



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



**SÍNTESE DE CUMARINAS, BENZOFURANOS, ITACONIMIDAS E HÍBRIDOS DE
CUMARINAS-ITACONIMIDAS EMPREGANDO A REAÇÃO DE WITTIG DE
ILÍDEOS DE FÓSFORO DERIVADOS DO ANIDRIDO MALEICO**

Dissertação de Mestrado

Fernando Alves Barretto

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador, Dezembro de 2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Grupo de Pesquisa em Síntese Química e Bioatividade Molecular

**SÍNTESE DE CUMARINAS, BENZOFURANOS, ITACONIMIDAS E HÍBRIDOS DE
CUMARINAS-ITACONIMIDAS EMPREGANDO A REAÇÃO DE WITTIG DE
ILÍDEOS DE FÓSFORO DERIVADOS DO ANIDRIDO MALEICO**

Fernando Alves Barretto

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito à obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador, Dezembro de 2019

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Alves Barretto, Fernando
Síntese de cumarinas, benzofuranos, itaconimidas e
híbridos de cumarinas-itaconimidas empregando a reação
de Wittig de ilídeos de fósforo derivados do anidrido
maleico / Fernando Alves Barretto. -- Salvador, 2019.
200 f. : il

Orientador: Silvio do Desterro Cunha.
Dissertação (Mestrado - Química) -- Universidade
Federal da Bahia, Instituto de Química, 2019.

1. Síntese Orgânica. 2. Reação de Wittig. 3.
Cumarinas. 4. Benzofurano. I. do Desterro Cunha,
Silvio. II. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO

FERNANDO ALVES BARRETTO

“SÍNTESE DE CUMARINAS, BENZOFURANOS, ITACONIMIDAS E HÍBRIDOS DE CUMARINAS-ITACONIMIDAS EMPREGANDO A REAÇÃO DE WITTIG DE ILÍDEOS DE FÓSFORO DERIVADOS DO ANDRIDO MALEICO”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal da Bahia

Profª. Drª. Eliane de Oliveira Silva 
Doutorado em Ciências, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal da Bahia

Profª. Drª. Cecília Maria Alves de Oliveira 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal de Goiás

Salvador, 16 de dezembro de 2019.

Dedico esse trabalho aos meus pais José Barretto, Honorina Barretto, a minha tia Joana Barretto, aos meus irmãos e todos que me ajudaram ao longo desta jornada profissional.

“Chemical synthesis always has some element of planning in it. but the planning should never be too rigid!”

“A síntese química tem sempre um elemento de planejamento. Mas o planejamento nunca deve ser muito rígido”

Robert Burns Woodward

(Copiado de George S. Zweifel e Michael H. nantz- Modern Organic Synthesis an Introduction)

SUMÁRIO

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract	iv
Índice	v
Lista de Abreviaturas e símbolos	vi



AGRADECIMENTOS

Agradeço aos amigos do laboratório GPSQ, Rosy, Edson (Batata), Jamily, Alba, Lucas, Daniel, Igor, Nathi, Cíntia e os demais, pois contribuíram para o meu desempenho no grupo, por vários momentos de aprendizagem, discussão científica e também pelos momentos de boa convivência e de distrações na hora do recreio “pausa do café”. Agradeço a Iva e Wilson que colaboraram em certas discussões relevantes sobre química que resultou na multiplicação do conhecimento científico. Como também ao meu irmão Lourival pela revisão desse documento.

Agradeço aos amigos Melise, Aninha, Geisy, Luísa, Leilane, meus irmãos Valdir, Manuel e Maria que sempre me apoiaram nas minhas decisões. Às minhas irmãs de coração, à Janine e Lúcia pelo apoio e incentivo durante a pós-graduação e tantos outros, por terem proporcionado ao longo do mestrado momentos de distração, estresse, diversão e felicidades.

Agradeço aos funcionários técnicos e professores da instituição, por contribuírem para a minha formação acadêmica, em especial ao super ser humano professor Silvio Cunha, por ter aberto as portas do grupo de pesquisa, me estimulando muitas vezes, no aprendizado sobre a síntese orgânica, pelos momentos em reuniões de grupos que sempre tinham boas risadas, enfim por ao longo desses dois anos, muitas contribuições científicas e ensinamentos.

Agradeço aos professores Mauricio e André pela disponibilização de reagente químico, pois foi crucial para a realização de algumas reações em atmosfera inerte.

Às agências financiadoras CNPq, CAPES, FAPESB e INCT, agradeço pela disponibilização das bolsas concedidas durante o período de 24 meses e ao laboratório de RMN em Góais-GO pelas análises realizadas.

Por fim, agradeço aos meus familiares, em especial aos meus pais, José e Honorina e a minha tia, Joana, visto que, sem o apoio deles eu não teria conseguido chegar até aqui. Pois os mesmos são exemplos de pessoas de muita força, fizeram e têm feito grandes esforços para que eu concluísse o meu mestrado.

Obrigado a todos por tudo!

Forte Abraço!

BARRETTO, Fernando Alves. Síntese de cumarinas, benzofuranos, itaconimidas e híbridos de cumarinas-itaconimidas empregando a reação de Wittig de ilídeos de fósforo derivados do anidrido maleico. 200 f. il, 2019. Dissertação de Mestrado – Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2019.

RESUMO

A pesquisa teve como objetivo geral avaliar a reatividade do anidrido α -trifenilfosforanilideno-succínico e do trifenilfosforanilideno-pirrolidino frente a eletrófilos dicarbonílicos para obtenção de cumarinas, benzofuranos, itaconimidas e híbridos de cumarinas-itaconimidas. Ao empregar a reação de Wittig utilizando-se o ilídeo de fósforo (**83**) e furfuraldeído (**74**), verificou-se a formação do alceno (**76**), não isolável devido a sua instabilidade. Assim, a mistura de (**76**) e óxido de trifenilfosfina foi submetida nas condições de anidrido acético e acetato de sódio por 15 horas em temperatura ambiente. Após este período, o meio reacional foi submetido a reação no reator de micro-ondas nas seguintes condições: **16 min, 100°C, 200W, 250psi**, levando ao benzofurano (**77a**) com rendimento de 95% nas duas etapas. A hidrólise básica de (**77a**), levou aos benzofuranos (**77b**) e (**78**). Aril-itaconimidas e cumarinas podem ser obtidas a partir da síntese tricomponente na condição de temperatura ambiente e MeOH empregando N-arilmaleimidas (**86a-e**), salicilaldeídos (**88**) e trifenilfosfina. Neste trabalho foi possível acessar uma série de *E*-itaconimidas e cumarinas (**89a-i**), com rendimentos de 28-89%. Ao empregar as cumarinas **112(a,b)** frente aos ilídeos de fósforo **87(ba-dc)** em EtOH e refluxo por um período de 15-22 horas, foram obtidos os híbridos cumarinas-itaconimidas **113(a)** e **114(a-c)**. O composto (**113a**) foi obtido com rendimento de 62% e os compostos **114(a-c)** com rendimentos de 10-18%. Portanto, uma nova metodologia sintética para obtenção de compostos benzofuranos foi desenvolvida via a reação de Wittig. Cumarinas e híbridos de cumarinas-itaconimidas inéditas foram obtidas empregando-se a síntese tricomponente de maleimidas, derivados de salicilaldeídos e trifenilfosfina via reação de Wittig *in situ*.

ABSTRACT

The main purpose of this scientific research is to evaluate the reactivity of α -triphenylphosphoranylidene-succinic anhydride and triphenylphosphoranylidene-pyrrolidine against dicarbonic electrophiles to obtain coumarins, benzofurans, itaconimides and coumarin-itaconimide hybrids. Using Wittig reaction, with phosphorus ilide (**83**) and furfuraldehyde (**74**), was possible verify formation of alkene (**76**), which cannot be isolated due to its instability. Thereby, the mixture of (**76**) and triphenylphosphine oxide was submitted in condition of acetic anhydride and sodium acetate for 15 hours at room temperature. After this period, the reaction medium was subjected to reaction in the microwave reactor under the following conditions: 16 min, 100 °C, 200W, 250psi, obtaining benzofuran (**77a**) in 95% yield for two steps. Basic hydrolysis of (**77a**) drove benzofurans (**77b**) and (**78**). Aryl itaconimide and coumarins can be obtained from three-component synthesis at room temperature, and MeOH employing N- arylmaleimides (**86a-e**), salicylaldehydes (**88**) and triphenylphosphine. In this research, it was possible accessed a series of *E*-itaconimides and coumarins (**89a-i**), with 28-89% yields. When was employed the coumarins **112(a, b)** in phosphorus ilides **87(ba-dc)** in EtOH and reflux for a period of 15-22 hours, coumarin-itaconimide hybrids **113(a)** and **114(a,c)** were obtained. The compound (**113a**) was obtained in 62% yield and compounds **114(a-c)** in 10- 18% yield. Therefore, a new synthetic methodology for obtaining benzofurans compounds was developed by Wittig reaction. New coumarins-itaconimide hybrids and coumarins were obtained using the three-component synthesis of maleimides, salicylaldehyde and triphenylphosphine derivatives by *in situ* Wittig reaction.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 IMIDAS CÍCLICAS: ESTRUTURA QUÍMICA, REATIVIDADE E ATIVIDADE BIOLÓGICA	1
1.2 CUMARINAS: ESTRUTURA QUÍMICA, ATIVIDADE BIOLÓGICA E REATIVIDADE.	6
1.2.1 OBTENÇÃO DE CUMARINAS VIA REAÇÃO DE PECHMANN, REAÇÃO DE KNOEVENAGEL, REAÇÃO DE WITTIG E REAÇÃO DE PERKIN	9
1.3 QUÍMICA VERDE E MICRO-ONDAS	17
1.4 A REAÇÃO DE WITTIG E ILÍDEOS DE FÓSFORO	19
1.5 BENZOFURANOS	19
2 OBJETIVOS	23
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
3.1 ESTUDO E REATIVIDADE DE 4-HIDROXIBENZOFURANOS E DERIVADOS ...	24
3.1.1 APLICAÇÃO SINTÉTICA DO 4-ACETOXIBENZOFURANO-6-CARBOXILATO DE METILA 77a.....	32
3.2 ESTUDO E REATIVIDADE DOS 4-HIDROXIBENZOFURANOS NA SÍNTESE DAS FUROCUMARINAS	37
3.3 ESTUDO E REATIVIDADE DE N-ARIL- MALEIMIDAS FRENTE A SALICILALDEÍDOS E TRIFENILFOSFINA: SÍNTESE DA E-ITACONIMIDAS E CUMARINAS LINEARES	43
3.3.1 SÍNTESE DOS ÁCIDOS MALEÂMICOS.....	44
3.3.2 SÍNTESE DAS MALEIMIDAS.....	45
3.3.3 SÍNTESE DOS ILÍDEOS DE FÓSFORO DAS MALEIMIDAS	47
3.3.4 SÍNTESE DAS E-ITACONIMIDAS E CUMARINAS LINEARES	48
3.3.5 AVALIAÇÃO DE REATIVIDADE DAS N-ARILITACONIMIDAS	61
3.4 ESTUDO E REATIVIDADE DE DERIVADOS DE MALEIMIDAS FRENTE À ISATINA E TRIFENILFOSFINA	65
3.5 ESTUDO E REATIVIDADE DA ITACONIMIDA 89D FRENTE À ISATINA E L-PROLINA 108	67
3.6 PROPOSTA MECANÍSTICA PARA REAÇÃO DE WITTIG	71
3.7 SÍNTESE DE HÍBRIDOS DE CUMARINAS-ITACONIMIDAS APLICANDO ILÍDEOS DE FÓSFORO E CUMARINAS	74
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
5 PARTE EXPERIMENTAL	86
6- REFERÊNCIAS	118
7 ANEXOS	126

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

IUPAC-União Internacional de Química Pura e Aplicada

RMN- Ressonância Magnética Nuclear

NOE- Efeito Overhouse Nuclear

EtOH- Etanol

MeOH- Metanol

s-Singleto

sl- Singleto largo

t- Tripleto

m - Multipleteo

MO- Micro-ondas

(d) - Representação do orbital atômico d

(p) – Representação do orbital atômico p

KOH/NaOH- Hidróxido de Potássio/ Hidróxido de Sódio

CCD- Cromatografia em Camada Delgada

TSOH- Ácido p-toleno sulfônico

PUVA - psoraleno + UV

THF- Tetrahidrofurano

RNI – Rendimento não informado

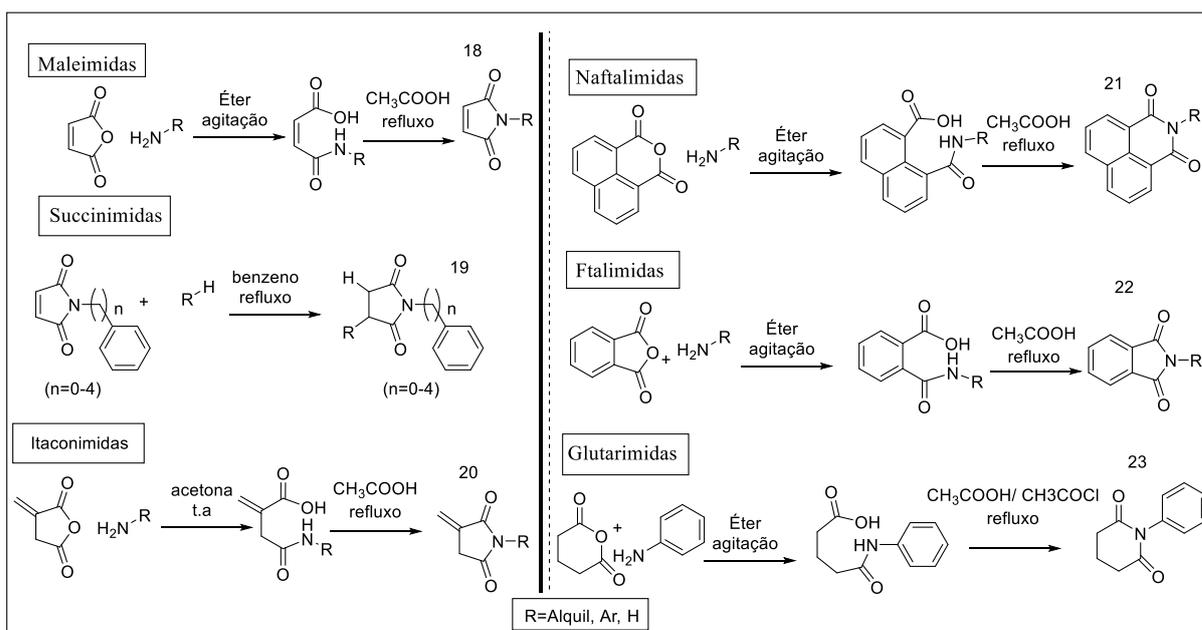
DMF – Dimetilformamida

1. INTRODUÇÃO

1.1 IMIDAS CÍCLICAS: ESTRUTURA QUÍMICA, REATIVIDADE E ATIVIDADE BIOLÓGICA

As imidas apresentam em sua estrutura o sistema conjugado $-C=O-N(R)-C=O-$, onde R se caracteriza por ser grupos alquila, arila ou mesmo hidrogênio.

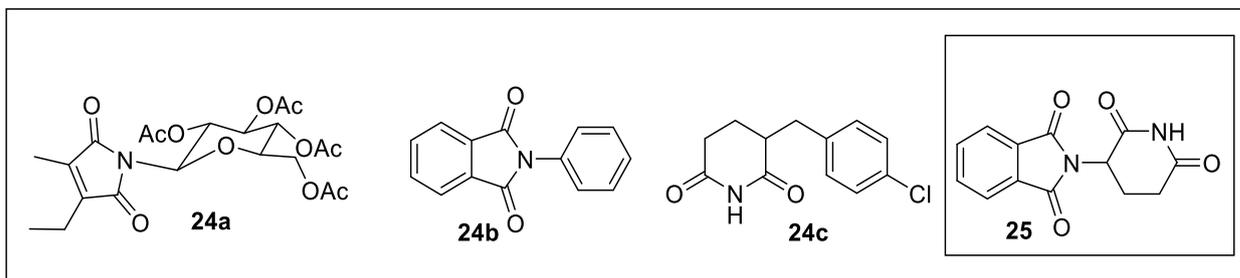
As imidas cíclicas são divididas nas subclasses maleimidas (**18**), succinimidas (**19**), itaconimidas (**20**), naftalimidas (**21**), ftalimidas (**22**) e glutarimidas (**23**), que podem ser obtidas, de maneira geral, a partir de anidridos e de uma quantidade equimolar da amina em aquecimento. O produto desta reação, quando submetido a condições de desidratação, fornecem as respectivas imidas cíclicas (**18-23**) (FILHO, CAMPOS, CORRÊA, 2003; CHAUHAN, CHOUDHARY, 2006), no **Esquema 1** são apresentadas as sínteses das imidas cíclicas.



Esquema 1: Síntese das imidas cíclicas.

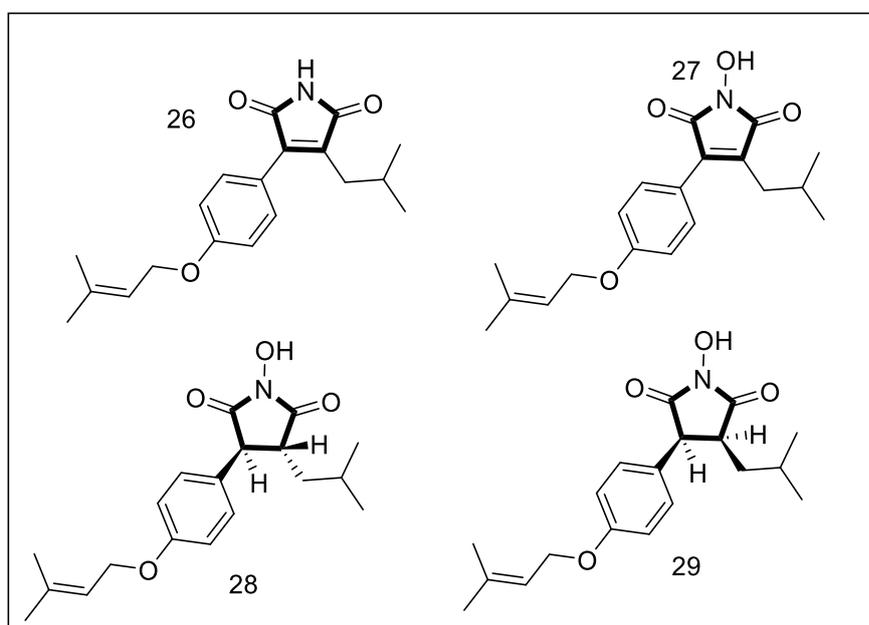
Muitas imidas cíclicas são grupos farmacofóricos importantes. As maleimidas ocorrem raramente na natureza, sendo que o composto 2-etil-3-metil-maleimido-N- β -D-glucopiranosídeo (**24a**), isolado das folhas de *Garcinia mangostana*, é um dos poucos exemplos de maleimidas naturais, porém a sua atividade biológica não é relatada na literatura. O composto (**24b**) apresenta atividade antifúngica e a glutarimida (**24c**) apresenta atividade antitumoral. A molécula (**25**) é a talidomida, conhecida pelos efeitos adversos de teratogenicidade, sendo hoje estudada no tratamento de pacientes portadores do vírus HIV e

tuberculose (FILHO; CAMPOS, CORRÊA, 2003) (LIMA, FRAGA, BARREIRO, 2001), **Esquema 2** abaixo são apresentadas algumas imidas cíclicas que apresentam atividade biológica.



Esquema 2: Imidas cíclicas com atividade biológica.

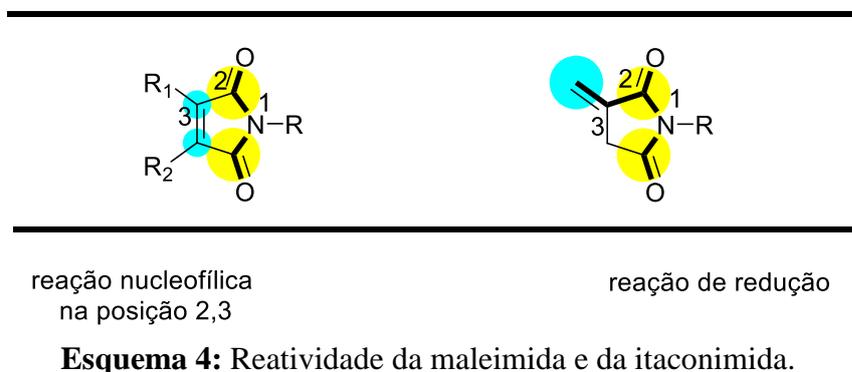
A planta *Antrodia camphorata* (Polyporaceae, Aphyllophorales), encontrada na região de Taiwan/China é utilizada na medicina chinesa tradicional. Ela cresce apenas em troncos de madeira da *Cinnamomun kanehirai* e o corpo frutífero é usado para tratar intoxicação por alimentos e drogas, diarreia, dor abdominal, hipertensão, coceira na pele e câncer de fígado (HATTORI, 2004). Hattori et al. (2009) destacam que na extração química desta planta é possível isolar espécies químicas que apresentam atividade biológica. Nas estruturas químicas de cada molécula (**26**, **27**, **28**, **29**), apresentadas no **Esquema 3**, são observadas a existência de núcleos de maleimidas e a succinimidas.



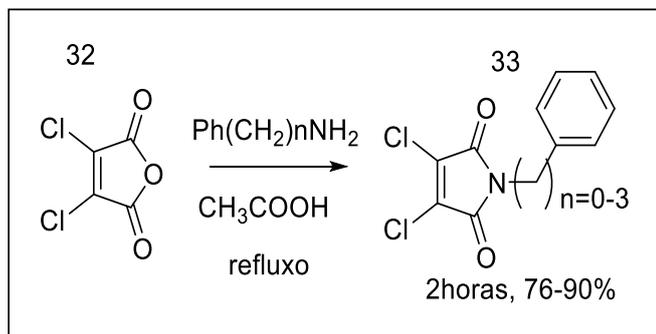
Esquema 3: Estruturas químicas isoladas da *Antrodia camphorata*.

As maleimidas e os compostos que apresentam um núcleo maleimídico podem sofrer ataques nucleofílicos nas posições (3 e 4), modificação do grupo substituinte ligado ao

nitrogênio heteroátomo (1) e podem sofrer ataque nucleofílico ou ainda redução da carbonila (SORTINO, 2011). O **Esquema 4** abaixo mostra a reatividade das maleimidas frente as reações de substituições nucleofílica e eletrofílica.

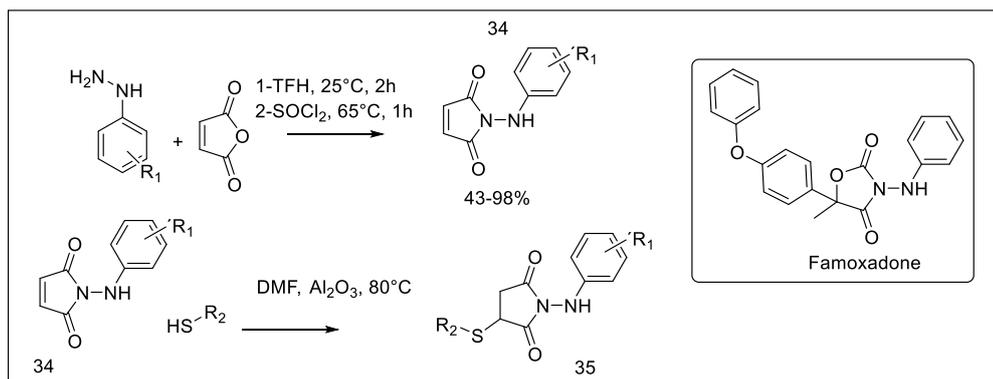


Andricopulo et al. (1998) destacam uma metodologia para obtenção de imidas cíclicas onde se pode variar tanto os substituintes em R_1 e R_2 quanto o grupo R_3 nas posições C1, C3 e C4. Por exemplo, se emprega anidrido (**32**) frente a N-alquiarilaminas em ácido acético e refluxo para obtenção de dicloromaleimidas (**33**). O **esquema 5** abaixo ilustra a síntese que ocorre com faixa de rendimento reacional entre 76-90%.



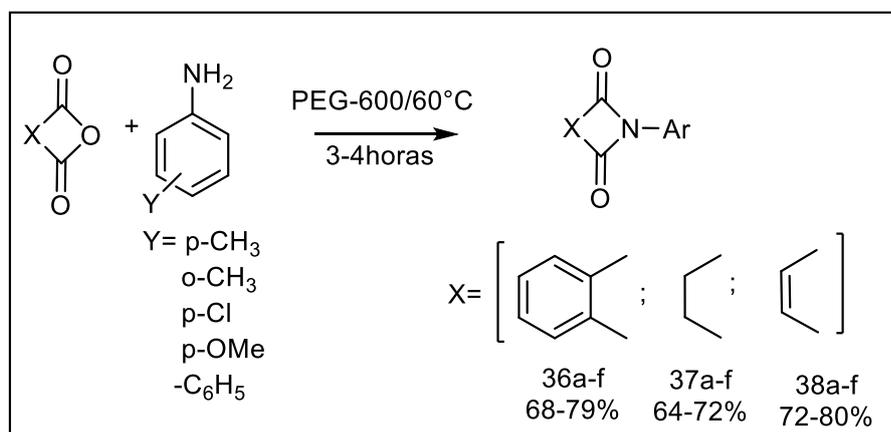
Esquema 5: Síntese de dicloromaleimidas.

Cheng e Comer (2002) reportam que o famoxadone, um fungicida aplicado na agricultura, apresenta em sua estrutura um análogo do núcleo maleimídico. No estudo de reatividade desses compostos, os autores relatam que os intermediários maleimídicos (**34**) são empregados em rotas sintéticas, sob aquecimento de 80°C , para obtenção de mercaptanas (**35**). Desta forma, eles mostram que a obtenção de N-anilinomaleimidas, a partir do emprego de arilfenilhidrazinas e anidrido maleico, leva a síntese de uma série de imidas cíclicas via adição de Michael. No **Esquema 6** é apresentada a síntese de maleimidas e succinimidas que se assemelham à estrutura do fungicida famoxadone.



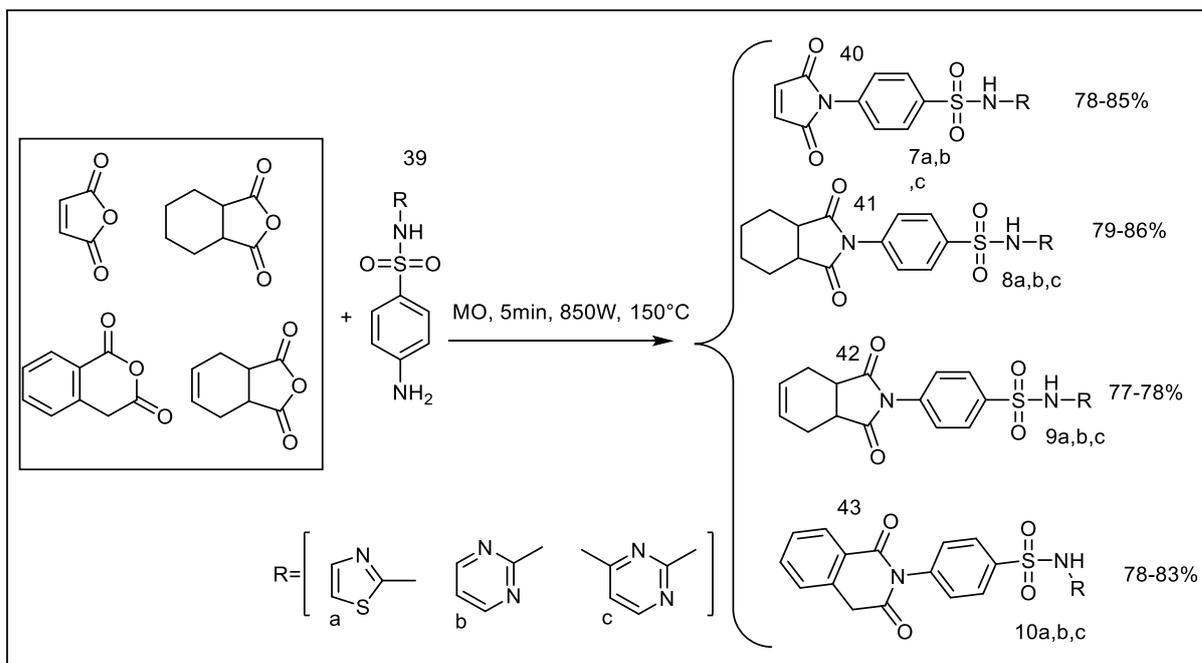
Esquema 6: Síntese de maleimidas e succinimidas análogos do famoxadone.

A partir dos anidridos (ftálicos, succínico, maleico) e arilanilinas é possível, também, sintetizar imidas cíclicas (**36, 37, 38**) empregando PEG-660(etilenoglicol), um solvente verde. No **Esquema 7**, são apresentados resultados obtidos para as ftalimidas, succinimidas e maleimidas, com rendimentos moderados (KUMAR, 2011).



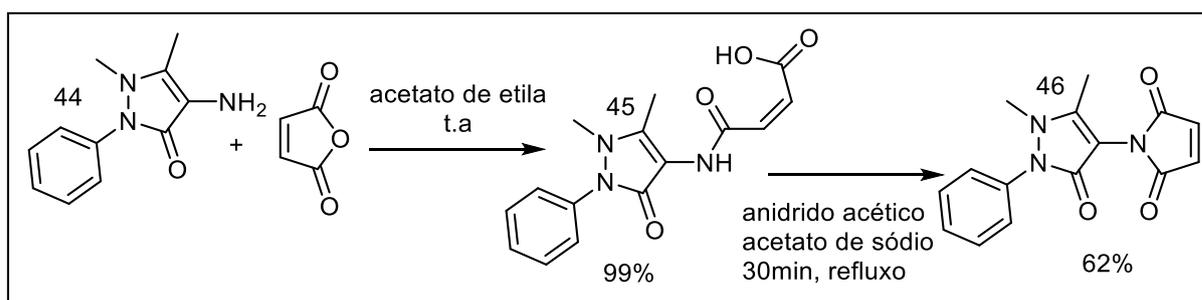
Esquema 7: Síntese de ftalimidas, succinimidas e maleimidas.

A síntese de maleimidas e succinimidas é realizada frequentemente com aquecimento convencional (refluxo). Outros autores [como mostrado por Kumar et al. (2015)] empregaram o uso da irradiação por MO para aceleração dessa síntese. O procedimento utiliza os anidridos ftálicos e maleico na presença de benzenossulfonohidrazida (**39**) para obter híbridos de imidas cíclicas da benzenossulfonamida (**40, 41, 42, 43**). O **Esquema 8** destaca o uso de MO na síntese de imidas cíclicas.



Esquema 8: Síntese de híbridos de imidas cíclicas da benzosulfonamida via MO.

Para além do procedimento que emprega aquecimento reacional por refluxo e irradiação através de MO, outras reações químicas são promovidas sem fornecimento de energia. Cunha et al. (2005) reportam que a 4-aminoantipirina (**44**) reage frente a diversos eletrófilos ambidentados, sendo um deles o anidrido maleico, em acetato de etila na temperatura ambiente, no qual é obtido o produto de adição, o ácido maleâmico (**45**). Por conseguinte, o mesmo sofre desidratação em condições apropriadas, formando a maleimida (**46**) derivada da 4-aminoantipirina, **Esquema 9**.

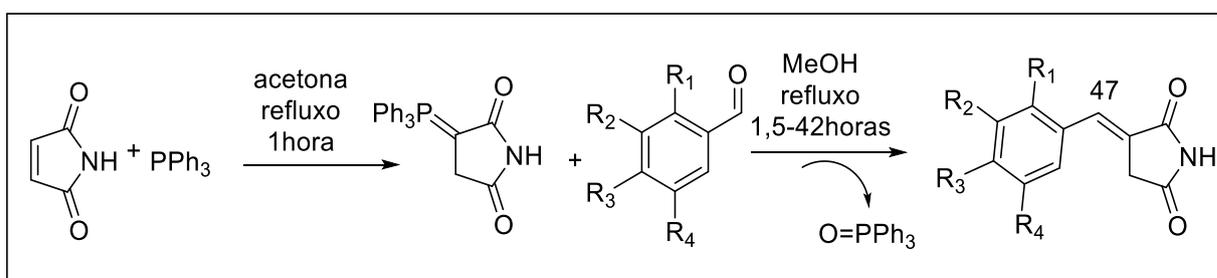


Esquema 9: Síntese da maleimida da aminoantipirina.

Pelo apresentado nos esquemas anteriores, maleimidas são obtidas em condições metodológicas fáceis e que são utilizadas como intermediário sintético na síntese de compostos polifuncionalizados. Nessas rotas sintéticas, o núcleo maleimídico apresenta uma dupla endocíclica e pode ser funcionalizado, principalmente, nas posições C1, C2, C3 e C4.

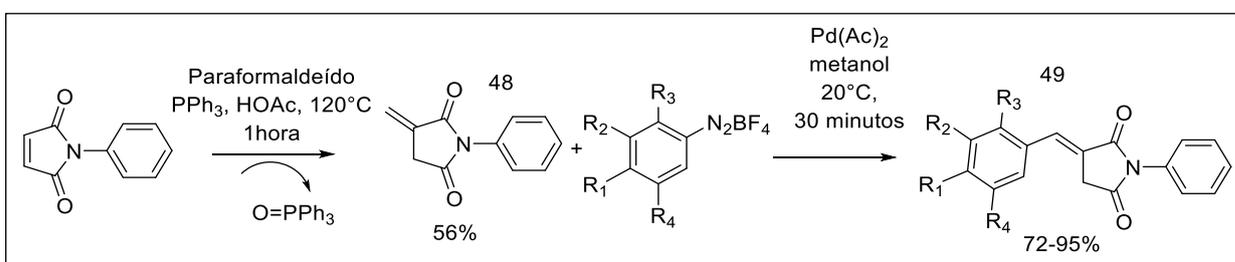
As itaconimidas apresentam uma dupla exocíclica ao anel de cinco membros e podem ser obtidas via as mesmas reações de obtenção das imidas cíclicas, descritas no **Esquema 1**, a partir do anidrido itacônico, como também via a reação de Wittig a seguir.

A partir da reação de Wittig é possível acessar as *E*-itaconimidas (**47**), empregando íldeos de fósforo estabilizados na presença de arilaldeídos, nas condições de refluxo por até 42 horas, **Esquema 10** (MI HÁ, 2011).



Esquema 10: Síntese de *E*-itaconimidas via reação de Wittig.

Alternativamente, a síntese de itaconimidas pode ser via a reação de Heck-Matsuda. Inicialmente, empregando-se a reação de Wittig obtém-se a itaconimida (**48**), a partir de fenilmaleimida, paraformaldeído e trifenilfosfina. Em seguida, a reação de Heck-Matsuda utilizando-se sais de areno diazônio, leva a formação de *E*-itaconimidas (**49**) como isômeros majoritários (SCHMIDT, 2019), conforme mostrado no **Esquema 11**.

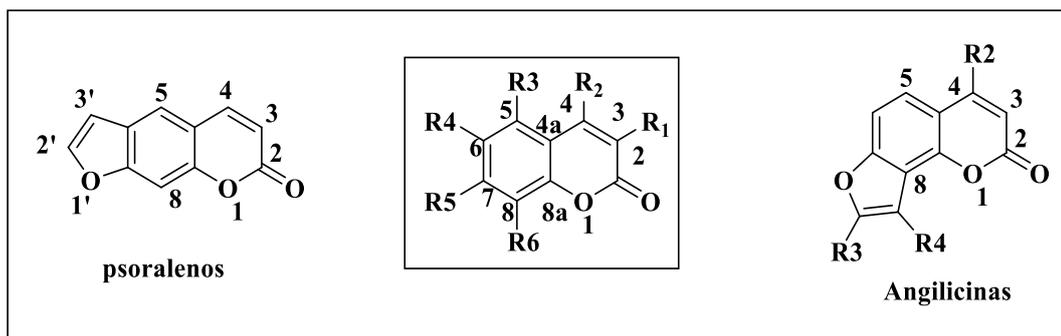


Esquema 11: Síntese de itaconimidas via Heck-Matsuda.

1.2 CUMARINAS: ESTRUTURA QUÍMICA, ATIVIDADE BIOLÓGICA E REATIVIDADE.

A cumarina apresenta o núcleo básico de um anel aromático conjugado com um anel piran-2-ona. Segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) a nomenclatura dá-se a partir do heteroátomo de oxigênio presente no anel pirano, seguindo uma ordem ordinária, podendo apresentar substituintes nas porções R_1 - R_6 . A depender do grupo substituinte a cumarina pode ser denominada como furanocumarina. Quando o anel furânico estiver presente nos carbonos (C6) e (C7) têm-se os psoralenos que são considerados

como cumarinas lineares. E quando o anel furânico estiver presente nos carbonos (C7) e (C8) têm-se as angilicinas que são cumarinas angulares, (AISA, 2016), **Esquema 12**.

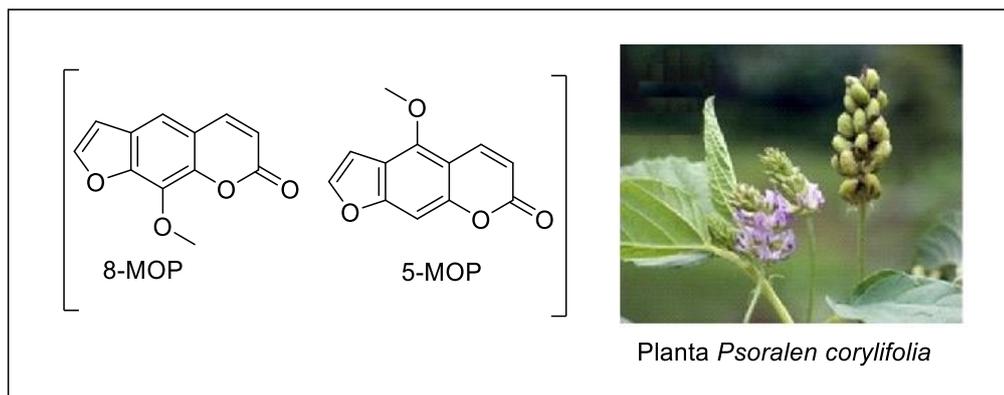


Esquema 12: Estrutura química da cumarina, psoraleno e angilicinas.

Uma das características encontradas nas cumarinas é que elas apresentam alto potencial biológico como, por exemplo, atividade antimicrobiana (YUE, 2010; CHEN, 2012), antifúngica (SARDARI, 1999) e fitotóxica (RAZAVI, 2011). Além disso, as cumarinas são relatadas na literatura por apresentarem atividade biológica contra doenças dermatológicas como o vitiligo e psoríases. Relacionados à classe de cumarinas temos os psoralenos e as angilicinas que são utilizadas no tratamento dessas doenças (GRIMES, 1997; BORDIN, 1999) (GUIOTTO, 1984).

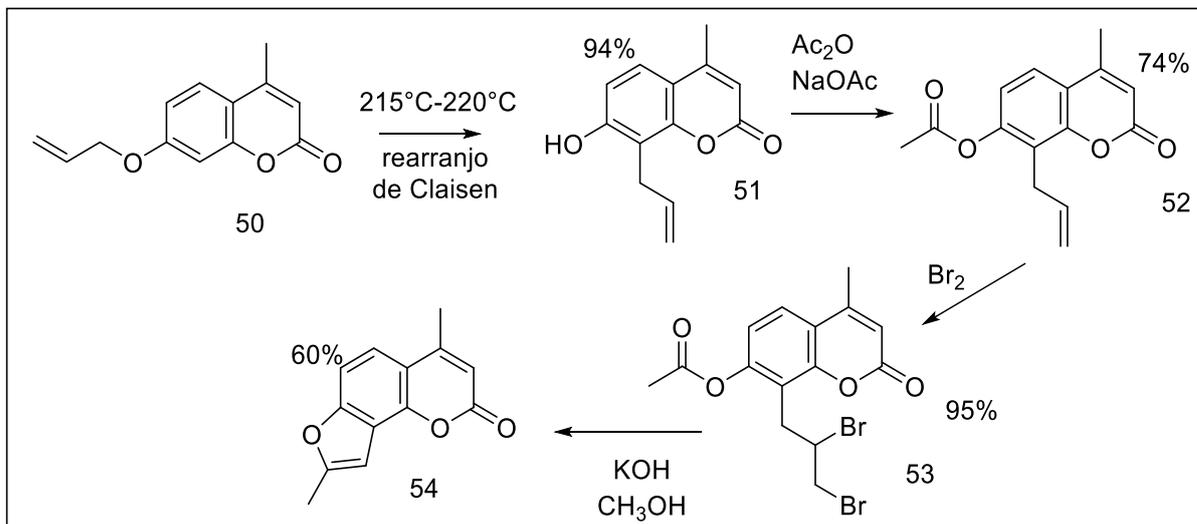
Nas civilizações antigas, os egípcios e indianos, empregavam extratos de folhas das plantas *Psoralea corylifolia* e *Ammi majus* como forma de repigmentar a pele no tratamento do vitiligo e psoríase. Já na sociedade moderna, mas precisamente na década de 30 do século XX, o 8-metoxipsoraleno (8-MOP) e o 5-metoxipsoraleno (5-MOP) foram isolados a partir da planta *Psoralea corylifolia* e investigados no tratamento contra o vitiligo e psoríase na forma de psoraleno + UV (PUVA) cujo uso do psoraleno é seguido da aplicação de radiação ultravioleta na região afetada (AISA, 2016; CHIMICHI, 2002; FOWLKS, 1958).

Abaixo, no **Esquema 13** é mostrado as duas cumarinas isoladas que caracterizam-se como psoralenos.



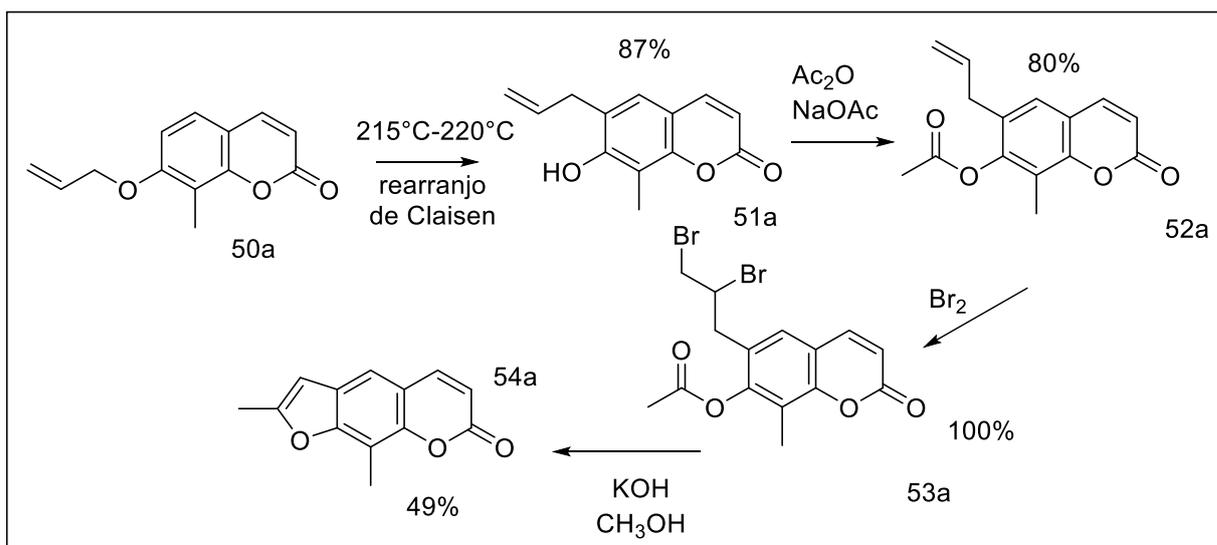
Esquema 13: Planta *Psoralea corylifolia* e 8-MOP e 5-MOP psoralenos.

As furanocumarinas podem ser sintetizadas a partir de metodologias que envolvem várias etapas. Kaufman (1960) e Dall'acqua (1991) reportam que as furanocumarinas podem ser obtidas via síntese de quatro etapas, empregando 7-alil-oxo-cumarina (**50**) como substrato para promover o rearranjo de Claisen via aquecimento. Observa-se que a proteção do grupo 7-OH de (**51**) gera o produto (**52**) acetilado. Os autores reportam que a proteção do grupo evita a halogenação do anel aromático. Em seguida, a dupla ligação é halogenada obtendo-se (**53**) que na presença de KOH e MeOH, fornece a furanocumarina (**54**). No **Esquema 14** abaixo, ilustra-se o processo da síntese para obtenção da anglicinas **54**.



Esquema 14: Síntese da anglicinas **54**.

Kaufman (1960) também emprega a 7-aliloxo-8-metil-cumarina (**50a**) como substrato para obter o psoraleno (**54a**). Neste caso, a posição oito da cumarina é impedida, favorecendo o rearranjo de Claisen na posição seis, **Esquema 15**.



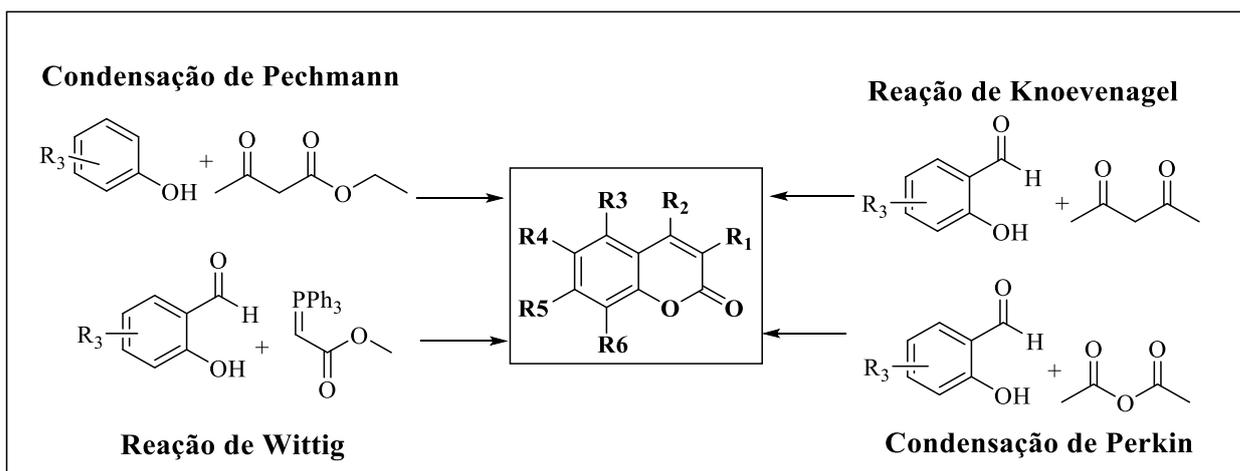
Esquema 15: Síntese do psoraleno **54a**.

Assim, as rotas sintéticas empregadas para obtenção destas furanocumarinas (**54**, **54a**) envolvem várias etapas reacionais e sempre emprega a 7-OH-cumarina como substrato de partida para a síntese.

As anglicinas e os psoralenos são bastante empregados no tratamento de doenças, e desta forma, o desenvolvimento de rotas sintéticas para esses compostos que se adequam aos princípios de Química Verde é um dos desafios da Síntese Orgânica contemporânea.

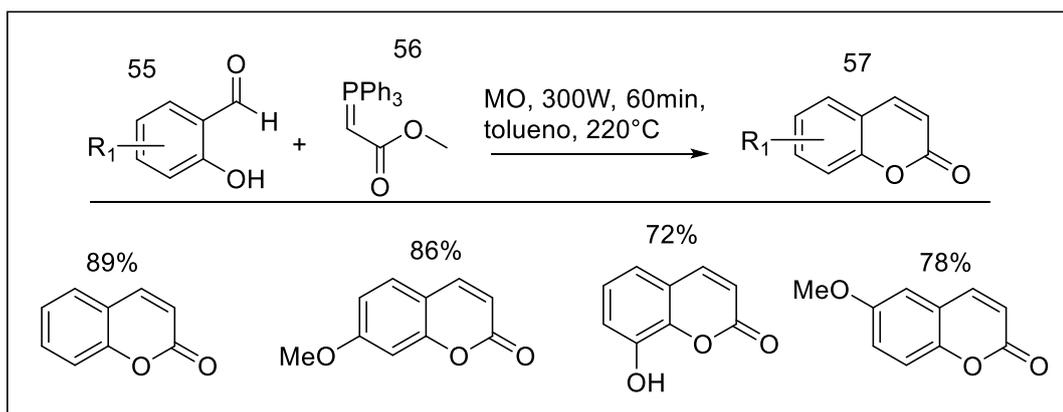
1.2.1 OBTENÇÃO DE CUMARINAS VIA REAÇÃO DE PECHMANN, REAÇÃO DE KNOEVENAGEL, REAÇÃO DE WITTIG E REAÇÃO DE PERKIN

As cumarinas podem ser obtidas empregando-se algumas metodologias clássicas, como a reação de Pechmann, reação de Knoevenagel, reação de Wittig, e a reação de Perkin, a partir de fenóis substituídos e compostos dicarbonílicos como substratos. A condensação de Wittig emprega ilídeos de fósforo frente aos derivados de salicilaldeídos, já as condensações de Pechmann, Knoevenagel e Perkin empregam fenóis e beta-cetoésteres, (CUNHA, 2015), **Esquema 16**.



Esquema 16: Síntese de cumarinas via as metodologias clássicas.

Pospísil et al. (2017) mostram que derivados de salicilaldeídos reagem com íldeos de fósforo estabilizados (**56**) e salicilaldeídos (**55**) em tolueno, usando irradiação por MO para obtenção de cumarinas substituídas (**57**), como mostrado no **Esquema 17**.

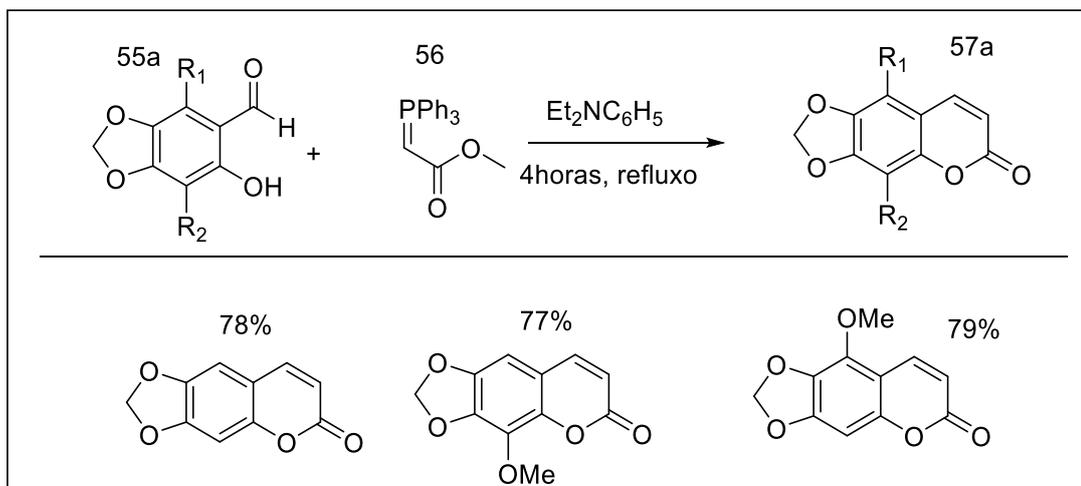


Esquema 17: Síntese de cumarinas usando micro-ondas.

A formação da cumarina (**57**) envolve o intermediário ácido cinâmico, um alceno, formado pela reação de Wittig que posteriormente sofre uma ciclização intramolecular fornecendo a cumarina desejada. Os autores reportam que o uso de radiação por micro-ondas e altas temperaturas favorecem a isomerização do alceno *E* para o alceno *Z*, e depois este intermediário *Z* sofre a ciclização intramolecular levando a cumarina (**57**). Uma proposta mecanística para a formação dos alcenos *E* e *Z*, via a reação de Wittig, é abordada no **item 4** (página 72) no qual mostra como ocorre a aproximação do ílide de fósforo na carbonila de aldeído.

Maes et al. (2005) desenvolveram a referida metodologia empregando o 6-hidroxibenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldeído (**55a**) como eletrófilo carbonilado e o ílide de

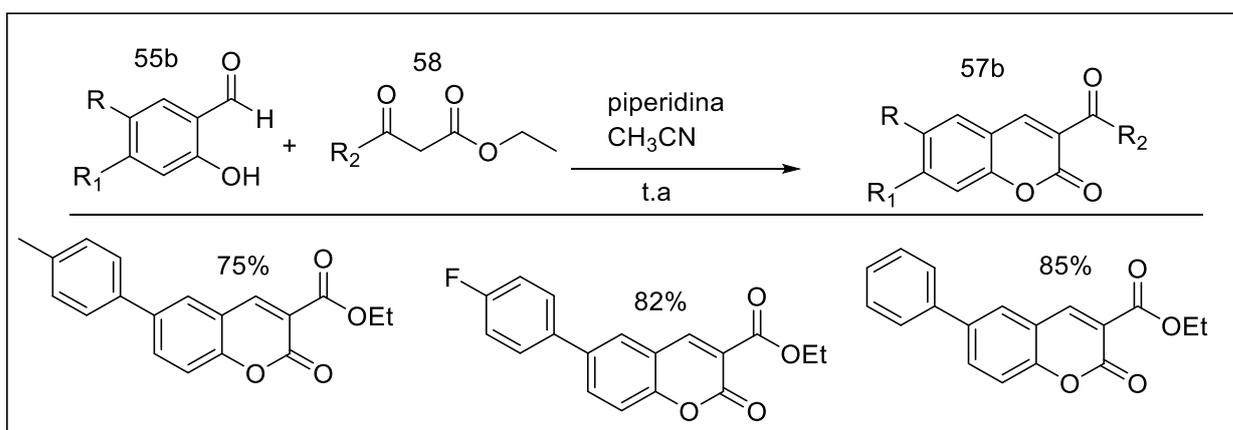
fósforo estabilizado (**56**), e usaram N,N-dietilanilina como catalisador em aquecimento convencional durante o período de 4 horas, para obter a cumarina (**57a**), **Esquema 18**.



Esquema 18: Síntese das cumarinas derivadas do sesamol.

Assim, os autores investigaram a ciclização intramolecular do derivado cinâmico para formar as 8-metoxi-6,7-metilenodioxicumarinas substituídas na posição 5 (R_1), 6 e 7 (O_2CH_2) e 8 (R_2) com rendimentos moderados, utilizando duas formas de aquecimento diferentes.

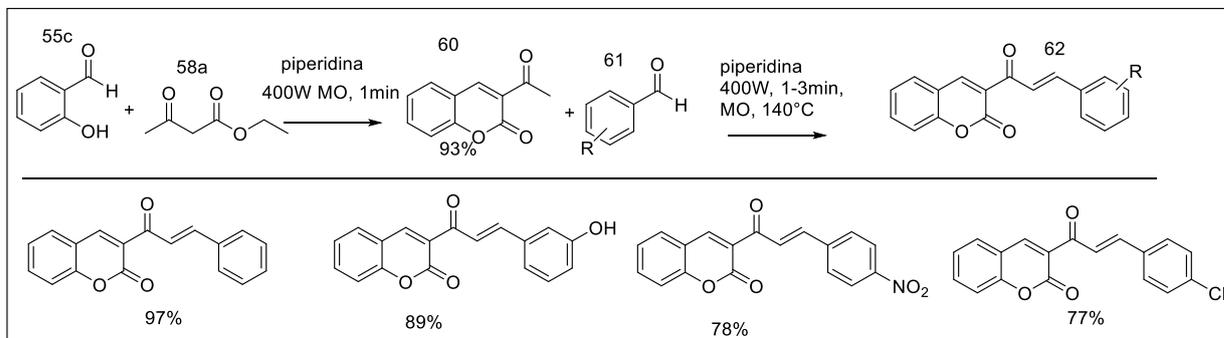
As cumarinas podem ser obtidas empregando a reação de Knoevenagel, sendo esta uma das mais utilizadas nas sínteses de núcleos piranonas com substituintes na posição C3 do anel pirano. Raju et al. (2010) apontaram que os derivados de salicilaldeídos (**55b**), na presença de beta-cetoésteres (**58**), reagem nas condições catalíticas de piperidina em temperatura ambiente, formando cumarinas substituídas nas posições C3, C6 e C7, como é ilustrada no **Esquema 19**.



Esquema 19: Síntese de 2-oxo-6-fenil-2H-cromeno-3-carboxilato de etila.

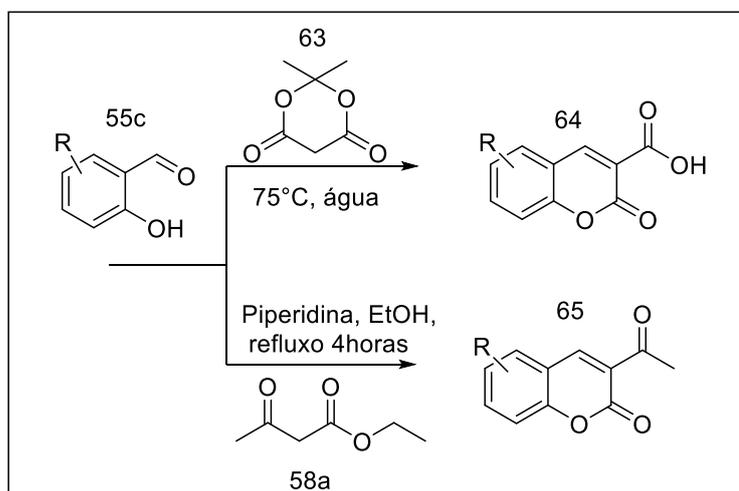
Ajani e Nwinyi (2010) investigaram a síntese de cumarinas substituídas na posição C3, empregando salicilaldeído (**55c**) e acetoacetato de etila (**58a**) como substrato, na condição

de irradiação por MO, usando piperidina como catalizador. Obtiveram a 3-acetilcumarina (**60**) e por último, os híbridos cumarino-chalconas foram formados a partir da condensação das 3-acetilcumarinas frente a aldeídos, para alcançar os derivado de cumarina (**62**) substituídos na posição C3, **Esquema 20**.



Esquema 20: Síntese das cumarinas substituídas na posição C3.

Além da aplicação da reação de Knoevenagel em temperatura ambiente e por MO, Deshmukh et al. (2003) e Zhou, H. et al. (2013) reportaram que, a partir de derivado de salicilaldeído (**55c**) na presença de ácido de Meldrum em aquecimento a 75°C em água, é possível obter os derivados de ácidos cumarínicos (**64**) com rendimento satisfatórios de 84%. O acetoacetato de etila (**58a**) em refluxo e com catálise de piperidina, leva a derivados de 3-acetilcumarina (**65**), em 4 horas de reação, com rendimentos em média de 46-60%, **Esquema 21**.

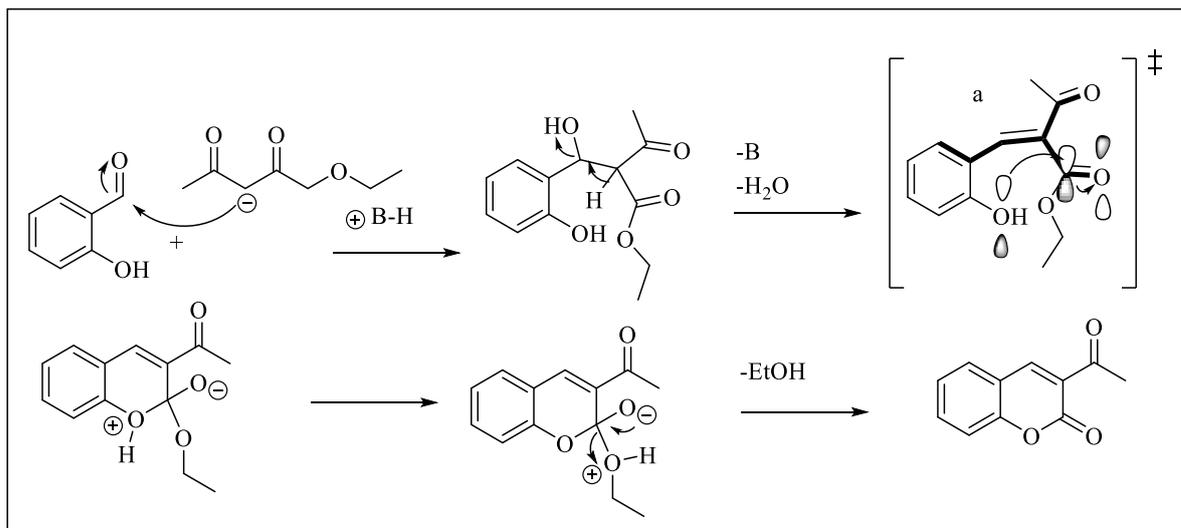


Esquema 21: Síntese de derivados de ácidos cumarínicos e 3-acetil-cumarinas.

Desta forma, todos os autores realizaram sínteses das cumarinas empregando a reação de Knoevenagel. As metodologias desenvolvidas são simples e empregam materiais de

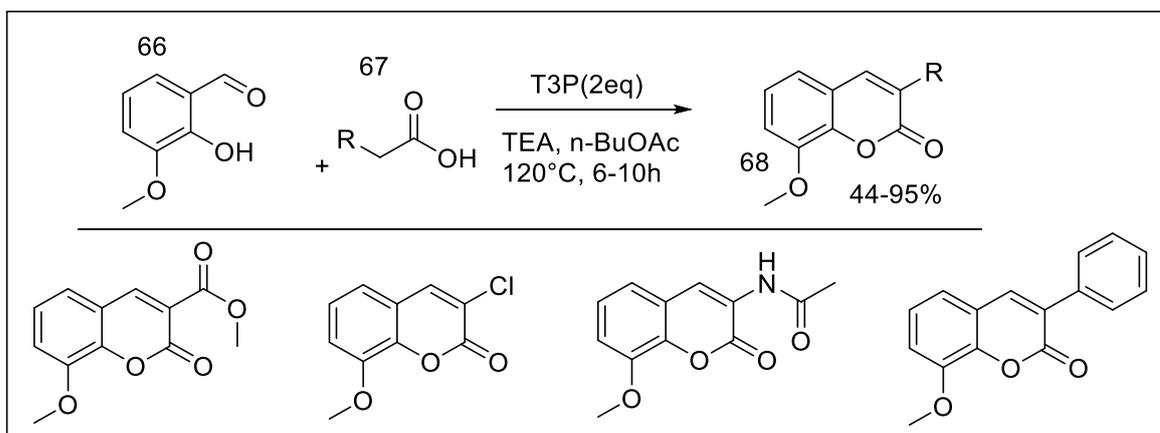
partida baratos e de fácil acesso levando a produtos obtidos em rendimentos aceitáveis e rotas focadas nos princípios da Química Verde.

O mecanismo destas reações é inicialmente via reação de adição aldólica, quando há um ataque do enolato na carbonila do aldeído, formando o aldol. Em seguida há desidratação formando um intermediário representado por (a). No **esquema 22** é visualizado o orbital (p) e o orbital não ligante envolvido na etapa de lactonização. Por fim, ao restabelecer o octeto dos átomos envolvidos na ciclização forma-se a acetil cumarina.



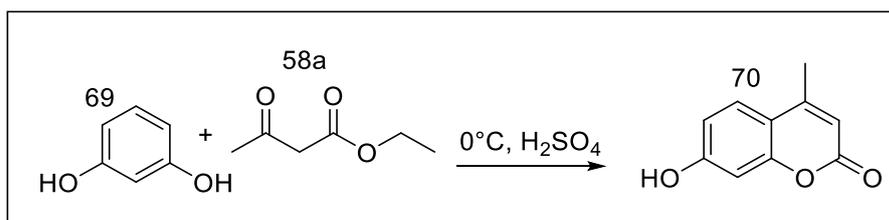
Esquema 22: Proposta mecanística da reação de Knoevenagel.

A condensação de Perkin é semelhante a condensação de Knoevenagel, conforme reportado por Augustine et al. (2012) na síntese de cumarinas. Os autores destacam que o desenvolvimento de uma rota sintética empregando o 3-metoxi-salicilaldeído (**66**) frente aos derivados de ácido acético (**67**) na condição catalítica de anidrido propilfosfônico (T3P), trietilamina (TEA), a 120°C por um período de 6-10 horas via *one-pot*, obtêm-se as cumarinas (**68**) com rendimentos de 44-95%, **Esquema 23**.



Esquema 23: Síntese de cumarinas via metodologia *one-pot*.

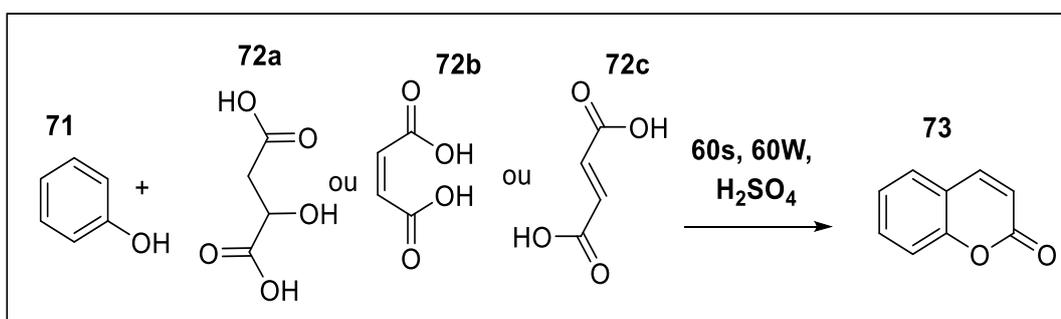
Uma das metodologias adotadas na pesquisa e empregadas nas sínteses de cumarinas é a reação de Pechmann ou Reação de Von Pechmann, na qual se emprega diversos fenóis e beta-cetoésteres na presença de ácidos de Lewis ou Bronsted-Lowry. Al-Wabli e El-haggar (2015) investigaram o emprego da reação de Pechmann como método clássico na obtenção da 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona (**70**). O resorcinol (**69**) foi empregado como o substrato na presença do acetoacetato de etila (**58a**) e ácido sulfúrico concentrado foi usado como solvente. A reação foi deixada por 2 horas em banho de gelo, para obtenção da cumarina (**70**), conforme o **Esquema 24**.



Esquema 24: Síntese da 7-Hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona.

O ácido empregado na síntese de Pechmann é usado como solvente da reação e também como o catalisador da reação. Dessa forma, ele ativa a carbonila de éster ou de cetona do composto dicarbonílico, abaixando a energia do orbital LUMO e, por isso, deixando-o mais reativo para que aconteça o ataque do nucleófilo.

O uso de 100mL de H_2SO_4 torna algumas destas reações não focadas nos princípios de Química Verde. Desta forma, outras metodologias encontradas em referenciais teóricos mostram que o uso excessivo do ácido sulfúrico pode ser reduzido a quantidades equimolares e a reação ocorre sem alteração no rendimento, como é mostrado por Helavi et al. (2003). Os autores reportam o uso do fenol (**71**) frente a derivados carbonílicos, os ácidos málico (**72a**), maleico (**72b**) e, o ácido fumárico (**72c**) e, quando quantidades catalíticas do ácido sulfúrico é empregado na reação mediada pelo uso de irradiação por MO, há obtenção da cumarina (**73**). O **Esquema 25** representa a síntese da cumarina usando os ácidos citados acima.

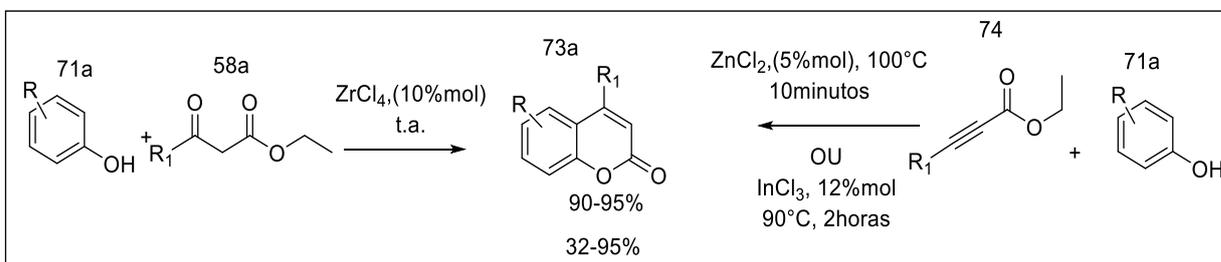


Esquema 25: Síntese da cumarina usando ácidos málico, maleico e fumárico.

Symeonidis, et al. (2009) também utilizam outros fenóis substituídos no emprego da reação de Pechmann. Estes substratos reagem com o ácido málico na presença de ácido sulfúrico e irradiação por MO, sob potência 80Watts, durante 4 minutos, levando às cumarinas com rendimentos de 3-92%. Ambos os autores, Helavi et al. (2003) e Symeonidis, et al (2009) empregam a condição MO nas reações, porém os mesmos não afirmam a temperatura em que as reações ocorreram. A informação da temperatura é um dado importante tendo em vista que, o emprego de elevada quantidade de ácido H_2SO_4 tende a projetar muita reação no reator de MO.

Para Sharma et al. (2005) outros ácidos de Lewis podem ser empregados nas sínteses destas cumarinas, por exemplo, o tetracloreto de zircônio na concentração de 10% mol para catalisar a reação entre o fenol (**71a**) e acetoacetato de etila (**58a**), em temperatura ambiente sem solvente. Os autores destacam que a realização da reação de Pechmann usando o ácido trifluoracético apresenta rendimentos mais baixos quando comparado com outros ácidos de Lewis, tal como o tetracloreto de zircônio. Portanto, Sharma et al. (2005) obtiveram as cumarinas (**73a**) com rendimentos entre 90-95%, conforme o **Esquema 26**, sem o emprego de ácido sulfúrico.

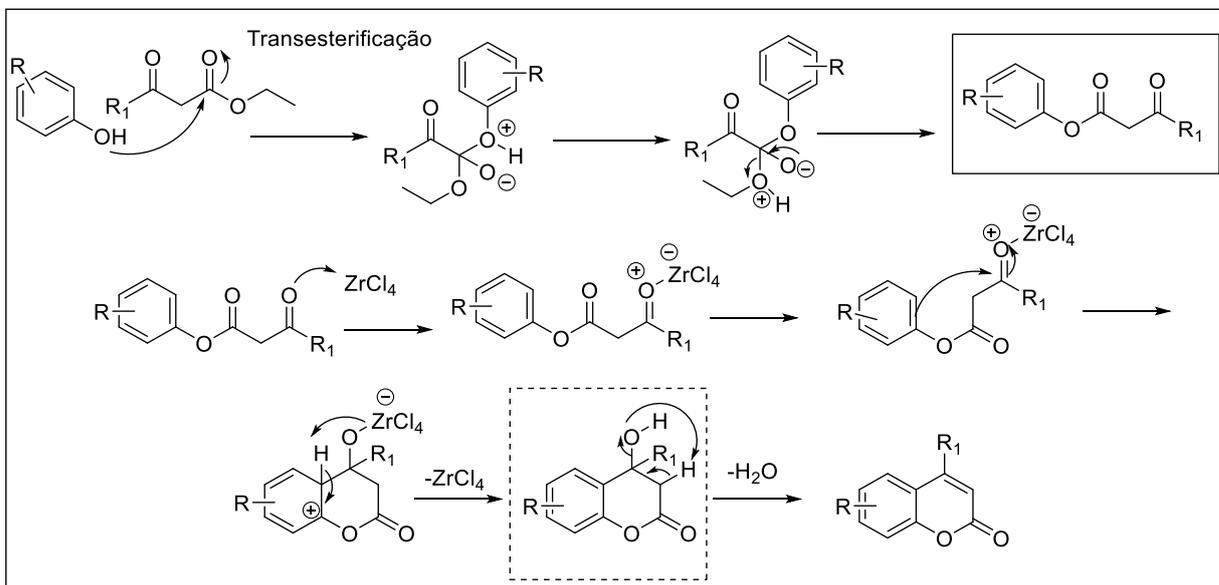
Além do uso dos ácidos citados, Costa et al. (2011) e Kalyanam et al (2004) destacam que outros ácidos de Lewis são empregados nas sínteses de Pechmann. O uso de fenóis substituídos (**71a**) e derivados de propiolato de etila (**74**) em catálise de 5% mol de $ZnCl_2$ ou 12% mol $InCl_3$ fornecem as cumarinas (**73a**) em duas horas sem o uso de solvente sob duas diferentes temperaturas $90^\circ C$ e $100^\circ C$, em rendimentos moderados entre 32-95%. O **Esquema 29** a seguir apresenta a ilustração da síntese de cumarinas via Pechmann catalisada por outros ácidos de Lewis que, usando aquecimento convencional, não projetam a reação se comparadas ao ácido sulfúrico.



Esquema 26: Síntese de cumarinas via Pechmann catalisada por ácidos de Lewis.

O mecanismo da reação de Pechmann pode ocorrer a partir de três caminhos reacionais. No primeiro caminho, ocorre inicialmente uma transesterificação seguida de uma substituição eletrofílica aromática e perda de água. No segundo caminho, ocorre uma

substituição eletrofílica aromática seguida de uma transesterificação e perda de água. No terceiro caminho, ocorre uma substituição eletrofílica aromática seguida de desidratação e transesterificação (VANALSTINE-PARRIS, 2015). Uma proposta mecanística para a reação de Pechmann é mostrada abaixo, que se emprega o primeiro caminho, **Esquema 27**.



Esquema 27: Proposta mecanística para obtenção das cumarinas via reação de Pechmann.

O emprego de metodologias clássicas nas sínteses de cumarinas mostrados anteriormente pelas reações de Pechmann, Knoevenagel, Wittig, e Perkin são métodos brandos. Esta última é pouca descrita na literatura devido ao emprego de derivados de ácidos carboxílicos, já as outras são mais usuais e empregadas na obtenção de derivados cumarínicos nas posições dos carbonos C3 e C4. Assim, devido disponibilidade de reagentes de fácil acesso e a utilização de condições simples, numa única etapa reacional é possível sintetizar a cumarina.

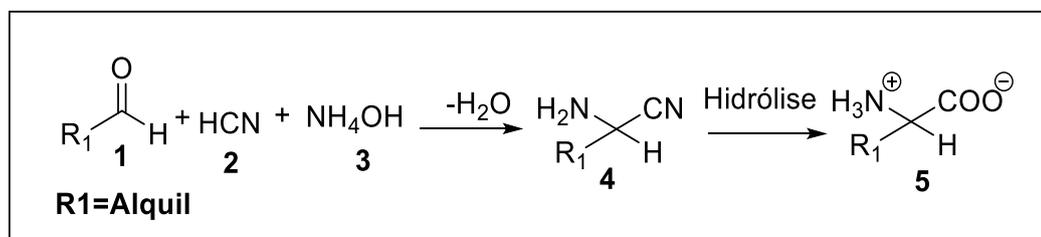
O atual trabalho apresenta um estudo acerca da síntese orgânica para a obtenção de cumarinas através das metodologias de reações clássicas como a reação de Pechmann, reação de Knoevenagel e reação de Wittig. Neste estudo serão avaliadas a reatividade dos íldeos de fósforo estabilizados, maleimidas e salicilaídeos empregando-se rotas sintéticas multicomponentes e solventes de baixo peso molecular.

1.3 QUÍMICA VERDE E MICRO-ONDAS

A civilização humana vem desenvolvendo novas tecnologias e aprimorando as áreas das ciências cada vez mais. A Química é uma das que se destaca em todos os seus ramos. Na química orgânica podemos ressaltar a síntese orgânica, que é a investigação e a construção de novas moléculas com uma alta complexidade estrutural e com potencial biológico. A Química verde destaca-se pela aplicação de metodologias sintéticas mais limpas na construção dessas moléculas. Dentre algumas metodologias verdes empregadas na síntese orgânica, podem-se mencionar as reações multicomponentes, o emprego de ultrassom, micro-ondas, mecanoquímica e fotoquímica.

As reações multicomponentes (MCRs, sigla do inglês para *Multicomponent Reactions*) são, de maneira geral, caracterizadas como reações de cicloadição que proporcionam baixas gerações de resíduos, economia atômica, alta eficiência energética, tendo em vista que em uma única etapa é possível obter compostos polifuncionalizados de alta complexidade com altos rendimentos e de fácil purificação (BATALHA, 2012). Sendo as MCRs caracterizadas como processos convergentes que, a partir de três ou mais reagentes, leva a um produto final em que a maioria dos átomos dos reagentes é incorporada neste produto. Essas reações ocorrem a partir de uma sequência de eventos bimoleculares em que espécies químicas mais reativas em relação as suas precursoras são formadas sucessivamente, até que é obtido o produto final desejado (ZHU et al., 2003) seja obtido.

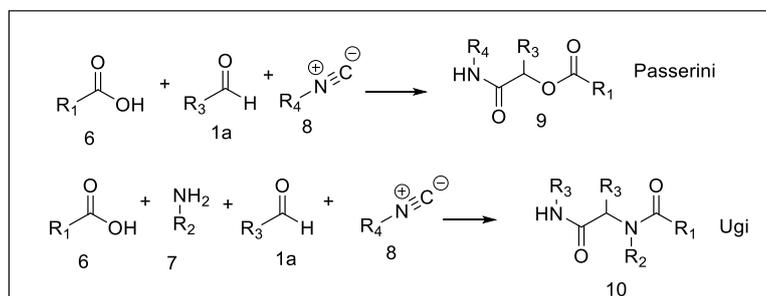
Dessa forma, a busca de MCRs para obtenção de compostos de interesse sintético vem crescendo desde 1850, quando o químico Strecker, de forma pioneira, descobriu um método de obtenção de α -aminoácidos a partir de um aldeído (**1**), uma fonte de cianeto (**2**) e hidróxido de amônia (**3**), que a partir da aminonitrila (**4**) formada, é hidrolizada para obtenção de α -aminoácidos (**5**), (BATALHA, 2012). O **Esquema 28** abaixo representa Síntese de Strecker de α -aminoácidos.



Esquema 28: Síntese de Strecker de α -aminoácidos.

Após o pioneirismo de Strecker, outras reações foram desenvolvidas ao longo dos anos que contribuíram para o desenvolvimento e aprimoramento da química sintética e das

MCRs. Dentre as descobertas, surgiram as reações de Passerini e de Ugi (BIGGS-HOUCK, YOUNAI, SHAW, 2010). O **Esquema 29** representa estas reações multicomponentes.



Esquema 29: Reações de Passerini e Ugi.

Os trabalhos pioneiros de utilização do aquecimento de reações químicas por micro-ondas (MO) levaram a uma redução significativa no tempo de reações, bem como um aumento no rendimento dos produtos formados, ainda sob o uso de aparelhos domésticos. Com o advento dos reatores de MO específicos para a síntese orgânica, em meados da década de 90 (século XX), tornou-se possível o controle de todos os parâmetros reacionais (temperatura, pressão, potência) e, assim, maior reprodutibilidade e segurança nos experimentos realizados. O aquecimento por micro-ondas ocorre através de dois mecanismos: a polarização dipolar e condução iônica, resultantes da dispersão de energia eletromagnética na forma de calor, diferentemente do aquecimento convencional, que ocorre por condução, irradiação e convecção (KAPPE, DALLINGER, MURPHREE, 2009).

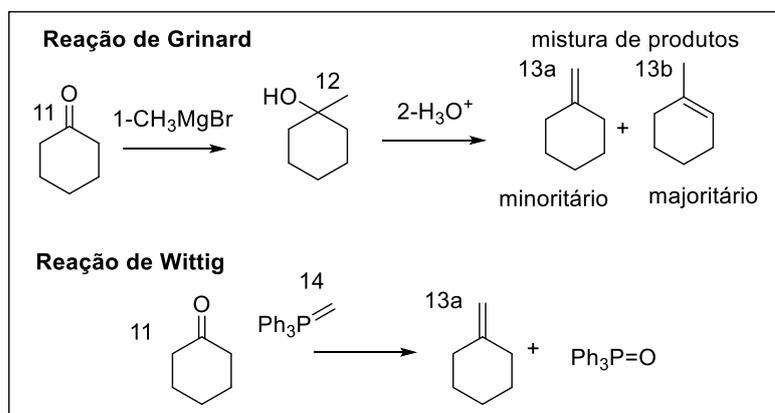
Na presença de um campo eletromagnético, os dipolos ou íons das moléculas se alinham. Tendo em vista que o campo elétrico oscila, as moléculas têm seus dipolos alinhados e desalinhados. O alinhamento dos dipolos ocorre com absorção de energia e esta é liberada na forma de calor, com o retorno dos dipolos para o estado desalinhado. Assim sendo, em solventes polares, o aquecimento se dá de maneira homogênea e sem perdas por contato físico da fonte de calor com as fronteiras do sistema, pois as micro-ondas incidem diretamente sobre os reagentes e solventes, resultando em um rápido aumento de temperatura. Desta forma, as reações conduzidas em um reator de micro-ondas são mais vantajosas devido a maior eficiência no aquecimento do sistema (KAPPE, DALLINGER, MURPHREE, 2009).

Neste cenário, o emprego da Química Verde através do uso da irradiação por MO nas metodologias empregadas para a construção de moléculas complexas e bioativas pode impactar no desenvolvimento da química orgânica sintética. Dessa forma, um dos desafios dos químicos sintéticos consiste em revisitar metodologias clássicas como a reação de Wittig

e aplicar estas novas rotas (**MCRs, ultrassom, micro-ondas, mecanoquímica, fotoquímica**) usando condições e abordagens metodológicas mais eficientes com objetivo de obter moléculas potencialmente funcionalizadas.

1.4 A REAÇÃO DE WITTIG E ILÍDEOS DE FÓSFORO

As olefinas, ao longo dos anos, eram preparadas por duas etapas reacionais, uma adição nucleofílica de reagentes de Grinard a aldeídos e cetonas seguida da desidratação dos álcoois resultantes. Neste processo reacional há formação de misturas de regioisômeros, tornando a síntese menos eficiente. Alternativamente, uma rota sintética para preparar olefinas de forma regioseletiva é a reação de Wittig, que emprega ilídeos de fósforo frente a aldeídos e cetonas. No **Esquema 30** é representado a seletividade de duas reações, sendo a primeira a reação de Grinard, que emprega a ciclohexanona (**11**) para obter o álcool terciário (**12**), seguida de desidratação em meio ácido para formar regioisômeros de alcenos (**13a-b**). Na reação de Wittig o ilídeo de fósforo (**14**) reage frente à mesma cetona (**11**) levando ao alceno (**13a**) e óxido de trifenilfosfina como subproduto. Logo, é observado que a reação de Wittig apresenta maior controle regioquímico que a reação de Grinard, pois um único alceno é formado (COSTA et al., 2003).

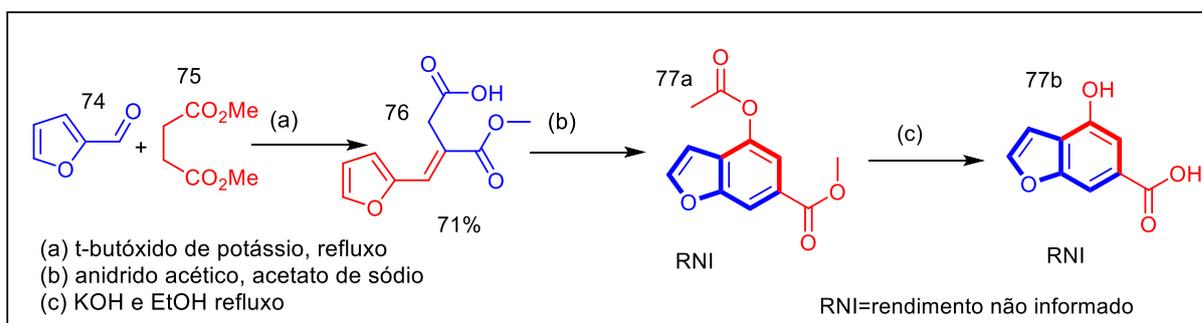


Esquema 30: Síntese de olefinas.

1.5 BENZOFURANOS

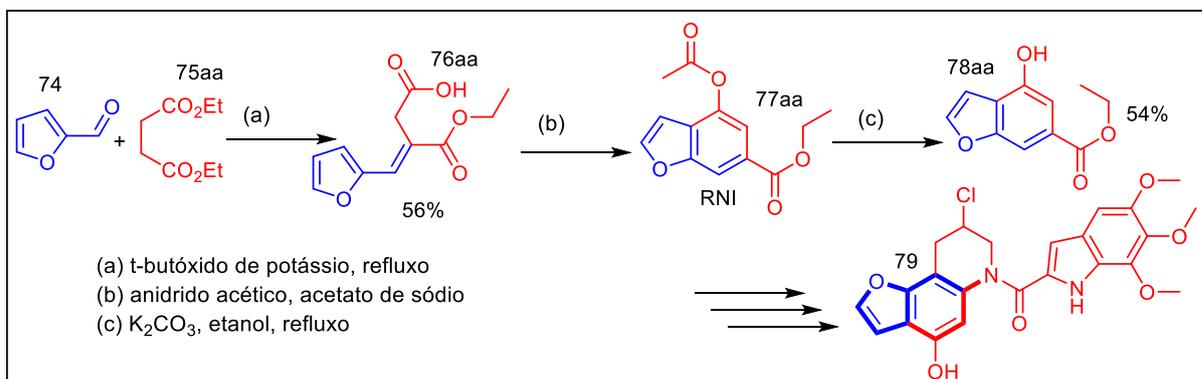
Benzofuranos são compostos heterociclos que apresentam na sua estrutura química um anel aromático fundido com um anel furânico e são utilizados como blocos de construção para a síntese de moléculas bioativas polifuncionalizadas.

El-Assal e El-Abbady (1959) foram os pioneiros a investigar a condensação de Stobbe empregando bezaldeídos substituídos e succinato de metila, para obter alcenos aromáticos e desidratando-se para formar diversos compostos naftalênicos. Depois, Abdel-Wahhab (1968) adaptou a mesma metodologia para o furfuraldeído (**74**) e succinato de metila (**75**), nas condições de *t*-butóxido de potássio e refluxo, para obter o alceno (**76**). Ele percebeu que seria possível a aplicação de agentes desidratantes, como feito por El-Assal e El-Abbady (1959), e submetidos nas condições de anidrido acético e acetato de sódio e refluxo, obteve-se o benzofurano (**77a**) e o (**77b**) quando realizado a hidrólise básica. Conforme o **Esquema 31** foi observado no trabalho do autor que o mesmo não fornece os dados de rendimentos e os dados espectroscópicos.



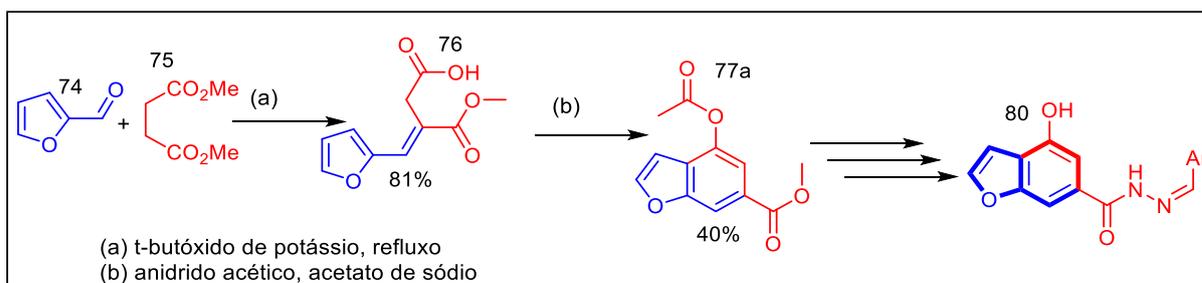
Esquema 31: Rota sintética para a síntese de benzofuranos mostrada por Abdel-Wahhab (1968).

Outros autores, [Lee et al. (2002), Rao et al. (2007)] revisitaram a síntese reportada por Abdel-Wahhab (1968), empregando a mesma rota sintética, porém usando o succinato de metila e o succinato de etila. Lee et al. (2002) alcançou o benzofurano (**77aa**), mas não descreve os dados desta molécula, apenas a massa do extrato obtido. Ao obter o (**78aa**) a partir da hidrólise básica de (**77aa**), ele obteve 54% de rendimento, depois aplicou o benzofurano para obter outros produtos polifuncionalizados. O **Esquema 32** representa a rota sintética.



Esquema 32: Rota sintética mostrada por Lee et al (2002).

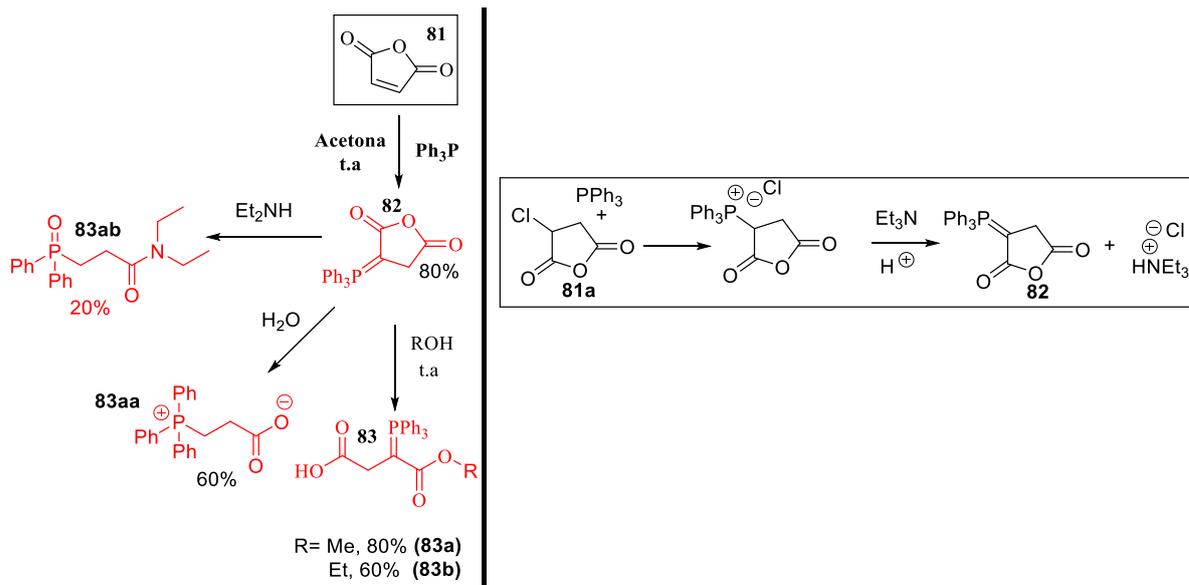
Rao et al. (2007) também empregou a condensação de Stobbe para chegar ao núcleo benzofurânico. Ele sintetizou o composto (**77a**) nas mesmas condições que Abdel-Wahhab (1968) realizou, mas ele não empregou a condição de hidrólise básica, pois o seu interesse era da aplicação do benzofurano em sínteses envolvendo hidrazinas, para obter compostos derivados do benzofurano (**80**). No **Esquema 33** é ilustrada a rota sintética apresentada por Rao et al. (2007).



Esquema 33: Rota sintética mostrada por Rao et al. (2007).

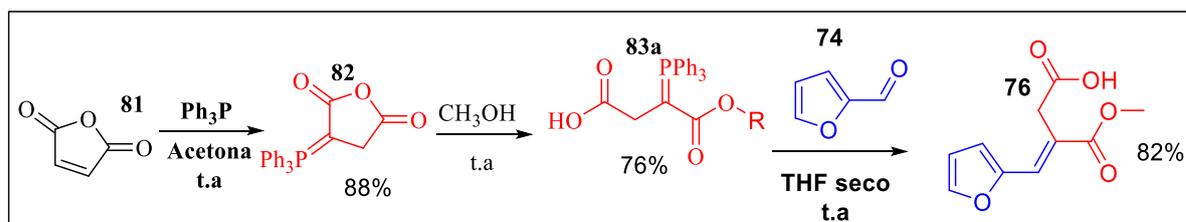
Os ilídeos de fósforo são obtidos tradicionalmente a partir de sais fosfônicos via a reação de substituição nucleofílica bimolecular entre fosfinas (geralmente a trifenilfosfina) e haletos de alquilas. Quando o sal fosfônico é tratado com bases, obtêm-se a fosforana, cuja forma canônica é o ileno e o ilídeo a forma dipolar (COSTA, 2003). Hudson e Chopard (1963) foram os primeiros autores a provarem a síntese de ilídeos de fósforo (**82**) empregando o anidrido maleico e trifenilfosfina, embora os autores mencionados em seu artigo, como Schonberg e Ismail (1940) e Aksnes (1961), tenham contribuído para a comprovação da estrutura, respectivamente, via síntese original e via análise de infravermelho. Dessa forma, mostrando que é possível obter compostos de fósforo sem a necessidade de sintetizar um sal fosfônico.

O ilídeo (**82**) foi confirmado mediante comparação do produto obtido pela síntese que os próprios autores empregaram, quando usado o anidrido clorosuccínico (**81a**). Eles observaram através da análise dos dados de RMN de ^1H a formação do mesmo produto. Depois, avaliaram a reatividade do ilídeo (**82**) frente a alguns nucleófilos, como álcoois, dietil amina e água. Estas reações forneceram outros ilídeos de fósforo (**83**, **83aa**, **83ab**), como é apresentado no **Esquema 34**.



Esquema 34: Aplicações do ílideo **82**.

Hudson e Chopard (1963) não investigaram a reação de Wittig empregando o ílideo de fósforo (**83**), apenas a identificação dos íldeos derivado do anidrido maleico, conforme **esquema 34** acima. Logo, Cunha (1999) em sua tese, iniciou uma investigação sintética empregando as mesmas reações reportadas por Hudson e Chopard (1963) para chegar ao ílideo de fósforo (**83a**). Cunha (1999) realizou a reação de Wittig empregando o furfuraldeído (**74**), e isolou o alceno (**76**) com 82% de rendimento, identificado imediatamente por RMN de ^1H , pois o produto sofreu degradação, conforme o **Esquema 35**.



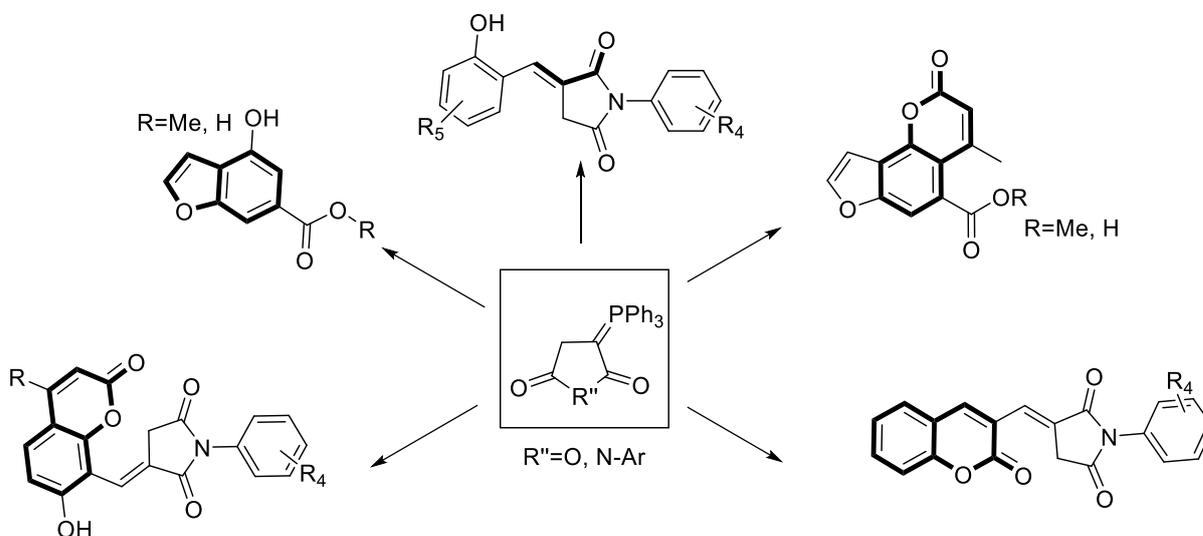
Esquema 35: Síntese do alceno **76**.

Desta forma, o composto (**76**) é a mesma molécula obtida pelos autores [Lee et al. (2002), Rao et al. (2007) e Abdel-Wahhab (1968)], mas empregando a reação de Wittig. Uma metodologia mais simples quando se compara com a condensação de Stobbe mostrada acima. Assim, Cunha (1999) introduziu uma nova rota sintética, competitiva à síntese de Stobbe para obter este núcleo (**76**), mas o mesmo não investigou a reatividade da molécula em outras sínteses. Sendo assim, neste trabalho damos continuidade à rota sintética descoberta por

Cunha (1999), para a obtenção do núcleo benzofurano (**77a**), que inicialmente visa o emprego inicialmente da mesma metodologia reportada por Hudson e Chopard, (1963) e Cunha (1999).

2 OBJETIVOS

A pesquisa tem o objetivo geral avaliar a reatividade do anidrido α -trifenilfosforanilideno-succínico e do trifenilfosforanilideno-pirrolidino frente a eletrófilos carbonilados para obtenção de cumarinas, benzofuranos, itaconimidas empregando as reações de Pechmann, Knoevenagel e Wittig.



2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Síntezas cumarinas angulares a partir do ácido 4-hidroxibenzofuran-6-carboxílico via reação de Pechmann;

Síntezas cumarinas angulares a partir de 5-formil-4-hidroxibenzofurano via reação de Knoevenagel;

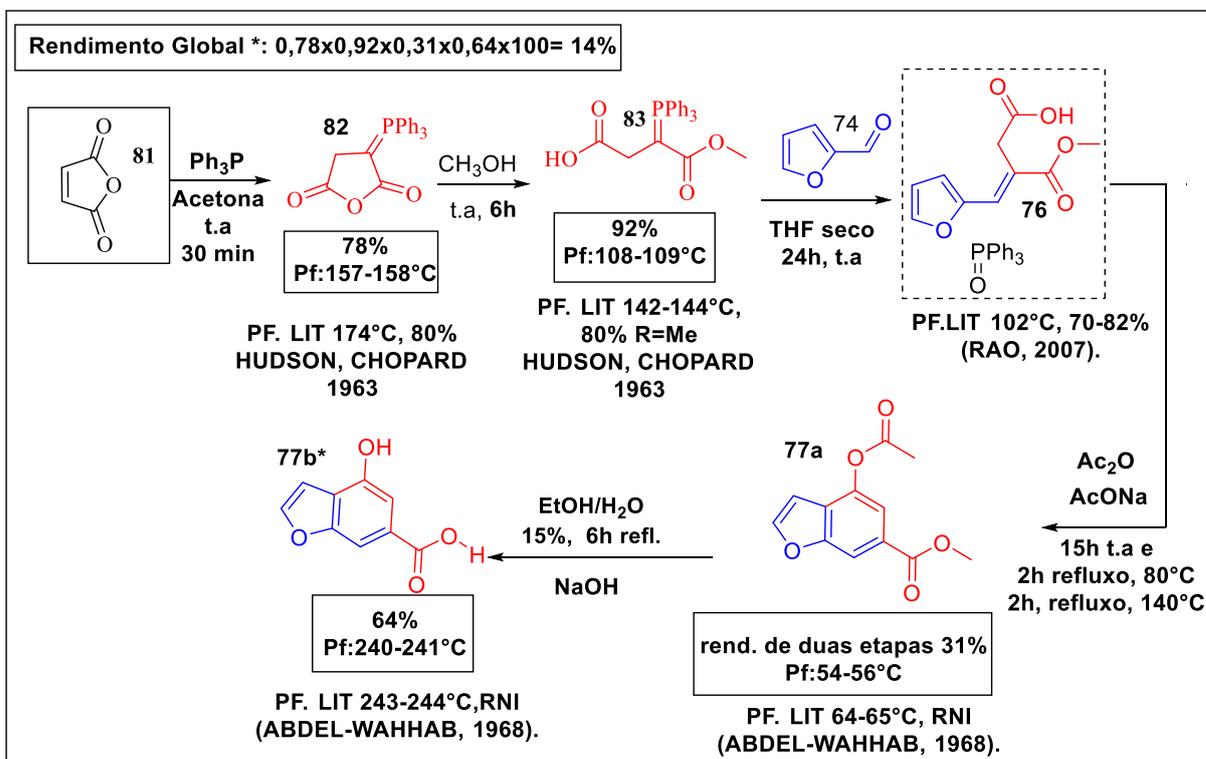
Síntezas das *E*-arilitaconimidas via a reação tricomponente empregando a maleimida, derivados de salicilaldeídos e trifenilfosfina;

Aplicar as *E*-arilitaconimidas frente às reações de cicloadição formal [3+3]; [3+2] e cicloadição [1,3] dipolar, reações de Pechmann, Knoevenagel e Wittig;

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ESTUDO E REATIVIDADE DE 4-HIDROXIBENZOFURANOS E DERIVADOS

Ao realizar a síntese do ílideo de fósforo (**82**), empregando anidrido maleico (**81**) na presença de trifenilfosfina em temperatura ambiente, foi possível obter o produto com 78% de rendimento após trinta minutos de reação. O espectro de infravermelho comprovou a sua formação do produto mediante análise dos estiramentos de ligação em $\sim 1480\text{-}1323\text{cm}^{-1}$ característicos de ligação fósforo e carbono P-C, também por comparação com os dados demonstrados por Cunha (1999). Deste modo, foi possível a partir da comparação de análises em Cunha (1999). A alcoólise em metanol para abertura do ílideo de fósforo levou a obtenção do produto (**83**) com 92% de rendimento, **Esquema 36**.



Esquema 36: Síntese do ácido 4-hidroxibenzofuran-6-carboxílico **77b**.

Ao empregar a reação de Wittig utilizando-se o ílideo de fósforo (**83**) e furfuraldeído (**74**) em tetraidrofurano (THF) seco e em atmosfera de argônio, verificou-se a formação do mesmo alceno (**76**), sintetizado por Cunha (1999). Não foi possível isolar (**76**), devido, sua degradação, pois o processo de purificação para retirada do subproduto óxido de trifenilfosfina é demorado. Assim, a mistura de (**76**) e óxido de trifenilfosfina em acetato de sódio e anidrido acético, foi submetida a reação por 15 horas em temperatura ambiente, 2

horas sob refluxo em 80°C e depois por 2 horas em 140°C, levando ao produto 4-acetoxibenzofuran-6-carboxilato de metila (**77a**) com rendimento de 31% nas duas etapas. A hidrólise básica deste último realizada em hidróxido de sódio e EtOH no tempo de 6 horas, como realizado por Abdel-Wahhab (1968), levou ao ácido 4-hidroxibenzofuran-6-carboxílico (**77b**) com o rendimento de 64%. No **Esquema 36** acima é visualizado os dados de cada molécula encontrados no referencial teórico onde verifica-se certa coerência nos rendimentos, mas não nos valores do ponto de fusão das duas etapas iniciais. Os dois produtos foram elucidados estruturalmente por técnicas espectroscópicas e o rendimento global apresentado para a molécula (**77b**) foi de 14%, a partir do anidrido maleico (**81**).

A análise do espectro de infravermelho de (**77a**), **figura 1**, permite identificar sinais de estiramentos de ligação que corroboram a estrutura proposta. No espectro é observado, em 1759-1721 cm^{-1} , os estiramentos das duas carbonilas de C=O de éster, e em 1628 cm^{-1} estiramento de dupla ligação C=C. Em 1439-1085 cm^{-1} os estiramento e deformações fora do plano do anel aromático. Na **tabela 1** constam também os dados de infravermelho obtidos por Rao et al. (2007).

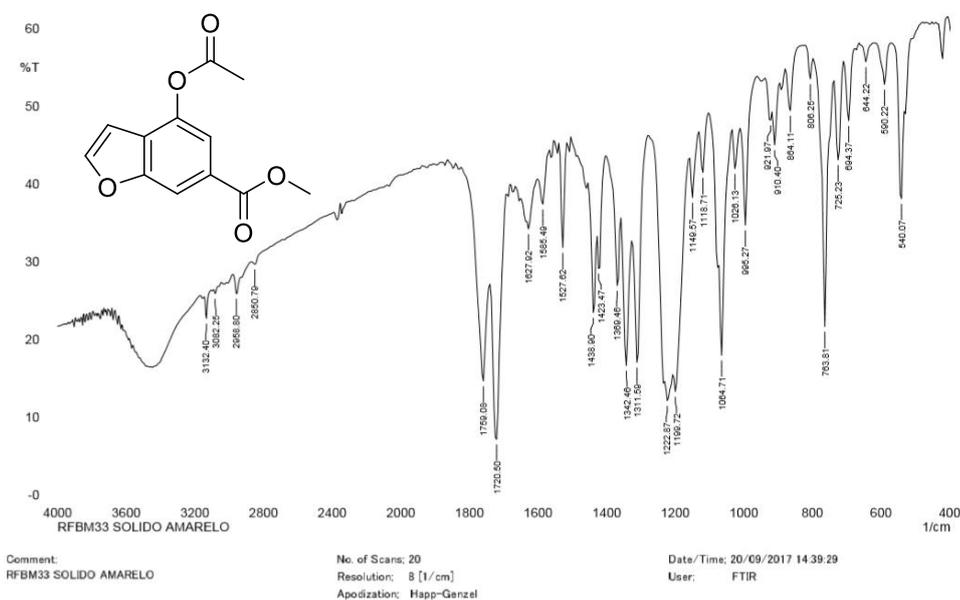


Figura 1: Espectro de infravermelho de **77a**.

Tabela 1: Atribuição das bandas de IV do composto.

$1/\lambda \text{ cm}^{-1}$	Estiramento	Estir. Reportado por Rao
3132	C-H	3119
1759-1721	C=O éster	1713-1590
1628	C=C	1525
1439-1085	Ar-H	----

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 4-acetoxibenzofurano-6-carboxilato de metila (**77a**), **figura 2** e **3**, apresentam os deslocamentos químicos que confirmam a estrutura proposta para a molécula quando comparado com os dados obtidos por Rao et al (2007). No espectro de RMN de ^1H correlacionando os sinais de deslocamentos químicos com a estrutura proposta têm-se em **(b)** o valor de δ : 3,94(3H, s, CH_3), os hidrogênios **H(b)** desblindados pelo átomo de oxigênio. Em **(a)** δ : 2,40(3H, s, CH_3) os hidrogênios **H(a)** são desblindados pelo efeito anisotrópico da carbonila, também aparecem como um singlete.

O hidrogênio **H(d)** pertencente ao anel furânico, e apresenta um padrão duplo dubleto e deslocamentos em **(d)** δ : 6,72(1H, dd, $J=1,0\text{Hz}$ e $J=2,5\text{Hz}$, $-\text{C}=\text{CH}$). O hidrogênio **H(e)** é o outro hidrogênio do anel furânico com deslocamento químico em **(e)** δ : 7,74(1H, d, $J=2,5\text{Hz}$, CH). O hidrogênio **H(c)** apresenta-se como um dubleto característico de aromático com valor de δ : 7,72(1H, d, $J=1,5\text{Hz}$, ArH) e o **H(f)** com deslocamento de δ : 8,11(1H, t, $J=1,0\text{Hz}$, CH) pertencente ao outro hidrogênio aromático. Logo, verifica-se que **H(f)** acopla com **H(d)** e **H(c)** com constantes 5J e 4J respectivamente.

