



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

THIAGO ROGER FERNANDES BASTOS

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS DA 1-INDANONA: UM
NOVO E SUCINTO CAMINHO PARA IMIDAS MEDIANTE O REARRANJO DE
BECKMANN DE OXIMAS**

FORTALEZA

2019

THIAGO ROGER FERNANDES BASTOS

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS DA 1-INDANONA: UM NOVO
E SUCINTO CAMINHO PARA IMIDAS MEDIANTE O REARRANJO DE BECKMANN
DE OXIMAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Profa. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos.

Coorientador: Prof. Dr. Francisco José Queiroz Monte.

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B331o Bastos, Thiago Roger Fernandes.

Obtenção e caracterização de derivados da 1-indanona: um novo e sucinto caminho para imidas mediante o rearranjo de Beckmann de oximas / Thiago Roger Fernandes Bastos. – 2019.

67 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2019.

Orientação: Profa. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos.

Coorientação: Prof. Dr. Francisco José Queiroz Monte.

1. 1-indanona. 2. Oxima. 3. Ésteres. 4. Rearranjo de Beckmann. 5. Imidas. I. Título.

CDD 540

THIAGO ROGER FERNANDES BASTOS

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS DA 1-INDANONA: UM NOVO
E SUCINTO CAMINHO PARA IMIDAS MEDIANTE O REARRANJO DE BECKMANN
DE OXIMAS

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química da Universidade
Federal do Ceará, como requisito parcial à
obtenção de título de Mestre em Química.
Área de concentração: Química Orgânica

Aprovado em: 26/07/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco José Queiroz Monte (Coorientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Aluísio Marques da Fonseca
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (Unilab)

Profa. Dra. Maria Teresa Salles Trevisan
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A minha mamãe.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

A Profa. Dra. Telma Leda de Gomes Lemos, pela excelente orientação.

Ao Prof. Dr. Franciso José Queiroz Monte, pela excelente coorientação.

Aos professores participantes da banca examinadora Prof. Dr. Aluísio Marques da Fonseca e Profa. Dra. Maria Teresa Salles Trevisan pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

Aos colegas da turma de mestrado e do laboratório, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

A minha mamãe e a Ingrid Lustosa por todo apoio nesses anos.

“No campo da observação, o acaso favorece apenas a mente preparada.”
(Louis Pasteur, 1822-1895).

RESUMO

1-indanona é um composto base para diversos fármacos, entre eles, o Eranz®, indicado para o tratamento da doença de Alzheimer. A estrutura da 1-indanona possibilita uma série de modificações químicas apropriadas a obtenção de diversos derivados com atividades biológicas. No presente trabalho, sua oxima, em reações com ácidos graxos projetando a obtenção de ésteres de oxima, possibilitou, inusitadamente, um novo método para a obtenção de imidas cíclicas: 1-heptanoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (**1a**); 1-decanoil-3,4-di-hidroquinolin-2-(1H)-ona (**1b**); 1-dodecanoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (**1c**) e 1-palmitoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (**1d**). As imidas cíclicas constituem unidades potenciais na preparação de produtos de interesse das indústrias química e farmacêutica. A formação dos produtos a partir da 1-indanona oxima tendo N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente de acoplamento e 4,4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador, ocorreu em uma só etapa. Uma proposta mecanística apresentada neste trabalho envolve o rearranjo de Beckmann de oximas. Os produtos, inéditos na literatura, foram obtidos com ótimos rendimentos e todos foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H (RMN ^1H) e de ^{13}C (RMN ^{13}C) e por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG/EM).

Palavras-chave: 1-indanona; oxima; ésteres; rearranjo de Beckmann; imidas.

ABSTRACT

1-indanone is the basis for several drugs, including Eranz®, indicated for the treatment of Alzheimer's disease. The structure of 1-indanone allows a series of chemical modifications related to the delivery of diverse results with biological activities. In the present work, its oxime, in responses with fatty acids projecting the obtainment of oxime esters, made possible, unusually, a new method for the delivery of cyclic imides: 1-heptanoyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (**1a**); 1-decanoyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (**1b**); 1-dodecanoyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (**1c**) and 1-palmitoyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (**1d**). Cyclic imides are potential specific units in the preparation of products of interest to the chemical and pharmaceutical industries. The formation of products from 1-indanone oxime having N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) as coating agent and 4,4-dimethylaminopyridine (DMAP) as discoveries, occurred in one step. A mechanistic proposal presented in this work involves the Beckmann rearrangement of oximes. The products, detailed in the literature, were obtained with excellent yields and all were characterized by ¹H (¹H NMR) and ¹³C (¹³C NMR) nuclear magnetic resonance spectroscopy and by gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC/MS).

Keywords: 1-indanone; oxime; esters; Beckmann rearrangement; imides.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Indano.....	15
Figura 2	– Diversos produtos naturais e drogas derivadas do indano.....	18
Figura 3	– 1-Indanona.....	18
Figura 4	– Donepezil.....	19
Figura 5	– Grupo oxima.....	19
Figura 6	– Conversão da ciclohexanona em caprolactama via oxima.....	20
Figura 7	– Conversão da (E)-oxima da acetofenona produzindo N-fenilacetamida (acetanilada).....	21
Figura 8	– Grupo funcional imida.....	22
Figura 9	– Síntese de imidas cíclicas	22
Figura 10	– Estrutura da talidomida.....	23
Figura 11	– Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 1-indanona.....	29
Figura 12	– Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) da 1-indanona.....	29
Figura 13	– Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) da 1-indanona.....	30
Figura 14	– Espectro de massas da 1-indanona.....	30
Figura 15	– Mecanismo de reação da síntese da oxima.....	31
Figura 16	– Espectro de massas do composto 1	32
Figura 17	– Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do 1	33
Figura 18	– Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1	33
Figura 19	– Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do 1	34
Figura 20	– Estrutura do (E)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona oxima (1).....	34
Figura 21	– Reação da oxima da 1-indanona com diferentes ácidos carboxílicos e a formação dos ésteres de oxima.....	35
Figura 22	– 3,4-di-hidro-2-(1H)-quinolinona.....	36

Figura 23 – Mecanismo do rearranjo de Beckmann.....	36
Figura 24 – Esterificação com DCC - Formação da O-aciluréia.....	37
Figura 25 – Formação do éster de oxima.....	37
Figura 26 – Formação da N- aciluréia.....	38
Figura 27 – Reação da O-aciluréia com DMAP formando o éster de oxima.....	38
Figura 28 – Esterificação DCC/DMAP - Formação do anidrido ácido.....	39
Figura 29 – 1-decanoil-3,4-di-hidroquinolin-2-(1H)-ona (1b).....	40
Figura 30 – Espectro de RMN de ¹ H- ¹ H COSY (300 MHz, CDCl ₃) do composto 1b	41
Figura 31 – Espectro de RMN de ¹ H- ¹³ C HMQC (300 MHz, CDCl ₃) do composto 1b	41
Figura 32 – Espectro de RMN de ¹ H- ¹³ C HMBC (300 MHz, CDCl ₃) do composto 1b	42
Figura 33 – Espectro de massas do composto 1a	43
Figura 34 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 1a	45
Figura 35 – Espectro de RMN de ¹³ C-BB (75 MHz, CDCl ₃) do 1a	46
Figura 36 – Espectro de RMN de ¹³ C-DEPT 135° (CDCl ₃) do 1a	46
Figura 37 – 1-heptanoil-3,4-di-hidroquinolin-2-(1H)-ona (1a).....	47
Figura 38 – Espectro de massas do composto 1b	47
Figura 39 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 1b	49
Figura 40 – Espectro de RMN de ¹³ C-BB (75 MHz, CDCl ₃) do 1b	49
Figura 41 – Espectro de RMN de ¹³ C-DEPT 135° (CDCl ₃) do 1b	50
Figura 42 – 1-decanoil-3,4-di-hidroquinolin-2-(1H)-ona (1b).....	50
Figura 43 – Espectro de massas do composto 1c	51
Figura 44 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 1c	53

Figura 45 – Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do 1c	53
Figura 46 – Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do 1c	54
Figura 47 – 1-dodecanoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (1c).....	54
Figura 48 – Espectro de massas do composto 1d	55
Figura 49 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1d	57
Figura 50 – Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do 1d	57
Figura 51 – Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do 1d	58
Figura 52 – 1-palmitoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (1d).....	58
Figura 53 – Proposta mecanística da formação das imidas cíclicas 1a – 1d	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de 1-indanona.....	28
Tabela 2 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C de 1	32
Tabela 3 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C de 1a	45
Tabela 4 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C de 1b	48
Tabela 5 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C de 1c	52
Tabela 6 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C de 1d	56

LISTA DE ABREVIATURAS

BB	Broad Band
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CENAUREMN	Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear
d	duplete
DCC	N, N'-diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DCU	Diciclohexiluréia
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
dl	duplete largo
DMAP	4,4- dimetilaminopiridina
DQOI	Departamento de Química Orgânica e Inorgânica
m	múltiplo
q	quarteto
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
s	simpleto
sl	simpleto largo
t	triplete
UV	ultra-violeta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
2.1	Indano.....	17
2.2	1-Indanona.....	18
2.3	Oxima.....	19
2.4	Rearranjo de Beckmann.....	20
2.5	Imidas.....	21
3	OBJETIVOS.....	24
3.1	Objetivo geral.....	24
3.2	Objetivos específicos.....	24
4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	25
4.1	Materiais utilizados.....	25
4.2	Métodos cromatográficos.....	25
4.3	Métodos espectroscópicos.....	25
4.3.1	<i>Ressonância Magnética Nuclear (RMN)</i>	26
4.3.2	<i>Cromatógrafo Gasoso acoplado ao Espectrômetro de Massas (CG/EM)</i>	26
4.4	Obtenção do composto 1.....	26
4.5	Obtenção dos derivados da 1-indanona oxima (1).....	27
4.5.1	<i>Obtenção dos derivados 1a, 1b, 1c e 1d</i>	27
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
5.1	<i>Caracterização estrutural da 1-indanona</i>	28
5.2	Obtenção da oxima 1.....	30
5.2.1	<i>Mecanismo de reação na formação de 1</i>	30
5.2.2	<i>Caracterização estrutural do composto 1</i>	31
5.3	Reação da oxima com os ácidos graxos a,b,c e d.....	35
5.3.1	<i>Mecanismo do rearranjo de Beckmann</i>	35
5.4	Obtenção dos compostos 1a, 1b, 1c e 1d.....	36
5.4.1	<i>Mecanismo de reação na formação dos ésteres previstos: 1a', 1b', 1c' e 1d'</i>	37
5.4.2	<i>Reação da oxima (1) com o ácido decanóico (b) – discussão</i>	39

5.4.3	<i>Reação da oxima (1) com os ácidos a, c e d – discussão.....</i>	42
5.4.4	<i>Caracterização estrutural do 1-heptanoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (1a).....</i>	43
5.4.5	<i>Caracterização estrutural do 1-decanoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (1b).....</i>	47
5.4.6	<i>Caracterização estrutural do 1-dodecanoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (1c).....</i>	50
5.4.7	<i>Caracterização estrutural do 1-palmitoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (1d).....</i>	54
5.5	Proposta de mecanismo para obtenção dos derivados 1a, 1b, 1c e 1d.....	58
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	60
	REFERÊNCIAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

O sistema cíclico indano, presente em uma série de produtos naturais bioativos e em fármacos, possibilita a obtenção de diversos derivados utilizados no tratamento do mal de Alzheimer (HO; LEE; CHEN, 1997), entre outros. Por sua vez, um de seus derivados diretos, a cetona benzocíclica 1-indanona, constitui uma unidade básica potencial para a fabricação de muitos produtos de interesse das indústrias química e farmacêutica (HO; LEE; CHEN, 1997; LIN; FANG; CHENG, 1995; DESOLMS, *et al.*, 1978 e SPRECKER, *et al.*, 2002).

No presente trabalho, a oxima derivada da 1-indanona foi submetida a reações com os ácidos graxos heptanóico, decanóico, dodecanóico e palmítico, em presença de N, N'- dicitclohexilcarbodiimida (DCC) como reagente de acoplamento e 4,4- dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador. O objetivo original era obter os ésteres da 1-indanona oxima, porém, conforme análises espectrométricas dos produtos, as reações nas condições utilizadas, resultaram na obtenção de imidas cíclicas, com rendimentos em torno de 80%.

É interessante realçar que reações de esterificação em presença de DCC tendo DMAP como catalisador constitui uma prática conhecida como método de Steglich (STEGLICH *et al.*, 1978). Em trabalho anterior (BASTOS, 2018), os ésteres da 1-indanona oxima foram obtidos (rendimentos de 70 a 90%) nas condições acima, porém, usando como substratos, ácidos carboxílicos aromáticos (ácidos benzóico e *p*-metoxibenzóico) ao invés de ácidos carboxílicos de cadeia saturada, como no presente caso.

Neste trabalho, nas condições reacionais utilizadas, foi interpretado que os produtos de função imida foram formados envolvendo um rearranjo de Beckmann a partir da oxima derivada da 1-indanona, conforme proposto nesta dissertação e, constitui um novo mecanismo para a obtenção de imidas cíclicas com possível potencial de atividade biológica. É importante ressaltar que o rearranjo de Beckmann é normalmente conduzido sob catálise ácida (ácidos de Bronsted ou de Lewis), ou seja, em condições de ativação eletrofílica, ao passo que, no nosso caso, as reações se processaram na presença de reagentes (DCC e DMAP) de caráter nucleofílico, ou seja, de natureza básica.

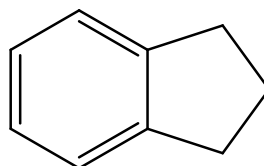
Todos os compostos, inclusive, a oxima precursora, foram bem caracterizados por técnicas espectrométricas, com destaque para a ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono-13 (RMN ^{13}C).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Indano

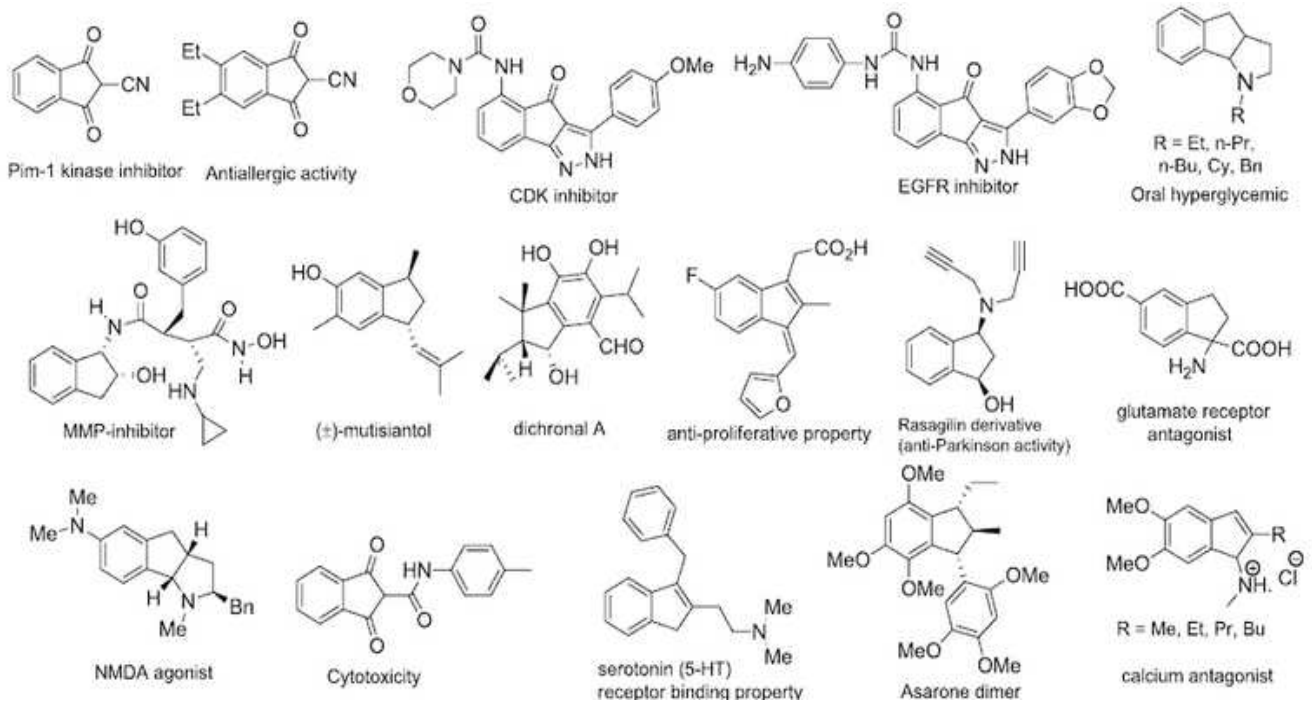
O sistema cíclico indano (2,3-di-hidro-1H-indano) (Figura 1) é um hidrocarboneto de origem petroquímica (GRIESBARM *et al.*, 2002) que se destaca entre os hidrocarbonetos cíclicos mistos por possuir uma combinação de propriedades aromáticas e alifáticas em um sistema cíclico rígido, constituindo assim, uma estrutura base para a obtenção de diversos compostos com atividades biológicas. Entre as atividades biológicas desses derivados, podemos citar: antitumoral, antifúngica, antibacteriana, herbicida, entre outras (GABRIELE; MANCUSO; VELTRI, 2016). Como exemplo específico, o indantadol, um dos muitos compostos à base de indano, utilizados em clínicas de tratamento como um potente inibidor da monoamina oxidase (MAO) (VILUMS *et al.*, 2015).

Figura 1 – Indano



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

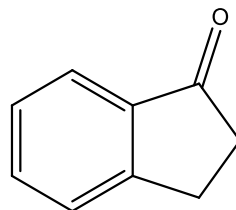
Este hidrocarboneto pode ser modificado quimicamente de diversos modos, seja, por substituição eletrofílica no anel aromático produzindo os inúmeros derivados aromáticos, seja, por inserção de grupos funcionais como hidroxila, alquila, cetona, olefina, entre outros, no anel alifático. A Figura 2 exibe estruturas de vários compostos bioativos contendo o sistema indano (AHMED, 2016).

