



**CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE DE PIRROLOCUMARINAS VIA
NITROESTIRENOS E DE NOVOS SELENETOS
DERIVADOS DA CUMARINA**

TESE DE DOUTORADO

GUSTAVO PADILHA

SANTA MARIA, 2017

SÍNTESE DE PIRROLOCUMARINAS VIA NITROESTIRENOS E DE NOVOS SELENETOS DERIVADOS DA CUMARINA

Gustavo Padilha

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

Santa Maria, 2017

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE PIRROLOCUMARINAS VIA NITROESTIRENOS E DE
NOVOS SELENETOS DERIVADOS DA CUMARINA**

elaborada por
Gustavo Padilha

como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:



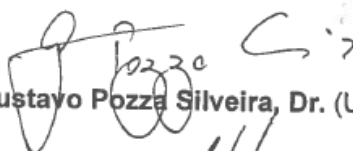
Claudio da Cruz Silveira, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Marco Aurelio Mostardeiro, Dr. (UFSM)



Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues, Dr. (UFSM)



Gustavo Pozza Silveira, Dr. (UFRGS)



Rogério Aparecido Gariani, Dr. (UDESC)

Santa Maria, 8 de março de 2017.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira, pela oportunidade e pela orientação durante os 4 anos de Doutorado e também 2 anos de Mestrado.

Aos professores do curso de Pós-Graduação em Química pelos conhecimentos transmitidos.

Aos colegas e amigos do Laboratório 2228: Matias, Guilherme, Natham, Mari, Margi, Julliano, Vitinho, Bruna e Karol pela amizade, auxílio nas atividades do laboratório e elaboração deste trabalho.

Aos colegas dos laboratórios do Prof. Gilson, Prof. Oscar, Prof. Luciano, Prof. Marcos e Prof. Nilo.

Aos professores Oscar, Luciano, Samuel e Diego pelas sugestões e contribuições durante a qualificação.

Ao Prof. Teodoro pela ajuda e contribuições dadas ao trabalho.

Ao Prof. Bernardo pelas análises fotofísicas.

Ao Prof. Davi pela análise de raios X.

À Prof. Lucielli e seu grupo de pesquisa pelo tempo e empenho em realizar os estudos de atividade biológica.

Aos funcionários da coordenação do PPGQ, Ademir e Valéria, pelo excelente trabalho.

Às agências financiadoras CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.

À todos que de certa forma contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Tese de Doutorado

Programa de Pós-Graduação em Química

Universidade Federal de Santa Maria

SÍNTESE DE PIRROLOCUMARINAS VIA NITROESTIRENOS E DE NOVOS SELENETOS DERIVADOS DA CUMARINA

AUTOR: Gustavo Padilha

ORIENTADOR: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

Santa Maria, 8 de março de 2017.

Este trabalho descreve, inicialmente, a síntese de pirrolo[3,2-c]cumarinas a partir de 4-fenilaminocumarinas e nitroestirenos (17 exemplos) que foram obtidos com rendimentos entre 6 e 76 % após uma reação catalisada por PTSA.H₂O sem solvente.

Essas pirrolocumarinas sintetizadas podem ser utilizados como material de partida para a síntese de estruturas policíclicas de maior complexidade, onde, sintetizou-se um novo derivado após reação de anelação com difenilacetileno que teve suas propriedades eletroquímicas e fotofísicas estudadas.

Posteriormente, preparou-se novos selenetos derivados da cumarina a partir de disselenetos e derivados da 4-tosilcumarina (33 exemplos) em condições brandas e curtos tempos reacionais, onde os produtos foram obtidos em sua maioria em bons rendimentos, variando de 22 a 85 %. Alguns exemplos selecionados desses novos selenetos apresentaram atividade antioxidante em tecido cerebral de camundongos.

ABSTRACT

Doctorate Thesis

Programa de Pós Graduação em Química

Universidade Federal de Santa Maria

SYNTHESIS OF PYRROLOCOUMARINS FROM NITROSTYRENES AND NOVEL SELENIDES DERIVED FROM COUMARIN

AUTHOR: Gustavo Padilha

ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

Santa Maria, March 8th, 2017.

This work describes the synthesis of pyrrolo[3,2-c]coumarins from 4-aminophenylcoumarins and nitrostyrenes (17 examples), which were obtained in yields between 6 and 76 % in a reaction catalysed by PTSA.H₂O and under solvent-free conditions.

These pyrrolocoumarins proved to be suitable substrates for further functionalization toward more complex polycyclic structures. A new derivative was synthesized by annulation reaction with diphenylacetylene and had electrochemical and photophysical properties evaluated.

Subsequently, novel selenocoumarins were prepared from diselenides and 4-tosylcoumarin (33 examples) in mild conditions and short reaction times. Products were obtained mostly in good yields (22 to 85 %). Some selected examples of these novel selenides showed antioxidant properties on mice brain tissue.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Síntese das 4-tosilcumarinas 5a-i	33
Tabela 2.	Otimização da condição reacional para a síntese das pirrolocumarinas 3	34
Tabela 3.	Otimização da condição reacional para a síntese das pirrolocumarinas 3 utilizando tolueno como solvente.....	35
Tabela 4.	Otimização da condição reacional para a síntese das pirrolocumarinas 3 utilizando MeNO ₂ como solvente.....	35
Tabela 5.	Otimização da condição reacional para a síntese das pirrolocumarinas 3 sem utilização de solvente.....	36
Tabela 6.	Síntese das pirrolocumarinas 3a-r	37
Tabela 7.	Otimização da condição reacional para a síntese do composto 4	42
Tabela 8.	Propriedades fotofísicas dos compostos 3a e 4	47
Tabela 9.	Propriedades eletroquímicas dos compostos 3a e 4	50
Tabela 10.	Síntese dos selenetos 7aa-cl	51
Tabela 11.	Atividade antioxidante dos compostos 7ag , 7bc , 7bf e 7cb no ensaio de inibição de ER no córtex e hipocampo de camundongos.....	56
Tabela 12.	Atividade antioxidante do composto 7bc no ensaio TBARS, em tecido cerebral de camundongos (córtex e hipocampo).....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura das subclasses do benzopirano.....	6
Figura 2 -	Abordagens retrossintéticas para a síntese de cumarinas.....	8
Figura 3 -	Cumarinas com atividade farmacológica.....	9
Figura 4 -	Exemplos selecionados de pirrolo[3,2-c]cumarinas.....	10
Figura 5 -	4-hidroxycumarinas utilizadas inicialmente no trabalho.....	29
Figura 6 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 3a	40
Figura 7 -	Espectro HSQC do composto 3a	41
Figura 8 -	Projeção ORTEP do composto 4 determinada por cristalografia de raios X.....	45
Figura 9 -	Espectro normalizado de excitação (linhas finas) e emissão (linhas grossas) do composto 3a (—) e 4 (- - -) em CHCl ₃ livre de oxigênio.....	46
Figura 10 -	Foto-oxidação do DPBF em DMF sem derivado da cumarina (■) e na presença de 0,5μM cada de 4-hidroxycumaria 100a (●), 4-fenilaminocumarina 1a (▲), pirrolocumaria 3a (▼) e composto 7 (◆).....	49
Figura 11 -	Voltamograma cíclico dos compostos 3a (linha fina) e 4 (linha grossa) em CH ₂ Cl ₂ contendo Bu ₄ N ⁺ PF ₆ ⁻ 0,1 M como eletrólito suporte, com taxa de <i>scan</i> de 100 mV/s.....	50
Figura 12 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 7aa	54
Figura 13 -	Compostos selecionados para testes de atividade antioxidante.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
conc	Concentrado
CSA	Ácido canforsulfônico
Cys	Cisteína
d	Dubleto
dd	Dubleto de dubleto
ddd	Duplo dubleto de dubletos
dt	Dubleto de tripletos
DCE	1,2-Dicloroetano
DCF	2,7-Diclorofluoresceína
DCFH-DA	2,7-Diclorodihidrofluoresceína-diacetato
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPBF	1,3-Difenillisobenzofurano
EM	Espectrometria de massas
ER	Espécie reativa
Glutaciona	GSH
HOMO	Orbital molecular ocupado mais alto
Homocisteína	Hcy
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução
HSQC	Heteronuclear single quantum correlation
Hz	Hertz
IBX	Acido 2-iodoxibenzóico
<i>J</i>	Constante de acoplamento

LED	Diodo emissor de luz
LUMO	Orbital molecular não ocupado mais baixo
m	Multiplete
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
m/z	Relação massa/carga
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
M.O.	Micro-ondas
PEG	Polietilenoglicol
ppm	Partes por milhão
PPTS	Paratoluenossulfonato de piridina
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
Rh-6G	Rodamina 6G
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Singleto
SHE	Eletrodo padrão de hidrogênio
sl	Singleto largo
SNP	Nitroprussiato de sódio
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBAB	Brometo de tetra- <i>n</i> -butilamônio
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anidrido trifluoroacético
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	1
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	2
CAPÍTULO II.....	5
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
2.1 Cumarinas.....	6
2.2 Síntese das cumarinas.....	7
2.3 Pirrolocumarinas.....	9
2.3.1 Síntese de pirrolocumarinas.....	10
2.4 Síntese de selenetos derivados da cumarina.....	21
2.5 Reações de anelação de derivados de pirróis.....	24
CAPÍTULO III.....	28
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	29
3.1 Preparação dos materiais de partida.....	29
3.2 Síntese e caracterização das pirrolocumarinas.....	33
3.3 Reação de anelação com difenilacetileno.....	41
3.3.1 Propriedades fotofísicas.....	46
3.4 Síntese e caracterização dos selenetos derivados da cumarina.....	51
3.4.1 Testes de atividade antioxidante dos novos selenetos.....	54
CAPÍTULO IV.....	59
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
CAPÍTULO V.....	62
5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	63
5.1 - Materiais e métodos.....	63
5.1.1 Ponto de fusão (P.F.)	63
5.1.2 Cromatografia em camada delgada (CCD)	63
5.1.3 Cromatografia em coluna (CC)	63
5.1.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).....	64
5.1.5 Espectrometria de massas de baixa resolução.....	64
5.1.6 Espectrometria de massas de alta resolução.....	64
5.1.7 Análise elementar.....	64
5.1.8 Difração de raios X.....	65

5.1.9 Análises fotofísicas.....	65
5.1.10 Determinação da geração de oxigênio singleto ($^1\text{O}_2$).....	65
5.1.11 Testes de atividade biológica.....	66
5.1.12 Solventes e reagentes.....	66
5.2 Procedimentos experimentais.....	66
5.2.1 Procedimento para a síntese do ácido de Meldrum 102	66
5.2.2 Procedimento para a síntese do ácido 3-oxo-3-(o- toliloxi)propanóico 103	67
5.2.3 Procedimento para a síntese da 4-hidroxi-8-metilcumarina 100b ..	67
5.2.4 Procedimento para a síntese da 5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona 105	68
5.2.5 Procedimento para a síntese da 6-cloro-4-hidroxycumarina 100c ..	68
5.2.6 Procedimento para a síntese das 4-fenilaminocumarinas 1a-c	69
5.2.7 Procedimento para a síntese dos nitroestirenos aromáticos 2a-e .	70
5.2.8 Procedimento para a síntese do nitroalceno alifático 2f	72
5.2.9 Procedimento para a síntese das 3-bromo-4-hidroxycumarinas 100d-f	73
5.2.10 Procedimento para a síntese das 3-feniltiocumarinas 100g-i	74
5.2.11 Procedimento para a síntese das 4-tosilcumarinas 5a-i	76
5.2.12 Procedimento para a síntese das pirrolocumarinas 3a-r	79
5.2.13 Procedimento para a síntese do Pd(TFA) ₂	88
5.2.14 Procedimento para a reação de anelação com difenilacetileno...	88
5.2.15 Procedimento para a síntese dos selenetos 7aa-cl	89
CAPÍTULO VI.....	107
6 REFERÊNCIAS.....	108
CAPÍTULO VII.....	114
7 ANEXOS.....	115
7.1 Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C	115
CAPÍTULO VIII.....	166
8 ARTIGOS PUBLICADOS.....	167

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos apresentam grande importância em vários processos biológicos, sendo encontrados, por exemplo, em vitaminas, coenzimas, DNA e RNA. Muitos compostos heterocíclicos (naturais ou sintéticos) apresentam grande valor na química medicinal, agroquímica, pigmentos entre outras aplicações, sendo a química medicinal associada intimamente com estes compostos, onde a maioria dos produtos químicos utilizados são baseados em estruturas heterocíclicas.¹

Os derivados da cumarina são utilizados em diversos campos da medicina e biologia, devido as suas interessantes propriedades farmacológicas, podendo ser citadas entre algumas delas seu uso no tratamento de doenças neurodegenerativas,² propriedades antibióticas,³ inibidores da acetilcolinesterase,⁴ antifúngicas,⁵ antioxidante,⁶ anti-HIV,⁷ anti-inflamatórios⁸ e anticâncer.⁹

Além das propriedades citadas anteriormente, derivados de cumarina também apresentam grande utilidade na química dos materiais, sendo empregados como sensores fluorescentes, por exemplo, na detecção seletiva de Hg²⁺ em água,¹⁰ diaminas,¹¹ dopamina e noradrenalina,¹² aminas e aminoácidos desprotegidos em condições aquosas,¹³ quinurenina¹⁴ e detecção simultânea de cisteína, glutatona e homocisteína.¹⁵

¹ Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry. Importance in the Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*, John Wiley and Sons, New Jersey, 2010, 1.

² Pisani, L.; Muncipinto, G.; Miscioscia, T. F.; Nicolotti, O.; Leonetti, F.; Catto, M.; Caccia, C.; Salvati, P.; Soto-Otero, R.; Mendez-Alvarez, E.; Passeleu, C.; Carotti, A. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6685.

³ Gaskell, L. M.; Nguyen, T.; Ellis, K. C. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 3632.

⁴ Modh, R. P.; Kumar, S. P.; Jasrai, Y. T.; Chikhaliya, K. H. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, *346*, 793.

⁵ Sardari, S.; Mori, Y. Horita, K.; Micetich, R. G.; Nishibe, S.; Daneshtalab, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1933.

⁶ Hamdi, N.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2541.

⁷ Kirkiacharian, S.; Thuy, D. T.; Sicsic, S.; Bakhchinian, R.; Kurkjian, R.; Tonnaire, T. *Farmaco* **2002**, *57*, 703.

⁸ Kontogiorgis, C.; Litinas, K. E.; Makri, A.; Nicolaidis, D. N.; Vronteli, A.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Pontiki, E.; Siohou, A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, *23*, 43.

⁹ Thakur, A.; Singla, R. Jaitak, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 476.

¹⁰ Lee, D.; Kim, G.; K. H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4766.

¹¹ Secor, K. E.; Plante, J.; Avetta, C.; Glass, T. E. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 4073.

¹² Secor, K. E.; Glass, T. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3727.

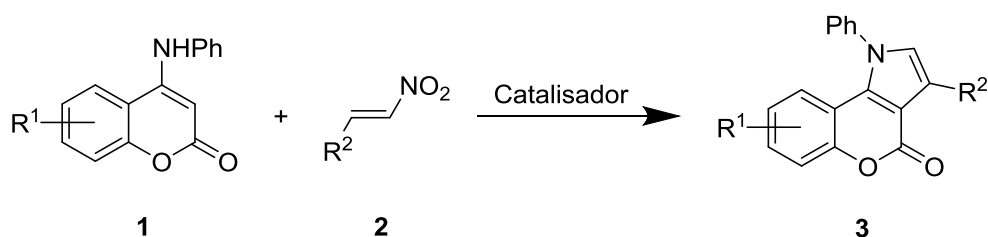
¹³ Feuster, E. K.; Glass, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16174.

¹⁴ Klockow, J. L.; Glass, T. E. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 235.

¹⁵ Liu, J.; Sun, Y.; Huo, Y.; Zhang, H.; Wang, L.; Zhang, P.; Song, D.; Shi, Y.; Guo, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 574.

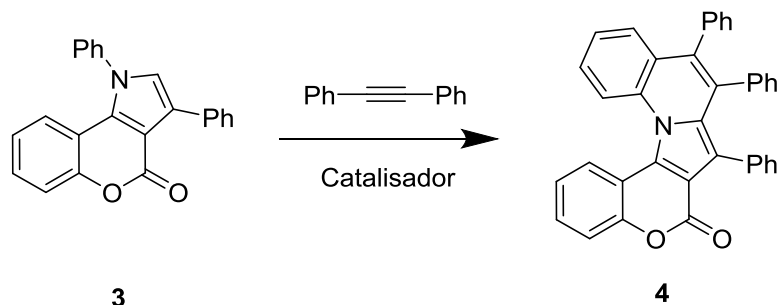
Nitroestirenos são substratos versáteis e atuam como intermediários em uma variedade de transformações em síntese orgânica. Devido a fácil preparação e a sua grande reatividade, podendo agir, por exemplo, como acceptor de Michael, dienófilo e dipolarófilo, tem ocorrido, recentemente, o desenvolvimento de novas reações onde o nitroestireno atua como substrato chave da reação.¹⁶

Tendo em vista a importância dos derivados de cumarina e o recente uso de nitroestirenos dentro do nosso grupo de pesquisa,¹⁷ esse trabalho tem como um dos objetivos a síntese de pirrolocumarinas de estrutura geral **3**, através da reação entre 4-fenilaminocumarinas **1** e nitroestirenos **2** (Esquema 1).



Esquema 1

Após o preparo das pirrolocumarinas **3**, planejou-se a reação de anelação com difenilacetileno, resultando na formação do composto **4** (Esquema 2).



Esquema 2

Compostos contendo selênio em sua estrutura também apresentam grande importância na química orgânica,¹⁸ bem como em diversas áreas, como bioquímica,¹⁹ síntese de materiais condutores²⁰ e química de materiais.²¹

¹⁶ Halimehjani, A. Z.; Namboothiri, I. N. N.; Hooshmand, S. E. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 31261.

¹⁷ Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Martins, G. M.; Schlösser, S. C.; Kaufman, T. S.; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9076.

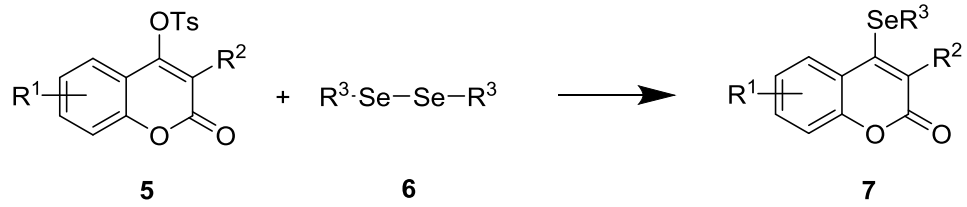
¹⁸ Mukherjee, A. J.; Zade, S. S.; Singh, H. B.; Sunoj, R. B. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4357.

¹⁹ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

²⁰ Bryce, M. R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 355.

²¹ Gautam, U. K.; Nath, M.; Rao, C. N. R. *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 2845.

Neste contexto, devido a importância de compostos contendo selênio e também, de derivados da cumarina citados anteriormente, planejou-se a síntese de novos selenetos **7** derivados da cumarina, através da reação entre 4-tosilcumarinas **5** e disselenetos **6** (Esquema 3).



Esquema 3

CAPÍTULO II

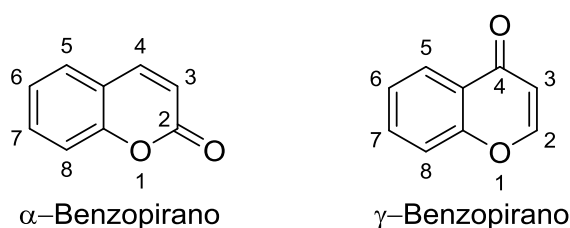
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Cumarinas

As cumarinas são lactonas provenientes do ácido *o*-hidroxi-cinâmico, de origem natural, constituindo uma grande família de compostos pertencentes à classe dos benzopiranos, que podem ser subdivididos em α -benzopirano (grupo ao qual pertencem as cumarinas) e γ -benzopirano (grupo que os flavonóides são os principais membros) (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura das subclasses do benzopirano.



Elas são vastamente encontradas em plantas, podendo citar, por exemplo a molécula de estrutura mais simples, a cumarina (Figura 1A), que inicialmente foi encontrada no cumaru (*Dipteryx odorata*), uma planta nativa da América Central e norte da América do Sul da qual a cumarina foi isolada em 1820 por Vogel.²² Desde então, mais de 1400 cumarinas de origem natural já foram isoladas e o seu sistema de anéis é uma estrutura muito útil na síntese de compostos heterociclos e fármacos.²³

Devido seu aroma acentuado, estabilidade e baixo custo, a cumarina é bastante utilizada nas indústrias de produtos de limpeza e cosméticos, em desodorantes e perfumes como agente fixador ou para ressaltar a fragrância, *spray* de cabelo, xampus, sabonetes, cremes dentais, detergentes, bem como em borrachas, materiais plásticos e tintas com a finalidade de mascarar odores de solventes orgânicos.²⁴

²² Lacy, A.; O'Kennedy, R. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 3797.

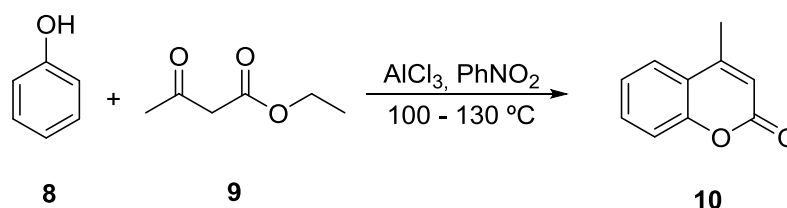
²³ Trost, B. M.; Toste, F. D.; Greenman, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4518.

²⁴ Egan, D.; O'Kennedy, R.; Moran, E.; Cox, D.; Prosser, E.; Thornes, D. *Drug Metab. Rev.* **1990**, *22*, 503.

2.2 Síntese das cumarinas

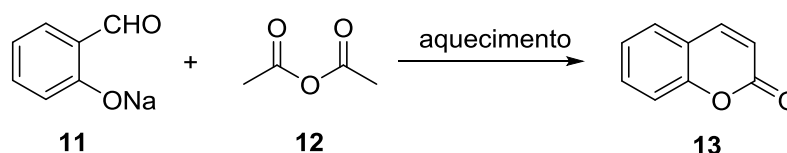
Desde sua descoberta, as cumarinas atraem interesse devido as suas diversas aplicações. Porém, para não dependermos da natureza para obtenção da cumarina e seus derivados, várias sínteses foram desenvolvidas.

Uma das metodologias clássicas mais empregadas para a síntese de cumarinas é a condensação de Pechmann, que compreende a ciclocondensação de fenóis **8** com β -ceto-éster **9** em condições ácidas, formando como produto a 4-metilcumarina **10** (Esquema 4).²⁵



Esquema 4

Outra metodologia clássica foi descrita por Perkin, em 1868, que consiste na síntese de cumarinas **13** através do aquecimento de sais de sódio do salicilaldeído **11** em anidrido acético **12** (Esquema 5).²⁶

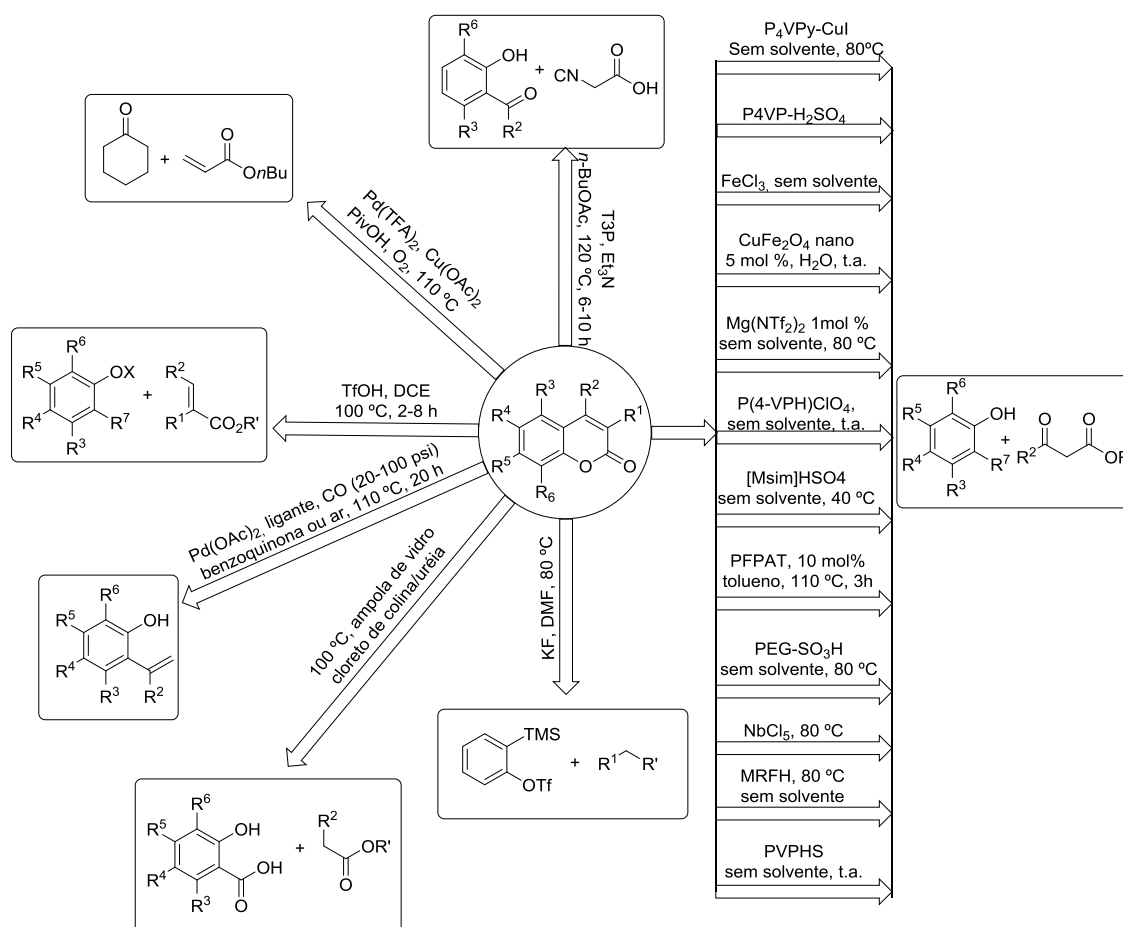


Esquema 5

Devido a importância dos derivados da cumarina, a sua síntese tem atraído uma atenção considerável na pesquisa e desenvolvimento de químicos orgânicos e medicinais, sendo necessário cada vez mais o desenvolvimento de novas rotas para a obtenção de novos produtos. Thakur e colaboradores publicaram um *review* onde demonstram várias estratégias sintéticas para a síntese de cumarinas que foram publicadas somente entre os anos de 2011 e 2014 (Figura 2).⁹

²⁵ Pechmann, H. V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 929.

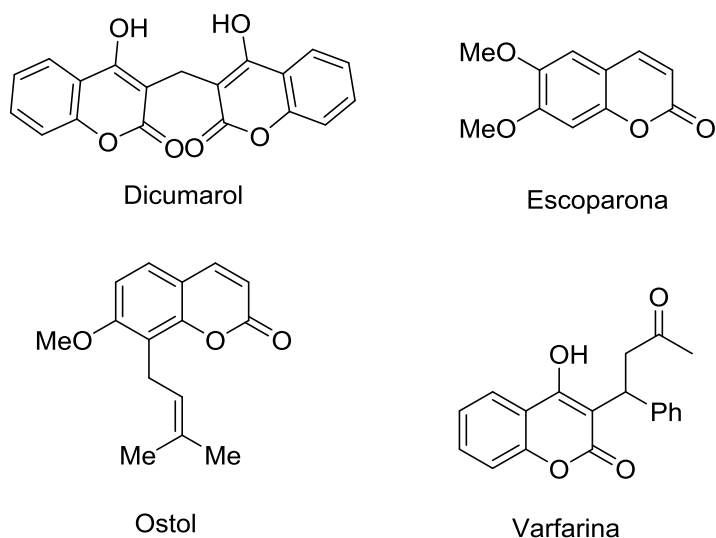
²⁶ Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1868**, 21, 53.

Figura 2 - Abordagens retrossintéticas para a síntese de cumarinas.

Muitos produtos naturais derivados da cumarina são alvos de estudos nos campos farmacológico e também da bioquímica. Por exemplo, o dicumarol é conhecido por sua ação anticoagulante, o ostol é um bloqueador dos canais de cálcio e é encontrado na planta *Cnidium monnieri*, enquanto a escoparona é encontrada na erva chinesa *Artemisia scoparia* e apresenta ação de vasodilatação e imunossupressão.²⁷ A varfarina (de origem sintética), por sua vez, apresenta ação anticoagulante, podendo servir também como veneno para ratos quando utilizada em altas doses e, ainda pode ser utilizada no tratamento de alguns tipos de câncer²⁸ (Figura 3).

²⁷ Medina, F. G.; Marrero, J. G.; Macías-Alonso, M.; Gonzáles, M. C.; Córdova-Guerrero, I.; García, A. G. T.; Osegueda-Robles, S. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1472.

²⁸ Zacharski, L. R.; Henderson, W. G.; Rickles, F. R.; Forman, W. B.; Cornell Jr, C. J.; Forcier, R. J.; Edwards, R. L.; Headley, E.; Kim, S. H.; O'Donnell, J. F.; O'Dell, R.; Tornoyos K.; Kwaan, H. C. *Cancer* **1984**, *53*, 2046.

Figura 3 - Cumarinas com atividade farmacológica.

2.3 Pirrolocumarinas

Heterociclos nitrogenados são características estruturais predominantes de produtos naturais e de fármacos. No entanto, apesar da cumarina condensada com heterociclos ter sido alvo de muitos estudos, as pirrolo[3,2-*c*]cumarinas ainda são um tipo raro de compostos, não observados na natureza. Seu potencial como composto bioativo tem sido reconhecido, mas apenas recentemente começou a ser explorado. Esta estrutura está presente em análogos de produtos naturais (A),²⁹ compostos bioativos (B,³⁰ C³¹), candidatos a fármacos (D),³² sensores químicos (E)³³ e sensor foto redox (F)³⁴ (Figura 4).

²⁹ Ghosh, K.; Karmakar, R.; Mal, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4037.

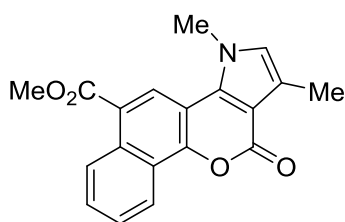
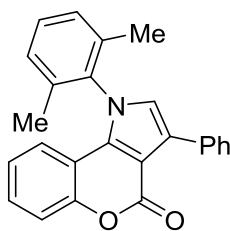
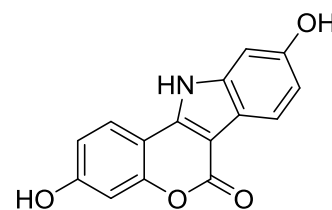
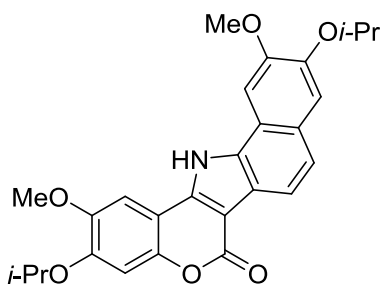
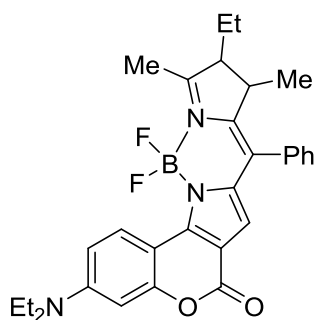
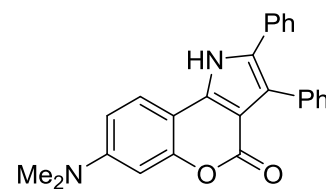
³⁰ Thakur, A.; Thakur, M.; Khadikar, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5203.

³¹ Dakshanamurthy, S.; Kim, M.; Brown, M. L.; Byers, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4551.

³² Iwao, M.; Ishibashi, J.; Hasegawa, H. Patente WO 99129, **2012**.

³³ Bochkov, A. Y.; Akchurin, I. O.; Dyachenko, O. A.; Traven, V. F. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11653.

³⁴ Lin, C.; Yang, D. *Org Lett.* **2013**, 15, 2802.

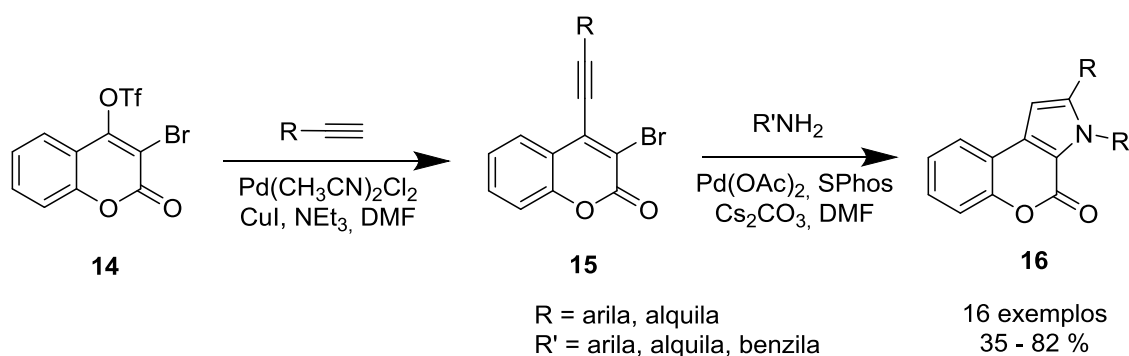
Figura 4 - Exemplos selecionados de pirrolo[3,2-*c*]cumarinas.**A**, análogo da neotanshinlactona**B**, ligantes de receptores benzodiazepínicos**C**, inibidor da angiogênese**D**, agente anticâncer**E**, sensor fluorescente**F**, sensor foto redox

2.3.1 Síntese de pirrolocumarinas

Neste capítulo serão abordados trabalhos encontrados na literatura sobre a síntese de pirrolocumarinas.

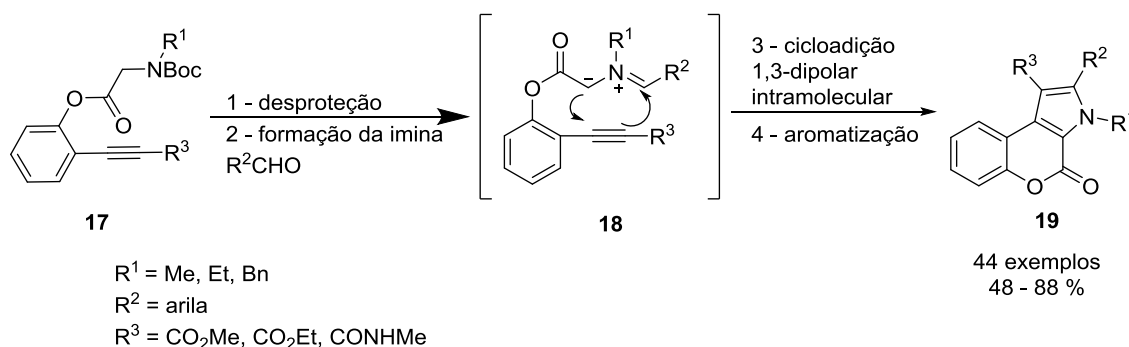
Ngo e colaboradores descreveram a síntese de pirrolo[2,3-*c*]cumarinas **16**, onde primeiramente a partir da cumarina **14** foi sintetizada a cumarina **15** via reação de Sonogashira. Após, via acoplamento do composto **15** com aminas, catalisado por paládio, obteve-se as pirrolocumarinas **16** com rendimentos variando de 35 a 82 %. Os autores observaram que anilinas contendo grupamentos doadores de elétrons (mais nucleofílicas) resultam em melhores rendimentos para a reação. O método fornece bons rendimentos também com o uso de aminas alifáticas (Esquema 6).³⁵

³⁵ Ngo, T. N.; Akrawi, O. A.; Dang, T. T.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 86.



Esquema 6

Vidadala e Waldmann descreveram a síntese *one-pot* de produtos naturais baseados em pirrolocumarinas. Este trabalho apresentou como estratégia de síntese, primeiramente, a desproteção do composto **17**, ocorrendo a formação de uma imina como intermediário **18**, e subsequente cicloadição 1,3-dipolar intramolecular com o alcino, seguido por uma aromatização, formando as pirrolo[2,3-c]cumarinas **19** (Esquema 7). Esse método é eficiente para a síntese de pirrolocumarinas altamente substituídas, apresentando rendimentos de 48 a 88 %.³⁶

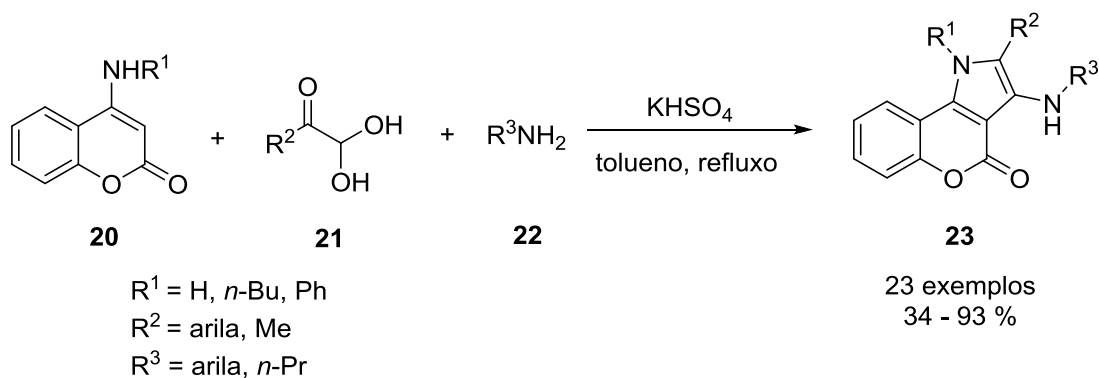


Esquema 7

Pirrolo[3,2-c]cumarinas **23** foram sintetizadas por Chen e colaboradores via uma reação multicomponente, utilizando como materiais de partida aminas **22**, 4-aminocumarinas **20** e glicoxais **21**, sendo a reação promovida por KHSO₄ em tolueno. Como vantagem desse método, os autores citam a simplicidade operacional, curtos tempos reacionais e fácil purificação dos produtos, apresentando geralmente bons rendimentos, entre 34 e 93 % (Esquema 8).³⁷

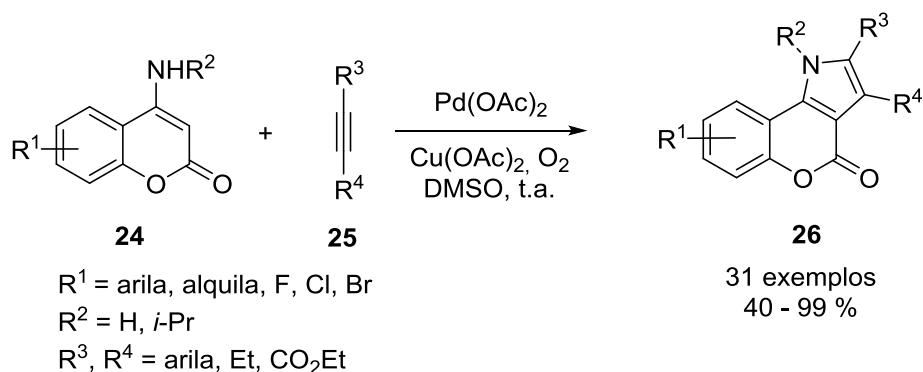
³⁶ Vidadala, S. R.; Waldmann, H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3358.

³⁷ Chen, Z.; Yang, X.; Su, W. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2476.



Esquema 8

Peng e colaboradores sintetizaram pirrolo[3,2-*c*]cumarinas **26** utilizando 4-aminocumarinas **24** e alcinos internos **25** via reação de anelação catalisada por paládio. Com essa metodologia, consegue-se formar pirróis altamente substituídos, com condições brandas (temperatura ambiente foi utilizada na maioria das reações) e uso de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ e O_2 como oxidante, obtendo rendimentos variando entre 40 a 99 % (Esquema 9).³⁸

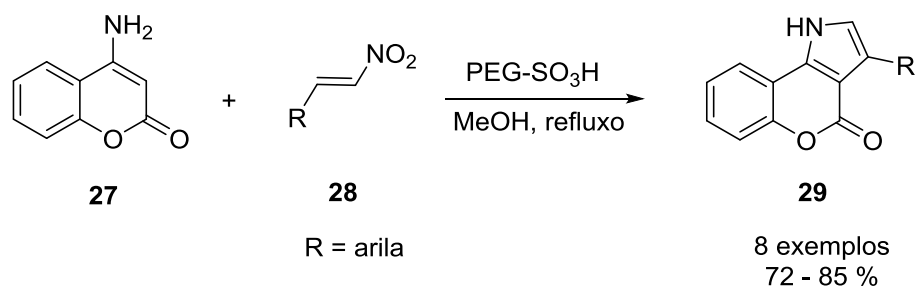


Esquema 9

Um outro método para a síntese de pirrolo[3,2-*c*]cumarinas **29** foi descrito por Paul e Das, onde os autores utilizaram como materiais de partida a 4-aminocoumarina **27** e nitroestirenos aromáticos **28**, empregando como catalisador PEG- SO_3H . Como vantagem, esse catalisador apresenta o fato de ser suportado em um polímero biodegradável e ainda poder ser reutilizado por cinco vezes, mantendo-se praticamente inalterada sua atividade catalítica (Esquema 10).³⁹

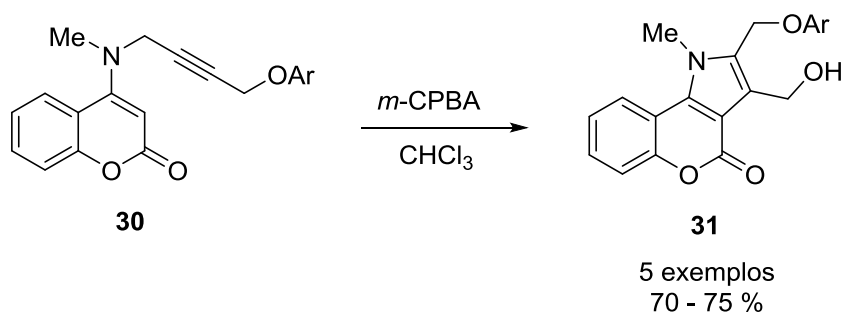
³⁸ Peng, S.; Wang, L.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2550.

³⁹ Paul, S.; Das, A. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 1130.



Esquema 10

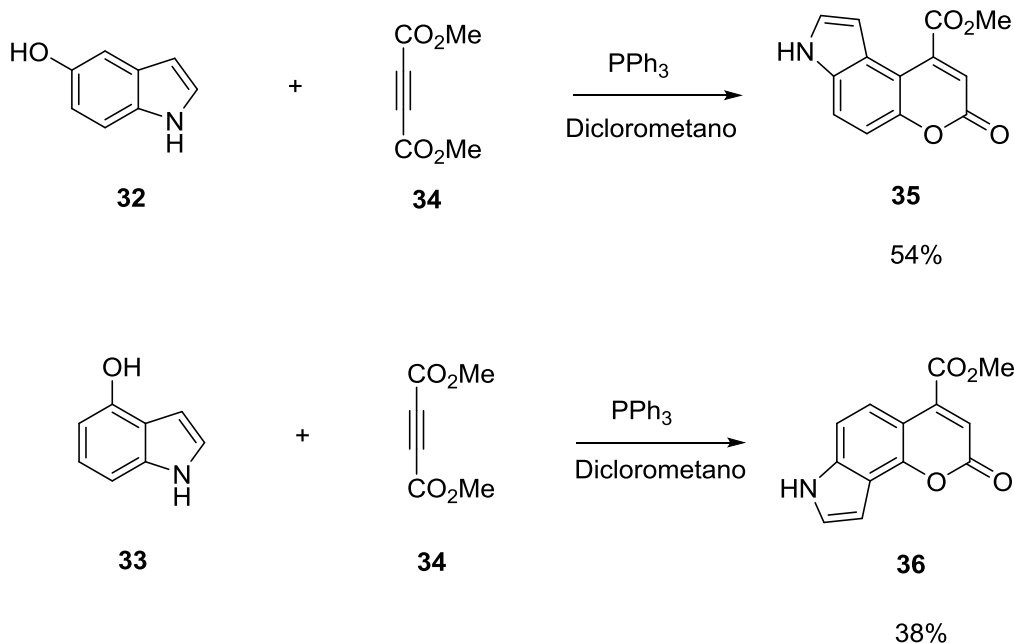
Majumdar e Samanta, através da reação entre a cumarina **30** com *m*-CPBA, obtiveram as pirrolocumarinas **31** como únicos produtos isolados da reação em bons rendimentos (Esquema 11).⁴⁰



Esquema 11

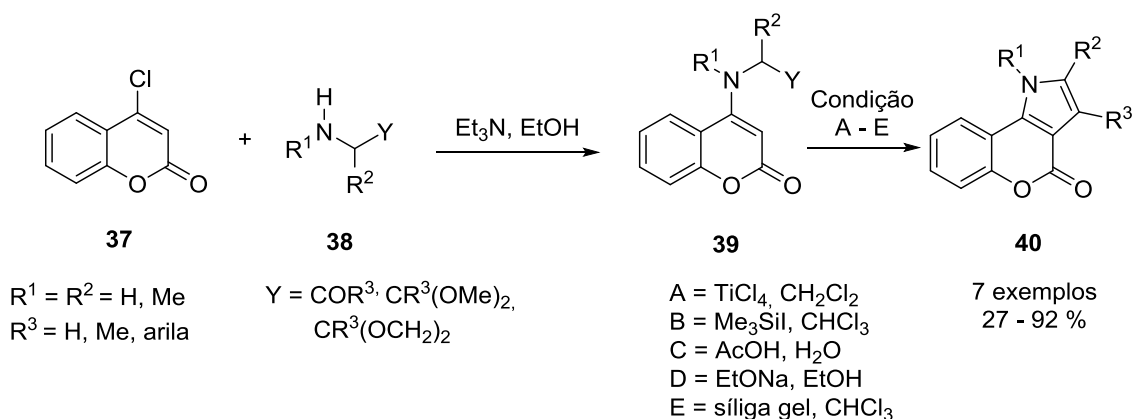
Utilizando 5-hidroindol **32** e 4-hidroindol **33**, Kontogiorgis e colaboradores sintetizaram pirrolo[3,2-*f*] **35** e -[2,3-*h*]cumarinas **36** utilizando acetileno dicarboxilato de dimetila **34** e PPh_3 . Os compostos obtidos obtiveram bons resultados em testes para atividade antioxidante e anti-inflamatória.⁸

⁴⁰ Majumdar, K. C.; Samanta, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2119.



Esquema 12

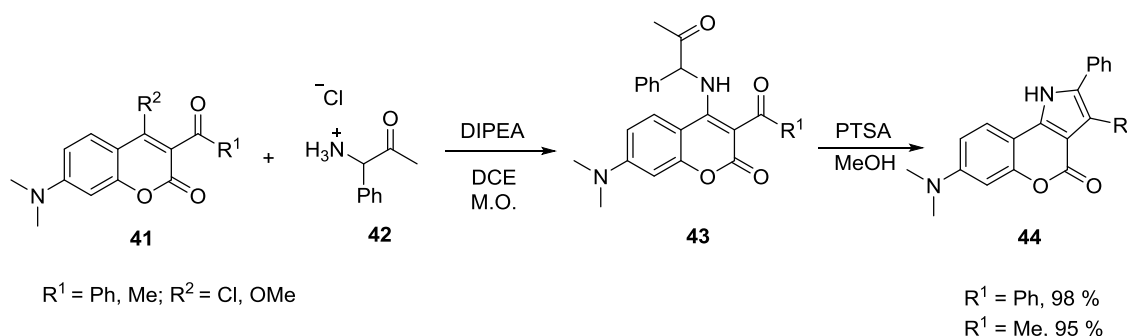
Alberola e colaboradores sintetizaram 4-*N*-(acilmetil)aminocumarinas **39** a partir da 4-clorocumarina **37** e as respectivas α -aminocetonas **38**. Na sequência, as pirrolo[3,2-*c*]cumarinas **40** são formadas através de uma ciclização utilizando meio ácido ou básico. Os autores testaram cinco condições para a etapa final de ciclização, obtendo os produtos com o rendimento variando de 27 a 92 %. Também é descrita a possibilidade de realização da reação através de um procedimento *one-pot*, sendo mais vantajosa pelo fato de não necessitar isolar o intermediário **39** (Esquema 13).⁴¹



Esquema 13

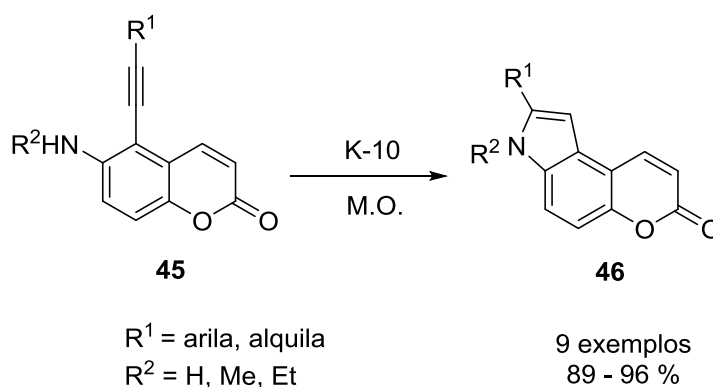
⁴¹ Alberola, A.; Álvaro, R.; Andrés, J. M.; Calvo, B.; González, A. *Synthesis* **1994**, 279.

Lin e Yang sintetizaram novas pirrolo[3,2-*c*]cumarinas **44** que demonstraram serem sensíveis a luz e apresentaram mudança de coloração quando expostos à radiação ultravioleta. Primeiramente, utilizando micro-ondas (M.O.), os autores reagiram 3-acilcumarinas **41** com hidrocloreto de 1-amino-1-fenilpropan-2-ona **42** em *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) e 1,2-dicloroetano (DCE), formando as 4-aminocumarinas substituídas **43**. Após, via ciclização intramolecular utilizando catálise ácida, o produto desejado é formado com rendimento de 95 a 98 % (Esquema 14).³⁴



Esquema 14

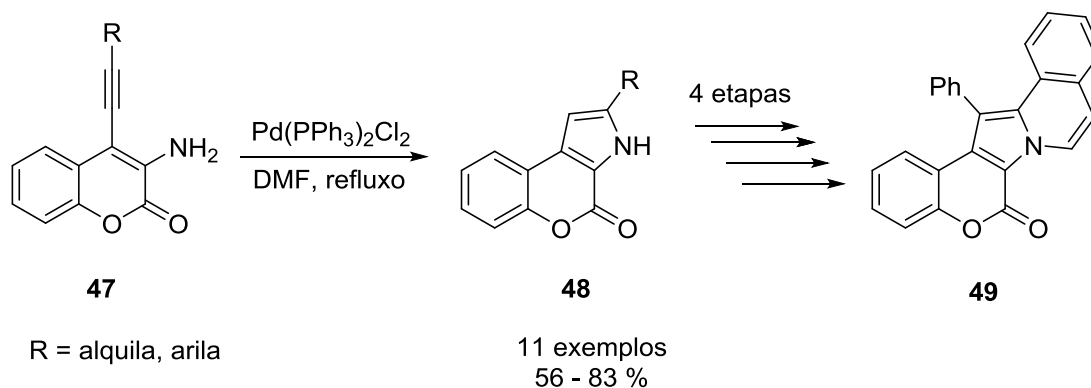
Majumdar e colaboradores, utilizando montmorilonita K-10 como catalisador e irradiação por micro-ondas, sintetizaram pirrolo[3,2-*f*]cumarinas **46** via ciclização intramolecular, usando aminas alquinílicas **45** (Esquema 15). O uso desse sistema catalítico possui vantagens, tais como baixo custo e catalisador reciclável, além de não utilizar solvente. As reações foram completadas em poucos minutos, sendo obtidos excelentes rendimentos.⁴²



Esquema 15

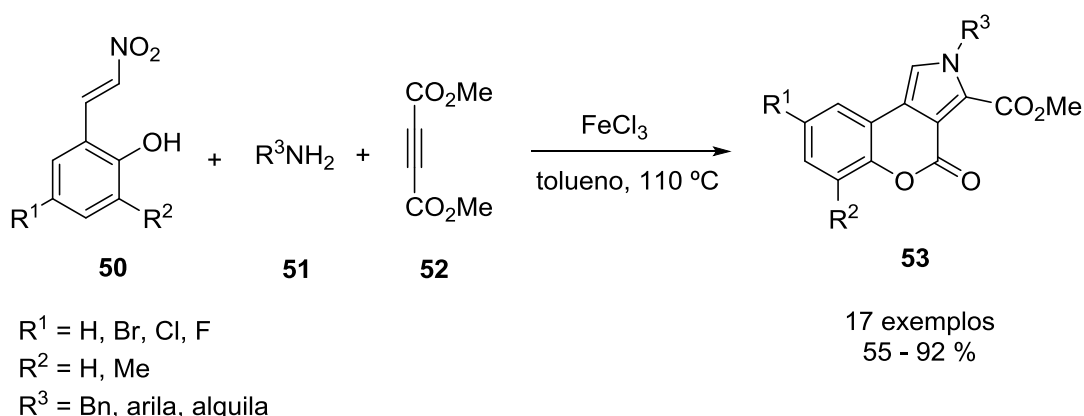
⁴² Majumdar, K. C.; Ponra, S.; Ghosh, T. *Synthesis* **2012**, 2079.

Chen e Xu realizaram a síntese de pirrolo[2,3-*c*]cumarinas **48** a partir de aminocumarinas alquinílicas **47**. A estratégia empregada pelos autores consiste na criação do anel pirrólico através de uma reação catalisada por paládio. Para demonstrar a utilidade sintética do trabalho, os autores utilizaram uma das pirrolocumarinas **48** sintetizadas inicialmente como material de partida para a síntese do composto **49**, pertencente a classe das lamelarinas, que são alcalóides que apresentam atividade biológica (Esquema 16).⁴³



Esquema 16

Xue e colaboradores sintetizaram pirrolo[3,4-*c*]cumarinas **53** através de uma reação multicomponente promovida por FeCl₃ entre 2-(2-nitrovinil)fenóis **50**, amins **51** e acetileno dicarboxilato de dimetila **52** (Esquema 17). Os autores destacam a vantagem de se utilizar reagentes facilmente adquiríveis e baratos, além da reação poder ser feita com uma vasta variedade de substratos, obtendo rendimentos variando de 55 a 92%.⁴⁴

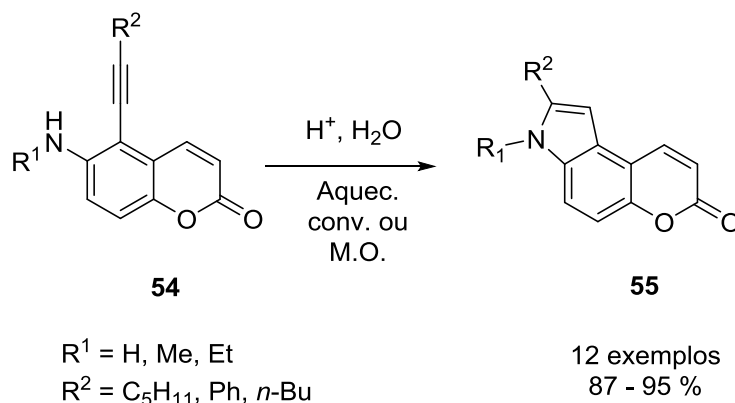


Esquema 17

⁴³ Chen, L.; Xu, M. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2005.

⁴⁴ Xue, S.; Yao, J.; Liu, J.; Wang, L.; Liu, X.; Wang, C. *RSC Adv.* **2016**, 6, 1700.

Majumdar e colaboradores desenvolveram uma síntese de pirrolo[3,2-*f*]cumarinas **55** através de aquecimento convencional ou de micro-ondas utilizando as cumarinas **54** como material de partida. A reação utiliza ácidos de Brønsted como catalisador e água como solvente, formando produtos com rendimentos que variam de 87 a 95 % (Esquema 18).⁴⁵

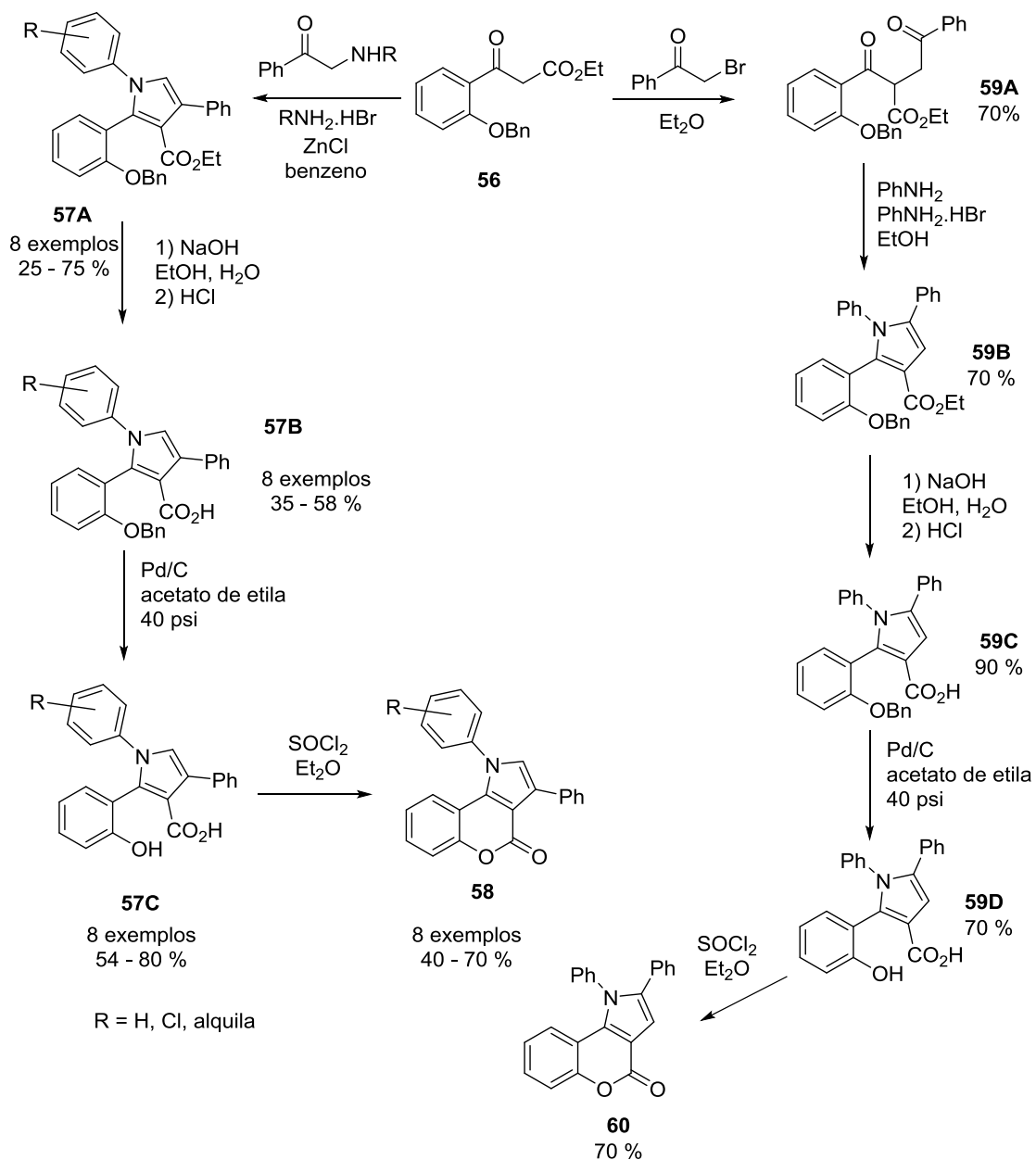


Esquema 18

Colotta e colaboradores sintetizaram as pirrolo[3,2-*c*]cumarinas **58** e **60** a partir do 3-[2-(benziloxi)fenil]-3-oxopropanoato de etila **56**. A rota empregada para chegar à pirrolocumarina **58** consiste, primeiramente, na formação do intermediário **57A** através da reação do composto **56** com fenacilarilaminas. Na próxima etapa, esse intermediário sofre uma reação de hidrólise alcalina com posterior acidificação, formando o derivado ácido carboxílico **57B**. Após hidrogenação catalítica com Pd/C, é gerado o intermediário **57C**, que ao reagir com SOCl₂ formará a pirrolocumarina **58**. Para preparar a pirrolocumarina **60**, primeiro os autores reagiram o composto **56** com brometo de fenacila, gerando o intermediário **59A**. Esse intermediário, ao reagir com anilina através da reação de Paal-Knorr resulta no pirrol **59B**. Esse pirrol formado sofre as mesmas reações realizadas com o intermediário **57A**, fornecendo a pirrolocumarina **60** (Esquema 19). Os 1,3-diarilpirróis **58** sintetizados mostraram serem bons ligantes dos receptores das benzodiazepinas, com eficácia e afinidade similar ao Diazepam (um medicamento muito empregado como calmante, tratamento de ansiedade, entre outros usos).⁴⁶

⁴⁵ Majumdar, K. C.; Ponra, S.; Hazra, S.; Roy, B. *Synthesis* **2011**, 1489.

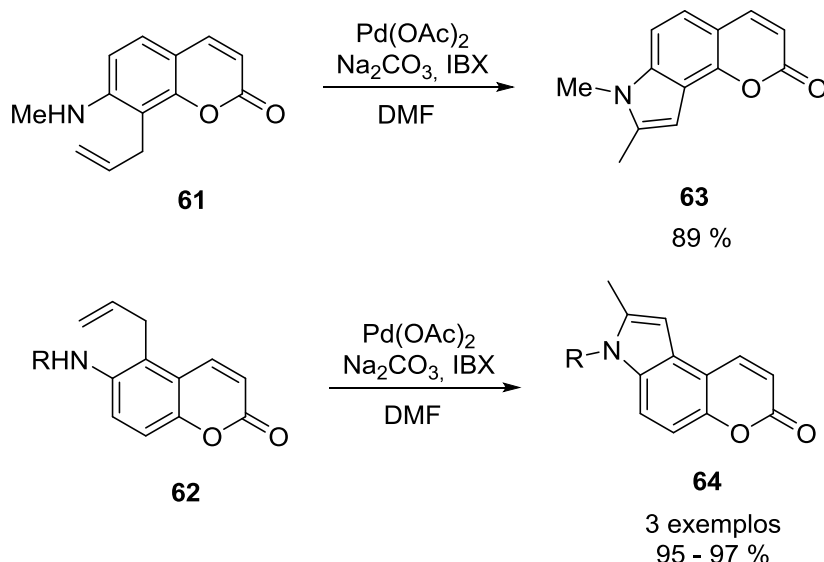
⁴⁶ Colotta, V.; Cecchi, L.; Melani, F.; Filacchioni, G.; Martini, C.; Giannaccini, G.; Lucacchini, A. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2646.



Esquema 19

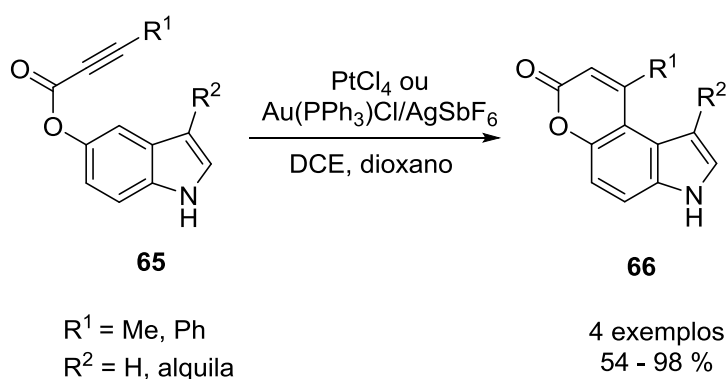
Em outro trabalho, Majumdar e colaboradores sintetizaram pirrolo[2,3-*h*] **63** e -[3,2-*f*]cumarinas **64** utilizando os alcenos **61** e **62** como materiais de partida através de uma catálise de paládio utilizando IBX (ácido 2-iodoxibenzóico) como oxidante. Obteve-se excelentes rendimentos (89 a 97 %) em tempos reacionais de no máximo 2 horas e 30 minutos (Esquema 20).⁴⁷

⁴⁷ Majumdar, K. C.; Samanta, S.; Nandi, R. K.; Chattopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3807.



Esquema 20

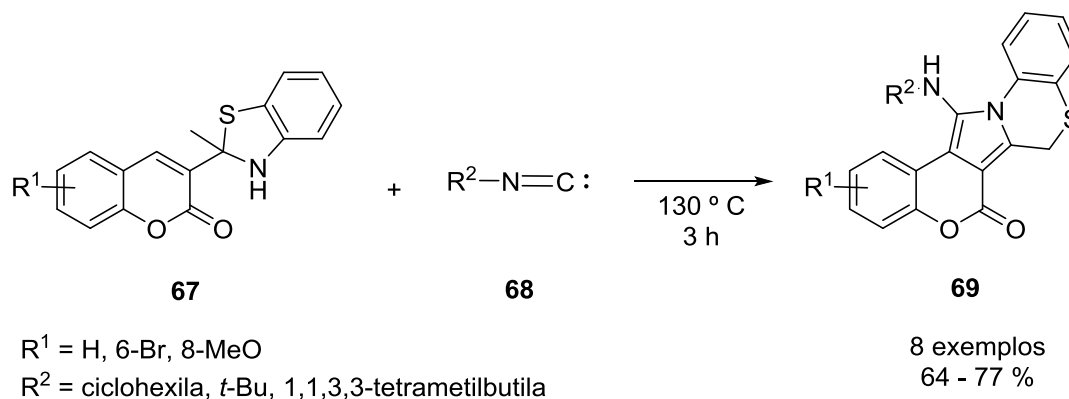
Vadola e Sames realizaram a síntese de pirrolocumarinas **66** utilizando indóis **65** como material de partida e como catalisador PtCl_4 ou o sistema $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}/\text{AgSbF}_6$ (Esquema 21). Segundo os autores, ambos os catalisadores apresentam bons resultados, tendo o sistema $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}/\text{AgSbF}_6$ apresentado melhores resultados na presença de uma variedade maior de grupos funcionais. A escolha dos substratos foi baseada no desenvolvimento de compostos do tipo "neurotransmissor falso fluorescente", que são sensores desenvolvidos recentemente pelos próprios pesquisadores que são utilizados para obter-se imagens ópticas de neurotransmissão no cérebro.⁴⁸



Esquema 21

⁴⁸ Vadola, P. A.; Sames, D. J. *Org. Chem.* **2012**, *77*, 7804.

Khoobi e colaboradores descreveram a síntese de pirrolo[3,4-*c*]cumarinas fundidas com uma benzotiazina **69**. Os autores partem de um dihidrobenzotiazol ligado a uma cumarina **67** que, após sofrer uma reação de cicloadição [4+1] com isocianeto **68** (sistema sem solvente), fornece os produtos desejados em rendimentos variando de 64 a 77 %. Os autores também destacam o fato da reação não utilizar catalisador, o potencial sintético e interesse farmacológico dessas novas moléculas sintetizadas (Esquema 22).⁴⁹

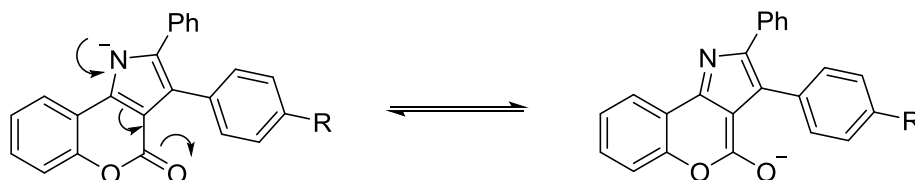
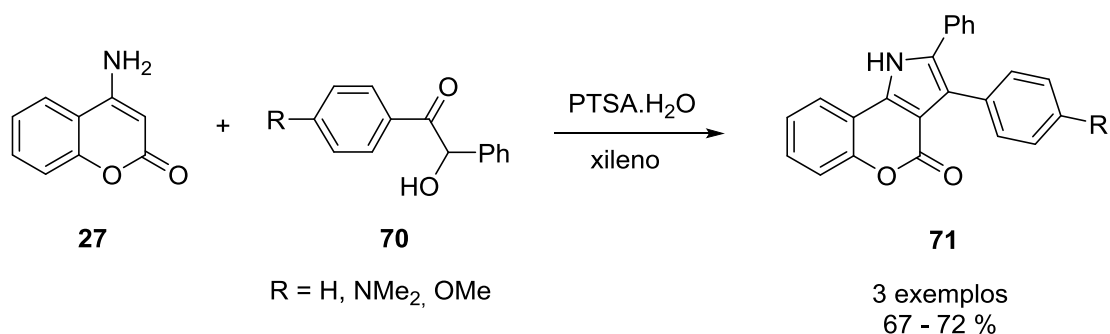


Esquema 22

Joshi e colaboradores sintetizaram pirrolo[3,2-*c*]cumarinas utilizando 4-aminocumarina **27** e benzoínas **70** como materiais de partida e ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA.H₂O) como catalisador, obtendo-se as pirrolocumarinas **71** com rendimentos entre 67 e 72 % (Esquema 23). Os autores relatam que em meio básico, os produtos formados apresentam forte fluorescência verde em solução, contudo, não apresentaram os mesmos resultados em solução neutra. A solubilidade em meio básico e a fluorescência se devem as estruturas de ressonância mostradas no Esquema 23.⁵⁰

⁴⁹ Khoobi, M.; Ramazani, A.; Mahdavi, M.; Foroumadi, A.; Emami, S.; Joo, S. W.; Slepokura, K.; Lis, T.; Shafiee, A. *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 847.

⁵⁰ Joshi, S. D.; Sakhardande, V. D.; Seshadri, S. *Indian J. Chem., Sec B* **1984**, *23*, 206.

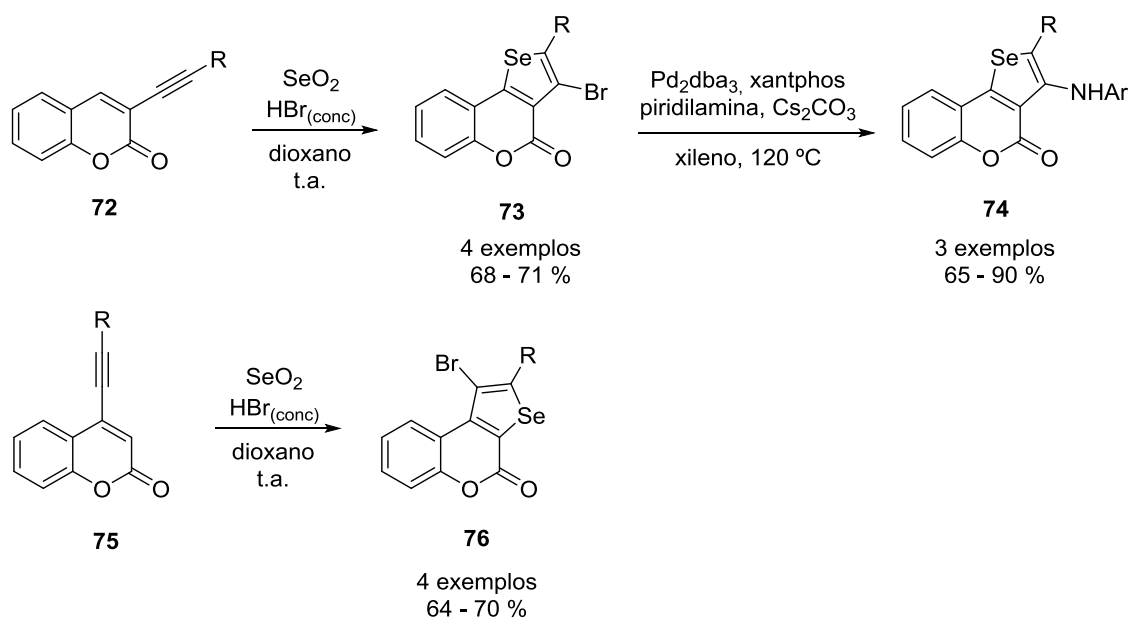


Esquema 23

2.4 Síntese de selenetos derivados da cumarina

A síntese de selenofeno[2,3-*c*] **76** e -[3,2-*c*]cumarinas **73** é descrita por Arsenyan e colaboradores através da reação de etinilcumarinas **72** e **75** com SeBr_4 , preparado *in situ* a partir de SeO_2 e HBr concentrado utilizando como solvente uma mistura de 1,4-dioxano e água. Os compostos **73** preparados foram posteriormente reagidos com aminas aromáticas através de uma catálise de paládio, formando os compostos **74** (Esquema 24). As novas selenofenocumarinas sintetizadas apresentaram maior atividade e menor toxicidade que o selenito de sódio em várias linhas celulares tumorais. Os compostos também exibiram propriedades antioxidantes e pró-oxidantes.⁵¹

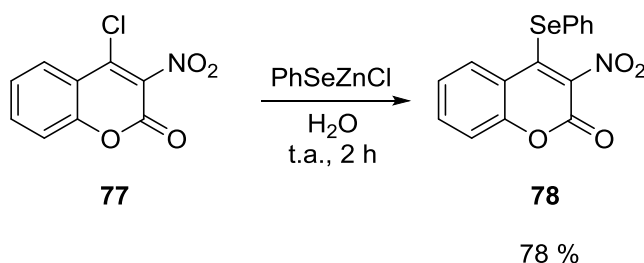
⁵¹ Arsenyan, P.; Vasiljeva, J. Shestakova, I.; Domracheva, I.; Jaschenko, E.; Romanchikova, N.; Leonchiks, A.; Rudevica, Z.; Belyakov, S. C. R. *Chimie* **2015**, *18*, 399.



