

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Ingrid Maliszewski Paczkowski

**REAÇÕES MULTICOMPONENTE COMBINADAS COM REAÇÕES DE HUISGEN
NA SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS PERILIL-4H-PIRANOS**

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, fevereiro de 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Ingrid Maliszewski Paczkowski

**REAÇÕES MULTICOMPONENTE COMBINADAS COM REAÇÕES DE HUISGEN
NA SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS PERILIL-4H-PIRANOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestra em Química.

Orientador: Prof. Dr. Dennis Russowsky

Porto Alegre, fevereiro de 2017.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pela autora, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre março de 2015 e fevereiro de 2017, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Dennis Russowsky. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestra em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr. Dennis Russowsky

Ingrid Maliszewski Paczkowski

À minha família, meus maiores amores.

“Os químicos são uma estranha classe de mortais, impelidos por um impulso quase insano a procurar seus prazeres em meio a fumaça e vapor, fuligem e chamas, venenos e pobreza e, no entanto, entre todos esses males, tenho a impressão de viver tão agradavelmente que preferia morrer a trocar de lugar com o rei da Pérsia.”

Johann Joachim Becher.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Dennis Russowsky pela orientação, ensinamentos e por compartilhar comigo sua experiência. Agradeço pela sensibilidade, paciência, e por ser um exemplo de profissional a ser seguido.

A Prof. Dra. Eliana Weber de Menezes e ao Prof. Dr. Edilson Valmir Benvenuti por ter cedido os catalisadores H_3BO_3/SiO_2 , pelos ensinamentos sobre como é realizada a sua síntese e pela realização das análises do material.

Agradeço a minha família pelo incentivo e colaboração nos momentos de dificuldade. Ao meu pai e minha mãe pelo carinho, amor e dedicação inesgotáveis. Por ter me acompanhado em todos os momentos da minha vida e me amparado para que pudesse ultrapassar as dificuldades sem desistir dos meus sonhos. Ao meu irmão pelos momentos de descontração e pela competição que me fez querer melhorar a cada dia. Ao pequeno Nikolau, Rick e Kiko pela companhia.

Ao Márcio, meu marido, que sempre esteve ao meu lado durante o mestrado me incentivando, pelo carinho, amor, paciência e pela capacidade de me tranquilizar durante os congressos.

Aos integrantes e ex-integrantes do laboratório K210 por todos os momentos especiais aí vividos e por tornarem os dias no laboratório leves e divertidos.

Ao Vinicius por toda a sua disposição e paciência em me auxiliar, trocar ideias e experiências.

A Esthefani que estava sempre disposta a ajudar com muito comprometimento.

Aos professores da UFRGS por todos os anos de aprendizado, pelos ensinamentos e experiências de vida.

Aos técnicos do IQ, Joyce, Fabiana, Alexsandro e Larissa, e aos bolsistas Renata, Alessandro, Alisson, Rodrigo e Giovani, por toda ajuda na realização dos experimentos de caracterização dos compostos.

Ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e às agências financiadoras CAPES, CNPq e Fapergs.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO

Resumos em congressos:

- 1) Paczkowski, I. M., Menezes, E. W., Benvenuti, E. V., Russowsky, D. “Nanocompósito Sílica/H₃BO₃ na síntese one pot de 4*H*-piranos.” 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2016**, Goiânia, Goiás.
- 2) Paczkowski, I. M., Guedes, E., Russowsky, D. “Reações Multicomponente combinadas com reações de Huisgen na síntese de compostos híbridos perilil-4*H*-piranos.” XXIII Encontro de Química da Região Sul, **2016**, Rio Grande do Sul, Santa Maria.
- 3) Guedes, E. P., Paczkowski, I. M., Russowsky, D. “Uso de (NH₄)₂CO₃ como catalisador na reação multicomponente aplicada à síntese de derivados de 2-amino-3-ciano-4*H*-piranos” XXIII Encontro de Química da Região Sul, **2016**, Rio Grande do Sul, Santa Maria.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. 4 <i>H</i> -PIRANOS.....	3
1.1.1. CATÁLISE HOMOGÊNEA NA SÍNTESE DE 4 <i>H</i> -PIRANOS E SEUS DERIVADOS	5
1.1.2. UTILIZAÇÃO DE LÍQUIDOS IÔNICOS NA SÍNTESE DE 4 <i>H</i> -PIRANOS E SEUS DERIVADOS (CATÁLISE BIFÁSICA).....	10
1.1.3. CATÁLISE HETEROGÊNEA NA SÍNTESE DE 4 <i>H</i> -PIRANOS E SEUS DERIVADOS	12
1.1.4. MECANISMOS PROPOSTOS PARA SÍNTESE DE 4 <i>H</i> -PIRANOS E SEUS DERIVADOS	15
1.2. 4 <i>H</i> -PIRANOS E CÂNCER.....	18
1.2.1. CÂNCER E AGENTES ANTINEOPLÁSICOS.....	18
1.2.2. 4 <i>H</i> -PIRANOS E SEUS DERIVADOS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL	22
1.3. FÁRMACOS MULTIFUNCIONAIS	25
1.4. REAÇÕES MULTICOMPONENTE.....	28
1.4.1. UM BREVE HISTÓRICO DAS REAÇÕES MULTICOMPONENTE	28
1.5. 1,2,3-TRIAZÓIS E A REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO DE HUISGEN.....	34
1.6. ÁLCOOL PERÍLICO.....	37
2. OBJETIVOS.....	39
2.1. OBJETIVO GERAL	39
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
3.1. SÍNTESE E APLICAÇÃO DO CATALISADOR H ₃ BO ₃ /SiO ₂	41
3.2. APLICAÇÃO DOS CATALISADORES DBU, (NH ₄) ₂ CO ₃ E NH ₄ OAc NA SÍNTESE DE 4 <i>H</i> -PIRANOS	53
3.3. SÍNTESE DOS 4 <i>H</i> -PIRANOS.....	55
3.3.1. EXEMPLO DE ATRIBUIÇÃO DE SINAIS DOS 4 <i>H</i> -PIRANOS DERIVADOS DE ALDEÍDOS AROMÁTICOS.....	59
3.3.2. EXEMPLO DE ATRIBUIÇÃO DE SINAIS DOS 4 <i>H</i> -PIRANOS DERIVADOS DE ALDEÍDOS HETEROAROMÁTICOS	63
3.3.3. EXEMPLO DE ATRIBUIÇÃO DE SINAIS DOS 4 <i>H</i> -PIRANOS DERIVADOS DE ALDEÍDOS ALIFÁTICOS	66
3.4. SÍNTESE DOS ALDEÍDOS PROPARGILADOS.....	69
3.5. SÍNTESE DOS 4 <i>H</i> -PIRANOS PROPARGILADOS	76

3.5.1. SÍNTESE DOS 4 <i>H</i> -PIRANOS PROPARGILADOS DERIVADOS DA DIMEDONA	76
3.5.2. SÍNTESE DOS 4 <i>H</i> -PIRANOS PROPARGILADOS DERIVADOS DA 1,3-CICLOHEXADIONA	81
3.5.3. SÍNTESE DOS 4 <i>H</i> -PIRANOS PROPARGILADOS DERIVADOS DO CIANOACETATO DE ETILA	86
3.6. SÍNTESE DA (<i>S</i>)-PERILIL AZIDA.....	90
3.6.1. SÍNTESE DO (<i>S</i>)-CLORETO DE PERILA.....	90
3.6.2. SÍNTESE DA (<i>S</i>)-PERILIL AZIDA A PARTIR DO (<i>S</i>)-CLORETO DE PERILA .	94
3.7. SÍNTESE DOS HÍBRIDOS PERILIL-4 <i>H</i> -PIRANOS	97
3.7.1. SÍNTESE DOS HÍBRIDOS PERILIL-4 <i>H</i> -PIRANOS DERIVADOS DA DIMEDONA	98
3.7.2. SÍNTESE DOS HÍBRIDOS PERILIL-4 <i>H</i> -PIRANOS DERIVADOS DA 1,3-CICLOHEXADIONA	103
3.7.3. SÍNTESE DOS HÍBRIDOS PERILIL-4 <i>H</i> -PIRANOS DERIVADOS DO CIANOACETATO DE ETILA	108
4. CONCLUSÕES.....	113
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	114
REFERÊNCIAS	147
ANEXOS.....	154

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Isômeros de piranos	1
Figura 2. Estrutura dos cromenos.....	1
Figura 3. Exemplos da estrutura geral de oxo-cromenos e cromenos fundidos.....	2
Figura 4. 4H-Piranos biologicamente ativos	3
Figura 5. Produtos naturais que contêm anéis do tipo tetraidropirano em sua estrutura	5
Figura 6. Células cancerosas ⁶⁵	19
Figura 7. Tipos de crescimento celular ⁶⁷	19
Figura 8. Antibióticos antitumorais.....	21
Figura 9. Inibidores mitóticos	21
Figura 10. 2H-piranonas que possuem atividade anticâncer.....	22
Figura 11. Estrutura dos compostos 2-amino-3-ciano-4H-piranos que apresentam atividade antitumoral	22
Figura 12. Compostos indutores de apoptose	23
Figura 13. 4H-cromeno com atividade citotóxica.....	24
Figura 14. 2-amino-3-ciano-4H-cromeno-4-fosfonato com atividade anticâncer	24
Figura 15. 4H-cromenos com atividade antitumoral.....	25
Figura 16. Drogas híbridas e drogas quiméricas	26
Figura 17. Híbrido Paclitaxel-Discodermolídeo	27
Figura 18. A Quimera de Arezzo, 400 a.C. - Museu Arqueológico Nacional de Florença	27
Figura 19. Quimeras THIQ	28
Figura 20. Síntese ideal	28
Figura 21. Reação Multi Etapas versus Reação Multicomponente.....	29
Figura 22. Desenvolvimento das RMCs	29
Figura 23. Fármacos que possuem como princípio ativo um derivado triazólico	35
Figura 24. Estrutura do álcool perílico.....	37
Figura 25. Moléculas que contêm o núcleo perilil.....	38
Figura 26. Representação do híbrido que será formado através da utilização do anel triazólico como linker.....	39
Figura 27. Processos de hibridização que serão realizados.....	40
Figura 28. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	50
Figura 29. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	51
Figura 30. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila.....	52
Figura 31. Estruturas dos 4H-Piranos obtidos.....	58
Figura 32. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) do 2-amino-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	61
Figura 33. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, DMSO) do 2-amino-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	62
Figura 34. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	63

Figura 35. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(tiofeno-2-il)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	64
Figura 36. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, DMSO) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(tiofeno-2-il)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	65
Figura 37. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(tiofeno-2-il)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	65
Figura 38. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) do 2-amino-4-isopropil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	67
Figura 39. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, DMSO) do 2-amino-4-isopropil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	68
Figura 40. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-4-isopropil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	68
Figura 41. Estrutura dos propargiloxibenzaldeídos obtidos.....	70
Figura 42. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do 4-propargiloxibenzaldeído	71
Figura 43. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do 4-propargiloxibenzaldeído	72
Figura 44. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 4-propargiloxibenzaldeído	73
Figura 45. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do 4-metoxi-3-propargiloxibenzaldeído	74
Figura 46. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do 4-metoxi-3-propargiloxibenzaldeído	75
Figura 47. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 4-metoxi-3-propargiloxibenzaldeído	75
Figura 48. Estrutura dos 4H-piranos propargilados derivados da dimedona	77
Figura 49. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila.....	79
Figura 50. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila.....	80
Figura 51. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila.....	81
Figura 52. Estrutura dos 4H-piranos propargilados derivados da 1,3-ciclohexadiona	82
Figura 53. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) do 2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila.....	84
Figura 54. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO) do 2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila.....	85
Figura 55. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	85
Figura 56. Estrutura dos 4H-piranos propargilados derivados do cianoacetato de etila.....	87
Figura 57. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) do etil-2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato	88
Figura 58. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO) do etil-2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato	89
Figura 59. Espectro de IV (pastilha de KBr) do etil-2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato.....	90
Figura 60. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do (S)-cloreto de perila	92
Figura 61. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do (S)-cloreto de perila	93

Figura 62. Espectro de IV (ATR) do (S)-cloreto de perila	93
Figura 63. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da (S)-perilil azida.....	95
Figura 64. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) da (S)-perilil azida.....	96
Figura 65. Espectro de IV (ATR) da (S)-perilil azida.....	97
Figura 66. Estrutura dos híbridos perilil-4H-piranos derivados da dimedona	99
Figura 67. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	101
Figura 68. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	102
Figura 69. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	103
Figura 70. Estrutura dos híbridos perilil-4H-piranos derivados da 1,3-ciclohexadiona	104
Figura 71. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do 2-amino-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	106
Figura 72. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do 2-amino-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	107
Figura 73. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila.....	107
Figura 74. Estrutura dos híbridos perilil-4H-piranos derivados do cianoacetato de etila.....	109
Figura 75. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato.....	111
Figura 76. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato.....	112
Figura 77. Espectro de IV (pastilha de KBr) do etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato	112

