



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E
SINTÉTICOS BIOATIVOS

RODRIGO SANTOS AQUINO DE ARAÚJO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E REATIVIDADE QUÍMICA DE
HETEROCICLOS CARBONILADOS FUNCIONALIZADOS ATRAVÉS DE
REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO

JOÃO PESSOA – PB

2016

RODRIGO SANTOS AQUINO DE ARAÚJO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E REATIVIDADE QUÍMICA DE
HETEROCICLOS CARBONILADOS FUNCIONALIZADOS ATRAVÉS DE
REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento aos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, com área de concentração em Farmacoquímica

Orientador: Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho

Coorientador: Prof. Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Júnior

JOÃO PESSOA – PB

2016

A663s Araújo, Rodrigo Santos Aquino de.
 Síntese, caracterização e reatividade química de
 heterociclos carbonilados funcionalizados através de reações
 de acoplamento cruzado / Rodrigo Santos Aquino de Araújo.-
 João Pessoa, 2016.
 281f. : il.
 Orientador: José Maria Barbosa Filho
 Coorientador: Francisco Jaime Bezerra Mendonça Júnior
 Tese (Doutorado) - UFPB/CCS
 1. Produtos naturais. 2. Cumarinas. 3. Compostos
 heterocíclicos. 4. Reações de acoplamento cruzado.
 5. Paládio. 6. Hidrogenação catalítica.

UFPB/BC

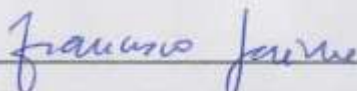
CDU: 547.9(043)

RODRIGO SANTOS AQUINO DE ARAÚJO

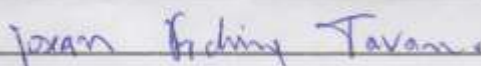
SINTESE, CARACTERIZAÇÃO E REATIVIDADE QUÍMICA DE
HETEROCICLOS CARBONILADOS FUNCIONALIZADOS ATRAVÉS DE
REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO

Aprovado em 31 / Outubro / 2016

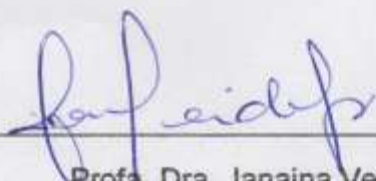
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Júnior



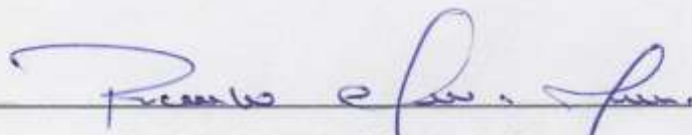
Prof. Dr. Josean Fachine Tavares



Profa. Dra. Janaina Versiane dos Anjos



Prof. Dr. Luis Cezar Rodrigues



Prof. Dr. Ricardo Olímpio de Moura

*Para minha família, especial aos meus pais Lucinaldo e Irasélia,
minha irmã Natália.*

In memoriam, à minha avó Irene Eunice.

À minha namorada, Neusa Lygia e seus familiares.

Aos meus amigos, incluindo alunos e professores companheiros de pesquisa.

Dedico

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho e Prof. Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Júnior, cujo a paciência, confiança e aprendizado permitiram que eu alcançasse essa etapa tão importante na minha vida, o que também é válido ao Prof. Dr. Ricardo Olímpio de Moura, que nos auxiliou de igual maneira na realização de nosso trabalho.

Aos meus familiares, principalmente meus pais e minha irmão, que são o meu alicerce, e sempre se mostraram prontamente dispostos a me ajudar em todas as minhas necessidades e que, sem os mesmos, eu não conseguiria essa realização.

Aos meus muitos amigos, que participaram de toda essa longa caminhada sempre ao meu lado.

A todos os meus também amigos e companheiros de Laboratório, por toda ajuda e bons momentos vivenciados ao longo de nossa jornada acadêmica.

Aos pesquisadores parceiros, Jean-Jacques Bourguignon, Martine Schmitt e Frédéric Bihel, do Laboratoire d'Innovation Thérapeutique da Université de Strasbourg (France), e todos os pesquisadores que lá trabalham ou que trabalharam no período em que lá estive, pela recepção, vivência, paciência, ensinamentos e enorme contribuição para realização deste trabalho.

A todas as pessoas que participaram direta ou indiretamente da concretização deste trabalho, e que não estão citadas nominalmente, meu sincero agradecimento.

A Deus, por todas as graças concedidas e por permitir que eu alcançasse mais essa realização.

Aos órgãos de fomento CNPq e CAPES, pelo apoio financeiro para elaboração deste trabalho.

RESUMO

ARAÚJO, R. S. A. **Síntese, Caracterização e Reatividade Química de Heterociclos Carbonilados Funcionalizados Através de Reações de Acoplamento Cruzado.** 281 p. Tese (Doutorado). Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

Compostos naturais, como cumarinas e outros heterociclos oxigenados, tem se mostrado como uma rica fonte de substâncias bioativas, porém, devido à dificuldade da obtenção em grandes quantidades dessas substâncias isoladas, vários métodos de síntese total, ou semi-síntese têm sido desenvolvidos. Dentre as muitas estratégias de derivação sintética utilizadas atualmente, as reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais têm tido destaque na literatura, como: Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Heck, Negishi e Buchwald-Hartwig. No presente trabalho, objetivou-se a obtenção e preparação de esqueletos de heterociclos naturais, e suas derivações via reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio; das quais foram obtidos excelentes resultados para as três primeiras citadas anteriormente, o que não se repetiu para os dois últimos protocolos, a partir das condições reacionais utilizadas. Em todas as estratégias sintéticas realizadas, condições reacionais foram variadas, como temperatura, tempo reacional, fonte de energia, base, catalisadores, entre outros; com o intuito de se observar os efeitos dessas mudanças e obter os melhores conjuntos de condições. Além das reações catalisadas por paládio, alguns dos alcinos cumarínicos obtidos por Sonogashira foram submetidos à hidrogenação catalítica, para fornecer novos alcanos com diferentes espaçadores entre o anel cumarínico e seus grupos fenílicos. De maneira geral, os compostos finais obtidos demonstraram de bons a ótimos valores de rendimento, refletindo no sucesso em boa parte dos protocolos testados, onde um total de 48 moléculas finais foram obtidas, das quais 26 são compostos inéditos, sendo todas caracterizadas e comprovadas de acordo com suas estruturas químicas.

Palavras-Chave: **Produtos Naturais, Cumarinas, Compostos Heterocíclicos, Reações de Acoplamento Cruzado, Paládio, Hidrogenação Catalítica.**

ABSTRACT

ARAÚJO, R. S. A. **Synthesis, Characterization and Chemistry Reactivity of Carbonylated Heterocycles Functionalized by Cross-Coupling Reactions.** 281 p. Thesis (Doctor Course). Federal University of Paraíba, João Pessoa, 2016.

Natural compounds, as coumarins and others oxygenated heterocycles, has been shown with a rich source of bioactive substances, however, due to difficulty of getting into large amounts of these substances isolated, many total synthesis or semi-synthesis methods has been developed. Among these many synthetic derivation strategies currently, the metal-catalyzed cross-coupling reactions have been highlighted in the literature, such as: Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Heck, Negishi and Buchwald-Hartwig. In the present work, it is aimed the obtaining and preparation of natural heterocycles skeleton, and your derivations via cross-coupling palladium-catalyzed reactions; of which were obtained excellent results for the first three mentioned above, which was not repeated for the last two protocols, from the reactional conditions used. In all synthetics strategies realized, reactional conditions were diversify, such as temperature, reactional time, energy source, base, catalysts, among others; with the in order to observe the effects these changes and obtain the best sets of conditions. Besides the palladium-catalyzed reactions, some of cumarinic alkynes obtained by Sonogashira were submitted to the catalytic hydrogenation, to provide new alkanes with different spacers between the coumarinic ring and their phenyl groups. In general, the final compounds obtained showed from good to great yield values, reflecting on success in most protocols tested, where a total of 48 final molecules were obtained, of which 26 are novel compounds, all being characterized and proven according to their chemical structures.

Keywords: Natural Compounds, Coumarins, Heterocycles Compounds, Cross-coupling reactions, Palladium, Catalytic Hidrogenation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	32
2. REFERENCIAL TEÓRICO	35
2.1. Cumarinas	35
2.2. Síntese Química	35
2.2.1. Reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição	37
2.2.1.1. Reação de Suzuki-Miyaura	41
2.2.1.2. Reação de Sonogashira	44
2.2.1.3. Reação de Heck	50
2.2.1.4. Reação de Negishi	52
2.2.1.5. Reação de Buchwald-Hartwig	54
3. OBJETIVOS	58
3.1. Objetivo Geral	58
3.2. Objetivos Específicos	58
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
4.1. Reação de Suzuki-Miyaura	65
4.2. Reação de Sonogashira	75
4.3. Reação de Negishi	79
4.4. Reação de Heck	80
4.5. Reação de Buchwald-Hartwig	81
4.6. Reação de Hidrogenação Catalítica por Paládio	82
4.7. Outras Metodologias e Reações Avaliadas	84
5. CONCLUSÕES	91
6. PERSPECTIVAS	93
7. PARTE EXPERIMENTAL	94
7.1. Procedimento Geral	94
7.1.1. Local de Trabalho	94
7.1.2. Solventes e Reagentes	94
7.1.3. Reações de acoplamento metal-catalisadas	94
7.1.4. Reações em Microondas	94
7.1.5. Reações em Banho de Ultrassom	94
7.1.6. Reação de Hidrogenação Catalítica	94

7.1.7. Reações em BioShake	94
7.1.8. Cromatografias	95
7.1.9. Pontos de Fusão	95
7.1.10. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	95
7.1.11. Espectrometria de Massas (EM)	96
7.1.12. Infravermelho (IV)	96
7.1.13. Nomenclatura das moléculas e rendimentos	96
7.2. Procedimento de Preparação dos Derivados que Foram Utilizados como Reagentes para as Reações de Acoplamento Cruzado	97
7.2.1. Procedimento Geral para Síntese de Cumarinas	97
7.2.1.1. <i>Reação de Pechmann</i>	97
7.2.1.2. <i>Reação de Wittig</i>	98
Propriedades e Caracterização de 8-hidroxi-cromen-2-ona (1b)	101
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 1b ...	101
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 1b	102
Propriedades e Caracterização de 6-Bromo-cromen-2-ona (1d)	103
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 1d ...	103
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 1d	103
7.2.2. Procedimento Geral para a Preparação do Anel Quinolona Protegido	104
Formação do duplo triflato	106
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à formação do duplo triflato quinolônico	106
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à formação do duplo triflato quinolônico	106
Espectro de RMN de ^{19}F , referente à formação do duplo triflato quinolônico	107
Propriedades e Caracterização de 6-acetoxi-1,2-diidro-quinolin-2-ona (2e)	108
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2e ..	108

Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 2e	108
Propriedades e Caracterização de 1-metil-6-acetoxi-quinolin-2-ona (2f)	109
Espectro de RMN de ^1H , referente à 2f	109
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à formação de 2f	109
Propriedades e Caracterização de 1-metil-6-hidroxi-quinolin-2-ona (2g)	110
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2g ...	110
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 2g	110
7.2.3. Procedimentos para formação de 2-bromo-3-hidroxi-cromona	111
Propriedades e Caracterização de Cromen-4-ona (2h)	116
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2h ...	116
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 2h	116
Propriedades e Caracterização de 3-hidroxi-cromen-4-ona (2j)	117
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2j	117
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 2j	117
Propriedades e Caracterização de 2-bromo-3-hidroxi-cromen-4-ona (2k)	118
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2k ...	118
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 2k	118
Propriedades e Caracterização de 3-benziloxi-cromen-4-ona (2n)	119
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2n ...	119
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 2n	119
7.2.4. Tentativas para formação de 2-(substituído)-cromona	120
Propriedades e Caracterização de etil-3-(2-acetil)-3-oxo-propanoato (2p)	124
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2p ...	124
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 2p	124
Propriedades e Caracterização de 2-etoxi-cromen-4-ona (2u)	125

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2u ...	125
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 2u	125
Propriedades e Caracterização de tert-butil-3-(2-acetil)-3-oxo-propanoato (2v)	126
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2v ...	126
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 2v	126
Propriedades e Caracterização de tert-butil-3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropanoato (2w)	127
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2w ..	127
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 2w	127
7.2.4. Procedimento de Proteção de 2-propinol para 1-benziloxi-2-propino (2x)	128
7.2.5. Procedimento Geral para Síntese de Triflatos	129
Propriedades e Caracterização de 8-(trifluorometanosulfonato)-cromen-2-ona (3a)	130
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 3a ...	130
Espectro de RMN de ^{19}F , referente à 3a	130
Propriedades e Caracterização de 7-(trifluorometanosulfonato)-cromen-2-ona (3b)	131
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 3b ...	131
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 3b	131
Espectro de RMN de ^{19}F , referente à 3b	132
Propriedades e Caracterização de 6-(trifluorometanosulfonato)-cromen-2-ona (3c)	133
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 3c ...	133
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 3c	133
Espectro de RMN de ^{19}F , referente à 3c	134
Propriedades e Caracterização de 1-metil-6-(trifluorometanosulfonato)-quinolin-2-ona (3d)	135
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 3d ...	135
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 3d	135
Espectro de RMN de ^{19}F , referente à 3d	136

Propriedades e Caracterização de 3-(trifluoromatanosulfonato)-cromen-4-ona (3e)	137
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 3e ...	137
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 3e	137
Espectro de RMN de ^{19}F , referente à 3e	138
7.3. Procedimento de Síntese via Reação de Suzuki-Miyaura	139
Propriedades e Caracterização de 8-fenil-cromen-2-ona (4a)	145
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 4a ...	145
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 4a	146
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 4a	146
Propriedades e Caracterização de 7-fenil-cromen-2-ona (5a)	147
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5a ...	147
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5a	147
Propriedades e Caracterização de 7-(4-metoxi-fenil)-cromen-2-ona (5b)	148
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5b ...	148
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5b	148
Propriedades e Caracterização de 7-(3-metoxi-fenil)-cromen-2-ona (5c)	149
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5c ...	149
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5c	150
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 5c	150
Propriedades e Caracterização de 7-(2-metoxi-fenil)-cromen-2-ona (5d)	151
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5d ...	151
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5d	152
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 5d	152

Propriedades e Caracterização de 7-(4-metil-fenil)-cromen-2-ona (5e)	153
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5e ...	153
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5e	154
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 5e	154
Propriedades e Caracterização de 7-(4-cloro-fenil)-cromen-2-ona (5f)	155
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5f	155
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5f	156
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 5f	156
Propriedades e Caracterização de 7-(3-cloro-fenil)-cromen-2-ona (5g)	157
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5g ...	157
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5g	158
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 5g	158
Propriedades e Caracterização de 7-(2-cloro-fenil)-cromen-2-ona (5h)	159
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5h ...	159
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5h	160
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 5h	160
Propriedades e Caracterização de 7-(3,4-dicloro-fenil)-cromen-2-ona (5i)	161
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5i	161
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5i	162
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 5i	162
Propriedades e Caracterização de 7-(4-hidroxi-fenil)-cromen-2-ona (5k)	163
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5k ...	163

Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5k	164
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 5k	164
Propriedades e Caracterização de 7-piridin-4-il-cromen-2-ona (5l)	165
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5l	165
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5l	166
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 5l	166
Propriedades e Caracterização de 7-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-2-ona (5m)	167
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5m ..	167
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5m	168
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 5m	168
Propriedades e Caracterização de 7-(2-amino-fenil)-cromen-2-ona (5n)	169
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5n ...	169
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5n	170
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 5n	170
Propriedades e Caracterização de 7-(3-nitro-fenil)-cromen-2-ona (5p)	171
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5p ...	171
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5p	172
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 5p	172
Propriedades e Caracterização de tert-butil-4-(2-oxo-2H-cromen-7-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato (5q)	173
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5q ...	173
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 5q	174
Propriedades e Caracterização de 6-fenil-cromen-2-ona (6a)	175

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 6a ...	175
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 6a	176
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 6a	176
Propriedades e Caracterização de 6-(4-metoxi-fenil)-cromen-2-ona (6b)	177
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 6b ...	177
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 6b	178
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 6b	178
Propriedades e Caracterização de 6-(3-metoxi-fenil)-cromen-2-ona (6c)	179
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 6c ...	179
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 6c	180
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 6c	180
Propriedades e Caracterização de 6-(2-metoxi-fenil)-cromen-2-ona (6d)	181
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 6d ...	181
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 6d	182
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 6d	182
Propriedades e Caracterização de 6-(4-metil-fenil)-cromen-2-ona (6e)	183
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 6e ...	183
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 6e	184
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 6e	184
Propriedades e Caracterização de 6-(4-cloro-fenil)-cromen-2-ona (6f)	185
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 6f	185
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 6f	186

Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 6f	186
Propriedades e Caracterização de 6-(3-cloro-fenil)-cromen-2-ona (6g)	187
Espectro de RMN de ¹H , e suas expansões, referente à 6g ..	187
Espectro de RMN de ¹³C , referente à 6g	188
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 6g	188
Propriedades e Caracterização de 6-(2-cloro-fenil)-cromen-2-ona (6h)	189
Espectro de RMN de ¹H , e suas expansões, referente à 6h ...	189
Espectro de RMN de ¹³C , referente à 6h	190
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 6h	190
Propriedades e Caracterização de 6-(3,4-dicloro-fenil)-cromen-2-ona (6i)	191
Espectro de RMN de ¹H , e suas expansões, referente à 6i	191
Espectro de RMN de ¹³C , referente à 6i	192
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 6i	192
Propriedades e Caracterização de 6-(4-hidroxi-fenil)-cromen-2-ona (6k)	193
Espectro de RMN de ¹H , e suas expansões, referente à 6k ...	193
Espectro de RMN de ¹³C , referente à 6k	194
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 6k	194
Propriedades e Caracterização de 6-piridin-4-il-cromen-2-ona (6l)	195
Espectro de RMN de ¹H , e suas expansões, referente à 6l	195
Espectro de RMN de ¹³C , referente à 6l	195
Propriedades e Caracterização de 6-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-2-ona (6m)	196
Espectro de RMN de ¹H , e suas expansões, referente à 6m ..	196

Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 6m	197
Espectro de RMN de ^{19}F , referente à 6m	197
Propriedades e Caracterização de 6-(4-metoxi-fenil)-1-metil-1H-quinolin-2-ona (7)	198
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 7	198
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 7	199
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 7	199
Propriedades e Caracterização de 3-(4-metoxi-fenil)-cromen-4-ona (8)	200
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 8	200
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 8	201
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 8	201
7.4. Procedimento de Síntese via Reação de Sonogashira	202
Propriedades e Caracterização de 7-feniletinil-cromen-2-ona (9a)	205
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 9a ...	205
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 9a	206
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 9a	206
Propriedades e Caracterização de 7-(4-fenil-but-1-inil)-cromen-2-ona (9b)	207
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 9b ...	207
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 9b	208
Propriedades e Caracterização de 7-(5-fenil-pent-1-inil)-cromen-2-ona (9c)	209
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 9c ...	209
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 9c	210
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 9c	210

Propriedades e Caracterização de 7-(3-benziloxi-prop-1inil)-cromen-2-ona (9d)	211
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 9d ...	211
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 9d	212
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 9d	212
Propriedades e Caracterização de 7-(3-hidroxi-prop-1-inil)-cromen-2-ona (9e)	213
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 9e ...	213
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 9e	214
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 9e	214
Propriedades e Caracterização de 6-feniletinil-cromen-2-ona (10a)	215
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 10a .	215
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 10a	216
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 10a	216
Propriedades e Caracterização de 6-(5-fenil-pent-1-inil)-cromen-2-ona (10b)	217
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 10b .	217
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 10b	218
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 10b	218
Propriedades e Caracterização de 6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-cromen-2-ona (10c)	219
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 10c .	219
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 10c	220
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 10c	220
Propriedades e Caracterização de 8-feniletinil-cromen-2-ona (11)	221
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 11 ...	221

Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 11	222
Propriedades e Caracterização de 3-feniletinil-cromen-4-ona (12)	223
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 12 ...	223
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 12	224
Propriedades e Caracterização de 1-metil-6-feniletinil-1H-quinolin-2-ona (13)	225
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 13 ...	225
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 13	226
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 13	226
7.5. Procedimento de Síntese via Reação de Heck	227
7.6. Procedimento de Síntese via Reação de Negishi	229
Propriedades e Caracterização de 6-benzil-cromen-2-ona (14)	230
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 14 ...	230
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 14	231
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B) , referente à 14	231
Propriedades e Caracterização de 7-benzil-cromen-2-ona (15)	232
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 15 ...	232
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 15	233
Espectrometria de Massa , referente à 15	233
7.7. Procedimento de Síntese via Reação de Buchwald-Hartwig	234
Espectros do Produto Indesejado Formado pela Tentativa D	237
Espectro de RMN de ^1H , referente à formação de produto indesejado via Buchwald-Hartwig	237
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à formação de produto indesejado via Buchwald-Hartwig	237
Espectrometria de Massa , referente ao produto indesejado via Buchwald-Hartwig	237

7.8. Reações de Hidrogenação Catalítica	238
Propriedades e Caracterização de 7-feniletil-cromen-2-ona	
(16a)	239
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 16a .	239
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 16a	240
Espectrometria de Massa , referente à 16a	240
Propriedades e Caracterização de 7-(4-fenil-butil)-cromen-	
2-ona (16b)	241
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 16b .	241
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 16b	242
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho	
(B) , referente à 16b	242
Propriedades e Caracterização de 7-(5-fenil-pentil)-cromen-	
2-ona (16c)	243
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 16c .	243
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 16c	244
Espectrometria de Massa , referente à 16c	244
Propriedades e Caracterização de 6-feniletil-cromen-2-ona	
(17a)	245
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 17a .	245
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 17a	246
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho	
(B) , referente à 17a	246
Propriedades e Caracterização de 6-(5-fenil-pentil)-cromen-	
2-ona (17b)	247
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 17b .	247
Espectro de RMN de ^{13}C , referente à 17b	248
Espectrometria de Massa , referente à 17b	248
REFERÊNCIAS	249
ANEXOS	277
Anexo I – Artigo Publicado em Revista Qualis B1 para Área de	
Farmácia	277

Anexo II – Artigo Publicado em Revista Qualis B2 para Área de Farmácia	278
Anexo III – Artigo Publicado em Revista Qualis C para Área de Farmácia	279
Anexo IV – Carta de Submissão de Artigo à Revista Qualis B1 para Área de Farmácia	280

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química de 1,2-Benzopirona ou Cumarina	33
Figura 2. Esquema simplificado, da utilização de paládio na melhora de eficiência a partir de reagentes de Grignard	38
Figura 3. Esquema geral simplificado de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio, a partir de haletos, ou pseudo-haletos, de arila	40
Figura 4. Síntese de derivados cumarínicos sintéticos por reação catalisada por paládio, tipo Suzuki-Miyaura	43
Figura 5. Síntese de derivados flavonoides por reação de Suzuki-Miyaura	43
Figura 6. Síntese de quinolonas por reação de acoplamento cruzado por Pd	44
Figura 7. Esquema geral simplificado de reação de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira	44
Figura 8. Formação do acoplamento de Glasser, em meio aeróbico	45
Figura 9. Obtenção de derivados cumarínicos por reação de Sonogashira	48
Figura 10. Reação de Sonogashira na obtenção de flavonas	49
Figura 11. Obtenção de derivados quinolônicos via reação de Sonogashira	49
Figura 12. Esquema geral simplificado de reação de Heck	50
Figura 13. Possibilidades de eliminação de β -hidrogênio a depender da característica dos alcenos	51
Figura 14. Reação de Heck na obtenção de derivados cumarínicos	52
Figura 15. Esquema geral simplificado de reação de Negishi	52
Figura 16. Síntese de derivados cumarínicos por reação de Negishi ...	54
Figura 17. Esquema geral simplificado de reação de Buchwald-Hartwig	55
Figura 18. Formação de derivado cumarínico a partir de reação de Buchwald-Hartwig	56
Figura 19. Efeito mesomérico ocasionado pelo nitrogênio piridínico em ácido borônico	71

Figura 20. Anel cumarínico base	74
Figura 21. Representação de um possível duplo ataque nucleofílico em 6-Br-cumarina	82
Figura 22. Ativação de agente bromador (NBS), por acetato de amônia	85

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Variáveis metodológicas para tentativa de síntese de 7-hidroxi-cumarina	62
Quadro 2. Produtos sintetizados por reação de Suzuki-Miyaura	67
Quadro 3. Variáveis metodológicas para reação de Suzuki-Miyaura	68
Quadro 4. Compostos sintetizados, metodologias utilizadas e rendimentos obtidos por reação de Sonogashira	76
Quadro 5. Variáveis metodológicas para reação de Sonogashira	76
Quadro 6. Compostos obtidos por reação de hidrogenação catalítica ..	83

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Mecanismo reacional de Pechmann	36
Esquema 2. Mecanismo reacional de Wittig	37
Esquema 3. Esquema geral simplificado de reação de Suzuki-Miyaura	42
Esquema 4. Esquema reacional exemplificado do ciclo catalítico da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura	42
Esquema 5. Esquema reacional exemplificado da reação de Sonogashira	46
Esquema 6. Ciclo catalítico da reação de Sonogashira na ausência de espécies de cobre	48
Esquema 7. Esquema reacional da reação de Heck	50
Esquema 8. Esquema reacional catalisado por paládio exemplificado de Negishi	53
Esquema 9. Esquema catalítico exemplificado de Buchwald-Hartwig	56
Esquema 10. Esquema geral dos derivados cumarínicos obtidos	59
Esquema 11. Esquema geral dos derivados flavônicos e quinolônicos obtidos	60
Esquema 12. Via de obtenção de anéis cumarínicos por reação de Wittig	61
Esquema 13. Síntese de derivados tríflicos utilizados como produtos de partida nas reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio	61
Esquema 14. Esquema reacional de Pechmann, para obtenção de cumarinas	62
Esquema 15. Primeira tentativa de formação do derivado tríflico a partir de 6-hidroxi-quinolona	63
Esquema 16. Esquema reacional de proteção do anel quinolônico	63
Esquema 17. Formação de derivado tríflico a partir de 1-metil-6-hidroxi-quinolona	64
Esquema 18. Formação do anel base cromona	64
Esquema 19. Hidroxilação do anel cromona 2h , na formação de 2j	65
Esquema 20. Formação de derivado tríflico, a partir de 3-hidroxi-cumarina (2j)	65
Esquema 21. Esquema geral simplificado dos produtos finais de Suzuki-Miyaura	66

Esquema 22. Síntese de derivados flavônicos e quinolônicos, através de reações de Suzuki-Miyaura	73
Esquema 23. Esquema geral simplificado para formação de produtos de Sonogashira	75
Esquema 24. Derivados flavônicos e quinolônicos via reação de Sonogashira	78
Esquema 25. Produtos obtidos por reação de Negishi	79
Esquema 26. Esquema reacional dos protocolos de Heck ensaiados	81
Esquema 27. Condições ensaiadas para reação de Buchwald-Hartwig	81
Esquema 28. Produtos obtidos por reação de hidrogenação catalítica, a partir dos alcinos cumarínicos	83
Esquema 29. Condições de obtenção de 2-bromo-3-hidroxi-cromen-4-ona (2k)	85
Esquema 30. Condições para obtenção de 2k peã utilização de NH ₄ OAc	86
Esquema 31. Métodos de proteção à hidroxila	86
Esquema 32. Tentativa de reação de Suzuki-Miyaura em 2-bromo-3-hidroxi-flavona	87
Esquema 33. Primeiras tentativas de formação de 2-hidroxi-cromona	87
Esquema 34. Reações ensaiadas a partir de o-hidroxi-acetofenona	88
Esquema 35. Outras tentativas de formação de acetofenonas	88
Esquema 36. Reações de rearranjo	89
Esquema 37. Síntese de 2-etoxi-cromona	89
Esquema 38. Protocolo de reação de Pechmann, para obtenção de 7-hidroxi-cumarina	97
Esquema 39. Utilização de reação de Wittig para síntese de cumarinas ...	99
Esquema 40. Preparação do anel quinolônico	104
Esquema 41. Vias sintéticas para formação de anéis cromonas	111
Esquema 42. Vias ensaiadas para formação de 2-hidroxi-cromona ou seus precursores	120
Esquema 43. Inserção de grupo benzil ao álcool propargílico, para proteção	128

Esquema 44. Formação dos triflatos utilizados pelas reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio	129
Esquema 45. Via de obtenção dos produtos sintetizados por reação de Suzuki-Miyaura	139
Esquema 46. Esquema reacional de produtos obtidos via reação de Sonogashira	202
Esquema 47. Esquema simplificado da tentativa de formação do produto de Heck	227
Esquema 48. Protocolo utilizado para formação de derivados de Negishi	229
Esquema 49. Protocolo ensaiado via reação de Buchwald-Hartwig	234
Esquema 50. Via redutora, por hidrogenação catalítica, para obtenção de novos alcanos	238

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

Ar: Argônio

BINAP: 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil

CCD: Cromatografia em Camada Delgada

CIM: Concentração Inibitória Mínima

DBU: 1,8-diazabicycloundec-7-eno

DIPEA: N,N-Diisopropiletilamina

DME: Dimetoxietano

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

ESI: *Electrospray ionisation* (Ionização por Eletrospray)

EtOH: Etanol

FDA: *Food and Drug Administration* (Administração de Alimentos e Drogas)

HPLC: *High performance liquid chromatography* (Cromatografia líquida de alta performance)

IC₅₀: Inibitory Concentration of 50% (Concentração Inibitória de 50%)

I.V.: Infravermelho

IUPAC: *International Union of Pure and Applied Chemistry* (União Internacional de Química Pura e Aplicada)

LC: *Liquid Chromatography* (Cromatografia Líquida)

LiHMDS: Lítio bis(trimetilsilil)amida

MCF: *Michigan Cancer Foundation* (Fundação de Câncer de Michigan)

MDR: *Multi-drug Resistance* (Resistência à múltiplas-drogas)

MeOH: Metanol

MS: Mass Espectre (Espectro de Massas)

NBS: *N*-Bromo-succinimida

P.F.: Ponto de Fusão

Ppm: Partes por milhão

R: Radicais

R_f: Fator de retenção

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

SAR: Structure-Activity Relationship (Relação Estrutura-Atividade)

SPhos: dicitclohexil[2-(2,6-dimetoxifenil)fenil]fosfano

TBAI: Iodeto de tetrabutílamônio

TPGS: Tocoferol polietileno glicol succinato

THF: Tetraidrofurano

Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

1. INTRODUÇÃO

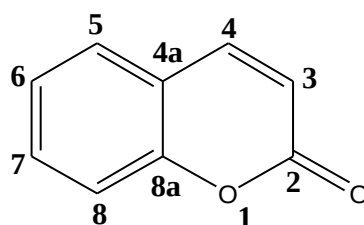
Durante séculos, produtos naturais tem se mostrado como uma rica fonte de substâncias químicas altamente diversas e inovadoras, com grande valor medicinal (GORDALIZA, 2007). Mais da metade dos fármacos avaliados no mercado (NEWMAN & CRAGG, 2016) são compostos naturais ou substâncias relacionadas a eles. Em cenários recentes, muitas dessas substâncias naturais e seus derivados têm sido considerados protótipos (e farmacóforos) (FERREIRA, 2016), os quais são passíveis de modificações estruturais com o objetivo de proporcionar atividade farmacológica melhorada e se tornarem novas alternativas terapêuticas para as mais diversas doenças (MOLLICA et al., 2012), porém grande parte desses produtos naturais envolve uma diversidade de moléculas ainda não avaliadas em bibliotecas sintéticas, com potencial sucesso para produção de novos fármacos (WESSJOHAN, 2000).

Muitas dessas moléculas, encontradas em abundância na natureza, são classificadas como heterocíclicas, estruturas cíclicas em que ao menos um de seus átomos difere de um carbono (GUEOGJIAN, 2011), mostrando-se importantes, portanto, na síntese de fármacos. Em sua grande maioria, seus heteroátomos constituem-se de átomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre (STEFANI, 2009).

Dentro das classes de produtos naturais heterocíclicos, cumarinas representam um importante grupo de substâncias (PATIL et al., 2013; YAMAGUCHI et al., 2013), que estruturalmente são constituídos por anéis benzeno e α -pirona fusionados (MAGGI et al., 2011) (**Figura 1**). Esse grupo de compostos tem despertado grande interesse pelo seu largo espectro de atividades biológicas e farmacêuticas (CARDOSO et al., 2011), tais como: atividades antifúngica (ARAÚJO et al., 2013), antibacteriana (WANG et al., 2014; HAMDÍ et al., 2012), antidepressiva (SASHIDARA et al., 2011), antioxidante (KOSTOVA et al., 2011), anti-inflamatória (LEE et al., 2011), antitumoral (HUANG et al., 2011), anti-HIV (MÁRQUEZ et al., 2005), anticoagulante, diurético, vasodilatador, antialérgico (WU et al., 2009), depressor do sistema nervoso central, entre outras, e, também, por serem

frequentemente associadas à baixas taxas de toxicidade (BORGES et al., 2005). Além disso, cumarinas são consideradas estruturas privilegiadas e com um arranjo ideal para o desenho de compostos que podem interagir com variados alvos terapêuticos (DESIMONE et al., 2004), isso porque, geralmente, o padrão de substituição dessa estrutura determina seu perfil de atividade (RIVEIRO et al., 2010).

Figura 1. Estrutura química de 1,2-Benzopirona ou Cumarina



1,2-Benzopirona ou Cumarina

No entanto, existem alguns problemas no uso de produtos naturais na terapêutica, uma vez que a maioria desses compostos necessita de modificações químicas adicionais, para se adequar mais eficientemente ao tratamento de determinadas doenças, o que reflete um grande desafio para a química medicinal (WESSJOHANN, 2000); a sua abundância em plantas é muito baixa e os processos de purificação, geralmente, são bastante complexos (YAMAGUCHI et al., 2013).

Por outro lado, a síntese tem se mostrado como uma alternativa para obtenção de derivados de produtos naturais (GOMHA & KHALIL, 2012), na formação de novos compostos modificados quimicamente em posições variadas, como exemplo da 1,2-benzopirona (**Figura 1**), onde podem ocorrer substituições em qualquer um dos carbonos sp^2 do seu núcleo base, fornecendo uma variedade de estruturas e possível atividade biológica (ZAVRŠNIK et al., 2011). Essas rotas se mostram, na maioria das vezes, mais rápidas e eficientes, de menor custo e permitem alternativas químicas diversas (WESSJOHANN, 2000); além de tornar possível o “desenho racional” de novos compostos promissores farmacologicamente (PAULULAT et al., 1999).

Duas abordagens são utilizadas em síntese de produtos naturais e seus derivados: semi-síntese e síntese total. Em semi-síntese, esqueletos de

produtos naturais são utilizados como materiais de partida de reações, para modificações químicas que englobam, por exemplo, adição, remoção e conversão de substituintes ou rearranjos. A síntese total apresenta alternativas, muitas vezes mais simples, para a produção de estrutura básica de produtos naturais, permitindo variações (WESSJOHANN, 2000).

O aumento no interesse da química sintética em cumarinas tem surgido desde o final dos anos 1800, através de muitos métodos descritos na literatura, tais como: Pechmann (VON PECHMANN, 1884; YAMAZAKI et al., 1999; UPADHYAY et al., 2008; MAHESH et al., 2001), Suzuki (HESSE & KIRSCH, 2002), Wittig (YAVARI et al., 1998; HARAYAMA, 2006), condensação de Knoevenagel (RODRIGUES et al., 2000; MADEIRA et al., 2004; SHAABANI et al., 2009), Perkin (NARASIMHAN et al., 1979; MAJUMDER & MAJUMDER, 1993; ASLAM et al., 2010) e rearranjo de Claisen (GHANTWAL & SAMANT, 1999).

Dentro dos métodos de derivação sintética utilizados com sucesso, recentemente, reações de acoplamento-cruzado catalisadas por paládio tem se tornado alternativas poderosas para a formação de ligações carbono-carbono e carbono-nitrogênio (BELLINA et al., 2004) em heterociclos (TANG & HU, 2004), com alguns desses métodos já amplamente empregados, como, por exemplo, as reações de Suzuki-Miyaura e Negishi (LITTKE & FU, 2002).

De acordo com o abordado acima, conhecendo a potencialidade biológica de derivados heterocíclicos, como cumarinas, e a existência de várias vias alternativas sintéticas para sua produção/derivação, propôs-se o desenvolvimento sintético de vários derivados heterocíclicos por rotas que se mostrem eficazes e rentáveis na produção desses compostos que, posteriormente, serão analisados de acordo com suas potencialidades biológicas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

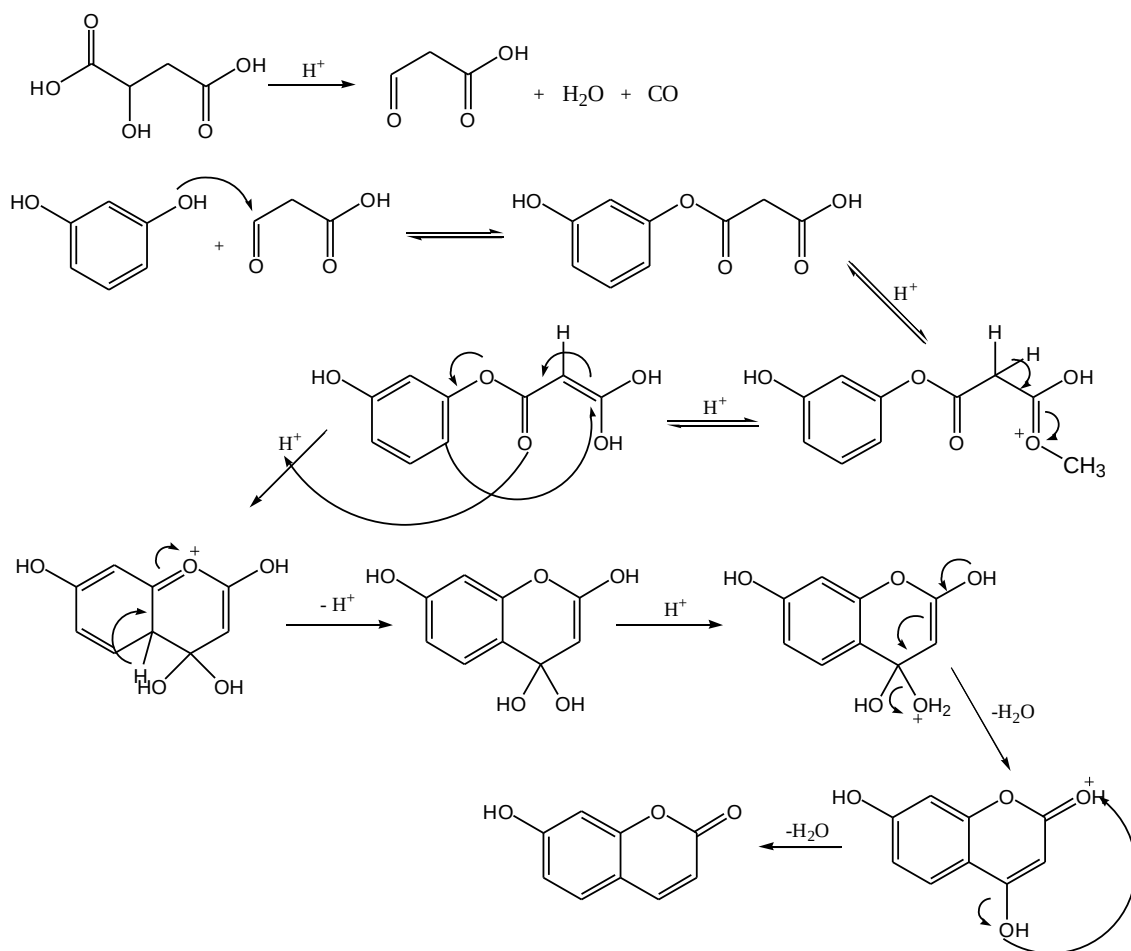
2.1. Cumarinas

Cumarinas são substâncias pertencentes a uma larga classe de compostos fenólicos, constituídos por unidades de anéis benzeno e α -pirona fusionados (compostos benzopiranoicos) (MAGGI et al., 2011). Seu primeiro constituinte (1,2-benzopirona) foi isolado em 1822 de *Dufterix odorata* (Aubl.) Willd. (HASKINS & GORZ, 1963), se tornando uma das principais classes de produtos naturais, sendo encontrados como metabólicos secundários em uma grande variedade vegetal (ZOBEL, 1997), sendo responsável pelo papel de defesa desses organismos após eventos de estresse físico ou químico, como ferimentos, ação de fitohormônios e/ou interações com microrganismos (SHIMIZU et al., 2005), demonstrando importante papel na bioquímica e fisiologia das plantas (ZAVRŠNIK et al., 2011).

2.2. Síntese Química

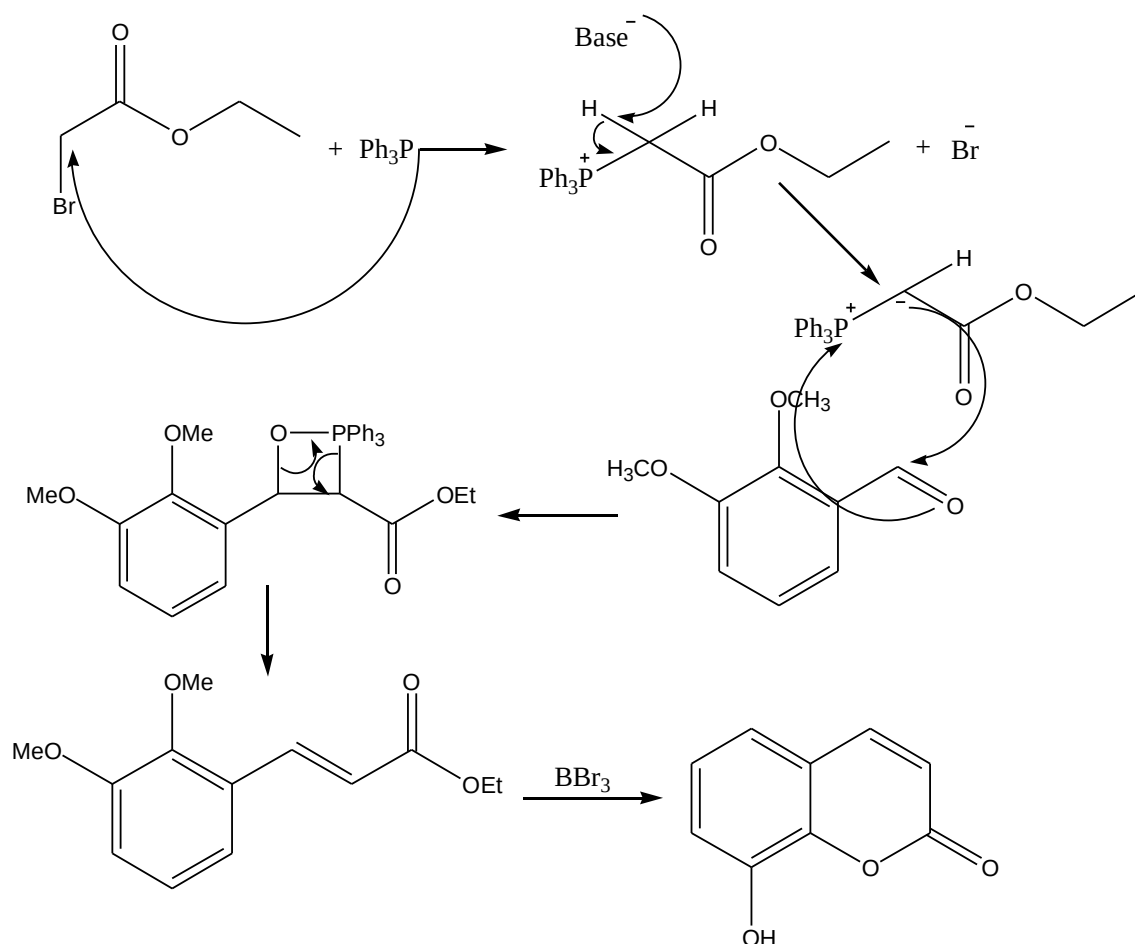
Encontram-se, na literatura, vários dados de relatos da obtenção sintética de cumarinas e seus derivados (EPIFANO et al., 2012). Završnik et al. (2011) expõem que isso é possível pelo fato da substituição poder, conceitualmente, ocorrer em qualquer um dos sítios ativos (átomos de carbono) não substituídos, proporcionando uma grande variedade de estruturas e de atividades biológicas.

Na produção do anel básico de cumarinas, muitas vias sintéticas se destacam, como, por exemplo, reações de Pechmann e Wittig. Reação de Pechmann caracteriza-se pela utilização de produtos de partida simples para formação de cumarinas em ótimos rendimentos, em procedimento que utiliza meio ácido, através de ácido sulfúrico, cloreto de alumínio, pentóxido fosforado, ácido trifluoroacético, entre outros (WOODS & SAPP, 1962). Porém, a utilização desses ácidos se faz em grande excesso, em um tempo reacional prolongado, em altas temperaturas e formação de muitos produtos indesejáveis (DE & GIBBS, 2005). O anel cumarínico pode ser obtido através da condensação do ácido málico (PECHMANN, 1884) com fenóis em meio ácido, geralmente ácido sulfúrico, como demonstrado no **Esquema 1**.

Esquema 1. Mecanismo reacional de Pechmann.

Podemos observar, então, que a condensação de fenóis com ácido málico, requer etapa de ativação desse último, convertendo-se em ácido malonaldeídico, pela liberação de monóxido de carbono e H_2O , seguida da condensação da porção aldeído com o fenol, resultando em um intermediário instável, que sofrerá, em meio ácido e pela liberação de moléculas de água, ciclização, resultando na formação do anel cumarínico, nesse Esquema a 7-hidroxycumarina, ou umbeliferona (SETHNA & PHADKE, 1953).

A reação de Wittig, bastante utilizada, representa, através de condições brandas, a preparação de um sal trifenilalquilfosfônio, o qual é submetido à reação com compostos carbonílicos, para formação de alcenos, que, em cumarinas, seguem para ciclização por ácido de Lewis (**Esquema 2**) (CLAYDEN et al., 2009).

Esquema 2. Mecanismo reacional de Wittig.

Dentro das metodologias de derivação, recentemente, um grupo de reações tem sido realizadas sem a necessidade de pró-funcionalização de materiais de partida, assim minimizando o risco da formação de resíduos indesejáveis no procedimento sintético, são abordagens reacionais de acoplamento-cruzado catalisadas por paládio (Pd), e/ou outros metais de transição, na formação de ligações carbono-carbono (MIN et al., 2013) ou carbono-nitrogênio (ZHANG et al., 2007).

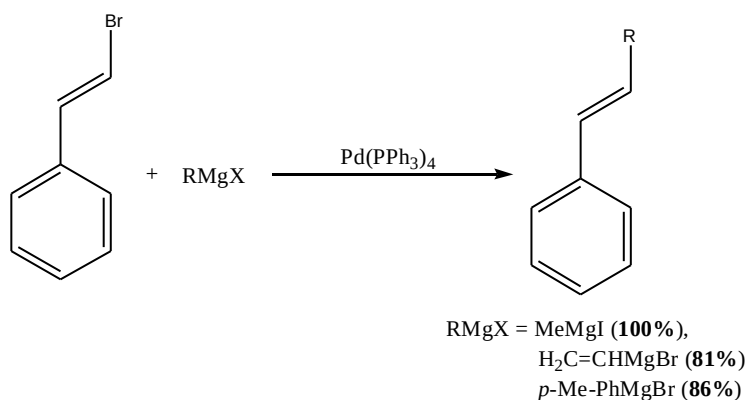
2.2.1. Reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição

Essas reações de acoplamento cruzado a partir de reagentes organometálicos e eletrófilos orgânicos utilizam, geralmente, metais de transição entre os grupos 8 e 10, destacadamente paládio e níquel, na formação de uma ampla variedade de ligações, como carbono-carbono e carbono-nitrogênio (LI & GRIBBLE, 2000).

Durante os anos de 1960's e 1970's, lítio e magnésio foram bastante utilizados, na presença de haletos de cobre, porém, com muitas limitações, como reações entre carbonos sp^2 e sp , o que perdurou até o início da utilização de procedimentos de acoplamento cruzado, iniciada pelo protocolo de Grignard, e, comumente utilizados em complexos com fosfinas ligantes (TAMAO et al., 1972). Embora muitos métodos tenham sido desenvolvidos, a reação de Grignard, entre organometálicos de magnésio e cloretos de vinila, esboçou uma proposta mecanística de adição oxidativa-transmetalção-eliminação redutora, despertando interesse no desenvolvimento destes protocolos aplicados para química orgânica (MIYAURA, 2002). Isso estimulou o estudo da utilização de outros metais de transição, como catalisadores ou geradores de nucleófilos, uma vez que a utilização de lítio e magnésio iniciais refletiam procedimentos complicados e muito limitados em compatibilidade de grupos funcionais e/ou formação de produtos de homoacoplamentos, além de frequente α e β eliminações, estereoisomerização, regioisomerização, entre outras (NEGISHI, 2002).

Entre 1975 e 1976, muitos grupos de pesquisa focaram suas atenções na utilização de complexos de fosfina e níquel ou paládio, com maior destaque para o segundo, a partir da demonstração de uma versão da utilização dos reagentes de Grignard em reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio (reação de Kumada-Corriu), permitindo, agora, utilização de derivados de metila, vinila e arila, em ótimos resultados (CHRISTIAN, 2004) (**Figura 2**).

Figura 2. Esquema simplificado, da utilização de paládio na obtenção de excelentes resultados a partir de reagentes de Grignard.



Esses estudos demonstraram que, embora o paládio se assemelhasse bastante, de acordo com a natureza dos processos, ao níquel, sendo, ainda, mais caro comercialmente, aquele permitia melhor seletividade em determinadas condições, aumentando sua utilização para testes com variados reagentes e ligantes (NEGISHI, 2002; TAMAO et al., 1972).

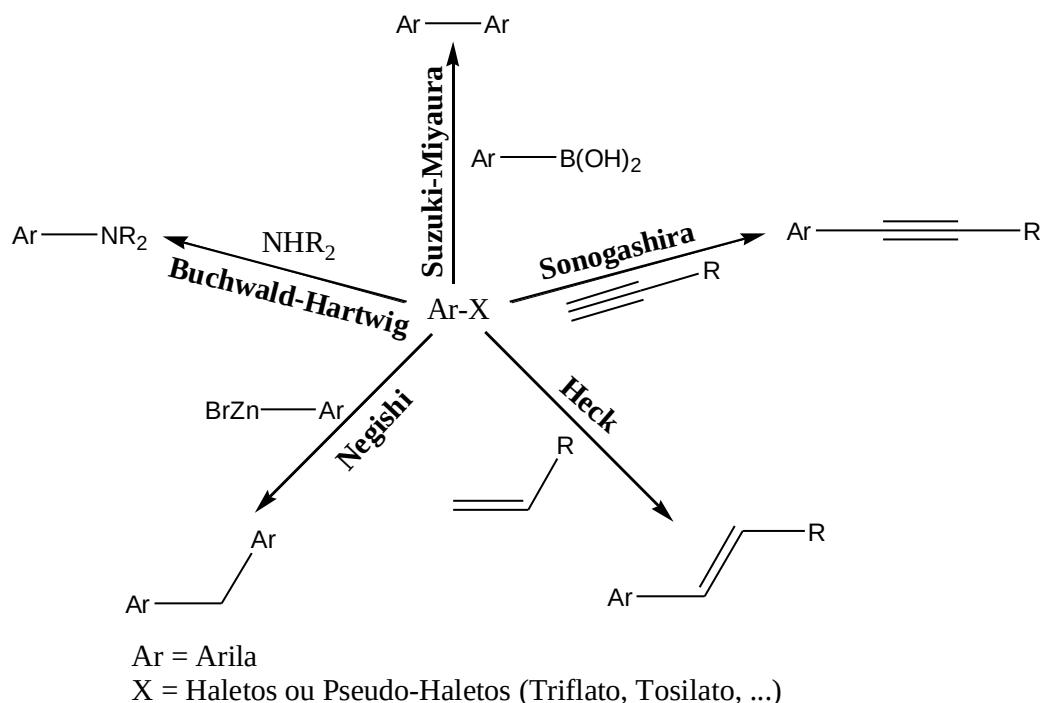
Outra variante que passou a ser observada foi a presença, ou não, de uma base, juntamente com catalisadores de paládio, a qual demonstrou ser vantajosa em alguns protocolos, na geração de centros nucleofílicos e/ou ativação de compostos com ligações C-H ou heteroátomo-H, facilitando o andamento da reação, assim como aconteceu na utilização de co-catalisadores, como no procedimento de Sonogashira (MIYAURA, 2002), o que levou aos primeiros estudos de Buchwald-Hartwig, na potencialização de nucleófilos amino, a partir de bases aminadas ou não (GURAM et al., 1995).

Após a evolução desses protocolos de acoplamento cruzado, variados complexos de metais de transição e reagentes organometálicos têm sido utilizados como catalisadores ou geradores de nucleófilos, o sucesso desses se dá na etapa determinante de seus ciclos catalíticos, a transmetalização, em que, embora seja ainda pouco conhecida, utiliza os atributos desses metais de transição para transferir grupos orgânicos através da formação de seus intermediários (CHRISTIAN, 2004).

A complexação das espécies catalisadoras de metais de transição com ligantes, geralmente fosfinas, é fator importante para suas estabilidades, as quais são mantidas pela interação entre esses dois grupos, em que os ligantes exercem efeito eletrônico e contribuem para reatividade do catalisador para as etapas de adição oxidativa e eliminação redutora. Destas fosfinas, trifenilfosfina é bastante utilizada, porém, uma série de novos ligantes tem sido desenvolvida, para aumentar a eficiência e seletividade dos sistemas catalíticos, mantendo suas altas taxas de reciclabilidade e números de *turnover*, para reaproveitamento nesse ciclo catalítico, assim como para serem bem utilizados nas mais variadas condições, caminhando com o desenvolvimento com novos sistemas de solvente e maior exploração das combinações catalisador-fosfina (MIYAURA, 2002).

Atualmente, muitas reações já são bem conhecidas e exploradas, a partir da utilização de paládio catalisador e organometálicos, como Boro (Suzuki-Miyaura), Zinco (Negishi), Estanho (Stille), ou sistemas co-catalisadores, como Cobre (Sonogashira), entre outros (MIYAURA, 2002). Reações essas que ganharam maior destaque após mais um Prêmio Nobel referente às reações de acoplamento cruzado, desta vez, através do laureamento de R. Heck, A. Suzuki e E. Negishi, para o prêmio em química de 2010 (OLIVEIRA et al., 2014). Desenvolvendo-se protocolos sintéticos ambientalmente amigáveis e átomo-econômicas, envolvendo formação de ligações carbono-carbono: Suzuki-Miyaura (BELLINA et al., 2004), Sonogashira (CHINCHILLA & NÁJERA, 2007), Heck (HECK (1985) e Negishi (WU & YANG, 2001); e a principal alternativa para a formação de ligação carbono-nitrogênio, a reação de Buchwald-Hartwig (ZHANG et al., 2007) (**Figura 3**).

Figura 3. Esquema geral simplificado de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio, a partir de haletos, ou pseudo-haletos, de arila.



Bellina et al. (2004) citam que a reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio de Suzuki, na formação de ligação carbono-carbono, acontece em condições brandas e não é afetada pela presença de água, sendo amplamente utilizada nas indústrias química e farmacêutica, se apresentando

em constante avanço e resultando em várias aquisições sinteticamente usuais. Esses autores levam em consideração, ainda, que um sistema catalítico ideal deve ser caracterizado pela alta estabilidade das condições reacionais, muito boa reciclabilidade e altas frequências de *turnover*, se traduzindo em benefício prático significativo para a indústria.

Atualmente, as reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição são consideradas de extrema importância na síntese orgânica (VAN de WEGHE, 2005), das quais reações de acoplamento sp^2 - sp catalisadas por paládio entre haletos de arila ou alquenila ou triflatos e alcinos terminais, tornaram-se o método mais importante para a preparação de arilalcinos e eninas conjugadas (BRANDSMA, 2004).

Chinchilla & Nájera (2007) consideram que esse tipo de reação tem caminhado para a busca de melhores catalisadores, de condições reacionais mais convenientes, do entendimento do mecanismo reacional e de uma melhora no seu uso, para a produção de compostos promissores e de interesse; além de envolver a possibilidade de reciclagem dos catalisadores como uma de suas principais vantagens.

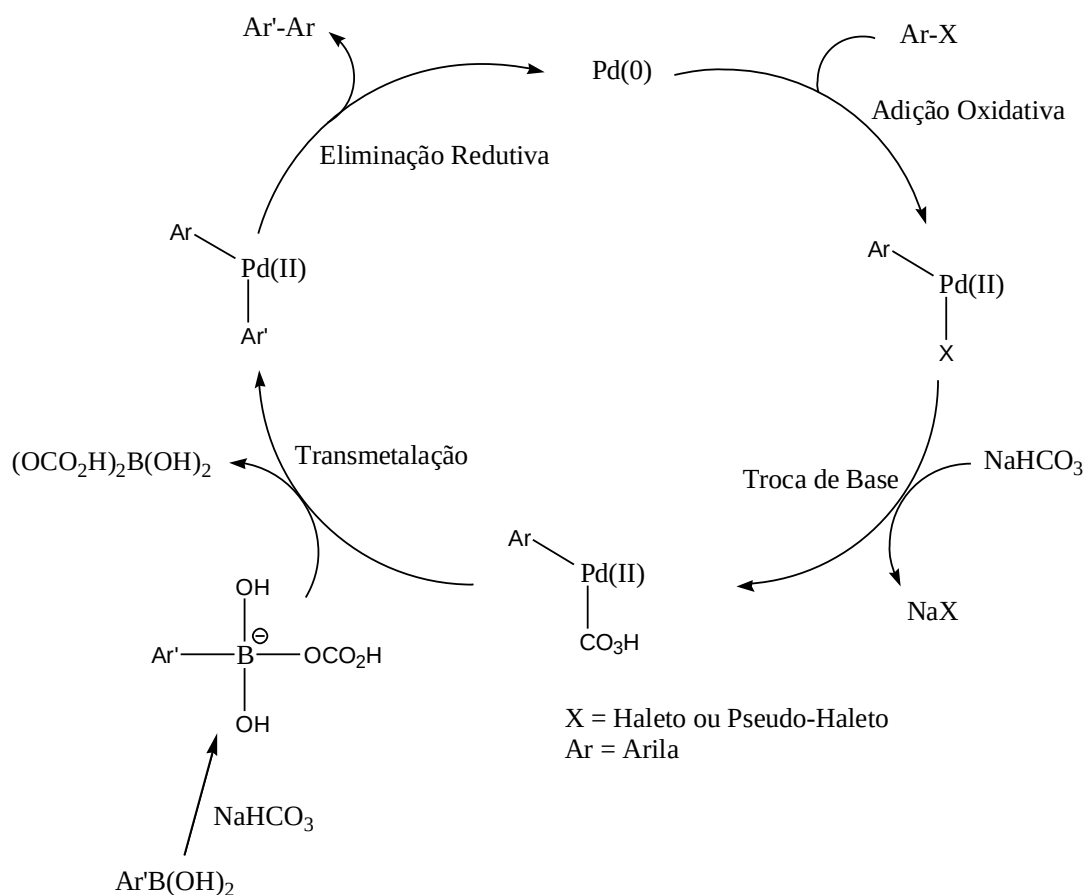
2.2.1.1. Reação de Suzuki-Miyaura

Reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura se mostra como uma útil ferramenta em síntese orgânica, na formação de ligações carbono-carbono (GEUOGJIAN 2011), através da utilização de compostos organoborônicos e haletos ou pseudo-haletos (como triflatos) orgânicos (BELLINA et al., 2004), catalisadas por paládio (KURTI & CZAKÓ, 2005).

Dentre todas as reações que envolvem utilização de organometálicos, o uso de organoboro em reação de Suzuki-Miyaura (**Esquema 3**) apresenta inúmeras vantagens, como: acessibilidade e facilidade de extração dos produtos, toxicidade mínima, maior compatibilidade com diferentes grupos funcionais, entre outros fatores ambientais (MOLANDER & CANTURK, 2009).

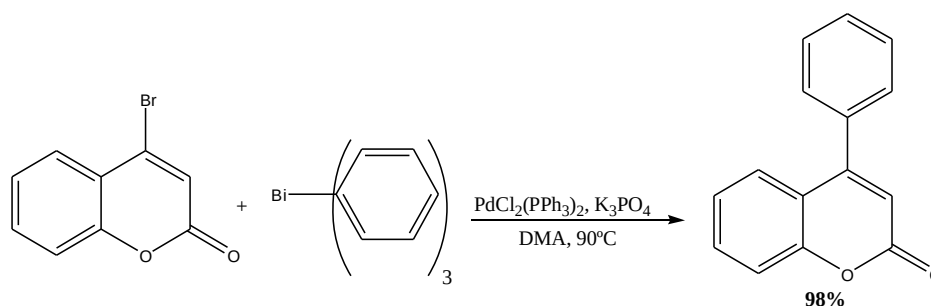
Esquema 3. Esquema geral simplificado de reação de Suzuki-Miyaura.

O ciclo catalítico envolve adição oxidativa do haleto (ou pseudo-haleto) a um complexo paládio(0) [Pd(0)], gerando um intermediário Pd(II), que segue para uma segunda etapa, a transmetalatação, com um organoboro, sendo o produto liberado e o complexo catalítico Pd(0) reciclado, pela eliminação redutiva. Uma etapa importante é observada no ponto de transmetalatação, onde ocorre uma troca de base, usualmente espécies de sódio ou potássio, acelerando essa etapa pela formação de um complexo mais nucleofílico (**Esquema 4**) (CLAYDEN et al., 2009).

Esquema 4. Esquema reacional exemplificado do ciclo catalítico da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.

Entre os estudos de derivação sintética de cumarinas através de reações catalisadas por paládio, Rao et al. (2010) desenvolveram catálise a partir de 4-triflatocumarina e 4-bromocumarina, na utilização de triarilbismuto (BiAr_3) e da base K_3PO_4 , com sistema catalítico $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ em solvente dimetilacetamida, a 90°C , produzindo derivados sintéticos cumarínicos (**Figura 4**).

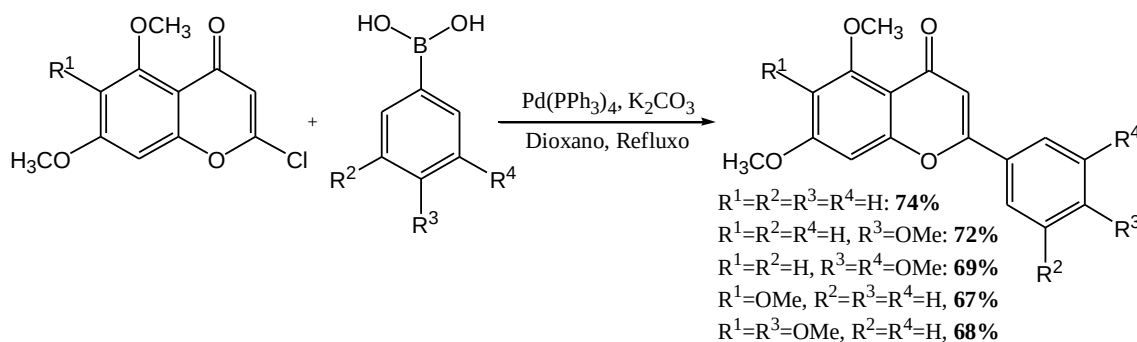
Figura 4. Síntese de derivados cumarínicos sintéticos por reação catalisada por paládio, tipo Suzuki-Miyaura.



A utilização desse método é bem difundida para outras classes de produtos naturais, como a seguir:

Flavonas foram produzidas através de reação de Suzuki-Miyaura a partir de cromonas cloradas e ácidos borônicos em rendimentos de 67-74%, na utilização de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%) como fonte de paládio, K_2CO_3 , em refluxo de dioxano (**Figura 5**). (KRAUS & GUPTA, 2010).

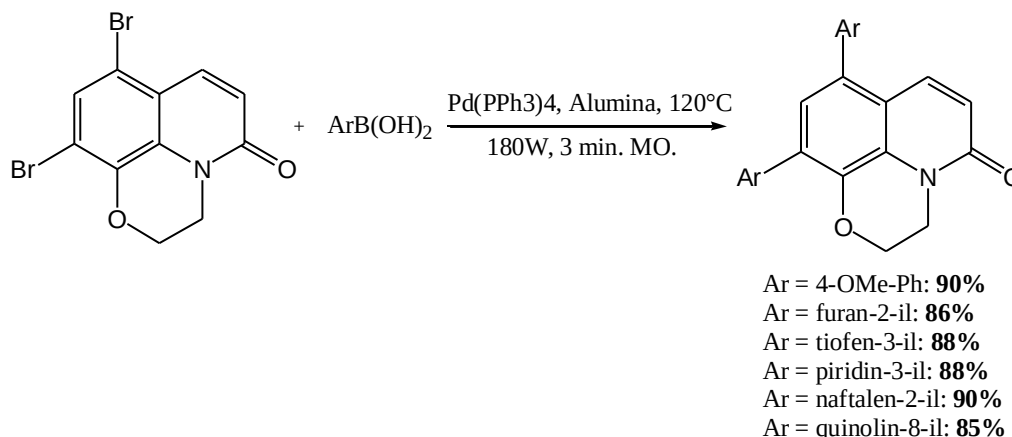
Figura 5. Síntese de derivados flavonoides por reação de Suzuki-Miyaura.



Quinolonas demonstraram ótima reatividade através do método de Suzuki-Miyaura catalizado por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e na utilização de alumina básica

como suporte sólido em microondas à 120°C, fornecendo rendimentos de 83-90% em uma variedade de ácidos borônicos (**Figura 6**) (SAHA et al., 2009).

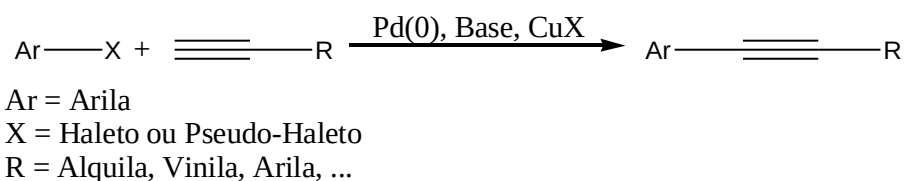
Figura 6. Síntese de quinolonas por reação de acoplamento cruzado por Pd.



2.2.1.2. Reação de Sonogashira

Reação de Sonogashira envolve acoplamento sp^2 - sp entre haletos ou pseudo-haletos (como triflato) de arila ou vinila e alcinos terminais, catalisadas por paládio, geralmente por complexo Pd(0), com a utilização, ou não, de um co-catalisador de cobre(I) (BRANDSMA, 2004), e presença de uma base (**Figura 7**). As condições reacionais envolvem procedimentos brandos, uma vez que há a utilização de substratos termicamente sensíveis. A utilização de complexos derivados Pd(II) estáveis e solúveis é conveniente, no meio reacional utilizado, ao invés de Pd(0), uma vez que o primeiro pode ser rapidamente reduzido por ativação catalítica e formação de espécies Pd(0) (CLAYDEN et al., 2009).

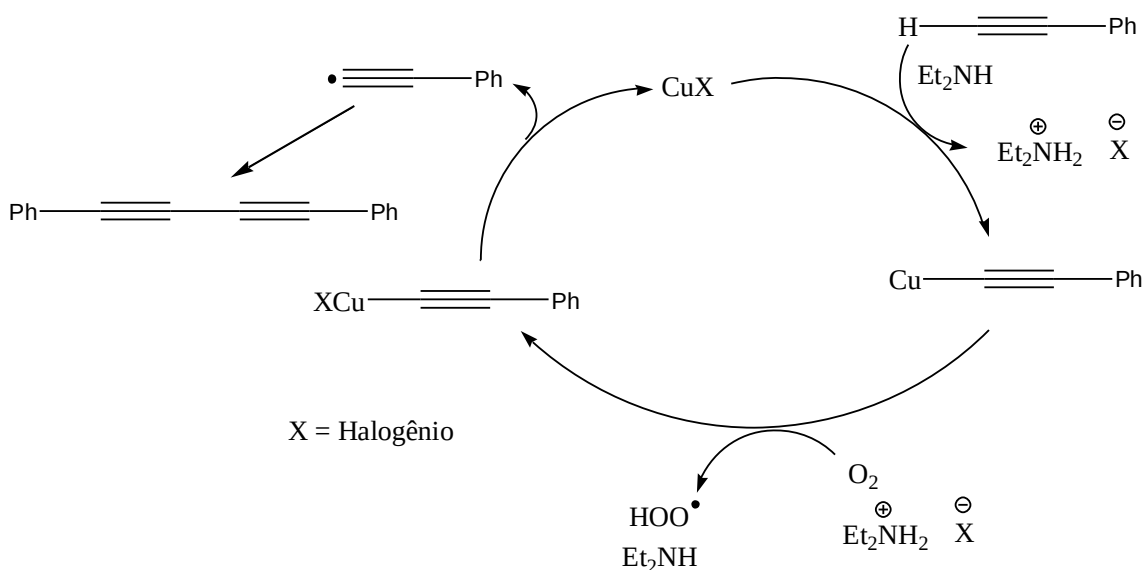
Figura 7. Esquema geral simplificado de reação de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira.



Entretanto há dados que justifiquem a utilização de quantidades catalíticas de espécies de cobre, como iodeto de cobre(I), que é importante para o mecanismo reacional, uma vez que é responsável por acelerar e permitir

a alcinilação em temperaturas brandas (STEPHENS & CASTRO, 1963). Embora algumas desvantagens sejam relatadas, em alguns casos, na sua utilização, como complexo não-amistoso ao ambiente, de difícil recuperação e atuante na geração de produtos de homoacoplamento entre alcinos terminais (acoplamento de Glasser), quando expostos a agentes oxidativos ou ar (**Figura 8**), fazendo destes os produtos majoritários dessa reação, nessas condições. Isso explica os inúmeros esforços dedicados ao desenvolvimento de procedimentos livres de espécies de Cu, que, frequentemente, estão relacionados a um uso excessivo de aminas, podendo mesmo agir como solventes da reação (CHINCHILLA & NÁJERA, 2007).

Figura 8. Formação do acoplamento de Glasser, em meio aeróbico.

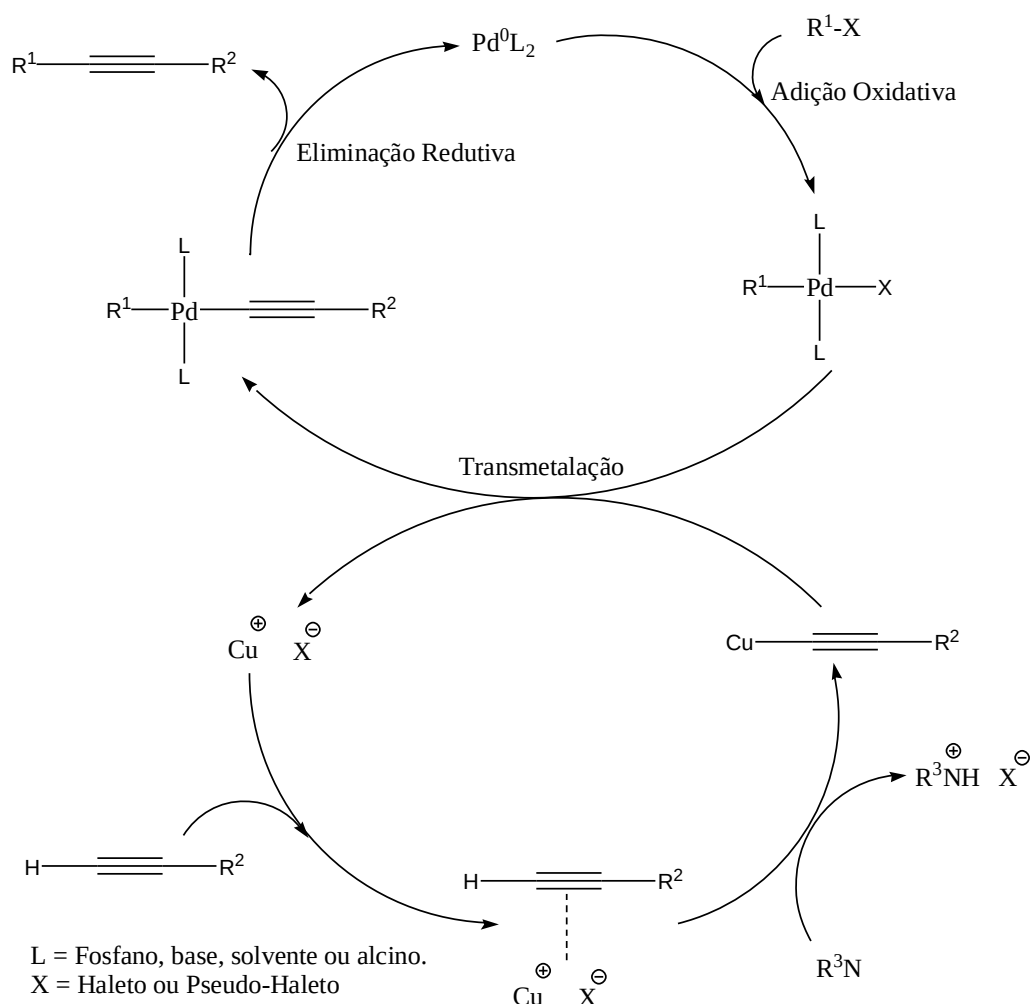


Outro problema relacionado ao estabelecimento de um procedimento padrão para essa reação é que as reatividades com grupos de saída (haletos e pseudo-haletos) difere muito em cada caso, em que a ordem decrescente de reatividade é iodo – triflato – bromo – cloro, o que pode variar a partir da presença ou não de substituintes ativadores/desativadores (LITCKE & FU, 2002).

O mecanismo reacional de Sonogashira co-catalisado por cobre possui dois ciclos catalíticos, com a participação de uma amina terciária como base, e a presença de outra base, seja outra amina ou uma base inorgânica (BRÄSE et al., 2003). O ciclo catalítico geralmente aceita para a utilização de paládio

catalítico é baseado na adição oxidativa de R_1-X (R_1 = arila, heteroarila, vinila; X = I, Br, Cl, OTf) gerando o complexo de paládio inicial a partir de uma espécie de Pd^0L_2 com 14 elétrons, facilitado no caso de X = I ou OTf e densidade eletrônica reduzida na ligação C-X, pela influência de substituintes retiradores de elétrons. O seguimento de ciclo catalítico envolve a conexão entre os dois ciclos, o de Pd-catalítico e o de Cu-co-catalítico, realizando a etapa de transmetalacão, onde a espécie de cobre-acetileno, formado no ciclo co-catalítico, é transferido para a formação de espécies de $R_1Pd(-C\equiv CR_2)L_2$, que formam o produto de acoplamento final por eliminação redutiva na regeneração do catalisador (**Esquema 5**) (CHINCHILLA & NÁJERA, 2007).

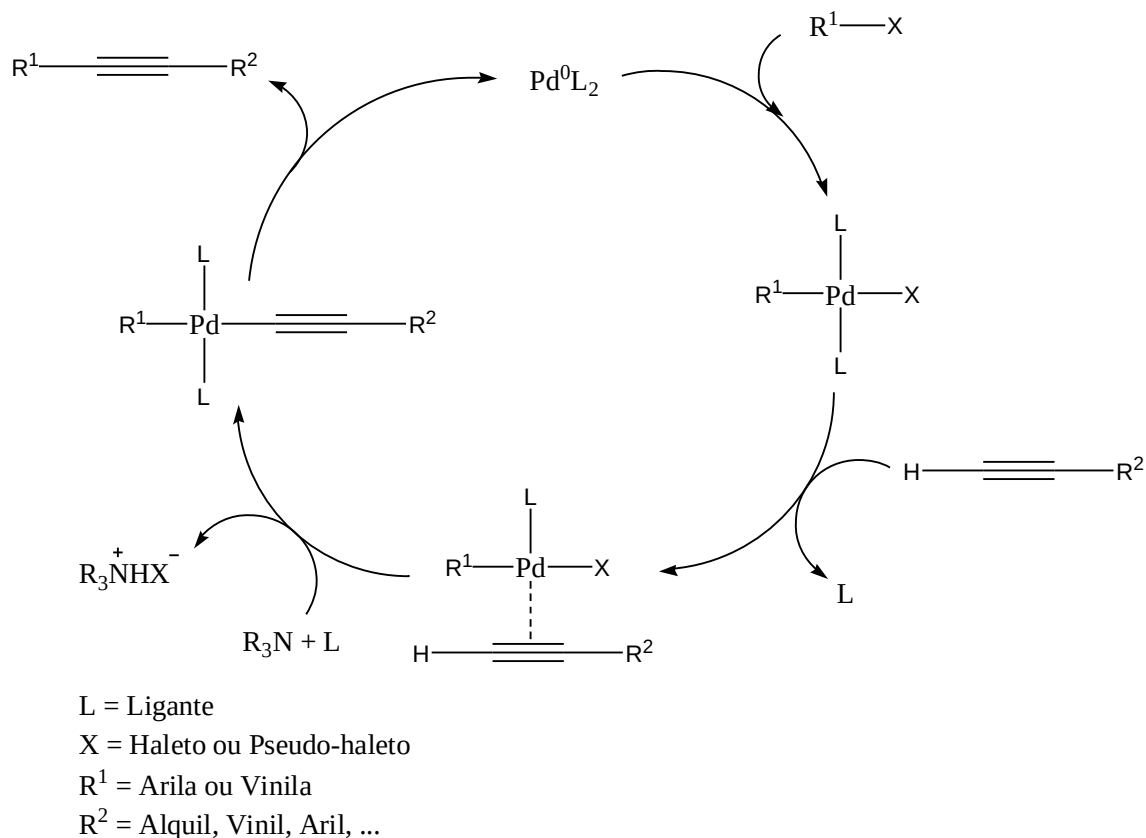
Esquema 5. Esquema reacional exemplificado da reação de Sonogashira.



A importância do ciclo co-catalítico é refletida na facilitada desprotonação do alcino terminal, pela acidez de seu próton, na formação do complexo Cu-acetilênico, auxiliado pela base, geralmente, uma amina terciária, suficiente para essa desprotonação e formação de uma espécie de alcino nucleofílico aniônico, que deverá formar o complexo com o metal (BERTUS et al., 2004). Voltando para o ciclo catalítico principal, o substrato alcino parece, também, exercer um papel importante, uma vez que a tripla ligação é capaz de coordenar a ativação do complexo Pd(0) para a etapa de adição oxidativa, e direcioná-lo para as etapas seguintes, por moldar as taxas de aceleração em cada uma das etapas, uma vez que a transmetalção é a responsável pela aceleração da etapa de adição oxidativa (**Esquema 5**) (AMATORE et al., 2004).

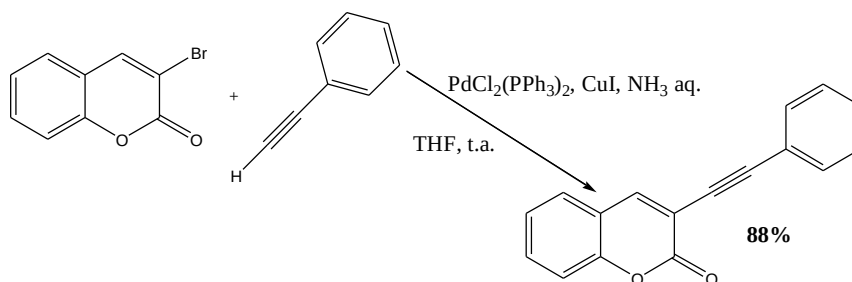
Frente às desvantagens deste protocolo na utilização do seu ciclo co-catalítico de Cu, suposições para o ciclo catalítico da reação de Sonogashira na ausência deste metal têm sido expostas, embora o mesmo seja pouco conhecido, ainda. Assim como no ciclo co-catalítico, este deve iniciar com a etapa de adição oxidativa de R^1-X ao complexo de Pd(0), porém a etapa de desprotonação dos alcinos, para reação com a espécie R^1PdXL_2 , parece não ser suficientemente realizada apenas pela presença de aminas, sendo uma possível complexação do alcino com o complexo metálico o responsável pela saída daquele próton, que será capturado pela amina, utilizada em excesso, formando o intermediário $R^1Pd-(-C\equiv CR^2)L_2$, que seguirá para eliminação redutora e liberação do produto de acoplamento e regeneração do catalisador de Pd (**Esquema 6**) (CHINCHILLA & NÁJERA, 2007).

Esquema 6. Ciclo catalítico da reação de Sonogashira na ausência de espécies de cobre.



Como exemplo de derivação sintética de produtos naturais, temos a 3-Bromocumarina, que sofreu acoplamento de Sonogashira a partir da utilização de amônia em solução aquosa, $PdCl_2(PPh_3)_2$, iodeto de cobre (CuI) em tetraidrofurano (THF) em temperatura ambiente (MORI et al., 2002), fornecendo o composto final da **Figura 9**.

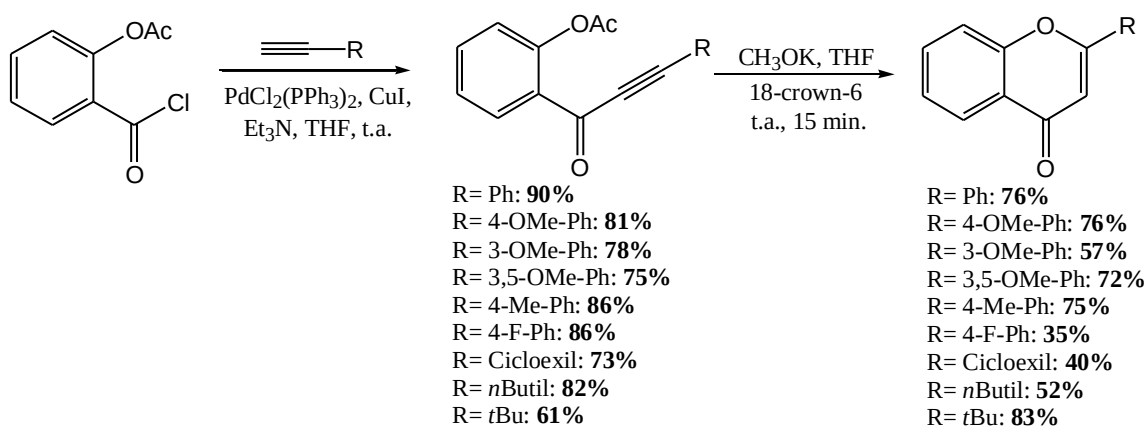
Figura 9. Obtenção de derivados cumarínicos por reação de Sonogashira.



Esse método tem se mostrado eficiente, também, na síntese de derivados de outros grupos naturais, como flavonas e quinolonas:

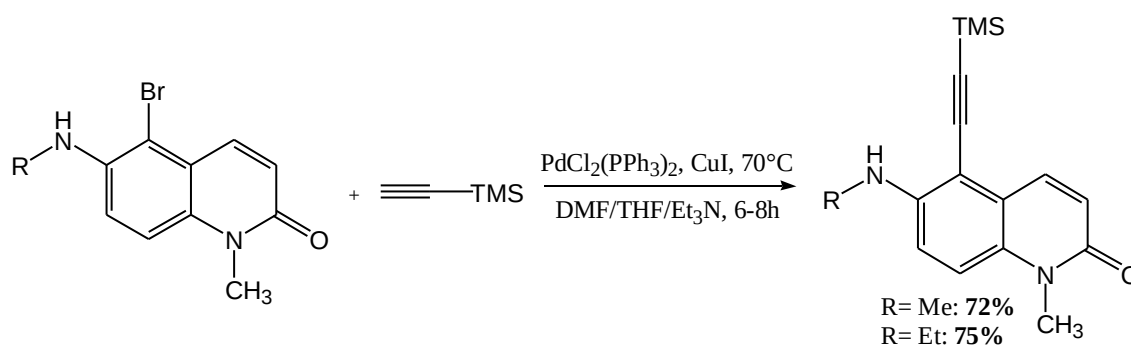
A síntese de derivados flavônicos funcionalizados também é descrita através de rotas sintéticas em que se usa como uma das etapas a reação de Sonogashira. Reação de cloreto de *o*-acetilsalicílico com fenilacetilenos na presença de Pd/CuI e trietilamina (Et₃N) em THF, à temperatura ambiente, geraram precursores de derivados flavônicos em rendimentos entre 75-90%. Esses substratos seguiram para ciclização via adição de Michael com utilização de CH₃OK, do emulsificante 18-crown-6, em THF à 0°C por 15 min, em um rendimento de 35-83% (**Figura 10**) (CHUANG et al., 2012).

Figura 10. Reação de Sonogashira na obtenção de flavonas.



Derivados quinolônicos foram produzidos, via acoplamento de Sonogashira, em reação com (trimetilsilil)acetileno e utilização de Pd(PPh₃)₂Cl₂ como catalisador e CuI como co-catalisador em uma mistura dos solventes anidros tetrahidrofurano/dimetilformamida (THF/DMF) na presença de Et₃N em aquecimento por 6-8 horas, obtendo-se rendimentos de 72% e 75% (**Figura 11**) (MAJUMDAR & MONDAL, 2008).

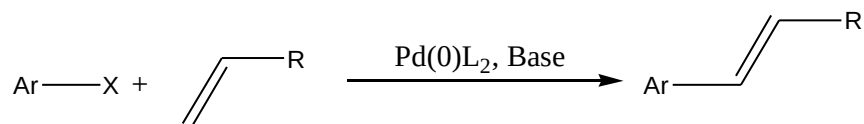
Figura 11. Obtenção de derivados quinolônicos via reação de Sonogashira.



2.2.1.3. Reação de Heck

Reação de acoplamento cruzado de Heck é um dos principais procedimentos sintéticos catalisados por paládio, o qual é caracterizado pela inserção de haletos (ou pseudo-haletos) vinílicos ou arílicos em alcenos (GUEOGJIAN, 2011), na formação de novos alcenos (**Figura 12**). No esquema reacional (**Esquema 7**), o grupo R_1X é representado por haletos (ou pseudo-haletos) de arila, vinila ou alquila na ausência de β -Hidrogênio em carbono sp^3 em R_1 . O grau de substituição no alceno pode ser variável em quantidade, mono- ou dissustituído, e em característica eletrônica; como doador, neutro ou retirador de elétrons. O ciclo catalítico demonstra a necessidade de bases, não tão fortes, que podem ser trietilamina, acetato de sódio ou carbonato de sódio aquoso, por exemplo (CLAYDEN et al., 2009).

Figura 12. Esquema geral simplificado de reação de Heck.

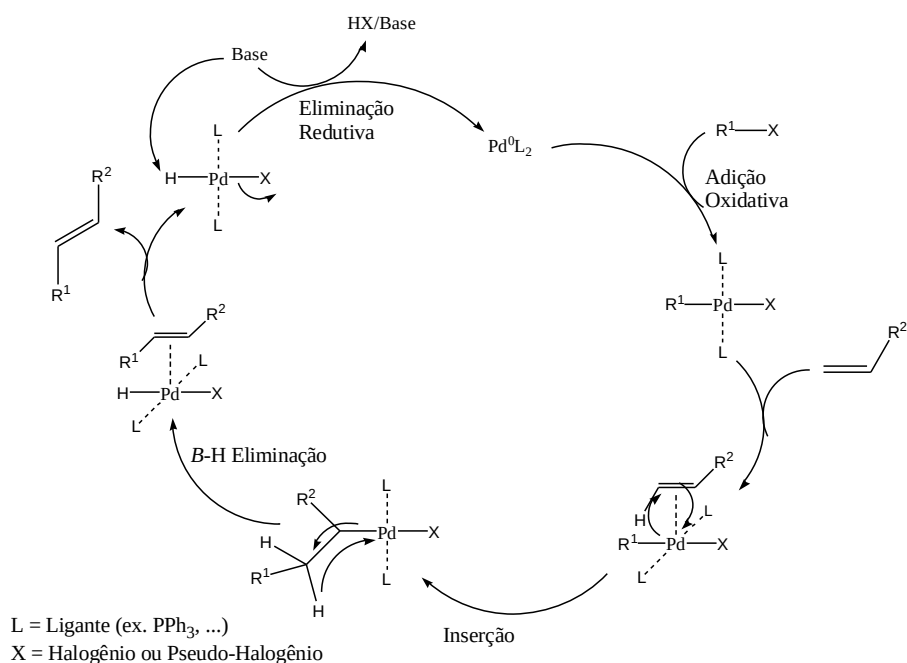


Ar = Arila

X = Haleto ou Pseudo-Haleto

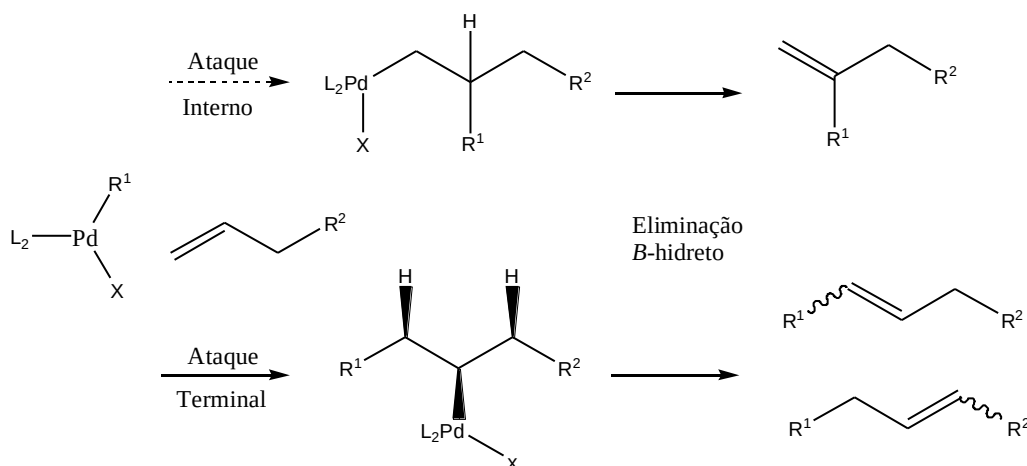
R = Grupamentos Éster, Nitrila, Alquila, ...

Esquema 7. Esquema reacional da reação de Heck.



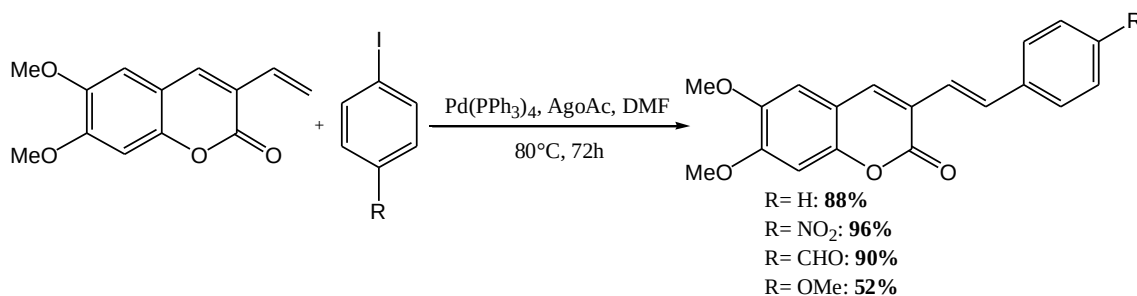
Esse ciclo catalítico envolve adição oxidativa do haleto ou pseudo-haleto, inserção da olefina e eliminação do produto por um processo de β -eliminação de hidrogênio. A espécie catalítica de paládio, um complexo Pd(0), nesse caso, é regenerado pela base utilizada. A restrição na presença de um β -hidrogênio de um carbono sp^3 ocorre porque isso permite processos de eliminação alternativos, possibilitando a formação de diversos alcenos, o que afeta, negativamente, os rendimento e eficiência da reação (**Figura 13**) (CLAYDEN et al., 2009).

Figura 13. Possibilidades de eliminação de β -hidrogênio a depender da característica dos alcenos.



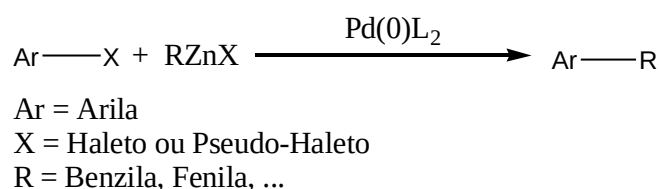
Há avanços recentes de utilização de agentes ambientalmente oxidantes, como ar ou O_2 , na oxidação das espécies de paládio (MIN et al., 2013).

Como exemplos de derivação sintética de produtos naturais, vinilcumarinas (6,7-dimetoxi-3-vinilcumarinas) foram utilizadas para o acoplamento de Heck com iodeto de arila, obtendo-se rendimentos que variaram de 52 à 96%, na utilização de $Pd(PPh_3)_4$ (0,5 mol%), $AgOAc$, em DMF à $80^\circ C$ por 72h, formando os derivados demonstrados na **Figura 14** (MARTINS et al., 2012).

Figura 14. Reação de Heck na obtenção de derivados cumarínicos.

2.2.1.4. Reação de Negishi

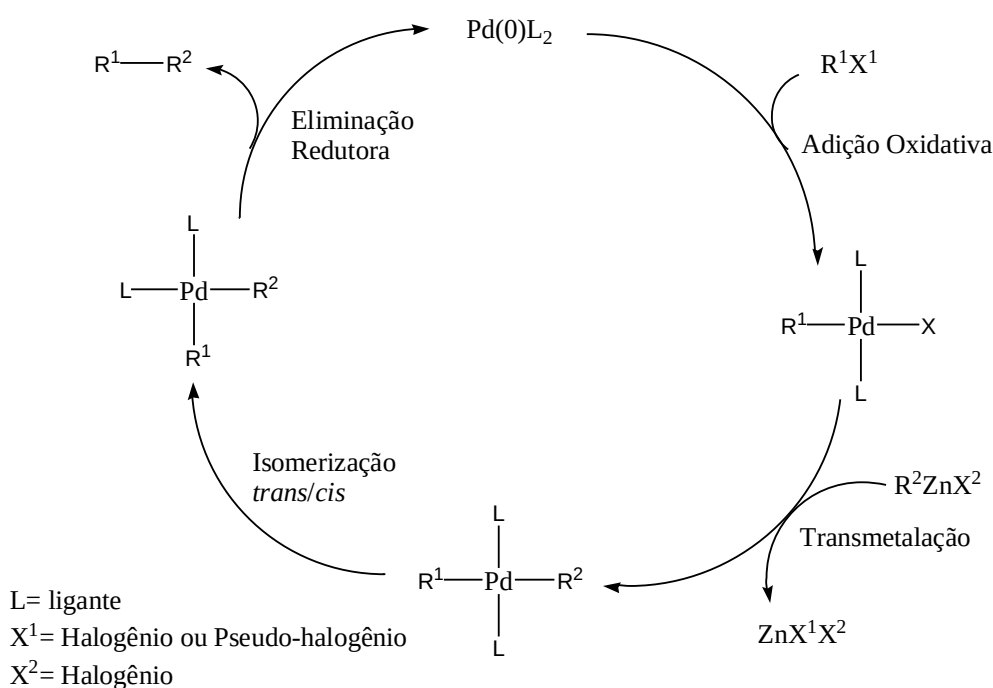
Reações de acoplamento cruzado catalisada por paládio, entre haletos (ou pseudo-haletos) de arila e vinila e reagentes organozincos (**Figura 15**) são consideradas uma das principais ferramentas em procedimentos metal-catalíticos, nesse caso caracterizando-se pela reação de Negishi (CÁRDENAS, 2003), a qual também é possível em um ciclo catalítico de níquel (WU & YANG, 2001). Essa reação é tolerante a uma diversidade de grupos funcionais substituintes em seus substratos, porém, necessita, também, de alguns cuidados, uma vez que a utilização de ligantes é importante para seu ciclo catalítico, como fosfinas, as quais, muitas vezes, apresentam-se sensíveis ao ar (VAN DE WEGHE, 2005), demonstrando que a escolha desse componente é, também, crucial para essa transformação (LITTKE & FU, 2002).

