

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Nathan Pinto Brites**

**SÍNTESE DE NOVOS PIRRÓIS DERIVADOS DE AMINOCUMARINAS**

**Santa Maria, RS  
2018**

**Nathan Pinto Brites**

**SÍNTESE DE NOVOS PIRRÓIS DERIVADOS DE AMINOCUMARINAS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química, área de concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

Santa Maria, RS  
2018

PINTO BRITES, NATHAN  
SÍNTESE DE NOVOS PIRRÓIS DERIVADOS DE AMINOCUMARINAS /  
NATHAN PINTO BRITES.- 2018.  
99 p.; 30 cm

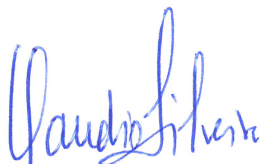
Orientador: Claudio da Cruz Silveira  
Coorientador: Gilson Rogério Zeni  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2018

1. Clauson-Kaas, Paal-Knorr, aminocumarina, pirróis e  
tiocianação. I. da Cruz Silveira, Claudio II. Rogério  
Zeni , Gilson III. Título.

Nathan Pinto Brites

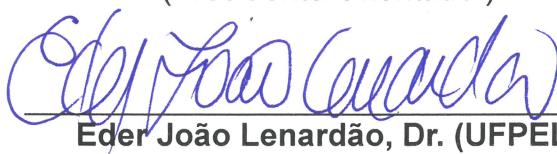
**SÍNTESE DE NOVOS PIRRÓIS DERIVADOS DE AMINOCUMARINAS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química, área de concentração em Química Orgânica da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Química**.



---

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



---

**Eder João Lenardão, Dr. (UFPEL)**



---

**Ricardo Frederico Schumacher, Dr. (UFSM)**

“ Y cuando el mundo enmudece,  
Y las promesas engañan,  
Nos revolcamos en el jardín por donde nadie pasa... “  
Gustavo Cerati

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira pelos conhecimentos transmitidos, pela orientação, pela oportunidade concedida e pela contribuição para o meu crescimento científico.

Agradeço à minha família, minha mãe e minha vó (dona Élide), por tudo que sou e tenho hoje. Obrigado por sempre apoiarem as minhas escolhas e por todo o esforço que vocês fizeram para eu poder chegar até aqui.

Ao meu amigo Guilherme Martins (Galina “papai”), muito obrigado pela paciência que teve durante o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço pela amizade, companheirismo, pelas “histórias do papai”, pelas hipnoses e principalmente pelos puxões de orelha. “Jovem, chega as 9h e ainda vai tomar café...”

Aos tantos colegas e ex-colegas de laboratório que se passaram ao longo desses últimos anos: Gustavo Padilha (Guguinha), Matias, Vitinho, Marininha, Jean (ursinho do orientador), Andrei.

A Patrícia e o Vinicius, pelo companheirismo, amizade, carinho, paciência e compreensão, principalmente nesses últimos anos, que sei que não foram fáceis.

As minhas meninas, pela amizade, parceria e pelos momentos de descontração, que tornaram nossas noites (no aldeia) mais alegre: Tay e Mari.

Aos professores Oscar e Samuel, pelas contribuições no exame de qualificação.

Ao amigo Ademir (gremista), pelo excelente trabalho à frente da secretaria.

Às entidades financiadas CNPq e CAPES pelos auxílios concedidos.

## RESUMO

## SÍNTESE DE NOVOS PIRRÓIS DERIVADOS DE AMINOCUMARINAS

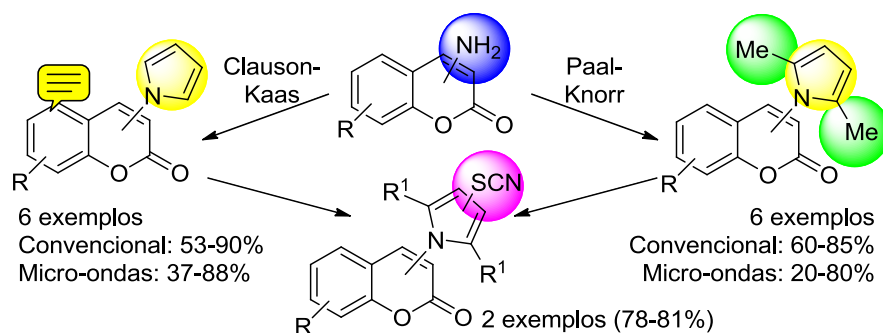
AUTOR: Nathan Pinto Brites

ORIENTADOR: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

Neste trabalho desenvolveu-se a síntese de novos pirróis derivados de aminocumarinas. Primeiramente, realizou-se, a síntese de pirróis derivados de 4-amino-2*H*-cromen-2-onas através das reações de Paal-Knorr e Clauson-Kaas, empregando cloreto de cério anidro e PTSA.H<sub>2</sub>O como catalisadores. A reação foi realizada sob aquecimento convencional e sob irradiação de micro-ondas, utilizando-se 2,5-hexanodiona (1,2 equiv.) e 2,5-dimetóxi-THF (3 equiv.) em tolueno e acetonitrila como solventes, respectivamente.

Explorou-se, também, uma nova metodologia para a síntese de pirróis a partir da 6-amino-2*H*-cromen-2-ona. Nesta síntese, utilizou-se cloreto de cério anidro como catalisador e acetonitrila como solvente, á temperatura de refluxo.

Por fim, foi realizada a funcionalização dos compostos preparados, realizando-se a tiocianação de pirróis selecionados.



Palavras-chave: Clauson-Kaas, Paal-Knorr, aminocumarina, pirróis e tiocianação.

## ABSTRACT

## SYNTHESIS OF NEW PYRROLES DERIVED FROM AMINOCUMARINS

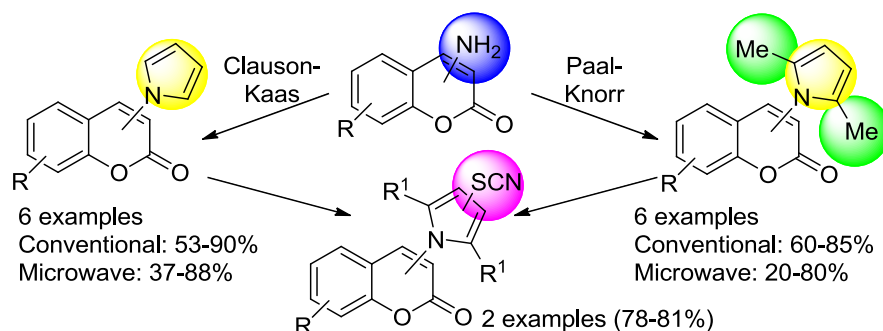
AUTHOR: Nathan Pinto Brites

ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

In this work, the synthesis of new pyrroles derived from aminocoumarins was developed. First, the synthesis of pyrroles derived from 4-amino-2*H*-chromen-2-one was carried out by the Paal-Knorr and Clauson-Kaas reactions, using anhydrous cerium chloride and PTSA.H<sub>2</sub>O as catalysts. The reaction was carried out under conventional heating and microwave irradiation, using 2,5-hexanedione (1.2 equiv.) and 2,5-dimethoxy-THF (3 equiv.) in toluene and acetonitrile as solvents, respectively.

A novel methodology for synthesizing pyrroles from 6-amino-2*H*-chromen-2-one was also explored. In this synthesis, anhydrous cerium chloride as catalyst and acetonitrile was used as solvent at reflux temperature.

Finally, it was evaluated the functionalization of this class of compounds, performing the thiocyanation of selected pyrroles.



Key-words: Clauson-Kaas, Paal-Knorr, aminocoumarines, pyrroles and thiocyanation.



## ÍNDICE

|  |            |
|--|------------|
| <b>Resumo.....</b>   | <b>VI</b>  |
| <b>Abstract.....</b>   | <b>VII</b> |
| <b>Lista de tabelas.....</b>   | <b>IX</b>  |
| <b>Lista de figuras.....</b>   | <b>X</b>   |
| <b>Lista de siglas, abreviaturas e símbolos.....</b>                                       | <b>XI</b>  |
| <br>   |            |
| <b>INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....</b>   | <b>1</b>   |
| <br>   |            |
| <b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>   | <b>4</b>   |
| 2.1. Cumarinas.....  | 4          |
| 2.2. Síntese das cumarinas.....  | 7          |
| 2.3. Pirróis.....  | 10         |
| 2.4. Reação de tiocianação de compostos aromáticos.....                                    | 21         |
| <br>   |            |
| <b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....</b>                                     | <b>23</b>  |
| 3.1. Síntese de novos pirróis a partir de 2,5-dimetóxi-THF.....                            | 23         |
| 3.2. Síntese de novos pirróis a partir de 2,5-hexanodiona.....                             | 32         |
| 3.3. Mecanismo proposto.....   | 40         |
| 3.4. Síntese de novos tiocianatos a partir de 4- e 6-(1 <i>H</i> -pirrol-il)-cumarina..... | 41         |
| 3.5. Mecanismo Proposto.....   | 43         |
| <br>   |            |
| <b>4. ESTUDO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA.....</b>   | <b>44</b>  |
| <br>   |            |
| <b>5. CONCLUSÕES.....</b>  | <b>45</b>  |
| <br>   |            |
| <b>6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....</b>   | <b>46</b>  |
| 6.1. Materiais e Métodos.....  | 46         |
| 6.2. Procedimentos Experimentais .....   | 48         |
| <br>   |            |
| <b>7. ESPECTROS SELECIONADOS.....</b>  | <b>64</b>  |
| <br>   |            |
| <b>8. REFERÊNCIAS.....</b>   | <b>86</b>  |

**LISTA DE TABELAS**

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1.</b> Otimização das condições reacionais para a síntese de novos pirróis.     | 24 |
| <b>Tabela 2.</b> Síntese de novos pirróis a partir de aminocumarina com 2,5-dimetóxi-THF. | 26 |
| <b>Tabela 3.</b> Otimização das condições reacionais para a síntese de novos pirróis.     | 34 |
| <b>Tabela 4.</b> Síntese de novos pirróis a partir de aminocumarina.                      | 36 |
| <b>Tabela 5.</b> Tiocinação de 6-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-cumarina selecionadas.         | 42 |
| <b>Tabela 6.</b> Estudo de atividade biológica.   | 44 |

**LISTA DE FIGURAS**

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 - Cumarina.....   | 1  |
| Figura 2 - Estrutura das subclasses do benzopirano.....  | 4  |
| Figura 3 - Exemplos de cumarinas simples.....  | 5  |
| Figura 4 - Exemplos de furanocumarinas.....  | 6  |
| Figura 5 - Exemplos de piranocumarina.....   | 6  |
| Figura 6 - Exemplo de cumarina com substituinte.....   | 6  |
| Figura 7 - Exemplos de cumarinas miscelâneas. ....   | 7  |
| Figura 8 - Métodos clássicos de síntese de cumarinas. ....   | 7  |
| Figura 9 - Cumarinas com atividade biológica.....  | 9  |
| Figura 10 - Estrutura do pirrol.....   | 10 |
| Figura 11 - Híbridos de ressonância do pirrol.....   | 11 |
| Figura 12 - Fármacos contendo unidade de pirrol.....   | 11 |
| Figura 13 - Compostos naturais que contém núcleos pirrólicos. ....   | 12 |
| Figura 14 - Síntese de Paal-Knorr.....   | 13 |
| Figura 15 - Síntese de Hantzsch.....   | 13 |
| Figura 16 - Síntese de Knorr.....  | 13 |
| Figura 17 - Síntese de Clauson-Kaas.....   | 14 |
| Figura 18 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) do composto <b>4a</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....             | 29 |
| Figura 19 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>4a</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....            | 30 |
| Figura 20 - Espectros de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>7a</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> a 400 MHz. ....   | 31 |
| Figura 21 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>7a</b> , em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> a 100 MHz. .... | 32 |
| Figura 22 - Espectros de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>8a</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> a 600 MHz. ....   | 39 |
| Figura 23 - Espectros de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>8a</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> a 150 MHz. ....   | 40 |

**LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

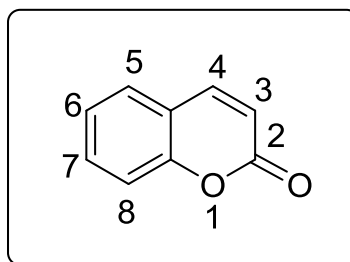
|                |                                   |
|----------------|-----------------------------------|
| CCD            | Cromatografia em camada delgada   |
| CC             | Cromatografia em coluna           |
| CSA            | Ácido Canforsulfônico             |
| CAN            | Nitrato de Cério Amoniacal        |
| d              | Dupleto                           |
| dd             | Duplo dupleto                     |
| ddd            | Duplo duplo dupleto               |
| DMF            | Dimetilformamida                  |
| DMA            | Dimetilacetamida                  |
| EM             | Espectrometria de massas          |
| <i>J</i>       | Constante de acoplamento          |
| m              | Multiplete                        |
| MSA            | Ácido molibidatossulfúrico        |
| NMP            | N-Metilpirrolidona                |
| P.F.           | Ponto de fusão                    |
| PTSA           | Ácido <i>p</i> -tolueno sulfônico |
| RMN            | Ressonância magnética nuclear     |
| R <sub>f</sub> | Fator de retenção                 |
| s              | Simpleto                          |
| t              | Triplete                          |
| t.a.           | Temperatura ambiente              |
| THF            | Tetraidrofurano                   |
| UV             | Ultravioleta                      |
| δ              | Deslocamento químico (ppm)        |

## 1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos são encontrados em abundância na natureza e estão presentes em diversas substâncias, tais como: aromatizantes<sup>1</sup> e produtos farmacêuticos.<sup>2</sup>

Os compostos heterocíclicos mais comuns contêm em sua estrutura átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Entre os compostos heterocíclicos que contêm oxigênio, destacam-se as cumarinas (Figura 1), as quais estão presentes em diversos produtos naturais e farmacêuticos.<sup>3</sup> Tanto os derivados naturais quanto os sintéticos possuem atividades biológicas, como propriedades antibióticas,<sup>4</sup> anticoagulantes<sup>4</sup> e antioxidantes.<sup>5</sup> Além disso, derivados de cumarinas apresentam também aplicações na química de materiais.<sup>6</sup>

Figura 1 - Cumarina.



Fonte: autor.

Devido à sua ampla distribuição na natureza, o pirrol é um dos compostos heterocíclicos aromáticos mais importantes, sendo encontrado em muitos produtos naturais bioativos, como porfirinas, vitaminas,<sup>7</sup> compostos heterocíclicos de interesse farmacológico<sup>1</sup> e intermediários sintéticos úteis na síntese de produtos

<sup>1</sup> Ostrovskii, V. A.; Trifonov, R. E.; Popova, E. A. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, 61, 768.

<sup>2</sup> Souza, L.; Renno, M.; Villar, J. *Chem. Bio. Inter.* **2016**, 254, 23.

<sup>3</sup> (a) Murray, R. D. H. *Naturally Occurring Plant Coumarins*, in: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Austria, 1991, 84; (b) Venugopala, K. N.; Rashmi, V.; Odhav, B. *Bio. Med.* **2013**, 248; (c) Riveiro, M. E.; De Kimpe, N.; Moglioni, A.; Vázquez, R.; Monczor, F.; Shayo, C.; Davio, C. *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 1325; (d) Borges, F.; Roleira, F.; Milhazes, N.; Santana, L.; Uriarte, E. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 887.

<sup>4</sup> Gaskell, L. M.; Nguuyer, T.; Eliis, K. C. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 3632.

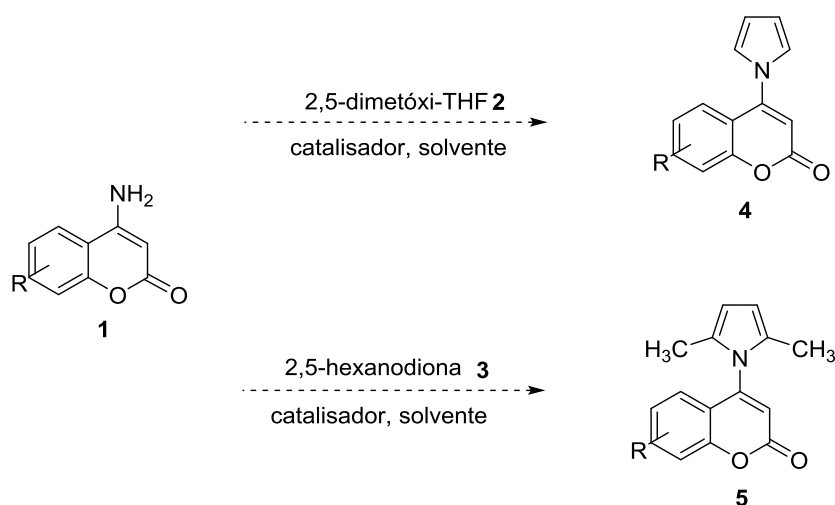
<sup>5</sup> Kontogiorgis, C.; Litinas, K. E.; Makri, A.; Nicolaidis, D. N.; Vronteli, A.; Hadjipavlou, D. J. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, 23, 43.

<sup>6</sup> Secor, K. E.; Plante, J.; Avetta, C.; Glass, T. E. *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 4073.

<sup>7</sup> (a) Furstner, A. *Angew. Chem.* **2003**, 42, 3582; (b) Hoffmann, H.; Lindel, T. *Synthesis* **2003**, 1753.

naturais e sintéticos.<sup>8</sup> Os pirróis também são conhecidos por exibir importantes atividades biológicas,<sup>9</sup> como anti-inflamatória, antibacteriana<sup>6</sup> e antitumoral.<sup>10</sup>

Tendo em vista a importância dos derivados de pirróis e o recente uso de derivados de cumarinas dentro do nosso grupo de pesquisa,<sup>11</sup> buscou-se desenvolver um método para a síntese de novos pirróis a partir de aminocumarinas. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é desenvolver novas alternativas para a síntese de novos pirróis, utilizando aminas primárias e 2,5-dimetóxi-THF, bem como 2,5-hexanodiona (Esquema 1), através das reações de Clauson-Kass e Paal-Knorr.



**Esquema 1.**

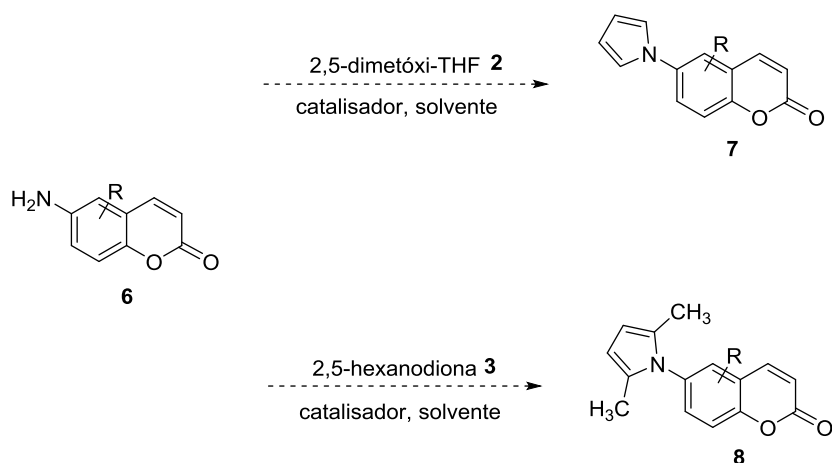
Uma vez atingido esses objetivos, buscar-se-á ampliar o estudo para aminocumarinas em que o grupo amino seja substituinte do anel aromático, em especial na posição 6 (Esquema 2).

<sup>8</sup> (a) Raposo, M. M. M.; Sousa, M. R. C.; Kirsch, G.; Cardoso, P.; Belsley, M.; Gomes, E. M.; Fonseca, A. M. C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3681; (b) Higgins, S. *J. Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 247; (c) Lee, C. F.; Kang, L. M.; Hwu, T. Y.; Feng, A. S.; Tseng, J. C.; Luh, T. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4992; (d) Chou, S. S. P.; Yeh, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1309; (e) Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Malheiro, E. L.; Belsley, M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4258.

<sup>9</sup>(a) Gholap, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 110, 31; (b) Domagala, A.; Jarosz, T.; Lapkowski, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 100, 176.

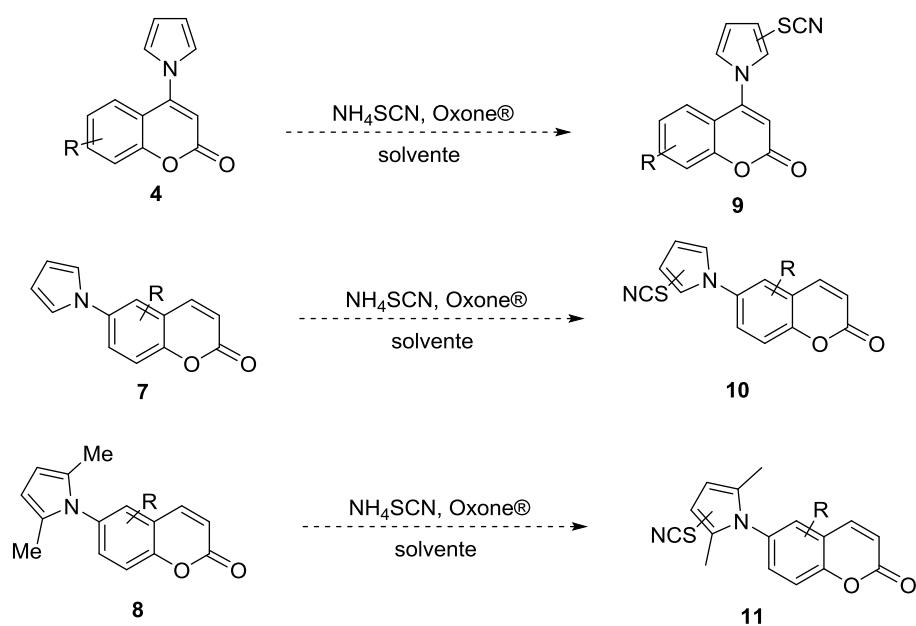
<sup>10</sup> Thakur, A.; Singla, R.; Jaitak, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 101, 476.

<sup>11</sup> Silveira, C. C.; Padilha, G.; Birmann, P.; Domingues, M.; Kaufman, T.; Savegnago, L. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 990.



### Esquema 2.

Uma vez que já existem bons precedentes na literatura para a funcionalização de pirróis pelo grupo tiocianato descritos pelo nosso grupo de pesquisa, planeja-se ainda a preparação destes derivados, através da tiocianação dos pirróis (Esquema 3).



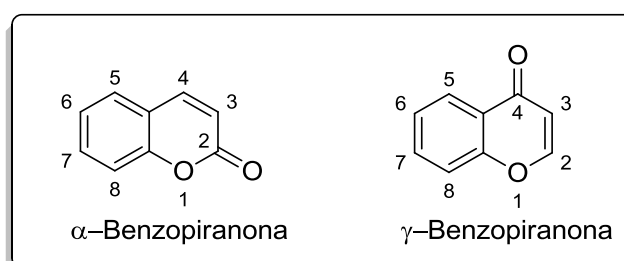
### Esquema 3.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 CUMARINAS

As cumarinas, presentes em diversos produtos naturais, são compostos heterocíclicos que possuem oxigênio em sua estrutura. Mais de 3400 cumarinas já foram isoladas e seus sistemas de anéis são estruturas úteis na síntese de outros compostos heterocíclicos.<sup>12</sup> Elas possuem grande importância devido a suas diversas atividades biológicas e sua larga utilização na química.<sup>13</sup> Cumarinas são compostos do tipo lactonas, provenientes do ácido *o*-hidroxi-cinâmico, de origem natural, com um esqueleto benzo- $\alpha$ -pirona (grupo em que – ou no qual – os flavonóides são os principais membros) (Figura 2). Sua estrutura é a menos complexa dos membros dos compostos conhecidos como benzopironas. São compostos, com aroma doce, empregados como essências em perfumes desde 1882; são encontradas em muitos extratos aromáticos de plantas, porém, algumas vezes, encontram-se sob a forma de combinações inodoras, de heterosídeos, que adquirem aroma agradável somente após ação hidrolisante.<sup>14</sup>

Figura 2 - Estrutura das subclasses do benzopirano.



Fonte: autor.

As primeiras cumarinas da espécie *Coumarona* foram isoladas por Vogel em 1820, o qual associou o odor da planta ao cheiro de flores do trevo (*Melilotus officinalis*) e conseguiu isolá-las, a partir da espécie mencionada.<sup>3</sup> As cumarinas são compostos que têm um papel especial na natureza e chamam a atenção por apresentarem atividades biológicas e farmacológicas. Os derivados de cumarinas apresentam atividades anticoagulante,<sup>15</sup> anti-inflamatória,<sup>16</sup> antioxidante<sup>17</sup> e

<sup>12</sup> Audisio, D.; Messaoudi, S.; Brion, J. D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1046.

<sup>13</sup> Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; John Wiley and Sons Ltd, United Kingdom, 5 ed. 2010.

<sup>14</sup> Egan, D.; O'Kennedy, R.; Moran, E.; Cox, D.; Prosser, E.; Thornes, D. *Drug Metab. Rev.* **1990**, *22*, 503.

<sup>15</sup> Naruka, S. G.; Mahajan, S. S. *IJRPC.* **2011**, *1*, 879.



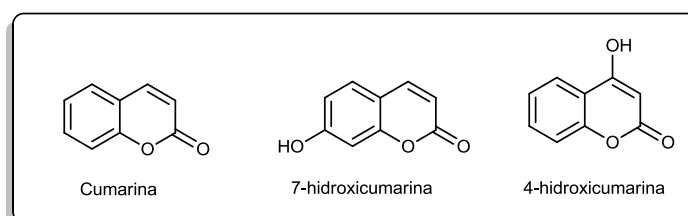
anticancerígena.<sup>18</sup> Além disso, são amplamente utilizadas na indústria de alimentos como corantes, essências e em bebidas alcoólicas, na indústria de cosméticos são utilizadas para ressaltar a fragrância em xampus, sabonetes e detergentes.<sup>19</sup>

As cumarinas têm como núcleo básico um sistema anelar vindo da fusão dos anéis benzênico e 1,2-pirona, sendo classificadas de acordo com as substituições nestes anéis. Podem ser classificadas em cumarinas simples, furanocumarinas, piranocumarinas lineares ou angulares, cumarinas com substituintes no anel pirona e cumarinas miscelâneas.<sup>20</sup>

### 2.1.1 Cumarinas simples

Compreendem os derivados da cumarina contendo substituinte hidroxila, alcóxila, alquila, entre outros (Figura 3). Em alguns casos, as cumarinas são substituídas com um grupo hidroxila na posição 7. A 7-hidroxycumarina, também conhecida como umbeliferona, é a precursora das cumarinas 6,7-di-hidroxiladas e 6,7,8-tri-hidroxiladas.<sup>21</sup>

Figura 3 - Exemplos de cumarinas simples.



Fonte: autor.

### 2.1.2. Furanocumarinas

As furanocumarinas possuem um anel furano (anel de cinco membros) condensado ao núcleo cumarínico, e se subdividem em lineares e angulares (Figura 4), com substituintes ligados no núcleo benzeno ou no anel piranona.<sup>22</sup>

<sup>16</sup> Martins, S. M. A.; Branco, P. C. S.; Pereira, A. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, 23, 688.

<sup>17</sup> Ferreira, S. Z.; Carneiro, H. C.; Lara, H. A.; Alves, R. B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 275.

<sup>18</sup> Devji, T.; Reddy, C.; Woo, C.; Awale, S.; Carrico, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5774.

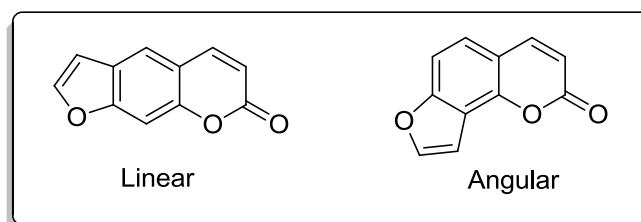
<sup>19</sup> Santos, W. H.; Siqueira, M. S.; Silva-Filho, L. C. *Quím. Nova.* **2013**, 36, 1303.

<sup>20</sup> Venugopala, K. N.; Rashmi, V.; Odhav, B. *BioMed Res. Int.* **2013**, 13, 14.

<sup>21</sup> Bruneton, J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants.* Paris. **1995**, 240.

<sup>22</sup> Murray, R. D. H. *Natural Product Reports.* **1989**, 618.

Figura 4 - Exemplos de furanocumarinas.

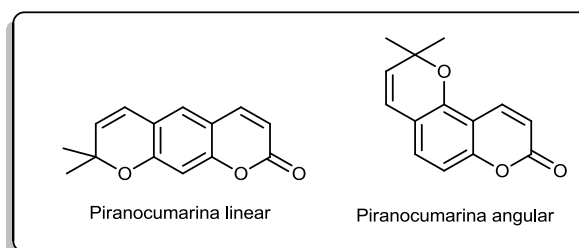


Fonte: autor.

### 2.1.3. Piranocumarinas

As piranocumarinas apresentam um anel pirano condensado ao núcleo cumarínico, e se subdividem em lineares e angulares com substituintes no núcleo benzeno ou no anel pirano (6 membros).<sup>21</sup> Os exemplos de uma pironocumarina linear e angular pode ser visto na figura 5.

Figura 5 - Exemplos de piranocumarina.

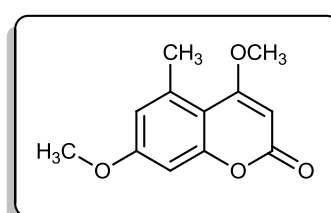


Fonte: autor.

### 2.1.4. Cumarinas com substituintes no anel pirona

As cumarinas que possuem substituintes nas posições 3 e 4 são cumarinas com substituintes no anel pirona. <sup>22</sup> Como exemplo tem-se na figura 6 a molécula de cumarina com um substituinte.

Figura 6 - Exemplo de cumarina com substituinte.

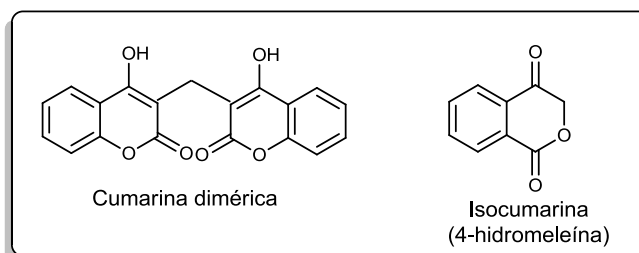


Fonte: autor.

### 2.1.5 Outras cumarinas

As cumarinas compreendem também as biscumarinas e as cumarinas diméricas, como por exemplo, o dicumarol e as isocumarinas (4-hidroximeleína) (Figura 7).<sup>22</sup>

Figura 7 - Exemplos de cumarinas miscelâneas.

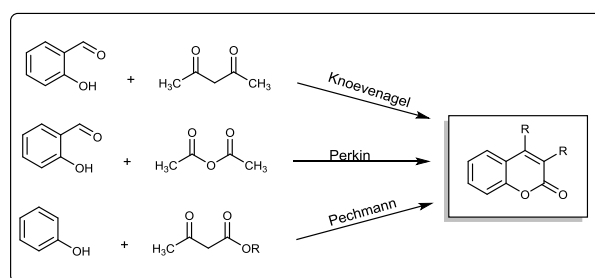


Fonte: autor.

### 2.2. Síntese das cumarinas

Desde sua descoberta, as cumarinas têm sido exploradas devido às diversas aplicações. Porém, para não depender da natureza como fonte de obtenção da cumarina e de seus derivados, vários métodos de síntese de cumarinas foram desenvolvidos. Existem diversos métodos clássicos (Figura 8) descritos na literatura para a obtenção de cumarinas, os quais se utilizam de catalisadores ácidos, básicos e de metais de transição, tais como condensação de Pechmann e reações de Knoevenagel, Perkin e Kadnikov e Wittig.<sup>23</sup>

Figura 8 - Métodos clássicos de síntese de cumarinas.

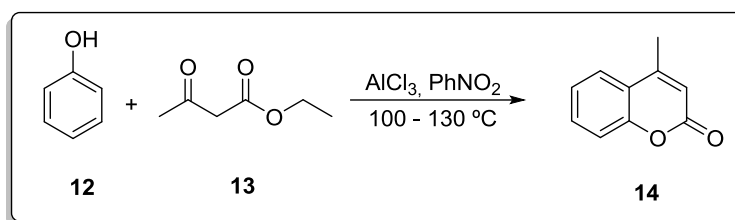


Fonte: Cunha, S.<sup>23</sup>

<sup>23</sup> Cunha, S.; Iunes, C. E. M.; Oliveira, C. C.; Santana, L. L. B. *Quim. Nova* **2015**, *38*, 1125.

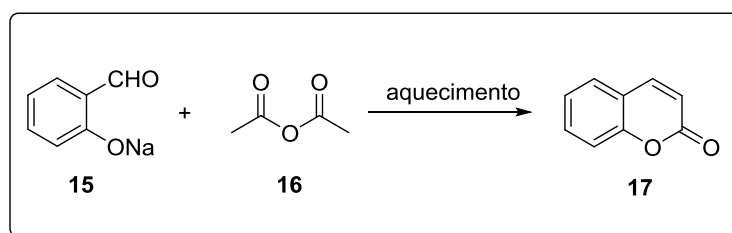
Dentre as diversas alternativas citadas anteriormente, os métodos mais utilizados são a condensação de Pechmann e a reação de Perkin. A reação de Pechmann é a metodologia mais aplicada para a síntese de cumarinas, por utilizar matérias-primas baratas e dar bons rendimentos.<sup>24</sup>

A condensação de Pechmann é um método acessível, que se baseia na reação entre um  $\beta$ -cetoéster e um composto fenólico, na presença de ácido de Brønsted ou ácido de Lewis, levando à formação de cumarinas substituídas na posição 4, conforme apresentado no Esquema 4.<sup>24</sup> Através de um mecanismo de transesterificação, seguida de alquilação aromática e desidratação, ocorre a formação da 4-metilcumarina **14** (Esquema 4). Entre os catalisadores utilizados para formação de cumarinas por essa metodologia, utilizam-se o ácido sulfúrico, pentóxido de fósforo, cloreto de alumínio, ácido trifluoracético, entre outros.



**Esquema 4.** Esquema geral da reação de Pechmann.

Já a reação de Perkin, descrita em 1868, consiste na formação de cumarinas **17** por condensação aldólica, através do aquecimento de sais de sódio do salicilaldeído **15** com anidrido acético **16** (Esquema 5).<sup>25</sup>



**Esquema 5.** Esquema geral da reação de Perkin.

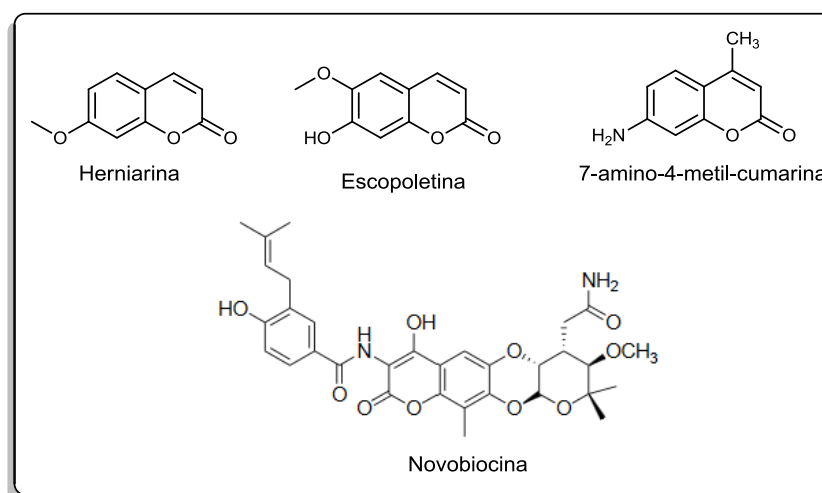
<sup>24</sup> Pechmann, H. V. *Ber. Dstch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 929.

<sup>25</sup> Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1868**, 21, 53.

A síntese de derivados de cumarinas são de grande importância devido as suas propriedades farmacológicas e físicas. Assim, alternativas vem sendo estudadas a fim de encontrar melhorias na sua síntese. Uma destas envolve o uso de líquidos iônicos e a irradiação de micro-ondas.<sup>26</sup> Albadi e colaboradores, no ano de 2013, relataram a síntese de cumarinas sem o uso de solvente.<sup>27</sup> Do mesmo modo, Diksha e colaboradores em seu trabalho de revisão demonstraram a síntese de cumarinas utilizando metais de transição como catalisadores.<sup>28</sup>

Muitos produtos naturais derivados da cumarina possuem propriedades biológicas, incluindo anticoagulante, anti-helmíntico, antioxidante<sup>29</sup> e antitumoral.<sup>30</sup> Atividades antiviral,<sup>31</sup> antibacteriana<sup>32</sup> e antifúngica<sup>33</sup> têm sido amplamente investigadas. A atividade antibacteriana das cumarinas é relatada em diversos trabalhos. O mecanismo de ação antimicrobiano parece ser mediado pela capacidade das cumarinas de interagirem com o DNA. Exemplos de cumarinas com atividade antimicrobiana são herniarina, escopoletina, 7-amino-4-metil-cumarina (Figura 9),<sup>32</sup> além de um antibiótico introduzido no mercado, a novobiocina, a qual atua ligando-se à topoisomerase II, inibindo a atividade da adenosina trifosfatase.<sup>34</sup>

Figura 9 - Cumarinas com atividade biológica.



Fonte: autor.

<sup>26</sup> Kadin, S. B. *J. Org. Chem.* **1996**, *31*, 622.

<sup>27</sup> Albadi, J.; Shirini, F.; Abasi, N.; Motaharizadeh, T. *C. R. Chim.* **2013**, *16*, 411.

<sup>28</sup> Diksha, K.; Rajesh, K. S.; Katiyar, D. *Synthesis*, **2016**, *48*, 2322.

<sup>29</sup> Raj, H. G.; Parmar, V. S.; Jain, S. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *6*, 1904.

<sup>30</sup> Chimichi, S.; Boccalini, M.; Cosimelli, B.; Viola, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *20*, 4926.

<sup>31</sup> Zembower, D. E.; Liao, S.; Flavin, M. T. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1017.