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Exemplos da síntese multicomponente de 4H-piranos.....	4
Esquema 2. Síntese de 4H-piranos catalisada por DBU	6
Esquema 3. Síntese dos derivados 2-amino-4H-piranos.....	7
Esquema 4. Síntese de novos piranos e derivados da piridina.....	8
Esquema 5. Síntese de 4H-cromenos que possuem atividade antitumoral	9
Esquema 6. Síntese de derivados de cromeno à base de indol.....	9
Esquema 7. Síntese de 2-amino-3-ciano-4H-piranos catalisada por ureia.....	10
Esquema 8. Síntese de 2-amino-4H-piranos e tetraidro-4H-cromenos.....	10
Esquema 9. Síntese de 3,4-diidropirano-cromenos.....	11
Esquema 10. Síntese de 2-aminobenzocromenos catalisada por líquido iônico.....	12
Esquema 11. Síntese de 4H-cromenos utilizando um catalisador heterogêneo	13
Esquema 12. Síntese de 4H-piranos catalisada por metassilicato de cobre	13
Esquema 13. Síntese de benzopiranos catalisada por FeNi ₃ -SiO ₂	14
Esquema 14. Síntese de 6-amino-4-alkil/aryl-3-metil-2,4-diidropiranopirazol-carbonitrila .	14
Esquema 15. Síntese de heterociclos 4H-piranos	15
Esquema 16. Síntese multicomponente de derivados de 4H-benzopiranos.....	15
Esquema 17. Mecanismo proposto para síntese de 4H-benzopiranos catalisada por CaHPO ₄	16
Esquema 18. Síntese de 7-amino-6-ciano-5-aryl-5H-pirano-2,3-pirimidina-2,4-diona	16
Esquema 19. Mecanismo proposto para síntese de 7-amino-6-ciano-5-aryl-5H-pirano-2,3- pirimidina-2,4-diona.....	17
Esquema 20. Síntese de derivados de piranopirimidinonas	17
Esquema 21. Mecanismo proposto para síntese de derivados piranopirimidinonas na reação catalisada pelo líquido iônico [H-Suc]HSO ₄	18
Esquema 22. Reação Multicomponente de Strecker.....	30
Esquema 23. Síntese tricomponente de α -aminonitrilas	30
Esquema 24. Reação de Hantzsch.....	30
Esquema 25. Síntese de diidropiridinas via Reação de Hantzsch.....	31
Esquema 26. Reação Multicomponente de Biginelli	31
Esquema 27. Síntese de 3,4-diidropirimidinonas e 3,4-diidropirimidino-2-tionas.....	31
Esquema 28. Reação Multicomponente de Mannich.....	32
Esquema 29. Síntese de alcalóides indolizídínicos	32
Esquema 30. Reação Multicomponente de Passerini.....	33
Esquema 31. Reação de Passerini de indano-1,2,3-triona	33
Esquema 32. Reação tetracomponente de Ugi.....	34
Esquema 33. Síntese de polipeptídeos através da reação de Ugi.....	34
Esquema 34. Proposta para formação de 1,4-triazóis usando cobre(I) como catalisador.....	36
Esquema 35. Síntese de 1,2,3-triazóis linker com tetraidrobenzopiranos.....	37
Esquema 36. Utilização do catalisador H ₃ BO ₃ /SiO ₂ na presença de líquido iônico na reação de Mannich.....	41
Esquema 37. Síntese multicomponente de 4H-Piranos.....	42
Esquema 38. Esquema geral para síntese sol-gel do nanocompósito H ₃ BO ₃ /SiO ₂	42

Esquema 39. Síntese do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	46
Esquema 40. Mecanismo proposto para formação dos 4H-Piranos utilizando H ₃ BO ₃ /SiO ₂ como catalisador.....	53
Esquema 41. Mecanismo proposto para formação dos 4H-piranos utilizando (NH ₄) ₂ CO ₃ como catalisador.....	55
Esquema 42. Esquema geral para síntese dos 4H-Piranos.....	56
Esquema 43. Síntese do 2-amino-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila.....	60
Esquema 44. Síntese do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(tiofeno-2-il)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila.....	63
Esquema 45. Síntese do 2-amino-4-isopropil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila.....	66
Esquema 46. Mecanismo de propargilação dos hidroxibenzaldeídos.....	69
Esquema 47. Síntese do 4-propargiloxibenzaldeído	70
Esquema 48. Síntese do 4-metoxi-3-propargiloxibenzaldeído	73
Esquema 49. Síntese dos 4H-piranos propargilados derivados da dimedona.....	76
Esquema 50. Síntese do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila.....	78
Esquema 51. Síntese dos 4H-piranos propargilados derivados da 1,3-ciclohexadiona	81
Esquema 52. Síntese do 2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila.....	83
Esquema 53. Síntese dos 4H-piranos propargilados derivados do cianoacetato de etila.....	86
Esquema 54. Síntese do etil-2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato	88
Esquema 55. Rota sintética para a obtenção da (S)-perilil azida	90
Esquema 56. Formação do cloreto de perila via reação de Appel	91
Esquema 57. Azidação do (S)-cloreto de perila.....	94
Esquema 58. Síntese dos híbridos perilil-4H-piranos derivados da dimedona.....	98
Esquema 59. Síntese do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	100
Esquema 60. Síntese dos híbridos perilil-4H-piranos derivados da 1,3-ciclohexadiona	103
Esquema 61. Síntese do 2-amino-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila	105
Esquema 62. Síntese dos híbridos perilil-4H-piranos derivados do cianoacetato de etila....	108
Esquema 63. Síntese do etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato.....	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados de área superficial e volume de poros.....	45
Tabela 2. Relação entre quantidade de catalisador utilizada e variação no rendimento para os materiais CAT1, CAT2, CAT3 e CAT4	47
Tabela 3. Relação entre quantidade de catalisador utilizada e variação no rendimento para os materiais CAT5, CAT6, CAT7 e CAT8	48
Tabela 4. Síntese dos 4H-Piranos.....	59
Tabela 5. Síntese dos propargiloxibenzaldeídos 13a-e	70
Tabela 6. Síntese dos 4H-piranos propargilados derivados da dimedona 14a-e	77
Tabela 7. Síntese dos 4H-piranos propargilados derivados da 1,3-ciclohexadiona 16a-e	82
Tabela 8. Síntese dos 4H-piranos propargilados derivados do cianoacetato de etila 18a-e....	87
Tabela 9. Síntese dos híbridos periril-4H-piranos derivados da dimedona 22a-e	99
Tabela 10. Síntese dos híbridos periril-4H-piranos derivados da 1,3-ciclohexadiona 23a-e	105
Tabela 11. Síntese dos híbridos periril-4H-piranos derivados do cianoacetato de etila 24a-e	109

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Isotermas de adsorção e dessorção de nitrogênio para os materiais do grupo MAT1	43
Gráfico 2. Distribuição de tamanho de poros para os materiais do grupo MAT1	44
Gráfico 3. Isotermas de adsorção e dessorção de nitrogênio para os materiais do grupo MAT2	44
Gráfico 4. Distribuição de tamanho de poros para os materiais do grupo MAT2	45

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ABO	4-amino-2 <i>H</i> -benzocromeno-2-ona
APO	4-amino-2 <i>H</i> -pirano-2-ona
ATBO	4-amino-7,8,9,10-tetraidro-2 <i>H</i> -benzocromeno-2-ona
BET	Brunauer, Emmett, Teller
BJH	Barrett, Joyner, Halenda
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido Deuterado
EAAT	Transportador do aminoácido excitatório
ESI	Ionização por Eletrospray
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
h	Horas
HRMS	<i>High-resolution Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas de Alta Resolução)
Hz	Hertz
IV	Espectroscopia de Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
N ₃	Radical azido
Pf	Ponto de fusão
PMP	Polimetilpenteno
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por milhão
QTOF	Quadrupolo acoplado a detector por tempo de voo
RMC	Reação Multicomponente
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TEOS	Tetraetilortosilicato
THIQ	Tetrahidroisoquinolina
TMS	Tetrametilsilano

δ	Deslocamento químico
Δ	Aquecimento
λ	Comprimento de onda

RESUMO

Existem diversos produtos naturais que apresentam em sua estrutura anéis de *4H*-Piranos substituídos, sendo que muitos deles apresentam atividade biológica e farmacológica, o que os torna uma fonte inspiradora para o desenvolvimento de novos fármacos.

De acordo com o interesse no desenvolvimento e aplicação de reações multicomponente na síntese de compostos biologicamente ativos, foram avaliadas diferentes metodologias para a síntese de compostos derivados de *4H*-Piranos.

Para isso, foi investigado o uso de diferentes catalisadores, heterogêneos e homogêneos, para obtenção dos *4H*-piranos. Após ter estabelecido o melhor catalisador para essas reações, foram sintetizados uma série de *4H*-piranos através da utilização de diferentes aldeídos em cada reação.

Em consonância com uma tendência moderna na busca de novos fármacos multifuncionais através do uso de moléculas híbridas, foi sintetizado uma série de aldeídos propargilados para obtenção dos respectivos *4H*-piranos propargilados, os quais foram utilizados em reação de hibridização molecular com perilil-azida via reação de cicloadição de Huisgen.

Através do uso de reações multicomponente acoplada à reação de Huisgen, foi possível alcançar, em poucas etapas, a síntese de quinze novas moléculas híbridas altamente funcionalizadas e com grande potencial de apresentar atividade biológica. Os novos compostos híbridos perilil-*4H*-piranos foram obtidos com rendimentos de 69-84%.

ABSTRACT

Several natural products have rings of substituted *4H*-pyrans in their structure and many of these products have biological and pharmacological activity, which becomes them a source of inspiration for the development of new drugs.

This work discusses different methodologies for the synthesis of compounds derived *4H*-Pyrans in the development and application of multicomponent reactions in the synthesis of biologically active compounds.

We studied different catalysts, heterogeneous and homogeneous, to obtain the *4H*-pyrans. After having established the best catalyst for these reactions, a series of *4H*-pyrans by using different aldehydes in each reaction were synthesized.

We synthesized several propargyl aldehydes to obtain the corresponding propargyl *4H*-pyrans, which we used in molecular hybridisation reaction with perillaldehyde through the Huisgen Cycloaddition. This is consistent with a modern trend in the development of new multifunctional drugs using hybrid molecules.

In a few steps, we had the synthesis of fifteen highly functionalized hybrid molecules with great potential to show biological activity, using multicomponent reactions coupled to the Huisgen Cycloaddition. We obtained new hybrid compounds with yields from 69-84%.