Figura 15. Esquema geral simplificado de reação de Negishi.

O seu mecanismo reacional catalisado por paládio segue etapas semelhantes aos anteriores, iniciando por uma etapa de adição oxidativa de R_1X (R_1 = arila, vinila, X= haletos e pseudo-haletos) em Pd(0) , fornecendo intermediários $[\text{R}_1\text{PdXL}_2]$, que sofrem uma etapa de transmetalção por XMR (X= haleto, M= zinco, R= arila, vinila, alquila) para formação de $[\text{R}_1\text{PdR}_2\text{L}_2]$, e eliminação redutora na liberação do produto R_1R_2 e regeneração do Pd(0) catalítico, antes da etapa de eliminação, um passo adicional é demonstrado nesse ciclo, a isomerização da espécie de Pd(II) , para aproximação dos grupos

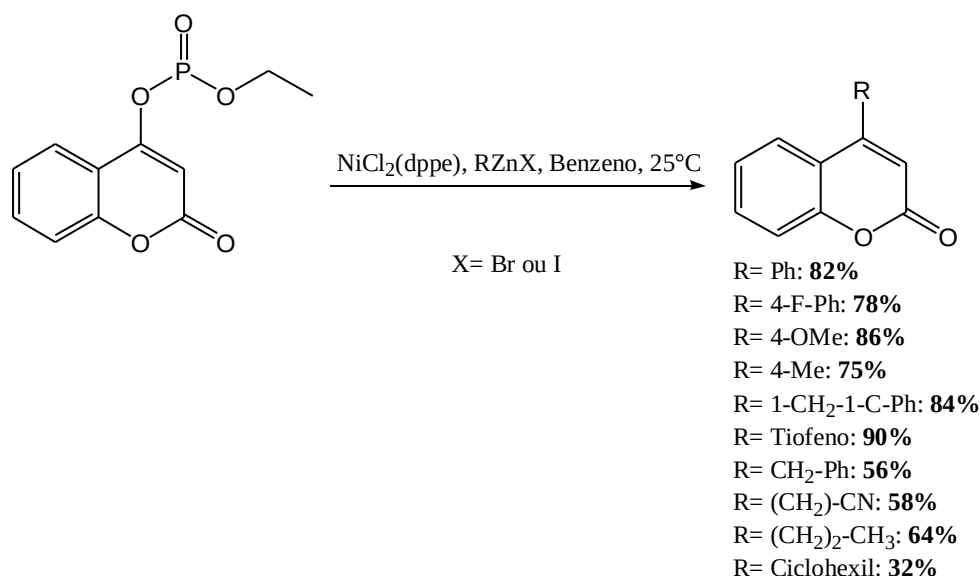
R's (**Esquema 8**). Sendo assim, o ponto de distinção entre esses mecanismos reacionais de acoplamento cruzado catalisado por paládio é a natureza do nucleófilo usado na transmetalração. Importante ressaltar, também, que existem protocolos para a utilização de espécies ZnR_2 , através de reação de Negishi (CASARES et al., 2007), o que aumenta a variedade de ligações C-C formadas como produto final, possibilitando as seguintes combinações: $\text{C}_{sp^2}\text{-C}_{sp^2}$, $\text{C}_{sp^2}\text{-C}_{sp^3}$ e $\text{C}_{sp^3}\text{-C}_{sp^3}$ (PHAPALE & CÁRDENAS, 2009).

Esquema 8. Esquema reacional catalisado por paládio exemplificado de Negishi.



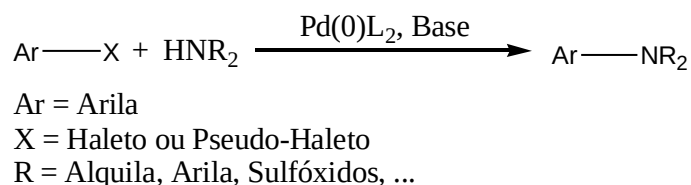
Como exemplo de derivação de produtos naturais, via Negishi, cumarinas fosfonadas foram reativas na utilização de substratos organozinco, catalisadas por $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$, em benzeno, à temperatura ambiente, em rendimentos que variaram de 32-90%, na formação dos produtos demonstrados na **Figura 16** (WU & YANG, 2001).

Figura 16. Síntese de derivados cumarínicos por reação de Negishi.



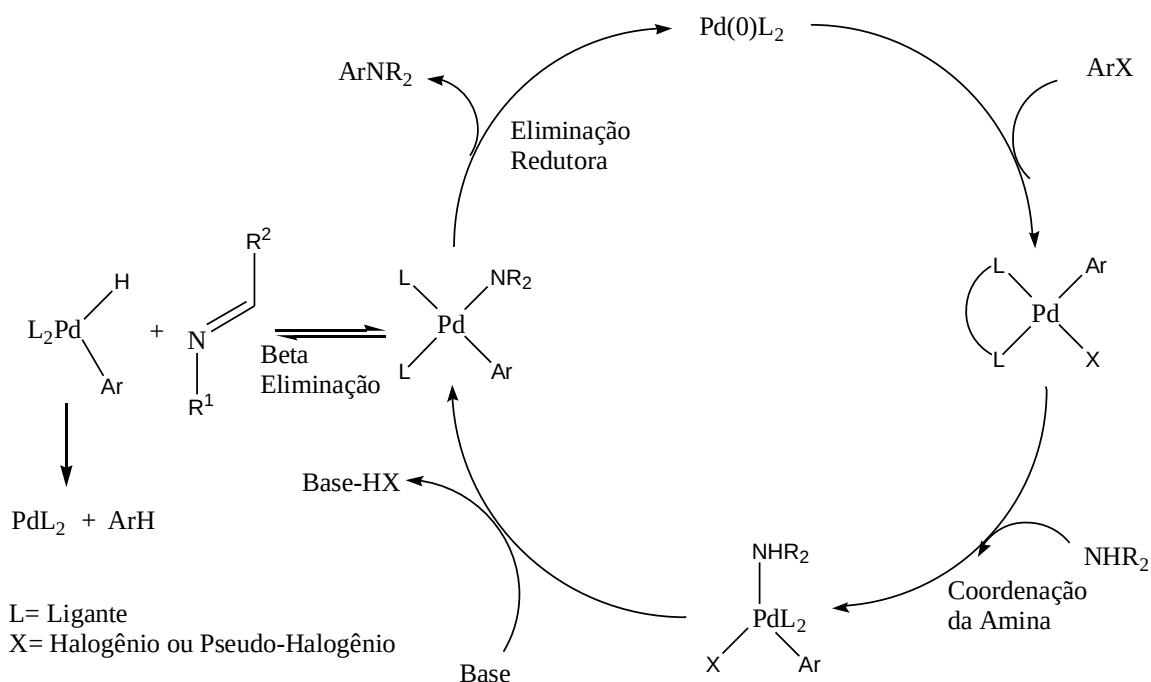
2.2.1.5. Reação de Buchwald-Hartwig

Metodologias de acoplamento-cruzado na formação de ligações carbono-nitrogênio são tão importantes quanto os processos mostrados anteriormente, na formação de ligações carbono-carbono (DIEDERICH & STANG, 1998), a formação de ligações *N*-arila, por exemplo, tem sido realizada, com sucesso, por procedimentos mediados por metais de transição (SOUZA, 2012). Reação de Buchwald-Hartwig se caracteriza pela catálise, intermediada por paládio, entre halogenetos ou pseudo-halogenetos de arila e aminas (alifáticas, ou aromáticas 1° e 2°, imidas, amidas, sulfonamidas, sulfoxaminas) ou alcoóis (alifáticos ou fenóis), a partir da utilização de quantidades estequiométricas de uma base (CZAKÓ & KURTI, 2005) (**Figura 17**) na formação de ligações C-N ou C-O. Outro componente importante para esse procedimento é a utilização de um ligante difenilfosfino quelante, como 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP), ou 1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno (dppf) ou 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos), por exemplo (SOUZA, 2012).

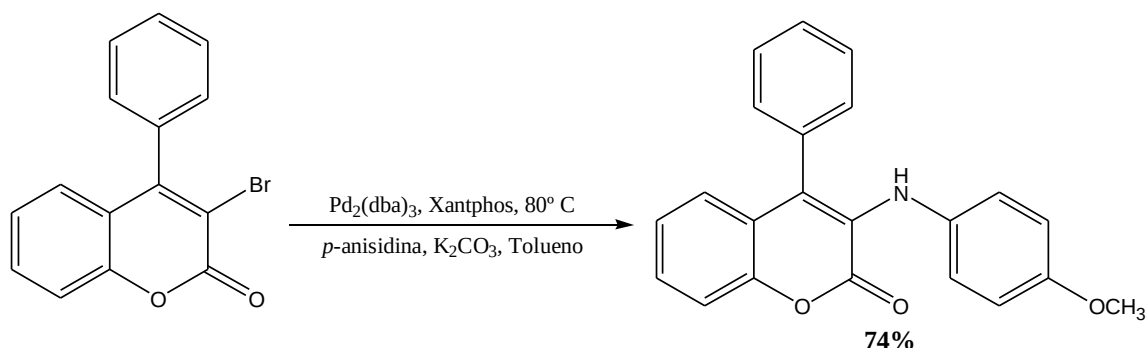
Figura 17. Esquema geral simplificado de reação de Buchwald-Hartwig.

Porém, algumas limitações estão presentes nesse protocolo, como a sensibilidade à existência de muitos grupos funcionais no substrato e/ou incompatibilidade de alguns desses grupos para essa metodologia catalisada por paládio, a exemplo de amidas 1° e 2°, além da existência de grupos –OH e –NH livres na estrutura do reagente, que pode permitir múltiplos acoplamentos (DENG et al., 1999). Isso demonstra que apenas um grupo, relativamente limitado, de sistemas sintéticos possui aplicações práticas através desse procedimento, a partir da combinação e escolha dos sistemas catalíticos, de ligantes e de substratos (SURRY & BUCHWALD, 2011).

Seu mecanismo catalítico se inicia a partir do complexo paládio-ligante quelante Pd(0)L₂ sofrendo adição oxidativa com o haleto ou pseudo-haleto de arila, formando o complexo que deverá ser coordenado pelo nucleófilo (amina) e, em seguida, ter um hidrogênio abstraído pela base, com consequente liberação, por eliminação redutora, do produto de acoplamento e espécie de paládio regenerada (**Esquema 9**) (SOUZA, 2012). A etapa antes da eliminação redutora pode levar a produtos diferentes, e não desejados nesse método sintético, através de uma β-eliminação, a utilização de uma espécie de paládio complexada a uma fosfina quelante se mostra determinante nesse ponto, uma vez que diminui a taxa de velocidade desse caminho alternativo, e, embora diminua, também, a taxa de velocidade da via principal, desfavorece a formação dos subprodutos (HARTWIG, 1999).

Esquema 9. Esquema catalítico exemplificado de Buchwald-Hartwig.

A aminação de Buchwald-Hartwig também é relatada na literatura por Zhang et al. (2007), como promotores da funcionalização de cumarinas através da utilização de *p*-anisidina, $Pd_2(dba)_3$ e xantphos na obtenção dos cumarinas representadas na **Figura 18**.

Figura 18. Formação de derivado cumarínico a partir de reação de Buchwald-Hartwig.

Tendo em vista a boa utilização de reações de acoplamento cruzado para derivação em compostos heterocíclicos, refletido nos seus ótimos resultados, objetivou-se a síntese de classes heterocíclicas de produtos naturais e suas derivações, via formação de ligações carbono-carbono e

carbono-nitrogênio, na formação de produtos finais de classes com alto potencial biológico.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Sintetizar e comprovar as estruturas químicas por métodos espectrométricos e espectroscópicos de derivados heterocíclicos sintéticos, obtidos através de reações de acoplamento cruzado catalisados por organometálicos, em especial paládio.

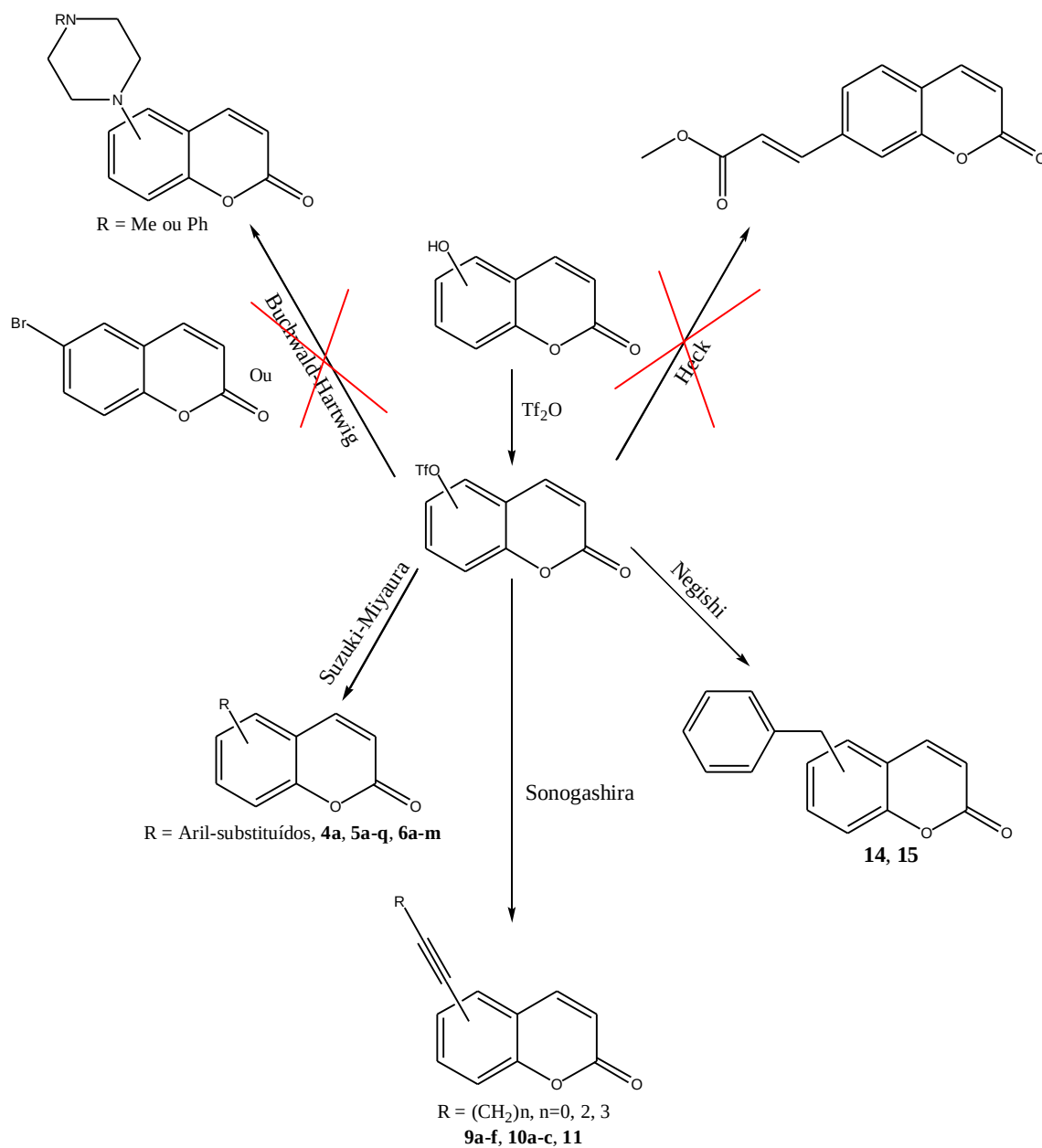
3.2. Objetivos Específicos

- Promover a síntese de cumarinas funcionalizadas e promover suas derivações através de reações de Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Heck, Negishi e Buchwald-Hartwig;
- Promover a síntese de anel precursor de flavona e avaliar a sua reatividade através de derivação por reações de Suzuki-Miyaura e Sonogashira;
- Promover a preparação do anel quinolona e avaliar a sua reatividade através de derivação por reações de Suzuki-Miyaura e Sonogashira;
- Avaliar, de acordo com as metodologias sintéticas utilizadas, a reatividade desses núcleos, assim como, as diferenças dentre os procedimentos empregados, envolvendo novos protocolos destacados na literatura recente.

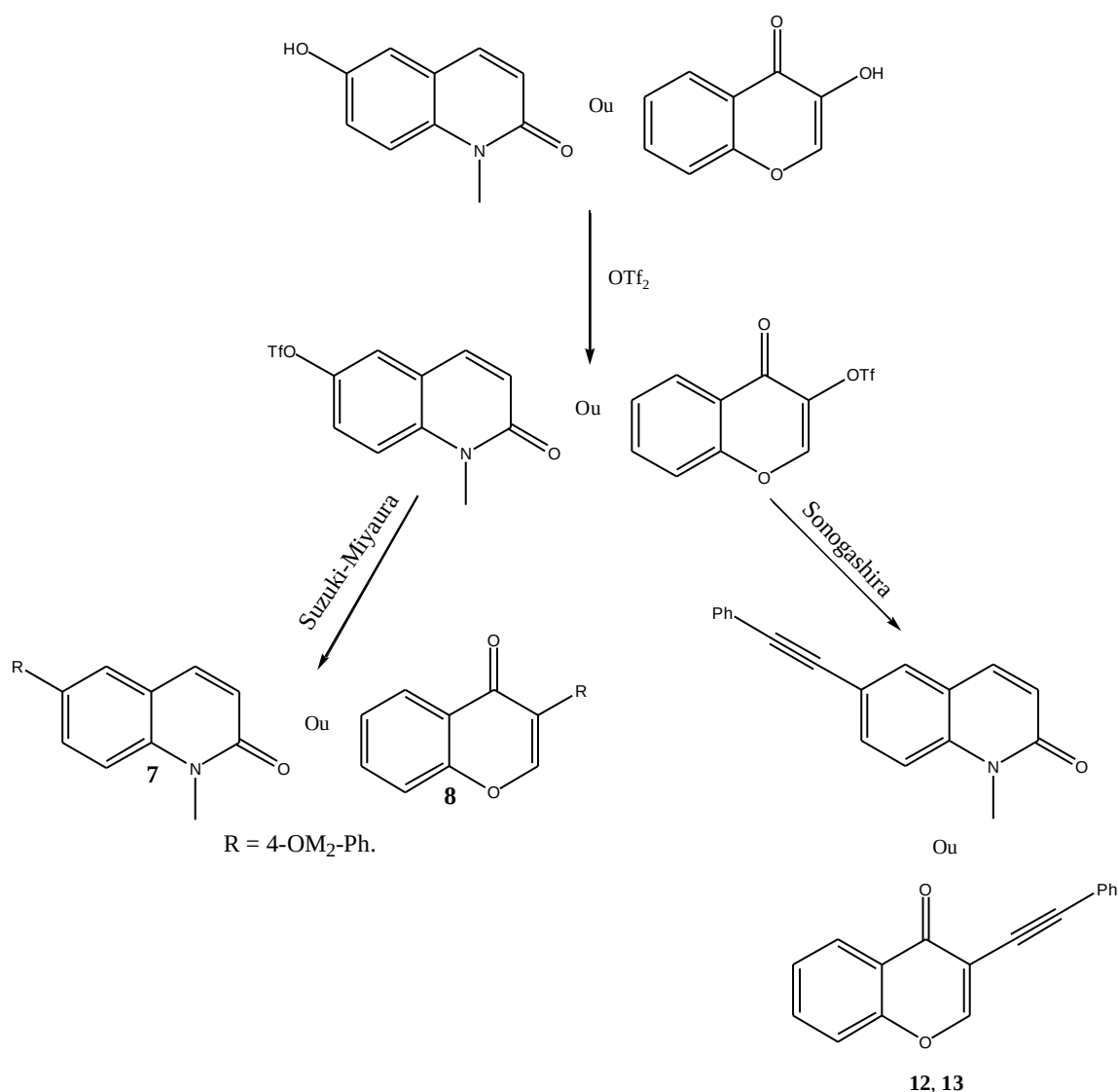
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um esquema geral de todas as reações realizadas, a partir de triflato-cumarinas ou bromo-cumarinas, assim como a síntese destes, encontra-se no **Esquema 10**.

Esquema 10. Esquema geral dos derivados cumarínicos obtidos.

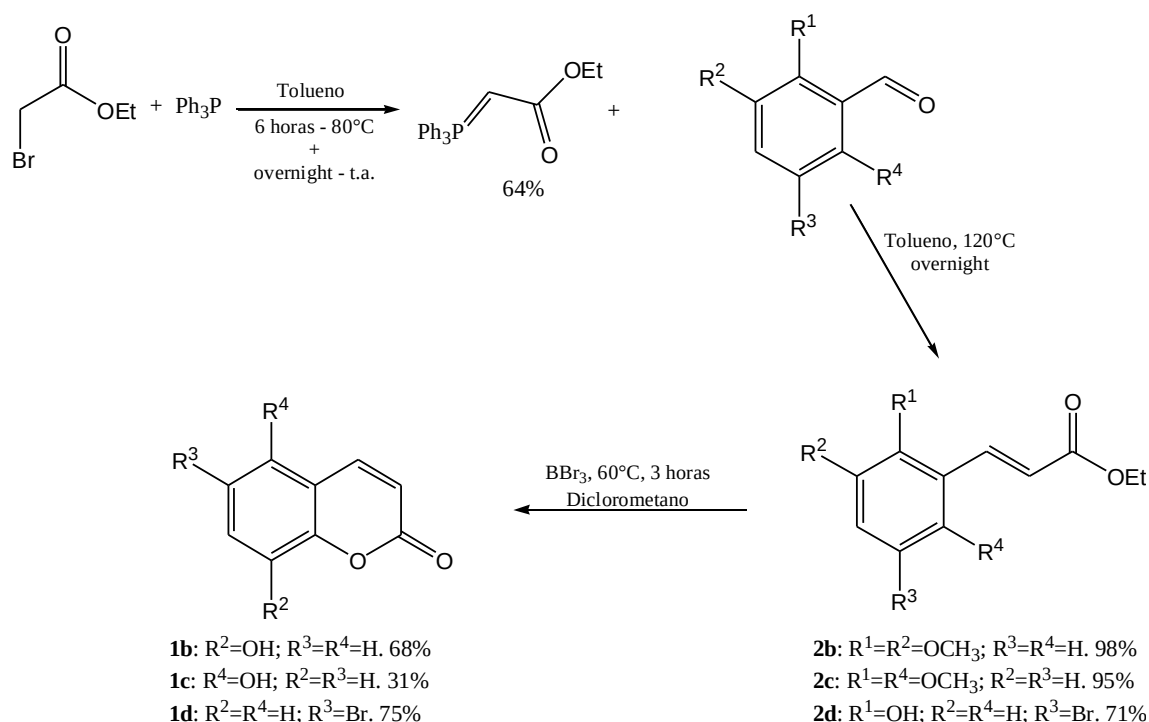


Alguns desses métodos foram, também, realizados para anéis flavona e quinolona, como demonstrado no **Esquema 11**.

Esquema 11. Esquema geral dos derivados flavônicos e quinolônicos obtidos.

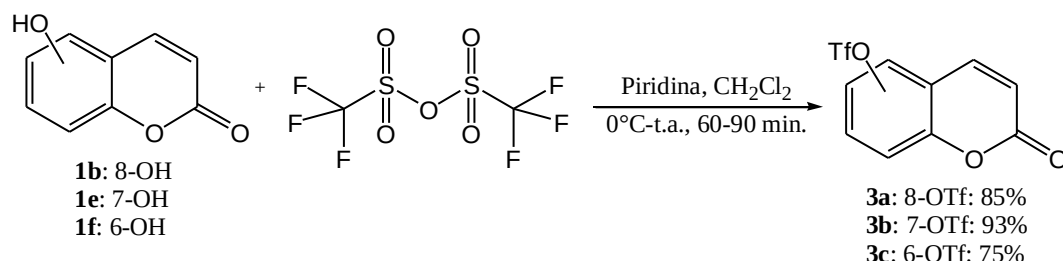
Para a realização das reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio, foi necessária a funcionalização de anéis cumarínicos, a partir de hidroxycumarinas. Para isso, observou-se que a metodologia de *Wittig* (**Esquema 12**) foi mais eficiente, a partir da qual se obteve a 8-hidroxycumarina e a 6-bromo-cumarina em excelentes rendimentos, 68% e 75%, respectivamente. Exceção vista para a síntese de 5-hidroxycumarina, a qual foi obtida com um baixo rendimento de 31%, resultante de dificuldades surgidas na sua purificação, de acordo com os métodos utilizados, pela retenção da mesma à coluna cromatográfica, seja na utilização da cromatografia flash, seja na utilização da cromatografia em coluna clássica, prejudicando o isolamento desta cumarina, nesse caso específico.

Esquema 12. Via de obtenção de anéis cumarínicos por reação de Wittig.



Dentre as hidroxycumarinas sintetizadas, a de maior rendimento (8-hidroxi-cumarina), juntou-se as duas cumarinas comerciais, as 6-hidroxi- e 7-hidroxi-cumarinas, para funcionalização na síntese de derivados trifílicos, de acordo com o **Esquema 13**, formando os compostos **3a** (8-triflato-cumarina), **3b** (7-triflato-cumarina) e **3c** (6-triflato-cumarina), em excelentes rendimentos de 85%, 93% e 75%, respectivamente.

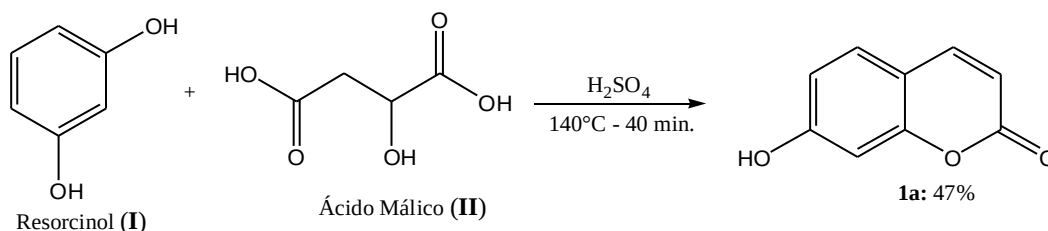
Esquema 13. Síntese de derivados trifílicos utilizados como produtos de partida nas reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.



A síntese de cumarina comercial 7-hidroxi-cumarina, pelo método de Pechmann (**Esquema 14**), foi ensaiada várias vezes (**Quadro 1**), porém, pelo complicado manuseio observado para esse processo, e, pelo relativo baixo

custo de suas versões comerciais, optou-se pela obtenção por essa segunda via, das 6-OH- e 7-OH-cumarinas.

Esquema 14. Esquema reacional de Pechmann, para obtenção de cumarinas.



Quadro 1. Variações metodológicas para tentativa de síntese de 7-hidroxi-cumarina.

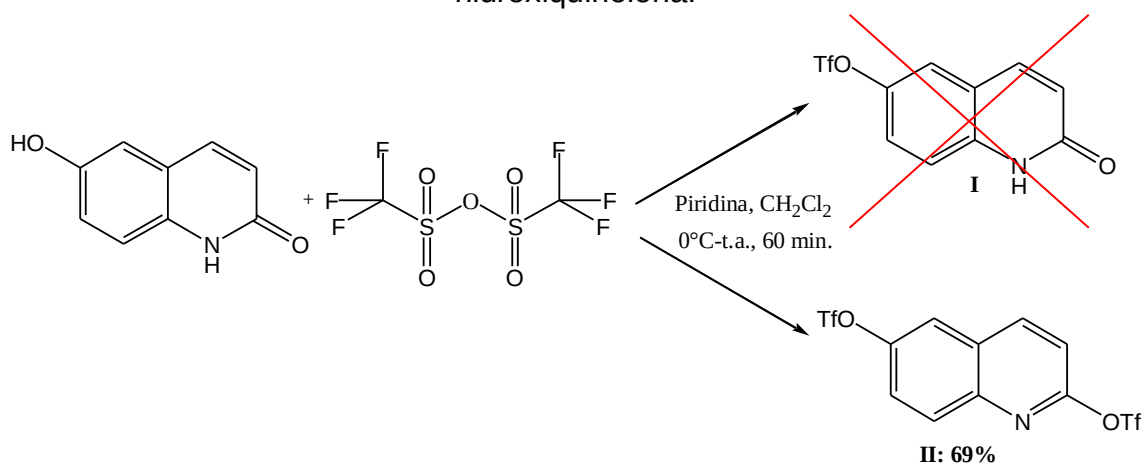
Eq. I	Eq. II	Tmp. A	T. min. A	Tmp. B	T. min. B	Aqc.	Rdt (%)
1 eq.	1,1 eq.	t.a.	30 min.	100°C	210 min.	Conv.	-
1 eq.	1,1 eq.	t.a.	30 min.	110 °C	150 min.	Conv.	-
1 eq.	1,1 eq.	t.a.	720 min.	-	-	-	-
1 eq.	1 eq.	25 °C	3,5 min.	-	-	M.O.	-
1 eq.	1,1 eq.	140°C	40 min.	-	-	Conv.	47

Eq. = Equivalente, Tmp. = Temperatura, T. = Tempo, A = Momento inicial, B = Mudança no decorrer da reação, Aqc. = Tipo de Aquecimento, Rdt. = Rendimento, t.a. = Temperatura Ambiente, Conv. = Aquecimento Convencional, M.O. = Aquecimento por Microondas.

Para avaliação, de acordo com suas reatividades frente a alguns dos métodos de acoplamento cruzado, utilizaram-se duas outras classes de produtos naturais para a formação de triflatos, os anéis 6-hidroxi-quinolona, comercial, e 3-hidroxi-cromona, sintetizado. Pesquisa na literatura, via SciFinder, permitiu observação de que, para o anel heteroatômico de nitrogênio, a grande maioria dos resultados obtidos, por reações de acoplamento cruzado, são realizadas a partir de quinolonas bromadas em alguma de suas posições, não sendo, portanto, necessários tratamentos adicionais nesse esqueleto. Porém, a molécula-reagente disponível para esses testes, diferente dos casos observados, necessitou de conversão da sua hidroxila para um triflato. Esse primeiro teste ocorreu, partindo da 6-hidroxi-quinolona (**Esquema 15**). Contudo, após as etapas de purificação e caracterização, observou-se a formação de um duplo triflato (**Composto II do**

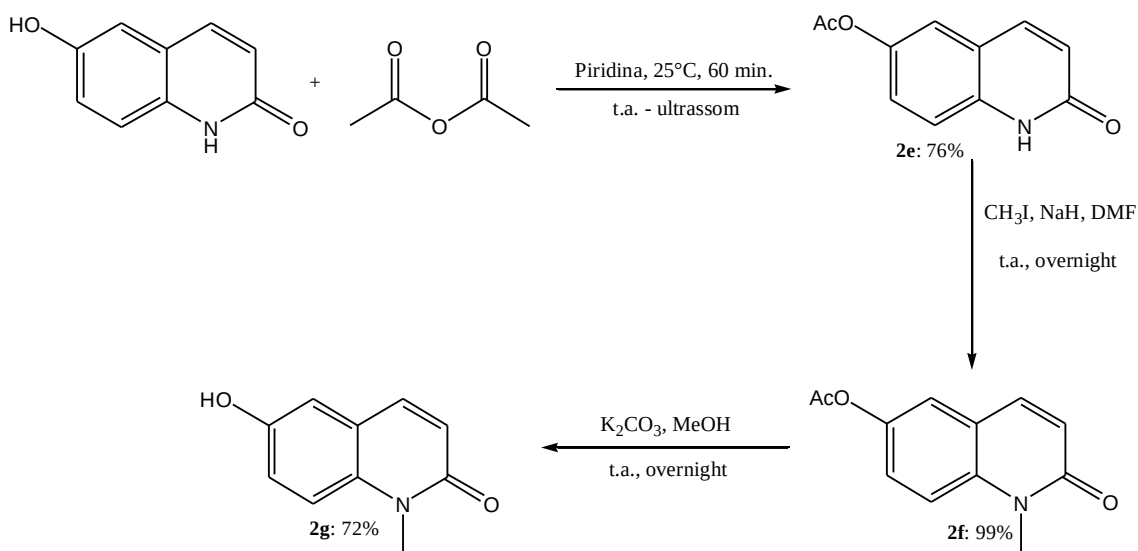
Esquema 15), comprovado pelos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F , destacando-se dois sinais em deslocamentos químicos (δ) de -72,580 ppm e -72,815 ppm em RMN ^{19}F e o desaparecimento do sinal da carbonila quinolônica por volta de δ : 160 ppm em RMN ^{13}C .

Esquema 15. Primeira tentativa de formação do derivado trifílico a partir de 6-hidroxiquinolona.



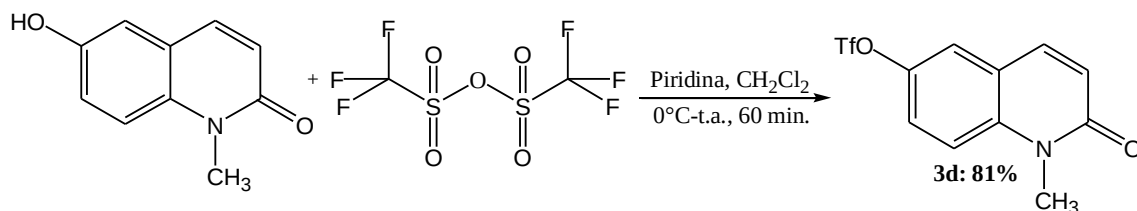
Por esse motivo, foi necessária uma inicial proteção do grupamento amida do anel *N*-pirona, ilustrada no **Esquema 16**.

Esquema 16. Esquema reacional de proteção do anel quinolônico.



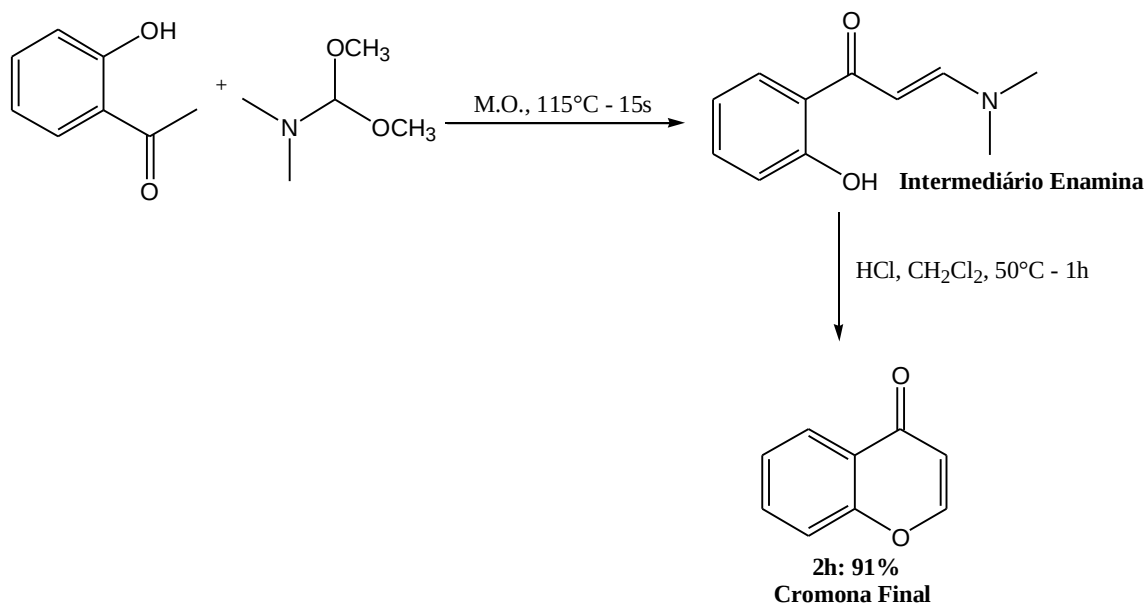
Partindo desta quinolona protegida (**2g**), foi realizada funcionalização por inserção do grupo triflato, em excelente rendimento de 81%, de acordo com a mesma metodologia utilizada para formação de outros triflatos, e ilustrada no **Esquema 17**.

Esquema 17. Formação de derivado trifílico a partir de 1-metil-6-hidroxi-quinolona.



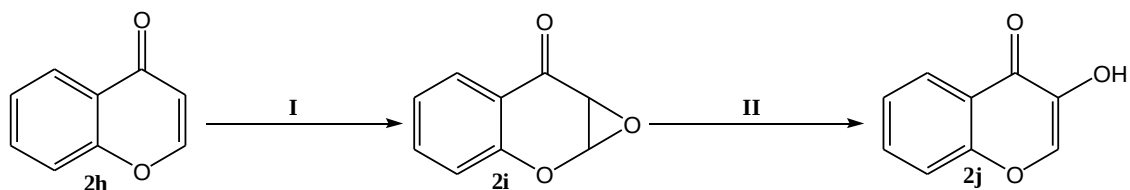
A síntese de derivados flavônicos foi realizada a partir de um anel base de cromona (**2h**), também sintetizado, o qual segue um protocolo de reação de Mannich modificada (FERRAZ & PEREIRA, 2004) a partir de 2-hidroxiacetofenona para condensação com *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal, formando um intermediário enamina (SPADAFORA et al., 2009), na utilização de microndas, o qual se mostra eficiente para esse tipo de reação. A formação da cromona final é completada com uma ciclização intramolecular na utilização de um ácido forte (PLEIER et al., 2001). Essa reação é, normalmente, de fácil manuseio e proporciona bons valores de rendimento (SCHUDA et al., 1986), como demonstrado no **Esquema 18**, em excelente rendimento de 91%.

Esquema 18. Formação do anel base cromona.



A partir deste composto **2h**, realizou-se algumas tentativas de hidroxilação na posição 3 (**2j**), passando por um intermediário epóxido (**2i**), de acordo com o **Esquema 19** através de variadas metodologias.

Esquema 19. Hidroxilação do anel cromona **2h**, na formação de **2j**.

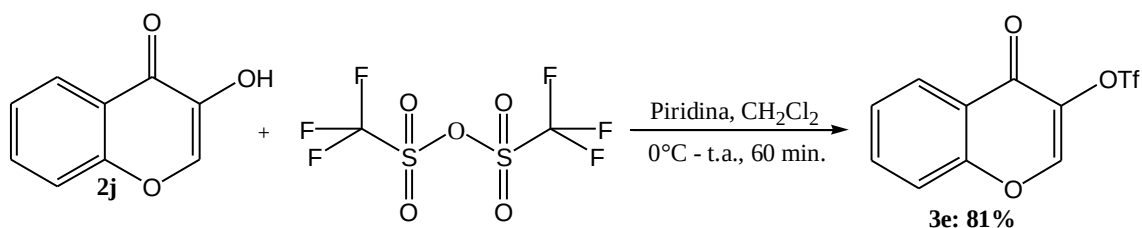


Reagentes e Condições: Tentativas para via **I**: CH_2Cl_2 , H_2O_2 30%, NaOH, 0°C - 3h (**82%** de **2i**) ou MeOH, KOH, $5 - 10^\circ\text{C}$ - 15 min., Diacetato de Iodobenzeno, t.a. - overnight (**50%** de **2i**) ou CH_2Cl_2 , H_2O_2 30%, NaOH, 0°C - 3h (**30%** de **2i**) ou MeOH, H_2O_2 30%, NaOH 6M, $-5 - 5^\circ\text{C}$ (**62%** de **2i**). Tentativas para via **II**: HCl, refluxo - 1h (**53%** de **2j**) ou Acetona, HCl, t.a. 4h (**48%** de **2j**).

Nesse protocolo vale ressaltar que, nas metodologias que utilizaram H_2O_2 e NaOH, suas adições devem ser extremamente vagarosas, a ponto de manter a temperatura reacional estabilizada, com a medição interna através de um termômetro inserido no balão, afim de evitar a formação de subprodutos e, consequentemente, reduzir drasticamente o rendimento final.

Pensando em uma possível funcionalização por inserção do grupamento triflato, utilizou-se a mesma metodologia que em casos anteriores, como demonstrado no **Esquema 20**, na formação do seu produto em excelente rendimento de 81%.

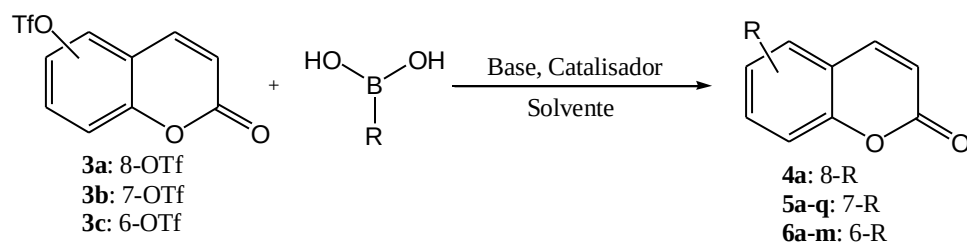
Esquema 20. Formação de derivado triflico, a partir de 3-hidroxi-cumarina (**2j**).



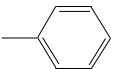
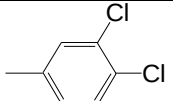
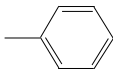
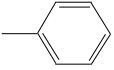
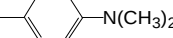
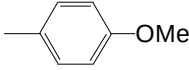
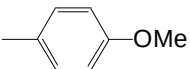
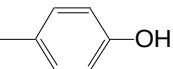
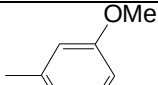
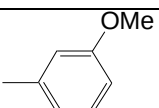
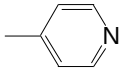
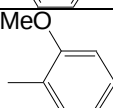
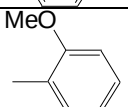
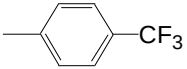
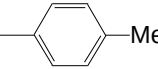
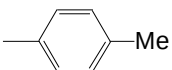
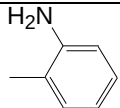
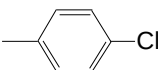
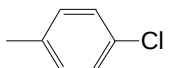
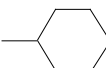
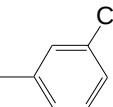
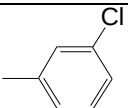
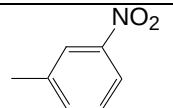
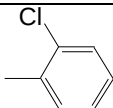
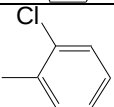
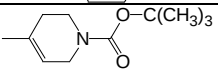
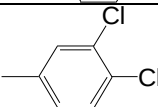
4.1. Reação de Suzuki-Miyaura

A partir da obtenção dos triflatos cumarínicos, seguiu-se para as análises de metodologias de acoplamento cruzado catalisadas por paládio, através de vários protocolos para a formação de produtos finais de Suzuki-Miyaura (**Esquema 21**), os quais, juntamente com suas metodologias avaliadas (e suas variações) e seus respectivos rendimentos, se encontram nos **Quadros 2 e 3**.

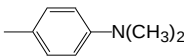
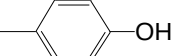
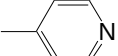
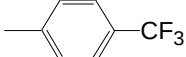
Esquema 21. Esquema geral simplificado dos produtos finais de Suzuki-Miyaura.



Quadro 2. Produtos sintetizados por reação de Suzuki-Miyaura.

Comp.	R	Met. - Rdt (%)	Comp.	R	Met. – Rdt (%)	Comp.	R	Met. – Rdt (%)
4a		G (56)	5i		B (41); C (29); H (59); J (32)	6a		B (41); G (68); I (65)
5a		A (52); E (63); G (80); I (87)	5j		I (0)	6b		B (47); G (50); I (73)
5b		B (64); I (71)	5k		G (63)	6c		I (71)
5c		I (72)	5l		B (74); G (37); I (19)	6d		I (76)
5d		I (84)	5m		J (78)	6e		G (73); I (77)
5e		I (75)	5n		G (52)	6f		C (37); D (33); H (45); J (31)
5f		A (54); C (29); F (41); H (52); J (42); K (0); L (73)	5o		G (0)	6g		J (71)
5g		J (78)	5p		G (47)	6h		J (71)
5h		B (64); H (71); J (71)	5q		B (61)	6i		H (63); J (68)

Quadro 2. Continuação. Produtos sintetizados por reação de Suzuki-Miyaura.

Comp.	R	Met. - Rdt (%)	Comp.	R	Met. - Rdt (%)	Comp.	R	Met. - Rdt (%)
6j		G (0)	6k		G (64)	6l		B (82)
6m		J (78)						

Comp. = Compostos; R = Radicais; Met. = Metodologias; Rdt = Rendimento

Quadro 3. Variáveis metodológicas para reação de Suzuki-Miyaura.

Met.	T. (°C)	Base	F.E.	Cat.	Solv.	Met.	T. (°C)	Base	F.E.	Cat.	Solv.
A	120	K ₂ CO ₃	1*	Pd(PPh ₃) ₄	Tolueno/EtOH/H ₂ O	G	110	NaHCO ₃	2*	Pd(PPh ₃) ₄	MeOH
B	120	K ₃ PO ₄	1	Pd(PPh ₃) ₄	Tolueno/EtOH/H ₂ O	H ⁴	110	NaHCO ₃	2	Pd(PPh ₃) ₄	MeOH
C ¹	100	K ₃ PO ₄	1	Pd(PPh ₃) ₄	Tolueno/EtOH/H ₂ O	I	110	NaHCO ₃	2	Pd(PPh ₃) ₄	MeOH
D	100	K ₃ PO ₄	1	Pd(PPh ₃) ₄	DME/H ₂ O	J ⁴	110	NaHCO ₃	1	Pd(PPh ₃) ₄	MeOH
E	120	NaHCO ₃	1	Pd(PPh ₃) ₄	Tolueno/EtOH/H ₂ O	K	25	Et ₃ N	3*	Pd(dtbpf)	H ₂ O ⁵
F	t.a. ²	K ₃ PO ₄	1	Pd(OAc) ₂ ³	H ₂ O/ <i>n</i> -BuOH	L ⁶	25	Et ₃ N	3	Pd(dtbpf)	H ₂ O ⁵

Met. = Metodologia, T. (°C) = Temperatura, F.E. = Fonte de Energia, Cat. = Catalisador, Solv. = Solvente. ¹Uma diferença adicional entre **B** e **C** é a equivalência dos ácidos borônicos para os dois, 1,2 eq. e 1,0 eq., respectivamente. ²t.a. = Temperatura Ambiente. ³Utilizado em conjunto com o ligante X-Phos. *1 = Aquecimento Convencional, 2 = Microondas, 3 = BioShake. ⁴A diferença entre **G** e **I**, e **H** e **J** é de 1,2 eq. de ácido borônico para os primeiros e 1,0 eq. para os últimos. ⁵Utilização do surfactante TPGS-750. ⁶A diferença entre **K** e **L** é a concentração de TPGS-750, 5% e 10%, respectivamente.

De maneira geral, as reatividades, frente a esse tipo de reação, as 6-OTf- e 7-OTf-cumarina se mostraram similares, em valores de rendimentos, exceção feita para a 8-OTf-cumarina, em que a proximidade do grupamento triflato ao éster lactônico parece influenciar na instabilidade dessa molécula, no meio reacional, o que foi confirmado pela hidrólise do grupo triflato, em cada monitoramento por CCD e HPLC, ao final do tempo reacional, sendo esse um produto de desproteção do 8-triflato, principalmente na utilização de solventes próticos, caso da melhor metodologia encontrada para esse protocolo, pelo uso de metanol.

Na busca de metodologias eficientes na formação desses produtos, seguiu-se a consideração de (MIYAURA, 2002), o qual classifica o ligante trifenilfosfina como ótimos na utilização em conjunto com espécies de paládio, direcionando a escolha inicial para o sistema catalítico $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. A literatura evidencia que bases carbonadas de potássio e sódio são bem utilizadas para o protocolo de Suzuki-Miyaura, incentivando a adaptação de condições conhecidas para o uso de bases de potássio (K_2CO_3 ou K_3PO_4), em combinação de solventes (tolueno/ $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$) (ARIDOSS et al., 2012), pelos métodos **A**, **B** e **C**, os quais demonstraram formação dos produtos finais, porém, em alguns casos, em valores de rendimentos de bons a razoáveis. Por ser uma metodologia caracterizada por sua alta eficiência, o objetivo seguinte foi a tentativa de melhora desses valores, ao mesmo tempo, que a observação da não mudança drástica dessa eficiência na utilização das duas bases de potássio foi destacada.

Das e colaboradores (2011) demonstraram a boa utilização de outro sistema de combinação de solventes, dimetoxietano/ H_2O , o qual foi utilizado, no método **D**, mantendo-se o catalisador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e a base K_3PO_4 , na produção de **6f**, mas, quando comparado ao método anterior **C**, não remeteu à melhora de rendimento, de 37% (**C**) para 33% (**D**). Zhang e colaboradores (2007) também observaram que os rendimentos obtidos na utilização das duas bases anteriores puderam ser melhorados em razão da adoção de NaHCO_3 , incentivando o teste com essa última base, seja mantendo o sistema de combinação de solventes (tolueno/ $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ em **E**) seja utilizando o mesmo solvente observado nesse trabalho (MeOH em **G**), onde, neste última, o

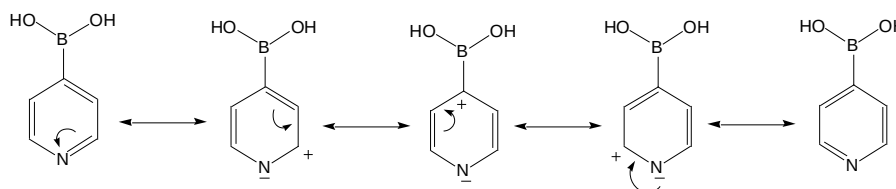
método de aquecimento utilizado foi microondas, também adotado nessa tentativa, em que ambos forneceram ótimos rendimentos na grande maioria das reações que obtiveram sucesso na formação dos produtos finais. Especificamente, essas duas metodologias (**E** e **G**) foram observadas na síntese de **5a**, em que ambos demonstraram melhora de eficiência (63% - **E**, e 80% - **G**), sendo maior na utilização da condição em microondas, evidenciando a importância desse equipamento em química orgânica, na busca por melhores rendimentos (LIDSTRÖM et al., 2001).

Frente a isso, o método **G** foi adotado na síntese de outros derivados, mantendo, em sua maioria, bons a ótimos valores de rendimentos, mesmo quando comparados aos métodos anteriores, como para **6a** e **6b**. Ressalva feita aos derivados de ácidos borônicos piridínicos, em que esse método não demonstrou melhora, quando comparado ao **B**, por exemplo, em **5l**. É importante destacar, também, que o parâmetro equivalência do método **G** foi modificado de 1,2 equivalentes dos ácidos borônicos utilizados, para 1 equivalente, no caso dos ácidos borônicos halogenados, representando o método **H**. Isso porque esses halogêneos são utilizados como bons grupos de saída para reações de acoplamento cruzado, podendo participar na formação de produtos de homo-acoplamento entre eles, refletindo, até aqui, os melhores resultados, a partir desses organoboros.

Na manutenção dessas condições e observação do efeito de microondas nesse protocolo, as metodologias **G** e **H** foram adaptadas a **I** e **J**, respectivamente, em que as mesmas foram testadas em aquecimento convencional. A partir dessas comparações, na maioria dos casos, os rendimentos altos foram mantidos, e, em muitos deles, não houve diferença significativa a partir da mudança da fonte de energia para reação, como em **5a**, **5f**, **5h**, **6a**, **6e** e **6i**. Embora os valores de rendimentos tenham diminuído para alguns ácidos borônicos clorados, **5l** e **6f**, isso não foi comum a todos eles, demonstrando também ótimos valores em **6g** e **6h**, por exemplo, ambos em 71%. Mesmo com a não melhora significativa da eficiência quantitativa na utilização de microondas, considera-se que, houve uma melhora qualitativa na utilização deste, onde os tempos reacionais foram reduzidos de 2 horas para 5-6 minutos.

Mais uma vez, a utilização desses novos métodos não pode ser adequável aos derivados de ácidos borônicos piridínicos (19% para **5l**, a partir do **método I**). Esses derivados merecem uma citação à parte, por, diferentemente dos demais compostos, terem sua formação mais eficiente através das primeiras metodologias testadas. A utilização do método **B**, em suas sínteses, mostrou-se mais efetiva para fornecer rendimentos de 61 – 82%, quando comparados aos últimos, com rendimentos reduzidos, mostrando-se mais sensíveis com a mudança desses protocolos, o que pode ser explicado pelo efeito mesomérico ocasionado pelo nitrogênio do anel piridínico, o qual muda a densidade eletrônica no carbono borônico e, por consequência, afeta sua estabilidade (**Figura 23**). O nitrogênio em *para* (em relação ao grupo dihidroxi-boro) diminui a nuvem eletrônica sob o carbono reativo para Suzuki-Miyaura.

Figura 19. Efeito mesomérico ocasionado pelo nitrogênio piridínico em ácido borônico.



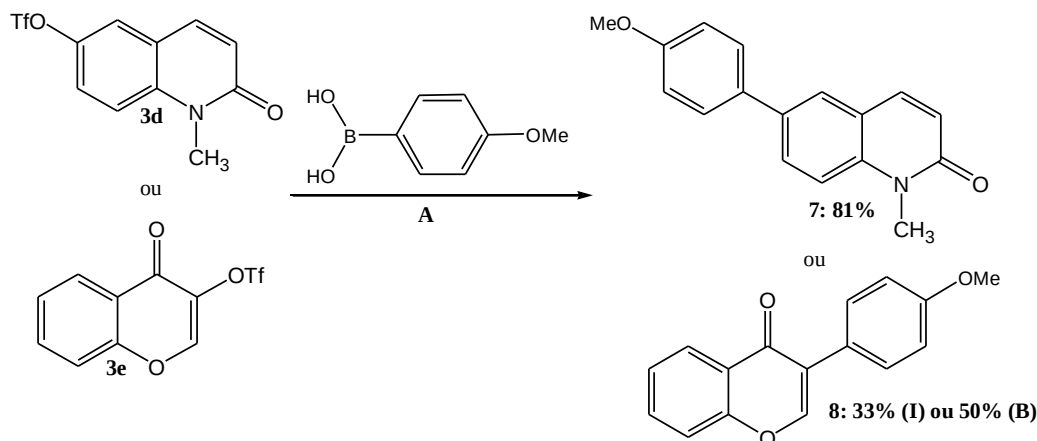
Para uma última análise, levou-se em consideração o desenvolvimento de técnicas para síntese via Suzuki-Miyaura em direção aos métodos de química verde, os quais têm fornecido boas opções para protocolos menos danosos à natureza, como a utilização de metodologia realizada em “meio micelar”, demonstrada por Wagner et al. (2014), a qual foi testada na obtenção de **5f**, na utilização de um surfactante, responsável pela formação o ambiente micelar, que aplicado na concentração de 5% (método **K**) não demonstrou ser efetivo, mas quando utilizado em 10% (método **L**), permitiu obtenção do produto final em até 73% de rendimento. O agravante para esse protocolo, quando partindo de derivados trifílicos, é que o mesmo não é reprodutível, isso porque a hidrólise do triflato de 7-OTf-cumarina é altamente variável, permitindo altas oscilações dos rendimentos finais, desde 36% e 39% à 73%, na utilização das mesmas condições.

Os ácidos borônicos utilizados podem ser classificados de acordo com seus substituintes, em neutros (fenil não substituídos), substituídos com grupos doadores de elétrons ($-\text{OCH}_3$, $-\text{Me}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$), substituídos com grupos fracamente doadores de elétrons (grupos $-\text{Cl}$) e substituídos com grupos retiradores de elétrons ($-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$). Para as variações de posições (*orto-para* e *meta*) dos grupos metoxilas, em reações com 6-OTf- e 7-OTf-cumarinas, não constatou-se mudanças significativas de reatividade, assim como para as variações de posições para os compostos clorados. Apenas o grupo nitro, em posição meta, ($m\text{NO}_2$ – em **5p**) afetou, de maneira marcante, o rendimento do seu produto final, não ocorrendo o mesmo para os derivados de $-\text{CF}_3$, isso porque os efeitos eletrostáticos desse último (retirador indutivo) são mais fracos que o primeiro (retirados por efeito mesomérico).

De forma geral, ótimos resultados foram obtidos, mesmo com as variações de substituintes, após adequação dos melhores protocolos. Ressalvas feitas nos casos de **5j**, **5o** e **6j**, em que o substituinte dimetilamina (**5j** e **6j**), embora caracterizado como ativador do anel aromático, não foi reativo na metodologia testada. Para o insucesso na síntese de **5o**, a ausência da aromaticidade e, portanto, diminuição drástica da concentração eletrônica no carbono-borônico, não permitiu a formação, em nenhuma quantidade, de seu produto esperado, demonstrando a grande importância do efeito dessa aromaticidade sobre o carbono ativado pelo boro.

De acordo com o sucesso obtido na formação dos produtos finais de Suzuki-Miyaura a partir de cumarinas tríflicas, realizou-se tentativas de adequação desse protocolo a outras classes de compostos heterocíclicos, flavonas e quinolonas, como demonstrado no **Esquema 22**.

Esquema 22. Síntese de derivados flavônicos e quinolônicos, através de reações de Suzuki-Miyaura.



A: Realizado a partir de **3d** e **3e**: NaHCO_3 , 110°C , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, MeOH (**Método I**), **7** - 81% e **8** - 33%.
 Realizado a partir de **3e** apenas: K_3PO_4 , 100°C , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Tolueno/EtOH/ H_2O - 16% (**Método B**) ou
 KF , 120°C , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, MeOH, Microondas - 50%.

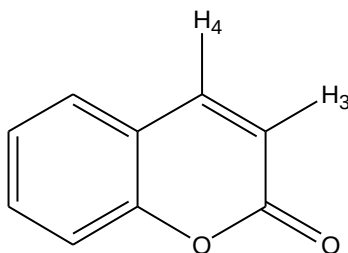
Partindo desses resultados, podemos observar que o melhor método (**I**) escolhido para os derivados triflicos de cumarinas se mostrou eficiente, também, para a formação de produtos de Suzuki-Miyaura a partir de *N*-Me-6-OTf-quinolonas, com excelente rendimento (**81%**), demonstrando que não há diferença significativa de reatividade, quando muda-se o heteroátomo do sistema fusionado de um oxigênio para um nitrogênio.

Já para o derivado 3-OTf-cromona, a reatividade no anel γ -pirona é totalmente diferente, o fato de o grupo triflato de saída estar vizinho à carbonila do anel heteroatômico, contribui para uma baixa estabilidade desse derivado, facilitando a formação do anel base cromona, o que requer uma metodologia a parte, para um rendimento aceitável na formação do produto final, como a utilização de uma base mais forte na potencialização do grupo arila do ácido borônico (Ver mecanismo reacional de Suzuki-Miyaura, **p. 43**), e uma reação de curto tempo em um meio prótico, como realizado na metodologia mais eficiente na obtenção de **50%** (**Esquema 22**) do seu derivado formado.

O sucesso na formação desses produtos foi evidenciado pela comprovação estrutural dos derivados de Suzuki-Miyaura, em que todas as massas moleculares calculadas foram compatíveis às massas obtidas pela espectrometria de massas. Na ressonância magnética nuclear de ^1H , alguns

sinais característicos do anel cumarínico básico permaneceram, em todos os casos, como a manutenção dos hidrogênios aromáticos e os sinais de H₃ e H₄ (**Figura 24**), que, normalmente, são os sinais de hidrogêneos mais e menos blindados da zona de ressonância dos aromáticos, com constantes de acoplamento (*J*) próximos de 9,6 Hz, referente à acoplamento de prótons vinílicos. Esses dados levam a conclusão de que o anel cumarínico base foi mantido, havendo o aparecimento de novos sinais, a partir de suas derivações.

Figura 20. Anel cumarínico base.



Os produtos de Suzuki-Miyaura demonstram o aparecimento de outros sinais aromáticos, exceto em **5q**, em que a substituição não envolve a inserção de um novo aromático, e, para alguns grupos, os sinais característicos de seus grupos funcionais evidenciam suas presenças, como sinais de metoxilas em **5b-d**, **6b-d** e **7**, em regiões próximas de δ 3,8 ppm de seus espectros, por exemplo. Assim como, sinais de hidroxilas em **5k** e **6k**, próximo de δ 9,7 ppm; sinais dos prótons em amina de **5n**, na forma de singleto largo próximo à δ 3,8 ppm; e sinais de metilas em **5e** e **6e**, na proximidade de δ 2,4 ppm; sendo mais protegidas do que as metoxilas. Para os derivados quinolônicos e flavônicos, em **7** e **8**, os sinais de suas metoxilas, adicionais de aromáticos, evidenciaram o sucesso de suas sínteses, para o **7**, o sinal adicional da metila da amina protegida, em RMN de ^{13}C de δ 29,54 ppm, reforça essa conclusão.

Para os RMN's de ^{13}C (DEPT-Q), além dos carbonos aromáticos, o sinal da carbonila, em regiões próximas a δ de 160 ppm, refletem a permanência do anel cumarínico. Assim como para o RMN de ^1H , o aparecimento de novos sinais aromáticos, com exceção de **5q**, e o aparecimento de sinais funcionais carbonados, como metoxilas em regiões próximas de δ 55 ppm, metilas próximas de δ 21 ppm, e de sinal adicional, próximo à zona dos aromáticos, para **5m** e **6m**.

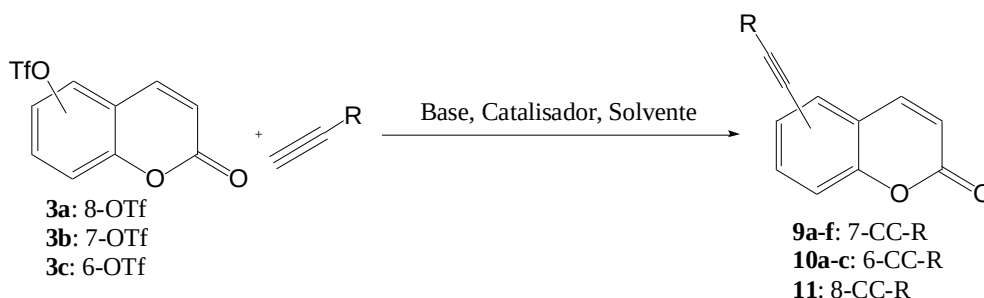
Para o composto **5q**, especificamente, os sinais norteadores foram também mantidos, e o sucesso de sua síntese foi concluído pelo aparecimento de sinais de hidrogênios de CH₂ e CH₃, nas regiões mais blindadas de seu espectro, além do aparecimento destes no RMN de ¹³C, juntamente com o aparecimento de uma nova carbonila de éster próximo de δ 154 ppm, mais desprotegida por estar vizinho à dois heteroátomos eletronegativos, N e O.

Esses resultados evidenciam o sucesso desta rota sintética e demonstram que, embora as cumarinas obtidas via reação de Suzuki-Miyaura existentes na literatura sejam grandemente concentradas em substituições nos seus anéis lactonas, derivações na porção benzo são também possíveis, com resultados tão ótimos quanto, permitindo a síntese de 28 derivados cumarínicos (dos quais 13 foram obtidos de forma inédita – **5c**, **5d**, **5g**, **5h**, **5i**, **5l**, **5m**, **5n**, **5p**, **6g**, **6h**, **6i** e **6m**), sendo essas metodologias aplicáveis ao anel quinolona, contanto que tenha o seu grupamento amida protegido, como na síntese do composto, também inédito, **7a**, além da obtenção de um derivado flavônico. Podendo, todos esses produtos, juntamente com os derivados cumarínicos serem avaliados e comparados de acordo com suas potencialidades biológicas.

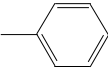
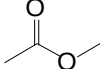
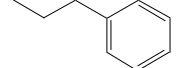
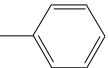
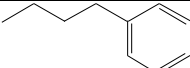
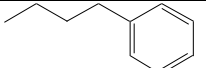
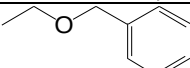
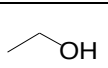
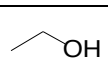
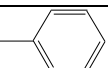
4.2. Reação de Sonogashira

Assim como no tópico anterior, o triflatos formados a partir de hidroxycumarinas foram submetidos a protocolos reacionais do tipo Sonogashira (**Esquema 23**), para obtenção dos produtos presentes no **Quadro 4**, com diferentes metodologias (**Quadro 5**).

Esquema 23. Esquema geral simplificado para formação de produtos de Sonogashira.



Quadro 4. Compostos sintetizados, metodologias utilizadas e rendimentos obtidos por reação de Sonogashira.

Comp.	R	Met. – Rdt (%)	Comp.	R	Met. – Rdt (%)
9a		A(75); B(71); C(75)	9f		B(0); C(0); D(0)
9b		A(79)	10a		A(74); B(72); C(78)
9c		A(82); B(80); C(83)	10b		B(73); C(76)
9d		A(38); B(39)	10c		C(72)
9e		B(45); C(75)	11		C(79)

Comp. = Compostos; Met. = Metodologias; Rdt = Rendimentos.

Quadro 5. Variáveis metodológicas para reação de Sonogashira.

Método	Temp. °C	Base	Fonte de Energia	Catalisador/Co-catalisador	Solvente
A	80-120	Et ₃ N	1 ¹	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ /CuI	Acetonitrila
B	80-110	Et ₃ N	2 ¹	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ /CuI	Acetonitrila
C	t.a.-50	K ₂ CO ₃ ²	2	Pd(OAc) ₂ ³	Acetonitrila
D	25-35	DBU	2	Pd(PPh ₃) ₄	DMSO

t.a. = Temperatura Ambiente. ¹1 = Microondas, 2 = Aquecimento Convencional. ²Utilizado em conjunto com excesso de TBAI. ³Utilizado em conjunto com o ligante S-Phos.

Para a análise das variantes metodológicas via reações de Sonogashira, analisou-se condições reacionais na presença do ciclo co-catalítico de Cu, na utilização de uma amina (Et₃N), como base, em acetonitrila, de acordo com adaptações ao trabalho de Zheng et al. (2006), refletido no método **A**, em aquecimento por microondas. Na utilização dessa metodologia, os compostos **9a-c** e **10a** foram obtidos em ótimos rendimentos, corroborando com o sucesso da literatura base. Para os compostos **9a**, **9b** e **9c**, com comprimentos de cadeias diferentes, não houve distinção de reatividade significativa entre eles, embora, em **9a-c** o aumento da cadeia tenha exigido aumentos na temperatura e tempo reacionais, permitindo o término do procedimento, isso porque a densidade eletrônica sob o alcino diminui de acordo com o distanciamento deste para o grupo fenil, tornando o composto menos reativo, quanto maior a

distância entre esses dois grupos. Exceção a essa eficiência foi vista para a síntese de **9d**, em decorrência da formação de outros produtos de degradação, seja desproteção do triflato ou formação de subprodutos a partir dos alcinos.

Para analisar o verdadeiro efeito no aumento de eficiência deste tipo de reação por microondas, realizou-se protocolo frente as mesmas condições, porém, em aquecimento convencional (método **B**). Este, quando realizado e comparado com o anterior, em **9a**, **9c** e **10a**, demonstraram altos valores de rendimento, porém sem diferença significativa dos valores obtidos pelo método **A**, demonstrando a mesma relação observada na comparação dessas duas fontes de energia em Suzuki-Miyaura, de que não houve ganho quantitativo de rendimento, mas sim qualitativo, na diminuição drástica dos tempos reacionais. Mais uma vez, a síntese de **9d** pelo método **B** não demonstrou ser eficiente, pelos mesmos motivos observado no método anterior, na formação de muitos subprodutos, o que foi relatado, também, na formação de **9e**, que representa a versão desprotegido do oxigênio éter em **9d** e álcool em **9e**, mas sem mudança de reatividade. Para este segundo protocolo, é importante destacar a mesma relação observada anteriormente, de que o aumento da cadeia nos substituintes entre **9a** e **9c** refletiram, novamente, aumento nos tempos e temperaturas reacionais, também constatado entre **10a** e **10b**.

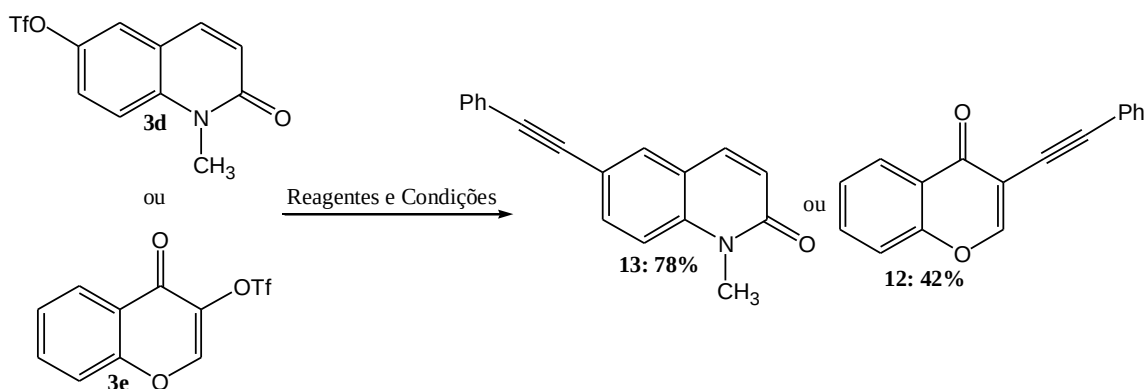
Seguindo o desenvolvimento das condições em reação de Sonogashira, a adaptação desse protocolo em temperaturas mais brandas, com combinação de bases e ausência do co-catalisador de cobre (método **C**), a partir do trabalho de Chorley et al. (2016) foi testada e mostrou ser uma alternativa para obtenção de melhores rendimentos em **9e**, diminuindo a taxa de produção de seus subprodutos, e tão efetivo quanto os métodos anteriores, para as demais moléculas, corroborando com os resultados deste artigo base e, nesse caso, sendo selecionado como melhor alternativa. O qual foi efetivo, também, na formação de **11**, que, diferentemente da reação de Suzuki-Miyaura, não acarretou em grande taxa de degradação do seu triflato de origem.

O composto **9f** foi ensaiado para inserção de um grupamento éster, via reação de Sonogashira, em resposta aos resultados negativos pelos protocolos de Heck realizados, porém, para as três tentativas, a partir do éster alcínico,

não se observou formação do produto esperado, diferente do citado por Park et al. (2013), na inserção desse grupo em funções triflato.

De acordo com os bons resultados obtidos via reação de Sonogashira a partir de derivados tríflicos de cumarinas, testes foram realizados, também, com outras classes de compostos heterocíclicos, flavonas e quinolonas, para observar, assim como feito para Suzuki-Miyaura, suas reatividades e adaptabilidades frente às condições ensaiadas para as cumarinas. A melhor metodologia observada para os derivados já demonstrados (**Metodologia C**) foi utilizada para formação de seus representantes, como demonstrado no **Esquema 24**.

Esquema 24. Derivados flavônicos e quinolônicos via reação de Sonogashira.



Reagentes e Condições: K_2CO_3 , $Pd(OAc)_2$, TBAI, acetonitrila, t.a.-50°C.

Essa metodologia utilizada, também para a síntese de **12** e **13**, evidenciou a maior sensibilidade do triflato de origem do anel cromona (partida de **12**), pela influência do grupo carbonila de pirona, assim como foi observado para Suzuki-Miyaura, e a semelhança de reatividade do anel quinolônico protegido (em **13**), onde, mais uma vez, a substituição do heteroátomo oxigênio por nitrogênio (NCH_3), não foi significativa.

Assim como para os derivados de Suzuki-Miyaura, todos os valores de massa molecular calculados foram compatíveis com os valores obtidos pela espectrometria de massas, para os produtos finais obtidos com sucesso. Para os RMN's de ^1H os sinais adicionais de hidrogênios aromáticos e metilênicos ($-CH_2-$), nas regiões próximas de δ 2,0 ppm como para **9b-c** e **10b**, assim como

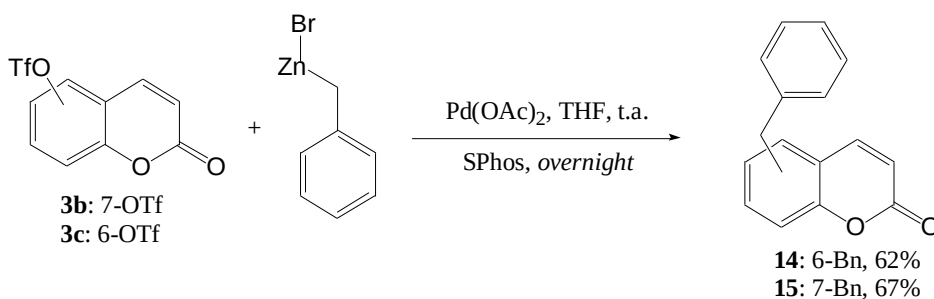
sinais em RMN de ^{13}C , especialmente para os carbonos alcínicos, próximos de δ 90 ppm, em todos os casos (também para **11**, **12** e **13**), e metilênicos, entre δ 18 e 34 ppm. Destaque especial se faz para o composto **9d**, que possui um grupamento éster em sua derivação, onde a desproteção de seus prótons metilênicos, agora próximos de δ 4,0 ppm; e seus respectivos carbonos, em δ 57,8 e 72,0 ppm; reflete o sucesso em sua obtenção. Caso similar é visualizado para **9e** e **10c**, seus substratos desprotegidos (grupamento álcool), também com a desproteção de seus carbonos metilênicos em δ 4,5 ppm no RMN de ^1H , e em δ 51,5 ppm no RMN de ^{13}C , além dos sinais adicionais do próton alcoólico, na forma de singlete largo em δ 1,9 ppm.

Os dados espectrais refletem o sucesso, em sua grande maioria, da reação de Sonogashira, sendo efetiva para a obtenção de derivados cumarínicos, em seus anéis benzo, assim como já é bem relatado na literatura para derivação do anel pirona, podendo ser, também, adaptável a derivados flavônicos e quinolônicos permitindo, nesse trabalho a síntese de 11 derivados de Sonogashira, dos quais 7 são inéditos (**9b**, **9c**, **9d**, **10b**, **10c**, **11** e **13**).

4.3. Reação de Negishi

Procedimento de Negishi foi realizado, a partir de 6-OTf- e 7-OTf-cumarinas (**Esquema 25**), para obtenção de seus derivados.

Esquema 25. Produtos obtidos por reação de Negishi.



Os substratos trifílicos foram submetidos ao catalisador Pd(OAc)₂ na presença do ligante diciclohexil[2-(2,6-dimetoxifenil)fenil]fosfano em tetrahydrofurano para reação com bromo-zinco-benzil, disponível no laboratório de trabalho (sintetizado em experimentos de outros pesquisadores), à temperatura ambiente, *overnight*, fornecendo bons rendimentos (62% para **14** e

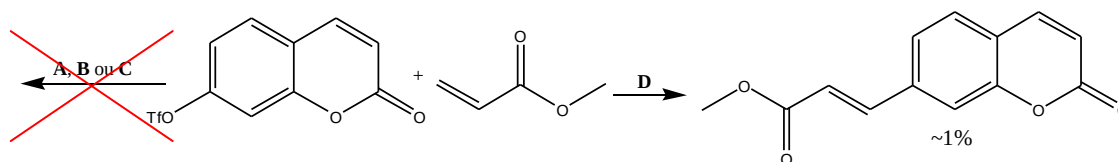
67% para **15**) por esse método de acoplamento cruzado de Negishi, demonstrando a ótima adaptação desse protocolo para obtenção de seus derivados, como observado, também, nos experimentos de Lei & Zhang (2002), a partir dos quais foram adaptados alguns parâmetros, como utilização de Pd(II), ligantes volumosos e solvente aprótico.

O sucesso deste protocolo é bem visualizado, também, de acordo com os dados de RMN de ^1H e ^{13}C , evidenciando a presença do grupo metilênico em regiões próximas de δ 4,1 ppm, para próton, e δ 41 ppm, para carbono, adicionais aos demais sinais aromáticos característicos, e a manutenção do anel cumarínico, pela presença dos prótons H_3 e H_4 vinílicos em RMN de ^1H , e da carbonila em RMN de ^{13}C . A compatibilidade entre os valores de massas moleculares calculados e obtidos pela espectrometria de massas foi, também, observada aqui. A importância da ativação de grupos benzila, na formação de espaçamentos entre este e o anel base cumarínico, pode refletir diferenciação no possível potencial biológico, quando comparado aos derivados obtidos pelas vias anteriores, uma vez que esses dois produtos de Negishi, mesmo não sendo inéditos, são muito pouco analisados na literatura.

4.4. Reação de Heck

Todos os métodos utilizados para as tentativas, via reação de Heck, foram seguidos de acordo com relatos da literatura (Cheval et al., 2013; Na et al., 2004), porém, apesar do sucesso encontrado nesses trabalhos, essas condições não foram adequadas para a derivação de Heck em 7-OTf-cumarina, de modo que nenhuma evolução, nem degradação dos reagentes, foi observada para esses casos, com exceção do protocolo **D**, responsável pela formação de traços (cerca de 1%) de um produto diferente dos reagentes (**Esquema 26**), mas que não representa uma condição adequada, uma vez que não foi suficiente para sua caracterização. Porém, pelo sucesso desse tipo de reação em outros trabalhos, é importante a continuação da busca para a formação de novos derivados de alceno-cumarinas, e avaliação de seus potenciais químicos e biológicos.

Esquema 26. Esquema reacional dos protocolos de Heck ensaiados.

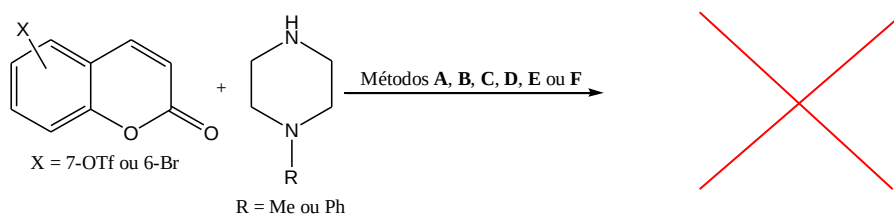


Reagentes e Condições: **A:** DMF, Pd(OAc)₂, Tributílamina, Microndas (400 W), 60-100°C - 5-15 min. **B:** Dioxano, Pd(OAc)₂, 1,3-Bis(difenilfosfina)-propano, DIPEA, 50°C-10 min + 90°C-overnight. **C:** DMF, K₂CO₃, [RuCl₂(p-cimeno)]₂, 135°C, 12h. **D:** DMF, K₂CO₃, [RuCl₂(p-cimeno)]₂, 100°C, 12h.

4.5. Reação de Buchwald-Hartwig

Várias metodologias, de acordo com dados encontrados na literatura (ZHANG et al., 2007; WAGNER et al., 2014; KÓNYA et al., 2015), foram testadas a partir de 7-OTf-cumarinas (**Esquema 27**), na tentativa de obtenção de derivados pela formação de ligações carbono-nitrogênio, e, apesar do sucesso nessa literatura, o mesmo resultado não pôde ser observado para as reações no anel benzo das nossas cumarinas. Partindo desse insucesso, 6-Br-cumarina foi utilizada, também, como produto de partida para esse protocolo, porém, não permitindo a formação do produto esperado.

Esquema 27. Condições ensaiadas para reação de Buchwald-Hartwig.

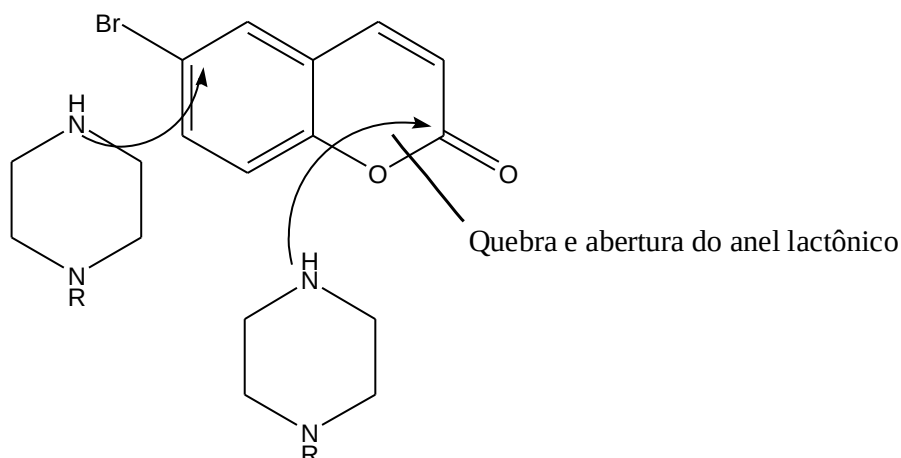


Reagentes e Condições: **A:** Pd(OAc)₂, BINAP, Tolueno, 110°C - 15 min. + 110°C - 24h. **B:** TPGS-750 10%, Di-*tert*-Butil-({2-[2,4,6-tris(prop-2-il)fenil]fenil})fosfano, NaOtBu, [(Cinamil)PdCl]₂, 50°C - 16h. **C:** Pd(OAc)₂, BINAP, Cs₂CO₃, Dioxano, 110°C - 15 min. + 110°C - 24h. **D:** Cs₂CO₃, Tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio, Xantphos, Dioxano, 80°C - 4h. **E:** Cs₂CO₃, Tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio, 2,2'-Bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil, Dioxano, 80°C - 4h. **F:** Pd₂(dba)₃, Xantphos, K₂CO₃, Tolueno, 80°C - 12h.

Zhang e colaboradores (2007) demonstraram a síntese de derivados cumarínicos, via reação de Buchwald-Hartwig, na posição 3 (posição referente ao anel lactona), sendo esse mesmo procedimento tentado por nós (método **F**), a partir de 6-Br-cumarina, mas sem o mesmo sucesso, talvez porque a estabilidade química de cumarinas substituídas em seus anéis lactonas seja determinante para a obtenção desses derivados. A partir das nossas tentativas, o tipo de composto obtido e analisado, mesmo sem estar totalmente purificado,

demonstrou, a partir das análises de RMN e Massas, uma possível abertura do anel pirona, pelo ataque da amina ao carbono carbonílico (**Figura 25**), o que pode explicar o alto valor demonstrado pelo espectrometro de massas e pela grande quantidade de sinais em regiões blindadas de RMN.

Figura 21. Representação de um possível duplo ataque nucleofílico em 6-Br-cumarina.

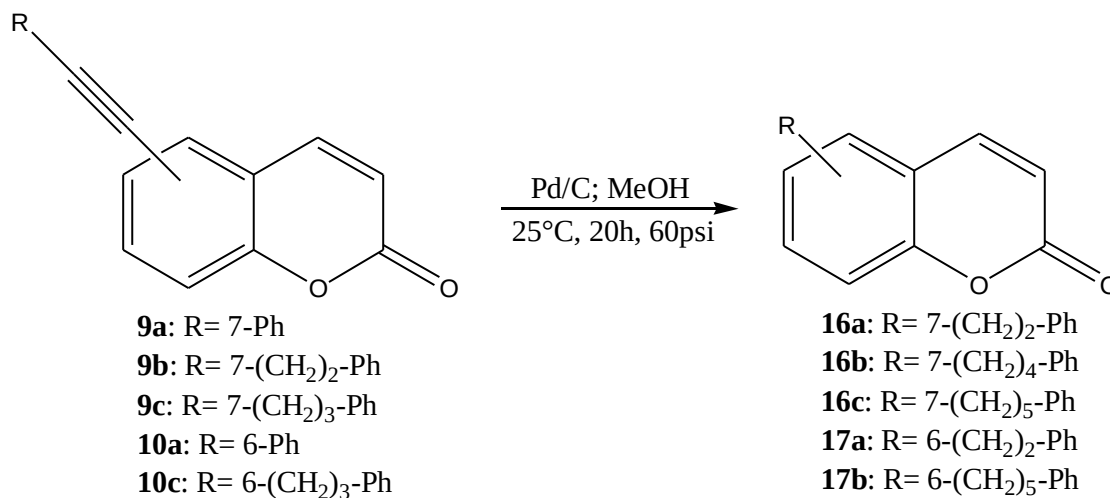


A importância na formação de novas ligações carbono-nitrogênio ressalta a necessidade da continuação pela busca de protocolos compatíveis para essa derivação em sua porção aromática, mantendo a integridade do anel lactona, e formando compostos de provável potenciais químicos e biológicos.

4.6. Reação de Hidrogenação Catalítica por Paládio

Alguns dos alcinos obtidos via reação de Sonogashira foram utilizados para redução catalítica por hidrogenação, na formação dos seus respectivos alcanos, presentes nos **Esquema 28** e **Quadro 6**.

Esquema 28. Produtos obtidos por reação de hidrogenação catalítica, a partir dos alcinos cumarínicos.



Quadro 6. Compostos obtidos por reação de hidrogenação catalítica.

Compostos	Estruturas	Rendimentos (%)
16a		61
16b		59
16c		70
17a		76
17b		67

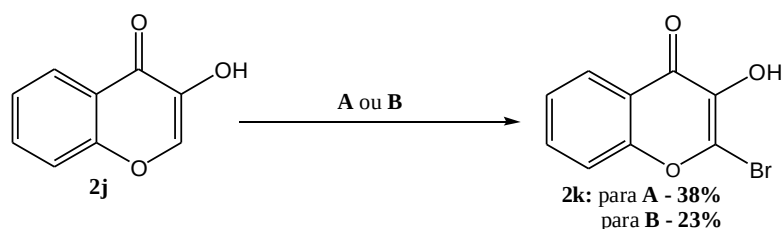
Essa tabela demonstra que o protocolo adotado, para a redução catalítica, se mostrou eficiente, na utilização dos alcinos cumarínicos, fornecendo excelentes rendimentos de 59 – 76%, sem serem observadas diferenças significativas entre os alcinos de cadeias de comprimentos diferentes, como previsto, por não ser uma característica determinante para esse tipo de reação, nem na mudança de posições entre as duas cumarinas.

As análises espectroscópicas e espectrométricas nos fizeram concluir que esse procedimento é responsável pela redução completa dos alcinos, em alcanos, como produto majoritário, e não por reduções parciais na formação de alcenos, isso porque, para todos os casos, tanto para dados de RMN de ^1H e ^{13}C , observou-se o aparecimento de novos sinais de mais dois grupos metilênicos, decorrentes da redução do alcino ao alcano. Assim como houve a compatibilidade entre os valores de massa molecular calculados e observados a partir da espectrometria de massas.

A partir desse protocolo, foram obtidos 5 outros derivados cumarínicos, sendo todos inéditos na literatura, e que podem se mostrar importantes em futuras avaliações biológicas e estudos de relação estrutura-atividade, entre os resultados que serão obtidos por esses produtos e pelos alcinos sintetizados via Sonogashira, uma vez que as diferenças eletrônicas e de rigidez entre esses grupos são ferramentas interessantes para esses estudos, assim como pela avaliação de todos os outros compostos sintetizados nesse trabalho.

4.7. Outras Metodologias e Reações Avaliadas

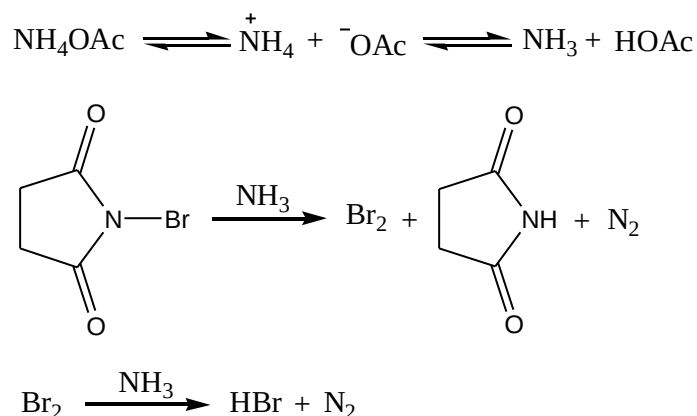
Como visto anteriormente, foi realizada a síntese de 3-hidroxi-cromona (**2j**) que, além de ser utilizada para a formação do seu respectivo triflato, foi utilizada para obtenção de um produto de bromação, na posição 2 desse primeiro anel benzopirona, a formação de um composto base 2-bromo-3-hidroxi-cromona (**2k**) (**Esquema 29**), que permitiria a formação de dois bons grupos de saída, com reatividades diferentes (triflato e bromo) de acordo com Spadafora et al. (2009), viabilizando esta molécula para utilização nas metodologias demonstradas por Zhang et al. (2007), para a síntese de produtos di-substituídos por reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.

Esquema 29. Condições de obtenção de 2-bromo-3-hidroxi-cromen-4-ona (**2k**).

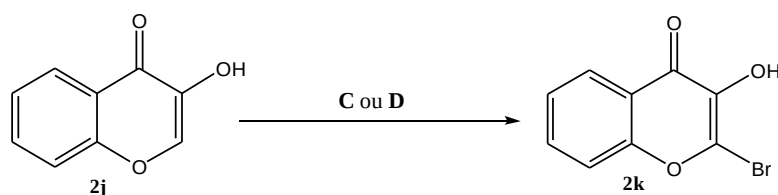
Reagentes e Condições: **A:** 0,65 eq. de **2j**, Acetonitrila, NBS (1 eq.), 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila) (0,4 eq.), 85°C - 8h. **B:** 1 eq. de **2j**, Acetonitrila, NBS (1 eq.), 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila) (1,22 eq.), 100°C - 6h + 0°C - 2h.

A metodologia de bromação utilizada por Spadafora et al. (2009) foi reproduzida, permitindo a formação do produto desejado, porém com rendimentos muito abaixo do esperado, quando comparado ao seu protocolo de origem, mesmo após várias tentativas de adaptação do mesmo (métodos **A** e **B** do **Esquema 29**), não sendo de acordo com essa literatura.

Porém, Das et al. (2007) corroboraram com este resultado negativo, em que os testes utilizados inicialmente não são reprodutíveis para obtenção dos mesmos bons rendimentos, o que incentivou a utilização de novas metodologias, para melhora desses números. Esses autores e Tanemura et al. (2004) demonstram a boa utilização de quantidades catalíticas de acetato de amônio (NH_4OAc), para uma ativação na liberação de Br (na forma de Br_2) pelo reagente NBS, segundo demonstrado na **Figura 26**. Este protocolo foi ensaiado para obtenção do derivado bromado em questão, porém, não tornando possível a melhora da eficiência desse processo, não corroborando, também, com esses trabalhos base (**Esquema 30**).

Figura 22. Ativação de agente bromador (NBS), por acetato de amônia.

Esquema 30. Condições para obtenção de **2k** pela utilização de NH_4OAc .

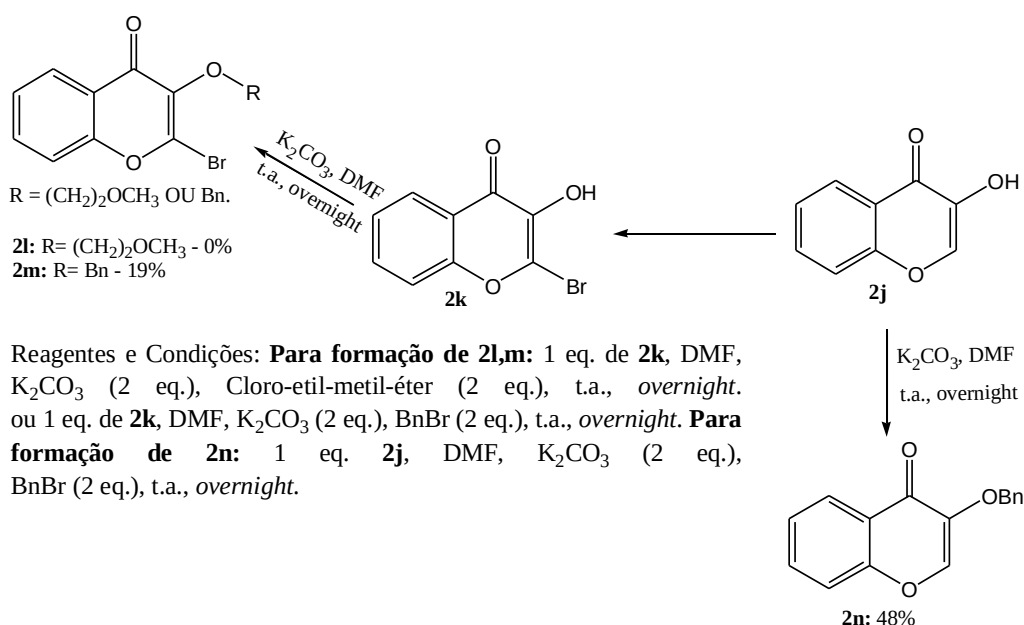


Reagentes e Condições: **C**: 1,0 eq. de **2j**, Éter anidro, NBS (1,05 eq.), NH_4OAc (0,1 eq.), t.a. - 30 min. - 27%. **D**: 1 eq. de **2j**, Acetonitrila, NBS (1,1 eq.), NH_4OAc (0,11 eq.), 0°C - 1h + t.a. - 3h - 33%.

Foi observado que, possivelmente, uma grande parte do produto formado, por essas metodologias, estaria sofrendo degradação, quando submetido à purificação por cromatografia, em seu contato com a sílica, isso porque o grupo hidrofílico $-\text{OH}$ pode interagir fortemente com a também hidrofílica fase estacionária de sílica.

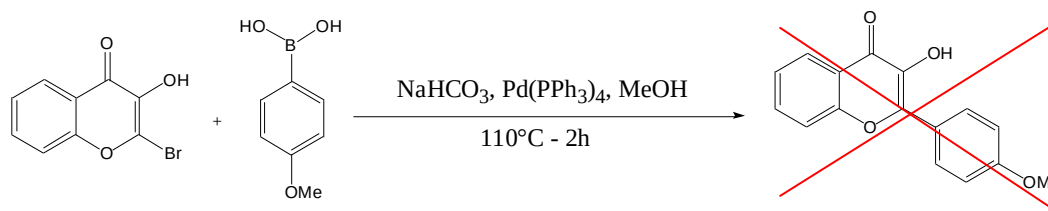
A partir disso, métodos de proteção da hidroxila foram tentados para possível formação dos produtos protegidos **2l** (não formado) e **2m** (19%) (**Esquema 31**), antecedendo essa etapa de purificação, o que não representou uma melhora de sucesso na sua obtenção. Assim como, ensaio de proteção, em etapa precedente à bromação, foi realizada, na tentativa de formação de **2n**, mas também em rendimento não satisfatório em sua formação (48%), não confirmando, também, com os resultados de Spadafora et al. (2009).