R = CMe₂OH, CH₂N(CH₂)₅, CH₂N(CH₂CH₂)₂O, CH₂N(CH₂CH₂)₂NMe, CH₂N(CH₂CH₂)₂O
 Ar = 2-Py, 3-Py, 4-Py

Esquema 24

Santoro e colaboradores descreveram a primeira reação de substituição vinílica de PhSeZnCl em haletos vinílicos, utilizando como exemplo a cumarina **77**, obtendo assim a 3-nitro-4-selenocumarina **78** com um rendimento de 78 % utilizando água como solvente (Esquema 25).⁵²

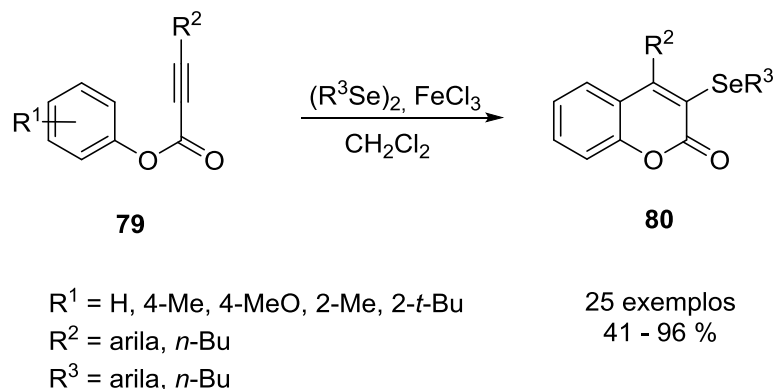


Esquema 25

A síntese de 3-organoselenilcumarinas **80** é descrita por Mantovani e colaboradores através da ciclização de arilpropiolatos **79** com disselenetos utilizando catálise de FeCl₃ em condições brandas (temperatura ambiente e curtos tempos reacionais). Segundo os autores, o disseleneto tem um papel duplo na reação,

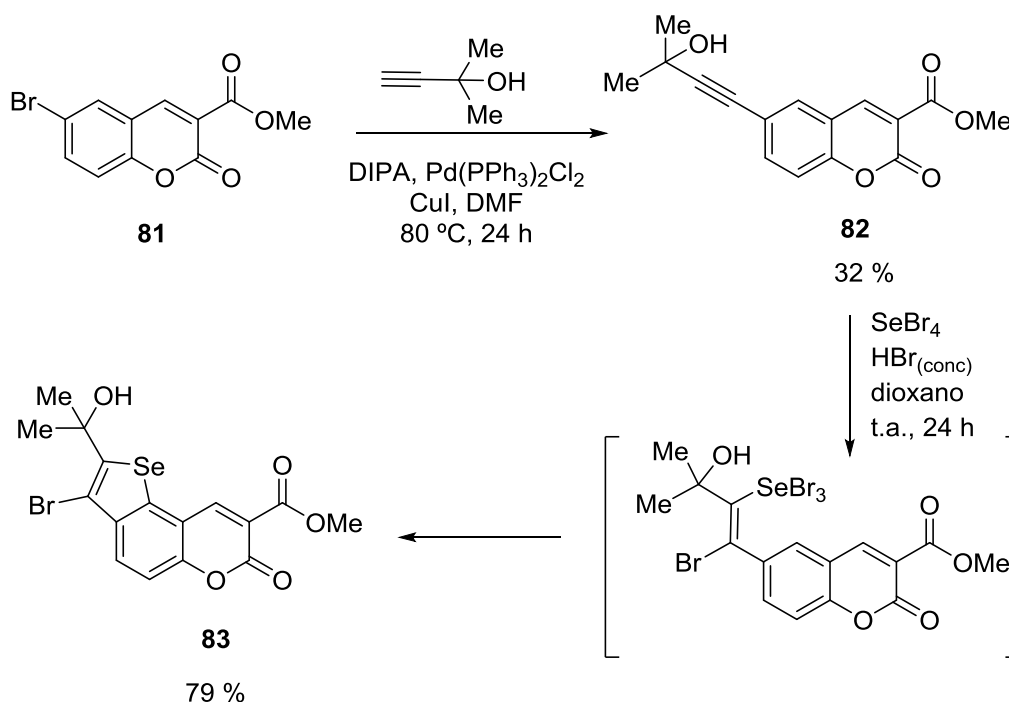
⁵² Santoro, S.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4921.

agindo como agente ciclizante e também como base ao restaurar a aromaticidade do sistema (Esquema 26).⁵³



Esquema 26

Arsenyan e colaboradores realizaram a síntese da selenofeno[2,3-f]cumarina **83** partindo da cumarina **81**, que ao reagir com 2-metil-3-butin-2-ol forma a cumarina **82**. Esse composto reagirá na próxima etapa com SeBr_4 , formando assim o produto desejado com um rendimento de 79 % na última etapa (Esquema 27).⁵⁴

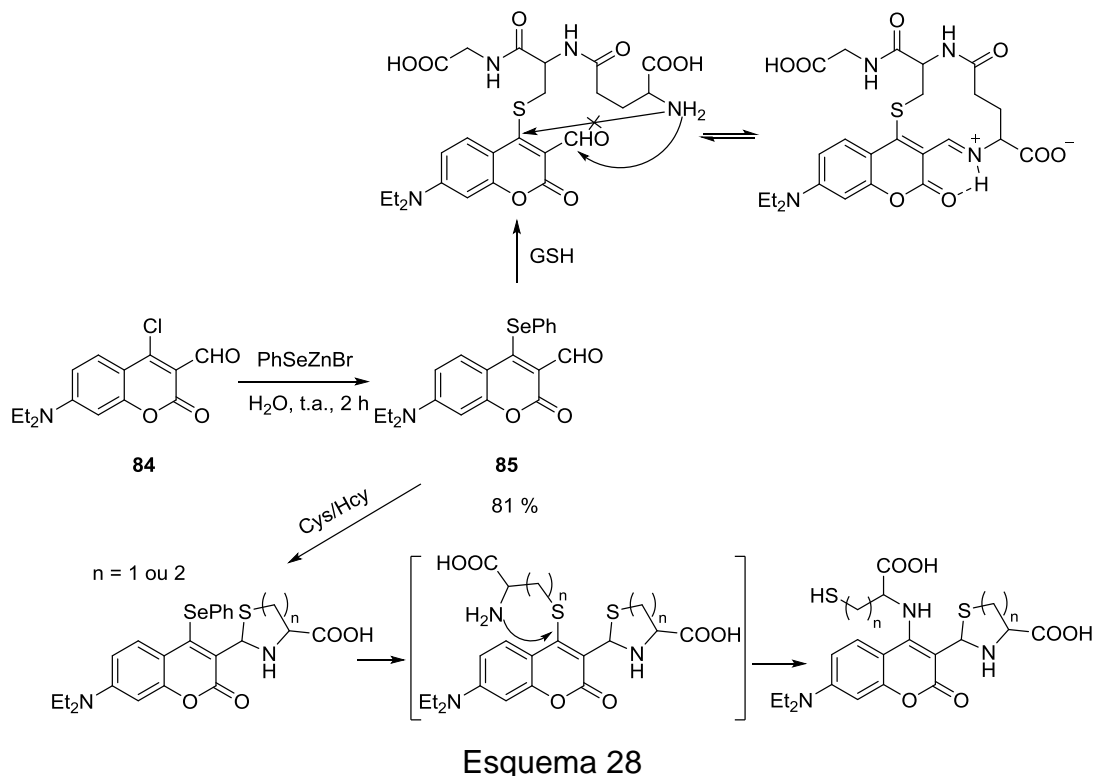


Esquema 27

⁵³ Mantovani, A. C.; Goulart, T. A. C.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10526.

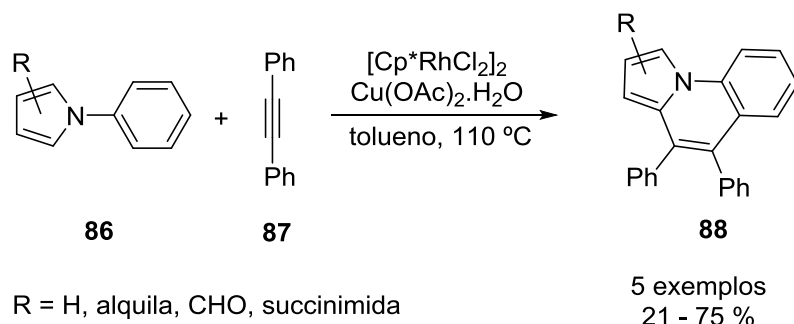
⁵⁴ Arsenyan, P.; Vasiljeva, J.; Belyakov, S. *Chem. Het. Comp.* **2011**, *47*, 237.

Kim e colaboradores desenvolveram um novo sensor baseado no seleneto **85** que é sintetizado a partir da cumarina **84** e PhSeZnBr (rendimento de 81 %). Este sensor apresenta alta seletividade e detecção muito rápida de glutatona (GSH) sobre cisteína (Cys)/homocisteína (Hcy) (Esquema 28).⁵⁵



2.5 Reações de anelação de derivados de pirróis

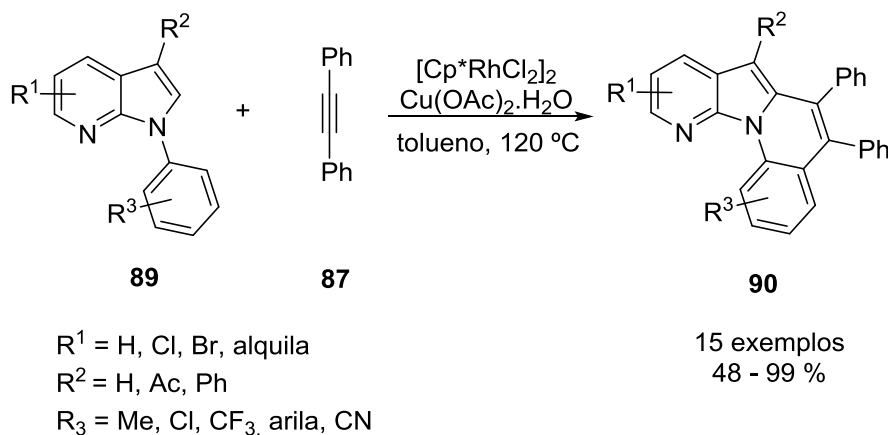
Huang e colaboradores sintetizaram pirrolo[1,2-a]quinolinas **88** através de anelação catalisada por Rh (III), utilizando pirróis **86** e difenilacetileno **87**, fornecendo os produtos desejados com rendimentos que variam de 21 a 75 % (Esquema 29).⁵⁶



⁵⁵ Kim, Y.; Mulay, S. V.; Choi, M.; Yu, S. B.; Jon, S.; Churchill, D. G. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5435.

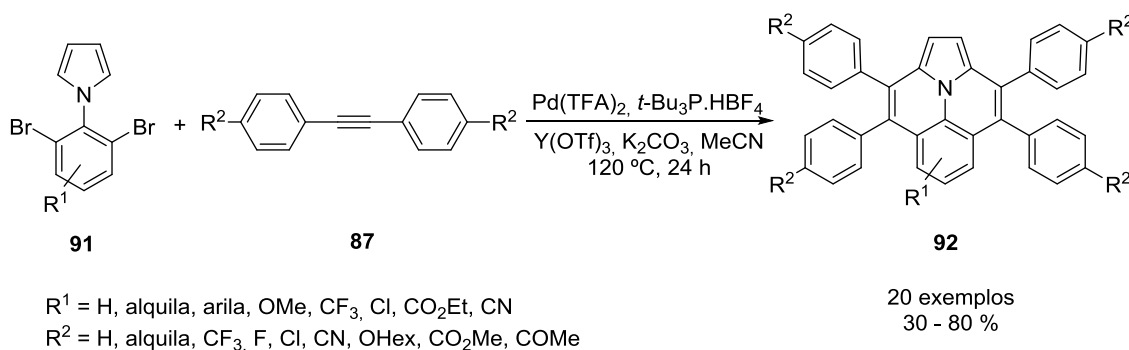
⁵⁶ Huang, J.; Zhang, Q.; Qu, C.; Sun, X.; Dong, L.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1878.

Li e colaboradores desenvolveram uma anelação catalisada por ródio de 7-azaindóis **89** com difenilacetileno **87** formando derivados de 7-azaindóis **90**. A reação apresenta um amplo escopo e ótimos rendimentos, chegando a 99 % em alguns casos (Esquema 30).⁵⁷



Esquema 30

Wan e colaboradores, partindo de 1-(2,6-dibromofenil)-1*H*-pirróis **91** sintetizaram ulazinas **92** através da reação com difenilacetilenos **87** catalisada por paládio (Esquema 31). Os autores destacam nesse método a facilidade de se obter os materiais de partida, os curtos tempos reacionais e a tolerância a reatividade dos grupos funcionais das moléculas. Alguns exemplos apresentaram propriedades fotofísicas podendo vir a serem utilizados em materiais orgânicos optoeletrônicos.⁵⁸



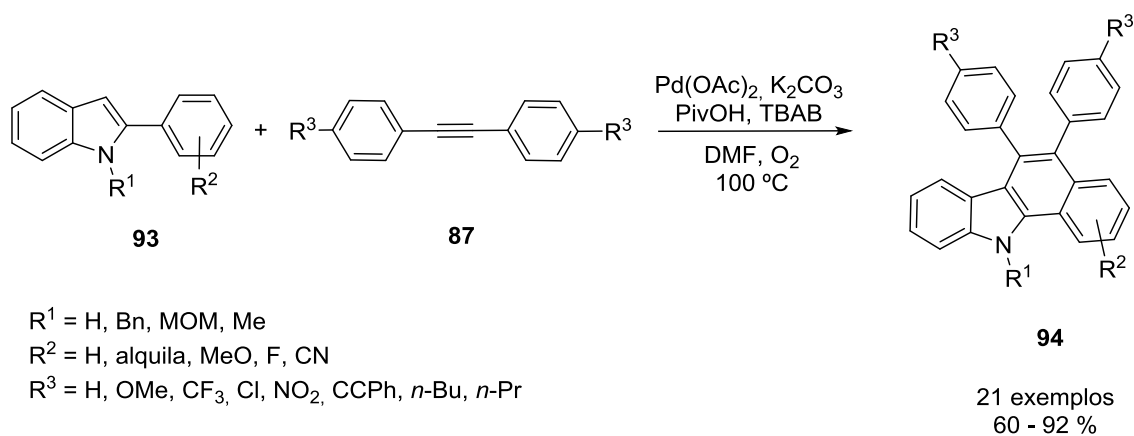
Esquema 31

Shi e colaboradores demonstraram a primeira cicloaromatização catalisada por paládio de 2- e 3-arilindóis **93** com difenilacetilenos **87** utilizando oxigênio molecular (1 atm) como oxidante no ciclo catalítico, formando os compostos **94**

⁵⁷ Li, S.; Wang, C.; Lin, H.; Zhang, X.; Dong, L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3018.

⁵⁸ Wan, D. Li, X.; Jiang, R.; Feng, B.; Lan, J.; Wang, R.; You, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2876.

(Esquema 32). Os autores destacam ainda a importância dessa síntese, pois oferece uma eficiente rota para o preparo de importantes carbazóis do ponto de vista sintético e medicinal.⁵⁹

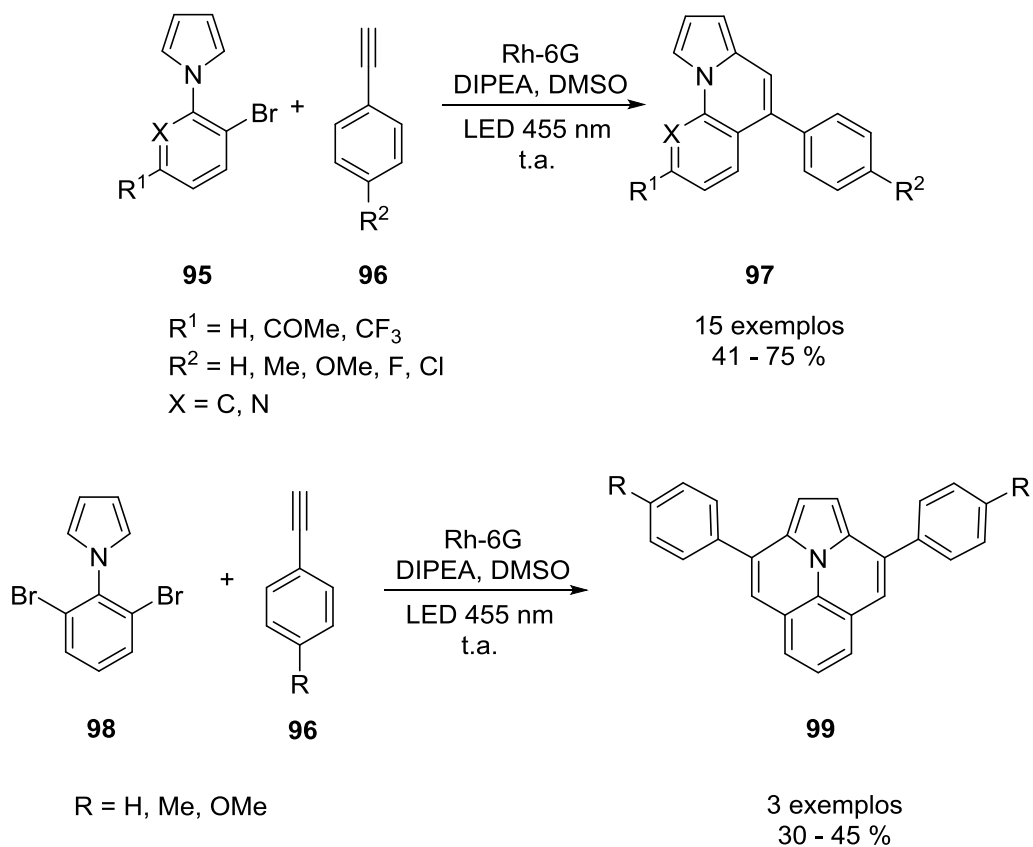


Esquema 32

Das e colaboradores relataram a primeira síntese fotocatalítica de pirrolo[1,2-a]quinolinas **97** e ulazinas **99** a partir de 1-(2-bromofenil)-1*H*-pirrol **95** ou 1-(2,6-dibromofenil)-1*H*-pirrol **98** e alcinos aromáticos **96**, utilizando como catalisador rodamina 6G (Rh-6G) sob irradiação de luz azul. Segundo os autores, esse método oferece uma rota simples, eficiente e branda para a síntese dos produtos sem a necessidade do uso de metais de transição como catalisadores, bases fortes, ligantes ou altas temperaturas, obtendo-se os produtos desejados em rendimentos moderados a bons (41 a 75 %). As ulazinas, por sua vez, apresentaram um rendimento inferior, entre 30 e 45 % (Esquema 33).⁶⁰

⁵⁹ Shi, Z.; Ding, S.; Cui, Y.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7895.

⁶⁰ Das, A.; Ghosh, I.; König, B. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8695.



Esquema 33

CAPÍTULO III

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

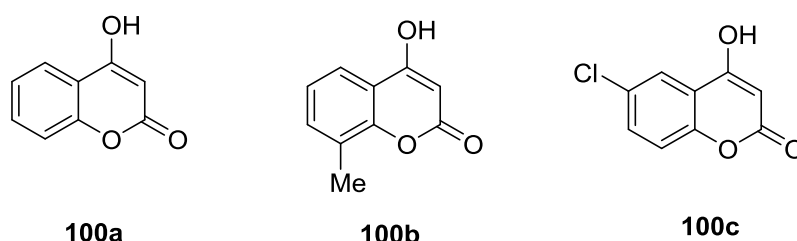
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese das pirrolocumarinas através da reação das 4-fenilaminocumarinas com nitroestirenos. Posteriormente, será discutida a reação de anelação da pirrolocumarina com difenilacetileno e por fim serão apresentados os resultados obtidos na síntese dos novos selenetos derivados da cumarina. Inicialmente será mostrada a preparação dos materiais de partida, otimização da condição reacional e apresentação dos resultados obtidos. Posteriormente serão mostrados os dados espectroscópicos que permitiram a elucidação da estrutura dos compostos preparados.

3.1 Preparação dos materiais de partida

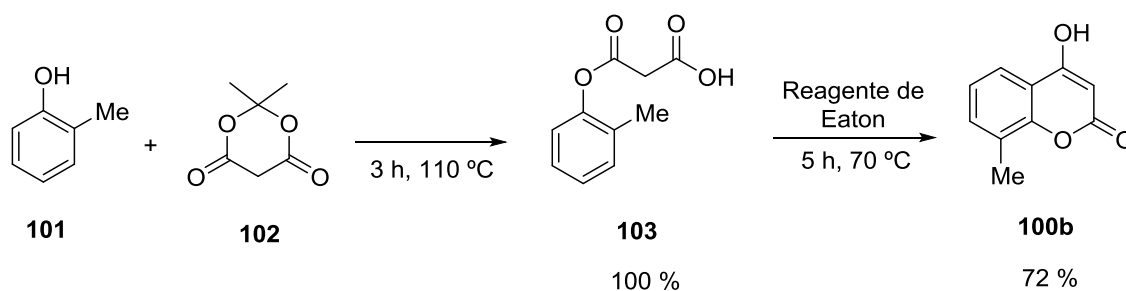
Primeiramente, sintetizou-se as 4-hidroxycumarinas **100**. O composto **100a** é comercial, enquanto que a 4-hidroxi-8-metilcumarina **100b** e a 6-cloro-4-hidroxycumarina **100c** foram sintetizadas de acordo com a literatura (Figura 5).

Figura 5 - 4-hidroxycumarinas utilizadas inicialmente no trabalho.



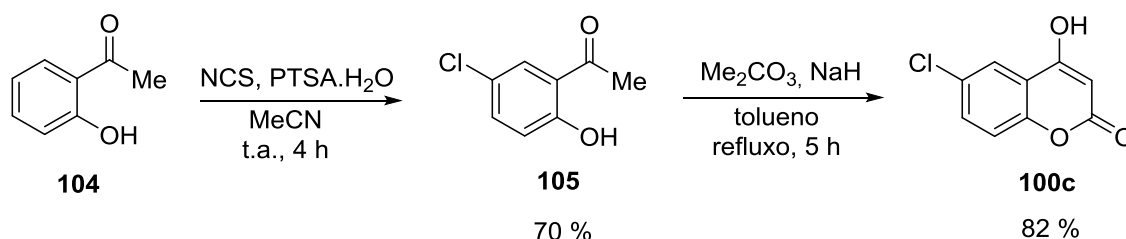
A 4-hidroxi-8-metilcumarina **100b** foi preparada a partir da reação do *orto*-cresol **101** com o ácido de Meldrum **102**, formando o intermediário **103** em rendimento quantitativo, que após foi ciclizado utilizando o Reagente de Eaton (P_2O_5 - $MeSO_3H$), fornecendo a 4-hidroxi-8-metilcumarina **100b** com um rendimento de 72 % (Esquema 34).⁶¹

⁶¹ Barlett, M. J.; Turner, C. A.; Harvey, J. E. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2430.



Esquema 34

A 6-cloro-4-hidroxicumarina **100c**, por sua vez, necessitou de uma rota sintética diferente, sendo preparada a partir da cloração da 2'-hidroxiacetofenona **104** com NCS (*N*-clorosuccinimida) e PTSA.H₂O,⁶² obtendo-se o derivado clorado **105** com rendimento de 70 %. Após a reação do composto **105** com NaH e dimetilcarbonato, é formada a 6-cloro-4-hidroxicumarina **100c** com rendimento de 82 %⁶³ (Esquema 35).



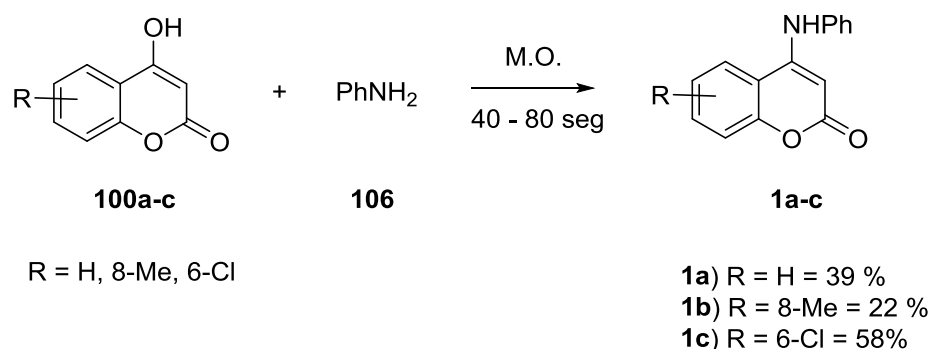
Esquema 35

Para a preparação das 4-fenilaminocumarinas **1a-c**, fez-se a reação das 4-hidroxicumarinas **100a-c** com anilina **106**, utilizando um forno de micro-ondas doméstico, obtendo-se os produtos com rendimentos de 22 a 58 % (Esquema 36).⁶⁴ Outra metodologia testada para a obtenção das 4-fenilaminocumarinas **1a-c** foi através do aquecimento convencional, mas esse método apresenta como desvantagem a alta temperatura, sendo necessário refluxar anilina (ponto de ebulição = 184 °C).

⁶² Bovonsombat, P.; Ali, R. Khan, C.; Leykajakarukul, J.; Pla-on, K.; Aphimanchindakul, S.; Pungcharoenpong, N.; Timsuea, N.; Arunrat, A. Punpongiareorn, N. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6928.

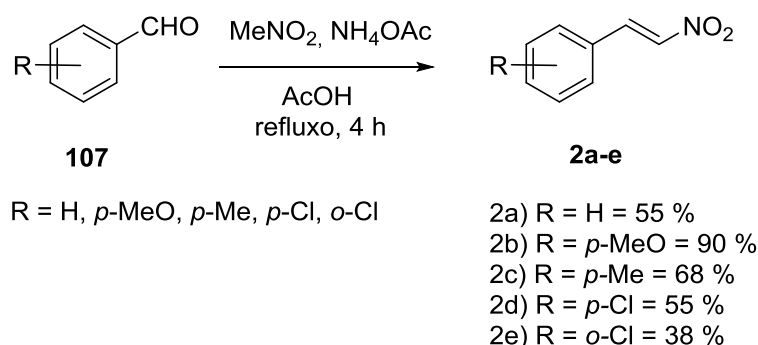
⁶³ Kym, P. R.; Iyengar, R.; Souers, A. J.; Lynch, J. K.; Judd, A. S.; Gao, J.; Freeman, J.; Mulhern, M.; Zhao, G.; Vasudevan, A.; Wodka, D.; Blackburn, C.; Brown, J.; Che, J. L.; Cullis, C.; Lai, S. J.; LaMarche, M. J.; Marsilje, T.; Roses, J.; Sells, T.; Geddes, B.; Govek, E.; Patane, M.; Fry, D.; Dayton, B. D.; Brodjian, S.; Falls, D.; Brune, M.; Bush, E.; Shapiro, R.; Knourek-Segel, V.; Fey, T.; McDowell, C.; Reinhart, G. A.; Preusser, L. C.; Marsh, K.; Hernandez, L. Sham, H. L.; Collins, C. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5888.

⁶⁴ Chavan, A. P. *J. Chem. Res.* **2006**, 179.



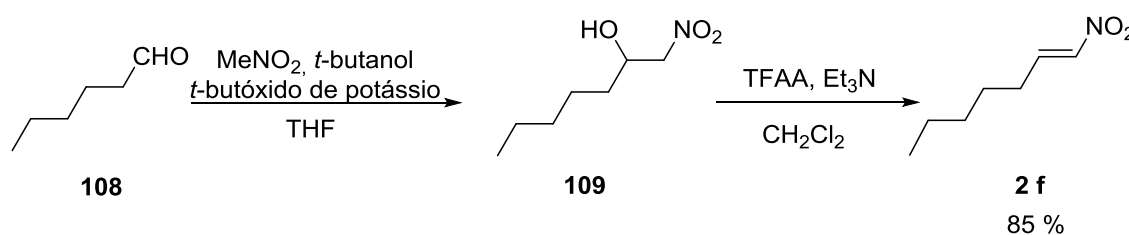
Esquema 36

Os nitroestirenos aromáticos **2a-e** foram obtidos com rendimentos de 38 a 90 % através da reação de Henry dos respectivos aldeídos **107** com MeNO₂ em ácido acético e NH₄OAc (Esquema 37).⁶⁵



Esquema 37

O nitroalceno alifático **2f** foi sintetizado por uma rota diferente dos demais. Primeiramente, o intermediário nitroaldol **109** foi gerado pela reação do hexanal **108** com MeNO₂, utilizando *tert*-butanol e *tert*-butóxido de potássio em THF. Na sequência, o nitroaldol **109** gerado reage com anidrido trifluoroacético (TFAA) em diclorometano, na presença de trietilamina, formando o nitroalceno alifático **2f** com 85 % de rendimento (Esquema 38).⁶⁶

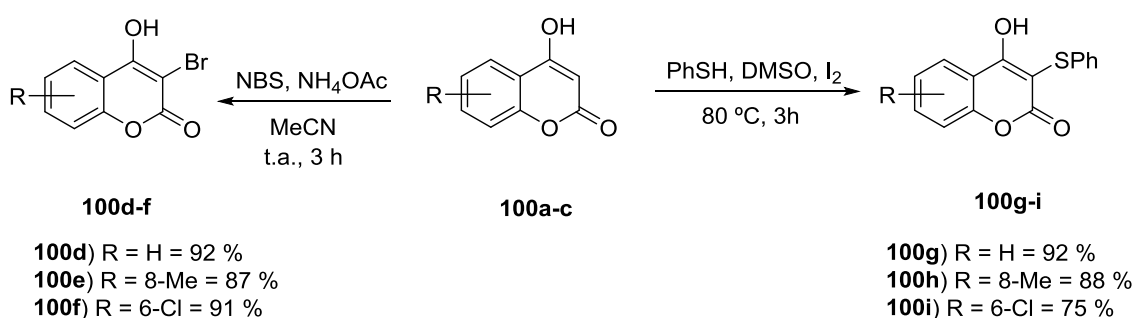


Esquema 38

⁶⁵ Quan, X. J.; Ren, Z. H.; Wang, Y. Y.; Guan, Z. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5728.

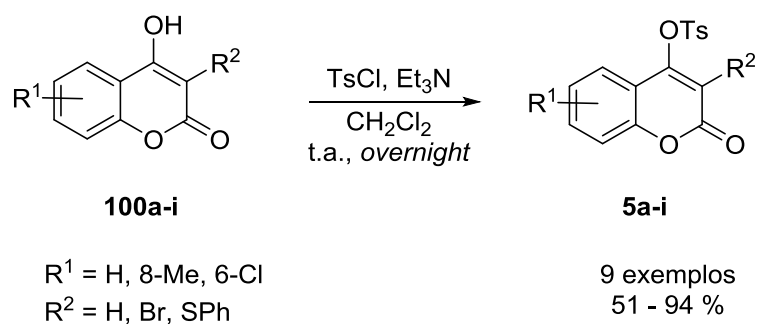
⁶⁶ Denmark, S. E.; Marcin, L. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3850.

Com o objetivo de ampliar a diversidade dos substratos e explorar o escopo e limitações das reações, as 4-hidroxicumarinas **100a-c** foram funcionalizadas no C-3. Para isso, as cumarinas **100a-c** foram bromadas com NBS/NH₄OAc em MeCN, formando as 3-bromo-4-hidroxicumarinas **100d-f**.⁶⁷ As cumarinas **100g-i** foram sintetizadas através da tioarilação com PhSH utilizando DMSO e I₂; onde, primeiramente ocorre a formação *in situ* do dissulfeto de difenila com sua posterior clivagem e formação da ligação C-S⁶⁸ (Esquema 39).



Esquema 39

Na sequência, todas as 4-hidroxicumarinas **100a-i** foram tosiladas por um procedimento convencional, utilizando TsCl em CH₂Cl₂ e empregando Et₃N como base,⁶⁹ formando as 4-tosilcumarinas **5a-i** (Esquema 40) com rendimentos entre 51 e 94 % (Tabela 1).



Esquema 40

⁶⁷ Rao, M. L. N.; Kumar, A. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5137.

⁶⁸ Parumala, S. K. R.; Peddinti, R. K. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4068.

⁶⁹ Santana, M. D.; García-Bueno, R.; García, G.; Sánchez, G.; García, J.; Kapdi, A. R.; Naik, M.; Pednekar, S.; Pérez, J.; García, L.; Pérez, E.; Serrano, J. L. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 3832.

Tabela 1. Síntese das 4-tosilcumarinas **5a-i**.^a

Linha	Material de partida	R ¹	R ²	Produto	Rend. (%) ^b
1	100a	H	H	5a	94
2	100b	8-Me	H	5b	68
3	100c	6-Cl	H	5c	79
4	100d	H	Br	5d	91
5	100e	8-Me	Br	5e	53
6	100f	6-Cl	Br	5f	57
7	100g	H	SPh	5g	79
8	100h	8-Me	SPh	5h	51
9	100i	6-Cl	SPh	5i	53

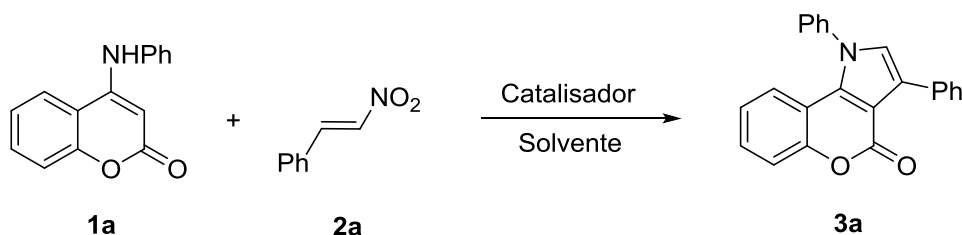
^a 4-hidroxicumarina **100** (5 mmol), TsCl (5,5 mmol), Et₃N (6 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL).

^b Rendimentos isolados após coluna cromatográfica.

Em geral, observando os dados da Tabela 1, a tosilção dos substratos contendo o substituinte -SPh na posição 3 da cumarina ocorreu em um menor rendimento do que as demais (linhas 7-9), provavelmente como resultado do impedimento estérico. Também foi observado que as reações dos derivados da 8-metilcumarina foram menos eficientes (linhas 2, 5 e 8), sendo superadas pelos derivados da 6-clorocumarina (linhas 3, 6 e 9).

3.2 Síntese e caracterização das pirrolocumarinas

Inicialmente, para otimização da condição reacional a ser empregada na síntese das pirrolocumarinas **3**, utilizou-se a cumarina **1a** e o nitroestireno **2a** (Esquema 41). Foram analisados o solvente, catalisador, temperatura e o tempo reacional, acompanhando as reações por cromatografia em camada delgada (CCD). Os resultados obtidos nos testes reacionais estão demonstrados nas Tabelas 2 - 5.



Esquema 41

Os testes realizados estudando o solvente, empregando tolueno, MeCN, DMF, DMSO, THF, dioxano, MeNO₂, AcOH e o líquido iônico BMIM.BF₄ (Tabela 2), mostram que quantidades significativas do produto, variando de 25 a 76 % foram obtidas somente em MeNO₂, tolueno e sem solvente, quando PTSA.H₂O (20 mol %) foi utilizado como catalisador e com aquecimento *overnight* sob refluxo ou a 120 °C. Testou-se também as condições de Paul e Das (PEG-SO₃H em metanol, linha 11),³⁹ mas não foi observada a formação do produto após 8 horas de refluxo.

Tabela 2. Otimização da condição reacional para a síntese das pirrolocumarinas **3**.^a

Linha	Solvente	Catalisador	% cat.	Temp. (° C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	Tolueno	PTSA.H ₂ O ^c	20	Refluxo	<i>Overnight</i>	25
2	MeCN	PTSA.H ₂ O	20	Refluxo	<i>Overnight</i>	Traços
3	DMF	PTSA.H ₂ O	20	120	<i>Overnight</i>	-
4	DMSO	PTSA.H ₂ O	20	120	<i>Overnight</i>	-
5	THF	PTSA.H ₂ O	20	Refluxo	<i>Overnight</i>	-
6	Dioxano	PTSA.H ₂ O	20	Refluxo	<i>Overnight</i>	Traços
7	BMIM.BF ₄	PTSA.H ₂ O	20	120	<i>Overnight</i>	-
8	MeNO ₂	PTSA.H ₂ O	20	Refluxo	<i>Overnight</i>	56
9	AcOH	AcOH	-	Refluxo	<i>Overnight</i>	Traços
10	-	PTSA.H ₂ O	20	120	<i>Overnight</i>	76
11	Metanol	PEG-SO ₃ H	20	Refluxo	8	-

^a Cumarina **1a** (0,5 mmol), nitroestireno **2a** (0,75 mmol), solvente (1 mL). ^b Rendimentos isolados após coluna cromatográfica. ^c Ácido *p*-toluenossulfônico monohidratado.

Após esses primeiros testes, nos quais foram variados os solventes, foi realizado um estudo mais aprofundado da reação em tolueno com diferentes catalisadores (Tabela 3). Com PTSA.H₂O não foi obtido um bom resultado (25 %, linha 1, Tabela 2), então explorou-se o uso de outro ácido sulfônico, utilizando-se 20 mol % de CSA.H₂O, formando apenas traços do produto (linha 1). Aumentando a quantidade de ácido para 50 mol %, o rendimento obtido foi de 57 % após 48 horas de reação (linha 2), e, aumentando a quantidade de ácido para 100 mol %, sob refluxo, conseguiu-se obter o produto com 74 % de rendimento *overnight* sob refluxo (linha 3). Já com Amberlyst-15 como catalisador, o produto não foi obtido (linha 4).

Tabela 3. Otimização da condição reacional para a síntese das pirrolocumarinas **3** utilizando tolueno como solvente.^a

Linha	Catalisador	% cat.	Temp. (° C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	CSA.H ₂ O ^c	20	Refluxo	Overnight	Traços
2	CSA.H ₂ O	50	Refluxo	48	57
3	CSA.H ₂ O	100	Refluxo	Overnight	74
4	Amberlyst-15	20	Refluxo	Overnight	-

^a Cumarina **1a** (0,5 mmol), nitroestireno **2a** (0,75 mmol), tolueno (1 mL). ^b Rendimentos isolados após coluna cromatográfica. ^c Ácido canforsulfônico monohidratado.

Outro solvente bastante testado foi MeNO₂ (Tabela 4). Os resultados mostram que sais de cério e L-prolina foram ineficientes, enquanto que FeCl₃.6H₂O como catalisador forneceu o produto em baixos rendimentos, mesmo após 48 horas (linhas 6 e 7). Entre os catalisadores testados, o melhor resultado (58 % de rendimento) foi obtido com 50 mol % de PTSA.H₂O sob refluxo, após 24 horas de reação (linha 2), representando um pequeno ganho em relação aos demais resultados obtidos com outros solventes, com a desvantagem do aumento do uso de catalisador na reação e o longo tempo reacional.

Tabela 4. Otimização da condição reacional para a síntese das pirrolocumarinas **3** utilizando MeNO₂ como solvente.^a

Linha	Catalisador	% cat.	Temp. (° C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	PTSA.H ₂ O	20	Refluxo	72	47
2	PTSA.H ₂ O	50	Refluxo	24	58
3	CSA.H ₂ O	20	Refluxo	48	23
4	PPTS ^c	20	Refluxo	24	-
5	Amberlyst-15	20	Refluxo	Overnight	-
6	FeCl ₃ .6H ₂ O	20	Refluxo	Overnight	30
7	FeCl ₃ .6H ₂ O	20	Refluxo	48	24
8	L-prolina	20	Refluxo	24	-
9	CeCl ₃ .7H ₂ O	20	100	24	-
10	Ce(OTf) ₃	20	100	24	15

^a Cumarina **1a** (0,5 mmol), nitroestireno **2a** (0,75 mmol), MeNO₂ (1 mL). ^b Rendimentos isolados após coluna cromatográfica. ^c Paratoluenosulfonato de piridina.

No entanto, quando a reação foi realizada após a solubilização dos reagentes em uma mínima quantidade de MeNO₂, evaporando o mesmo na sequência e realizando-a em condições sem solvente (Tabela 5, linhas 1 - 10), observou-se que sais de cério e PPTS falharam em formar o produto (linhas 1 - 3), enquanto que FeCl₃.6H₂O forneceu o produto com 58 % de rendimento (linha 4) e com Amberlyst-15 como catalisador, o rendimento foi de apenas 28 % (linha 5). Esperadamente, os rendimentos aumentaram com CSA.H₂O, sendo obtido um resultado melhor a 120 °C do que em 100 °C (linhas 6 e 7).

Finalmente, utilizando PTSA.H₂O como catalisador, observou-se uma forte dependência do rendimento em relação a temperatura e a quantidade de catalisador (linhas 8 - 11). Ao diminuir-se a quantidade de ácido empregado como catalisador (linha 9) o produto foi obtido em menor rendimento, o mesmo ocorrendo com a diminuição da temperatura para 100 °C (linha 8). Ao aumentar-se a quantidade de catalisador para 30 mol % (linha 10) ocorreu, surpreendentemente, a diminuição do rendimento, sendo o produto obtido com 67 %. Em outra análise, realizando-se a reação a 140 °C, conseguiu-se obter o produto em um curto tempo reacional (2 horas) e com um rendimento de 72 %, muito próximo do valor de 76 % obtido a 120 °C (Tabela 2, linha 10).

Além do curto tempo reacional empregado quando a reação é realizada a 140 °C, outra vantagem dessa condição é a não necessidade da adição de uma quantidade mínima de MeNO₂ no início da reação para que ocorra a solubilização dos reagentes, realizando-se desde o início a reação sem solvente, sendo assim, essa condição (Tabela 5, linha 11) foi escolhida para os demais experimentos.

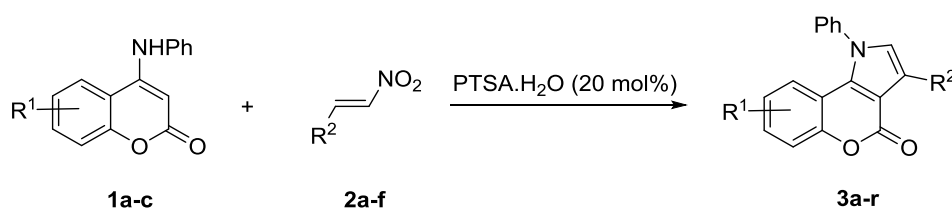
Tabela 5. Otimização da condição reacional para a síntese das pirrolocumarinas **3** sem utilização de solvente.^a

Linha	Catalisador	% cat.	Temp. (° C)	Tempo (h)	Rend. (%)^b
1	CeCl ₃ .7H ₂ O	20	120	<i>Overnight</i>	Traços
2	Ce(OTf) ₃	20	120	<i>Overnight</i>	-
3	PPTS	20	120	<i>Overnight</i>	-
4	FeCl ₃ .6H ₂ O	20	120	<i>Overnight</i>	58
5	Amberlyst-15	20	120	<i>Overnight</i>	28
6	CSA.H ₂ O	20	120	<i>Overnight</i>	67
7	CSA.H ₂ O	20	100	<i>Overnight</i>	50

8	PTSA.H ₂ O	20	100	Overnight	65
9	PTSA.H ₂ O	10	120	Overnight	48
10	PTSA.H ₂ O	30	120	Overnight	67
11	PTSA.H ₂ O	20	140	2	72

^a Cumarina **1a** (0,5 mmol), nitroestireno **2a** (0,75 mmol) ^b Rendimentos isolados após coluna cromatográfica. ^c Paratoluenosulfonato de piridina.

Com a condição ótima definida, explorou-se o escopo e limitações da reação através da síntese de uma série de pirrolo[3,2-c]cumarinas (Esquema 42, Tabela 6).



Esquema 42

Tabela 6. Síntese das pirrolocumarinas **3a-r**.^a

Linha	R ¹	R ²	Temp. (°C)	Tempo (h)	Produto	Rend. (%) ^b
1	H	H	140	2	3a	72
2	H	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄	140	4	3b	45
3	H	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	140	3	3c	65
4	H	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	140	2	3d	69
5	H	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	140	3	3e	71
6	H	Me(CH ₂) ₄	120	Overnight	3f	28
7	8-Me	H	140	2	3g	66
8	8-Me	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄	140	5	3h	30
9	8-Me	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	140	3	3i	44
10	8-Me	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	140	3	3j	72
11	8-Me	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	140	3	3k	76
12	8-Me	Me(CH ₂) ₄	160	3,5	3l	-
13	6-Cl	H	160	3	3m	55
14	6-Cl	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄	160	4	3n	30
15	6-Cl	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	160	3	3o	45
16	6-Cl	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	160	3	3p	39
17	6-Cl	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	160	4	3q	61
18	6-Cl	Me(CH ₂) ₄	120	Overnight	3r	6

^a 4-fenilaminocumarina (0,5 mmol), nitroestireno (0,75 mmol), PTSA.H₂O (0,1 mmol).

^b Rendimentos isolados após coluna cromatográfica.

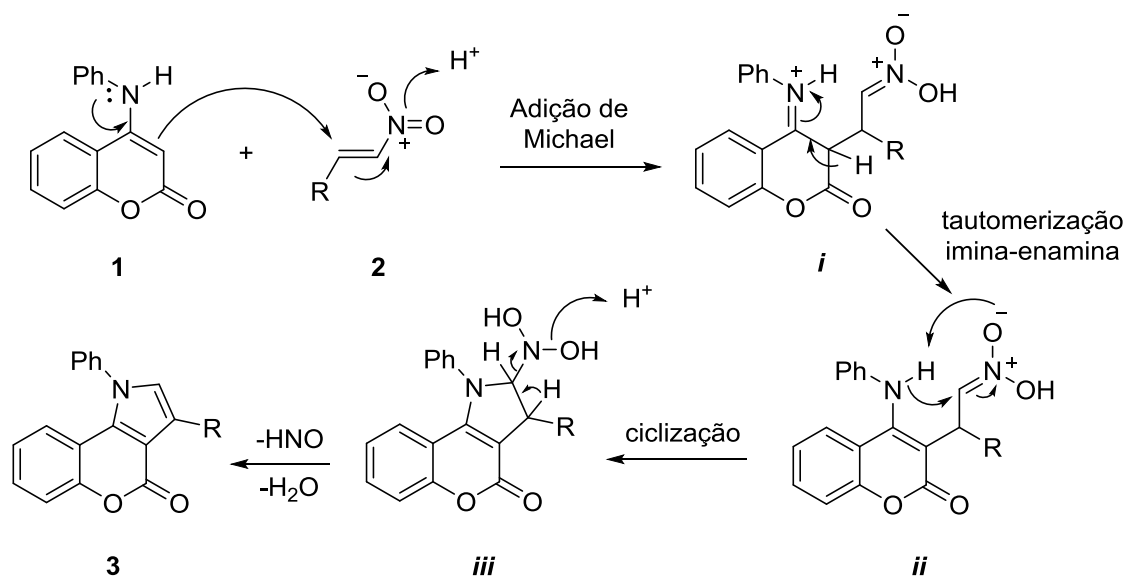
Ao reagir-se a cumarina **1a** com os nitroestirenos **2a-f** (linhas 1 - 6), observou-se que exceto pelo nitroalceno alifático **2f** que demonstrou uma fraca performance (28 %, linha 6), e o nitroestireno ativado **2b**, no qual o produto foi obtido com um rendimento moderado (45 %, linha 2), todas as reações com os demais nitroestirenos forneceram bons rendimentos, variando de 65 a 72 % e tempos reacionais de no máximo 4 horas. O produto derivado do nitroalceno alifático **2f** foi obtido em um rendimento muito baixo (linha 6), possivelmente devido a degradação do material de partida em alta temperatura. Também realizou-se a reação do composto **3f** a 140 °C, mas o produto foi obtido com um rendimento de 15 % após 7 horas.

Resultados similares foram obtidos quando os nitroestirenos reagiram com a 4-fenilamina-8-metilcumarina **1b** (linhas 7 - 12). Esse derivado forneceu o produto esperado em um tempo reacional de 2 - 3 horas, exceto quando utilizado o nitroestireno **2b**, reação que necessitou de um tempo reacional maior, de 5 horas (linha 8). Em relação aos rendimentos, a reação apresentando o nitroestireno **2b** apresentou um rendimento mais baixo que as demais, o mesmo tendo ocorrido com a cumarina **1a**. Interessante ressaltar que quando o nitroestireno apresenta um grupo doador de elétrons na sua estrutura, nesse caso os grupamentos metil e metóxi, os rendimentos obtidos foram mais baixos do que os demais exemplos, provavelmente como resultado da menor eletrofilicidade do carbono β ao grupamento nitro. Já o produto esperado derivado do nitroalceno **2f** não foi obtido.

Na sequência, ao sintetizar as pirrolocumarinas **3m-r** derivadas da 6-clorocumarina, constatou-se que a reação precisava de uma temperatura maior do que os demais exemplos, tendo, nesses casos sendo utilizado 160 °C. As reações foram completadas no tempo de 3 a 4 horas (linhas 13 - 17). No entanto, os produtos foram obtidos somente em rendimentos moderados (39 - 61 %), provavelmente refletindo efeitos eletrônicos adicionais sobre o resultado da reação. Em relação a reação utilizando o nitroalceno alifático **2f**, não conseguiu-se obter o produto realizando a reação a 160 °C e também a 180 °C, somente 6 % de rendimento foi obtido na reação com o nitroalceno alifático ao realizar-se a reação a 120 °C *overnight* (linha 18).

A seguir, é mostrado o mecanismo proposto para a reação (Esquema 43). A fração β -enamínona da cumarina **1** reage com o nitroestireno **2** em uma adição do tipo Michael, sob catálise ácida, formando o intermediário *i*. Por sua vez, este pode

rearranjar para formar o intermediário enamina **ii** (tautomerização imina-enamina). Neste passo pode ocorrer a ciclização intramolecular eletrofílica, facilitada pela ativação do nitrogênio, que leva ao intermediário **iii**. Na etapa final, ocorre a aromatização com a liberação de H₂O e HNO, que pode dimerizar formando H₂N₂O₂, levando a formação da pirrolocumarina **3**. Outros mecanismos semelhantes tem sido propostos na literatura para reações multicomponentes formando derivados de pirróis.⁷⁰

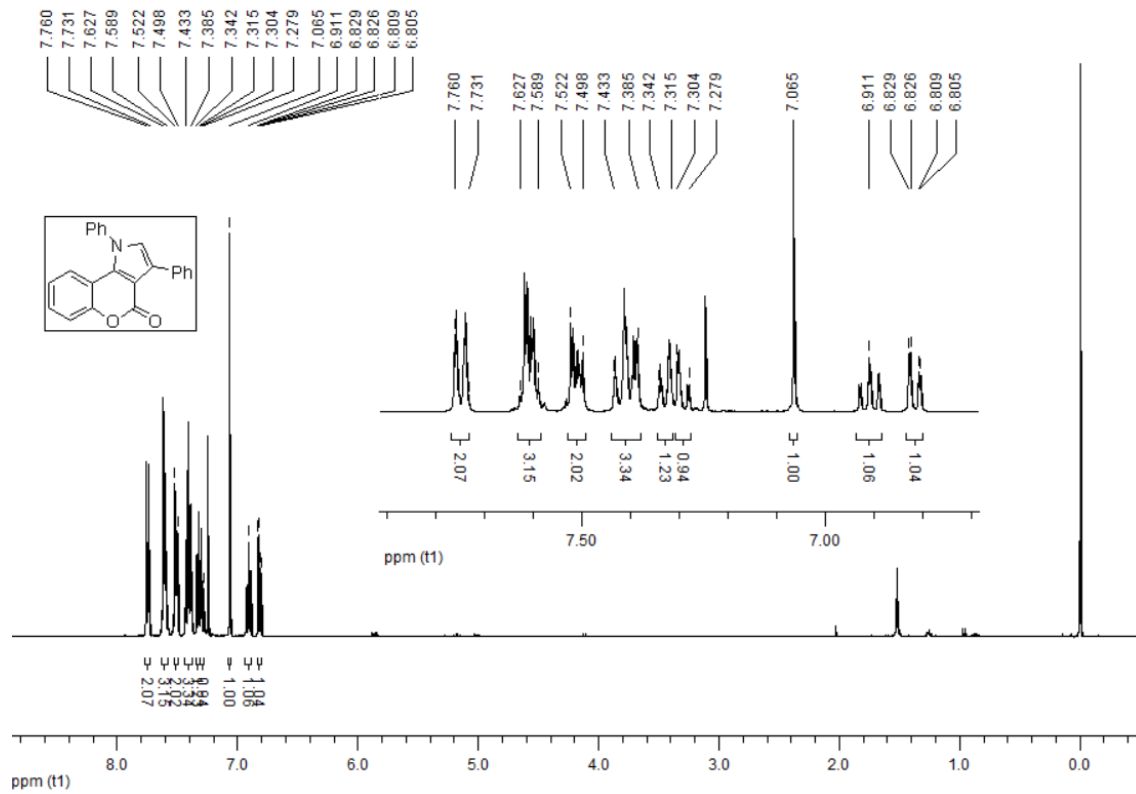


Esquema 43

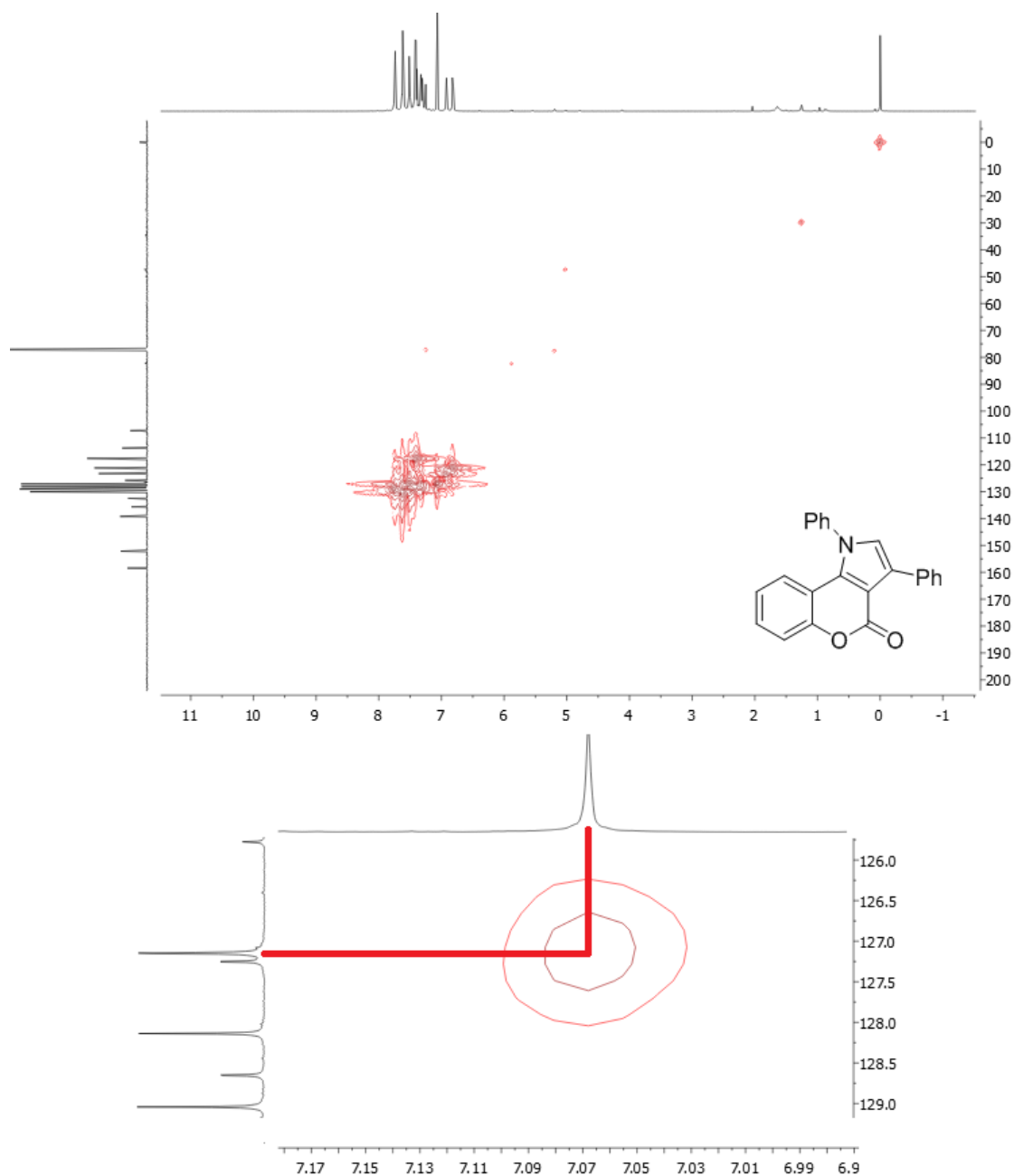
Na figura 6 é mostrado o espectro de RMN ¹H do composto **3a** utilizado para elucidação da estrutura formada, onde observa-se um singleto em 7,07 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-2 do anel pirrólico formado na reação e os demais sinais referentes aos outros hidrogênios aromáticos da molécula. O singleto do pirrol é característico para todas as pirrolocumarinas sintetizadas, aparecendo na região entre 7,01 - 7,08 ppm no espectro. Já o sinal do pirrol sintetizado a partir do nitroalceno alifático **2f** apresentou um deslocamento diferente, na região de 6,75 ppm.

⁷⁰ a) Palmieri, A.; Gabrielli, S.; Cimarelli, C.; Ballini, R. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3333. b) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4633.

Figura 6 - Espectro de RMN ¹H do composto 3a.

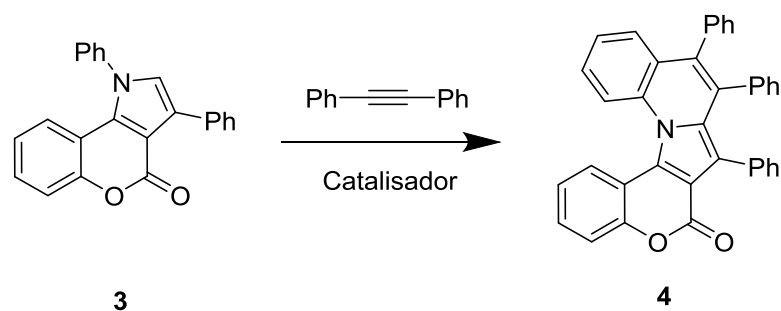


Realizou-se também o experimento HSQC do composto **3a**, onde através deste, confirmou-se que o carbono C-2 do anel pirrólico apresenta um deslocamento na região de aproximadamente 127 ppm, conforme mostrado na Figura 7.

Figura 7 - Espectro HSQC do composto 3a.

3.3 Reação de anelação com difenilacetileno

As pirrolo[3,2-c]cumarinas **3** sintetizadas se mostraram capazes de serem utilizadas como material de partida para demais funcionalizações com o objetivo de sintetizar estruturas policíclicas de maior complexidade. Como exemplo, realizou-se a anelação do composto **3a** com difenilacetileno, formando o composto **4** (Esquema 44).



Esquema 44

Para otimizar a obtenção do composto **4**, foram estudadas as seguintes variáveis: catalisador, base, aditivo, atmosfera e o tempo reacional, acompanhando as reações por cromatografia em camada delgada (CCD). Os resultados obtidos nos testes reacionais estão demonstrados na Tabela 7.

Tabela 7. Otimização da condição reacional para a síntese do composto **4**.^a

Linha	Catalisador	% cat.	Base	Aditivo	Atmosfera reacional	Tempo (h)	Rend. (%)
1	Pd(OAc) ₂	5	NaOAc	LiCl	Sist. aberto	24	6
2	Pd(OAc) ₂	5	NaOAc	LiCl	Argônio	48	12
3	Pd(dppf)Cl ₂ . DCM	5	NaOAc	LiCl	Argônio	48	-
4	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	5	NaOAc	LiCl	Argônio	48	-
5	Pd(OAc) ₂	10	K ₂ CO ₃	PivOH/TBAB	O ₂	24	27
6	Pd(OAc) ₂	5	NaOAc	LiCl	O ₂	24	32
7	Pd(OAc) ₂	5	NaOAc	LiCl	O ₂	24	33 ^c
8	Pd(TFA) ₂	5	NaOAc	LiCl	O ₂	24	38
9	Pd(TFA) ₂	5	K ₂ CO ₃	PivOH/TBAB	O ₂	48	5
10	Pd(TFA) ₂	10	NaOAc	LiCl	O ₂	24	56
11	Pd(TFA) ₂	5	NaOAc	BuN ⁺ Br ⁻	O ₂	24	15

^a Pirrolocumarina **3a** (0,25 mmol), difenilacetileno (0,5 mmol), base (0,5 mmol), aditivo (0,25 mmol), DMF (2mL), 100 °C. ^b Rendimentos isolados após coluna cromatográfica. ^c Reação realizada com 2 mol % de xantphos.

Em um primeiro experimento foram usadas as condições descritas por Larock e colaboradores⁷¹ (linha 1 e 2), utilizando Pd(OAc)₂ como catalisador, NaOAc como base e, como aditivo, LiCl. Obteve-se um rendimento muito baixo nesse primeiro

⁷¹ Larock, R. C.; Doty, M. J.; Tian, Q.; Zenner, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7536.

teste, de apenas 6 % após 24 horas com a reação realizada em sistema aberto. Entretanto, testando-se a mesma condição em paralelo, obteve-se uma pequena melhora ao utilizar atmosfera de argônio após 48 horas de reação, mas o rendimento manteve-se muito baixo, dessa vez, obtendo-se o produto com apenas 12 % de rendimento. Testou-se também outros catalisadores de paládio (linha 3 e 4), mas ao utilizar Pd(dppf)Cl₂.DCM e PdCl₂(PPh₃) não obteve-se o produto.

Ao utilizar K₂CO₃ como base e como aditivo o sistema PivOH/TBAB em atmosfera de O₂ (linha 5), condições descritas na literatura por Shi e colaboradores,⁵⁹ o produto foi obtido em um rendimento de 27 %, ainda bastante baixo mas, mesmo assim, apresentando uma melhora considerável em relação as condições testadas anteriormente.

Essa melhora no rendimento na condição da linha 5, nos levou a repetir a condição da linha 1, mas empregando atmosfera de O₂. Obteve-se o produto com uma melhora significativa de rendimento em relação a primeira condição testada, com apenas a mudança da atmosfera da reação, obtendo-se o produto com rendimento de 32 % (linha 6).

Motivados por essa melhora no rendimento ao empregar-se atmosfera de O₂ à reação, realizou-se a reação na mesma condição da linha 6 mas com a adição de um ligante, o xantphos (2 mol %). Porém o rendimento praticamente não foi alterado, obtendo-se o produto com 33 % de rendimento (linha 7).

Na tentativa de melhorar o rendimento da reação, empregou-se um novo catalisador, e ao utilizar-se Pd(TFA)₂ o rendimento aumentou, obtendo-se o produto com um rendimento de 38 % (linha 8).

Assim, testou-se a mesma condição da linha 5 (K₂CO₃, PivOH, TBAB) com Pd(TFA)₂ como catalisador, mas, inesperadamente o produto foi obtido com um rendimento inferior, de apenas 5 %, mesmo após 48 horas de reação (linha 9).

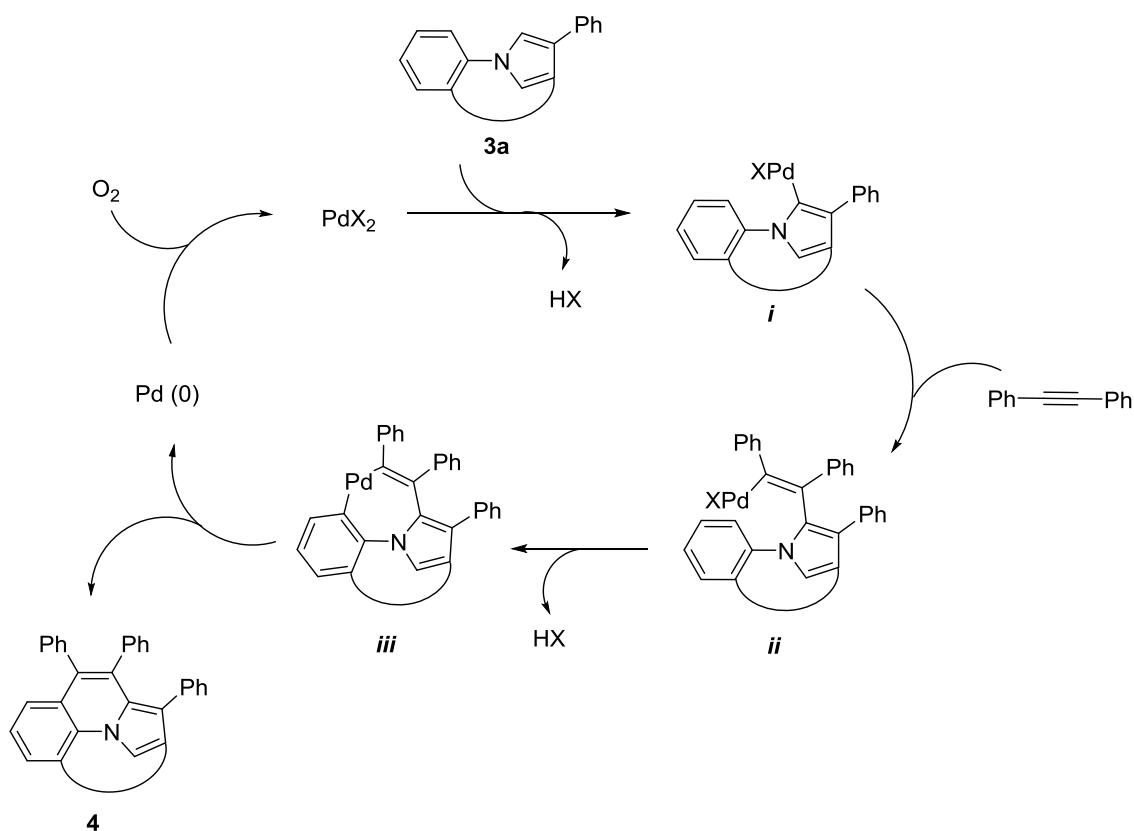
Como a condição da linha 8 utilizando Pd(TFA)₂ como catalisador em atmosfera de O₂ havia apresentado o melhor rendimento, realizou-se um experimento (linha 10) com uma quantidade maior de catalisador, aumentando para 10 mol %. Surpreendentemente o rendimento obtido apresentou uma significativa melhora, onde, após 24 horas, conseguiu-se obter o produto com 56 % de rendimento.

Um último experimento ainda foi realizado, onde testou-se outra condição de Larock e colaboradores,⁵⁹ dessa vez utilizou-se como aditivo Bu₄N⁺Br⁻ (linha 11).

Essa condição, com o sal de amônio como aditivo, não apresentou um bom resultado, obtendo-se o produto com apenas 15 % de rendimento.

Assim, após os testes descritos na Tabela 7, a melhor condição reacional encontrada é a que utiliza Pd(TFA)₂ (10 mol %) como catalisador, NaOAc como base, LiCl como aditivo, DMF como solvente, em atmosfera de O₂, sob temperatura de 100 °C e 24 horas (linha 10).

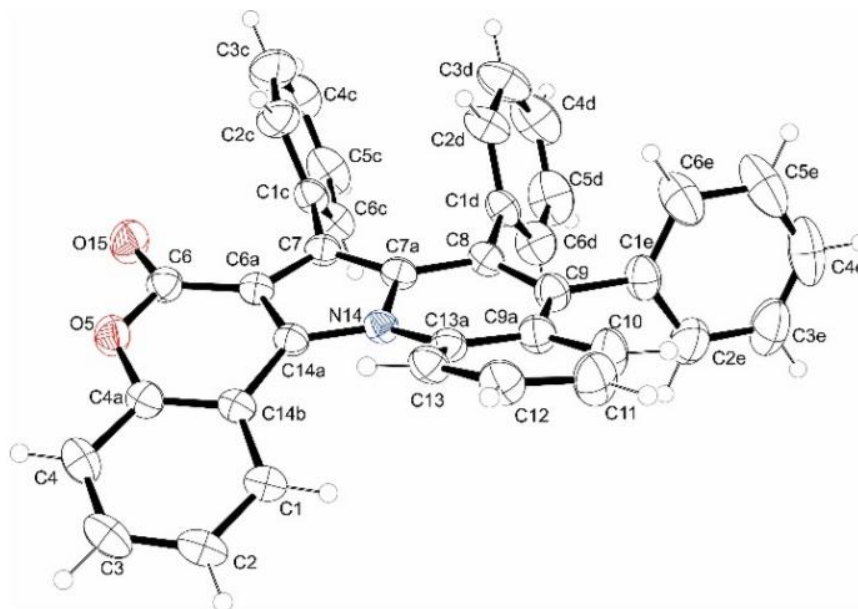
Um mecanismo plausível para a reação é mostrado no Esquema 45. A paladação eletrofílica aromática inicial gera um intermediário de Pd⁺² *i* e, este parece ser o processo chave da cicloaromatização. Este intermediário formado reage com o difenilacetileno produzindo o intermediário vinílico de Pd⁺² *ii*, que sofre uma paladação aromática eletrofílica promovida por ácido e subsequente abstração do próton formando o paladociclo de sete membros *iii*. Após, a eliminação redutiva forma o produto cíclico **4**, assim como o Pd⁰ que pode ser reoxidado a paládio Pd⁺² pelo O₂.⁵⁹



Esquema 45

Para a determinação da estrutura do composto **4** foi realizada uma análise de raios X de monocristal, confirmando a estrutura proposta, além de revelar algumas características interessantes (Figura 8).

Figura 8 - Projeção ORTEP do composto **4** determinada por cristalografia de raios X.



Primeiramente, evidenciou-se que o núcleo pentacíclico do composto **4**, onde os ângulos diedros C14a-N14-C13a e C14b-C14a-C6a-C7 medem $-29,12^\circ$ e $164,51^\circ$, respectivamente, é torcido como uma hélice (o ângulo C1-C14-C13 é $63,21^\circ$).

Além disso, também observou-se que os sistemas de anéis da cumarina (ângulo diedro C1-C14b-C14a-C6a e C3-C4-C4a-O5 medem $160,31^\circ$ e $175,38^\circ$ respectivamente) e da quinolina (C13-C13a-N14-C14a e C10-C9a-C9-C8 medem $150,59^\circ$ e $164,79^\circ$, respectivamente), ambos claramente não são planos. Em geral, essas observações sugerem que essa distorção no sistema de anéis fundidos, que coloca C1 e C13 a uma distância de $3,05 \text{ \AA}$, é devido aos efeitos estéricos na estrutura.

