



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS DE CERRO LARGO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AMBIENTE E TECNOLOGIAS
SUSTENTÁVEIS

RITIELE HECK

SÍNTESE DE CROMENONAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO
INTRAMOLECULAR DE ALQUINILARILCETONAS MEDIADA POR TIOL

CERRO LARGO-RS

2020

RITIELE HECK

**SÍNTESE DE CROMENONAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO
INTRAMOLECULAR DE ALQUINILARILCETONAS MEDIADA POR TIOL**

Dissertação de mestrado, apresentada para o Programa de Pós-graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis.

Linha de Pesquisa: Desenvolvimento de Processos e Tecnologias.

Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi

CERRO LARGO-RS

2020

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Heck, Ritiele

Síntese de cromenonas via reações de ciclização intramolecular de alquinilarilcetonas mediada por tiol / Ritiele Heck. -- 2020.

75 f.:il.

Orientador: Dr. Benhur de Godoi

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis, Cerro Largo, RS, 2020.

1. Cromenonas. 2. Ciclização. 3. Heterociclos. 4. Catálise. 5. Tiol. I. , Benhur de Godoi, orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III. Título.

RITIELE HECK

**SÍNTESE DE CROMENONAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO
INTRAMOLECULAR DE ALQUINILARILCETONAS MEDIADA POR TIOL**

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis.

Área de Concentração: Monitoramento, Controle e Gestão Ambiental

Linha de Pesquisa: Desenvolvimento de Processos e Tecnologias.

Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi

Esta Dissertação foi defendida e aprovada pela banca em: 23 / 07 / 2020

BANCA EXAMINADORA

Adrienne Sperança

Prof.^a Dr.^a Adriane Sperança – IFFar

Benhur de Godoi

Prof. Dr. Benhur de Godoi - UFFS

Marcelo de Godoi

Prof. Dr. Marcelo de Godoi – FURG

Dedico este trabalho a **DEUS** e a todos que fizeram do meu sonho, realidade, me proporcionando forças e coragem para que eu superasse os obstáculos impostos e conseguisse subir mais um degrau da vida, graças a vocês eu não fraquejei: **família** e **amigos**.

Ao professor Benhur, meus mais sinceros agradecimentos pela oportunidade em poder realizar esse sonho, pela orientação, paciência, compreensão e amizade. Expresso aqui, minha admiração e meu reconhecimento por todos os ensinamentos durante esse período.

AGRADECIMENTOS

Nenhuma batalha é vencida sozinha. No decorrer desta luta algumas pessoas estiveram ao meu lado me incentivando para que conquistasse essa vitória.

Primeiramente agradeço a Deus por ser meu guia e por nunca ter me abandonado, me concedendo força nessa jornada.

Aos meus avós (Guisella e Onório) que sempre se fazem presentes, perguntando e incentivando meu crescimento, pessoas fundamentais em minha vida.

Ao meu marido Francesco, por compreender todos os meus momentos de ausência.

Aos meus colegas de laboratório que colaboraram muito para que eu pudesse concretizar esse sonho; Fabi, Maira, Thiago, Marcelo, Éverton, Carla e Brena obrigada pela ajuda, paciência, risadas e companheirismo.

Aos docentes e colegas do PPGATS da UFFS, pelos ensinamentos e companheirismo. Em especial as amigas Lana Bruna de Oliveira Engers e Marcieli Klein.

Aos grupos de pesquisa do professor Gilson Zeni, pela disponibilidade e auxílio na execução das análises.

Aos professores Adriane Sperança e Marcelo de Godoi por participarem da banca de avaliação dessa dissertação de mestrado.

Às agencias financiadoras CAPES, CNPq, Fapergs pelos auxílios concedidos.

A todos aqueles que, embora não mencionados, sabem que contribuíram em alguma etapa da minha vida.

MUITO OBRIGADA a todos vocês!

RESUMO

Devido à grande relevância dos derivados de cromenonas na farmacologia, e consequentemente na síntese orgânica, desenvolveu-se uma metodologia eficiente para a síntese de derivados de 4*H*-cromen-4-onas, a partir da reação de ciclização intramolecular de cetonas alquinil-arílicas, em presença de PhSH (1 equiv.), NaOH (5 mol%) como base, utilizando NMP (1 mL) como solvente, à temperatura de refluxo (202 °C) em atmosfera ambiente. Através deste método, tornou-se possível a obtenção de uma série de 4*H*-cromen-4-onas composta de 15 exemplos com rendimentos que variaram de 23 a 95%. Esta metodologia apresenta vantagens para a síntese de 4*H*-cromen-4-onas, uma vez que as condições de reações levam a uma alta regioseletividade, fornecendo apenas heterociclos de seis membros, após 30 minutos de reação, além de empregar quantidades catalíticas de base e de dispensar a utilização de sais de metais de transição bem como de um ambiente de reação inerte.

Palavras-chave: Cromenonas. Ciclização. Heterociclos. Catálise. Tiol.

ABSTRACT

Due to the great relevance of chromenone derivatives in pharmacology, and consequently in organic synthesis, an efficient methodology was developed for the synthesis of 4*H*-chromen-4-ones derivatives through intramolecular cyclization of alkynyl aryl ketones in the presence of PhSH (1 equiv), NaOH (5 mol%) as base, using NMP (1 mL) as solvent, at reflux temperature (202 °C) in ambient atmosphere. Through this method, it became possible to obtain a series of 4*H*-chromen-4-ones comprising 15 examples with yields from 23 to 95%. This methodology presents advantages for the synthesis of 4*H*-chromen-4-ones, since the reaction conditions lead to a high regioselectivity, by furnishing only six-membered heterocycles, after 30 minutes, besides employing base catalytic amounts in absence of transition-metal salts as well as inert reaction ambient.

Key-words: Chromenones. Cyclization. Heterocycles. Catalysis. Thiol.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Avaliação dos parâmetros de reação para a obtenção da 2-fenil-4H-cromen-4-ona 2a	30
Tabela 2 - Síntese de 4H-cromen-4-onas 2	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cromenonas farmacologicamente ativas.	13
Figura 2 - Derivados de cromenonas farmacologicamente ativos.	13
Figura 3 - Espectro de RMN ^1H do composto 2a em CDCl_3 a 400 MHz.	40
Figura 4 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a em CDCl_3 a 100 MHz.	41
Figura 5 - Espectro de RMN ^1H do composto 2a em CDCl_3 a 400 MHz.	61
Figura 6 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a em CDCl_3 a 100 MHz.	61
Figura 7 - Espectro de RMN ^1H do composto 2b em CDCl_3 a 400 MHz.	62
Figura 8 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2b em CDCl_3 a 100 MHz.	62
Figura 9 - Espectro de RMN ^1H do composto 2c em CDCl_3 a 400 MHz.	63
Figura 10 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2c em CDCl_3 a 100 MHz.	63
Figura 11 - Espectro de RMN ^1H do composto 2d em CDCl_3 a 400 MHz.	64
Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2d em CDCl_3 a 100 MHz.	64
Figura 13 - Espectro de RMN ^1H do composto 2f em CDCl_3 a 400 MHz.	65
Figura 14 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2f em CDCl_3 a 100 MHz.	65
Figura 15 - Espectro de RMN ^1H do composto 2g em CDCl_3 a 400 MHz.	66
Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2g em CDCl_3 a 100 MHz.	66
Figura 17 - Espectro de RMN ^1H do composto 2h em CDCl_3 a 400 MHz.	67
Figura 18 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2h em CDCl_3 a 100 MHz.	67
Figura 19 - Espectro de RMN ^1H do composto 2i em CDCl_3 a 400 MHz.	68
Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2i em CDCl_3 a 100 MHz.	68
Figura 21 - Espectro de RMN ^1H do composto 2j em CDCl_3 a 400 MHz.	69
Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2j em CDCl_3 a 100 MHz.	69
Figura 23 - Espectro de RMN ^1H do composto 2k em CDCl_3 a 400 MHz.	70
Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2k em CDCl_3 a 400 MHz.	70
Figura 25 - Espectro de RMN ^1H do composto 2l em CDCl_3 a 400 MHz.	71
Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2l em CDCl_3 a 100 MHz.	71
Figura 27 - Espectro de RMN ^1H do composto 2m em CDCl_3 a 400 MHz.	72
Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2m em CDCl_3 a 100 MHz.	72
Figura 29 - Espectro de RMN ^1H do composto 2n em CDCl_3 a 400 MHz.	73
Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2n em CDCl_3 a 100 MHz.	73
Figura 31 - Espectro de RMN ^1H do composto 2o em CDCl_3 a 400 MHz.	74
Figura 32 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2o em CDCl_3 a 100 MHz.	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- BEMP - 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperidro-1,3,2-diazafosforina
- CG-EM - Cromatógrafo de fase gasosa – Espectrômetro de massas
- CCD - Cromatografia em camada delgada
- CPME – Éter ciclopentilmetílico
- DABCO - 1,4-diazabicyclo [2,2,2] -octano
- DBU - 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
- DMF – *N,N*-Dimetilformamida
- DMSO – Dimetilssulfóxido
- EM - Espectrometria de massas de baixa resolução
equiv. – Equivalente
- Me – Metila
- MO – Irradiação de micro-ondas
- NHC - Carbenos *N*-heterocíclicos
- NMP - *N*-metil-2-pirrolidona
- THF – Tetraidrofurano
- T₃P - anidrido propilfosfônico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1 SÍNTESE DE DERIVADOS DE CROMENONAS VIA REAÇÕES CICLIZAÇÃO MEDIADAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO.....	16
2.2 SÍNTESE DE DERIVADOS DE CROMENONAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO LIVRE DE METAIS DE TRANSIÇÃO	21
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
5 PARTE EXPERIMENTAL.....	43
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	43
5.1.2 Espectrometria de massas	43
5.1.3 Solventes e reagentes.....	43
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	44
5.2.1 Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	44
5.2.2 Procedimento geral para preparação do cloreto de 2-metoxibenzoíla	44
5.2.3 Procedimento geral para preparação do cloreto de 5-cloro-2-metoxibenzoíla	45
5.2.4 Procedimento geral para a preparação das cetonas alquinil-arílicas 1	45
5.2.5 Procedimento geral a síntese das 4 <i>H</i> -cromen-4-onas 2	46
REFERÊNCIAS.....	52
APÊNDICES.....	61

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Nos últimos anos, com surgimento de várias doenças como os cânceres de pulmão, mama e fígado, através de dano ao DNA e outras biomoléculas, intensificou-se a busca por novos medicamentos que proporcionem a cura ou então minimizem os sintomas das mesmas (HALLIWELL, 2007). Nessa perspectiva, substâncias antioxidantes podem ser vistas como ferramentas importantes para o tratamento e prevenção de diferentes tipos de câncer (SOTGIA et al., 2011), podendo ser úteis como novos medicamentos para quimioprevenção e quimioterapia. Dentre as várias substâncias caracterizadas por apresentarem propriedades antioxidantes e quimiopreventivas encontram-se os compostos contendo sistemas heterocíclicos como, por exemplo, a Vitamina E (α -tocoferol) (POPE et al., 2001), o Kaempferol-3-O-glucosídeo (GABRIELSKA et al., 2005), o Luteolin (Ghosh et al., 2018), o Wogonin (Du et al.; 2011) e, alguns derivados de imidazol (WAHAB et al., 2011), tiazol (DE et al., 2008) e tiadiazol (MAYHOUB et al., 2012).

Portanto, o interesse na síntese de compostos contendo núcleos heterocíclicos estão sempre em destaque devido à grande importância dessas substâncias, pois são candidatas promissoras ao desenvolvimento de medicamentos e derivados de produtos naturais (WHITE et al., 2017). Entre as inúmeras classes de heterociclos, os anéis heterocíclicos de seis membros destacam-se, pois estão presentes em uma variedade de compostos bioativos naturais e sintéticos (MEENA et al., 2018), como em antidepressivos (HEINRICH et al., 2004), anti-hipertensivos (SEBILLE et al., 2006) e hipoglicêmicos (TANG et al., 2003).

Nesse contexto, uma das classes de heterociclos que vem se destacando são as cromenonas, as quais apresentam um anel heterocíclico oxigenado de seis membros, contendo, além do átomo de oxigênio, um grupo carbonila na estrutura do anel heterocíclico. Como exemplos destes compostos, podemos citar o flavopiridol, o qual possui atividade anticarcinogênica, mais especificamente no tratamento do câncer de mama (AZEVEDO et al., 1996), a quercetina e a nobiletina que atuam como inibidores enzimáticos (BORMANN et al., 2000) (Figura 1).

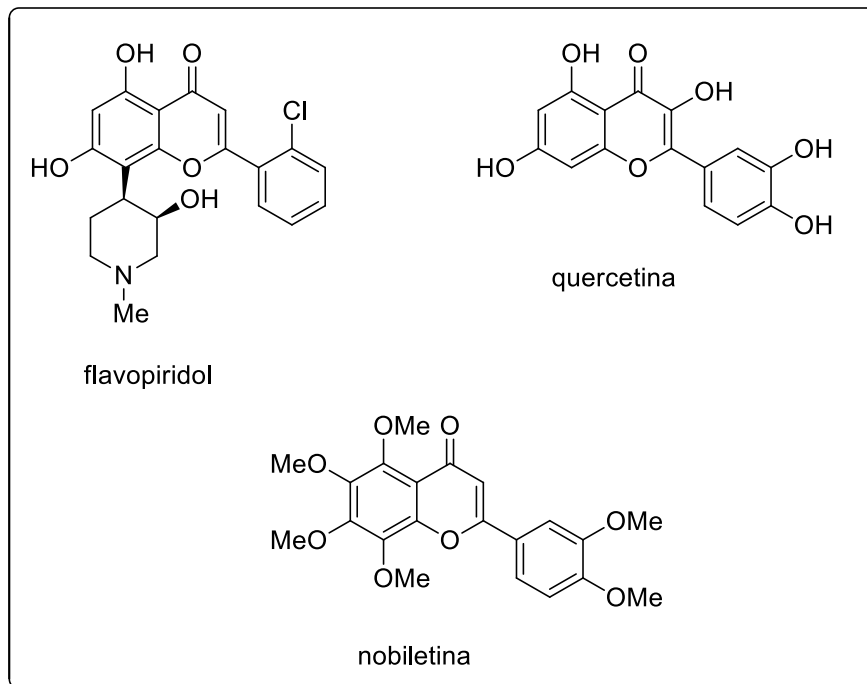


Figura 1 - Cromenonas farmacologicamente ativas.

O núcleo cromenona também constitui a estrutura de compostos que possuem atividades farmacológicas como, antiasmática (MIYATAKE et al., 2007), antimicrobiana (KUSHWAHA et al., 2014), (AKBAS et al., 2005), (HASSAN et al., 2016), antioxidante (ZARRELLI et al., 2014), anti-hiperglicêmicas (RAJU et al., 2010) e anticâncer (BAUVOIS et al., 2003) (Figura 2).

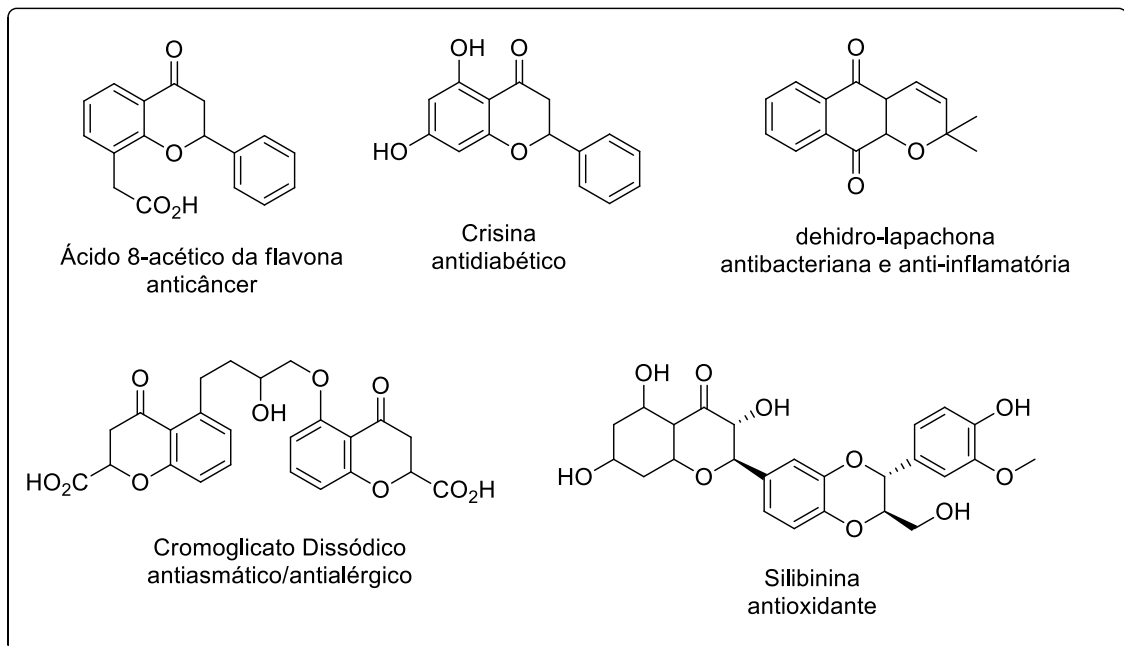


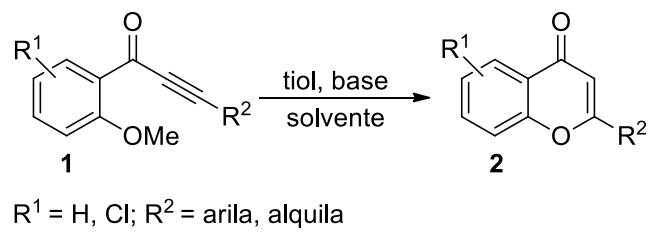
Figura 2 - Derivados de cromenonas farmacologicamente ativos.

Devido a notável importância das cromenonas e seus derivados, diversos métodos vêm sendo descritos para a sua obtenção. Dentre os principais métodos, os mais utilizados são o método de Kostanecki-Robinson, o de Baker-VentKatamaran, pela via do ácido de Meldrum e pelo método de adição intramolecular de Michael (MEIRELES, 2014). Além dos métodos de ciclização com o de Fischer (FISCHER; HESS, 1884), reação de Larock (LAROCK; YUM, 1991), síntese de Leimgruber-Batcho (BATCHO; LEIMGRUBER, 1985) e reações de Fürstner (FÜRSTNER; HUPPERTS, 1995), Mori-Heck (MORI; CHIBA; BAN, 1977) e Hegedus (HEGEDUS et al., 1978).

Porém, muitos métodos para a síntese de cromenonas apresentam limitações, como o emprego de solventes orgânicos tóxicos, baixa tolerância a grupos funcionais, formação de subprodutos (GHOSH; NANDI; DAS, 2018), além de dispendiosos catalisadores (MEENA et al., 2018).

Assim, tendo em vista a notória aplicabilidade biológica e sintética de compostos heterocíclicos, em especial, das cromenonas (RAJARATHINAM et al., 2016), torna-se importante o desenvolvimento de metodologias que visam à síntese de seus derivados, especialmente, através de condições de reação que sejam eficientes, empregando reagentes em quantidades catalíticas e, se possível, livre de metais de transição, com a melhor relação custo benefício e primando pela utilização de substâncias menos agressivas ao ambiente (YANG et al., 2015).

Dessa forma, esse trabalho tem como objetivo desenvolver uma metodologia de ciclização intramolecular de alquinilarilcetonas utilizando condições de reação relativamente “limpas”, em presença de um tiol e uma base, para promover a síntese de derivados de cromenonas. Para tanto, almeja-se estudar parâmetros de reação como temperatura, solvente, base, espécie de tiol, estequiometria e atmosfera de reação, a fim de determinar uma condição ideal de ciclização. Após determinados os parâmetros ideais de reação, pretende-se aplicar a metodologia desenvolvida, para a síntese de uma série de cromenonas diferentemente funcionalizadas (Esquema 1).

Esquema 1 - Síntese de 4*H*-cromen-4-onas **2**.

Fonte: Elaborada pelo autor.

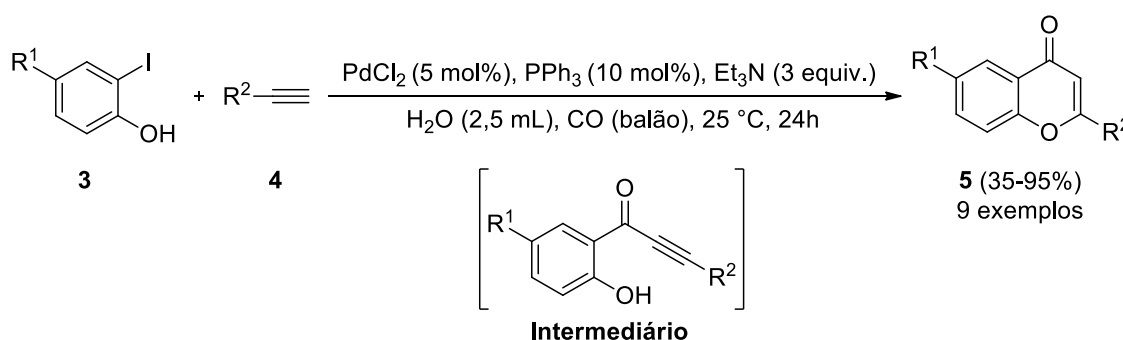
2 REFERENCIAL TEÓRICO

O interesse no desenvolvimento de metodologias para a preparação de cromenonas é constante, principalmente devido à sua ampla diversidade estrutural, mostrando-se bastante útil na descoberta de novos agentes terapêuticos. Dentre essas metodologias as reações de ciclização têm se mostrado uma ferramenta bastante útil para este fim, fazendo com que diversos estudos estejam descritos na literatura.

2.1 SÍNTESE DE DERIVADOS DE CROMENONAS VIA REAÇÕES CICLIZAÇÃO MEDIADAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO

A utilização de sais de metais de transição como catalisadores e promotores de reações de ciclização tem se mostrado uma ferramenta versátil para preparação das mais variadas classes de substâncias heterocíclicas, incluindo derivados de cromenonas. Nesse sentido, Liang e colaboradores descreveram a reação de acoplamento carbonilativo seguida de ciclização catalisadas por PdCl₂, sem sais de cobre, para gerar cromenonas **5** a partir de iodofenóis **3** e alcinos terminais **4** (Esquema 2). Através dessa metodologia foram obtidos derivados de cromenonas em bons rendimentos, usando a água como solvente, à temperatura ambiente sob pressão de balão de CO, utilizando Et₃N como base (LIANG, et al., 2005).

Esquema 2



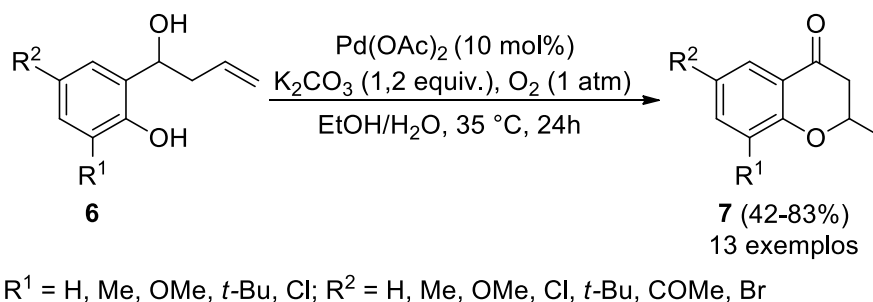
R¹ = H, Me, arila, Cl, *t*-Bu, EtO₂C; R² = arila, alquila

Fonte: Elaborada pelo autor.

Zhang e colaboradores, desenvolveram um processo de ciclização oxidativa do tipo Wacker catalisado por paládio (II) para a síntese de 2-metilcromanonas **7**, a

partir de materiais de partida prontamente disponíveis **6**, sob condições amenas. Uma variedade de derivados de cromanonas foi formada em bons rendimentos, mesmo em presença tanto de grupos retiradores quanto doadores de elétrons ligados ao anel aromático (ZHANG; PAN; WANG, 2007) (Esquema 3).

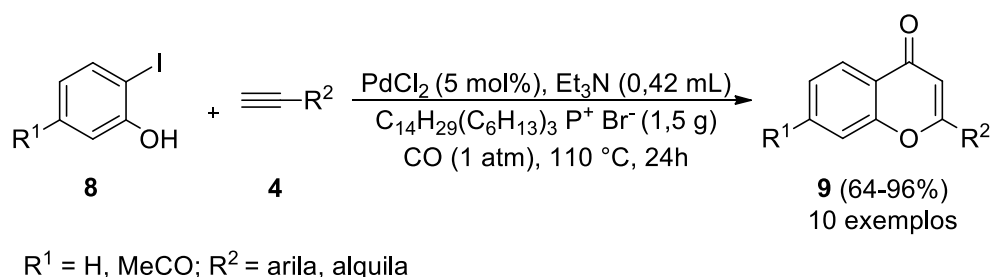
Esquema 3



Fonte: Elaborada pelo autor.

O $\text{C}_{14}\text{H}_{29}(\text{C}_6\text{H}_{13})_3\text{P}^+\text{Br}^-$ (PSIL102), se mostrou altamente eficiente na reação de ciclocarbonilação catalisada por paládio de *o*-iodofenóis **8** com acetilenos terminais **4**. Usando o PSIL102 como líquido iônico, a reação procedeu de maneira altamente eficiente e seletiva, levando a várias cromenonas **9**, em rendimentos que variaram de bons a excelentes (64-96%), sob pressão de uma atmosfera de monóxido de carbono (YANG, ALPER, 2010) (Esquema 4).

Esquema 4

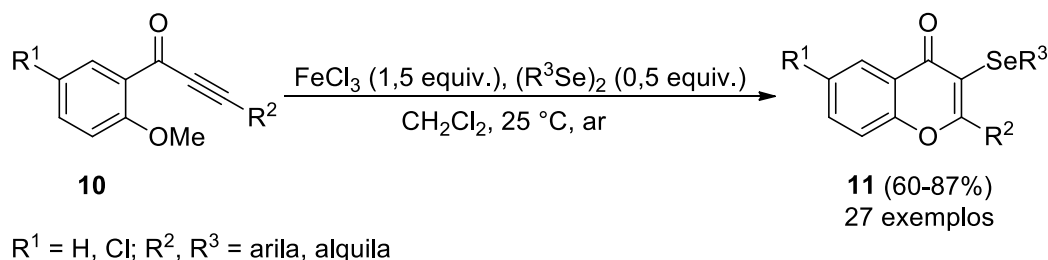


Fonte: Elaborada pelo autor.