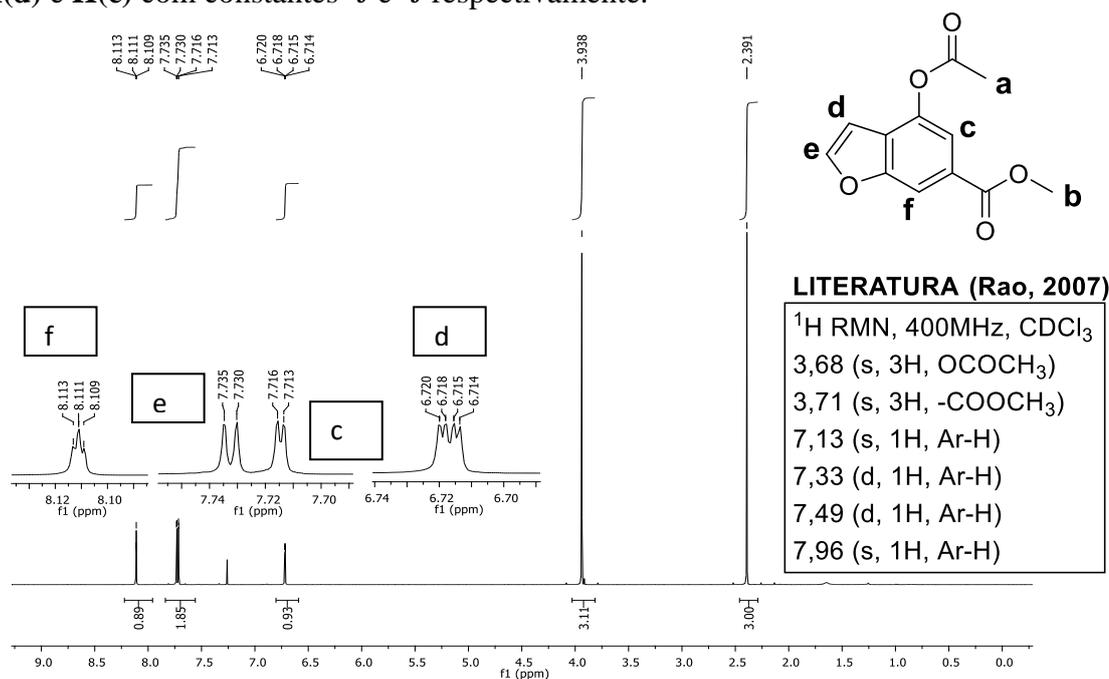
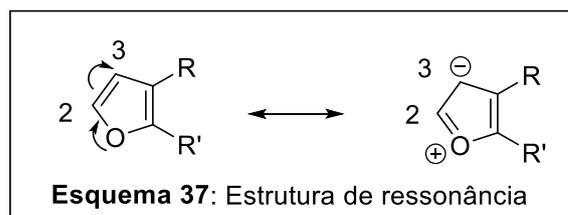


Figura 2: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **77a**

Analisando-se o espectro de RMN de ^{13}C , **figura 3**, pode-se identificar 12 sinais de carbono, sendo que os deslocamentos químicos para os carbonos alifáticos encontram-se em **(9)** δ : 21,0(CH_3), **(11)** δ : 52,5(CH_3) em **(10)** δ : 166,6($\text{C}=\text{O}$) e **(8)** δ : 168,8($\text{C}=\text{O}$), esses últimos são os deslocamentos químicos das duas carbonilas de éster. Em **(7a)** δ : 155,7(C), **(4)** δ : 143,4(C), **(6)** δ : 127,1(C), **(3a)** δ : 125,6(C), **(7)** δ : 116,8(Ar-H), e **(5)** δ : 111,3(Ar-H) temos os

deslocamentos de carbonos aromáticos, e em **(3)** δ : 104,4(CH) e **(2)** δ : 147,9(CH) os carbonos do anel furânico.

Para justificar cada deslocamento previamente estabelecido, uma análise quantitativa foi realizada. A partir da



topologia do anel furânico, **Esquema 37**, percebe-se que a carga negativa fica sobre o carbono **(C3)** deixando-o mais protegido do que o **(C2)** que se localiza ao lado de uma carga positiva. Assim podemos concluir que o carbono **(C2)** é mais desprotegido que o carbono **(C3)**. A literatura reporta que estes carbonos aparecem próximos de (~142 e 109 ppm) (SILVERSTEIN, 2006). Outro fator observado no espectro foi a intensidade dos sinais mostrando que os sinais de carbono ligados diretamente a átomos de hidrogênio mais intensos que os sinais de carbono não ligados a átomos de hidrogênios, isto é, os átomos de carbono sofrem o Efeito Overhouse Nuclear (NOE).

No espectro da **figura 3** abaixo, são visualizados cinco sinais de ^{13}C hidrogenados e seis sinais de carbonos não hidrogenados. Logo, podemos afirmar que o sinal (C-H) mais protegido é de **(C3)** com valor de δ : 104,4(CH) e o mais desprotegido é **(C2)** com o valor de δ : 147,9(CH), como mencionados anteriormente.

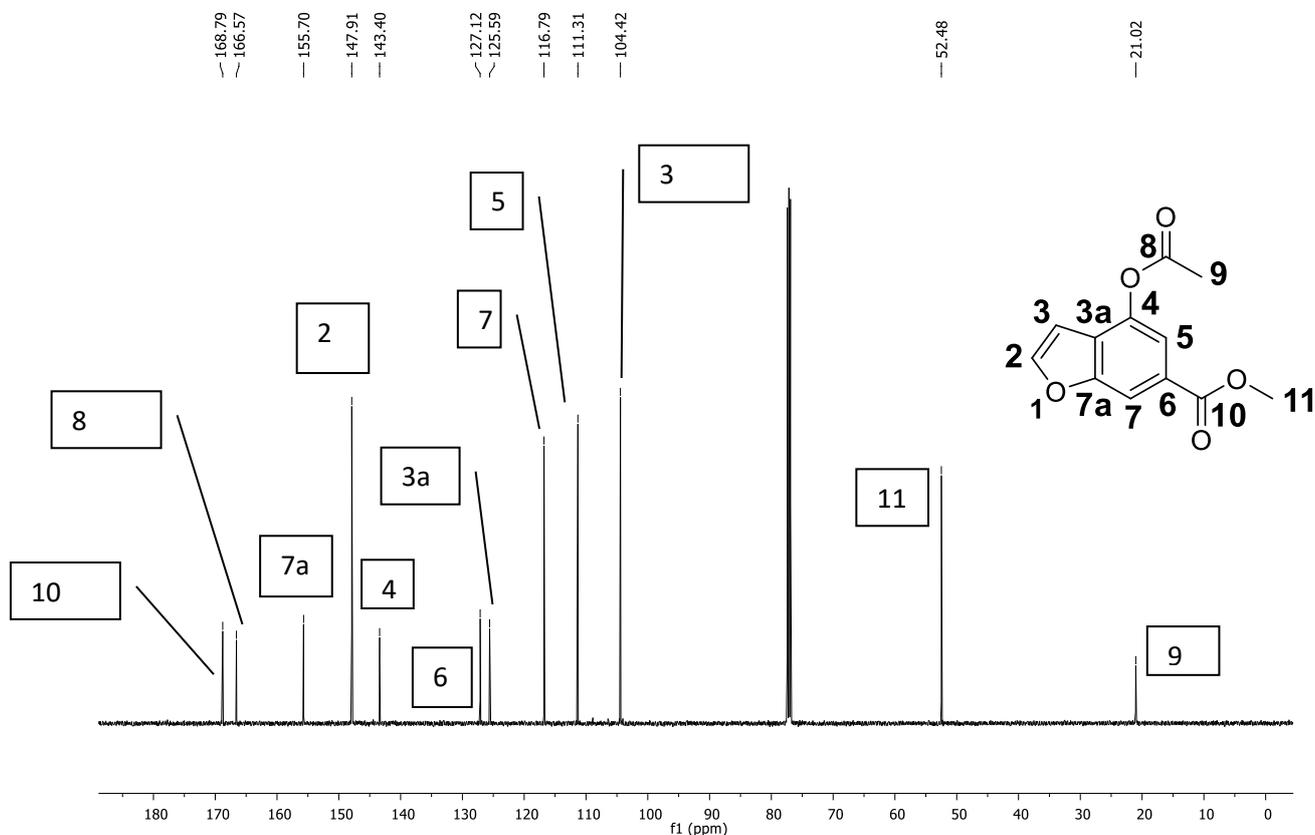
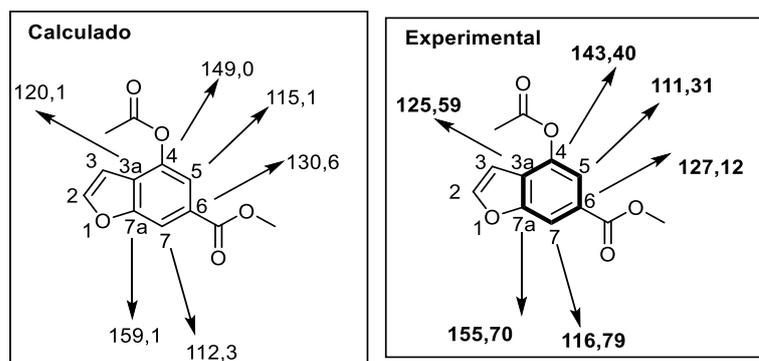


Figura 3: Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de **77a**.

Os sinais de carbonos alifáticos aparecem em **(9)** δ : 21,02(CH₃) uma metila protegida e em **(11)** δ : 52,48(CH₃), uma metoxila.

Uma análise comparativa realizada para auxiliar na elucidação estrutural mostra que os valores de RMN de ¹³C calculados (SILVERSTEIN, 2006) quanto os apresentados na **Figura 3**, possuem semelhança nos valores de deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos, **Esquema 38**.



Esquema 38: Previsão dos deslocamentos químicos de RMN de ¹³C de **77a**.

Para o ácido 4-hidroxibenzofuran-6-carboxílico (**77b**) obtido a partir de (**77a**) foi possível analisar os dados espectroscópicos e concluir que se trata da estrutura proposta. Abdel-Wahhab (1968) foi o primeiro a realizar a síntese deste benzofurano, porém o mesmo não mostrou os dados espectrais para a molécula.

A partir do espectro de infravermelho, **figura 4**, foi observado os sinais em 3198cm⁻¹ do estiramento de ligação O-H, 1721cm⁻¹ C=O da carbonila do ácido, 1605cm⁻¹ do estiramento de C=C 1443-1075cm⁻¹, do estiramento e deformação de Ar-H e 795-706cm⁻¹ da deformação fora do plano de C-H orto substituído, **tabela 2**.

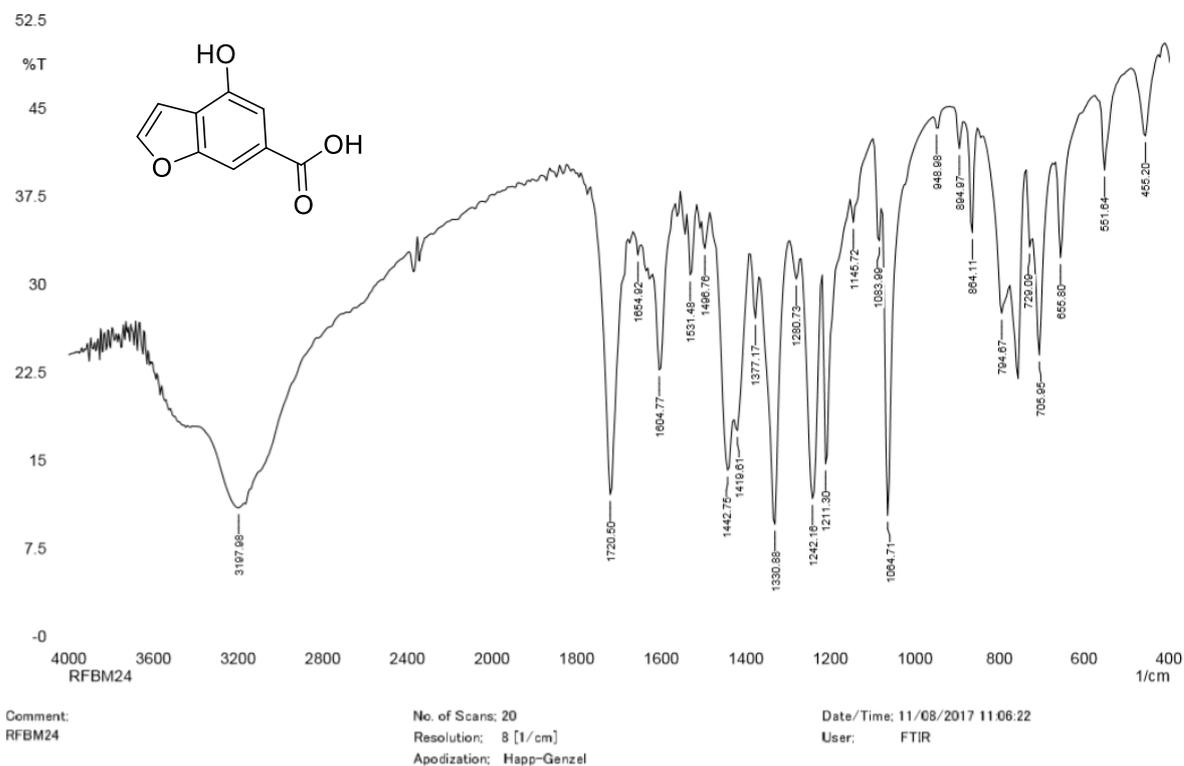


Figura 4: Espectro de Infravermelho do ácido 4-hidroxibenzofuran-6-carboxílico **77b**.

Tabela 2: Atribuição das bandas de IV do composto.

$1/\lambda \text{ cm}^{-1}$	Estiramento
3198	O-H
1721	C=O ácido
1605	C=C
1443-1075	Ar-H
795-706	C-H (deformação m-substituído)

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C, nas **figuras 5** e **6**, apresentam os deslocamentos químicos que corroboram a estrutura proposta. São observados os deslocamentos químicos de hidrogênio, em **(a)** δ : 12,78(s, OH), **(b)** δ : 10,27(s, OH), **(d)** δ : 7,02-7,01(1H, t, J=1,0Hz, CH), **(e)** δ : 8,01-8,00(1H, d, J=1,5Hz, CH), **(c)** δ : 7,25(1H, s, Ar-H) e **(f)** δ : 7,60(1H, s, ArH).

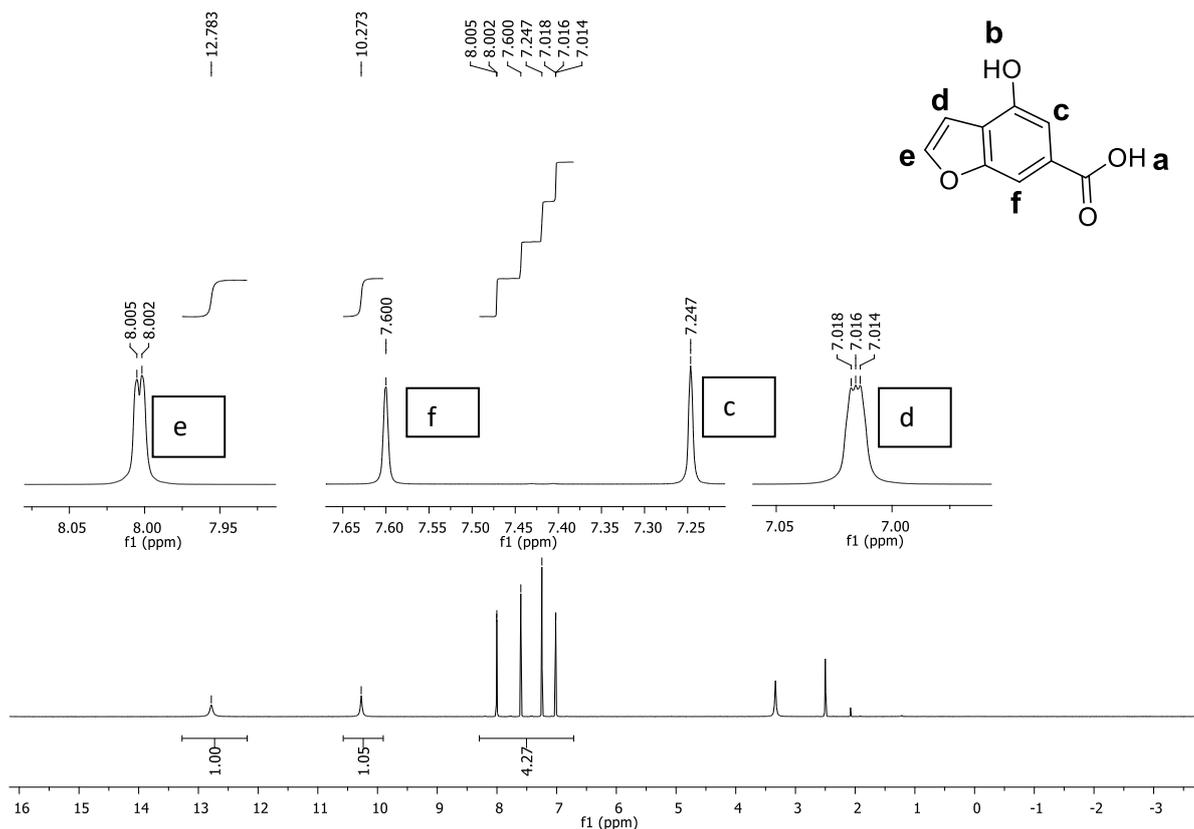


Figura 5: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz , DMSO-d₆) de **77b**.

Analisando o espectro de RMN de ¹³C é possível identificar nove sinais de carbono, cujos deslocamentos químicos para os carbonos aromáticos encontram-se na região de (10) δ: 167,4(C=O), (**7a**) δ: 155,4(C), (**2**) δ: 146,8(CH), (**4**) δ: 150,9(C), (**6**) δ: 127,9(C), (**3a**) δ: 120,6(C), δ: (**5**) 108,4(Ar-H), (**7**) δ: 104,4(Ar-H) e (**3**) δ: 104,0(CH), provando que a molécula foi obtida e possui o mesmo padrão de sinais observados para o análogo (**77a**).

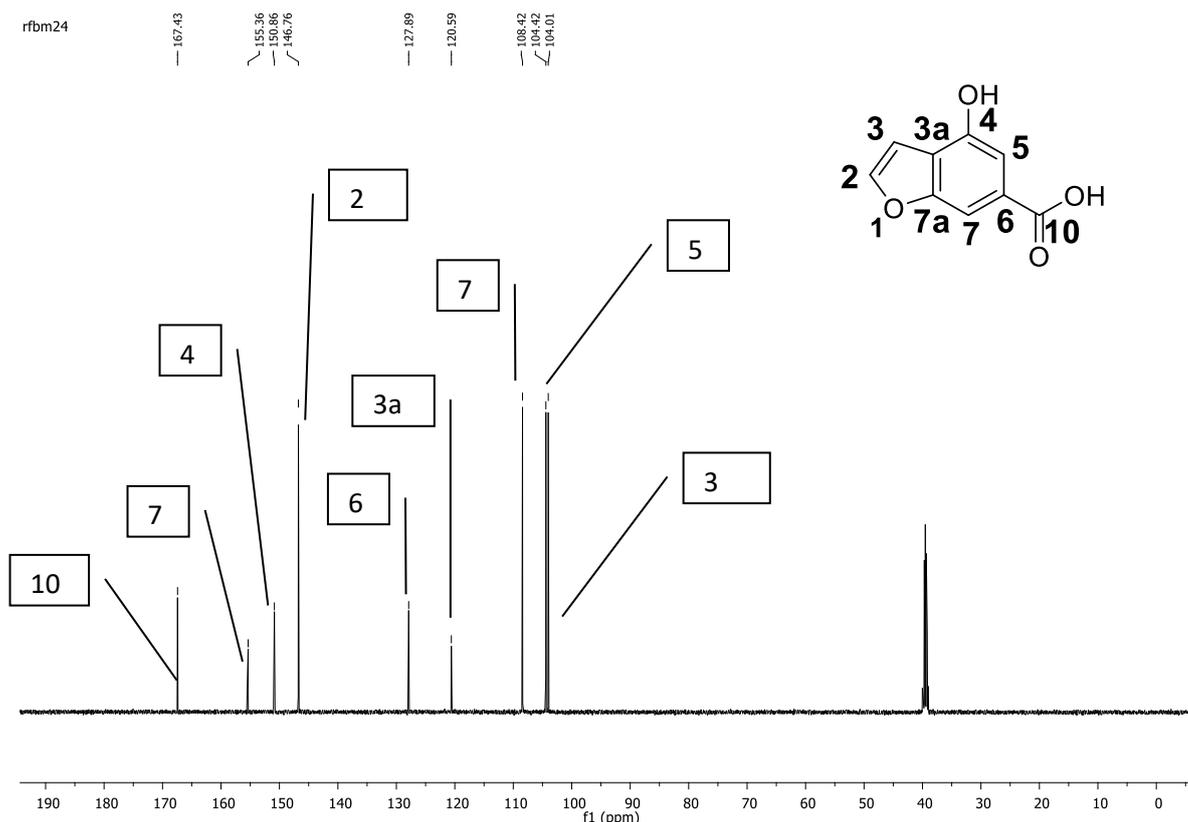


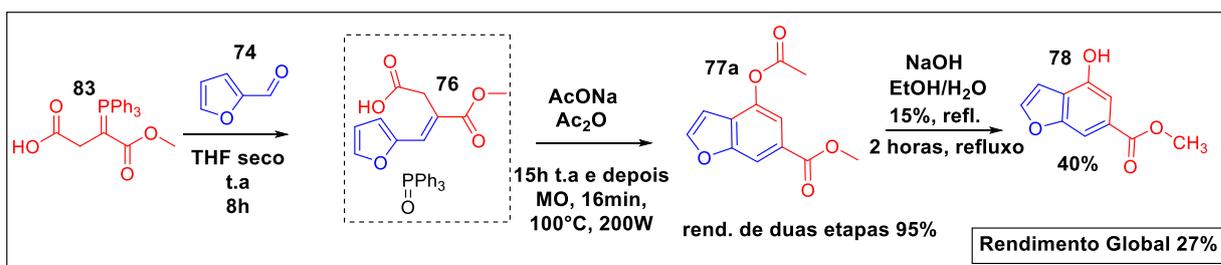
Figura 6: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) de **77b**.

Comparando-se os espectros de infravermelho, de RMN de ^1H e ^{13}C dos produtos (**77a**) e (**77b**) notou-se a reação de hidrólise básica ocorreu para os dois compostos. No espectro de infravermelho de (**77a**) observou-se a carbonila de éster (**C8**) em 1759cm^{-1} sofre efeito retirador do anel aromático mais pronunciado que a carbonila (**C10**) em 1721cm^{-1} que está na posição *meta*. No espectro de infravermelho de (**77b**) notou-se o desaparecimento do sinal em 1759cm^{-1} referente ao estiramento da carbonila de éster (**C8**). O novo sinal detectado em 1720cm^{-1} refere-se a carbonila do ácido carboxílico.

Analisando os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , percebeu-se que há o desaparecimento dos sinais referentes às carbonilas de éster, aparecendo sinal atribuído a uma carbonila de ácido carboxílico. Os deslocamentos de ^1H e ^{13}C dos carbonos metílicos não foram mais visualizados.

3.1.1 APLICAÇÃO SINTÉTICA DO 4-ACETOXIBENZOFURANO-6-CARBOXILATO DE METILA **77a**.

Com o intuito de reduzir o tempo reacional para a obtenção do produto (**77a**), foi observado que o produto (**76**) é obtido num tempo de 8 horas. Um tempo menor quando comparado ao mostrado no **Esquema 36** que foi de 24 horas. A reação foi investigada usando-se radiação por micro-ondas, ao invés de aquecimento por refluxo. Para este fim, o extrato bruto de (**76**) previamente preparado, foi submetido a reação com acetato de sódio e anidrido acético em um reator de micro-ondas por 16 minutos (10 minutos iniciais seguido de 6 minutos finais), a 100°C, potência de 200Watts e pressão de 250psi com rampa de aquecimento de 2 minutos. Foi possível isolar o produto (**77a**) com 95% de rendimento num tempo muito menor se comparado com o obtido por Abdel-Wahhab (1968) e Rao et al. (2007), **Esquema 39**.



Esquema 39: Síntese do 4-hidroxibenzofurano-6-carboxilato de metila **78**.

Abdel-Wahhab (1968) e Rao et al (2007) mostraram que (**77a**) é obtido via a condensação de Stobbe num tempo de 2 horas em aquecimento convencional. Neste trabalho foi obtido (**77a**) via a reação de Wittig num tempo de 16 minutos em aquecimento por irradiação de micro-ondas. Podemos verificar, no **Esquema 39**, que o rendimento nas duas etapas foi de 95%, um rendimento melhorado se comparado com o **Esquema 36** que foi de 31%.

Com o objetivo de verificar a hidrólise seletiva das carbonilas (**8 e 10**), 4-acetoxibenzofuran-6-carboxilato de metila (**77a**), foi submetido a reação de hidrólise num tempo menor de 2 horas. Assim, nessa condição foi possível obter o produto (**78**), como mostra no **Esquema 39**, em 40% de rendimento. Ao comparar os produtos das reações realizadas por Lee et al (2002) e Rao et al. (2007) e Abdel-Wahhab (1968), comprova-se que o produto obtido é um produto inédito na literatura. Portanto, a molécula foi obtida com rendimento global de 27% quando empregado o valor do rendimento otimizado. Sua estrutura foi comprovada a partir dos dados de infravermelho e RMN ^1H e ^{13}C .

Assim, os dados espectroscópicos contribuíram para a elucidação de **(78)**, mostrando que o produto foi obtido usando-se a metodologia empregada. No espectro de infravermelho, **Figura 7**, as bandas foram identificadas como segue: em 3294cm^{-1} estiramento OH, em 1686cm^{-1} estiramento de C=O de éster, em 1605cm^{-1} estiramento de C=C, $1450\text{-}1075\text{cm}^{-1}$ estiramento e deformações fora do plano de Ar-H, e em $671\text{-}772\text{cm}^{-1}$ deformações C-H *meta*-substituído como apresentado na **tabela 3**.

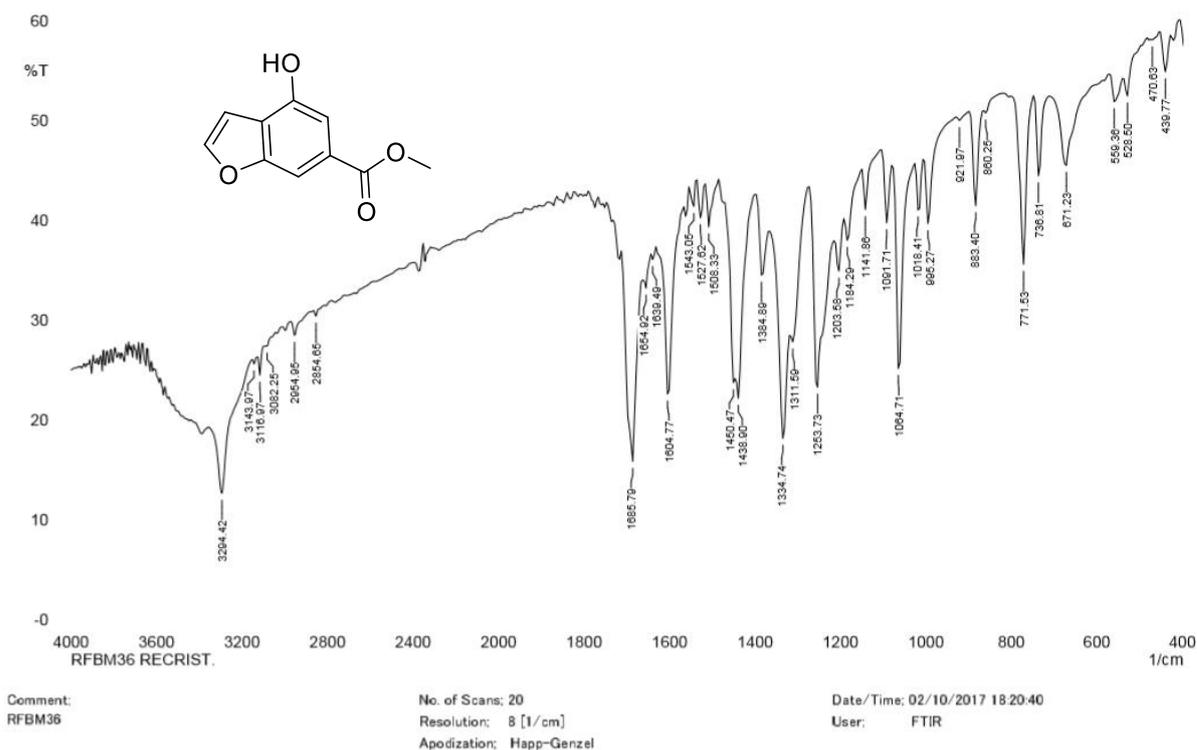


Figura 7: Espectro de infravermelho 4-hidroxibenzofurano-6-carboxilato de metila

Tabela 3: Atribuição das bandas de IV do composto.

$1/\lambda \text{ cm}^{-1}$	Estiramento
3294	O-H
1686	C=O éster
1605	C=C
1450-1075	Ar-H
671-772	C-H (deformação <i>m</i> -substituído)

Correlacionando os sinais de deslocamentos químicos com a estrutura da **figura 8**, tem-se em **(b)** δ : 10,37(1H, s, OH) atribuído ao hidrogênio fenólico, em **(a)** δ : 3,85(3H, s, CH₃) atribuídos aos hidrogênios **H(a)**, sendo estes desblindados pelo efeito anisotrópico da

carbonila. O hidrogênio aromático **H(f)** apresenta-se em **(f)** δ : 7,63(1H, sl, CH), aparecendo neste espectro como um singlete largo. O hidrogênio **H(c)** apresenta-se como um dubleto em **(c)** δ :7,26(1H, d, J=1,5Hz, ArH). Os hidrogênios **H(e)** e **H(d)** são os pertencentes ao anel furânico, em **(e)** δ : 8,03-8,03(1H, d, J=2,0Hz, CH) e **(d)** δ : 7,04-7,03 e 7,03(1H, dd, J=1,0Hz e J=2,0Hz, ArH) respectivamente.

O espectro de RMN de ^1H corrobora a estrutura proposta do benzofurano (**78**). O hidrogênio **H(f)** apresenta-se mais protegido quando comparado com o mesmo hidrogênio no benzofurano (**77a**), isto por causa do efeito mesomérico eletronegativo do grupo OH que está doando densidade eletrônica nas posições *orto* e *para*, protegendo os sinais de hidrogênios **H(f)** e **H(c)**. Tendo em vista que, quando se tem a carbonila ligada ao grupo OH observa-se que os elétrons também estão conjugados com a carbonila. Deste modo, há uma diminuição da ressonância dos elétrons do oxigênio no anel aromático, deixando os sinais de hidrogênios de **H(f)** e **H(c)** mais desprotegido para o benzofurano (**77a**).

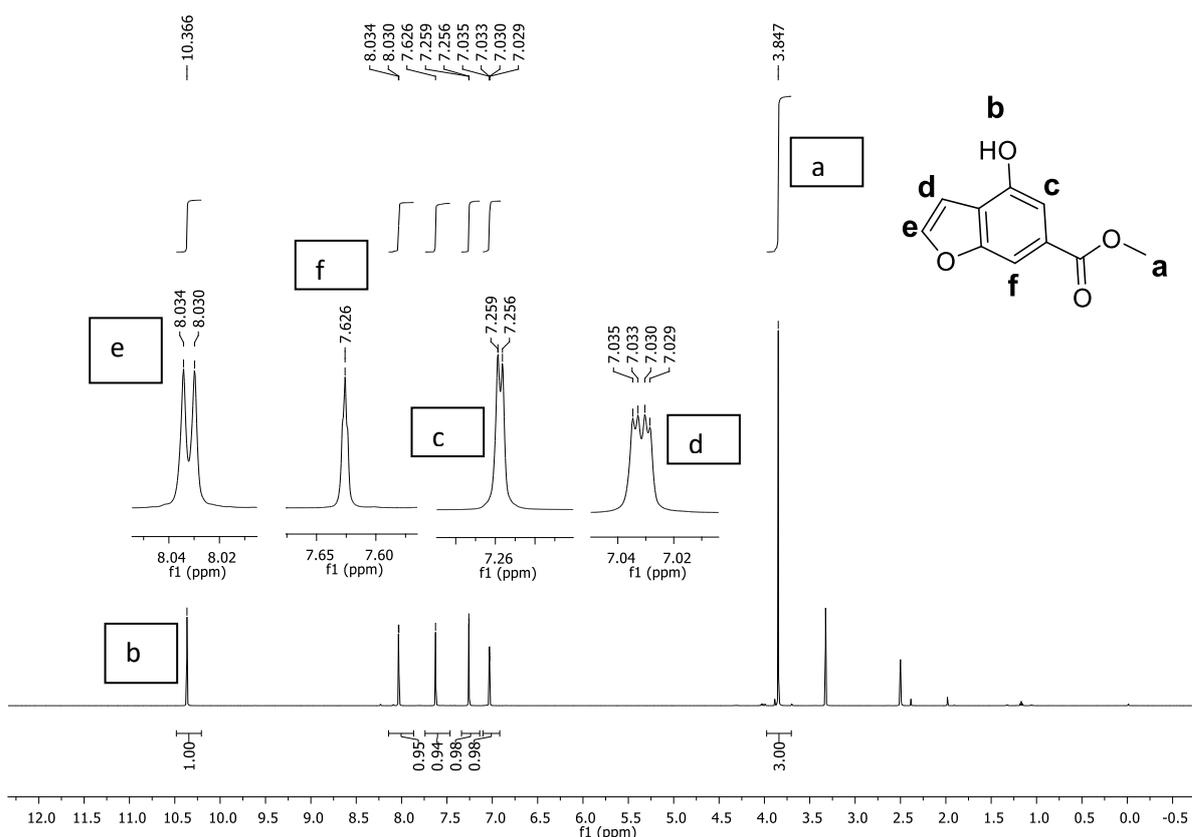


Figura 8: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **78**.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C na **figura 9**, pode-se identificar nove sinais de carbonos aromáticos que se encontram na região de **(11)** δ : 52,1(3H, s, OCH₃), **(10)** δ : 166,4(C=O), **(7a)** δ : 155,3(C), **(2)** δ : 147,0(CH), **(4)** δ : 151,0(C), **(6)** δ : 126,6(C), **(3a)** δ :

121,0(C), (**7**) δ : 108,2(Ar-H), (**5**) δ : 104,4(Ar-H) e (**3**) δ : 104,0(CH), e que tem semelhança nos deslocamentos químicos do carbono do espectro de RMN de ^{13}C do composto (**77b**).

Quando se tem o grupo OH, os carbonos são mais protegidos pelo efeito de ressonância. Contudo, quando se tem o grupo acetila percebe-se uma desproteção dos carbonos (**C5** e **C7**), pois a carbonila faz com que o oxigênio não participe de forma tão intensa da ressonância com anel aromático, assim deixando mais desprotegido que os demais carbonos, como foi observado nos valores de deslocamentos químicos dos hidrogênios.

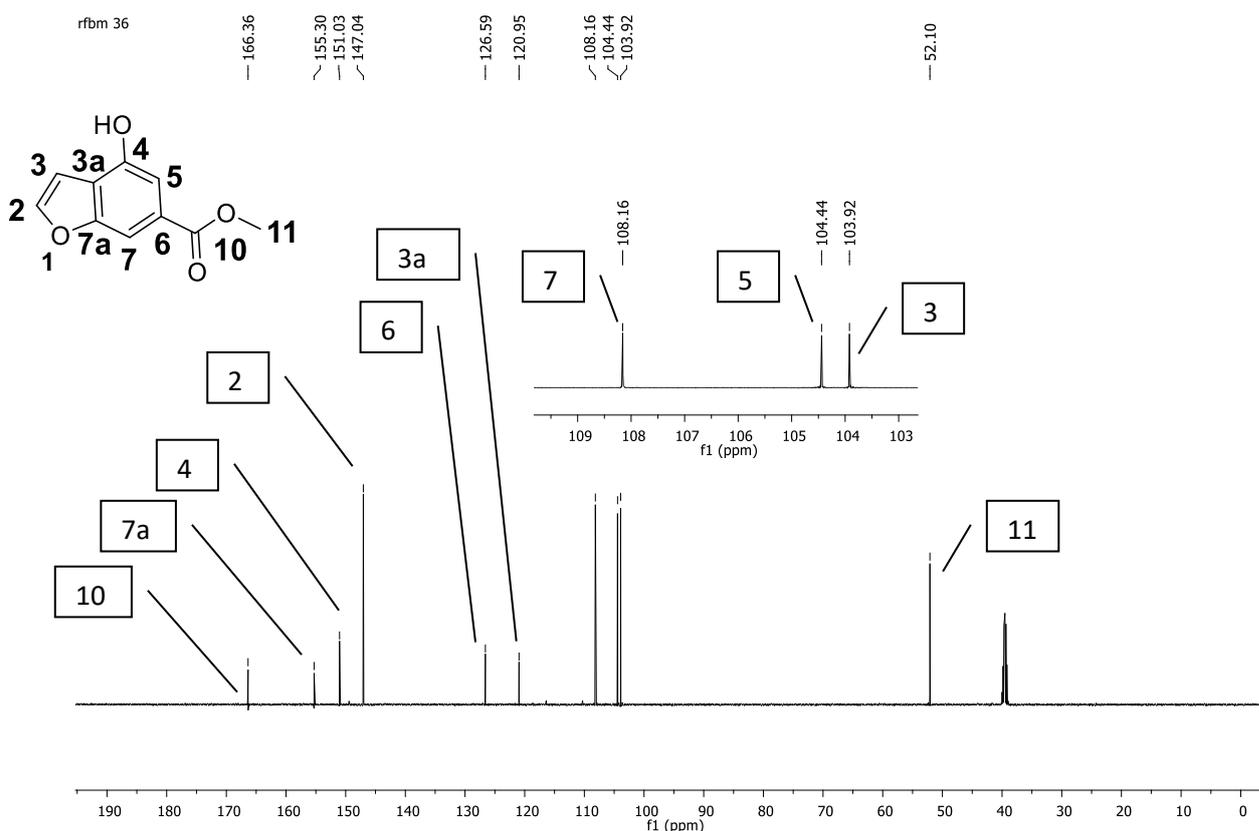
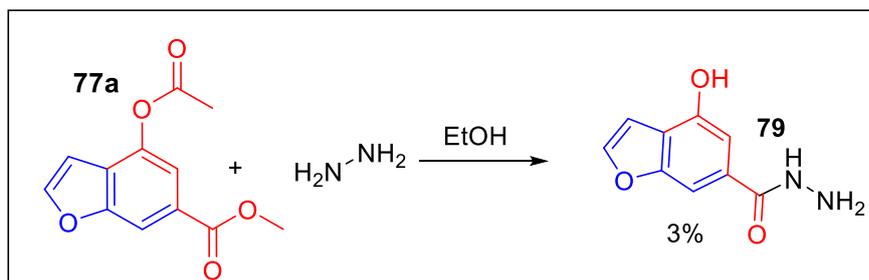


Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) de **78**.

Dessa forma, as reações empregando o benzofurano (**77a**) mostrou um novo padrão de seletividade na hidrólise dos ésteres aromáticos, pois no controle do tempo reacional, foi possível estabelecer a seletividade funcional para um éster ou para um ácido. Contudo, a fim de ampliar o escopo destas reações, foram investigadas outras transformações químicas.

Na aplicação do benzofurano (**77a**) em reações nucleofílicas empregado a hidrazina como agente nucleofílico em etanol, houve a formação do composto (**79**) com rendimento de 3% apenas, **Esquema 40**. Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C confirmam a obtenção do produto (**79**) no anexo 1 no **espectro 15-17**, assim como os dados reportados por

Rao et al. (2007). Todavia, o rendimento descrito na literatura é 94%. Como não conseguimos reproduzir esse dado, essa derivatização foi abandonada.



Esquema 40: Síntese de 4-hidroxibenzofuran-6-carbo-hidrazida **79**.

Numa análise geral nos espectros de RMN de ^1H dos benzofuranos (**77a**, **77b**, **78** e **79**) sintetizados, constatou-se a perda de acoplamento ^5J (acoplamento em “W”) entre os hidrogênios **H(d)** e **H(f)**. Neste caso, quando se muda o grupo substituinte no carbono (**4**) observa-se que a constante de acoplamento ^5J sofre mudança, ou seja, há diminuição da constante de acoplamento e estreitamento do sinal de deslocamento químico. Este fato pode

estar relacionado com alguns fatores como, por exemplo, a influência no tamanho do anel existente na molécula quando se tem sistemas rígidos, o heteroátomo ligado no anel furânico e o efeito de grupo substituinte eletronegativo (JACKMAN, 1972). Isto também explica a diminuição do acoplamento ^5J presente também entre os hidrogênios **H(d)** e **H(e)** com constante de

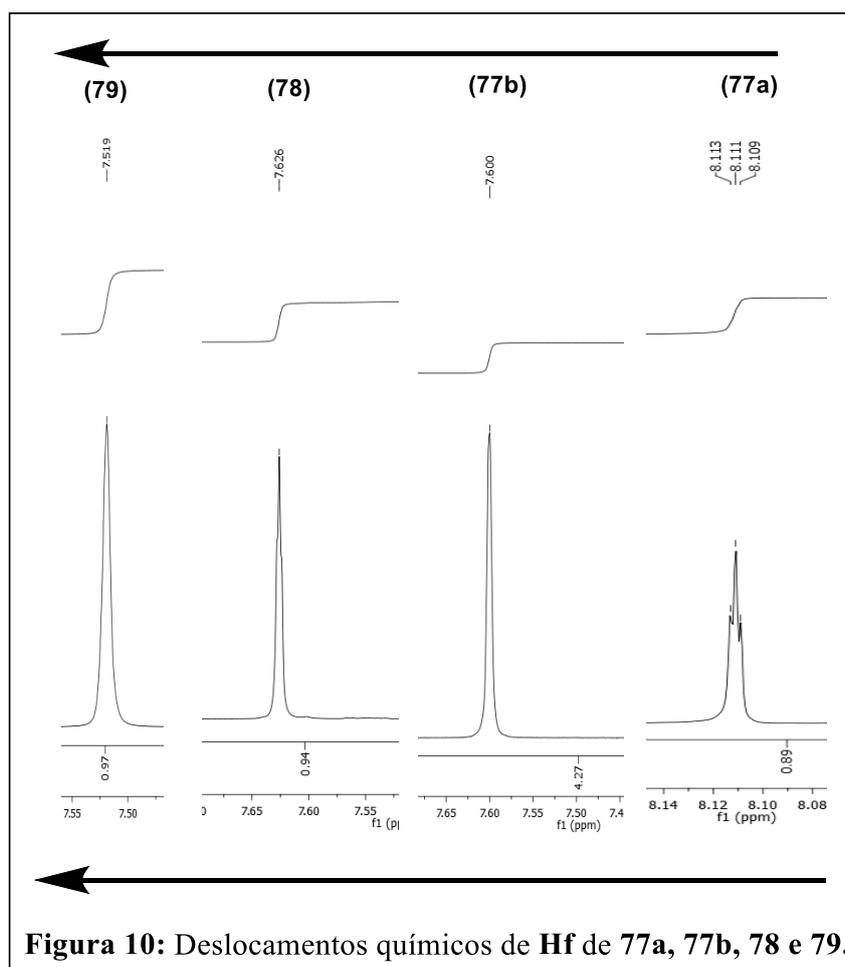
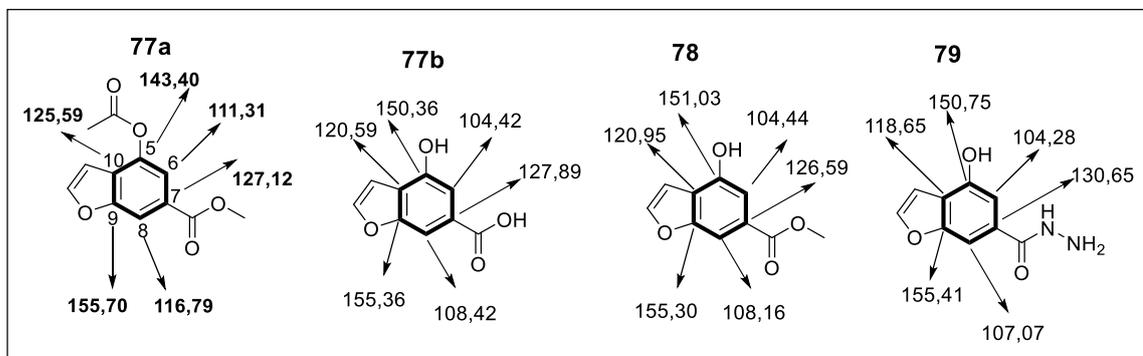


Figura 10: Deslocamentos químicos de **Hf** de **77a**, **77b**, **78** e **79**.

acoplamento ^2J . Como observamos na **figura 10**, da direita para a esquerda, há uma alteração

no deslocamento químico de cada hidrogênio **H(f)**, a diminuição de sua intensidade e sua perda do acoplamento ficando mais largo ao longo da série dos benzofuranos.

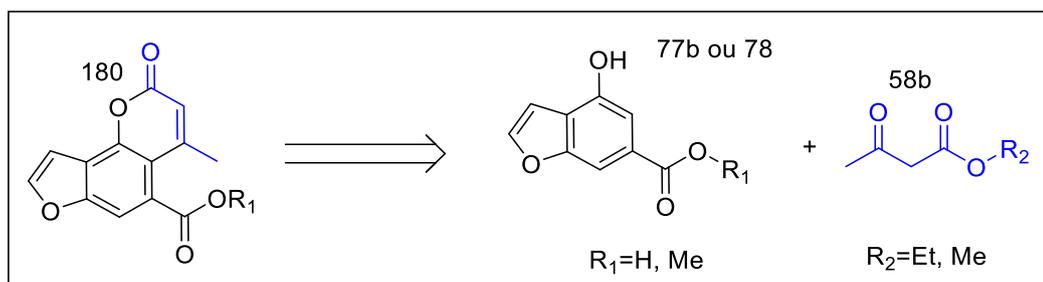
Ao realizar uma análise comparativa dos deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos, para cada benzofurano (**77a**), (**77b**), (**78**) e (**79**) conforme o **Esquema 41** é vista certa semelhança no deslocamento químico para cada um dos carbonos. São observados os deslocamentos maiores para os carbonos (5,9) que estão ligados diretamente aos átomos de oxigênio e certa proteção nos deslocamentos para os carbonos (6,8) em *orto* e *para* em relação ao grupo do átomo de oxigênio. E também valores de deslocamentos intermediários são observados para os carbonos (7,10) que estão ligados diretamente a carbonos sp^2 . Assim, podemos inferir que todos os deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos dos benzofuranos apresentaram valores próximos.



Esquema 41: Deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^{13}C da série dos benzofuranos sintetizados.

3.2 ESTUDO E REATIVIDADE DOS 4-HIDROXIBENZOFURANOS NA SÍNTESE DAS FUROCUMARINAS

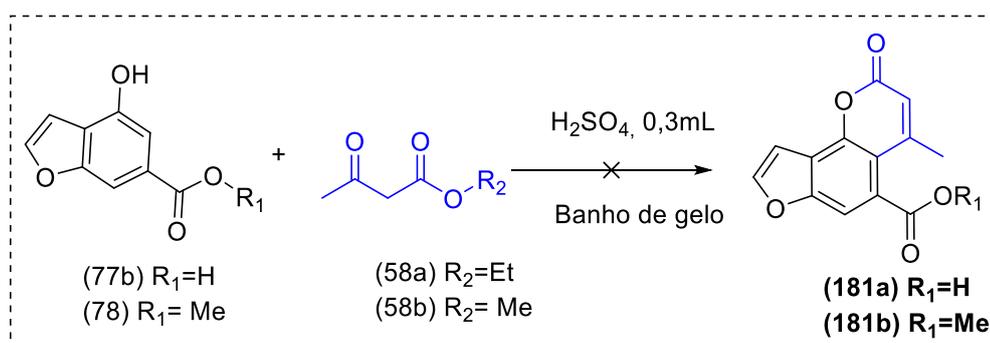
Espécies fenólicas podem reagir em diversas rotas sintéticas frente a diversos compostos carbonilados. Como mostrado na introdução, elas são susceptíveis a reação de Pechmann ou reação de Knoevenagel. Com o intuito de realizar uma aplicação sintética para os dois fenóis (**77b**) e (**78**), foi investigado a sua reatividade frente a compostos dicarbonílicos, com o objetivo de obter as furocumarinas angulares (**180**), **Esquema 42**.



Esquema 42: Análise retrossintética para furocumarinas.

A síntese foi realizada empregando-se inicialmente o ácido 4-hidroxibenzofuran-6-carboxílico (**77b**), o qual este foi adicionado ao balão com acetoacetato de metila (**58b**) e posteriormente 0,3mL de ácido sulfúrico. A reação foi resfriada por 3 horas em banho de gelo e acompanhada por CCD até verificar-se o fenol foi consumido no meio reacional. Posteriormente, fez-se uma extração com acetato de etila, obtendo um sólido amarelo, produto (**181a**). Contudo os dados de RMN de ^1H não fornecam boa interpretação, pois apresentaram sinais complexos, **Esquema 43**.

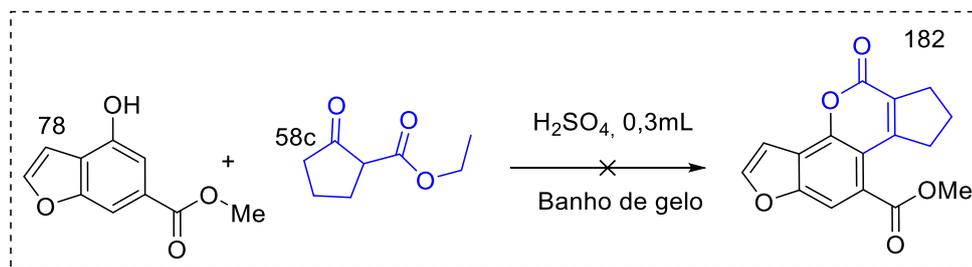
Outra tentativa de investigação da reação de Pechmann foi empregando o 4-hidroxibenzofurano-6-carboxilato de metila (**78**) e acetoacetato de etila (**58a**). A reação foi acompanhada por CCD até verificar-se o consumo do fenol. O tratamento reacional foi análogo a reação que envolveu o composto (**77a**). A partir do espectro de RMN de ^1H do produto (**181b**) não foi possível identificar a formação do produto desejado, **Esquema 43**.



Esquema 43: Síntese das furocumarinas **81a** e **81b**.

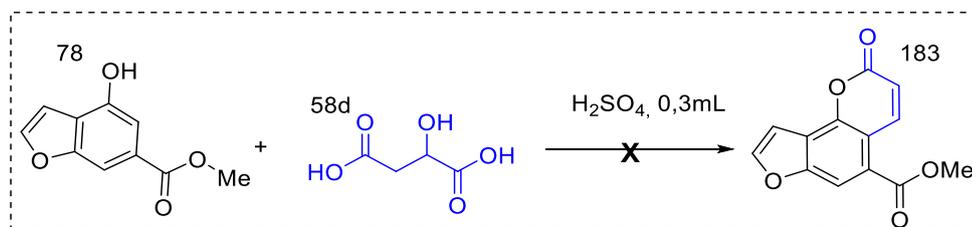
Uma terceira tentativa foi testada, porém empregando o composto (**78**) e o dicarbonílico 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etila (**58c**), em banho de gelo por 2 horas, que foi acompanhada pela CCD e neste período houve o consumo do fenol. O tratamento inicial foi adicionar gelo formando um precipitado para isolar o produto (**182**) como um

sólido amarelo, que pela análise dos dados de RMN de ^1H , foi evidenciado o mesmo padrão dos espectros de RMN de ^1H dos compostos anteriormente, **Esquema 44**.



Esquema 44: Síntese da furocumarina **182**.

A reação de Pechmann entre o benzofurano (**78**) e o ácido málico (**58d**) foi também investigada. Inicialmente a reação ficou em banho de gelo e em seguida em temperatura ambiente por 18 horas. Após análise por CCD verificou-se o desaparecimento do fenol do meio reacional. A adição de gelo ao meio reacional formou um precipitado que foi filtrado a vácuo. O produto obtido, um sólido escuro, foi solubilizado em acetato de etila e filtrado por gravidade numa pequena coluna contendo sílica gel para reter as impurezas escuras, o que resultou numa solução amarela. Que forneceu um sólido amarelo contaminado, que foi lavado com uma mistura de acetato de etila e clorofórmio nas proporções (1:1) e, após rotaevaporação levou ao isolamento de um sólido amarelo claro (**183**). Mais uma vez, os dados de RMN de ^1H e ^{13}C mostraram-se inconclusivos para a análise, **Esquema 45**.

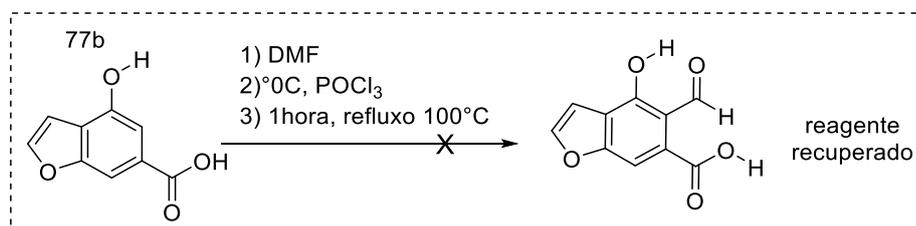


Esquema 45: Síntese da furocumarina **183** empregando o ácido málico **58d**.

Ao perceber que as aplicações das reações de Pechmann não levaram aos produtos pretendidos, concluiu-se que a reatividade destes fenóis frente aos dicarbonílicos é ineficiente, mesmo que se tenha observado o consumo dos fenóis, que pode estar associado a degradação dos mesmos em meio ácido. Todavia, optou-se pelo estudo da reatividade de alguns dos fenóis empregando a metodologia de Knoevenagel, como observado na introdução, nos métodos de síntese de cumarinas, no qual há a necessidade de usar um fenol *orto* formilado.

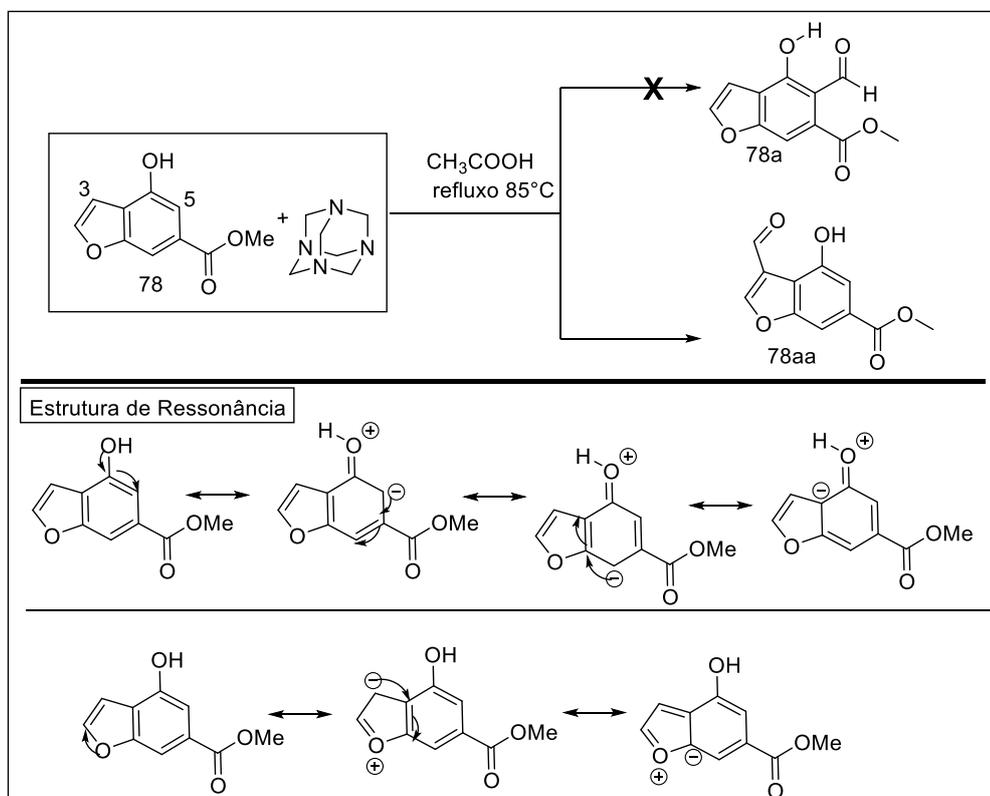
A partir do ácido (**77b**) empregou-se a síntese de Vilsmeier-Haack inicialmente utilizando o método reacional reportado por (MAES, 2005) que emprega o solvente DMF e

oxocloreto de fosforila para conseguir a formilação na posição *orto* ao fenol (carbono 5). No entanto, não houve consumo do reagente (**77b**), pois o fenol foi recuperado após o tratamento reacional, **Esquema 46**.



Esquema 46: Síntese da reação de Vilsmeier-Haack.

Outra metodologia para a reação de formilação foi realizada, investigou-se a reação de formilação de Duff, quando adicionada a hehexametilenotetramina (urotropina) em ácido trifluoroacético, sob a temperatura de 80-90°C, por 12 horas (SMITH, 1972). Pela indisponibilidade do ácido trifluoroacético, usou o ácido acético. Logo, empregando o composto (**78**) na presença da base hehexametilenotetramina, em ácido acético 85°C por 6 horas de reação, obteve o produto (**78aa**) sólido amarelo, que foi comprovado por análise de infravermelho e RMN ^1H e ^{13}C , o **Esquema 47** mostra a síntese da reação de Duff e a estrutura de ressonância.



Esquema 47: Síntese da reação de Duff e estrutura de ressonância de **78**.

A metodologia de Duff emprega substratos fenólicos e o grupo formila é inserido na molécula *orto* à hidroxila. No entanto, foi observado que o composto benzofurano (**78aa**), foi formilado na posição de carbono 3 e não na posição de carbono 5, permitindo concluir que o anel furano é mais rico em elétrons que o anel aromático. Se analisarmos o **esquema 47** acima, as estruturas de ressonância da molécula (**78**) podemos observar que ambas levam os referidos carbonos a apresentarem alta densidade eletrônica, porém a formilação na posição 5 é diminuída por apresentar um impedimento estérico da carbonila de éster, já o anel furano não apresenta este impedimento.

Nos espectros de infravermelhos do reagente (**78**) e produto (**78aa**), **figura 11**, nota-se uma mudança nos estiramentos das carbonilas. Apenas uma carbonila é observada no espectro de infravermelho do reagente em 1686cm^{-1} e um estiramento de dupla ligação em 1605cm^{-1} . Se compararmos com os sinais de estiramento da carbonila do produto (**78aa**), nota-se que aumentou o sinal para 1717cm^{-1} e ocorreu um deslocamento do sinal característico de estiramento de dupla ligação para 1639cm^{-1} .

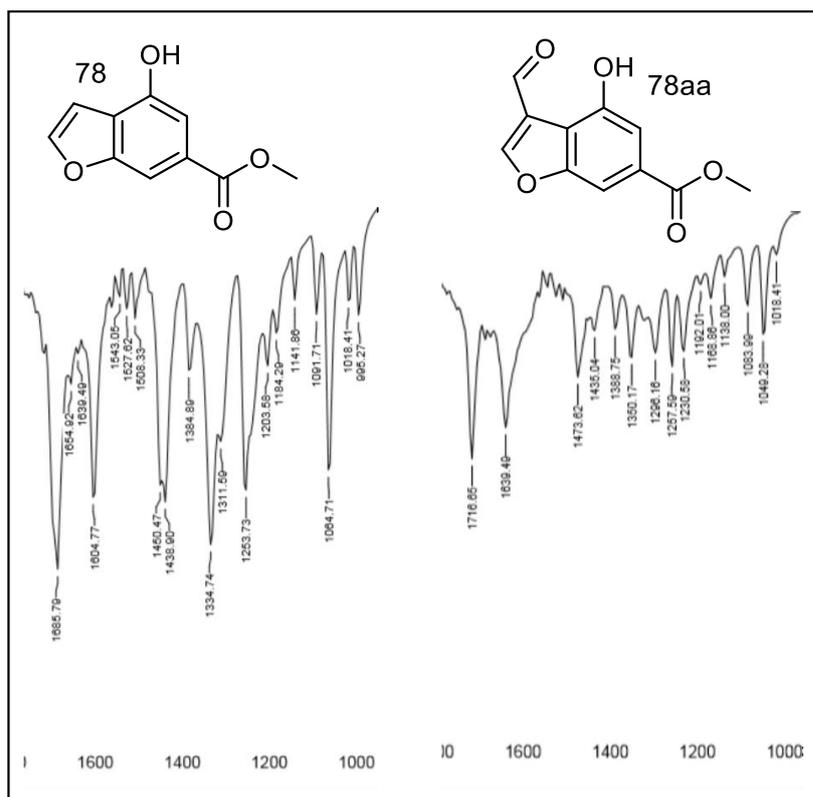


Figura 11: Espectros de infravermelho do reagente (**78**) e produto (**78aa**).

Com base nos dados de RMN de ^1H e ^{13}C do produto (**78aa**), **figura 12**, podemos comprovar a obtenção do mesmo. Na análise do espectro de RMN de ^1H percebe-se que há o desaparecimento do deslocamento químico em 7,04-7,03 ppm referente ao hidrogênio (**d**) do

reagente (**78**) e aparecimento do deslocamento químico em 12,44 ppm do aldeído. E quanto os demais sinais são semelhantes aos deslocamentos químicos do reagente, **figura 12**.

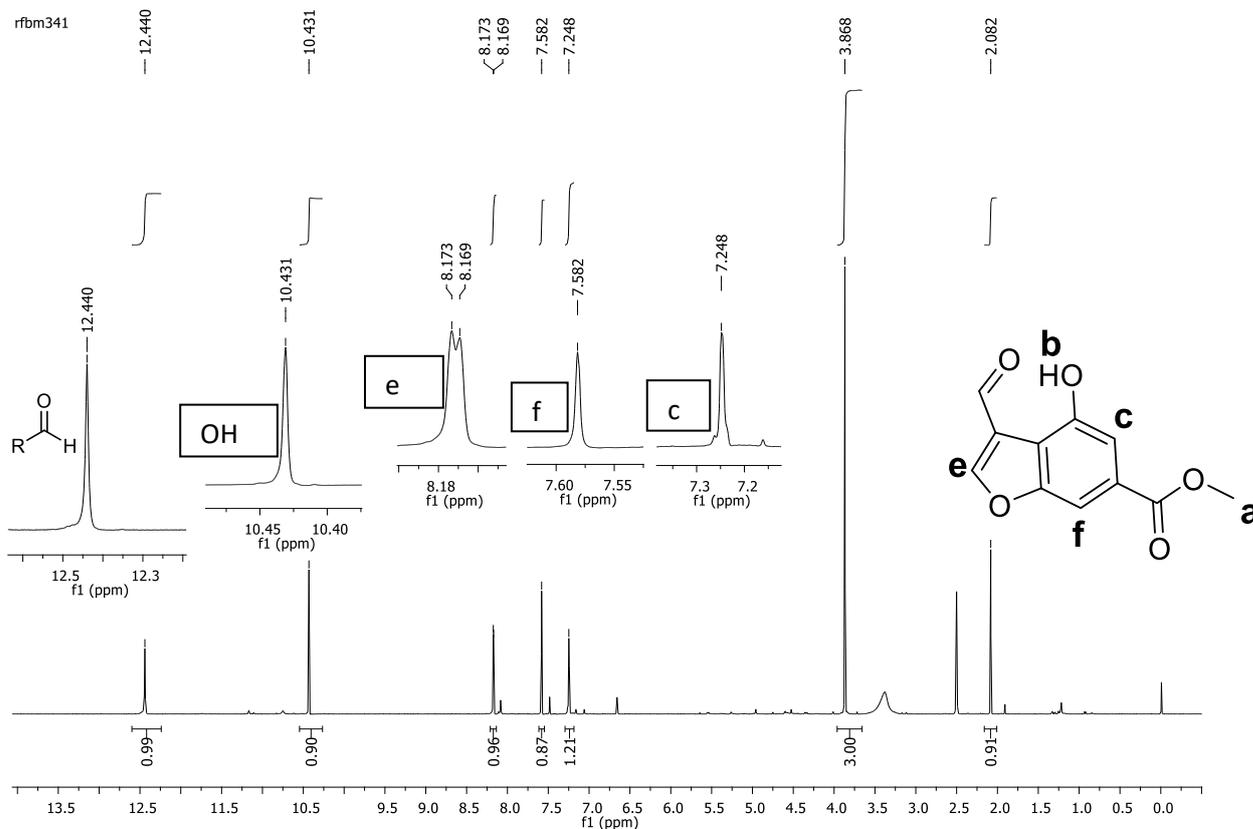
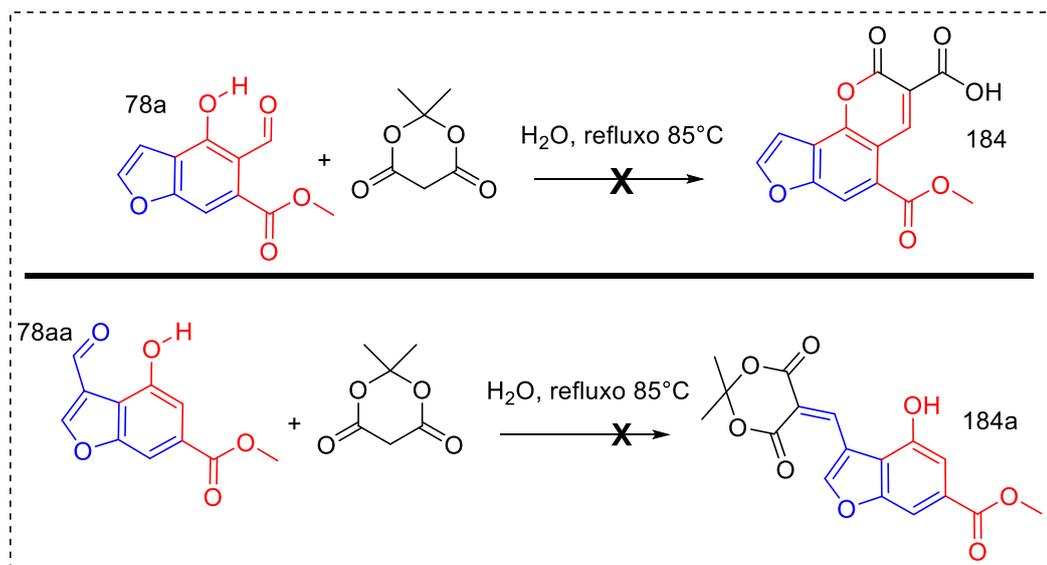


Figura 12: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **78aa**.

A realização da reação de formilação do fenol tinha como objetivo a obtenção da cumarina (**184**) usando-se a reação de Knoevenagel, porém a formilação não ocorreu no anel aromático, mas sim no anel furano. No entanto, foi possível obter mais um núcleo inédito (**78aa**) derivado do 4-hidroxibenzofurano (**78**), assim, desviando da estratégia sintética desejada. Ainda assim, aplicou-se a reação de Knoevenagel, empregando o fenol (**78aa**), usando água como solvente e o ácido de Meldrum em refluxo sob temperatura de 85°C por 1,5 hora para obter o composto (**184a**). Ao término da reação foi realizada uma filtração a vácuo e um sólido amarelo foi quantificado, **Esquema 48**. Porém, pela análise de RMN de ^1H e ^{13}C não foi possível determinar a estrutura do composto, pois o espectro apresentou sinais complexos.



Esquema 48: Reação de Knoevenagel.

Avaliando a estrutura química de (**78aa**), percebemos que ao formar um derivado alfa beta insaturado com anel furano, nota-se que esta conjugação pode ter diminuído a reatividade da carbonila de aldeído construída, tornando-a menos eletrofílica para que sofra o ataque do enolato do ácido de Meldrum.

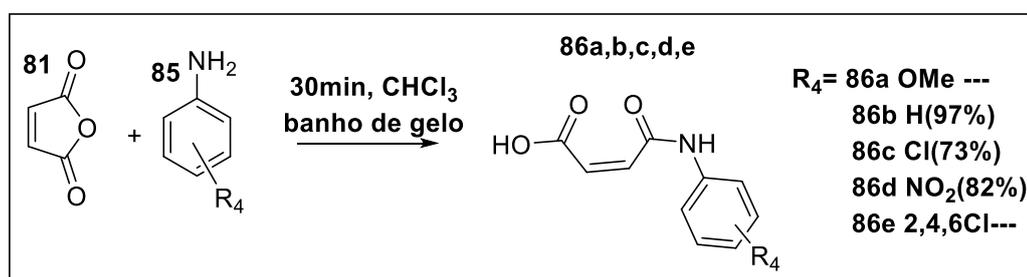
As reações de Pechmann e Knoevenagel realizadas neste tópico não foram adequadas para a formação dos furubenzopiranos, mas ao investigar a reação de formilação de Duff houve a funcionalização do núcleo, que apresentou baixa reatividade frente às reações de Pechmann.

3.3 ESTUDO E REATIVIDADE DE N-ARIL- MALEIMIDAS FRENTE A SALICILALDEÍDOS E TRIFENILFOSFINA: SÍNTESE DA *E*-ITACONIMIDAS E CUMARINAS LINEARES

As maleimidas são conhecidas na literatura pela sua reatividade química, facilidade em construir compostos polifuncionalizados e pela sua atividade biológica. As maleimidas inicialmente foram preparadas a partir do ácido maleâmico, quando usado o anidrido maleico e uma amina. Logo, neste trabalho elas serão utilizadas, como molécula alvo, nas sínteses de ilídeos de fóforo estabilizados, *E*-itaconimidas e cumarinas lineares.

3.3.1 SÍNTESE DOS ÁCIDOS MALEÂMICOS

Os ácidos maleâmicos **86 (a, b, c, d, e)** foram preparados usando a metodologia reportada por Guevara et al. (2017), empregando o anidrido maleico (**81**), frente as anilinas substituídas **85 (a, b, c, d, e)**, em clorofórmio e banho de gelo por 30 minutos. Em seguida a reação foi tratada realizando uma simples filtração a vácuo e os produtos foram caracterizados apenas por espectroscopia de infravermelho e pontos de fusão, mediante comparação com os pontos de fusão da literatura. Os ácidos **86 (a, e)** já haviam sido preparados pelo grupo e não houve a necessidade de sintetizá-los, já os demais foram obtidos com o intuito de ter outras maleimida substituídas, **Esquema 49**.



Esquema 49: Síntese dos ácidos maleâmicos.

Analisando o espectro de infravermelho do ácido Z – 4 - ((4-nitrofenil) amino) – 4 – oxobut – 2 - enóico (**86d**), são observados os estiramentos da carbonila de ácido carboxílico em 1705cm^{-1} , estiramento da carbonila da amida em 1636cm^{-1} , estiramento do grupo nitro em $1559-1512\text{cm}^{-1}$ e $1335-1308\text{cm}^{-1}$, deformação fora do plano da ligação C-H aromático em 860cm^{-1} . Todos os ácidos sintetizados apresentaram este mesmo padrão no espectro de infravermelho, conforme a **figura 13** e **tabela 4** abaixo.

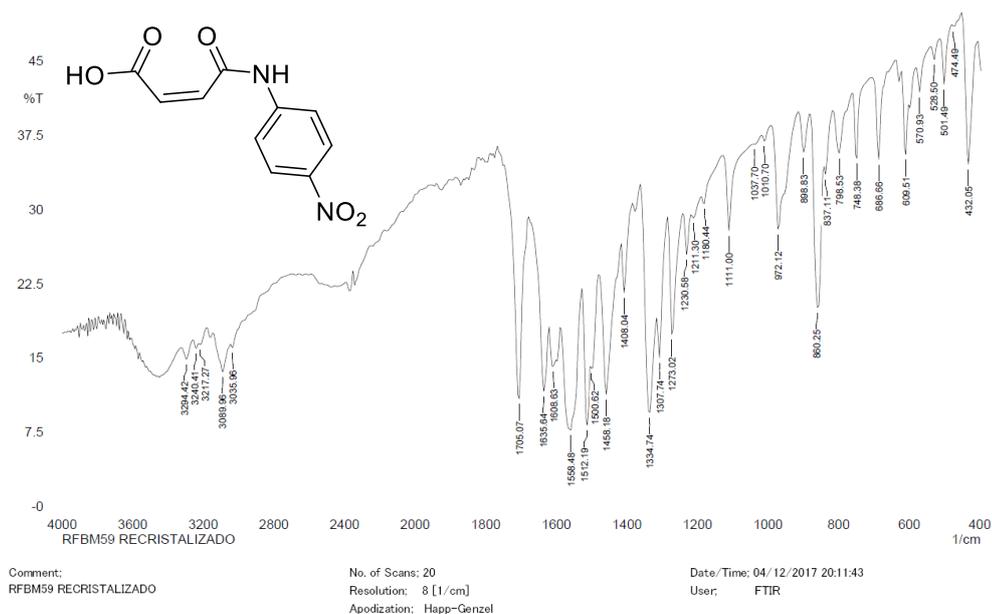


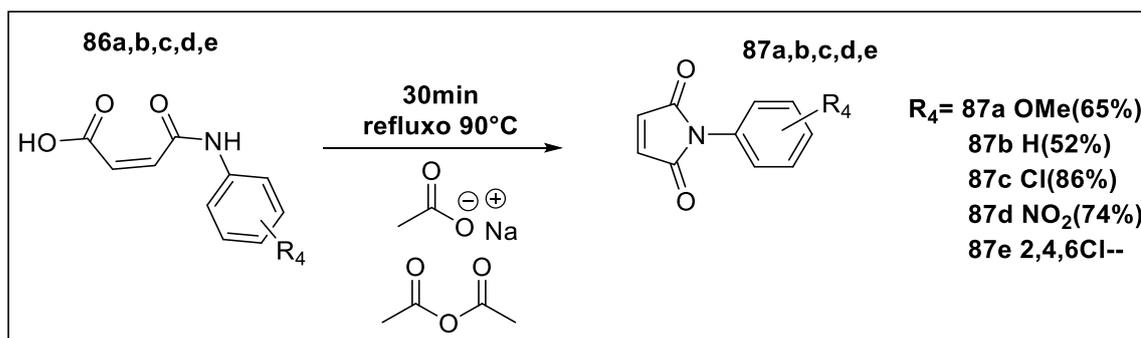
Figura 13: Espectro de infravermelho de ácido Z – 4 - ((4-nitrofenil) amino) – 4 – oxobut – 2 - enóico **86d**.

Tabela 4: Atribuição das bandas de IV do composto **86d**.

$1/\lambda \text{ cm}^{-1}$	Estiramento
1705/1636	C=OOH/ NC=O
1559-1512 e 1335-1308	NO ₂
860	CH deformação

3.3.2 SÍNTESE DAS MALEIMIDAS

As N-arilmaleimidas foram obtidas a partir dos seus respectivos ácidos maleâmicos **86** (**a**, **b**, **c**, **d**, **e**) quando submetida à condição de aquecimento a 90°C na presença de acetato de sódio e anidrido acético, durante 30 minutos (SALEWSKA, 2012; IHARA, 1978; GONZALES, 1977). O tratamento reacional empregado implica na adição de água destilada formando um precipitado que é filtrado a vácuo e lavado com água destilada. Em seguida, uma recristalização em EtOH foi realizada, quando necessário. A maleimida **87(e)** já havia sido preparada, **Esquema 50**.



Esquema 50: Síntese das maleimidias.

O espectro de infravermelho, apresentado na **figura 14 e tabela 5**, obtido para o composto 1 - (4-nitrofenil) - 1H - pirrol - 2,5 - diona (**87d**) é representativo para descrever a caracterização dessas substâncias sintetizadas. Em 1724cm^{-1} $\text{NC}=\text{O}$, $1520\text{-}1505\text{cm}^{-1}$ e $1389\text{-}1346\text{cm}^{-1}$ de grupo NO_2 e em $853\text{-}826\text{cm}^{-1}$ deformação C-H aromático *para* substituído. Todas as maleimidias sintetizadas apresentaram este mesmo padrão no espectro de infravermelho.

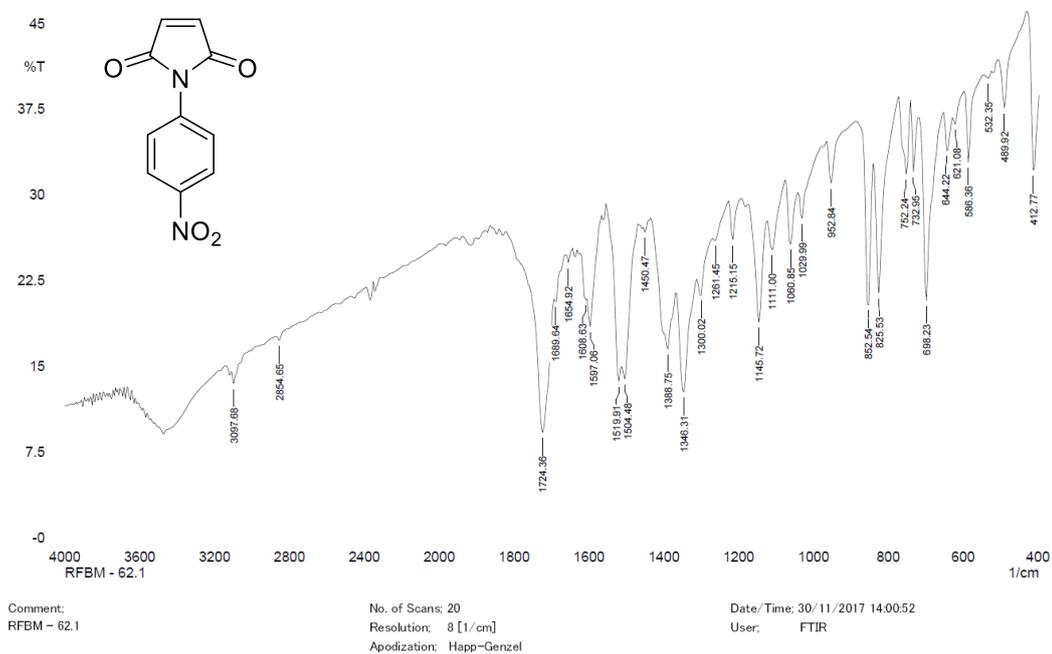


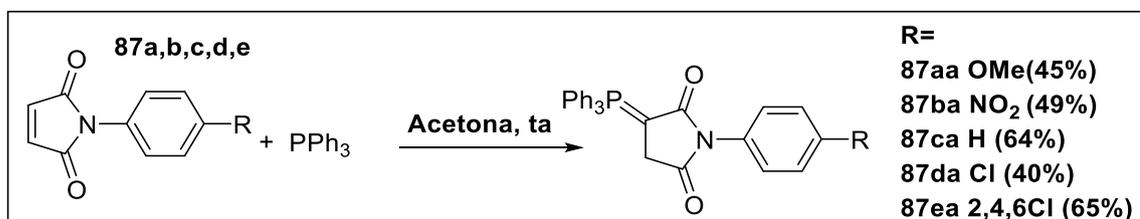
Figura 14: Síntese do 1 - (4-nitrofenil) - 1H-pirrol - 2,5 - diona (**87d**).

Tabela 5: Atribuição das bandas de IV do composto.

$1/\lambda \text{ cm}^{-1}$	Estiramento
1724	NC=O
1520-1505	NO ₂
1389-1346	
853-826	CH deformação 1,4dissubstituído

3.3.3 SÍNTESE DOS ILÍDEOS DE FÓSFORO DA MALEIMIDAS

Os ilídeos de fósforo da maleimida **87** (**aa**, **ba**, **ca**, **da**, **ea**) foram obtidos a partir de uma adaptação metodológica reportada por Hudson e Chopard (1963), empregando o anidrido maleico, trifetilfosfina e acetona como solvente à temperatura ambiente, **Esquema 51**. Existem outras metodologias que empregam o mesmo procedimento, como reportado Oda et al. (2014) e Hedaya e Theodoropulos (1967), mas esses autores sintetizaram os ilídeos de fósforo a partir da reação entre as maleimidas e a trifetilfosfina em ácido acético glacial e aquecimento. O produto **87** (**ea**) é inédito e o produto **87** (**da**) não achou os dados de ponto de fusão e de RMN de ¹H e ¹³C.



Esquema 51: Síntese dos ilídeos de fósforo da maleimida.

O espectro de infravermelho apresentado na **figura 15** e **tabela 6** para o composto 1 - (4-nitrofenil) - 3 - (trifenil-fosfanilideno) pirrolidina-2,5-dionas (**87ba**) é representativo para o conjunto dos ilídeos preparados. Em 1721cm^{-1} NC=O, e 1640cm^{-1} CH₂C=O apresentam os estiramentos de ligações das carbonilas. Em 1520cm^{-1} e 1339cm^{-1} têm-se os estiramentos do grupo NO₂ e os sinais entre $748\text{-}698\text{cm}^{-1}$ são as deformações C-H aromático mono dissustituído. O padrão foi observado para todos os ilídeos de fósforo das maleimidas sintetizados, nos quais aparecem dois sinais intensos referentes as duas carbonilas de amida e os estiramentos de ligação de fósforo em $1497\text{-}1498$ e $\sim 1435\text{-}1362$.

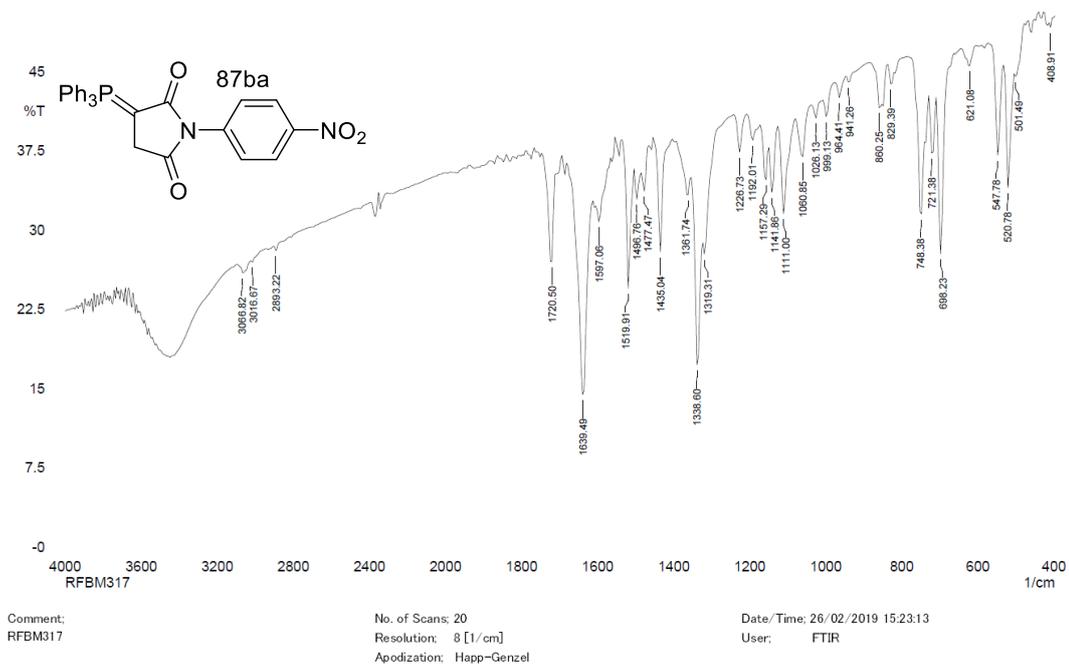


Figura 15: Espectro de infravermelho 1- (4-nitrofenil) – 3 - (trifenil-fosfanilideno) pirrolidina-2,5-dionas **87 (ba)**

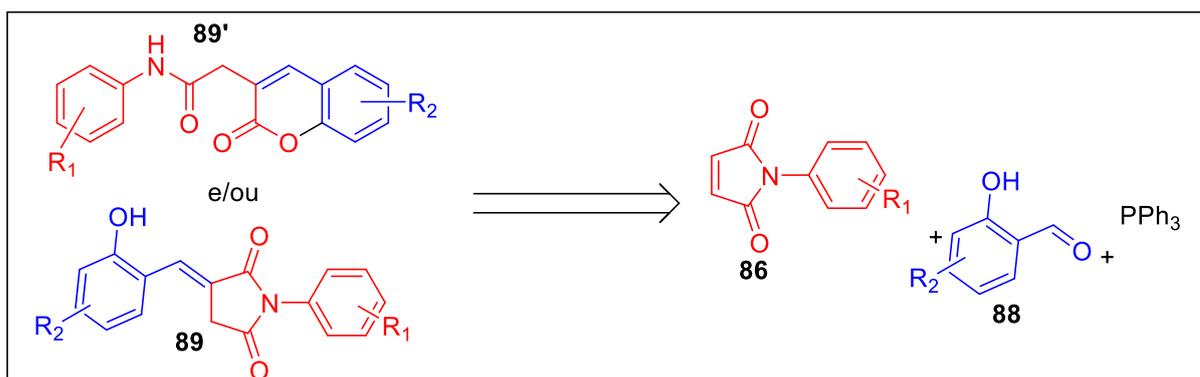
Tabela 6: Atribuição das bandas de IV do composto.

$1/\lambda \text{ cm}^{-1}$	Estiramento
1721 e 1640	NC=O, CH ₂ C=O
1520-1389 cm ⁻¹	NO ₂
~1497-1498	P-C
~1435-1362	
748-698	deformação Ar-H mono dissubstituído

3.3.4 SÍNTESE DAS *E*-ITACONIMIDAS E CUMARINAS LINEARES

As itaconimidas podem ser obtidas a partir do anidrido itacônico e uma amina, através da reação de Wittig ou via Heck-Matsuda, como foi mostrado na introdução. Elas apresentam um sistema conjugado –C=O-N(R)-C=O- e podem atuar como eletrófilos em reações de cicloadição, como aceptor Michael ou também como reagentes precursores na síntese de cumarinas lineares.

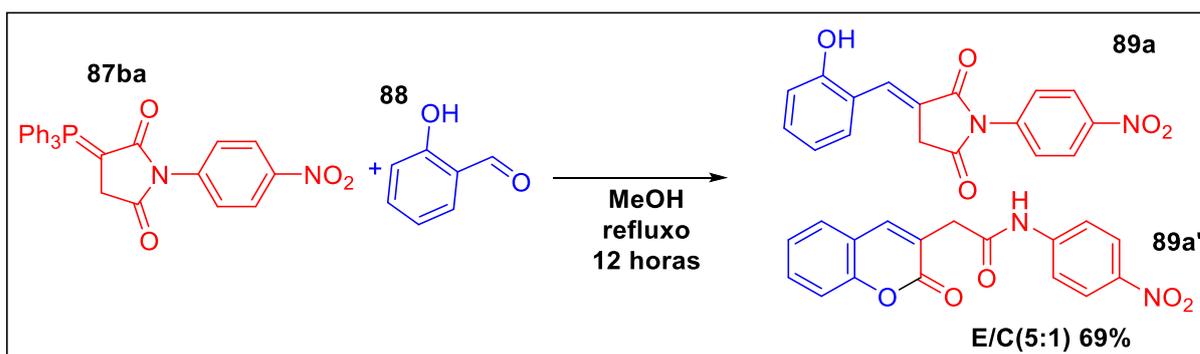
Galleys et al. (1970) mostrou que a N-arilmaleimida (**86**) reage frente a derivados de salicilaldeídos (**88**) e trifetilfosfina, para fornecerem as *E*-itaconimidas (**89**) ou as respectivas cumarinas (**89'**), **Esquema 52**.



Esquema 52: Análise retrossintética para as *E*-itaconimidas e cumarinas.

Galleys et al. (1970) afirmam que todas as moléculas preparadas, foram caracterizadas mediante a análise de infravermelho e de RMN, todavia não foi localizado o material suplementar com os espectros dos compostos sintetizados. Apenas foi observado que os autores estudaram a reatividade do grupo OH provindo do aldeído, para promoverem as reações intramoleculares. Desta forma, percebeu-se que o grupo OH provindo dos aldeídos aromáticos, são poucos relatados na literatura nesta posição *orto*. Logo, motivando-nos também a exploração da reatividade química destas itaconimidas.

Um estudo inicial para a síntese de algumas destas itaconimidas foi realizado com o objetivo de alcançar a cumarina linear, em apenas uma única etapa reacional. A partir de uma reação controle, foi investigado se o fornecimento de aquecimento levaria a formação de um único isômero. Para este fim, foi realizada uma reação bicomponente entre o ilídeo de fósforo (**87ba**) e o salicilaldeído (**88**) em metanol em refluxo por 12 horas, **Esquema 53**.



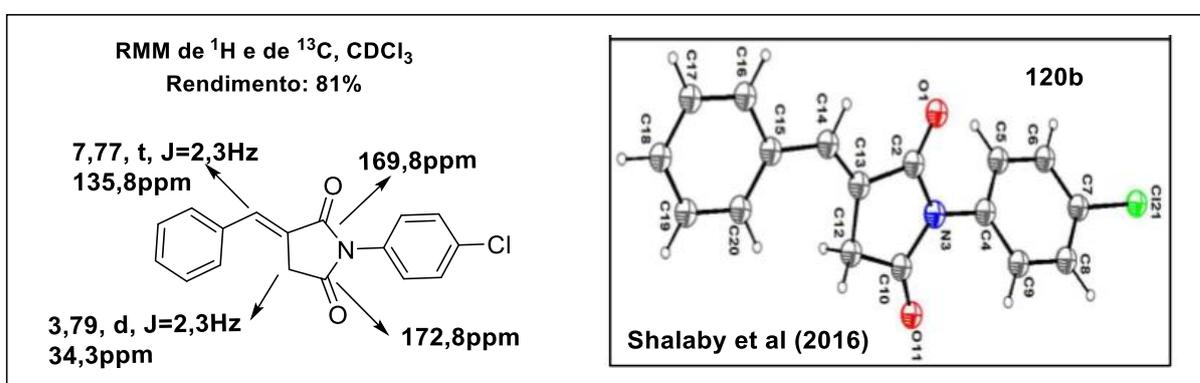
Esquema 53: Síntese bicomponente de **89a** e **89a'**.

Esta reação foi acompanhada pela CCD e o seu término se deu com o consumo do ilídeo de fósforo e a formação dos produtos (**89a**) e (**89a'**). Foi obtida uma mistura dos isômeros, quando verificados os espectros de RMN de ^1H . Todavia, mesmo fornecendo aquecimento moderado para o sistema reacional em reação bicomponente, não houve

isomerização da dupla ligação de (**89a**) para formar um único produto majoritário, que seria a cumarina correspondente (**89a'**).

Galleys et al. (1970) mostraram que o uso da fotoquímica pode levar à isomerização da dupla ligação e formar cumarinas. Porém, no nosso trabalho, por analogia a metodologia usando aquecimento, não obtive as cumarinas como um único produto, mas uma mistura de isômeros.

Para caracterizar os produtos obtidos foram comparados os deslocamentos químicos de hidrogênios encontrados na literatura. Shalaby et al. (2016) obtiveram as estruturas de raios X de dois produtos **120 (a, b)** e a estrutura proposta por eles apresenta deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C indicados no **Esquema 54** e confirmado na estrutura de raio X.

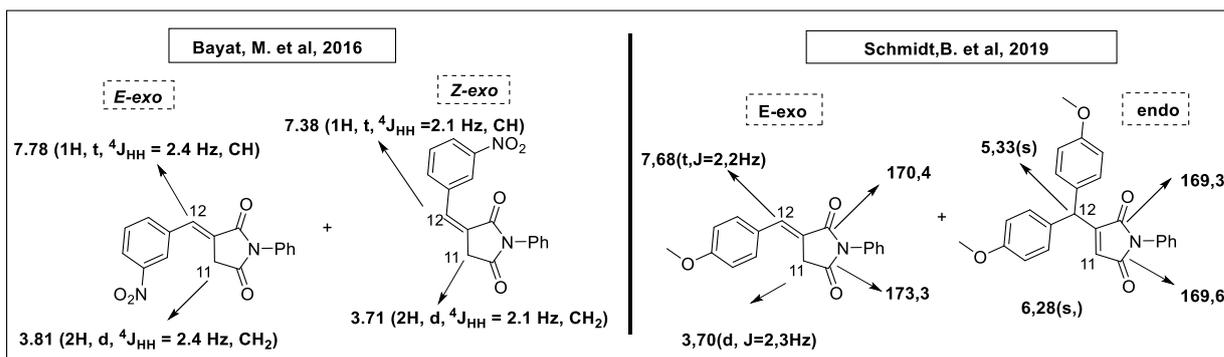


Esquema 54: Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C e a estrutura de Raios-X do composto **120b**.

São mostrados os deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C característicos do carbono sp^3 em (2H, 3,79ppm, d, $J=2,3\text{Hz}$ e em 34,3ppm), carbono sp^2 em (7,77ppm, t, $J=2,3\text{Hz}$, 1H, e em ~135,8ppm). E duas carbonilas de amida apresentando valores de 172,8 e 169,8ppm. Os autores comprovaram a estrutura química e a isomeria mediante os dados de raios-X, no qual é visualizado o isômero *E*-itaconimida (**120b**).

Para caracterizar a formação da cumarina (**89a'**) foram usadas algumas abordagens iniciais. Na busca pela elucidação estrutural dos produtos se deparou com a seguinte situação: especulava-se que tinha obtido uma mistura de isômeros (**89a**) e (**89a'**) como sendo *E-exo* e *Z-exo*. Então, ao olhar os espectros de RMN de ^1H de cada produto (**89a**) e (**89a'**), logo, notou-se que não se tratava do isômero *Z-exo*, porque o valor de hidrogênio do carbono sp^2 do grupo ($-\text{C}=\text{CH}$) representava um valor mais próximo de hidrogênio do carbono sp^2 do núcleo cumarínico. Assim, foram localizados na literatura três padrões que serão abordados para esses carbonos metilênicos.

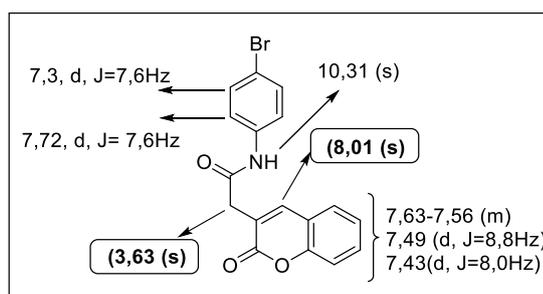
O primeiro padrão reportado por Bayat et al. (2016), foi um exemplo de produtos quando aplicado à mistura de isômeros *E-exo* e *Z-exo*. Os autores mostraram que, os padrões de deslocamentos químicos dos hidrogênios situados no carbono metilênico (-C=C-H) apresentavam deslocamentos muito próximos uns dos outros, evidenciando as misturas de isômeros. Os autores não fornecem os deslocamentos de RMN de ^{13}C . O **Esquema 55** abaixo, ilustra os deslocamentos químicos da *E*-itaconimida e para o isômero *Z* apresentados por Bayat et al (2016).



Esquema 55: Deslocamentos químicos de itaconimidas apresentado por Bayat et al (2016) e Schmidt et al, (2019).

O segundo padrão é reportado por Schmidt et al. (2019) em que a partir de uma mistura de produtos *E-exo* e *endo*, no esquema acima, ele apresenta os deslocamentos químicos do isômero *E-exo* iguais ao reportado por Bayat et al. (2016), porém ele mostra um novo padrão de isômero, que é o *endo*, ocorre quando a dupla ligação esta dentro do anel de cinco membros, formando uma maleimida. Este padrão é comparado com os demais e percebe-se certa inversão nos deslocamentos de hidrogênio. Schmidt et al. (2019) mostra os deslocamento químicos de RMN de ^{13}C para seus dois produtos.

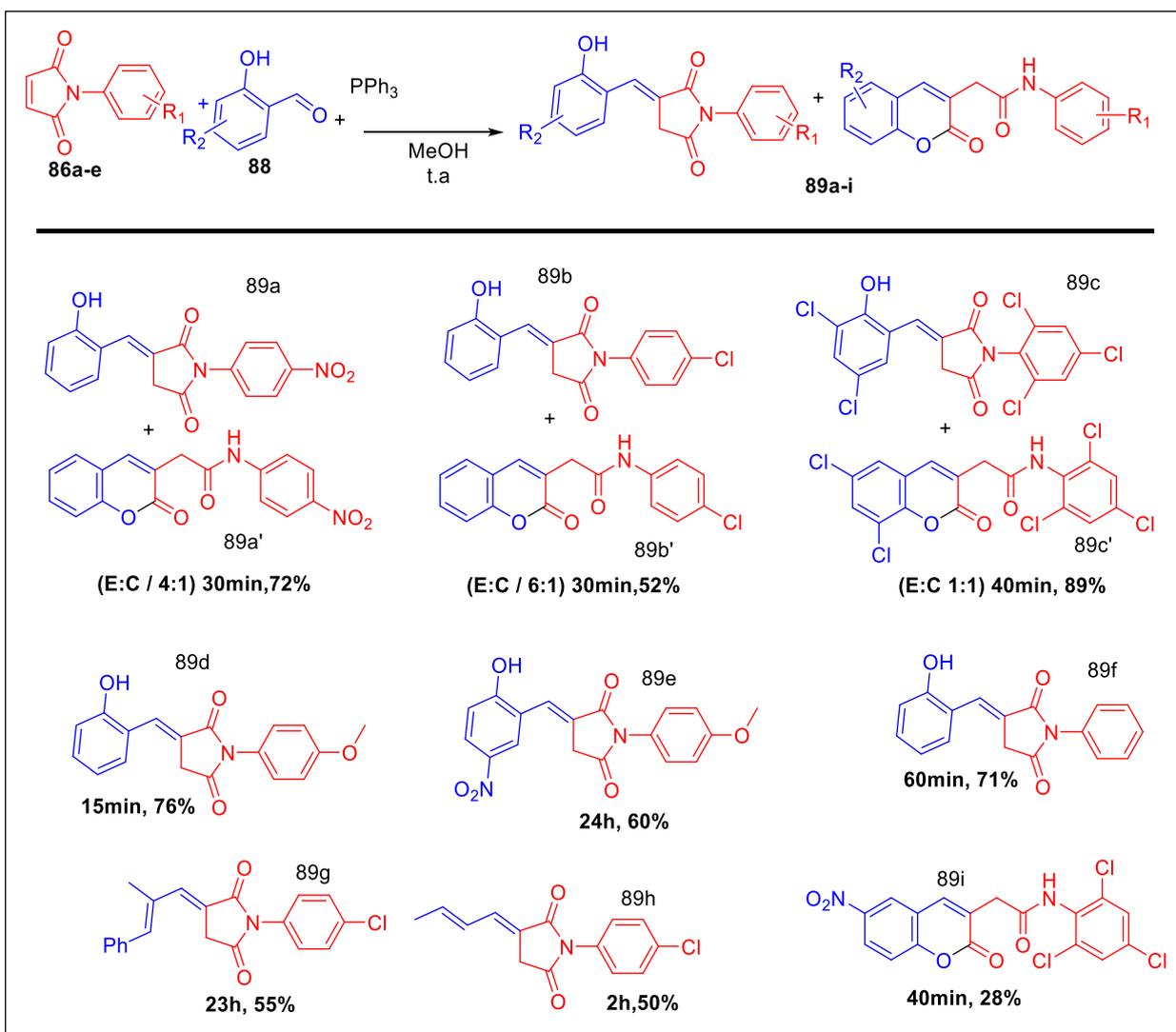
O terceiro padrão, reportado por Zhou et al. (2013) mostra os valores de deslocamentos químicos de hidrogênio pertencente ao carbono metilênico do grupo (C=C-H) de produtos cumarínicos, cuja os valores são sempre acima ou próximos de 8,01ppm, **Esquema 56**.



Esquema 56: Deslocamentos químicos da cumarina apresentado por Zhou et al. (2013).

Logo, comparando-se os valores citados pelos quatros autores [Shalaby et al (2016); Bayat et al. (2016); Schmidt et al. (2019) e Zhou et al. (2013)], pode-se justificar que o produto (**89a'**), obtido na síntese bicomponente, representa uma cumarina. Logo, podemos caracterizar os dois produtos como sendo uma mistura de isômeros *E-exo* e uma cumarina.

Ao descobrir que as cumarinas poderiam ser obtidas sem o uso da irradiação por fotoquímica, optou-se por realizar a síntese tricomponente mediada pela reação de Wittig *in situ*, na condição de temperatura ambiente e MeOH a partir das N-arilmaleimidias (**86a-e**), salicilaldeídos (**88**) e trifetilfosfina. Alternativamente a rota multicomponente mostrou-se como uma estratégia sintética realizada para suprimir a etapa de síntese dos íldeos de fósforo **87** (**aa, ba, ca, da, ea**). Assim, neste trabalho foi possível acessar uma série de *E*-itaconimidas e cumarinas (**89a-i**), **Esquema 57**.



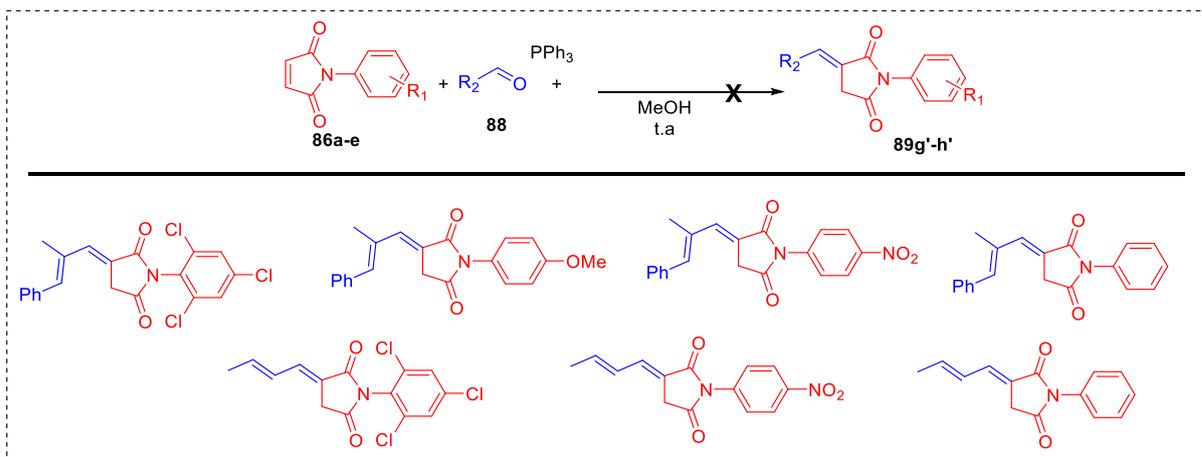
Esquema 57: Síntese das *E*-itaconimidas e cumarinas **89a-i**.

Todas as reações realizadas foram acompanhadas pela CDD, sempre mostrando o consumo integral da maleimida e a formação de várias manchas. Também, foi observado que a solução mudou a coloração de amarela ou rosa para branca ou amarela pálida seguida da formação de precipitado.

Com as N-arilmaleimidias que apresenta grupos doadores ($R_1 = \text{OMe}$ e H) são obtidas as *E*-itaconimidias como isômero majoritário **89** (**d**, **e**, **f**, **h**). Já no emprego das N-arilmaleimidias com grupos retiradores ($R_1 = \text{NO}_2$, Cl) ocorreu formação de isômeros, a *E*-itaconimida majoritário e a cumarina **89** (**a**, **b**, **c**) minoritário. Porém, com os grupos $R_2 = \text{NO}_2$ e $R_1 = 2,4,6\text{Cl}$ foi obtido a cumarina (**89i**) como único produto da reação. Todos os produtos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho quanto de RMN de ^1H e ^{13}C .

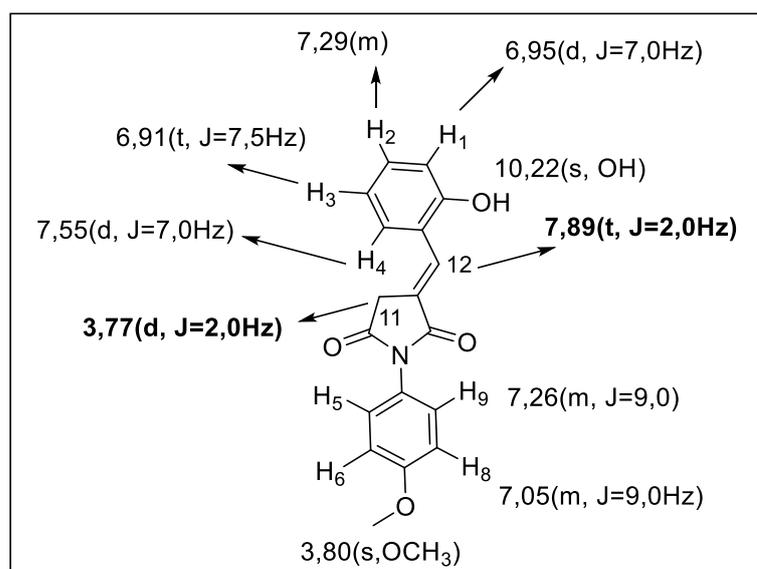
Quando as moléculas dos reagentes apresentam grupos retiradores nos dois anéis aromáticos proveniente do salicilaldeído (**88**) e da maleimida **87** (**a-e**), pode-se inferir que estes grupos causam um efeito indutivo retirador que enfraquece a ligação $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ da maleimida, facilitando o ataque nucleofílico intramolecular do grupo OH da porção do aldeído fornecendo a cumarina (**89i**). No entanto, quando se tem grupos doadores (OMe , H) no anel aromático da maleimida não há formação de misturas de isômeros *E-exo*:*Z-exo* e nem a formação de cumarina, apenas se isola a *E*-itaconimida.

Expandindo as reações tricomponentes entre N-arilmaleimidias **86** (**a-e**), o cinalmaldeído e/ou crotonaldeído (**88**) e trifetilfosfina, nas mesmas condições. Não se verificou a formação das *E*-itaconimidias **89** (**g'-h'**) desejadas, mas a isolação do ílideo de fósforo estabilizado ou a formação de misturas complexas, **Esquema 58**.



Esquema 58: Síntese das *E*-itaconimidias e cumarinas **89g'-h'**.

O espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da *E*-itaconimida (**89d**), **Esquema 59** e **figura 16** apresentam os deslocamentos químicos que confirmam a elucidação da molécula quando comparado com os dados obtidos por [Shalaby et al (2016), Bayat et al (2016) e Schmidt et al, (2019)]. Correlacionando os sinais de deslocamentos químicos com a estrutura proposta, têm-se os hidrogênios **H1** δ : 6,95 (1H, d, $J=7,0\text{Hz}$, Ar-H), **H2** δ 7,29 (1H, m), **H3** δ 6,91 (1H, t, $J=7,5\text{Hz}$) e **H4** δ 7,55 (d, $J=7,0\text{Hz}$), aromáticos pertencentes ao aldeído. Já os hidrogênios **H5/ H9** 7,26 (2H, m, $J=9,0\text{Hz}$) e **H6/ H8** 7,05 (m, $J=9,0\text{Hz}$) são os hidrogênios aromáticos provindo da maleimida.



Esquema 59: Deslocamentos químicos de hidrogênio de **89d**.