A amplitude do ângulo C4a-O5-C6 ($123,12^\circ$) indica que o átomo de oxigênio do anel tem uma hibridização sp^2 , significando que um dos pares de elétrons ocupa um orbital atômico $2p_z$ e faz parte do sistema π do heterociclo. Por outro lado, em relação aos demais anéis aromáticos, foi observado que nenhum deles foi capaz de se sobrepor devidamente com o sistema π do cromóforo principal no estado

fundamental, impedindo uma conjugação mais intensa entre os diferentes anéis do núcleo policíclico.

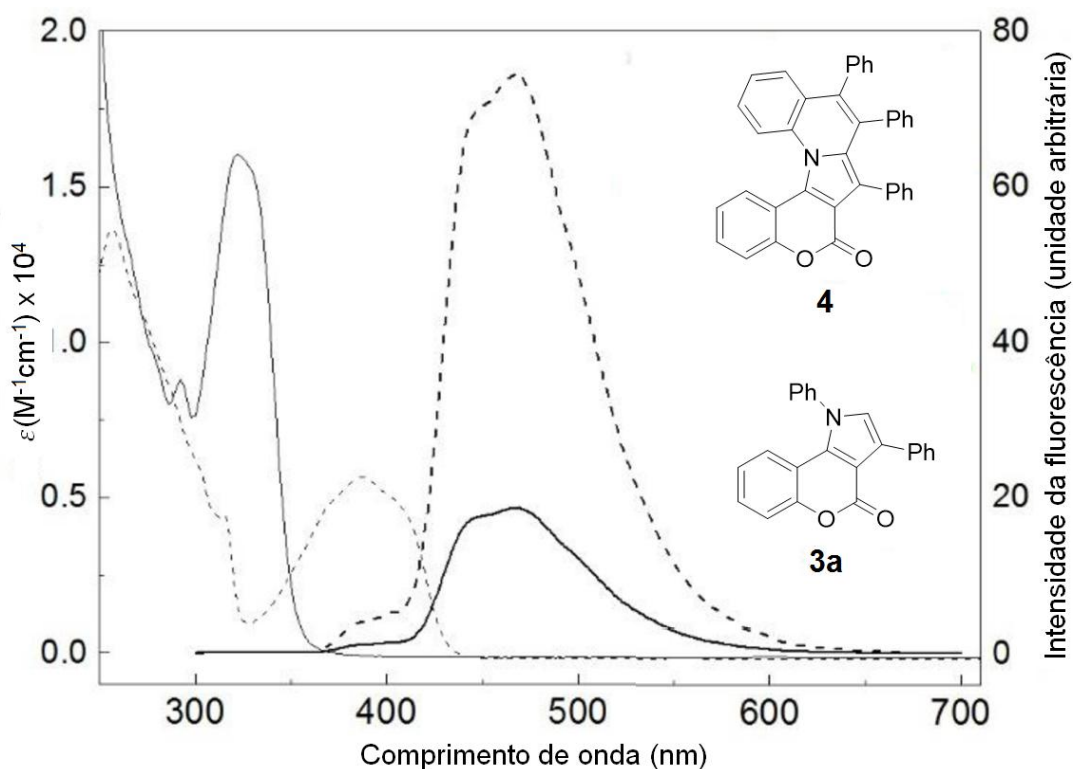
Os ângulos de torção C6a-C7-C1c-C6c e C7a-C8-C1d-C6d apresentaram valores similares ($69,65^\circ$ e $68,89^\circ$, respectivamente), aproximadamente correspondendo a conformação *gauche*. Eles também revelam que ambos os anéis aromáticos estão contidos em um plano quase paralelos um em relação ao outro. Pelo contrário, as fenilas do C8 e C9 estão contidas em planos de intersecção, que são também ligeiramente inclinadas uma para a outro.

3.3.1 Propriedades fotofísicas

Nesta seção, serão investigadas as propriedades fotofísicas e eletroquímicas das pirrolocumarinas, utilizando como modelo os compostos **3a** e **4**.

No espectro de absorção eletrônica na região do UV-vis, realizado em soluções de clorofórmio diluídas (Figura 9), observou-se que ambos heterociclos exibem absorção intensa na região de 250 nm.

Figura 9 - Espectro normalizado de excitação (linhas finas) e emissão (linhas grossas) do composto **3a** (—) e **4** (- - -) em CHCl_3 livre de oxigênio.



O composto **4** exibiu um λ máximo em 256 nm (com um ombro em 320 nm) e 386 nm, enquanto que o composto **3a** apresentou um λ máximo a 322 nm, sendo esse coeficiente de excitação maior que o do composto **4** (Tabela 8). Ambos possuem energia máxima deslocada para a região do vermelho a partir da transição correspondente da 4-hidroxicumarina (**100a**, $\lambda_{\text{max}} = 317$ nm)⁷² ou da própria cumarina ($\lambda_{\text{max}} = 310$ nm), sugerindo uma clara contribuição de um tautômero associado à estrutura dos heterociclos.^{72d}

Tabela 8. Propriedades fotofísicas dos compostos **3a** e **4**.

Composto	λ_{max} (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm) ^a	Φ_{fl} ^b	$\Delta\lambda$, deslocamento Stokes (nm) ^c	ΔE_{0-0} (eV) ^d
3a	322	16040	467	0,040	145	3,333
4	256	13613	468	0,101	82	2,910
	386	5675				

^a $\lambda_{\text{em}} = 250$ nm, em CHCl_3 (largura de fenda = 2 nm). ^b 9,10-difenilantraceno como padrão de rendimento quântico ($\Phi_{\text{fl}} = 0,65$). ^c $\Delta\lambda = \lambda_{\text{em}} - \lambda_{\text{max}}$. ^d $\Delta E_{0-0} = 1240/\lambda_{\text{int}}$.

Modelagem molecular de ambas as moléculas confirmam as observações anteriores sobre a coplanaridade distorcida do núcleo policíclico. Isto pode contribuir para explicar os baixos valores relativos do coeficiente de extinção (ϵ) observados em diferentes λ_{max} , que de acordo com suas intensidades e devem resultar em transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$.^{72d}

De acordo com o observado, constatou-se que os espectros de emissão dos compostos **3a** e **4** foram de baixa intensidade, na região do azul, e exibiram essencialmente o mesmo formato e posição dos seus máximos (467/468 nm), sugerindo que diferentes grupamentos orgânicos em cumarinas não exercem uma função fundamental no estado excitado desses compostos.⁷³ As baixas intensidades de emissão não são totalmente inesperadas, tendo sido reportado recentemente em pirrolocumarinas que apresentam baixa fluorescência.^{50, 73b,c}

⁷² a) Mantuli, W. W.; Song, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5122. b) Goerner, H.; Wolff, T. *Photochem. Photobiol.* **2008**, *84*, 1224. c) Traven, V. F.; Vorobjeva, L. I.; Chibisova, T. A.; Carberry, E. A.; Beyer, N. J. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 365. d) Abu-Eittah, R.; El-Tawil, B. A. H. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 1179.

⁷³ a) Al-Sehemi, A. G.; Pannipara, M.; Kalam, A.; Asiri, A. M. *J. Fluoresc.* **2016**, *26*, 1357. b) Tasiar, M.; Kim, D.; Singha, S.; Krzeszewski, M.; Ahn, K. H.; Gryko, D. T. *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3*, 1421 c) Sakata, T.; Kawashima, Y.; Nakano, H. *Int. J. Quant. Chem.* **2009**, *109*, 1940.

O efeito do substituinte foi maximizado no caso do composto **3a** que exibiu um grande deslocamento Stokes ($\lambda_{em} = 467$ nm, $\Delta\lambda = 145$ nm), insinuando a presença de alguma separação de carga, que pode ser atribuída a uma transferência de carga intramolecular no estado excitado. Para fins de comparação, a 4-hidroxicumarina (**100a**) apresenta $\lambda_{em} = 390$ nm e $\Delta\lambda = 73$ nm.^{72a} Além do mais, apesar da extensão da conjugação no composto **4** não acarretar em um grande deslocamento na região espectral, um maior valor maior no rendimento quântico de fluorescência ($\Phi_{fl} = 0,101$) foi observado.

Entretanto, embora o derivado **4** foi um composto com maior fluorescência que a própria cumarina ($\Phi_{fl} = 0,009$),^{72a} sua eficiência é considerada baixa quando comparada ao rendimento quântico de fluorescência do padrão 9,10-difenilantraceno ($\Phi_{fl} = 0,65$).⁷⁴ Os espectros de excitação e emissão dos compostos **3a** e **4** intersectam em $\lambda = 272$ nm e 426 nm respectivamente, resultando em um *gap* de energia (ΔE_{0-0}) de 3,333 e 2,91 eV, respectivamente.

Por outro lado, a transferência de energia entre o estado de tripleto de certos compostos, como algumas cumarinas, e o estado fundamental de O_2 causa a geração de oxigênio singleto (1O_2). Atualmente, a produção de 1O_2 apresenta um grande interesse devido sua importância na foto-oxidação de sistemas biológicos; isto é a base do potencial uso em fotoquimioterapia, onde as cumarinas poderiam atuar como blocos de construção de sensores estruturalmente complexos.⁷⁵

Assim, a habilidade dos derivados de cumarina de atuar como sensibilizador no estado tripleto para geração de oxigênio singleto (1O_2) foi também avaliada em um teste específico, onde o 1O_2 produzido por irradiação de luz vermelha dos heterociclos em condições aeróbicas, onde reage *in situ* com 1,3-difenilisobenzofurano (DPBF) para proporcionar uma espécie oxidada que não absorva em 415 nm.

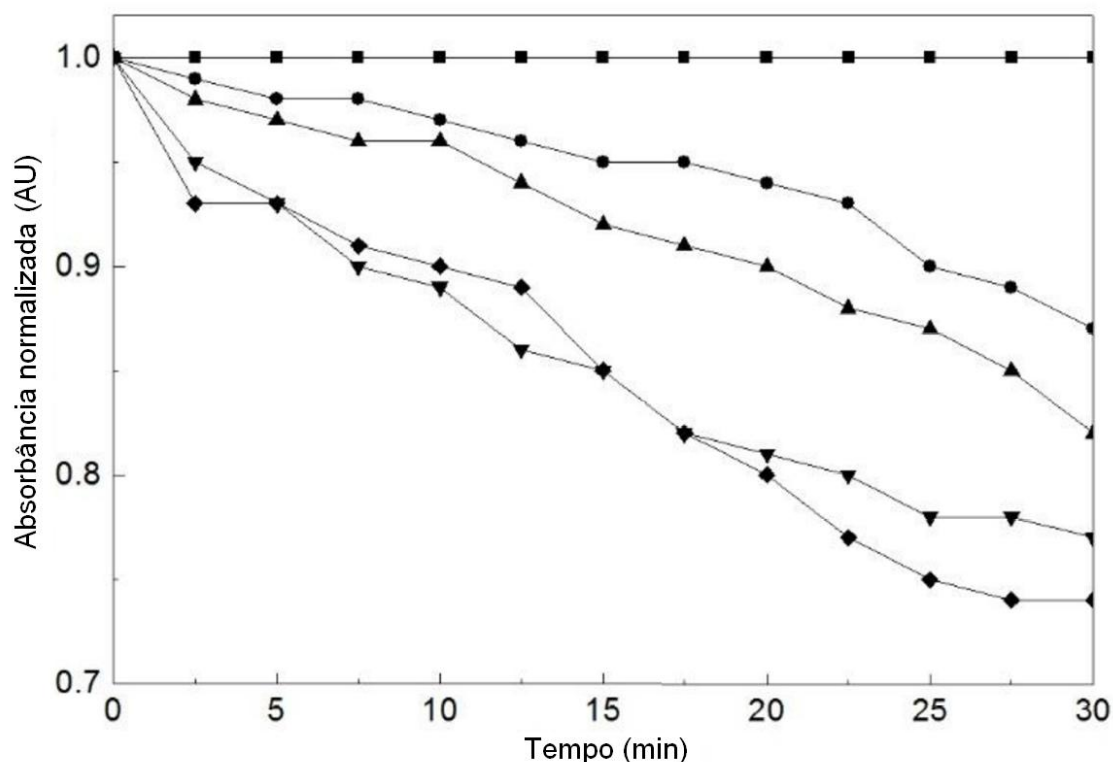
Observou-se que ambos os heterociclos testados se comportaram de forma similar (Figura 10), exibindo uma taxa de fotodecomposição bastante baixa do indicador (~25 %/30 min). Mesmo assim, os compostos testados foram duas vezes mais eficientes que a 4-hidroxicumarina e 4-aminocumarina. Um experimento de

⁷⁴ Heinrich, G.; Schoof, S.; Gusten, H. *J. Photochem.* **1975**, *3*, 315.

⁷⁵ a) Çamur, M.; Durmus, M.; Bulut, M. *J. Photochem. Photobiol. A* **2011**, *222*, 266. b) Can, O. S.; Kaya, E. N.; Durmus, M.; Bulut, M. *J. Photochem. Photobiol. A* **2016**, *317*, 56. c) Cisse, L.; Djande, A.; Capo-Chichi, M.; Delatre, F.; Saba, A.; Tine, A.; Aaron, J. J. *Spectrochim. Acta A* **2011**, *79*, 428. d) Tastemel, A.; Karaca, B. Y.; Durmus, M.; Bulut, M. *J. Lumin.* **2015**, *168*, 163.

controle foi realizado utilizando condições reacionais idênticas, exceto pela ausência do derivado de cumarina como sensibilizador. Nessas condições, nenhuma variação foi observada na absorvância do DPBF.

Figura 10 - Foto-oxidação do DPBF em DMF sem derivado da cumarina (■) e na presença de 0,5 μ M cada de 4-hidroxicumaria **100a** (●), 4-fenilaminocumarina **1a** (▲), pirrolocumaria **3a** (▼) e composto **7** (◆).



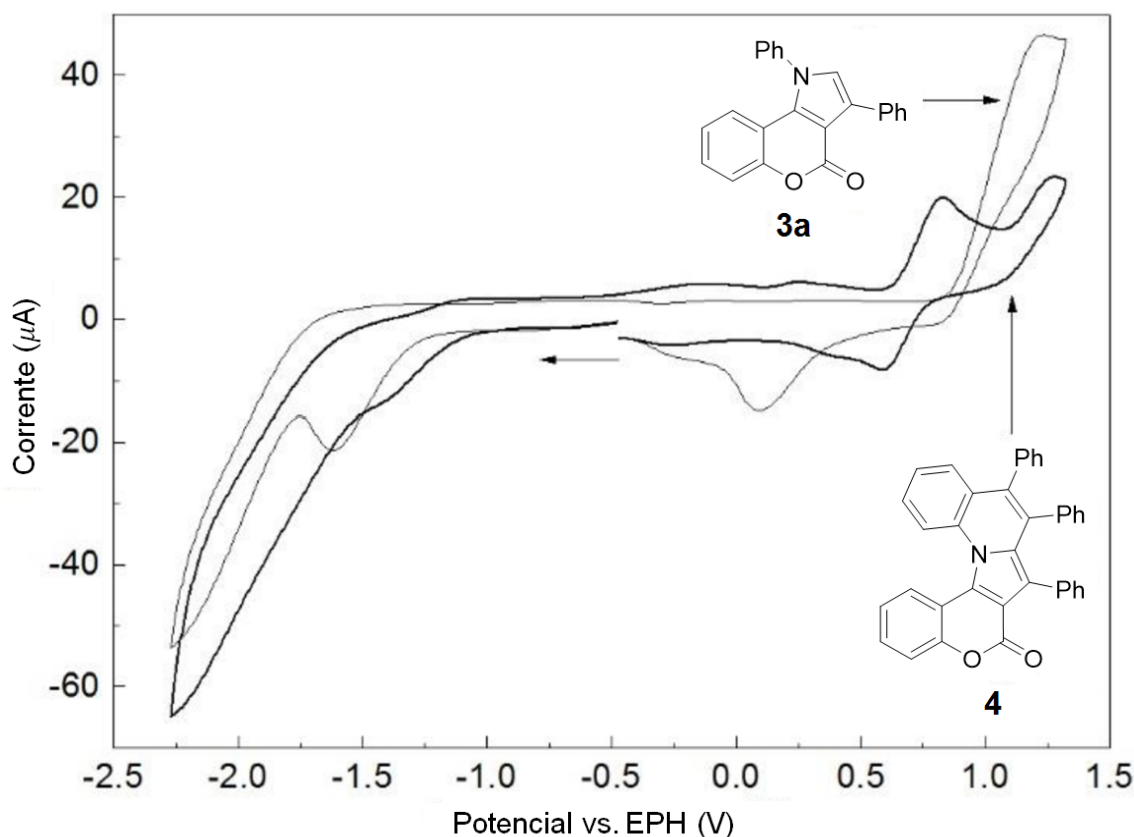
A eletroquímica é uma potente ferramenta para determinar a energia dos orbitais moleculares de fronteira. Por isso, analisou-se as propriedades redox dos compostos **3a** e **4** em CH₂Cl₂ anidro sob condições aeróbicas, empregando a técnica de voltametria cíclica.

O voltamograma cíclico (Figura 11) mostra picos de oxidação entre +0,7 e +1,25 V vs. SHE (Tabela 9), que podem ser associados a formação de intermediários como espécies radicais catiônicas. Na faixa de redução, a -0,5 a -2,5 V, os derivados exibiram uma onda de redução irreversível na faixa de redução (E_{pc}). O pico catódico pode ser associado a espécies π aniônicas em solução.⁷⁶

⁷⁶ a) Gosser Jr., D. K. *Cyclic Voltammetry Simulation and Analysis of Reaction Mechanisms*, New York, 1993, 27 b) Elangovan, A.; Lin, J. H.; Yang, S. W.; Hsu, H. Y.; Ho, T. I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8086.

Curiosamente, não foram observadas variações significativas na corrente ou potencial após a realização de vários ciclos. Isso permite-nos descartar a ocorrência de polimerização.

Figura 11 - Voltamograma cíclico dos compostos **3a** (linha fina) e **4** (linha grossa) em CH_2Cl_2 contendo $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$ 0,1 M como eletrólito de suporte, com taxa de *scan* 100 mV/s.



O voltamograma cíclico também permitiu a determinação dos potenciais de oxidação E_{ox} , que foram utilizados para descrever a energia do estado fundamental do HOMO e os valores de energia do LUMO.

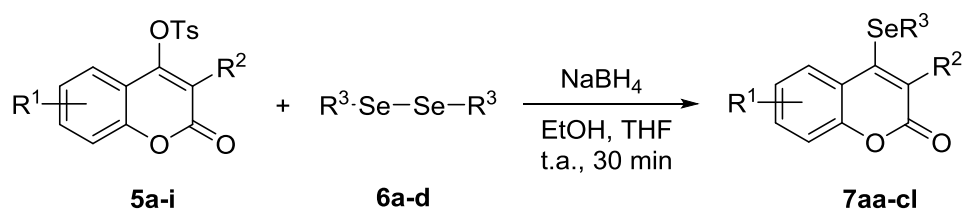
Tabela 9. Propriedades eletroquímicas dos compostos **3a** e **4**.

Composto	E_1 (V)	E_2 (V)	E_3 (V)	HOMO (eV) ^d	LUMO (eV) ^e	ΔE_{0-0} (eV) ^f
3a	-1,612 ^a	+0,089 ^b	+1,205 ^c	-6,005	-2,672	3,333
4	-1,391 ^a	+0,711 ^c	+1,256 ^b	-5,511	-2,601	2,910

^a Pico catódico (E_{pc}). ^b Pico anódico (E_{pa}). ^c $E_{1/2}$. ^d E_{HOMO} (eV) = $-[4,80 + E_{\text{ox}} \text{ (vs. SHE)}]$.
^e $E_{\text{LUMO}} = E_{\text{HOMO}} + \Delta E_{0-0}$. ^f Valores de ΔE_{0-0} da tabela 8

3.4 Síntese e caracterização dos selenetos derivados da cumarina

Após o preparo das cumarinas tosiladas **5**, elas foram submetidas a reação de adição-eliminação planejada. Organosselenóis são compostos altamente voláteis e sensíveis ao ar, além de apresentarem um odor desagradável e serem tóxicos, o que pode dificultar o seu manuseio em condições seguras. Portanto, as reações com as cumarinas tosiladas foram realizadas com os ânions organosselenolatos (RSe^-), gerados *in situ* pela reação dos disselenetos correspondentes com NaBH_4 . As reações, que foram realizadas a temperatura ambiente em THF/EtOH e acompanhadas por CCD, fornecem as esperadas 4-aryl/benzil selenocumarinas **7** em um tempo de 30 minutos; essa condição branda garante a permanência da porção lactona da molécula da cumarina (Esquema 46, Tabela 10).



Esquema 46

Tabela 10. Síntese dos selenetos **7aa-cl**.^a

Linha	Tosil	R ¹	R ²	R ³	Produto	Rend. (%) ^b
1	5a	H	H	Ph	7aa	81
2	5a	H	H	4Cl-C ₆ H ₄	7ab	77
3	5a	H	H	4Me-C ₆ H ₄	7ac	73
4	5a	H	H	Bn	7ad	72
5	5b	8-Me	H	Ph	7ae	74
6	5b	8-Me	H	4Cl-C ₆ H ₄	7af	80
7	5b	8-Me	H	4Me-C ₆ H ₄	7ag	64
8	5b	8-Me	H	Bn	7ah	56
9	5c	6-Cl	H	Ph	7ai	84
10	5c	6-Cl	H	4Cl-C ₆ H ₄	7aj	64
11	5c	6-Cl	H	4Me-C ₆ H ₄	7ak	70
12	5c	6-Cl	H	Bn	7al	22
13	5d	H	Br	Ph	7ba	85
14	5d	H	Br	4Cl-C ₆ H ₄	7bb	74

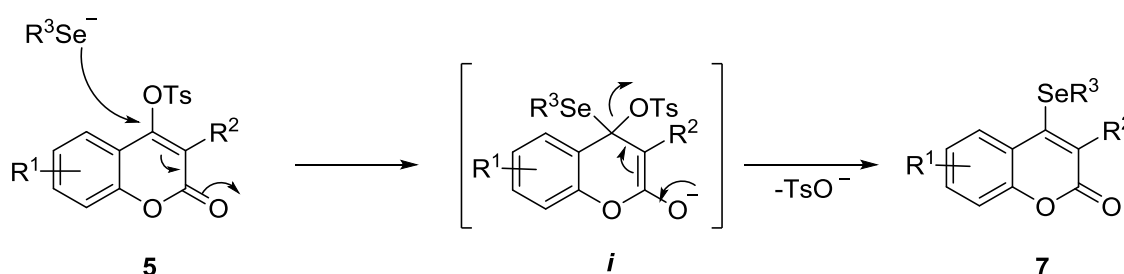
15	5d	H	Br	4Me-C ₆ H ₄	7bc	78
16	5d	H	Br	Bn	7bd	48
17	5e	8-Me	Br	Ph	7be	77
18	5e	8-Me	Br	4Cl-C ₆ H ₄	7bf	70
19	5e	8-Me	Br	4Me-C ₆ H ₄	7bg	72
20	5e	8-Me	Br	Bn	7bh	53
21	5f	6-Cl	Br	Ph	7bi	- ^c
22	5f	6-Cl	Br	4Cl-C ₆ H ₄	7bj	- ^c
23	5f	6-Cl	Br	4Me-C ₆ H ₄	7bk	74
24	5f	6-Cl	Br	Bn	7bl	42
25	5g	H	SPh	Ph	7ca	80
26	5g	H	SPh	4Cl-C ₆ H ₄	7cb	74
27	5g	H	SPh	4Me-C ₆ H ₄	7cc	66
28	5g	H	SPh	Bn	7cd	42
29	5h	8-Me	SPh	Ph	7ce	68
30	5h	8-Me	SPh	4Cl-C ₆ H ₄	7cf	66
31	5h	8-Me	SPh	4Me-C ₆ H ₄	7cg	56
32	5h	8-Me	SPh	Bn	7ch	42
33	5i	6-Cl	SPh	Ph	7ci	79
34	5i	6-Cl	SPh	4Cl-C ₆ H ₄	7cj	74
35	5i	6-Cl	SPh	4Me-C ₆ H ₄	7ck	80
36	5i	6-Cl	SPh	Bn	7cl	- ^c

^a 4-tosilcumarina (0,5 mmol), disseleneto (0,275 mmol), NaBH₄ (0,5 mmol), EtOH (2 mL) e THF (3 mL). ^b Rendimentos isolados após coluna cromatográfica. ^c Mistura complexa que não pode ser identificada.

Observou-se que, geralmente, as reações realizadas com o benzilselenolato (linhas 4, 8, 12, 16, 20, 24 e 28) forneceram rendimentos mais baixos que as reações utilizando os menos nucleofílicos arilselenolatos, enquanto que as reações das entradas 21, 22 e 36 formaram misturas complexas, não fornecendo os produtos desejados isolados e identificados. Além disso, não observou-se tendências com relação aos rendimentos dos produtos obtidos, com relação a natureza do arilselenolato empregado ou da cumarina, sendo, em sua maioria, os produtos obtidos em bons rendimentos.

O mecanismo exato da reação ainda não está claro. Alcenos contendo grupos retiradores de elétrons podem reagir com nucleófilos em uma adição conjugada, gerando um ânion estabilizado. Se o carbono β carrega um bom grupo de saída, a

sua eliminação pode estabilizar o sistema pela regeneração do sistema conjugado. Por outro lado, a substituição direta de fenóis tosilados com fenilselenóis foi recentemente relatada,⁷⁷ no entanto, pode-se propor que a reação ocorre como mostrado no Esquema 47, através de uma adição seleno-Michael seguida por uma eliminação β . Nesse caso, o ânion selenolato altamente nucleofílico gerado *in situ* ataca a dupla conjugada do heterociclo **5** para formar o ânion intermediário *i*, que rapidamente regenera a lactona com a eliminação concomitantemente do ânion tosila, formando o produto **7**.



O grupo de Rappoport estudou a substituição nucleofílica de haletos vinílicos, descobrindo que a eletrofilicidade do carbono- β determina a velocidade da reação, sendo que, ela aumenta com a eletronegatividade do substituinte em β , pois torna o carbono- β mais eletrofílico.⁷⁸

Sulfonatos são bons grupamentos para essa transformação. Tosilados conjugados foram usados em reações de adição-eliminação de Michael,⁷⁹ incluindo a síntese de outros calcogenetos vinílicos.⁸⁰ Em princípio, a adição é um processo reversível, e reações heteromichael tem mostrado serem bastante úteis em transferir funcionalidades entre outros heteroátomos.⁸¹ Além disso, este tipo de transformação está no centro de muitos mecanismos bioquímicos e toxicológicos⁸² e tem sido empregado para a detecção de biotióis.⁵⁵

⁷⁷ a) Furuyama, T.; Satoh, K.; Kushiya, T.; Kobayashi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 765. b) Kobayashi, N.; Furuyama, T.; Satoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19642.

⁷⁸ a) Rappoport, Z. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 7. b) Rappoport, Z.; Gazit, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3184. c) Avramovitch, B.; Weyerstahl, P.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6687.

⁷⁹ Lubineau, A.; Bienayme, H.; Le Gallic, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1918.

⁸⁰ Silveira, C. C.; Guerra, R. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5121.

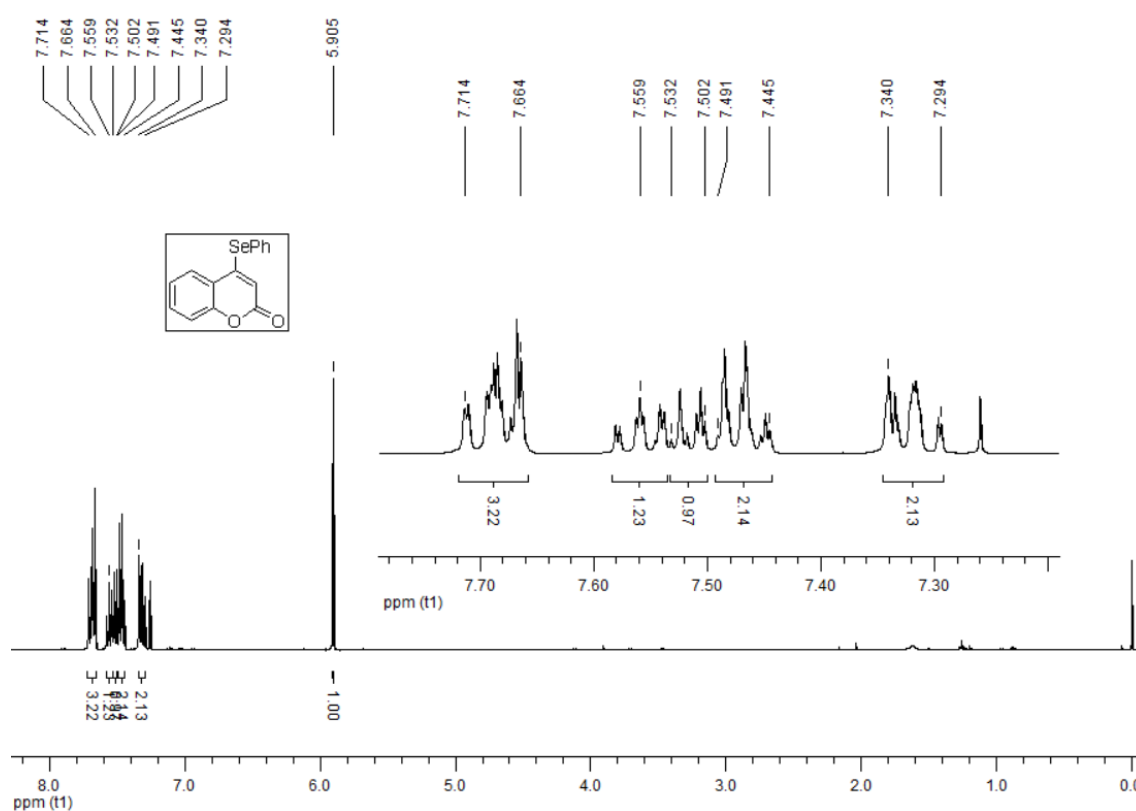
⁸¹ a) Onizuka, K.; Taniguchi, Y.; Sasaki, S. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 799. b) Jitsuzaki, D.; Onizuka, K.; Nishimoto, A.; Oshiro, I.; Taniguchi, Y.; Sasaki, S. *Nucl. Acid. Res.* **2014**, *42*, 8808. c) Hirokane, T.; Hirata, Y.; Ishimoto, T.; Nishii, K.; Yamada, H. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3478.

⁸² a) Person, M. D.; Mason, D. E.; Liebler, D. C.; Monks, T. J.; Lau, S. S. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, *18*, 41. b) Monks, T. J.; Lau, S. S. *Toxicol. Pathol.* **2013**, *41*, 315.

No entanto, a capacidade do grupamento tosil de ser um bom grupo de saída, o que acaba favorecendo a reação, torna a adição selena-Michael irreversível, pois uma vez que ao sofrer a eliminação, ele é incapaz de competir com o ânion selenolato em atacar o heterociclo **5** e regenerar a cumarina tosilada.

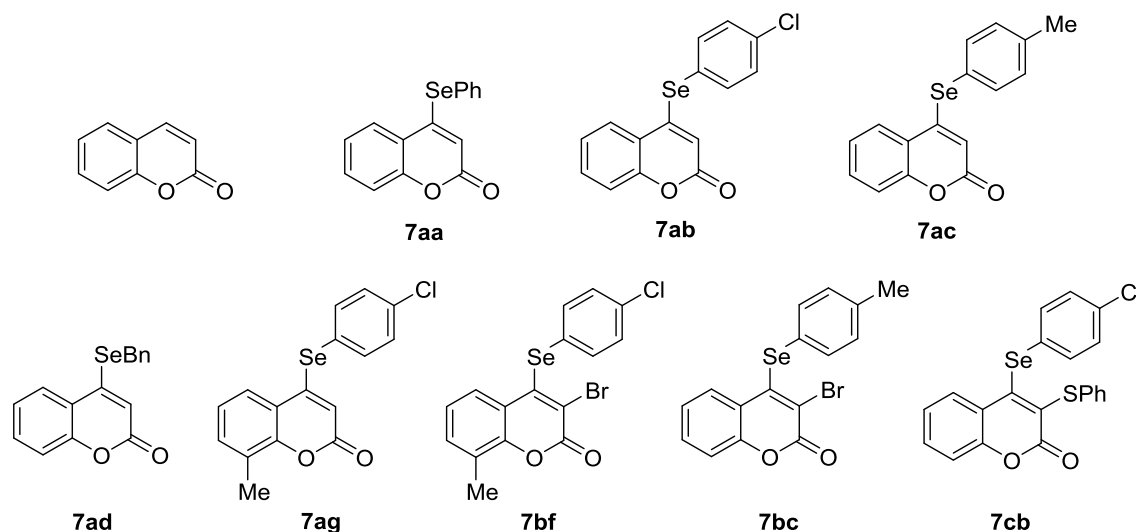
Na figura 12 é mostrado o espectro de RMN ^1H do composto **7aa** utilizado para elucidação da estrutura. Observa-se o singlete característico referente ao hidrogênio vinílico da cumarina em 5,9 ppm e os demais hidrogênios aromáticos da molécula.

Figura 12 - Espectro de RMN ^1H do composto **7aa.**



3.4.1 Testes de atividade antioxidante dos novos selenetos

Após a síntese dos novos selenetos derivados da cumarina, concentramos nossos estudos na atividade antioxidante desses heterociclos. Alguns compostos foram selecionados como modelos para estes testes (Figura 13), mas apenas os compostos **7ag**, **7bc**, **7bf** e **7cb** demonstraram ter alguma atividade.

Figura 13 - Compostos selecionados para testes de atividade antioxidante.

Antioxidantes protegem alvos biológicos contra danos oxidativos causados por espécies reativas (ER). O fenômeno do stress oxidativo é encontrado em muitas desordens psiquiátricas, como depressão, esquizofrenia e ansiedade.⁸³ Também é a raiz de muitos outros problemas; conseqüentemente, antioxidantes são vastamente utilizados como prevenção contra agentes que possam causar o stress oxidativo. NaN_3 é capaz de induzir ER como H_2O_2 e OH . Essas espécies podem ser determinadas intracelularmente utilizando 2,7-diclorodihidrofluoresceína-diacetato (DCFH-DA),⁸⁴ um reagente não fluorescente que se difunde rapidamente através das membranas celulares, sendo clivado pelas esterases, formando a 2,7-diclorofluoresceína (DCF). Na presença de ER, principalmente H_2O_2 , DCF é oxidado para a sua forma fluorescente, que pode ser medida por espectrofluorimetria.

Quando os níveis de ER formados no córtex e hipocampo de camundongos foram determinados com DCHF-DA, observou-se que no córtex, os compostos **7ag** e **7bf** reduziram significativamente os níveis de formação de ER a $0,1 \mu\text{M}$, enquanto que o composto **7bc** fez o mesmo a $1 \mu\text{M}$ e o composto **7cb** agiu de forma similar a $5 \mu\text{M}$. Curiosamente, a eficiência da proteção contra a formação de ER no hipocampo foi diferente, onde os compostos **7ag**, **7bf**, e **7cb** reduziram significativamente os níveis de ER a $5 \mu\text{M}$, enquanto que o composto **7bc** produziu resultados significativos a $1 \mu\text{M}$ (Tabela 11).

⁸³ Uher, R.; Mors, O.; Rietschel, M.; Rajewska-Rager, A.; Petrovi, C. A.; Zobel, A.; Heingsberg, N.; Mendkewicz, J.; Aintchison, K. J.; Farner, A.; Vaváková, M.; Uracková, Z.; Trebatichá, J. *J. Oxid. Med. Cell. Longev.* **2005**, 1.

⁸⁴ Loetchutinat, C.; Kothan, S.; Dechsupa, S.; Meesungnoen, J.; Jay-Gerin, J. P.; Makhethkorn, S. *Radiat. Phys. Chem.* **2005**, 72, 323.

Tabela 11. Atividade antioxidante dos compostos 7ag, 7bc, 7bf e 7cb no ensaio de inibição de ER no córtex e hipocampo de camundongos.

	Concentração do composto (μM)										IC ₅₀ (μM)	I _{max} (%)
	0,01	0,1	1	5	10	50						
7ag C ^a	109,6±10,2	72,0±11,2 ^{**}	53,2±4,6 ^{***}	53,2±4,6 ^{***}	24,5±11,2 ^{***}	18,3±6,6 ^{***}	6,8±1,1	72,7±9,9				
7bc C	—	95,6±6,3	54,5±3,9 ^{***}	28,6±4,8 ^{***}	28,6±4,8 ^{***}	29,4±5,0 ^{***}	1,0±0,2	93,1±0,3				
7bf C	101,9±3,2	81,5±8,0 ^{**}	72,1±12,5 ^{***}	44,3±6,7 ^{***}	37,4±8,3 ^{***}	29,6±11,4 ^{***}	4,4±1,2	67,8±11,4				
7cb C	—	—	92,5±9,6	53,5±3,0 ^{**}	48,0±7,9 ^{**}	20,9±10,3 ^{***}	19,0±19,5	63,3±10,3				
7ag H ^b	—	—	86,0±1,7	77,9±9,0 [*]	75,5±5,3 ^{**}	18,4±15,2 ^{***}	39,3±1,0	46,2±11,2				
7bc H	—	118,3±10,6	43,4±9,3 ^{***}	32,6±9,8 ^{***}	47,2±10,9 ^{***}	21,3±2,2	2,7±2,0	81,4±1,1				
7bf H	—	—	76,3±7,7	54,2±16,1 ^{**}	44,0±18,7 ^{**}	39,9±18,0 ^{**}	21,6±26,4	47,3±9,2				
7cb H	—	—	94,0±0,7	71,5±3,7 ^{**}	71,9±2,9 ^{**}	53,3±7,7 ^{***}	—	35,6±8,4				

^a Córtex. ^b Hipocampo.

Dados são expressos como média \pm SD (n = 4) de % de produção de ER.

IC₅₀ = concentração (μM) para reduzir em 50 % a formação de ER.

I_{max} = % máxima de inibição.

Asteriscos indicam $p < 0,05$ (*); $p < 0,01$ (**); $p < 0,001$ (***), quando comparados a oxidação induzida de NaN₃, pelo teste de Student-Newman-Keuls.

Além disso, entre os compostos testados, **7bc** provou ser o mais potente, exibindo o valor mais baixo de IC_{50} no córtex ($1,0 \pm 0,2 \mu M$) e hipocampo ($2,7 \pm 2,0 \mu M$). Além do mais, também demonstrou ser o mais eficiente, com o maior valor de I_{max} para o córtex ($93,1 \pm 0,3 \mu M$) e hipocampo ($81,4 \pm 1,1 \mu M$).

A peroxidação lipídica implica em uma deterioração oxidativa dos lipídios contendo ligação dupla carbono-carbono. Em sistemas biológicos, esse processo pode levar a várias consequências patológicas.⁸⁵ O cérebro é mais suscetível ao stress oxidativo do que outros órgãos devido ao seu importante consumo de oxigênio e seu alto teor de ferro em algumas áreas, combinado ainda com a presença de grandes quantidades de ácidos graxos insaturados.

O aumento dos níveis de stress oxidativo neuronal causa efeitos prejudiciais na transdução de sinal e na plasticidade estrutural, principalmente por induzir a peroxidação lipídica em membranas, proteínas e genes.⁸⁶

Assim, para determinar o perfil antioxidante dos compostos, o seu efeito inibitório na peroxidação lipídica induzida por nitroprussiato de sódio (SNP) foi também determinado no tecido cerebral de camundongos (córtex e hipocampo) através da formação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).⁸⁷ Observou-se que os compostos **7ag**, **7bf**, e **7cb** não mostraram resultados significativos mesmo a $50 \mu M$, enquanto que o composto **7bc** reduziu significativamente os níveis da peroxidação lipídica a concentração de $5 \mu M$. Além disso, também obteve-se bons valores de IC_{50} para ensaios em ambos, córtex ($8,0 \pm 1,0 \mu M$) e hipocampo ($7,3 \pm 1,5 \mu M$), e exibindo altos valores de I_{max} ($93,1 \pm 0,3 \mu M$ para o córtex e $81,4 \pm 1,1 \mu M$ para o hipocampo) (Tabela 12). Esses resultados sugerem que a incorporação de selênio em certas estruturas derivadas da cumarina pode elevar seu potencial como agente antioxidante.

⁸⁵ Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C. *Free Radical Biol. Med.* **1995**, *18*, 125.

⁸⁶ Wang, X.; Michaelis, E. K. *Front. Aging Neurosci.* **2010**, *2*, 9.

⁸⁷ Okawa, N.; Ohiahi, K. Yagi, *Anal. Biochem.* **1979**, *95*, 351.

Tabela 12. Atividade antioxidante do composto **7bc** no ensaio TBARS, em tecido cerebral de camundongos (córtex e hipocampo).

Tecido	Concentração do composto (μM)				IC ₅₀ (μM)	I _{max} (%)
	1	5	10	50		
C^a	118,9±11,9	92,3±13,5	14,6±4,2***	18,3±2,6***	8,0±1,0	80,4±2,7
H^b	111,2±9,9	72,6±3,6**	51,5±17,6***	19,0±3,5	7,3±1,5	85,3±3,4

^a Córtex. ^b Hipocampo.

Dados são expressos como média \pm SD (n = 4) de % de produção de ER.

IC₅₀ = concentração (μM) para reduzir em 50 % a peroxidação lipídica.

I_{max} = % máxima de inibição.

Asteriscos indicam $p < 0,05$ (*); $p < 0,01$ (**) e $p < 0,001$ (***), quando comparados a peroxidação lipídica induzida por SNP, pelo teste de Student-Newman-Keuls.

CAPÍTULO IV

CONSIDERAÇÕES FINAIS

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se o objetivo inicial do presente trabalho, de desenvolver a síntese de novos derivados da cumarina e analisando os resultados obtidos, pode-se fazer algumas considerações.

Primeiramente, desenvolveu-se uma nova síntese de pirrolocumarinas pela reação de 4-fenilaminocumarinas e nitroestirenos utilizando PTSA.H₂O como catalisador sem a utilização de solvente. Otimizou-se a reação considerando-se vários fatores, como catalisador, temperatura e solvente, conseguindo, assim, a obtenção das pirrolocumarinas desejadas em curto tempo reacional. Estudou-se também o escopo e as limitações dessa reação e pode-se propor um mecanismo para essa transformação.

Além disso, esse método tem muitos atrativos, como os curtos tempos reacionais, simplicidade operacional, facilidade na purificação dos produtos, a não necessidade da utilização de solvente, facilidade na obtenção dos materiais de partida e o não emprego de catalisadores metálicos, tornando esse método mais econômico e *eco-friendly*.

Essas pirrolocumarinas sintetizadas, por sua vez, podem servir como material de partida para a síntese de heterociclos mais complexos, como demonstrado através da reação de anelação com difenilacetileno formando um sistema pentacíclico que teve as suas propriedades eletro- e fotoquímicas estudadas. Devido as propriedades desses compostos, novos exemplos podem ser sintetizados, alterando os substituintes com o objetivo de obter compostos com propriedades fotoquímicas avançadas.

Posteriormente, dando continuidade a síntese de novos derivados da cumarina, sintetizou-se novas 4-selenocumarinas a partir das respectivas cumarinas tosiladas e utilizando disselenetos como fonte de selênio. Esta reação pode ocorrer através de um mecanismo de uma adição seleno-Michael seguida por uma eliminação β .

Essa reação foi realizada em condições bastante brandas sendo também tolerante a diferentes substituintes no anel da cumarina, incluindo haletos e o grupamento -SPh, levando aos produtos desejados na maioria dos casos em bons rendimentos.

A fácil obtenção dos materiais de partida e as condições brandas empregadas na síntese dessas 4-selenocumarinas tornam esse método bastante útil na química orgânica sintética.

Cabe ainda salientar que após testes biológicos realizados no córtex e hipocampo de tecido cerebral de camundongos, os derivados de 4-selenocumarinas apresentaram atividade antioxidante.

CAPÍTULO V

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Neste capítulo, será apresentada a descrição dos equipamentos e dos métodos utilizados para a síntese e caracterização dos compostos apresentados neste trabalho, bem como as metodologias empregadas para a obtenção de reagentes que não foram obtidos comercialmente.

5.1 - Materiais e métodos

A vidraria utilizada, quando necessário, foi flambada sob corrente de argônio seco. Os solventes foram evaporados em um rotaevaporador Heidolph VV2000 ou rotaevaporador Büchi, modelos EL-131 e R-114, ambos os aparelhos operando à pressão reduzida (≈ 30 mmHg), sendo que o solvente remanescente foi removido em linha de vácuo, equipada com uma bomba de alto-vácuo Edwards, modelo E2M8.

5.1.1 Ponto de fusão (P.F.)

Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados em um aparelho MQAPF-301-Microquímica.

5.1.2 Cromatografia em camada delgada (CCD)

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada, utilizando-se folhas de sílicagel 60 (Whatman – AL SIL G/UV – com 0,2 mm de espessura) sobre lâminas de alumínio. Como eluente, utilizou-se hexano ou soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Os reveladores foram: luz UV-365 nm, iodo e solução ácida de vanilina.

5.1.3 Cromatografia em coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se sílicagel 40-63 μm (230-400 mesh) e, como eluente, hexano ou

soluções de hexano/acetato de etila e hexano/acetato de etila/diclorometano em diferentes proporções.

5.1.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-400 e Bruker Avance III, operando nas frequências de 400 e 600 MHz para ^1H , e 100 e 150 MHz para ^{13}C , respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H em CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$) e $\text{DMSO-}d_6$ ou CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade, a constante de acoplamento (J), expressa em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzido da integral relativa.

5.1.5 Espectrometria de massas de baixa resolução

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo gasoso acoplado ao detector de massas Shimadzu GCMS-QP2010 Plus. Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

5.1.6 Espectrometria de massas de alta resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram realizados usando um analisador MicroToF Bruker Daltonics (Central Analítica - USP). A detecção dos íons foi realizada com ionização com *electrospray* operando no modo positivo.

5.1.7 Análise elementar

As análises elementares foram realizadas usando um analisador Perkin-Elmer modelo 2400 (Central Analítica – USP).

5.1.8 Difração de raios X

Para a coleta dos dados de difração de raios-X foi utilizado um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD (DQ – UFSM), dotado de monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073$). A estrutura foi resolvida utilizando SHELX. Desenhos foram feitos utilizando ORTEP-3.

5.1.9 Análises fotofísicas

Os espectros de absorção foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu UV2600, em cubetas de quartzo de 1 cm, com as amostras diluídas em CHCl₃. Os espectros de emissão foram obtidos com um espectrofluorímetro Varian Cary Eclipse, a 25 °C, com largura de fenda de 2 nm, e uma taxa de scan de 2,0 nm/min, com as amostras dissolvidas em CHCl₃.

Os voltamogramas cíclicos das cumarinas foram obtidos com um sistema potenciostato-galvanostato AutoLab EcoChemie PGSTAT32N, a temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, com taxa de scan de 100 mV/s. As amostras foram dissolvidas em CH₂Cl₂ anidro e Bu₄N⁺PF₆⁻ de grau eletroquímico foi empregado como eletrólito de suporte. Os experimentos foram realizados com um sistema de três eletrodos padrão, que inclui a eletrodo de trabalho de carbono vítreo, um eletrodo auxiliar de fio de platina um fio de platina como pseudo-eletrodo de referência. Um sistema ferrocíneo/ferroceno redox foi usado como referência interna ($E_{1/2} = 0,075$ V vs. EPH), em ordem para monitorar o eletrodo de referência.

5.1.10 Determinação da geração de oxigênio singleto (¹O₂)

Soluções de DMF contendo 1,3-difenilisobenzofurano (DPBF) como absorvedor de ¹O₂ (50 μ M) sem (branco) ou com os derivados da cumarina (a concentração de 0,5 μ M) foram preparados em uma cubeta de quartzo de 1 x 1 cm. As soluções foram irradiadas até 30 minutos a temperatura ambiente e sob suave agitação magnética, com um sistema de LED emitindo luz vermelha ($\lambda > 580$ nm), com taxa de fluência de 26 mW/cm². Para monitorar a decomposição do DPBF pelo oxigênio singleto, a diminuição na absorbância a 415 nm das soluções foram medidas a intervalos de radiação pré-estabelecidos de 2,5 minutos.

5.1.11 Testes de atividade biológica

As amostras de tecido foram incubadas com DCHF-DA (1 mM) e NaN_3 em solução tampão de Tris-HCl (10 mM pH 7,4). A fluorescência foi medida a 520 nm e excitação a 488 nm. Resultados estão em unidades de fluorescência.

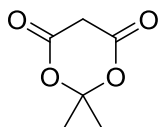
5.1.12 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados. Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados. O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando benzofenona como indicador e destilado imediatamente antes do uso.

5.2 Procedimentos experimentais

5.2.1 Procedimento para a síntese do ácido de Meldrum 102⁸⁸

Adicionou-se H_2SO_4 concentrado (16,15 mmol, 0,85 mL) a uma mistura de ácido malônico (201,7 mmol, 21 g) e anidrido acético (262,35 mmol, 24,8 mL) a 0 °C. Agitou-se a reação por 30 minutos em banho de gelo e após adicionou-se a acetona (282,55 mmol, 20,8 mL). Manteve-se a agitação por 4 horas a 0 °C e após, deixou-se a reação alcançar a temperatura ambiente e manteve-se ela parada *overnight*. Após, filtrou-se o precipitado obtido, lavando-o com água gelada e secou-se o produto na bomba. Rendimento: 28 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,79 (s, 6H); 3,64 (s, 2H).

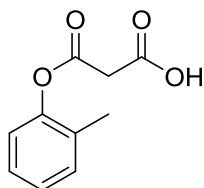
Ponto de fusão: 91 - 93 °C (literatura: 95 °C),⁸⁹ sólido branco.

⁸⁸ Ren, J. L.; Zhang, X. Y.; Yu, B.; Wang, X. X.; Shao, K. P.; Zhu, X. G.; Liu, H. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 93, 321.

⁸⁹ Hu, J.; Zhang, J. M.; Du, W. Q.; Zhu, S. Z. *Chin. J. Chem.* **2007**, 25, 86.

5.2.2 Procedimento para a síntese do ácido 3-oxo-3-(*o*-toliloxi)propanóico 103⁶¹

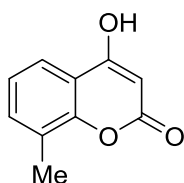
Em um balão flambado, sob argônio, aqueceu-se uma mistura de *o*-cresol (10 mmol, 1,8 g) e ácido de Meldrum (10 mmol, 1,44 g) a 110 °C por 3 horas. Após, resfriou-se a reação a temperatura ambiente e removeu-se a acetona formada como subproduto na reação na bomba de vácuo, fornecendo o produto desejado, um óleo marrom, em rendimento quantitativo sem a necessidade de demais purificações.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,21 (s, 3H); 3,71 (s, 2H); 7,06 - 7,26 (m, 4H).

5.2.3 Procedimento para a síntese da 4-hidroxi-8-metilcumarina 100b⁶¹

Em um balão flambado, sob argônio, adicionou-se 10 mL do reagente de Eaton (1,68 g de P₂O₅ dissolvidos em 10 mL de ácido metanossulfônico) ao ácido 3-oxo-3-(*o*-toliloxi)propanóico preparado anteriormente (10 mmol) e agitou-se a reação durante 5 horas a 70 °C. Após resfriou-se a reação a temperatura ambiente e adicionou-se a mesma sobre água gelada (80 mL) com agitação constante. Agitou-se essa solução aquosa durante 30 minutos e então, filtrou-se o sólido obtido. Lavou-se o sólido com água gelada e purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica utilizando como eluente hexano e acetato de etila em diferentes proporções. Rendimento: 72 %.

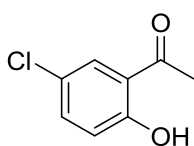


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,35 (s, 3H); 3,32 (sl, 1H); 5,59 (s, 1H); 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,49 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

Ponto de fusão: 239 - 241 °C (literatura: 241 - 243 °C),⁶¹ sólido marrom claro.

5.2.4 Procedimento para a síntese da 5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona 105⁶²

PTSA.H₂O (40 mmol, 7,6 g) foi adicionado à solução contendo a 2'-hidroxiacetofenona (20 mmol, 2,72 g) em 400 mL de MeCN. Após 5 minutos de agitação a temperatura ambiente, adicionou-se o NCS (20 mmol, 2,66 g) e agitou-se a reação por 4 horas. Após, evaporou-se a MeCN no rotaevaporador, adicionou-se água (50 mL) e extraiu-se a reação com acetato de etila (50 mL x 3). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, o solvente foi evaporado no rotaevaporador e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica utilizando como eluente apenas hexano. Rendimento: 70 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,63 (s, 3H); 6,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,42 (dd, *J*₁ = 8,9 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz, 1H); 7,69 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 12,14 (s, 1H).

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 172 (15) [M]⁺², 170 (45) [M]⁺, 127 (24), 99 (23).

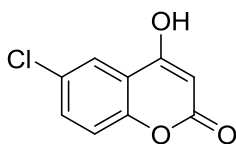
Ponto de fusão: 53 - 54 °C (literatura: 53 - 55 °C),⁹⁰ sólido branco.

5.2.5 Procedimento para a síntese da 6-cloro-4-hidroxicumarina 100c⁶³

Em um balão flambado, sob argônio, adicionou-se o NaH (60% em óleo mineral) (50 mmol, 2 g) e 20 mL de tolueno. Resfriou-se a 0 °C e, sobre essa suspensão, adicionou-se gota a gota uma solução de 5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona (10 mmol, 1,7 g) e dimetilcarbonato (20 mmol, 1,7 mL) em tolueno (15 mL). Agitou-se a reação a 0 °C durante 25 minutos. Após, deixou-se a reação vir a temperatura ambiente e, então, aqueceu-se a reação sob refluxo por 5 horas. Após o término da reação analisada por CCD, resfriou-se a mesma a 0 °C e adicionou-se lentamente água gelada à reação (50 mL). Adicionou-se acetato de etila (50 mL) e extraiu-se a reação 3 vezes. Na sequência, acidificou-se a fase aquosa até atingir pH 1 através da adição gota a gota de HCl concentrado, formando um sólido branco que foi

⁹⁰ Upadhyay, K.; Bavishi, A.; Thakrar, S.; Radadiya, A.; Vala, H.; Parekh, S.; Bhavsar, D.; Savant, M.; Parmar, M.; Adlakha, P.; Shah, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2547.

filtrado, lavado com água e seco sob vácuo, fornecendo o produto desejado sem a necessidade de demais purificações. Rendimento: 82 %.



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,48 (sl, 1H); 5,62 (s, 1H); 7,4 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,66 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H); 7,75 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H).

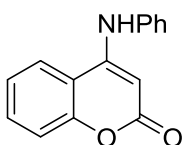
Ponto de fusão: 267 - 268 °C (literatura: 266 - 268 °C),⁹¹ sólido branco.

5.2.6 Procedimento para a síntese das 4-fenilaminocumarinas **1a-c**⁶⁴

Em um erlenmeyer de 50 mL, adicionou-se a 4-hidroxicumarina (20 mmol, 3,24 g) e a anilina (24 mmol, 2,2 mL). Aqueceu-se a mistura em forno de micro-ondas doméstico por 40 segundos. Adicionou-se a mistura reacional em 100 mL de metanol. Após, adicionou-se 100 mL de uma solução 0,1 M de NaOH e agitou-se a mistura por 30 minutos. Filtrou-se o sólido obtido em um funil de Büchner e cristalizou-se o mesmo com etanol. O sólido obtido foi secado em bomba de vácuo.

4-(fenilamino)-2H-cromen-2-ona (**1a**)

Rendimento: 39 %



RMN ^1H (400 MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 5,3 (s, 1H); 7,3 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,37 - 7,42 (m, 4H); 7,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,66 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 8,25 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 237 (67) $[\text{M}]^+$, 236 (55), 209 (38), 207 (39), 180 (33), 165 (24), 89 (27), 77 (100), 73 (28), 63 (25), 51 (39).

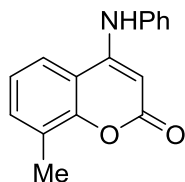
Ponto de fusão: 265 °C (literatura: 265 °C),⁶⁴ sólido amarelo.

Para a síntese dos compostos **1b** e **1c** foi empregado o mesmo procedimento utilizado para o composto **1a**, mas a escala empregada foi de 1 mmol e o tempo reacional foi 2 x 40 segundos.

⁹¹ Buckle, D. R.; Cantello, B. C. C.; Smith, H.; Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 391.

4-(fenilamino)-8-metil-2H-cromen-2-ona (1b)

Rendimento: 22 %



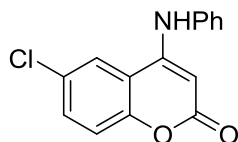
RMN ¹H (400 MHz, DMSO *d*-6) δ (ppm): 2,38 (s, 3H); 5,32 (s, 1H); 7,26 - 7,31 (m, 2H); 7,36 - 7,38 (m, 2H); 7,47 - 7,53 (m, 3H); 8,07 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 9,14 (sl, 1H).

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 251 (100) [M]⁺, 223 (40), 207 (50), 180 (28), 77 (87).

Ponto de fusão: 265 - 267 °C (literatura: 262 - 268 °C),⁹² sólido marrom claro.

6-cloro-4-(fenilamino)-2H-cromen-2-ona (1c)

Rendimento: 58 %



RMN ¹H (400 MHz, DMSO *d*-6) δ (ppm): 5,35 (s, 1H); 7,28 - 7,32 (m, 1H); 7,35 - 7,39 (m, 2H); 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,47 - 7,52 (m, 2H); 7,69 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H); 8,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 9,27 (sl, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO *d*-6) δ (ppm): 84,8; 115,7; 118,5; 122,1; 124,5; 125,6; 127,5; 129,1; 131,5; 137,8; 151,1; 151,8; 160,5.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 273 (28) [M]⁺², 271 (84) [M]⁺, 243 (39), 207 (47), 18 (22), 77 (100).

Ponto de fusão: 301 - 302 °C, sólido amarelo.

5.2.7 Procedimento para a síntese dos nitroestirenos aromáticos 2a-e⁶⁵

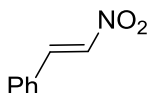
Em um balão adicionou-se o aldeído (10 mmol), nitrometano (12 mmol, 0,7 mL) e acetato de amônio (6 mmol, 0,462 g) em 7 mL de ácido acético. Refluxou-se a reação por 4 horas e resfriou-se a mesma a temperatura ambiente, após adicionou-se a reação sobre água gelada (30 mL), e o precipitado formado foi coletado por

⁹² Kaur, P.; Gill, R. K.; Singh, G.; Bariwal, J. *J. Heterocyclic Chem.* **2016**, 53, 1519.

filtração e purificado por coluna cromatográfica em coluna de sílica utilizando como eluente hexano e acetato de etila em diferentes proporções.

(*E*)-(2-nitrovinil)benzeno (2a)

Rendimento: 55 %



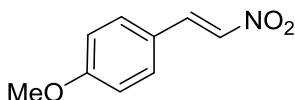
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,42 - 7,63 (m, 6H); 8,01 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H).

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 149 (46) [M]⁺, 132 (15), 103 (24), 102 (57), 91 (53), 77 (100), 66 (25), 65 (25), 51 (56).

Ponto de fusão: 54 - 55 °C (literatura: 58 - 59 °C),⁹³ sólido amarelo.

1-metoxi-4-((*E*)-2-nitrovinil)benzeno (2b)

Rendimento: 90 %



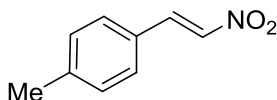
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,87 (s, 3H); 6,96 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H); 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,53 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 7,98 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H).

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 179 (38) [M]⁺, 132 (100), 121 (22), 117 (21), 90 (27), 89 (40), 77 (42), 63 (29).

Ponto de fusão: 84 - 86 °C (literatura: 82 - 85 °C),⁹⁴ sólido amarelo.

1-metil-4-((*E*)-2-nitrovinil)benzeno (2c)

Rendimento: 68 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,4 (s, 3H); 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,56 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H); 7,97 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H).

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 163 (29) [M]⁺, 149 (35), 146 (15), 116 (43), 115 (100), 105 (46), 91 (66), 89 (25), 79 (34), 77 (32), 65 (51), 63 (26), 51 (22).

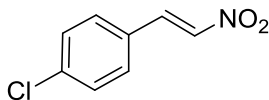
⁹³ Gairaudgerald, C. B.; Lappin, R. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1.

⁹⁴ Luo, Z. G.; Xu, F.; Fang, Y. Y.; Liu, P.; Xu, X. M.; Feng, C. T.; Li, Z.; He, J. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 6079.

Ponto de fusão: 97 - 99 °C (literatura: 103 °C),⁹⁵ sólido amarelo.

1-cloro-4-((E)-2-nitrovinil)benzeno (2d)

Rendimento: 55 %



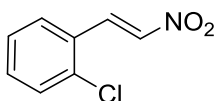
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,43 (dt, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 2H); 7,48 (dt, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, 2H); 7,55 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H); 7,95 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H).

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 185 (7) [M]⁺², 183 (23), 148 (19), 138 (20), 136 (54), 127 (14), 125 (40), 116 (36), 102 (86), 101 (92), 89 (50), 76 (28), 75 (100), 63 (29).

Ponto de fusão: 108 - 110 °C (literatura: 112 - 116 °C),⁹⁶ sólido amarelo.

1-cloro-2-((E)-2-nitrovinil)benzeno (2e)

Rendimento: 38 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,34 (dt, $J_1 = 1,3$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, $J_3 = 7,8$ Hz, 1H); 7,43 (dt, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,2$ Hz, $J_3 = 7,3$ Hz, 1H); 7,45 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,1$ Hz, 1H); 7,58 (dd, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H); 7,59 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H); 8,4 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H).

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 185 (10) [M]⁺², 183 (31) [M]⁺, 148 (61), 136 (54), 125 (20), 118 (76), 102 (52), 101 (100), 89 (24), 75 (78), 51 (43).

Ponto de fusão: 47 - 48 °C (literatura: 48 - 52 °C),⁹⁶ sólido amarelo.

5.2.8 Procedimento para a síntese do nitroalceno alifático 2f⁶⁶

t-ButOK (3 mmol, 0,336g) foi adicionado à uma solução de hexanal (30 mmol, 3,7 mL), nitrometano (45 mmol, 2,4 mL), THF (7,5 mL) e *t*-BuOH (7,5 mL) a 0 °C. Agitou-se a reação deixando-a com que voltasse a t.a. durante um período de 2

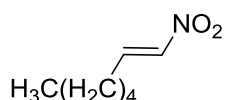
⁹⁵ Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Eshghi, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8295.

⁹⁶ Kumar, M. S.; Rajanna, K. C.; Reddy, K. R.; Venkateswarlu, M.; Venkanna, P. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2672.

horas, após agitou-se por mais 8 horas. A mistura foi adicionada sobre água e extraída com MTBE. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e evaporou-se o solvente no rotaevaporador, obtendo-se o nitroaldol. Na próxima etapa, adicionou-se anidrido trifluoroacético (1 equivalente) à solução do nitroaldol em CH_2Cl_2 (18 mL) a -10°C . Agitou-se essa solução por 2 minutos, e então adicionou-se lentamente 2 equivalentes de trietilamina durante 15 minutos, agitando-se a reação por mais 30 minutos a -10°C . A mistura resultante foi adicionada sobre diclorometano e lavada com solução aquosa saturada de NH_4Cl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente foi removido em rotaevaporador. Purificou-se o produto, um óleo amarelo, por cromatografia em coluna de sílica utilizando como eluente acetato de etila e hexano em diferentes proporções.

(E)-1-nitrohept-1-eno

Rendimento: 85 %



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 0,89 - 0,93 (m, 3H); 1,31 - 1,36 (m, 4H); 1,48 - 1,56 (m, 2H); 2,26 (qd, $J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 2H); 6,97 (dt, $J_1 = 13,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H); 7,27 (dt, $J_1 = 13,4$ Hz, $J_2 = 7,4$ Hz, 1H).

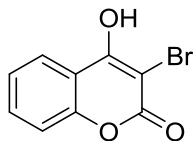
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 143 (1) $[\text{M}]^+$, 95 (27), 81 (27), 70 (26), 69 (62), 67 (70), 57 (70), 56 (24), 55 (100), 54 (20), 53 (19).

5.2.9 Procedimento para a síntese das 3-bromo-4-hidroxycumarinas 100d-f⁶⁷

Adicionou-se em um balão a 4-hidroxycumarina (10 mmol) e MeCN (35 mL), após adicionou-se NBS (10,8 mmol, 1,922 g) e por último o acetato de amônio (1 mmol, 0,077 g). Agitou-se a reação a temperatura ambiente por 3 horas. Após, evaporou-se o solvente em rotaevaporador, adicionou-se água a reação (20 mL) e extraiu-se a reação com acetato de etila (3 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , evaporou-se o solvente no rotaevaporador e o produto foi purificado após ser triturado com hexano. Secou-se o sólido obtido na bomba.

3-bromo-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (100d)

Rendimento: 92 %

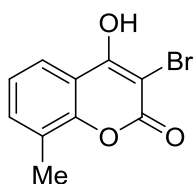


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,37 - 7,42 (m, 2H); 7,65 - 7,69 (m, 1H); 7,96 (dd, $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H), 11,02 (sl, 1H).

Ponto de fusão: 190 - 192 °C, (literatura: 192 - 194 °C),⁹⁷ sólido branco.

3-bromo-4-hidroxi-8-metil-2H-cromen-2-ona (100e)

Rendimento: 87 %

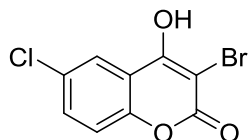


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,36 (s, 3H); 3,73 (sl, 1H); 7,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,54 (ddd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 0,8$ Hz, 1H); 7,79 (ddd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 0,6$ Hz, 1H).

Ponto de fusão: 112 - 113 °C, sólido marrom claro.

3-bromo-6-cloro-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (100f)

Rendimento: 91 %



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4,38 (sl, 1H); 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,67 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H); 7,93 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).

Ponto de fusão: 179 - 181 °C, sólido amarelo claro.

5.2.10 Procedimento para a síntese das 3-feniltiocumarinas 100g-i⁶⁸

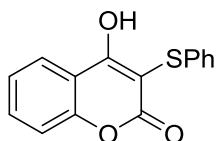
Em um balão contendo uma mistura de tiofenol (7,5 mmol, 0,75 mL) e 4-hidroxicumaria (5 mmol), adicionou-se DMSO (15 mmol, 1,1 mL) seguido por iodo (0,5 mmol, 0,132 g). Então, aqueceu-se a reação em um banho pré-aquecido a 80

⁹⁷ Eisenhauer, H. R.; Link, K. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1647.

°C por 3 horas, monitorando a reação por CCD. Após o término da reação, diluiu-se a mistura reacional em diclorometano (30 mL) e adicionou-se solução de tiosulfato de sódio 10 %. Extraiu-se a fase orgânica com diclorometano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com água e seca com MgSO₄. O solvente foi evaporado no rotaevaporador e o produto foi purificado após ser triturado com hexano e seco na bomba.

3-(feniltio)-4-hidroxi-2-*H*-cromen-2-ona (100g)

Rendimento: 92 %

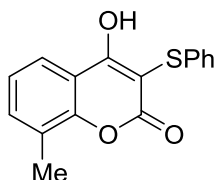


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,13 - 7,21 (m, 3H); 7,25 - 7,3 (m, 2H); 7,38 - 7,43 (m, 2H); 7,69 - 7,73 (m, 1H); 7,96 (dd, *J*₁ = 7,9 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz, 1H).

Ponto de fusão: 193 - 195 °C (literatura: 197 - 198 °C),⁶⁸ sólido branco.

3-(feniltio)-4-hidroxi-8-metil-2-*H*-cromen-2-ona (100h)

Rendimento: 88 %

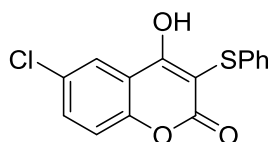


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,38 (s, 3H); 7,13 - 7,21 (m, 3H); 7,26 - 7,31 (m, 3H); 7,56 - 7,59 (m, 1H); 7,8 (dd, *J*₁ = 7,9 Hz, *J*₂ = 1 Hz, 1H).

Ponto de fusão: 174 - 176 °C, sólido marrom claro.

6-cloro-3-(feniltio)-4-hidroxi-2-*H*-cromen-2-ona (100i)

Rendimento: 75 %



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,26 (sl, 1H); 7,12 - 7,19 (m, 3H); 7,25 - 7,28 (m, 2H); 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,72 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H).

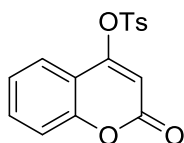
Ponto de fusão: 166 - 167 °C, (literatura: 168 - 170 °C),⁹⁸ sólido amarelo claro.

5.2.11 Procedimento para a síntese das 4-tosilcumarinas 5a-i⁶⁹

Adicionou-se trietilamina (6 mmol, 0,83 mL) à uma mistura contendo 4-hidroxicumarina (5 mmol) e cloreto de tosila (5,5 mmol, 1,045 g) em 10 mL de diclorometano. Agitou-se a reação *overnight* a temperatura ambiente. Após o término da reação analisada por CCD, adicionou-se água a reação (20 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 40 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica utilizando como eluente hexano e acetato de etila em diferentes proporções.

4-tosiloxi-2H-cromen-2-ona (5a)

Rendimento: 94 %



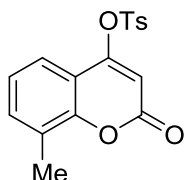
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,46 (s, 3H); 6,31 (s, 1H); 7,14 - 7,18 (m, 1H); 7,31 (ddd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,1$ Hz, $J_3 = 0,4$ Hz, 1H); 7,38 - 7,41 (m, 2H); 7,54 - 7,58 (m, 1H); 7,64 (dd, $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H); 7,9 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H).

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 316 (3) [M]⁺, 252 (21), 155 (45), 91 (100), 77 (6), 65 (16).

Ponto de fusão: 113 °C (literatura: 116 - 118 °C),⁶⁹ sólido branco.

8-metil-4-tosiloxi-2H-cromen-2-ona (5b)

Rendimento: 68 %



⁹⁸ Paul, S.; Shrestha, R.; Edison, T. N. J. I.; Lee, Y. R.; Kim, S. H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3050.

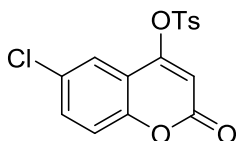
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,42 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 6,29 (s, 1H); 7,15 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,37 - 7,42 (m, 3H); 7,48 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H).

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 330 (4) [M]⁺, 266 (16), 155 (36), 132 (13), 91 (100), 65 (20).

Ponto de fusão: 124 - 126 °C (literatura: 124 °C),⁹⁹ sólido marrom claro.

6-cloro-4-tosiloxi-2*H*-cromen-2-ona (5c)

Rendimento: 79 %



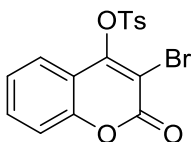
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,48 (s, 3H); 6,37 (s, 1H); 7,26 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H); 7,41 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 7,5 (dd, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H); 7,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,9 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 350 (4) [M]⁺, 155 (47), 91 (100), 65 (20).

Ponto de fusão: 185 - 187 °C, sólido branco.

3-bromo-4-tosiloxi-2*H*-cromen-2-ona (5d)

Rendimento: 91 %



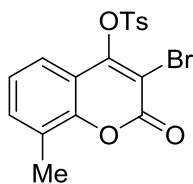
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,51 (s, 3H); 7,32 - 7,36 (m, 1H); 7,39 (dd, *J*₁ = 8,3 Hz, *J*₂ = 0,6 Hz, 1H); 7,43 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 7,61 - 7,65 (m, 1H); 7,8 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H); 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H).

Ponto de fusão: 147 - 149 °C, sólido branco.

⁹⁹ Majumdar, K. C.; Sarkar, S. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2873.

3-bromo-8-metil-4-tosiloxi-2H-cromen-2-ona (5e)

Rendimento: 53 %

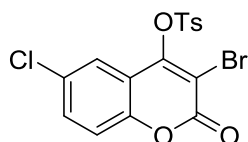


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,5 (s, 3H); 2,53 (s, 3H); 7,24 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,42 - 7,46 (m, 2H); 7,47 - 7,5 (m, 1H); 7,65 (ddd, $J_1 = 8,05$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 0,6$ Hz, 1H); 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

Ponto de fusão: 160 - 161 °C, sólido branco.