Esquema 31. Métodos de proteção à hidroxila.



Mesmo com a obtenção desses resultados não positivos, ensaio do protocolo de Suzuki-Miyaura (Método I e **Esquema 32**) foi realizado em 2-bromo-3-hidroxi-cumarina (**2k**), para observação de sua reatividade, frente essa metodologia, porém, sem o sucesso esperado, o que confirma o fato de que a reatividade de grupos triflato e bromo é diferente frente diversas reações de acoplamento cruzado.

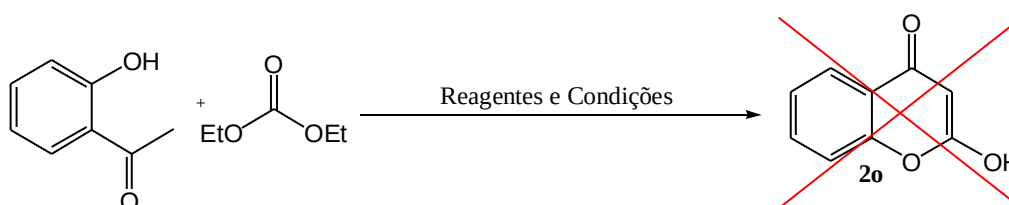
Esquema 32. Tentativa de reação de Suzuki-Miyaura em 2-bromo-3-hidroxi-flavona.



Reagentes e Condições: 1 eq. de 2-Br-3-OTf-cromona, 1,1 eq. de ácido 4-OMe-borônico, NaHCO₃ (3 eq.), Pd(PPh₃)₄ (5% mol), Metanol, 110°C - 2h.

Com isso, direcionou-se a atenção para possível síntese de 2-hidroxi-cromona ou seus possíveis compostos precursores, o que poderia ser uma alternativa para derivação, via reações de acoplamento cruzado, nessa posição do anel cromona. As tentativas iniciais tiveram como molécula de partida o composto comercial *o*-hidroxiacetofenona, segundo Huang e colaboradores (2008) (**Esquema 33**), que demonstraram formação de 2-hidroxi-cromona, por utilização direta daquele produto comercial, porém, não sendo reprodutível em nossos ensaios.

Esquema 33. Primeiras tentativas de formação de 2-hidroxi-cromona.

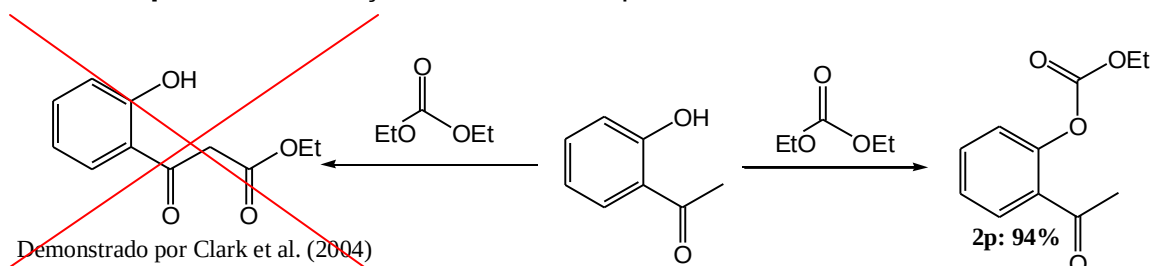


Reagentes e Condições: NaOMe, 100°C, *overnight* ou NaOMe, DMSO, 130-180°C, 20 - 60 min. ou *t*BuONa, 190°C, *overnight*.

A partir desses resultados negativos, direcionamos as tentativas de formação de fenóis condensados, que poderiam ser utilizados em reações de ciclização, seguindo as condições de Clark et al. (2004), porém, como

demonstrado no **Esquema 34**, o produto formado foi diferente do esperado, de acordo com essa literatura base.

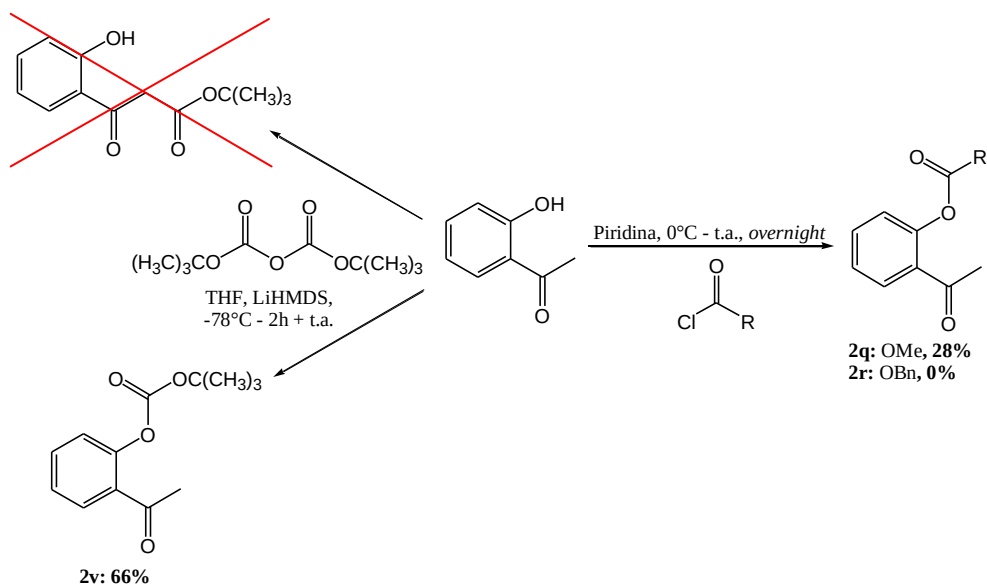
Esquema 34. Reações ensaiadas a partir de *o*-hidroxi-acetofenona.



Reagentes e Condições: Tolueno, adição de NaH 60% à 30°C, seguido de aquecimento à 115°C - 2h.

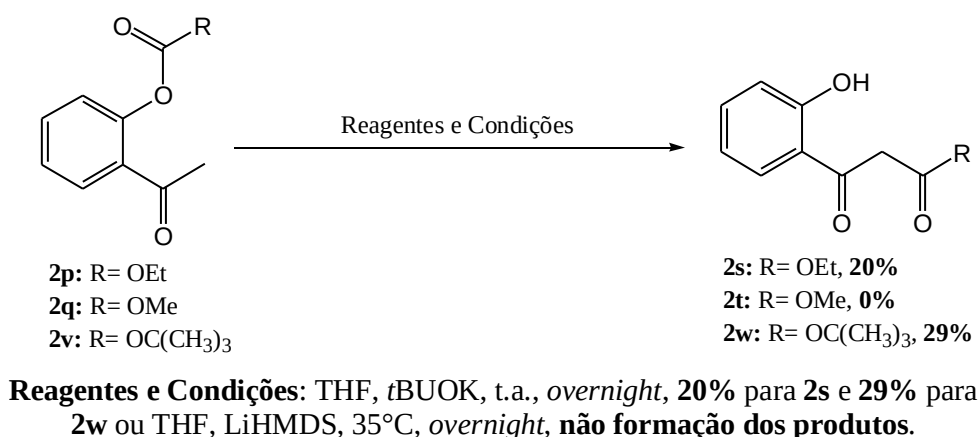
Partindo deste bom resultado na obtenção de **2p**, tentou-se a síntese de outras moléculas semelhantes, mudando-se apenas o tamanho do grupo ligado ao éster fenólico, a partir de cloretos de ácido ou anidridos (**Esquema 35**), porém, não repetindo o mesmo sucesso observado para **2p**, a partir dos primeiros, mas sendo observado bons rendimentos a partir da utilização do anidrido. Vale ressaltar que, para este segundo, o produto formado foi diferente do esperado, seguindo o trabalho de Stubbing et al. (2012), os quais utilizaram a base forte LiHMDS para formação da inserção direta do grupo éster à cetona da hidroxiafetofenona, porém, o que foi obtido nesse teste foi o produto de inserção ao grupo fenol (**2v**), semelhante com o que ocorreu na síntese de **2p**.

Esquema 35. Outras tentativas de formação de acetofenonas.



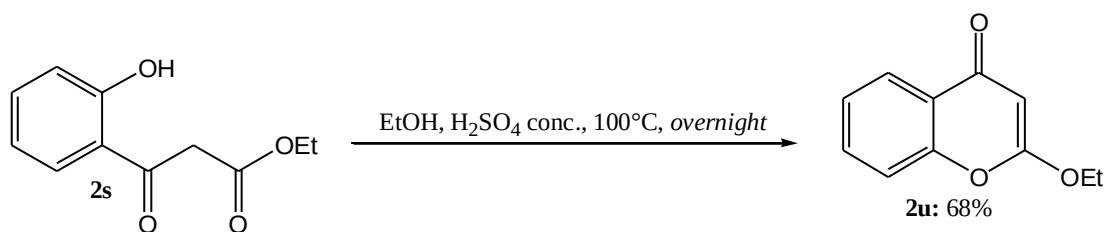
Com esses resultados, e ainda pensando na formação futura de 2-hidroxi-cromona e/ou seus precursores, realizou-se reações de rearranjo para formação de **2s**, **2t** e **2w** (**Esquema 36**), que deveriam preceder uma reação de ciclização, mas essa etapa se mostrou muito ineficiente (20% para **2s**, não formação de **2t** e 29% de **2w**), sendo reflexo da formação de grandes quantidades de *o*-hidroxiacetofenona, em todos os casos.

Esquema 36. Reações de rearranjo.



Mesmo com valores baixos de rendimento, a formação de 2-etoxi-cromona (**2u**) foi realizada, sendo reproduzida em bons rendimentos (68% – **Esquema 37**), mostrando ser uma alternativa para precursor de 2-hidroxi-cromona, contudo, o baixo rendimento na etapa de rearranjo precedente, merece melhor atenção, para que se encontre um método mais efetivo e que torne possível a obtenção de **2u** em vias plausíveis, para a possível obtenção de 2-OH-cromona. A baixa quantidade de protocolos na formação dessa hidroxi-cromona pode refletir as dificuldades em sua obtenção e pode, também, demonstrar a importância de sua síntese para novas vias sintéticas de flavonas-2-substituídas.

Esquema 37. Síntese de 2-etoxi-cromona.



Frente a essas dificuldades, apenas poucos ensaios de reações de acoplamento cruzado foram realizados, com sucesso, a partir de 3-hidroxi-cromona, nos casos de Suzuki-Miyaura e Sonogashira, como já demonstrados, e que nos permitiu observar a adequação desse compostos à essas metodologias, possibilitando, também, avaliação de seus potenciais biológicos, quando comparados à dados da literatura e aos demais produtos sintetizados por nós.

5. CONCLUSÕES

A partir dos resultados apresentados, nós podemos observar que, embora uma grande parte da literatura seja voltada para utilização de reações de acoplamento cruzado na porção pirona de cumarinas, as posições da porção benzo também podem ser bem exploradas, para derivação e formação de novos compostos. O protocolo de Suzuki-Miyaura foi eficiente, permitindo a síntese de 28 cumarinas, sendo 13 dessas inéditas, no geral, com bons a ótimos rendimentos, podendo ser comprovadas pela caracterização via métodos espectroscópicos de RMN, espectrométricos de massas e infravermelho. Esse protocolo pôde ser, também, adequado à síntese de um derivado quinolônico inédito, e uma flavona.

Esse sucesso foi observado, também, para os métodos de Sonogashira, a qual se mostrou altamente efetiva na síntese de um total de 11 moléculas, das quais 7 são inéditas, em excelentes rendimentos, principalmente na adoção de condições livres de co-catalisador, o que parece ser uma inovação para esse protocolo e uma medida ambientalmente amigável, que pôde ser adaptável, sem prejuízos às três classes, com caracterizações espectroscópicas e espectrométricas de seus derivados.

Para alguns dos compostos obtidos por reação de Sonogashira, demonstrou-se que as suas porções alcino podem ser facilmente reduzidas, via hidrogenação catalítica por paládio, para redução completa na formação de 5 novos alcanos, o que nos dá ferramentas para a análise da influência dessas triplas ligações (ou ausência delas) nas atividades biológicas que podem ser avaliadas, assim como comportamentos de rigidez totalmente diferentes, o que pode ser importante na adequação a um alvo biológico.

Procedimento de Negishi foi testado para 6-triflato- e 7-triflato-cumarina, permitindo a síntese de seus derivados em ótimos rendimentos. Reforçando a ideia de que esses, quando utilizados como produtos de partida, são bem adaptáveis aos protocolos de formação de ligações carbono-carbono, com grande sucesso, tornando-se uma alternativa para a síntese de novos compostos que possam ser potencialmente ativos, frente às necessidades em química medicinal.

Exceção a esse sucesso na síntese de ligações carbono-carbono se encontrou nos protocolos de Heck testados, uma vez que não foram obtidos resultados de sucesso, sendo nossos resultados contrários a vários relatos descritos na literatura.

Também obtivemos insucesso nas tentativas de formações de ligações carbono-nitrogênio, tentadas através da reação de Buchwald-Hartwig, que são amplamente descritas em outros trabalhos, especialmente quando são feitas substituições na porção pirona, mas que não foram reproduzíveis com as cumarinas avaliadas, mesmo com as tentativas de reações com triflato-cumarinas e bromo-cumarinas.

Portanto, a partir de todos os métodos efetuados, foram obtidos 48 compostos, dos quais mais de 50% são inéditos (26 novos produtos), sendo os triflatos bem utilizados como produtos de partida para a padronização dos métodos utilizados com sucesso, demonstrando reatividades satisfatórias para a maioria dos protocolos analisados.

6. PERSPECTIVAS

A grande potencialidade biológica das três classes abordadas neste trabalho, nos incentiva à realização de suas avaliações biológicas, para que possamos analisar seus valores medicinais, frente a ensaios antimicrobianos (antibacterianos e antifúngicos), anti-leishmaniose, antitumoral, assim como avaliação de suas toxicidades em células eucarióticas.

Isso nos permitirá, além dessas avaliações, a obtenção de dados para as análises de relação estrutura atividade (SAR, *do inglês*) em comparação com a literatura e com todos os 48 compostos sintetizados, incluindo o ineditismo nos resultados que serão obtidos a partir dos 26 novos compostos.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. Procedimento Geral

7.1.1. Local de Trabalho

Os experimentos foram realizados através de parceria entre o Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (UFPB), Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas (UEPB) e Laboratoire d'Innovation Thérapeutique (Université de Strasbourg).

7.1.2. Solventes e Reagentes

Todos os reagentes e catalisadores utilizados foram fornecidos por Sigma-Aldrich, TCI, Alpha-Aesar, Fischer Scientific, ou Combi-Blocks, e empregados sem purificação prévia. Os solventes anidros foram adquiridos pela Sigma-Aldrich e utilizados como tal sem secagem posterior.

7.1.3. Reações de acoplamento metal-catalisadas

Reações catalisadas por paládio ou cobre foram efetuadas sob atmosfera inerte, após degasificação prévia dos reagentes e solventes da reação.

7.1.4. Reações em Microondas

As reações sob irradiação de microondas foram efetuadas através da utilização de um aparelho *Biotage Initiator EXP*.

7.1.5. Reações em Banho de Ultrassom

As reações realizadas em banho de ultrassom foram efetuadas através da utilização de equipamento *Ultrason Transsonic T460H*.

7.1.6. Reação de Hidrogenação Catalítica

As reações de Hidrogenação catalítica foram realizadas por reator de laboratório para alta pressão *midiclave Büchiglassuster*

7.1.7. Reações em BioShake

As reações realizadas em Bioshake foram efetuadas através da utilização de equipamento High-speed thermoshake (1200 rpm): *BioShake IQ*.

7.1.8. Cromatografias

Para monitoramento das reações utilizou-se cromatografia de camada delgada (placa de gel de sílica MERCK 60 F254 sobre folha de alumínio), as quais foram reveladas por:

- Fluorescência em Ultravioleta (254 ou 365 nm)
- Reação com ninhidina seguida de aquecimento
- Oxidação em KMnO_4 seguida de aquecimento

As cromatografias líquidas de alta pressão (HPLC, *inglês*) analíticas foram obtidas através da utilização de um aparelho *Dionex UltiMate 300*, seguindo um gradiente de 1 à 100% de MeOH em H_2O + 0,05% de TFA. Os tempos de retenção foram fornecidos em minutos.

As cromatografias em coluna de sílica foram realizadas em:

- Aparelho de Cromatografia Flash ARMEN em fase normal (coluna *Interchim* 25g sob sílica gel 30 μm) ou em fase inversa (coluna *Sympley Connect* sob sílica gel C18 40-60 μm).
- Sob fluxo de ar comprimido em sílica gel MERCK Si 60 (40-63 μm).

7.1.9. Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram efetuados em aparelho *PFM II* de *MS Tecnopon Equip. Especiais LTDA*. 220V, sendo indicados sem correções.

7.1.10. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de próton (^1H), carbono (^{13}C) e flúor (^{19}F) foram registrados em espectrômetros *Bruker DXP* à 400 ou 500 MHz com transformada de Fourier.

Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento em hertz (Hz). Em todos os casos

foram usados os picos residuais do clorofórmio ou do DMSO deuterados como referência.

As abreviações seguintes são utilizadas: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), dd (duplo dubleto), t (triplete), dt (duplo triplete), q (quadruplete), m (multiplete).

7.1.11. Espectrometria de Massas (EM)

Os espectros de massas de baixa resolução (LC/MS, *inglês*) foram realizados em espectrômetro *Agilent 1200SL* em modo elétrospray (gradiente MeCN 1 à 100% em H₂O + 0,1% HCO₂H).

7.1.12. Infravermelho (IV)

Os espectros de Infravermelho foram realizados em Espectrômetro de Transformada de Fourier *Thermo FT-IR Nicolet 380*.

7.1.13. Nomenclatura das moléculas e rendimentos

Os nomes das moléculas foram gerados pelo programa ChemDraw Ultra13 de CambridgeSoft, levando em consideração as regras IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*).

Todos os rendimentos indicados são de produtos isolados.

7.2. Procedimento de Preparação dos Derivados que Foram Utilizados como Reagentes para as Reações de Acoplamento Cruzado

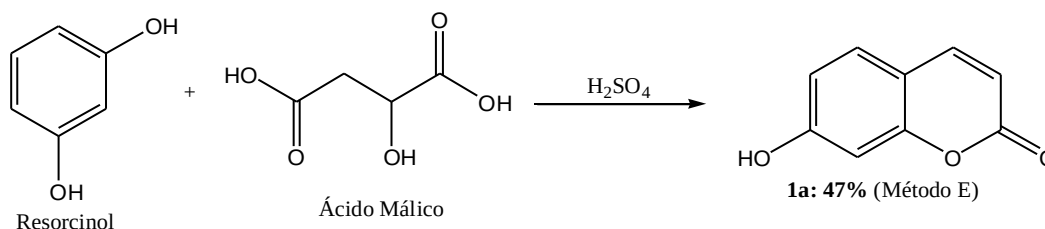
7.2.1. Procedimento Geral para Síntese de Cumarinas

Foram realizadas algumas metodologias para a síntese de anéis cumarínicos básicos, visando suas utilizações como reagentes nas reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio. Seguindo os protocolos a seguir:

7.2.1.1. Reação de Pechmann

Alguns protocolos de Pechmann foram ensaiados para a síntese de 7-hidroxycumarina (**Esquema 38**), de acordo com o esquema reacional e metodologias a seguir:

Esquema 38. Protocolo de reação de Pechmann, para obtenção de 7-hidroxycumarina.



Método A: Uma mistura de resorcinol (1 eq., 12,7 mmol), ácido málico (1,1 eq., 14 mmol) e ácido sulfúrico - H_2SO_4 concentrado (95-98%, 5 mL) foi agitada à t.a. durante 30 minutos, seguido de aquecimento à 100°C durante 3,5 horas. Então, a reação foi resfriada à t.a., gelo foi adicionado e a mistura foi agitada por 30 minutos. A reação foi, então, filtrada, para fornecer um resíduo extremamente fino, que foi lavado com etanol e dietil-éter, mas que não se caracterizava como produto final.

Método B: Uma mistura de resorcinol (1 eq., 12,7 mmol) e ácido málico (1,1 eq., 14 mmol) foram adicionados ao balão, seguido da adição, gota-à-gota, de H_2SO_4 concentrado (95-98%, 5 mL) e agitação à t.a. durante 30 minutos, sendo, então aquecida à 110°C por 2,5 horas. Assim como para a tentativa anterior, não houve formação do produto esperado.

Método C: Um balão com H_2SO_4 concentrado (95-98%, 20 mL) foi deixado em agitação, à t.a., e uma mistura de resorcinol (1 eq., 13,62 mmol) e ácido málico (1,1 eq., 14,92 mmol) foi adicionada em porções. Após adição, a reação foi agitada à t.a. durante 12 horas. Mais uma vez, não houve formação do produto final esperado.

Método D: A uma mistura homogênea de resorcinol (1 eq., 0,9082 mmol) e ácido málico (1 eq., 0,9082 mmol) foi adicionado pequena quantidade de H_2SO_4 concentrado (95-98%, 1,5 mL), onde essa foi irradiada por microondas em uma potência de 80W, à 25°C durante 3,5 minutos. Porém, ainda, sem a formação de um produto final.

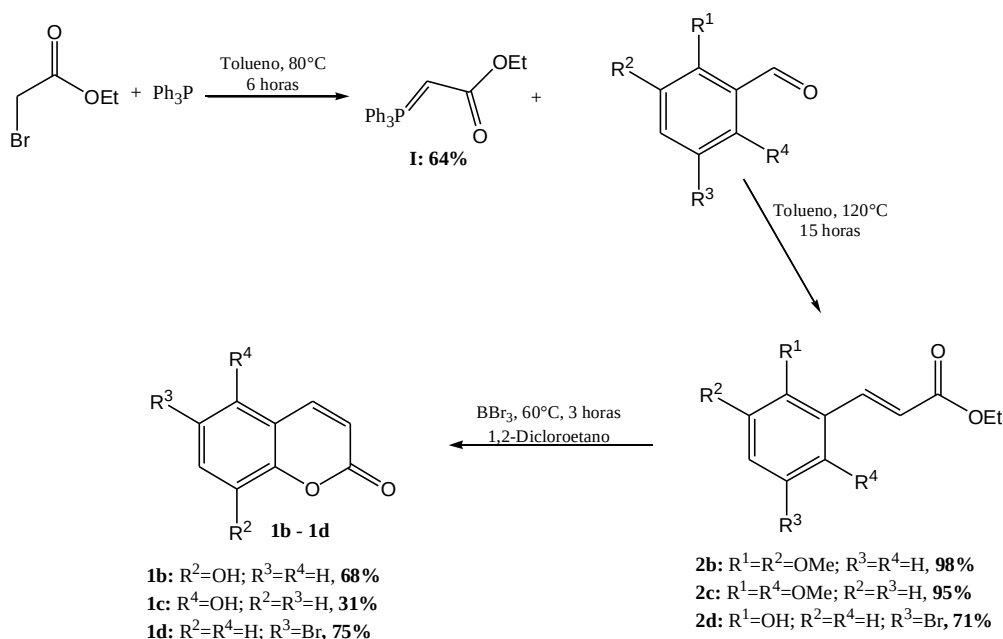
Método E: Uma mistura de resorcinol (1 eq., 19,98 mmol), ácido málico (1,1 eq., 21,98 mmol) e H_2SO_4 concentrado (95-98%, 5 mL) foi agitada à 140°C por 40 minutos, quando se formou uma solução homogênea e acastanhada.

Importante: Ter cautela com a evolução de gás, pela descarbonilação. Após resfriamento à 50°C, a solução reacional foi adicionada, cautelosamente, à um banho de gelo e água, e agitada durante 30 minutos. Então, essa mistura foi filtrada, para fornecer um sólido vermelho-alaranjado, que foi triturado com dietil-éter, para render 47% do composto **1a**.

7.2.1.2. Reação de Wittig

Reação de Wittig foi, também, realizada, para preparação de 5-hidroxi-, 8-hidroxi- e 6-bromo-cumarina, de acordo com o **Esquema 39** e a metodologia a seguir:

Esquema 39. Utilização de reação de Wittig para síntese de cumarinas.



Preparação de Acetato de etiltrifenilfosforanilideno I. Em uma suspensão de trifenilfosfina (1 eq., 19,06 mmol) em tolueno (12 mL) foi adicionado bromoacetato de etila (1 eq., 19,06 mmol), comercial. A mistura foi aquecida à 80°C durante 6 horas, seguida de agitação, à t.a., em *overnight*, formando um precipitado branco no meio reacional. Após seu término, monitorado por CCD e HPLC, a reação foi filtrada e lavada com tolueno, para fornecer o brometo de fosfônio (sal), o qual, a cada 1 g, foi dissolvido em 15 mL de H₂O e 10 mL de tolueno, e colocado em agitação, seguida da adição de 3 gotas de uma solução de 0,01g/mL de fenolftaleína, para formação da dupla ligação, em detrimento da transformação do sal. Uma solução de hidróxido de sódio – NaOH 1N é, então, inserida, gota-à-gota, ao meio reacional, até a transformação de coloração para violeta. Finalmente, as duas fases foram separadas, e a fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄, filtrada e evaporada para isolar um sólido branco, que foi triturado com éter de petróleo, para precipitação do produto a ser isolado em um rendimento de 64%.

Preparação dos derivados Fenilpropenoato 2b-d. Acetato de etiltrifenilfosforanilideno (1,2 eq., 2,87 mmol) foi adicionado em uma solução de 2,3-dimetóxi-benzaldeído (1 eq., 2,383 mmol) em tolueno anidro (15 mL), em balão previamente degaseificado e submetido à atmosfera inerte de argônio

(Ar), à 120°C em *overnight*. Ao final da reação, monitorada por CCD e HPLC, o solvente foi evaporado e diisopropiléter foi adicionado, para precipitação de óxido de trifenilfosfina, sendo filtrado, e o solvente de filtração evaporado, para purificação por cromatografia flash em gradiente de heptano/AcOEt e isolamento do produto final em rendimentos de 71-98%.

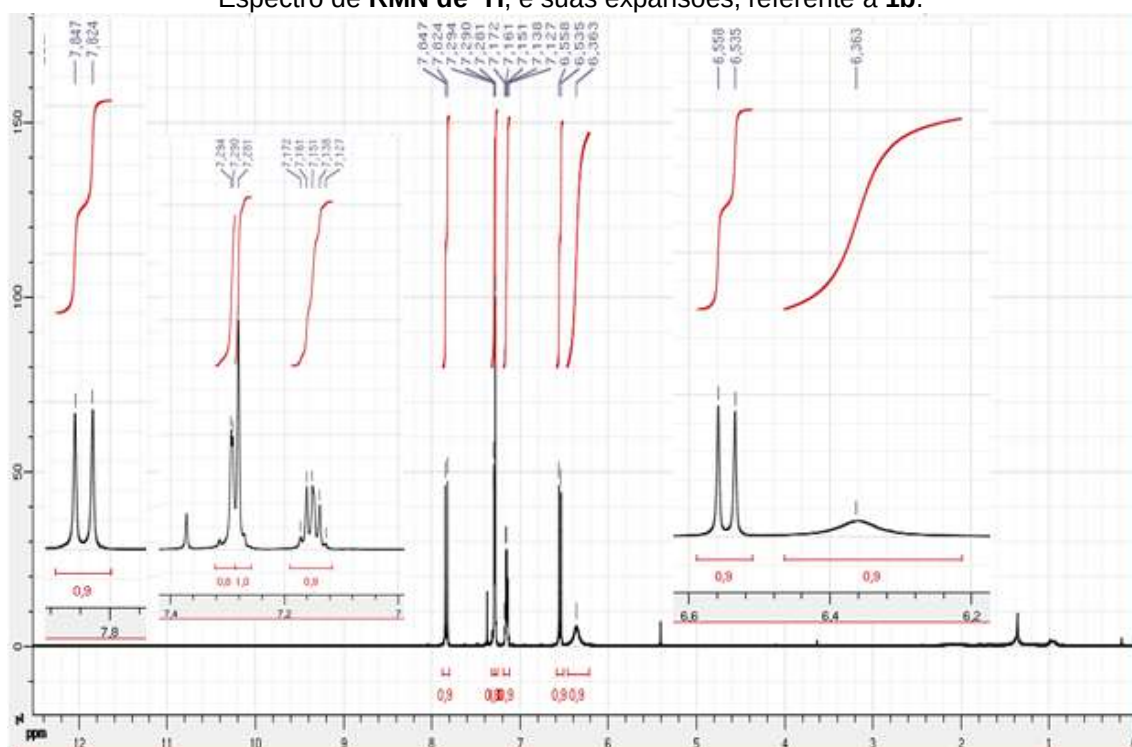
Processo de ciclização para formação dos anéis cumarínicos 1b-d. Derivados fenilpropenoatos (1 eq., 1,965 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (5 mL) e resfriados em banho de gelo, para adição cautelosa de uma solução molar de tribrometo de boro (2 eq., 3,93 mmol), também solubilizada em diclorometano (2 mL). Mantido à refluxo durante 3 horas. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mistura foi resfriada à t.a. e H₂O e CH₂Cl₂ foram adicionados para extração, a fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi, então, novamente extraída com diclorometano, então as duas fases orgânicas foram reunidas para secagem por Na₂SO₄, filtragem e concentração, por evaporação do solvente, para realização de purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, fornecendo o produto esperado em rendimentos de 31-75%.

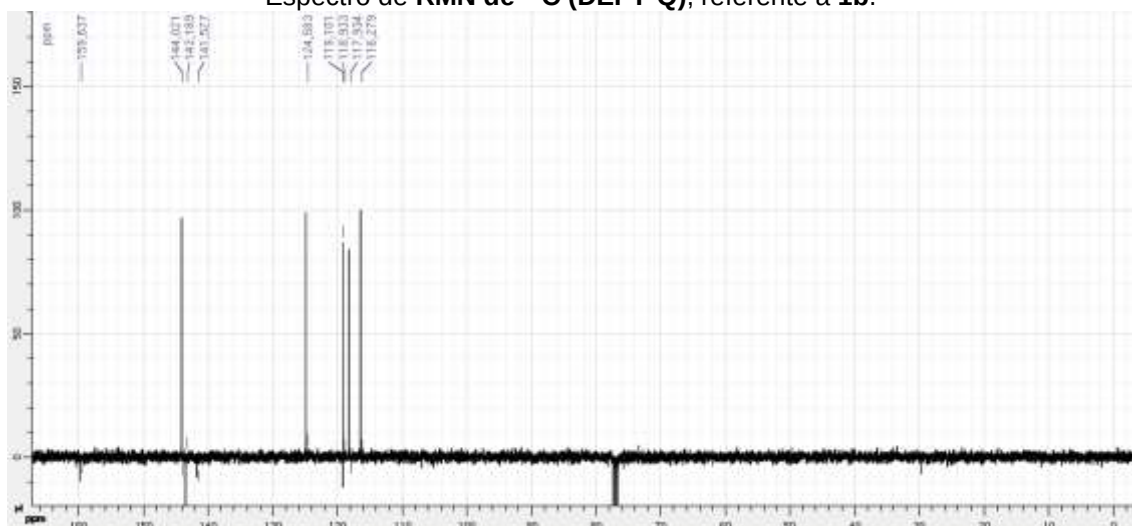


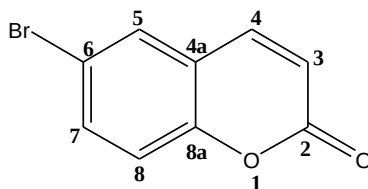
Aparência: Cristal amorfo bege. **Rendimento:** 68%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,36 (sl, 1H, OH), 6,54 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, H_3), 7,12-7,17 (m, 1H, $J = 4,4$ Hz, 5,2 Hz, 4 Hz, 4,4 Hz, H_{Ar}), 7,28 (s, 1H, H_{Ar}), 7,29 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz, H_{Ar}), 7,83 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, H_4), **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 159,63 (C_2); 144,02 (C_4); 143,18 (C_8); 141,52 ($\text{C}_{8\text{a}}$); 124,58 (C_6); 119,10 ($\text{C}_{4\text{a}}$); 118,93 (C_5); 117,93 (C_3); 116,27 (C_7).

Espectro de **RMN de ^1H** , e suas expansões, referente à **1b**.



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 1b.



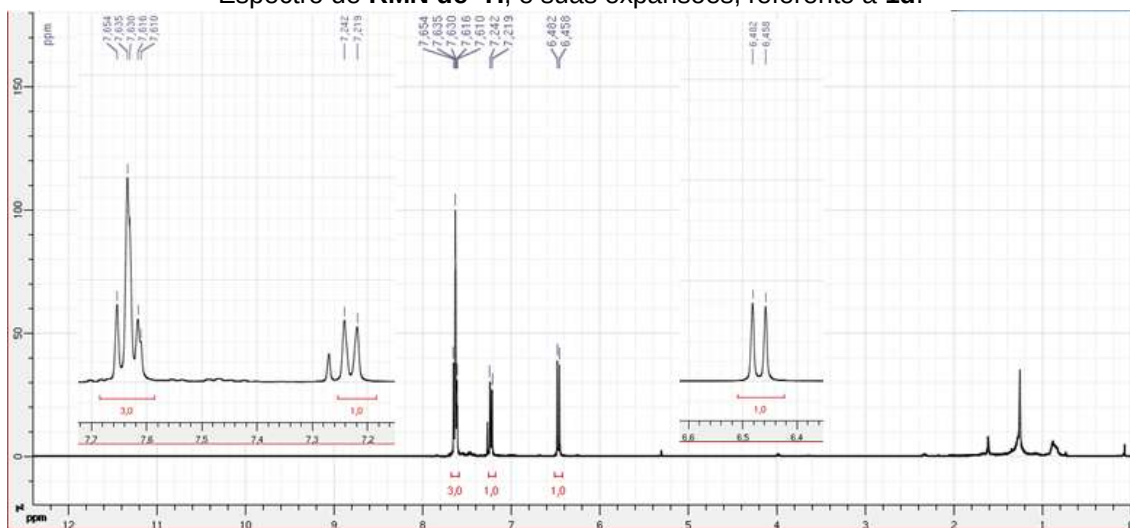
6-bromo-cromen-2-ona (1d)

Fórmula Bruta: $C_9H_5BrO_2$. **Massa Molecular:** 223,95. **R_f:** 0,65 (1:1 – Heptano/AcOEt).

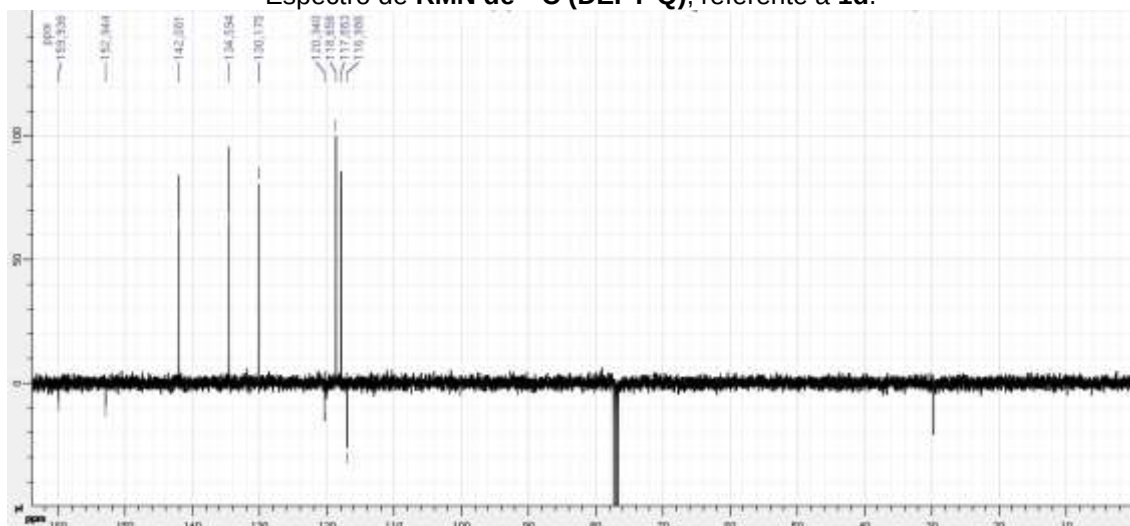
Aparência: Cristal amorfo bege. **Rendimento:** 75%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,47 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, H_3), 7,23 (d, 1H, $J=9,2$ Hz, H_{Ar}), 7,65-7,61 (m, 3H, H_4 ($J=9,6$ Hz) + H_{Ar} ($J=10$ Hz)). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 159,93 (C_2); 152,94 (C_{8a}); 142,08 (C_4); 134,59 (C_7); 130,17 (C_5); 120,34 (C_{4a}); 118,65 (C_8); 117,88 (C_3); 116,98 (C_6).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente a 1d.



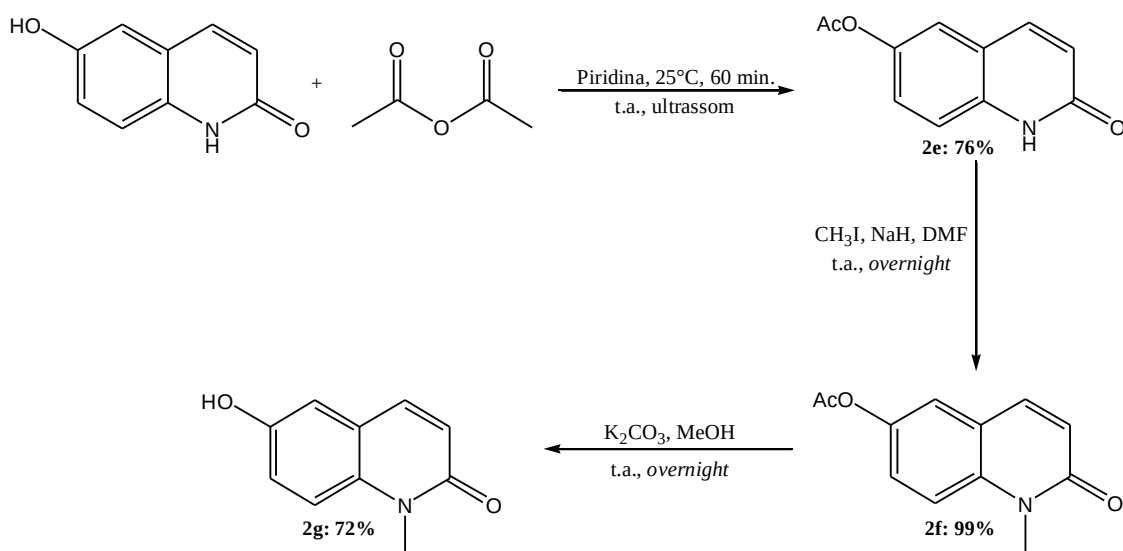
Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 1d.



7.2.2. Procedimento Geral para a Preparação do Anel Quinolona Protegido

A formação do reagente 6-OTf-quinolona exige a proteção do grupo –NH, para evitar a formação de um duplo triflato (2,6-OTf), de acordo com os **Esquema 40** e metodologias a seguir:

Esquema 40. Preparação do anel quinolônico.



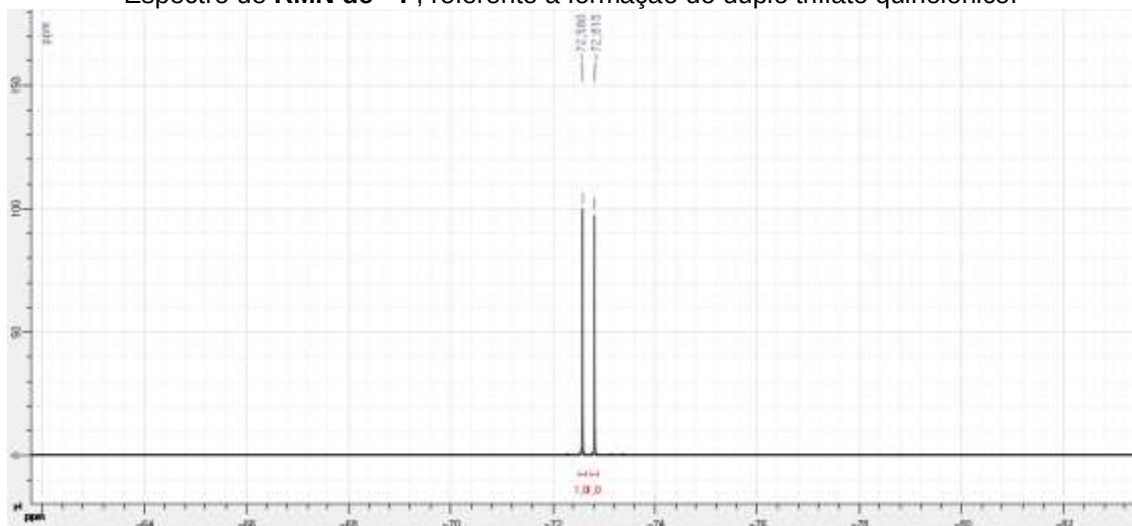
Formação do produto acetilado (2e). Para uma solução de 6-hidroxiquinolin-2-ona (1 eq., 6,205 mmol) em anidrido acético (1,3 eq., 6,205 mmol) foi adicionado piridina (30 eq., 185,5 mmol) e a reação se fez em um banho de ultrassom, à t.a. durante 60 minutos. Ao final da reação, monitorada por CCD e HPLC, observou-se a formação de um precipitado, o qual foi filtrado e lavado com H₂O gelada, sendo o produto obtido em rendimento de 76%.

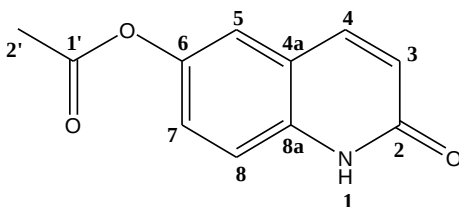
Proteção do nitrogênio quinolônico (2f). 6-acetoxi-quinolin-2-ona (1 eq., 4,713 mmol) foi dissolvido em DMF (40 mL), seguido da adição de NaH (1 eq., 4,713 mmol) e agitação por 20 minutos à t.a. Então, iodeto de metila – CH₃I (1 eq., 4,713 mmol) foi adicionado, para a reação ser completada em *overnight* à t.a. Ao final da reação, monitorada por CCD e HPLC, o produto foi extraído em AcOEt e H₂O, e a fase orgânica foi concentrada, por evaporação do solvente, para utilização do produto, obtido em rendimento de 99%, diretamente na próxima etapa (desacetilação).

Desacetilação (2g). A base K₂CO₃ (3 eq., 13,81 mmol) foi adicionada em tubo reacional, o qual foi selado e flambado, para adição de 1-metil-6-acetoxi-

quinolin-2-ona (1 eq., 4,604 mmol) e solubilização em metanol (50 mL), seguido de degaseificação e submissão à atmosfera inerte de **Ar**. A reação ocorreu à t.a. por *overnight*. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, HCl 6N foi adicionado até obtenção de um pH = 7.0, então a mesma foi concentrada, por evaporação do solvente, e extraída com AcOEt e H₂O. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada, para seguir para purificação em cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sendo o produto isolado em rendimento de 72%.

Espectro de RMN de ^{19}F , referente à formação do duplo triflato quinolônico.



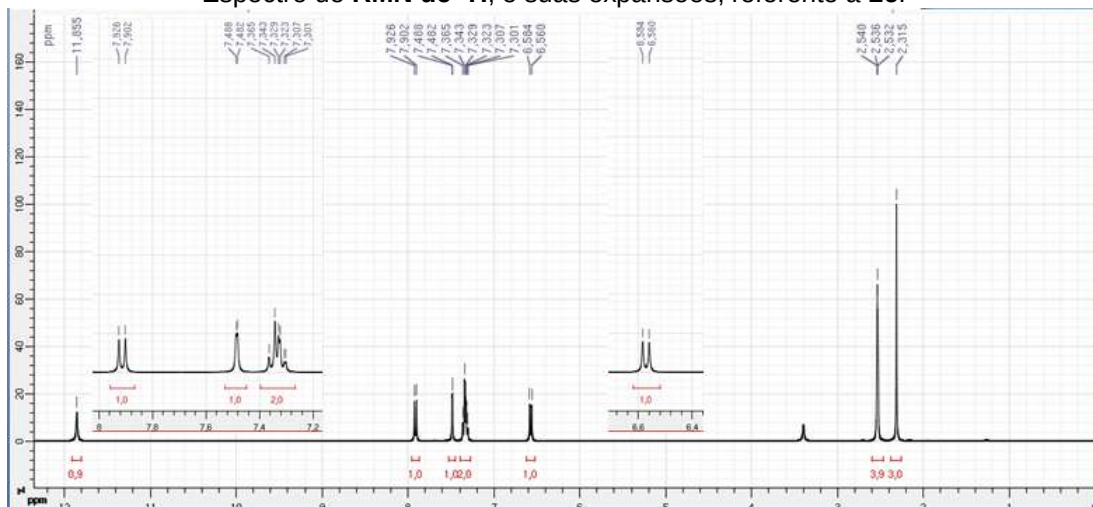


6-acetoxi-1,2-diidro-quinolin-2-ona (2e)

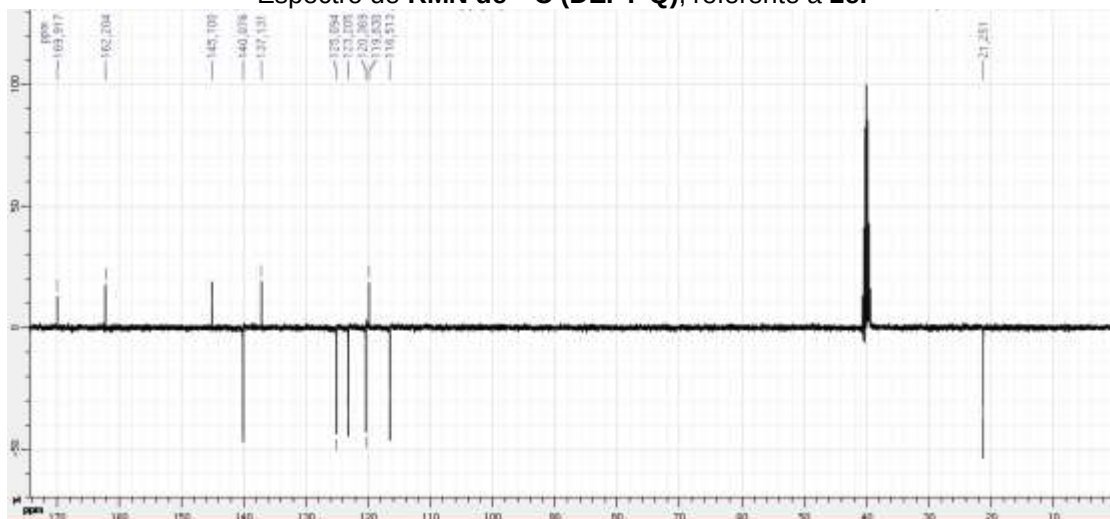
Fórmula Bruta: $C_{11}H_9NO_3$. **Massa Molecular:** 203,06. **R_f:** 0,4 (AcOEt). **Aparência:** Cristal amorfo branco. **Rendimento:** 76%.

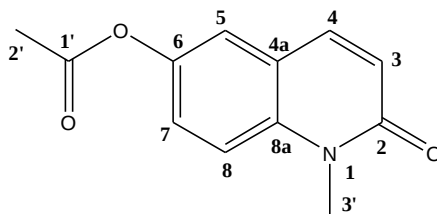
RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 2,31 (s, 3H, CH_3), 6,57 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, H_3), 7,32 (td, 2H, $J=8,8$ Hz; 2,4 Hz; 2,4 Hz; H_{Ar}), 7,48 (d, 1H, $J=2,4$ Hz, H_{Ar}), 7,91 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, H_4), 11,8 (sl, 1H, NH). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO):** δ 169,91 ($C_{1'}$); 162,20 (C_2); 145,10 (C_6); 140,07 (C_4); 137,13 (C_{8a}); 125,09 (C_7); 123,20 (C_8); 120,36 (C_3); 119,83 (C_{4a}); 116,51 (C_5); 21,25 ($C_{2'}$).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2e.



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 2e.





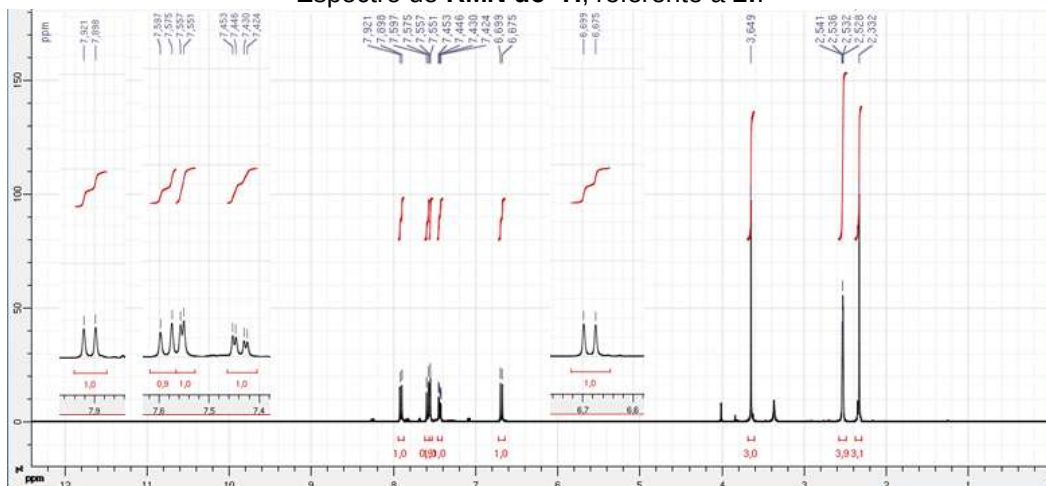
1-metil-6-acetoxi-quinolin-2-ona (2f)

Fórmula Bruta: $C_{12}H_{11}NO_3$. **Massa Molecular:** 217,07. **R_f:** 0,52 (1:3 – Heptano/AcOEt).

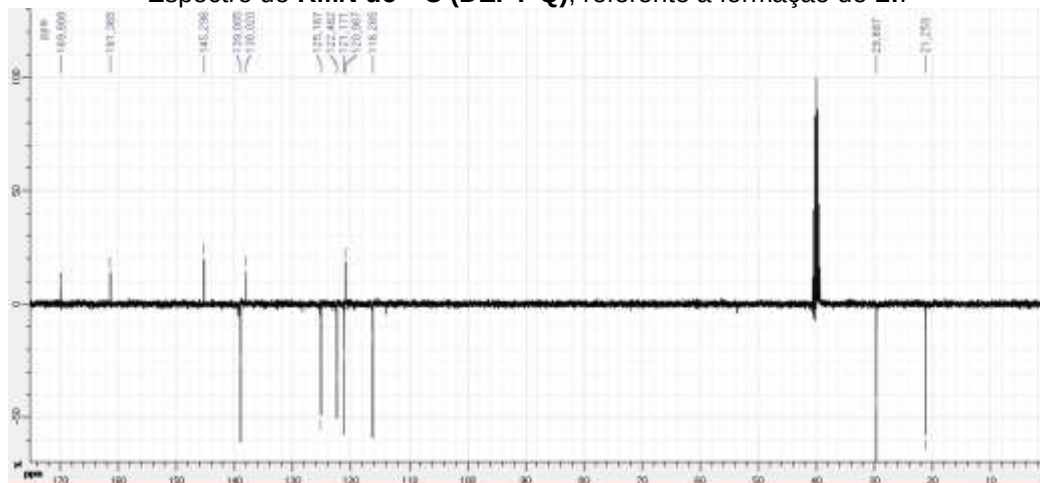
Aparência: Cristal amorfo branco. **Rendimento:** 99%.

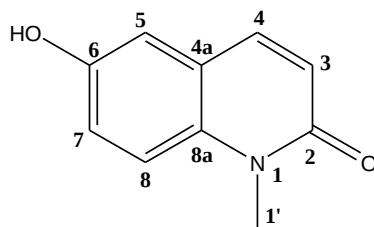
RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 2,33 (s, 3H, CH_3), 3,64 (s, 3H, NCH_3), 6,68 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,43 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz; 2,8 Hz, H_{Ar}), 7,55 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H_{Ar}), 7,67 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}), 7,90 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO):** δ 169,00 ($C_{1'}$); 161,36 (C_2); 145,29 (C_6); 139,00 (C_4); 138,02 (C_{8a}); 125,16 (C_7); 122,46 (C_8); 121,17 (C_3); 120,96 (C_{4a}); 116,26 (C_5); 29,68 (C_3'); 21,25 (C_2').

Espectro de RMN de ^1H , referente à 2f.



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à formação de 2f.





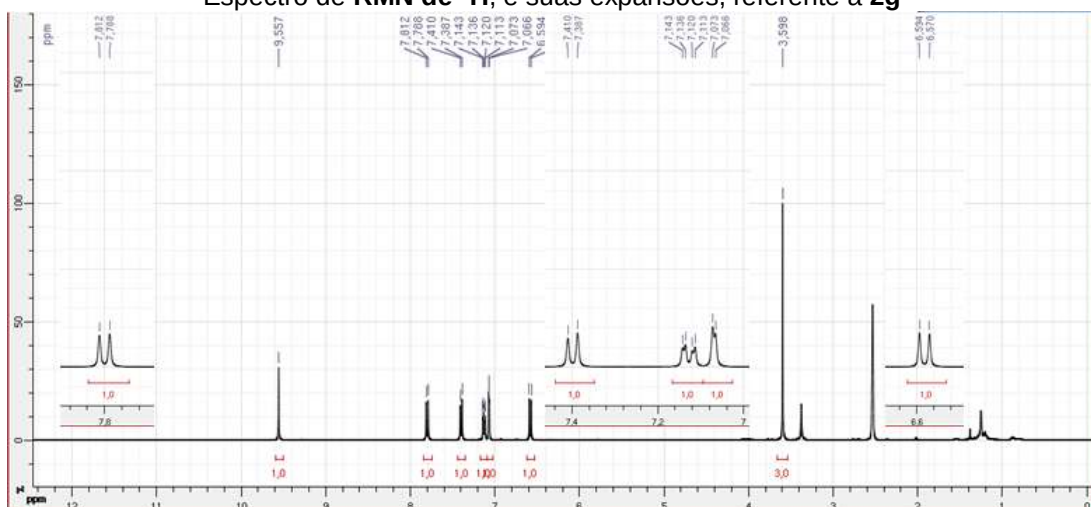
1-metil-6-hidroxi-quinolin-2-ona (2g)

Fórmula Bruta: $C_{10}H_9NO_2$. **Massa Molecular:** 175,06. **R_f:** 0,41 (1:4 – Heptano/AcOEt).

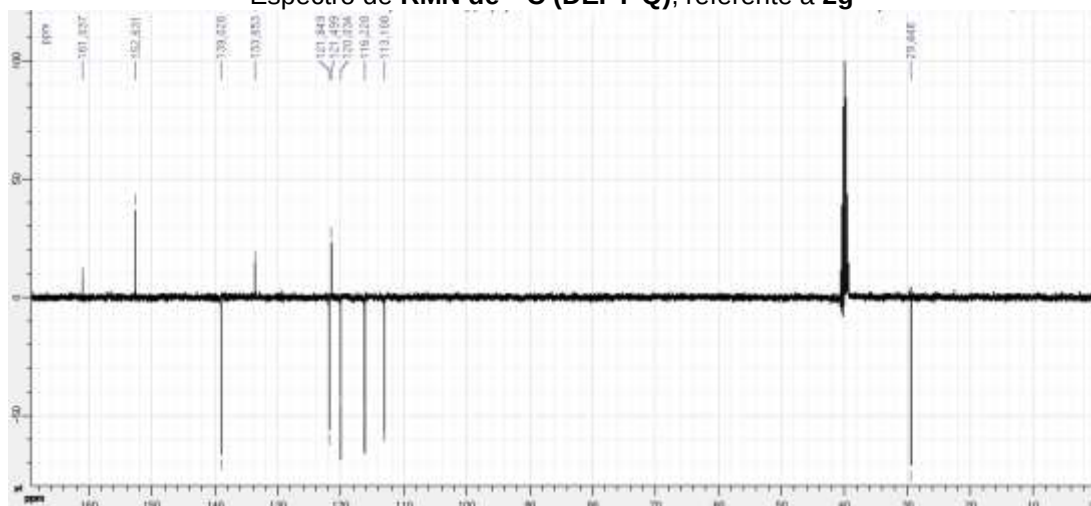
Aparência: Cristal amorfo branco. **Rendimento:** 72%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 3,59 (s, 3H, NCH_3), 6,58 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,06 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H_{Ar}), 7,12 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz, H_{Ar}), 7,39 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, H_{Ar}), 7,8 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4), 9,55 (sl, 1H, OH). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO):** δ 161,03 (C_2); 152,63 (C_6); 139,02 (C_4); 133,65 (C_{8a}); 121,84 (C_8); 121,49 (C_{4a}); 120,03 (C_3); 116,22 (C_7); 113,10 (C_5); 29,44 (C_1').

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2g



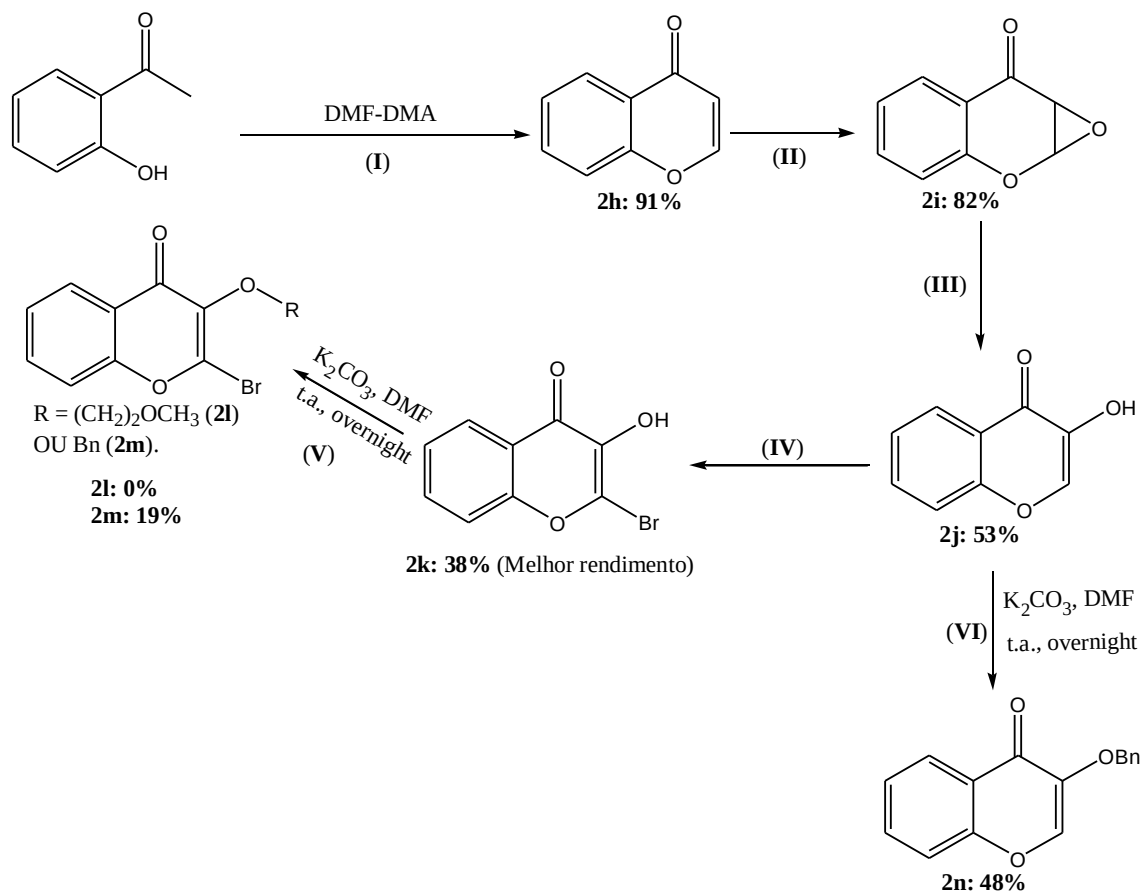
Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 2g



7.2.3. Procedimentos para formação de 2-bromo-3-hidroxi-cromona

A série de derivados flavônicos foram sintetizados a partir de um anel cromona básico, o qual foi submetido a procedimentos de hidroxilação e bromação, no anel γ -pirona, de acordo com os **Esquema 41** e metodologias a seguir:

Esquema 41. Vias sintéticas para formação de anéis cromonas.



Formação do Anel Base cromona em (I) (2h). Uma mistura de *o*-hidroxiacetofenona (1 eq., 49,84 mmol) e *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal - *N,N*-DMF-DMA (1 eq., 49,84 mmol) foi irradiada em microndas (300W, 115°C) por 15 segundos. A mistura resultante foi resfriada à t.a. e cristalizada em pentano, para fornecer uma enamina intermediária. A qual foi dissolvida em diclorometano para adição de ácido clorídrico – HCl concentrado (37%, 30 mL), sendo submetida à refluxo (50°C) durante 1 hora. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi resfriada à t.a. e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com soluções saturadas de NaHCO₃

e NaCl, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada, por evaporação do solvente, para obtenção do produto **2h** em rendimento de 91%.

Formação do 2,3-epóxido-cromona por (II) (2i).

Método A: Para uma solução de cromona (1 eq., 0,6843 mmol) em diclorometano (2 mL) foi cautelosamente adicionado peróxido de hidrogênio 30% – H₂O₂ (2 eq., 1,369 mmol) e NaOH (1,5 eq., 1,026 mmol) à 0°C, sendo, então, agitada a essa mesma temperatura durante 3 horas. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, adicionou-se H₂O e diclorometano, para extração, sendo a fase orgânica seca com Na₂SO₄ e evaporada para fornecer o produto em 82% de rendimento estimado, para ser utilizado, sem purificação adicional, na etapa seguinte.

Método B: Cromona (1 eq., 0,6843 mmol) foi dissolvido em metanol (7 mL), onde adicionou-se, gota-à-gota, uma solução de KOH (em metanol – 3 mL) (3 eq., 2,053 mmol), seguida de agitação à 5 – 10°C durante 15 minutos. Após isso, diacetato de iodobenzeno (1,3 eq., 0,7527 mmol) foi adicionado em 4-5 porções, durante 10 minutos, e a mistura foi agitado à t.a. em *overnight*. Após o final da reação, confirmada por CCD e HPLC, a mesma foi concentrada, por evaporação do solvente, e H₂O foi adicionado, para extração com dietiléter, sendo a fase orgânica seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer o produto em 50% de rendimento.

Método C: Para uma solução de cromona (1 eq., 6,843 mmol), em diclorometano (8 mL) e uma pequena quantidade de H₂O (1,5 mL), foi adicionado, vagorosamente, H₂O₂ 30% (2 eq., 13,7 mmol) à 0°C. Em um segundo balão, foi preparada uma solução de H₂O₂ 30% (2 eq., 13,7 mmol) e NaOH (2 eq., 13,69 mmol), com cautela, por se tratar de uma mistura muito exotérmica, a qual foi adicionada, gota-à-gota, no primeiro balão, à 0°C. Após essa adição, a mistura foi agitada por 3 horas à 0°C. A reação foi lavada com H₂O e extraída com diclorometano, para fornecer o produto **2i** em um rendimento de 30%.

Método D: Para uma solução de cromona (1 eq., 6,843 mmol) e H₂O₂ 30% (3,07 eq., 21 mmol) em Metanol (8 mL), foi adicionado, gota-à-gota, uma

solução de NaOH 6M (0,482 eq., 3,3 mmol) resfriada à 0°C. Durante essa adição, a temperatura foi avaliada por termômetro interno à frio entre -5°C e 5°C. Ao término dessa adição, observou-se o final do procedimento por CCD e HPLC, a partir de onde adicionou-se H₂O e AcOEt para extração, sendo a fase orgânica lavada novamente com H₂O e seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada, por evaporação do solvente, fornecendo o produto em rendimento de 62%.

Abertura do anel epóxido por (III) (2j).

Para os **Métodos A, C e D** do procedimento anterior, o intermediário (**2i**) foi submetido à refluxo de HCl concentrado (37%, 50 mL) durante 1 hora, para abertura do anel epóxido. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi extraída com diclorometano, sendo a fase orgânica lavada com uma solução saturada de NaHCO₃, seca Na₂SO₄, filtrada e concentrada, por evaporação do solvente, para fornecer a 3-hidróxi-cromona em 53% de rendimento.

Para o **Método B**, o produto **2i** foi dissolvido em acetona (1 mL) e submetido à adição de HCl concentrado (37%, 0,1 mL), para agitação à t.a. durante 4 horas. Observou-se a precipitação de cristais, que foram filtrados e lavados com acetona fria, para fornecer o produto em 48% de rendimento.

Procedimento de Bromação por (IV) (2k).

Método A: Para uma solução de 3-hidroxicromona (0,65 eq., 0,6167 mmol) em acetonitrila (3 mL) foi adicionado *N*-bromosuccinamida – NBS (1 eq., 0,9488 mmol) e 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila) (0,1 eq., 0,09488 mmol) e a mistura foi refluxada à 85°C durante 8 horas, onde, à cada 2 horas, adicionou-se mais 0,1 eq. de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila). Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi resfriada e o solvente evaporado, para fornecer o produto que seguiu para purificação em coluna cromatográfica, em 9:1 (Heptano/AcOEt), fornecendo o composto final em 38% de rendimento.

Método B: Para uma suspensão de 3-hidroxicromona (1 eq., 0,6167 mmol) em acetonitrila (5 mL), NBS (1 eq., 0,6167 mmol) e 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila) (0,305 eq., 0,1881 mmol) foram adicionados. A mistura foi

agitada e aquecida à 100°C durante 6 horas, onde, à cada duas horas, foi adicionado 0,305 eq. de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila). Após esse período, a reação foi resfriada à 0°C e foi agitada à essa temperatura durante 2 horas. Ao final da reação, monitorada por CCD e HPLC, observou-se a formação de precipitado, o qual foi filtrado e teve o solvente de filtração concentrado, com os resíduos seguindo para purificação em cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, para fornecer um sólido marrom em 23% de rendimento.

Método C: 3-hidroxicromona (1 eq., 0,6167 mmol) e NBS (1,05 eq., 0,6476 mmol) foram dissolvidos em éter anidro (2 mL), seguida da adição de acetato de amônia – NH₄OAc (0,1 eq., 0,06167 mmol) e agitação à t.a. durante 30 minutos. Após o término da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi filtrada e o solvente de filtração foi extraído por lavagem com H₂O, seco por Na₂SO₄ e evaporado, sendo o resíduo purificado por coluna cromatográfica em sistema eluente de 10:1 (Heptane/AcOEt), para fornecer o produto em 27% de rendimento.

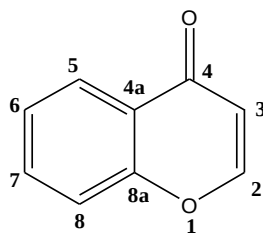
Método D: Para uma solução de 3-hidroxicromona (1 eq., 0,6167 mmol) e NH₄OAc (0,11 eq., 0,06784 mmol) em acetonitrila (6 mL), foi adicionado NBS (1,1 eq., 0,6784 mmol), para agitação em banho de gelo por 1 hora, seguido por 3 horas à t.a. Ao final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi filtrada e o solvente de filtração lavado com H₂O, seco por Na₂SO₄ e evaporado, para fornecer o produto que seguiu para purificação por coluna cromatográfica em sistema eluente 10:1 (Heptano/AcOEt), fornecendo o produto em 33% de rendimento.

Proteção do Grupo 3-hidróxi- por (V) (2l-m).

Método A: Para formação do produto protegido (2l), uma solução de 2-bromo-3-hidroxi-cromona (2k) (1 eq., 0,4605 mmol) sem purificação prévia, foi dissolvido em DMF (2 mL), seguida da adição de K₂CO₃ (2 eq., 0,921 mmol) e 2-cloro-etil-metil-éter (2 eq., 0,921 mmol), sendo agitada, sob atmosfera inerte de Ar, à t.a. em *overnight*, não houve formação do produto esperado, portanto, não se prosseguiu com a purificação.

Método B: Para a formação do produto protegido (**2m**), uma solução de 2-bromo-3-hidroxi-cromona (1 eq., 0,1713 mmol) foi dissolvida em DMF (1,3 mL), seguida da adição de K_2CO_3 (2 eq., 0,3427 mmol) e brometo de benzila – BnBr (2 eq., 0,3427 mmol). A mistura foi agitada, sob atmosfera inerte de Ar, à t.a. em *overnight*. Ao término dessa reação, monitorada por CCD e HPLC, adicionou-se H_2O e diclorometano, separando-se a fase orgânica, que foi seca por Na_2SO_4 e concentrada, seguindo de purificação do resíduo em cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, fornecendo um composto em 19% de rendimento.

Proteção do grupo 3-hidróxi- por (VI) (2n). Para uma solução de 3-hidroxi-cromona (**2j**) (1 eq., 0,3084 mmol) dissolvida em DMF (1,5 mL), foram adicionados K_2CO_3 (2 eq., 0,6167 mmol) e BnBr (2 eq., 0,6167 mmol). A mistura foi agitada, sob atmosfera inerte de Ar, à t.a. em *overnight*. Ao término da reação, monitorada por CCD e HPLC, adicionou-se H_2O e diclorometano, sendo a fase orgânica seca em Na_2SO_4 e concentrada, para purificação do resíduo por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, fornecendo o produto em 48% de rendimento.



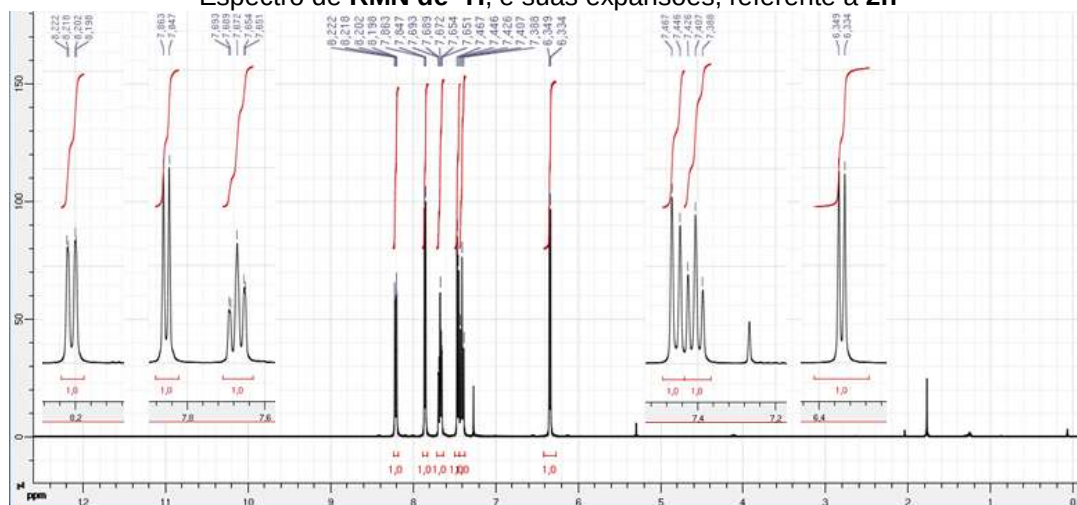
Cromen-4-ona (2h)

Fórmula Bruta: $C_9H_6O_2$. **Massa Molecular:** 146,04. **R_f:** 0,5 (1:1 – Heptano/AcOEt).

Aparência: Cristal amorfo amarelo. **Rendimento:** 91%.

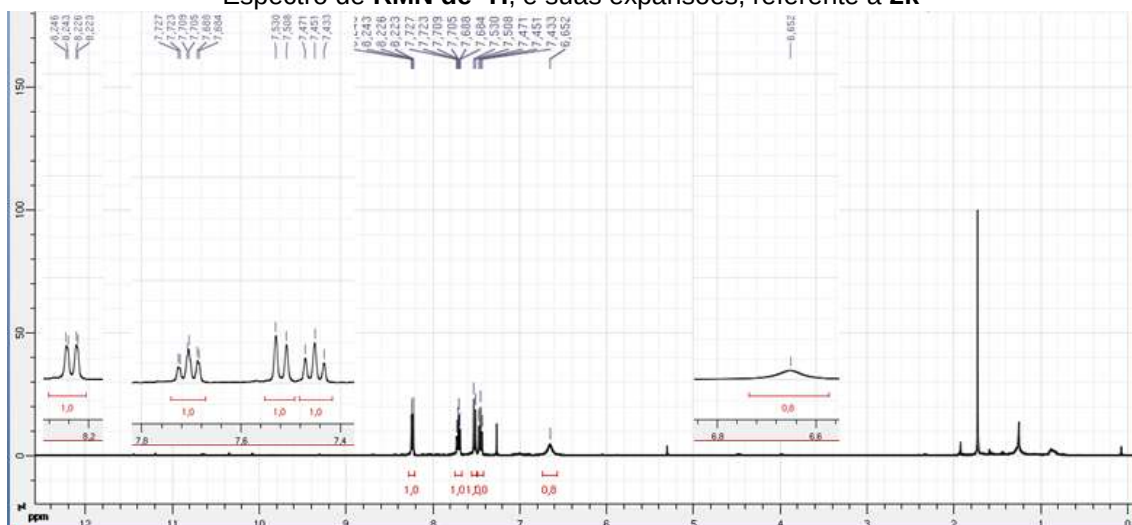
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,34 (d, 1H, $J = 6$ Hz, H_3), 7,40 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H_{Ar}), 7,45 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}), 7,69-7,65 (m, 1H, $J = 1,2$; 7,2; 6,8; 1,6 Hz; H_{Ar}), 7,85 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, H_2), 8,21 (dd, 1H, $J = 1,6$ Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 177,60 (C_4); 156,53 (C_{8a}); 155,29 (C_2); 133,77 (C_7); 125,83 (C_5); 125,26 (C_6); 124,93 (C_{4a}); 118,18 (C_8); 113,03 (C_4).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2h

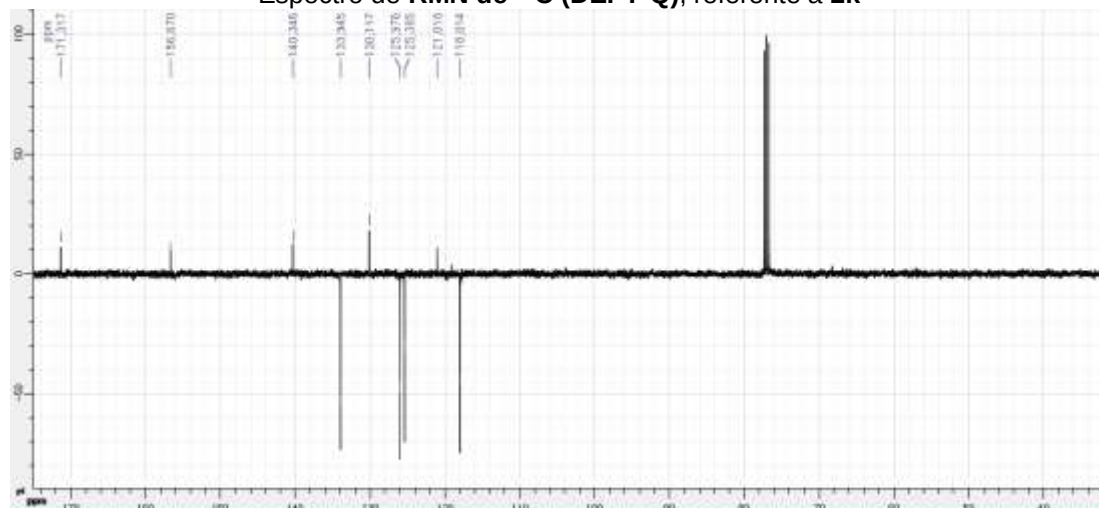


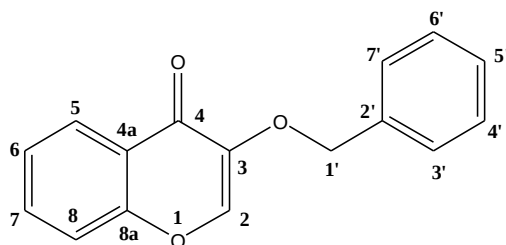
Fórmula Bruta: C₉H₅BrO₃. **Massa Molecular:** 239,94. **R_f:** 0,51 (2:1 – Heptano/AcOEt).
Aparência: Cristal amorfo amarelo. **Rendimento:** 38%.

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à **2k**



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 2k





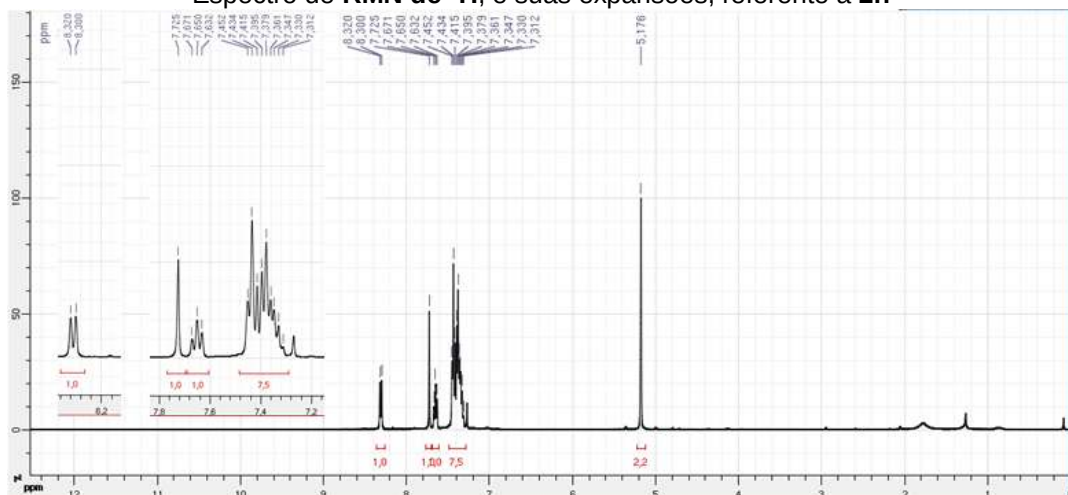
3-benziloxi-cromen-4-ona (2n)

Fórmula Bruta: $C_{16}H_{12}O_3$. **Massa Molecular:** 252,08. **R_f:** 0,5 (2:1 – Heptano/AcOEt).

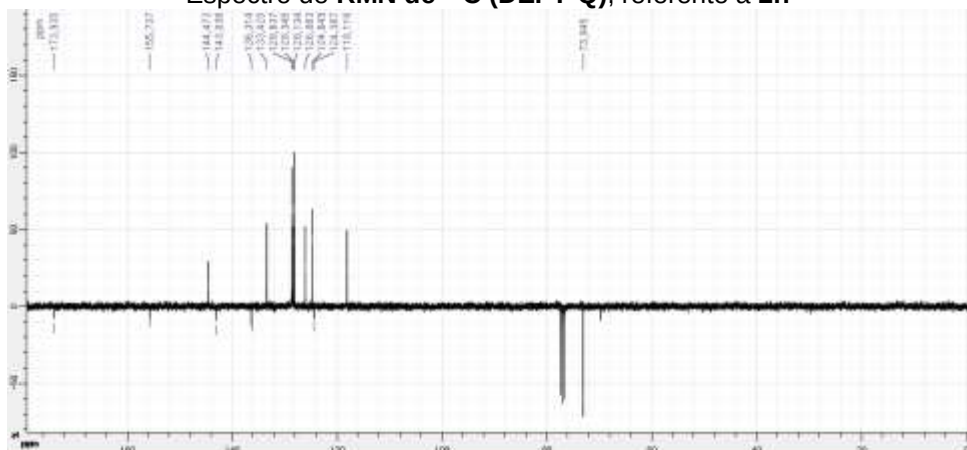
Aparência: graxa escura. **Rendimento:** 48%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,17 (s, 2H, CH_2), 7,31-7,45 (m, 7H, $J = 7,2; 6,8; 7,2; 8; 7,2$ Hz, H_{Ar}), 7,65 (t, 1H, $J = 7,2; 8,4$ Hz, H_{Ar}), 7,72 (s, 1H, H_2), 8,31 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 173,93 (C_4); 155,73 (C_{8a}); 144,47 (C_7); 143,03 (C_2'); 136,31 (C_3); 133,42 (C_5); 128,63 (C_4' e C_6'); 128,34 (C_3' e C_7'); 128,13 (C_5'); 126,06 (C_6); 124,64 (C_8); 124,38 (C_{4a}); 118,11 (C_2); 73,04 (C_1').

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2n



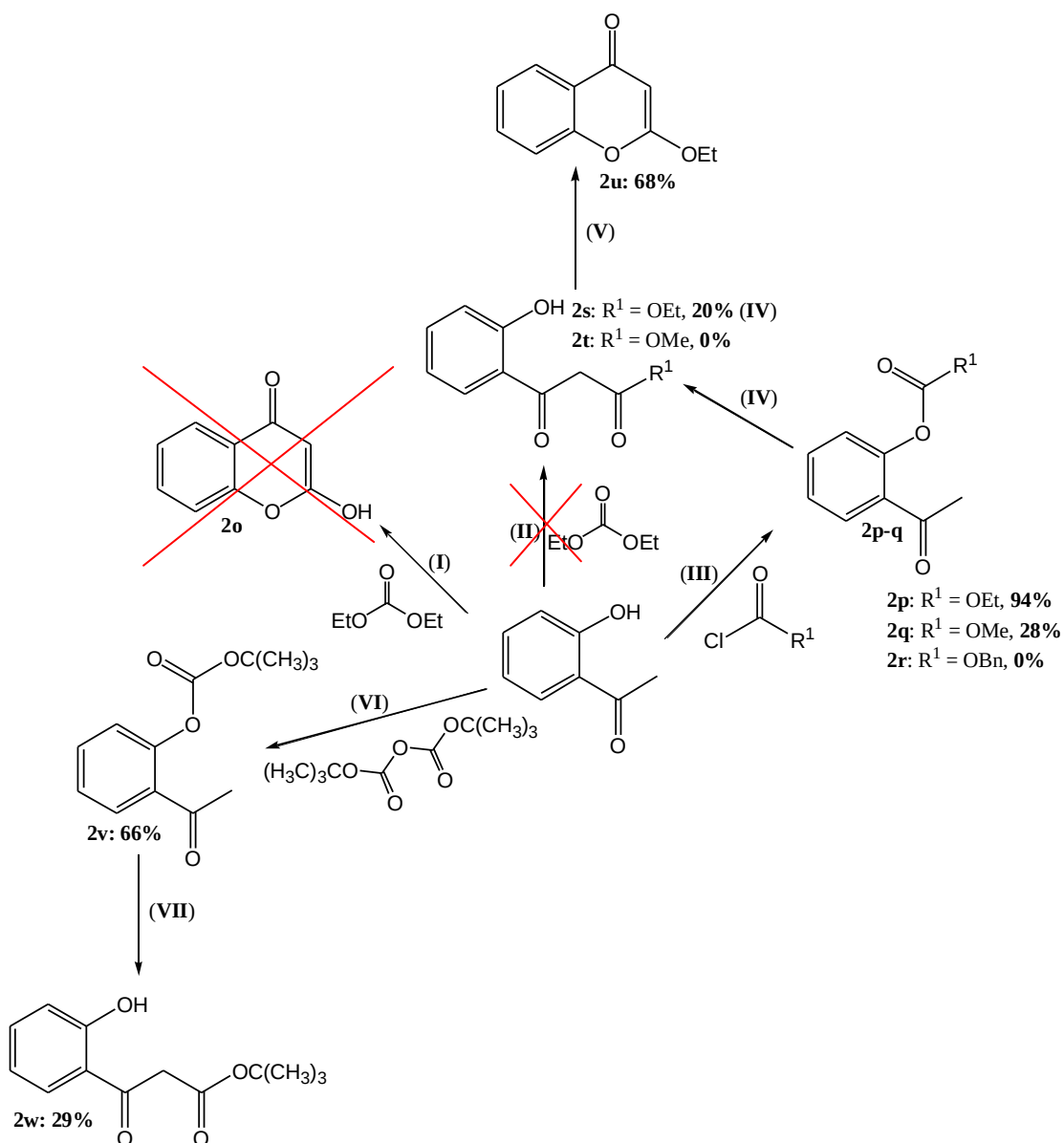
Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 2n



7.2.4. Tentativas para formação de 2-(substituído)-cromona

Uma série de protocolos foi testada para a formação de (ou de precursores de) 2-hidroxi-cromona, em resposta aos baixos rendimentos obtidos para 2-bromo-3-hidroxi-cromona, de acordo com o **Esquema 42** e metodologias a seguir:

Esquema 42. Vias ensaiadas para formação de 2-hidroxi-cromona ou seus precursores.



Protocolo para formação de 2-hidroxi-cromona por (I) (2o).

Método A: *o*-hidroxiacetofenona (1 eq., 16,61 mmol), carbonato de dietila (1 eq., 16,61 mmol) e metóxido de sódio – NaOMe (2 eq., 33,23 mmol) foram adicionados em balão previamente flambado, degaseificado e submetido à atmosfera de Ar, para reagir à 100°C em *overnight*. Não houve evolução da reação, portanto, não foi realizado protocolo de purificação.

Método B: Uma mistura de *o*-hidroxiacetofenona (1 eq., 1,469 mmol), carbonato de dietila (1 eq., 1,469 mmol), NaOMe (2 eq., 2,938 mmol), foi dissolvida em dimetilsulfóxido – DMSO (0,2 mL), para aquecimento à 130°C, durante 20 minutos em microndas. Não observou-se evolução significativa da reação, mesmo após submeter o meio reacional à 150°C, por mais 20 minutos, e 180°C por 20 minutos finais. Não foi realizado método de purificação.

Método C: A base *tert*-butoxido de Sódio - *t*-BuONa (2 eq., 2,0566 mmol) foi adicionada ao balão, que foi previamente flambado, para adição de *o*-hidroxiacetofenona (1 eq., 1,469 mmol) e carbonato de dietila (1 eq., 1,469 mmol), e aquecimento à 190°C em *overnight*. Não houve evolução da reação, portanto, não se realizou protocolo de purificação.

Protocolo de tentativa de formação de etil-3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropanoato por (II) (2s). Uma solução de *o*-hidroxidoacetofenona (1 eq., 9,548 mmol) e carbonato de dietila (2,22 eq., 21,16 mmol) foi solubilizada em tolueno (10 mL), onde adicionou-se, gota-à-gota, uma suspensão de NaH (60% dispersa em óleo mineiral) (3 eq., 28,65 mmol) em tolueno (5 mL), sob atmosfera inerte de Ar à 30°C. Após essa adição, a reação foi aquecida à 115°C durante 2 horas. **Importante:** Cautela para a formação de gases, por volta de 80-90°C. Não houve evolução da reação, portanto, o protocolo de purificação não foi realizado.

Protocolo para formação de carbonato de etil- ou metil- 2-acetilfenil por (III) (2p-r). Para *o*-hidroxiacetofenona (1 eq., 3,672 mmol), em solução de piridina (16 eq., 58,76 mmol), foi adicionado, gota-à-gota, cloroformato de etila (para **2p**) ou cloroformato de metila (para **2q**) ou cloroformato de benzila (para **2r**) (1,6 eq., 5,876 mmol) à 0°C. Ao final desta adição, a reação foi deixada em

agitação à t.a. em *overnight*. O produto foi extraído com a adição de H₂O e acetato de etila, onde a fase orgânica foi lavado com uma solução HCl 1N, seca com Na₂SO₄ e concentrada, fornecendo rendimentos de 94% (**2p**) e 28% (**2q**), que foram preparados para utilização, diretamente, na próxima etapa. No caso de **2r**, não houve evolução da reação, mesmo após adição de mais 1 eq. de seu respectivo cloroformato e aquecimento à 50°C.

Protocolo de preparação de metil- ou etil-3-(2-hidroxifenil)-3-oxopanoato por (IV) (2s-t).

Método A: Carbonato de etil- (para **2s**) ou metil- (para **2t**) 2-acetilfenona (1 eq., 0,5283 mmol) foi dissolvido em THF anidro (5,5 mL) em balão sob atmosfera inerte de Ar, para adição, gota à gota, de *tert*-butoxido de potássio - *t*-BuOK (3 eq., 1,585 mmol), observando-se mudança de coloração do meio reacional de incolor para amarelo turvo, a reação permaneceu sob agitação à t.a. em *overnight*. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, um segundo balão, em banho de gelo e sob agitação, foi preparado com uma solução de HCl 3M (5 mL), para adição, progressiva da mistura reacional, seguida de extração com acetato de etila, onde a fase orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada, para purificação em cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, fornecendo rendimentos de 20% (**2s**) e 0% (**2t**).

Método B: Carbonato de etil 2-acetilfenil (1 eq., 0,2401 mmol) foi dissolvido em THF anidro (1 mL) e, essa solução, foi transferida para um balão, em banho de areia aquecido à 35°C, previamente submetido à atmosfera de Ar, para adição, gota-à-gota, de lítio-bis(trimetilsilil)amida – LiHMDS (2 eq., 0,4803 mmol) em *overnight*. Não houve evolução significativa da reação e, portanto, o protocolo de purificação não foi realizado.

Protocolo de ciclização por (V) (2u). Etil-3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropanoato (1 eq., 0,09606 mmol) foi dissolvido em etanol (5 mL), seguida da adição de H₂SO₄ concentrado (95-98%, 0,4 eq., 0,03842 mmol) e aquecimento à 100°C em *overnight*. Ao final da reação, monitorada por CCD e HPLC, o solvente foi concentrado, por evaporação, e o produto foi extraído com

acetato de etila, o qual foi, ainda, lavado com H₂O e concentrado, para fornecer o produto em 68% de rendimento.

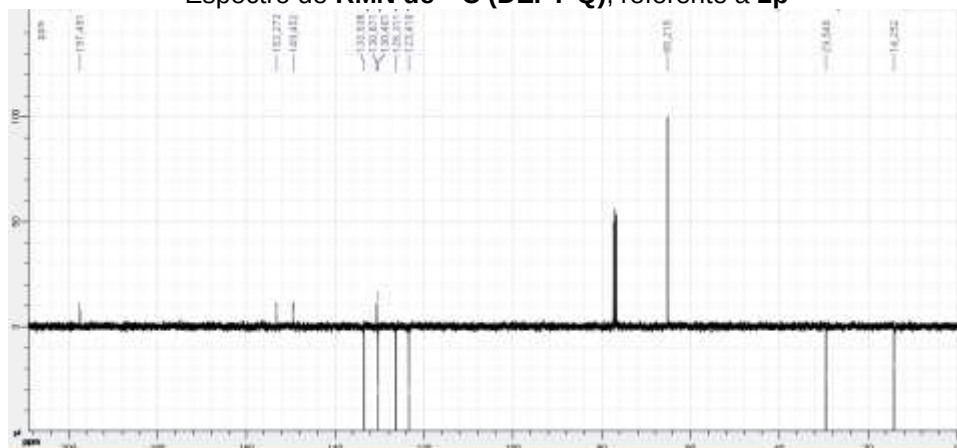
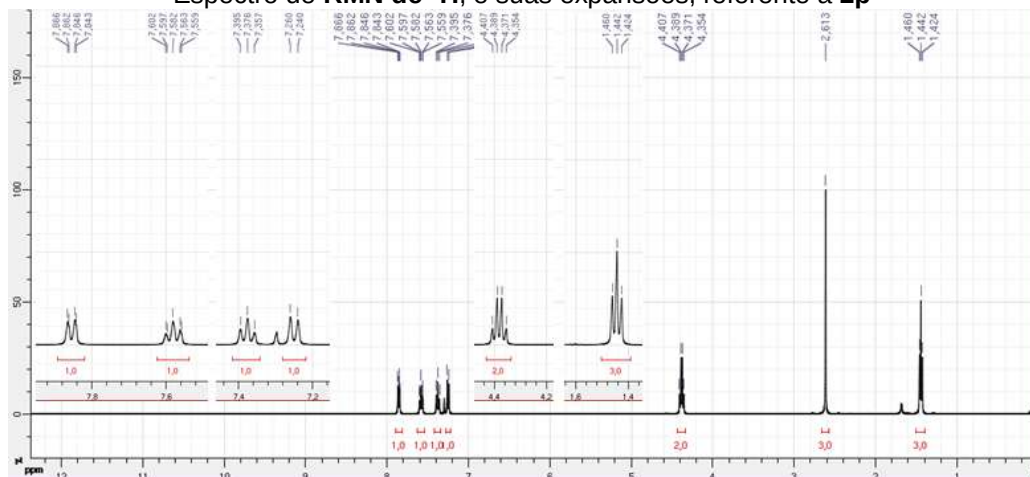
Protocolo de formação de carbonato de tert-butil-2-acetilfenil por (VI) (2v). Uma solução de *o*-hidroxiacetofenona (1 eq., 1,469 mmol) foi dissolvida em THF (5 mL), seguida da adição, gota-à-gota, de uma solução de LiHMDS 1M em THF (3 eq., 4,407 mmol) à -78°C. A mistura foi mantida sob essa temperatura por 2 horas, então dicarbonato de *tert*-butila (1,1 eq., 1,616 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado rapidamente. Então, a temperatura reacional foi direcionada para t.a., lentamente, e a reação permaneceu em agitação em *overnight*. Ao final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mistura reacional foi adicionada em uma mistura de gelo e HCl concentrado (37%), permanecendo em agitação por algum tempo. Em seguida, a solução foi extraída com diclorometano, e a fase orgânica foi separada, lavada com H₂O, seca em Na₂SO₄ e concentrada, por evaporação do solvente, para fornecer um óleo laranja, o qual foi purificado em cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, para fornecer o produto em 66% de rendimento.

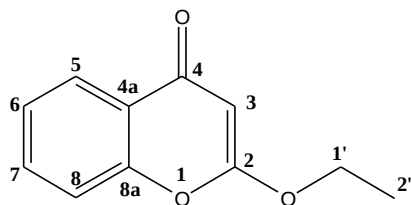
Protocolo de rearranjo por (VII) (2w):

Método A: Carbonato de etil 2-acetilfenil (1 eq., 0,2116 mmol) em THF anidro (1 mL), foi transferido para um balão, seguido de adição de *t*-BuOK (3 eq., 0,6349 mmol) e submissão à atmosfera inerte de Ar. Observou-se mudança de coloração do meio reacional do incolor ao amarelo turvo, então, a reação foi agitada à t.a. em *overnight*. Ao final da reação, monitorada por CCD e HPLC, o procedimento de purificação realizado foi o mesmo do **Método A** da etapa IV, fornecendo o produto com 29% de rendimento.