O deslocamento químico em δ : 3,80 (s, 3H, OCH_3) é referente ao hidrogênio da metoxila, e em δ 3,77 (d, 2,5Hz, 2H) e δ 7,89 (t, $J=2,0\text{Hz}$, CH) são referentes aos hidrogênios do núcleo da itaconimida **H11** e **H12**. O deslocamento em δ 10,22 (s, 1H, OH) é característico do fenol. Dessa forma, quando comparado os valores de deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento de **H11** e **H12** com os que a literatura reporta, **Esquema 54** e **Esquema 55**, corroboram para a obtenção do isômero *E*.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C na **figura 16**, pode-se identificar 16 sinais de carbono, nos quais os deslocamentos químicos para os carbonos alifático são em 55,4 (OCH_3) e 33,9 (CH_2). Os carbonos aromáticos encontram-se na região de 129,2 (C-H, Ar-H), 128,3 (2C-H, Ar-H), 127,3 (C-H, Ar-H), 119,4 (C-H, Ar-H), 115,9 (C-H, Ar-H), e 114,0 (2C-H, Ar-H). Em 125,2 (C, Ar-H), 123,4 (C, Ar) e 121,1 (C, Ar) encontram os carbonos não hidrogenados. Em 131,4 (C=C-H) há o carbono da olefina e em 158,8 (C, Ar), 157,1 (C, Ar) e

173,7 (C=O), 170,3 (C=O) temos os carbonos não hidrogenados que se caracterizam por serem carbonilas e aromáticos.

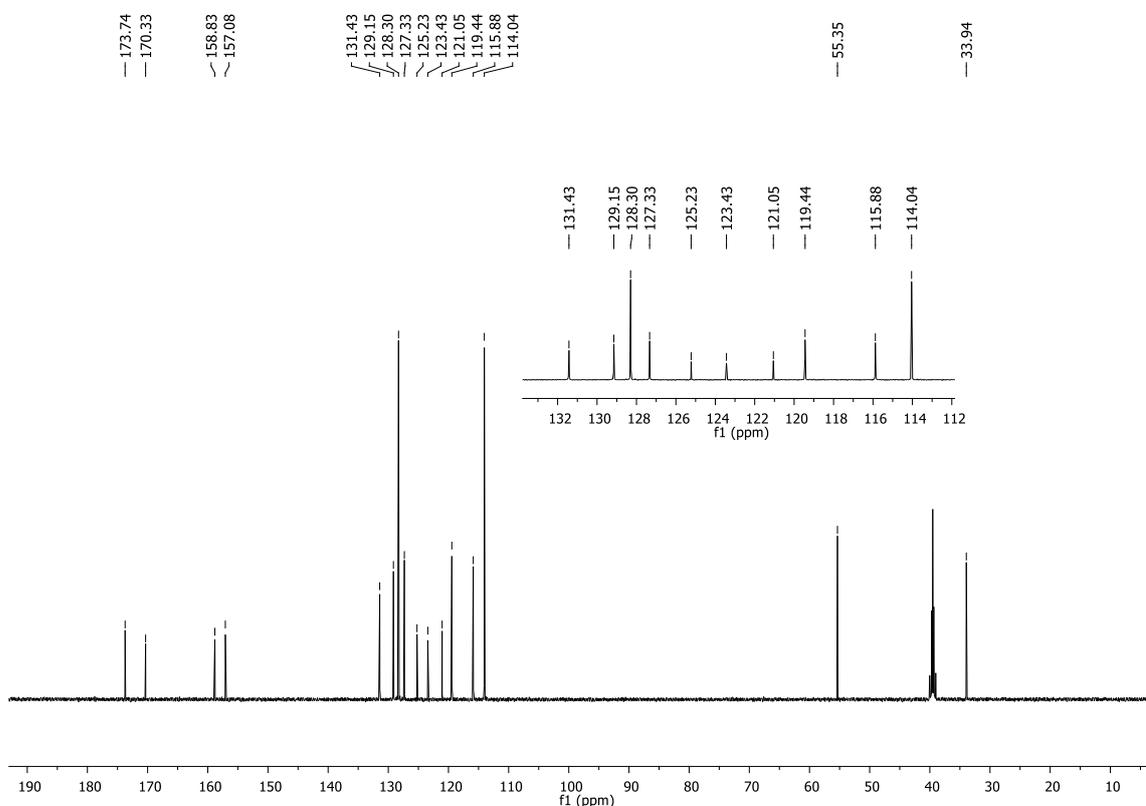
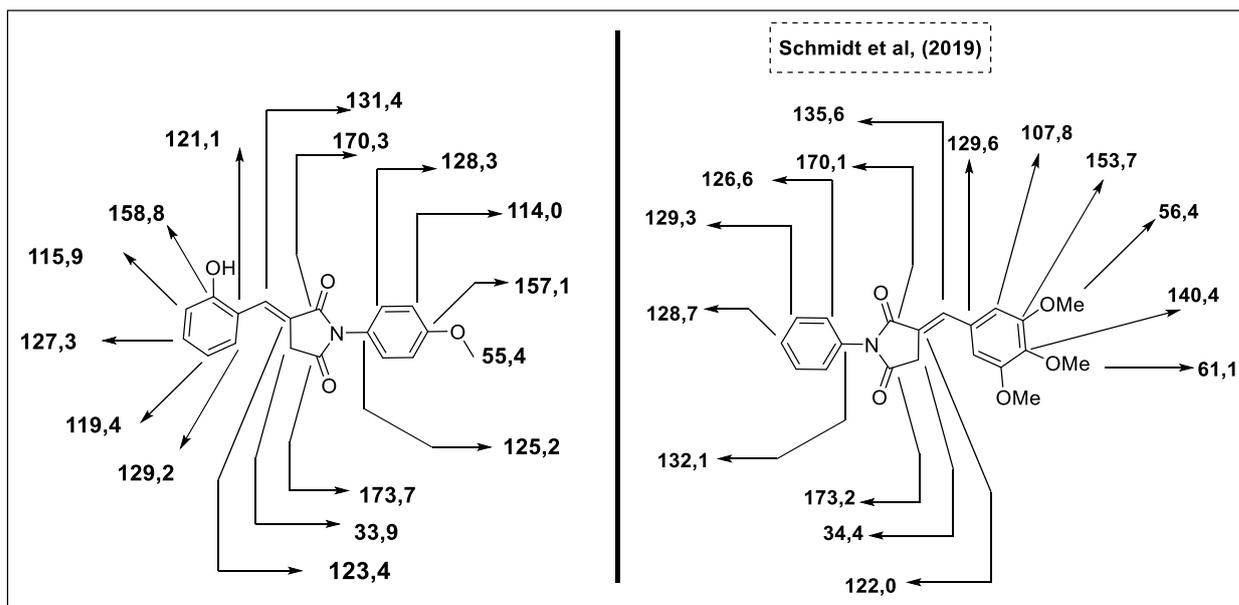


Figura 16: Espectro de RMN de ^{13}C (500MHz, DMSO-d_6) de **89d**.

As atribuições dos carbonos ocorreram de modo comparativo com os dados fornecido na literatura reportado por Schmidt et al, (2019), através de cálculos com tabelas e pelo efeito eletronegativo dos átomos que são bem distinguíveis no espectro de RMN de ^{13}C .

No **Esquema 60** abaixo, preferiu-se discutir as regiões dos aromáticos, porque essas foram as que apresentaram informações de deslocamentos químicos mais intensos que as outras alifáticas. Todavia, o anel aromático *para* substituído apresentou um padrão de deslocamento químico conhecido como dois singletos intensos que apresentado no **Esquema 60** equivale há dois carbonos aromáticos, um mais protegido e outro menos protegido. Isto devido ao efeito da simetria molecular, pois estes núcleos ao se acoplarem sentem as mesmas vizianhanças químicas.



Esquema 60: Deslocamentos químicos dos anéis aromáticos

Acerca do **Esquema 60**, os carbonos vinílicos com um grupo aromático vizinho se conjugam por ressonância, pois eles sofrem desproteção pelo efeito indutivo retirador de elétrons do anel aromático. Logo, o único sinal em 131,4ppm pode caracterizar-se como o carbono vinílico. O padrão de anel aromático *orto* substituído apresenta quatro sinais de carbonos. Observa-se no referido esquema que os dois carbonos *metas* em relação ao grupo OH são mais desblindados que os dois carbonos em *ortos*, devido ao fato de estarem em *orto* e *para* ao grupo vinílico retirador de elétrons. Schmidt et al. (2019) sintetizou um análogo *E*-itaconimida, conforme o **Esquema 60** acima, quando equiparando os deslocamentos químicos percebe uma semelhança para os valores de carbonos das carbonilas e vinílicos. Portanto, como foram vistos anteriormente nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C RMN e no **Esquema 60**, estes resultados contribuem para que se tenha obtido *E*-itaconimida como um único isômero.

A partir dos dados espectroscópicos de RMN de ^1H na **figura 17** abaixo, é possível visualizar os deslocamentos químicos pertinentes a estrutura proposta do produto (**89i**). Correlacionando os sinais, têm-se os hidrogênios aromáticos provindo do aldeído com deslocamentos em **H1** δ : 7,64(d, $J=9,0\text{Hz}$), **H2** δ 8,40 (dd, $J=3,0\text{Hz}$), e **H4** δ : 8,71 (s, $J=2,4\text{Hz}$). Os hidrogênios **H6/ H8** apresentam deslocamento em 7,74(s) e são aromáticos provindo da maleimida. Já o deslocamento químico em δ : 3,71(s, CH_2) refere-se ao hidrogênio do carbono metilênico CH_2 e os demais hidrogênios com deslocamento em δ 8,20 (s, $\text{C}=\text{C}-\text{H}$) e 10,11 (s, NH) são característicos do carbono metilênico CH e NH da amida. Em anexo 1 no **Espectro 79** é possível visualizar a expansão do espectro e as multiplicidades de cada deslocamento químico.

Logo, comparando os espectros de RMN de ^1H (**89d**) e (**89i**), podemos dizer que quando obtido a cumarina (**89i**) não temos o acoplamento ^3J entre $-\text{CH}_2$ e $\text{C}=\text{C}-\text{H}$, mas apenas um sinal largo que foi observado por Zhou et al (2013). E um valor de deslocamento químico de hidrogênio do carbono metilênico ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) é registrado mais alto no espectro de RMN de ^1H (**89i**) do que no espectro de (**89d**).

Sendo assim, a análise dos dados da **figura 17** abaixo, revela que se trata da cumarina.

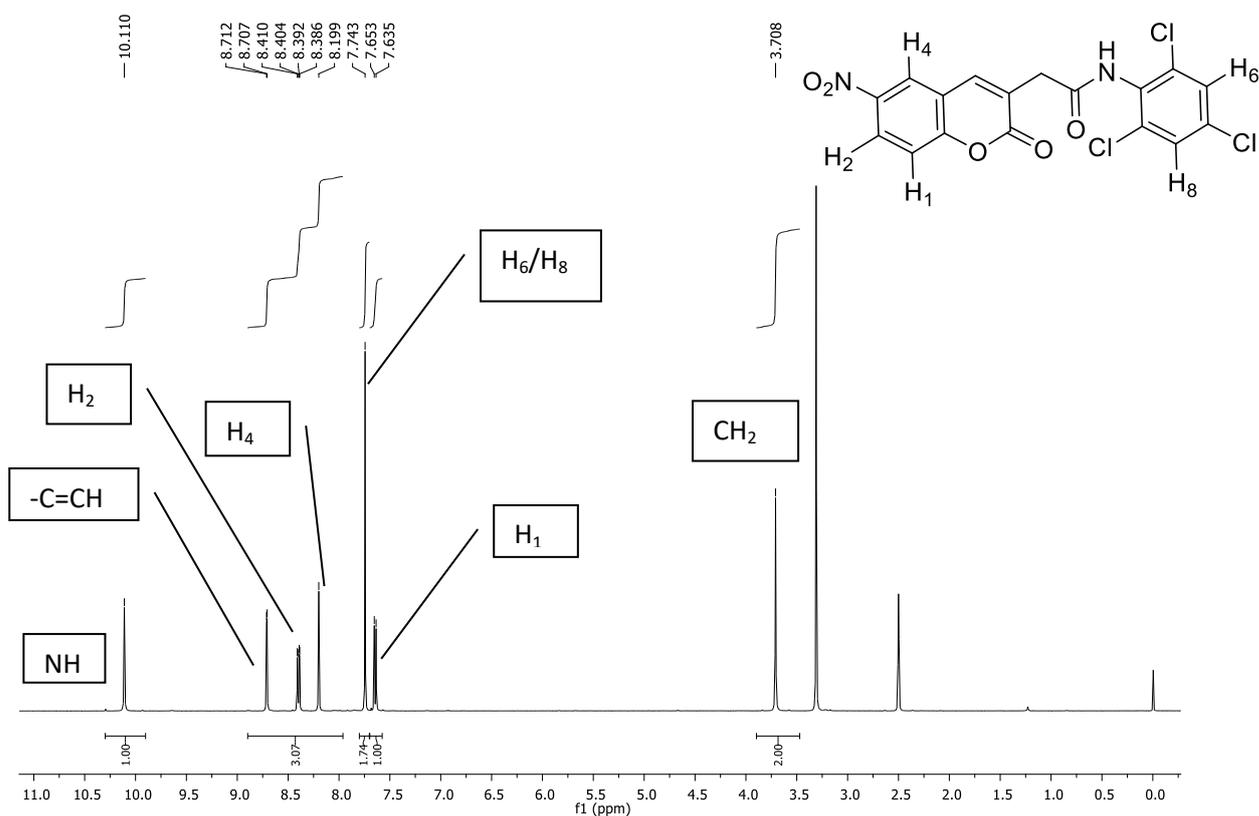


Figura 17: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de **89i**.

No espectro de RMN de ^{13}C **figura 18** a seguir, são observados 15 sinais de carbonos. Os sinais de carbono alifático e das duas carbonilas são registrados no espectro com deslocamentos químicos de 36,73 (CH_2), 167,28 ($\text{OC}=\text{O}$) e 159,53 ($\text{NC}=\text{O}$) respectivamente.

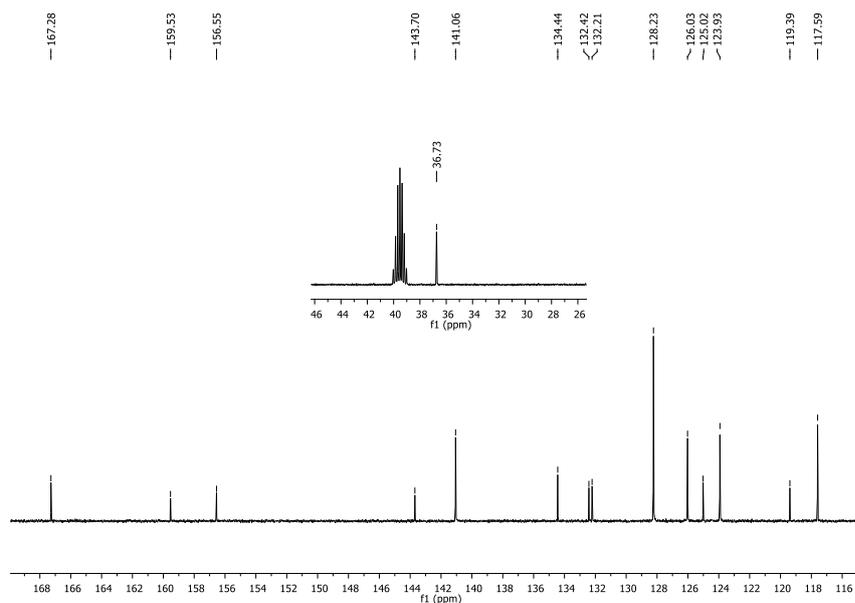
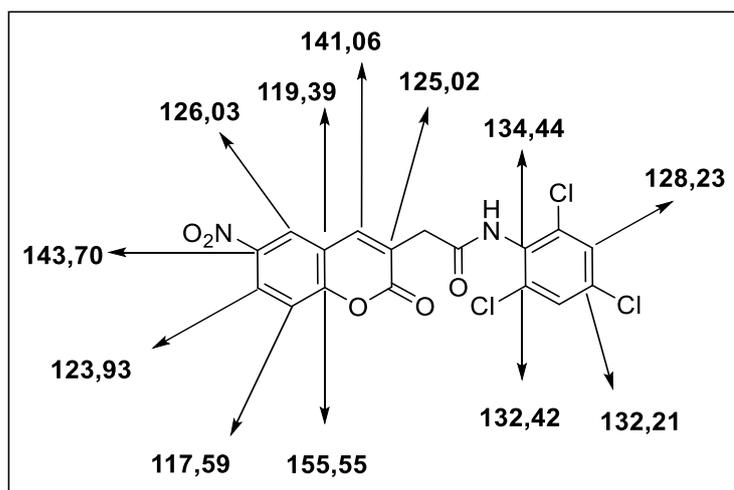


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) de **89i**.

Os 12 sinais restantes de carbonos aromáticos hidrogenados e não hidrogenados, podem ser distinguidos pelo efeito NOE e pelo efeito retirador de elétrons.

Dos carbonos aromáticos hidrogenados podemos dizer que, no deslocamento químico de 128,2 (2CH, Ar-H) representam os dois carbonos da porção Ar-H originalmente da maleimida. Em 126,0 (CH, Ar-H), 123,9 (CH, Ar-H) e 117,6 (CH, Ar-H) correspondem aos três carbonos hidrogenados originalmente do aldeído, identificados no **Esquema 61**. O carbono vinílico corresponde ao deslocamento químico de 141,1 ppm.



Esquema 61: Deslocamentos químicos de **89i**.

Os dois carbonos *ortos* em relação ao grupo nitro são os mais desprotegidos deste anel, logo apresentam deslocamento químico em 123,9 ppm e 126,0 ppm. Estes sofrem efeito

de ressonância retirador do grupo nitro. Já o carbono *orto* em relação ao átomo de oxigênio, apresenta deslocamento químico de 117,6ppm, se configurando como protegido devido ao efeito de ressonância do átomo de oxigênio.

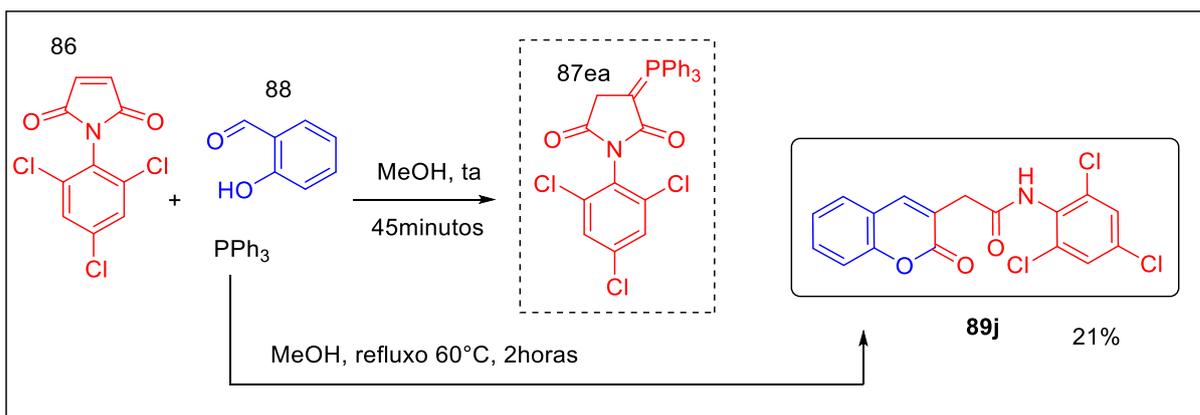
Após identificar os carbonos hidrogenados, restaram os carbonos não hidrogenados. O **Esquema 61** ilustra sete carbonos não hidrogenados. Para distingui-los, foi observado o efeito retirador do átomo eletronegativo de oxigênio, aquele carbono diretamente ligado a este átomo apresenta o deslocamento químico de 155,6ppm tornando-o mais desprotegido. Em seguida com deslocamento químico de 143,7ppm, tem-se o carbono que está ligado ao grupo nitro e por último com deslocamento químico de 134,4ppm o carbono ligado ao átomo de nitrogênio pertencente ao núcleo da maleimida.

Desta forma, restaram apenas quatro sinais de carbonos não hidrogenados, sendo que em 132,4 e 132,2ppm correspondem aos carbonos aromático originários da maleimida, por causa do efeito retirador de densidade eletrônica do átomo de nitrogênio e dos átomos de cloro.

Por fim, restaram dois carbonos não hidrogenados, um em 119,4ppm e outro em 125,0ppm, ambos sofrendo o mesmo efeito retirador eletrônico, respectivamente, por efeito indutivo do grupo vinila e pelo efeito retirador da carbonila de éster.

Contudo, foi observado para cada molécula elucidada via RMN de ^1H e ^{13}C um padrão *E*-itaconimida ou uma cumarina, como discorrido anteriormente aqui nos resultados. Portanto, quando foi obtido as misturas de isômeros o padrão nos espectros de RMN de ^1H de cada molécula **89 (a, b, c)** apresentou os sinais dos dois isômeros obtidos separadamente. Em anexo 1 constam cada espectro.

Ao investigar a reação tricomponente entre a maleimida (**86**), salicilaldeído (**88**) e a trifetilfosfina, em MeOH em temperatura ambiente por 45 minutos, e acompanhado pela CCD, foi observado que a maleimida foi consumida. Assim, foi comprovado pelo espectro de RMN de ^1H que o produto da maleimida com a trifetilfosfina, o ilídeo de fósforo (**87ea**) é isolado nestas condições. Desta forma, realizou-se a reação tricomponente via aquecimento por refluxo, por 2 horas. O novo produto obtido teve seus dados de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos que confirmou a cumarina (**89j**), com 21% de rendimento. O **Esquema 62** abaixo traz a síntese tricomponente e o anexo 1 **Espectro 83-84** apresenta os dados espectroscópicos da cumarina.

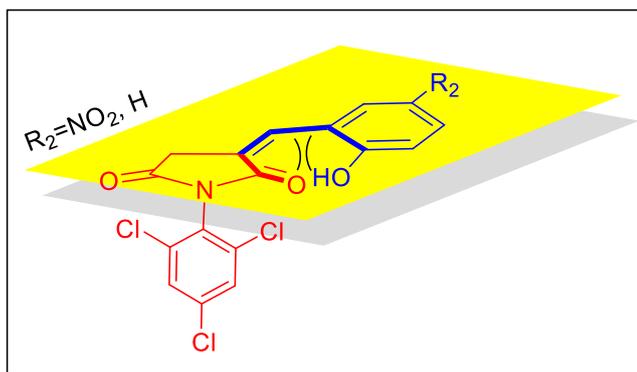


Esquema 62: Síntese tricomponente de **89j**.

Para esta reação tricomponente o resultado esperado era uma mistura de *E*-itaconimida e cumarina. Tendo em vista que, quando se tem grupos retiradores no anel aromático da maleimida há preferência pela formação de misturas e não um único produto, como foi obtido no esquema acima. Mesmo aplicando uma condição de aquecimento para o composto (**89a**), que apresenta grupos retiradores, obteve a mistura de isômeros e não um único produto. Sendo assim, esta reação para obtenção (**89j**) como também a (**89a**) nos informa que o anel da maleimida tem que está trissubstituído com grupos retiradores para levar a formação exclusiva da cumarina.

Este comportamento enfatiza que os íldeos de fósforo estabilizados formados *in situ* tem certa preferência quando ataca o salicilaldeído para a formação das itaconimidas, quando existem grupos doadores originários da maleimida. Já quando há grupos retiradores de elétrons, originários da maleimida, há predominância para formação de misturas isoméricas da *E*-itaconimida e cumarina. Todavia, se o anel aromático do íldeo de fósforo for trissubstituído há predominância para formação da cumarina.

Se analisarmos uma projeção no plano, para as duas moléculas (**89i**) e (**89j**), notamos que quando se forma o isômero *Z*, há a aproximação do grupo OH sobre uma das carbonilas. Desta forma, favorece ao ataque intramolecular levando a formação da cumarina que é um produto mais estável e livre de impedimento estérico que o isômero *Z*, **Esquema 63**.



Esquema 63: Representação da aproximação do grupo OH sobre a carbonila.

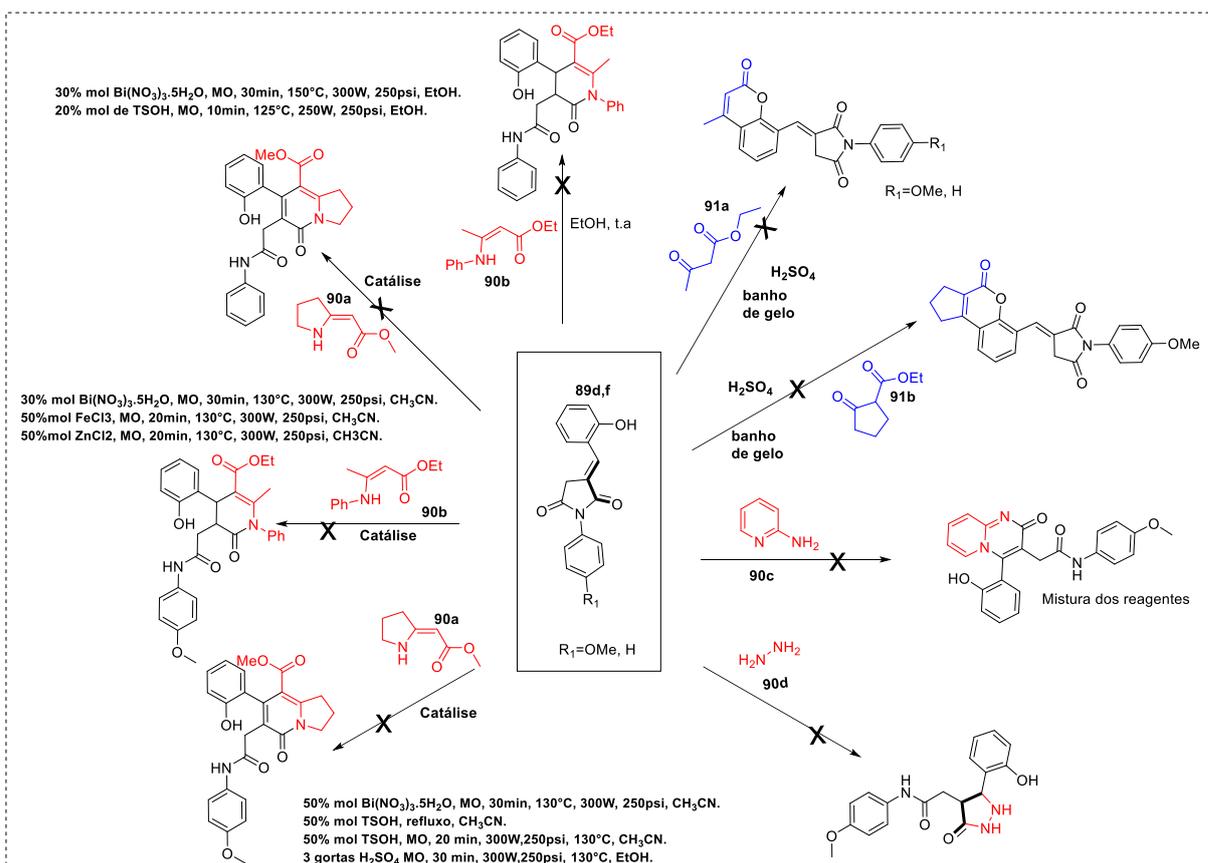
Na literatura não há descrição de casos em que utilizam salicilaldeídos e ilídeos de fósforo estabilizados com grupos retiradores para obtenção de cumarinas. Mas se encontra a utilização da fotoquímica como forma de isomerização das itaconimidas para obtenção das cumarinas. Entretanto, não via reação tricomponente e sim por duas etapas. Também a literatura reporta poucas sínteses com itaconimidas derivadas dos salicilaldeídos, apenas com hidroxila em *meta* ou *para* é observado, como é mostrado por Mi Ha et al. (2011).

Estas itaconimidas são conhecidas como construtoras de heterocíclicos, pois podem atuar em reações químicas como aceptores de Michael ou participar de reações por adições nucleofílicas. Neste trabalho descobriu-se uma nova rota multicomponente para obtenção de itaconimidas e de cumarinas tendo em vista que o ilídeo de fósforo é a molécula chave para acessar ambas as moléculas. Futuramente poderão ser investigados outros substratos frente a estes ilídeos de fósforo, com o objetivo de ampliar o escopo das itaconimidas ou das cumarinas. Todavia, duas destas itaconimidas foram escolhidas com o intuito de estudar potenciais usos na obtenção de compostos polifuncionalizados.

3.3.5 AVALIAÇÃO DE REATIVIDADE DAS N-ARILITACONIMIDAS

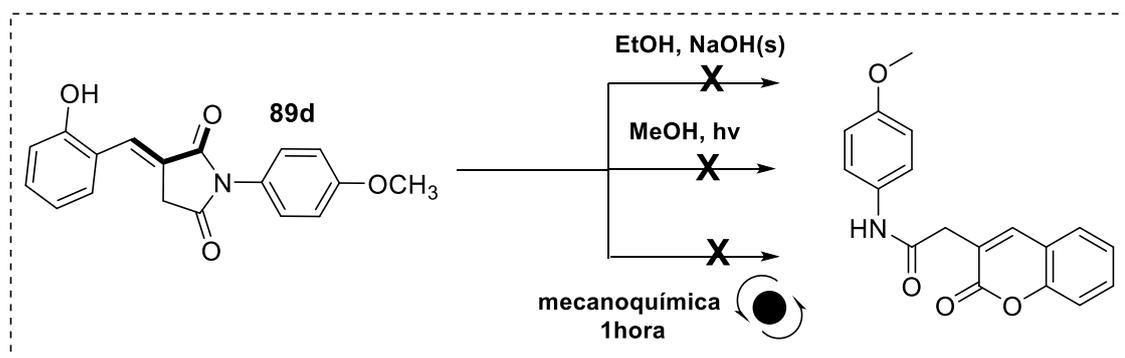
A partir da itaconimida **89** (**d**, **f**) foi investigado a reatividade em reações de cicloadição [3+3] empregando as enamionas **90** (**a**, **b**) em diversas condições catalíticas. Como, por exemplo, 30% mol $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 50% mol $\text{FeCl}_3 \cdot \text{MO}$, 50% mol ZnCl_2 , 50% mol $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 50% mol TSOH e 3 gotas de H_2SO_4 em MO e em condições de fornecimento de calor com aquecimento convencional, ou aquecimento por micro-ondas. Contudo, nestas reações não foram possíveis isolar os produtos desejados. Houve a formação de várias manchas quando analisadas via CCD.

Ao investigar a itaconimida (**89d**) frente a outros nucleófilos bidentados **90 (c, d)** em reações de cicloadição [3+3] e [3+2] em EtOH e refluxo, constatou-se que não há reação química, mas sim a recuperação do reagente (**89d**). Já na análise da reatividade frente à eletrófilos, empregando-se os dicarbonílicos **91 (a-b)** em ácido sulfúrico e banho de gelo, foi verificada a degradação do reagente, **Esquema 64** abaixo representa o procedimento realizado.



Esquema 64: Estudo da reatividade das itaconimidas (**89d**) e (**89f**) em condições de reações intermoleculares.

Para contornar a baixa reatividade da itaconimida frente aos nucleófilos, foi empregado mecanoquímica como alternativa verde para realizar a reação de ciclização intramolecular, com objetivo de formação da cumarina. Porém houve recuperação do reagente, após uma hora de reação. Alternativamente, foi investigado o uso de irradiação no ultravioleta empregando o reator fotoquímica, em MeOH e usando comprimento de onda UV entre 270-300nm, mas não se obteve sucesso, logo recuperou-se também o reagente, **Esquema 65**.



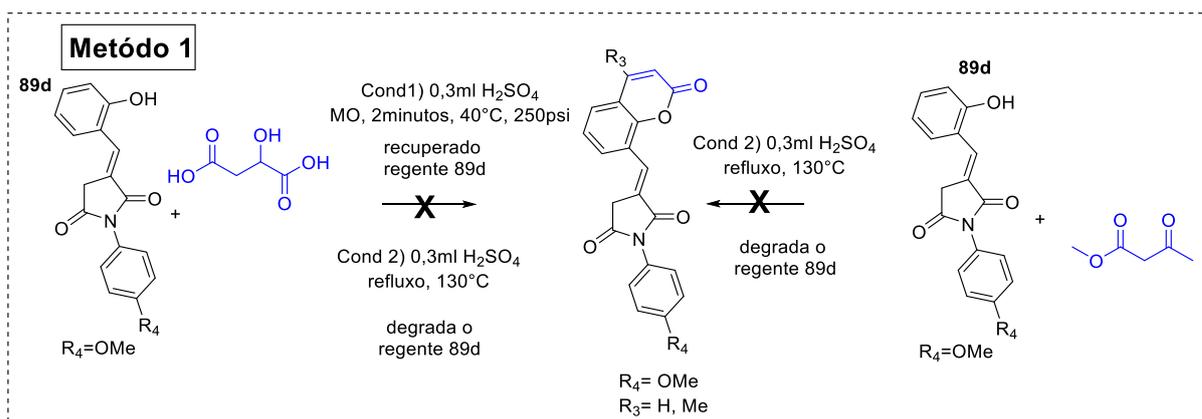
Esquema 65: Tentativas de ciclização intramolecular de **89d**.

Quando foi empregado a reação em EtOH e refluxo na presença de NaOH, ocorreu transformação química, com aparecimento de duas manchas na CCD, porém no tratamento da reação não foi isolado produto, mas o reagente.

As reações de cicloadição apresentaram baixa reatividade quando investigadas em reações de adição de Michael. Mesmo empregando catálise ácida, para abaixar a energia do orbital LUMO da itaconimida não se observou a formação de produto, mas sim a formação de misturas complexas. Já a formação de cumarinas empregando a mecanoquímica, a fotoquímica ou a hidrólise básica nos mostrou que não é possível, nestas condições, fazer a isomerização da dupla ligação forçando a formação da *Z*-itaconimida e posterior obtenção da cumarina. Portanto, concluímos que estas itaconimidias **89 (d, f)** apresentou baixa reatividade frente aos nucleófilos e eletrófilos testados.

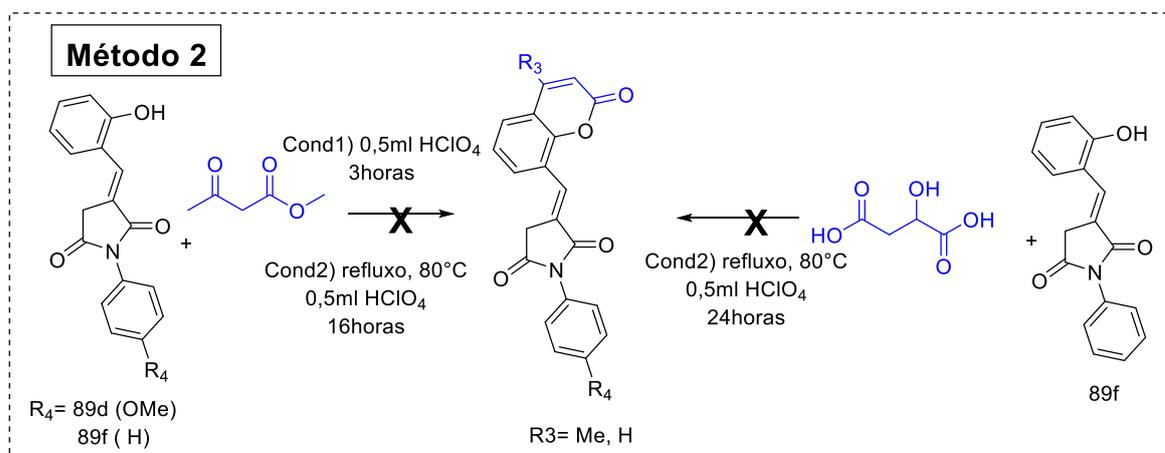
Neste contexto, optou-se por aprofundar nas reações de Pechmann empregando outros ácidos de Lewis e outros eletrófilos para sintetizar cumarinas. Foram selecionados os método 1, método 2 e método 3, para avaliar a reatividade da função fenol presente na itaconimida **89 (d, f)**, frente alguns dicarbonílicos.

No método 1, utilizou a itaconimida (**89d**) empregando o ácido málico, nas condições 1 e 2, **Esquema 66** (YUE, JIAN-MIN, 2010; SYMEONIDIS, 2009; KUMMERLEA, 2018). Posteriormente ao tratamento reacional, foi recuperado o reagente (**89d**) quando empregado o uso de micro-ondas (Cond.1) ou há a degradação do reagente (**89d**) (Cond.2).



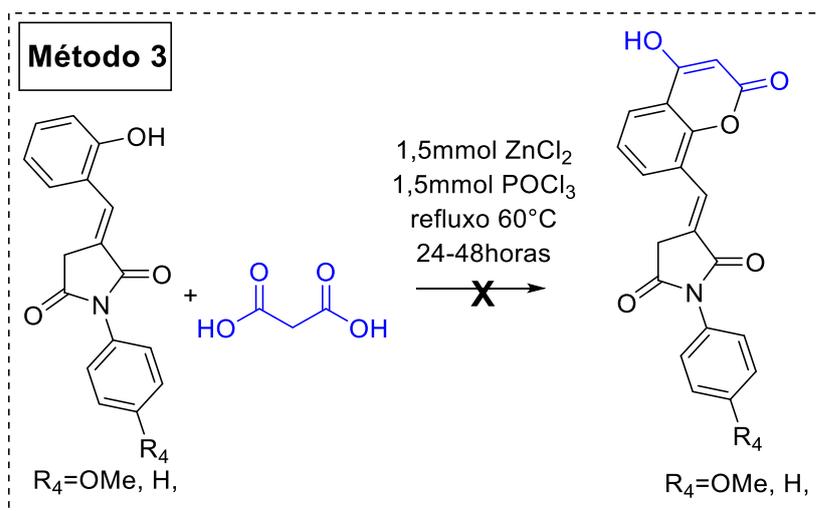
Esquema 66: Reação de Pechmann empregando ácido málico e acetoacetato de metila.

No método 2, **Esquema 67**, houve o emprego das itaconimidas (**89d**) e (**89f**) quando usado o ácido perclórico (HClO₄). Em seguida observou que a itaconimida (**89d**) não reagiu na (cond.1). Já na (Cond.2) houve a obtenção de um produto de massa 38,3mmg, mas quando purificado via conluna cromatográfica e fase móvel em acetato de etila, os dados de RMN de ¹H foram inconclusíveis. Porém, no emprego da itaconimida (**89f**) na (Cond.1) e (Cond.2) verificou-se a recuperação do reagente, **Esquema 67**.



Esquema 67: Reação de Pechmann empregando ácido málico e acetoacetato de metila.

No método 3, **Esquema 68**, foram utilizadas as itaconimidas (**89d**) e (**89f**) empregando as metodologias reportadas por Yue e et al. (2010), no qual as itaconimidas **89 (d, f)** reagem com ácido malônico em presença de ZnCl₂ e cloreto de oxofosforila, sob refluxo na temperatura de 60°C por 24 horas, fornecendo os produtos com massas 123,6mg e 21,6mmg, respectivamente. Porém, após obter os dados de RMN de ¹H, estes não foram concluídos, pois se verificou a existência de vários sinais e impurezas na região de alifático e de aromático do espectro.

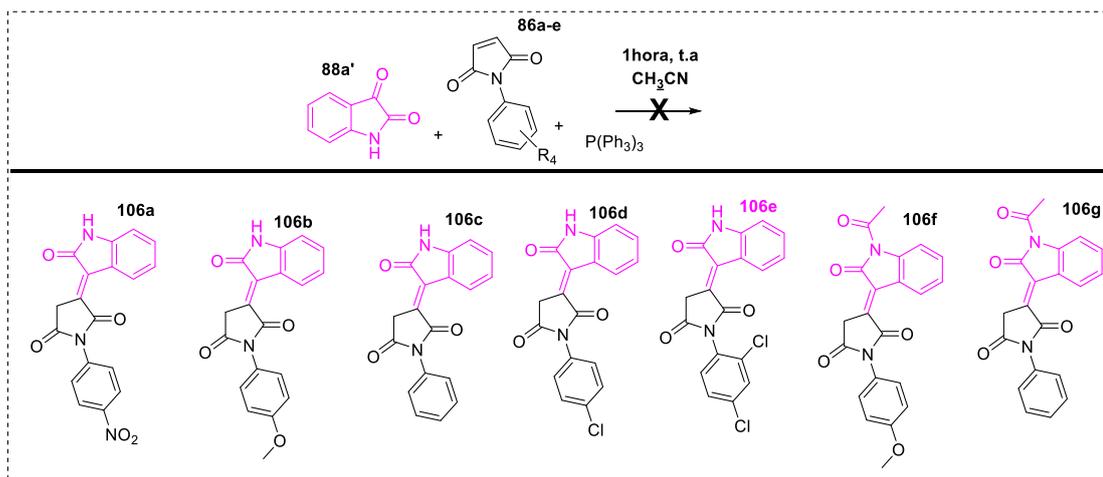


Esquema 68: Reação de Pechmann empregando ácido malônico.

Portanto, a reação de Pechmann quando empregadas nestas itaconimidas **89(d,f)** nos três métodos se mostrou ineficiente para a obtenção das cumarinas lineares. Inferimos que a reatividade da função fenol nestas moléculas envolvidas nas sínteses foi baixa. O mesmo comportamento reacional foi observado usando outros ácidos de Lewis. Isto pode estar relacionado ao fato do fenol não apresentar seus pares de elétrons mais livres para atuar como nucleófilos, devido à conjugação com o anel aromático e ao sistema da enona existente na itaconimida.

3.4 ESTUDO E REATIVIDADE DE DERIVADOS DE MALEIMIDAS FRENTE À ISATINA E TRIFENILFOSFINA

Após investigar a reatividade das maleimidas frente aos derivados de salicilaldeídos (**88**) e trifenilfosfina e provar a formação das itaconimidas **89 (a-h)**, investigou-se a reação tricomponente de N-arilmaleimidas **86 (a-e)**, frente à isatina (**88a'**) e trifenilfosfina, em temperatura ambiente e acetonitrila. Uma vez que é conhecida a reatividade da carbonila de cetona da isatina, **Esquema 69**.



Esquema 69: Estudo da reação tricomponente de maleimidias, isatinas e trifetilfosfina.

Foram obtidos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para os produtos **106 (a-g)** isolados. Verificou-se que foi isolado o ílide de fósforo, produto da reação entre a maleimida e a trifetilfosfina para **106 (b, c, f, g)** e, nos demais casos foram obtidos os espectros contaminado com moléculas de isatina. Na **figura 19**, é apresentado o espectro de RMN de ^1H de (**106b**) que é compatível com os dados da literatura, Oda et al. (2014).

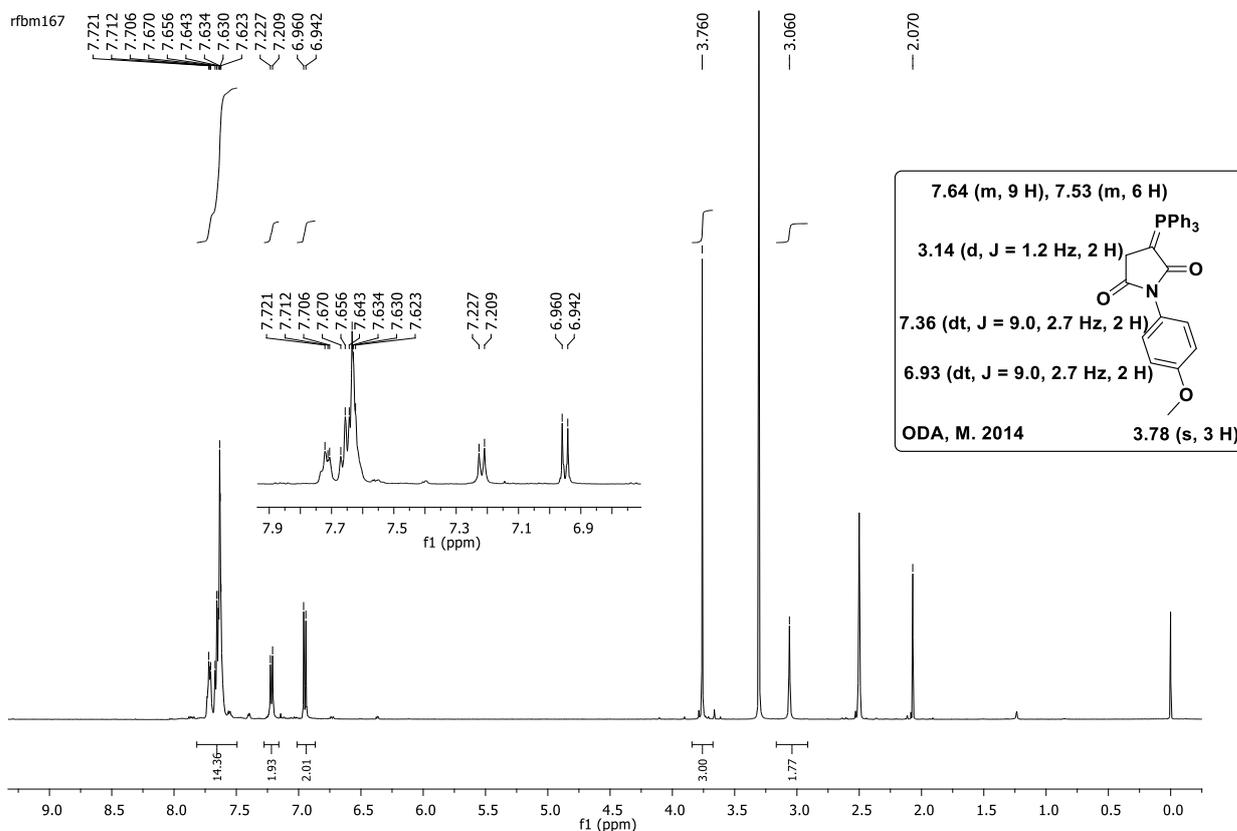
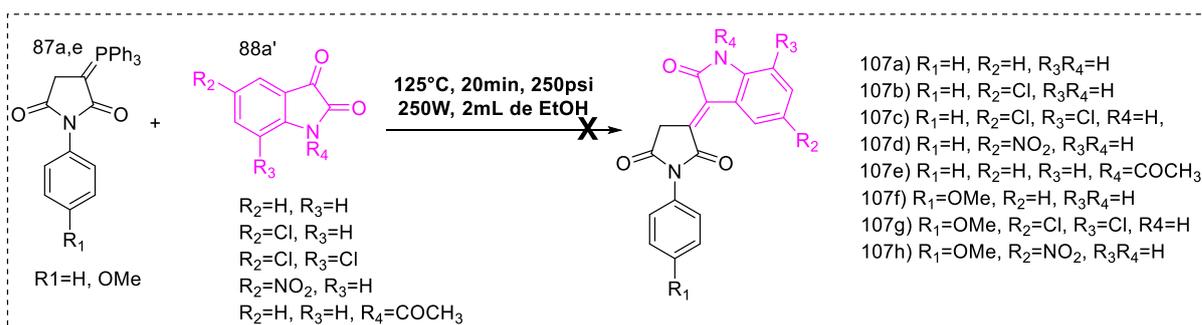


Figura 19: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) de **106b**.

Como a reação tricomponente não formou o produto desejado, foi investigada a reação bicomponente a partir dos ilídeos de fósforo **87 (aa, ca)** previamente sintetizados, com as isatinas (**88a'**), usando aquecimento por radiação de MO. Todas as reações realizadas mostraram-se a coloração escura e com formação de um precipitado, e o produto sólido obtido foi realizado filtração a vácuo e recristalização em EtOH.

Constatamos a formação dos produtos **107 (a, b, c, d, e, f, g, h)**, todavia para os produtos **107 (a, b, c, d)** obteve-se misturas complexas e os produtos **107 (e, f, g, h)** os dados de RMN de ^1H e ^{13}C mostrou-se inconclusivos, **Esquema 70**.

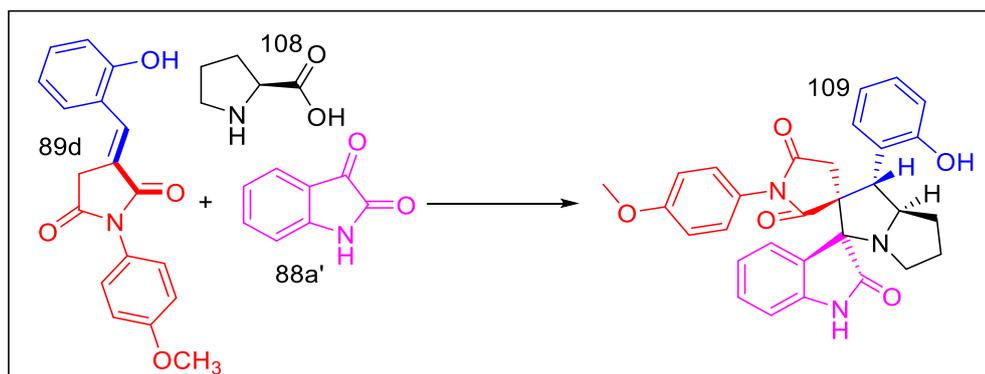


Esquema 70: Síntese bicomponente de **107(a-h)**.

Desta forma, concluímos que as reações empregando a rota tricomponente entre N-arilmaleimidias **86 (a-e)**, isatinas (**86a'**) e trifenilfosfina não levaram a obtenção dos híbridos **106 (a-g)**, mas em alguns casos houve obtenção e isolamento dos ilídeos de fósforo. Já empregando a metodologia bicomponente e usando uma fonte de aquecimento, houve a formação de misturas complexas que se mostraram impossíveis a elucidação estrutural por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C .

3.5 ESTUDO E REATIVIDADE DA ITACONIMIDA **89d** FRENTE À ISATINA E L-PROLINA **108**

Haddad et al (2015) reportaram que itaconimidas reagem com isatinas e L-prolina para obtenção de estereoisômeros espiropirrolizidinas via a reação de cicloadição [1,3] dipolar. Logo, com o objetivo de aplicar estas itaconimidas, foi realizado neste trabalho a reação tricomponente utilizando a itaconimida (**89d**), isatina (**88a'**) e a L-prolina (**108**) em metanol e diversas condições. O **Esquema 71**. Representa a reação tricomponente da espiropirrolizidina (**109**).



Esquema 71: Síntese tricomponente de **89d**, **88a'** e **108**.

Duas condições reacionais são mostradas na **tabela 7**, nas entradas (2,3,4 5) a síntese *one pot* entre a isatina (**88a'**), L-prolina (**108**) e a itaconimida (**89d**). E nas entradas (1, 6) as reações tricomponentes. Todas as reações foram acompanhadas pela CCD e tratada com coluna cromatográfica, empregando fase estacionária sílica e a fase móvel acetato de etila e hexano respectivamente.

Na entrada (1), empregou-se a síntese tricomponente, com a adição de todos os reagentes no balão que em seguida ficou à temperatura ambiente por 24 horas, resultando, por fim, na formação do produto com 9% de rendimento.

Nas entradas (2), (3) e (4), empregou-se a condição *one pot*, que inicialmente é deixado no balão em banho de gelo a isatina (**88a'**) e a itaconimida (**89d**) em metanol, depois é adicionado lentamente a L-prolina (**108**). Nestas entradas observa-se que ao duplicar a proporção da isatina e da L-prolina (**108**) para 2mmol e manter a da itaconimida (**89d**), verificou-se a diminuição do rendimento de 41% para 25%, respectivamente. Todavia, ao aumentar as proporções em 10mmol da L-prolina (**108**) e da isatina (**88a'**), foi observado que o rendimento aumentou para 58%.

Na entrada (5), foram deixados no balão a isatina (**88a'**) e a L-prolina (**108**), por 30 minutos em MeOH e agitação magnética, e em seguida foi adicionado a itaconimida (**89d**), deixando à temperatura ambiente por 24 horas, verificou a formação do produto com 28% de rendimento.

Tabela 7: Proporções dos reagentes

Entrada	Itaconimida (89d) (mmol)	Isatina 88a' (mmol)	L-prolina 108 (mmol)	Tempo/ Rendimento
1	1	1	1	24horas, / 9%
2	1	1	1	2horas/ 41%
3	1	2	2	2horas/25%
4	1	10	10	2horas/58%
5	1	2	2	24horas/ 28%
6	1	1	1,5	24horas/35%

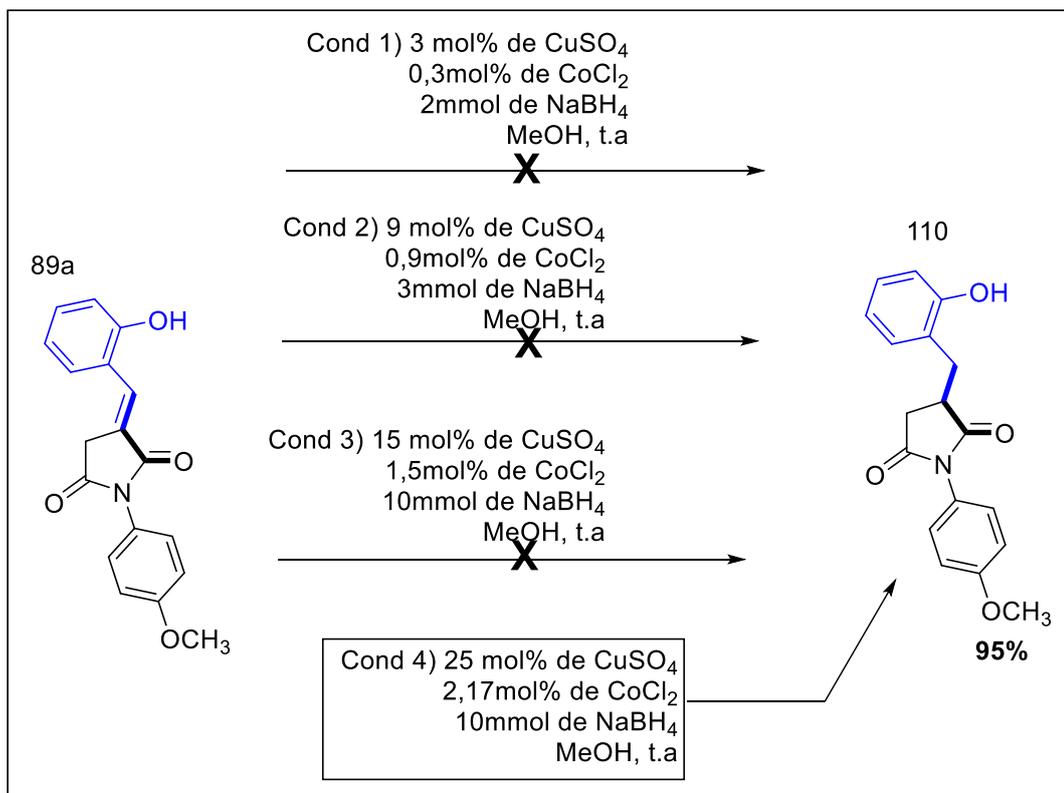
A entrada (6) refere-se a condição tricomponente, reportado por Haddad et al. (2015). No qual ao submeter os três reagentes a isatina (**88a'**), itaconimida (**89d**) e a L-prolina (**108**) ao refluxo metanol por 24 horas, resulta no produto com 35% de rendimento.

Portanto, pela análise na **tabela 7** acima, foi isolada a espiropirrolizidina (**109**) e os dados de RMN de ^1H e ^{13}C comparados com os resultados de Haddad et al. (2015). Posteriormente, foi inferido a distinção nos resultados em cada entrada, mas a entrada (4) condicionou o melhor rendimento se comparada as outras. No entanto, a relação estequiométrica entre os reagentes da entrada 4 não foi favorável, pois na síntese se utilizou muito dos reagentes (**88a'**) e (**108**) para obter um produto com 58% de rendimento. Assim, por questões focadas em Química Verde, apenas estas reações foram investigadas, não extendendo-se para os outros substratos. Em anexo 1 no **espectro 86** temos os dados da espiropirrolizidina (**109**).

A fim de investigar a redução seletiva da dupla exocíclica da itaconimida (**89d**), foi realizada a reação de redução, empregando metais e boroidreto de sódio. Este estudo teve o intuito de facilitar a rotação da porção fenólica da molécula para formar uma cumarina via ao ataque intramolecular, em função da redução seletivamente da dupla ligação da itaconimida (**89d**). Foram empregados quatro condições ajustadas da metodologia de Christensen et al (2018).

Nas condições 1,2,3 e 4 usando a catálise de CoCl_2 e CuCl_2 em metanol, na temperatura ambiente, com adição lenta de NaBH_4 durante o tempo de 40 minutos, verificou-se que, nas condições 1,2 e 3 após tratar a reação houve a recuperação do reagente. No entanto, na quarta condição empregando a catálise de 25mol% de CoCl_2 e 2,17mol% de

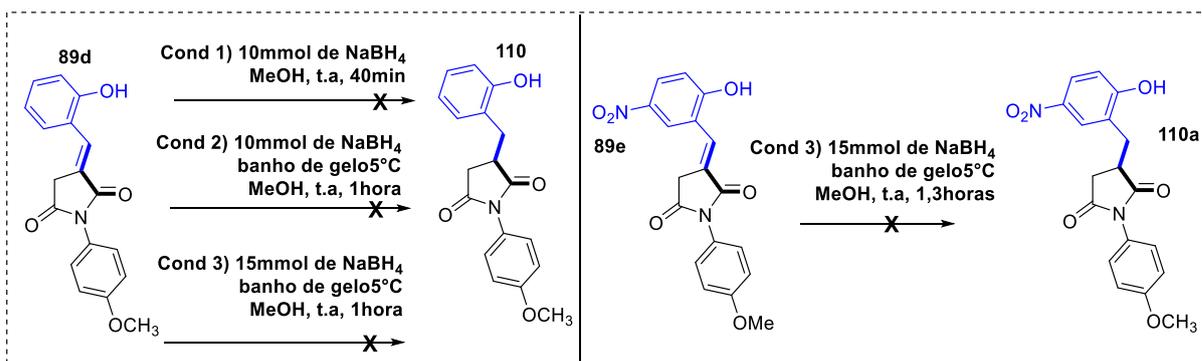
CuCl₂ em metanol, em temperatura ambiente com adição lenta de NaBH₄, durante o tempo de 40 minutos, forneceu a succinimida (**110**) com 95% de rendimento conforme o **Esquema 72**.



Esquema 72: Síntese de **110**.

Por fim, foram obtidos os dados de RMN de ¹H e ¹³C e comprovou por análise comparativa com os dados reportados por Montanaro et al. (2012) o resultado da succinimida (**110**). Todavia, não foi observada a reação de ciclização intramolecular na síntese. Em anexo 1 conforme o **espectro 93** temos os dados espectroscópicos do produto.

Um outro estudo da reação de redução da dupla exocíclica da itaconimida foi investigado, a partir da itaconimida (**89d**) inicialmente tentou verificar se era necessário o uso de metais CuSO₄ e CoCl₂ nestas reações. A opção foi empregar apenas o NaBH₄ como reagente redutor seletivo de dupla ligação. Então, a partir das reações realizadas concluiu-se que nas condições 1, 2 e 3 o uso de metais é imprescindível na reação, pois se recuperou a itaconimida. Também esta condição foi expandida para a itaconimida (**89e**) para obter a succinimida (**110a**), todavia os dados de RMN de ¹H e ¹³C mostraram-se complexos. O **Esquema 73** abaixo, ilustra tentativa de síntese de (**110**) e (**110a**) empregando apenas o NaBH₄.



Esquema 73: Síntese de **110** e **110a** empregando NaBH_4 .

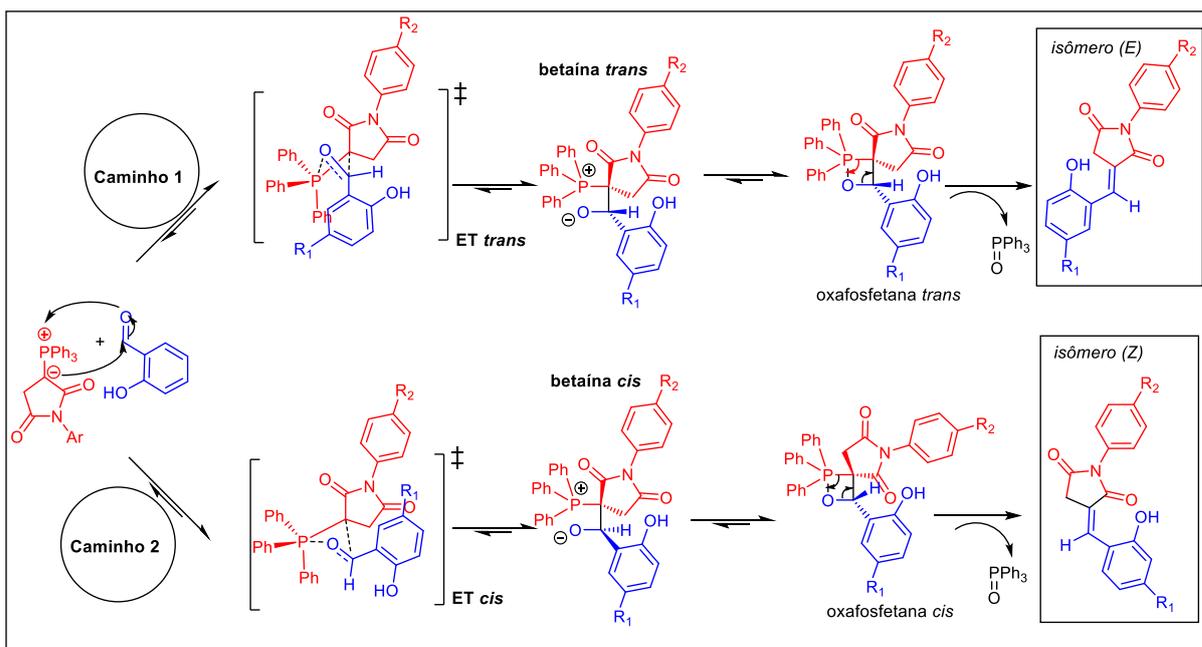
3.6 PROPOSTA MECANÍSTICA PARA REAÇÃO DE WITTIG

A reação de Wittig forma ligação dupla e emprega compostos ilídeos de fósforo. Reações que empregam ilídeos de fósforo não estabilizados tendem a formar o *Z* alceno e as reações com ilídeos estabilizados tendem a formar o *E* alceno e com uso de ilídeos semiestabilizados obtêm-se misturas de isômero *E/Z*.

A reação de Wittig emprega dois tipos de mecanismos, o mecanismo **tipo 1**, que é via formação de betaína, e o mecanismo **tipo 2**, que é via a reação de cicloadição [2+2]. Reações que envolvem ilídeos de fósforo estabilizados e semiestabilizados podem nos fornecer o mecanismo **tipo 1**, já ilídeos não estabilizados pode seguir o mecanismo **tipo 2**. A tendência destes mecanismos está diretamente ligada aos tipos de grupos substituintes ligados ao átomo de carbono e de fósforo da ligação C-P, do efeito estérico e solvente da reação.

O átomo de carbono na ligação C-P, consegue distorcer a densidade eletrônica do átomo de fósforo, assim formando uma carga negativa sobre o átomo de carbono e uma carga positiva sobre o átomo de fósforo. Os grupos ligados a este carbânion pode estabilizar ou não estabilizar a carga formada. Os grupos alquilas não estabilizam a carga negativa, já os grupos carbonílicos estabilizam por ressonância. Os solventes polares próticos estabilizam melhor as cargas da betaína e ajudam a prevalência dos mecanismos do **tipo 1**.

Deste modo, nesta pesquisa, empregou-se ilídeos de fosforo estabilizados, logo, o mecanismo para essa reação é do **tipo 1**. Contudo, foi observado que os ilídeos de fósforo estabilizados que apresentam grupos doadores \mathbf{R}_2 (OMe), levou preferencialmente a betaína *trans*, **caminho 1**. E os ilídeos de fósforo estabilizados que apresentam grupos retiradores \mathbf{R}_2 (Cl, NO_2), levou a preferência pela betaína *cis*, **caminho 2**, **Esquema 74**.



Esquema 74: Proposta mecanística para formação dos produtos **89 (d, e, f, g, h)**.

O mecanismo acima é descrito em duas etapas, a formação da oxafosfetana *trans/cis* e sua decomposição. Observa-se que a aproximação do ílideo de fósforo na carbonila de aldeído resulta nos **caminho 1** e **caminho 2**.

Os **caminhos 1** e **2** originam dois estados de transição [ET *trans*] e [ET *cis*], que em seguida são representados pela betaína *trans* e betaína *cis*. Os equilíbrios existentes entre as betaínas *trans/cis* está deslocado para fornecer as oxafosfetana *trans* e oxafosfetana *cis*, representadas pelas cunhas cheias e tracejadas.

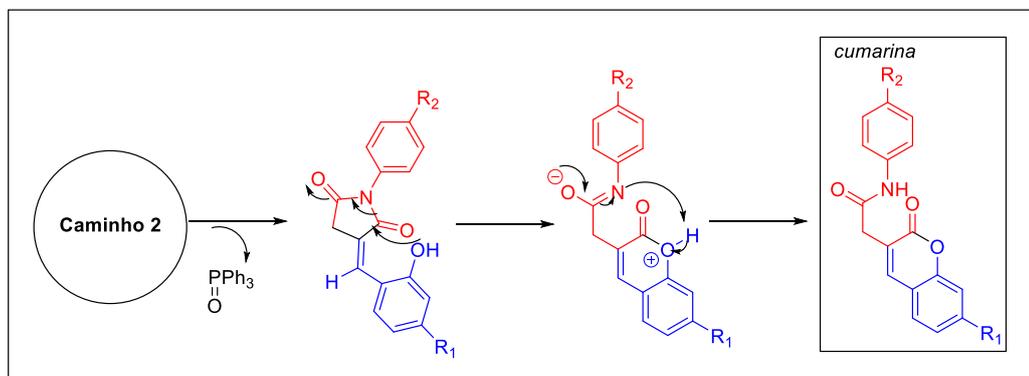
Observando a oxafosfetana *trans* percebe-se que, o grupo fenólico está próximo do carbono metilênico (CH₂) originário da maleimida e próximo de umas das fenilas existente no ílideo fósforo estabilizado. Já na oxafosfetana *cis*, o grupo fenólico está mais próximo da carbonila de amida (N-C=O) e distante de umas das fenilas existente no ílideo de fósforo estabilizado. Desta forma, a decomposição da oxafosfetana pelo lado *cis* via um processo concertado e a formação da dupla ligação, com liberação do óxido de trifenilfosfina geram o isômero *E* e o isômero *Z*.

Contudo, pela análise dos espectros de RMN de ¹H dos compostos **89 (a-j)** verificou-se que não houve a obtenção do isômero *Z*, conforme o item **3.3.4**. Deste modo, é observado um comportamento não padrão para alguns destes ílideos de fósforo estabilizados.

No espectro de RMN de ¹H dos compostos **89 (d, e, f, g, h)** são preferencialmente formados as *E*-itaconimidas, isômeros que se formam via ao mecanismo do **caminho 1**. E para os produtos **89 (a, b, c)** é observado uma mistura de isômeros, nos informando a

competição pelos **caminhos 1 e 2**. Por fim, para os compostos **89 (i, j)** quando apresentou apenas uma cumarina resultou no mecanismo preferencialmente do **caminho 2**.

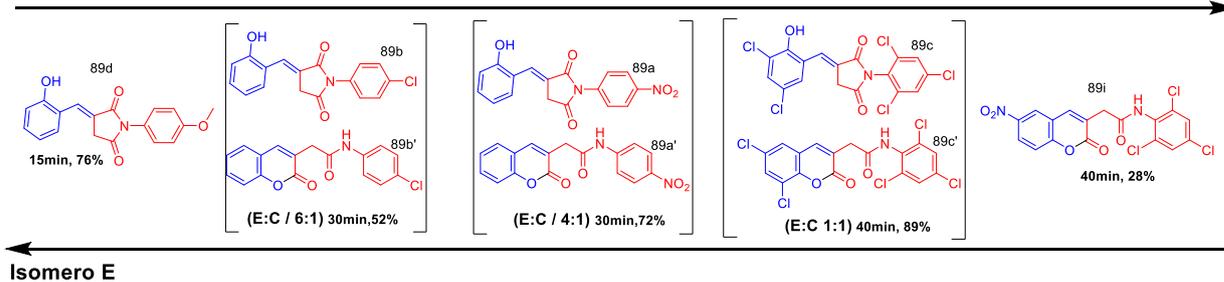
Então, uma proposta mecanística para justificar a formação da mistura dos isômeros *E* e cumarina **89 (a, b, c)** e das cumarinas **89 (i, j)** é mostrada abaixo. A proposta mecanística leva em consideração a continuação do mecanismo do **caminho 2**, **Esquema 75**.



Esquema 75: Proposta mecanística para **89(a,b,c)** e **89(i,j)**.

O mecanismo é descrito em três etapas, a formação da oxafosfetana, sua decomposição (**caminho 2**), e ataque intramolecular com a formação do enolato. Na primeira e segunda etapa segue conforme descrito acima. Depois, na terceira etapa, há o ataque do grupo hidroxila sobre a carbonila formando o enolato. Este é favorecido devido a estabilização por ressonância da carga negativa sobre a estrutura química, e pela polarizada da ligação N-C=O. Por fim, há uma migração de próton formando a cumarina. Assim, para as misturas de isômeros **89 (a, b, c)** o mecanismo também é via a oxafosfetana *trans* que ao se colapsar forma o isômero *E*, **caminho 1**.

Quando se tem apenas grupos retiradores **R₂ (Cl, NO₂)** na posição *para* no anel originário da maleimida e quando se substitui até apresentar grupos em posição *orto* e *para*, percebemos a competição pelo mecanismo do **caminho 2** que é visualizado no **Esquema 76**. Se observado da esquerda para direita vemos a formação da cumarina (**89i**). Também é observado nas proporções dos isômeros (*E* : Cumarina), que a proporção do isômero *E* vai aumentando na ordem da direita para a esquerda até obter o isômero *E* majoritário (**89d**).



Esquema 76: Apresentação das proporções dos produtos **89** (d, b, b', a, a', c, c', i).

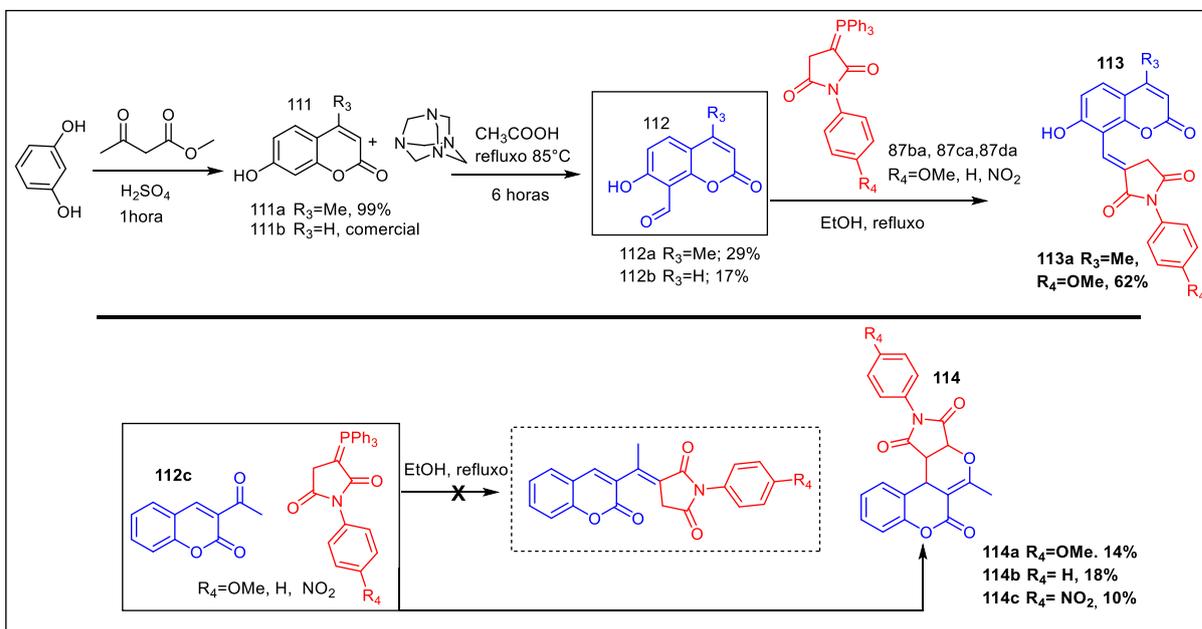
3.7 SÍNTESE DE HÍBRIDOS DE CUMARINAS-ITACONIMIDAS APLICANDO ILÍDEOS DE FÓSFORO E CUMARINAS

Ao investigar a função OH da itaconimida (**89d**) percebemos que não ocorre a formação das cumarinas, então traçou-se uma estratégia sintética que foi a realização da síntese convergente. A partir desta estratégia foram empregadas as cumarinas **111** (a,b) como núcleo básico obtido a partir da reação de Pechmann, para obter os híbridos cumarinas-itaconimidas **113** (a-d) e **114** (a-c), **Esquema 77**.

A cumarina (**111b**) é disponível comercialmente, enquanto a (**111a**) foi preparada a partir do resorcinol e acetoacetato de metila em ácido sulfúrico, obtendo o produto com o rendimento de 99%. Em seguida, realizou-se a reação de formilação de Duff para as duas cumarinas (**111a**) e (**111b**), empregando hexametilenotetramina e ácido acético em refluxo sob temperatura de 85°C, durante 6:30 horas e meia, com a adição de solução de HCl 20%. A metodologia de Duff foi usada nestas condições, pois foi otimizada pelo nosso grupo de pesquisa. Logo, as cumarinas formiladas (**112a**) e (**112b**) foram obtidas com rendimentos de 29-17%. A cumarina (**112b**) é inédita e a (**112a**) é relatada na literatura por Wei et al (2011). O **Esquema 77** abaixo ilustra a síntese das cumarinas híbridas.

Ao empregar as cumarinas **112(a,b)** em reações de Wittig utilizando os ilídeos de fósforo **87(ba-dc)** em EtOH e refluxo por um período de 15-22 horas, foram obtidos os produtos **113(a-d)** e **114(a-c)**. As reações foram acompanhadas pela CCD, e após o término houve a formação de um precipitado quando deixado à temperatura ambiente. Posteriormente, este passou por uma simples filtração a vácuo e o sólido adquirido foi lavado com EtOH gelado. O composto (**113a**) foi obtido com rendimento de 62% como único produto.

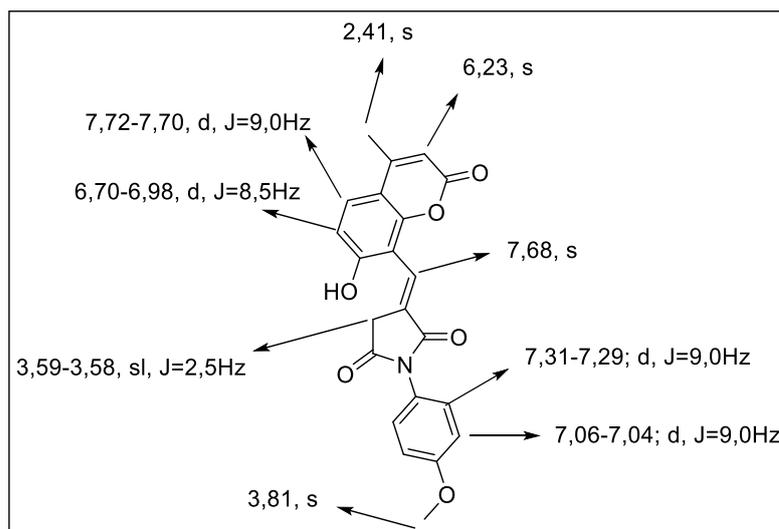
Os produtos **114 (a-c)** foram comprovados por análise de RMN de ^1H e ^{13}C e apresentou rendimentos de 10-18%. O composto (**114c**) encontra-se com resíduos do ilídeo de fósforo estabilizado.



Esquema 77: Síntese de híbridos de cumarinas-itaconimidas.

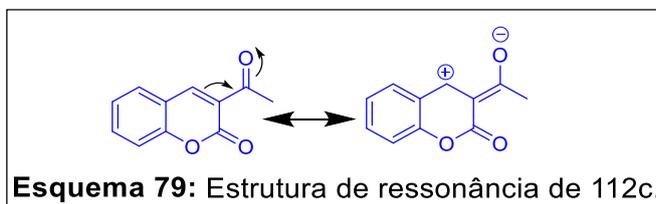
Dois padrões de reatividade foram descobertos neste trabalho, o primeiro obtido quando se realizou a reação de Wittig, entre a cumarina (**112a**) e o ilídeo de fósforo (**87ba**). E o segundo quando aplicado a reação “like Diels-Alder”, entre a cumarina (**112c**) e os ilídeos de fósforo **87 (ba, ca, da)**, cuja finalidade consistiu na obtenção de moléculas híbridas. Como consequência, estes híbridos cumarinas-itaconimidas (**113a**) e **114 (a-b)** são inéditos.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H de (**113a**) é possível notar o padrão de deslocamento químico pertinente ao produto híbrido. No **Esquema 78** constam os deslocamentos químicos, as multiplicidades e as constantes de acoplamentos da molécula (**113a**).



Esquema 78: Deslocamentos químicos para o híbrido **113a**.

Na introdução deste trabalho mostrou-se que os ilídeos de fósforo reagem com aldeídos e cetonas, todavia foi observado que os ilídeos de fósforo **87 (ba, ca, da)** não reagiram na carbonila de cetona existente na cumarina (**112c**) como previsto. Foi observado um produto de cicloadição formal [4+2], onde o ilídeo apresentou a preferência pelo carbono *beta* da cumarina e não a carbonila de cetona. Este padrão de reatividade está relacionado por ser uma cetona conjugada. Pois, nestes sistemas conjugados há uma deslocalização de elétrons sobre a estrutura, que torna a carbonila um centro mais duro que o carbono beta. Então, os nucleófilos moles tem a preferência pelo ataque no carbono beta que é um centro mais mole que no carbono da carbonila, **Esquema 79**.



Pela análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , COSY, HSQC e HMBC do produto (**114a**), são observados os deslocamentos químicos e as correlações que contribuem para a elucidação da estrutura proposta. Conforme a expansão do espectro de RMN de ^1H , da região alifática **figura 20**, é atribuído cada hidrogênio desta região. Assim, como os demais espectros de RMN de ^1H dos produtos (**114b**) e (**114c**), o mesmo padrão são observados.

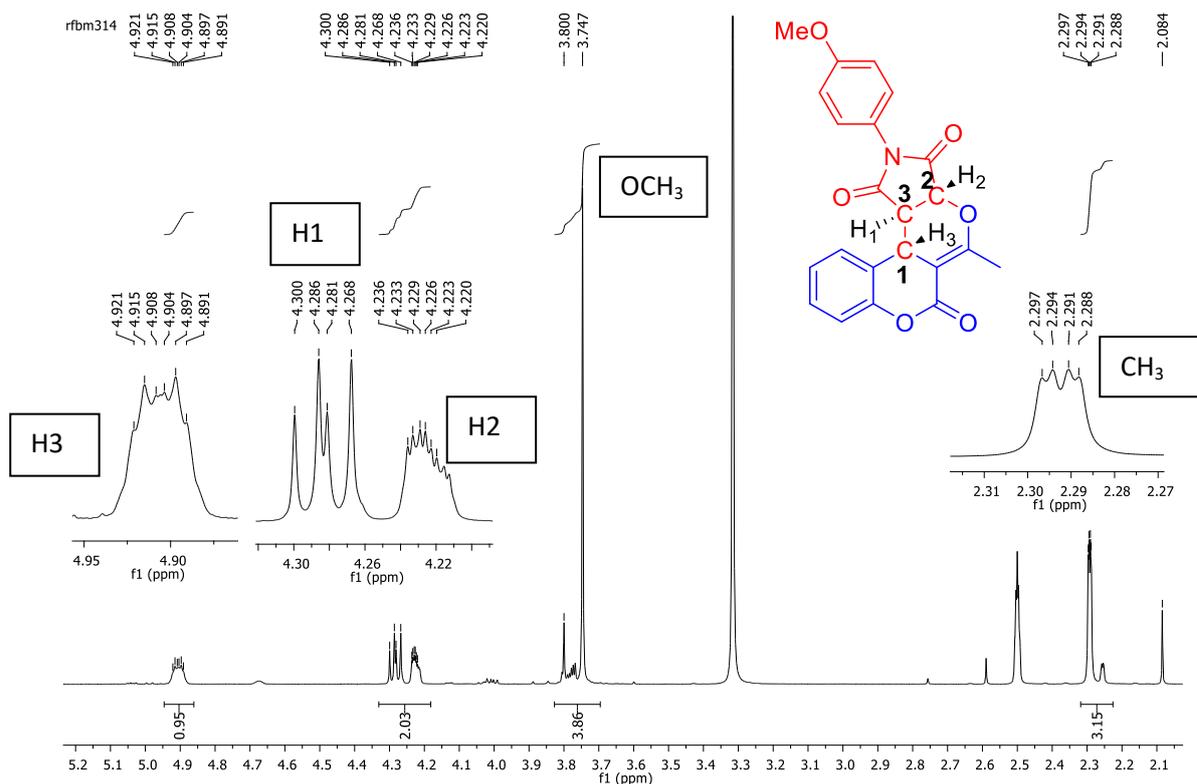


Figura 20: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) de **114a**.

Conforme a **figura 21**, pode-se verificar as correlações que caracterizam os hidrogênios e carbonos alifáticos. O carbono (**C1**) está diretamente se correlacionando com o hidrogênio (**H3**), o carbono (**C3**) se correlaciona com (**H1**) e o carbono (**C2**) se correlaciona com (**H2**). Também são observadas as correlações entre a metila e a metoxila com seus respectivos hidrogênios.

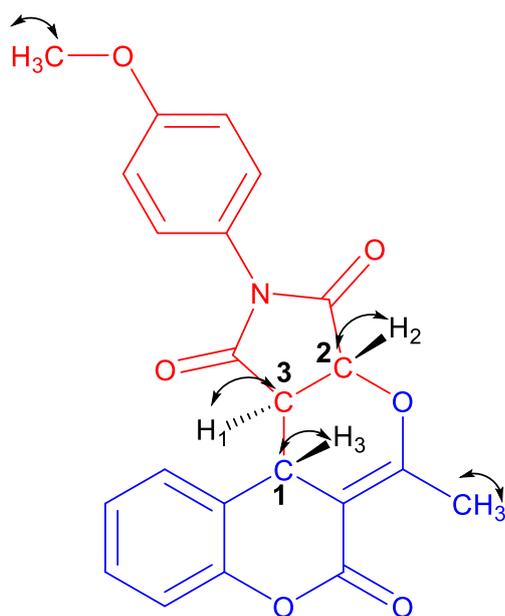
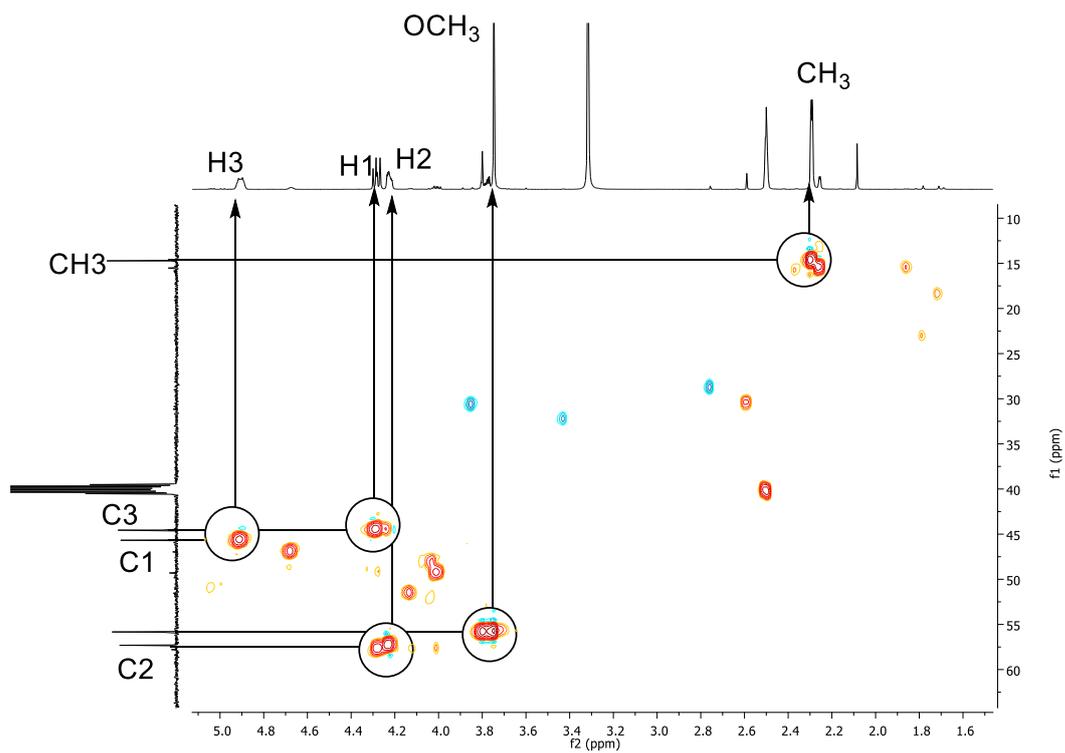


Figura 21: Expansão do mapa de contorno de RMN de HSQC (500MHz/125MHz, DMSO- d_6) de **114a**.

Ao analisar a expansão do espectro de HMBC, **figura 22**, é possível observar três correlações (**a,b,c**) importantes. Temos que o carbono (**C2**) se correlaciona com o hidrogênio (**H1**) e com a metila vinílica (**CH₃**). E também observa que outro carbono (**C1**) se correlaciona com o hidrogênio (**H1**).

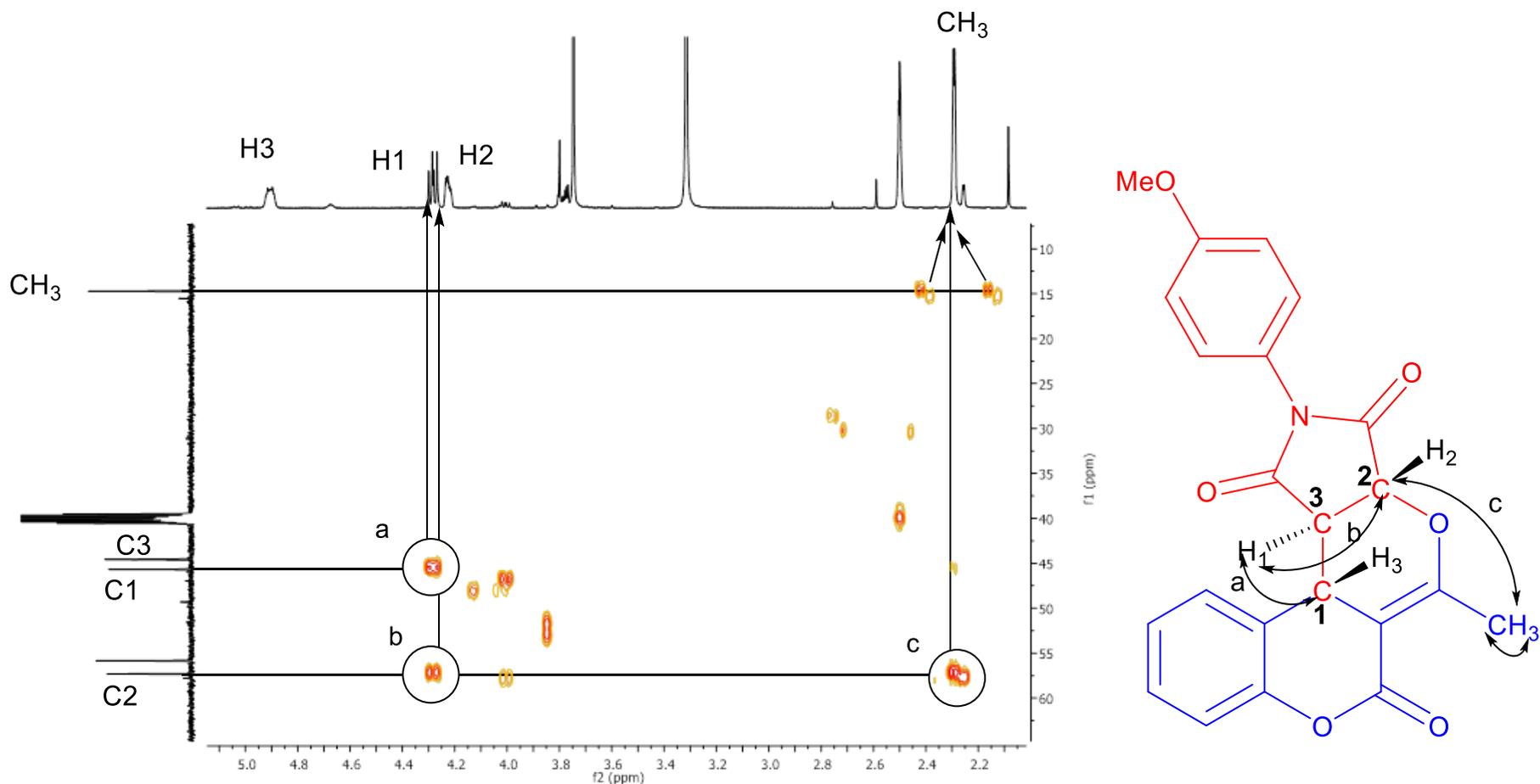


Figura 22: Expansão do mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/125MHZ, DMSO-d₆,) de **114a**

Outra expansão do espectro de HMBC é mostrada na **figura 23**, no qual são visualizadas as correlações (**d, e, f, g, h, i, j, k**). E ao lado temos a comparação com a estrutura proposta.

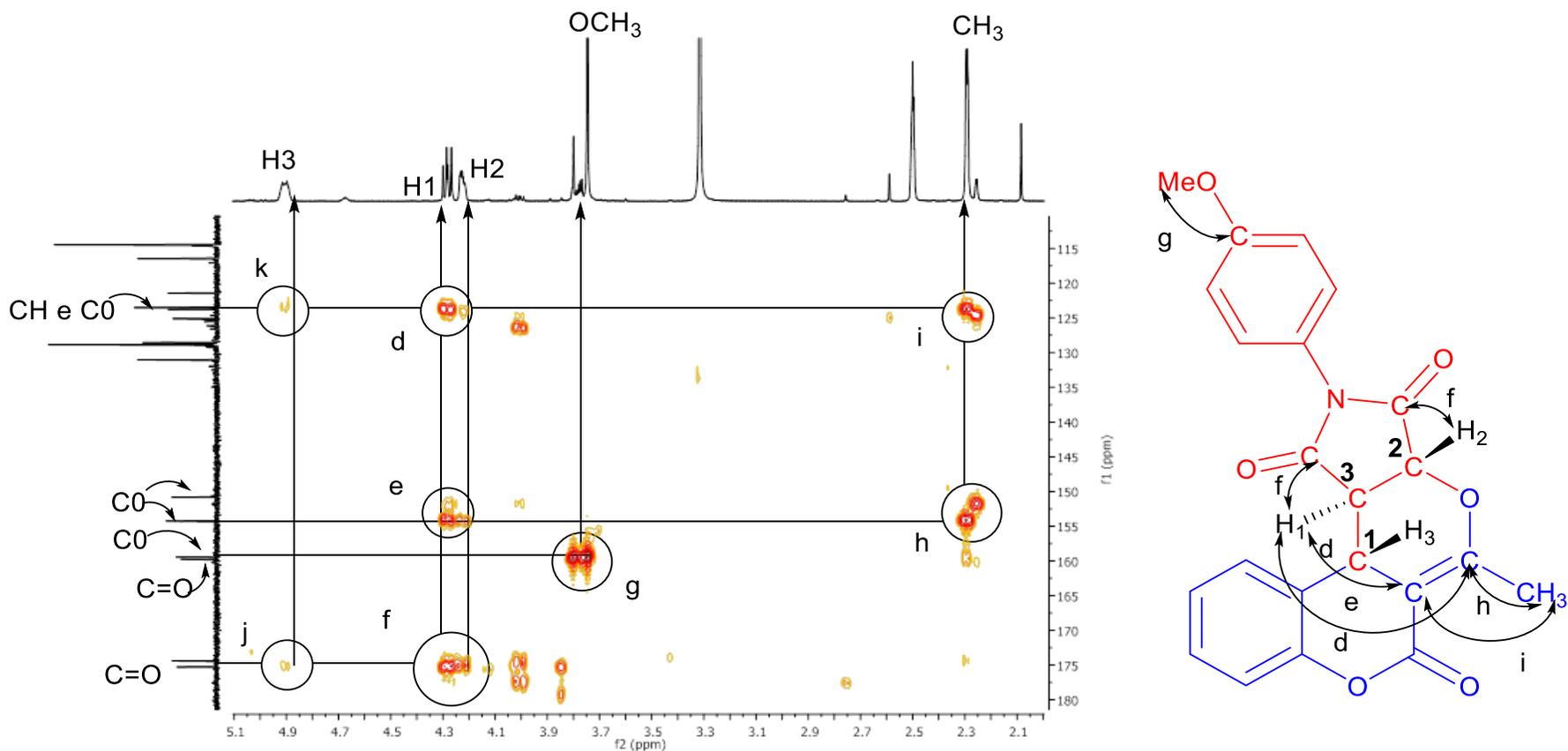
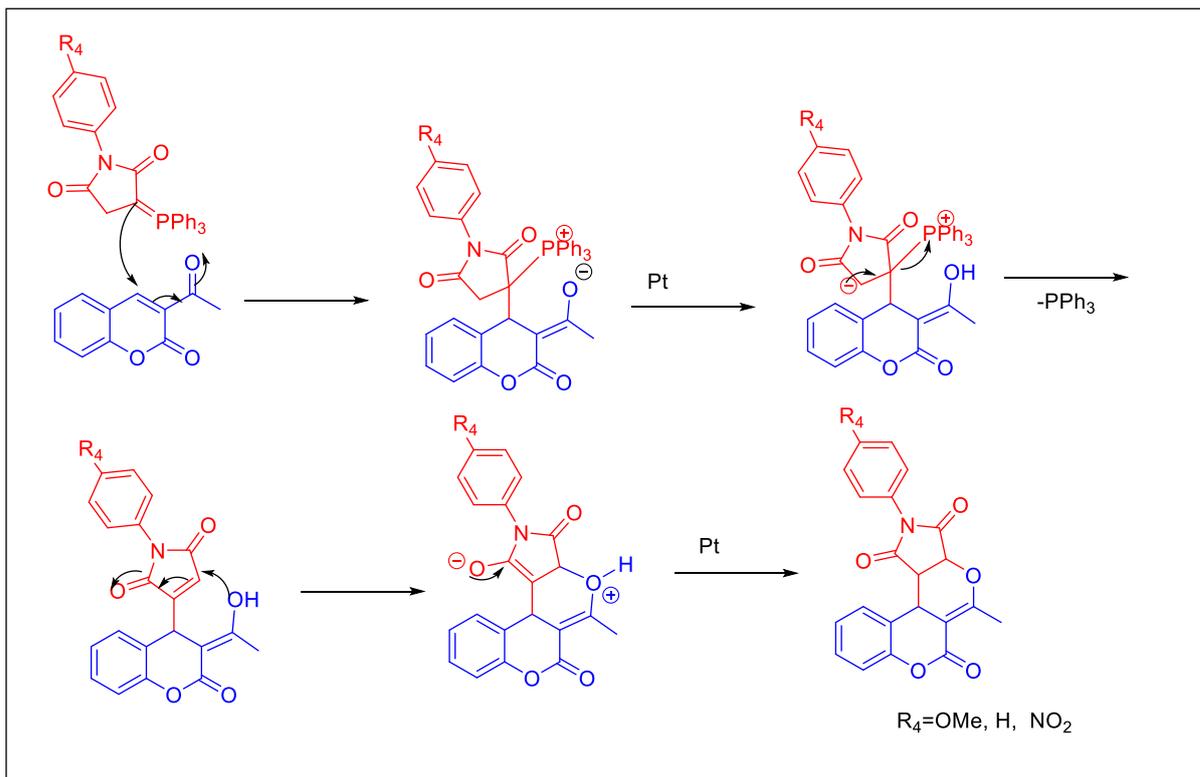


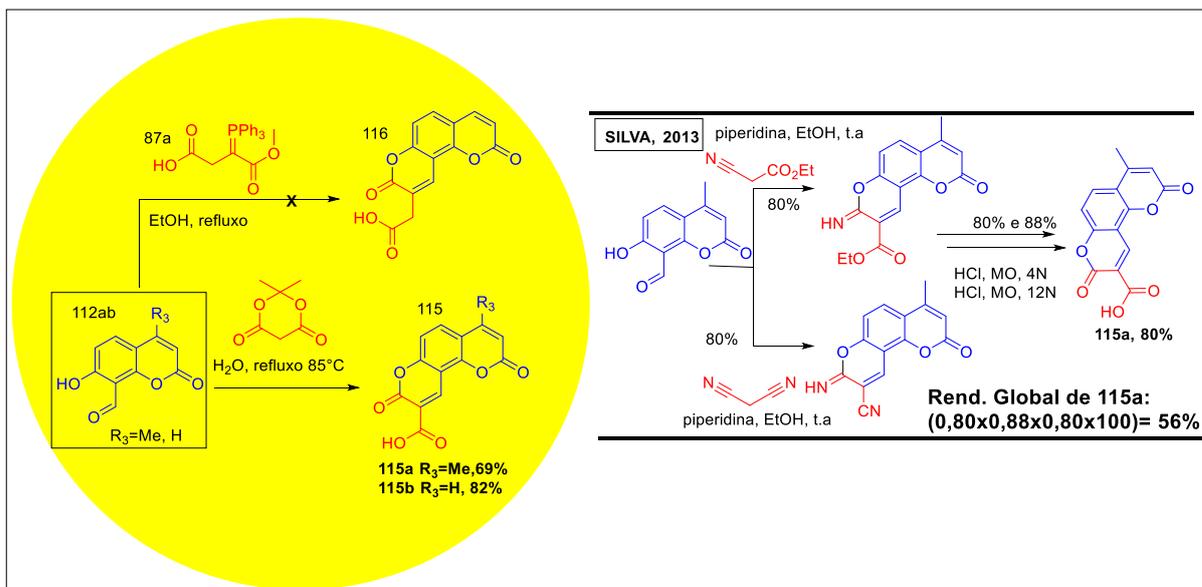
Figura 23: Expansão do mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/125MHz, DMSO-d₆) de **114a**

O mecanismo envolvido nesta reação não é a reação de Wittig, mas a reação de cicloadição formal [4+2] ou “like Diels-Alder”. Inicialmente a enona sofre o ataque nucleofílico do ílide de fósforo formando um intermediário de adição, que sofre um ataque intramolecular do enol formado. Uma espécie química formada com anel de seis membros ao se rearranjar sofre perda de trifetilfosfina e formação da hidrocumarina. Então, neste mecanismo é observada a perda da atividade do ílide em atuar no mecanismo da reação de Wittig mais sim no mecanismo de cicloadição formal [4+2], **Esquema 80**.



Esquema 80: Proposta mecanística para formação das hidrocumarinas

Quando utilizada as cumarinas **112 (a, b)** frente ao ácido de Meldum, empregando a reação de Knoevenagel, nas condições de EtOH e refluxo durante 1 hora, foi possível isolar os ácidos cumarínicos **115 (a, b)** com rendimento de 69% e 82% respectivamente, **Esquema 81**.



Esquema 81: Síntese de biscumarinas angulares **115(a-b)**

A molécula (**115a**), conhecida na literatura, é reportada por outra rota sintética apresentada por Silva et al. (2013). O referido autor usou a mesma cumarina formilada (**112a**) frente aos derivados de malonitrilas para promover a reação de Knoevenagel seguida de reações de heterociclicização. Ele obteve o ácido cumarínico (**115a**) com 80% de rendimento e 56% de rendimento global. O autor estabelece uma síntese de multietapas que emprega catálise e aquecimento por MO, conforme referenciado no **Esquema 81** acima. Porém, no nosso trabalho, a mesma molécula foi obtida empregando apenas água e ácido de Meldrum, procedimento reacional considerado Verde.

Desta forma, quando comparado os dados experimentais com os reportados por Silva et al. (2013), pôde-se concluir que se tratavam da mesma molécula, contudo neste trabalho o produto apresentou algumas impurezas quando analisados os dados de RMN de ^1H e ^{13}C . Assim, foi especulado que o mesmo ácido cumarínico apresentasse o rendimento de 69% da etapa e o rendimento de 20% como global. Portanto, um rendimento menor quando comparado com o reportado pelo autor, mas o método é mais brando e mais verde.

A molécula (**115b**) é inédita e foi obtida com rendimento de 82%. Ao analisar os dados de RMN de ^1H e ^{13}C foi possível a sua elucidação. Na **figura 24**, é visualizado no espectro de hidrogênio, 5 hidrogênios aromáticos e cada hidrogênio na estrutura está previamente identificado no espectro abaixo.

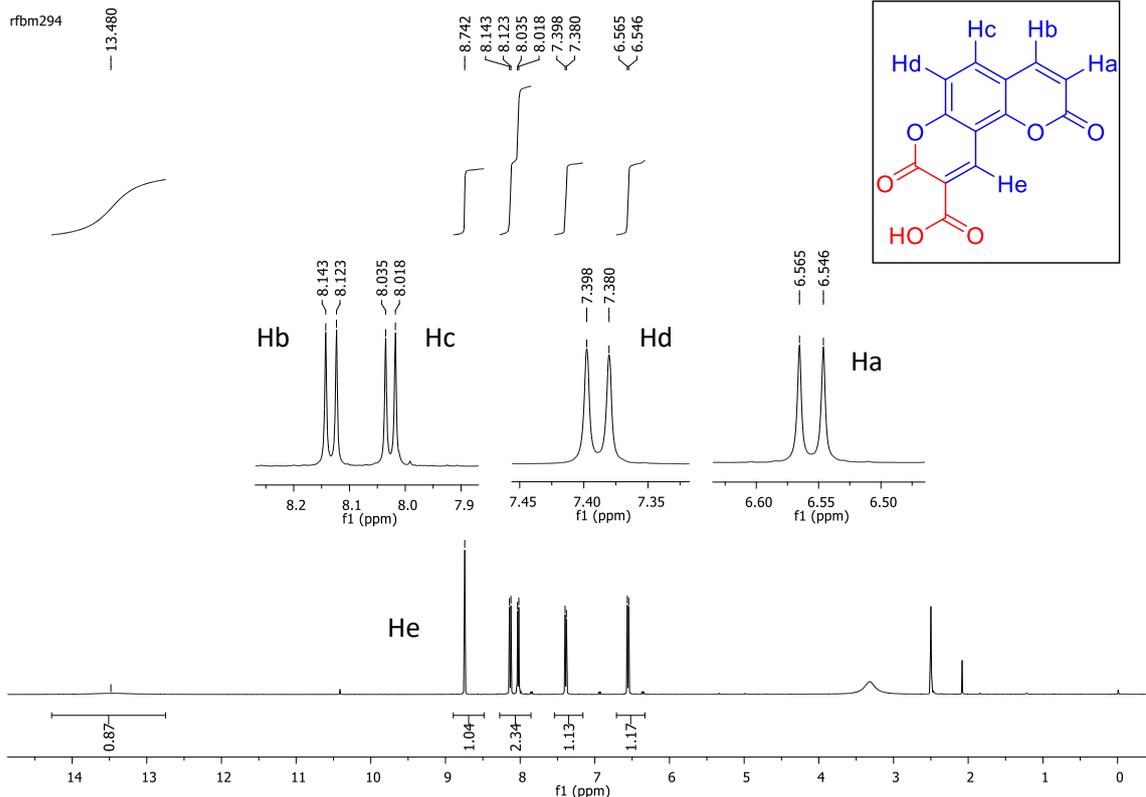
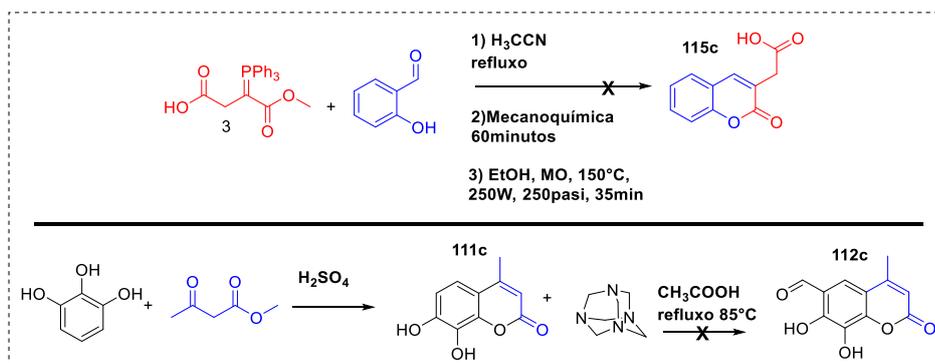


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) de **115b**.

Como visto no **Esquema 81** acima, que ao usar a cumarina (**112b**) frente ao ílideo de fósforo (**87a**), na condição de EtOH e refluxo, para obter o ácido cumarínico (**116**) foi observado que não há formação de produto, mas uma formação de mistura complexa.

Para avaliar a reatividade do ílideo de fósforo (**3**) empregando a reação de Knoevenagel e poder avaliar a sua dureza frente ao aldeído, para obtenção do ácido cumarínico (**115c**), empregou-se a síntese bicomponente com o salicilaldeído em três condições. O aquecimento por refluxo, mecanoquímica e MO foram utilizados, conforme o **Esquema 82** abaixo. Porém não se obteve êxito na síntese, pois há formação de mistura complexa.



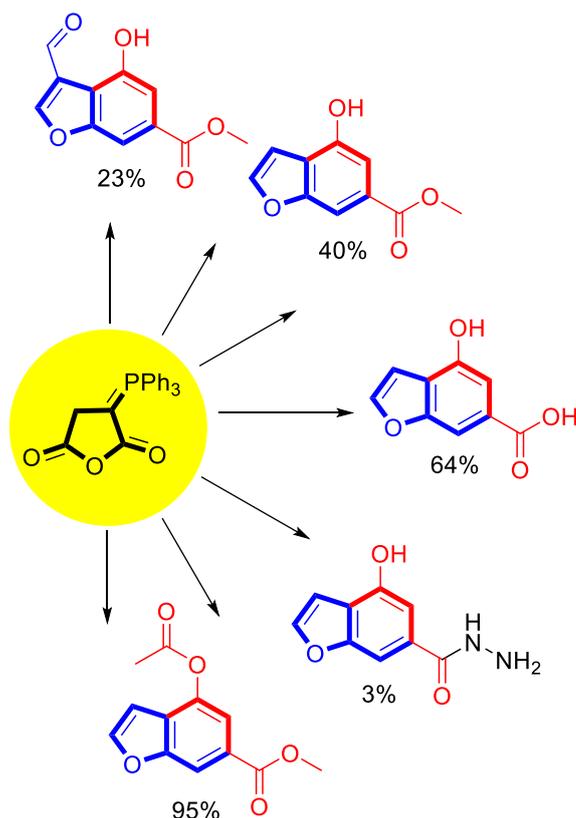
Esquema 82: Síntese das cumarinas.

Investigou-se a cumarina (**111c**) em reações de formilação de Duff para obter o produto (**112c**). Contudo, conforme o **Esquema 82** acima, não se observou a formação da cumarina formilada nas condições pré-estimadas. Apenas ao aplicar o pirogalol na reação entre o acetoacetato de metila em ácido sulfúrico e banho de gelo por 30 minutos e à temperatura ambiente por 30 minutos, forneceu a cumarina (**111c**) com rendimento de 93%.

As reações empregando a metodologia de Knoevenagel ou Wittig são mais eficazes que as reações de Pechaman, pois o emprego da síntese convergente possibilitou a obtenção de novos padrões de sínteses de cumarinas e hidrocumarinas. Desta forma, os híbridos de cumarinas-itaconimidas, as hidrocumarinas e os ácidos cumarínicos sintetizados neste tópico, apresentaram um novo padrão de reatividade para estas classes de substâncias e todas caracterizaram-se como inéditas.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao investigar a reatividade de diversas moléculas ao longo deste trabalho foi possível desenvolver uma nova metodologia sintética para obtenção de compostos benzofuranos, assim como, as tentativas para obtenção de cumarinas. Mesmo sem ter alcançado sucesso nas reações de Pechmann e Knoevenagel empregadas, acessou-se novas rotas sintéticas para obtenção de compostos heterociclos que poderão ser investigados futuramente nas suas reatividades químicas frente a outros eletrófilos ou nucleófilos.