Figura 2 - Diversos produtos naturais e drogas derivadas do indano

Fonte: AHMED, 2016, p. 384.

2.2 1-Indanona

1-indanona consiste no 2,3-dihidro-1H-indano substituído por um grupo oxo na posição 1 (Figura 3) e, assim, uma das duas benzociclopentanonas isoméricas.

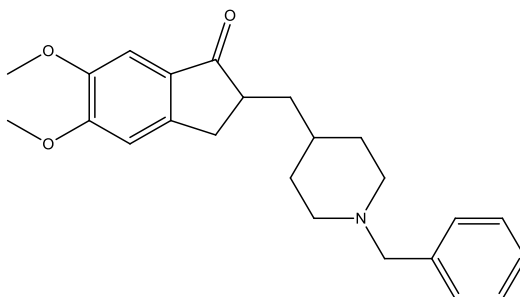
Figura 3 - 1-Indanona

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

À parte a própria ação biológica, constitui material de partida para a síntese de várias moléculas carbocíclicas e heterocíclicas utilizadas como intermediários sintéticos para várias drogas biologicamente ativas: anti-inflamatórias (SARAVANAN et al., 2006 e PANARA et al., 1995), analgésicas (HAMMEN; MILNE, 1979), antimicrobianas (ALBRECHT; KESSLER; SCHRODER, 1972), anticolinérgicas (SHENG et al., 2008), dopaminérgicas (SINDELAR et al., 1982), anticancerígenas

(GOMEZ et al., 2011) e antimaláricas (CHARRIS et al., 2007). Entre os fármacos mais significativos que contém como base a 1-indanona, podemos citar o donepezil (Figura 4), um inibidor da acetilcolinesterase, aprovado pela *Food and Drug Administration* (EUA) para o tratamento da doença de Alzheimer.

Figura 4 – Donepezil



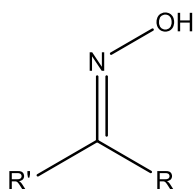
Fonte: Arquivo Pessoal do autor.

Várias outras moléculas com diversas atividades terapêuticas contendo o sistema 1-indanona encontram-se registradas na literatura (SUGIMOTO, 1999; LEONI et al., 2000 e WU et al., 2011).

2.3 Oxima

As oximas, definidas pelo grupo de átomos $C = N - OH$, têm fórmula geral $RR'C = N - OH$ e são geradas pela reação de hidroxilamina ($H_2N - OH$) com aldeídos ou cetonas. Na reação com aldeídos, R é uma cadeia lateral orgânica e R' um hidrogênio formando, assim, uma aldoxima. Na reação com cetonas, R e R' são cadeias orgânicas, constituindo uma cetoxima (Figura 5).

Figura 5 - Grupo oxima



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Devido a ligação $C = N$, as oximas exibem isomeria *cis-trans*, com isômeros *Z-E* bastante estáveis. Isto é importante pois, constitui um caso onde a constituição

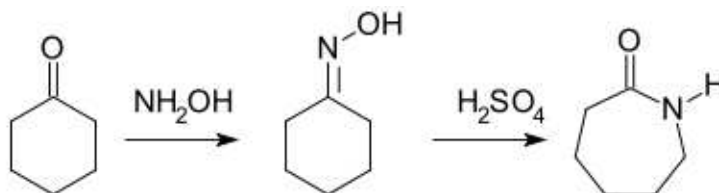
de um produto de reação é usada para assinalar a configuração de seu precursor, como ocorre no rearranjo de Beckmann de oximas. (DIETER; DATAR, 1993 e ELIEL; WILEN, 1994).

As oximas ganharam destaque em 1905, quando Lev Tschugaeff introduziu a dimetilglioxima como um reagente complexométrico seletivo e bastante sensível para a determinação gravimétrica de Ni(II). (KUKUSHKIN; TUDELA; POMBEIRO, 1996). Substancias com este grupo funcional vem sendo estudado por muitos pesquisadores em decorrência da facilidade com que são sintetizadas, pela grande variedade de matérias primas disponíveis para sua preparação e por suas diferentes aplicações na indústria química (ARAUJO; GONSALVES, 2015). O alto potencial biológico das oximas determinam amplas pesquisas na indústria farmacêutica resultando em produtos com atividades anticolinesterásica (CAVALCANTE et al., 2016), antioxidante (PORTELLA, 2009), antimicrobiana (SILVA, 2014), fotoprotetor de UVB (ARAUJO et al., 2014) e atividade anticâncer (CANARIO et al., 2018).

2.4 Rearranjo de Beckmann

A fabricação industrial do nylon ocorre através da polimerização de uma amida cíclica conhecida como caprolactama (WESSERMEL; ARPE, 2003 e MCKETTA, 1978). Esta, por sua vez, é produzida por ação do ácido sulfúrico sobre a oxima da ciclohexanona em uma reação conhecida como rearranjo de Beckmann (Figura 6). Assim, a conversão de cetoximas nas correspondentes amidas (Beckmann rearrangement), é um método comum usado na química orgânica e de interesse constante.

Figura 6 - Conversão da ciclohexanona em caprolactama via oxima



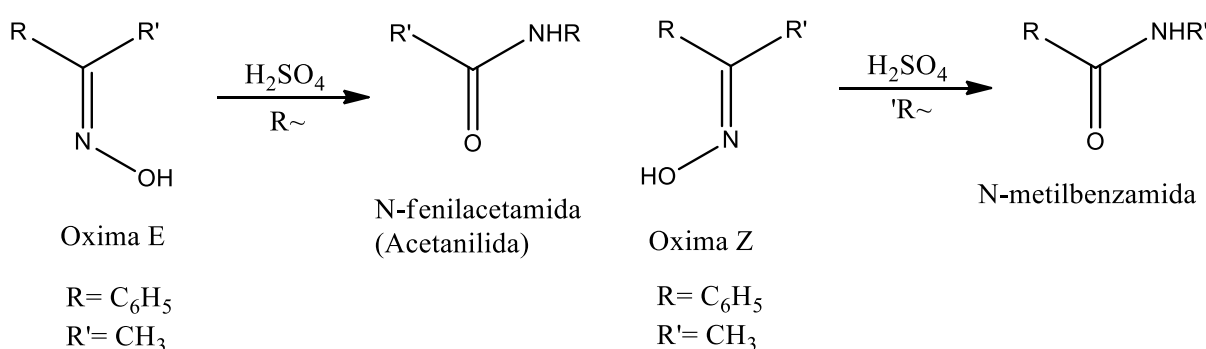
Fonte: Arquivo tirado da internet.

O rearranjo de Beckmann ocorre sob condições de ativação eletrofílica do grupo hidroxila da oxima. Em geral, a reação requer a presença de ácido forte tal como

ácido sulfúrico ou ácidos de Lewis (SnCl_4 , SOCl_2 , PCl_5 , etc), entre outros (GAWLEY, 1988). No mecanismo de reação, o ácido converte o grupo OH da oxima em um grupo de saída e um grupo alquila migra para o nitrogênio à medida que ocorre perda água. O cátion do produzido é então atacado pela água para produzir uma amida. O grupo migrante neste rearranjo, retém a configuração e, mesmo quando o grupo migrante é aquiral, o importante aspecto estereoquímico no rearranjo é que o grupo que migra é o grupo trans em relação a parte OH da oxima. Este fato, permite deduzir a estereoquímica da oxima a partir da natureza da amida formada.

O tratamento ácido da (E)-oxima da acetofenona produz N-fenilacetamida (acetanilida), mediante a migração do grupo fenila *trans* ao grupo hidroxila, obedecendo a estereoespecificidade da reação (ELIEL; WILEN, 1994), conforme visto abaixo (Figura 7). Por outro lado, a reação a partir da oxima-Z originaria a N-metilbenzamida.

Figura 7 – Rearranjo Beckmann da oxima da acetofenona em presença de ácido

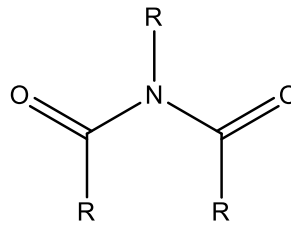


Fonte: ELIEL; WILEN, 1994.

Entre vários outros, um exemplo na área medicinal que destaca a importância do rearranjo de Beckmann diz respeito a síntese industrial do medicamento paracetamol, um anestésico e antipirético usado no cotidiano desenvolvido pela Hoechst-Celanese, e que envolve a conversão de uma metil-cetona a uma acetanilida.

2.5 Imidas

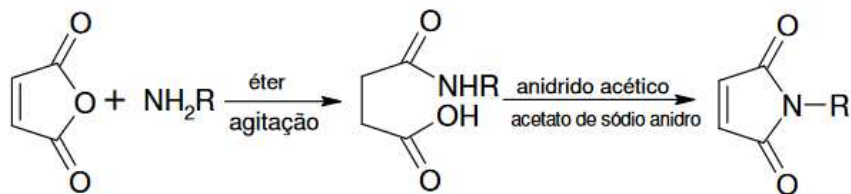
Em química orgânica, imida (Figura 8) é o grupo funcional caracterizado por duas carbonilas ligadas ao mesmo nitrogênio, ou seja, análogo ao anidrido de ácido carboxílico (BANSAL et al., 2011) em que o oxigênio é substituído por um nitrogênio.

Figura 8 - Grupo funcional imida

Fonte: Acervo pessoal do autor.

As imidas cíclicas situam-se entre as classes de compostos relatados pela literatura científica como promissores fármacos, inclusive, muitos em estudos pré-clínicos e clínicos (CHECHINEL FILHO et al., 2003).

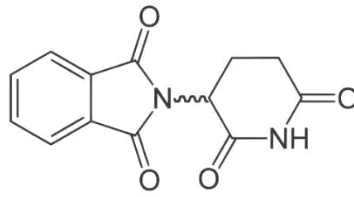
Em um dos métodos de síntese de imidas cíclicas (Figura 9), ácidos dicarboxílicos são tratados com amônia ou uma amina superior, obtendo-se o respectivo ácido âmidico. Este é então ciclizado à forma imídica em presença de anidrido acético e acetato de sódio anidro. Este método apresenta bons rendimentos e tem sido intensivamente utilizado, constituindo uma forma segura de obter imidas cíclicas puras (NUNES, 1986).

Figura 9 - Síntese de imidas cíclicas

Fonte: NUNES, 1986.

Um caso interessante em relação as imidas relembra a talidomida (Figura 10), medicamento que ocasionou, praticamente, 100% de teratogenicidade em indicação específica na gravidez (RANDALL, 1990). Apesar dos significativos efeitos adversos do passado, estudos relativamente recentes, evidenciaram um possível uso desta substância para o tratamento de várias patologias incluindo o câncer (SINGHAL et al., 1999 e PORTER; JORGE JUNIOR, 2002).

Figura 10 - Estrutura da talidomida



Fonte: Arquivo tirado da internet.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Efetuar estudo químico utilizando a 1-indanona como substrato precursor para a obtenção de derivados com possível potencial biológico.

3.2 Objetivos específicos

- Obter a oxima da 1-indanona visando a preparação de ésteres desta oxima por reações com os ácidos graxos heptanóico (**a**), decanóico (**b**), dodecanóico (**c**) e palmítico (**d**)
- Analisar os espectros dos produtos de modo a confirmar as estruturas e, assim, catalogar os dados como fonte de consulta para trabalhos futuros neste campo de investigação.
- Identificar no curso das reações, possíveis caminhos reacionais nas condições utilizadas.
- Utilizar os derivados obtidos para estudos posteriores na determinação de possíveis atividades biológicas e, em modificações estruturais, para observar possíveis variações nessas atividades.

4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 Materiais utilizados

Os substratos e reagentes utilizados nas reações: 1-indanona, cloridrato de hidroxilamina, acetato de sódio, ácido heptanóico (**a**), ácido decanóico (**b**), ácido dodecanóico (**c**) e o ácido palmítico (**d**), todos adquiridos da Sigma-Aldrich®; sulfato de sódio anidro, da marca Vetec®; solventes: diclorometano, etanol e hexano, da marca Synth®. Os solventes deuterados utilizados na dissolução das substâncias para a espectroscopia de RMN foram adquiridos da empresa Tedia®.

4.2 Métodos cromatográficos

Na cromatografia em colunas (CC) para o isolamento e purificação das substâncias foi utilizada como fase estacionária, gel de sílica 60, 2-25 µm, com granulometria de 70-230 mesh da marca Vetec®. Como fase móvel foram utilizados os solventes analíticos hexano e diclorometano puros ou como misturas binárias em ordem crescente de polaridade. As dimensões das colunas, como comprimento e diâmetro, foram variadas de acordo com a quantidade de material disponível; A cromatografia em camada delgada (CCD) para acompanhar o desenvolvimento das reações e verificar a purificação dos produtos foi realizada sobre cromatoplasmas de poliéster ou alumínio da Merck®, com indicador de fluorescência F254. ®. As cromatoplasmas foram eluídas com solventes apropriados e as substâncias foram reveladas sob luz ultra-violeta (UV) (254 nm) em aparelho da marca Vilber Lourmat® e por pulverização com solução de vanilina (C₈H₈O₃, 5,0 g) em ácido perclórico (HClO₄, 0,75 mol/L, 100 mL) e etanol (C₂H₅O, 100 mL), seguido de aquecimento com soprador térmico.

4.3 Métodos espectroscópicos

Os espectros apresentados neste trabalho foram obtidos em equipamentos do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica – DQOI e no Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREMN), da Universidade Federal do Ceará - UFC.

4.3.1 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN de ^{13}C) foram obtidos em espectrômetro Bruker, modelo Avance DPX-300, utilizando frequência de 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C . As análises foram realizadas utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente e o pico do hidrogênio da fração não deuterada em δ_{H} 7,27 foi usado como referência interna para RMN de ^1H . Para RMN de ^{13}C -BB a referência utilizada foi o tripleto do CDCl_3 em δ_{C} 77,0. Os deslocamentos químicos (δ) são dados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz. As multiplicidades foram assinaladas como: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), dl (duplete largo), t (tripleto), dd (duplete de duplete), q (quarteto) e m (multiplete).

4.3.2 Cromatógrafo Gasoso acoplado ao Espectrômetro de Massas (CG/EM)

As substâncias foram analisadas em um sistema de cromatografia gasosa SHIMADZU® GC-2010 acoplado a um espectrômetro de massas GCMSQP2010SE, usando coluna capilar RTX-5MS (30m x 0,25mm; 0,25 μm de espessura do filme da fase fixa) e vazão de 1,46 mL/min tendo hélio como gás de arraste. A temperatura do injetor foi de 280 °C. A programação da temperatura iniciou com a temperatura de 80 °C e se manteve por 1 min. Em seguida, a temperatura cresceu a uma taxa de aquecimento de 25 °C/min até 250 °C, que foi mantida por 2 min, em seguida a temperatura foi elevada até 300 °C a uma taxa de 20 °C/min, que foi mantida durante 2 min. A análise com o detector de massas foi realizada no modo scan, com tempo de análise em 14 min; o registro dos espectros de massas foi realizado em uma faixa de 40 a 500 Da com energia de ionização por impacto de elétrons de 70 eV e fonte de íons a 260 °C.

4.4 Obtenção do composto 1

Seguindo procedimento da literatura (Dimmock et al., 1992) 1 mmol de 1-indanona (132,16 mg) foi dissolvido em etanol (3,9 mL), sendo então adicionados 2,8 mmol (194,46 mg) de cloridrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) e 4 mmol (328,12 mg) de acetato de sódio (AcONa). A mistura foi deixada em refluxo, sob

agitação magnética e aquecimento a 70° C durante 24 horas. Após este tempo, um sólido branco formado foi lavado com água e que, após filtração, permitiu isolar a 1-indanona oxima [(E)-2,3-di-hidro-1H-inden1-ona oxima] (**1**), com rendimento de 93%.

4.5 Obtenção dos derivados da 1-indanona oxima (1**)**

As reações dos derivados da 1-indanona oxima (**1**) com os ácidos carboxílicos heptanóico (**a**), decanóico (**b**), dodecanóico (**c**) e palmítico (**d**) visando a obtenção dos respectivos ésteres, foram realizadas de acordo com a metodologia empregada por Kumar *et al.* (2014) e Narender *et al.* (2008), com adaptações.