3-bromo-6-cloro-4-tosiloxi-2H-cromen-2-ona (5f)

Rendimento: 57 %

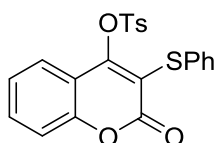


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,52 (s, 3H); 7,32 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 0,4$ Hz, 1H); 7,43 - 7,46 (m, 2H); 7,5 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 0,4$ Hz, 1H); 7,54 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H); 7,94 - 7,97 (m, 2H).

Ponto de fusão: 142 - 144 °C, sólido branco.

3-(feniltio)-4-tosiloxi-2H-cromen-2-ona (5g)

Rendimento: 79 %

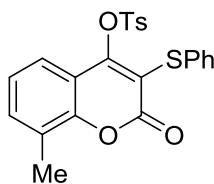


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,47 (s, 3H); 7,19 - 7,27 (m, 5H); 7,29 - 7,36 (m, 4H); 7,59 (ddd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 1,6$ Hz, 1H); 7,81 (ddd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 0,5$ Hz, 1H); 7,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H).

Ponto de fusão: 117 - 118 °C, sólido amarelo.

3-(feniltio)-8-metil-4-tosiloxi-2-*H*-cromen-2-ona (5h)

Rendimento: 51 %

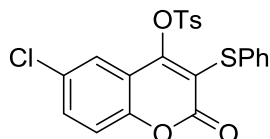


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,44 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 7,18 - 7,26 (m, 6H); 7,32 - 7,35 (m, 2H); 7,42 - 7,44 (m, 1H); 7,63 (ddd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, $J_3 = 0,6$ Hz, 1H); 7,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H).

Ponto de fusão: 122 - 124 °C, sólido marrom claro.

6-cloro-3-(feniltio)-4-tosiloxi-2-*H*-cromen-2-ona (5i)

Rendimento: 53 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,49 (s, 3H); 7,22 - 7,29 (m, 4H); 7,3 - 7,33 (m, 2H); 7,37 - 7,39 (m, 2H); 7,47 - 7,5 (m, 2H); 7,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H).

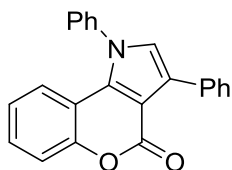
Ponto de fusão: 157 - 159 °C, sólido branco.

5.2.12 Procedimento para a síntese das pirrolocumarinas 3a-r

Adicionou-se um tubo de ensaio a cumarina **1** (0,5 mmol), o nitroestireno **2** (0,75 mmol) e PTSA.H₂O (0,1 mmol, 0,019 g). Aqueceu-se a reação na condição específica até o consumo da cumarina **1** observado por CCD. Após, resfriou-se a reação a t.a., adicionou-se água (10 mL) e extraiu-se a reação com acetato de etila (3 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica utilizando como eluente acetato de etila e hexano em diferentes proporções.

1,3-difenilcromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3a)

Rendimento: 72 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 6,81 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 6,91 (ddd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, $J_3 = 1,3$ Hz, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,28 - 7,34 (m, 2H); 7,39 - 7,44 (m, 3H); 7,5 - 7,53 (m, 2H); 7,59 - 7,63 (m, 3H); 7,73 - 7,76 (m, 2H).

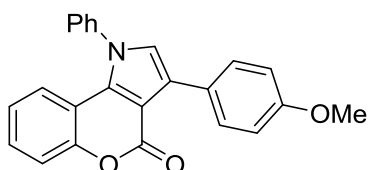
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 107,4; 113,8; 117,6; 121,2; 123,2; 125,9; 127,1; 127,2; 128,1; 128,6; 129,1; 129,8; 129,9; 130,0; 132,5; 135,7; 139,3; 152,3; 158,3.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 338 (24) [M]⁺¹, 337 (100) [M]⁺, 205 (17), 77 (17).

Ponto de fusão: 172 - 174 °C (literatura: 183 - 184 °C),⁴⁶ sólido amarelado.

3-(4-metoxifenil)-1-fenilcromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3b)

Rendimento: 45 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,84 (s, 3H); 6,81 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 6,91 (ddd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 7,2$, $J_3 = 1,3$ Hz, 1H); 6,96 (dt, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 5,1$ Hz, 2H); 7,01 (s, 1H); 7,29 (ddd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz, 1H); 7,39 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,1$ Hz, 1H); 7,49 - 7,51 (m, 2H); 7,58 - 7,61 (m, 3H); 7,66 - 7,7 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 55,3; 107,3; 113,7; 113,9; 117,6; 121,1; 123,2; 124,9; 125,6; 126,6; 127,2; 128,5; 129,7; 130,0; 130,2; 135,4; 139,3; 152,2; 158,5; 159,0.

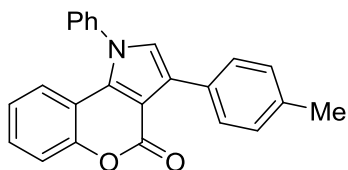
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 368 (26) [M]⁺¹, 367 (100) [M]⁺, 207 (21), 77 (14).

HRMS m/z calcd. 390,1101 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 390,1098.

Ponto de fusão: 169 - 171 °C, sólido amarelado.

1-fenil-3-(*p*-tolil)cromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3c)

Rendimento: 65 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,38 (s, 3H); 6,81 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 6,9 (ddd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, $J_3 = 1,3$ Hz, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,21 - 7,23 (m, 2H); 7,29 (ddd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, $J_3 = 1,6$ Hz, 1H); 7,38 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H); 7,48 - 7,5 (m, 2H); 7,59 - 7,64 (m, 5H).

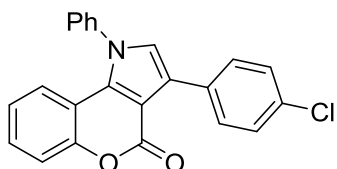
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 21,2; 107,4; 113,9; 117,6; 121,2; 123,2; 125,9; 126,9; 127,2; 128,6; 128,9; 129,0; 129,6; 129,7; 130,0; 135,5; 137,0; 139,4; 152,2; 158,4.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 352 (26) [M]⁺¹, 351 (100) [M]⁺, 207 (14), 77 (13).

Ponto de fusão: 188 - 190 °C (literatura: 192 - 193 °C),¹⁰⁰ sólido amarelado.

3-(4-clorofenil)-1-fenilcromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3d)

Rendimento: 69 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 6,81 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,42$ Hz, 1H); 6,92 (ddd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, $J_3 = 1,3$ Hz, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,3 (ddd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz, 1H); 7,34 - 7,39 (m, 3H); 7,49 - 7,51 (m, 2H); 7,6 - 7,62 (m, 3H); 7,65 - 7,69 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 107,3; 113,7; 117,6; 121,2; 123,3; 124,6; 127,1; 127,2; 128,3; 128,8; 129,9; 130,1; 130,3; 131; 133,2; 135,8; 139,2; 152,2; 158,3.

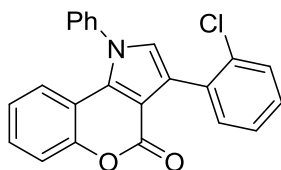
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 373 (35) [M]⁺², 372 (28) [M]⁺¹, 371 (100) [M]⁺, 335 (19), 291 (12), 233 (13), 207 (24), 205 (19), 168 (19), 77 (20).

Ponto de fusão: 188 - 190 °C (literatura: 191 - 192 °C),¹⁰⁰ sólido amarelado.

¹⁰⁰ Colotta, V.; Cecchi, L. Melani, F.; Filacchioni, G.; Martini, C.; Gelli, G.; Lucacchini, A. *Farmaco* **1991**, *46*, 1139.

3-(2-clorofenil)-1-fenilcromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3e)

Rendimento: 71 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 6,86 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H); 6,92 (ddd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, $J_3 = 1,1$ Hz, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,27 - 7,33 (m, 3H); 7,47 (dd, $J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 1,9$ Hz, 1H); 7,39 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H); 7,46 - 7,49 (m, 1H); 7,53 - 7,55 (m, 2H); 7,59 - 7,62 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 108,9; 113,9; 117,7; 121,2; 121,8; 123,3; 126,2; 127,2; 128,4; 128,6; 128,8; 129,5; 129,8; 130,0; 131,7; 132,6; 133,9; 134,8; 139,2; 152,4; 157,9.

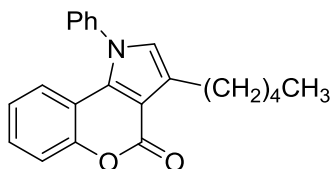
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 373 (3) [M]⁺², 371 (10) [M]⁺, 337 (25), 336 (100), 77 (46), 51 (25).

Anal. Calcd. C 74,3, H 3,8, N 3,77; **Encontrado:** C 75,02, H 3,72, N 3,76.

Ponto de fusão: 161 - 162 °C, sólido branco.

1-fenil-3-pentilcromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3f)

Rendimento: 15 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,34 - 1,44 (m, 4H); 1,72 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,91 (dt, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 0,6$ Hz, 2H); 6,75 (t, $J = 0,9$ Hz, 1H); 6,81 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 6,89 (ddd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, $J_3 = 1,3$ Hz, 1H); 7,26 (ddd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, $J_3 = 1,6$ Hz, 1H); 7,36 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H); 7,44 - 7,46 (m, 2H); 7,56 - 7,58 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS): 14,0; 22,5; 25,4; 29,6; 31,6; 109,1; 114,2; 117,6; 121,0; 123,1; 125,9; 126,0; 127,2; 128,2; 129,4; 129,8; 134,6; 139,7; 152,3; 159,1.

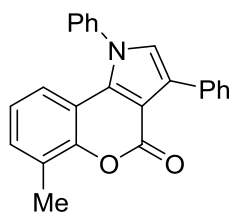
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 331 (37) [M]⁺, 288 (37), 275 (100), 274 (62), 207 (33), 127 (15), 115 (24), 77 (73), 73 (44), 55 (35).

HRMS m/z calcd. 354,1464 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 354,1466.

Ponto de fusão: 87 - 89 °C, sólido branco.

1,3-difenil-6-metilcromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3g)

Rendimento: 66 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,49 (s, 3H); 6,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,3 - 7,34 (m, 1H); 7,39 - 7,43 (m, 2H); 7,48 - 7,5 (m, 2H); 7,56 - 7,63 (m, 3H); 7,47 - 7,78 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 16,5; 107,1; 113,4; 118,9; 122,7; 125,5; 126,8; 127,1; 127,2; 128,1; 129,0; 129,7; 129,9; 130,0; 132,5; 136,1; 139,3; 150,5; 158,4.

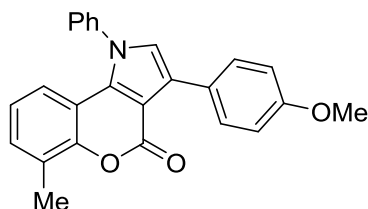
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 351 (100) [M]⁺, 207 (20), 77 (13).

HRMS m/z calcd. 374,1151 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 374,1150.

Ponto de fusão: 173 - 175, sólido branco.

1-fenil-6-metil-3-(4-metoxifenil)cromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3h)

Rendimento: 30 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,48 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 6,65 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 6,78 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,0 (s, 1H); 7,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,47 - 7,5 (m, 2H); 7,55 - 7,6 (m, 3H); 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 16,4; 55,2; 107,2; 113,5; 113,6; 118,9; 122,6; 125,1; 125,3; 126,5; 126,8; 127,2; 129,6; 129,9; 130,2; 135,9; 139,5; 150,5; 158,4; 158,9.

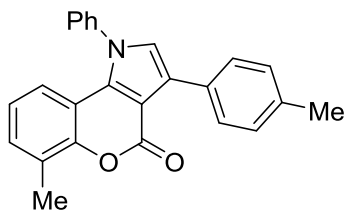
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 381 (100) [M]⁺, 366 (18), 190 (12), 77 (8).

HRMS m/z calcd. 404,1257 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 404,1248.

Ponto de fusão: 83 - 84 °C, sólido branco.

1-fenil-6-metil-3-(*p*-tolil)cromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3i)

Rendimento: 44 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,38 (s, 3H); 2,48 (s, 3H); 6,65 (ddd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, $J_3 = 0,6$ Hz, 1H); 6,77 - 6,81 (m, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,15 (ddd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 0,8$ Hz, 1H); 7,2 - 7,23 (m, 2H); 7,47 - 7,49 (m, 2H); 7,56 - 7,59 (m, 3H); 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 16,4; 21,2; 107,4; 113,5; 118,9; 122,6; 125,7; 126,8 (2C); 127,2; 128,8; 128,9; 129,6; 129,7; 129,9; 136,0; 136,8; 139,6; 150,6; 158,3.

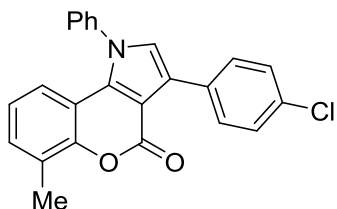
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 365 (100) [M]⁺, 219 (12), 207 (21), 77 (10).

HRMS m/z calcd. 388,1308 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 388,1303.

Ponto de fusão: 211 - 213 °C, sólido amarelado.

3-(4-clorofenil)-1-fenil-6-metilcromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3j)

Rendimento: 72 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,48 (s, 3H); 6,66 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 6,81 (t, $J = 8$ Hz, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,17 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,47 - 7,5 (m, 2H); 7,58 - 7,61 (m, 3H); 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 16,4; 107,2; 113,4; 118,9; 122,8; 124,4; 126,9; 127,1; 127,2; 128,2; 129,8; 130,0; 130,2; 130,3; 131,1; 133,1; 136,3; 139,3; 150,6; 158,3.

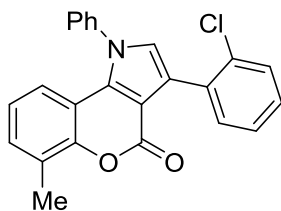
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 387 (36) [M]⁺², 385 (100) [M]⁺, 281 (14), 219 (16), 207 (29), 175 (20), 77 (19).

HRMS m/z calcd. 408,0762 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 408,0764.

Ponto de fusão: 157 - 159 °C, sólido branco.

3-(2-clorofenil)-1-fenil-6-metilcromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3k)

Rendimento: 76 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,48 (s, 3H); 6,7 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 6,81 (t, *J* = 8 Hz, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,27 - 7,32 (m, 2H); 7,46 - 7,48 (m, 1H); 7,51 - 7,56 (m, 3H); 7,58 - 7,61 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 16,4; 108,8; 113,6; 118,9; 121,6; 122,7; 126,2; 127,0; 127,2; 128,4; 128,7; 129,5; 129,7; 129,9; 130,0; 131,7; 132,6; 133,9; 135,3; 139,4; 150,7; 157,8.

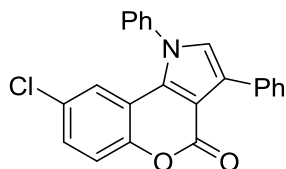
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 387 (4) [M]⁺², 385 (13) [M]⁺, 351 (27), 350 (100), 175 (12), 77 (80).

Anal. Calcd. C 74,71, H 4,18, N 3,63; **Encontrado:** C 74,93, 4,2, N 3,58.

Ponto de fusão: 166 - 167 °C, sólido branco.

8-cloro-1,3-difenilcromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3m)

Rendimento: 55 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 6,7 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 0,3 Hz, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,24 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H); 7,3 - 7,35 (m, 2H); 7,39 - 7,43 (m, 2H); 7,48 - 7,51 (m, 2H); 7,61 - 7,66 (m, 3H); 7,71 - 7,73 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 107,8; 114,9; 118,9; 120,9; 126,2; 127,1; 127,4; 127,5; 128,2; 128,5; 128,6; 129,1; 130,1; 130,2; 132,2; 134,3; 138,7; 150,6; 157,7.

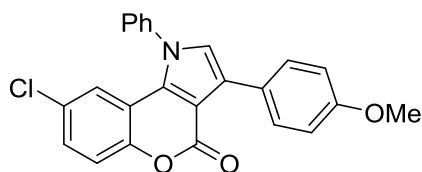
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 373 (34) [M]⁺², 371 (100) [M]⁺, 327 (13), 281 (40), 207 (91), 77 (25).

Anal. Calcd. C 74,3, H 3,8, N 3,77; **Encontrado:** C 73,96, H 4,20, N 4,08.

Ponto de fusão: 212 - 214 °C, sólido branco.

8-cloro-3-(4-metoxifenil)-1-fenilcromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3n)

Rendimento: 30 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,83 (s, 3H); 6,7 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,23 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H); 7,3 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,47 - 7,51 (m, 2H); 7,62 - 7,66 (m, 5H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 55,2; 107,6; 113,7; 114,9; 118,8; 120,8; 124,5; 125,8; 127,0; 127,1; 128,4; 128,5; 130,1 (2C); 130,2; 134,0; 138,7; 150,4; 157,9; 159,1.

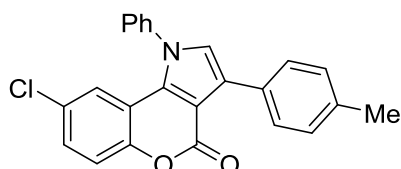
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 403 (36) [M]⁺², 401 (100) [M]⁺, 386 (20), 207 (28), 77 (20).

HRMS *m/z* calcd. 424,0711 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 424,0706.

Ponto de fusão: 209 - 211 °C, sólido alaranjado.

8-cloro-1-fenil-3-(*p*-tolil)cromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3o)

Rendimento: 45 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,37 (s, 3H); 6,7 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 0,3 Hz, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,2 - 7,24 (m, 3H); 7,3 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 0,3 Hz, 1H); 7,47 - 7,5 (m, 2H); 7,59 - 7,65 (m, 5H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 21,2; 107,8; 114,9; 118,8; 120,8; 126,1; 127,1; 127,3; 128,4; 128,5; 128,9 (2C); 129,2; 130,1; 130,2; 134,1; 137,1; 138,8; 150,5; 157,8.

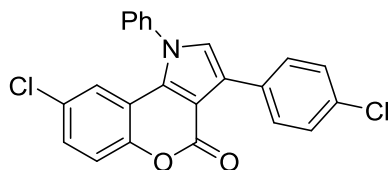
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 387 (35) [M]⁺², 385 (100) [M]⁺, 239 (15), 207 (15), 77 (16).

HRMS *m/z* calcd. 408,0762 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 408,0759.

Ponto de fusão: 248 - 250 °C, sólido branco.

8-cloro-3-(4-clorofenil)-1-fenilcromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3p)

Rendimento: 39 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 6,7 (dd, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 0,3$ Hz, 1H); 7,09 (s, 1H); 7,25 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H); 7,31 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 0,3$ Hz, 1H); 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,48 - 7,51 (m, 2H); 7,61 - 7,67 (m, 5H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 107,6; 114,8; 118,9; 120,9; 124,9; 127,1; 127,5; 128,4; 128,7; 130,2; 130,3; 130,4; 130,6; 133,4; 134,5; 138,6; 150,5; 157,8.

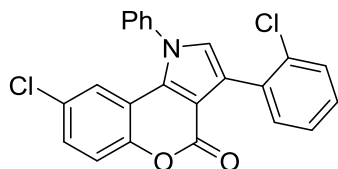
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 409 (9) [M]⁺, 407 (56) [M]⁺, 405 (92) [M]⁺, 369 (14), 281 (44), 253 (26), 207 (100), 77 (34).

HRMS m/z calcd. 428,0216 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 428.0189.

Ponto de fusão: 203 - 206 °C, sólido branco.

8-cloro-3-(2-clorofenil)-1-fenilcromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3q)

Rendimento: 61 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 6,76 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,25 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H); 7,28 - 7,33 (m, 3H); 7,47 - 7,49 (m, 1H); 7,51 - 7,54 (m, 3H); 7,62 - 7,65 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 109,3; 115,0; 118,9; 120,8; 122,0; 126,3; 127,1; 128,5; 128,6; 128,8; 128,9; 129,5; 130,2; 131,3; 132,5; 133,4; 133,9; 138,6; 150,7; 157,3.

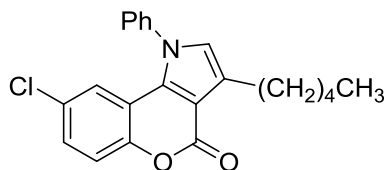
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 405 (10) [M]⁺, 372 (35), 370 (100), 207 (26), 77 (18).

Anal. Calcd. C 68,0, H 3,23, N 3,45; **Encontrado:** C 67,95, H 3,2, N 3,43.

Ponto de fusão: 193 - 195 °C, sólido amarelado.

8-cloro-1-fenil-3-pentilcromeno[4,3-*b*]pirrol-4(1*H*)-ona (3r)

Rendimento: 6 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,39 - 1,44 (m, 4H); 1,7 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H); 2,9 (td, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 2H); 6,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,78 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H); 7,2 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H); 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,42 - 7,45 (m, 2H); 7,57 - 7,61 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 13,9; 22,5; 25,4; 29,7; 31,6; 109,6; 115,4; 118,9; 120,7; 126,4; 126,5; 127,1; 128,0; 128,5; 129,8; 130,1; 133,2; 139,2; 150,7; 158,4.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 367 [M]⁺², 365 [M]⁺, 322 (30), 311 (31), 309 (87), 308 (54), 281 (47), 253 (27), 207 (100), 36 (77), 73 (54).

Ponto de fusão: 93 - 94 °C, sólido branco.

5.2.13 Procedimento para a síntese do Pd(TFA)₂¹⁰¹

Adicionou-se um um balão Pd(OAc)₂ (0,22 mmol, 0,05 g) e 2,5 ml de ácido trifluoroacético (TFA). Agitou-se a 35 °C por 10 minutos, até que ocorresse a dissolução completa. Após, removeu-se o TFA no rotaevaporador. Então, adicionou-se mais 1 mL de TFA e evaporou-se no rotaevaporador novamente. Obteu-se um sólido marrom que foi seco em bomba de vácuo. Rendimento: 99 %.

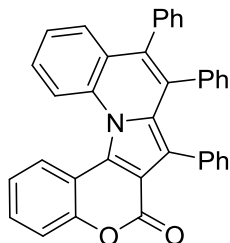
5.2.14 Procedimento para a reação de anelação com difenilacetileno

Em um tubo de Schlenk flambado, adicionou-se a pirrolocumarina **3a** (0,25 mmol, 0,084 g), difenilacetileno (0,5 mmol, 0,089 g), Pd(TFA)₂ (10 mol %, 0,008 g), NaOAc (0,5 mmol, 0,041 g) e o LiCl (0,25 mmol, 0,01 g). Saturou-se o sistema com O₂ e adicionou-se o DMF (2 mL). Aqueceu-se a reação a 100 °C por 24 horas. Após, adicionou-se H₂O (10 mL) e extraiu-se a reação com acetato de etila (3 x 30 mL). Secou-se com a fase orgânica com MgSO₄ e evaporou-se o solvente em

¹⁰¹ Shang, R.; Fu, Y.; Li, J.; Zhang, S.; Guo, Q.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5738.

rotaevaporador. Purificou-se o produto por coluna cromatográfica, eluindo com acetato de etila e hexano em diferentes proporções. Rendimento: 56 %.

7,8,9-trifenil-6*H*-cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2-*a*]quinolin-6-ona (4)



RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 6,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 6,72 - 6,77 (m, 3H); 6,88 - 6,92 (m, 4H); 6,94 - 6,97 (m, 1H); 7,09 - 7,1 (m, 2H); 7,18 - 7,24 (m, 4H); 7,37 - 7,39 (m, 1H); 7,42 - 7,46 (m, 2H); 7,5 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 8,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 113,7; 114,9; 117,9; 119,6; 121,1; 122,4; 122,7; 125,6; 126,2; 126,4; 126,5; 126,7; 126,8; 127,0; 127,1; 127,7; 127,9; 128,5; 130,2; 130,8; 130,9; 132,2; 132,5 (2C); 132,6; 134,0; 134,8; 136,6; 151,3; 128,3,

Anal. Calcd. C 86,53, H 4,51, N 2,63; **Encontrado:** C 85,94, H 4,66, N 2,63.

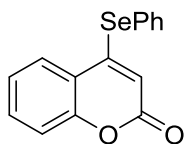
Ponto de fusão: 307 - 309 °C, sólido amarelo.

5.2.15 Procedimento para a síntese dos selenetos 7aa-cl

Em um balão flambado, sob argônio, adicionou-se NaBH₄ (0,5 mmol, 0,019 g) a uma solução de disseleneto **6** (0,275 mmol) em EtOH (2 mL) e THF (1 mL). Agitou-se a reação a temperatura ambiente até a clivagem do disseleneto, observada pela mudança de coloração da reação, de amarela para incolor. Então, adicionou-se uma solução de 4-tosilcumarina **5** (0,5 mmol) em THF (2 mL) e agitou-se a reação a temperatura ambiente por 30 minutos. Após o término da reação, observado por CCD, adicionou-se água (15 mL) à reação e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica utilizando como eluente acetato de etila e hexano em diferentes proporções.

4-(fenilseleno)-2H-cromen-2-ona (7aa)

Rendimento: 81 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 5,91 (s, 1H); 7,29 - 7,34 (m, 2H); 7,44 - 7,49 (m, 2H); 7,5 - 7,53 (m, 1H); 7,56 (ddd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz, 1H); 7,66 - 7,71 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 112,9; 117,1; 119,2; 123,5; 124,2; 125,0; 130,4 (2C); 132,2; 137,2; 151,8; 156,1; 159,0.

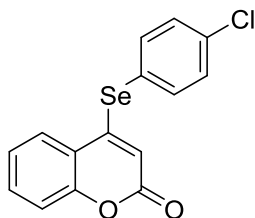
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 302 (32) [M]⁺, 274 (36), 221 (34), 48 (194), 165 (22), 145 (100), 101 (49), 89 (81), 77 (29).

HRMS m/z calcd. 324,9739 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 324,9735.

Ponto de fusão: 145 - 146 °C, sólido branco.

4-((4-clorofenil)seleno)-2H-cromen-2-ona (7ab)

Rendimento: 77 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 5,89 (s, 1H); 7,29 - 7,35 (m, 2H); 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,56 (ddd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 7,4$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz, 1H); 7,6 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,67 (dd, $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 113,3; 117,2; 119,1; 121,7; 124,3; 124,9; 130,8; 132,4; 137,3; 138,4; 151,9; 155,4; 158,9.

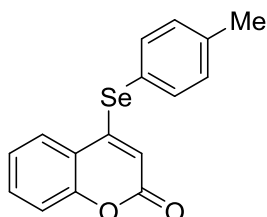
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 338 (12) [M]⁺², 336 (28) [M]⁺, 307 (15), 255 (20), 228 (29), 145 (100), 101 (50), 89 (77), 63 (41).

HRMS m/z calcd. 358,9348 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 358,9343.

Ponto de fusão: 148 - 149 °C, sólido amarelado.

4-(*p*-toluilseleno)-2*H*-cromen-2-ona (7ac)

Rendimento: 73 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,42 (s, 3H); 5,88 (s, 1H); 7,25 - 7,28 (m, 2H); 7,3 - 7,31 (m, 1H); 7,32 - 7,34 (m, 1H); 7,52 - 7,55 (m, 3H); 7,7 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 21,3; 112,7; 117,1; 119,3; 119,8; 124,2; 124,9; 131,3; 132,1; 137,2; 140,9; 151,8; 156,7; 159,1.

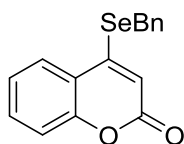
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 316 (32) [M]⁺, 288 (27), 235 (59), 208 (52), 145 (95), 101 (52), 91 (51), 89 (100), 63 (44).

HRMS m/z calcd. 338,9895 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 338,9893.

Ponto de fusão: 125 - 128 °C, sólido amarelo.

4-(benzilseleno)-2*H*-cromen-2-ona (7ad)

Rendimento: 72 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 4,29 (s, 2H); 6,46 (s, 1H); 7,22 - 7,27 (m, 1H); 7,29 - 7,36 (m, 4H); 7,39 - 7,42 (m, 2H); 7,52 (ddd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz, 1H); 7,59 (dd, $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 30,6; 112,8; 117,2; 119,5; 124,2; 125,3; 127,9; 128,9; 129,1; 132,1; 134,8; 151,9; 154,5; 158,7.

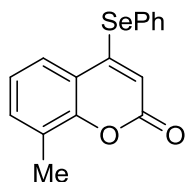
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 315 (2) [M]⁺, 91 (100).

HRMS m/z calcd. 338,9895 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 338,9893.

Ponto de fusão: 150 - 153 °C, sólido marrom claro.

4-(fenilseleno)-8-metil-2H-cromen-2-ona (7ae)

Rendimento: 74 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,45 (s, 3H); 5,9 (s, 1H); 7,2 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,4 - 7,42 (m, 1H); 7,44 - 7,48 (m, 2H); 7,49 - 7,52 (m, 1H); 7,53 - 7,56 (m, 1H); 7,66 - 7,69 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 15,7; 112,6; 118,9; 122,6; 123,7; 123,8; 126,6; 130,3; 130,4; 133,5; 137,2; 150,2; 156,6; 159,2.

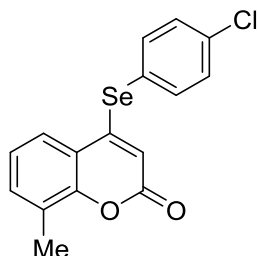
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 316 (30) [M]⁺¹, 288 (25), 281 (29), 235 (26), 208 (53), 207 (71), 159 (84), 115 (36), 103 (25), 77 (100).

HRMS *m/z* calcd. 338,9895 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 338,9893.

Ponto de fusão: 143 - 144 °C, sólido branco.

4-((4-clorofenil)seleno)-8-metil-2H-cromen-2-ona (7af)

Rendimento: 80 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,45 (s, 3H); 5,89 (s, 1H); 7,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,4 - 7,45 (m, 3H); 7,52 (dd, *J*₁ = 7,9 Hz, *J*₂ = 0,7 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

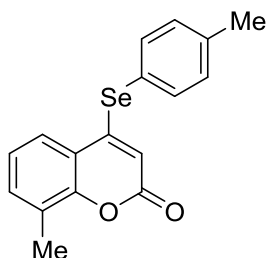
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 15,7; 112,8; 118,8; 121,9; 122,6; 123,8; 126,7; 130,7; 133,7; 137,2; 138,5; 150,2; 155,9; 159,8.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 352 (17) [M]⁺², 350 (39) [M]⁺, 281 (13), 207 (28), 159 (100), 131 (30), 115 (42), 103 (27), 102 (26), 77 (94).

Ponto de fusão: 153 - 155 °C, sólido branco.

8-metil-4-(*p*-toluilseleno)-2*H*-cromen-2-ona (7ag)

Rendimento: 64 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,42 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 5,87 (s, 1H); 7,2 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,25 - 7,28 (m, 2H); 7,38 - 7,42 (m, 1H); 7,52 - 7,57 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 15,7; 21,3; 112,4; 119,0; 120,1; 122,6; 123,7; 126,6; 131,3; 133,4; 137,2; 140,9; 150,1; 157,1; 159,3.

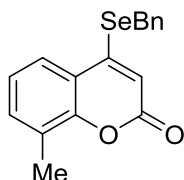
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 330 (41) [M]⁺¹, 329 (13) [M]⁺, 302 (20), 281 (32), 249 (48), 222 (48), 207 (66), 159 (98), 131 (34), 115 (45), 103 (31), 91 (57), 77 (100).

HRMS *m/z* calcd. 353,0051 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 353,0050.

Ponto de fusão: 120 - 122 °C, sólido amarelo claro.

4-(benzilseleno)-8-metil-2*H*-cromen-2-ona (7ah)

Rendimento: 56 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,45 (s, 3H); 4,28 (s, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,14 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,28 - 7,45 (m, 7H).

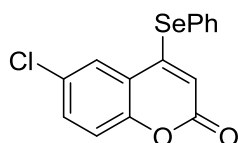
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 15,7; 30,5; 112,3; 119,2; 122,9; 123,7; 126,6; 127,9; 128,9; 129,2; 133,5; 134,8; 150,2; 155,1; 158,9.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 330 (4) [M]⁺¹, 207 (15), 91 (100).

Ponto de fusão: 151 - 154 °C, sólido branco.

6-cloro-4-(fenilseleno)-2H-cromen-2-ona (7ai)

Rendimento: 84 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 5,93 (s, 1H); 7,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,45 - 7,56 (m, 4H); 7,65 - 7,68 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 113,9; 118,6; 120,4; 123,3; 124,6; 129,7; 130,6; 130,7; 132,1; 137,2; 150,3; 154,9; 158,4.

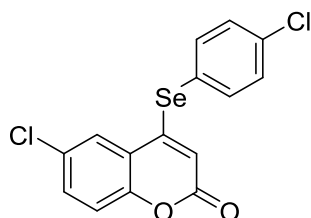
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 338 (16) [M]⁺², 336 (37) [M]⁺, 310 (18), 308 (42), 281 (19), 255 (23), 230 (15), 228 (46), 207 (41), 181 (32), 179 (100), 165 (22), 151 (30), 135 (33), 123 (81), 77 (54).

HRMS *m/z* calcd. 358,9348 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 358,9344.

Ponto de fusão: 198 - 200 °C, sólido amarelo claro.

6-cloro-4-((4-clorofenil)seleno)-2H-cromen-2-ona (7aj)

Rendimento: 64 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 5,9 (s, 1H); 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H); 7,6 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 114,2; 118,6; 120,2; 121,4; 124,6; 129,8; 130,9; 132,3; 137,5; 138,4; 150,4; 154,2; 158,2.

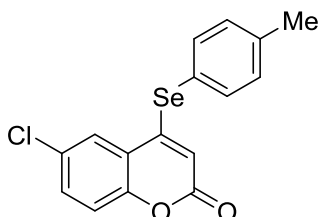
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 374 (7) [M]⁺⁴, 372 (27) [M]⁺², 370 (41) [M]⁺, 341 (15), 262 (25), 207 (32), 181 (32), 179 (100), 151 (30), 135 (32), 125 (27), 123 (80), 73 (45).

HRMS *m/z* calcd. 392,8959 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 392,8953.

Ponto de fusão: 164 - 166 °C, sólido amarelo claro.

6-cloro-4-(*p*-toluilseleno)-2*H*-cromen-2-ona (7ak)

Rendimento: 70 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,42 (s, 3H); 5,91 (s, 1H); 7,24 - 7,29 (m, 3H); 7,49 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H); 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

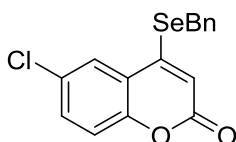
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 21,3; 113,7; 118,5; 119,7; 120,5; 124,6; 129,7; 131,4; 132,1; 137,1; 141,2; 150,3; 155,3; 158,4.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 352 (20) [M]⁺², 350 (45) [M]⁺, 322 (31), 281 (34), 269 (42), 244 (15), 242 (46), 207 (76), 181 (30), 179 (100), 151 (29), 135 (39), 125 (25), 123 (73), 91 (82).

Ponto de fusão: 163 - 166 °C, sólido branco.

4-(benzilseleno)-6-cloro-2*H*-cromen-2-ona (7al)

Rendimento: 22 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 4,3 (s, 2H); 6,48 (s, 1H); 7,25 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 0,2$ Hz, 1H); 7,29 - 7,37 (m, 3H); 7,39 - 7,41 (m, 2H); 7,46 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H); 7,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

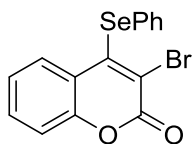
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 30,9; 113,9; 118,6; 120,6; 125,1; 128,1; 129,0; 129,1; 129,7; 132,1; 134,5; 150,4; 153,2; 158,1.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 349 (2) [M]⁺, 281 (15), 207 (34), 91 (100).

Ponto de fusão: 118 - 121 °C, sólido amarelo claro.

3-bromo-4-(fenilseleno)-2H-cromen-2-ona (7ba)

Rendimento: 85 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,14 - 7,18 (m, 1H); 7,25 - 7,28 (m, 3H); 7,3 - 7,33 (m, 1H); 7,42 - 7,45 (m, 2H); 7,47 - 7,52 (m, 1H); 7,92 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H).

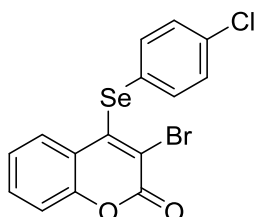
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 116,9; 120,7; 120,8; 124,9; 128,2; 129,5; 129,9; 130,0; 132,1; 132,4; 150,2; 151,6; 155,6.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 380 (30) [M]⁺, 301 (52), 257 (30), 245 (15), 165 (100), 116 (23), 88 (52), 77 (38).

Ponto de fusão: 91 - 93 °C, sólido amarelo.

3-bromo-4-((4-clorofenil)seleno)-2H-cromen-2-ona (7bb)

Rendimento: 74 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,2 (ddd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 1,2$ Hz, 1H); 7,24 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,33 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H); 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,53 (ddd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz, 1H); 7,91 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H).

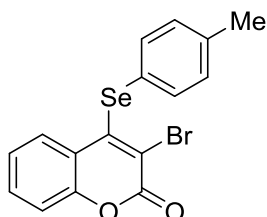
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 117,1; 120,6; 121,3; 125,0; 127,6; 129,9; 130,1; 132,3; 133,7; 134,7; 149,6; 151,7; 155,4.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 418 (15) [M]⁺³, 416 (41) [M]⁺¹, 415 (9) [M]⁺, 414 (45), 335 (60), 334 (44), 306 (16), 281 (23), 272 (27), 256 (81), 254 (42), 207 (51), 199 (30), 166 (27), 163 (27), 145 (33), 139 (24), 116 (39), 88 (100).

Ponto de fusão: 140 - 143 °C, sólido amarelo.

3-bromo-4-(*p*-toluilseleno)-2*H*-cromen-2-ona (7bc)

Rendimento: 78 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,3 (s, 3H); 7,05 - 7,09 (m, 2H); 7,16 (ddd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 1,2$ Hz, 1H); 7,3 (ddd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, $J_3 = 0,4$ Hz, 1H); 7,33 - 7,36 (m, 2H); 7,49 (ddd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz, 1H); 7,94 (ddd, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 0,4$ Hz, 1H).

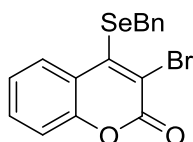
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 21,1; 116,9; 120,4; 120,8; 124,8; 125,8; 130,0; 130,6; 132,0; 132,7; 138,6; 150,6; 151,6; 155,6.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 395 (39) [M]⁺, 393 (23), 313 (38), 256 (35), 207 (46), 191 (100), 179 (43), 178 (31), 119 (37), 116 (30), 91 (83), 89 (40), 88 (63).

Ponto de fusão: 104 - 106 °C, sólido amarelo.

4-(benzilseleno)-3-bromo-2*H*-cromen-2-ona (7bd)

Rendimento: 48 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 4,33 (s, 2H); 7,18 - 7,21 (m, 4H); 7,24 - 7,3 (m, 3H); 7,53 (ddd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz, 1H); 8,02 (ddd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 0,4$ Hz, 1H).

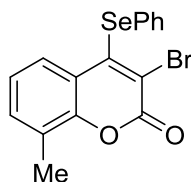
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 33,7; 116,8; 121,5; 121,8; 124,9; 127,6; 128,6; 128,9; 130,2; 132,2; 136,7; 150,4; 151,2; 155,5.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 394 (1) [M]⁺, 207 (17), 91 (100), 77 (2).

Ponto de fusão: 109 -111 °C, sólido amarelo.

3-bromo-4-(fenilseleno)-8-metil-2H-cromen-2-ona (7be)

Rendimento: 77 %



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,46 (s, 3H); 7,06 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,24 - 7,28 (m, 3H); 7,35 - 7,37 (m, 1H); 7,41 - 7,44 (m, 2H); 7,8 (ddd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 0,6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 15,6; 120,6; 120,7; 124,4; 126,5; 127,9; 128,1; 129,7; 129,8; 132,2; 133,5; 149,9; 150,5; 155,7.

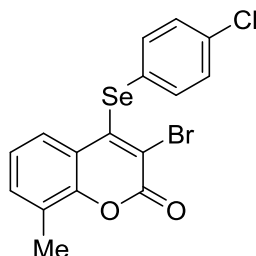
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 396 (22) $[\text{M}]^{+1}$, 394 (26), 315 (42), 281 (29), 207 (70), 191 (70), 179 (27), 178 (25), 105 (30), 102 (100), 77 (44).

HRMS m/z calcd. 416,9000 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); **encontrado:** 416,8994.

Ponto de fusão: 113 - 115 °C, sólido amarelo claro.

3-bromo-4-((4-clorofenil)seleno)-8-metil-2H-cromen-2-ona (7bf)

Rendimento: 70 %



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,46 (s, 3H); 7,1 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,37 - 7,39 (m, 1H); 7,77 (ddd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 0,6$ Hz, 1H).

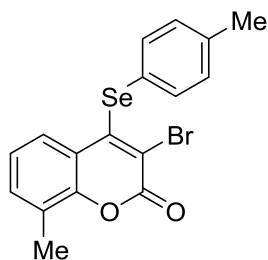
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 15,6; 120,4; 121,1; 124,5; 126,6; 127,8; 129,9; 133,5; 133,7; 134,5; 149,9 (2C); 155,6.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 432 (8) $[\text{M}]^{+3}$, 430 [24] M^{+1} , 428 (25), 351 (12), 349 (31), 281 (26), 207 (58), 130(23), 102 (100), 77 (13).

Ponto de fusão: 159 - 161 °C, sólido amarelo.

3-bromo-8-metil-4-(*p*-toluilseleno)-2*H*-cromen-2-ona (7bg)

Rendimento: 72 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,29 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 7,03 - 7,07 (m, 3H); 7,32 - 7,35 (m, 3H); 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 15,5; 21,1; 120,3; 120,7; 124,3; 126,0; 126,4; 127,9; 130,6; 132,7; 133,4; 138,4; 149,9; 150,8; 155,7.

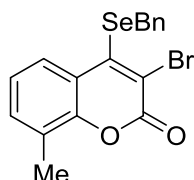
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 410 (30) [M]⁺, 408 (37), 329 (47), 281 (27), 270 (37), 207 (55), 130 (24), 119 (38), 102 (100), 91 (65).

HRMS m/z calcd. 430,9154 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 430,9149.

Ponto de fusão: 115 - 118 °C, sólido amarelo.

4-(benzilseleno)-3-bromo-8-metil-2*H*-cromen-2-ona (7bh)

Rendimento: 53 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,45 (s, 3H); 4,32 (s, 2H); 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,16 - 7,18 (m, 1H); 7,19 - 7,21 (m, 4H); 7,38 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

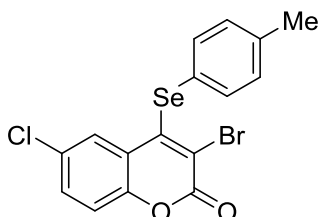
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 15,5; 33,9; 121,3; 121,5; 124,4; 126,4; 127,6; 128,1; 128,6; 128,9; 133,5; 136,8; 149,6; 150,7; 155,6.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 408 (1) [M]⁺, 329 (6), 207 (15), 91 (100), 77 (2).

Ponto de fusão: 93 - 95 °C, sólido amarelo.

3-bromo-6-cloro-4-(*p*-toluilseleno)-2*H*-cromen-2-ona (7bk)

Rendimento: 74 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,32 (s, 3H); 7,11 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,42 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz, 1H); 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 21,1; 118,4; 121,4; 121,9; 125,2; 129,3; 130,3; 130,8; 131,9; 133,2; 139,1; 149,5; 149,9; 155,0.

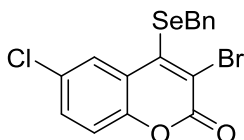
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 430 (26) [M]⁺, 428 (27) [M]⁺, 349 (43), 281 (44), 253 (23), 207 (100), 122 (22), 119 (41), 91 (79).

HRMS m/z calcd. 450,8610 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 450,8604.

Ponto de fusão: 128 - 131 °C, sólido amarelo.

4-(benzilseleno)-3-bromo-6-cloro-2*H*-cromen-2-ona (7bl)

Rendimento: 42 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 4,32 (s, 2H); 7,17 - 7,22 (m, 6H); 7,45 (dd, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H); 7,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

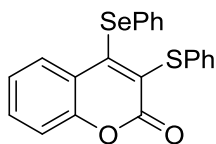
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 33,9; 118,3; 122,7; 123,5; 127,8; 128,6; 128,9; 129,7; 130,5; 132,0; 136,4; 148,9; 149,6.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 429 (2) [M]⁺, 281 (45), 207 (100), 135 (15), 133 (15), 91 (39).

Ponto de fusão: 102 - 106 °C, sólido amarelo.

4-(fenilseleno)-3-(feniltio)-2H-cromen-2-ona (7ca)

Rendimento: 80 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,09 (ddd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 1,2$ Hz, 1H); 7,18 - 7,29 (m, 7H); 7,32 - 7,34 (m, 2H); 7,4 - 7,46 (m, 3H); 7,84 (ddd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 0,4$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 116,9; 120,6; 124,3; 127,2; 128,0; 129,1; 129,6; 129,8 (2C); 130,2; 130,8; 132,0; 132,3; 134,5; 152,4; 155,1; 157,0.

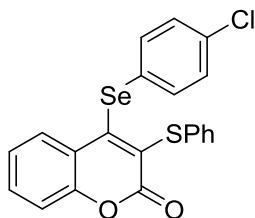
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 410 (58) [M]⁺¹, 301 (18), 281 (35), 207 (81), 197 (32), 165 (100), 105 (32), 77 (41).

HRMS m/z calcd. 432,9772 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 432,9772.

Ponto de fusão: 113 - 116 °C, sólido amarelo.

4-((4-clorofenil)seleno)-3-(feniltio)-2H-cromen-2-ona (7cb)

Rendimento: 74 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,17 (ddd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 1,2$ Hz, 1H); 7,21 - 7,25 (m, 2H); 7,25 - 7,28 (m, 1H); 7,28 - 7,3 (m, 1H); 7,31 - 7,32 (m, 1H); 7,32 - 7,35 (m, 3H); 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,45 (ddd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz, 1H); 7,85 (ddd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 0,4$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 117,0; 120,5; 124,5; 127,3; 128,8; 129,2; 129,6; 129,9; 130,0; 132,2; 133,7; 134,3; 134,4; 152,4; 154,2; 156,8.

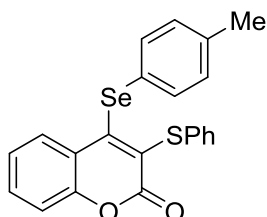
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 446 (30) [M]⁺², 444 (63) [M]⁺, 281 (45), 253 (37), 224 (28), 208 (32), 207 (100), 197 (27), 165 (81), 152 (37), 139 (21), 105 (24), 88 (20), 77 (36).

HRMS m/z calcd. 466,9382 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 466,9407.

Ponto de fusão: 132 - 135 °C, sólido amarelo.

3-(feniltio)-4-(*p*-toluilseleno)-2*H*-cromen-2-ona (7cc)

Rendimento: 66 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,28 (s, 3H); 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,09 (ddd, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 7,3 Hz, *J*₃ = 1,2 Hz, 1H); 7,19 - 7,28 (m, 4H); 7,3 - 7,33 (m, 4H); 7,43 (ddd, *J*₁ = 8,2 Hz, *J*₂ = 7,2 Hz, *J*₃ = 1,5 Hz, 1H); 7,86 (dd, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 1,3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 21,1; 116,9; 120,8; 124,2; 127,1; 129,1; 129,6; 130,2; 130,5; 131,9; 132,7; 134,7; 138,2; 152,4; 155,6; 157,0.

HRMS *m/z* calcd. 446,9928 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 446,9928.

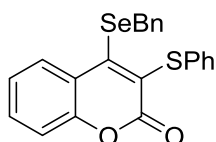
E.M. (*m/z*) (intensidade relativa %): 424 (19) [M]⁺, 281 (44), 253 (25), 207 (100), 191 (20), 165 (22), 119 (19), 91 (18), 77 (11).

HRMS *m/z* calcd. 446,9928 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 446,9928.

Ponto de fusão: 117 - 119 °C, sólido amarelo.

4-(benzilseleno)-3-(feniltio)-2*H*-cromen-2-ona (7cd)

Rendimento: 42 %



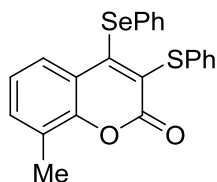
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 4,32 (s, 2H); 7,12 - 7,16 (m, 2H); 7,17 - 7,22 (m, 7H); 7,23 - 7,25 (m, 1H); 7,28 - 7,32 (m, 2H); 7,49 - 7,54 (m, 1H); 8,06 - 8,08 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 34,9; 117,0; 121,4; 124,5; 127,0; 127,5; 128,6; 128,9; 129,0; 129,3; 130,1; 132,1; 134,5; 137,1; 151,9; 154,6; 156,7.

Ponto de fusão: 107 - 109 °C, sólido laranja.

4-(fenilseleno)-3-(feniltio)- 8-metil-2H-cromen-2-ona (7ce)

Rendimento: 68 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,42 (s, 3H); 7,0 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,19 - 7,27 (m, 6H); 7,28 - 7,33 (m, 3H); 7,38 - 7,41 (m, 2H); 7,71 (ddd, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 1,4 Hz, *J*₃ = 0,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 15,6; 120,4; 123,8; 126,3; 127,1; 127,8; 128,1; 129,0; 129,6; 129,7; 131,0; 132,2; 133,4; 134,7; 150,6; 155,4; 157,1.

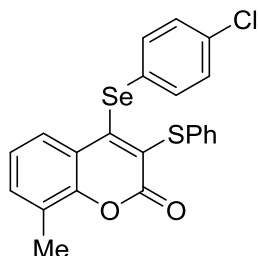
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 424 (65) [M]⁺, 281 (42), 207 (100), 191 (38), 178 (51), 133 (18), 105 (52), 77 (44).

HRMS m/z calcd. 446,9928 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 446,9928.

Ponto de fusão: 124 - 125 °C, sólido amarelo.

4-((4-clorofenil)seleno)-3-(feniltio)-8-metil-2H-cromen-2-ona (7cf)

Rendimento: 66 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,43 (s, 3H); 7,04 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,16 - 7,2 (m, 2H); 7,22 - 7,24 (m, 1H); 7,24 - 7,27 (m, 2H); 7,28 - 7,24 (m, 5H); 7,69 (ddd, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz, *J*₃ = 0,5 Hz, 1H).

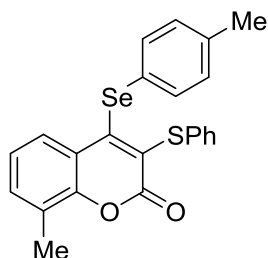
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 15,6; 120,3; 123,9; 126,5; 127,2; 127,9; 129,0; 129,1; 129,7; 129,9; 133,6; 134,2; 134,5; 150,7; 154,5; 156,9.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 460 (8) [M]⁺, 458 (18) [M]⁺, 281 (43), 207 (100), 77 (13).

Ponto de fusão: 117 - 119 °C, sólido amarelo.

3-(feniltio)-8-metil-4-(*p*-toluilseleno)-2*H*-cromen-2-ona (7cg)

Rendimento: 56 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,28 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 6,98 - 7,03 (m, 3H); 7,17 - 7,25 (m, 3H); 7,27 - 7,33 (m, 5H); 7,73 (ddd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, $J_3 = 0,5$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 15,6; 21,1; 120,6; 123,7; 126,3; 127,0; 127,3; 128,1; 128,4; 129,0; 129,6; 130,5; 132,6; 133,3; 134,8; 138,1; 150,7; 155,9; 157,1.

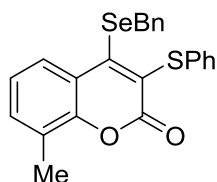
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 438 (33) [M]⁺, 281 (47), 253 (24), 207 (100), 191 (21), 178 (20), 119 (34), 77 (16).

HRMS m/z calcd. 461,0085 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 461,0082.

Ponto de fusão: 108 - 109 °C, sólido amarelo.

4-(benzilseleno)-3-(feniltio)-8-metil-2*H*-cromen-2-ona (7ch)

Rendimento: 42 %



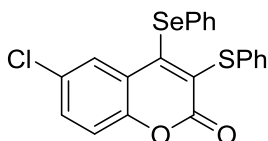
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,43 (s, 3H); 4,31 (s, 2H); 7,13 - 7,16 (m, 2H); 7,17 - 7,25 (m, 9H); 7,37 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,93 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 15,5; 35,0; 121,2; 124,0; 126,5; 126,9; 127,5; 127,9; 128,6; 128,9; 129,0; 129,4; 133,5; 134,7; 137,2; 150,4; 155,1; 156,8.

Ponto de fusão: 83 - 86 °C, sólido amarelo.

6-cloro-4-(fenilseleno)-3-(feniltio)-2H-cromen-2-ona (7ci)

Rendimento: 79 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,24 - 7,29 (m, 6H); 7,31 - 7,34 (m, 2H); 7,37 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H); 7,43 - 7,46 (m, 2H); 7,82 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 0,3$ Hz, 1H).

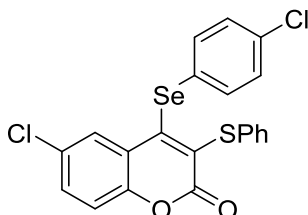
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 118,3; 121,8; 127,5; 128,4; 129,2; 129,4; 129,7; 129,9; 130,0; 130,2; 131,7; 132,7; 134,0; 150,6; 152,9; 156,3.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 446 (16) [M]⁺², 444 (34) [M]⁺, 281 (43), 253 (23), 224 (25), 207 (100), 152 (25), 119 (20), 105 (44), 77 (32).

Ponto de fusão: 165 - 168 °C, sólido amarelo.

6-cloro-4-((4-clorofenil)seleno)-3-(feniltio)-2H-cromen-2-ona (7cj)

Rendimento: 74 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,21 - 7,23 (m, 2H); 7,24 - 7,32 (m, 6H); 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,4 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H); 7,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 118,4; 121,8; 127,6; 128,2; 129,2; 129,3; 129,9; 130,1 (2C); 131,2; 131,9; 133,9; 134,0; 134,9; 150,7; 151,9; 156,1.

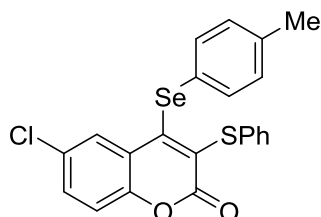
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 478 (11) [M]⁺, 281 (43), 253 (21), 207 (100), 77 (12).

HRMS m/z calcd. 500,8992 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 500,8987.

Ponto de fusão: 130 - 133 °C, sólido amarelo.

6-cloro-3-(feniltio)-4-(*p*-toluilseleno)-2*H*-cromen-2-ona (7ck)

Rendimento: 80 %



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,31 (s, 3H); 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,2 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,22 - 7,28 (m, 3H); 7,31 - 7,37 (m, 5H); 7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 21,1; 118,3; 121,9; 126,4; 127,4; 129,1; 129,4; 129,7; 129,9; 130,7; 131,7; 133,1; 134,2; 138,8; 150,7; 153,6; 156,3.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 458 (21) [M]⁺, 281 (44), 253 (23), 207 (100), 119 (37), 91 (25), 77 (13).

HRMS *m/z* calcd. 480,9539 ([M+Na]⁺); **encontrado:** 480,9528.

Ponto de fusão: 138 - 141 °C, sólido amarelo.

CAPÍTULO VI
REFERÊNCIAS

6 REFERÊNCIAS

1. Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry. Importance in the Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*, John Wiley and Sons, New Jersey, 2010, 1.
2. Pisani, L.; Muncipinto, G.; Miscioscia, T. F.; Nicolotti, O.; Leonetti, F.; Catto, M.; Caccia, C.; Salvati, P.; Soto-Otero, R.; Mendez-Alvarez, E.; Passeleu, C.; Carotti, A. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6685.
3. Gaskell, L. M.; Nguyen, T.; Ellis, K. C. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 3632.
4. Modh, R. P.; Kumar, S. P.; Jasrai, Y. T.; Chikhaliya, K. H. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, *346*, 793.
5. Sardari, S.; Mori, Y. Horita, K.; Micetich, R. G.; Nishibe, S.; Daneshtalab, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1933.
6. Hamdi, N.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2541.
7. Kirkiacharian, S.; Thuy, D. T.; Sicsic, S.; Bakhchinian, R.; Kurkjian, R.; Tonnaire, T. *Farmaco* **2002**, *57*, 703.
8. Kontogiorgis, C.; Litinas, K. E.; Makri, A.; Nicolaidis, D. N.; Vronteli, A.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Pontiki, E.; Siohou, A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, *23*, 43.
9. Thakur, A.; Singla, R. Jaitak, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 476.
10. Lee, D.; Kim, G.; K. H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4766.
11. Secor, K. E.; Plante, J.; Avetta, C.; Glass, T. E. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 4073.
12. Secor, K. E.; Glass, T. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3727.
13. Feuster, E. K.; Glass, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16174.
14. Klockow, J. L.; Glass, T. E. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 235.
15. Liu, J.; Sun, Y.; Huo, Y.; Zhang, H.; Wang, L.; Zhang, P.; Song, D.; Shi, Y.; Guo, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 574.
16. Halimehjani, A. Z.; Namboothiri, I. N. N.; Hooshmand, S. E. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 31261.
17. Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Martins, G. M.; Schlösser, S. C.; Kaufman, T. S.; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9076.

18. Mukherjee, A. J.; Zade, S. S.; Singh, H. B.; Sunoj, R. B. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4357.
19. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
20. Bryce, M. R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 355.
21. Gautam, U. K.; Nath, M.; Rao, C. N. R. *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 2845.
22. Lacy, A.; O'Kennedy, R. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 3797.
23. Trost, B. M.; Toste, F. D.; Greenman, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4518.
24. Egan, D.; O'Kennedy, R.; Moran, E.; Cox, D.; Prosser, E.; Thornes, D. *Drug Metab. Rev.* **1990**, *22*, 503.
25. Pechmann, H. V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 929.
26. Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 53.
27. Medina, F. G.; Marrero, J. G.; Macías-Alonso, M.; Gonzáles, M. C.; Córdova-Guerrero, I.; García, A. G. T.; Osegueda-Robles, S. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1472.
28. Zacharski, L. R.; Henderson, W. G.; Rickles, F. R.; Forman, W. B.; Cornell Jr, C. J.; Forcier, R. J.; Edwards, R. L.; Headley, E.; Kim, S. H.; O'Donnell, J. F.; O'Dell, R.; Tornoyos K.; Kwaan, H. C. *Cancer* **1984**, *53*, 2046.
29. Ghosh, K.; Karmakar, R.; Mal, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4037.
30. Thakur, A.; Thakur, M.; Khadikar, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5203.
31. Dakshanamurthy, S.; Kim, M.; Brown, M. L.; Byers, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4551.
32. Iwao, M.; Ishibashi, J.; Hasegawa, H. Patente WO 99129, **2012**.
33. Bochkov, A. Y.; Akchurin, I. O.; Dyachenko, O. A.; Traven, V. F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11653.
34. Lin, C.; Yang, D. *Org Lett.* **2013**, *15*, 2802.
35. Ngo, T. N.; Akrawi, O. A.; Dang, T. T.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 86.
36. Vidadala, S. R.; Waldmann, H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3358.
37. Chen, Z.; Yang, X.; Su, W. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2476.
38. Peng, S.; Wang, L.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2550.
39. Paul, S.; Das, A. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1130.
40. Majumdar, K. C.; Samanta, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2119.

41. Alberola, A.; Álvaro, R.; Andrés, J. M.; Calvo, B.; González, A. *Synthesis* **1994**, 279.
42. Majumdar, K. C.; Ponra, S.; Ghosh, T. *Synthesis* **2012**, 2079.
43. Chen, L.; Xu, M. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2005.
44. Xue, S.; Yao, J.; Liu, J.; Wang, L.; Liu, X.; Wang, C. *RSC Adv.* **2016**, 6, 1700.
45. Majumdar, K. C.; Ponra, S.; Hazra, S.; Roy, B. *Synthesis* **2011**, 1489.
46. Colotta, V.; Cecchi, L.; Melani, F.; Filacchioni, G.; Martini, C.; Giannaccini, G.; Lucacchini, A. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2646.
47. Majumdar, K. C.; Samanta, S.; Nandi, R. K.; Chattopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3807.
48. Vadola, P. A.; Sames, D. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7804.
49. Khoobi, M.; Ramazani, A.; Mahdavi, M.; Foroumadi, A.; Emami, S.; Joo, S. W.; Slepokura, K.; Lis, T.; Shafiee, A. *Helv. Chim. Acta* **2014**, 97, 847.
50. Joshi, S. D.; Sakhardande, V. D.; Seshadri, S. *Indian J. Chem., Sec B* **1984**, 23, 206.
51. Arsenyan, P.; Vasiljeva, J. Shestakova, I.; Domracheva, I.; Jaschenko, E.; Romanchikova, N.; Leonchiks, A.; Rudevica, Z.; Belyakov, S. *C. R. Chimie* **2015**, 18, 399.
52. Santoro, S.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4921.
53. Mantovani, A. C.; Goulart, T. A. C.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10526.
54. Arsenyan, P.; Vasiljeva, J.; Belyakov, S. *Chem. Het. Comp.* **2011**, 47, 237.
55. Kim, Y.; Mulay, S. V.; Choi, M.; Yu, S. B.; Jon, S.; Churchill, D. G. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5435.
56. Huang, J.; Zhang, Q.; Qu, C.; Sun, X.; Dong, L.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1878.
57. Li, S.; Wang, C.; Lin, H.; Zhang, X.; Dong, L. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3018.
58. Wan, D. Li, X.; Jiang, R.; Feng, B.; Lan, J.; Wang, R.; You, J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2876.
59. Shi, Z.; Ding, S.; Cui, Y.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7895.
60. Das, A.; Ghosh, I.; König, B. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 8695.
61. Barlett, M. J.; Turner, C. A.; Harvey, J. E. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2430.

62. Bovonsombat, P.; Ali, R. Khan, C.; Leykajarakul, J.; Pla-on, K.; Aphimanchindakul, S.; Pungcharoenpong, N.; Timsuea, N.; Arunrat, A. Punpongjareorn, N. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6928.
63. Kym, P. R.; Iyengar, R.; Souers, A. J.; Lynch, J. K.; Judd, A. S.; Gao, J.; Freeman, J.; Mulhern, M.; Zhao, G.; Vasudevan, A.; Wodka, D.; Blackburn, C.; Brown, J.; Che, J. L.; Cullis, C.; Lai, S. J.; LaMarche, M. J.; Marsilje, T.; Roses, J.; Sells, T.; Geddes, B.; Govek, E.; Patane, M.; Fry, D.; Dayton, B. D.; Brodjian, S.; Falls, D.; Brune, M.; Bush, E.; Shapiro, R.; Knourek-Segel, V.; Fey, T.; McDowell, C.; Reinhart, G. A.; Preusser, L. C.; Marsh, K.; Hernandez, L. Sham, H. L.; Collins, C. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5888.
64. Chavan, A. P. *J. Chem. Res.* **2006**, 179.
65. Quan, X. J.; Ren, Z. H.; Wang, Y. Y.; Guan, Z. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5728.
66. Denmark, S. E.; Marcin, L. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3850.
67. Rao, M. L. N.; Kumar, A. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5137.
68. Parumala, S. K. R.; Peddinti, R. K. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4068.
69. Santana, M. D.; García-Bueno, R.; García, G.; Sánchez, G.; García, J.; Kapdi, A. R.; Naik, M.; Pednekar, S.; Pérez, J.; García, L.; Pérez, E.; Serrano, J. L. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 3832.
70. a) Palmieri, A.; Gabrielli, S.; Cimarelli, C.; Ballini, R. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3333. b) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4633.
71. Larock, R. C.; Doty, M. J.; Tian, Q.; Zenner, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7536.
72. a) Mantuli, W. W.; Song, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5122. b) Goerner, H.; Wolff, T. *Photochem. Photobiol.* **2008**, *84*, 1224. c) Traven, V. F.; Vorobjeva, L. I.; Chibisova, T. A.; Carberry, E. A.; Beyer, N. J. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 365. d) Abu-Eittah, R.; El-Tawil, B. A. H. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 1179.
73. a) Al-Sehemi, A. G.; Pannipara, M.; Kalam, A.; Asiri, A. M. *J. Fluoresc.* **2016**, *26*, 1357. b) Tasior, M.; Kim, D.; Singha, S.; Krzeszewski, M.; Ahn, K. H.; Gryko, D. T. *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3*, 1421 c) Sakata, T.; Kawashima, Y.; Nakano, H. *Int. J. Quant. Chem.* **2009**, *109*, 1940.
74. Heinrich, G.; Schoof, S.; Gusten, H. *J. Photochem.* **1975**, *3*, 315.

75. a) Çamur, M.; Durmus, M.; Bulut, M. *J. Photochem. Photobiol. A* **2011**, *222*, 266. b) Can, O. S.; Kaya, E. N.; Durmus, M.; Bulut, M. *J. Photochem. Photobiol. A* **2016**, *317*, 56. c) Cisse, L.; Djande, A.; Capo-Chichi, M.; Delatre, F.; Saba, A.; Tine, A.; Aaron, J. J. *Spectrochim. Acta A* **2011**, *79*, 428. d) Tastemel, A.; Karaca, B. Y.; Durmus, M.; Bulut, M. *J. Lumin.* **2015**, *168*, 163.
76. a) Gosser Jr., D. K. *Cyclic Voltammetry Simulation and Analysis of Reaction Mechanisms*, New York, 1993, 27 b) Elangovan, A.; Lin, J. H.; Yang, S. W.; Hsu, H. Y.; Ho, T. I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8086.
77. a) Furuyama, T.; Satoh, K.; Kushiya, T.; Kobayashi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 765. b) Kobayashi, N.; Furuyama, T.; Satoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19642.
78. a) Rappoport, Z. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 7. b) Rappoport, Z.; Gazit, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3184. c) Avramovitch, B.; Weyerstahl, P.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6687.
79. Lubineau, A.; Bienayme, H.; Le Gallic, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1918.
80. Silveira, C. C.; Guerra, R. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5121.
81. a) Onizuka, K.; Taniguchi, Y.; Sasaki, S. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 799. b) Jitsuzaki, D.; Onizuka, K.; Nishimoto, A.; Oshiro, I.; Taniguchi, Y.; Sasaki, S. *Nucl. Acid. Res.* **2014**, *42*, 8808. c) Hirokane, T.; Hirata, Y.; Ishimoto, T.; Nishii, K.; Yamada, H. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3478.
82. a) Person, M. D.; Mason, D. E.; Liebler, D. C.; Monks, T. J.; Lau, S. S. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, *18*, 41. b) Monks, T. J.; Lau, S. S. *Toxicol. Pathol.* **2013**, *41*, 315.
83. Uher, R.; Mors, O.; Rietschel, M.; Rajewska-Rager, A.; Petrovi, C. A.; Zobel, A.; Heingsberg, N.; Mendkewicz, J.; Aintchison, K. J.; Farner, A.; Vaváková, M.; Uracková, Z.; Trebatichá, J. *J. Oxid. Med. Cell. Longev.* **2005**, *1*.
84. Loetchutinat, C.; Kothan, S.; Dechsupa, S.; Meesungnoen, J.; Jay-Gerin, J. P.; Makhetkorn, S. *Radiat. Phys. Chem.* **2005**, *72*, 323.
85. Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C. *Free Radical Biol. Med.* **1995**, *18*, 125.
86. Wang, X.; Michaelis, E. K. *Front. Aging Neurosci.* **2010**, *2*, 9.
87. Okawa, N.; Ohiahi, K. Yagi, *Anal. Biochem.* **1979**, *95*, 351.

88. Ren, J. L.; Zhang, X. Y.; Yu, B.; Wang, X. X.; Shao, K. P.; Zhu, X. G.; Liu, H. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 321.
89. Hu, J.; Zhang, J. M.; Du, W. Q.; Zhu, S. Z. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 86.
90. Upadhyay, K.; Bavishi, A.; Thakrar, S.; Radadiya, A.; Vala, H.; Parekh, S.; Bhavsar, D.; Savant, M.; Parmar, M.; Adlakha, P.; Shah, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2547.
91. Buckle, D. R.; Cantello, B. C. C.; Smith, H.; Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 391.
92. Kaur, P.; Gill, R. K.; Singh, G.; Bariwal, J. *J. Heterocyclic Chem.* **2016**, *53*, 1519.
93. Gairaudgerald, C. B.; Lappin, R. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1.
94. Luo, Z. G.; Xu, F.; Fang, Y. Y.; Liu, P.; Xu, X. M.; Feng, C. T.; Li, Z.; He, J. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 6079.
95. Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Eshghi, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8295.
96. Kumar, M. S.; Rajanna, K. C.; Reddy, K. R.; Venkateswarlu, M.; Venkanna, P. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2672.
97. Eisenhauer, H. R.; Link, K. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1647.
98. Paul, S.; Shrestha, R.; Edison, T. N. J. I.; Lee, Y. R.; Kim, S. H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3050.
99. Majumdar, K. C.; Sarkar, S. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2873.
100. Colotta, V.; Cecchi, L. Melani, F.; Filacchioni, G.; Martini, C.; Gelli, G.; Lucacchini, A. *Farmaco* **1991**, *46*, 1139.
101. Shang, R.; Fu, Y.; Li, J.; Zhang, S.; Guo, Q.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5738.

