



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**INVESTIGAÇÃO DO SOLVENTE EUTÉTICO CLORETO DE
COLINA/ETILENOGLICOL NA PREPARAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-
BAYLIS-HILLMAN DERIVADOS DA ACRILONITRILA**

Isadora Maria Gouveia Andrade*

Orientador: Dr. Claudio Gabriel Lima Junior

Coorientador (a): Dra. Dayse das Neves Moreira

***BolsistaCAPES**

João Pessoa – PB – Brasil

2022



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**INVESTIGAÇÃO DO SOLVENTE EUTÉTICO CLORETO DE
COLINA/ETILENOGLICOL NA PREPARAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-
BAYLIS HILLMAN DERIVADOS DA ACRILONITRILA**

Isadora Maria Gouveia Andrade*

Dissertação de Mestrado apresentada
como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Química pela
Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Dr. Claudio Gabriel Lima Junior

Coorientador (a): Dra. Dayse das Neves Moreira

***BolsistaCAPES**

Catálogo na publicação Seção de Catalogação e Classificação

A553i Andrade, Isadora Maria Gouveia.

Investigação do Solvente Eutético Cloreto de Colina/Etilenoglicol na preparação de adutos de Morita-Baylis-Hillman derivados da acrilonitrila / Isadora Maria Gouveia Andrade. - João Pessoa, 2022.
101 f. : il.

Orientação: Claudio Gabriel Lima Junior.

Coorientação: Dayse das Neves Moreira.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

1. Alcenos ativados. 2. Catalisador. 3. 3-substituído-3-hidroxi-2-oxindol. I. Lima Junior, Claudio Gabriel. II. Moreira, Dayse das Neves. III. Título.

UFPB/BC

CDU 547.313(043)

Elaborado por RUSTON SAMMEVILLE ALEXANDRE MARQUES
DA SILVA -CRB-15/0386

Investigação do Solvente Eutético Cloreto de Colina/Etilenoglicol na preparação de adutos de Morita-Baylis-Hillman derivados da acrilonitrila

Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna **Isadora Maria Gouveia Andrade** e aprovada pela banca examinadora em 16 de dezembro de 2022.

Claudio Gabriel Lima Junior

Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior

DQ/UFPB

Orientador/Presidente

Dayse das Neves Moreira

Profa. Dra. Dayse das Neves Moreira

DQ/UFPB

2ª. Orientadora

Maurício Santos
Prof. Dr. José Maurício dos Santos Filho
Laboratório de Planejamento e Síntese
Aplicados à Química Medicinal
SINTMED - CTG - UFPE
SIAPE 2134710

Prof. Dr. José Maurício dos Santos Filho

DEQ/UFPE

Examinador externo

Juliana Alves Vale

Profa. Dra. Juliana Alves Vale

DQ/UFPB

Examinadora interna

Assinaturas da Banca realizadas em modo Webconferência em 16/12/2022, digitalizadas e certificadas pelo Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior (SIAPE 1937438)

*Dedico este trabalho aos meus pais, Graça e Evilásio e
a toda a minha família. Sou o resultado da confiança e
da força de cada um de vocês.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar.

A minha família, meu pai Evilásio Andrade, minha mãe Maria das Graças e minha irmã Benize Izabel, minha avó (in memorian), minha avó de consideração Nininha, pelo imenso apoio em todos os meus anos de estudo e dedicação.

Aos meus tios, Pedro, Socorro, Aline, Erika e Sayonnara por estarem sempre comigo desde os meus primeiros passos.

Ao apt 308, meus irmãos de jornada acadêmica, por me permitirem levar com mais leveza esses dois anos de pós graduação.

Aos meus amigos do LASOM, laboratório que me acolheu como uma família e passaram comigo por todos os momentos de alegria e de apreensão, conselhos e resenhas no cafezinho da tarde.

Aos meus orientadores, Dayse das Neves e Cláudio Gabriel por toda a paciência, dedicação e orientação durante esses dois anos de pesquisa.

Aos meus amigos de infância, por mesmo de longe estarem ao meu lado.

Aos meninos do LCCQS por sempre estarem dispostos a me auxiliar nos manuseios de equipamentos para as análises.

Ao LMCA pela realização das análises dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

Ao Laboratório de Atividade Antibacteriana e Antifúngica de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela análise de atividade biológica.

A CAPES pelo fomento.

Por fim, a todos que estiveram ao meu lado durante esta jornada.

RESUMO

Investigação do Solvente Eutético Cloreto De Colina/Etilenoglicol na preparação de adutos de Morita Baylis Hillman derivados da acrilonitrila.

A reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH) é uma importante reação de ligação C-C, com grande potencial associado à obtenção de moléculas multifuncionalizados. É organocatalisada, possui alta economia atômica, decorre em condições de reação suaves e seus adutos são blocos versáteis com potencial biológico. Entretanto, a RMBH enfrenta uma série de limitações, sendo as principais o longo tempo reacional e baixo rendimento associados a reatividade do alceno ativado e do eletrófilo. Como maneira de reverter tais adversidades, a busca por novos catalisadores e co-catalisadores/solventes, como Líquidos Iônicos (IL) e recentemente os Solventes Eutéticos Profundos (DES) vêm sendo investigados. Neste contexto, o presente trabalho descreve a síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman derivados de acrilonitrila a partir da isatina como substrato, usando a mistura Cloreto de colina/Etilenoglicol [ChCl/EG] como solvente eutético profundo na RMBH sob condições a temperatura ambiente. Dezesete derivados de isatina foram investigados como eletrófilos e a acrilonitrila como aceptor de Michael catalisados por 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO) (15 mol%). Seis dos adutos são inéditos e foram caracterizados por métodos espectroscópicos. A presença do DES promoveu uma diminuição significativa dos tempos reacionais, variando de 25 a 57 minutos, com rendimentos bons a excelentes (77 - 99%) quando comparados com os dados apresentados na literatura. A atuação do DES como co-catalisador foi racionalizada de acordo com as propostas de mecanismo mais recentes para a RMBH envolvendo solventes polares próticos. Todos os adutos sintetizados foram avaliados frente a atividade bactericida e fungicida. O aduto N-metilado (1e) apresentou uma forte inibição com Concentração Inibitória Mínima de 32 µg/mL em 84% das espécies de bactérias e fungos estudadas.

Palavras-chave: Alcenos ativados, 3-substituído-3-hidroxi-2-oxindol, Catalisador.

ABSTRACT

Investigation of the Eutectic Solvent Choline Chloride/Ethylene Glycol in the preparation of Morita-Baylis-Hillman adducts derived from acrylonitrile

Morita-Baylis-Hillman reaction (MBHR) is an important C-C bonding reaction, with great potential associated with obtaining polyfunctionalized molecules. It is an organocatalyzed reaction, with high atomic economy and mild reaction conditions to produce adducts used as versatile blocks for compounds with biological potential. However, MBHR still has a number of limitations, mainly the long reaction time and low yield due to the reactivity of the activated alkene and the electrophile. The use of new catalysts and co-catalysts/solvents, such as Ionic Liquids (IL) and recently Deep Eutectic Solvents (DES), have been investigated as an alternative to overcome these adversities. In this context, the present work describes the synthesis of Morita-Baylis-Hillman adducts from acrylonitrile and isatin derivatives, using the Choline chloride/Ethylene glycol [ChCl/EG] mixture as a deep eutectic solvent in MBHR conducted at room temperature. Seventeen isatin derivatives were investigated as electrophiles and acrylonitrile as a Michael acceptor, in reactions catalyzed by 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane (DABCO) (15 mol%). It was found that the presence of DES promoted a significant decrease in reaction times, which ranged from 25 to 57 minutes, with good to excellent yields (77 - 99%) compared to literature data for the same compounds obtained via synthesis with conventional solvents. The role of DES as a co-catalyst was based on the most recent proposed mechanisms for MBHR involving polar protic solvents. All synthesized adducts were evaluated for bactericidal and fungicidal. The *N*-methylated adduct (**1e**) showed a strong inhibition of microbial growth, with a minimum inhibitory concentration of 32 µg/mL against 84% of the species of bacteria and fungi studied.

Keywords: Activated Alkenes, 3-Substituted-3-Hydroxy-2-Oxindole, Catalyst.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Possíveis modificações na estrutura da Isatina.....	18
Figura 2. Componentes da reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH).....	20
Figura 3. Exemplos de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio usualmente empregados na síntese de DES.	29
Figura 4. 6 adutos de MBH sintetizados a partir de um protocolo experimental.	33
Figura 5. Adutos de Morita-Baylis-Hillman obtidos em condições a 0°C.	35
Figura 6. AMBH sintetizados a partir de metodologia convencional.....	39
Figura 7. Proposta metodológica para a síntese dos AMBHs.....	41
Figura 8. Adutos propostos neste trabalho.....	44
Figura 9. Espectro de infravermelho (KBr) do aduto 2-(1-benzil-5-cloro-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)acrilonitrila 3f	54
Figura 10. Espectro de RMN ^1H 400MHz (CD ₃ OD) do aduto 2-(1-benzil-5-cloro-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)acrilonitrila 3f	55
Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C -APT (126MHz - CD ₃ OD) do aduto 2-(1-benzil-5-cloro-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)acrilonitrila 3f	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preparação dos derivados de isatina ^a	47
Tabela 2. Otimização das condições reacionais ^a	49
Tabela 3. Aplicação das otimizações reacionais para obtenção dos adutos a partir dos derivados de isatina. ^a	51
Tabela 4 – Principais dados espectroscópicos de alguns adutos sintetizados.....	56
Tabela 5 Resultados da avaliação de MIC/MBC/MFC (1024 a 2 µg/mL) (MIC) de 1e em espécies de bactérias e fungos – Técnica de microdiluição.	59

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. A reação de Morita-Baylis-Hillman.....	21
Esquema 2. Propostas mecanísticas para a Reação de Morita Baylis Hillman.	22
Esquema 3. Reação de Morita-Baylis-Hillman monitorada por ESI-MS(/MS)	23
Esquema 4. Etapa de C-protonação do intermediário zwitteriônico.	24
Esquema 5. Esquema geral para a obtenção dos AMBH utilizando o IL.....	25
Esquema 6. Intermediários das propostas mecanísticas de McQuade e Aggarwal identificados por cálculos de DFT.	26
Esquema 7. Otimização da reação MBH mediada por AAIL entre p-nitrobenzaldeído e MVK	27
Esquema 8. Preparação da mistura eutética [ChCl:U].....	28
Esquema 9. Uso de diferentes DESs na reação de Morita-Baylis-Hillman catalisada por DABCO.....	29
Esquema 10. Reações de Morita–Baylis–Hillman entre aldeídos e acrilonitrila ou acrilatos catalisados por DABCO no sistema solvente composto (1 mL H ₂ O e 3g DES (1ChCl/2G)).....	30
Esquema 11. Mecanismos proposto para a reação MBH promovida pelo DES (1ChCl/2Glicerol) –H ₂ O– DABCO.....	31
Esquema 12. Reação de Aza-Morita-Baylis-Hillman com acrilonitrila e acrilato de metila na presença de um base de Lewis.	32
Esquema 13. Reação de MBH de aldeídos aromáticos com acrilonitrila ou acrilato de metila sob irradiação de micro-ondas e 0°C.	34
Esquema 14. Resoluções biocatalíticas do composto (±)-4.....	35
Esquema 15. Síntese de adutos de Baylis-Hillman por reação de isatinas com acrilato de etila e acrilonitrila.	36
Esquema 16. Agregados transitórios nos intermediários zwitteriônicos na formação do aduto derivado de isatina.	37
Esquema 17. Reação MBH de derivados de isatina com acrilonitrila ou acrilato de metila.	38
Esquema 18. Rota sintética para a obtenção dos derivados de isatina.	42
Esquema 19. Obtenção dos derivados N-alquilados.....	43
Esquema 20. Esquema de obtenção dos derivados de isatina monoclóro, dicloro e nitroisatina	45
Esquema 21. Mecanismo de Substituição Eletrofílica Aromática na isatina.	46
Esquema 22. Reação de N-alkilação da isatina.	46
Esquema 23. Preparação do Solvente Eutético Profundo (DES).....	47
Esquema 24. Síntese do AMBH a partir da isatina em 15%mol DABCO.	48

Esquema 25. Proposta mecanística para a obtenção do AMBH utilizando o DES[ChCl:EG].....	53
Esquema 26. Representação da reutilização do DES na RMBH.....	58

LISTA DE ESPECTROS

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do derivado 2a	78
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do derivado 3a	78
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do derivado 4a	79
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado 1b	79
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado 2c	80
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado 3d	80
Espectro de RMN ^1H 400 MHz (CD_3OD) do aduto 3e	81
Espectro de RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) do derivado 4b	81
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado 5c	82
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do derivado 6	82
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado 7b	83
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado 9d	84
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado 10b	84
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado 11c	85
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado 12d	85
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado 13b	86
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do aduto 3e	86
Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto 3e	87
Espectro IV (KBr) do aduto 3e	87
Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto 1f	88
Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto 1f	88
Espectro IV (KBr) do aduto 1f	89
Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto 2f	89
Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto 2f	90
Espectro IV(KBr) do aduto 2f	90
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aduto 3f	91
Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto 3f	91
Espectro IV (KBr) do aduto 3f	92
Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto 1g	92
Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto 1g	93
Espectro IV (KBr) do aduto 1g	93
Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto 2g	94
Espectro de RMN ^{13}C -ATP (126 MHz, CDCl_3) do aduto 2g	95

Espectro IV (KBr) do aduto 2g	95
Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto 3g	96
Espectro de RMN ^{13}C -ATP (126 MHz, CDCl_3) do aduto 2g	96
Espectro IV (KBr) do aduto 2g	97
Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto 2h	98
Espectro de RMN ^{13}C -ATP (126 MHz, CDCl_3) do aduto 2h	98
Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto 3h	99
Espectro de RMN ^{13}C -ATP (126 MHz, CDCl_3) do aduto 3h	99
Espectro IV (KBr) do aduto 3h	100

LISTA DE SIGLAS

3-HQD – 3-hidróxi-quinuclidina (*3-hydroxy-quinuclidine*)

AILS - Líquidos Iônicos baseados em Aminoácidos (Ionic Liquids based on Amino Acids)

Ac - Ácido cítrico

AMBH – Aduto de Morita- Baylis- Hillman

ATCI - Ácido tricloroisocianúrico

CCD – Cromatografia de camada delgada

ChCl - Cloreto de colina (*Choline Chloride*)

d - Dubleto

DABCO - 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano

dd – Duplo dubleto

ddt – Duplo dubleto de tripleto

DES – Solvente Eutético Profundo (do inglês *Deep Eutectic Solvents*)

DFT - Teoria dos Funcionais de Densidade (do inglês *Density Functional Theory*)

EG – Etilenoglicol

ESI-MS e ESI-MS/MS - Espectrometria de Massas com Ionização por Eletrospray (*Electrospray Ionization Mass Spectrometry*)

G - Glicerol

HBA – Aceptor da Ligação de Hidrogênio (*Hydrogen Bond Acceptor*)

HBD – Doador da Ligação de Hidrogênio (*Hydrogen Bond Donor*)

IL – Líquido Iônico (*Ionic Liquids*)

IV – Infravermelho

m - Multiplete

MVK – Metil-vinil-cetona, (*Methyl vinyl ketone*)

MW – Micro-ondas (*Microwave*)

Ox -Ácido oxálico

PBMCs - Células Mononucleares de Sangue Periférico Humano Normais (*Human Peripheral Blood Mononuclear Cells*)

PLS - Mínimo Quadrado Parcial Mínimos quadrados parciais (*Partial least squares*)

QSAR - Relação Estrutura-Atividade Quantitativa (*Quantitative Structure-Activity Relationship*)

RMBH – Reação de Morita- Baylis- Hillman

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

s - Singleto

SAR -Taxa de absorção específica (Specific Absorption Rate)

SEAr - Substituição Eletrofílica Aromática

SN2 - Substituição Nucleofílica Bimolecular

t - tripleto

TSILS - Líquidos Iônicos com Tarefas Específicas (*Task-specific Ionic Liquids*)

U - Ureia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1 Reação de Morita-Baylis-Hillman	20
2.1.1 Aspectos gerais	20
2.1.2 Aspectos mecanísticos	21
2.2 Líquidos Iônicos (ILs) e Solventes Eutéticos Profundos (DES) na RMBH	24
2.3 AMBH derivados da acrilonitrila: síntese e importância biológica	31
3 OBJETIVOS	40
3.1 Objetivos específicos	40
4 ESTRATÉGIAS	41
5 Resultados e Discussão	45
5.4 Reciclagem do Solvente Eutético Profundo	58
5.5 Atividade Biológica	58
6 CONCLUSÃO	60
7 PARTE EXPERIMENTAL	61
7.1 Materiais e métodos	61
7.2 Síntese do Solventes Eutéticos	61
7.3 Procedimento para a síntese dos derivados de isatina.	61
7.3.1 Procedimento para síntese do derivado 5-cloroindolina-2,3-diona (2a). ⁴³	61
7.3.2 Procedimento de síntese da 5,7-dicloroindolina-2,3-diona (3a). ⁴³	62
7.3.3 Procedimento geral de síntese do derivado 5-nitroindolina-2,3-diona (4a). ⁴³	62
7.3.4 Procedimento geral de síntese dos derivados <i>N</i> -metilados de isatina (1b-13b). ³⁹	63
7.3.5 Procedimento geral de síntese dos derivados <i>N</i> -alilados de isatina (2c-11c). ³	63
7.3.6 Procedimento geral de síntese dos derivados <i>N</i> -benzilados de isatina (3d-12d). ⁵	63
7.4 Síntese dos Adutos de MBH	64
7.5 Recuperação do DES	64
7.6 Dados espectroscópicos dos derivados de isatina sintetizados neste trabalho.	64
7.6.1 5-cloroindolina-2,3-diona (2a). ⁴³	64
7.6.2 5,7-cloroindolina-2,3-diona (3a). ⁴³	65
	16

7.6.3 5-nitroindolina-2,3-diona (4a) ⁴³	65
7.6.4 1-metilindolina-2,3-diona (1b) ³⁹	65
7.6.5 1-alilindolina-2,3-diona (2c) ³	65
7.6.6 1-benzilindolina-2,3-diona (3d) ⁵	65
7.6.7 5-cloro-1-metilindolina-2,3-diona (4b) ⁴⁷	66
7.6.8 1-alil-5-cloroindolina-2,3-diona (5c) ⁴⁸	66
7.6.9 1-benzil-5-cloroindolina-2,3-diona (6d) ⁵	66
7.6.10 5,7-dicloro-1-metilindolina-2,3-diona (7b) ³	66
7.6.11 1-benzil-5,7-dicloroindolina-2,3-diona (9d)	67
7.6.12 5-fluoro-1-metilindolina-2,3-diona (10b) ⁵	67
7.6.13 1-alil-5-fluoroindolina-2,3-diona (11c) ⁴⁸	67
7.6.14 1-benzil-5-fluoroindolina-2,3-diona (12d) ⁵	67
7.6.15 1-metil-5-nitroindolina-2,3-diona (13b) ^{3,43}	67
7.7 Dados espectroscópicos dos AMBH sintetizados neste trabalho.	68
7.7.1 Aduto 3e ⁵	68
7.7.2 Aduto 1f	68
7.7.3 Aduto 2f	68
7.7.4 Aduto 3f	69
7.7.5 Aduto 1g ³	69
7.7.6 Aduto 2g ³	69
7.7.7 Aduto 3g	70
7.7.9 Aduto 3h	70
8 REFERÊNCIAS	72
ESPECTROS	78

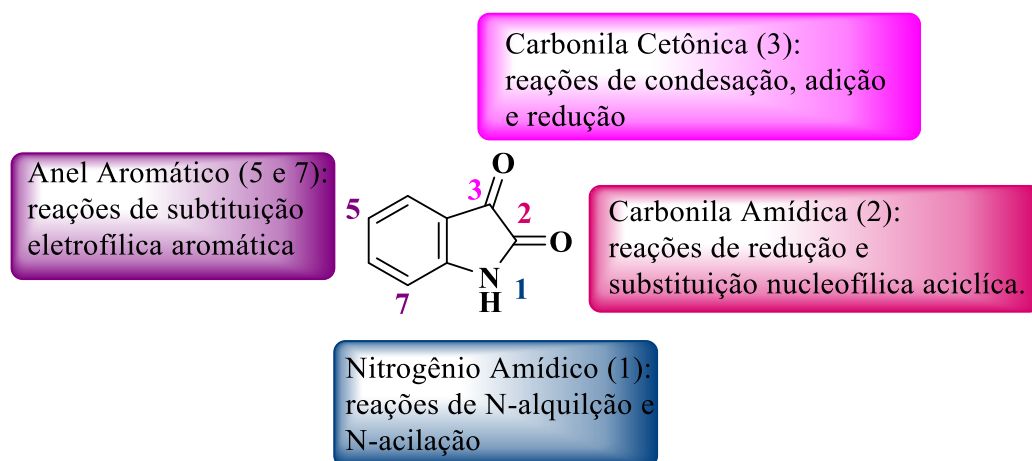
1 INTRODUÇÃO

A Reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH) é uma importante via para a formação de ligação carbono-carbono entre compostos vinílicos ativados e aldeídos, *N*-sulfoniliminas e cetonas substituídas com grupos retiradores de elétrons, promovida por aminas terciárias, fosfinas, bases oxigenadas, ácidos de Lewis, água, entre outros.^{1,2} O seu grande potencial está associado à obtenção de moléculas multifuncionalizadas de alto potencial sintético.² Além disso, possui alta economia atômica, decorre em condições de reação suaves, seus reagentes utilizados em excesso podem ser facilmente reciclados e os seus adutos, como são chamados os seus produtos, são blocos versáteis com potencial atividade biológica.³⁻⁵

No entanto, a RMBH enfrenta uma série de limitações, entre as quais o seu longo tempo reacional e baixos rendimentos associados à dependência da reatividade do alceno ativado e do eletrófilo.^{4,5} O uso de aceptores de Michael com grupos retiradores de elétrons (GRE) tem sido uma estratégia para desenvolver uma síntese mais veloz. Já foi relatado pelo nosso grupo de pesquisa que a presença do grupo CN na porção do alceno ativado na síntese de MBH torna a reação mais eficiente, resultando em tempos reacionais mais curtos e adutos com centros ativos com potencial biológico.⁶

A isatina (1H-indole-2,3-dione) é uma importante classe de compostos heterocíclicos com núcleo indol e versatilidade sintética as quais permitem diferentes modificações na sua estrutura (Figura 1). Na química medicinal esta molécula e seus derivados se mostram promissores por ser biologicamente ativa com atividades do SNC como potencialização de pentobarbital, analgésico, atividade ansiogênica, anticonvulsivante, antidepressivo, anti-inflamatório, antimicrobiano, efeitos sobre o sistema nervoso central e a capacidade de romper a barreira hematoencefálica.⁷⁻⁹

Figura 1. Possíveis modificações na estrutura da Isatina.



A isatina e seus derivados foram amplamente explorados como eletrófilos na RMBH devido ao seu grupo cetona-carbonil ativado que pode ser prontamente convertido, sob condições brandas, em compostos 3-substituídos-3-hidróxi-2-oxindóis, os quais já apresentaram potencial antiviral, antituberculose, antioxidante, anti-inflamatório, anti-HIV, antimicrobiano e anticonvulsivante.⁷ Recentemente, foi relatado por Brito *et al.*³ a atividade antiproliferativa contra a linhagem celular NCI-H292 (câncer de pulmão) de adutos derivados isatina.

Em alguns casos, como maneira de reverter a natureza lenta da reação, foram empregadas técnicas de ultrassom, alta pressão e irradiação de microondas, desenvolvimento de novos catalisadores e co-catalisadores, mudança de solvente, líquidos iônicos (IL, *do inglês Ionic Liquids*), entre outros.^{6,10,11} Apesar destes apresentarem uma eficácia considerável, há a dependência de equipamentos complexos e protocolos elaborados, muitas vezes de grande custo.⁴

Os Solventes Eutéticos Profundos (DES, *do inglês Deep Eutectic Solvents*), com propriedades semelhantes aos IL, porém de fácil preparação e baixo custo, estão sendo recentemente avaliados em sistemas de ligação C-C como solvente e/ou catalisadores, há relatos do seu uso em reações de cicloadição, alquilação, esterificação, condensação, ciclo condensação e polimerização.¹²⁻¹⁴ Na RMBH até o presente momento há apenas um único relato por Zhao *et al.*¹¹ do solvente eutético como aditivo.

Diante disso, este trabalho de pesquisa relata a síntese ecoamigável de 3-hidróxi-2-oxindóis 3-substituídos derivados da acrilonitrila a partir da isatina pela reação de Morita-Baylis-Hillman utilizando DES baseado em cloreto de colina/etilenoglicol como solvente com potencial catalítico.

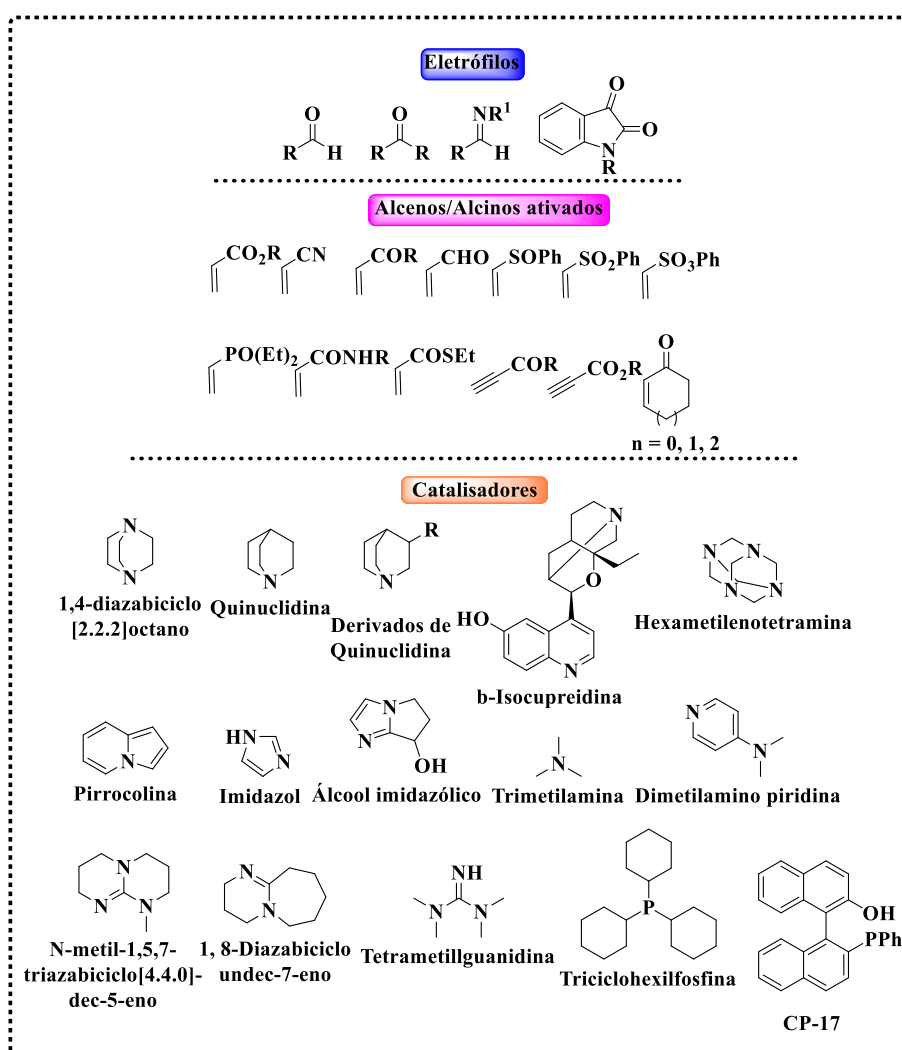
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Reação de Morita-Baylis-Hillman

2.1.1 Aspectos gerais

A reação ficou conhecida em meados de 1970 através dos cientistas Ken-ichi Morita, Anthony B. Baylis e Melville Ernest D. Hillman, após investigarem a obtenção de um monômero vinílico ao reagir acrilonitrila/acrilato de metila com aldeídos alifáticos e aromáticos catalisados por fosfinas ou aminas terciárias (Figura 2).¹

Figura 2. Componentes da reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH).

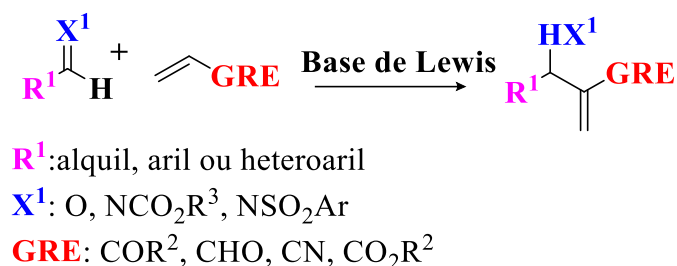


Fonte: Adaptado de Santos *et al.* (2015)

A reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH) é uma das reações de formação de ligação carbono-carbono com maior destaque no meio acadêmico. A RMBH é organocatalisada, geralmente por aminas terciárias, e ocorre entre um carbono eletrofílico (sp^2) e a posição α de um alceno ou alcino ativado por um grupo retirador de elétrons (GRE) em um sistema de obtenção de adutos contendo pelo menos um centro estereogênico (Esquema 1). As etapas

mecanísticas, no geral, para a formação destes adutos envolvem adição de Michael seguida por uma etapa de adição aldólica e eliminação.^{1,2}

Esquema 1. A reação de Morita-Baylis-Hillman.



Fonte: Adaptado de Vasconcellos e Lima-Júnior (2012).

A possibilidade de a reação ocorrer na ausência de solventes é um dos principais atributos desta reação, atraindo a atenção para uma linha de pesquisa ecologicamente correta. No entanto, a baixa taxa reacional e a lentidão dos seus processos a torna um meio sintético arriscado e por vezes inconvenientes.^{2,3,11}

2.1.2 Aspectos mecanísticos

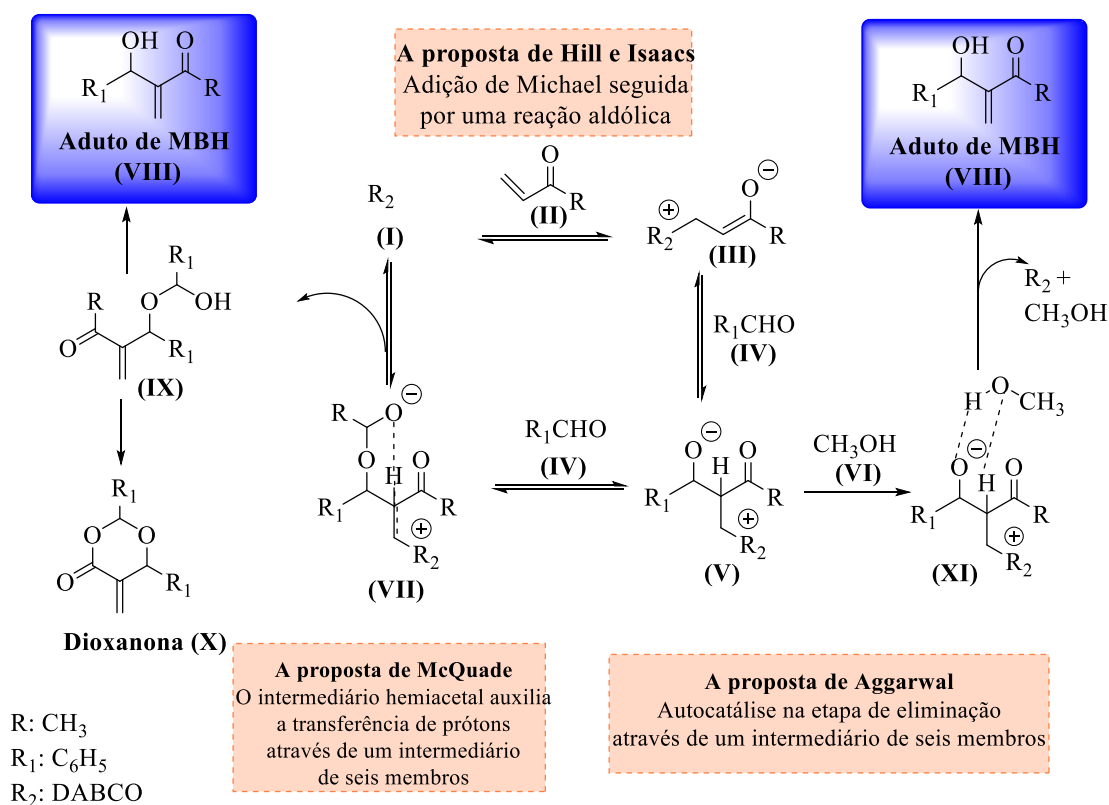
As propostas mecanísticas envolvendo a RMBH tiveram início em 1990 por Jonathan S. Hill and Neil S. Isaacs¹⁵ após investigarem a reação entre acrilonitrila, acetaldeído e o catalisador 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) analisando a cinética da reação (Esquema 2). ¹A primeira etapa envolve a adição de Michael pelo catalisador a posição α do alceno **II** ativado gerando um intermediário enolato zwitteriônico **III**, em seguida ocorre a etapa de condensação aldólica gerando o alcóxido **V**. A migração de prótons intramolecular elimina o catalisador e há a subsequente obtenção do aduto de Morita Baylis Hillman (AMBH) (**VIII**). A adição aldólica foi considerada a etapa determinante da velocidade (Esquema 2). A lei de velocidade foi dada como $v = k_3 [\text{MeCHO}][\text{ACN}][\text{DABCO}]$, confirmada por Bode e Kaye (1991).^{1,16}

Aggarawal e McQuade em 2005, de forma independente, realizaram um estudo mecanístico cinético teórico que concluiu que a etapa determinante da reação seria a de eliminação. McQuade *et al.*¹⁷ afirmam que como o trabalho de Hill e Isaacs¹⁵ não fornece informações experimentais ou gráficas necessárias. Se o esquema de Bode e Kaye¹⁶ for válido, ele não explica a baixa velocidade reacional, mesmo com o uso de aditivos e não fornece uma explicação mecanística clara sobre a formação do subproduto. McQuade *et al.*¹⁷ relatam que a reação é de primeira ordem em relação ao DABCO e de segunda ordem em relação ao aldeído, independentemente do solvente ser prótico ou aprótico, dispondo dos mesmos intermediários

anteriormente propostos, mas incluindo a formação de um hemiacetal **VII** que posteriormente elimina o DABCO na etapa determinante da reação **VIII** (Esquema 2). O solvente induz uma aceleração significativa na RMBH através de interações moleculares. Os solventes polares, por exemplo, estabilizam os estados de transição iônica promovendo uma reação mais veloz.¹⁷

Aggarwal *et al.*¹⁸ desenvolveram um estudo sobre o papel da fonte de prótons no meio reacional e a possibilidade de aceleração através de estudos cinéticos e teóricos. Dois métodos foram usados para compreender as etapas reacionais, um deles segue o mecanismo convencional da RMBH onde o produto catalisa a adição do enolato no aldeído **IV** e o segundo em que o produto catalisa uma degradação limitante da velocidade do intermediário zwitteriônico **XI** (Esquema 2). Ao observarem seus resultados, concluíram que a eliminação é a etapa determinante da velocidade da reação na fase inicial quando há a ausência de espécies próticas.¹⁸

Esquema 2. Propostas mecanísticas para a Reação de Morita Baylis Hillman.

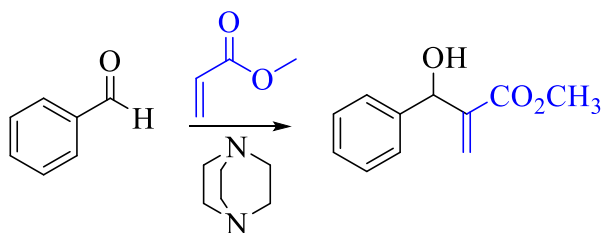


Fonte: Adaptado de Santos et al (2015)¹

Trabalhos posteriores observaram que a etapa determinante é a transferência de prótons, independentemente se o meio for prótico ou não, como o desenvolvido por Robiette *et al.*¹⁹ após investigarem a reação entre acrilato de metila e benzaldeído, catalisada por uma amina

terciária. Ainda, comprovaram pela primeira vez a eficiência de doadores de ligação de hidrogênio como ativadores da reação, assim solventes próticos tendem a ser mais eficientes.¹⁹

Esquema 3. Reação de Morita-Baylis-Hillman monitorada por ESI-MS(/MS)



Fonte: Adaptado de Amarante *et al.* (2009)

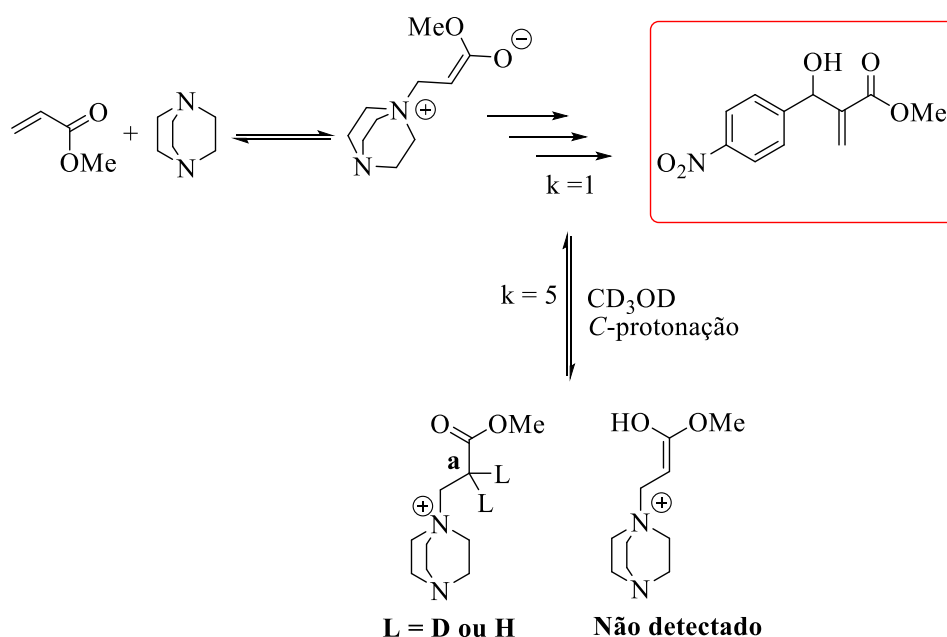
As descobertas cinéticas estimularam mais estudos teóricos e experimentais, Amarante *et al.*²⁰ utilizaram da técnica de ionização por eletrospray acoplada a espectrometria de massas (ESI-MS(/MS), do inglês “*Electrospray Ionization Mass Spectrometry*”) com a finalidade de caracterizar os principais intermediários da RMBH. Apoiados na proposta de McQuade¹⁷ e Aggarawal¹⁸, os autores realizaram a síntese com acrilato de metila com um excesso de benzaldeído, catalisada por DABCO na ausência de solvente (Esquema 3). Ao observar o andamento da reação, conseguiram interceptar e caracterizar alguns novos intermediários que confirmaram a natureza dualista do mecanismo da RMBH.²⁰

Cantillo e Kappe²¹ através de estudos experimentais e teóricos investigaram as propriedades termodinâmicas da RMBH e observaram sua natureza reversível quando em seu experimento utilizou-se uma temperatura de 120°C na reação entre benzaldeído e acrilato de metila catalisados por DABCO em metanol. Também, confirmaram a natureza dualística em relação ao mecanismo através de estudos teóricos. Dependendo das condições reacionais, quantidade de espécies próticas e do progresso da reação, os dois mecanismos podem ser favorecidos. Contudo, com a variedade de parâmetros termodinâmicos envolvendo o eletrófilo, o alceno ativado e o catalisador, além de outros efeitos, a compreensão desse mecanismo não foi totalmente conclusivo e ainda se mostra desafiadora.²¹

Plata e Singleton²² investigaram o caráter termodinâmico e cinético por meio de estudos teóricos através da Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês “*Density Functional Theory*”), e estudos experimentais, pelos quais observaram a formação de intermediários, sua geração e partição, a reação principal e reações secundárias, isótopos formados, o uso do solvente, entre outros. Baseado nas evidências de o meio prótico ser mais adequado, realizaram um estudo utilizando metanol como solvente em 4-nitrobenzaldeído com acrilato de metila e o DABCO como catalisador. Por análise de RMN as constantes de equilíbrio a 20 e 60°C puderam

ser determinadas e $\Delta H^\circ = -13,2$ kcal/mol, $\Delta S^\circ = -31$, e o $\Delta G^\circ = -3,9$ kcal/mol a 25 °C. Ao utilizar o metanol-d4 como marcação isotópica identificaram que a etapa de C-protonação é mais rápida que a formação do produto (Esquema 4). Também foi observado que no intermediário enolato não ocorre a O-protonação.²²

Esquema 4. Etapa de C-protonação do intermediário zwitteriônico.