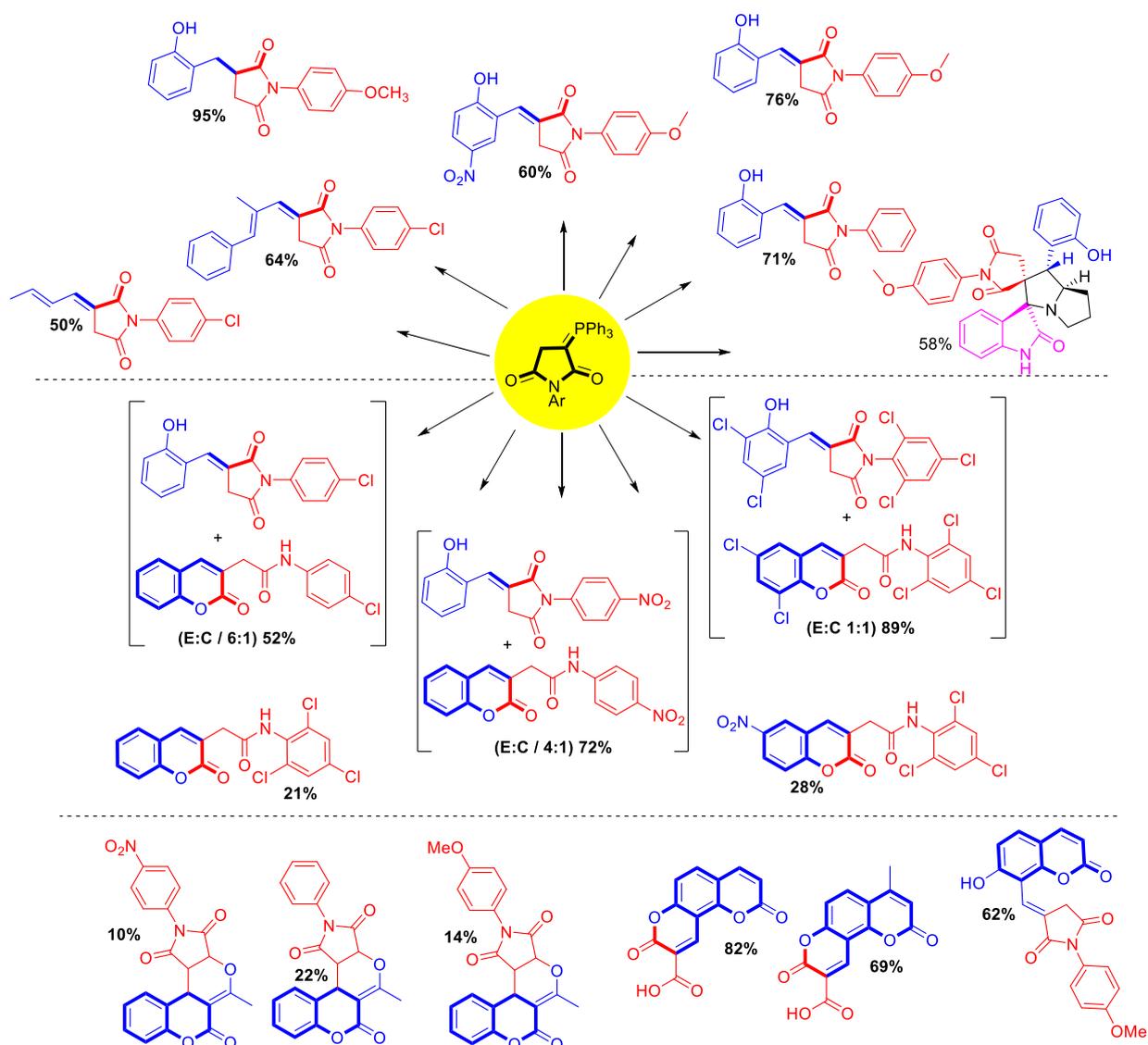


As ilustrações a seguir trazem os cinco benzofuranos, as nove itaconimidas, as quatro cumarinas-itaconimidas, sete cumarinas e a espiropirrolizidina como moléculas relevantes desse estudo.

Uma nova série de cumarinas inéditas e substituídas na posição 3 foi obtida e empregando-se as sínteses tricomponentes de maleimidas, derivados de salicilaldeídos e trifetilfosfina via metodologia mediada por reações clássicas, como a reação de Wittig *in situ*. Assim, essa metodologia proporcionou a descoberta do comportamento diferenciado nos ilídeos de

fósforo estabilizados da maleimida com grupos retiradores de elétrons. Tal comportamento poderá ser investigado futuramente em outras reações químicas.

Novas itaconimidas e cumarinas foram obtidas com rendimentos bons a moderados. Com a investigação da reatividade dos ilídeos de fósforo estabilizados frente aos compostos cumarínicos, os híbridos cumarinas-itaconimidas, proporcionaram a descoberta de um novo padrão de cumarinas empregando condições focadas em Química Verde.



Além disso, novos padrões reacionais foram descobertos neste trabalho e como estes produtos são derivados de moléculas com potencial atividade biológica, essa série de moléculas a sua atividade biológica poderão ser avaliadas futuramente.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e Métodos

5.1.1 Reagentes e Solventes

As reações realizadas em condições anidras foram conduzidas sob atmosfera de argônio (ultra-puros, 99,9%), com vidraria previamente seca em estufa a 110°C por 20 horas, no mínimo. Os solventes anidros foram preparados sob uma atmosfera de argônio transferidos através de seringas e agulhas previamente secas em estufa. O MeOH e EtOH foi fornecido da Quimidrol, onde o MeOH foi realizado destilação simples e EtOH(PA, 95%). Acetato de etila (99,5%, Synth), THF (99,0%, Synth, secado com KOH e com sódio metálico), Tolueno (99,5%, Qhemis), furfuraldeído (destilado a vácuo), Acetato de sódio (99,5%), Anidrido acético(destilado com pentóxido de fósforo), trifenilfosfina (99,0%), anidrido maleico (purificado em CHCl₃),

5.1.2 Métodos Cromatográficos

A separação em colunas cromatográficas foram realizadas utilizando-se gel de sílica Merck (70-230 mesh) e os eluentes ajustados de acordo com a amostra. As análises de cromatografia de camada delgada CCD foram feitas em placas de gel de sílica. Os métodos de revelação utilizados em procedimentos da CCD foram os de irradiação com luz UV (254 e 366 nm).

5.1.3 Métodos espectrométricos

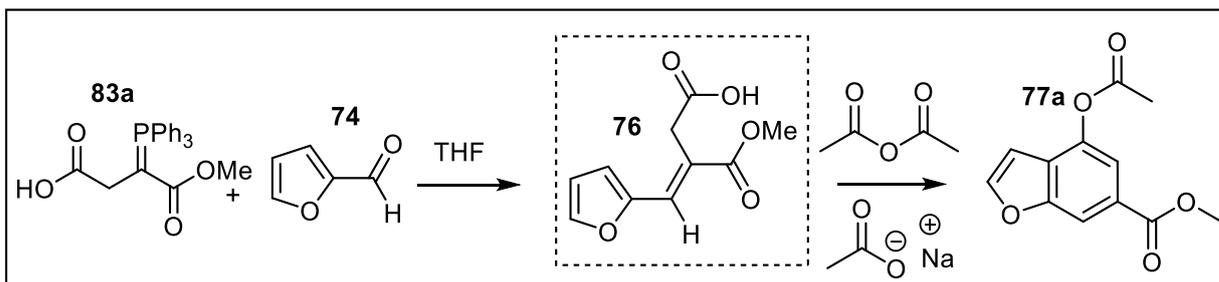
As análises foram realizadas no laboratório de RMN em Goiás-GO. Os espectros de ¹H (500 MHz), ¹³C (125 MHz), COSY (500MHz), HSQC (500MHz/125MHz), HMBC (500MHz/125MHz) de RMN foram adquiridos num aparelho VARIAN GEMINI 500 e os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. Na aquisição destes espectros foram utilizados CDCl₃, DMSO-d₆, Tetrametilsilano (TMS).

5.1.4 Equipamentos de Mecanoquímica e Reator de Micro-ondas

Especificações do equipamento de emissão de Reator de micro-ondas Discover SP CEM Focused Microwave, condições 10mL e 35mL, potência máxima 300W. Mecanoquímica (Retsch, PM Grind Control 100mL).

Experimental

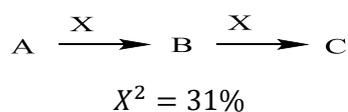
5.2: Síntese do ácido *E*-4-(furan-2-il)-3-(metoxicarbonil) but-3-enoico (**76**) e 4-acetoxibenzofuran-6-carboxilato de metila (**77a**)



Em um balão de 50mL pesou-se 1,84g (4,69mmol) do ílideo de fósforo (**83**) e em seguida o mesmo foi equipado com barra magnética e purga de argônio. Em seguida, THF seco (9mL) e 0,6mL (0,70mg; 7,24mmol) de furfural (**74**) foram adicionados ao balão por meio de uma seringa de adição. A reação foi deixada sob forte agitação magnética e à temperatura ambiente por 24 horas sob atmosfera de argônio. Após esse período, o solvente foi evaporado e o resíduo escuro contendo o composto (**76**) foi solubilizado em 10mL de anidrido acético e 1,16g de acetato de sódio e deixado em agitação por um período de 15 horas à temperatura ambiente, observou-se que após 30 minutos em agitação magnética a solução fica pastosa e que se solubiliza ao longo da formação do produto (**77a**). Após este período, o meio reacional foi submetido a reação sob refluxo à temperatura de 80°C por 2 horas seguido por mais 2 horas em 140°C. Ao término da reação, após análise por CCD, o resíduo escuro, foi solubilizado em 20mL de acetato de etila, e lavando 5 vezes com água (4x30mL) e solução saturada de NaHCO₃ (4x 20mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada, e o solvente foi evaporado, fornecendo um óleo amarelo que estava contaminado com o óxido de trifetilfosfina. O 4-acetoxibenzofuran-6-carboxilato de metila (**77a**; massa obtida 0,52g; 2,22mmol) foi separado do óxido de trifetilfosfina numa seringa de vidro de 30mL contendo sílica gel e solventes hexano/acetato de etila na proporção 7:3 respectivamente.

O produto da Wittig (**76**) foi submetido para a próxima etapa reacional devido sofrer decomposição. Na síntese empregou-se a mesma metodologia utilizada por Cunha (1999) e Abdel-Wahhab (1968).

Cálculo do rendimento médio, quando B não é possível isolar:



31% é correspondente ao rendimento de A até C, então o rendimento médio de AB para C é 56%.

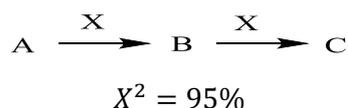
Experimental

Condição A otimizada:

Em um balão de 50mL pesou-se 3,64g (9,28mmol) do ilídeo de fósforo (**83a**) e em seguida o mesmo foi equipado com barra magnética, e purga de argônio. Em seguida, THF seco (18mL) e 0,8mL (0,93mg; 9,66mmol) de furfural (**74**) foram adicionados ao balão por meio de uma seringa de adição. A reação foi deixada sob forte agitação magnética à temperatura ambiente durante 8 horas sob atmosfera de argônio. Após esse período, o solvente foi evaporado e o resíduo escuro contendo o composto (**76**) foi solubilizado em 10mL de anidrido acético e 1,17g de acetato de sódio e deixado em agitação por 15 horas à temperatura ambiente. Após este período, o meio reacional foi submetido a reação no reator de micro-ondas nas seguintes condições: **16 min (10 minutos seguido de 6 minutos), 100°C, 200W, 250psi**. Foi verificado por CCD que no tempo de 10 minutos ainda havia reagentes, que só foram consumidos após 16 minutos. O extrato escuro obtido foi extraído com 20mL de acetato de etila e lavado três vezes com 20mL de água destilada, seguido de quatro vezes com 20mL de solução saturada de carbonato de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada, fornecendo um óleo amarelo contaminado com o óxido de trifetilfosfina. O 4-acetoxibenzofuran-6-carboxilato de metila (**77a**; massa obtida 2,14g; 9,14mmol) foi separado do óxido de trifetilfosfina numa seringa de vidro de 30mL contendo sílica gel e solventes hexano/acetato de etila na proporção 7:3 respectivamente.

Foi realizada a reação nas mesmas condições de MO, porém num tempo de 20 minutos foi obtido o produto (**77a**) com 74% de rendimento.

Cálculo do rendimento médio, quando B não é possível isolar:



95% é correspondente ao rendimento de A até C, então o rendimento médio de AB para C é 97%.

Observações para a síntese:

1-Na reação de Wittig é necessário submeter o produto (**76**) com o resíduo para uma próxima etapa, pois o produto é instável e degrada mesmo quando deixado no freezer em solução de CH_2Cl_2 e éter de petróleo.

2- São necessários três ou mais vezes passar o extrato amarelo de (**77a**) em sílica para retirar o óxido de trifetilfosfina do produto.

3- Na etapa de extração, evitar extração turbulenta, pois forma uma emulsão difícil de desfazer, a agitação do funil tem que ser suave.

Experimental

PF: 55,7-56,7°C, sólido amarelo.

Rendimento RNI%, PF: 64-5% (ABDEL-WAHHAB, 1968).

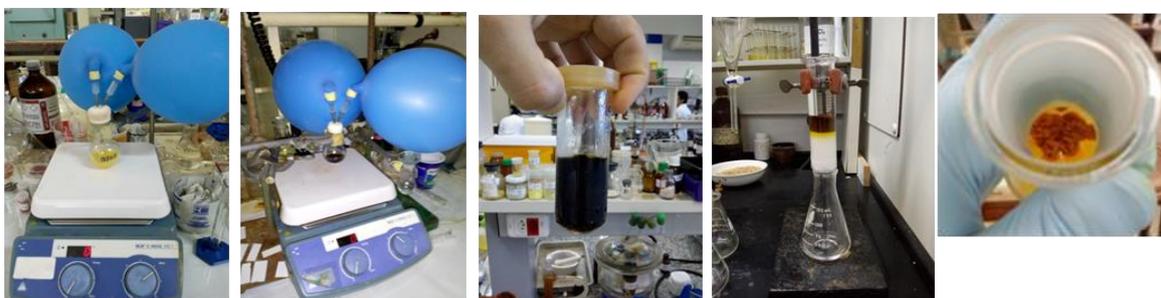
PF: 64-65°C 40% (RAO, 2007).

IV(KBr):3132; 2959; 1759; 1721; 1628; 1439; 1424; 1370; 1343; 1312; 1223; 1200; 1065; 995; 910; 764; 725; 540,cm⁻¹.

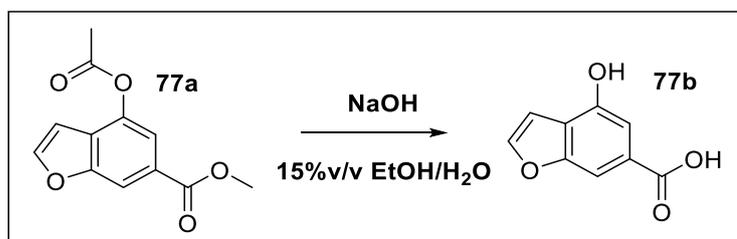
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ= 2,34(3H, s, CH₃); 3,94(3H, s, CH₃); 6,72(2H, dd, J=1,0Hz e J=2,0Hz, CH); 7,71(1H, d, J=1,5Hz, CH); 7,53(1H, d, J=2,5Hz, CH); 8,11(1H, t, J=1,0, J=2,0Hz, CH).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 168,8(C); 166,6(C); 155,7(C); 147,9(CH); 143,4(C) 127,1(C); 125,6(C); 116,8(CH); 111,3(CH); 104,4(CH); 52,5(CH₃); 21,0(CH₃).

Imagens da síntese!



5.3: Síntese do Ácido 4-hidroxibenzofuran-6-carboxílico (77b)



Em um balão de 50mL pesou-se 0,16g (0,66mmol) de 4-acetoxibenzofuran-6-carboxilato de metila (**77a**) e em seguida adicionou-se 0,29g(7,25mmol) de NaOH em 10mL de solução 15%v/v de EtOH/H₂O. A reação foi deixada sob refluxo (80°C) por 6 horas. Após esse período, a solução escura, foi acidificada com HCl para pH 1. O produto (**77b**) foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada. Na síntese adaptou-se a mesma metodologia utilizada por Abdel-Wahhab (1968).

PF: 240-241,8 °C, massa obtida 0,075g, sólido amarelo pálido, rendimento 64%.

PF: 243-244°C, RNI% (ABDEL-WAHHAB, 1968).

Experimental

IV(KBr): 3198; 1721; 1605; 1443; 1420; 1331; 1242; 1211; 1065; 804; 795; 706; 656; 552; 455cm⁻¹.

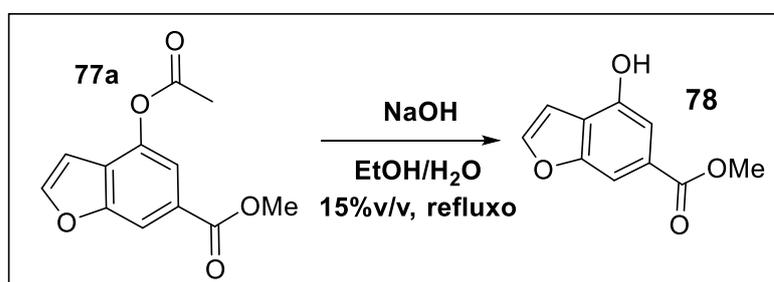
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ= 7,02(1H, t, J=1,0Hz, J=2,0Hz, CH); 7,25(1H, s, CH); 7,60(1H, s, CH); 8,01(1H, d, J=1,5Hz, CH); 10,27(1H,s, OH); 12,78(1H, s, OH).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 167,4(C); 155,4(C); 150,9(C); 146,8(CH).; 127,9(C);120,6(C).; 108,4(CH); 104,4(CH);104,0(CH).

Cálculo do Rendimento Global

(%Rend.1)(%Rend2)(%Rend3)(%Rend4) = 0,78x0,92x0,31x0,64x100 = **14%**

5.4: Síntese do 4-hidroxibenzofuran-6-carboxilato de metila (78)



Em um balão de 50mL pesou-se 2,14g (9,14mmol) de 4-acetoxibenzofuran-6-carboxilato de metila (**77a**) e em seguida adicionou-se 0,29g(7,25mmol) de NaOH e 10mL de solução 15% v/v EtOH/H₂O. A reação foi deixada sob refluxo (80°C) por 2 horas. Após esse período, a solução escura, foi acidificada com HCl para pH 1. O produto (**78**) foi filtrado a vácuo e lavado com água. A metodologia foi adaptada de Abdel-Wahhab (1968).

PF: 200,1-202,0 °C, massa obtida 0,65g, sólido amarelo, rendimento 40%.

IV(KBr): 3294; 3117; 1686; 1605; 14501; 1439; 1385; 1335; 1254; 1065; 995; 883; 772; 737; 671cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 3,85(3H,s, CH₃); 7,03(1H, dd, J=1,0Hz J=2,5Hz, CH); 7,26(1H, d, J=1,5Hz, CH); 7,63(1H, s, CH); 8,03(1H, d, J= 2,0Hz, CH); 10,37(1H, s, OH).

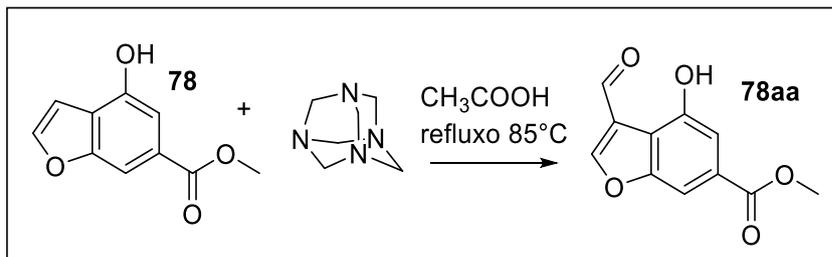
RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): 166,4(C); 155,3(C); 151,0(C); 147,0(CH); 126,6(C); 121,0(C); 108,2(CH); 104,4(CH); 103,9(CH); 52,1(OCH₃).

Cálculo do Rendimento Global

(%Rend.1)(%Rend2)(%Rend3)(%Rend4) = 0,78x0,92x0,95x0,40x100 = **27%**

Experimental

5.5: Síntese do 3-formil-4-hidroxi-benzofurano-6-carboxilato de metila (78aa)



Em um balão de 50mL pesou-se as massas 0,34g(1,79mmol) do 4-hidroxi-benzofurano-6-carboxilato de metila (**78**) e 1,25g(8,94mmol) de urotropina. Em seguida adicionado 10mL de ácido acético glacial, e o meio reacional deixado sob refluxo em temperatura de 85°C e agitação por 5 horas. Em seguida, foi adicionado 10mL de solução HCl 20% na solução e deixado sob refluxo por 30 minutos. Após esse período, foi deixado o balão à temperatura ambiente para resfriar. Depois, foi adicionado 20mL de água destilada na solução amarela obtida e extraído com acetato de etila 5 vezes com 25mL. Em seguida, a fase orgânica foi evaporada com pequenas quantidades de tolueno (4x5mL), obtendo-se um sólido amarelo contaminado com um óleo. O produto (**78aa**) foi lavado com EtOH e o solvente evaporado.

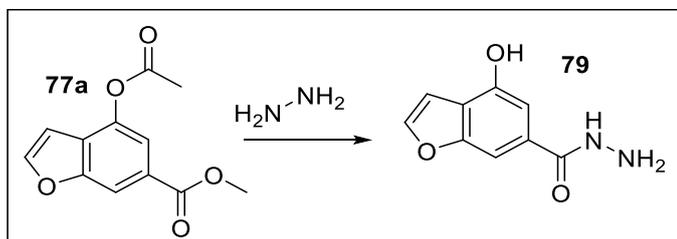
PF: 122,0-123,5°C, massa obtida 0,045g, sólido amarelo claro, rendimento: 23%.

IV(KBr): 3418; 2851; 1717; 1640; 1474; 1258; 1049; 745cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ= 3,87(3H, s, OCH₃); 7,25(1H, s, CH); 7,58(1H, s, CH); 8,17(1H, d, J=2,0Hz, CH); 10,43(1H, s, OH); 12,44(1H, s, HC=O).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 194,3(HC=O); 166,9(C=O); 157,4(C); 157,2(C); 148,0(CH); 130,3(C); 119,4(C); 114,1(C); 106,3(CH); 105,2(CH); 52,7(OMe).

5.6: Síntese da 4-hidroxi-benzofuran-6-carbohidrazida (79)



Em um balão de 10mL pesou-se 0,24g (1,02mmol) de 4-acetoxibenzofuran-6-carboxilato de metila (**77a**) e em seguida adicionou-se 0,25mL(5,0mmol) de hidrazina e 5mL de EtOH. A reação foi deixada em agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas. Após esse período, em que há formação de uma solução amarela, o solvente foi evaporado e o resíduo

Experimental

foi turvado em acetato de etila e hexano. O balão foi deixado no freezer até a formação de um sólido branco. O produto (**79**) foi obtido quando retirado o precipitado da solução reacional e lavado duas vezes com EtOH gelado.

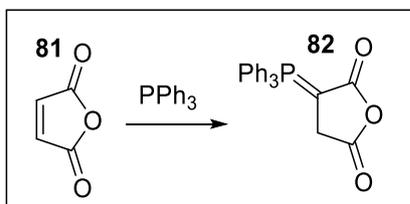
PF: 242,1-244,3°C, massa obtida 0,0067g, rendimento: 3% sólido branco.

IV(KBr):3310; 3264; 3098; 2924; 2685; 1624; 1589; 1535; 1435; 1385; 1339; 1316; 1219; 1146; 1099; 1068; 1022; 957; 8604; 772; 737; 675; 644; 517cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ= 4,46(2H, s, NH₂); 6,99(1H, s, CH); 7,14(1H, s, CH); 7,52(1H, s, CH); 7,94(1H, d, J=1,5Hz, CH); 9,67(1H, s, OH); 10,15(1H, s, NH).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 166,0(C); 155,4(C); 150,8(C); 145,9(CH); 130,7(C); 118,9(C); 107,1(CH); 104,3(CH); 101,2(CH).

5.7: Síntese do anidrido α-trifenilfosforanilideno-succínico (**82**)



Em um funil de adição de 100mL adicionou-se 10,60g (40,46mmol) de trifetilfosfina solubilizados em 40mL de acetona. Em um balão de 125mL pesou-se 3,97g(40,46mmol) anidrido maleico (**81**) e solubilizados em 20mL de acetona. Em seguida, gota a gota adicionou-se a solução de trifetilfosfina a esta solução do anidrido maleico e deixado sob forte agitação magnética por 30 minutos. Ao término da reação, foi realizada uma filtração a vácuo e produto (**82**) obtido lavado com acetona gelada.

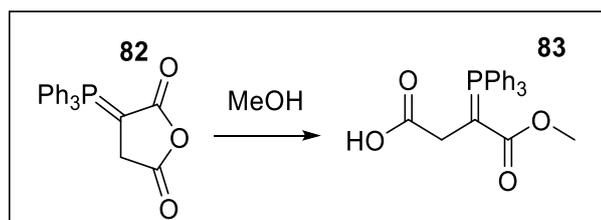
PF: 157,6-158,6°C, sólido branco, massa obtida 0,011g; rendimento 78%.

IR (KBr):3067; 2893; 1794; 1701; 1439; 1323; 1246; 1161; 1111; 891; 721; 691; 536; 521cm⁻¹.

PF: 160°C decompõem 88% de rendimento (CUNHA, 1999); PF: 169°C, rendimento não mostrado, literatura (CAMERON, 1975); PF: 174°C, 80% (HUDSON, CHOPARD, 1963).

Experimental

5.8: Síntese do ílideo anidrido α -trifenilfosforanilideno-succínico (**82**)



Em um balão de 25mL pesou-se 1,63g (4,50mmol) do anidrido α -trifenilfosforanilideno-succínico (**82**) e adicionado 13mL de metanol. A reação foi deixada sob forte agitação magnética e à temperatura ambiente por 6 horas. Após esse período, há formação de uma solução amarela, o solvente foi evaporado formando um óleo amarelo. O resíduo foi solubilizado em acetato de etila e turvado com hexano e deixado no freezer para fornecer um precipitado. O produto (**83**) foi obtido quando retirado a solução reacional do precipitado. E depois, lavado duas vezes com acetato de etila e o solvente evaporado.

PF: 107,4-108,4°C, sólido branco, massa obtida 1,64g; rendimento 92%.

IR (KBr): 3055; 2957; 2907; 1734; 1603; 1437; 1387; 1109; 752; 735; 725; 691; 513 cm^{-1} .

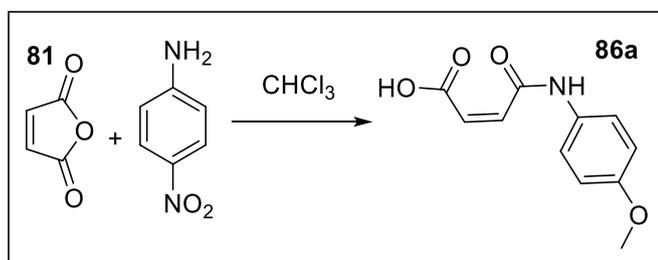
PF: 110-111°C, 76% de rendimento (CUNHA, 1999); PF 142-144°C, 80% (HUDSON, CHOPARD, 1963).

Observações para a síntese

*É necessário utilizar no máximo 2,0g do anidrido α -trifenilfosforanilideno-succínico (**82**) por reação, pois se ultrapassar esta massa o rendimento reacional diminui e difícil é a purificação da reação.*

5.9: Síntese dos ácidos maleâmicos

5.9.1 Síntese do ácido Z-4-((4-metoxifenil) amino)-4-oxo-2-enóico (**86a**)



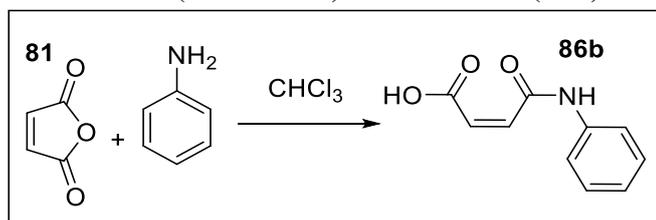
*O produto (**86a**) já havia sido preparado!*

PF: 187,3-187,7°C, sólido verde. IV(KBr): 32634; 3071; 1697; 1620; 1559; 1543; 1508; 1408; 1281; 1246; 1177; 1034; 856.

Experimental

PF: 198-190°C Literatura (GUEVARA, 2018).

5.9.2 Síntese do ácido Z-4-oxo-4-(fenilamino) but-2-enóico (86b)



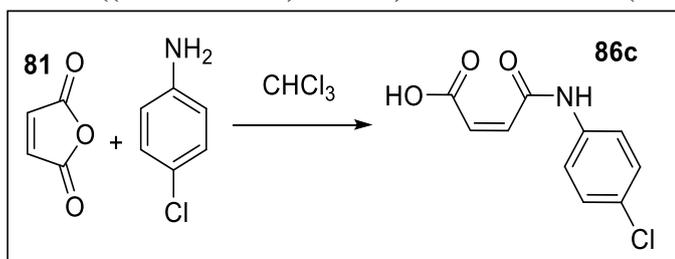
Em um funil de adição de 100mL adicionou-se 1,47g (15,0mmol) do anidrido maleico (**81**) solubilizado em 20mL de clorofórmio. Em um erlenmeyer de 125mL pesou-se 1,39g (15,0mmol) da anilina solubilizados em 20mL de clorofórmio e deixado em banho de gelo. Em seguida, gotejou-se a solução do anidrido maleico na solução da amina. A reação foi deixada sob forte agitação magnética por 30 minutos. Após esse período, o precipitado contendo o produto (**86b**) foi filtrado a vácuo e lavado com EtOH gelado.

PF: 204,7-205,3°C, massa obtida 2,78g, sólido branco, rendimento: 97%.

IV(KBr): 3275; 3213; 3102; 3075; 3040; 1697; 1620; 157; 1544; 1493; 1451; 1420; 1331; 1265; 999; 972; 903; 853; 802; 760; 691; 610; 525 cm^{-1} .

PF: 204-205°C Literatura (GUEVARA, 2018).

5.9.3 Síntese do ácido Z-4-((4-cloro-fenil)-amino)-4-oxo-2-enóico (86c)



Em um funil de adição de 100mL adicionou-se 1,48g (15,11mmol) do anidrido maleico (**81**) solubilizados em 20mL de clorofórmio. Em um erlenmeyer de 125mL pesou-se 1,48g (15,05mmol) da p-cloroanilina solubilizados em 20mL de clorofórmio e deixado em banho de gelo. Em seguida, gotejou-se a solução do anidrido maleico na solução da amina. A reação foi deixada sob forte agitação magnética por 2 horas. Após esse período, o precipitado contendo o produto (**86c**) foi filtrado a vácuo e recristalizado em EtOH.

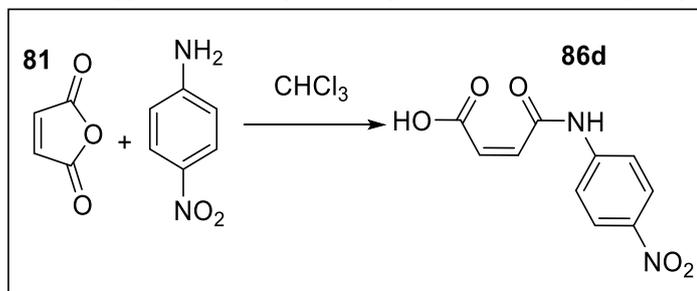
PF: 195,9-197,2°C, massa obtida 2,49g, sólido verde claro, rendimento: 73%.

Experimental

IV(KBr): 3279; 3202; 3082; 3013; 1701; 1628; 1578; 1551; 1489; 1400; 1323; 1258; 1096; 1018; 1003; 972; 856; 833; 702;. 610; 575; 513; 448cm⁻¹.

PF: 195-198°C Literatura, (ROTH, 1979).

5.9.4 Síntese do ácido Z-4-((4-nitrofenil) amino)-4-oxo-2-enóico (86d)



Em um funil de adição de 100mL adicionou-se 1,51g (15,37mmol) do anidrido maleico (**81**) solubilizados em 20mL de clorofórmio. Em um erlenmeyer de 125mL pesou-se 2,15g (15,58mmol) da *p*-nitroanilina solubilizados em 20mL de clorofórmio e deixado inicialmente em banho de gelo. Em seguida, gotejou-se a solução do anidrido maleico na solução da amina. A reação foi deixada sob forte agitação magnética e à temperatura ambiente por 5 dias. Após esse tempo, o precipitado contendo o produto (**86d**) foi filtrado a vácuo e recristalizado em EtOH.

PF: 196,4-198,1°C, massa obtida 2,96g, sólido amarelo claro, rendimento: 82%.

IV(KBr): 3294; 3240; 3090; 1705; 1636; 1609; 1559; 1512; 1458; 1408; 1335; 1308; 1273; 1231; 1111; 972; 860; 799; 748; 687; 610; 432cm⁻¹.

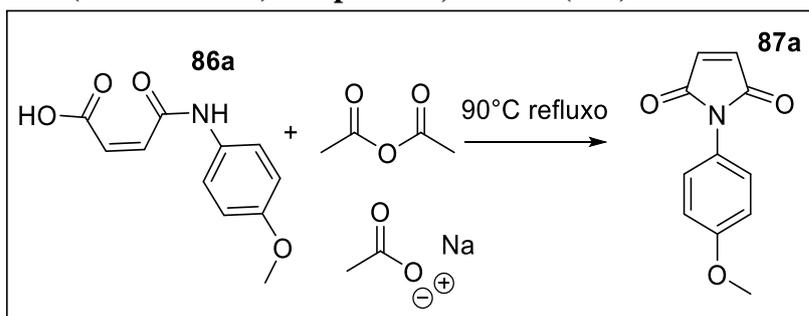
PF: 194-195°C Literatura (GUEVARA, 2018).

5.10: Síntese das N-arilmaleimidias

Em um balão de 50mL adicionou-se (5-20mmol) do ácido maleâmico **86(a,b,c,d)** e em seguida acetato de sódio (5-20mmol) e 10-20mL de anidrido acético foram adicionados ao balão. A reação foi deixada sob refluxo em temperatura de 90°C por 30 minutos. Após esse período, o meio reacional foi deixado à temperatura ambiente e adicionado água destilada. O precipitado contendo o produto **87(a,b,c,d)** foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada e com EtOH gelado.

Experimental

5.10.1 Síntese da 1-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2,5-diona (**87a**)



Massas: 4,49g (20,30mmol) do ácido maleâmico (**86a**), 1,84 (22,38mmol) acetato de sódio e 20mL de anidrido acético.

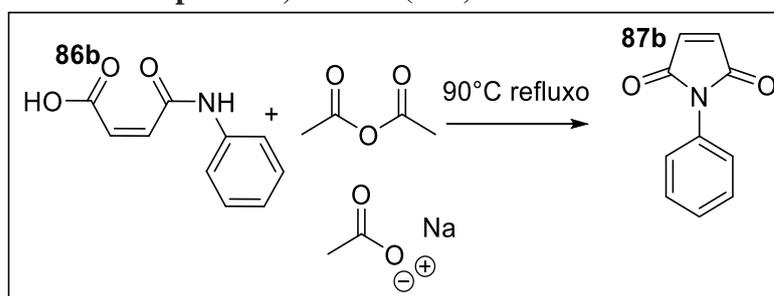
O precipitado contendo o produto **87(a)** foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada e com EtOH gelado.

PF: 149,6-150,5°C, massa obtida 2,70g, rendimento: 65% sólido amarelo.

IV(KBr): 3109; 2967; 1709; 1640; 1512; 1400; 1304; 1250; 1157; 1030; 837; 721; 687cm⁻¹.

PF: 150-151°C literatura (SALEWSKA, 2012).

5.10.2 Síntese da 1-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (**87b**)



Massas: 2,77g (14,5mmol) do ácido maleâmico (**86b**), 1,19g (14,51mmol) acetato de sódio e 10mL de anidrido acético.

O precipitado contendo o produto (**87b**) foi filtrado a vácuo e lavado com bastante água.

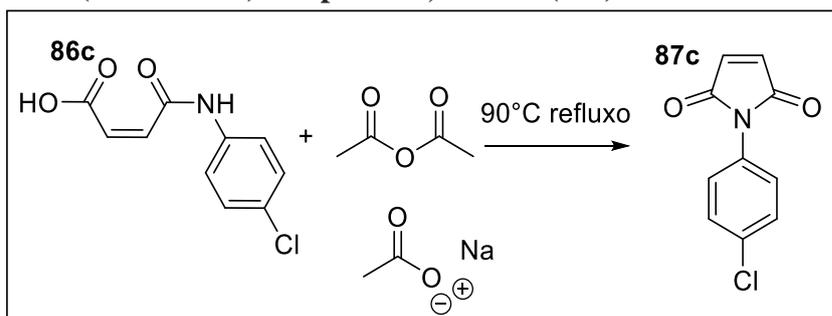
PF: 88,7-89,2°C, massa obtida 1,32g, rendimento: 52% sólido amarelo claro.

IV(KBr): 3094; 1709; 1655; 1508; 1397; 1207; 1146; 833; 756; 698cm⁻¹.

PF: 90°C literatura (GONZALES, 1977).

Experimental

5.10.3 Síntese da 1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2,5-diona (**87c**)



Massas: 2,49g (11,04mmol) do ácido maleâmico (**86c**), 0,91g (11,08mmol) acetato de sódio e 10mL de anidrido acético.

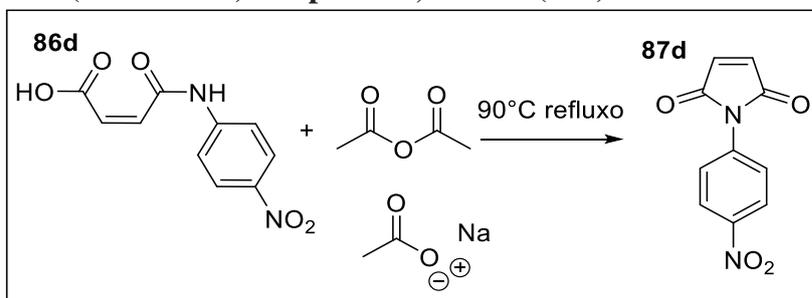
O precipitado contendo o produto (**87c**) foi filtrado a vácuo e lavado com água e recristalizado em EtOH.

PF: 115,4-115,9°C, massa obtida 2,29g rendimento: 98% sólido amarelo claro.

IV(KBr): 3117; 3086; 1717; 1497; 1400; 1389; 1150; 1099; 949; 837; 710; 687; 586; 505cm⁻¹.

PF: 109-110°C literatura (IHARA, 1978).

5.10.4 Síntese da 1-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-2,5-diona (**87d**)



Massas: 1,20g (5,07mmol) do ácido maleâmico (**86d**), 0,41g (5,05mmol) acetato de sódio e 10mL de anidrido acético.

O precipitado contendo o produto (**87d**) foi filtrado a vácuo e lavado com bastante água.

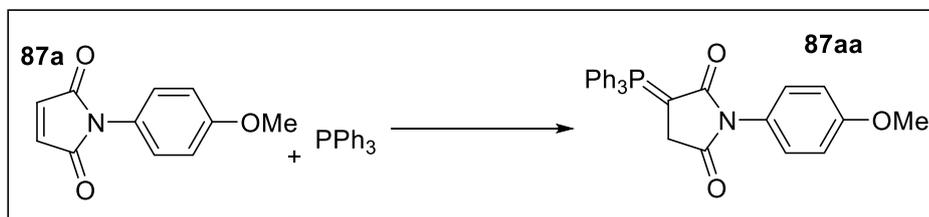
PF: 168,2-169,3°C, massa obtida 0,82g, rendimento: 74% sólido amarelo claro.

IV(KBr): 3098; 2855; 1724; 1597; 1520; 1505; 1389; 1346; 1146; 853; 826; 698; 586cm⁻¹.

PF: 161,0°C literatura (SALEWSKA, 2012).

5.11: Síntese dos íldeos de fósforo da maleimida

5.11.1 Síntese da 1-(4-metoxifenil)-3-(trifenil-5-fosfanilideno) pirrolidina-2,5-dionas (87aa)



Em um balão de 50mL pesou-se 1,02g (5,02mmol) da maleimida (**87a**) e 1,33g (5,0mmol) de trifenilfosfina. Em seguida, foi adicionado ao balão 20mL de acetonitrila. A reação foi deixada sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 60 minutos. Ao término da reação, após análise por CCD, há formação de um precipitado branco. O produto (**87aa**) foi filtrado a vácuo e lavado com acetonitrila gelada.

PF: 182,4-183,5°C, massa obtida 1,05g, rendimento: 45% sólido branco.

IV(KBr): 3051; 3008; 2866; 1713; 1640; 1512; 1435; 1381; 1312; 1246; 1161; 1111; 1022; 829; 745; 725; 694; 540; 513cm⁻¹.

PF: 171-172°C literatura (ODA, 2014)

RMN ¹H. (500 MHz, DMSO-d₆): δ: 3,06(2H, s, CH₂); 3,76(3H, s, OMe); 6,95(2H, d, J=9Hz, Ar-H); 7,22(2H, d, J= 9Hz, Ar-H); 7,72(14H, m, Ar-H).

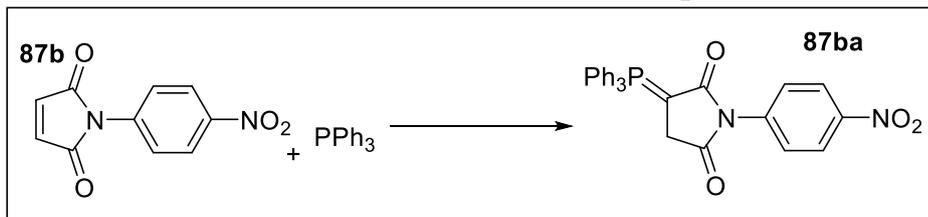
RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ: 175,0-174,9(d, J=64,5Hz, C-P); 169,2-169,1(C, d, J=61,5Hz, C-P); 157,5(C); 133,2-133,1(Ar-H, d, J=42Hz); 132,8-132,8(Ar-H, d, J=8,5Hz); 131,5-131,4(C, d, J=38,5Hz); 129,3-129,2(Ar-H, d, J=49Hz); 128,8-128,7(C, d, J=47,5Hz); 127,9(Ar-H); 127,3(C); 125,7(C); 125,0(C); 55,3(CH₃, OMe); 36,3-36,2(2H, d, J=38,5Hz); 35,3-34,2(C, d, J=542,5Hz)

Observação:

É necessário conservar o produto (87aa) num frasco ambar, pois degrada se exposto a luz ambiente!

Experimental

5.11.2 Síntese da 1-(4-nitrofenil)-3-(trifenil-5-fosfanilideno) pirrolidina-2,5-dionas (**87ba**)



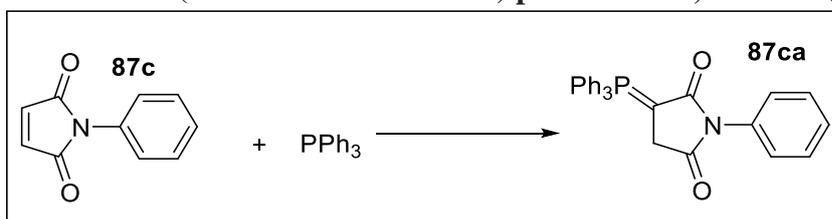
Em um balão de 50mL pesou-se 0,88g (4,02mmol) da maleimida (**87b**) e 1,05g (4,0mmol) de trifenilfosfina. Em seguida, foi adicionado ao balão 15mL de acetona. A reação foi deixada sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 60 minutos. Ao término da reação, após análise por CCD, há formação de um precipitado amarelo. O produto (**87ba**) foi filtrado a vácuo e lavado com acetona gelada.

PF: 154,2-154,9°C, massa obtida 0,94g, rendimento: 49% sólido amarelo.

IV(KBr): 3067; 3017; 2893; 1721; 1640; 1520; 1435; 1339; 1227; 1157; 1142; 1111; 860; 748; 721; 698; 548; 521 cm^{-1} .

PF: 144-146°C literatura (ODA, 2014)

5.11.3 Síntese da 1-fenil-3-(trifenil-5-fosfanilideno) pirrolidina-2,5-dionas (**87ca**)



Em um balão de 50mL pesou-se 0,69g (4,01mmol) da maleimida (**87c**) e 1,05g (4,01mmol) de trifenilfosfina. Em seguida, foi adicionado ao balão 15mL de acetona. A reação foi deixada sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 60 minutos. Ao término da reação, após análise por CCD, há formação de um precipitado branco. O produto (**87ca**) foi filtrado a vácuo e lavado com acetona gelada.

PF: 166,3-167,9°C, massa obtida 1,12g, rendimento: 64% sólido branco.

IV(KBr): 3105; 3078; 3044; 2920; 2828; 2816; 1717; 1647; 1485; 1439; 1377; 1312; 1161; 1111; 1092; 1065; 841; 760; 718; 694; 610; 544; 521 cm^{-1} .

PF: 176,5-178,5°C literatura (HEDAYA, 1967)

RMN ^1H . (500 MHz, DMSO- d_6): δ : 3,09(2H, s, CH_2); 7,74-7,27(10H, m, Ar-H)

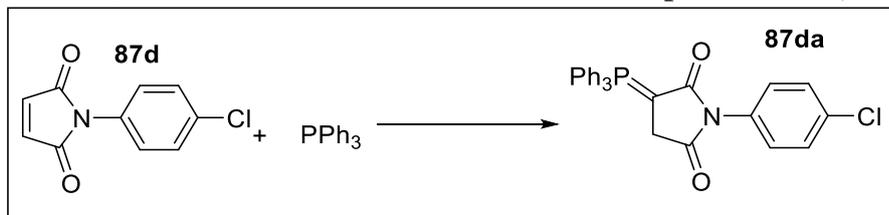
RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): 175,4-175,3(C, d, $J=65\text{Hz}$); 169,4-169,3(C, d, $J=65\text{Hz}$); 135,0(C); 133,7-133,6(CH, d, $J=40\text{Hz}$); 133,3(C); 129,8-129,7(CH, d, $J=50\text{Hz}$); 128,6(CH);

Experimental

127,2(CH); 126,7(C); 126,1(C); 125,4(C); 36,8-36,7(CH₂, d, J=40Hz); 36,1-35,0(C, d, J=540Hz).

É necessário conservar o produto (**87ba**) num frasco ambar, pois degrada se exposto a luz ambiente!

5.11.4 Síntese da 1-(4-clorofenil)-3-(trifenil-5-fosfanilideno) pirrolidina-2,5-dionas (**87da**)

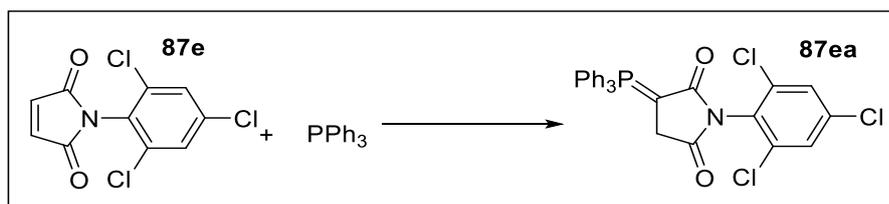


Em um balão de 50mL pesou-se 0,83g (4,064mmol) da maleimida (**87d**) e 1,05g (4,0mmol) de trifenilfosfina. Em seguida, foi adicionado ao balão 15mL de acetona. A reação deixada sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 60 minutos. Ao término da reação, após análise por CCD, há formação de um precipitado branco. O produto (**87da**) foi filtrado a vácuo e lavado com acetona gelada.

PF: 151,5-152,9°C, massa obtida 0,77g, rendimento: 40% sólido branco.

IV(KBr): 3055; 2893; 1717; 1636; 1493; 1435; 1370; 1316; 1161; 1111; 1069; 841; 818; 745; 721; 698; 548; 521 cm^{-1} .

5.11.5 Síntese da 1-(2,4,6-triclorofenil)-3-(trifenil-5-fosfanilideno) pirrolidina-2,5-dionas (**87ea**)



Em um balão de 25mL pesou-se 0,14g (0,50mmol) da maleimida (**87ea**) e 0,14g (0,53mmol) de trifenilfosfina. Em seguida, foi adicionado ao balão 5mL MeOH. A reação foi deixada sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 45 minutos. Ao término da reação, após análise por CCD, há formação de um precipitado amarelo. O produto (**87ea**) foi filtrado a vácuo e lavado com MeOH gelado.

PF: 186,4-188,7°C, massa obtida 0,18g, rendimento: 65% sólido branco.

Experimental

IV(KBr): 3221; 1726; 1670; 1560; 1458; 1074; 856cm⁻¹.

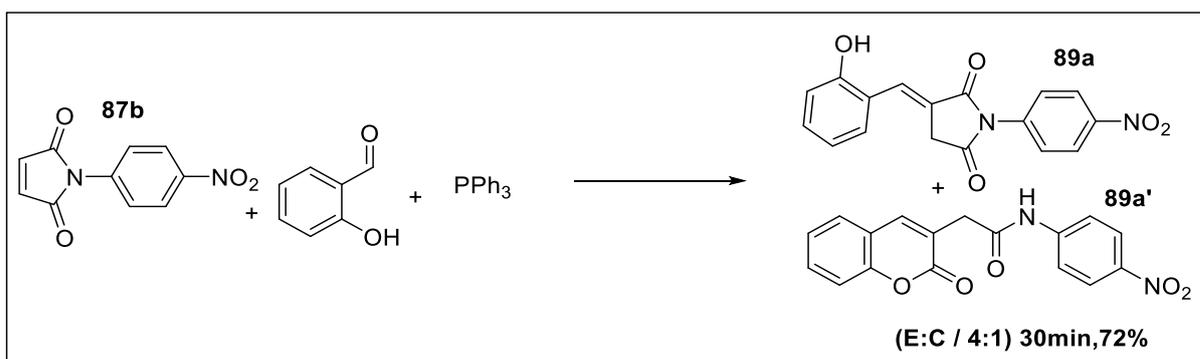
RMN ¹H. (500 MHz, DMSO-d₆): δ: 3,16(2H, s, CH₂); 7,74-7,61(15H, m, Ar-H); 7,83(2C-H, s).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): 173,6(CO). 167,2-167,1(C, d, J=60,5Hz); 135,6(CH); 134,1(C); 133,1-133,0(CH, d, J=42,0Hz); 132,9-132,9(CH, d, J=10,5Hz); 130,4(C); 129,4-129,3(CH, d, J=49,5Hz); 128,2(CH); 125,2(C); 124,5(C); 36,5-36,4(CH₂, d J=40,0Hz); 35,9-34,9(C, d, J=536,5Hz).

5.12: Síntese das *E*-Itaconimidas e Cumarinas (89a-j)

Em um balão de 10mL foi adicionado (0,5mmol) da maleimida **87(a,b,c,d,e)**, (0,5-1,0mmol) do derivado de salicilaldeído e (0,5mmol) de trifetilfosfina. Em seguida, foi adicionado ao balão 5mL de metanol. A reação foi deixada sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 15 minutos até 24 horas. Ao término da reação, após análise por CCD, o produto **89(a-i)** foi filtrado a vácuo e lavado com metanol gelado.

5.12.1 Síntese da mistura *N*-(4-nitrofenil)-2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-acetamida com *E*-3-(2-hidroxibenzilideno)-1-(4-nitrofenil)-pirrolidina-2,5 -dione (4:1) (**89a**) e (**89a'**)



Massas: 0,11g (0,50 mmol) da maleimida (**87b**), 0,063g (0,52mmol) do salicilaldeído e 0,14g (0,52mmol) de trifetilfosfina.

Tempo: 30 minutos.

PF: 252,3-253,5°C, sólido branco, massa obtida 0,12g; rendimento 72%.

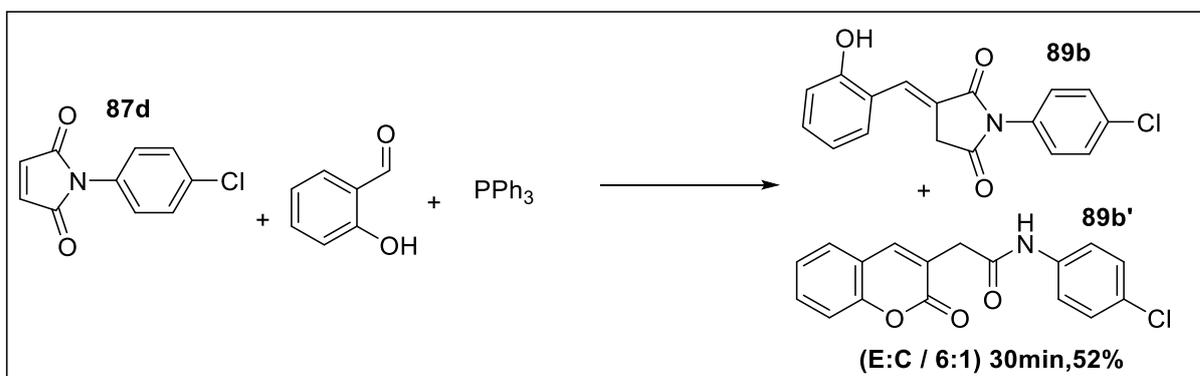
IR (KBr): 2947; 2859; 1771; 1694; 1640; 1600; 1524; 1458; 1396; 1350; 1250; 1192; 914; 856; 760; 710cm⁻¹.

Experimental

RMN ¹H. (500 MHz, DMSO-d₆): δ: 3,71(2H, s, CH₂); 3,83(2H, d, J=2,0Hz, CH₂); 6,21(1H, t, J=7,5Hz, ArH); 6,97(1H, d, J=8,0Hz, ArH); 7,29(1H, m ArH); 7,37(1H, t, J=7,5Hz, ArH); 7,43(1H, d, J=8,5Hz, ArH); 7,56(1H, d, J=7,5Hz, ArH); 7,60(1H, dt, ArH); 7,72(2H, d, J=9,0Hz, ArH); 7,85(2H, d, J=9,0Hz, ArH); 7,95(1H, s, CH); 8,03(1H, s, CH); 8,23(2H, d, J=9,5Hz, ArH); 8,39(2H, d, J=9,0Hz, ArH); 10,28(1H, s, OH); 10,79(1H, s, OH).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ: 173,1(C); 169,6(C); 168,8(C); 160,7(C); 157,2(C); 152,9(C); 146,4(C); 145,2(C); 142,2(C); 138,4(C); 131,7(CH); 131,5(C); 129,2(CH); 128,2(CH); 128,1(C); 127,9(CH); 125,0(CH); 124,7(C); 124,1(CH); 123,0(C), 123,0(CH); 121,0(CH); 119,5(CH); 119,0(C); 118,8(CH); 116,1(C); 116,0(CH); 38,2(CH₂); 34,2(CH₂).

5.12.2 Síntese da mistura N-(4-clorofenil)-2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-acetamida com E-1-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxibenzilideno)-pirrolidina-2,5 -dione (6: 1) (89b) e (89b')



Massas: 0,12g (0,50 mmol) da maleimida (**87d**), 011g (0,88mmol) do salicilaldeído e 0,1316g (0,5017mmol) de trifenilfosfina.

Tempo: 30 minutos.

PF: 248,1°C decompõem, sólido branco, massa obtida 0,14g; rendimento 52%.

PF: 294-95°C literatura e rendimento 90% (GALLEYS, R. G, 1970).

IR (KBr): 3333; 2943; 2855; 1759; 1701; 1647; 1601; 1497; 1454; 1389; 1246; 1200; 1173; 1092; 1022; 910; 837; 764; 725cm⁻¹.

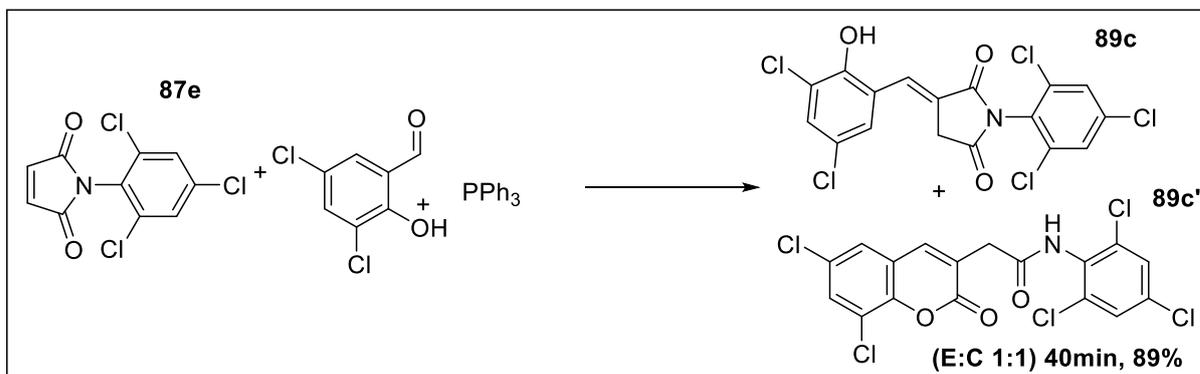
RMN ¹H. (500 MHz, DMSO-d₆): δ: 3,64(2H, s, CH₂); 3,79(2H, d, J=2,50Hz, CH₂); 6,91(1h, t, j=7,5H, ArH); 6,96(1H, d, J=8,0Hz, ArH); 7,28(1H, dt, ArH); 7,38(3H, m, ArH); 7,58(5H, m, ArH); 7,72(1H, dd, J=1,5Hz, ArH); 7,92(1H, t, J=2,0Hz, CH); 8,01(1H, s, CH); 10,25(1H, s, OH); 10,29(1H, s, OH).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ: 173,4(C); 169,9(C); 167,8(C); 160,7(C); 157,1(C); 152,9(C); 142,0(C); 138,0(C); 132,6(CH); 131,6(CH); 131,5(CH); 131,3(CH); 129,2(CH); 128,9(CH); 128,8(CH); 128,6(CH); 128,0(CH); 127,7(CH); 126,8(C); 124,6(CH); 123,4(C);

Experimental

123,2(CH); 121,0(CH); 120,6(CH); 119,5(CH); 119,1(C); 116,0(CH); 115,9(CH); 38,0(CH₂); 34,1(CH₂).

5.12.3 Síntese da mistura 2-6,8-dicloro-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2,4,6-triclorofenil)-acetamida com E-3-(3,5-dicloro-2-hidroxibenzilideno)-1-(2,4,6-triclorofenil) pirrolidino-2,5-dionas (89c) e (89c')



Massas: 0,14g (0,50mmol) da maleimida (**87e**), 0,080g (0,42mmol) do *diclorosalicilaldeído* e 0,13g (0,5094mmol) de *trifenilfosfina*.

Tempo: 40 minutos.

PF: 188,7°C decompõem, sólido branco, massa obtida 0,17g; rendimento 89%.

IR (KBr): 3449; 3229; 1778; 1713; 1670; 1636; 1562; 1458; 1370; 1169; 822cm⁻¹.

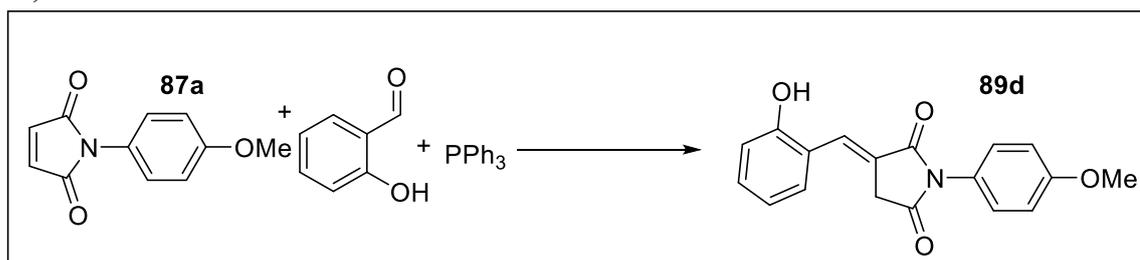
RMN ¹H. (500 MHz, DMSO-d₆): δ: 3,70(2H, s, CH₂); 4,20(2H, d, J=2,5Hz, CH₂); 7,66(8H, m, Ar-H); 7,75(2H, s, Ar-H); 7,83(1H, s, Ar-H); 7,87(2H, d, J=2,5Hz, Ar-H); 7,92(1H, d, J=2,5Hz, Ar-H); 7,99(2H, s, Ar-H); 8,02(1H, s, Ar-H); 10,10(1H, s, NH); 10,48(1H, sl, OH).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ:171,7; 167,8; 167,3; 159,2; 151,4; 147,3; 140,6; 136,0; 134,5; 134,4; 133,2-133,1; 132,4; 132,2; 132,0; 131,5-131,4; 130,7; 130,6; 129,4-129,3; 128,9; 128,8-128,7; 128,4; 128,35; 128,2; 127,5; 127,4; 126,3; 125,7; 125,1; 124,9; 123,9; 122,9; 121,4; 120,7; 36,6; 33,5.

Observação: O produto apresenta impurezas do óxido de trifenilfosfina e o rendimento foi especulado como sendo 89%, pois não dá para calcular o rendimento considerando a pureza dos produtos 89c e 89c' na mistura!

Experimental

5.12.4 Síntese da *E*-3-(2-hidroxibenzilideno)-1-(4-metoxifenil) pirrolidino-2,5-dionas (**89d**)



Massas: 0,21g (1,01 mmol) da maleimida (**89d**), 0,1251g (1,03 mmol) do salicilaldeído e 0,22g (1,005 mmol) de trifetilfosfina. Tempo: 15 minutos.

PF: 244,2-245,4°C, sólido branco, massa obtida 0,22g; rendimento 76%.

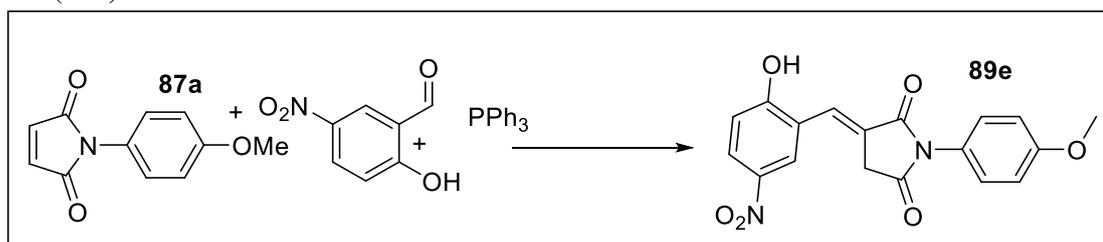
PF: 261-62°C da literatura (GALLEYS, 1970).

IR (KBr): 3013; 2963; 2855; 1771; 1686; 1640; 1601; 1520; 1458; 1258; 1192; 1096; 1034; 802; 756; 671 cm^{-1} .

RMN ^1H . (500 MHz, CDCl_3): δ : 3,77(2H, d, $J=$, CH_2); 3,80(3H, s, CH_3); 6,91(1H, t, $J=7,5\text{Hz}$, ArH); 6,96(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$, ArH); 7,52(2H, m, ArH). 7,25-7,29(2H, m, ArH); 7,55(1H, d, $J=7,0\text{Hz}$, ArH); 7,89(1H, t, $J=4,0\text{Hz}$, CH); 10,22(1H, s, OH).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ : 173,7(C); 170,3(C); 158,8(C); 157,1(C); 131,4(CH); 129,2(CH); 128,3(CH); 127,3(CH);, 125,2(C);, 123,4(C);, 121,1(C); 119,4(CH); 115,9(CH); 114,0(CH); 55,4(OCH_3); 33,9(CH_2).

5.12.5 Síntese da *E*-3-(2-hidroxi-5-nitrobenzilideno)-1-(4-metoxifenil) pirrolidino-2,5-dionas (**89e**)



Massas: 0,20g (1,0mmol) da maleimida (**89a**), 0,1683g (1,01 mmol) do nitrosalicilaldeído e 0,27g (1,03 mmol) de trifetilfosfina.

Tempo: 24 horas.

PF: 215°C decompõem, sólido amarelo, massa obtida 0,21g; rendimento 60%.

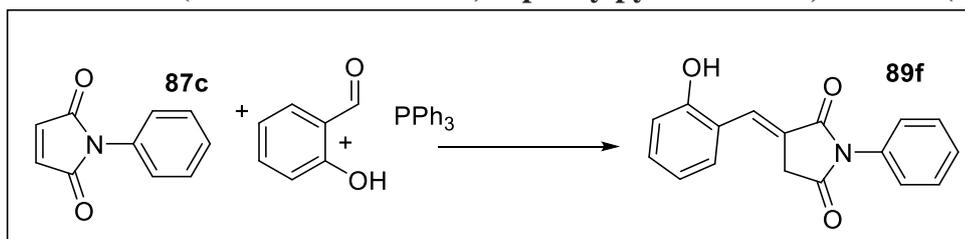
IR (KBr): 2920; 2843; 1759; 1701; 1651; 1612; 1589; 1516; 1493; 1439; 1393; 1358; 1304; 1258; 1200; 1165; 1034; 895; 829; 741 cm^{-1} .

Experimental

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ: 3,81(3H, s, OCH₃); 3,87(2H, d, J=2,5Hz, CH₂); 7,03-7,28(5H, m, ArH); 7,77(1H, s, CH); 8,20(1H, dd, J=2,5Hz e J=2,5Hz, ArH); 8,34(1H, d, J=2,5Hz, ArH); 11,95(1H, s, OH).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ: 173,4(C); 169,9(C); 162,8(C); 158,9(C); 139,8(C); 128,3(CH); 127,0(CH); 125,0(C); 124,9(CH); 121,5(C); 116,3(C); 114,1(CH); 55,4(OMe); 33,7(CH₂).

5.12.6 Síntese da *E*-3-(2-hidroxibenzilideno)-1-phenylpyrrolidines-2,5-dionas (89f)



Massas: 0,087g (0,50 mmol) da maleimida (**87c**), 0,064g (0,52mmol) do salicilaldeído e 0,13g (0,51mmol) de trifenilfosfina.

Tempo: 60 minutos.

PF: 262,5-263,2°C, sólido rosa, massa obtida 0,10g; rendimento 71%.

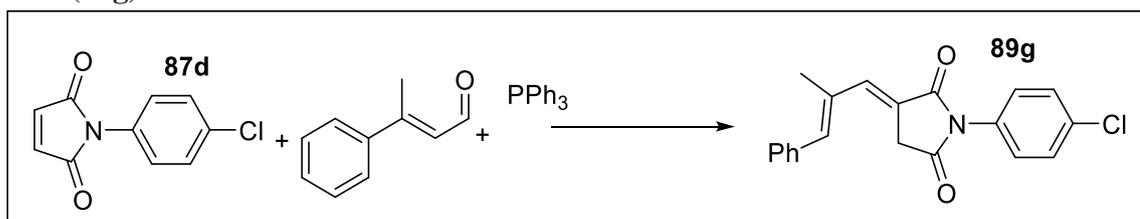
PF: 272-73°C literatura e rendimento 90% (GALLEYS, R. G, 1970).

IR (KBr):3449; 3055; 2951; 1771; 1686; 1647; 1601; 1501;1458; 1393; 1342; 1254; 1184; 760; 702cm⁻¹.

RMN ¹H. (500 MHz, DMSO-d₆): δ: 3,80(2H, d, J=3,5Hz, CH₂); 6,92(1H, t, J=8,0Hz, ArH); 6,96(1H, d, J=8,0Hz, ArH); 7,27-7,30(1H, m, ArH); 7,36(2H, d, J=8,5Hz, ArH); 7,42-7,45(1H, m, ArH); 7,50-7,56(3H, m, ArH); 7,91(1H, t, J=2,5Hz, C=CH); 10,24(1H, s, OH).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ: 173,6(C); 170,1(C); 157,1(C); 132,7(C); 131,5(CH); 129,2(CH); 128,8(CH); 128,1(CH); 127,5(CH); 127,1(CH); 123,4(C); 121,0(C); 119,45(CH); 115,9(CH); 34,0(CH₂).

5.12.7 Síntese da *E*-1-(4-clorofenil)-3-(*E*-2-metil-3-phenylallylidene) pirrolidino-2,5-dionas (89g)



Experimental

Massas: 0,12g (0,58mmol) da maleimida (**87d**), 0,074g (0,51mmol) do cinamaldeído e 0,1321g (0,5036mmol) de trifenilfosfina.

Tempo: 23 horas.

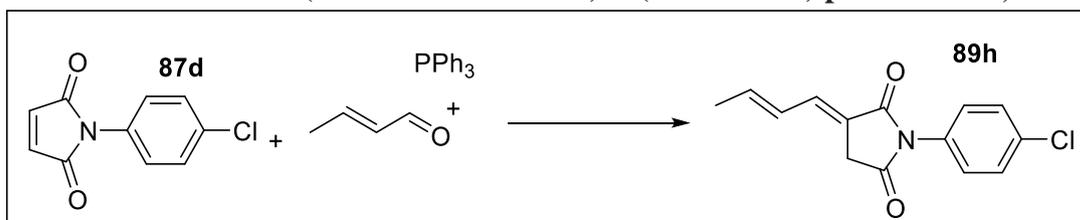
PF: 223,7-226,4°C, sólido amarelo, massa obtida 0,11g; rendimento 55%.

IR (KBr): 3098; 2920; 1775; 1697; 1628; 1493; 1393; 1262; 1180; 1123; 1092; 1018; 841; 822; 737; 698; 660; 521; 509 cm^{-1} .

RMN ^1H . (500 MHz, DMSO- d_6): δ : 2,20(3H, d, $J=0,5\text{Hz}$, CH_3); 3,88(2H, d, $J=2,0\text{Hz}$, CH_2); 7,13(1H, s, CH); 7,31-7,45(8H, m, ArH, CH); 7,57-7,60(2H, m, ArH).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ : 173,4(C); 169,9(C); 140,0(CH); 138,5(CH); 136,3(C); 134,0(C); 132,6(C); 131,5(C); 129,3(CH); 128,8(CH); 128,8(CH); 128,4(CH); 127,9(CH); 123,5(C); 33,9(CH_2); 15,7(CH_3).

5.12.8 Síntese da *E* -3-(*Z*-but-2-en-1-ilideno)-1-(4-clorofenil) pirrolidino-2,5-dionas (89h**)**



Massas: 0,12g (0,51mmol) da maleimida (**87d**), 0,037g (0,52mmol) do crotonaldeído e 0,13g (0,51mmol) de trifenilfosfina.

Tempo: 2 horas.

PF: 167,0-165,3°C, sólido rosa, massa obtida 0,065g; rendimento 50%.

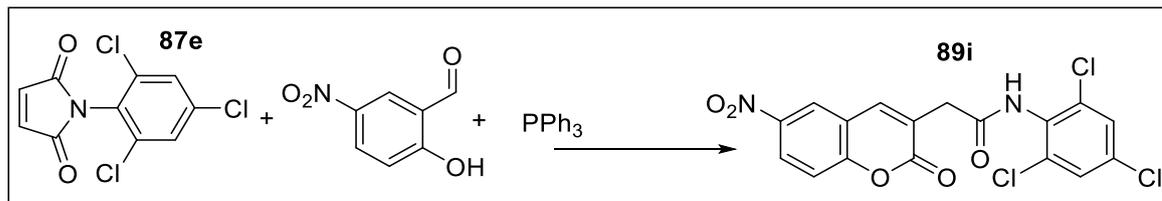
IR (KBr): 3098; 3024; 1771; 1709; 1655; 1497; 1388; 1184; 1092; 1018; 976; 895; 829; 718; 656; 536; 513 cm^{-1} .

RMN ^1H . (500 MHz, CDCl_3): δ : 1,95(3H, d $J=7,0\text{Hz}$; CH_3); 3,46(2H, s; CH_2); 6,16-6,22(1H, m, CH); 6,31-6,38(1H, m, CH); 7,25-7,28(1H, m, CH); 7,31-7,33(2H, m, ArH); 7,43-7,46(2H, m, ArH).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ : 172,9(C); 169,4(C); 143,0(CH); 135,6(C); 134,27(C); 130,7(C); 129,4(CH); 127,7(CH); 126,9(CH); 121,4(CH); 32,5(CH_2); 19,3(CH_3).

Experimental

5.12.9 Síntese da 2-(6-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2,4,6-triclorofenil) acetamida (**89i**)



Massas: 0,14g (0,50mmol) da maleimida (**87e**), 0,085g (0,51mmol) do 5-nitrosalicilaldeído e 0,1312g (0,50mmol) de trifetilfosfina.

Tempo: 24 horas.

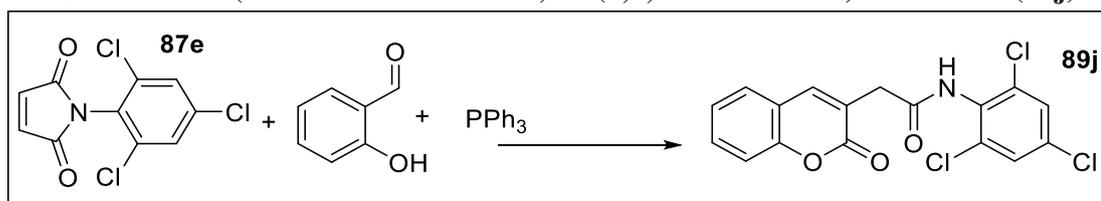
PF: 256,2-259,8°C, sólido branco, massa obtida 0,061g; rendimento 28%.

IR (KBr): 3302; 3237; 1724; 1670; 1620; 1547; 1524; 1458; 1346, 1265; 1188; 1065; 934; 822; 756; 691 cm^{-1} .

RMN ^1H . (500 MHz, DMSO- d_6): δ : 3,71(2H, s, CH_2); 7,64(1H, d, $J=9,0\text{Hz}$, ArH); 7,74(2H, s, ArH); 8,20(1H, s, CH); 8,39(1H, d, $J=3,0\text{Hz}$, ArH), 8,41(1H, d, $J=3,0\text{Hz}$, ArH); 8,81(1H, d, $J=2,5\text{Hz}$, ArH); 10,11 (1H, s, OH).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ : 167,28(C); 159,53(C); 156,55(C); 143,70(C); 141,06(CH); 134,44(C); 132,42(C); 132,21(C); 128,23(CH); 128,03(CH); 125,02(C); 123,93(CH); 119,39(CO); 117,59(CH); 36,73(CH_2).

5.12.10 Síntese da 2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2,4,6-triclorofenil) acetamida (**89j**)



Em um balão de 10mL foi adicionado 0,071g (0,26mmol) da maleimida (**87e**), 0,035 (0,28mmol) do salicilaldeído e 0,067g (0,26mmol) de trifetilfosfina. Em seguida, adicionou-se 5mL de metanol e deixado sob refluxo à temperatura de 60°C por 2 horas. Ao término da reação, após análise por CCD, houve o consumo total da maleimida. A reação foi purificada com uma simples filtração a vácuo, e sólido obtido (**89j**) foi lavado com metanol gelado.

PF: 256,2-259,8°C, sólido branco, massa obtida 0,015g; rendimento 21%.

IR (KBr): 3121; 3118; 1726; 1670; 1560; 1518; 1458; 1271; 1215; 1074; 856 cm^{-1} .

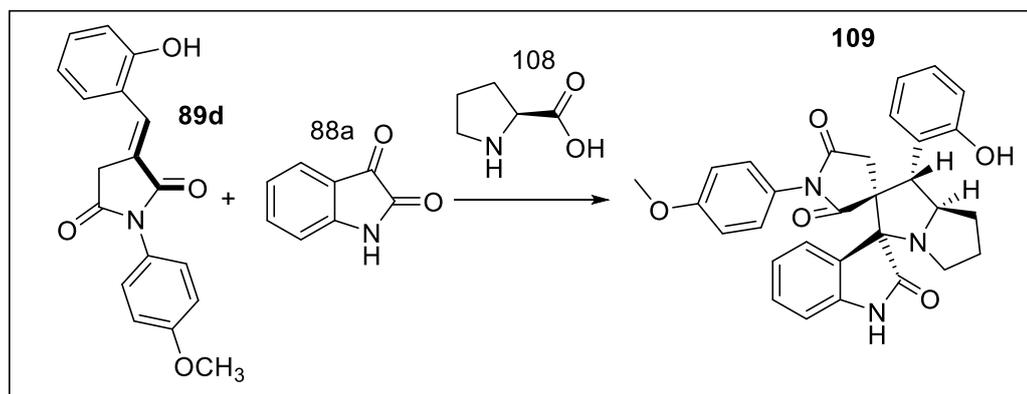
RMN ^1H . (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3,66(2H, s, CH_2); 7,74-7,36(6H, m, Ar-H). 8,03(1H, s, C=CH); 10,07(1H, s, NH).

Experimental

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ : 167,70(C); 160,50(C); 152,91(C); 142,00(CH); 134,45(CH); 132,34(C); 131,38(CH); 128,22(CH); 128,03(CH); 124,58(CH); 122,95(C); 119,07(C); 116,01(CH); 36,66(CH $_2$).

5.13 Síntese tricomponente do composto (109) a partir da itaconimida (89d), isatina e L-prolina.

5.13.1 Síntese do (1S, 1'S, 7a'R) -1' - (2-hidroxifenil) -3- (4-metoxifenil) -5', 6'7' , 7a'-tetra-hidro-1' H-diespiro [ciclopentano-1 , 2'-pirrolizina-3', 3' '- indolina] -2,2', 4-triona (109)



Em um balão de 25mL pesou-se 0,039g(0,13mmol) da itaconimida (**89d**) e 0,15g(1,02mmol) de isatina (**88a**). Em seguida, foi adicionado ao balão 2mL de MeOH e deixado em banho de gelo. Depois, pesou-se 0,12g(1,01mmol) da L-prolina e adicionada ao balão lentamente via ponta da espátula. A reação foi deixada em banho de gelo e sob agitação magnética por 2 horas e 20 minutos. Ao término da reação, após análise por CCD, observou-se o consumo da itaconimida (**89d**). O produto (**109**) foi purificado via cromatografia de coluna vertical, utilizando como fase estacionária sílica gel e fase móvel hexano e acetato de etila, nas proporções de (6:4)/(5:5)/(4:6) respectivamente até apenas o EtOH. Por fim, o produto (**109**) foi obtido quando recristalizado em acetato de etila e hexano.

PF: 174,1-175,7°C, massa obtida 0,038g, sólido branco, rendimento: 58%.

IV(KBr): 2959; 1775; 1732; 1709; 1620; 1512; 1474; 1458; 1396; 1250; 1184; 1034; 833; 752 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,64-1,57(1H, m, CH $_2$); 1,79-1,71(1H, m, CH $_2$); 2,03-1,99(1H, m, CH $_2$); 2,17-2,12(1H, m, CH $_2$); 2,28(2H, s, CH $_2$); 2,61-2,58(1H, m, CH $_2$); 3,70-3,63(1H, m, CH $_2$); 3,77(3H, s, OCH $_3$); 4,03(1H, d, J=10,0Hz, CH $_2$); 4,96-4,91(1H, m, CH); 6,77(2H, d, J=9,0Hz, Ar-H); 7,01-6,86(6H, m, Ar-H); 7,15(1H, t, J=7,5Hz, Ar-H); 7,32(1H, t,

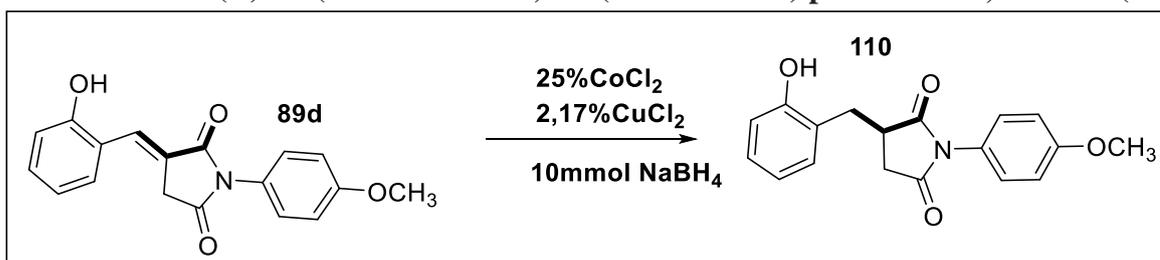
Experimental

J=14,5Hz, Ar-H); 7,41(1H, d, J=8Hz, Ar-H); 7,45(1H, d, J=8Hz, Ar-H); 9,74(1H, s, NH); 10,64(1H, s, OH).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 180,0; 177,2; 174,3; 159,0; 155,9; 143,2; 130,0; 128,2; 128,1; 127,9; 124,7; 124,4; 124,0; 121,4; 119,4; 114,7; 114,1; 109,9; 77,0; 64,8; 62,5; 55,4; 52,1; 47,2; 36,8; 29,2; 24,8.

5.14 Síntese da succinimida (110)

7.14.1 Síntese da (R) -3- (2-hidroxibenzil) -1- (4-metoxifenil) pirrolidino-2,5-dionas (110)



Em um balão de 25mL pesou-se 0,16g(0,50mmol) da itaconimida (**89d**) e em seguida 25mol% de CuSO₄ (0,032g -0,13mmol) e 2,17mol% de CoCl₂ (0,003g-0,0011mmol) foram adicionados ao balão. Em seguida, foi adicionado ao balão 10mL de MeOH e deixada a mistura reacional sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Logo após, pesou-se 0,39g(10,30mmol) de NaBH₄ e foi adicionado via ponta de espátula em pequenas porções durante o intervalo de 5 minutos por um período de 40 minutos. Após esse período, a solução escura foi acidificada com solução de H₂SO₄ 2M, levando há formação de uma solução transparente. Por fim, o produto (**110**) foi extraído com diclorometano (2 vezes de 20mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado.

PF:>300°C, massa obtida 0,15g, sólido branco, rendimento: 95%.

IV(KBr): 2967; 2835;1687; 1636; 1173; 1111; 617cm⁻¹.

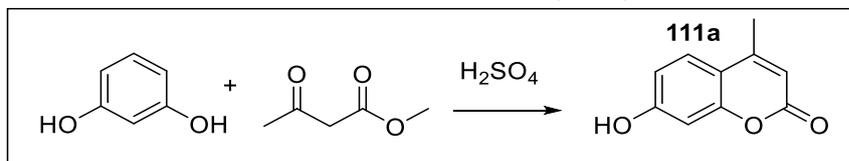
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ=; 2,55(1H, m, J=4,5Hz, CH₂); 2,58(1H, m, J=4,5Hz, CH₂) 2,78-2,70(2H, m, CH₂); 3,19(1H, m, 2x(J=4,5Hz, CH₂); 3,376(1H, m, CH); 6,74(1H, t, J=7,0Hz, Ar-H); 6,83(1H, d, J=8,0Hz, Ar-H); 7,13-7,01(4H, m, Ar-H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 179,12(C); 176,07(C); 158,79(C); 155,37(CH); 130,62(C); 128,23(CH); 127,22(CH); 125,17(C); 124,34(C); 118,98(CH); 115,06(CH); 114,04(ArH); 55,34(OMe); 33,49(CH₂); 30,73(CH₂).

Experimental

5.15: Síntese das cumarinas

7.15.1 Síntese da 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona (111a)



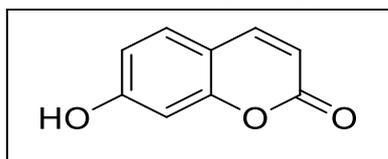
Em um balão de 25mL pesou-se 0,49g(4,19mmol) do acetoacetato de metila e 0,45g(4,05mmol) de resorcinol. Em seguida, a reação foi deixada em banho de gelo e sob agitação magnética. Depois, adicionou-se quatro equivalentes de H₂SO₄ (0,9mL=1,59g=16,19mmol) ao balão e a reação foi deixada sob forte agitação magnética por 30 min em banho de gelo e por 30 min à temperatura ambiente. Ao término da reação, após análise por CCD, foi adicionado gelo ao meio reacional, formando um precipitado. O produto (**111a**) foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada.

PF: 175,2-176,1°C, massa obtida 0,71g, sólido branco, rendimento: 99%.

PF: 180-182°C Literatura (SUPURAN, 2019).

IV(KBr): 2820; 2704; 1670; 1609; 1454; 1393; 1277; 1161; 1138; 1076; 845; 806cm⁻¹.

5.15.2 Síntese da 7-hidroxi-2H-cromen-2-ona (111b)



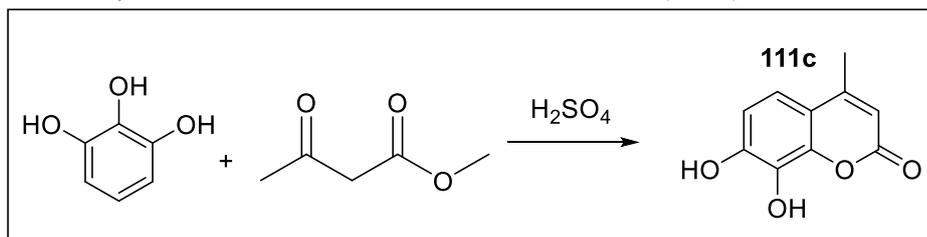
Utilizou-se a cumarina (111b) comercial!

PF: 229-231,0°C, sólido branco.

PF: 229-230°C Literatura (CUNHA, 2015).

IV(KBr):3171; 2832; 1682; 1624; 1601; 1566; 1508; 1412; 1323; 1234; 1134; 833cm⁻¹.

5.15.3 Síntese da 7,8-di-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona (111c)



Experimental

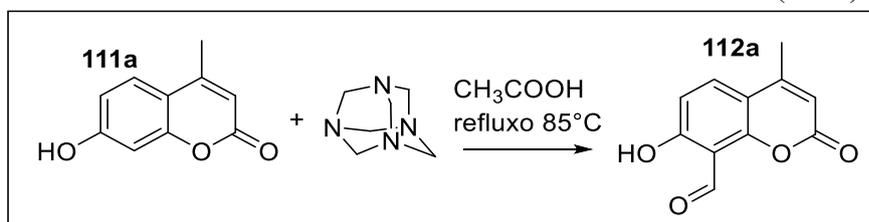
Em um balão de 25mL pesou-se 0,47(4,02mmol) do acetoacetato de metila e 0,44g(4,0mmol) de pirogalolol. Em seguida, a reação foi deixada em banho de gelo e forte agitação magnética. Depois, foi adicionado quatro equivalentes de H₂SO₄(0,9mL=1,59g=16,19mmol) ao balão e a reação foi deixada sob forte agitação magnética por 30min em banho de gelo e depois por 30min à temperatura ambiente. Ao término da reação, após análise por CCD, foi adicionado gelo ao meio reacional, formando um precipitado. O produto (**111c**) foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada.

PF: 214,0-215,0°C, massa obtida 0,62g, sólido branco, rendimento: 93%.

PF: 205°C Literatura (PRIYA, 2018).

IV(KBr): 3242; 3237; 1651; 1620; 1601; 1393; 1339; 1308; 1081; 805cm⁻¹.

5.15.4 Síntese do 7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldeído (**112a**)



Em um balão de 50mL pesou-se 2,48g(14,06mmol) da 4-metil-7-OH-cumarina (**111a**) e 4,84g(34,49mmol) de urotropina. Em seguida, foi adicionado 25mL de ácido acético glacial. A reação foi deixada sob refluxo em forte agitação magnética e à temperatura de 85°C por 6 horas. Após este período, foi adicionado 36mL de solução HCl 20% e o meio reacional foi submetido ao refluxo por 30 minutos. Ao término da reação, deixou-se o balão à temperatura ambiente e adicionado 25mL de água destilada. A solução amarela foi extraída com acetato de etila nas adições de 50mL apenas 1 vez e 25mL 3 vezes. Em seguida as fases orgânicas foram evaporadas com adição de porções de tolueno (4 vezes de 5mL), fornecendo um sólido amarelo contaminado com óleo. O produto (**112c**) foi recristalizado com EtOH.

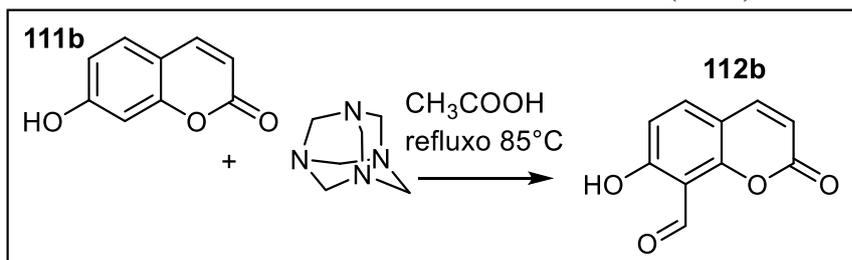
PF:176,8-177,8°C, massa obtida 0,84g, sólido amarelo claro, rendimento: 29%.

PF: (174-176°C) Literatura (SILVA, 2013).

IV(KBr): 3055; 1775; 1736; 1628; 1385; 1339; 1150; 1161; 899; 752; 602cm⁻¹.

Experimental

5.15.5 Síntese do 7-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldeído (**112b**)



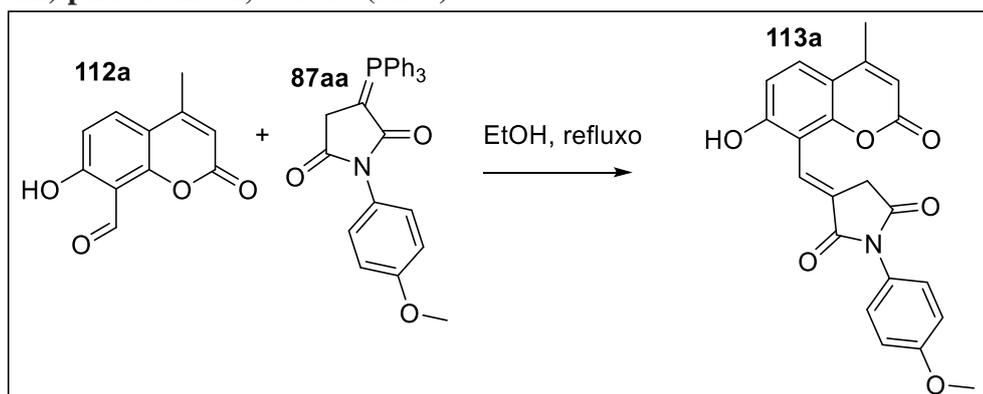
Em um balão de 50mL pesou-se 1,2972g(8,0000mmol) da 7-OH-cumarina (**111b**) e 2,8994g(20,6825mmol) de urotropina. Em seguida, foi adicionado 14mL de ácido acético glacial. A reação foi deixada sob refluxo e à temperatura de 85°C por 6 horas. Após este período, foi adicionado 20mL de solução HCl 20% e o meio reacional foi submetido ao refluxo por 30 minutos. Ao término da reação, deixou-se o balão à temperatura ambiente e adicionado 20mL de água destilada. A solução amarela foi extraída com acetato de etila nas adições de 50mL apenas 1 vez e 25mL 3 vezes. Em seguida as fases orgânicas foram evaporadas com adição de porções de tolueno (4 vezes de 5mL), fornecendo um sólido amarelo contaminado. O produto (**112b**) foi lavado duas vezes com MeOH e evaporado.

PF: $173,6\text{-}174,9^\circ\text{C}$, massa obtida 0,26g, sólido amarelo claro, rendimento: 17%.

IV(KBr): 3078; 2920; 1732; 1659; 1601; 1231; 1115; 999; 853; 7752 cm^{-1} .

5.16: Síntese da cumarina-itaconimida

5.16.1 Síntese da *E*-3-((7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-8-il) metileno)-1-(4-metoxifenil) pirrolidina-2,5-diona (**113a**)



Em um balão de 25mL pesou-se 0,052g(0,25mmol) da 8-formil-4-metil-7-OH-cumarina (**112a**) e 0,12g(0,26mmol) de ílideo de fósforo (**87aa**). Em seguida, foi adicionado 5mL de EtOH. A reação foi deixada sob refluxo e à temperatura de 80°C por 18 horas. Ao término da

Experimental

reação, após análise por CCD, o meio reacional foi resfriado à temperatura ambiente. O produto (**113a**) foi filtrado a vácuo e lavado com EtOH gelado.

PF: 278,5-280,9°C, massa obtida 0,0593g, sólido amarelo pálido, rendimento: 62%.

IV(KBr): 3318; 2982; 2932; 2847; 1771; 1721; 1694; 1655; 1578; 1512; 1385; 1308; 1254; 1173; 1057; 895; 842; 671cm⁻¹.

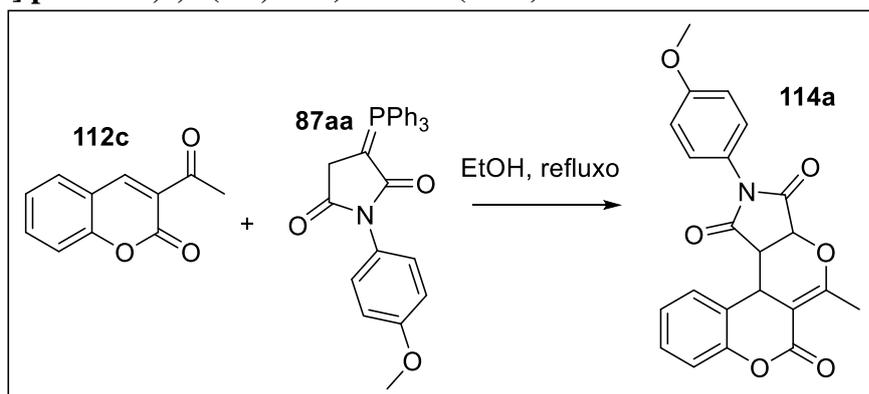
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ= 2,41(3H, s, CH₃); 3,58(2H, d, J=1,5Hz, CH₂); 3,81(3H, s, CH₃); 6,23(1H, s, CH); 6,99(1H, d, J=8,5Hz, CH); 7,05(2H, d, J=9,0Hz, CH); 7,30(2H, d, J=9,0Hz, CH); 7,68(1H, s, CH); 7,71(1H, d, J=9,0Hz, CH); 11,31(1H, s, OH).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 174,0(C); 170,2(C); 160,2(C); 159,8(C); 159,4(C); 154,4(C); 152,9(C); 129,3(CH); 128,9(CH); 128,0(C); 125,7(C); 124,6(CH); 114,5(CH); 113,0(CH); 112,6(C); 110,9(CH); 109,6(C); 55,9(OMe); 35,5(CH₃); 18,8(CH₃).

5.17: Síntese das Hidrocumarinas

Em um balão de 25mL pesou-se (0.5mmol) da 3-acetilcumarina (**112c**) e (0,5mmol) de ilídeo de fósforo **87(aa, ba, ca)**. Em seguida, foi adicionado 5mL de EtOH e a reação foi deixada sob refluxo à temperatura de 80°C por 15-20 horas. Após este período foi resfriado à temperatura ambiente. O produto **114(a,b,c)** foi filtrado a vácuo e lavado com EtOH gelado.

5.17.1 Síntese da 2-(4-metoxifenil)-5-metil-11b, 11c-di-hidro-6H-cromeno [4', 3': 4,5] pirano [2,3-c] pirrole-1,3,6 (2H, 3aH) -triona (**114a**)



Massas: 0,094g(0.51mmol) da 3-acetilcumarina (**112c**) e 0,23g(0,50mmol) do ilídeo de fósforo (**87aa**).

Tempo: 15 horas.

PF: 146-147,0°C, massa obtida 0,027g, sólido amarelo pálido, rendimento: 14%.

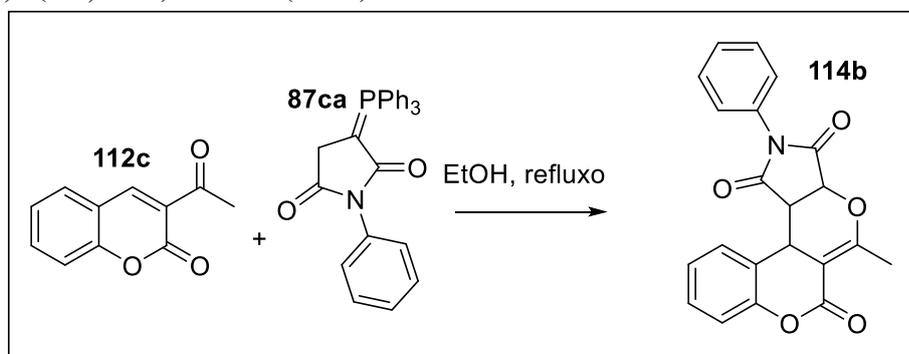
Experimental

IV(KBr): 2959; 2839; 1732; 1713; 1651; 1609; 1513; 1454; 1385; 1308; 1250; 1192; 1030; 829; 748cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ= 2,30-2,29(3H, m, CH₃); 3,75(3H, s, OMe); 4,24-4,22(1H, m, CH); 4,30-4,27(1H, dd, J=9,0Hz e J=9,5Hz CH); 4,92-4,89(1H, m, CH); 7,28-6,94(8H, m, Ar-H); 7,76(1H, d, J=7,5Hz, Ar-H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 174,76(C=O); 173,89(C=O); 159,26(C=O); 158,95(C); 153,74(C); 150,33(C); 130,53(CH); 128,36(CH); 128,07(CH); 124,61(C); 123,28(C); 123,01(CH); 120,92(C); 115,96(CH); 113,97(CH); 56,81(CH); 55,33(OMe); 45,18(CH); 44,06(CH); 14,23(CH₃).

5.17.2 Síntese da 5-metil-2-fenil-11b, 11c-di-hidro-6H-cromeno [4', 3': 4,5] pirano [2,3-c] pirrole-1,3,6 (2H, 3aH) -triona (114b).



Massas: 0,096g(0,51mmol) 3-acetilcumarina (**112c**) e 0,22g(0,50mmol) d ilídeo de fósforo (**87ca**).

Tempo: 17 horas.

PF: 107,0-110°C, massa obtida 0,032g, sólido rosa claro, rendimento: 18%.

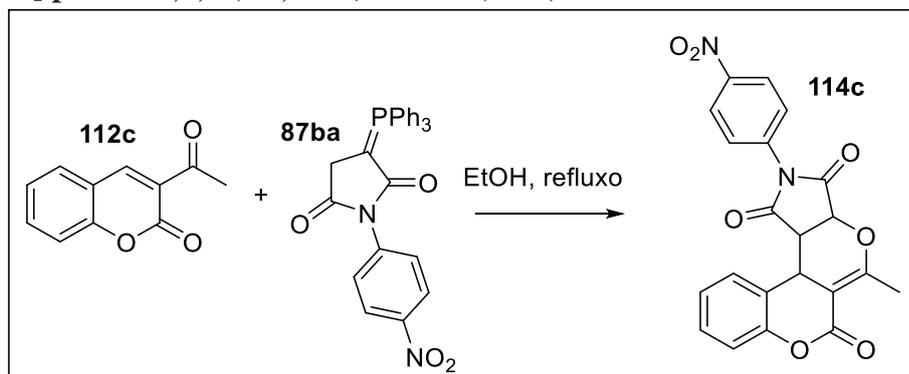
IV(KBr): 3422; 1717; 1655; 1497; 1381; 1188; 756cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ= 2,31-2,30(3H, m, CH₃); 4,27-4,24(1H, m, CH); 4,33-4,30(1H, m, CH); 4,93-4,91(1H, m, CH); 7,02(1H, d, J=8,5Hz, Ar-H); 7,09-7,18(3H, m, Ar-H); 7,244(1H, t, J=7,5Hz, Ar-H); 7,44-7,36(4H, m, Ar-H); 7,76(1H, d, J=6,5Hz, Ar-H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 175,1(C=O); 174,2(C=O); 159,7(C=O); 154,2(C); 150,8(C); 132,6(C); 131,0(CH); 129,2(CH); 128,9(CH); 128,6(CH); 127,7(CH); 123,9(C); 123,5(CH); 121,4(C); 116,5(CH); 57,4(CH); 45,7(CH); 44,7(CH); 14,7(CH₃).

Experimental

5.17.3 Síntese da 5-metil-2-(4-nitrofenil)-11b, 11c-di-hidro-6H-cromeno [4', 3': 4,5] pirano [2,3-c] pirrole-1,3,6 (2H, 3aH) -triona (114c)



Massas: 0,0951g(0,5055mmol) da 3-acetilcumarina (**112c**) e 0,2420g(0,5037mmol) do ílideo de fósforo (**87ba**).

Tempo: 20 horas.

PF: 212,3-213,5°C, massa obtida 0,043g, sólido amarelo, rendimento: 10%.

IV(KBr): 3418; 3078; 1751; 1721; 1651; 1528; 1373; 1329; 1184; 1165; 1111; 752; 721; 694; 540cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ= 2,27(3H, s, CH₃); 3,15(2H, s, CH₂); 4,07-4,04(1H, m, CH); 4,35(1H, dl, CH); 4,73(1H, s, CH); 7,15(1H, d, J=8,0Hz, Ar-H); 7,36(1H, t, J=7,0Hz, Ar-H); 7,304(1H, t, J=7,0Hz, Ar-H); 7,48(1H, d, J=8,0Hz, Ar-H); 7,77-7,65(18H, m, Ar-H); 8,27(1H, d, J=9,0Hz, Ar-H); 8,40(1H, d, J=9,0Hz, Ar-H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 133,8-133,7(d, J=40Hz, CH); 133,5(C); 129,9-129,8(d, J=50Hz, CH); 129,1(C); 128,7(CH); 126,7(CH); 126,5(C); 126,1-125,6(d, J=30Hz, C); 124,9-124,8(d, J=50Hz, C); 124,7(CH); 124,0(CH); 117,1(C); 58,0(CH); 49,5(CH); 46,9(CH); 37,4-36,3(m); 15,5(CH₃).

Observação: O produto apresenta impurezas do ílideo de fósforo, e o rendimento foi calculado considerando a pureza do produto 114c na mistura!

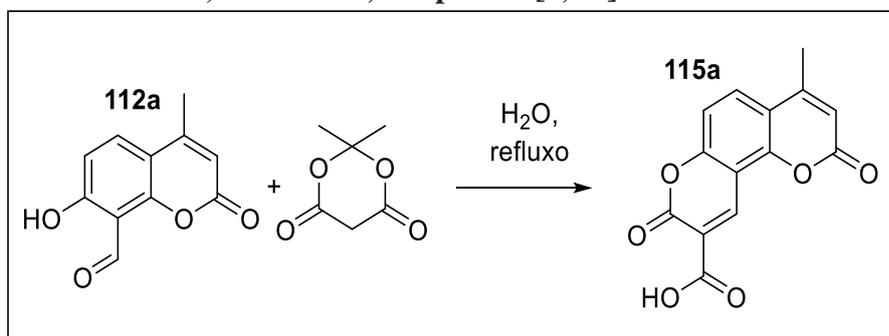
5.18: Síntese dos ácidos cumarínicos

Em um balão de 25mL pesou-se (0,26mmol) da 8-formil-4-metil-7-OH-cumarina **112(a,b)** e (0,26mmol) de ácido de Meldrum. Depois, foi adicionado 5mL de água destilada e em seguida o mesmo foi equipado com uma barra magnética. A reação foi deixada sob refluxo, forte agitação magnética e à temperatura de 85°C por 1 hora. Após o término da reação, há

Experimental

formação de um precipitado. O produto **115(a,b)** foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada.

5.18.1 Síntese do 4-metil-2,8-dioxo-2H, 8H-pirano [2,3-f] cromeno-9-carboxílico (**115a**)



Massas: 0,053g(0,26mmol) da 8-formil-4-metil-7-OH-cumarina (**112a**) e 0,038g(0,26mmol) do ácido de Meldrum.

PF: 253,1-254,9°C. massa obtida 0,0489g, sólido marrom claro, rendimento: 69%.

PF: 287°C Literatura (SILVA, 2013)

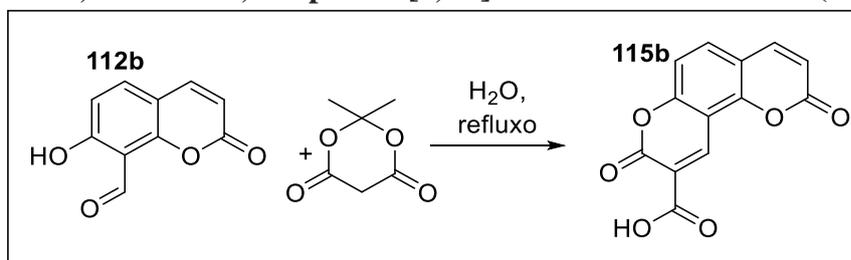
IV(KBr): 3449; 3086; 2924; 1775; 1736; 1721; 1686; 1624; 1578; 1385; 1238; 1184; 1146; 1119; 1092; 953; 899; 648; 602 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,46(3H, s, CH_3); 6,46(1H, s, CH); 7,39(1H, s, CH); 8,06(1H, d, $J=9,0\text{Hz}$, CH); 8,73(1H, s, CH).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 163,4(c); 159,1(C); 158,5(C); 156,2(C); 155,4(C); 154,8(C); 153,4(C); 152,9(C); 150,1(C); 140,8(CH); 130,7(CH); 122,7(C); 118,4(CH); 116,5(C); 115,5(C); 113,9(CH); 112,3(CH); 107,0(C); 104,0(C); 18,3(CH_3); 18,2(CH_3).

Observação: O produto apresenta impurezas do ácido de Meldrum, e o rendimento foi especulado como sendo 69%!

5.18.2 Síntese do 2,8-dioxo-2H, 8H-pirano [2,3-f] cromeno-9-carboxílico (**115b**)



Massas: 0,047g(0,25mmol) da 8-formil-7-OH-cumarina (**112b**) e 0,072g(0,50mmol) do ácido de Meldrum.

PF: 297,0-298,0°C, massa obtida 0,053g, sólido rosa, rendimento: 82%.

Experimental

IV(KBr): 3078; 1767; 1686; 1620; 1586; 1570; 1250; 1227; 1177; 1123; 1030; 968; 849; 775; 691; 617; 598 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 6,56(1H, d, J= 9,5Hz, CH); 7,39(1H, d, J=9,Hz, CH); 8,03(1H, d, J=10Hz, CH); 8,13(1H, d, J=10Hz, CH); 8,74(1H, s, CH).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 163,4(C); 158,7(C); 156,2(C); 155,4(C); 150,8(C); 144,1(CH); 140,5(CH); 133,5(CH); 118,4(C); 115,2(CH); 114,7(C); 112,6(CH); 107,1(C).