1. INTRODUÇÃO

Na química, piranos são anéis heterocíclicos de seis membros sendo cinco átomos de carbono e um átomo de oxigênio contendo duas ligações duplas. Existem dois isômeros de piranos e podemos diferenciá-los pelas posições relativas das ligações duplas. No *2H*-pirano o carbono saturado está na posição 2 e no *4H*-pirano o carbono saturado está na posição 4 (Figura 1).¹

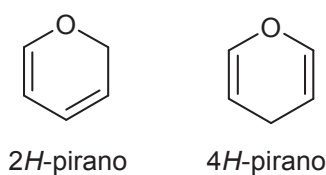


Figura 1. Isômeros de piranos

Além dos piranos, existem diversos outros anéis heterocíclicos análogos a eles que são importantes em química orgânica. Como, por exemplo, os cromenos (benzopiranos) que são compostos bicíclicos de oxigênio formados por um anel benzeno e um anel pirano fundidos. Assim como nos piranos, também existem dois isômeros de cromenos que podem ser diferenciados pela posição da ligação dupla no anel pirano (*2H*-cromeno e *4H*-cromeno). Quando o anel pirano do cromeno está totalmente saturado ele recebe o nome de cromano (Figura 2).²

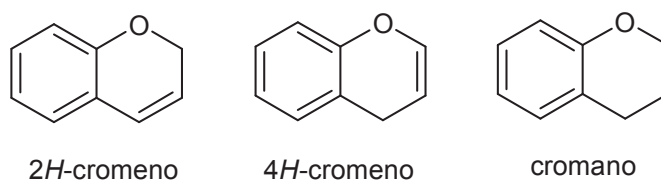


Figura 2. Estrutura dos cromenos

Podemos encontrar na literatura diversos derivados de cromenos que incluem as cumarinas, cromonas, cromanonas, flavonas e flavanonas, que são compostos que possuem um grupo carbonilo no anel pirano, assim como diversos heterociclos formados por um cromeno fundido com diferentes compostos cíclicos, como benzo-cromenos, cromeno-pirróis,

pirano-cromenos, cromeno-piridinas, tieno-cromenos, indeno-cromenos, cromeno-imidazóis, entre outros (Figura 3).^{2,3,4}

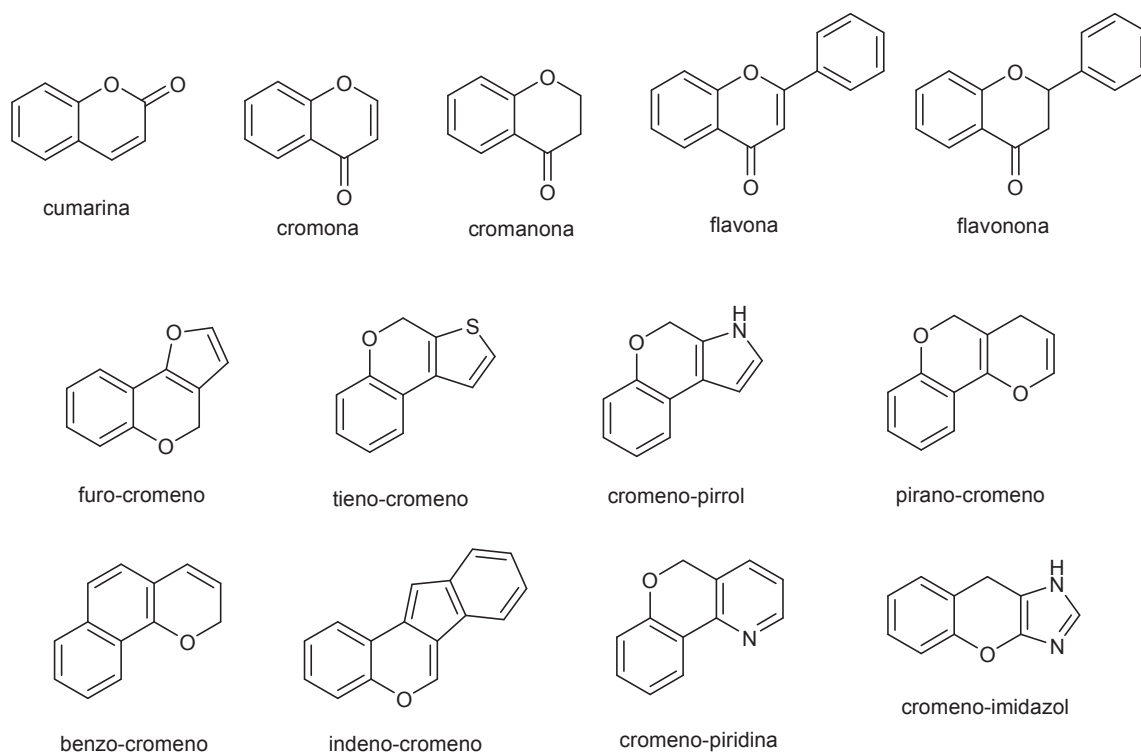


Figura 3. Exemplos da estrutura geral de oxo-cromenos e cromenos fundidos

Anéis heterocíclicos derivados de cromenos estão presentes em diversos produtos naturais que podem ser encontrados em organismos marinhos, fungos e diversas plantas. Esses compostos apresentam atividade anticancerígena,⁵ antibacteriana,⁶ antiviral,⁷ anti-HIV,⁸ antimicrobiana,⁹ antidepressiva,¹⁰ anti-hipertensiva,¹¹ anti-inflamatória e analgésica.¹²

Os produtos naturais são utilizados pela humanidade desde tempos imemoriais. A busca por alívio e cura de doenças pela ingestão de ervas e folhas talvez tenha sido uma das primeiras formas de utilização desses produtos. A história do desenvolvimento das civilizações Oriental e Ocidental é rica em exemplos da utilização de recursos naturais na medicina, no controle de pragas e em mecanismos de defesa. Nos últimos anos, foi possível observar um aumento do interesse em sintetizar produtos naturais. Os produtos naturais apresentam diversidade estrutural e variada atividade de biomoléculas, por isso, são considerados uma fonte inspiradora para o desenvolvimento de novos fármacos.¹³ Nesse trabalho, será destacada a importância dos anéis do tipo 4*H*-Piranos substituídos, presentes em inúmeros produtos naturais.

1.1. 4H-PIRANOS

Nos últimos anos, os 4H-piranos e seus derivados têm atraído grande interesse devido constituírem unidades estruturais em uma série de produtos naturais.¹⁴ Outro aspecto importante deve-se à variedade de propriedades biológicas e farmacológicas que apresentam,¹⁵ como atividade antiespasmódica,¹⁶ anticoagulante¹⁷ e anti-anafilática.¹⁸ Além disso, os 4H-Piranos têm sido investigados como agentes potenciadores cognitivos promissores no tratamento de doenças neurodegenerativas,¹⁹ incluindo a Doença de Huntington, Doença de Alzheimer, Esclerose Amiotrófica Lateral ou ainda Demência Associada à AIDS.²⁰

A Figura 4 abaixo mostra os 4H-piranos biologicamente ativos como inibidores de EAAT,²¹ indutores de apoptose,²² anticâncer e bactericida²³ e anti-reumático.²⁴

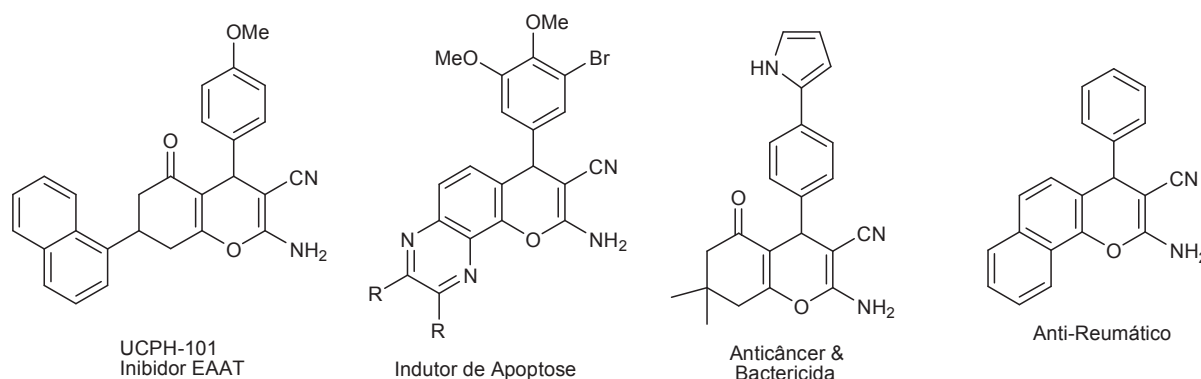
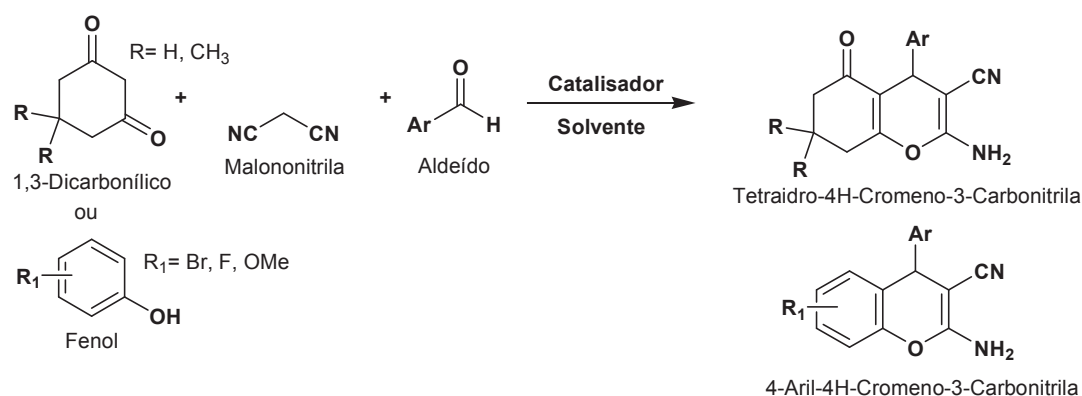


Figura 4. 4H-Piranos biologicamente ativos

Os 2-Amino-3-ciano-4H-Piranos podem ser facilmente sintetizados através de reações do tipo multicomponente ou *one-pot*, entre compostos 1,3-dicarbonílicos ou fenóis, malononitrila e aldeídos aromáticos. Esta combinação de reagentes produz os respectivos tetrahydro-4H-Cromenos ou os 4-aril-4H-Cromenos, respectivamente. Estas reações podem ser promovidas por vários tipos de catalisadores como Amberlist A21,²⁵ líquidos iônicos,²⁶ organocatalisadores,²⁷ catalisadores suportados como KF-Al₂O₃,²⁸ SnCl₂/Nano-SiO₂,²⁹ nanopartículas de Fe₃O₄ suportado em sílica,³⁰ ZnO,³¹ reações sem solvente³² ou promovidas por ultrassom (Esquema 1).³³



Esquema 1. Exemplos da síntese multicomponente de 4*H*-piranos

Os 2-amino-4*H*-piranos são compostos bastante utilizados como materiais fotoativos,³⁴ pigmentos³⁵ e agroquímicos.³⁶ Além disso, a maioria desses compostos são biologicamente ativos e representam um modelo interessante para química medicinal.

Através da redução da ligação dupla dos 2-Amino-3-ciano-4*H*-Piranos, também podem ser facilmente obtidos os tetraidropiranos, cujas estruturas podem ser observadas em carboidratos como a glicose, nos antibióticos Monensina e 17-deoxirolfamocina, na neurotoxina Brevetoxina B e no agente antitumoral natural Forboxazola (Figura 5).^{37,38} Compostos contendo anéis tetraidropirânicos estão presentes em uma enorme quantidade de produtos naturais biologicamente ativos e apresentam propriedades antimicrobiana,³⁹ antifúngica,⁴⁰ antitumoral,⁴¹ antiviral,⁴² analgésica,⁴³ anti-inflamatória e antidiabética.⁴⁴

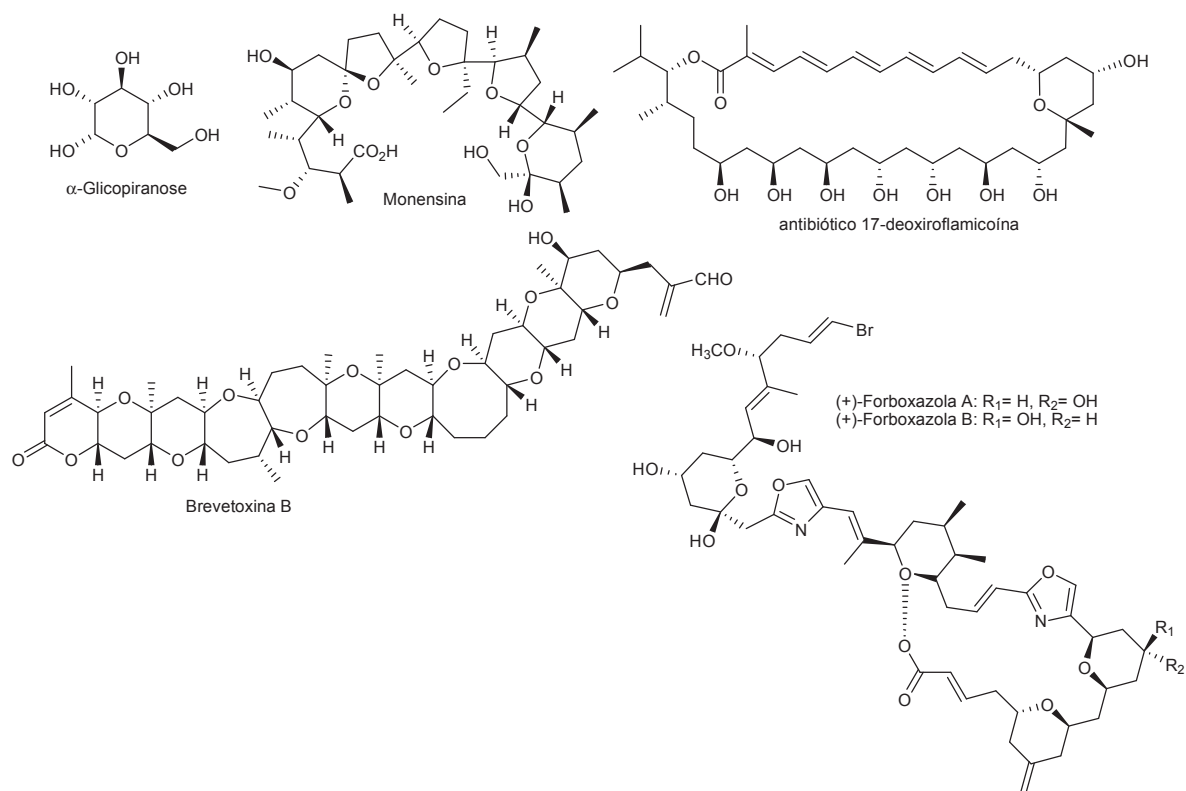


Figura 5. Produtos naturais que contêm anéis do tipo tetraidropirano em sua estrutura

Desta forma, a preparação destas moléculas e de seus derivados de uma maneira rápida e eficiente, torna-se bastante atrativa. A união de características estruturais de substâncias bioativas recebe o nome de hibridização molecular. Nesse contexto, destaca-se a possibilidade de explorar bioatividades originais aliadas a possíveis novas propriedades trazidas da hibridização molecular que pode gerar resultados significativos no campo do desenvolvimento de novos fármacos.