Fonte: Adaptada de Plata e Singleton (2015)²²

Plata e Singleton²² relataram que a reação é de primeira ordem em relação ao aldeído, acrilato e DABCO. Ainda, após variar a temperatura de 21,3 °C a 63,7 °C observaram que a taxa constante atinge o seu máximo quando está em temperatura ambiente. Em baixas temperaturas a etapa aldólica domina o meio reacional, mas a temperatura ambiente, é a etapa da transferência de próton que é determinante.²² Por fim, os autores propõem um mecanismo divergente dos propostos anteriormente, este com 5 etapas, com uma etapa a mais de eliminação ou uma eliminação dividida entre duas etapas ácido-base. Com a formação aldólica, há a etapa de protonação do intermediário e em seguida a eliminação do DABCO.²²

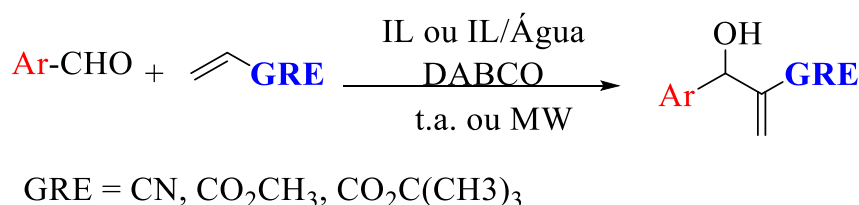
2.2 Líquidos Iônicos (ILs) e Solventes Eutéticos Profundos (DES) na RMBH

A RMBH é uma importante reação de acoplamento por ligação C-C, no entanto é percebido que esta tenha limitações acerca do tempo reacional mesmo nas condições mais favoráveis.¹¹ Em razão disso, a utilização de métodos como a irradiação de ultrassom, uso de alta pressão, micro-ondas, ácidos de Lewis, e Líquidos Iônicos (ILs) tem sido cada vez mais investigados.^{11,23}

O Líquidos Iônico (IL) é o alvo de diversas pesquisas nos últimos anos devido as suas propriedades físico-químicas excepcionais que incluem baixa pressão de vapor, estabilidade química e térmica, baixa inflamabilidade, alta viscosidade, condutividade, polaridade, imiscibilidade em diversos solventes orgânicos que facilita a separação dos produtos, potencial de reciclagem, entre outras.^{12,24,25} O primeiro IL foi identificado na década de 1990 por Gabriel e Paul Walden, que sintetizaram o nitrato de etanolamônio, e o nitrato de etilamônio.²⁶ Essa mistura trata de variadas combinações de um cátion e um ânion que podem interagir por diferentes interações, como coulomb, ligação de hidrogênio e van der Waals.^{24,25}

O IL possui variadas aplicações como eletrólito em baterias, meios para eletrodeposição de metais, agentes em células solares, armazenamento de gás, lubrificantes, como meios de reação e há pouco tempo como um possível solvente/catalisador na reação de Morita Baylis Hillman.^{12,23-25}

Esquema 5. Esquema geral para a obtenção dos AMBH utilizando o IL.



Fonte: Adaptado de Souza *et al.* (2008)

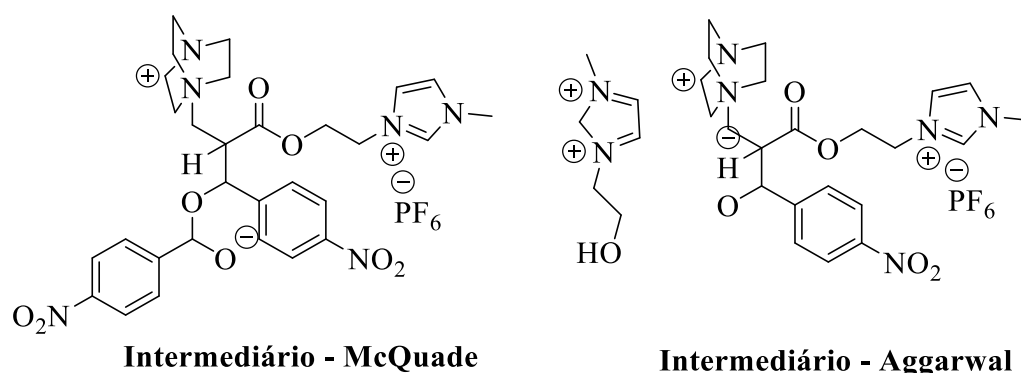
Lin *et al.*²³ relataram a investigação de um IL, baseado no sal imidazólio, na reação de Morita. Inicialmente utilizaram dois ILs já conhecidos, [bmim][Br] e [bmim][BF₄], com aldeídos e cetonas α,β-insaturadas na presença de DABCO, os quais obtiveram rendimentos regulares e tempos reacionais de razoáveis a longos (29-112 h). Em seguida, sintetizaram um sal de imidazólio, brometo de 1,3-bis[2-(naftal-2-il-oxi)propil]imidazólio, investigando-o com vários aldeídos aromáticos e metil vinil cetona (MVK) ou acrilato de metila. O IL hidrofílico mostrou grande potencial com melhores tempos reacionais e rendimentos elevados, por exemplo ao utilizar o substrato *p*-nitrobenzaldeído levou cerca de 0,5 h para a conversão total com 98% de rendimento químico (Esquema 5). Os autores relataram a eficiência do uso do IL na reação de MBH com grande potencial na catálise do meio e estabilização das cargas proporcionando um melhor rendimento.²³ Zhao *et al.* (2006) também relataram a mesma eficiência de outros ILs na reação de MBH com tempos moderados (6-12h) e rendimentos bons a moderados (42 -86%) (Esquema 5).²⁷

Souza *et al.*²⁸ investigaram o uso do IL em meio aquoso sob irradiação de micro-ondas (MW, do inglês “Microwave”) em aldeídos aromáticos. Os autores relataram que o sistema

IL/água constituiu meios reacionais mais eficiente para reações em sistemas monos ou bifásicos. A água e o IL foram misturados em diferentes proporções, a adição de 0,1 mL do [bmim][PF₆] a 5,0 mL de água se mostrou eficiente para reduzir o tempo em 70% e manter o rendimento acima dos 97%. Ao aumentar a proporção de DABCO foi observado uma diminuição significativa do tempo e o rendimento permaneceu <97%. Após a otimização, os autores variaram os aceptores de Michael com aldeídos ativados e desativados (Esquema 5) e como esperado os testes com a acrilonitrila demonstraram os menores tempos e os melhores rendimentos químicos. Sendo assim, mais uma vez a eficiência do IL foi confirmada apresentando uma metodologia eficiente.²⁸

Rodrigues *et al.*²⁹ relataram a importância do conhecimento do mecanismo e seus estados de transição que envolve a atuação do Líquido Iônico como catalisador nas reações de MBH. A espectrometria de massa de ionização por eletrospray (*tandem*) (ESI-MS e ESI-MS/MS, do inglês “*Electrospray Ionization Mass Spectrometry*”) foi utilizada para monitorar as soluções de reação, devido à possibilidade de transferência entre os íons da solução para a fase gasosa, sua alta sensibilidade e análises rápidas fazem dela capaz de caracterizar espécies transitórias. Analisando estudos com IL foi percebido a sua eficiência como catalisador na RMBH e um aumento considerável nos rendimentos, mas a origem do seu efeito é ainda questionada. Então, os autores investigaram via ESI-MS uma reação de MBH utilizando o IL a base de imidazólio e para uma fundamentação sólida realizaram um estudo com DFT dos principais estados de transição, uma comparação na ausência e na presença do IL e a possível formação de um intermediário eletrostático na região intrínseca.²⁹

Esquema 6. Intermediários das propostas mecanísticas de McQuade e Aggarwal identificados por cálculos de DFT.

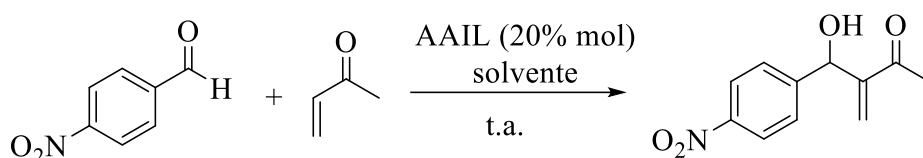


Com o imidazólio como marcador de carga e considerando os efeitos do IL como solvente, foi confirmado que a etapa limitante é realmente o deslocamento do hidrogênio e este pode ocorrer em diversos caminhos já propostos por Mc Quade¹⁷ e Aggarwal¹⁸ desde que sejam de baixo consumo de energia. A partir dos cálculos de DFT também foi observado formação de

complexos intermediários eletrostáticos (Esquema 6). Desse modo, o papel do IL se dá pelos efeitos de organização por meio da formação destes complexos através de pares de íons e a formação de agregados supramoleculares, com efeitos de pareamento de íons, cuja energia é aparentemente negativa na coordenada de reação intrínseca, tornando-a mais acessível. Os autores concluíram que há uma contribuição positiva dos IL e uma possibilidade maior para um melhor entendimento da ação mecanística do IL e suas contribuições.²⁹

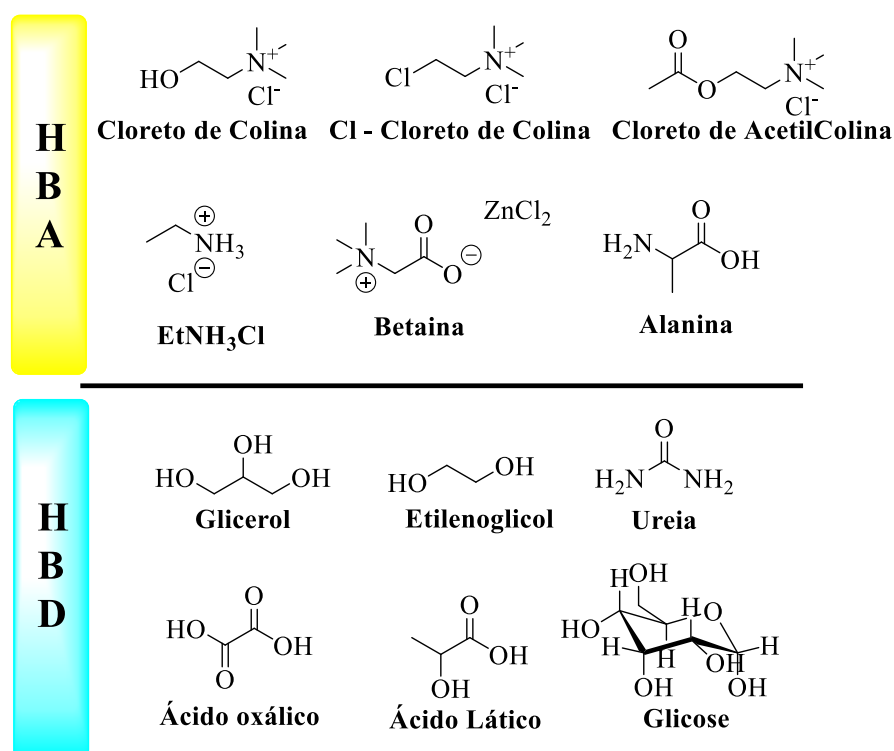
Pereira *et al.*³⁰ sintetizaram cerca de dez novos IL's utilizando sais de amônio como cátion e derivados de glicerol e aminoácidos naturais (L-valina, L-leucina, L-prolina, L-histidina e L-tirosina), conhecidos como AAILs (do inglês, *Amino Acid Ionic Liquids*) como ânions, com o objetivo de descrever sua ação catalítica na RMBH entre metil-vinil-cetona (MVK, do inglês "*methyl vinyl ketone*") e aldeídos substituídos. De início, a síntese dos IL a partir do glicerol ocorreu de forma satisfatória, óleos viscosos, incolores ou amarelo pálido e muito higroscópicos à temperatura ambiente, com sítio catalítico ativo em uma forma enantiomericamente pura, e em seguida todos os IL sintetizados foram empregados na RMBH entre MVK e *p*-nitrobenzaldeídos, os resultados foram categorizados de acordo com a amina (aminas primárias, secundárias e heteroaromáticas). Para as aminas primárias, na ausência de solvente e aditivo, houve a formação de iminas as quais são inativas para a Morita. Já para as aminas secundárias, os adutos foram obtidos sem a necessidade de solventes e aditivos com rendimentos químicos variando de 51 a 72% após 72 horas de reação (Esquema 7).³⁰

Esquema 7. Otimização da reação MBH mediada por AAIL entre *p*-nitrobenzaldeído e MVK



Os adutos resultantes da amina heteroaromática (L-histidina) foram obtidos em 4 horas com rendimentos que variam de 66 a 68% (Esquema 7). Nenhum dos adutos possui atividade óptica mesmo usando um catalisador quiral, assim identificados como misturas racêmicas. Interessante observar que ao adicionar água utilizando nas mesmas condições para as aminas primárias, secundárias e terciária, apenas para as secundárias nenhum aduto foi obtido. Ao escolher o melhor IL, o meio foi empregado na reação entre aldeídos aromáticos substituídos e MVK, o que resultou em rendimento razoáveis e bons (31-88%). Em conclusão, os autores relatam que o meio iônico conseguido através das propriedades dos IL e a presença do aditivo imidazol promovem uma aceleração na velocidade das reações de MBH.³⁰

Figura 3. Exemplos de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio usualmente empregados na síntese de DES.



Os solventes eutético profundos são formados por ácidos e bases de Lewis ou Brönsted, um deles atua como umceptor da ligação de hidrogênio (HBA, *do inglês “Hydrogen Bond Acceptor”*) como o sal de amônio quaternário e o outro como doador da ligação de hidrogênio (HBD, *do inglês “Hydrogen Bond Donor”*) como álcoois, polióis, aminas, ácidos carboxílicos, entre outras moléculas orgânicas (**Figura 3**). A interação de ligação de hidrogênio formada entre os dois componentes resulta em uma deslocalização de cargas diminuindo o ponto de fusão da mistura em relação aos materiais de partida. Este ponto é chamado de ponto eutético, ou seja, a temperatura mínima de fusão entre todo o conjunto. Assim como os ILs, os DES também possuem uma variedade de aplicações como plastificantes, na extração de solventes em produtos naturais, polimerização, processamento de biomassa, síntese de materiais, biocatálise, extração, captura dióxido de carbono, aplicações biomédicas, catalisador e solvente em reações orgânicas, entre outras.^{31,33}

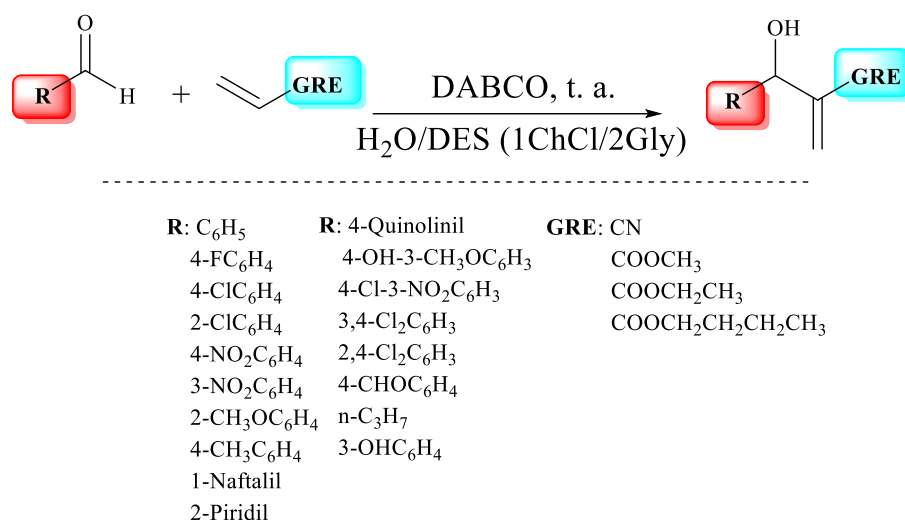
Esquema 9. Uso de diferentes DESs na reação de Morita-Baylis-Hillman catalisada por DABCO.



Zhao *et al.*¹¹ investigaram pela primeira vez o uso do DES na reação de MBH. Os autores utilizaram o DES baseado em cloreto de colina (ChCl) variando o HBD com aplicação

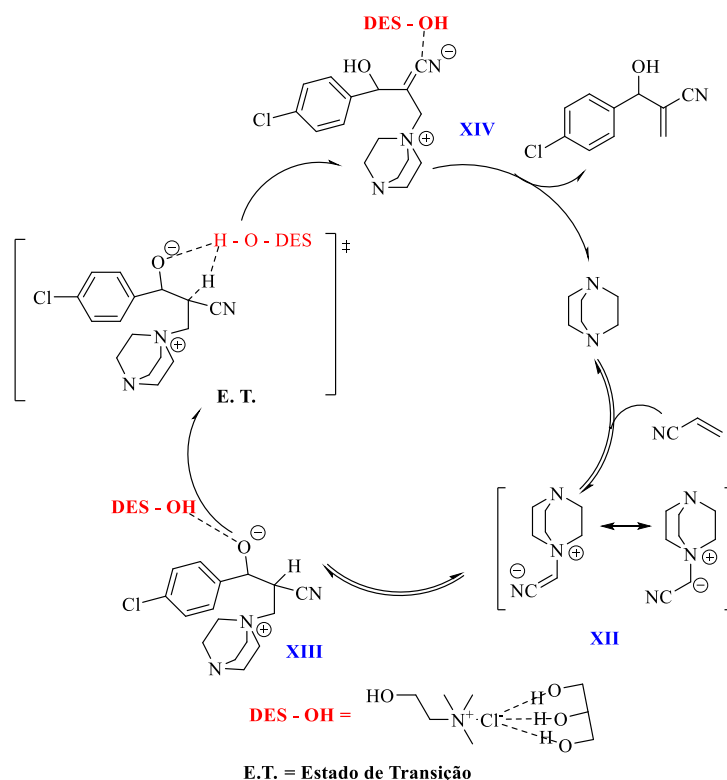
catalítica em aldeídos substituídos. Foi realizada uma otimização com 4-clorobenzaldeído, acrilonitrila e DABCO com uma série de solventes eutéticos para encontrar a melhor condição (Esquema 9). Analisando os resultados obtidos, o DES baseado em ChCl e glicerol (G) (98%, 100 min) mostrou seu efeito catalítico utilizando o DABCO como base, assim os dados se mostraram promissores. Além disso, não houve a necessidade de purificação apenas uma filtragem simples. Também foi observada a eficiência do uso do G como HBD frente a ureia. Não obstante, o uso do meio prótico considerado benéfico para a reação de MBH e a alta solubilidade do DES, permitiram um experimento com sistema eficiente da mistura de DES e água de modo que a reação se deu com o menor tempo e um rendimento excelente (98%, 80min).¹¹

Esquema 10. Reações de Morita–Baylis–Hillman entre aldeídos e acrilatos catalisados por DABCO no sistema solvente composto (1 mL H₂O e 3g DES (1ChCl/2G)).



A aplicação nos aldeídos aromáticos e alifáticos também ocorreu de forma promissora, os autores variaram os aceptores de Michael, acrilonitrila, acrilato de metila, etila ou butila, com 100 mol% de DABCO em uma mistura de água/DES (ChCl:G) (Esquema 10). Os rendimentos variaram de razoáveis a excelentes (45-98%), nos quais os aldeídos com grupos retirados de elétrons apresentaram os melhores resultados. A eficiência da acrilonitrila quando comparada aos outros alcenos ativados também foi relatada. Evidenciado a metodologia alternativa para a reação de MBH, foi avaliada a possibilidade de reciclagem dos DES para o sistema 4-cloro-benzaldeído, acrilonitrila e DABCO. Mesmo após a realização de seis ciclos, o rendimento do produto se manteve entre 96-99%.¹¹

Esquema 11. Mecanismos proposto para a reação MBH promovida pelo DES (1ChCl/2Glicerol) –H₂O–DABCO.



Como ainda não havia sido relatado na literatura, os autores propuseram um mecanismo de atuação do DES, com duas hipóteses, a primeira é de que as ligações de hidrogênio ativam o grupo carbonila e aumente a transferência de prótons, e a segunda é que o caráter iônico do solvente ofereça estabilidade para os intermediários da reação. Segundo Zhao *et al.*¹¹, inicialmente é formado uma ligação de hidrogênio entre a hidroxila existente no solvente eutético e o oxigênio da carbonila do aldeído, essas ligações conferem uma eletrofilicidade maior ao carbono carbonílico, permitindo um ataque mais efetivo do intermediário XII, estabilizando o intermediário XIII. O estado de transição do intermediário XIV permite uma transferência de prótons de modo concertada, onde o DES transfere o próton para a posição α para o alcóxido do intermediário XIII (Esquema 11). Desse modo, os autores concluem que o novo protocolo tem notáveis vantagens sobre os que já foram relatados na literatura entre as quais o baixo custo, a não necessidade de purificação e a possibilidade de reciclagem torna prática a obtenção de adutos polifuncionalizados.¹¹

2.3 AMBH derivados da acrilonitrila: síntese e importância biológica

A RMBH envolve basicamente três componentes, um alceno ativado, um composto com caráter eletrofílico e uma amina terciária. Devido ao seu grande potencial sintético houve um grande interesse em estudar o papel de cada componente em busca de melhorias.

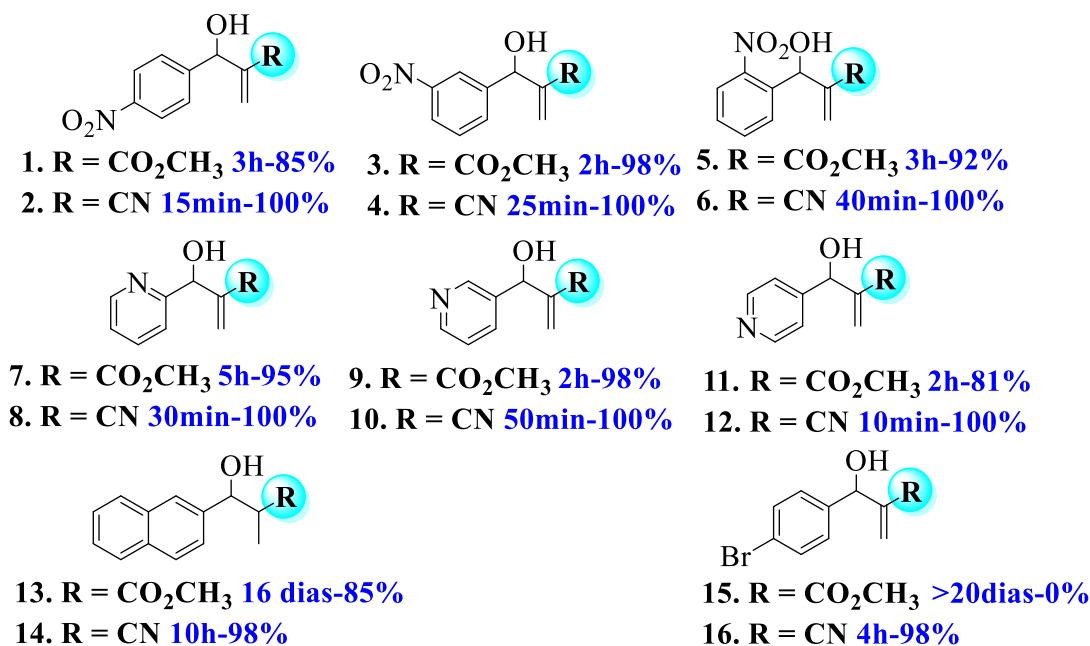
O uso de alcenos ativados dependendo do grupo ao qual está ligado representa um avanço nos tempos reacionais. Os grupos mais comuns são o acrilato de metila, acrilamida e acrilonitrila. Esta última, tem sido utilizada com mais frequência devido à presença do grupo CN, que é um grupo retirador de elétrons forte, tornando-a um eletrófilo mais adequado. Além disso, trabalhos já relataram o potencial biológico da acrilonitrila como atividades antitumorais, antimalárica contra *P. falciparum*, acaricida contra *T. cinnabarinus*, bactericida contra *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *M. tuberculosis*. Além disso, sua atividade anticinetoplastidial contra o *T. cruzi* e sua atividade anti-hiperglicêmica foram recentemente relatadas.³⁴

Esquema 12. Reação de Aza-Morita-Baylis-Hillman com acrilonitrila e acrilato de metila na presença de um base de Lewis.



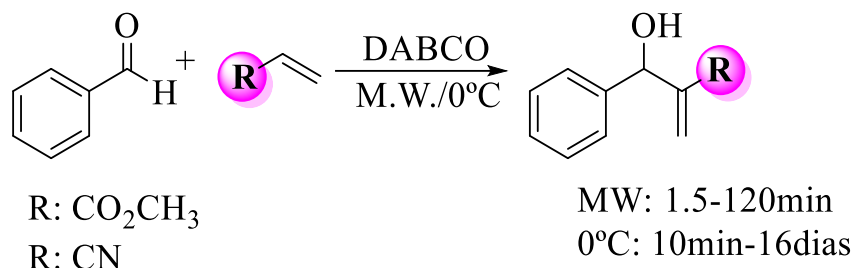
Liu *et al.*³⁵ investigaram as reações de Aza-Morita-Baylis-Hillman de *N*-(benzilideno)polifluoroanilinas com olefinas ativas, na presença de diferentes bases de Lewis. Para as reações com 4-cloro-2,3,5,6-tetrafluoro-*N*-(2-nitrobenzilideno)anilina com acrilato de metila o uso da base 3-hidroxiquinuclidina (3-HQD) apresentou o melhor resultado a t.a. (50%, 3 dias), enquanto para as reações com acrilonitrila o DABCO se mostrou mais eficiente a temperatura ambiente (69%, 48h) (Esquema 12). Com esse tratamento foi observado a influência da base de Lewis, solvente e temperatura da reação. Com o escopo reacional já estabelecido, os autores realizaram um estudo de várias *N*-(benzilideno)polifluoroanilinas com diferentes substituições, obtendo de moderado a excelentes rendimentos e bons tempos reacionais. Estudos com a acroleína também foram realizados, porém não houve quaisquer desenvolvimentos mesmo na presença de uma variedade de catalisadores.³⁵

Figura 4. 16 adutos de MBH sintetizados a partir de um protocolo *one-pot*.



Lima-Júnior *et al.* (2010) realizaram a síntese de dezesseis adutos aromáticos de MBH, seguindo o protocolo *one-pot*, com acrilato de metila e acrilonitrila em aldeídos aromáticos substituídos e avaliaram a atividade biológica dos mesmos contra antipromastigota *in vitro* em *L. amazonensis* (a principal causa da leishmaniose tegumentar) e *L. chagasi*. Os autores desenvolveram uma metodologia sem a presença de solventes e em baixas temperaturas. De fato, baseando-se em termos entrópicos, temperaturas mais baixas tendem a proporcionar uma seletividade maior evitando a formação de co-produtos. Os dezesseis adutos foram obtidos com excelentes rendimentos, os testes com acrilonitrila proporcionaram os melhores tempos reacionais (**Figura 4**). Além disso, os compostos nitrilados são muito mais ativos contra *L. amazonense* e *L. chagasi*. Através de cálculos conformacionais pode-se entender a relação de estrutura-atividade (SAR), a hidroxila e o éster do aduto formado com o acrilato de metila podem realizar ligação de hidrogênio intramolecular impedindo que haja uma interação eficiente com o sítio ativo da enzima, enquanto a porção nitrila é incapaz de realizar essa interação. Desse modo os grupos são capazes de se ligar com os grupos doadores de ligação de hidrogênio do sítio ativo (HBD) e aceptores (HBA) da enzima, explicando assim sua maior atividade biológica.⁶

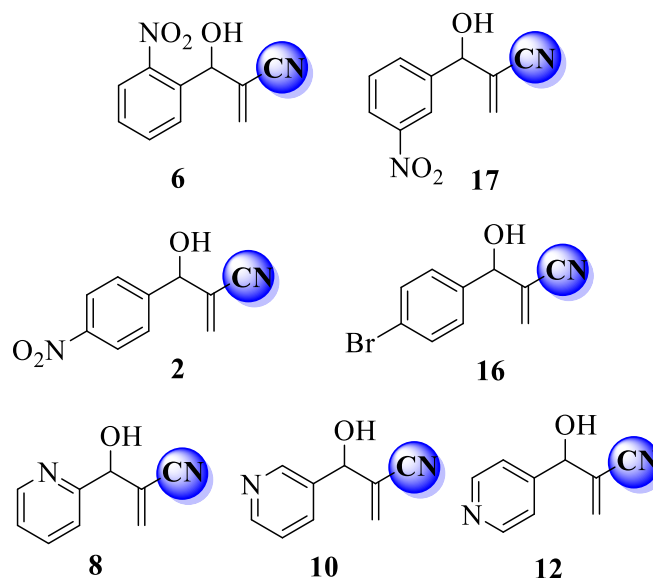
Esquema 13. Reação de MBH de aldeídos aromáticos com acrilonitrila ou acrilato de metila sob irradiação de micro-ondas e 0°C.



Lima-Júnior *et al.*³⁶ relataram o uso de irradiação de micro-ondas na reação de MBH com aldeídos aromáticos e acrilonitrila ou acrilato de metila (Esquema 13). Para os aldeídos mais reativos, a reação a 80°C se mostrou promissora (70-99%). Fundamentados por Cantillo e Kape²¹, os aldeídos menos reativos foram submetidos a condições de 0°C, de modo que os adutos foram obtidos em excelentes rendimentos (90-99%). Em geral, o mesmo comportamento foi observado quando as duas olefinas foram utilizadas. Considerando a natureza reversível da reação entre benzaldeído e acrilato de metila catalisados por DABCO em metanol, os autores realizaram um experimento com o aduto 2-[hidroxi(4-bromofenil)metil]acrilato em metanol na presença de DABCO sob irradiação de MW por 2h para comprovar a formação do equilíbrio em suas reações. Logo após, foi observado a formação de *p*-bromobenzaldeído e acrilato de metila. A mistura foi posta a 0°C sob agitação magnética e ocorreu a formação novamente do aduto, confirmando a existência do equilíbrio.³⁶

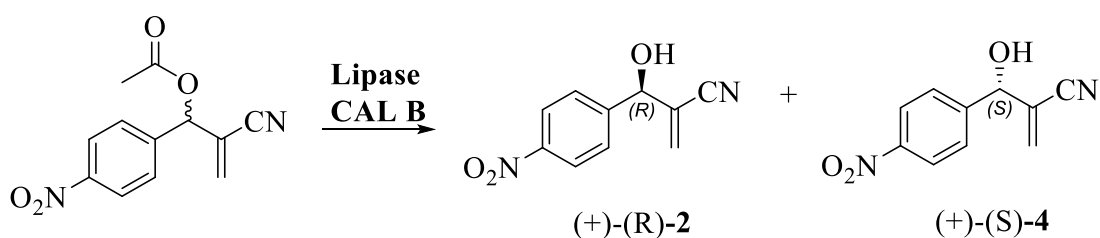
Otimizadas as condições, vários aldeídos aromáticos foram testados em condições de MW (80°C) e 0°C. Para as sínteses a baixa temperatura em acrilonitrila foi observado um alongamento no tempo à medida que o substituinte possibilitava um maior efeito estérico e tempos mais curtos quando utilizou um forte desativante (NO₂) (4h-3dias), para os testes com temperaturas elevadas o mesmo comportamento foi observado, porém em tempos reduzidos (1.5-120min). Em acrilato de metila, o consumo de todo material de partido levou um tempo significativamente maior em ambas as condições quando comparado aos testes de alceno com forte grupo retirador (5min-16 dias) Desse modo, o uso da técnica de irradiação de micro-ondas mostrou-se eficiente para a RMBH em aldeídos aromáticos apenas na presença de substituintes mais reativos.³⁶

Figura 5. Adutos de Morita-Baylis-Hillman obtidos em condições a 0°C.



Leite *et al.*³⁷ relataram a atividade antimitótica de adutos de MBH. De fácil preparação, os adutos foram sintetizados a partir da acrilonitrila, DABCO e aldeídos aromáticos. O protocolo foi estabelecido em condições a 0°C (Figura 5). A fim de avaliar a atividade antimitótica os testes foram realizados em ouriço-do-mar, devido as suas semelhanças com o ciclo celular humano. Os adutos 2, 6, 17, 16, 10 e 12 mostraram forte atividade. Contudo, nenhum deles induziu a necrose. É importante ressaltar que a maioria destes mesmos compostos também possuem atividade antileishmania já relatada pelo grupo. Sendo assim, os resultados fornecem ao meio acadêmico uma síntese de baixo custo com reagentes comercialmente disponíveis, protocolo sintético verde e evidências de compostos farmacologicamente ativos na terapia do câncer.³⁷

Esquema 14. Resoluções biocatalíticas do composto (±)-4.

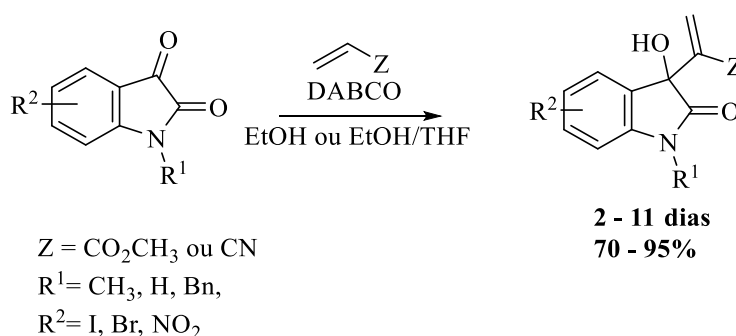


Xavier *et al.*³⁸ promoveram o estudo sobre a bio-resolução eficiente dos racematos de adutos de MBH (±)-2-[Hidroxi(m-nitrofenil)metil]acrilonitrila (±)-1, (±)-2-[Hidroxi(p-nitrofenil)metil]acrilonitrila (±)-2 empregando a lipase B de *Candida antarctica* imobilizada. Como a resolução biocatalítica se dá na hidrólise de ésteres os adutos (±)-1 e (±)-2 foram reagidos com cloreto de acetila para formar os ésteres (±)-3(82%) e (±)-4 (>99%) (Esquema 14). O estudo da atividade biológica *in vitro* comprova que não há a necessidade de separação

do racemato, visto que a porção ($\pm$)-**1** foi mais ativo contra a L. (*Viannia*) *braziliensis* que seus enantiômeros purificados (S)-**1**, (R)-**1**. Ainda, (S)-**1**, (R)-**1** e ($\pm$)-**1** não apresentaram toxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos Swiss.³⁸

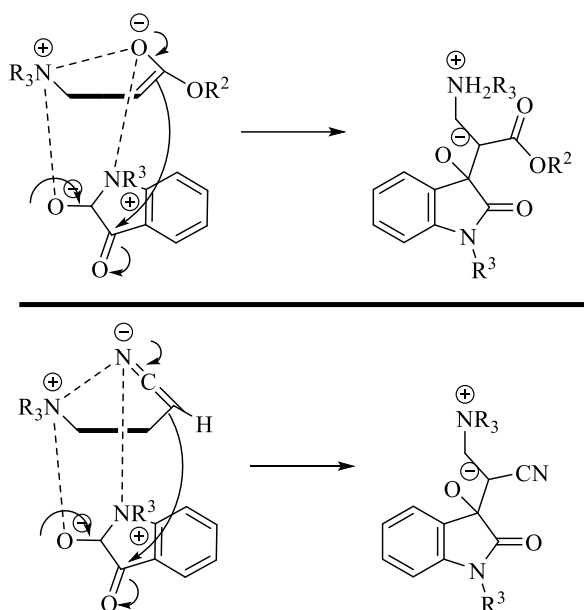
Considerando a importância do desenvolvimento de novas moléculas bioativas, além do uso de novos catalisadores/solvente e alcenos ativados, a procura de novos substratos também passou a ser alvo de investigação.^{7,9} Desse modo, moléculas como a isatina e seus derivados, foram especulados como bons substratos para a reação de MBH.³⁹

Esquema 15. Síntese de adutos de Baylis-Hillman por reação de isatinas com acrilato de etila e acrilonitrila.



Garden e Skakle³⁹ relataram pela primeira vez o uso da isatina como substrato para a reação de MBH. Os autores reagiram uma série de *N*-metilisatinas com acrilato de etila ou acrilonitrila, na presença de DABCO (10 e 15%), em etanol, fornecendo os respectivos adutos em bons rendimentos (70-95%). A presença do grupo nitro acelerou a reação frente aos outros substituintes, os *N*-alquilados também reagem mais rápido do que os não *N*-alquilados (Esquema 15). Análises de raios-x de alguns sólidos recristalizado permitiram observar os ângulos de torção nas ligações C9-C10 e uma ligação de hidrogênio intermolecular entre o álcool terciário e a amida da carbonila.³⁹

Esquema 16. Agregados transitórios nos intermediários zwitteriônicos na formação do aduto derivado de isatina.

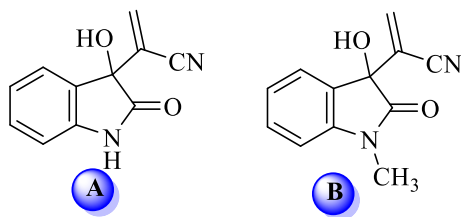


Rad-Moghadam e Youseftabar-Miri ⁴⁰ relataram um método verde para a síntese de adutos de MBH baseados em derivados de isatina, ésteres acrílicos ou acrilonitrila, sob condições livres de solventes. Utilizando a reação modelo da 5-bromoisatina e acrilato de etila, os autores variaram a temperatura e a quantidade de DABCO. A condição a 0 °C e 100 mol% de DABCO mostrou-se em uma quantidade ótima. O teste com o uso de solventes polares em acrilonitrila e acrilato de etila e derivados de isatina apresentaram, em geral, tempos mais elevados do que nas condições livres de solventes.⁴⁰

O ponto em comum entre os testes é o ponto ótimo em temperaturas baixas com acrilonitrila, este fenômeno pode ser explicado quando se estende os estados de transição agregando a isatina e o aduto zwitteriônico pré-formado (Esquema 16). O empilhamento estabelece uma atração eletrostática estabilizadora com o dipolo da isatina o que facilita a formação do aduto e uma diminuição da entropia, assim temperaturas mais baixas se mostram mais favoráveis. Entretanto, substituintes volumosos no nitrogênio dificultam a formação desses agregados, o que se mostrou condizente quando porções como metil e benzil apresentaram rendimentos mais baixos. Os ensaios apresentados pelos autores trouxeram um método amigo do meio ambiente, com altos rendimentos e curtos tempos reacionais, mostrando-se promissores para futuras aplicações.⁴⁰

Lima-Júnior *et al.* ⁴¹ avaliaram as atividades citotóxicas primária de 34 adutos, sendo eles 30 aldeídos aromáticos e 4 a partir da isatina, pela primeira vez na linhagem celular de leucemia promielocítica humana (HL-60) utilizando a redução enzimática original do ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio para produzir cristais seguido por um estudo

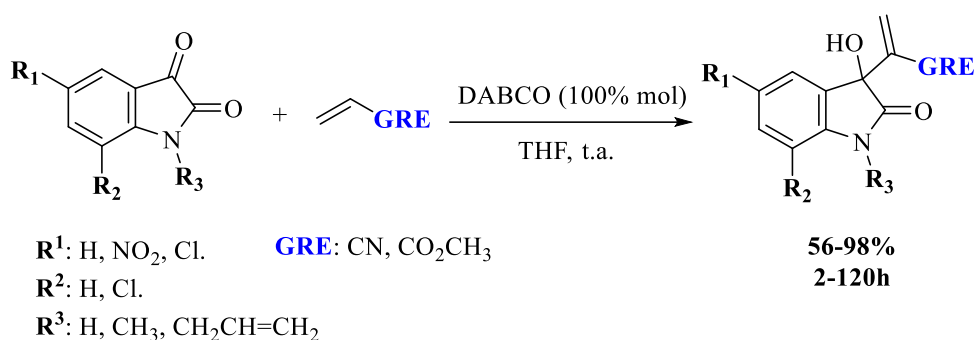
Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR). Entre as moléculas estudadas, os derivados de isatina **A** e **B** mostraram altos níveis com valores de IC₅₀ de 10,8 M e 7,8 M.^{3,41}



Corroborando com trabalhos anteriores, a presença da acrilonitrila como aceitador de Michael proporcionou uma reação mais rápida e um aduto com potencial biológico. A irradiação de micro-ondas também se mostrou benéfica com a redução de tempo significativa.⁴¹

Considerando a atividade biológica presente na literatura da isatina, os compostos **A** e **B** foram avaliados em outras linhas celulares (K562, MCF-7, HT-29, L-929), porém não apresentaram a atividade esperada, não sendo tão eficazes. Ainda, como método para linhagens anticâncer, foi investigado a indução a apoptose, e apenas as moléculas 1 e 2 foram aptas sem indução de necrose. Finalmente, o estudo QSAR foi realizado com modelagem dos mínimos quadrados parciais (PLS, do inglês “*Partial least squares*”), obtendo um modelo robusto e preditivo considerando em 3D, 2D, a relação estrutura-atividade se mostrou promissora e mais investigações podem ser realizadas para outras moléculas.^{3,41}

Esquema 17. Reação MBH de derivados de isatina com acrilonitrila ou acrilato de metila.