<sup>32</sup> Chimenti, F.; Bizzarri, B.; Bolasco, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4926.

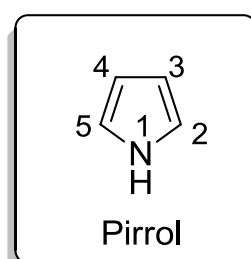
<sup>33</sup> Knauber, J.; Muller, W. E. *Pharm. Reser.* **2003**, *21*, 233.

<sup>34</sup> Liu, X.; Dong, M.; Chen, X.; Jiang, M.; Zhou, J. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2010**, *78*, 249.

### 2.3 Pirróis

Os compostos heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominadas genericamente de azol, sendo que o mais simples deles é o pirrol, pois apresenta em sua estrutura apenas um nitrogênio como heteroátomo.<sup>35</sup> O pirrol foi isolado pela primeira vez em 1857, a partir dos ossos pirolisados, do que, então, seu nome foi derivado, do grego *Pyrros*.<sup>36</sup>

Figura 10 - Estrutura do pirrol.



Fonte: autor.

O pirrol é um heterociclo aromático e seu sexteto eletrônico é composto pelos quatro orbitais *p* dos carbonos, cada um com um elétron, e o orbital *p* do nitrogênio, que contém dois elétrons. Como consequência desta deslocalização de elétrons, o nitrogênio do pirrol não apresenta propriedades básicas.<sup>37</sup> Devido ao seu caráter aromático, o pirrol é difícil de hidrogenar, não reage facilmente com um dieno nas reações de Diels-Alder e não sofre reações usuais de olefinas. Sua reatividade é semelhante à do benzeno e anilina, na medida em que é fácil alquilar e acilar. Sob condições ácidas, os pirróis polimerizam facilmente, e, assim, muitos reagentes eletrofílicos usados na química do benzeno não são aplicáveis aos pirróis.<sup>38</sup>

Devido às estruturas de ressonância, o pirrol é nucleofílico nas posições C-2 e C-3, o que pode ser previsto pelos híbridos de ressonância, os quais possuem cargas negativas nos carbonos e carga positiva no nitrogênio. No entanto, a substituição eletrofílica é favorecida na posição C-2 e também, pode ocorrer na

<sup>35</sup> Solan, A.; Nişancı, B.; Belcher, M.; Young, J.; Schafer, C.; Wheeler, K. A.; Torok, B.; Dembinski, R. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1120.

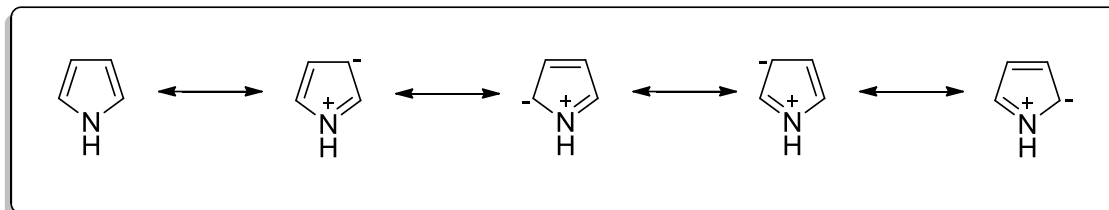
<sup>36</sup> Albrecht, L. H. "Pyrrole" in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2002.

<sup>37</sup> Manuel, S.; Doumert, B.; Saitzek, S.; Ponchel, A.; Delevoye, L.; Monflier, E.; Hapiot, F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6259

<sup>38</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press, New York, 2001.

posição C-3 por sililação do nitrogênio.<sup>39</sup> Este é um método útil para a funcionalização adicional da posição C-3, geralmente menos reativa (Figura 11).

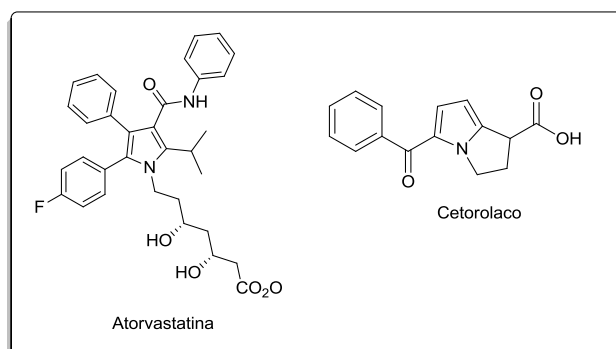
Figura 11 - Híbridos de ressonância do pirrol.



Fonte: autor.

O pirrol não ocorre naturalmente mas, muitos de seus derivados são encontrados em compostos biológicos e podem ser localizados como subestrutura em muitos produtos naturais essenciais à vida, como a heme e a clorofila.<sup>40</sup> O núcleo pirrólico também está presente em um grande número de moléculas bioativas, como o agente redutor do colesterol atorvastatina<sup>41</sup> e o anti-inflamatório cetorolaco (Figura 12).<sup>42</sup>

Figura 12 - Fármacos contendo unidade de pirrol.



Fonte: autor.

<sup>39</sup> Amit, K.; Pandeuna, S. N.; Kumar, P. A. *Int. J. Rer. Life, Sci.* **2011**, 3, 171.

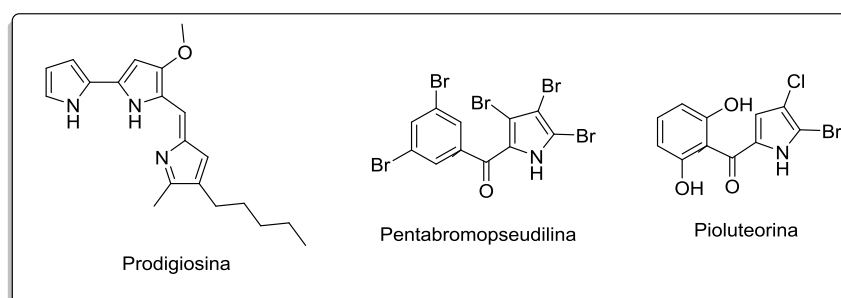
<sup>40</sup> Estéves, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4402.

<sup>41</sup> Nigst, T. A.; Westermaier, M.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2369.

<sup>42</sup> Nicholas, S.; Nicole, T. *Farmaceutica* **2017**, 9, 17.

Além disso, os pirróis estão presentes em outros compostos naturais, como o pigmento prodigiosina,<sup>43</sup> que possui propriedade antibiótica, a pentabromopseudilina<sup>38</sup> e a pioluteorina,<sup>38</sup> sintetizadas por bactérias e que possuem propriedades antibacterianas ( Figura 13).

Figura 13 - Compostos naturais que contém núcleos pirrólicos.



Fonte: autor.

### 2.3.1 PRINCIPAIS MÉTODOS PARA A SÍNTESE DOS PIRRÓIS

Os métodos clássicos para a síntese dos pirróis substituídos são caracterizados por reações de condensação de Knorr, Hantzsch e Paal-Knorr.<sup>44</sup> Atualmente, diversas rotas de obtenção são encontradas na literatura, não necessariamente envolvendo as reações citadas, mas algumas vezes variações dessas metodologias.

A reação de Paal-Knorr e suas variações são os métodos mais utilizados para a síntese de pirróis e ocorrem via ciclização do tipo (4+1). O esquema geral consiste na condensação de 1,4-dicetonas com amônia ou amins primárias, sob catálise ácida. A ciclização ocorre com ataques sucessivos do nitrogênio ao carbono carbonílico, seguindo-se de desidratação para a aromatização do sistema. A condensação de Paal-Knorr de 1,4-dicetonas com amins primárias é uma ferramenta bem estabelecida para a preparação de pirróis. A desvantagem desta técnica são as condições drásticas geralmente empregadas para a ciclização e alguns problemas sintéticos relacionados à disponibilidade de dicetonas com diferentes substituintes (Figura 14).<sup>45</sup>

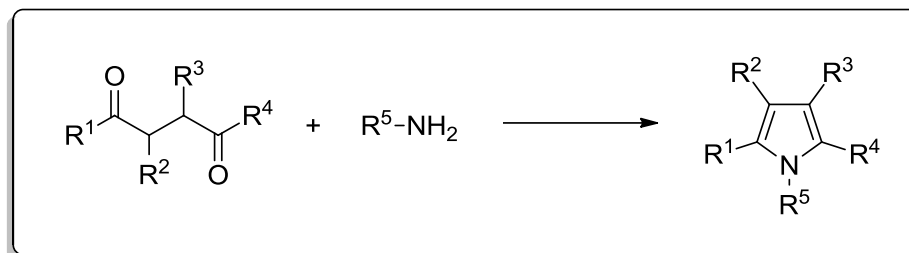
<sup>43</sup> Shiah, H.; Lee, W. S.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, Y. J. *Biochem. Pharmacol.* **2015**, *4*, 1038.

<sup>44</sup> Yan, R.; Luo, J.; Wang, C.; Ma, C.; Huang, G.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5395.

<sup>45</sup> Kurti, L.; Czakó, B. *Strategic applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press; **2005**, 12.



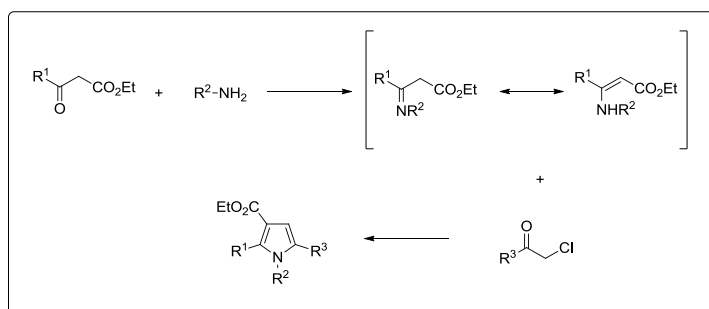
Figura 14 - Síntese de Paal-Knorr.



Fonte: autor.

A síntese de Hantzsch, publicada em 1890, envolve uma reação do tipo (2+2+1), que ocorre entre um β-cetoéster e uma α-halocetona ou α-haloaldeído. Estes compostos, na presença de aminas primárias ou amônia, resultam em pirróis, com formação das ligações N-C2, C3-C4, N-C5 (Figura 15).<sup>46</sup>

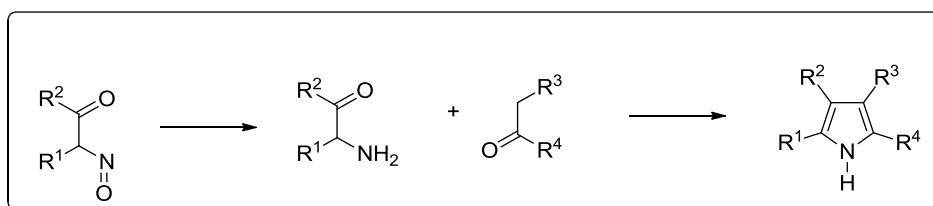
Figura 15 - Síntese de Hantzsch.



Fonte: autor.

A síntese de Knorr, publicada em 1886, é um exemplo clássico de ciclização do tipo (3+2), e tem como esquema geral a condensação de um composto β-dicarbonílico com um composto α-aminocetona. A α-aminocetona pode ser gerada *in situ* a partir da redução da α-nitrosocetona (Figura 16).<sup>43</sup>

Figura 16 - Síntese de Knorr.

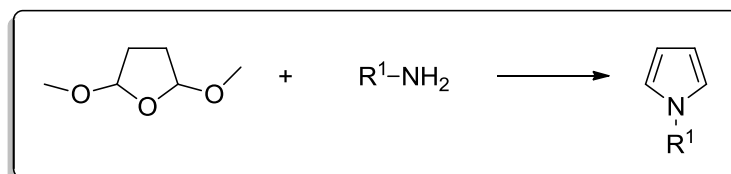


Fonte: autor.

<sup>46</sup> Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.

A reação de Clauson-Kaas é uma variação da reação de Paal-Knorr, a qual utiliza 2,5-dimetóxi-THF em substituição ao composto dicarbonílico, reagindo com amônia ou aminas primárias, na presença de ácido acético como catalisador e solvente da reação, permitindo a síntese de pirróis sem substituintes nos carbonos do anel (Figura 17).<sup>47</sup>

Figura 17 - Síntese de Clauson-Kaas.



Fonte: autor.

### 2.3.2 Síntese de pirróis através da reação de Paal-Knorr

No método clássico, desenvolvido por Paal-Knorr e colaboradores em 1884,<sup>48</sup> utiliza-se um ácido como catalisador e solvente da reação entre 1,4-dicetona e amônia ou aminas primárias. Ainda hoje, a reação de Paal-Knorr recebe muita atenção, seja com o objetivo de introduzir um anel pirrólico em moléculas mais complexas, ou no desenvolvimento de novas metodologias.

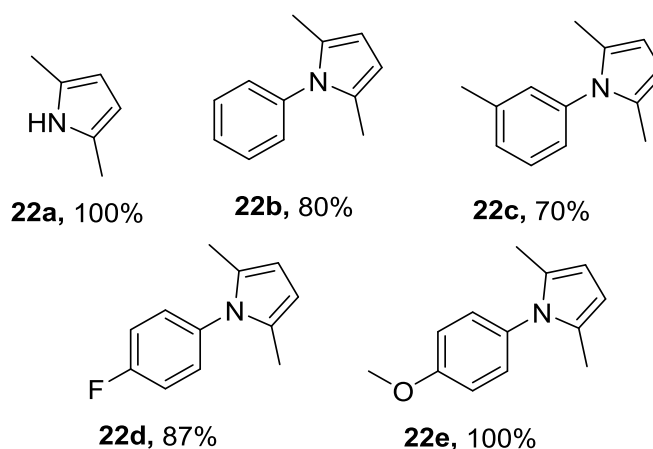
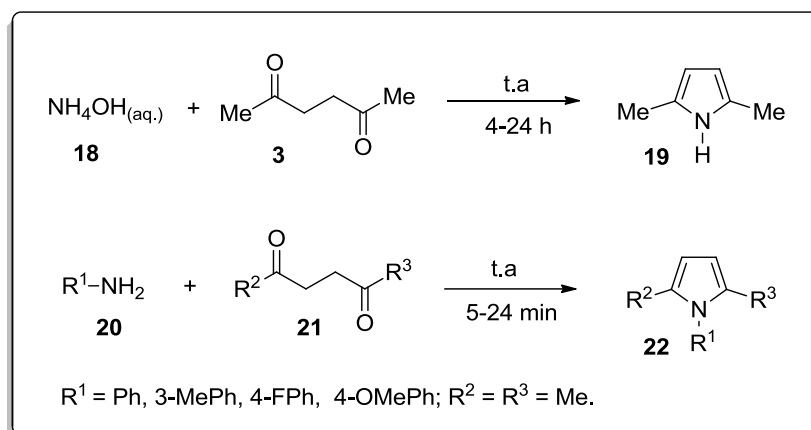
Atualmente, variações das metodologias clássicas desenvolvidas há mais de um século ainda são amplamente usadas. Algumas dessas variações serão descritas a seguir, além de novas metodologias desenvolvidas recentemente para a síntese dos pirróis.

Em 2015, Cho e colaboradores, descreveram a síntese de pirróis *N*-substituídos através da reação de Paal-Knorr em condições livres de catalisador e solvente à temperatura ambiente. Os autores desenvolveram um novo procedimento para a síntese dos pirróis **19** e **20**, reagindo 2,5-hexanodiona **3** com uma variedade de aminas **20** e hidróxido de amônio **18**. A presente metodologia permitiu a obtenção dos pirróis **19 (a-e)** em ótimos rendimentos (Esquema 7).<sup>49</sup>

<sup>47</sup> (a) Clauson-Kaas, N.; Tyle, Z. *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 667. (b) Elming, N.; Clauson-Kaas, N. *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 867.

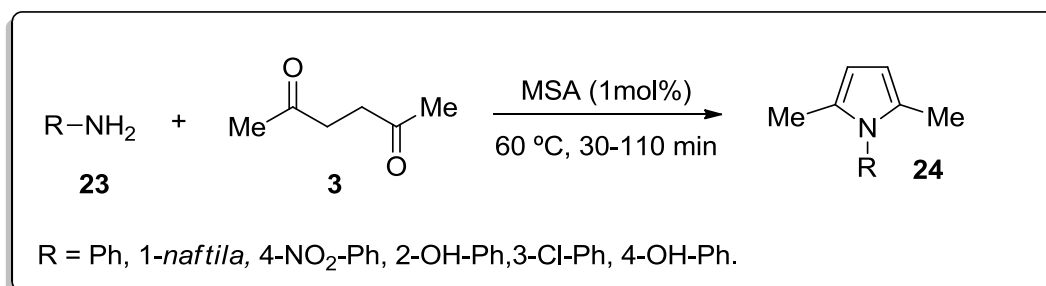
<sup>48</sup> Harmata, M., Shao, L., Kürti, L. Abeywardane, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1078.

<sup>49</sup> Cho, H.; Richard, M.; Bilal, N. *Green Chem.* **2015**, 17, 1088.

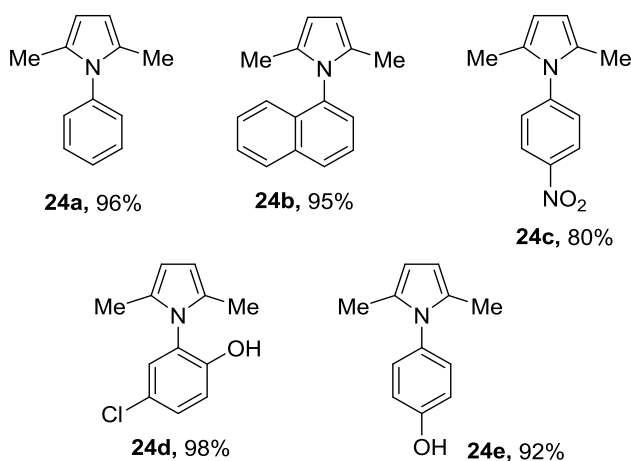


### Esquema 7.

Em 2013, Karami e colaboradores descreveram a síntese dos pirróis através da condensação de 2,5-hexanodiona **3** com aminas primárias **23**, empregando ácido molibdatossulfúrico (MSA) como catalisador. Nessa metodologia, a reação foi conduzida sem o uso de solvente e com 1 mol% de catalisador, quantidade considerada pequena. Os rendimentos dos produtos variaram de bons a excelentes (Esquema 8).<sup>50</sup>

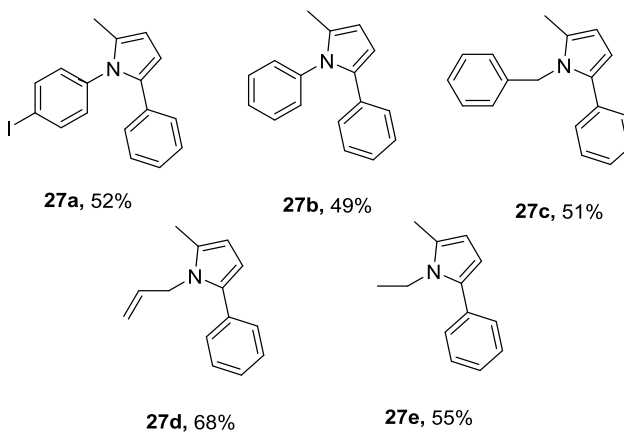
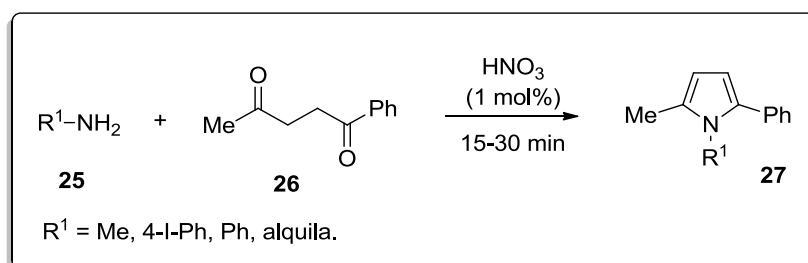


<sup>50</sup> Karami, B.; Khodabakhshi, S.; Jamshidi, M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2013**, *60*, 1103.



### Esquema 8.

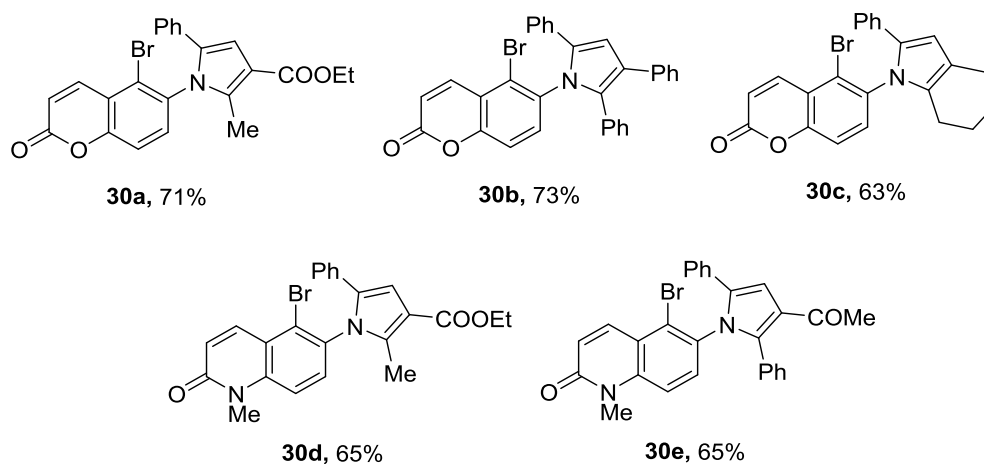
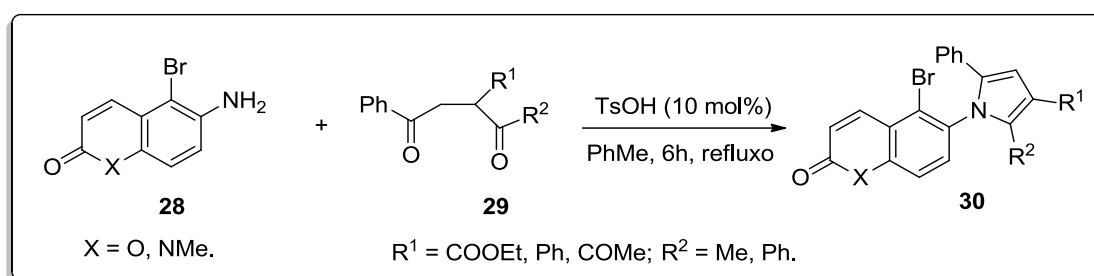
Outra síntese de pirróis sem o uso de solvente foi descrita em 2016, por Akelis e colaboradores. Neste caso, os materiais de partida aminas **25** e dicetonas **26** foram submetidos à ativação mecanoquímica em moinho de bolas, na presença de ácido nítrico como catalisador. Após um tempo reacional de 15 ou 30 minutos, sob rotação de 30 Hertz, diversos pirróis **27** puderam ser obtidos em rendimentos de moderados a bons (Esquema 9).<sup>51</sup>



### Esquema 9.

<sup>51</sup> Akelis, L.; Jolanta, R.; Robertas, J.; Jelema, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 31, 35.

Dentre as sínteses de pirrolilcumarinas, pode ser mencionada a construção de sistemas aromáticos policíclicos, como estudados por Roy e colaboradores em 2012. Neste trabalho, 5-bromo-6-(1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-onas **30** foram obtidas através das reações de ciclização, na presença de acetato de paládio (II), resultando em pirrolo[1,2-*f*]fenantridinas como subproduto. Além de pirrolilcumarinas, foram também sintetizadas pirrolilquinolonas e, em um dos casos, um derivado de pirrolilnaftaleno.<sup>52</sup>

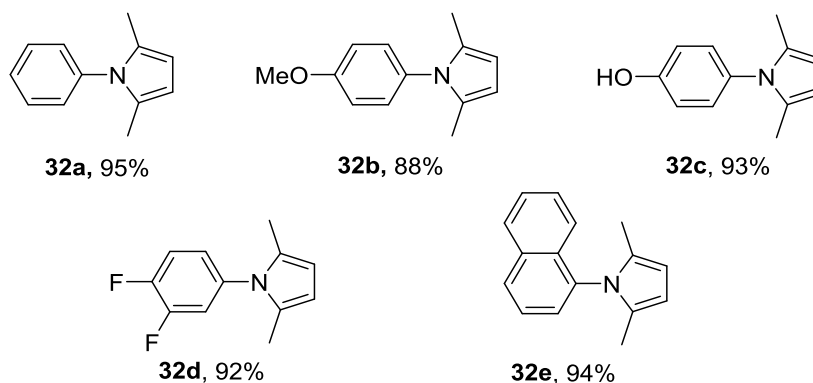
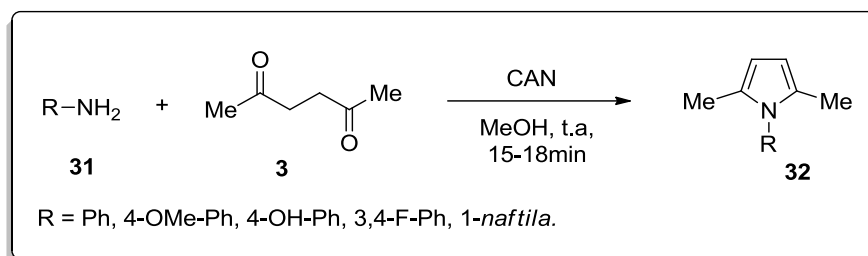


### Esquema 10.

A utilização de sais de cério com finalidade catalítica em reações de Paal-Knorr foi exemplificada pelo método desenvolvido por Kamal e colaboradores em 2016. Empregando nitrato de cério amoniacal, uma grande variedade de pirróis **32** foi preparada, utilizando metanol como solvente à temperatura ambiente. A presente metodologia permitiu a obtenção dos pirróis com bons rendimentos (Esquema 11).<sup>53</sup>

<sup>52</sup> Roy, B.; Narayan, D. R.; Hazra, S. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 119.

<sup>53</sup> Kamal, A.; Faazil, S.; Malik, M.; Balakrishna, M.; Bajee, S. *Arab. J. Chem.* **2016**, *9*, 549.

**Esquema 11.**

### 2.3.3. Síntese de pirróis através da reação de Clauson-Kaas

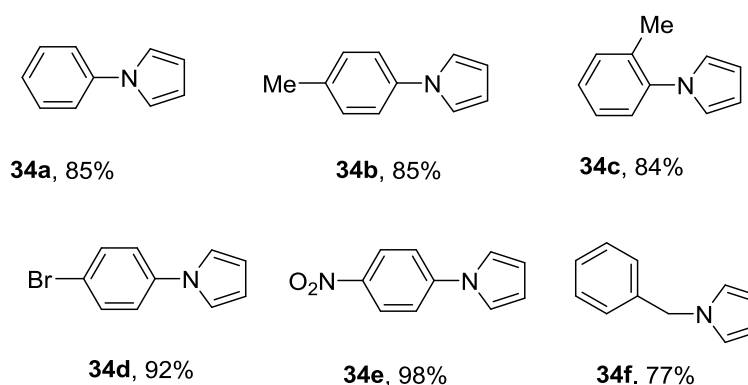
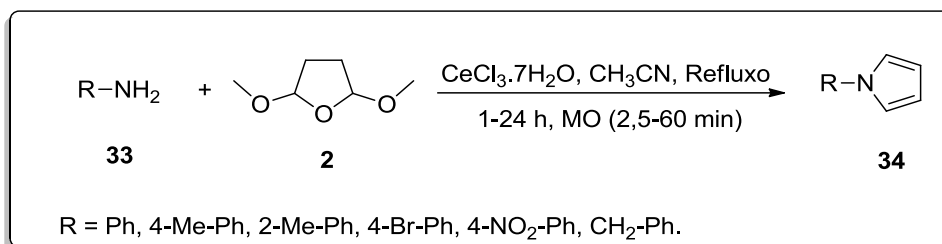
O método clássico, desenvolvido por Clauson-Kaas e colaboradores em 1952,<sup>54</sup> utiliza ácido acético como catalisador e solvente na reação de 2,5-dimetoxitetraidrofurano **2** com amônia ou aminas primárias.

Atualmente, variações nas condições clássicas para a reação de Clauson-Kaas são amplamente descritas e incluem desde a utilização de novos catalisadores até a aplicação de irradiação de micro-ondas para reduzir o tempo reacional.

Nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo a síntese de derivados de pirrolocumarinas,<sup>11</sup> bem como a síntese de derivados pirrólicos. Silveira e colaboradores, no ano de 2012, descreveram a síntese de *N*-aril pirróis **34**, empregando CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O como catalisador (Esquema 12). A reação foi realizada utilizando acetonitrila como solvente à temperatura de refluxo, utilizando aquecimento convencional e sob irradiação de micro-ondas (MO).<sup>55</sup>

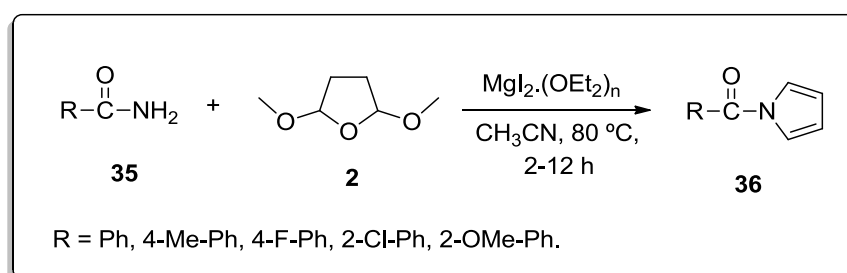
<sup>54</sup> Ferreira, V. F.; Souza, M. C. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Org. Prep. Proced.* **2008**, 33, 411.

<sup>55</sup> Silveira, C. C.; Fortes, M. P.; Mendes, S. R. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16, 1548.

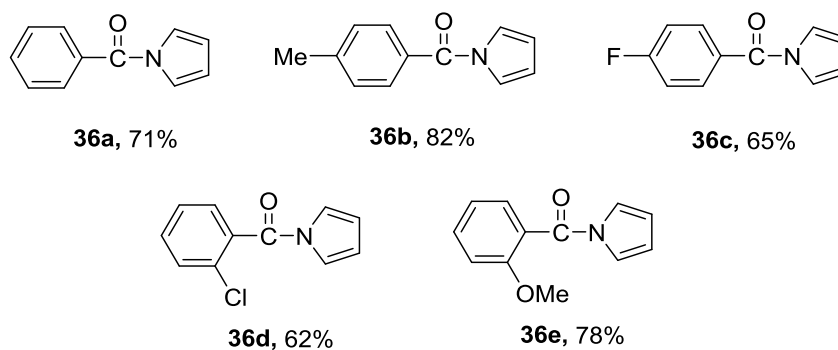


### Esquema 12.

No ano de 2010, Zhan e colaboradores descreveram a síntese de pirróis *N*-substituídos através da reação de Clauson-Kaas, utilizando 10 mol% de  $\text{MgI}_2 \cdot (\text{OEt}_2)_n$  à temperatura de 80 °C. Os autores reagiram derivados de amidas substituídas **35** com 2,5-dimetóxi-THF **2**. A presente metodologia permitiu a obtenção dos pirróis **36 a-e** com bons rendimentos (Esquema 13).<sup>56</sup>

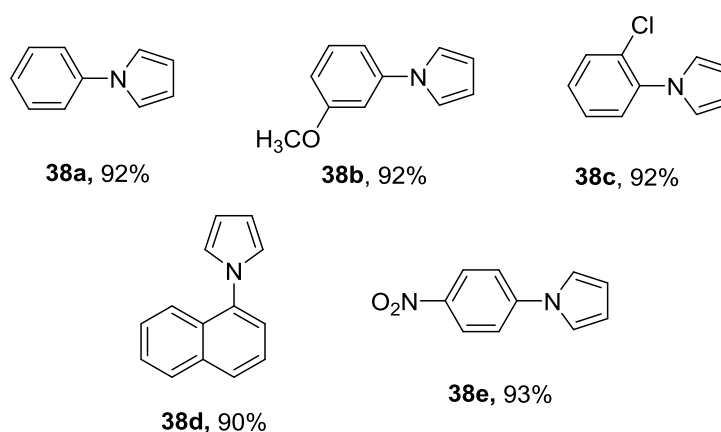
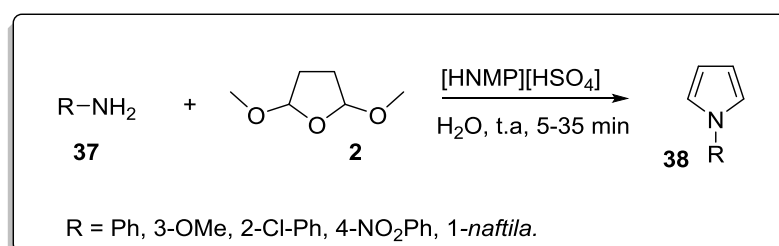


<sup>56</sup> Zhang, X.; Shi, J. *J. Tetrahedron*. **2011**, *67*, 903.



### Esquema 13.

Em 2014, Naeimi e colaboradores demonstraram a síntese de *N*-aril pirróis, utilizando 2,5-dimetóxi-THF **2** e aminas primárias aromáticas **37**, empregando [HNMP] [HSO<sub>4</sub>] como catalisador e H<sub>2</sub>O como solvente à temperatura ambiente. Nesse trabalho, os autores relataram, também, que a reação pode ser realizada na presença de outros solventes, como EtOH, DMF, CH<sub>3</sub>CN, entre outros, contudo, com menores rendimentos (Esquema 14).<sup>57</sup>



### Esquema 14.

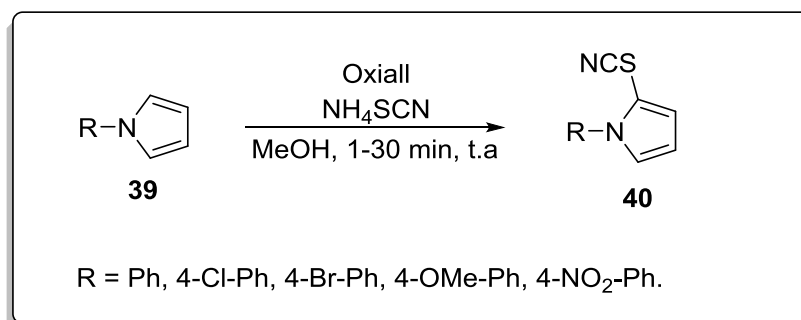
<sup>57</sup> Naeimi, H.; Dadaei, M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, *61*, 1132.



## 2.4 REAÇÃO DE TIOCIANAÇÃO DE COMPOSTOS AROMÁTICOS

O interesse pelos compostos contendo um grupo tiocianato está ligado a sua ampla gama de atividades biológicas, como antifúngica,<sup>58</sup> antiparasítica,<sup>12</sup> entre outras.<sup>59</sup> Além disso, são precursores úteis para a síntese de heterociclos contendo enxofre,<sup>60</sup> pois podem ser facilmente transformados em vários grupos funcionais como sulfetos,<sup>61</sup> tioésteres e tióis.<sup>13</sup> Tiocianatos de tiazol e arila são intermediários para a síntese de outros compostos heterocíclicos contendo enxofre, bem como são utilizados na fabricação de produtos agrícolas e farmacêuticos.<sup>62</sup>

Atualmente, observam-se numerosos métodos de tiocianação de compostos heterociclos, tais como pirróis<sup>63</sup> e indóis.<sup>58</sup> Dentre os mais recentes estudos publicados com relação à tiocianação de compostos heteroaromáticos, destaca-se um método empregando nanopartículas magnéticas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> como catalisador e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como oxidante, conforme descrito por Khalili. Pelo desenvolvimento desse método, foi possível a tiocianação oxidativa de aminas aromáticas, anisol e fenóis.<sup>58</sup> Silveira e colaboradores descreveram uma nova metodologia para os pirróis de *N*-arila, empregando NH<sub>4</sub>SCN/Oxiall ou Oxone<sup>®</sup> à temperatura ambiente (Esquema 15).<sup>55</sup> Os rendimentos foram satisfatórios, em curtos tempos reacionais.



<sup>58</sup> Khalili, D. J. *Chin. Chem. Soc.* **2015**, 23, 552.

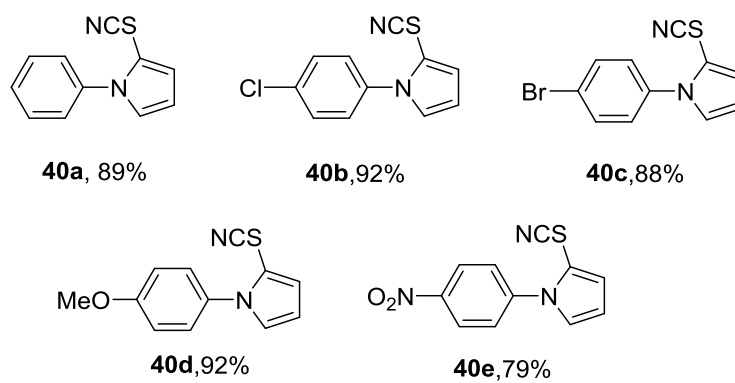
<sup>59</sup> Yagodnits, P. I.; Skripskaya, O. V.; Prodanchuk, N. G.; Chernyuk, I. N.; Sinchenko, V. G.; Dozirtsiv, G. M.; Pityk, M. Y. *J. Pharm. Chem.* **1995**, 29, 54

<sup>60</sup> Khazaei, A.; Zolfigol, M. A.; Mokhlesi, M.; Derakhshan Panah, F.; Sajjadifar, S. *Helv. Chim. Acta.* **2012**, 95, 114.

<sup>61</sup> Pilyugin, V. S.; Sapozhnikov, Y. E.; Shitov, G. P. *J. Org. Chem.* **2003**, 39, 1040.

<sup>62</sup> Fotouhi, L.; Nikoofar, K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5854.

<sup>63</sup> Venkanna, P.; Rajanna, K. C.; Satisch.; Venkateswarlu, M.; Moazzam, M. *Synlett.* **2016**, 27, 240.

**Esquema 15.**

### 3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados referentes aos estudos das reações de síntese de pirróis e reações feitas a partir destes. Inicialmente, será apresentada a otimização das condições reacionais, seguida da apresentação e discussão dos resultados e dos dados espectroscópicos, que permitiram a elucidação da estrutura dos compostos preparados.