Método B: Uma solução de carbonato de etil 2-acetilfenil (1 eq., 0,2126 mmol) em THF anidro (1 mL) foi transferida para um balão, sob atmosfera inerte de Ar, aquecido à 35°C em banho de areia, seguida da adição, gota-à-gota, de LiHMDS (2 eq., 0,4233 mmol), e mantida nessa temperatura em *overnight*. Não houve evolução da reação e, portanto, o protocolo de purificação não foi realizado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (t, 3H, J= 7,2 Hz, CH₃ (H₅')), 2,61 (s, 3H, CH₃ (H₂')), 4,34 (q, 2H, J= 6,8; 7,2; 7,2 Hz, CH₂), 7,21 (d, 1H, J= 8 Hz, H_{Ar}), 7,34 (t, 1H, J= 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,55-7,60 (m, 1H, J= 1,6; 7,6; 6; 2 Hz, H_{Ar}), 7,82 (dd, 1H, J= 1,2; 1,6 Hz, H_{Ar}). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 197,49 (C₁'); 153,27 (C₂); 149,45 (C₃'); 133,53 (C₄); 130,67 (C₁); 130,40 (C₆); 126,31 (C₅); 123,41 (C₃); 65,21 (C₄'); 29,54 (C₂'); 14,25 (C₅').





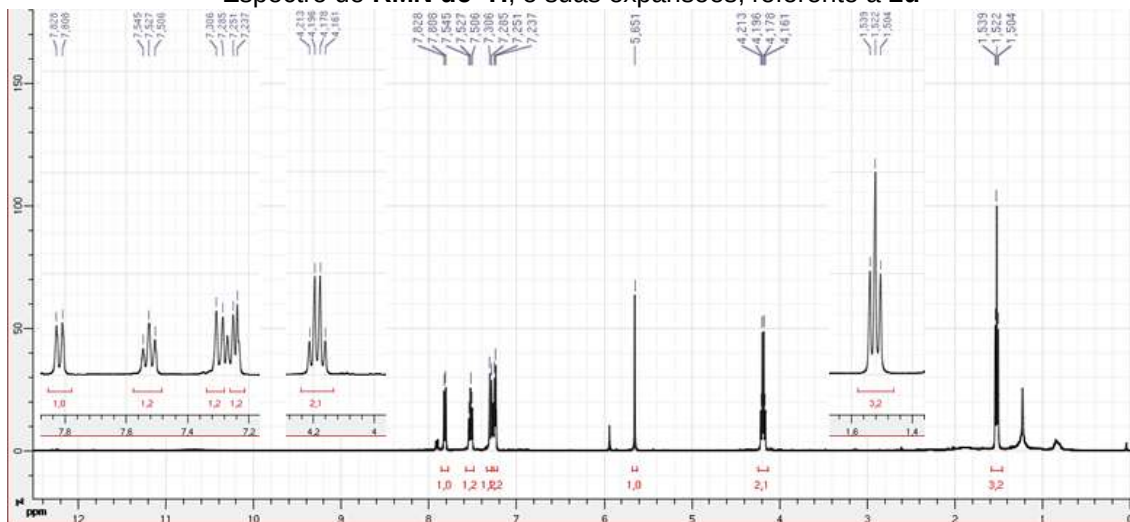
2-etoxi-cromen-4-ona (2u)

Fórmula Bruta: $C_{11}H_{10}O_3$. **Massa Molecular:** 190,06. **R_f:** 0,58 (1:1 – Heptano/AcOEt).

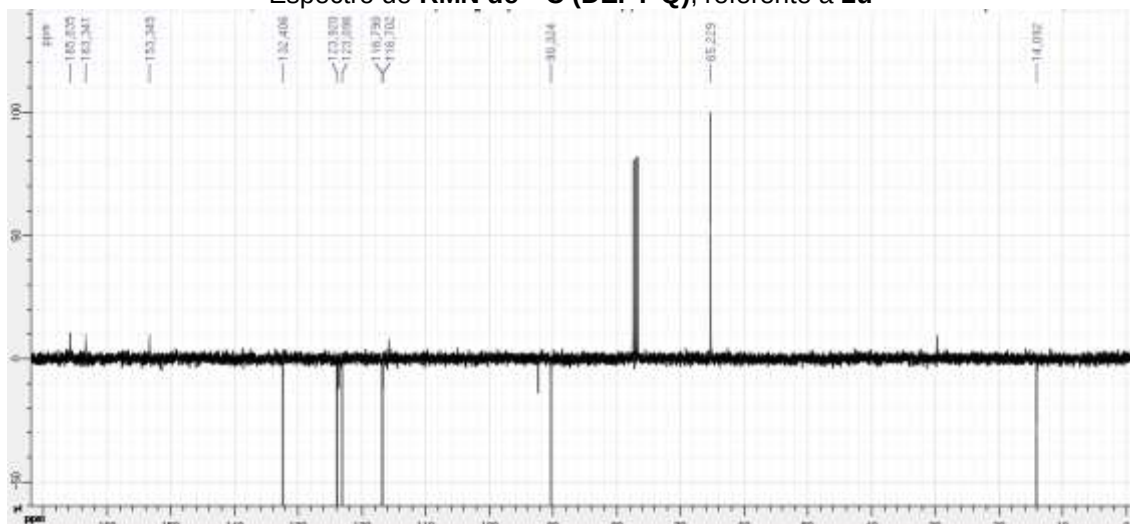
Aparência: Cristal amorfo bege. **Rendimento:** 68%.

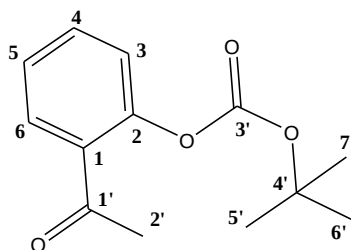
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,52 (t, 3H, $J = 7,2$; 6,8 Hz, CH_3), 4,18 (q, 2H, $J = 6,8$; 7,2; 6,8 Hz, CH_2), 5,65 (s, 1H, H_3), 7,24 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, H_{Ar}), 7,29 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}), 7,52 (t, 1H, $J = 8,4$; 7,2 Hz, H_{Ar}), 7,81 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 165,83 (C_4); 163,34 (C_2); 153,34 (C_{8a}); 132,40 (C_7); 123,92 (C_5); 123,09 (C_6); 116,79 (C_8); 116,70 (C_{4a}); 90,32 (C_3); 65,22 ($C_{1'}$); 14,09 ($C_{2'}$).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2u



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 2u





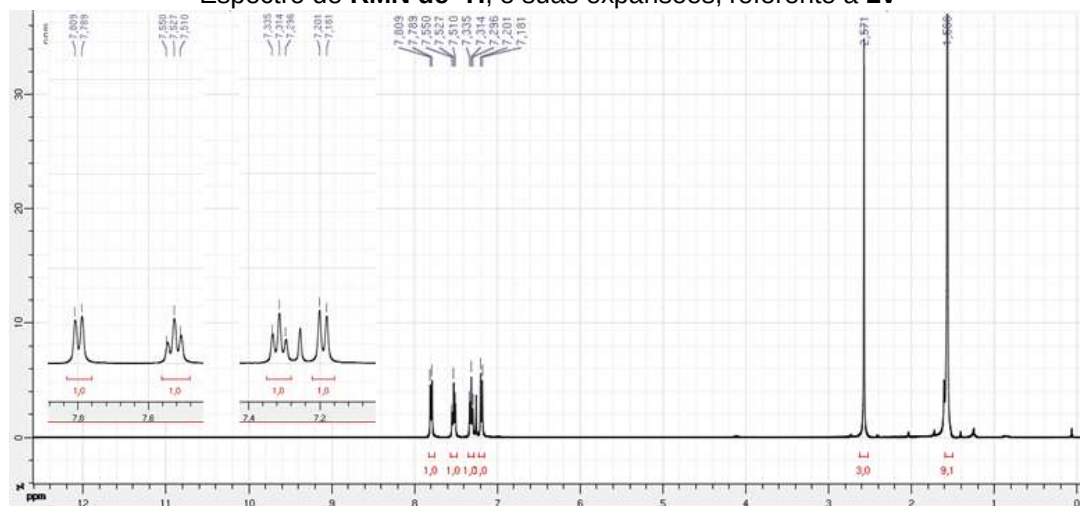
***tert*-butil-3-(2-acetil)-3-oxo-propanoato (2v)**

Fórmula Bruta: $C_{13}H_{16}O_4$. **Massa Molecular:** 236,10. **R_f:** 0,56 (2:1 – Heptano/AcOEt).

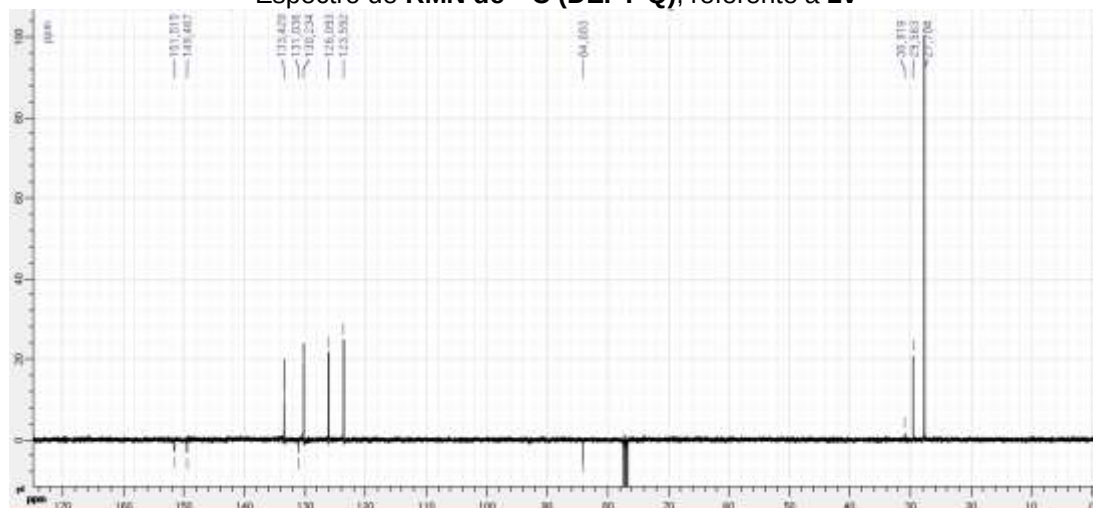
Aparência: Óleo laranja. **Rendimento:** 66%.

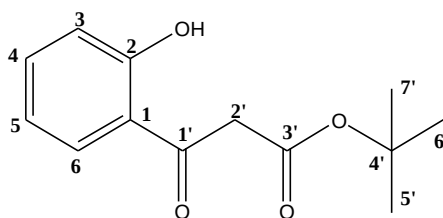
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,56 (s, 9H, CH_3), 2,57 (s, 3H, CH_3), 7,19 (d, 1H, $J=8$ Hz, H_{Ar}), 7,31 (t, 1H, $J=7,2; 8,4$ Hz, H_{Ar}), 7,52 (t, 1H, $J=6,8; 9,2$ Hz, H_{Ar}), 7,79 (d, 1H, $J=8$ Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 151,51 ($C_{1'}$); 149,46 ($C_{3'}$); 133,42 (C_4); 131,03 (C_2); 130,23 (C_6); 126,09 (C_5); 123,59 (C_3); 84,08 (C_1); 30,91 ($C_{4'}$); 29,56 ($C_{2'}$); 27,70 ($C_5', C_6', C_{7'}$).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2v



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 2v





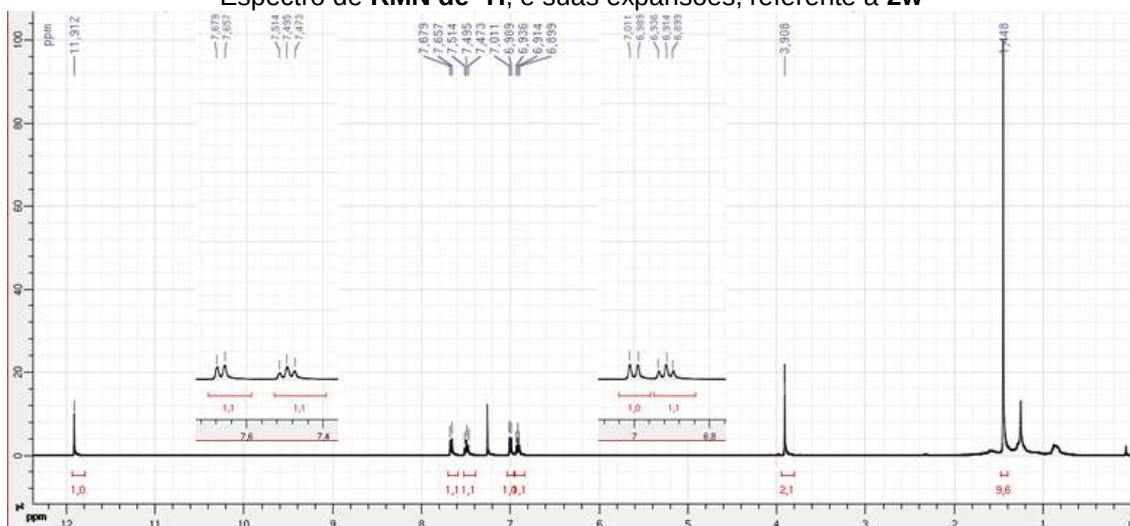
***tert*-butil-3-(2-hidroxifenil)-3-oxo-propanoato (2w)**

Fórmula Bruta: $C_{13}H_{16}O$. **Massa Molecular:** 236,10. **R_f:** 0,6 (2:1 – Heptano/AcOEt).

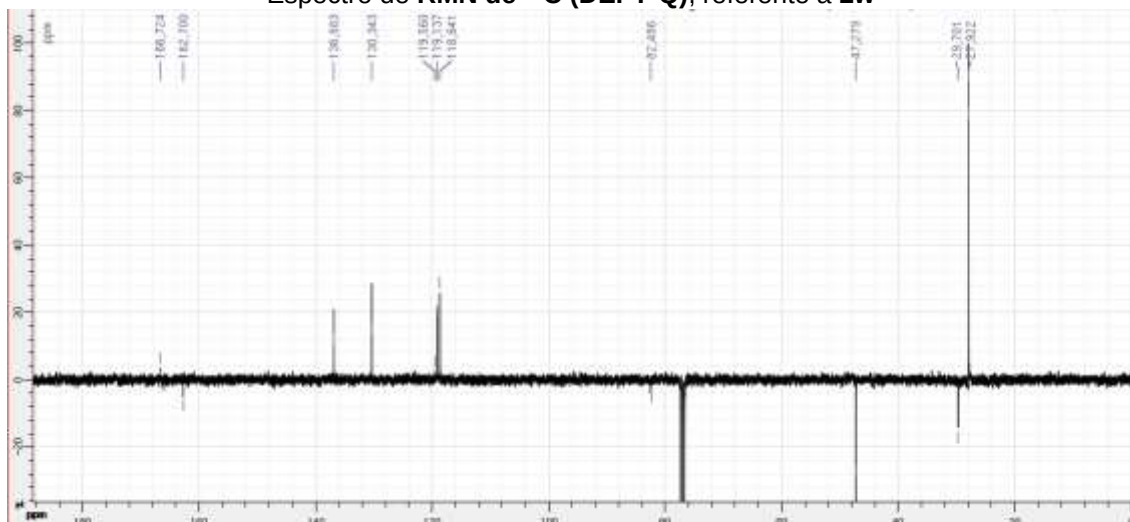
Aparência: Óleo laranja. **Rendimento:** 29%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,44 (s, 9H, CH_3), 3,90 (s, 2H, CH_2), 6,91 (t, 1H, $J = 6; 8,8$ Hz, H_{Ar}), 6,99 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}), 7,48 (t, 1H, $J = 8,8; 7,6$ Hz, H_{Ar}), 7,66 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}), 11,9 (s, 1H, OH). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 166,72 ($C_{1'}$); 162,70 ($C_{3'}$); 136,88 (C_2); 130,34 (C_4); 119,56 (C_6); 119,13 (C_1); 118,64 (C_5); 82, 48 (C_3); 47,27 ($C_{4'}$); 29,70 ($C_{2'}$); 27,92 ($C_{5'}$, $C_{6'}$, $C_{7'}$).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 2w



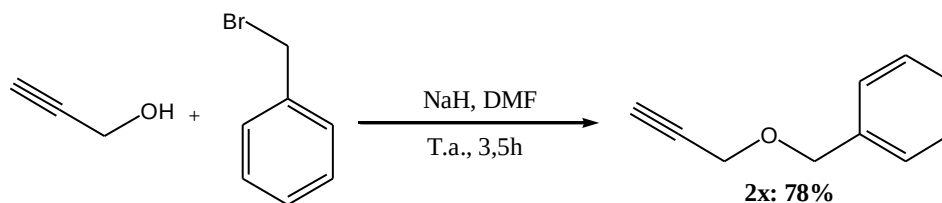
Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 2w



7.2.4. Procedimento de Proteção de 2-propinol para 1-benziloxi-2-propino (**2x**).

Para utilização em procedimento reacional de Sonogashira, 2-propinol (1 eq., 16,93 mmol) foi protegido através da sua adição, gota-à-gota, em uma suspensão de NaH 60% (1,1 eq., 18,62 mmol) em DMF (15 mL), sob atmosfera inerte de Ar, para formação, lentamente, de uma solução marrom. Essa mistura foi agitada por 30 minutos à t.a., seguida da adição de brometo de benzila (1 eq., 16,93 mmol), permanecendo em reação à t.a. por 3 horas. Ao final do procedimento, monitorado por CCD e HPLC, realizou-se extração pela adição de H₂O e éter, onde a fase etérea foi lavada, ainda, por uma solução 1N de NaOH, H₂O e uma solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi, então, seca por Na₂SO₄, filtrada e concentrada, para fornecer o produto em 78% de rendimento (**Esquema 43**).

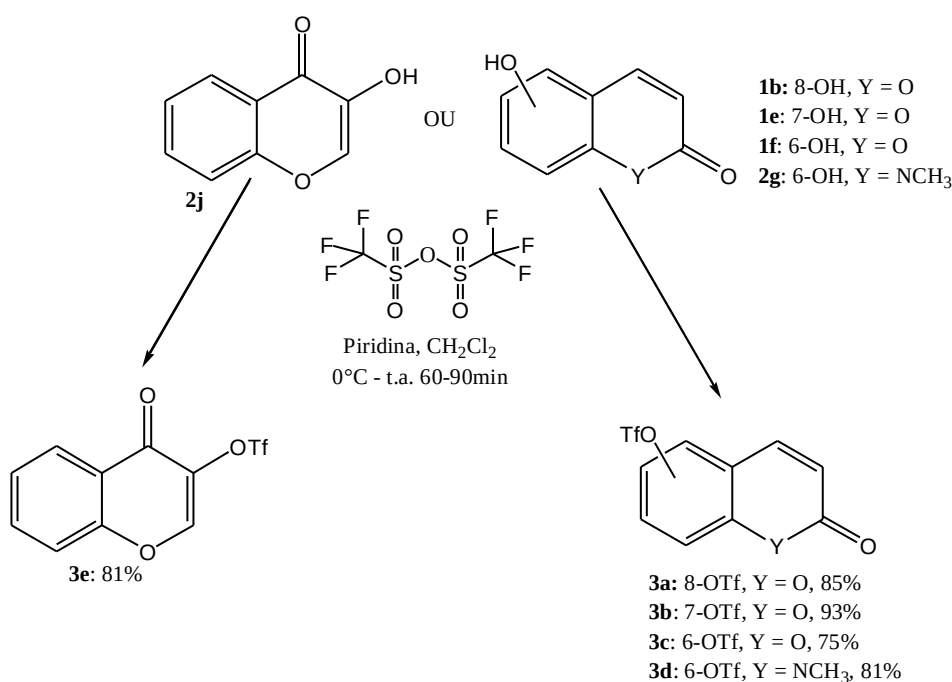
Esquema 43. Inserção de grupo benzil ao álcool propargílico, para proteção.



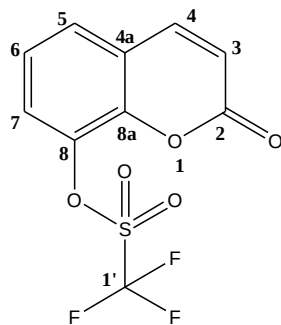
7.2.5. Procedimento Geral para Síntese de Triflatos

Os reagentes comerciais 6- e 7-hidroxicumarina e 6-hidroxiquinolona, e os sintetizados 8-hidroxicumarina e 3-hidroxicromona em 1 equivalente (6,167 mmol) foram colocados em uma suspensão de piridina (2 eq., 12,33 mmol) e diclorometano (13 mL) à 0°C, seguido de adição, gota-à-gota, de uma solução de anidrido trifílico (1,47 eq., 9,066 mmol) em diclorometano (2 mL). A mistura foi reagida à temperatura ambiente (t.a.) durante 60 minutos (exceção para 7-hidroxicumarina, em que a reação ocorreu em 90 minutos) (**Esquema 44**).

Esquema 44. Formação dos triflatos utilizados pelas reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.



Ao fim da reação, monitorada por cromatografia de camada delgada (CCD), o solvente foi evaporado, e o produtos foram extraídos pela adição de acetato de etila (AcOEt) e lavagem com HCl 1N, solução de NaCl saturada e água (H₂O), onde a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio (Na₂SO₄) e concentrada por evaporação. O produto foi purificado em coluna cromatográfica pré-tratada com 5% de uma solução de trietilamina (Et₃N) em éter dietílico (Et₂O), com sistema eluente de Heptano/AcOEt em proporção 1:1, para obtenção dos produtos puros em rendimentos de 75 – 93%.



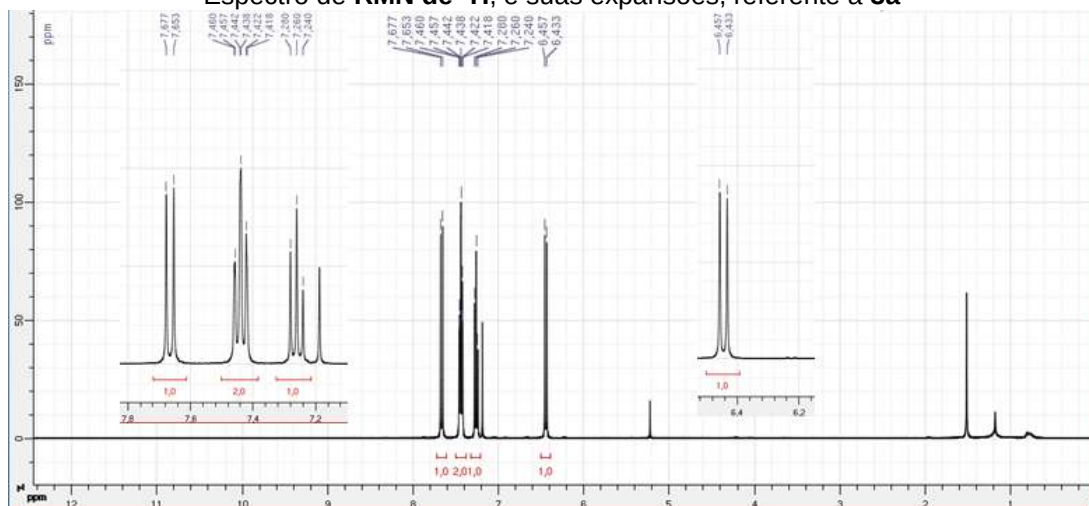
8-(trifluorometanosulfonato)-cromen-2-ona (3a)

Fórmula Bruta: $C_{10}H_5F_3O_5S$. **Massa Molecular:** 293,98. **R_f:** 0,54 (1:1 – Heptano/AcOEt).

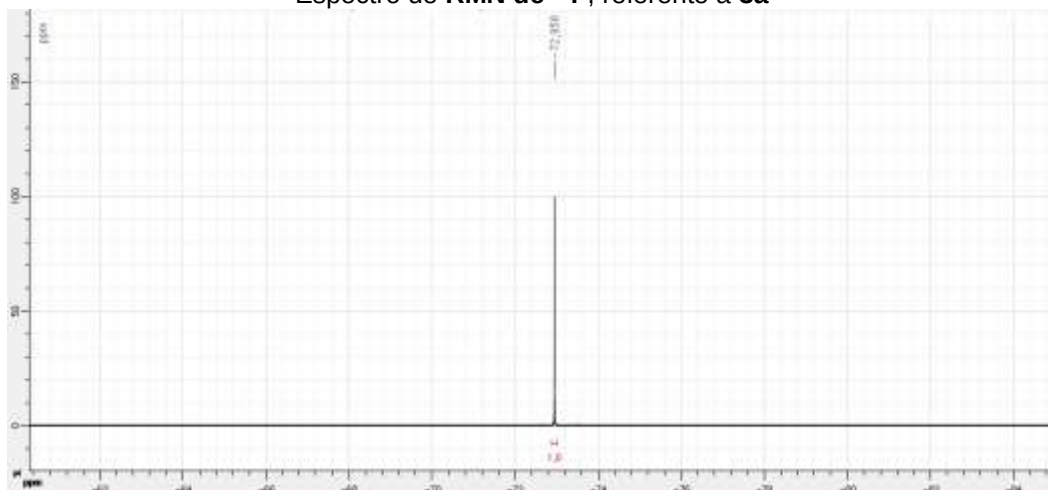
Aparência: Cristal amorfo branco. **Rendimento:** 85%.

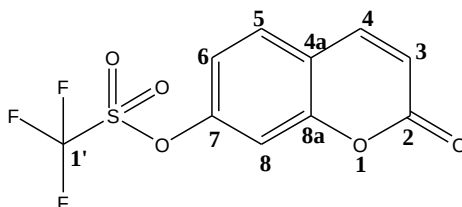
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,52 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,34 (t, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,52 (dt, 2H, $J = 8; 8; 7,6; 7,2$ Hz, H_{Ar}), 7,74 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$):** δ -72,95 (CF_3).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 3a



Espectro de RMN de ^{19}F , referente à 3a





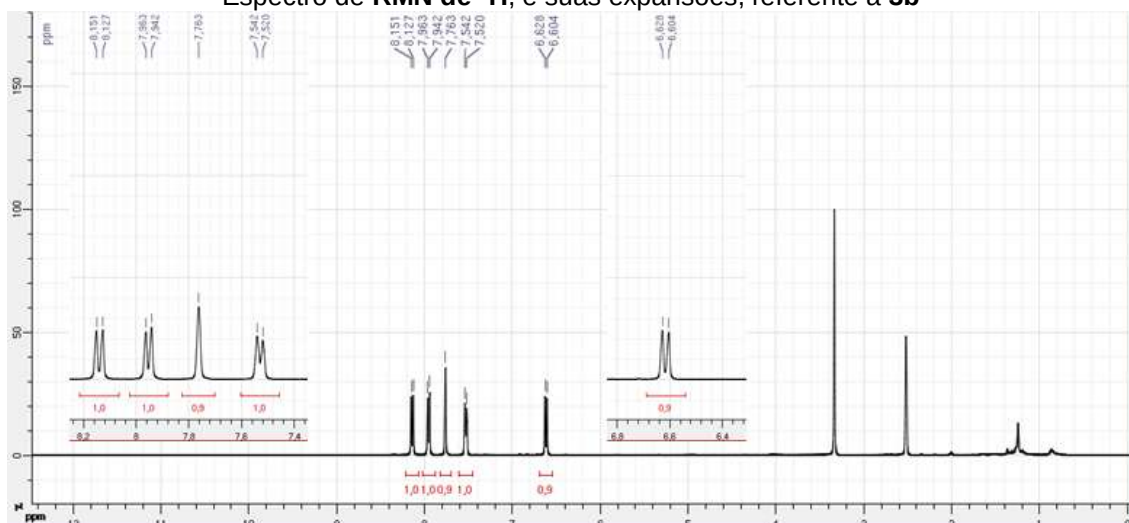
7-(trifluorometanosulfonato)-cromen-2-ona (3b)

Fórmula Bruta: $C_{10}H_5F_3O_5S$. **Massa Molecular:** 293,98. **R_f:** 0,62 (1:1 – Heptano/AcOEt).

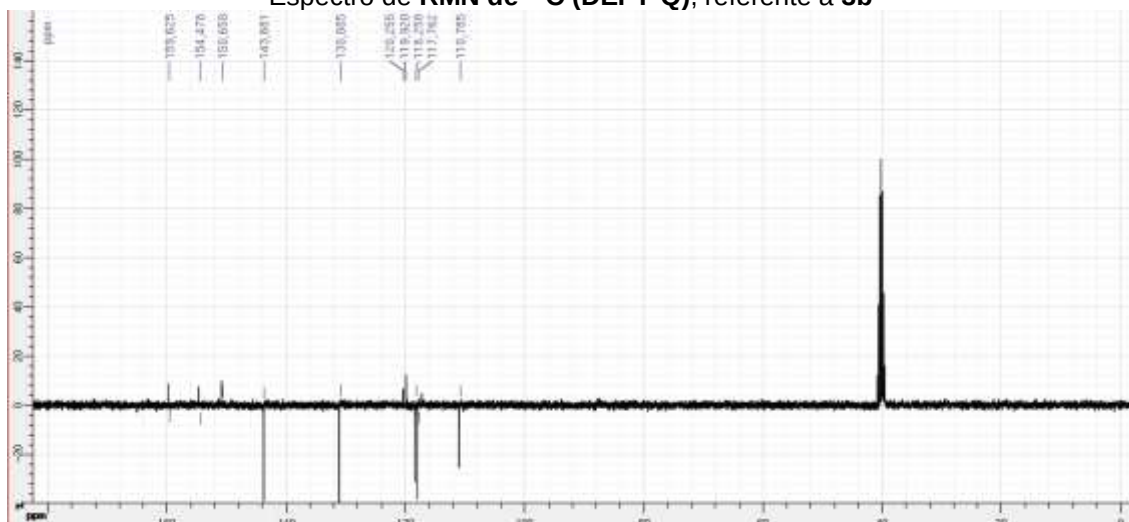
Aparência: Cristal amorfo branco. **Rendimento:** 93%.

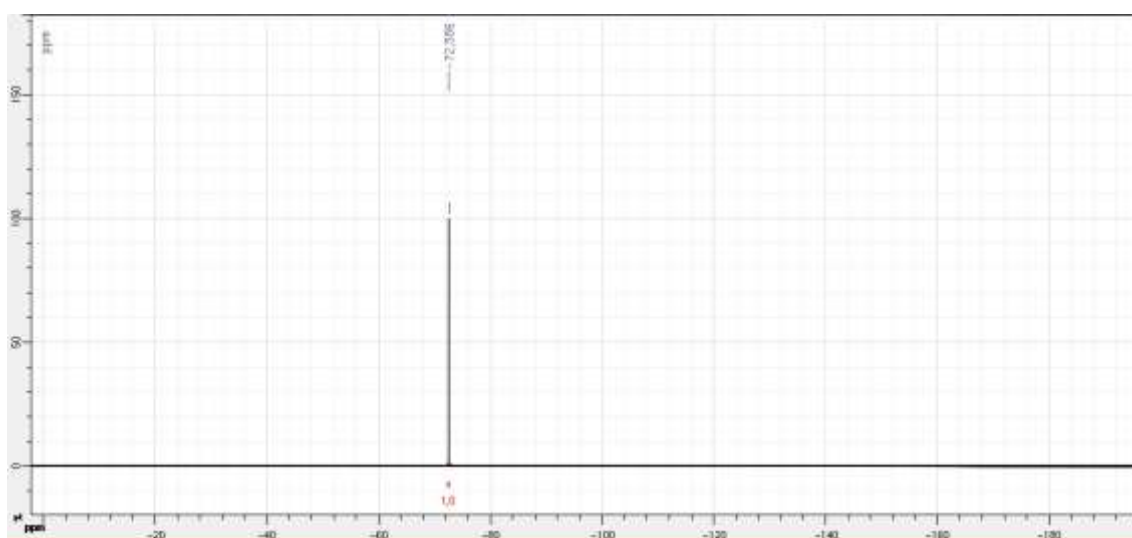
RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 6,61 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H_3), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz, H_{Ar}), 7,76 (s, 1H, H_{Ar}), 7,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H_{Ar}), 8,13 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO):** δ 159,62 (C_2); 154,47 (C_7); 150,65 (C_{8a}); 143,68 (C_4); 130,88 (C_5); 120,25 ($C_{1'}$); 119,92 (C_{4a}); 118,25 (C_3); 117,76 (C_6); 110,78 (C_8). **RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO):** δ -72,58 (CF_3).

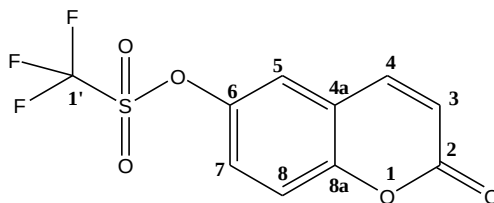
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 3b



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 3b



Espectro de RMN de ^{19}F , referente à **3b**



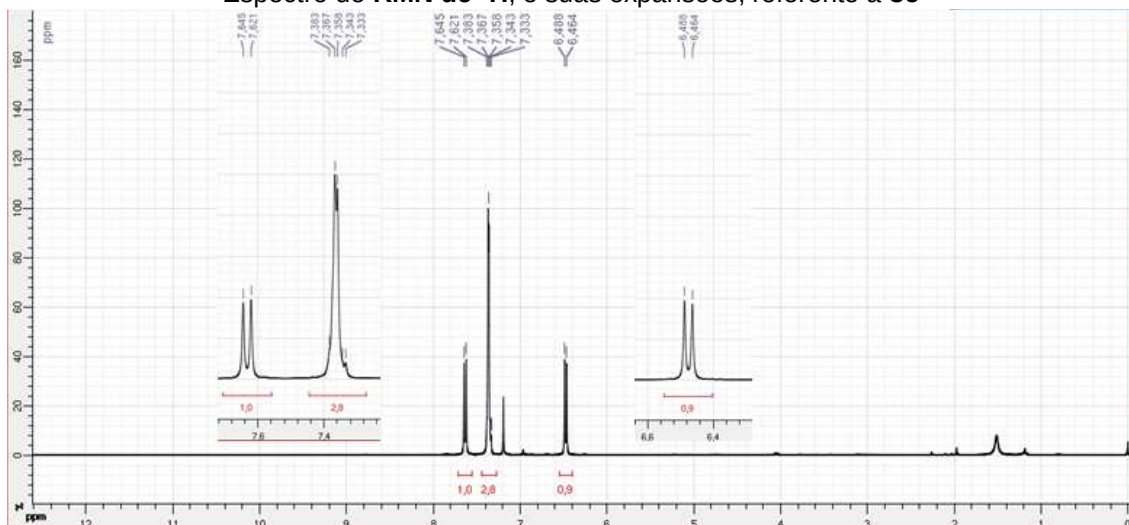
6-(trifluorometanosulfonato)-cromen-2-ona (3c)

Fórmula Bruta: $C_{10}H_5F_3O_5S$. **Massa Molecular:** 293,98. **R_f:** 0,6 (1:1 – Heptano/AcOEt).

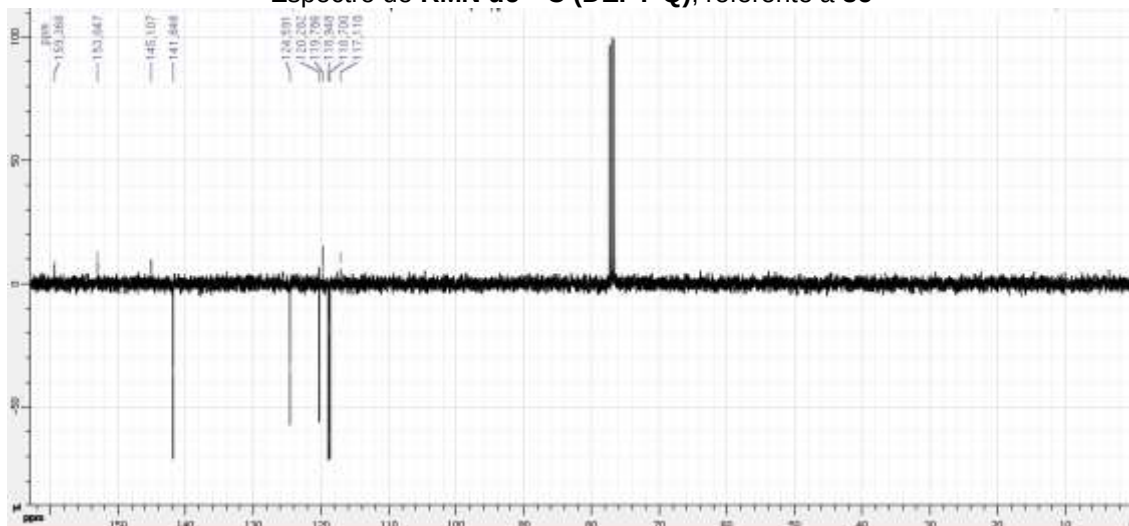
Aparência: Cristal amorfo branco. **Rendimento:** 75%.

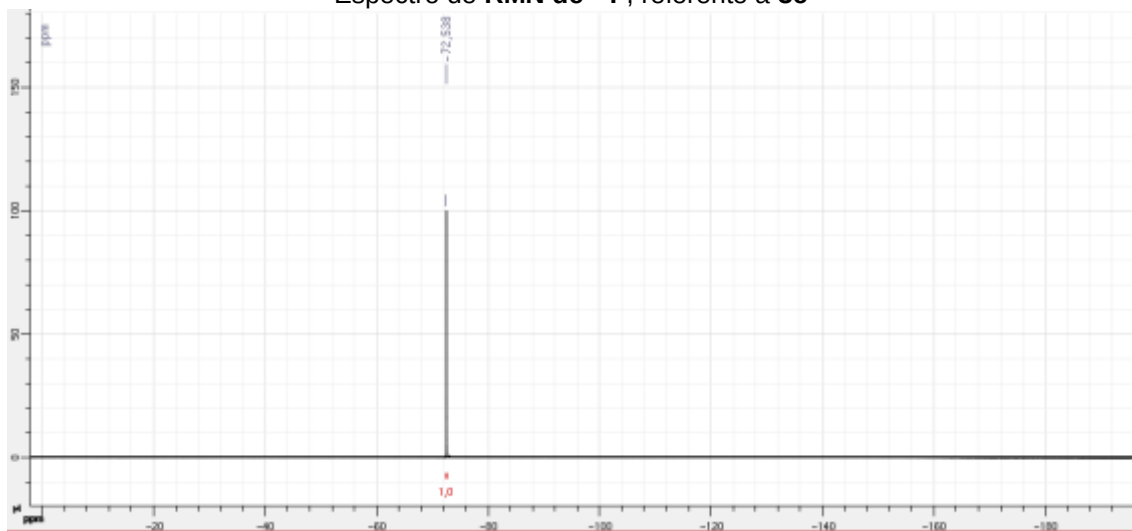
RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$): δ 6,54 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,333-7,383 (m, 3H, $J = 4; 6; 3,6; 6,4$ Hz, H_{Ar}), 7,70 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 159,36 (C_2); 153,04 (C_6); 145,10 ($C_{1'}$); 141,84 (C_4); 124,59 (C_8); 120,28 (C_3); 119,76 (C_{8a}); 118,94 (C_7); 118,70 (C_5); 117,11 (C_{4a}). **RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$):** δ -72,53 (CF_3).

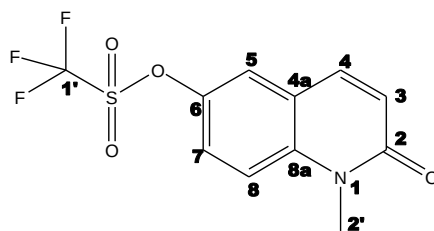
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 3c



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 3c



Espectro de RMN de ^{19}F , referente à **3c**



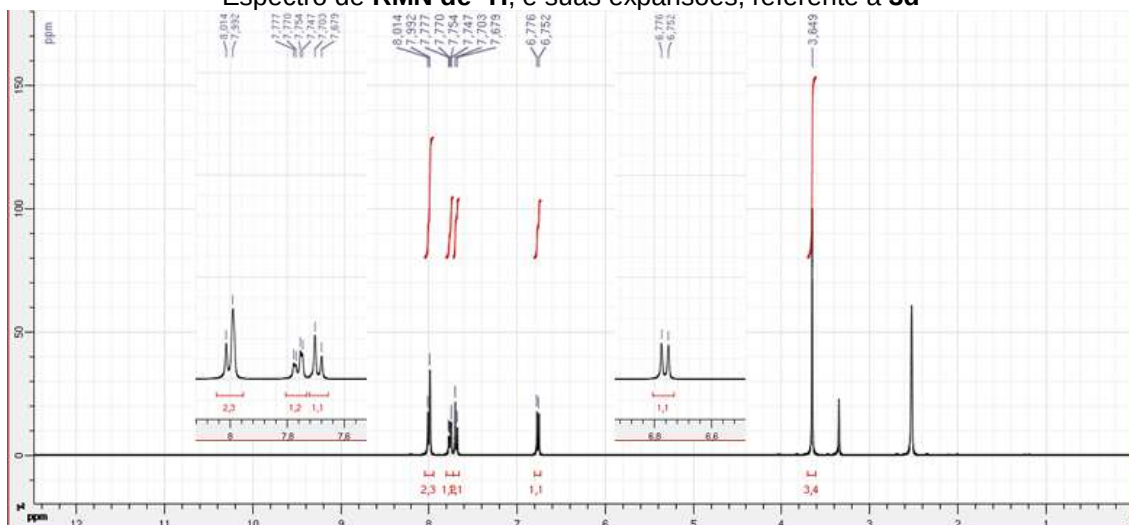
1-metil-6-(trifluorometilsulfonato)-quinolin-2-ona (3d)

Fórmula Bruta: $C_{11}H_8F_3NO_4S$. **Massa Molecular:** 307,01. **R_f:** 0,48 (1:1 – Heptano/AcOEt).

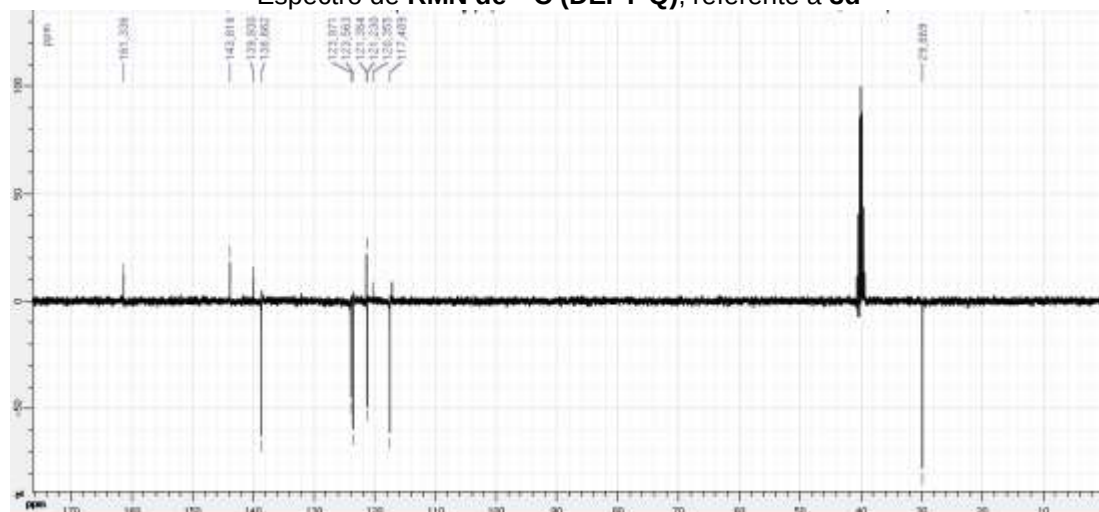
Aparência: Cristal amorfo branco. **Rendimento:** 81%.

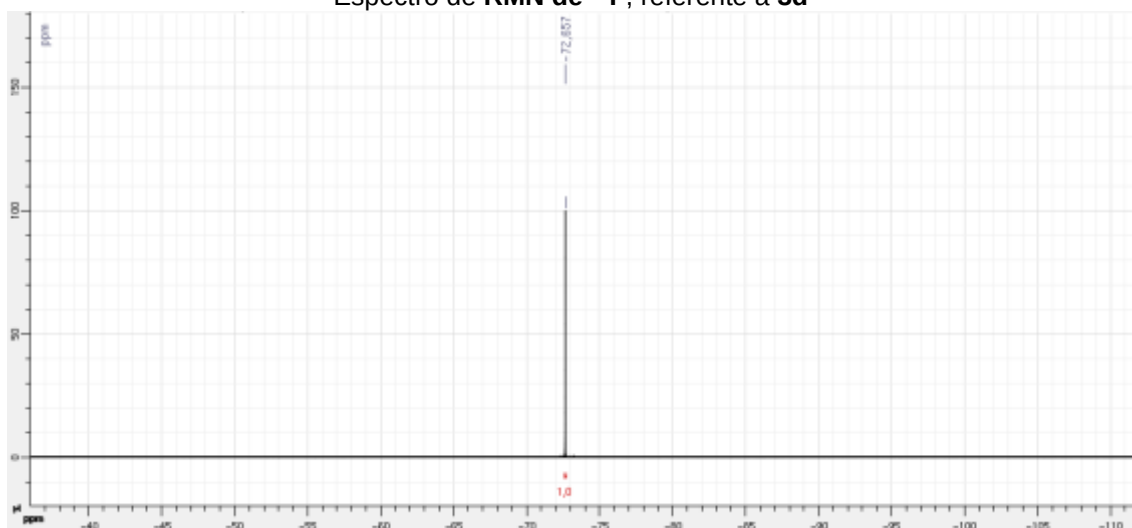
RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 3,64 (s, 3H, NCH_3), 6,76 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,69 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4), 7,76 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz, H_{Ar}), 8,00 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO):** δ 161,33 (C_2); 143,81 (C_6); 139,93 ($C_{1'}$); 138,66 (C_4); 123,97 (C_8); 123,56 (C_3); 121,35 (C_{8a}); 121,23 (C_7); 120,35 (C_{4a}); 117,48 (C_5); 29,86 ($C_{2'}$). **RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO):** δ -72,65.

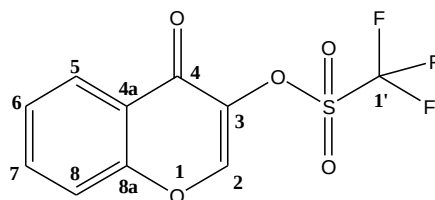
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 3d



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 3d



Espectro de RMN de ^{19}F , referente à **3d**



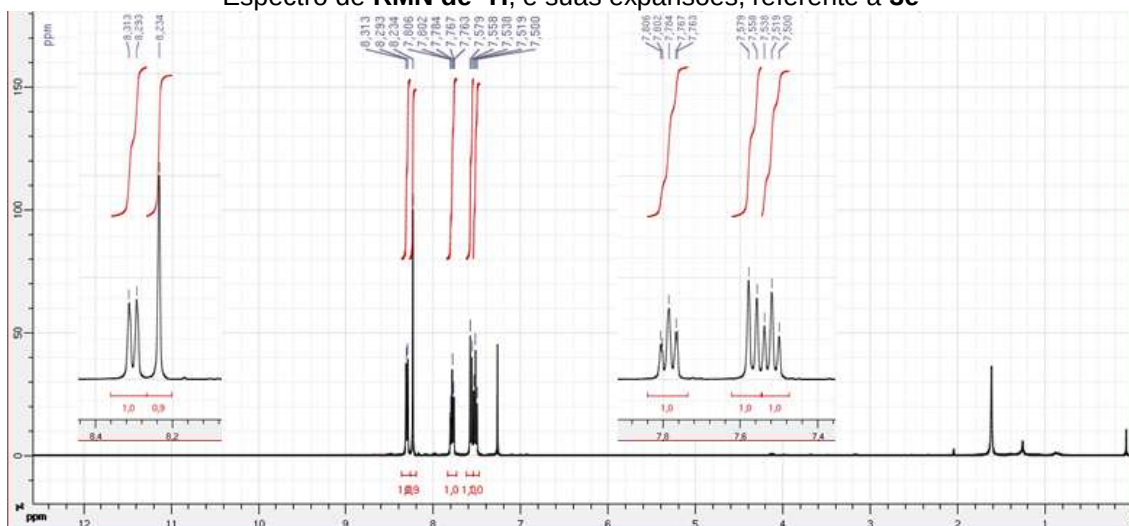
3-(trifluorometanosulfonato)-cromen-4-ona (3e)

Fórmula Bruta: $C_{10}H_5F_3O_5S$. **Massa Molecular:** 293,98. **R_f:** 0,65 (1:1 – Heptano/AcOEt).

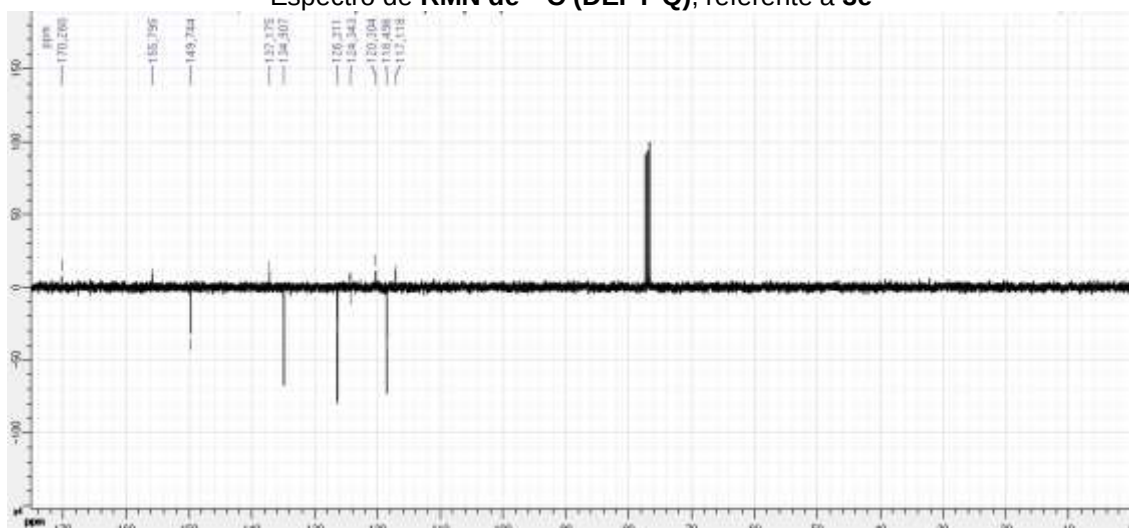
Aparência: Cristal amorfo bege. **Rendimento:** 81%.

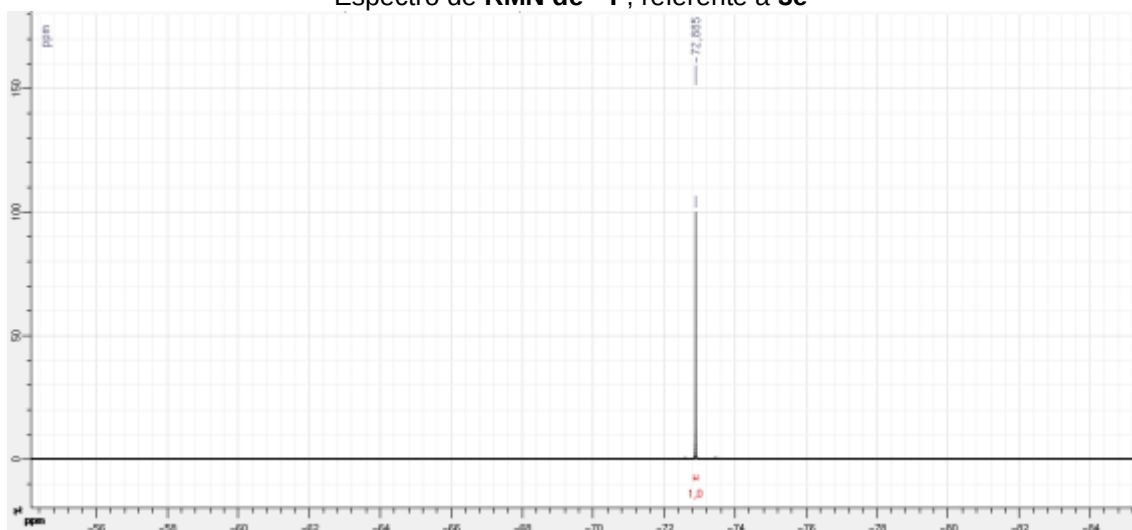
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H_{Ar}), 7,56 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}), 7,763-7,806 (m, 1H, $J = 1,6; 6,8; 7,2; 1,6$ Hz, H_{Ar}), 8,23 (s, 1H, H_2), 8,30 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 170,26 (C_4); 155,79 (C_{8a}); 149,74 ($C_{1'}$); 137,17 (C_3); 134,90 (C_7); 126,31 (C_5); 124,34 (C_6); 120,30 (C_{4a}); 118,49 (C_2); 117,11 (C_8). **RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$):** δ -72,88 (CF_3).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 3e



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 3e

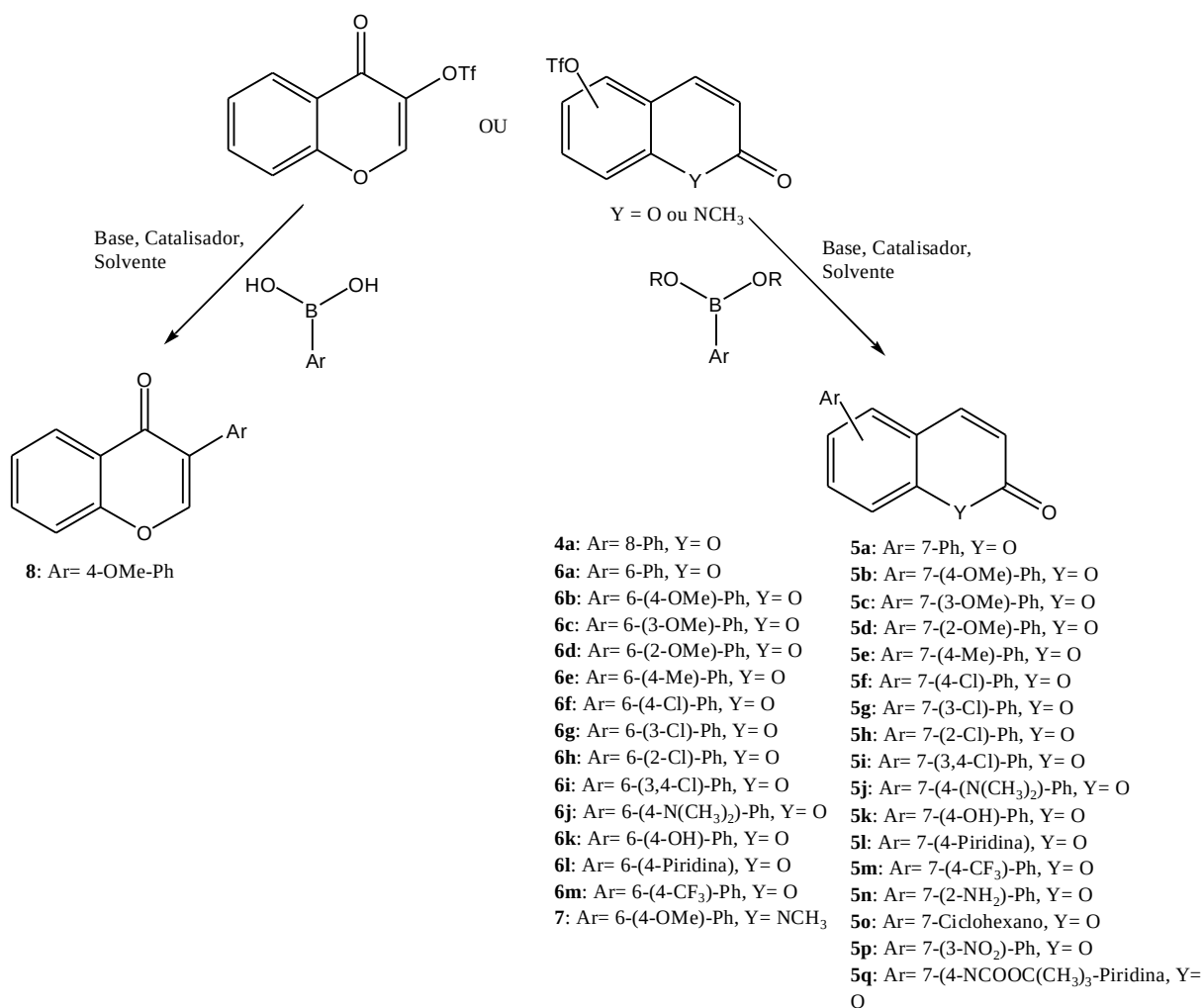


Espectro de RMN de ^{19}F , referente à **3e**

7.3. Procedimento de Síntese via Reação de Suzuki-Miyaura

Os produtos obtidos por reação de acoplamento cruzado catalisada por Paládio do tipo Suzuki-Miyaura foi avaliada de acordo com várias metodologias a partir da utilização dos substratos trifílicos e ácidos borônicos em condições que variaram em tipo e/ou quantidades de base, catalisador, solventes e temperaturas, seguindo o esquema reacional presente no **Esquema 45** e as metodologias que se seguem, onde todos os produtos finais tiveram seus graus de pureza observados via HPLC e caracterizados por espectroscopia de RMN, espectrometria de massas e infravermelho:

Esquema 45. Via de obtenção dos produtos sintetizados por reação de Suzuki-Miyaura.



Método A: Uma mistura dos substratos triflicos (1 eq., 0,3399 mmol), dos ácidos borônicos (1,2 eq., 0,4079 mmol), da base carbonato de potássio – K_2CO_3 (1,5 eq., 0,5099 mmol), do catalisador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5% mol, 0,017 mmol) foram dissolvidos em uma combinação dos solventes tolueno/etanol/ H_2O (2 mL/0,5 mL/0,5 mL) à 120°C, sob atmosfera inerte de Argônio (Ar), durante 2 horas. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi resfriada à t.a. e lavada com uma solução saturada de carbonato de sódio hidrogênio (NaHCO_3), H_2O e uma solução saturada de NaCl. Então, a fase orgânica foi separada e seca por Na_2SO_4 , seguida da evaporação do solvente e purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sendo o produto isolado, em rendimentos de 52% (**5a**) e 54% (**5f**).

Método B: Uma mistura dos substratos triflicos (1 eq., 0,3399 mmol), dos reagentes borônicos (1,2 eq., 0,4079 mmol), da base fosfato tripotássico – K_3PO_4 (1,5 eq., 0,5099 mmol), do catalisador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5% mol, 0,017 mmol) foram dissolvidos em uma combinação dos solventes tolueno/etanol/ H_2O (2 mL/0,5 mL/0,5 mL) à 120°C, sob atmosfera inerte de Ar, durante 2 horas. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi resfriada à t.a. e lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 , H_2O e uma solução saturada de NaCl. Então, a fase orgânica foi separada e seca por Na_2SO_4 , seguida de evaporação do solvente e purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sendo o produto isolado, em rendimentos de 16 (**8**), 41% (**5i** e **6a**), 47% (**6b**) 61% (**5q**), 64% (**5b** e **5h**), 74% (**5l**), 82% (**6l**).

Método C: Uma mistura dos substratos triflicos (1 eq., 0,3399 mmol), dos ácidos borônicos (1 eq., 0,3399 mmol), da base K_3PO_4 (1,5 eq., 0,5099 mmol), do catalisador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5% mol, 0,017 mmol) foram dissolvidos em uma combinação dos solventes Tolueno/Etanol/ H_2O (2 mL/0,5 mL/0,5 mL) à 100°C, sob atmosfera inerte de Ar, durante 2 horas. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi resfriada à t.a. e lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 , H_2O e uma solução saturada de NaCl. Então, a fase orgânica foi separada e seca por Na_2SO_4 , seguida de evaporação do solvente e purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sendo o produto isolado, em rendimentos de 29% (**5f** e **5i**), 37% (**6f**).

Método D: Uma mistura dos substratos triflicos (1 eq., 0,3399 mmol), dos ácidos borônicos (1 eq., 0,3399 mmol), da base K_3PO_4 (1,5 eq., 0,5099 mmol), do catalisador $Pd(PPh_3)_4$ (5% mol, 0,017 mmol) foram dissolvidos em uma combinação dos solventes Dimetóxietano – DME/ H_2O (3 mL/0,5 mL) à 100°C, sob atmosfera inerte de Ar, durante 2 horas. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi resfriada à t.a. e lavada com uma solução saturada de $NaHCO_3$, H_2O e uma solução saturada de NaCl. Então, a fase orgânica foi separada e seca por Na_2SO_4 , seguida de evaporação do solvente e purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sendo o produto isolado, em rendimento de 33% (**6f**).

Método E: Uma mistura dos substratos triflicos (1 eq., 0,3399 mmol), dos ácidos borônicos (1,2 eq., 0,4079 mmol), da base $NaHCO_3$ (3 eq., 1,02 mmol), do catalisador $Pd(PPh_3)_4$ (5% mol, 0,017 mmol) foram dissolvidos em uma combinação dos solventes Tolueno/Etanol/ H_2O (2 mL/0,5 mL/0,5 mL) à 120°C, sob atmosfera inerte de Ar, durante 2 horas. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi resfriada à t.a. e lavada com uma solução saturada de $NaHCO_3$, H_2O e uma solução saturada de NaCl. Então, a fase orgânica foi separada e seca por Na_2SO_4 , seguida de evaporação do solvente e purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sendo o produto isolado, em rendimento de 63% (**5a**).

Método F: Uma mistura dos substratos triflicos (1 eq., 0,3399 mmol), dos ácidos borônicos (1 eq., 0,3399 mmol), da base K_3PO_4 (2,5 eq., 0,8498 mmol), do ligante X-Phos (7% mol, 0,02379 mmol) e do catalisador $Pd(OAc)_2$ (6% mol, 0,02039 mmol) foram dissolvidos em uma combinação dos solventes H_2O /n-Butanol – nBuOH (1 mL/3 mL) à t.a., sob atmosfera inerte de Ar, durante 15 horas. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi concentrada por evaporação, e AcOEt foi adicionado e lavado com uma solução saturada de $NaHCO_3$, H_2O e uma solução saturada de NaCl. Então, a fase orgânica foi separada e seca por Na_2SO_4 , seguida de evaporação do solvente e purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sendo o produto isolado, em rendimento de 41% (**5f**).

Método G: Uma mistura dos substratos triflicos (1 eq., 0,3399 mmol), dos ácidos borônicos (1,1 eq., 0,3739 mmol), da base NaHCO_3 (3 eq., 1,02 mmol), do catalisador $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (5% mol, 0,017 mmol) foram dissolvidos em metanol (2 mL) à 110°C, sob atmosfera inerte de Ar, durante 5 minutos em microondas. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi concentrada por evaporação, e AcOEt foi adicionado e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 , H_2O e uma solução saturada de NaCl. Então, a fase orgânica foi separada e seca por Na_2SO_4 , seguida de evaporação do solvente e purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sendo o produto isolado, em rendimento de 37% (**5l**), 47% (**5p**), 50% (**6b**), 52% (**5n**), 56% (**4a**), 63% (**5k**), 64% (**6k**), 68% (**6a**), 73% (**6e**), 80% (**5a**) e não formação de **5o** e **6j**.

Método H: Uma mistura dos substratos triflicos (1 eq., 0,3399 mmol), dos ácidos borônicos (1 eq., 0,3399 mmol), da base NaHCO_3 (3 eq., 1,02 mmol), do catalisador $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (5% mol, 0,017 mmol) foram dissolvidos em metanol (2 mL) à 110°C, sob atmosfera inerte de Ar, durante 6 minutos em microondas. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi concentrada por evaporação, e AcOEt foi adicionado e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 , H_2O e uma solução saturada de NaCl. Então, a fase orgânica foi separada e seca por Na_2SO_4 , seguida de evaporação do solvente e purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sendo o produto isolado, em rendimentos de 45% (**6f**), 52% (**5f**), 59% (**5i**), 63% (**6i**), 71% (**5h**).

Método I: Uma mistura dos substratos triflicos (1 eq., 0,3399 mmol), dos ácidos borônicos (1,1 eq., 0,3739 mmol), da base NaHCO_3 (3 eq., 1,02 mmol), do catalisador $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (5% mol, 0,017 mmol) foram dissolvidos em metanol (2 mL) à 110°C, sob atmosfera inerte de Ar, durante 2 horas. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi concentrada por evaporação, e AcOEt foi adicionado e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 , H_2O e uma solução saturada de NaCl. Então, a fase orgânica foi separada e seca por Na_2SO_4 , seguida de evaporação do solvente e purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sendo o produto isolado, em rendimentos de 19% (**5l**), 33% (**8**), 65% (**6a**), 71% (**5b** e **6c**), 72%

(**5c**), 73% (**6b**), 75% (**5e**), 76% (**6d**), 77% (**6e**), 81% (**7**), 84% (**5d**), 87% (**5a**) e não formação de **5j**.

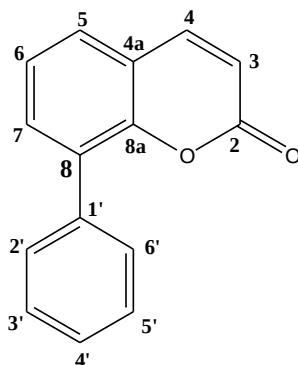
Método J: Uma mistura dos substratos tríflicos (1 eq., 0,3399 mmol), dos ácidos borônicos (1 eq., 0,3399 mmol), da base NaHCO_3 (3 eq., 1,02 mmol), do catalisador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5% mol, 0,017 mmol) foram dissolvidas em metanol (2 mL) à 110°C, sob atmosfera inerte de Ar, durante 2 horas. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi concentrada por evaporação, e AcOEt foi adicionado e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 , H_2O e uma solução saturada de NaCl. Então, a fase orgânica foi separada e seca por Na_2SO_4 , seguida de evaporação do solvente e purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sendo o produto isolado, em rendimentos de 31% (**6f**), 32% (**5i**), 42% (**5f**), 68% (**6i**), 71% (**5h**, **6g** e **6h**), 78% (**5g**, **5m** e **6m**).

Método K: Uma mistura dos substratos tríflicos (1 eq., 0,17 mmol), dos ácidos borônicos (1,2 eq., 0,2039 mmol) e do catalisador $\text{Pd}(\text{dtbpf})$ (1,1% mol, 0,001869 mmol) foram adicionados em uma ampola de 4 mL, seguida da adição do surfactante α -tocoferol metoxipolietileno glicol succinato – TPGS-750 5% (2 mg/mL, 0,2 mL). O meio reacional foi degaseificado e colocado sob atmosfera inerte de Ar, então, a base Et_3N (3 eq., 0,5099 mmol) foi adicionada e a solução foi agitada à 25°C, durante 16 horas em aparelho *Bioshake IQ*. Não houve formação de produtos através dessa metodologia, monitorada por CCD e HPLC, portanto, as etapas de purificação e isolamento não foram realizadas.

Método L: Uma mistura dos substratos tríflicos (1 eq., 0,17 mmol), dos ácidos borônicos (1,2 eq., 0,2039 mmol) e do catalisador $\text{Pd}(\text{dtbpf})$ (1,1% mol, 0,001869 mmol) foram adicionados em uma ampola de 4 mL, seguida de adição do surfactante TPGS-750 10% (4 mg/mL, 0,2 mL). O meio reacional foi degaseificado e colocado sob atmosfera inerte de Ar, então, a base Et_3N (3 eq., 0,5099 mmol) foi adicionada e a solução foi agitada à 25°C, durante 16 horas em aparelho *Bioshake IQ*. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, AcOEt foi adicionado para extração do produto, então, essa fase orgânica foi separada e lavada com soluções saturadas de NaHCO_3 e NaCl, seguida de secagem com Na_2SO_4 . A fase acetato foi filtrada e concentrada, e o

produto foi purificado por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sendo isolado, em rendimento de 73% (**5f**).

Método M: Os substratos tríflicos (1 eq., 0,06798 mmol) foram solubilizados em metanol (0,6 mL), e os ácidos borônicos (1,5 eq., 0,102 mmol) foram adicionados, juntamente com a base fluoreto de potássio – KF (2 eq., 0,136 mmol) e do catalisador Pd(OAc)₂ (5% mol, 0,003399 mmol), formando uma solução escura, que foi submetida à atmosfera inerte de Ar e agitada à 120°C, durante 20 minutos, em microondas. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, AcOEt foi adicionado e lavado com H₂O. A fase aquosa foi, ainda, extraído em 2x de AcOEt, sendo, as fases orgânicas, combinadas e secas sob Na₂SO₄, sendo o produto purificado por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sendo o composto isolado, em rendimento de 50% (**composto 8**).



8-fenil-cromen-2-ona (4a)

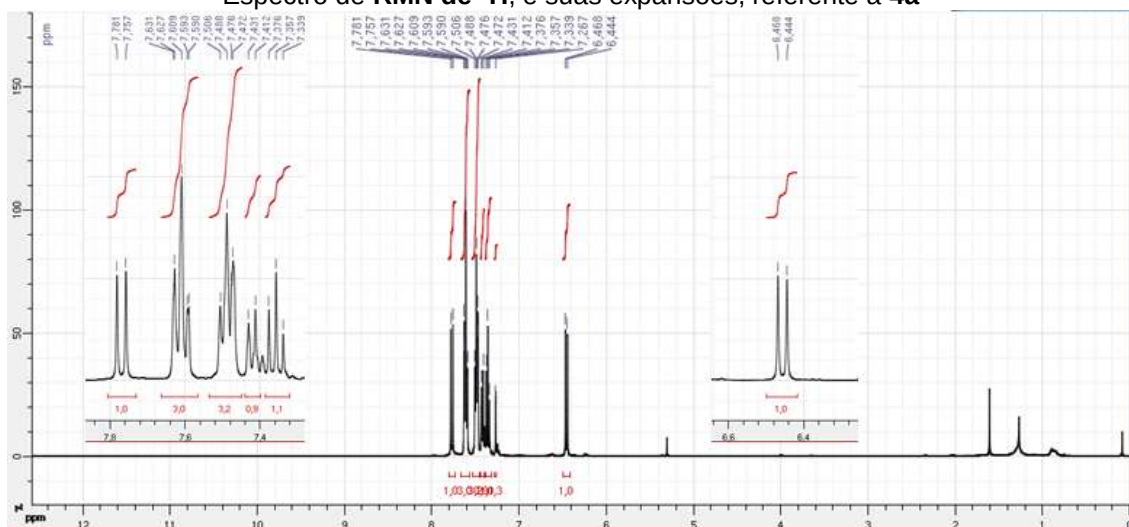
Fórmula Bruta: $C_{15}H_{10}O_2$. **Massa Molecular:** 222,07. **R_f:** 0,53 (2:1 – Heptano/AcOEt).

Aparência: Cristal amorfo marrom. **Ponto de Fusão:** 150 – 152°C. **Grau de Pureza:** > 98%.

Rendimento: 56%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,456 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,38 (t, 1H, $J = 7,2$; 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,421 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H_{Ar}), 7,482 (q, 3H, $J = 1,6$; 4,8; 7,2 Hz; H_{Ar}), 7,59-7,63 (m, 3H, $J = 1,2$; 6,4; 7,2; 1,6 Hz, H_{Ar}), 7,77 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,51 (C_2); 150,88 (C_{8a}); 143,82 (C_4); 135,60 ($C_{1'}$); 133,12 ($C_{4'}$); 130,37 (C_8); 129,54 ($C_{3'}+C_{5'}$); 128,51 ($C_{2'}+C_{6'}$); 128,03 (C_7); 127,22 (C_6); 124,40 (C_5); 119,27 (C_{4a}); 116,66 (C_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{15}H_{10}O_2 + 1]^+$ 223,07; Encontrado: $[M+H]^+$ 222,9. **I.V. (cm^{-1}):** 1237,2 (C-O); 1573,7 (C=C_{Ar}); 1601,7 (C=C); 1720,6 (C=O); 2922,3 (C-H); 3070,2 (C-H_{Ar}).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 4a

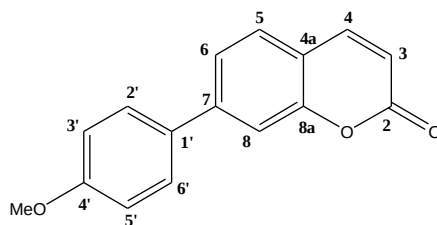


Fórmula Bruta: C₁₅H₁₀O₂. **Massa Molecular:** 222,07. **R_f:** 0,55 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 87%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,436 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,43 (t, 1H, $J = 7,2$; 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,45 (t, 2H, $J = 8$; 7,2 Hz, H_{Ar}), 7,54 (t, 3H, $J = 2,8$; 5,2 Hz, H_{Ar}), 7,63 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,74 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 160,87 (C_2); 154,52 ($\text{C}_{8\text{a}}$); 145,08 (C_1'); 143,10 (C_4); 139,18 (C_7); 129,11 ($\text{C}_3' + \text{C}_5'$); 128,56 (C_4'); 128,14 (C_5); 127,25 ($\text{C}_2' + \text{C}_6'$); 123,36 (C_6); 117,81 ($\text{C}_{4\text{a}}$); 116,35 (C_8); 115,09 (C_3).

¹H NMR spectrum of compound 1 in CDCl₃ at 400 MHz. The x-axis represents chemical shift in ppm, ranging from 12 to 0. The spectrum displays several multiplets between 7.4 and 7.8 ppm, a cluster of sharp peaks between 6.4 and 7.6 ppm, and two distinct doublets around 4.4 ppm. Integration values are provided below the baseline for various peak regions.

150.077
145.527
145.085
145.182
138.186
128.113
128.264
128.143
123.278
123.280
117.201
116.333
115.090

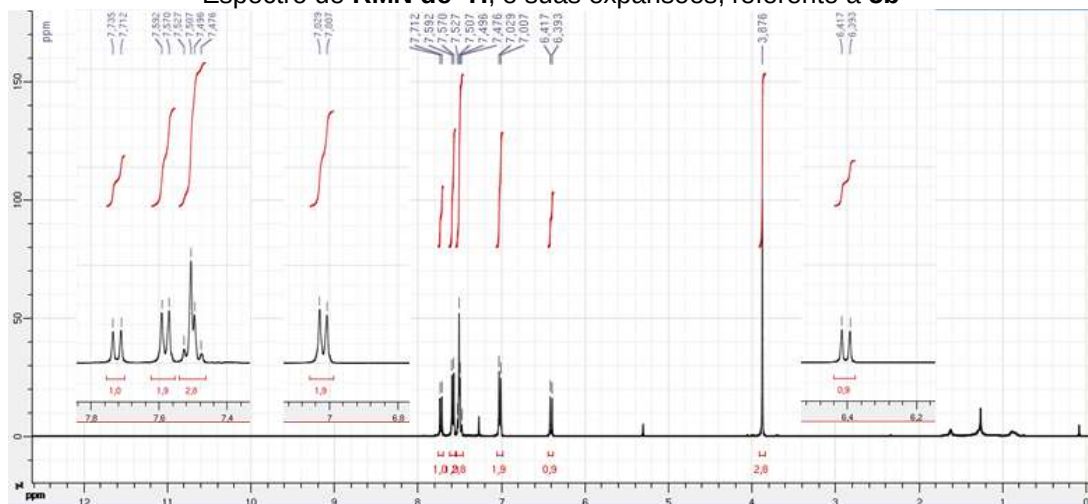


7-(4-metoxi-fenil)-cromen-2-ona (5b)

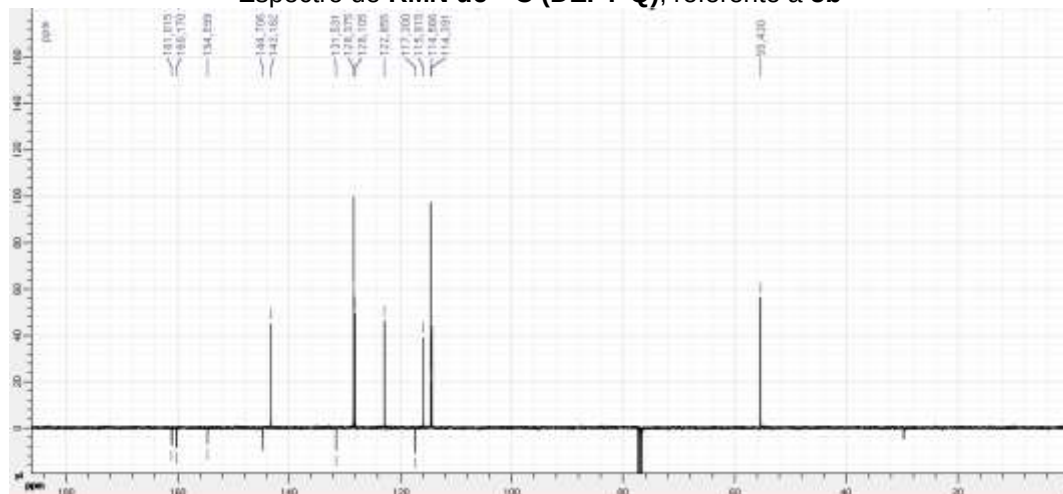
Fórmula Bruta: C₁₆H₁₂O₃. **Massa Molecular:** 252,08. **R_f:** 0,52 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 71%.

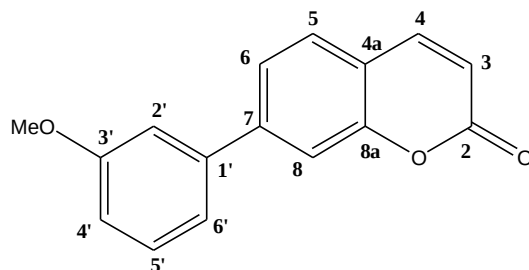
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,876 (s, 3H, OMe), 6,40 (d, 1H, J= 9,6 Hz, H₃), 7,01 (d, 2H, J= 8,8 Hz, H_{Af}), 7,50 (q, 3H, J= 8; 4,4; 8 Hz, H_{Af}), 7,58 (d, 2H, J= 8,8 Hz, H_{Af}), 7,72 (d, 1H, J= 9,2 Hz, H₄). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 161,01 (C₂); 160,17 (C₄′); 154,59 (C_{8a}); 144,70 (C₇); 143,18 (C₄); 131,53 (C₁′); 128,37 (C₂′+C₆′); 128,10 (C₅); 122,85 (C₆); 117,30 (C_{4a}); 115,91 (C₈); 114,56 (C₃′+C₅′); 114,39 (C₃); 55,43 (OCH₃).

Espectro de RMN de ¹H, e suas expansões, referente à 5b



Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-Q), referente à 5b



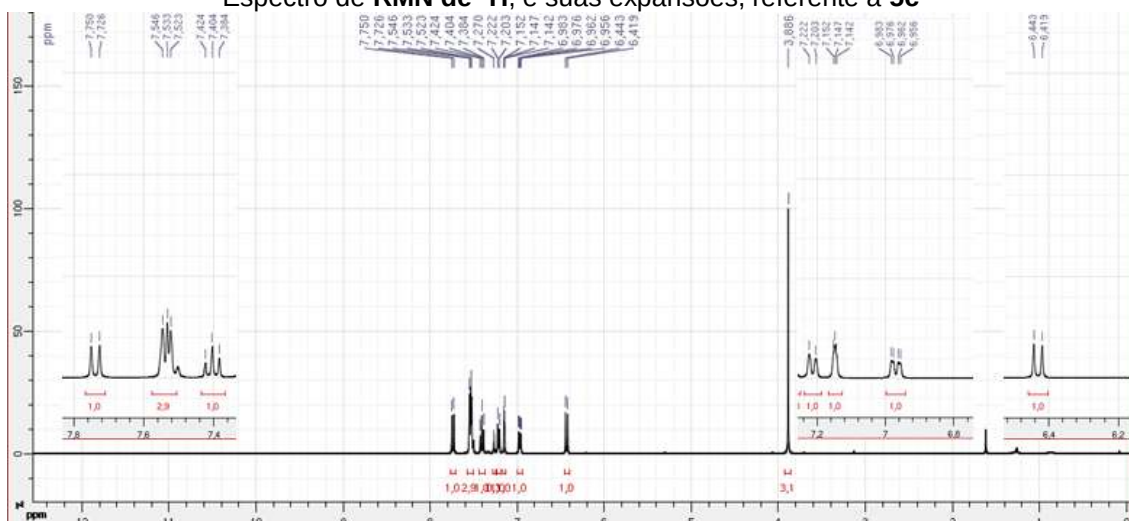


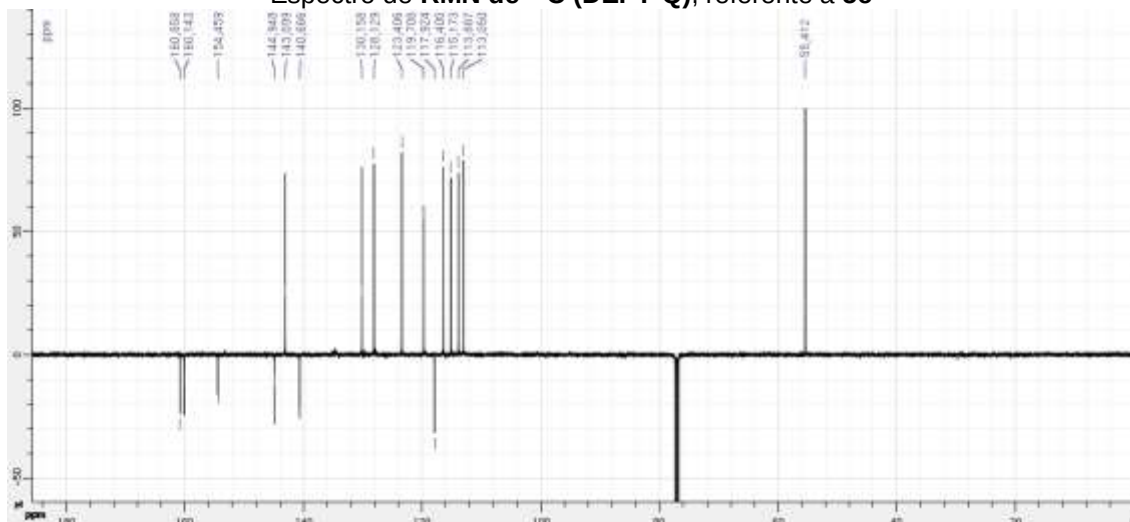
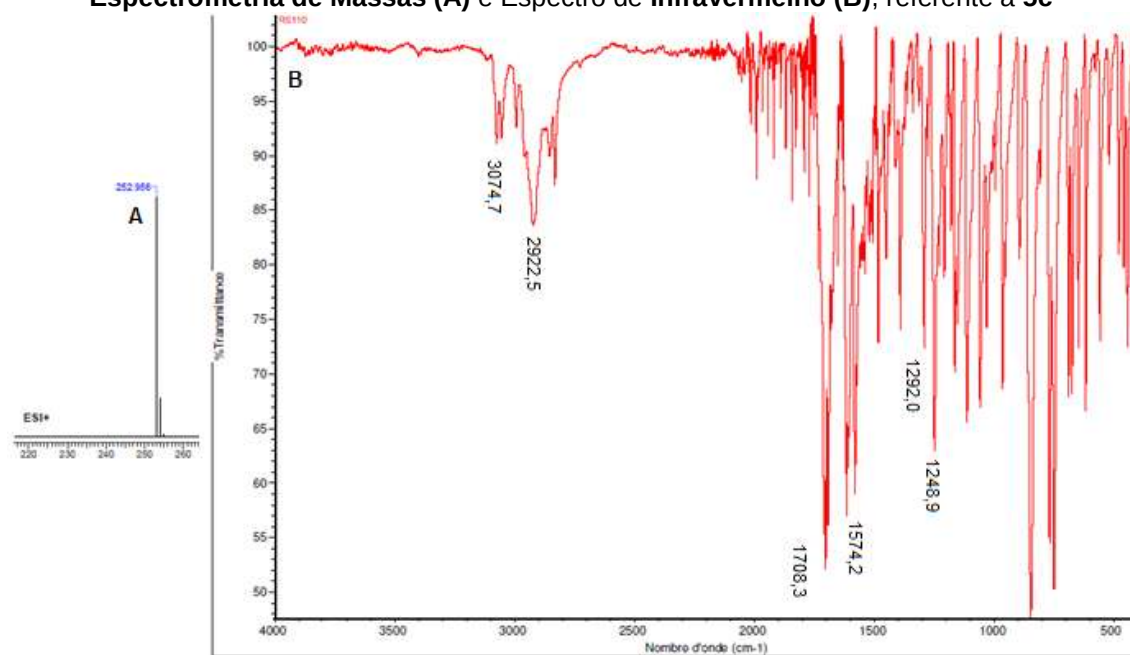
7-(3-metoxi-fenil)-cromen-2-ona (5c)

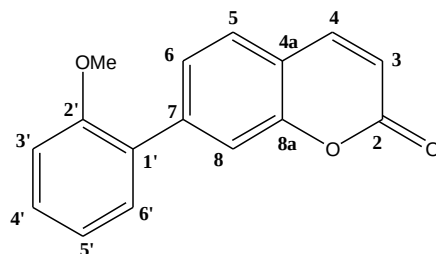
Fórmula Bruta: $C_{16}H_{12}O_3$. **Massa Molecular:** 252,08. **R_f:** 0,5 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 72%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,88 (s, 3H, OMe), 6,43 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 6,96 (dd, 1H, $J = 2,4; 2,8$ Hz, H_{Ar}), 7,14 (t, 1H, $J = 2$ Hz, H_{Ar}), 7,21 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H_{Ar}), 7,40 (t, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,53 (t, 3H, $J = 4; 5,2$ Hz, H_{Ar}), 7,73 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** 160,85 (C_2); 160,14 (C_3'); 154,45 (C_{8a}); 144,94 (C_4); 143,09 (C_7); 140,66 (C_1'); 130,15 (C_5'); 128,12 (C_5); 123,40 (C_6); 119,70 (C_8); 117,92 (C_{4a}); 116,40 (C_6'); 115,17 (C_3); 113,88 (C_2'); 113,05 (C_4'); 55,41 (OCH₃). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{16}H_{12}O_3 + 1]^+$: 253,08; Encontrado: $[M+H]^+$ 252,9. **I.V. (cm^{-1}):** 1248,9 (C-O); 1292,0 (C-O); 1574,2 (C=C_{Ar}); 1678,2 (C=C); 1708,3 (C=O); 2922,5 (C-H); 3074,7 (C-H_{Ar}).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5c



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à **5c**Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à **5c**



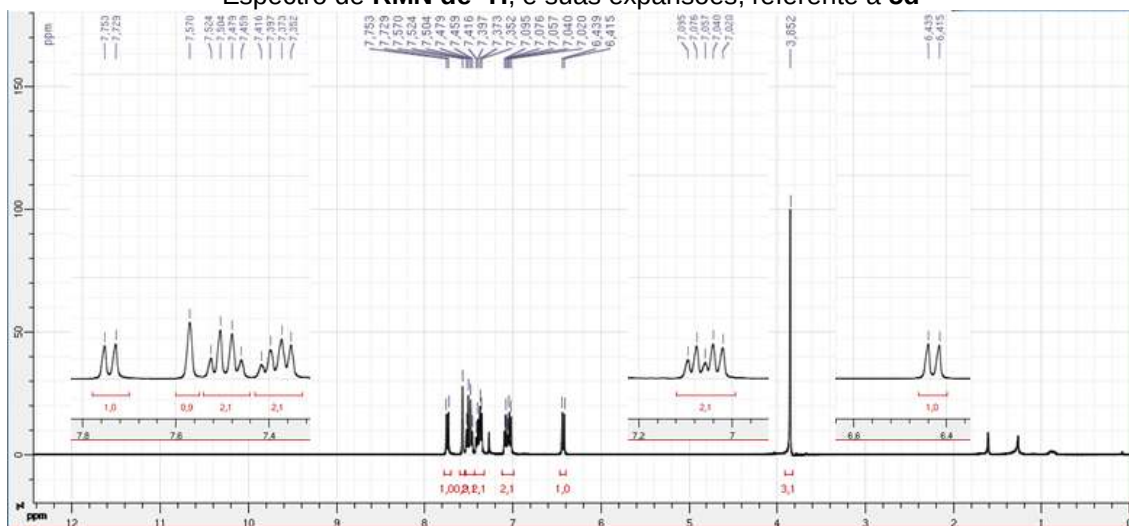
7-(2-metoxi-fenil)-cromen-2-ona (5d)

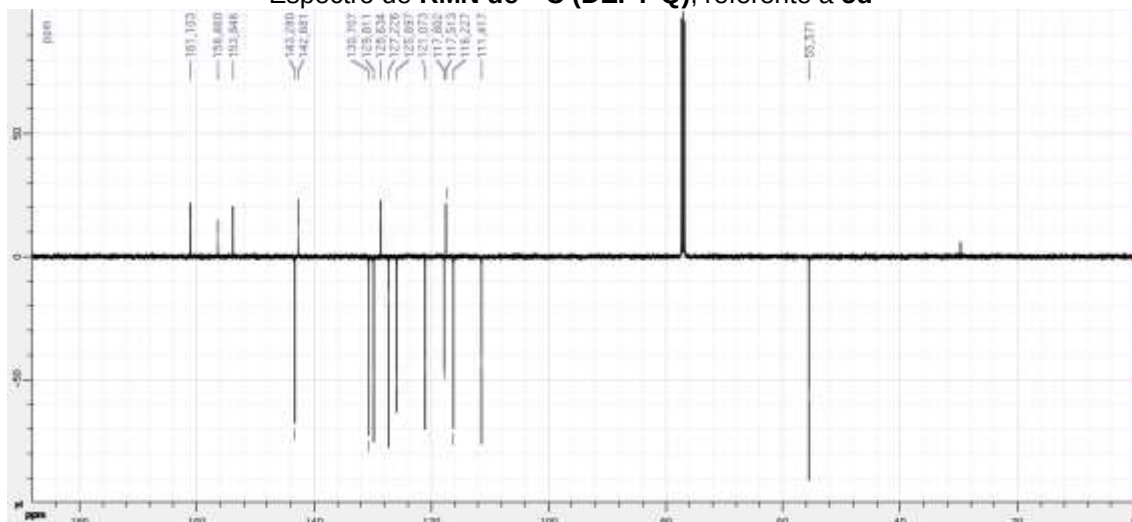
Fórmula Molecular: $C_{16}H_{12}O_3$. **Massa Molecular:** 252,08. **R_f:** 0,5 (2:1 – Heptano/AcOEt).

Grau de Pureza: > 99%. **Rendimento:** 84%.

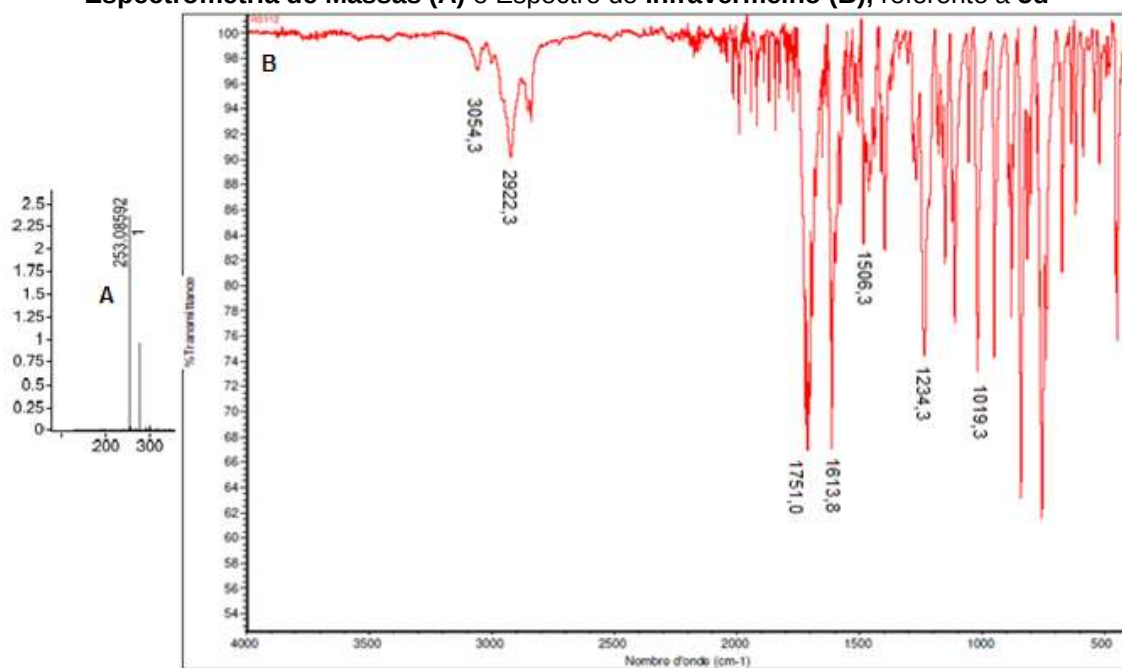
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,85 (s, 3H, OMe), 6,42 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H_3), 7,02-7,09 (m, 2H, J = 8; 6,8; 7,6; 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,38 (dd, 2H, J = 8,4; 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,49 (dd, 2H, J = 8 Hz, H_{Ar}), 7,57 (s, 1H, H_{Ar}), 7,74 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** 161,10 (C_2); 156,46 (C_2'); 153,84 (C_{8a}); 143,28 (C_4); 142,68 (C_7); 130,70 (C_4'); 129,81 (C_6'); 128,63 (C_{4a}); 127,22 (C_5); 125,89 (C_6); 121,07 (C_8); 117,80 (C_5'); 117,51 (C_1'); 116,22 (C_3); 111,41 (C_3'); 55,57 (OCH_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{16}H_{12}O_3 + 1]^+$: 253,08; Encontrado: $[M+H]^+$ 253,08. **I.V. (cm^{-1}):** 1019,3 (C-O); 1234,4 (C-O); 1506,3 (C=C_{Ar}); 1613,8 (C=C); 1751,0 (C=O); 2922,3 (C-H); 3054,3 (C-H_{Ar}).