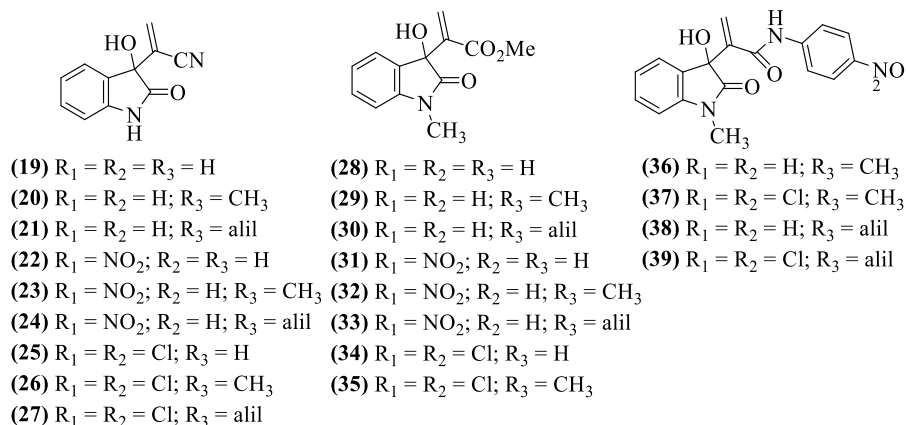


Brito *et al.*³ realizaram um estudo com vinte e um derivados de isatina, incluindo moléculas inéditas, avaliando o seu perfil antiproliferativo contra a linhagem celular NCI-H292 (câncer de pulmão) e um estudo conformacional por DFT, seguidos de uma análise SAR e QSAR.³

A síntese dos AMBH foi realizada em método convencional utilizando acrilonitrila, acrilato de metila e acrilamida como aceptores de Michael, na presença de DABCO, como catalisador, e THF como solvente aprótico (Esquema 17). Os AMBH, em geral, foram obtidos

com bons rendimentos e curtos tempos reacionais, a presença da acrilonitrila torna a reação mais veloz e acrilamida se mostra menos eficaz, como já relatado em literaturas anteriores. Contudo, não houve uma racionalização clara para o segmento dos adutos a partir dos derivados de isatina.³

Figura 6. AMBH sintetizados a partir de metodologia convencional.



Avaliando a atividade antiproliferativa por ensaio calorimétrico, considerando o SAR, foi percebido que os adutos com a porção nitrila tem um perfil de atividade mais eficiente do que os éster e amida. O grupo CN pode atuar como um aceptor de Michael em um ambiente biológico aumentando a atividade da droga. Grupos volumosos causam efeitos estéricos interferindo na interação com a enzima e não são indicados para futuras investigações biológicas. Para uma maior especificidade alguns compostos foram investigados contra Células Mononucleares de Sangue Periférico Humano Normais (PBMCs, do inglês “*Human Peripheral Blood Mononuclear Cells*”), com exceção das moléculas 21 e 25 (**Figura 6**), os AMBH estudados demonstraram alta seletividade para eliminar as células cancerosas sem danificar as células saudáveis, maior até do que o medicamento padrão, assim classificados como compostos chave para futuras investigações. Finalmente, estudos combinando Varredura de Superfície de Energia Potencial Relaxada, definições de geometria *a priori* e cálculos DFT/PCM dos 21 AMBH tornaram compreensível o comportamento incomum apresentados por espectros experimentais de RMN 1H , corroborando também com a premissa do impacto de grupos volumosos na atividade citotóxica dos derivados de isatina.³

Santos *et al.*⁴² identificaram recentemente a atividade antitumoral destes mesmos 21 adutos de MBH (**Figura 6**) em quatro linhas celulares de câncer diferentes, incluindo HL60 (leucemia promielocítica humana), MCF-7 (adenocarcinoma de mama humano), Hep-2 (carcinoma do colo do útero) e HepG2 (carcinoma hepatocelular) com maior índice de seletividade que a doxorubicina (droga padrão). Estudos em modelagens QSAR e parâmetros SwissADME foram utilizados e destacaram a relevância da presença da acrilonitrila.⁴²

3 OBJETIVOS

Investigar o uso de DES como solvente/catalisador para a RMBH à temperatura ambiente a partir de derivados de isatina como eletrófilos dispondo-se de uma síntese ecoamigável.

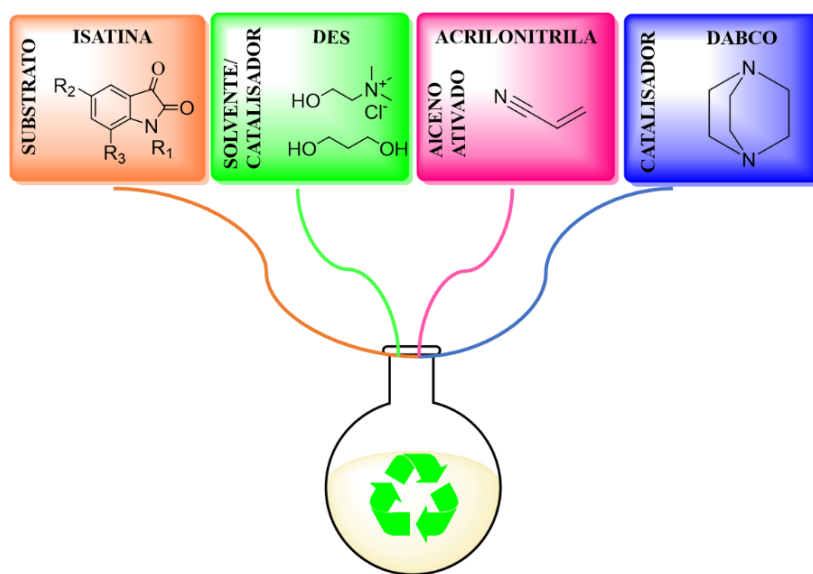
3.1 Objetivos específicos

- I. Sintetizar derivados da isatina por meio de reações de *N*-alquilação e substituição eletrofílica aromática (SEAr) para obter os intermediários sintéticos;
- II. Avaliação do potencial do DES na preparação de adutos de Morita-Baylis-Hillman derivados da acrilonitrila envolvendo isatina e derivados como eletrófilos;
- III. Investigar a possibilidade de reutilização do DES.
- IV. Avaliação da atividade biológica dos AMBH frente a fungos e bactérias.
- V. Caracterização dos adutos AMBH inéditos por métodos físicos.

4 ESTRATÉGIAS

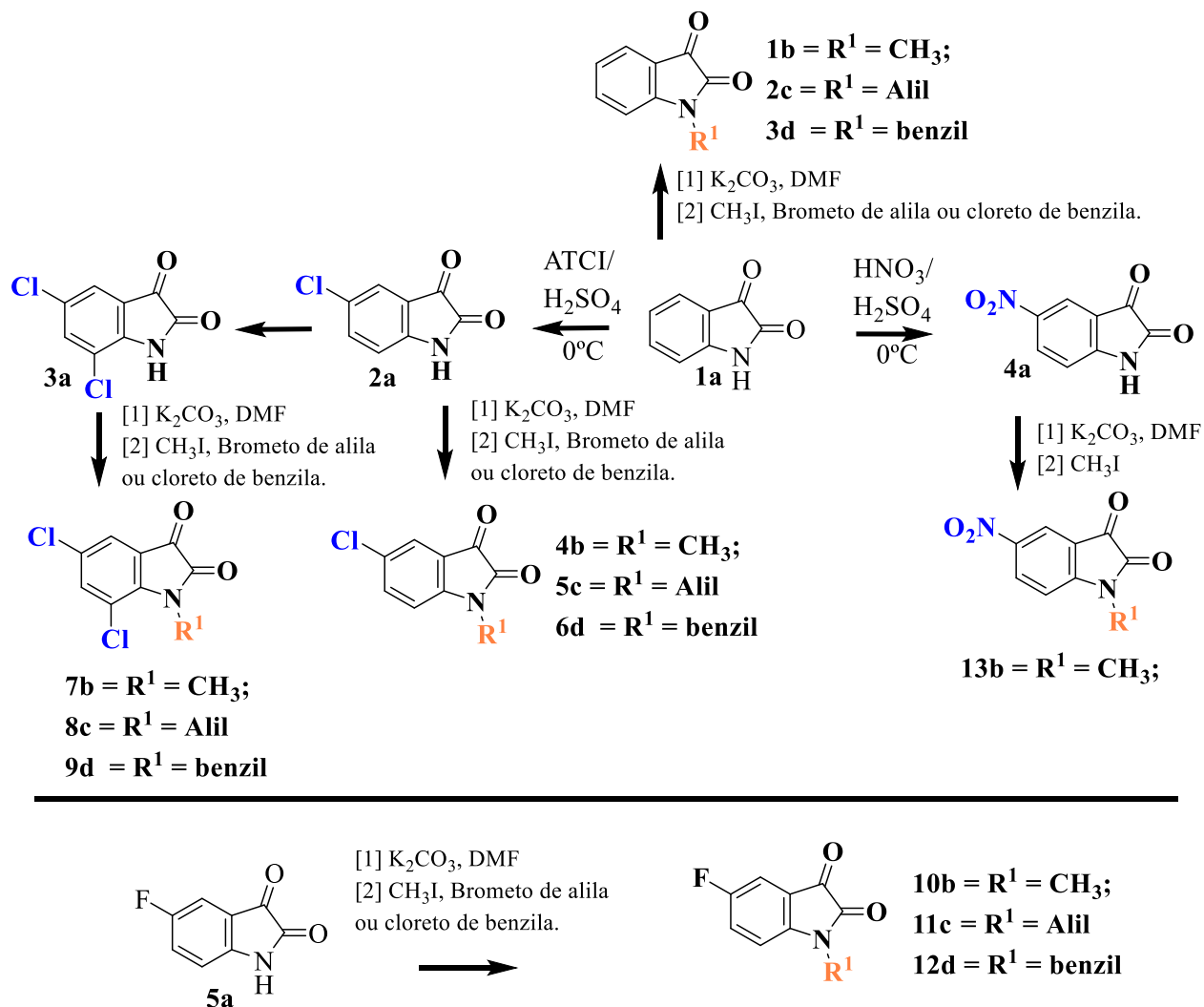
Baseado em relatos da literatura sobre as limitações das reações de Morita, principalmente quando se trata da lentidão e baixos rendimentos e considerando a atual importância do cenário da Química Verde, a estratégia deste trabalho consistiu em desenvolver um protocolo sintético ecoamigável para a obtenção de adutos hidrox-indolin-2-onas-3-substituídos derivados da acrilonitrila de potencial atividade biológica utilizando um solvente eutético de potencial catalítico.^{1-3,11,42}

Figura 7. Proposta metodológica para a síntese dos AMBHs.



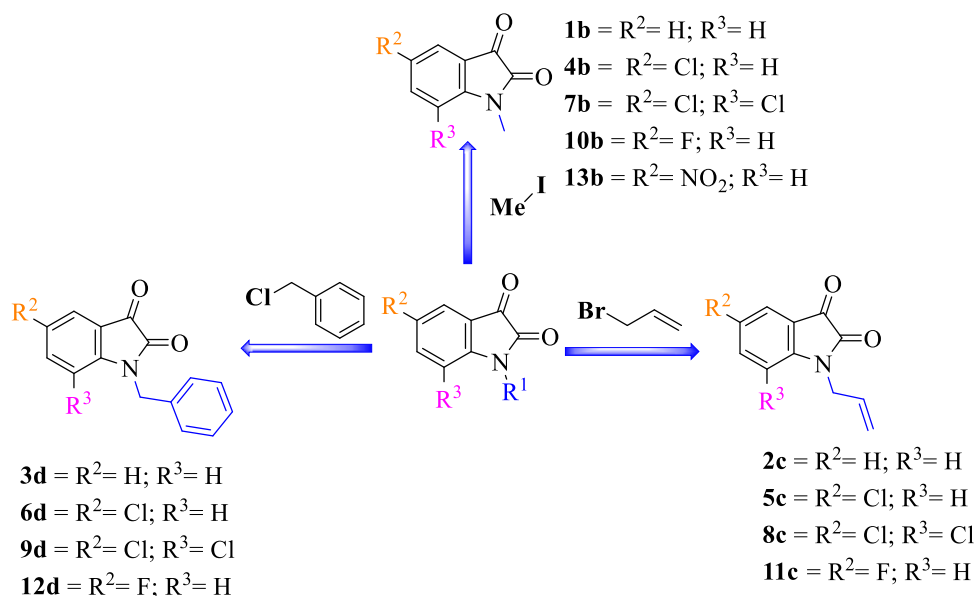
A Figura 7 apresenta a proposta metodológica para a síntese dos AMBHs e o Esquema 18 apresenta a rota sintética para a obtenção dos derivados de isatina propostos. Para a escolha do DES apropriado foi avaliado a polaridade, visto que os solventes polares têm um efeito benéfico na RMBH, atribuído a um aumento na constante de equilíbrio para a formação de um intermediário zwitteriônico, e a viscosidade visando uma melhor manipulação.^{11,18}

Esquema 18. Rota sintética para a obtenção dos derivados de isatina.



Os compostos **1b-3d**, **4b-6d**, **7b-9d**, **10b-12d**, **13b** decorrem da isatina (**1a**), da 5-cloroisatina (**2a**), da 5,7- dicloroisatina (**3a**), da 5-nitroisatina (**4a**) e da 5-fluorisatina (**5a**) (adquirida comercialmente), através de reações de *N*-alquilação empregando-se o iodeto de metila (**1b-13b**), brometo de alila (**2c-11c**) ou cloreto de benzila (**3d-12d**) (Esquema 18 e 19).³⁹

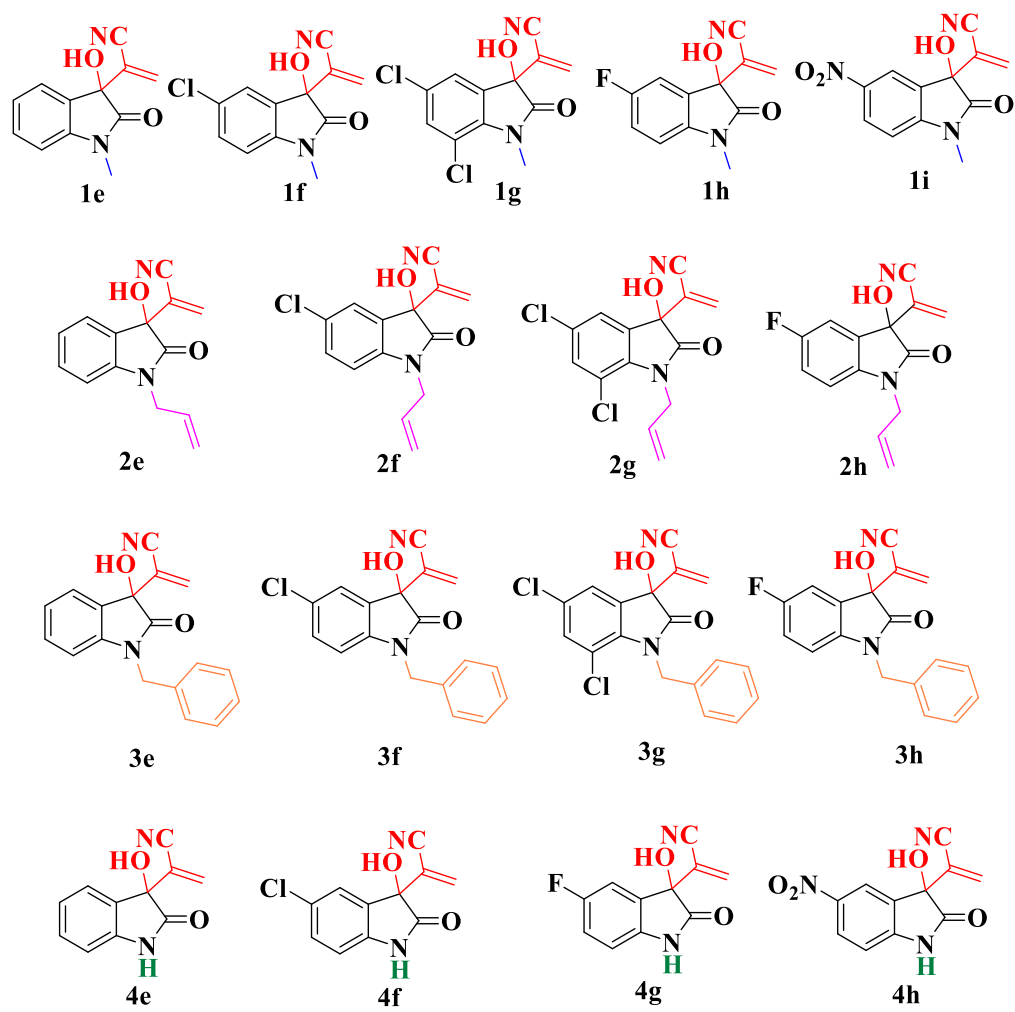
Esquema 19. Obtenção dos derivados *N*-alquilados.



A obtenção da 5-monodiclora (**2a**) da 5,7- dicloroisatina (**3a**) ocorre ao reagir a isatina (**1a**) com ácido tricloroisocianúrico (ATCI) à 0 °C. Para a molécula nitrada (**4a**) recorreu-se ao uso do ácido nítrico em meio ácido⁴³.

Em uma última etapa, emprega-se os derivados de isatina, DABCO e os solventes eutéticos, preparados a partir da metodologia de Abbot *et al.*³², na RMBH para a obtenção dos adutos propostos na Figura 8, as moléculas **1f**, **2f**, **3f**, **3g**, **4g** e **2h** são inéditas até o presente momento. A caracterização dos produtos isolados se dá por técnicas espectroscópicas de infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C , realizadas no Laboratório Multiusuário de Caracterização Analítica da Universidade Federal da Paraíba. Os estudos biológicos referentes aos adutos será realizado no Laboratório de Pesquisa: Atividade Bactericida e Antifúngica de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Departamento de Ciências Farmacêuticas/Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal da Paraíba.

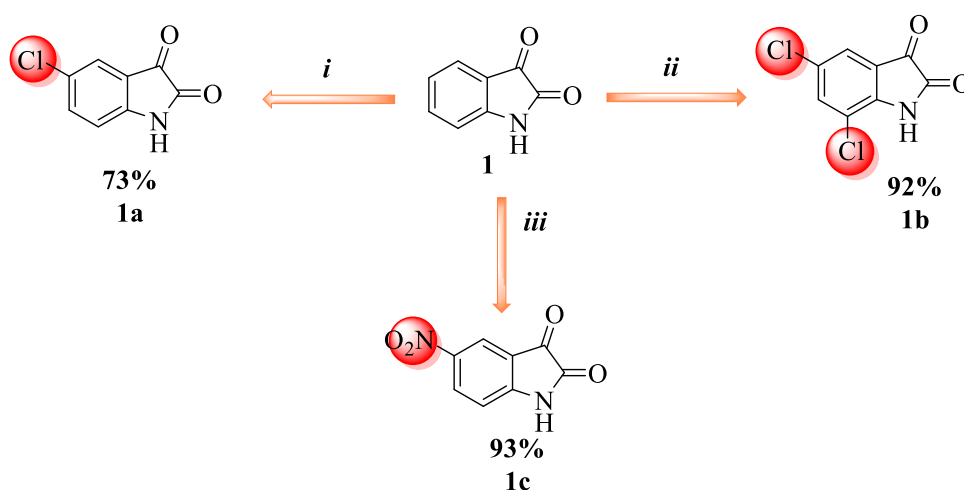
Figura 8. Adutos propostos neste trabalho.



5 Resultados e Discussão

Iniciamos nosso trabalho buscando a preparação dos derivados de isatina de maneira convencional com protocolo já estabelecido na literatura.^{39,43} A 5-monocloro (**2a**) e a 5,7-dicloroisatina (**3a**) foram preparados ao reagir a isatina (**1a**) com ácido tricloroisocianúrico (ATCI) à 0 °C. Para a molécula nitrada (**4a**) foi necessário o uso do ácido nítrico e ácido sulfúrico (Esquema 20).⁴³

Esquema 20. Esquema de obtenção dos derivados de isatina monocloro, dicloro e nitroisatina

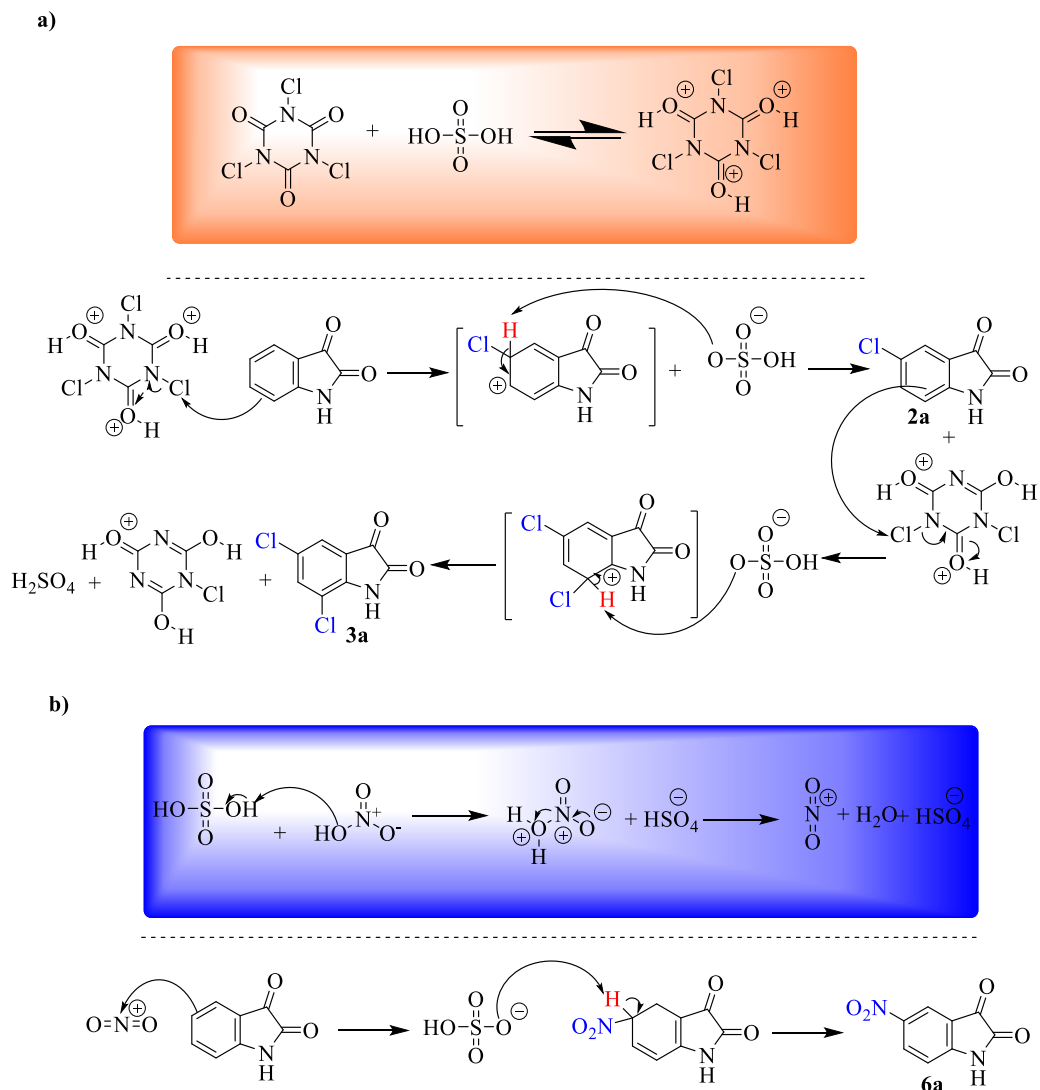


i) Isatina (20 mmol), TICA (0.5 equiv.), H₂SO₄ (12 mL), 0° C, 15 minutos, 73%. *ii*) Isatina (20 mmol), TICA (1.0 equiv.), H₂SO₄ (12 mL), 0° C; 90 minutos, 92%; *iii*) Isatina (6.6 mmol), NaNO₃ (1.0 equiv.), H₂SO₄ (15 mL), 0 °C, 1.5 h, 93%.

Ambas sínteses ocorrem por meio da reação de substituição eletrofílica aromática (S_EAr), em que inicialmente há a preparação do eletrófilo em meio ácido e o subsequente ataque do nucleófilo. Para a reação de halogenação no anel aromático há a protonação do ATCI em meio ácido e para a reação de nitração há a formação do íon nitrito, formado por uma reação entre o ácido nítrico (HNO₃) com um ácido sulfúrico (Esquema 21).

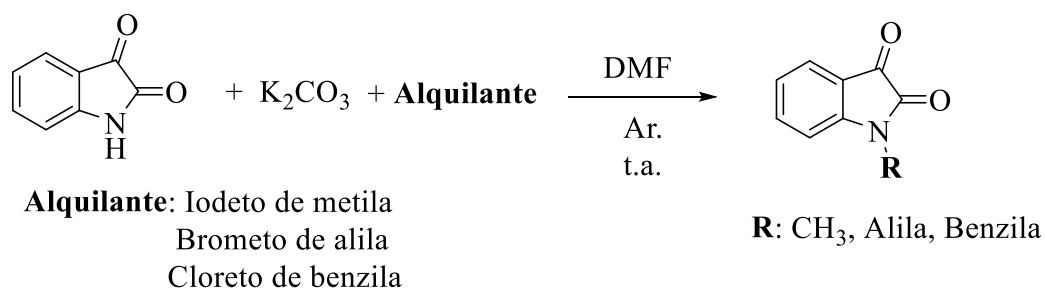
Os rendimentos químicos para os derivados foram considerados excelentes (73-93%) e quando comparados ao da literatura (60-94%) percebemos que conseguimos resultados semelhantes⁴³

Esquema 21. Mecanismo de Substituição Eletrofílica Aromática na isatina.



Através de reações de *N*-alquilação, empregou-se o iodeto de metila, brometo de alila ou cloreto de benzila com K_2CO_3 em DMF seco, a temperatura ambiente, para a obtenção dos derivados de isatina *N*-alquilados (Esquema 22). O mecanismo dessa reação é do tipo concertado e ocorre por substituição nucleofílica bimolecular (S_N2).³⁹

Esquema 22. Reação de *N*-alquilação da isatina.



Após o período de 2-4 h de reação todo o material de partida foi consumido e os rendimentos variaram de moderado a excelente (41 a 97%), conforme a Tabela 1 abaixo. Todos

os derivados foram acompanhados por cromatografia de camada delgada (CCD) e comparados através do RF (Fator de retenção) por padrões existentes no nosso laboratório.

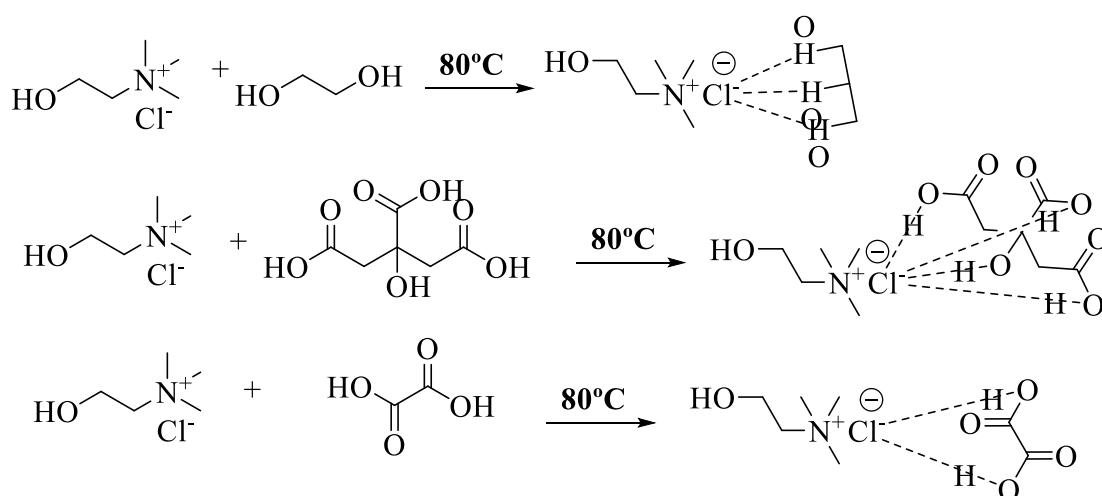
Tabela 1. Preparação dos derivados de isatina^a.

Entrada	Derivado de isatina	R ¹	R ²	R ³	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	1b	CH ₃	H	H	4 h	90%
2	2c	H ₂ C=CHCH ₂	H	H	4 h	96%
3	3d	Bn	H	H	4 h	81%
4	4b	CH ₃	Cl	H	4 h	53%
5	5c	H ₂ C=CHCH ₂	Cl	H	4 h	59%
6	6d	Bn	Cl	H	3 h	67%
7	7b	CH ₃	Cl	Cl	4 h	90%
8	8c	H ₂ C=CHCH ₂	Cl	Cl	4 h	61%
9	9d	Bn	Cl	Cl	5 h	41% ^b
10	10b	CH ₃	F	H	4 h	87%
11	11c	H ₂ C=CHCH ₂	F	H	3 h	79%
12	12d	Bn	F	H	3 h	90%
16	13b	CH ₃	NO ₂	H	2 h	97%

^a Condições reacionais: isatina derivados (0.5 mmol), K₂CO₃ (1.5 equiv.), R¹X (1.2 equiv.), DMF (1 mL), t.a. A reação foi monitorada por CCD. ^b Purificado por coluna cromatográfica.

Podemos observar que os maiores rendimentos (81-97%) foram obtidos na preparação dos derivados *N*-alquilados sem substituição no anel (**1b**, **2c**, **3d**) e para a molécula nitrada (**13b**). Alguns derivados halogenados na porção aromática foram obtidos em rendimentos abaixo 60%, sendo o derivado **9d** o de menor rendimento obtido. Apesar da conversão total, esse menor rendimento pode ser justificado pela necessidade de purificação em coluna cromatográfica devido a formação de subprodutos observados através da CCD. Dados espectroscópicos constam no item 7.7.

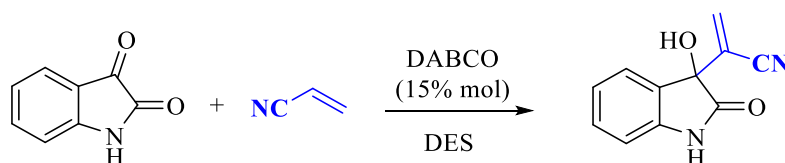
Esquema 23. Preparação do Solvente Eutético Profundo (DES).



De posse aos materiais de partida, foi realizada a preparação dos solventes eutéticos para aplicação na RMBH. O DES baseado em cloreto de colina (ChCl) e etilenoglicol (EG), ácido oxálico (Ox) e ácido cítrico (AC) foram deixados sob banho de óleo (80°C) e agitação durante 2h (Esquema 23). A preparação do solvente eutético é de 100% de economia atômica. A obtenção de um líquido transparente e levemente viscoso confirmou a formação de mistura eutética.^{44,45}

Finalmente com os reagentes prontos, iniciamos o processo de otimização do sistema em relação a quantidade de DABCO em busca de menor tempo reacional e um rendimento satisfatório frente literatura encontrada.^{11,39} Como não há nenhum relato sobre o uso do DES com isatina na RMBH, buscamos na literatura o protocolo convencional realizado por Garden e Skakle³⁹ que relataram pela primeira vez o uso de THF e etanol como solvente para a reação de isatina e *N*-alquil isatinas com acrilato de metila e acrilonitrila utilizando 15%mol de DABCO.

Esquema 24. Síntese do AMBH a partir da isatina em 15%mol DABCO.



Nossos experimentos para a síntese dos AMBH iniciaram reagindo a isatina (**1**) como eletrófilo, a acrilonitrila como acceptor de Michael, o DES[ChCl:EG] como solvente e o DABCO (15%mol) como catalisador (Esquema 24). No entanto, ao acompanhar a reação por padrão observamos a formação de subprodutos e mesmo após 3 dias de reação não houve conversão total do material de partida.

Desse modo, optamos por utilizar a *N*-metilisatina (**2a**) na reação padrão, acreditando que o hidrogênio ácido presente na porção nitrogenada da isatina (**1**) tenha possibilitado uma interação com o solvente eutético e levado a formação de moléculas não desejadas. A reação padrão então se deu à temperatura ambiente utilizando **2a** (0,5 mmol), acrilonitrila (0,75 mmol) e DES [ChCl:EG] (1:2) como solvente à temperatura ambiente em 15%mol de DABCO (**Tabela 2** – Entrada 1).

Ao observar o comportamento reacional da Entrada **1** (78%, 25min) e comparando-o a literatura de Garden e Skakle³⁹ (83%, 3 dias) percebemos que há um potencial catalítico que pode ser atribuído a presença do DES. Zhao *et al.*¹¹ afirmaram que o DES pode ter um papel como co-catalisador que advém de uma possível atuação como fonte de prótons estabilizando

os intermediários da reação. Outra justificativa, é que o solvente eutético oferece um ambiente de íons polares que também pode estabilizar os intermediários zwitteriônicos gerados.¹¹

Tabela 2. Otimização das condições reacionais^a



Entrada	Catalisador	Temperatura (°C)	Mol%	Solvente	t (min)	Rend. (%) ^b
1	DABCO	t.a	15	ChCl:EG (1:2)	25	78
2	DABCO	t.a	15	ChCl:G (1:1)	40	58
3	DABCO	t.a	15	ChCl:EG/H ₂ O	45	45
4	DABCO	t.a	15	EG ^c	60	75
5	HMTA	t.a	100	ChCl:EG (1:2)	120	59
6	HMTA	t.a	50	ChCl:EG (1:2)	300	61
7	HMTA	80	100	ChCl:EG (1:2)	20	- ^d
8	HMTA	60	100	ChCl:EG (1:2)	20	- ^d

^a Condições reacionais: *N*-metilisatina (0,5 mmol), acrilonitrila (0,75 mmol) e 1 g DES (ChCl:EG) a temperatura ambiente.

^b Rendimento isolado. ^c 1g de etilenoglicol foi utilizado como solvente. ^d Amostra degradada.

Também, investigamos o trabalho de Zhao *et al.*¹¹ que realizaram um experimento com aldeídos aromáticos e vários DES baseados em ChCl em 100%mol DABCO e observaram que o uso do solvente eutético baseado em cloreto de colina e glicerol [ChCl:G] proporcionou resultados promissores. Desse modo exploramos o uso do [ChCl:G] na reação com *N*-metilisatina **2a** (0,5 mmol), acrilonitrila (0,75 mmol) e 15%mol DABCO (**Tabela 2** – Entrada 2). No entanto, o aumento da interação de ligação de hidrogênio entre o HBA e o HBD desse solvente eutético ocasionou uma maior viscosidade⁴⁴ gerando dificuldades em sua manipulação tal qual em termos de dissolução do substrato apresentou adversidades. Assim, quando comparamos a eficiência do DES com etilenoglicol e o DES com glicerol, além de se ater a aspectos funcionais, verificamos que quando foi utilizado o [ChCl:G] observou-se um alongamento (40min) para a geração do aduto bem como uma atenuação no rendimento (58%) frente a [ChCl:EG] (25min, 78%).

Zhao *et al.*¹¹, obtiveram seu melhor resultado ao realizar um experimento com DES[ChCl:G]/água (80 min, 98%) em 100%mol DABCO. Sendo assim, investigamos a inserção de água no sistema, o experimento foi realizado de maneira similar aos anteriores, mas adicionando água a reação com *N*-metilisatina (**2a**) (**Tabela 2** - Entrada 3). Apesar de auxiliar na dissolução do substrato, a adição deste solvente não demonstrou o comportamento esperado

ocasionando um aumento no tempo reacional e uma diminuição relevante no rendimento, advindo da quantidade de produto transferido para a fase aquosa sem uma recuperação possível.

Também com o objetivo de comprovar o real efeito do DES como promotor foi realizado um experimento apenas com etilenoglicol com protocolo semelhante a Entrada 1. Ao adicionar apenas o EG observou-se uma melhor dissolução do substrato com um aumento no tempo reacional. Todavia, a toxicidade pertinente ao etilenoglicol torna o seu uso inadequado muitas vezes (**Tabela 2** - Entrada 4).

Com os resultados da eficiência do DES baseados em polióis em mãos, investigamos o uso de solventes eutéticos com HBD mais ácidos após encontrar em literatura recente o estudo de Camilo *et al.*⁴. Nele, os autores analisaram o uso de ácidos orgânicos fracos de Bronsted-Lowry (pKa variando de 3,77 a 9,3) como catalisadores na RMBH com aldeídos aromáticos e observaram que o método funcionou bem com tempos de reação de até 144 h com rendimentos de 32% a 98%. Contudo, também afirmaram que há a possibilidade de competição entre os aceitadores de prótons causando a interrupção da ativação dos substratos e/ou intermediários.

Sabendo disso, escolhemos o ácido láctico e o ácido oxálico como HBD's para realizar nossos experimentos na RMBH. Os DES foram desenvolvidos utilizando o ChCl como HBA em uma razão molar de 1:1. A aplicação do solvente eutético ocorreu de maneira similar aos testes anteriores. Após lançar a reação e acompanhá-la, observamos que curiosamente para nosso sistema a mudança para solventes eutéticos ([ChCl:LA] e [ChCl:Ox]) mais ácidos causou a não conversão em produto mesmo após 50 h, mesmo quando utilizamos 100%mol de DABCO. Portanto, considerando o experimento de Camilo *et al.*⁴ podemos racionalizar que para esta metodologia um DES ácido pode sim impossibilitar a obtenção do aduto.

Logo, podemos assumir que para este sistema o uso de DES a base de álcoois proporciona condições reacionais mais adequadas para a formação dos adutos enquanto DES a base de ácidos são ineficientes.

A mudança do catalisador DABCO para Hexametenotetramina (HMTA) foi realizada na tentativa de obter uma síntese ainda mais barata e menos tóxica. Os resultados são mostrados na **Tabela 2** (Entradas 5 e 6). Inicialmente, realizamos dois testes simultâneos com a *N*-metilisatina **2a** (0,5 mmol) e acrilonitrila (0,75 mmol), um com 100 e outro com 50%mol de HMTA à temperatura ambiente.

O consumo do material de partida se deu de forma mais lenta e os rendimentos obtidos foram inferiores quando comparado aos demais testes com DABCO. Nas entradas 7 e 8

decidimos empregar a irradiação de micro-ondas em duas temperaturas (60 e 80°C), com o objetivo de estabelecer um sistema mais eficiente. No entanto, quando a irradiação de micro-ondas foi empregada observou-se a degradação da isatina (**2a**), independentemente da temperatura utilizada. Esse comportamento nos leva a acreditar que o complexo formado entre os compostos presentes não resista a incidência de calor, diferentemente de trabalhos já publicados onde o uso de MW foi considerado um método eficiente.³⁶

Por fim, entre as condições avaliadas, a entrada **2** (**Tabela 2**) sob condição de 15 mol% de DABCO se mostrou a mais vantajosa, sendo necessário apenas 25 minutos para que a isatina fosse totalmente consumida com um rendimento de 78%, uma vez que Garden e Skakle³⁹ realizaram procedimento semelhante, utilizando THF como solvente e obtiveram o mesmo produto em 3 dias com 83% de rendimento.

Com o protocolo estabelecido, investigando a sua aplicação para os derivados de isatina (**Tabela 3**). Os derivados de isatina foram investigados com as condições de 15 mol% de DABCO utilizando a acrilonitrila e o DES (ChCl:EG).

Tabela 3. Aplicação das otimizações reacionais para obtenção dos adutos a partir dos derivados de isatina.^a



Entrada	AMBH	R ¹	R ²	R ³	Tempo (min)	Rend. ^b (%)	Literatura (Rend./Tempo)
1	1e	CH ₃	H	H	25	78	83% / 72 h ^c 95%/1.5h ^d 65%/4h ^e
2	2e	Alila	H	H	40	90	99% / 2 h ^d
3	3e	Bn	H	H	35	86	63% / 5 h ^e
4	1f	CH ₃	Cl	H	50	99	-
5	2f	Alila	Cl	H	55	88	-
6	3f	Bn	Cl	H	57	86	-
7	4f	H	Cl	H	3800	NR	-
8	1g	CH ₃	Cl	Cl	30	99	99% / 1 h ^c
9	2g	Alila	Cl	Cl	50	93	97% / 2 h ^c
10	3g	Bn	Cl	Cl	40	92	-
11	4g	H	F	H	3800	NR	-
12	1h	CH ₃	F	H	30	-*	91%/ 3h ^e

13	2h	Alila	F	H	43	89	-
14	3h	Bn	F	H	49	83	-
15	4h	H	NO ₂	-	3800	NR	93%/18h ^d
16	5h	CH ₃	NO ₂	-	3800	NR	82%/19h ^d

^aCondições reacionais: N-metilisatina (0,5 mmol), acrilonitrila (1,5 mmol) e 1,0 g DES a temperatura ambiente. ^bRendimento isolado. ^cDerivado de isatina (1,0 mmol); acrilonitrila (2,0 mmol) em EtOH ou THF (5 mL), catalisador DABCO (15 mol%), t.a., rendimento isolado. ^dDerivado de isatina (0,5 mmol); acrilonitrila (0,75 mmol) ou acrilato de metila (0,80 mmol) em THF (1 mL), catalisador DABCO (100 mol%), rt, rendimento isolado. ^eDerivado de isatina (1,0 mmol); acrilonitrila ou acrilato de metila (1,1 mmol) em CH₂Cl₂, CuI (0,1 equiv.), catalisador DBU (50 mol%), t.a., rendimento isolado.