6- Referências

1. ABDEL-WAHHAB, S. M.; EL-ASSAL, L. S. **The Stobbe Condensation. Part V.t The Cyclisation of 3-Methoxy- carbonyl-cis-4-(2-furyl)but-3-enoic Acid and ap-Difurfurylidenesuccinic Anhydride to the Corresponding Benzofuran Derivatives**, *J. Chem. Soc. (C)*, 867-869, 1968.
2. AISA, H. A. et al. **Synthesis and biological evaluation of furocoumarin derivatives on melanin synthesis in murineB16 cells for the treatment of vitiligo**, *Bioorg. Med. Chem*, 24, 5960-5968, 2016.
3. AJANI, O. O.; NWINYI, O. C. **Microwave-Assisted Synthesis and Evaluation of Antimicrobial Activity of 3-{3-(s-Aryl and s-Heteroaromatic)acryloyl}-2Hchromen-2-one Derivatives**, *J. Heterocycl. Chem.*, 47, 179 , 2010.
4. AKSNES, G. **Infrared Studies of Some Phosphorus Ylids Containing Oxigen**, *Acta Chem. Scand.* 15, 692-694, 1961.
5. AL-WABLI, R. I.; EL-HAGGAR, R. **Anti-Inflammatory Screening and Molecular Modeling of Some Novel Coumarin Derivatives**, *Molecules*, 20, 5374-5391, 2015.
6. ANDRICOPULO, A. D. YUNES, R.A. NUNES, R. J. **Síntese e Atividade Antibacteriana de Imidas Cíclicas 3,4-Dicloromaleimidias e 3-cloro-4-Substituída-Maleimida**, *Quim. Nova*, 21, 573-577, 1998.
7. AUGUSTINE, J. K. et al. **An efficient on-pot synthesis os coumarins mediated by propylphosphonic anhydride (T3P) via the Perkin condensation**, *Tetrahedron Lett.*, 53, 4422-4425, 2012.
8. BATALHA, P. N. **Recentes Avanços em Reações Multicomponentes: Uma Pespctiva Entre os Anos de 2008 e 2011**. *Rev. Virtual Quim.*, 4, 13-45, 2012.
9. BAYAT, M., HOSSEINI, S. R., ASMARI, E. **Simple synthesis of [E] and [Z]-2-(arylmethylidene)-N-phenylsuccinimides via Wittig olefination byusing PS-TPP resin**, *Phosphorus,Sulfur,and Silicon*, 1-5, 2016.

10. BIGGS-HOUCK, J. E.; YOUNAI, A.; SHAW, J. T. **Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis.** *Curr. Opinion in Chem. Biol.*, 14, 371–382, 2010.
11. BORDIN, F. **Photochemical and photobiological properties of furocoumarins and homologues drugs,** *Int. J. of Photoenergy*, 1, 1-6, 1999.
12. CAMERON, A. F.; DUCNCANSON, F.; FREER, A. **Structural Investigations of Ylides. Part VI. t Crystal and Molecular Structures of Two Resonance-stabilized Wittig Reagents ZCarboxy- I -methoxycarbonylethyltriphenylphosphorane and its t- Butyl Ester,** *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1030-1036, 1975.
13. CHENG, S., COMER, D.D. **An alumina-catalyzed Michael addition of mercaptans to N-anilinomaleimides and its application to the solution-phase parallel synthesis of libraries,** *Tetrahedron Lett.*, 43,1179-1181, 2002.
14. CHEN, C. H. et al. **Synthesis an biological evaluation of glycosylated psoralen derivatives,** *Tetrahedron*, 68, 2598-2606, 2012.
15. CHIMICHI, S. et al. **A Convenient synthesis os psoralens,** *Tetrahedron*, 58, 4859-4863, 2002.
16. CHAUHAN, R.; CHOUDHARY, V. **Copolymerization of N-Aryl Substituted Itaconimide with Methyl Methacrylate: Effect of Substituents on Monomer Reactivity Ratio and Thermal Behavior,** *J. of Apl. Poly. Sci.*, 101, 2391-2398, 2006.
17. CHRISTENSEN, J. B. et al. **Inexpensive and rapid hydrogenation catalyst from CuSO₄/ CoCl₂- chemoselective reduction of alkenes and alkynes in the presence of benzyl protectiong groups,** *Tetrahedron Lett.*, 59, 1125-1129, 2018.
18. COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. **Substâncias Carboniladas e derivados,** Sociedade Brasileira de Química, Porto Alegre, Ed. Bookman, 132-137, 2003.
19. COSTA, P. R. R. et al. **Synthesis of Coumarins and Neoflavones through Zinc Chloride Catalyzed Hydroarylation of Acetylenic Esters with Phenols,** *Synthesis*, 22, 3692–3696, 2011.

20. CUNHA, S. D. Tese de doutorado, **Reatividade de Cicloproponas e íldeos de Fósforo estabilizados por funções eletrofílicas frente a nucleófilos de nitrogênio polifuncionais**, Campinas, SP, [s/n] Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, 1999.
21. CUNHA, S. et al. **Structural studies of 4-aminoantipyrine derivatives**, *J Molec. Struc.*, 752, 32-39, 2005.
22. CUNHA, S. D. et al. **Sínteses de ácidos cumarínico-3-Carboxílicos e sua aplicação na Síntese Total da Aipina e Umbeliferona**. *Quim. Nova*, 38, 1125-1131, 2015.
23. DALL'ACQUA, F.; BORDIN, F. ; GUIOTTO, A. **Angelicins, Angular Analogs of Psoralens: Chemistry, Photochemical, Photobiological and Phototherapeutic Properties**, *Pharmac. Ther.* 52, 331-363, 1991.
24. DESHMUKH, M. N. et al. **A Practical and Environmentally Friendly Preparation of 3-Carboxycoumarins**, *Synth. Commun.*, 33, 3299-3303, 2003.
25. EL-ASSAL, L. S; EL-ABBADY A. M. **The Stobbe Condensation. Part I. The Cyclisation of Methyl Hydrogen cis-y-0- M ethox yphenyl- and Methyl Hydrogen cis-y-p- Methoxyphenyl-itaconate to the Corresponding Naphthalene**, *J. Chem. Soc.*, 208, 1024-1026, 1959.
26. FILHO, V. C.; CAMPOS, F.; CORRÊA, R. **Aspectos químicos e Potencial Terapêutico de Imidas Cíclicas: Uma revisão da Literatura**, *Quim. Nova*, 26, 230-241, 2003.
27. FOWLKS, W. L.; GRIFFITH, D. G.; OGINSKY, E. L. **Photosensitization of Bacteria by Furocoumarins and Related Compounds**, *Nature*, 181, 571-572, 1958.
28. GALLEYS, R. G.; ZINMER, H. **Lichtinduzierte Syntrese Von Cumarinen und Carbostyruhlen Aus N-Phenylsccinimiden**, *Tetrahedron Lett.*, 32, 2839-2844, 1970.
29. GONZALES, RAMOS, J.; BARRALES-RIENDA, J. M.; SANCHEZ, CHAVES, M., **N-Maleamic Acids and N-Maleimides of Primary Alkylamines and Phenylamines**. *Anales Quim.*, (Madrid), 73, 139-145, 1977.
30. GRIMES, P.E. **Psoralen Photochemotherapy fo Vitiligo**, *Clinics in Dermatology*, Elsevier 15, 921-926, 1997.

31. GUEVARA, J. A. et al. **Acetylcholinesterase inhibition by products generated in situ from the transformation of N-arylisomaleimides**, *Med. Chem. Res.*, 27, 989–1003, 2017.

32. GUIOTTO, A. et al. **6-Methylangilicinas: A New Series of Potential Photochemotherapeutic Agents for the Treatment of Psoriasis**, *J. Med. Chem.* 27,959-967, 1984.

33. HADDAD, S. et al. **Regio- and Stereoselective Synthesis of Spiropyrrolizidines and Piperazines through Azomethine Ylide Cycloaddition Reaction**, *J. Org. Chem.*, 80, 9064–9075, 2015.

34. HEDAYA, E. AND THEODOROPULOS,S. **The Preparation and Reactions of Stable Phosphorus Ylides Derived from Maleic Anhydrides, Maleimides or Isomaleimides**, *Tetrahedron*, 24, 2241-2254, 1967.

35. HELAVI, V. B. et al. **Microwave-assisted solventless Pechmann condensation**, *J. Chem. Res. (S)*, 279-280, 2003.

36. HATTORI, M et al, **Five New Maleic and Succinic Acid Derivatives from the Mycelium of *Antrodia camphorata* and Their Cytotoxic Effects on LLC Tumor Cell Line**, *J. Nat. Prod.*, 67, 46-48, 2004.

37. HATTORI , M. et al. **Inhibitory Effects of Antrodins A–E from *Antrodia cinnamomea* and Their Metabolites on Hepatitis C Virus Protease**, *Phytother. Res.*, 23, 582–584, 2009.

38. HUDSON, R.F.; CHOPARD, P. A. **Structure et réactions du composé d'addition: triphénylphosphine - anhydride maléique**, *Helv. Chim. Acta*, 46, 2178-2185, 1963.

39. IHARA CHEMICAL INDUSTRY COM LTD, **Process For Preparing N-Arylmaleimides, PATENT SPECIFICATION, 1533068**, Japonese Company, N° 43754/76, Serial N° 1533067, 1978.

40. JACKMAN, L. M.; STERNHEL,S. **International Series of Monographs in Organic Chemistry. Applications os Nuclear Magnetic Ressonance Spectroscopy in Chemistry**, 2 ed. Volume 5, Pergamon Press, New York, 1972, pag. 310-352.

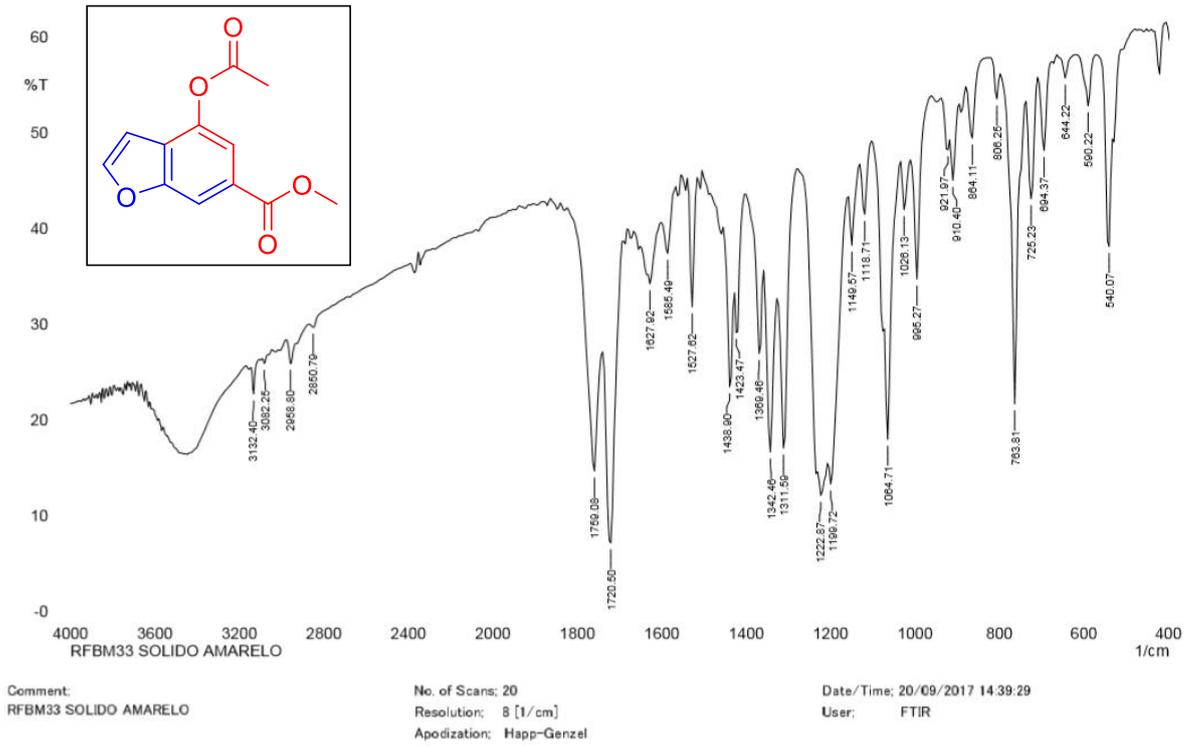
41. KALYANAM, N.; NAGARAJAN, A; MAJEED, M. **A Single-Step Assembly of Coumarin Ring Skeleton from Oxygenated Phenols and Acetylenic Esters by Catalytic Indium Chloride in the Absence of Solvent**, *Synth. Commun.*, 34, 1909–1914, 2004.
42. KAPPE, C. O.; DALLINGER, D.; MURPHREE, S.S. **Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists, Strategies, Instruments, and Protocols**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA, Weinheim, p 1-19, 2009.
43. KUMAR, P. P., et al. **PEG-600 mediated simple, efficient and ecofriendly synthesis of N-substituted imides and chemo selective C=C reduction**, *Green Chem. Lett.Rev.*, 4, 341-348, 2011.
44. KUMAR, A. et al. **Microwave-assisted synthesis of benzenesulfonohydrazide and benzenesulfonamide cyclic imide hybrid molecules and their evaluation for anticancer activity**, *Med. Chem. Res.*, 24, 3760-3771, 2015.
45. KAUFMAN, K. D. **Synthetic Furocoumarins. I. A New Synthesis of Methyl-substituted Psoralenes and Isopsoralenes**, *J. Org. Chem.*, 26, 117-121, 1960.
46. LEE, M. et al. **Novel Furano Analogues of Duocarmycin C1 and C2: Design, Synthesis, and Biological Evaluation of seco-iso-Cyclopropylfurano[2,3-e]indoline (seco-iso-CFI) and seco-Cyclopropyltetrahydrofurano[2,3-f]quinoline (seco-CFQ) Analogues**, *Bioorg. Med. Chem.* 10, 2941–2952, 2002.
47. LIMA, L. M.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J., **O Renascimento de um fármaco: Talidoamida**, *Quim. Nova*, 24, 683-688, 2001.
48. MAES, D. et al. **Synthesis and Structural revision of naturally occurring ayapin derivatives**, *Tetrahedron*, 61, 2505–2511, 2005.
49. MI HA, Y. et al. **Synthesis and biological activity of hydroxybenzylidene pyrrolidine-2,5-dione derivatives as new potent inhibitors of tyrosinase**, *Med. Chem. Commun.* 2, 542–549, 2011.
50. MONTANARO, S. et al. **Decatungstate As Photoredox Catalyst: Benzylolation of Electron-Poor Olefins**, *Org. Lett.*, Vol. 14, No. 16, 2012.

51. ODA, M. et al. **A Short-Step Synthesis of 1,6-Methano[10]annulene-3,4-dicarboximides and Their Benzene-, Naphthalene-, and Thiophene-Annulated Compounds**, *Eur. J. Org. Chem.*, 5976–5985, 2014.
52. KUMMERLEA A. R. et al. **Microwave-Assisted Synthesis and pKa Determination of Umbelliferone an Experiment for The Undergraduate Organic Chemistry Laboratory**, *Quim. Nova*, 41, 1205-1208, 2018.
53. POSPÍSIL, J. et al. **Microwave-Assisted Synthesis of Phenylpropanoids and Coumarins: Total Synthesis of Osthol**, *Eur. J. Org. Chem.*, 5204-5213, 2017.
54. PRIYA, M.; SRIPATHI, S. K.; LALITHA, P., **Ultrasound Enabled Synthesis of Few Coumarins and a Study of Lipophilicity**, *J. Chem. Pharm. Res.*, 10, 167-171, 2018.
55. RAJU, B. C. et al. **alpha-Glucosidase inhibitory antihyperglycemic activity of substituted chromenone derivatives**, *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 358-365, 2010.
56. RAO, G. K. et al. **Novel Schiff Bases of 4-Hydroxy 6-Carboxyhydrazino Benzofuran Analogs: Synthesis and Pharmacological Study**, *J. Pharm and Toxicology* 2 (5), 481-488, 2007.
57. RAZAVI, S. M. **Plant Coumarins as Allelopathic Agents**, *Int. J. Biol. Chem.*, 5, 86-90, 2011.
58. ROBIETTE, R. et al. **Reactivity and Selectivity in the Wittig Reaction: A Computational Study**, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 2394-2409, 2006.
59. ROTH, V. M., **Spiro-P-lactame durch [2 + 2]-Cycloaddition VOM Ketenen an Iminolactone**, *Helv. Chim. Acta*, 62, 1966-1977, 1979.
60. SALEWSKA, N. et al. **Chemical reactivity and antimicrobial activity of N-substituted maleimides**, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 27, 117–124, 2012.

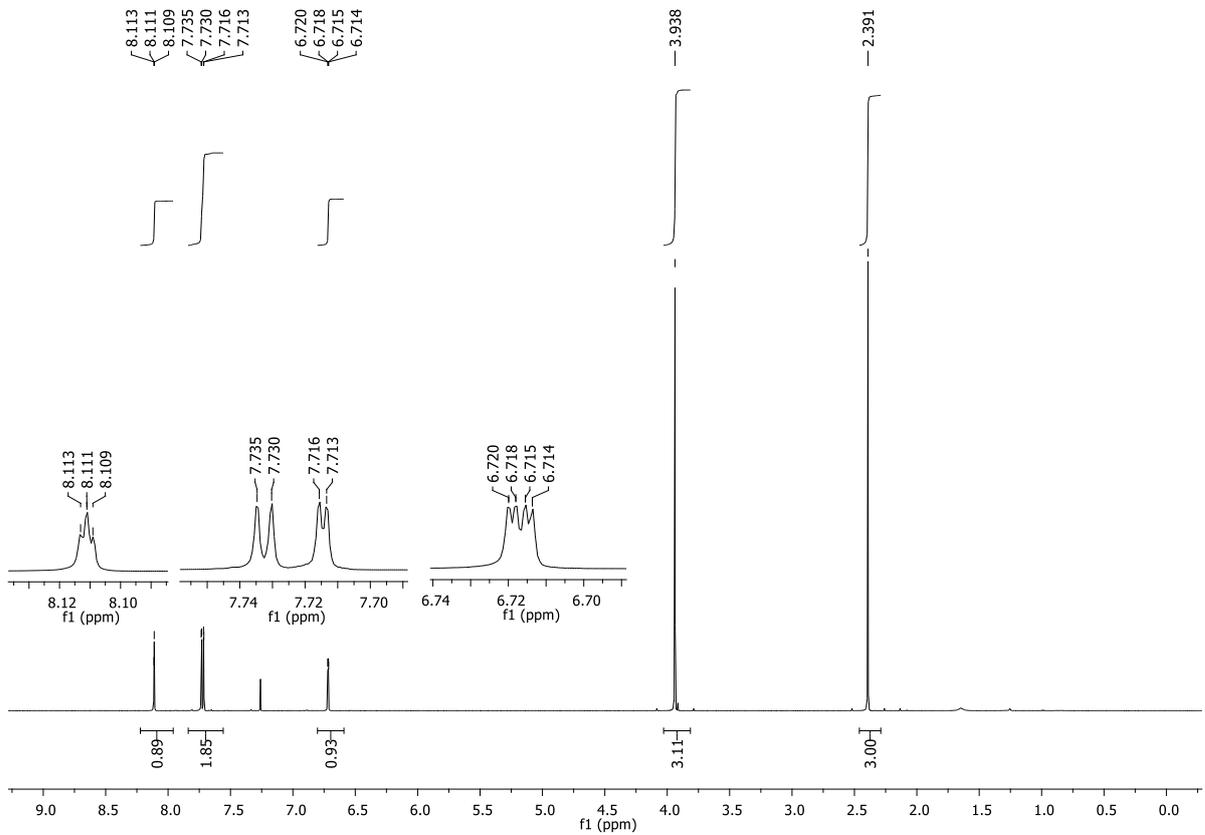
61. SHARMA, G. V. M. et al. **An efficient ZrCl₄ catalyzed on-pot solvent free protocol for the synthesis of 4-substituted coumarins**, *Tetrahedron Lett.*, 46, 6119–6121, 2005.
62. SHALABY, E. M, et al. **Synthesis, X-Ray powder diffraction and DFT calculations of vasorelaxant active 3-(arylmethylidene)pyrrolidine-2,5-diones**, *RSC Adv.* 6, 112950-112959, 2016.
63. SARDARI, S. et al. **Synthesis and Antifungal Activity of Coumarins and Angular Furanocoumarins**, *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 1933-1940, 1999.
64. SILVA, A. M S. et al. **Synthesis of novel 2H,8H-pyrano[2,3,f]chromene-2,8-diones from 8-formyl-7hydroxy-4-methylcoumarin**, *Tetrahedron Lett.*, 54, 511-5114, 2013.
65. SMITH. W. E. **Formylation of Aromatic Compounds with Hexamethylenetetramine and Trifluoroacetic Acid**, *J. Org. Chem.*, 37, 24, 3973, 1972.
66. SORTINO, M. et al. **Antifungal, Cytotoxic and SAR studies of a series of N-alkyl, N-aryl and N-alkylphenyl-1,4-pyrrolediones and related compounds**. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 2823-2834, 2011.
67. SUPURAN, C. T. et al. **Synthesis and biological evaluation of coumarin-1,3,4-oxadiazole hybrids as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors**, *Bioorg. Chem.*, 87, 765-772, 2019.
68. SYMEONIDIS, T. et al. **Synthesis of hidroxicoumarins and hidrozybenzo[f]-or[h]coumarins as lipid peroxidation inhibitors**, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 1139–1142, 2009.
69. SCHMIDT, B. et al. **Iterative arylation of itaconimides with diazonium salts through electrophilic Palladium catalysis: divergent β-H-Elimination pathways in repetitive Matsuda-Heck reactions**, *J. Org. Chem.*, 84, 5732-5746, 2019.

70. SCHONBERG, A.; ISMAIL, F. A. **A Colour Reaction of Maleic Anhydride, p-Benzoquinone, their Partially Substituted Derivatives, and Citric Acid. Some Zwitterions**, *J. Chem. Soc.* 259, 1374-1378, 1940.
71. SILVERSTEIN, R. M. Espectrometria de RMN de Hidrogênio. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 7.ed.Rio de Janeiro, 2006. Cap. 3, p123-197.
72. VANALSTINE-PARRIS, A. **Insight into the Mechanism of the Pechmann Condensation Reaction Using NMR**, *J. Org. Chem.*, 80, 8951-8953, 2015.
73. YUE, JIAN-MIN, et al. **Structural modification of a specific antimicrobial lead against *Helicobacter pylori* discovered from tradicional Chinese medicine and a structure –activity relationship study**, *Eur.J. Med. Chem.*, 45, 5258-5264, 2010.
74. WITTIG, V. G.; GEISLER, G. **Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate**, *Justus Liebigs Annalen Chem.*, 580, 44-57, 1953.
75. WEI, D. et al. **Design and application of F^{3+} probe for ‘naked-eye’ colorimetric detection in fully aqueous system**, *Sens. Act. B: Chem.*, 160, 1316-1321, 2011.
76. ZHU, J., **Recent Developments in the Isonitrile-Ased Multicomponent Synthesis of Heterocycles**. *Eur. J. Org. Chem.*, 1133 1144, 2003.
77. ZHOU, H. et al., **Synthesis of Novel Coumarin Derivatives and in Vitro Biological Evaluation as Potential PTP 1B Inhibitors**, *Heterocycl.*, 87, 1711-1726, 2013.

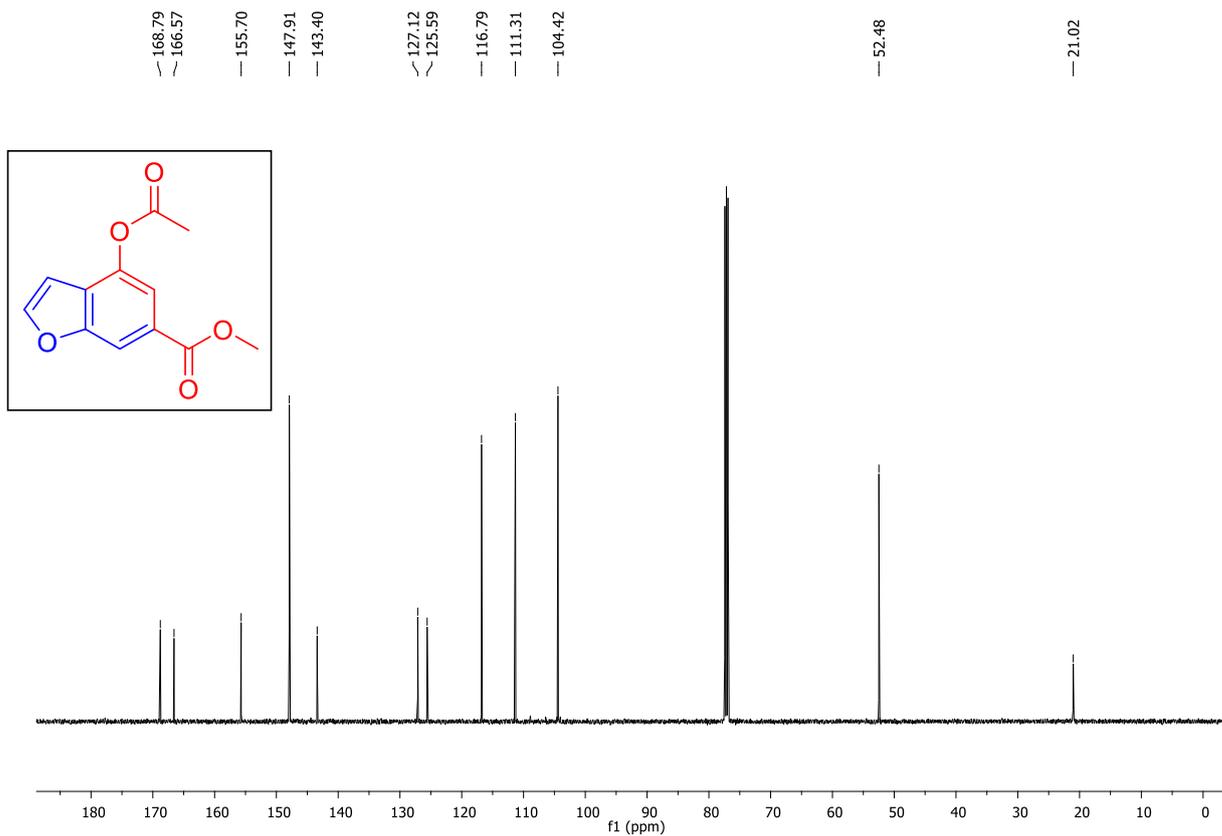
Anexos 1



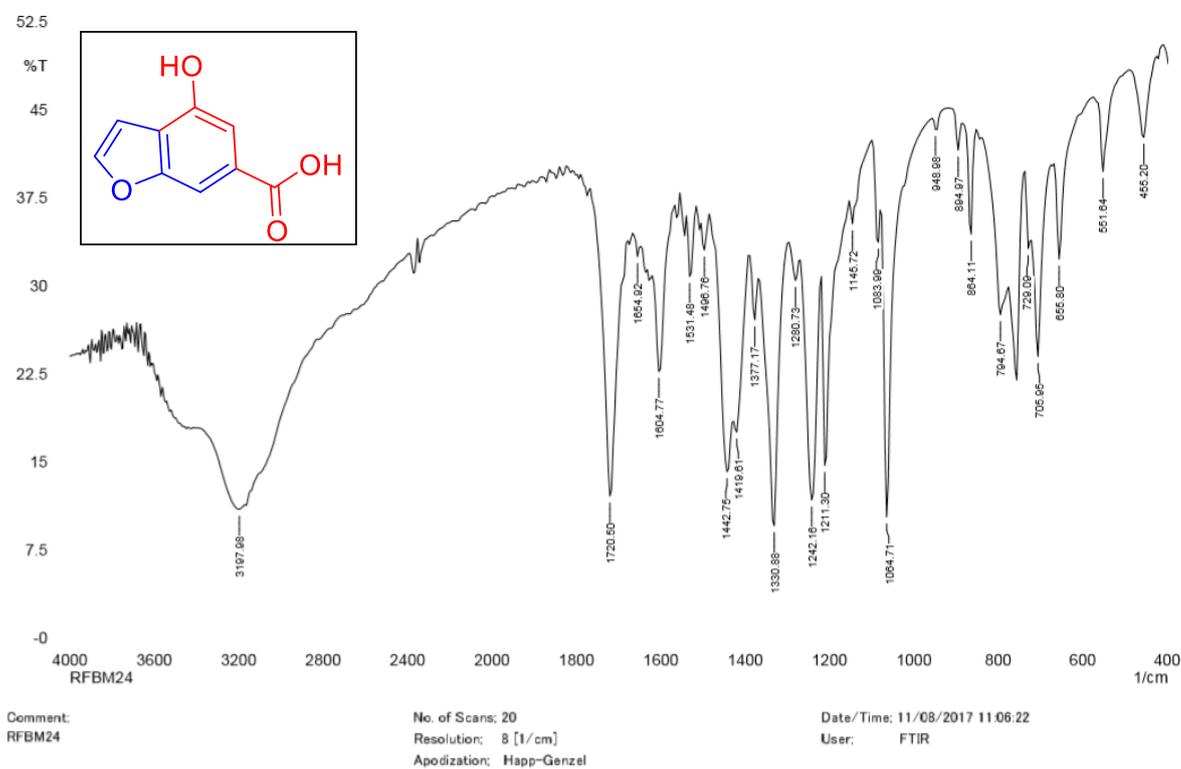
Espectro 1: Espectro de IV (KBr) do composto (77a)



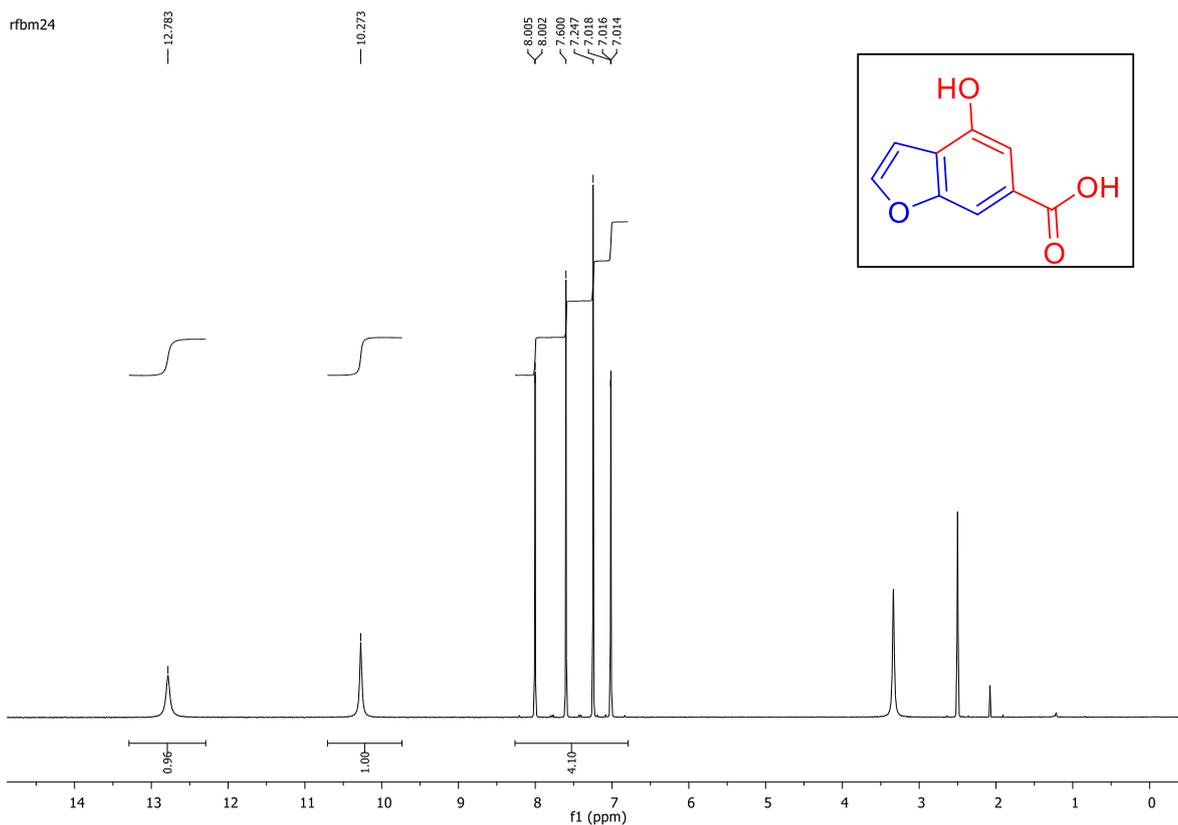
Espectro 2: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto (77a)



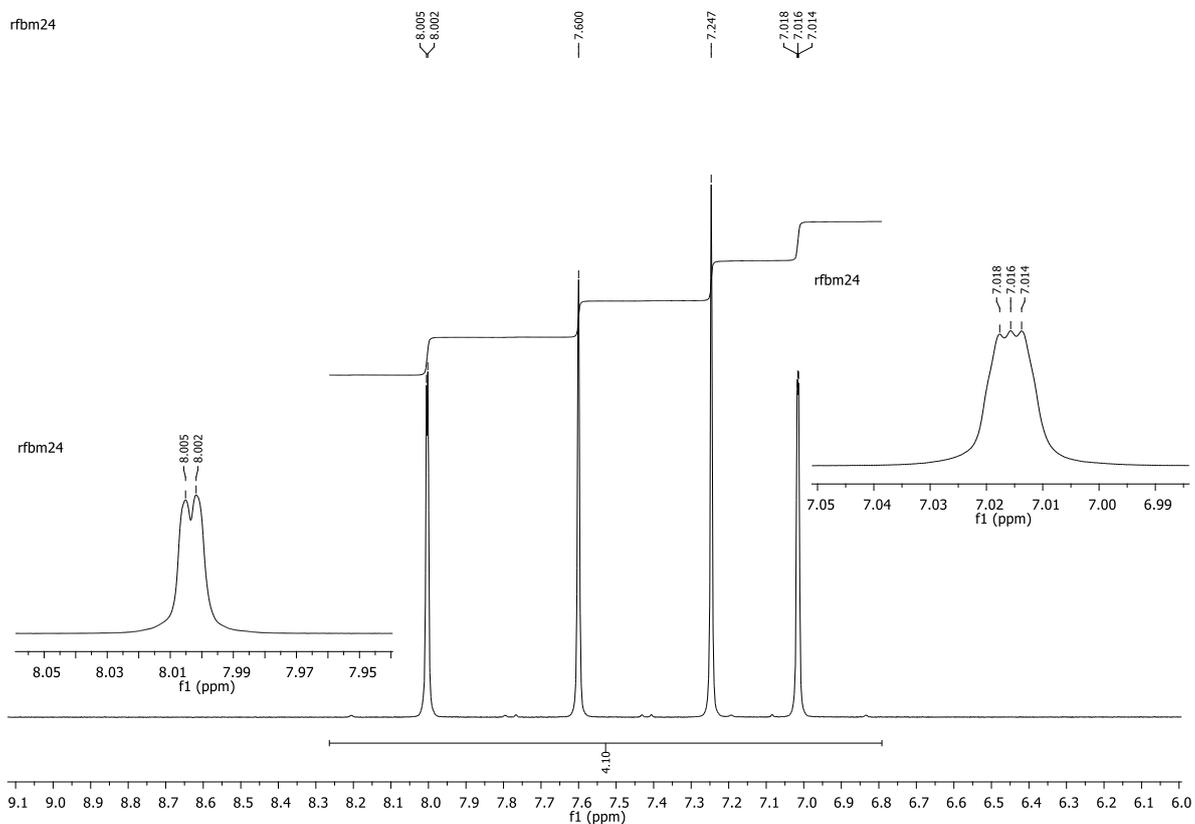
Espectro 3: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto (**77a**)



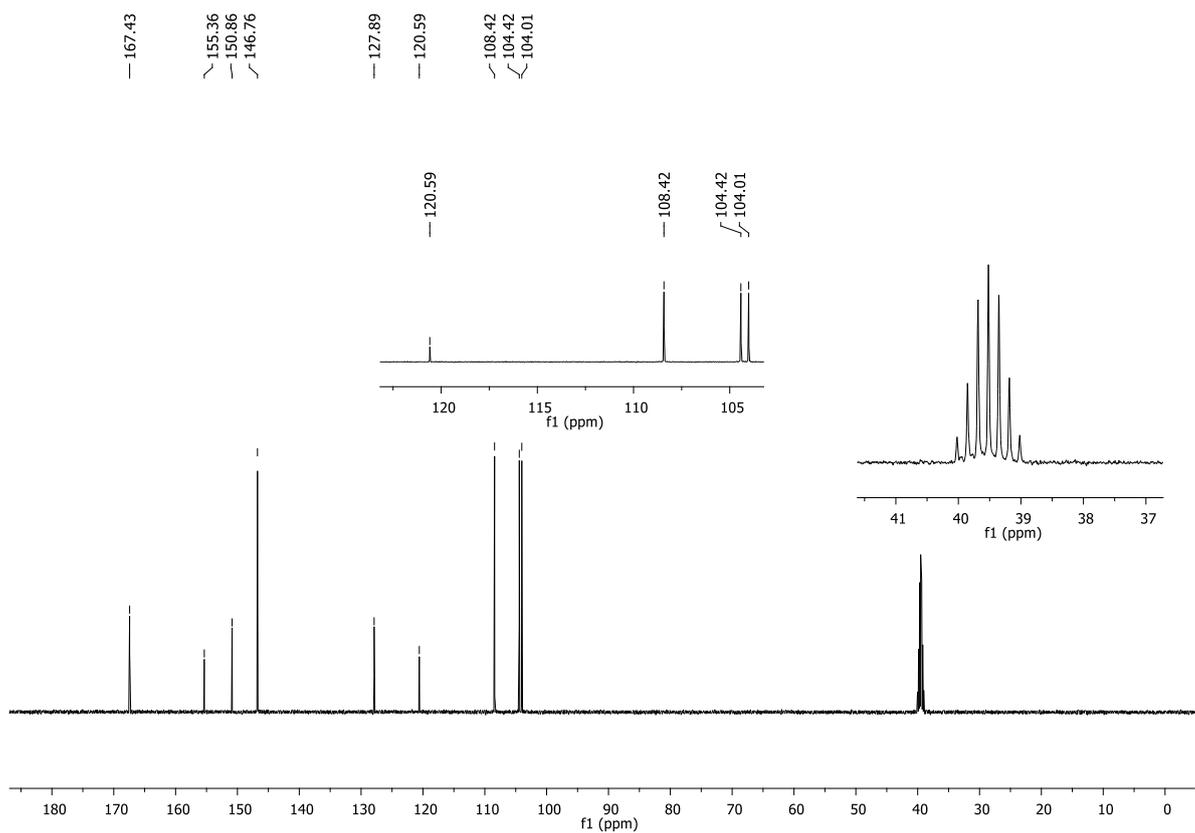
Espectro 4: Espectro de IV (KBr) do composto (**77b**)



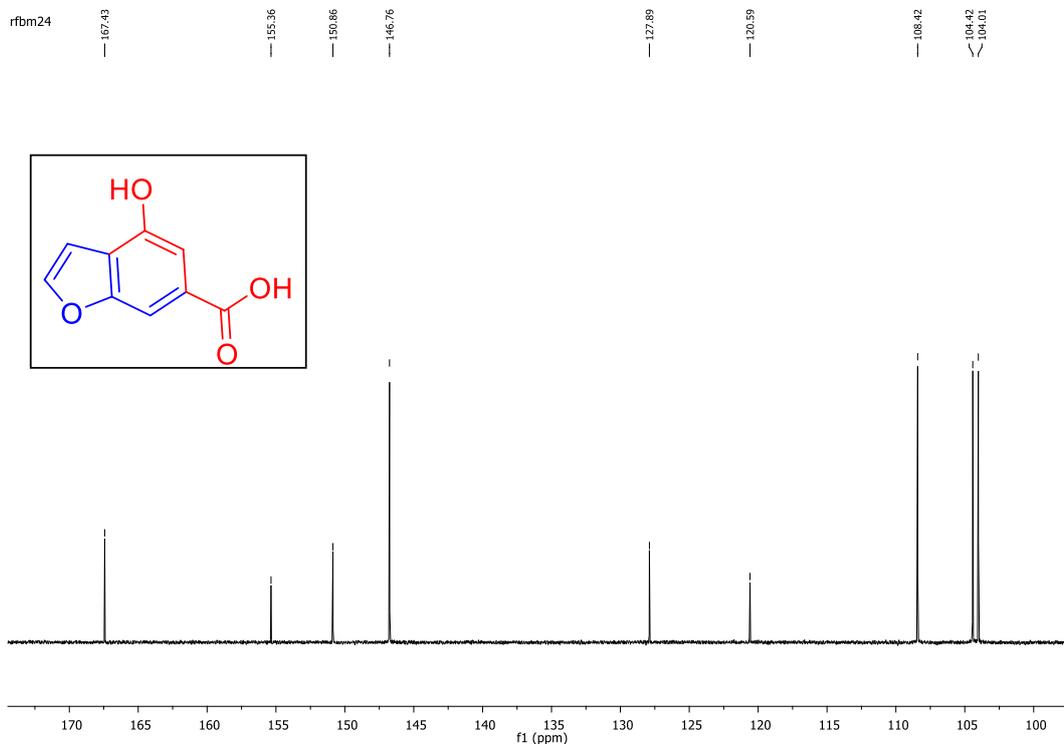
Espectro 5: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (**77b**)



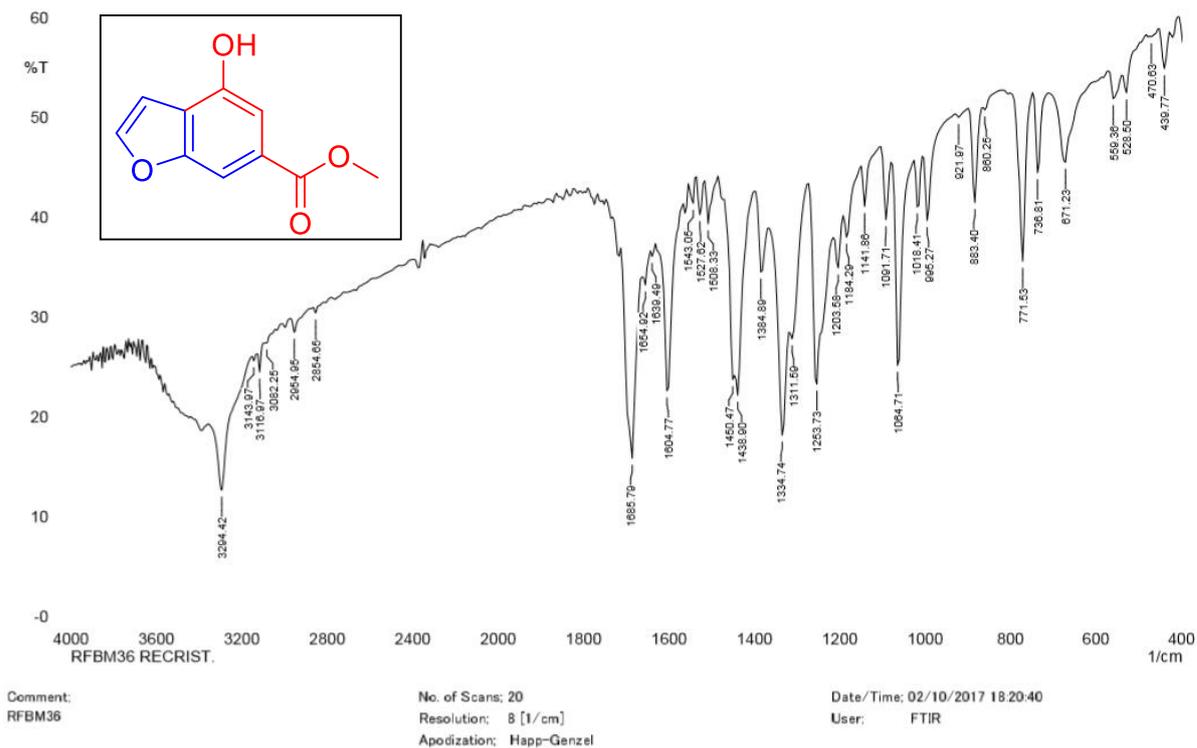
Espectro 6: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (**77b**)



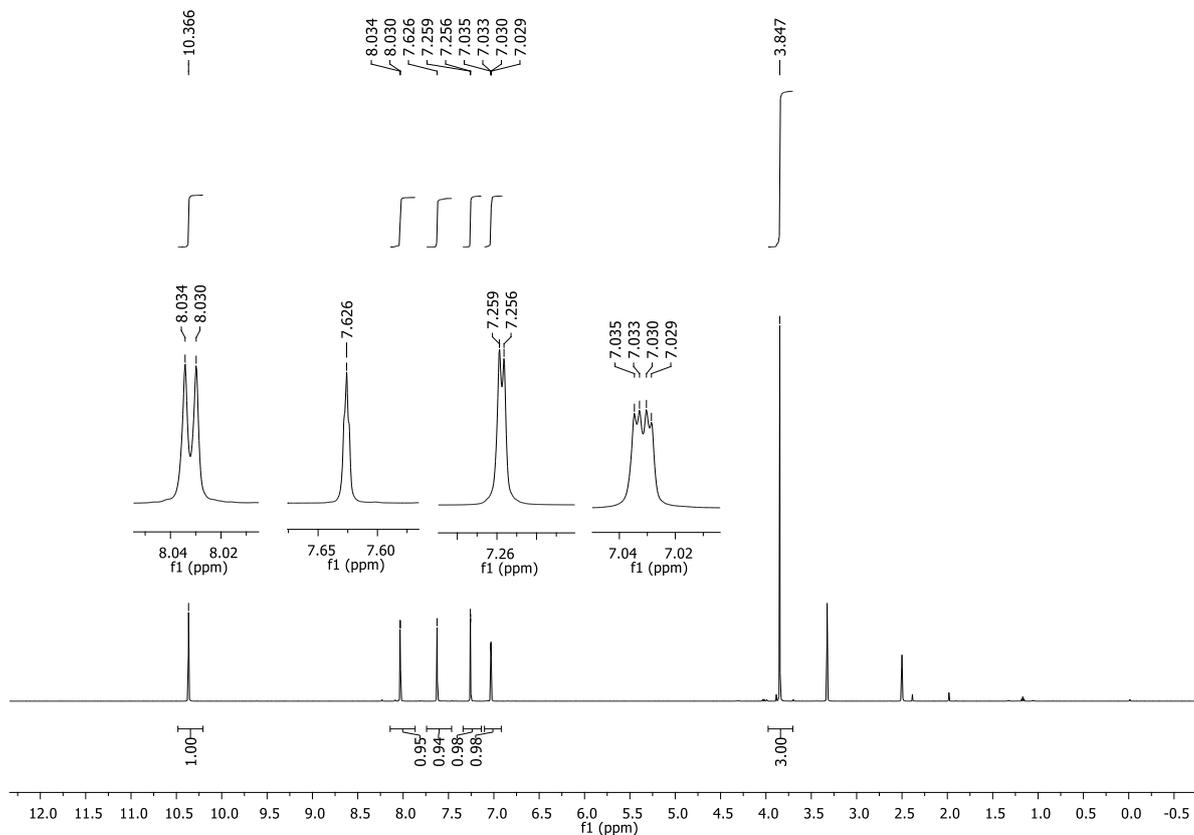
Espectro 7: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (**77b**)



Espectro 8: Expansão do Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (**77b**)

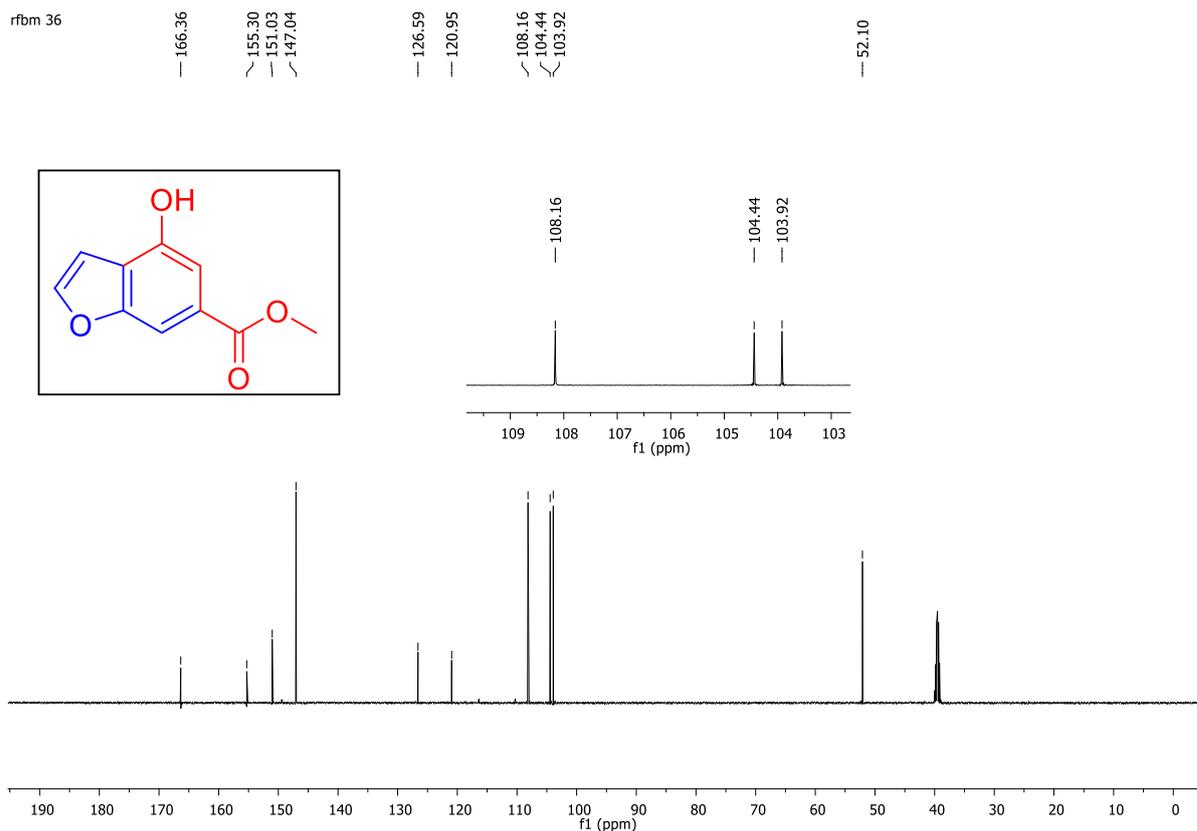


Espectro 9: Espectro de IV (KBr) do composto (78)

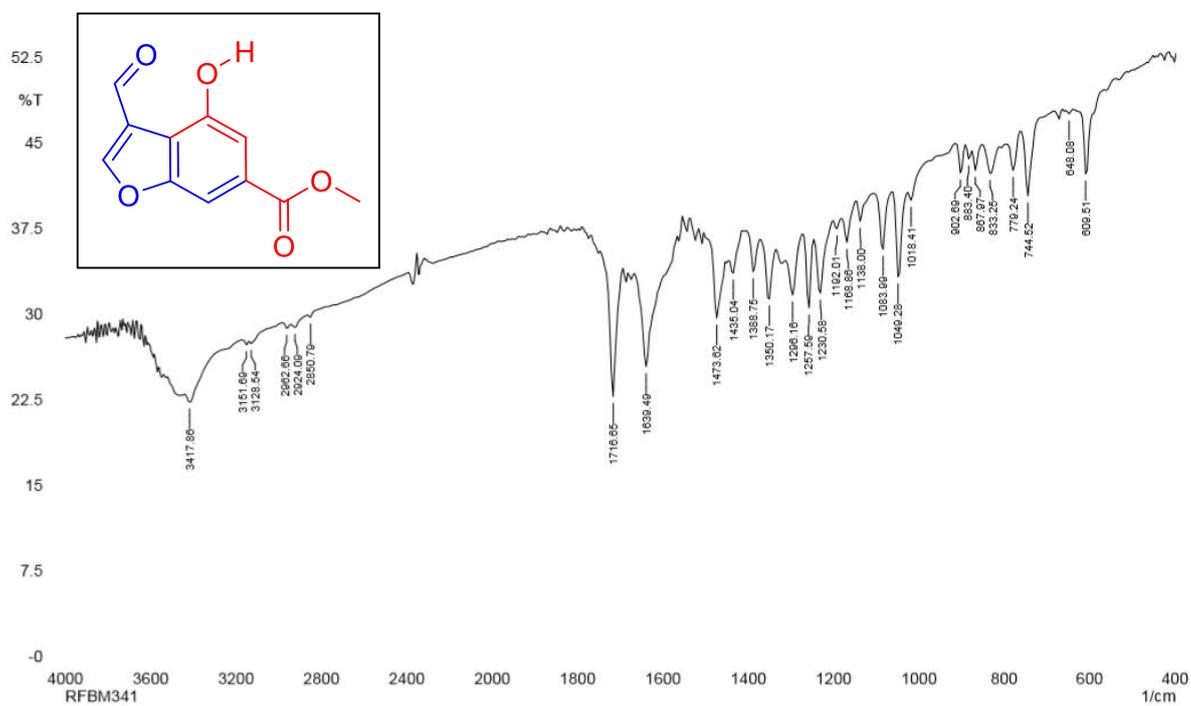


Espectro 10: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (78)

rftm 36



Espectro 11: Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do composto (78)

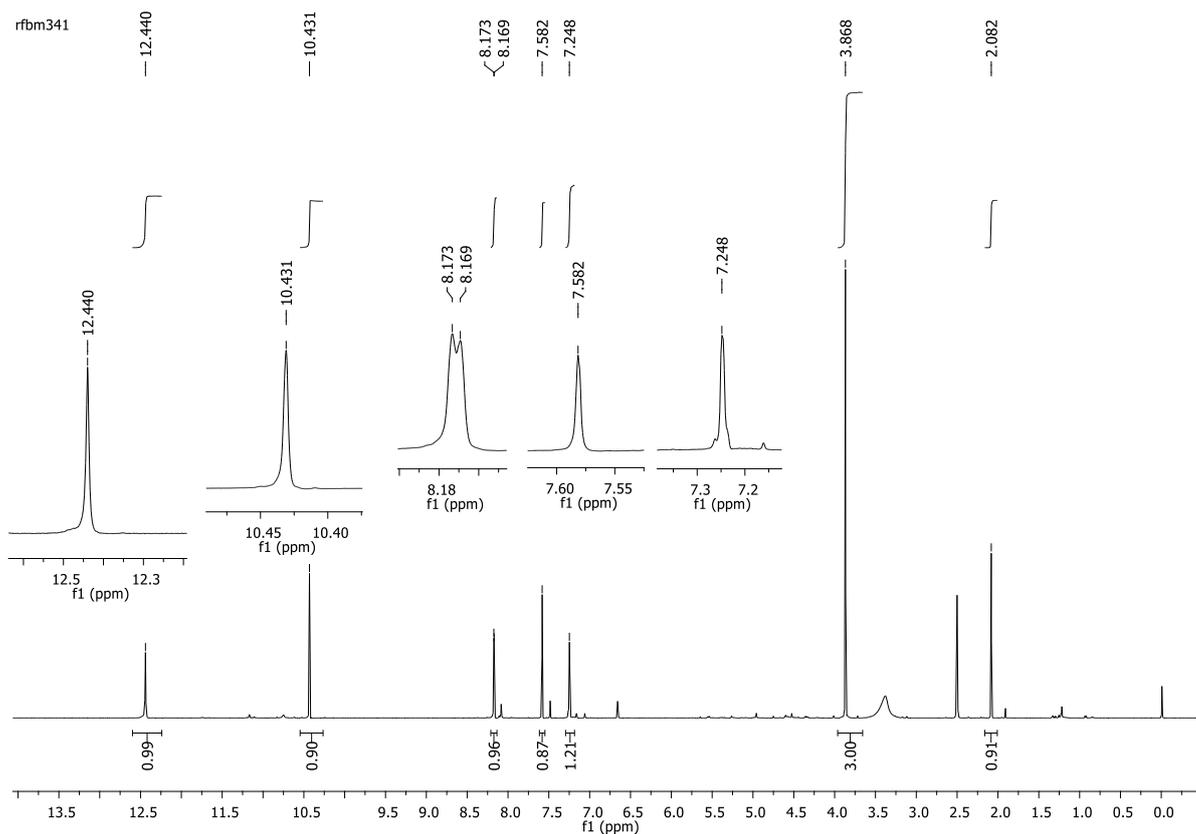


Comment:
RFBM341

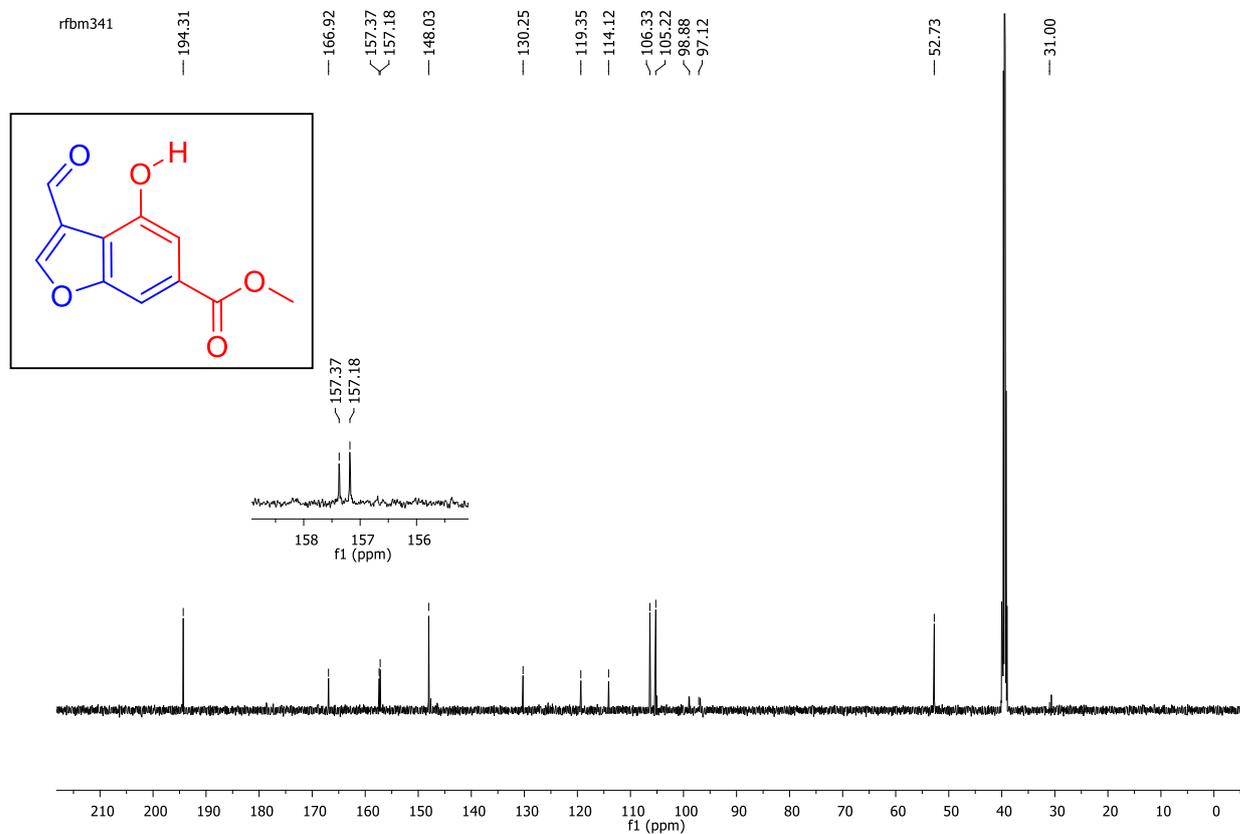
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 03/04/2019 18:09:50
User: FTIR

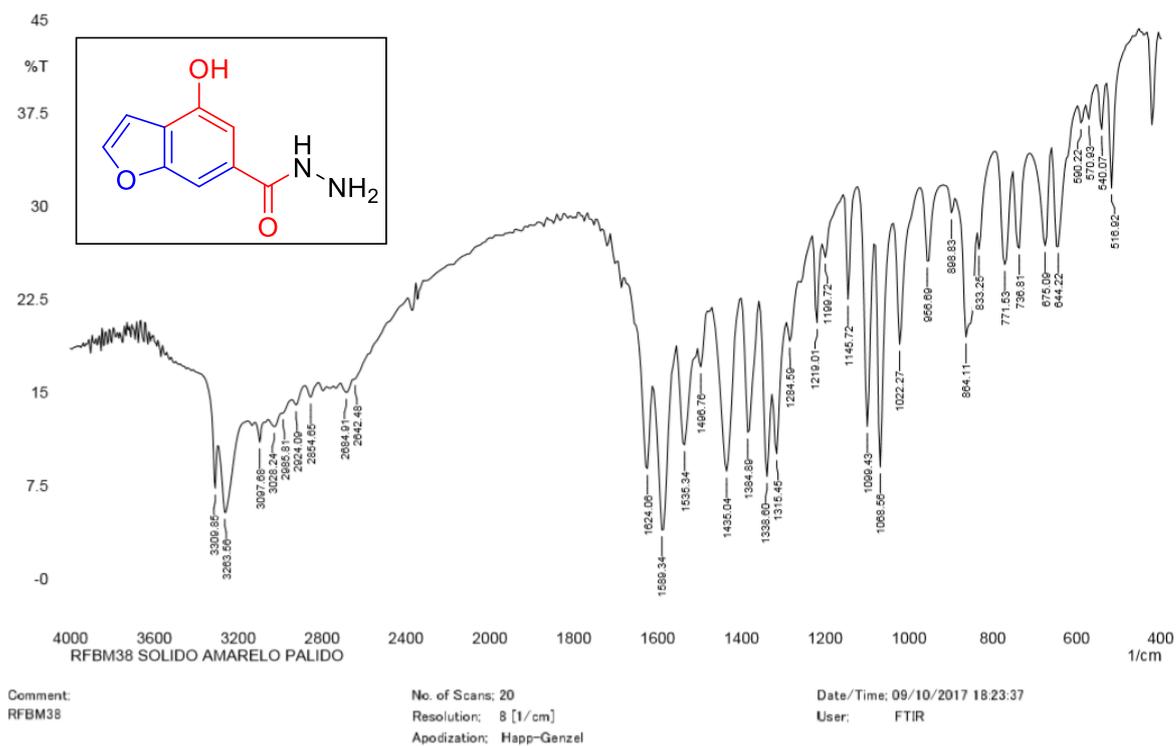
Espectro 12: Espectro de IV (KBr) do composto (78aa)



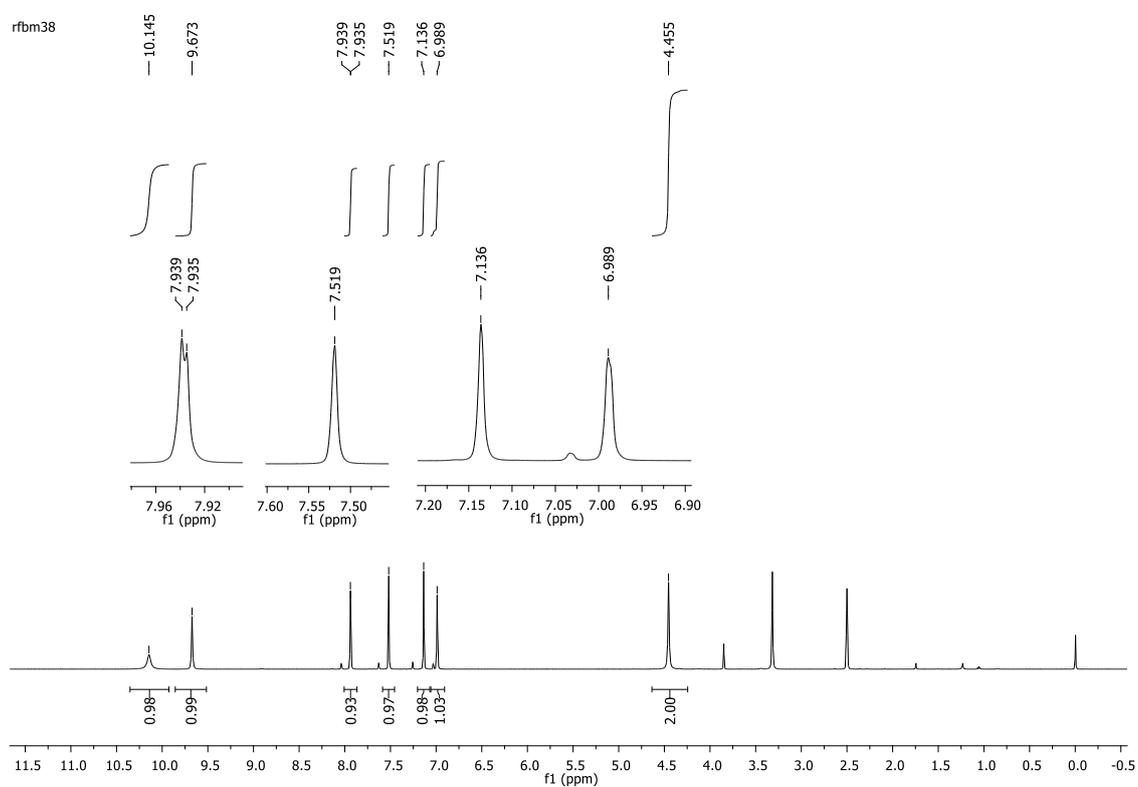
Espectro 13: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (**78aa**)



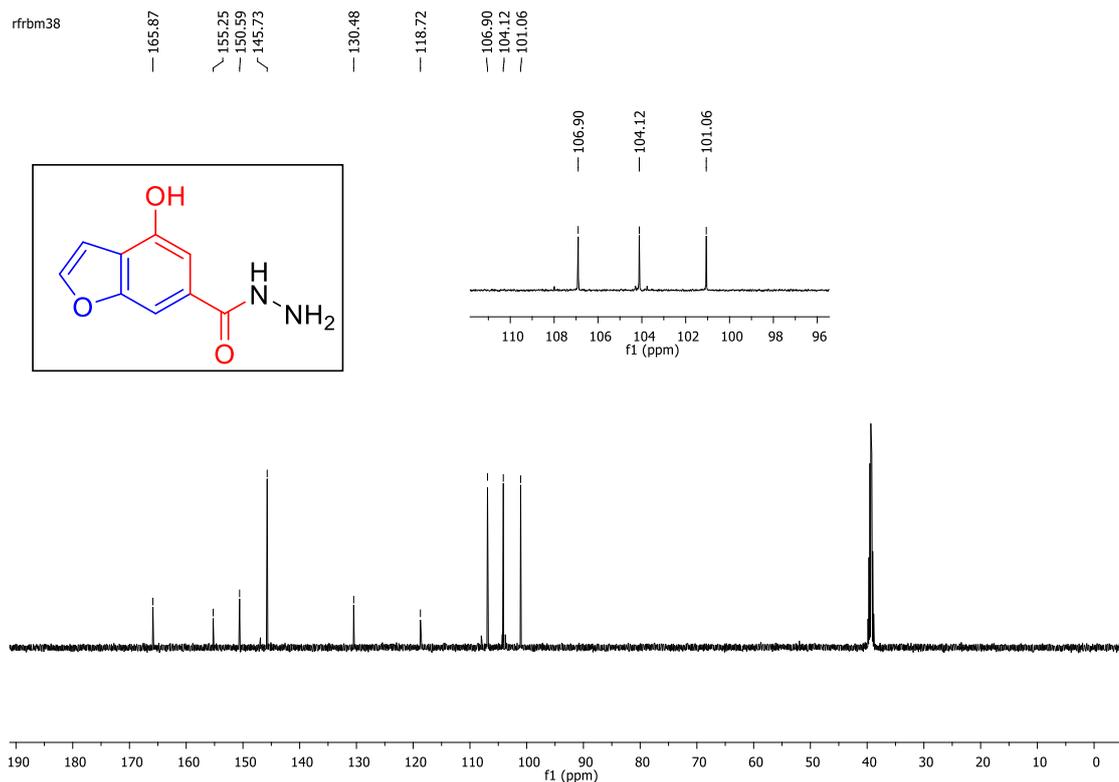
Espectro 14: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (**78aa**)



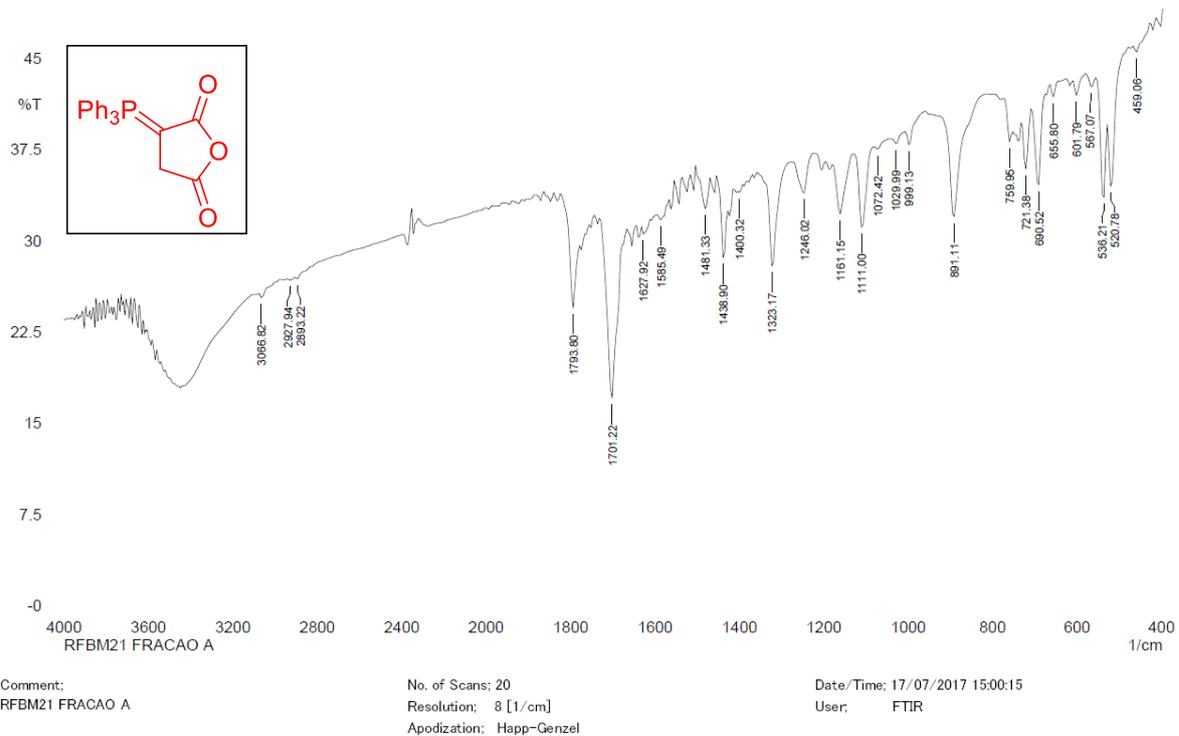
Espectro 15: Espectro de IV (KBr) do composto (79)



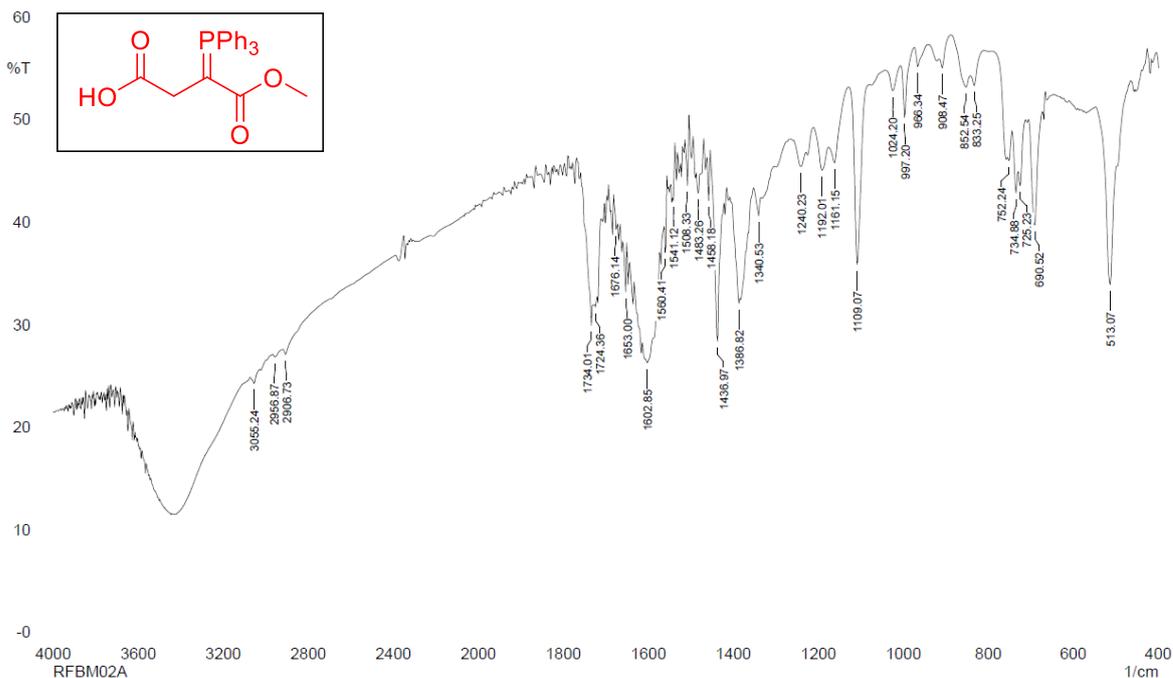
Espectro 16: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do composto (79)



Espectro 17: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (79)



Espectro 18: Espectro de IV (KBr) do composto (82)

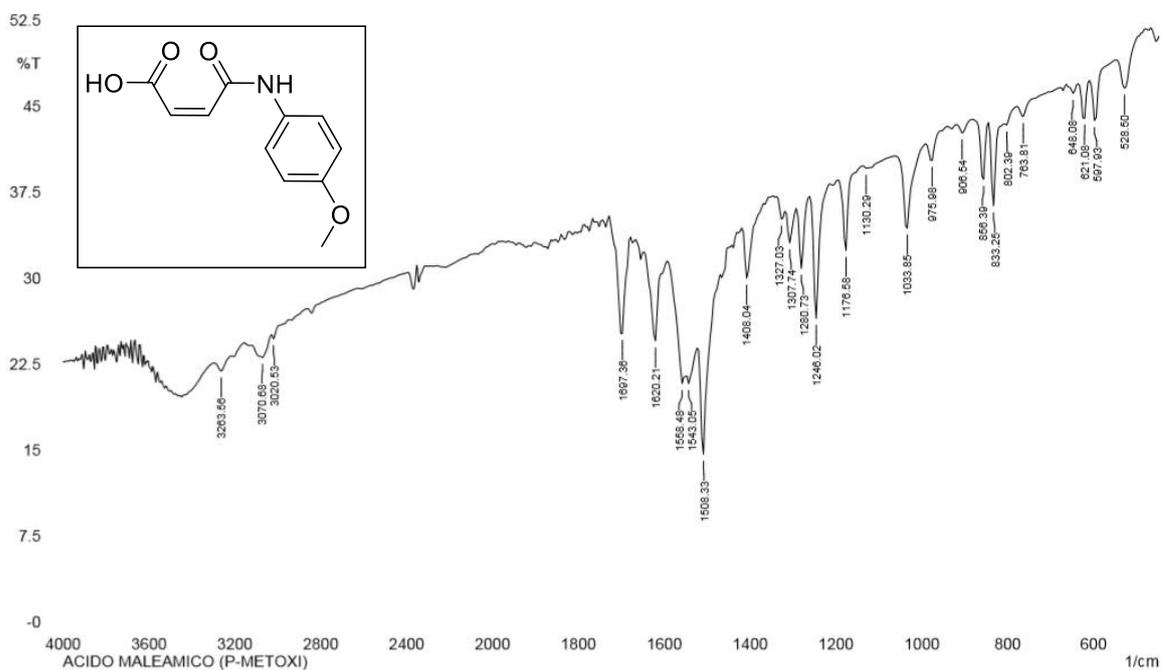


Comment:
RFBM02A

No. of Scans; 20
Resolution; 4 [1/cm]
Apodization; Happ-Genzel

Date/Time; 03/05/2017 18:19:19
User; FTIR

Espectro 19: Espectro de IV (KBr) do composto (83)

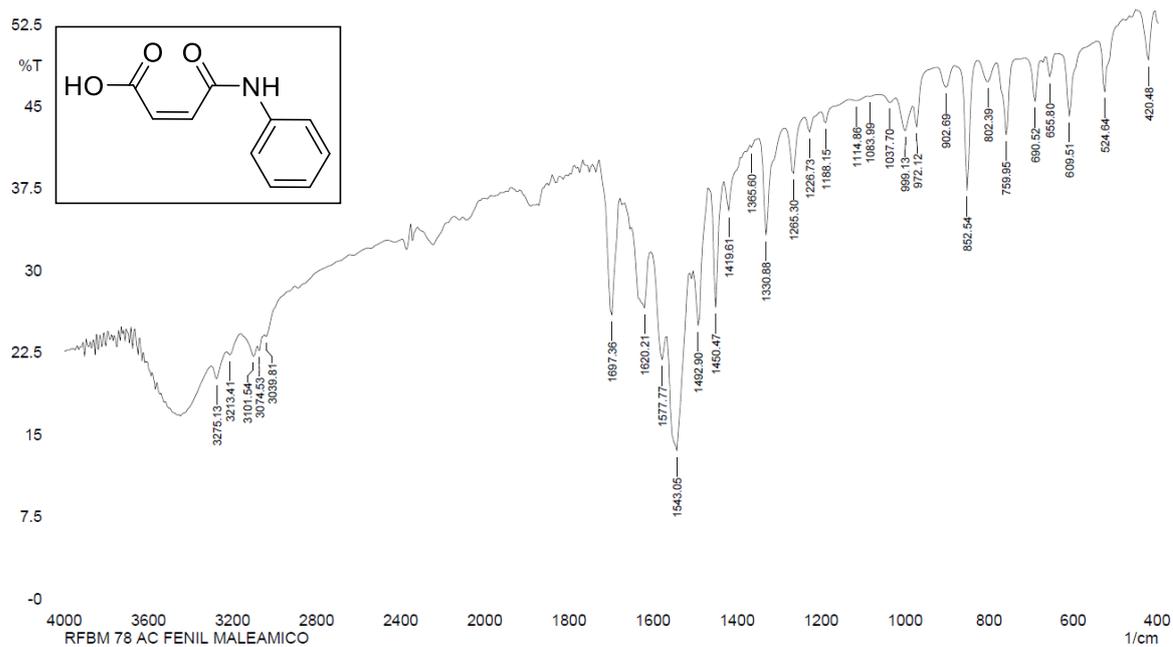


Comment:
ACIDO MALEAMICO (P-METOXI)

No. of Scans; 20
Resolution; 8 [1/cm]
Apodization; Happ-Genzel

Date/Time; 12/08/2019 13:30:35
User; FTIR

Espectro 20: Espectro de IV (KBr) do composto (86a)

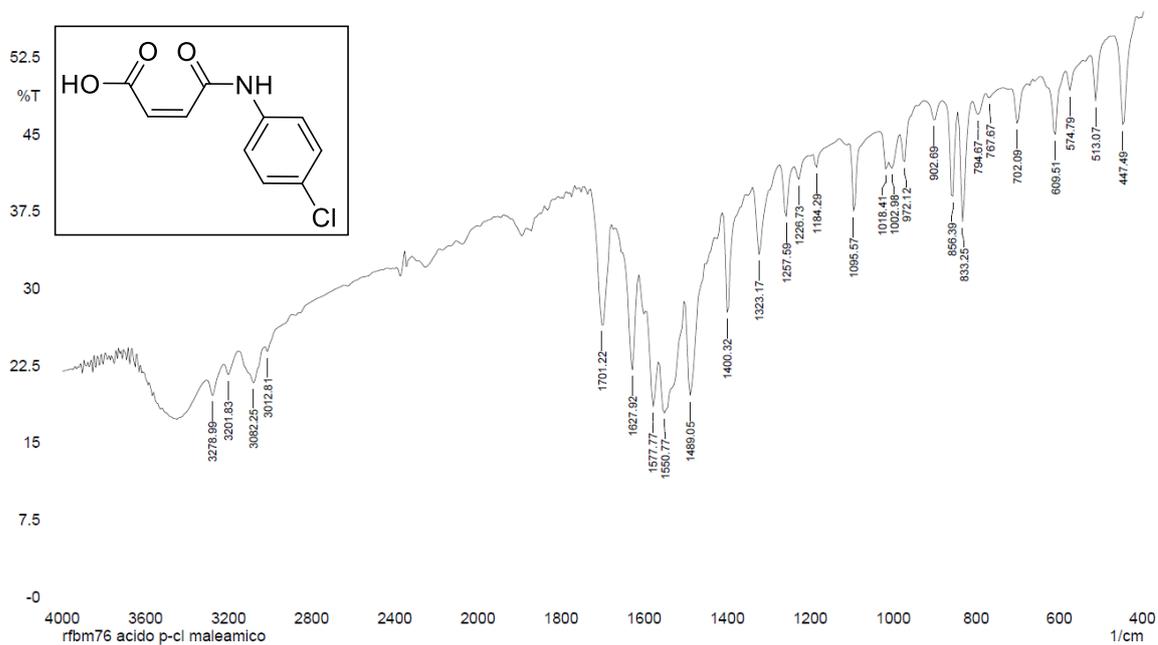


Comment:
RFBM 78

No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 12/01/2018 15:29:41
User: FTIR

Espectro 21: Espectro de IV (KBr) do composto (86b)

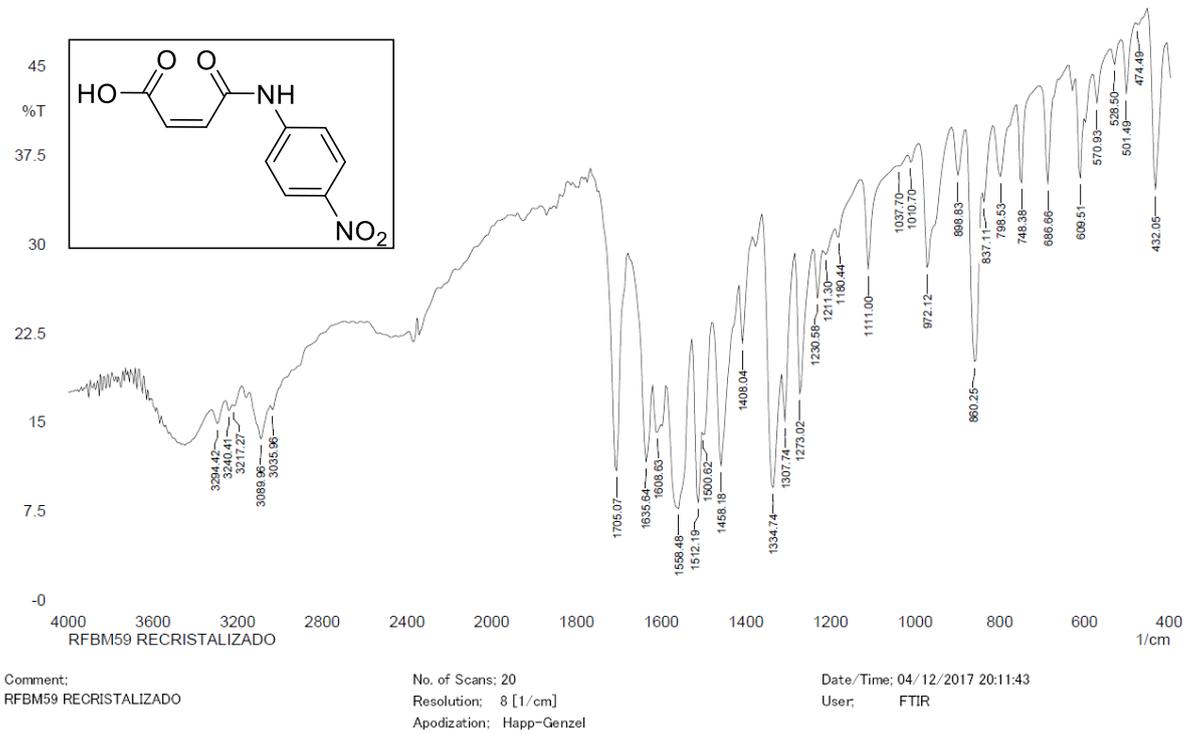


Comment:
rfbm76

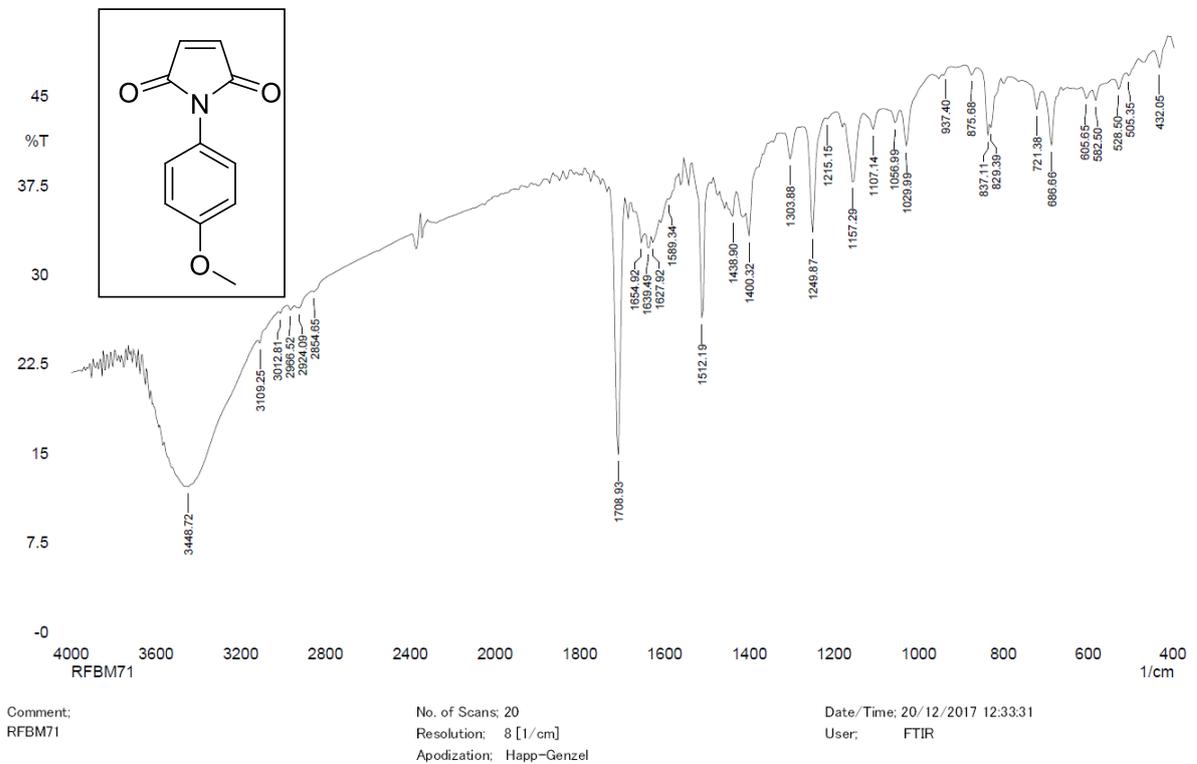
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 10/01/2018 12:29:16
User: FTIR

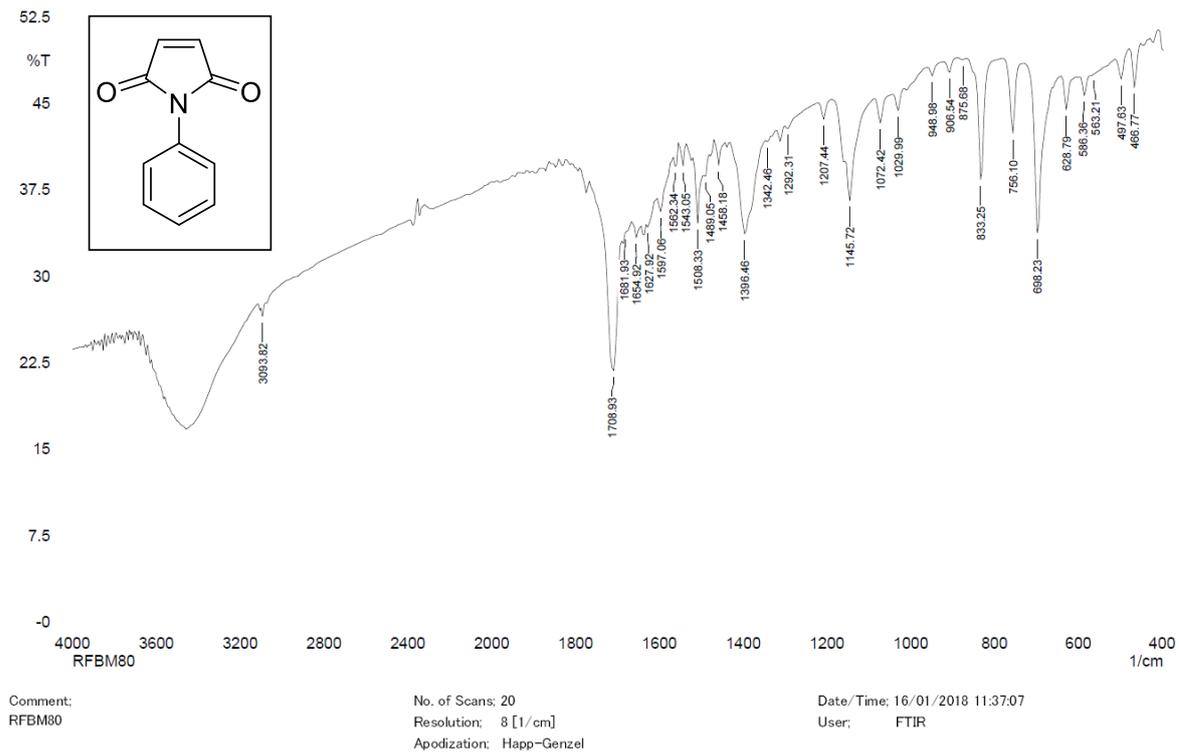
Espectro 22: Espectro de IV (KBr) do composto (86c)



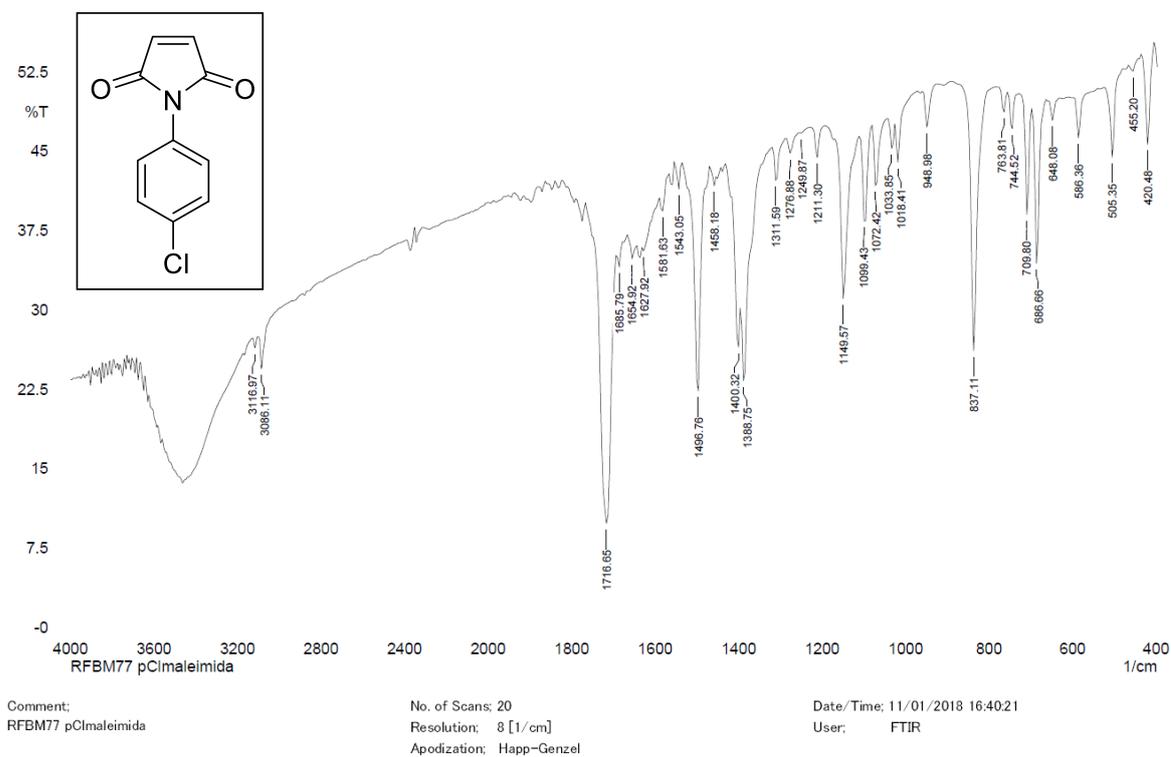
Espectro 23: Espectro de IV (KBr) do composto (86d)



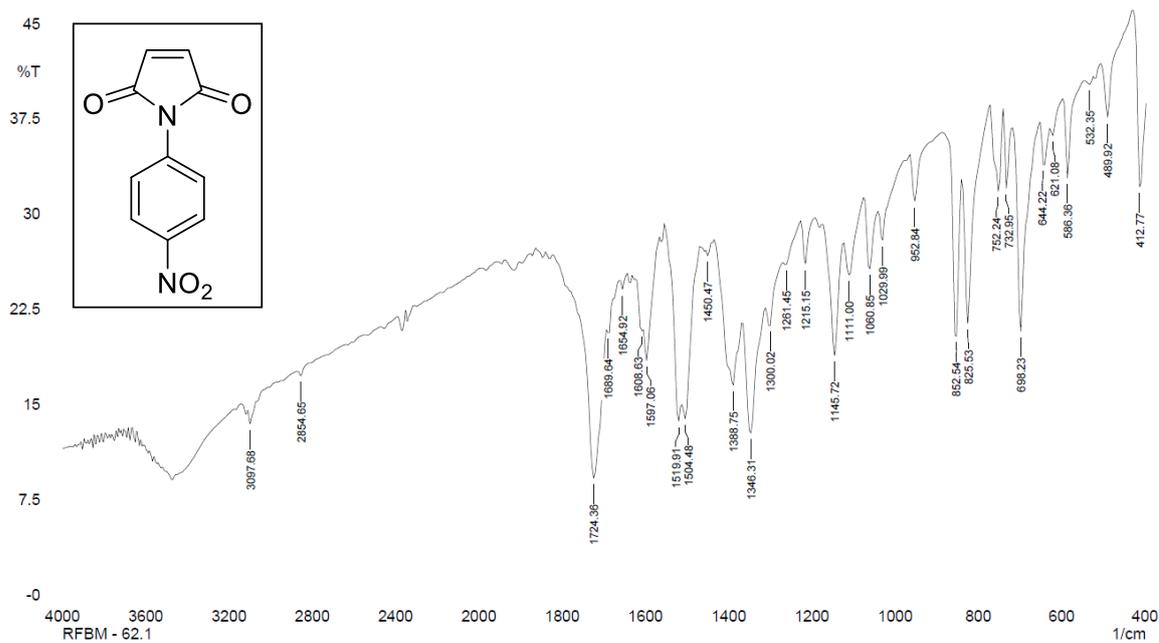
Espectro 24: Espectro de IV (KBr) do composto (87a)



Espectro 25: Espectro de IV (KBr) do composto (87b)



Espectro 26: Espectro de IV (KBr) do composto (87c)

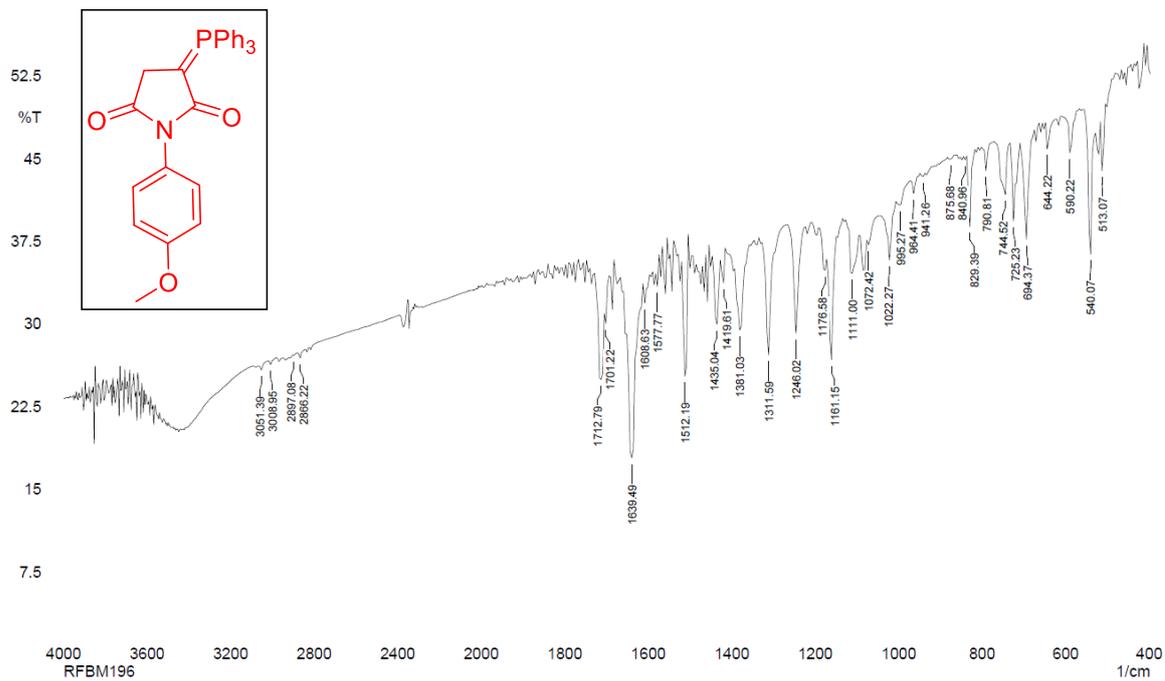


Comment:
RFBM - 62.1

No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 30/11/2017 14:00:52
User: FTIR

Espectro 27: Espectro de IV (KBr) do composto (87d)

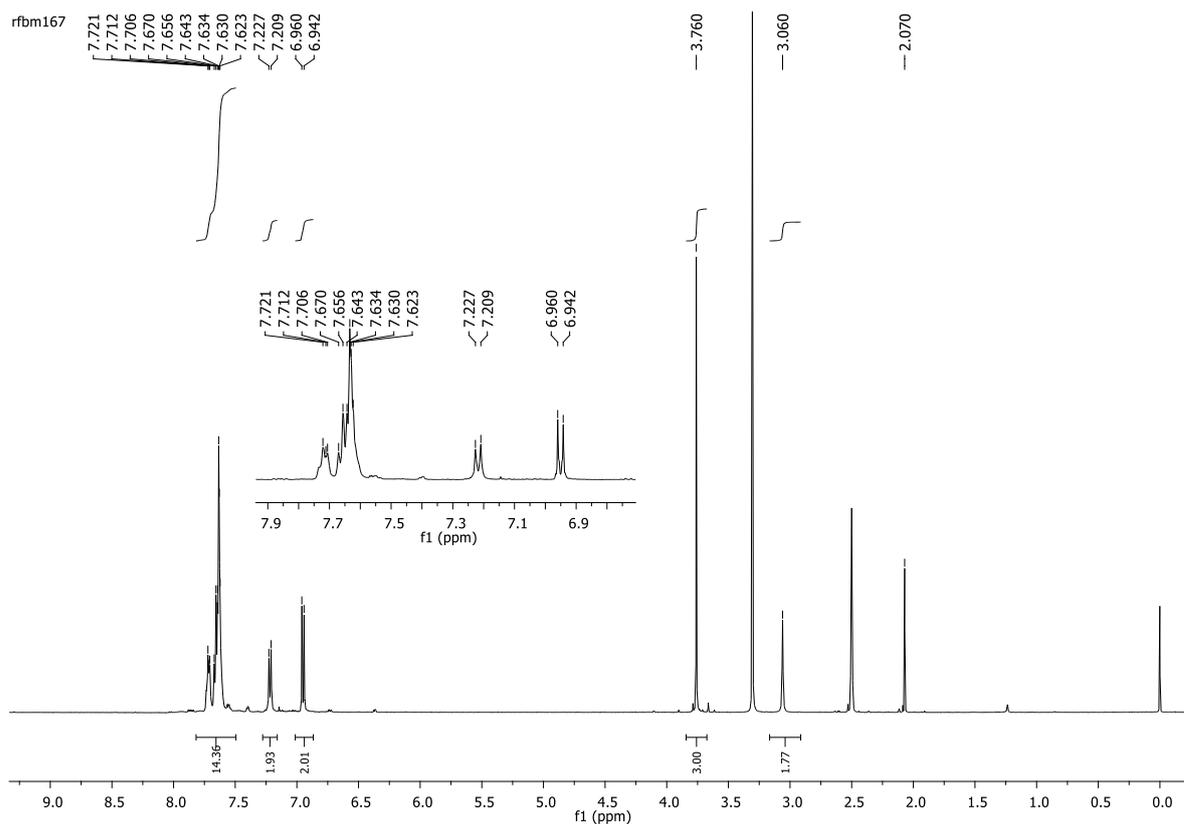


Comment:
RFBM196

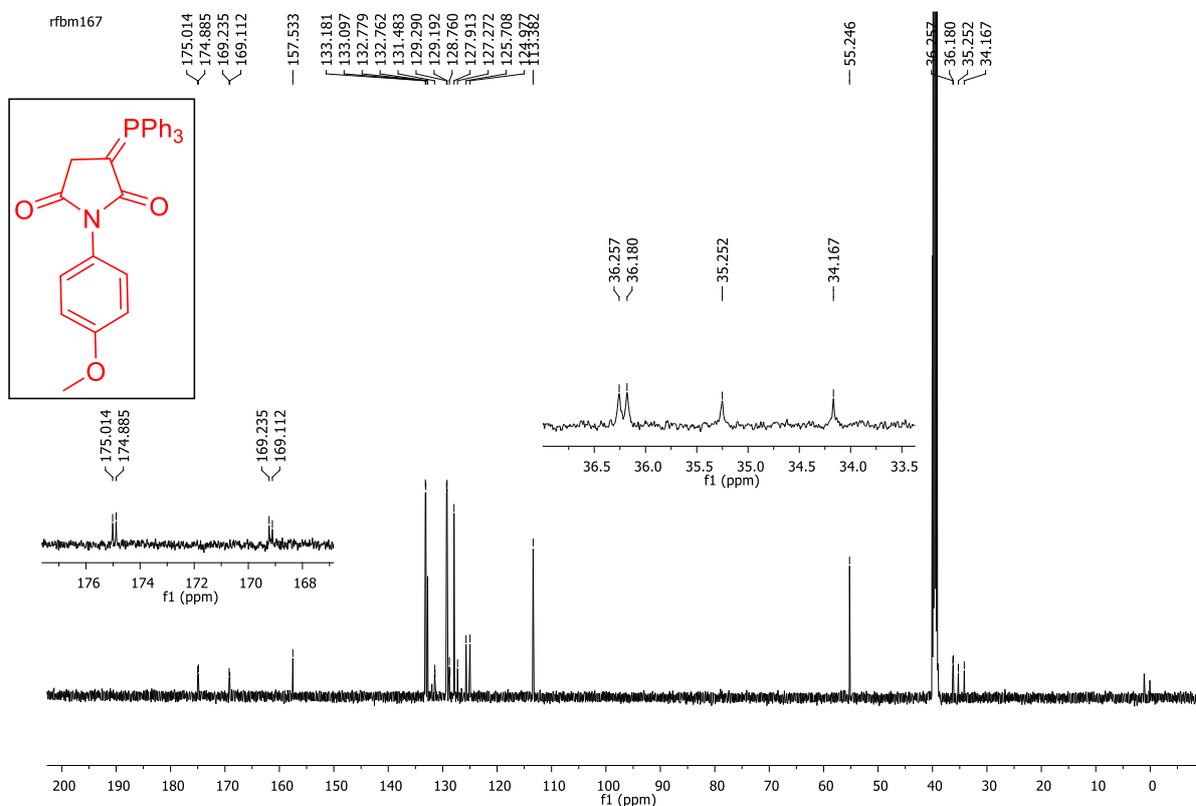
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: None

Date/Time: 03/09/2018 10:53:14
User: FTIR

Espectro 28: Espectro de IV (KBr) do composto (87aa)

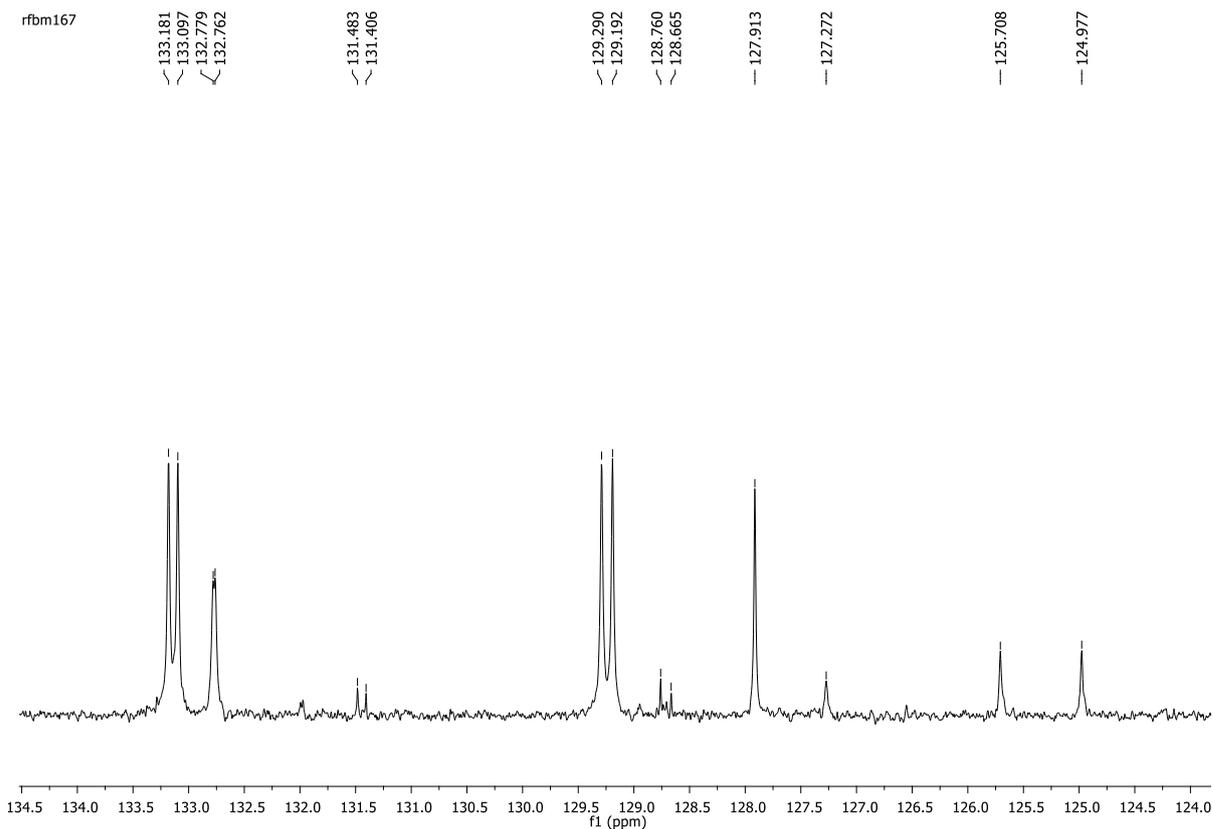


Espectro 29: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (87aa)