Além disso, considerando a importância dos compostos que contêm um anel pirano em sua estrutura, muitos métodos foram descritos para síntese de 4*H*-piranos. Essas reações podem ser promovidas por diversos tipos de catalisadores que serão divididos em três grandes grupos: catalisadores homogêneos, bifásicos e heterogêneos.

1.1.1. CATÁLISE HOMOGÊNEA NA SÍNTESE DE 4*H*-PIRANOS E SEUS DERIVADOS

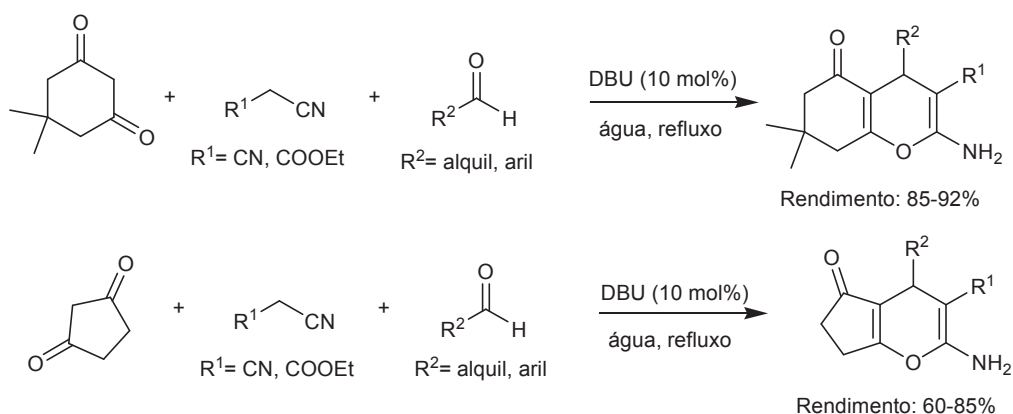
A catálise é um fenômeno em que uma quantidade relativamente pequena de uma substância, chamada catalisador, aumenta a velocidade de uma reação química sem ser consumido no processo.⁴⁵

Os processos químicos consistem na transformação de matérias primas em produtos por meio de reações químicas. Reações com interesse industrial precisam ser rápidas, o que se consegue frequentemente à custa de um catalisador. Por outro lado, a escolha criteriosa do catalisador permite, muitas vezes, obter produtos intermediários, menos estáveis termodinamicamente. Isto quer dizer que, o uso de catalisadores pode ser considerado como uma das variáveis (além da temperatura, pressão, composição e tempo de contato) que permite controlar a velocidade e direção de uma reação química.⁴⁵

Na catálise homogênea, o catalisador forma um sistema monofásico com os reagentes. O estudo desse tipo de catálise é importante para a ciência e para a indústria, pois diversas reações podem ser aceleradas através da utilização de pequenas quantidades de catalisador. Primeiramente, será abordada a síntese de 4*H*-piranos e seus derivados promovida por diversos tipos de catalisadores homogêneos descritos na literatura.

- Utilização de DBU como catalisador:

Khurana e colaboradores descreveram a síntese *one-pot* de tetraidro-4*H*-cromenos, tetraidropiranos, piranopirimidinas e 4*H*-piranos através da reação entre aldeídos, malononitrila ou cianoacetato de etila e compostos 1,3-dicarbonílicos (dimedona, 1,3-ciclohexanona, 1,3-ciclopentanona ou ácido 1,3-dimetil barbitúrico). A reação era feita em água sob refluxo e o DBU era utilizado como catalisador (Esquema 2).⁴⁶

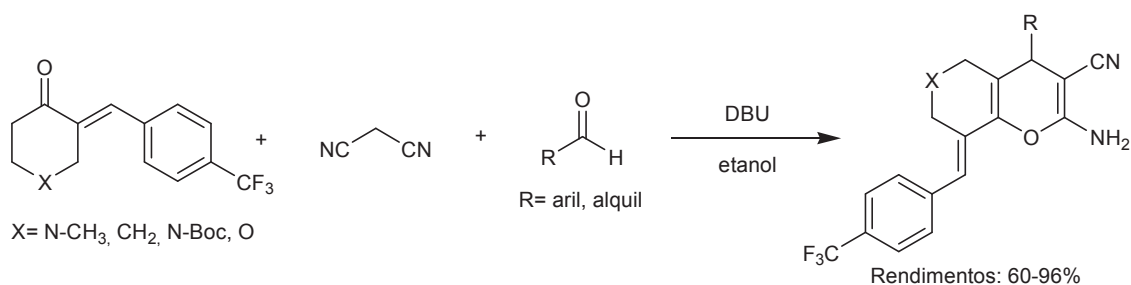


Esquema 2. Síntese de 4*H*-piranos catalisada por DBU

Através da reação representada no Esquema 2, Khurana e colaboradores concluíram que o DBU é um catalisador eficaz e a reação pode ser realizada utilizando água como solvente, o

que representa um método novo para síntese de derivados heterocíclicos de piranos. A reação apresentou algumas vantagens, como: altos rendimentos e simplicidade operacional, o que representa uma contribuição válida para os processos já existentes na síntese dos derivados de piranos.⁴⁶

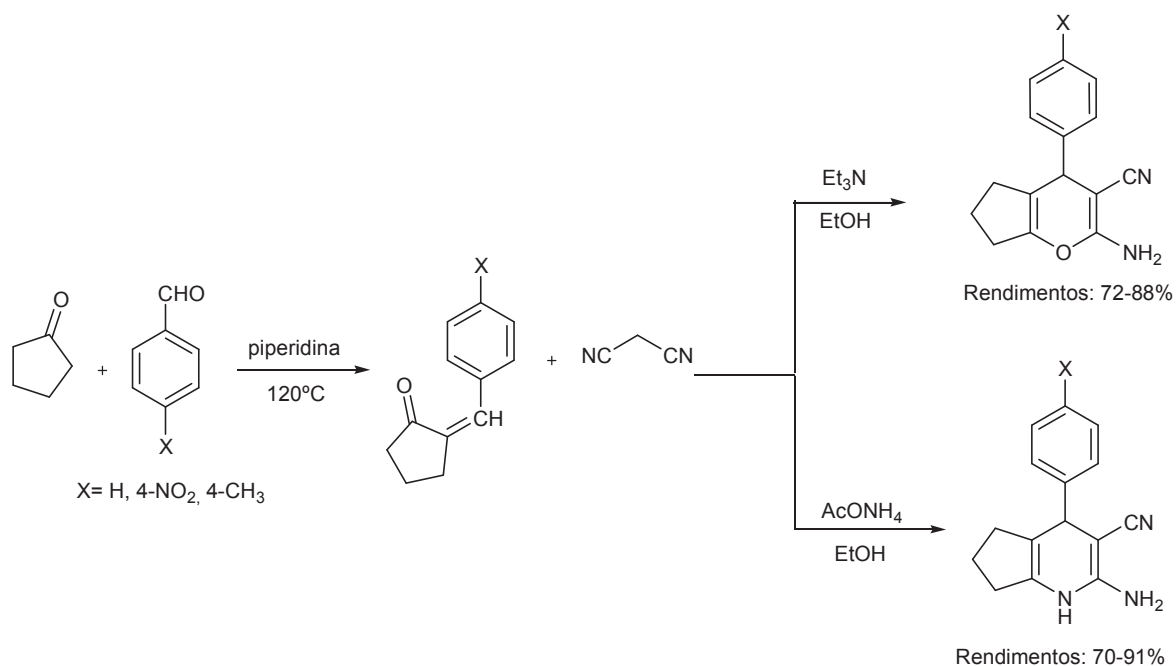
Wang e colaboradores relataram a obtenção de uma série de novos derivados 2-amino-4*H*-piranos sintetizados através da reação tricomponente entre derivados de cetona α,β -insaturados, malononitrila e aldeídos utilizando etanol como solvente. Nesse caso, também foi utilizado DBU como catalisador obtendo-se excelentes rendimentos (Esquema 3). Foi avaliada a atividade antitumoral dos 2-amino-4*H*-piranos obtidos em três tipos de células humanas, incluindo câncer de cólon, câncer do colo do útero e câncer de pulmão.⁴⁷



Esquema 3. Síntese dos derivados 2-amino-4*H*-piranos

- Utilização de Et_3N e AcONH_4 como catalisador:

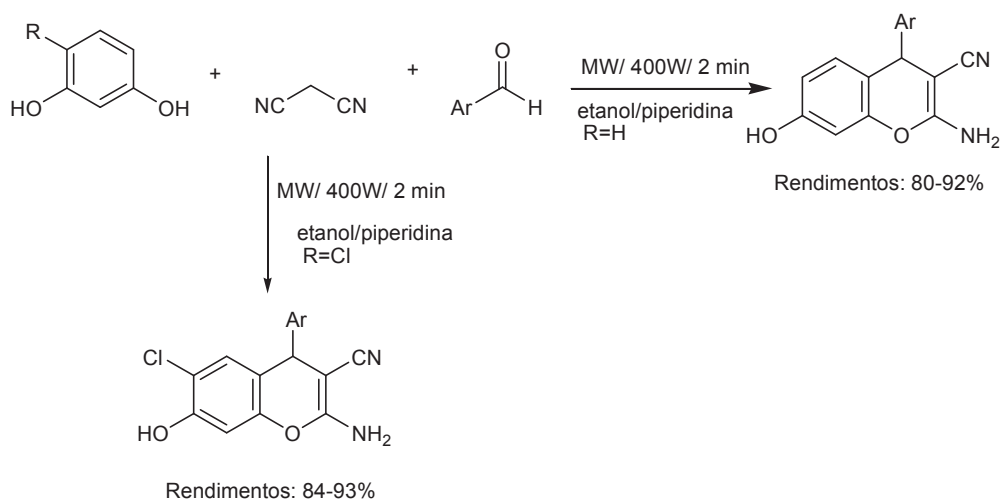
Em um trabalho recente de Samir foi sintetizada uma série de novos piranos derivados da piridina, partindo do 2-benzilidenociclopentanona. A reação para obtenção do composto heterocíclico contendo o anel pirano foi feita utilizando etanol como solvente e Et_3N como catalisador (Esquema 4). Foram feitas avaliações antitumorais dos produtos e os resultados obtidos mostraram que eles apresentam alta citotoxicidade.⁴⁸



Esquema 4. Síntese de novos piranos e derivados da piridina

- Utilização de piperidina como catalisador:

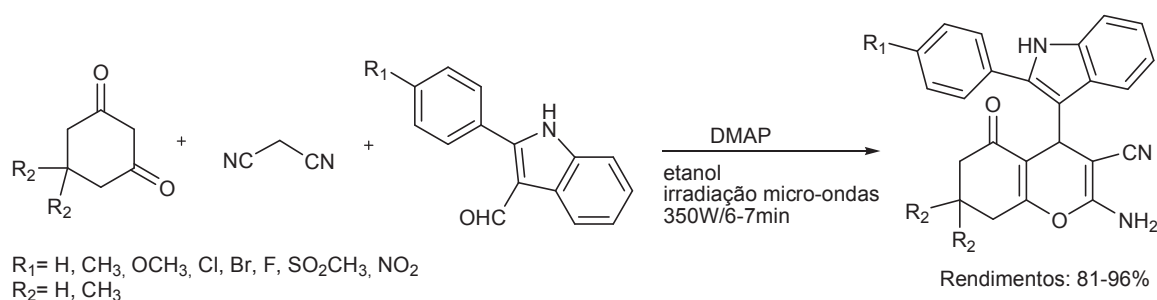
Em um trabalho recente de Fouda foram preparados diversos *4H*-cromenos a partir de uma mistura de diferentes aldeídos aromáticos com malononitrila e derivados de fenol em solução etanólica de piperidina sob condições de irradiação por micro-ondas (MW) durante 2 minutos a 140°C, através de uma reação multicomponente (Esquema 5). A atividade citotóxica dos compostos sintetizados foi avaliada em quatro tipos de células tumorais, sendo que vários compostos apresentaram boa atividade inibidora no crescimento celular em comparação a fármacos convencionais.⁴⁹