Da **Tabela 3**, podemos observar que os adutos em sua maioria foram obtidos com excelentes rendimentos (78-99%). De forma particular, o aduto **1e** levou o menor tempo para a conversão total. Ao buscarmos na literatura observou-se que há diferentes meios para a sua obtenção, como o anteriormente mencionado Garden e Skakle³⁹ no qual utilizaram meio prótico (etanol) e 15 mol% DABCO para a obtenção do aduto (72h/83%), já Brito *et al.*³ utilizaram o meio aprótico (THF) com 100 mol% DABCO(1.5h/95%) e recentemente Kumar e Rawal⁵ realizaram um estudo com 50% mol de DBU e CuI como catalisadores em diclorometano (4h/65%). Diante disso, somos capazes de afirmar que o tempo de conversão diminuiu drasticamente quando este foi comparado ao da literatura encontrada, mesmo em condições onde há o uso de 100 mol% DABCO pelos autores.

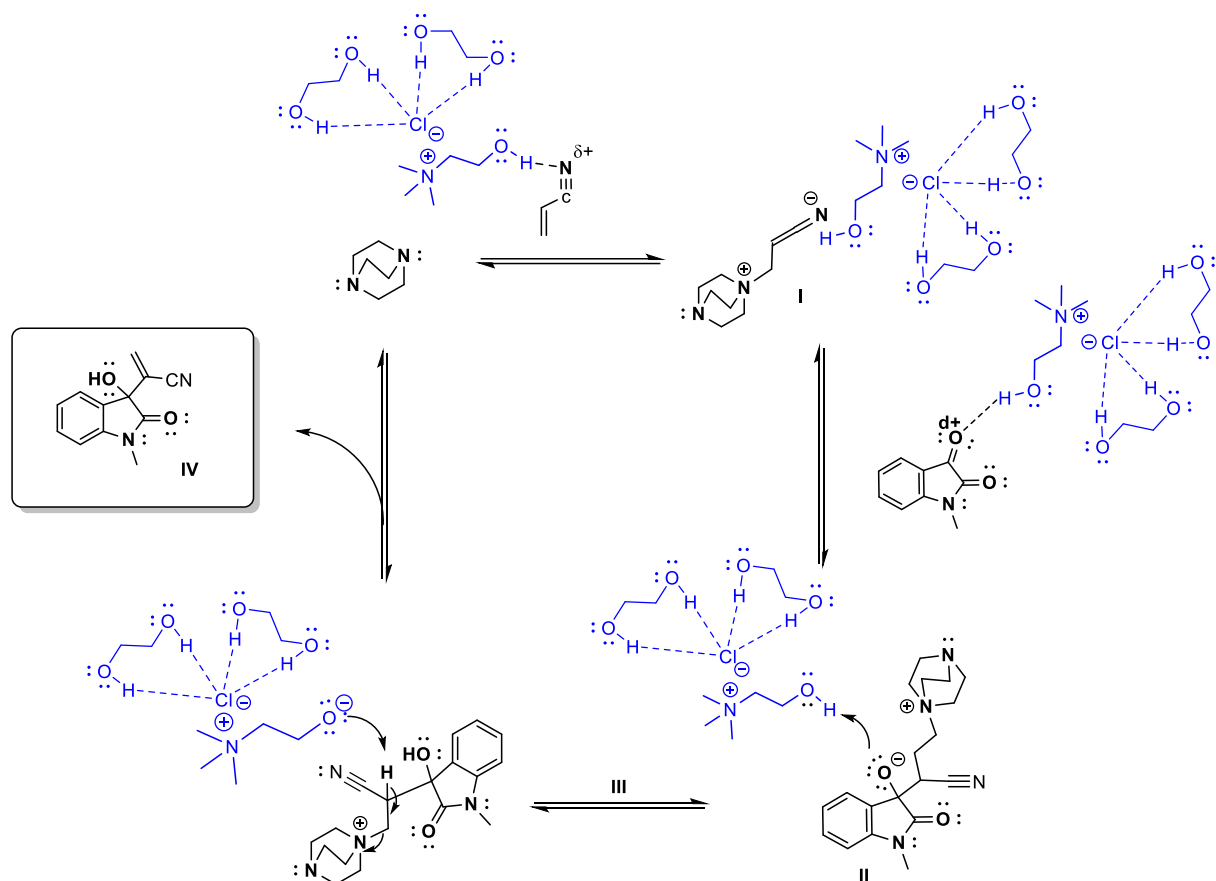
Os adutos derivados monoclorados (**1f**, **2f**, **3f**) quando comparados aos adutos sem substituição no anel **1e** (25min/78%), **2e** (40min/90%), **3e** (35min/83%) apresentaram um pequeno aumento no tempo de conversão (50-57 min), porém rendimentos maiores (86-99%). O grupo dos adutos dicloradas apresentaram um comportamento semelhante com excelentes rendimentos (92-99%) e bons tempos reacionais (30-50min). Na presença do flúor, apesar dos adutos **2h** (43min/89%) e **3h** (49min/83%) apresentarem desempenho similar aos demais, o aduto **1h** não pôde ser isolado eficientemente em razão da formação de um subproduto de RF muito próximo ao produto. Curiosamente, a presença de um forte grupo retirador (NO₂) nas entradas 15 e 16 não favoreceu a formação do aduto.

Ao observar a **Tabela 3** podemos concluir que para a RMBH, com DES baseado em etilenoglicol, o uso da isatina com hidrogênio livre na porção nitrogenada se mostra ineficiente mesmo com a presença de grupos retiradores na porção aromática (**Tabela 3 – Entradas 4, 11 e 15**).

Por fim, como maneira racionalizar o efeito do DES e propor um mecanismo plausível, nosso grupo baseou-se nas propostas de Aggarwal¹⁸ e Plata e Singleton²², cujos autores estudaram o mecanismo desta reação em meio prótico e Robiette, Aggarwal e Harvey¹⁹ que comprovaram que a presença de doadores de ligação de hidrogênio ativa o meio reacional fornecendo um caminho de reação de mais baixa. Além disso, consideramos que a diminuição

do tempo de conversão de reagentes para produto pode estar associada ao efeito do solvente, função do pKa dos componentes do solvente eutético utilizado (pKa etilenoglicol: 14,2), atuando na estabilização do intermediário estabilizando as cargas (Esquema 25).

Esquema 25. Proposta mecanística para a obtenção do AMBH utilizando o DES[ChCl:EG].



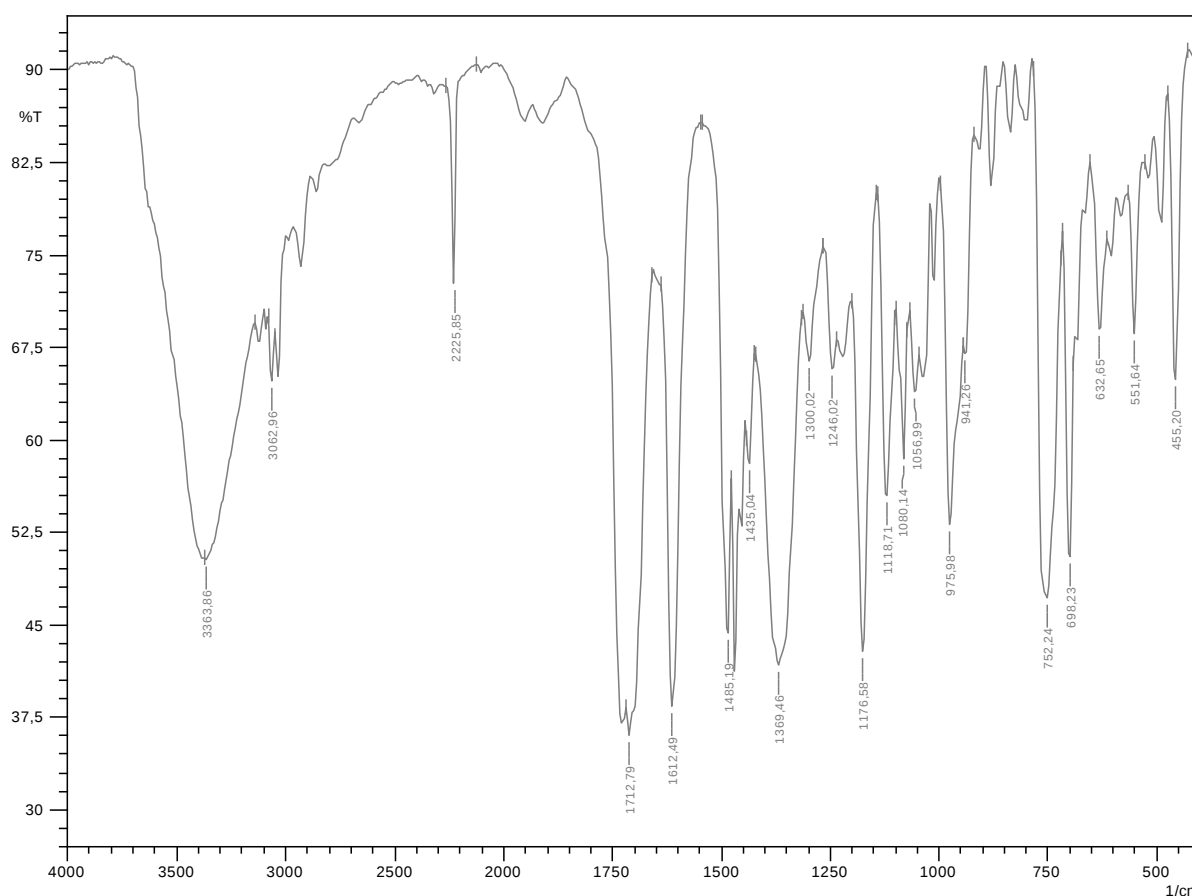
A primeira etapa deste processo consiste na adição do DABCO aoceptor de Michael para conduzir o enolato I, que então se adiciona ao derivado de isatina para formar o intermediário II. A ativação pode ocorrer nesta etapa pelo DES, potencializando a eletrofilicidade do cetocarbonil do derivado de isatina e do aceptor de Michael. A etapa III consiste da eliminação do DABCO que retorna para o meio e obtenção do aduto. Como visto no Esquema 25, as etapas de transferência de prótons e estabilização das cargas podem ocorrer via participação do DES. Ainda assim, estudos mecanísticos mais profundos ainda estão em andamento em nosso laboratório a fim de fornecer maiores esclarecimentos sobre o papel do DES na co-catálise da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Ainda, alguns destes adutos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (Infravermelho, RMN ^1H e RMN ^{13}C) e outros foram comparados por padrões existentes no laboratório através de CCD. As estruturas dos compostos **3e**, **1f**, **1g**, **2g**, **3h**, foram confirmadas de acordo com a literatura e a relação de estrutura e deslocamento químico também é discutida

(Tabela 4). Para os adutos inéditos (**1f**, **2f**, **3f**, **4f**, **2h** e **3g**) destacaremos alguns sinais característicos que confirmam a formação do aduto desejado (Tabela 4).

Tomando como modelo os espectros do aduto **2f**, podemos observar que na análise de infravermelho os estiramentos mais importantes estão em 3363 cm^{-1} o qual foi associado ao grupo hidroxí, 2225 cm^{-1} que corresponde ao grupo CN e 1712 cm^{-1} a carbonila amídica (Figura 9).

Figura 9. Espectro de infravermelho (KBr) do aduto 2-(1-benzil-5-cloro-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)acrilonitrila **3f**.



No espectro de RMN ^1H os sinais característicos que correspondem aos anéis aromáticos (**H-Ar**) estão entre 7.44 - 6.79 ppm. Em seguida é possível observar os importantes hidrogênios vinílicos (**H₈** e **H₉**) e os hidrogênios diastereotópicos do espaçador da porção benzila (**H₁₀** e **H₁₁**) (Figura 10). No espectro de RMN ^{13}C é evidente os sinais que correspondem a carbonila (**C=O**) em 174.6 ppm, 131.5 ppm (**=CH₂**) e 123.1 (**C=C**) aos cabonos vinílicos, 115.7 ppm a nitrila (**CN**) e em 44.3 ppm ao carbono espaçador da benzila (**CH₂**) (Figura 10).

Figura 10. Espectro de RMN ^1H 400MHz (CD_3OD) do aduto 2-(1-benzil-5-cloro-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)acrilonitrila **3f**.

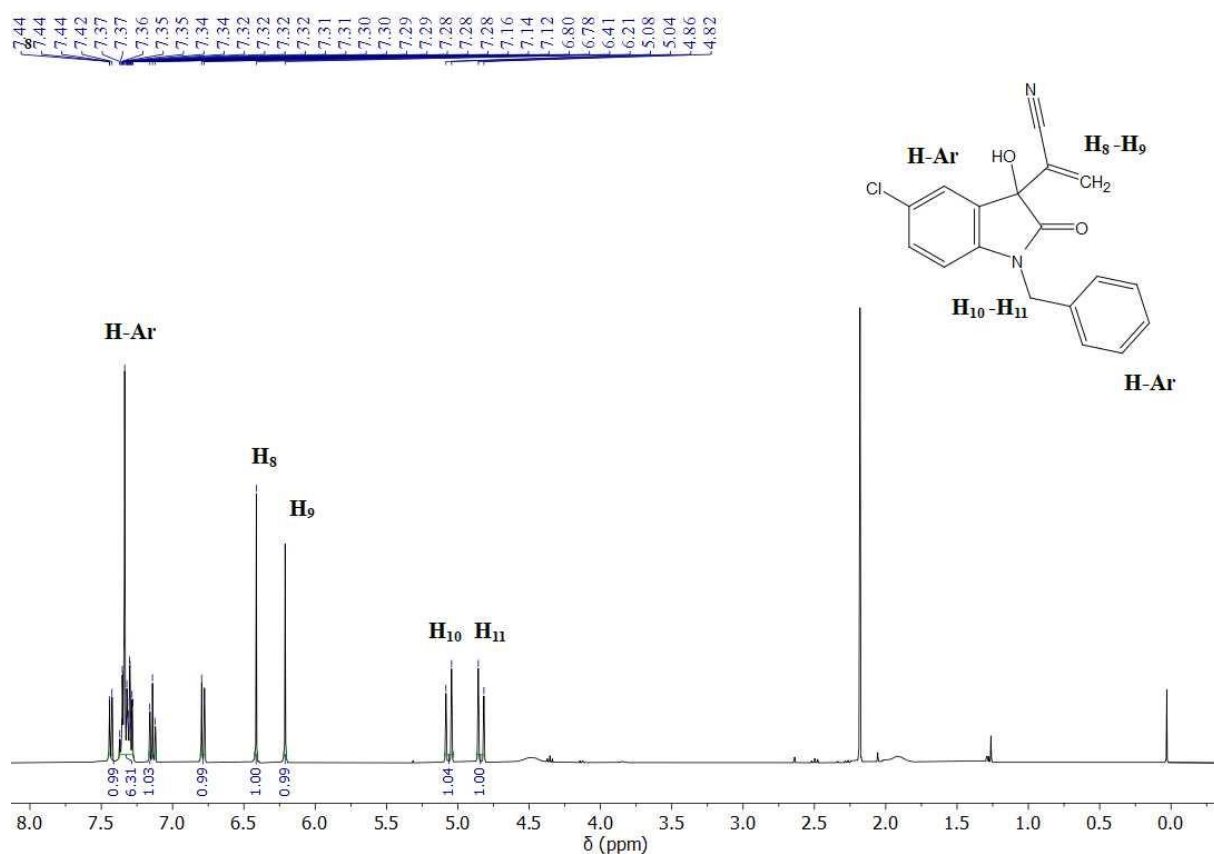
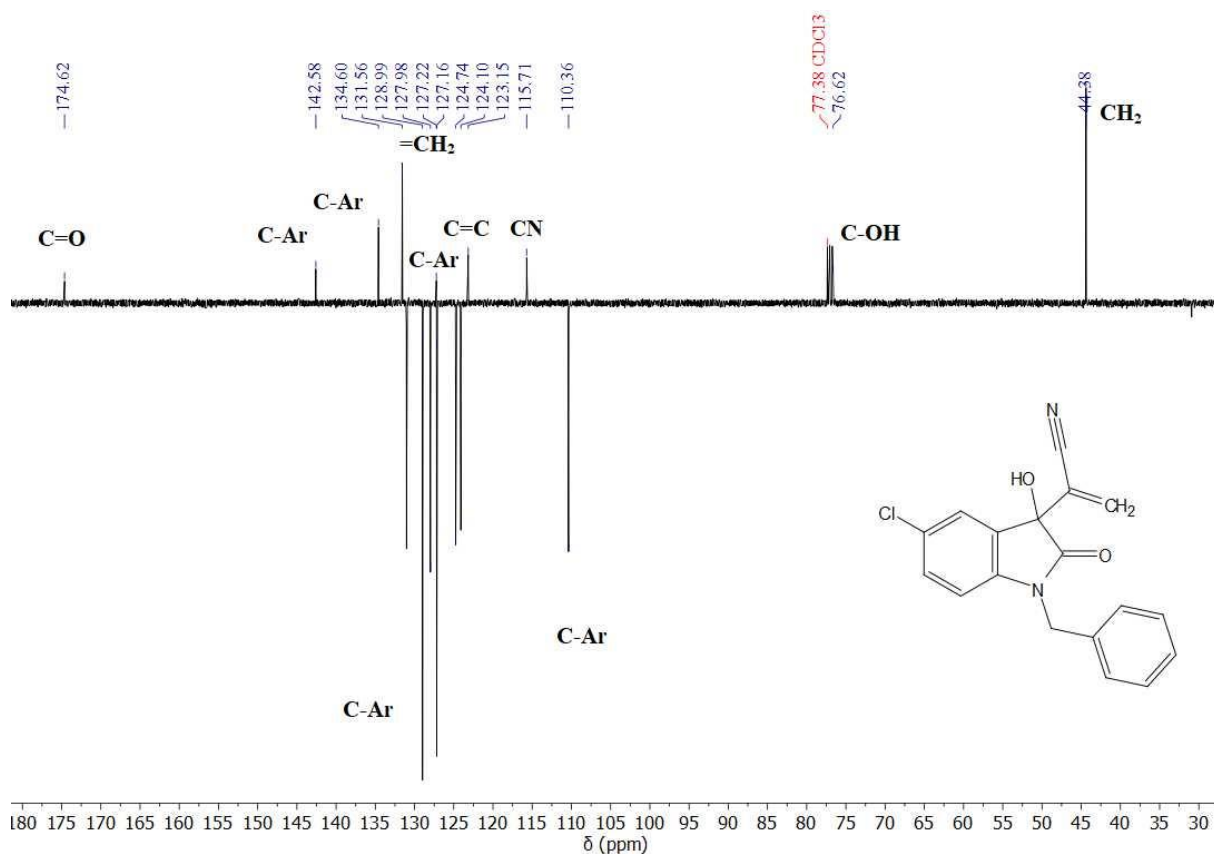


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C -APT (126MHz - CD_3OD) do aduto 2-(1-benzil-5-cloro-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)acrilonitrila **3f**.



As caracterizações espectroscópicas detalhadas dos compostos inéditos estão mais detalhadas no item 7.7. Os principais dados espectroscópicos estão sumarizados na **Tabela 4**.

De forma geral, nos espectros de infravermelho de todos os adutos, foi possível observar o estiramento abalado da ligação O-H entre 3317 - 3379 cm^{-1} , assim como bandas fortes atribuídas a carbonila de amida 1705 – 1724 cm^{-1} . E o importante estiramento CN o qual apresentou uma banda de intensidade média entre 2225 – 2229 cm^{-1} (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Principais dados espectroscópicos de alguns adutos sintetizados.

Adutos	IV (cm^{-1})	RMN ^1H (δ ppm)	RMN ^{13}C (δ ppm)
3e	3363 (OH), 2225 (CN), 1724 (C=O)	δ 7.44 (<i>dd</i> , $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H-Ar), 7.37 – 7.28 (<i>m</i> , 6H, H-Ar), 7.16 – 7.13 (<i>m</i> , 1H, , H-Ar), 6.79 (<i>d</i> , $J = 7.9$ Hz, 1H, H-Ar), 6.40 (<i>s</i> , 1H, H-C=C), 6.21 (<i>s</i> , 1H, H-C=C)	174.5 (C=O), 131.5 (=CH ₂), 123.2 (C=C), 115.7 (CN), 76.5 (C-OH), 44.3 (CH ₂).
1f	3309 (OH), 2222 (CN), 1705 (C=O)	7.45 – 7.40 (<i>m</i> , 2H, H-Ar), 7.18 (<i>t</i> , $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar), 6.93 (<i>d</i> , $J = 7.2$ Hz, 1H, H-Ar), 6.36 (<i>s</i> , 1H, H-C=C), 6.17 (<i>s</i> , 1H, H-C=C)	174.4 (C=O), (=CH ₂), 123.1 (C=C), 115.6 (CN), 76.5 (C-OH), 26.7 (CH ₃).
2f	3379 (OH), 2225 (CN), 1724 (C=O)	7.44 – 7.37 (<i>m</i> , 1H, H-Ar), 7.19 – 7.15 (<i>m</i> , 1H, H-Ar), 6.93 – 6.91 (<i>m</i> , 1H, H-Ar), 6.40 (<i>s</i> , 1H, H-C=C), 6.20 (<i>s</i> , 1H, H-C=C), 5.92 – 5.79 (<i>m</i> , 1H, H-C=C), 5.36 – 5.24 (<i>m</i> , 2H, H-C=C), 4.48 (<i>ddt</i> , $J = 16.4, 5.0, 1.7$ Hz, 1H, H-C=C), 4.27 (<i>ddt</i> , $J = 16.4, 5.3, 1.7$ Hz, 1H, H-C=C).	174.2 (C=O), 131.4 (=CH ₂), 131.0 (CH=CH ₂), 123.1 (C=C), 118.2 (=CH ₂), 115.6 (CN), 76.6 (C-OH), 42.8 (CH ₂).
3f	3363 (OH), 2225 (CN), 1712 (C=O)	7.43 (<i>d</i> , $J = 7.2$ Hz, 1H, H-Ar), 7.39 – 7.26 (<i>m</i> , 6H), 7.14 (<i>t</i> , $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar), 6.79 (<i>d</i> , $J = 7.3$ Hz, 1H, H-Ar), 6.41 (<i>s</i> , 1H, H-C=C), 6.21 (<i>s</i> , 1H, H-C=C)	174.6 (C=O), 131.5 (=CH ₂), 123.1 (C=C), 115.7 (CN), 110.3 (C-Ar), 76.6 (C-OH), 44.3 (CH ₂).
1g	3363 (OH), 2229 (CN), 1708 (C=O)	7.38 (<i>d</i> , $J = 2.1$ Hz, 1H, H-Ar), 7.29 (<i>d</i> , $J = 1.9$ Hz, 1H, H-Ar), 6.40 (<i>s</i> , 1H, H-C=C), 6.25 (<i>s</i> , 1H, H-C=C)	174.5 (C=O), 132.2 (=CH ₂), 122.2 (C=C), 115.0 (CN), 76.0 (C-OH), 30.3 (CH ₃).
2g	3363 (OH), 2225 (CN), 1716 (C=O)	7.37 – 7.31 (<i>dd</i> , 2H, H-Ar), 6.42 (<i>s</i> , 1H, H-C=C), 6.26 (<i>s</i> , 1H, H-C=C), 5.96 (<i>ddt</i> , $J = 17.3, 10.3, 4.9$ Hz, 1H, H-C=C)	174.4 (C=O), 133.0 (HC=CH ₂), 122.3 (C=C), 117.5 (=CH ₂), 115.2 (CN), 76.0 (C-OH), 44.3 (CH ₂).

3g	3317 (OH), 2225 (CN), 1720 (C=O)	7.39 – 7.23 (<i>m</i> , 7H, H - Ar), 6.40 (s, 1H, H-C=C), 6.24 (s, 1H, H-C=C)	174.9 (C=O), 132.4 (=CH ₂), 122.2 (C=C), 115.2 (CN), 75.9 (C-OH), 45.5 (CH ₂).
2h	-	6.43 (s, 1H, H-C=C), 6.23 (s, 1H, H-C=C), 5.84 (ddt, <i>J</i> = 17.1, 10.4, 5.2 Hz, 1H, H-C=C), 5.35 – 5.26 (<i>m</i> , 2H, CH ₂), 4.47 (ddt, <i>J</i> = 16.5, 5.1, 1.8 Hz, 1H, CH ₂), 4.26 (ddt, <i>J</i> = 16.5, 5.5, 1.7 Hz, 1H, CH ₂)	174.1 (C=O), 160.7 (d, <i>J</i> = 15Hz, C-F), 131.7 (=CH ₂), 130.1 (CH=CH ₂), 122.6 (C=C), 118.4 (=CH ₂), 115.3 (CN), 76.7 (C-OH), 43.0 (CH ₂)*
3h	3363 (OH), 2229 (CN), 1712 (C=O)	7.40 – 7.27 (<i>m</i> , 5H, H-Ar), 7.17 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 7.3, 2.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.00 (<i>td</i> , <i>J</i> = 8.8, 2.6 Hz, 1H, H-Ar), 6.71 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8.6, 3.9 Hz, 1H, H-Ar), 6.45 (s, 1H, H-C=C), 6.25 (s, 1H, H-C=C)	174.64 (C=O), 159.9 (d, <i>J</i> = 15Hz) (C-F), 158.9 (C-F), 132.0 (=CH ₂), 122.7 (C=C), 117.5 (d, <i>J</i> = 1.5Hz) (C-Ar), 115.5 (CN), 113.0 (d, <i>J</i> = 1.5Hz) (C-Ar), 111.4 (C-Ar), 76.8 (C-OH), 44.6 (CH ₂)*

*Acoplamento F-C.

Para os adutos monoclorados, **1f**, **2f** e **3f** no RMN ¹H os sinais vinílicos foram observados entre 6,17 e 6,41 ppm. A presença do grupo halogenado não pareceu interferir significativamente no deslocamento químico sinais, visto que os sinais do grupo vinila da molécula **3e**, por exemplo, aparecem em faixas semelhantes (6.40-6.20 ppm). Os deslocamentos no anel substituído apresentam-se em uma faixa de 7.14 - 7.45 ppm e para a molécula **3f** um importante sinal dos hidrogênios diastereotópicos na porção benzila entre 5.06 e 4.84 ppm. Ao mesmo que, para a molécula **3e** estes mesmos sinais são observados em 5.07 e 4.84 ppm. Os sinais no RMN ¹³C também foram característicos, com sinal referente a carbonila na faixa de 174.26 -176.6 ppm e sinal característico de nitrila a 115 ppm.

As moléculas dicloradas, **1g**, **2g** e **3g** também apresentaram comportamento semelhante. Ao analisar o espectro de RMN ¹H do aduto **3g** é observado o importante sinal do grupo vinílico 6.40-6.24 ppm. O sinal característico da ligação C-N no RMN de ¹³C foi evidenciado na faixa de 115.2 ppm e ligação C=O em 174.9 ppm.

Nos espectros de RMN de ¹³C do composto fluorado **3h**, por exemplo, é possível observar o acoplamento heteronuclear, a duas ligações (F-C-F) promovendo a formação de um dublete em 159.9 ppm (d, *J* = 15 Hz), assim como nos anteriores foram observados os sinais importantes referentes a carbonila em 174.9 ppm e a ligação C-N em 115.5 ppm. A configuração do padrão de substituição do benzeno foi evidenciada no RMN de ¹H com clareza ao observar o deslocamento em 7.40 – 7.27 ppm, 7.17 ppm, e 7.00 ppm que se apresentaram

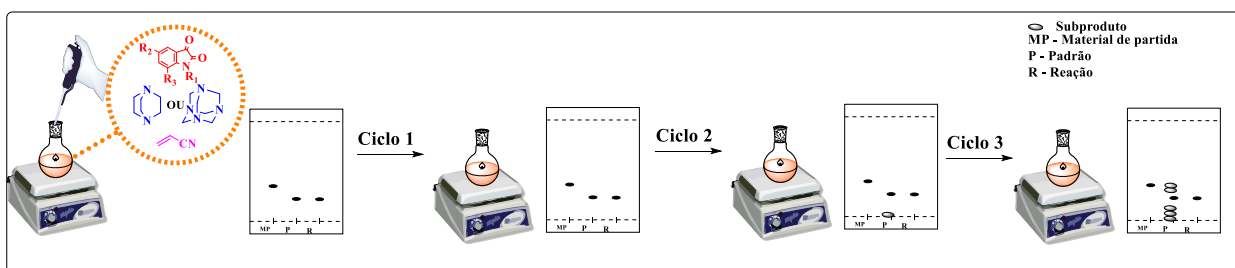
como multipletos, duplo dubleto e um duplo tripleto. Também foram observados sinais referentes aos hidrogênios vinílicos em 6.45 e 6.25 ppm. Na porção do substituinte benzila foi evidenciado um importante sinal referente a hidrogênios diastereotópicos em 5.06 e 4.82 ppm se apresentando como dubletos.

5.4 Reciclagem do Solvente Eutético Profundo

Baseando-se na metodologia de Zhao et al⁴⁶, o teste de reciclagem foi realizado utilizando a reação padrão com o derivado de isatina *N*-metilisatina (**2a**), acrilonitrila (0,75 mmol) e DABCO (0,075mmol). Ao término da reação é feita a separação da fase orgânica com o aduto e da fase aquosa com o solvente eutético, a fase aquosa é então seca em rotaevaporador e o DES é então reutilizado no próximo ciclo. Assim como nos outros testes as reações foram acompanhadas por CCD e purificadas através de coluna cromatográfica.

Em todos os ciclos foi necessário a reposição de DABCO no meio reacional. O ciclo 1 apresentou uma pequena diminuição no rendimento e um aumento no tempo reacional (75%, 90 min), para o segundo ciclo foi observado um comportamento semelhante (73%, 110 min), e através do acompanhamento por CCD foi observado uma mancha na base após a secagem da fase orgânica. Com o terceiro ciclo a recuperação do solvente foi observado a formação de subprodutos em grande quantidade e o alongamento do tempo reacional (59%, 170 min) (Esquema 26). Para esta metodologia, a recuperação do solvente não se mostrou promissora.

Esquema 26. Representação da reutilização do DES na RMBH.



5.5 Atividade Biológica

Os adutos (**1e-3e** e **1g-3g**) sintetizados neste trabalho foram enviados para avaliação de atividade antibactericida e fungicida no Laboratório de Pesquisa: Atividade Bactericida e Antifúngica de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Departamento de Ciências Farmacêuticas/Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal da Paraíba.

O estudo preliminar da atividade antimicrobiana in vitro dos AMBH foram avaliados pelo método de microdiluição com 4 cepas de bactérias (*S. aureus* ATCC-13150, *S. epidermidis* ATCC-12228, *P. Aeruginosa* ATCC 25853 e *E. coli* ATCC- 18739) e 8 cepas de fungos (*Candida albicans* ATCC-76485, *C. albicans* LM-70, *C. tropicalis* ATCC-13803, *C. tropicalis*

LM-77, *Aspergillus flavus* LM-26, *Aspergillus flavus* LM-55, *A. niger* LM-23, *Penicillium citrinum* ATCC-40011). Dos seis adutos testados, apenas **1e** apresentou atividade antifúngica e bactericida em todas as cepas testadas (**Tabela 5**). Por outro lado, as espécies de bactérias e fungos foram resistentes aos demais adutos.

Tabela 5 Resultados da avaliação de MIC/MBC/MFC (1024 a 2 µg/mL) (MIC) de **1e** em espécies de bactérias e fungos – Técnica de microdiluição.

Microrganismos/MIC (µg/mL)												
Concentração (µg/ mL)	<i>S. aureus</i> ATCC-13150	<i>S. epidermidis</i> ATCC-12228	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-25853	<i>E. coli</i> ATCC-18739	<i>C. albicans</i> ATCC-76485	<i>C. albicans</i> LM-70	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>C. tropicalis</i> LM-77	<i>A. flavus</i> LM-26	<i>A. flavus</i> LM-55	<i>A. niger</i> LM-23	<i>P. citrinum</i> ATCC-40011
1024	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
512	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
256	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
16	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
8	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Meio de cultura	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Microrganismos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gentamicina	128	128	256	256	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fluconazol	NA	NA	NA	NA	128	256	256	256	256	256	256	256

O aduto **1e**, na concentração de 32 µg/mL, inibiu o crescimento de 10 (84%) das espécies de bactérias e fungos utilizados nos ensaios biológicos, cuja CIM foi estabelecida em 32 µg/mL. Consequentemente, o MBC e MFC de **1e** foi estabelecido em 64 µg/mL, mostrando natureza bactericida e fungicida. A CIM do controle da gentamicina ocorreu na concentração de 128 µg/mL/bactéria Gram-positiva e 256 µg/mL/bactéria Gram-negativa e respectiva CBM de 256 µg/mL e 512 µg/mL, sendo considerada de natureza bactericida. A CIM do controle de fluconazol foi estabelecida em 256 µg/mL para leveduras e fungos filamentosos e CFM de 1024 µg/mL, portanto, considerada fungistática.

6 CONCLUSÃO

Apresentamos aqui pela primeira vez a síntese conveniente de um conjunto de 13 adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH), sendo 6 destes inéditos, utilizando um solvente eutético baseado em cloreto de colina/etilenoglicol em derivados de acrilonitrila a partir da isatina.

Concluimos que o uso do solvente eutético, em especial o solvente [ChCl:EG], proporcionou um meio mais eficiente quando comparados a resultados encontrados na literatura que utilizam o método convencional para a RMBH. O tempo para a formação do aduto e o rendimento mesmo quando houve a necessidade de purificação, são excelentes. Diferente dos solventes próticos comuns além do DES oferecer um ambiente prótico seu caráter iônico é capaz de estabilizar os intermediários formados, permitindo que atue como um co-catalisador além de solvente. Além disso, a escolha da acrilonitrila como acceptor de Michael foi essencial para uma síntese mais veloz.

Todos os intermediários derivados de isatina foram obtidos com rendimentos similares aos descritos na literatura (40-97%) e a síntese do DES foi de fácil preparação com uma economia de átomos 100%.

O estudo da atividade bactericida e fungicida mostrou que entre todos os compostos, apenas o aduto **1e** foi capaz de inibir o crescimento das cepas com CIM de 32 µg/mL, indicando forte atividade inibitória.

Dessa maneira, o presente trabalho apresentou uma metodologia alternativa eficiente para a obtenção de adutos de MBH através do uso DES e o uso de DABCO em quantidades catalíticas (15%). Contudo, estudos mecanísticos mais aprofundados devem ser realizados para entendermos o real papel do solvente eutético na RMBH.

7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Materiais e métodos

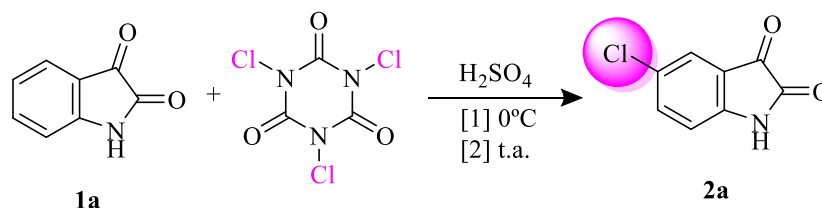
Todos os solventes e reagentes foram obtidos comercialmente e utilizados sem purificação prévia. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD). A detecção foi realizada por lâmpada de ultravioleta de 254nm. As colunas cromatográficas foram realizadas usando sílica gel 300-400 mesh. As fases orgânicas foram secadas sobre MgSO_4 ou Na_2SO_4 antes da evaporação em evaporador rotatório. As reações executadas sob irradiação em micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas CEM modelo Discover-System benchmate com temperatura monitorada por sensor de infravermelho. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H e ^{13}C) foram obtidos usando um espectrômetro Brucker AdvancedTM (500 MHz e 400MHz para ^1H) e Varian Mercury Spectra AC 20 (126 MHz para ^{13}C). Os deslocamentos químicos foram relatados em relação ao padrão interno tetrametilsilano (TMS), usando CDCl_3 e DMSO-d_6 como solvente. Os desdobramentos químicos referentes a cada acoplamento dos hidrogênios foram expressos como singlete (s), singlete largo (sl), dubleto (d), triplete (t), duplo dubleto (dd), duplo dubleto duplo (ddd) dubleto de triplete (dt) e multiplete (m). Os espectros de infravermelho foram registrados no espectrofotômetro FTIR modelo IRPrestige-21 do fabricante Shimadzu usando pastilhas de KBr.

7.2 Síntese dos Solventes Eutéticos

A preparação do solvente eutético profundo (DES) seguiu a metodologia convencional adaptada de Abbott *et al.* (2003), misturando o sal de amônio quaternário (cloreto de colina) e o doador de ligação de hidrogênio (etilenoglicol) em proporção molar (1:2). A mistura de compostos foi agitada a 80 °C por 2 h até formar um líquido incolor e visivelmente viscoso. O DES foi então armazenado em um dessecador para impedir a absorção de umidade.

7.3 Procedimento para a síntese dos derivados de isatina.

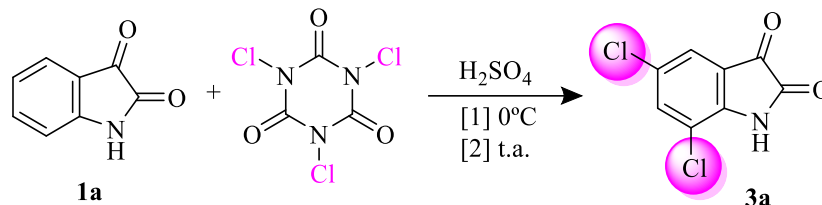
7.3.1 Procedimento para síntese do derivado 5-cloroindolina-2,3-diona (**2a**).⁴³



A uma mistura de isatina (2,94g, 20mmol) e TICA (2,09 g, 9,0mmol) em banho de gelo, adicionou-se 12mL de H_2SO_4 gota a gota durante um período de 5min com agitação magnética.

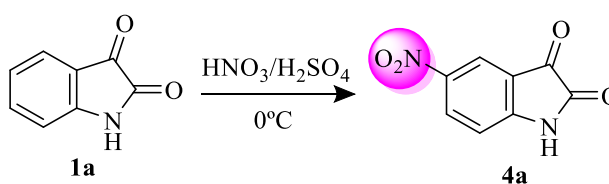
A mistura foi mantida a 0°C em banho de gelo sob agitação magnética e acompanhada via CCD. Após 15min de reação a mistura foi vertida sob gelo picado. Os cristais foram coletados e lavados com água fria, obtendo-se um produto alaranjado com rendimento de 93%.

7.3.2 Procedimento de síntese da 5,7-dicloroindolina-2,3-diona (**3a**).⁴³



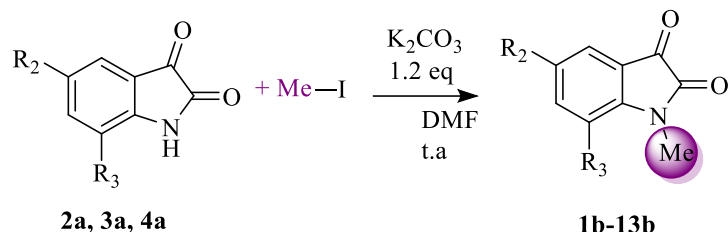
Em um erlenmeyer de 250 mL adicionou-se 2,32 g (10 mmols) de TICA em 6 mL de H_2SO_4 , em banho de gelo a 0°C. Em seguida adicionou-se 1,47 g (10 mmols) de isatina e após a adição a mistura foi submetida a agitação magnética em temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Após 30 minutos de reação a mistura foi vertida sob gelo picado e o precipitado foi filtrado a pressão reduzida em funil de Büchner e lavado com água gelada, obtendo um produto amarelado com rendimento de 89%.

