; *Aust. J. Chem.* 30, 1727 (1977).
48. Pretsch, E. et al.; *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*, Alhambra, Madri (1980).
49. Moore, R., Singh, H., Chang, C. e Scheuer, P.; *Tetrahedron* 23, 3271 (1967).
50. Kuroda, T.; *CA* 33: 8599i (1939).
51. Fieser, L. & Dunn, J.; *J. AM. Chem. Soc.* 59, 1016 (1937).
52. Kelly, T. & Saha, J.; *J. Org. Chem.* 50, 3679 (1985).
53. Farina, F., Paredes, M. & Stefani, V.; *Tetrahedron* 42(15), 4309 (1986).
54. Fieser, L.; *J. Am. Chem. Soc.* 50, 439 (1928).
55. Fieser, L. & Fieser, M.; *J. Am. Chem. Soc.* 56, 1565 (1934).
56. Tedder, J. & Biggs, I.; *Tetrahedron* 34, 1377 (1978).
57. Yano, H., Yamasaki, M., Shimomura, Y., Iwasaki, M., Ohta, M., Furuno, Y., NKuono, K., Ono, Y. & Ueda, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* 28, 1207 (1980).
58. Matsuoka, M., Takagi, K., Kubo, Y. & Kitao, T.; *J. Soc. Dyers Colour* 101, 140 (1985).
59. Drago, R.; *Physical Methods in Chemistry*, W.B. Saunders, Filadelfia (1977).
60. Hunt, B. & Rigby, W.; *Chem. and Ind.*, 1868 (1967).
61. Perrin, D.D., Amarego, W. & Perrin, D.R., *Purification of Laboratory Chemicals*, 2<sup>a</sup> ed., Pergamon Press, Oxford (1980).
62. ALDRICH, *Catalog Handbook of Fine Chemicals*, 1988-1989.
63. Singh, I., Ogata, R., Moore, R., Chang, C. & Scheuer, P.; *Tetrahedron* 24, 6053 (1968).
64. Vogel, A.; *A Text Book of Practical Organic Chemistry*, Logmans, Greren and Co., Londres (1948).