Godoi e colaboradores, desenvolveram uma alternativa eficiente, por meio da reação de ciclização regioselectiva de alquinilarilcetonas **10** promovida por disselenetos de diorganoíla e cloreto de ferro (III). Através desse método, as 3-(organoselenil)-4*H*-cromen-4-onas **11** foram obtidas em rendimentos de 60 a 87%. A

metodologia mostrou-se bastante versátil, permitindo a presença de grupos arila e alquila ligados tanto ao heterociclo como ao átomo de calcogênio (GODOI et al., 2011) (Esquema 5).

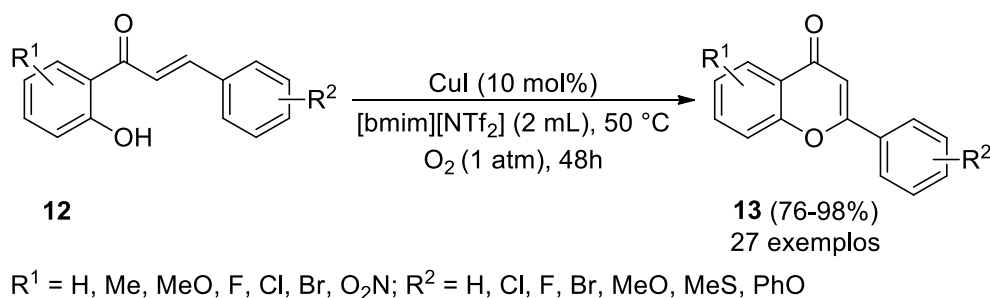
Esquema 5



Fonte: Elaborada pelo autor.

No estudo de Du, através da utilização de condições de reação relativamente brandas, empregando CuI como catalisador, em presença do líquido iônico [bmim][NTf₂], viabilizou-se a reação de ciclização intermolecular das chalconas **12**, em atmosfera de oxigênio (Esquema 6). A reação se mostrou tolerante a presença de grupos doadores e retiradores de elétrons, tanto no anel fenólico como no anel aromático ligado diretamente a ligação dupla carbono-carbono, levando a rendimentos de bons a excelentes para os derivados de cromenonas **13** (DU et al., 2011).

Esquema 6

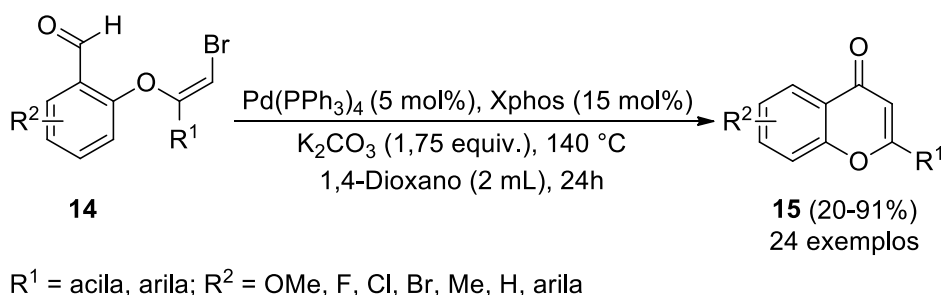


Fonte: Elaborada pelo autor.

Yue e colaboradores obtiveram rendimentos de 20 a 91% na síntese das cromenonas **15** (Esquema 7) através da utilização dos benzaldeídos **14** como substratos, em reações de ciclização intramolecular catalisadas por Pd(PPh₃)₄. A reação mostrou-se fortemente dependente do uso da base e solvente adequados.

Os autores também destacam a importância da síntese da molécula, visto que ela é conhecida por apresentar propriedades anti-inflamatórias, antiplaquetárias, antimicrobianas, antiobesidade, anticancerígenos, além de candidatos a medicamentos para doenças neurodegenerativas e receptores de adenosina (YUE et al., 2017).

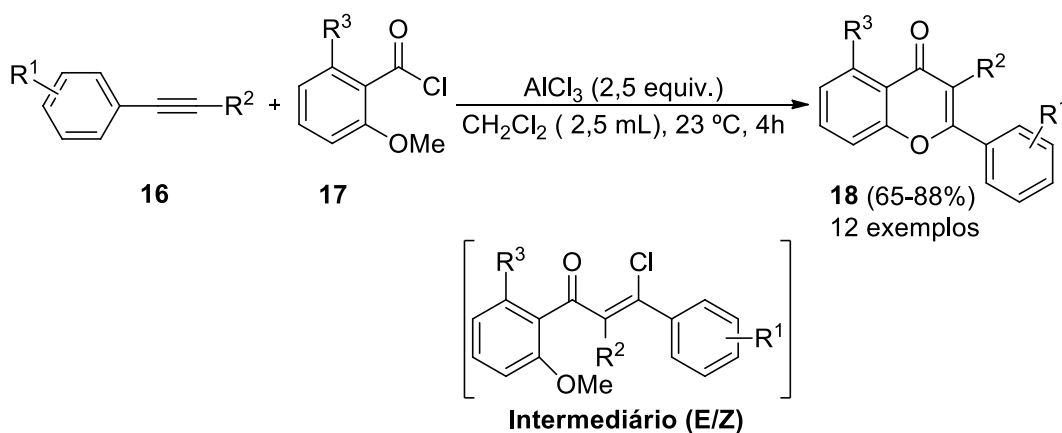
Esquema 7



Fonte: Elaborada pelo autor.

Também em 2017, foi descrita a síntese de cromenonas **18**, empregando materiais de partida de fácil acesso e disponibilidade, alcinos **16** e cloretos de benzoíla **17**, através de um processo *one-pot* envolvendo uma reação de acilação de Friedel-Crafts seguida por ciclização (Esquema 8). Empregando essa metodologia experimentalmente simples, viabilizou-se a síntese de derivados de cromenonas **18** de forma rápida, eficiente e prática (KIM; SONG; OH, 2017).

Esquema 8

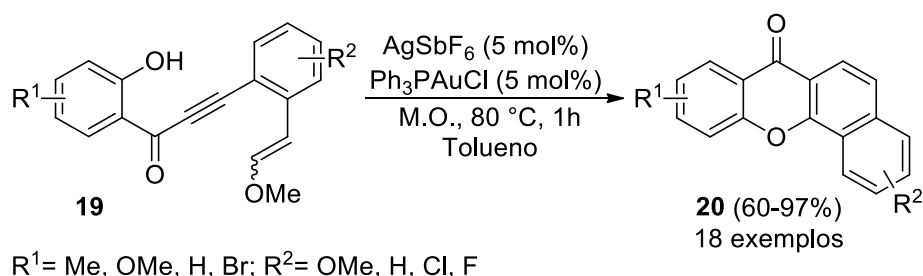


R¹ = H, Me, *t*Bu, OMe, F; R² = H, Me, Ph; R³ = H, OH, OMe

Fonte: Elaborada pelo autor.

Em 2018, Xiong e seus colaboradores relataram um mecanismo que consiste no enfraquecimento da ligação tripla utilizando um catalisador de ouro para sintetizar várias 12*H*-benzo[*a*]xanten-12-onas **20**. Outra interação que ocorre no processo é o enfraquecimento da ligação Csp^2 -OMe para que outra ciclização intramolecular ocorra levando a obtenção das xantonas **20**. Os autores ainda modificaram os grupamentos R da molécula com o intuito de mostrar a versatilidade da metodologia, como mostra o esquema 9, já que as estruturas de xantonas são conhecidas por apresentarem um amplo potencial farmacêutico (XIONG et al., 2018).

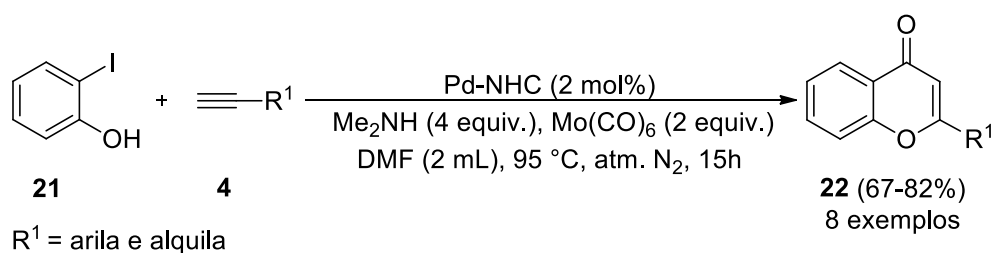
Esquema 9



Fonte: Elaborada pelo autor.

A reação entre iodofenol **21** e fenilacetileno sob condições otimizadas foi capaz de fornecer a 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona com um rendimento de 82%. Empregando as mesmas condições foi possível a ciclocarbonilação do iodofenol **21** com acetilenos aromáticos ricos em elétrons **4**, levando a uma série de derivados de cromenonas **22** com excelentes rendimentos (67-82%) (Esquema 10). Nesse estudo, a síntese de cromenonas foi realizada sem a utilização de gás CO. Nesse sentido, essa foi uma das primeiras abordagens documentadas, o que tornou o trabalho ainda mais interessante (GHOSH; NANDI; DAS, 2018).

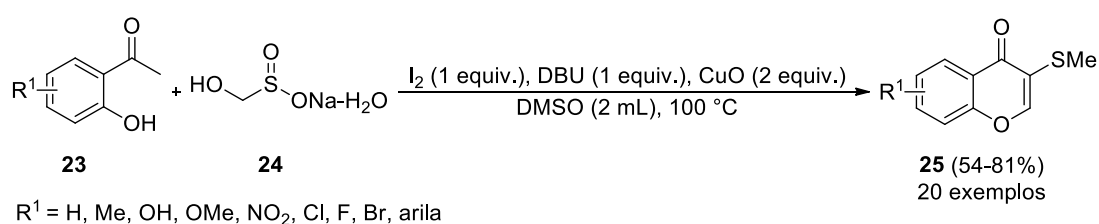
Esquema 10



Fonte: Elaborada pelo autor.

Recentemente, em 2019, foi desenvolvida uma estratégia eficiente de reação multicomponente mediada por iodo molecular e CuO, para a síntese de cromenonas C3-sulfeniladas **25**, a partir de *o*-hidroxiarilmetilcetonas, rongalita e dimetilsulfóxido (Esquema 11). Notavelmente, as clivagens duplas da ligação C-S da rongalita e do dimetilssulfóxido serviram para dar andamento neste processo de ciclização, fornecendo a unidade C1 e a fonte de enxofre para a montagem de cromonas sulfeniladas em C3 (WANG, et al., 2019).

Esquema 11



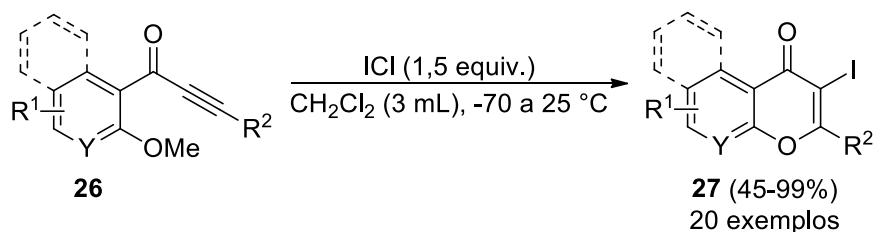
Fonte: Elaborada pelo autor.

2.2 SÍNTESE DE DERIVADOS DE CROMENONAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO LIVRE DE METAIS DE TRANSIÇÃO

O desenvolvimento de metodologias sintéticas que sejam menos agressivas ao meio ambiente, fazendo uso de condições de reação relativamente brandas e com menor custo, faz parte dos desafios a serem superados pelos químicos orgânicos sintéticos na busca por uma química cada vez mais sustentável. Nesse sentido, metodologias empregando condições de reação livre de metais de transição surgem como uma alternativa eficiente, limpa e relativamente mais barata, evitando a formação de resíduos metálicos e o alto custo de alguns catalisadores baseados em sais de metais de transição.

Zhou e colaboradores descreveram em 2006, a ciclização induzida por ICl de alcinonas substituídas **26**, fornecendo uma solução simples e altamente eficiente para a obtenção de 3-iodocromonas **27** (Esquema 12). O processo foi executado em condições amenas, sendo tolerante a vários grupos funcionais, levando aos produtos desejados **27** em rendimentos que variaram de bons a excelentes (ZHOU; DUBROVSKY; LAROCK, 2006).

Esquema 12

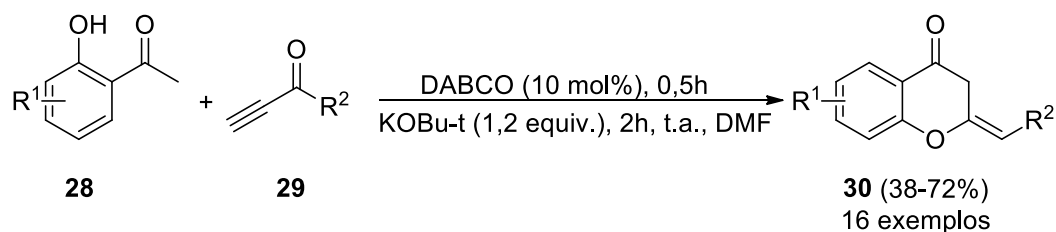


$R^1 = \text{H, Br, OMe, NO}_2$; $R^2 = \text{arila, alquila, heteroarila}$; $Y = \text{C, N}$

Fonte: Elaborada pelo autor.

Meng e colaboradores, desenvolveram um método sintético, em uma única etapa, para a preparação de cromanonas 2-alkil-substituídas **30**, a partir da reação de *o*-acilfenóis **28** comercialmente disponíveis e alcinoatos terminais **29**. O método consiste em dois processos consecutivos de reação por meio de um processo catalisado por DABCO, uma reação de condensação e uma cicloadição intramolecular mediada por KOBu-*t*, levando a formação das cromanonas desejadas em rendimentos variando de moderados a bons (MENG et al., 2010) (Esquema 13).

Esquema 13

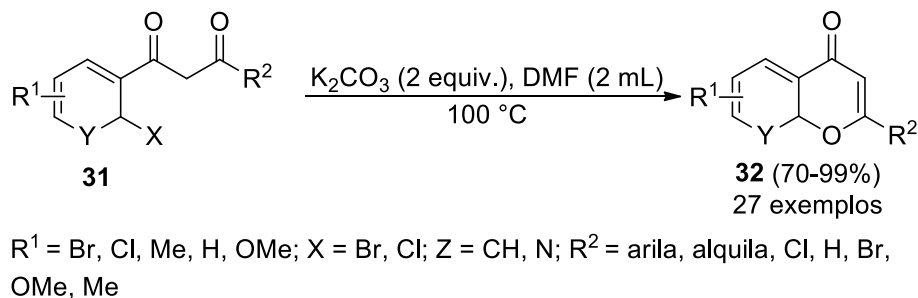


$R^1 = \text{H, Me, OMe, OEt, Cl, arila, Br}$; $R^2 = \text{OEt, OMe, Me, C}_6\text{H}_5$

Fonte: Elaborada pelo autor.

Zhao e colaboradores, descreveram um método empregando 1-(2-haloaril)-propano-1,3-dionas **31** (sintetizadas pela reação de ésteres metílicos do ácido 2-haloarilcarboxílico com cetonas) como materiais de partida, além de K_2CO_3 como base e DMF como solvente, fornecendo derivados de cromanonas **32** com rendimentos bons a excelentes (Esquema 14). O método de O-arilação do tipo Ullmann não precisa ajuda de qualquer metal de transição o que acaba evitando a contaminação dos produtos com metais tóxicos (ZHAO; ZHAO; FU, 2011).

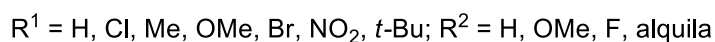
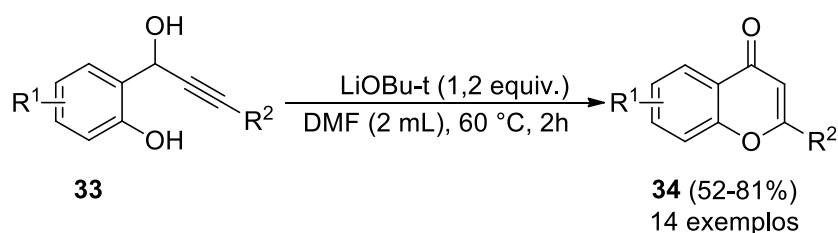
Esquema 14



Fonte: Elaborada pelo autor.

Uma nova rota sintética para derivados de cromenonas **34** foi desenvolvida por Zhang e colaboradores, onde o LiOBu-t foi utilizado como mediador e o ar como oxidante limpo (Esquema 15). A reação mostrou-se, na maioria dos casos, com alta regioseletividade sob condições amenas. A pesquisa mostrou que a oxidação desidrogenativa dos álcoois **33** sob condições fortemente básicas foi o passo crucial, e que o Li^+ desempenha um papel importante nesse processo (ZHANG et al., 2013).

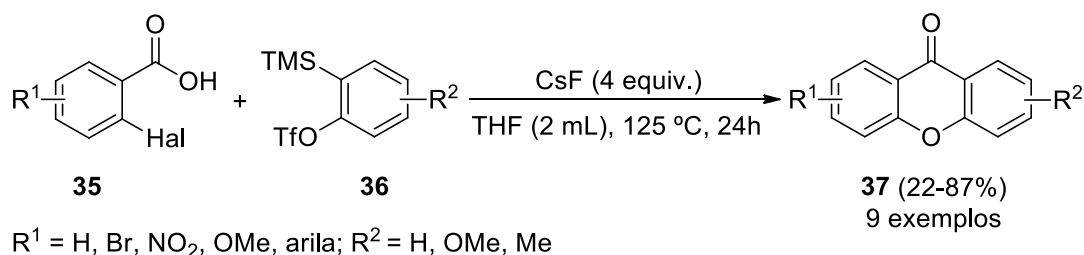
Esquema 15



Fonte: Elaborada pelo autor.

Dubroyskiy e colaboradores, desenvolveram uma rota eficiente e simples para a síntese de cromen-4-onas **37** através da formação de um intermediário benzino, empregando ácidos *o*-halo-carboxílicos **35** e *o*-trimetilsilil-triflatos **36** como substratos. Vários grupos funcionais demonstraram ser compatíveis com a reação e o método mostrou-se útil e confiável para a formação de compostos heterocíclicos que são biológica e farmacologicamente importantes (DUBROYSKIY et al., 2013) (Esquema 16).

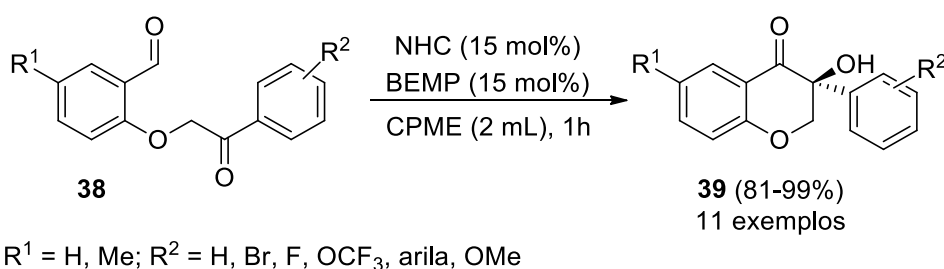
Esquema 16



Fonte: Elaborada pelo autor.

Vários derivados de 3-hidroxi-3-aryl-4-cromenonas **39** contendo um centro estereogênico foram obtidos com alta estereosseletividade em excelentes rendimentos (81-99%). Além disso, a excelente reatividade dos substratos com um substituinte doador de elétrons em o grupo fenila é admirável, visto que todas as reações foram concluídas em apenas 1h (RAFÍNSKI; KOZAKIEWICZ, 2015).

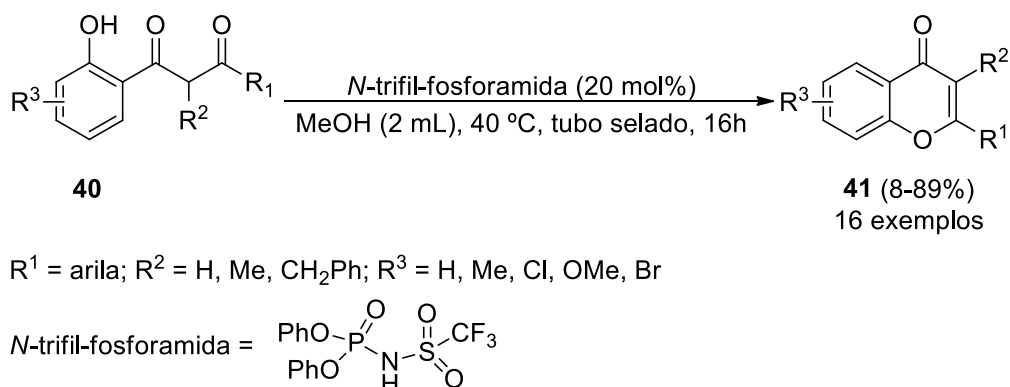
Esquema 17



Fonte: Elaborada pelo autor.

Foi descrito um procedimento organocatalítico eficiente para a ciclização seletiva de 1,3-dicetonas para fornecer 4*H*-cromen-4-onas aromáticas substituídas **41**, sob condições de reação leves, usando *N*-trifil-fosforamida, a ciclização pode ser realizada tolerando umidade e presença de ar, condições e etapas simples que não requerem preparativos especiais para os seus procedimentos (STANEK; STODULSKI, 2016).

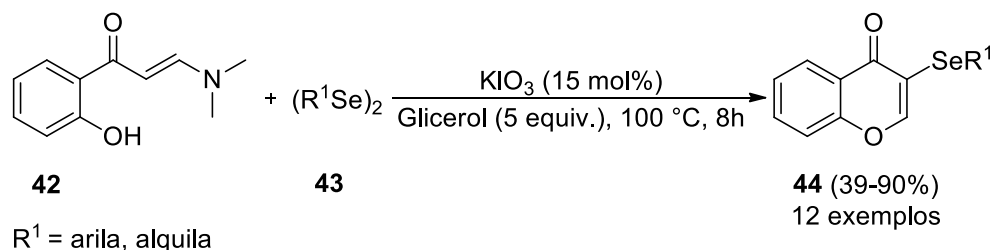
Esquema 18



Fonte: Elaborada pelo autor.

Foi desenvolvido um protocolo mais ecológico para a síntese de 3-organoselanyl-4H-cromen-4-ones **44**, onde os produtos desejados foram obtidos com rendimentos bons a excelentes, usando hidroxifenil-enaminonas **42** e vários dicalcogenetos de diorganoíla **43**, na presença de glicerol (5 equiv.) e KIO_3 (15 mol%) como catalisador, sob condições isentas de solventes e metais (RAFIQUE et al., 2017).

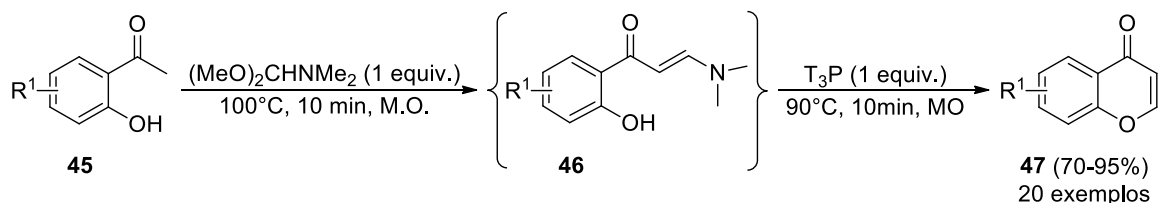
Esquema 19



Fonte: Elaborada pelo autor.

Balakrishnaa, e colaboradores, desenvolveram um novo e eficiente método de formação de cromenonas, mediado por $\text{T}_3\text{P}^\circledast$ e facilmente reproduzível, a partir de *o*-hidroxiacetofenonas **45**, empregando irradiação de micro-ondas (MO). Este método oferece uma alternativa útil às condições fortemente ácidas que são geralmente necessárias para esta conversão. As condições da reação são simples e tolerantes a várias funcionalidades que podem servir como uma plataforma para formar outros derivados (Esquema 20). Acredita-se que a formação dos heterociclos desejados **47** passa pela formação do intermediário enamina **46** (BALAKRISHNAA et al., 2018).

Esquema 20

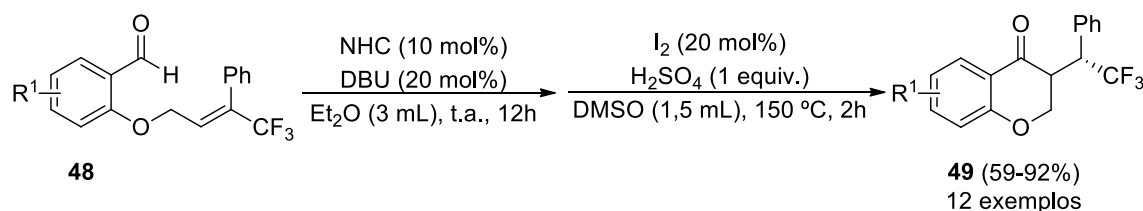


$\text{R}^1 = \text{H, NO}_2, \text{Me, OMe, Br, Cl, F, CN, arila, alquila, heteroarila}$

Fonte: Elaborada pelo autor.

WANG e colaboradores, desenvolveram um sistema de reação *one pot* para a síntese enantiosseletiva de cromenonas fluorometiladas **49**, empregando α -aliloxibenzaldeídos **48**, sob condições de reação moderadas. Um conjunto diversificado de cromenonas portadoras de um centro estereogênico tri ou difluorometilado na posição β ao grupo carbonila foi obtido com bons rendimentos e com uma excelente enantiosseletividade (WANG et al., 2018).