Esquema 5. Síntese de 4*H*-cromenos que possuem atividade antitumoral

- Utilização de DMAP como catalisador:

Patel e colaboradores relataram a obtenção de uma série de novos derivados de cromeno à base de indol, sintetizados através da reação *one-pot* entre 2-fenil-1*H*-indol-3-carbaldeído, malononitrila e 1,3-ciclohexadiona ou dimedona. A reação é catalisada pelo organocatalisador DMAP e feita sob irradiação de micro-ondas (Esquema 6). Segundo os autores, o procedimento experimental é fácil de ser executado, gera produtos com alto rendimento, possui alta seletividade e as reações ocorrem em curto intervalo de tempo. Os derivados de cromeno que foram sintetizados apresentaram atividade antibacteriana e antifúngica.⁵⁰

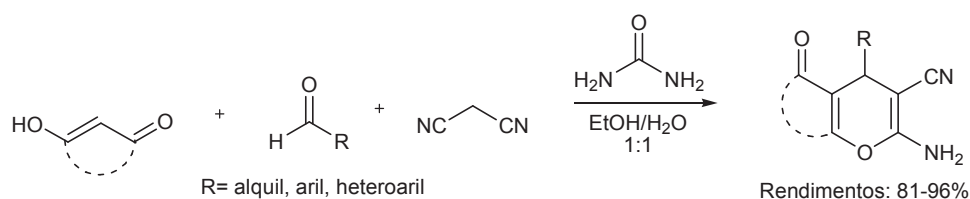


Esquema 6. Síntese de derivados de cromeno à base de indol

- Utilização de uréia como catalisador:

Brahmachari e colaboradores relataram a síntese *one-pot* de 2-amino-3-ciano-4*H*-piranos, através da reação entre aldeídos, malononitrila e compostos acídicos C-H-ativados. Nessa reação foi utilizado uréia como organocatalisador e etanol aquoso como solvente

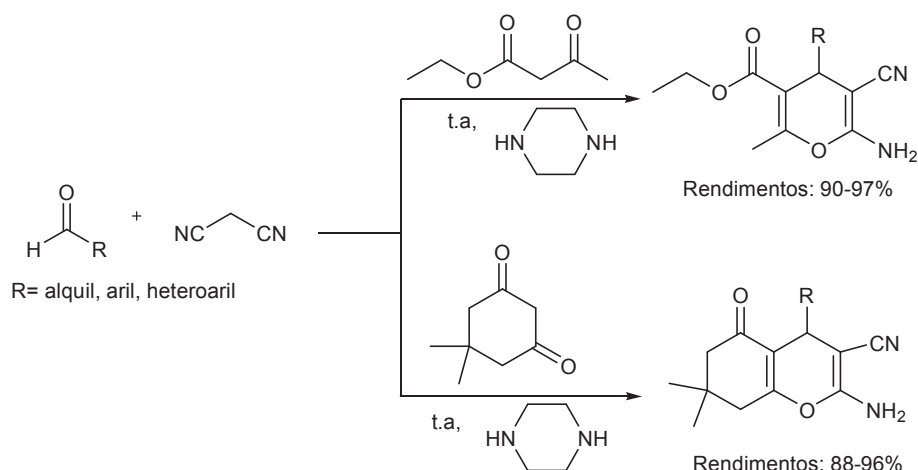
(Esquema 7). As principais características dessa síntese são excelentes rendimentos, reações concluídas em curto intervalo de tempo e fácil isolamento dos produtos.²⁷



Esquema 7. Síntese de 2-amino-3-ciano-4*H*-piranos catalisada por ureia

- Utilização de piperazina como catalisador:

Amirnejad e colaboradores relataram a síntese de 2-amino-4*H*-piranos e tetraidro-4*H*-cromenos através da reação tricomponente entre aldeídos, malononitrila e acetato de etila ou 5,5-dimetil-1,3-ciclohexadiona na presença de piperazina anidra como um organocatalisador eficiente em uma reação livre de solvente (Esquema 8). A reação ocorre em curto intervalo de tempo e possui bons rendimentos.⁵¹



Esquema 8. Síntese de 2-amino-4*H*-piranos e tetraidro-4*H*-cromenos

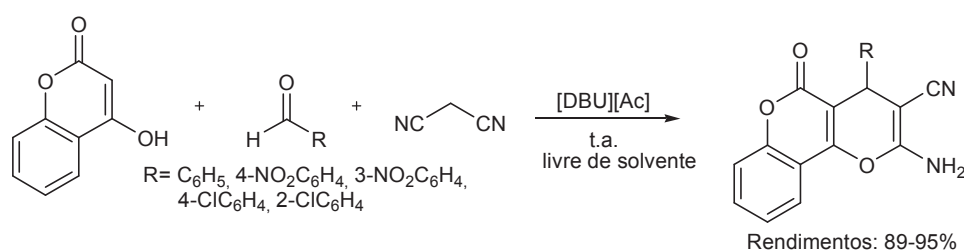
1.1.2. UTILIZAÇÃO DE LÍQUIDOS IÔNICOS NA SÍNTESE DE 4*H*-PIRANOS E SEUS DERIVADOS (CATÁLISE BIFÁSICA)

A catálise bifásica (líquido-líquido), em princípio, agrupa as vantagens da catálise homogênea e as da heterogênea. Além disso, vem emergindo nos últimos anos como a melhor

abordagem em termos de engenharia molecular. O conceito da catálise bifásica implica em que o catalisador molecular seja solúvel em uma fase (polar, por exemplo) enquanto que os substratos e/ou produtos sejam solúveis em outra fase (apolar, por exemplo). No final do processo ocorre a separação das fases, o catalisador encontra-se dissolvido em uma delas e os produtos em outra, o que facilita a reutilização dos catalisadores, bem como a separação dos produtos. Dentre os diversos processos de catálise bifásica, recentemente, os compostos denominados líquidos iônicos ou sais fundidos vêm sendo empregados com grande sucesso em processos catalíticos.⁵² Na literatura, é possível encontrar diversas reações onde são obtidos 4*H*-piranos e seus derivados através da catálise por líquidos iônicos.

- Utilização de [DBU][Ac] como catalisador:

Patel e colaboradores relataram a obtenção de 3,4-diidropirano-cromenos através de uma metodologia onde não é utilizado nenhum tipo de solvente. Foi feita uma reação *one-pot* entre aldeídos aromáticos, malononitrila e 4-hidroxicumarina utilizando um líquido iônico como catalisador [DBU][Ac]. As principais características dessa síntese são: simplicidade operacional e tempos de reação curtos (Esquema 9).⁵³



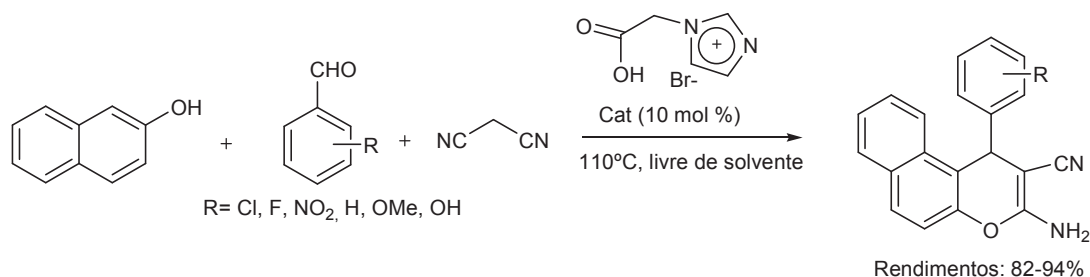
Esquema 9. Síntese de 3,4-diidropirano-cromenos

A utilização de catalisador verde, não tóxico, econômico e reutilizável, tornou essa metodologia favorável.⁵³

- Utilização de sal de imidazólio funcionalizado com ácido acético como catalisador:

Moosavi-Zare e colaboradores relataram a obtenção de 2-amino-benzocromenos e seus derivados através da reação entre malononitrila, 2-naftol e diversos aldeídos, usando sal de imidazólio funcionalizado com ácido acético como catalisador, em uma reação livre de

solvente (Esquema 10). As principais vantagens foram a facilidade de purificação da reação, recuperação do catalisador, elevados rendimentos e tempos de reação curtos.⁵⁴



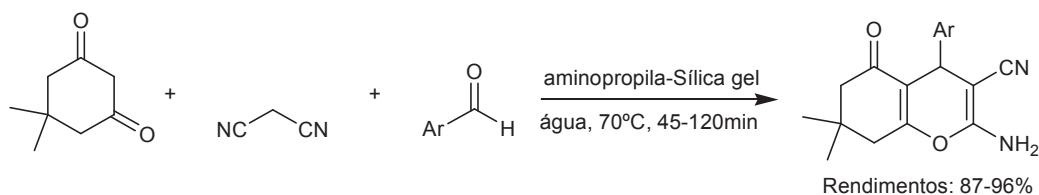
Esquema 10. Síntese de 2-aminobenzocromenos catalisada por líquido iônico

1.1.3. CATÁLISE HETEROGÊNEA NA SÍNTESE DE 4H-PIRANOS E SEUS DERIVADOS

Na síntese orgânica o que está sendo bastante estudado atualmente é a substituição dos catalisadores homogêneos por catalisadores heterogêneos. Na catálise heterogênea, o catalisador encontra-se em uma fase diferente dos reagentes (geralmente o catalisador está em fase sólida, enquanto que os reagentes estão em fase líquida). As principais vantagens da catálise heterogênea são: facilidade operacional, maior intervalo de temperatura, menor esforço na separação de produtos dos catalisadores sólidos e maior seletividade.⁵⁵ Abaixo, serão abordados alguns dos catalisadores heterogêneos descritos na literatura para síntese de 4H-piranos e seus derivados.

- Utilização de aminopropila-sílica gel como catalisador:

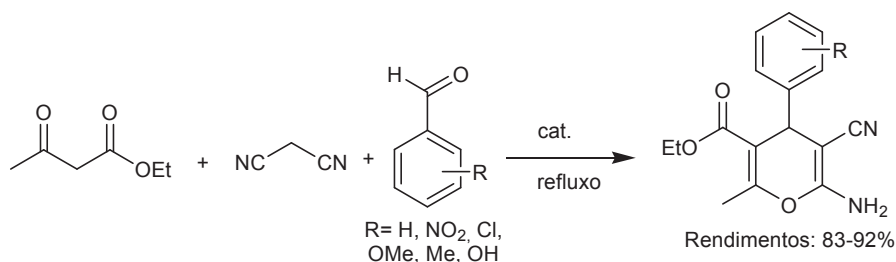
Joshi e colaboradores relataram a síntese *one-pot* de 4H-cromenos utilizando um catalisador heterogêneo de sílica gel funcionalizada com o grupo amino (Esquema 11). Esse catalisador foi considerado simples, eficiente e ambientalmente correto, já que foi recuperado e reutilizado sem grandes variações de rendimento. Os derivados de 4H-cromeno foram obtidos em um curto intervalo de tempo e com excelentes rendimentos (87-96%).⁵⁶



Esquema 11. Síntese de 4*H*-cromenos utilizando um catalisador heterogêneo

- Utilização de metassilicato de cobre como catalisador:

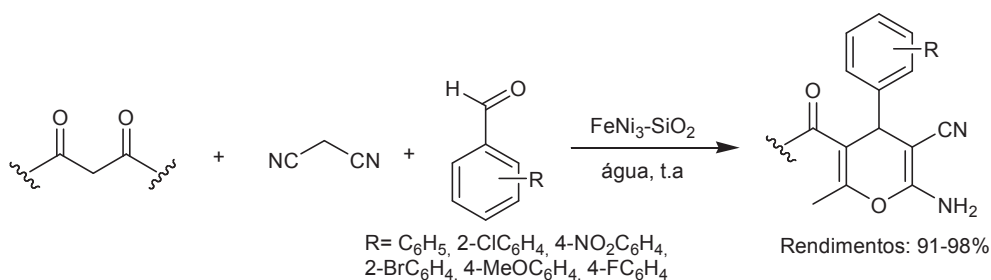
Heravi e colaboradores relataram a síntese de 4*H*-piranos através de uma reação *one-pot* entre benzaldeído, malononitrila e etil acetoacetato catalisada por metassilicato de cobre (Esquema 12). O metassilicato de cobre foi recuperado depois da reação e reutilizado três vezes, mantendo sua eficiência.⁵⁷