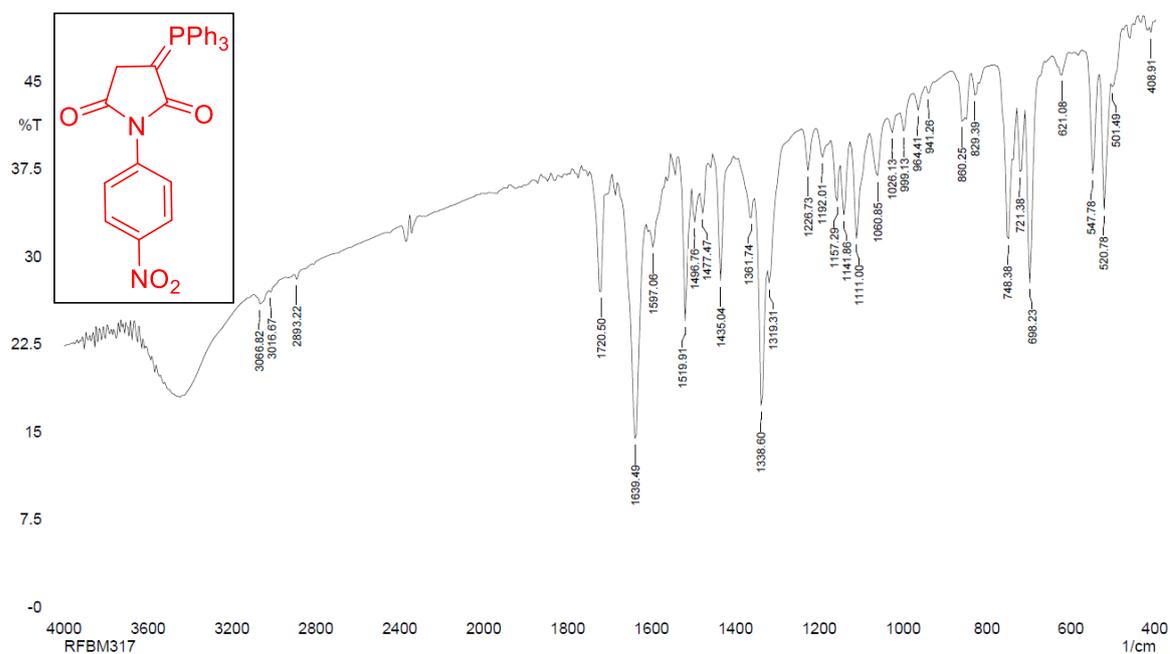


Espectro 30: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (87aa)

rfbm167



Espectro 31: Expansão do Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto **(87aa)**

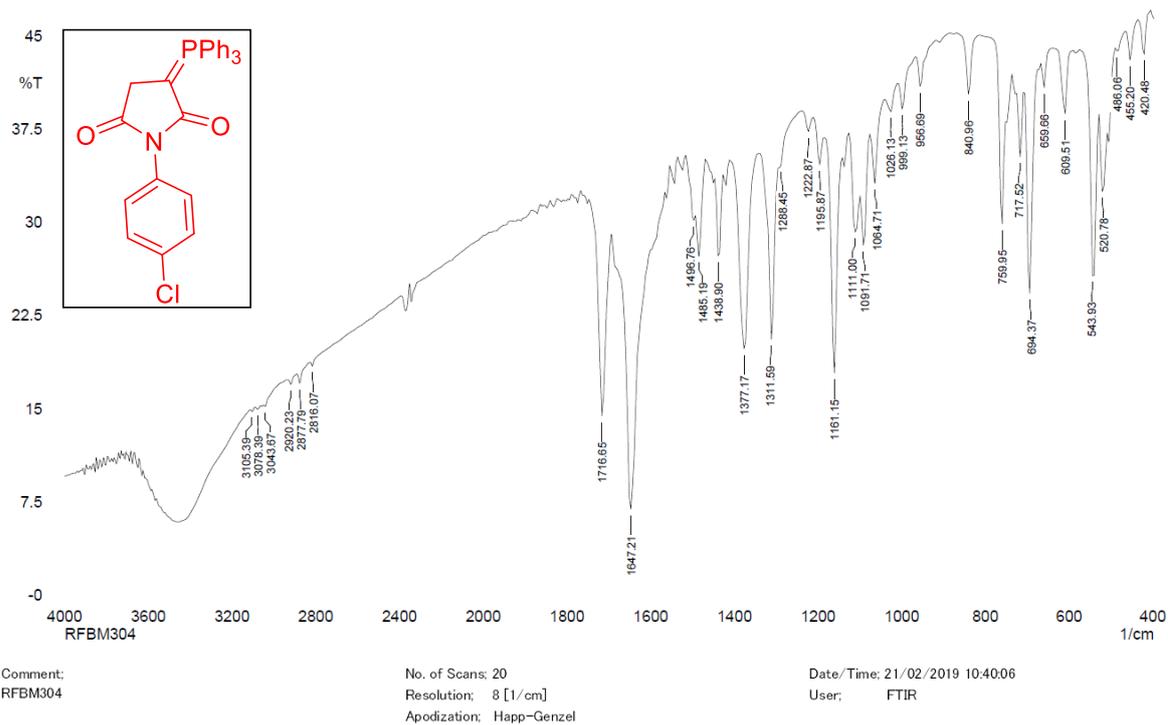


Comment:
RFBM317

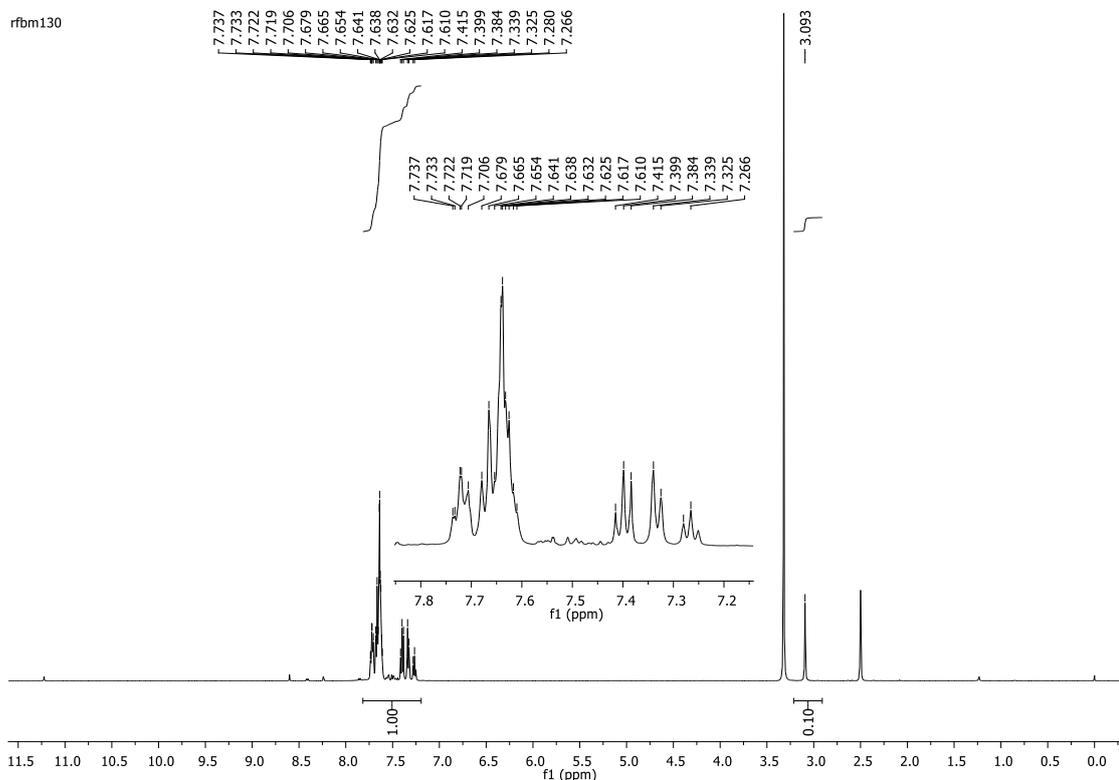
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 26/02/2019 15:23:13
User: FTIR

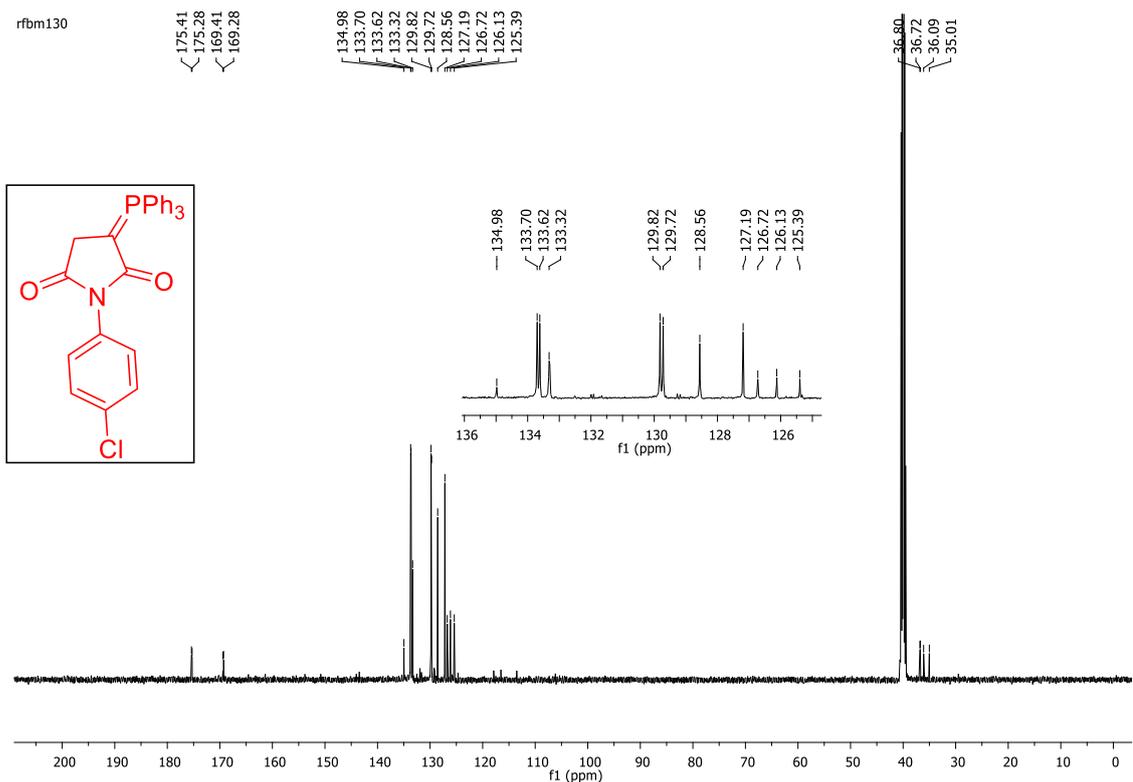
Espectro 32: Espectro de IV (KBr) do composto **(87ba)**



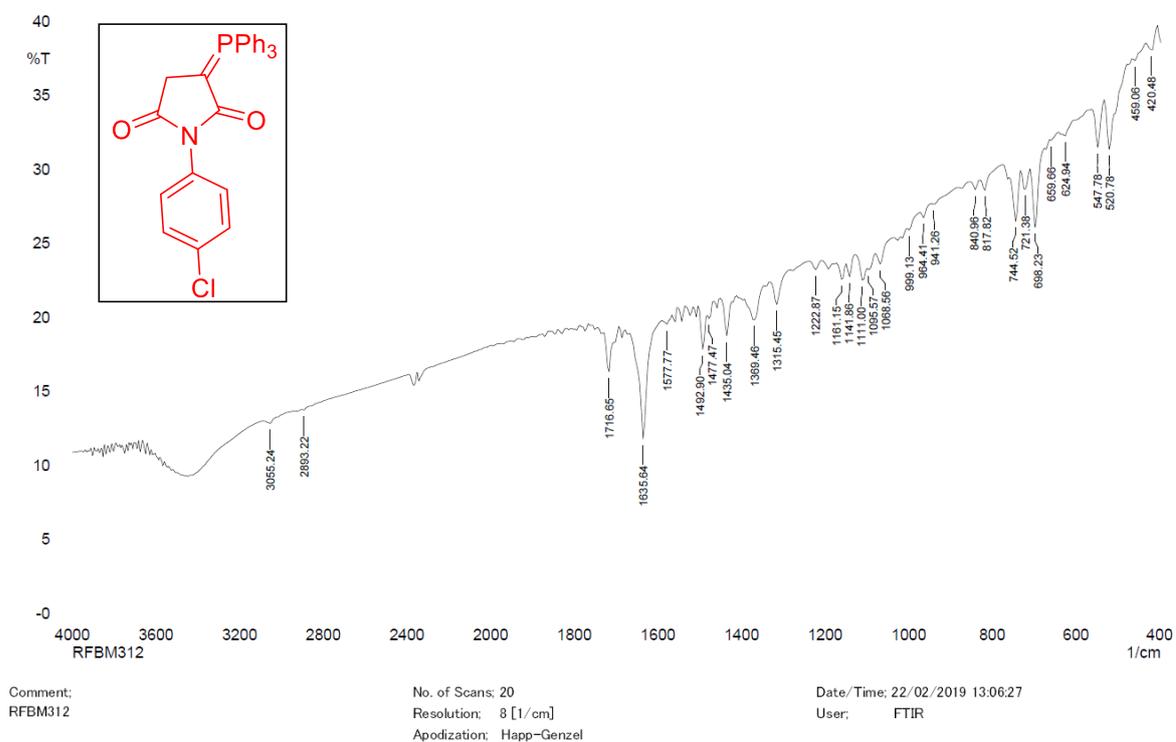
Espectro 33: Espectro de IV (KBr) do composto (**87ca**)



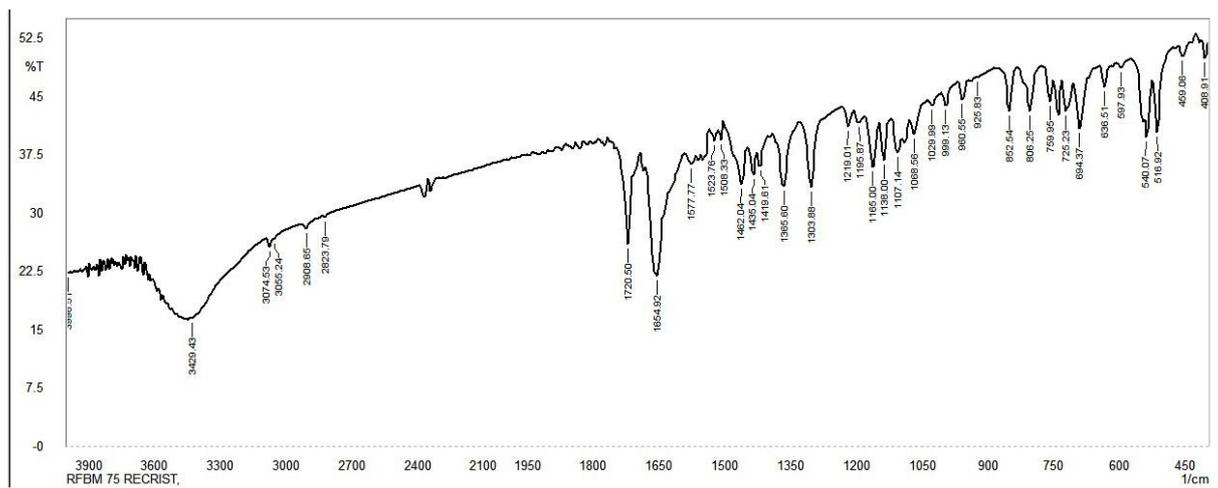
Espectro 34: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do composto (**87ca**)



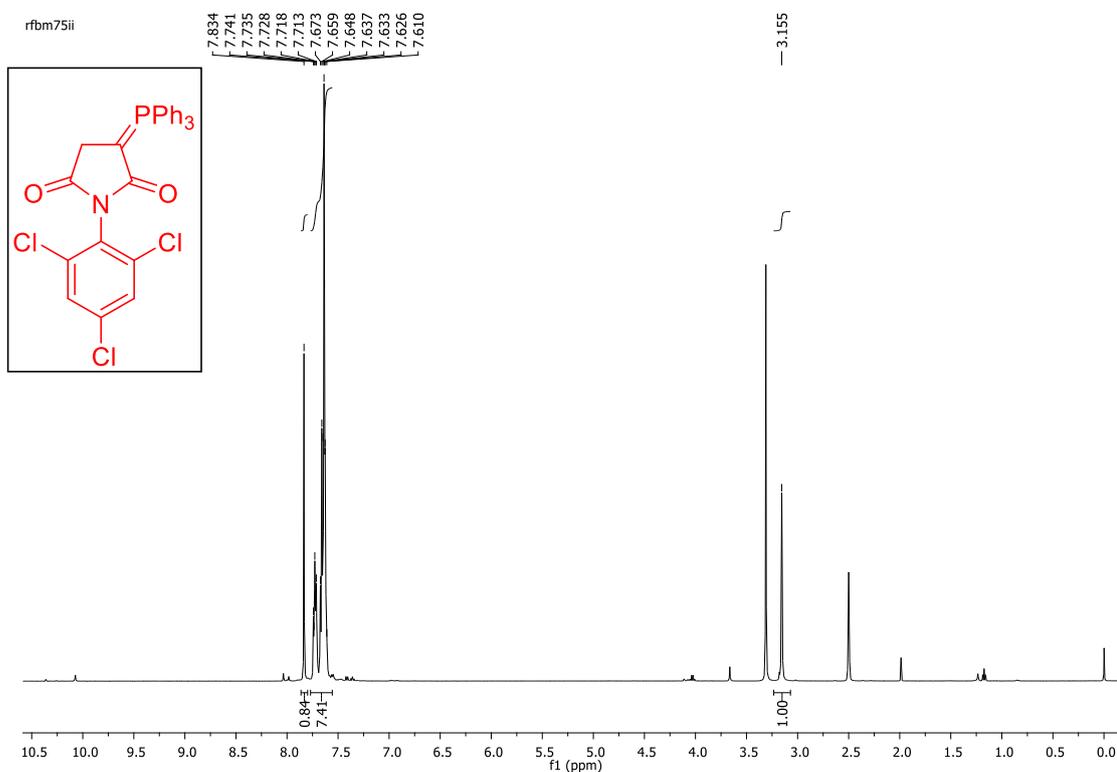
Espectro 35: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (**87ca**)



Espectro 36: Espectro de IV (KBr) do composto (**87da**)

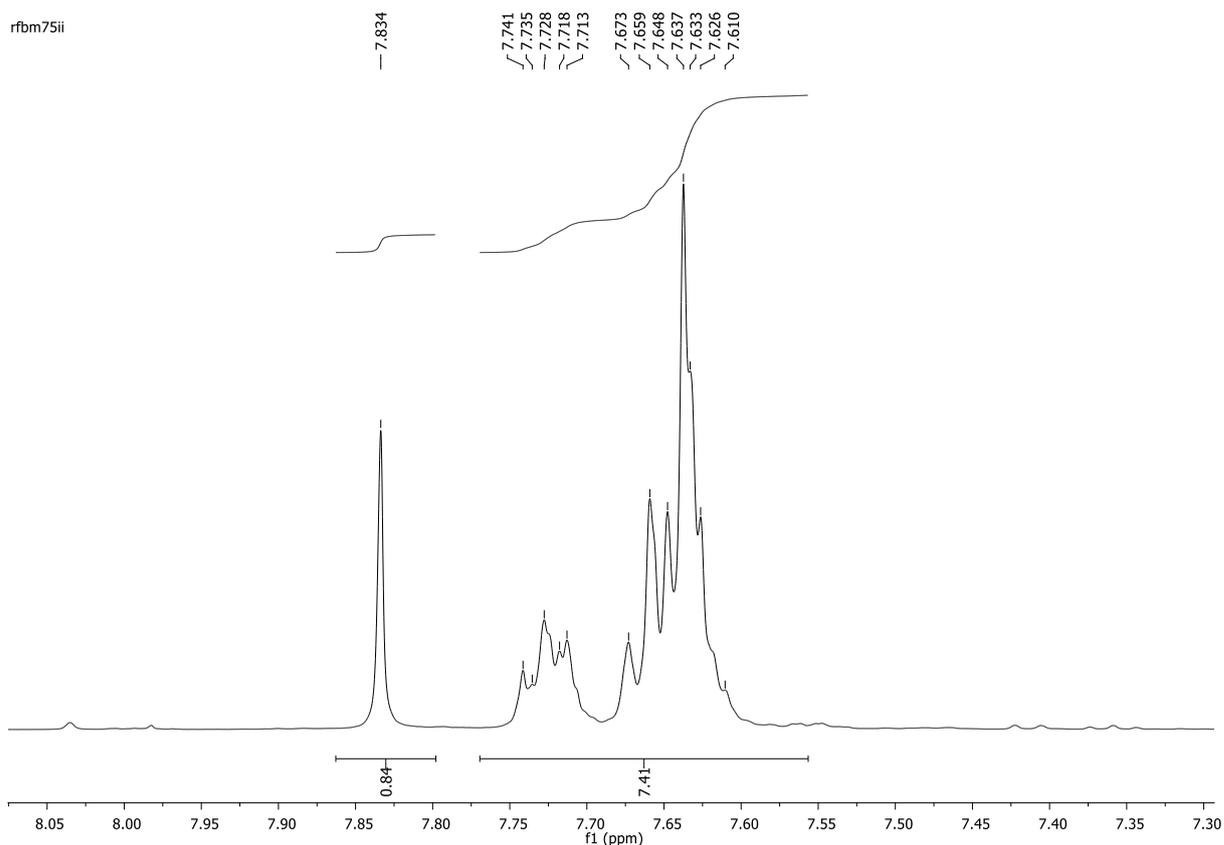


Espectro 37: Espectro de IV (KBr) do composto (**87ea**)

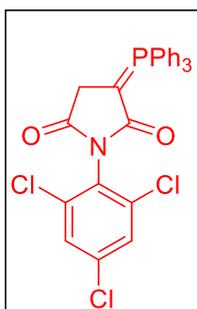
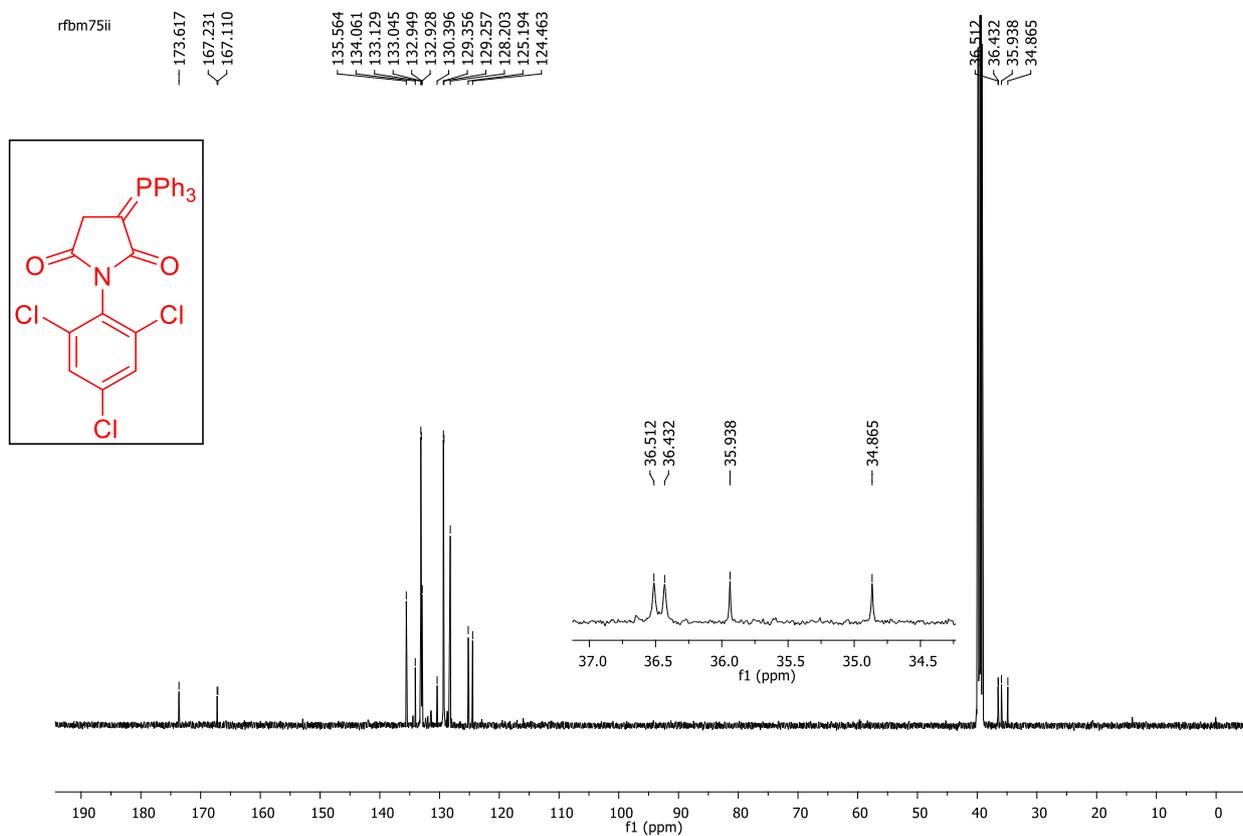


Espectro 38: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (**87ea**)

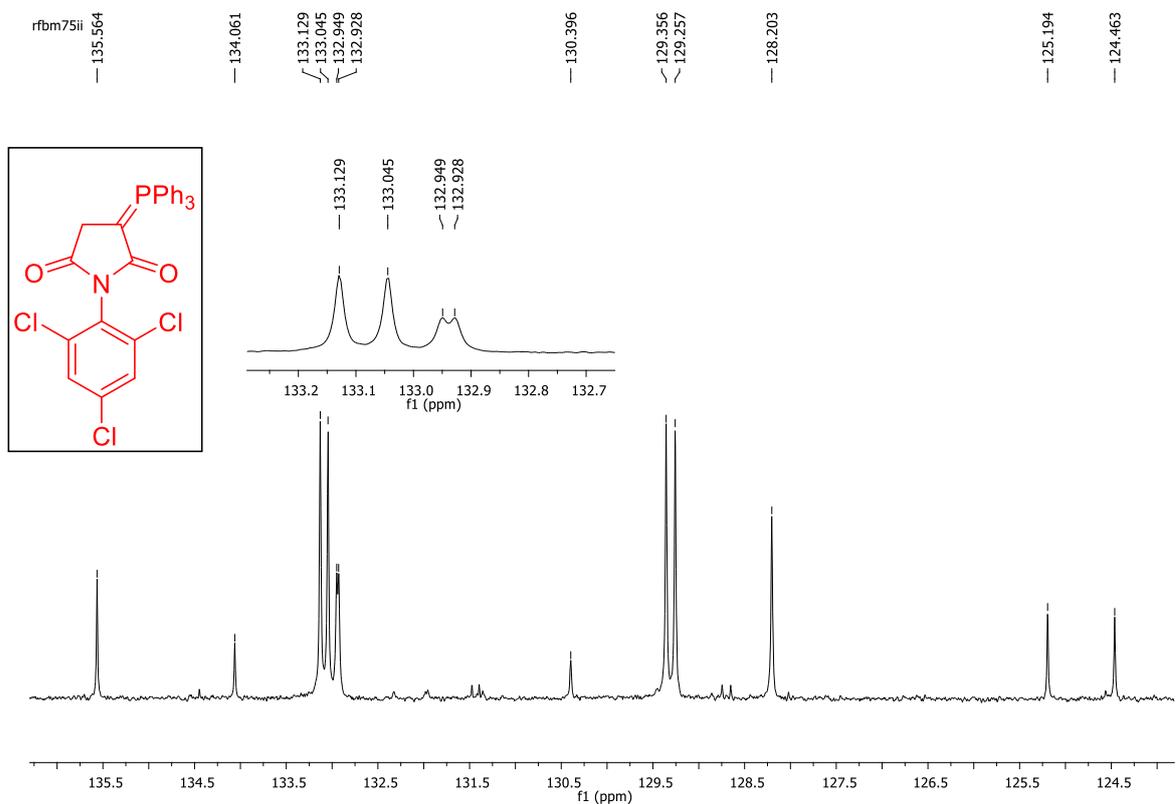
rfbm75ii



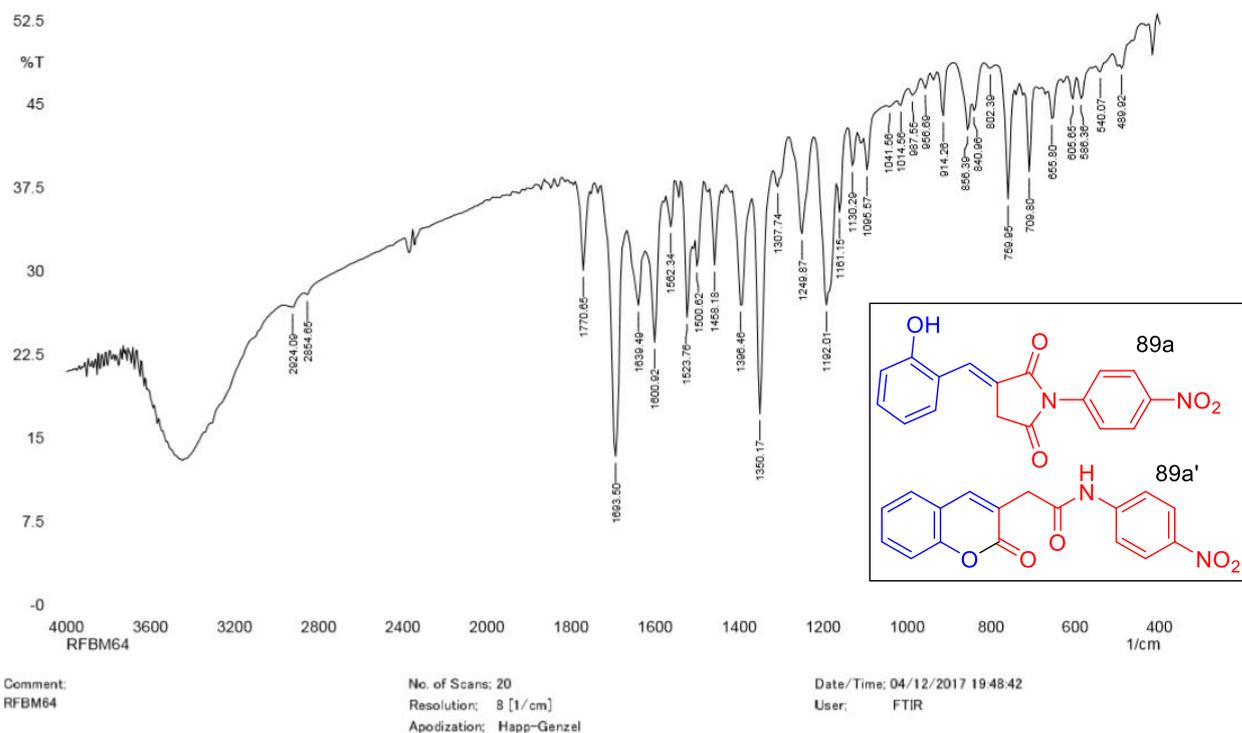
Espectro 39: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **(87ea)**



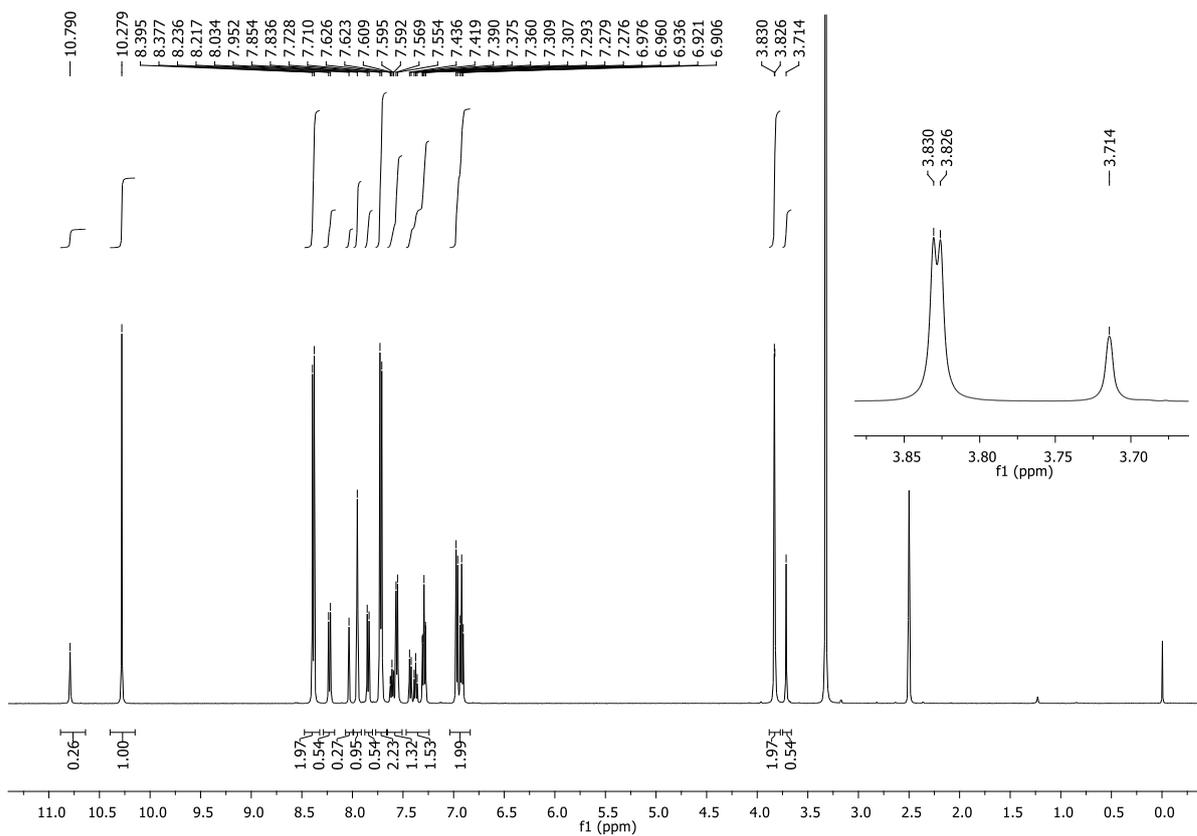
Espectro 40: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto **(87ea)**



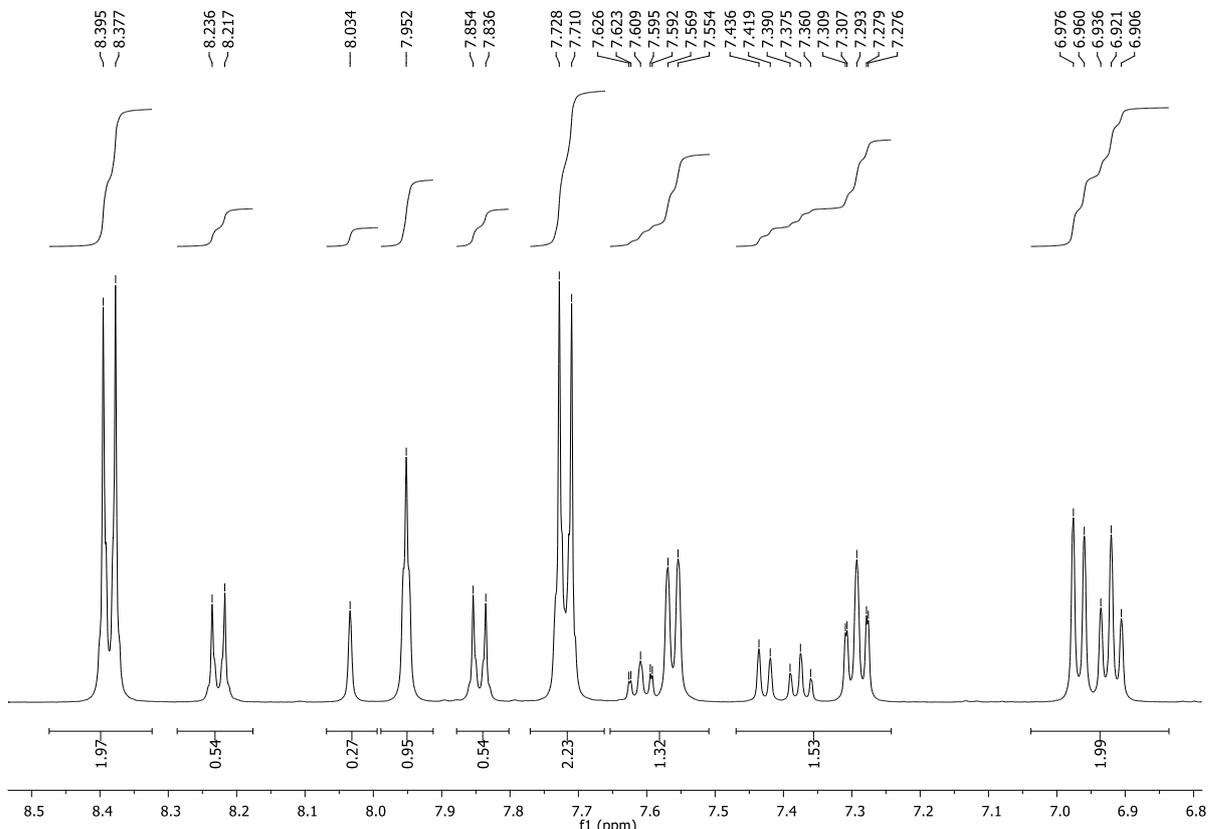
Espectro 41: Expansão do Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto **(87ea)**



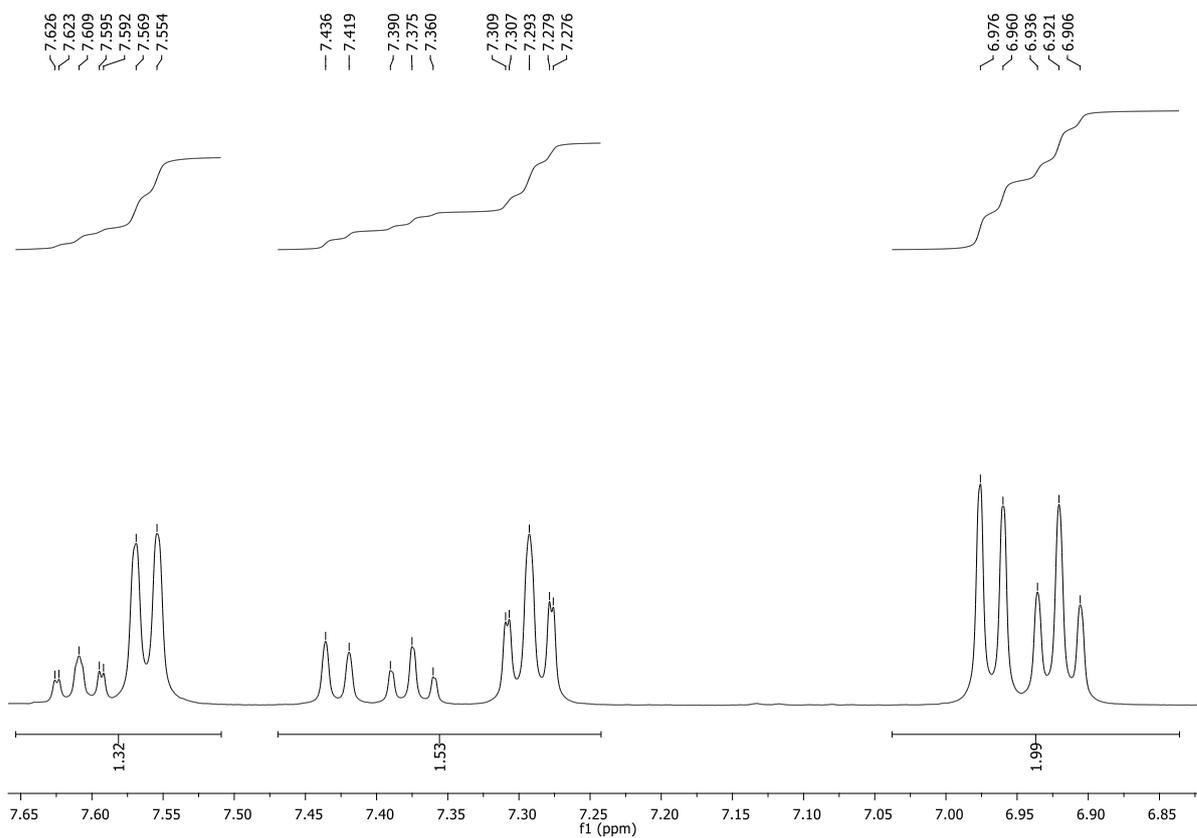
Espectro 42: Espectro de IV (KBr) do composto **(89a)** e **(89a')**



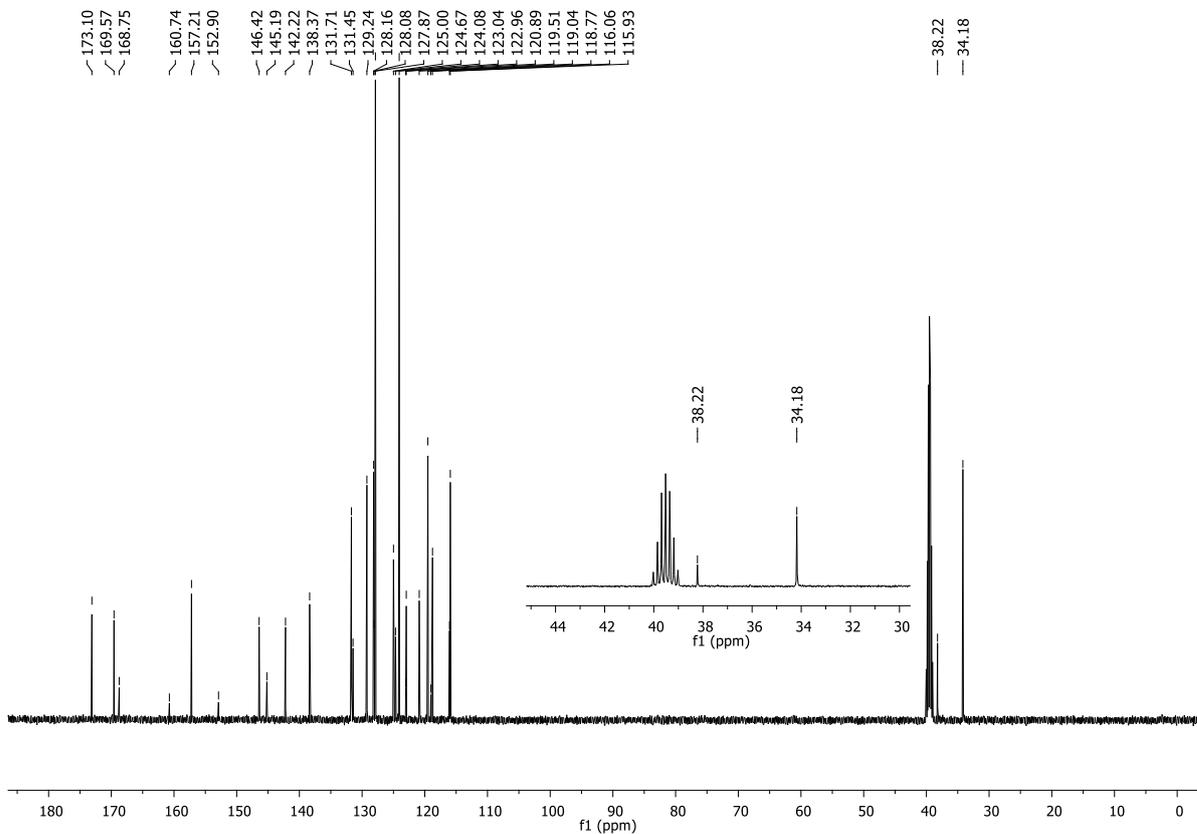
Espectro 43: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (89a) e (89a')



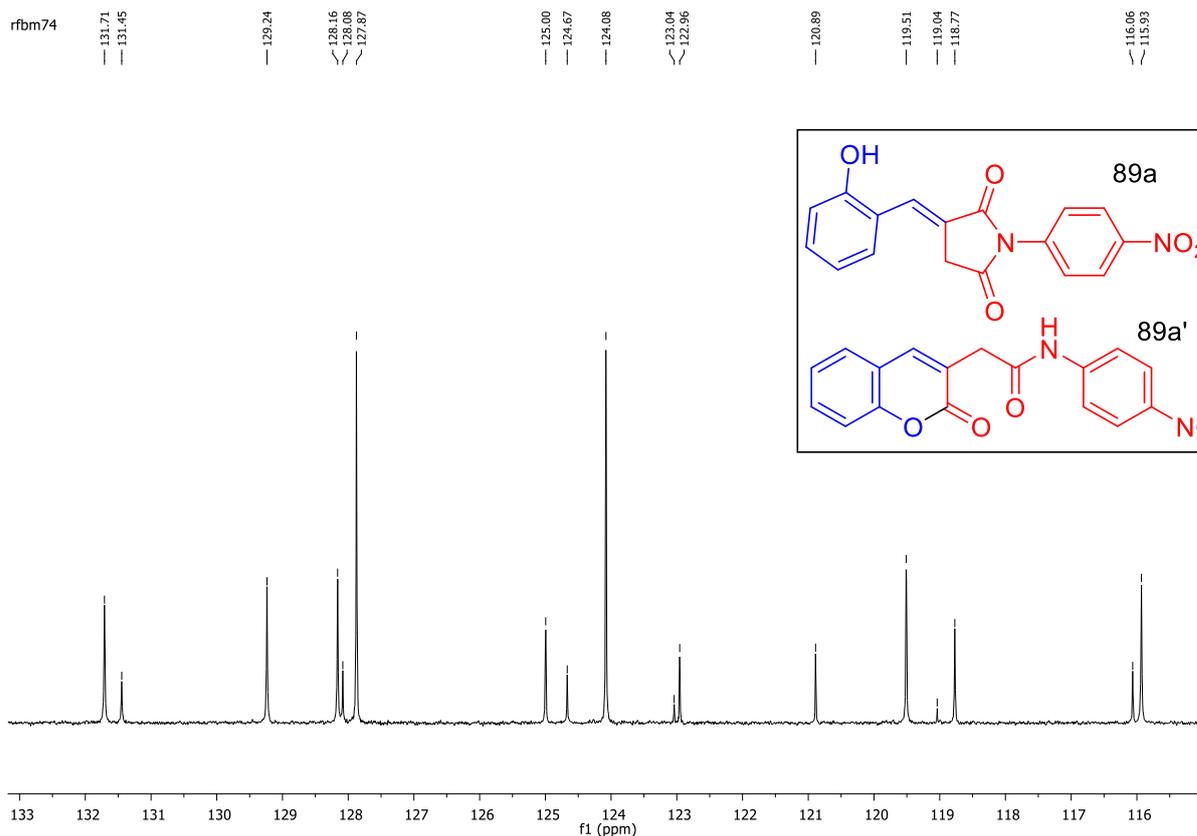
Espectro 44: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (89a) e (89a')



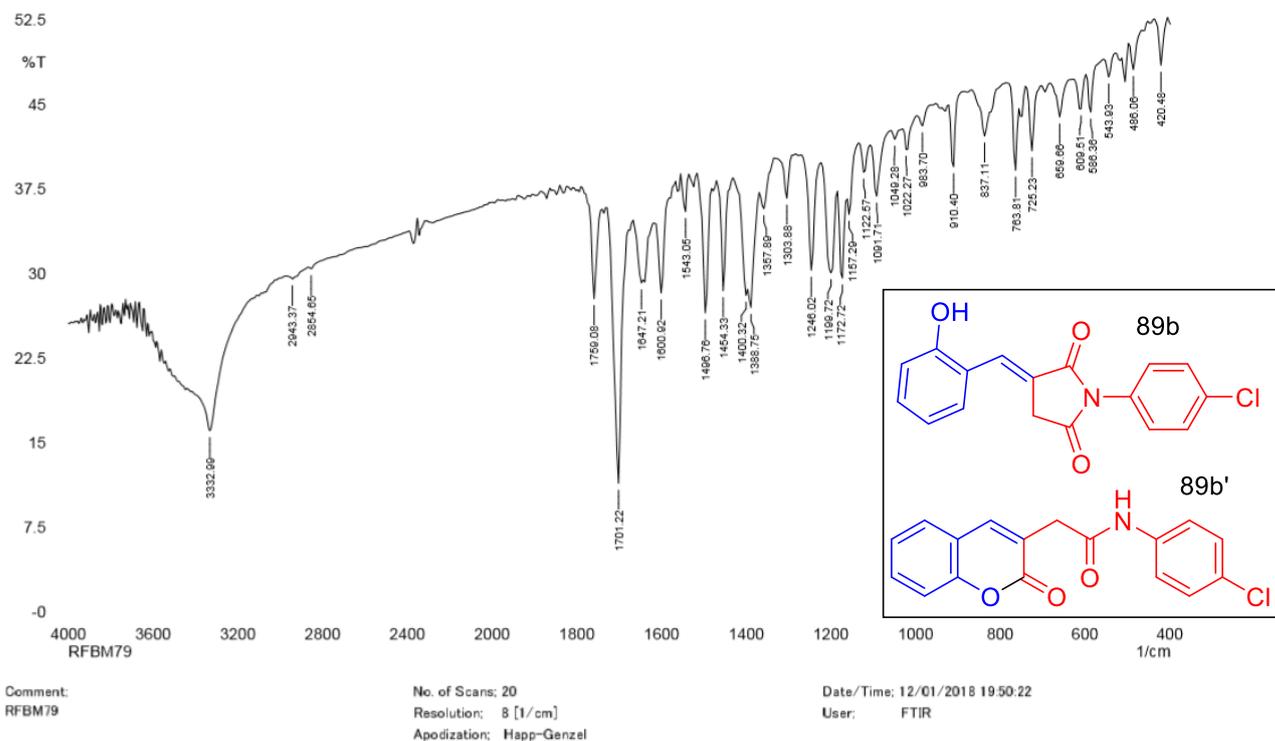
Espectro 45: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **(89a)** e **(89a')**



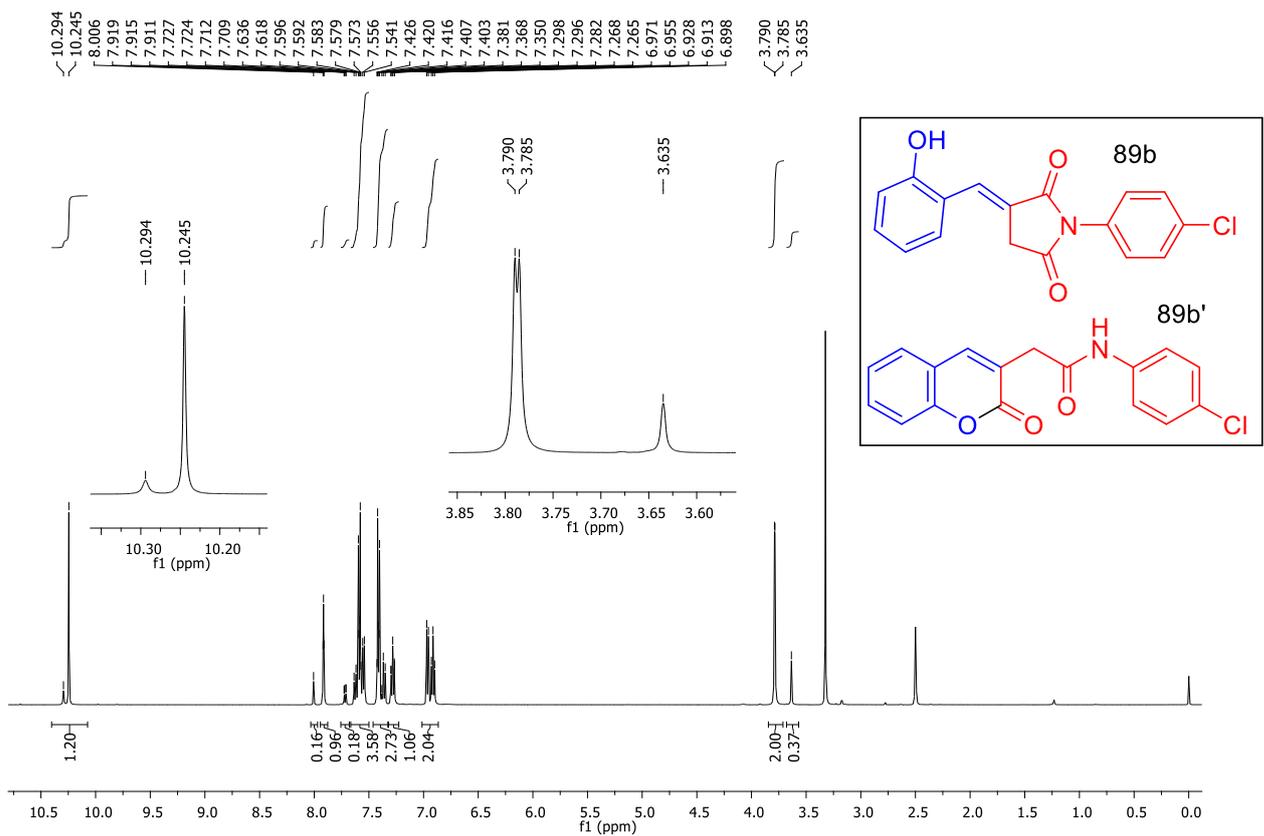
Espectro 46: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto **(89a)** e **(89a')**



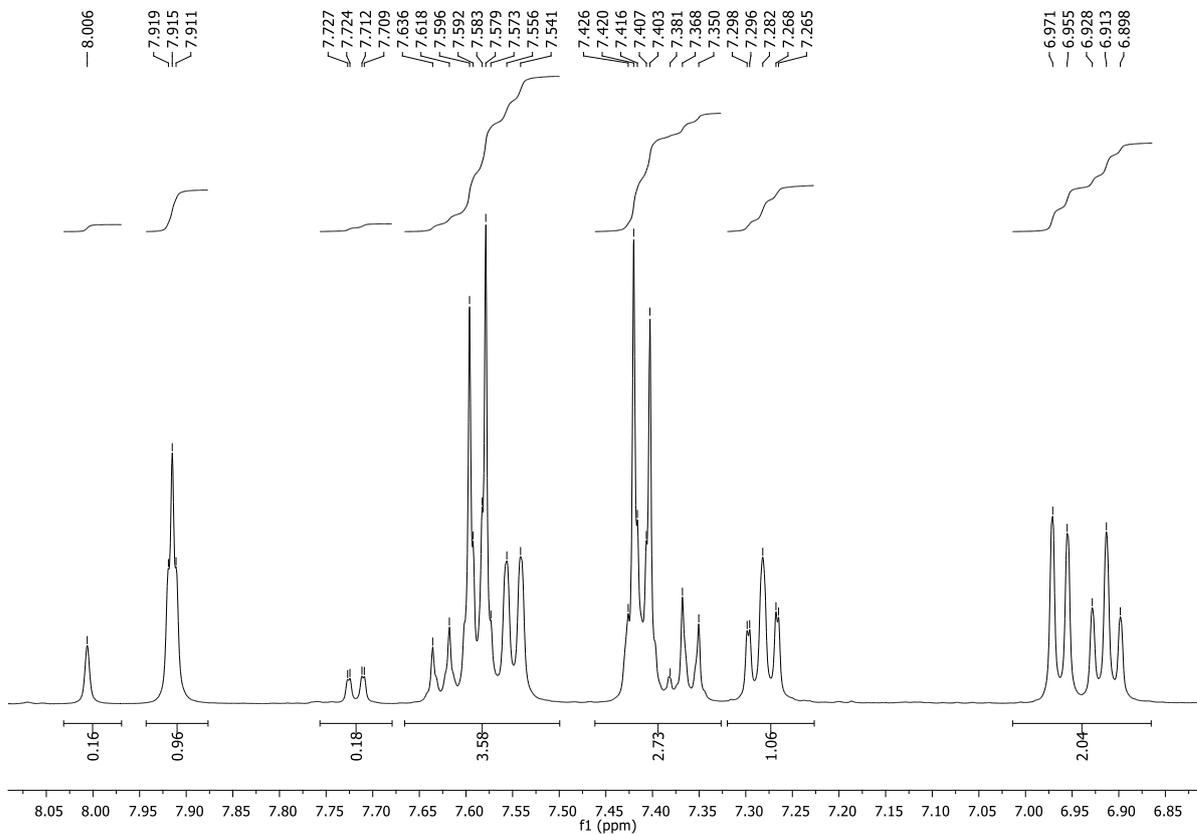
Espectro 47: Expansão do Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do composto (89a) e (89a')



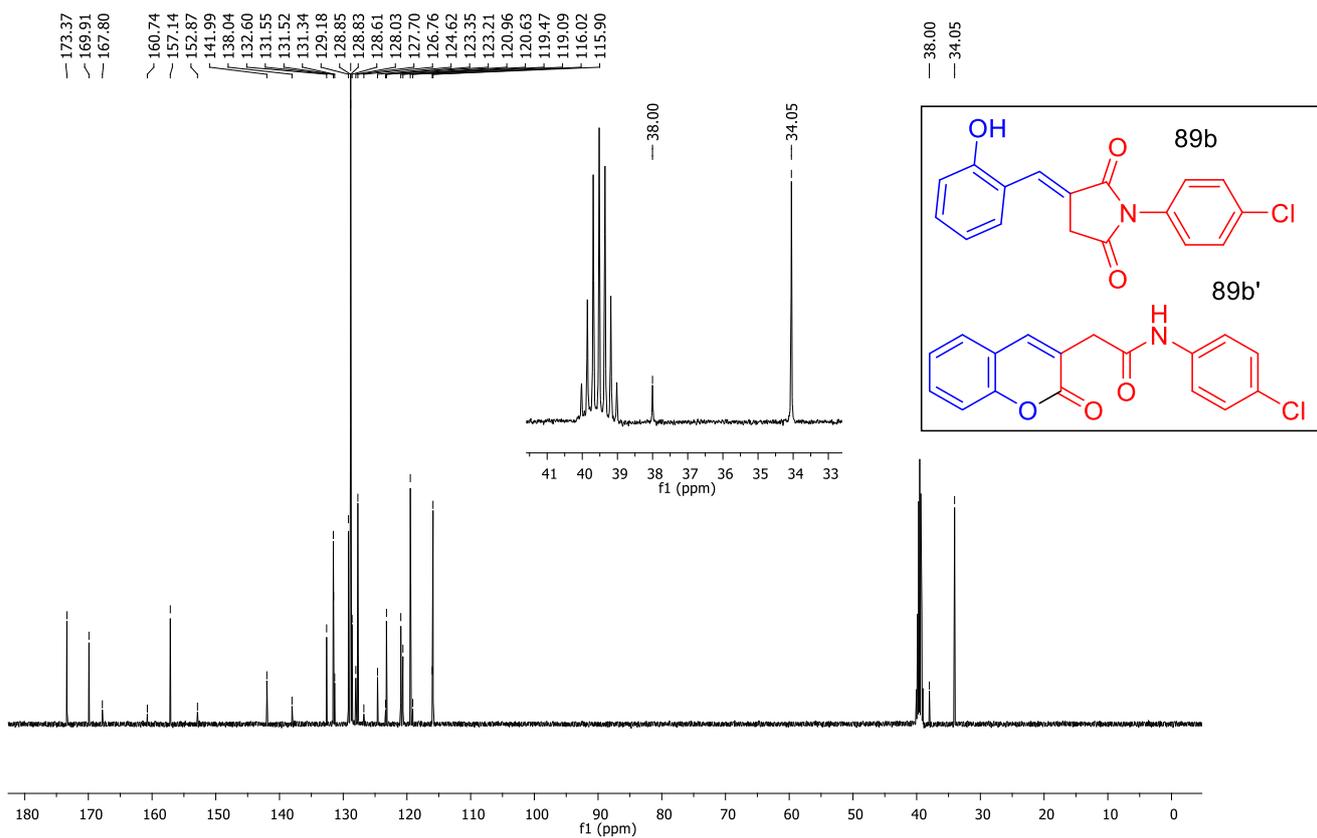
Espectro 48: Espectro de IV (KBr) do composto (89b) e (89b')



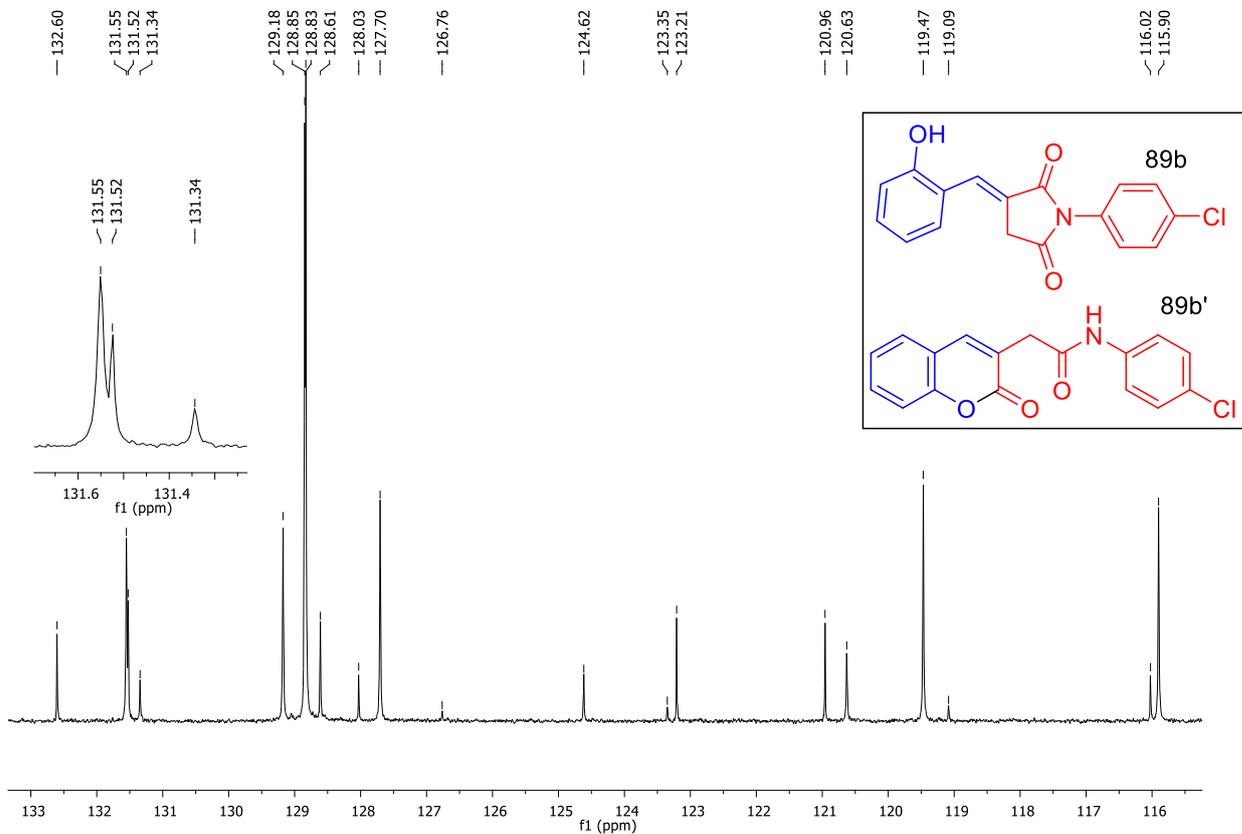
Espectro 49: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do composto (**89b**) e (**89b'**)



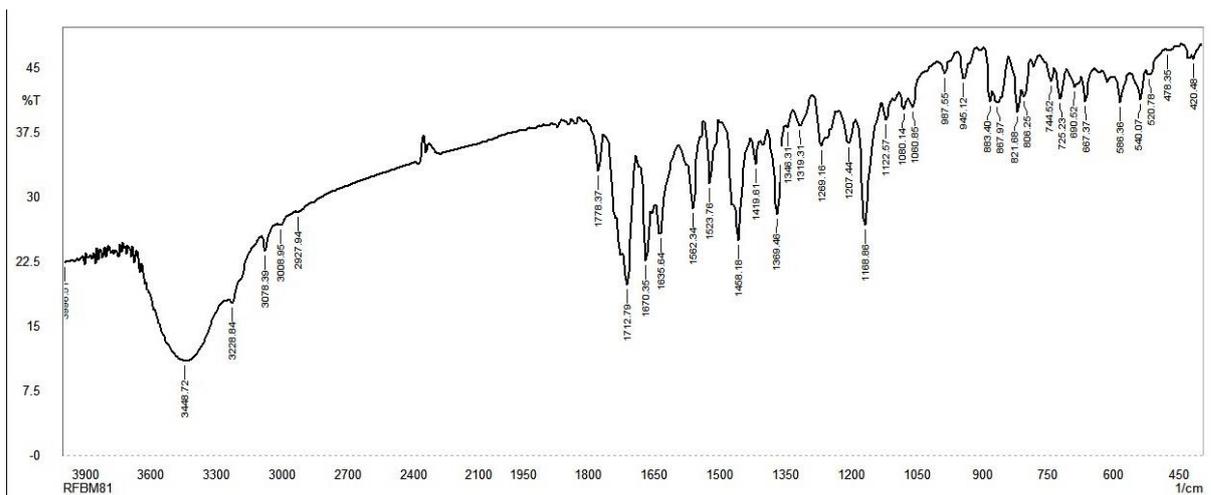
Espectro 50: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do composto (**89b**) e (**89b'**)



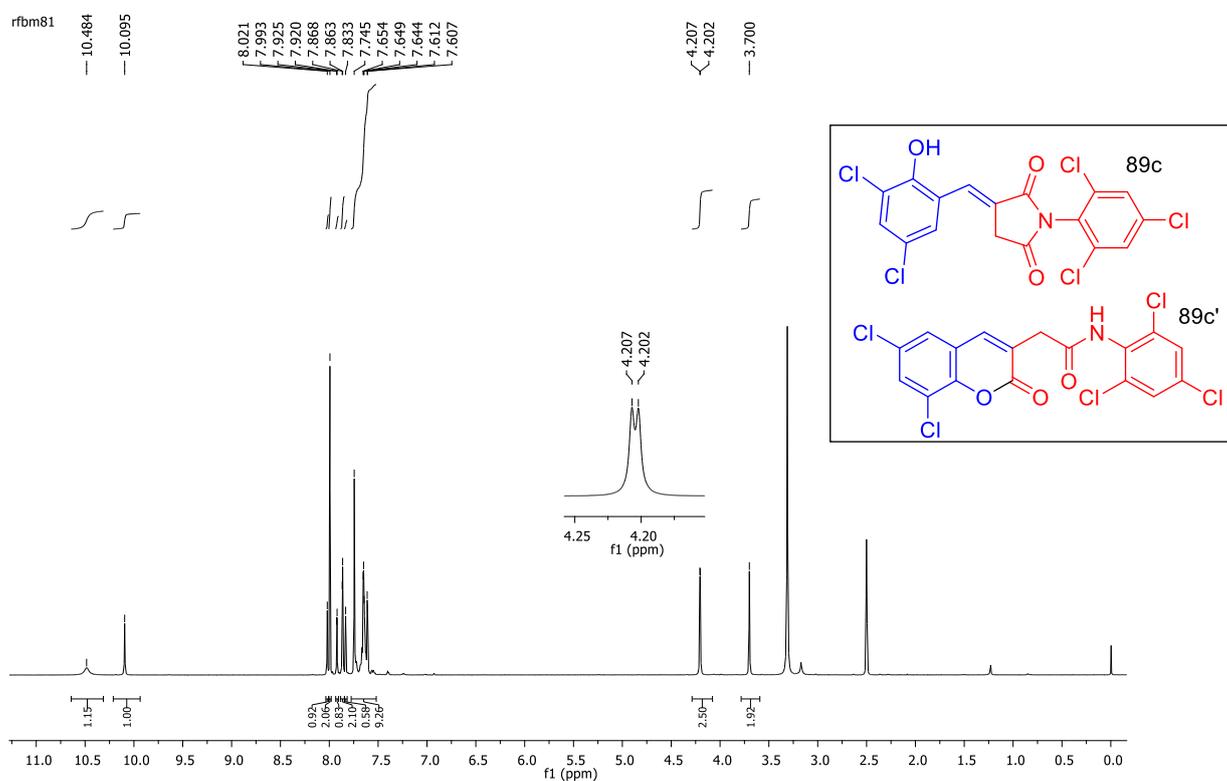
Espectro 51: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d₆) do composto (**89b**) e (**89b'**)



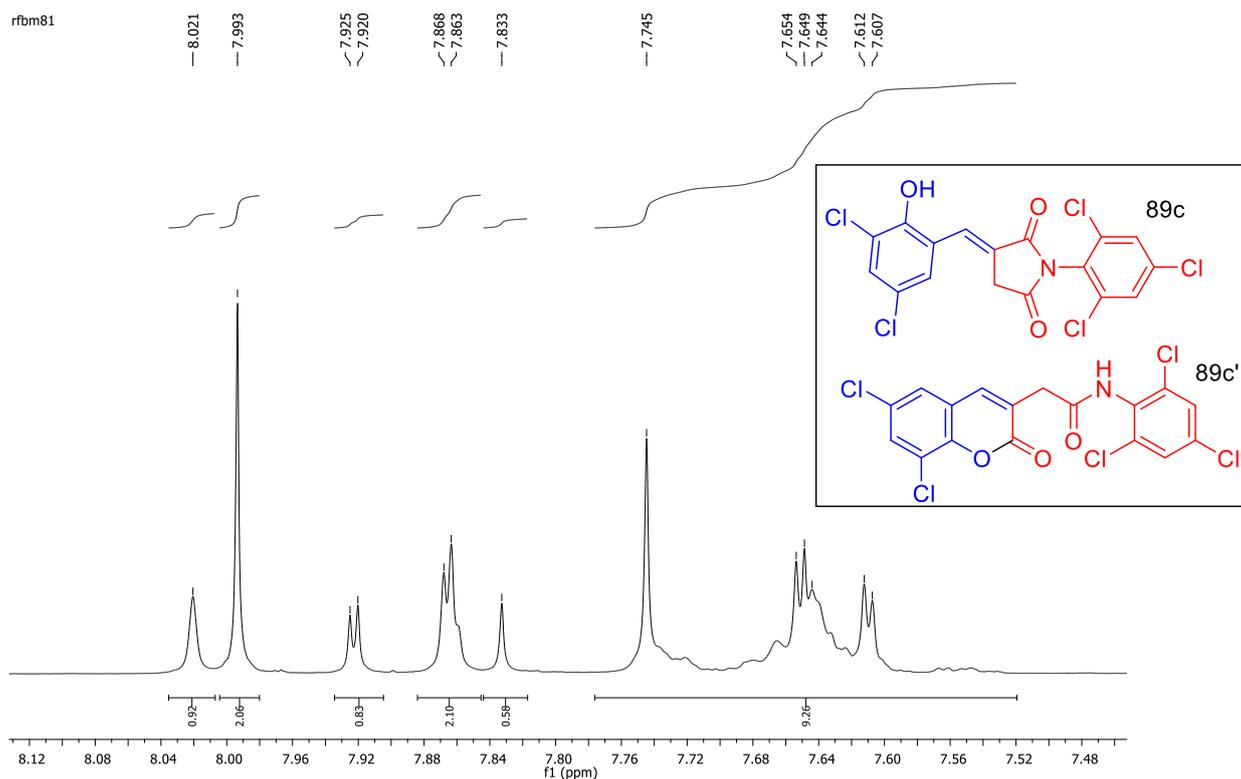
Espectro 52: Expansão do Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d₆) do composto (**89b**) e (**89b'**)



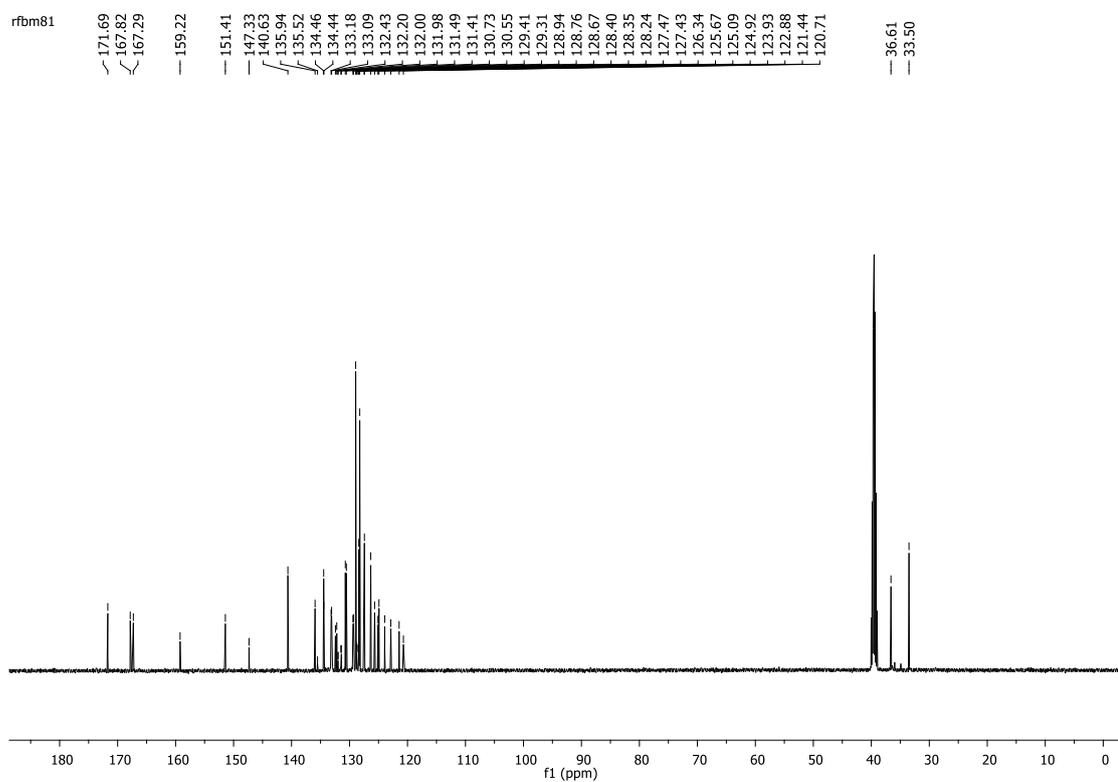
Espectro 53: Espectro de IV (KBr) do composto (**89c**) e (**89c'**)



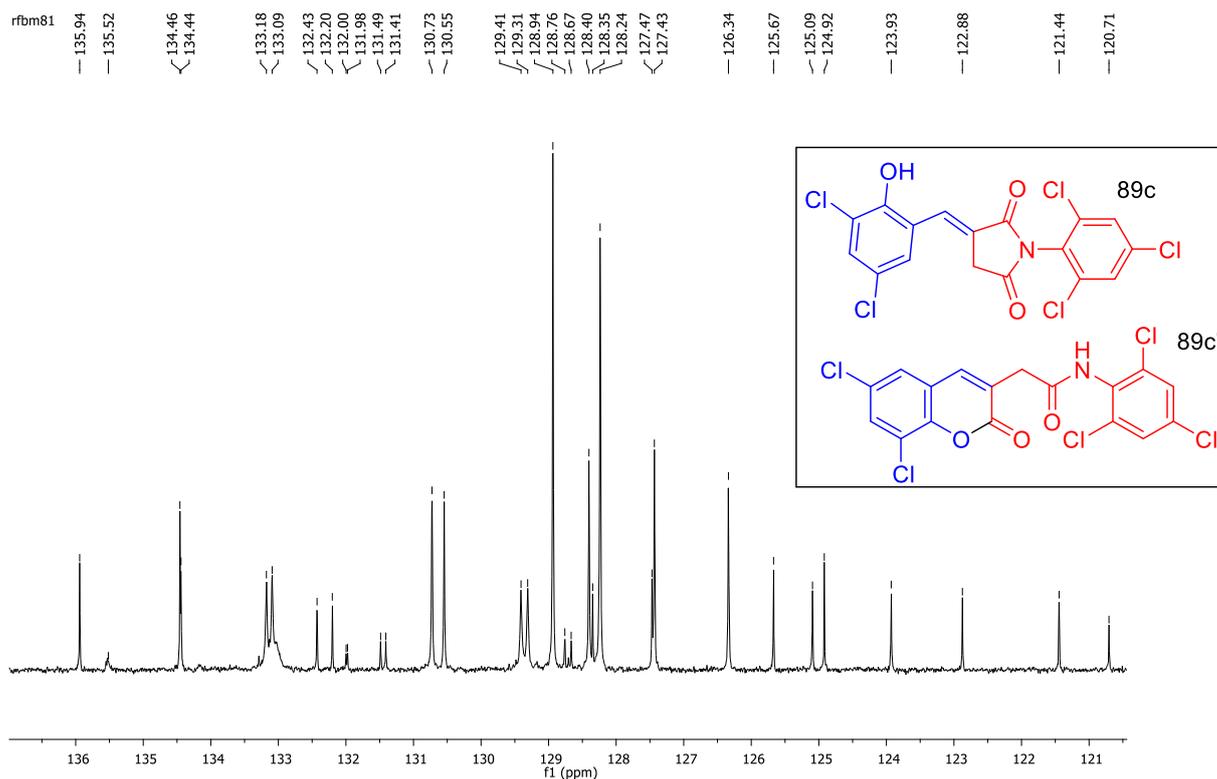
Espectro 54: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do composto (**89c**) e (**89c'**)



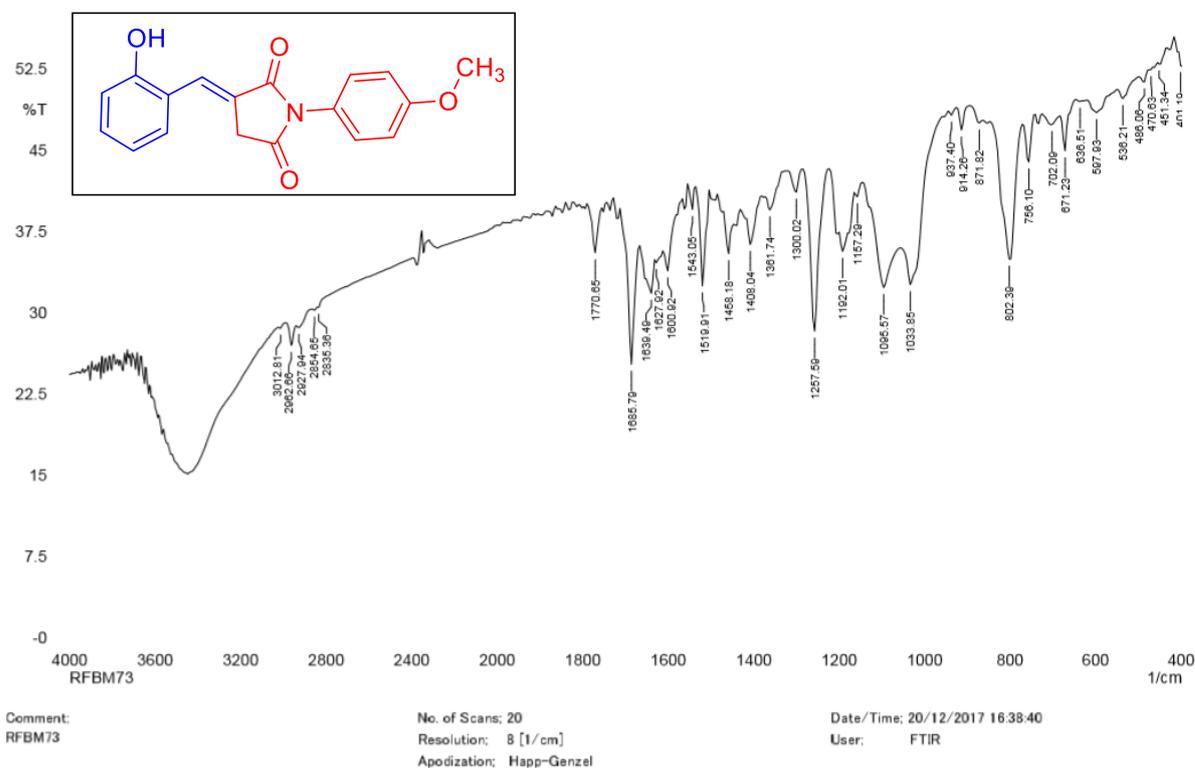
Espectro 55: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (**89c**) e (**89c'**)



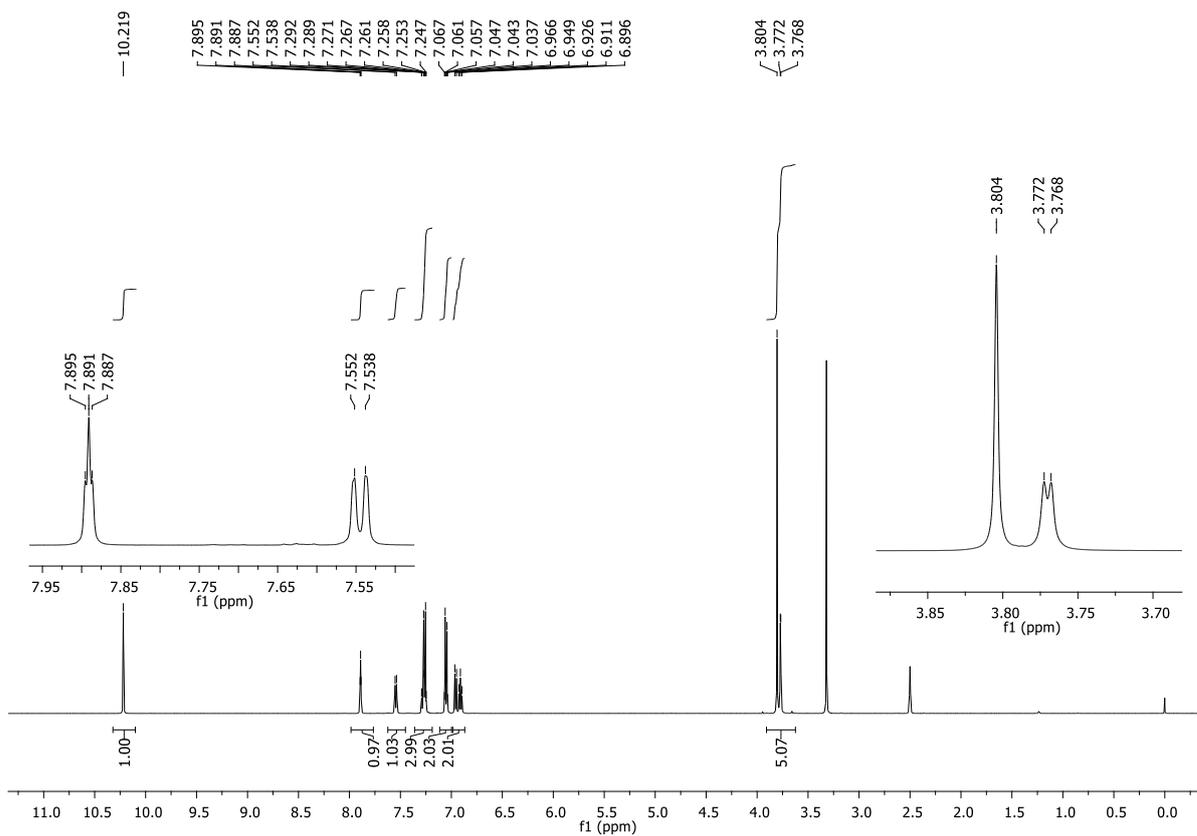
Espectro 56: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (**89c**) e (**89c'**)



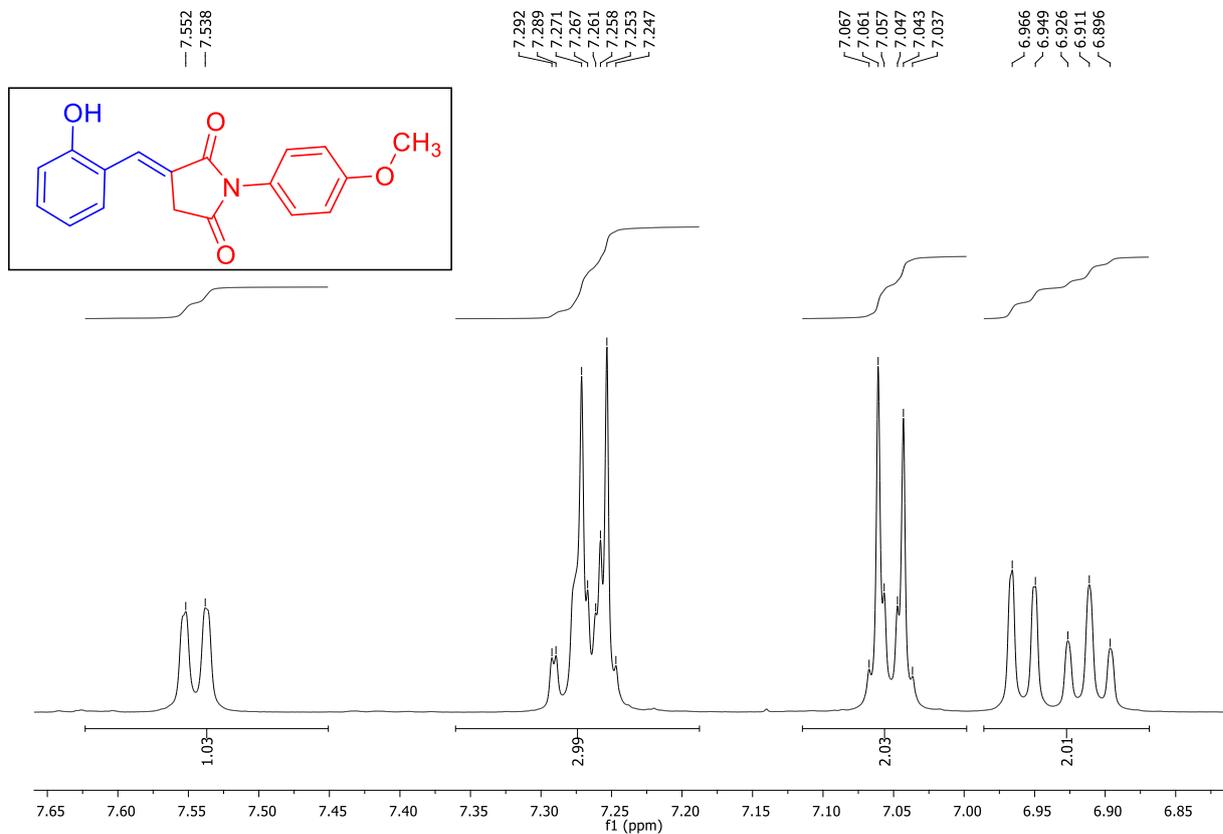
Espectro 57: Expansão do Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (89c) e (89c')



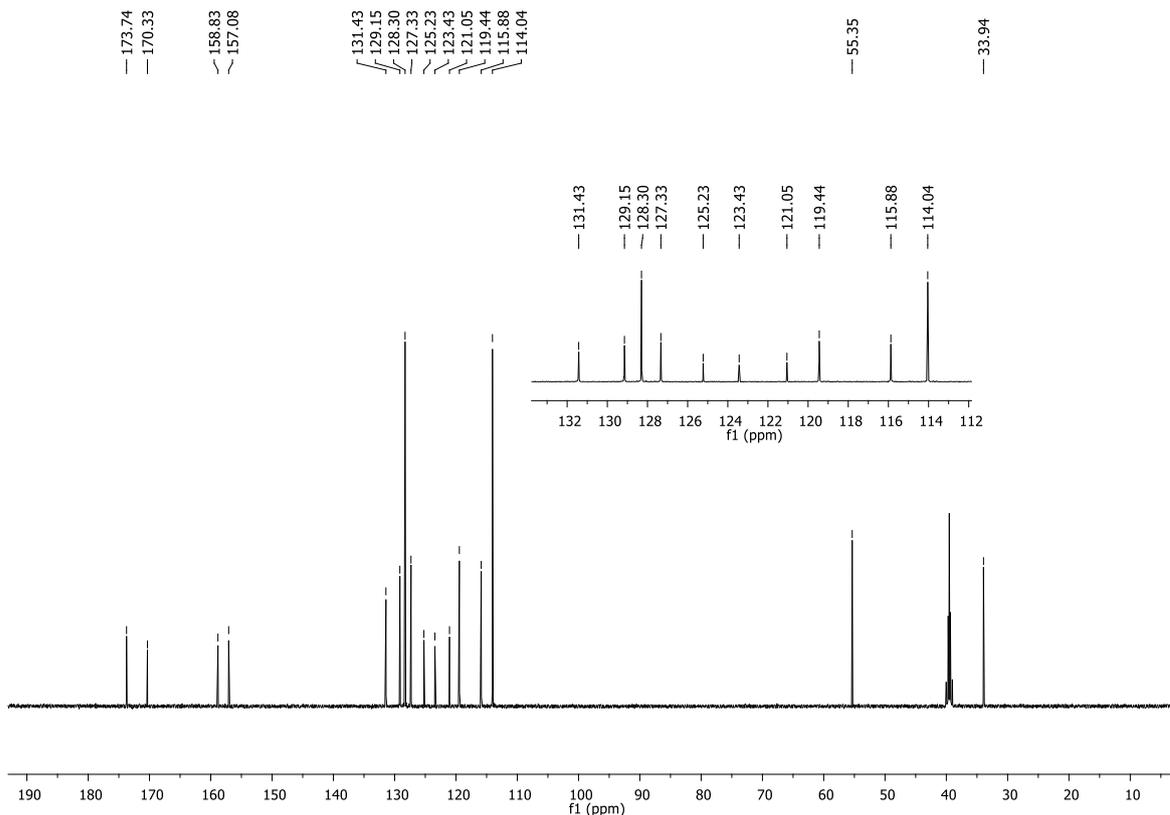
Espectro 58: Espectro de IV (KBr) do composto (89d)



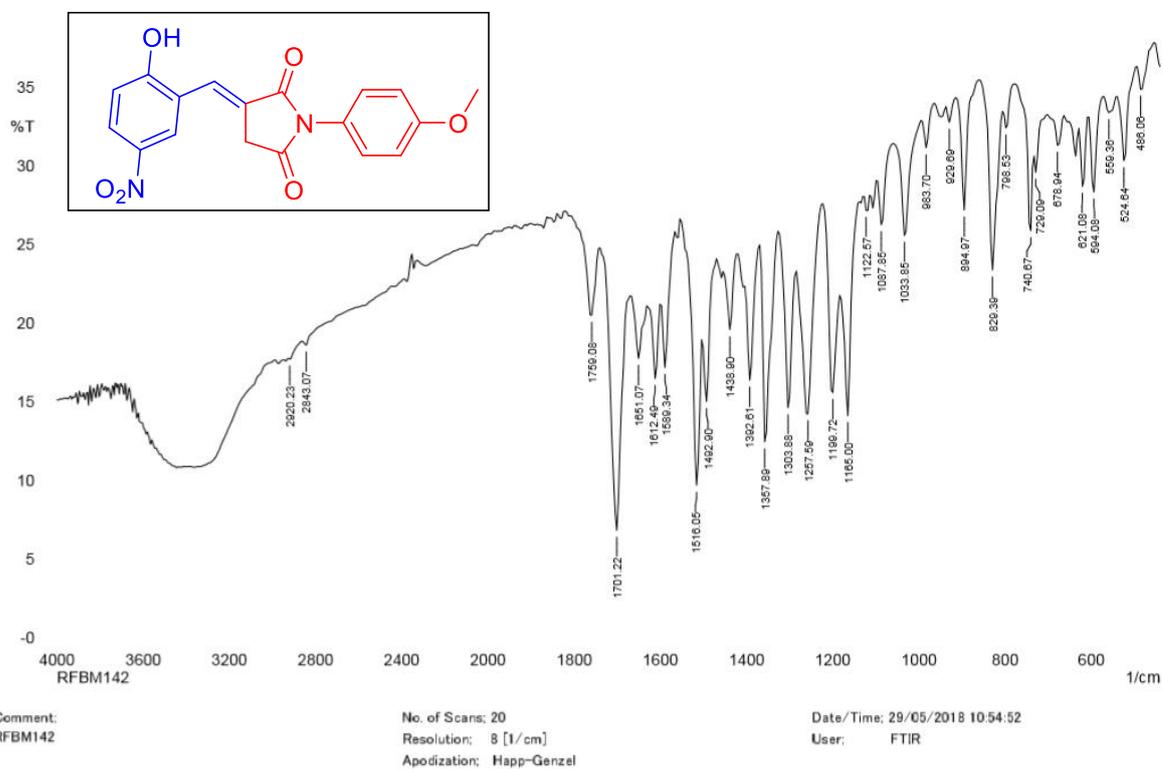
Espectro 59: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (89d)



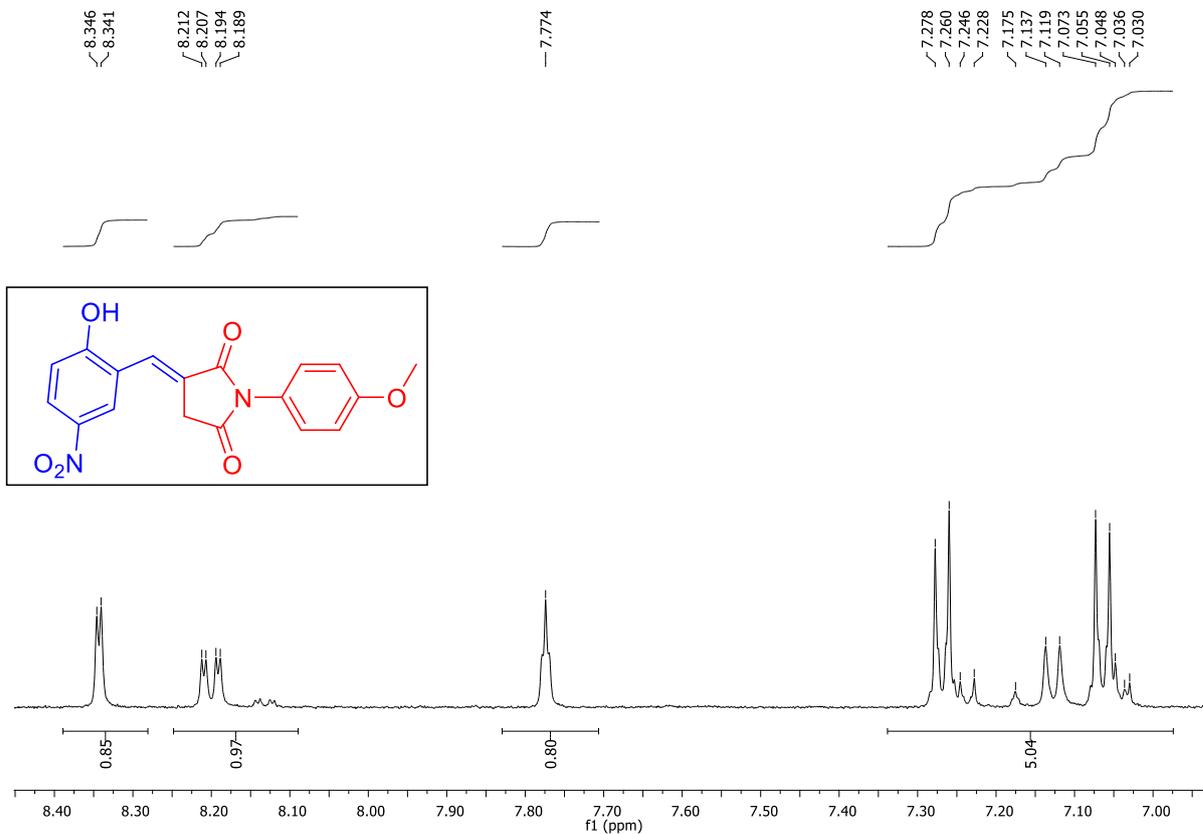
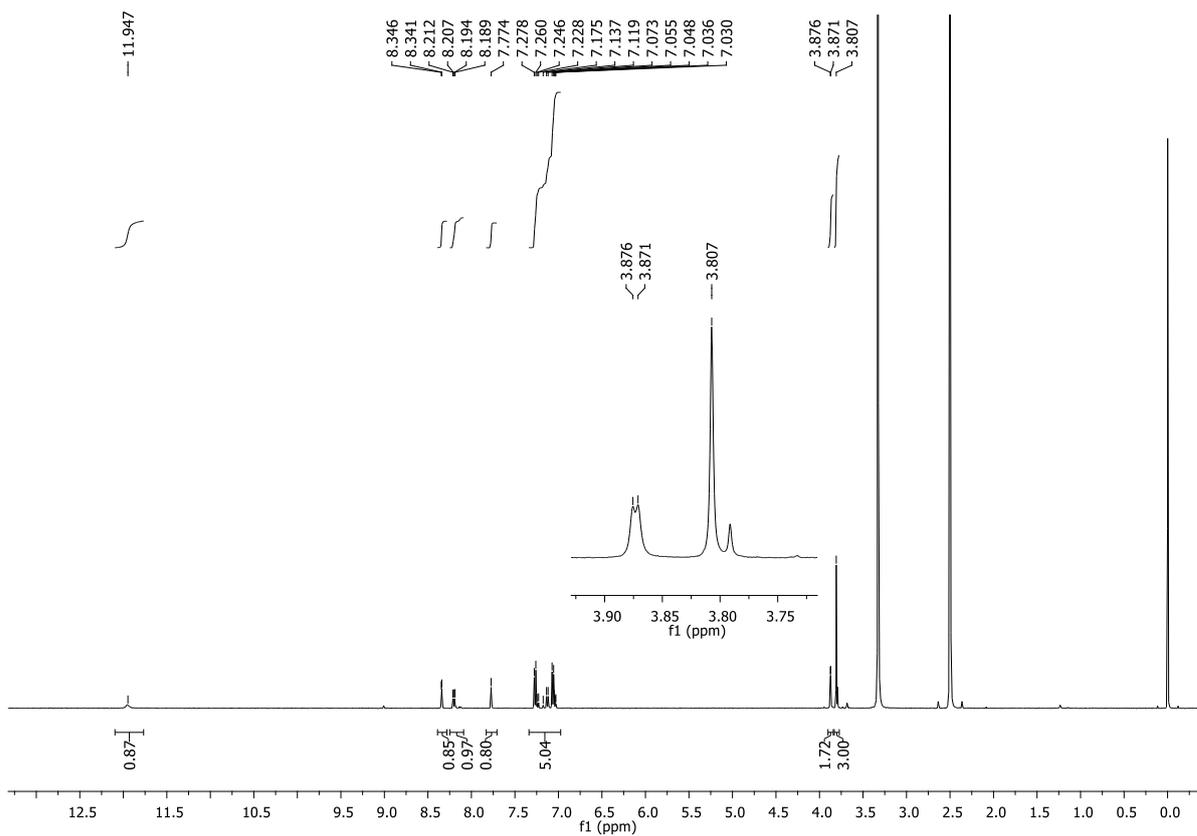
Espectro 60: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (89d)

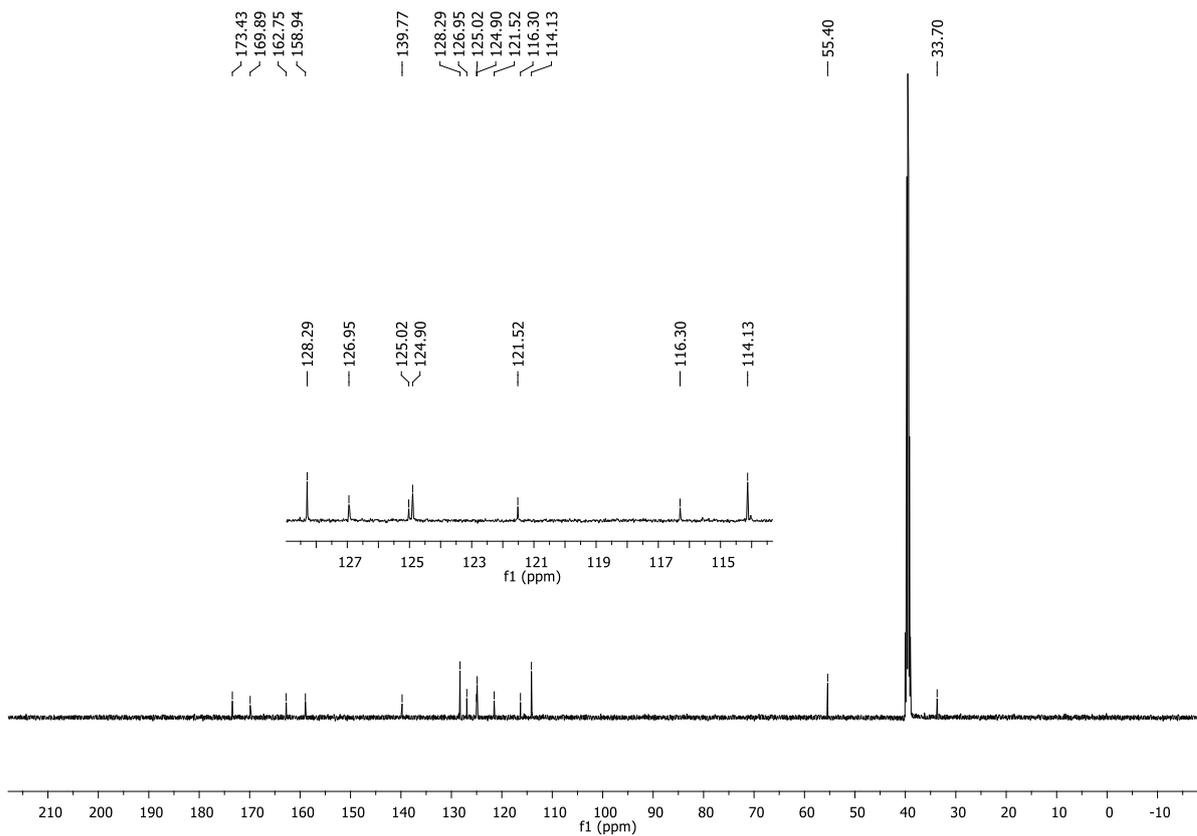


Espectro 61: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto (**89d**)

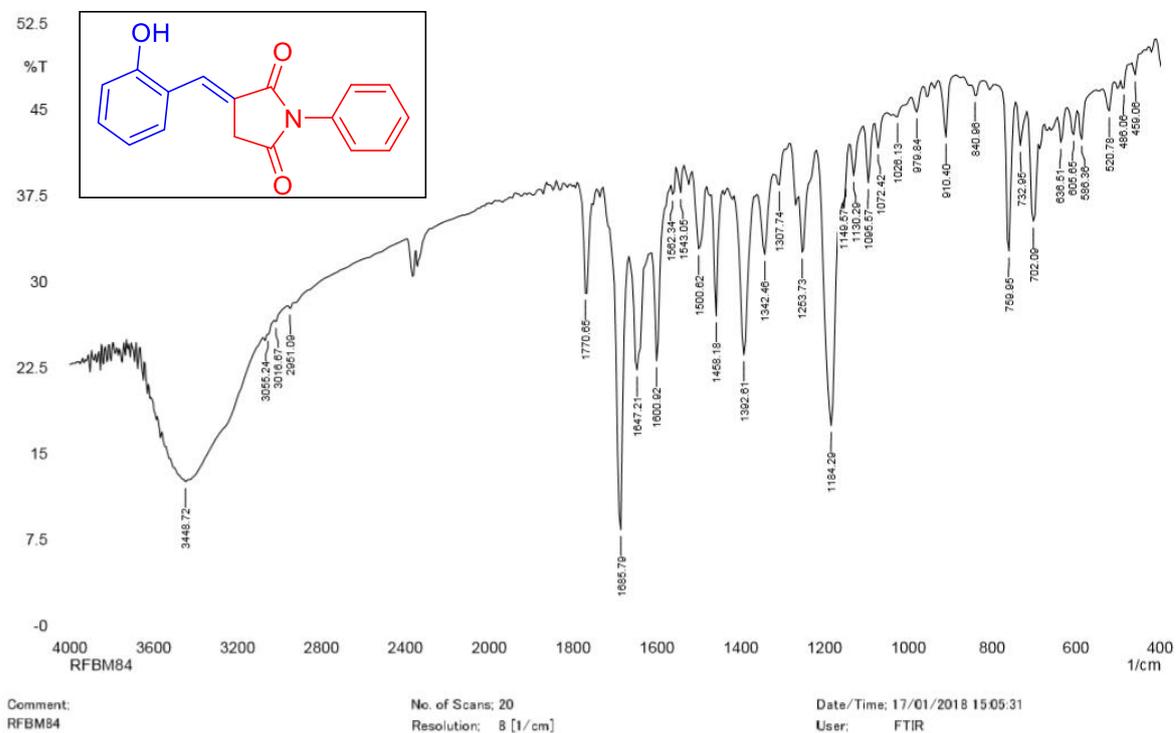


Espectro 62: Espectro de IV (KBr) do composto (**89e**)

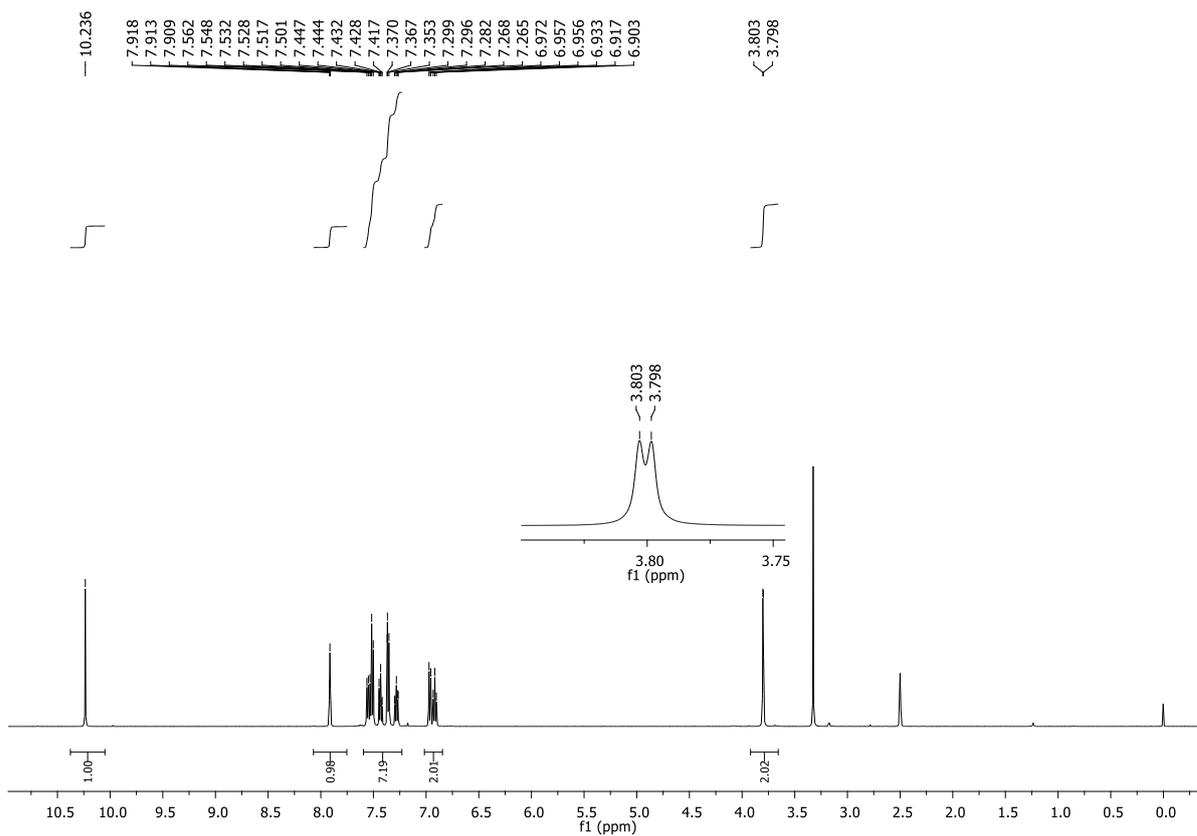




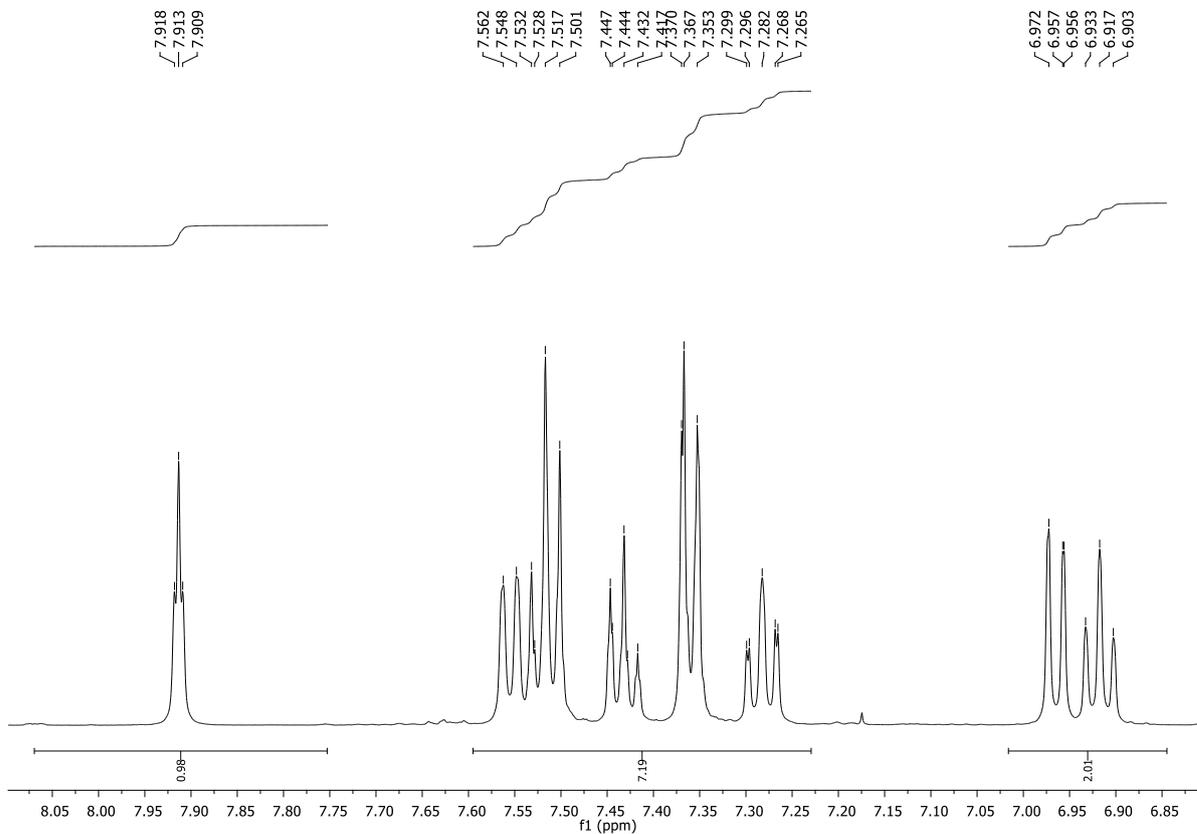
Espectro 65: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto (**89e**)