Esquema 21

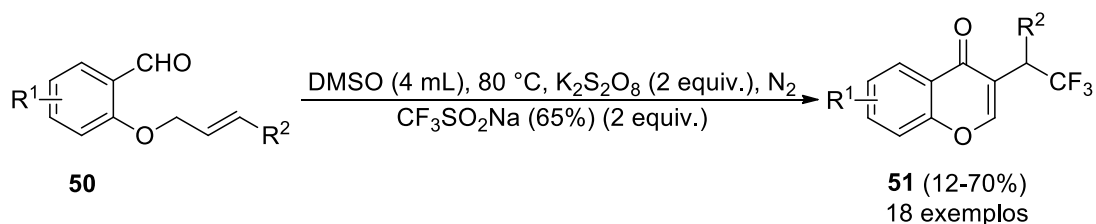


$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{F, Cl, Br, CO}_3\text{H, OCH}_3, t\text{-Bu, arila}$

Fonte: Elaborada pelo autor.

GAO e colaboradores, desenvolveram um novo processo sintético, envolvendo reações de adição e ciclização, através de radicais trifluorometila de 2-(aliloxi)arilaldeídos **50** para a formação de uma série de cromenonas substituídas **51** contendo o grupo CF_3 (Esquema 22). A reação de acoplamento e ciclização em cascata pode ser executada em uma etapa com o reagente de Langlois ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$) e $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Essa reação permitiu um escopo amplo de substratos com vários grupos funcionais, onde foram avaliados com eficácia moderada a boa, com simplicidade operacional e condições de reação moderadas (GAO et al., 2019).

Esquema 22

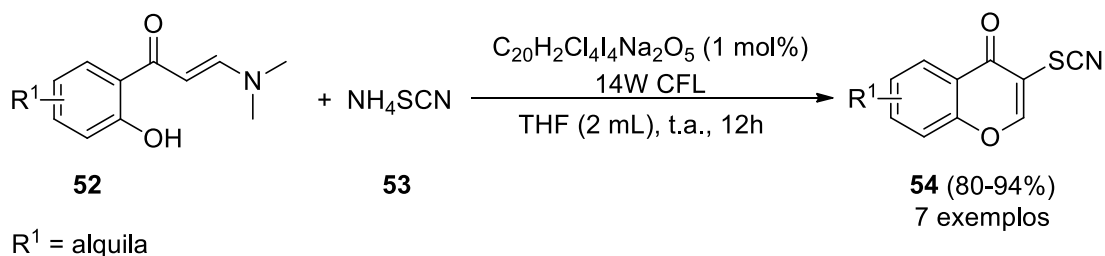


$R^1 = \text{H, Me, Br, Cl, F, NO}_2, \text{OMe, } t\text{-Bu, arila; } R^2 = \text{Me, H}$

Fonte: Elaborada pelo autor.

Recentemente, foi relatada a primeira reação de tiocianação da ligação C-H vinílica de enamionas terciárias **52** através de fotocatalise (irradiação da luz visível de uma lâmpada fluorescente compacta de 14 W (CFL)) (Esquema 23). Além de fornecer uma solução simples e eficiente, a reação foi realizada em condições fotocatalíticas isentas de metais, na presença de Rose Bengal ($\text{C}_{20}\text{H}_2\text{Cl}_4\text{I}_4\text{Na}_2\text{O}_5$), permitindo a síntese de tiocianatos derivados de cromenonas **54** usando NH_4SCN **53** como fonte de grupo tiocianila, sob atmosfera aeróbica (GAO; LIU; WAN, 2019).

Esquema 23



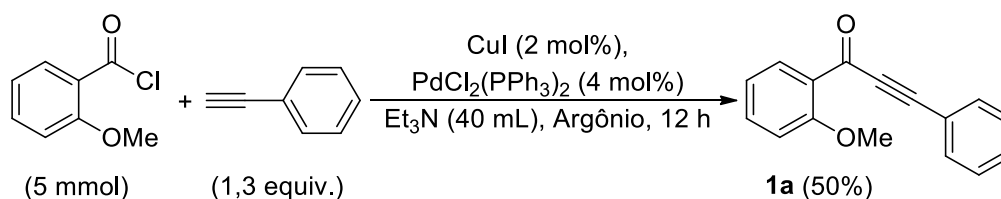
Fonte: Elaborada pelo autor.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo serão discutidos os resultados obtidos no decorrer deste trabalho. Primeiramente, será apresentada a síntese do material de partida e a otimização das condições de reação, dando destaque aos melhores parâmetros para a obtenção da 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona **2a** com melhores rendimentos. Cabe destacar, que as reações foram acompanhadas através da cromatografia em camada delgada (CCD) e, para a confirmação da formação do produto, utilizou-se o Cromatógrafo de fase gasosa – Espectrômetro de massas (CG-EM).

Previamente, para o estudo relacionado à síntese da cromenona **2a**, realizou-se a preparação do material de partida **1a** (Esquema 24). Através da reação de acoplamento do tipo Sonogashira entre o derivado de benzoíla e o fenilacetileno (GODOI et al., 2011), empregando PdCl₂(PPh₃)₂ (4 mol%) e CuI (2 mol%) como catalisadores, Et₃N (40 mL) como solvente, em atmosfera de argônio à temperatura ambiente, a 1-(2-metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona **1a** foi isolada em 50% de rendimento.

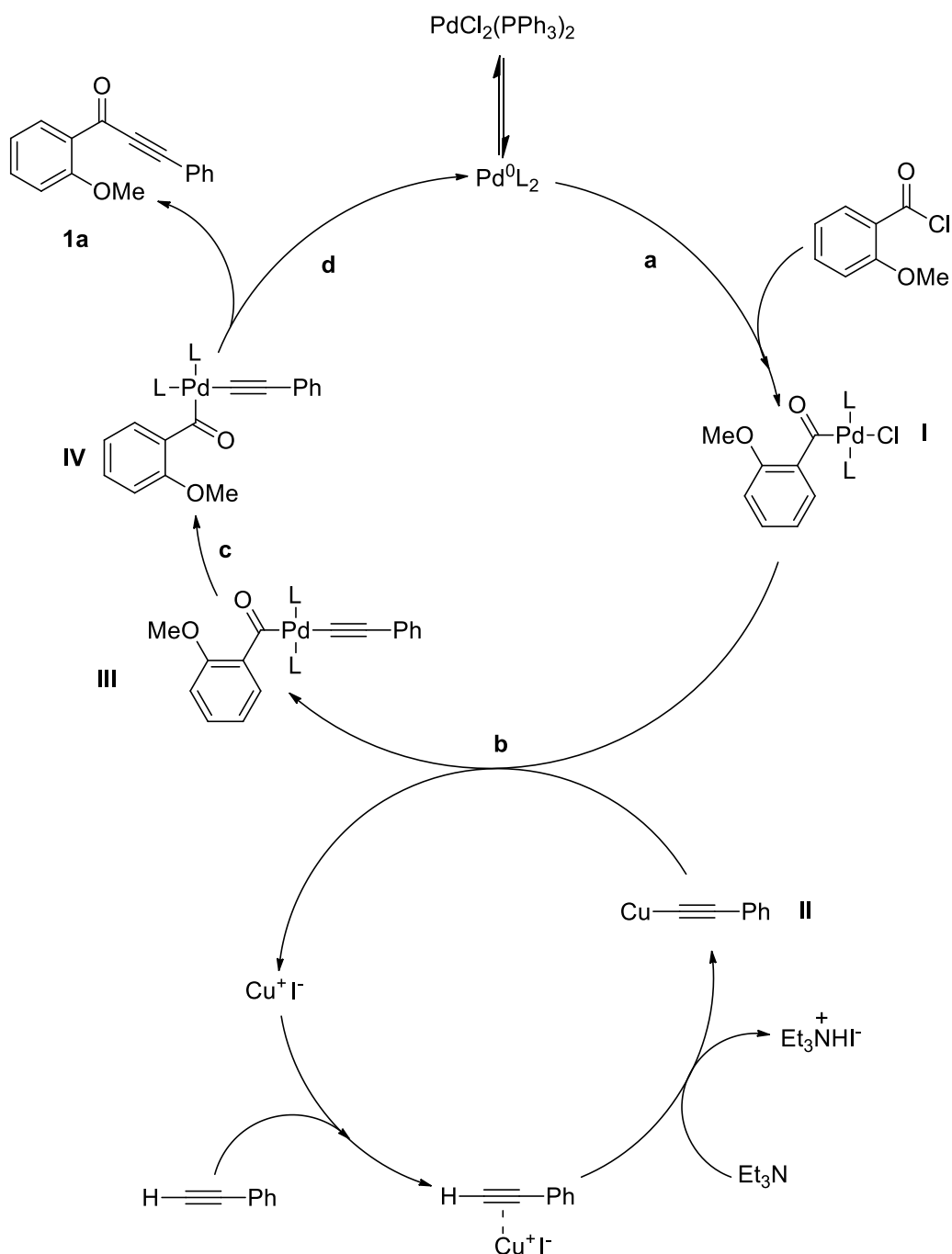
Esquema 24 - Reação do tipo Sonogashira para a síntese da 1-(2-metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona **1a**.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Esse tipo de reação foi descrito pela primeira vez em 1975 pelo químico japonês Kenkichi Sonogashira e possibilitou a formação de novas ligações $Csp-Csp^2$ (Sonogashira; Tohda; Hagihar, 1997). Para a síntese da cetona alquinilarílica **1a**, acredita-se que um mecanismo análogo ao da reação e Sonogashira possa estar envolvido, conforme demonstrado no esquema 25.

Esquema 25 - Mecanismo de reação tipo Sonogashira para a síntese da cetona alquinilarílica **1a**.

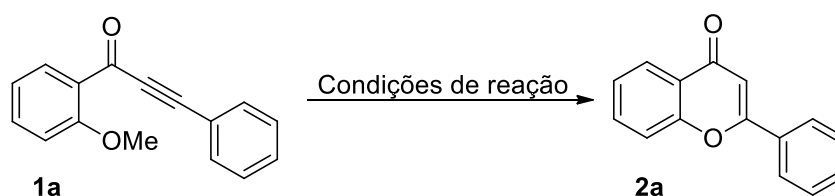


O mecanismo inicia com a redução do Pd^{2+} para Pd^0 , em seguida o paládio interage com a ligação carbono carbonílico-cloro via adição oxidativa, formando o intermediário **I**. Concomitantemente, no ciclo do cobre, pela presença do metal e uma base ocorre à formação do intermediário **II**, sofrendo assim, posteriormente, reação de transmetalção **b** com o intermediário **I** do ciclo do paládio, levando assim a formação do intermediário **III**, o qual sofre um processo de isomerização *cis-trans*,

levando a espécie **IV**. Em seguida, o intermediário **IV** passa por um processo de eliminação redutiva **d**, o produto **1a** é formado e ao mesmo tempo o paládio (0) é regenerado para o ciclo catalítico.

Dê posse do substrato **1a**, iniciou-se um estudo sistemático a fim de escolher a melhor condição de reação para a obtenção da 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona **2a**, através da ciclização intramolecular da 1-(2-metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona **1a**. Assim, realizou-se uma avaliação da influência de parâmetros como a quantidade e a espécie de tiol, natureza do solvente, atmosfera e temperatura, bem como a quantidade e o tipo de base, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 - Avaliação dos parâmetros de reação para a obtenção da 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona **2a**.^a



Fonte: Elaborada pelo autor.

#	R ¹ SH (equiv.)	Base (mol%)	Solvent e (1 mL)	Temp. (°C)	Rendimento (%)
1	1,0	K ₂ CO ₃ (5)	NMP	202	86 ^b
2	1,0	K ₂ CO ₃ (5)	NMP	t.a.	- ^b
3	1,0	K ₂ CO ₃ (5)	NMP	100	- ^b
4	1,0	K ₂ CO ₃ (5)	NMP	150	- ^b
5	1,0	K ₂ CO ₃ (5)	NMP	202	90
6	-	K ₂ CO ₃ (5)	NMP	202	-
7	1,0	-	NMP	202	-
8	1,0	K ₂ CO ₃ (5)	DMSO	189	83
9	1,0	K ₂ CO ₃ (5)	DMF	153	47
10	1,0	K ₂ CO ₃ (5)	EtOH	79	-
11	1,0	K ₂ CO ₃ (5)	MeCN	82	-
12	1,0	K ₂ CO ₃ (5)	Glicero	202	^c

13	19,6 (0,5 ml)	K ₂ CO ₃ (5)	I -	169	-
14	1,0	NaOH (5)	NMP	202	95
15	1,0	NaHCO ₃ (5)	NMP	202	39
16	1,0	Li ₂ CO ₃ (5)	NMP	202	44
17	1,0	KOH (5)	NMP	202	68
18	0,6	NaOH (5)	NMP	202	4
19	1,8	NaOH (5)	NMP	202	81
20	EtSH (1)	NaOH (5)	NMP	202	38
21	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ SH (1)	NaOH (5)	NMP	202	73
22	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ SH (1)	NaOH (5)	NMP	202	16
23	1,0	NaOH (5)	NMP	202	40 ^d
24	1,0	NaOH (5)	NMP	202	46 ^e
25	1,0	NaOH (5)	NMP	202	70 ^f

(^a) A reação foi realizada utilizando o substrato **1a** (0,25 mmol), sob atmosfera ambiente, mantendo-se a agitação magnética por 30 min; (^b) Reação realizada sob atmosfera de argônio; (^c) Apenas traços do produto detectados no CG-EM; (^d). Utilização de 0,5 mL de solvente; (^e) A reação foi interrompida após 10 min; (^f) A reação foi interrompida após 20 min.

No primeiro experimento, submeteu-se a cetona alquinilarílica **1a** às condições de reação utilizando o benzenotiol (1 equiv.), K₂CO₃ (5 mol%) como base, empregando NMP (1 mL) como solvente, a temperatura de 202 °C em atmosfera de argônio, por um período de 30 minutos. Sob estas condições, previamente descritas para a demetilação de éteres (CHAKRABORTI; SHARMA; NAYAK, 2002), a 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona **2a** foi isolada em 86% de rendimento (Tabela 1, reação 1). Em seguida, avaliou-se a influência da temperatura, observando-se uma alta dependência do processo de ciclização ao emprego de altas temperaturas, uma vez que ao realizar a reação em temperaturas inferiores a 202°C não se observou a formação do produto e apenas os materiais de partida foram detectados por análise de CG-EM (Tabela 1, reações 2-4).

Com o intuito de avaliar a sensibilidade do sistema de reação a condições aeróbicas, conduziu-se a reação sem a utilização de atmosfera inerte (argônio), em um tubo de reação coberto por um septo de borracha, após a completa adição dos reagentes. Nesse experimento observou-se que atmosfera de reação não influencia

na eficiência do processo, sendo que a cromenona **2a** foi obtida em 90% de rendimento, levando a uma maior praticidade para realização dos experimentos posteriores (Tabela 1, reação 5).

Subsequentemente, avaliou-se o comportamento da reação, primeiramente, na ausência de qualquer tiol e, em seguida, na ausência de base. Ambas as reações não forneceram o produto desejado e somente os materiais de partida foram detectados por análise em CG-EM, comprovando a importância dos dois reagentes para o processo (Tabela 1, reações 6 e 7). Além disso, testou-se a influência de diferentes solventes como DMSO, DMF, EtOH, MeCN e glicerol. Para tanto, as reações foram realizadas às temperaturas de refluxo dos respectivos solventes. Entre os solventes testados, apenas o DMSO e o DMF levaram a formação do produto desejado em rendimentos de 83 e 47%, respectivamente (Tabela 1, reações 8-12). O rendimento inferior ou a inatividade das reações utilizando os outros solventes que não o NMP, possivelmente estejam muito mais vinculados a questões térmicas do que a própria natureza dos solventes.

Com a finalidade de gerar um processo mais limpo e com menor custo, realizou-se a reação sem a utilização de um solvente, empregando uma quantidade superior (0,5 ml) de benzenotiol, a uma temperatura de 169 °C (temperatura de ebulição do tiol), porém infelizmente não foi observada a formação do produto através deste experimento (Tabela 1, reação 13). Novamente, acredita-se que a temperatura inferior empregada nesse experimento pode influenciar significativa e negativamente a reação.

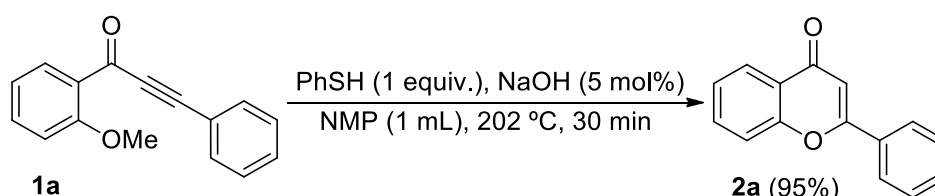
Dando continuidade a avaliação dos parâmetros de reação, testou-se diferentes bases como NaHCO₃, Li₂CO₃, NaOH e KOH na quantidade de 5 mol% (Tabela 1, reações 14-17). Dentre essas, o NaOH mostrou-se altamente eficiente, fornecendo o produto em 95% de rendimento (Tabela 1, reação 14).

A eficiência da reação decaiu drasticamente ao empregar-se quantidade inferior a 1 equivalente de PhSH (Tabela 1, reação 18), porém ao utilizar quantidade superior a 1 equivalente não se observou acréscimos no rendimento do processo (Tabela 1, reação 19). Ainda, com o intuito de analisar a reatividade do tiol e determinar a espécie ideal para o processo, empregaram-se tióis contendo diferentes substituintes orgânicos ligados ao átomo de enxofre (Tabela 1, reações 20-22). Ao empregar o etanotiol (EtSH), o qual possui um grupo alquila ligado ao enxofre, observou-se uma drástica queda no rendimento da reação, isolando-se a

cromenona desejada em apenas 38% de rendimento (Tabela 1, reação 20). Acredita-se que o baixo ponto de ebulição e a alta volatilidade do tiol alquílico possa ser o fator determinante para a queda de eficiência do processo. Ao utilizar tióis aromáticos contendo um grupo doador (OMe) ou um grupo retirador de elétrons (Cl), observou-se uma maior eficiência quando empregado o tiol com grupo retirador de elétrons (73% de rendimento) quando comparado ao tiol com grupo doador de elétrons (16% de rendimento), no entanto o rendimento com PhSH manteve-se superior. A presença de um grupo doador de elétrons ligado ao anel benzênico do tiol, apesar de aumentar sua nucleofilicidade, poderia favorecer processos de oxidação do tiol, deixando-o menos disponível para reagir com o substrato desejado. Por outro lado, a presença de um grupo retirador de elétrons tende a diminuir a suscetibilidade do tiol a processos oxidativos, porém pode levar a uma diminuição de sua nucleofilicidade.

A redução da quantidade de solvente, bem como do tempo de reação afetaram negativamente a reação, levando a um decréscimo significativo no rendimento (Tabela 1, reações 23-25). Dessa forma, ao analisar os resultados obtidos nesses experimentos, constatou-se que a melhor condição para promover a ciclização da cetona alquinilarílica **1a**, consiste na utilização de PhSH (1 equiv.), NaOH (5 mol%) como base, empregando NMP (1 mL) como solvente, à temperatura de refluxo (202 °C) em atmosfera ambiente. Através dessas condições foi possível a obtenção da 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona **2a** em 95% de rendimento, após 30 min de reação (Esquema 26).

Esquema 26

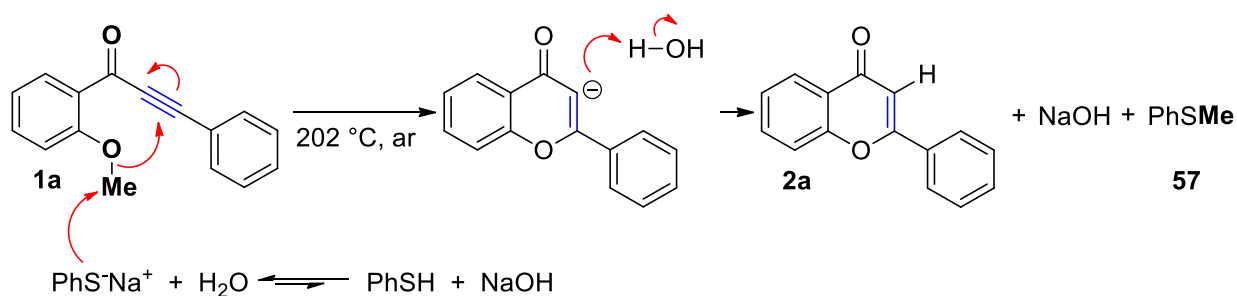


Fonte: Elaborada pelo autor.

Através da análise dos resultados experimentais obtidos e, considerando que foi possível detectar a formação do tioanisol **57** (PhSMe), através da análise da mistura bruta de reação em cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas (CG-EM), acredita-se que um mecanismo plausível para a formação da

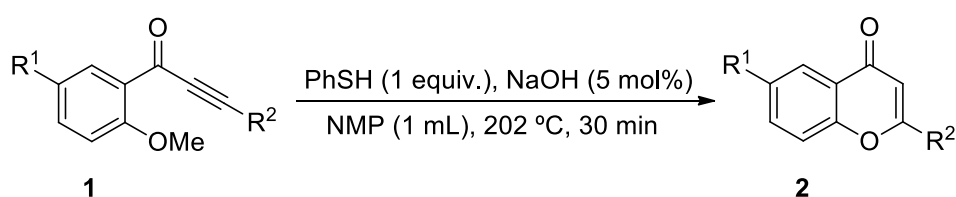
cromenona **2a**, possa ser representado conforme descrito no esquema 27. Assim, primeiramente ocorreria a desprotonação do benzenotiol pela base (NaOH), levando a formação do ânion feniltiolato (PhS^-), em um típico equilíbrio de reação ácido-base. Subsequentemente, ocorreria um ataque nucleofílico do ânion de enxofre ao carbono metílico ligado ao átomo de oxigênio no substrato **1a**, formando o tioanisol **57** e, desencadeando um ataque nucleofílico do oxigênio ao carbono *sp* da ligação tripla para a formação de uma ligação carbono-oxigênio e formação do heterociclo de seis membros, através de um processo de ciclização 6-*endo*-dig. Em seguida, o provável carbânion vinílico gerado na posição α -carbonílica seria protonado pela água, levando a formação do produto **2a** e, regenerando o meio catalítico básico.

Esquema 27

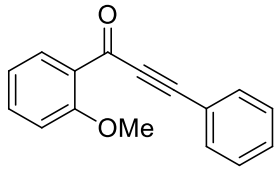
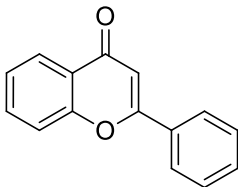
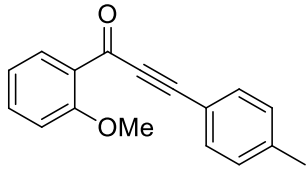
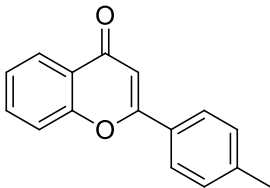
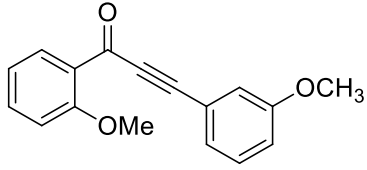
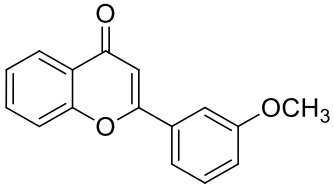
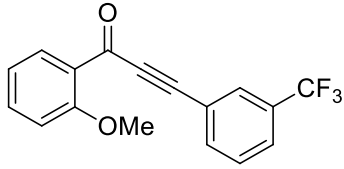
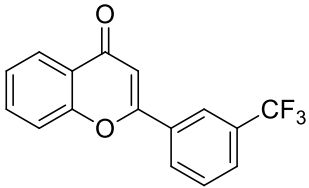
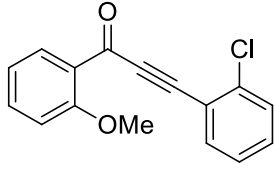
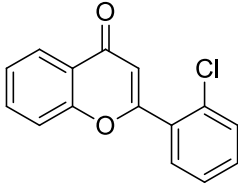
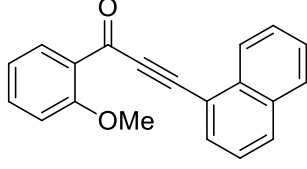
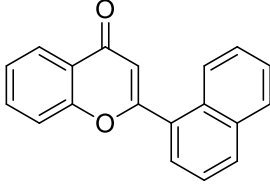


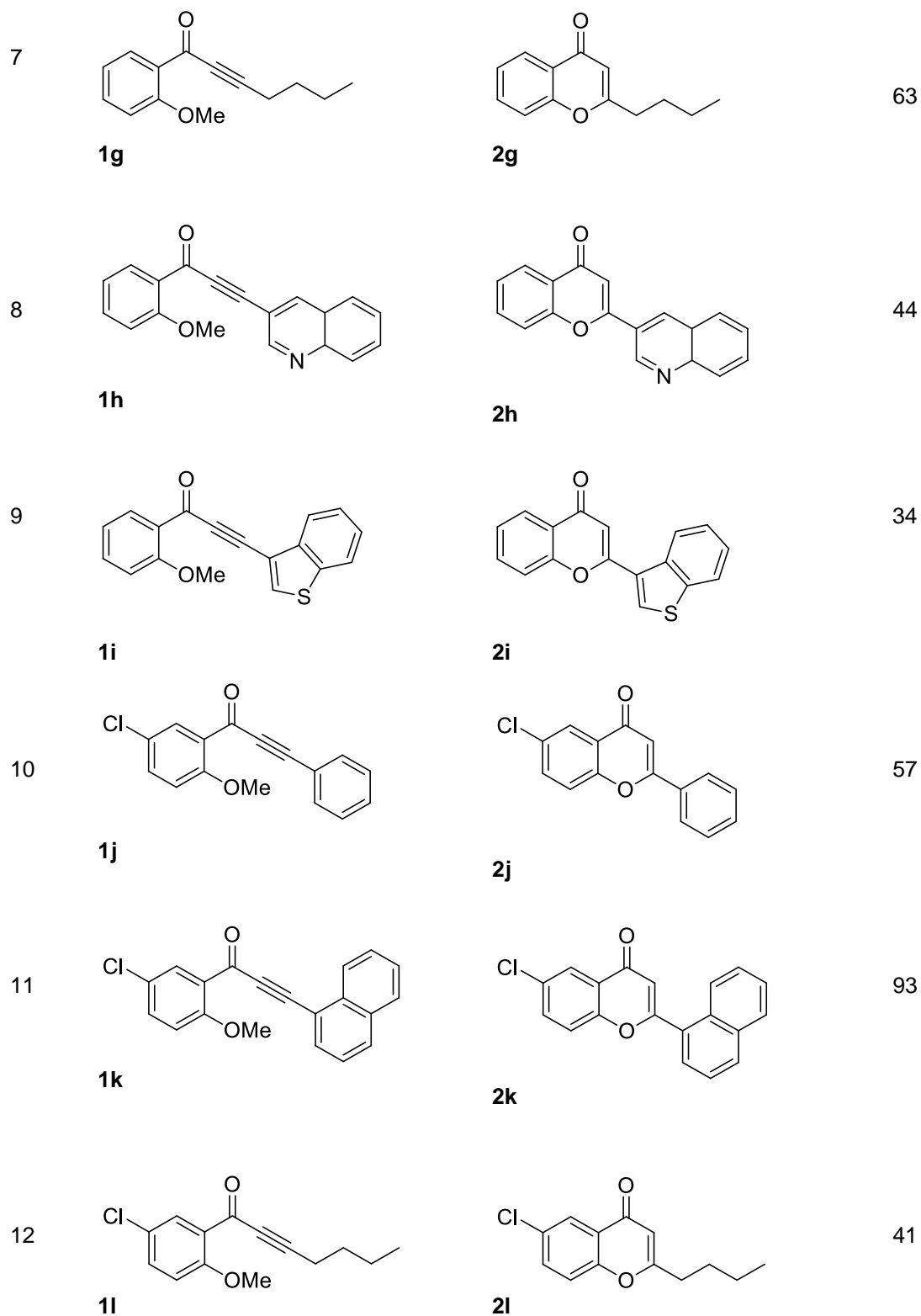
Fonte: elaborado pelo autor.