Esquema 12. Síntese de 4*H*-piranos catalisada por metassilicato de cobre

- Utilização de FeNi₃-SiO₂ como catalisador:

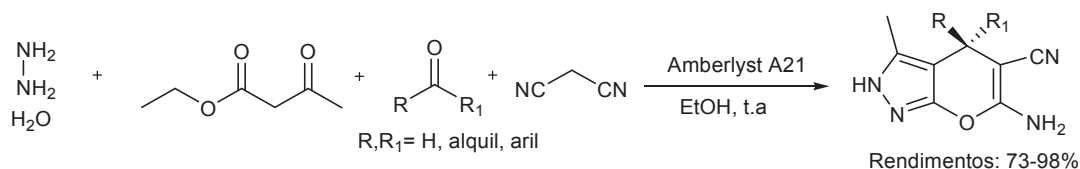
Nasseri e colaboradores relataram a utilização de um método verde e eficiente para a síntese de benzopiranos através de uma reação catalisada pelo nanocompósito FeNi₃-SiO₂ (Esquema 13). A alta atividade catalítica, facilidade de recuperação desse catalisador heterogêneo, através da utilização de um ímã, utilização de água como solvente a temperatura ambiente e reuso do catalisador em outras reações, sem perdas significativas, representa um método ecologicamente correto.⁵⁸



Esquema 13. Síntese de benzopiranos catalisada por $\text{FeNi}_3\text{-SiO}_2$

- Utilização de Amberlyst A21 como catalisador:

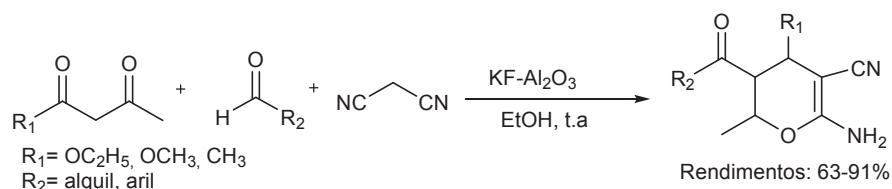
Bihani e colaboradores relataram a utilização de uma resina de troca iônica (Amberlyst A21) como um catalisador extremamente eficiente para a síntese de uma série de 6-amino-4-alkuil/aril-3-metil-2,4-diidropiranopirazol-carbonitrila que foi feita através de uma reação tetracomponente entre etil acetoacetato, hidrato de hidrazina, aldeído e malononitrila, utilizando etanol como solvente à temperatura ambiente (Esquema 14). O catalisador foi facilmente recuperado e reutilizado, e a reação foi feita em um curto intervalo de tempo e apresentou bons rendimentos.⁵⁹



Esquema 14. Síntese de 6-amino-4-alkuil/aril-3-metil-2,4-diidropiranopirazol-carbonitrila

- Utilização de $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ como catalisador:

Kharbanger e colaboradores relataram a utilização de $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ como um catalisador básico reciclável para síntese tricomponente de derivados de 4H-piranos através da reação entre diferentes aldeídos, malononitrila e compostos de metileno carbonílicos ativos. A reação foi feita à temperatura ambiente, utilizando etanol como solvente (Esquema 15). Foram obtidos diversos heterociclos 4H-piranos com bons rendimentos.⁶⁰



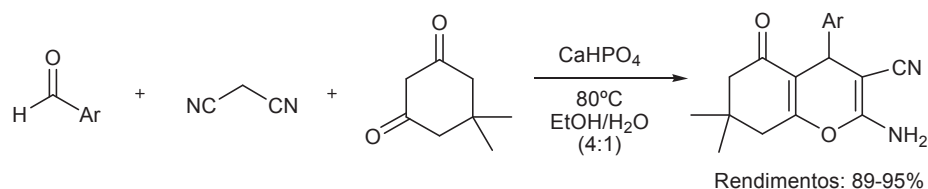
Esquema 15. Síntese de heterociclos 4*H*-piranos

1.1.4. MECANISMOS PROPOSTOS PARA SÍNTESE DE 4*H*-PIRANOS E SEUS DERIVADOS

Podem ser encontradas diversas propostas mecanísticas para síntese de 4*H*-piranos e seus derivados na literatura, sendo que algumas propostas sugeridas merecem destaque.

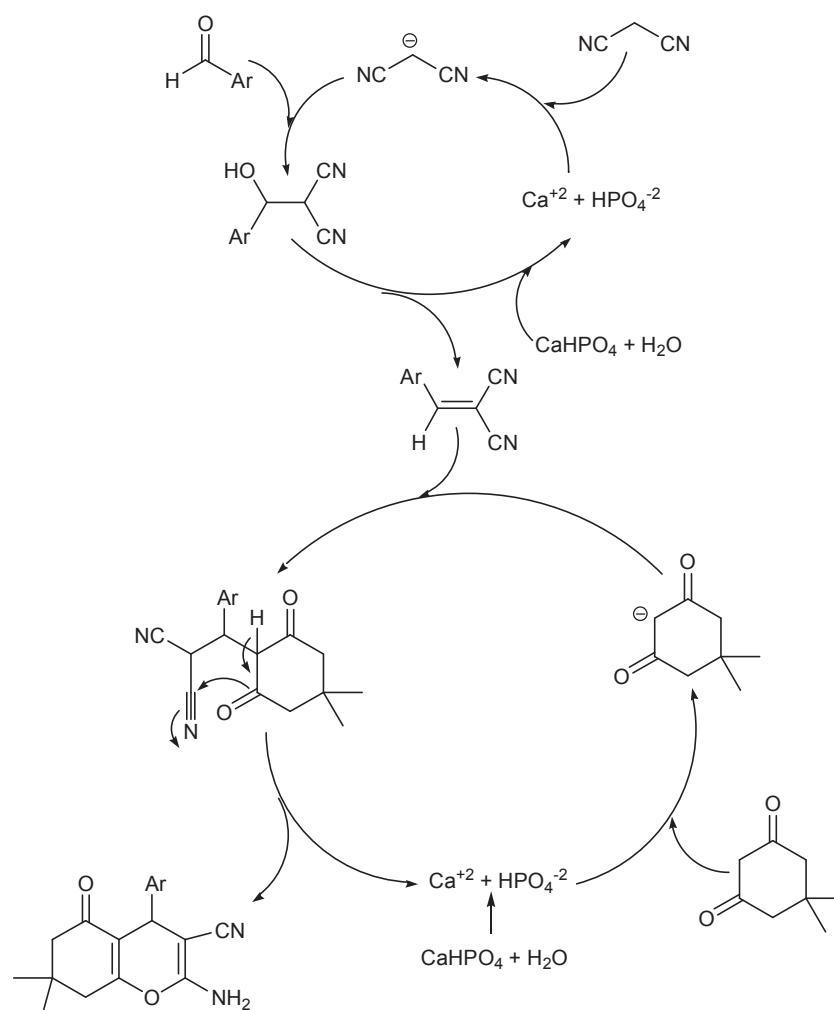
- Proposta mecanística descrita por Bodaghifard e colaboradores:

Bodaghifard e colaboradores relataram a síntese multicomponente de derivados de 4*H*-benzopiranos. Para essas reações foram utilizadas quantidades catalíticas de hidrogenofosfato de cálcio em meio aquoso através de um processo operacionalmente simples com excelentes rendimentos (Esquema 16).⁶¹



Esquema 16. Síntese multicomponente de derivados de 4*H*-benzopiranos

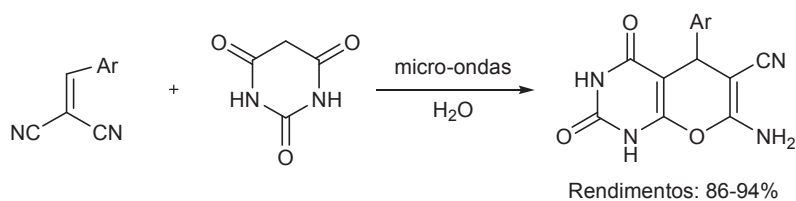
O mecanismo proposto para a reação *one-pot* entre o aldeído, malononitrila e dimedona na presença do catalisador CaHPO_4 está representado no Esquema 17. Foi sugerido que CaHPO_4 atue como catalisador para formação do ânion malonato, facilitando a condensação de Knoevenagel entre o aldeído arílico e a malononitrila, formando um intermediário que após a desidratação produz a olefina. Além disso, CaHPO_4 também catalisa a enolização da dimedona. Esse intermediário enolato é adicionado a olefina, gerando o produto após ciclização intramolecular, transferência de prótons e tautomerização.⁶¹



Esquema 17. Mecanismo proposto para síntese de 4*H*-benzopiranos catalisada por CaHPO₄

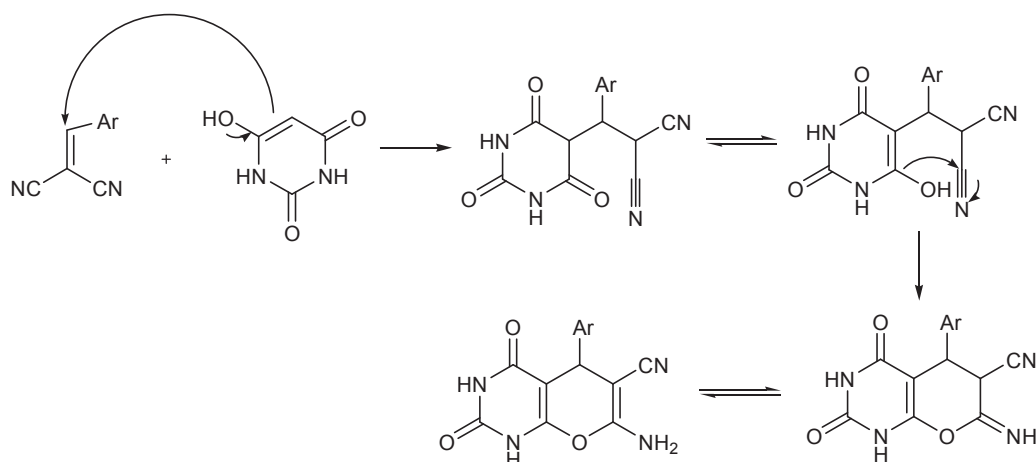
- Proposta mecanística descrita por Gao e colaboradores:

Gao e colaboradores relataram a síntese de compostos do tipo 7-amino-6-ciano-5-*aril*-5*H*-pirano-2,3-pirimidina-2,4-diona através da reação entre arilidenomalononitrila com ácido barbitúrico sob irradiação de micro-ondas sem uso de catalisador, obtendo-se bons rendimentos em um curto intervalo de tempo de reação (Esquema 18).⁶²



Esquema 18. Síntese de 7-amino-6-ciano-5-*aril*-5*H*-pirano-2,3-pirimidina-2,4-diona

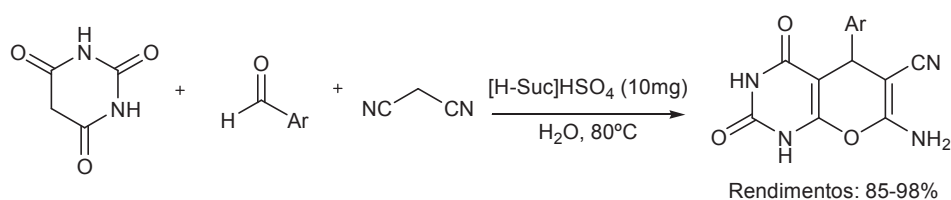
No Esquema 19 podemos verificar o mecanismo que foi proposto para a síntese desses compostos.⁶²



Esquema 19. Mecanismo proposto para síntese de 7-amino-6-ciano-5-aryl-5H-pirano-2,3-pirimidina-2,4-diona