4.5.1 Obtenção dos derivados **1a, **1b**, **1c** e **1d****

Em experimentos separados, 68 mmol (100 mg) de 1-indanona oxima, 68 mmol (135 mg) de N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) e 68 mmol (80 mg) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) foram misturados juntamente com 3 mL de CH₂Cl₂. A cada mistura foram adicionados os ácidos heptanoico (95 µL), decanóico (110 mg), dodecanóico (130 mg) e ácido palmítico (180 mg) e mantidas sob agitação magnética por um período de 2 horas, a temperatura ambiente. Após este tempo, as soluções foram filtradas sob vácuo, lavadas com CH₂Cl₂ e os produtos submetidos a cromatografia em colunas de sílica gel eluídas com hexano, seguido de CH₂Cl₂. Os rendimentos das reações variaram em torno de 70 a 90%.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização estrutural da 1-indanona

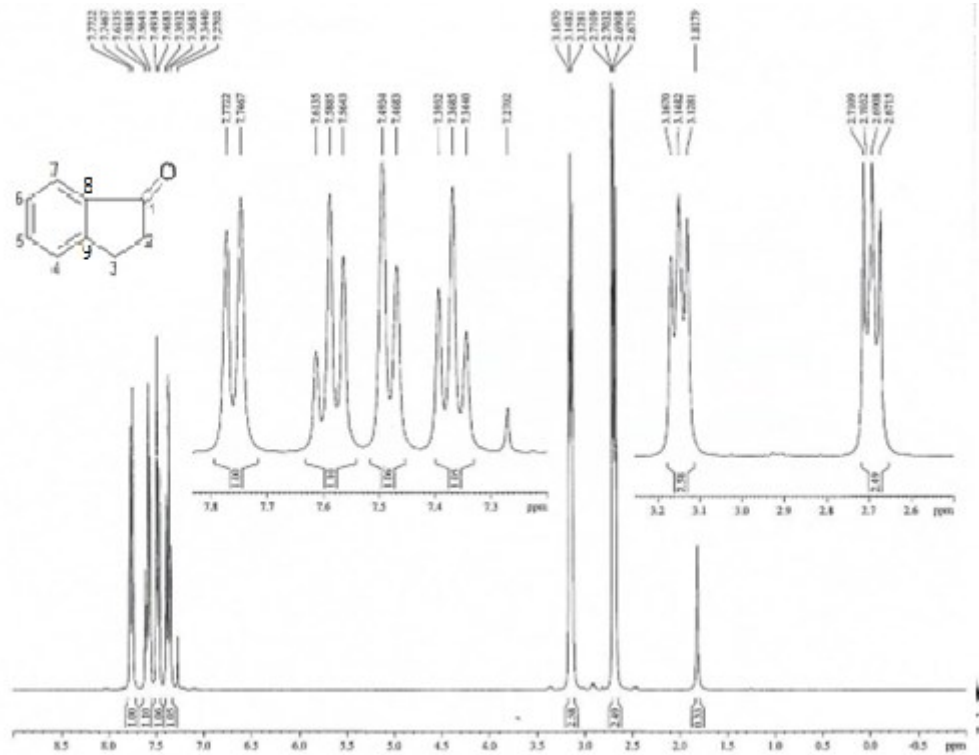
A tarefa inicial constou da confirmação estrutural do substrato 1-indanona obtida comercialmente (Sigma-Alrich), mediante análise dos espectros de RMN¹H (Figura 11), RMN ¹³C-BB (Figura 12), RMN ¹³C-DEPT 135° (Figura 13) e de Massa (Figura 14). Trata-se de um composto sólido, de coloração amarelada, solúvel em diclorometano e etanol. Na análise por cromatografia de camada delgada (CCD), empregando-se uma solução de vanilina em ácido perclórico e etanol como revelador, o spot apresentou coloração amarelada e, quando revelado no UV a 254 nm apresentou coloração rosada. A Tabela 1 mostra os dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C-BB da **1-indanona** comparando-os com aqueles registrados na literatura.

Tabela 1 - Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C-BB de 1-indanona

C	1-Indanona		1-Indanona da literatura*	
	δ_c (ppm)	δ_H (ppm)	δ_c (ppm)	δ_H (ppm)
1	207,27	-	207, 24	-
2	36,39	2,70 (tl, 2H, $J = 11,8$ Hz)	36,35	2,72 (t, 2H, $J = 11,8$ Hz)
3	25,98	3,15 (tl, 2H, $J = 6,0$ Hz)	25,92	3,12 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz)
4	127,46	7,48 (dl, 1H, $J = 7,3$ Hz)	127,39	7,45 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz)
5	126,88	7,60 (tl, 1H, $J = 7,5$ Hz)	126,76	7,63 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz)
6	134,78	7,36 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz)	134,73	7,31 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz)
7	123,89	7,74 (dl, 1H, $J = 7,6$ Hz)	123,80	7,77 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz)
8	137,25		137,22	-
9	155,35	-	155,32	-

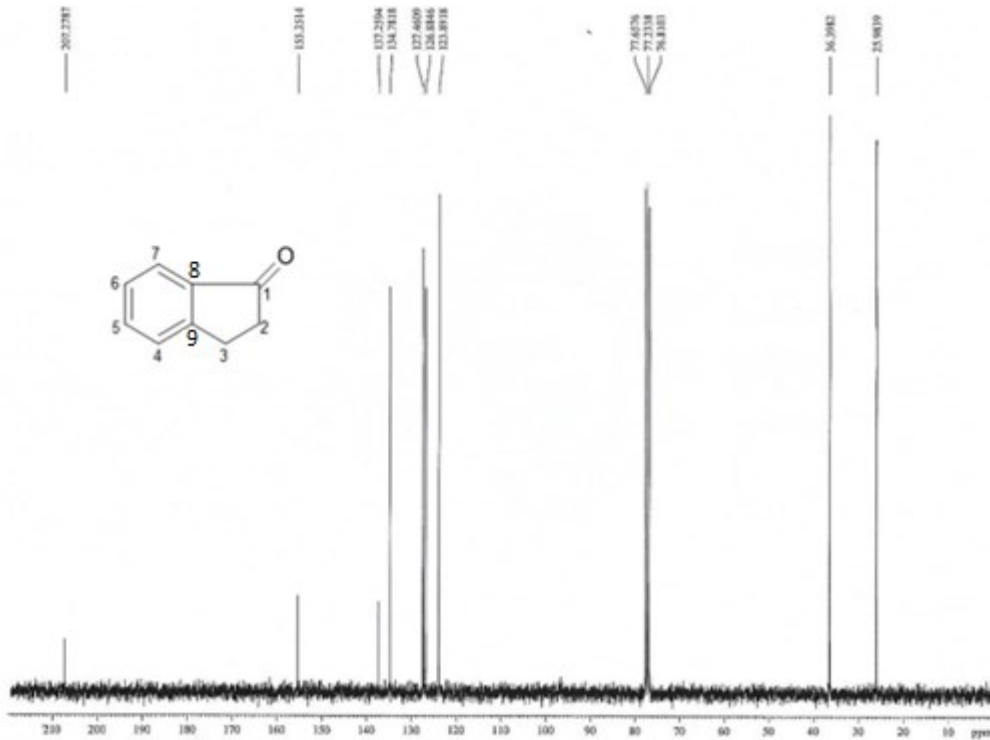
*TANAKA *et al.*,2004.

Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 1-indanona



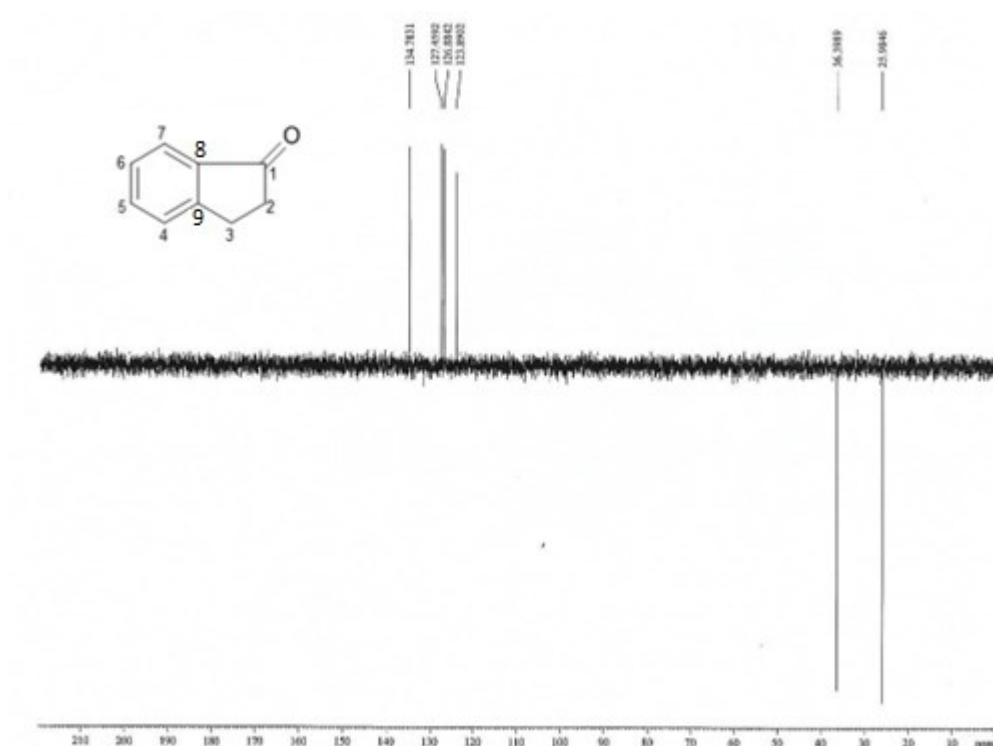
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) da 1-indanona



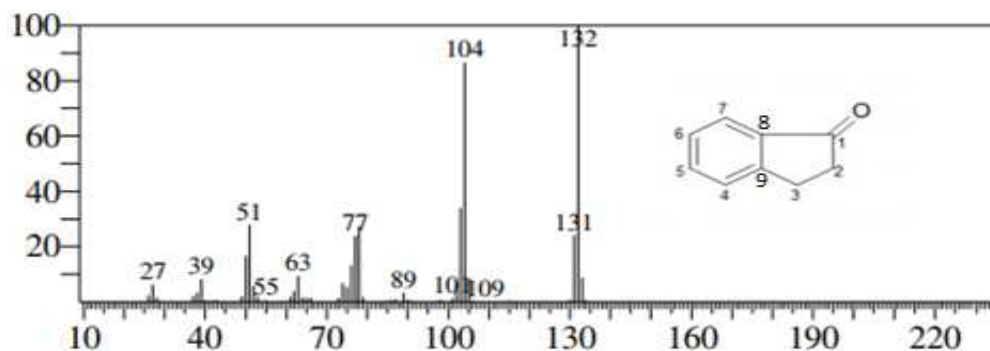
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 13 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) da 1-indanona



Fonte: Arquivo Pessoal do autor

Figura 14 - Espectro de massas da 1-indanona



Fonte: Arquivo pessoal do autor

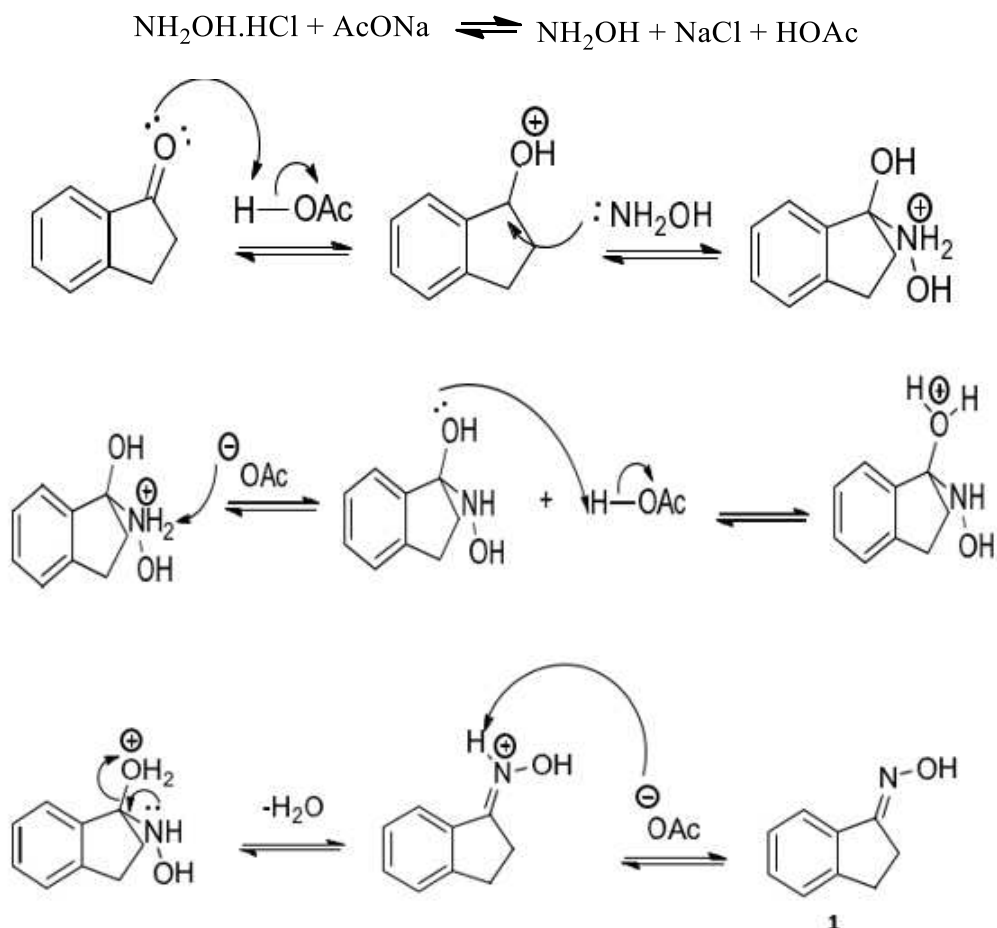
5.2 Obtenção da oxima 1

5.2.1 Mecanismo de reação na formação de 1

A parte seguinte foi direcionada a preparação da oxima da 1-indanona (**1**) através da reação com cloridrato de hidroxilamina em presença de acetato de sódio. Na reação, o ácido acético formado inicialmente, é o responsável pela protonação e ativação do carbono carbonílico da cetona para o consequente

ataque nucleofílico da hidroxilamina (Dimmock et al., 1992). Todos os passos do mecanismo reacional são vistos na Figura 15.

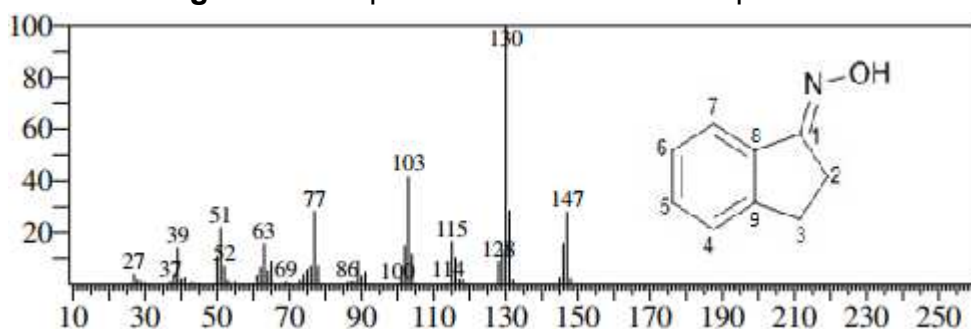
Figura 15 - Mecanismo de reação da síntese da oxima



Fonte: Arquivo pessoal do autor

5.2.2 Caracterização estrutural de 1

O composto **1**, um sólido branco com ponto de fusão em 146°C , solúvel em EtOH e CH_2Cl_2 , foi formado com rendimento de 93%. Na análise por cromatografia em camada delgada (CCD) empregando solução de vanilina em ácido perclórico e etanol como revelador, não foi observada nenhuma coloração. Sob luz UV-VIS a 254 nm, apresentou coloração rosada. A análise por CG/EM da substância **1** forneceu um espectro de massa (Figura 16) que registrou o pico correspondente ao íon molecular M^{*+} 147 em acordo com a fórmula molecular $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$, assim como, o pico base em m/z 130 ($\text{M} - \text{OH}$).

Figura 16 - Espectro de massas do composto **1**

Fonte: Arquivo pessoal do autor

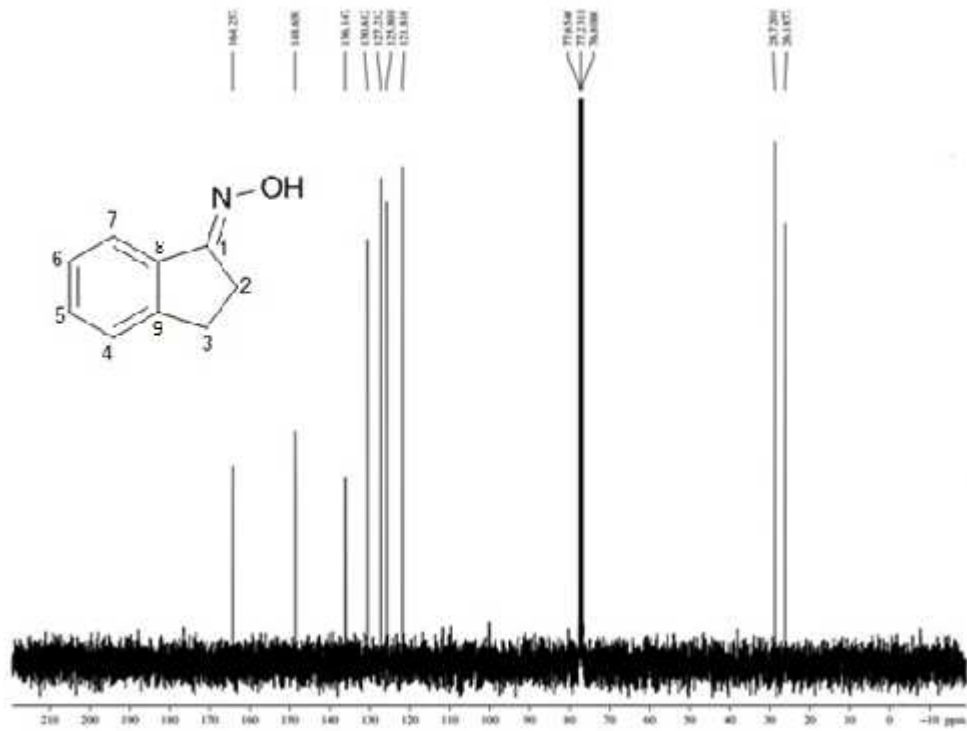
No espectro de RMN de ^{13}C - BB [75 MHz, CDCl_3] (Figura 17) do composto **1** não foi mais observado o sinal em δ_{C} 207,27 (O=C-1) da 1-indona, mas, o surgimento do sinal em δ_{C} 164,26 devido ao carbono correspondente (C-1) do grupo oxima (C₁=NOH). Os demais sinais, tanto no espectro de RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Figura 18) como nos espectros de RMN de ^{13}C - BB (Figura 17) e ^{13}C -DEPT 135° (Figura 19), são plenamente concordantes com a estrutura **1**. A comparação do espectro de RMN ^{13}C - BB e de RMN ^1H (Tabela 2) de **1** com dados da literatura (BUCHANAN et al. 1978)* confirmam a multiplicidade de todos os átomos de carbono.