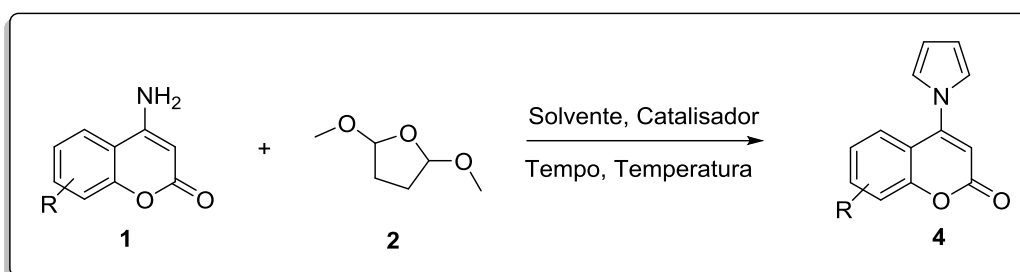
#### 3.1 SÍNTESE DE NOVOS PIRRÓIS A PARTIR DE 2,5-DIMETÓXI-THF

Devido ao grande interesse de nosso grupo de pesquisa no estudo de novos heterociclos derivados de indol, pirrol e cumarinas, decidiu-se estudar a formação de pirróis a partir de 4-amino-2*H*-cromen-2-onas via uma reação de Clauson-Kaas (Esquema 16, Tabela 1).

##### 3.1.1 Discussão dos Resultados Obtidos

Em busca das melhores condições reacionais, inicialmente foi feita a otimização da reação utilizando como materiais de partida 4-amino-2*H*-cromen-2-ona (**1**, 0,5 mmol) em acetonitrila (2mL) e 2,5-dimetóxi-THF (**2**, 3 equiv.). Foram analisados os solventes, temperatura, quantidade de catalisador e também quantidade de 2,5-dimetóxi-THF **2** (Tabela 1). Primeiramente, adicionou-se 2,5-dimetóxi-THF (**2**, 3 equiv.), seguido de 50 mol% de CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O, elevando a temperatura à de refluxo. Após 3,5 h, observou-se por cromatografia em camada delgada (CCD) que a 4-amino-2*H*-cromen-2-ona **1** foi totalmente consumida, formando uma nova mancha com fator de retenção (rf) superior ao padrão utilizado, obtendo-se o produto com um rendimento de 50% (Tabela 1, linha 1). Diminuindo-se a quantidade do catalisador para 25 mol%, houve um pequeno aumento no tempo reacional, seguido da diminuição no rendimento isolado (39%, Tabela 1, linha 2). A fim de avaliar o efeito do catalisador, trocou-se CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O por CeCl<sub>3</sub> (anidro). Utilizando-se acetonitrila como solvente e 50 mol% de CeCl<sub>3</sub> a 60 °C, a reação ocorreu em tempo maior, e obteve-se o produto em 33% de rendimento após 8 h (Tabela 1, linha 5). Quando a reação foi realizada à temperatura de refluxo com a mesma quantidade de catalisador, observou-se um aumento no rendimento para 66% e uma diminuição do tempo reacional (Tabela 1, linha 6). Observa-se, também,

que diminuindo a quantidade de 2,5-dimetóxi-THF **2** houve uma diminuição no rendimento (Tabela 1, linhas 3 e 4). Outros catalisadores, como ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA.H<sub>2</sub>O) e Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, foram analisados sob as mesmas condições reacionais, porém, observou-se decréscimo no rendimento. Testou-se o uso de outros solventes como MeNO<sub>2</sub>, THF, DMF e H<sub>2</sub>O. Empregando-se água como solvente não se observou a formação do produto, mesmo após longos tempos reacionais (Tabela 1, linha 15). A reação também foi testada em meio livre de solvente a 110 °C, no entanto, obteve-se o produto em apenas 36% de rendimento após 5 h de reação (Tabela 1, linha 14). Determinou-se, então, que a melhor condição reacional foi utilizando acetonitrila como solvente e CeCl<sub>3</sub> (50 mol%) como catalisador sob refluxo no tempo de 3 h (66% rend., Tabela 1, linha 6).



**Esquema 16**

**Tabela 1.** Otimização das condições reacionais para a síntese de novos pirróis.<sup>a</sup>

| Linha    | Solvente (2 mL)     | Catalisador (mol%)                        | Temperatura (°C)        | Tempo (h) | Rendimento (%)  |
|----------|---------------------|---|-------------------------|-----------|-----------------|
| 1        | Acetonitrila        | CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O (50) | Refluxo                 | 3,5       | 50              |
| 2        | Acetonitrila        | CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O (25) | Refluxo                 | 4         | 39              |
| 3        | Acetonitrila        | CeCl <sub>3</sub> (50)                    | Refluxo                 | 5         | 45 <sup>b</sup> |
| 4        | Acetonitrila        | CeCl <sub>3</sub> (50)                    | Refluxo                 | 8         | 51 <sup>c</sup> |
| 5        | Acetonitrila        | CeCl <sub>3</sub> (50)                    | 60                      | 8         | 33              |
| <b>6</b> | <b>Acetonitrila</b> | <b>CeCl<sub>3</sub> (50)</b>              | <b>Refluxo</b>          | <b>3</b>  | <b>66</b>       |
| 7        | Acetonitrila        | CeCl <sub>3</sub> (50)                    | Refluxo/Ar <sup>o</sup> | 3         | 65              |
| 8        | Acetonitrila        | CeCl <sub>3</sub> (25)                    | Refluxo                 | 3,5       | 50              |
| 9        | Acetonitrila        | CeCl <sub>3</sub> (10)                    | Refluxo                 | 5         | 52              |
| 10       | Acetonitrila        | CeCl <sub>3</sub> (50)                    | t.a                     | 24        | - <sup>d</sup>  |

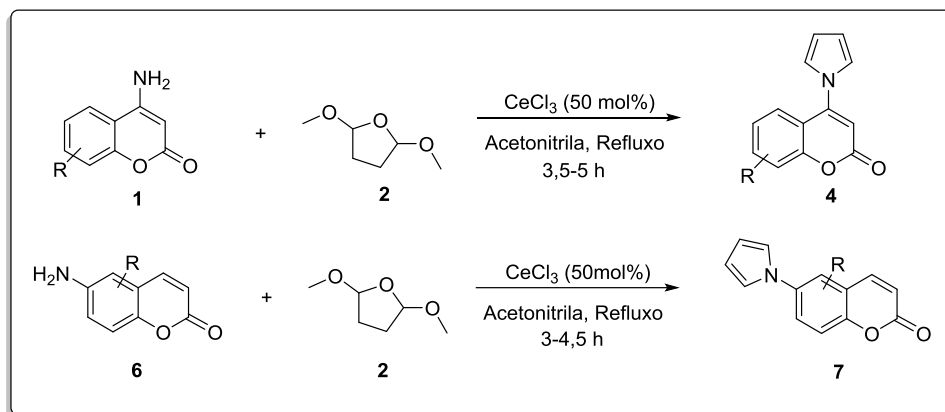
Continuação da Tabela 1.

|    |                   |   |         |     |                 |
|----|-------------------|---|---------|-----|-----------------|
| 11 | THF               | CeCl <sub>3</sub> (50)                                    | Refluxo | 24  | - <sup>d</sup>  |
| 12 | DMF               | CeCl <sub>3</sub> (50)                                    | Refluxo | 4   | 43              |
| 13 | MeNO <sub>2</sub> | CeCl <sub>3</sub> (50)                                    | Refluxo | 4   | 49              |
| 14 | -                 | CeCl <sub>3</sub> (50)                                    | 110     | 5   | 36              |
| 15 | Água              | CeCl <sub>3</sub> (50)                                    | 90      | 24  | - <sup>d</sup>  |
| 16 | Ácido Acético     | CeCl <sub>3</sub> (50)                                    | Refluxo | 4,5 | 45              |
| 17 | Ácido Acético     | CeCl <sub>3</sub> (50)                                    | Refluxo | 4.5 | 44 <sup>b</sup> |
| 18 | NMP               | CeCl <sub>3</sub> (10)                                    | 160     | 24  | 36              |
| 19 | NMP               | CeCl <sub>3</sub> (50)                                    | 160     | 24  | 35 <sup>b</sup> |
| 20 | DMA               | CeCl <sub>3</sub> (10)                                    | 80 -100 | 8   | - <sup>d</sup>  |
| 21 | Acetonitrila      | Sem Catalisador   | Refluxo | 24  | - <sup>d</sup>  |
| 22 | Tolueno           | PTSA.H <sub>2</sub> O (1)                                 | Refluxo | 4   | 14              |
| 23 | Tolueno           | PTSA.H <sub>2</sub> O (5)                                 | Refluxo | 2   | 22              |
| 24 | Acetonitrila      | PTSA.H <sub>2</sub> O (5)                                 | Refluxo | 2,5 | 32              |
| 25 | Acetonitrila      | PTSA.H <sub>2</sub> O (20)                                | Refluxo | 2   | 17              |
| 26 | Acetonitrila      | Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (5)      | 80      | 1,5 | 48              |
| 27 | Água              | FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O (2)                  | 80      | 24  | - <sup>d</sup>  |
| 28 | Acetonitrila      | Ce(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O (25) | 80      | 6   | Traços          |
| 29 | Acetonitrila      | CAN (25)  | 80      | 2   | 10              |
| 30 | Acetonitrila      | Ce(OTf) <sub>3</sub> (25)                                 | 80      | 3   | 11              |

<sup>a</sup> Condições reacionais: Aminocumarina (0,5 mmol), 2,5-dimetóxi-THF (3 equiv.). <sup>b</sup> Adicionou-se 1 equiv. de 2,5-dimetóxi-THF; <sup>c</sup> Adicionou-se 2 equiv. de 2,5-dimetóxi-THF. <sup>d</sup> Não houve formação do produto, e recuperando-se os materiais de partida.

Após a otimização das condições reacionais (Tabela 1), estendeu-se o método desenvolvido para outras aminocumarinas, com o intuito de comprovar a abrangência e eficácia do mesmo (Tabela 2). Como pode ser observado, sob aquecimento convencional, o tempo reacional foi de 3,5 a 5 h e os rendimentos isolados variaram de 53 a 71%, utilizando 50 mol% de CeCl<sub>3</sub> e acetonitrila como solvente, sob refluxo (Esquema 17). Para a 6-amino-2*H*-cromen-2-ona **6**, o pirrol foi obtido em bom rendimento após 3 h de reação, utilizando 50 mol% de CeCl<sub>3</sub> e acetonitrila como solvente, sob refluxo (Esquema 17).

Testou-se também estas reações sob irradiação de micro-ondas, utilizando metodologia previamente estudada pelo nosso grupo de pesquisa, em acetonitrila e  $\text{CeCl}_3$  como catalisador à temperatura de 90 °C e 50 Watts de potência (Tabela 2).<sup>55</sup>

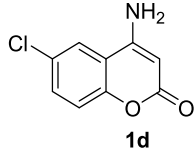
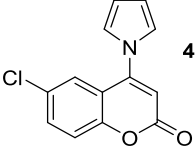
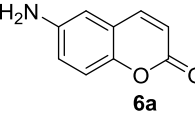
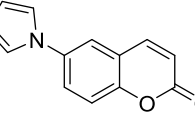
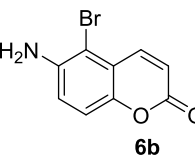
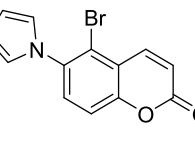


**Esquema 17.**

**Tabela 2.** Síntese de novos pirróis a partir de aminocumarina com 2,5-dimetóxi-THF.<sup>a</sup>

| Linha | Aminocumarina | Produto | Aquecimento Convencional |                        | Micro-ondas |                        |
|-------|---------------|---------|--------------------------|------------------------|-------------|------------------------|
|       |               |         | Tempo (h)                | Rend. (%) <sup>b</sup> | Tempo (min) | Rend. (%) <sup>b</sup> |
| 1     |               |         | 3,5                      | 66                     | 15          | 73                     |
| 2     |               |         | 3,5                      | 63                     | 15          | 70                     |
| 3     |               |         | 5                        | 71                     | 22          | 65                     |

Continuação da Tabela 2.

|   |   |   |     |                 |    |    |
|---|---|---|-----|-----------------|----|----|
| 4 |  |  | 4,5 | 53              | 30 | 37 |
| 5 |  |  | 3   | 90 <sup>c</sup> | 15 | 88 |
| 6 |  |  | 4,2 | 83              | 25 | 59 |

<sup>a</sup> Condições reacionais: Aminocumarina (0,5 mmol), dimetóxi-THF (3 equiv.), acetonitrila (2 mL) e CeCl<sub>3</sub> (50mol%). <sup>b</sup> Rendimento dos produtos isolados em coluna cromatográfica. <sup>c</sup> Utilizando-se tolueno como solvente obteve-se 60% de rendimento no tempo de 3 h.

Analisando-se a Tabela 2 a fim de comprovar a eficácia e as limitações da reação, estendeu-se o método a outras aminocumarinas. Para os exemplos testados com 4-amino-2*H*-cromen-2-ona **1**, a formação dos pirróis **4** foram obtidos com rendimentos moderados em comparação com as 6-amino-2*H*-cromen-2-onas **6**, possivelmente devido ao efeito da carbonila cumarínica atuar como grupo retirador de elétrons, diminuindo a nucleofilicidade do grupo amino ligado na posição 4 do anel cumarínico. Para os exemplos **4a** e **4b**, os produtos foram obtidos após 3,5 h de reação à temperatura de refluxo, com rendimentos de 66% e 63% sob aquecimento convencional, respectivamente (Tabela 2, linha 1 e 2). Para a 4-amino-2*H*-cromen-2-ona **1** com grupo metoxila como substituinte (**4c**, linha 3), foi necessário um maior tempo reacional para o consumo completo do material de partida, obtendo um rendimento de 71%. Quando se utilizou o cloro como substituinte na molécula, observou-se que após 4,5 h de reação à temperatura de refluxo, o material de partida foi consumido, levando a um rendimento de 53 % (Tabela 2, linha 4).

Para os exemplos testados utilizando 6-amino-2*H*-cromen-2-onas **6**, os pirróis respectivos foram obtidos com excelente rendimento após 3 h de reação à temperatura de refluxo. Por outro lado, a 6-(1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **7a** foi obtida em 90% de rendimento após 3 h de reação (Tabela 2, linha 5). Testou-se,

também, tolueno como solvente, porém foi observada uma diminuição no rendimento reacional para 60%. Quando 6-amino-5-bromo-2*H*-cromen-2-ona **6b** foi utilizada, o respectivo produto **7b** foi obtido com rendimento inferior ao análogo **7a** (Tabela 2, linhas 5 e 6). Isso, possivelmente, se deve ao bromo encontrar-se em uma posição adjacente do grupo amino, deixando-o menos reativo. Devido ao efeito estérico presente na estrutura, pode-se explicar o aumento no tempo reacional e o rendimento de 83%, em relação ao sistema aromático sem substituinte **7a**.

Como pode ser observado na Tabela 2, as reações também foram conduzidas sob irradiação de micro-ondas. Observou-se uma redução no tempo reacional para 15 a 30 minutos. Constatou-se uma pequena diferença nos rendimentos, conforme Tabela 2.

### 3.1.2 Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

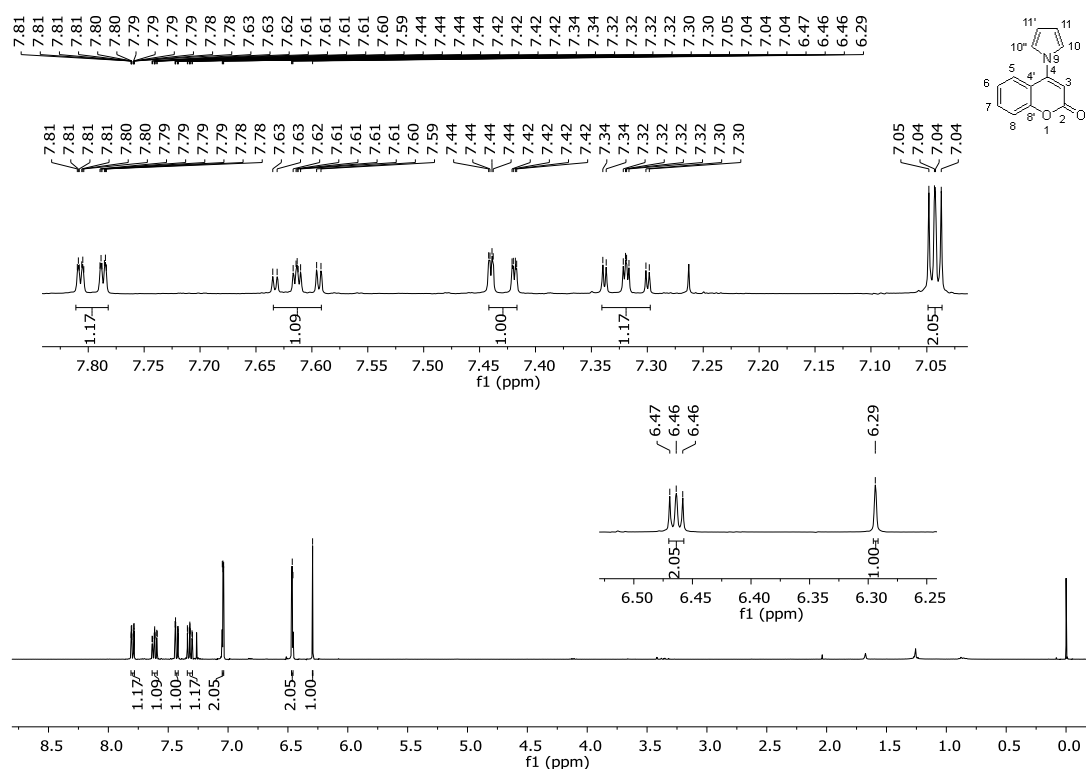
Os compostos foram identificados através da análise dos dados obtidos nos experimentos de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. A seguir serão apresentados os dados espectrais dos 6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **4a** e 6-(1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **7a**, obtidos anteriormente. Será feita uma breve discussão dos mesmos, com o objetivo de elucidar as estruturas dos compostos preparados.

#### 3.1.2.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) do composto 4a.

Nos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H), foram observados sinais na região entre 7,81 e 7,30 ppm, relativos aos hidrogênios do anel cumarínico e sinais entre 7,05 e 6,46 ppm, relativos aos hidrogênios do anel pirrólico. Já em 6,29 ppm há um singlete referente ao sinal do hidrogênio da posição 3 do anel cumarínico.

Como se pode observar na Figura 18, o espectro de RMN <sup>1</sup>H da 4-(1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **4a** apresentam quatro multipletos na região de 7,81 - 7,78, 7,63 - 7,59, 7,44 - 7,42 e 7,34 - 7,30 ppm, referentes aos hidrogênios do anel aromático da cumarina, além de dois multipletos relativos ao anel pirrólico, em 7,05 - 7,04 e 6,47 - 6,46 ppm, pertencentes aos hidrogênios H-10 e H-10' e H-11 e H-11', respectivamente.



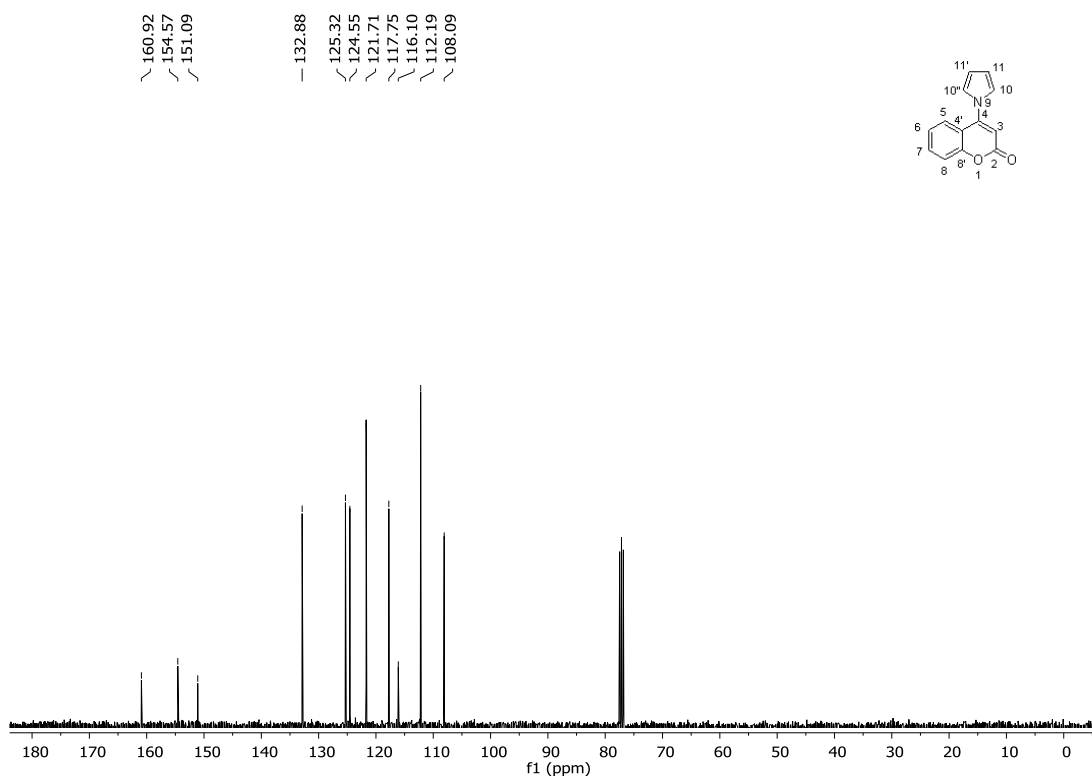
Figura 18 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: autor.

### 3.1.2.2 Ressonância Magnética de Nuclear de Carbono-13 (RMN $^{13}\text{C}$ )

A análise dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  nos permitiu confirmar os produtos esperados, através do número de carbonos e da variação nos deslocamentos de alguns sinais com relação ao material de partida. O espectro apresenta como principal características sinais na região dos aromáticos entre 160 e 121 ppm, sendo para o composto **4a** encontrado em 160 ppm o sinal referente ao carbono da carbonila, e os sinais 112 e 120 ppm referentes aos carbonos do anel pirrólico. Os demais sinais são referentes aos carbonos do sistema cumarínico.

Figura 19 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$ .



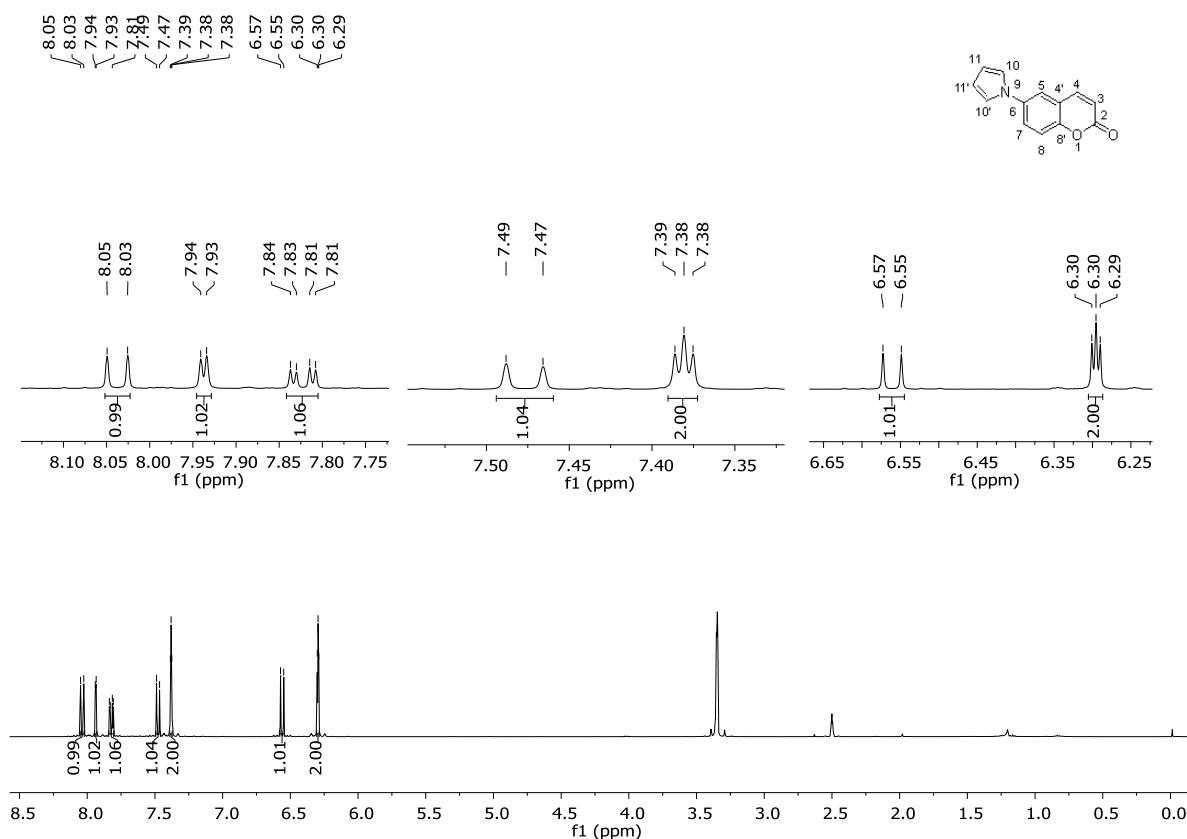
Fonte: autor.

### 3.1.2.3. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN $^1\text{H}$ ) do composto **7a**.

No espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) do composto **7a** foram observados sinais na região entre 8,05 e 7,47 ppm e o sinal em 6,56 ppm relativos aos hidrogênios do anel cumarínico, e sinais entre 7,39 – 7,38 e 6,30 - 6,29 ppm relativos aos hidrogênios do anel pirrólico.

Como se pode observar na Figura 20, o espectro de RMN  $^1\text{H}$  da 6-(1H-pirrol-1-il)-2H-cromen-2-ona **7a** apresenta um duplete em 6,56 ppm com  $J = 9,6$  Hz referente ao hidrogênio H-3, além de outro duplete em 8,04 ppm com  $J = 9,6$  Hz, referente ao hidrogênio H-4. Observa-se também dupletos em 7,94 com  $J = 2,7$  Hz e 7,48 ppm com  $J = 8,9$  Hz referentes aos H-5 e H-8, respectivamente, além de um duplo duplete em 7,82 ppm com  $J = 8,9$  e 2,8 Hz referente ao hidrogênio H-7. Já em 6,30 e 7,38 ppm, observam-se dois multipletos, pertencentes aos hidrogênios H-10 e H-10' e H-11 e H-11' do anel pirrólico.

Figura 20 - Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7a** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz.

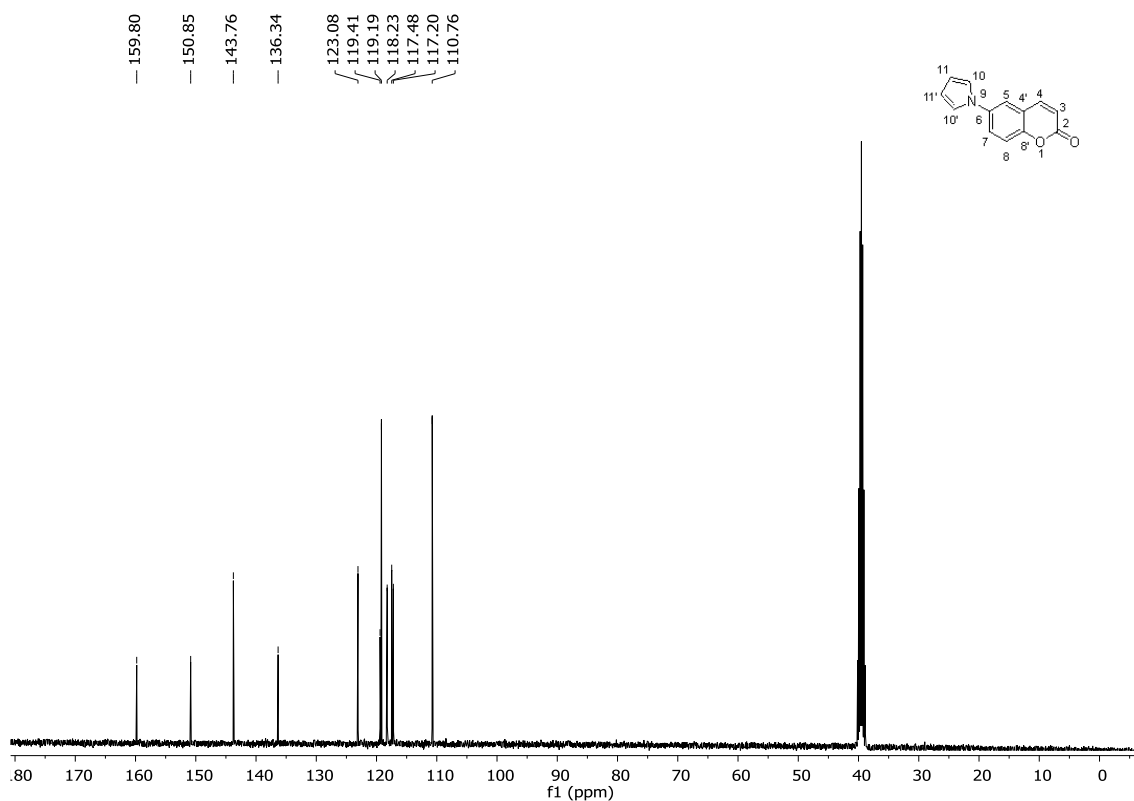


Fonte: autor.

### 3.1.3.4 Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN $^{13}\text{C}$ ) do composto **7a**.

A análise dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  nos permitiu comprovar a formação dos produtos esperados, através da confirmação do número de carbonos e da variação nos deslocamentos de alguns sinais com relação ao material de partida. O espectro de carbono apresenta como principais características sinais na região de aromáticos entre 140 e 120 ppm, sendo que para o composto **7a** foi encontrado em 159 ppm o sinal referente ao carbono da carbonila, e os sinais 110 e 119 ppm referentes aos carbonos do anel pirrólico. Os demais sinais são referentes ao sistema cumarínico.

Figura 21 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7a**, em  $\text{DMSO-}d_6$  a 100 MHz.



Fonte: autor.

### 3.2 Síntese de novos pirróis a partir de 2,5-hexanodiona. Reação de Paal-Knorr.

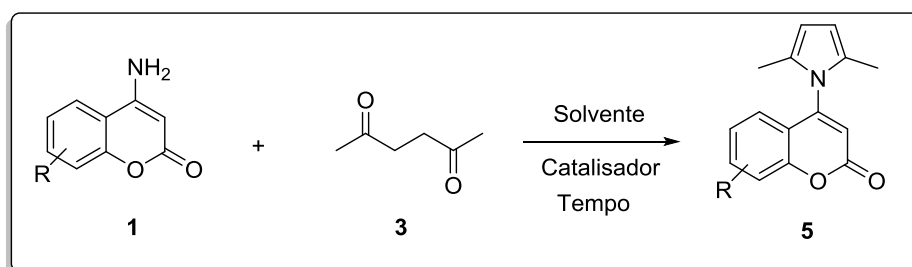
Em continuação ao método de preparação de pirróis não substituídos a partir de aminocumarinas (**1** e **6**), decidiu-se explorar a reação destas espécies com 1,5-dicetonas, com o objetivo de se obter pirróis substituídos.

Um dos métodos clássicos para a síntese de pirróis substituídos é a reação de Paal-Knorr,<sup>64</sup> em que dicetonas são convertidas em pirróis através de reações com aminas primárias nas mais diversas condições reacionais.

<sup>64</sup> (a) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367; (b) Jones, R. A.; Been, G. P. *The Chemistry of Pyrroles*; Academic Press, New York. **1977**, 3. (c) Chiu, P. K.; Lui, K. H.; Maini, P.N.; Sammes, P. N.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 109; (d) Chiu, P. K.; Sammes, M. P.; *Tetrahedron.* **1990**, *46*, 3439.

### 3.2.1 Discussão dos Resultados Obtidos.

Em busca das melhores condições reacionais, inicialmente foi feita a otimização da reação utilizando como materiais de partida 4-amino-2*H*-cromen-2-ona (**1**, 0,5 mmol) em acetonitrila (2 mL) e tolueno (2 mL), com 2,5-hexanodiona (**3**, 1,5 equiv.) (Tabela 3, linha 1 e 2) para estabelecer as melhores condições reacionais. Foram analisados o solvente, a quantidade de catalisador e também a quantidade necessária de 2,5-hexanodiona **3** para consumir à 4-amino-2*H*-cromen-2-ona **1**. Utilizando-se tolueno como solvente e 2 mol % de PTSA.H<sub>2</sub>O à temperatura de refluxo, a reação ocorreu em 4 h, e obteve-se 87% de rendimento (Tabela 3, linha 11). Também se testou acetonitrila como solvente sob as mesmas condições reacionais, porém a reação ocorreu lentamente e obteve-se o produto em 27% de rendimento após 24 h (Tabela 3, linha 10). Devido a isso, escolheu-se tolueno como melhor solvente. Quando a reação foi realizada a baixa temperatura houve um aumento do tempo reacional (Tabela 3, linha 14). O efeito do catalisador também foi avaliado. Utilizou-se 0,1 equiv. de I<sub>2</sub> em dioxano como solvente (Tabela 3, linha 15). No entanto, após 9 h de reação a 90 °C de temperatura, observou-se por cromatografia em camada delgada (CCD), que a 4-amino-2*H*-cromen-2-ona **1** foi totalmente consumida. Além disso, formaram-se duas novas manchas com fator de retenção (rf) superior ao material de partida. De acordo com a análise por CGMS, observou-se a formação do produto esperado de  $m/z = 239$ , e de um produto referente a iodação da pirrolo cumarina com  $m/z = 365$  (Tabela 3, linhas 16).



**Esquema 18.**

**Tabela 3.** Otimização das condições reacionais para a síntese de novos Pirróis.<sup>a</sup>

| Linha     | Solvente<br>(2 mL) | Catalisador<br>(mol%)                      | Temperatura<br>(°C) | Tempo<br>(h) | Rendimento<br>(%) |
|-----------|--------------------|--|---------------------|--------------|-------------------|
| 1         | Acetonitrila       | CeCl <sub>3</sub> (50)                     | Refluxo             | 5            | 40 <sup>b</sup>   |
| 2         | Tolueno            | Sem catalisador                            | Refluxo             | 8            | _bc               |
| 3         | Acetonitrila       | CeCl <sub>3</sub> (50)                     | Refluxo             | 6            | 65                |
| 4         | Tolueno            | CeCl <sub>3</sub> (50)                     | Refluxo             | 24           | 20                |
| 5         | Tolueno            | FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O (1,5) | Refluxo             | 2            | 21                |
| 6         | Tolueno            | Alumina (20)                               | Refluxo             | 4            | 20                |
| 7         | Tolueno            | Iodo (5)                                   | Refluxo             | 5            | 31                |
| 8         | Tolueno            | CSA.H <sub>2</sub> O (1)                   | Refluxo             | 3            | 17                |
| 9         | Tolueno            | PS.PTSA (5)                                | Refluxo             | 24           | 36                |
| 10        | Acetonitrila       | PTSA.H <sub>2</sub> O (2)                  | Refluxo             | 24           | 27                |
| <b>11</b> | <b>Tolueno</b>     | <b>PTSA.H<sub>2</sub>O (2)</b>             | <b>Refluxo</b>      | <b>4</b>     | <b>87</b>         |
| 12        | Tolueno            | PTSA.H <sub>2</sub> O (5)                  | Refluxo             | 4            | 78                |
| 13        | Tolueno            | PTSA.H <sub>2</sub> O (1)                  | Refluxo             | 5,5          | 67                |
| 14        | Tolueno            | PTSA.H <sub>2</sub> O (2)                  | 80                  | 15           | 53                |
| 15        | Dioxano            | Iodo (10)                                  | 90                  | 9            | 45                |

<sup>a</sup> Condições reacionais: aminocumarina (0,5 mmol), 2,5-hexanodiona (1,2 equiv.), exceto para as linhas 1 e 2.<sup>b</sup> Utilizou-se 1,5 equiv. de 2,5-hexanodiona para 0,5 mmol de aminocumarina.<sup>c</sup> Não houve formação do produto, com recuperação total dos materiais de partida.

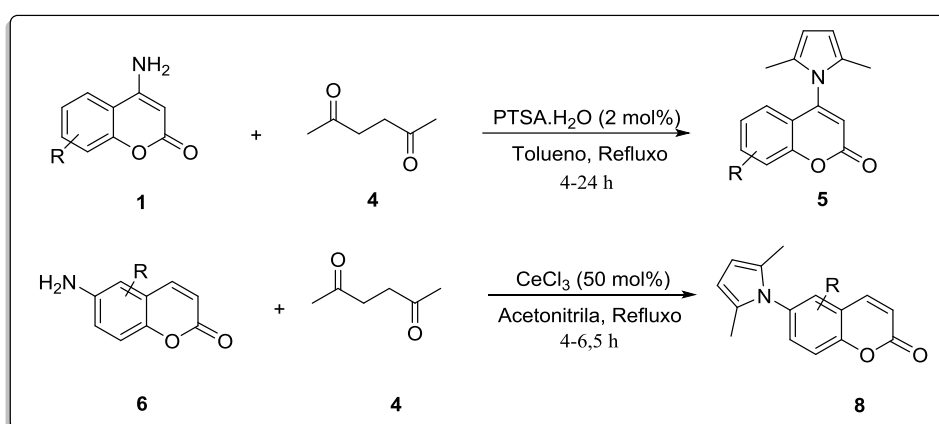
A partir dos dados de otimização das condições reacionais, determinou-se que a melhor condição foi utilizando 4-amino-2*H*-cromen-2-ona (0,5 mmol), tolueno como solvente, 1,2 equiv. de 2,5-hexanodiona, 2 mol% de PTSA.H<sub>2</sub>O à temperatura de refluxo. Em seguida, foi realizada a preparação dos demais exemplos necessários para comprovação da abrangência do método (Tabela 4).