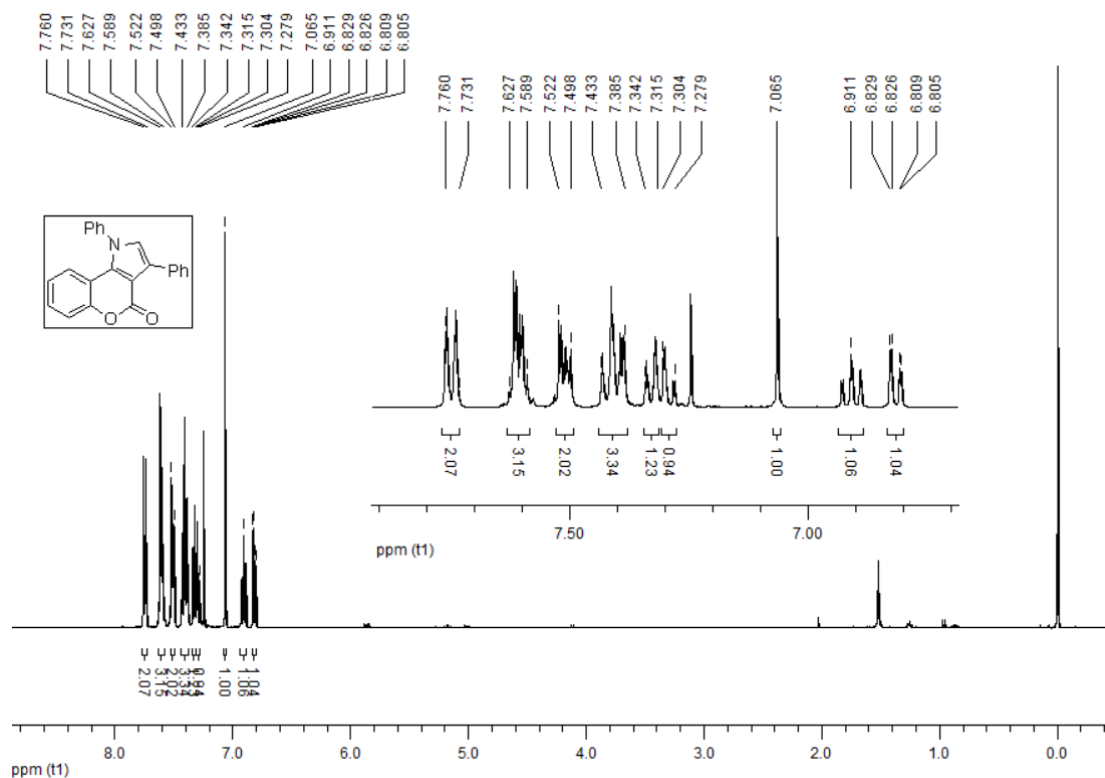
CAPÍTULO VII

ANEXOS

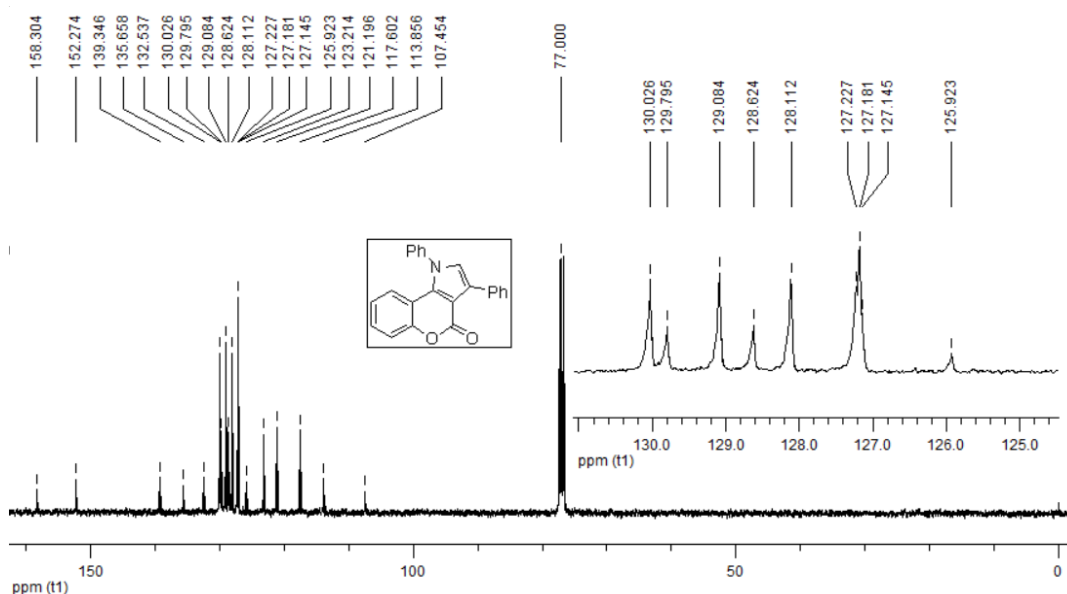
7 ANEXOS

7.1 Espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C

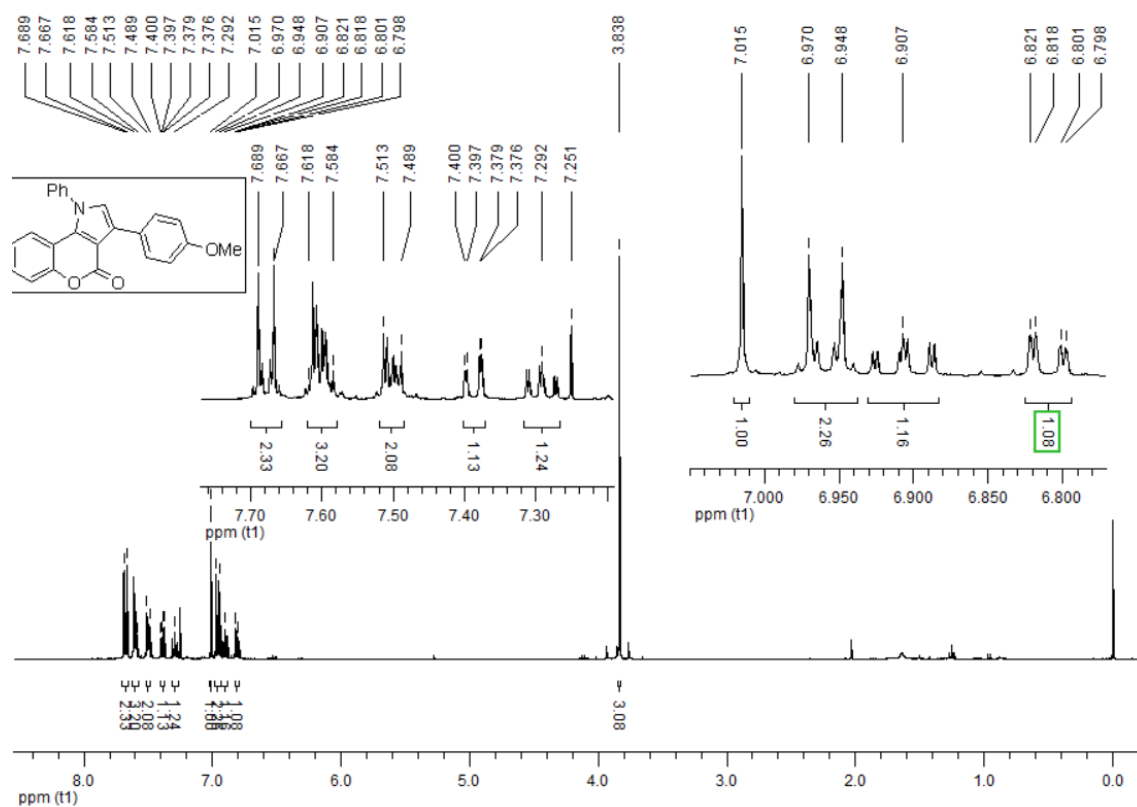
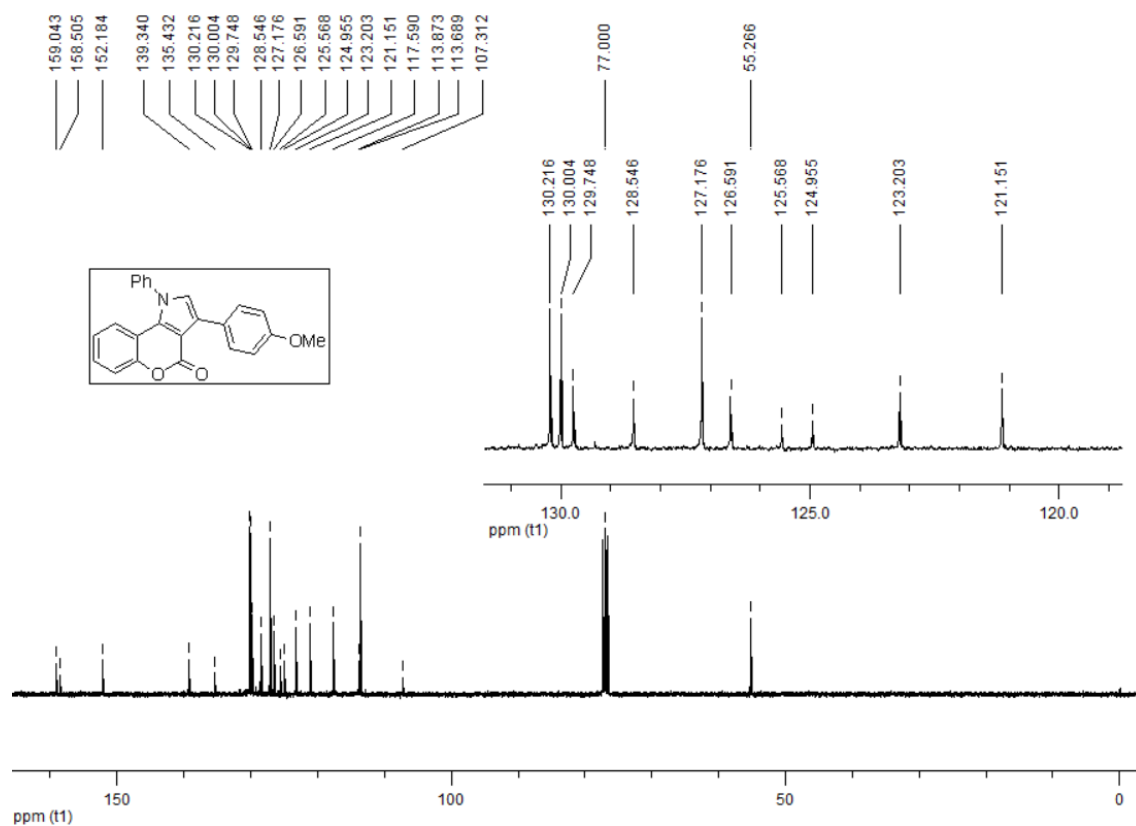
Nesta seção estão apresentados os espectros utilizados para identificação dos compostos sintetizados.

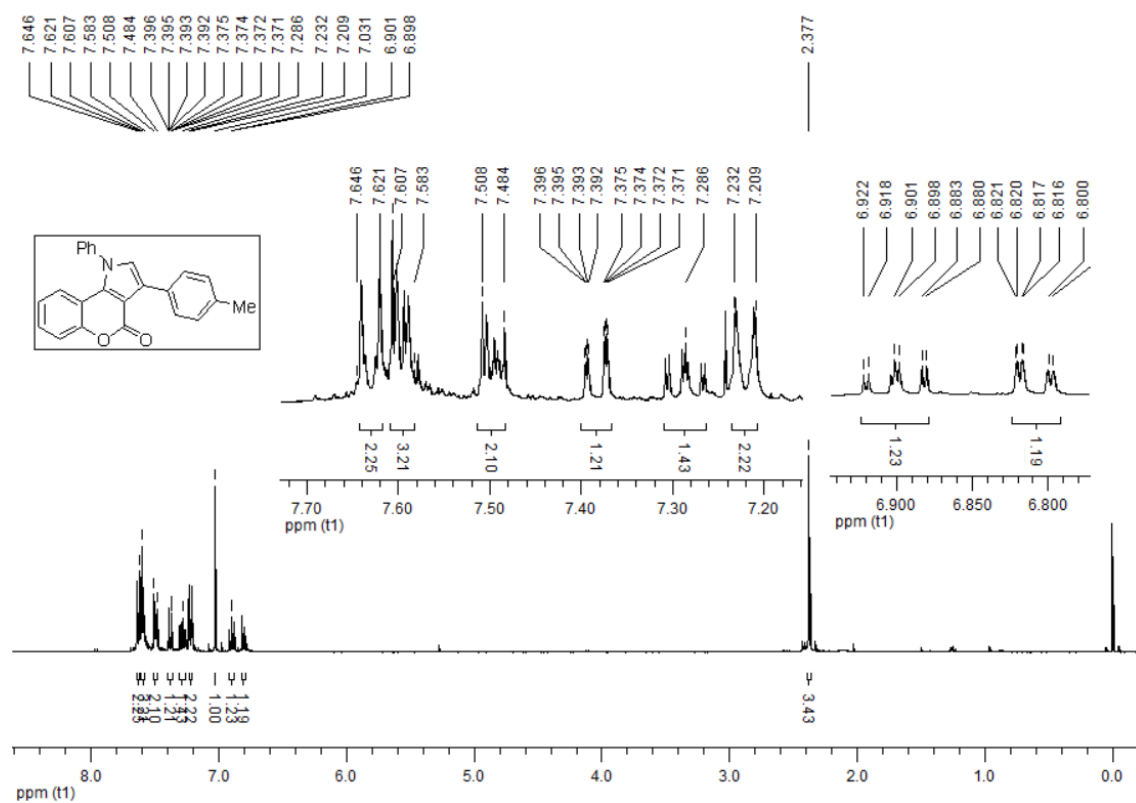
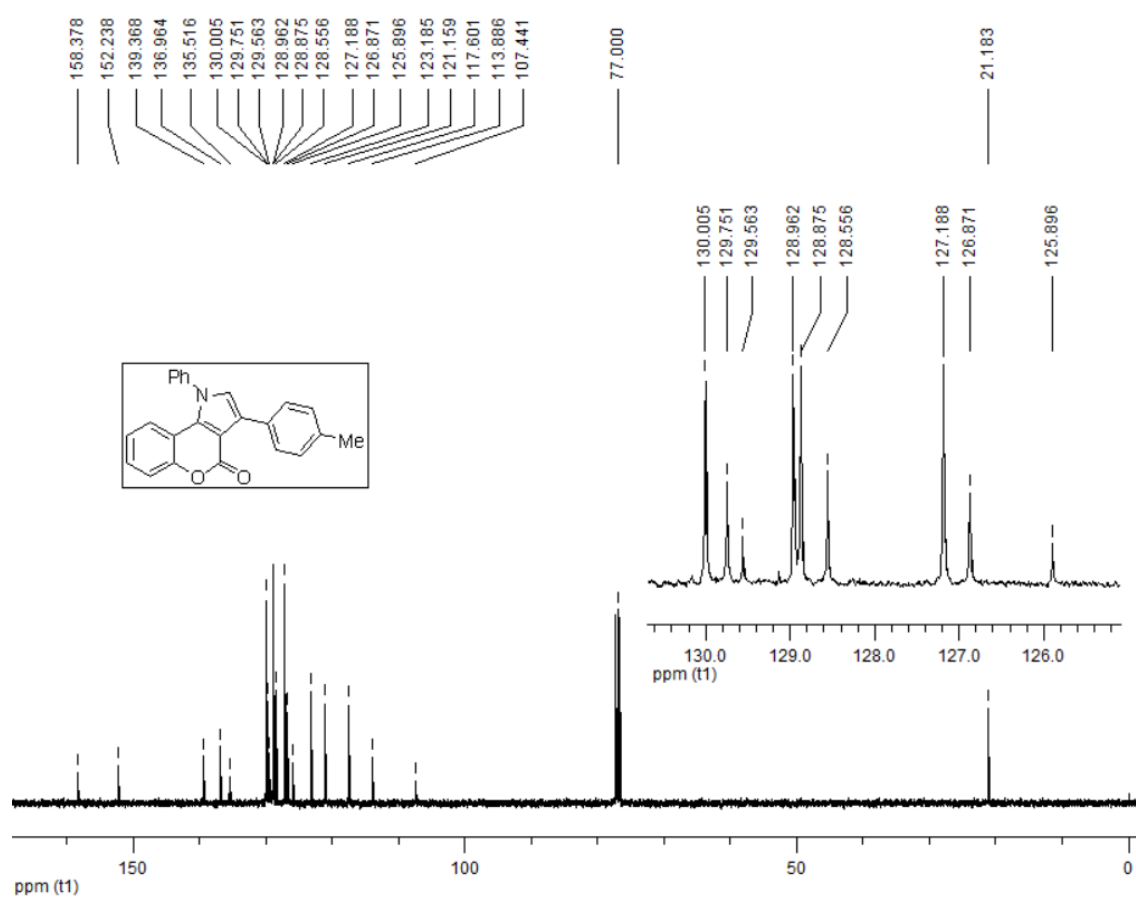


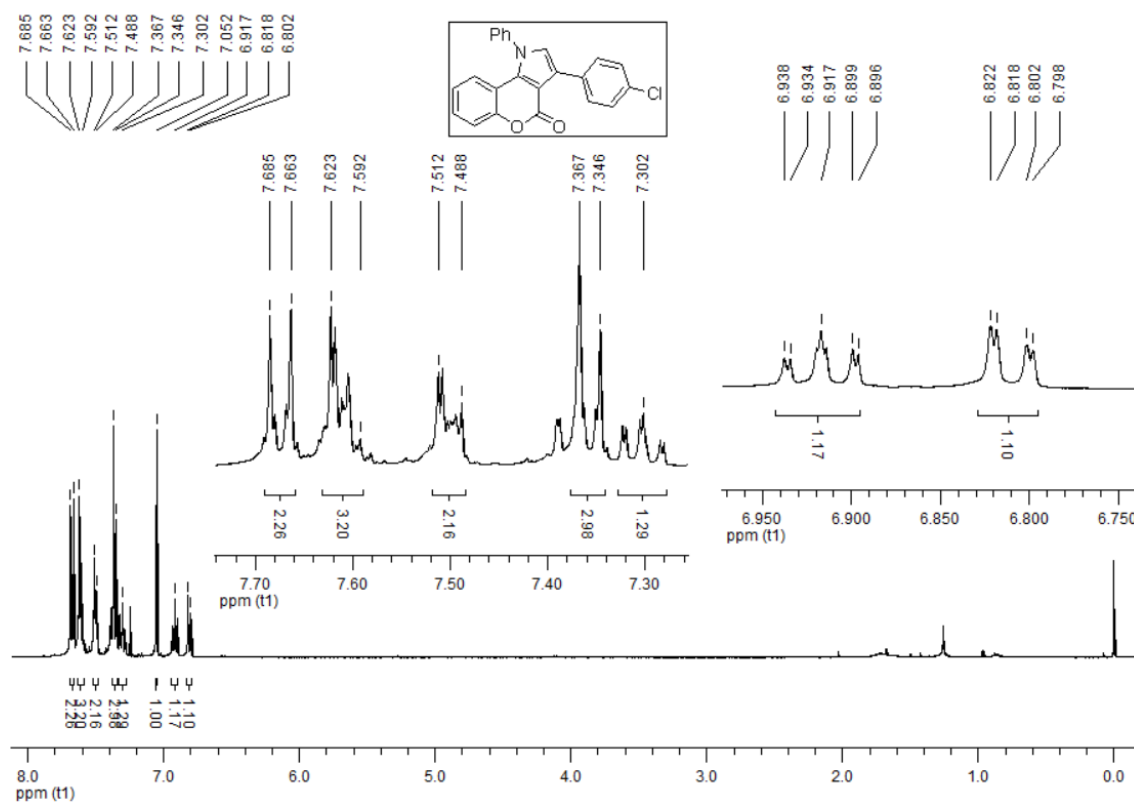
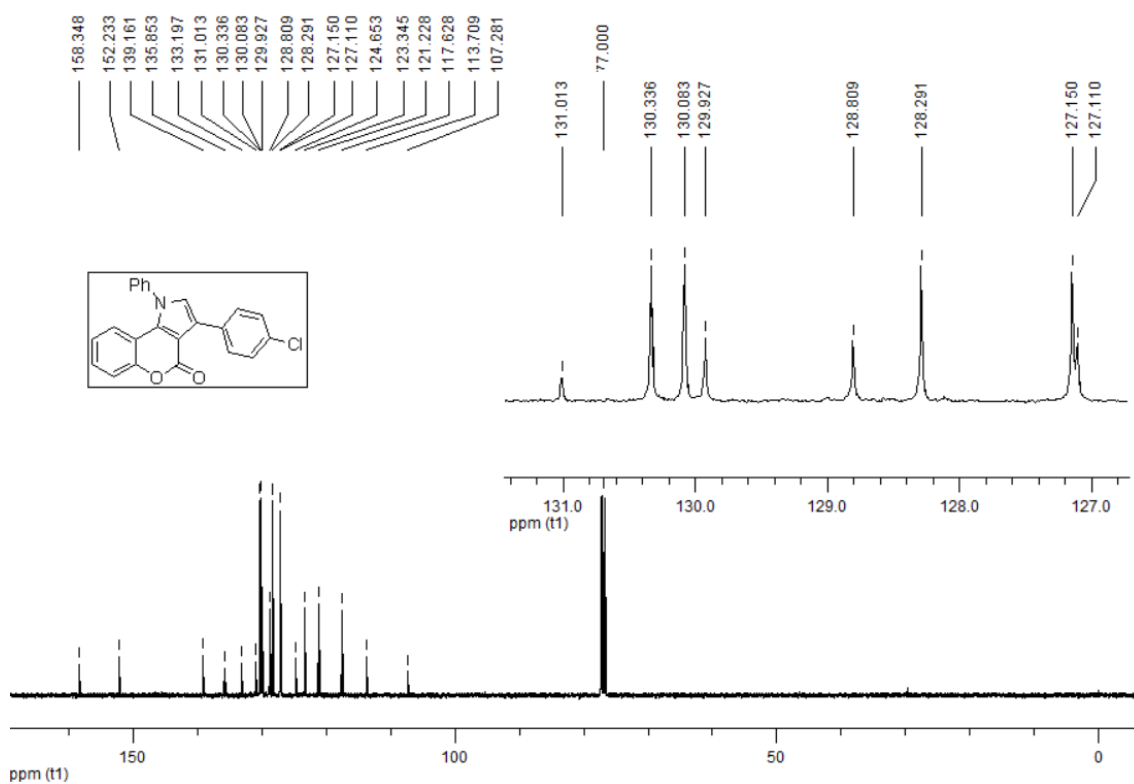
Espectro de RMN ^1H do composto **3a**.

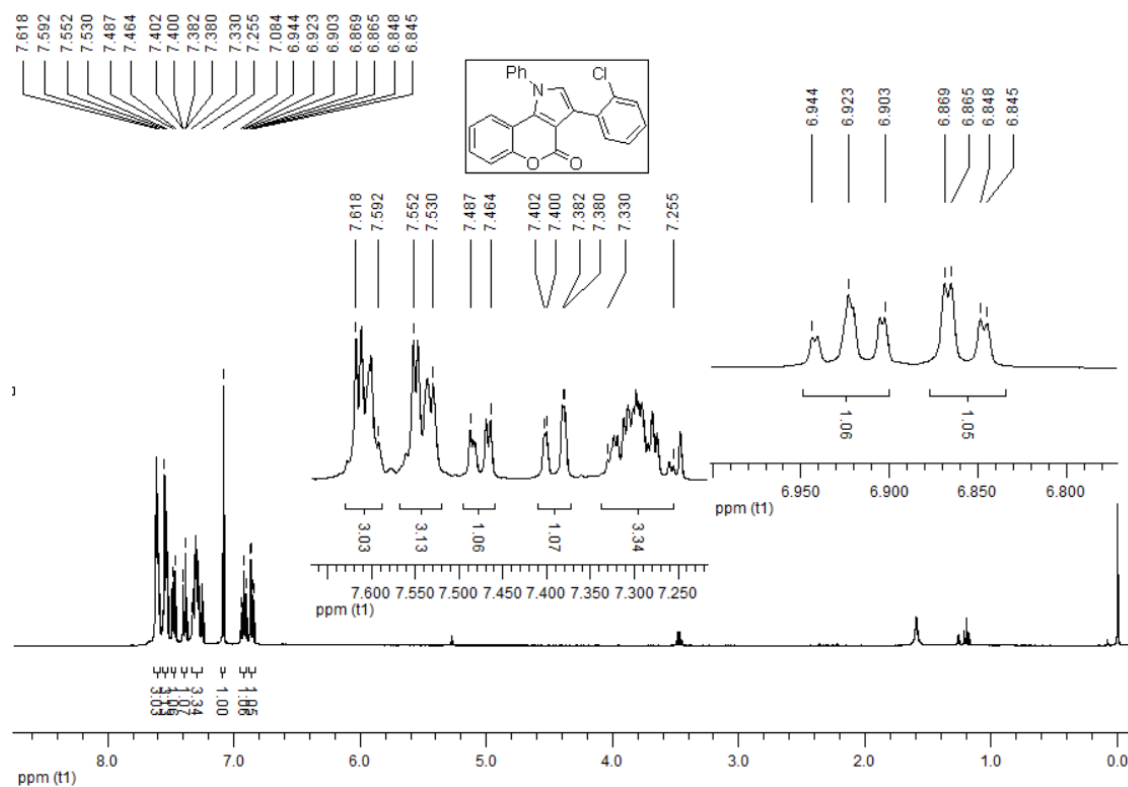
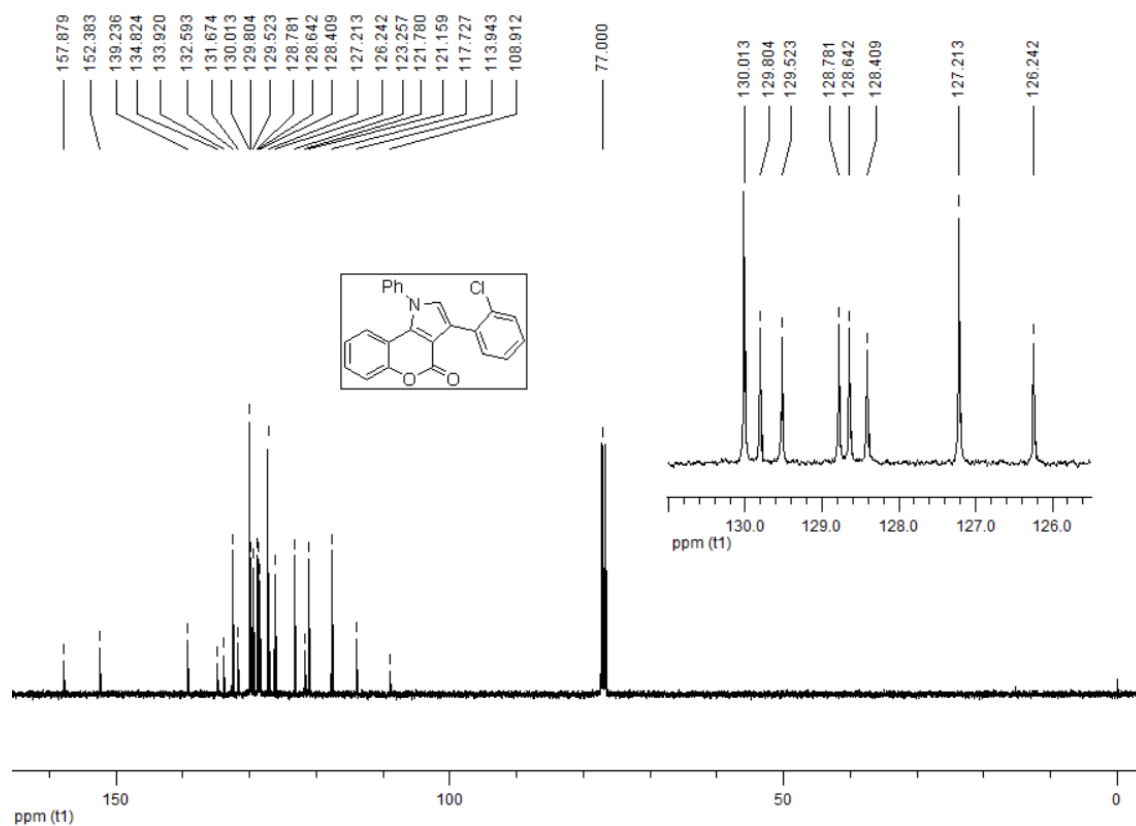


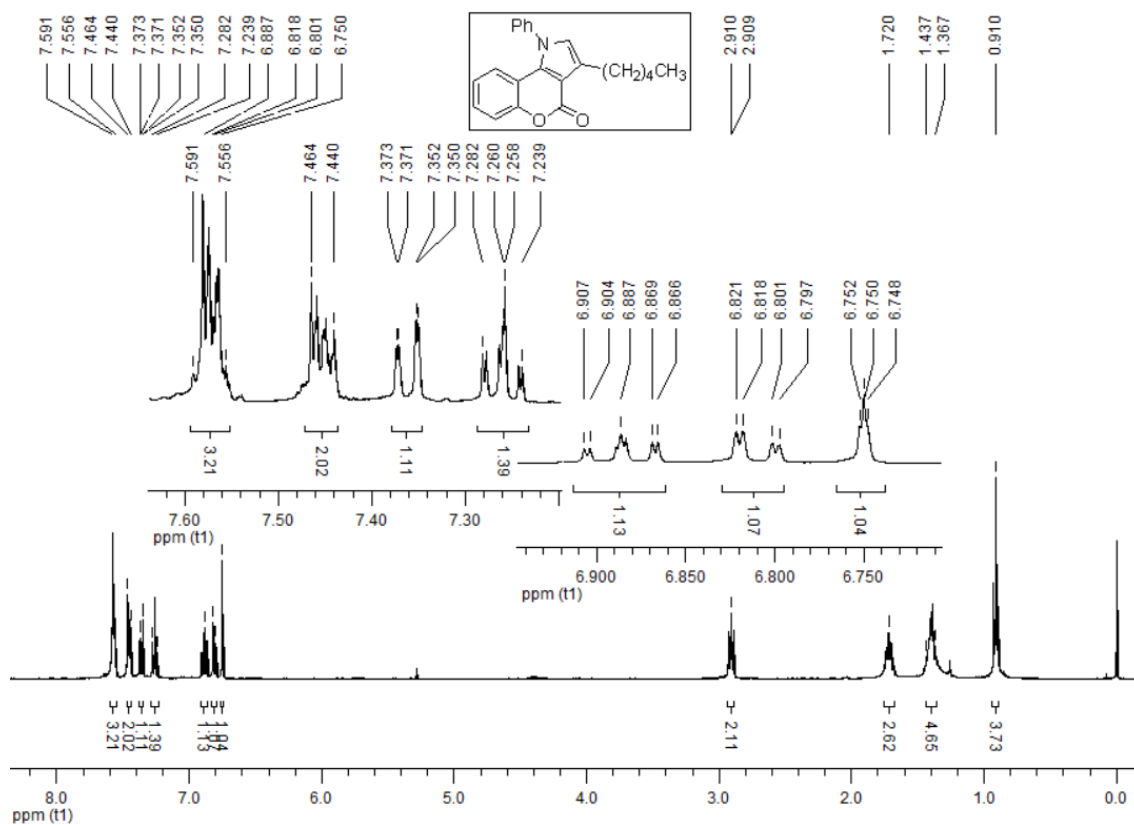
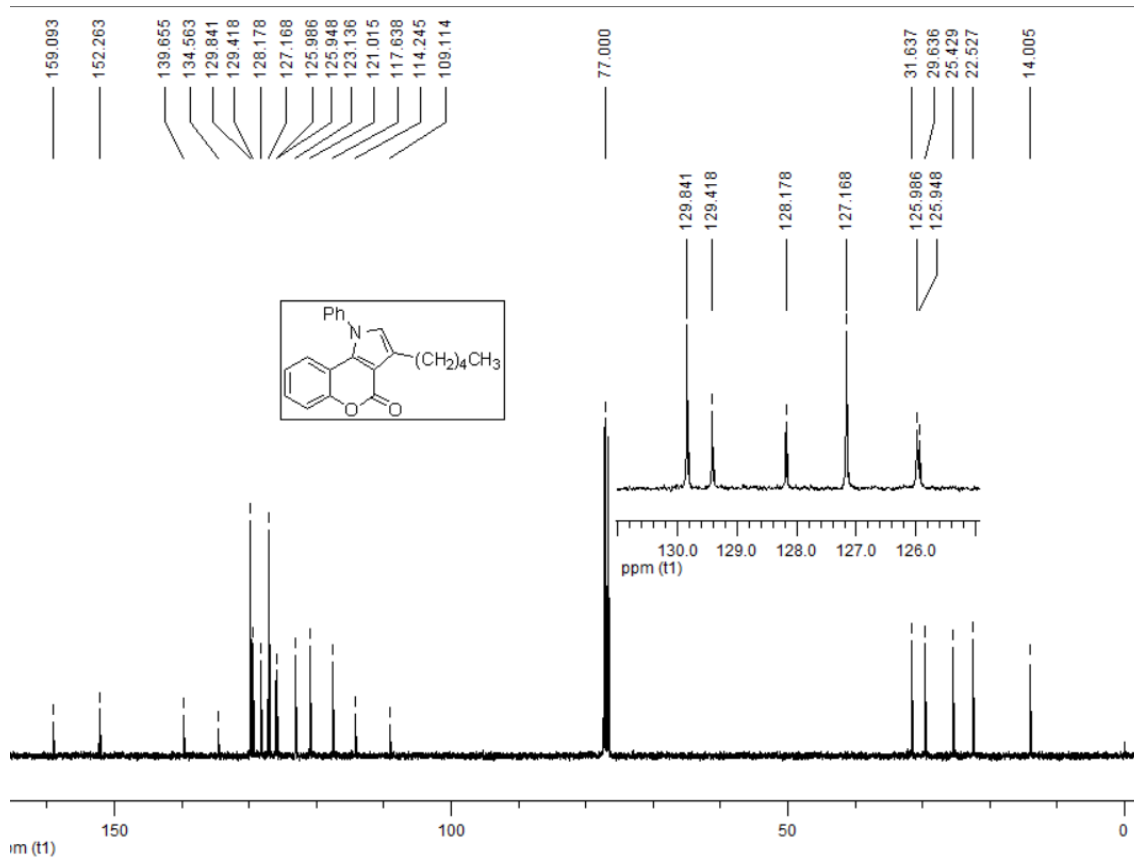
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a**.

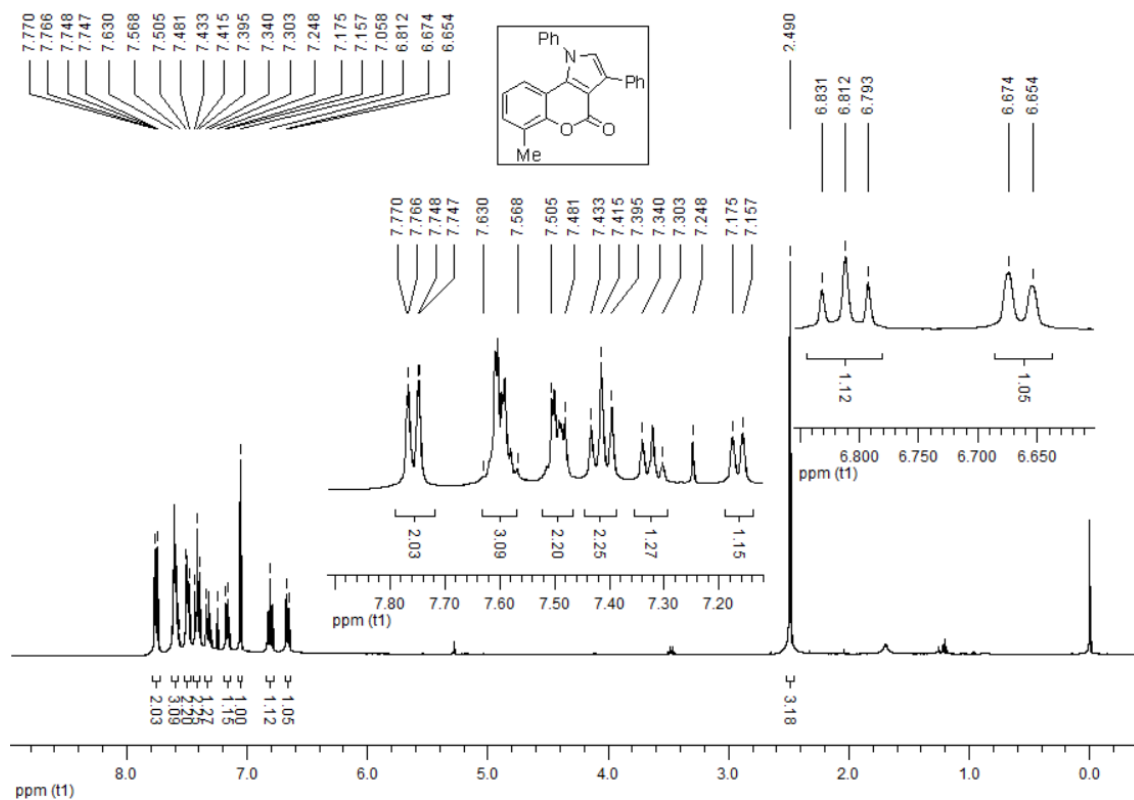
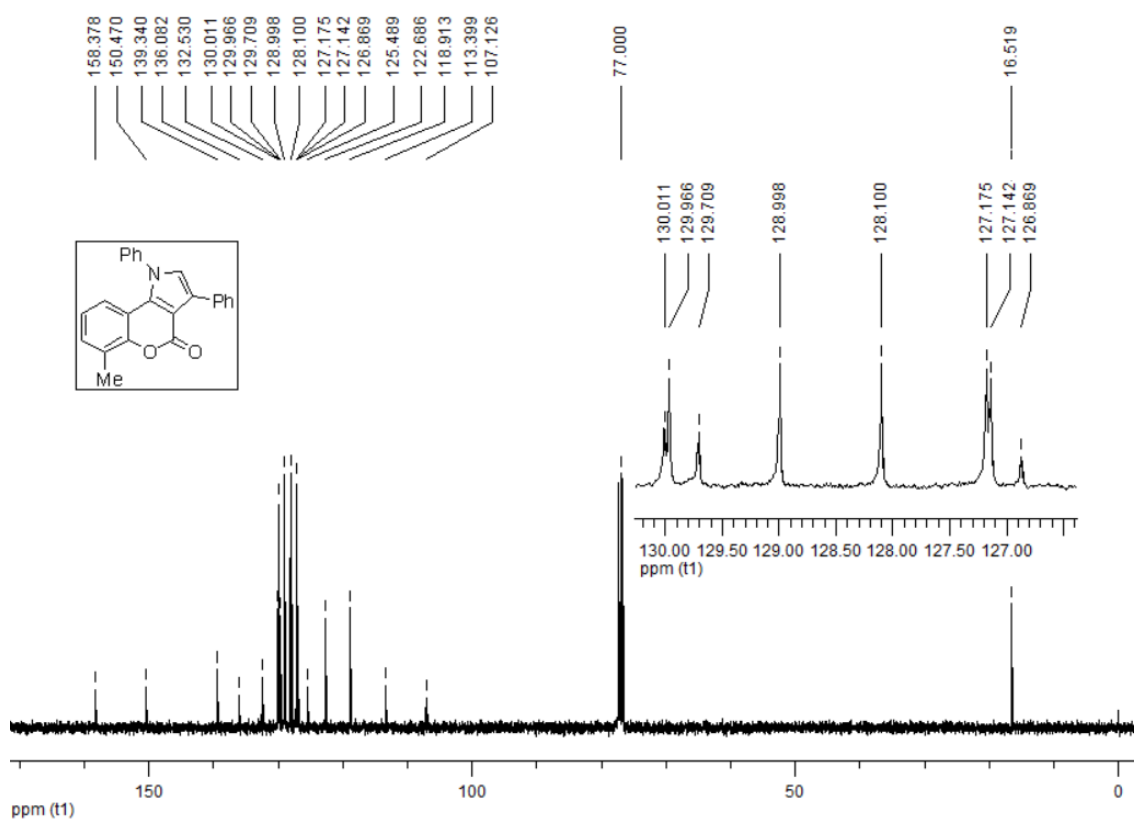
Espectro de RMN ¹H do composto **3b**.Espectro de RMN ¹³C do composto **3b**.

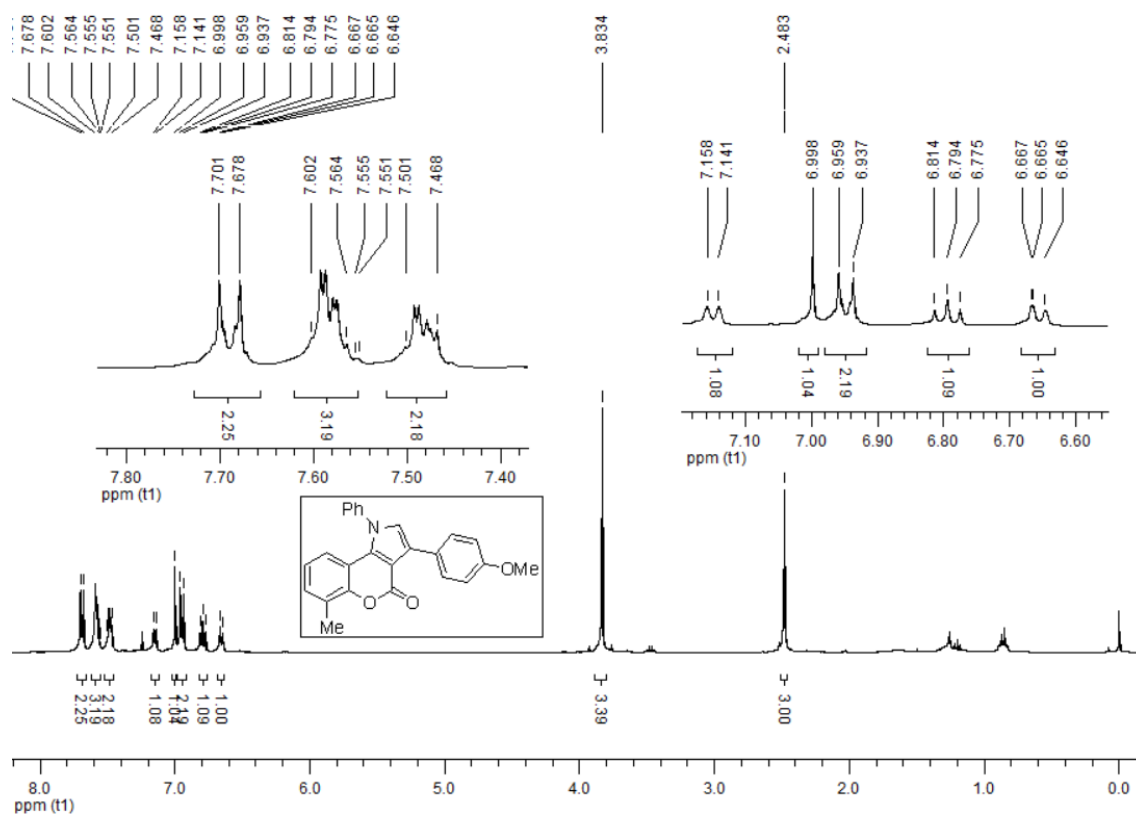
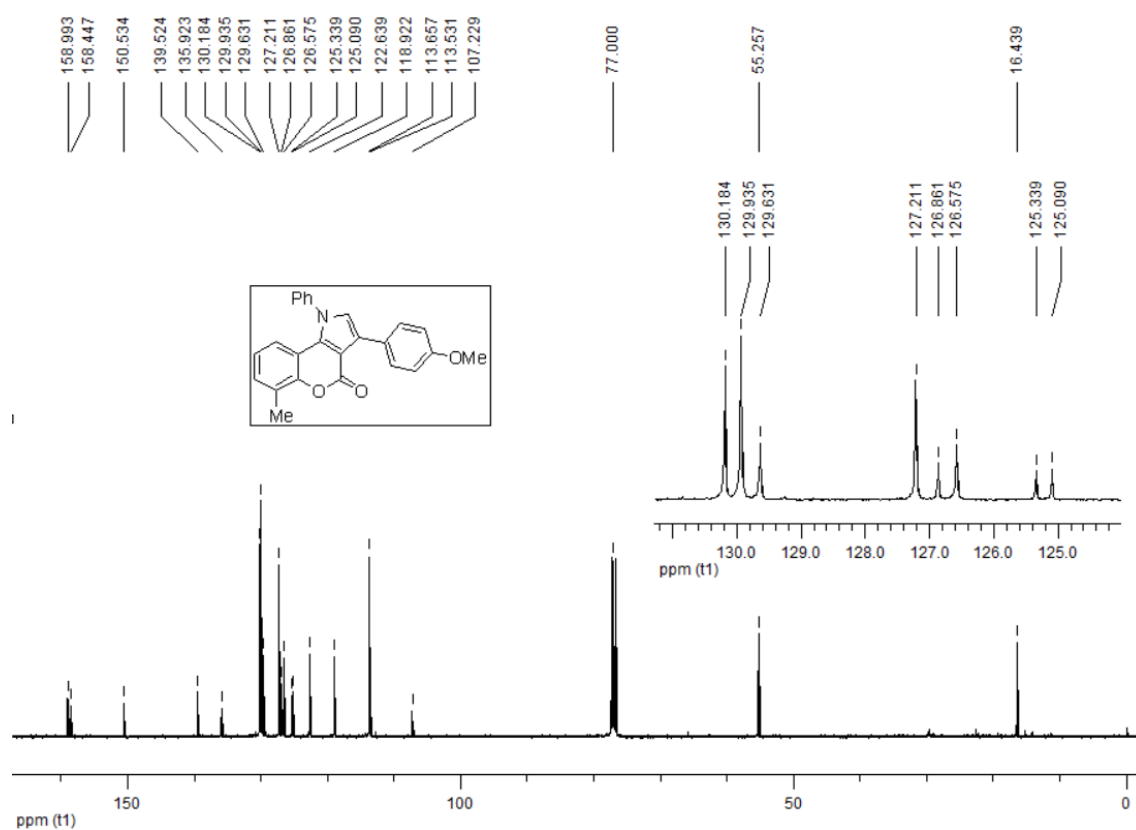
Espectro de RMN ^1H do composto **3c**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c**.

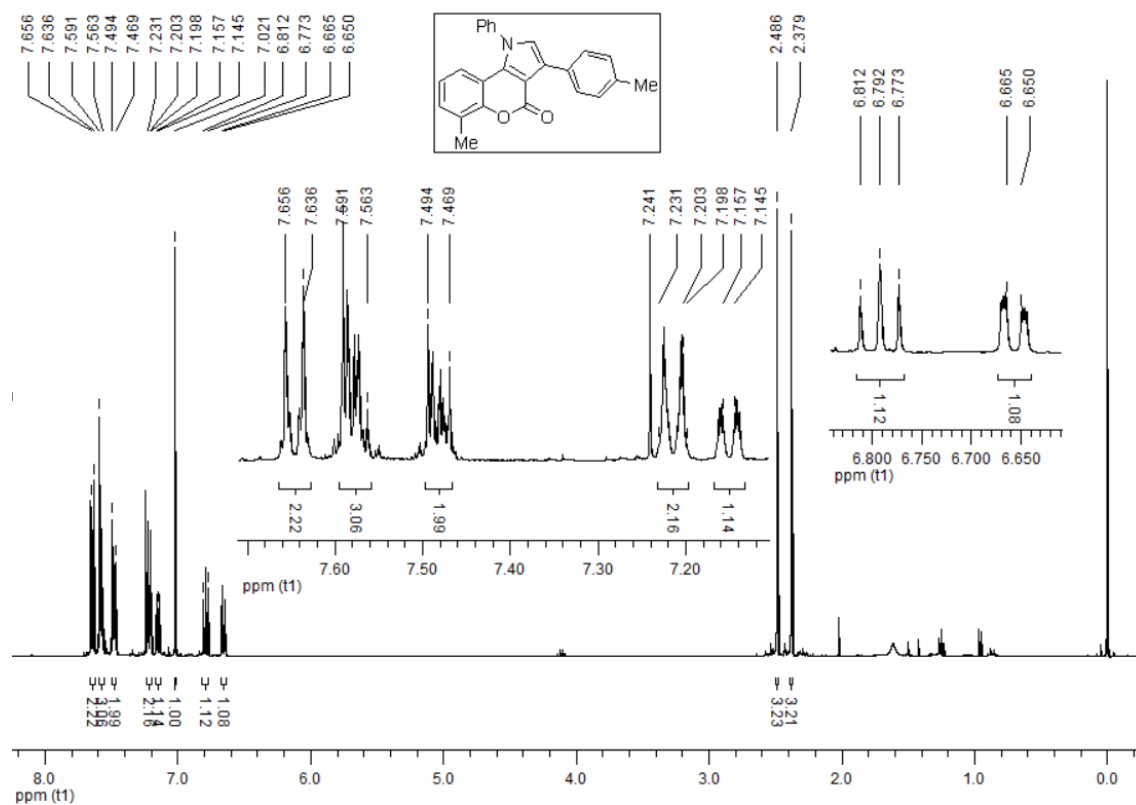
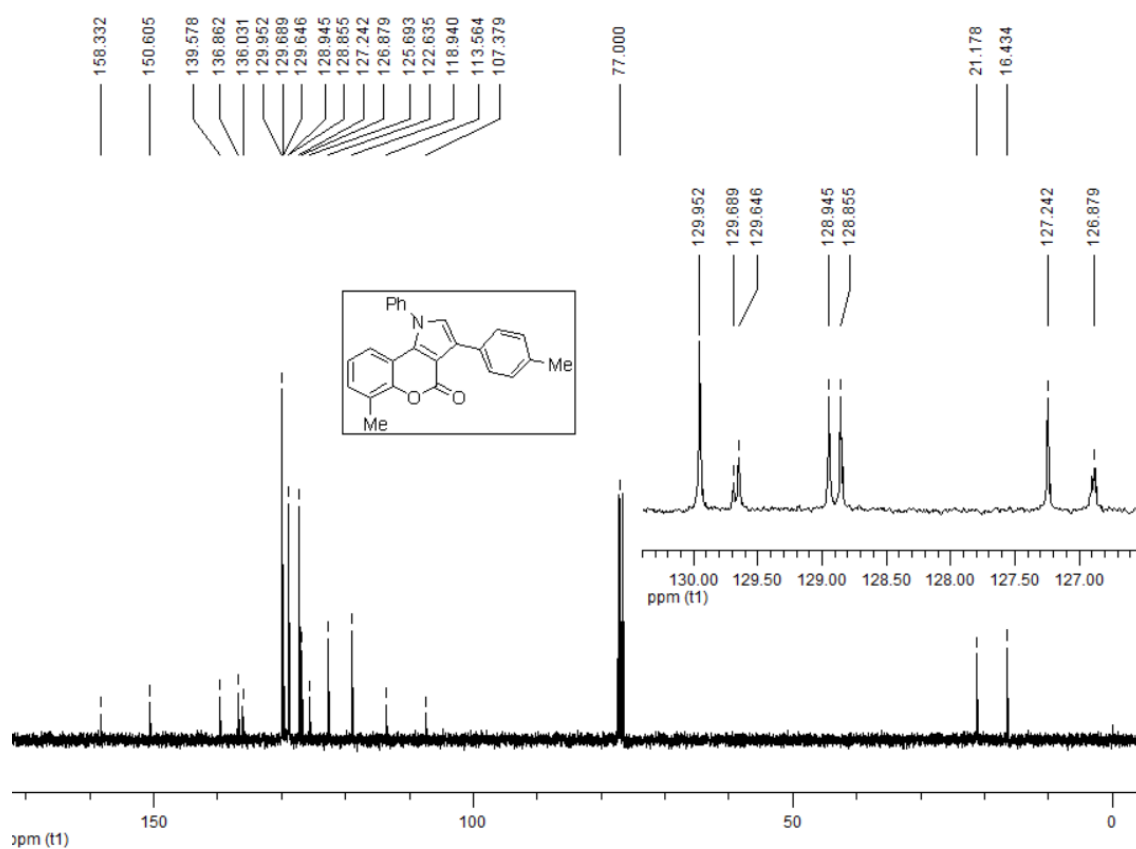
Espectro de RMN ¹H do composto 3d.Espectro de RMN ¹³C do composto 3d.

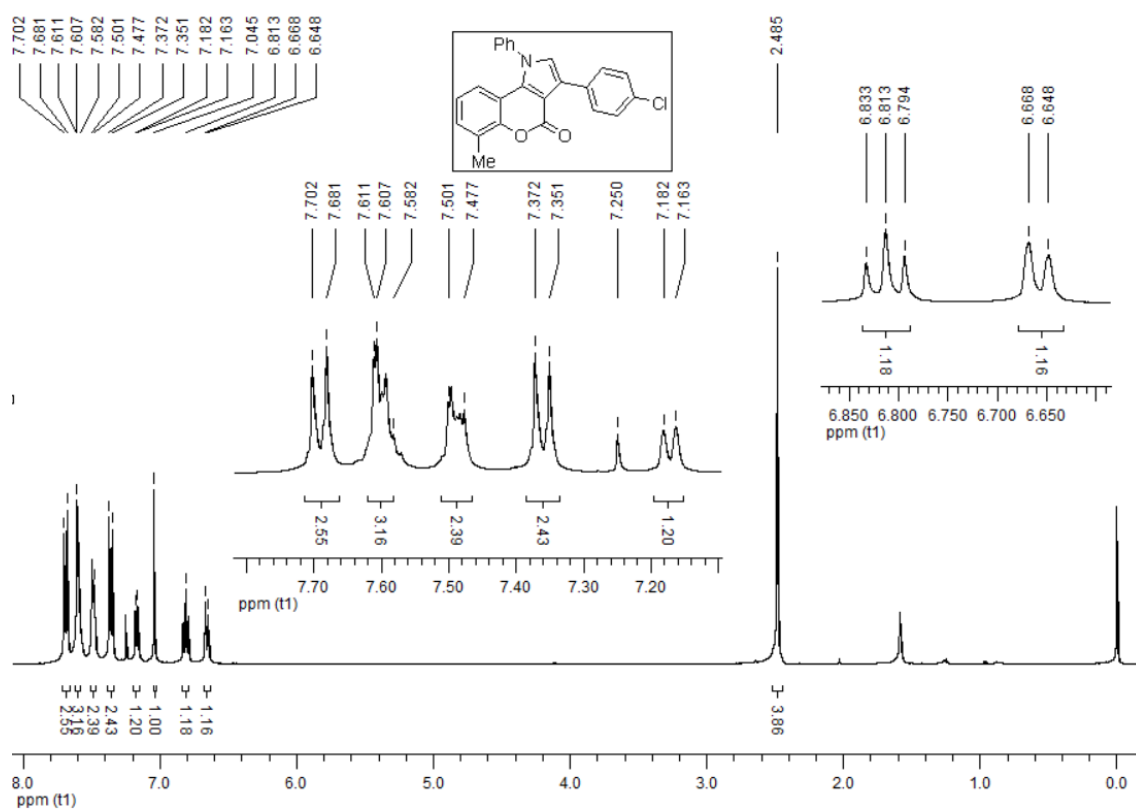
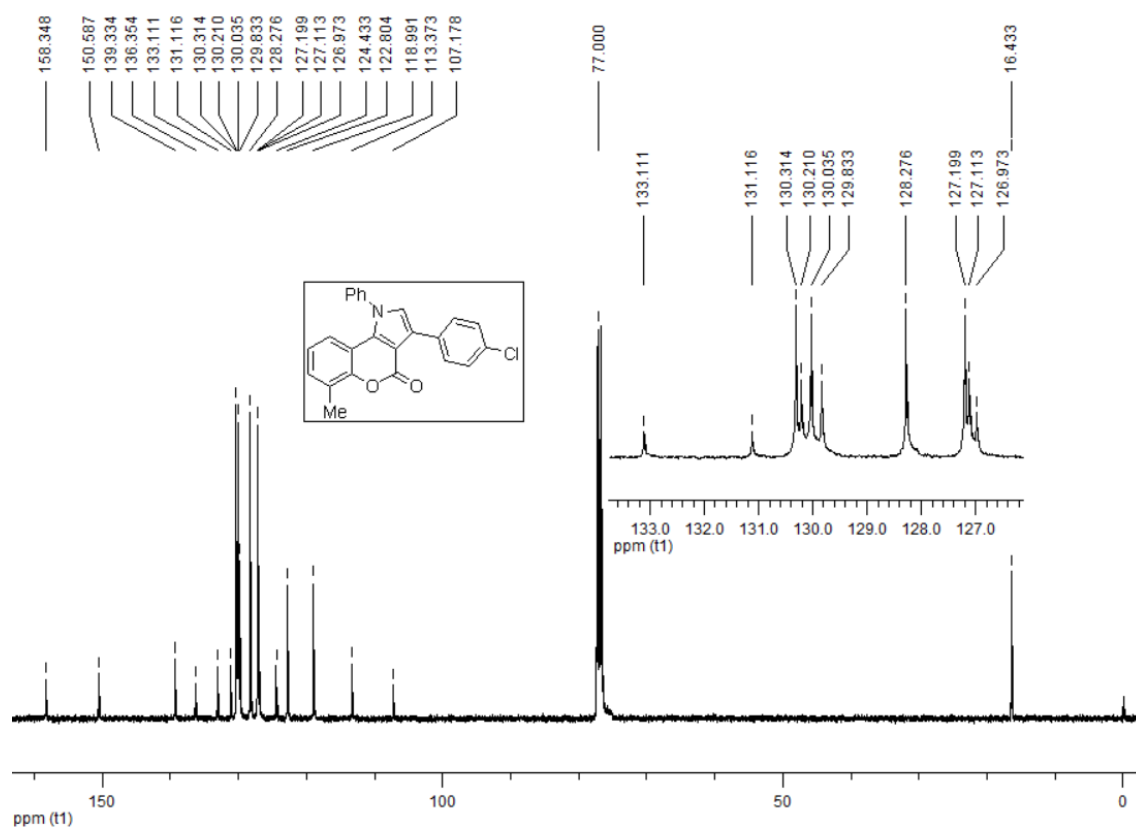
Espectro de RMN ^1H do composto **3e**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e**.

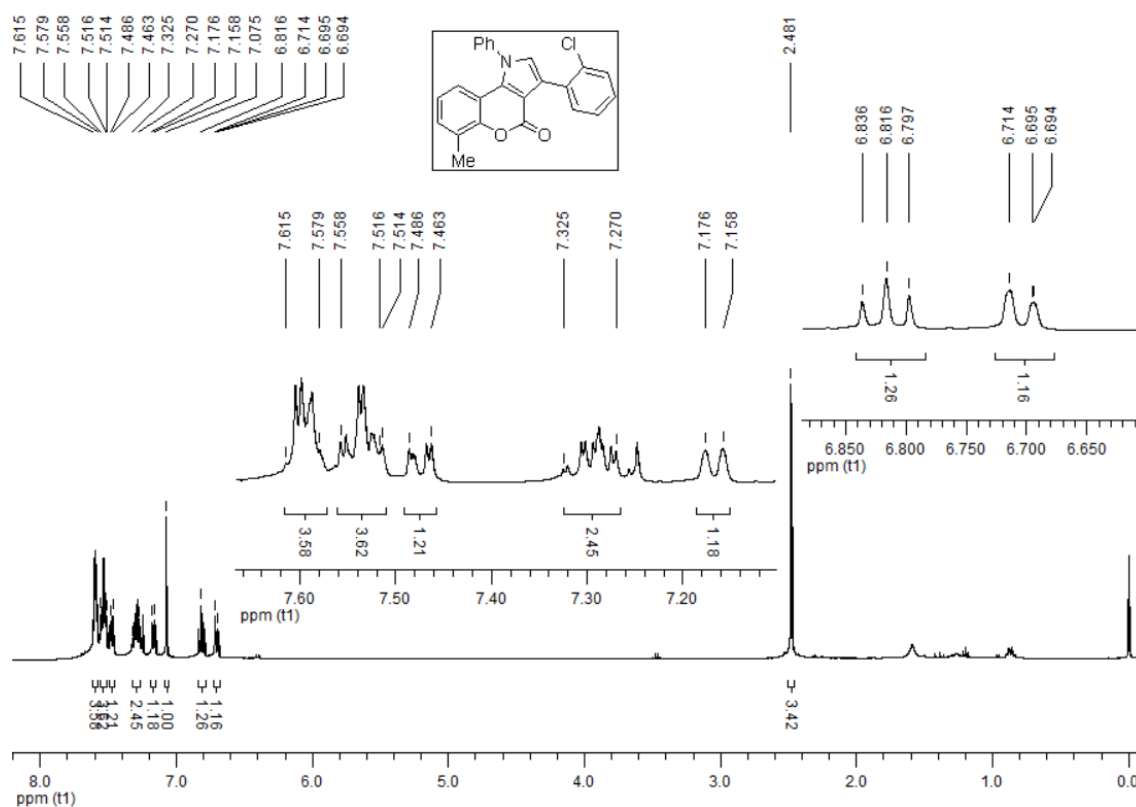
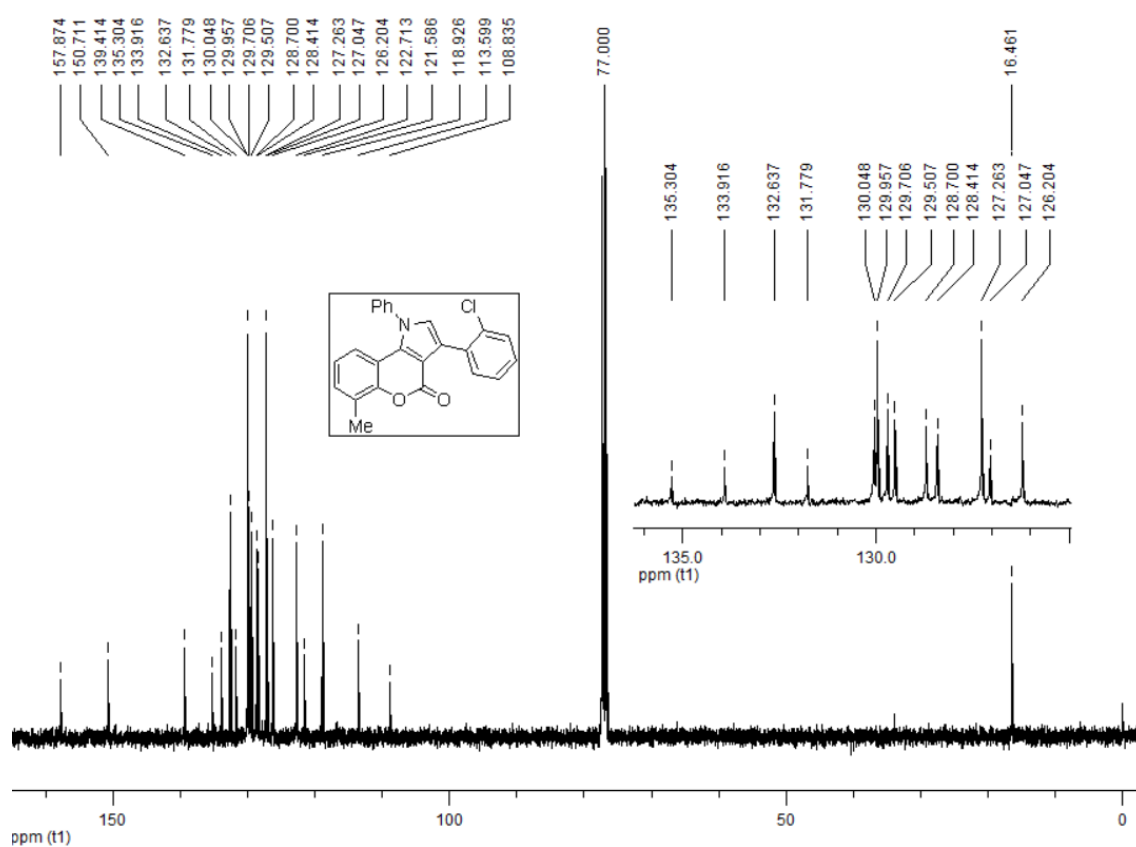
Espectro de RMN ¹H do composto **3f**.Espectro de RMN ¹³C do composto **3f**.

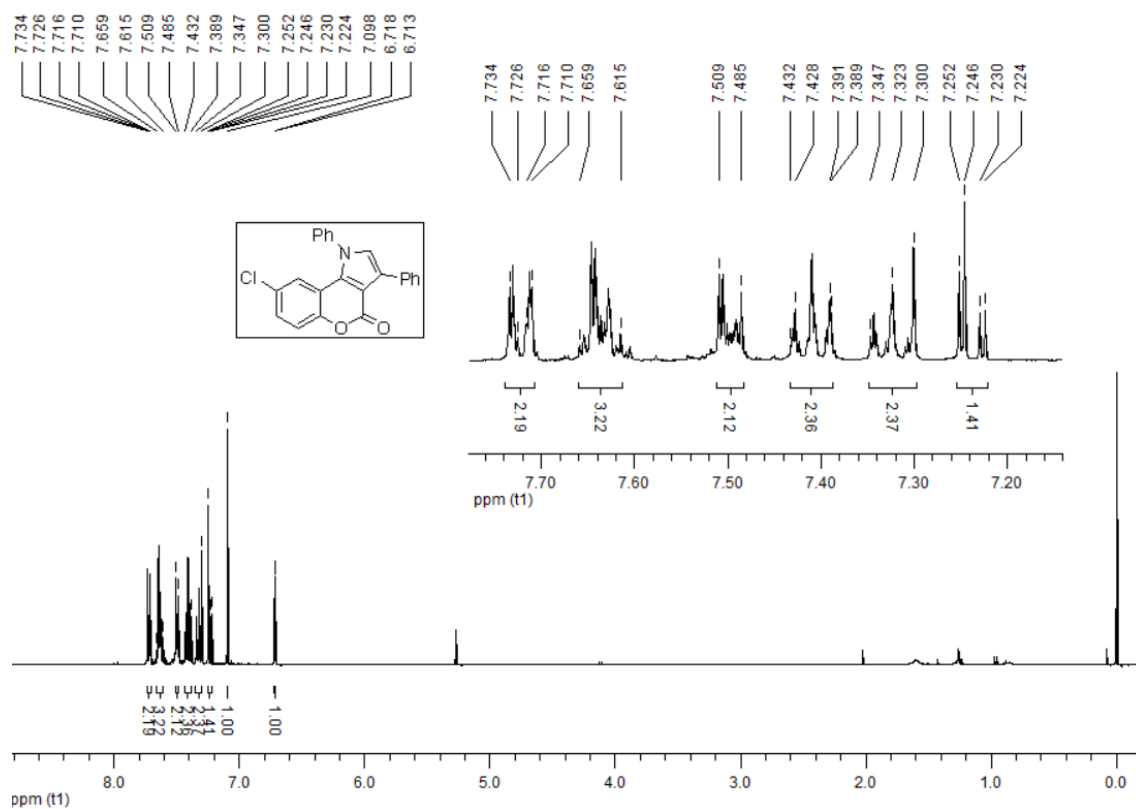
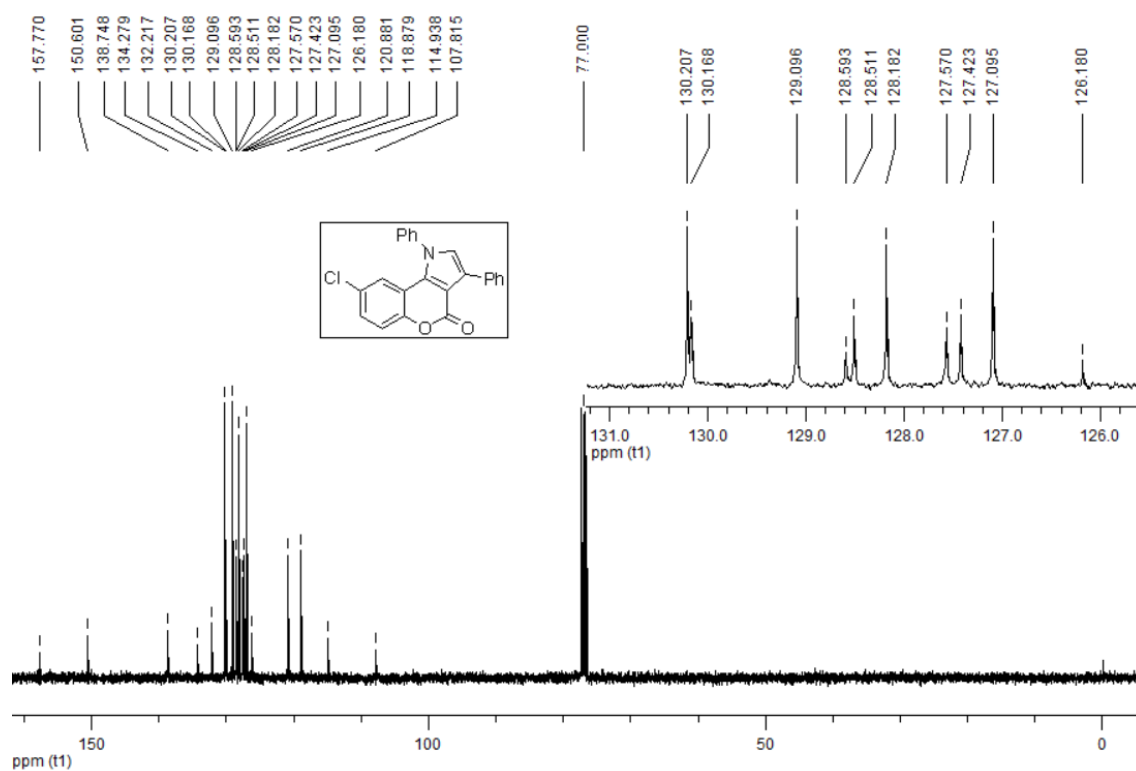
Espectro de RMN ^1H do composto **3g**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g**.

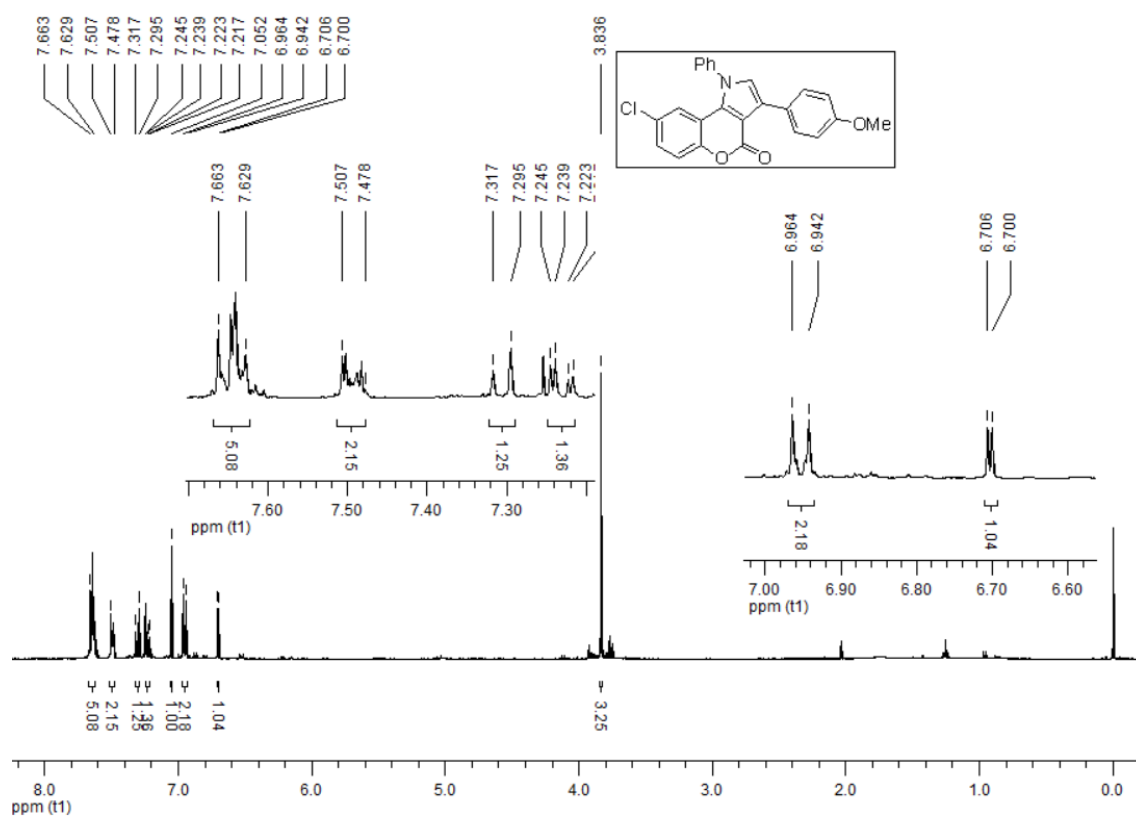
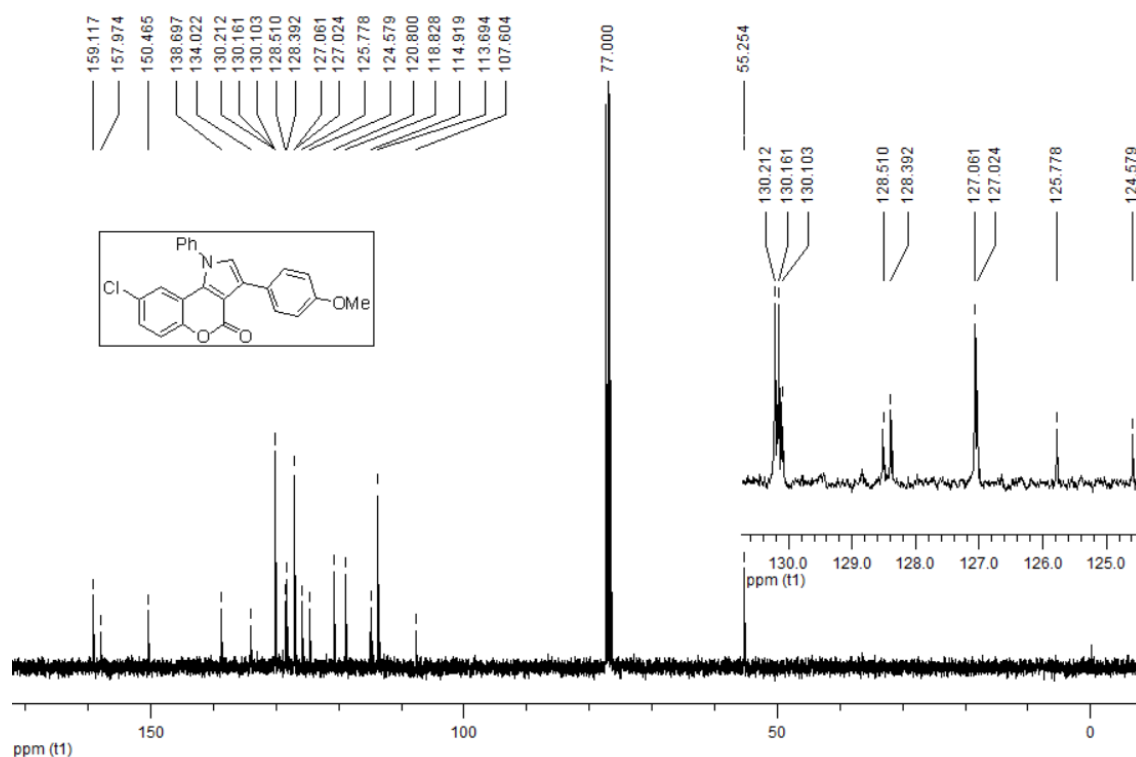
Espectro de RMN ¹H do composto **3h**.Espectro de RMN ¹³C do composto **3h**.