7.3.3 Procedimento geral de síntese do derivado 5-nitroindolina-2,3-diona (**4a**).⁴³



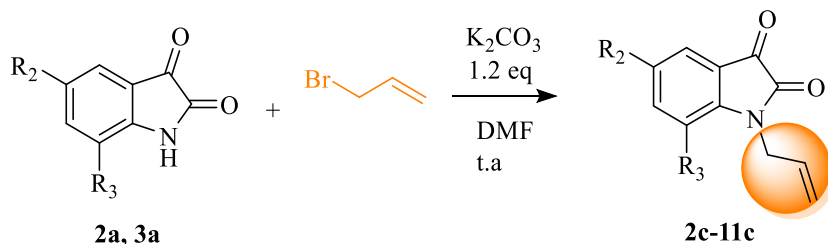
A um erlenmeyer adicionou-se 19 mmol de NaNO_3 em 10 mL de H_2SO_4 sendo esta mistura deixada a 0 °C. Em outro erlenmeyer adicionou-se 20 mmol de isatina (**1**) e 20 mL de H_2SO_4 concentrado. O sistema foi mantido a banho de gelo, a 0°C, até a solubilização da isatina (**1a**). Em seguida adicionou-se o conteúdo da mistura nitrante no erlenmeyer contendo **1a**, e a mistura permaneceu no banho de gelo a 0°C por 2 h. Após isso a mistura foi vertida em gelo picado num outro erlenmeyer, e o precipitado formado foi filtrado. Esta reação foi encerrada após 2 h, fato este confirmado por análise via CCD. Após filtração, foi obtido um sólido amarelo com 72% de rendimento.

7.3.4 Procedimento geral de síntese dos derivados *N*-metilados de isatina (**1b-13b**).³⁹



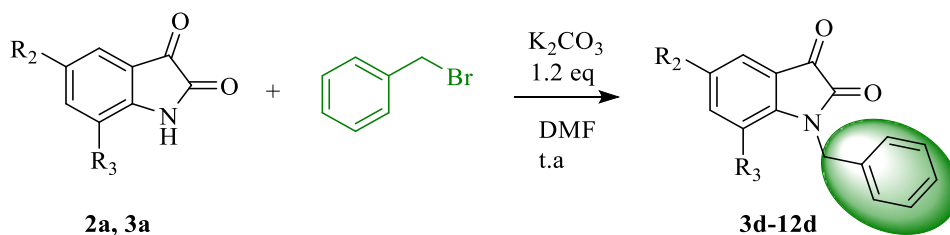
Em um balão de 50 mL, foram dissolvidos em 5 mL de DMF, previamente seco, cerca de 5 mmol da isatina (**1a**) ou seus derivados e 6 mmol de K_2CO_3 (6 mmol), mantendo-se a mistura sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Em seguida, foi acrescentado 6 mmol de iodeto de metila e a reação acompanhada via CCD. Após 2 horas de reação, o produto foi isolado por extração líquido-líquido, usando acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi tratada com Na_2SO_4 anidro e filtrada. Após o isolamento, foram obtidos os sólidos avermelhados **1b-13b**.

7.3.5 Procedimento geral de síntese dos derivados *N*-alilados de isatina (**2c-11c**).³



Em um balão de 50 mL foram adicionados 5 mmol da isatina (**1a**) ou seus derivados, K_2CO_3 e 5 mL de DMF previamente seco, mantendo-se a mistura sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado o brometo de alila (6mmol) e a reação acompanhada via CCD. Após 2 horas de reação, o produto foi isolado extração líquido-líquido usando acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi tratada com Na_2SO_4 anidro e filtrada. Após o isolamento, foram obtidos sólidos avermelhados **2c-11c**.

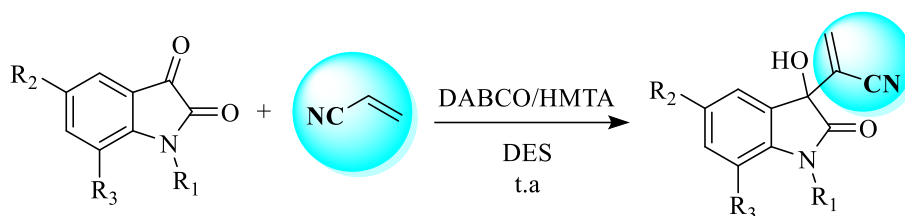
7.3.6 Procedimento geral de síntese dos derivados *N*-benzilados de isatina (**3d-12d**).⁵



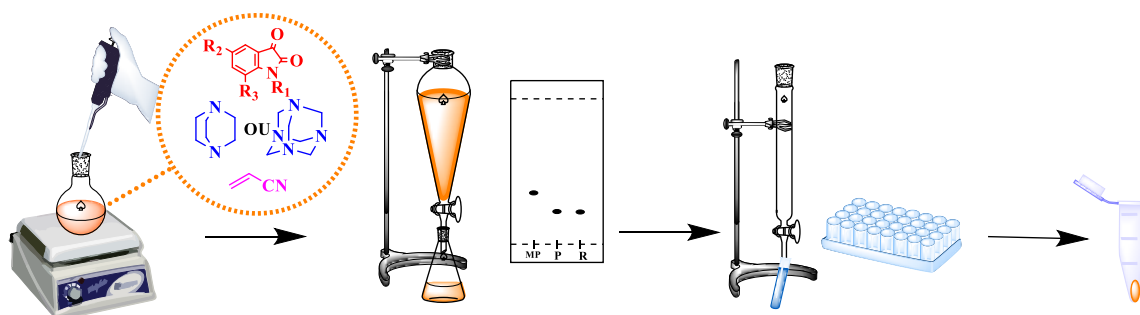
Em um balão de 50 mL foram adicionados 5 mmol da isatina (**1a**) ou seus derivados, K_2CO_3 (6 mmol) e 5 mL de DMF previamente seco, mantendo a mistura sob agitação magnética e temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado cloreto de benzila (6 mmol) e a reação

acompanhada via CCD. Após 2 horas de reação foi realizada extração líquido-líquido usando acetato de etila e água destilada, para o devido isolamento do produto. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro e filtrada. Após o isolamento, foi obtido sólidos avermelhados **3d-12d**.

7.4 Síntese dos Adutos de MBH



Em um balão de 50 mL foram adicionados 1,0g de DES (ChCl:EG) e 0,5mmol de isatina ou seus derivados. Para uma melhor homogeneização do sistema, foi utilizado um soprador térmico por cerca de 2 min, com a mistura sob agitação magnética constante. Em seguida foi adicionado acrilonitrila (1,5 mmol). Após 5 min o DABCO ou HMTA foi adicionado. A reação foi acompanhada por CCD até que todo o substrato fosse consumido. O produto foi isolado extração líquido-líquido usando acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro e filtrada. Após o isolamento, foi obtido líquidos viscosos avermelhados.

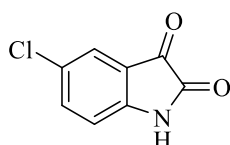


7.5 Recuperação do DES

A recuperação do DES foi realizada, seguindo a literatura dada por Zhao et al (2016), após a secagem da fase aquosa e reutilização na mistura reacional adicionando 0,1mL de acrilonitrila e 0,5mmol do derivado *N*-metilisatina. O ciclo foi realizado três vezes.

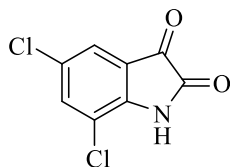
7.6 Dados espectroscópicos dos derivados de isatina sintetizados neste trabalho.

7.6.1 5-cloroindolina-2,3-diona (**2a**).⁴³



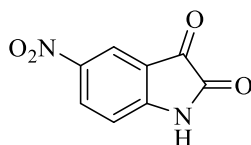
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.1 (s, 1H, NH), 7.46 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-Ar), 7.39 (s, 1H, H-Ar), 6.86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H7).

7.6.2 5,7-cloroindolina-2,3-diona (**3a**).⁴³



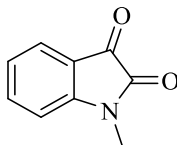
RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): δ 11.6 (s, 1H, NH), 7.84 (d, 1H, H-Ar), 7.56 (d, 1H, H-Ar).

7.6.3 5-nitroindolina-2,3-diona (**4a**).⁴³



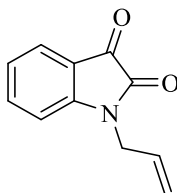
RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): δ 11.7 (s, 1H, NH), 8.45 (m, 1H, H-Ar), 8.21 (d, 1H, H-Ar), 7.09 (d, 1H, H-Ar).

7.6.4 1-metilindolina-2,3-diona (**1b**).³⁹



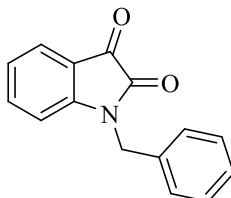
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 – 7.55 (m, 2H, H-Ar), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-Ar), 6.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-Ar), 3.25 (s, 3H, CH_3).

7.6.5 1-alilindolina-2,3-diona (**2c**).³



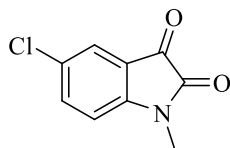
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 – 7.56 (m, 2H, H-Ar), 7.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-Ar), 6.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-Ar), 5.89 – 5.82 (m, 1H, H- $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.36 – 5.28 (m, 2H, CH_2), 4.37 (dt, $J = 5.5, 1.7$ Hz, 1H, CH_2).

7.6.6 1-benzilindolina-2,3-diona (**3d**).⁵



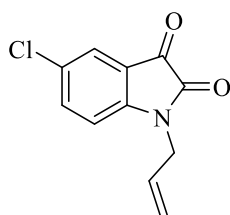
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.31 – 7.16 (m, 5H), 7.01 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H).

7.6.7 5-cloro-1-metilindolina-2,3-diona (**4b**)⁴⁷



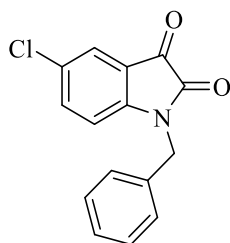
RMN ^1H (200 MHz, DMSO-d_6): 7.52 (1H; d; $J = 8,0$ Hz, H-Ar), 7.43 (1H; s, H-Ar), 6,89 (1H; d; $J = 8,0$ Hz, H-Ar), 3.16 (3H; s, CH_3).

7.6.8 1-alil-5-cloroindolina-2,3-diona (**5c**)⁴⁸



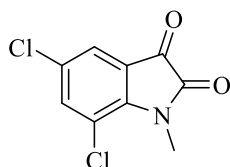
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.27 (m, 2H), 6.89 (dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1H), 5.84 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.4$ Hz, 1H), 5.37 – 5.29 (m, 2H), 4.38 (dt, $J = 5.4, 1.7$ Hz, 2H).

7.6.9 1-benzil-5-cloroindolina-2,3-diona (**6d**)⁵



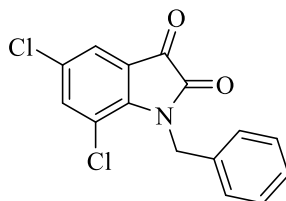
RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.23 (m, 3H), 7.12 (td, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 4.92 (s, 2H).

7.6.10 5,7-dicloro-1-metilindolina-2,3-diona (**7b**)³



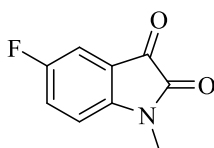
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H).

7.6.11 1-benzil-5,7-dicloroindolina-2,3-diona (**9d**)



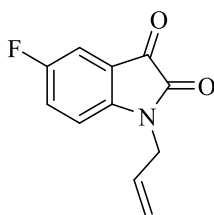
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-Ar), 7.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-Ar), 7.38 – 7.25 (m, 5H, H-Ar), 5.36 (s, 2H, CH_2).

7.6.12 5-fluoro-1-metilindolina-2,3-diona (**10b**)⁵



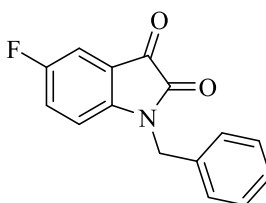
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.26 (m, 2H), 6.89 (dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H).

7.6.13 1-alil-5-fluoroindolina-2,3-diona (**11c**)⁴⁸



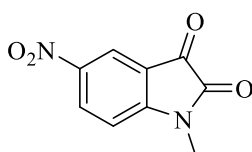
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.27 (m, 2H), 6.89 (ddd, $J = 8.4, 3.6, 0.7$ Hz, 1H), 5.85 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 5.4$ Hz, 1H), 5.37 – 5.29 (m, 2H), 4.38 (dt, $J = 5.4, 1.7$ Hz, 2H).

7.6.14 1-benzil-5-fluoroindolina-2,3-diona (**12d**)⁵



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.32 (m, 6H, H-Ar), 7.26 – 7.16 (m, 1H, H-Ar), 6.75 (dd, $J = 8.7, 3.6$ Hz, 1H, H-Ar), 4.95 (s, 2H, CH_2).

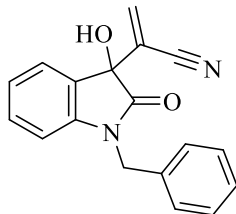
7.6.15 1-metil-5-nitroindolina-2,3-diona (**13b**)^{3,43}



RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): δ 8.53 (dd, 1H, H-Ar), 8.20 (s, 1H, H-Ar), 7.34 (d, 1H, H-Ar), 3.21 (s, 3H, CH_3).

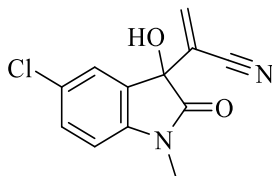
7.7 Dados espectroscópicos dos AMBH sintetizados neste trabalho.

7.7.1 Aduto **3e**⁵



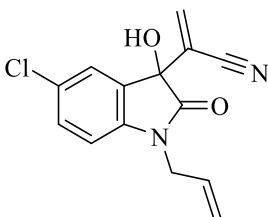
IR: (KBr): 3363 (OH), 2225 (CN), 1724 (C=O), 1612 (C=O), 1469-1485 (C=C, Ar) cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H-Ar), 7.37 – 7.28 (m, 6H, H-Ar), 7.16 – 7.13 (m, 1H, H-Ar), 6.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-Ar), 6.40 (s, 1H, H-C=C), 6.21 (s, 1H, H-C=C), 5.07 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH_2), 4.84 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH_2). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 174.5 (C-O), 142.6 (C-Ar), 134.6 (C-Ar), 131.5 ($=\text{CH}_2$), 131.0 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.18 9 (C-Ar), 124.7 (C-Ar), 124.0 (C-Ar), 123.2 (C=C), 115.7 (CN), 110.3 (C-Ar), 76.5 (C-OH), 44.3 (CH_2).

7.7.2 Aduto **1f**



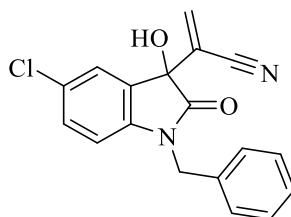
IR (KBr): 3309 (OH), 2222 (CN), 1705 (C=O), 1612 (C=O), 1492 -1469 (C=C, Ar) cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.40 (m, 2H, H-Ar), 7.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar), 6.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-Ar), 6.36 (s, 1H, H-C=C), 6.17 (s, 1H, H-C=C), 3.36 (s, 1H, OH), 3.25 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 174.4 (C=O), 143.3 (C-Ar), 131.4 ($=\text{CH}_2$), 127.2 (C-Ar), 124.64 (C-Ar), 124.06 (C-Ar), 123.17 (C=C), 115.62 (CN), 109.2 (C-Ar), 76.57 (C-OH), 26.72 (CH_3).

7.7.3 Aduto **2f**



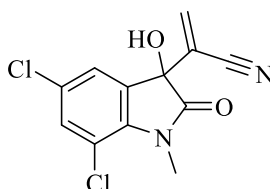
IV (KBr): 3379 (OH), 2225 (CN), 1724 (C=O), 1647 (C=C, alil), 759 (Cl-C) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.37 (m, 1H, H-Ar), 7.19 – 7.15 (m, 1H, H-Ar), 6.93 – 6.91 (m, 1H, H-Ar), 6.40 (s, 1H, H-C=C), 6.20 (s, 1H, H-C=C), 5.92 – 5.79 (m, 1H) (H-C=C), 5.36 – 5.24 (m, 2H, H-C-C), 4.48 (ddt, $J = 16.4, 5.0, 1.7$ Hz, 1H, H-C=C), 4.27 (ddt, $J = 16.4, 5.3, 1.7$ Hz, 1H, H-C=C). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 174.21 (C-O), 142.59 (C-Ar), 131.43 ($=\text{CH}_2$), 131.00 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.15 (C-Ar), 124.02 (C-Ar), 123.13 (C=C), 118.25 ($=\text{CH}_2$), 115.62 (CN), 110.23 (C-Ar), 76.60 (C-OH), 42.85 (CH_2).

7.7.4 Aduto 3f



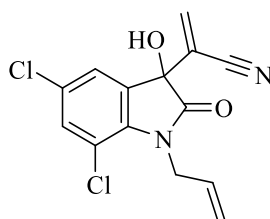
IV: (KBr): 3363 (OH), 2225 (CN), 1712 (C=O), 752 (Cl-Cl) cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-Ar), 7.39 – 7.26 (m, 6H), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar), 6.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-Ar), 6.41 (s, 1H, H-C=C), 6.21 (s, 1H, H-C=C), 5.06 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH_2), 4.84 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH_2). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 174.6 (C-O), 142.5 (C-Ar), 134.6 (C-Ar), 131.5 ($=\text{CH}_2$), 128.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 124.7 (C-Ar), 124.1 (C-Ar), 123.1 (C=C), 115.7 (CN), 110.3 (C-Ar), 76.6 (C-OH), 44.3 (CH_2).

7.7.5 Aduto 1g³



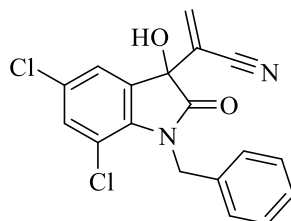
IV (KBr): 3363 (OH), 2229 (CN), 1708 (C=O), 744 (Cl-C) cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-Ar), 7.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-Ar), 6.40 (s, 1H, H-C=C), 6.25 (s, 1H, H-C=C), 3.61 (s, 4H, CH_3). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 174.5 (C=O), 137.9 (C-Ar), 132.8 (C-Ar), 132.2 ($=\text{CH}_2$), 131.0 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 123.8 (C-Ar), 122.2 (C=C), 117.1 (C-Ar), 115.0 (CN), 76.0 (C-OH), 30.3 (CH_3).

7.7.6 Aduto 2g³



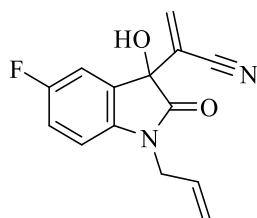
IV: 3363 (OH), 2225 (CN), 1716 (C=O), 1642 (C=C, alil), 717 (Cl-C) cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.31 (dd, 2H, H-Ar), 6.42 (s, 1H, H-C=C), 6.26 (s, 1H, H-C=C), 5.96 (ddt, J = 17.3, 10.3, 4.9 Hz, 1H, H-C=C), 5.30 – 5.17 (m, 2H, CH_2), 4.73 (dd, J = 5.9, 3.8 Hz, 2H, H-C=C). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 174.4 (C=O), 137.5 (C-Ar), 133.07 (HC=CH₂), 132.3 (C-Ar), 131.6 (C-Ar), 131.20 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 124.1 (C-Ar), 122.35 (C=C), 119.2 (C-Ar), 117.50 (=CH₂), 115.2 (CN), 76.0 (C-OH), 44.35 (CH_2).

7.7.7 Aduto 3g



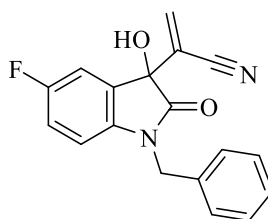
IV: (KBr): 3317 (OH), 2225 (CN), 1720 (C=O), 1454 (C=C, Ar), 732 (Cl-C) cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.23 (m, 6H, H - Ar), 6.40 (s, 1H, H-C=C), 6.24 (s, 1H, H-C=C), 5.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H, CH_2). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 174.9 (C=O), 137.4 (C-Ar), 135.97 (C-Ar), 132.95 (C-Ar), 132.42 (=CH₂), 129.9 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 127.64 (C-Ar), 126.2 (C-Ar), 124.0 (C-Ar), 122.20 (C=C), 115.2 (CN), 75.9 (C-OH), 45.5 (CH_2).

7.7.8 Aduto 2h



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.17 – 7.06 (m, 2H, H-Ar), 6.87 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H, H-Ar), 6.43 (s, 1H, H-C=C), 6.23 (s, 1H, H-C=C), 5.84 (ddt, J = 17.1, 10.4, 5.2 Hz, 1H, H-C=C), 5.35 – 5.26 (m, 2H, CH_2), 4.47 (ddt, J = 16.5, 5.1, 1.8 Hz, 1H, CH_2), 4.26 (ddt, J = 16.5, 5.5, 1.7 Hz, 1H, CH_2). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 174.1 (C=O), 160.7 (d, J = 15 Hz, C-F), 158.8 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 131.7 (=CH₂), 130.1 (CH=CH₂), 128.7 (C-Ar), 122.6 (C=C), 118.4 (=CH₂), 115.3 (CN), 111.1 (C-Ar), 76.7 (C-OH), 43.01 (CH_2).

7.7.9 Aduto 3h



IV: (KBr): 3363 (OH), 2229 (CN), 1712 (C=O), 1454 -1489 (C=C, Ar) cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 7.17 (dd, $J = 7.3, 2.6$ Hz, 1H, H-Ar), 7.00 (td, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, H-Ar), 6.71 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H, H-Ar), 6.45 (s, 1H, H-C=C), 6.25 (s, 1H, C=C), 5.06 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH_2), 4.82 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH_2). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 174.64 (C=O), 159.9 (d, $J = 15\text{Hz}$) (C-F), 158.9 (C-F), 138.5 (C-Ar), 134.3 (C-Ar), 132.0 ($=\text{CH}_2$), 129.1 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 122.7 (C=C), 117.5 (d, $J = 1.5\text{Hz}$) (C-Ar), 115.5 (CN), 113.0 (d, $J = 1.5\text{Hz}$) (C-Ar), 111.4 (C-Ar), 76.8 (C-OH), 44.6 (CH_2).

8 REFERÊNCIAS

- ¹ Santos, M. S.; Coelho, F.; Lima-Junior, C. G.; Vasconcellos, M. L. A. A. The Morita-Baylis-Hillman Reaction: Advances and Contributions from Brazilian Chemistry. *Curr. Org. Synth.* **2015**, 12, 830. <http://dx.doi.org/10.2174/157017941206150828114416>.
- ² Lima-Junior, C. G.; Vasconcellos, M. L. A. A. Morita-Baylis-Hillman adducts: Biological activities and potentialities to the discovery of new cheaper drugs. *Bioorg Med Chem* **2012**, 20, 3954. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.04.061>
- ³ Brito, V. B. M.; Santos, G. F.; Silva, T. D. S.; Souza, J. L. C.; Militão, G. C. G.; Martins, F. T.; Silva, F. P. L.; Oliveira, B. G.; Araújo, E. C. C.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Lima-Júnior, C. G.; Alencar-Filho, E. B. Synthesis, anti-proliferative activity, theoretical and ¹H NMR experimental studies of Morita-Baylis-Hillman adducts from isatin derivatives. *Mol Divers* **2020**, 24, 265. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09950-7>
- ⁴ Camilo, N. S.; Santos, H.; Zeoly, L. A.; Fernandes, F. S.; Rodrigues, M. T.; Silva, T. S.; Lima, S. R.; Serafim, J. C.; de Oliveira, A. S. B.; Carpanez, A. G.; Amarante, G. W.; Coelho, F. An Improved Protocol for the Morita-Baylis-Hillman Reaction Allows Unprecedented Broad Synthetic Scope. *European J Org Chem* **2022**, 2022, <https://doi.org/10.1002/ejoc.202101448>.
- ⁵ Kumar, K.; Rawal, R. K. CuI/DBU-Mediated MBH Reaction of Isatins: A Convenient Synthesis of 3-Substituted-3-hydroxy-2-oxindole. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 3048. <https://doi.org/10.1002/slct.201903703>.
- ⁶ Junior, C. G. L.; de Assis, P. A. C.; Silva, F. P. L.; Sousa, S. C. O.; de Andrade, N. G.; Barbosa, T. P.; Nerís, P. L. N.; Segundo, L. V. G.; Anjos, Í. C.; Carvalho, G. A. U.; Rocha, G. B.; Oliveira, M. R.; Vasconcellos, M. L. A. A. Efficient synthesis of 16 aromatic Morita-Baylis-Hillman adducts: Biological evaluation on *Leishmania amazonensis* and *Leishmania chagasi*. *Bioorg Chem* **2010**, 38, 279. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2010.08.002>.
- ⁷ Bhargu, B.; Pathak, D.; Siddiqui, N.; Alam, S.; Ahsan, W. Search for Biological Active Isatins: A Short Review. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* **2010**, 2, 229-235
- ⁸ Parvaneh Pakravan; Soheila kashanian; Khodaei; Harding, F. Biochemical and pharmacological characterization of isatin and its derivatives: from structure to activity. *Pharmacol Rep* **2013**, 65, 313. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71007-7](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71007-7)

- ⁹ Nath Pandeya, S.; Smitha, S.; Jyoti, M.; Sridhar, S. K. Biological activities of isatin and its derivatives. *Acta Pharm.* **2005**, *55*, 27-46.
- ¹⁰ Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. Ultrasound in Baylis-Hillman reactions with aliphatic and aromatic aldehydes: scope and limitations. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437-7447.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00822-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00822-0)
- ¹¹ Zhao, S.; Zhi, H.; Zhang, M.; Yan, Q.; Fan, J.; Guo, J. Morita-Baylis-Hillman reaction in eutectic solvent under aqueous medium. *RSC Adv* **2016**, *6*, 62778.
<https://doi.org/10.1039/c6ra04710f>.
- ¹² Khandelwal, S.; Tailor, Y. K.; Kumar, M. Deep eutectic solvents (DESS) as eco-friendly and sustainable solvent/catalyst systems in organic transformations. *J Mol Liq* **2016**, *215*, 345.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.12.015>.
- ¹³ Longo, L. S.; Craveiro, M. v. Deep eutectic solvents as unconventional media for multicomponent reactions. *J Braz Chem Soc* **2018**, *29*, 1999. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180147>.
- ¹⁴ Qin, H.; Hu, X.; Wang, J.; Cheng, H.; Chen, L.; Qi, Z. Overview of acidic deep eutectic solvents on synthesis, properties and applications. *Green Energy and Environment* **2020**, *5*, 8.
<https://doi.org/10.1016/j.gee.2019.03.002>.
- ¹⁵ Hill, J. S.; Isaacs, N. S. Mechanism of α -substitution reactions of acrylic derivatives. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285–288. <https://doi.org/10.1002/poc.610030503>
- ¹⁶ Bode, M. L.; Kaye, P. T. A kinetic and mechanistic study of the Baylis-Hillman reaction. *Tetrahedron Lett* **1991**, *32*, 5611. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(91\)80098-Q](https://doi.org/10.1016/0040-4039(91)80098-Q).
- ¹⁷ Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. A new interpretation of the Baylis-Hillman mechanism. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 3980.
<https://doi.org/10.1021/jo050202j>.
- ¹⁸ Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. Reevaluation of the Mechanism of the Baylis-Hillman Reaction: Implications for Asymmetric Catalysis. *Angewandte Chemie* **2005**, *117*, 1734. <https://doi.org/10.1002/ange.200462462>.
- ¹⁹ Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction: A computational investigation. *J Am Chem Soc* **2007**, *129*, 15513.
<https://doi.org/10.1021/ja0717865>.

- ²⁰ Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. Dualistic nature of the mechanism of the morita-baylis-hillman reaction probed by electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 3031. <https://doi.org/10.1021/jo802578t>.
- ²¹ Cantillo, D.; Kappe, C. O. A unified mechanistic view on the Morita-Baylis-Hillman reaction: Computational and experimental investigations. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 8615. <https://doi.org/10.1021/jo102094h>.
- ²² Plata, R. E.; Singleton, D. A. A case study of the mechanism of alcohol-mediated morita baylis-hillman reactions. the importance of experimental observations. *J Am Chem Soc* **2015**, *137*, 3811. <https://doi.org/10.1021/ja5111392>.
- ²³ Lin, Y. S.; Lin, C. Y.; Liu, C. W.; Tsai, T. Y. R. A highly active ionic liquid catalyst for Morita-Baylis-Hillman reaction. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 872. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.10.048>.
- ²⁴ Paiva, A.; Craveiro, R.; Aroso, I.; Martins, M.; Reis, R. L.; Duarte, A. R. C. Natural deep eutectic solvents - Solvents for the 21st century. *ACS Sustain Chem Eng* **2014**, *2*, 1063. <https://doi.org/10.1021/sc500096j>.
- ²⁵ Khaligh, N. G.; Mihankhah, T.; Johan, M. R.; Juan, J. C. 4-Imidazol-1-yl-butane-1-sulfonic acid ionic liquid: Synthesis, structural analysis, physical properties and catalytic application as dual solvent-catalyst. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem* **2019**, *194*, 866. <https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1487426>.
- ²⁶ Vekariya, R. L. A review of ionic liquids: Applications towards catalytic organic transformations. *J Mol Liq* **2017**, *227*, 44. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.11.123>.
- ²⁷ Zhao, S. H.; Zhang, H. R.; Feng, L. H.; Chen, Z. bin Pyridinium ionic liquids-accelerated amine-catalyzed Morita-Baylis-Hillman reaction. *J Mol Catal A Chem* **2006**, *258*, 251. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.05.032>.
- ²⁸ de Souza, R. O. M. A.; de Souza, A. L. F.; Fernández, T. L.; Silva, A. C.; Pereira, V. L. P.; Esteves, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Antunes, O. A. C. Morita-Baylis-Hillman Reaction in Water/Ionic Liquids under Microwave Irradiation. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 379 – 382. <http://dx.doi.org/10.2174/157017808784872052>.
- ²⁹ Rodrigues, T. S.; Silva, V. H. C.; Lalli, P. M.; de Oliveira, H. C. B.; da Silva, W. A.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. Morita-baylis-hillman reaction: ESI-MS(/MS)

investigation with charge tags and ionic liquid effect origin revealed by DFT calculations. *Journal of Organic Chemistry* **2014**, 79, 5239. <https://doi.org/10.1021/jo500799j>.

³⁰ Pereira, M. P.; Souza Martins, R. de; de Oliveira, M. A. L.; Bombonato, F. I. Amino acid ionic liquids as catalysts in a solvent-free Morita-Baylis-Hillman reaction. *RSC Adv* **2018**, 8, 23903. <https://doi.org/10.1039/c8ra02409j>.

³¹ Smith, E. L.; Abbott, A. P.; Ryder, K. S. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chem Rev* **2014**, 114, 11060. <https://doi.org/10.1021/cr300162p>.

³² Abbott, A. P.; Boothby, D.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K. Deep Eutectic Solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: Versatile alternatives to ionic liquids. *J Am Chem Soc* **2004**, 126, 9142. <https://doi.org/10.1021/ja048266j>.

³³ Alonso, D. A.; Baeza, A.; Chinchilla, R.; Guillena, G.; Pastor, I. M.; Ramón, D. J. Deep Eutectic Solvents: The Organic Reaction Medium of the Century. *European J Org Chem* **2016**, 2016, 612. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501197>.

³⁴ Bethencourt-Estrella, C. J.; Delgado-Hernández, S.; López-Arencibia, A.; San Nicolás-Hernández, D.; Tejedor, D.; García-Tellado, F.; Lorenzo-Morales, J.; Piñero, J. E. In vitro activity and cell death mechanism induced by acrylonitrile derivatives against *Leishmania amazonensis*. *Bioorg Chem* **2022**, 124, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105872>.

³⁵ Liu, X.; Chai, Z.; Zhao, G.; Zhu, S. Aza-Morita-Baylis-Hillman reactions of N-(benzylidene)polyfluoroanilines with methyl acrylate and acrylonitrile. *J Fluor Chem* **2005**, 126, 1215. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2005.05.010>.

³⁶ Junior, C. G. L.; Silva, F. P. L.; de Oliveira, R. G.; Subrinho, F. L.; de Andrade, N. G.; Vasconcellos, M. L. A. A. Microwave Irradiation or Low Temperature Improved Synthesis of Antiparasitic Morita-Baylis-Hillman Adducts. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 2220-2224. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532011001100028>.

³⁷ Leite, J. C. A.; Junior, C. G. L.; Silva, F. P. L.; Sousa, S. C. O.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Marques-Santos, L. F. Antimitotic Activity on Sea Urchin Embryonic Cells of Seven Antiparasitic Morita-Baylis-Hillman Adducts: A Potential New Class of Anticancer Drugs. *Med Chem.* **2012**, 8, 1003-1011. <https://doi.org/10.2174/1573406411208061003>.

³⁸ Xavier, F. J. S.; Neto, J. S. S.; Nêris, P. L. N.; Oliveira, M. R.; Vale, J. A.; Vasconcellos, M. L. A. A. Kinetic resolution of leishmanicidal meta and para ($\pm$)-2-[Hydroxy(nitrophenyl)methyl]acrylonitrile catalyzed by CALB: In vitro evaluations of

separated meta (R), (S) and (R/S) adducts. *J Mol Catal B Enzym* **2014**, 108, 7.

<https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2014.06.004>.

³⁹ Garden, S. J.; Skakle, J. M. S. Isatin derivatives are reactive electrophilic components for the Baylis-Hillman reaction. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1969-1972.

[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)00160-0).

⁴⁰ Rad-Moghadam, K.; Youseftabar-Miri, L. Quick and efficient synthesis of Morita-Baylis-Hillman adducts of isatin derivatives. *Arkivoc* **2011**, 2011, 43.

<https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0012.b04>.

⁴¹ Lima-Junior, C. G.; Faheina-Martins, G. v; Bomfim, C. C. B.; Dantas, B. B.; Silva, E. P.; de Araújo, D. A. M.; Filho, E. B. A.; Vasconcellos, M. L. A. A. Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Synthesis, Cytotoxic Activity on Leukemia Cell Lines and Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) Studies of Morita-Baylis-Hillman Adducts. *Med Chem (Los Angeles)* **2016**, 12, 602.

<https://doi.org/10.2174/1573406412666160506150>.

⁴² F. dos Santos, G.; C. G. Militão, G.; D. S. Silva, T.; B. M. de Brito, V.; D. S. Mourão, E.; L. A. A. Vasconcellos, M.; B. Alencar-Filho, E.; Lima-Junior, C. G. Antiproliferative Activity, Preliminary QSAR Analysis and in silico ADME Studies of Morita-Baylis-Hillman Adducts from Isatin Derivatives in Four Cancer Cell Lines. *Rev. Virtual Quim.* **2022**, 1-10.

<https://doi.org/10.21577/1984-6835.20220075>.

⁴³ da Silva, B. N. M.; Bastos, R. S.; Silva, B. v; Pinto, A. C. Síntese de 5-nitro-isatina e 5-cloro-isatina a partir da isonitrosoacetanilida. *Quím. Nova* **2010**, 33, 2279-2282.

<https://doi.org/10.1590/S0100-40422010001000043>.

⁴⁴ Rogošić, M.; Kučan, K. Z. Deep eutectic solvents based on choline chloride and ethylene glycol as media for extractive denitrification/desulfurization/dearomatization of motor fuels. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2019**, 72, 87.

<https://doi.org/10.1016/j.jiec.2018.12.006>.

⁴⁵ Alonso, D. A.; Baeza, A.; Chinchilla, R.; Guillena, G.; Pastor, I. M.; Ramón, D. J. Deep Eutectic Solvents: The Organic Reaction Medium of the Century. *European J Org Chem* **2016**, 2016, 612. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501197>.

⁴⁶ Zhao, S.; Zhi, H.; Zhang, M.; Yan, Q.; Fan, J.; Guo, J. Morita-Baylis-Hillman reaction in eutectic solvent under aqueous medium. *RSC Adv* **2016**, 6, 62778.

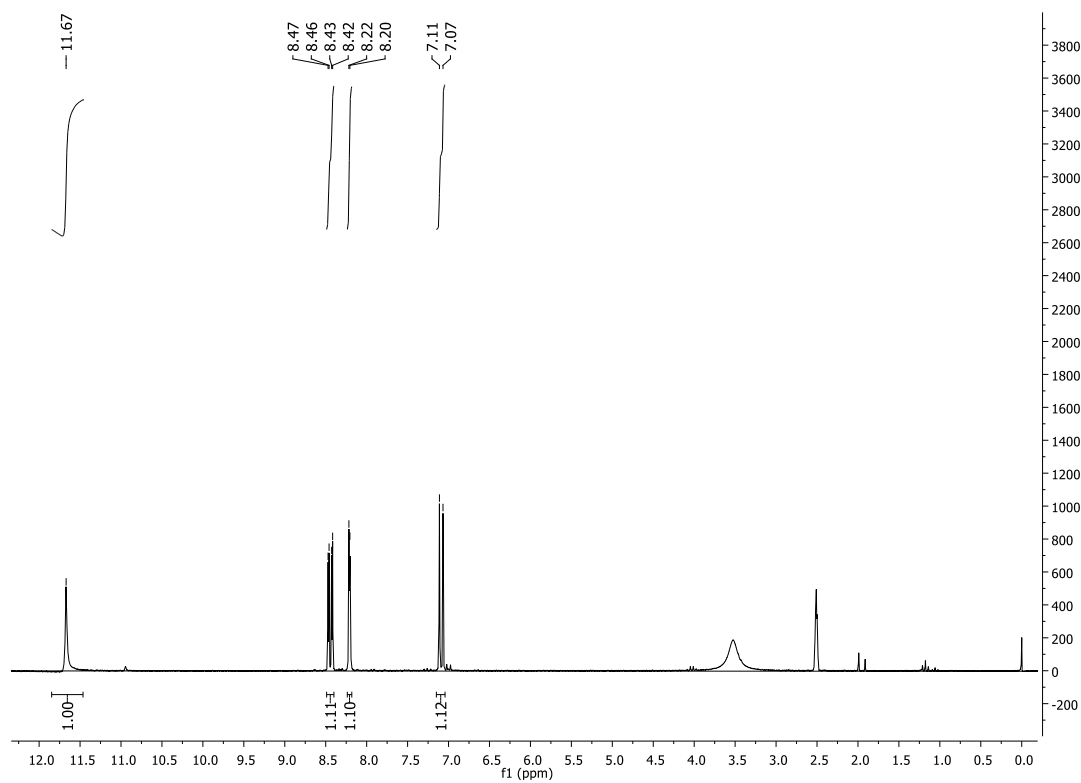
<https://doi.org/10.1039/c6ra04710f>.

⁴⁷ Tang, B. X.; Song, R. J.; Wu, C. Y.; Liu, Y.; Zhou, M. B.; Wei, W. T.; Deng, G. B.; Yin, D. L.; Li, J. H. Copper-catalyzed intramolecular C-H oxidation/acylation of formyl- N - arylformamides leading to indoline-2,3-diones. *J Am Chem Soc* **2010**, *132*, 8900. <https://doi.org/10.1021/ja103426d>.

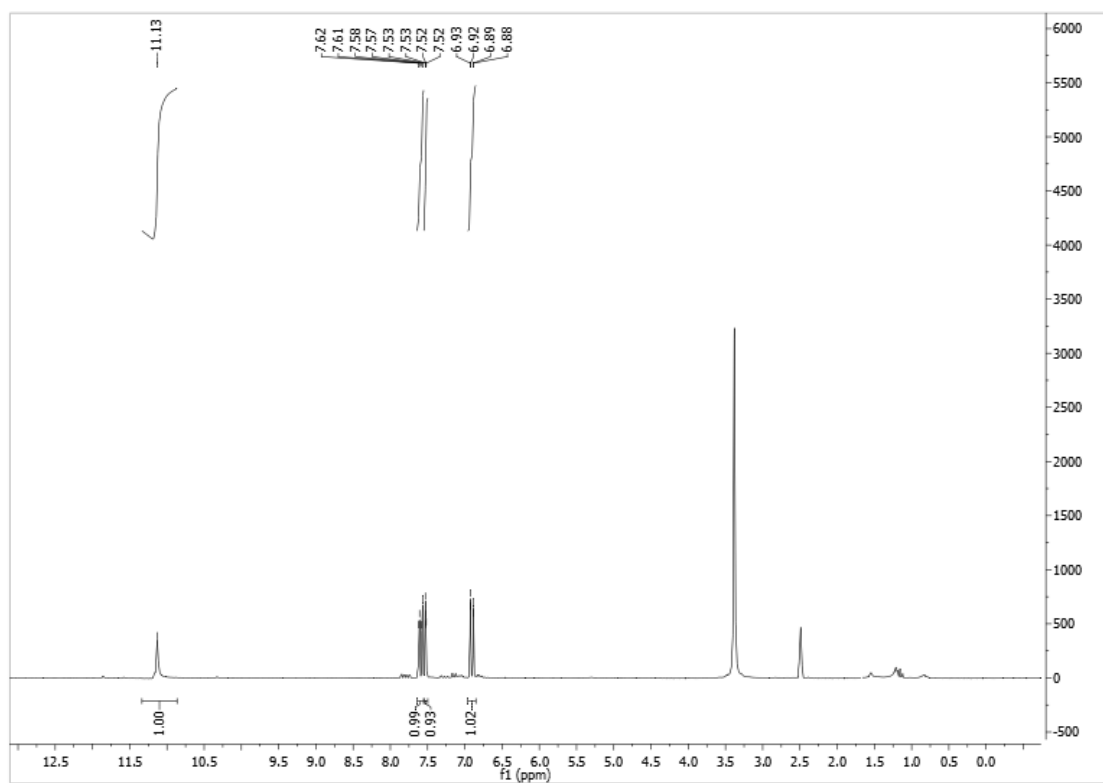
⁴⁸ Jha, M.; Shelke, G. M.; Kumar, A. Catalyst-free one-pot tandem reduction of oxo and ene/yne functionalities by hydrazine: Synthesis of substituted oxindoles from isatins. *European J Org Chem* **2014**, *2014*, 3334. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201402038>.