Após a otimização das condições reacionais, estendeu-se o método para outras aminocumarinas com o objetivo de comprovar a abrangência e eficácia do mesmo (Tabela 4). Como pode ser observado, sob aquecimento convencional o tempo de reação foi de 4 a 4,5 h e os rendimentos isolados variaram de 60 a 87%, utilizando-se 2 mol% de PTSA.H<sub>2</sub>O e tolueno como solvente (Esquema 19, Tabela 4). Para a 6-amino-2*H*-cromen-2-ona **6**, os pirróis foram obtidos em bons

rendimentos variando de 62 a 85%, de 4,4 a 6,5 h de reação, utilizando 50 mol% de  $\text{CeCl}_3$  e acetonitrila como solvente, sob refluxo .

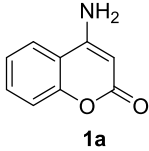
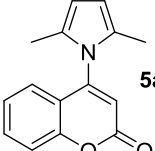
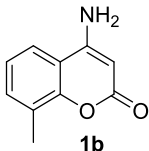
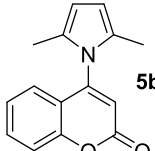
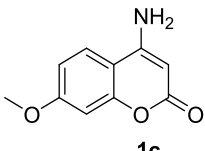
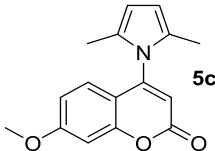
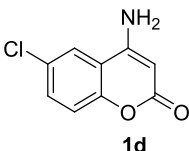
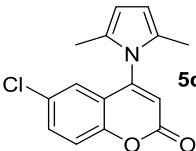
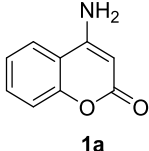
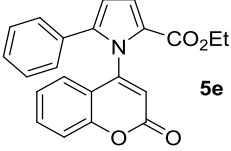
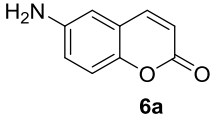
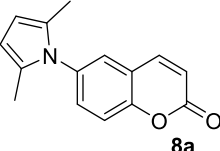
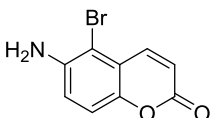
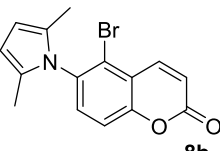
Testou-se também o uso de micro-ondas, utilizando-se metodologia previamente estudada pelo nosso grupo de pesquisa,<sup>55</sup> empregando  $\text{PTSA.H}_2\text{O}$  e tolueno como solvente à temperatura de 90 °C para as 4-amino-2*H*-cromen-2-onas. A potência máxima para atingir essa temperatura foi de 50 Watts (Tabela 4).

Observou-se uma pequena variação dos rendimentos isolados, exceto para a linha 4, em que houve um decréscimo para o produto **5d** (Tabela 4). Porém, os tempos reacionais foram menores.



Esquema 19.

**Tabela 4.** Síntese de novos pirróis a partir de aminocumarinas.<sup>a</sup>

| Linha | Aminocumarinas  | Produto   | Aquecimento Convencional |                        | Micro-ondas |                        |
|-------|---|---|--------------------------|------------------------|-------------|------------------------|
|       |   |   | Tempo (h)                | Rend. (%) <sup>b</sup> | Tempo (min) | Rend. (%) <sup>b</sup> |
| 1     |    |    | 4                        | 87                     | 20          | 70                     |
| 2     |    |    | 4                        | 69                     | 20          | 51                     |
| 3     |    |    | 4,5                      | 68                     | 30          | 52                     |
| 4     |  |  | 4,2                      | 60                     | 35          | 20                     |
| 5     |  |  | 24                       | - <sup>c, d</sup>      | 60          | Traços <sup>c</sup>    |
| 6     |  |  | 4,4                      | 85 <sup>e</sup>        | 25          | 80                     |
| 7     |  |  | 6,5                      | 62 <sup>e</sup>        | 30          | 51                     |

<sup>a</sup> Condições reacionais: Utilizou-se 0,5 mmol de aminocumarina, 2,5-hexanodiona (1,2 equiv.) em tolueno (3mL), seguido de 2 mol% de PTSA.H<sub>2</sub>O, sob refluxo. <sup>b</sup> Rendimento dos produtos isolados em coluna cromatográfica. <sup>c</sup> Utilizou-se 0,5 mmol de aminocumarina, etil 2-acetil-4-oxo-4-fenilbutanoato (1,2 equiv.) em tolueno (3 mL), seguido de 2 mol% de PTSA.H<sub>2</sub>O, sob refluxo. <sup>d</sup> Não houve formação do produto. <sup>e</sup> Utilizou-se 50 mol% de CeCl<sub>3</sub>.



Para os exemplos com 4-amino-2*H*-cromen-2-ona **1**, a formação dos pirróis **5** foram obtidos com rendimentos satisfatórios de 60 a 87%, no tempo de 4 – 4,5 h de reação, à temperatura de refluxo (Tabela 4, linhas 1, 2, 3 e 4). Para os exemplos **5a** e **5b**, os produtos foram obtidos após 4 h de reação, em rendimentos de 87% e 69% sob aquecimento convencional, respectivamente (Tabela 4, linhas 1 e 2). Já para o exemplo **5c**, foi necessário um tempo maior para o completo consumo do material de partida, sendo obtido com rendimento de 68% (linha 3). Utilizando-se cloro como um substituinte na molécula, observou-se que após 4,2 h de reação, o material de partida foi consumido, isolando-se o produto com rendimento de 60% (Tabela 4, linha 4). A formação do 6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **8a** ocorreu com um rendimento 85% após 4,4 h de reação (Tabela 4, linha 6). Testou-se também 2 mol% de PTSA.H<sub>2</sub>O como catalisador, porém foi observado uma diminuição no rendimento reacional para 65%. Quando 6-amino-5-bromo-2*H*-cromen-2-ona **6b** foi utilizada, o respectivo produto **8b** foi obtido com rendimento de 62% em 6,5 h (Tabela 4, linha 7).

Com o intuito de explorar o método, testou-se ainda a reação para etil 2-acetil-4-oxo-4-fenilbutanoato. Utilizou-se 0,5 mmol de 4-amino-2*H*-cromen-2-ona **1** para 0,6 mmol de etil 2-acetil-4-oxo-4-fenilbutanoato em tolueno, seguido de 2 mol% de PTSA.H<sub>2</sub>O. Após 3 h, observou-se, por cromatografia em camada delgada (CCD), que a dicetona não tinha reagido com a 4-amino-2*H*-cromen-2-ona **1**, então adicionou-se mais 5 mol% de PTSA.H<sub>2</sub>O. Após 24 h de reação, observou-se, por CCD, que não ocorreu a formação do produto **5e**, recuperando-se os materiais de partida (Tabela 4, linha 5).

Como pode ser observado na Tabela 4, as reações também foram conduzidas sob irradiação de micro-ondas. Comparando-se os métodos, observou-se uma redução drástica no tempo, com relação ao aquecimento convencional, na qual houve um decréscimo de 4 a 6,5 h para 20 a 60 min. Obteve-se uma pequena diferença nos rendimentos isolados, variando de 20 a 80 %, conforme Tabela 4.

### 3.2.2 Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

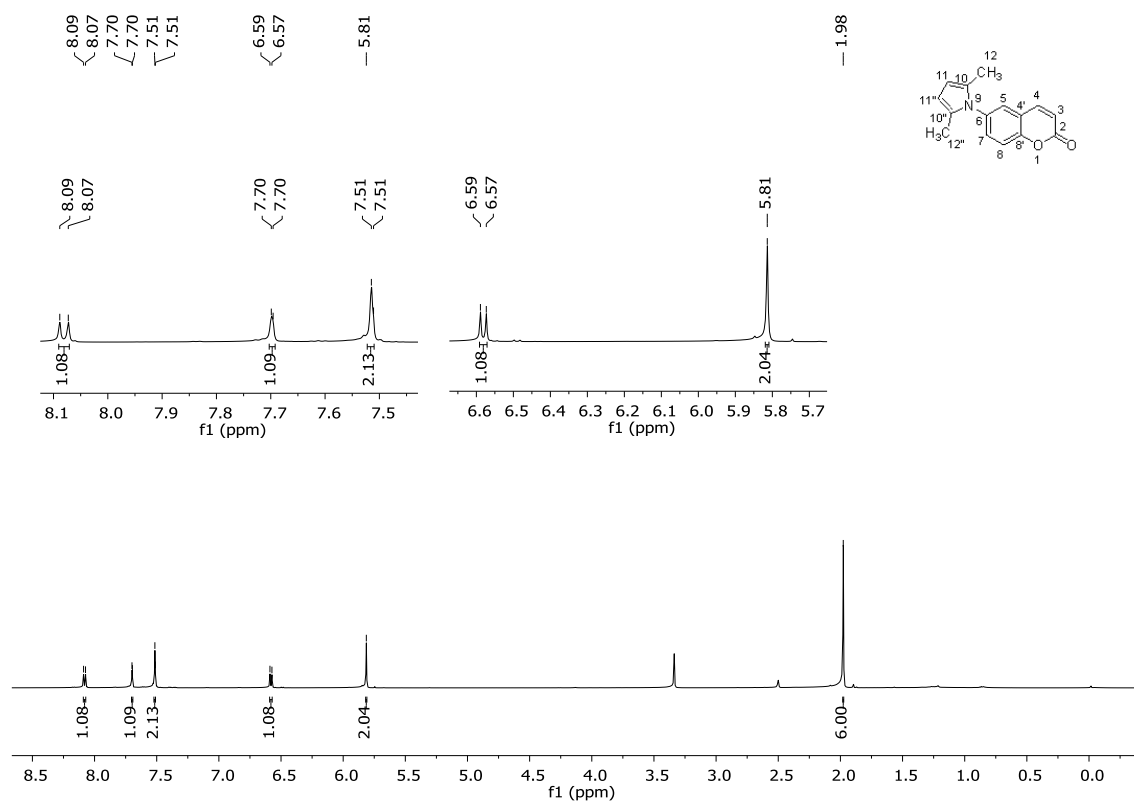
Os compostos foram identificados através da análise dos dados obtidos nos experimentos de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. A seguir serão apresentados os dados espectrais do 6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **8a**, obtido anteriormente. Será feita uma breve discussão dos mesmos, com o objetivo de elucidar as estruturas dos compostos preparados.

#### 3.2.2.1. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) do composto **8a**.

Nos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H), foi observado sinais na região entre 8,09 e 6,57 ppm relativos aos hidrogênios do anel cumarínico, e sinais em 5,81 e 1,98 ppm relativos aos hidrogênios do anel pirrólico.

Como se pode observar na Figura 22, o espectro de RMN <sup>1</sup>H da 6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **8a** apresenta um duplete em 6,58 ppm com  $J = 9,5$  Hz referente ao hidrogênio H-3, além de outro duplete em 8,08 ppm com  $J = 9,5$  Hz, referente ao hidrogênio H-4. Observa-se, também, um mutiplete em 7,51 ppm referente aos hidrogênio H-7 e H-8. Já em 7,70 ppm observa-se um simpleto referente ao H-5. O anel pirrólico apresenta um simpleto em 1,98 e um mutiplete em 5,81 ppm, pertencentes aos hidrogênios das metilas ligadas ao C-10 e C10' e aos hidrogênios H-11 e H-11', respectivamente, do anel pirrólico.

Figura 22 - Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8a** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 600 MHz.

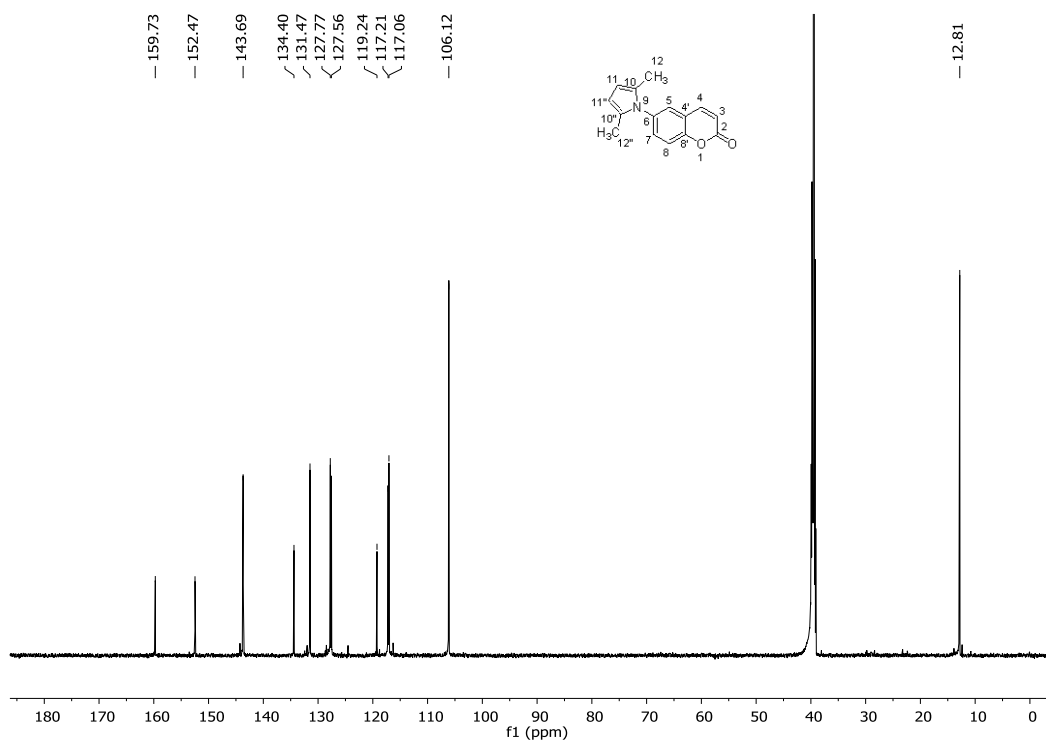


Fonte: autor.

### 3.2.2.2 Ressonância Magnética Nuclear Carbono-13 (RMN $^{13}\text{C}$ ) do composto **8a**.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta como principais características, sinais na região entre 159 e 117 ppm, relativos aos carbonos do anel aromático cumarínico, exceto o sinal em 127 ppm, referente aos carbonos C10 e C-10' do anel pirrólico, além do sinal característico da carbonila cumarínica na região de 160 ppm. Observa-se, também, em 106 e 12 ppm sinais referentes ao carbono do anel pirrólico e das metilas.

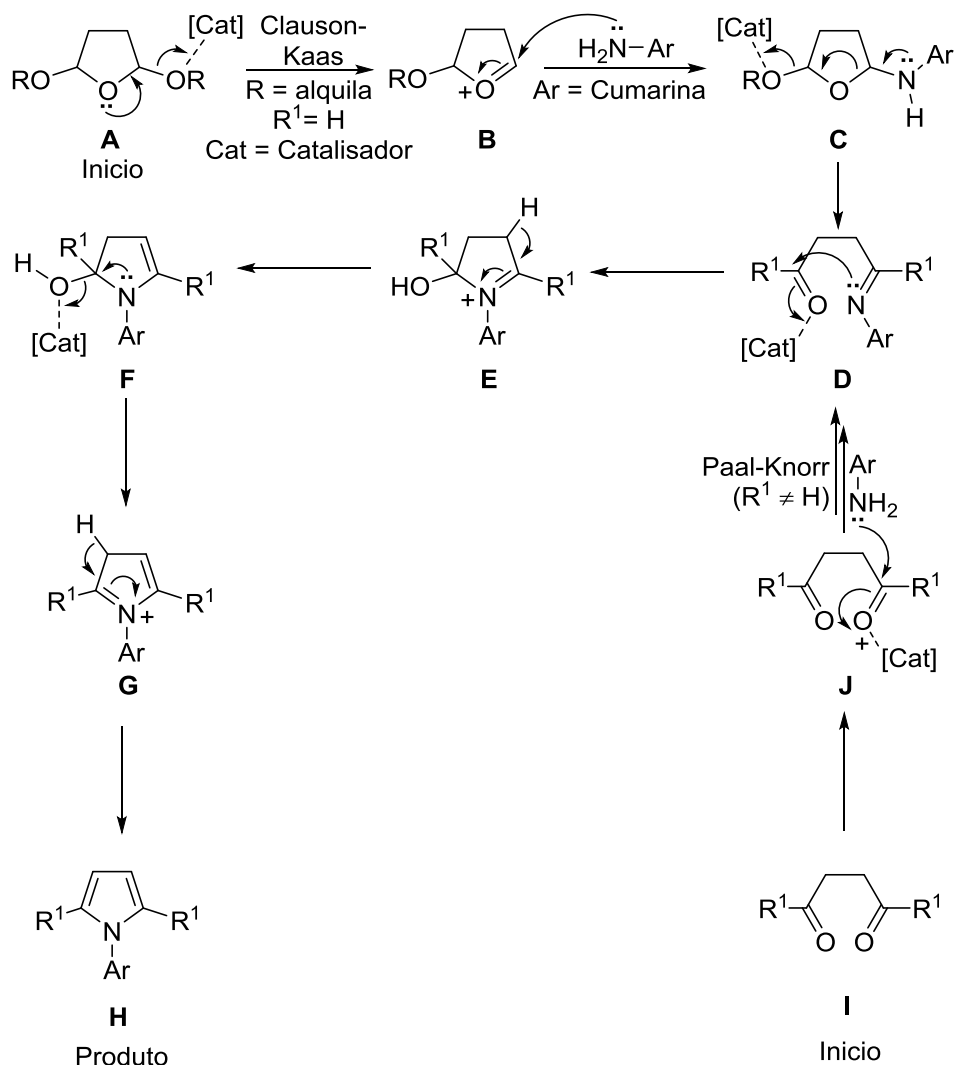
Figura 23 - Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8a** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 150 MHz.



Fonte: autor.

### 3.3 MECANISMO PROPOSTO

Inicialmente, propõe-se uma complexação do catalisador com os oxigênios do 2,5-dimetóxi-THF **2 A**, seguido de ataque nucleofílico do nitrogênio ao íon oxônio **B**. Com a perda da molécula de metanol em **C**, gera-se o intermediário **D**, que também sofre uma adição nucleofílica do nitrogênio, gerando o intermediário **E**, que após a eliminação de uma hidroxila, seguida por aromatização, gera o produto **H** (Esquema 20).

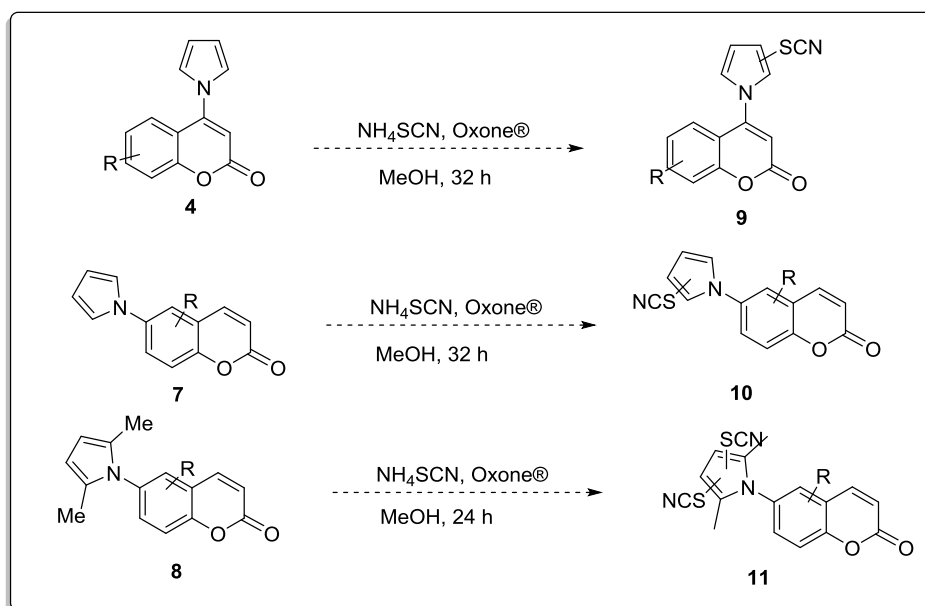


Esquema 20.

### 3.4 SÍNTESE DE NOVOS TIOCIANATOS A PARTIR DE 4- E 6- (1H-PIRROL-IL)-CUMARINAS

Levando-se em consideração o interesse do nosso grupo de pesquisa nos derivados de pirróis, decidiu-se explorar a funcionalização dos anéis pirrólicos nessas novas 4- e 6-(1H-pirrol-il)-cumarinas (Esquema 21). Assim, os compostos **4a**, **7a** e **8a** foram submetidos à tiocianação com NH<sub>4</sub>SCN (3 equiv.) e Oxone<sup>®</sup> (3 equiv.) em MeOH como solvente à temperatura ambiente, utilizando metodologia estudada por Wu e colaboradores<sup>65</sup> e a otimização previamente desenvolvida em nosso grupo de pesquisa.<sup>55</sup> Todos os produtos foram obtidos com rendimentos satisfatórios (Tabela 5).

<sup>65</sup> Wu, G.; Liu, Q.; Shen, Y.; Wu, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5834.



Esquema 21.

Tabela 5. Tiocianação de 4- e 6-(1H-pirrol-1-il)-cumarina selecionadas.<sup>a</sup>

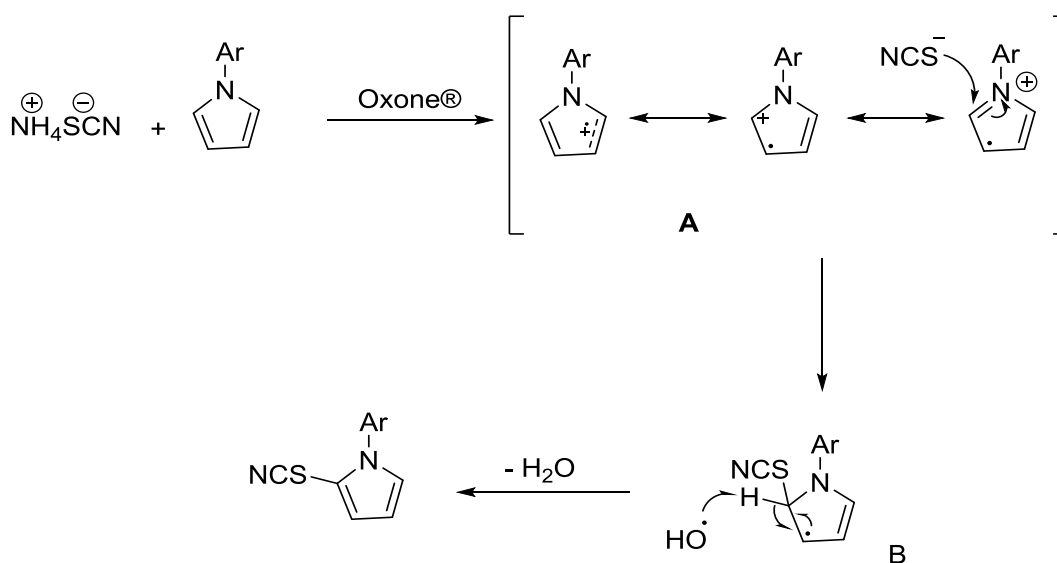
| Linha | 4- e 6- (1H-pirrol-1-il)cumarina | Produto | Tempo (h) | Rend. (%) <sup>b</sup> |
|-------|----------------------------------|---------|-----------|------------------------|
| 1     |                                  |         | 32        | 78                     |
| 2     |                                  |         | 32        | 81                     |
| 3     |                                  |         | 24        | 78                     |

<sup>a</sup> Condições reacionais: Utilizou-se 0,5 mmol 4- e 6-(1H-pirrol-1-il)-cumarina,  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (3 equiv.), Oxone<sup>®</sup>(3 equiv.) e 3 mL de MeOH. <sup>b</sup> Rendimento dos produtos isolados por coluna cromatográfica.

Curiosamente, enquanto a reação com **8a** proporcionou o derivado de 3,4-bis-tiocianato, a tiocianação de **4a** e **7a** prosseguiu lentamente e pôde ser interrompida no estágio de mono-tiocianação como esperado.

### 3.5 MECANISMO PROPOSTO

Com base no mecanismo proposto por Wu e colaboradores, para a formação de tiociano indóis, foi proposto o mecanismo análogo para a tiocianação de pirróis, preparados nesse trabalho. Primeiramente, ocorreria a oxidação da ligação dupla C-C do heterociclo, gerando o cátion radical **A**, o qual é estabilizado por ressonância. Em seguida, ocorreria o ataque nucleofílico do tiocianato no carbono 2, formando o radical **B**, que é desprotonado pelo radical OH, formado a partir do Oxone<sup>®</sup>, fornecendo o produto desejado (Esquema 20).<sup>65</sup>



Esquema 22.

#### 4. ESTUDO DE ATIVIDADE BIOLÓGICA PRELIMINAR DE ALGUNS DOS COMPOSTOS PREPARADOS

**Tabela 6.** Estudo de atividade biológica.

| Microorganismos<br>(Fungos)    | 9    |      | 11   |      | 4d   |      | 5a   |      | 10   |     | Fluconazol |      |
|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|------------|------|
|                                | CIM  | CLM  | CIM  | CLM  | CIM  | CLM  | CIM  | CLM  | CIM  | CLM | CIM        | CLM  |
| <i>Candida albicans</i>        | >200 | -    | TA   | TA   | 50   | >200 | 3,12 | 6,25 | TA   | TA  | 25         | 100  |
| <i>Candida tropicalis</i>      | 200  | >200 | 3,12 | 6,25 | 100  | >200 | 1,56 | 1,56 | 50   | 200 | 50         | 200  |
| <i>Candida krusei</i>          | 1,56 | -    | 25   | 100  | 100  | >200 | 6,25 | 200  | 100  | 200 | 25         | 200  |
| <i>Candida parapsloisis</i>    | 100  | >200 | 12,5 | 25   | 50   | >200 | 3,12 | 12,5 | 50   | 200 | 1,56       | 25   |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 50   | >200 | 6,25 | 12,5 | 50   | 100  | 3,12 | 50   | 25   | 50  | 3,12       | 12,5 |
| <i>Cryptococcus Gatti</i>      | 50   | 200  | 3,12 | 6,25 | 50   | 100  | 3,12 | 6,25 | 12,5 | 25  | 3,12       | 25   |
| <i>Sacharomyces cerivisae</i>  | >200 | -    | 25   | 50   | 100  | >200 | 6,25 | 12,5 | 100  | 200 | 1,56       | 25   |
| <i>Candida dublienses</i>      | 200  | >200 | 6,25 | 12,5 | 100  | >200 | 3,12 | 12,5 | 6,25 | 200 | 3,12       | 12,5 |
| <i>Candida glabrata</i>        | 200  | >200 | 25   | 100  | 6,25 | >200 | 6,25 | 100  | 100  | 200 | 3,12       | 200  |

CIM = Concentração Inibitória Mínima

CLM ( $\mu\text{g/mL}$ ) = Concentração Letal Mínima

TA = Testes em Andamento.

Testes preliminares demonstraram o grande potencial terapêutico destes compostos frente a diversos fungos. Como podem ser observado na Tabela 6, os compostos **11** e **5a** apresentaram ótimos resultados frente uma grande gama de fungos. Os estudos das atividades biológicas estão em andamento e no devido tempo os resultados serão publicados.



## 5. CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas observações pertinentes frente à pesquisa realizada. Desenvolveu-se a síntese de novas pirrolo-cumarinas através das reações de Clauson-Kaas e Paal-Knorr. A reação de Clauson-Kaas foi desenvolvida com  $\text{CeCl}_3$  como catalisador e MeCN como solvente na temperatura de refluxo, enquanto a síntese de Paal-Knorr foi realizada com o auxílio de PTSA.H<sub>2</sub>O como catalisador e tolueno como solvente sob refluxo.

O escopo e as limitações de ambos os protocolos foram examinados com um conjunto de diferentes aminocumarinas, sob aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas. Verificou-se que, em geral, o desempenho das reações foi semelhante em ambas as condições e que a presença de grupos retirantes de elétrons causou diminuição no rendimento reacional. Devido à sua simplicidade e efetividade, é provável que as transformações otimizadas encontrem utilidade no desenvolvimento de cumarinas mais diversificadas.

Por fim, considerando-se a importância e a reatividade de compostos derivados de pirróis e cumarinas, deu-se continuidade ao trabalho, realizando a síntese de derivados da tiocianação de 4- e 6-(1*H*-pirrol-1-il)-cumarinas. Os produtos, todos inéditos, foram obtidos em bons rendimentos. Adicionalmente, realizaram-se os testes para a atividade biológica dos compostos **9**, **11**, **4d**, **5a**, e **10**, sendo que os compostos **11** e **5a** apresentaram os melhores resultados como antifúngicos, comparáveis ou superiores ao fluconazol.

## **6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

Neste capítulo serão apresentadas as descrições dos equipamentos e dos métodos utilizados para a síntese e caracterização dos compostos preparados neste trabalho, bem como as metodologias empregadas para a obtenção de reagentes que não foram adquiridos comercialmente.

### **6.1 MATERIAIS E MÉTODOS**

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

#### **6.1.1 Ponto de Fusão**

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados através do aparelho MQAPF-301 – Microquímica.

#### **6.1.2 Cromatografia em Camada delgada (CCD)**

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada, em placas de sílica-gel 60 (Whatman – AL SIL G/UV – com 0,2 mm de espessura) com corante fluorescente F254, as quais foram reveladas sob luz ultravioleta, em cuba de iodo e por aquecimento com solução ácida de vanilina. Como eluentes utilizou-se hexano ou soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Os materiais foram obtidos de fontes comerciais.

#### **6.1.3 Cromatografia em Coluna (CC)**

Em procedimentos de purificação em coluna cromatográfica, utilizou-se sílica-gel (230 – 400 mesh) e uma coluna de vidro. Como eluente adicionou-se hexano ou soluções de uma mistura de hexano e acetato de etila em diferentes proporções.

#### 6.1.4 Espectrometria de Massas (CG-MS)

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 a sua carga ( $m/z$ ), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um aparelho Bruker micro TOF-Q IIT, utilizando formiato de sódio como referência (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS).

#### 6.1.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-400 e Bruker Avance III, operando nas frequências de 400 e 600 MHz para  $^1\text{H}$ , e 100 e 150 MHz para  $^{13}\text{C}$ , respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em partes por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO}-d_6$ ) e  $\text{DMSO}-d_6$  ou  $\text{CDCl}_3$  (para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ), colocando-se entre parênteses a multiplicidade, a constante de acoplamento ( $J$ ), expressa em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzido da integral relativa.

#### 6.1.6 Aparelho de Micro-ondas

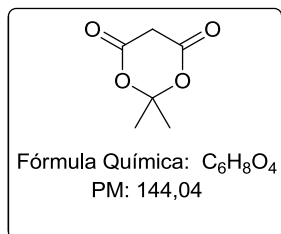
As reações em micro-ondas foram realizadas em aparelho de micro-ondas modelo CEM Dyscover.

#### 6.1.7 Solventes e reagentes

Os solventes utilizados nos procedimentos de extração e purificação foram previamente destilados conforme técnicas usuais. Os reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação ou foram sintetizados conforme em trabalhos anteriores.

## 6.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 6.2.1 Procedimento para a síntese do ácido de Meldrum <sup>66</sup>



A uma mistura de ácido malônico (201,70 mmol, 21 g) e anidrido acético (262,35 mmol, 24,8 mL) a 0 °C, adicionou-se 0,86 mL (16,15 mmol) de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Agitou-se a mistura reacional por 30 min. em banho de gelo e após adicionou-se 20,8 mL (282,55 mmol) de acetona.

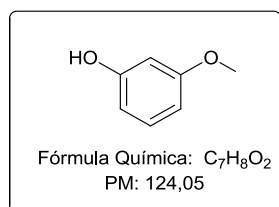
Manteve-se a agitação por 4 h a 0 °C e após, deixou-se a reação alcançar a temperatura ambiente a qual se manteve em repouso *overnight*. Após, filtrou-se o precipitado obtido, lavando-o com água gelada e secou-se o produto na bomba de alto vácuo.

Rendimento: 68 %

**Ponto de fusão:** 91 - 93 °C (Lit. 95 °C),<sup>67</sup> sólido branco.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm):** 1,79 (s, 6H); 3,64 (s, 2H).

### 6.2.2 Procedimento para a síntese do 3-metoxifenol (3a)<sup>67</sup>



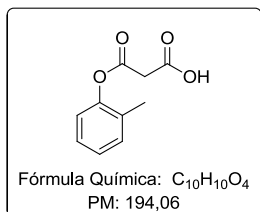
Em um sistema aberto sob agitação magnética, adicionou-se 40 mmol (5,52 g) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sobre uma solução de resorcinol (20 mmol, 2,2g) em 20 mL de acetona. Após 10 min. sob agitação magnética em temperatura de refluxo, adicionou-se 20 mmol (2,84 g) de iodeto de metila, mantendo a temperatura de refluxo por 18 h. Ao término da reação adicionou-se água e extraiu-se com acetato de etila. Secou-se a fase orgânica em sulfato de magnésio anidro e, após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano ou mistura de hexano/acetato de etila.

Rendimento 45%

<sup>66</sup> 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.

<sup>67</sup> Hu, J.; Zhang, J. M.; Du, W. Q.; Zhu, S. Z. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 86.

### 6.2.3 Procedimento para a síntese do ácido 3-oxo-3-(*o*-tolilóxi)propanóico (9b)<sup>68</sup>

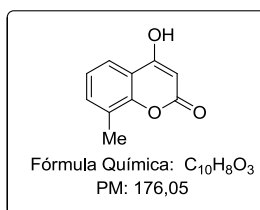


Em um sistema flambado sob argônio, aqueceu-se uma mistura de *o*-cresol (10 mmol, 1,8 g) e ácido de Meldrum (10 mmol, 1,44 g) a 110 °C por 3 h, sob agitação magnética. O progresso reacional foi monitorado por CCD e, após a formação do produto deixou-se a temperatura voltar à temperatura ambiente. A acetona formada como subproduto foi removida sob pressão reduzida em bomba de alto vácuo.

Rendimento: quantitativo.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm):** 2,21 (s, 3H); 3,71 (s, 2H); 7,06 - 7,26 (m, 4H).

### 6.2.4 Procedimento para a síntese de 4-hidroxi-8-metilcumarina (10a)<sup>69</sup>



Em um sistema flambado sob argônio, adicionou-se 10 mL de reagente de Eaton (1,68 g de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> dissolvidos em 10 mL de ácido metanossulfônico em 3-oxo-3-(*o*-tolilóxi)propanóico, sob agitação magnética. A mistura resultante foi aquecida a 70 °C por um período de 5 h. Ao término da reação, deixou-se voltar à temperatura ambiente, adicionando-a em um Becker contendo 80 mL de água gelada sob agitação magnética constante durante 30 min. O precipitado obtido foi lavado com água gelada e coletado por filtração. O sólido foi purificado via coluna cromatográfica em sílica gel (AcOEt/Hexano, 20:80). O 4-hidroxi-8-metilcumarina foi obtido como um sólido marrom claro.

Rendimento: 75 %.

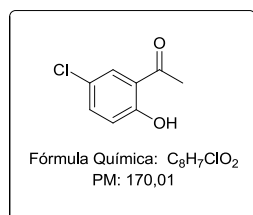
**Ponto de fusão:** 239 - 241 °C (Lit. 241 - 243 °C),<sup>61</sup> sólido marrom claro.

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

<sup>68</sup> Sehesiggio, A.; Priem, G.; Chevallier, F.; Mongin, F. *Synthesis* **2009**, 3717.

<sup>69</sup> Barlett, M. J.; Turner, C. A.; Harvey, J. E. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2430.

### 6.2.5 Procedimento para a síntese de 5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona (9c)<sup>70</sup>



Em um sistema aberto, adicionou-se PTSA.H<sub>2</sub>O (40 mmol, 7,6 g) a uma solução de 2'-hidroxiacetofenona (20 mmol, 2,72 g) em 400 mL de MeCN. Após 5 min. sob agitação magnética à temperatura ambiente, adicionou-se NCS (20 mmol, 2,66 g), mantendo-se a mistura reacional à temperatura ambiente por 4 h. O progresso reacional foi monitorado por CCD e, após a formação do produto, removeu-se a MeCN sob pressão reduzida. Adicionou-se água (50 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e, após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano/acetato de etila.

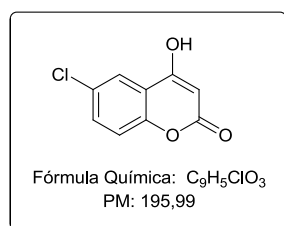
Rendimento: 70 %

**Ponto de fusão:** 53 - 54 °C (Lit. 53 - 55 °C),<sup>71</sup> sólido branco.

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

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

### 6.2.6 Procedimento para a síntese de 6-cloro-4-hidroxicumarina (10b)<sup>72</sup>



Em um sistema flambado sob atmosfera de argônio e agitação magnética, adicionou-se NaH (60%) (50 mmol, 2g) em 20 mL de tolueno. Resfriou-se o sistema a 0 °C e, sob essa suspensão foi adicionada, gota a gota, uma solução de 5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona (10 mmol, 1,70g) e dimetilcarbonato (20 mmol; 1,70g) em 15 mL de tolueno. Manteve-se a 0 °C por 25 min. Após deixou-se a temperatura voltar até à condição ambiente e, então a mistura

<sup>70</sup>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

<sup>71</sup> 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.

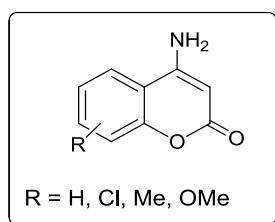
<sup>72</sup> Kym, P. R.; Iyengar, R.; Souers, A. J.; Lynch, J. K.; Judd, A. S.; Gao, J.; Freeman, J.; Mulhern, M.; Zhao, G.; Vasudevan, A.; Wodka, D.; Blackburn, C.; Brown, J.; Che, J. L.; Cullis, C.; Lai, S. J.; Lamarche, M. J.; Marsilje, T.; Roses, J.; Sells, T.; Geddes, B.; Govek, E.; Patane, M.; 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.

reacional foi aquecida à temperatura de refluxo por 5 h. O processo reacional foi monitorado por CCD e, após a formação do produto, deixou-se a temperatura voltar até a ambiente e, novamente, resfriou-se o sistema a 0 °C e adicionou-se lentamente 50 mL de água gelada. Logo extraiu com acetato de etila (3 x 50 mL). Na seqüência, acidificou-se a fase aquosa com HCl (concentrado) até a formação de um sólido branco (pH=1). O sólido foi filtrado e lavado com água e seco sob vácuo. Rendimento: 80 %.