Tabela 2 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C registrados para **1** comparados com aqueles da literatura*

1		Oxima da literatura*		
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1	164,26	-	164,23	-
2	28,72	3,09 (m, 2H)	28,70	3,07 (m, 2H)
3	26,18	2,93 (m, 2H)	26,20	2,92 (m, 2H)
4	125,80	7,28 (m, 1H)	127,24	7,22 (m, 1H)
5	130,61	7,28 (m, 1H)	125,86	7,15 (m, 1H)
6	127,21	7,19 (m, 1H)	130,64	7,24 (m, 1H)
7	121,82	7,65 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz)	121,81	7,67 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz)
8	136,15	-	148,68	-
9	148,65	-	136,18	-

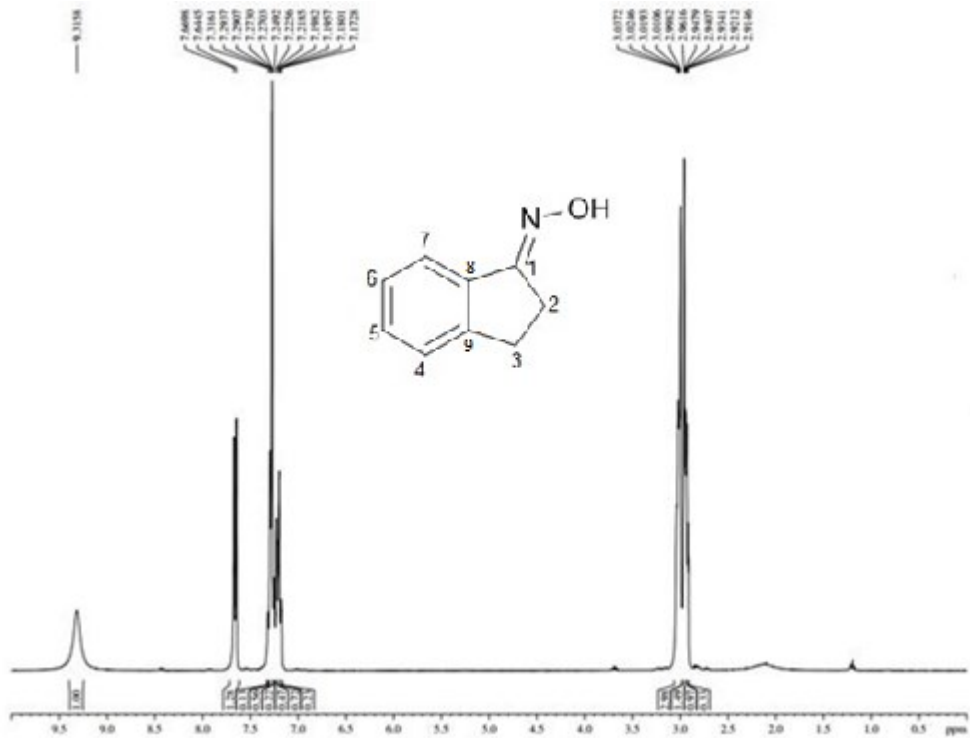
*BUCHANAN et al. 1978

Figura 17 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de **1**



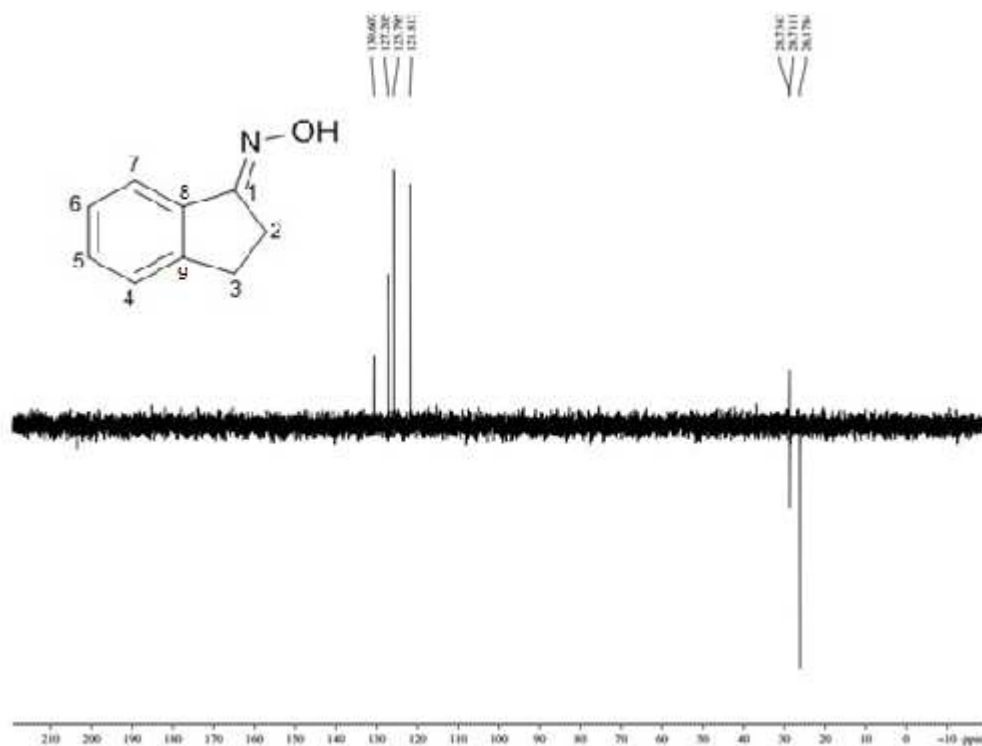
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **1**



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) de **1**



Fonte: Arquivo pessoal do autor

De acordo com dados da literatura (IRIE *et al.*, 1988; BUCHANAN *et al.*, 1978), foi formado apenas o isômero (*E*), ou seja, o (*E*)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona oxima (Figura 20). Os dados espectroscópicos do composto **1** serão usados como parâmetros de comparação para os derivados **1a**, **1b**, **1c** e **1d**.

Figura 20 - Estrutura do (*E*)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona oxima (**1**)

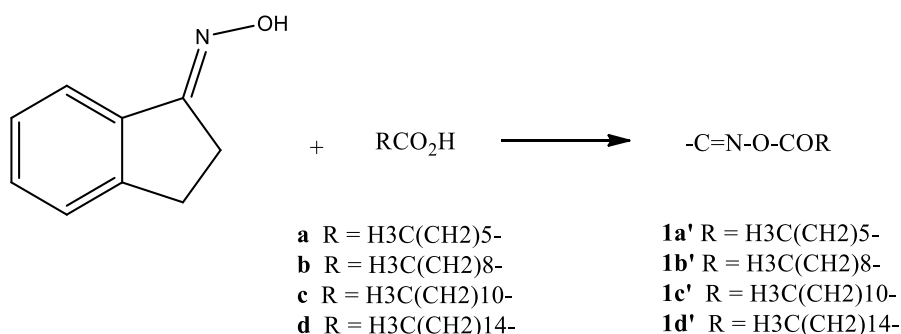


Fonte: Arquivo pessoal do autor

5.3 Reação da oxima **1** com os ácidos graxos **a**, **b**, **c** e **d**

A oxima da 1-indanona (**1**) foi submetida a reação com os ácidos graxos **a**, **b**, **c** e **d** (RCO₂H) tendo em vista, em primeira mão, a obtenção dos respectivos ésteres de oximas **1a'**, **1b'**, **1c'** e **1d'** (-C=N-O-COR) (Figura 21).

Figura 21 – Reação da oxima da 1-indanona com diferentes ácidos carboxílicos e a formação dos ésteres de oxima

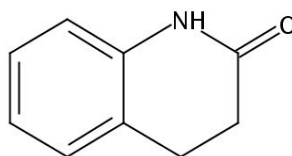


Fonte: Arquivo pessoal do autor

Entretanto, após a primeira reação, no caso, entre **1** e **b**, uma análise preliminar mostrou que o derivado exibiu no espectro de RMN ¹³C dois sinais em δ_C 170,5 e 171,7, ou seja, absorções de carbonos carbonílicos compatíveis com as funções amida e éster, indicando que não foi originado o éster **1b'**, como esperado. Além destes, outros dados espectrométricos confirmaram esta indicação. O mesmo foi observado em relação aos demais produtos, isto é, não foram formados os ésteres esperados (**1a'**, **1c'** e **1d'**) mas, a produção de imidas, conforme citado (Introdução).

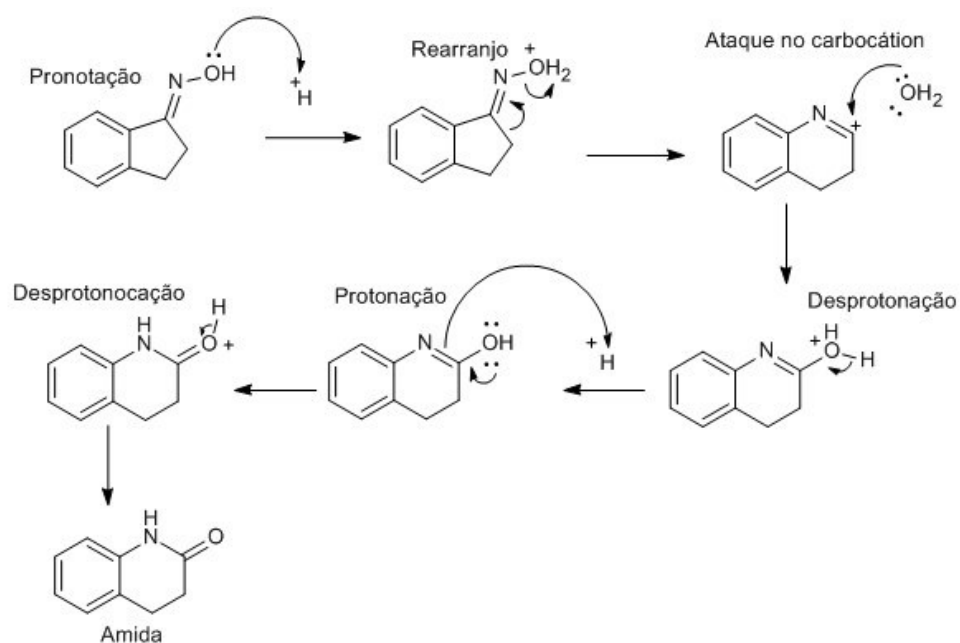
5.3.1 Mecanismo do rearranjo de Beckmann

Para que ocorresse a formação das imidas cíclicas houve a necessidade da formação de uma amida, intermediário possível graças ao rearranjo de Beckmann. Já há relatos na literatura (UMANADH et al., 2014) da formação da amida 3,4-di-hidro-2(1H)-quinolinona (Figura 22) através do rearranjo da 1-indanona oxima

Figura 22 - 3,4-di-hidro-2-(1H)-quinolinona

Fonte: UMANADH et al., 2014.

O mecanismo para o rearranjo de Beckmann proposto por Umanadh et al. (2014) ocorre em meio ácido sendo iniciado por protonação seguida por perda de água, rearranjo do anel de cinco para seis membros e finalizada via tautomerização para a formação da amida, conforme segue mostrado na Figura 23.

Figura 23 - Mecanismo do rearranjo de Beckmann

Fonte: Arquivo pessoal do autor

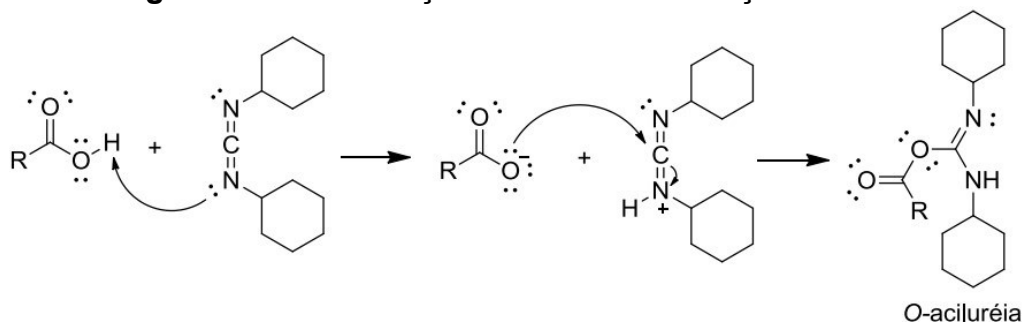
5.4. Obtenção dos compostos 1a, 1b, 1c e 1d

Os derivados obtidos através de reação entre 1-indanona oxima (**1**) com os ácidos heptanóico (**a**), decanóico (**b**), dodecanóico (**c**) e palmítico (**d**) foram registrados como **1a**, **1b**, **1c** e **1d**, respectivamente.

5.4.1 Mecanismo de reação na formação dos ésteres previstos: 1a', 1b', 1c' e 1d'

As reações, tendo em vista o objetivo original, foram realizadas seguindo o método de esterificação de Steglich (1978). O DCC age como base originando o ânion carboxilato que, por sua vez, ataca o carbono-sp ativado pela consequente protonação do DCC, formando a O-aciluréia que tem reatividade semelhante ao anidrido de ácido (Figura 24)

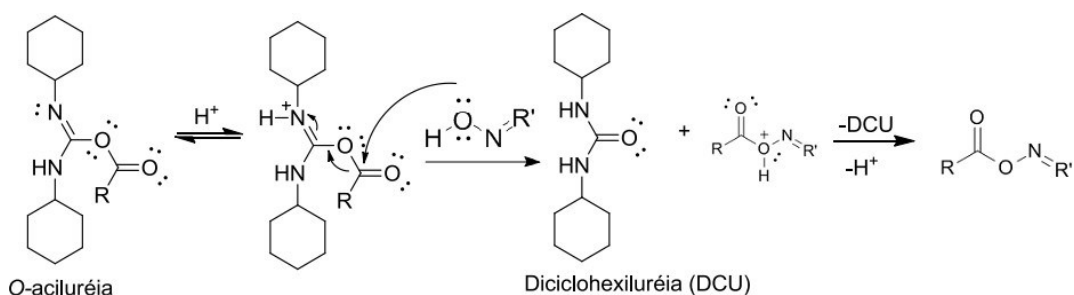
Figura 24 - Esterificação com DCC - Formação da O-aciluréia



Fonte: STEGLICH, 1978.

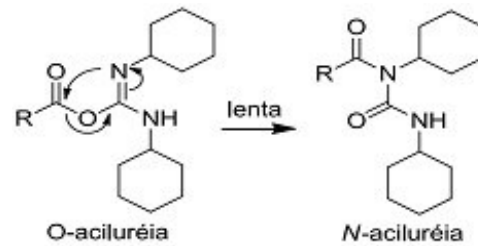
A seguir, o carbono carbonílico reativo da O-aciluréia é atacado pelo grupo hidroxila da oxima com expulsão de uréia (DCU) como um excelente grupo abandonar, formando o éster da oxima (Figura 25).

Figura 25 – Formação do éster de óxima



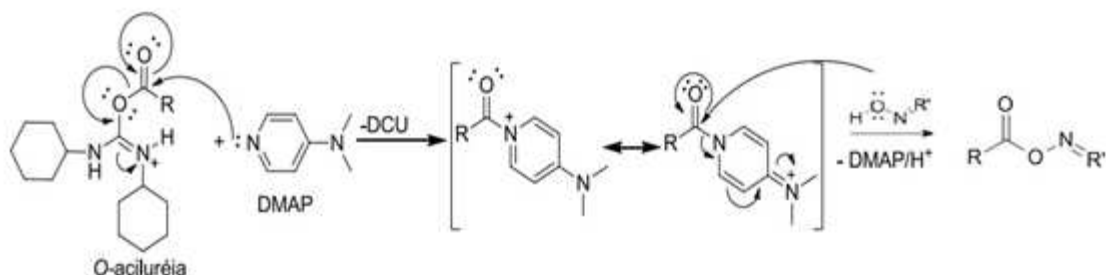
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Dependendo da amida, a baixa reatividade pode possibilitar a formação de subprodutos. Existe a possibilidade de racemização e transferência acílica de O-aciluréia para formar a inerte N-aciluréia (Figura 26); DMAP é usado para evitar a formação da N-aciluréia (MONTALBETI; FALQUE, 2005).

Figura 26 - Formação da N-aciluréia

Fonte: STEGLICH, 1978.

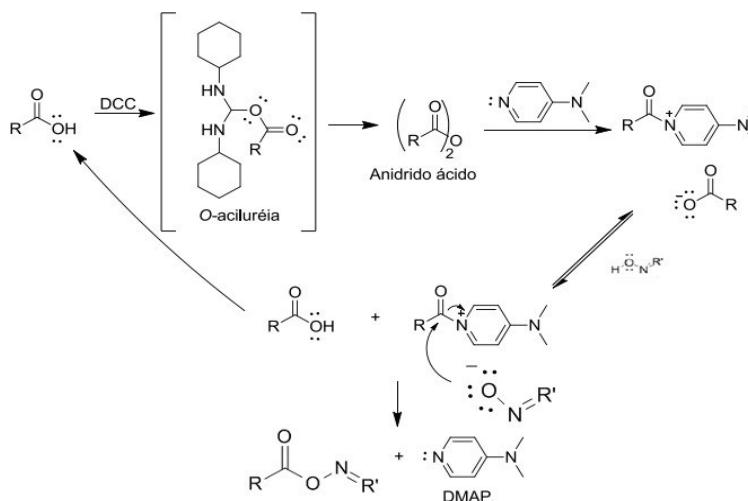
Uma modificação experimental da esterificação de Steglich utiliza o DMAP como catalizador em adição ao DCC. Nesta, o DMAP sendo um nucleófilo mais forte que a oxima, reage com a O-aciluréia levando a um intermediário acilpiridínio mais reativo que reage rapidamente com a oxima originando o éster desejado sem a presença de subprodutos (Figura 27).