ESPECTROS

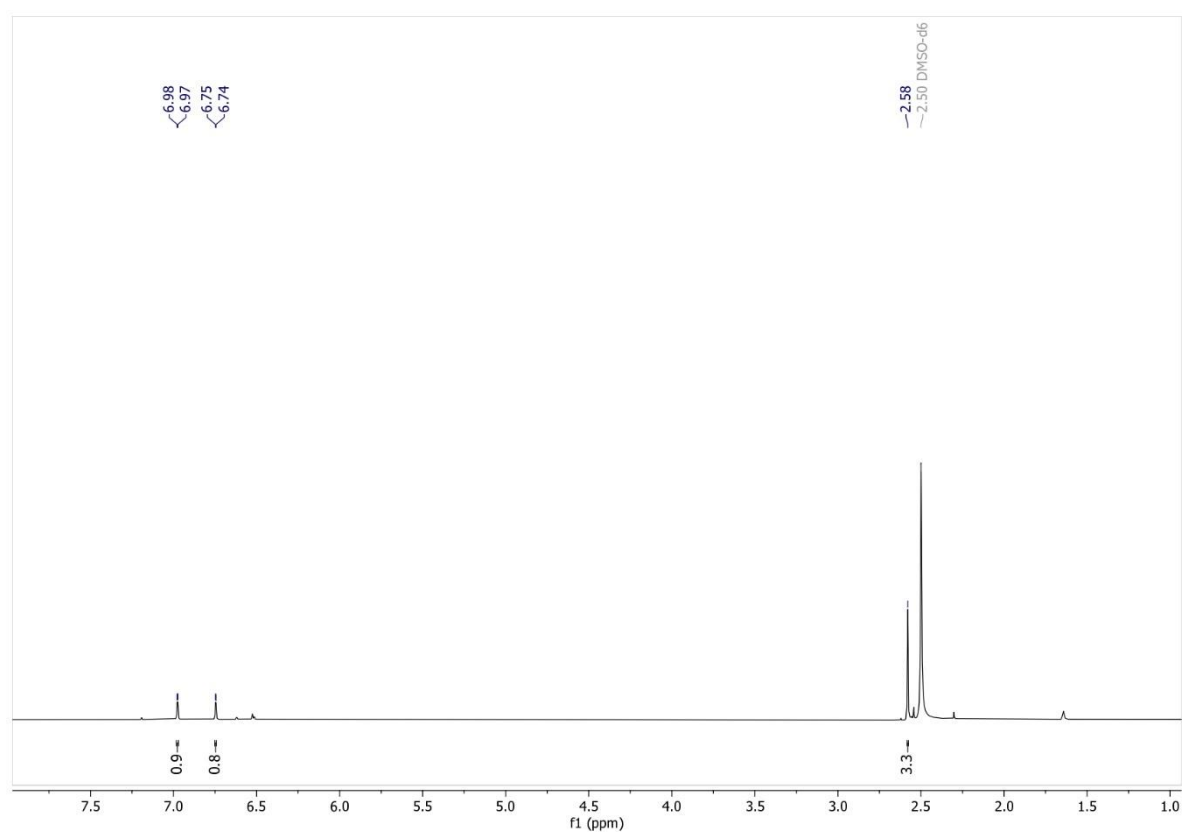
1 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do derivado **2a**



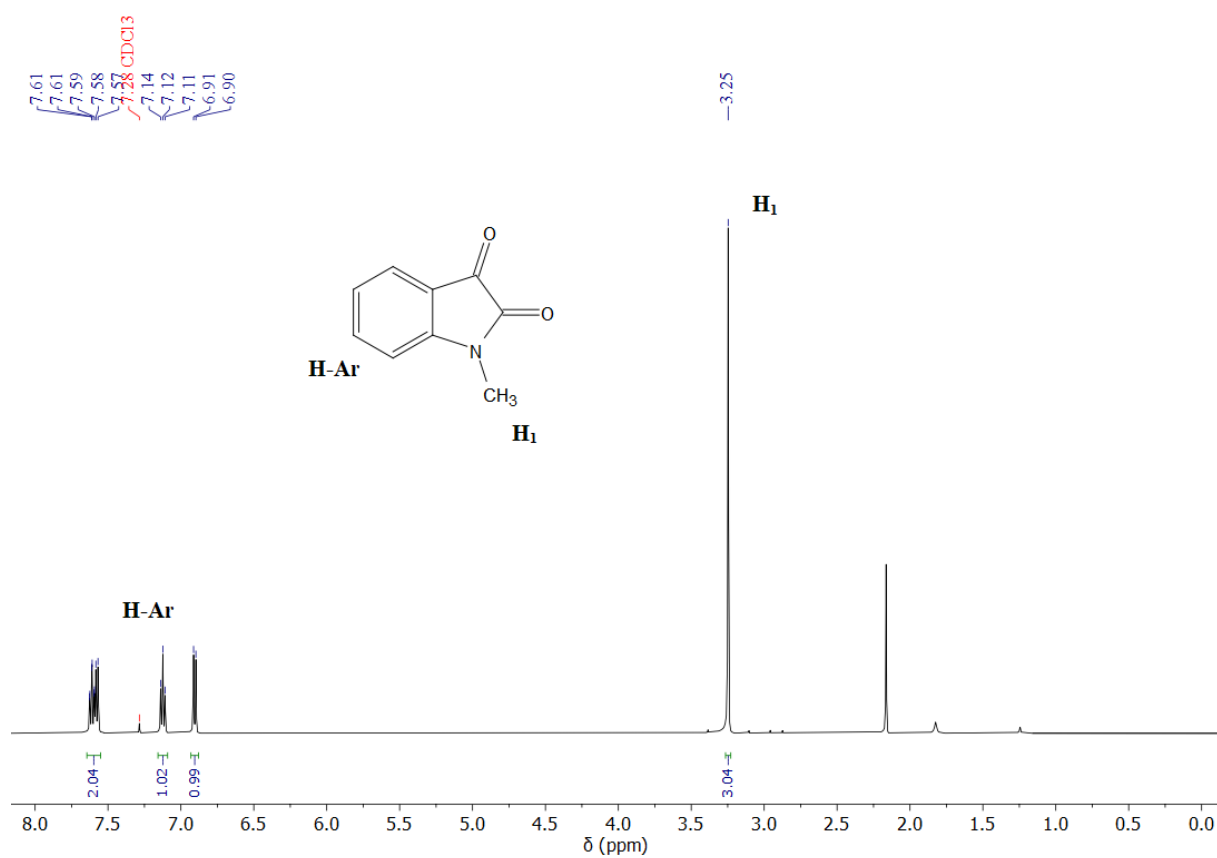
2 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do derivado **3a**



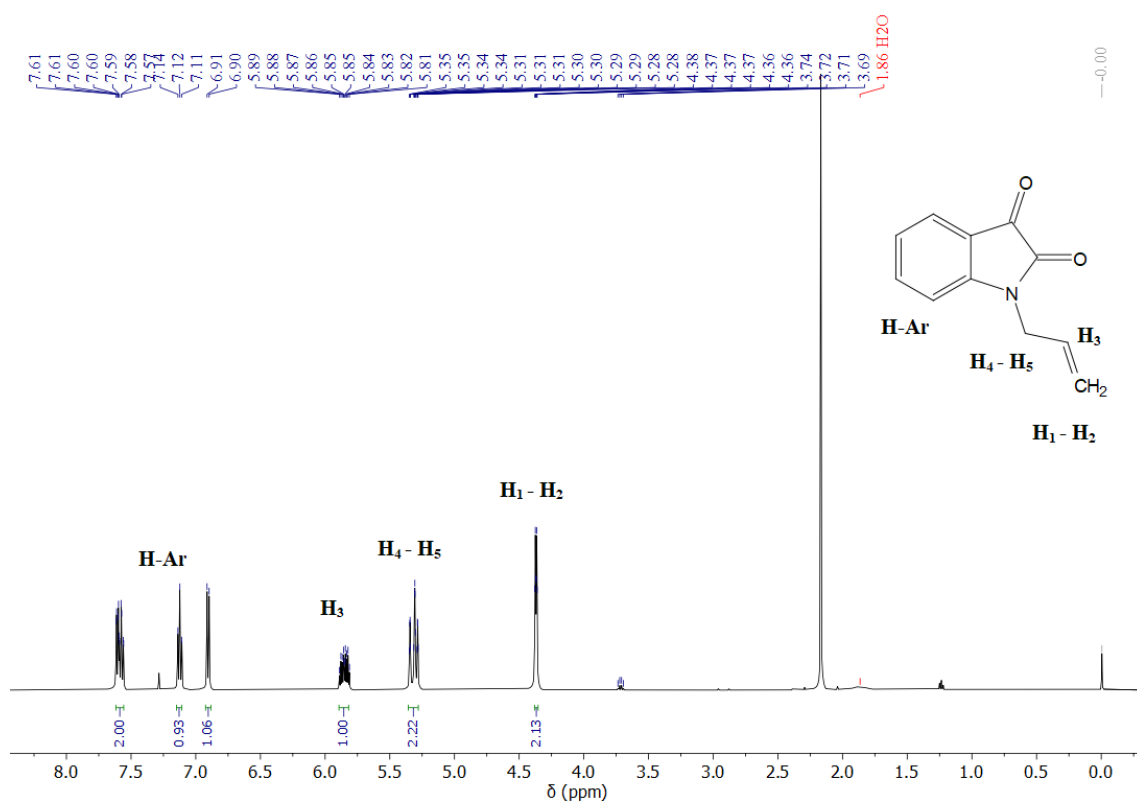
3 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do derivado **4a**



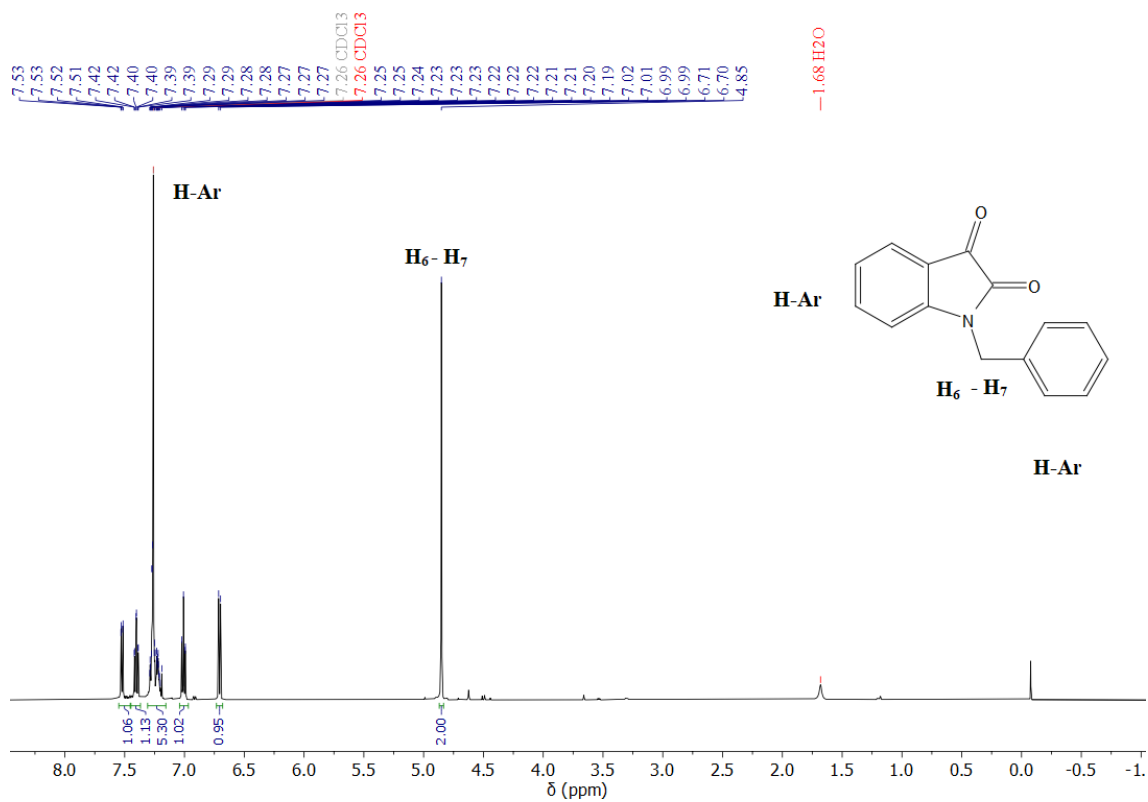
4 Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado **1b**



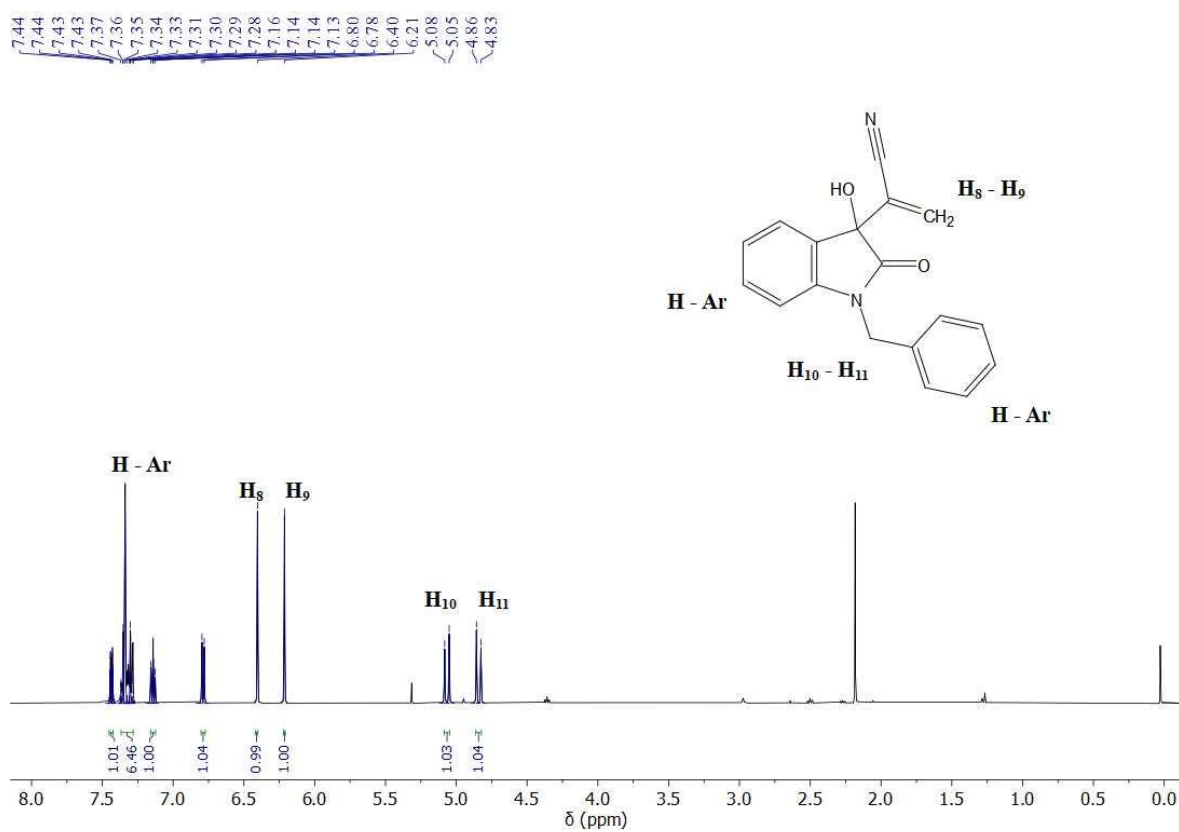
5 Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado **2c**



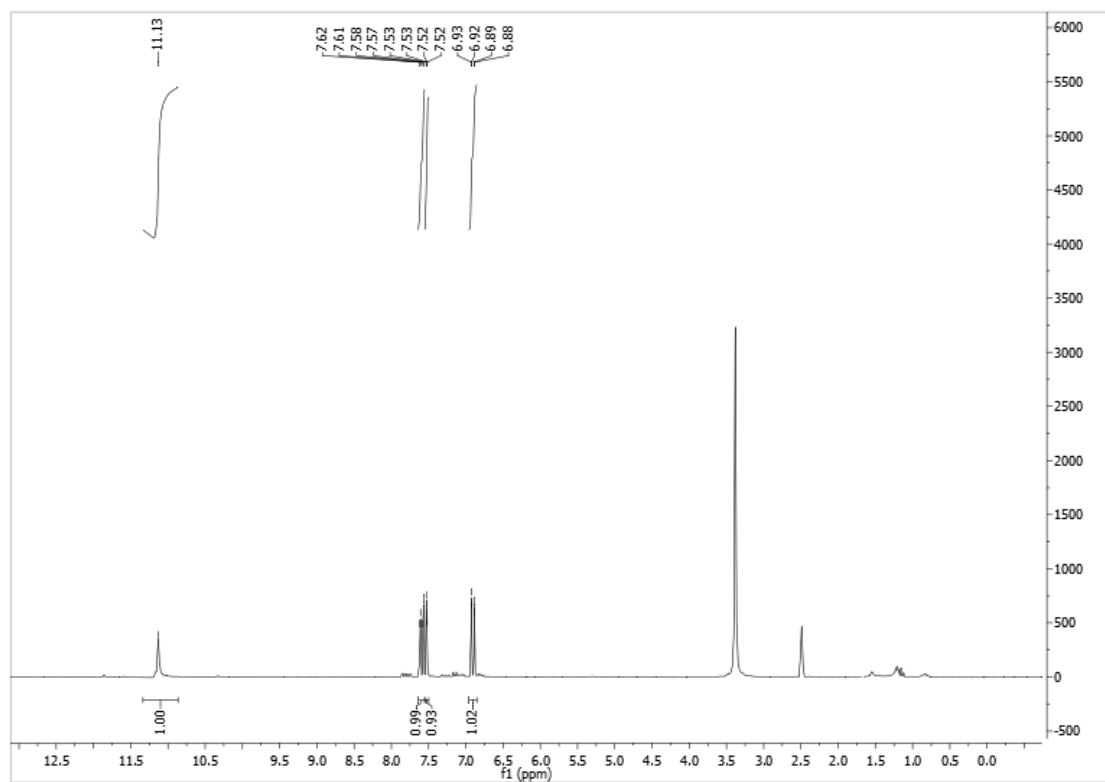
6 Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado **3d**



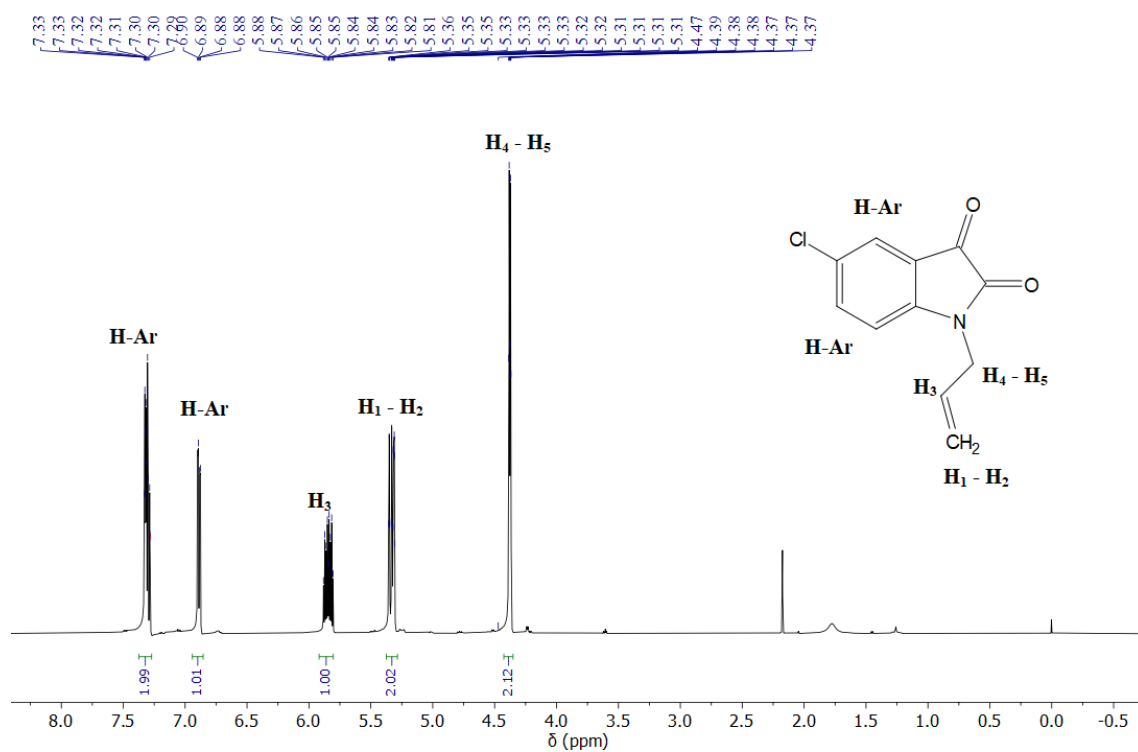
7 Espectro de RMN ^1H 400 MHz (CD_3OD) do aduto **3e**



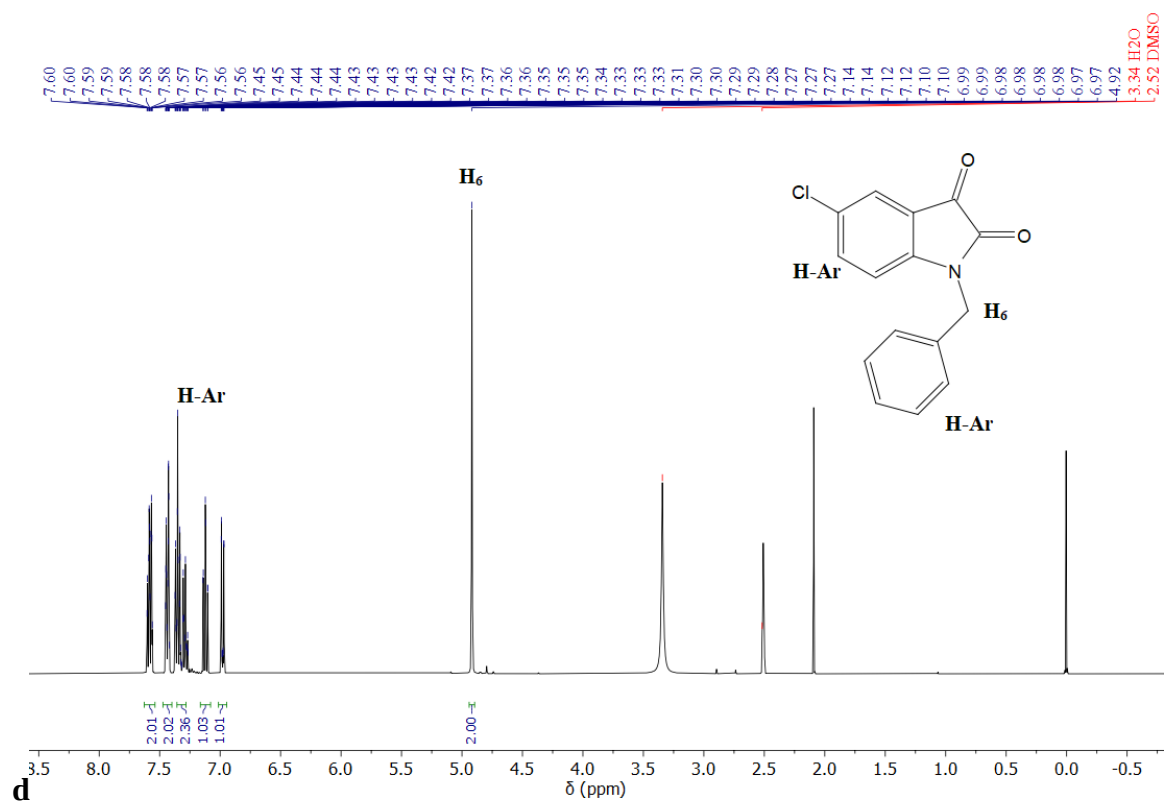
8 Espectro de RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do derivado **4b**



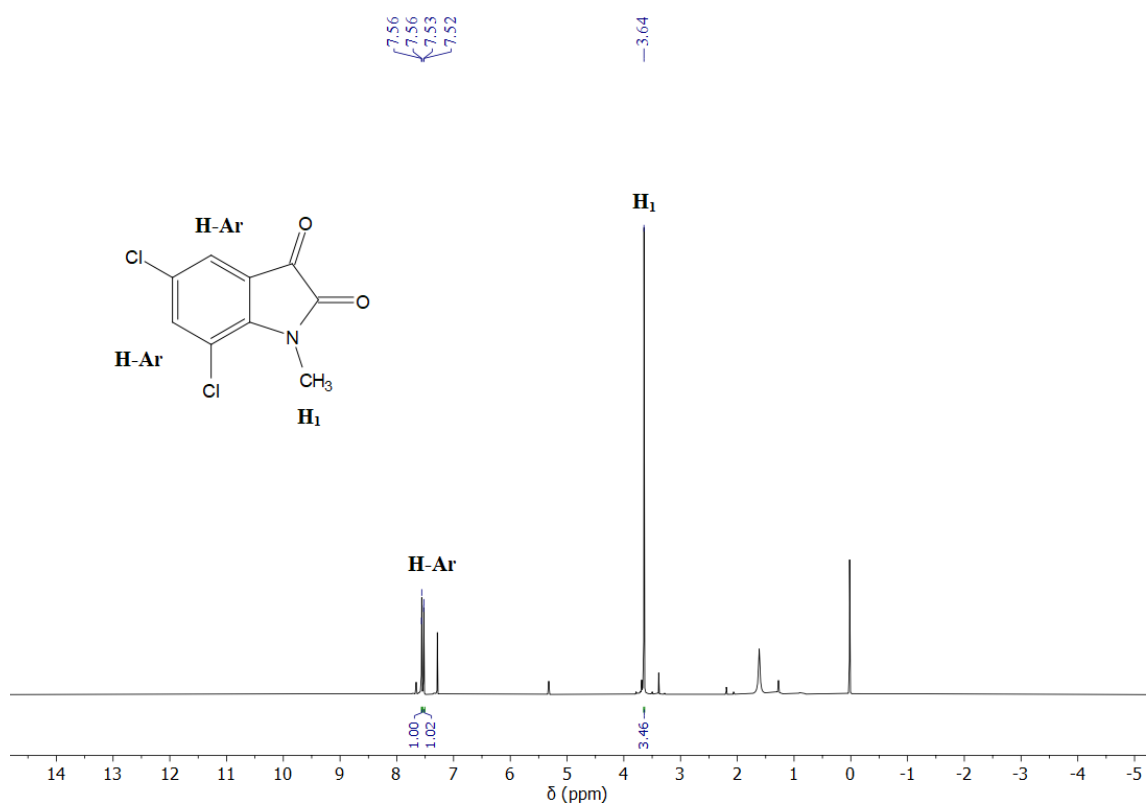
9 Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado **5c**



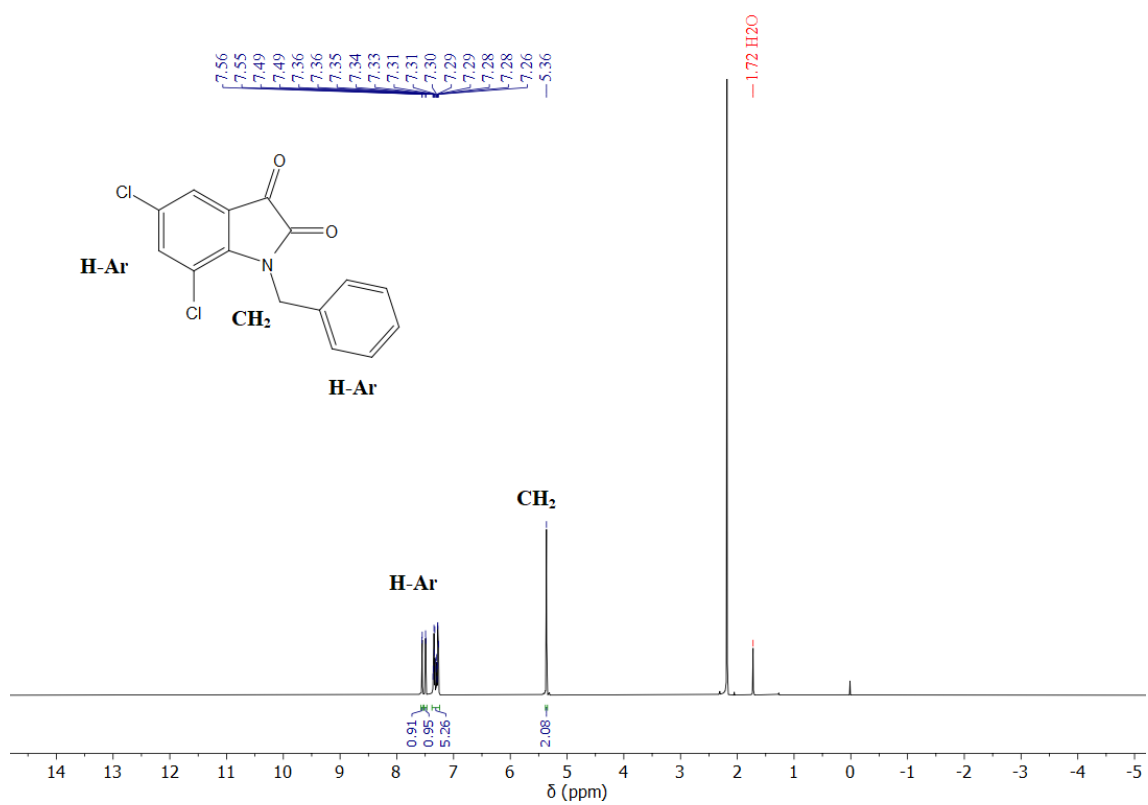
10 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do derivado **6**



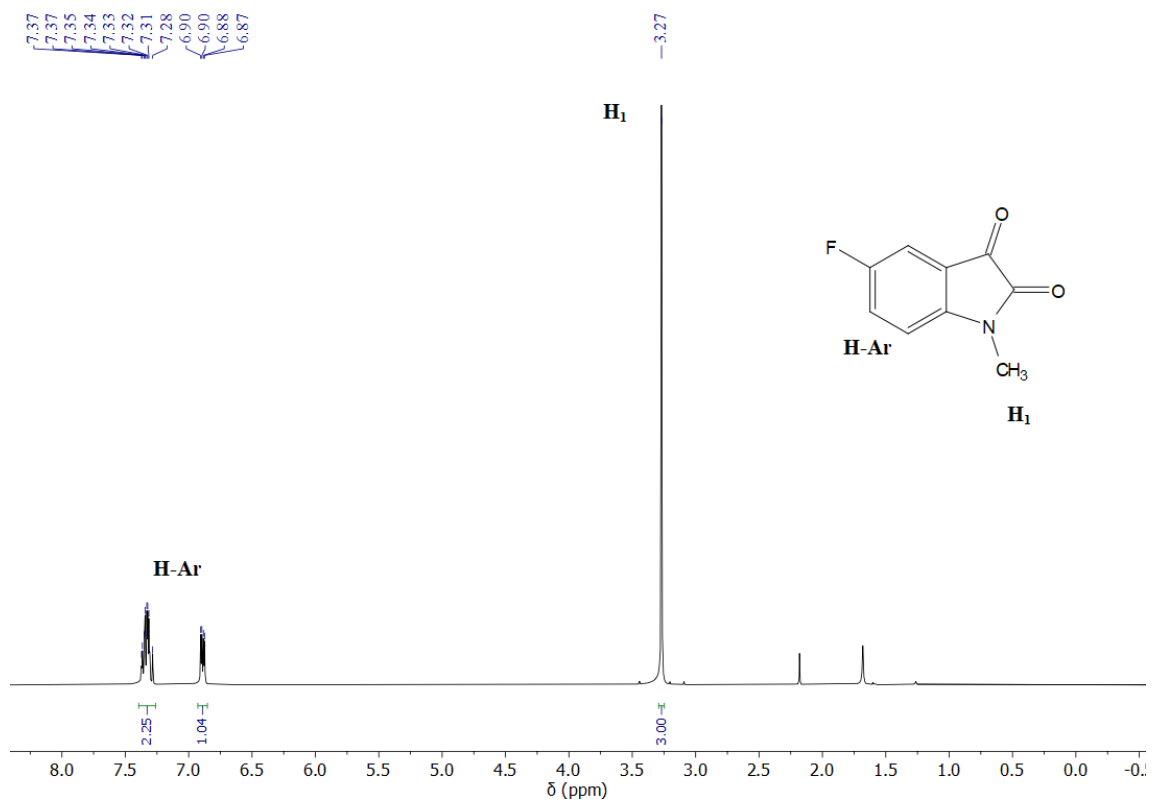
11 Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado **7b**



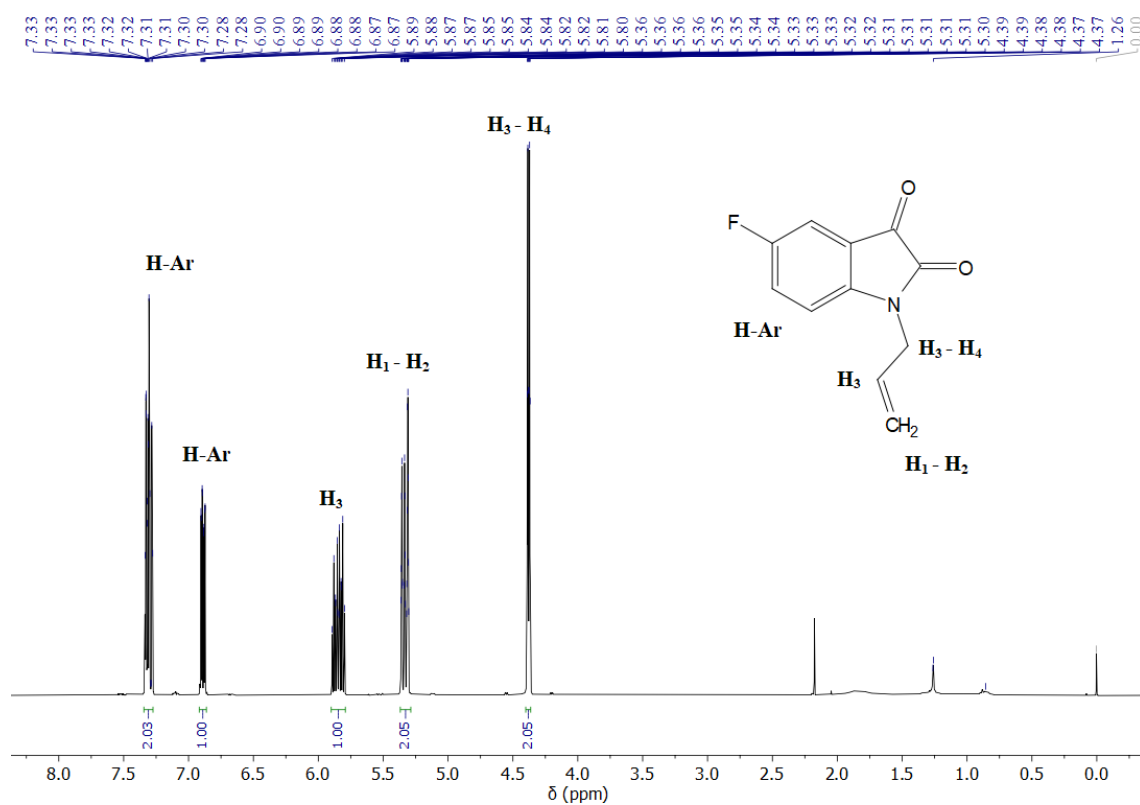
12 Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado **9d**



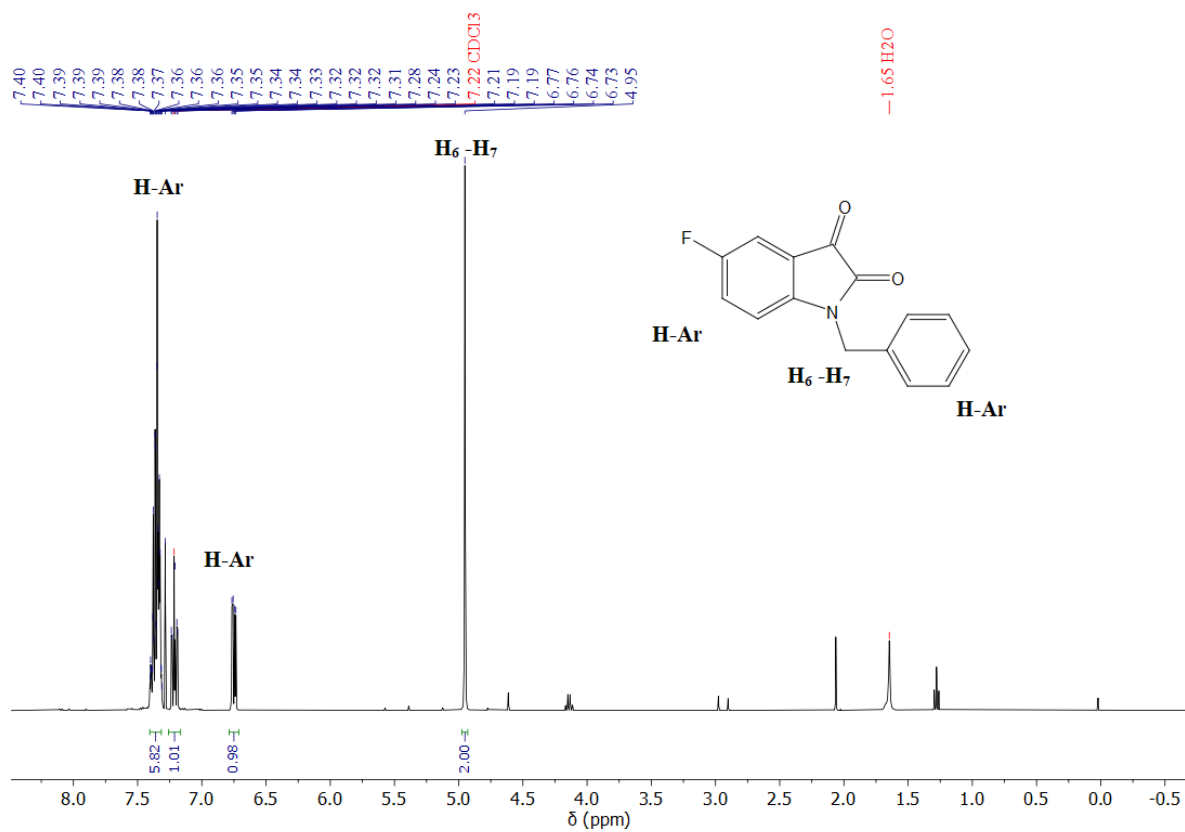
13 Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado **10b**



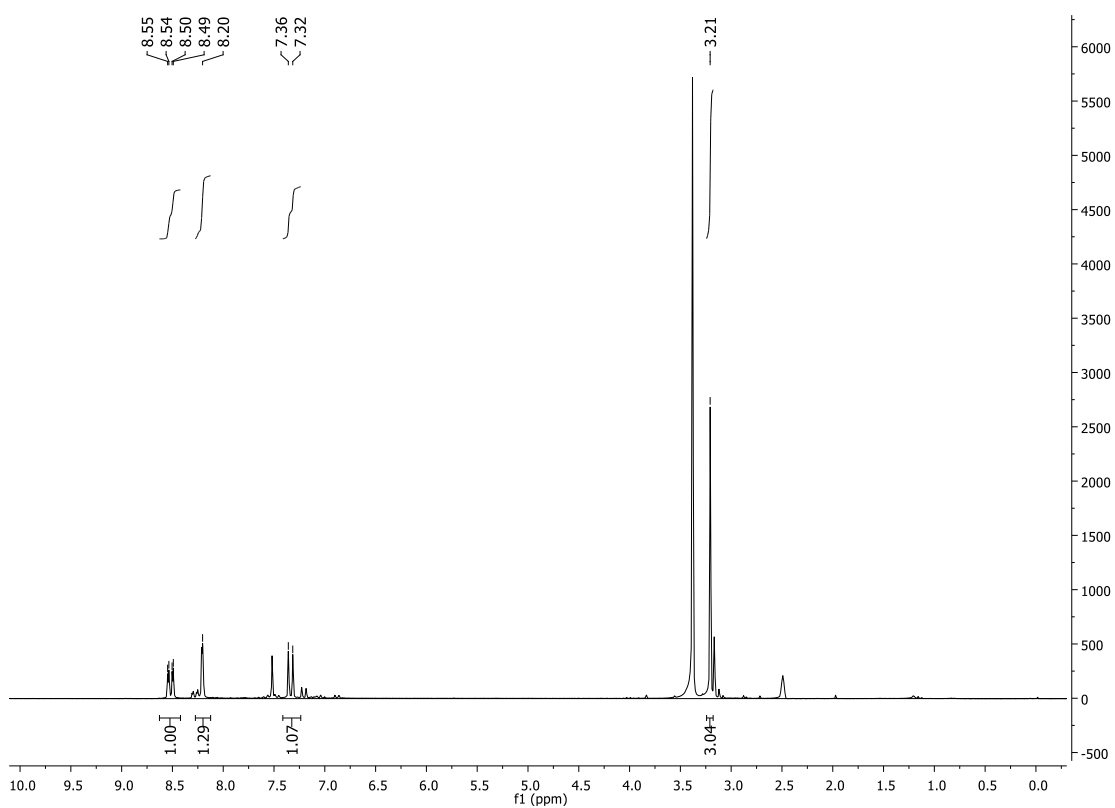
14 Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado **11c**