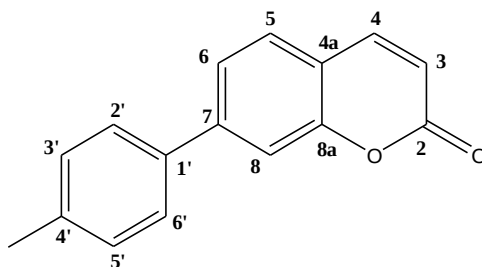
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5d



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 5d

Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 5d



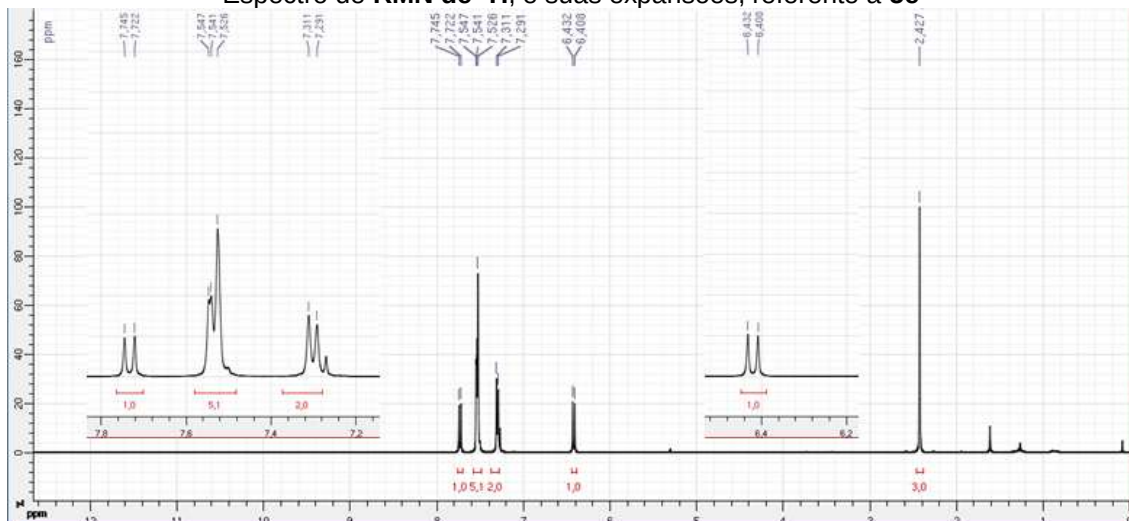


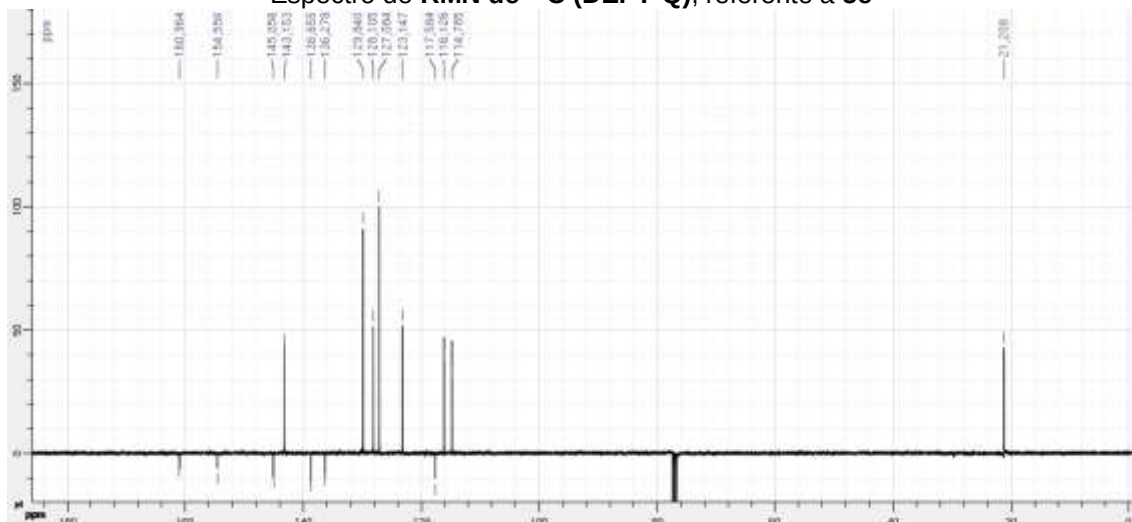
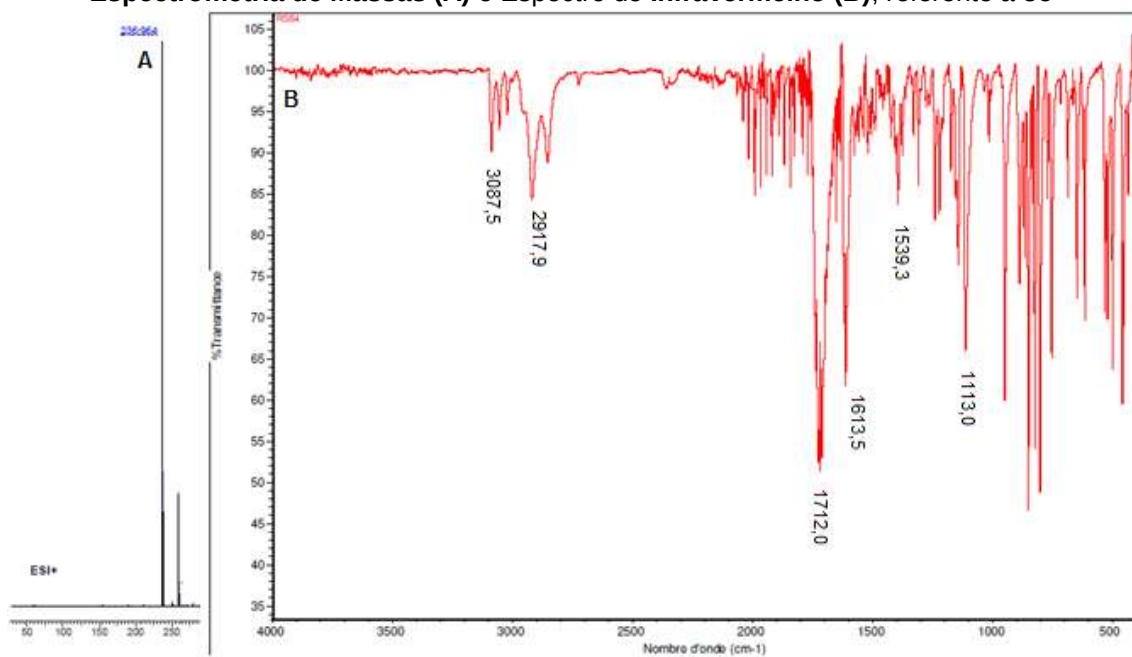
7-(4-metil-fenil)-cromen-2-ona (5e)

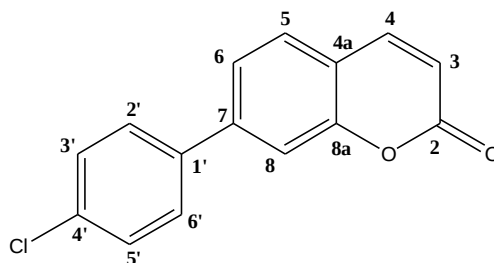
Fórmula Bruta: $C_{16}H_{12}O_2$. **Massa Molecular:** 236,08. **R_f:** 0,53 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 75%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,42 (s, 3H, CH_3), 6,42 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,30 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,53 (dd, 5H, $J = 6; 2,4$ Hz, H_{Ar}), 7,73 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,96 (C_2); 154,55 (C_4'); 145,05 (C_{8a}); 143,15 (C_4); 138,65 (C_7); 136,27 (C_1'); 129,84 ($C_2'+C_6'$); 128,10 (C_5); 127,08 (C_6); 123,14 (C_8); 117,58 (C_{4a}); 116,12 ($C_3'+C_5'$); 114,78 (C_3); 21,20 (OCH_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{16}H_{12}O_2 + 1]^+$: 237,08; Encontrado: $[M+H]^+$ 236,96. **I.V. (cm^{-1}):** 1113,0 (C-O); 1539,3 (C=C_{Ar}); 1613,5 (C=C); 1712,0 (C=O); 2917,9 (C-H); 3087,5 (C-H_{Ar}).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5e



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à **5e**Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à **5e**

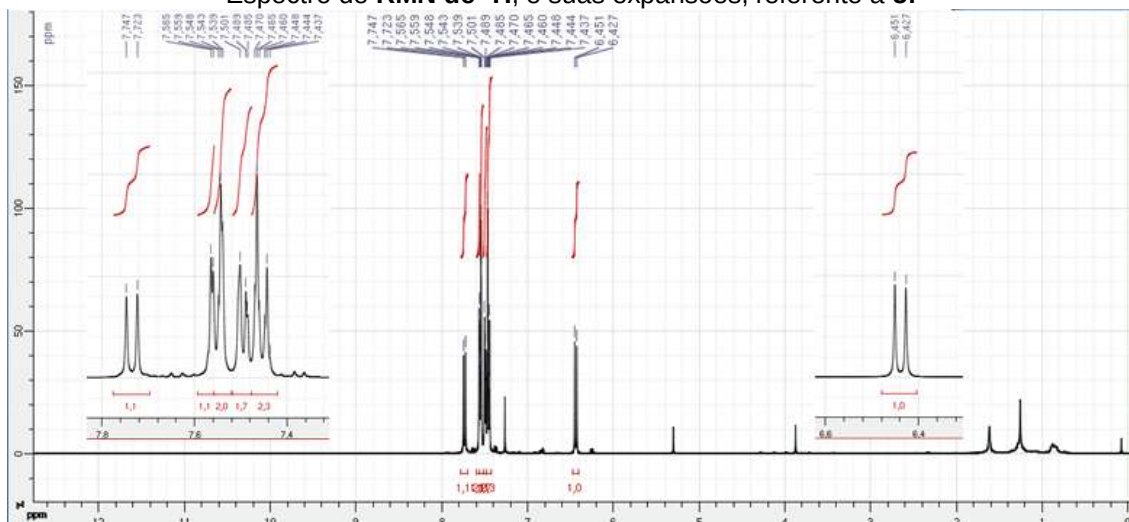


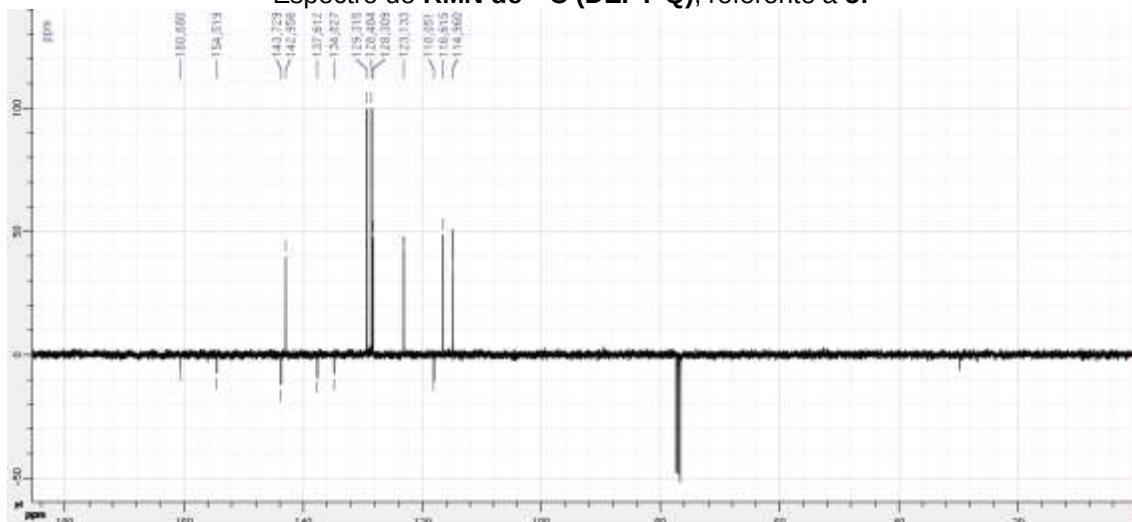
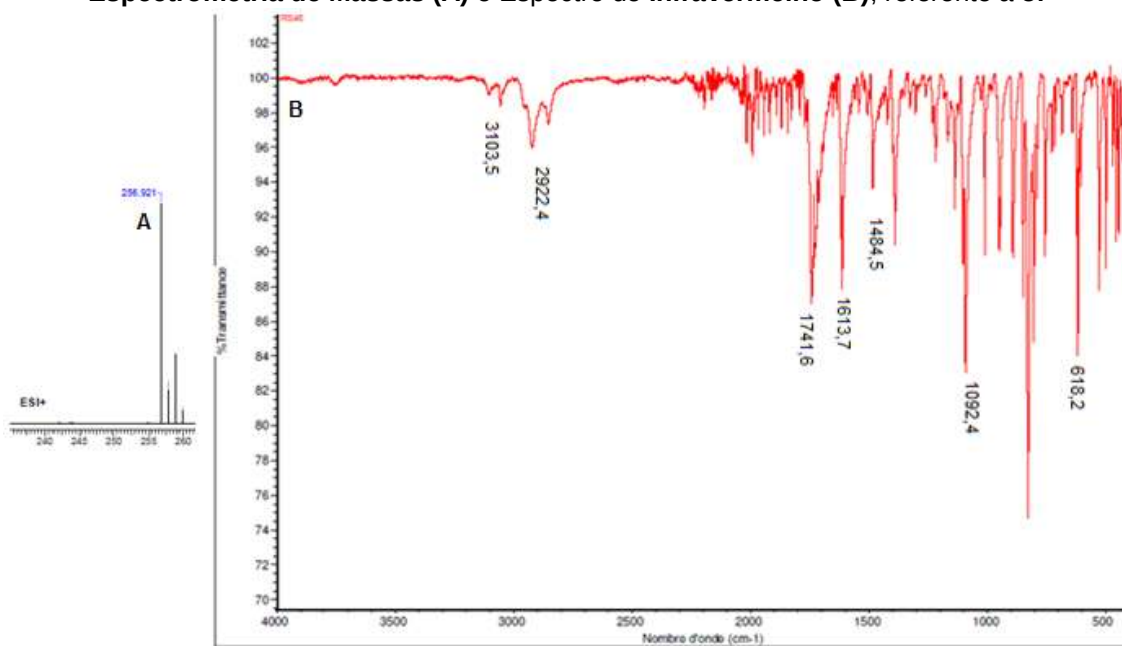
7-(4-cloro-fenil)-cromen-2-ona (5f)

Fórmula Bruta: $C_{15}H_9ClO_2$. **Massa Molecular:** 256,03. **R_f:** 0,51 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** > 95%. **Rendimento:** 73%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,43 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, H_3), 7,45 (dt, 2H, $J=2,8; 1,6; 2; 2$ Hz, H_{Ar}), 7,48 (d, 1H, $J=1,6$ Hz, H_{Ar}), 7,50 (s, 1H, H_{Ar}), 7,54 (t, 2H, $J=1,6; 2$ Hz, H_{Ar}), 7,56 (d, 1H, $J=2,4$ Hz, H_{Ar}), 7,73 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,68 (C_2); 154,51 (C_4'); 143,72 (C_{8a}); 142,95 (C_4); 137,61 (C_7); 134,82 (C_1'); 129,31 ($C_2'+C_6'$); 128,48 (C_5); 128,30 (C_6); 123,13 (C_8); 118,05 (C_{4a}); 116,61 ($C_3'+C_5'$); 114,96 (C_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{15}H_9ClO_2 + 1]^+$: 257,03; Encontrado: $[M+H]^+$ 256,92. **I.V. (cm^{-1}):** 618,2 (C-Cl); 1092,4 (C-O); 1484,5 (C=C_{Ar}); 1613,7 (C=C); 1741,6 (C=O); 2922,4 (C-H); 3103,5 (C-H_{Ar}).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5f

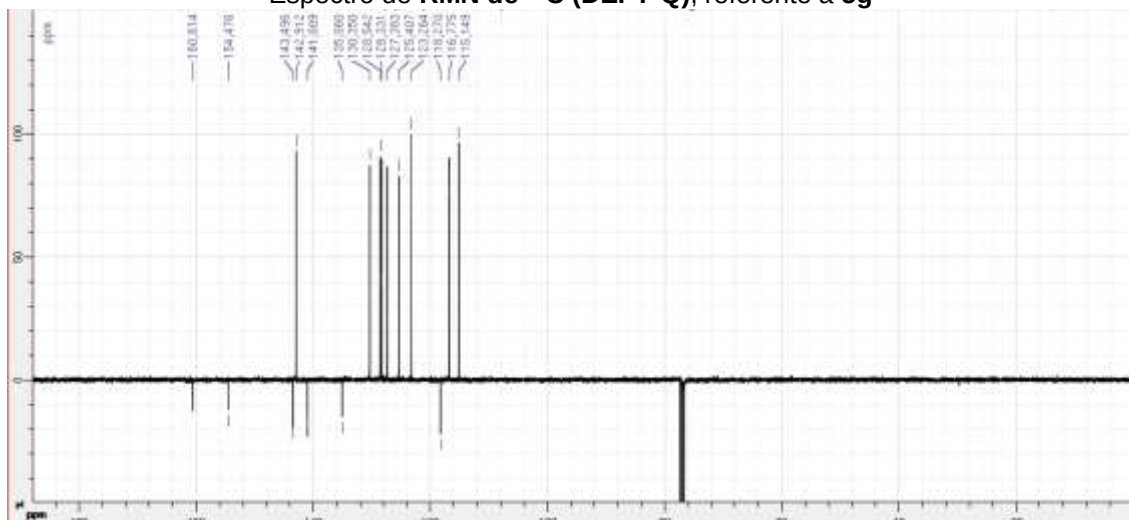


Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à **5f**Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à **5f**

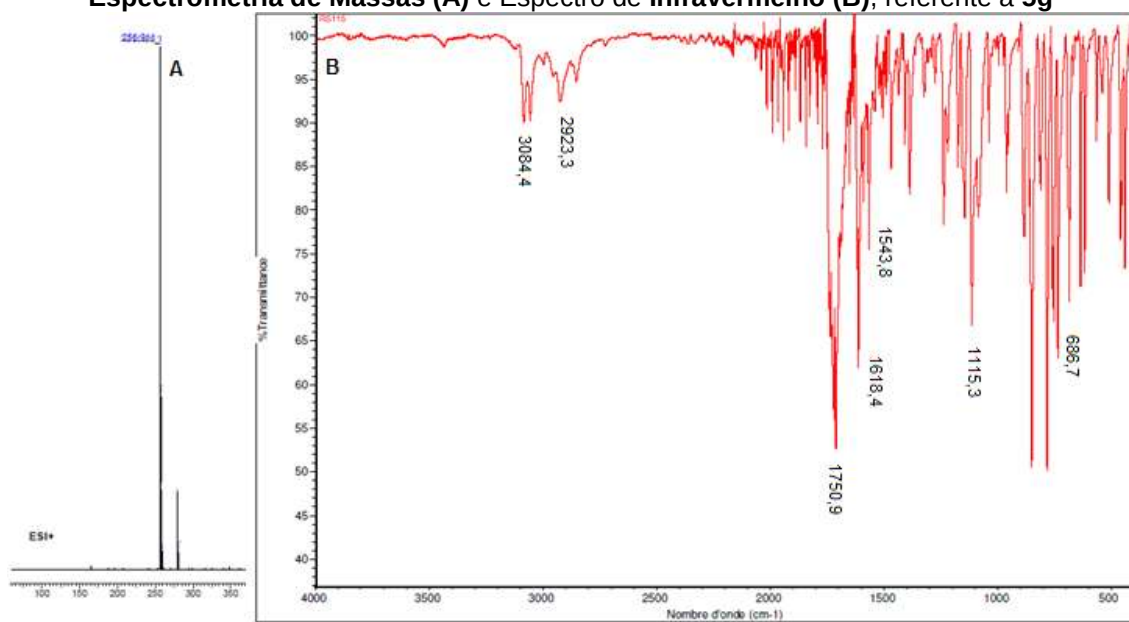
Fórmula Bruta: C₁₅H₉ClO₂. **Massa Molecular:** 256,03. **R_f:** 0,53 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** > 98%. **Rendimento:** 78%.

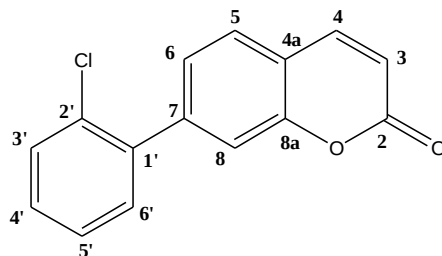
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,44 (d, 1H, J= 9,6 Hz, H₃), 7,37-7,44 (m, 2H, J= 1,6; 1,6; 4,4; 2; 1,6; 6,4; 8 Hz, H_{Ar}), 7,47-7,50 (m, 3H, J= 1,6; 5,2; 1,2; 1,6; 4 Hz, H_{Ar}), 7,56 (d, 1H, J= 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,59 (s, 1H, H_{Ar}), 7,74 (d, 1H, J= 9,6 Hz, H₄). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 160,61 (C₂); 154,47 (C_{8a}); 143,49 (C₁'); 142,91 (C₄); 141,00 (C₇); 135,06 (C₃'); 130,35 (C₅'); 128,54 (C₄'); 128,33 (C₂'); 127,38 (C₅); 125,40 (C_{4a}); 123,26 (C₆'); 118,27 (C₆); 116,77 (C₈); 115,14 (C₃). **LC/MS (ESI):** Calculado para [C₁₅H₉ClO₂ + 1]⁺: 257,03; Encontrado: [M+H]⁺ 256,9. **I.V. (cm⁻¹):** 686,7 (C-Cl); 1115,3 (C-O); 1543,8 (C=C_{Ar}); 1618,4 (C=C); 1750,9 (C=O); 2923,9 (C-H); 3084,4 (C-H_{Ar}).

¹H NMR spectrum of compound **1** in CDCl₃. The spectrum shows peaks in the aromatic region (7.2-7.8 ppm) and a singlet at 4.1 ppm. Integration values are provided below the peaks.

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 5g

Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 5g



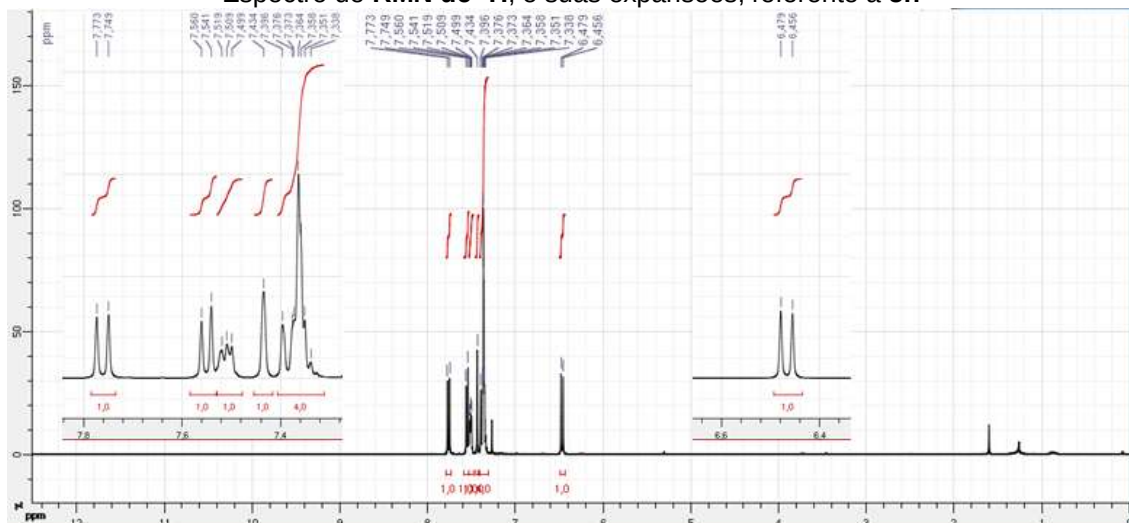


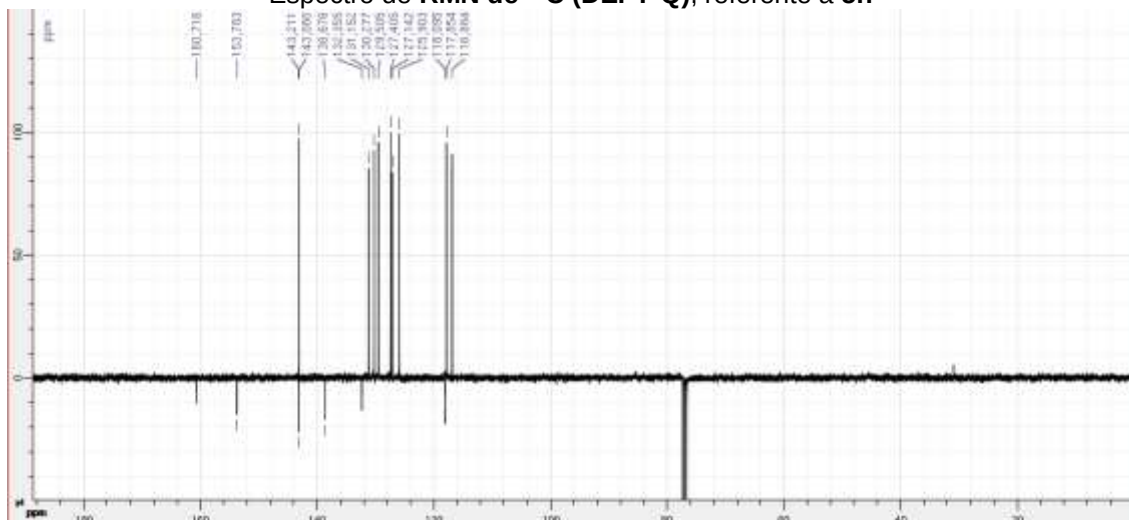
7-(2-cloro-fenil)-cromen-2-ona (5h)

Fórmula Bruta: $C_{15}H_9ClO_2$. **Massa Molecular:** 256,03. **R_f:** 0,57 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 71%.

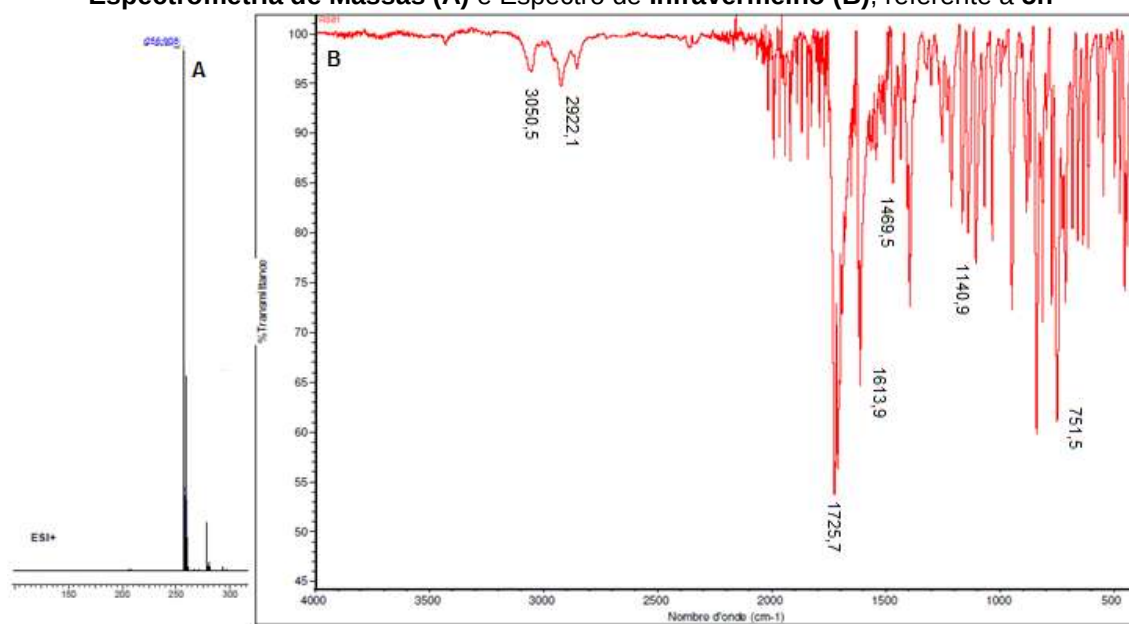
RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$): δ 6,46 (d, 1H, J = 9,2 Hz, H_3), 7,33-7,39 (m, 4H, J = 5,2; 2,8; 2,4; 3,6; 1,2; 8 Hz, H_{Ar}), 7,43 (s, 1H, H_{Ar}), 7,50 (t, 1H, J = 4 Hz, H_{Ar}), 7,55 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,76 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,71 (C_2); 153,78 (C_{8a}); 143,21 ($C_{1'}$); 143,08 (C_4); 138,67 (C_7); 132,35 (C_2'); 131,15 (C_3'); 130,27 (C_4'); 129,50 (C_6'); 127,40 (C_5'); 127,14 (C_5); 125,90 (C_6); 118,09 (C_{4a}); 117,85 (C_8); 116,88 (C_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{15}H_9ClO_2 + 1]^+$: 257,03; Encontrado: $[M+H]^+$ 256,908. **I.V. (cm^{-1}):** 751,5 (C-Cl); 1140,9 (C-O); 1469,5 (C=C_{Ar}); 1613,9 (C=C); 1725,7 (C=O); 2922,1 (C-H); 3050,5 (C-H_{Ar}).

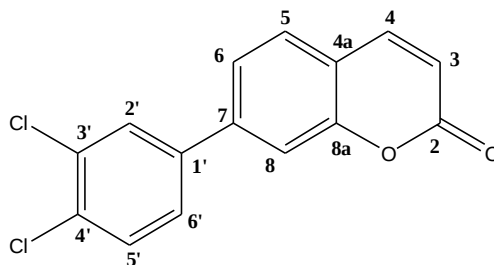
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5h



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 5h

Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 5h



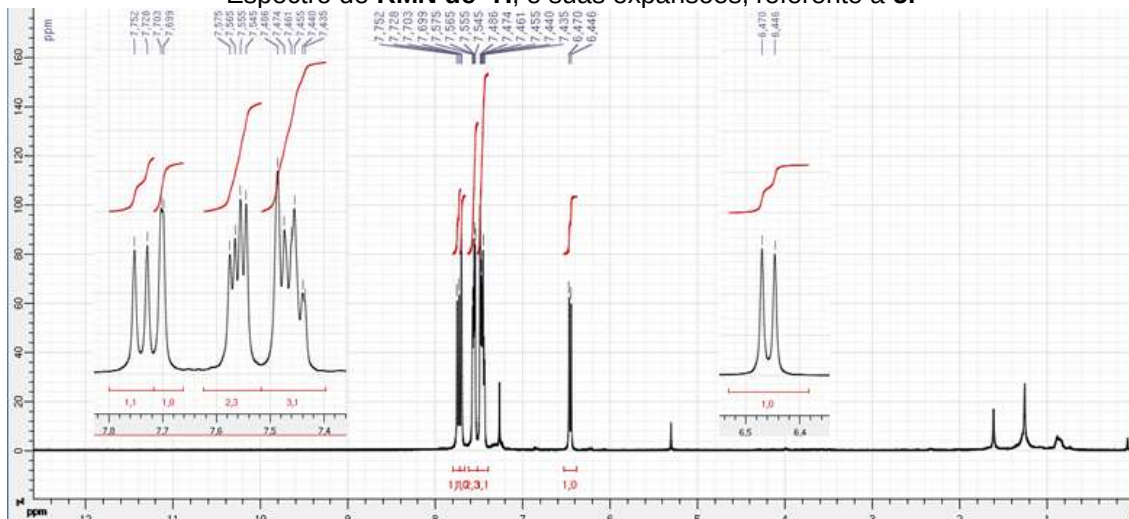


7-(3,4-dicloro-fenil)-cromen-2-ona (5i)

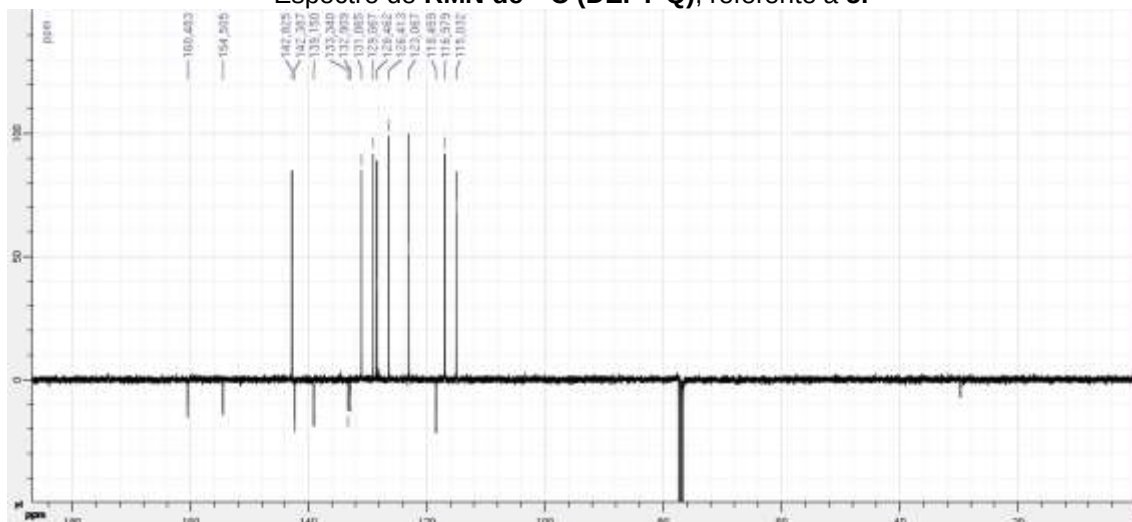
Fórmula Bruta: $C_{15}H_8Cl_2O_2$. **Massa Molecular:** 289,99. **R_f:** 0,61 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** >98%. **Rendimento:** 59%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,45 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,43-7,48 (m, 3H, $J = 2; 6; 2,4; 5,2; 4,8$ Hz, H_{Ar}), 7,56 (dd, 2H, $J = 4$ Hz, H_{Ar}), 7,70 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz, H_{Ar}), 7,74 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,48 (C_2); 154,50 (C_{8a}); 142,82 (C_4); 142,38 (C_7); 139,15 ($C_{1'}$); 133,34 ($C_{3'}$); 132,90 ($C_{4'}$); 131,06 ($C_{5'}$); 129,06 ($C_{2'}$); 128,46 (C_5); 126,41 ($C_{6'}$); 123,06 (C_6); 118,45 (C_{4a}); 116,97 (C_8); 115,03 (C_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{15}H_8Cl_2O_2 + 1]^+$: 290,99; Encontrado: $[M+H]^+$ 290,915. **I.V. (cm^{-1}):** 620,6 (C-Cl); 640,3 (C-Cl); 1103,8 (C-O); 1562,6 ($C=C_{Ar}$); 1618,5 (C=C); 1741,4 (C=O); 2921,9 (C-H); 3079,2 ($C-H_{Ar}$).

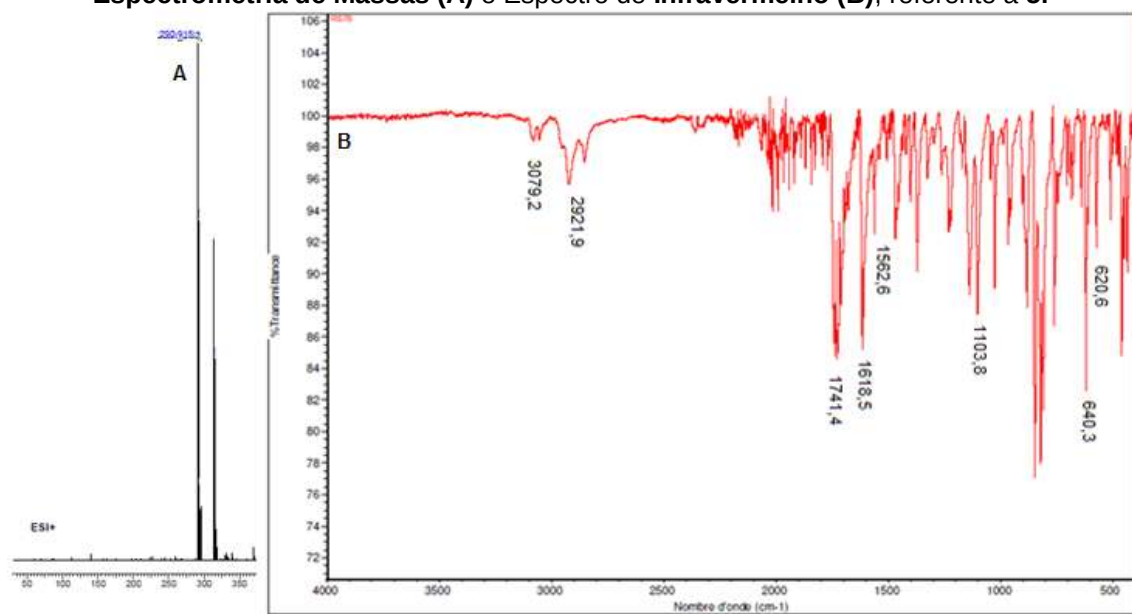
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5i



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 5i

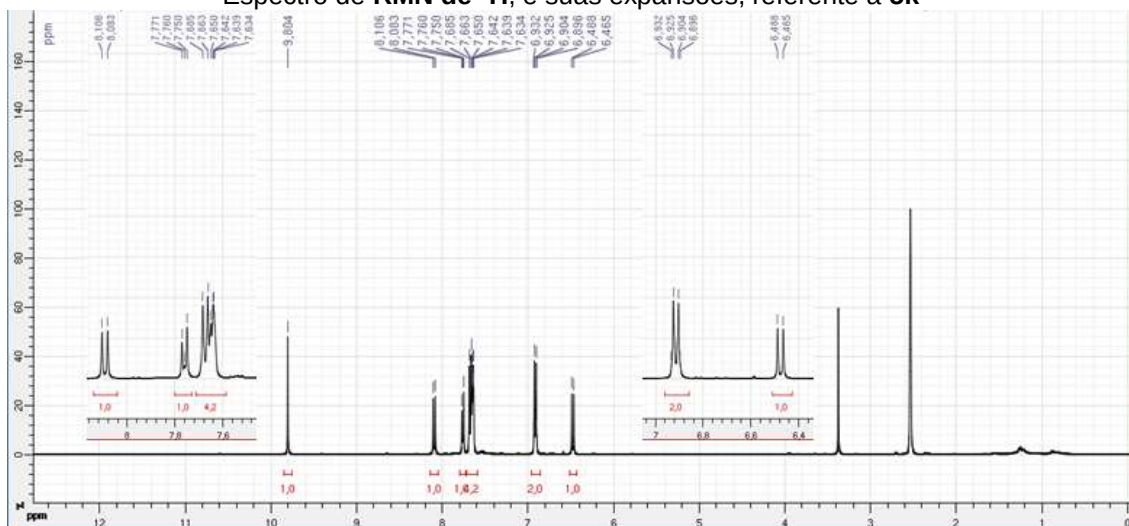


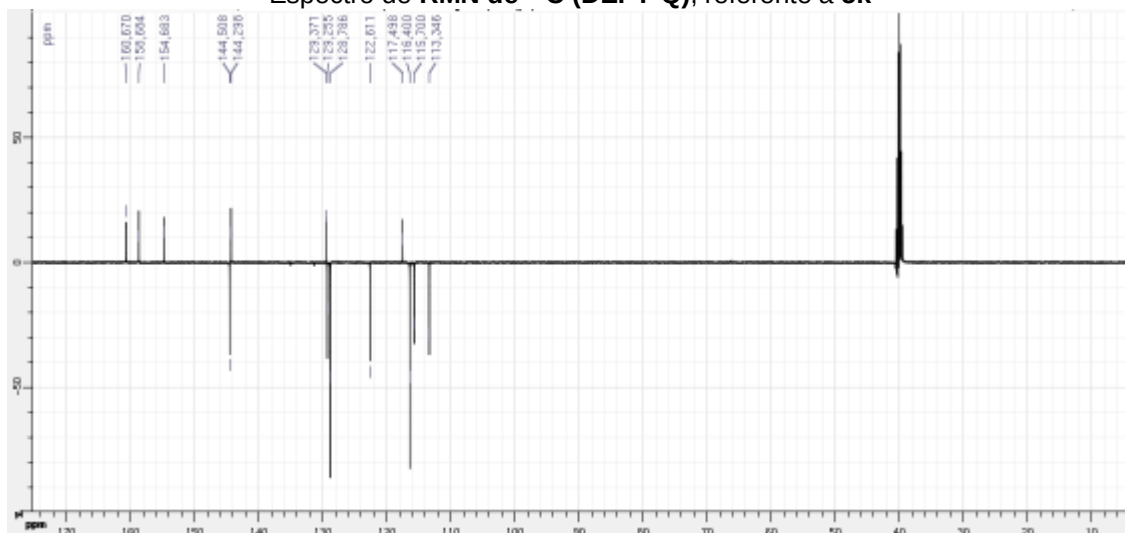
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 5i



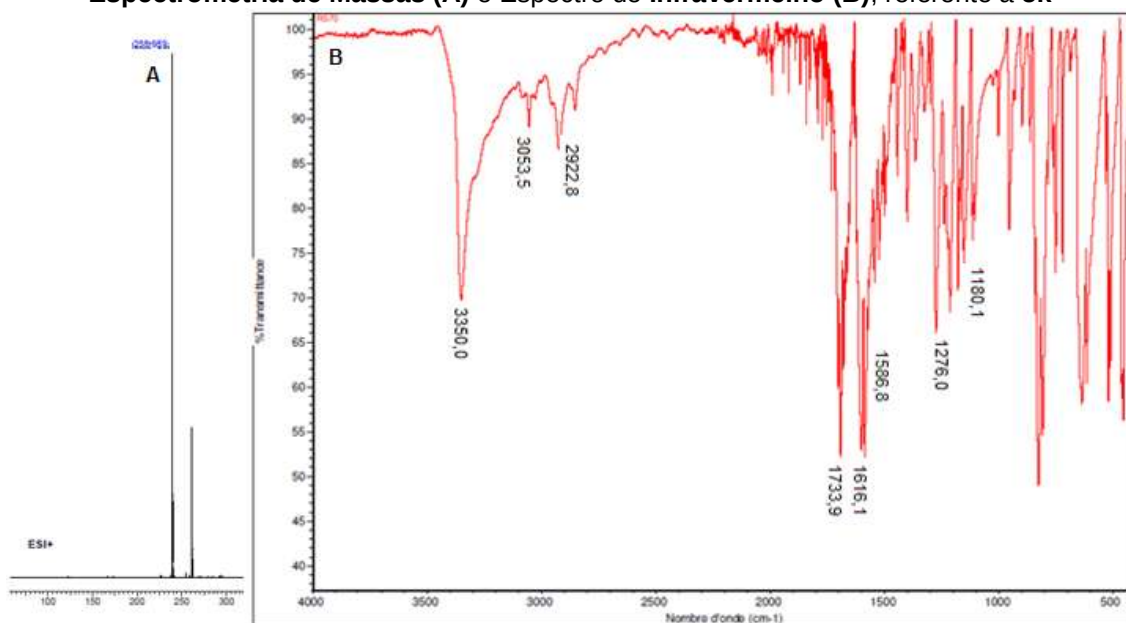
Fórmula Bruta: C₁₅H₁₀O₃. **Massa Molecular:** 238,06. **R_f:** 0,45 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Aparência:** Cristal amorfo branco. **Ponto de Fusão:** 247 – 250°C. **Grau de Pureza:** > 97%. **Rendimento:** 63%.

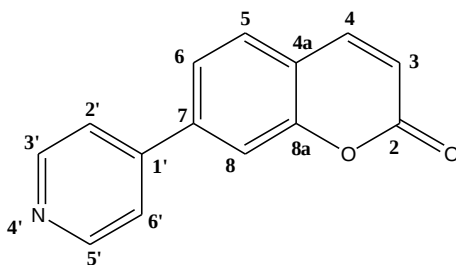
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à **5k**



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 5k

Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 5k



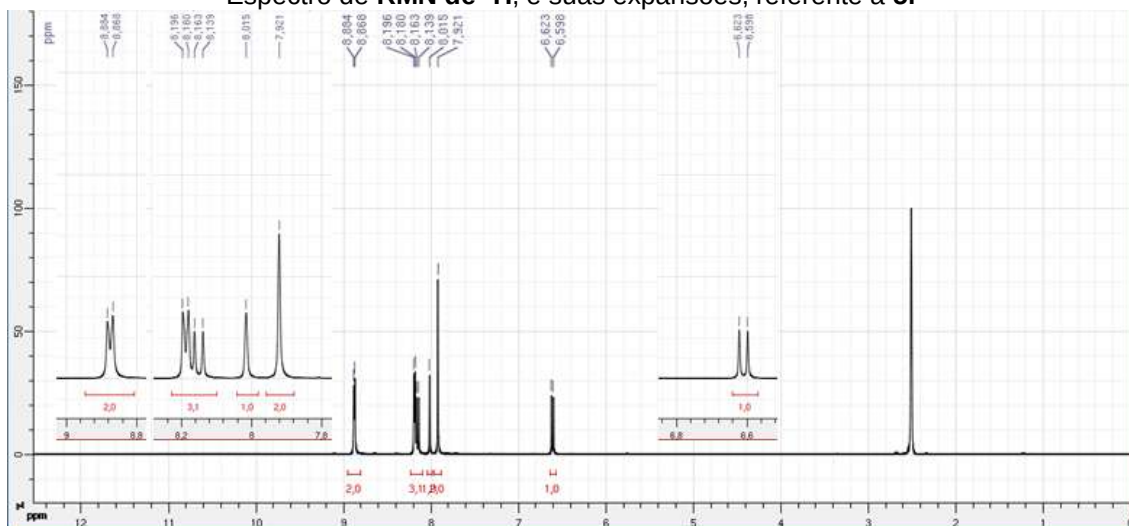


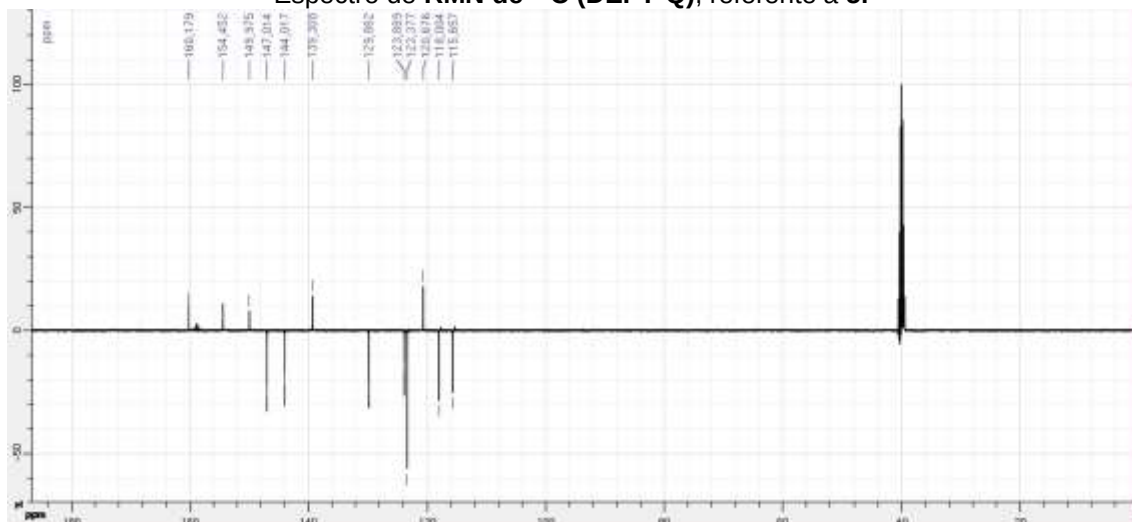
7-piridin-4-il-cromen-2-ona (5I)

Fórmula Bruta: $C_{14}H_9NO_2$. **Massa Molecular:** 223,06. **R_f:** 0,5 (AcOEt). **Aparência:** Cristal amorfo branco. **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 74%.

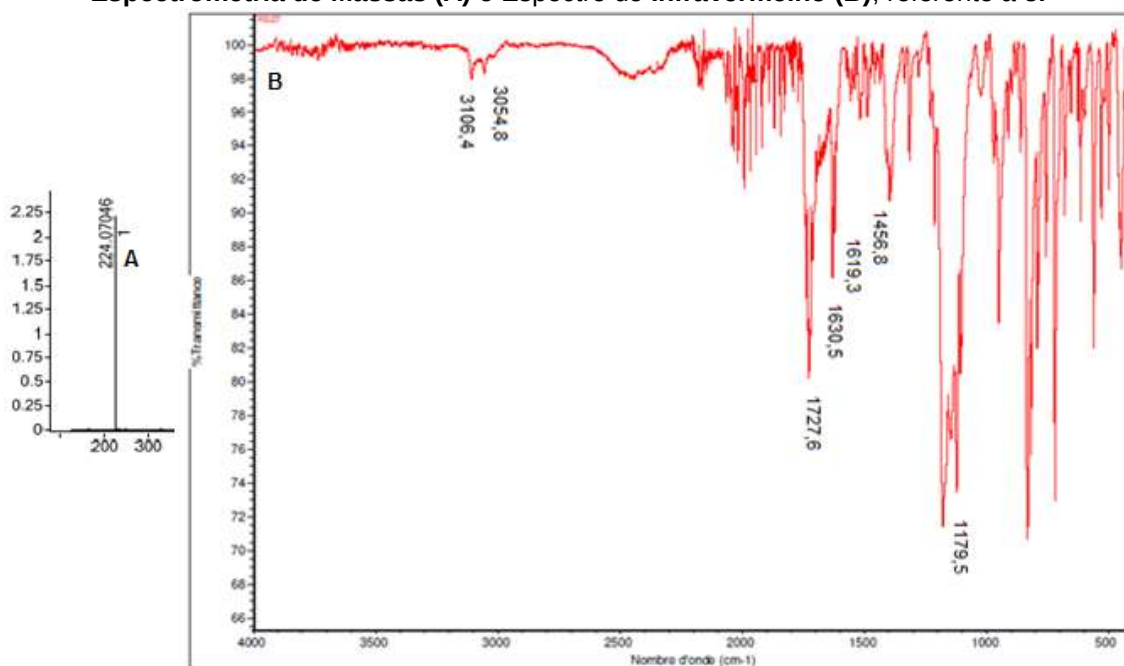
RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 6,63 (d, 1H, $J = 10$ Hz, H_3), 7,94 (s, 2H, H_{Ar}), 8,03 (s, 1H, H_{Ar}), 8,19 (dd, 3H, $J = 9,6; 6,4$ Hz, $H_4 + H_2' + H_6'$), 8,89 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz, $H_3' + H_5'$). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO):** δ 160,17 (C_2); 154,45 (C_{8a}); 149,97 ($C_{1'}$); 147,01 ($C_3' + C_5'$); 144,01 (C_4); 139,30 (C_7); 129,86 (C_5); 123,88 (C_6); 123,37 ($C_2' + C_6'$); 120,67 (C_{4a}); 118,00 (C_8); 115,65 (C_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{14}H_9NO_2 + 1]^+$: 224,06; Encontrado: $[M+H]^+$ 224,07. **I.V. (cm^{-1}):** 1179,5 (C-O); 1456,8 (C=C_{Ar}); 1619,3 (C=C); 1630,5 (C=N); 1727,6 (C=O); 3054,8 (C-H); 3106,4 (C-H_{Ar}).

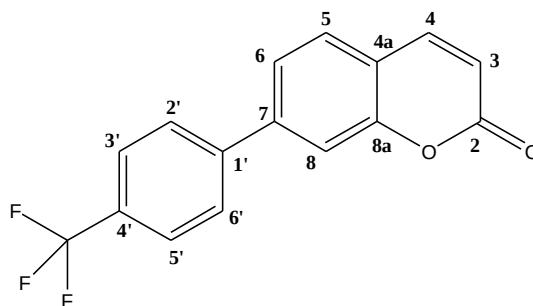
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5I



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 5I

Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 5I



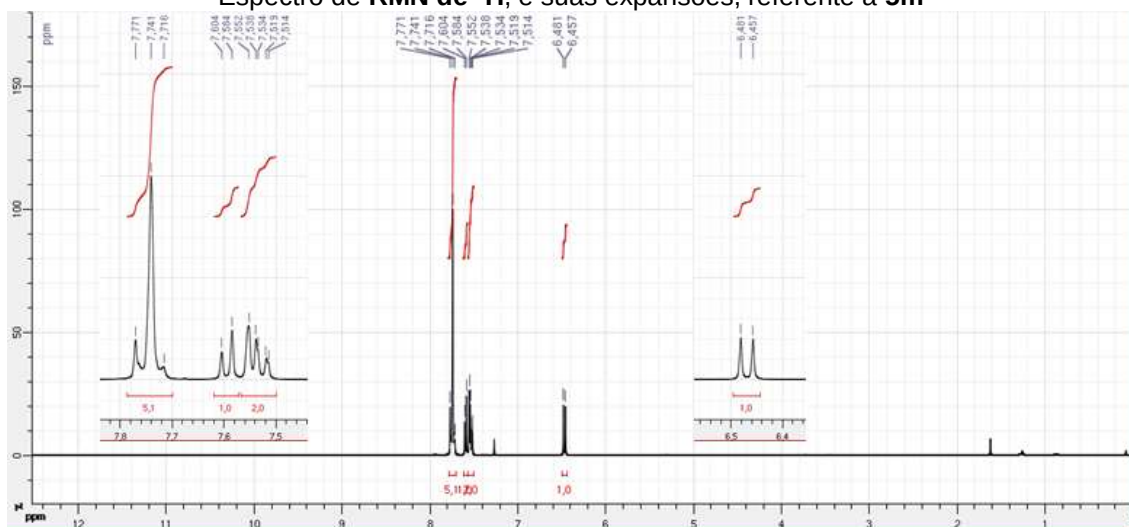


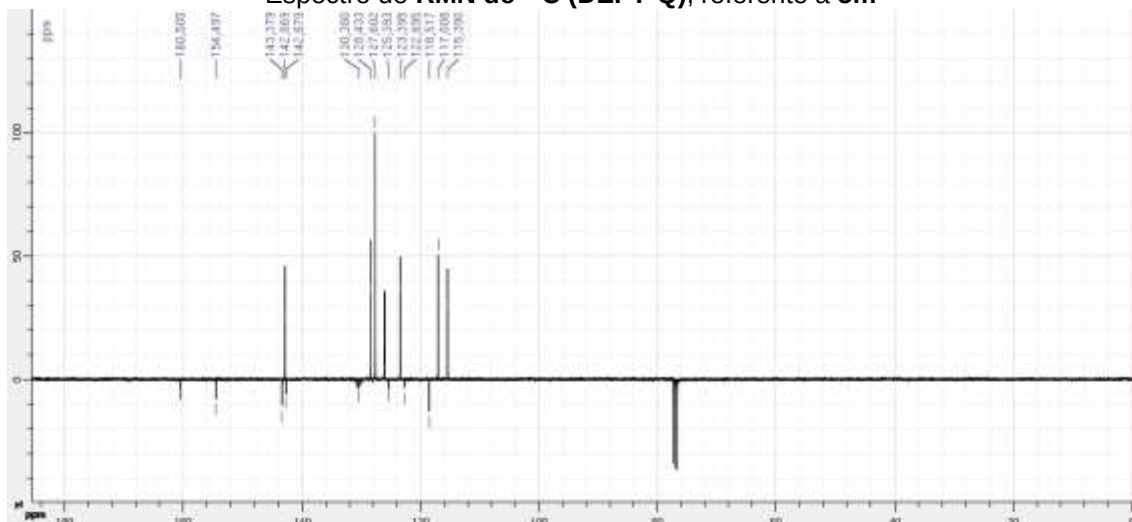
7-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-2-ona (5m)

Fórmula Bruta: $C_{16}H_9F_3O_2$. **Massa Molecular:** 290,06. **R_f:** 0,46 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 78%.

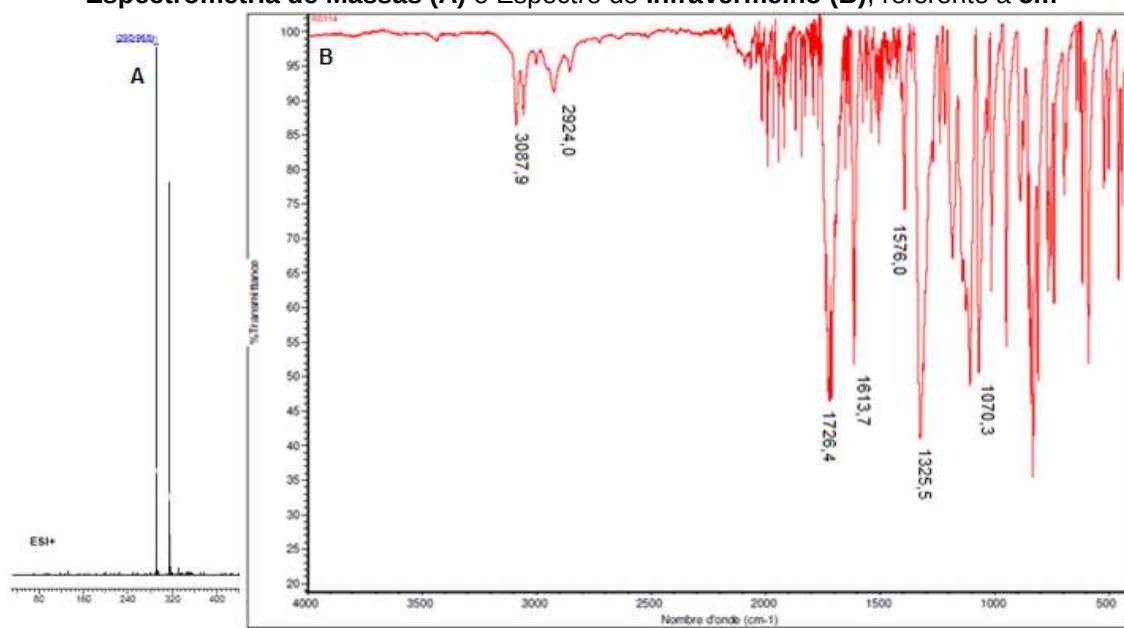
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,46 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,51-7,55 (m, 2H, $J = 2; 6; 1,6; 5,6$ Hz, H_{Ar}), 7,59 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,74 (t, 5H, $J = 10; 1,2$ Hz, $H_4 + H_{Ar}$). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,50 (C_2); 154,49 (C_{8a}); 143,37 ($C_{1'}$); 142,86 (C_4); 142,67 (C_7); 130,38 ($C_{4'}$); 128,43 (C_5); 127,60 ($C_{2'} + C_{6'}$); 125,39 ($C_{3'} + C_{5'}$); 123,39 (C_{4a}); 122,69 (C_5); 118,51 (CF_3); 117,00 (C_8); 115,39 (C_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{16}H_9F_3O_2 + 1]^+$: 291,06; Encontrado: $[M+H]^+$ 290,968. **I.V. (cm^{-1}):** 1070,3 (C-O); 1325,5 (CF_3); 1576,0 (C= C_{Ar}); 1613,7 (C=C); 1726,4 (C=O); 2924,0 (C-H); 3087,9 (C- H_{Ar}).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5m



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 5m

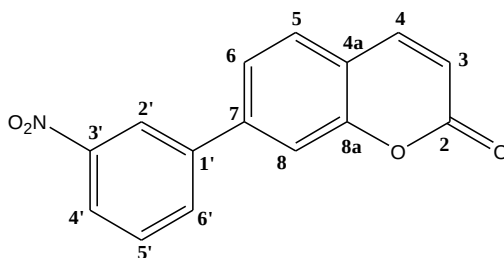
Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 5m



Fórmula Bruta: C₁₅H₁₁NO₂. **Massa Molecular:** 237,08. **R_f:** 0,44 (1:1 – Heptano/AcOEt). **Aparência:** Cristal amorfo amarelo. **Ponto de Fusão:** 118 – 120°C. **Grau de Pureza:** > 98%. **Rendimento:** 52%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,61 (sl, 2H, NH_2), 6,23 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 6,59 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 6,63-6,67 (m, 1H, $J = 0,8$; 6,8; 7,2; 0,8 Hz, H_{Ar}), 6,93 (dd, 1H, $J = 1,6$ Hz, H_{Ar}), 6,97-7,01 (m, 1H, $J = 1,6$; 6; 1,2; 6,4 Hz, H_{Ar}), 7,21 (dd, 1H, $J = 1,2$; 1,6 Hz, H_{Ar}), 7,26 (s, 1H, H_{Ar}), 7,35 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,53 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 160,78 (C_2); 154,40 ($\text{C}_{8\text{a}}$); 143,84 (C_2'); 143,45 (C_7); 143,13 (C_4); 130,34 ($\text{C}_4' + \text{C}_6'$); 129,49 (C_5); 128,21 ($\text{C}_{4\text{a}}$); 125,40 (C_6); 118,91 (C_8); 117,71 (C_1'); 117,12 (C_5'); 116,46 (C_3); 116,06 (C_3'). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2 + 1]^+$: 238,08; Encontrado: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 238,08. **I.V. (cm^{-1}):** 1150,9 (C-N); 1235,0 (C-O); 1484,9 (C=C $_{\text{Ar}}$); 1611,2 (C=C); 1711,7 (C=O); 2922,6 (C-H); 3046,6 (C-H $_{\text{Ar}}$); 3444,7 (NH_2).

¹H NMR spectrum of compound **1** in CDCl₃. The spectrum shows peaks from 0 to 12 ppm. Key features include a broad peak at ~11.5 ppm (NH), aromatic signals between 6.5-7.6 ppm, a multiplet at ~7.0 ppm (NH), a doublet at ~3.8 ppm, a singlet at ~3.5 ppm, and a doublet at ~2.1 ppm. Integration values are provided below the baseline.



7-(3-nitro-phenil)-cromen-2-ona (5p)

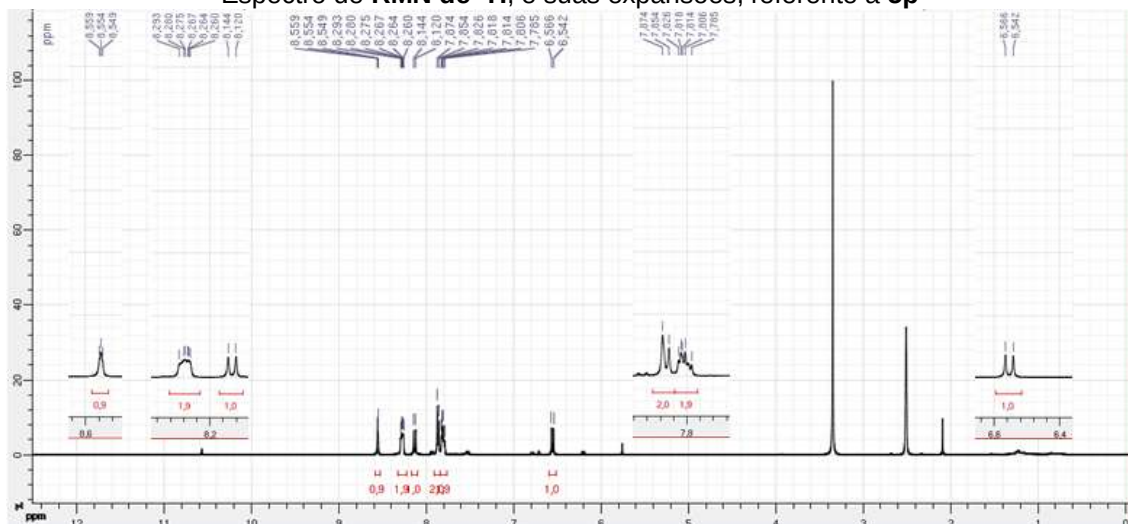
Fórmula Bruta: $C_{15}H_9NO_4$. **Massa Molecular:** 267,05. **R_f:** 0,44 (1:1 – Heptano/AcOEt).

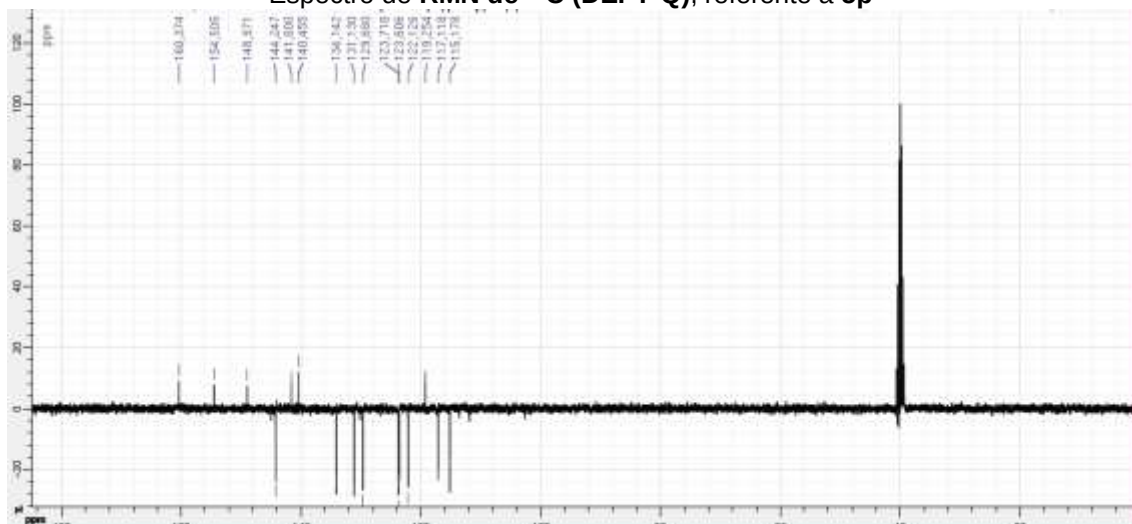
Aparência: Cristal amorfo bege. **Ponto de Fusão:** 235 – 238°C. **Grau de Pureza:** > 95%.

Rendimento: 47%.

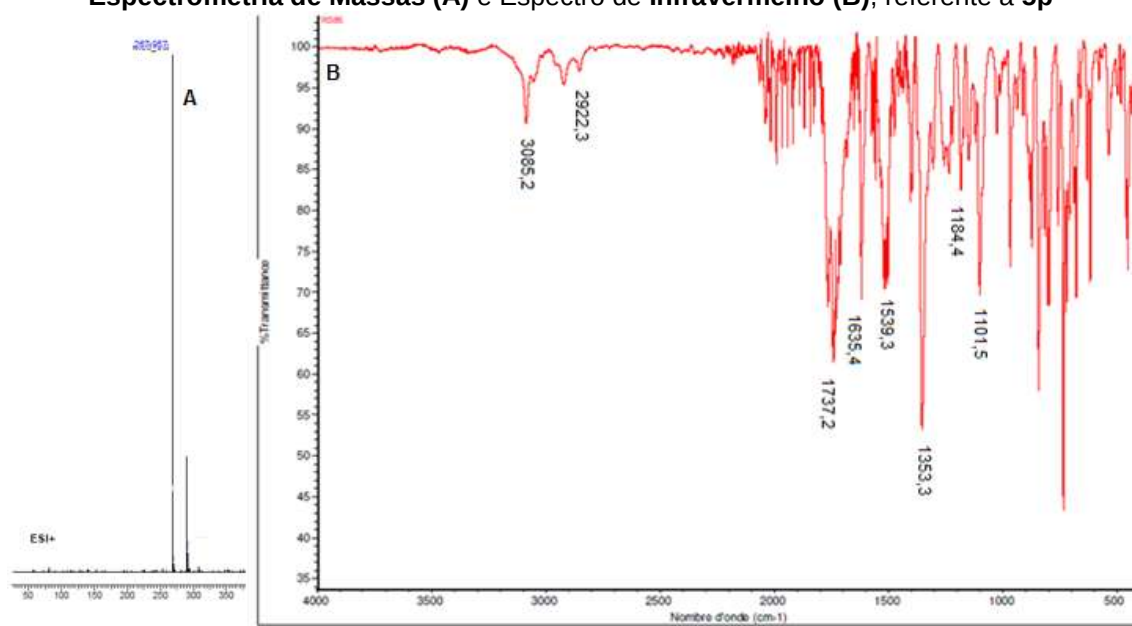
RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 6,55 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H_3), 7,78-7,82 (m, 2H, J = 8,4; 3,2; 1,6; 3,2 Hz, H_{Ar}), 7,86 (d, 2H, J = 8 Hz, H_{Ar}), 8,13 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H_4), 8,26-8,29 (m, 2H, J = 1,6; 1,2; 3,2; 2; 5,2 Hz, H_{Ar}), 8,55 (t, 1H, J = 2 Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO):** δ 160,37 (C_2); 154,50 (C_{8a}); 148,97 (C_3'); 144,24 (C_4); 141,60 (C_1'); 140,45 (C_7); 134,14 (C_6'); 131,13 (C_5'); 129,68 (C_5); 123,71 (C_6); 123,60 (C_2'); 122,12 (C_4'); 119,25 (C_{4a}); 117,11 (C_8); 115,17 (C_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{15}H_9NO_4 + 1]^+$: 268,05; Encontrado: $[M+H]^+$ 267,957. **I.V. (cm^{-1}):** 1101,5 (C-N); 1184,4 (C-O); 1353,3 (NO_2); 1539,3 (C=C_{Ar}); 1635,4 (C=C); 1737,2 (C=O); 2922,3 (C-H); 3085,2 (C-H_{Ar}).

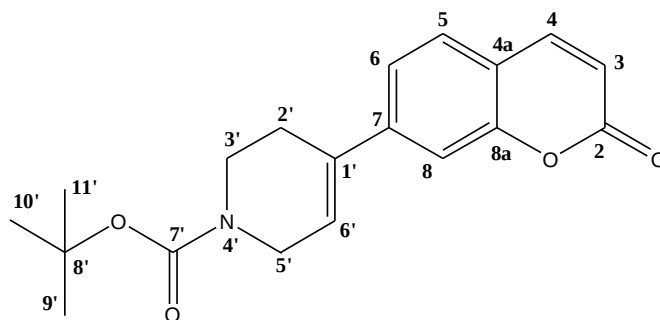
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 5p



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 5p

Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 5p





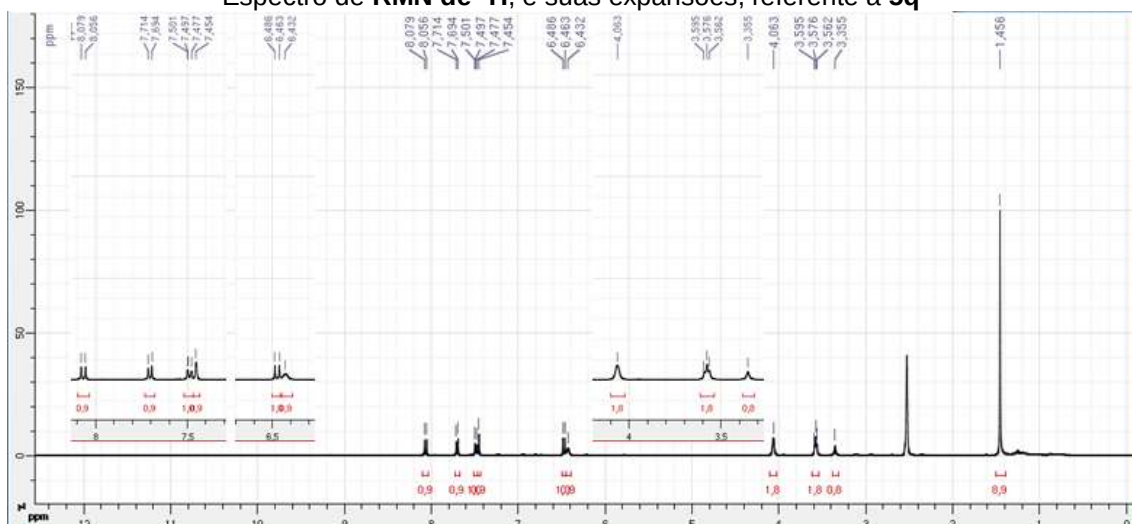
***tert*-butil-4-(2-oxo-2*H*-cromen-7-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato
(5q)**

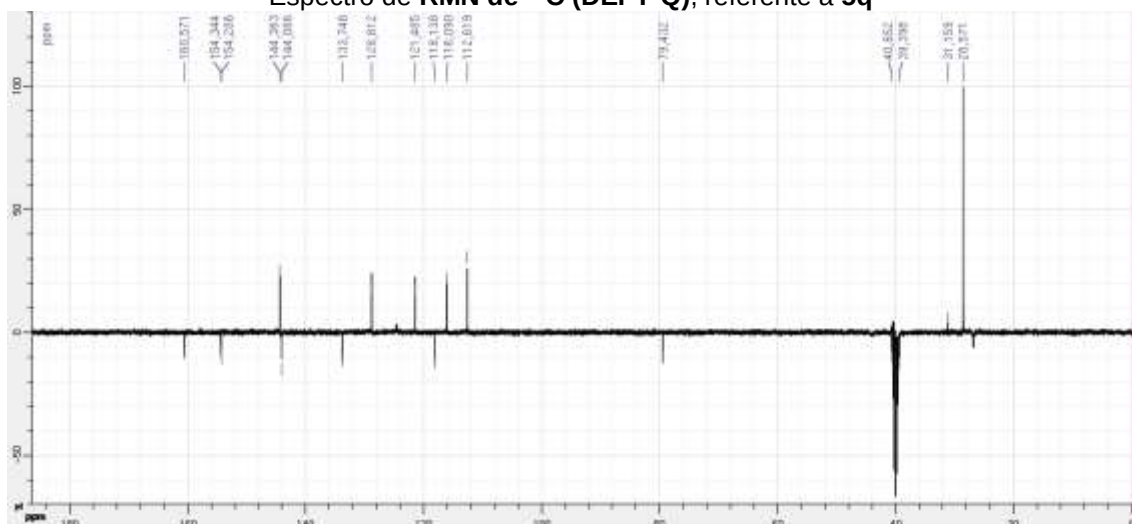
Fórmula Bruta: C₁₉H₂₁O₄. **Massa Molecular:** 327,15. **R_f:** 0,71 (1:2 – Heptano/AcOEt).

Aparência: Cristal amorfo branco. **Grau de Pureza:** > 93%. **Rendimento:** 61%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,45 (s, 9H, CH₃), 2,52 (sl, 2H, H_{Pir}), 3,57 (t, 2H, J= 5,6 Hz, H_{Pir}), 4,06 (sl, 2H, H_{Pir}), 6,43 (sl, 1H, H_{Pir}), 6,45 (d, 1H, J= 9,2 Hz, H₃), 7,45 (s, 1H, H_{Ar}), 7,49 (d, 1H, J= 8; 1,6 Hz, H_{Ar}), 7,70 (d, 1H, J= 8 Hz, H_{Ar}), 8,06 (d, 1H, J= 9,2 Hz, H₄). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO):** δ 160,57 (C₂); 154,34 (C_{7'}); 154,28 (C₄); 144,36 (C_{8a}); 144,08 (C_{1'}); 133,74 (C_{4a}); 128,81 (C₅); 121,48 (C₇); 118,13 (C₆); 116,09 (C₈); 112,61 (C₃); 79,43 (C_{8'}); 40,65 (C_{6'}); 39,39 (C_{3'+C5'}); 31,15 (C_{2'}); 28,57 (C_{9'+C10'+C11'}).

Espectro de RMN de ¹H, e suas expansões, referente à 5q

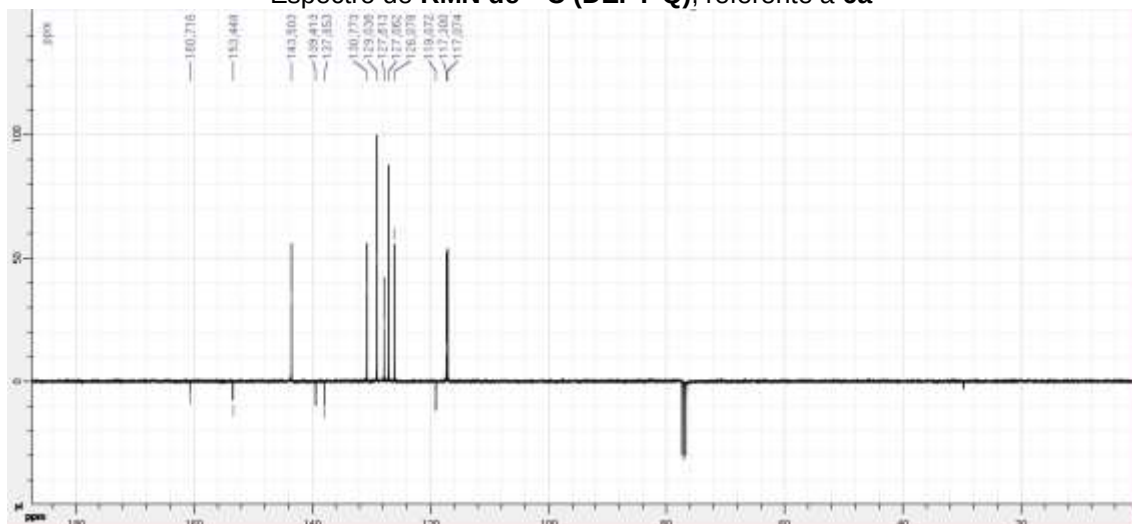
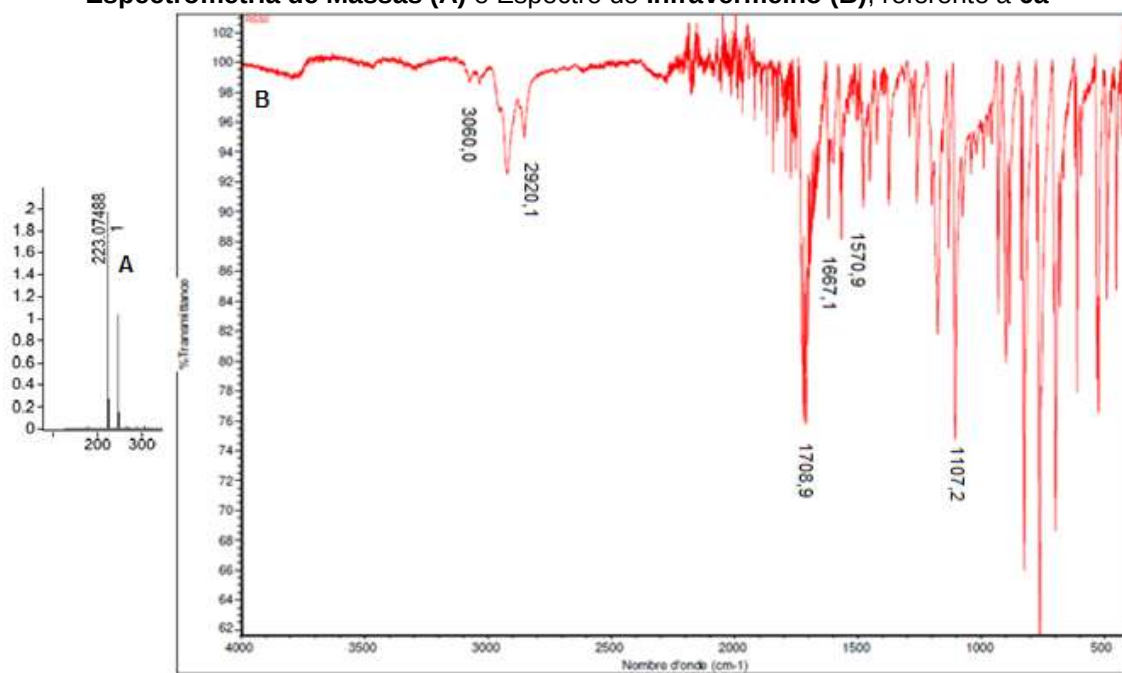


Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 5q

Fórmula Bruta: C₁₅H₁₀O₂. **Massa Molecular:** 222,07. **R_f:** 0,53 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 68%.

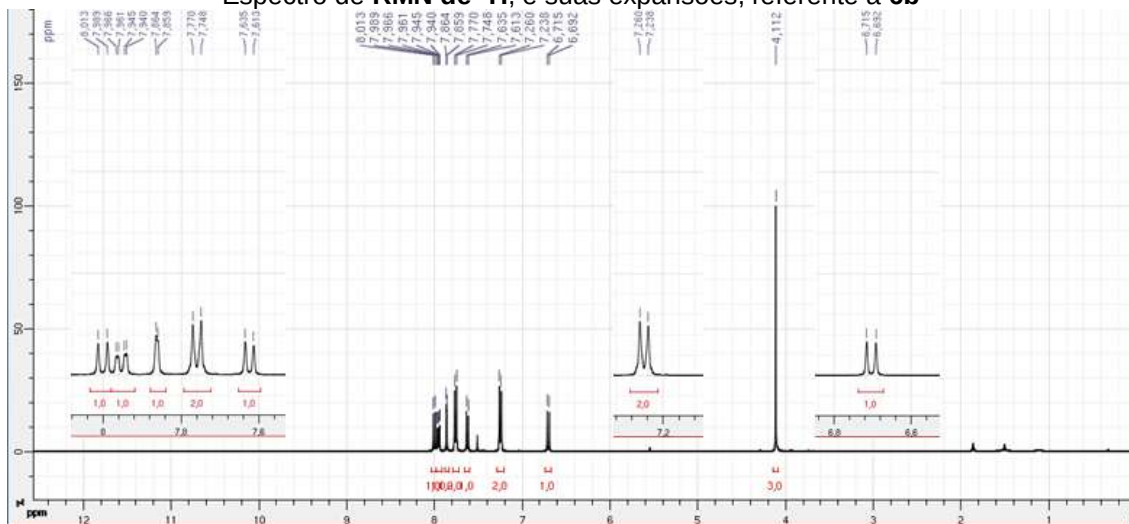
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,45 (d, 1H, J= 9,6 Hz, H₃), 7,37-7,42 (m, 2H, J= 1,2; 1,2; 4; 2,4; 6; 1,2; 1,6 Hz, H_{Af}), 7,47 (dt, 2H, J= 2; 7,6; 1,2; 7,2; 2 Hz, H_{Af}), 7,57-7,60 (m, 2H, J= 2,8; 5,2; 2; 1,6 Hz, H_{Af}), 7,67 (d, 1H, J= 2,4 Hz, H_{Af}), 7,74-7,78 (m, 2H, J= 2,4; 2; 9,6 Hz, H₄ + H_{Af}). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 160,71 (C₂); 153,44 (C_{8a}); 143,50 (C₄); 139,41 (C₁'); 137,85 (C₆); 130,77 (C₄'); 129,03 (C₃' + C₅'); 127,81 (C₇); 127,06 (C₂' + C₆'); 126,07 (C₅); 119,07 (C₈); 117,30 (C_{4a}); 117,07 (C₃). **LC/MS (ESI):** Calculado para [C₁₅H₁₀O₂ + 1]⁺: 223,07; Encontrado: [M+H]⁺ 223,07. **I.V. (cm⁻¹):** 1107,2 (C-O); 1570,9 (C=C_{Af}); 1667,1 (C=C); 1708,9 (C=O); 2920,1 (C-H); 3060,0 (C-H_{Af}).

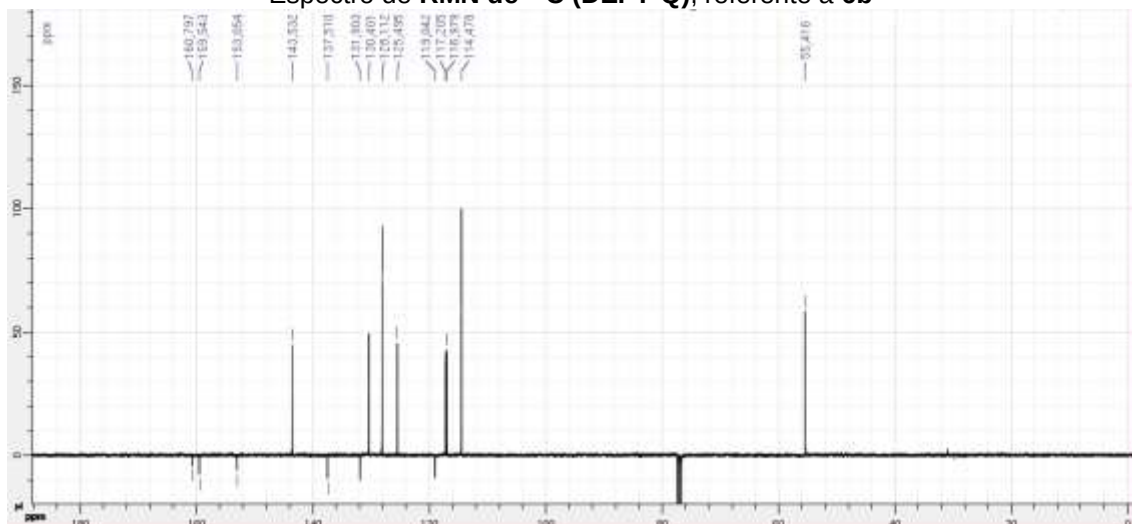
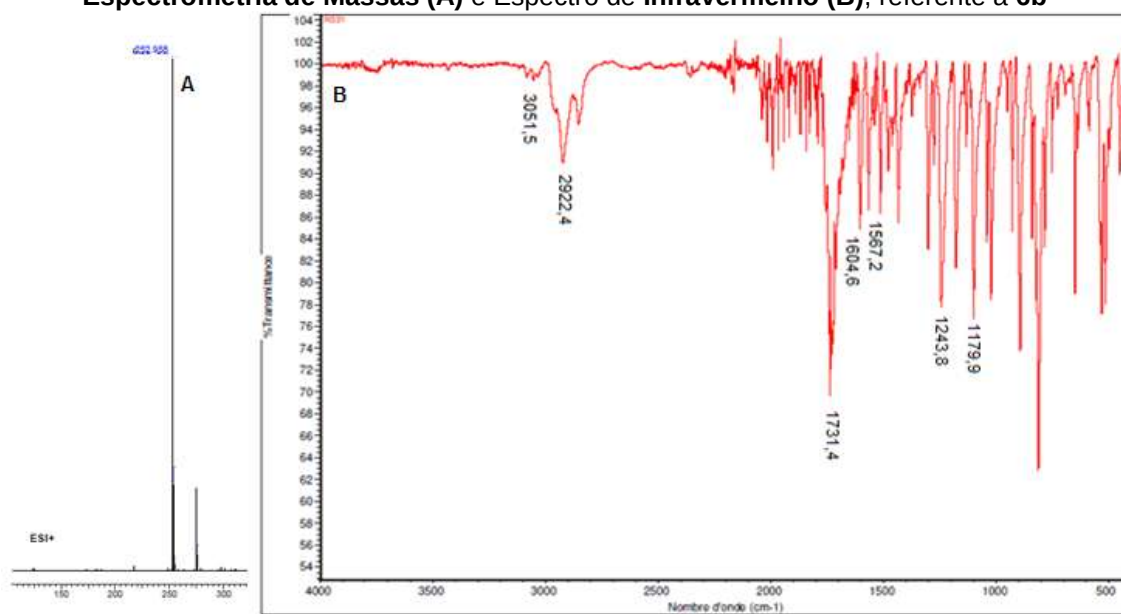
¹H NMR spectrum of compound **1** in CDCl₃. The spectrum shows peaks in the aromatic region (6.4-7.8 ppm) and aliphatic region (2.6-3.0 ppm). Integration values are provided below the peaks.

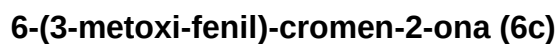
Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à **6a**Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à **6a**

Fórmula Bruta: C₁₆H₁₂O₃. **Massa Molecular:** 252,08. **R_f:** 0,43 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 73%.

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à **6b**



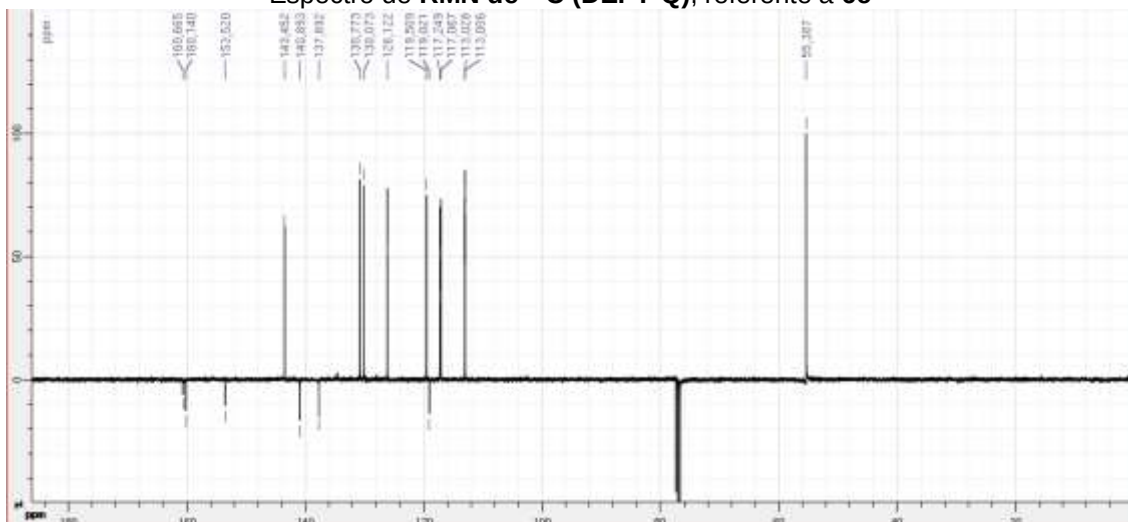
Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à **6b**Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à **6b**



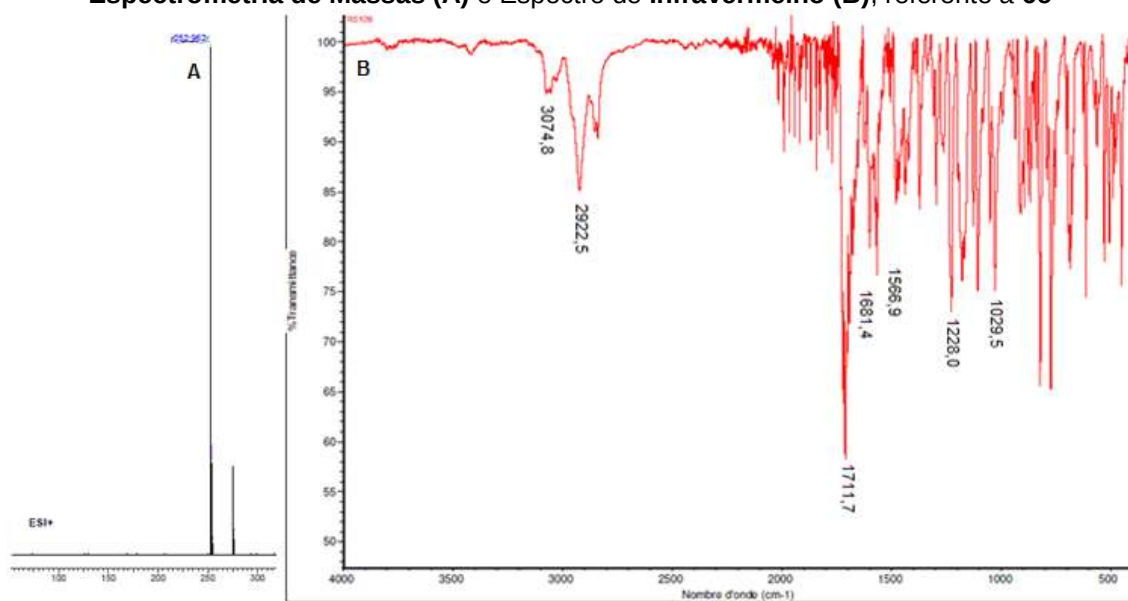
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,87 (s, 3H, OMe), 6,46 (d, 1H, J= 9,6 Hz, H₃), 6,93 (dd, 1H, J= 2,4 Hz, H_{Ar}), 7,09 (t, 1H, J= 1,6; 2 Hz, H_{Ar}), 7,15 (d, 1H, J= 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,4 (t, 2H, J= 8 Hz, H_{Ar}), 7,65 (d, 1H, J= 2 Hz, H_{Ar}), 7,74 (dd, 2H, J= 2; 9,6 Hz, H_{Ar} + H₄). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 160,66 (C₂); 160,14 (C₃'); 153,52 (C_{8a}); 143,45 (C₄); 140,89 (C₁'); 137,69 (C₆); 130,77 (C₅'); 130,07 (C₇); 126,12 (C₅); 119,50 (C₈); 119,02 (C_{4a}); 117,24 (C₆'); 117,06 (C₃); 113,02 (C₄'); 113,00 (C₂'); 55,38 (OCH₃). **LC/MS (ESI):** Calculado para [C₁₆H₁₂O₃ + 1]⁺: 253,08; Encontrado: [M+H]⁺ 252,952. **I.V. (cm⁻¹):** 1029,5 (C-O); 1228,0 (C-O); 1566,9 (C=C_{Ar}); 1681,4 (C=C); 1711,7 (C=O); 2922,5 (C-H); 3074,8 (C-H_{Ar}).