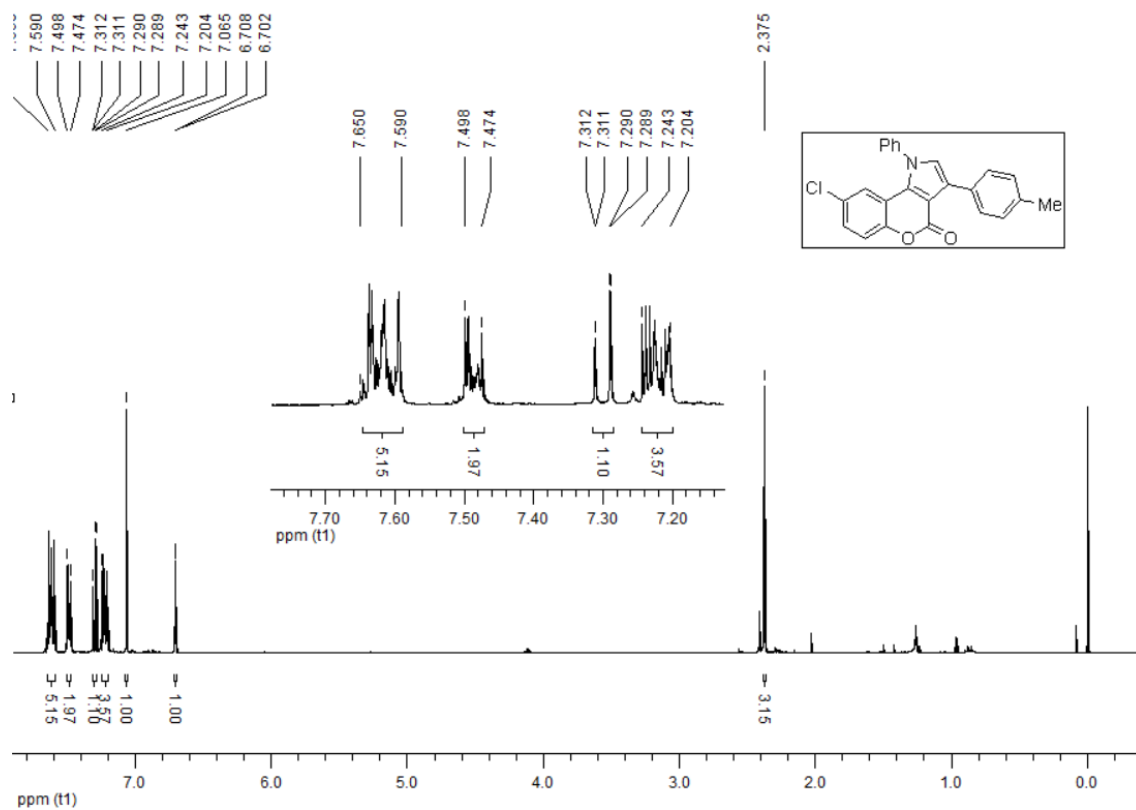
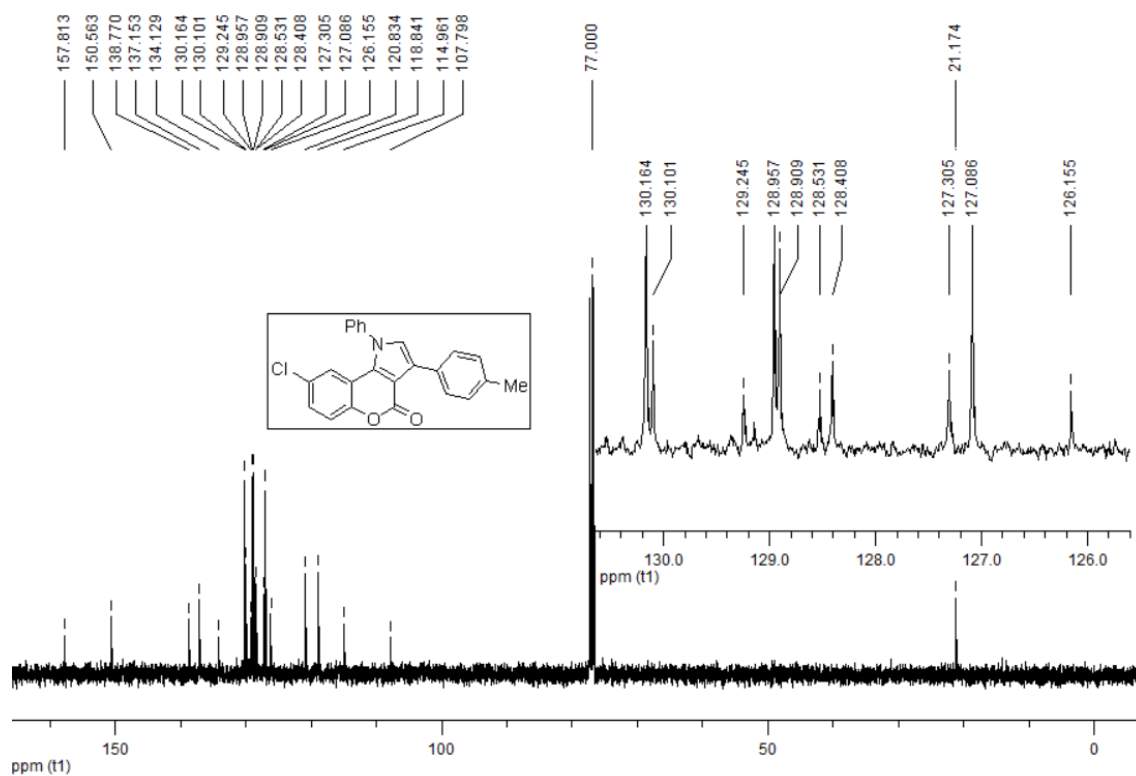
Espectro de RMN ¹H do composto **3i**.Espectro de RMN ¹³C do composto **3i**.

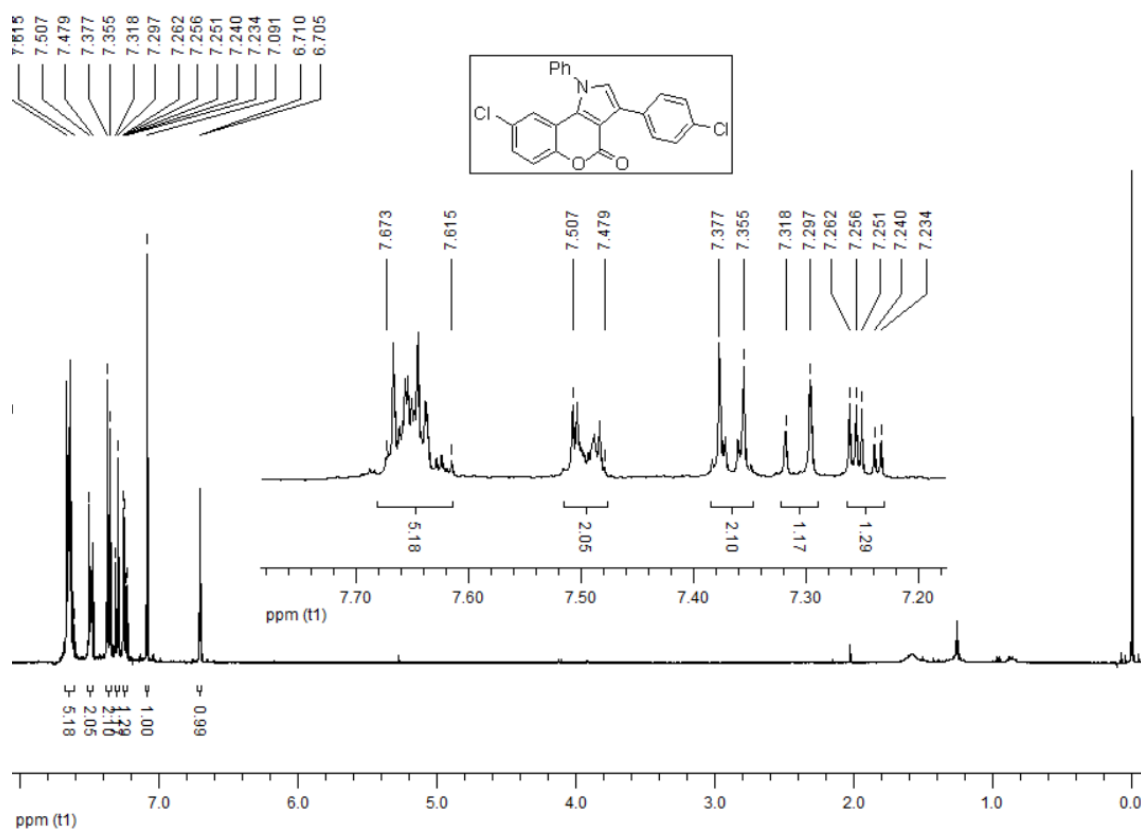
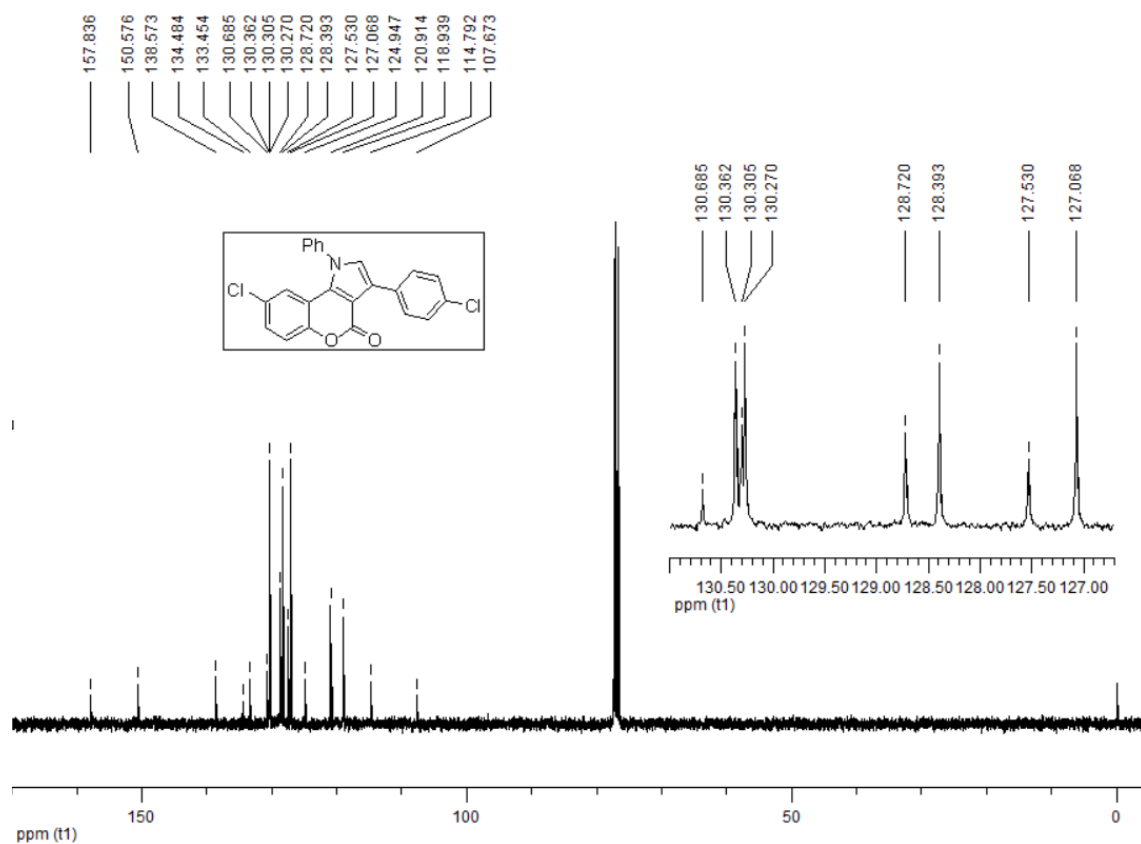
Espectro de RMN ^1H do composto **3j**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j**.

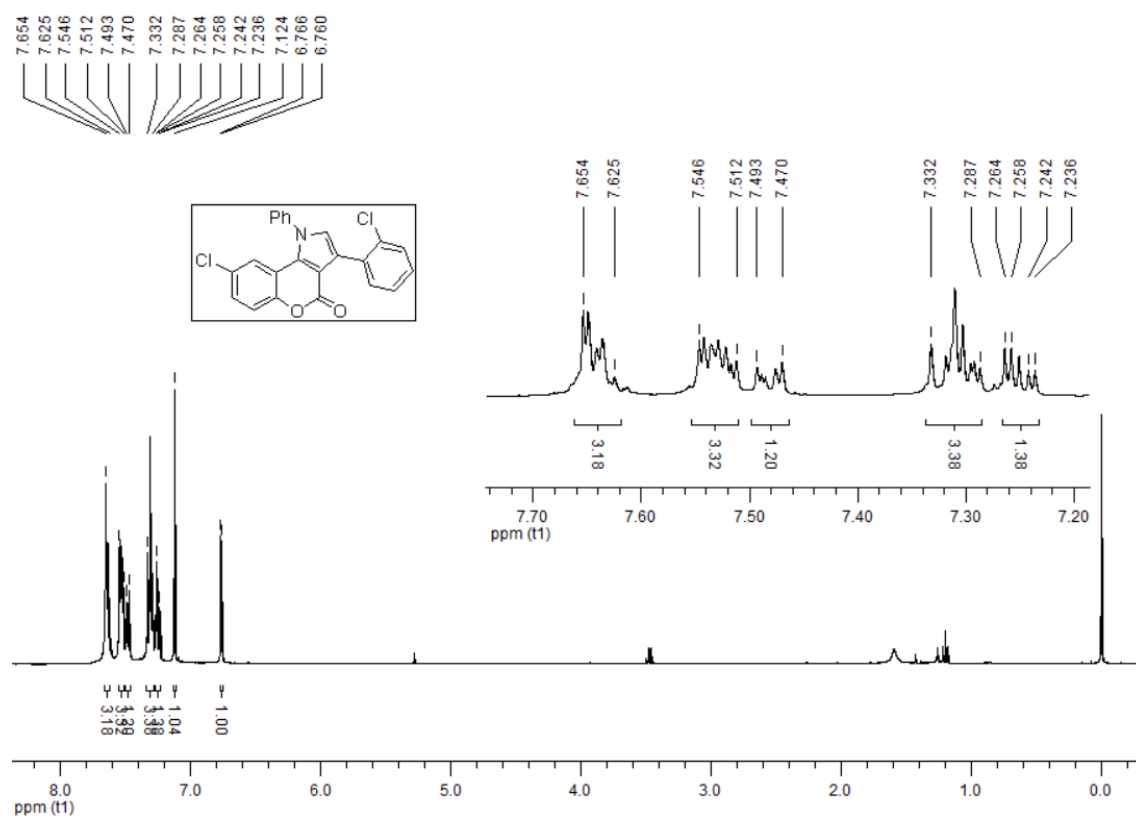
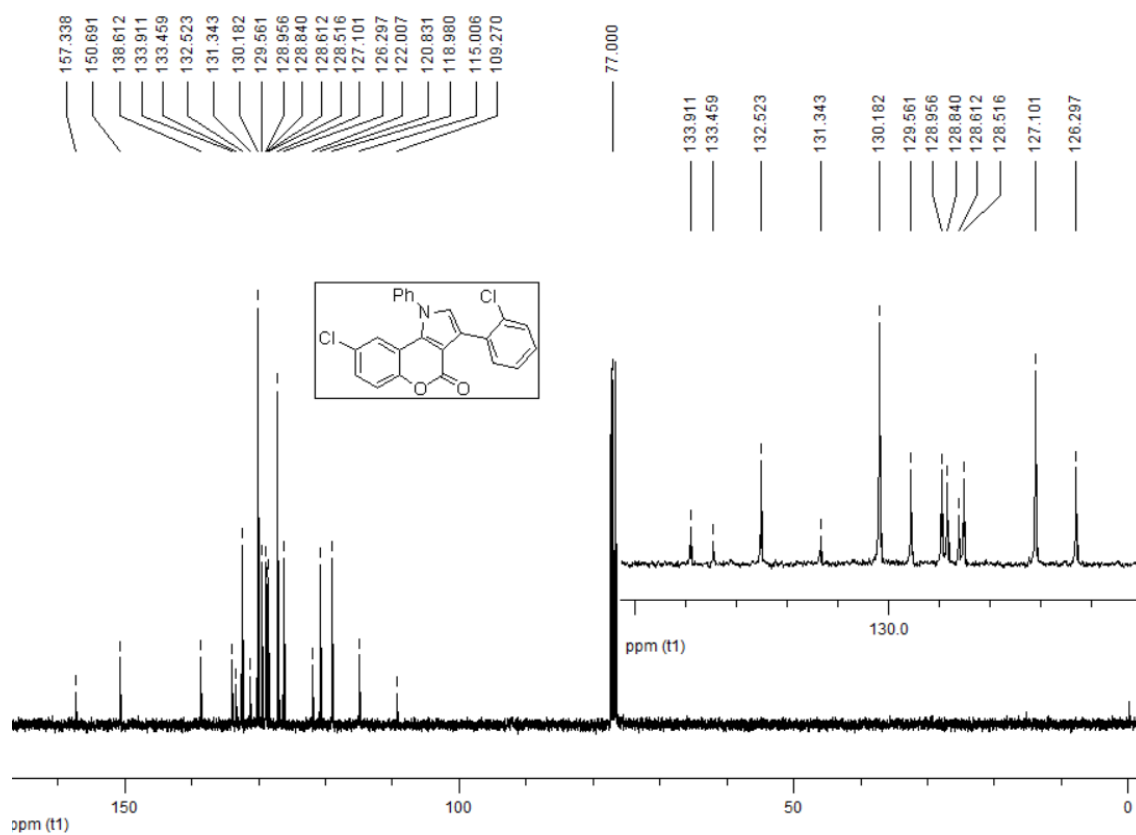
Espectro de RMN ¹H do composto **3k**.Espectro de RMN ¹³C do composto **3k**.

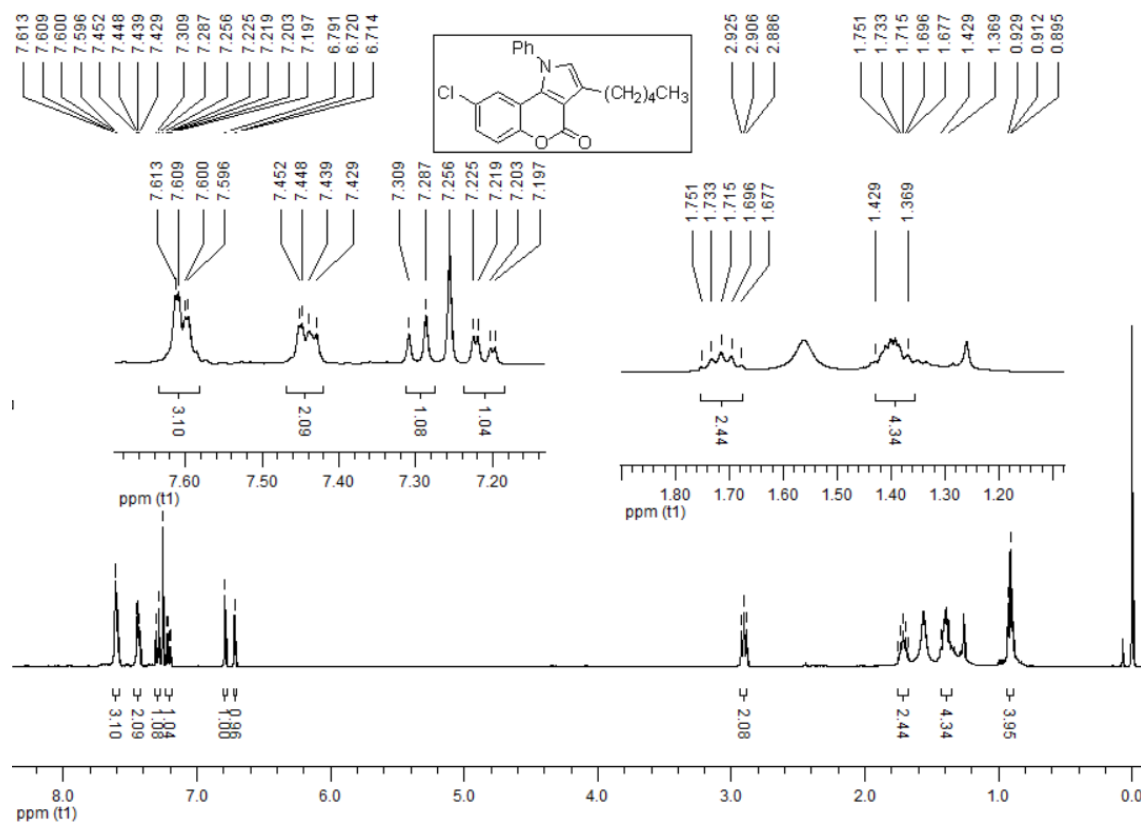
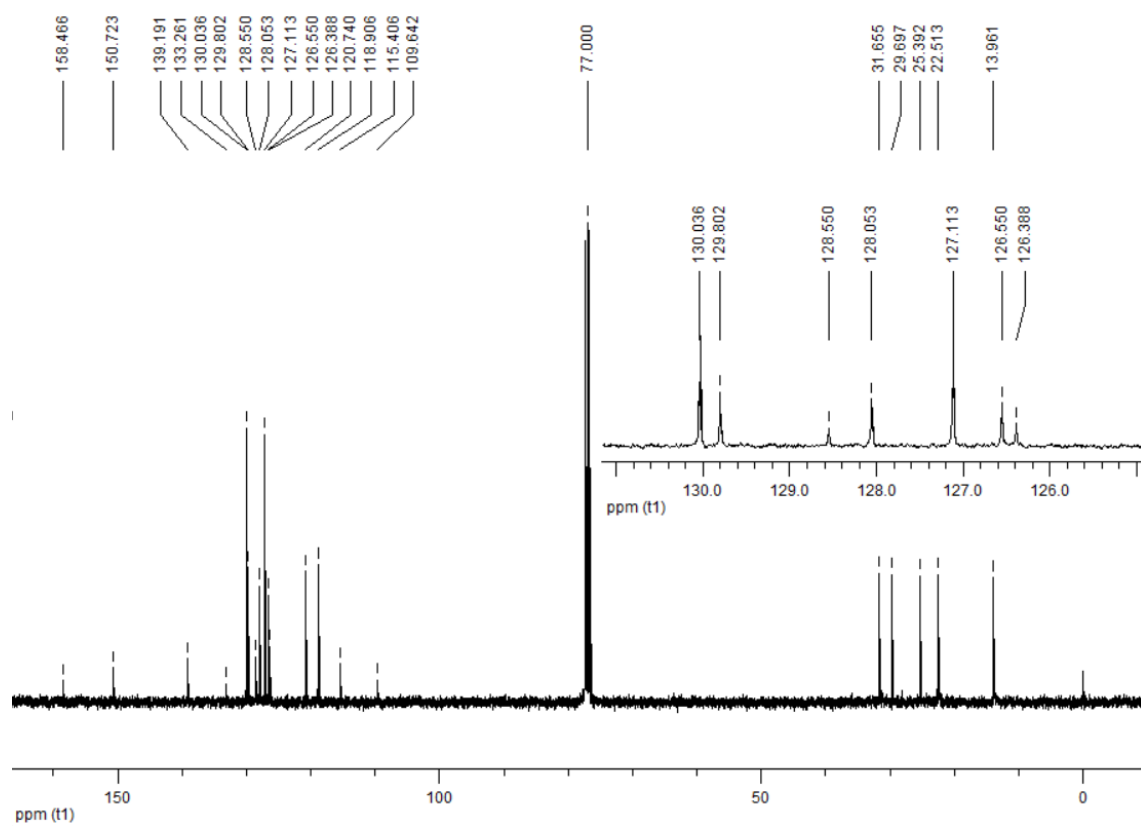
Espectro de RMN ¹H do composto **3m**.Espectro de RMN ¹³C do composto **3m**.

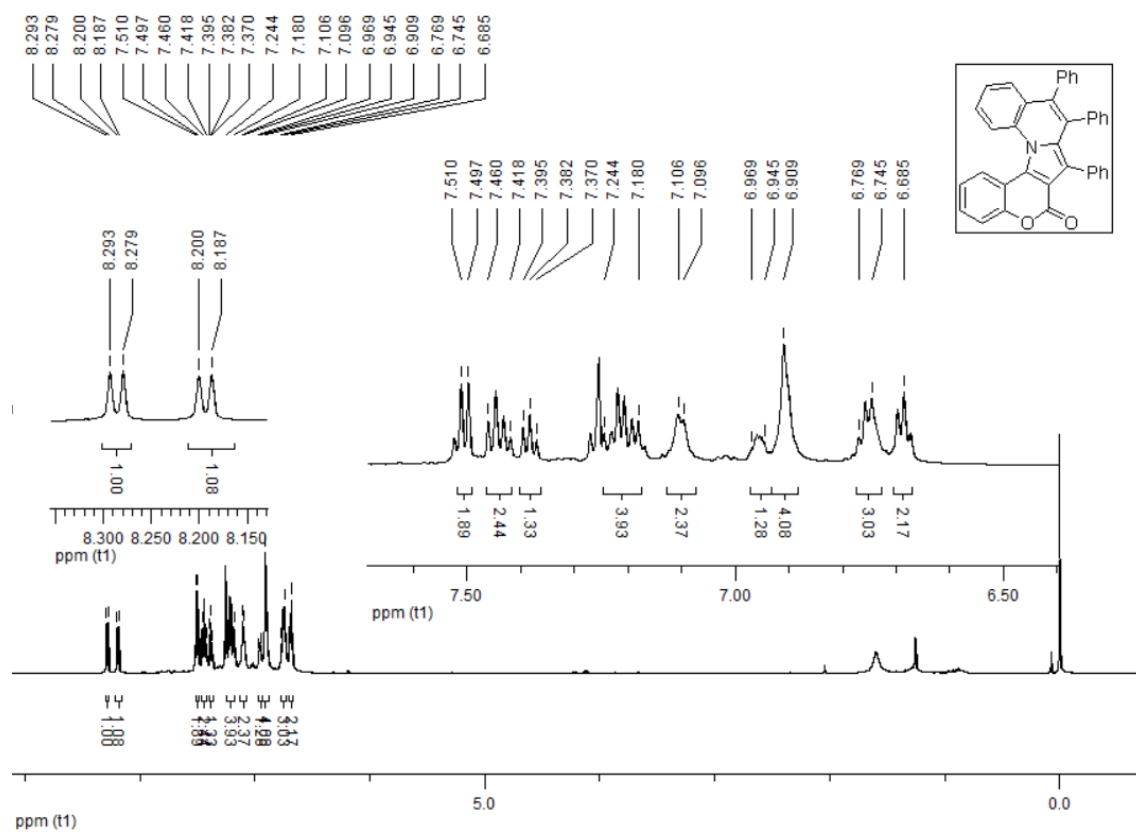
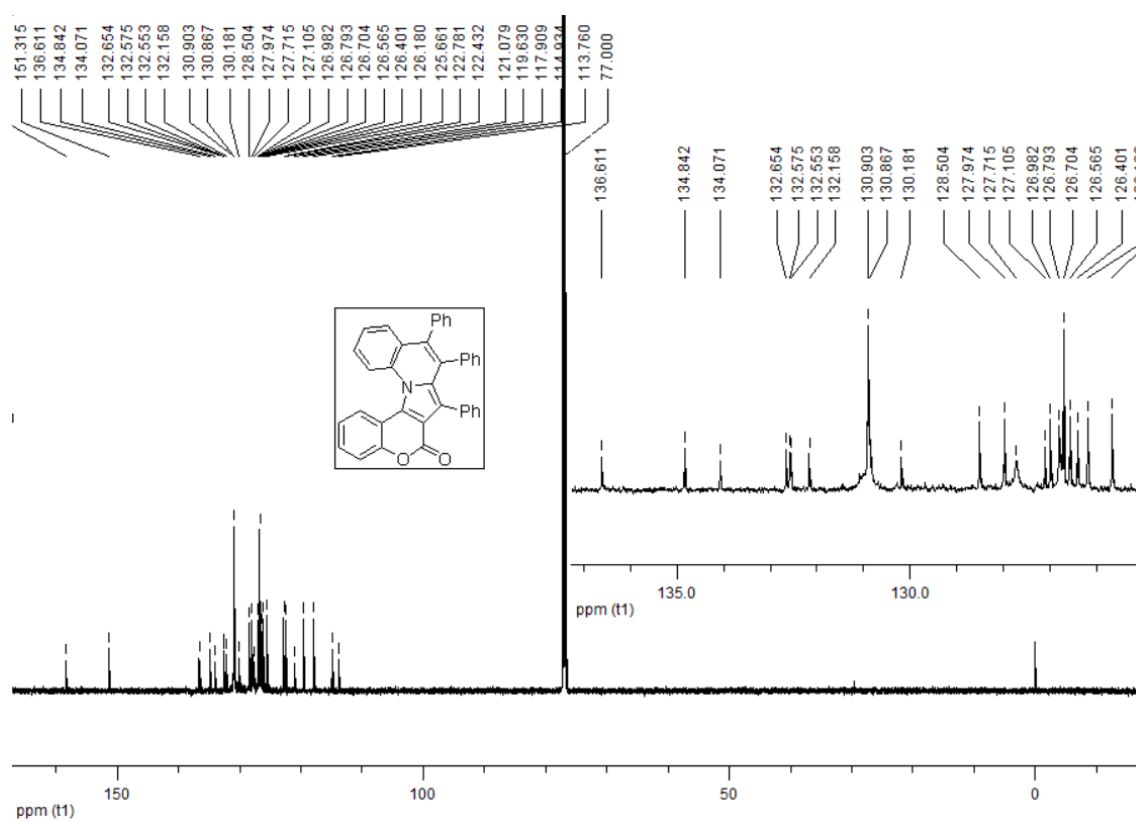
Espectro de RMN ¹H do composto **3n**.Espectro de RMN ¹³C do composto **3n**.

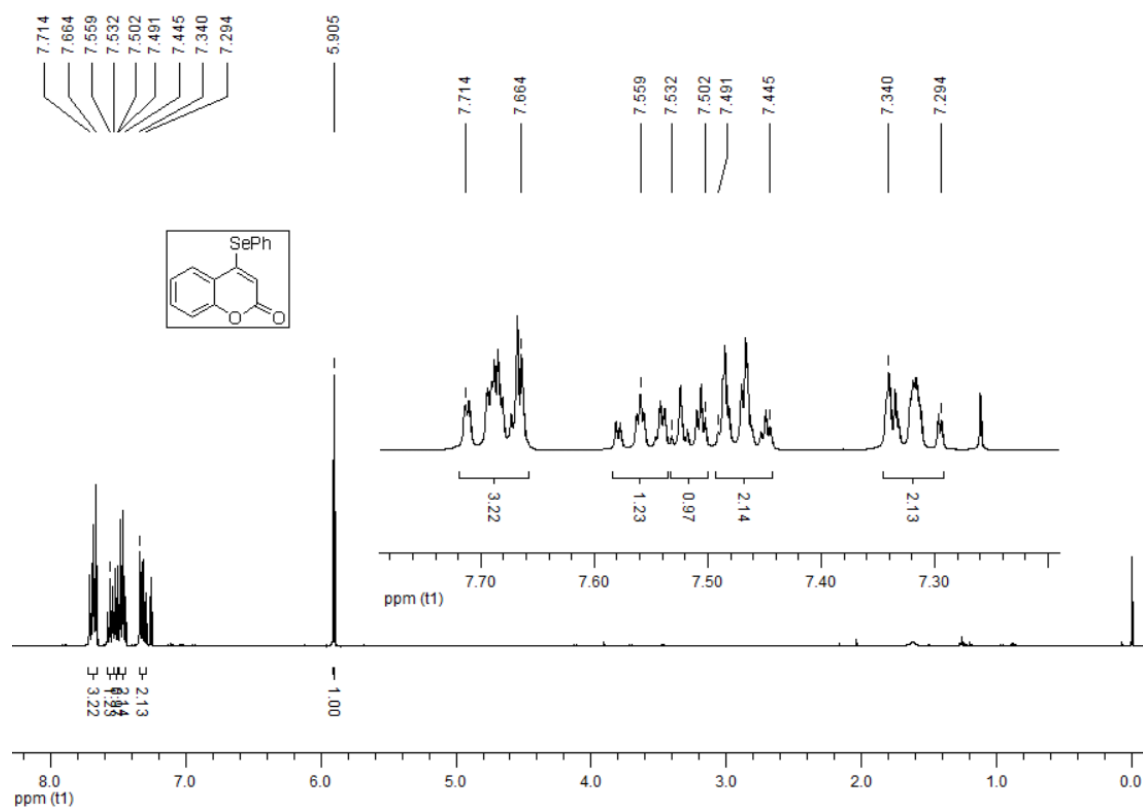
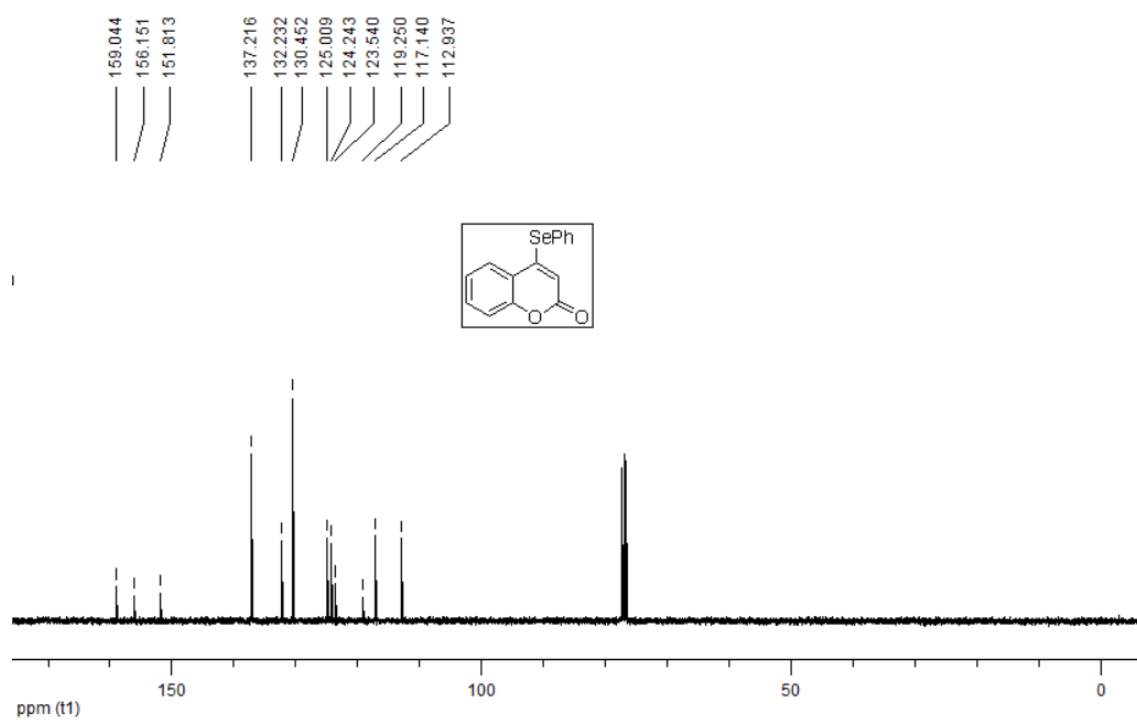
Espectro de RMN ¹H do composto **3o**.Espectro de RMN ¹³C do composto **3o**.

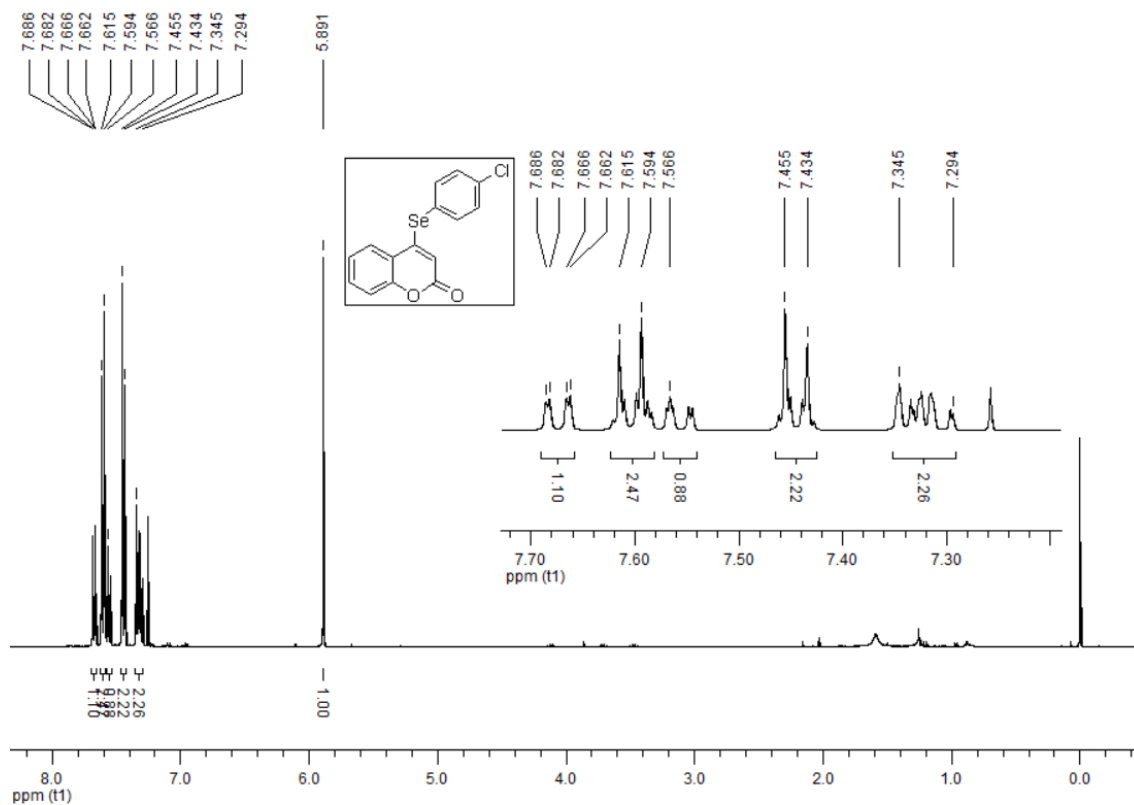
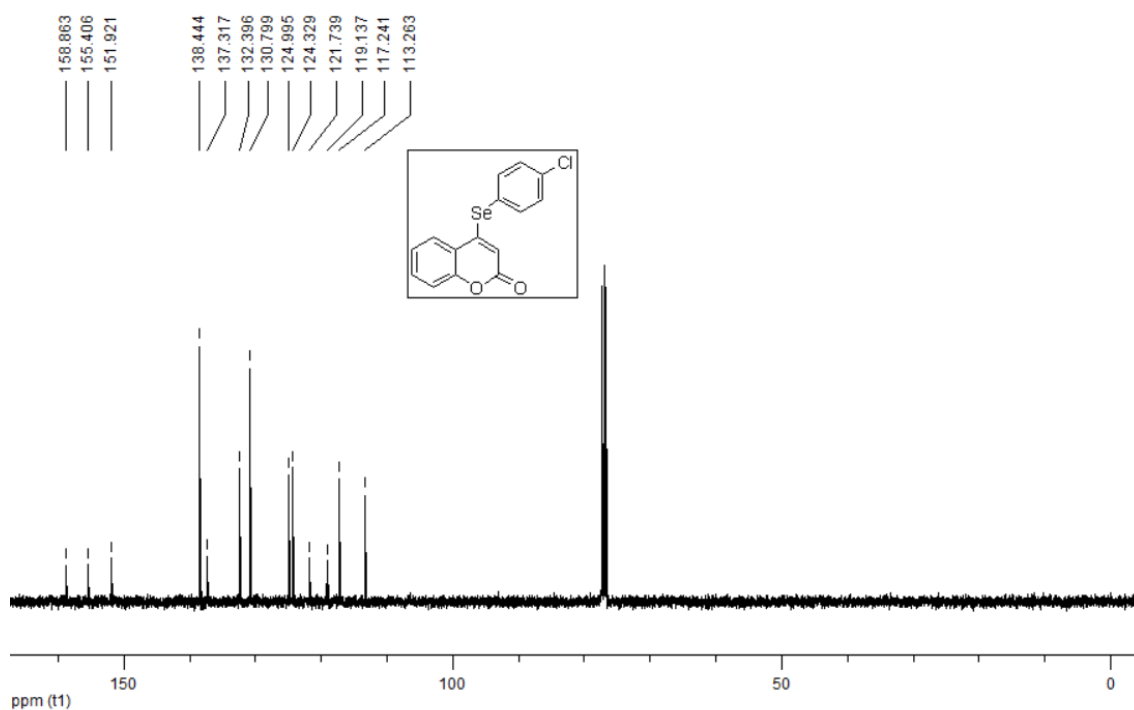
Espectro de RMN ¹H do composto **3p**.Espectro de RMN ¹³C do composto **3p**.

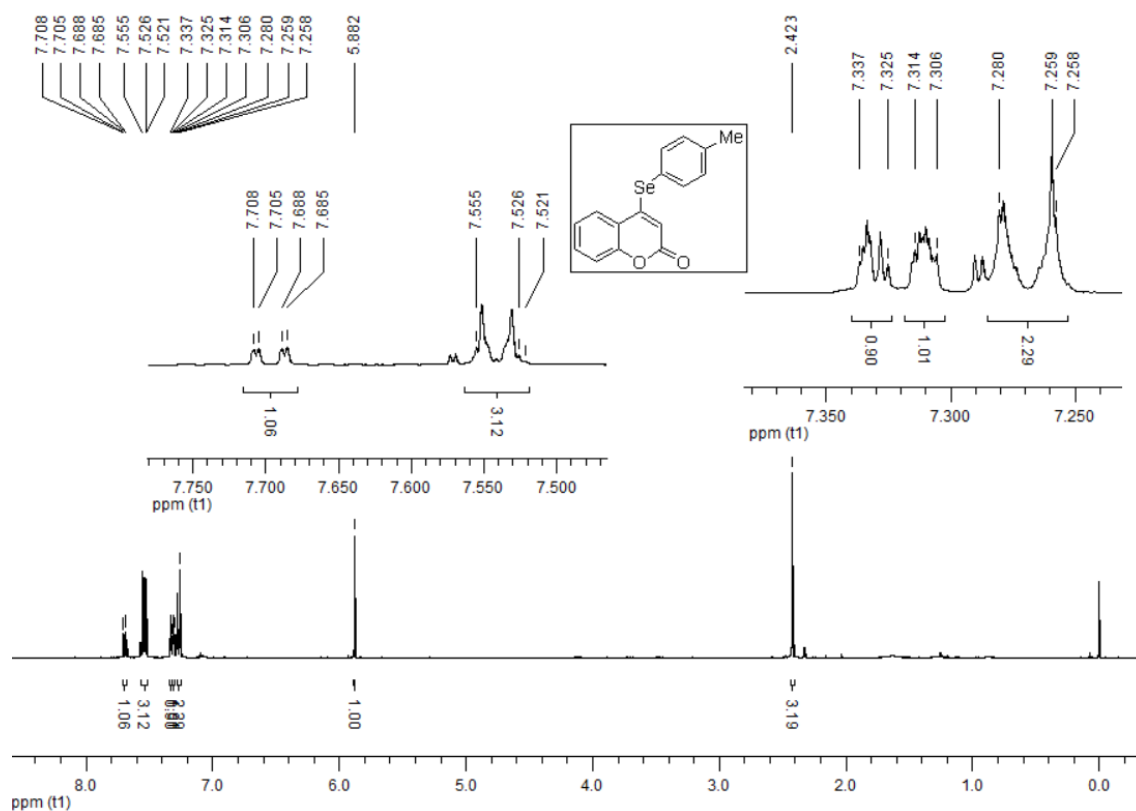
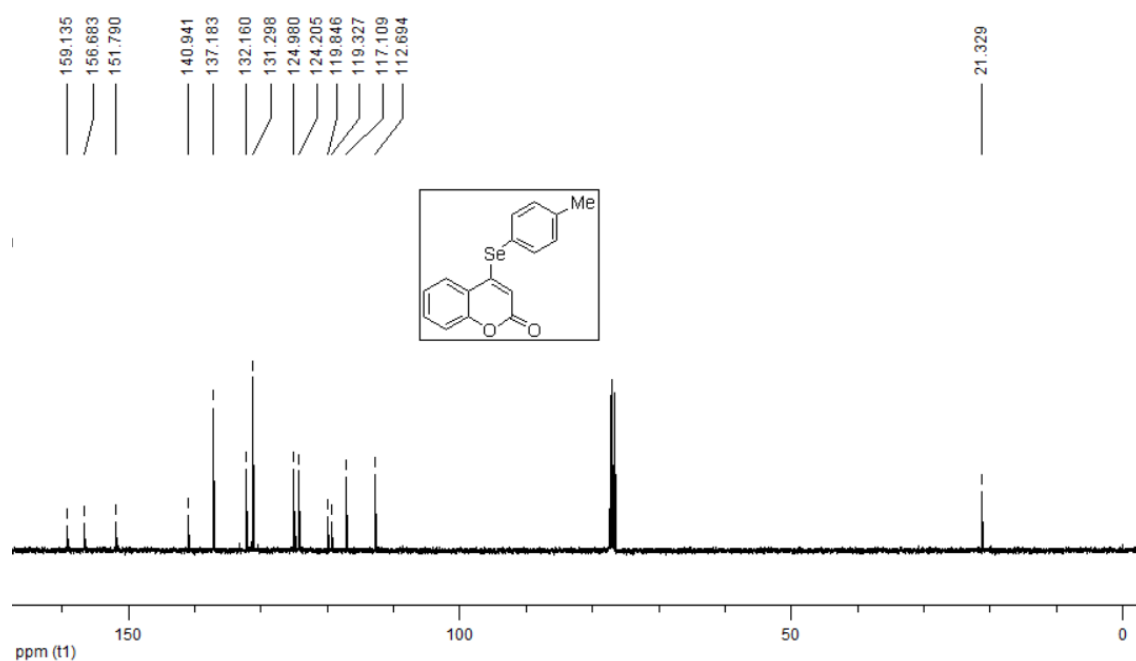
Espectro de RMN ^1H do composto **3q**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **3q**.

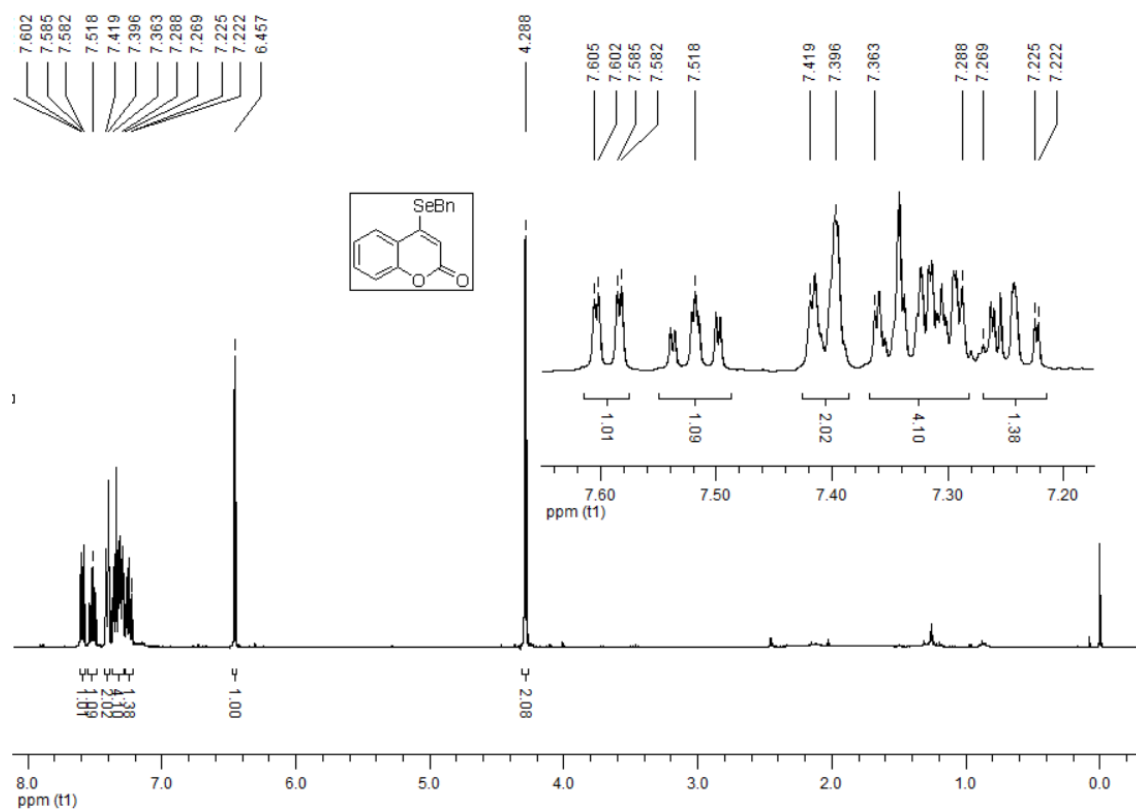
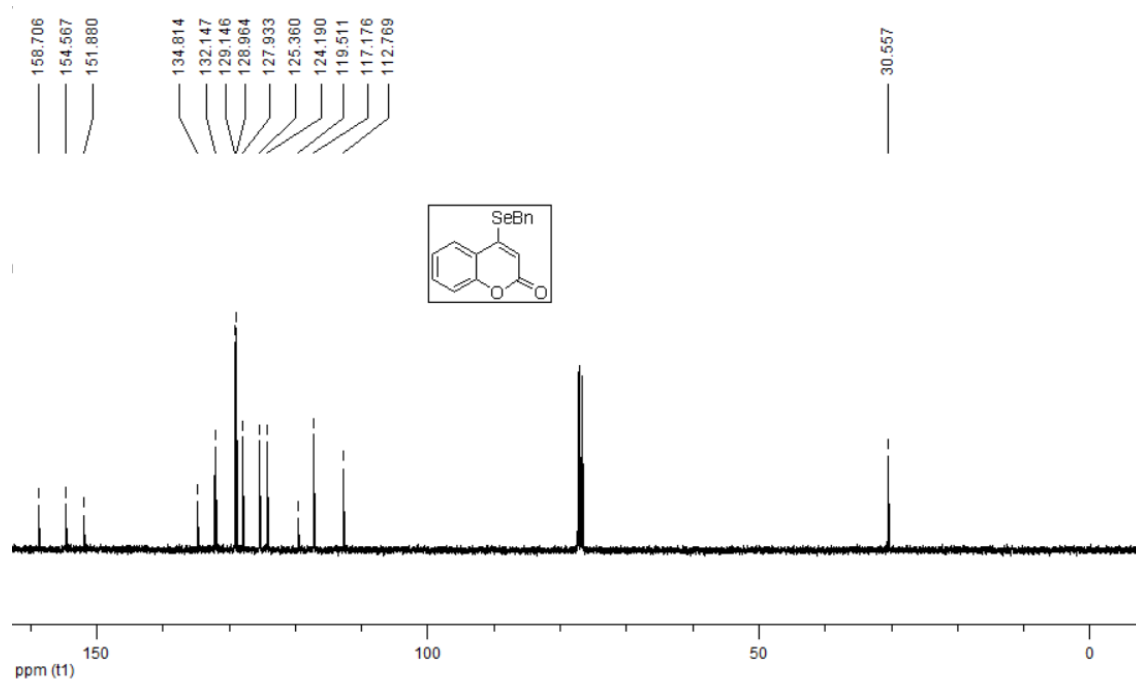
Espectro de RMN ¹H do composto **3r**.Espectro de RMN ¹³C do composto **3r**.

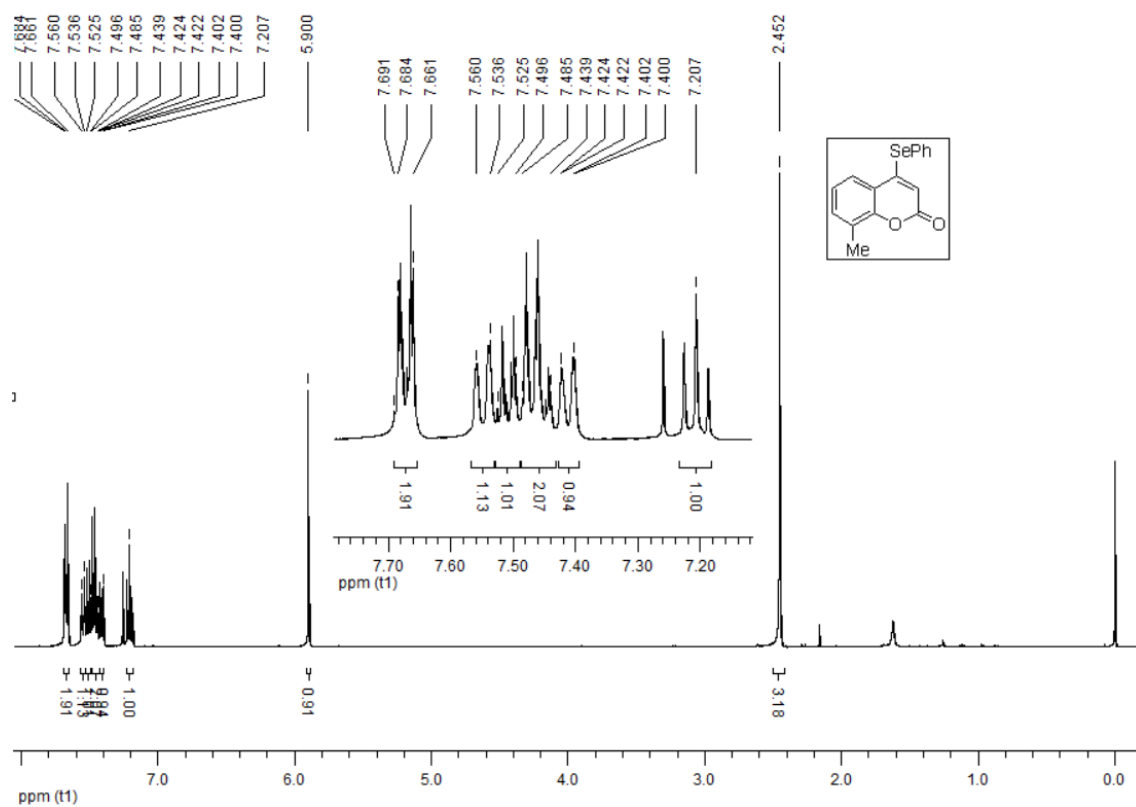
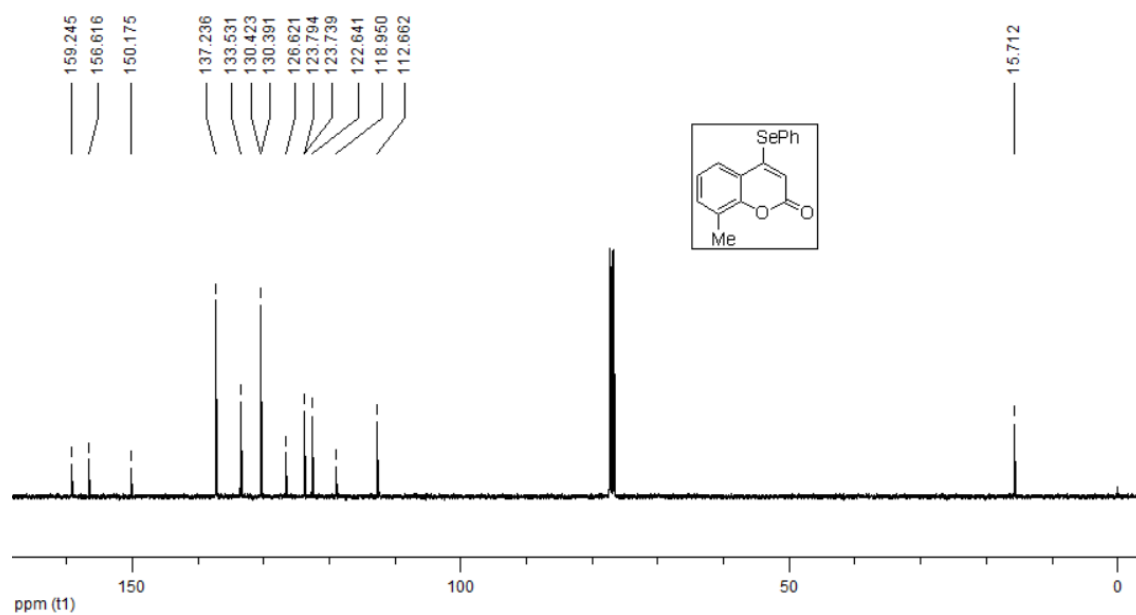
Espectro de RMN ¹H do composto 4.Espectro de RMN ¹³C do composto 4.

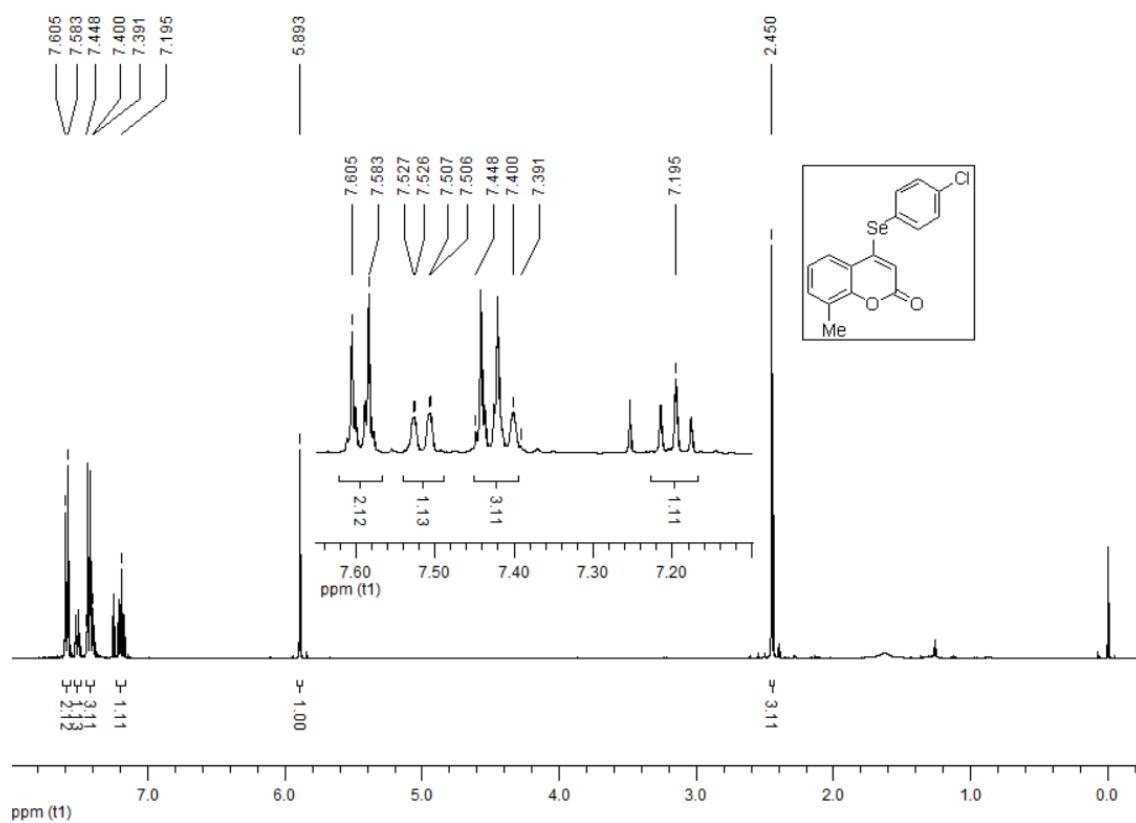
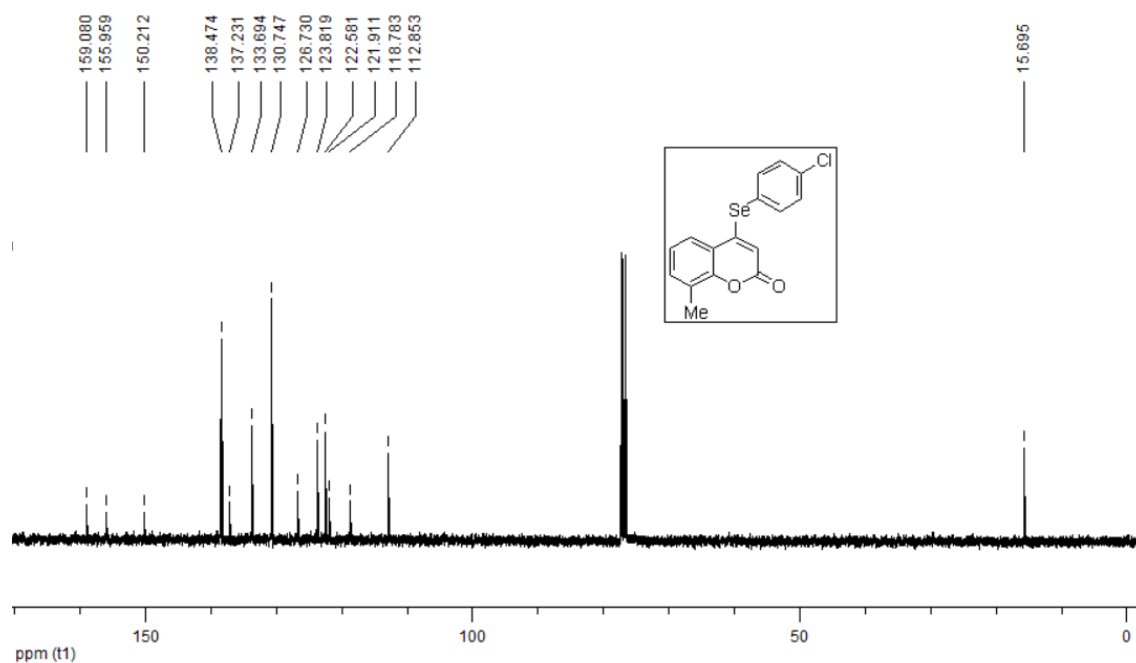
Espectro de RMN ^1H do composto **7aa**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7aa**.

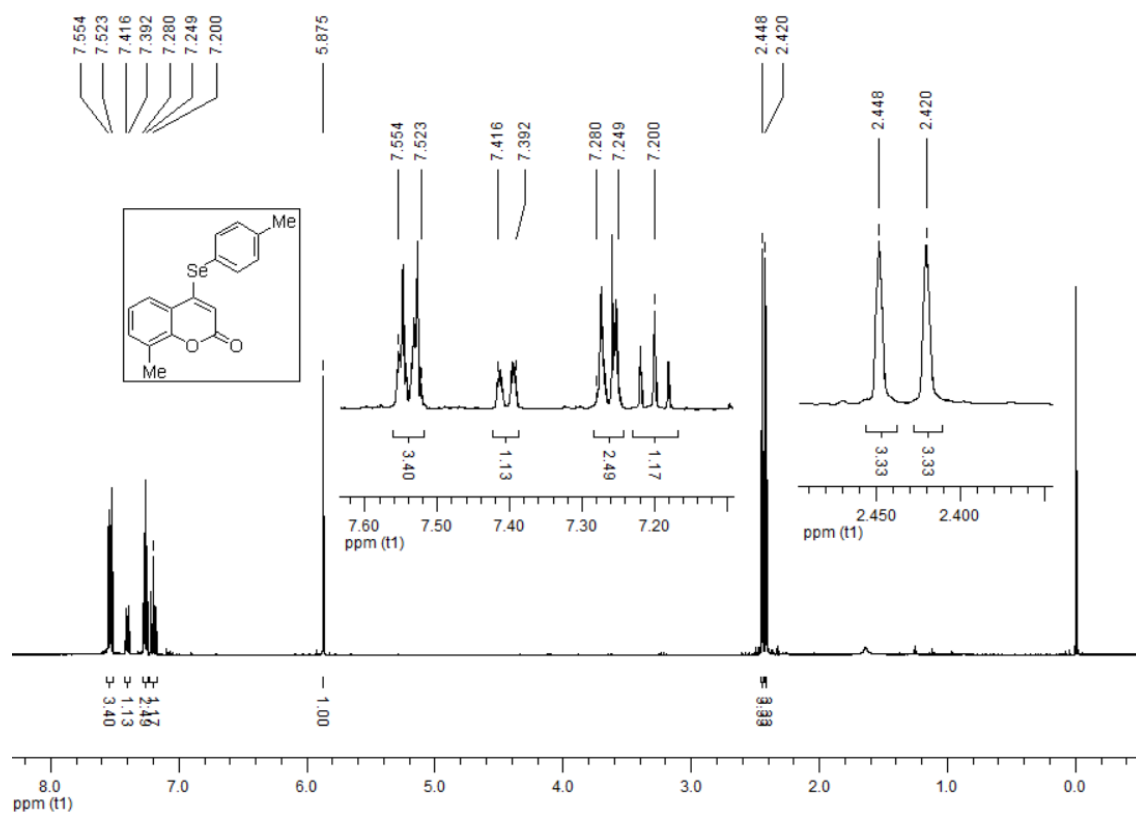
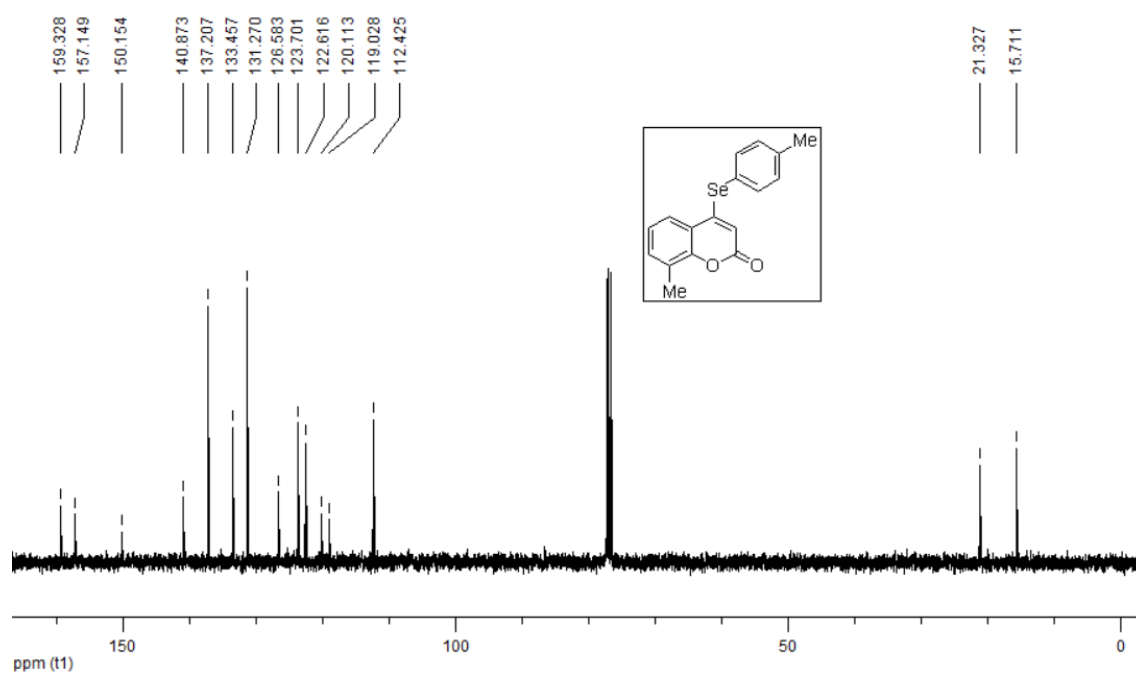
Espectro de RMN ^1H do composto **7ab**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7ab**.

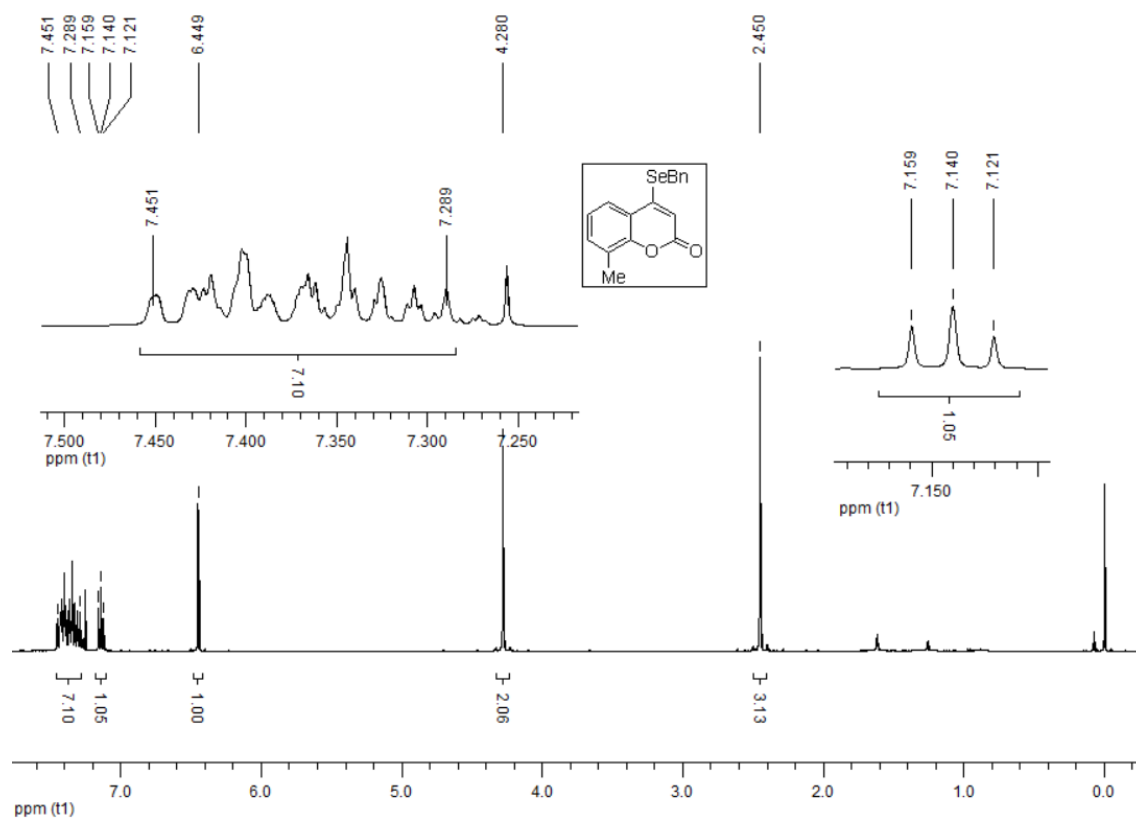
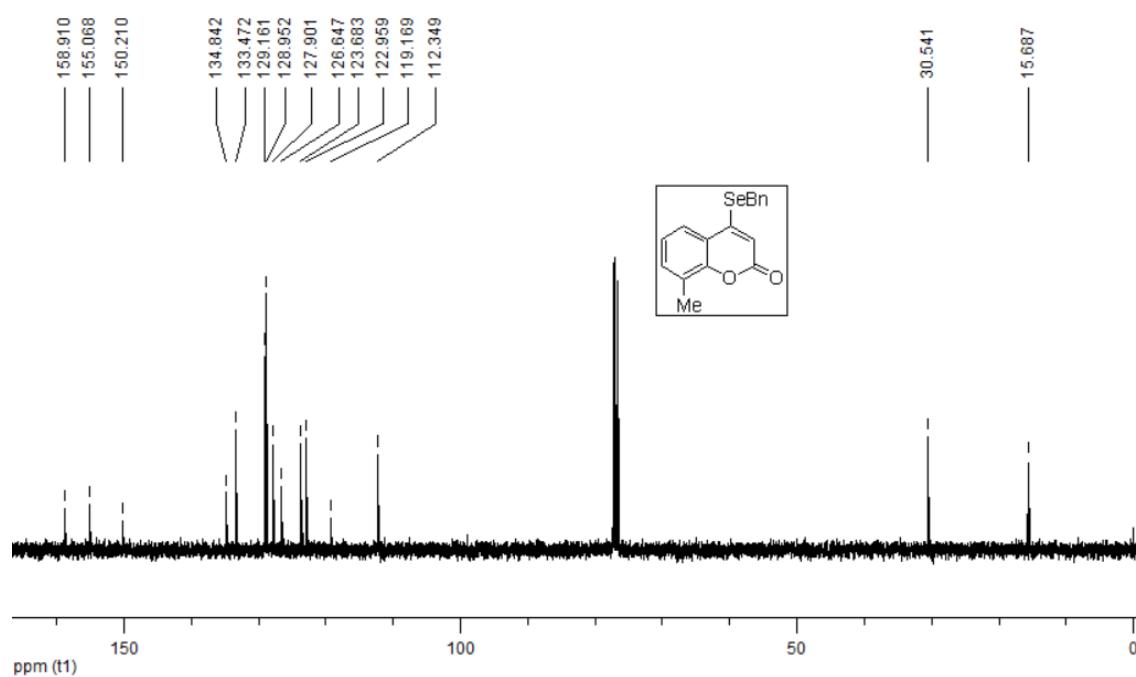
Espectro de RMN ¹H do composto **7ac**.Espectro de RMN ¹³C do composto **7ac**.