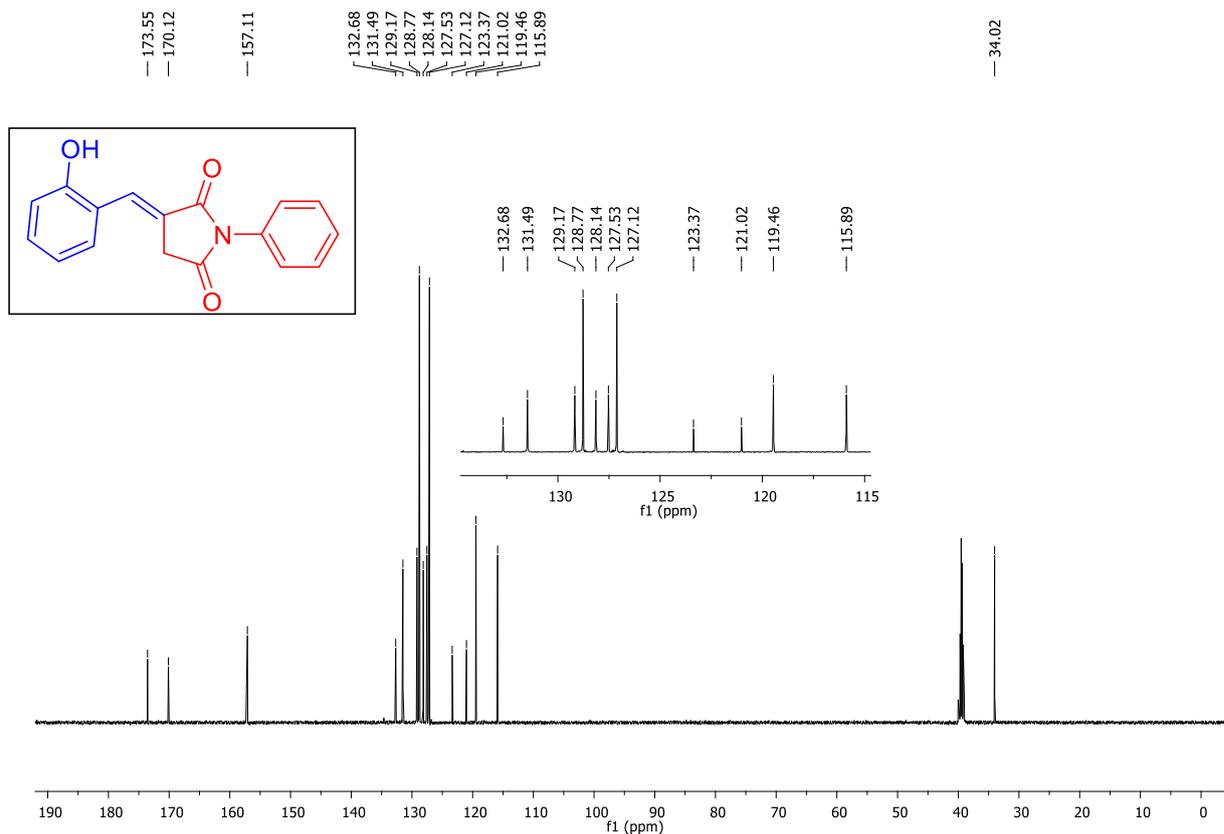
Espectro 66: Espectro de IV (KBr) do composto (**89f**)



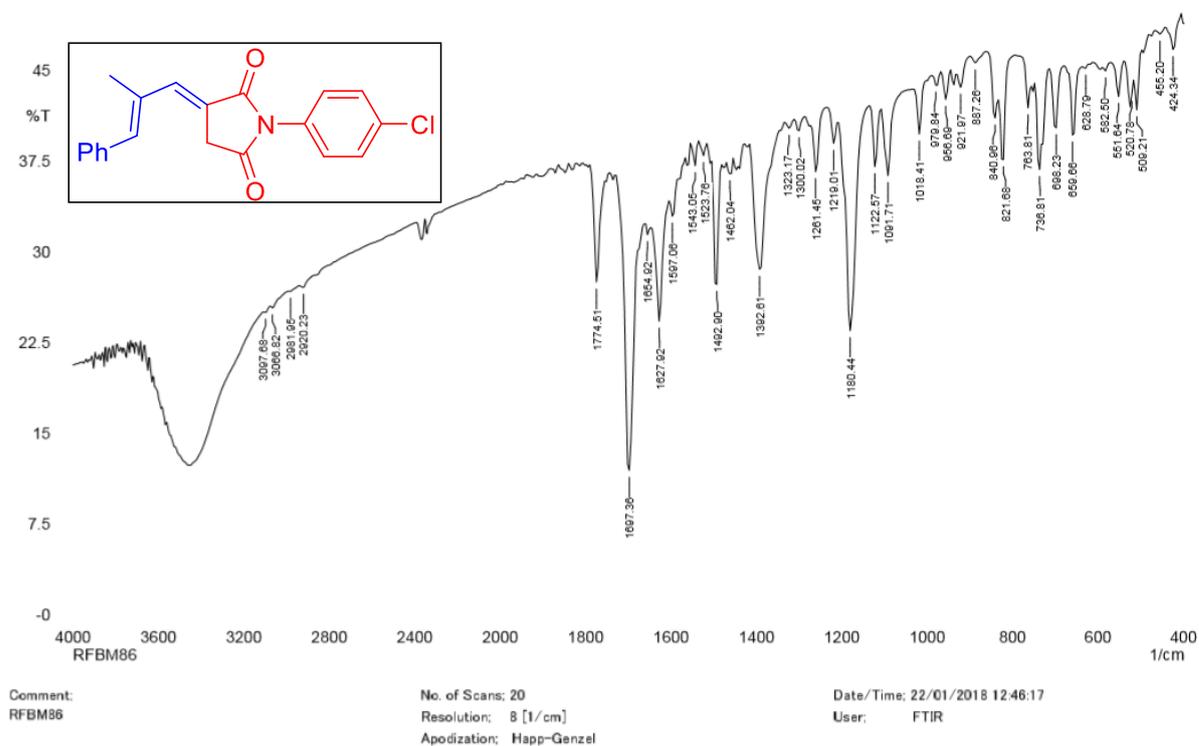
Espectro 67: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do composto (**89f**)



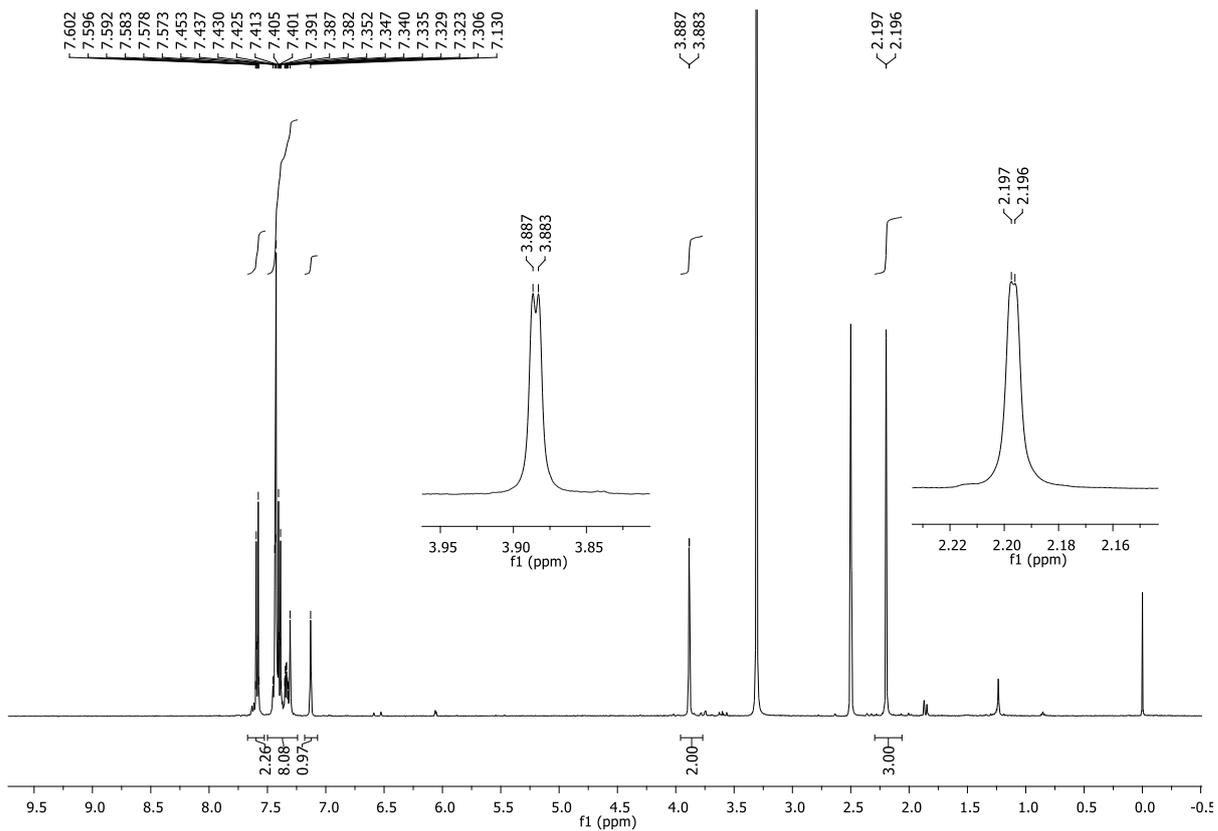
Espectro 68: Expansão do Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do composto (**89f**)



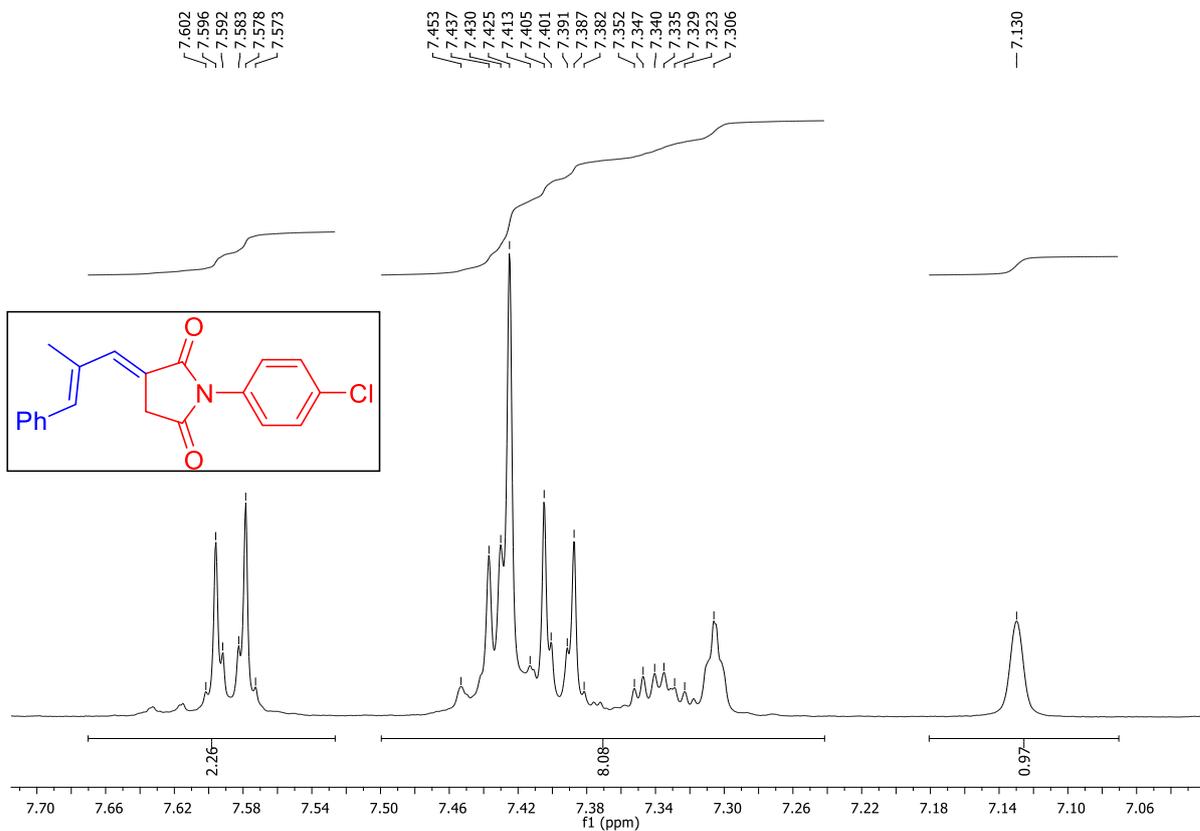
Espectro 69: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto (89f)



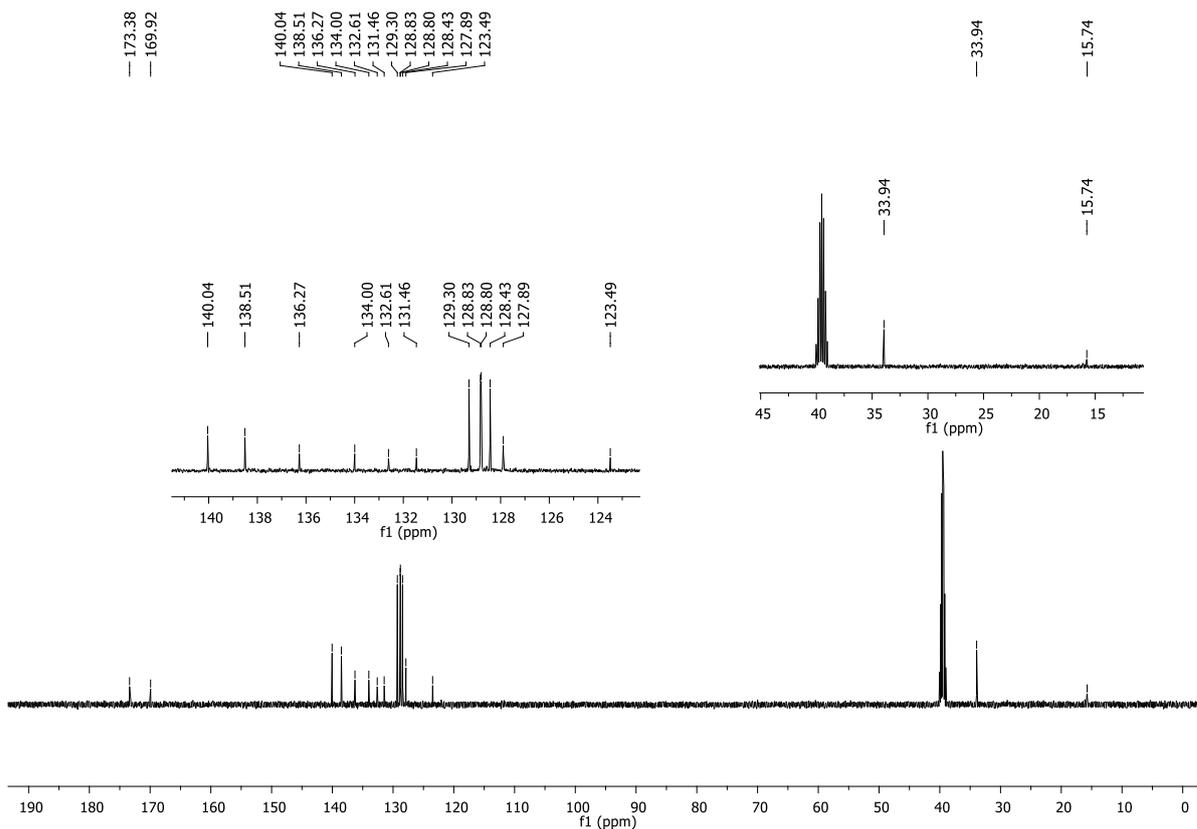
Espectro 70: Espectro de IV (KBr) do composto (89g)



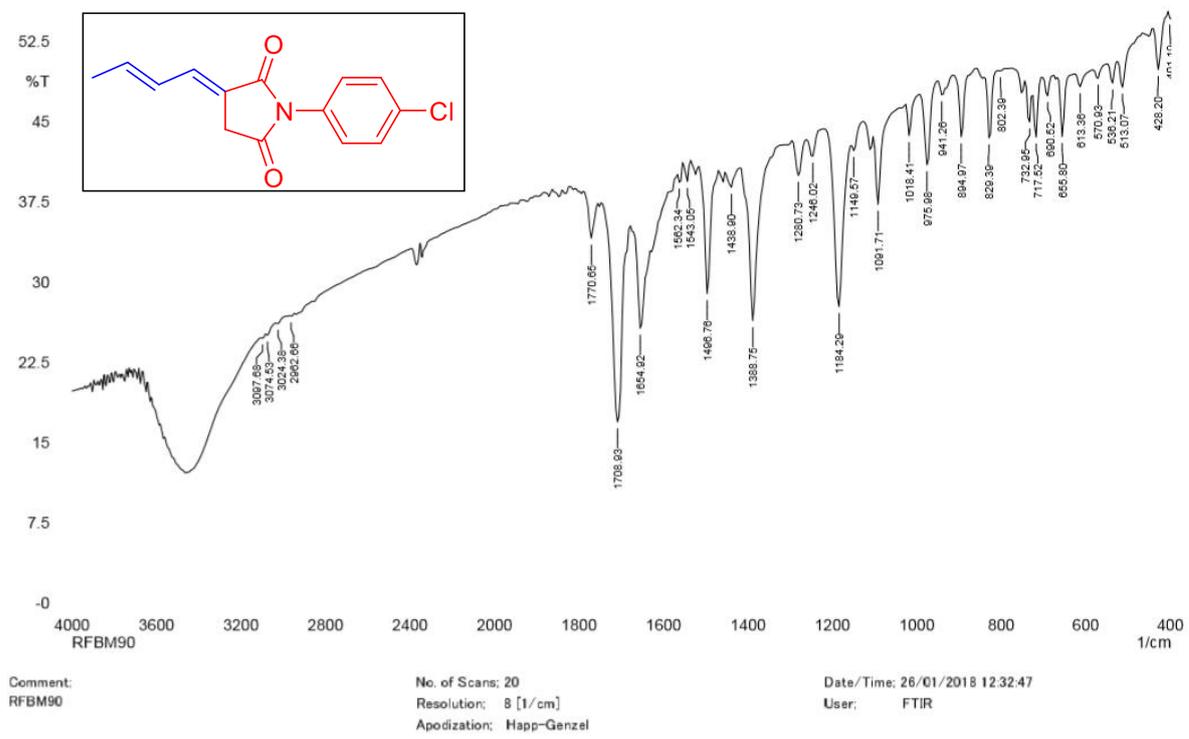
Espectro 71: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (**89g**)



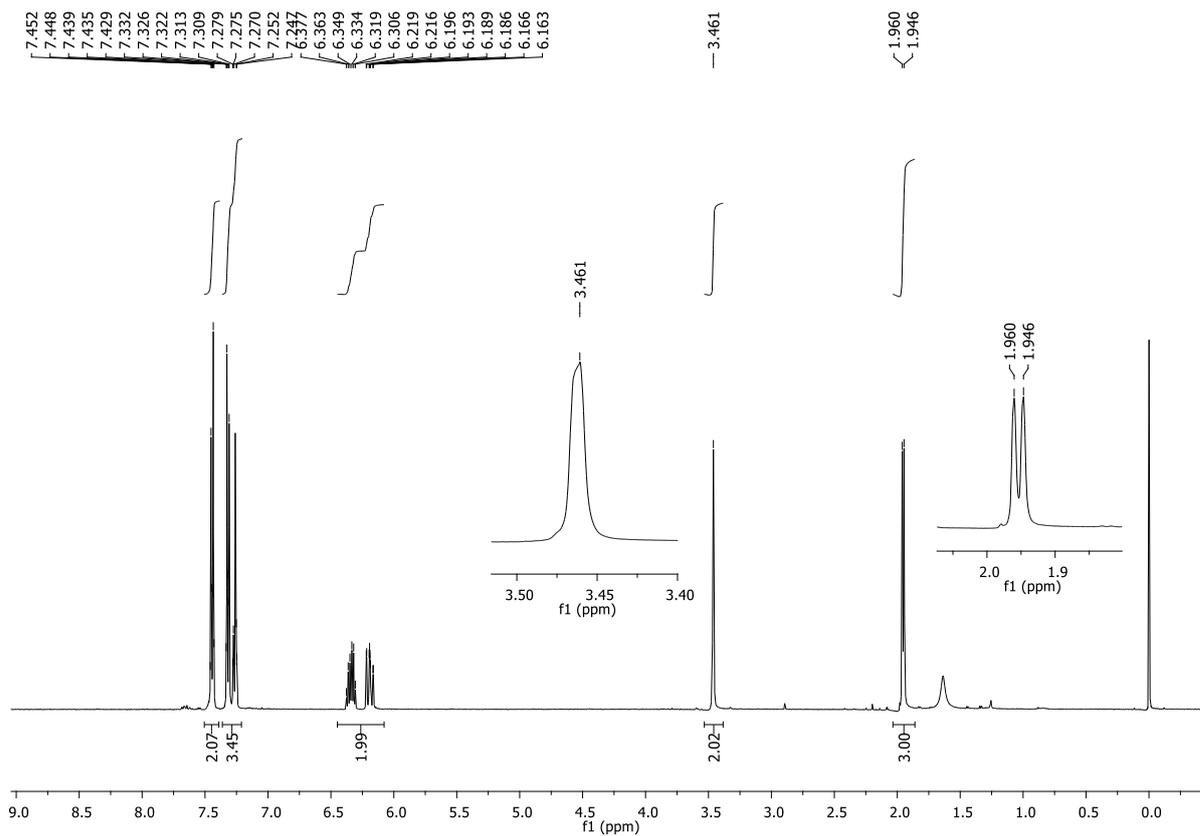
Espectro 72: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (**89g**)



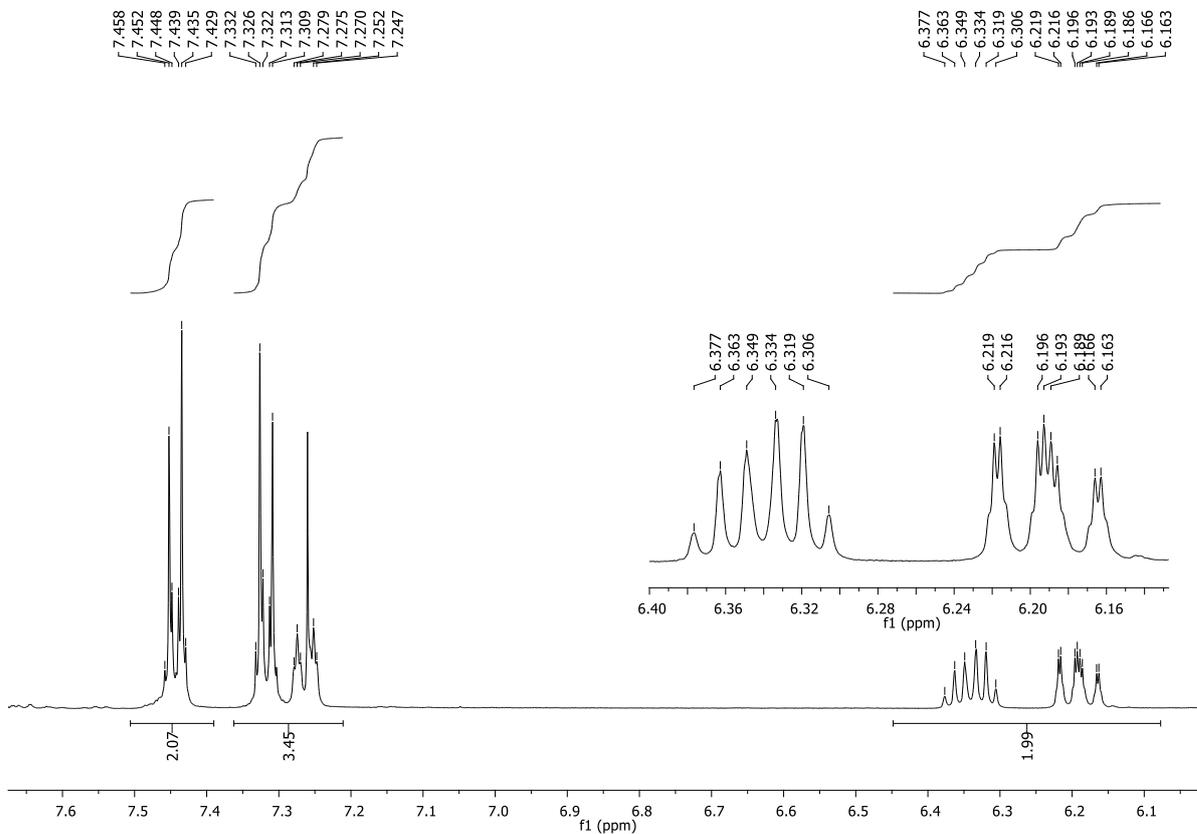
Espectro 73: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto (**89g**)



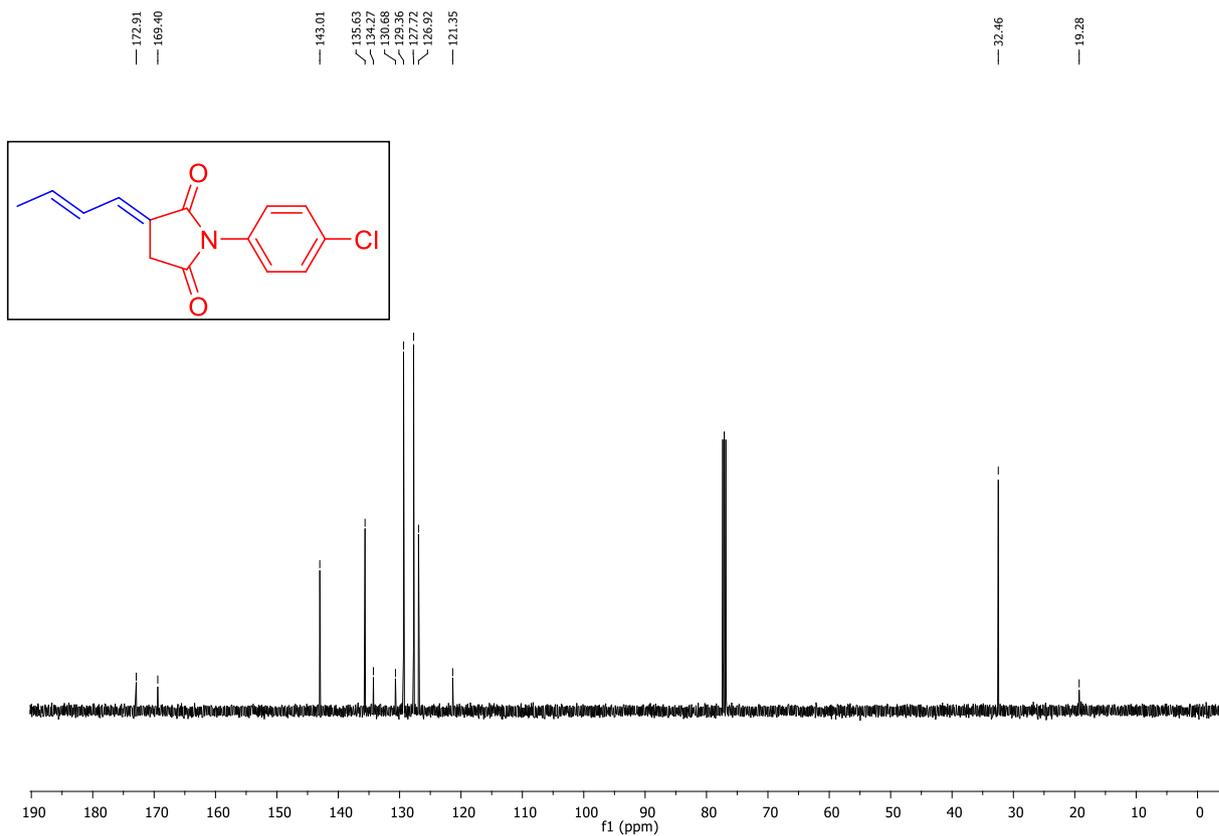
Espectro 74: Espectro de IV (KBr) do composto (**89h**)



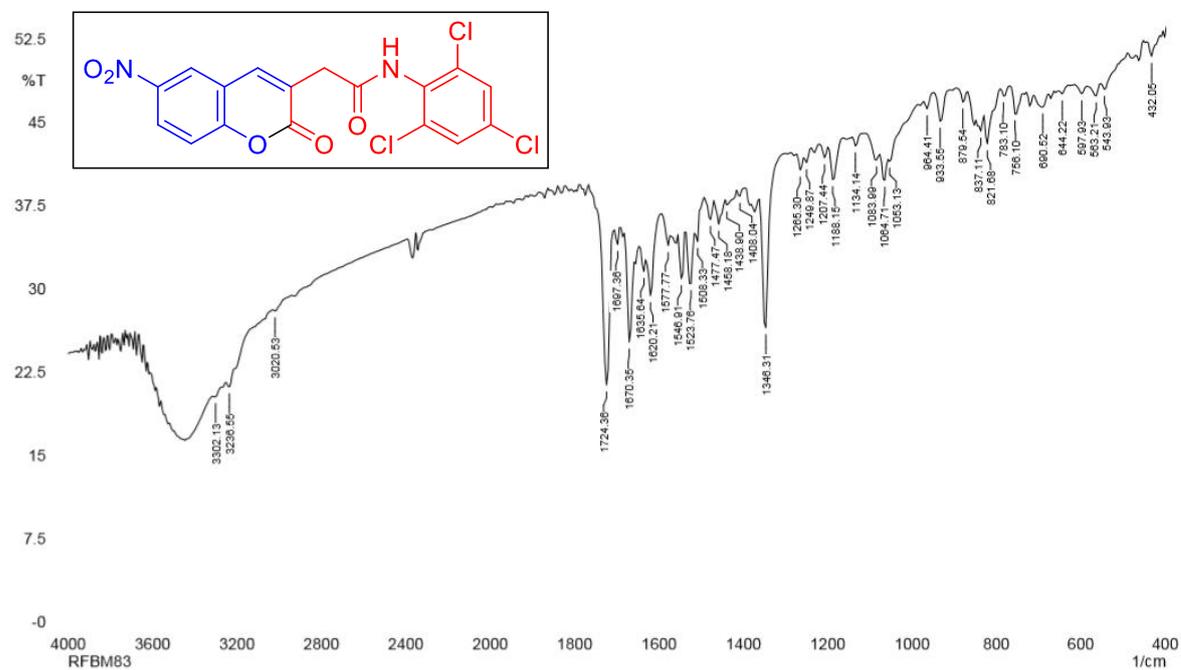
Espectro 75: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (**89h**)



Espectro 76: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (**89h**)



Espectro 77: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **(89h)**

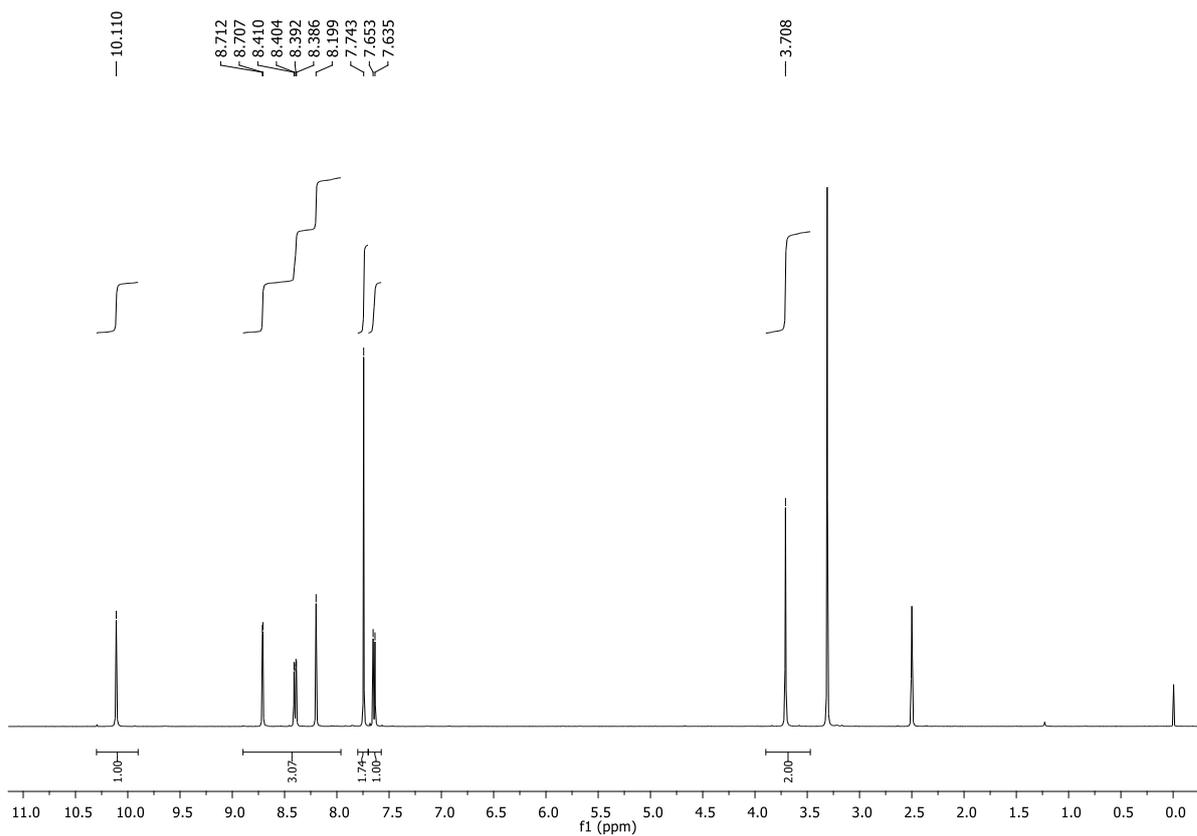


Comment:
RFBM83

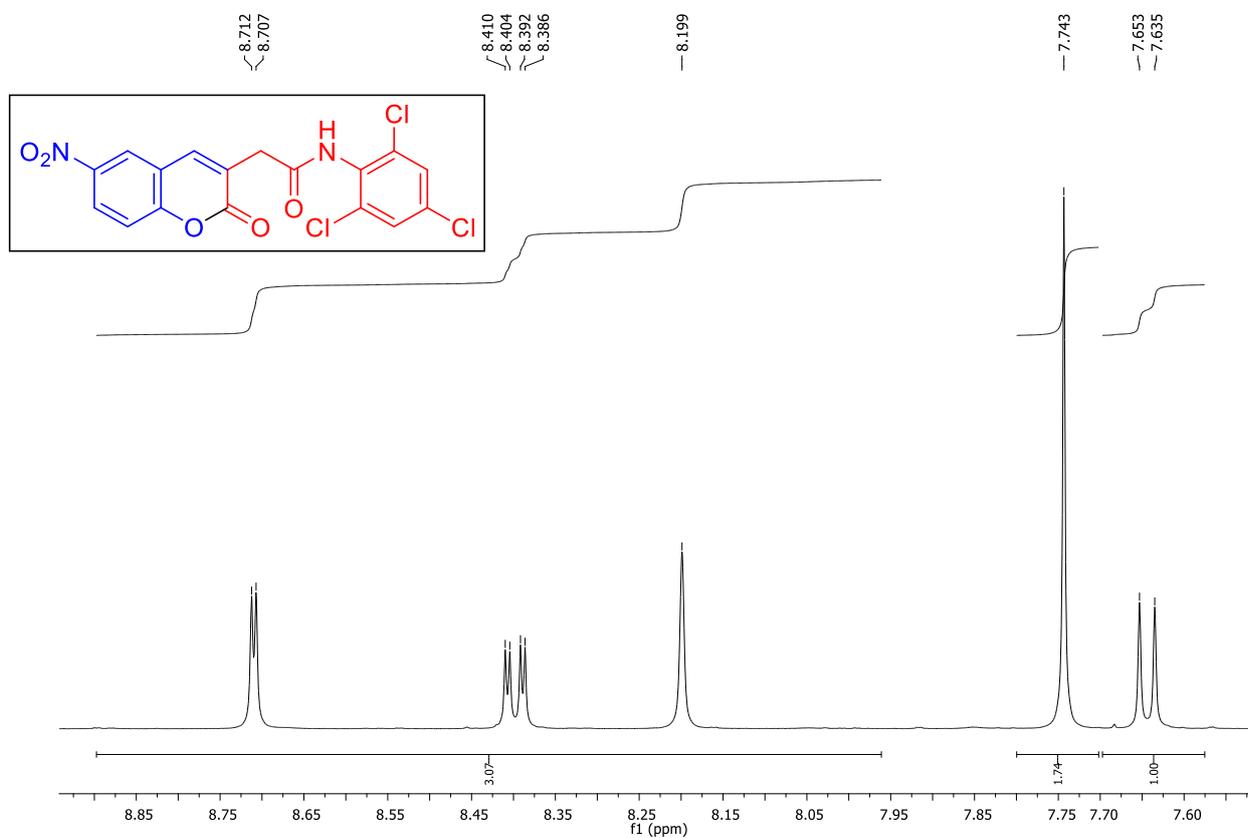
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 17/01/2018 11:39:11
User: FTIR

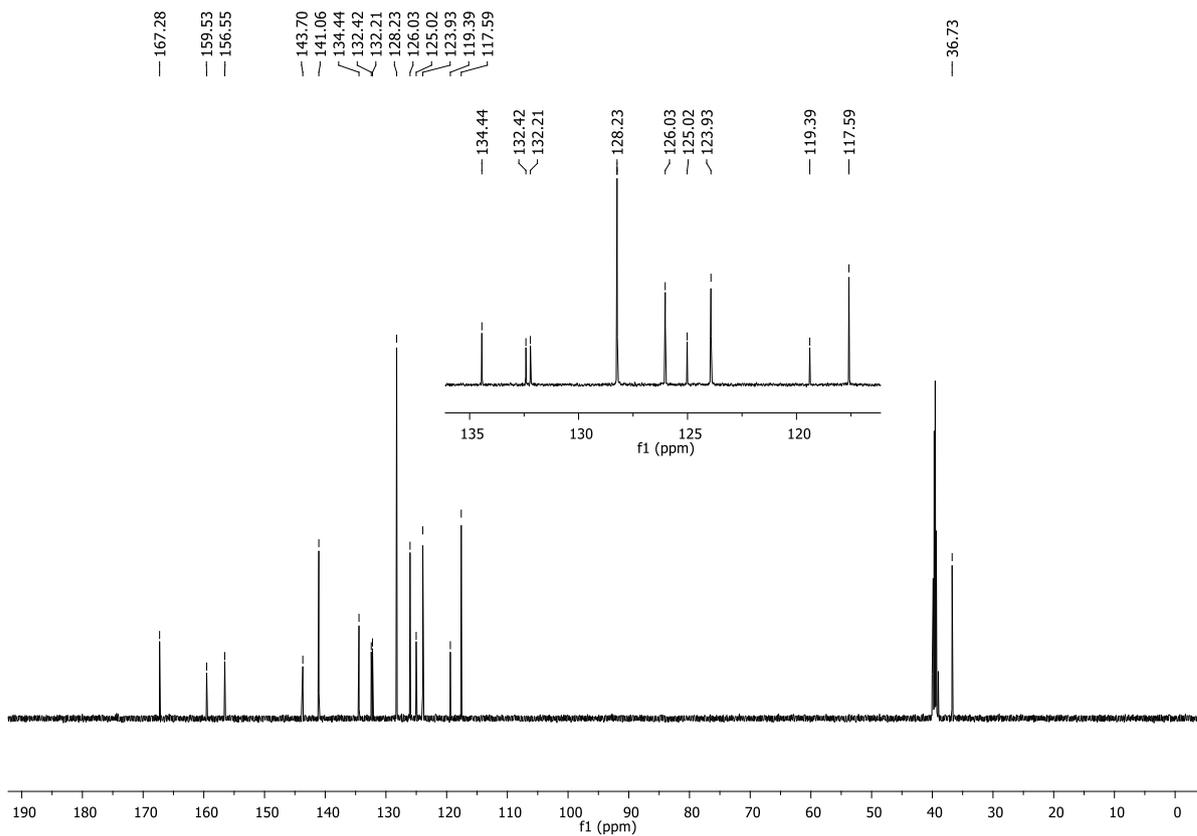
Espectro 78: Espectro de IV (KBr) do composto **(89i)**



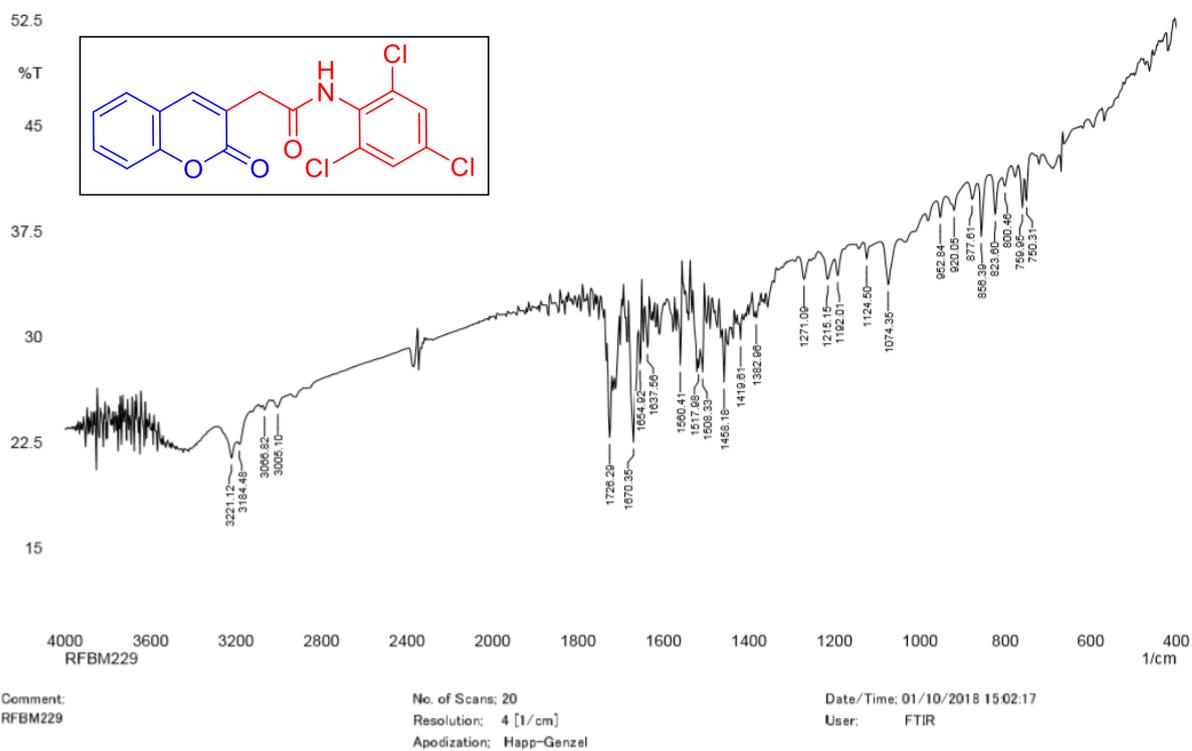
Espectro 79: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **(89i)**



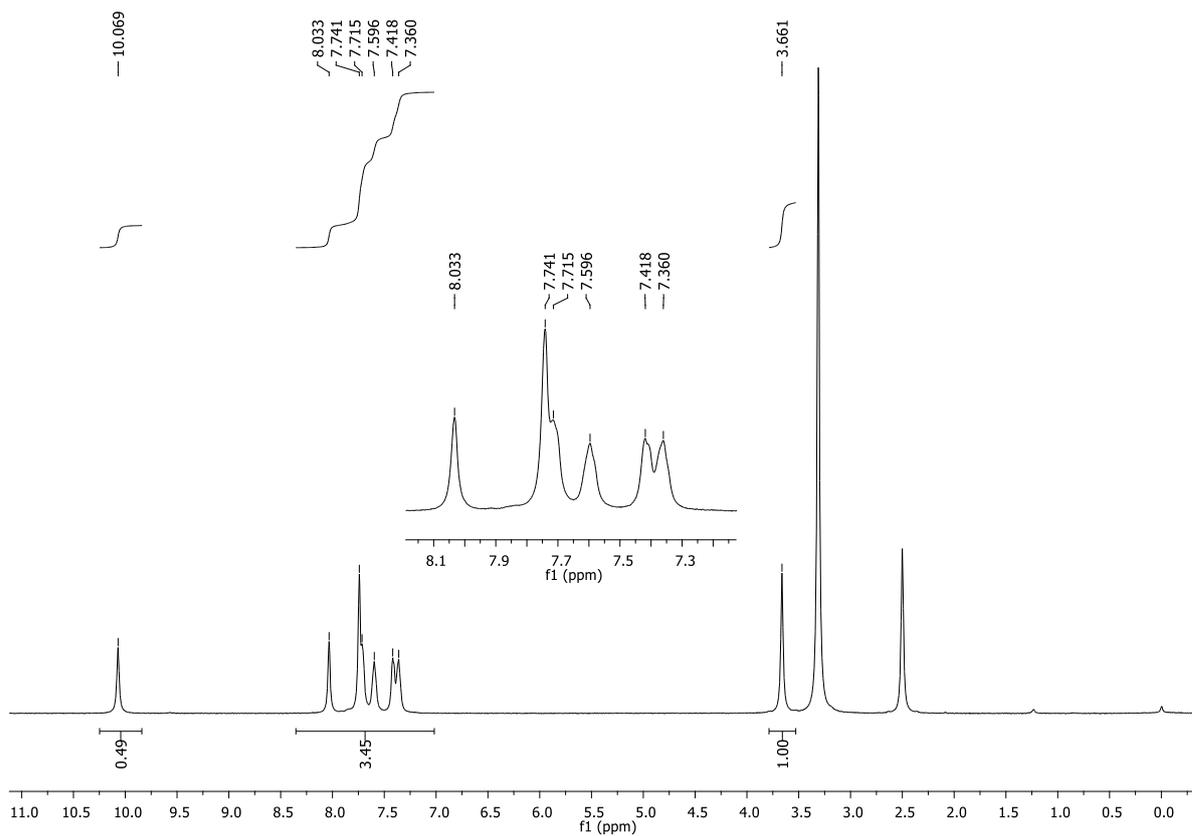
Espectro 80: Expansão do Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto **(89i)**



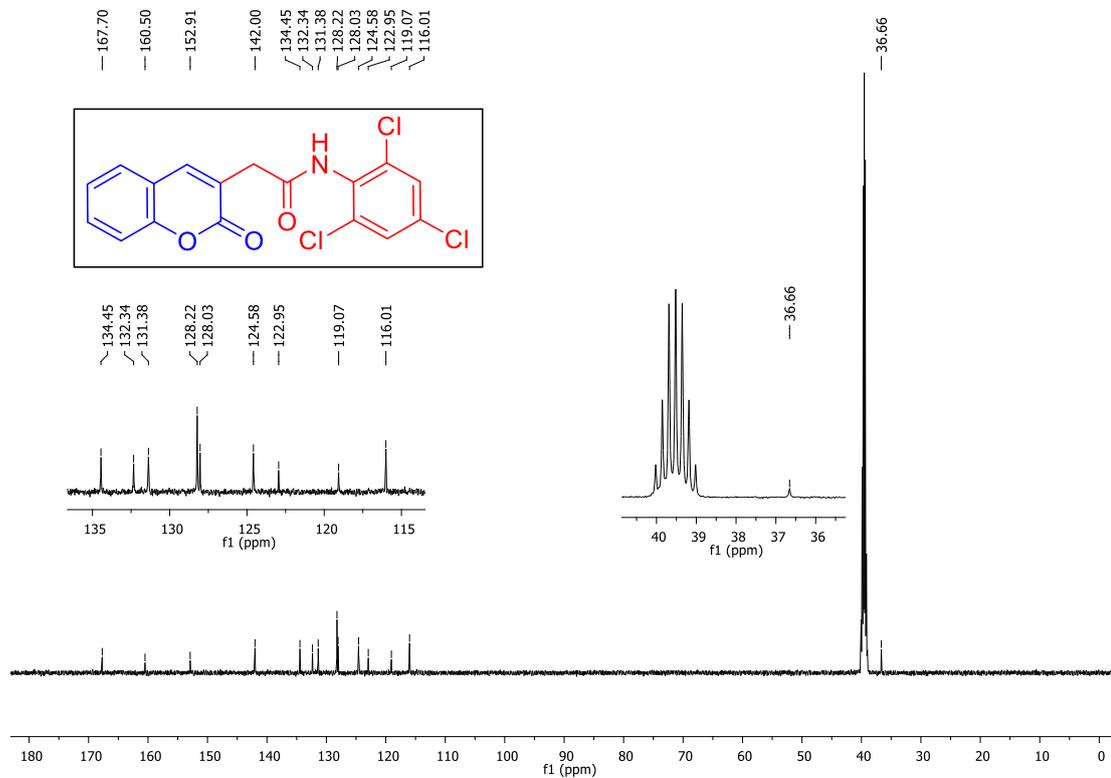
Espectro 81: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto **(89i)**



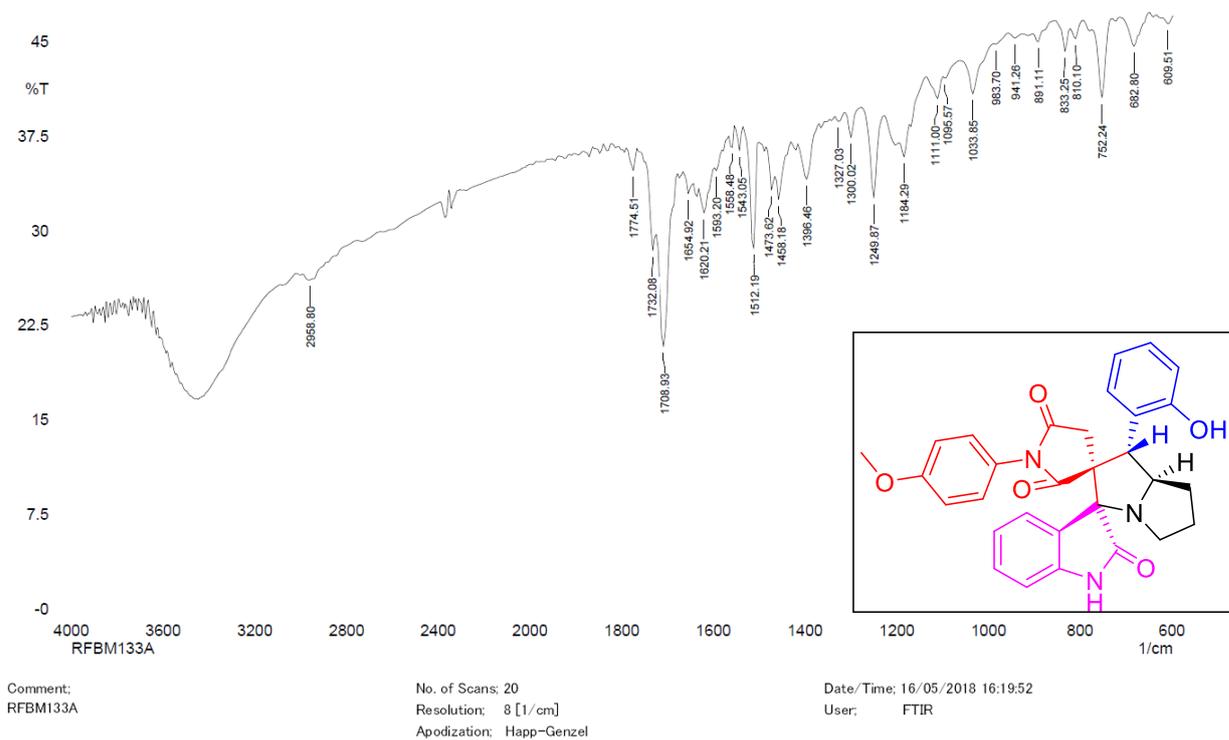
Espectro 82: Espectro de IV (KBr) do composto **(89j)**



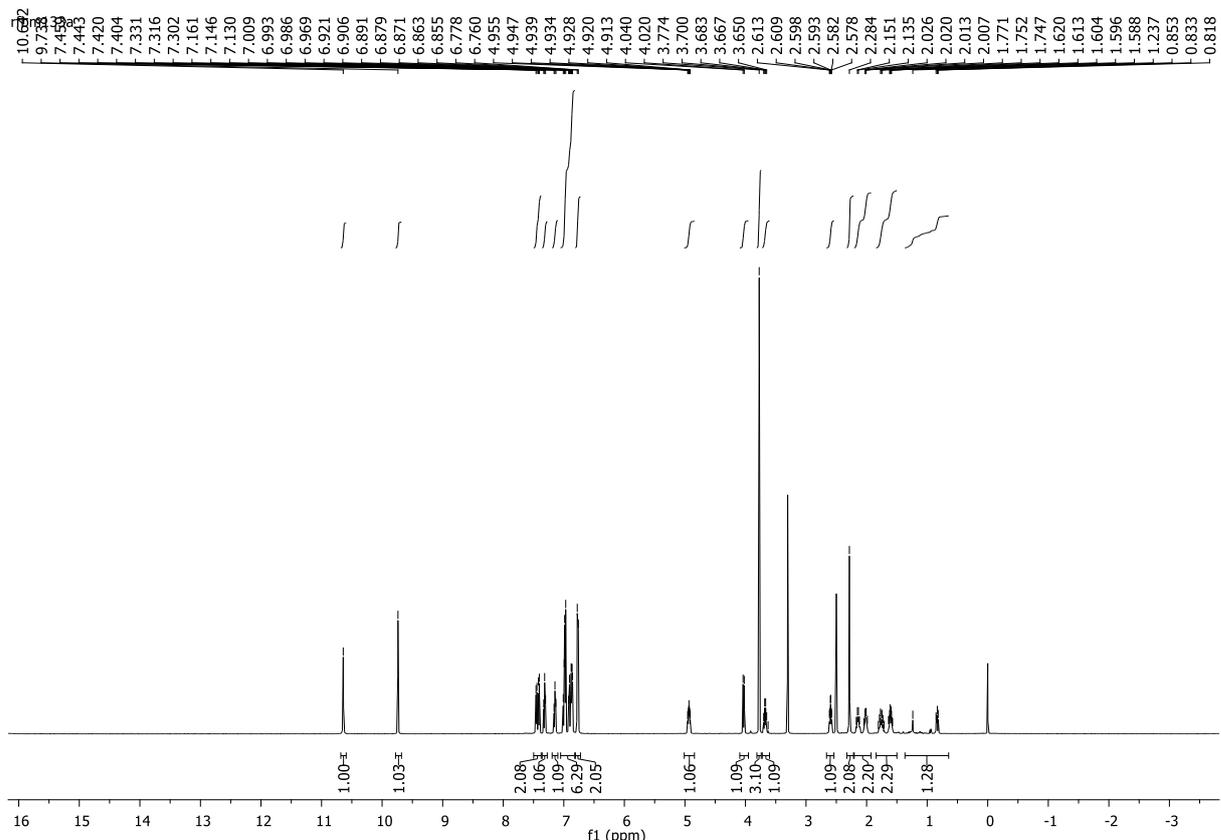
Espectro 83: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (**89j**)



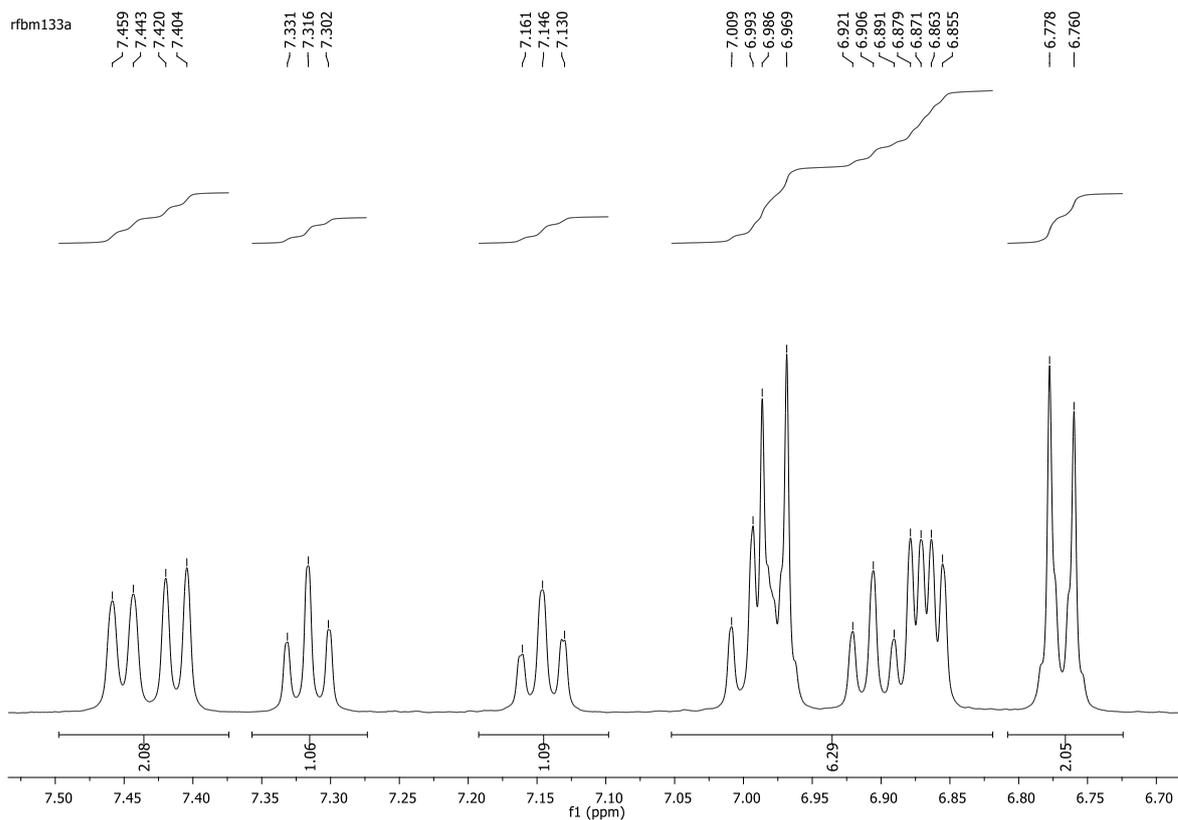
Espectro 84: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (**89j**)



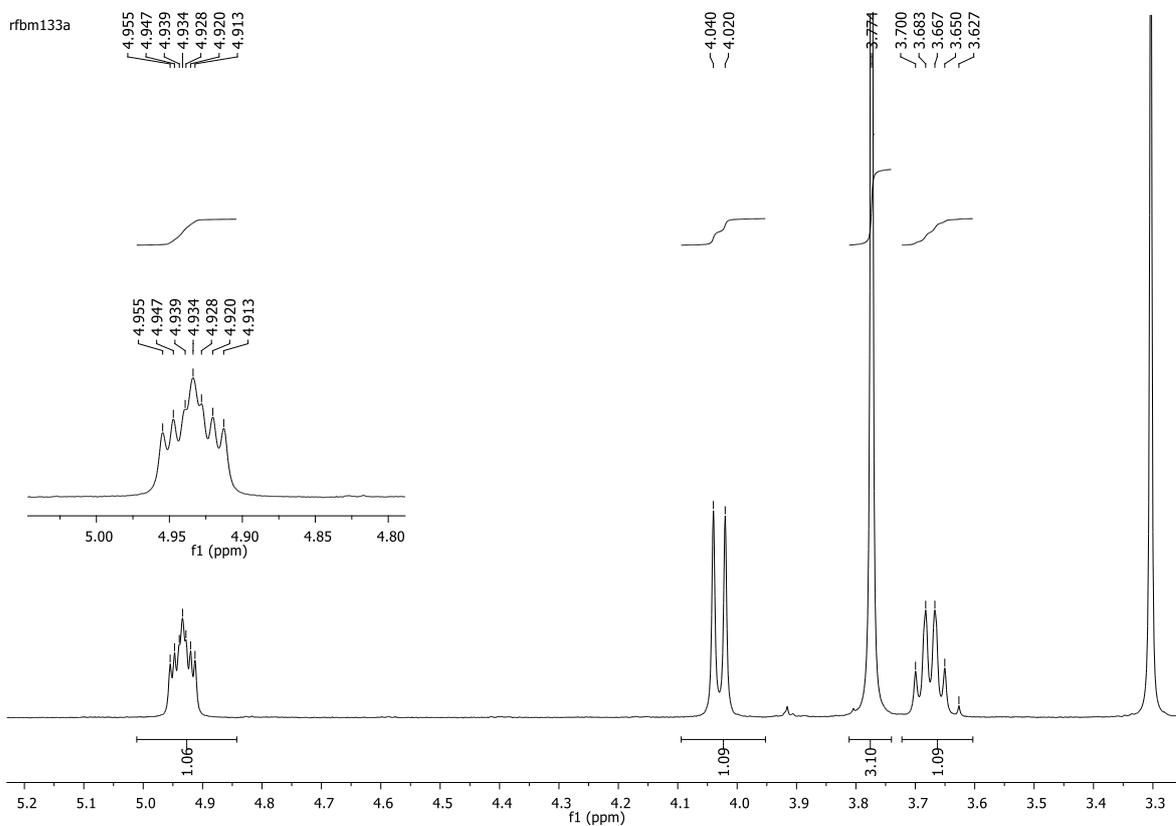
Espectro 85: Espectro de IV (KBr) do composto (109)



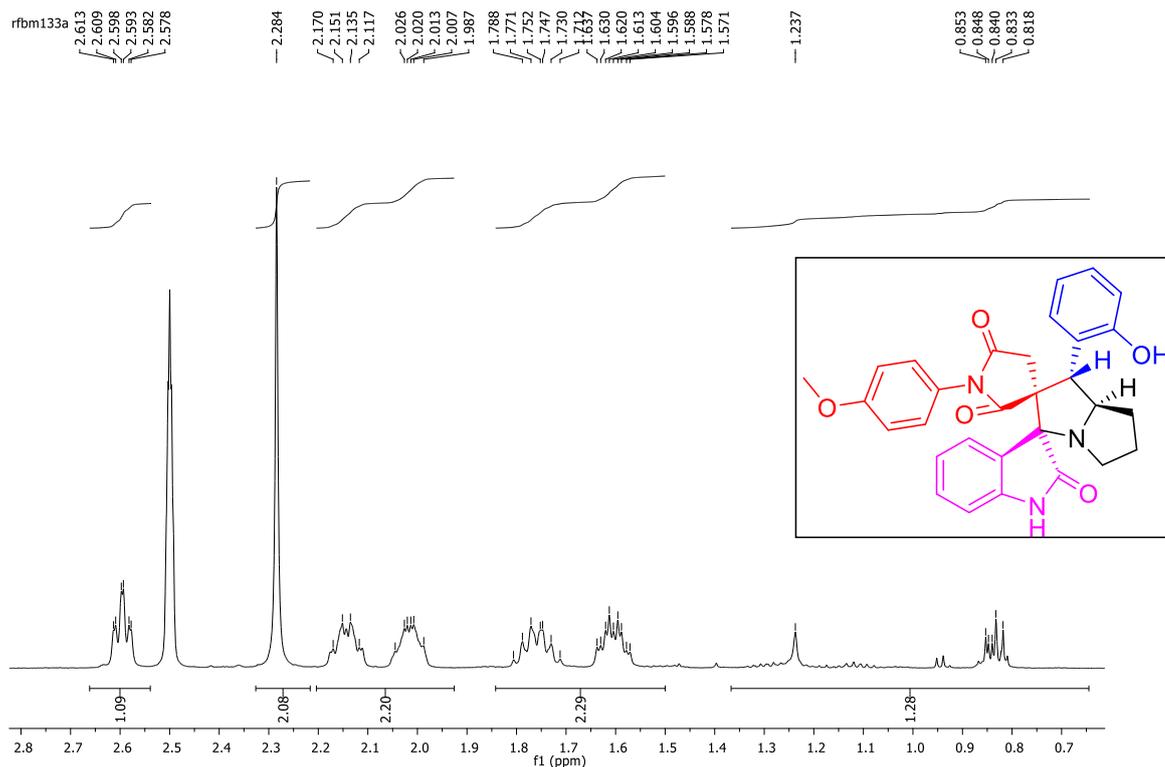
Espectro 86: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do composto (109)



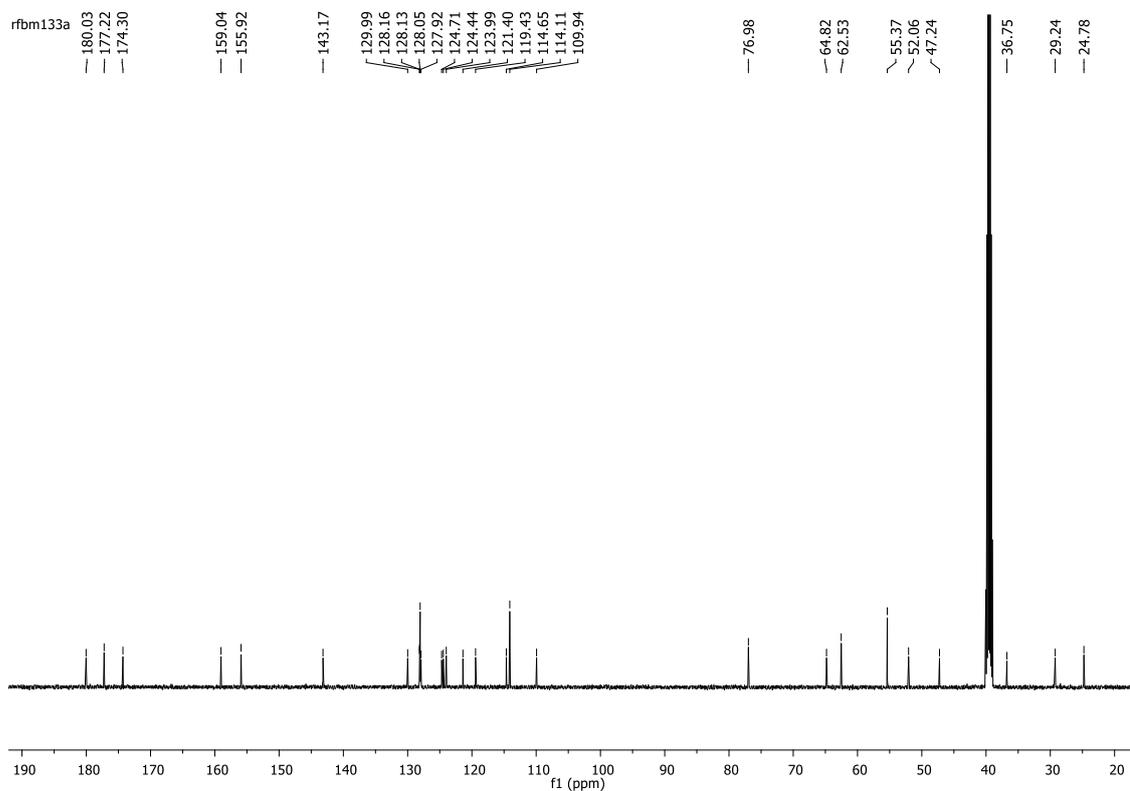
Espectro 87: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (109)



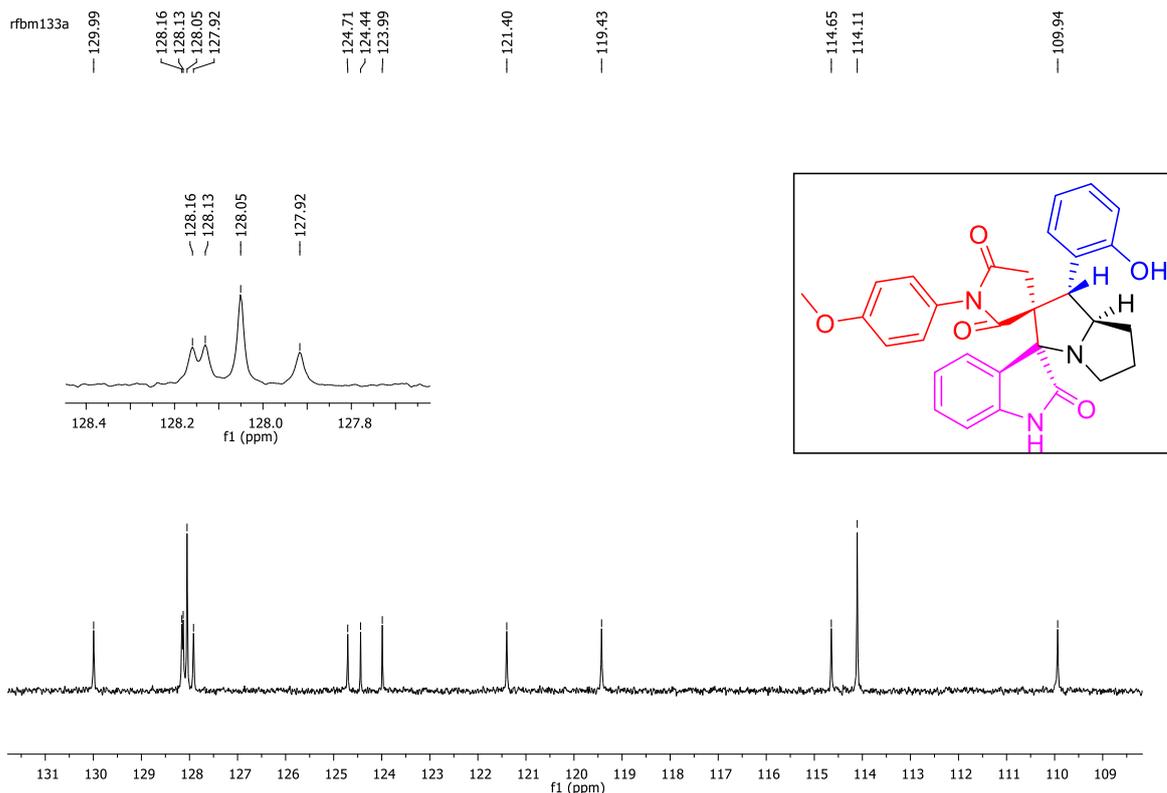
Espectro 88: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (109)



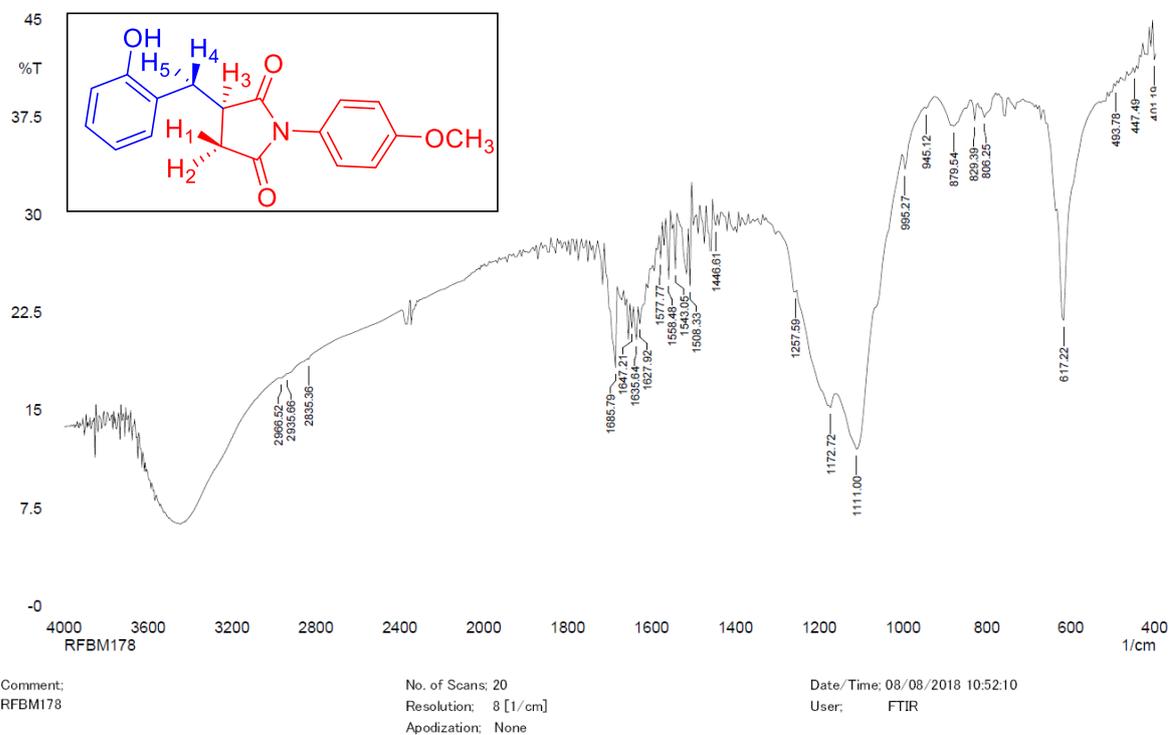
Espectro 89: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (109)



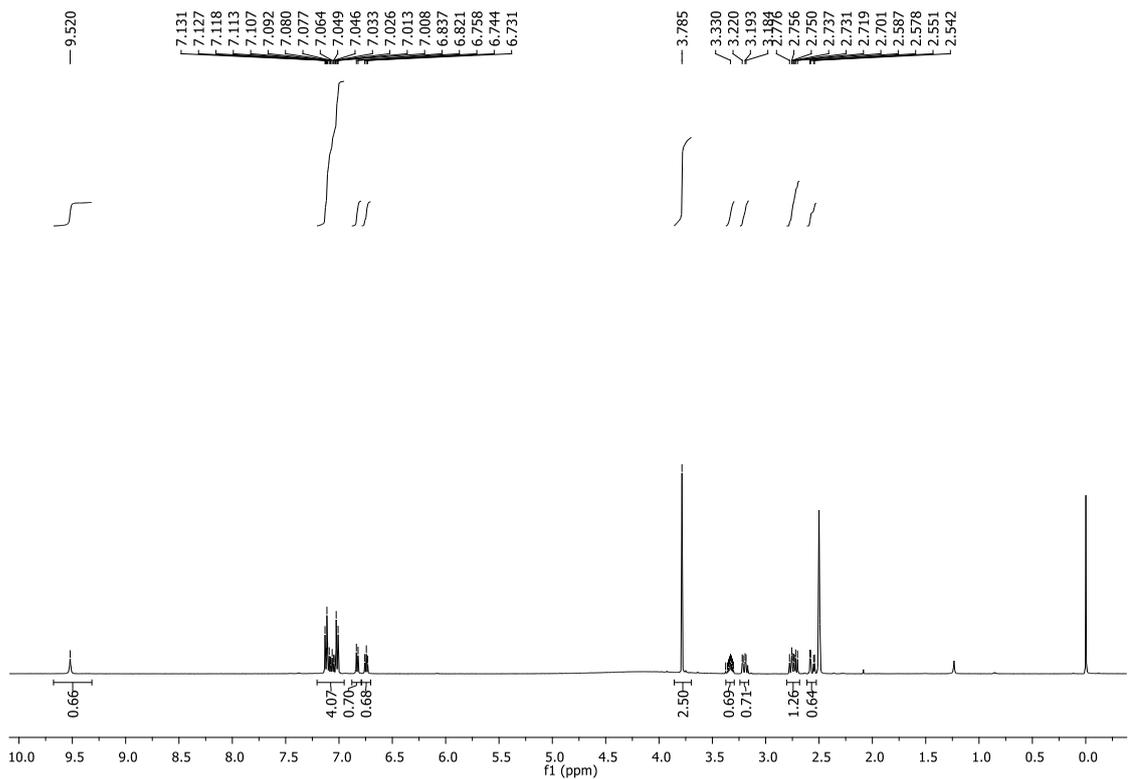
Espectro 90: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (109)



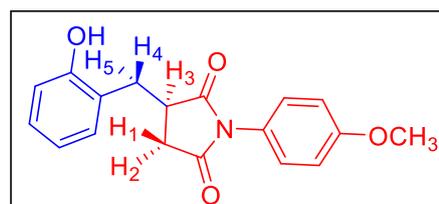
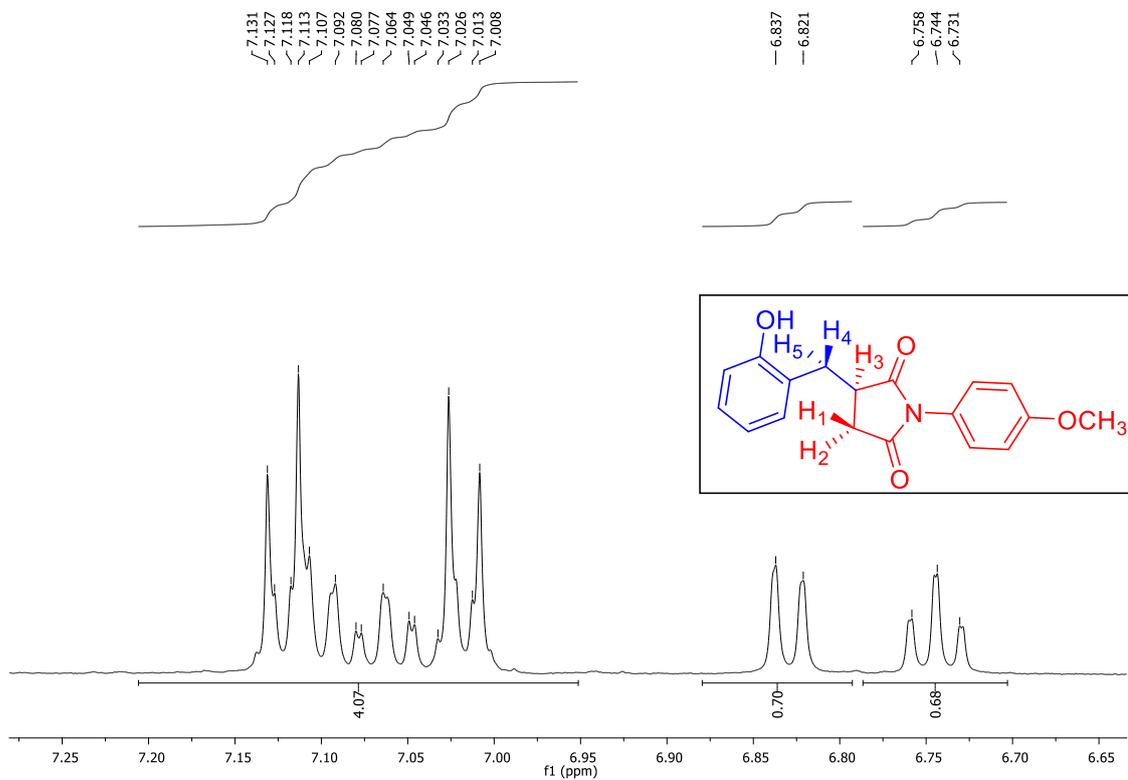
Espectro 91: Expansão do Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto (109)



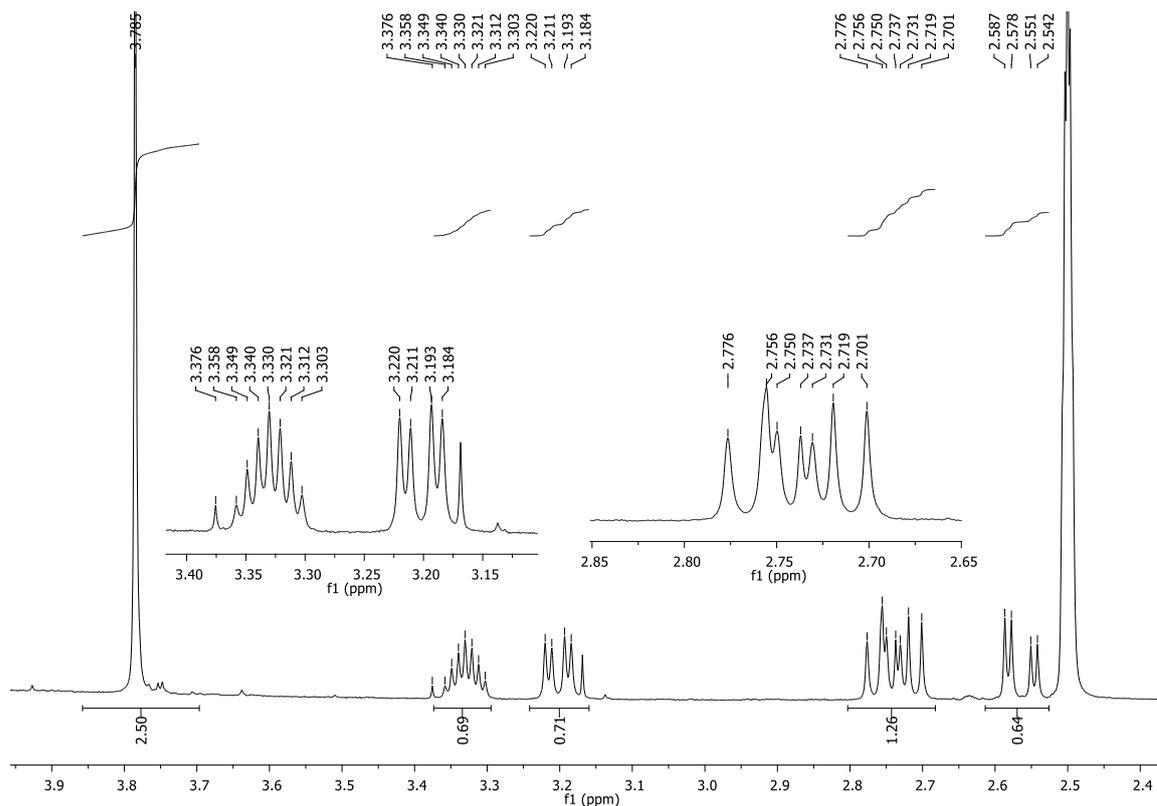
Espectro 92: Espectro de IV (KBr) do composto (110)



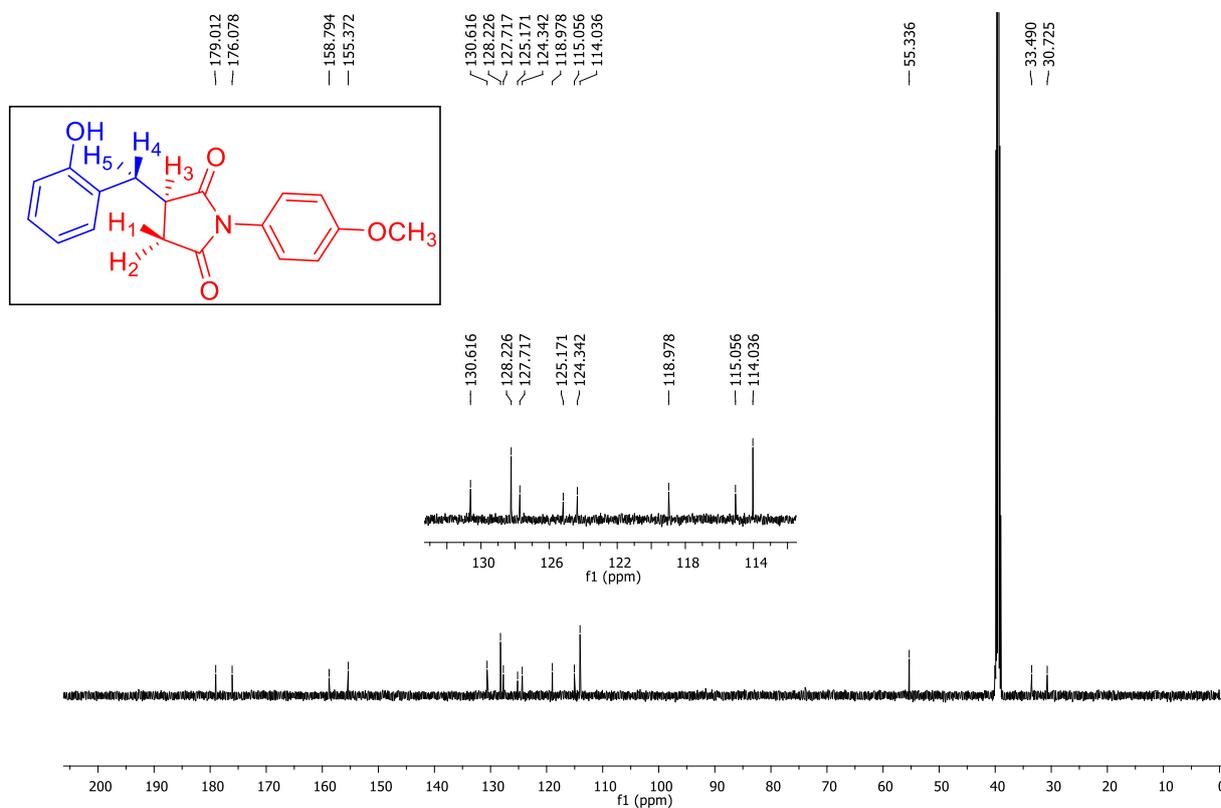
Espectro 93: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (110)



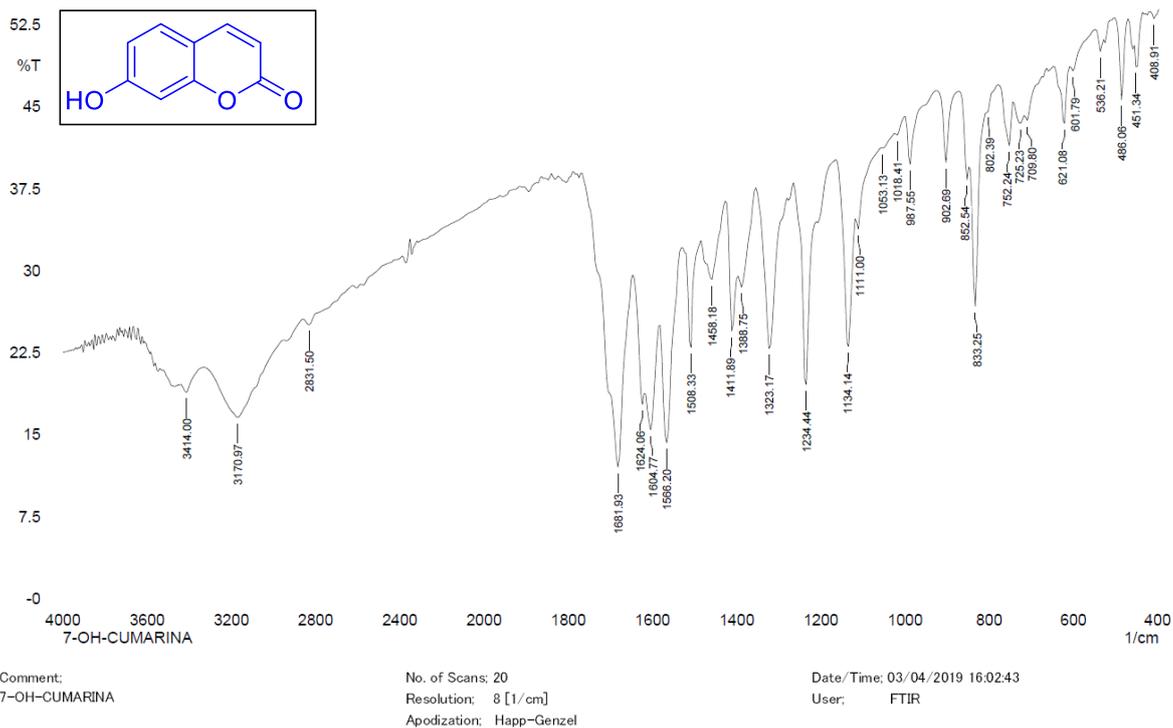
Espectro 94: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (110)



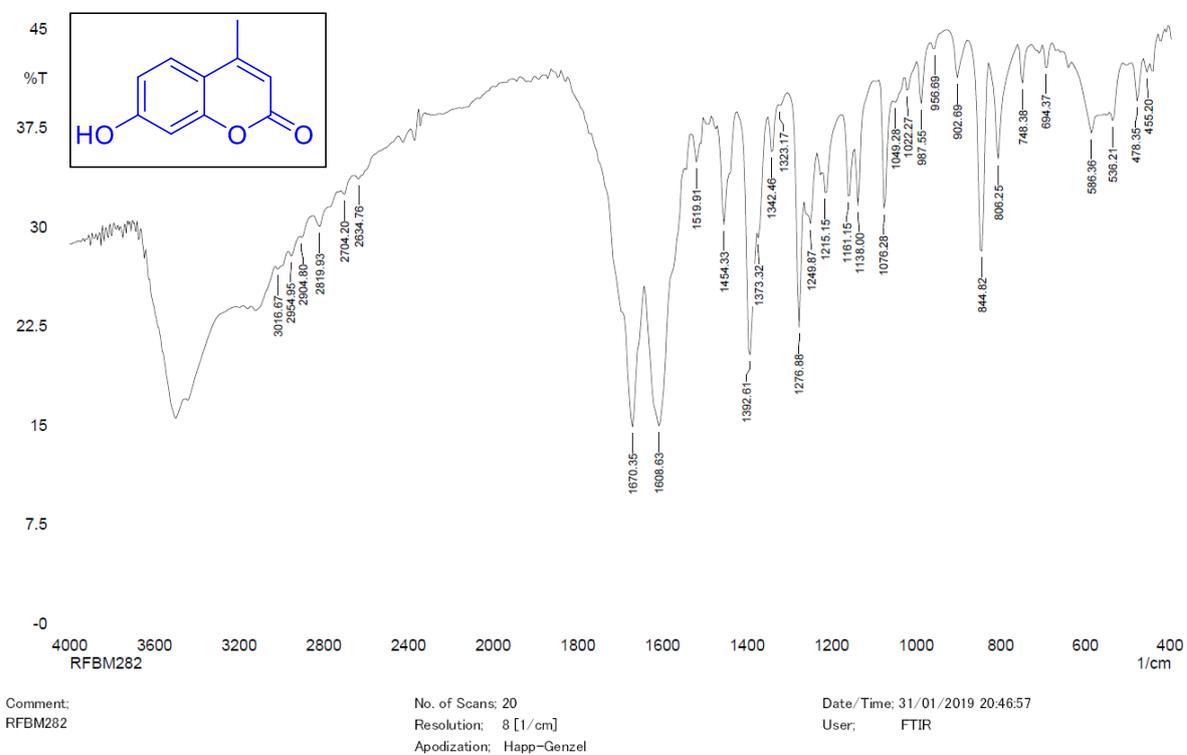
Espectro 95: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (110)



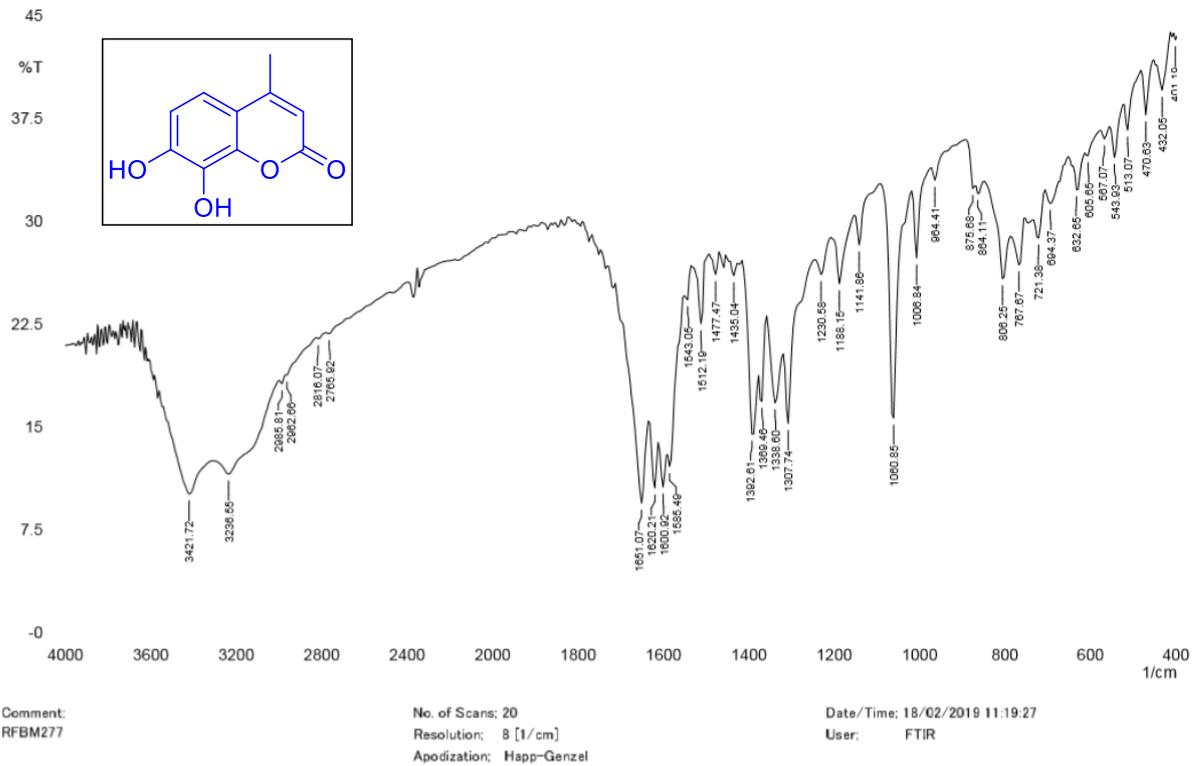
Espectro 96: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (110)



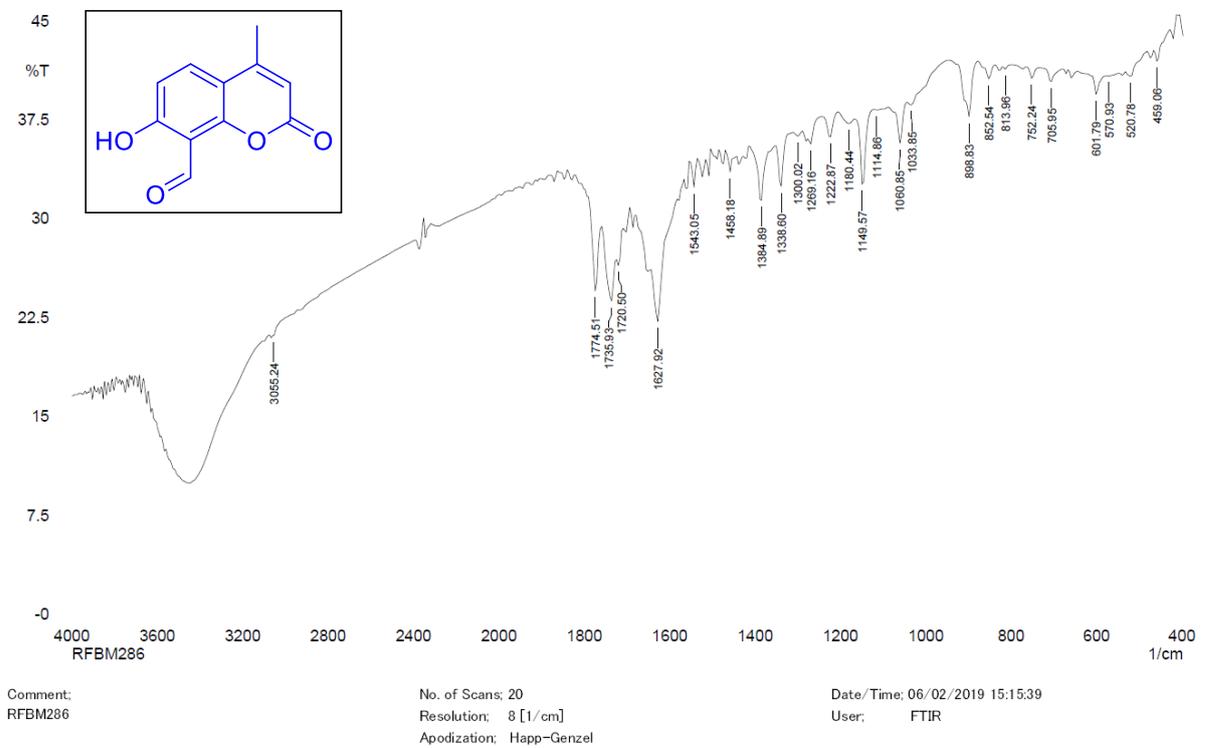
Espectro 97: Espectro de IV (KBr) do composto (111a)



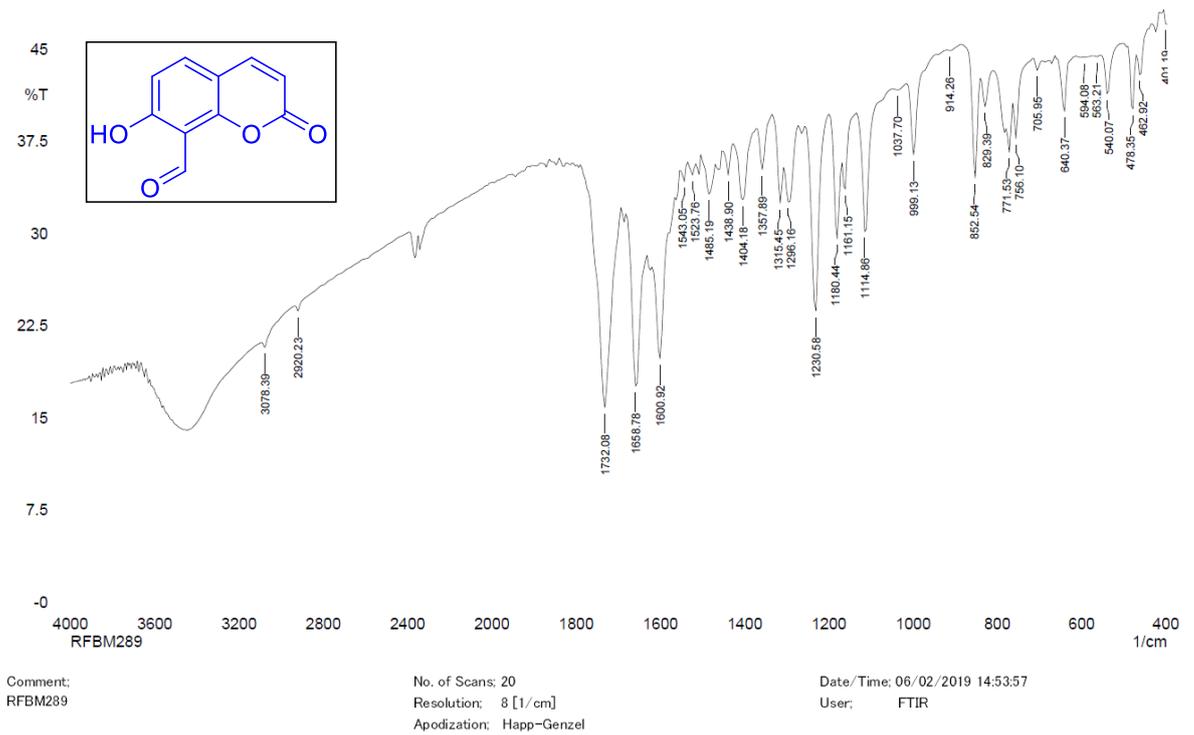
Espectro 98: Espectro de IV (KBr) do composto (111b)



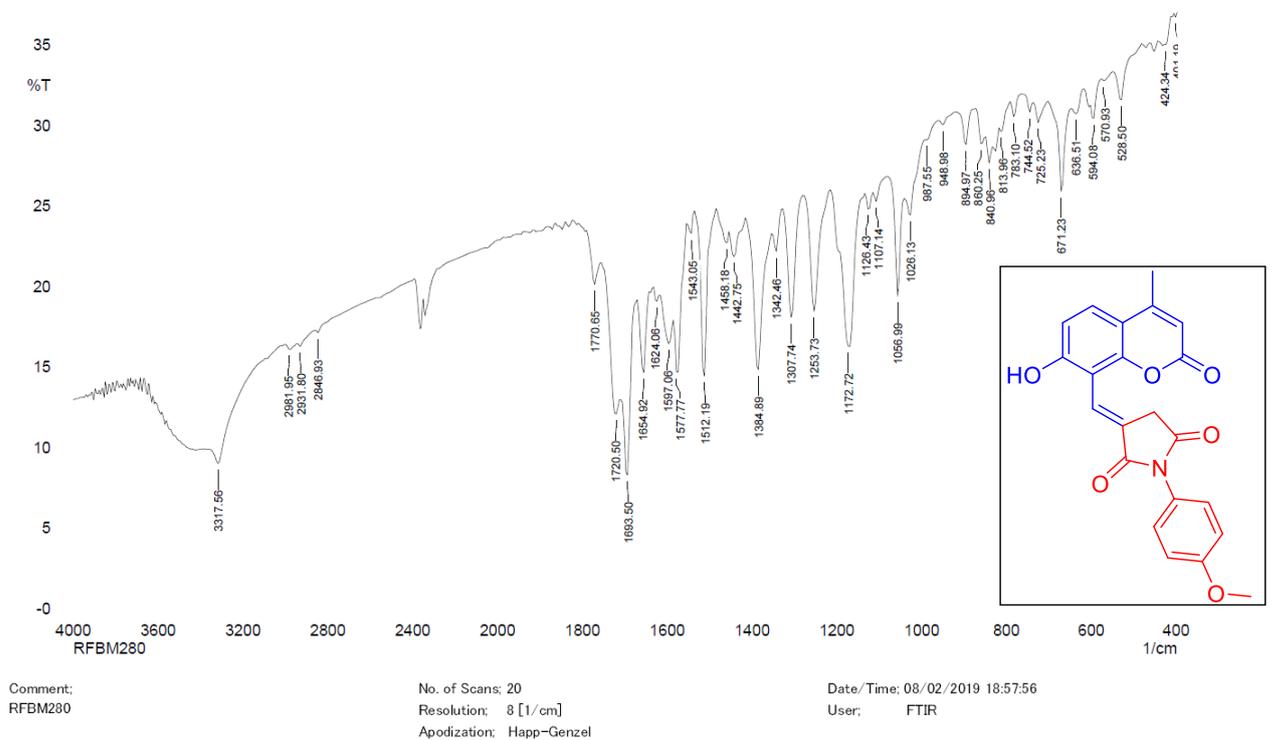
Espectro 99: Espectro de IV (KBr) do composto (111c)



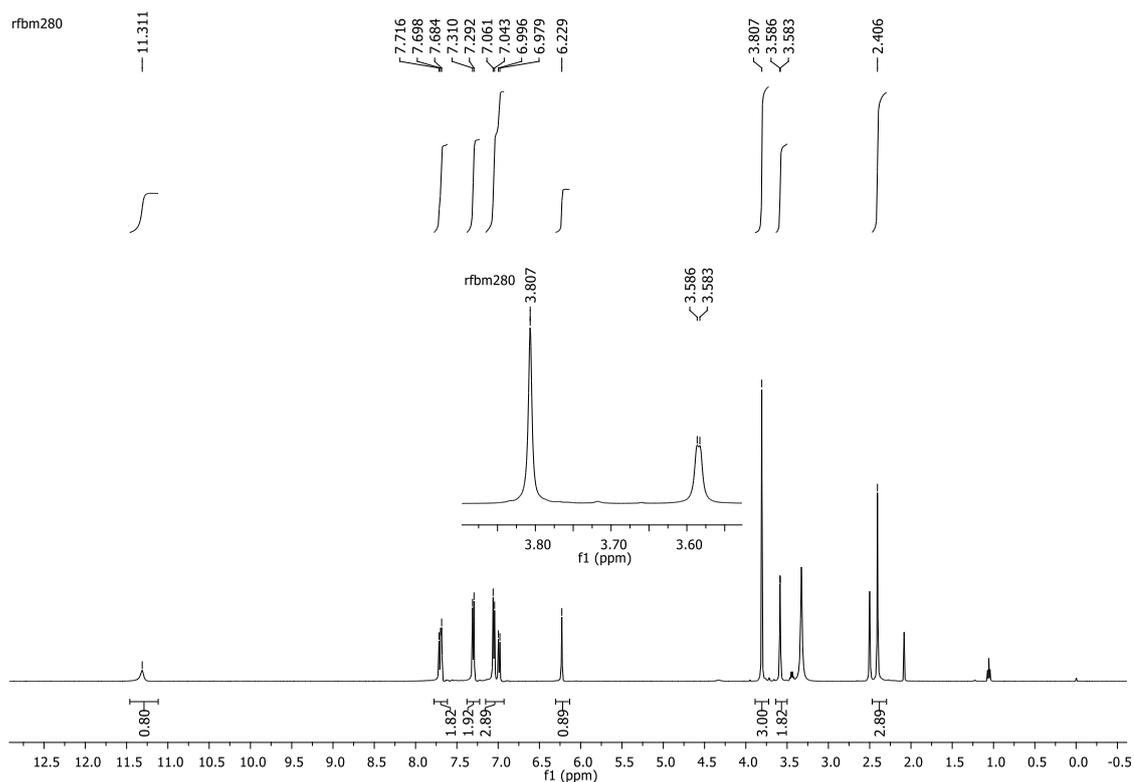
Espectro 100: Espectro de IV (KBr) do composto (112a)