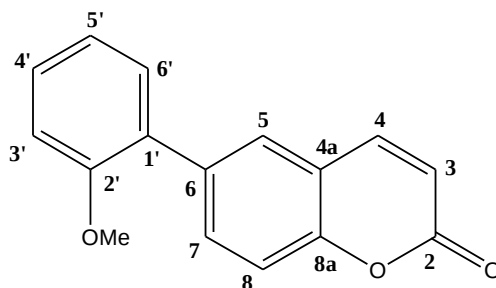
[illegible]

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à **6c**



Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 6c



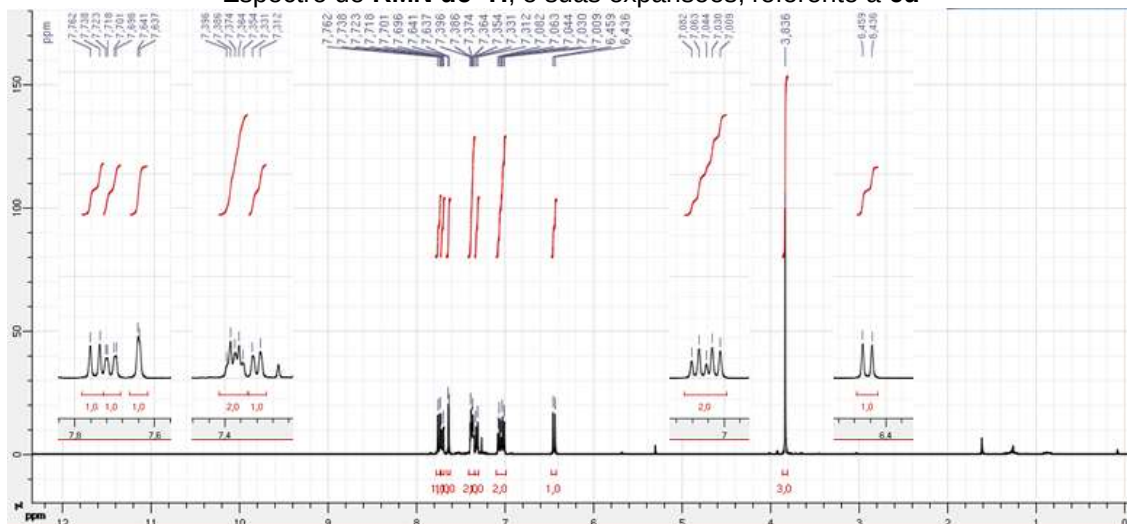


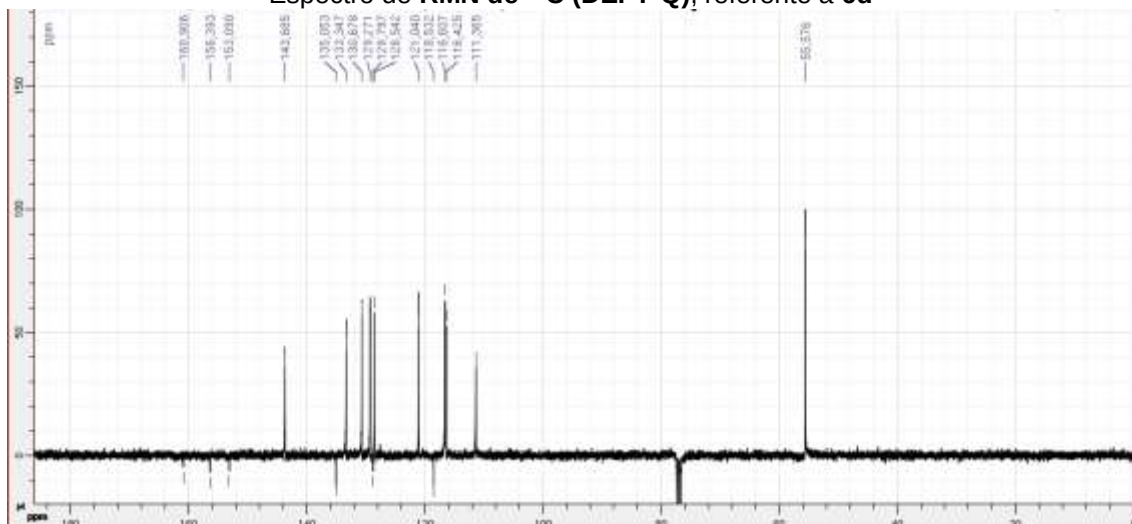
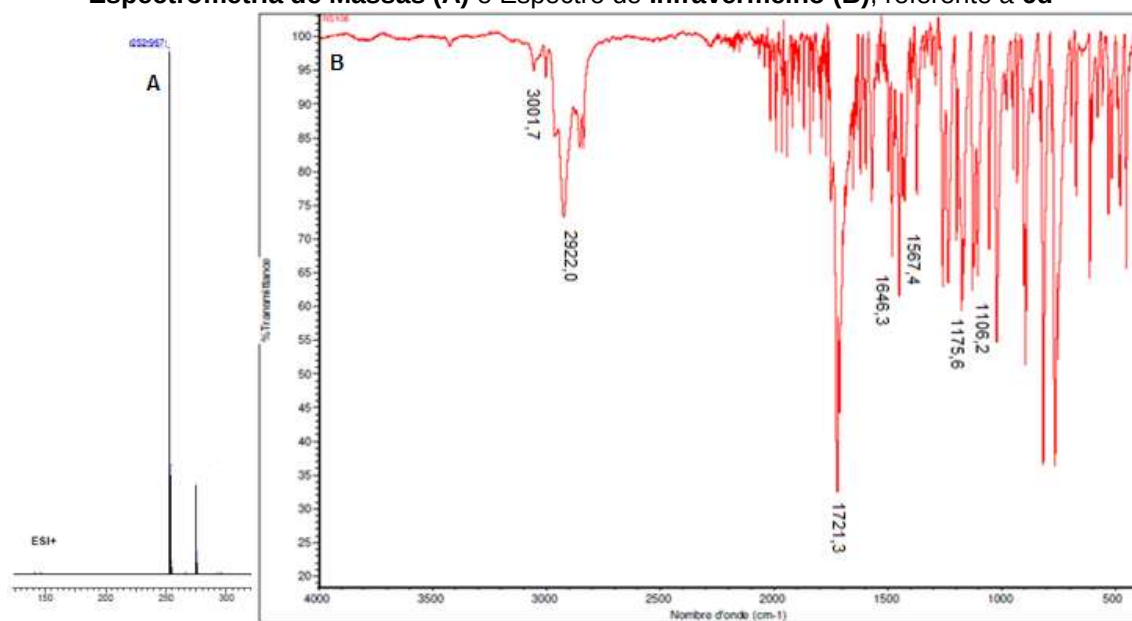
6-(2-metoxi-fenil)-cromen-2-ona (6d)

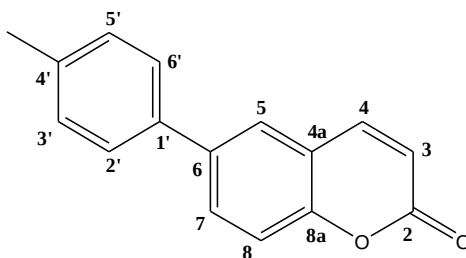
Fórmula Bruta: $C_{16}H_{12}O_3$. **Massa Molecular:** 252,08. **R_f:** 0,45 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** >99%. **Rendimento:** 76%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,83 (s, 3H, OMe), 6,44 (d, 1H, $J=9,2$ Hz, H_3), 7,00-7,08 (m, 2H, $J=8,4$; 5,6; 7,6; 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,32 (d, 1H, $J=7,6$ Hz, H_{Ar}), 7,35-7,39 (m, 2H, $J=4$; 4; 4,8; 4 Hz, H_{Ar}), 7,63 (d, 1H, $J=1,6$ Hz, H_{Ar}), 7,70 (dd, 1H, $J=2$ Hz, H_{Ar}), 7,75 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,90 (C_2); 156,39 (C_2'); 153,09 (C_{8a}); 143,68 (C_4); 135,05 (C_6); 133,34 (C_4'); 130,67 (C_6'); 129,27 (C_7); 128,79 (C_{4a}), 128,54 (C_5); 121,04 (C_8); 118,53 (C_5'); 116,60 (C_1'); 116,42 (C_3); 111,36 (C_3'); 55,57 (OCH_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{16}H_{12}O_3 + 1]^+$: 253,08; Encontrado: $[M+H]^+$ 252,958. **I.V. (cm^{-1}):** 1106,2 (C-O); 1175,6 (C-O); 1567,4 (C=C_{Ar}); 1646,3 (C=C); 1721,3 (C=O); 2922,0 (C-H); 3001,7 (C-H_{Ar}).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 6d



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à **6d**Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à **6d**

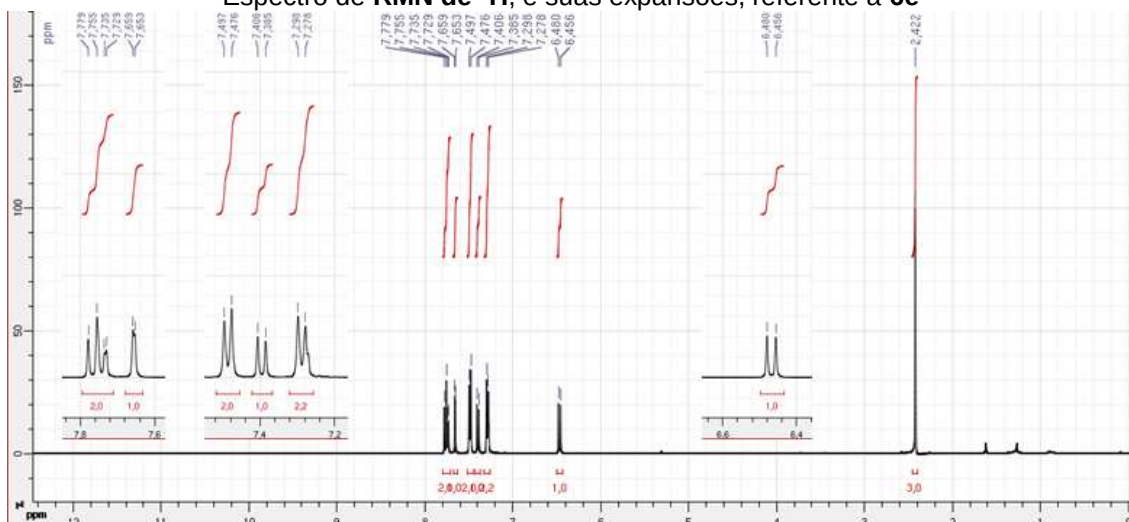


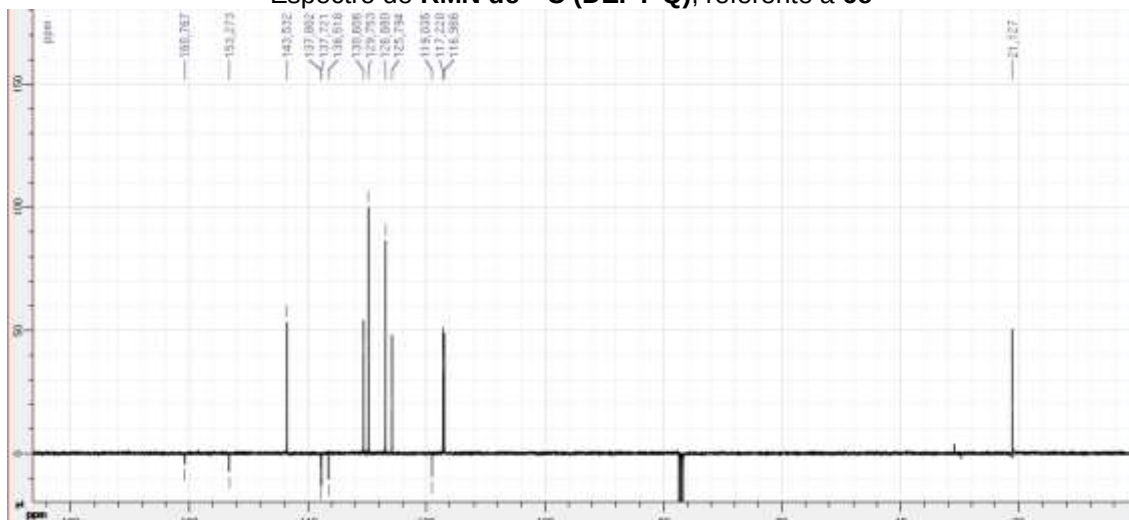
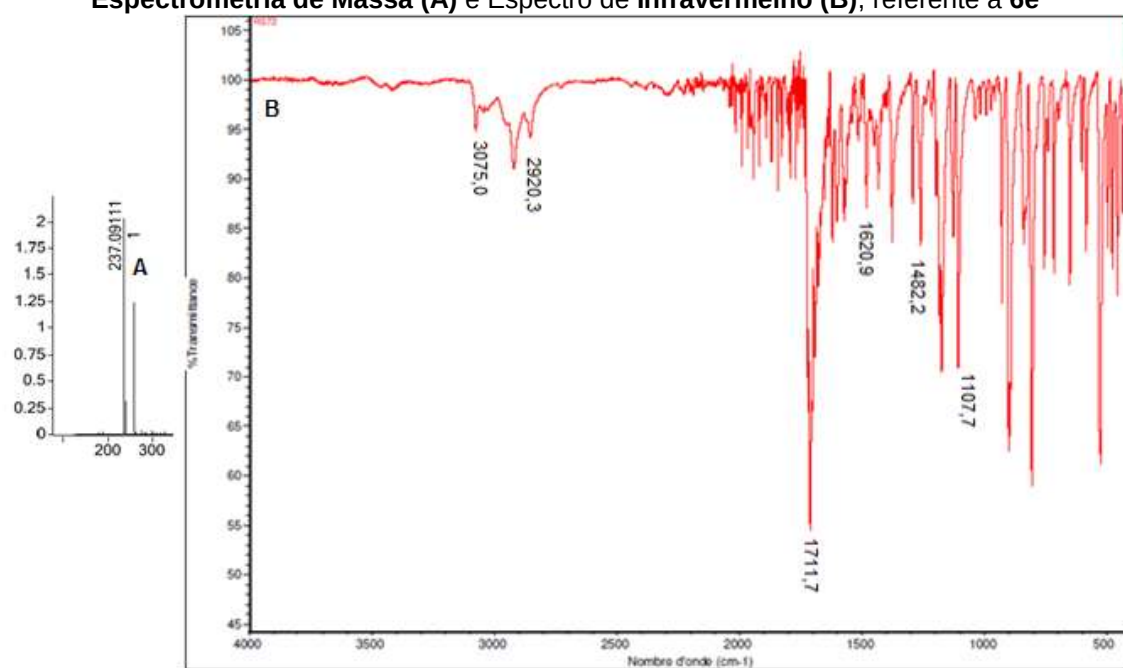
6-(4-metil-fenil)-cromen-2-ona (6e)

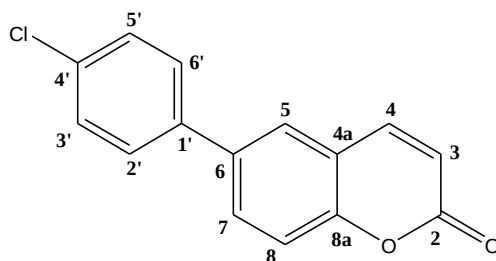
Fórmula Bruta: $C_{16}H_{12}O_2$. **Massa Molecular:** 236,08. **R_f:** 0,58 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 77%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,42 (s, 3H, Me), 6,46 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,28 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,39 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}), 7,48 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}), 7,65 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H_{Ar}), 7,74 (dd, 2H, $J = 2,4; 9,6$ Hz, $H_{Ar} + H_4$). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,76 (C_2); 153,27 (C_{8a}); 143,53 (C_4); 137,80 (C_4'); 137,72 (C_1'); 136,51 (C_6); 130,60 (C_7); 129,75 ($C_3' + C_5'$); 126,88 ($C_2' + C_6'$); 125,79 (C_5); 119,03 (C_{4a}); 117,22 (C_8); 116,98 (C_3); 21,12 (CH_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{16}H_{12}O_2 + 1]^+$: 237,08; Encontrado: $[M+H]^+$ 237,09. **I.V. (cm^{-1}):** 1107,7 (C-O); 1482,2 (C=C_{Ar}); 1620,9 (C=C); 1711,7 (C=O); 2920,3 (C-H); 3075,0 (C-H_{Ar}).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 6e



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à **6e**Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à **6e**



6-(4-cloro-fenil)-cromen-2-ona (6f)

Fórmula Bruta: $C_{15}H_9ClO_2$. **Massa Molecular:** 256,03. **R_f:** 0,53 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** > 98%. **Rendimento:** 45%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,48 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,42 (dd, 3H, $J = 8,8; 8,4$ Hz, H_{Ar}), 7,51 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}), 7,63 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H_{Ar}), 7,71 (dd, 1H, $J = 2; 2,4$ Hz, H_{Ar}), 7,76 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,55 (C_2); 153,60 (C_{8a}); 143,30 (C_4); 137,87 ($C_{1'}$); 136,61 (C_6); 134,03 (C_7); 130,54 (C_{4a}); 129,21 ($C_3 + C_5'$); 128,30 ($C_2' + C_6'$); 125,96 (C_5); 119,14 (C_8); 117,44 (C_4'); 117,27 (C_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{15}H_9ClO_2 + 1]^+$: 257,03; Encontrado: $[M+H]^+$ 256,912. **I.V. (cm^{-1}):** 753,7 (C-Cl); 1093,8 (C-O); 1479,0 (C= C_{Ar}); 1620,3 (C=C); 1721,1 (C=O); 2922,5 (C-H); 3063,1 (C- H_{Ar}).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 6f

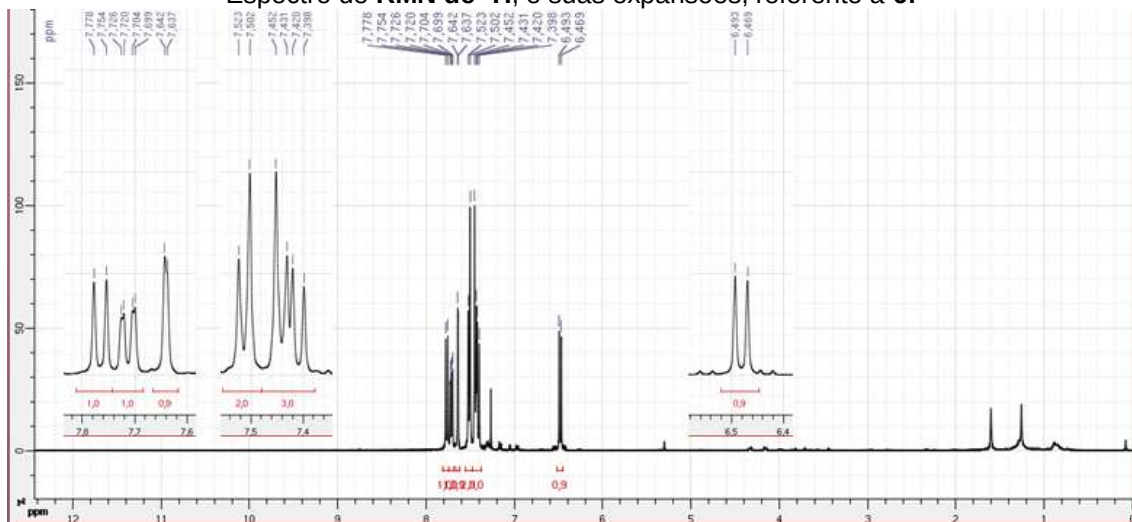
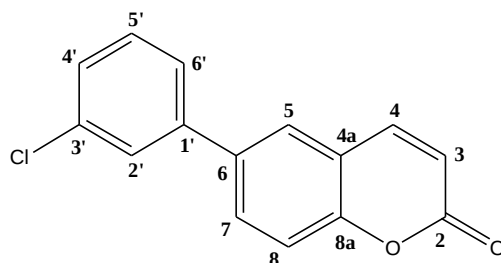


Figure 1 displays the mass spectrum (A) and IR spectrum (B) of compound 1.

Mass spectrum (A) shows the relative intensity (%) versus the mass-to-charge ratio (m/z). The base peak is at m/z 255.9421. The x-axis ranges from 50 to 350 m/z, and the y-axis ranges from 0 to 100%.

IR spectrum (B) shows the transmittance (%) versus the wavenumber (cm⁻¹). The spectrum displays characteristic absorption bands, including a strong peak at 1727.1 cm⁻¹ (C=O stretch), a strong peak at 1620.3 cm⁻¹ (C=C stretch), and several peaks in the fingerprint region (1500-500 cm⁻¹). The x-axis ranges from 4000 to 500 cm⁻¹, and the y-axis ranges from 68 to 100%.

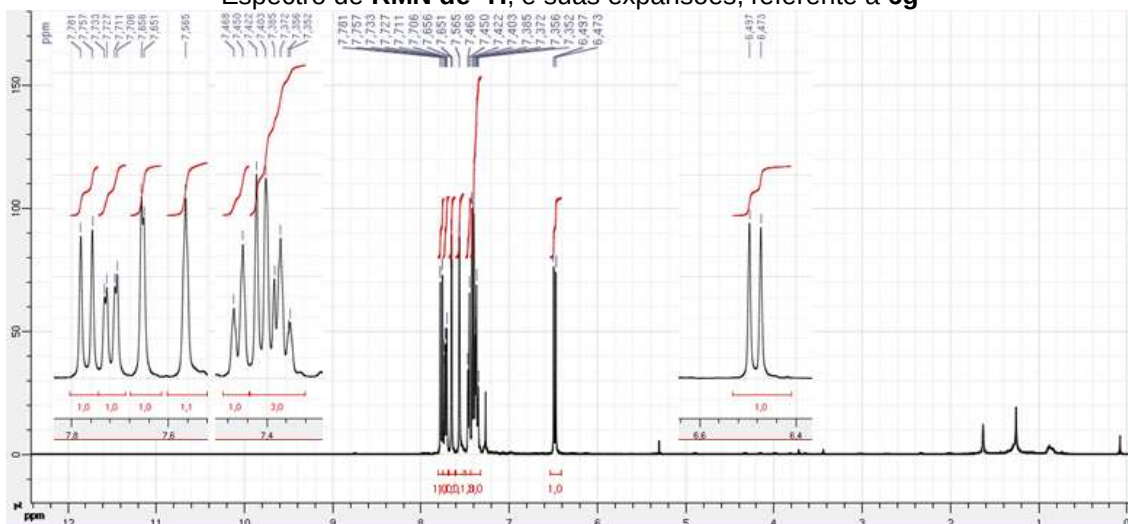


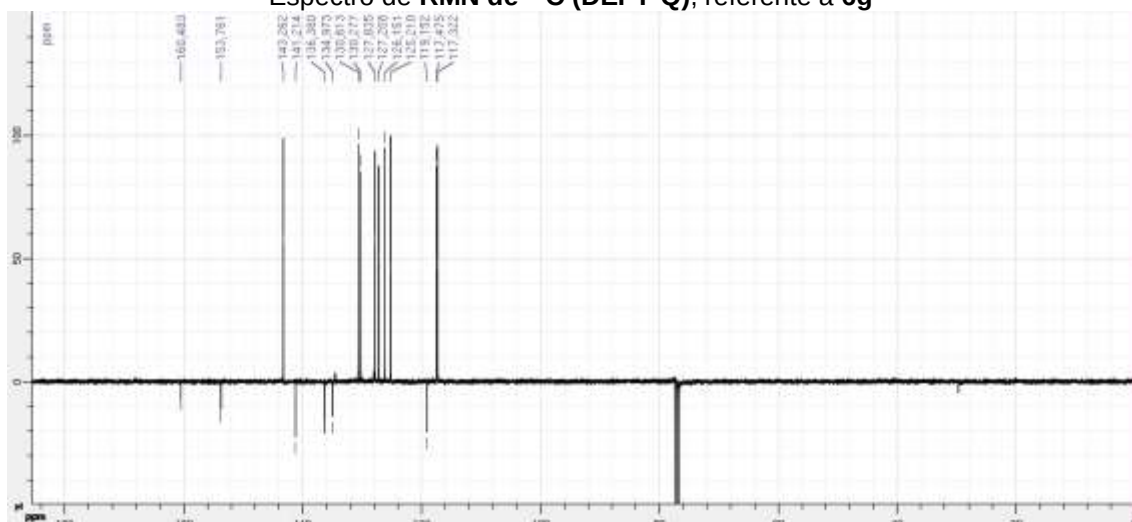
6-(3-cloro-fenil)-cromen-2-ona (6g)

Fórmula Bruta: $C_{15}H_9ClO_2$. **Massa Molecular:** 256,03. **R_f:** 0,55 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** > 94%. **Rendimento:** 71%.

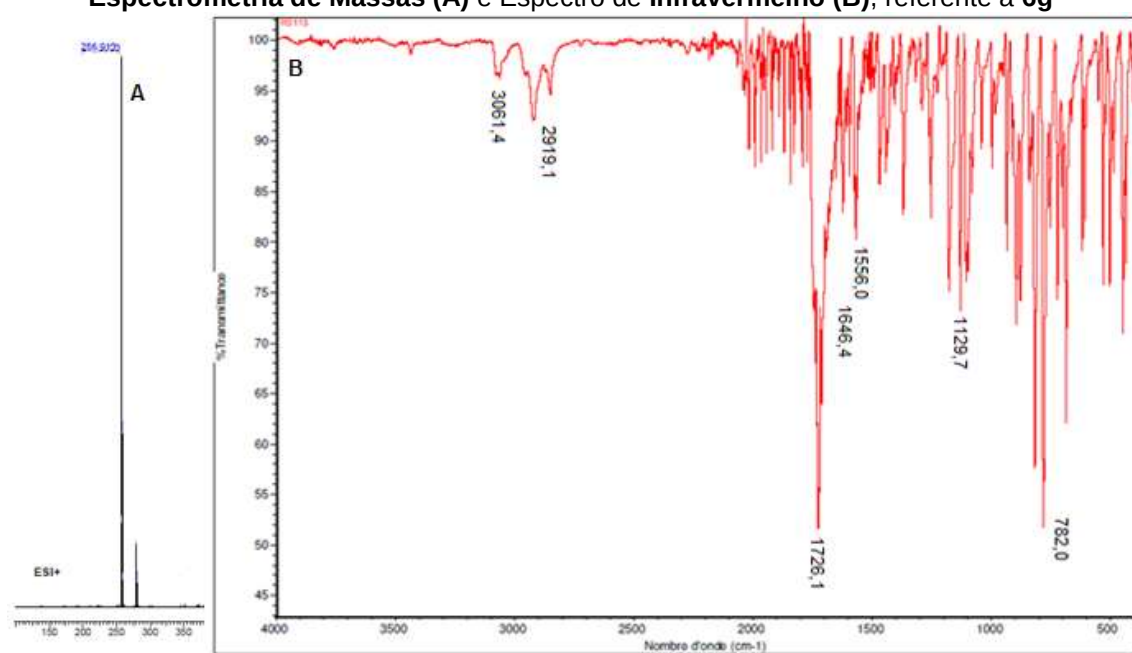
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,48 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,35-7,42 (m, 3H, $J = 1,6$; 6,4; 5,2; 7,2; 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,45 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H_{Ar}), 7,56 (s, 1H, H_{Ar}), 7,65 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H_{Ar}), 7,71 (dd, 1H, $J = 2$; 2,4 Hz, H_{Ar}), 7,76 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,48 (C_2); 153,76 (C_{8a}); 143,26 (C_4); 141,21 ($C_{1'}$); 136,38 (C_{4a}); 134,97 (C_6); 130,61 ($C_{5'}$); 130,27 ($C_{4'}$); 127,83 ($C_{2'}$); 127,20 (C_7); 126,15 ($C_{6'}$); 125,21 (C_5); 119,15 (C_8); 117,47 ($C_{3'}$); 117,32 (C_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{15}H_9ClO_2 + 1]^+$: 257,03; Encontrado: $[M+H]^+$ 256,913. **I.V. (cm^{-1}):** 782,0 (C-Cl); 1129,7 (C-O); 1556,0 (C= C_{Ar}); 1646,4 (C=C); 1726,1 (C=O); 2919,1 (C-H); 3061,4 (C- H_{Ar}).

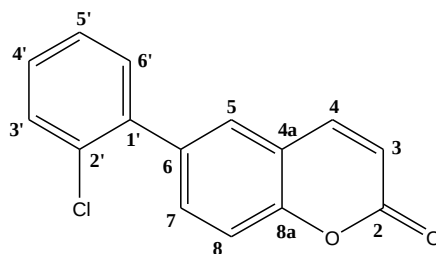
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 6g



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 6g

Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 6g



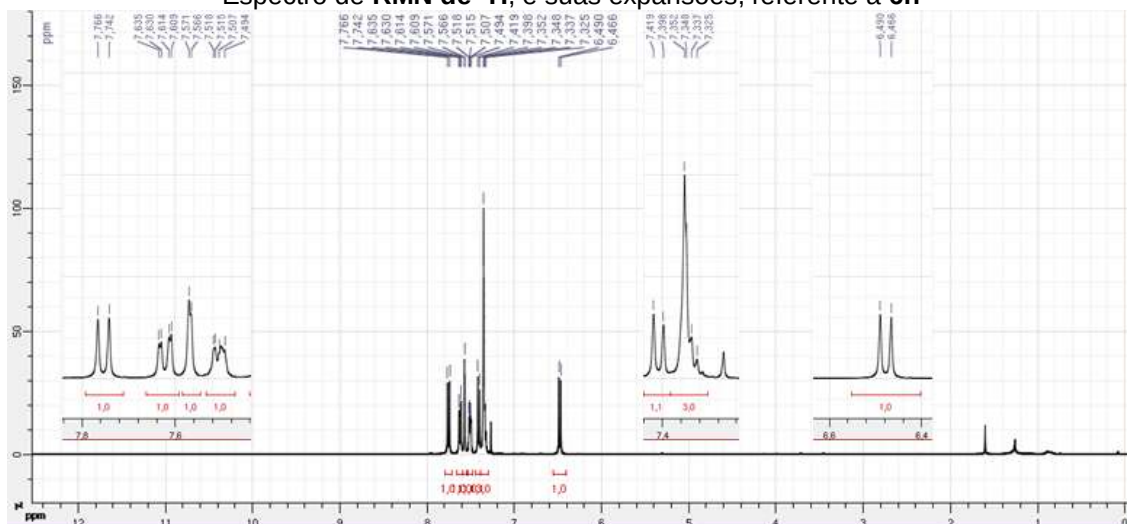


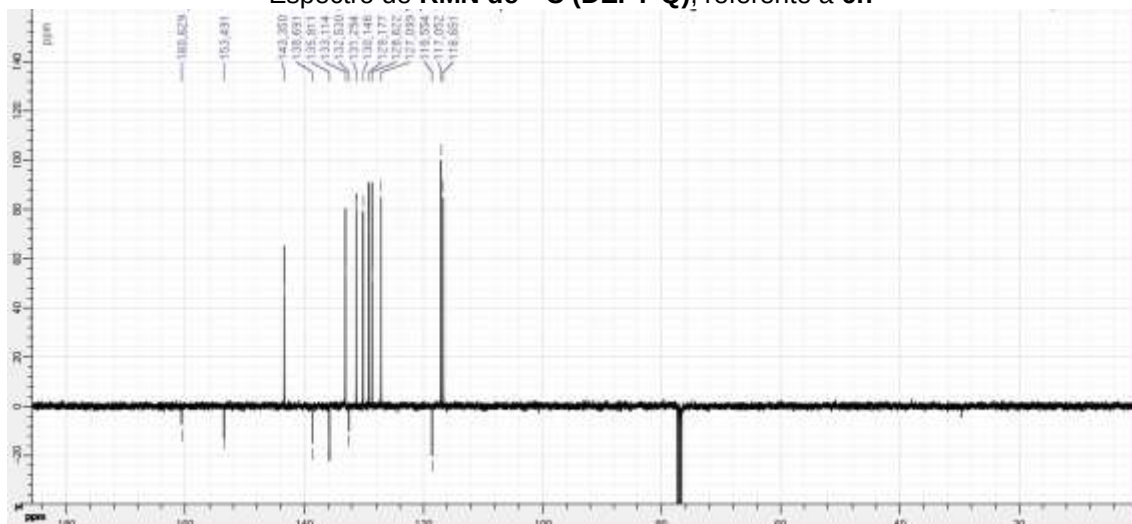
6-(2-cloro-fenil)-cromen-2-ona (6h)

Fórmula Bruta: C₁₅H₉ClO₂. **Massa Molecular:** 256,03. **R_f:** 0,5 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** > 96%. **Rendimento:** 71%.

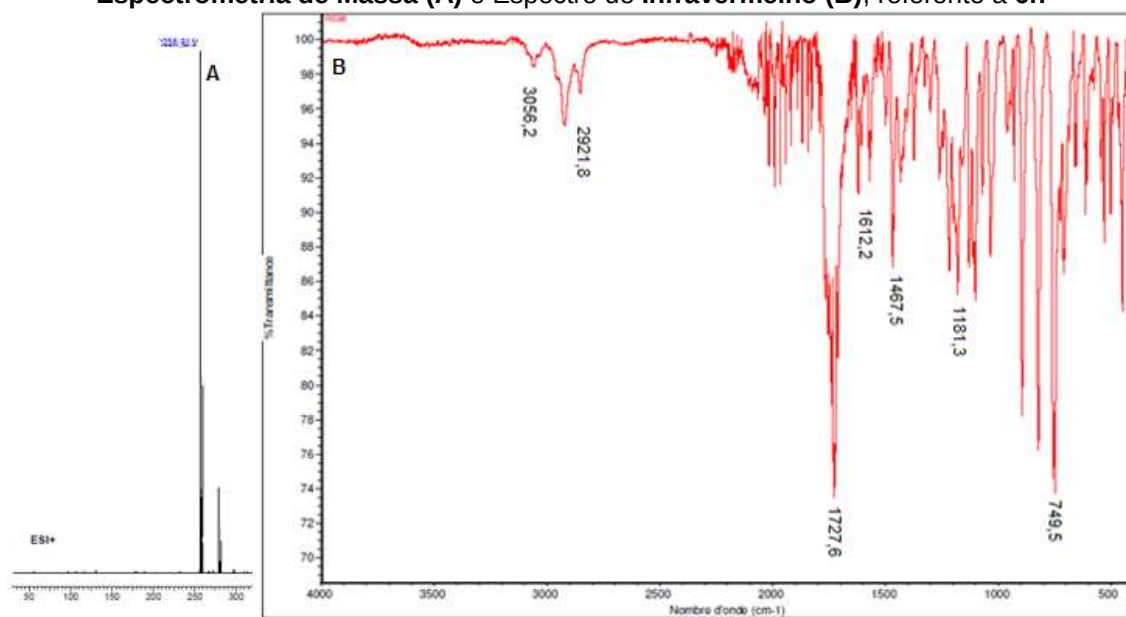
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 6,47 (d, 1H, J= 9,6 Hz, H₃), 7,34 (dd, 3H, J= 4,8; 4,4; 1,6 Hz, H_{Ar}), 7,40 (d, 1H, J= 8,4 Hz, H_{Ar}), 7,50 (dd, 1H, J= 5,2; 1,2 Hz, H_{Ar}), 7,56 (d, 1H, J= 2 Hz, H_{Ar}), 7,62 (dd, 1H, J= 2 Hz, H_{Ar}), 7,75 (d, 1H, J= 9,6 Hz, H₄). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 160,62 (C₂); 153,49 (C_{8a}); 143,35 (C₄); 138,69 (C₁'); 135,81 (C₆); 133,11 (C₃'); 132,53 (C_{4a}); 131,25 (C₄'); 130,14 (C₆'); 129,17 (C₅'); 128,62 (C₇); 127,09 (C₅); 118,55 (C₂'); 117,05 (C₈); 116,65 (C₃). **LC/MS (ESI):** Calculado para [C₁₅H₉ClO₂ + 1]⁺: 257,03; Encontrado: [M+H]⁺ 256,911. **I.V. (cm⁻¹):** 749,5 (C-Cl); 1181,3 (C-O); 1467,5 (C=C_{Ar}); 1612,2 (C=C); 1727,6 (C=O); 2921,8 (C-H); 3056,2 (C-H_{Ar}).

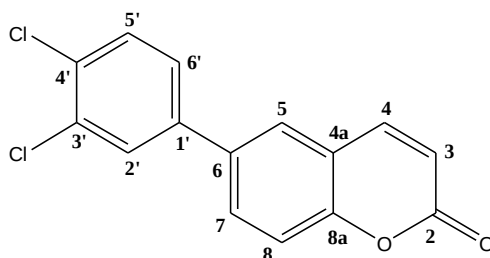
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à **6h**



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 6h

Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 6h



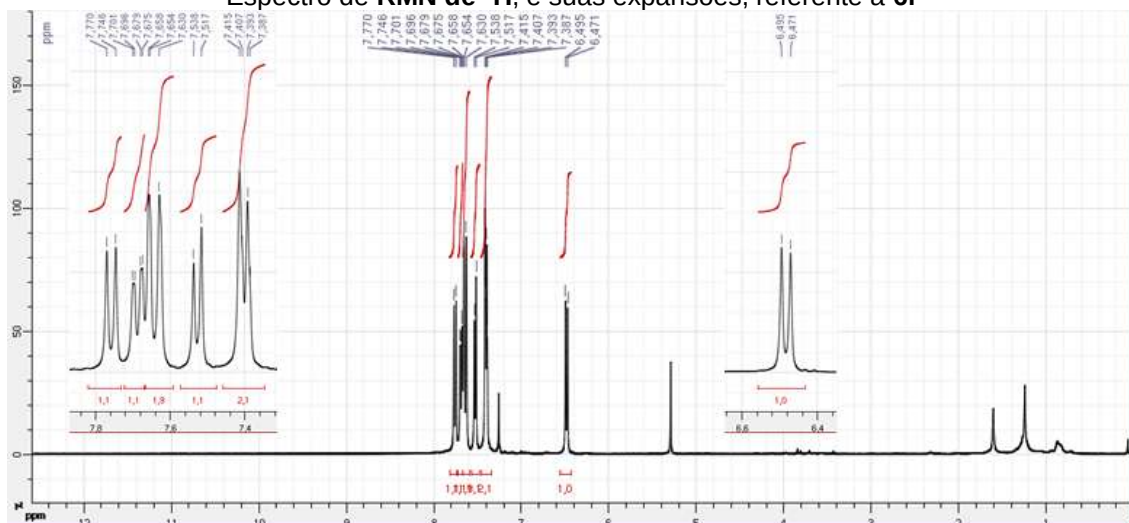


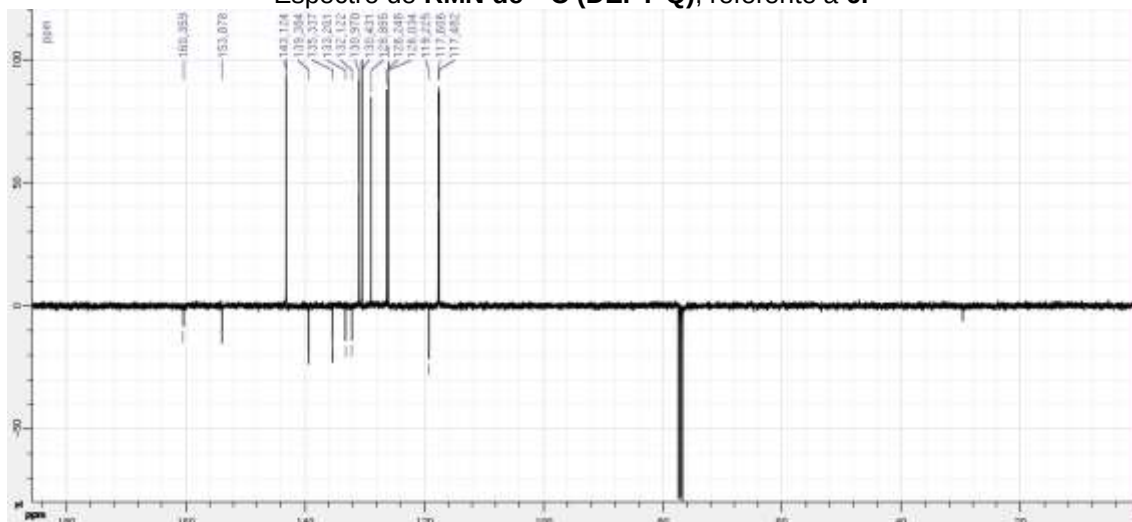
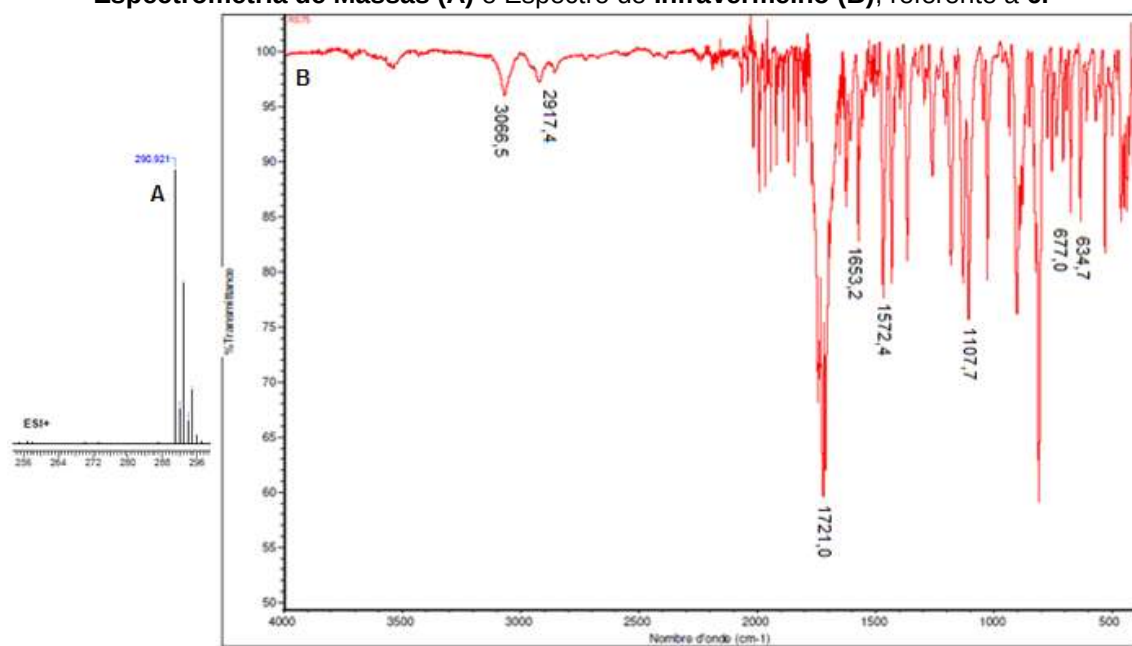
6-(3,4-dicloro-fenil)-cromen-2-ona (6i)

Fórmula Bruta: $C_{15}H_8Cl_2O_2$. **Massa Molecular:** 289,99. **R_f:** 0,52 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Grau de Pureza:** > 95%. **Rendimento:** 68%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,48 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,40 (dd, 2H, $J = 8; 8,8$ Hz, H_{Ar}), 7,52 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}), 7,64 (d, 2H, $J = 11,2$ Hz, H_{Ar}), 7,68 (dd, 1H, $J = 1,6; 2$ Hz, H_{Ar}), 7,75 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,35 (C_2); 153,87 (C_{8a}); 143,12 (C_4); 139,38 ($C_{1'}$); 135,33 (C_6); 133,20 ($C_{3'}$); 132,12 ($C_{4'}$); 130,97 ($C_{5'}$); 130,43 ($C_{2'}$); 128,88 (C_7); 126,24 ($C_{6'}$); 126,03 (C_5); 119,22 (C_8); 117,60 (C_{4a}); 117,48 (C_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{15}H_8Cl_2O_2 + 1]^+$: 290,99; Encontrado: $[M+H]^+$ 290,921. **I.V. (cm^{-1}):** 634,7 (C-Cl); 677,0 (C-Cl); 1107,7 (C-O); 1572,4 (C= C_{Ar}); 1653,2 (C=C); 1721,0 (C=O); 2917,4 (C-H); 3066,5 (C- H_{Ar}).

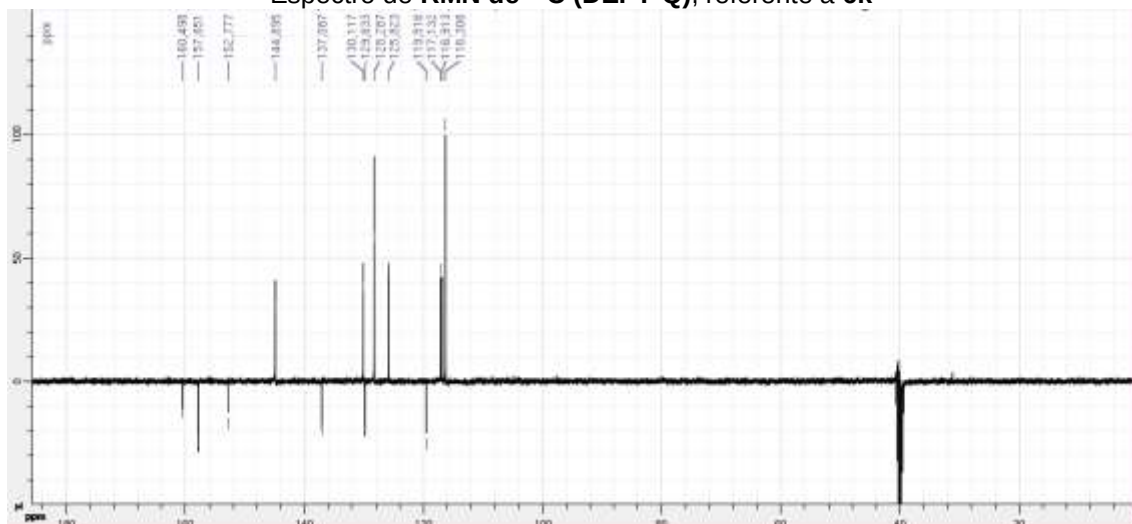
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 6i



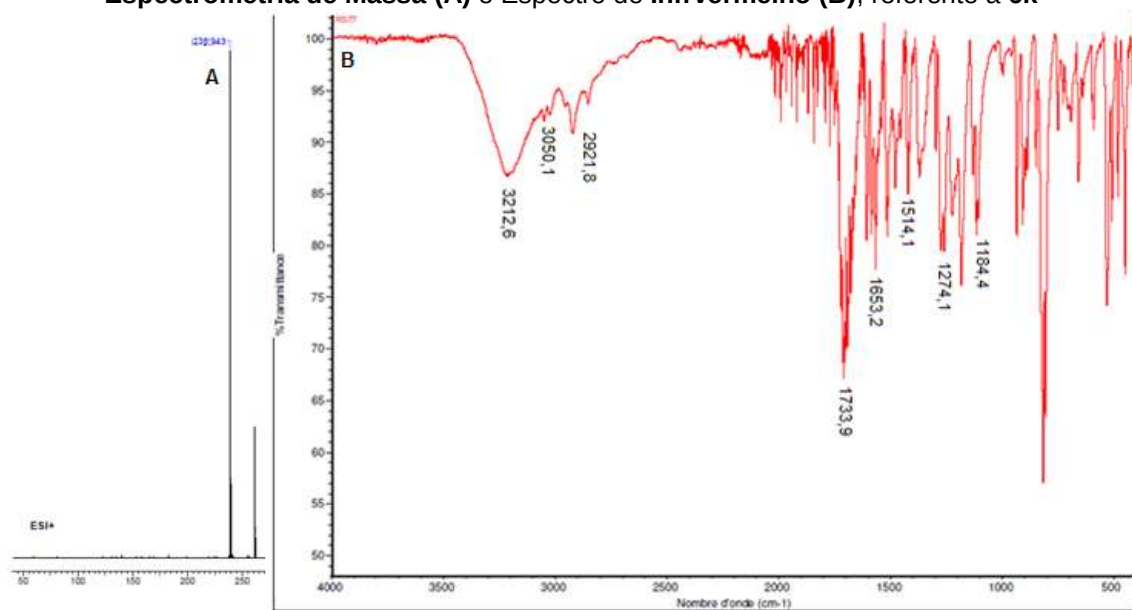
Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à **6i**Espectrometria de Massas (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à **6i**

Fórmula Bruta: C₁₅H₁₀O₃. **Massa Molecular:** 238,06. **R_f:** 0,46 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Aparência:** Cristal amorfo branco. **Ponto de Fusão:** 264 – 266°C. **Grau de Pureza:** > 97%. **Rendimento:** 64%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 6,50 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H_3), 6,85 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H_{Ar}), 7,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H_{Ar}), 7,51 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H_{Ar}), 7,80 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, H_{Ar}), 7,91 (d, 1H, J = 2,4 Hz, H_{Ar}), 8,07 (d, 1H, J = 10 Hz, H_4), 9,60 (s, 1H, OH). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO):** δ 160,49 (C_2); 157,85 (C_4'); 152,77 ($\text{C}_{8\text{a}}$); 144,89 (C_4); 137,08 (C_6); 130,11 (C_7); 129,83 (C_1'); 128,28 ($\text{C}_2'+\text{C}_6'$); 125,82 (C_5); 119,51 ($\text{C}_{4\text{a}}$); 117,13 (C_8); 116,91 (C_3); 116,30 ($\text{C}_3'+\text{C}_5'$). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_3 + 1]^+$: 239,06; Encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238,943. **I.V. (cm^{-1}):** 1184,4 (C-O); 1274,1 (C-O); 1514,1 (C=C $_{\text{Ar}}$); 1653,2 (C=C); 1733,9 (C=O); 2921,8 (C-H); 3050,1 (C-H $_{\text{Ar}}$); 3212,6 (OH).

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 6k

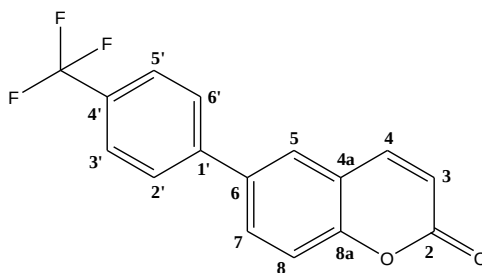
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 6k





Aparência: Cristal amorfo branco. **Grau de Pureza:** > 98%. **Rendimento:** 82%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 6,63 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H_3), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz, H_{Ar}), 8,12-8,20 (m, 4H, J = 9,6; 6,8; 3,2; 2,4 Hz, $\text{H}_4 + \text{H}_{\text{Ar}}$), 8,4 (d, 1H, J = 2,4 Hz, H_{Ar}), 8,90 (d, 2H, J = 6,4 Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO):** δ 160,02 (C_2); 155,36 ($\text{C}_{8\text{a}}$); 150,83 (C_1'); 146,37 ($\text{C}_3'+\text{C}_5'$); 144,39 (C_4); 132,10 (C_6); 131,35 (C_7); 128,33 (C_5); 123,06 ($\text{C}_2'+\text{C}_6'$); 119,89 ($\text{C}_{4\text{a}}$); 117,95 (C_8); 117,68 (C_3).



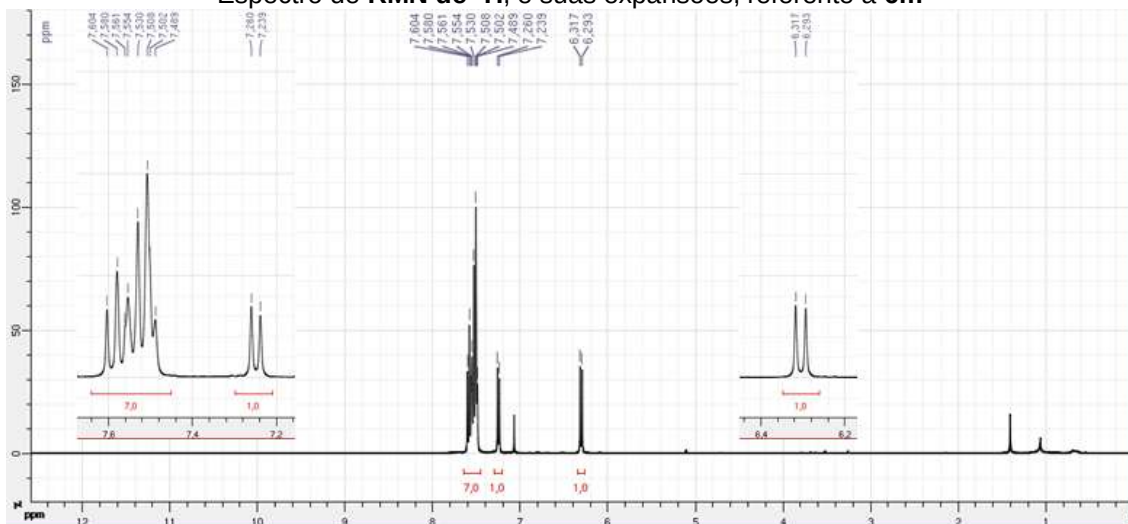
6-(4-trifluorometil-fenil)-cromen-2-ona (6m)

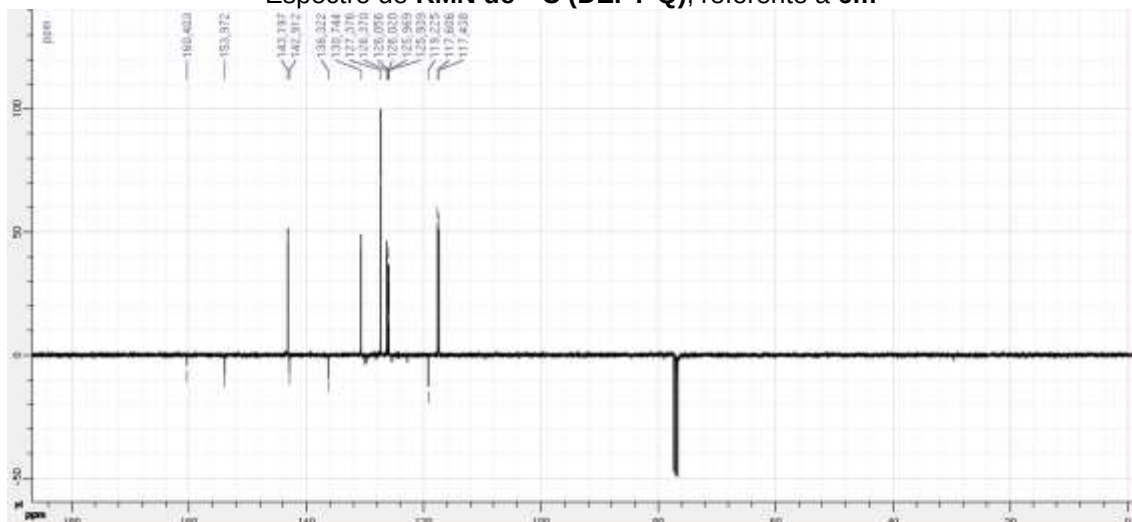
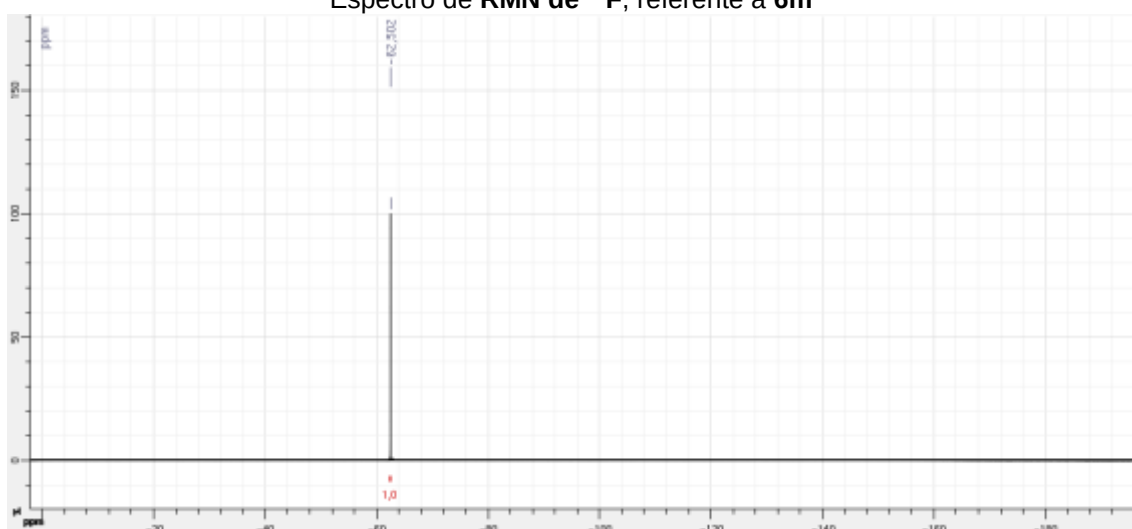
Fórmula Bruta: $C_{16}H_9F_3O_2$. **Massa Molecular:** 290,06. **R_f:** 0,4 (2:1 – Heptano/AcOEt).

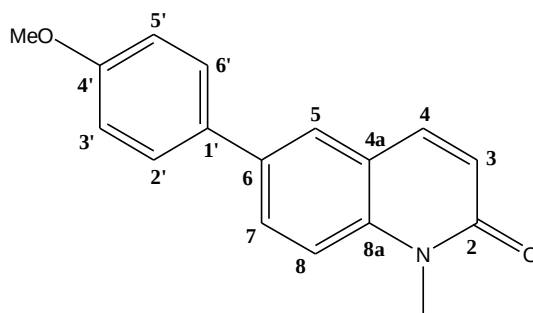
Aparência: Cristal amorfo branco. **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 78%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,50 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,44 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}), 7,48-7,60 (m, 7H, $J = 5,2; 8,8; 2,8; 9,6$ Hz, $H_{Ar} + H_4$). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,40 (C_2); 153,97 (C_{8a}); 143,19 (C_4); 142,91 ($C_{1'}$); 136,32 (C_6); 130,74 ($C_{4'}$); 127,37 ($C_2' + C_6'$); 126,37 (C_{4a}); 126,05 (C_7); 126,02 (C_5); 125,96 (C_8); 125,93 (CF_3); 119,22 ($C_{3'}$); 117,60 ($C_{5'}$); 117,43 (C_3). **RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$):** δ -62,50.

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 6m



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 6mEspectro de RMN de ^{19}F , referente à 6m



6-(4-metoxi-fenil)-1-metil-1H-quinolin-2-ona (7)

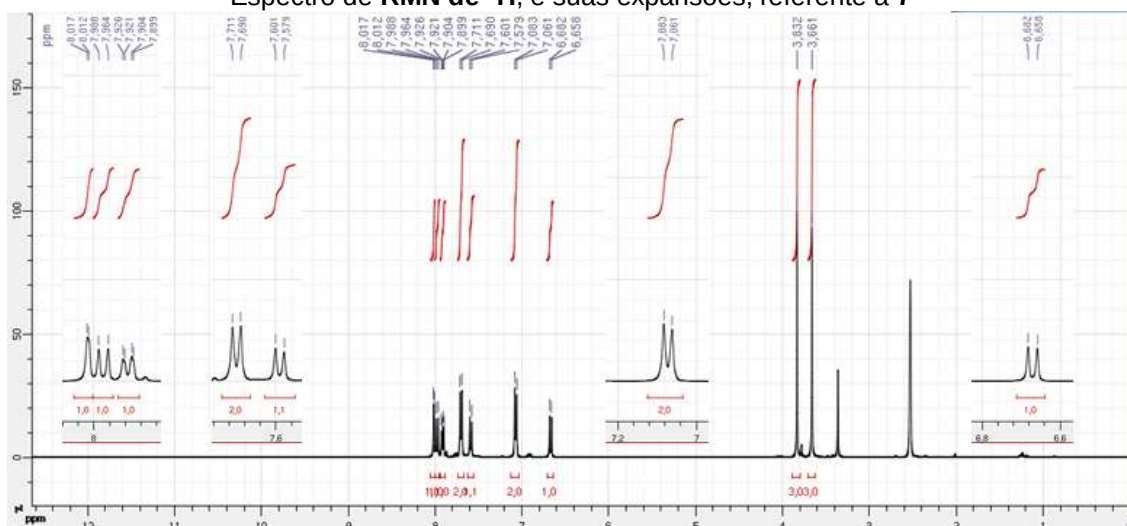
Fórmula Bruta: $C_{17}H_{15}NO_2$. **Massa Molecular:** 265,11. **R_f:** 0,48 (1:2 – Heptano/AcOEt).

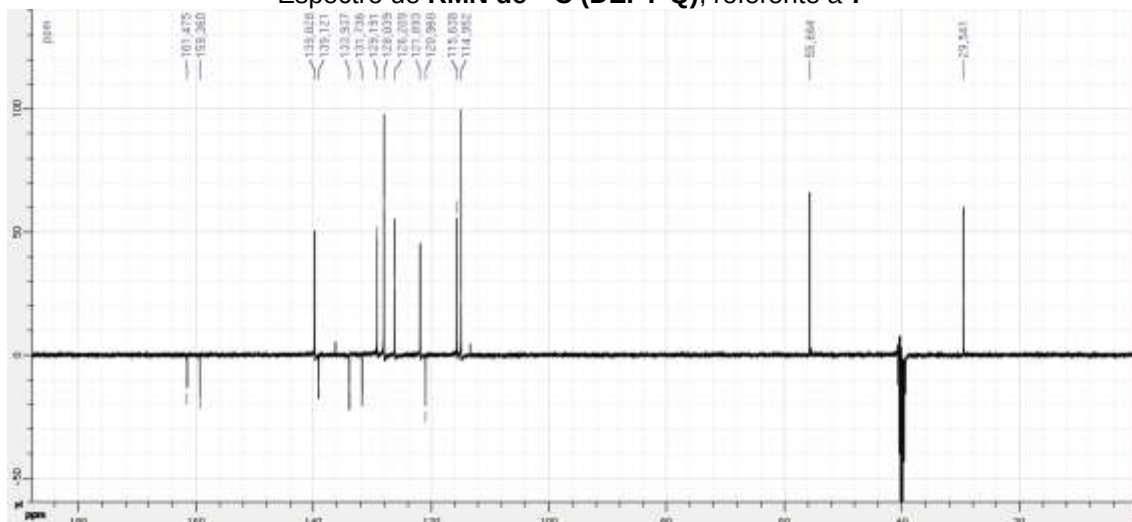
Aparência: Cristal amorfo branco. **Ponto de Fusão:** 139 – 141°C. **Grau de Pureza:** 100%.

Rendimento: 81%.

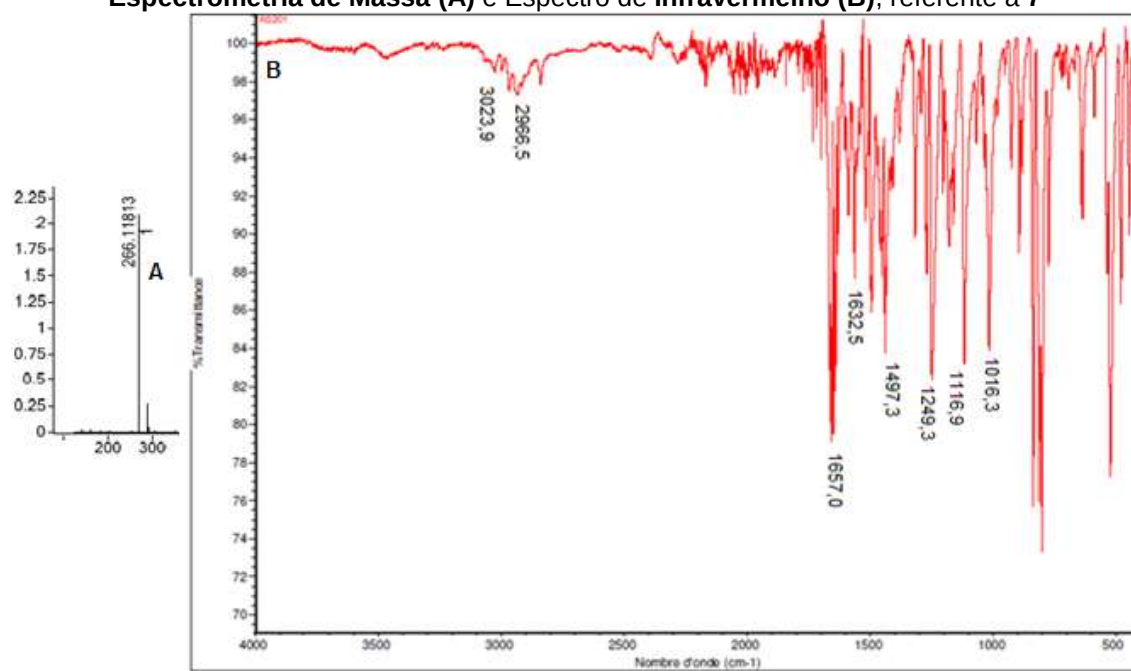
RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 3,66 (s, 3H, N-CH₃), 3,83 (s, 3H, OMe), 6,67 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H₃), 7,07 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H_{Ar}), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz, H_{Ar}), 7,70 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H_{Ar}), 7,91 (dd, 1H, J = 2 Hz, H_{Ar}), 7,97 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H₄), 8,01 (d, 1H, J = 2 Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO):** δ 161,47 (C₂); 159,36 (C_{4'}); 139,82 (C₄); 139,12 (C_{8a}); 133,93 (C₆); 131,73 (C_{1'}); 129,19 (C₇); 128,03 (C_{2'}+C_{6'}); 126,20 (C₅); 121,89 (C₈); 120,96 (C_{4a}); 115,63 (C₃); 114,95 (C_{3'}+C_{5'}); 55,66 (OCH₃); 29,54 (NCH₃). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{17}H_{15}NO_2 + 1]^+$: 266,11; Encontrado: $[M+H]^+$ 266,11. **I.V. (cm $^{-1}$):** 1016,3 (C-O); 1116,9 (C=O); 1249,3 (C-N); 1497,3 (C=C_{Ar}); 1632,5 (C=C); 1657,0 (C=O); 2966,5 (C-H); 3023,9 (C-H_{Ar}).

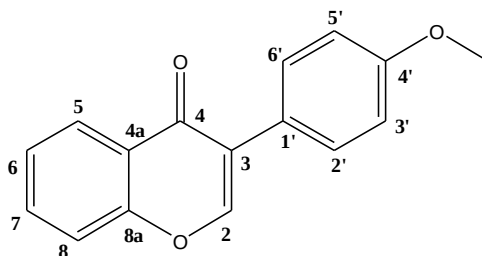
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 7



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 7

Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 7





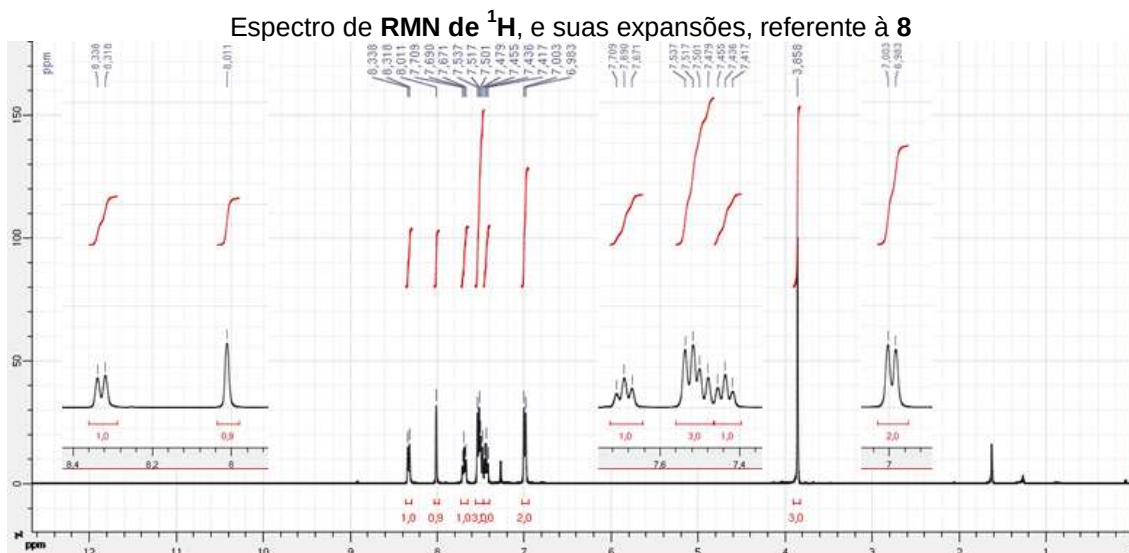
3-(4-metoxi-fenil)-cromen-4-ona (8)

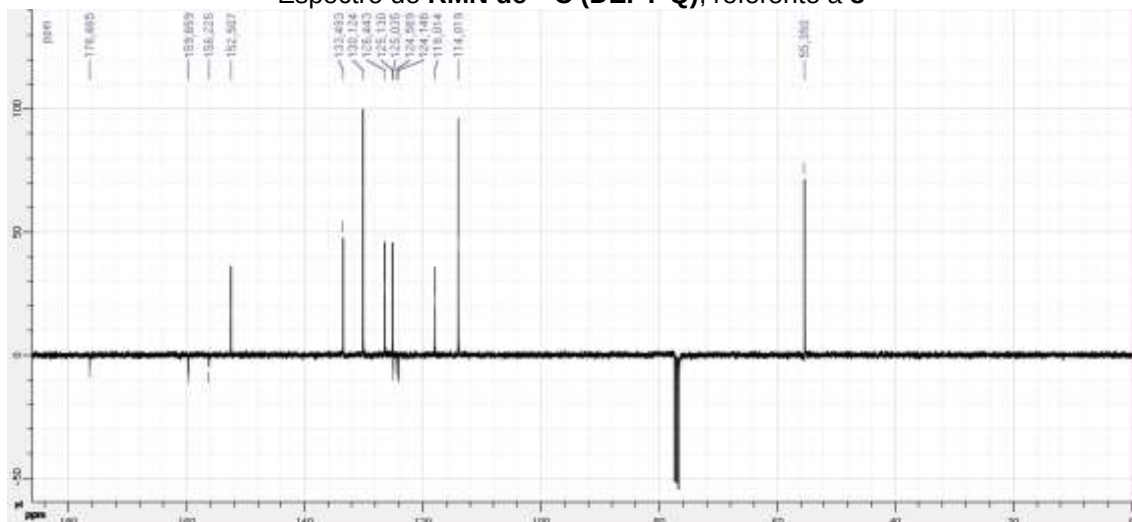
Fórmula Bruta: C₁₆H₁₂O₃. **Massa Molecular:** 252,08. **R_f:** 0,56 (2:1 – Heptano/AcOEt).

Aparência: Cristal amorfo amarelo. **Ponto de Fusão:**154 – 156°C. **Grau de Pureza:** > 98%.

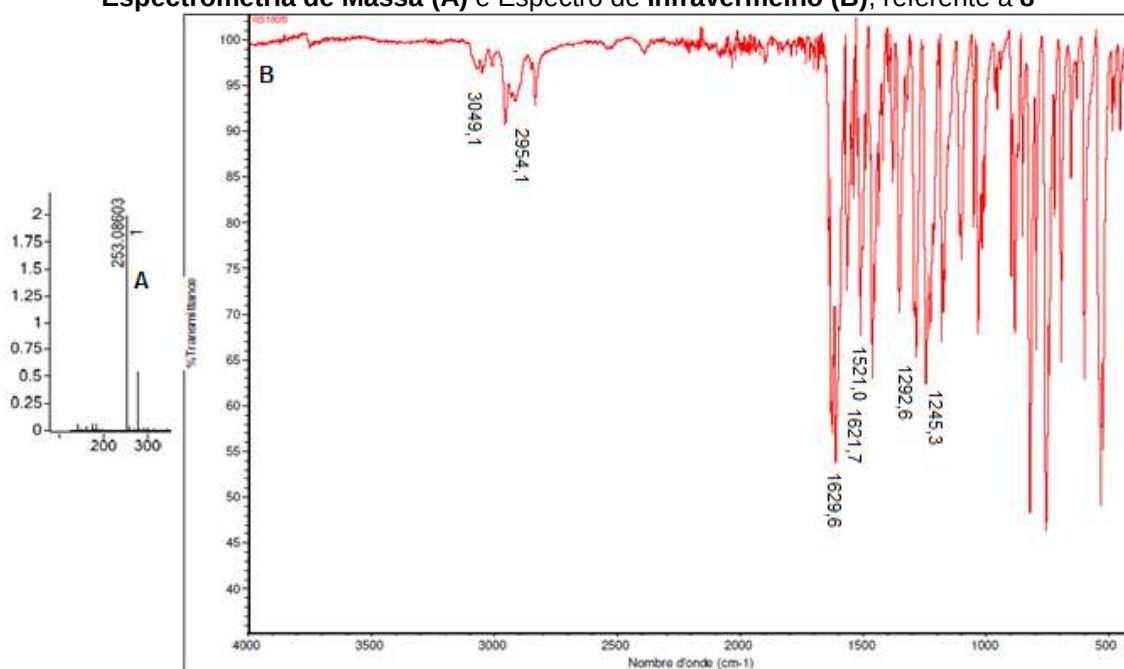
Rendimento: 50%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,85 (s, 3H, OMe), 6,99 (d, 2H, J= 8 Hz, H_{Ar}), 7,43 (t, 1H, J= 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,50 (dd, 3H, J= 8,8; 8 Hz, H_{Ar}), 7,71 (t, 1H, J= 7,6 Hz, H_{Ar}), 8,01 (s, 1H, H₂), 8,32 (d, 1H, J= 8 Hz, H_{Ar}). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 176,46 (C₄); 159,65 (C_{4'}); 156,22 (C_{8a}); 152,50 (C₂); 133,49 (C₇); 130,12 (C_{2'}+C_{6'}); 126,44 (C_{5'}); 125,13 (C₆); 125,03 (C_{1'}); 124,56 (C_{4a}); 124,14 (C₃); 118,01 (C₈); 114,01 (C_{3'}+C_{5'}); 55,35 (OCH₃). **LC/MS (ESI):** Calculado para [C₁₆H₁₂O₃ + 1]⁺: 253,08; Encontrado: [M+H]⁺ 253,08. **I.V. (cm⁻¹):** 1245,3 (C-O); 1292,6 (C-O); 1521,0 (C=C_{Ar}); 1621,7 (C=C); 1629,6 (C=O); 2954,1 (C-H); 3049,1 (C-H_{Ar}).



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 8

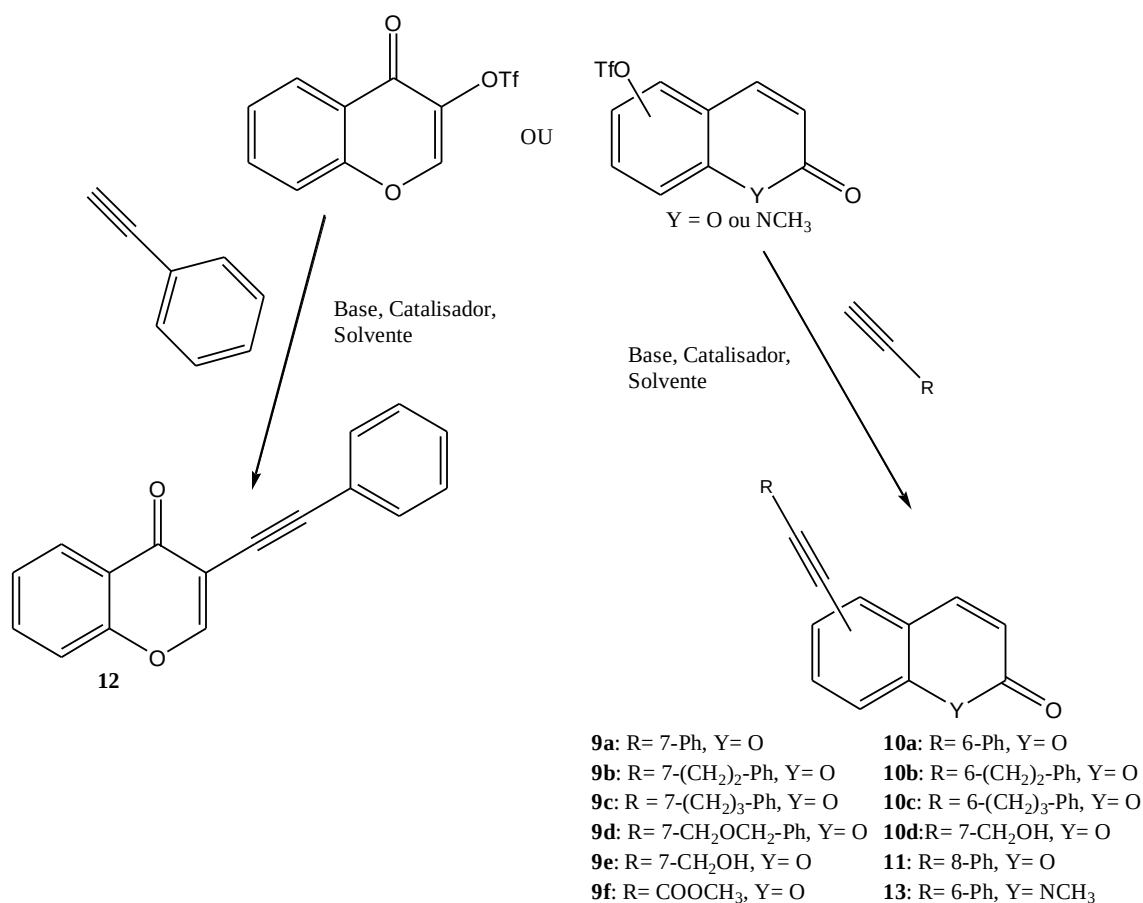
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 8



7.4. Procedimento de Síntese via Reação de Sonogashira

Os produtos obtidos por reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio do tipo Sonogashira foram avaliada de acordo com várias metodologias a partir da utilização dos substratos trifílicos e dos acetilenos fenilacetilenos ou but-3-in-1-ilbenzeno ou pent-4-in-1-ilbenzeno ou 1-benziloxi-2-propino ou 2-propin-1-ol em condições que variaram em tipo de base, catalisadores, solventes e temperaturas, seguindo o esquema reacional presente no **Esquema 46** e as metodologias que se seguem, onde todos os produtos finais tiveram seus graus de pureza observados via HPLC e caracterizados por espectroscopia de RMN, espectrometria de massas e infravermelho:

Esquema 46. Esquema reacional de produtos obtidos via reação de Sonogashira.



Método A: Os substratos trifílicos (1 eq., 0,3399 mmol), acetilenos (1,52 eq., 0,5166 mmol), a base Et₃N (3 eq., 1,02 mmol), o catalisador [dicloro(trifenilfosfanil)-paládio]trifenilfosfinilidina – Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,97% mol,

0,0101 mmol) e o co-catalisador iodeto de cobre – CuI (8,75% mol, 0,02974 mmol) foram dissolvidos em acetonitrila (2,1 mL), seguido de degaseificação do balão e submissão à atmosfera inerte de Ar, e, então, aquecidos (80 – 120°C) durante 30 – 90 minutos, em microondas. Ao final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mistura foi concentrada, por evaporação do solvente, e foi adicionado AcOEt e H₂O, para extração do produto. A fase orgânica foi, então lavada, ainda, com soluções saturadas de NaHCO₃ e NaCl, e seca com Na₂SO₄. Essa fase orgânica foi filtrada e concentrada, por evaporação, seguindo para purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, para isolamento do produto em rendimentos de 38% (**9d**), 74% (**10a**), 75% (**9a**), 79% (**9b**), 82% (**9c**).

Método B: O tubo reacional foi flambado e os substratos tríflicos (1 eq., 0,3399 mmol), o catalisador Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,97% mol, 0,0101 mmol) e o co-catalisador CuI (8,75% mol, 0,02974 mmol) foram dissolvidos em acetonitrila (2,1 mL), seguido de degaseificação e submissão à atmosfera inerte de Ar, e, então, adição dos acetilenos (1,52 eq., 0,5166 mmol), e da base Et₃N (3 eq., 1,02 mmol), seguido de novas degaseificação e submissão à atmosfera inerte de Ar, sendo, finalmente, aquecidos (80 – 110°C) durante 4 horas – *overnight*. Ao final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mistura foi concentrada, por evaporação do solvente, e foi adicionado AcOEt e H₂O, para extração do produto. A fase orgânica foi, então, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada, seguindo para purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, para isolamento do produto em rendimentos de 39% (**9d**), 45% (**9e**), 71% (**9a**), 72% (**10a**), 73% (**10b**), 80% (**9c**) e não formação de **9f**.

Método C: O tubo reacional foi flambado e, após, foram adicionados os substratos tríflicos (1 eq., 0,3399 mmol), o iodeto de tetrabutilamônio – TBAI (0,25 eq., 0,08498 mmol), a base K₂CO₃ (2 eq., 0,6798 mmol), o ligante 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil – S-Phos (0,1 eq., 0,03399 mmol) e o catalisador Pd(OAc)₂ (5% mol, 0,017 mmol) foram dissolvidos em acetonitrila (6,4 mL), seguido de degaseificação e submissão à atmosfera inerte de Ar e adição dos acetilenos (1,52 eq., 0,5166 mmol). A mistura foi agitada em t.a. ou 50°C, em *overnight*. Ao final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mistura foi concentrada, por evaporação do solvente, e foi adicionado AcOEt e H₂O,

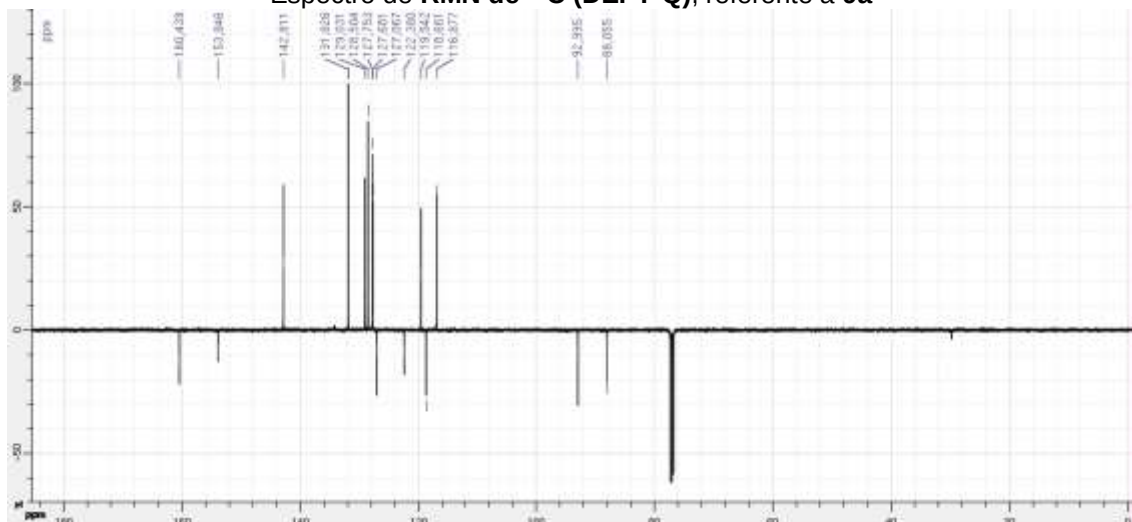
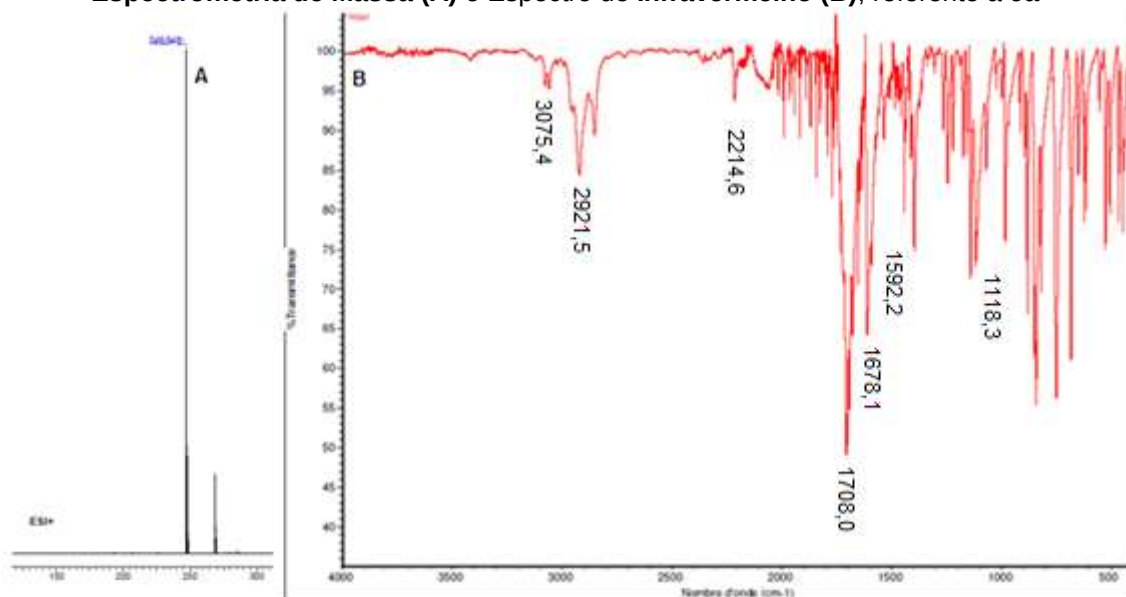
para extração do produto. A fase orgânica foi, então, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada, seguindo para purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, para isolamento do produto em rendimentos de 42% (**12**), 72% (**10c**), 75% (**9a** e **9e**), 76% (**10b**), 78% (**10a** e **13**), 79% (**11**), 83% (**9c**) e não formação de **9f**.

Método D: Os acetilenos (1,1 eq., 0,3739 mmol) foram dissolvidos em dimetilsulfóxido – DMSO (0,5 mL), seguida da adição do catalisador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,5% mol, 0,0153 mmol), dos substratos tríflicos (1 eq., 0,3399 mmol), do 1,8-diazabicycloundec-7-eno – DBU (2 eq., 0,6798 mmol) e uma nova quantia de DMSO (1 mL) em tubo reacional previamente flambado. Esse balão foi, então, degaseificado e submetido à atmosfera de Ar, e agitado à 25 – 35°C em *overnight*. A mistura resultante foi lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 , para separação das fases orgânica e aquosa, sendo, essa última, acidificada à um pH 2.0 pela adição de uma solução fria de HCl (1N), a qual foi extraída com Diclorometano. Não houve formação do produto esperado **9f**, portanto, a etapa de purificação não foi continuada.

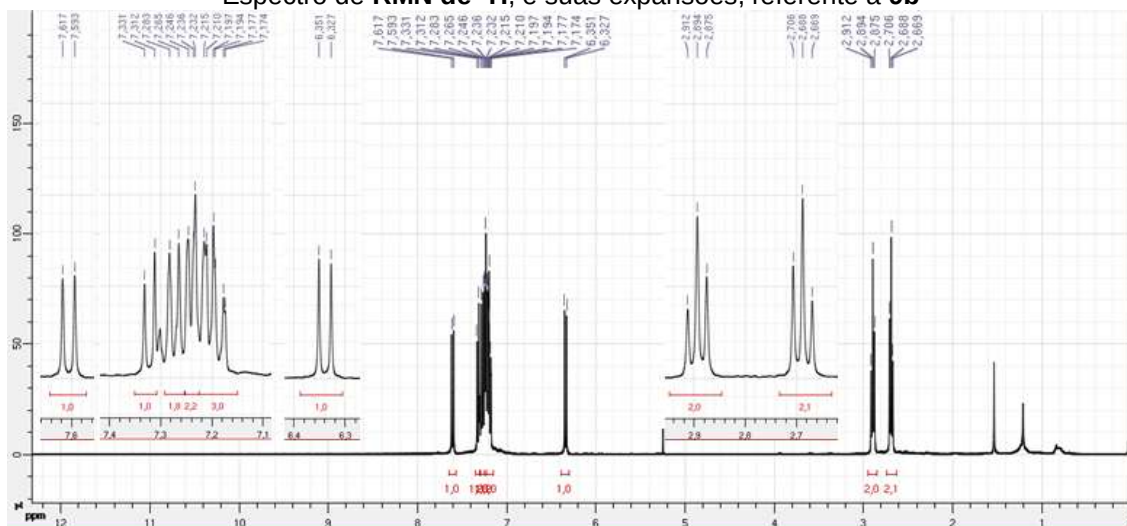
Fórmula Bruta: C₁₇H₁₀O₂. **Massa Molecular:** 246,07. **R_f:** 0,55 (2:1 – Heptano/AcOEt).
Aparência: Óleo preto. **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 75%.

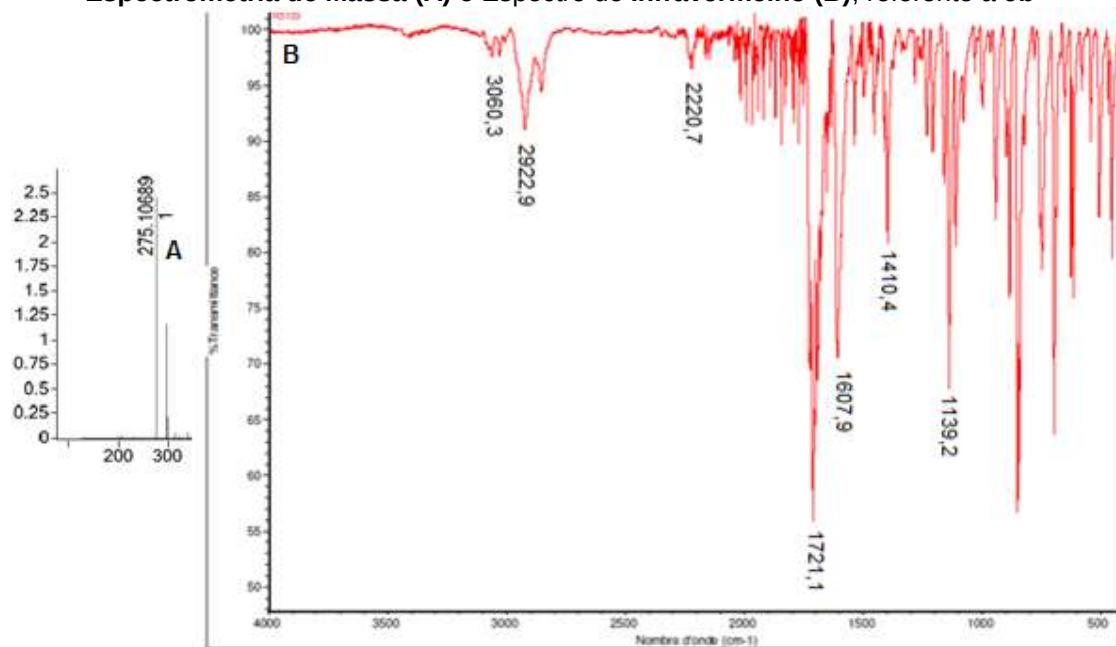
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,43 (d, 1H, J= 9,6 Hz, H₃), 7,37-7,40 (m, 3H, J= 2,8; 3,6; 2,8; 4,8; 1,2 Hz, H_{Ar}), 7,44 (t, 3H, J= 7,2; 8,4 Hz, H_{Ar}), 7,54-7,58 (m, 2H, J= 4; 3,6; 3,6; 2,4; 3,2 Hz, H_{Ar}), 7,69 (d, 1H, J= 9,6 Hz, H₄). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 160,43 (C₂); 153,84 (C_{8a}); 142,81 (C₄); 131,82 (C₂' + C₆'); 129,03 (C₆); 128,50 (C₃' + C₅'); 127,75 (C₄'); 127,68 (C_{4a}); 127,06 (C₃'); 122,38 (C₅); 119,54 (C₇); 118,66 (C₈); 116,87 (C₃); 92,99 (C₂'); 88,05 (C₁'). **LC/MS (ESI):** Calculado para [C₁₇H₁₀O₂ + 1]⁺: 247,07; Encontrado: [M+H]⁺ 246,946. **I.V. (cm⁻¹):** 1118,3 (C-O); 1592,2 (C=C_{Ar}); 1678,1 (C=C); 1708,0 (C=O); 2064,2 (C≡C); 2921,5 (C-H); 3075,4 (C-H_{Ar}).

¹H NMR spectrum of compound **1** in CDCl₃. The spectrum shows peaks in the aromatic region (7.2-7.7 ppm) and a peak at 6.4 ppm. Integration values are provided below the peaks: 1.1, 2.1, 2.6, 3.3, 1.0, and 6.4. The x-axis is labeled 'ppm' and ranges from 12 to 0.

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à **9a**Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à **9a**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,65 (t, 2H, $J = 7,6$; 7,2 Hz, CH_2), 2,86 (t, 2H, $J = 7,6$; 7,2 Hz, CH_2), 6,30 (d, 2H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,16 (td, 3H, $J = 1,2$; 1,2; 2 Hz, H_{Ar}), 7,20 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz, H_{Ar}), 7,24 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, H_{Ar}), 7,29 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H_{Ar}), 7,57 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_2 + 1]^+$: 275,10; Encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275,10. **I.V. (cm^{-1}):** 1139,2 (C-O); 1410,4 (C=C $_{\text{Ar}}$); 1607,9 (C=C); 1721,1 (C=O); 2220,7 (C $\equiv$ C); 2922,9 (C-H); 3060,3 (C-H $_{\text{Ar}}$).

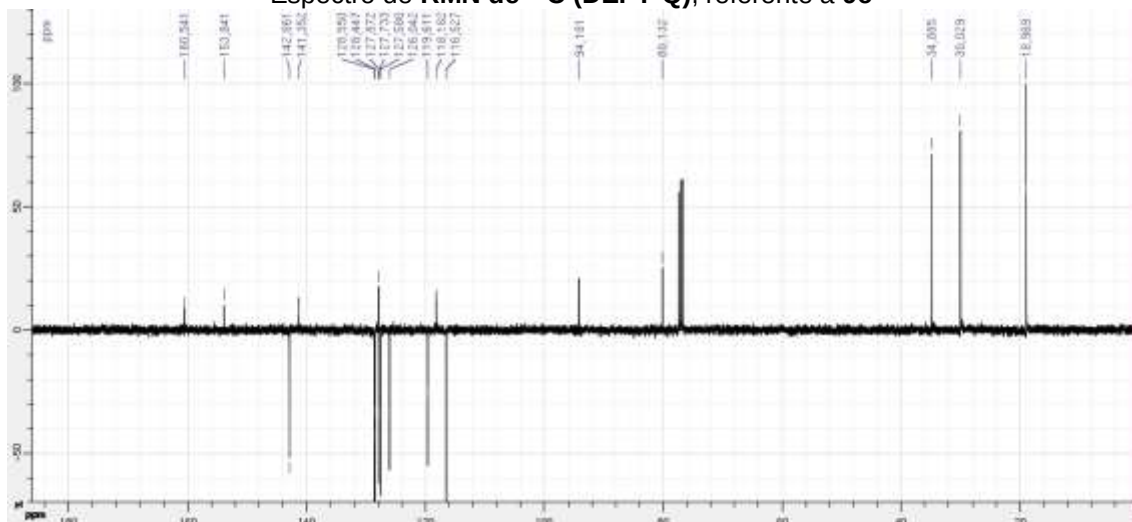


Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 9b

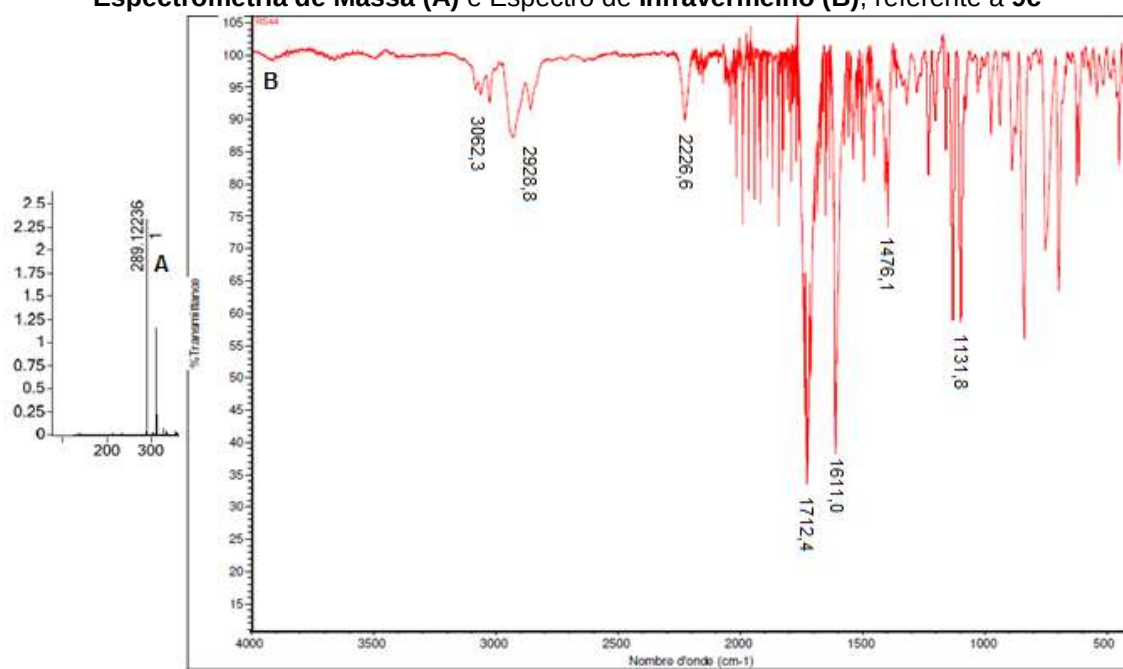
Fórmula Bruta: C₂₀H₁₆O₂. **Massa Molecular:** 288,12. **R_f:** 0,58 (2:1 – Heptano/AcOEt).
Aparência: Óleo marrom. **Grau de Pureza:** > 95%. **Rendimento:** 83%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,99-2,06 (m, 2H, J= 7,2; 7,2; 7,6; 7,2 Hz, CH₂), 2,53 (t, 2H, J= 7,2 Hz, CH₂), 2,86, (t, 2H, J= 8; 7,2 Hz, CH₂), 6,46 (d, 1H, J= 9,6 Hz, H₃), 7,28 (dd, 3H, J= 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,33-7,38 (m, 3H, J= 4,4; 1,6; 6; 2; 4,4 Hz, H_{Ar}), 7,40 (d, 1H, J= 5,6 Hz, H_{Ar}), 7,46 (d, 1H, J= 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,74 (d, 1H, J= 9,6 Hz, H₄). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 160,54 (C₂); 153,84 (C_{8a}); 142,86 (C₄); 141,35 (C₆); 128,55 (C₇' + C₁₁'); 128,44 (C_{4a}); 127,87 (C₈' + C₁₀); 127,73 (C₆); 127,58 (C₅); 126,04 (C₇); 119,61 (C₉); 118,18 (C₈); 116,52 (C₃); 94,18 (C₂); 80,13 (C₁); 34,88 (C₅); 30,02 (C₄); 18,96 (C₃). **LC/MS (ESI):** Calculado para [C₂₀H₁₆O₂ + 1]⁺: 289,12; Encontrado: [M+H]⁺ 289,12. **I.V. (cm⁻¹):** 1131,8 (C-O); 1476,1 (C=C_{Ar}); 1611,0 (C=C); 1712,4 (C=O); 2226,6 (C≡C); 2928,8 (C-H); 3062,3 (C-H_{Ar}).