Com as melhores condições para promover a ciclização da cetona alquinilarílica **1a** determinadas, iniciou-se os estudos para avaliar a abrangência e desenvolver o escopo da metodologia desenvolvida. Para tanto, empregaram-se as condições determinadas para a preparação de diferentes *4H*-cromen-4-onas **2**, através de reações de ciclização intramolecular de cetonas alquinilarílicas **1** (preparadas através da mesma metodologia utilizada para a obtenção do substrato **1a**) via formação de ligações carbono-oxigênio (Tabela 2).

Tabela 2 - Síntese de *4H*-cromen-4-onas **2**.^a

Fonte: Elaborada pelo autor.

#	Substrato 1	Produto 2	Rend. %
1	 1a	 2a	95
2	 1b	 2b	75
3	 1c	 2c	88
4	 1d	 2d	55
5	 1e	 2e	72
6	 1f	 2f	89



^a A reação foi realizada utilizando a cetona alquinilarflica **1** (0,25 mmol), o PhSH (1 equiv.), o NaOH (5 mol%) como base em NMP (1 mL), a 202°C por 30 min.

Conforme a tabela 2 expressa, a reação de ciclização mostrou-se tolerante a diversos substituintes, contendo grupamentos doadores de elétrons no anel

aromático ligado diretamente ao carbono da ligação tripla carbono-carbono, levando a formação dos produtos com moderados a excelentes rendimentos (Tabela 2, reações 2 e 3). Os resultados sugerem que as reações podem ser levemente influenciadas pelos efeitos eletrônicos dos substituintes, uma vez que a presença de grupos doadores de elétrons (CH₃, OCH₃) (Tabela 1, levou a formação dos produtos em rendimentos superiores quando comparados ao rendimento obtidos quando grupos retiradores de elétrons (CF₃, Cl) estavam presentes (Tabela 2, reações 4 e 5).

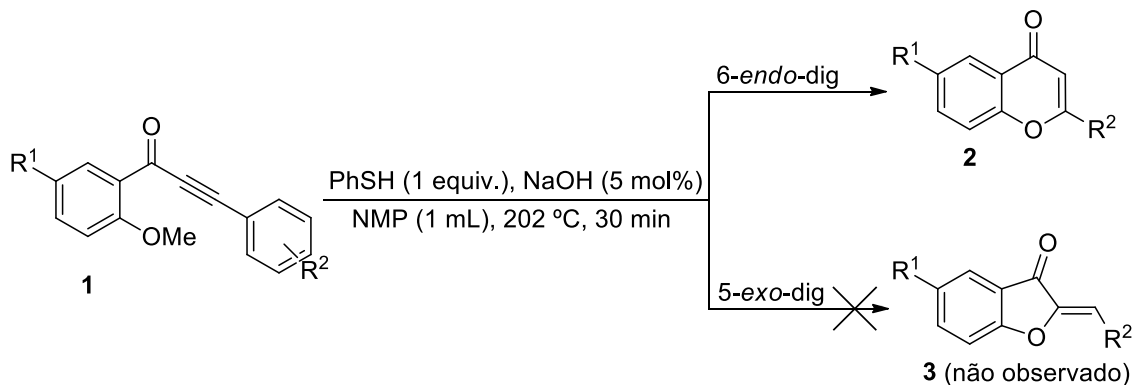
A cetona **1f**, a qual possui um grupo naftila (volumoso) ligado ao C_{sp}, levou a obtenção da 2-(naftalen-1-il)-4*H*-cromen-4-ona **2k** em 89% de rendimento (Tabela 2, reação 6), indicando que o grupo naftila não exerce influencia estérica prejudicial ao processo de ciclização. Cabe destacar a importância desse resultado, uma vez que compostos derivados de naftaleno exibem múltiplas atividades biológicas, como por exemplo, atividades antidepressivas (WANG et al., 2019).

A reação mostrou-se tolerante a presença de um grupo alquílico ligado ao C_{sp} do substrato **1g**, fornecendo a 2-butil-4*H*-cromen-4-ona **2g** em 63% de rendimento (Tabela 2, reação 7). Além disso, a metodologia desenvolvida pode ser empregada para a síntese das 4*H*-cromen-4-onas contendo grupos heteroarílicos ligados a posição C-2 do núcleo heterocíclico principal (Tabela 2, reações 8 e 9). Empregando as mesmas condições de reação, a 2-(4a,8a-diidroquinolin-3-il)-4*H*-cromen-4-ona **2h** e a 2-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-4*H*-cromen-4-ona **2i** foram obtidas em 44 e 34% de rendimento, respectivamente.

Buscando enriquecer ainda mais o escopo da metodologia, empregou-se cetonas alquinil-arílicas contendo um átomo de cloro ligado ao anel benzênico ligado ao grupo carbonila. As reações ocorreram de maneira satisfatória, tolerando a presença, tanto de grupos arílicos como de um grupo alquílico, ligados ao carbono da ligação tripla (Tabela 2, reações 10-12).

Notavelmente, a metodologia mostrou-se altamente regioseletiva, levando exclusivamente a formação dos heterociclos de seis membros através de um processo de ciclização intramolecular 6-*endo*-dig, não sendo observada a formação de heterociclos de cinco membros através de um processo de ciclização 5-*exo*-dig (Esquema 28). Essa alta regioseletividade está possivelmente relacionada ao efeito eletrônico causado pelo grupo carbonila ao carbono *beta* da ligação tripla carbono-carbono, o qual adquire um caráter potencialmente eletrofílico.

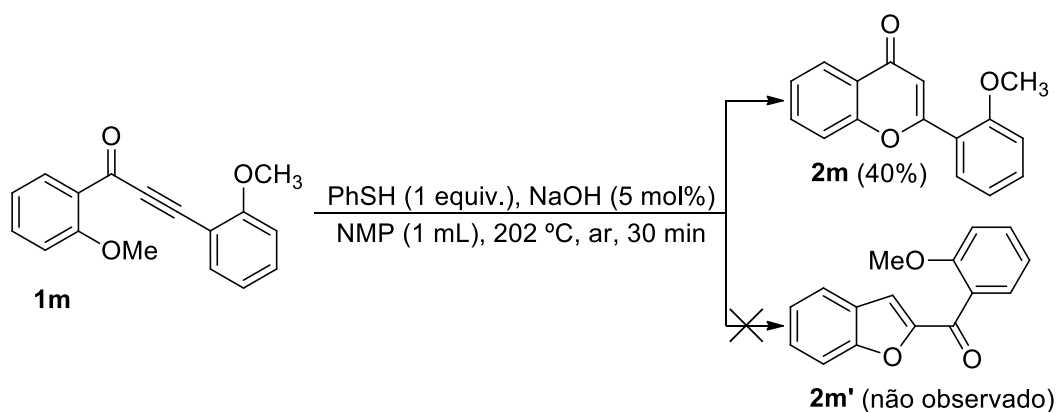
Esquema 28



Fonte: Elaborada pelo autor.

Além da alta regioseletividade, a metodologia também se mostrou quimiosseletiva, uma vez que ao submeter-se a 1,3-bis(2-metoxifenil)prop-2-in-1-ona **1m** às condições de ciclização, observou-se exclusivamente a formação da 2-(2-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona **2m** em 40% de rendimento, não sendo observada a formação do derivado de benzofurano (Esquema 29).

Esquema 29

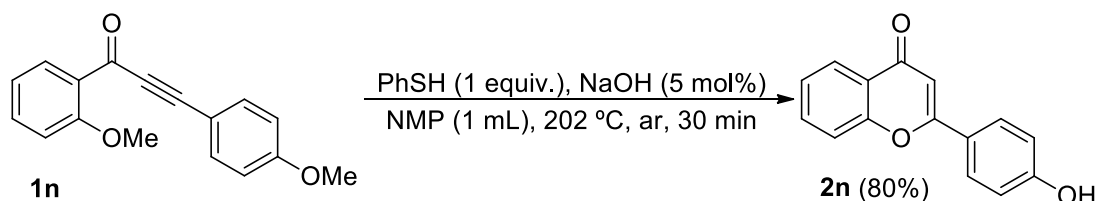


Fonte: Elaborada pelo autor.

Durante os estudos para desenvolvimento do escopo da metodologia, observou-se que ao empregar a 1-(2-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona **1n** como substrato para a reação de ciclização, além da formação do heterociclo ocorreu a desmetilação do grupo éter ligado ao anel benzênico, levando a formação

da 2-(4-hidroxifenil)-4*H*-cromen-4-ona **2n** em 80% de rendimento, conforme demonstrado no esquema 30.

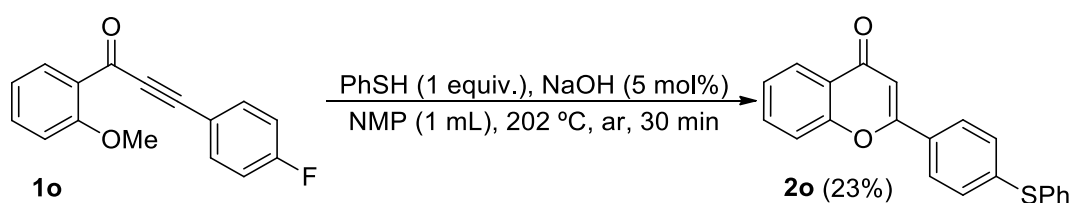
Esquema 30



Fonte: Elaborada pelo autor.

Outro comportamento inesperado foi observado ao submeter a 3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxifenil)prop-2-in-1-ona **1o**, o qual possui um átomo de flúor ligado a posição *para* do anel benzênico, à reação de ciclização (Esquema 31). Nesse caso, além do processo de ciclização, observou-se a substituição do átomo de flúor por um grupo tiofenila (SPh). Acredita-se que a formação do produto **2o** esteja vinculada a uma possível reação concomitante de substituição nucleofílica aromática.

Esquema 31



Fonte: Elaborada pelo autor.

Apesar do baixo rendimento (23%), esse resultado torna-se interessante, uma vez que compostos contendo enxofre em suas estruturas apresentam importantes atividades medicinais e biológicas (SOUZA et al., 2005), como agentes antimicrobianos, antifúngicos e anti-helmínticos (WILLIAMS, GRAYER; 2001; BAHRIN et al., 2014). São antioxidantes conhecidos e podem ser utilizados para regular os níveis de colesterol (CHOPRA et al., 2000) ou como agentes cardioprotetores (HERTOG, et al., 1993).

Os derivados de 4*H*-cromen-4-onas **2**, obtidos durante a realização desse trabalho, foram caracterizados através de análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Carbono (RMN ^{13}C), além de espectrometria de massas de baixa resolução (CG-EM). Nesse sentido, para fins de exemplificação, escolheu-se os espectros de RMN obtidos a partir do composto **2a** para expor uma breve discussão dos dados espectrais. A figura 3 representa o espectro de RMN ^1H obtido para composto **2a**, onde observa-se em região de campo baixo, entre 8,25 e 7,29 ppm, os sinais na forma de cinco multipletos, referentes aos 9 hidrogênios ligados aos anéis benzênicos. Por fim, em 6,82 ppm, encontra-se um sinal na forma de singlete, referente ao hidrogênio ligado ao carbono vinílico C3.

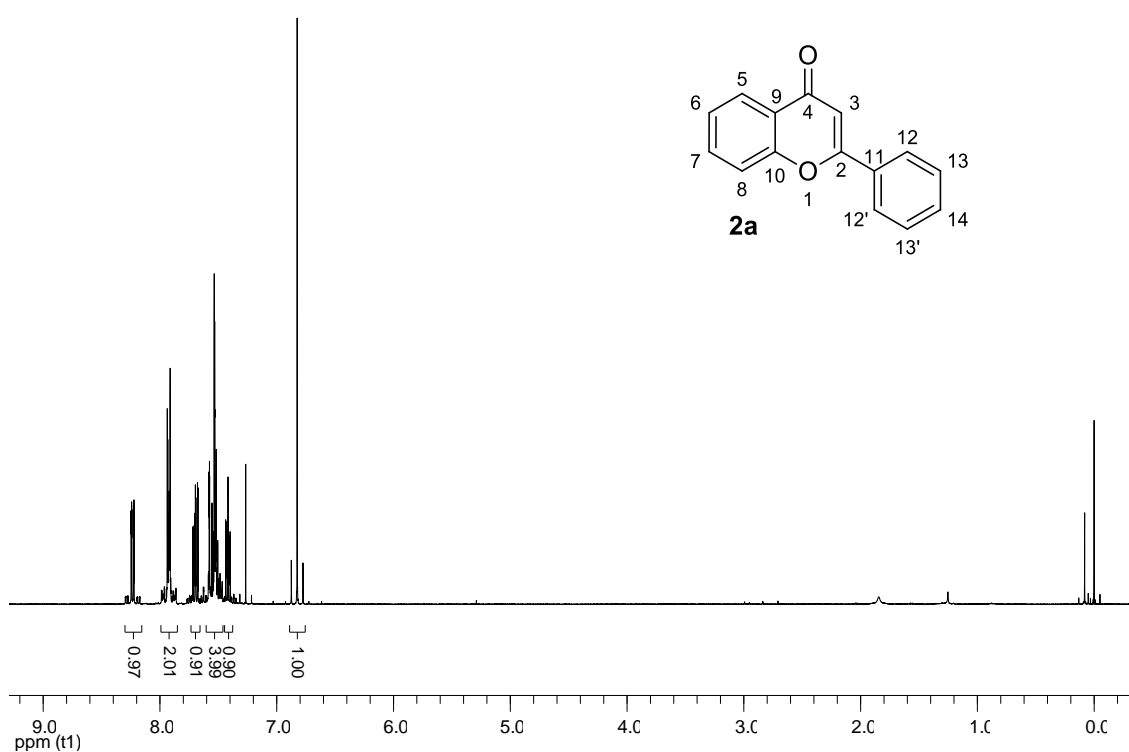


Figura 3 - Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 a 400 MHz.

Na figura 4, está representado o espectro de RMN ^{13}C obtido a partir da análise da cromenona **2a**, observando-se em região de campo mais baixo, em 178,4 ppm, o sinal referente ao carbono carbonílico C4. Em seguida, estão dispostos dois sinais, em 163,3 e 156,2 ppm, os quais representam os carbonos C2 e C10, respectivamente. Na região entre 133,7 e 118,0 ppm estão dispostos os sinais correspondentes aos 11 carbonos benzênicos C5-C9 e C11-C14. Finalmente, em

região de campo um pouco mais baixo encontra-se o sinal referente ao carbono vinílico hidrogenado C3.

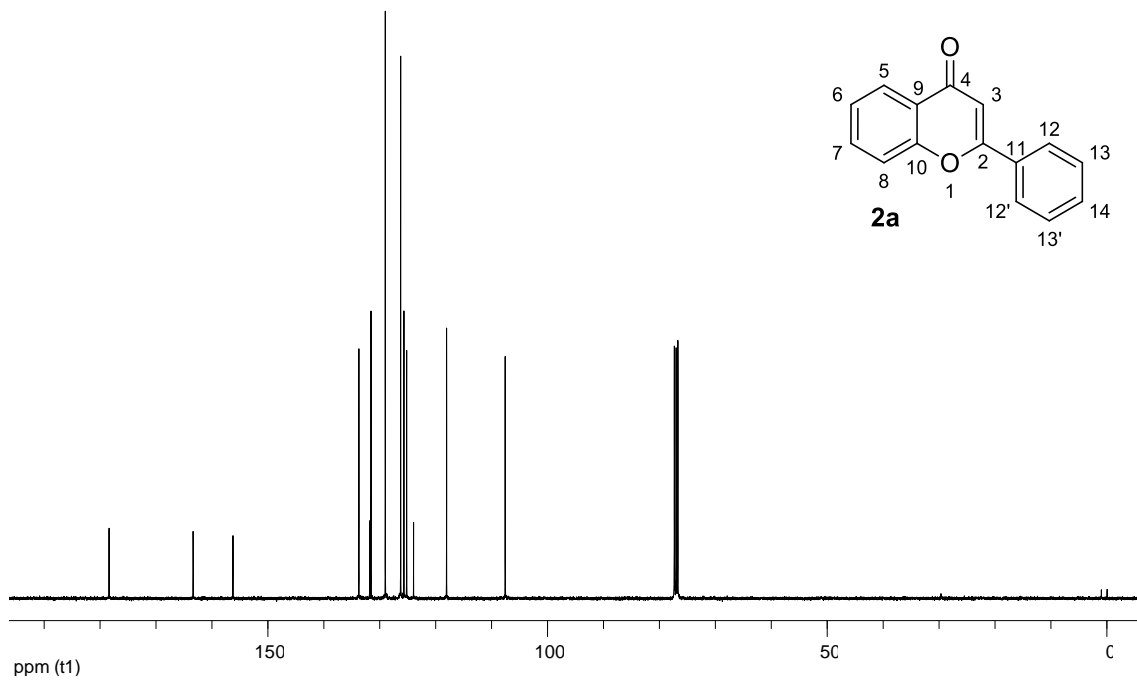


Figura 4 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em CDCl_3 a 100 MHz.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desenvolveu-se satisfatoriamente um novo protocolo sintético para a preparação de 4*H*-cromen-4-onas **2**, resultando em 15 exemplos com rendimentos de 23 a 95%, através de reações de ciclização intramolecular de cetonas alquil-arílicas **1**, utilizando condições de reação relativamente limpas, em presença de um tiol (PhSH) e uma base (NaOH), levando exclusivamente a obtenção dos heterociclos de seis membros.

Esta metodologia apresenta vantagens em relação a muitos métodos descritos na literatura para a síntese de cromenonas, uma vez que as condições de reações levam a uma alta regioseletividade, além de convergir com alguns princípios da chamada “química verde”, uma vez que se empregam quantidades catalíticas de uma base e dispensa a utilização de sais de metais de transição e, além disso, as reações procedem de maneira eficiente em um tempo de reação relativamente curto, tornando o método mais atrativo do ponto de vista econômico.

5 PARTE EXPERIMENTAL

Nessa seção será apresentada a descrição dos equipamentos utilizados, bem como os materiais e procedimentos para a síntese e caracterização dos compostos obtidos neste trabalho.

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Para a caracterização e identificação estrutural dos compostos obtidos, utilizaram-se espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C obtidos através de espectrômetros que operam na frequência de 400 MHz e 100 MHz (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria, Brasil), respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) em CDCl_3 . Os dados estão descritos entre parênteses: a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, t = tripleto, dd = dubleto de dubletes, ddd = duplo duplo dubleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

5.1.2 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (EM) foram obtidos em um espectrômetro de massas acoplado a cromatógrafo gasoso (CG-EM), utilizando ionização por impacto de elétrons (IE) a 70 eV (Laboratório de Química Instrumental – Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS campus Cerro Largo).

5.1.3 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais (PERRIN; ARMAREGO, 1980). O THF foi colocado sob-refluxo e em seguida, destilado sob KOH e armazenado sob sódio metálico. O diclorometano

também foi colocado sob-refluxo e destilado sob pentóxido de fósforo e armazenado sob peneira molecular. O DMSO foi tratado em presença de peneira molecular e armazenado sob estas condições. Outros reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada com uso de placas de sílica-gel GF254 com 0,25 mm de espessura, obtidas comercialmente. Utilizou-se como método de revelação cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, sílica gel (230-400 mesh) e uma mistura de solventes, acetato de etila e hexano como eluentes.

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 Procedimento geral para a preparação do $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$

Em um béquer de 100 mL adicionou-se a suspensão de PdCl_2 (0,3 g; 1,7 mmol) e NaCl (0,198 g; 3,4 mmol) em 2,5 mL de água, à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa (45-50 °C), em chapa de aquecimento, sob agitação magnética, até a evaporação total da água. Então adicionou-se água (2,5 mL) novamente e repetiu-se a evaporação total da água. Em seguida, adicionou-se o etanol (50 mL) e aqueceu-se a mistura até 60 °C. Quando essa temperatura foi atingida, adicionou-se trifenilfosfina (PPh_3) (1,781 g; 6,8 mmol), em uma única porção. Instantaneamente, observou-se a formação de uma suspensão amarela. Retirou-se o aquecimento e manteve-se a mistura sob agitação por aproximadamente 3 minutos. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner (lavou-se o sólido com pequena quantidade de éter etílico) e secou-se sob pressão reduzida, em bomba de alto vácuo (HARTELY, 1970).

5.2.2 Procedimento geral para preparação do cloreto de 2-metoxibenzoíla

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o ácido 2-metoxibenzoico (10 mmol), e logo em seguida adicionou-se o CH_2Cl_2 (30 mL), o SOCl_2 (1.2 equiv.) e o DMF (5 mol%). Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética por 3 horas, à temperatura ambiente (25 °C). Após esse período, abriu-se

o sistema de reação e a mistura bruta foi passada para um balão de uma boca. A mistura de reação foi concentrada através da evaporação do solvente com o auxílio de um evaporador rotativo e, por fim, o produto foi seco com o auxílio de bomba de alto vácuo.

5.2.3 Procedimento geral para preparação do cloreto de 5-cloro-2-metoxibenzoíla

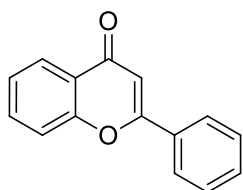
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico (10 mmol) e, logo em seguida adicionou-se o CH_2Cl_2 (30 mL), o SOCl_2 (1.2 equiv.) e o DMF (5 mol%). Manteve-se a mistura da reação sob agitação magnética por 3 horas, a temperatura de refluxo (42 °C). Após esse período, deixou-se a mistura arrefecer até a temperatura ambiente e abriu-se o sistema de reação. Passou-se a mistura para um balão, a solução foi filtrada e concentrada através da evaporação do solvente com o auxílio de um evaporador rotativo e, por fim, o produto foi seco com o auxílio de bomba de alto vácuo.

5.2.4 Procedimento geral para a preparação das cetonas alquinil-arílicas 1

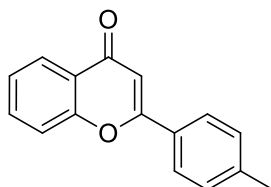
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4mol%) e o CuI (2 mol%) e, em seguida a Et_3N (10 mL). Então adicionou-se o alcino terminal apropriado (2.5 mmol). De maneira lenta (gota-a-gota) foi adicionado o cloreto ácido (xx equiv.), diluído em 1 ou 2 mL de THF. Manteve-se a mistura sob agitação magnética, à temperatura ambiente (25 °C) durante 12 horas. Após esse período, abriu-se o sistema de reação e adicionou-se NH_4Cl (aproximadamente 10 mL). Extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 20 mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO_4). A solução orgânica foi filtrada e concentrada através da evaporação do solvente com o auxílio de um evaporador rotativo. Fez-se a purificação através de coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano e acetato de etila com fase móvel.

5.2.5 Procedimento geral a síntese das 4H-cromen-4-onas 2

Em um tubo de ensaio aberto (atmosfera ambiente), adicionou-se a base NaOH (5 mol%) e, em seguida a cetona alquinil-arílica apropriada **1** (0,25 mmol) diluído em NMP (1mL), e subsequentemente o PhSH (1 equiv.). Então, fechou-se o tubo de reação com um septo de borracha e manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética por 30 minutos, a temperatura de 202 °C. Após esse período, abriu-se o sistema de reação e adicionou-se NH₄Cl (em torno de 5 mL). Extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 10 mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO₄). A solução orgânica foi filtrada e concentrada através da evaporação do solvente com o auxílio de um evaporador rotativo. Fez-se a purificação através de coluna cromatográfica de sílica gel empregando hexano e acetato de etila como fase móvel.