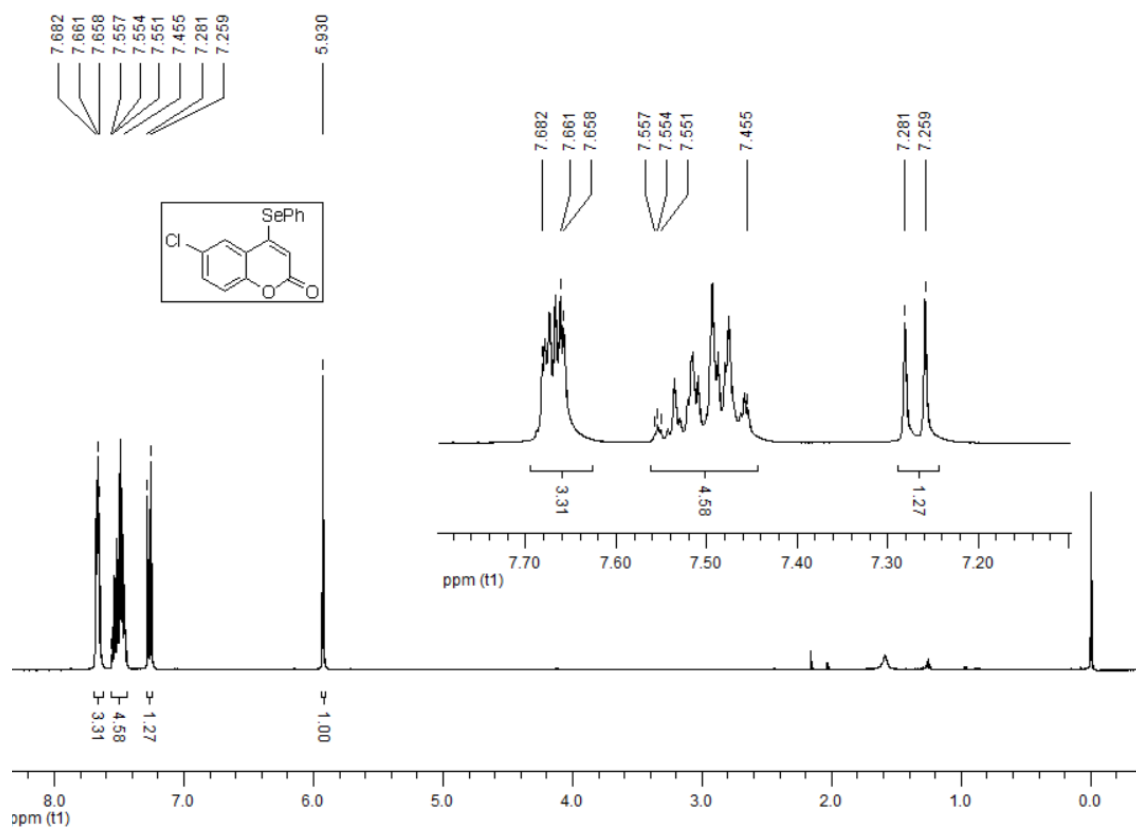
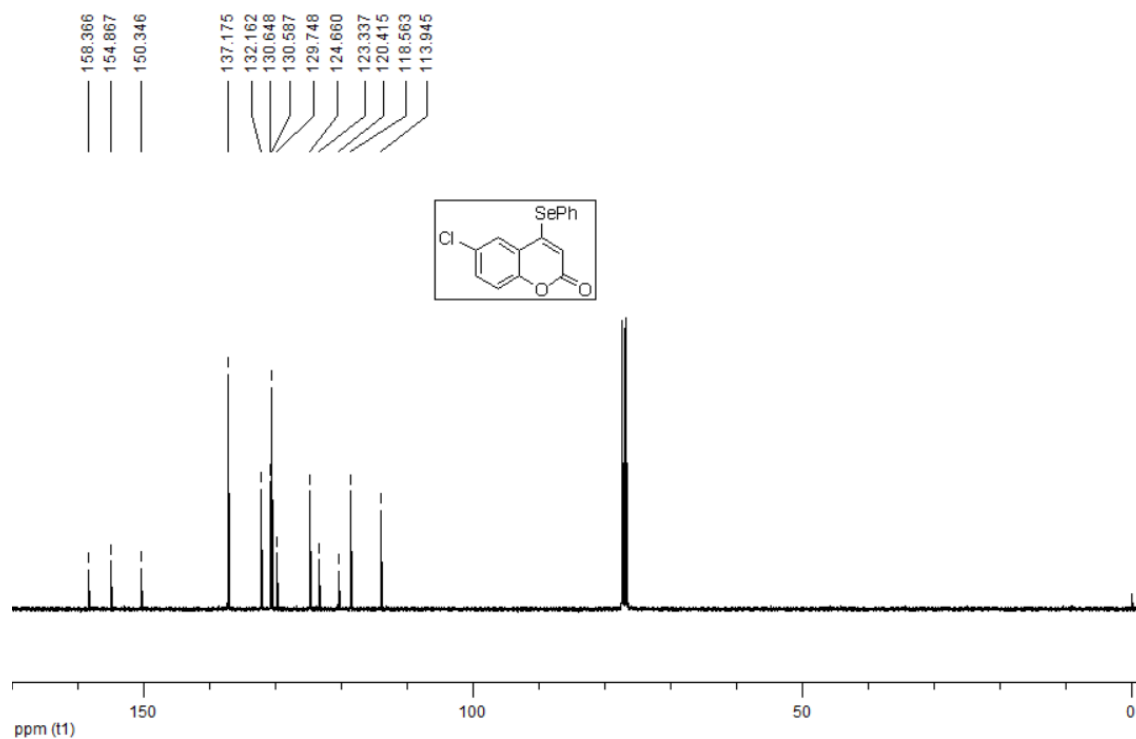
Espectro de RMN ^1H do composto **7ad**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7ad**.

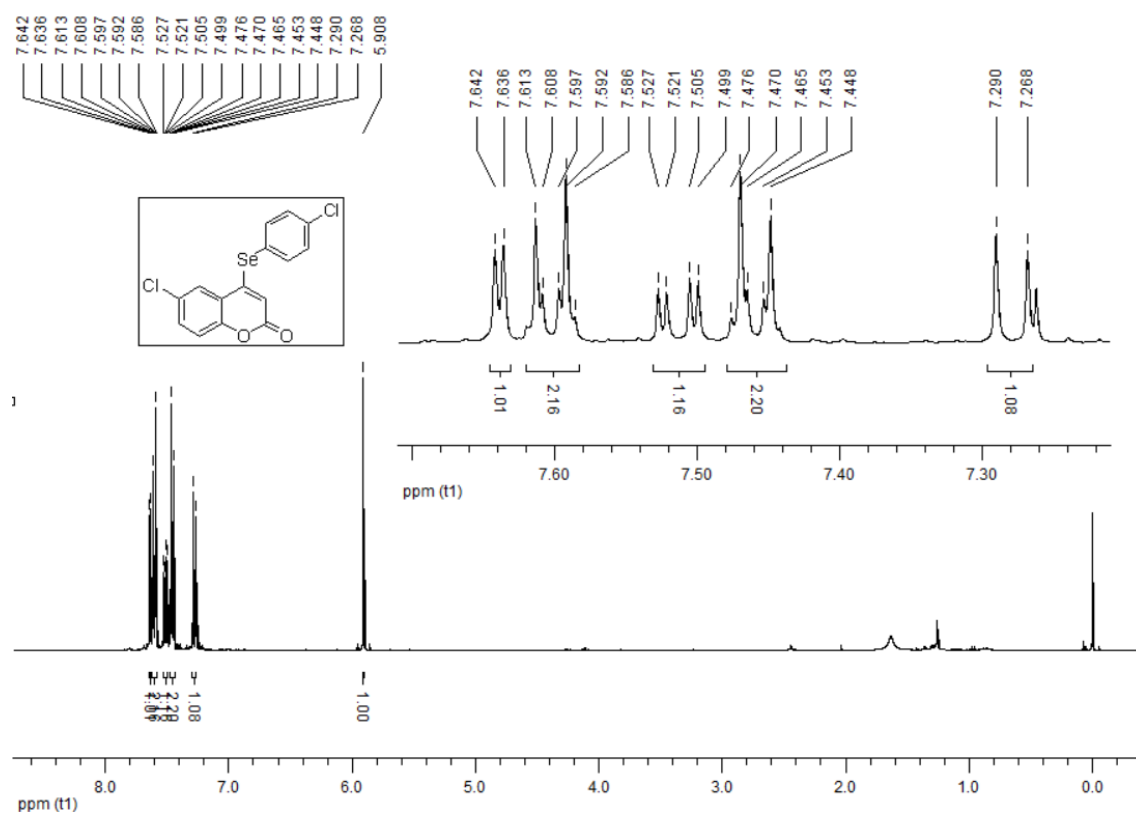
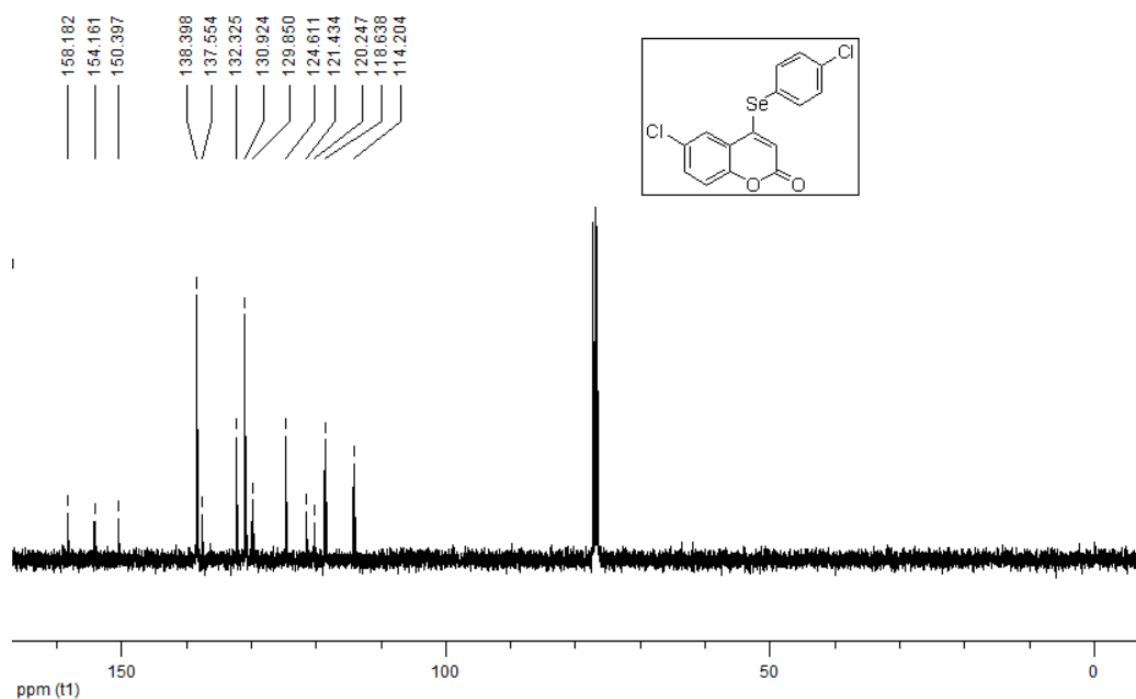
Espectro de RMN ¹H do composto **7ae**.Espectro de RMN ¹³C do composto **7ae**.

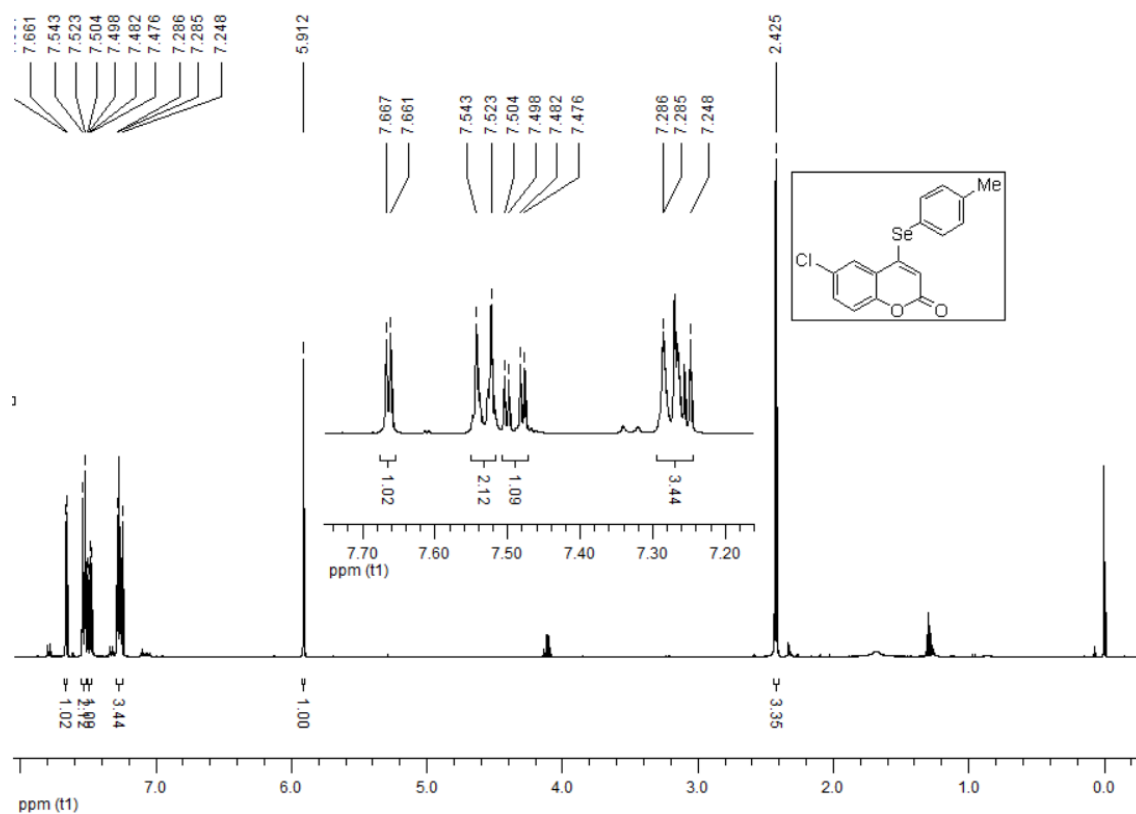
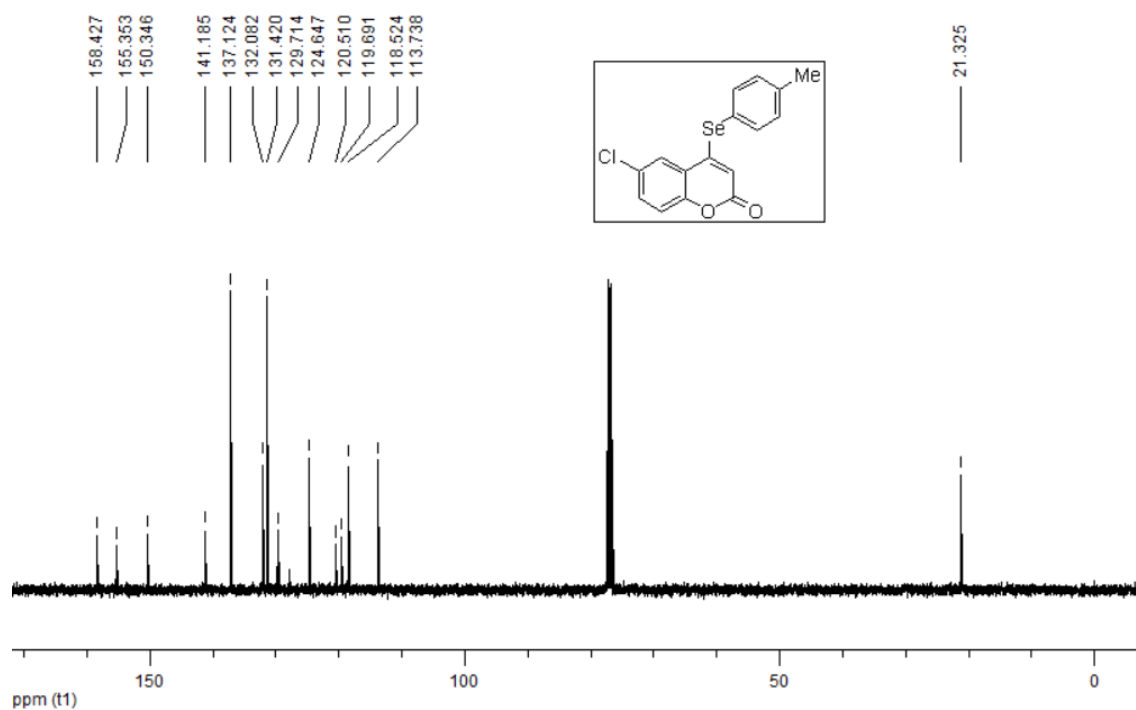
Espectro de RMN ^1H do composto **7af**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7af**.

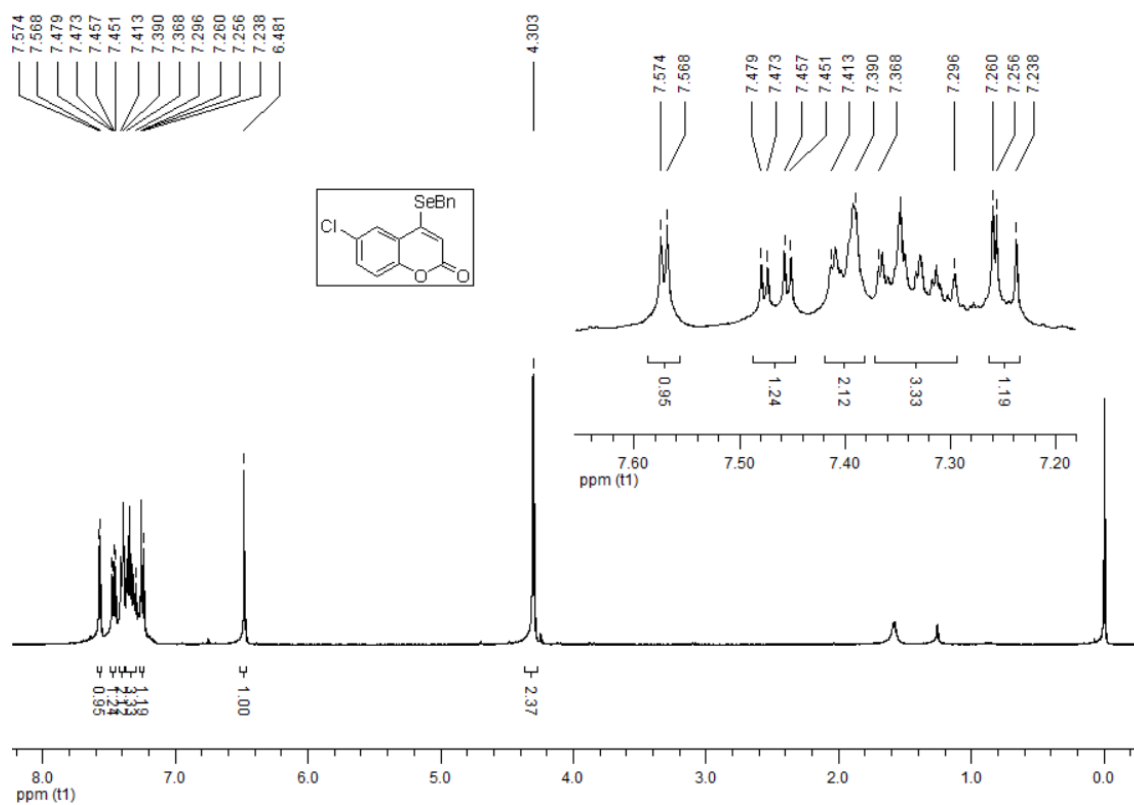
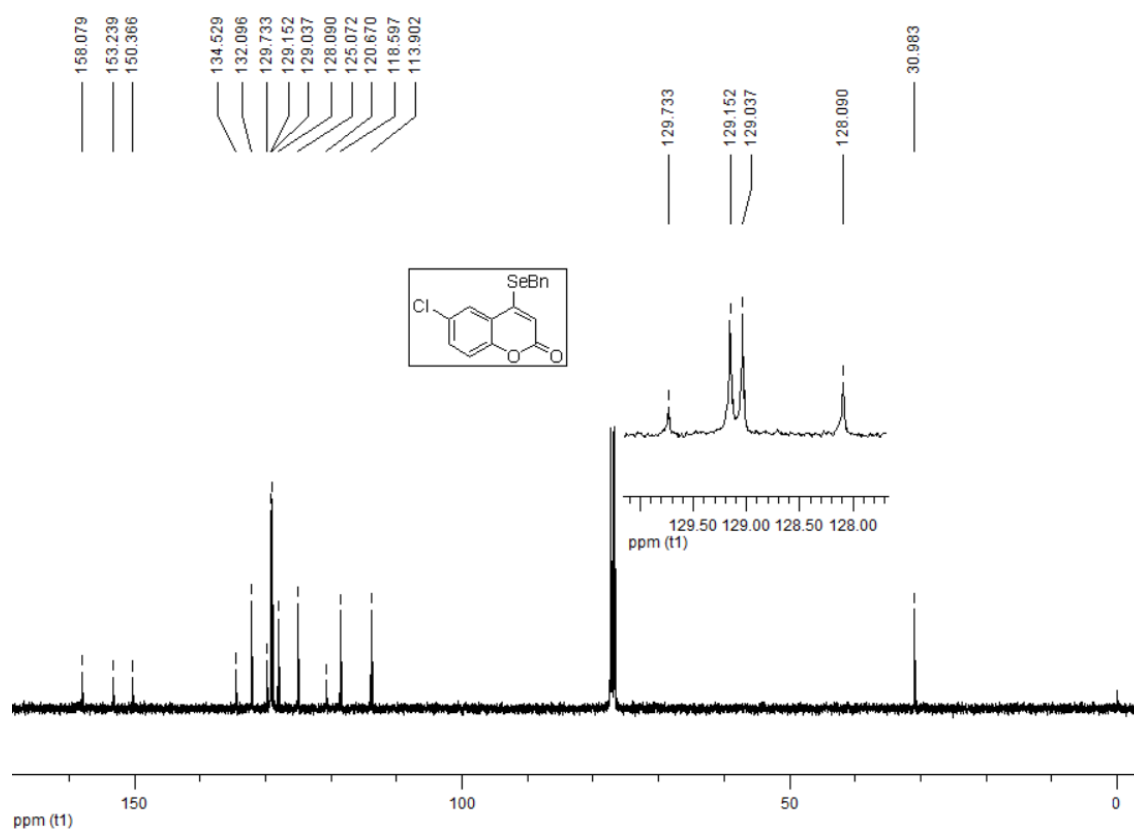
Espectro de RMN ^1H do composto **7ag**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7g**.

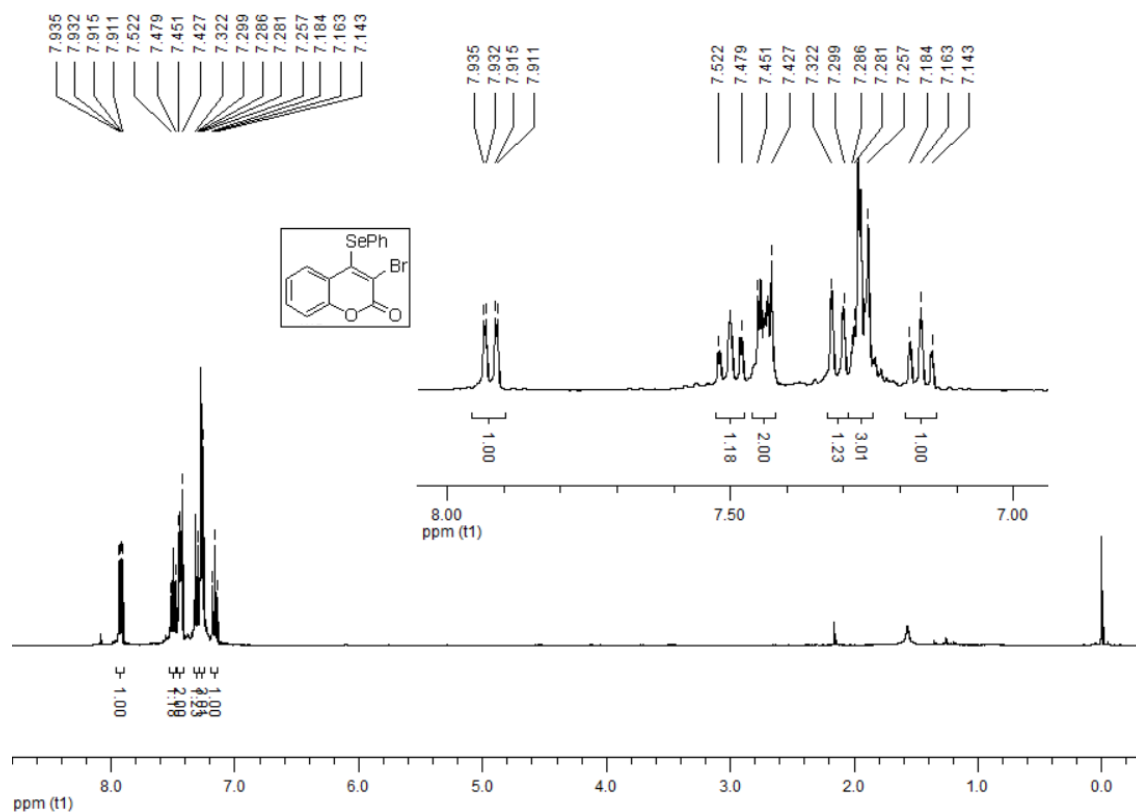
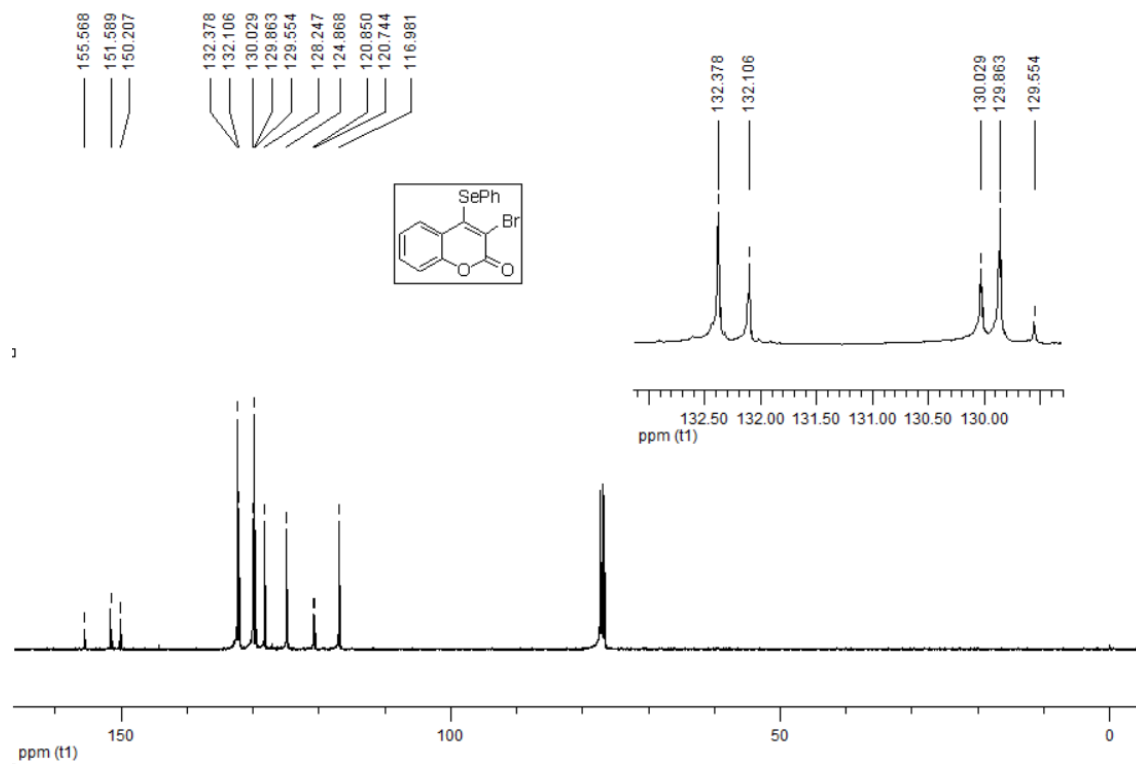
Espectro de RMN ^1H do composto **7ah**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7ah**.

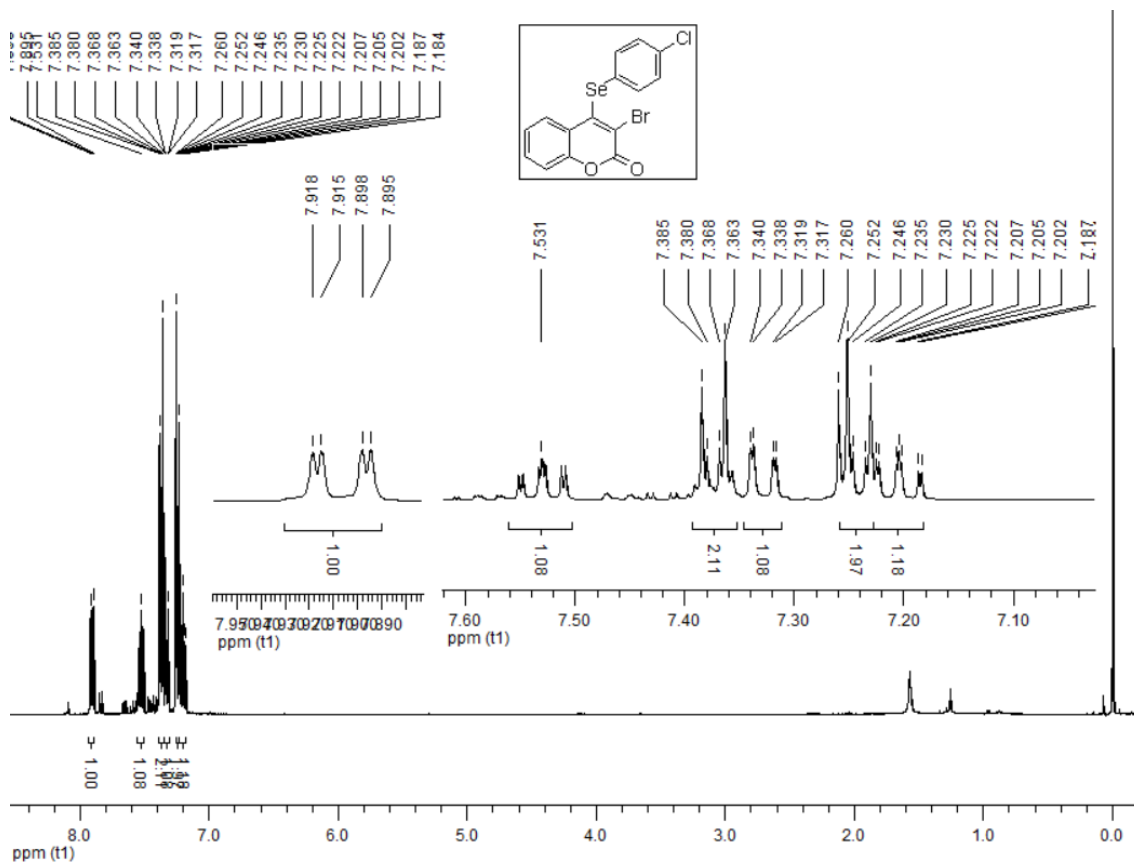
Espectro de RMN ^1H do composto **7ai**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7ai**.

Espectro de RMN ^1H do composto **7aj**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7aj**.

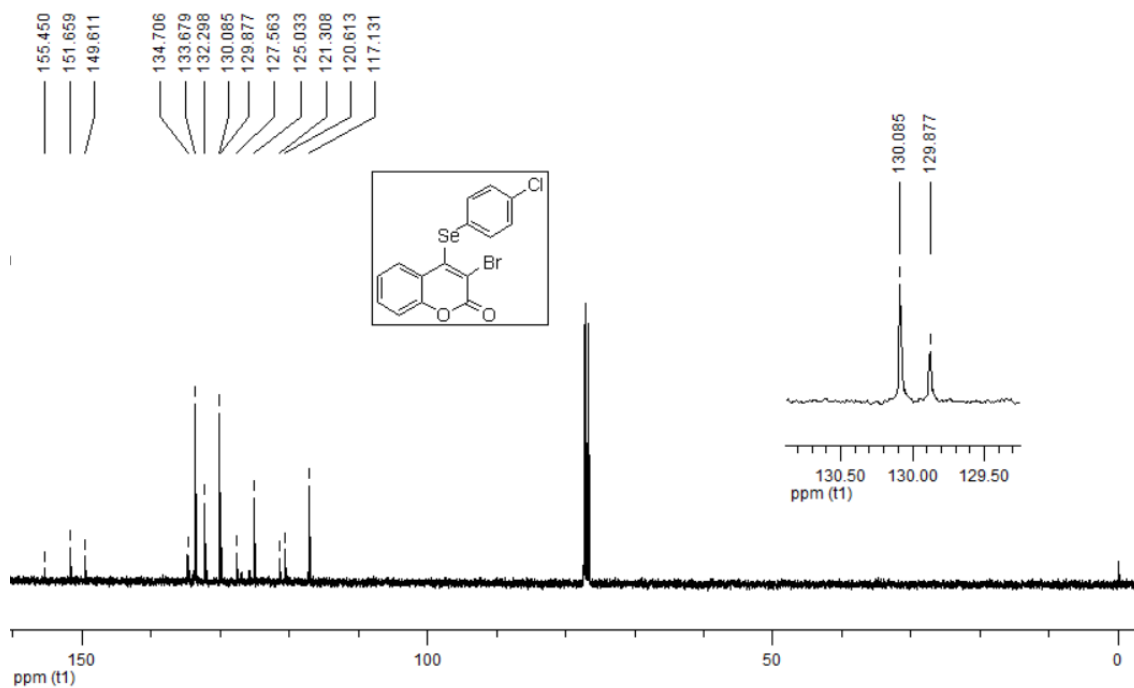
Espectro de RMN ^1H do composto **7ak**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7ak**.

Espectro de RMN ¹H do composto **7al**.Espectro de RMN ¹³C do composto **7al**.

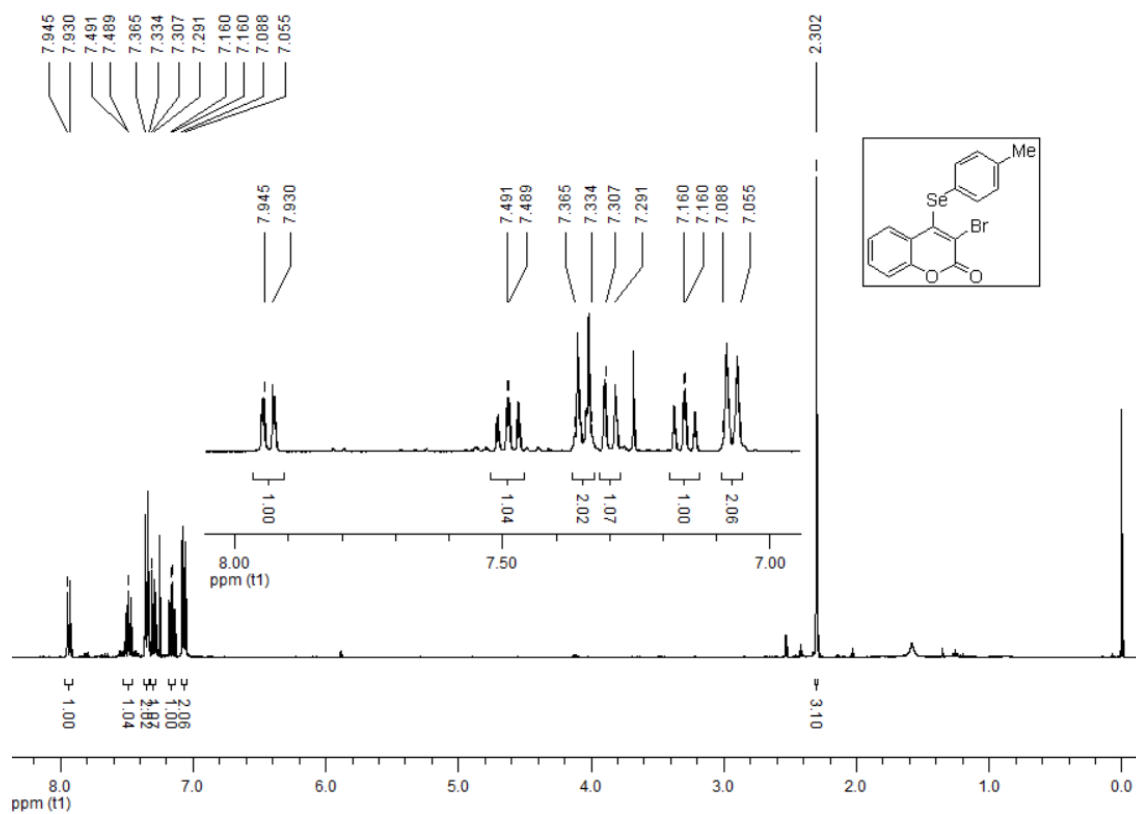
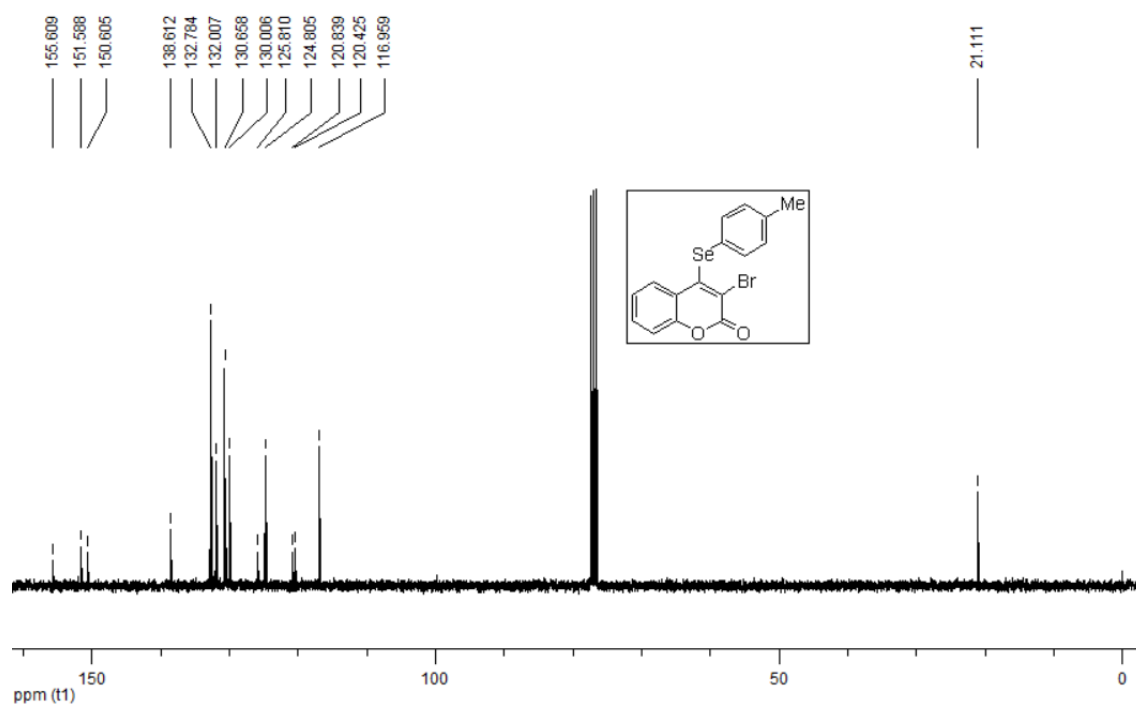
Espectro de RMN ¹H do composto **7ba**.Espectro de RMN ¹³C do composto **7ba**.

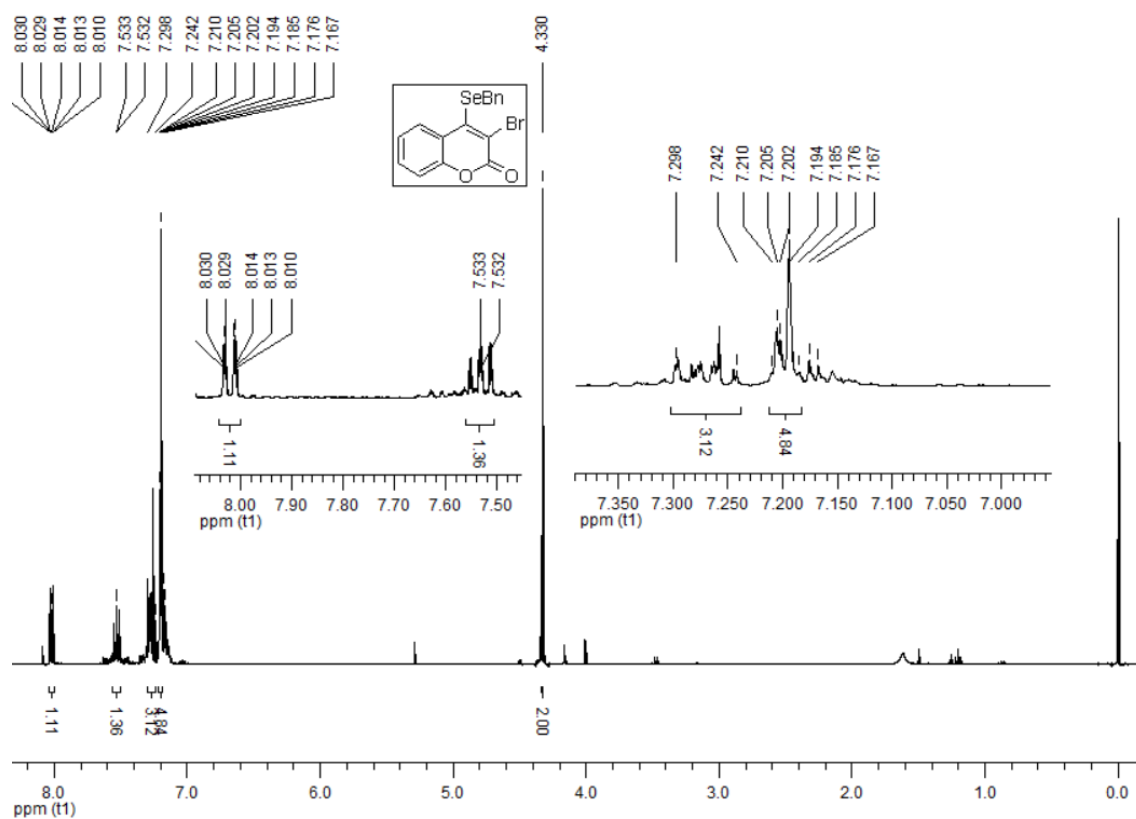
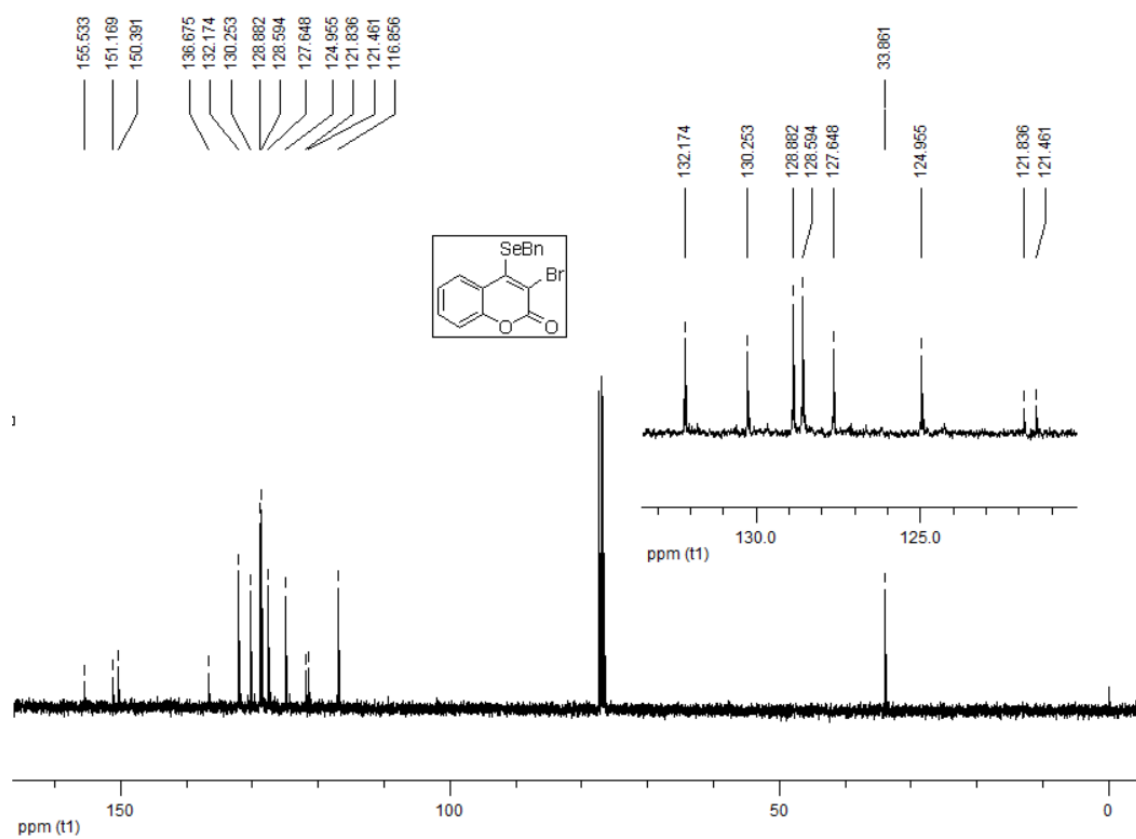


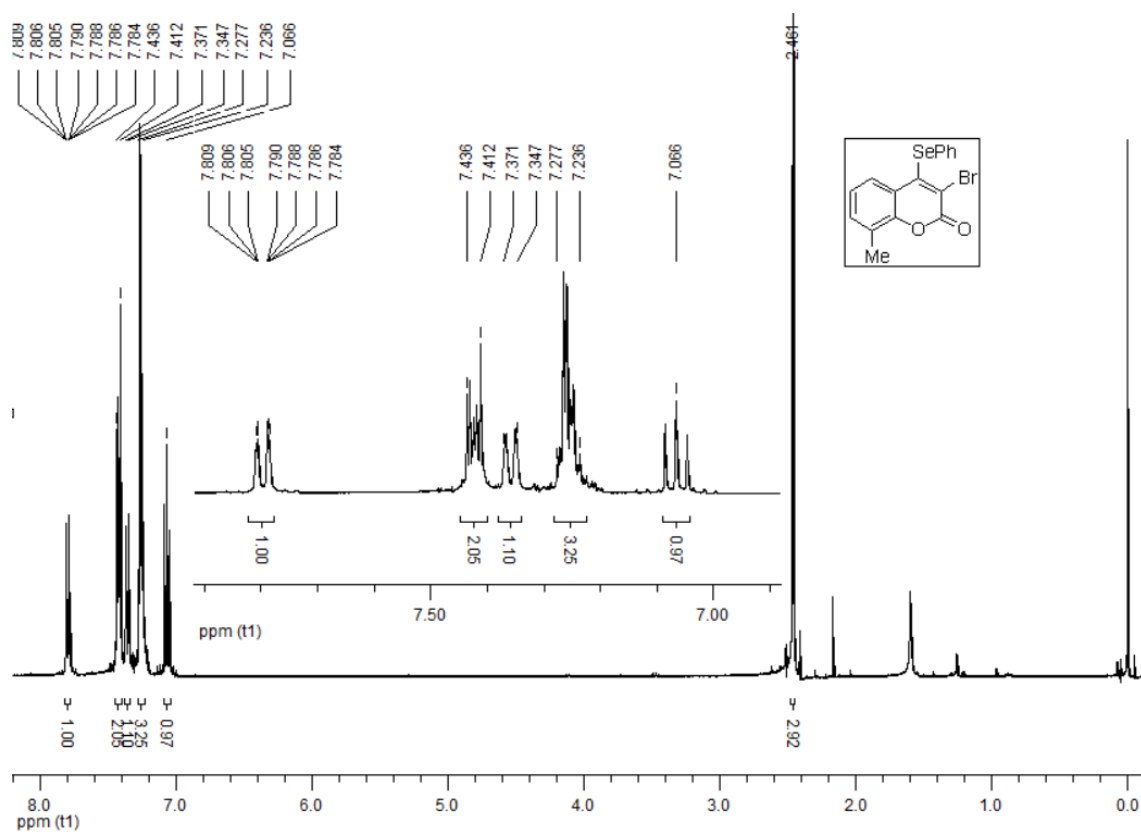
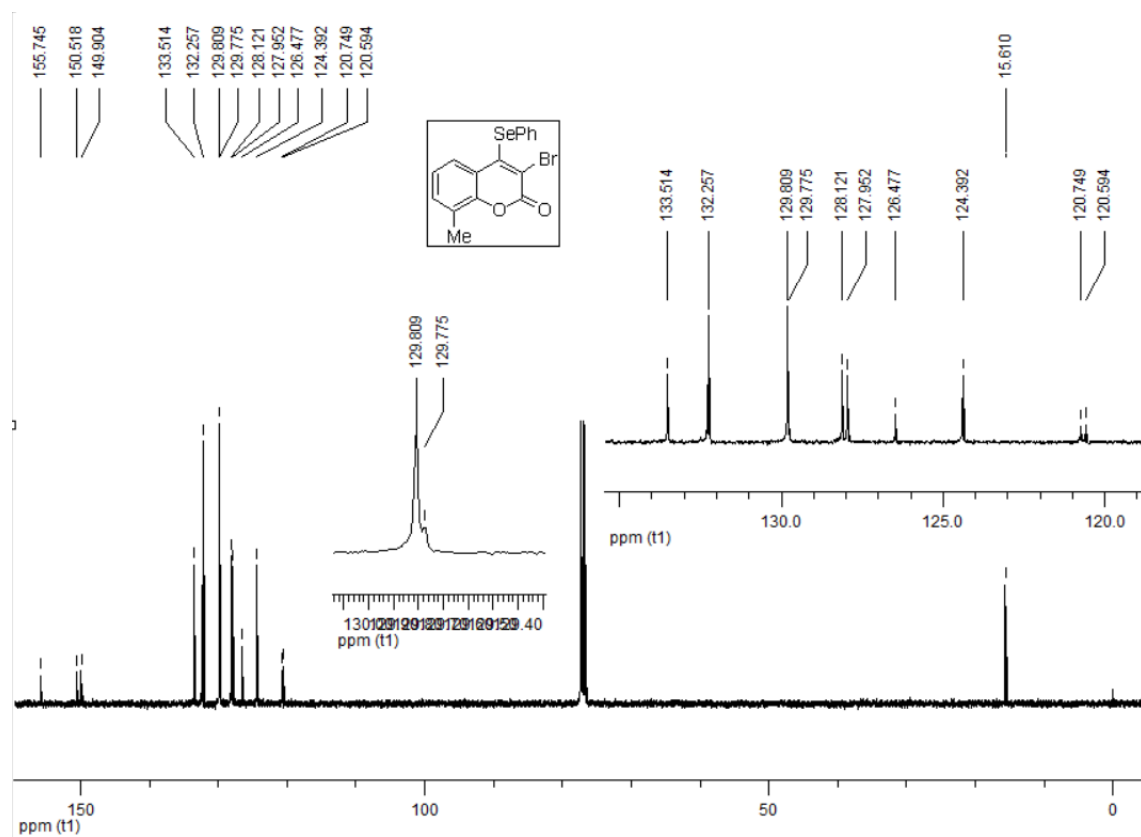
Espectro de RMN ¹H do composto **7bb**.

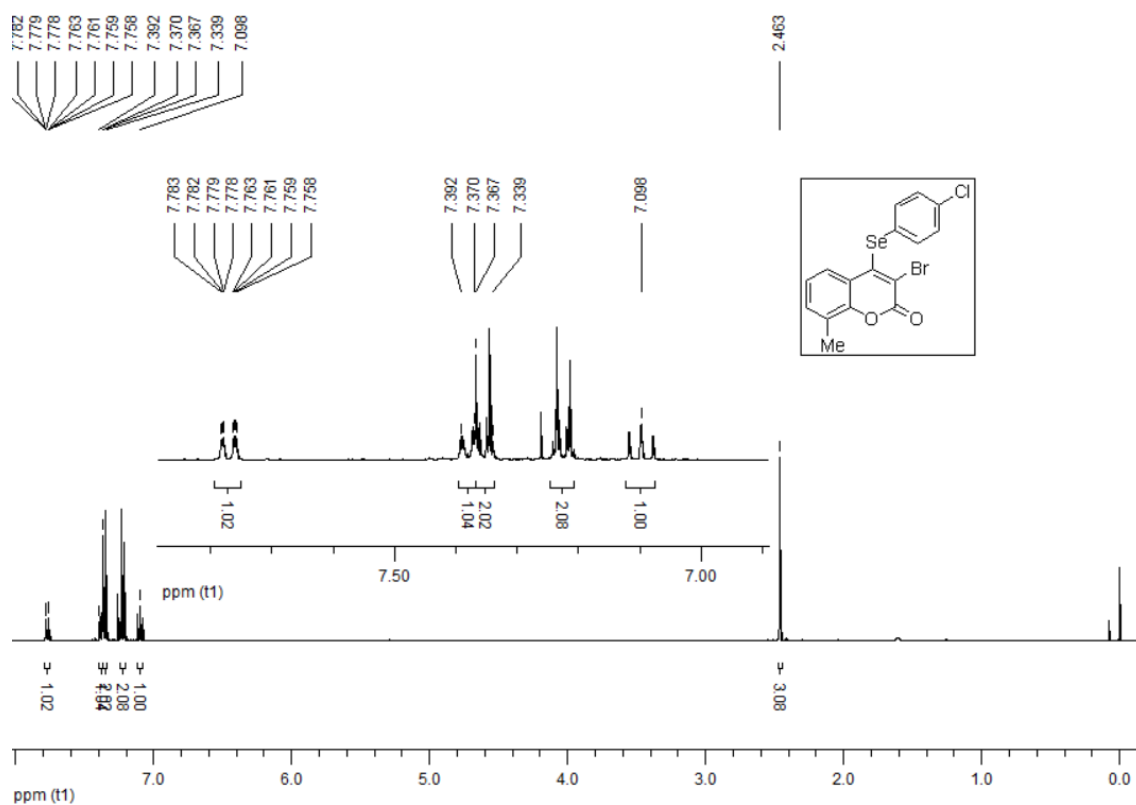
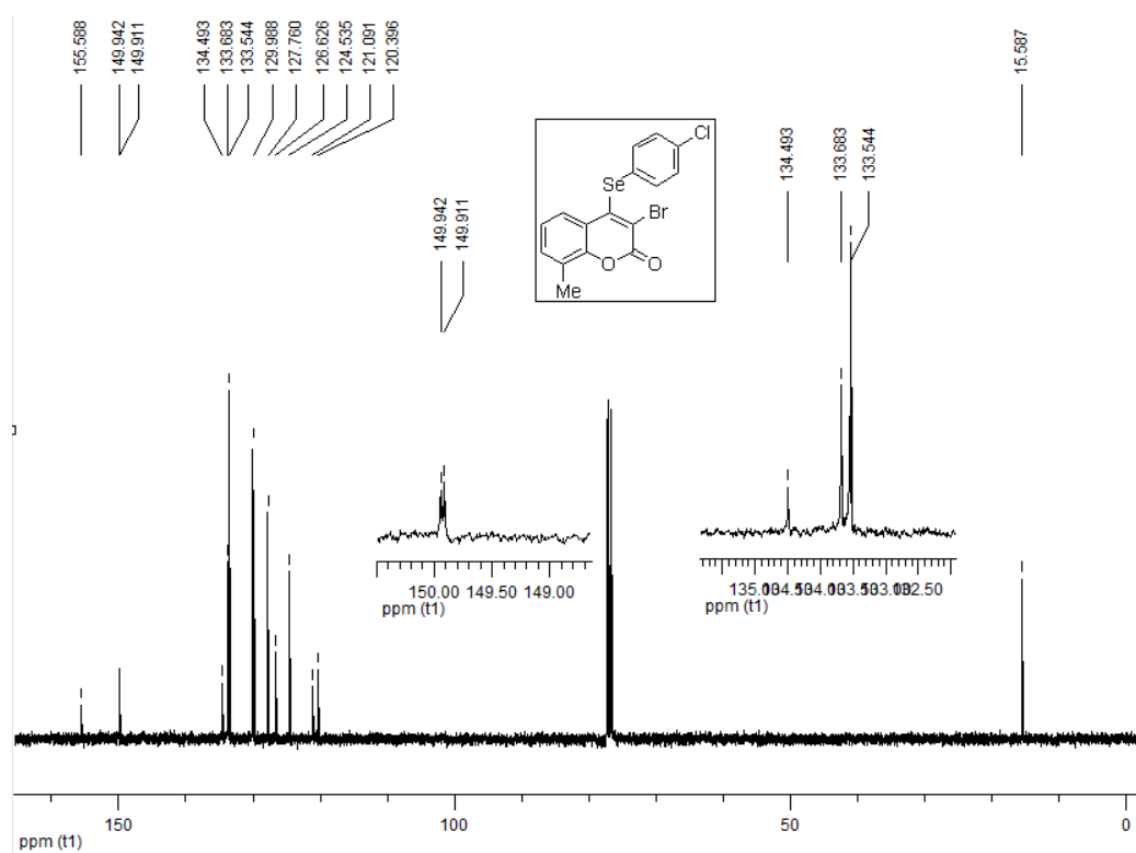


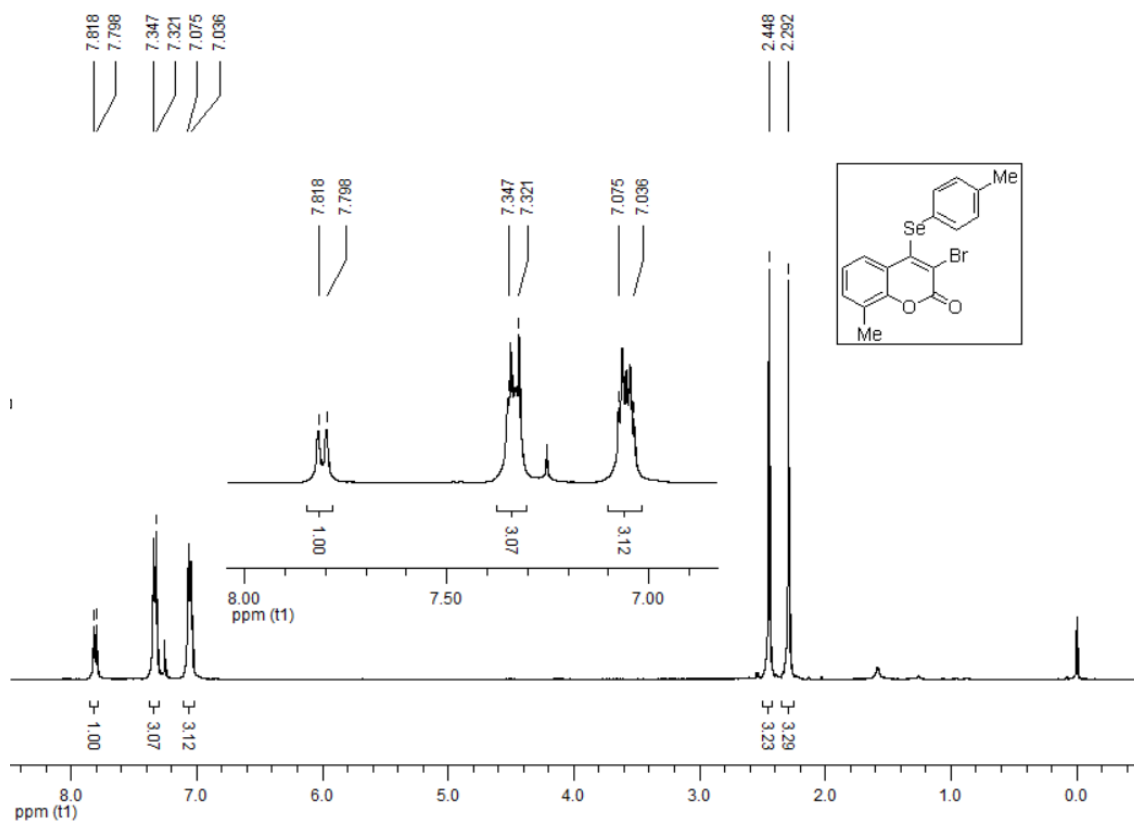
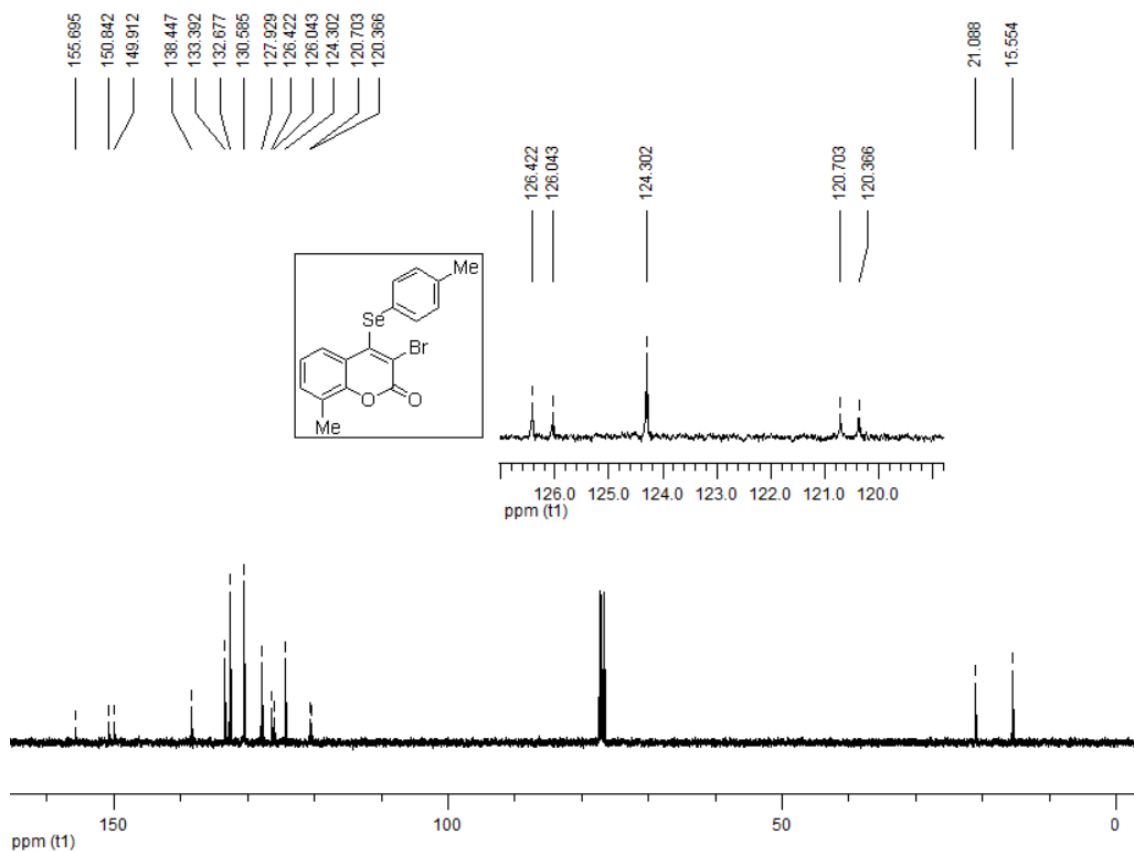
Espectro de RMN ¹³C do composto **7bb**.

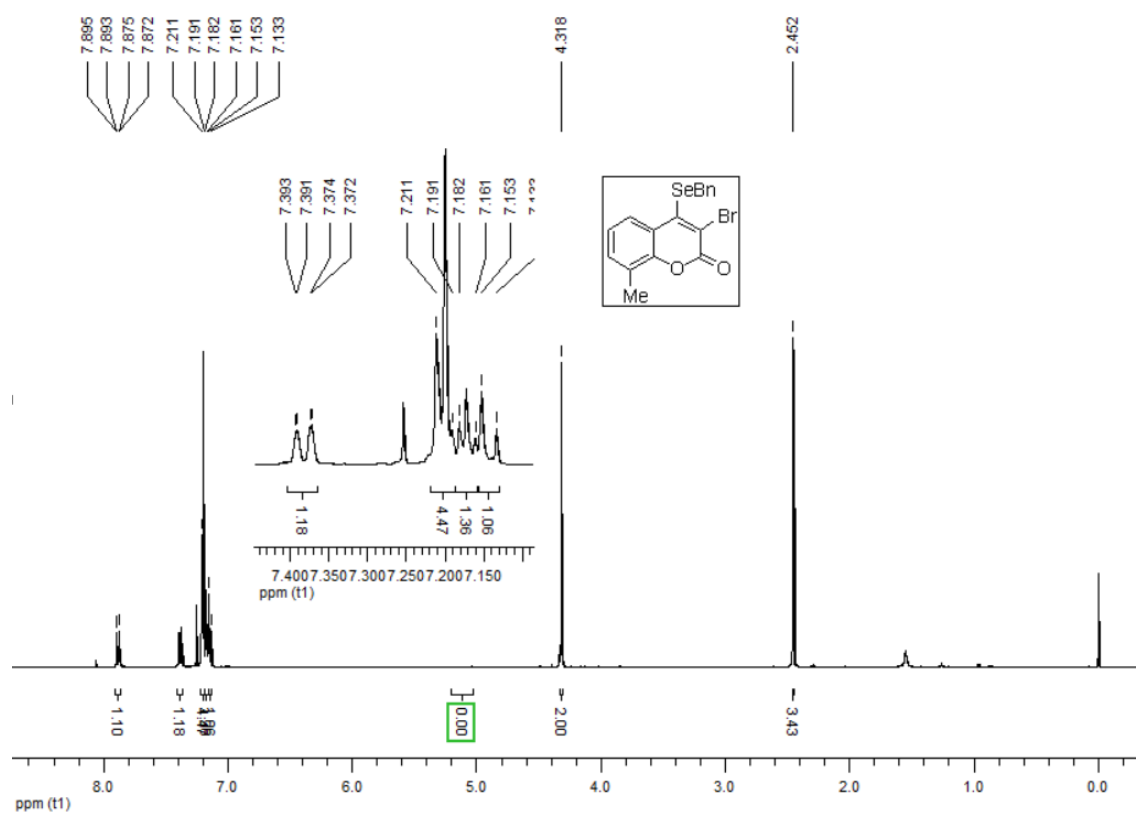
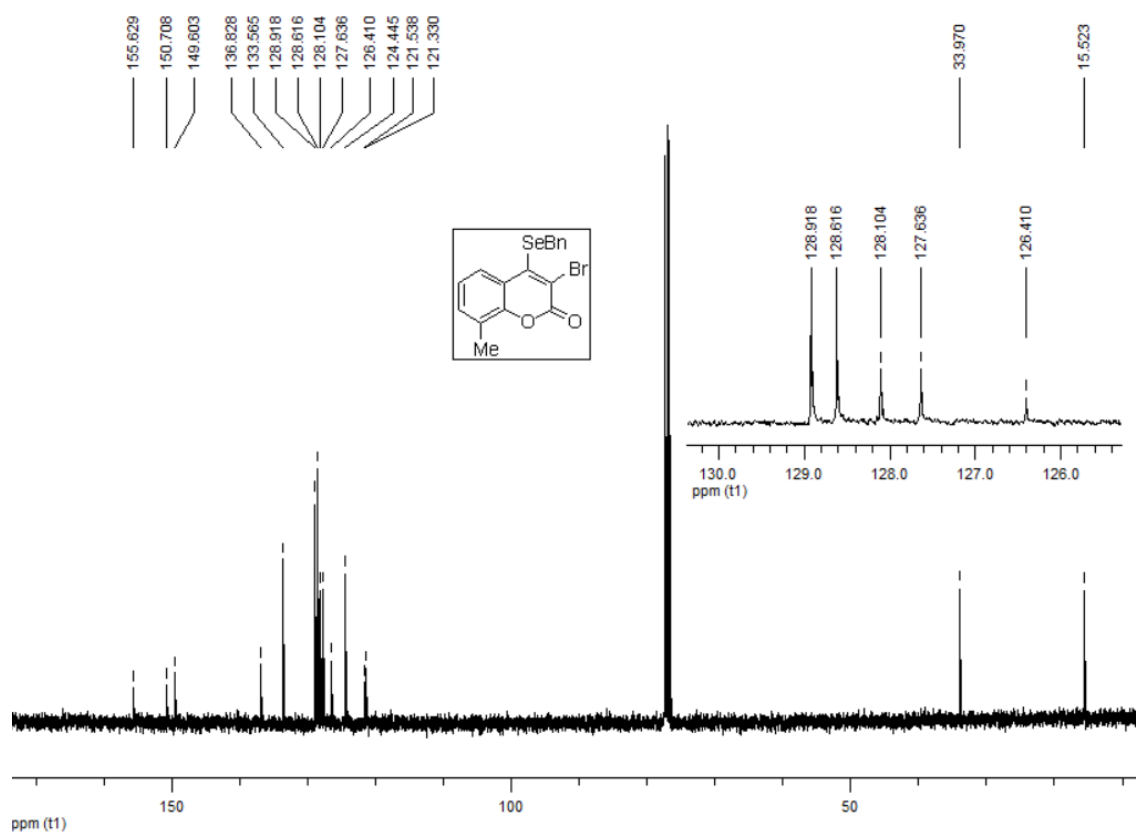
Espectro de RMN ^1H do composto **7bc**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7bc**.