[illegible]

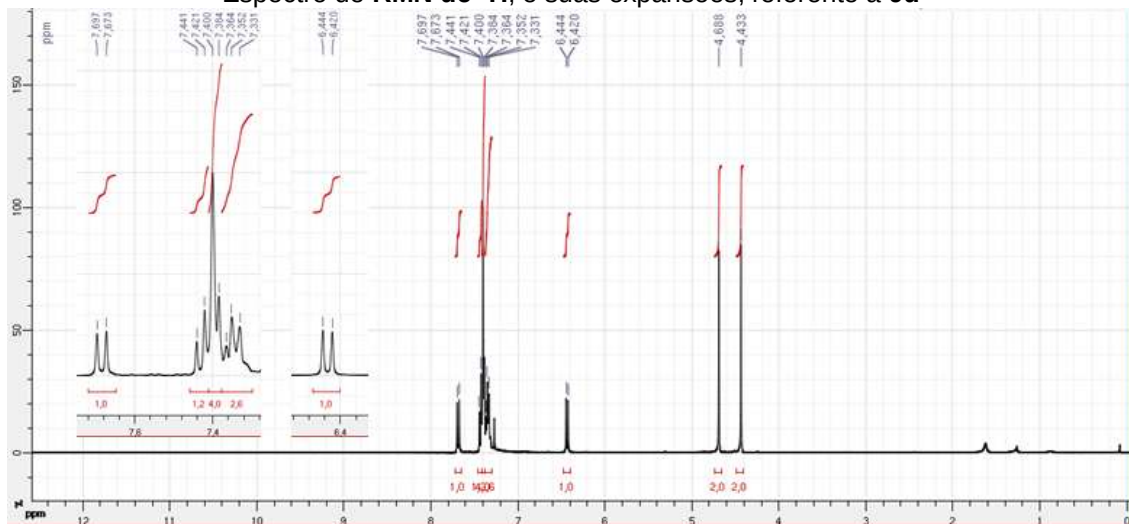
Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 9c

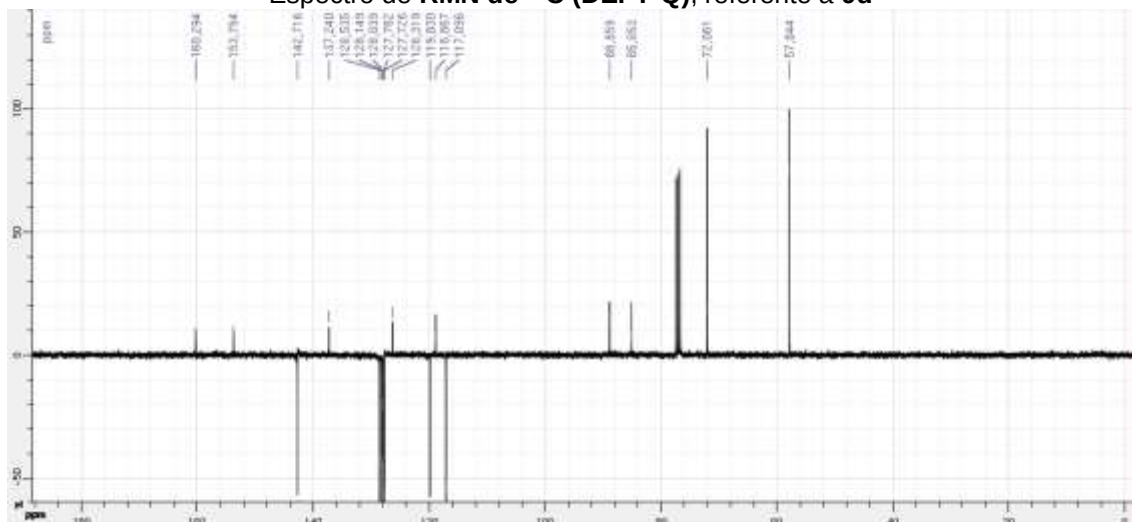
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 9c



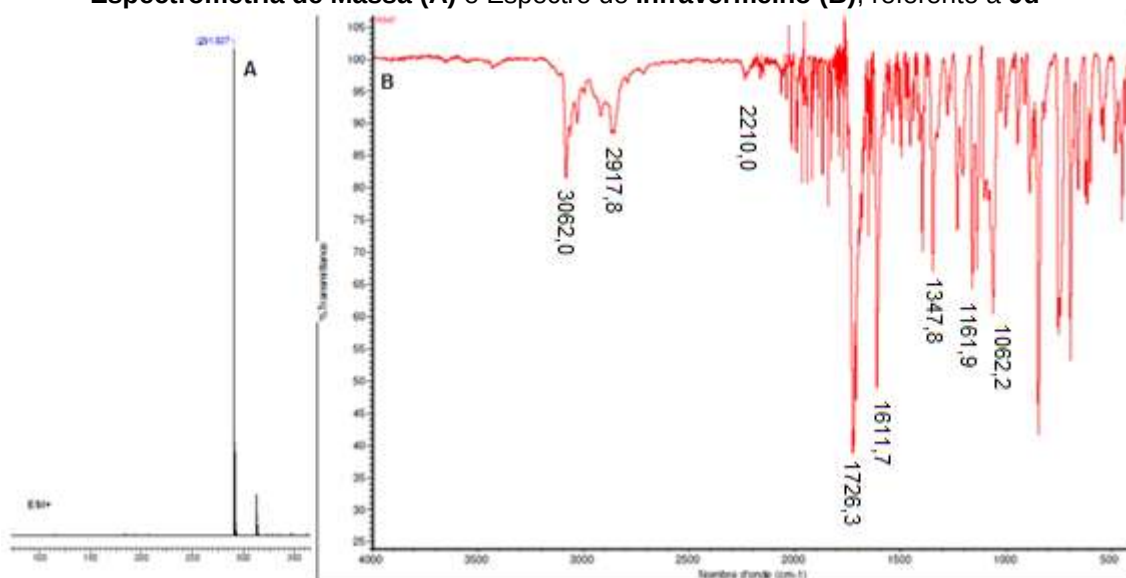
Fórmula Bruta: C₁₉H₁₄O₃. **Massa Molecular:** 290,09. **R_f:** 0,58 (2:1 – Heptano/AcOEt).
Aparência: Cristal amorfo vermelho. **Grau de Pureza:** > 98%. **Rendimento:** 39%.

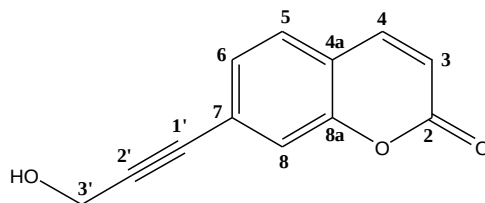
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à **9d**



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 9d

Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 9d





7-(3-hidroxi-prop-1-inil)-cromen-2-ona (9e)

Fórmula Bruta: $C_{12}H_8O_3$. **Massa Molecular:** 200,05. **R_f:** 0,4 (2:1 – Heptano/AcOEt).

Aparência: Cristal amorfo laranja. **Ponto de Fusão:** 164 – 165°C. **Grau de Pureza:** 100%.

Rendimento: 75%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,99 (sl, 1H, OH), 4,54 (s, 2H, CH_2), 6,43 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,31 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,36 (s, 1H, H_{Ar}), 7,41 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,68 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,41 (C_2); 153,69 (C_{8a}); 142,78 (C_4); 127,76 (C_6); 127,70 (C_5); 126,27 (C_{4a}); 119,75 (C_8); 118,84 (C_7); 117,07 (C_3); 90,86 (C_2'); 84,24 (C_1'); 51,55 (C_3').

LC/MS (ESI): Calculado para $[C_{12}H_8O_3 + 1]^+$: 201,05; Encontrado: $[M+H]^+$ 200,91. **I.V. (cm^{-1}):** 1135,3 (C-O); 1160,7 (C-O); 1573,2 (C= C_{Ar}); 1608,2 (C=C); 1708,5 (C=O); 2180,5 (C $\equiv$ C); 2917,1 (C-H); 3076,5 (C- H_{Ar}); 3380,3 (OH).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 9e

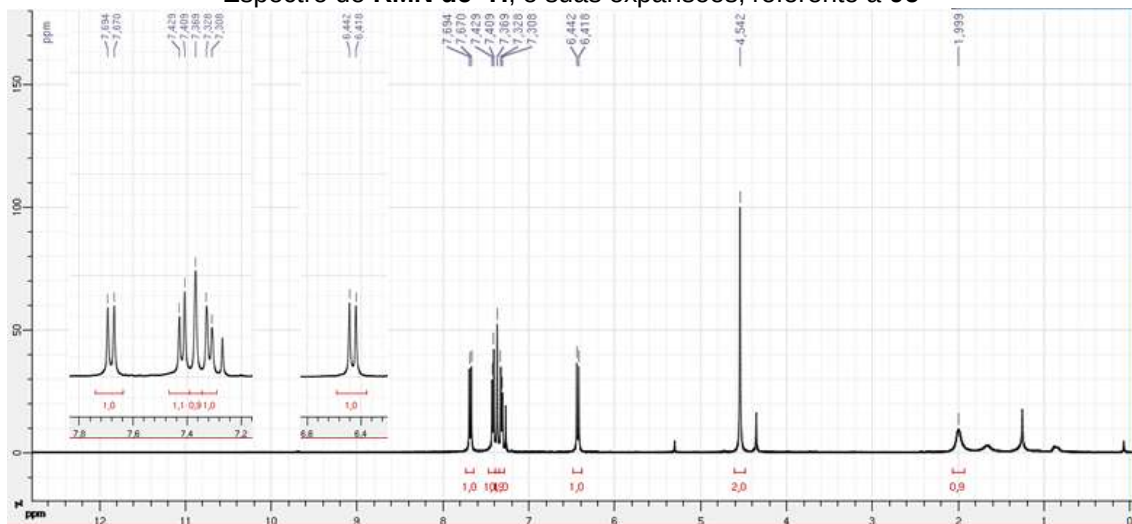
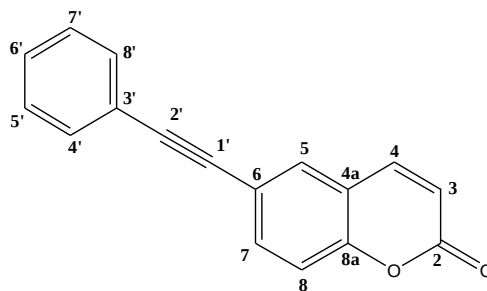


Figure 1 consists of two panels. Panel (A) is a mass spectrum (ESI+) showing relative intensity (%) on the y-axis (ranging from 56 to 104) versus m/z on the x-axis (ranging from 50 to 250). The base peak is at m/z 209. Panel (B) is an IR spectrum showing transmittance (%) on the y-axis (ranging from 56 to 104) versus wavenumber (cm⁻¹) on the x-axis (ranging from 4000 to 500). The spectrum shows several characteristic absorption bands, with the following wavenumbers labeled: 3380.3, 3076.5, 2917.1, 2220.7, 1708.5, 1608.2, 1573.2, 1160.7, and 1135.3.



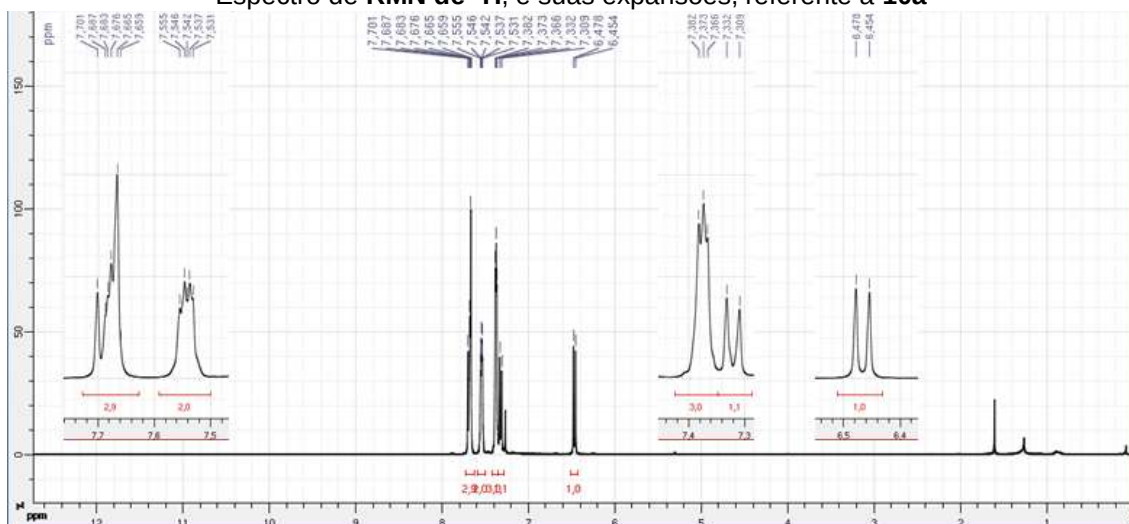
6-feniletinil-cromen-2-ona (10a)

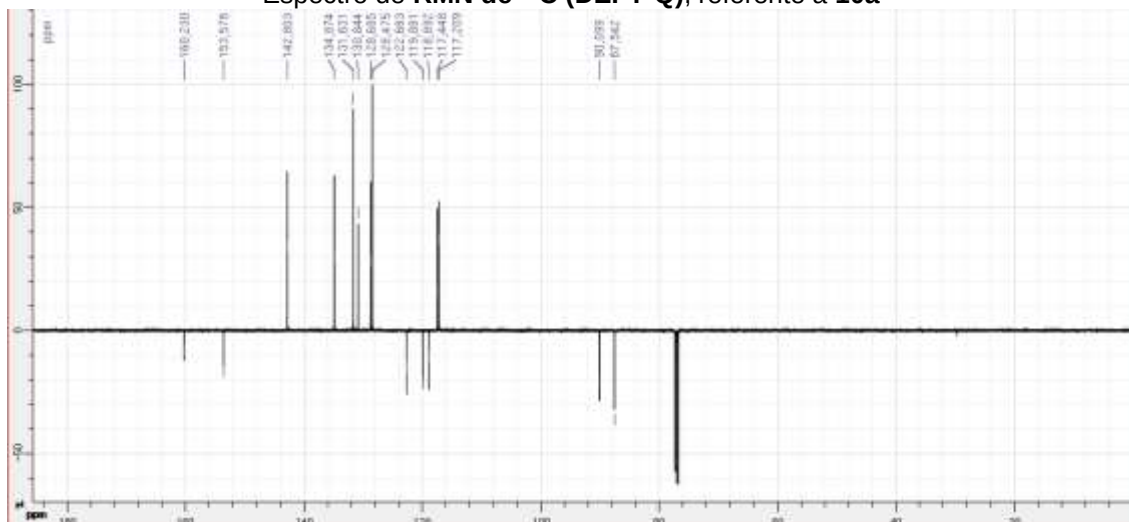
Fórmula Bruta: $C_{17}H_{10}O_2$. **Massa Molecular:** 246,07. **R_f:** 0,55 (2:1 – Heptano/AcOEt).

Aparência: Óleo preto. **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 78%.

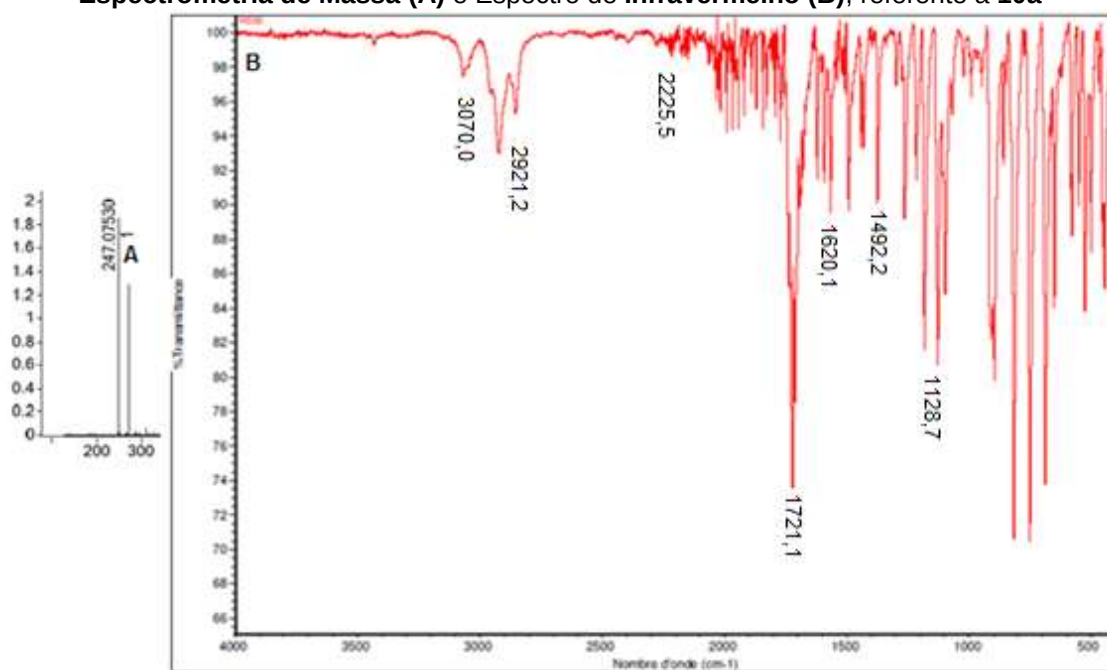
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,46 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, H_3), 7,32 (d, 1H, $J=9,2$ Hz, H_{Ar}), 7,33 (t, 3H, $J=2,8; 3,6$ Hz, H_{Ar}), 7,53-7,55 (m, 2H, $J=2,4; 2; 1,6; 3,6$ Hz, H_{Ar}), 7,67 (dd, 3H, $J=7,2; 10$ Hz, $H_{Ar} + H_4$). **RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,23 (C_2); 153,57 (C_{8a}); 142,80 (C_4); 134,87 (C_7); 131,63 ($C_4' + C_8'$); 130,84 (C_5); 128,68 (C_6'); 128,47 ($C_5' + C_7'$); 122,68 (C_{4a}); 119,88 (C_3'); 118,89 (C_6); 117,44 (C_8); 117,20 (C_3); 90,09 (C_1'); 87,54 (C_2'). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{17}H_{10}O_2 + 1]^+$: 247,07; Encontrado: $[M+H]^+$ 247,07. **I.V. (cm^{-1}):** 1128,7 (C-O); 1492,2 (C= C_{Ar}); 1620,1 (C=C); 1721,1 (C=O); 2170,5 (C $\equiv$ C); 2921,2 (C-H); 3070,0 (C- H_{Ar}).

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 10a



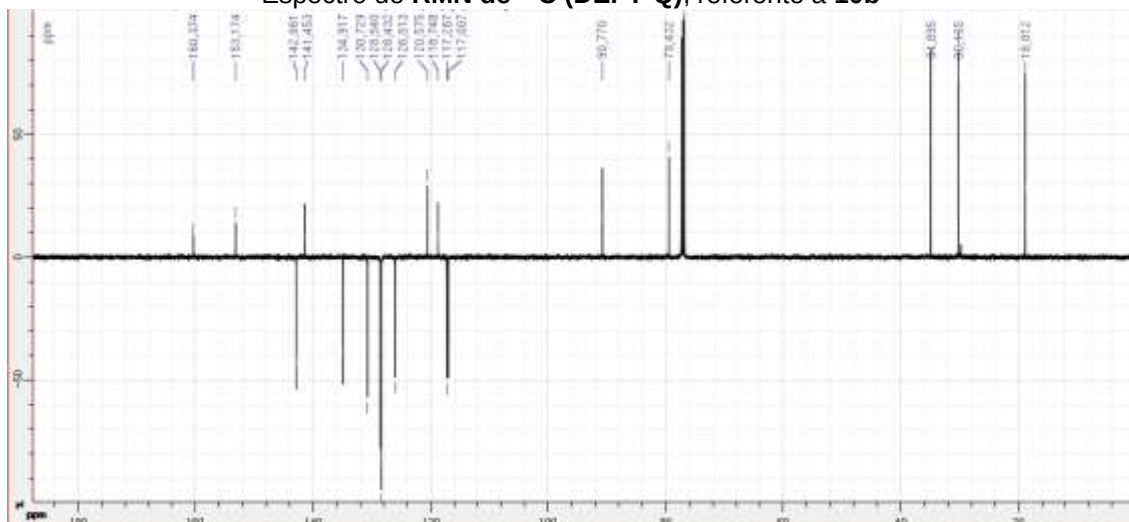
Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 10a

Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 10a

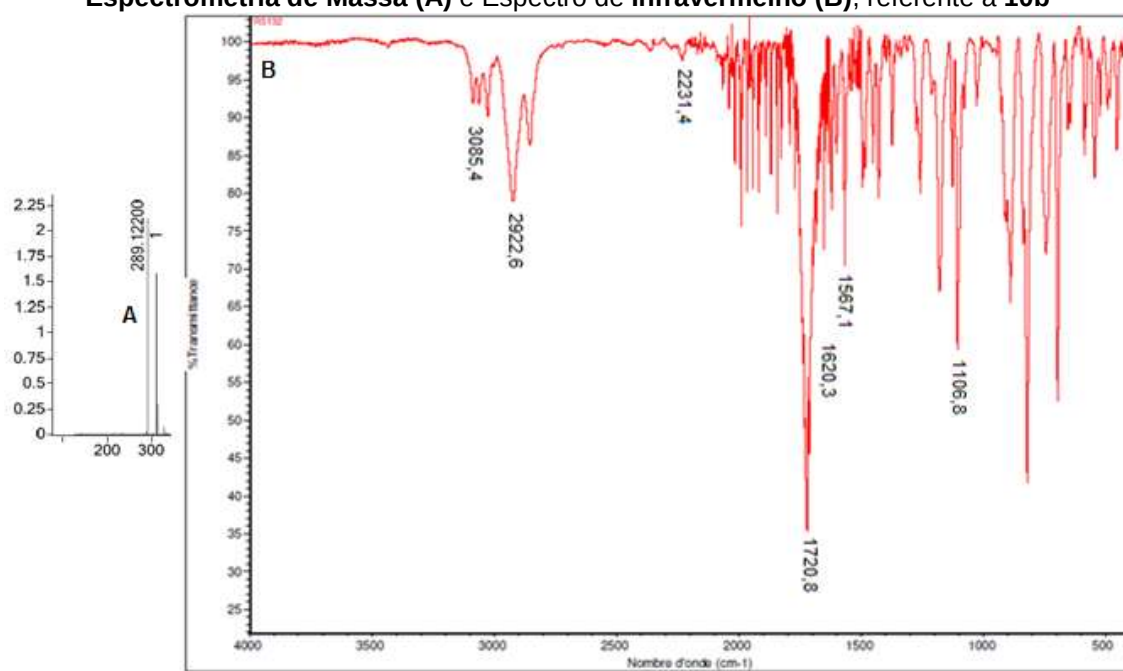


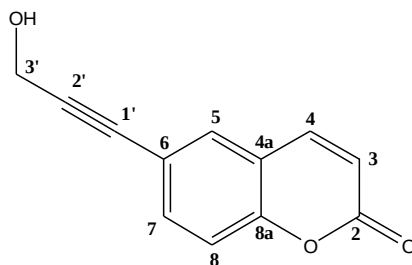
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,98-2,05 (m, 2H, J= 7,2 Hz, CH₂), 2,51, (t, 2H, J= 7,2; 6,8 Hz, CH₂), 2,87 (t, 2H, J= 7,6 Hz, CH₂), 6,52 (d, 1H, J= 9,6 Hz, H₃), 7,29-7,40 (m, 6H, J= 7,6; 2; 7,2; 7,2 Hz, H_{Ar}), 7,61 (d, 2H, J= 11,2 Hz, H_{Ar}), 7,72 (d, 1H, J= 9,6 Hz, H₄). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 160,37 (C₂); 153,17 (C_{8a}); 142,86 (C₄); 141,45 (C₆'); 134,91 (C₇); 130,72 (C₅); 128,54 (C₈' + C₁₀'); 128,43 (C₇' + C₁₁'); 126,01 (C₉'); 120,57 (C_{4a}); 118,74 (C₆); 117,26 (C₈); 117,00 (C₃); 90,77 (C₂'); 79,43 (C₁'); 34,89 (C₅'); 30,16 (C₄'); 18,81 (C₃'). **LC/MS (ESI):** Calculado para [C₂₀H₁₆O₂ + 1]⁺: 289,12; Encontrado: [M+H]⁺ 289,12. **I.V. (cm⁻¹):** 1106,8 (C-O); 1567,1 (C=C_{Ar}); 1620,3 (C=C); 1720,8 (C=O); 2231,4 (C≡C); 2922,6 (C-H); 3085,4 (C-H_{Ar}).

[illegible]

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 10b

Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 10b





6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-cromen-2-ona (10c)

Fórmula Bruta: $C_{12}H_8O_3$. **Massa Molecular:** 200,05. **R_f:** 0,48 (1:2 – Heptano/AcOEt).

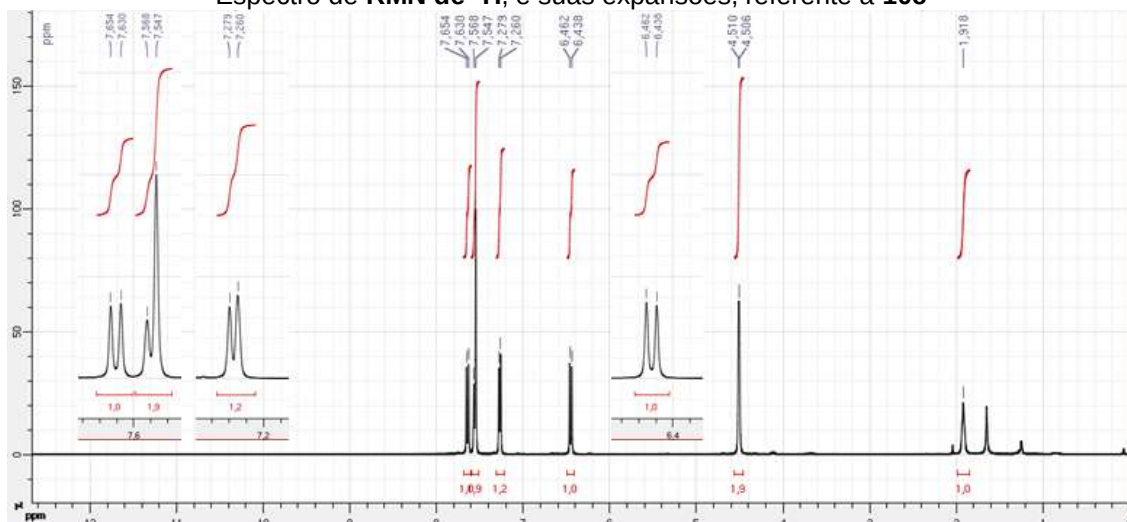
Aparência: Cristal amorfo bege. **Ponto de Fusão:** 187 – 189°C. **Grau de Pureza:** 100%.

Rendimento: 72%.

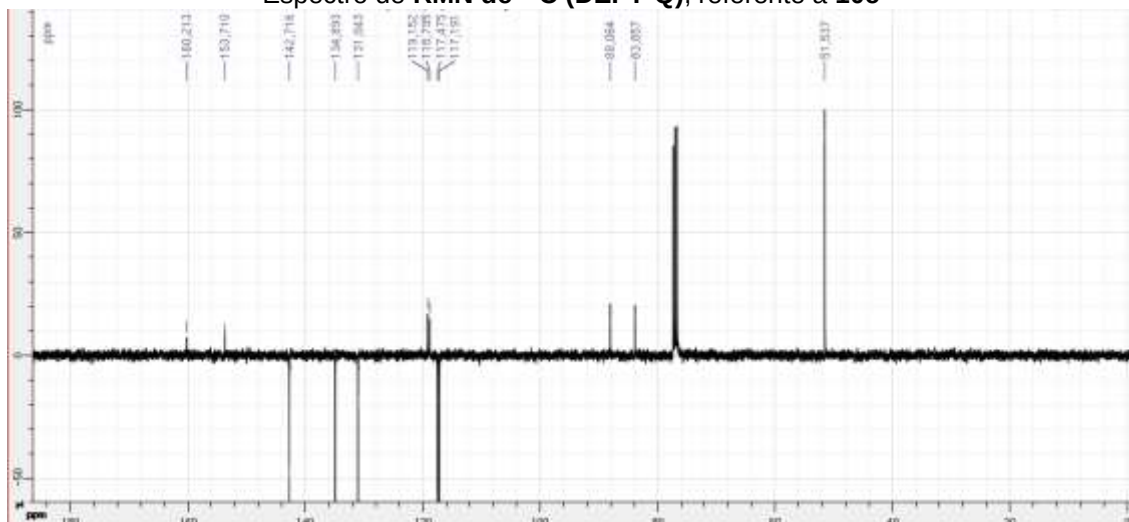
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,91 (sl, 1H, OH), 4,50 (d, 2H, $J=1,6$ Hz, CH_2), 6,45 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, H_3), 7,26 (d, 1H, $J=7,6$ Hz, H_{Ar}), 7,55 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, H_{Ar}), 7,64 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,21 (C_2); 153,71 (C_{8a}); 142,71 (C_4); 134,89 (C_7); 131,04 (C_5); 119,15 (C_{4a}); 118,79 (C_6); 117,47 (C_8); 117,19 (C_3); 88,06 ($C_{2'}$); 83,85 ($C_{1'}$); 51,53 ($C_{3'}$).

LC/MS (ESI): Calculado para $[C_{12}H_8O_3 + 1]^+$: 201,05; Encontrado: $[M+H]^+$ 201,05. **I.V. (cm^{-1}):** 1026,6 (C-O); 1113,3 (C-O); 1571,1 (C=C_{Ar}); 1666,2 (C=C); 1734,0 (C=O); 2171,1 (C $\equiv$ C); 2915,8 (C-H); 3070,9 (C-H_{Ar}); 3434,4 (OH).

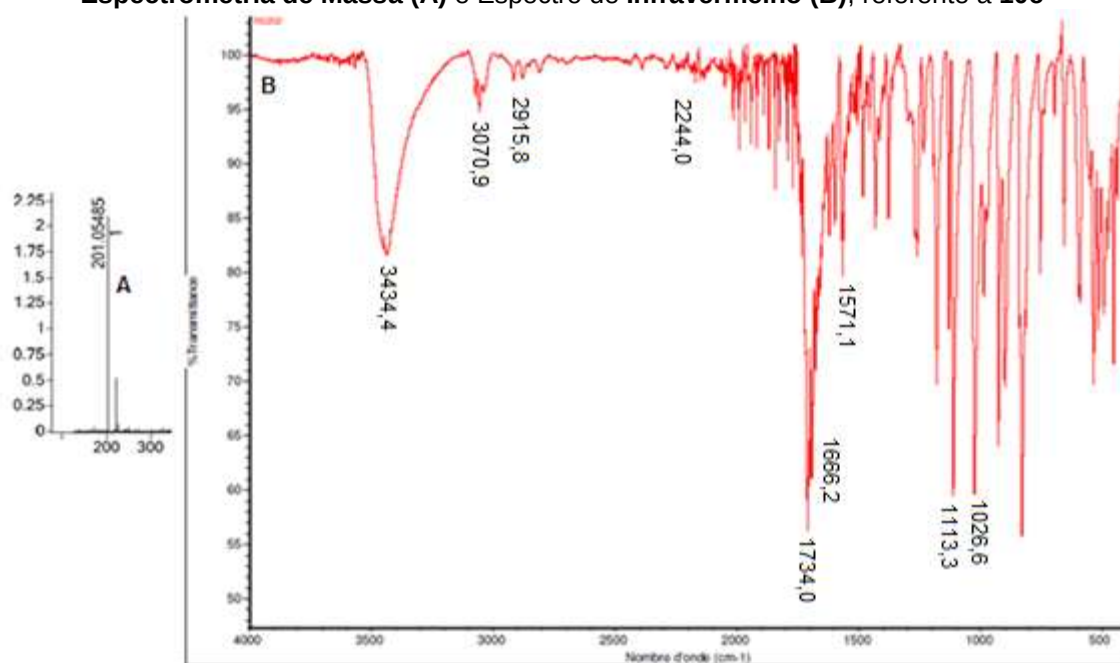
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 10c

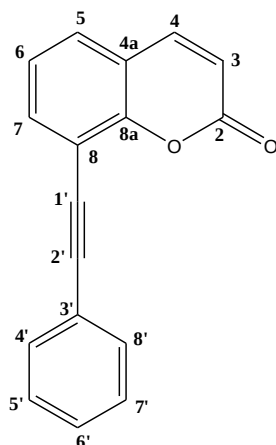


Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 10c



Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 10c





8-feniletinil-cromen-2-ona (11)

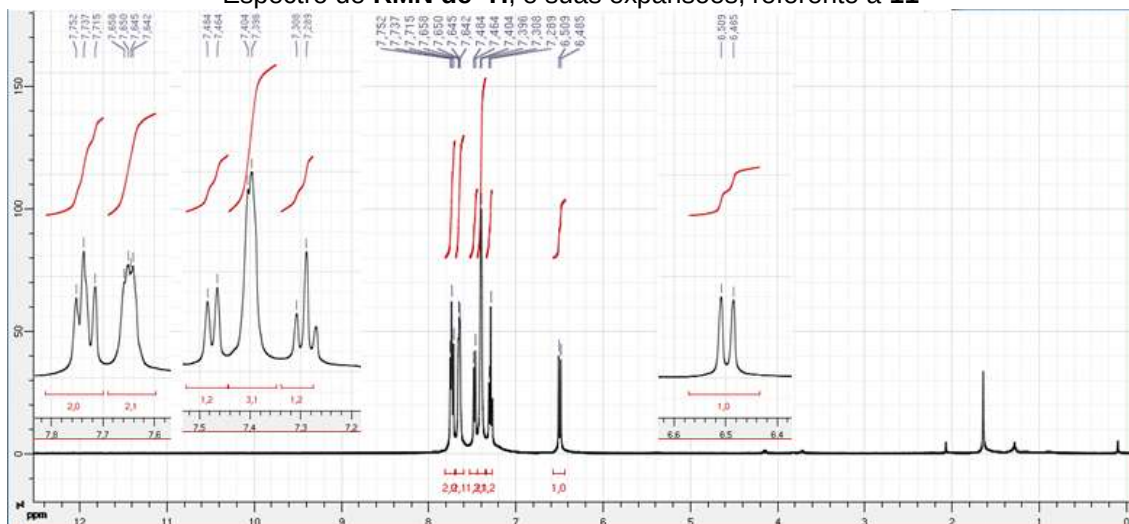
Fórmula Bruta: $C_{17}H_{10}O_2$. **Massa Molecular:** 246,07. **R_f:** 0,55 (2:1 – Heptano/AcOEt).

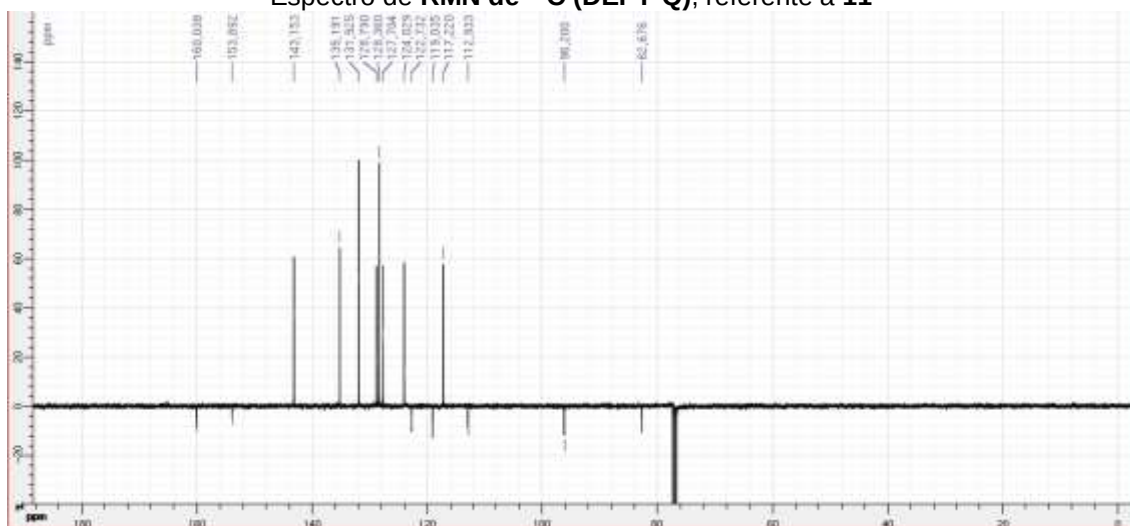
Aparência: Cristal amorfo marrom. **Ponto de Fusão:** 86 – 88°C. **Grau de Pureza:** 100%.

Rendimento: 79%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,49 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,29 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H_{Ar}), 7,4 (d, 3H, $J = 3,2$ Hz, H_{Ar}), 7,47 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,64 (dd, 2H, $J = 1,2$; 2; 3,2 Hz, H_{Ar}), 7,73 (t, 2H, $J = 8,8$; 6 Hz, $H_4 + H_{Ar}$). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,03 (C_2); 153,89 (C_{8a}); 143,15 (C_4); 135,19 (C_7); 131,92 ($C_4' + C_8'$); 128,79 (C_6'); 128,36 ($C_5' + C_7'$); 127,70 (C_5); 124,02 (C_6); 122,73 (C_{4a}); 119,03 (C_3'); 117,22 (C_3); 112,93 (C_8); 96,20 (C_2'); 82,67 (C_1').

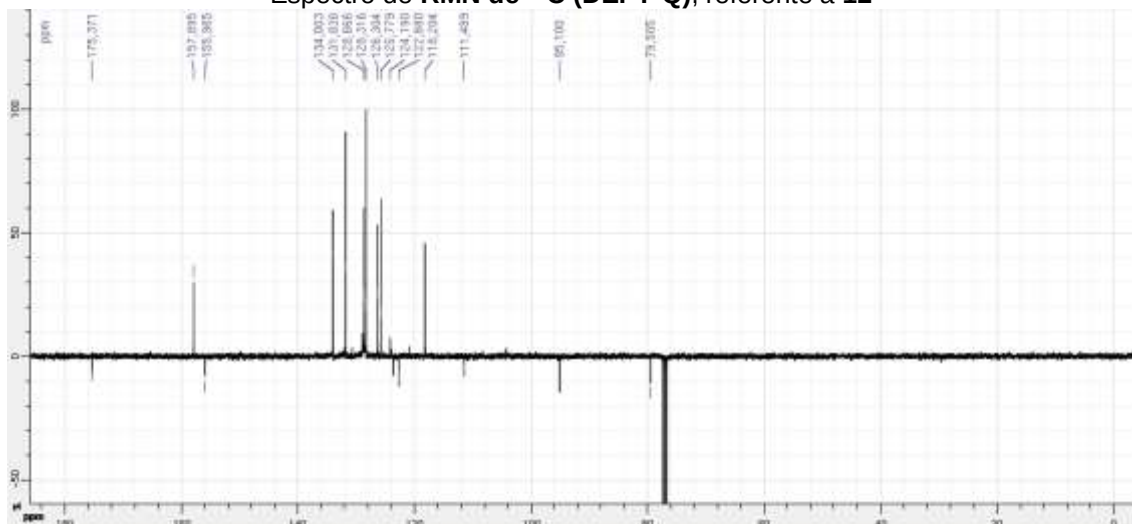
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 11



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 11

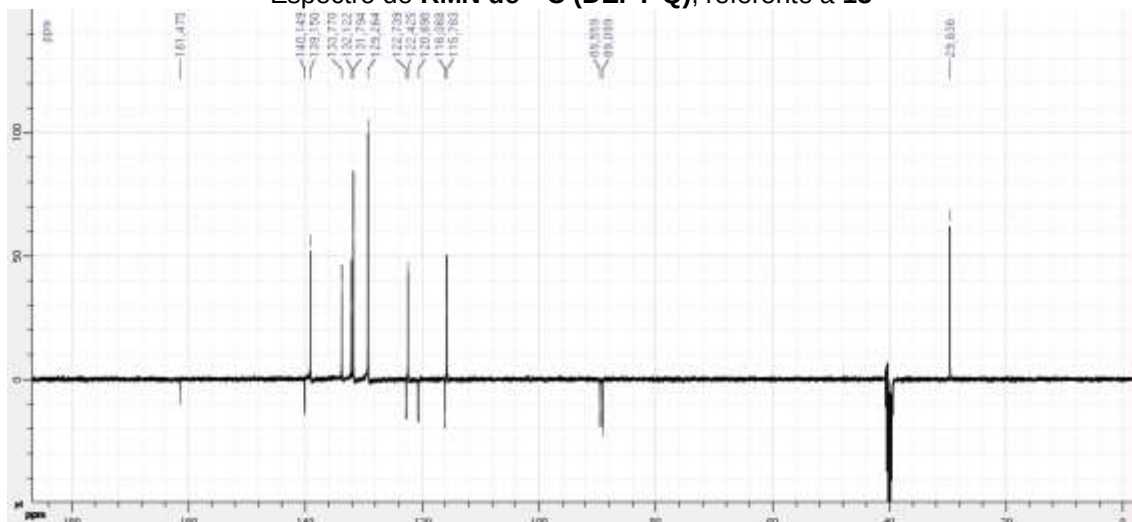
Fórmula Bruta: C₁₇H₁₀O₂. **Massa Molecular:** 246,07. **R_f:** 0,41 (1:1 – Heptano/AcOEt). **Aparência:** Cristal amorfo marrom. **Ponto de Fusão:** 184 – 185°C. **Grau de Pureza:** > 93%. **Rendimento:** 42%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (d, 3H, $J = 2$ Hz, H_{Ar}), 7,43-7,49 (m, 2H, $J = 7,2$; 3,6; 8,4 Hz, H_{Ar}), 7,57 (d, 2H, $J = 2$ Hz, H_{Ar}), 7,69 (t, 1H, $J = 7,6$; 8 Hz, H_{Ar}), 8,24 (s, 1H, H_2), 8,29 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 175,37 (C_4); 157,89 (C_2); 155,98 (C_{8a}); 134,00 (C_7); 131,83 ($\text{C}_4' + \text{C}_8'$); 128,66 (C_5); 128,31 ($\text{C}_5' + \text{C}_7'$); 126,30 (C_6'); 125,77 (C_6); 124,19 (C_{4a}); 122,68 (C_3'); 118,20 (C_8); 111,48 (C_3); 95,10 (C_2'); 79,50 (C_1').

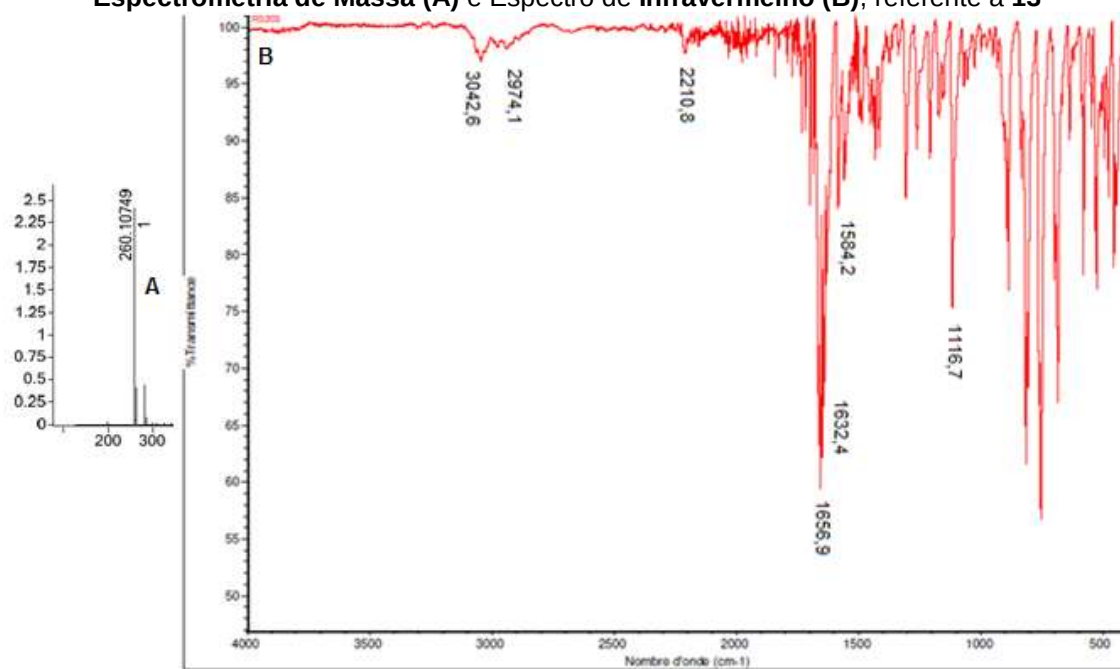
Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 12

Fórmula Bruta: C₁₈H₁₃NO. **Massa Molecular:** 259,10. **R_f:** 0,41 (1:1 – Heptano/AcOEt). **Aparência:** Cristal amorfo marrom. **Ponto de Fusão:** 198 – 200°C. **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 78%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 3,65 (s, 3H, CH_3), 6,71 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, H_3), 7,46 (t, 3H, $J = 1,6$; 3,6 Hz, H_{Ar}), 7,59 (t, 3H, $J = 2$; 4,4 Hz, H_{Ar}), 7,79 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}), 7,95 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4), 7,99 (s, 1H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO):** δ 161,47 (C_2); 140,14 ($\text{C}_{8\text{a}}$); 139,15 (C_4); 133,77 (C_7); 132,12 (C_5); 131,79 ($\text{C}_4' + \text{C}_8'$); 129,26 ($\text{C}_5' + \text{C}_6' + \text{C}_7'$); 122,73 ($\text{C}_{4\text{a}}$); 122,42 (C_8); 120,69 (C_3'); 116,06 (C_6); 115,78 (C_3); 89,55 (C_2'); 89,09 (C_1'); 29,63 (NCH_3). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO} + 1]^+$: 260,10; Encontrado: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 260,10. **I.V. (cm^{-1}):** 1116,7 (C-N); 1584,2 (C=C_{Ar}); 1632,4 (C=C); 1656,9 (C=O); 2210,8 (C $\equiv$ C); 2974,1 (C-H); 3042,6 (C-H_{Ar}).

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 13

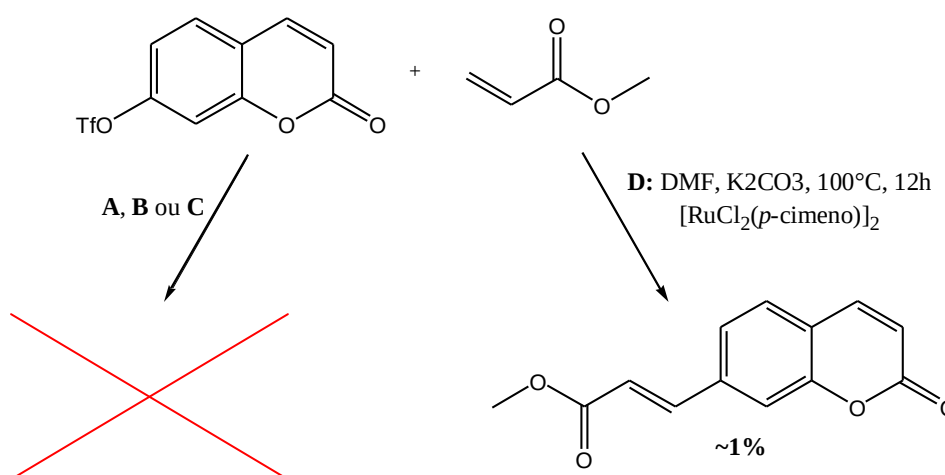
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 13



7.5. Procedimento de Síntese via Reação de Heck

Os produtos obtidos por reação de acoplamento cruzado catalisada por metal do tipo Heck foram avaliados de acordo com várias metodologias, a partir da utilização do substrato 7-triflato cumarínico e do alceno metil-acrilato em variadas condições, seguindo o esquema reacional presente no **Esquema 47** e as metodologias que se seguem:

Esquema 47. Esquema simplificado da tentativa de formação do produto de Heck.



Método A: Em um balão flambado e sob atmosfera de Ar, foram introduzidos na sequência do triflato (1 eq., 0,3399 mmol), o solvente dimetilformamida – DMF (0,3 mL), o catalisador Pd(OAc)₂ (1% mol, 0,003399 mmol), tributilamina – Bu₃N (1 eq., 0,3399 mmol) e, finalmente, o metil-acrilato (1,25 eq., 0,4249 mmol). A mistura foi, então, irradiada em microondas (potência de 400 W) durante 5 minutos à 60°C. Não foi observado formação de novo produto, então a reação foi submetida a mais 5 minutos 80°C, persistindo a não formação de novo composto, e mais 5 minutos à 100°C. A formação de um produto diferente dos reagentes, monitorada por CCD e HPLC, não foi observada, portanto, não houve etapa de purificação para esse método.

Método B: O catalisador Pd(OAc)₂ (0,25% mol, 0,0008498 mmol) e o ligante 1,3-Bis(difenilfosfino)propano (0,275% mol, 0,0009347 mmol) foram adicionado ao dioxano anidro (4mL) em tubo degaseificado e sob atmosfera inerte de Ar, e foram aquecidos à 50°C por 10 minutos. Uma solução amarelo-alaranjada foi formada, então, a reação foi resfriada à t.a. e o triflato (1 eq.,

0,3399 mmol) foi adicionado, seguido da adição de diisopropiletilamina – DIPEA (3 eq., 1,02 mmol) e do alceno (4 eq., 1,36 mmol). A reação foi aquecida, sob agitação, à 90°C em *overnight*. A formação de um produto diferente dos reagentes, monitorada por CCD e HPLC, não foi observada, portanto, não houve etapa de purificação para esse método.

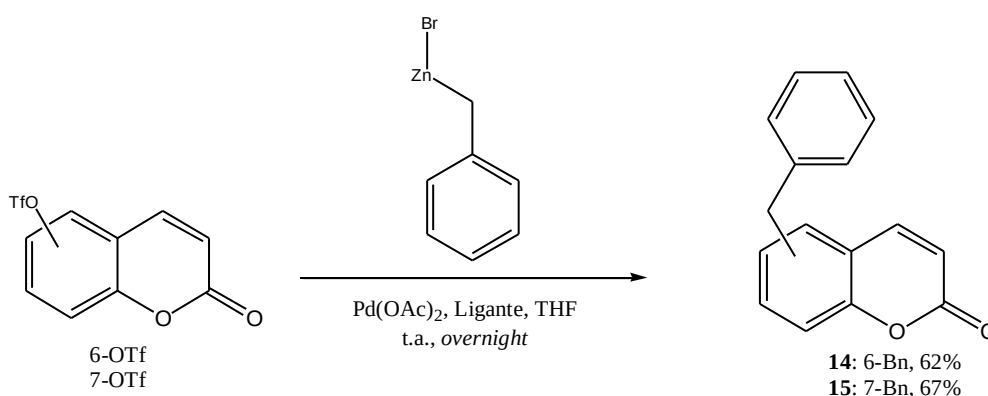
Método C: Para uma solução do triflato (1 eq., 0,3399 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados o metil-acrilato (1,5 eq., 0,5099 mmol), a base K₂CO₃ (1 eq., 0,3399 mmol), seguida do catalisador dicloro(*p*-cimeno)rutênio (II) – [RuCl₂(*p*-cimeno)]₂ (0,5% mol, 0,0017 mmol). A reação foi aquecida à 135°C durante 12 horas, em balão previamente flambado, degaseificado e sob atmosfera inerte de Ar. A substância majoritária formada por esse método, monitorada por CCD e HPLC, foi o produto de desproteção do triflato (7-OH-cumarina), não sendo observada, portanto, formação do composto de Heck, não havendo etapa de purificação para esse método.

Método D: Para uma solução do triflato (1 eq., 0,3399 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados o metil-acrilato (1,5 eq., 0,5099 mmol), a base K₂CO₃ (1 eq., 0,3399 mmol), seguida do catalisador [RuCl₂(*p*-cimeno)]₂ (0,5% mol, 0,0017 mmol). A reação foi aquecida à 100°C durante 12 horas, em balão previamente flambado, degaseificado e sob atmosfera inerte de Ar. Após esse período, o produto foi extraído com AcOEt e H₂O, a fase orgânica foi seca por Na₂SO₄ e concentrada, por evaporação, seguida de purificação por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt. Apresentou-se apenas traços de uma nova substância formada, não sendo suficiente para caracterização e, portanto, para validação dessa metodologia.

7.6. Procedimento de Síntese via Reação de Negishi

Os produtos obtidos por reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio do tipo Negishi foram sintetizados a partir da adição dos triflatos cumarínicos (6-OTf e 7-OTf) (1 eq., 0,3399 mmol), do catalisador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5% mol, 0,017 mmol) e do ligante dicitclohexil[2-(2,6-dimetoxifenil)fenil]fosfano (10% mol, 0,03399 mmol) em tubo previamente flambado, degaseificado e sob atmosfera inerte de Ar, seguida da adição de tetraidrofurano – THF (1 mL), nova degaseificação e submissão à atmosfera de Ar, e agitação à t.a. durante 5 minutos (**Esquema 48**). Após esse período, adicionou-se, rapidamente, uma solução de 0,5M, em THF, de BromoZinco-Benzil (2 eq., 0,6798 mmol), e a reação foi agitada à t.a. em *overnight*. Após o final da reação, monitorada por CCD e HPLC, a mesma foi diluída em AcOEt e uma solução saturada de Cloreto de Amônia - NH_4Cl , filtrada sob celite e lavada com AcOEt, as fases foram separadas, e a porção orgânica foi lavada em solução saturada de NaCl, seca com Na_2SO_4 e concentrada, por evaporação do solvente. Os produtos foram purificados por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, isolados, com grau de pureza visualizado em HPLC, e caracterizados por espectroscopia de RMN, espectrometria de massas e infravermelho.

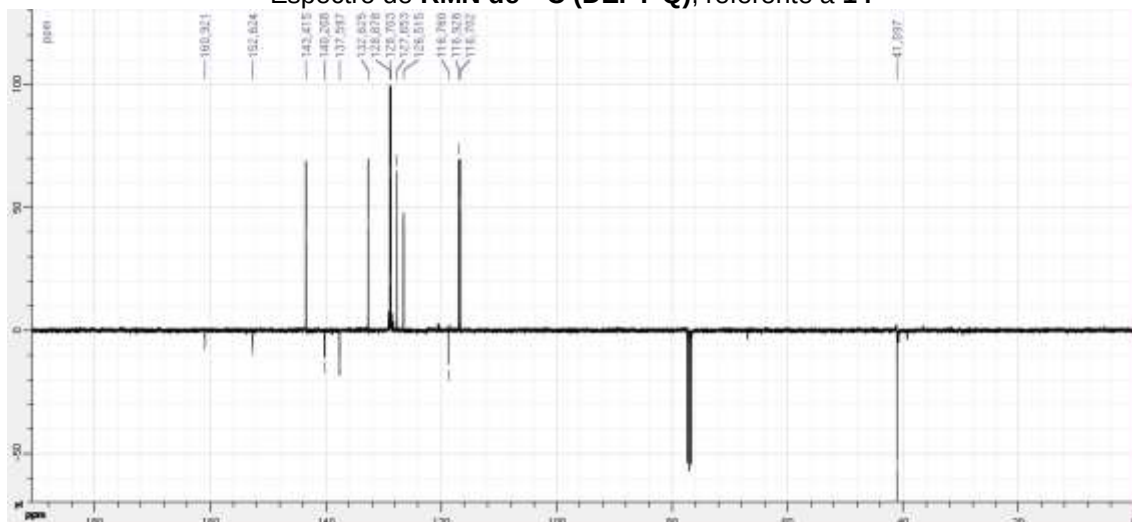
Esquema 48. Protocolo utilizado para formação de derivados de Negishi.



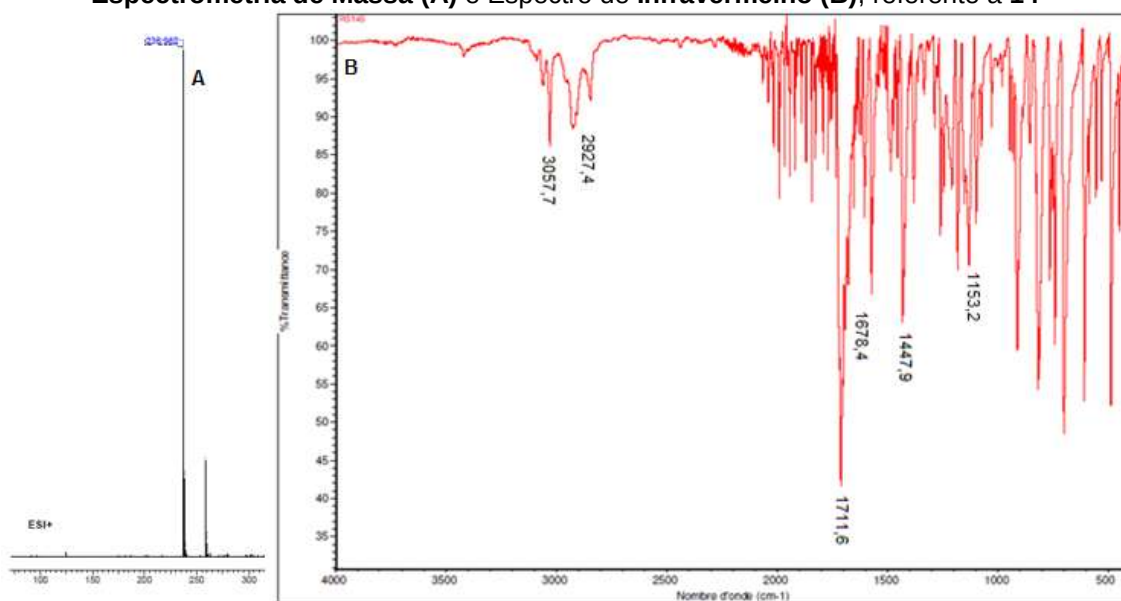
Fórmula Bruta: C₁₆H₁₂O₂. **Massa Molecular:** 236,08. **R_f:** 0,64 (4:1 – Heptano/AcOEt). **Aparência:** Cristal amorfo bege. **Ponto de Fusão:** 103 – 105 °C. **Grau de Pureza:** > 98%. **Rendimento:** 62%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,08 (s, 2H, CH_2), 6,44 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H_3), 7,23 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,29 (t, 3H, $J = 4.4$; 8,8 Hz, H_{Ar}), 7,36 (t, 2H, $J = 8$; 6,8 Hz, H_{Ar}), 7,41 (dd, 1H, $J = 1.6$ Hz, H_{Ar}), 7,68 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 160,92 (C_2); 152,62 ($\text{C}_{8\text{a}}$); 143,41 (C_4); 140,20 (C_2'); 137,59 (C_6); 132,62 (C_7); 128,87 ($\text{C}_4' + \text{C}_6'$); 128,70 ($\text{C}_3' + \text{C}_7'$); 127,65 (C_5); 126,51 (C_5'); 118,70 ($\text{C}_{4\text{a}}$); 116,92 (C_8); 116,70 (C_3); 41,09 (C_1'). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2 + 1]^+$: 237,08; Encontrado: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 236, 952. **I.V. (cm^{-1}):** 1153,2 (C-O); 1447,9 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$); 1678,4 ($\text{C}=\text{C}$); 1711,6 ($\text{C}=\text{O}$); 2927,4 (C-H); 3057,7 ($\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$).

¹H NMR spectrum of compound **2** in CDCl₃. The spectrum shows peaks in the aromatic region (6.4–7.7 ppm) and a methoxy singlet (3.8 ppm). Integration values are provided below the peaks.

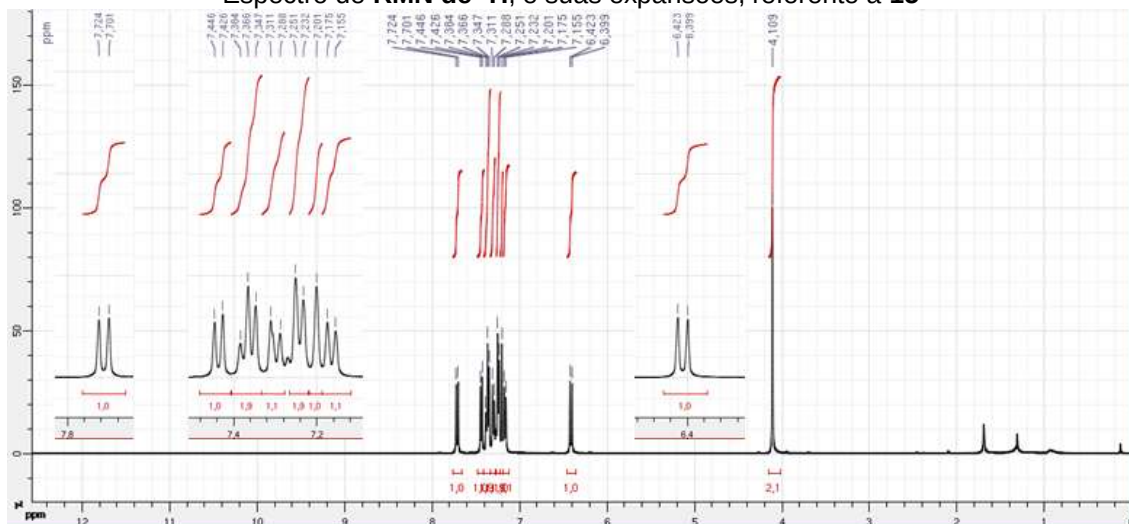
Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 14

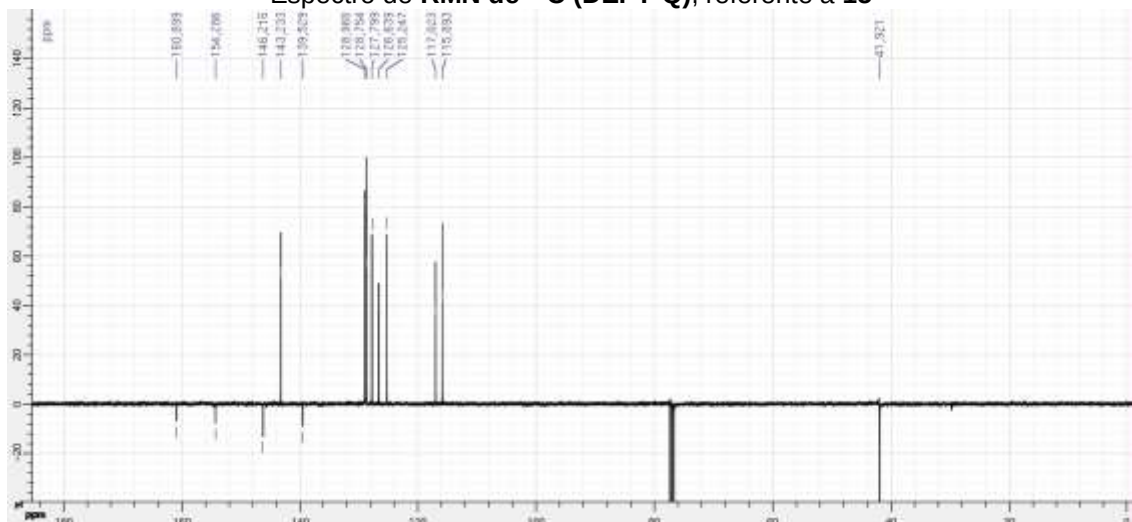
Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 14



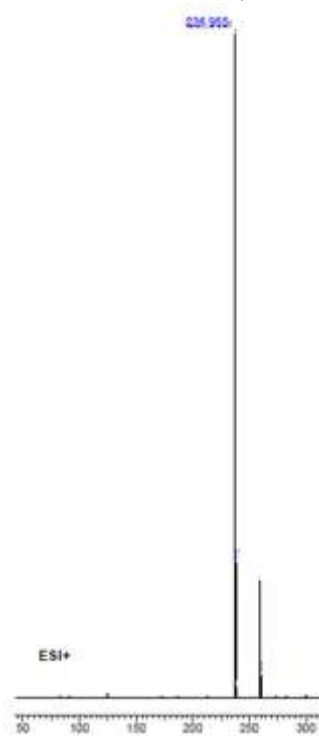
Fórmula Bruta: C₁₆H₁₂O₂. **Massa Molecular:** 236,08. **R_f:** 0,68 (2:1 – Heptano/AcOEt). **Aparência:** Cristal amorfo bege. **Ponto de Fusão:** 124 – 126°C. **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 67%.

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à **15**



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 15

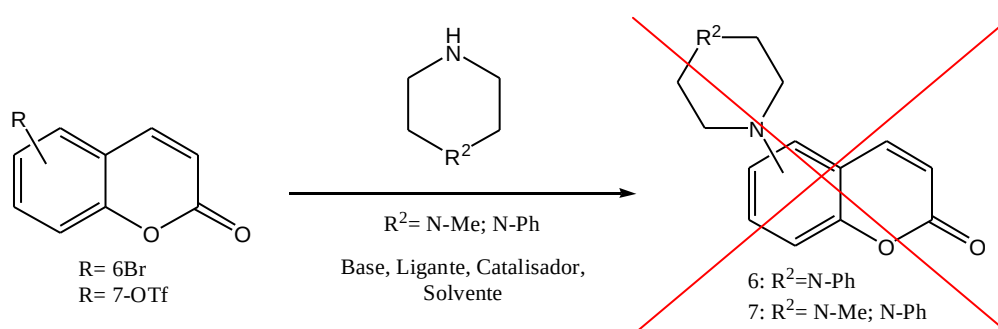
Espectrometria de Massa, referente à 15



7.7. Procedimento de Síntese via Reação de Buchwald-Hartwig

Os produtos obtidos por reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio do tipo Buchwald-Hartwig foram avaliados de acordo com várias metodologias, a partir da utilização de derivados cumarínicos trifílicos ou bromo, e das aminas em variadas condições, seguindo o esquema reacional presente no **Esquema 49** e as metodologias que se seguem:

Esquema 49. Protocolo ensaiado via reação de Buchwald-Hartwig.



Método A: Uma mistura do catalisador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6% mol, 0,02039 mmol), do ligante 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno – BINAP (12% mol, 0,04079 mmol) dissolvidos em tolueno (2 mL) foram adicionado a um balão previamente flambado, degaseificado e submetido sob atmosfera inerte de Ar, sendo aquecida à 110°C durante 15 minutos, formando uma solução vermelho escura. Essa mistura foi resfriada à t.a., e seguiu de adição do 7-OTf-cumarina (1 eq., 0,3399 mmol) e de 1-metilpiperazina (1,2 eq., 0,4079 mmol). O balão foi novamente degaseificado e submetido à atmosfera de Ar, para agitação à 110°C durante 24 horas. Não houve formação de um novo produto, via monitoramento por CCD e HPLC, portanto, esse método não seguiu para purificação.

Método B: Foi adicionado a 7-OTf-cumarina (1 eq., 0,17 mmol), metilpiperazina (1,2 eq., 0,2039 mmol) e o surfactante TPGS-750 10% (0,2 mL) em uma ampola de 4 mL e a aqueceu, com o uso de secador, e sonicou, para envolver o reagente com o surfactante micelar, seguido da adição do ligante di-*tert*-butil-({2-[2,4,6-tris(propa-2-il)fenil]fenil})fosfano (4,4% mol, 0,007478 mmol), da base *tert*-butoxido de sódio – NaOtBu (1,5 eq., 0,2549 mmol), do catalisador [(cinamil) PdCl] $_2$ (1,1% mol, 0,001869 mmol), para submissão do meio reacional

à atmosfera inerte de Ar, e agitação em aparelho BioShake à 50°C durante 16 horas. A reação foi extraída com AcOEt, e a fase orgânica, separada, foi lavada com soluções saturadas de NaHCO₃ e NaCl e H₂O. Não houve continuação da etapa de purificação, em razão da não formação de um novo produto, através do monitoramento reacional por CCD e HPLC.

Método C: Uma mistura do catalisador Pd(OAc)₂ (6% mol, 0,02039 mmol), do ligante BINAP (12% mol, 0,04079 mmol) e da base carbonato de cério – Cs₂CO₃ (1,5 eq., 0,5099 mmol), dissolvidos em dioxano (2 mL) foram adicionados, em balão previamente flambado, degaseificado e submetido à atmosfera inerte de Ar, e agitados à 110°C por 15 minutos, formando uma solução vermelho escura. Essa mistura foi resfriada à t.a., seguindo da adição da 7-OTf-cumarina (1 eq., 0,3399 mmol) e da 1-fenil-piperazina (1,2 eq., 0,4079 mmol). A reação foi agitada à 110°C durante 24 horas. Não observou-se, por monitoramento por CCD e HPLC, a formação de um novo produto, portanto, não houve etapa de purificação para esse método.

Método D: Em balão previamente flambado, degaseificado e submetido à atmosfera inerte de Ar, adicionou-se a 6-Br-cumarina (1 eq., 0,2222 mmol), a base Cs₂CO₃ (1,3 eq., 0,2888 mmol), o catalisador tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (0) (2,75% mol, 0,00611 mmol) e o ligante xantphos (8,25% mol, 0,01833 mmol), seguido da adição de dioxano (0,7 mL) e 1-fenilpiperazina (1,5 eq., 0,3333 mmol), então o balão foi novamente degaseificado e submetido à atmosfera de Ar. A reação foi deixado sob agitação à 80°C, durante 4 horas. Após o seu final, a mesma foi diluída em diclorometano e filtrada, o solvente do filtrado foi concentrado, por evaporação, e purificado por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt. Após as análises de caracterização por espectroscopia de RMN e espectrometria de massas, observou-se que o produto formado não é o esperado. Sendo necessária a tentativa de uma nova metodologia.

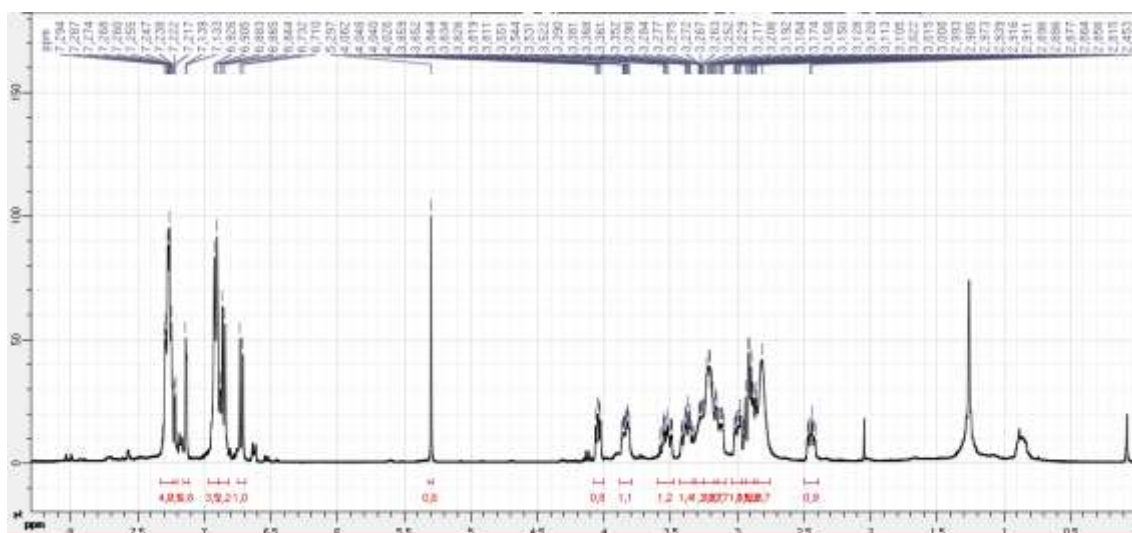
Método E: Em um balão previamente flambado, degaseificado e submetido à atmosfera inerte de Ar, adicionou-se 6-Br-cumarina (1 eq., 0,2222 mmol), a base Cs₂CO₃ (1,3 eq., 0,2888 mmol), o catalisador tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (2,75% mol, 0,00611 mmol) e o ligante

(*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (8,25% mol, 0,01833 mmol), para serem dissolvidos em dioxano (0,7 mL), com nova degaseificação e submissão à atmosfera de Ar, para adição da 1-fenilpiperazina (1,5 eq., 0,3333 mmol). A reação foi deixado sob agitação à 80°C durante 4 horas. Após a constatação do seu término, a mesma foi diluída em diclorometano e filtrada, o solvente do filtrado foi concentrado, por evaporação, e purificado por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt. A análise de HPLC demonstrou que o produto formado era o mesmo do método anterior (“**Método D**”), portanto, não houve formação do produto esperado por esse método.

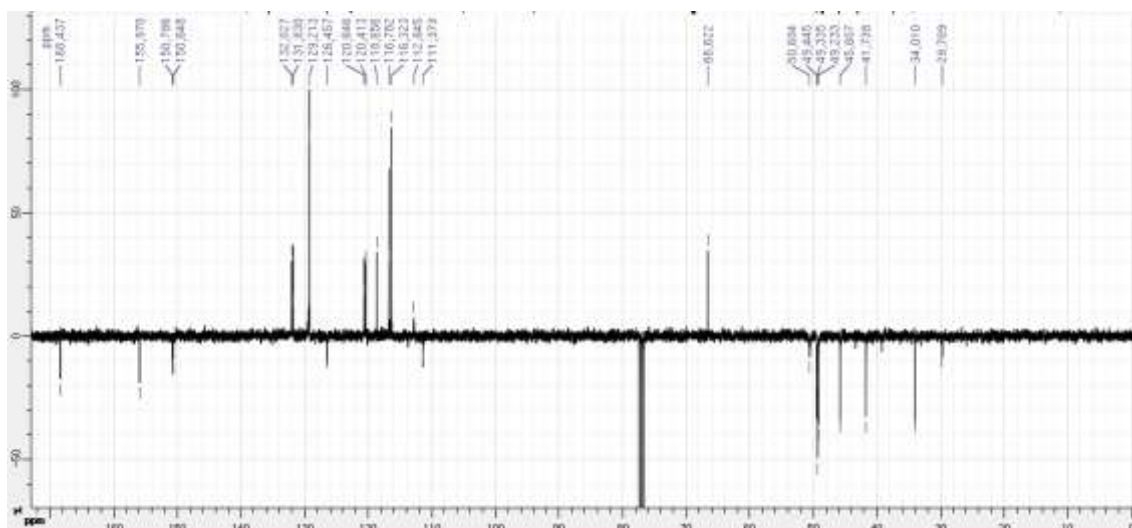
Método F: 6-Bromo-cumarina (1 eq., 0,2222 mmol) foi adicionada ao balão reacional., juntamente com Pd₂(dba)₃ (2,5% mol, 0,005555 mmol), xantphos (5% mol, 0,01111 mmol) e a base K₂CO₃ (2 eq., 0,4444 mmol), seguida da adição do solvente tolueno (1,5 mL) e da 1-fenilpiperazina (1,2 eq., 0,2666 mmol), para submissão em atmosfera inerte de Ar, e reação em 80°C durante 12 horas. Após o resfriamento da reação à t.a., o solvente foi concentrado, e o resíduo foi purificado diretamente por cromatografia flash em gradiente de Heptano/AcOEt, sem fornecer o composto esperado.

Espectros do Produto Indesejado Formado pela Tentativa D

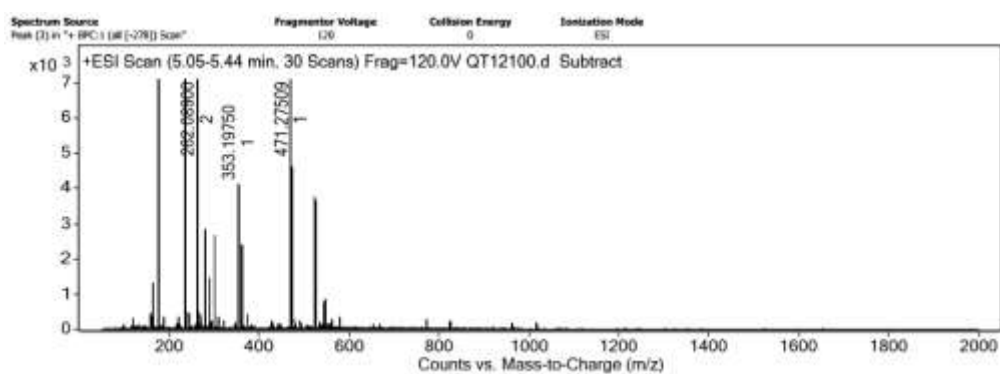
Espectro de **RMN de ^1H** , referente à formação de produto indesejado via Buchwald-Hartwig



Espectro de **RMN de ^{13}C (DEPT-Q)**, referente à formação de produto indesejado via Buchwald-Hartwig



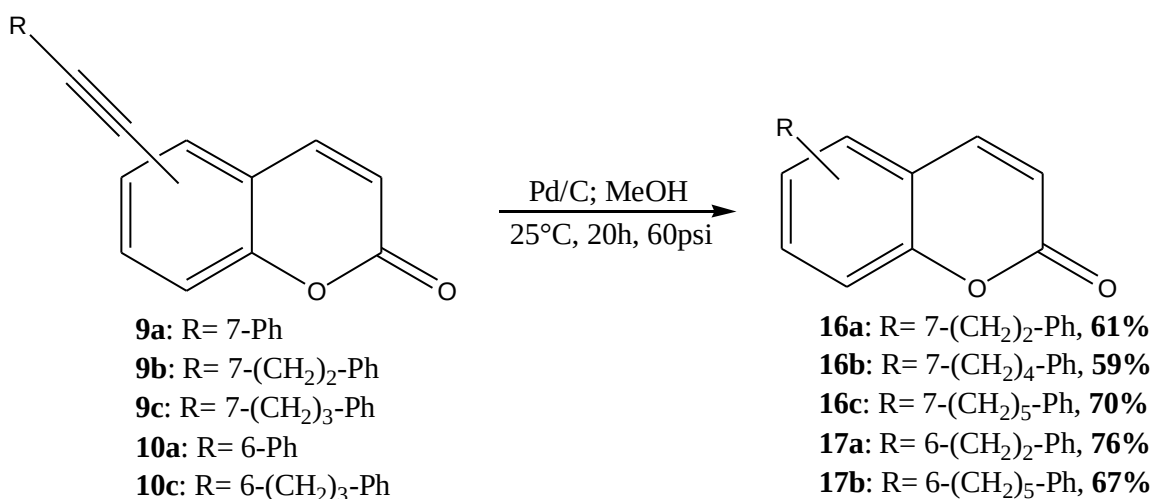
Espectrometria de Massa, referente ao produto indesejado via Buchwald-Hartwig



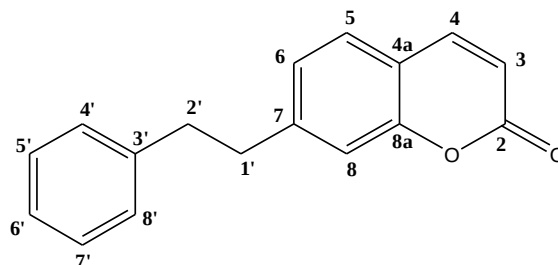
7.8. Reações de Hidrogenação Catalítica

Algumas dos derivados cumarínicos obtidos pela reação de Sonogashira foram submetidos à hidrogenação catalítica para redução de seus alcinos em alcanos, e possível observação de suas influências frente às futuras avaliações biológicas. Os alcinos cumarínicos e seus produtos de redução se encontram no **Esquema 50**, seguido de metodologia para suas obtenções.

Esquema 50. Via redutora, por hidrogenação catalítica, para obtenção de novos alcanos.



Os alcinos **9a**, **9b**, **9c**, **10a** e **10c** foram submetidos à protocolo padrão de redução via hidrogenação catalítica, onde os alcinos (1 eq., 0,3645 mmol) foram dissolvidos em metanol (20 mL) e submetidos à atmosfera inerte de Ar, para adição de paládio 10% sob carbono (Pd/C) (10% mol, 0,03645 mmol), essas misturas foram novamente submetidas à atmosfera de Ar, e hidrogenadas à uma pressão de 60 psi durante 20 horas, em t.a. Após o término das reações, monitoradas por CCD e HPLC, essas foram filtradas sob celite 1 cm, e o catalisador lavado, em excesso, por etanol, diclorometano e acetato de etila. Os solventes do filtrados foram concentrados, por evaporação dos solventes, e os resíduos submetidos à purificação por cromatografia flash, em um gradiente de Heptano/AcOEt, para isolar os produtos de redução, em rendimentos de 59 – 76%.



7-feniletil-cromen-2-ona (16a)

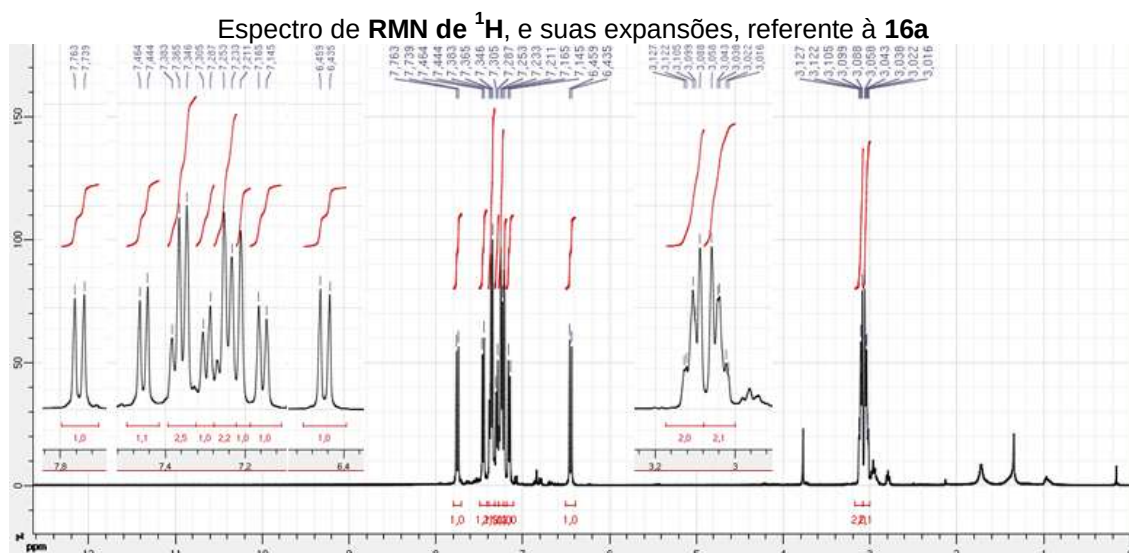
Fórmula Bruta: $C_{17}H_{14}O_2$. **Massa Molecular:** 250,10. **R_f:** 0,53 (2:1 – Heptano/AcOEt).

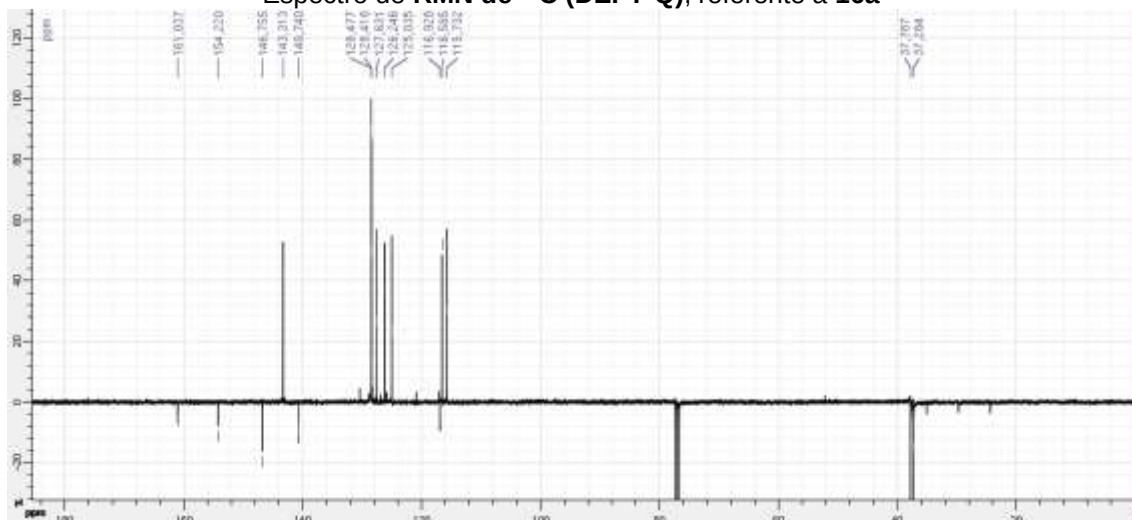
Aparência: Cristal amorfo marrom. **Ponto de Fusão:** 83 – 85°C. **Grau de Pureza:** > 92%.

Rendimento: 61%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,01-3,05 (m, 2H, $J = 2,4$; 2; 8 Hz, CH_2), 3,08-3,12 (m, 2H, $J = 6,8$; 2,4; 6,8; 2 Hz, CH_2), 6,44 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,15 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,21 (s, 1H, H_{Ar}), 7,24 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,29 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H_{Ar}), 7,36 (t, 2H, $J = 7,6$; 7,2 Hz, H_{Ar}), 7,45 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7,75 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 161,03 (C_2); 154,22 (C_{8a}); 146,75 (C_3'); 143,31 (C_4); 140,74 (C_7); 128,47 ($C_4' + C_8'$); 128,41 ($C_5' + C_7'$); 127,63 (C_5); 126,24 (C_6'); 125,03 (C_6); 116,92 (C_{4a}); 116,58 (C_8); 115,73 (C_3); 37,78 (C_2'); 37,28 (C_1').

LC/MS (ESI): Calculado para $[C_{17}H_{14}O_2 + 1]^+$: 251,1; Encontrado: $[M+H]^+$ 250,978.

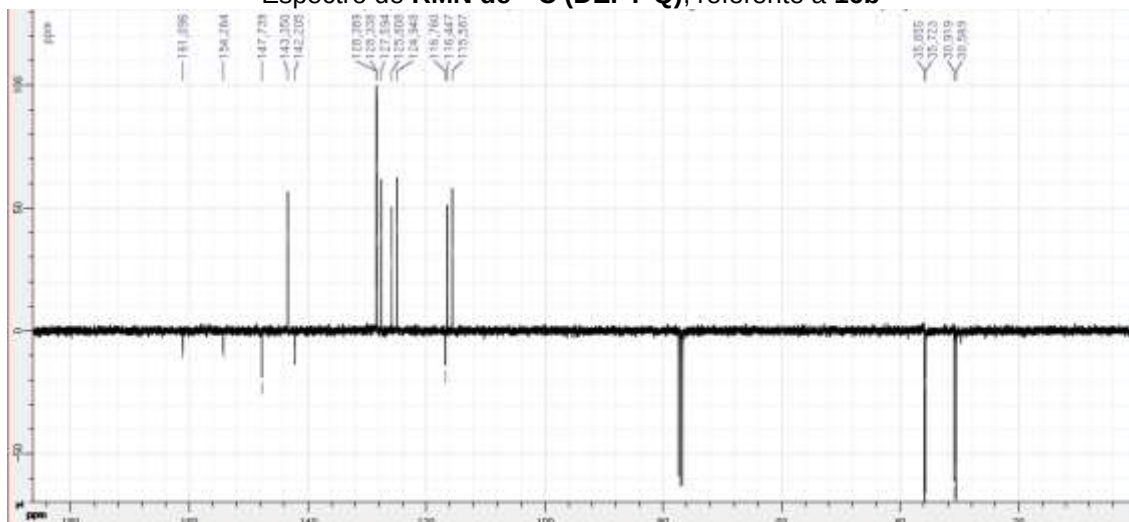
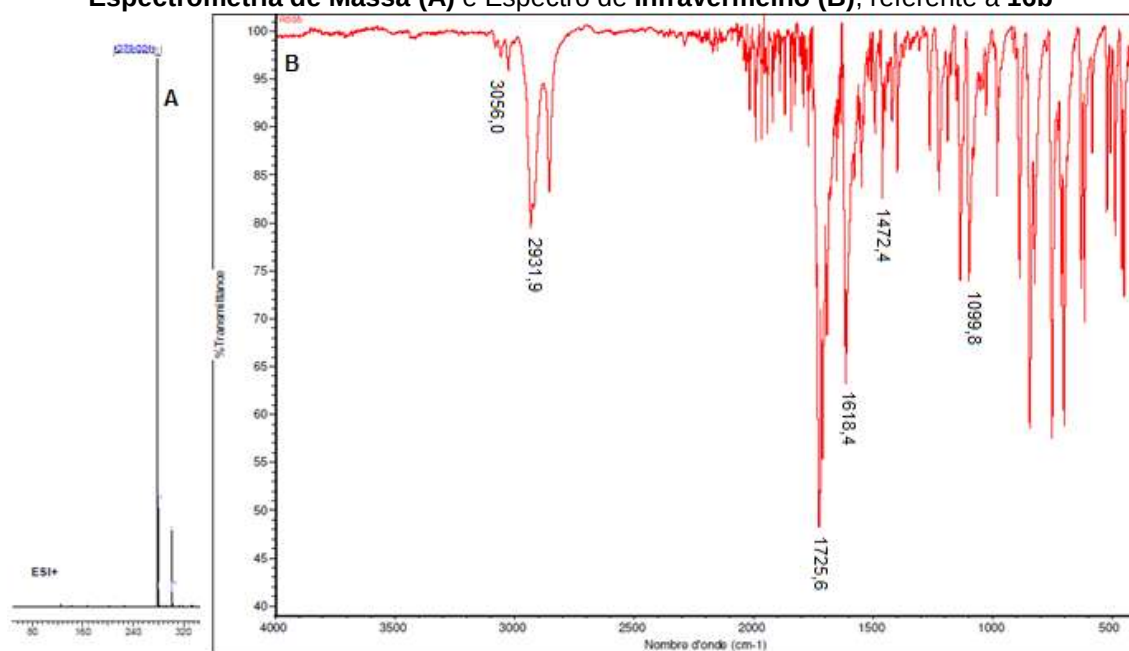


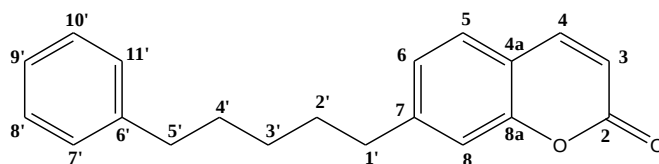
Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 16a

Espectrometria de Massa, referente à 16a



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,61-1,70 (m, 4H, $J = 4,4; 4,4; 3,2; 2,8; 4; 3,6; 3,2; 2,8; 4,8$ Hz, CH_2), 2,62 (t, 2H, $J = 6,8; 7,2$ Hz, CH_2), 2,70 (t, 2H, $J = 6,8; 7,2$ Hz, CH_2), 6,33 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_3), 7,05 (dd, 1H, $J = 1,2; 1,6$ Hz, H_{Ar}), 7,10 (s, 1H, H_{Ar}), 7,13-7,16 (m, 2H, $J = 4,4; 2,4; 1,6; 3,2; 2$ Hz, H_{Ar}), 7,17 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H_{Ar}), 7,25 (dd, 2H, $J = 7,2; 5,2$ Hz, H_{Ar}), 7,34 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H_{Ar}), 7,64 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 161,09 (C_2); 154,26 ($\text{C}_{8\text{a}}$); 147,73 (C_5'); 143,35 (C_4); 142,20 (C_7); 128,38 ($\text{C}_6' + \text{C}_{10}'$); 128,33 ($\text{C}_7' + \text{C}_9'$); 127,59 (C_5); 125,80 (C_8'); 124,94 (C_6); 116,76 ($\text{C}_{4\text{a}}$); 116,44 (C_8); 115,58 (C_3); 35,85 (C_4'); 35,72 ($\text{C}_{1'}$); 30,91 (C_3'); 30,56 (C_2'). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2 + 1]^+$: 279,13; Encontrado: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 279,021. **I.V. (cm^{-1}):** 1099,8 (C-O); 1472,4 (C=C $_{\text{Ar}}$); 1618,4 (C=C); 1725,6 (C=O); 2931,9 (C-H); 3056,0 (C-H $_{\text{Ar}}$).