Figura 27 – Reação da O-aciluréia com DMAP formando o éster de óxima

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Hassner e Vazken (1978) observaram que após a formação da O-aciluréia um outro intermediário reativo se forma – um anidrido simétrico do ácido carboxílico (Figura 26). Na proposta mecanística, o DMAP reage com o anidrido de ácido formando o acilpiridínio, que ao ser atacado por um íon oximato produz o éster e regenera o catalisador (DMAP). O ácido formado reage com outra molécula de DCC reiniciando o ciclo. Os autores verificaram que não havia necessidade de dobrar a quantidade de DCC, pois o ácido que não reagiu com DMAP é reciclado. A reciclagem do ácido é realizada pelo DCC e o catalisador fica liberado (após a produção do éster) para formar outro intermediário acilpiridínio (Figura 28).

Figura 28 - Esterificação DCC/DMAP - Formação do anidrido ácido



Fonte: Arquivo pessoal do autor

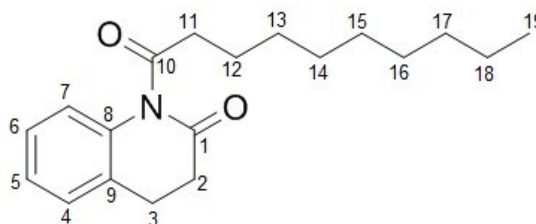
Em trabalho anterior, seguindo este caminho, isto é, via esterificação de Steglich, reagindo a oxima **1** com ácidos carboxílicos aromáticos, foram preparados os ésteres (*E*)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona-O-(benzoil) oxima e (*E*)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona-O-(4-metoxibenzoil) oxima (Bastos, 2018).

5.4.2 Reação da oxima (**1**) com o ácido decanoico (**b**) – discussão

No presente trabalho, dando continuidade a mesma linha de pesquisas, foi planejado a obtenção dos ésteres da oxima **1** por reação com os ácidos graxos **a**, **b**, **c** e **d**. Porém, conforme citado anteriormente, as reações de **1** com os ácidos **a**, **b**, **c** e **d**, não levaram aos ésteres da oxima, como pretendido, segundo dados espectrais de RMN (1H e ^{13}C) e de espectrometria de massa (EM).

Inicialmente, seguindo procedimento da literatura (Kumar *et al.*, 2014), foi investigada a reação de **1** com **b** (ácido decanoico) esperando obter o correspondente éster, ou seja, o decanoato da oxima **1** (**1b'**, Figura 21). Para a manipulação da reação, em adição ao DMAP, foi exigido a presença de DCC como reagente de acoplamento. Os espectros de RMN 1H (Figura 39) and RMN ^{13}C (Figura 40), mediante uma análise preliminar, mostraram que o composto obtido não foi o éster **1b'** planejado (Figura 21), mas uma imida, no caso, a 1-decanoil-3,4-dihidroquinolin-2-(1H)-ona (**1b**) (Figura 29).

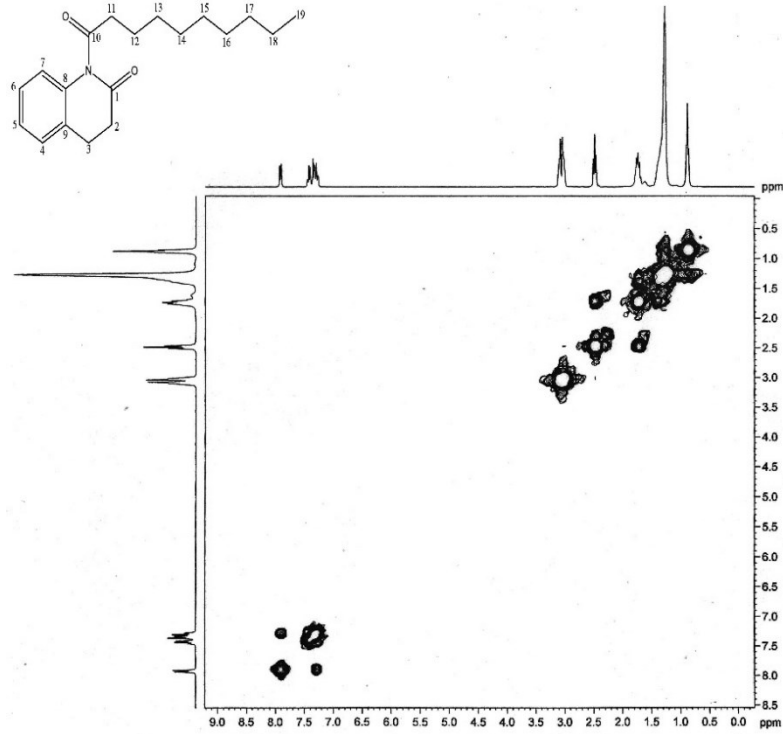
Figura 29 - 1-decanoil-3,4-di-hidroquinolin-2-(1H)-ona (**1b**)



Fonte: Arquivo pessoal do autor

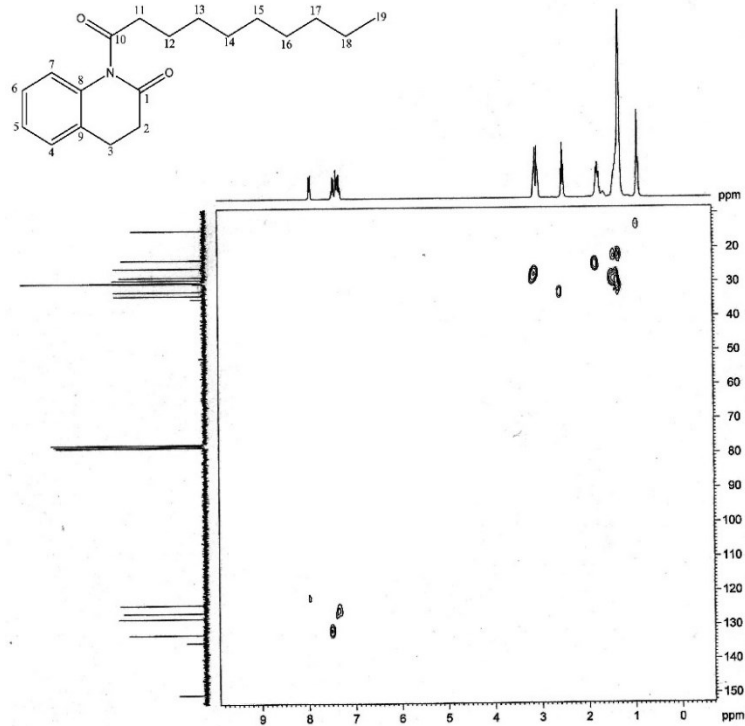
Assim, o espectro ^1H - ^1H COSY (Figura 30) sugeriu a presença em **1b** de um sistema de spins para quatro hidrogênios isolados ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) através dos sinais em torno de δ_{H} 3,00 - dois pseudo-tripletos centrados em δ_{H} 3,00 (2H) e 3,08 (2H). Os dados de RMN ^{13}C , incluindo o espectro ^1H - ^{13}C HMQC (Figura 31) confirmou presença deste sistema, visto a correlação entre estes sinais (em torno de δ_{H} 3,00) e aqueles para carbonos, por volta de δ_{C} 27,50. Em adição, o experimento ^1H - ^{13}C HMBC (Figura 32) mostrou correlações do carbono carbonílico C-1 (δ_{C} 170,57) com os átomos de hidrogênio 2H-2 (δ_{H} 3,00) e 2H-3 (δ_{H} 3,08). Neste ponto, vale focalizar também neste último experimento, as correlações de C-10 (δ_{C} 171,75), o outro carbono carbonílico, com os átomos de hidrogênios 2H-11 (δ_{H} 2,49, t, 7.4 Hz) e 2H-12 (1.74, m).

Figura 30 – Espectro de RMN de ^1H - ^1H COSY (300 MHz, CDCl_3) do composto **1b**



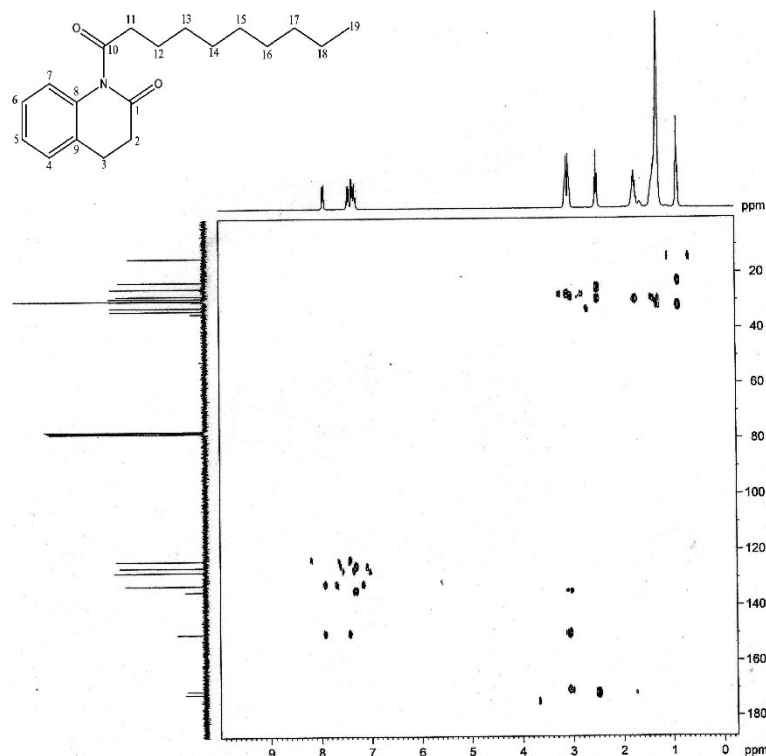
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 31 – Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMQC (300 MHz, CDCl_3) do composto **1b**



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 32 – Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC (300 MHz, CDCl_3) do composto **1b**



Fonte: Arquivo pessoal do autor

5.4.3 Reação da oxima (**1**) com os ácidos **a**, **c** e **d** – discussão

As reações de **1** com os outros ácidos carboxílicos (**a**, **c** e **d**) foram conduzidas nas mesmas condições e, como as estruturas dos derivados são semelhantes – a diferença está apenas no tamanho da cadeia lateral oriunda do ácido carboxílico - as análises espectrométricas dos produtos permitiram comparações e conclusões análogas, ou seja, todos os derivados foram a imidas respectivas.

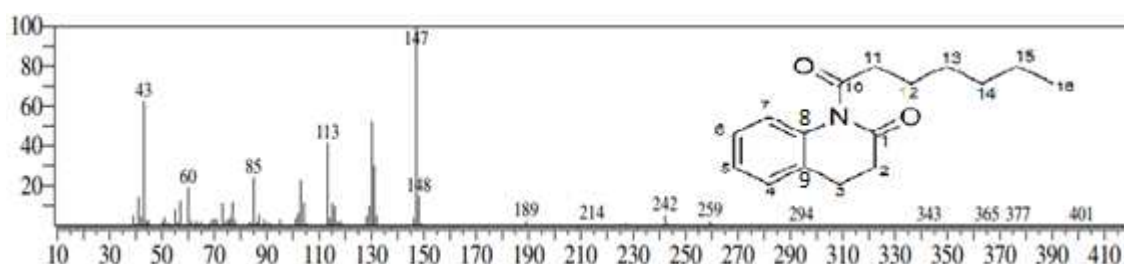
Abaixo (5.4.4, 5.4.5, 5.4.6 e 5.4.7), uma visão espectrométrica geral de caracterização de todos os derivados: espectros, análises e tabelas. As tabelas 3, 4, 5 e 6, revelam os dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C , com as atribuições de todos os átomos de hidrogênio e carbono, incluindo deslocamentos químicos (δ) e multiplicidades de ^1H (J_{Hz}) e ^{13}C (DEPT 135°). Algumas correlações ^1H - ^1H e ^{13}C - ^1H importantes derivadas dos espectros ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMQC e ^1H - ^{13}C HMBC foram assinaladas para **1b**, conforme descrito acima. Estas correlações

serviram como guia para a interpretação dos dados espectroscópicos dos outros produtos (**1a**, **1c** e **1d**) visto tratarem-se de estruturas semelhantes, ou seja, diferenciando-se apenas no tocante ao tamanho da cadeia alifática - oriunda do ácido carboxílico. Como pode ser comprovado através das figuras correspondentes, os espectros de RMN (^1H e ^{13}C) de **1a**, **1b**, **1c** e **1d**, sobretudo, os espectros de RMN ^1H (Figuras 34, 39, 44 e 49) exibem um mesmo padrão - deslocamentos químicos e multiplicidades dos sinais - com diferenças apenas em relação a integração dos sinais (multipletos) devidos aos hidrogênios $(\text{CH}_2)_n$ da cadeia alifática, como esperado – mais hidrogênios $(\text{CH}_2)_n$, maior a área de integração.

5.4.4 Caracterização estrutural do 1-heptanoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (**1a**)

O derivado **1a**, um óleo amarelo fétido e solúvel em diclorometano, foi obtido com rendimento de 73,2%. O produto, por análise em CCD tendo solução de vanilina em ácido perclórico e etanol como revelador, apresentou coloração amarela e quando revelado no UV-VIS a 254 nm, coloração rosada. A análise por CG/EM de **1a** forneceu um espectro de massa (Figura 33) em que foi observado o pico em m/z 259 (aprox. 1%) confirmando o $[\text{M}]^+$ de **1a** correspondente a fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Em adição, foi registrado o pico base em m/z 147 $[\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}]^+$ que pode ser justificado por um rearranjo McLafferty.

Figura 33 - Espectro de massas do composto **1a**



Fonte: Arquivo pessoal do autor

O espectro de RMN de ^1H (Figura 34) permitiu identificar as três diferentes partes componentes de **1a**: a) cadeia lateral alifática: δ_{H} 0,88 (t, 6,0 Hz, 3H-16), 1,30 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$ -13-15), 1,75 (m, 2H-12) e 2,50 (t, 7,4 Hz, 2H-11); b) sistema cíclico imida com hidrogênios *alfa* e *beta* à carbonila ($\text{C}_1=\text{O}$): δ_{H} 3,00 (m, 2H-2) e

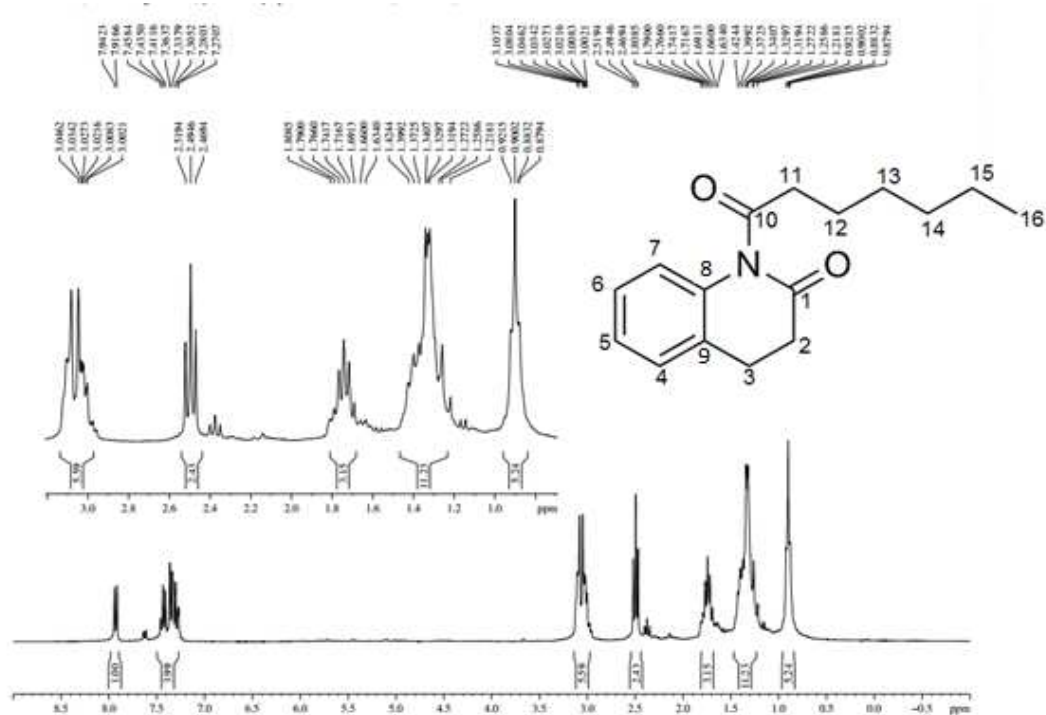
3,07 (m, 2H-3); c) parte aromática: δ_{H} 7,27 a 7,36 (m, H-4 e H-6), 7,43 (t, 7,2 Hz, H-5) e 7,92 (d, 7,6 Hz, H-7) (Tabela 3).

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 35), por sua vez, confirmou as três partes de **1a**: a) Um sinal em δ_{C} 14,21 para o carbono metílico, mais sete sinais compreendidos entre 22,00 e 34,00 ppm de carbonos metilênicos (CH_2) - negativos no espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (Figura 36) - que formam a cadeia alifática; b) dois sinais em campo baixo em δ_{C} 170,58 e 171,77, dos carbonos carbonílicos C-1 e C-10, respectivamente e que, juntamente com dois dos sinais de carbonos metilênicos e dois de carbonos sp^2 (δ_{C} 134,59 e 149,89 – ambos ausentes no espectro DEPT 135°), constituem o sistema cíclico imida; c) seis sinais entre 123,00 e 150,00 ppm, sendo dois (δ_{C} 134,59 e 149,89) de carbonos tetrasubstituídos (baixa intensidade e ausentes no espectro DEPT 135°) e quatro (δ_{C} 123,45; 125,78; 127,44 e 132,21) de carbonos metínicos (CH) - confirmados pelo espectro DEPT 135° - que correspondem a parte aromática. A atribuição dos deslocamentos químicos em δ_{C} 170,58 e 171,77 para os carbonos C-1 e C-10, respectivamente, foram feitas por comparação com **1b**, ou seja, com base nas correlações a longa distância ($^{2,3}J$) entre estes carbonos e os hidrogênios 2H-2 (δ_{H} 3,00)/2H-3 (δ_{H} 3,08) e 2H-11 (δ_{H} 2,49)/2H-12 (δ_{H} 1,74), respectivamente, detectadas no espectro ^1H - ^{13}C HMBC (Figura 32) de **1b**. Todas as observações e conclusões que levaram aos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono nos espectros de **1b** (Tabela 4), serviram como comparação para a atribuição dos deslocamentos químicos desses átomos em **1a** (Tabela 3), como também, em **1c** (Tabela 5) e **1d** (Tabela 6).