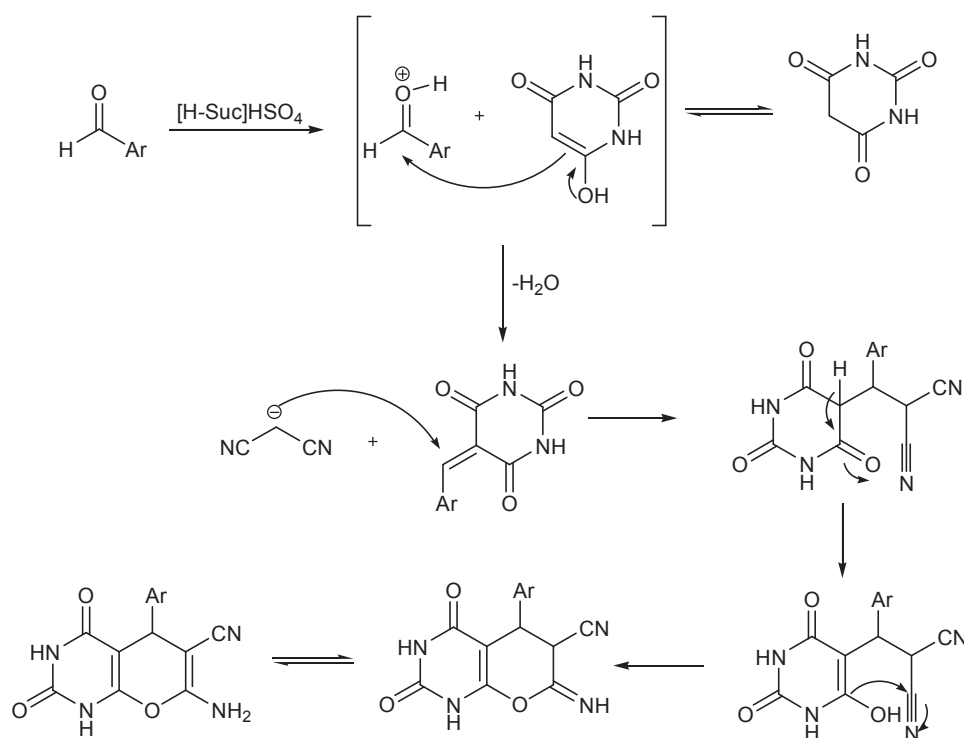
- Proposta mecanística descrita por Jolodar e colaboradores:

Jolodar e colaboradores relataram a síntese de derivados de piranopirimidinonas através da catálise pelo líquido iônico [H-Suc]HSO₄ que é um catalisador heterogêneo e pode ser reutilizado várias vezes sem perda de atividade (Esquema 20).⁶³



Esquema 20. Síntese de derivados de piranopirimidinonas

Foi proposto um mecanismo plausível para essa reação onde o aldeído é ativado pelo catalisador e em seguida o grupo carbonila é atacado pelo ácido barbitúrico, formando os 5-arylidenopirimidina-2,4,6-triona. A subsequente adição da malononitrila produz os produtos de Knoevenagel, formando o intermediário acíclico que irá sofrer ciclização intramolecular, formando os derivados piranopirimidinonas (Esquema 21).⁶³



Esquema 21. Mecanismo proposto para síntese de derivados piranopirimidinonas na reação catalisada pelo líquido iônico [H-Suc]HSO₄

Com os exemplos de reações e mecanismos que foram mostrados para síntese dos piranos, foi possível verificar que eles podem ser formados através de reações do tipo multicomponente ou simplesmente reações *one-pot*. É importante notar as condições reacionais que foram utilizadas em cada caso, pois foram mostradas algumas reações que utilizaram água como solvente e outras com etanol. Assim como algumas reações necessitam de refluxo, outras podem ser realizadas à temperatura ambiente. Outro fator importante são os tipos de catalisadores que foram utilizados nesses exemplos, pois, essas reações podem ser promovidas por catalisadores básicos e ácidos.

1.2. 4H-PIRANOS E CÂNCER

1.2.1. CÂNCER E AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

A palavra câncer quer dizer caranguejo (similaridade estrutural); vem do grego *karkinos*, e foi introduzida pela primeira vez por Hipócrates, o pai da medicina, que viveu entre 460 e 377 a.C. Foram detectados casos de câncer em múmias egípcias comprovando que esta enfermidade comprometia o homem há mais de três mil anos antes de Cristo. Na

atualidade, *câncer* é o nome geral dado a um conjunto de mais de cem doenças, que se assemelham por terem em comum o crescimento desordenado de células (Figura 6), caracterizando-se por invadir tecidos e órgãos vizinhos.⁶⁴

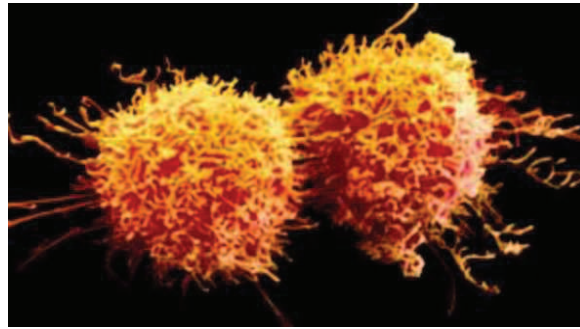


Figura 6. Células cancerosas⁶⁵

Vários organismos vivos apresentam, em algum momento da vida, anormalidade no crescimento celular (as células se dividem de forma muito rápida e agressiva) espalhando-se para diversas regiões do corpo, acarretando transtornos funcionais. A hiperplasia, a metaplasia e a displasia são exemplos desse tipo de crescimento celular desordenado (Figura 7). As neoplasias (*câncer in situ* e *câncer invasivo*) correspondem a essa forma não controlada de crescimento celular e, na prática, são denominadas tumores.⁶⁶

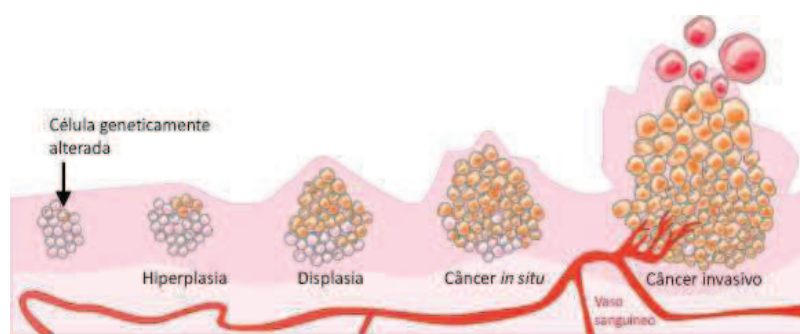


Figura 7. Tipos de crescimento celular⁶⁷

Os tumores (neoplasias) podem ser benignos ou malignos. As neoplasias benignas ou tumores benignos têm seu crescimento de forma lenta e organizada, apresentando limites bem nítidos. Os tumores benignos tem a característica de não invadir tecidos vizinhos, mas podem

comprimir órgãos e tecidos adjacentes. Os tumores malignos se manifestam com um grau de autonomia maior e são capazes de invadir tecidos vizinhos e provocar metástases.^{64,66}

Nos países desenvolvidos, o câncer é a segunda maior causa de morte depois das doenças cardiovasculares.⁶⁸ Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o número de mortes causado pelo câncer deve aumentar em 45% até 2030 em todo o mundo, influenciado em parte por um aumento da população e do envelhecimento global.⁶⁹

O relato do primeiro quimioterápico antineoplásico foi desenvolvido a partir do gás mostarda (arma química usada nas duas Guerras Mundiais). Observou-se que quando os soldados eram expostos a esta substância eles desenvolviam hipoplasia medular e linfóide, utilizando-se inicialmente o gás mostarda no tratamento de linfomas malignos. Depois dos estudos clínicos feitos em 1946 com o gás mostarda e das observações sobre os efeitos do ácido fólico em crianças com leucemias, verificou-se avanço crescente da quimioterapia antineoplásica.⁷⁰

A maior problemática no uso de quimioterápicos antineoplásica está associada à resistência às drogas, tendo em vista que as populações celulares desenvolvem nova codificação genética (mutação) ou são estimuladas a desenvolver tipos celulares resistentes ao serem expostas às drogas. É também observada resistência nos casos em que o tratamento é descontinuado, quando a população tumoral ainda é sensível às drogas. Neste caso, a quimioterapia é aplicada em intervalos irregulares, e doses inadequadas são administradas.⁷⁰

Existe uma enorme quantidade de outros fármacos utilizados no tratamento clínico de diferentes tipos de câncer, porém a não seletividade nos tratamentos atuais e a busca por novos agentes eficientes e menos tóxicos vêm sendo motivação de vários grupos de pesquisa.⁷⁰

Os Antibióticos Antitumorais (Figura 8) são um grupo de substâncias com estrutura química variada que, embora interajam com o DNA e inibam a síntese deste ácido ou de proteínas, não atuam especificamente sobre uma determinada fase do ciclo celular. As principais drogas empregadas nessa categoria incluem os compostos antracíclicos (doxorubicina, daunoblastina, epirubicina, idarubicina), bleomicina, mitomicina C e a mitoxantrone. Como todos os quimioterápicos, os antibióticos antitumorais atuam tanto sobre as células normais como sobre as anormais. Por isso, também apresentam efeitos colaterais indesejáveis.⁷⁰

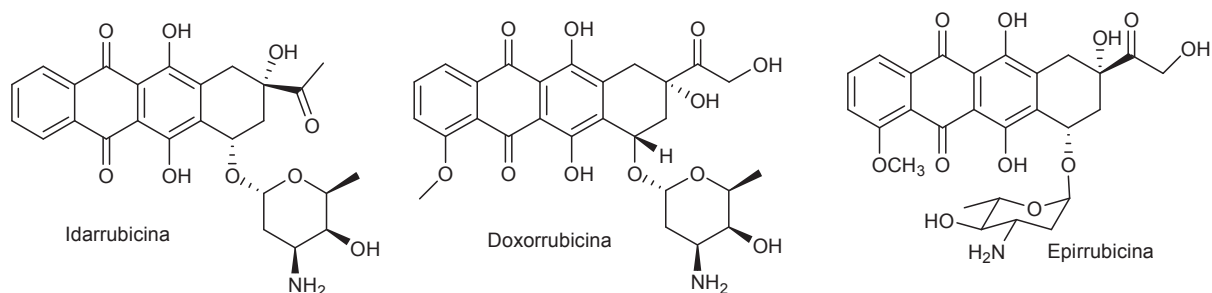


Figura 8. Antibióticos antitumorais

Os inibidores mitóticos (Figura 9) paralisam a mitose na metáfase. Este fato ocorre devido à sua ação sobre a proteína tubulina, responsável por formar os microtúbulos que constituem o fuso espiralar, pelo qual migram os cromossomos. Com isso, os cromossomos, durante a metáfase, se tornam impedidos de migrar, favorecendo a interrupção da divisão celular. Nesta categoria de quimioterápicos estão incluídos os alcalóides da vinca rósea (vincristina, vimblastina e vindesina) e os derivados da podofilotoxina (etoposídeo e o teniposídeo).⁷⁰

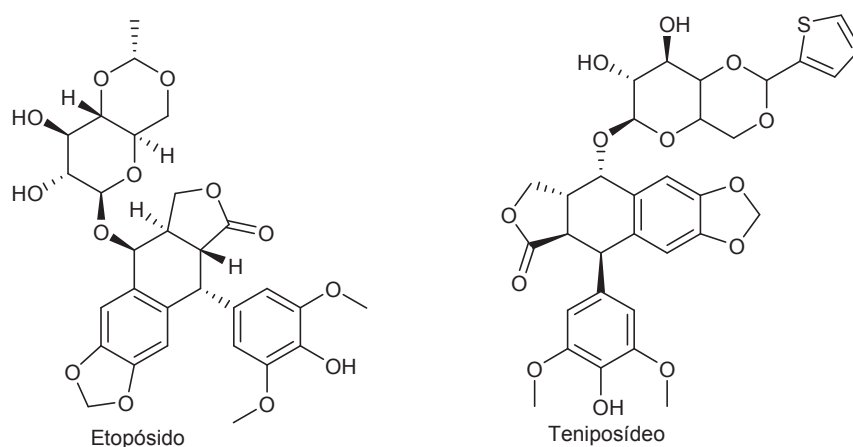


Figura 9. Inibidores mitóticos

Dong e colaboradores relataram a síntese de alguns derivados de piranos (*2H*-piranonas) que apresentaram importante atividade anticâncer. Foram feitos testes com os compostos análogos ABO e ATBO, indicando que são importantes agentes anticancerígenos. Posteriormente, foi descoberta uma nova classe mais simplificada (monocíclica em vez de tricíclica) de agentes citotóxicos análogos de APO, através da incorporação de diversos

substituintes no anel piranona. Os compostos obtidos foram testados em relação a sua atividade citotóxica em diversas células tumorais humanas, sendo que apresentaram significativa atividade contra câncer de pulmão e câncer de próstata (Figura 10).⁷¹