**Ponto de fusão:** 267 - 268 °C (Lit. 266 - 268 °C),<sup>73</sup> sólido branco.

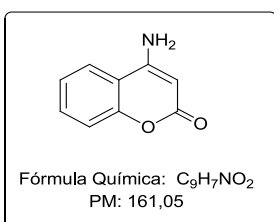
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 12,70 (s, 1H); 7,76 (d, *J* = 2,6; 1H); 7,66 (dd, *J* = 8,8; 2,6; 1H); 7,40 (d, *J* = 7,40; 1H); 5,63 (s, 1H).

### 6.2.7 Procedimento para a síntese da aminocumarinas



Em um sistema aberto, misturou-se 4-hidroxicumarina ( 5 mmol, 0,810g) e acetato de amônio (100 mmol, 7,70g) a temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida a temperatura de refluxo (130 °C, temperatura do banho) por 5 h, sob agitação magnética. O progresso reacional foi monitorado por CCD e, após o consumo da 4-hidroxicumarina, deixou-se a temperatura voltar até a temperatura ambiente. A seguir, adicionou-se 20 mL de água sob agitação, por 10 min., deixando a solução decantar por alguns minutos. Após, filtrou-se o sólido com funil de Buckner lavando com água e éter de petróleo. O sólido foi recristalizado e após solubilizado em etanol a quente. Deixou-se a temperatura voltar a ambiente, adicionando-se água gelada. O precipitado foi filtrado e seco sob vácuo.

### 4-amino-2H-cromen-2-ona (1a)<sup>74</sup>



Rendimento: 62%

<sup>73</sup> Buckle, D. R.; Cantello, B. C. C.; Smith, H.; Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 391.

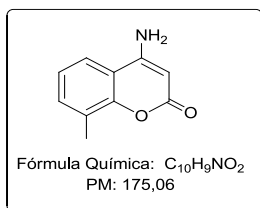
<sup>74</sup> Joshi, S. D.; Sakhardande, V. D.; Seshadri, S. *Indian J. Chem. Sec B.* **1984**, *23*, 206.

**Ponto de fusão:** 228 – 230 °C (Lit. 226 - 228 °C),<sup>73</sup> sólido marrom.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7,98 (dd, *J* = 7,9; 1,5; 1H); 7,58 (td, *J* = 7,8; 1,5; 1H); 7,30 (ddd, *J* = 9,5; 6,4; 1,5; 4H); 7,22 (s, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C H (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 161,3; 155,3; 153,5; 131,7; 122,9; 122,7; 116,5; 114,3; 83,9.

#### 4-amino-8metil-2*H*-cromen-2-one (1b)



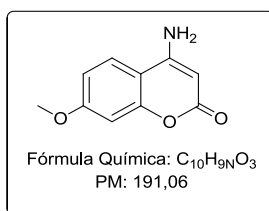
Rendimento: 70%

**Ponto de fusão:** 225° C (Lit. 226 - 228 °C),<sup>73</sup> sólido marrom.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7,82 – 7,79 (m, 1H); 7,45- 7,43 (m, 1H); 7,25 (s, 2H); 7,18 (t, *J* = 7,7; 1H); 5,23 (s, 1H); 2,33 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 161,3; 155,6; 151,8; 132,7; 125,3; 122,3; 120,3; 113,9; 83,8; 15,1.

#### 4-amino-7-methoxy-2*H*-cromen-2-ona (1c)

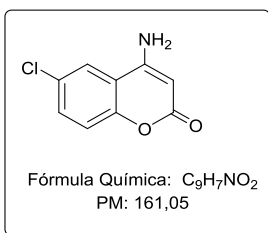


Rendimento: 60%

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7,89 (d, *J* = 8,8; 1H); 7,29 (s, 2H); 9,91 – 6,85 (m, 2H); 5,06 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 1,75 (s, 2H).



#### 4-amino-6-cloro-2H-cromen-2-ona (1d)



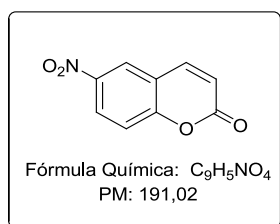
Rendimento: 80%

**Ponto de fusão:** 228 - 230 °C (Lit. 226 - 228 °C),<sup>73</sup> sólido marrom.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8,13 (d, J = 2,4; 1H); 7,62 (dd, J = 8,8; 2,5; 1H); 7,44 (m, 2H); 7,33 (d, J = 8,9; 1H); 5,24 (s, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 160,8; 154,3; 152,1; 131,4; 127,2; 122,3; 118,4; 115,7; 84,4.

#### 6.2.8 Procedimento para a síntese da 6-nitro-2H-cromen-2-ona (40)<sup>75</sup>



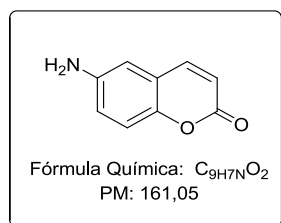
Em um sistema aberto, adicionou-se 2H-cromen-2-ona (136,8 mmol, 20,26g) em 25 mL de ácido acético glacial. A mistura reacional foi aquecida a 35 °C para total solubilização da 2H-cromen-2-ona e resfriada a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se, sob agitação magnética e banho de gelo, gota a gota, uma mistura de 11,2 mL de ácido nítrico 65% e 8 mL de ácido acético glacial. Após, adicionou-se, por gotejamento lento, 20 mL de ácido sulfúrico concentrado. Em seguida, elevou-se a temperatura ambiente e novamente aqueceu-se a 35 °C, deixando sob agitação overnight. Então, deixou-se a reação voltar até temperatura ambiente e adicionou-se 100 mL de água gelada para realizar a cristalização, seguido de filtração a vácuo. O precipitado foi lavado com 500 mL de água gelada e o precipitado foi seco no dessecador. Em seguida, purificou-se o produto por recristalização com ácido acético glacial e água gelada.

Rendimento: 80%

**Ponto de Fusão:** 184 - 186 °C (Lit. 185-187 °C),<sup>79</sup> sólido amarelo claro.

<sup>75</sup> Datta, P.; Prasad, A.; Manna, P.; Tiekink, E.; Sil, P.; Sinha, C. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *105*, 588

### 6.2.9 Procedimento para a síntese da 6-amino-2H-cromen-2-ona (6a)



Em um balão de 500 mL, munido de condensador de refluxo, adicionou-se 50 mmol de 6-nitro-2H-cromen-2-ona (9,55g), 750 mmol de zinco em pó (15 equiv., 49,05g), 500 mmol de cloreto de amônio (10 equiv., 26,75g) e 300 mL de THF. Todos os reagentes sólidos foram macerados. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e refluxo por um período de 24 h, na qual a solução tornou-se amarela. A reação foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada a vácuo e o resíduo sólido lavado com diclorometano. A solução amarela filtrada foi evaporada no evaporador rotatório, obtendo-se um sólido amarelo. A purificação foi realizada por coluna em sílica-gel, utilizando acetato de etila e hexano (50:50) para fornecer o produto desejado.

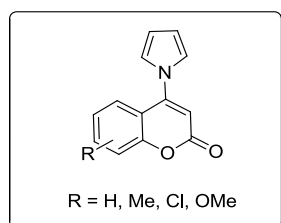
Rendimento: 90%

**Ponto de Fusão:** 164 - 166 °C (Lit, 163 - 165 °C)<sup>79</sup> sólido amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7,87 (dd, *J* = 9,6; 0,6; 1H); 7,09 (d, *J* = 8,0; 1H); 6,85 (dd, *J* = 8,8; 2,7; 1H); 6,75 (d, *J* = 2,7; 1H); 6,34 (d, *J* = 9,5; 1H); 5,21 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 160,2; 145,3; 145,1; 144,0; 118,9; 118,6; 116,3; 115,6; 110,2.

### 6.2.10 Procedimento para a síntese dos pirróis derivados da 4-amino-2H-cromen-2-ona utilizando 2,5-dimetoxitetrahydrofurano

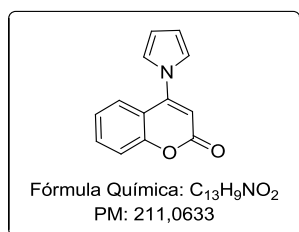


A uma mistura de aminocumarina (0,5 mmol) e 2,5-dimetóxi-THF (1,5 mmol, 3 equiv.) em 2 mL de acetonitrila, adicionou-se 50 mol% (0,061g) de  $CeCl_3$  a temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida a temperatura de refluxo, sob agitação magnética. O progresso reacional foi monitorado por CCD e, após o consumo da aminocumarina, deixou-se voltar até a temperatura ambiente. Adicionou-se água (20 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi secada sob sulfato de magnésio anidro e, após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano/acetato de etila (90:10).

### Método por irradiação de micro-ondas:

A uma mistura de aminocumarina (0,5 mmol) e 2,5-dimetóxi-THF (1,5 mmol, 3 equiv.) em 2 mL de acetonitrila, adicionou-se 50 mol% (0,061g) de  $\text{CeCl}_3$  a temperatura ambiente. A mistura reacional foi submetida à irradiação de microondas a uma temperatura de 90 °C, em equipamento fechado. A potência máxima programada foi de 50 Watts. A mistura reacional foi irradiada pelo tempo necessário para o consumo total da aminocumarina e então adicionou-se água e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi secada sob sulfato de magnésio anidro e, após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano/acetato (90:10).

### 4-(1H-pirrol-1-il)-2H-cromen-2-ona (4a)



**Ponto de fusão:** 92 – 93 °C, sólido laranja.

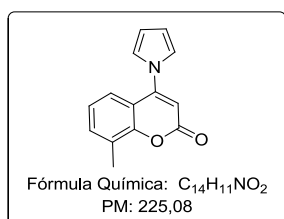
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm):** 7,81 – 7,78 (m, 1H); 7,63 – 7,59 (m, 1H); 7,44 – 7,42 (m, 1H); 7,34 – 7,30 (m, 1H); 7,05 – 7,04 (m, 2H); 6,47 – 6,46 (m, 2H); 6,29 (s, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm):** 160, 9; 154,5; 151,0; 132,8; 125,3; 124,5; 121,7; 117,7; 116,1; 112,1; 108,0.

**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 211 ( $\text{M}^+$ , 70), 154 (100), 145 (25), 89 (49).

**HRMS: m/s  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado:** 212,0706; **Encontrado:** 212,0714

### 8-metil-4-(1H-pirrol-1-il)-2H-cromen-2-ona (4b)



**Ponto de fusão:** 112 – 124 °C, sólido laranja.

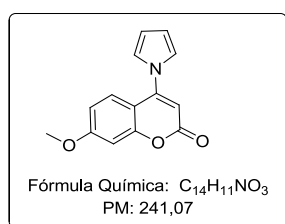
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7,60 – 7,55 (m, 2H); 7,31 (t, *J* = 7,8; 1H); 7,26 – 7,25 (m, 2H); 6,443 – 6,42 (m, 3H); 2,43 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 159,6; 151,8; 150,3; 133,6; 125,8; 123,8; 122,5; 121,9; 115,2; 111,1; 107,3; 14,9.

**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 225 (M<sup>+</sup>, 100), 197 (43), 77 (35).

**HRMS: m/s [M+H]<sup>+</sup> Calculado:** 226,0863; **Encontrado:** 226,0872.

### 7-methoxy-4-(1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-one (4c)



**Ponto de fusão:** 150 – 152 °C , branco

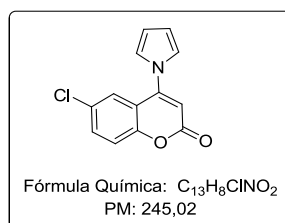
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7,67 (d, *J* = 9,0; 1H); 7,28 (t, *J* = 2,2; 2H); 7,13 (d, *J* = 2,5; 1H); 7,02 (dd, *J* = 9,0; 2,6; 1H); 6,43 – 6,42 (m, 2H); 6,28 (s, 1H); 3,90 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 163,0; 160,5; 155,8; 150,5; 126,4; 122,0; 112,8; 111,5; 108,6; 104,1; 101,4; 56,1.

**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 241 (M<sup>+</sup>, 100), 213 (49), 170 (19), 119 (12).

**HRMS: m/s [M+H]<sup>+</sup> Calculado:** 242,0811; **Encontrado:** 242,0811.

### 6-cloro-4-(1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-one (4d)



**Ponto de fusão:** 153°C - 156 °C, sólido amarelo.

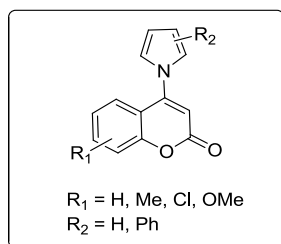
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7,78 (dd, *J* = 8,9; 2,5; 1H); 7,63 (d, *J* = 2,5; 1H); 7,58 (d, *J* = 8,9; 1H); 7,33 - 7,32 (m, 2H); 6,58 (s, 1H); 6,45 - 6,44 (m, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 159,7 ; 152,4; 149,1; 132,6; 128,6; 124,2; 122,1; 119,3; 117,1; 111,8; 108,8.

**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 247 ( $[\text{M}+2]^+$ , 35), 245 (100), 217 (56), 154 (67).

**HRMS: m/s  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado:** 246,0316; **Encontrado:** 246,0326.

### 6.2.11 Procedimento para a síntese dos pirróis derivados da 4-amino-2H-cromen-2-ona utilizando 2,5-hexanediona

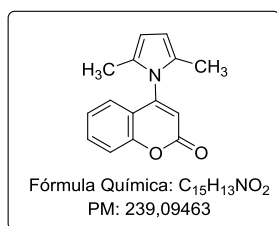


A uma mistura de aminocumarina (0,5 mmol, 0,080g) e 2,5-hexanodiona (0,6 mmol, 1,2 equiv.) em 2 mL de tolueno, adicionou-se PTSA.H<sub>2</sub>O (2 mol%, 0,0019g) a temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida a temperatura de refluxo, sob agitação magnética. O progresso reacional foi monitorado por CCD e, após o consumo da aminocumarina, deixou-se voltar até a temperatura ambiente. Adicionou-se água (20 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e, após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano/acetato (95:5).

#### *Método por irradiação de micro-ondas:*

A uma mistura de aminocumarina (0,5 mmol, 0,080g) e 2,5-hexanodiona (0,6 mmol, 1,2 equiv.) em 2 mL de tolueno, adicionou-se PTSA.H<sub>2</sub>O (2 mol%, 0,0019 g) a temperatura ambiente. A mistura reacional foi submetida à irradiação de microondas a uma temperatura de 90 °C, em equipamento fechado. A potência máxima programada foi de 50 Watts. A mistura reacional foi irradiada pelo tempo necessário para o consumo total da aminocumarina e, então, adicionou-se água e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e, após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano/acetato de etila (95:5).

#### 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona (5a)



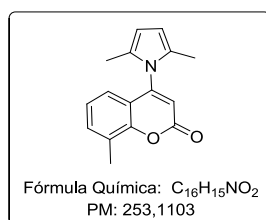
**Ponto de fusão:** 104 – 106 °C, sólido amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm):** 7,51 – 7,47 (m, 1H); 7,34 - 7,31 (m, 1H); 7,18 – 7,12 (m, 1H), 6,83 – 6,70 (m, 1H); 6,29 (s, 1H); 5,91 (s, 2H); 1,96 (s, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm):** 160,6; 153,7; 151,3; 132,8; 128,9; 125,0; 124,8; 118,7; 117,1; 115,8; 107,8; 12,4.

**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 239 (M<sup>+</sup>, 100), 145 (17), 91 (20).

#### 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-8-metil-2*H*-cromen-2-ona (5b)



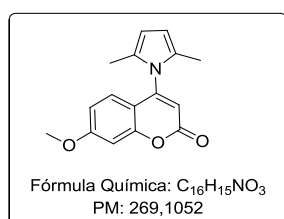
**Ponto de fusão:** 144 – 146 °C, sólido laranja.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7,57 – 7,54 (m, 1H); 7,23 (t, *J* = 7,7; 1H); 6,65 (s, 1H); 6,55 dd, *J* = 7,7, 1,6; 1H); 5,95 (s, 2H); 2,43 (s, 3H); 1,98 (s, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (PPM):** 160,4; 151,9; 150,8; 134,5; 128,8; 126,3; 125,0; 122,5; 118,5; 116,2; 107,8; 15,5; 12,6.

**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 253 (M<sup>+</sup>, 100), 238 (11), 224 (25), 77 (24).

#### 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-7-methoxi-2*H*-cromen-2-ona (5c)



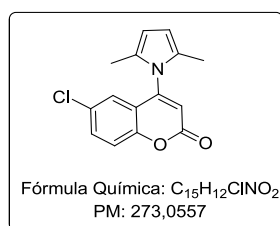
**Ponto de fusão:** 130 – 134 °C, sólido amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7,12 (d, *J* = 2,5; 1H); 6,94 (dd, *J* = 8,9; 2,5; 1H); 6,64 (d, *J* = 8,9; 1H); 6,42 (s, 1H); 5,95 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 1,99 (s, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 163,2; 160,5; 155,1; 150,3; 128,2; 125,5; 113,2; 112,3; 111,5; 107,3; 101,1; 56,1; 12,1.

**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 269 (M<sup>+</sup>, 100), 240 (32), 226 (25), 94 (18).

### 6-cloro-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona (5d)



**Ponto de fusão:** 114 – 116 °C, sólido amarelo.

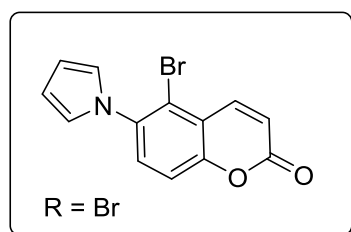
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7,68 (dd, *J* = 8,8; 2,6; 1H); 7,55 (d, *J* = 8,9; 1H); 6,75 (s, 1H); 6,58 (d, *J* = 2,6; 1H); 5,94 (s, 2H); 1,99 (s, 6H)

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm):** 159,4; 151,8; 148,7; 132,5; 128,9; 128,3; 123,0; 119,7; 118,9; 117,3; 107,6; 12,0.

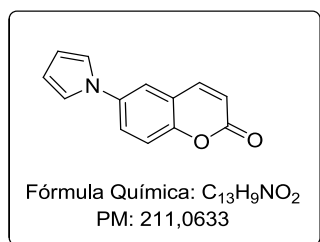
**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 275 ([M+2]<sup>+</sup>, 35), 273 (100), 179 (10), 94 (25).

**HRMS: m/s [M+H]<sup>+</sup> Calculado:** 274,0629; **Encontrado:** 274,0641.

### 6.2.12. Procedimento para a síntese dos pirróis derivados da 6-amino-2*H*-cromen-2-ona



A uma mistura de aminocumarina (0,5 mmol) e 2,5-dimetóxi-THF (1,5 mmol, 0,080g, 3 equiv.) em 2 mL de acetonitrila, adicionou-se CeCl<sub>3</sub> (50 mol, 0,061g) a temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida à temperatura de refluxo, sob agitação magnética. O progresso reacional foi monitorado por CCD e, após o consumo da aminocumarina, deixou-se voltar até a temperatura ambiente. Adicionou-se água e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e, após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano/acetato (90:10).

**6-(1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona (6a)**

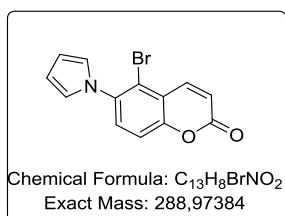
**Ponto de fusão:** 94 – 96 °C, sólido verde.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8,04 (d, *J* = 9,5; 1H); 7,94 (d, *J* = 2,7; 1H); 7,82 (dd, *J* = 8,9; 2,7; 1H); 7,48 (d, *J* = 8,9; 1H); 7,39 – 7,38 (m, 2H); 6,56 (d, *J* = 9,6, 1H); 6,30 – 6,29 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 159,8; 150,8; 143,7; 136,3; 123,0; 119,4; 119,1; 118,2; 117,4; 117,2; 110,7.

**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 211 (M<sup>+</sup>, 100), 183 (43), 154(65), 89 (38).

**HRMS: m/s [M+H]<sup>+</sup> Calculado:** 212,0706; **Encontrado:** 212,0720.

**5-bromo-6-(1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona (6b)**

**Ponto de fusão:** 172 - 175 °C, sólido amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8,23 – 8,20 (m, 1H); 7,64 (d, *J* = 8,8; 1H); 7,54 – 7,52 (m, 1H); 6,97 – 6,96 (m, 2H); 6,68 (d, *J* = 9,9, 1H); 6,27 – 6,26 (m, 2H).

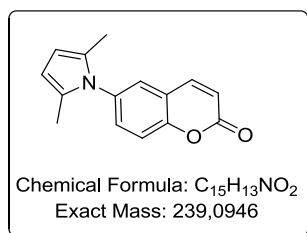
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 158,8; 153,0; 142,5; 136,8; 131,0; 122,39; 119,6; 119,1; 118,5; 116,6; 109,2.

**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 291 ([M+2]<sup>2+</sup>, 78), 289 (M<sup>+</sup>, 289), 210 (100), 182 (38), 127 (35).

**HRMS: m/s [M+H]<sup>+</sup> Calculado:** 289,9811; **Encontrado:** 289,9824.



### 6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona (8a)



**Ponto de fusão:** 111 – 113 °C, sólido branco.

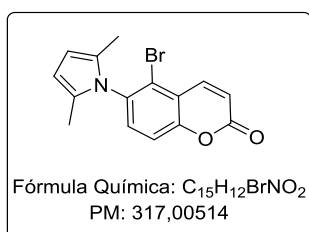
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8,08 (d, *J* = 9,5; 1H); 7,70 (m, 1H); 7,51 (m, 2H); 6,58 (d, *J* = 9,5; 1H); 5,81 (s, 2H); 1,98 (s, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 159,7; 152,4; 143,6; 134,4; 131,4; 127,7; 127,5; 119,2; 117,2; 117,0; 106,1; 12,8.

**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 239 (M<sup>+</sup>, 100), 238 (85), 89 (20).

**HRMS: m/s [M+H]<sup>+</sup> Calculado:** 240,1020; **Encontrado:** 240,1019.

### 5-bromo-6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona (8b)



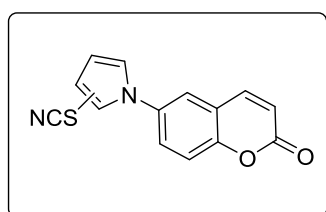
**Ponto de fusão:** 182 - 185 °C, sólido amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8,19 (d, *J* = 9,8; 1H); 7,65 – 7,57 (m, 2H); 6,68 (d, *J* = 9,9; 1H); 5,83 (s, 2H); 1,87 (s, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 158,9; 153,6; 142,4; 134,5; 133,0; 127,4; 123,9; 119,4; 118,6; 116,9; 106,0; 12,3.

**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 320 ([M+2]<sup>+</sup>, 16), 319 ([M+1]<sup>+</sup>, 97), 318 (M<sup>+</sup>, 100), 317 (97), 316 (87).

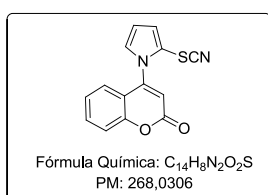
### 6.2.13 Procedimento para a síntese dos 6-(2-tiocianato-1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona



A uma mistura de 5-(1*H*-pirrol-1-il)-2*H*-cromen-2-ona (6a, 1 mmol) e tiocianato de amônio (0,076g, 1mmol)

em metanol (3 mL), adicionou-se Oxone (600 mg), sob agitação magnética. A reação foi mantida a temperatura ambiente pelo tempo necessário para o consumo total do material de partida, monitorado por CCD. Adicionou-se água e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi secada sob sulfato de magnésio anidro e, após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano/ acetato (98:2)

#### 4-(2-tiocianato-1H-pirrol-1-il)-2H-cromen-2-ona (9)



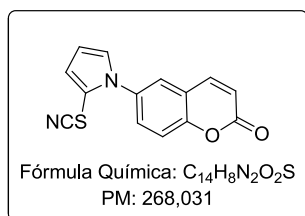
**Ponto de fusão:** 94 – 96 °C, sólido amarelo.

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm):** 7,66 – 7,61 (m, 1H); 7,47 – 7,45 (m, 1H); 7,31 – 7,26 (m, 1H); 7,17 – 7,15 (m, 1H); 7,05 – 7,02 (m, 1H); 6,99 – 6,97 (m, 1H); 6,55 – 6,54 (m, 1H); 6,50 (s, 1H).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm):** 159,8; 153,9; 149,2; 133,5; 128,8; 125,2; 124,5; 123,9; 117,6; 117,5; 115,6; 112,5; 109,2; 108,1.

**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 268 ( $M^+$ , 68), 210 (36), 127 (66), 89 (88), 63 (100).

#### 6-(2-tiocianato-1H-pirrol-1-il)-2H-cromen-2-ona (10)



**Ponto de fusão:** 97 – 98 °C, sólido amarelo.

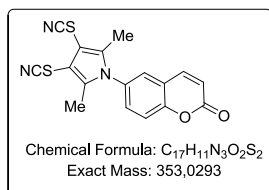
**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm):** 7,70 – 7,69 (m, 1H); 7,51 – 7,47 (m, 2H), 7,41 (d,  $J = 8,6$ ; 1H); 7,06 – 7,05 (m, 1H); 6,80 – 6,79 (m, 1H); 6,47 (d,  $J = 9,5$ ; 1H); 6,34 – 6,33 (m, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm):** 160,0; 153,7; 142,6; 134,6; 130,1; 129,2; 125,9; 121,3; 119,4; 118,2; 118,1; 111,2; 110,5; 107,1.

**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 268 (M<sup>+</sup>, 100), 210 (25), 127 (20), 89 (18), 63 (23).

**HRMS: m/s [M+H]<sup>+</sup> Calculado:** 269,0379; **Encontrado:** 269,0392.

**6-(2,5-dimetil-3,4-ditiocionato-1H-pirrol-1-il)-2H-cromen-2-ona (11)**



**Ponto de fusão:** 183 – 185 °C, sólido branco.

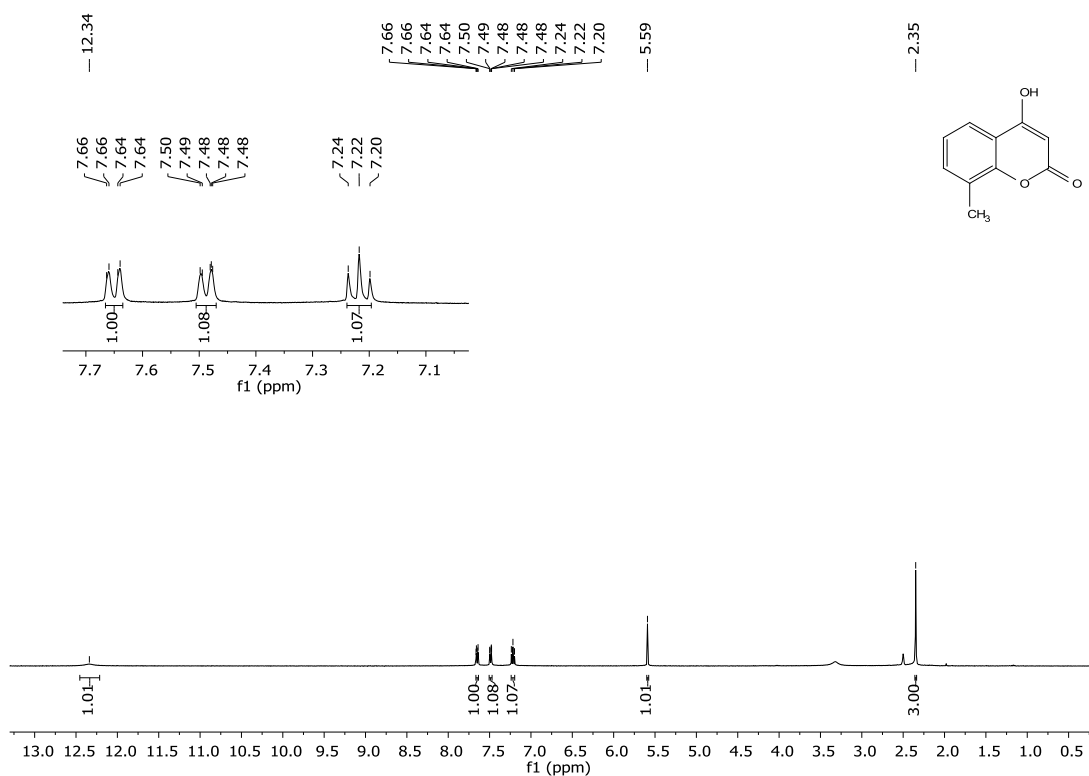
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm):** 7,73 (d, *J* = 9,5; 1H); 7,53 – 7,50 (m, 1H); 7,39 – 7,35 (m, 2H); 6,57 (d, *J* = 9,5; 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm):** δ 159.3; 154.2; 141.9; 137.6; 132.7; 130.6; 126.8; 119.8; 118.8; 118.6; 110.3; 101.4; 11.9.

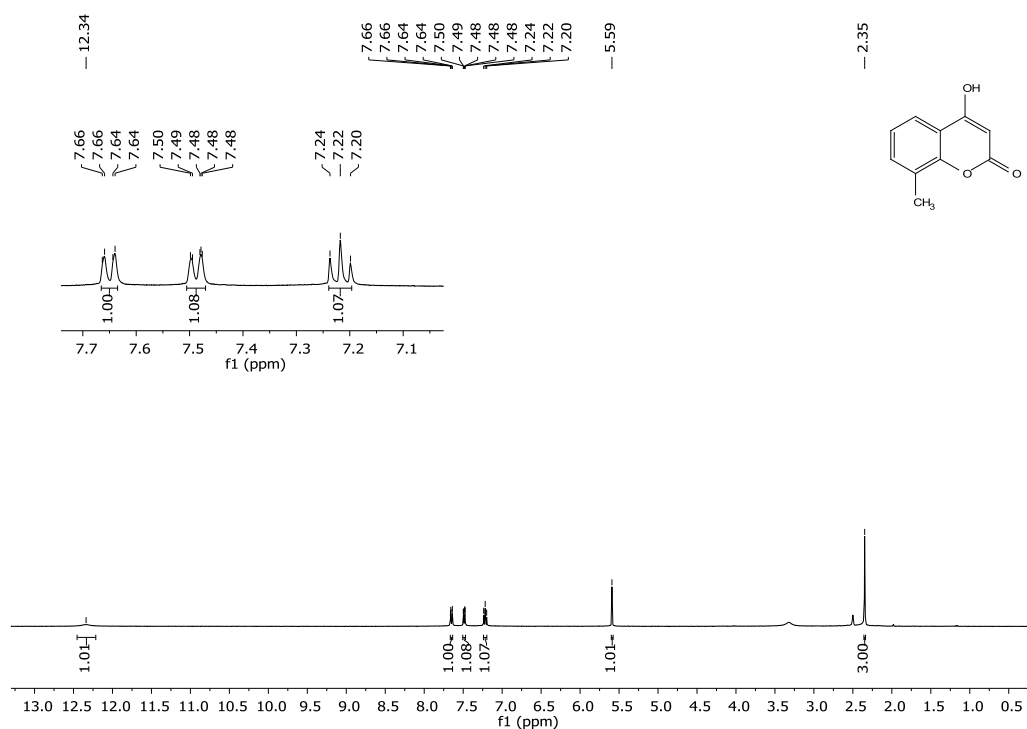
**E.M (m/z) (intensidade relativa %):** 353 (M<sup>+</sup>, 77), 326 (26), 295 (100), 207 (31), 117 (30), 89 (49), 63 (30).

**HRMS: m/s [M+H]<sup>+</sup> Calculado:** 354,0365; **Encontrado:** 354,0382.

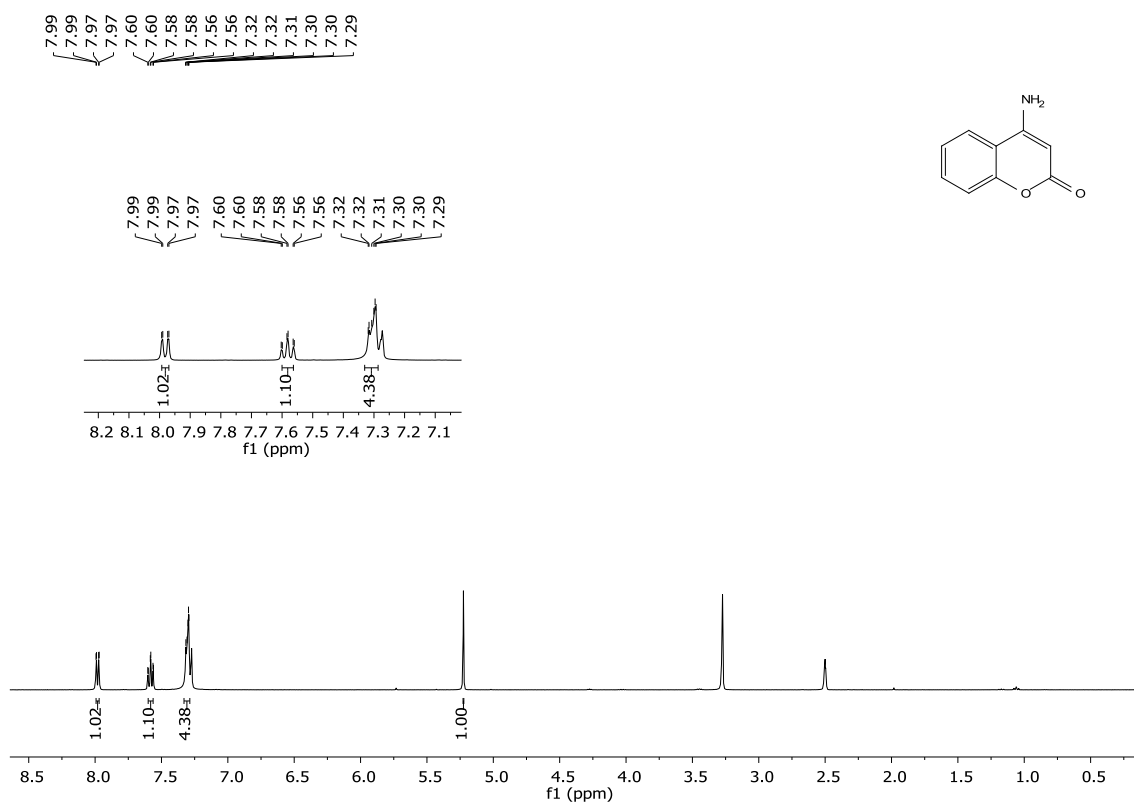
## 7. ESPECTROS SELECIONADOS



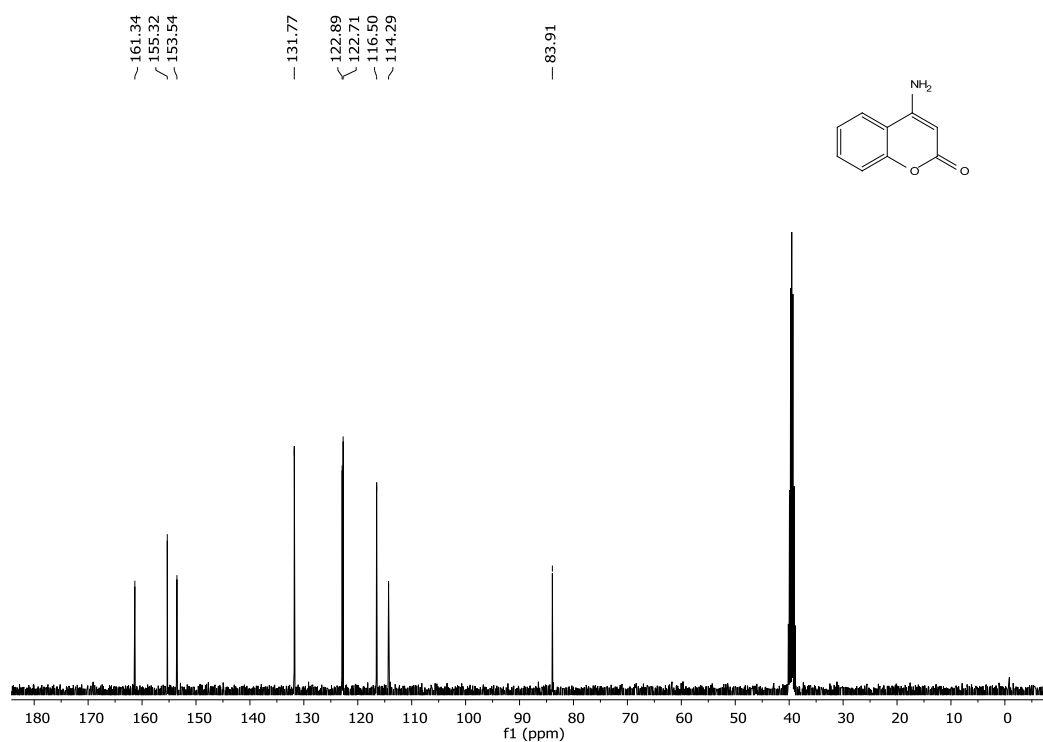
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **39** em DMSO- $d_6$  a 400 MHz.