Em conjunto, a análise dos espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e RMN ^{13}C DEPT 135° de **1a**, **1b**, **1c** e **1d**, aliada a comparação entre todos seus espectros, levaram a caracterização inofismável das estruturas destes derivados imídicos: 1-heptanoil-3,4-di-hidroquinolin-2-(1H)-ona (**1a**) (Figura 37), 1-decanoil-3,4-di-hidroquinolin-2-(1H)-ona (**1b**) (Figura 42), 1-dodecanoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (**1c**) (Figura 47) e 1-palmitoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (**1d**) (Figura 52).

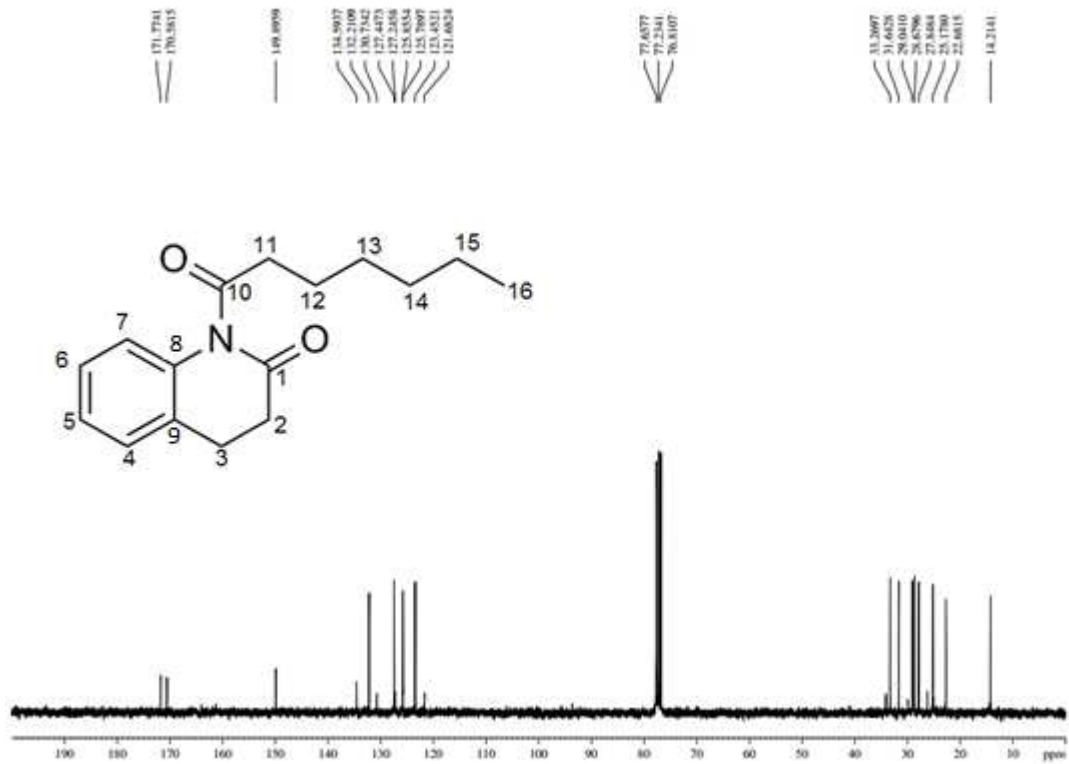
Tabela 3 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C de **1a**

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1	170,5	-
2	27,8	3,00 (m, 2H)
3	28,6	3,07 (m, 2H)
4	125,7	7,36-7,27 (m, 1H)
5	132,2	7,43 (t, 7,2 Hz, 1H)
6	127,4	7,36-7,27 (m, 1H)
7	123,4	7,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H)
8	134,5	-
9	149,8	-
10	171,7	-
11	33,2	2,50 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz)
12	25,2	1,75 (m, 2H)
13	29,0	1,30 (m, 2H)
14	31,6	1,30 (m, 2H)
15	22,1	1,30 (m, 2H)
16	14,2	0,88 (t, 3H, $J = 6,1$ Hz)

Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **1a**

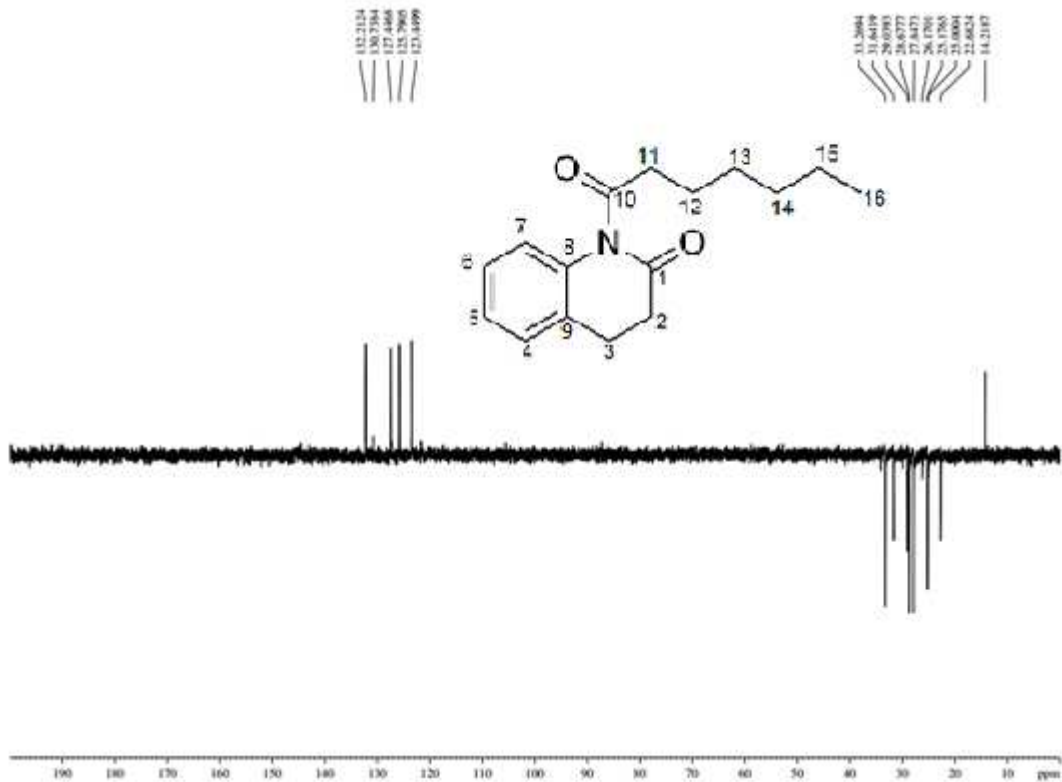
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **1a**



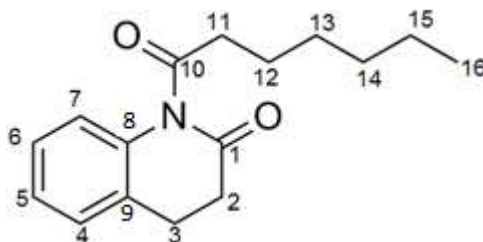
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 36 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **1a**



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 37 - 1-heptanoil-3,4-di-hidroquinolin-2 (1H)-ona (**1a**)

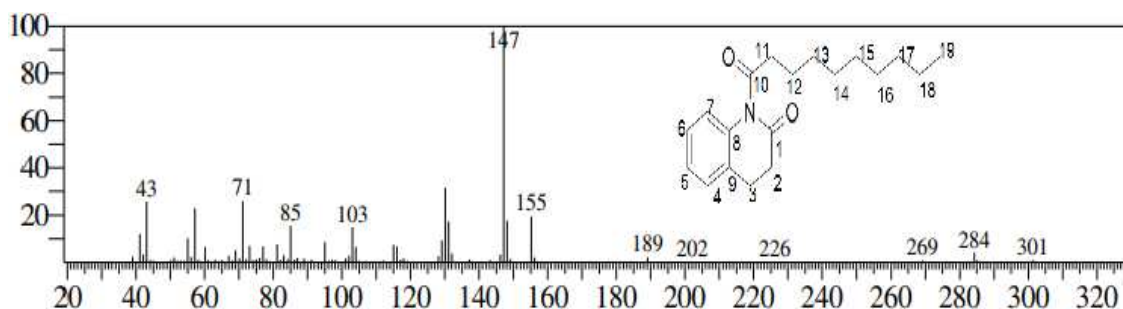


Fonte: Arquivo pessoal do autor

5.4.5 Caracterização estrutural do 1-decanoil-3,4-di-hidroquinolin-2-(1H)-ona (**1b**)

O derivado **1b**, um líquido oleoso amarelado solúvel em diclorometano, foi obtido com rendimento de 86,8%. O produto, por análise em CCD tendo solução de vanilina em ácido perclórico e etanol como revelador, apresentou coloração amarela e quando revelado no UV-VIS a 254 nm, coloração rosada. Além dos dados de RMN (^1H e ^{13}C) discutidos acima e contidos na Tabela 4, o espectro de massa de **1b** registrou o pico do íon molecular em m/z 301 (< 1%) com fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ e pico base em m/z 147 $[\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}]^+$, justificado pela expulsão de um fragmento ceteno ($\text{O}=\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ através de um rearranjo McLafferty).

Figura 38 - Espectro de massas do composto **1b**

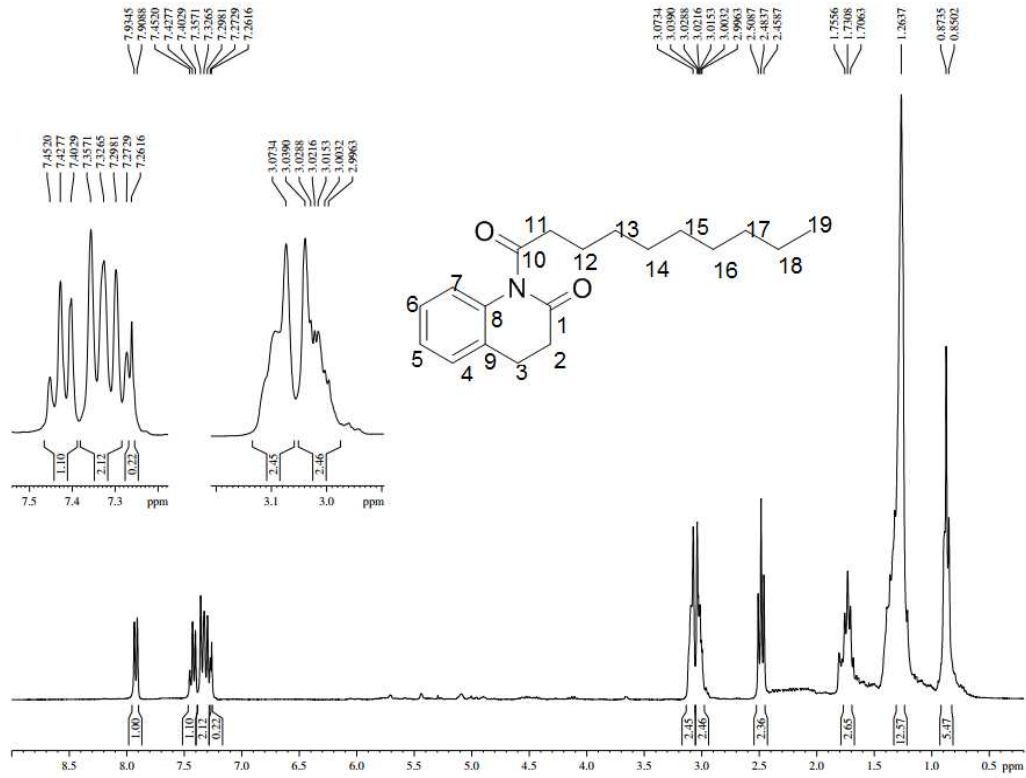


Fonte: Arquivo pessoal do autor

Tabela 4 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C de **1b**

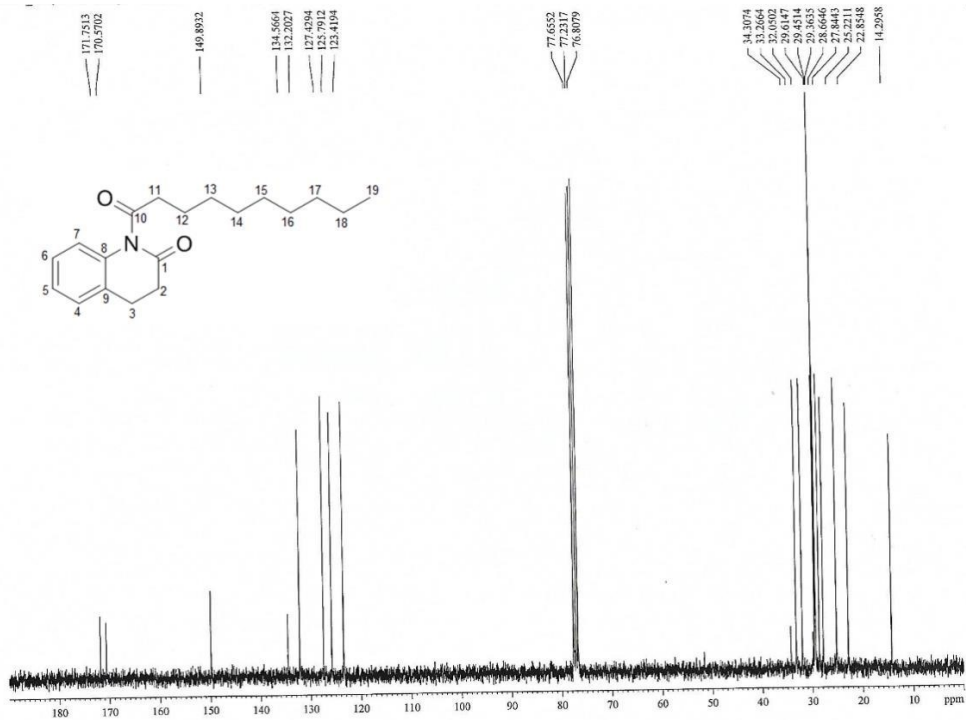
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1	170,57	-
2	27,81	3,07 (m, 2H)
3	28,65	3,03 (m, 2H)
4	125,79	7,36-7,27 (m, 1H)
5	132,20	7,43 (m, 1H)
6	127,44	7,36-7,26 (m, 1H)
7	123,41	7,93 (d, 1H, $J = 7,68$ Hz)
8	134,56	-
9	149,88	-
10	171,75	-
11	33,26	2,50 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz)
12	25,22	1,27 (sl, 2H)
13	29,46	1,27 (sl, 2H)
14	29,45	1,27 (sl, 2H)
15	32,05	1,27 (sl, 2H)
16	29,61	1,27 (sl, 2H)
17	33,26	1,27 (sl, 2H)
18	22,85	1,27 (sl, 2H)
19	14,29	0,88 (t, 3H, $J = 6,1$ Hz)

Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **1b**



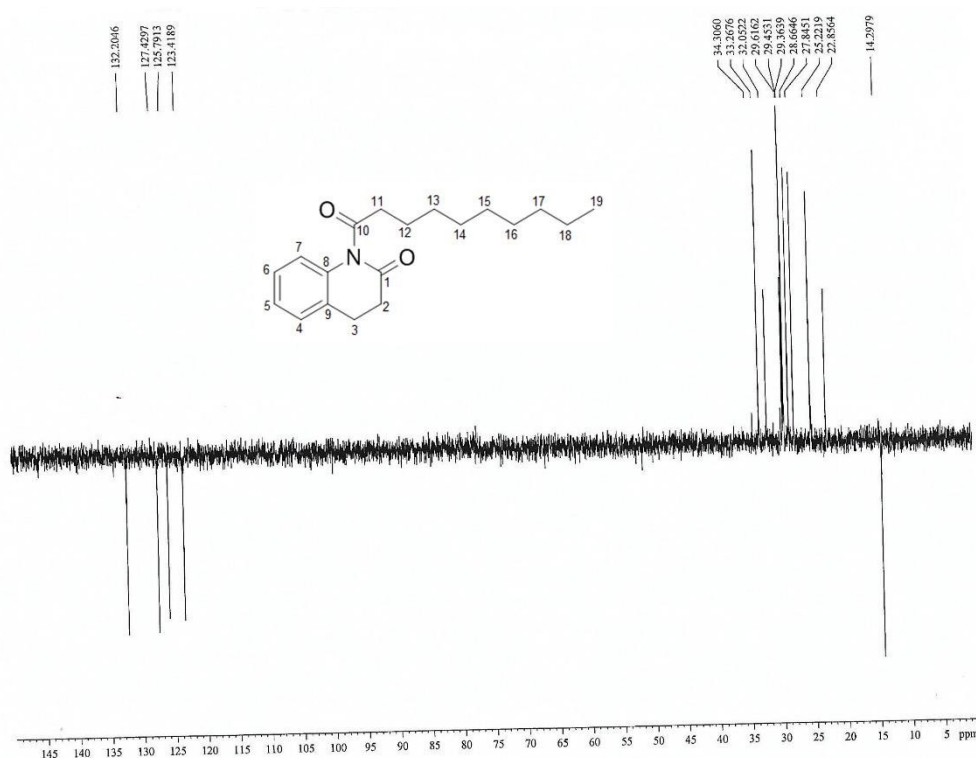
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **1b**



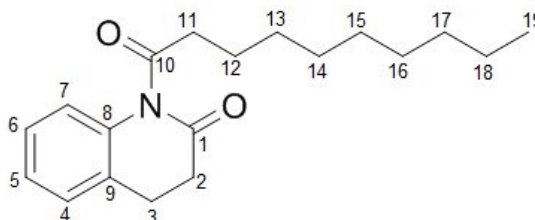
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **1b**



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 42 - 1-decanoil-3,4-di-hidroquinolin-2-(1H)-ona (**1b**)



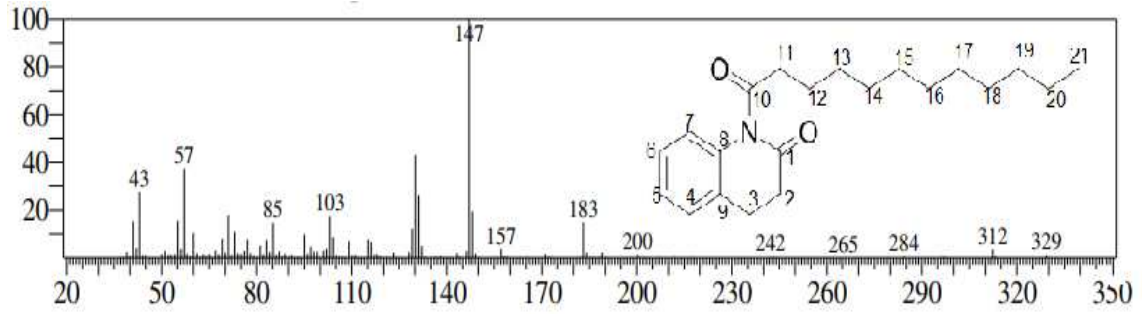
Fonte: Arquivo pessoal do autor

5.4.6 Caracterização estrutural do 1-dodecanoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (**1c**)

O derivado **1c**, de aspecto oleoso com coloração amarela e solúvel em diclorometano, foi obtido com rendimento de 92,1%. O produto, por análise em CCD tendo solução de vanilina em ácido perclórico e etanol como revelador, apresentou coloração amarela e quando revelado no UV-VIS a 254 nm coloração rosada. A análise por CG/EM de **1c** forneceu um espectro de massa (Figura 43) em que pode ser visto um pico em m/z 329 [M^+], em acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Em adição, o pico base em m/z 147 [$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$] $^+$, como nos espectros de **1a** e **1b**. Os

dados de RMN (^1H e ^{13}C) (Tabela 5) de **1c** foram bastante semelhantes com aqueles de **1a** e **1b**.