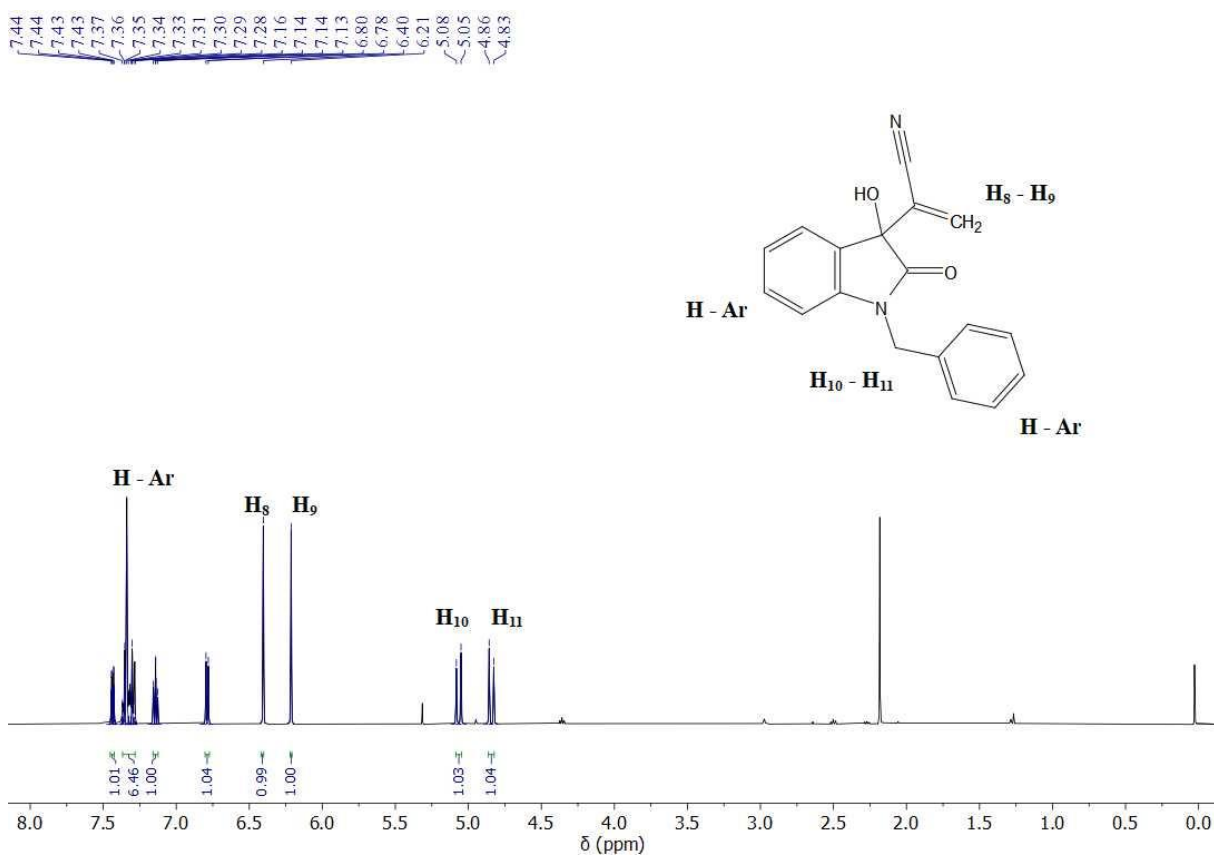
15 Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado **12d**



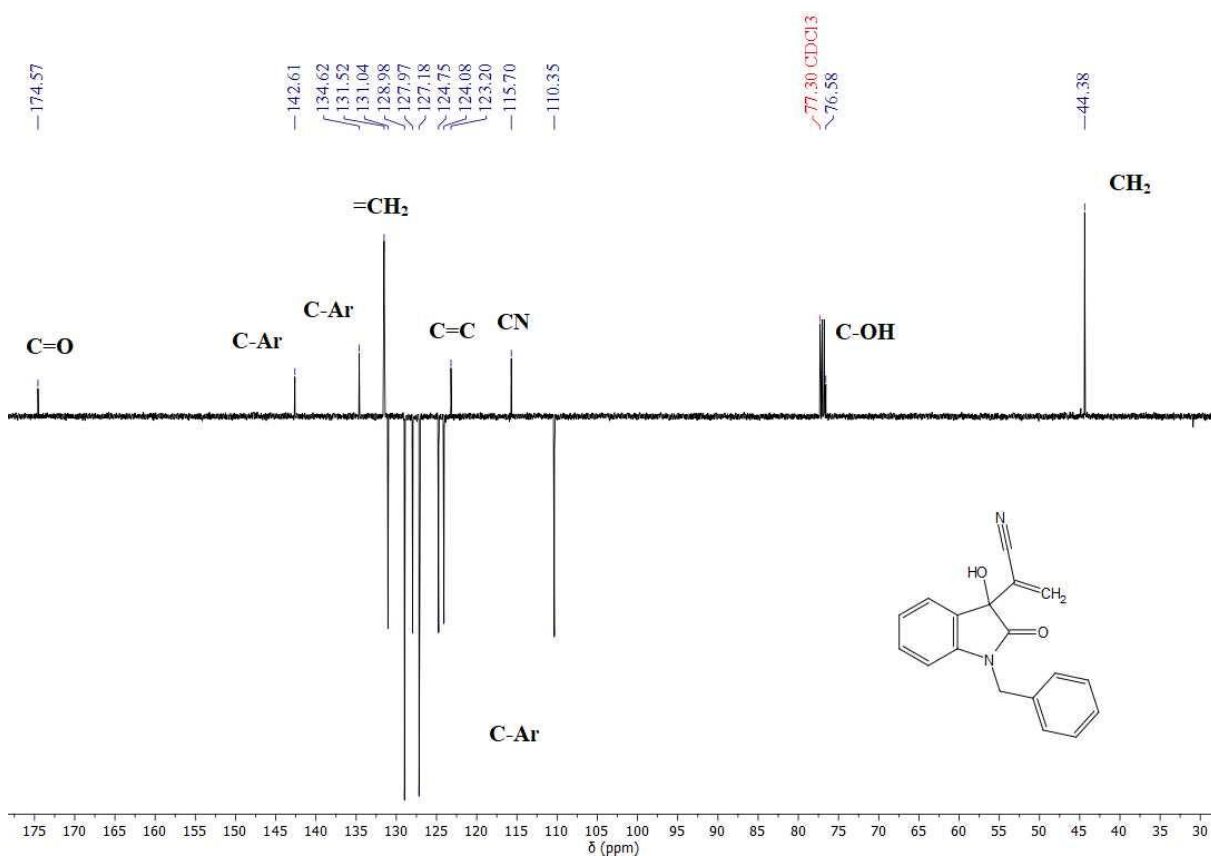
16 Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do derivado **13b**



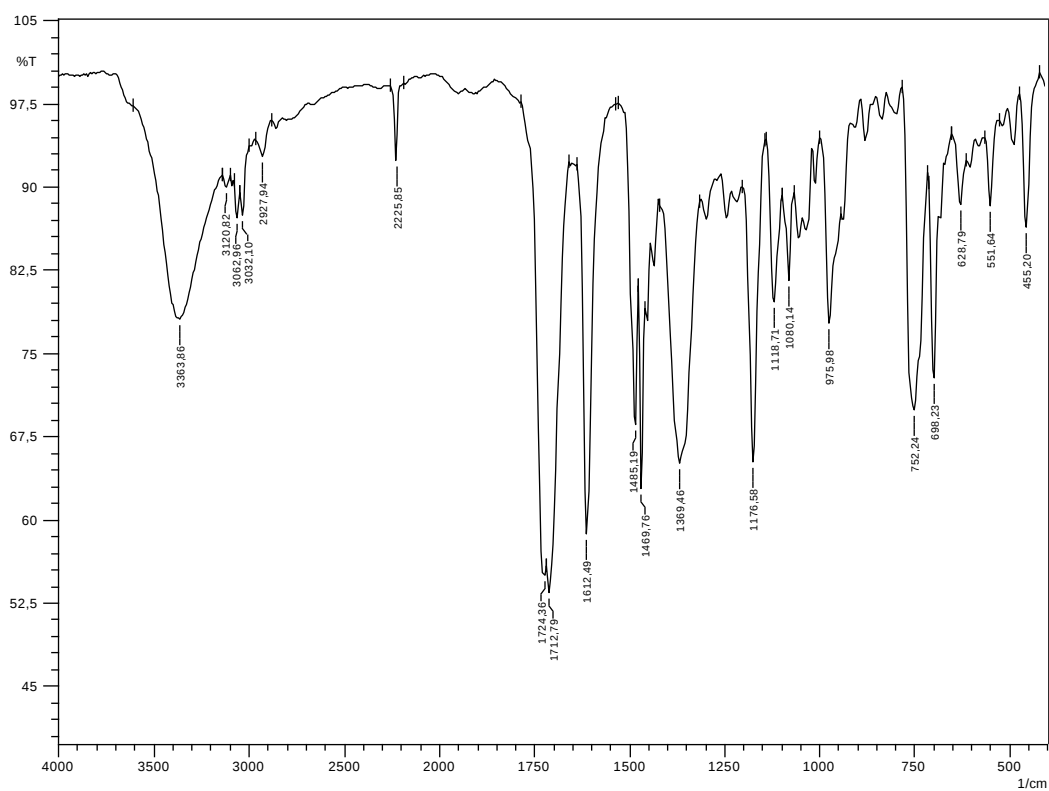
17 Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do aduto **3e**



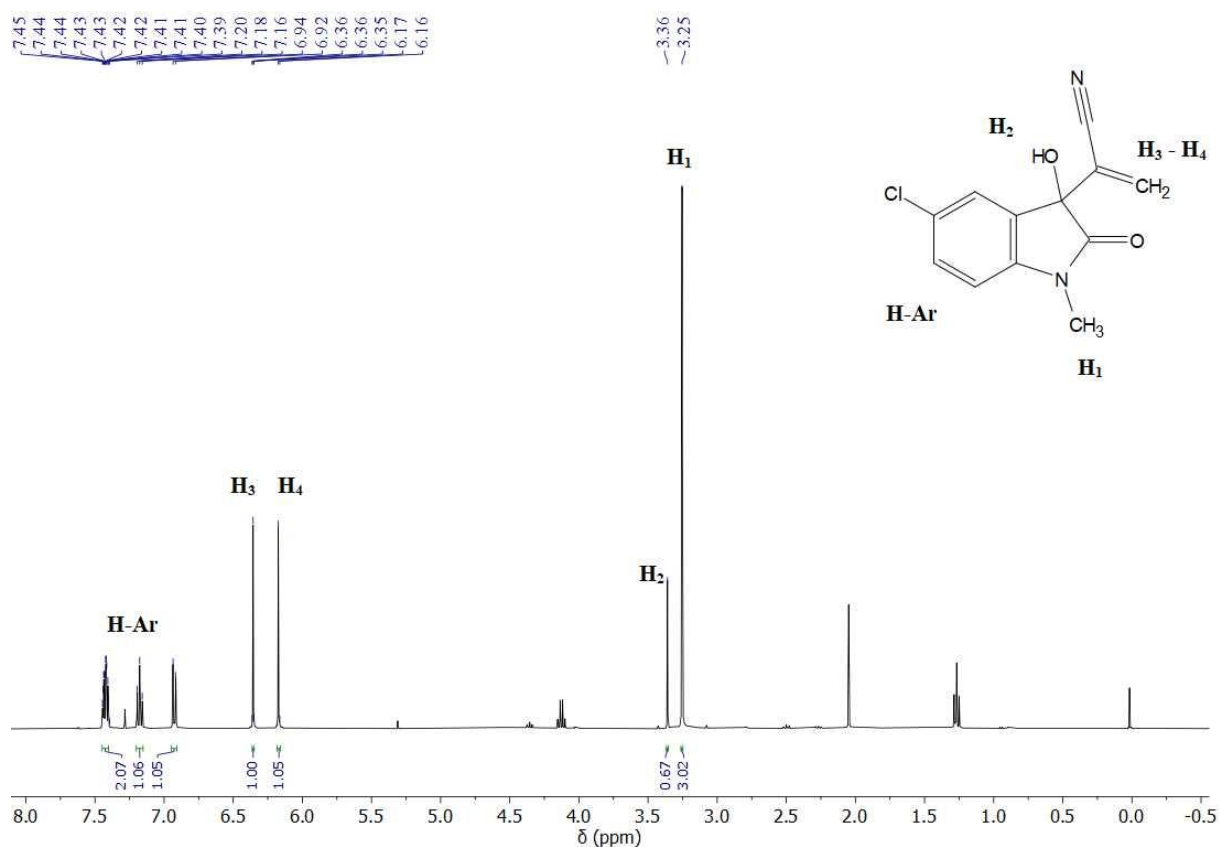
18 Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto **3e**



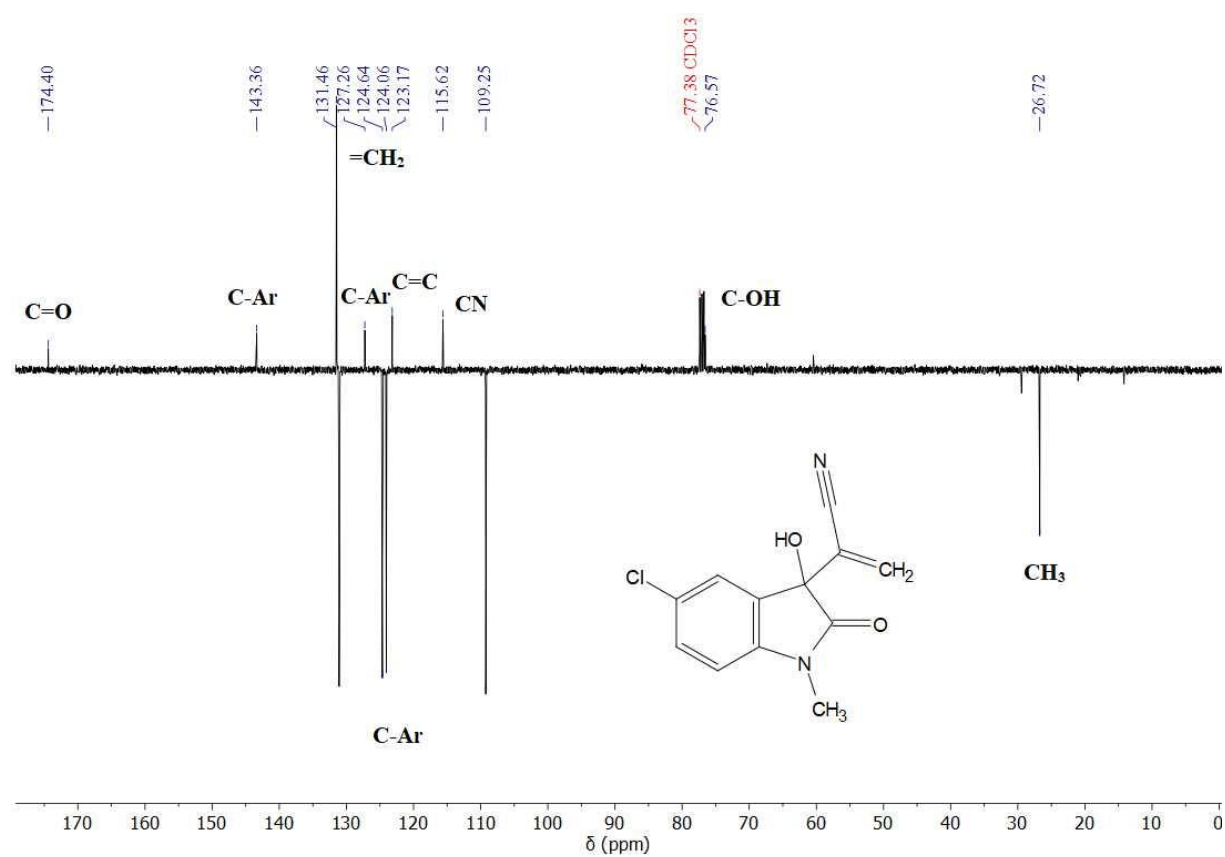
19 Espectro IV (KBr) do aduto **3e**



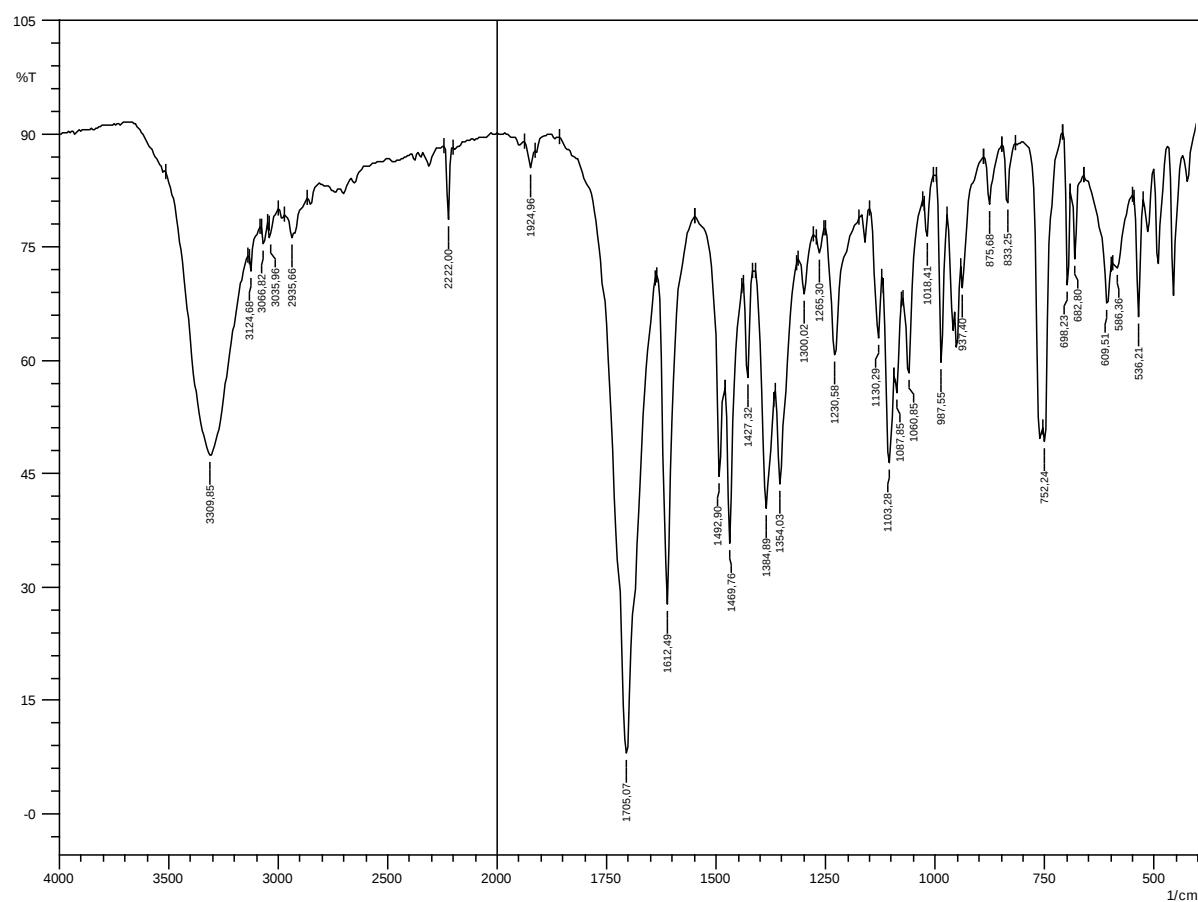
20 Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto **1f**



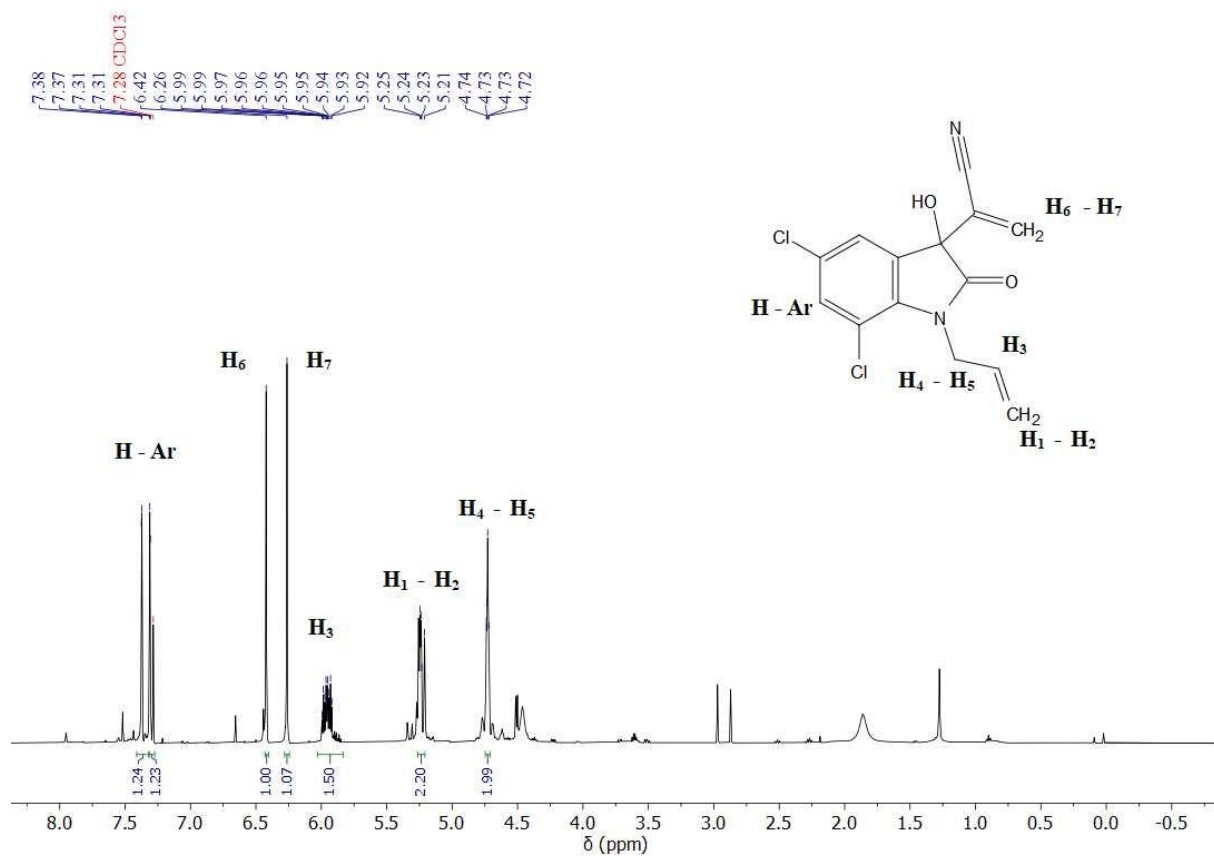
21 Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto **1f**



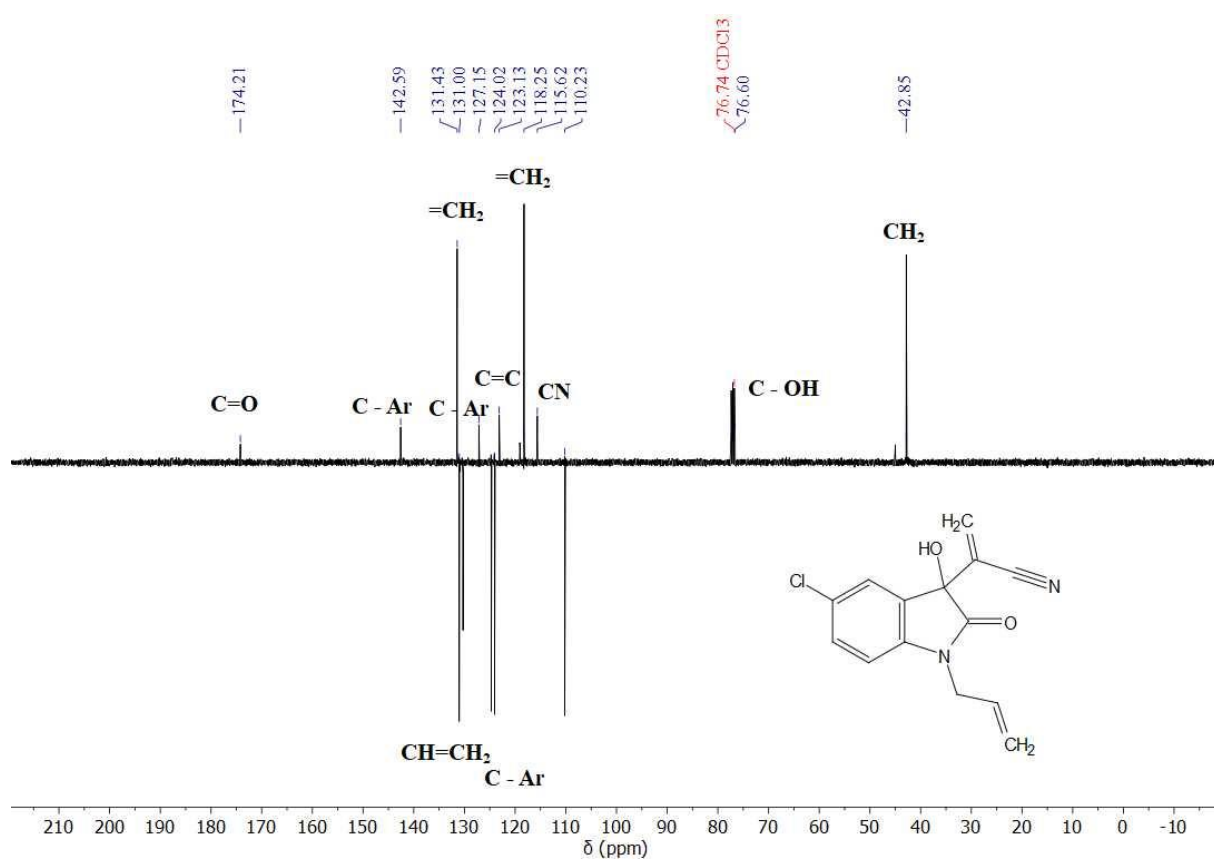
22 Espectro IV (KBr) do aduto **1f**



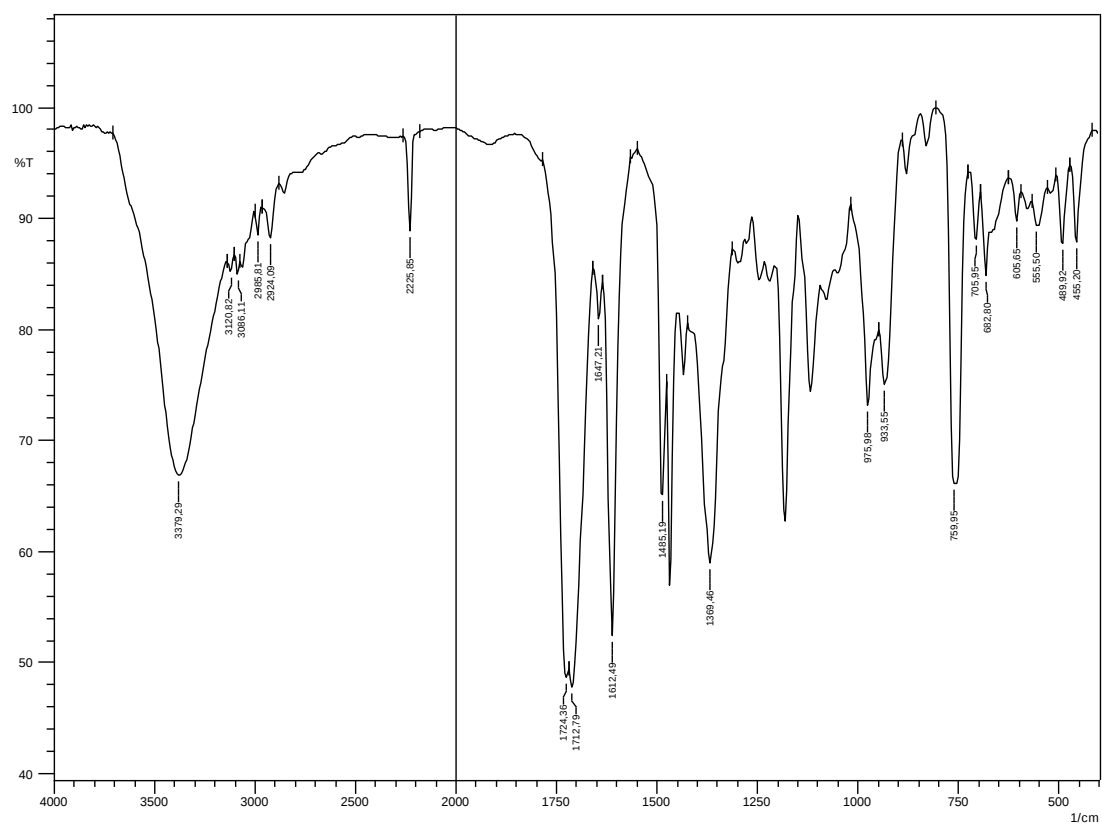
23 Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto **2f**



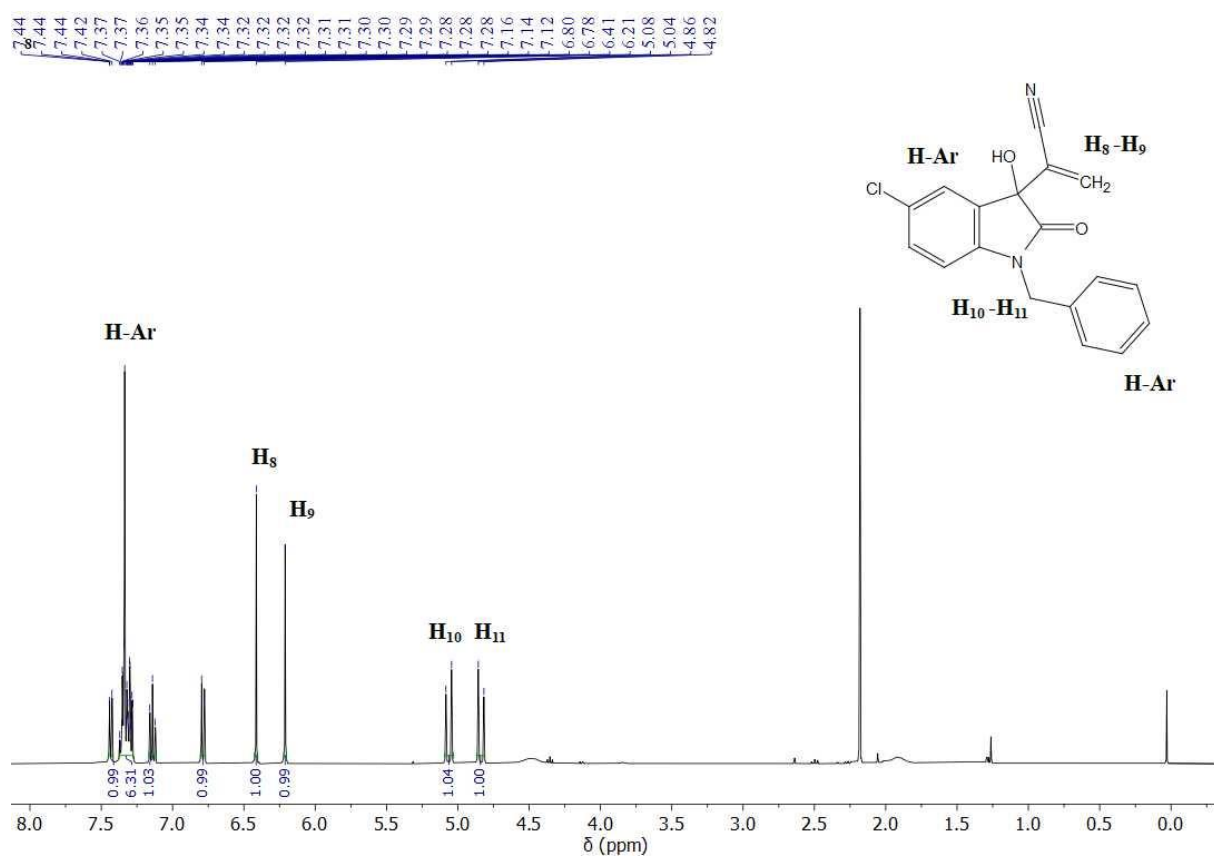
24 Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto **2f**



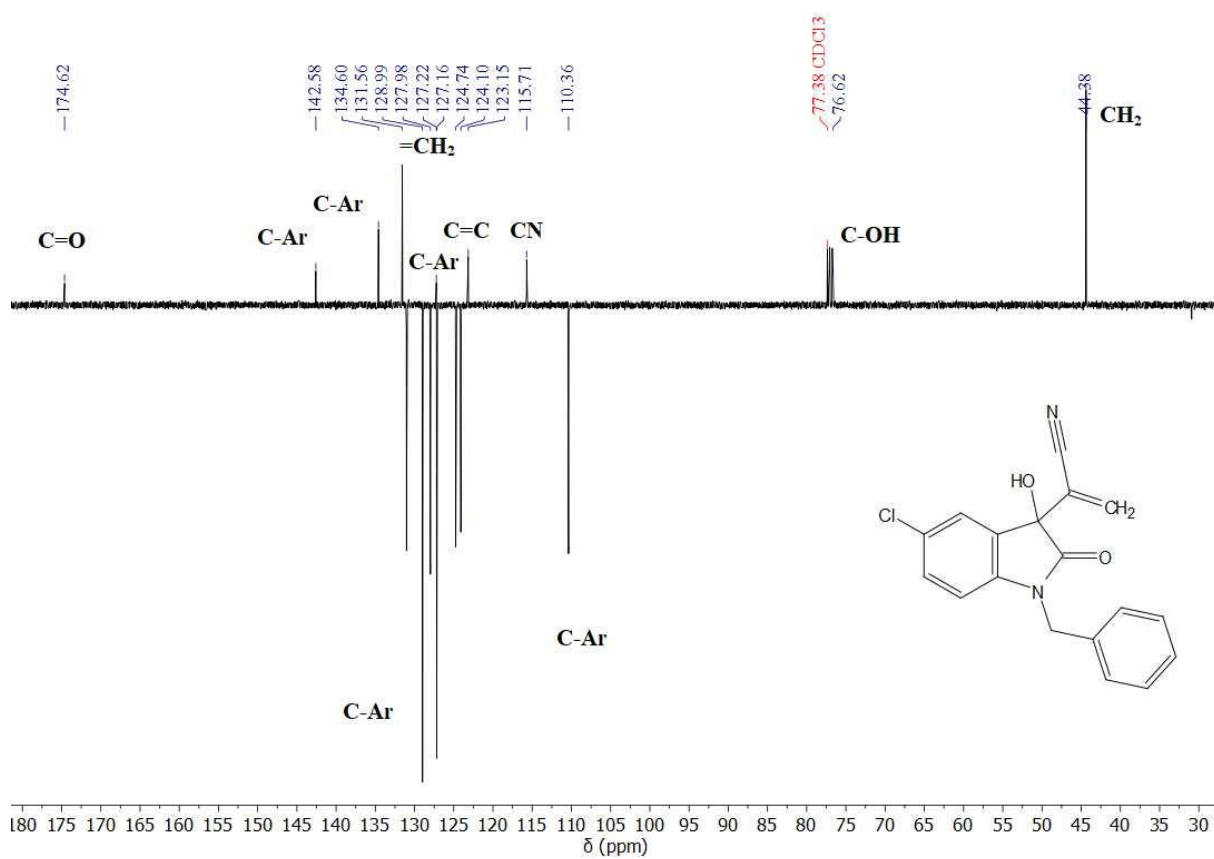
25 Espectro IV(KBr) do aduto **2f**



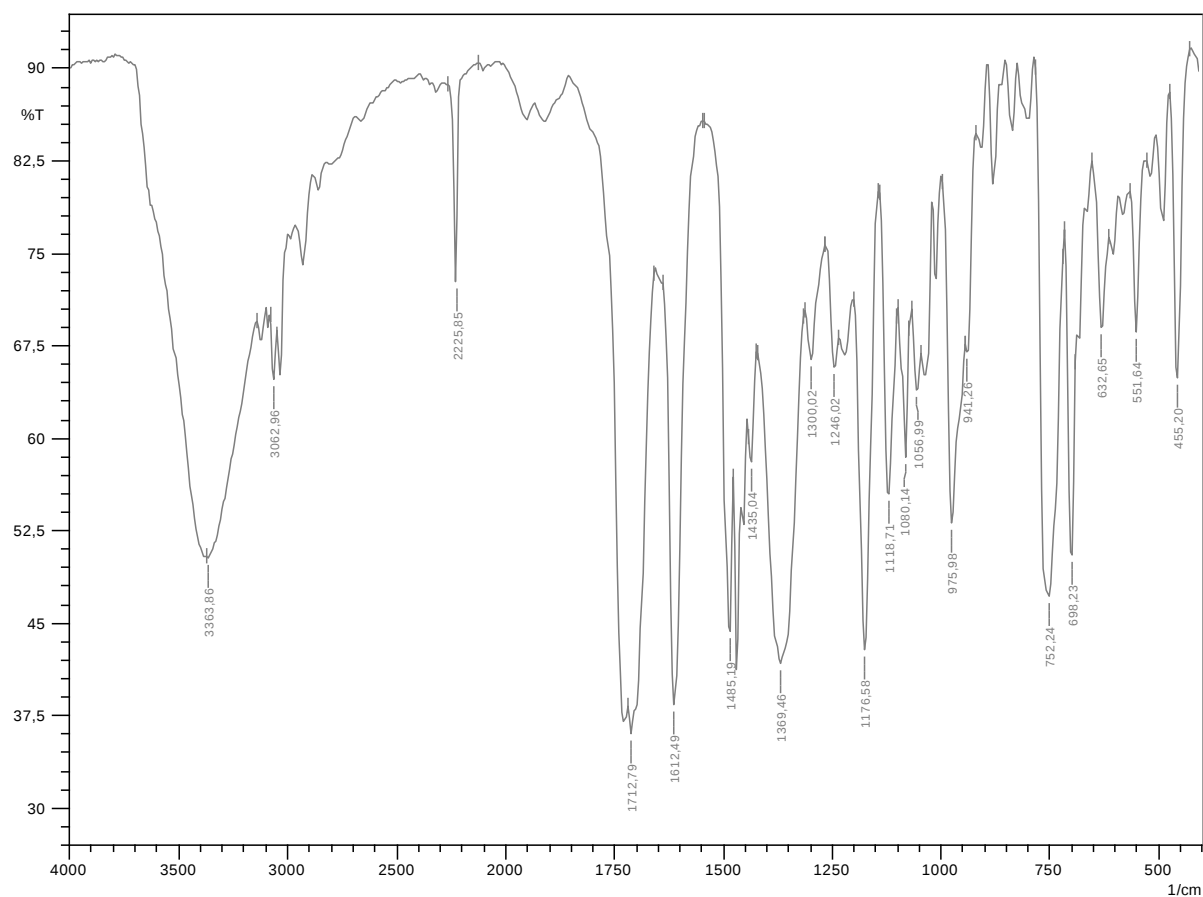
26 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aduto **3f**