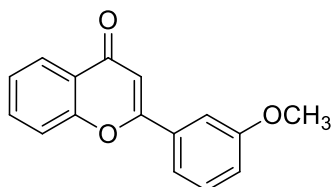


2-fenil-4H-cromen-4-ona (2a): Rend.: 0,053g (95%). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,25-8,22 (m, 1H); 7,90-7,94 (m, 2H); 7,72-7,67 (m, 1H); 7,58-7,46 (m, 4H); 7,44-7,39 (m, 1H); 6,82 (s, 1H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz δ(ppm): 178,4; 163,3; 156,2; 133,7; 131,7; 131,5; 129,0; 126,2; 125,6; 125,2; 123,9; 118,0; 107,5. EM (IE, 70 eV): *m/z* (intensidade relativa): 64 (21), 82 (16), 92 (62), 97 (16), 120 (79), 165 (16), 194 (52), 221(33), 222 (100).

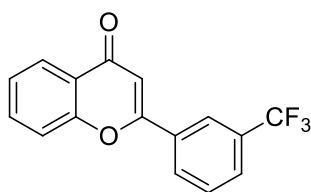


2-(p-toluil)-4H-cromen-4-ona (2b): Rend.: 0,044g (75%). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,10 (dd, *J* = 7,9 Hz; *J* = 1,4 Hz, 1H); 7,79 (d, *J* = 8,3; 2H); 7,68-7,63 (m, 1H); 7,55-7,49 (m, 1H); 7,40-7,36 (m, 1H); 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz; 2H); 6,76 (s, 1H); 2,41 (s, 3H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz δ(ppm): 178,3; 163,6; 156,3; 142,2; 133,5; 129,7; 129,0; 126,2; 125,7; 125,0; 124,0; 117,9; 107,0; 21,4. EM (IE, 70 eV): *m/z*

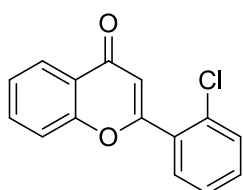
(intensidade relativa): 89 (14), 92 (29), 115 (39), 116 (23), 120 (50), 208 (33), 221 (32), 236(100).



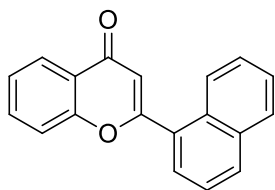
2-(3-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (2c): Rend.: 0,055g (88%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,23 (dd, $J = 7,9$ Hz; $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,72-7,67 (m, 1H); 7,57-7,55 (m, 1H); 7,52-7,49 (m, 1H); 7,44-7,39 (m, 3H); 7,09-7,06 (m, 1H); 6,81 (s, 1H); 3,89 (s, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 178,4; 163,2; 160,0; 156,2; 133,7; 133,1; 130,1; 125,7; 125,2; 124,0; 118,7; 118,1; 117,2; 111,8; 107,8; 55,4. EM (IE, 70 eV): m/z (intensidade relativa): 63 (14), 92 (23), 102 (19), 120 (22), 132 (46), 224 (27), 251 (18), 252 (100).



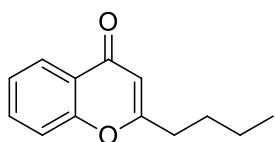
2-(3-(trifluorometil)fenil)-4H-cromen-4-ona (2d): Rend.: 0,040g (55%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,24 (ddd, $J = 7,9$ Hz; $J = 1,7$ Hz; $J = 0,5$ Hz, 1H); 8,20-8,19 (m, 1H); 8,11-8,08 (m, 1H); 7,82-7,79 (m, 1H); 7,76-7,71 (m, 1H); 7,70-7,65 (m, 1H); 7,61 (ddd, $J = 8,5$ Hz; $J = 1,0$ Hz; $J = 0,5$ Hz, 1H); 7,47-7,43 (m, 1H); 6,86 (s, 1H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 178,1; 161,6; 156,2; 134,1; 132,8; 131,8 (q, $J = 32,8$ Hz); 129,7; 129,4 (q, $J = 6,5$ Hz); 128,0 (q, $J = 3,6$ Hz); 125,9; 125,8 (q, $J = 272,1$ Hz); 125,5; 123,9; 123,1 (q, $J = 3,8$ Hz); 118,1; 108,4 (q, $J = 6,8$ Hz). EM (IE, 70 eV): m/z (intensidade relativa): 73 (72), 78 (39), 253 (100), 28 (43), 147 (30), 207 (28), 288 (2), 331 (39).



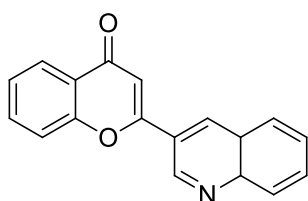
2-(2-clorofenil)-4H-chomen-4-ona (2e): Rend.: 0,046g (72%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: . RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: . EM (IE, 70 eV): m/z (intensidade relativa): 63 (15), 77 (10), 92 (18), 121 (100), 131 (53), 256 (1), 252 (66), 397(16).



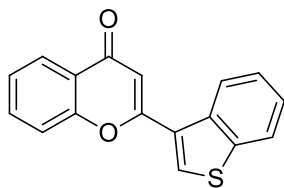
2-(naftalen-1-il)-4H-cromen-4-ona (2f): Rend.: 0,061g (89%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,33-8,30 (m, 1H); 8,15-8,11 (m, 1H); 8,04-7,99 (m, 1H); 7,96-7,91 (m, 1H); 7,76 (dd, $J = 7,1$ Hz; $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,73-7,68 (m, 1H); 7,60-7,50 (m, 4H); 7,48-7,43 (m, 1H); 6,68 (s, 1H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 178,2; 165,4; 156,7; 133,8; 133,7; 131,5; 130,6; 130,4; 128,7; 127,9; 127,4; 126,5; 125,9; 125,3; 125,0; 124,8; 124,0; 118,2; 113,1. EM (IE, 70 eV): m/z (intensidade relativa): 92 (10), 151 (24), 152 (100), 254 (48), 271 (70), 272 (74), 273 (14), 253 (13).



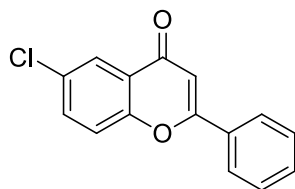
2-butil-4H-cromen-4-ona (2g): Rend.: 0,032g (63%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,18 (ddd, $J = 7,9$ Hz; $J = 1,7$ Hz; $J = 0,41$ Hz; 1H); 7,65-7,60 (m, 1H); 7,43-7,40 (m, 1H); 7,38-7,34 (m, 1H); 6,17 (s, 1H); 2,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,73 (quint, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,43 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 178,3; 169,7; 156,5; 133,3; 125,6; 124,8; 123,7; 117,8; 109,7; 33,9; 28,8; 22,0; 13,6. EM (IE, 70 eV): m/z (intensidade relativa): 92 (14), 118 (11), 120 (33), 121 (27), 131 (12), 160 (100), 161 (11), 202 (121).



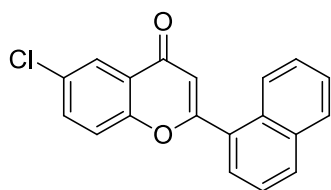
2-(4a,8a-diidroquinolin-3-il)-4H-cromen-4-ona (2h): Rend.: 0,030g (44%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 9,4 (sl, 1H); 8,74-8,73 (m, 1H); 8,27 (dd, $J = 7,8$ Hz; $J = 1,6$ Hz, 1H); 8,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,99 (dd, $J = 8,3$ Hz; $J = 1,1$ Hz, 1H); 7,87-7,82 (m, 1H); 7,78-7,73 (m, 1H); 7,69-7,64 (m, 2H); 7,49-7,45 (m, 1H); 7,00 (s, 1H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 178,0; 161,2; 159,1; 156,4; 149,2; 147,2; 134,3; 134,1; 131,5; 129,6; 128,8; 127,9; 126,6; 125,9; 125,6; 124,1; 118,1; 108,6. EM (IE, 70 eV): m/z (intensidade relativa): 64 (13), 92 (40), 120 (53), 123 (15), 126 (19), 153 (32), 245 (129), 272 (26).



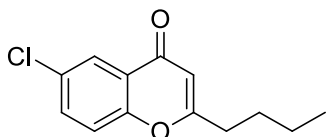
2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-4*H*-cromen-4-ona (2i): Rend.: 0,027g (34%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,29-8,26 (m, 2H); 8,12 (s, 1H); 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,74-7,71 (m, 1H); 7,59 (d, $J = 8,3$, 1H); 7,55-7,51 (m, 1H); 7,49-7,44 (m, 2H); 6,84 (s, 1H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 178,3; 160,3; 156,3; 140,7; 135,5; 133,8; 130,4; 128,9; 125,8; 125,5; 125,3; 124,1; 123,3; 123,1; 118,0; 109,4. EM (IE, 70 eV): m/z (intensidade relativa): 63 (8), 92 (9), 114 (21), 125 (8), 158 (99), 261 (12), 277 (29), 278 (100).



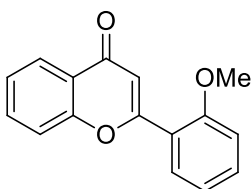
6-cloro-2-fenil-4*H*-cromen-4-ona (2j): Rend.: 0,037g (57%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,91-7,87 (m, 2H); 7,61 (dd, $J = 8,9$ Hz; $J = 2,6$ Hz, 1H); 7,57-7,48 (m, 4H); 6,79 (s, 1H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 177,0; 163,3; 154,5; 133,9; 131,8; 131,4; 131,1; 129,0; 126,2; 125,1; 124,9; 119,7; 107,4. EM (IE, 70 eV): m/z (intensidade relativa): 63 (22), 82 (15), 102 (20), 154 (76), 156 (25), 228 (27), 255 (33), 256 (100).



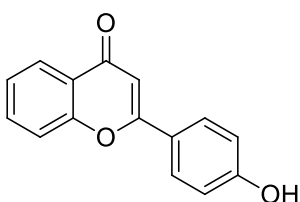
6-cloro-2-(naftalen-1-il)-4*H*-cromen-4-ona (2k): Rend.: 0,064g (93%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,26 (dd, $J = 2,6$ Hz; $J = 0,3$ Hz, 1H); 8,11-8,06 (m, 1H); 8,04-8,00 (m, 1H); 7,97-7,91 (m, 1H); 7,75 (dd, $J = 7,2$ Hz; $J = 1,3$ Hz, 1H); 7,63 (dd, $J = 8,9$ Hz; $J = 2,6$ Hz, 1H); 7,60-7,54 (m, 3H); 7,47 (dd, $J = 8,9$ Hz; $J = 0,3$ Hz, 1H); 6,68 (s, 1H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 176,9; 165,6; 155,0; 134,0; 133,7; 131,7; 131,3; 130,3; 130,2; 128,7; 127,9; 127,5; 126,6; 125,3; 125,0; 124,9; 124,6; 119,9; 112,9. EM (IE, 70 eV): m/z (intensidade relativa): 106 (7), 151 (18), 152 (100), 289 (23), 305 (29), 306 (36), 307 (17), 308 (13).



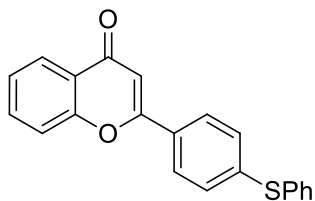
2-butil-6-cloro-4H-cromen-4-ona (2l): Rend.: 0,024g (41%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,13 (dd, $J = 2,6$ Hz; $J = 0,3$ Hz, 1H); 7,56 (dd, $J = 8,9$ Hz; $J = 2,6$ Hz, 1H); 7,36 (dd, $J = 8,9$ Hz; $J = 0,4$ Hz, 1H); 6,16 (s, 1H); 2,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,72 (quint, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,43 (sext, $J = 7,6$ Hz, 2H); 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 176,9; 170,0; 154,8; 133,5; 130,8; 125,1; 124,8; 119,5; 109,7; 33,9; 28,8; 22,0; 13,6. EM (IE, 70 eV): m/z (intensidade relativa): 63 (15), 126 (16), 154 (22), 155 (21), 196 (34), 194 (100), 237 (8), 236 (25).



2-(2-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (2m): Rend.: 0,025g (40%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,23 (dd, $J = 7,9$ Hz; $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,89 (dd, $J = 7,8$ Hz; $J = 1,6$ Hz, 1H); 7,69-7,64 (m, 1H); 7,54-7,45 (m, 2H); 7,42-7,37 (m, 1H); 7,13-7,08 (m, 2H); 7,06-7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 3,94 (s, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 178,8; 165,2; 163,8; 160,9; 158,1; 133,5; 132,3; 129,3; 125,7; 124,9; 121,1; 120,8; 118,0; 112,7; 111,9; 55,7. EM (IE, 70 eV): m/z (intensidade relativa): 63 (17), 89 (14), 92 (20), 121 (100), 120 (10), 131 (49), 132 (28), 252 (48).



2-(4-hidroxifenil)-4H-cromen-4-ona (2n): Rend.: 0,048g (80%). RMN ^1H : $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 10,34 (sl, 1H); 8,04-8,01 (m, 1H); 7,98-7,94 (m, 2H); 7,82-7,78 (m, 1H); 7,75-7,72 (m, 1H); 7,49-7,45 (m, 1H); 6,96-6,92 (m, 2H); 6,87 (s, 1H). RMN ^{13}C : $\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 176,8; 163,0; 160,9; 155,5; 134,0; 128,3; 125,3; 124,7; 123,2; 121,5; 118,3; 115,9; 104,7. EM (IE, 70 eV): m/z (intensidade relativa): 63 (21), 64 (18), 89 (16), 92 (29), 118 (38), 121 (72), 210 (27), 238 (100).



2-(4-(feniltio)fenil)-4H-cromen-4-ona (2o): Rend.: 0,019g (23%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,22 (ddd, $J = 7,9$ Hz; $J = 1,7$ Hz; $J = 0,4$ Hz, 1H); 7,81-7,78 (m, 2H); 7,70-7,65 (m, 1H); 7,54-7,48 (m, 3H); 7,43-7,37 (m, 4H); 7,32-7,29 (m, 2H); 6,76 (s, 1H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 178,3; 162,8; 156,2; 142,8; 133,7; 133,5; 132,6; 129,7; 129,2; 128,6; 128,5; 126,7; 125,7; 125,2; 124,0; 118,0; 107,1. EM (IE, 70 eV): m/z (intensidade relativa): 208 (19), 209 (16), 210 (28), 221 (16), 329 (11), 221 (16), 330 (100), 331 (23).

REFERÊNCIAS

AKBAS, E.; BERBER, I. Antibacterial and antifungal activities of new pyrazolo[3,4-d]pyridazin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 401–405, 2005.

ANG, W.; CHEN, G.; XIONG, L.; CHANG, Y.; PI, W.; LIU, Y.; LI, C.; ZHENG, J.; ZHOU, L.; YONG, B.; DENG, Y.; YANG, S.; LOU, Y.; WEI, Y. Synthesis and biological evaluation of novel naphthalene compounds as potential antidepressant agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 82, p. 263-273, 2014.

AZEVEDO, W. F. J.; DIECKMANN, H. J. M.; GAHMEN, U. S.; WORLAND, P. J.; SAUSVILLE, E.; KIM, S. Structural basis for specificity and potency of a flavonoid inhibitor of human CDK2, a cell cycle kinase. **Proceedings of the National Academy of Science**, v. 93, p. 2735-2740, 1996.

BAHRIN, L. G.; APOSTU, M. O.; BIRSA, L. M.; STEFAN, M. The antibacterial properties of sulfur containing flavonoids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, p. 2315–2318, 2014.

BALAKRISHNAA, C.; KANDULA, V.; GUDIPATI, R.; YENNAMA, S.; Devi, P. U.; BEHERA, M. An Efficient Microwave-Assisted Propylphosphonic Anhydride (T₃P[®])-Mediated One-Pot Chromone Synthesis via Enaminones. **Synlett**, v.29, p.1087–1091, 2018.

BATCHO, A. D.; LEIMGRUBER, W. Síntese de indol de Batcho-Leimgruber. **Organic Syntheses**, v. 63, p. 214-217, 1985.

BAUVOIS, B., PUIFFE, M. L.; BONGUI, J. B.; PAILLAT, S.; MONNERET, C.; DAUZONNE, D. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Flavone-8-acetic Acid Derivatives as Reversible Inhibitors of Aminopeptidase N/CD13. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 3900-3913, 2003.

BORMANN, H.; MELZIG, MF; Inhibition of metallopeptidases by flavonoids and related compounds. **Pharmazie**, v. 55, p. 129-132, 2000.

CHAKRABORTI, A. K.; SHARMA, L.; NAYAK, M. K. Demand-Based Thiolate Anion Generation under Virtually Neutral Conditions: Influence of Steric and Electronic Factors on Chemo- and Regioselective Cleavage of Aryl Alkyl Ethers. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, p. 6406-6414, 2002.

CHOPRA, M.; FITZSIMONS, P.; STRAIN, J.; THURNHAM, D.; HOWARD, A. Non-alcoholic extract of red wine and quercetin inhibited LDL oxidation without affecting plasma antioxidant vitamins and antioxidants. **Clinical Chemistry**, v. 46, p.1162-1170, 2000.

DE, S.; ADHIKARI, S.; JAIN, T. J.; MENON, V. P.; DEVASAGAYAM, T. P. A. Antioxidant activity of an aminothiazole compound: Possible mechanisms. **Chemico-Biological Interactions**, v. 173, p. 215–223, 2008.

DUBROVSKIY, A.; LAROCK, R. C. Intermolecular C-O addition of carboxylic acids to arynes: synthesis of o-hydroxyaryl ketones, xanthenes, 4-chromanones, and flavones. **Tetrahedron**, v.69 p. 2789-2798, 2013.

DU, Z.; NG, H.; ZHANG, K.; ZENGB, H.; WANG, J. Ionic liquid mediated Cu-catalyzed cascade oxa-Michael-oxidation: efficient synthesis of flavones under mild reaction conditions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, p. 6930–6933, 2011.

FISCHER, E.; HESS, O. Synthese von Indolderivaten. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 17, p. 559-568, 1884.

FÜRSTNER, A.; HUPPERTS, A. Carbonyl Coupling Reactions Catalytic in Titanium and the Use of Commercial Titanium Powder for Organic Synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, p. 4468-4475, 1995.

GABRIELSKA, J.; KORDALA, M. S. S.; PRZESTALSKI, S. Antioxidative Effect of Kaempferol and Its Equimolar Mixture with Phenyltin Compounds on UV-Irradiated

Liposome Membranes. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, p. 76-83, 2005.

GAO, Y.; LIU, Y.; WAN, J. P. Visible Light-Induced Thiocyanation of Enaminone C–H Bond to Access Polyfunctionalized Alkenes and Thiocyano Chromones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, p. 2243–225, 2019.

GAO, F.; MENG, F. X.; DU, J. Y.; ZHANG, S.; HUANG, H. L. One-Step Synthesis of Trifluoroethylated Chromones via Radical Cascade Cyclization-Coupling of 2-(Allyloxy)arylaldehydes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 20, p. 209-212, 2019.

GHOSH, P.; NANDI, A. K.; DAS, S. Carbonylative Sonogashira annulation sequence: One-pot synthesis of 4-quinolone and 4*H*-chromen-4-one derivatives. **Tetrahedron Letters**, v.59, p. 2025-2029, 2018.

GODOI, B.; SPERANÇA, A.; BRUNING, C. A.; BACK, D. F.; MENEZES, P. H.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Iron(III) Chloride/Diorganyl Diselenides-Promoted Regioselective Cyclization of Alkynyl Aryl Ketones: Synthesis of 3-Organoselenyl Chromenones under Ambient Atmosphere. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 353, p. 2042-2050, 2011.

HALLIWELL, B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? **Biochemical Society**, v. 401, p. 1–11, 2007.

HARTELY, F. R. Organometal. **Chemistry Reviews**, v. 6, p. 119, 1970.

HASSAN, M. Z.; OSMAN, H.; ALI, M. A.; AHSAN, M. J. Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 123, p. 236-255, 2016.

HEINRICH, T.; BÖTTCHER, H.; SCHIEMANN, K.; HÖLZEMANN, G.; SCHWARZ, M.; BARTOSZYK, G. D.; AMSTERDAM, C.; GREINER, H.; SEYFRIED, C. A. Dual 5-HT_{1A} agonists and 5-HT re-uptake inhibitors by combination of indole-butyl-amine

and chromenonylpiperazine structural elements in a single molecular entity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.12, p. 4843-4852, 2004.

HEGEDUS, L. S.; ALLEN, G. F.; BOZELL, J. J.; WATERMAN, E. L. Palladium-Assisted Intramolecular Amination of Olefins. Synthesis of Nitrogen Heterocycles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 100, p. 5800-5807, 1978.

HERTOG, M.G.; FESKENS, E. J.; HOLLMAN, P.C.; KATAN, M. B.; KROMHOUT, D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. **Lancet**, v. 342, p. 1007-1011, 1993.

KIM, H.; SONG, E.; OH, K. Unified Approach to (Thio)chromenones via One-Pot Friedel–Crafts Acylation/Cyclization: Distinctive Mechanistic Pathways of β -Chlorovinyl Ketones. **Organic Letters**, v. 19, p. 312-315, 2017.

KUSHWAHA, K.; KAUSHIK, N., LATA; JAIN, S. C. Design and synthesis of novel 2H-chromen-2-one derivatives bearing 1,2,3-triazole moiety as lead antimicrobials. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 24, p. 1795–1801, 2014.

LAROCK, R. C.; YUM, E. K. Synthesis of Indoles via Palladium-Catalyzed Heteroannulation of Internal Alkynes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, p. 6689-6690, 1991.

LIANG, B.; HUANG, M.; YOU, Z.; XIONG, Z.; LU, K.; FATHI, R.; CHEN, J.; YANG, Z. Pd-Catalyzed Copper-Free Carbonylative Sonogashira Reaction of Aryl Iodides with Alkynes for the Synthesis of Alkynyl Ketones and Flavones by Using Water as a Solvent. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, p. 6097-6100, 2005.

MAYHOUB, A. S.; MARLER, M. KONDRATYUK, T. P.; PARK, E. J.; PEZZUTO, J. M.; CUSHMAN, M. Optimizing thiadiazole analogues of resveratrol versus three chemopreventive targets. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, p. 510-520, 2012.

MEENA, K.; KUMARI, S.; KHURANA, J. M.; MALIK, A. Efficient syntheses of novel indeno[1,2-*b*]chromenone derivatives via hetero-Diels-Alder reactions of 2-(arylmethylene)-1*H*-indene-1,3(2*H*)-diones with enaminones. **Tetrahedron Letters**, v. 59, p. 1493-1496, 2018.

MEIRELES, J. F. O. D. Potencial Terapêutico das Fenilcromonascarboxamidas. 2014. **Ciências Farmacêuticas**. Universidade Fernando Pessoa, Portugal, 2014.

MENG, L. G.; LIU, H. F.; WEI, J. L.; GONG, S. N.; XUE, S. One-pot reaction of *ortho*-acylphenols and terminal alkynoates for synthesis of 2-alkyl-substituted chromanones. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 1748-1750, 2010.

MIYATAKE, A.; FUJITA, M.; NAGASAKA, Y.; FUJITA, K.; TAMARI, M.; WATANABE, D.; NAKANO, N.; HIDARI, K. I. P. J.; SUZUKI, Y. The New Role of Disodium Cromoglycate in the Treatment of Adults with Bronchial Asthma. **Allergology International**, v. 56, p. 231-239, 2007.

MORI, M.; CHIBA, K.; BAN, Y. Reactions and Syntheses with Organometallic Compounds. 7. Synthesis of Benzolactams by Palladium-Catalyzed Amidation. **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 1684-1687, 1977.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals. **Pergamon Press**, 4. ed., 1980.

POPE, S.A.S.; BURTIN, G. E.; CLAYTON, P. T.; MAGGE, D. J.; MULLER, P. R. New synthesis of (\pm)- α -CMBHC and its confirmation as a metabolic of α -tocopherol (Vitamin E). **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 9, p. 1337-1343, 2001.

RAFÍNSKI, Z.; KOZAKIEWICZ, A. Enantioselective Synthesis of Chromanones Bearing Quaternary Substituted Stereocenters Catalyzed by (1*R*)-Camphor-Derived N-Heterocyclic Carbenes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, p. 7468-7476, 2015.

RAFIQUE, J.; SABA, S.; SCHNEIDER, A. R.; FRANCO, M. S.; SILVA, S. M.; BRAGA, A. L. Metal- and Solvent-Free Approach to Access 3-Se/S-Chromones from the Cyclization of Enaminones in the Presence of Dichalcogenides Catalyzed by KIO_3 . **ACS Omega**, v. 2, p. 2280–2290, 2017.

RAJU, B. C.; TIWARI, A. K.; KUMAR, J. A.; ALI, A. Z.; AGAWANE, S. B.; SAIDACHARY, G.; MADHUSUDANA, K. α -Glucosidase inhibitory antihyperglycemic activity of substituted chromenone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, p. 358-365, 2010.

SEBILLE, S.; GALL, D.; TULLIO, P.; FLORENCE, X.; LEBRUN, P.; PIROTTE, B. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of R/S-3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-halo-4-(phenylaminocarbonylamino)-2H-1-benzopyrans: Toward Tissue-Selective Pancreatic β -Cell KATP Channel Openers Structurally Related to ((-)-Cromakalim. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, p. 4690-4697, 2006.

SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N.. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 16, p. 4467-4470, 1975.

SOTGIA, F.; OUTSCHOORN, U. M.; LISANTI, M. Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis: should we use antioxidants as a key component of cancer treatment and prevention? **BMC Medicine**, v. 9, p. 2-5, 2011.

SOUZA, M. V. N. Synthesis and biological activity of natural thiazoles: An important class of heterocyclic compounds. **Journal of Sulfur Chemistry**, v. 26, p. 429-449, 2005.

STANEK, F.; STODULSKI, M. Mild and efficient organocatalytic method for the synthesis of flavones. **Tetrahedron Letters**, v. 57, p. 3841-3843, 2016.

TANG, L.; YU, J.; LENG, Y.; FENG, Y.; YANG, Y.; JI, R. Synthesis and Insulin-Sensitizing Activity of a Novel Kind of Benzopyran Derivative. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.13, p. 3437-3440, 2003.

VERHOEVEN, J.; RÉVÉSZ, D.; LIN, J.; WOLKOWITZ, O.; PENNINX, B. Major depressive disorder and accelerated cellular aging: results from a large psychiatric cohort study. **Macmillan Publishers Limited**, v. 13, p. 1359-4184, 2013.