Figura 43 - Espectro de massas do composto **1c**

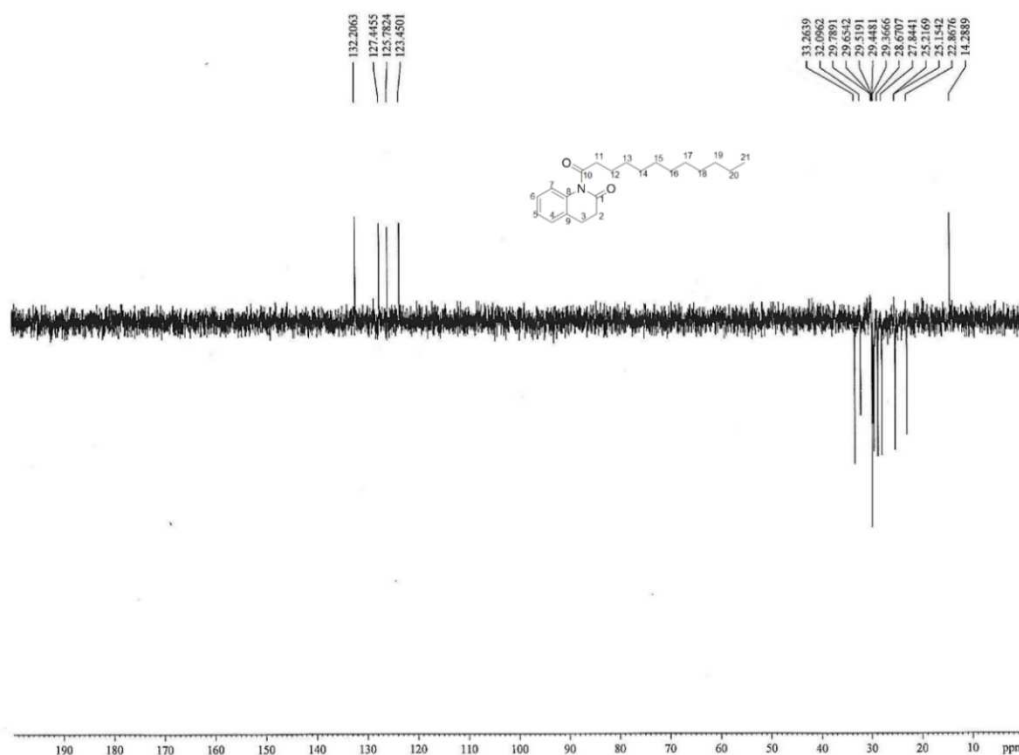


Fonte: Arquivo pessoal do autor

Tabela 5 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C de **1c**

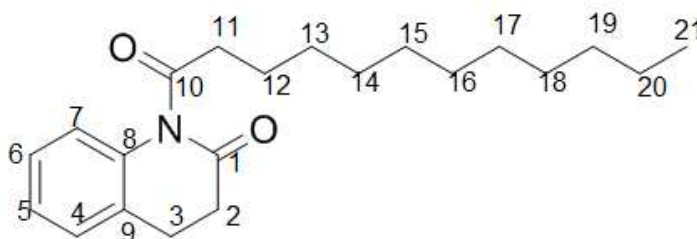
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1	170,5	-
2	27,8	3,07 (m, 2H)
3	28,6	3,03 (m, 2H)
4	125,7	7,36-7,27 (m, 1H)
5	132,2	7,43 (m, 1H)
6	127,4	7,36-7,26 (m, 1H)
7	123,4	7,93 (d, 1H, $J = 7,68$ Hz)
8	134,5	-
9	149,8	-
10	171,7	-
11	33,26	2,50 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz)
12	25,2	1,6 (m, 2H, $J = 6,2$ Hz)
13	29,4	1,19 (sl, 2H)
14	29,4	1,19 (sl, 2H)
15	29,0	1,19 (sl, 2H)
16	29,6	1,19 (sl, 2H)
17	28,6	1,19 (sl, 2H)
18	28,5	1,19 (sl, 2H)
19	31,8	1,19 (sl, 2H)
20	22,8	1,19 (sl, 2H)
21	14,2	0,88 (t, 3H, $J = 6,1$ Hz)

Figura 46 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do



Fonte: Arquivo pessoal do autor

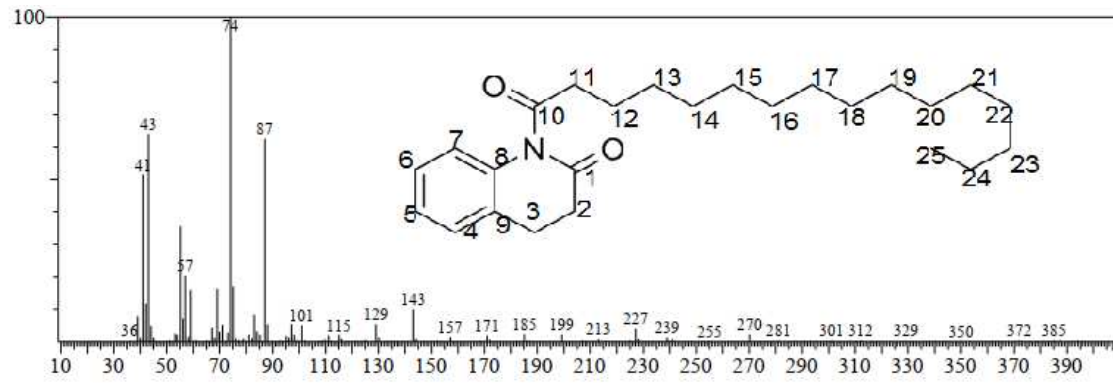
Figura 47 - 1-dodecanoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (**1c**)



Fonte: Arquivo pessoal do autor

5.4.7 Caracterização estrutural do 1-palmitoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (**1d**)

O derivado **1d** apresentou-se como um sólido branco, solúvel em dicloro, com rendimento de 90,5%. Quando analisado através de CCD, empregando-se solução de vanilina em ácido perclórico e etanol como revelador apresentou coloração amarela e quando revelado no UV-VIS a 254 nm, coloração rosada. A análise por CG/EM de **1c** forneceu um espectro de massa (Figura 48) em que foi registrado o valor m/z 385 [M^+], compatível com a fórmula molecular $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_2$. Os dados de RMN (^1H e ^{13}C) (Tabela 6) de **1d** foram bastante semelhantes com aqueles de **1a**, **1b** e **1c**.

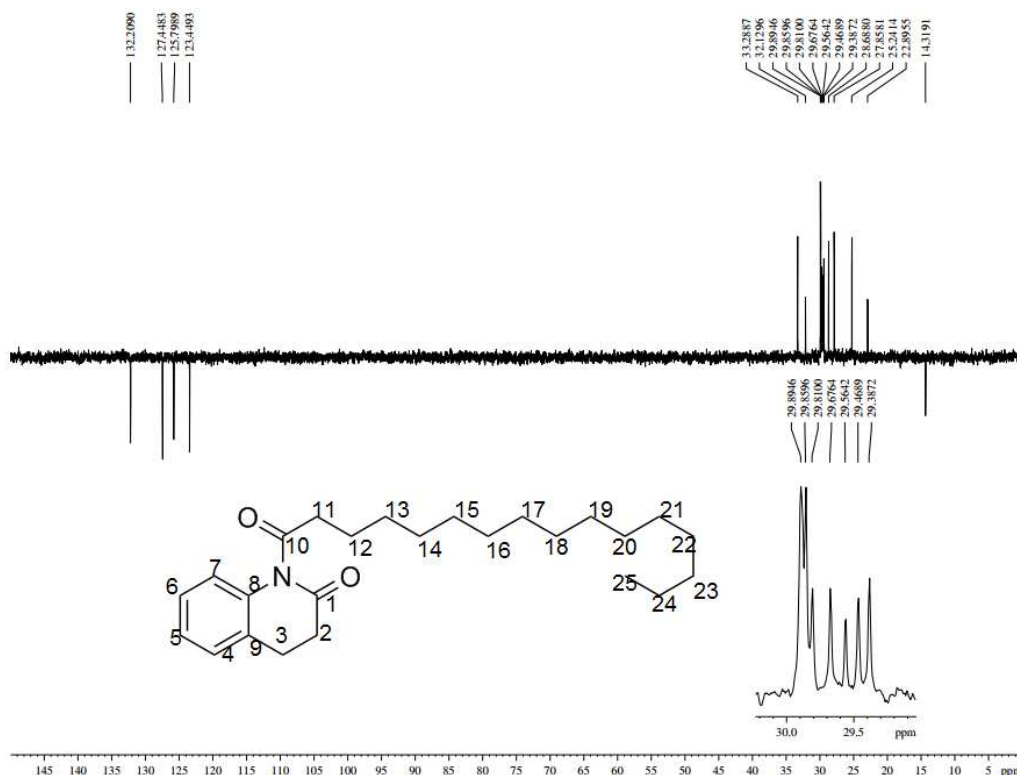
Figura 48 - Espectro de massas do composto 1d

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Tabela 6 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C de **1d**

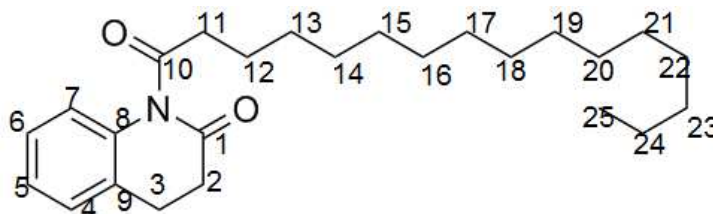
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1	170,5	-
2	27,8	3,07 (m, 2H)
3	28,6	3,03 (m, 2H)
4	125,7	7,36-7,27 (m, 1H)
5	132,2	7,43 (m, 1H)
6	127,4	7,36-7,26 (m, 1H)
7	123,4	7,93 (d, 1H, $J = 7,68$ Hz)
8	134,5	-
9	149,8	-
10	171,7	-
11	33,26	2,5 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz)
12	25,2	1,7 (m, 2H, $J = 6,0$ Hz)
13	29,8	1,24 (sl, 2H)
14	29,7	1,24 (sl, 2H)
15	29,4	1,24 (sl, 2H)
16	29,6	1,24 (sl, 2H)
17	29,7	1,24 (sl, 2H)
18	29,8	1,24 (sl, 2H)
19	29,5	1,24 (sl, 2H)
20	29,2	1,24 (sl, 2H)
21	29,3	1,24 (sl, 2H)
22	28,6	1,24 (sl, 2H)
23	28,5	1,24 (sl, 2H)
24	22,8	1,24 (sl, 2H)
25	14,3	0,88 (t, 3H, $J = 5,4$ Hz)

Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **1d**



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 52 - 1-palmitoil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (**1d**)



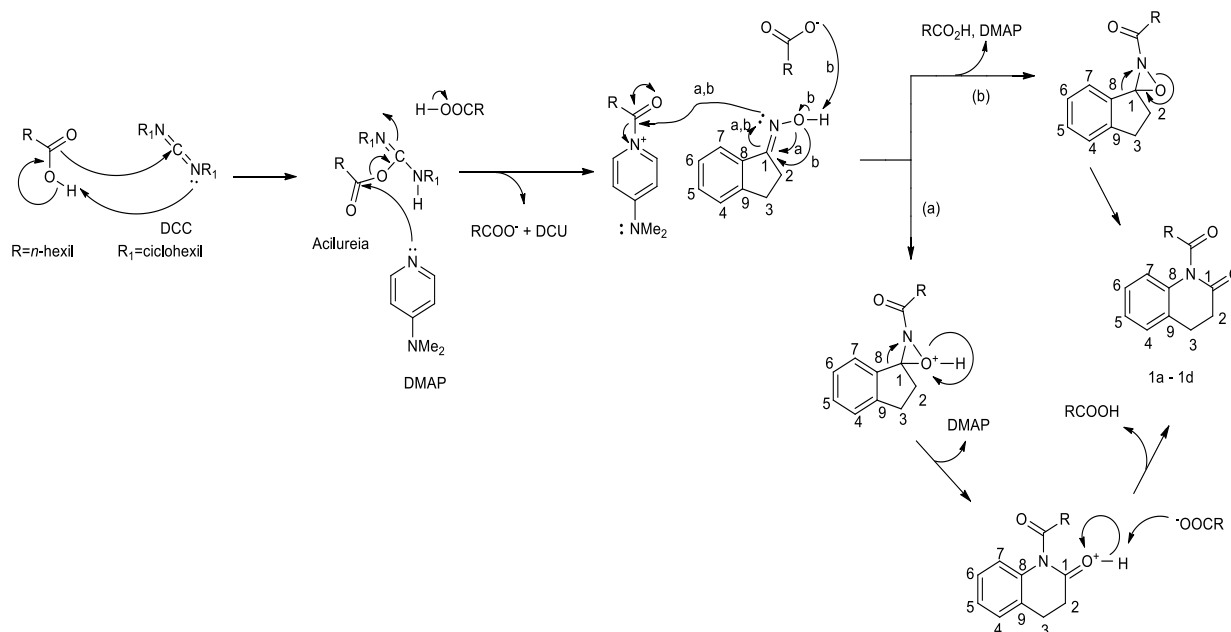
Fonte: Arquivo pessoal do autor

5.5 Proposta de mecanismo para obtenção dos derivados **1a**, **1b**, **1c** e **1d**

Levando em conta detalhes importantes: a) nas condições reacionais utilizadas não foram obtidos os ésteres planejados; b) o anel ciclopentano da oxima sofreu expansão na produção do anel tipo quinolinona; c) as reações se processaram exigindo a presença de DCC e DMAP. Um caminho possível de reação no qual fica implícito a participação do DCC e do DMAP, seria via um sistema epóxido, seguido do rearranjo tipo Beckmann da oxima com expansão do anel, para originar as imidas. Um mecanismo de reação para a formação dos produtos imidas nas reações de **1** com os ácidos **a**, **b**, **c** e **d**, na presença de

DMAP usando DCC como agente de acoplamento para formar as imidas **1a-1b**, é mostrado na Figura 53. Primeiro, o DCC age como base originando o ânion carboxilato que por sua vez ataca o carbono-sp ativado pela consequente protonação do DCC, originando o intermediário reativo O-aciluréia. Este, frente ao ácido (RCO_2H) é protonado ativando mais fortemente o carbono carbonílico para um ataque pela espécie nucleofílica DMAP, formando, assim, o reativo intermediário acilpiridínio, após liberação do íon carboxilato e de DCU (este, um ótimo grupo abandonador). Então, o ativado carbono carbonílico do acilpiridínio é atacado pela oxima para formar um epóxido através dos possíveis caminhos **a** ou **b**, seguido de rearranjo para formar as imidas **1a-1d**.

Figura 53 – Proposta mecanística da formação das imidas cíclicas **1a – 1d**



Fonte: Arquivo pessoal do autor

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O presente trabalho resultou na obtenção e identificação de 5 derivados da 1-indanona, todos com modificações estruturais no carbono C-1. Sendo uma (E)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona oxima (**1**), que sofreu um rearranjo de Beckmann e em seguida houve a formação de 4 imidas cíclicas, são elas: 1-heptanoil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (**1a**); 1-decanoil-3,4-dihidroquinolin-2-(1H)-ona (**1b**); 1-dodecanoil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (**1c**) e 1-palmitoil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (**1d**). Com a formação destes produtos a partir do rearranjo de Beckmann em oximas, foi desenvolvido um novo método de obtenção de imidas cíclicas e um mecanismo também não relatado antes na literatura, como também não há registros de nenhuma das quatro imidas em pesquisas pelo mundo ou artigos científicos.