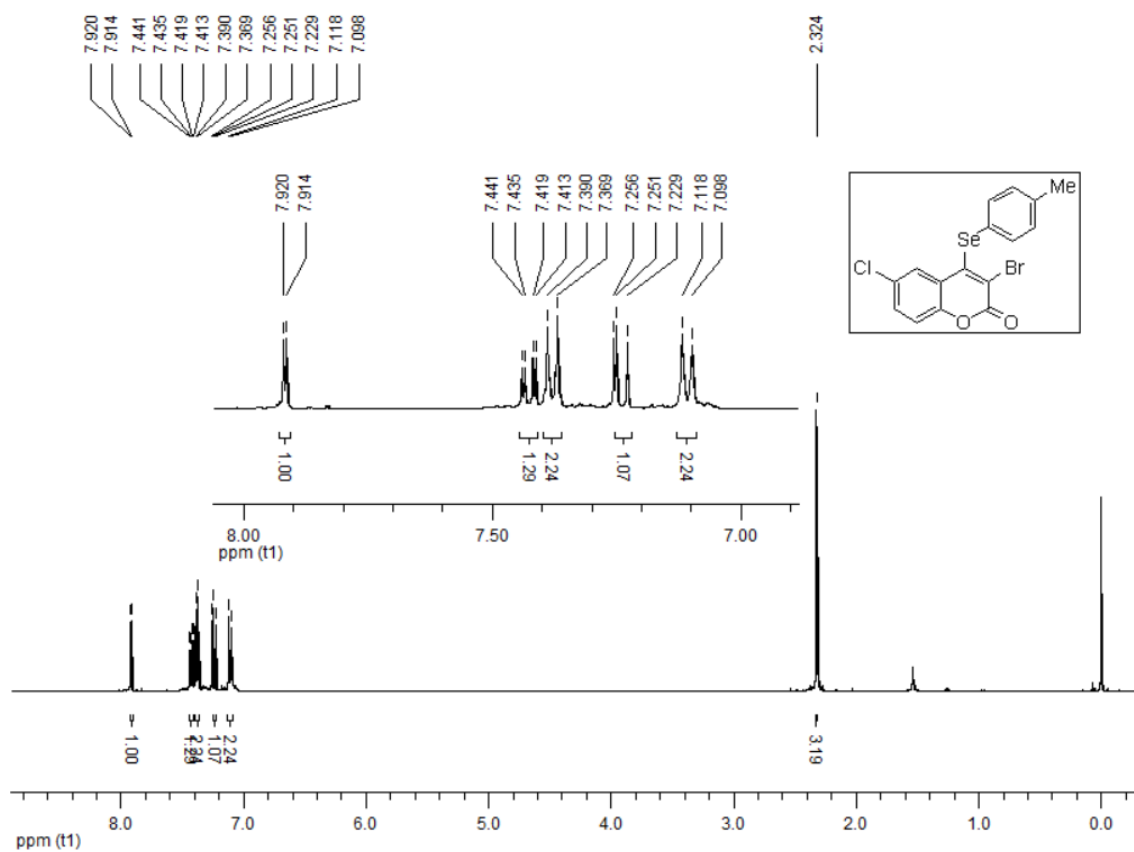
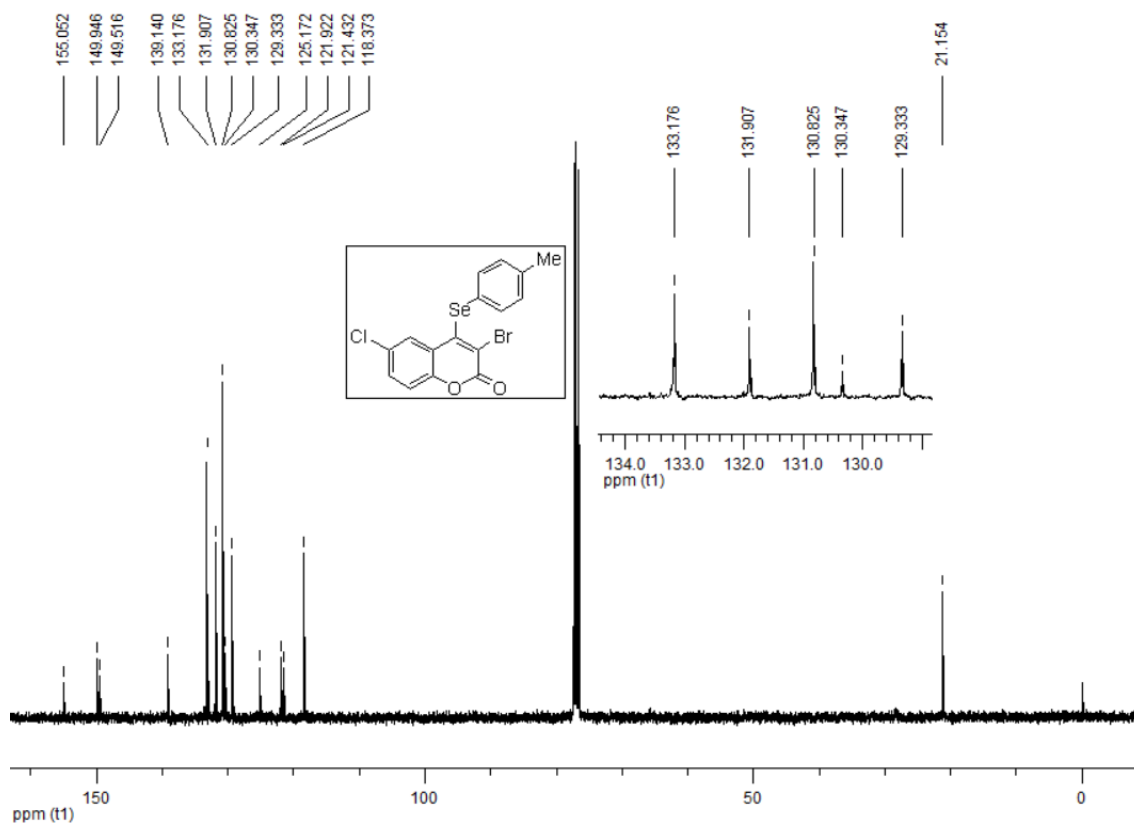
Espectro de RMN ¹H do composto **7bd**.Espectro de RMN ¹³C do composto **7bd**.

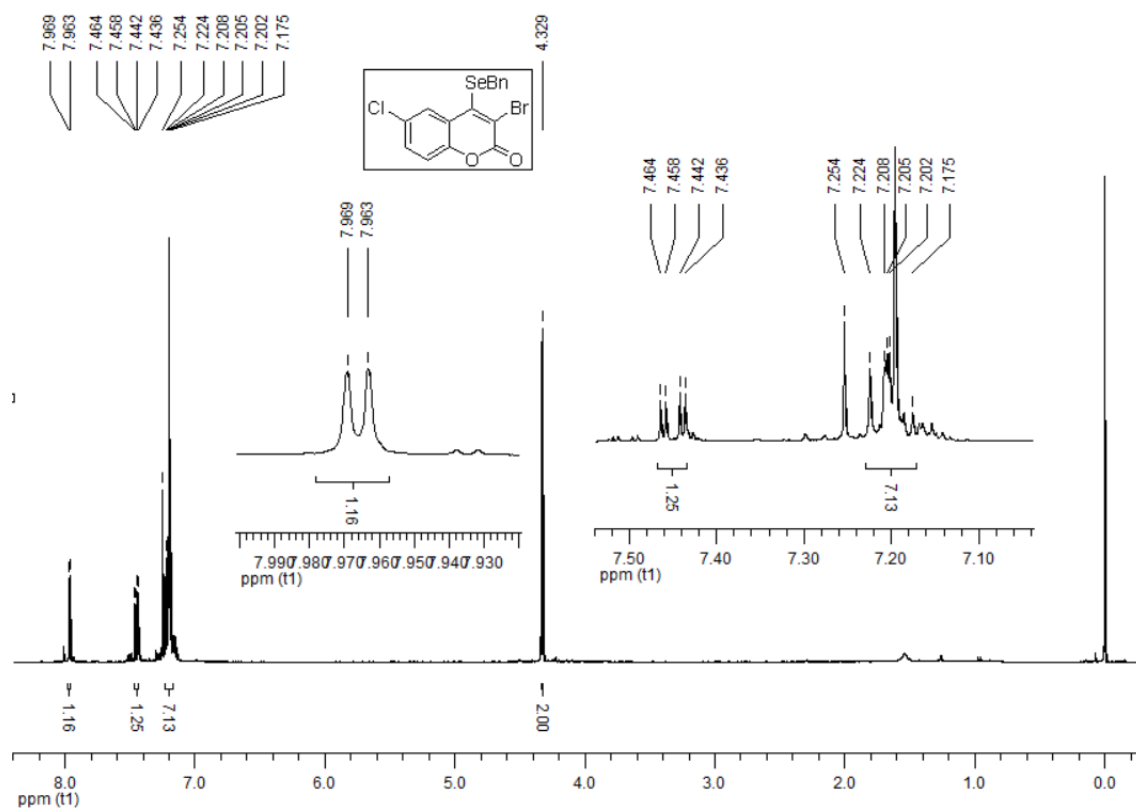
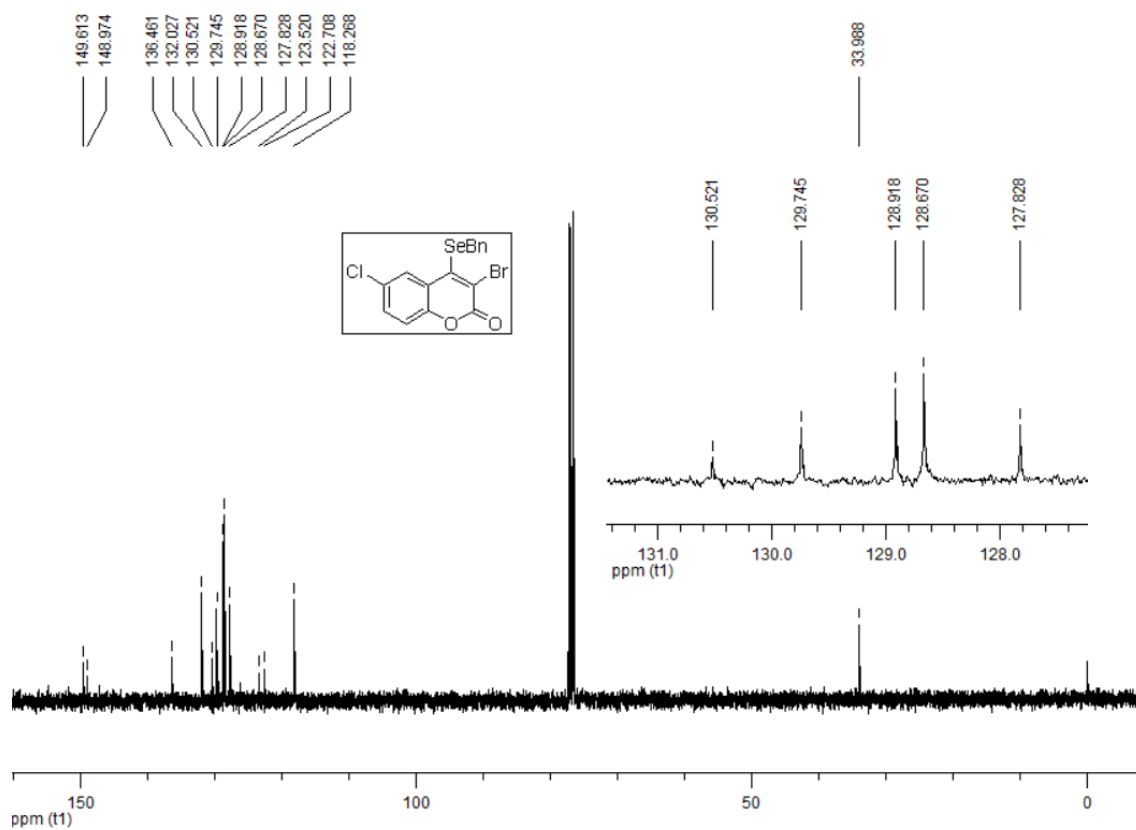
Espectro de RMN ¹H do composto **7be**.Espectro de RMN ¹³C do composto **7be**.

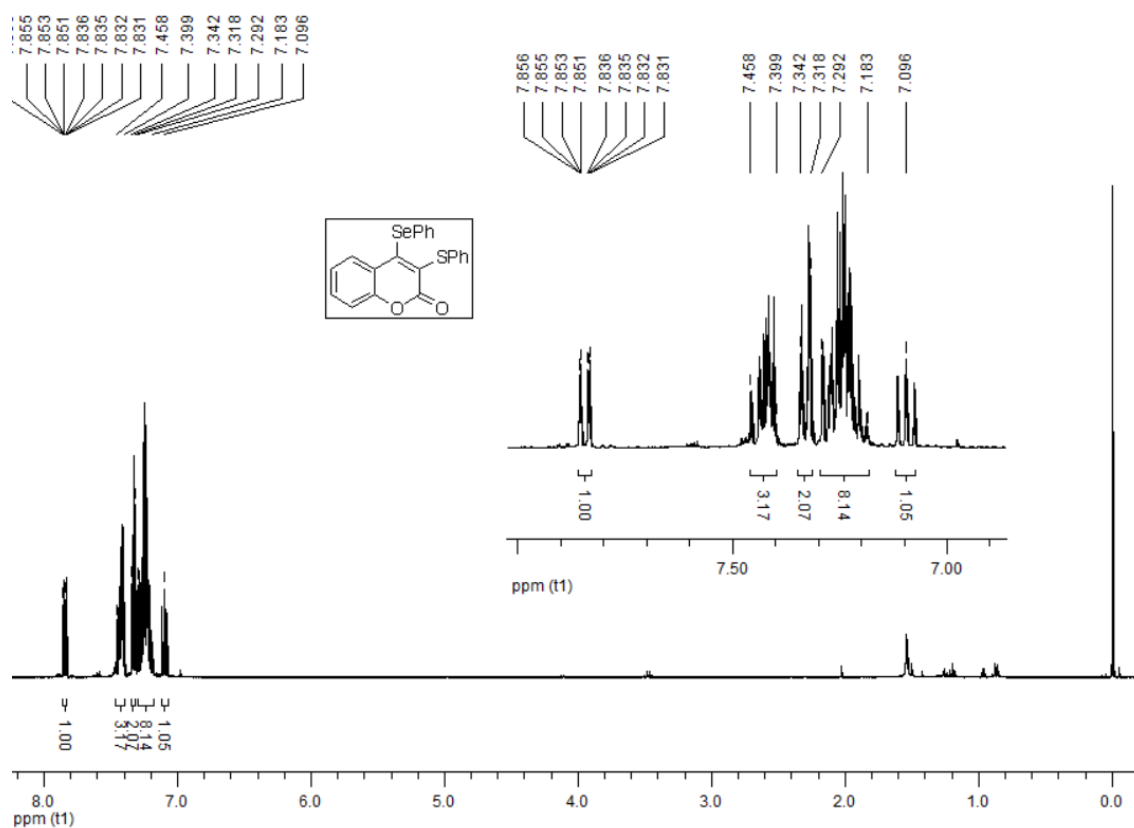
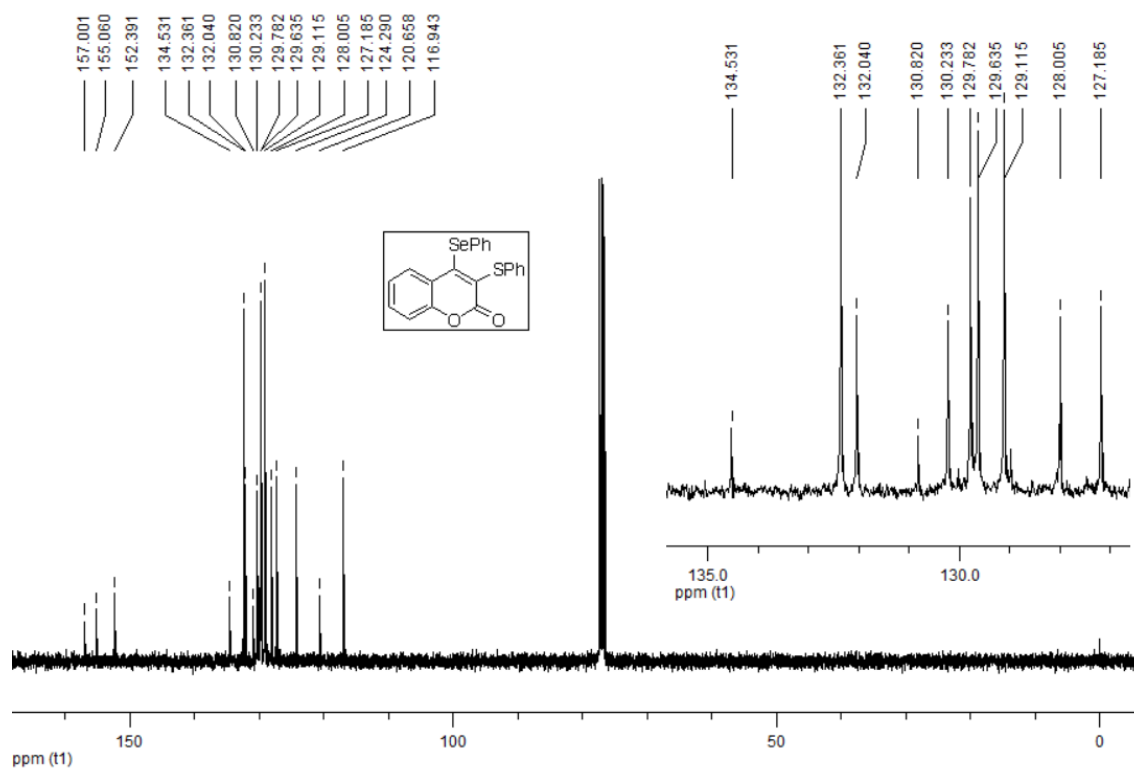
Espectro de RMN ^1H do composto **7bf**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7bf**.

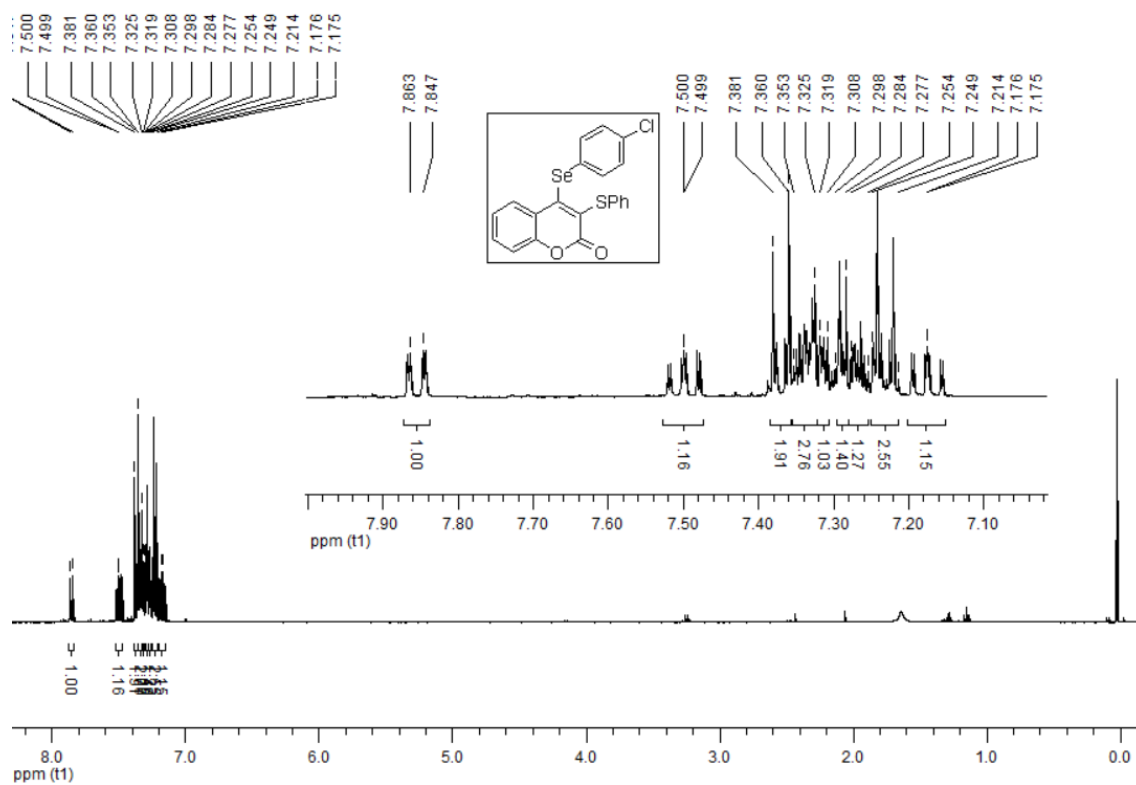
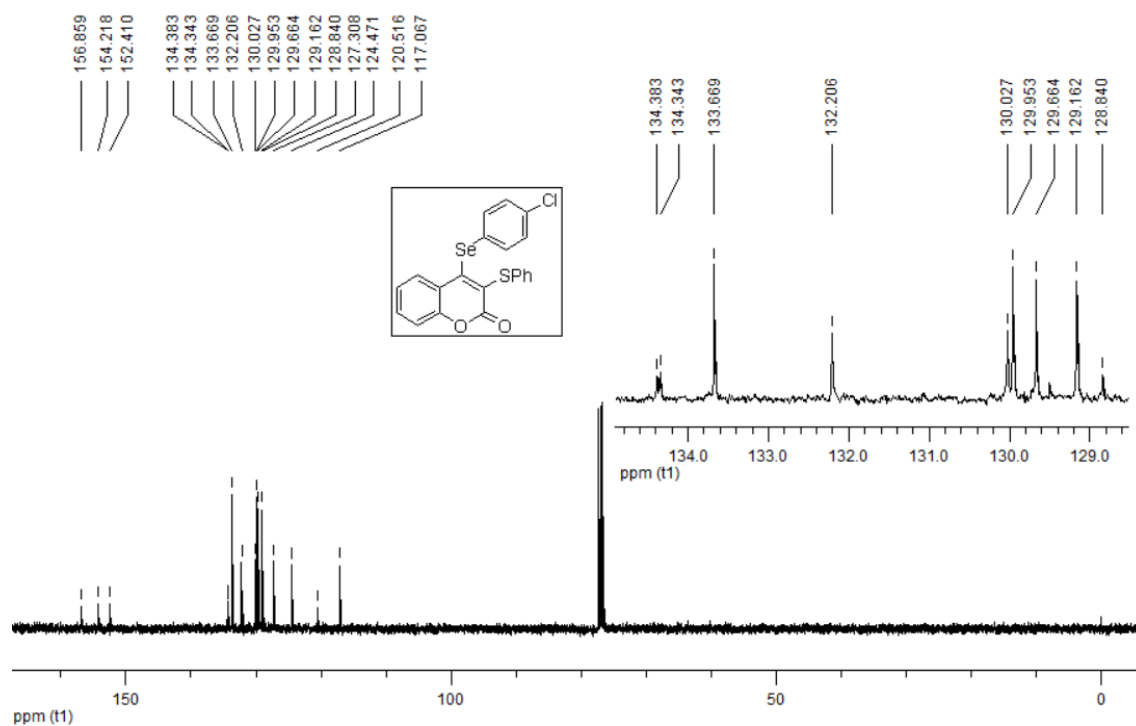
Espectro de RMN ¹H do composto **7bg**.Espectro de RMN ¹³C do composto **7bg**.

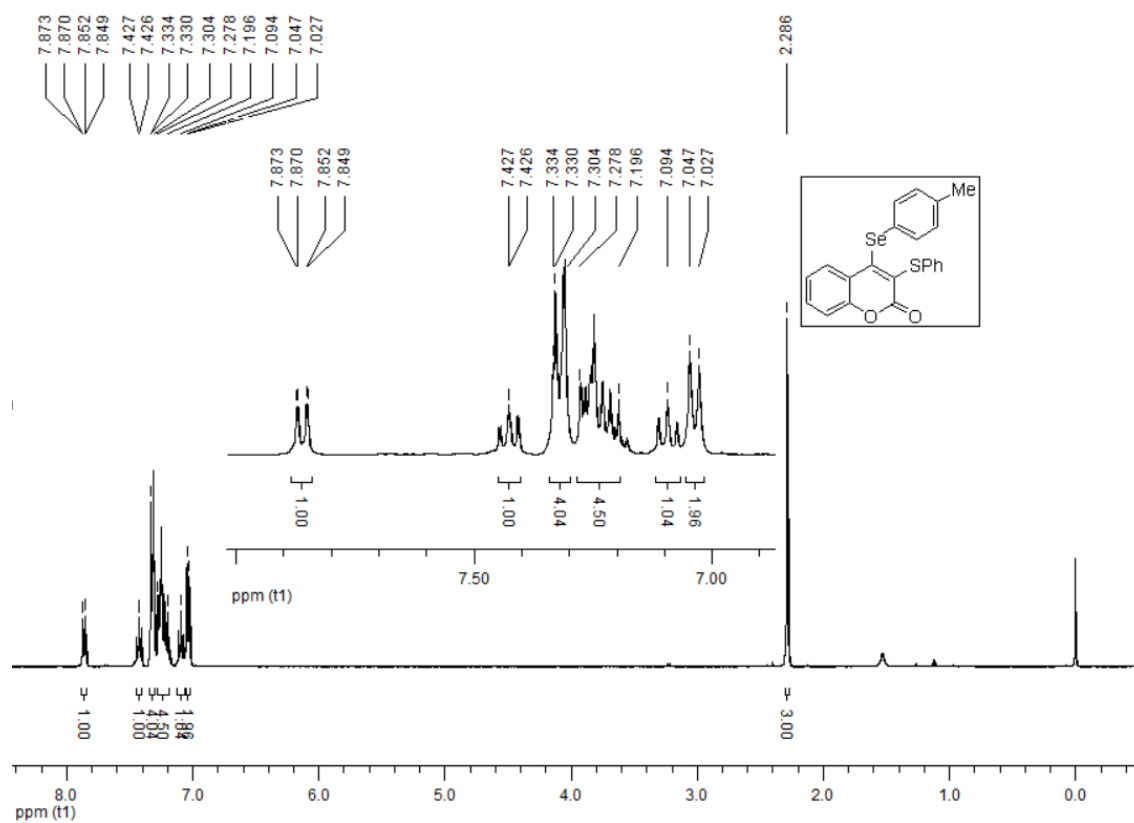
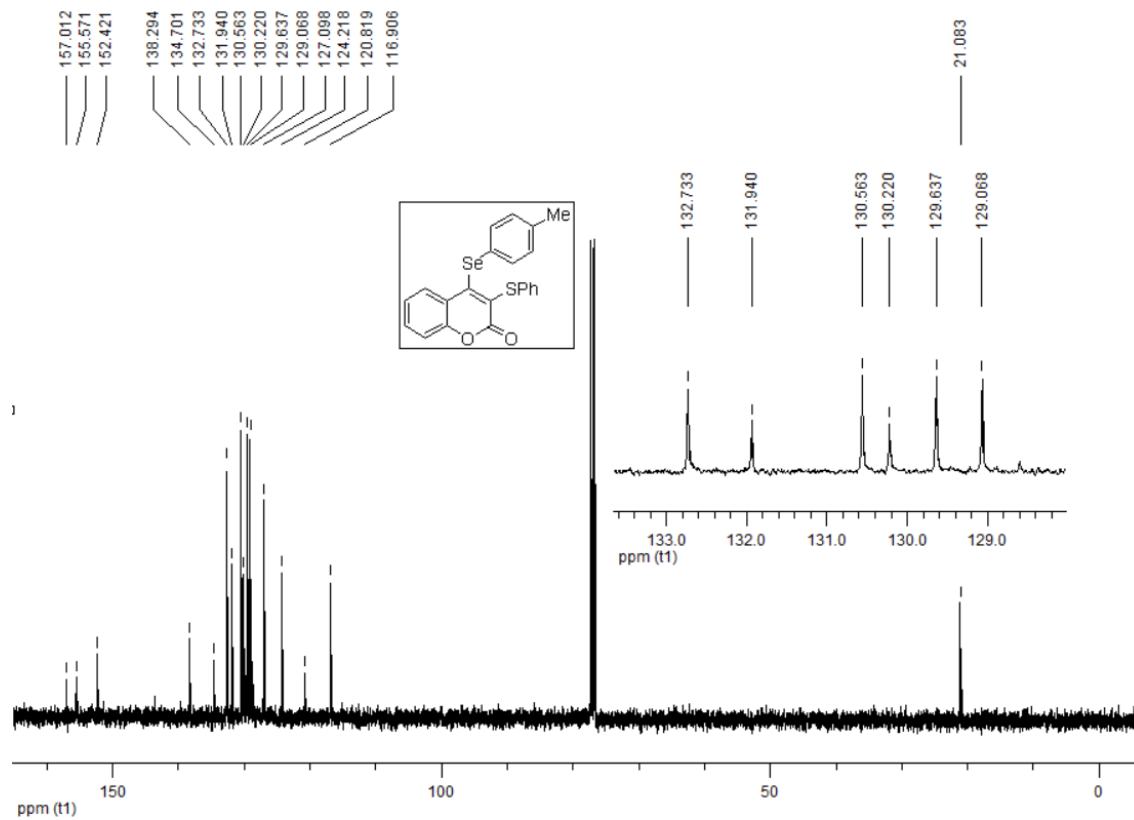
Espectro de RMN ^1H do composto **7bh**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7bh**.

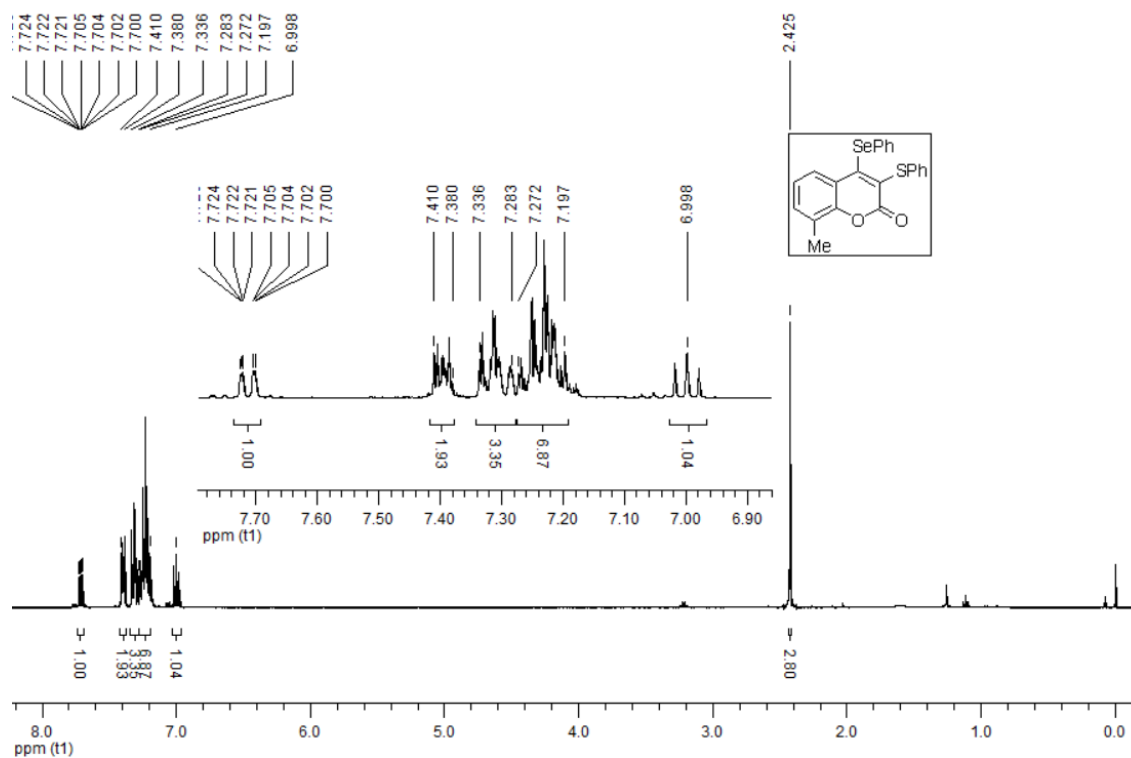
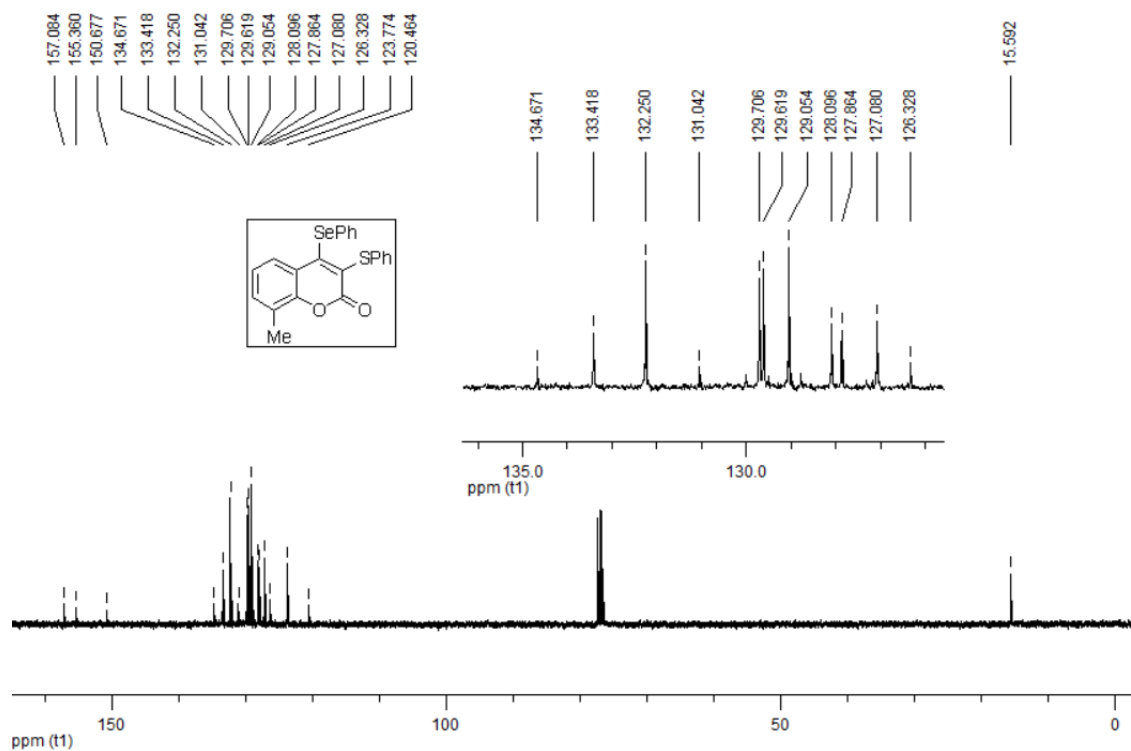
Espectro de RMN ¹H do composto **7bk**.Espectro de RMN ¹³C do composto **7bk**.

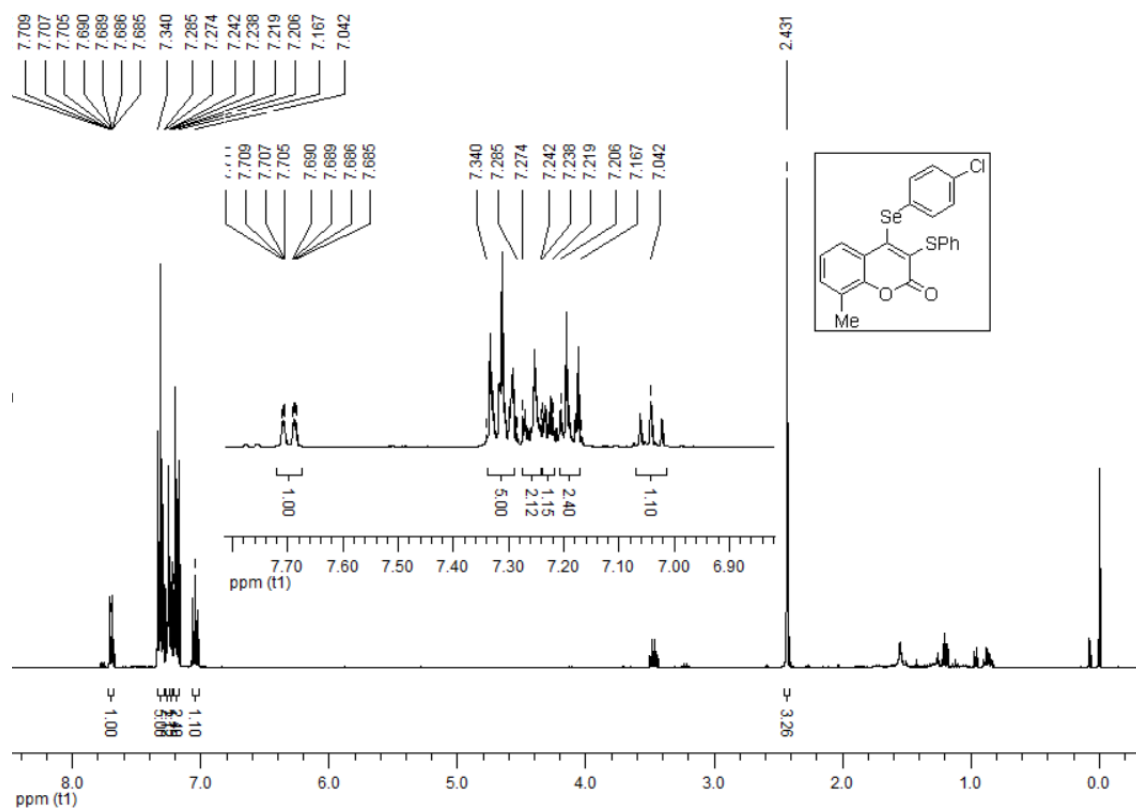
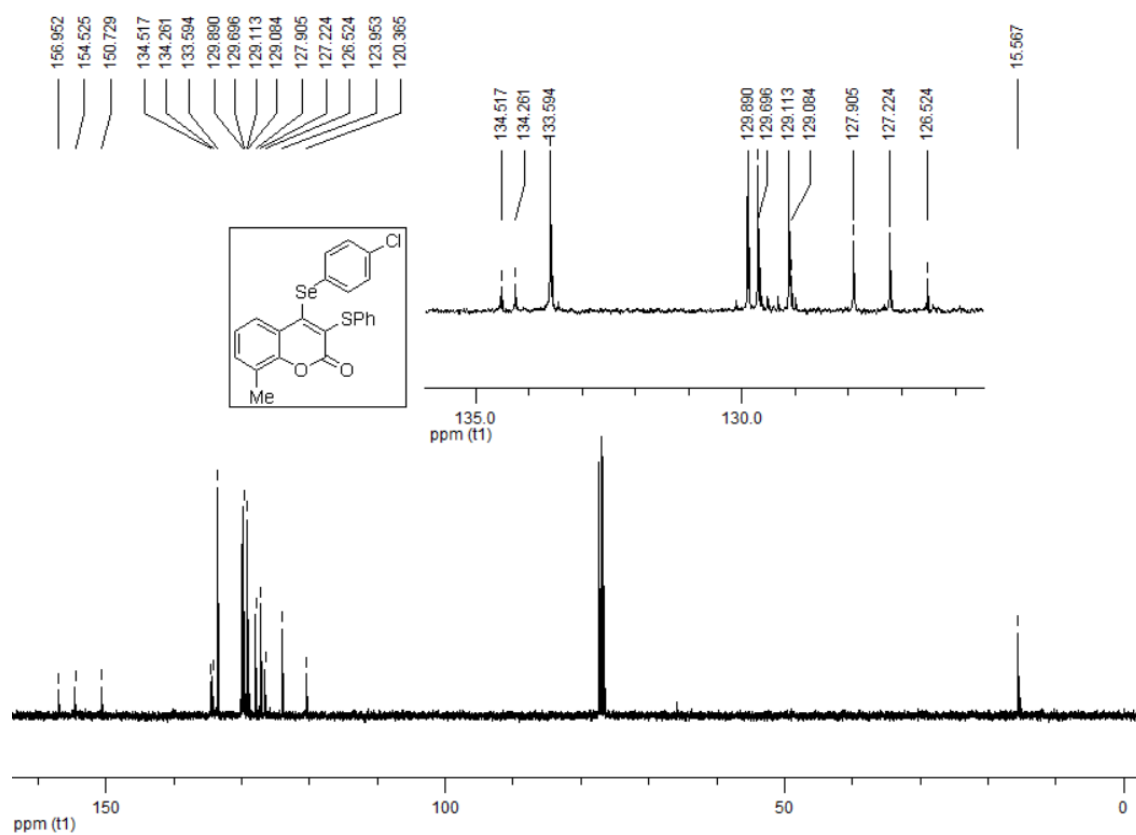
Espectro de RMN ^1H do composto **7bl**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7bl**.

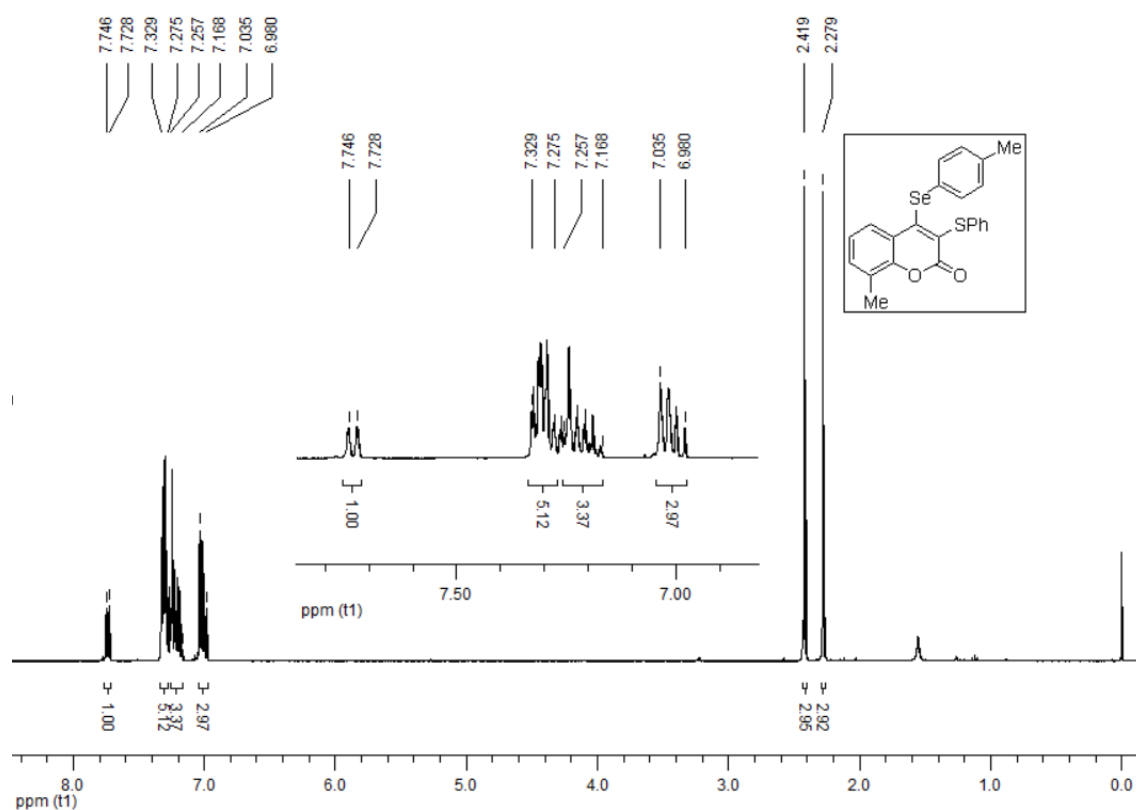
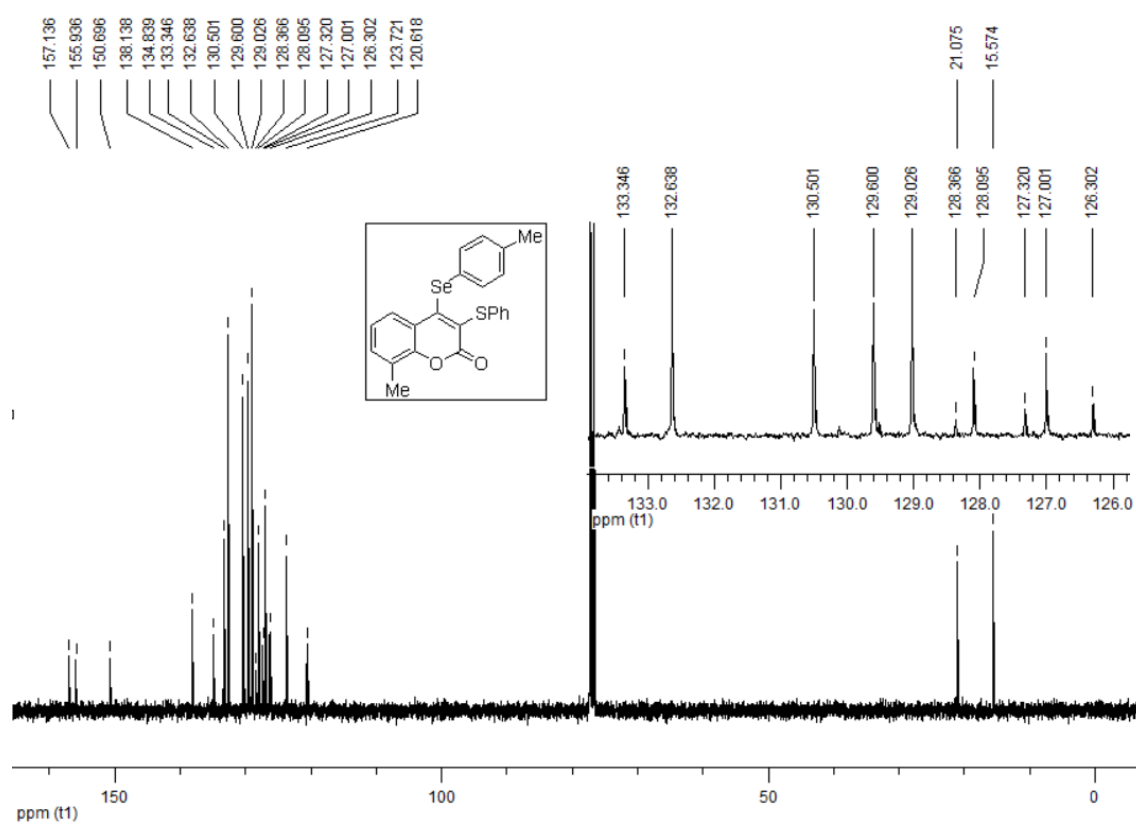
Espectro de RMN ^1H do composto **7ca**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7ca**.

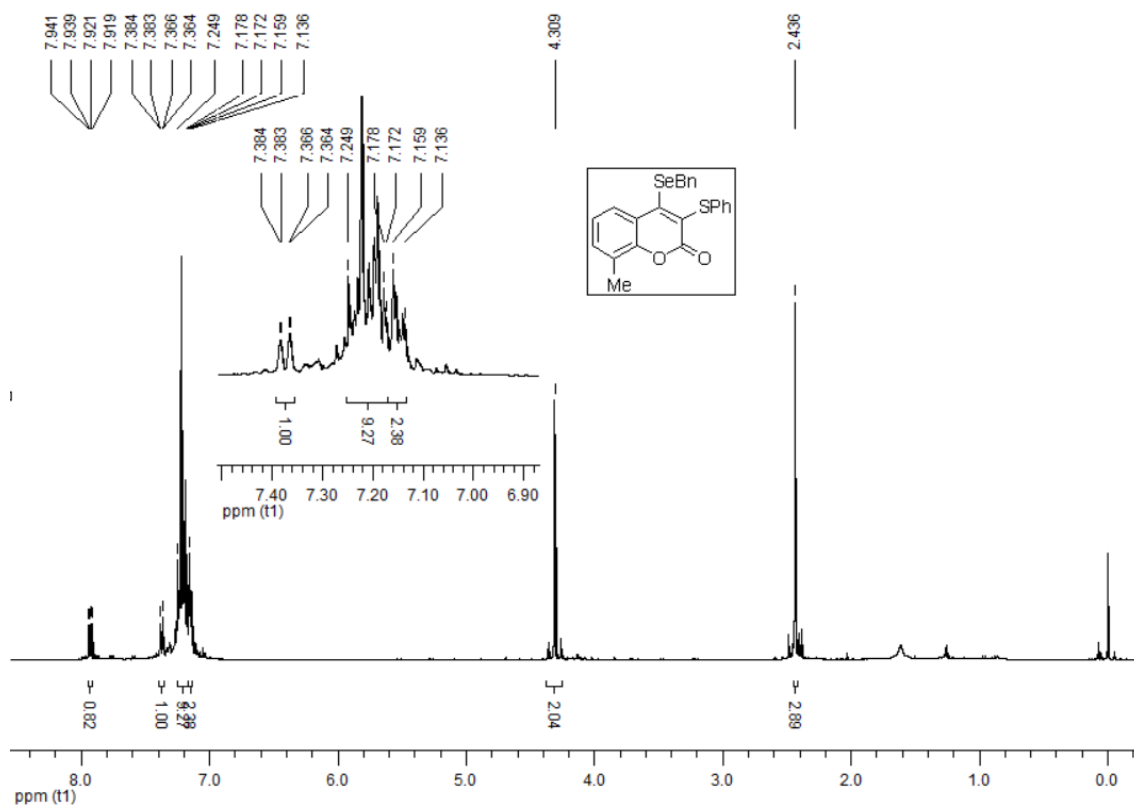
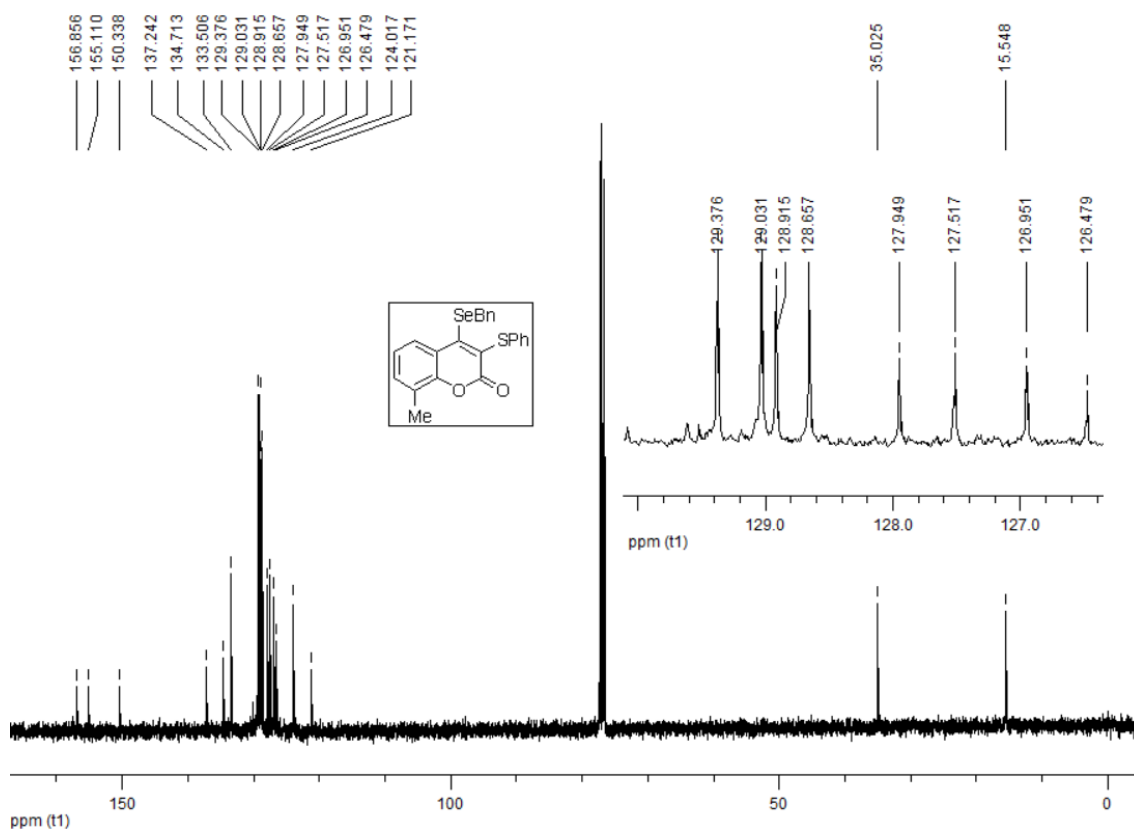
Espectro de RMN ^1H do composto **7cb**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7cb**.

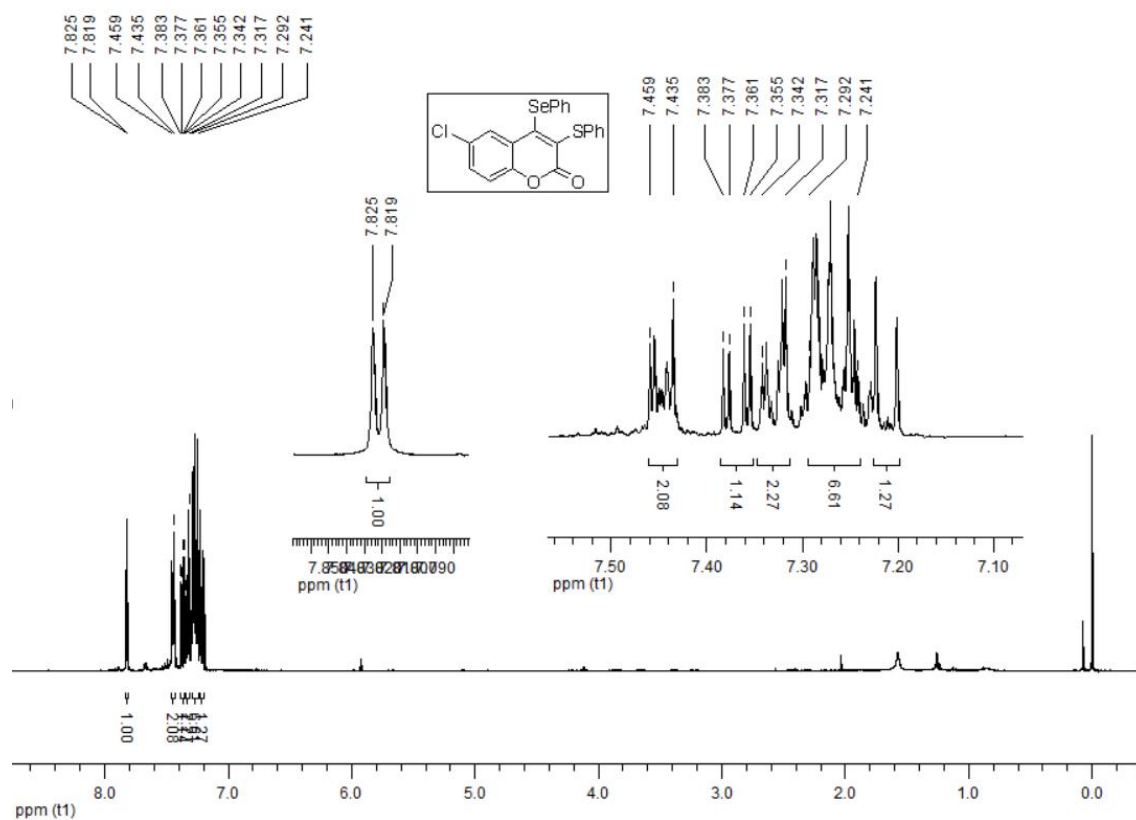
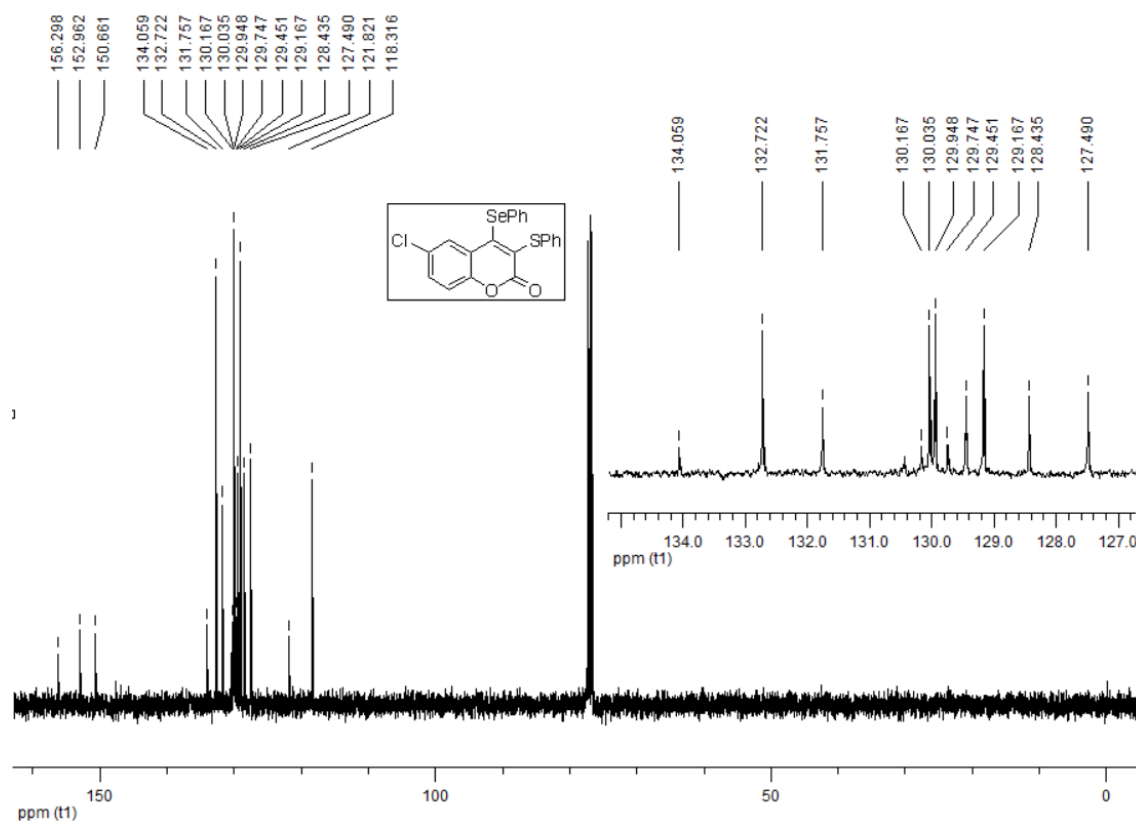
Espectro de RMN ^1H do composto **7cc**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7cc**.

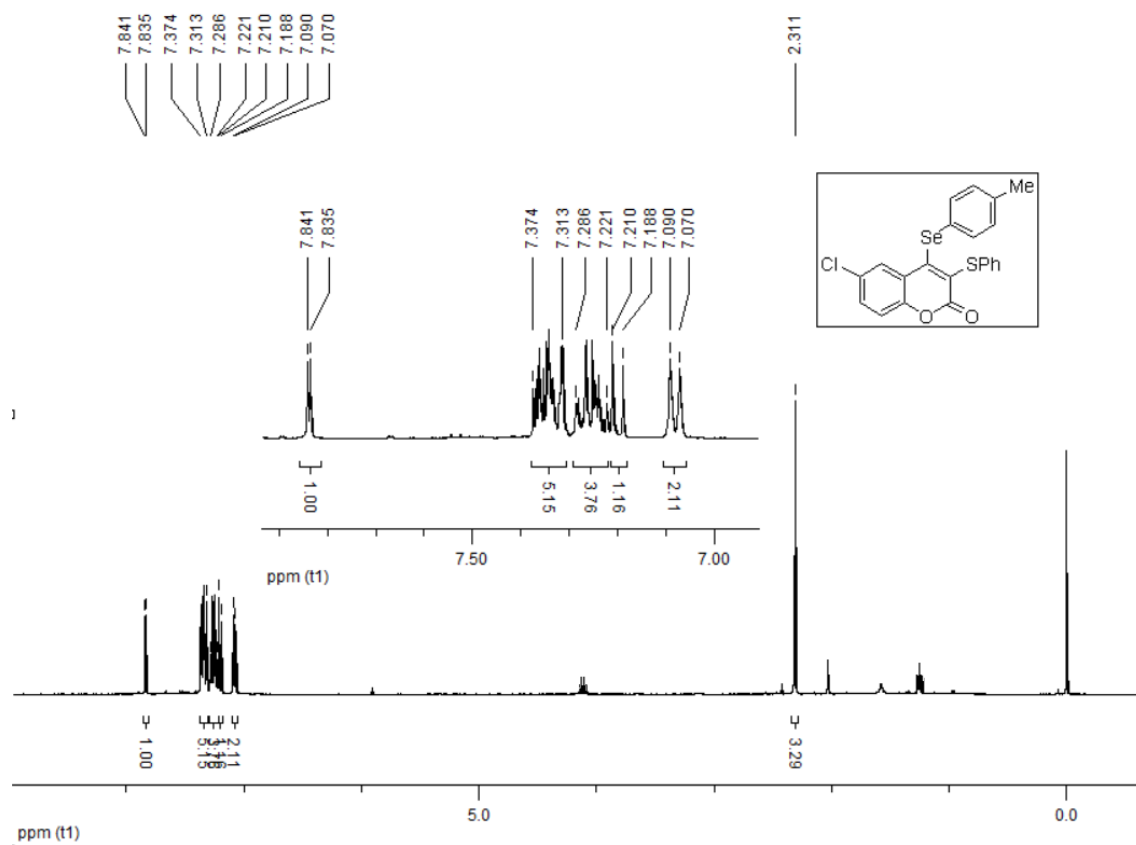
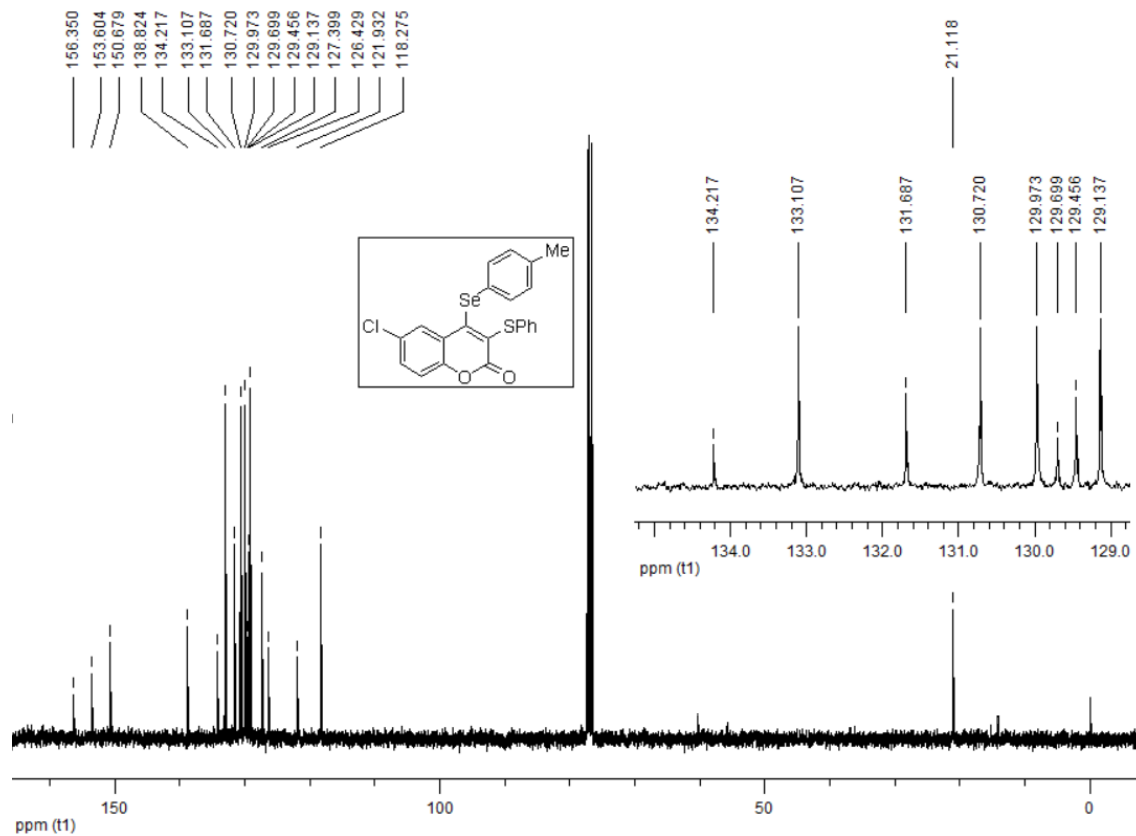
Espectro de RMN ^1H do composto **7ce**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7ce**.

Espectro de RMN ^1H do composto **7cf**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7cf**.

Espectro de RMN ¹H do composto **7cg**.Espectro de RMN ¹³C do composto **7cg**.

Espectro de RMN ^1H do composto **7ch**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7ch**.

Espectro de RMN ¹H do composto **7ci**.Espectro de RMN ¹³C do composto **7ci**.

Espectro de RMN ^1H do composto **7ck**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **7ck**.

CAPÍTULO VIII

ARTIGOS PUBLICADOS

8 ARTIGOS PUBLICADOS



DOI: 10.1002/slct.201700114

 Chemistry
 SELECT
 Full Papers

Organic & Supramolecular Chemistry

 Synthesis of Chromeno[4,3-*b*]pyrrol-4(1*H*)-ones, from β -Nitroalkenes and 4-Phenylaminocoumarins, under Solvent-free Conditions

 Gustavo Padilha,^[a] Bernardo A. Iglesias,^[a] Davi F. Back,^[a] Teodoro S. Kaufman,^{*,[b]} and Claudio C. Silveira^{*,[a]}

A new approach toward chromeno[4,3-*b*]pyrrol-4(1*H*)-ones, by annulation of 4-phenylaminocoumarins with β -nitroalkenes, is reported and its conditions were optimized. The transformations under the fine-tuned conditions took place under promotion by TsOH.H₂O, in the absence of solvent. The scope and limitations of the process were explored, by systematic modification of two diversification points. A reaction mecha-

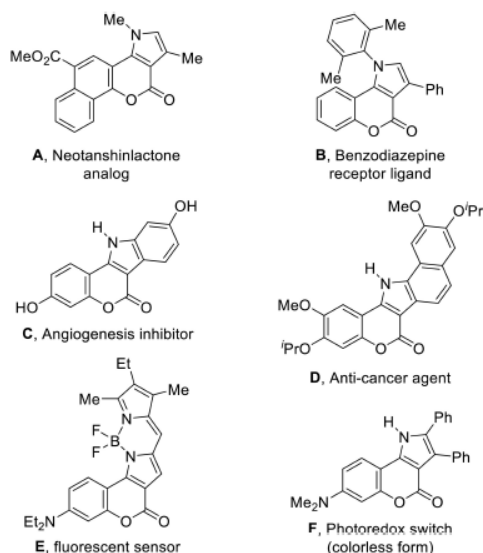
nism, triggered by a Michael addition of the nitrogen moiety of the 4-phenylaminocoumarins to the β -nitroalkene, was also proposed. Further functionalization of a selected tricycle was performed; the photophysical (UV and fluorescence spectra; ¹O₂ generation) and electrochemical (cyclic voltammetry) properties of some heterocycles were studied.

Introduction

2*H*-Chromen-2-one (coumarin) is a privileged heterocycle and many of its derivatives are relevant for their biological activity.^[1] Not less important, substituted 2*H*-chromen-2-ones are also technologically useful for their photophysical properties, as fluorescent probes, laser dyes, sensors, diagnostic reagents and chemical switches, among others.^[2]

The chromeno[4,3-*b*]pyrrol-4(1*H*)-ones are still a rather rare kind of compounds, not observed in nature. Their potential as bioactive substances has been early recognized, but they were synthetically explored in relatively recent times.^[3] This motif is now present (Figure 1) among natural product analogs (A),^[3a] different bioactive compounds (B, C),^[4] drug candidates (D),^[5a] chemical sensors (E),^[5b] and photoredox switches (F).^[5c]

The handful of currently available approaches toward this heterocyclic scaffold usually start with 4-substituted coumarin derivatives (hydroxy,^[6] chloro^[5c,6a] or amino^[7a-d]). They generally entail two-stage processes, where the initial reaction is followed by a cyclization (often taking place with concomitant dehydration) to afford the expected target. Many strategies


 Figure 1. Selected examples of relevant chromeno[4,3-*b*]pyrrol-4(1*H*)-ones.

have been designed to furnish more complex polycycles, such as azacoumestans, isoazacoumestans and others.^[7d-f]

Variations of this approach include the cyclization of 3-substituted 4-phenylaminocoumarins,^[8] coumarins carrying a tethered amino group on C-3,^[9] the use of Knorr, Fischer-Fink or aldol condensation type sequences,^[6d,10] and the Nenitzescu

[a] G. Padilha, Prof. B. A. Iglesias, Prof. D. F. Back, Prof. C. C. Silveira
 Departamento de Química
 Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)
 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil
 Tel/Fax: + 55-55-32208754
 E-mail: silveira@quimica.ufsm.br

[b] Prof. T. S. Kaufman
 Instituto de Química Rosario and Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas
 Universidad Nacional de Rosario
 IQUIR (CONICET-UNR)
 Suipacha 531 (2000) Rosario, Argentina
 Tel/Fax: + 54-341-437-0477
 E-mail: kaufman@iquir-conicet.gov.ar

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/slct.201700114>



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

Convenient Michael addition/ β -elimination approach to the synthesis of 4-benzyl- and 4-aryl-selenyl coumarins using diselenides as selenium sources



Gustavo Padilha^a, Paloma T. Birmann^b, Micaela Domingues^b, Teodoro S. Kaufman^{c,*}, Lucielli Savegnago^b, Claudio C. Silveira^{a,*}

^a Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil

^b Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia, Universidade Federal de Pelotas, 96010-900 Pelotas, RS, Brazil

^c Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Suipacha 531, 2000 Rosario, Argentina

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 December 2016

Revised 23 January 2017

Accepted 24 January 2017

Available online 27 January 2017

Keywords:

Selenocoumarins

Heterocyclic derivatives

Selenofunctionalization

Selena-Michael addition/ β -elimination

Functionalized coumarins

ABSTRACT

A concise and efficient, two-step approach toward 4-organoselenyl coumarin derivatives from the easily available 4-hydroxycoumarins, is reported. The synthesis was based on conventional tosylation followed by a tandem selena-Michael addition/ β -elimination reaction of an aryl-/benzyl-selenolate anion on the corresponding 4-tosyloxycoumarins. The selenolate anions were conveniently generated *in situ* by exposure of the corresponding diselenides to NaBH₄. Selected compounds demonstrated to exhibit antioxidant properties in mice cortex and hippocampus.

© 2017 Published by Elsevier Ltd.

The coumarin nucleus, which embodies an α,β -unsaturated lactone motif, is a biologically relevant and highly privileged structure, which is found in numerous natural products and bioactive compounds, including pharmaceuticals.¹ Despite substituted coumarins have shown to exhibit a wide array of biological activities, including anticoagulant,^{2a} antibacterial,^{2b} antiviral,^{2c} and anti-inflammatory,^{2d} they have recently emerged as scaffolds for antioxidant and anticancer compounds.

On the other hand, selenium is an important trace element found in glutathione reductase, thioredoxin reductase, glutathione peroxidase and other enzymatic systems, where it is known to play a key biological role as antioxidant; for example, by converting H₂O₂ into H₂O.^{3a-c} In addition, selenium derivatives have numerous valuable properties, useful in organic synthesis. Among them, the selenolates are interesting because they are prone to engage in Michael additions to α,β -unsaturated carbonyls^{3d,3e} and other species, forming new C–Se bonds.

A small array of coumarin derivatives diversely decorated with selenium functionalities has been prepared and some of them have shown to exhibit valuable properties (Fig. 1). Among the heterocy-

cles designed for analytical purposes, a 3-arylselenium 3,4-dihydrocoumarin proved to be useful as a fluorescence probe to detect HClO/CLO⁻.^{4a,4b} and a coumarin–Se₂N chelating conjugate has been synthesized and characterized as a fluorescent chemosensor for Ag⁺, taking advantage of both, the high photostability of the coumarin fluorophore and the high selenophilicity of the silver cation.^{4c} Further, two coumarin-labelled derivatives of ebselen were designed as fluorescence probes, suitable for biological and medicinal studies.^{4d}

Other 3,4-dihydrocoumarins containing a C-3 associated selenium atom have been prepared as antitumor agents^{5a} and as intermediates during the solid-phase synthesis of coumarins. In the latter case, the selenium moiety was part of the tether, strategically lost in the last stage, by selenoxide elimination.^{5b,5c} 7-Phenylselenyl coumarins have also been accessed by arylation of selenocysteine^{5d} and solid-phase methodologies.^{5e}

3-Organoselenyl coumarins^{6a,6b} have been synthesized by Lewis acid-mediated cyclizations and the access to 4-hydroxy selenocoumarins has also been disclosed.^{6c,6d} In addition, selenopheno[2,3-*f*]coumarin have been prepared,^{7a} whereas selenopheno[3,2-*g*]coumarins and selenopheno[3,2-*g*]thio- and seleno-coumarins have been synthesized as psoralen analogs, which exhibited high photoactivity toward DNA, being potentially useful for treatment of skin diseases.^{7b,7c}

* Corresponding authors.

E-mail address: silveira@quimica.ufsm.br (C.C. Silveira).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.01.084>

0040-4039/© 2017 Published by Elsevier Ltd.