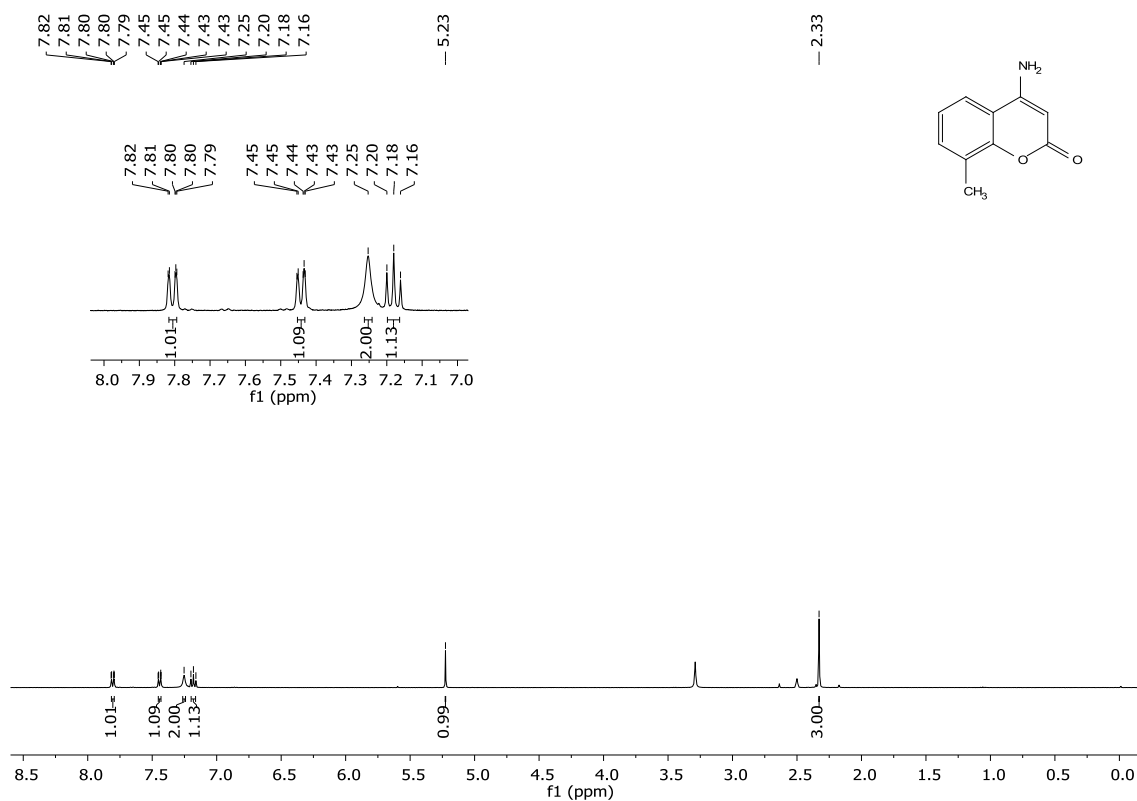
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **39** em DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



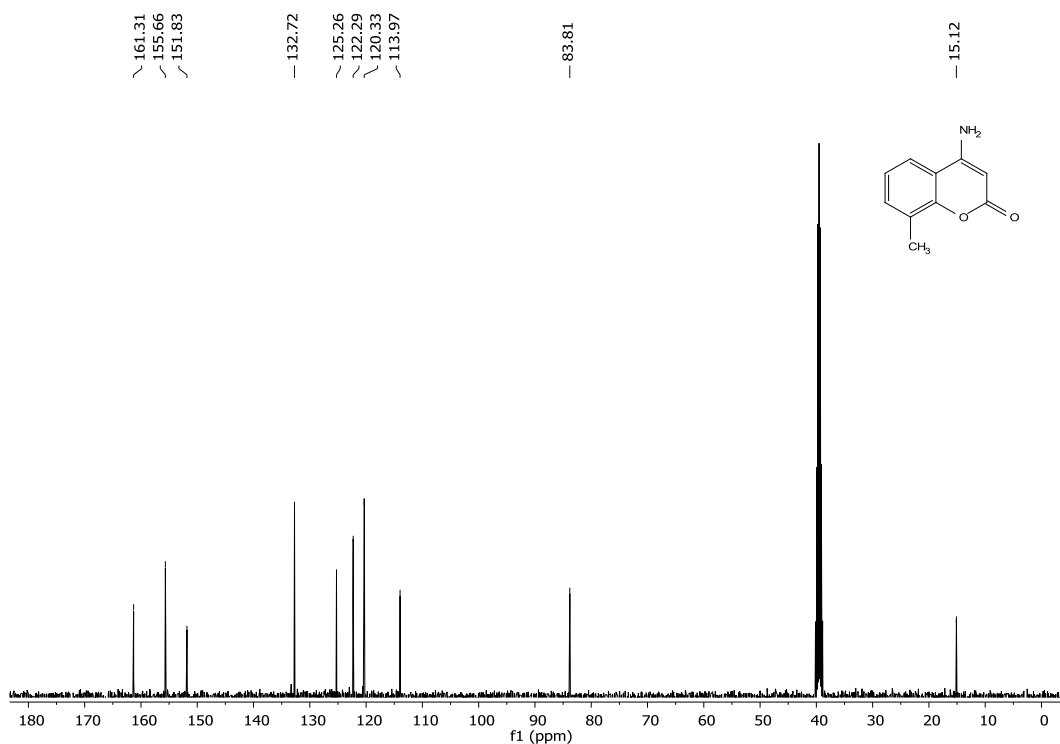
Espectros de RMN <sup>1</sup>H do composto **1a**, em DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz.



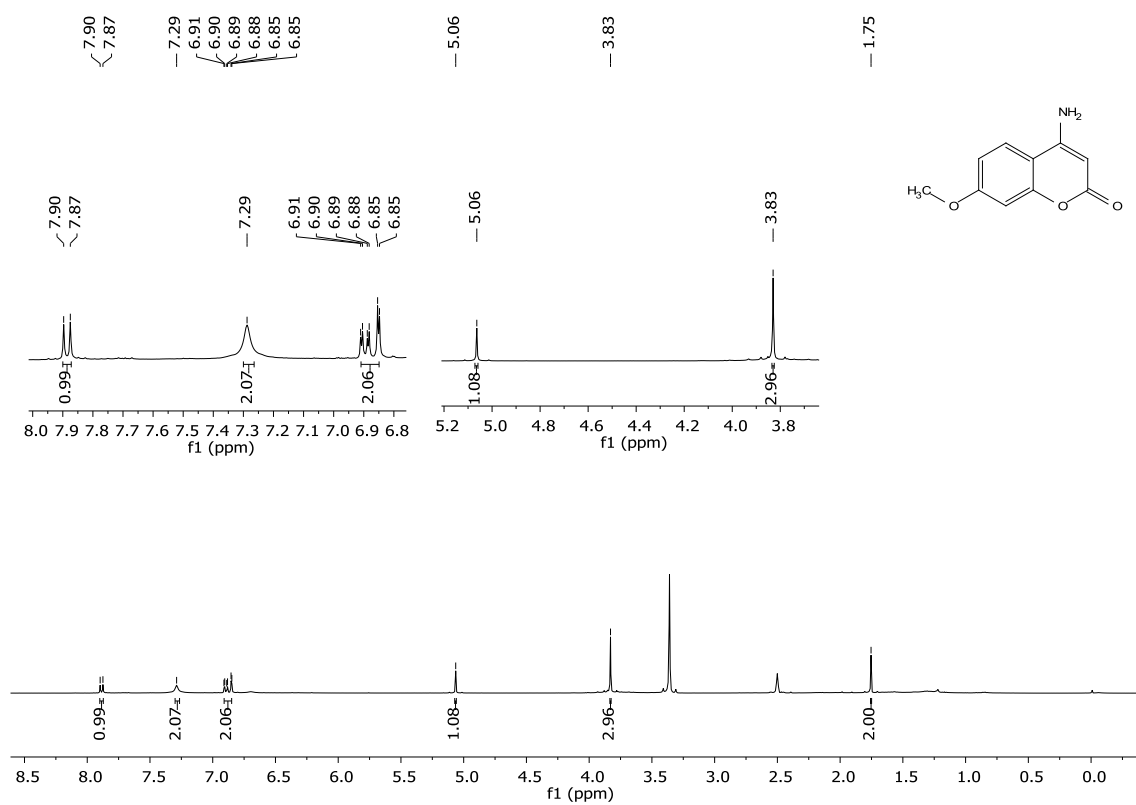
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **1a**, em DMSO-d<sub>6</sub> a 100 MHz.



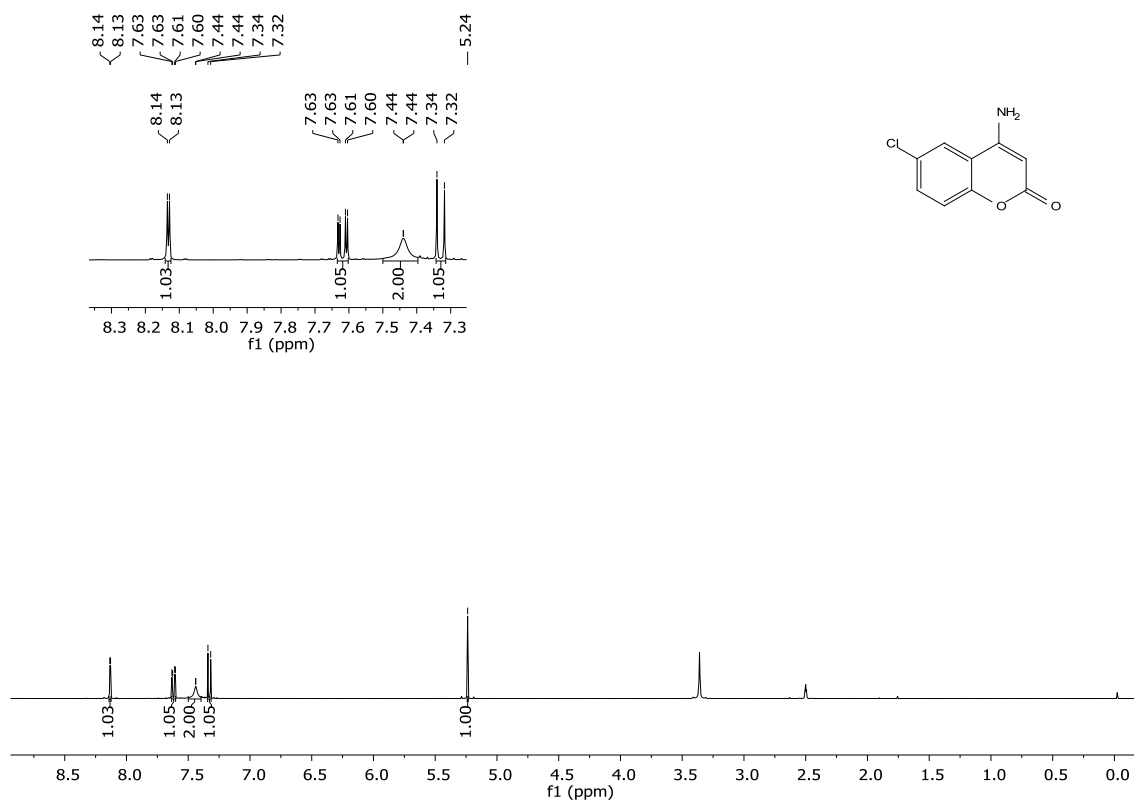
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1b**, em DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



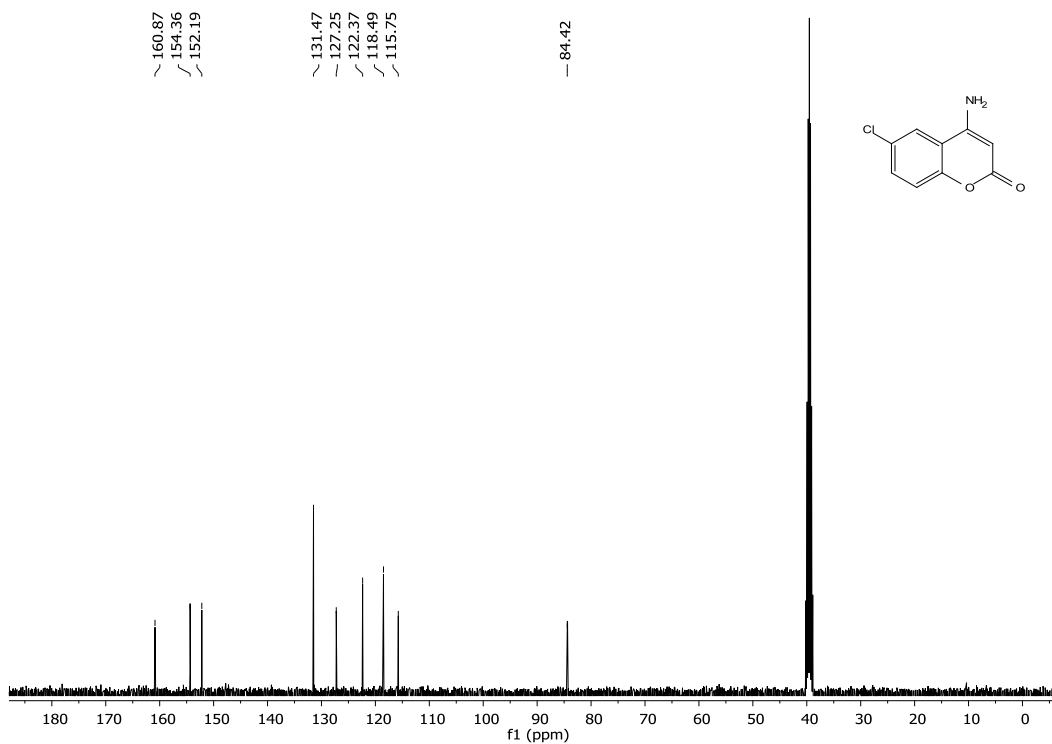
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1b**, em DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1c**, em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400 MHz.

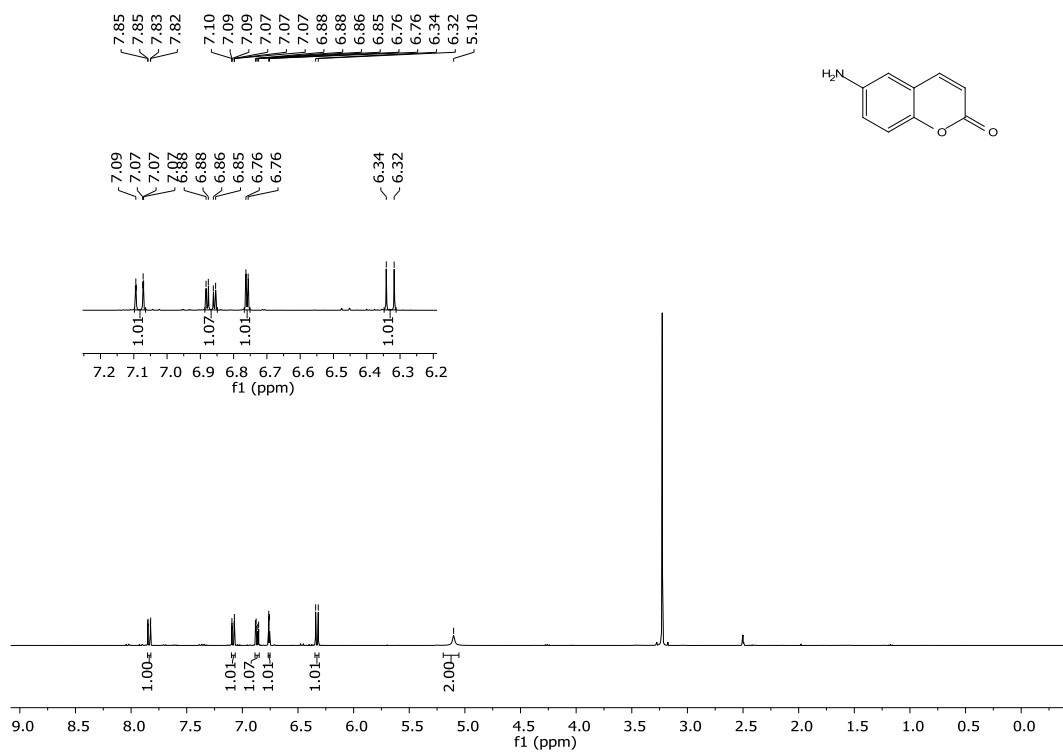


Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1d**, em DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

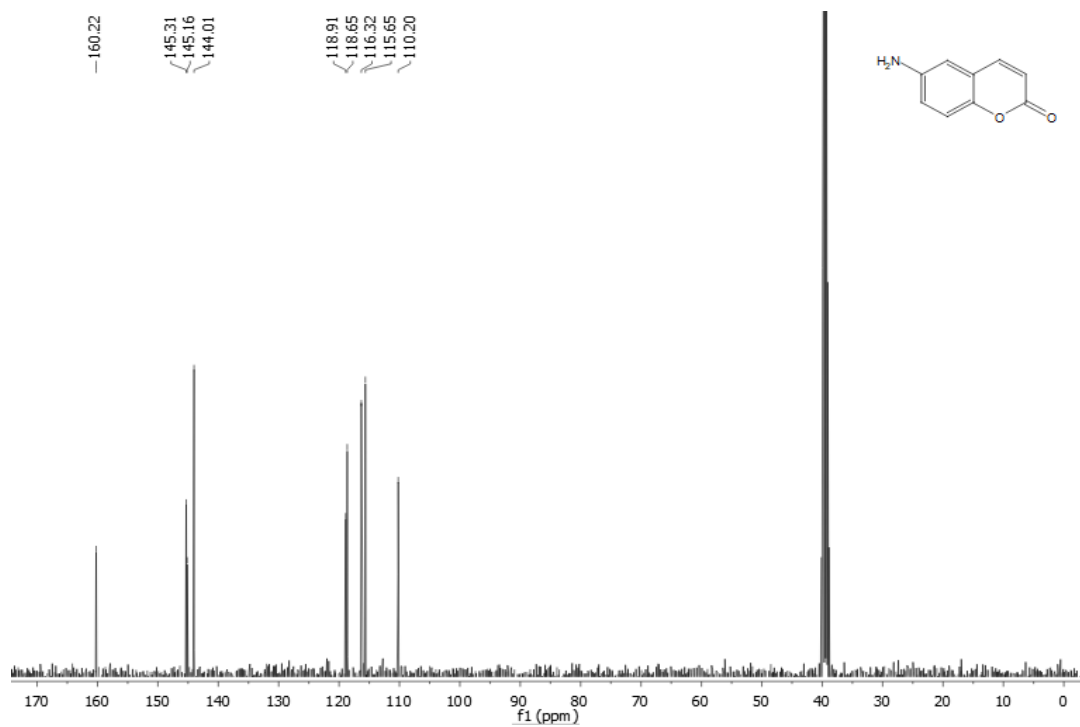


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1d**, em DMSO- $d_6$  a 100 MHz.

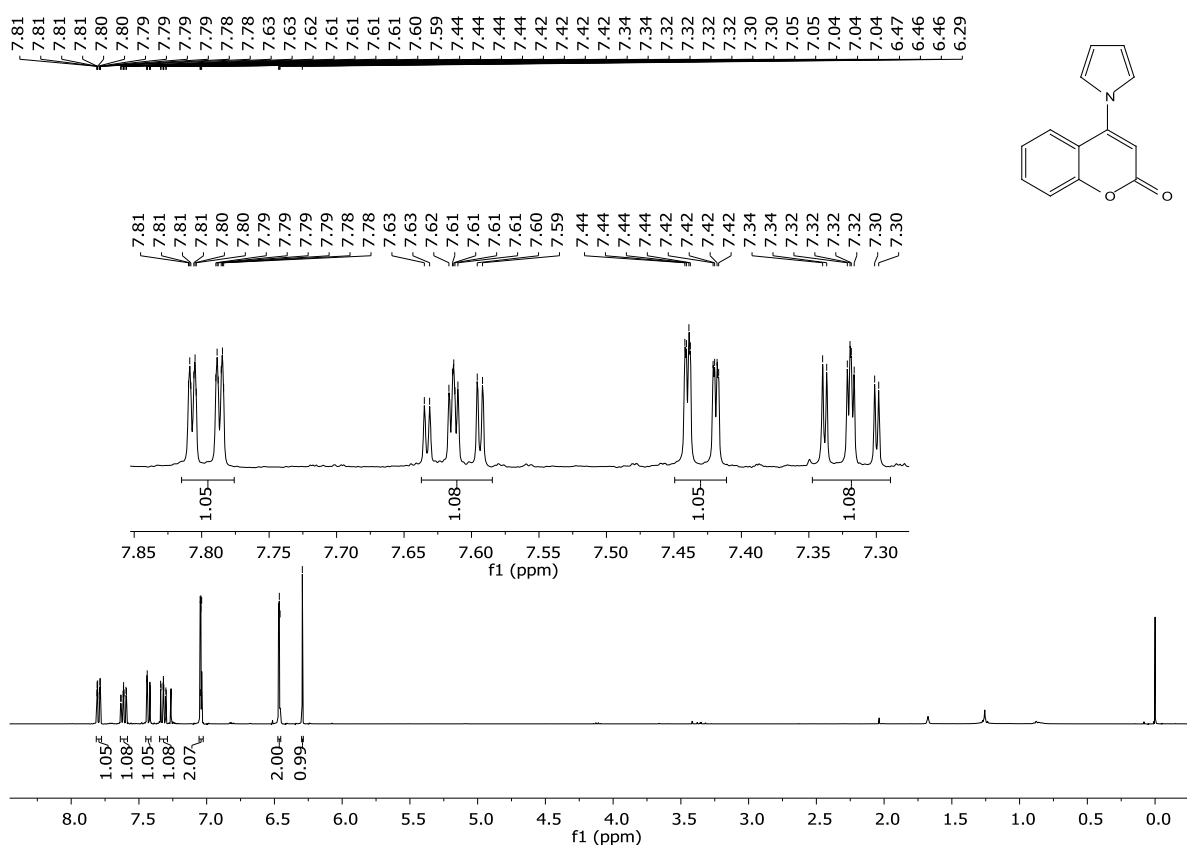




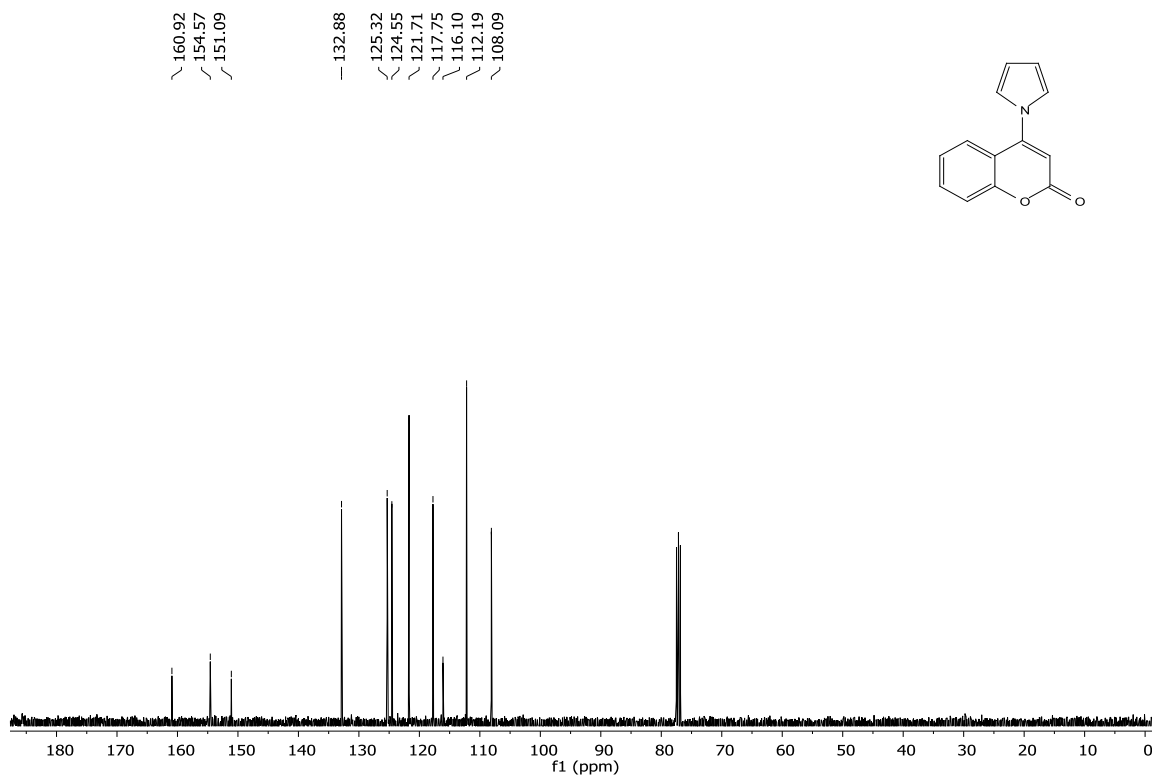
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6a**, em DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



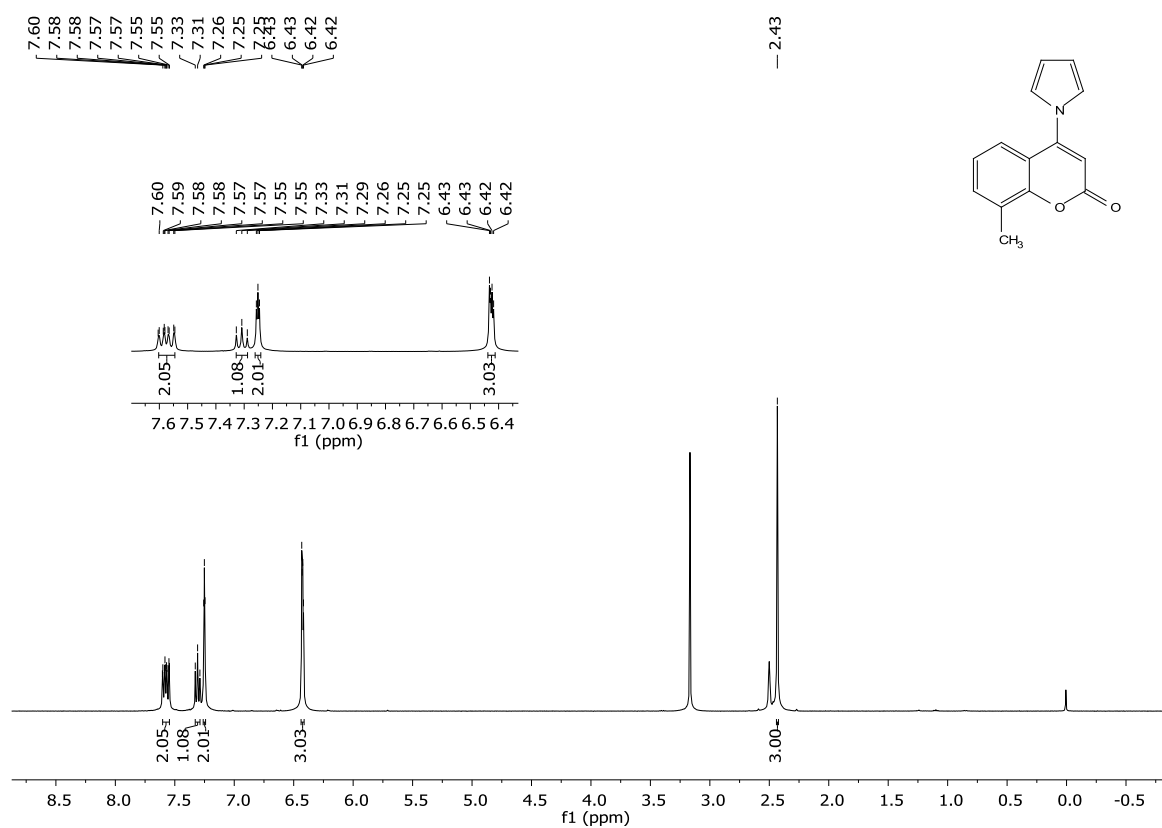
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6a**, em DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



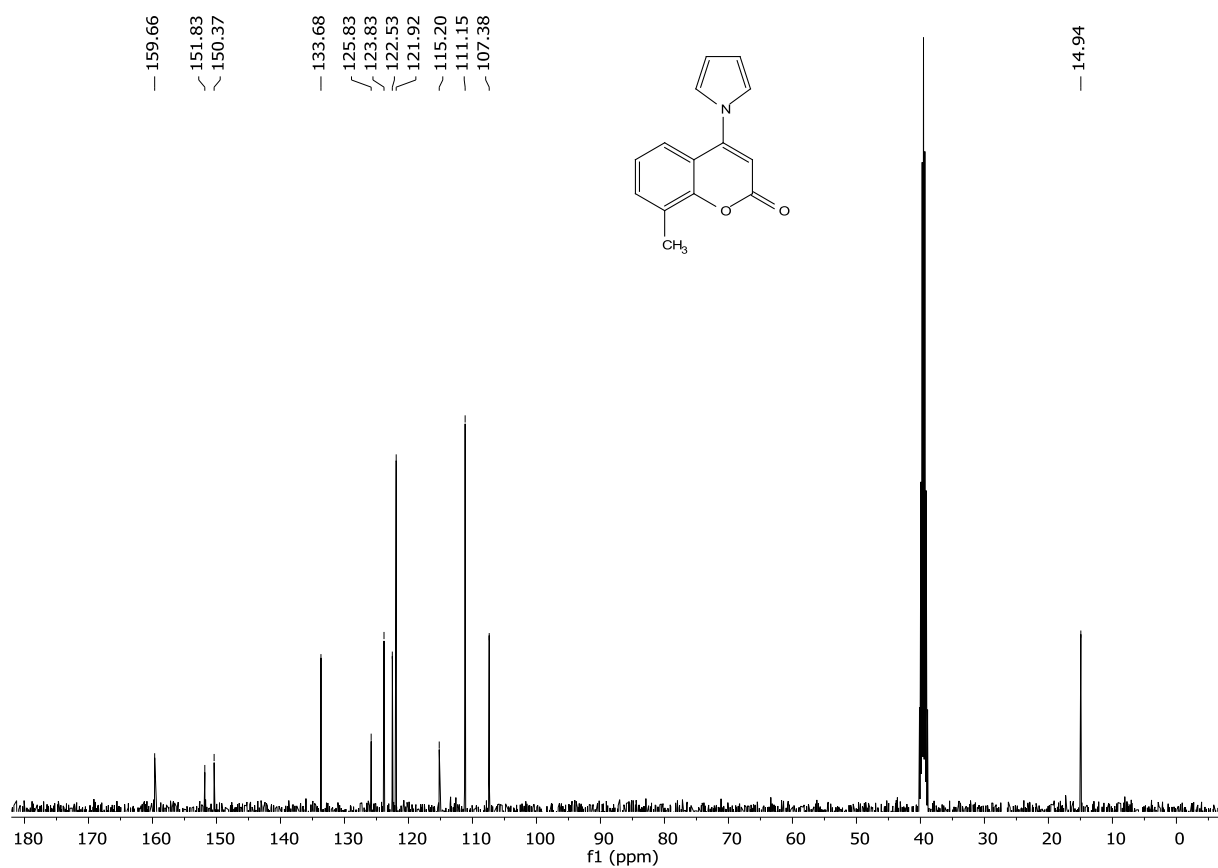
Espectros de RMN <sup>1</sup>H do composto 4a, em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



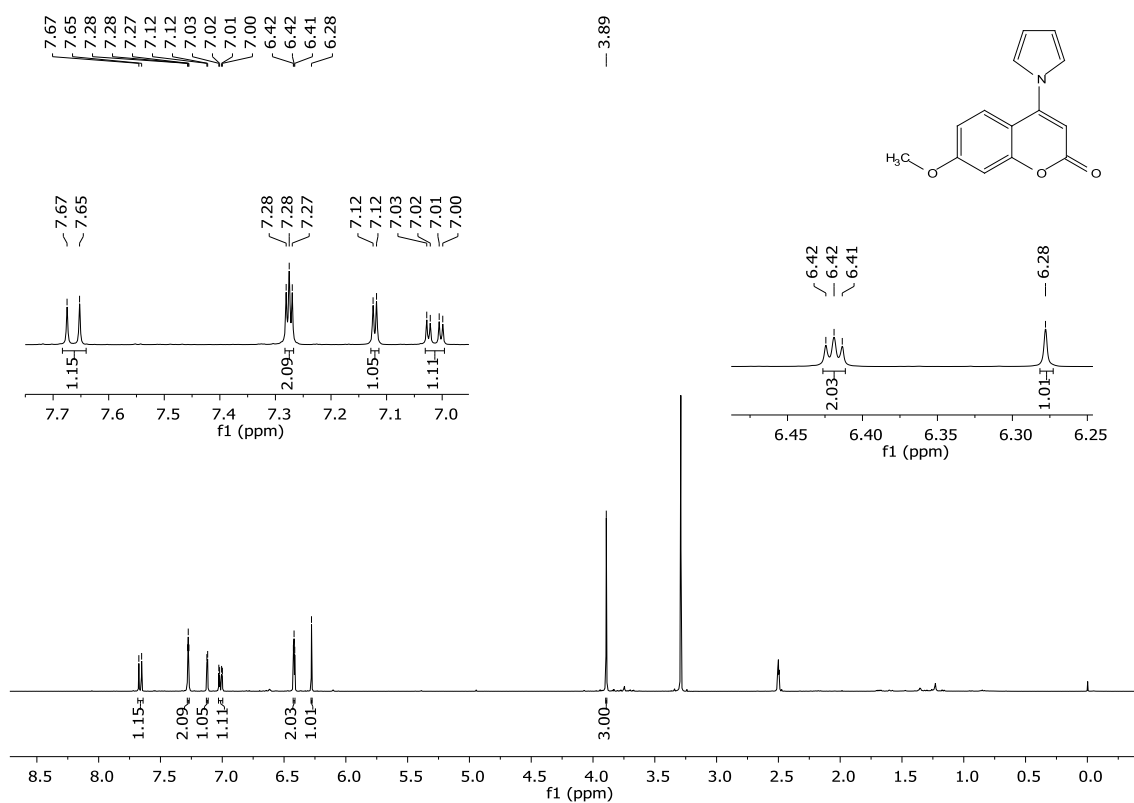
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 4a, em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



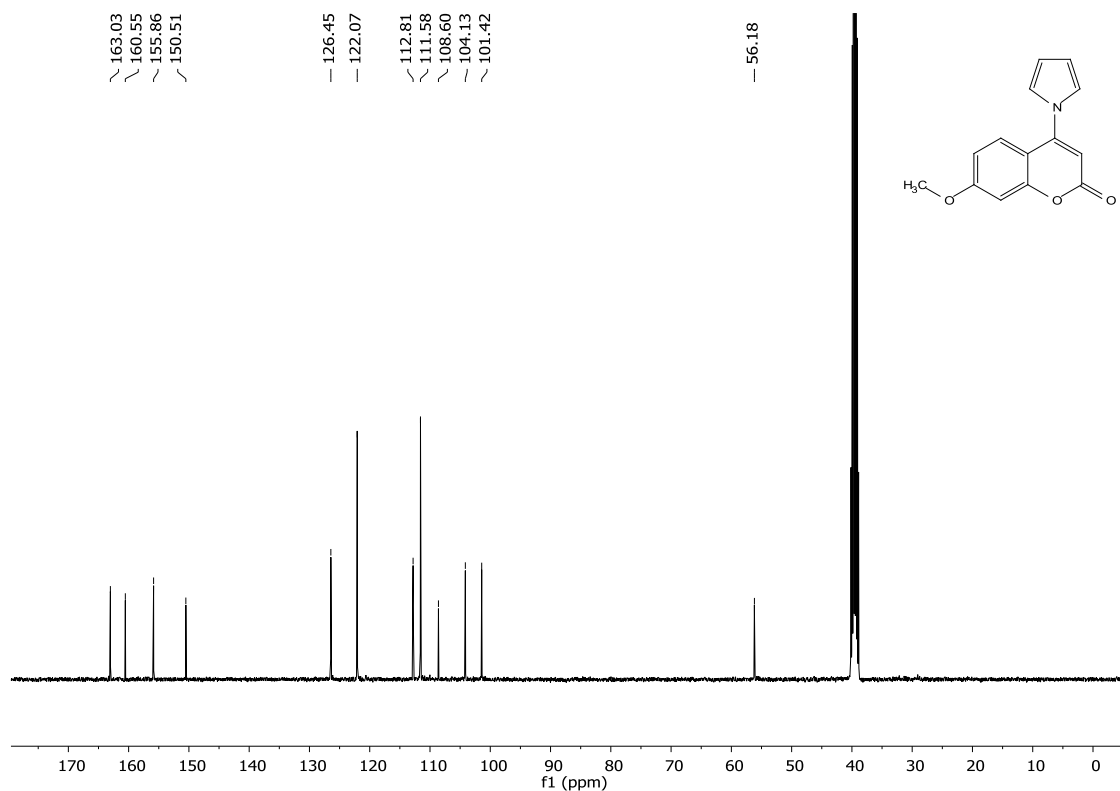
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5b**, em DMSO- $d_6$  a 400 MHz.