Todos os produtos foram obtidos com significativa conversão em massa e foram devidamente caracterizados através de Ressonância Magnética Nuclear (^1H , ^{13}C -BB e ^{13}C -DEPT 135°) e CG/EM). Não há relatos na literatura acerca de **1a**, **1b**, **1c** e **1d**, portanto, tratam-se de produtos inéditos.

Como perspectivas futuras pretende-se obter outros derivados da 1-indanona e com os compostos apresentados neste trabalho já está em andamento testes de atividades biológicas como antioxidante e antimicrobiana. Também vemos a possibilidade de depósito de patente.

REFERÊNCIAS

AHMED, Naseem. Synthetic advances in the indane natural product scaffolds as drug candidates: a review. In: ATTA-UR-RAHMAN. **Studies in Natural Products Chemistry**. Amsterdam: Editora Elsevier, 2016. P. 383-434.

ALBRECHT, R.; KESSLER, H. J.; SCHRODER, E. **Antimicrobial Indanones**. US n. 3671520, 1972.

ARAÚJO, Cleônia Roberta M. *et al.* Síntese e Determinação in vitro do FPS-UVB de Oximas Derivadas do Lapachol. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v.6, n. 6, p. 1701-1712, 2014.

ARAÚJO, Cleônia Roberta M.; GONSALVES, Arlan A. Oximas: Propriedades Químicas, Métodos de Preparação e Aplicações na Síntese de Grupos Funcionais Nitrogenados. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 7, n. 4, p. 1469-1495, 2015.

BANSAL, Ranju. *et al.* Synthesis of some imidazolyl-substituted 2-benzylidene indanone derivatives as potent aromatase inhibitors for breast cancer therapy. **Medicinal Chemistry Research**, U.S.A., v. 20, n. 6, p. 661-669, 2011.

BASTOS, Thiago. **Obtenção e caracterização de derivados da 1-indanona**. 2018. 51f. Trabalho de Qualificação (Mestrado) – Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Ceará, 2018.

BECKMANN, Ernst. Zur Kenntniss der Isonitrosoverbindungen. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, Germany, v. 19, n. 1, p. 2580-2585, 1887.

BLACK, W. C. *et al.* **Alkanesulfonamido-1-indanone derivatives as inhibitors of cyclooxygenase**. US n. 5409944, 1995.

BUCHANAN, Gerald W.; DAWSON, Brian A. Stereochemical analysis of aromatic oximes. ¹³C–¹⁵N nuclear spin coupling and ¹³C shieldings as conformational probes. **Canadian Journal of Chemistry**, Canada, v. 56, n. 16, p. 2200-2204, 1978.

BYRNE, Adam; BARLOW, James; WALSH, John Jarlath. Synthesis and pharmacological evaluation of the individual stereoisomers of 3-[methyl(1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthalenyl)amino]-1-indanone, a potent mast cell stabilising agente. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, U.S.A., v. 21, n. 4, p. 1191-1194, 2011.

CANARIO, Catarina. *et al.* Steroidal Oximes: Useful Compounds with Antitumor Activities. **Current Medicinal Chemistry**, U.A.E., v. 25, n. 6, p. 660-686, 2018.

CAVALCANTI, Lauro Patrício A. N. *et al.* Intoxicação por Organofosforados: Tratamento e Metodologias. Analíticas Empregadas na Avaliação da Reativação e

Inibição da Acetilcolinesterase. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 8, n. 3, p. 739-766, 2016.

CECHINEL FILHO, Valdir *et al.* Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. **Química Nova**, São Paulo v. 26, n. 2, p. 230-241, 2003.

CHARRIS, J. E. *et al.* Synthesis and Antimalarial Activity of (E) 2-(2-Chloro-3-Quinolinylmethylidene)-5,7-Dimethoxyindanones. **Letters in Drug Design & Discovery**, U.A.E., v. 4, n. 1, p. 45-54, 2007.

CHAUDHURI, Phalguni. Homo- and hetero-polymetallic exchange coupled metal-oximates. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 243, n. 1-2, p. 143-190, 2003.

CURTISS, Larry A.; REDFERN, Paul C.; RAGHAVACHARI, Krishnan. Gaussian-4 theory. **The Journal of Chemical Physics**, U.S.A., v. 126, n. 8, p. 1-12, 2007.

CURTISS, Larry A.; REDFERN, Paul C.; RAGHAVACHARI, Krishnan. Gn theory. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, Hoboken, v. 1, n. 5, p. 810-825, 2011.

DIETER, R. Karl; DATAR, Ravindra. 1,2-Nucleophilic additions of organolithium reagents to chiral oxime ethers. **Canadian Journal of Chemistry**, Canada, v. 71, n. 6, p. 814-823, 1993.

DIMMOCK, J. R.; *et al.* Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Some 6-Aryl idene-2-(α -hydroxyami- α -arylmethyl)cyclohexanone Oximes and Related Compounds. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. U.S.A., v. 81, n. 11, p. 1059-1064.

KATRITZKY, Alan R. *et al.* Imines and Their N-Substituted Derivatives: NH, NR and N-Haloimines. **Comprehensive Organic Functional Group Transformations**, Amsterdam, v. 3, p. 403-423, 1995.

DOLLING, Ulf H.; DAVIS, Paul.; GRABOWSKI, Edward J. J. Efficient catalytic asymmetric alkylations 1. Enantioselective synthesis of (+)-indacrinone via chiral phase-transfer catalysis. **Journal of the American Chemical Society**, U.S.A., v. 106, p. 446-447, 1984.

DONARUMA, L. G.; HELDT, W. Z. The Beckmann rearrangement. (Review). **Organic Reactions**, U.S.A., v. 11, p. 1-156, 1960.

DRABOWICZ, Józef. *et al.* Reactions of nitrones with sodium iodide-trifluoroacetic anhydride system. Comments on the Beckmann rearrangement of aldonitrones and

competitive processes of nucleophilic addition. **Tetrahedron**, Amsterdam, v. 53, n. 41, p. 14169-14178, 1997.

EICKELBERG, W.; HOELDERICH, W.F. Beckmann-rearrangement of cyclododecanone oxime to ω -laurolactam in the gas phase. **Journal of Catalysis**, Amsterdam, v. 263, n. 1, p. 42-55, 2009.

ELIEL, E. L.; WILEN, S. H. **Stereochemistry of Organic Compound**. New York: John Wiley & Sons, 1994.

FUJIOKA, Hiromichi. *et al.* Organic synthesis based on the Beckmann fragmentation: generation of an electrophilic salt intermediate and successive C–C bond formation using Gilman reagents. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v. 56, n. 21, p. 2656-2658, 2015.

GABRIELE, Bartolo; MANCUSO, Raffaella; VELTRI, Lucia. Recent Advances in the Synthesis of Indanes and Indenes. **Chemistry: A European Journal**, Weinheim, v. 22, n. 15, p. 5056-5094, 2016.

GAWLEY, R.E. The Beckmann reactions: rearrangement, elimination-additions, fragmentations, and rearrangement-cyclizations. (Review). **Organic Reactions**, U.S.A., v. 35, p. 14-24, 1988.

GHIACI, M. *et al.* Synthesis of paracetamol by liquid phase Beckmann rearrangement of 4-hydroxyacetophenone oxime over H₃PO₄/Al-MCM-41. **Catalysis Communications**, Amsterdam, v. 10, n. 11, p. 1486-92, 2009.

GÓMEZ, N. *et al.* Synthesis, structural characterization, and pro-apoptotic activity of 1-indanone thiosemicarbazone platinum(II) and palladium(II) complexes: potential as antileukemic agents. **Chem. Med. Chem.**, Weinheim, v. 6, n. 8, p. 1485-1494, 2011.

GRACIAS, Filip; DVORAKIVA, Hana; MARTINU, Tomás. The Beckmann fragmentation of quadricyclanone oxime. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v. 58, n. 7, p. 682-684, 2017.

GRIESBAUM, Karl. *et al.* Hydrocarbons. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. Weinheim: Wiley-VCH, 2002.

HAMMEN, P.D.; MILNE, G. M. **2-Aminomethyleneindanone Analgesic Agents**. US n. 4164514, 1979.

HARGREAVES, Michael K.; PRITCHARD, J. G.; DAVE, H. R. Cyclic carboxylic monoimides. **Chemical Reviews**, U.S.A., v. 70, n. 4, p. 439-469, 1970.

HASSNER, Alfred; ALEXANIAN, Vazken. Direct room temperature esterification of carboxylic acids. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v. 19, n. 46, p. 4475-4478, 1978.

HO, T.-S.; LEE, K.-Y.; CHEN, C.-K. Structural Amendment and Stereoselective Synthesis of Mutisianthol. **Journal of Organic Chemistry**, Washington, D.C., v. 62, p. 3365-3369, 1997.

HOLTH, Trinh A.; HUTT, Oliver E.; GEORG, Gunda I. Beckmann Rearrangements and Fragmentations in Organic Synthesis. In: **Molecular Rearrangements in Organic Synthesis**, New York: John Wiley & Sons, 2015.

HUECKEL, Walter; EGERER, Wolfgang; MOESSNER, Franz. Constellation analysis. VIII. Solvolysis of toluenesulfonic acid esters. 10. β -?Hydrindanols and the solvolysis of their toluenesulfonates. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, Weinheim, v. 645, p. 162-176, 1961.

IMIDES. **IUPAC Compendium of Chemical Terminology**. North Carolina: IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2009.

IRIE, Hiroshi. *et al.* Synthesis of Methoxyonychine and Use of ^1H - and ^{13}C -Nuclear Magnetic Resonance Spectra for Structure Determination of Geometrical Isomers of Indan-1-one Oxime Derivatives. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 36, n. 8, p. 3134-3137, 1988.

KARTON, Amir. A computational chemist's guide to accurate thermochemistry for organic molecules. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, Hoboken, v. 6, n. 3, p. 292-310, 2016.

KARTON, Amir; DAON, Shauli; MARTIN, Jan M. L. W4-11: A high-confidence benchmark dataset for computational thermochemistry derived from first-principles W4 data. **Chemical Physics Letters**, Amsterdam, v. 510, n. 4–6, p. 165-178, 2011.

KERR, Daniel J. *et al.* The concise synthesis of chalcone, indanone and indenone analogues of combretastatin A4. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, U.S.A., v. 15, n. 9, p. 3290-3298, 2007.

KUKUSHKIN, Vadim Yu.; TUDELA, David; POMBEIRO, Armando J. L. Metal-ion assisted reactions of oximes and reactivity of oxime-containing metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 156, p. 333-362, 1996.

KUMAR, S. Chandrappa Santosh. *et al.* A Convenient Practical Synthesis of Alkyl and Aryl Oxime Esters. **Organic Chemistry Portal**, U.S.A., v. 46, p. 1847-1852, 2014.

LACHIA, Mathilde *et al.* An improved procedure for the Beckmann rearrangement of cyclobutanones. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v. 59, n. 20, p. 1896-1901, 2018.

LEONI, L. M. *et al.* Indanocine, a microtubule-binding indanone and a selective inducer of apoptosis in multidrug-resistant cancer cells. **Journal of the National Cancer Institute**, Oxford, v. 92, n. 3, p. 217-224, 2000.

LIN, W-H.; FANG, J.-M.; CHENG, Y.-S. Uncommon diterpenes with the skeleton of six-five-six fused-rings from *Taiwania cryptomerioides*. **Phytochemistry**, Amsterdam, v. 40, p. 871-873, 1995.

LUEDEKE, V. D. Caprolactam. **Encyclopedia of Chemical Processing and Design**. New York: Marcel Dekker, 1978.

MILIOS, Constantinos; STAMATATOS, Theocharis C.; PERLEPES, Spyros P. The coordination chemistry of pyridyl oximes. **Polyhedron**, Amsterdam, v. 25, n. 1, p. 134-194, 2006.

MONTALBETTI, C.A.G.N.; FALQUE, V. Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron**, Amsterdam, v. 61, p. 10827- 10852, 2005.

NARENDER, T. *et al.* Synthesis of α -amyrin derivatives and their in vivo antihyperglycemic activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Amsterdam, v. 44, n. 3, p. 1215-1222, 2009.

NSIKABAKA, S.; HARB, W.; RUIZ-LÓPEZ, M. F. The role of water on the acid-promoted E/Z isomerization of oximes in aqueous solution. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, Amsterdam, v. 764, n. 1-3, p. 161-6, maio 2006.

NUNES, Ricardo José. **The chemistry and biological activity of cyclic imidobenzenesulphonyl derivative**. 1986. 252f. Tese (Doutorado em PhD em Química Orgânica). The Hatfield Polytechnic, HATPOLYTECHNIC, Inglaterra. 1986.

PANARA, Maria R. *et al.* Effects of the novel anti-inflammatory compounds, N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl] methanesulphonamide (NS-398) and 5-methanesulphonamido-6-(2, 4-difluorothiophenyl)-1-indanone (L-745, 337), on the cyclo-oxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases. **British Journal of Pharmacology**, England, v. 116, n. 5, p. 2429-34, 1995.

PORTELLA, Rafael de Lima. **Oximas como inibidores da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade**. 2009. 42f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica Toxicológica) – Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria – RS, 2009.

PORTER, S. R.; JORGE JR., J. Thalidomide: a role in oral oncology?. **Oral Oncology**, Amsterdam, v. 38, n. 6, p. 527-31, 2002.

PURUSHOTHAMAN, Gayathri; THIRUVENKATAM, Vijay. Role of dbnd NOH intermolecular interactions in oxime derivatives via Crystal structure, Hirshfeld surface, PIXELC and DFT calculations. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 1148, p. 371-380, 2017.

RANDALL, Teri. Investigational New Drug (US) 'Orphan' Trials Now Use Thalidomide From Two Sources. **Jama**, U.S.A., v. 263, n. 11, p. 1474, 1990.

SARAVANAN, V. S. *et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of some indanone-3-acetic acid derivatives. **Asian Journal of Chemistry**, Weinheim, v. 18, n. 4, p. 2597-2604, 2006.

SEUNG-GEON, Kim. *et al.* The Beckmann Rearrangement in Concentrated Sulfuric Acid. Studies by Means of NMR and Kinetic Isotope Effect. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, Tokyo, v. 52, n. 4, p. 1115-1120, 1979.

SHENG, Rong. *et al.* Design, synthesis and AChE inhibitory activity of indanone and aurone derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Amsterdam, v. 44, n. 1, p. 7-17, 2009.

SILVA, Gabriel da. Carboxylic Acid Catalyzed Keto-Enol Tautomerizations in the Gas Phase. **Angewandte Chemie International Edition**, Germany, v. 49, n. 41, 2010.

SILVA, Lucas Pereira Souza da. **Síntese, elucidação e avaliação da atividade antimicrobiana de novas oximas isoxazolínicas aza-bicíclicas**. 2014. 106f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.

SINDELAR, R. D. *et al.* 2-Amino-4,7-dimethoxyindan derivatives: synthesis and assessment of dopaminergic and cardiovascular actions. **Journal of medicinal chemistry**, Washington, D.C., v. 25, n. 7, p. 858-64, 1982.

SINGHAL, Seema. *et al.* Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 341, p. 1565-1571, 1999.

SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry**: reactions, mechanisms, and structure. 6. ed. New York: John Wiley & Sons, 2001.

SPRECKER, M. A. *et al.* **International Flavors & Fragrances Inc.** US n.6.342.612, 2002.

SRIDHAR, Laxmisha; RAO, Ganugapati S. S. Heteroatom assisted Beckmann fragmentation: Towards the synthesis of (\pm) modhephene. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v. 41, n. 19, p. 3759-3761, 2000.

STEGLICH, Wolfgang.; NEISES, Bernhard. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. **Angewandte Chemie International Edition in English**, Germany, v. 17, n. 7, p. 522-524, 1978.

SUGIMOTO, Hachiro. Structure-activity relationships of acetylcholinesterase inhibitors: Donepezil hydrochloride for the treatment of Alzheimer's Disease. **Pure and Applied Chemistry**, Germany, v. 71, n. 11, p. 2031-2037, 1999.

TANAKA, Hideo. *et al.* The oxidation of alcohols in N-oxy-immobilized silica gel/aqueous NaOCl disperse systems. A prominent access to a column-flow system. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, Tokyo, v. 77, n. 9, p. 1745-1755, 2004.

TOLMACHEVA, Irina, A. *et al.* Synthesis of 1,10-seco-triterpenoids by the Beckmann fragmentation from allobetulin. **Tetrahedron**, Amsterdam, v. 73, n. 45, p. 6448-6455, 2017.

UMANADH, Y.; REDDY, N. Srinivasa; KHAGGA, Mukkanti. Beckmann Rearrangement of Oximes Using Doped Silica Gel Complex. **Asian Journal of Chemistry**, Weinheim, v. 27, n. 4, p. 1209-1211, 2015.

VERHAEGHE, Daniel G.; WEBER, Gregory S.; PAPPALARDO, Paul A. Beckmann fragmentation versus Beckmann rearrangement in dehydronorcamphor derivatives. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v. 30, n. 31, p. 4041-4044, 1989.

VILUMS, M.; HEUBERGER, J.; HEITMAN, L. H.; IJZERMAN, A. P. Indanes-Properties, Preparation, and Presence in Ligands for G Protein Coupled Receptors. **Medicinal Research Reviews**, Hoboken, v.35, n. 6, p. 1097-1126, 2015.

WESSERMEL, H.; ARPE, J. **Industrial Organic Chemistry**. 4. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2003.

WU, Chun. *et al.* Chemical studies on the chiral indanone derivatives as the inhibitor of renilla luciferase. **Tetrahedron**, Amsterdam, v. 57, n. 47, p. 9575-83, nov. 2001.

WU, M. *et al.* First total synthesis of papilistatin. **Organic & Biomolecular Chemistry**, United Kingdom, v. 9, n. 7, p. 2539-42, abr. 2011.

YU, Li-Juan. *et al.* Reaction barrier heights for cycloreversion of heterocyclic rings: An Achilles' heel for DFT and standard ab initio procedures. **Chemical Physics**, Amsterdam, v. 458, p. 1-8, 2015.