WAHAB, B. F.; AWAD, G. E. A.; BADRIA, F. A.; Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 1505-1511, 2011.

WANG, B.; HUANG, L.; HOU, Y.; LAN, S.; CHENG, J. N-Heterocyclic Carbene (NHC) Organocatalytic One-Pot Reaction for the Enantioselective Synthesis of Fluoromethylated Chromenones. **Organic Letters**, v. 20, p. 6012–6016, 2018.

WANG, G.; LIU, W.; GONG, Z.; HUANG, Y.; LI, Y.; PENG, Z. Synthesis, biological evaluation, and molecular modelling of new naphthalene-chalcone derivatives as potential anticancer agents on MCF-7 breast cancer cells by targeting tubulin colchicine binding site. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 35, p. 139-144, 2019.

WANG, M.; TANG, B. C.; MA, J. T.; WANG, Z.; XIANG, J.; WU, Y.; WANG, J.; WU, A. I₂/DMSO-mediated multicomponent reaction of o-hydroxyaryl methyl ketones, ronalite, and DMSO: access to C3-sulfenylated chromones. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 17, p. 1535-1541, 2019.

WILLIAMS, C. A.; GRAYER, R. J. Anthocyanins and other flavonoids. **Natural Product Reports**, v. 18, p. 539-573, 2001.

WHITE, A. R.; KOZLOWSKI, R. A.; TSAI, S. C.; VANDERWAL, C. D. A Direct Synthesis of Highly Substituted π -Rich Aromatic Heterocycles from Oxetanes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, p. 10525-10529, 2017.

YANG, Q.; ALPER, H. Synthesis of Chromones via Palladium-Catalyzed Ligand-Free Cyclocarbonylation of o-Iodophenols with Terminal Acetylenes in Phosphonium Salt Ionic Liquids. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p. 948-950, 2010.

YANG, Q.; ZHOU, L. H.; WU, W. X.; ZHANG, W.; YU, X. Lipase-catalyzed regioselective domino reaction for the synthesis of chromenone derivatives. **RSC Advances**, v. 5, p. 78927-78932, 2015.

YUE, Y.; PENG, J.; WANG, D.; BIAN, Y.; SUN, P.; CHEN, C. Synthesis of 4*H*-Chromen-4-one Derivatives by Intramolecular Palladium-Catalyzed Acylation of Alkenyl Bromides with Aldehydes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, p. 5481-5486, 2017.

XIONG, Z.; ZHANG, X.; LI, Y.; PENG, X.; FU, J.; GUO, J.; XIE, F.; JIANG, C.; LIN, B.; LIU, Y.; CHENG, M. Syntheses of 12*H* benzo[*a*]xanthen-12-ones and benzo[*a*]acridin-12(7*H*)-ones through Au(I)-catalyzed Michael addition/6-endo-trig cyclization/aromatization cascade annulation. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, p. 7361-7374, 2018.

ZHOU, C.; DUBROVSKY, A. V.; LAROCK, R. C. Diversity-Oriented Synthesis of 3-Iodochromones and Heteroatom Analogues via ICI-Induced Cyclization. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, p. 1626-1632, 2006.

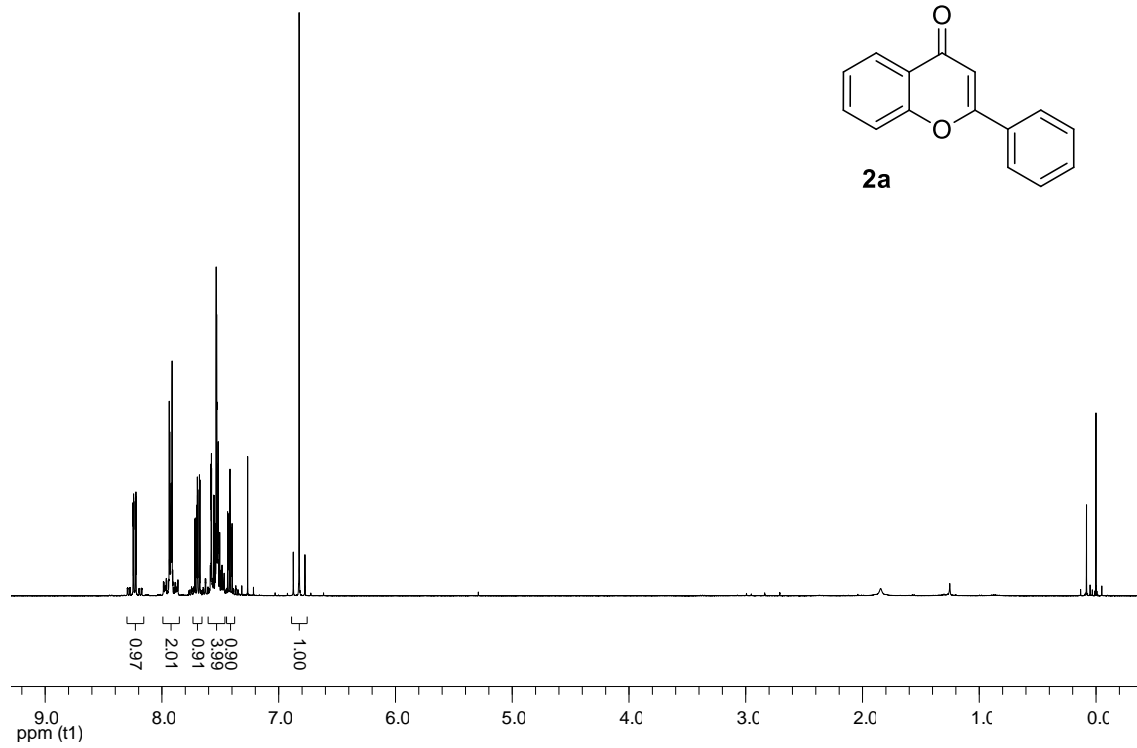
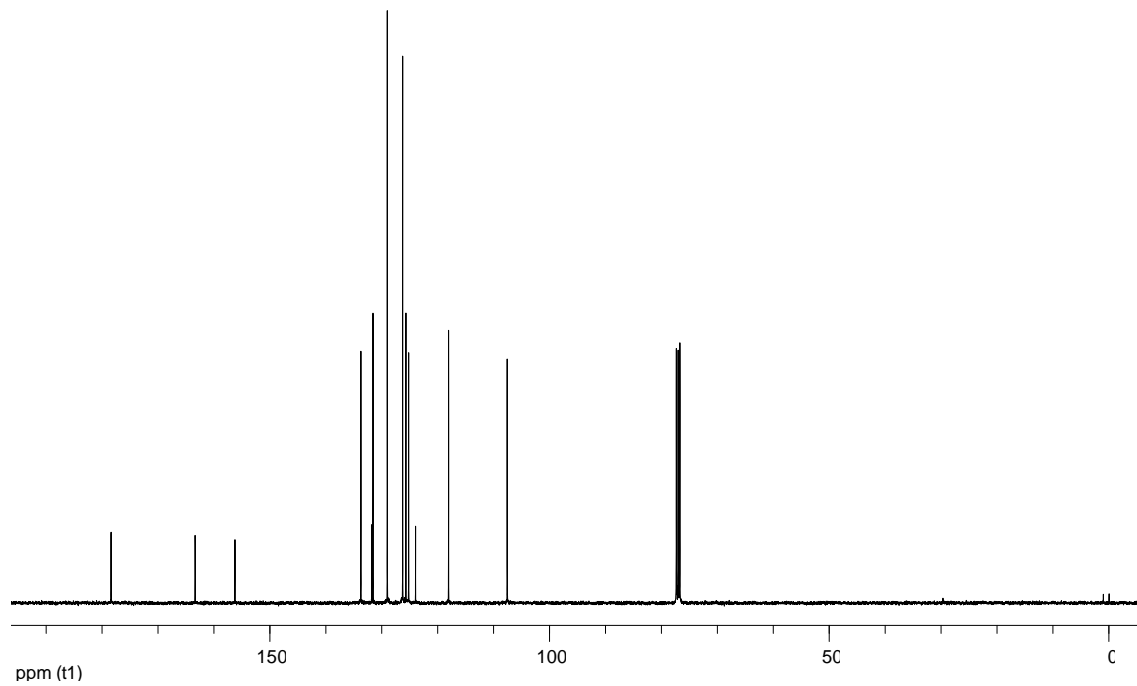
ZHAO, J.; ZHAO, Y.; FU, H. Transition-Metal-Free Intramolecular Ullmann-Type O-Arylation: Synthesis of Chromone Derivatives. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, p. 3769–3773, 2011.

ZHANG, Z.; PAN, C.; WANG, Z. Synthesis of chromanones: a novel palladium-catalyzed Wacker-type oxidative cyclization involving 1,5-hydride alkyl to palladium migration. **Chemical Communications**, p. 4686-4688, 2007.

ZHANG, S.; WAN, C.; WANG, Q.; ZHANG, B.; GAO, L.; ZHAO, Z.; WANG, Z. Synthesis of Chromones through LiOtBu/Air-Mediated Oxidation and Regioselective Cyclization of *o*-Hydroxyphenyl Propargyl Carbinols. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 11, p. 2080-2083, 2013.

ZARRELLI, A.; ROMANUCCI, V.; TUCCILLO, C.; FEDERICO, A.; LOGUERCIO, C.; GRAVANTE, R.; FABIO, G. D. New silibinin glyco-conjugates: Synthesis and evaluation of antioxidant properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 24, p. 5147-5149, 2014.

APÊNDICES

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C Figura 5 - Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 6 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em CDCl_3 a 100 MHz.

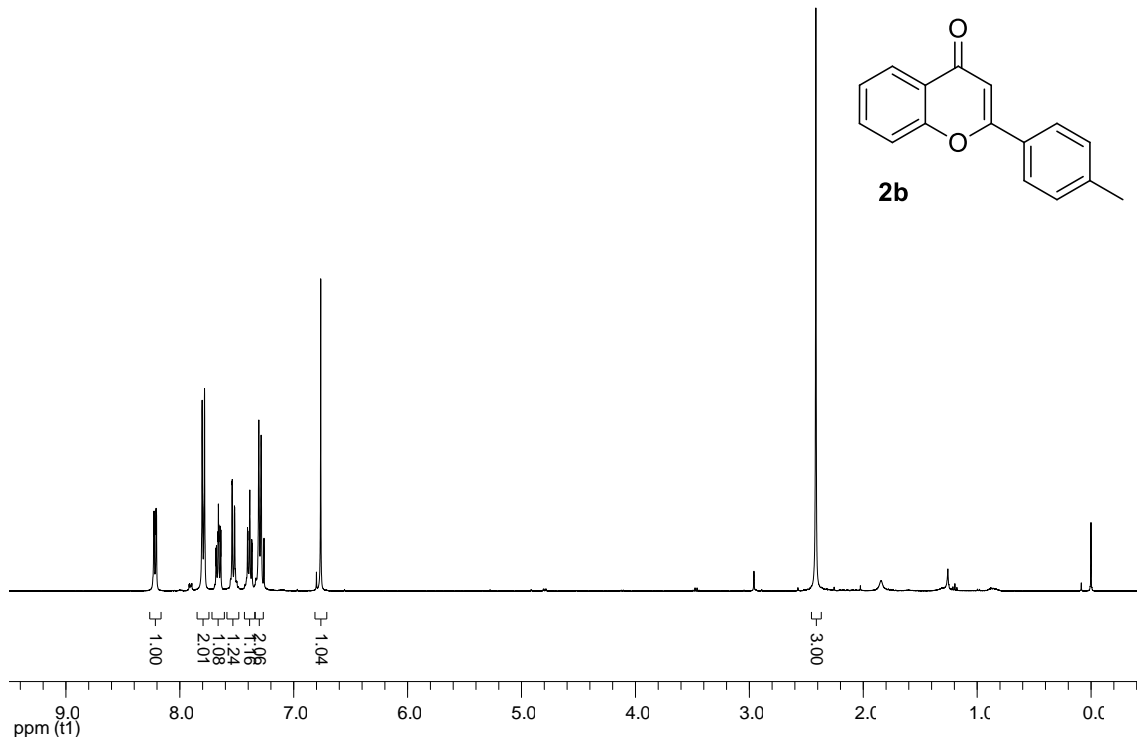


Figura 7 - Espectro de RMN ^1H do composto **2b** em CDCl_3 a 400 MHz.

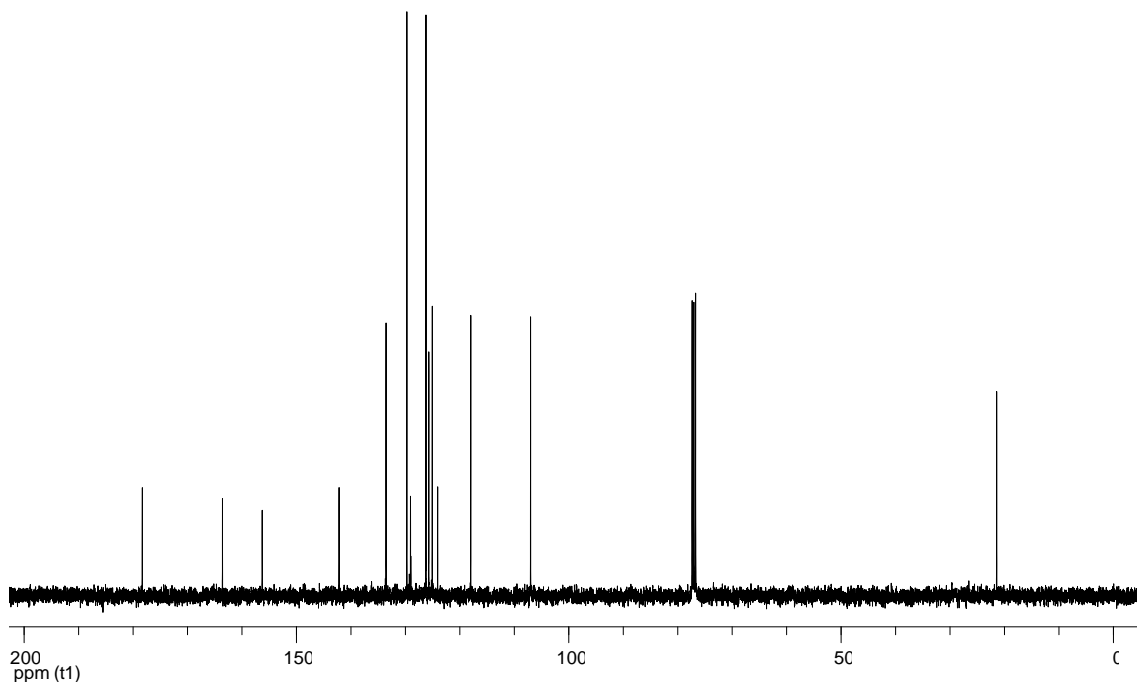


Figura 8 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2b** em CDCl_3 a 100 MHz.

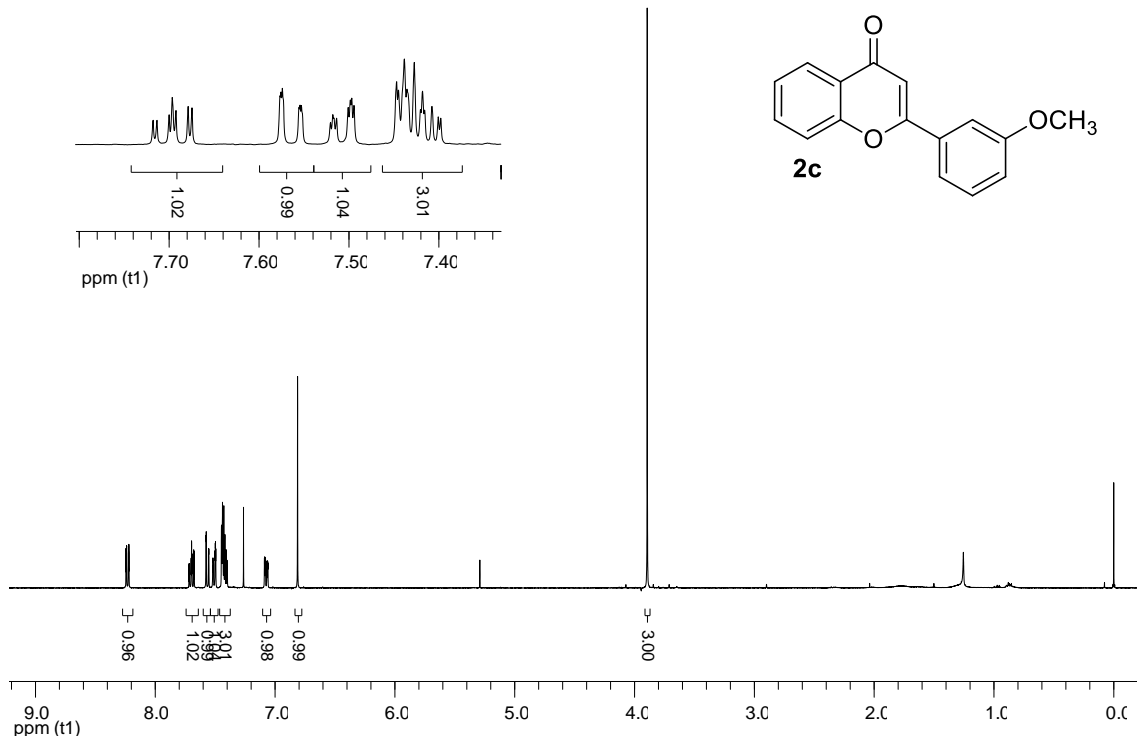


Figura 9 - Espectro de RMN ¹H do composto **2c** em CDCl₃ a 400 MHz.

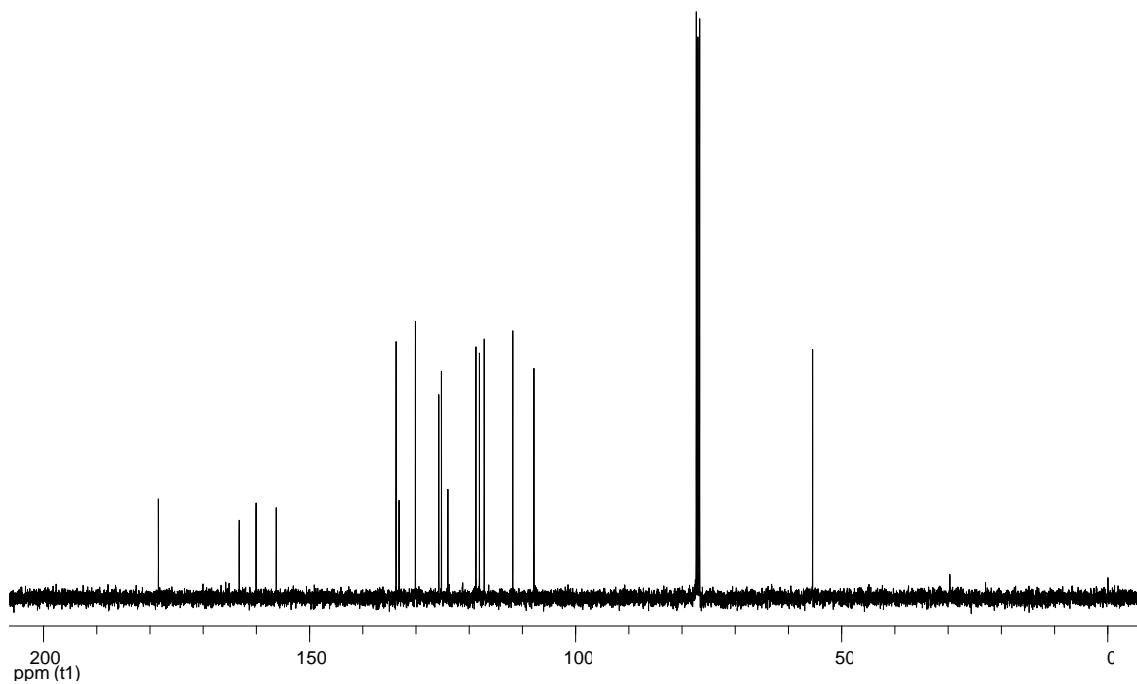


Figura 10 - Espectro de RMN ¹³C do composto **2c** em CDCl₃ a 100 MHz.

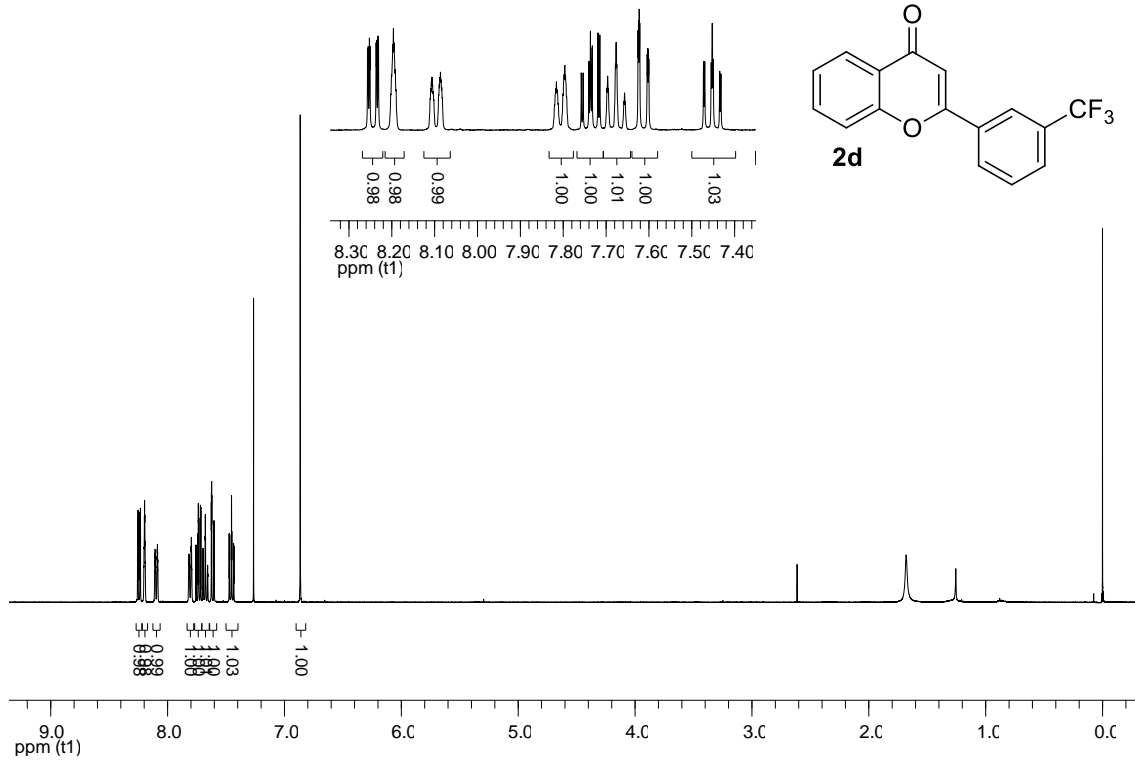


Figura 11 - Espectro de RMN ^1H do composto **2d** em CDCl_3 a 400 MHz.

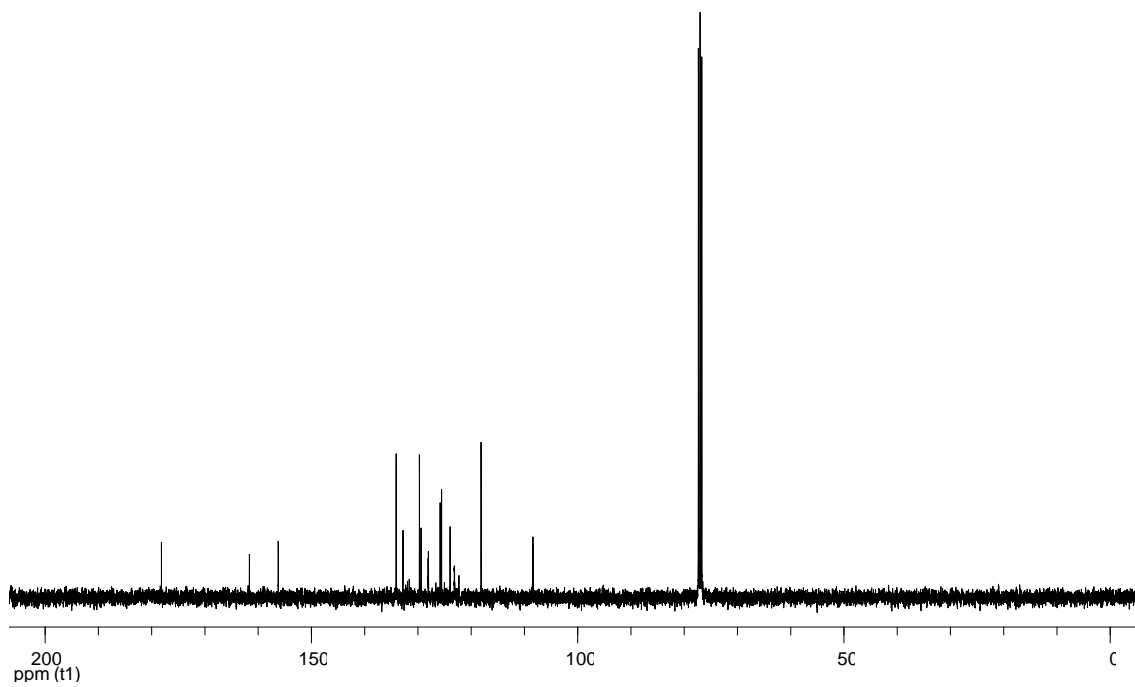


Figura 12 – Espectro do RMN ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 a 100 MHz.