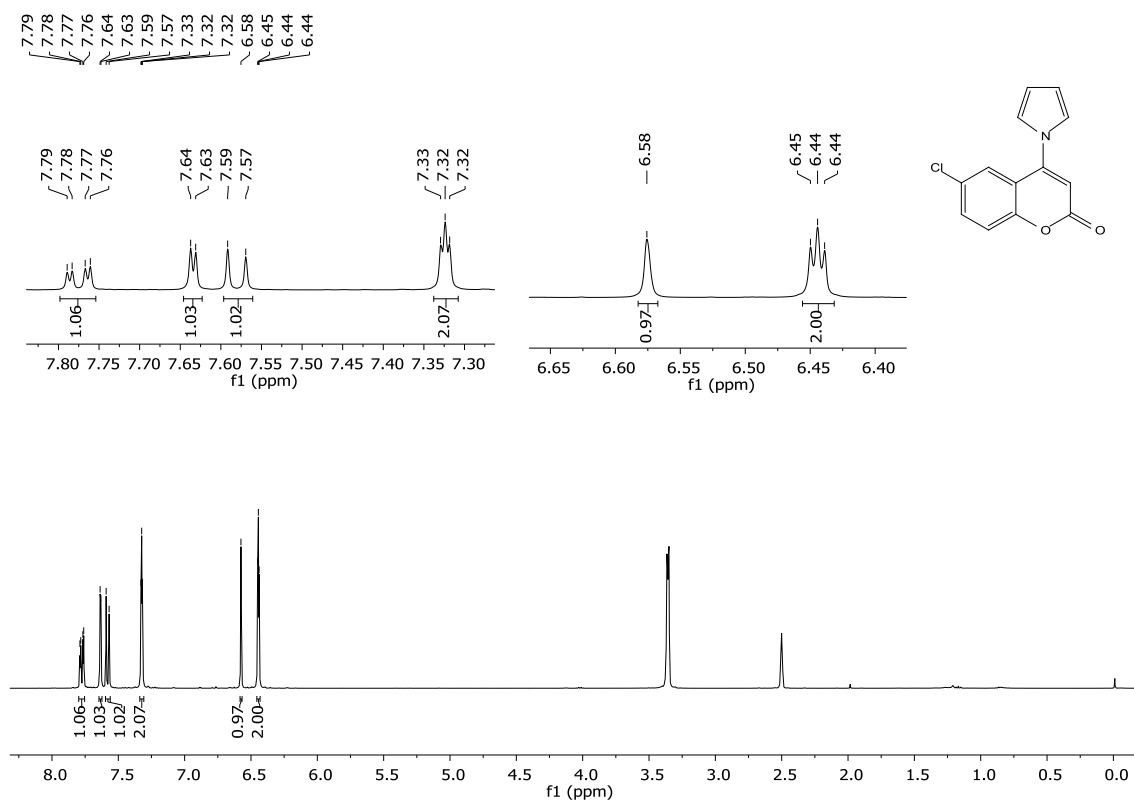
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5b**, em DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



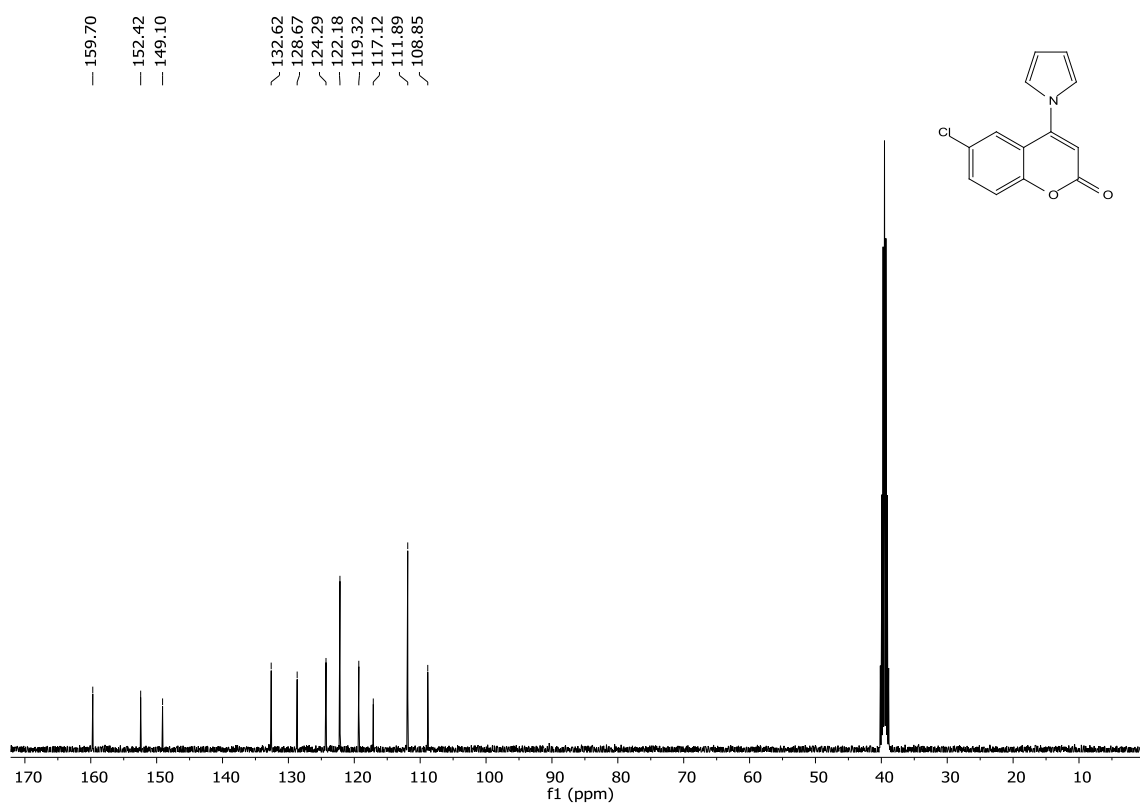
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4c**, em DMSO- $d_6$  a 400 MHz.



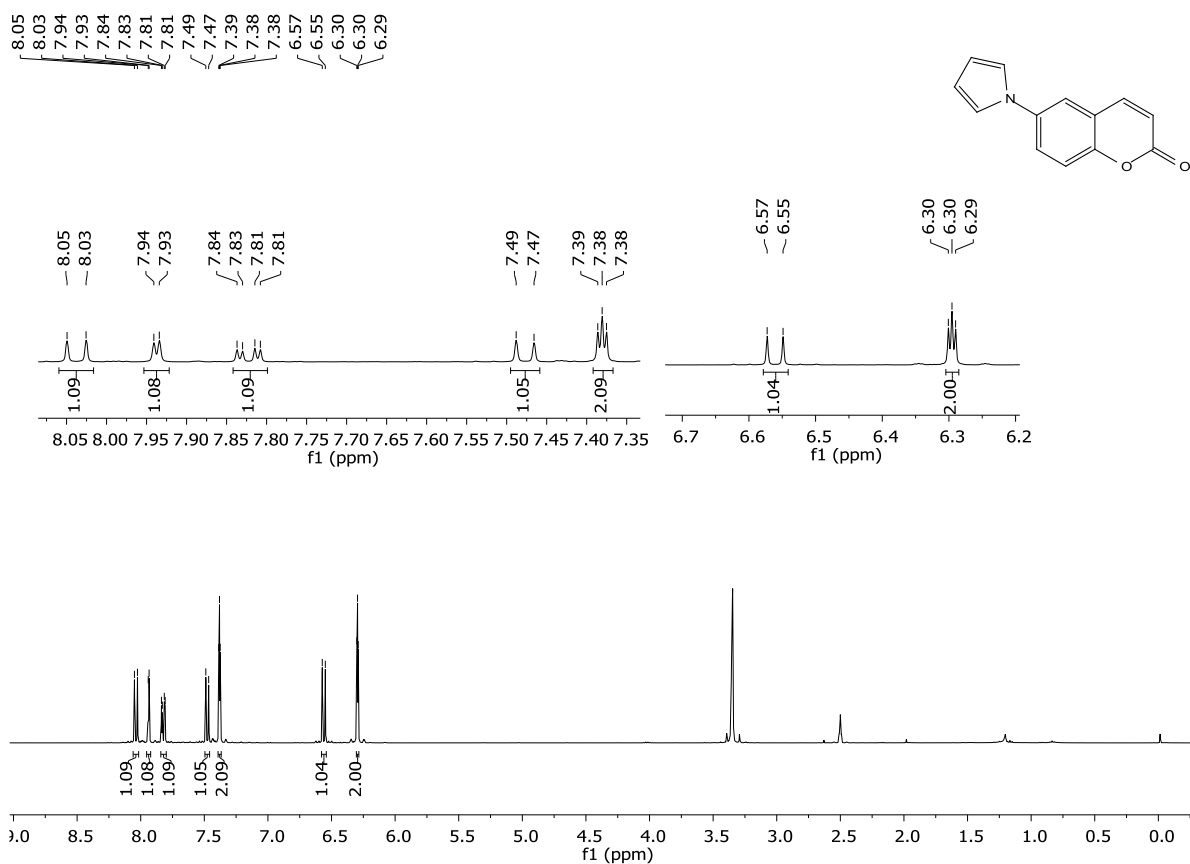
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4c**, em DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



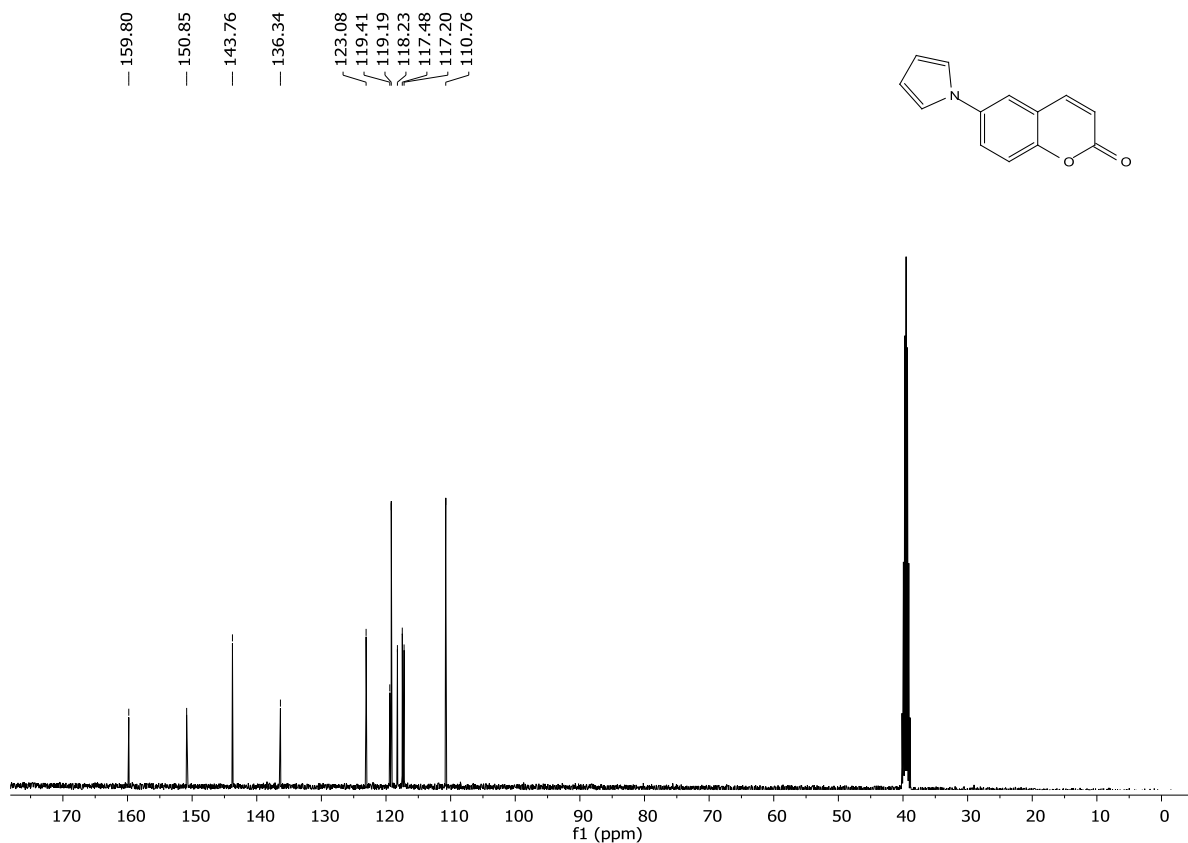
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4d**, em DMSO- $d_6$  a 400 MHz.



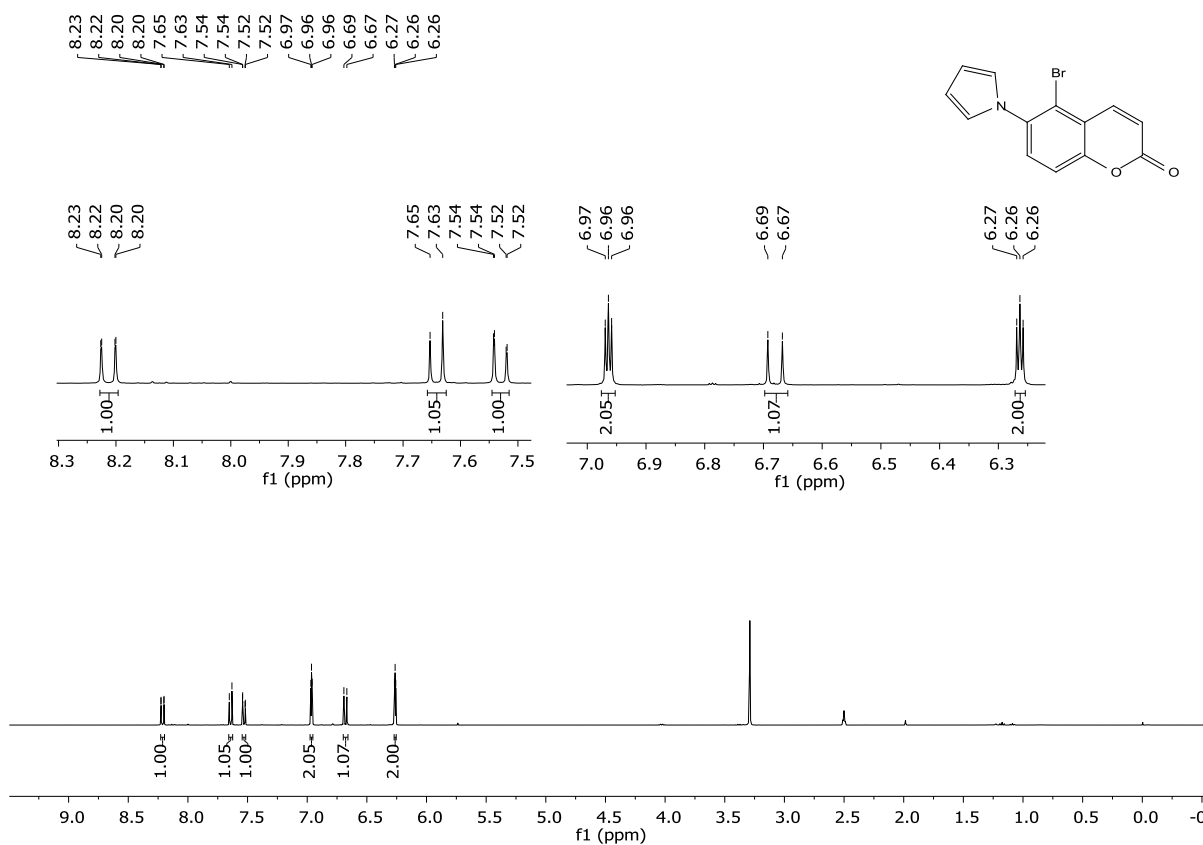
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4d**, em DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



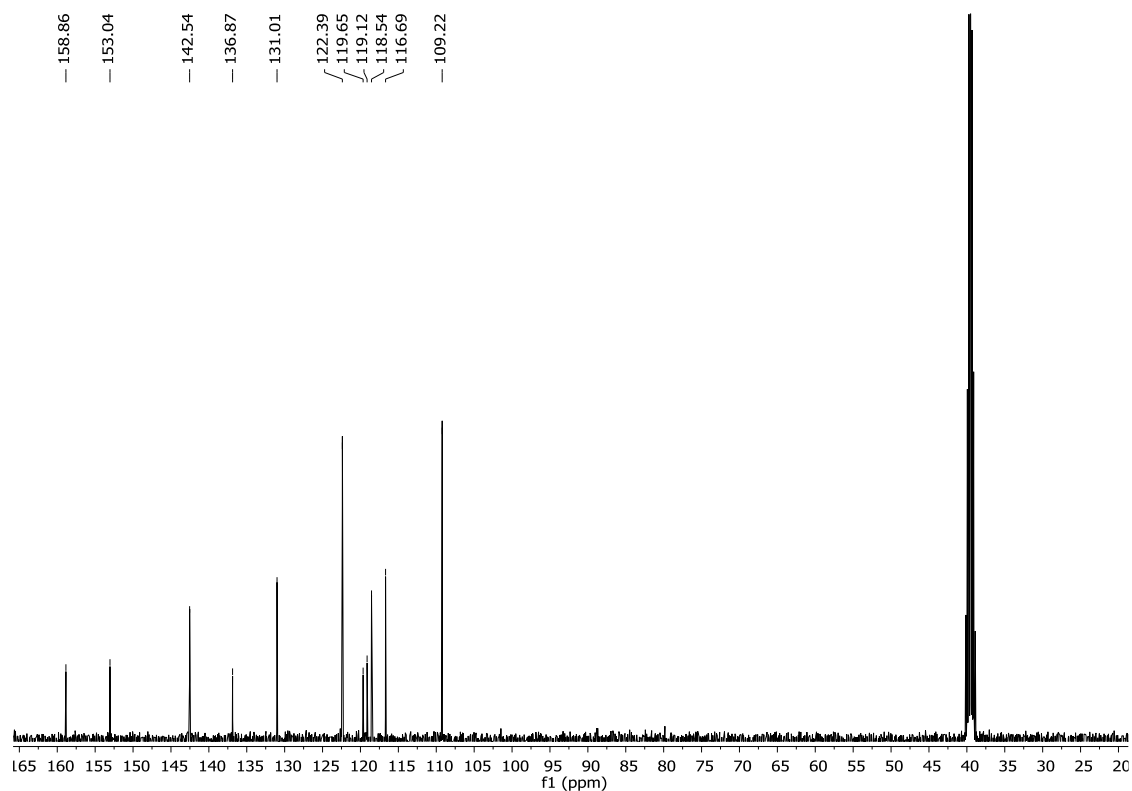
Espectros de RMN <sup>1</sup>H do composto **7a**, em DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz.



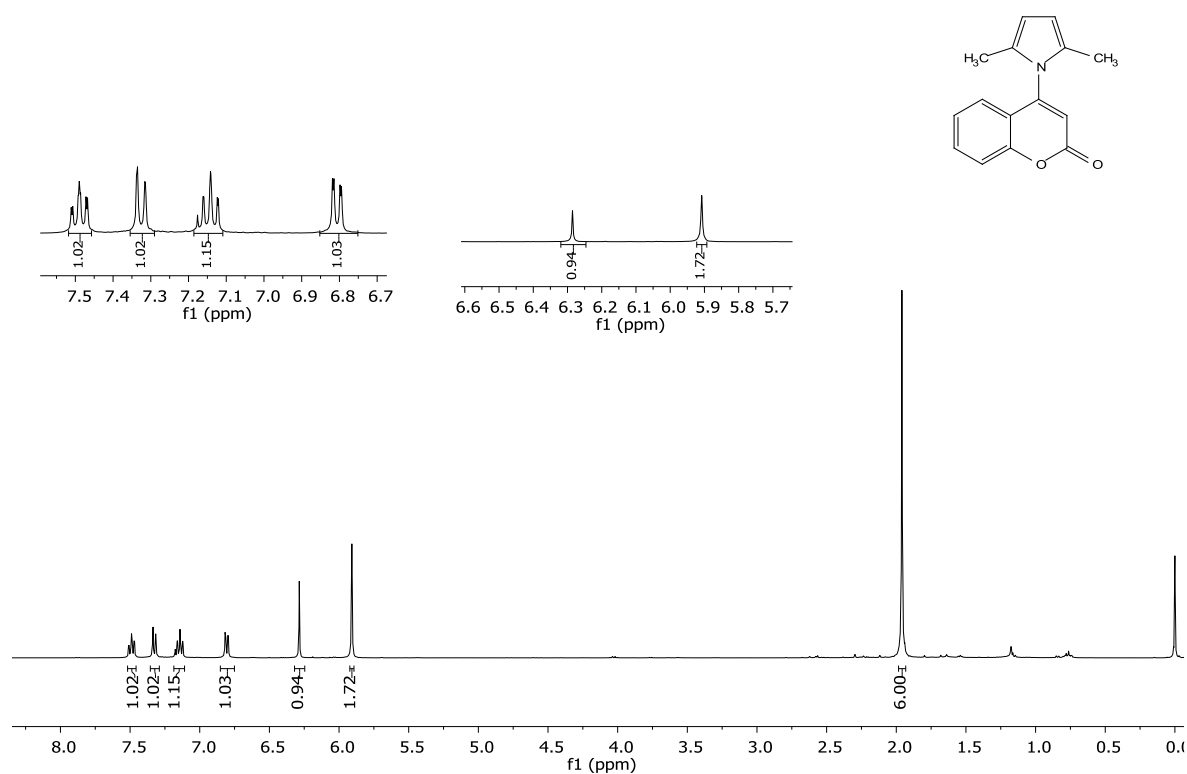
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **7a**, em DMSO-d<sub>6</sub> a 100 MHz.



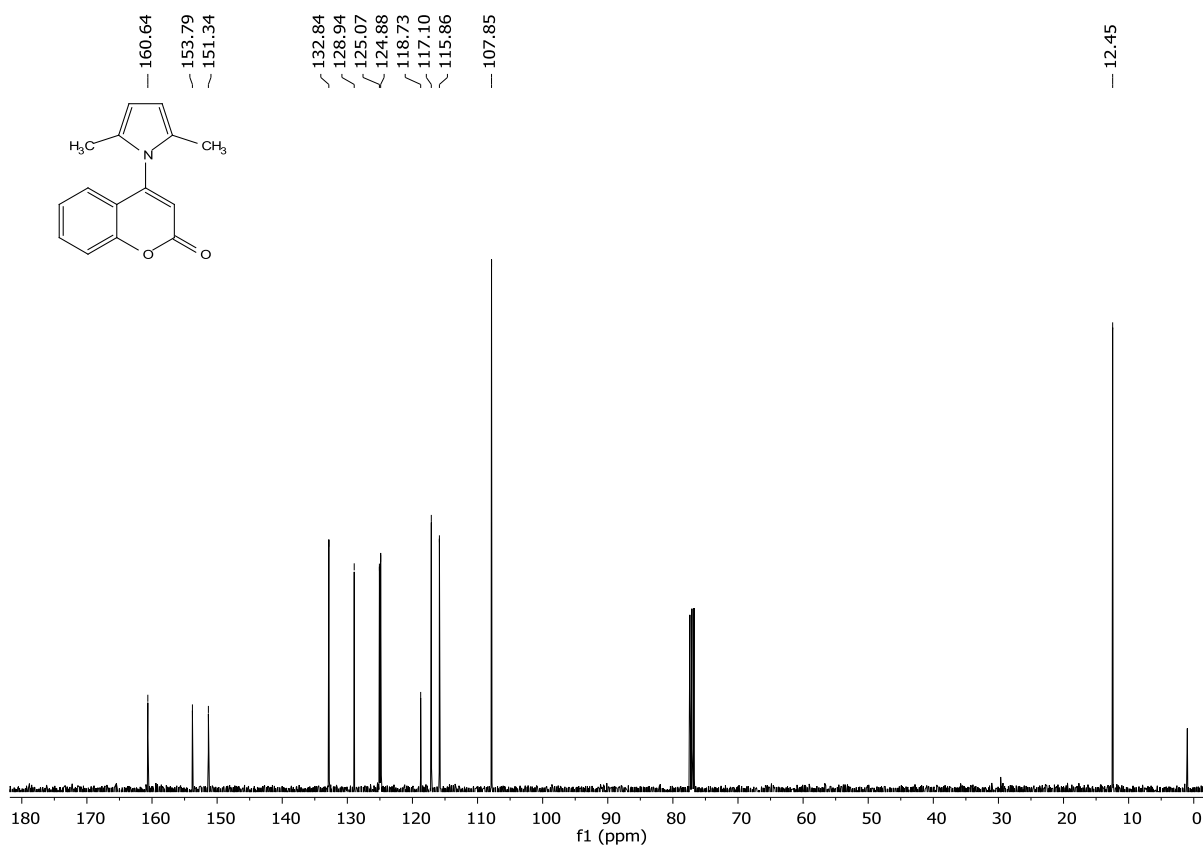
Espectros de RMN <sup>1</sup>H do composto **7b**, em DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **7b**, em DMSO-d<sub>6</sub> a 100 MHz.

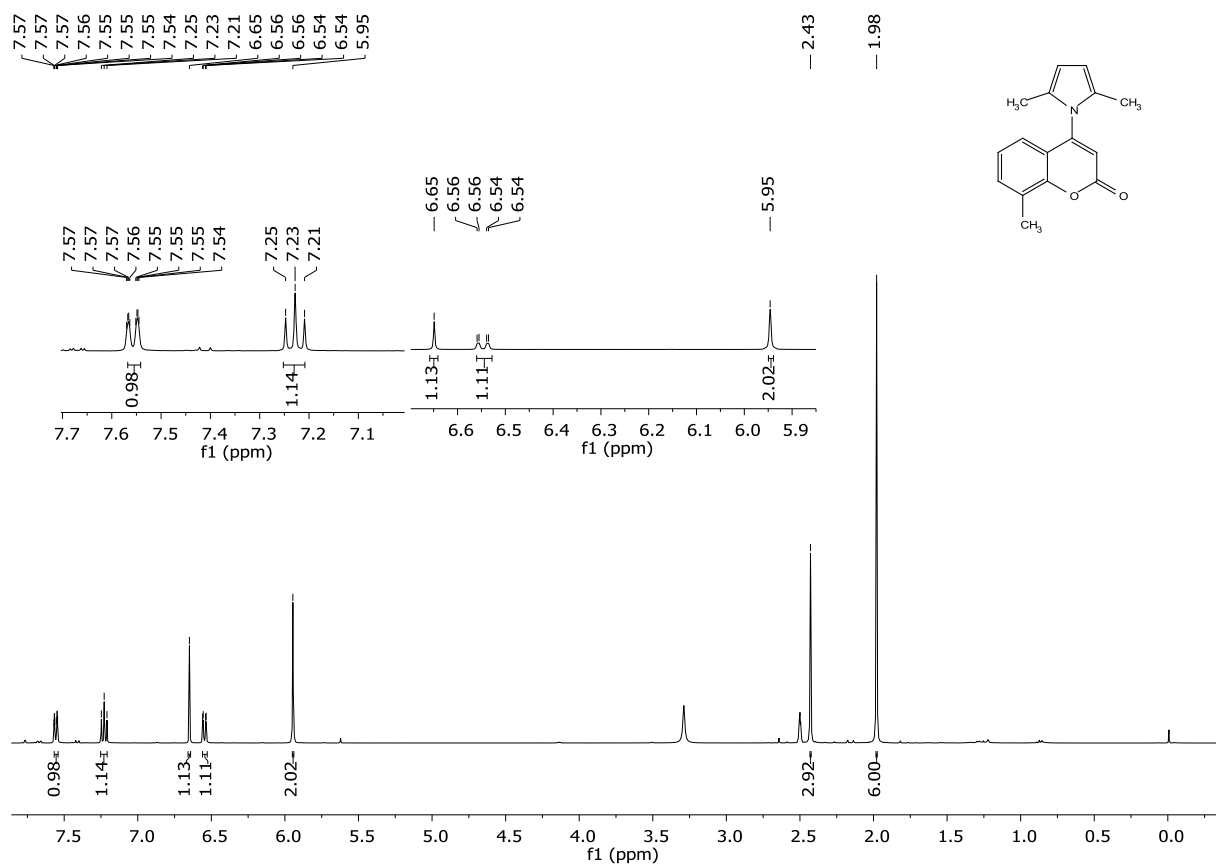


Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a**, em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

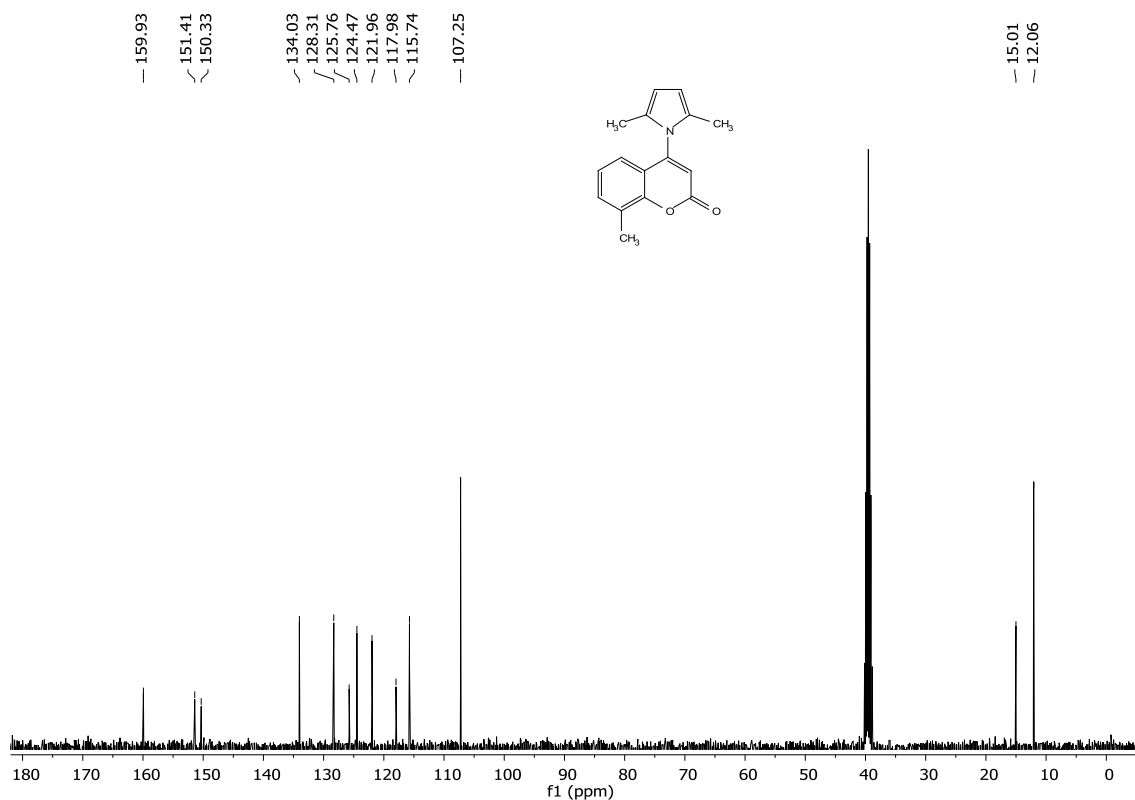


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5a**, em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

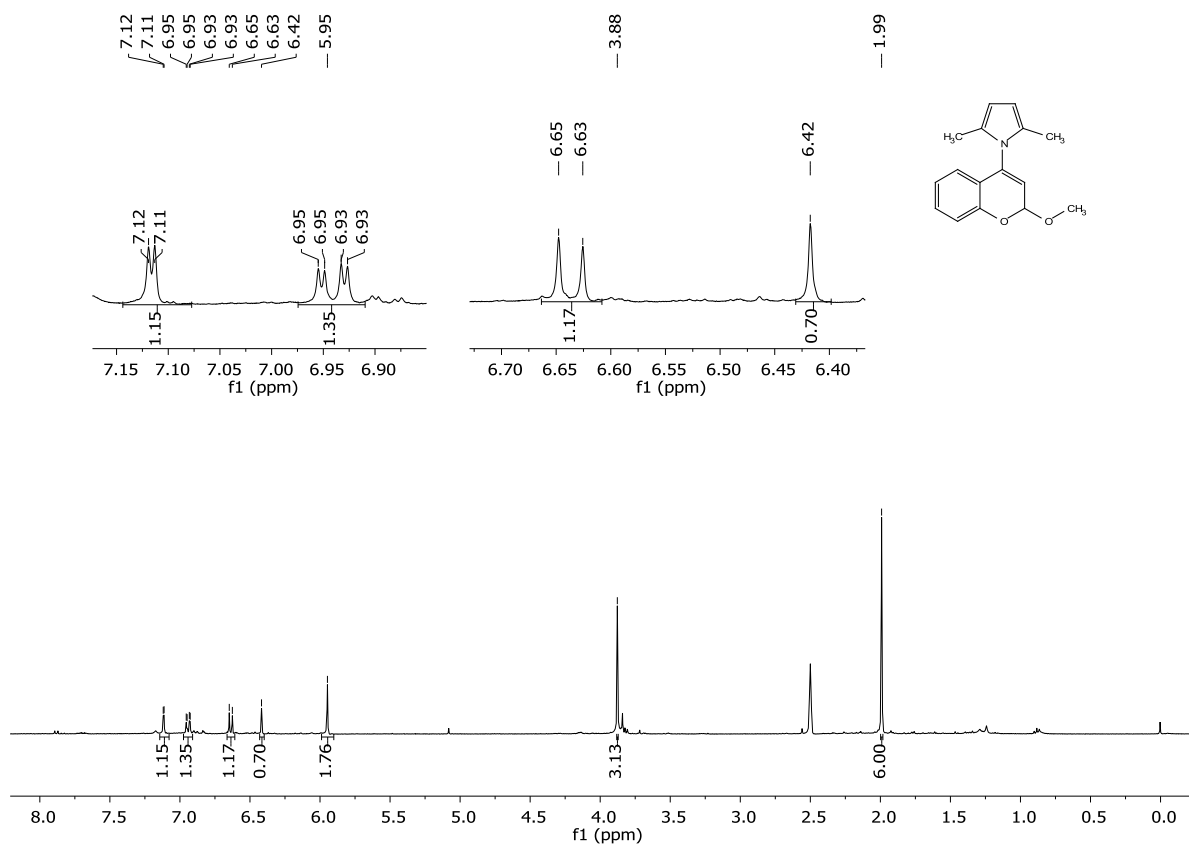




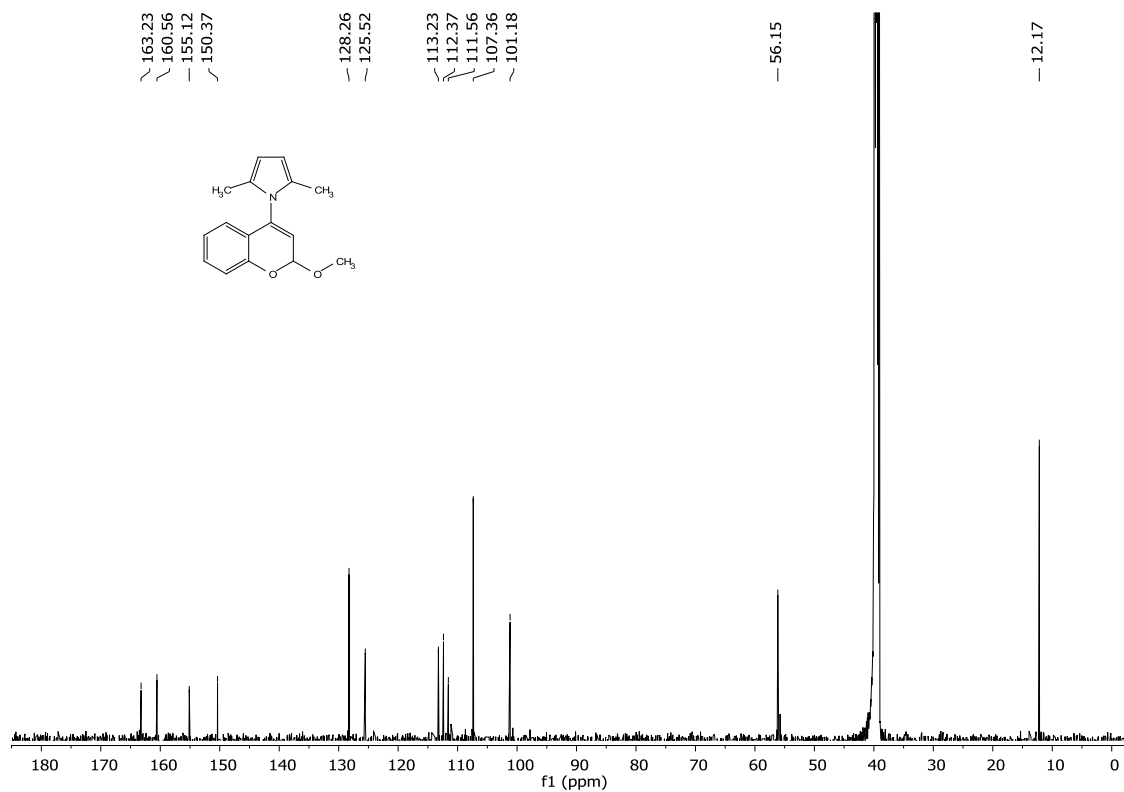
Espectros de RMN <sup>1</sup>H do composto **5b**, em DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz.



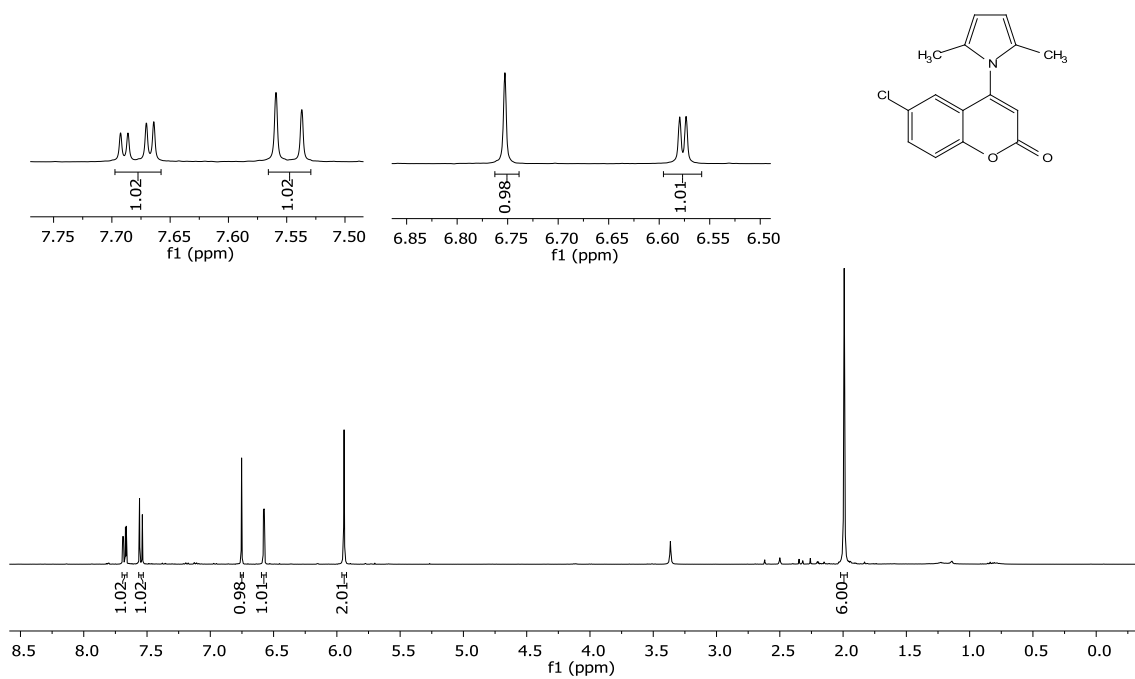
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **5b**, em DMSO-d<sub>6</sub> a 100 MHz.