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à **16b**Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à **16b**



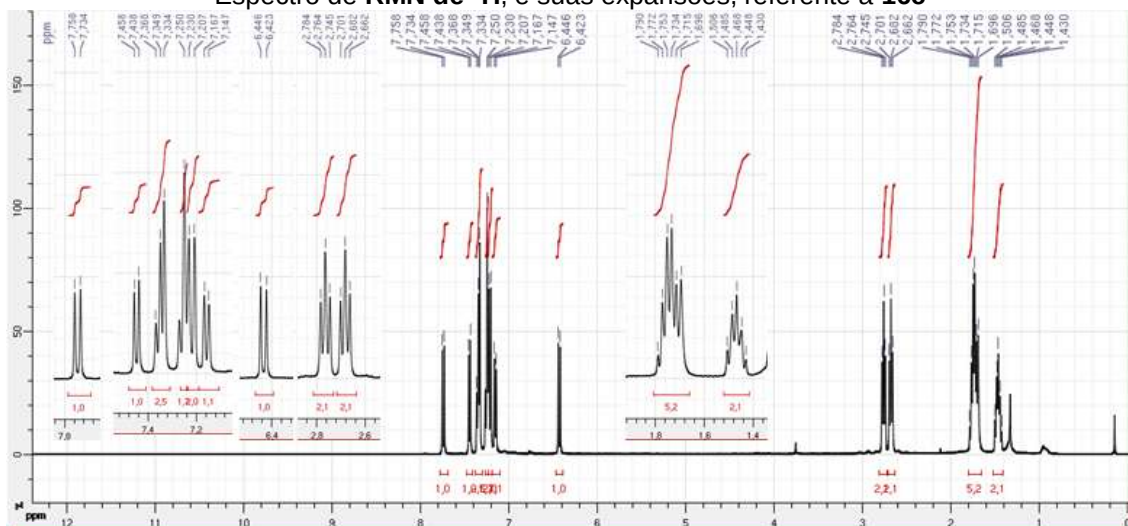
7-(5-fenil-pentil)-cromen-2-ona (16c)

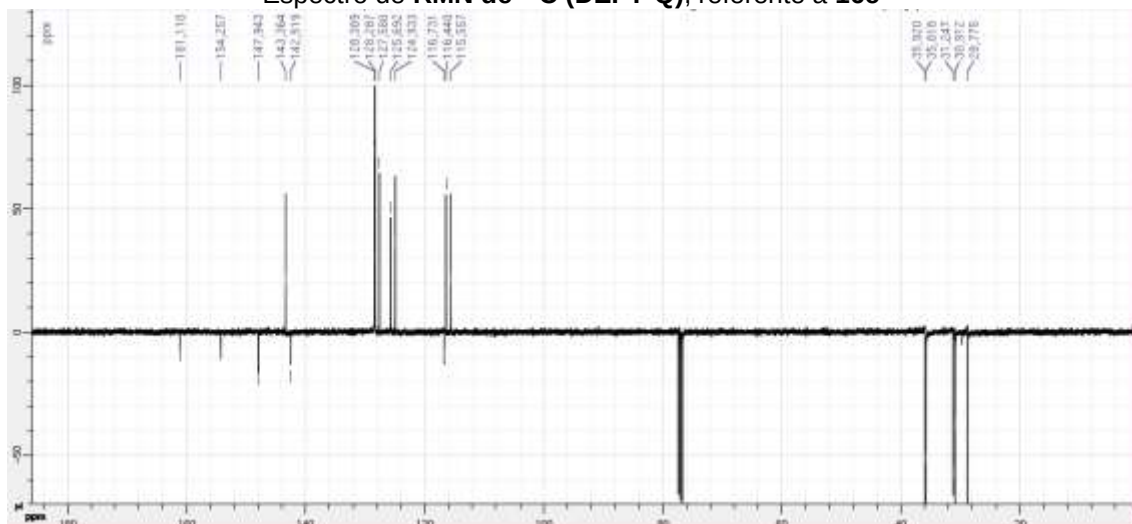
Fórmula Bruta: $C_{20}H_{20}O_2$. **Massa Molecular:** 292,15. **R_f:** 0,55 (2:1 – Heptano/AcOEt).

Aparência: Óleo marrom. **Grau de Pureza:** > 98%. **Rendimento:** 70%.

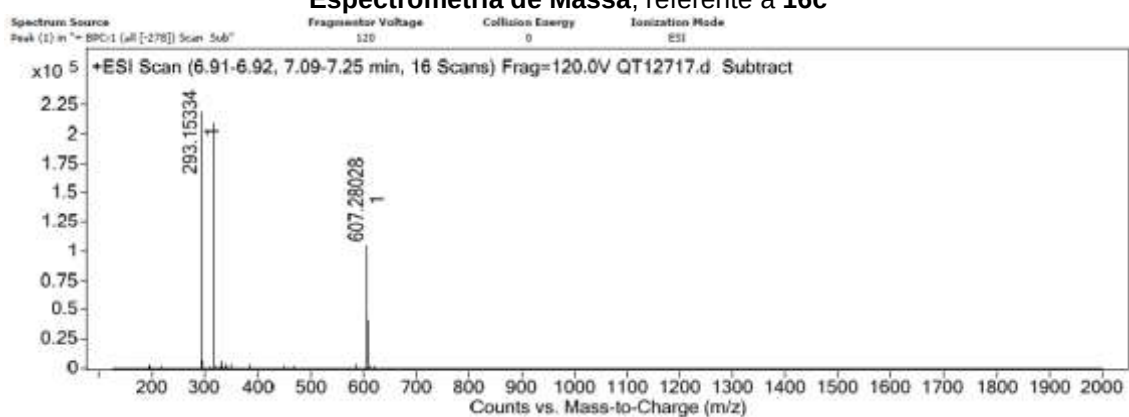
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,43-1,50 (m, 2H, $J=7,2$; 8; 6,8; 8,4 Hz, CH_2), 1,69-1,79 (td, 4H, $J=7,6$; 7,6; 7,2 Hz, CH_2), 2,68 (t, 2H, $J=8$; 7,6 Hz, CH_2), 2,76 (t, 2H, $J=7,6$; 8 Hz, CH_2), 6,43 (d, 1H, $J=9,2$ Hz, H_3), 7,15 (d, 1H, $J=8$ Hz, H_{Ar}), 7,21 (d, 2H, $J=9,2$ Hz, H_{Ar}), 7,25 (s, 1H, H_{Ar}), 7,35 (t, 2H, $J=6$; 7,6 Hz, H_{Ar}), 7,44 (d, 1H, $J=8$ Hz, H_{Ar}), 7,74 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 161,11 (C_2); 154,25 (C_{8a}); 147,94 ($C_{6'}$); 143,36 (C_4); 142,51 (C_7); 128,38 ($C_7'+C_{11'}$); 128,28 ($C_8'+C_{10'}$); 127,58 (C_5); 125,69 (C_9); 124,93 (C_6); 116,73 (C_{4a}); 116,44 (C_8); 115,55 (C_3); 35,92 (C_5'); 35,81 (C_1'); 31,24 (C_4'); 30,91 (C_2'); 28,77 (C_3'). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{20}H_{20}O_2 + 1]^+$: 293,15; Encontrado: $[M+H]^+$ 293,15.

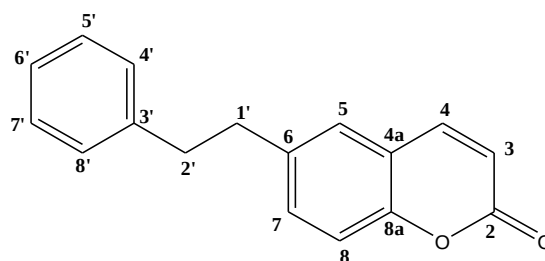
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 16c



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 16c

Espectrometria de Massa, referente à 16c





6-feniletil-cromen-2-ona (17a)

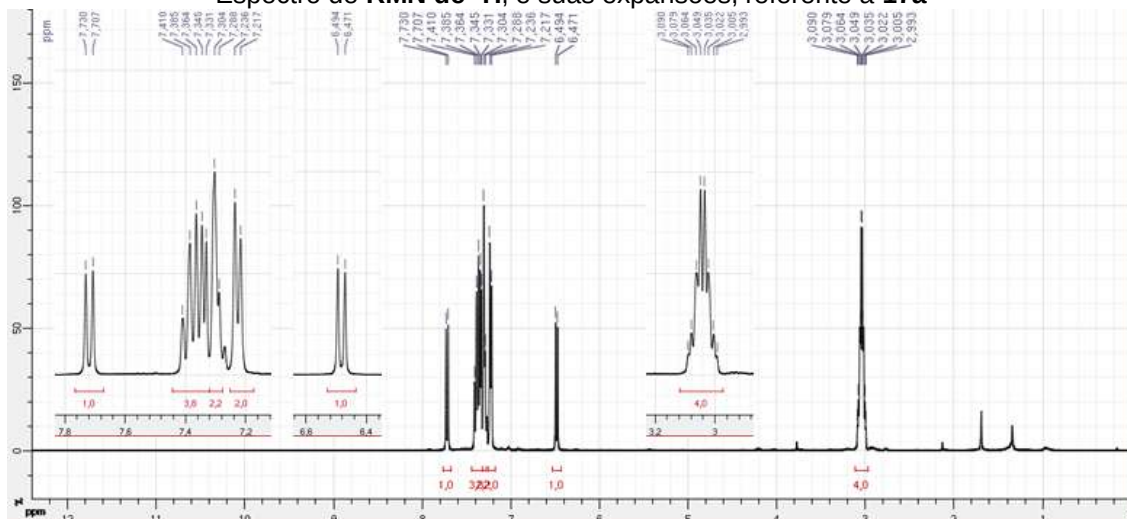
Fórmula Bruta: $C_{17}H_{14}O_2$. **Massa Molecular:** 250,10. **R_f:** 0,48 (2:1 – Heptano/AcOEt).

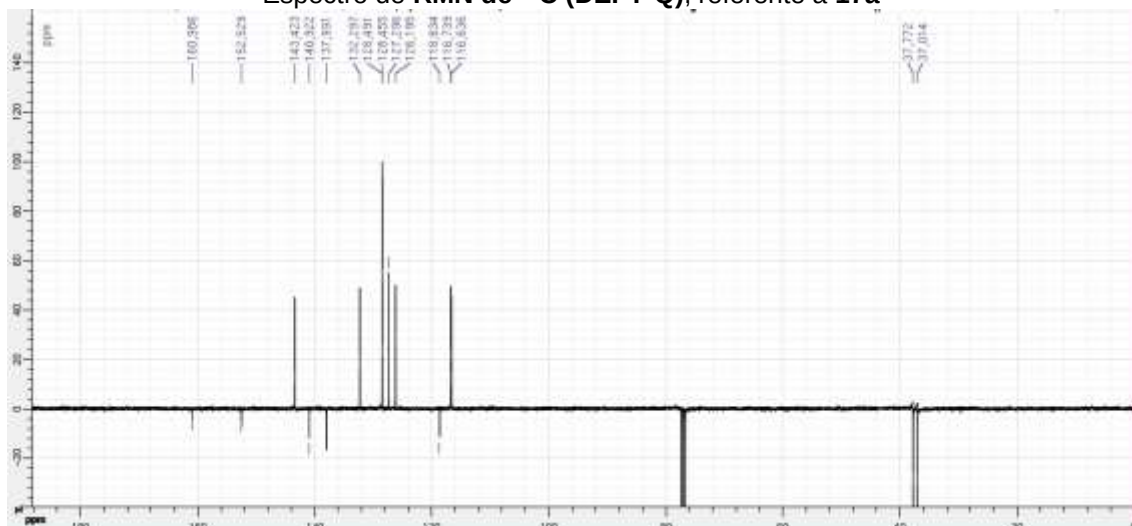
Aparência: Cristal amorfo bege. **Ponto de Fusão:** 75 – 76°C. **Grau de Pureza:** 100%.

Rendimento: 76%.

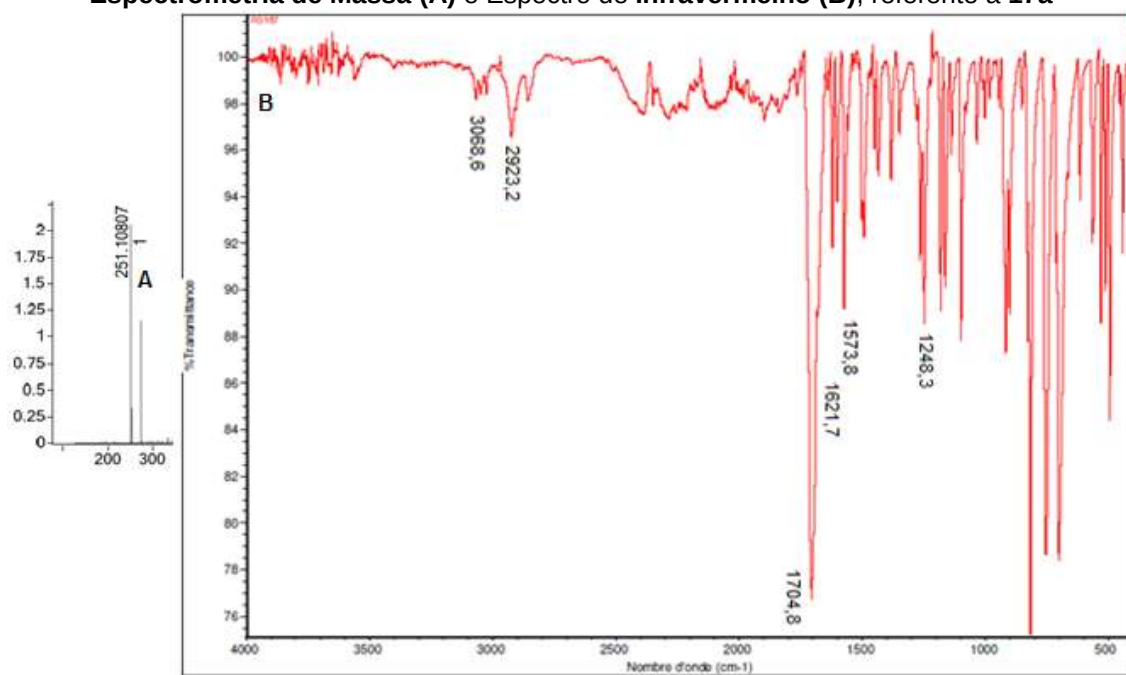
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,99-3,09 (m, 4H, $J=4,8; 6,8; 5,2; 5,6; 6; 6; 4,4$ Hz, CH_2), 6,48 (d, 1H, $J=9,2$ Hz, H_3), 7,22 (d, 2H, $J=7,6$ Hz, H_{Ar}), 7,29 (d, 2H, $J=6,4$ Hz, H_{Ar}), 7,33-7,41 (m, 4H, $J=5,6; 7,6; 8,4; 10$ Hz, H_{Ar}), 7,71 (d, 1H, $J=9,2$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160,98 (C_2); 152,52 (C_{8a}); 143,42 (C_4); 140,92 (C_3'); 137,99 (C_6); 132,29 (C_7); 128,49 ($C_5'+C_7'$); 128,45 ($C_4'+C_8'$); 127,29 (C_5); 126,19 (C_6'); 118,63 (C_{4a}); 116,73 (C_8); 116,63 (C_3); 37,77 (C_1'); 37,01 (C_2'). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{17}H_{14}O_2 + 1]^+$: 251,10; Encontrado: $[M+H]^+$ 251,10. **I.V. (cm^{-1}):** 1248,3 (C-O); 1573,8 (C=C_{Ar}); 1621,7 (C=C); 1704,8 (C=O); 2923,2 (C-H); 3068,6 (C-H_{Ar}).

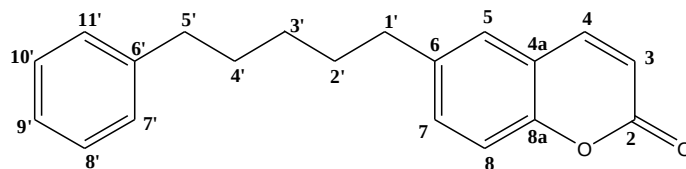
Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 17a



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à 17a

Espectrometria de Massa (A) e Espectro de Infravermelho (B), referente à 17a





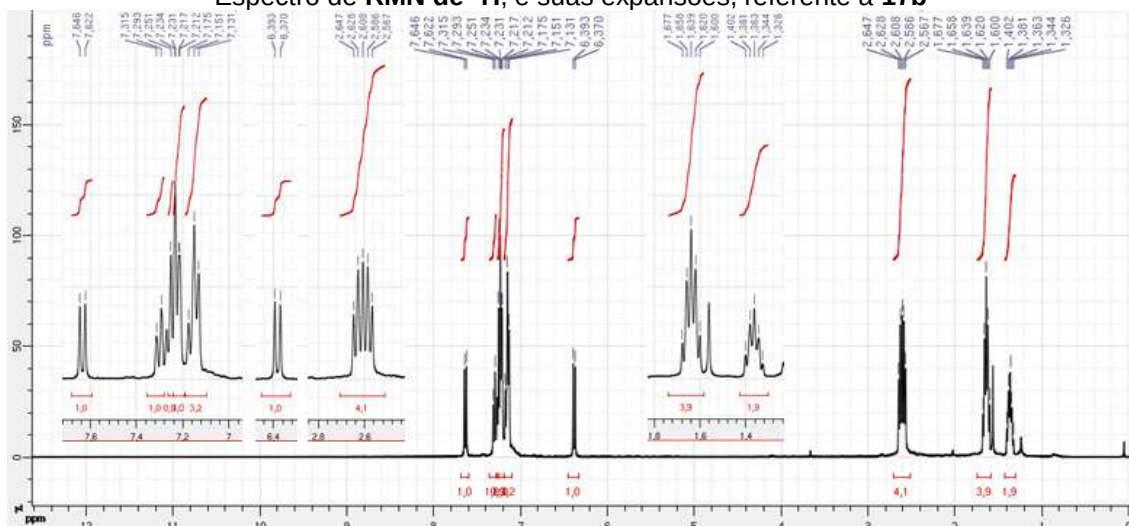
6-(5-fenil-pentil)-cromen-2-ona (17b)

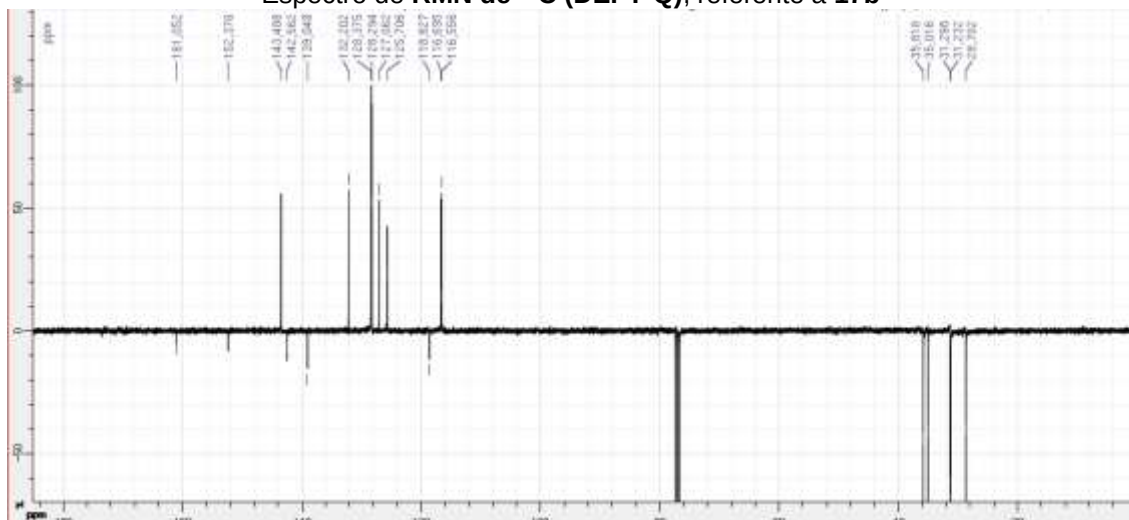
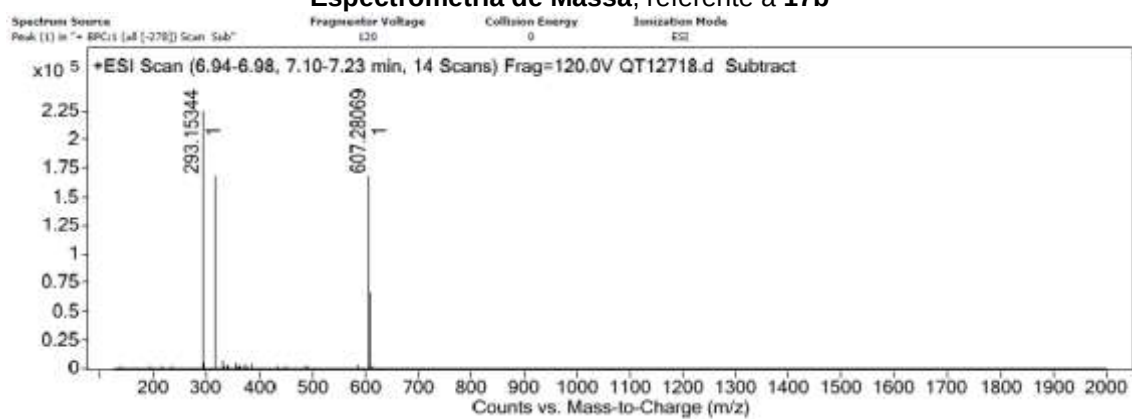
Fórmula Bruta: $C_{20}H_{20}O_2$. **Massa Molecular:** 292,15. **R_f:** 0,55 (2:1 – Heptano/AcOEt).

Aparência: Óleo laranja. **Grau de Pureza:** 100%. **Rendimento:** 67%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,32-1,40 (m, 2H, $J=7,2$; 7,6; 7,2; 8,4 Hz, CH_2), 1,60-1,67 (m, 4H, $J=8$; 7,6; 7,6; 7,6 Hz, CH_2), 2,56-2,64 (m, 4H, $J=7,6$; 8,8; 8; 7,6 Hz, CH_2), 6,38 (d, 1H, $J=9,2$ Hz, H_3), 7,15 (t, 3H, $J=8$; 9,6 Hz, H_{Ar}), 7,22 (dd, 3H, $J=2$; 1,2 Hz, H_{Ar}), 7,25 (s, 1H, H_{Ar}), 7,30 (d, 1H, $J=8,8$ Hz, H_{Ar}), 7,63 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, H_4). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 161,05 (C_2); 152,37 (C_{8a}); 143,48 (C_4); 142,56 ($C_{6'}$); 139,04 (C_6); 132,20 (C_7); 128,37 ($C_8'+C_{10}'$); 128,29 ($C_7'+C_{11}'$); 127,06 (C_5); 125,70 (C_9'); 118,62 (C_{4a}); 116,69 (C_8); 116,55 (C_3); 35,81 ($C_{1'}$); 35,01 (C_5'); 31,29 (C_2'); 31,23 (C_4'); 28,70 (C_3'). **LC/MS (ESI):** Calculado para $[C_{20}H_{20}O_2 + 1]^+$: 293,15; Encontrado: $[M+H]^+$ 293,15.

Espectro de RMN de ^1H , e suas expansões, referente à 17b



Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-Q), referente à **17b**Espectrometria de Massa, referente à **17b**

REFERÊNCIAS

- Abbas, S. E.; Gawad, N. M. A.; George, R. F.; Akar, Y. A. Synthesis, antitumor and antibacterial activities of some novel tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v. 65, pp. 195-204, 2013.
- ACS - American Cancer Society, Atlanta, *Cancer Facts & Figures*. 2012. Avaliado em: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>.
- Aimi, N.; Nishimura, M.; Miwa, A.; Hoshino, H.; Sakai, S.; Haginiwa, J. Pumiloside and deoxypumiloside; plausible intermediates of camptothecin biosynthesis. *Tetrahedron Letters*. v. 30, n. 37, pp. 4991-4994, 1989.
- Åkerbladh, L.; Nordeman, P.; Wejdemar, M.; Odell, L. R.; Larhed, M. Synthesis of 4-quinolones via a carbonylative Sonogashira cross-coupling using molybdenum hexacarbonyl as a CO source. *The Journal of Organic Chemistry*. v. 80, pp. 1464-1471, 2015.
- Alemán, C.; Ishiki, H. M. Molecular structure and proton affinities of the 4H-1-benzopyran-4-one molecules and its hydroxylated derivatives. *Journal of Organic Chemistry*. v. 64, pp.1768-1769, 1999.
- Alós, J.-I. Quinolonas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. v. 21, n. 5, pp.261-268, 2003.
- Amatore, C.; Bensalem, S.; Ghalem, S.; Jutand, A.; Medjour, Y. Decelerating effect of alkynes in the oxidative addition of phenyl iodide to Palladium(0) complexes in Palladium-Catalyzed multicomponent reactions and Sonogashira reactions. *European Journal of Organic Chemistry*. v. 2004, n. 2, pp. 366-371, 2004.
- Anderson, M. I.; MacGowan, A. P. Development of the quinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. v. 51, pp. 1-11, 2003.

- Araújo, R. S. A.; Guerra, F. Q. S.; Lima, E. O.; Simone, C. A.; Tavares, J. F.; Scotti, L.; Scotti, M. T.; Aquino, T. M.; Moura, R. O.; Mendonça-Junior, F. J. B.; Barbosa-Filho, J. M. Synthesis, structure-activity relationships (SAR) and *in Silico* studies of coumarin derivatives with antifungal activity. *International Journal of Molecular Sciences*. v. 14, pp. 1293-1309, 2013.
- Aridoss, G.; Zhou, B.; Hermanson, D. L.; Bleeker, N. P.; Xing, C. Structure-Activity relationships (SAR) study of ethyl 2-amino-6-(3,5-dimethoxyphenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-4*H*-chromene-3-carboxylate (CXL017) and the potential of the lead against multidrug resistance in cancer treatment. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 55, pp. 5566-5581, 2012.
- Ashok, D.; Kifah, M. A.; Lakshmi, B. V.; Sarasija, M.; Adam, S. Microwave-assisted one-pot synthesis of some new flavonols by modified Algar-Flynn-Oyamada reaction and their antimicrobial activity. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. v. 52, n. 3, pp. 172-176, 2016.
- Aslam, K.; Khosa, M. K.; Jahan, N.; Nosheen, S. Synthesis and application of coumarin. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 23, pp. 449-454, 2010.
- Barnes, E. C.; Kumar, R.; Davis, R. A. The use of isolated natural products as scaffolds for the generation of chemically diverse screening libraries for drug discovery. *Natural Product Reports*. 2016.
- Barriere, S. L. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. v. 16, n. 2, pp.151-153, 2015.
- Beccalli, E. M.; Brogini, G.; Fasana, A.; Rigamonti, M. Palladium-catalyzed C-N bond formation via direct C-H bond functionalization. Recent developments in heterocyclic synthesis. *Journal of Organometallic Chemistry*. v. 696, n. 1, pp. 277-295, 2011.
- Beer, M. F.; Frank, F. M.; Elso, O. G.; Bivona, A. E.; Cerny, N.; Gilberti, G.; Malchiodi, E. L.; Martino, V. S.; Alonso, M. R.; Sülsen, V. P.; Cazorla, S. I. Trypanocidal and leishmanicidal activities of flavonoids isolated from *Stevia satureiifolia* var. *satireiifolia*. *Pharmaceutical Biology*. v. 0, n. 0, pp., 1-8, 2016.

- Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. Palladium catalysts for the Suzuki cross-coupling reaction: An overview of recent advances. *Synthesis*. v. 2004, n. 15, pp. 2419-2440, 2004.
- Bera, A. K.; Atanasova, V.; Robinson, H.; Eisenstein, E.; Coleman, J. P.; Pesci, E. C.; Parsons, J. F. Structure of PqsD, a *Pseudomonas* quinolone signal biosynthetic enzyme, in complex with anthranilate. *Biochemistry*. v. 48, n. 36, pp. 8644-8655, 2009.
- Bernini, R.; Cacchi, S.; De Salve, I.; Fabrizi, G. The Heck reaction of β -Arylacrylamides: An approach to 4-aryl-2-quinolones. *Synlett*. v. 18, pp. 2947-2952, 2006.
- Bertus, P.; Fécourt, F.; Bauder, C.; Pale, P. Evidence for the *in situ* formation of copper acetylides during Pd/Cu catalyzed synthesis of enynes: a new synthesis of allenynols. *New Journal of Chemistry*. v. 28, pp. 12-14, 2004.
- Beugelmans, R.; Morin, C. Action des réactifs nucléophiles (hydroxylamine et hydrazine) sur les γ -pyrones. *Tetrahedron Letters*. v. 17, n. 25, pp. 2145-2148, 1976.
- Borges, F.; Roleira, F.; Milhazes, N.; Santana, L.; Uriarte, E. Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: Occurrence, synthesis and biological activity. *Current Medicinal Chemistry*. v. 12, n. 8, pp. 887-916, 2005.
- Boteva, A. A.; Krasnykh, O. P. The methods of synthesis, modification, and biological activity of 4-quinolones (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. v. 45, n. 7, pp. 757-785, 2009.
- Boucher, H. W.; Talbot, G. H.; Bradley, J. S.; Edwards Jr., J. E.; Gilbert, D.; Rice, L. B.; Scheld, M.; Spellberg, B.; Bartlett, J. Bad Bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the infectious diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. v. 48, n. 1, pp. 1-12, 2009.
- Bougnoux, M. E.; Kac, G.; Aegerter, P.; D'Enfert, C.; Fagon, J.-Y. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Medicine*. v. 34, n. 2, pp. 292-299, 2008.

- Brandsma, L. Synthesis of acetylenes, allenes and cumulenes: methods and techniques. *Elsevier: Oxford*. pp. 293, 2004.
- Bräse, S.; Kirchhoff, J. H.; Köbberling, J. Palladium-catalysed reactions in solid phase organic synthesis. *Tetrahedron*. v. 59, n. 7, pp. 885-939, 2003.
- Brown, G. D.; Denning, D. W.; Gow, N. A. R.; Levitz, S. M.; Netea, M. G.; White, T. C. Hidden killers: Human fungal infections. *Science Translational Medicine*. v. 4, n. 165, pp. 1-10, 2012b.
- Brown, G. D.; Denning, D. W.; Levitz, S. M. Tackling human fungal infections. *Science*. v. 336, n. 6082, pp. 647, 2012a.
- Camp, D.; Garavelas, A.; Campitelli, M. Analysis of physicochemical properties for drugs of natural origin. *Journal of Natural Products*. v. 78, n. 6, pp. 1370-1382, 2015.
- Cárdenas, D. J. Advances in functional-group-tolerant metal-catalyzed alkyl-alkyl cross-coupling reactions. *Angewandte Chemie International Edition*. v. 42, n. 4, pp. 384-387, 2003.
- Cardoso, B. M.; De Mello, T. F. P.; Lera, D. S. L.; Brenzan, M. A.; Cortez, D. A. G.; Donatti, L.; Silveira, T. G. V.; Lonardoni, M. V. C. Antileishmanial activity of a *Calophyllum brasiliense* leaf extract. *Planta Medica*. eFirst. 2016.
- Cardoso, S. H.; Barreto, M. B.; Lourenço, M. C. S.; Henriques, M. G. M. O.; Candéa, A. L. P.; Kaiser, C. R.; Souza, M. V. N. Antitubercular activity of new coumarins. *Chemical Biology & Drug Design*. v. 77, pp. 489-493, 2011.
- Carlet, J.; Collignon, P.; Goldmann, D.; Goossens, H.; Gyssens, I. C.; Harbarth, S.; Jarlier, V.; Levy, S. B.; N'Doye, B.; Pittet, D.; Richtmann, R.; Seto, W. H.; Van Der Meer, J. W. M.; Voss, A. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet*. v. 378, pp. 369-371, 2011.
- Casares, J. A.; Espinet, P.; Fuentes, B.; Salas, G. Insights into the mechanism of the Negishi reaction: ZnRX versus ZnR₂ reagents. *Journal American of Chemical Society*. v. 129, pp. 3508-3509, 2007.

- CDCP - *Center for Disease Control and Prevention*. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. Avaliado em: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Acessado em 05 de Setembro de 2016.
- CDCP - *Center for Disease Control and Prevention*. World Health Day: Media Fact Sheet, 2011. Avaliado em: http://www.cdc.gov/media/releases/2011/f0407_antimicrobialresistance.pdf. Acessado em 05 de Setembro de 2016.
- Chen, B.; Huang, X.; Wang, J. A versatile synthesis of 2-alkyl and 2-aryl 4-quinolones. *Synthesis*. v. 1987, 482-483, 1987.
- Cheval, N. P.; Dikova, A.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P, Vinyl nosylates: Na ideal partner for Palladium-catalyzed cross-coupling reactions. *Chemistry A European Journal*. v. 19, n.27, pp. 8765-8768, 2013.
- Chinchilla, R.; Nájera, C. The Sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chemical Reviews*. v. 107, n. 3, pp. 874-922, 2007.
- Chorley, D. F.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. Synthesis of the Spiroketal core of the pinnatifinoside family of natural products. *European Journal of Organic Chemistry*. v. 2016, pp. 314-319, 2016.
- Christian, R. Metal-catalyzed cross-coupling reactions. *Editora Wiley VCH Verlag GmbH*, 2004.
- Chuang, D.-W.; El-Shazly, M.; Balaji, D. B.; Chung, Y.-M.; Chang, F.-R.; Wu, Y.-C. Synthesis of flavones and γ -benzopyranones using mild Sonogashira coupling and 18-Crown-6 ether mediated 6-endo cyclization. *European Journal of Organic Chemistry*. v. 2012, pp. 4533-4540, 2012.
- Clark, J. D.; Weisenbuerger, G. A.; Anderson, D. K.; Colson, P.-J.; Edney, A. D.; Gallagher, D. J.; Kleine, H. P.; Knable, C. M.; Lantz, M. K.; Moore, C. M. V.; Murphy, J. B.; Rogers, T. E.; Ruminski, P. G.; Shah, A. S.; Storer, N.; Wise, B. E. Pilot plant preparation of an $\alpha_v\beta_3$ integrin antagonist. Part 1. Process research and development of a (S)- β -Amino acid ester intermediate: Synthesis

via a scalable, diastereoselective imino-reformatsky reaction. *Organic Process Research & Development*. v. 8, pp. 51-61, 2004.

- Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*. Oxford University Press, New York, United States, 2009.

- Coa, J. C.; Castrillón, W.; Cardona, W.; Carda, M.; Ospina, V.; Muñoz, J. A.; Vélez, I. D.; Robledo, S. M. Synthesis, leishmanicidal, trypanocidal and cytotoxic activity of quinoline-hydrazone hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v. 101, pp. 746-753, 2015.

- Coll, P. Active drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. v. 27, n. 8, pp. 474-480, 2009.

- Croft, S. L.; Coombs, G. H. Leishmaniasis – current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends in Parasitology*. v. 19, n. 11, pp.502-508, 2003.

- Croft, S. L.; Olliaro, P. Leishmaniasis chemotherapy – Challenges and opportunities. *Clinical Microbiology and Infection*. v. 17, n. 10, pp. 1478-1483, 2011.

- Croft, S. L.; Sundar, S.; Fairlamb, A. H. Drug resistance in Leishmaniasis. *Clinical Microbiology Reviews*. v. 19, n. 1, pp. 111-126, 2006.

- Cui, S.-F.; Ren, Y.; Zhang, S.-L.; Peng, X.-M.; Damu, G. L. V.; Geng, R.-X.; Zhou, C.-H. Synthesis and biological evaluation of a class of quinolone triazoles as potential antimicrobial agents and their interactions with calf thymus DNA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 23, pp. 3267-3272, 2013.

- Czakó, B.; Kürti, L. Strategic applications of named reactions in organic synthesis. *Elsevier, Inglaterra*. p. 70-71; 464-467, 2005.

- Das, B.; Venkateswarlu, K.; Majhi, A.; Siddaiah, V.; Reddy, K. R. A facile nuclear bromination of phenols and anilines using NBS in the presence of ammonium acetate as a catalyst. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. v. 267, pp. 30-33, 2007.

- Das, S. G.; Srinivasan, B.; Hermanson, D. L.; Bleeker, N. P.; Doshi, J. M.; Tang, R.; Beck, W. T.; Xing, C. Structure-Activity relationship and molecular mechanisms of ethyl 2-amino-6-(3,5-dimethoxyphenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-4*H*-chromene-3-carboxylate (CXL017) and its analogues. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 54, pp. 5937-5948, 2011.
- De, K. S.; Gibbs, R. A. An efficient and practical procedure for the synthesis of 4-substituted coumarins. *Synthesis*. v. 2005, n. 8, pp. 1231-1233, 2005.
- De Kraker, M. E. A.; Davey, P. G.; Grundmann, H. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: Estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Medicine*. v. 8, n. 10, pp. 1-8, 2011.
- Deng, B.-L.; Lepoivre, J. A.; Lemièrre, G. Synthesis of 7-vinylflavone and 7-aminoflavone by Palladium-catalyzed coupling reactions. *European Journal of Organic Chemistry*. v. 1999, n. 10, p. 2683-2688, 1999.
- Desai, N. C.; Rajpara, K. M.; Joshi, V. V. Synthesis of pyrazole encompassing 2-pyridone derivatives as antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 23, pp. 2714-2717, 2013.
- DeSimone, R. W.; Currie, K. S.; Mitchell, S. A.; Darrow, J. W.; Pippin, D. A. Privileged structures: Applications in drug discovery. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. v. 7, pp. 473-493, 2004.
- Desjeux, P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. v. 95, n. 3, pp. 239-243, 2001.
- Diederich, F.; Stang, P. J.; Metal-catalyzed cross-coupling reactions. *Wiley-VCH, Weinheim, Germany*. 1998.
- Dimopoulos, G.; Ntziora, F.; Rachiotis, G.; Armaganidis, A.; Falagas, M. E. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: Differences in risk factors outcome. *Anesthesia & Analgesia*. v. 106, n. 2, pp. 523-529, 2008.

- Djouossi, M. G.; Tamokou, J.-d.-D.; Ngnokam, D.; Kuiate, J.-R.; Tapondjou, L. A.; Harakat, D.; Voutquenne-Nazabadioko, L. Antimicrobial and antioxidant flavonoids from the leaves of *Oncoba spinosa* Forssk. (Salicaceae). *BMC Complementary and Alternative Medicine*. v. 15, n. 134, pp. 1-8, 2015.
- Dubé, D.; Blouin, M.; Brideau, C.; Chan, C.-C.; Desmarais, S.; Ethier, D.; Falgoutret, J.-P.; Friesen, R. W.; Girard, M.; Girard, Y.; Guay, J.; Riendeau, D.; Tagari, P.; Young, R. N. Quinolines as potent 5-lipoxygenase inhibitors: synthesis and biological profile of L-746,530. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 8, pp. 1255-1260, 1998.
- Dürüst, Y.; Karakuş, H.; Kaiser, M.; Tasdemir, D. Synthesis and anti-protozoal activity of novel dihydropyrrolo[3,4-*d*][1,2,3]triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v. 48, pp. 296-304, 2012.
- EMA – *European Medicine Agency*. The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. 2009. Avaliado em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC50008770.pdf. Acessado em 05 de Setembro de 2016.
- Emami, S.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. Quinolones: Recent structural and clinical developments. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. v. 3, pp. 123-136, 2005.
- Epifano, F.; Genovese, S.; Squires, E. J.; Gray, M. A. Nelumal A, the active principle from *Ligularia nelumbifolia*, is a novel farnesoid X receptor agonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 22, n. 9, pp. 3130-3135, 2012.
- Fei, X.-D.; Zhou, Z.; Li, W.; Zhu, Y.-M.; Shen, J.-K. Buchwald-Hartwig coupling/Michael addition reactions: One-pot synthesis of 1,2-disubstituted 4-quinolones from chalcones and primary amines. *European Journal of Organic Chemistry*. v. 2012, pp. 3001-3008, 2012.
- Fekete, S.; Patonay, T.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. A new synthesis of novel alkenylated flavones by palladium-catalyzed cross-coupling reactions. *ARKIVOC*. v. 2012, pp. 210-225, 2012.

- Ferlay, J.; Shin, H. R.; Bray, F.; Forman, D.; Mathers, C.; Parkin, D. M. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 (Internet), *International Agency for Research on Cancer*, Lyon, France, 2010, Avaliado em: <http://glibocan.iarc.fr> (acessado em 05 de Setembro de 2016).
- Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. Síntese de enaminonas. *Química Nova*. v. 27, n. 1, pp. 89-95, 2004.
- Ferreira, A. K. R. Análise química e atividades biológicas de *Guatteria elliptica* R. E. Fries (Annonaceae). 201 pg. Tese (Doutorado – Área de Insumos Farmacêuticos) – Programa de Pós-graduação em Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil, 2016.
- Ghannoum, M. A.; Okogbule-Wonodi, I.; Bhat, N.; Sanati, H. Antifungal activity of Voriconazole (UK-109,496), Fluconazole and Amphotericin B against hematogenous *Candida Krusei* infection in neutropenic guinea pig model. *Journal of Chemotherapy*. v. 11, n. 1, pp. 34-39, 1999.
- Ghantwal, S. R.; Samant, S. D. Claisen rearrangement of 3-bromo-, 3,6-dibromo-, 3,8-dibromo- and 8-iodo/aminomethyl/acetyl-7-allyloxy-4-methylcoumarins. *Indian Journal of Chemistry B*. v. 38, pp. 1242-1247, 1999.
- Gomha, S. M.; Khalil, K. D. A conveniente ultrasound-promoted synthesis of some new thiazole derivatives bearing a coumarin nucleus and their cytotoxic activity. *Molecules*. v. 17, pp. 9335-9347, 2012.
- Gordaliza, M. Natural products as leads to anticancer drugs. *Clinical and Translational Oncology*. v. 9, pp. 767-776, 2007.
- Grant, S. S.; Hung, D. T. Persistent bacterial infections, antibiotic tolerance, and the oxidative stress response. *Virulence*. v. 4, n. 4, pp. 273-283, 2013.
- Grare, M.; Mourer, M.; Fontanay, S.; Regnouf-de-Vains, J.-B.; Finance, C.; Duval, R. E. *In vitro* activity of *para*-guanidinoethylcalix[4]arene against susceptible and antibiotic-resistant Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. v. 60, n. 3, pp. 575-581, 2007.

- Grigg, R.; Liu, A.; Shaw, D.; Suganthan, S.; Woodall, D. E.; Yoganathan, G. Synthesis of quinol-4-ones and chroman-4-ones via a palladium-catalysed cascade carbonylation-allene insertion. *Tetrahedron Letters*. v. 41, pp. 7125-7128, 2000.
- Grinberg, L. N.; Newmark, H.; Kitrossky, N.; Rahamim, E.; Chevion, M.; Rachmilewitz, E. A. Protective effects of tea polyphenols against oxidative damage to red blood cells. *Biochemical Pharmacology*. v. 54, pp. 973-978, 1997.
- Gueogjian, K. Funcionalização de cumarinas via reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura de sais de organotrifluoroboratos de potássio. 151 p. *Dissertação (Mestrado – Área Insumos Farmacêuticos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, Brasil*. 2011.
- Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. A simple catalytic method for the conversion of aryl bromides to arylamines. *Angewandte Chemie International Edition*. v. 34, n. 12, pp. 1348-1350, 1995.
- Hamdi, N.; Al-Alyed, A. S.; Said, R. B.; Fabienne, A. Synthesis and characterization of new thiazolidinones containing coumarin moieties and their antibacterial and antioxidant activities. *Molecules*. v. 17, pp. 9321-9334, 2012.
- Hampton, T. Report reveals scope of US antibiotic resistance threat. *Journal of the American Medical Association*. v. 310, pp. 1661-1663, 2013.
- Harayama, T. Synthetic studies on aromatic heterocyclic compounds. *The Pharmaceutical Society of Japan*. v. 126, pp. 543-564, 2006.
- Hartwig, J. Approaches to catalyst discovery. New carbon-heteroatom and carbon-carbon bond formation. *Pure and Applied Chemistry*. v. 71, n. 8, pp. 1417-1423, 1999.
- Harvey, A. L. Natural products in drug discovery. *Drug Discovery Today*. v. 13, n. 19/20, pp. 894-901, 2008.
- Haskins, F. A.; Gorz, H. J. Glucosides of coumarinic and o-coumaric acids in the tonka bean. *Science*. v. 139, pp. 496-497, 1963.

- Heck, R. F. Palladium reagents in organic synthesis. *Academic Press Inc.*: Orlando, 1985.
- Heeb, S.; Fletcher, M. P.; Chhabra, S. R.; Diggle, S. P.; Williams, P.; Cámara, M. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiology Reviews*. v. 35, n. 2, pp. 247-274, 2011.
- Henkel, T.; Brunne, R. M.; Müller, H.; Reichel, F. Statistical investigation into the structural complementarity of natural products and synthetic compounds. *Angewandte Chemie*. v. 38, pp. 643-647, 1999.
- Hesse, S.; Kirsch, G. A rapid access to coumarin derivatives using Vilsmeier-Haack and Suzuki cross-coupling reactions. *Tetrahedron Letters*. v. 43, pp. 1213-1215, 2002.
- Hradil, P.; Grepl, M.; Hlaváč, J.; Sural, M.; Maloň, M.; Bertolasi, V. Some new routes for the preparation of 3-amino-2-phenyl-4-(1*H*)-quinolinones from anthranilamides. *Journal of Organic Chemistry*. v. 71, pp. 819-822, 2006.
- Huang, W. C.; Zheng, H.; Weng, L. L. Synthesis of tetracycline analogs and their bone affinities. *Chinese Chemical Letters*. v. 19, pp. 19-22, 2008.
- Huang, X. Y.; Shan, Z. J.; Zhai, H. L.; Su, L.; Zhang, X. Y. Study on the anticancer activity of coumarin derivatives by molecular modeling. *Chemical Biology & Drug Design*. v. 78, n. 4, pp. 651-658, 2011.
- Iman, M.; Huang, Z.; Szoka Jr., F. C.; Jaafari, M. R. Characterization of the colloidal properties, *in vitro* antifungal activity, antileishmanial activity and toxicity in mice of a distigmasterylhemisuccinoyl-glycero-phosphocholine liposome-intercalated amphotericin B. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 408, n. 1-2, pp. 163-172, 2011.
- Ismail, T.; Shafi, S.; Singh, S.; Sidiq, T.; Khajuria, A.; Rouf, A.; Yadav, M.; Saikam, V.; Singh, P. P.; Alam, M. S.; Islam, N.; Sharma, K.; Kumar, H. M. S. Synthesis and immunopotentiating activity of novel isoxazoline functionalized coumarins. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v. 123, pp. 90-104, 2016.

- James, C. A.; Coelho, A. L.; Gevaert, M.; Forgione, P.; Snieckus, V. Combined directed *ortho* and remote metalation-Suzuki cross-coupling strategies. Efficient synthesis of heteroaryl-fused benzopyranones from biaryl-*O*-carbamates. *The Journal of Organic Chemistry*. v. 74, n. 11, pp. 4094-4103, 2009.
- Jia, C.-S.; Zhang, Z.; Tu, S.-J.; Wang, G.-W. Rapid and efficient synthesis of poly-substituted quinolines assisted by *p*-toluene sulphonic acid under solvent-free conditions: comparative study of microwave irradiation *versus* conventional heating. *Organic & Biomolecular Chemistry*. v. 4, pp. 104-110, 2006.
- Jones, C. P.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. Sequential Cu-catalyzed amidation-base-mediated Camps cyclization: A two-step synthesis of 2-aryl-4-quinolones from *o*-halophenones. *Journal of Organic Chemistry*. v. 72, pp. 7968-7973, 2007.
- Kahriman, N.; Iskender, N. Y.; Yücel, M.; Yayli, N.; Demir, E.; Demirbağ, Z. Microwave-assisted synthesis of 1,3'-diaz-flavanone/flavones and their alkyl derivatives with antimicrobial activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. v. 49, n. 1, pp. 71-79, 2012.
- Kamal, A.; Dastagiri, D.; Ramaiah, M. J.; Reddy, J. S.; Bharathi, E. V.; Reddy, M. K.; Sagar, M. V. P.; Reddy, T. L.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Pal-Bhadra, M. Synthesis and apoptosis inducing ability of new aniline substituted pyrimidine sulfonamides as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v. 46, pp. 5817-5824, 2011.
- Kato, H.; Ishigame, T.; Oshima, N.; Hoshiya, N.; Shimawaki, K.; Arisawa, M.; Shuto, S. One-pot ring-closing metathesis (RCM)/Oxidation by an assisted tandem ruthenium catalysis for the synthesis of 2-quinolones. *Advanced Synthesis & Catalysis*. v. 353, 2676-2680, 2011.
- Kaye, S. B. Multidrug resistance: clinical relevance in solid tumours and strategies for circumvention. *Current Opinion in Oncology*. v. 10, pp. S15-S19, 1998.
- Kikuchi, H.; Isobe, M.; Sekiya, M.; Abe, Y.; Hoshikawa, T.; Ueda, K.; Kurata, S.; Katou, Y.; Oshima, Y. Structures of the dimeric and monomeric

chromanones, Gonytolides A-C, isolated from the fungus *Gonytrichum* sp. and their promoting activities of innate immune responses. *Organic Letters*. v. 13, n. 17, pp. 4624-4627, 2011.

- Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by Nickel-phosphine complexes. *Journal of the American Chemical Society*. v. 94, n. 12, pp. 4374-4376, 1972.

- Klevens, R. M.; Morrison, M. A.; Nadle, J.; Petit, S.; Gershman, K.; Ray, S.; Harrison, L. H.; Lynfield, R.; Dumyati, G.; Townes, J. M.; Craig, A. S.; Zell, E. R.; Fosheim, G. E.; McDougal, L. K.; Carey, R. B.; Fridkin, S. K. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *Journal of the American Medical Association*. v. 298, n. 15, pp. 1763-1771, 2007.

- Kónya, K.; Pajtás, D.; Kiss-Szikszai, A.; Patonay, T. Buchwald-Hartwig reactions of monohaloflavones. *European Journal of Organic Chemistry*. v. 2015, n. 4, pp. 828-839, 2015.

- Kostova, I.; Bhatia, S.; Grigorov, P.; Balkansky, S.; Parmar, V. S.; Prasad, A. K.; Saso, L. Coumarins as antioxidants. *Current Medicinal Chemistry*. v. 18, pp. 3929-3951, 2011.

- Kouznetsov, V. V.; Méndez, L. Y. V.; Gómez, M. M. Recent progress in the synthesis of quinolones. *Current Organic Chemistry*. v. 9, n. 2, pp. 141-161, 2005.

- Kraus, G. A.; Gupta, V. Divergent approach to flavones and aurones via dihaloacrylic acids. Unexpected dependence on the halogen atom. *Organic Letters*. v. 12, n. 22, 5278-5280, 2010.

- Kraus, J. M.; Verlinde, C. L. M. J.; Karimi, M.; Lepesheva, G. I.; Gelb, M. H.; Buckner, F. S. Rational modification of a candidate cancer drug for use against chagas disease. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 52, pp. 1639-1647, 2009.

- Kurti, L.; Czakó, B. Strategic applications of named reactions in organic synthesis. *University of Pennsylvania - Elsevier Academic Press*, 2005.

- Lang, X.; Li, L.; Chen, Y.; Sun, Q.; Wu, Q.; Liu, F.; Tan, C.; Liu, H.; Gao, C.; Jiang, Y. Novel synthetic acridine derivatives as potent DNA-binding and apoptosis-inducing antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v. 21, pp. 4170-4177, 2013.
- Larget, R.; Lockhart, B.; Renard, P.; Largeron, M. A convenient extension of the Wessely-Moser rearrangement for the synthesis of substituted alkylaminoflavones as neuroprotective agents in vitro. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 10, pp. 835-838, 2000.
- Lee, S. J.; Lee, U. S.; Kim, W. J.; Moon, S. K. Inhibitory effect of esculetin on migration, invasion and matrix metalloproteinase-9 expression in TNF-alpha-induced vascular smooth muscle cells. *Molecular Medicine Reports*. v. 4, pp. 337-341, 2011.
- Lei, A.; Zhang, X. Palladium-catalyzed homocoupling reactions between sp^3 - sp^3 centers. *Organic Letters*. v. 4, n. 14, pp. 2285-2288, 2002.
- Leonard, N. J.; Herbrandson, H. F.; Van Heyningen, E. M. Synthesis of 4-hydroxyquinolines. VI. Synthesis of 3-*n*-heptyl-7-methoxy-2-methyl-4-quinolinol. *Journal of the American Chemical Society*. v. 68, pp. 1279-1281, 1946.
- Leshner, G. Y.; Froelich, E. J.; Gruett, M. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R. P. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. v. 5, pp. 1063-1068, 1962.
- Lewis, R. E.; Cahyame-Zuniga, L.; Leventakos, K.; Chamilos, G.; Bem-Ami, R.; Tamboli, P.; Tarrand, J.; Bodey, G. P.; Luna, M.; Kontoyiannis, D. P. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses: Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases*. v. 56, pp. 638-645, 2013.
- Li, C.-W.; Cui, C.-B. One new and nine known flavonoids from *Choerospondias axillaries* and their *in vitro* antitumor, anti-hypoxia and antibacterial activities. *Molecules*. v. 19, pp. 21363-21377, 2014.

- Li, J. J.; Gribble, G. W. Palladium in heterocyclic chemistry: A guide for the synthetic chemist. *Pergamon, Amsterdam*. 2000.
- Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. Microwave assisted organic synthesis – A review. *Tetrahedron*. v. 57, pp. 9225-9283, 2001.
- Lipsky, B. A.; Itani, K.; Norden, C. Treating foot infections in diabetic patients: A randomized, multicenter, open-label trial of Linezolid versus Ampicillin-Sulbactam/Amoxicillin-Clavulanate. *Clinical Infectious Diseases*. v. 38, n. 1, pp. 17-24, 2004.
- Littke, A. F.; Fu, G. C. Palladium-catalyzed coupling reactions of aryl chlorides. *Angewandte Chemistry – International Edition*. v. 41, n. 22, pp. 4176-4211, 2002.
- Madeira, M.; Levine, M.; Chang, T. K. H.; Mirfazaelian, A.; Bellward, G. D. The effect of cimetidine on dextromethorphan O-demethylase activity of human liver microsomes and recombinant CYP2D6. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. v. 32, pp. 460-467, 2004.
- Maezaki, H.; Banno, Y.; Miyamoto, Y.; Moritou, Y.; Asakawa, T.; Kataoka, O.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Ikedo, K.; Kosaka, T.; Sasaki, M.; Tsubotani, S.; Tani, A.; Funami, M.; Yamamoto, Y.; Tawada, M.; Aergeerts, K.; Yano, J.; Oi, S. Discovery of potent, selective, and orally bioavailable quinoline-based dipeptidyl peptidase IV inhibitors targeting Lys554. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v. 19, pp. 4482-4498, 2011.
- Maggi, F.; Barboni, L.; Caprioli, G.; Papa, F.; Ricciutelli, M.; Sagratini, G.; Vittori, S. HPLC quantification of coumarin in bastard balm (*Melittis melissophyllum* L., Lamiaceae). *Fitoterapia*. v. 82, n. 8, pp. 1215-1221, 2011.
- Mahesh, K. P.; Swapnil, S. M.; Manikrao, M. S. Coumarin synthesizes via Pechmann condensation in Lewis acidic chloroaluminate ionic liquid. *Tetrahedron Letters*. v. 42, pp. 9285-9287, 2001.
- Maheshwari, M.; Goyal, A. A review: Synthesis and medicinal importance of 1,4-benzothiazine analogs. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. v. 8, n. 2, pp. 41-46, 2015.

- Maier, M. E. Design and synthesis of analogues of natural products. *Organic & Biomolecular Chemistry*. v. 13, pp. 5302-5343, 2015.
- Majumdar, K. C.; Mondal, S. A new strategy for the synthesis of coumarin- and quinolone-annulated pyrroles via Pd(0) mediated cross-coupling followed by Cu(I) catalyzed heteroannulation. *Tetrahedron Letters*. v. 49, pp. 2418-2420, 2008.
- Majumder, P. L.; Majumder, S. Further evidence for the mechanism of formation of coumarin by perkin reaction from salicylaldehyde and a novel synthesis of 1,1-diphenyl-2-(2'-hydroxyphenyl)ethane from O- α,α -diphenylacetylsalicylaldehyde with Et₃N. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v. 28, pp. 572-578, 1993.
- Malebo, H. M.; Wenzler, T.; Cal, M.; Swaleh, S. M.; Omolo, M. O.; Hassanali, A.; Séquin, U.; Häussinger, D.; Dalsgaard, P.; Hamburger, M.; Brun, R.; Ndiege, I. O. Antiprotozoal activity of aporphine and protoberberine alkaloids from *Annickia kummeriae* (Engl. & Diels) Setten & Maas (Annonaceae). *BMC Complementary & Alternative Medicine*. v. 13, n. 48, pp. 1-10, 2013.
- Manfredi, M.; McCullough, M. J.; Al-Karaawi, Z. M.; Vescovi, P.; Porter, S. R. *In vitro* evaluation of virulence attributes of *Candida* spp. isolated from patients affected by diabetes mellitus. *Oral Microbiology and Immunology*. v. 21, pp. 183-189, 2006.
- Marques, O. C. P. Desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de *Uncaria tomentosa* com atividade antioxidante. 210 p. *Dissertação (Mestrado – Área de Concentração em Farmácia) – Departamento de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal*. 2008.
- Márquez, N; Sancho, R.; Bedoya, L. M.; Alcamí, J.; López-Pérez, J. L.; Feliciano, A. S.; Fiebich, B. L.; Muñoz, E. Mesuol, a natural occurring 4-phenylcoumarin, inhibits HIV-1 replication by targeting the NF- κ B pathway. *Antiviral Research*. v. 66, pp. 137-145, 2005.

- Martins, S. M. A.; Branco, P. C. S.; Pereira, A. M. D. R. L. An efficient methodology for the synthesis of 3-styryl coumarins. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. v. 23, n. 4, pp. 688-693, 2012.
- Marumoto, S.; Miyagawa, M. Microbial reduction of coumarin, psoralen, and zanthyletin by *Glomerella cingulata*. *Tetrahedron*. v. 67, pp. 495-500, 2011.
- Michael, A.; Pfaller, M. D. Antifungal drug resistance: Mechanisms, Epidemiology, and consequences for treatment. *The American Journal of Medicine*. v. 125, n. 1A, pp. S3-S13, 2012.
- Min, M.; Kim, Y.; Hong, S. Regioselective palladium-catalyzed olefination of coumarins via aerobic oxidative Heck reactions. *Chemical Communications*. v. 49, pp. 196-198, 2013.
- Mitropoulos, P.; Konidas, P.; Durkin-Konidas, M. New world cutaneous leishmaniasis: Updated review of current and future diagnosis and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. v. 63, n. 2, pp. 309-322, 2010.
- Miyaura N. Cross-coupling reactions: A practical guide. *Springer-Verlag*, 2002.
- Moghadamtousi, S. Z.; Kadir, H. A.; Hassandarvish, P.; Tajik, H.; Abubakar, S.; Zandi, K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed Research International*. v. 2014, pp. 1-12, 2014.
- Molander, G. A.; Canturk, B. Organotrifluoroborates and monocoordinated Palladium complexes as catalysts – A perfect combination for Suzuki-Miyaura coupling. *Angewandte Chemie – International Edition*. v. 48, n. 49, pp. 9240-9261, 2009.
- Mollica, A.; Locatelli, M.; Stefanucci, A.; Pinnen, F. Synthesis and biological of secondary metabolites from marine sponges containing dibrominated indolic systems. *Molecules*. v. 17, pp. 6083-6099, 2012.
- Montagna, M. T.; Caggiano, G.; Lovero, G.; De Giglio, O.; Coretti, C.; Cuna, T.; Iatta, R.; Giglio, M.; Dalfino, L.; Bruno, F.; Puntillo, F. Epidemiology of

invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey. *Infection*. v. 41, pp. 645-653, 2013.

- Mori, A.; Ahmed, M. S. M.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Koike, T. Sonogashira coupling with aqueous ammonia. *Chemistry Letters*. v. 31, n. 7, pp. 756-757, 2002.

- Murray, H. W.; Berman, J. D.; Davies, C. R.; Saravia, N. G. Advances in leishmaniasis. *The Lancet*. v. 366, n. 9496, pp. 1561-1577, 2005.

- Na, Y.; Park, S.; Han, S. B.; Han, H.; Ko, S.; Chang, S. Ruthenium-catalyzed Heck-type olefination and Suzuki coupling reactions: Studies on the nature of catalytic species. *Journal American of Chemical Society*. v. 126, pp. 250-258, 2004.

- Nakai, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. Synthesis of quinolones by nickel-catalyzed cycloaddition via elimination of nitrile. *Organic Letters*. v. 15, n. 4, pp. 856-859, 2013.

- Narasimhan, N. S.; Mali, F. S.; Barve, M. V. Synthetic application of lithiation reactions; part XIII. Synthesis of 3-phenylcoumarins and their benzo derivatives. *Synthesis*. v. 11, pp. 906-909, 1979.

- Negishi, E. A genealogy of Pd-catalyzed cross-coupling. *Journal of Organometallic Chemistry*. v. 653, pp. 34-40, 2002.

- Newman, D. J.; Cragg, G. M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of Natural Products*. v. 70, pp. 461-477, 2007.

- Newman, D. J.; Cragg, G. M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*. v. 79, pp. 629-661, 2016.

- Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. The influence of natural products upon drug discovery. *Natural Product Reports*. v. 17, pp. 215-234, 2000.

- Nibbs, A. E.; Scheidt, K. A. Asymmetric methods for the synthesis of flavones, chromanones, and azaflavanones. *European Journal of Organic Chemistry*. v. 2012, n. 3, 449-462.

- Oliveira, D. G. M.; Alvarenga, G.; Sheeren, C. W.; Rosa, G. R. Desenvolvimento de reator tipo "DIP CATALYST" para filmes poliméricos contendo nanopartículas de metais de transição. *Química Nova*. v. 37, n. 8., pp. 1401-1403, 2014.
- Pajtás, D.; Patonay, T.; Kónya, K. Synthesis of 8-Bromoflavone and its Buchwald-Hartwig reaction with amines. *Synthesis*. v. 48, pp. 97-102, 2016.
- Panda, S. S.; Liaqat, S.; Girgis, A. S.; Samir, A.; Hall, C. D.; Katritzky, A. R. Novel antibacterial active quinolone-fluoroquinolone conjugates and 2D-QSAR studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 25, pp. 3816-3821, 2015.
- Park, K.; You, J.-M.; Jeon, S.; Lee, S. Palladium-catalyzed Sonogashira reaction for the synthesis of arylalkynecarboxylic acids from aryl bromides at low temperature. *European Journal of Organic Chemistry*. v. 2013, pp. 1973-1978, 2013.
- Patel, C.; Bassin, J. P.; Scott, M.; Flye, J.; Hunter, A. P.; Matin, L.; Goyal, M. Synthesis and antimicrobial activity of 1,2-benzothiazine derivatives. *Molecules*. v. 21, n. 861, pp. 1-16, 2016.
- Patil, P. O.; Bari, S. B.; Firke, S. D.; Deshmukh, P. K.; Donda, S. T.; Patil, D. A. A comprehensive review on synthesis and designing aspects of coumarin derivatives as monoamine oxidase inhibitors for depression and Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v. 21, pp. 2434-2450, 2013.
- Paululat, T.; Tang, Y.-Q.; Grabley, S.; Thiericke, R. Combinatorial chemistry: the impact of natural products. *Chimica Oggi*. v. 17, pp. 52-56, 1999.
- Pechmann, H. V. Neue bildungsweise der cumarine. Synthese des daphnetins. I. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. v. 17, n.1, pp. 929-936, 1884.
- Phapale, V. B.; Cárdenas, D. J. Nickel-catalysed Negishi cross-coupling reactions: scope and mechanisms. *Chemical Society Reviews*. v. 38, pp. 1598-1607, 2009.

- Pleier, A.-K.; Glas, H.; Grosche, M.; Sirsch, P.; Thiel, W. R. Microwave assisted synthesis of 1-aryl-3-dimethylaminoprop-2-enones: A simple and rapid access to 3(5)-arylpiprazoles. *Synthesis*. v. 2001, n. 1, pp. 55-62, 2001.
- Polshettiwar, V.; Varma, R. S. Greener and expeditious synthesis of bioactive heterocycles using microwave irradiation. *Pure and Applied Chemistry*. v. 80, n. 4, pp. 777-790, 2009.
- Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Jadhav, D. N. Palladium-catalyzed synthesis of 4-arylcoumarins using triarylborane compounds as atom-efficient multicoupling organometallic nucleophiles. *European Journal of Organic Chemistry*. v. 2010, n. 20, pp. 3945-3955, 2010.
- Rao, Y. K.; Fang, S. H.; Tzeng, Y. M. Synthesis, growth inhibition, and cell cycle evaluations of novel flavonoid derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v. 13, n. 24, pp. 6850-6855, 2005.
- Riveiro, M. E.; De Kimpe, N.; Moglioni, A.; Vásquez, R.; Monczor, F.; Shayo, C.; Davio, C. Coumarins: Old compounds with novel promising therapeutic perspectives. *Current Medicinal Chemistry*. v. 17, pp. 1325-1338, 2010.
- Rodrigues, I.; Iborra, S.; Rey, F.; Corma, A. Heterogeneous Brønsted base catalysts for fine chemicals production: grafted quaternary organic ammonium hydroxides as catalyst for the production of chromenes and coumarins. *Applied Catalysis A: General*. v. 194-195, pp. 241-252, 2000.
- Roma, G.; Braccio, M. D.; Grossi, G.; Mattioli, F.; Ghia, M. 1,8-Naphthyridines IV. 9-Substituted *N,N*-dialkyl-5-(alkylamino or cycloalkylamino) [1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,8]naphthyridine-6-carboxamides, new compounds with anti-aggressive and potent anti-inflammatory activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v. 35, pp. 1021-1035, 2000.
- Saha, P.; Naskar, S.; Paira, P.; Hazra, A.; Sahu, K. B.; Paira, R.; Banerjee, S.; Mondal, N. B. Basic alumina-supported highly effective Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction under microwave irradiation: application to fused tricyclic oxa-aqua-quinolones. *Green Chemistry*. v. 11, pp. 931-934, 2009.

- Sangshetti, J. N.; Khan, F. A. K.; Kulkarni, A. A.; Patil, R. H.; Pachpinde, A. M.; Lohar, K. S.; Shinde, D. B. Antileishmanial activity of novel indolyl-coumarin hybrids: Design, synthesis, biological evaluation, molecular docking study and *in silico* ADME prediction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 26, pp. 829-835, 2016.
- Santos, A. O.; Ueda-Nakamura, T.; Filho, B. P. D.; Junior, V. F. V.; Pinto, A. C.; Nakamura, C. V. Effect of brazilian copaíba oils on *Leishmania amazonensis*. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 120, pp. 204-208, 2008.
- Sardi, J. C. O.; Gullo, F. P.; Freires, I. A.; Pitangui, N. S.; Segalla, M. P.; Fusco-Almeida, A. M.; Rosalen, P. L.; Regasini, L. O.; Mendes-Giannini, M. J. S. Synthesis, antifungal activity of caffeic acid derivatives esters, and their synergism with fluconazole and nystatin against *Candida* spp. *Diagnostic, Microbiology & Infectious Disease*. In Press. 2016.
- Sashidara, K. V.; Kumar, A.; Chatterjee, M.; Rao, K. B.; Singh, S.; Verma, A. K.; Palit, G. Discovery and synthesis of novel 3-phenylcoumarin derivatives as antidepressant agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 21, n. 7, pp. 1937-1941, 2011.
- Schein, P. S.; Scheffler, B. Barriers to efficient development of cancer therapeutics. *Clinical Cancer Research*. v. 12, n. 11, pp. 3243-3248, 2006.
- Schuda, P. F.; Ebner, C. B.; Morgan, T. M. The synthesis of Mannich bases from ketones and esters via enaminones. *Tetrahedron Letters*. v. 27, n. 23, pp. 2567-2570, 1986.
- Sethna, S.; Phadke, R. The Pechmann reaction. *Organic Reactions*. 25 pg., 1953.
- Shaabani, A.; Ghadari, R.; Rahmati, A.; Rezayan, A. H. Coumarin synthesis via Knoevenagel condensation reaction in 1,1,3,3-*N,N,N',N'*-tetramethylguanidinium trifluoroacetate ionic liquid. *Journal of the Iranian Chemical Society*. v. 6, n. 4, pp. 710-714, 2009.
- Shah, P.; Santana, M. D.; García, J.; Serrano, J. L.; Naik, M.; Pednekar, S.; Kapdi, A. R. [Pd(PPh₃)₂(saccharinate)₂]-general catalyst for Suzuki-Miyaura,

Negishi cross-coupling and C-H Bond functionalization of coumaryl and pyrone substrates. *Tetrahedron*. v. 69, pp. 1446-1453, 2013.

- Shao, J.; Huang, X.; Hong, X.; Liu, B.; Xu, B. Synthesis of *N*-alkyl-substituted 4-quinolones via Tandem alkenyl and aryl C-N bond formation. *Synthesis*. v. 44, pp. 1798-1808, 2012.

- Shimizu, B.-I.; Miyagawa, H.; Ueno, T.; Sakata, K.; Watanabe, K.; Ogawa, K. Morning glory systematically accumulates scopoletin and scopolin after interaction with *Fusarium oxysporum*. *Zeitschrift Fur Naturforschung*. v. 60, pp. 83-90, 2005.

- Siddiqui, I. N.; Zahoor, A.; Hussain, H.; Ahmed, I.; Ahmad, V. U.; Padula, D.; Draeger, S.; Schulz, B.; Meier, K.; Steiner, M.; Kurtan, T.; Florke, U.; Pescitelli, G.; Krohn, K. Diversonol and Blennolide derivatives from the endophytic fungus *Microdiplodia* sp.: Absolute configuration of diversonol. *Journal of Natural Products*. v. 74, n. 3, pp. 365-373, 2011.

- Simões, C. M. O.; Schenckel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R. Farmacognosia – Da planta ao medicamento, 5ª Ed. Santa Catarina: Editora da UFSC; e Rio Grande do Sul: Editora da UFRGS, 2004.

- Singh, B.; Sundar, S. Leishmaniasis: Vaccine candidates and perspectives. *Vaccines*. v. 30, pp. 3834-3842, 2012.

- Sipahi, O. R. Economics of antibiotic resistance. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. v. 6, n. 4, pp. 523-539, 2008.

- Smith, R. A.; Cokkinides, V.; Brawley, O. W. Cancer screening in the United States, 2009: A review of current American cancer society guidelines and issues in cancer screening. *CA: A cancer Journal for Clinicians*. v. 59, n. 1, pp. 27-41, 2009.

- Soll, D. R. *Candida* commensalism and virulence: the evolution of phenotypic plasticity. *Acta Tropica*. v. 81, pp. 101-110, 2002.

- Solomon, V. R.; Hu, C.; Lee, H. Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin-benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v. 17, pp. 7585-7592, 2009.
- Souza, P. J. F. Acoplamento de amins secundárias ao sistema 3,5-isoxazol siddubstituído, utilizando as metodologias de Ullmann e Buchwald. *Monografia – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil*. 2012.
- Spadafora, M.; Postupalenko, V. Y.; Shvadchak, V. V.; Klymchenko, A. S.; Mély, Y.; Burger, A.; Benhida, R. Efficient synthesis of ratiometric fluorescent nucleosides featuring 3-hydroxychromone nucleobases. *Tetrahedron*. v. 65, pp. 7809-7816, 2009.
- Stefani, H. A. Introdução à química dos compostos heterocíclicos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- Stephens, R. D.; Castro, C. E. The substitution of aryl iodides with Cuprous acetylides. A synthesis of tolanes and heterocyclics. *Journal of Organic Chemistry*. v. 28, pp. 3313-3315, 1963.
- Stubbing, L. A.; Li, F. F.; Furkert, D. P.; Caprio, V. E.; Brimble, M. A. Access to 2-alkyl chromanones via a conjugate addition approach. *Tetrahedron*. v. 68, pp. 6948-6956, 2012.
- Sunazuka, T.; Hirose, T.; Omura, S. Efficient total synthesis of novel bioactive microbial metabolites. *Accounts of Chemical Research*. v. 41, n. 2, pp. 302-314, 2008.
- Sundar, S.; Oliaro, P. L. Miltefosine in the treatment of leishmaniasis: Clinical evidence for informed clinical risk management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. v. 3, n. 5, pp. 733-740, 2007.
- Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide. *Chemical Science*. v. 2, pp. 27-50, 2011.
- Suthar, S. K.; Jaiswal, V.; Lohan, S.; Bansal, S.; Chaudhary, A.; Tiwari, A.; Alex, A. T.; Joesph, A. Novel quinolone substituted thiazolidin-4-ones as anti-

inflammatory, anticancer agents: Design, synthesis and biological screening. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v. 63, pp. 589-602, 2013.

- Svetaz, L. A.; Postigo, A.; Butassi, E.; Zacchino, S. A.; Sortino, M. A. Antifungal drugs combinations: a patent review 2000-2015. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. v. 26, n. 4, pp. 439-453, 2016.

- Tanemura, K.; Suzuki, T.; Nishida, Y.; Satsumabayashi, K.; Horaguchi, T. A mild and efficient procedure for α -bromination of ketones using *N*-bromosuccinimide catalysed by ammonium acetate. *Chemical Communications*. v. 2004, pp. 470-471, 2004.

- Tang, H.; Pei, H.-Y.; Wang, T.-J.; Chen, K.; Wu, B.; Yang, Q.-N.; Zhang, Q.; Yang, J.-H.; Wang, X.-Y.; Tang, M.-H.; Peng, A.-H.; Ye, H.-Y.; Chen, L.-J. Flavonoids and biphenylneolignans with anti-inflammatory activity from the stems of *Millettia griffithii*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 26, pp. 4417-4422, 2016.

- Tang, Q.; Zhao, Y.; Du, X.; Chong, L.; Gong, P.; Guo, C. Design, synthesis, and structure-activity relationships of novel 6,7-disubstituted-4-phenoxyquinoline derivatives as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v. 69, pp. 77-89, 2013.

- Tang, Z.-Y.; Hu, Q.-S. Room temperature nickel(0)-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-couplings of activated alkenyl tosylates: Efficient synthesis of 4-substituted coumarins and 4-substituted 2-(5*H*)-furanones. *Advanced Synthesis & Catalysis*. v. 346, pp. 1635-1637, 2004.

- Tekeli, A.; Dolapci, I.; Emral, R.; Cesur, S. *Candida* carriage and *Candida dubliniensis* in oropharyngeal samples of type-1 diabetes mellitus patients. *Mycoses*. v. 47, pp. 315-318, 2004.

- Tiuman, T. S.; Brenzan, M. A.; Ueda-Nakamura, T.; Filho, B. P. D.; Cortez, D. A. G.; Nakamura, C. V. Intramuscular and topical treatment of cutaneous leishmaniasis lesions in mice infected with *Leishmania amazonensis* using coumarin (-) mamea A/BB. *Phytomedicine*. v. 19, pp. 1196-1199, 2012.

- Torres, R.; Faini, F.; Modak, B.; Urbina, F.; Labbé, C.; Guerrero, J. Antioxidant activity of coumarins and flavonols from the resinous exudate of *Haplopappus multifolius*. *Phytochemistry*. v. 67, n. 10, pp. 984-987, 2006.
- Upadhyay, K. K.; Mishra, R. K.; Kumar, A. A convenient synthesis of some coumarin derivatives using $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ as catalyst. *Catalysis Letters*. v. 121, pp. 118-120, 2008.
- Van de Weghe, P. Recent developments in Palladium-catalyzed coupling reactions. *Letters in Organic Chemistry*. v. 2, pp. 113-117, 2005.
- Vasselin, D. A.; Westwell, A. D.; Matthews, C. S.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G. Structural studies on bioactive compounds. 40.¹ Synthesis and biological properties of fluoro-, methoxy-, and amino-substituted 3-phenyl-4H-1-benzopyran-4-ones and a comparison of their antitumor activities with the activities of related 2-phenylbenzothiazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 49, pp. 3973-3981, 2006.
- Vazquez-Rodriguez, S.; López, R. L.; Matos, M. J.; Armesto-Quintas, G.; Serra, S.; Uriarte, E.; Santana, L.; Borges, F.; Crego, A. M.; Santos, Y. Design, synthesis and antibacterial study of new potent and selective coumarin-chalcone derivatives for the treatment of tenacibaculosis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v. 23, pp. 7045-7052, 2015.
- Vieira, M.; Pinheiro, C.; Fernandes, R.; Noronha, J. P.; Prudêncio, C. Antimicrobial activity of quinoxaline 1,4-dioxide with 2- and 3-substituted derivatives. *Microbiological Research*. v. 169, pp. 287-293, 2014.
- Vinayaka, A. C.; Sadashiva, M. P.; Wu, X.; Biryukov, S. S.; Stoute, J. A.; Rangappa, K. S.; Gowda, D. C. Facile synthesis of antimalarial 1,2-disubstituted 4-quinolones from 1,3-bisaryl-monothio-1,3-diketones. *Organic & Biomolecular Chemistry*. v. 12, pp. 8555-8561, 2014.
- Von Pechman, H. Neubildungsweise der cumarine. Synthese des daphnetins. *Chemische Berichte*. v. 17, pp. 929, 1884.

- Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *t*-BuXPhos: a highly efficient ligand for Buchwald-Hartwig coupling in water. *Green Chemistry*. v. 16, pp. 4170-4178, 2014.
- Walker, D.; Fowler, T. *Annual Reporto f the Chief Medical Officer: Volume Two*, 2011. Infections and the rise of antimicrobial resistance.
- Wang, R.; Yin, R.; Zhou, W.; Xu, D.; Li, S. Shikonin and its derivatives: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. v. 22, n. 9, pp. 977-997, 2012.
- Wang, S-F.; Yin, Y.; Wu, X.; Qiao, F.; Sha, S.; Lv, P-C.; Zhao, J.; Zhu, H-L. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of coumarin derivatives containing piperazine skeleton as potential antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v. 22, pp. 5727-5737, 2014.
- Wessjohan, L. A. Synthesis of natural-product-based compound libraries. *Current Opinion in Chemical Biology*. v. 4, pp. 303-309, 2000.
- WHO – *World Health Organization*. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance; World Health Organization: Genebra, Suíça, 2014. Avaliado em: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en>.
- WHO – World Health Organization. Cancer – Fact sheet N° 297, reviewed February 2015, 2015. *World Health Organization*. Avaliado em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
- WHO – World Health Organization. Leishmaniasis. 2013. *World Health Organization*, 2013. Avaliado em: <http://www.who.int/leishmaniasis/en/> . Acessado em: 05 de Setembro de 2016.
- WHO – World Health Organization. The World Health Report: Reducing Risks, Promoting Healthy Life, Genebra, Suiça. *World Health Organization*, 2002.
- Woods, L. L.; Sapp, J. A new one-step synthesis of substituted coumarins. *Journal of Organic Chemistry*. v. 27, pp. 3703-3705, 1962.
- Wright, J. S.; Carpenter, D. J.; McKay, D. J.; Ingold, K. U. Theoretical calculation of substituent effects on the O-H bond strength of phenolic

antioxidants related to vitamin E. *Journal of the American Chemistry Society*. v. 119, n. 18, pp. 4245-4252, 1997.

- Wu, J.; Sun, X.; Zhang, L. Efficient route to 4-substituted-2(5*H*)-furanones, 2(1*H*)-quinolones, and pyrones by Nickel-catalyzed cross-coupling of arenesulfonates with Organozinc reagents. *Chemistry Letters*. v. 34, n. 6, pp. 796-797, 2005.

- Wu, J.; Yang, Z. Nickel-catalyzed cross-coupling of 4-diethylphosphonooxycoumarins with Organozinc reagents: An efficient new methodology for the synthesis of 4-substituted coumarins. *Journal of Organic Chemistry*. v. 66, pp. 7875-7878, 2001.

- Wu, L., Wang, X.; Xu, W.; Farzaneh, F.; Xu, R. The structure and pharmacological functions of coumarins and their derivatives. *Current Medicinal Chemistry*. v. 16, pp. 4236-4260, 2009.

- Yamaguchi, Y.; Akimoto, I.; Motegi, K.; Yoshimura, T.; Wada, K.; Nishizono, N.; Oda, K. Synthetic models related to methoxalen and menthofuran-cytochrome P450 (CYP) 2A6 interactions. Benzofuran and coumarin derivatives as potent and selective inhibitors of CYP2A6. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. v. 61, n. 10, pp. 997-1001, 2013.

- Yamazaki, H.; Tanaka, M.; Shimada, T. Highly sensitive high-performance liquid chromatographic assay for coumarin 7-hydroxylation and 7-ethoxycoumarin O-deethylation by human liver cytochrome P450 enzymes. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. v. 721, n. 1, pp. 13-19, 1999.

- Yavari, I.; Hekmat-Shoar, R.; Zonouzi, A. A new and efficient route to 4-carboxymethylcoumarins mediated by vinyltriphenylphosphonium salt. *Tetrahedron Letters*. v. 39, pp. 2391-2392, 1998.

- Završnik, D.; Muratović, S.; Makuc, D.; Plavec, J.; Cetina, M.; Nagl, A.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Mintas, M. Benzylidene-bis-(4-hydroxycoumarin) and benzopyrano-coumarin derivatives: Synthesis, ¹H/¹³C-NMR conformational and

X-ray crystal structure studies and *in vitro* antiviral activity evaluations. *Molecules*. v. 16, n. 7, pp. 6023-6040, 2011.

- Zhang, L.; Kumar, K. V.; Rasheed, S.; Geng, R.-X.; Zhou, C.-H. Design, Synthesis, and Antimicrobial evaluation of novel quinolone imidazoles and interactions with MRSA DNA. *Chemical Biology & Drug Design*. v. 86, pp. 648-655, 2015.

- Zhang, L.; Meng, T.; Fan, R.; Wu, J. General and efficient route for the synthesis of 3,4-disubstituted coumarins via Pd-catalyzed site-selective cross-coupling reactions. *Journal of Organic Chemistry*. v. 72, pp. 7279-7286, 2007.

- Zhang, W.; Li, Z.; Zhou, M.; Wu, F.; Hou, X.; Luo, H.; Liu, H.; Han, X.; Yan, G.; Ding, Z.; Li, R. Synthesis and biological evaluation of 4-(1,2,3-triazol-1-yl)coumarin derivatives as potential antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 24, pp. 799-807, 2014.

- Zhang, Y. M.; Frank, M. W.; Zhu, K.; Mayasundari, A.; Rock, C. O. PqsD is responsible for the synthesis of 2,4-dihydroxyquinoline, an extracellular metabolite produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *The Journal of Biological Chemistry*. v. 283, pp. 28788-28794, 2008.

- Zheng, L.-W.; Li, Y.; Ge, D.; Zhao, B.-X.; Liu, Y.-R.; Lv, H.-S.; Ding, J.; Miao, J.-Y. Synthesis of novel oxime-containing pyrazole derivatives and discovery of regulators for apoptosis and autophagy in A549 lung cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 20, pp. 4766-4770, 2010.

- Zheng, S.-L.; Reid, S.; Lin, N.; Wang, B. Microwave-assisted synthesis of ethynylarylboronates for the construction of boronic acid-based fluorescent sensors for carbohydrates. *Tetrahedron Letters*. v. 47, n. 14, pp. 2331-2335, 2006.

- Zobel, A. M. Coumarins in fruit and vegetables. *Oxford Science*. pp. 173-204, 1997.

- Zong, A.; Cao, H.; Wang, F. Anticancer polysaccharides from natural resources: A review of recent research. *Carbohydrate Polymers*. v. 90, pp. 1395-1410, 2012.

ANEXOS

Anexo I – Artigo Publicado em Revista Qualis B1 para Área de Farmácia

Int. J. Mol. Sci. **2013**, *14*, 1293–1309; doi:10.3390/ijms14011293

OPEN ACCESS
International Journal of
Molecular Sciences
ISSN 1422-0067
www.mdpi.com/journal/ijms

Article

Synthesis, Structure-Activity Relationships (SAR) and *in Silico* Studies of Coumarin Derivatives with Antifungal Activity

Rodrigo S. A. de Araújo ^{1,2}, Felipe Q. S. Guerra ¹, Edeltrudes de O. Lima ¹,
Carlos A. de Simone ³, Josean F. Tavares ¹, Luciana Scotti ², Marcus T. Scotti ⁴,
Thiago M. de Aquino ⁵, Ricardo O. de Moura ², Francisco J. B. Mendonça Jr. ^{2,*}
and José M. Barbosa-Filho ^{1,*}

¹ Pharmaceutical Science Department, Federal University of Paraíba, João Pessoa 58051-900, PB, Brazil; E-Mails: rodrigasantos@lft.ufpb.br (R.S.A.A.); felipeqsguerra@gmail.com (F.Q.S.G.); edelolima@yahoo.com.br (E.O.L.); josean@lft.ufpb.br (J.F.T.)

² Laboratory of Synthesis and Drug Delivery, Biological Science Department, State University of Paraíba, João Pessoa 58020-540, PB, Brazil; E-Mails: luciana.scotti@gmail.com (L.S.); ricardo.olimpiodemoura@gmail.com (R.O.M.)

³ Department of Physics and Informatics, Physical Institute of São Carlos, University of São Paulo, São Carlos 13560-970, SP, Brazil; E-Mail: casimone@ifsc.usp.br

⁴ Engineering and Environment Department, Federal University of Paraíba, Campus IV, Rio Tinto 58297-000, PB, Brazil; E-Mail: mtscotti@gmail.com

⁵ Institute of Chemistry and Biotechnology, Federal University of Alagoas, Maceió 57072-970, AL, Brazil; E-Mail: thiago.wanick@gmail.com

* Authors to whom correspondence should be addressed;

E-Mails: franciscojbmendonca@yahoo.com.br (F.J.B.M.J.); jbarbosa@lft.ufpb.br (J.M.B.-F.);
Tel.: +55-83-9924-1423 (F.J.B.M.J.); Fax: +55-83-3223-1128 (F.J.B.M.J.).

Received: 14 November 2012; in revised form: 2 December 2012 / Accepted: 5 December 2012 /

Published: 10 January 2013

Abstract: The increased incidence of opportunistic fungal infections, associated with greater resistance to the antifungal drugs currently in use has highlighted the need for new solutions. In this study twenty four coumarin derivatives were screened *in vitro* for antifungal activity against strains of *Aspergillus*. Some of the compounds exhibited significant antifungal activity with MICs values ranging between 16 and 32 µg/mL. The structure-activity relationships (SAR) study demonstrated that *O*-substitutions are essential for antifungal activity. It also showed that the presence of a short aliphatic chain and/or electron withdrawing groups (NO₂ and/or acetate) favor activity. These findings were

Anexo II – Artigo Publicado em Revista Qualis B2 para Área de Farmácia

Hindawi Publishing Corporation
Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine
Volume 2015, Article ID 925096, 8 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/925096>



Research Article

Evaluation of Antifungal Activity and Mode of Action of New Coumarin Derivative, 7-Hydroxy-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-one, against *Aspergillus* spp.

Felipe Queiroga Sarmiento Guerra,¹ Rodrigo Santos Aquino de Araújo,² Janiere Pereira de Sousa,¹ Fillipe de Oliveira Pereira,³ Francisco J. B. Mendonça-Junior,² José M. Barbosa-Filho,² and Edeltrudes de Oliveira Lima¹

¹Pharmaceutical Science Department, Federal University of Paraíba, 58051-970 João Pessoa, PB, Brazil

²Laboratory of Synthesis and Drug Delivery, Biological Science Department, State University of Paraíba, 58020-540 João Pessoa, PB, Brazil

³Center of Education and Health, Federal University of Campina Grande, 58175-000 Cuité, PB, Brazil

Correspondence should be addressed to Felipe Queiroga Sarmiento Guerra; felipeqsguerra@gmail.com

Received 2 April 2015; Revised 26 May 2015; Accepted 28 May 2015

Academic Editor: Filippo Maggi

Copyright © 2015 Felipe Queiroga Sarmiento Guerra et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Aspergillus spp. produce a wide variety of diseases. For the treatment of such infections, the azoles and Amphotericin B are used in various formulations. The treatment of fungal diseases is often ineffective, because of increases in azole resistance and their several associated adverse effects. To overcome these problems, natural products and their derivatives are interesting alternatives. The aim of this study was to examine the effects of coumarin derivative, 7-hydroxy-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-one (Cou-NO₂), both alone and with antifungal drugs. Its mode of action against *Aspergillus* spp. Cou-NO₂ was tested to evaluate its effects on mycelia growth and germination of fungal conidia of *Aspergillus* spp. We also investigated possible Cou-NO₂ action on cell walls (0.8 M sorbitol) and on Cou-NO₂ to ergosterol binding in the cell membrane. The study shows that Cou-NO₂ is capable of inhibiting both the mycelia growth and germination of conidia for the species tested, and that its action affects the structure of the fungal cell wall. At subinhibitory concentration, Cou-NO₂ enhanced the *in vitro* effects of azoles. Moreover, in combination with azoles (voriconazole and itraconazole) Cou-NO₂ displays an additive effect. Thus, our study supports the use of coumarin derivative 7-hydroxy-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-one as an antifungal agent against *Aspergillus* species.

1. Introduction

The incidence and prevalence of invasive fungal infections have increased in recent years, especially in the currently large population of immunocompromised patients and those hospitalized with serious underlying diseases. Fungal species represent 25% of the microorganisms isolated in blood cultures of hospitalized patients. Of these, species of the genus *Aspergillus* spp. have the highest incidence among the filamentous fungi [1, 2].

Aspergillus spp. produce a wide variety of diseases. The main route of infection is penetration by air. In cases of invasive aspergillosis *Aspergillus fumigatus* is the most common species isolated in the world. In Brazil, the species *A. flavus* is the most common [3]. The main clinical manifestations observed due to *Aspergillus* spp. infections are cutaneous aspergillosis, otomycosis, aspergilloma, and sinusitis [4].

For the treatment of such infections, the azoles (Fluconazole, Itraconazole, and Voriconazole) and Amphotericin B are used in various formulations. However, with the

Anexo III – Artigo Publicado em Revista Qualis C para Área de Farmácia

Hindawi Publishing Corporation
Scientifica
Volume 2016, Article ID 6894758, 6 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/6894758>



Research Article

Modulation of Drug Resistance in *Staphylococcus aureus* with Coumarin Derivatives

Rodrigo Santos Aquino de Araújo,¹ José Maria Barbosa-Filho,¹ Marcus Tullius Scotti,¹ Luciana Scotti,¹ Ryldene Marques Duarte da Cruz,² Vivyanne dos Santos Falcão-Silva,^{1,2} José Pinto de Siqueira-Júnior,^{1,2} and Francisco Jaime Bezerra Mendonça-Junior^{1,3}

¹Post-Graduate Program in Natural and Synthetic Bioactive Products, Federal University of Paraíba, 58051-900 João Pessoa, PB, Brazil

²Laboratory of Genetics of Microorganisms, Molecular Biology Department, Federal University of Paraíba, 58051-900 João Pessoa, PB, Brazil

³Laboratory of Synthesis and Drug Delivery, Biological Science Department, State University of Paraíba, 58071-160 João Pessoa, PB, Brazil

Correspondence should be addressed to José Pinto de Siqueira-Júnior; jpsiq@uol.com.br and Francisco Jaime Bezerra Mendonça-Junior; franciscojbmendonca@yahoo.com.br

Received 30 December 2015; Accepted 3 April 2016

Academic Editor: Antonio Espinosa

Copyright © 2016 Rodrigo Santos Aquino de Araújo et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Semisynthetic and commercial coumarins were investigated for their antibacterial and adjuvant properties with antibiotic agents against norfloxacin, erythromycin, and tetracycline resistant *Staphylococcus aureus* as based on efflux mechanisms. The coumarins and certain commercial antibiotics had their Minimum Inhibitory Concentrations determined by broth microdilution assay against resistant *S. aureus* strains which overexpress efflux pump proteins. For evaluation of the modulatory activity, the antibiotics MICs were determined in the presence of the coumarin derivatives at subinhibitory concentration. Although the coumarins did not display relevant antibacterial activity (MIC ≥ 128 $\mu\text{g/mL}$), they did modulate the antibiotics activities. Various coumarins, especially the alkylated derivatives in combination with antibiotics at subinhibitory concentrations, modulated antibiotic activity, reducing the MIC for tetracycline and norfloxacin by 2 to 8 times. Polar Surface Area (PSA) studies were performed and the fact that the presence of apolar groups is an important factor for the modulatory activity of coumarins was corroborated. Docking on the Penicillin-Binding Protein from MRSA identified that 18 is a potential ligand presenting low E_{binding} . The results indicate that coumarin derivatives modulated antibiotic resistance and may be used as potential antibiotic adjuvants, acting by bacterial efflux pump inhibition in *S. aureus*.

1. Introduction

The development of mechanisms of resistance by the microorganisms is a natural process that occurs in greater intensity with the indiscriminate and inappropriate use of antimicrobials [1]. This natural adaptation phenomenon has become the principle problem worldwide for the treatment of infectious diseases, creating a continuous need for the discovery of new chemical entities with antibiotic properties [2].

Bacterial infections are a major cause of morbidity and mortality in hospitals, as in the case of nosocomial infections caused by *Staphylococcus aureus*, which cause about 12,000

deaths per year in the USA [3]. It is mentioned in the literature that *S. aureus* is a versatile pathogen with numerous virulence factors, making this microorganism capable of acquiring antibiotic resistance determinants [4]. Resistance to methicillin (MRSA) first appeared in 1961 [5], with currently described *S. aureus* strains having acquired resistance to all β -lactams, macrolides, aminoglycosides, tetracycline, rifampicin, quinolones, and even vancomycin [6].

Among the various mechanisms of bacterial resistance, transmembrane efflux proteins have been commonly associated with resistance to multiple antibiotics and other chemotherapeutic agents [7, 8]. These proteins actively extrude toxic

Anexo IV – Carta de Submissão de Artigo à Revista Qualis B1 para Área de Farmácia

21/09/2016

E-mail de Laboratório de Tecnologia Farmacêutica - Fwd: Received resubmission BJM_2016_627



Rodrigo Santos Aquino de Araújo <rodrigasantos@lft.ufpb.br>

Fwd: Received resubmission BJM_2016_627

1 mensagem

Felipe Guerra <felipeqsguerra@gmail.com>
 Para: rodrigasantos@lft.ufpb.br

21 de setembro de 2016 07:02

Enviado do meu iPhone

Início da mensagem encaminhada

De: Brazilian Journal of Microbiology <Evisesupport@elsevier.com>
Data: 28 de junho de 2016 16:23:12 BRT
Para: felipeqsguerra@gmail.com
Assunto: Received resubmission BJM_2016_627
Responder A: support@elsevier.com

This message was sent automatically. Please do not reply.

Ref: BJM_2016_627
 Title: A new coumarin derivative, 4-acetatecoumarin, with antifungal activity and association study against *Aspergillus* spp.
 Journal: Brazilian Journal of Microbiology

Dear Prof. Guerra,

Thank you for resubmitting your manuscript for consideration for publication in Brazilian Journal of Microbiology. Your resubmission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=BJM and go to 'My Submissions'.

We appreciate your resubmitting your work to this journal.

Kind regards,

Brazilian Journal of Microbiology

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

Copyright © 2016 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)

Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.

18/10/2016

E-mail de Laboratório de Tecnologia Farmacêutica - Pharmaceutical Biology - Account Created in ScholarOne Manuscripts



Rodrigo Santos Aquino de Araújo <rodrigasantos@ltf.ufpb.br>

Pharmaceutical Biology - Account Created in ScholarOne Manuscripts

1 mensagem

pharmbiol@att.net <pharmbiol@att.net>

10 de dezembro de 2015 21:09

Para: rodrigasantos@ltf.ufpb.br

10-Dec-2015

Dear Mr Rodrigo Santos:

A manuscript titled New coumarin derivative, 4-acetatecoumarin, with antifungal activity against *Aspergillus* spp. (NPHB-2015-3894) has been submitted by Dr Felipe Guerra to Pharmaceutical Biology.

You are listed as a co-author for this manuscript. The online peer-review system, ScholarOne Manuscripts, has automatically created a user account for you.

The site URL and your USER ID for your account is as follows:

SITE URL: <https://mc.manuscriptcentral.com/nphb>USER ID: rodrigasantos@ltf.ufpb.brhttps://mc.manuscriptcentral.com/nphb?URL_MASK=21194fb00d9f4a97996da03e51238588

Please note that your password is case-sensitive.

When logged into the site you will be able to check the status of papers you have authored/co-authored. Please do log in to <https://mc.manuscriptcentral.com/nphb> to update your account information, and to change your password to one of your choice.

Thank you for your participation.

Sincerely,

Pharmaceutical Biology Editorial Office

There are now over 1050 Taylor & Francis titles available on our free table of contents alerting service! To register for this free service visit: www.informaworld.com/alerting.