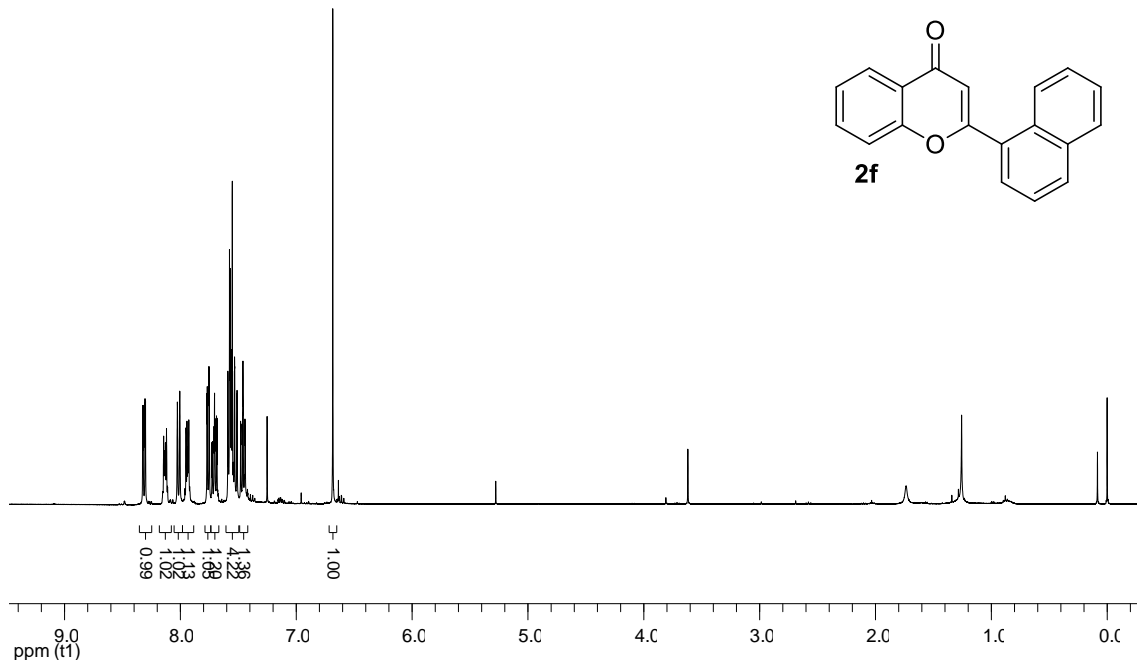


Figura 13 - Espectro de RMN ^1H do composto **2f** em CDCl_3 a 400 MHz.

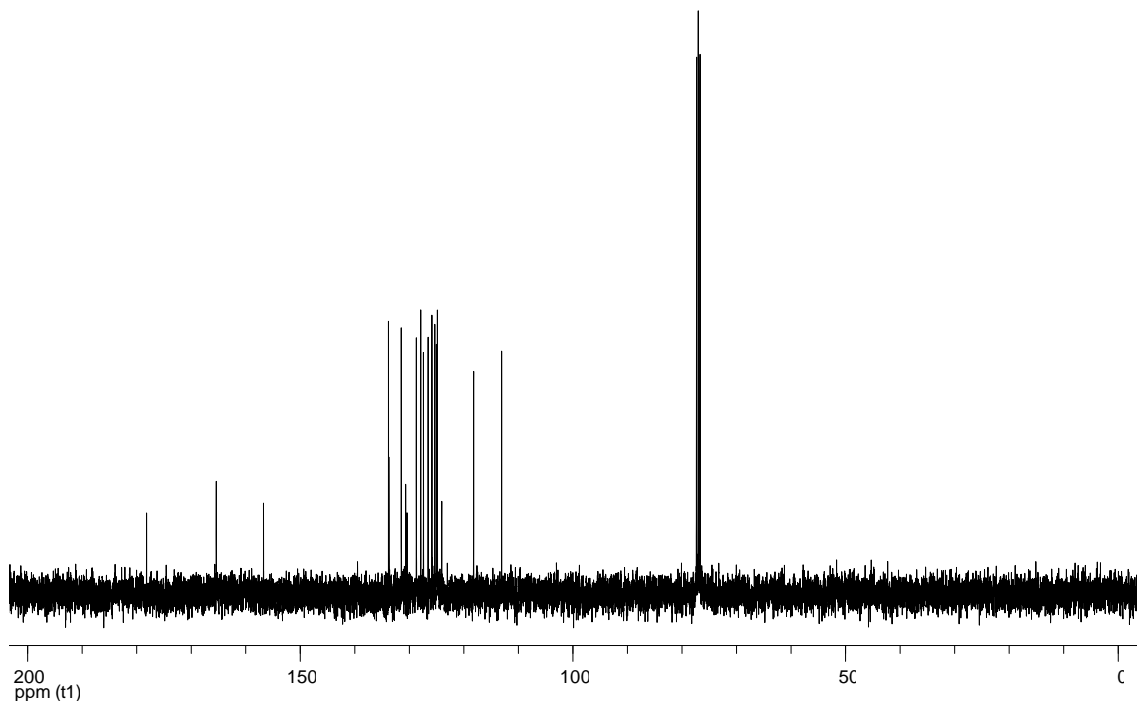


Figura 14 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2f** em CDCl_3 a 100 MHz.

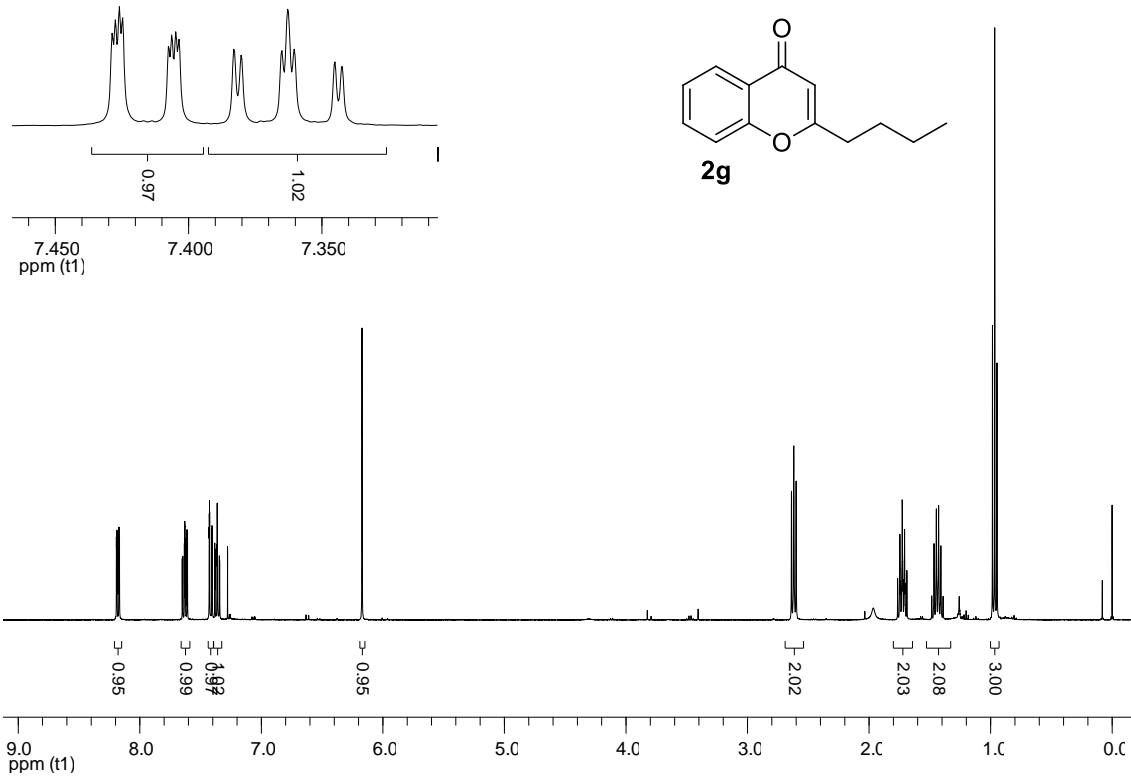


Figura 15 - Espectro de RMN ^1H do composto **2g** em CDCl_3 a 400 MHz.

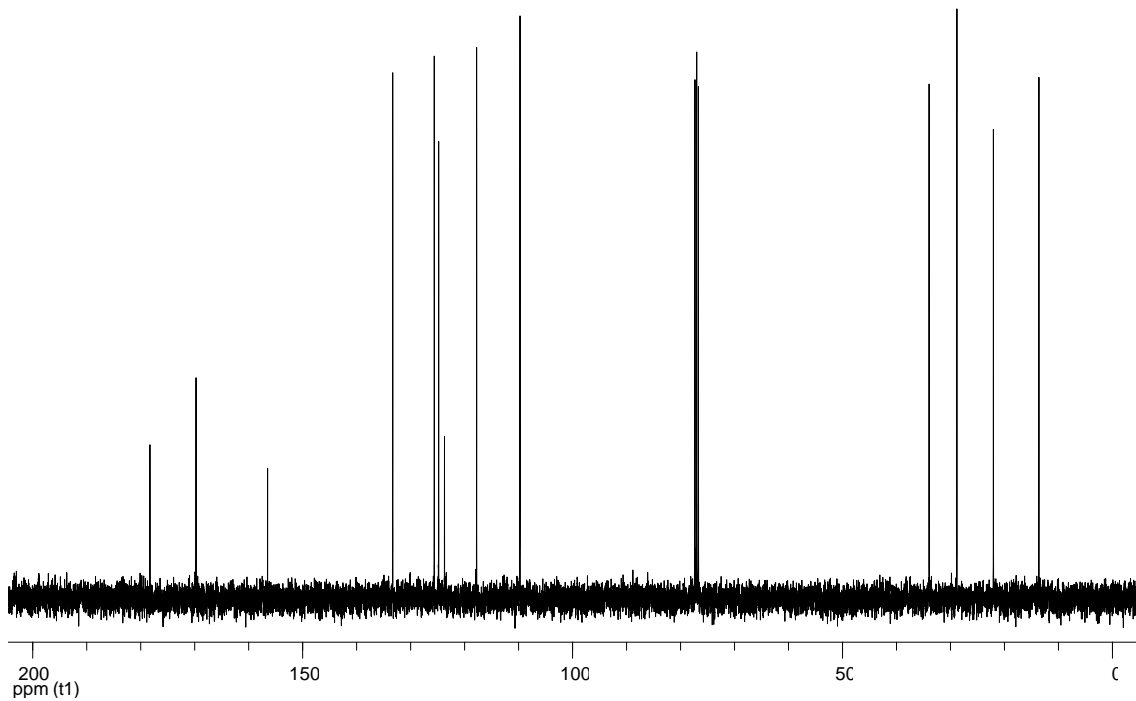


Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2g** em CDCl_3 a 100 MHz.

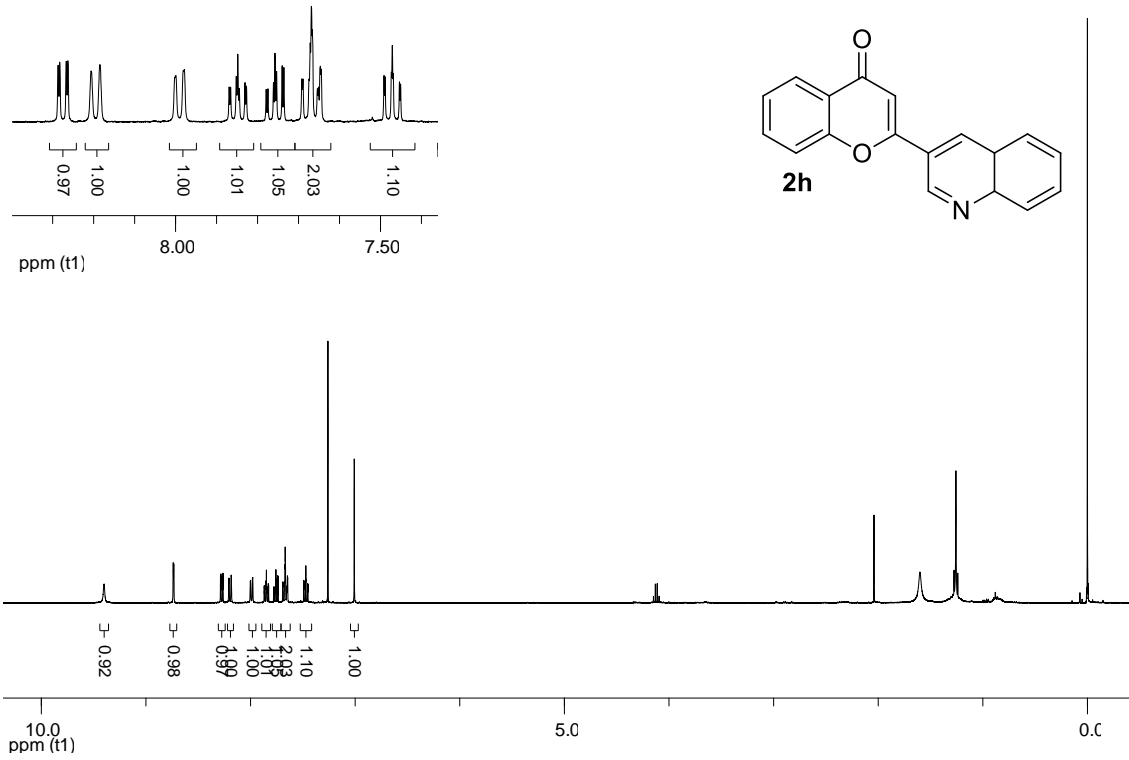


Figura 17 - Espectro de RMN ¹H do composto **2h** em CDCl₃ a 400 MHz.

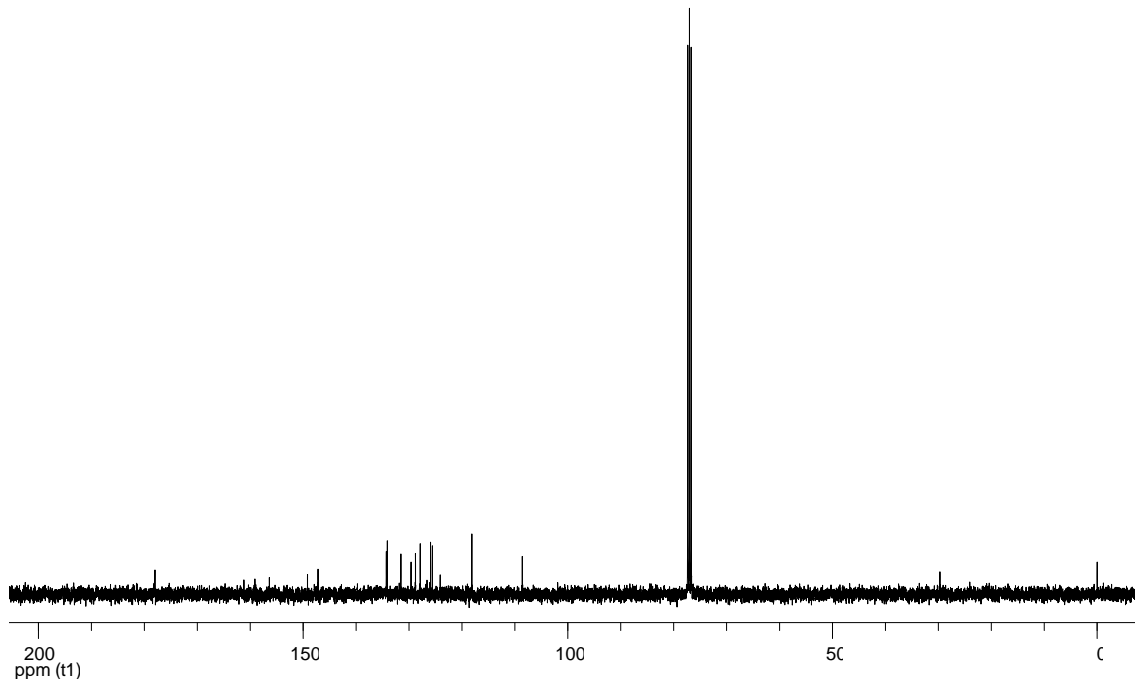


Figura 18 - Espectro de RMN ¹³C do composto **2h** em CDCl₃ a 100 MHz.

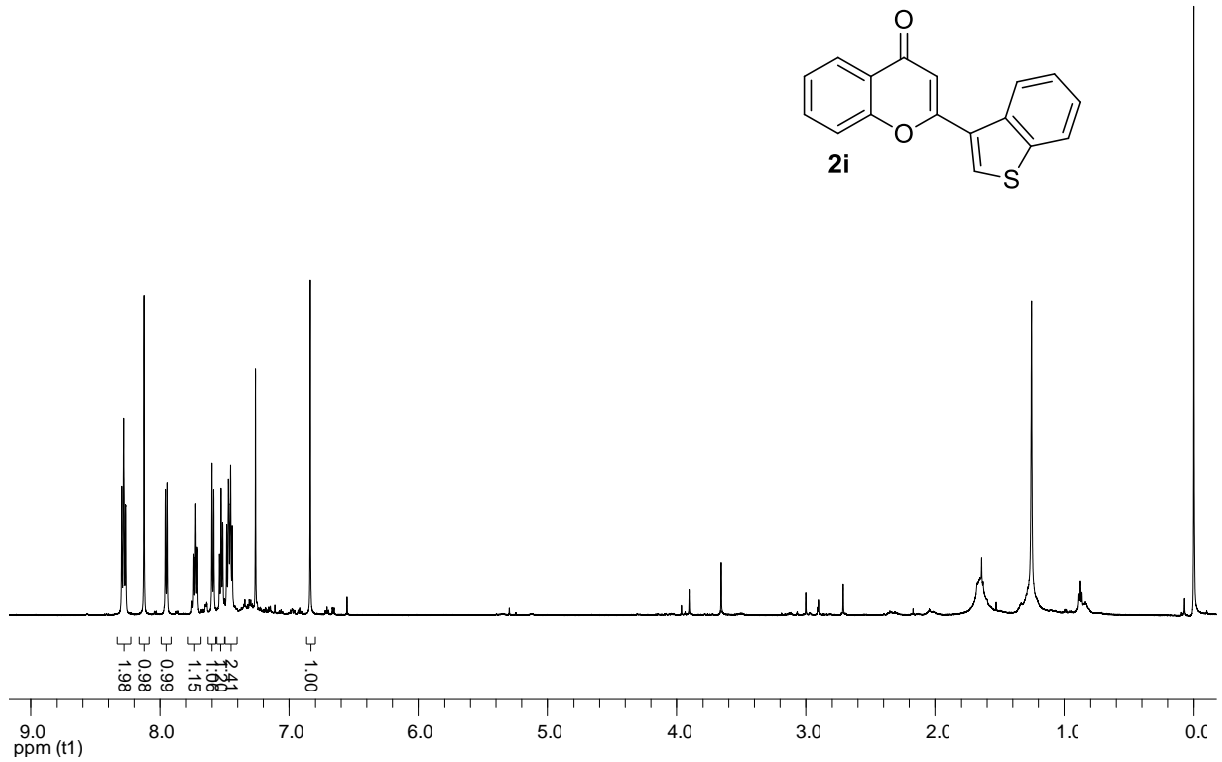


Figura 19 - Espectro de RMN ¹H do composto **2i** em CDCl₃ a 400 MHz.

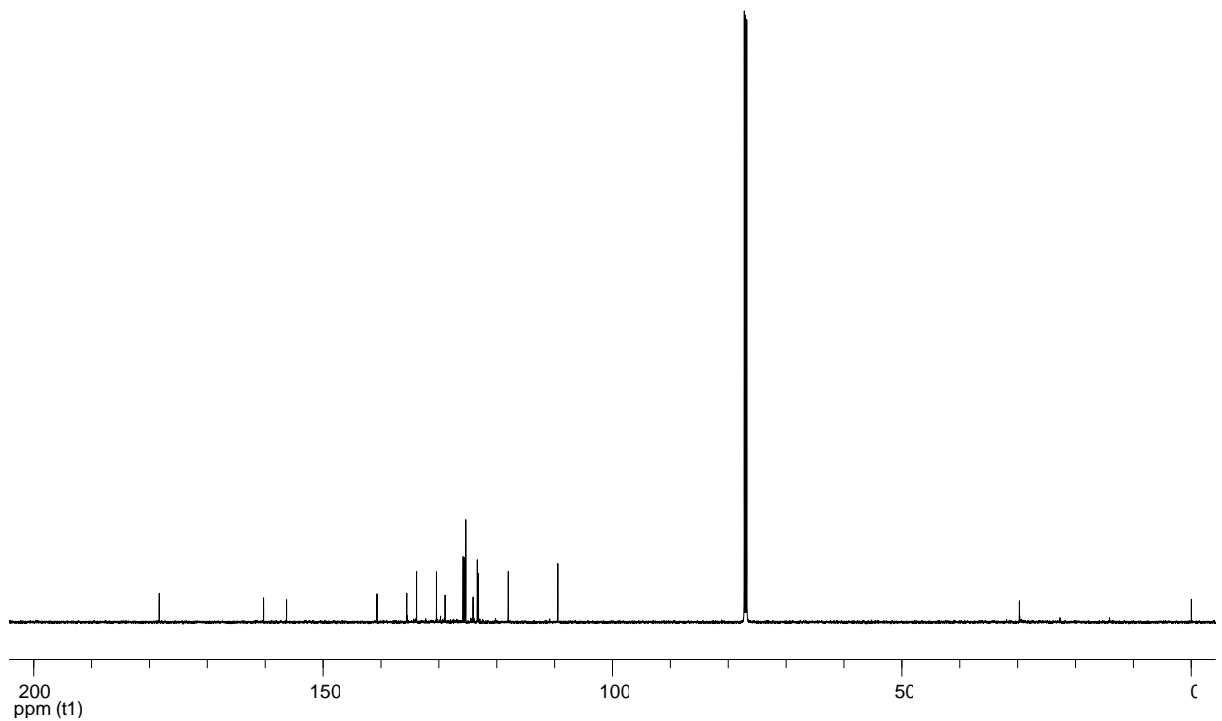


Figura 20 - Espectro de RMN ¹³C do composto **2i** em CDCl₃ a 100 MHz.

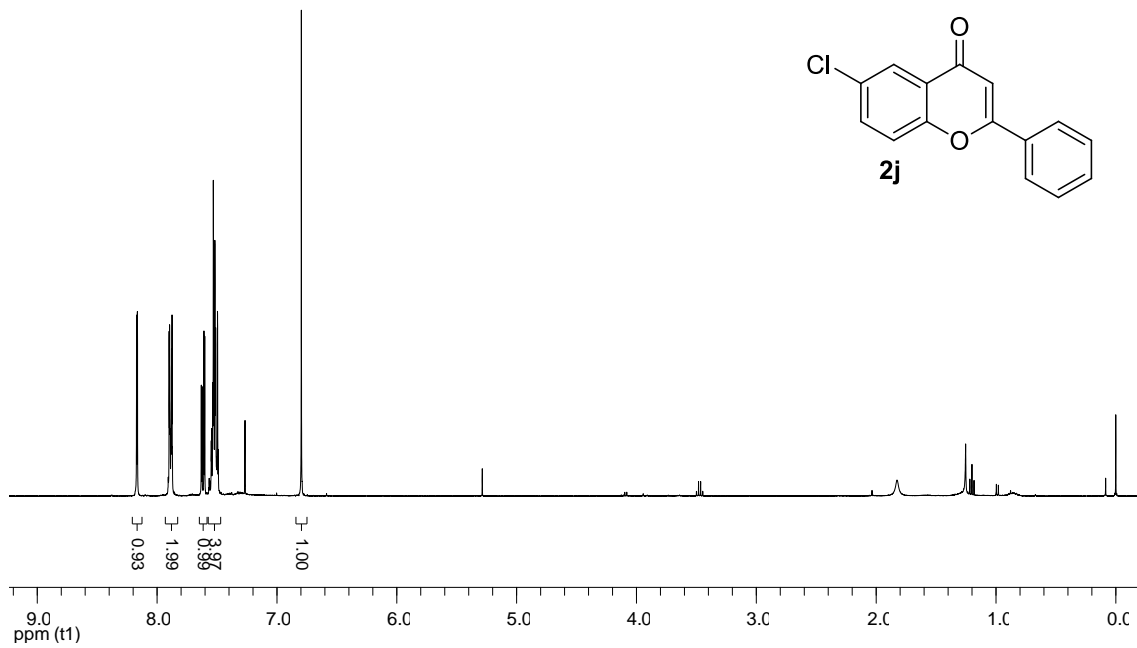


Figura 21 - Espectro de RMN ¹H do composto **2j** em CDCl₃ a 400 MHz.

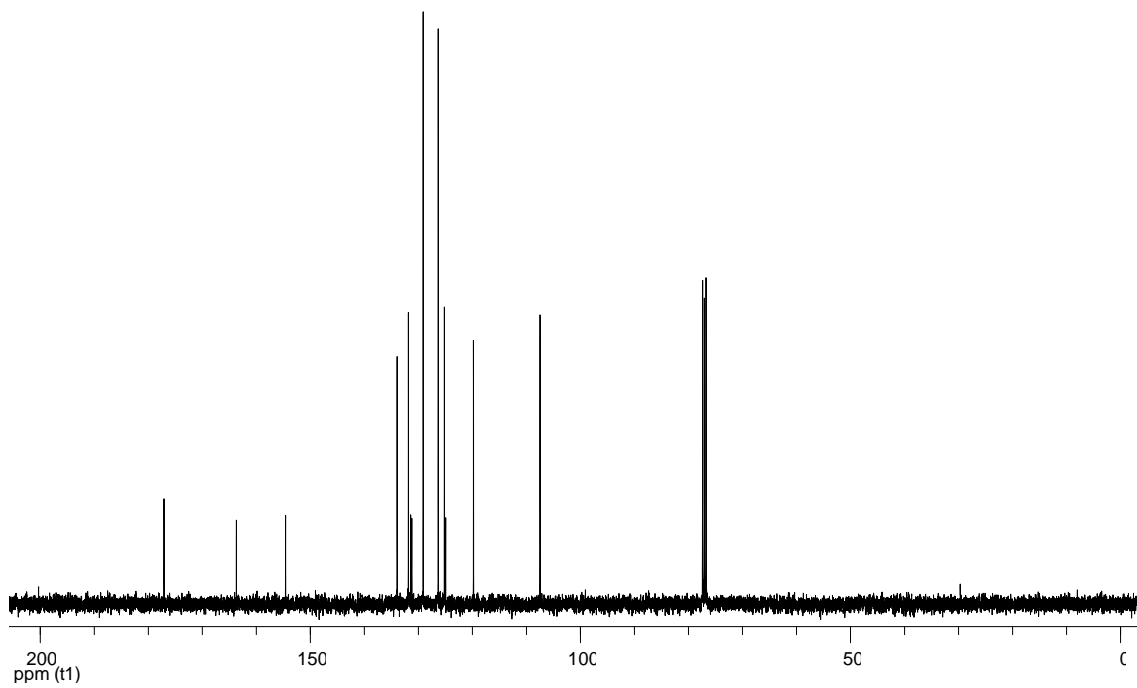


Figura 22 – Espectro de RMN ¹³C do composto **2j** em CDCl₃ a 100 MHz.