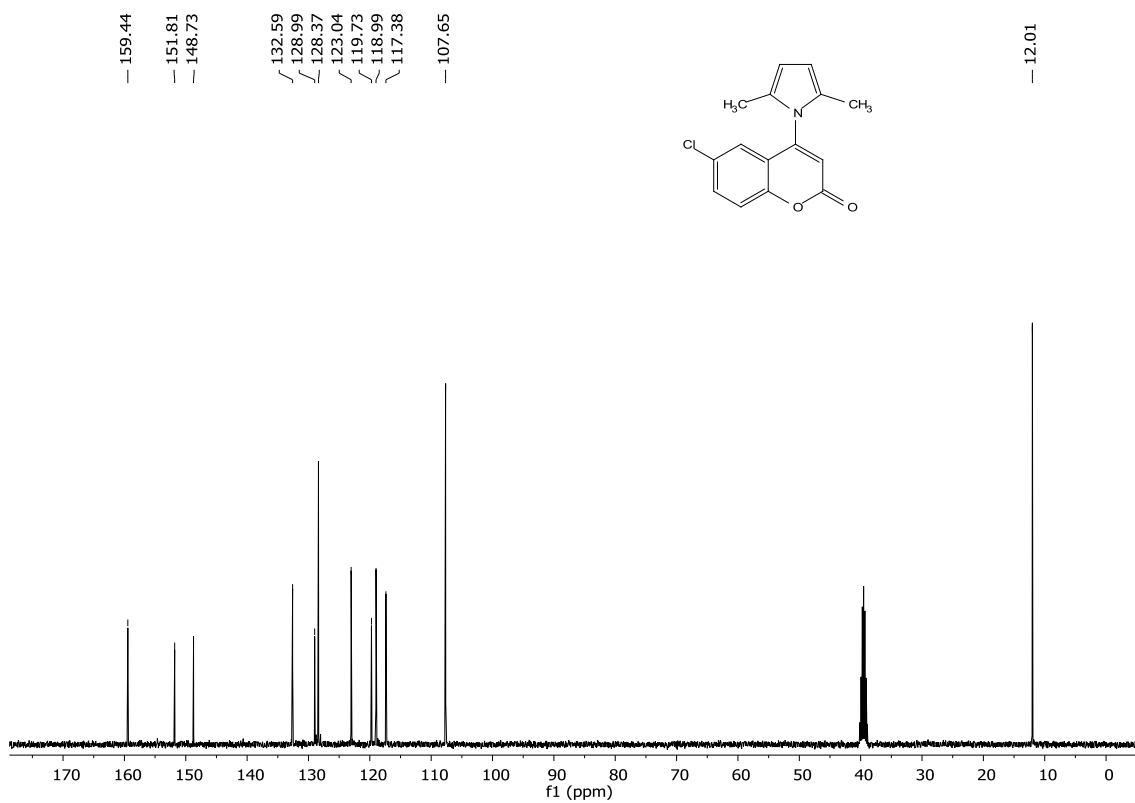
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5c**, em DMSO- $d_6$  a 400 MHz.



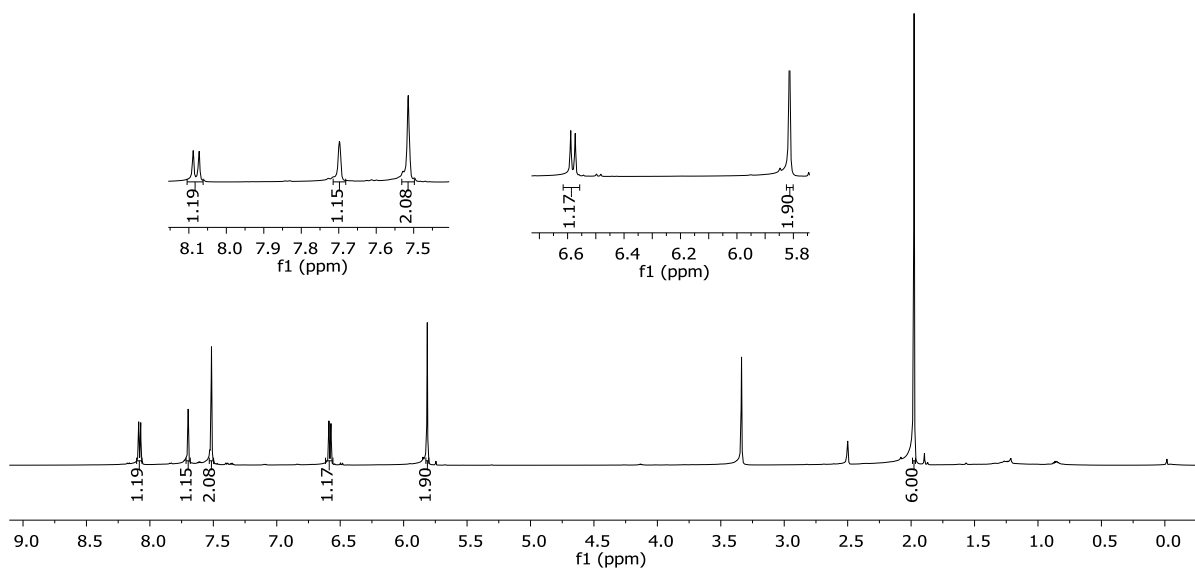
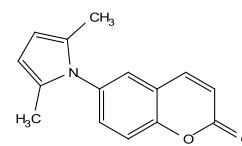
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5c**, em DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



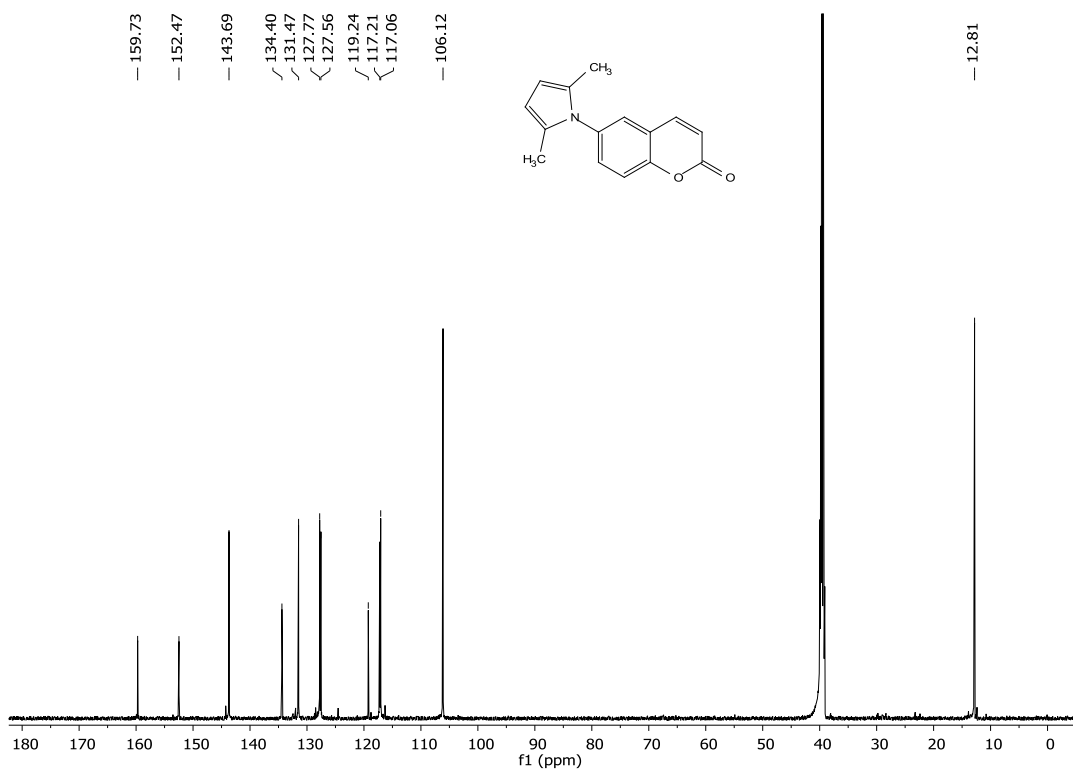
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5b**, em DMSO- $d_6$  a 400 MHz.



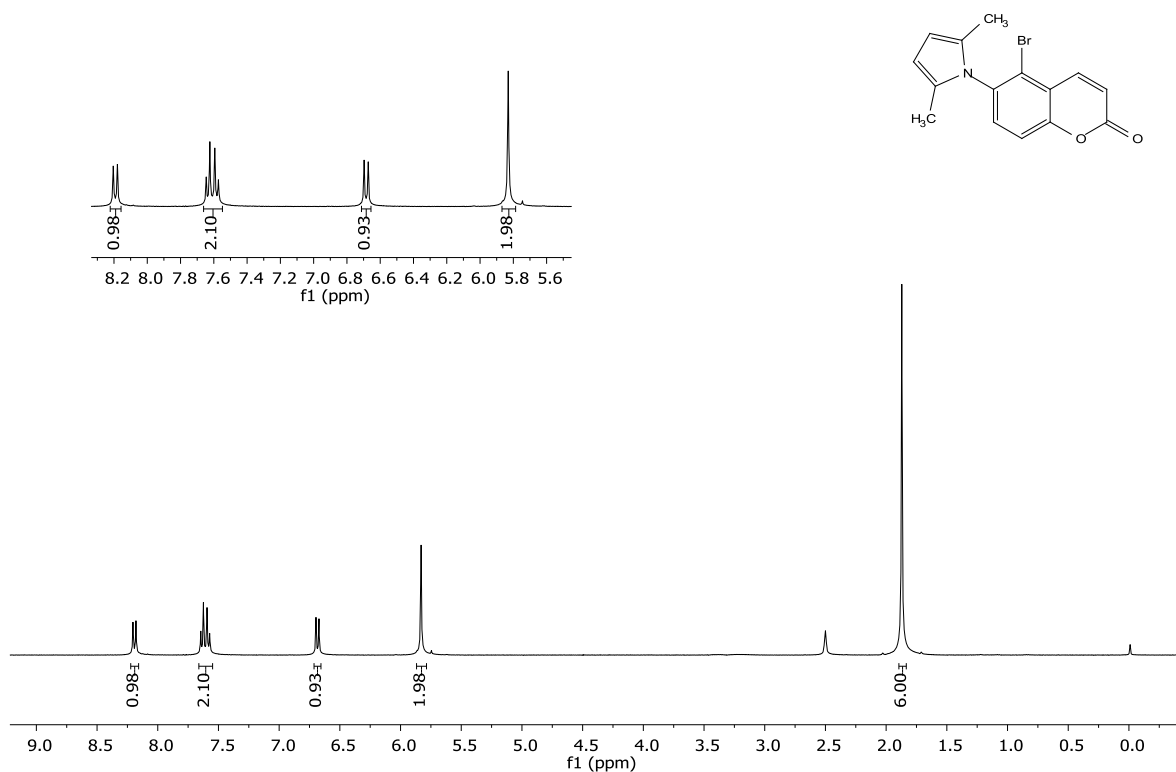
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5b**, em DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



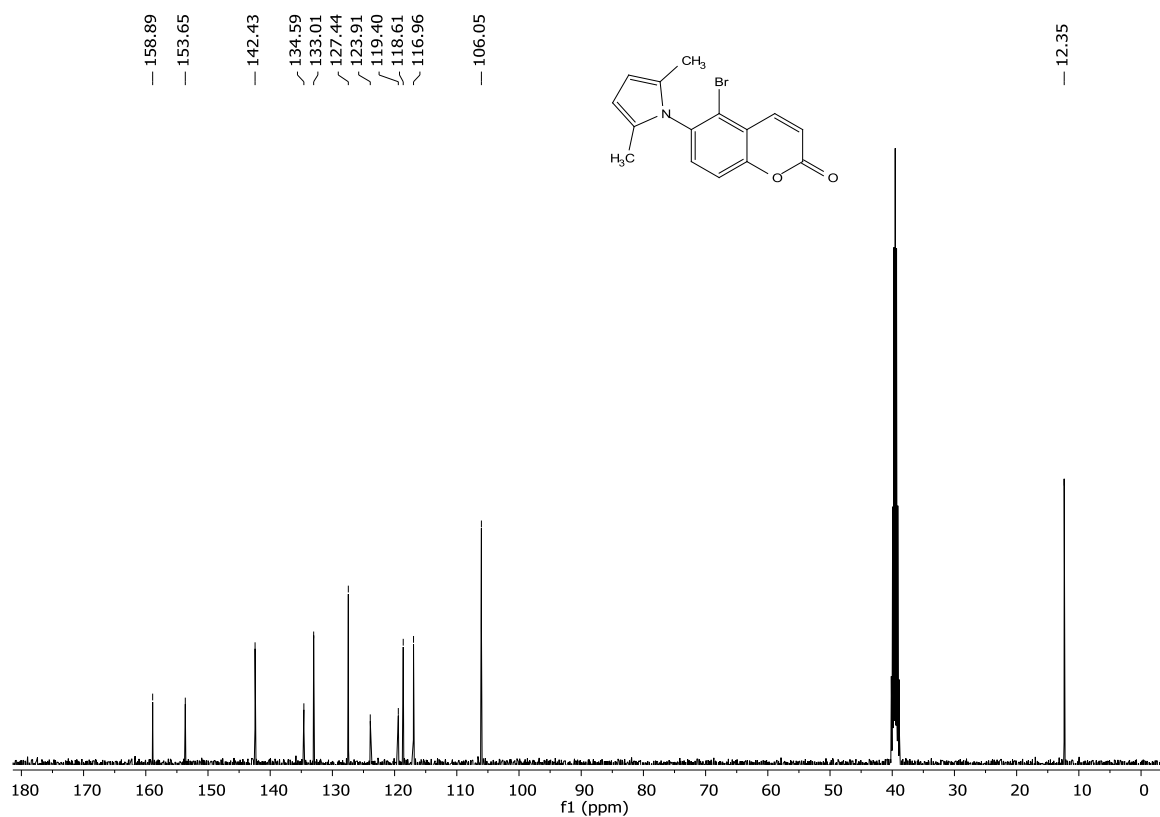
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8a**, em  $\text{DMSO-d}_6$  a 600 MHz.



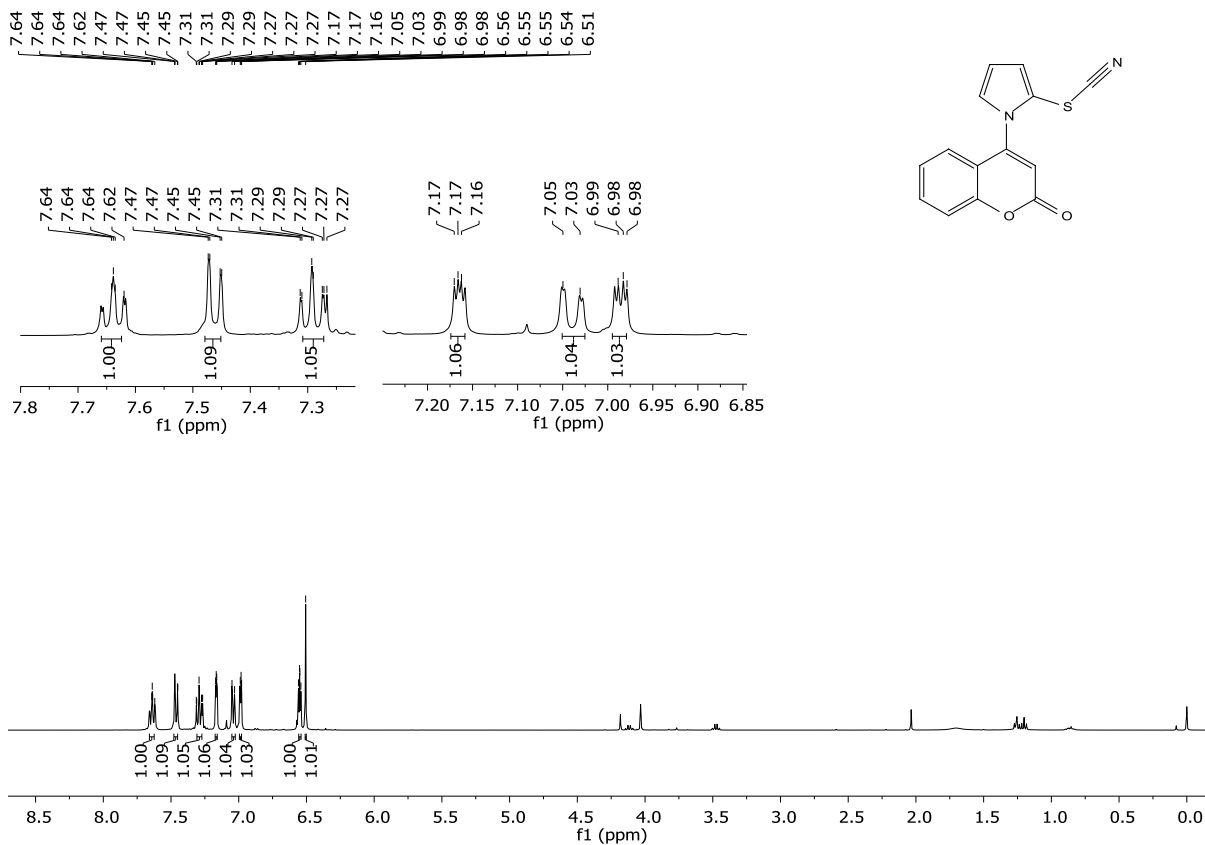
Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8a**, em  $\text{DMSO-d}_6$  a 150 MHz.



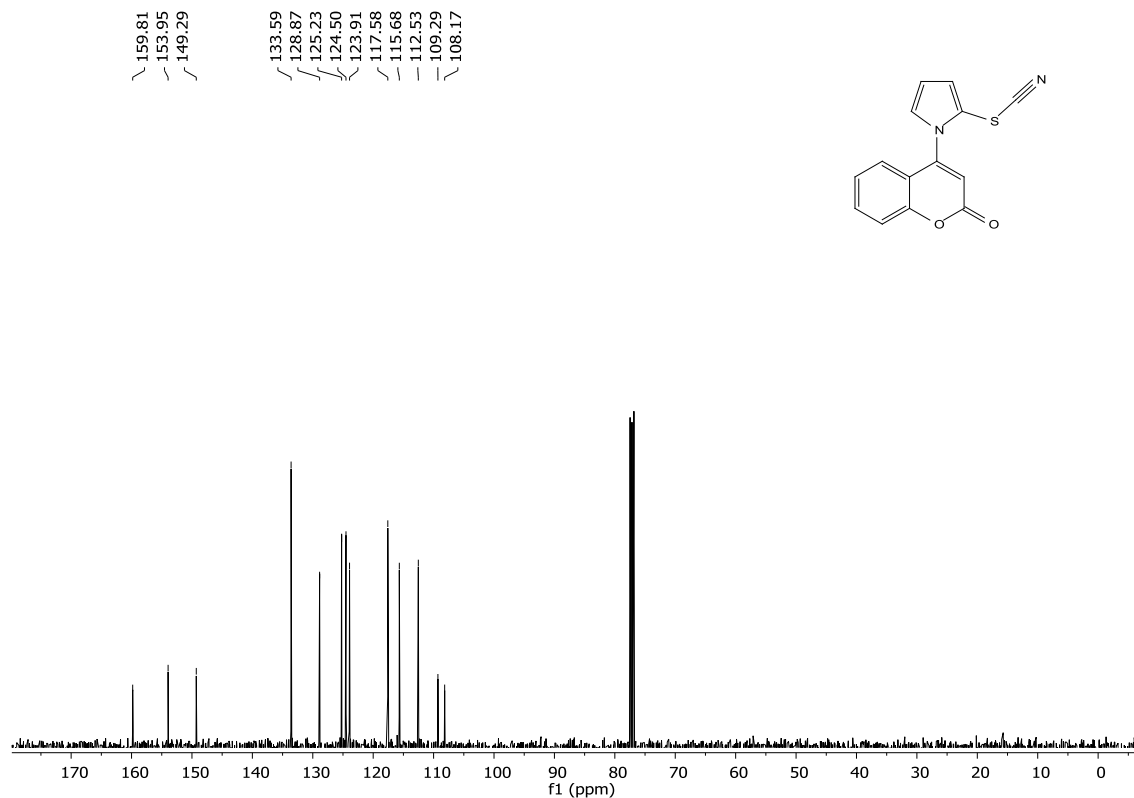
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8b**, em DMSO- $d_6$  a 400 MHz.



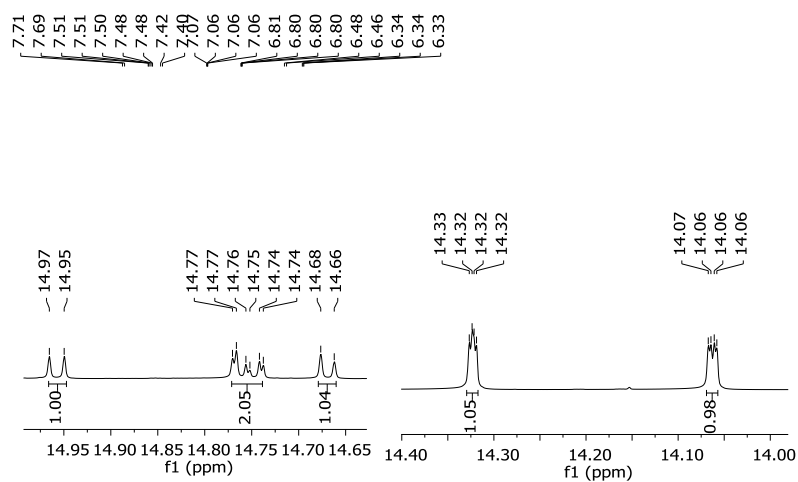
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8b**, em DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



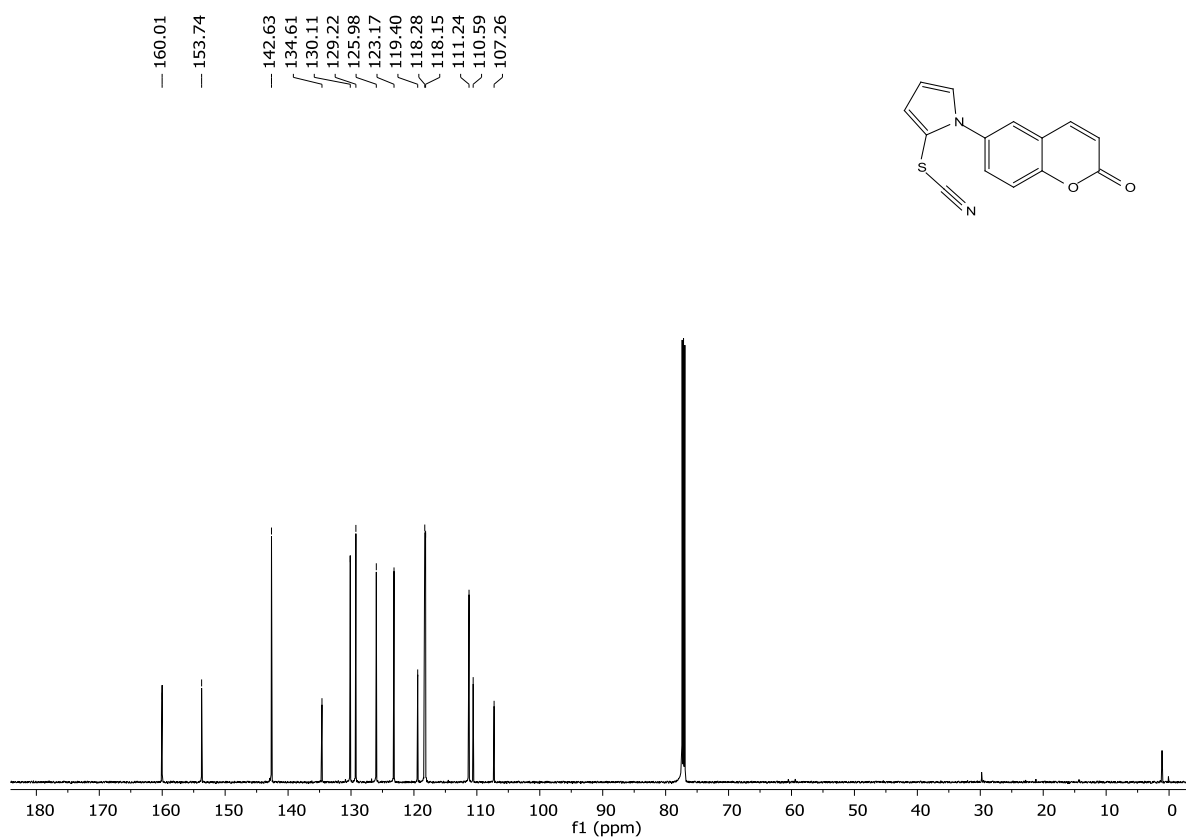
Espectros de RMN <sup>1</sup>H do composto **9**, em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



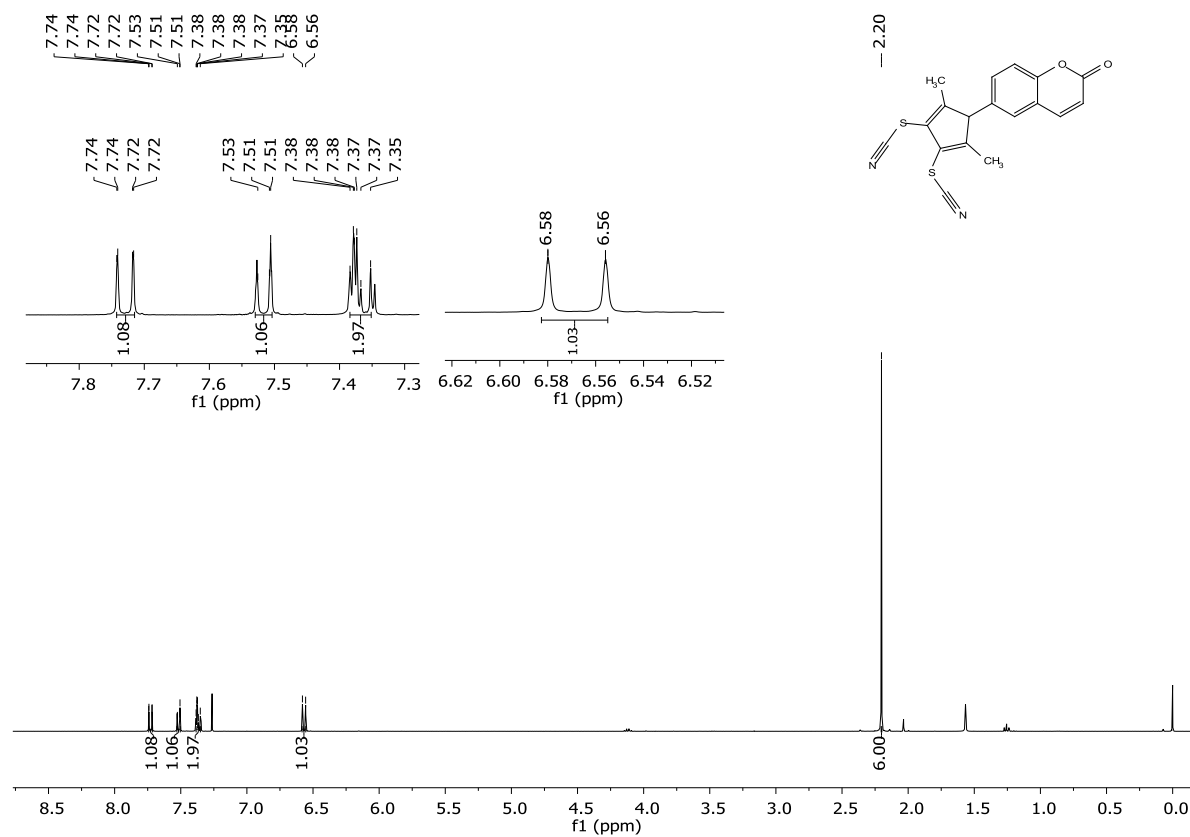
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **9**, em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



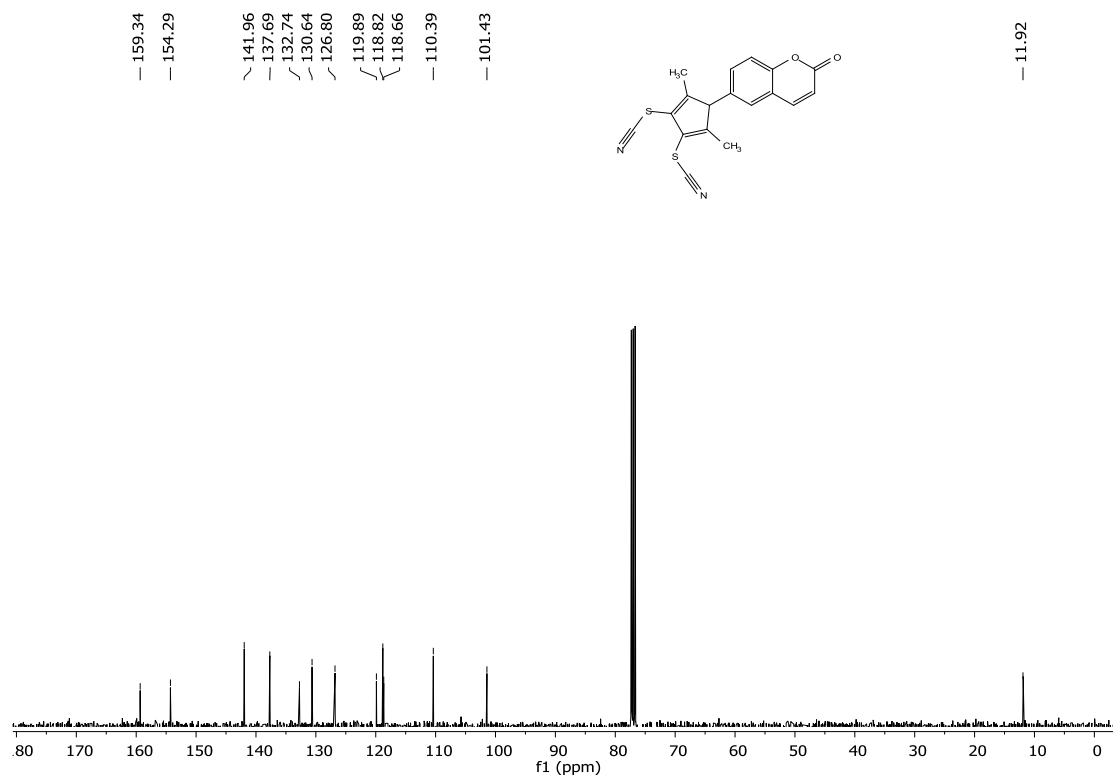
Espectros de RMN <sup>1</sup>H do composto **10**, em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **10**, em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11**, em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **11**, em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ostrovskii, V. A.; Trifonov, R. E.; Popova, E. A. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 768.
2. Souza, L.; Renno, M.; Villar, J. *Chem. Bio. Inter.* **2016**, *254*, 23.
3. (a) Murray, R. D. H. *Naturally Occurring Plant Coumarins*, in: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Austria, 1991, 84; (b) Venugopala, K. N.; Rashmi, V.; Odhav, B. *Bio. Med.* **2013**, *248*; (c) Riveiro, M. E.; De Kimpe, N.; Moglioni, A.; Vázquez, R.; Monczor, F.; Shayo, C.; Davio, C. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1325; (d) Borges, F.; Roleira, F.; Milhazes, N.; Santana, L.; Uriarte, E. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 887.
4. Gaskell, L. M.; Nguuyer, T.; Eliis, K. C. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 3632.
5. Kontogiorgis, C.; Litinas, K. E.; Makri, A.; Nicolaidis, D. N.; Vronteli, A.; Hadjipavlou, D. J. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, *23*, 43.
6. Secor, K. E.; Plante, J.; Avetta, C.; Glass, T. E. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 4073.
7. (a) Furstner, A. *Angew. Chem.* **2003**, *42*, 3582; (b) Hoffmann, H.; Lindel, T. *Synthesis* **2003**, 1753.
8. (a) Raposo, M. M. M.; Sousa, M. R. C.; Kirsch, G.; Cardoso, P.; Belsley, M.; Gomes, E. M.; Fonseca, A. M. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3681; (b) Higgins, S. *J. Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 247; (c) Lee, C. F.; Kang, L. M.; Hwu, T. Y.; Feng, A. S.; Tseng, J. C.; Luh, T. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4992; (d) Chou, S. S. P.; Yeh, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1309; (e) Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Malheiro, E. L.; Belsley, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4258.
9. (a) Gholap, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *110*, 31; (b) Domagala, A.; Jarosz, T.; Lapkowski, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *100*, 176.
10. Thakur, A.; Singla, R.; Jaitak, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 476.
11. Silveira, C. C.; Padilha, G.; Birmann, P.; Domingues, M.; Kaufman, T.; Savegnago, L. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 990.
12. Audisio, D.; Messaoudi, S.; Brion, J. D.; Alami, M. *European Journal Organic Chemistry.* **2010**, 1046.
13. Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; John Wiley and Sons Ltd, United Kingdom, 5 ed. **2010**.

14. Egan, D.; O'Kennedy, R.; Moran, E.; Cox, D.; Prosser, E.; Thornes, D. *Drug Metab. Rev.* **1990**, *22*, 503.
15. Naruka, S. G.; Mahajan, S. S. *IJRPC.* **2011**, *1*, 879.
16. Martins, S. M. A.; Branco, P. C. S.; Pereira, A. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 688.
17. Ferreira, S. Z.; Carneiro, H. C.; Lara, H. A.; Alves, R. B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 275.
18. Devji, T.; Reddy, C.; Woo, C.; Awale, S.; Carrico, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5774.
19. Santos, W. H.; Siqueira, M. S.; Silva-Filho, L. C. *Quím. Nova.* **2013**, *36*, 1303.
20. Venugopala, K. N.; Rashmi, V.; Odhav, B. *BioMed Res. Int.* **2013**, *13*, 14.
21. Bruneton, J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants.* Paris. **1995**, 240.
22. Murray, R. D. H. *Natural Product Reports.* **1989**, 618.
23. Silvio, C.; Carlos, M. I.; Caio, C. O. *Quim. Nova* **2015**, *38*, 1131.
24. Pechmann, H. V. *Ber. Dstch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 929.
25. Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 53.
26. Kadin, S. B. *J. Org. Chem.* **1996**, *31*, 622.
27. Albadi, J.; Shirini, F.; Abasi, N.; Motaharizadeh, T. *C. R. Chim.* **2013**, *16*, 411.
28. Diksha, K.; Rajesh, K. S.; Katiyar, D. *Synthesis*, **2016**, *48*, 2322.
29. Raj, H. G.; Parmar, V. S.; Jain, S. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *6*, 1904.
30. Chimichi, S.; Boccalini, M.; Cosimelli, B.; Viola, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *20*, 4926.
31. Zembower, D. E.; Liao, S.; Flavin, M. T. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1017.
32. Chimenti, F.; Bizzarri, B.; Bolasco, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4926.
33. Knauber, J.; Muller, W. E. *Pharm. Reser.* **2003**, *21*, 233.
34. Liu, X.; Dong, M.; Chen, X.; Jiang, M.; Zhou, J. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2010**, *78*, 249.
35. Solan, A.; Nişanci, B.; Belcher, M.; Young, J.; Schafer, C.; Wheeler, K. A.; Torok, B.; Dembinski, R. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1120.
36. Albrecht, Ludwig Harreus "Pyrrole" in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2002.

37. Menuel, S.; Doumert, B.; Saitzek, S.; Ponchel, A.; Delevoye, L.; Monflier, E.; Hapiot, F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6259
38. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry; Oxford University Press, New York*, 2001.
39. Amit, K.; Pandeuna, S. N.; Kumar, P. A. *Int. J. Rev. Life, Sci.* **2011**, *3*, 171.
40. Estéves, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402.
41. Nigst, T.a.; Westermaier, M.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2369.
42. Nicholas, S.; Nicole, T. *Farmaceutica* **2017**, *9*, 17.
43. Shiah, H.; Lee, W. S.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, Y. J. *Biochem. Phamachol.* **2015**, *4*, 1038.
44. Yan, R.; Luo, J.; Wang, C.; Ma, C.; Huang, G.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5395.
45. Kurti, L.; Czakó, B. *Strategic applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press; 2005.
46. Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474.
47. (a) Clauson-Kaas, N.; Tyle, Z. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 667. (b) Elming, N.; Clauson-Kaas, N. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 867.
48. Harmata, M.; Shao, L.; Kürti, L.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1078.
49. Heyejin, C.; Richard, M.; Bilal, N. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1088.
50. Karami, B.; Khodabakhshi, S.; Jamshidi, M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2013**, *60*, 1103.
51. Akelis, Liudvikas.; Jolanta, R.; Robertas, J.; Jelema, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *31*, 35.
52. Roy, B.; Narayan, D. R.; Hazra, S. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 119.
53. Kamal, A.; Faazil, S.; Malik, M.; Balakrishna, M.; Bajee, S. *Arab. J. Chem.* **2016**, *9*, 549.
54. Ferreira, V. F.; Souza, M. C. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. *G. Org. Prep. Proced.* **2008**, *33*, 411.
55. Silveira, C. C.; Fortes, M. P.; Mendes, S. R. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1548.
56. Zhang, X.; Shi, J. *J. Tetrahedron.* **2011**, *67*, 903.
57. Naeimi, H.; Dadaei, M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, *61*, 1132.

58. Yagodinets, P. I.; Skripskaya, O. V.; Prodanchuk, N. G.; Chernyuk, I. N.; Sinchenko, V. G.; Dozirtsiv, G. M.; Pityk, M. Y. *J. Pharm. Chem.* **1995**, *29*, 54.
59. Khalili, D. *J. Chin. Chem. Soc.* **2015**, *23*, 552.
60. Khazaei, A.; Zolfigol, M. A.; Mokhlesi, M.; Derakhshan Panah, F.; Sajjadifar, S. *Helv. Chim. Acta.* **2012**, *95*, 114.
61. Wu, G.; Liu, Q.; Shen, Y.; Wu, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5834.
62. 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.
63. Hu, J.; Zhang, J. M.; Du, W. Q.; Zhu, S. Z. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 86.
64. Sehesiggio, A.; Priem, G.; Chevallier, F.; Mongin, F. *Synthesis* **2009**, 3717.
65. Barlett, M. J.; Turner, C. A.; Harvey, J. E. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2430.
66. Bovonsombat, P.; Ali, R.; Khan, C.; Leykajakul, J.; Pla-on, K.; Aphimanchindakul, S.; Pungcharoenpong, N.; Timsuea, N.; Arunrat, A. Punpongjareorn, N. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6928.
67. 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.
68. 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.
69. Buckle, D. R.; Cantello, B. C. C.; Smith, H.; Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 391.
70. Joshi, S. D.; Sakhardande, V. D.; Seshadri, S. *Indian J. Chem., Sec B.* **1984**, *23*, 206.
71. Mohamed, A. S.; Ausidio, D.; Messaudi, A.; Provot, O.; Alami, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 577.