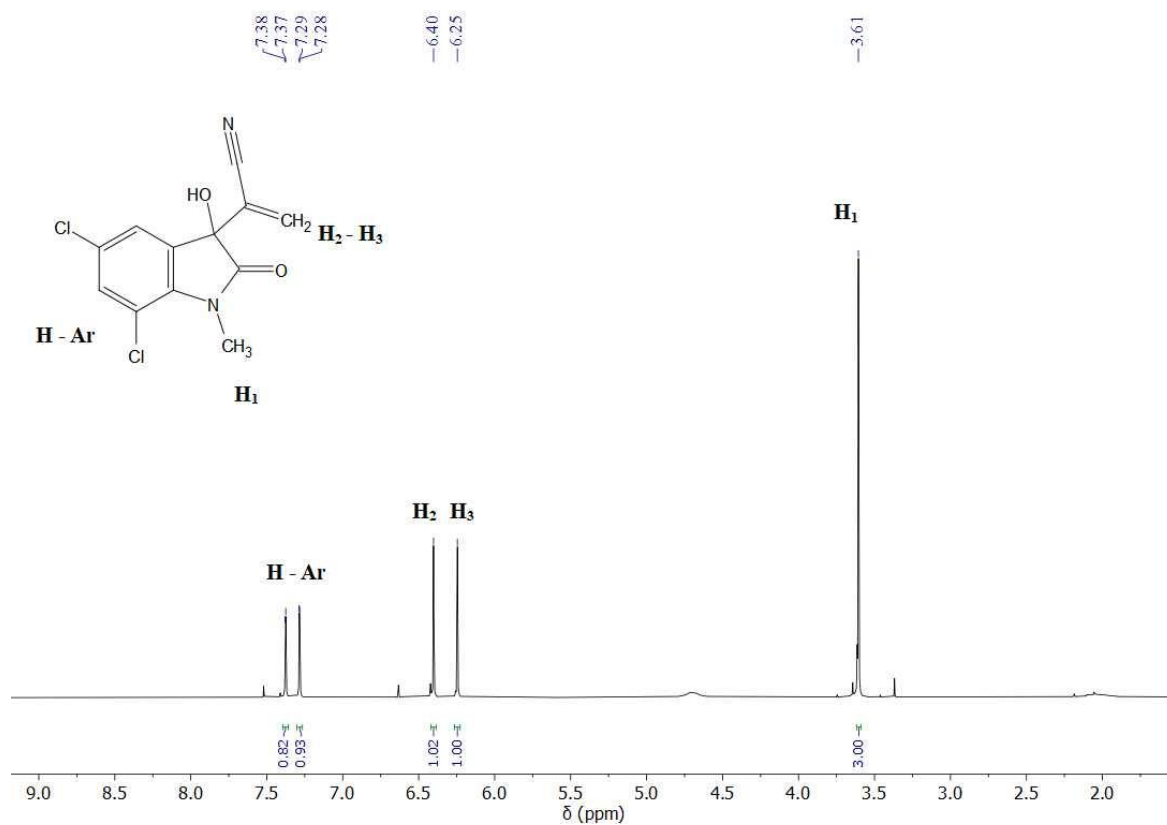
27 Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto **3f**



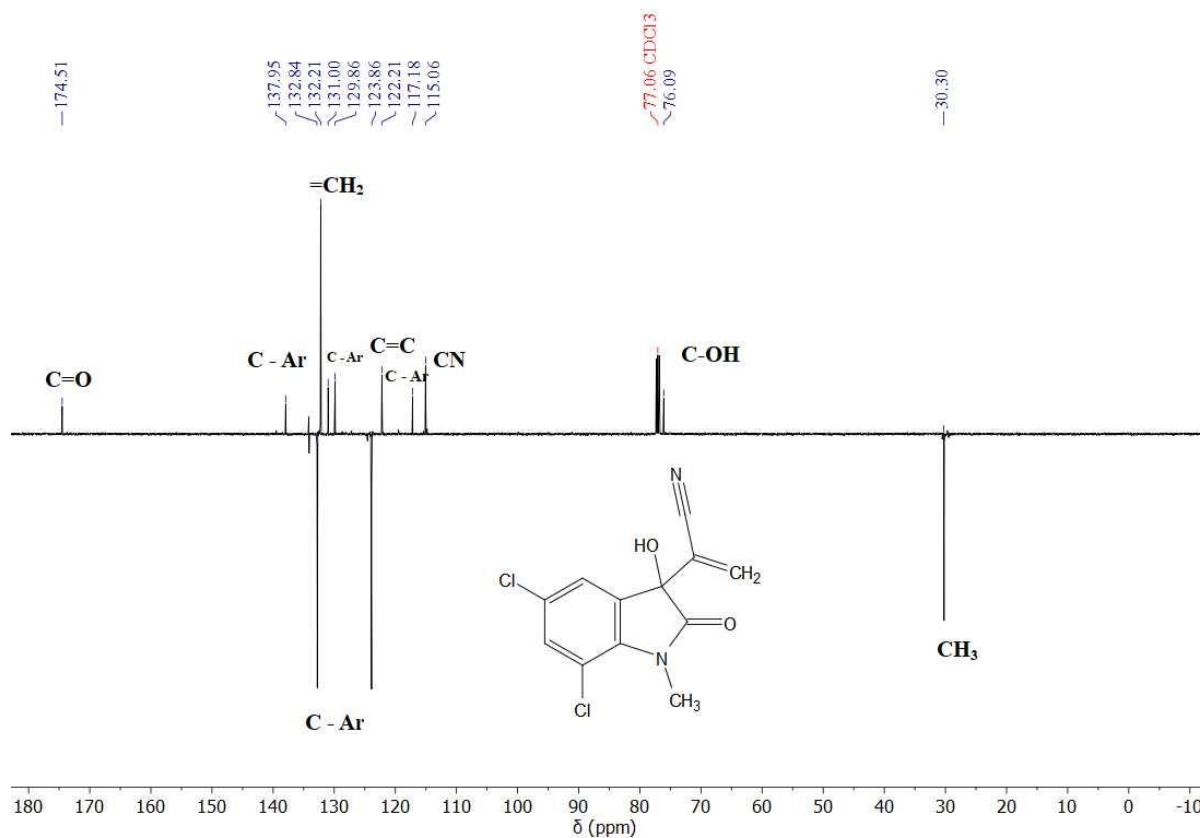
28 Espectro IV (KBr) do aduto **3f**



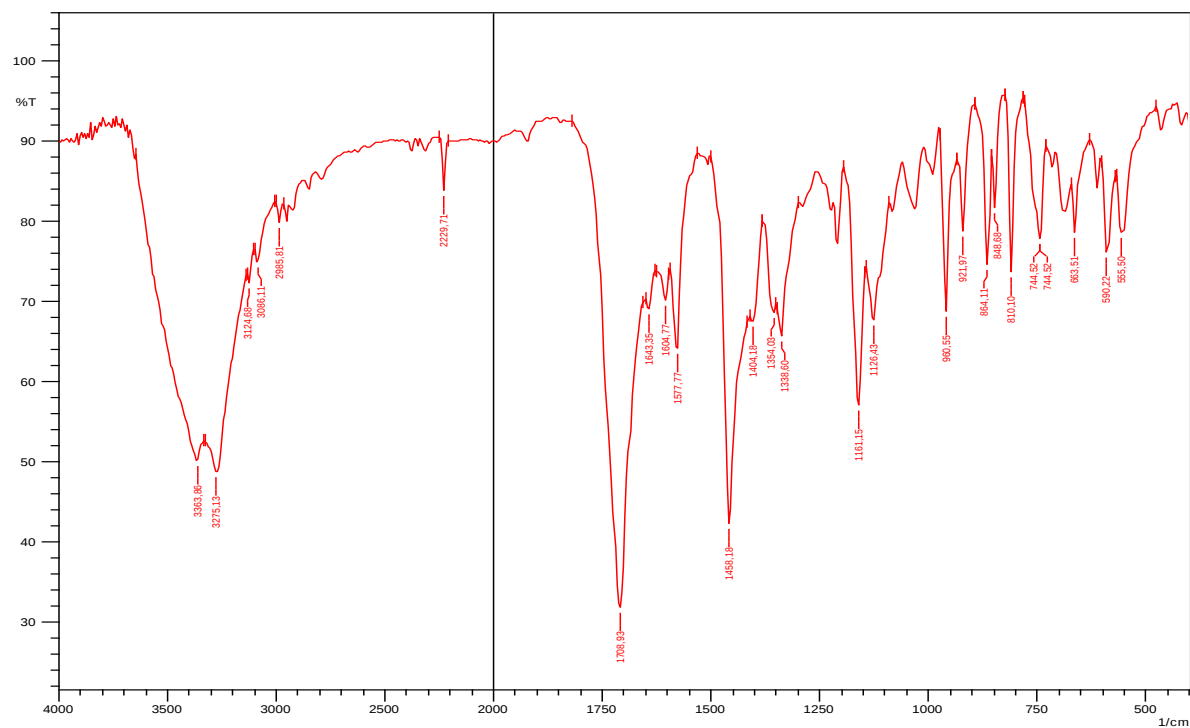
29 Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto **1g**



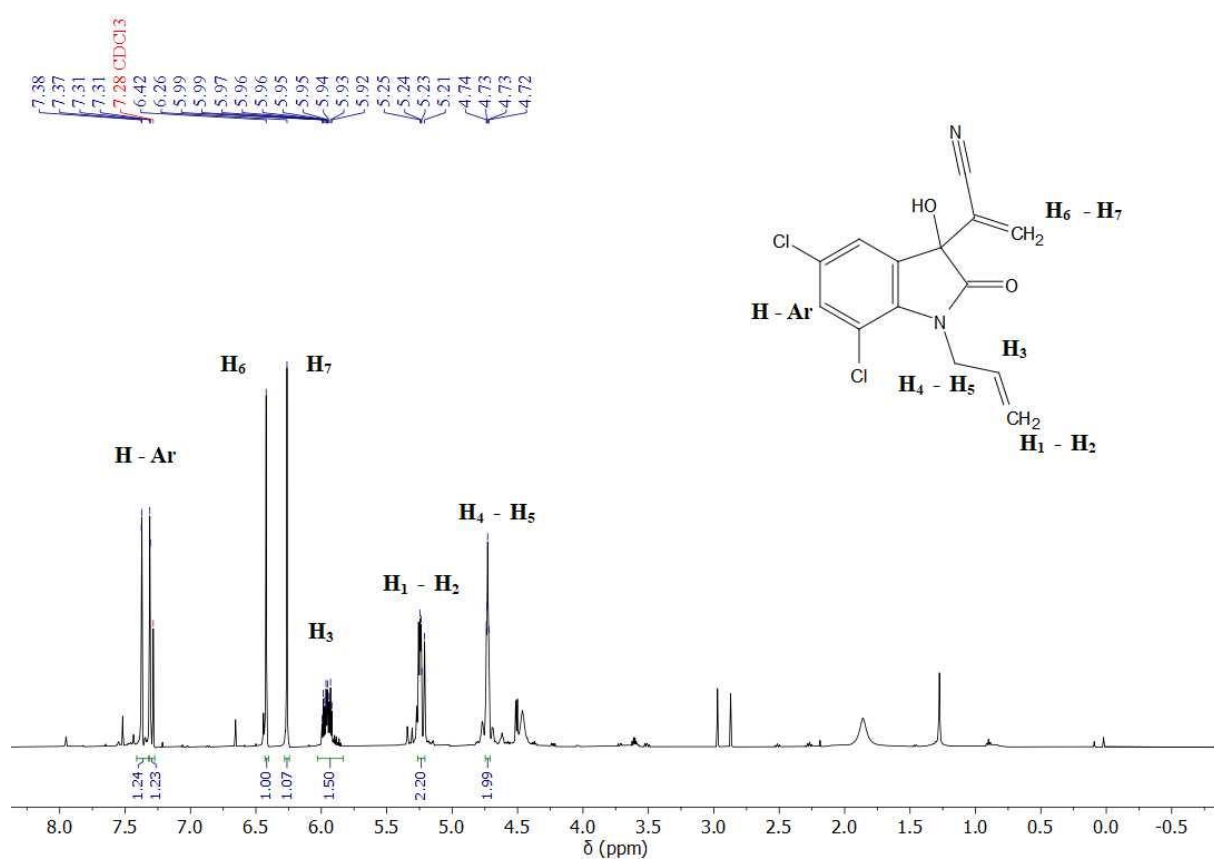
30. Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto **1g**



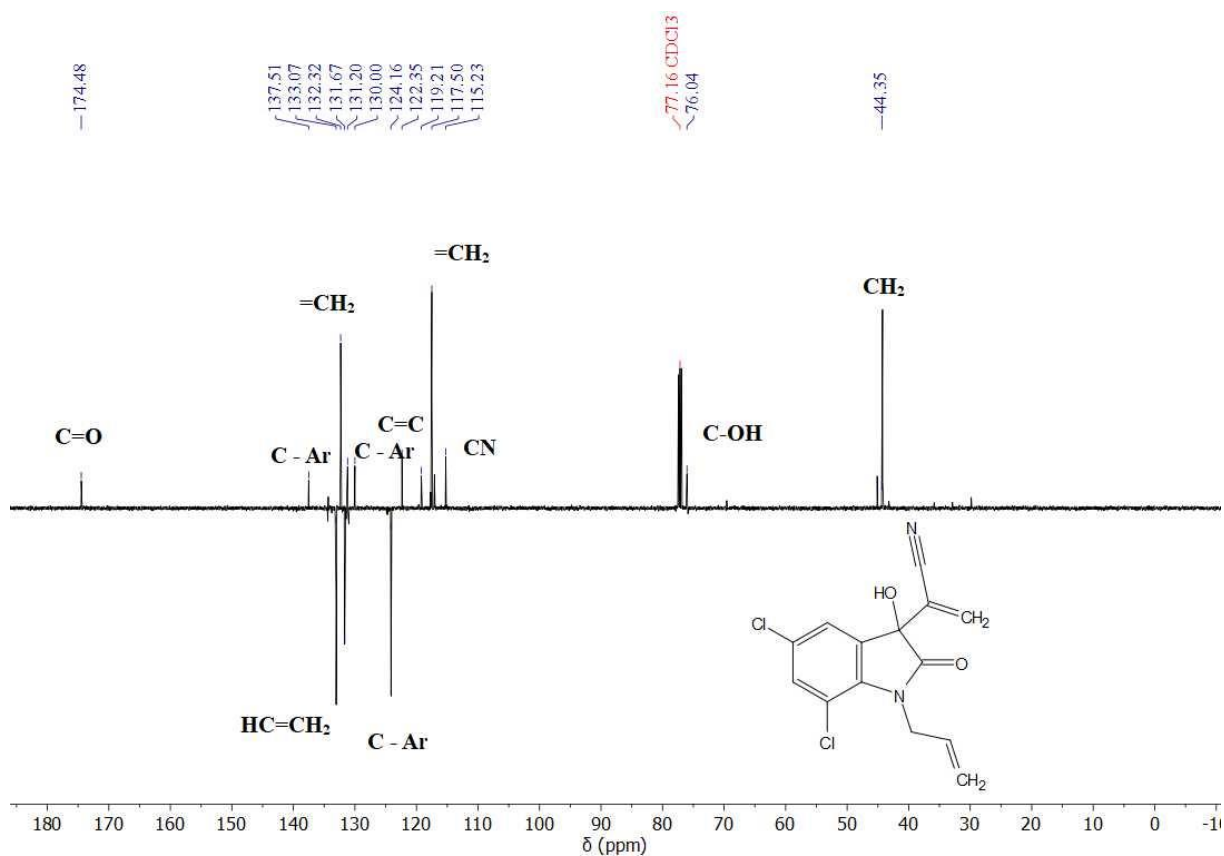
31 Espectro IV (KBr) do aduto **1g**



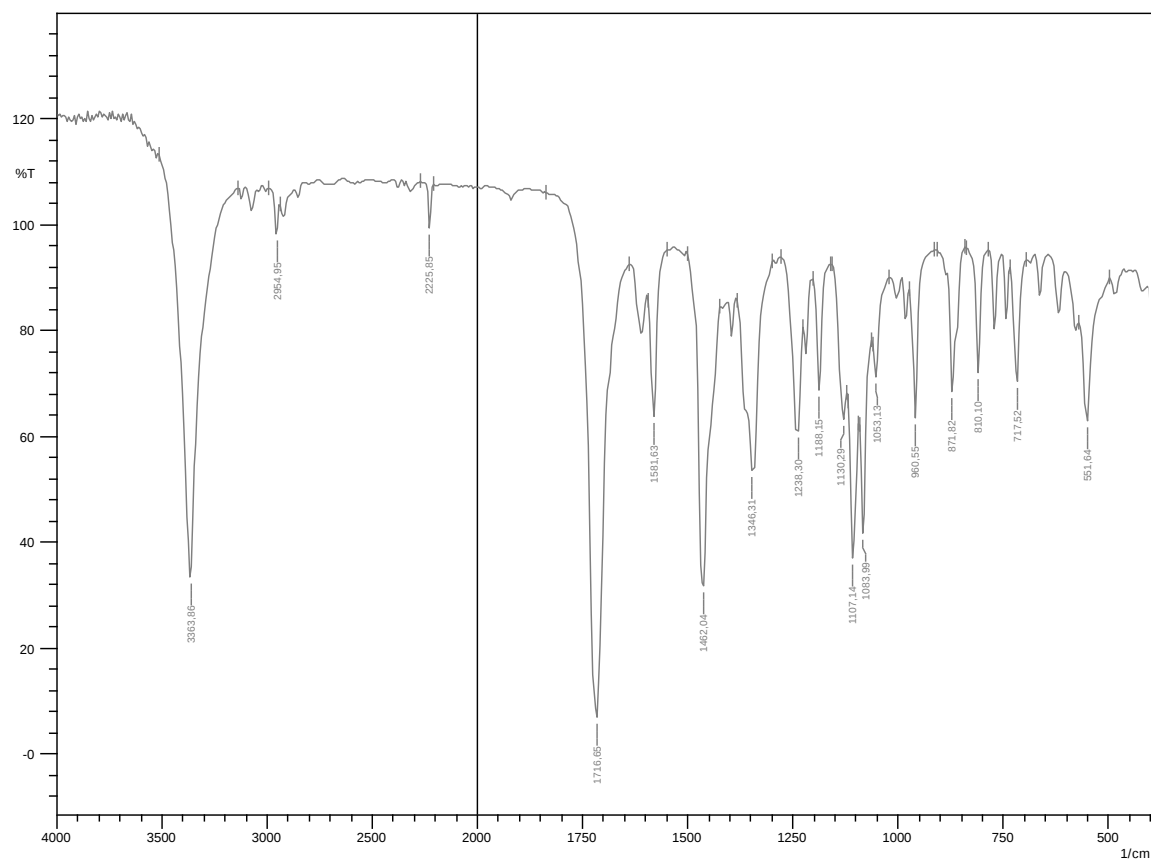
32 Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto **2g**



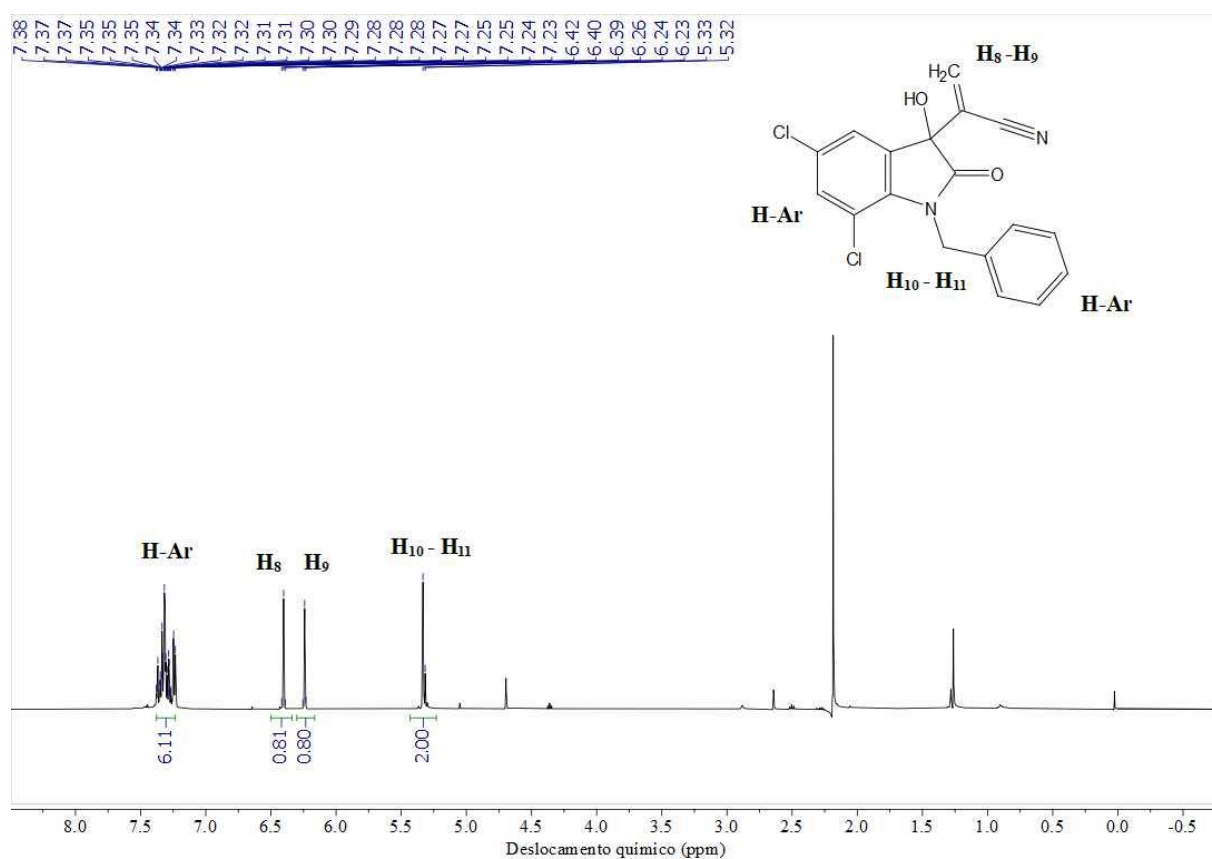
33 Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto **2g**



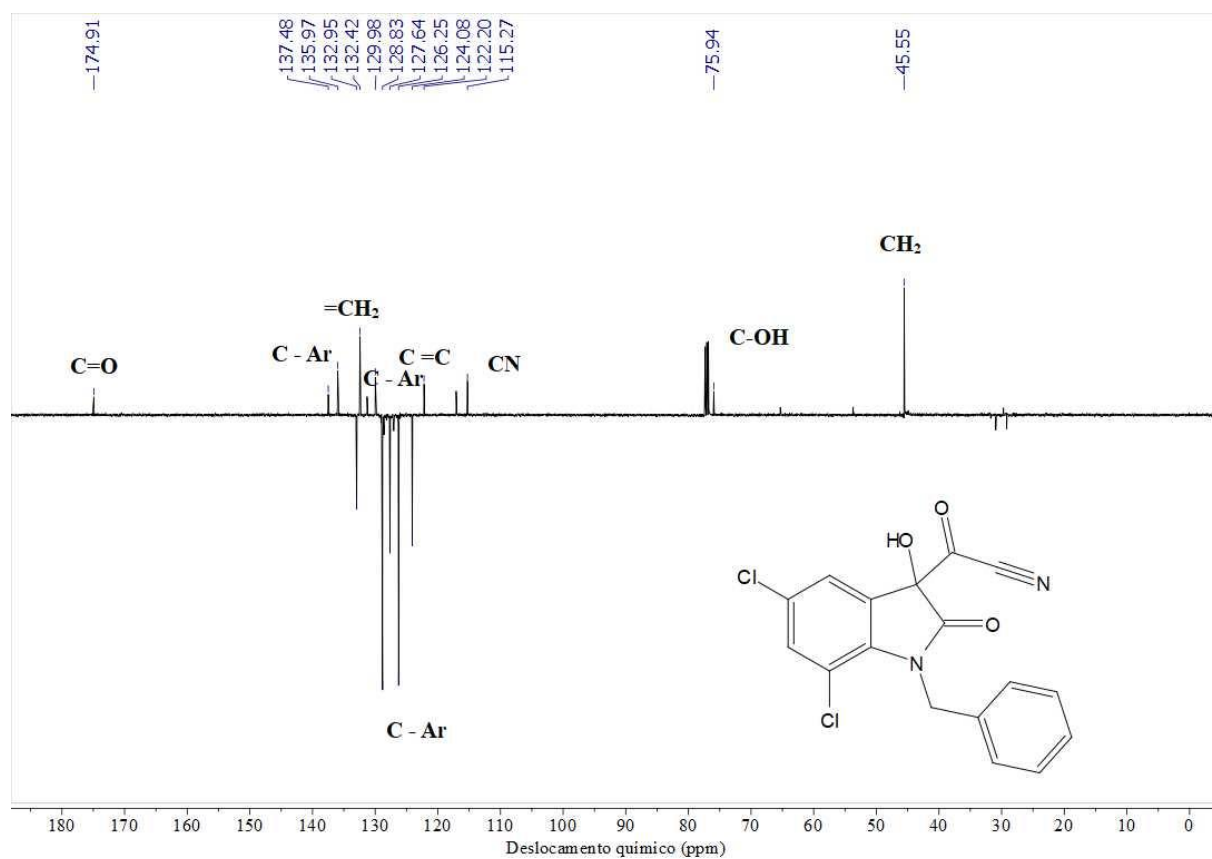
34 Espectro IV (KBr) do aduto **2g**



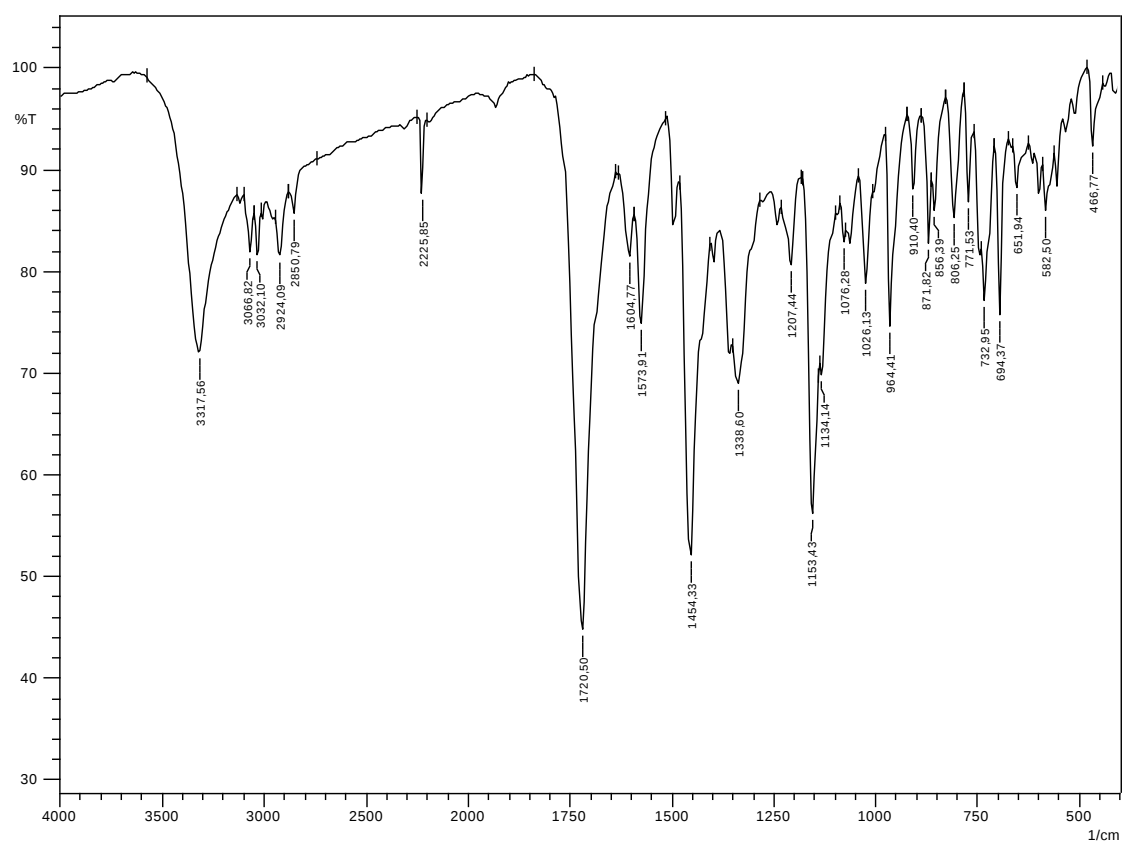
35 Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto **3g**



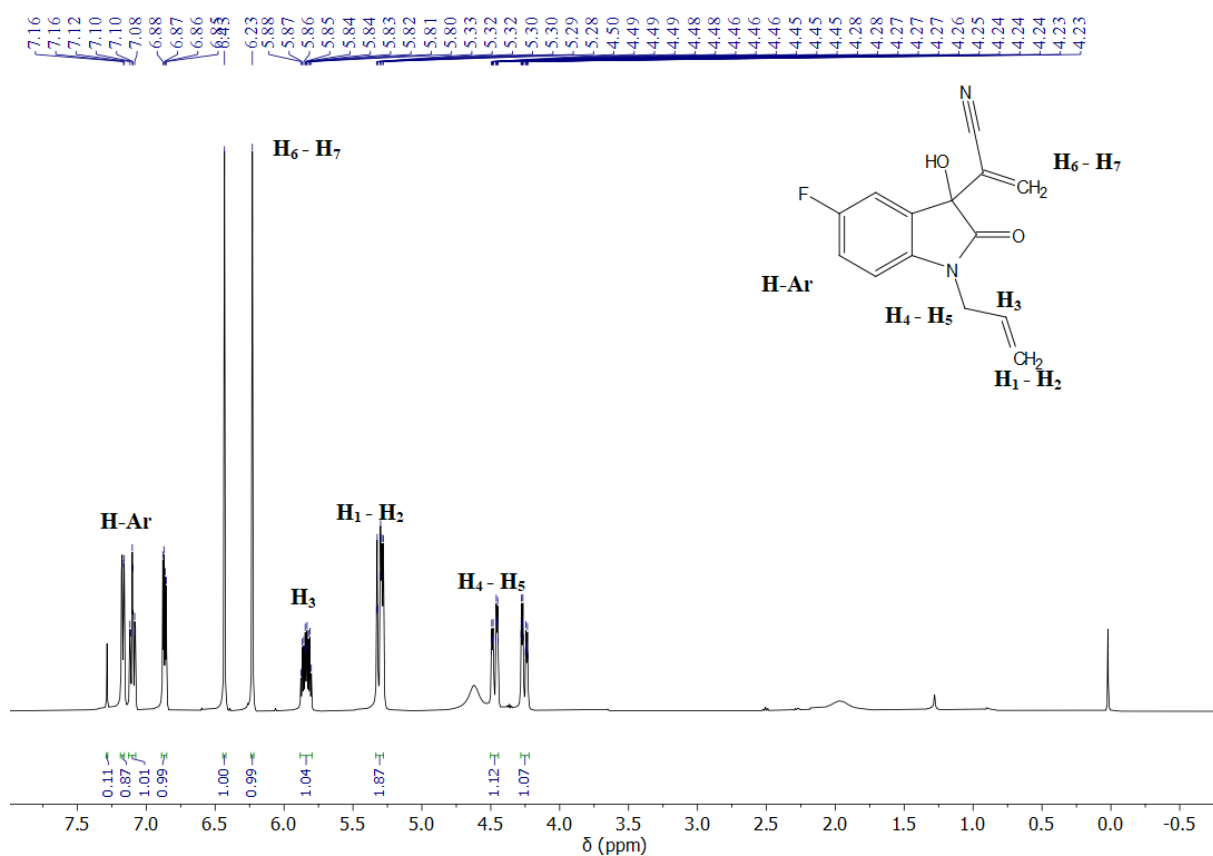
36 Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto **2g**



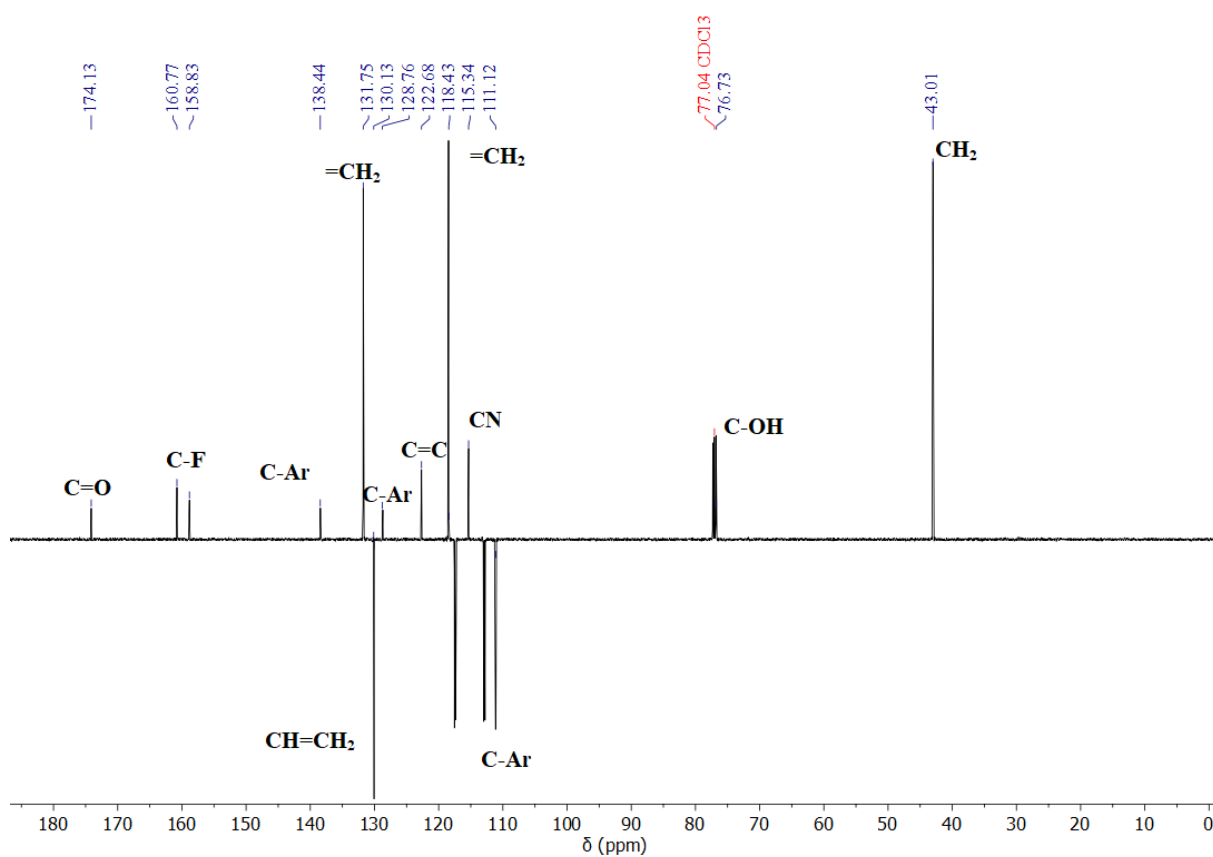
37 Espectro IV (KBr) do aduto **2g**



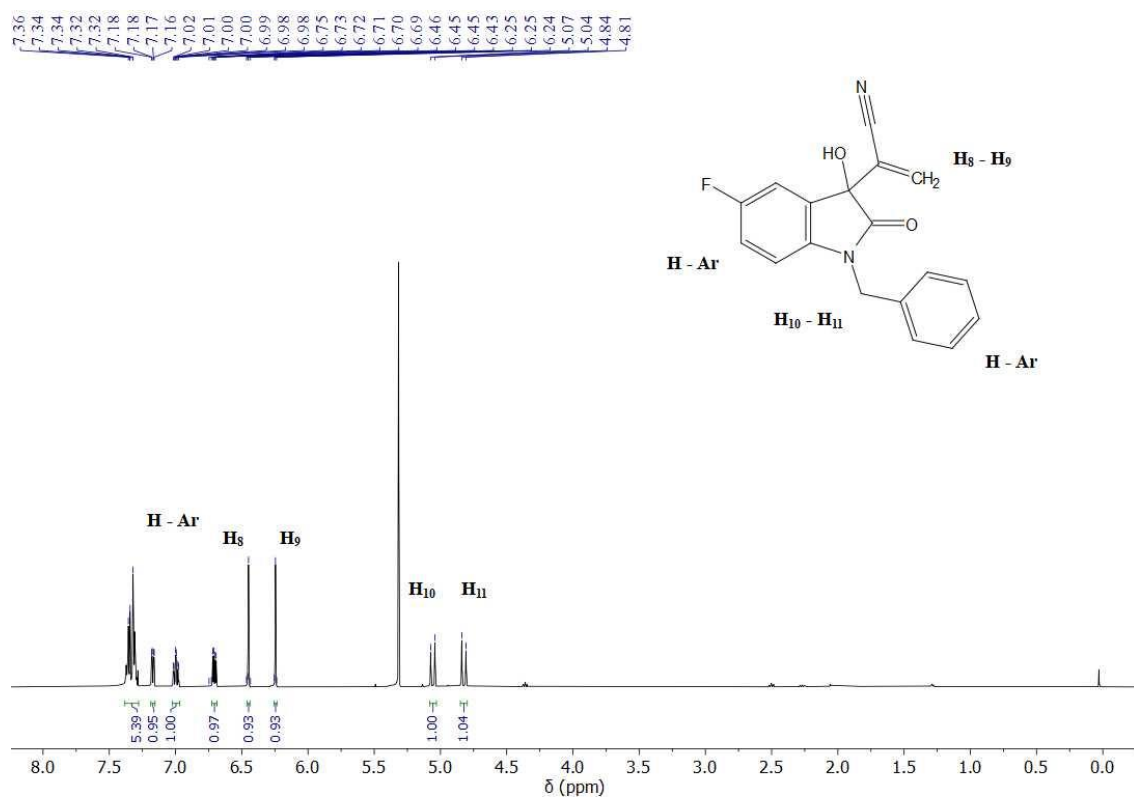
38 Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto **2h**



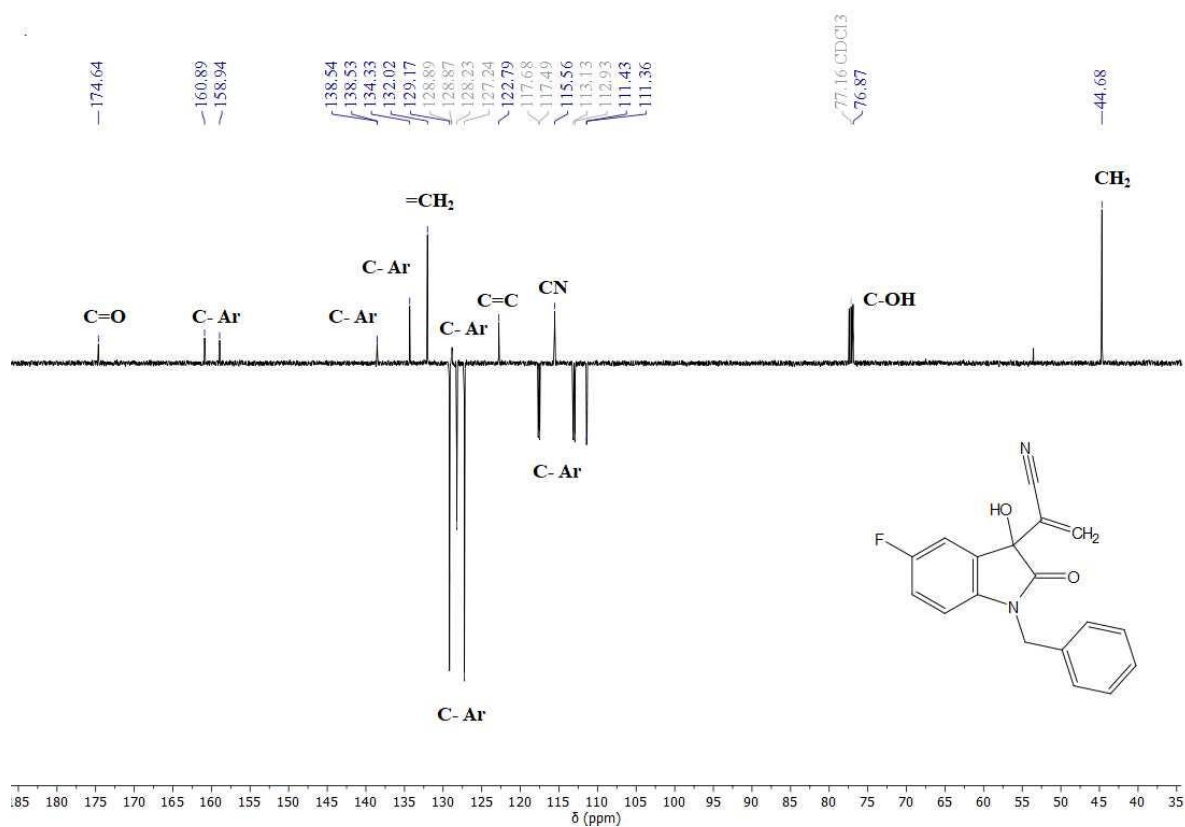
39 Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto **2h**



40 Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) do aduto **3h**



41 Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do aduto **3h**



42 Espectro IV (KBr) do aduto **3h**