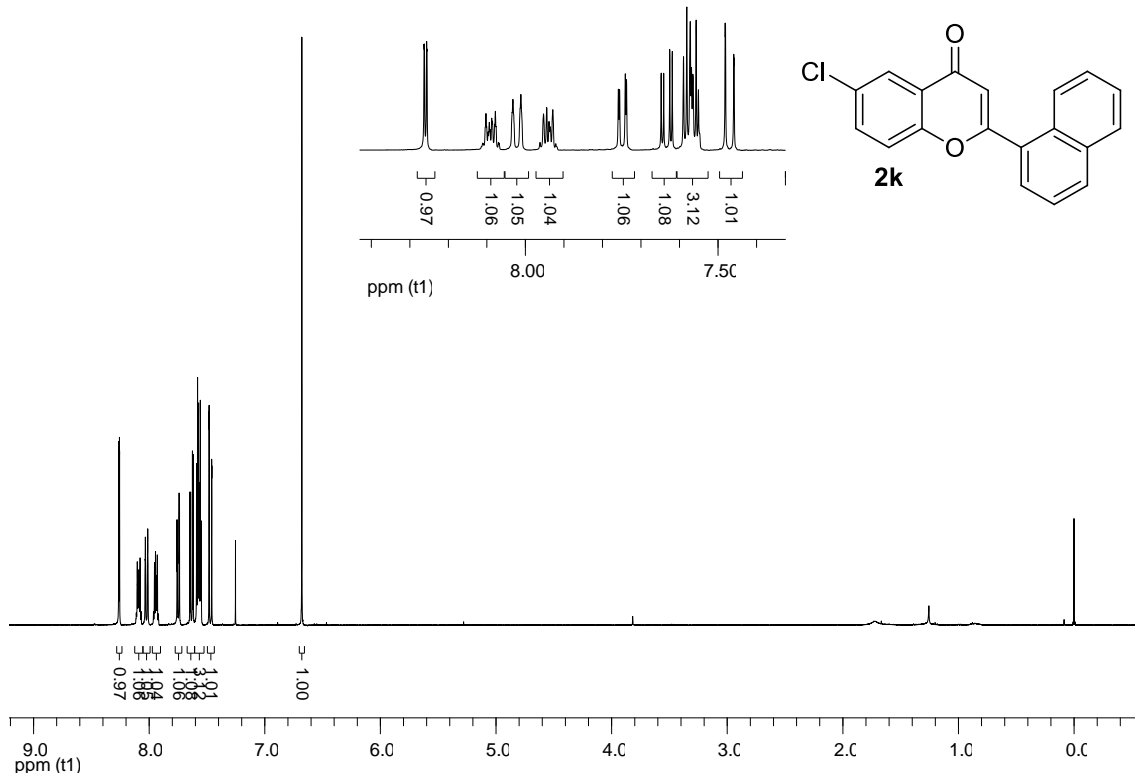


Figura 23 - Espectro de RMN ^1H do composto **2k** em CDCl_3 a 400 MHz.

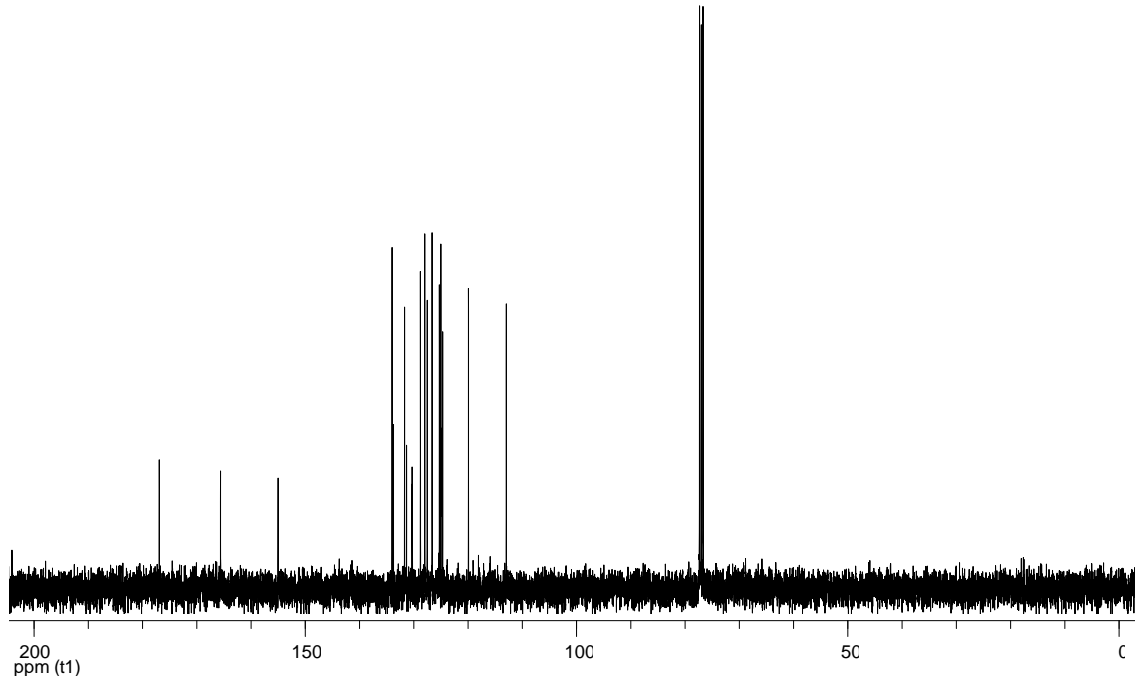


Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2k** em CDCl_3 a 400 MHz.

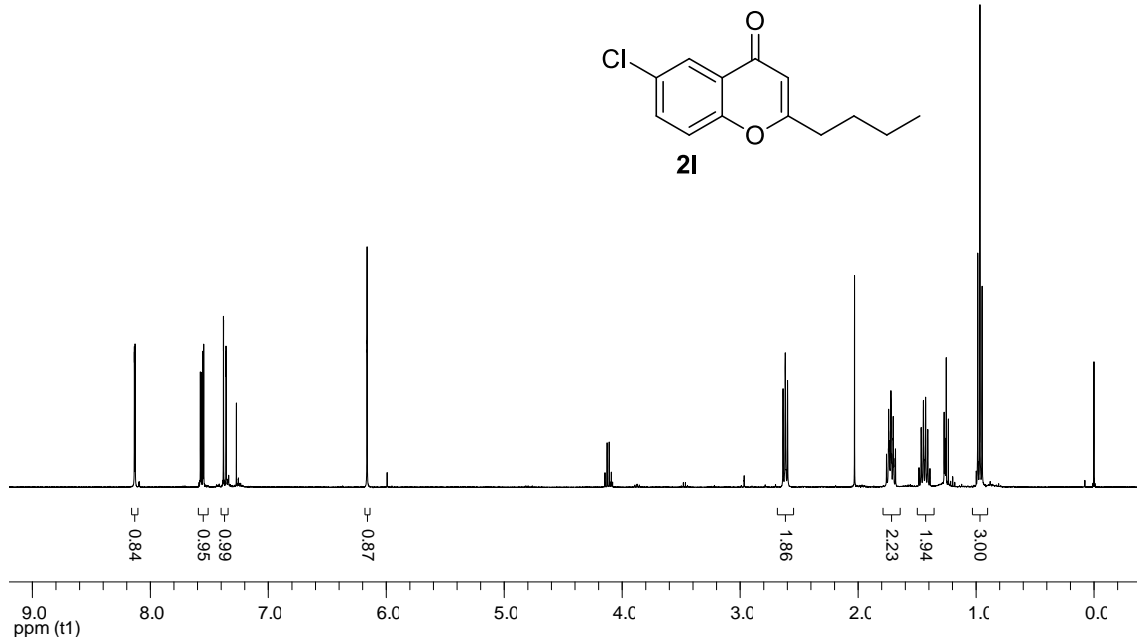


Figura 25 - Espectro de RMN ¹H do composto **2I** em CDCl₃ a 400 MHz.

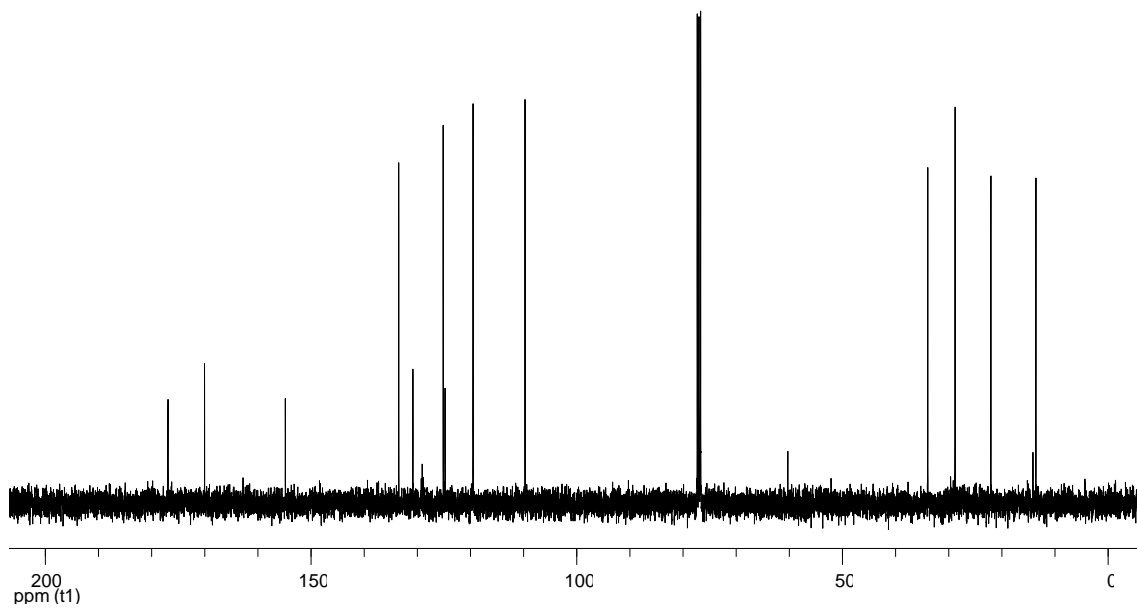


Figura 26 - Espectro de RMN ¹³C do composto **2I** em CDCl₃ a 100 MHz.

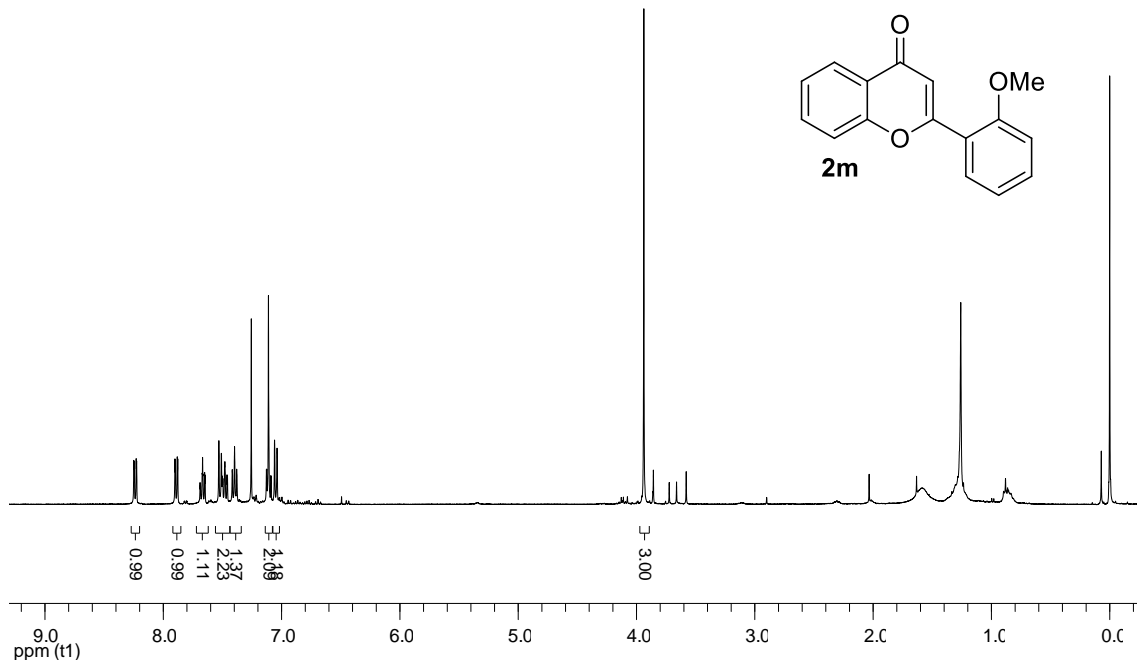


Figura 27 - Espectro de RMN ^1H do composto **2m** em CDCl_3 a 400 MHz.

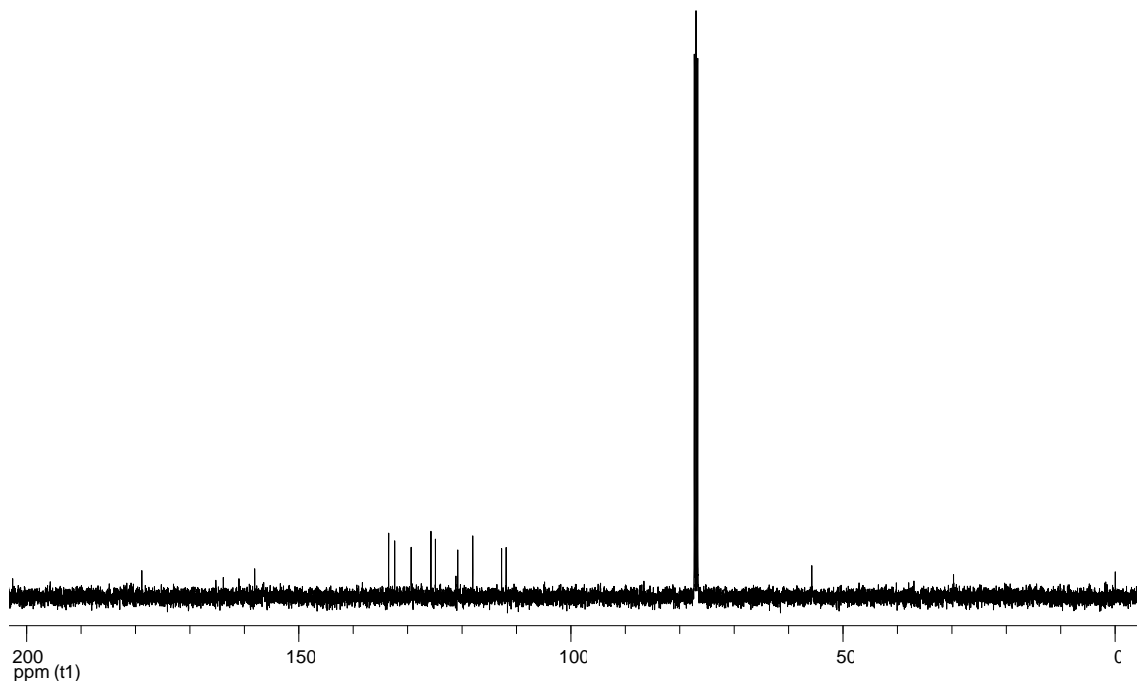


Figura 28 - Espectro RMN ^{13}C do composto **2m** em CDCl_3 a 100 MHz.

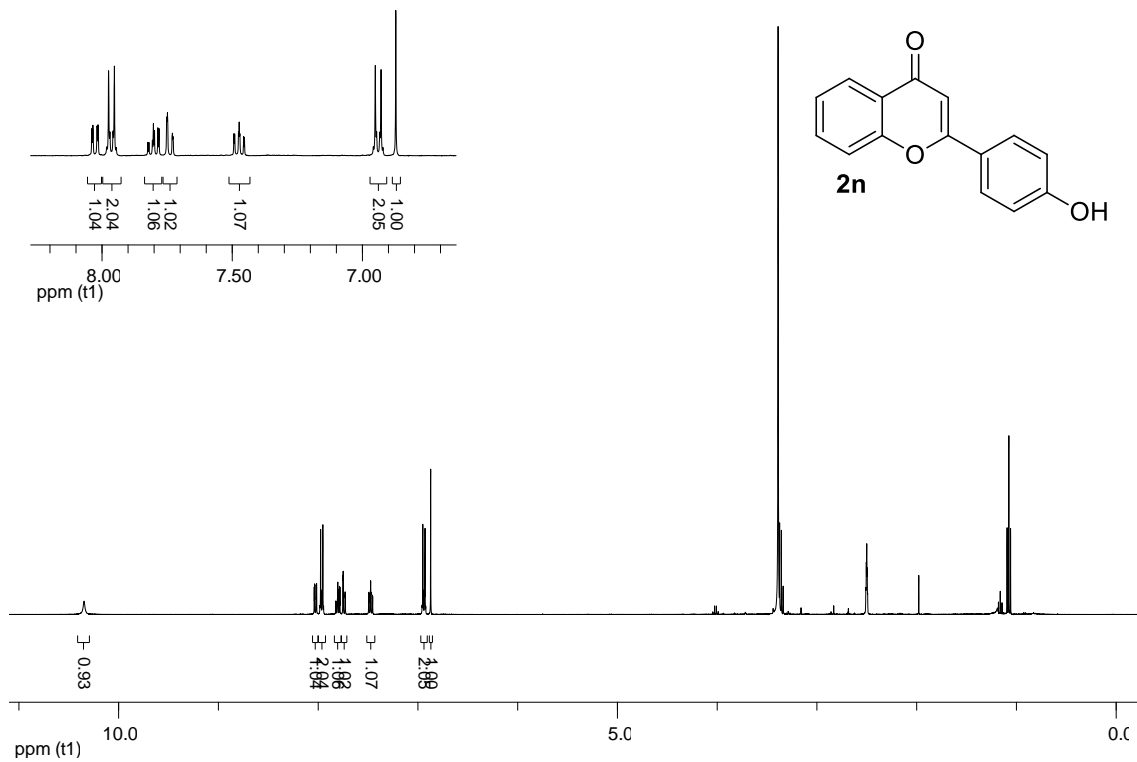


Figura 29 - Espectro de RMN ^1H do composto **2n** em CDCl_3 a 400 MHz.

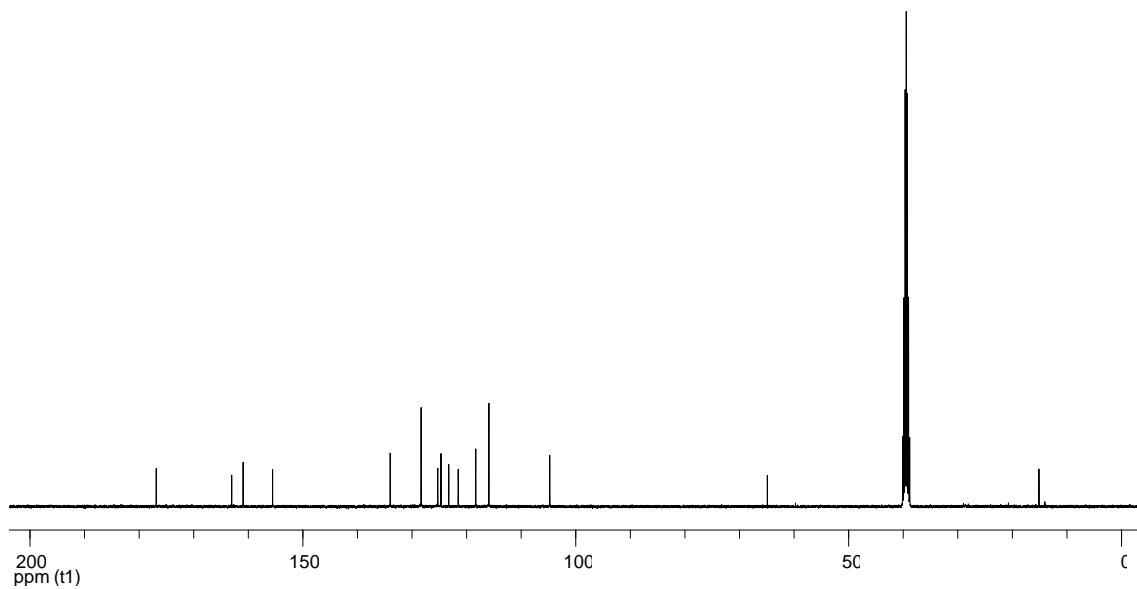


Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2n** em CDCl_3 a 100 MHz.

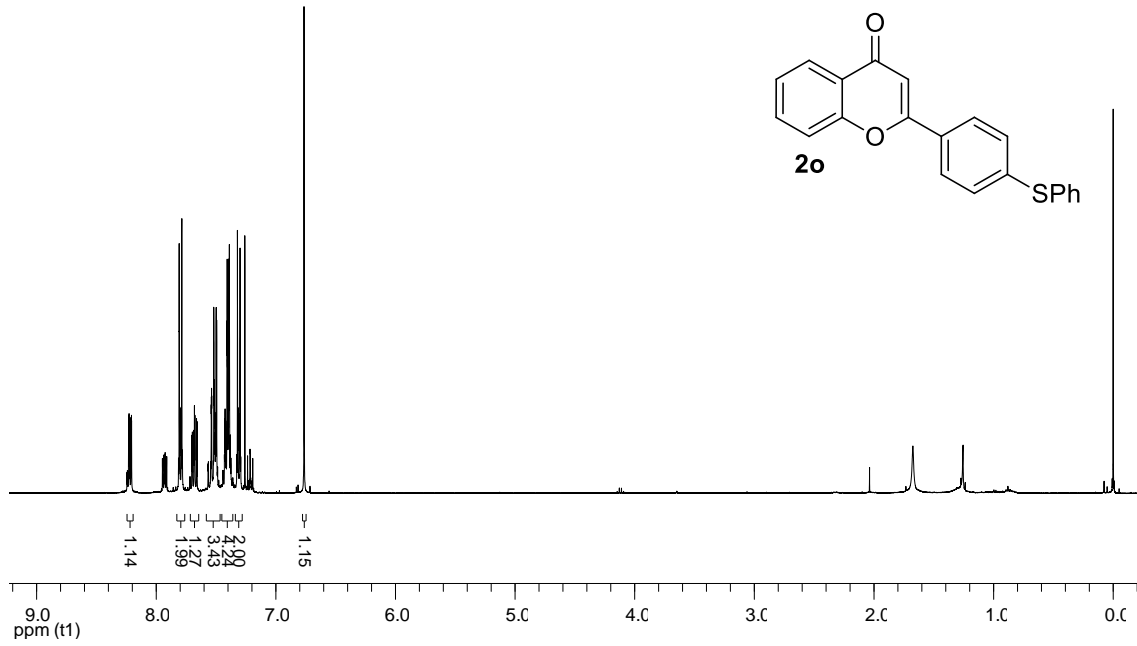


Figura 31 – Espectro de RMN ^1H do composto **2o** em CDCl_3 a 400 MHz.

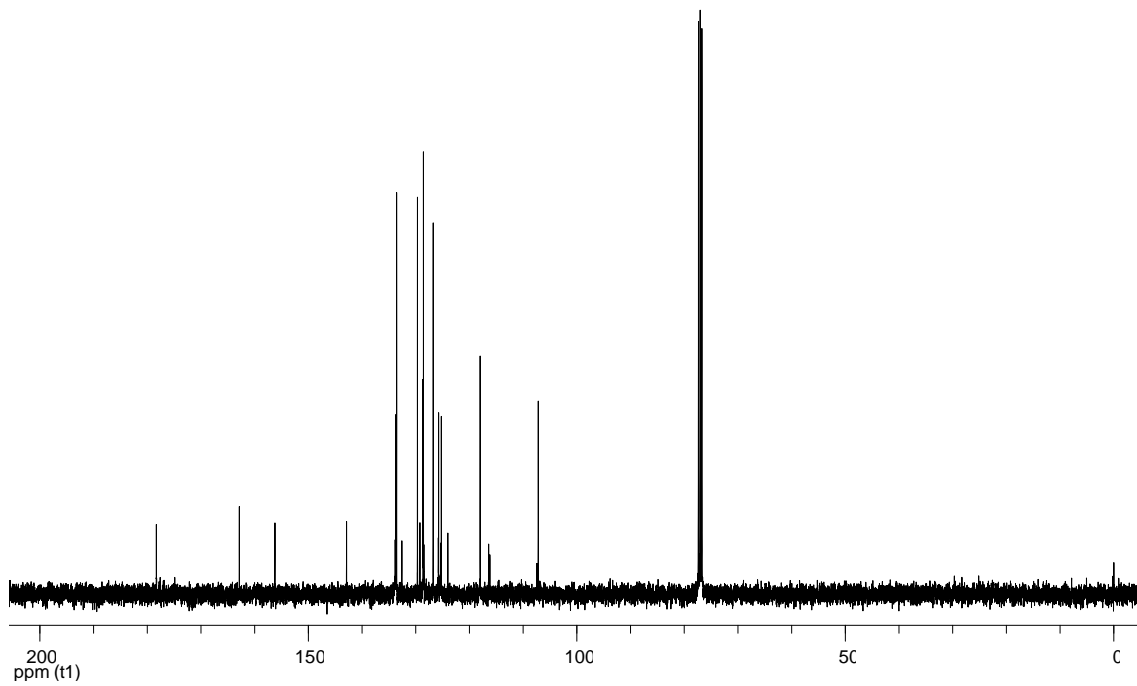


Figura 32 - Espectro RMN ^{13}C do composto **2o** em CDCl_3 a 100 MHz.