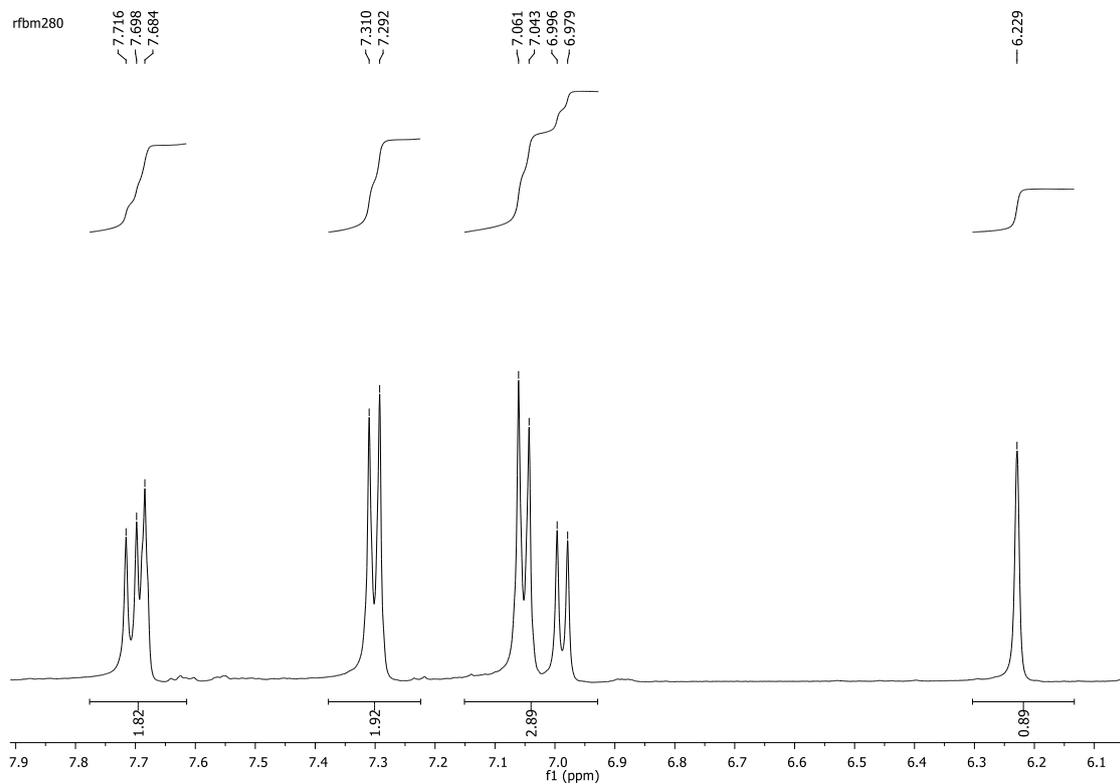
Espectro 101: Espectro de IV (KBr) do composto (112b)



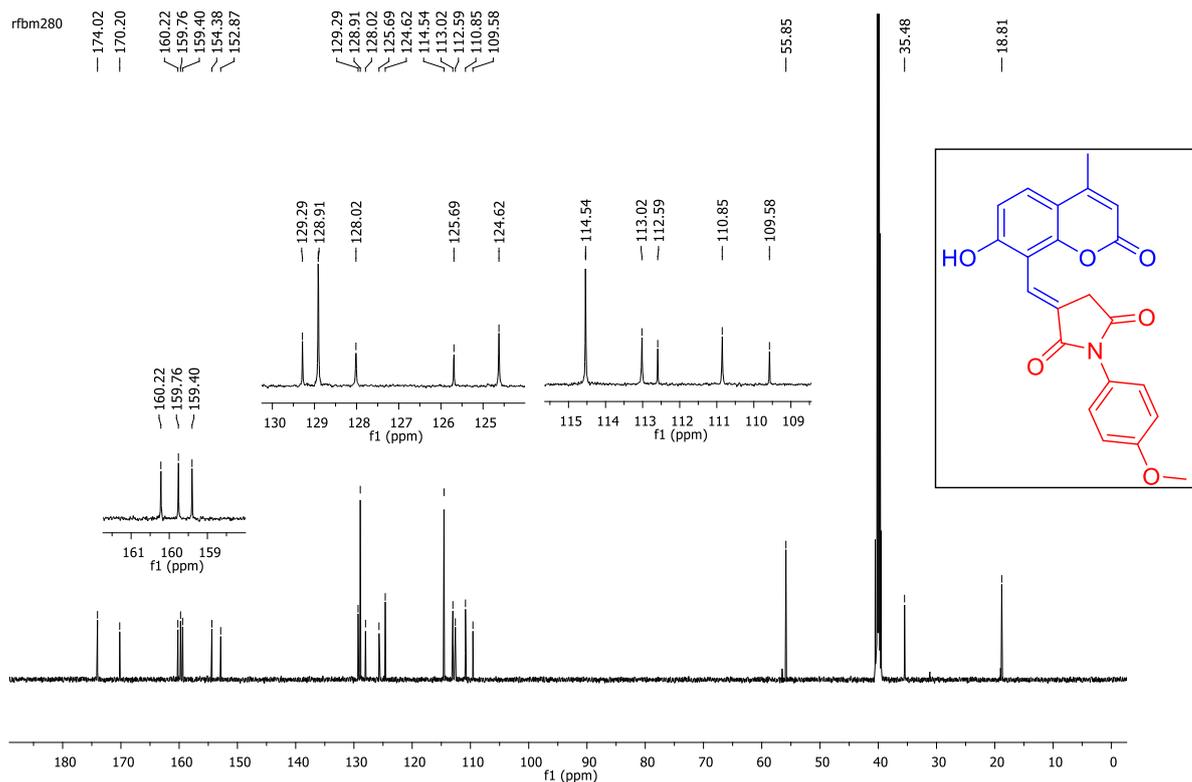
Espectro 102: Espectro de IV (KBr) do composto (113a)



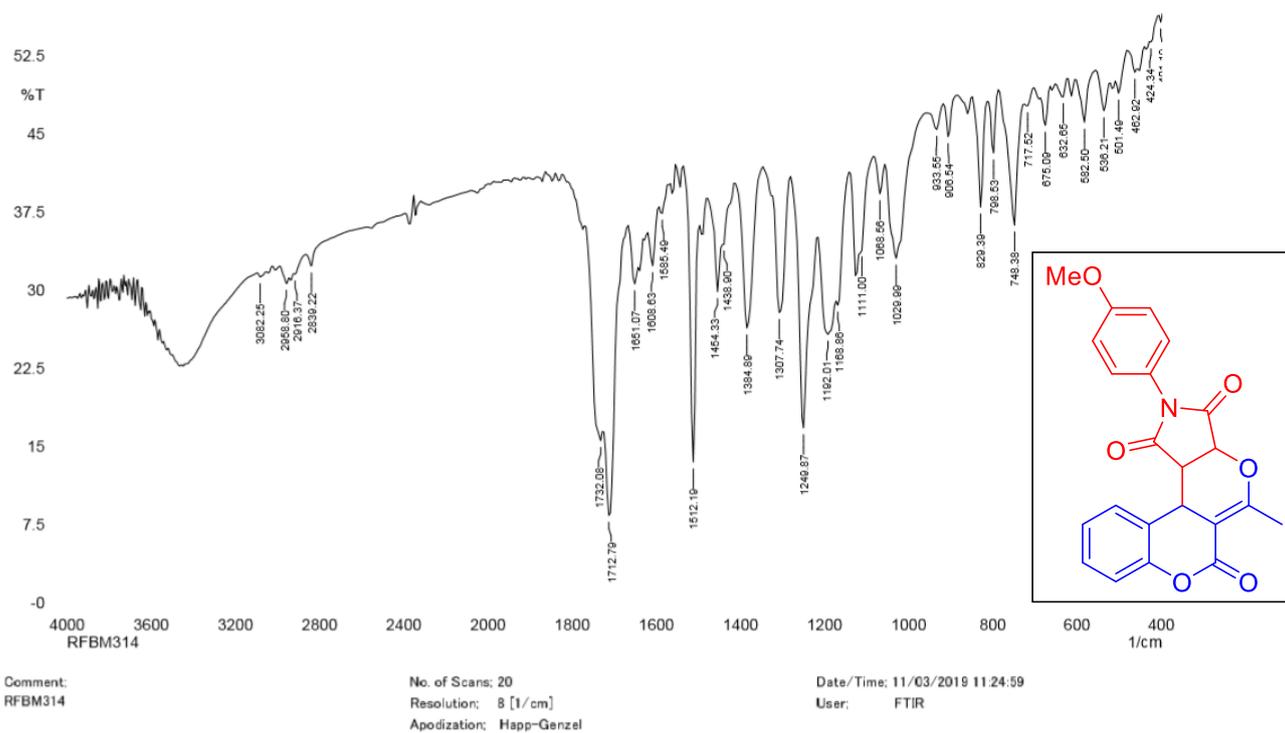
Espectro 103: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **(113a)**



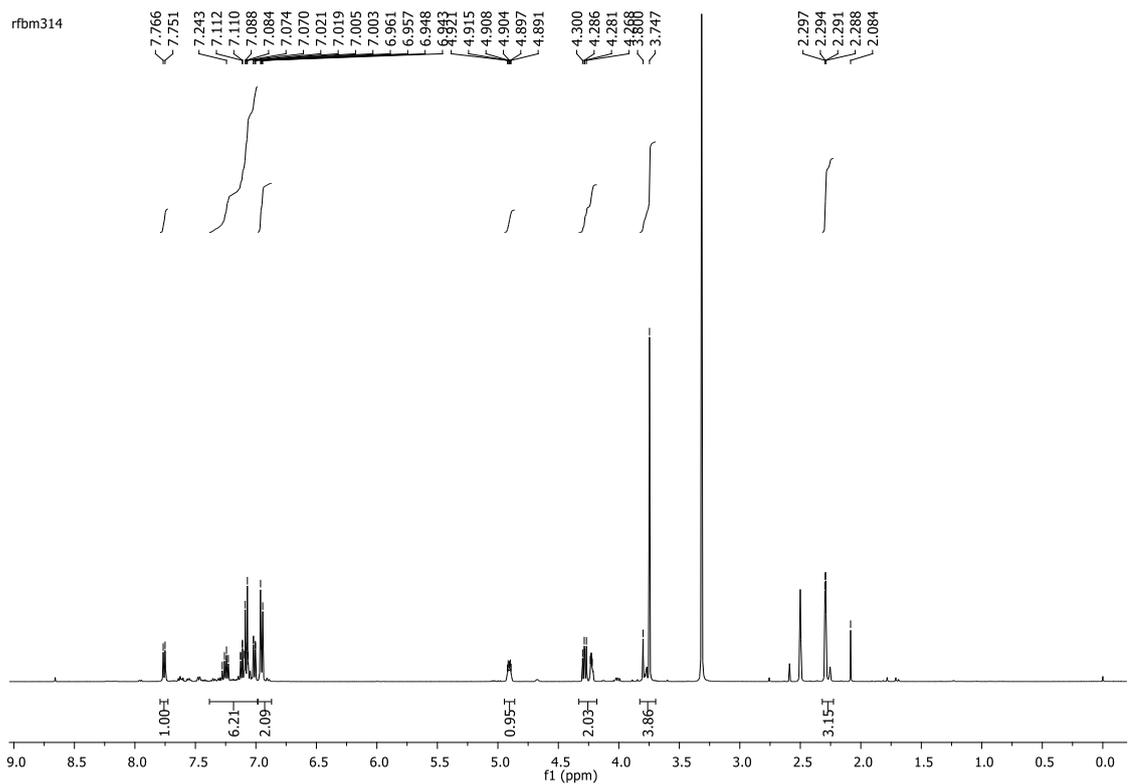
Espectro 104: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **(113a)**



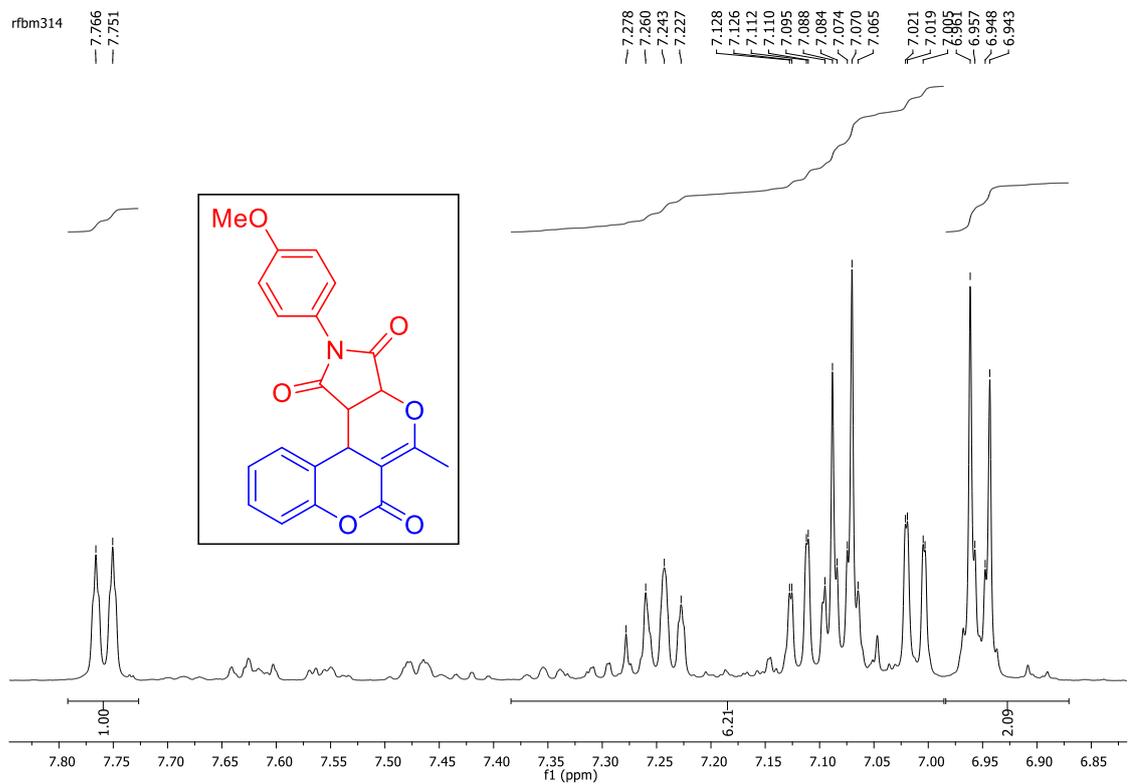
Espectro 105: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (**113a**)



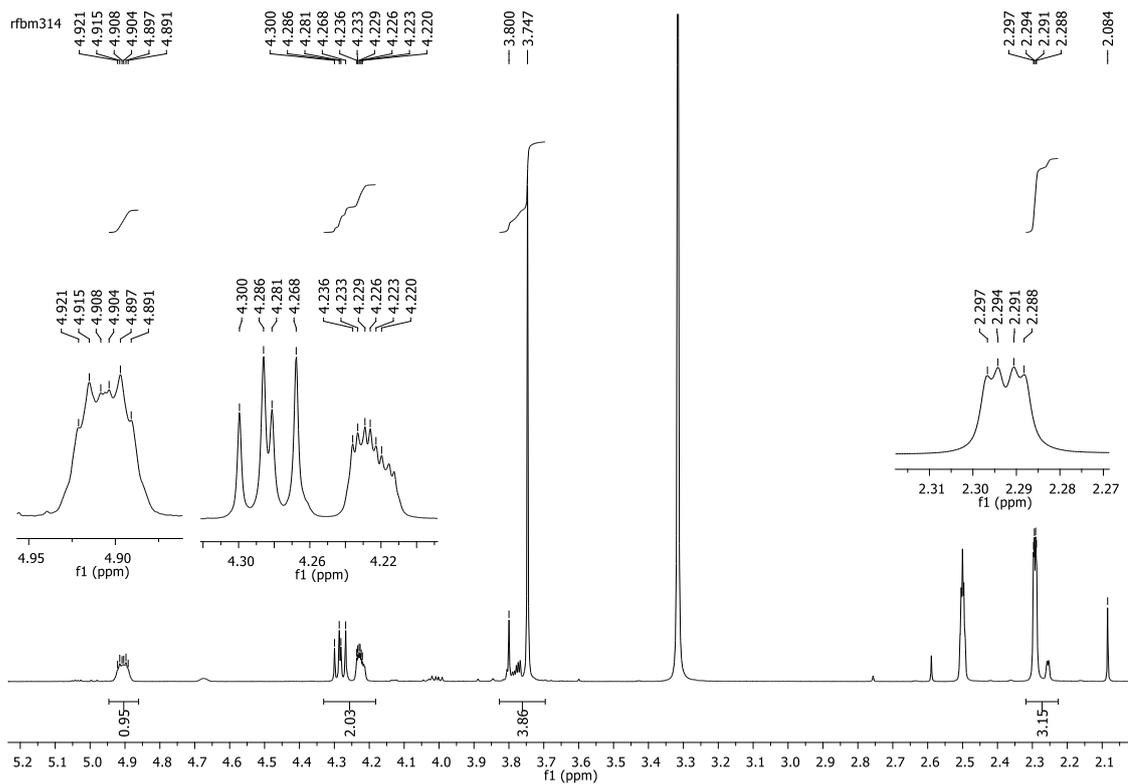
Espectro 106: Espectro de IV (KBr) do composto (**114a**)



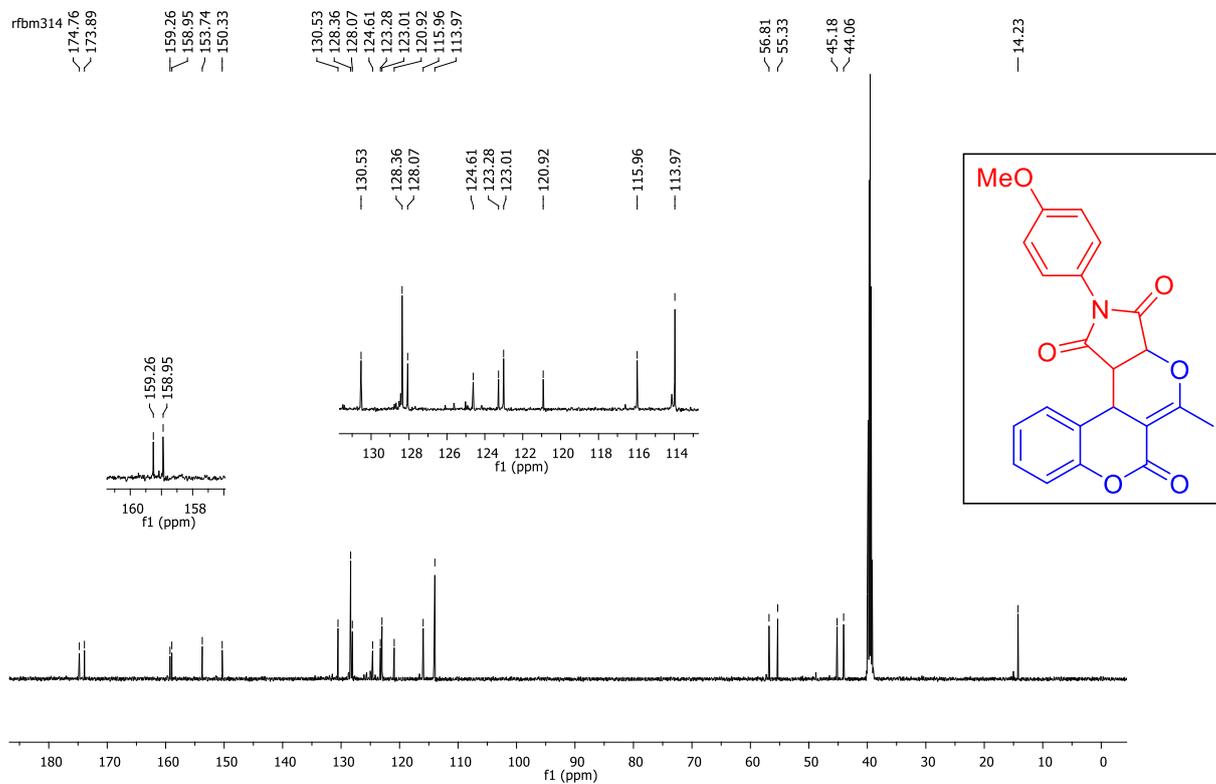
Espectro 107: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **(114a)**



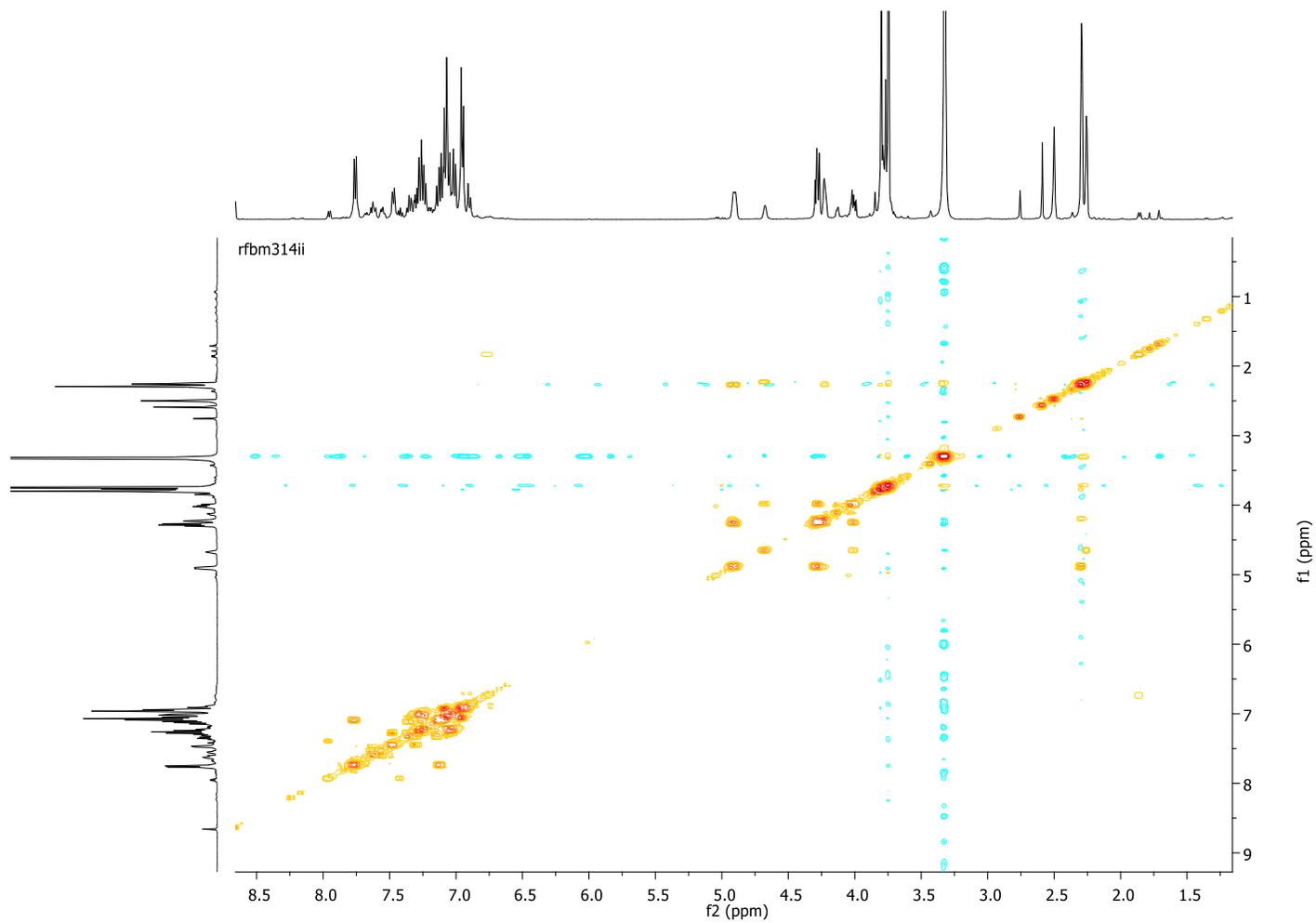
Espectro 108: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **(114a)**



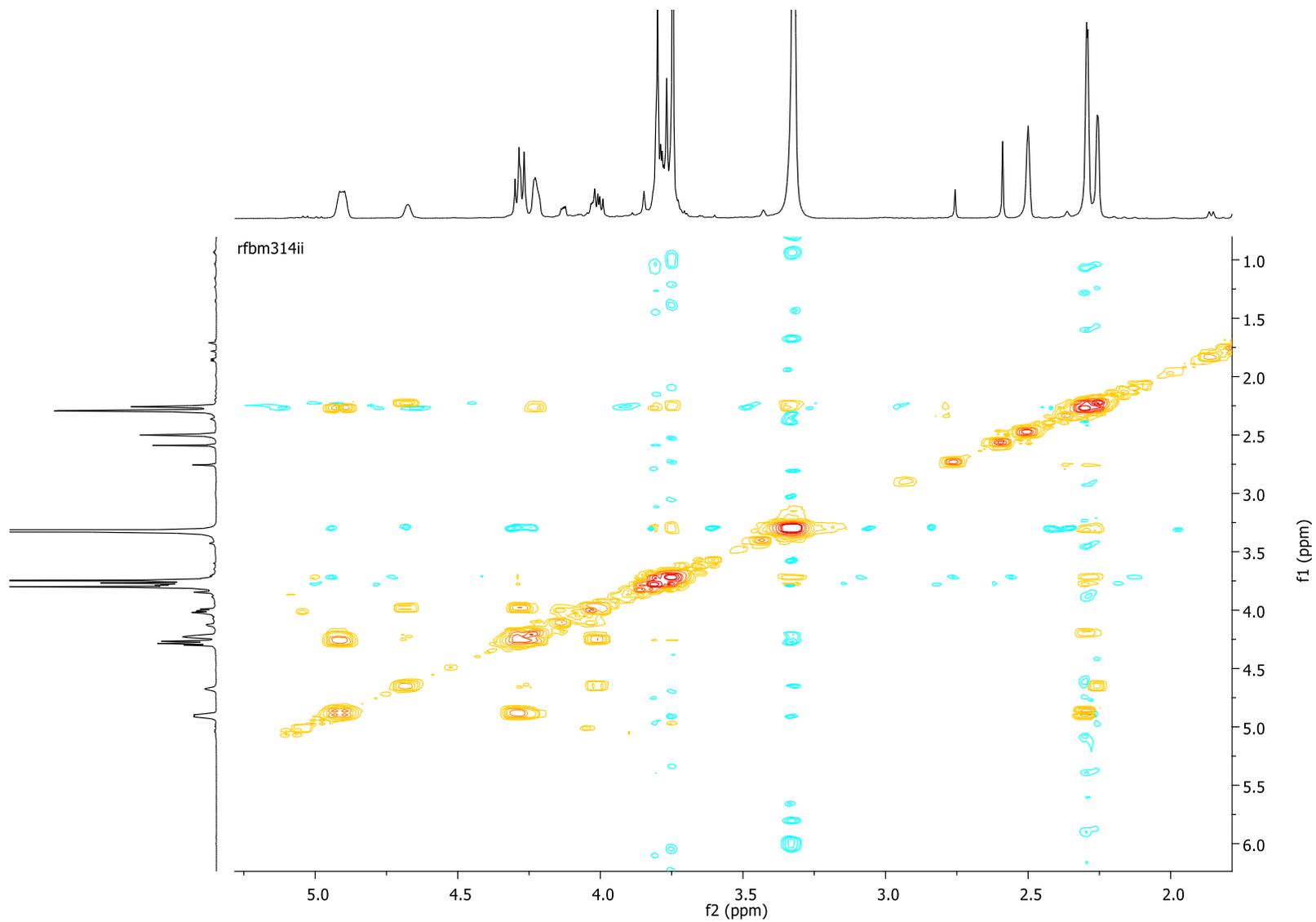
Espectro 109: Expansão do Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do composto **(114a)**



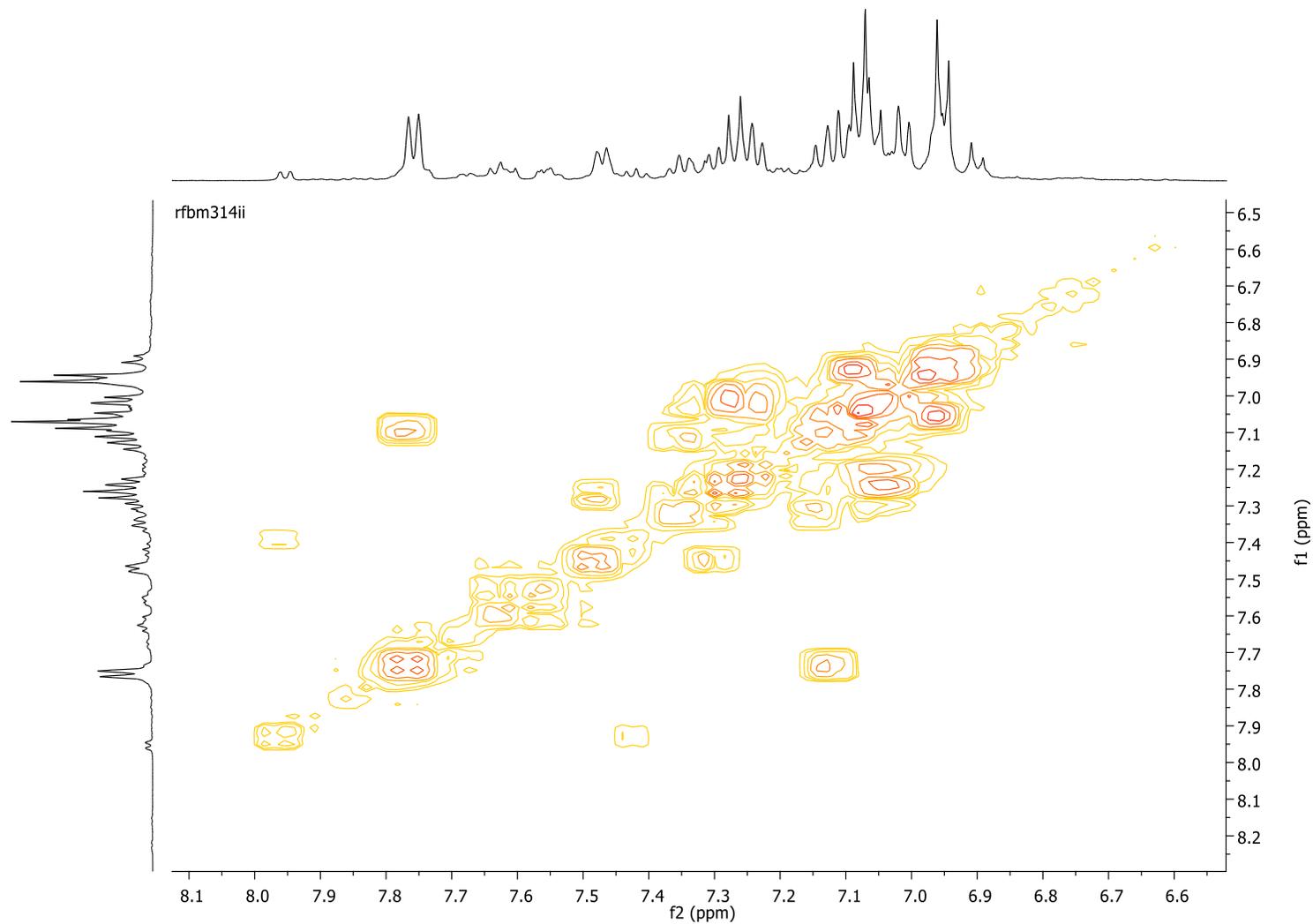
Espectro 110: Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do composto de **(114a)**



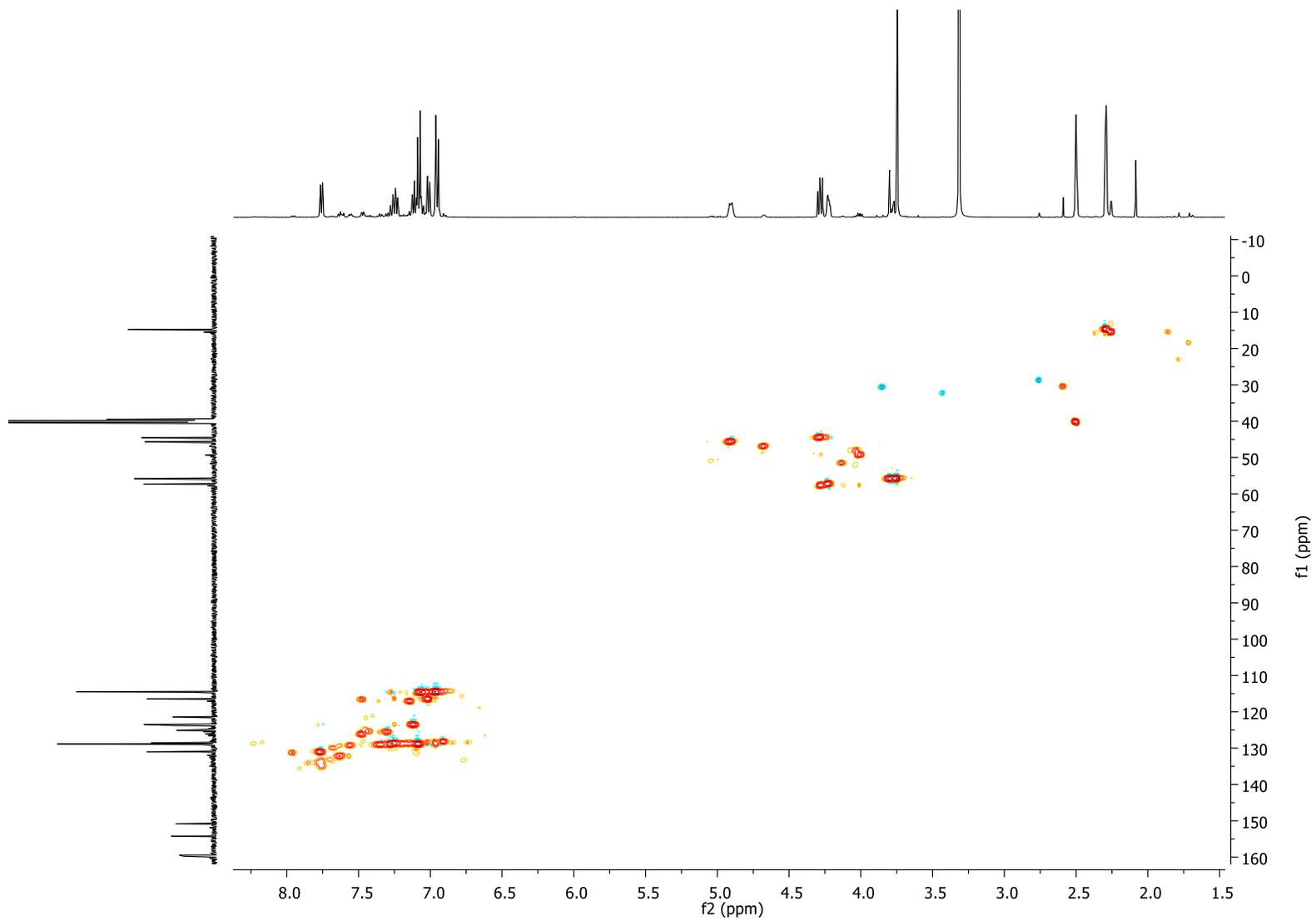
Espectro 111: Mapa de contorno de RMN de COSY (500MHz, DMSO-d₆) de **(114a)**



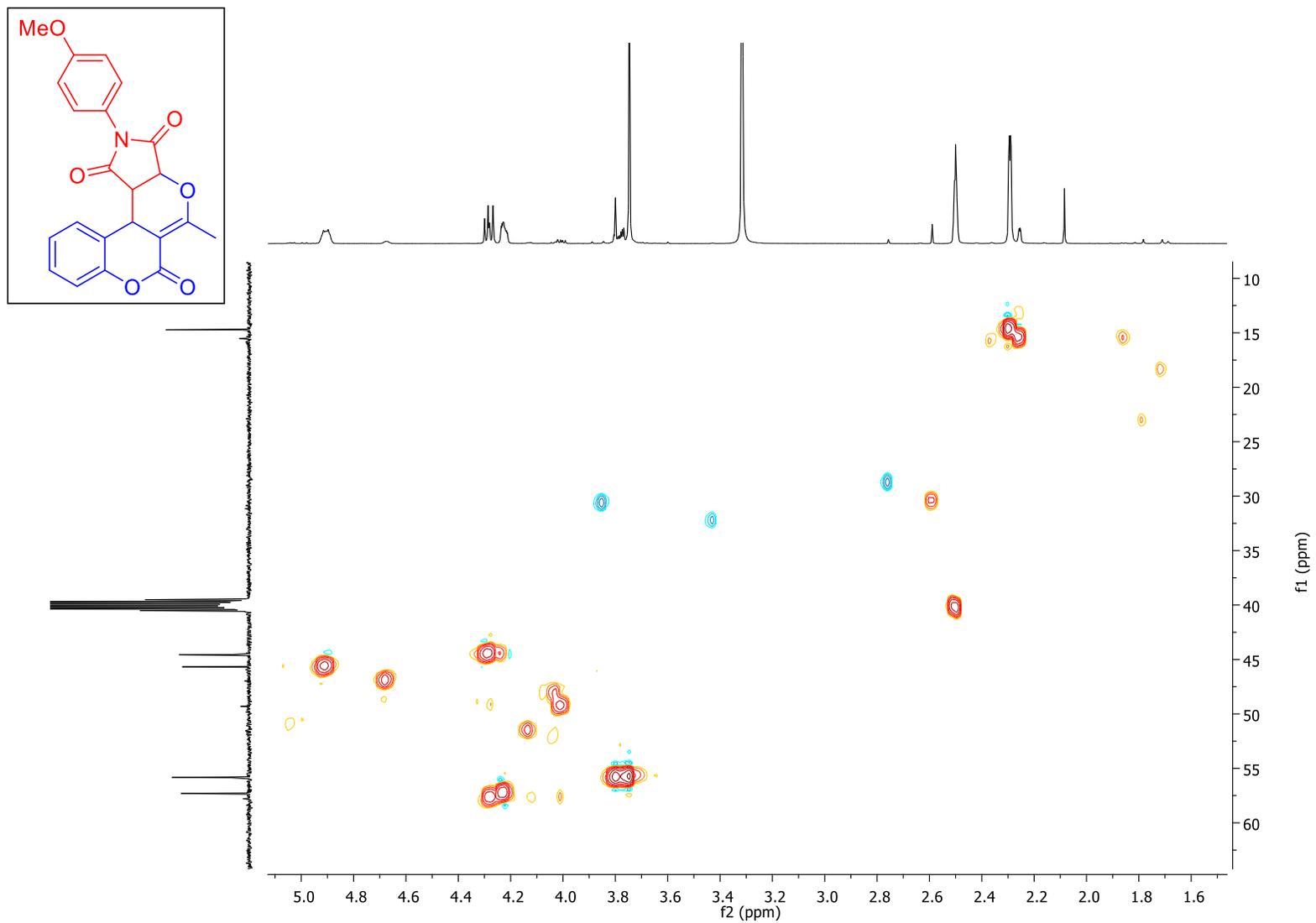
Espectro 112: Expansão do mapa de contorno de RMN de COSY (500MHz, DMSO-d₆) de (114a)



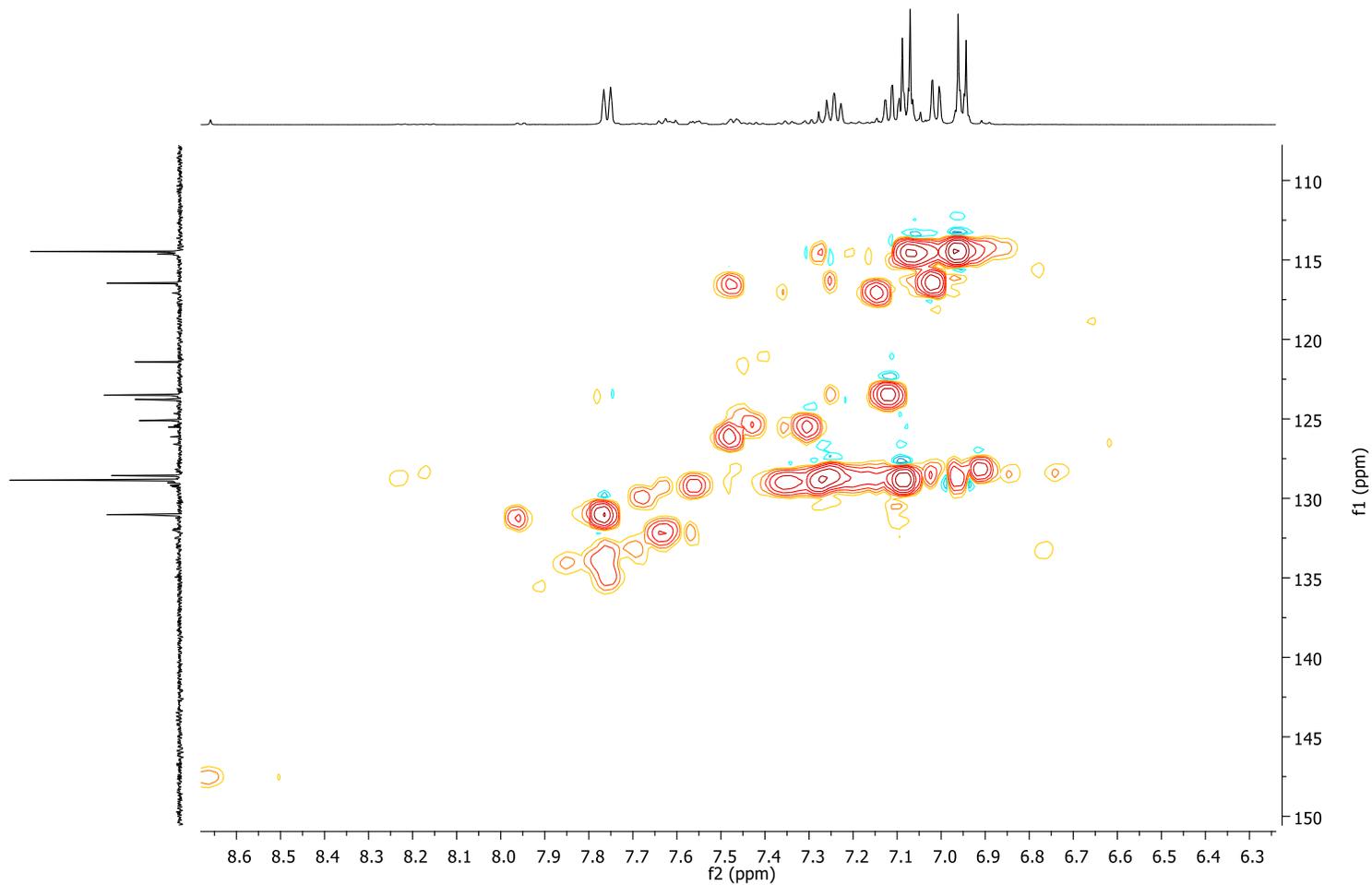
Espectro 113: Expansão do mapa de contorno de RMN de COSY (500MHz, DMSO-d₆) de **(114a)**



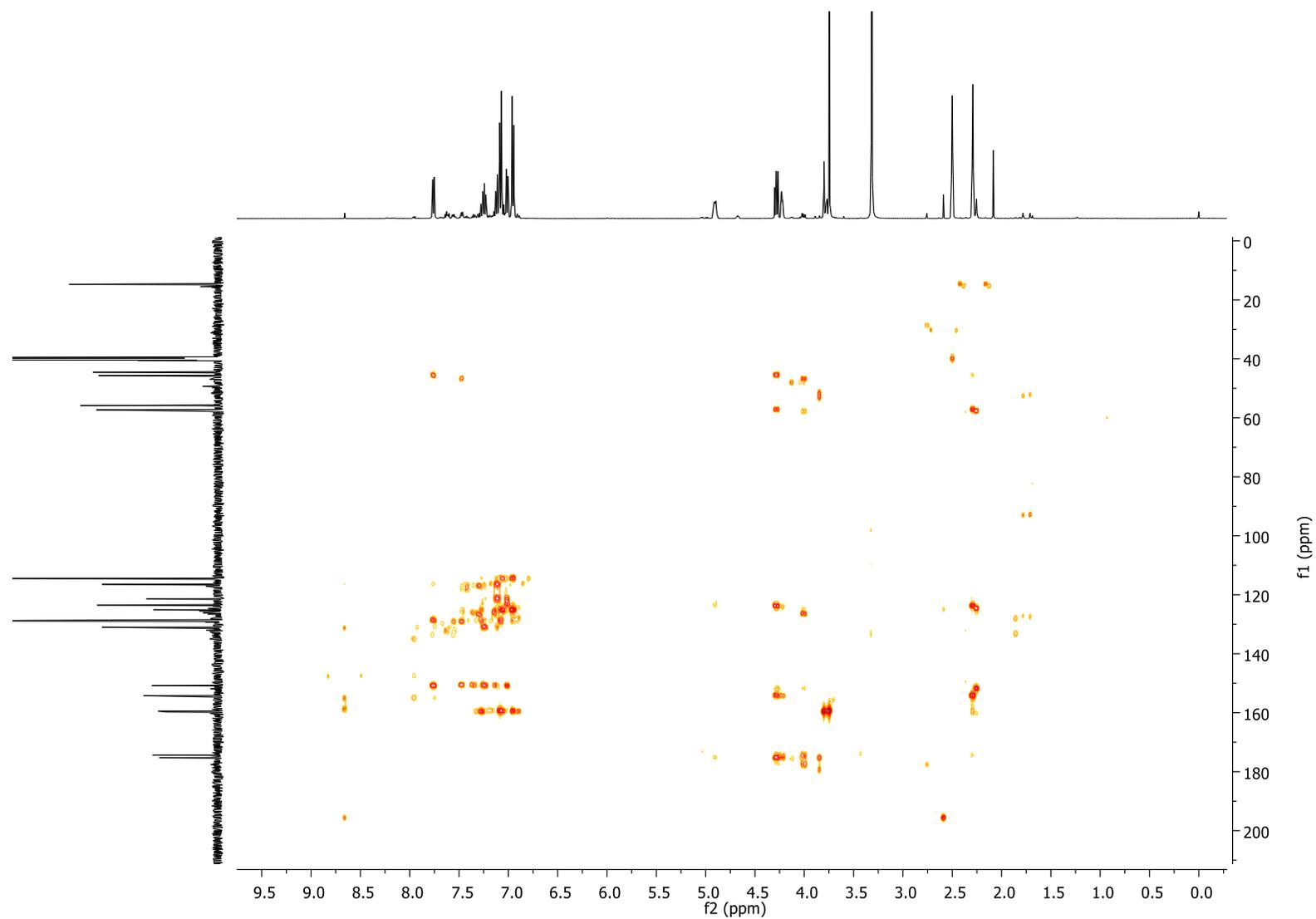
Espectro 114: Mapa de contorno de RMN de HSQC (500MHz/ 125MHz, DMSO- d_6 de **(114a)**)



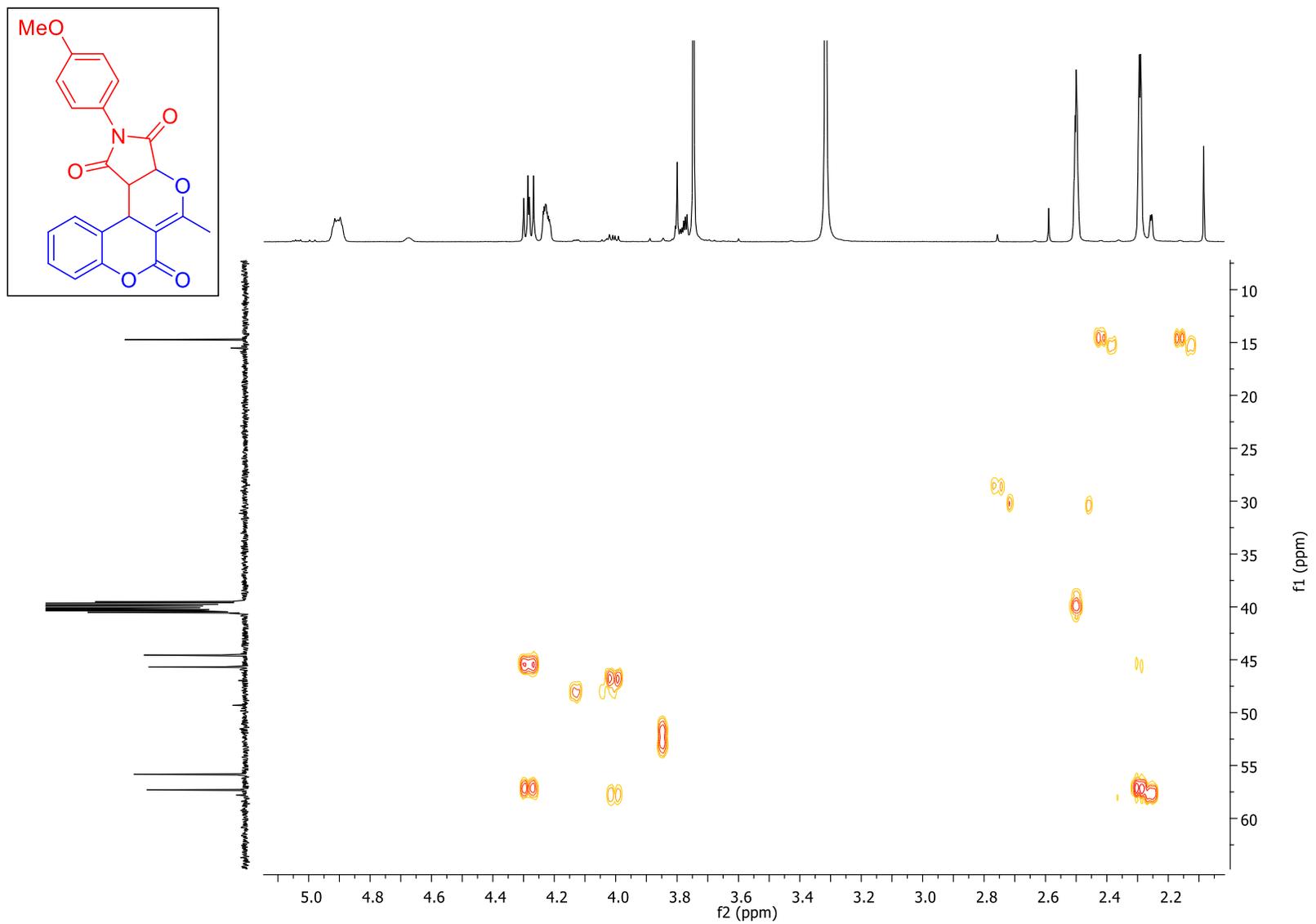
Espectro 115: Expansão do mapa de contorno de RMN de HSQC (500MHz/ 125MHz, DMSO- d_6) de (**114a**)



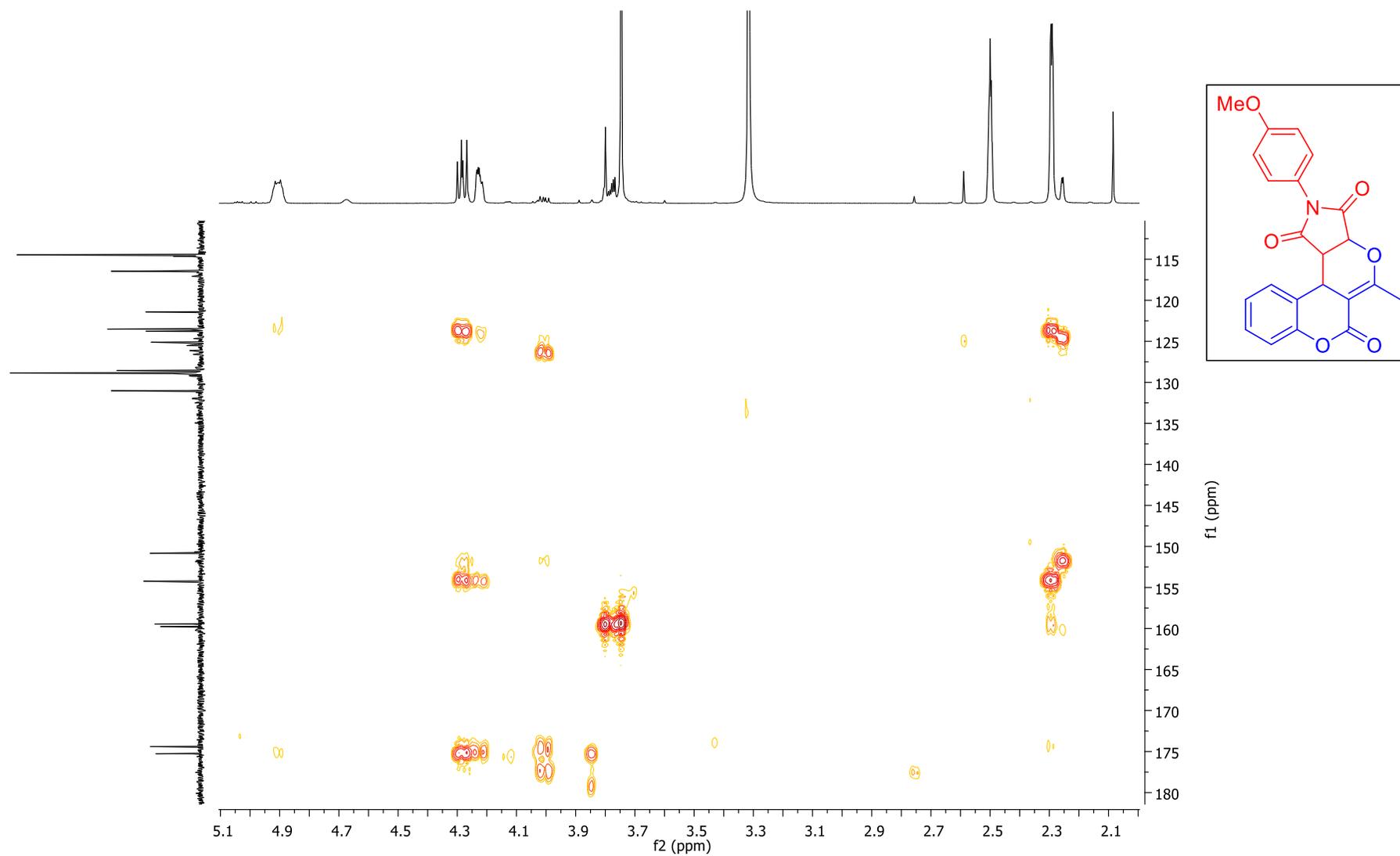
Espectro 116: Expansão do mapa de contorno de RMN de HSQC (500MHz/ 125MHz, DMSO-d₆) de **(114a)**



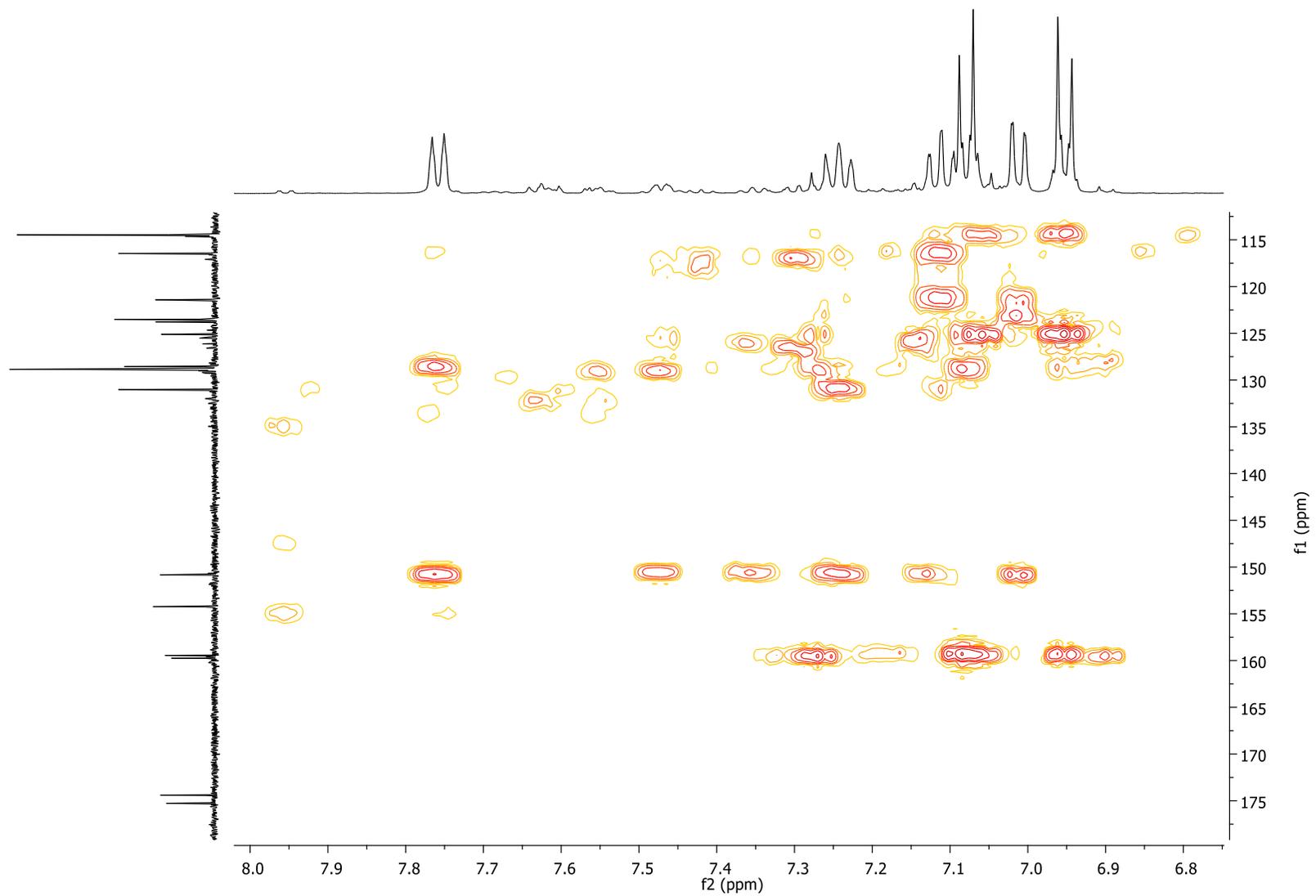
Espectro 117: Mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/ 125MHz, DMSO-d₆) de **(114a)**



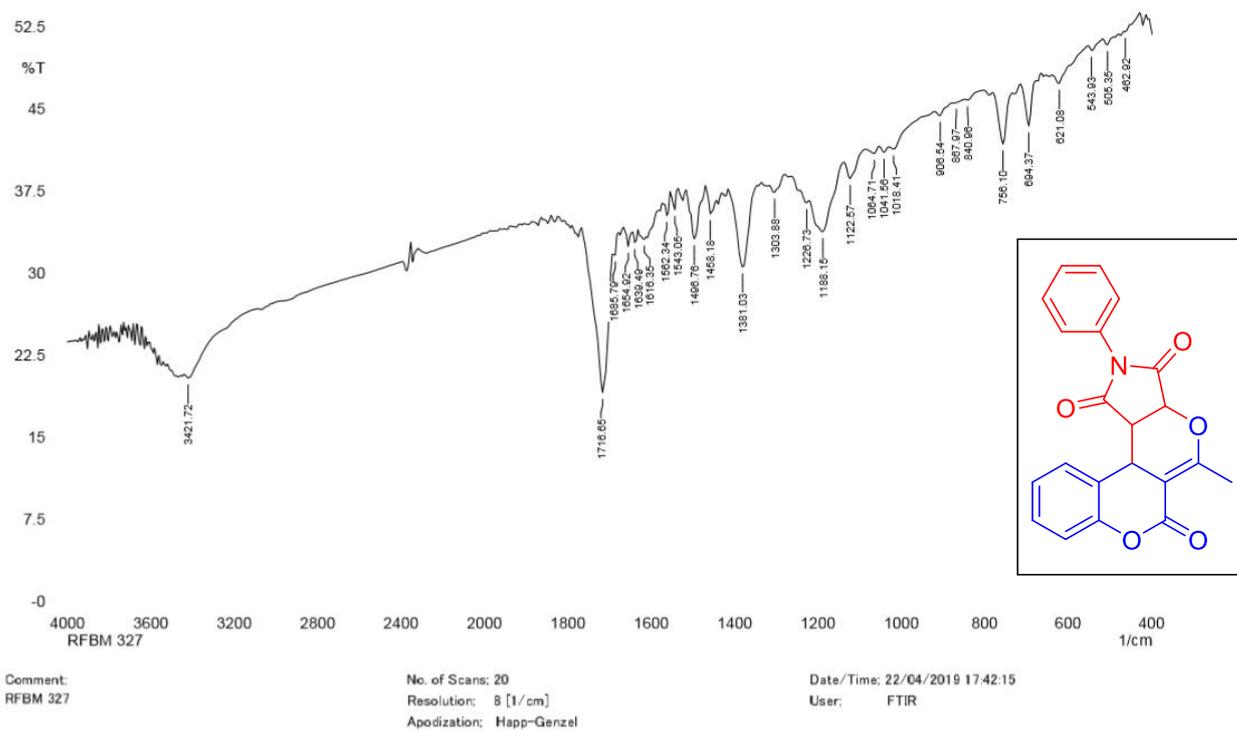
Espectro 118: Expansão do mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/ 125MHz, DMSO-d₆) de **(114a)**



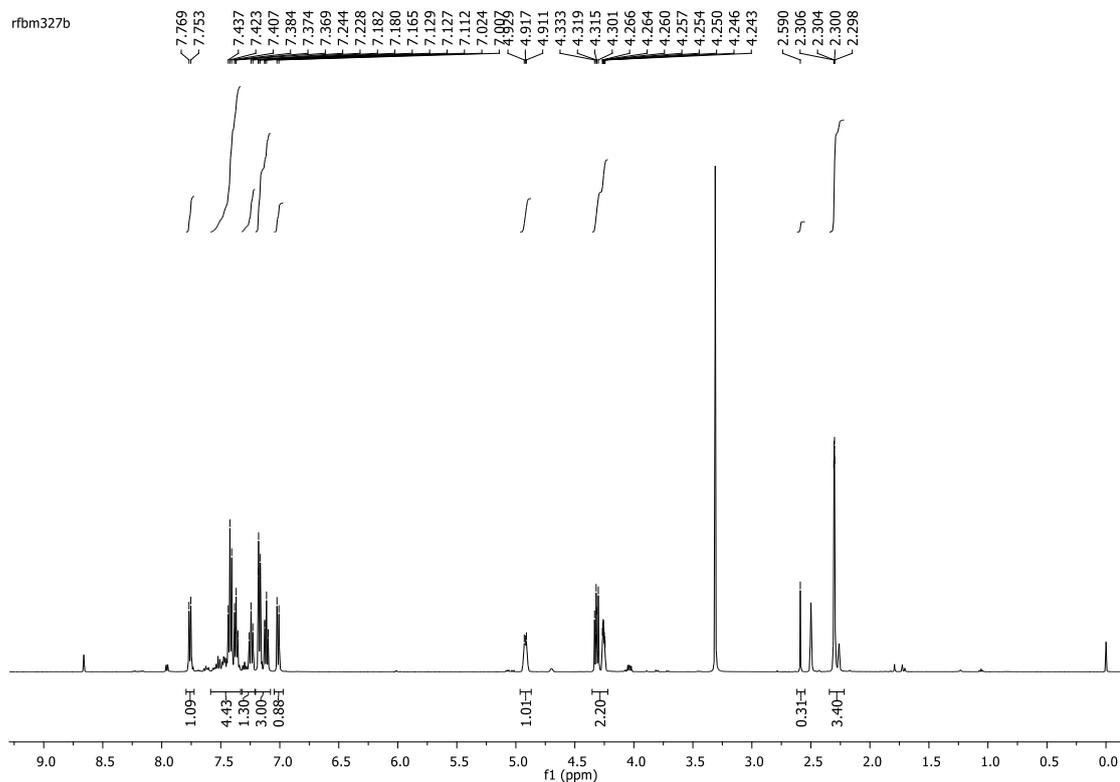
Espectro 119: Expansão do mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/ 125MHz, DMSO-d₆) de (**114a**)



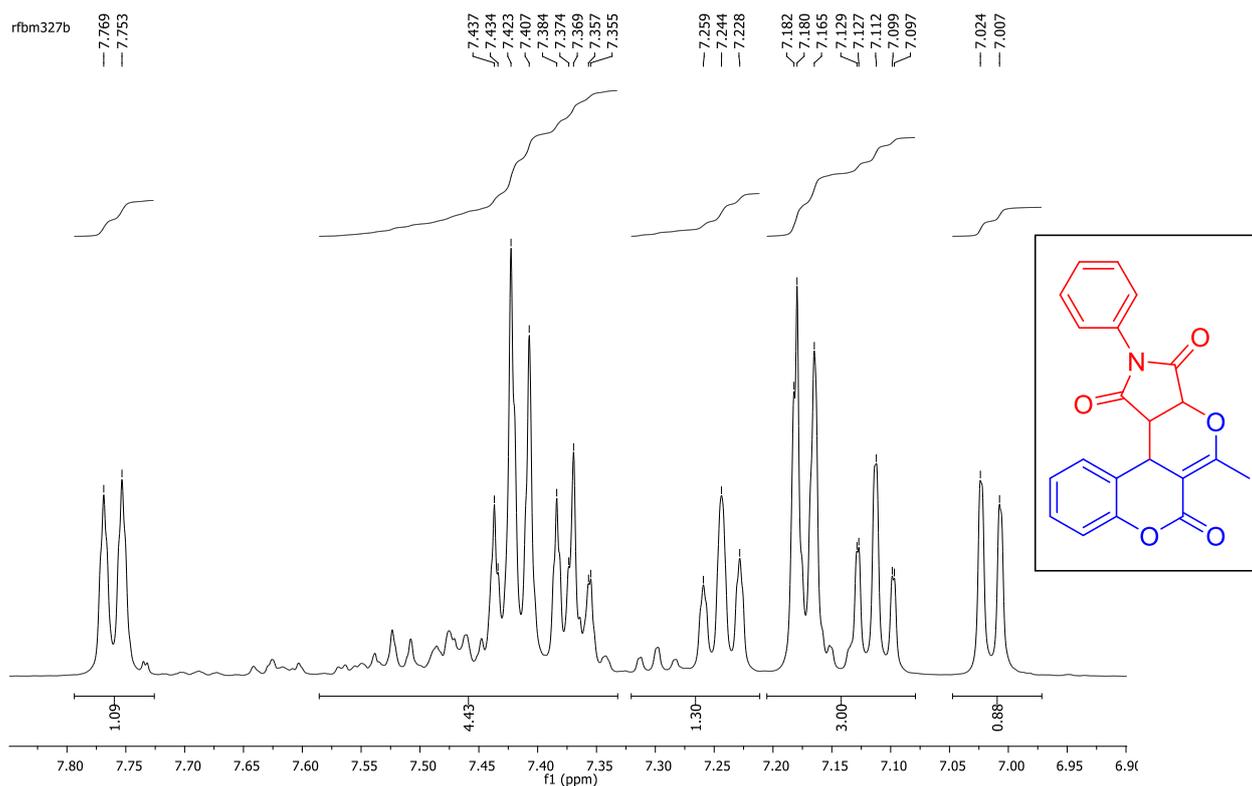
Espectro 120: Expansão do mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/ 125MHz, DMSO-d₆) de **(114a)**



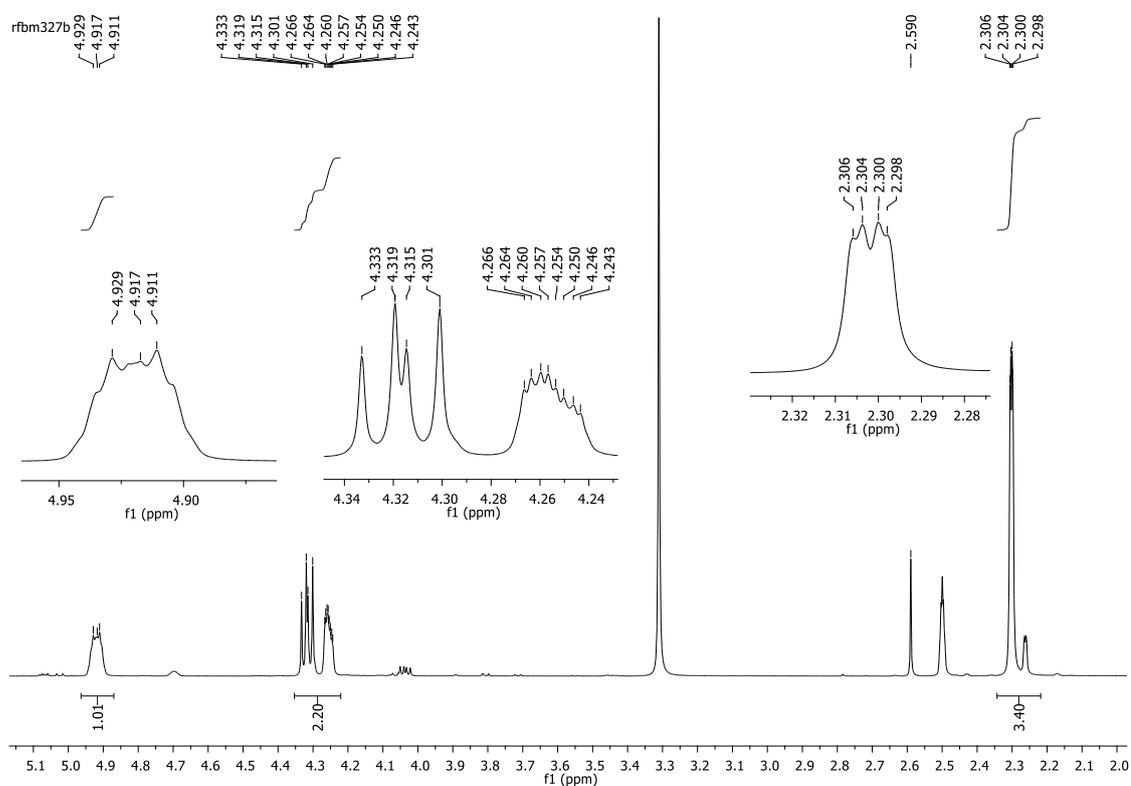
Espectro 121: Espectro de IV (KBr) do composto (**114b**)



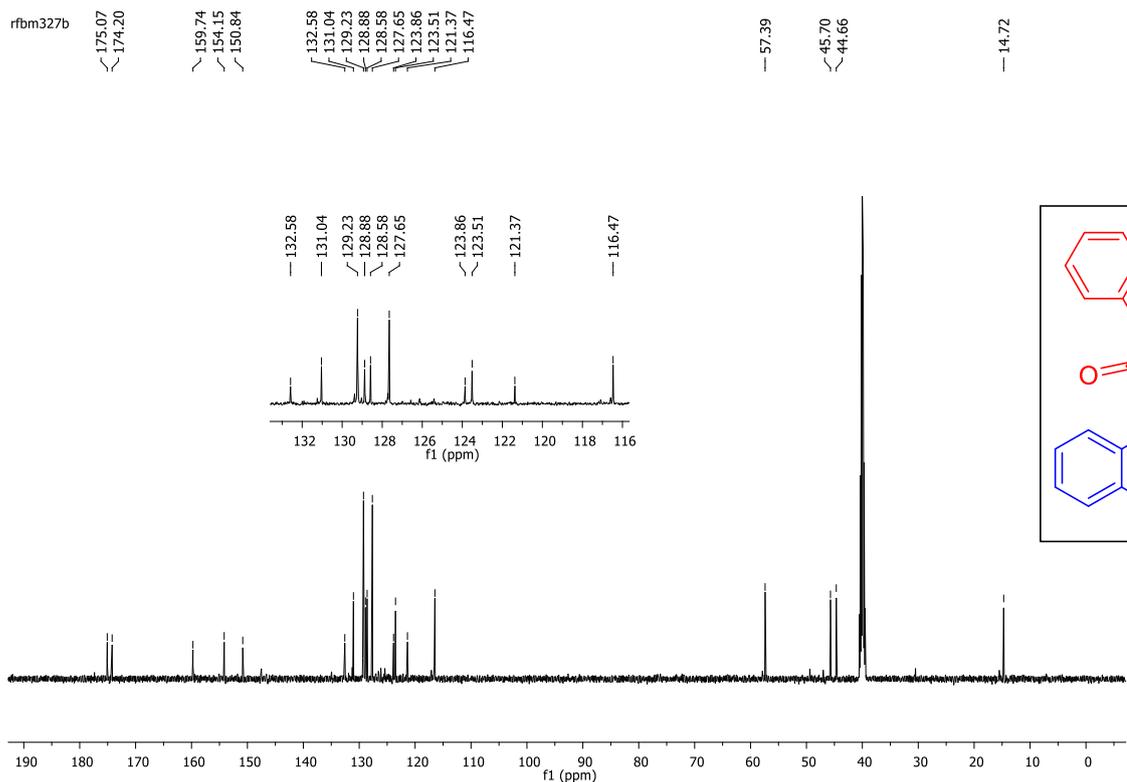
Espectro 122: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto (**114b**)



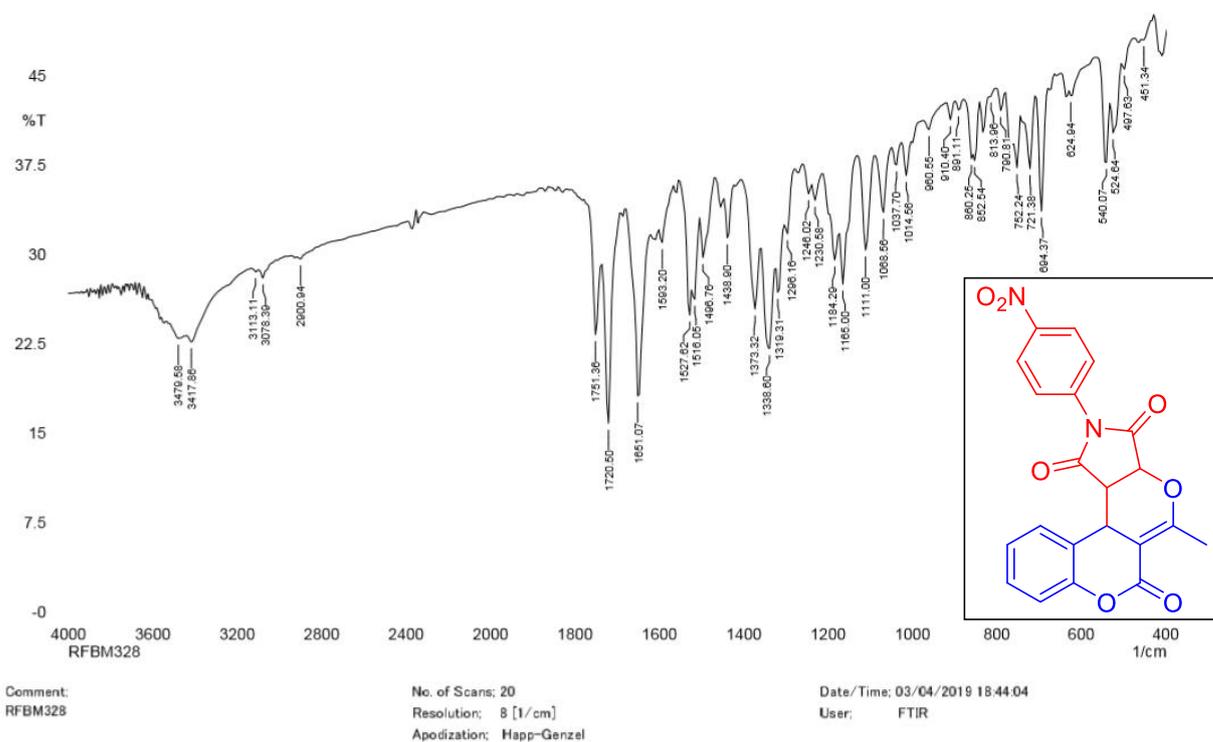
Espectro 123: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **(114b)**



Espectro 124: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **(114b)**



Espectro 125: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (114b)

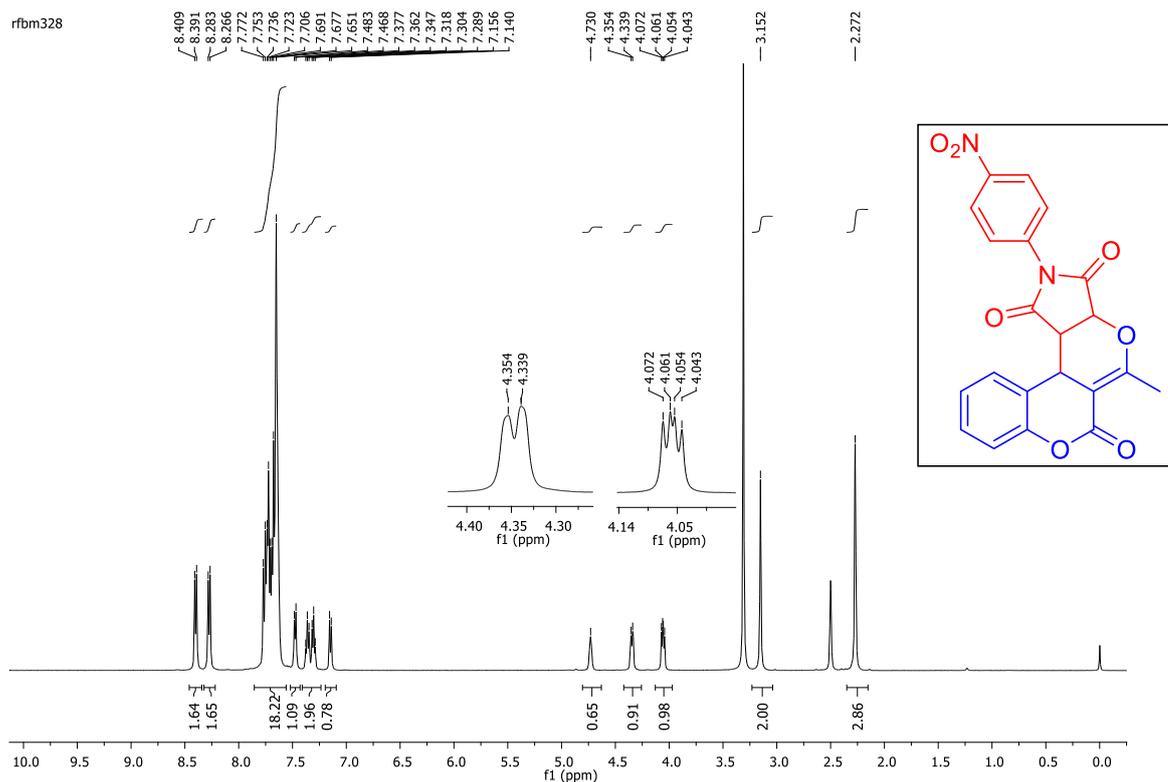


Comment:
RFBM328

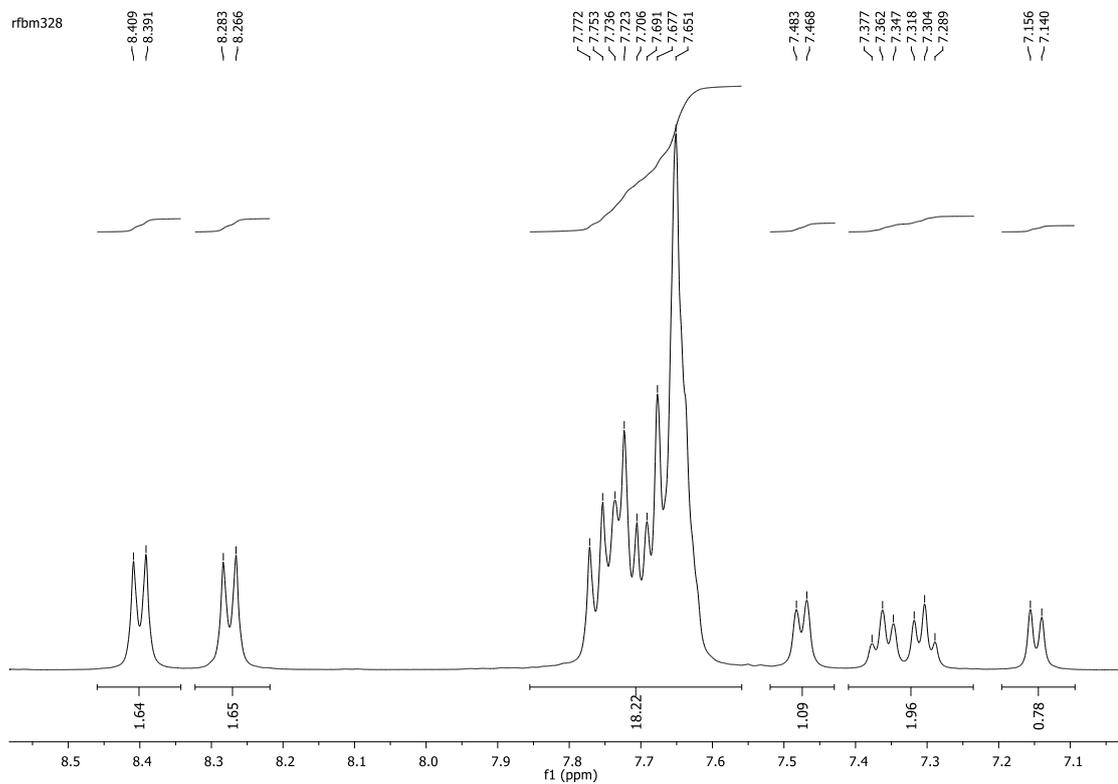
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 03/04/2019 18:44:04
User: FTIR

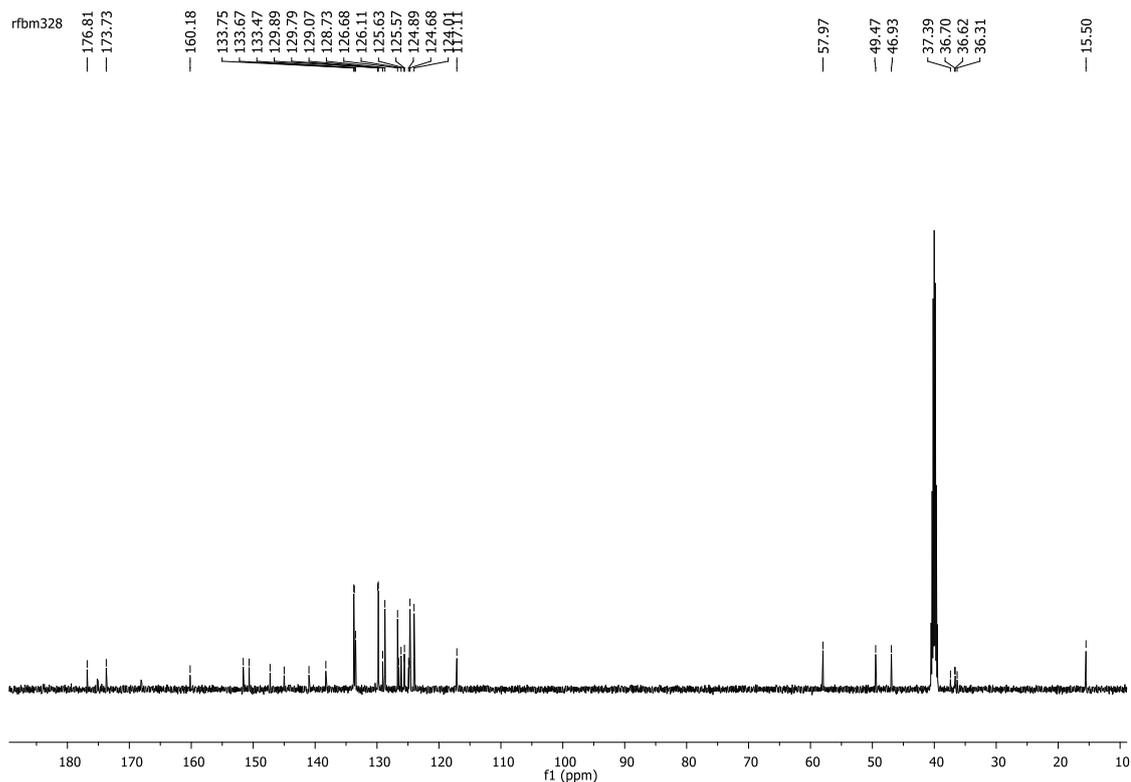
Espectro 126: Espectro de IV (KBr) do composto (114c)



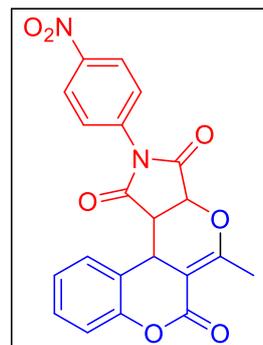
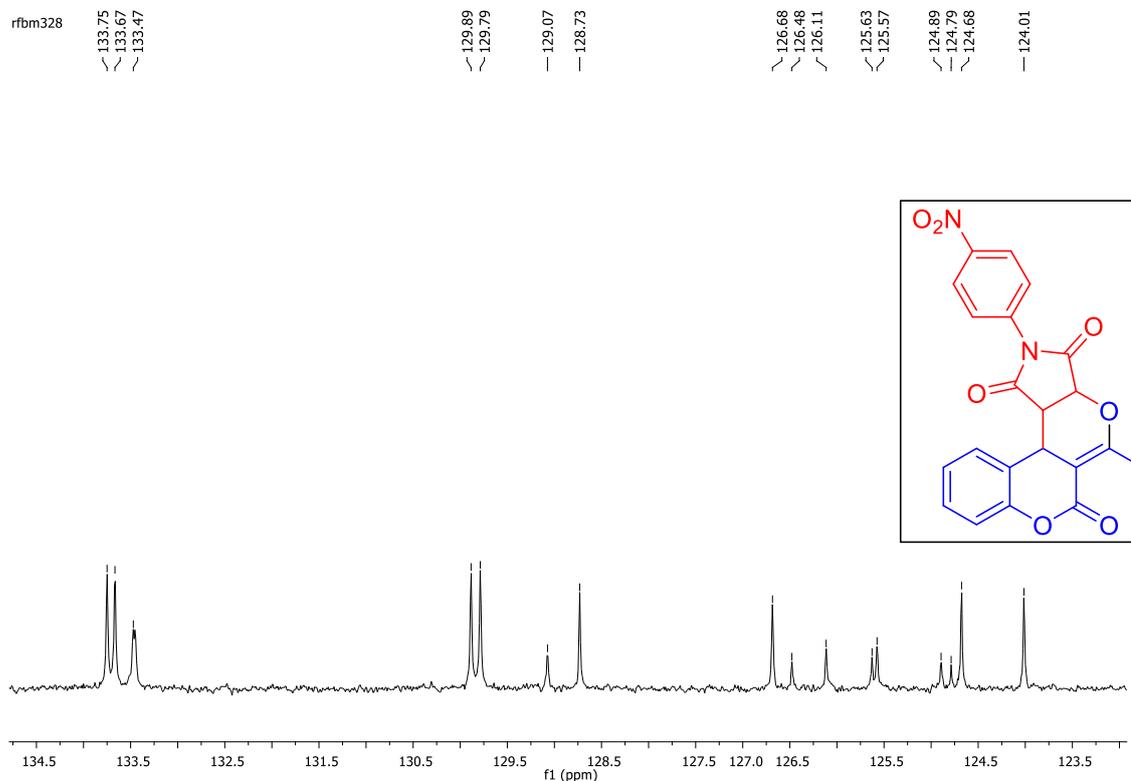
Espectro 127: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **(114c)**



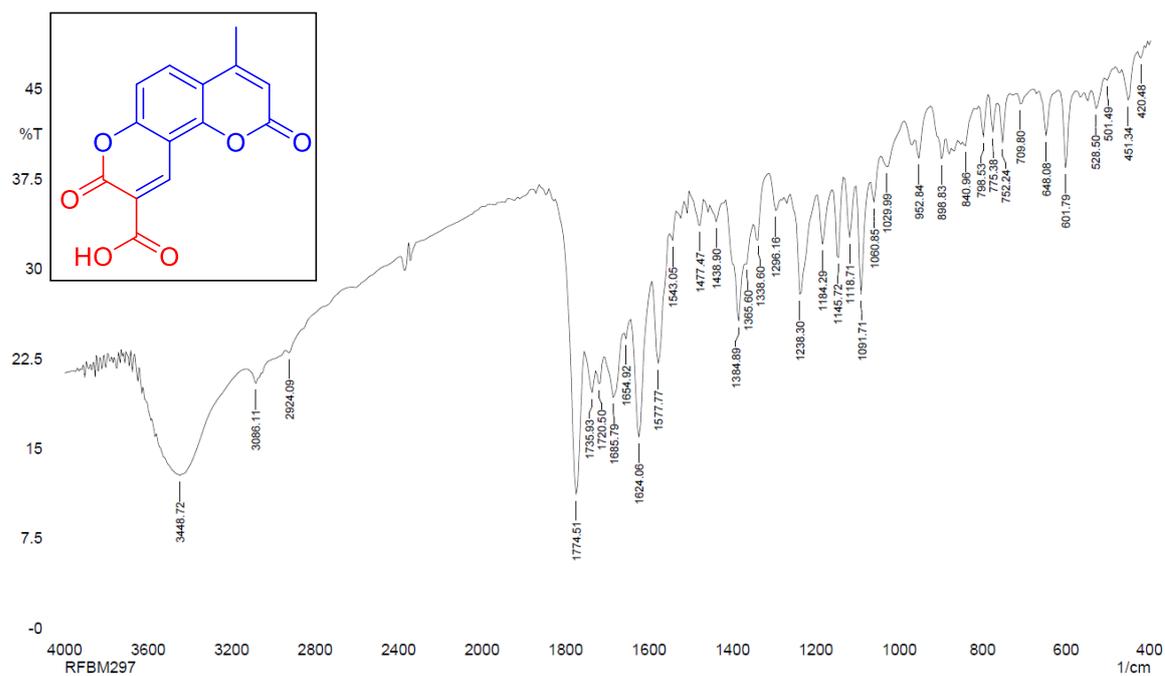
Espectro 128: Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **(114c)**



Espectro 129: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto **(114c)**



Espectro 130: Expansão do Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto **(114c)**

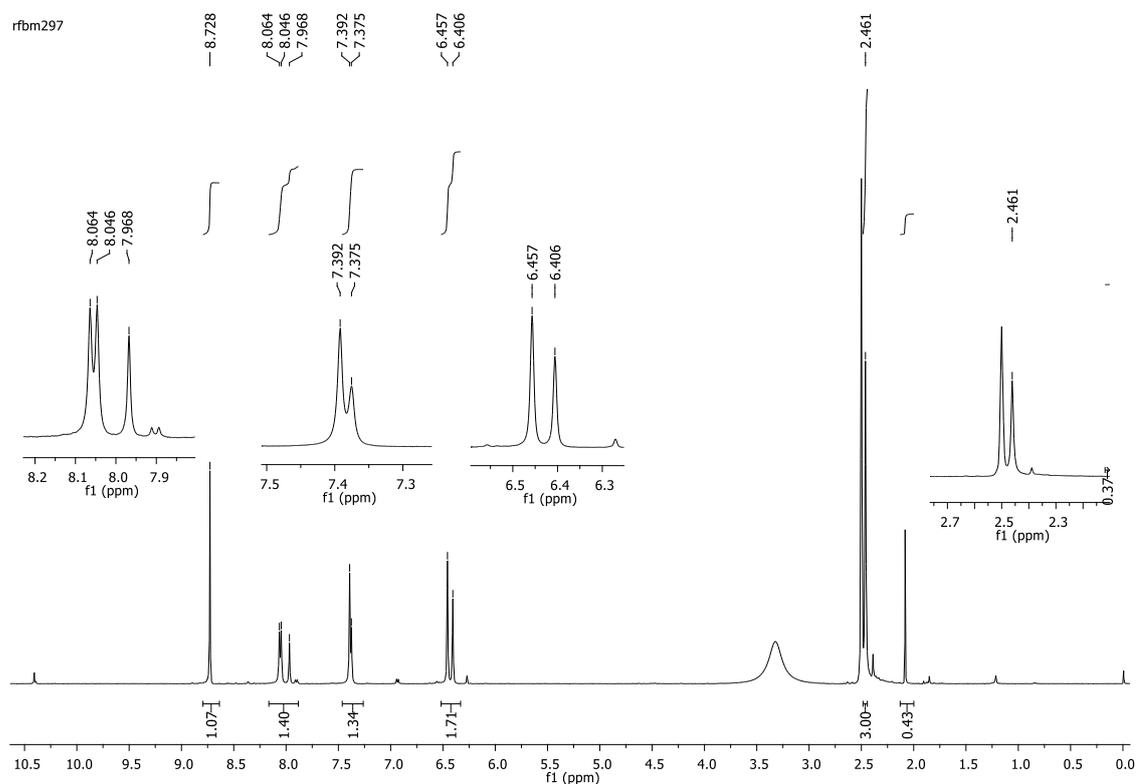


Comment:
RFBM297

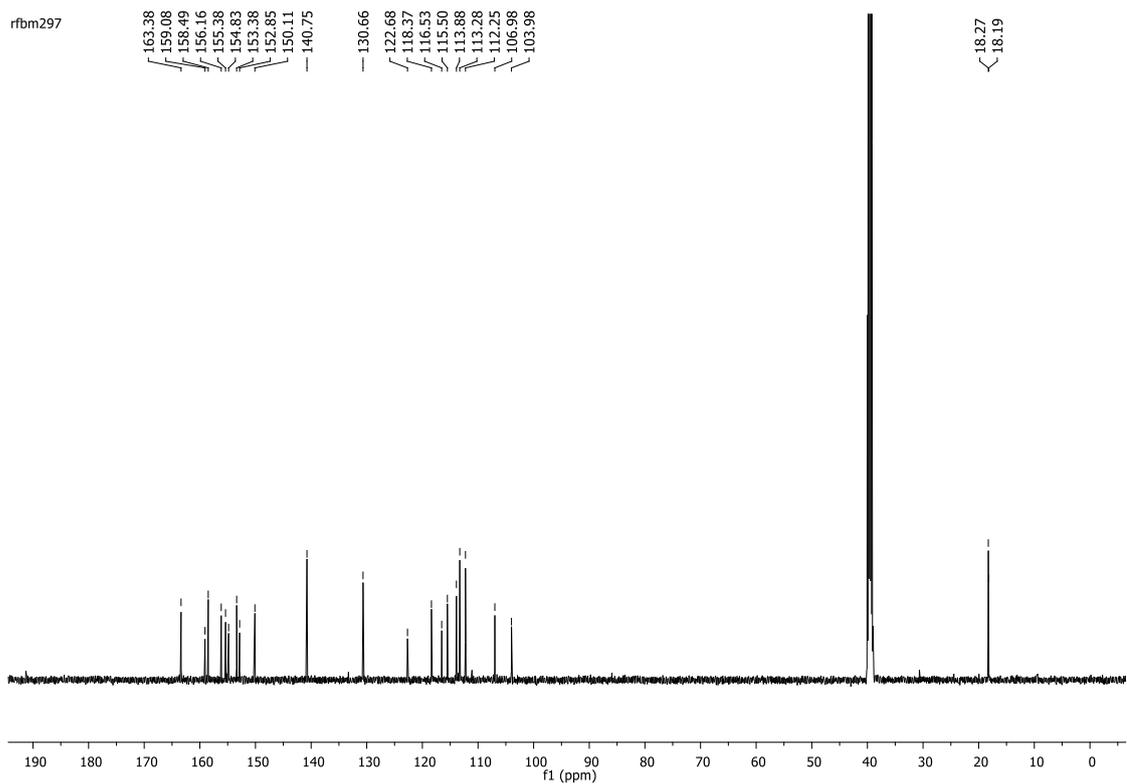
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 13/02/2019 12:33:51
User: FTIR

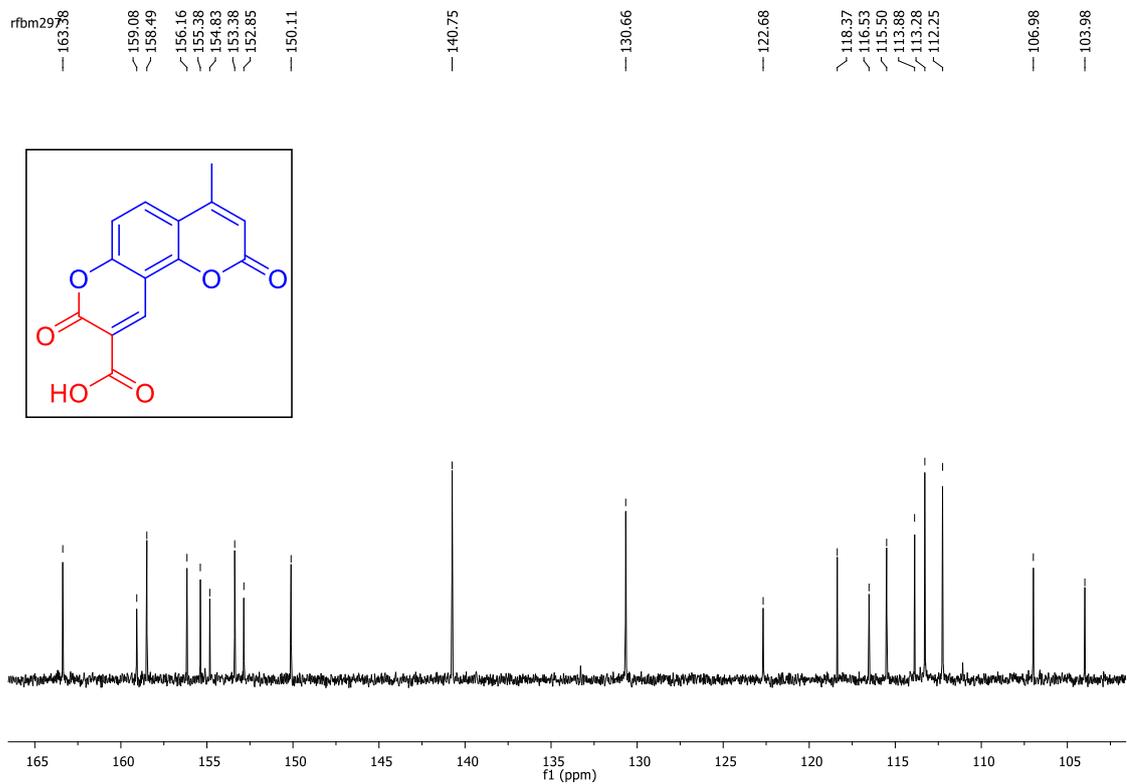
Espectro 131: Espectro de IV (KBr) do composto (115a)



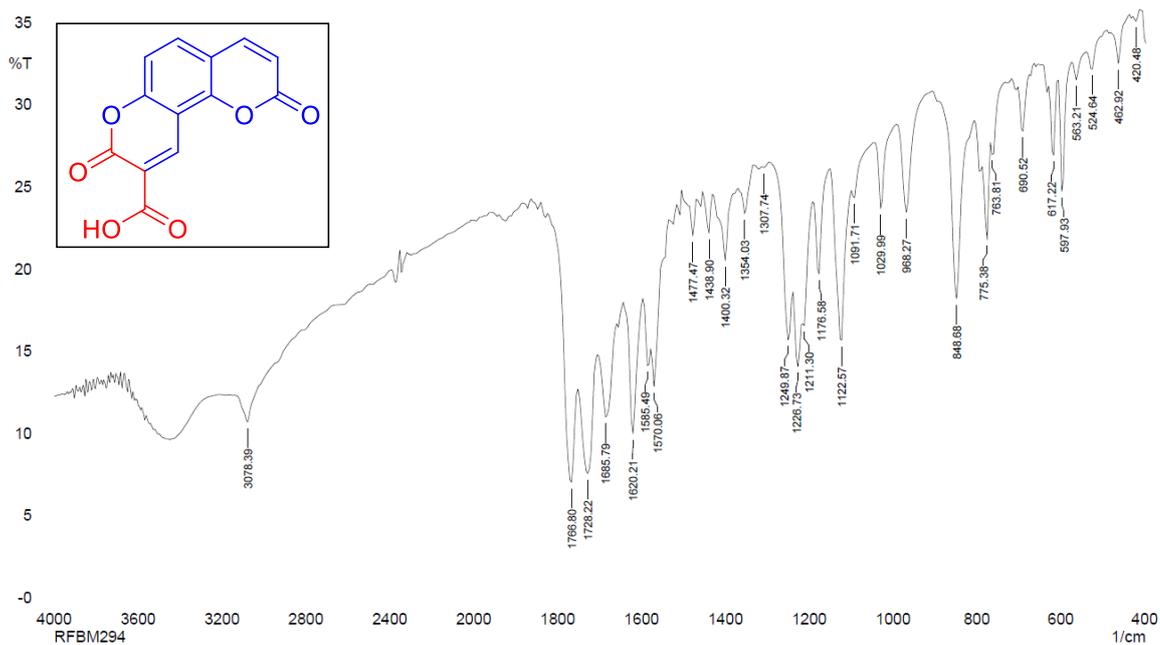
Espectro 132: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do composto (115a)



Espectro 133: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (**115a**)



Espectro 134: Expansão do Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto (**115a**)

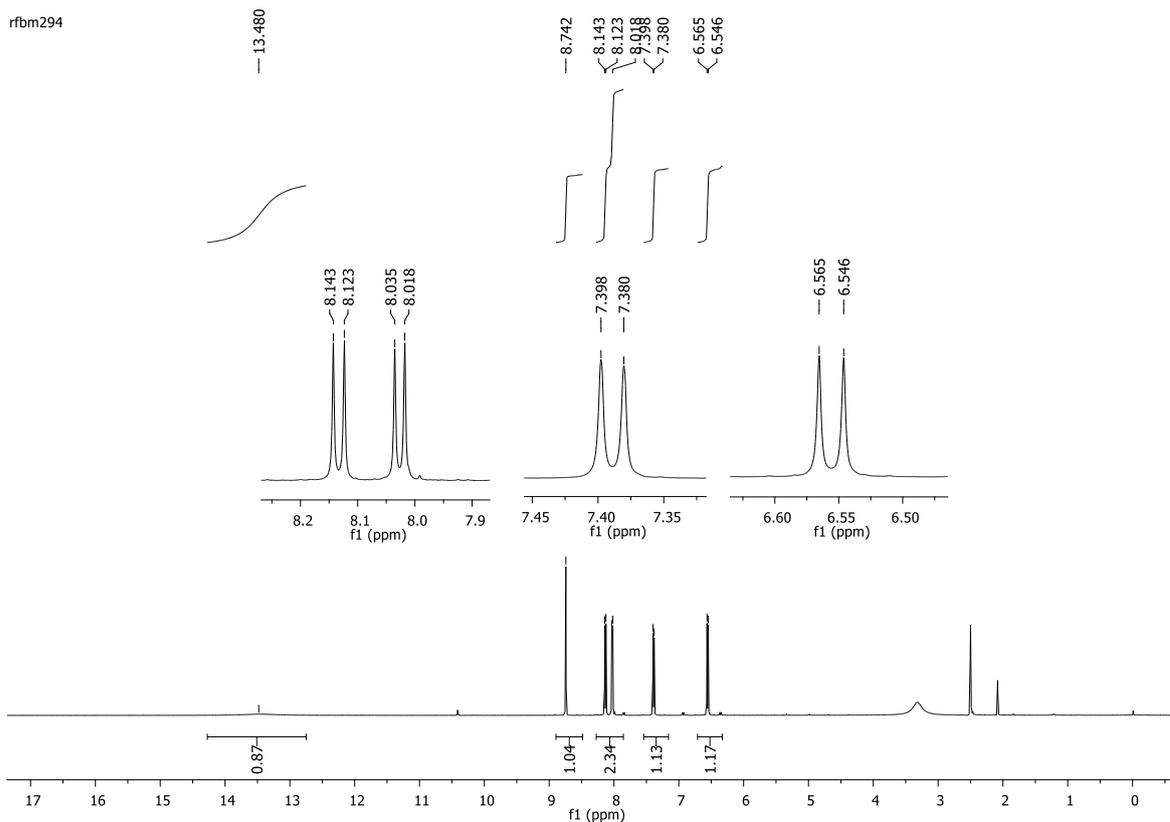


Comment:
RFBM294

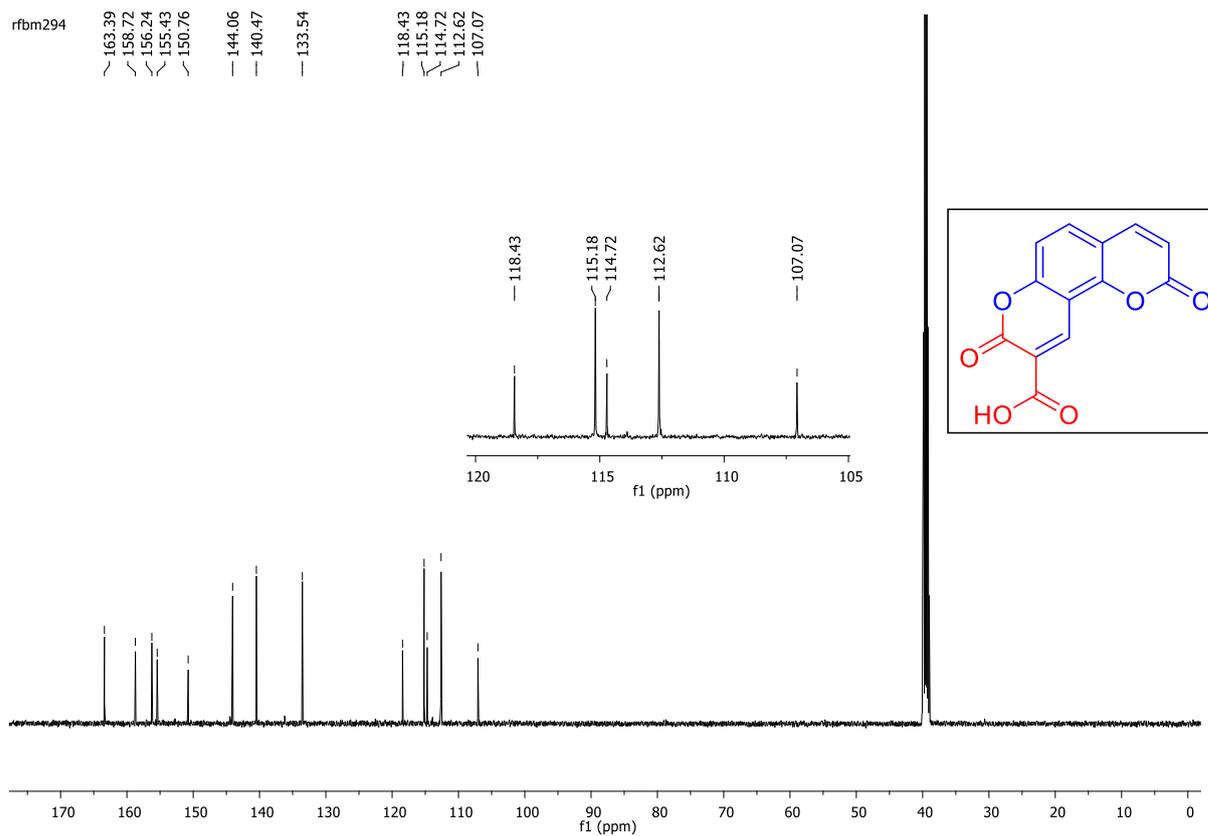
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 07/02/2019 19:19:37
User: FTIR

Espectro 135: Espectro de IV (KBr) do composto (115b)



Espectro 136: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do composto (115b)



Espectro 137: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto **(115b)**