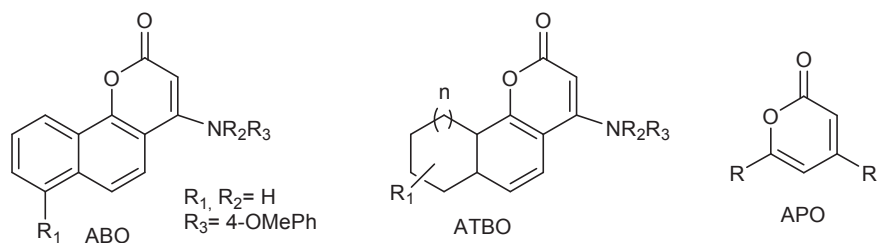


Figura 10. 2*H*-piranonas que possuem atividade anticâncer

1.2.2. 4*H*-PIRANOS E SEUS DERIVADOS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL

A síntese de 2-amino-3-ciano-4*H*-piranos se tornou um alvo atraente na química orgânica devido ao fato de que alguns desses compostos apresentam elevada atividade anticâncer. Na Figura 11 estão representadas estruturas de 2-amino-3-ciano-4*H*-piranos.⁷²

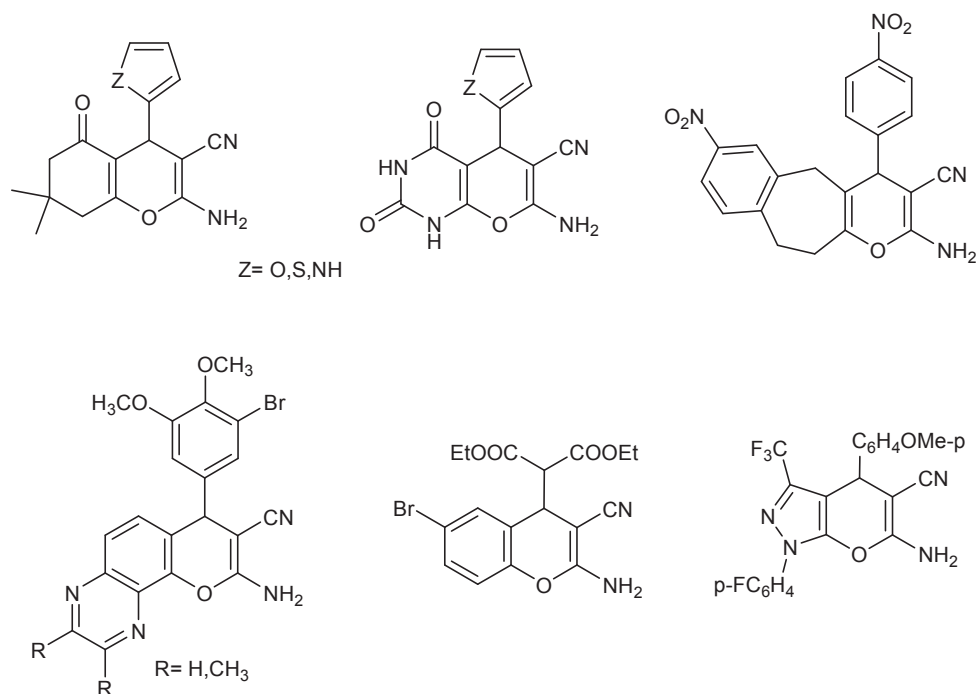


Figura 11. Estrutura dos compostos 2-amino-3-ciano-4*H*-piranos que apresentam atividade antitumoral

A fusão de um anel benzeno a um anel heterocíclico pirano, composto também conhecido como cromoeno, tem sido relatado por estar associado a diversas atividades biológicas e devido ao fato de que esses compostos podem ser encontrados amplamente na natureza.⁷³

- 2-amino-3-ciano-4-aryl-4*H*-cromenos indutores de apoptose:

Akbarzadeh e colaboradores relataram a síntese de 2-amino-3-ciano-4-aryl-4*H*-cromenos como agentes anticancerígenos em potencial. A atividade citotóxica *in vitro* dos compostos sintetizados foi investigada em diversas linhas de células tumorais, incluindo câncer de mama, câncer de faringe e câncer de fígado. A doxorubicina, que é um fármaco anticancerígeno bem conhecido, foi utilizada como droga padrão para comparação com os compostos sintetizados. Sendo que um dos compostos sintetizados apresentou atividade citotóxica mais potente que a doxorubicina contra as linhas de células tumorais humanas que foram investigadas. Na Figura 12 estão representadas as estruturas à base de cromoeno que foram sintetizadas. Após a síntese, foi avaliada a atividade citotóxica, constatando-se que esses compostos são indutores de apoptose para células cancerosas.⁷⁴

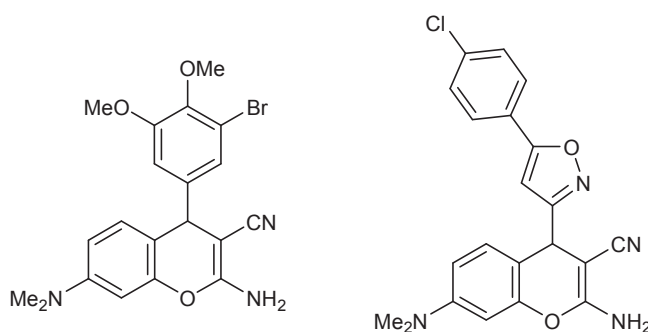


Figura 12. Compostos indutores de apoptose

- 2-amino-4-aryl-3-ciano-7-(dimetilamino)-4*H*-cromenos com atividade citotóxica:

Vosooghi e colaboradores relataram a síntese de 2-amino-4-aryl-3-ciano-7-(dimetilamino)-4*H*-cromenos com atividade citotóxica contra seis linhagens de células humanas tumorais. As linhagens testadas incluíam KB (carcinoma epidermóide nasofaríngeo), EJ (carcinoma da bexiga), MCF-7 (carcinoma da mama), 1321N1

(astrocitoma), Saos-2 (osteossarcoma) e A2780CP (carcinoma do ovário). Na Figura 13 está representada a estrutura do cromeno que foi sintetizado e testado para essas linhagens.⁷⁵

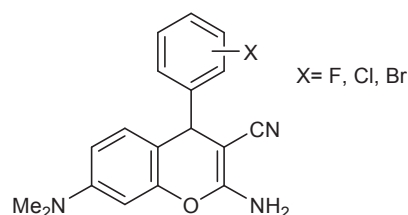


Figura 13. 4*H*-cromeno com atividade citotóxica

Foi explorada a substituição nas posições 2,3 e 4 do 4-*aryl*-4*H*-cromeno como potencial agente anticancerígeno, onde foi possível verificar que as halogenações na posição 3 resultam em um grande aumento da atividade, sendo que a substituição na posição 3 por F ou Br apresentaram melhores resultados. Os efeitos anti-cancro desses compostos em células tumorais indicaram que eles são bons candidatos para estudos farmacológicos adicionais com o objetivo de descobrir quimioterapêuticos eficazes para tratamento de doenças cancerosas.⁷⁵

- Cromenos com potencial atividade anticâncer em duas linhagens celulares:

Kalla e colaboradores relataram a síntese de uma série de 2-amino-3-ciano-4*H*-cromeno-4-fosfonatos. Os compostos sintetizados foram testados contra linhagens adenocarcinômicas humanas em células epiteliais basais alveolares (A549) e de cancro epidermóide (KB). Na Figura 14 está representada a estrutura do cromeno que foi sintetizado e testado para essas linhagens.⁷⁶

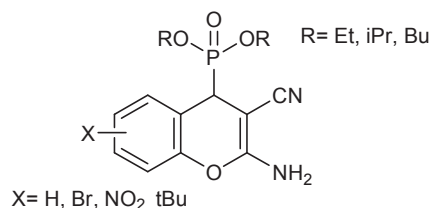


Figura 14. 2-amino-3-ciano-4*H*-cromeno-4-fosfonato com atividade anticâncer

O 2-amino-3-ciano-4*H*-cromeno-4-fosfonato de dietilo e o 2-amino-6-bromo-3-ciano-4*H*-cromeno-4-fosfonato de dietilo apresentaram atividade anticancerígena promissora contra as duas linhas celulares testadas.⁷⁶

- *4H*-cromenos com atividade antitumoral:

Fouda descreveu a síntese de uma série de *4H*-cromenos, a atividade citotóxica dos compostos foi avaliada contra quatro linhas celulares de cancro: adenocarcinoma de mama (MCF-7), carcinoma de cólon humano (HCT-116), carcinoma hepatocelular (HepG-2) e carcinoma de pulmão (A549) em comparação à vimblastina e à colchicina como fármacos de referência. Na Figura 15 está representada a estrutura dos *4H*-cromenos que foram sintetizados e testados para essas linhagens.⁷⁷

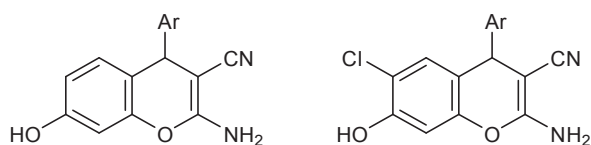


Figura 15. *4H*-cromenos com atividade antitumoral

Vários compostos apresentaram boa atividade inibidora do crescimento celular em comparação aos fármacos convencionais. Os estudos da relação estrutura-atividade relataram que as substituições nas posições 4 e 6 do núcleo *4H*-cromeno com um halogênio específico aumenta a capacidade da molécula contra as diferentes linhas celulares.⁷⁷

1.3. FÁRMACOS MULTIFUNCIONAIS

Existem diversos estudos direcionados para observar relações entre condições comportamentais e algumas doenças tidas como multifatoriais. As doenças multifatoriais são aquelas que têm em sua etiologia influências de diversos fatores. Algumas doenças multifatoriais são: hipertensão arterial, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, doença de Parkinson, epilepsia, síndrome do cólon irritável, enterite regional, colite ulcerativa, dispepsia, doença ulcerosa péptica, úlcera gastroduodenal, vitiligo, prurido, hiperidrose, dermatite atópica, urticária, rosácea, alopecia, psoríase, bronquite, asma, artrite reumatóide, diabetes melito, entre outras.⁷⁸ Os tratamentos tradicionais, que utilizam apenas um medicamento para esse tipo de doença são pouco eficientes por causa da dificuldade do fármaco em atuar em diferentes locais do organismo.⁷⁹ O uso de coquetéis, que

são constituídos pela combinação de mais de uma classe de medicamentos, poderia ser uma solução se não existissem tantos efeitos colaterais ligados a eles. Atualmente existem as drogas multifuncionais, que apresentam diferentes funções concomitantes no organismo e têm trazido resultados promissores, melhorando o potencial terapêutico e diminuindo os efeitos colaterais.⁸⁰

As drogas multifuncionais são classificadas como drogas híbridas ou drogas quiméricas. Nas drogas híbridas, duas ou mais drogas com diferentes atividades são ligadas através de uma conexão estável ou metabolizável (*linker*). Neste caso, as estruturas químicas das moléculas originais permanecem essencialmente as mesmas. Já nas drogas quiméricas, ocorre a fusão de dois ou mais farmacóforos de diferentes medicamentos, formando uma estrutura única que guarda apenas partes das estruturas das moléculas originais (Figura 16).⁸¹

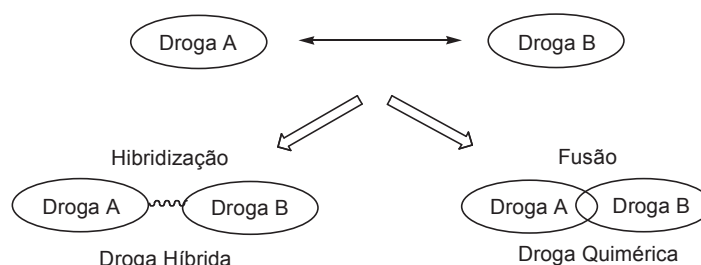


Figura 16. Drogas híbridas e drogas quiméricas

Smith e colaboradores relataram a utilização de estudos computacionais, que baseados em dados estruturais anteriores, identificaram os modos de ligação do discodermolídeo no paclitaxel. Com base nessas constatações, foi sintetizada uma biblioteca de híbridos discodermolídeo-paclitaxel através de uma conexão amida (Figura 17). Posteriormente, foi feita uma avaliação biológica desses híbridos que revelou um aumento de duas a oito vezes em sua atividade antiproliferativa em comparação à molécula mãe. Sabe-se que o paclitaxel é um inibidor da mitose utilizado na quimioterapia de câncer, sendo isolado a partir da casca de *Taxus brevifolia* (Teixo do Pacífico) e comercializado sob o nome de Taxol. Já o Discodermolideo é um policetídeo natural com potente atividade antitumoral, isolado a partir da *Discodermia*, uma esponja marinha nativa do Mar do Caribe.⁸²

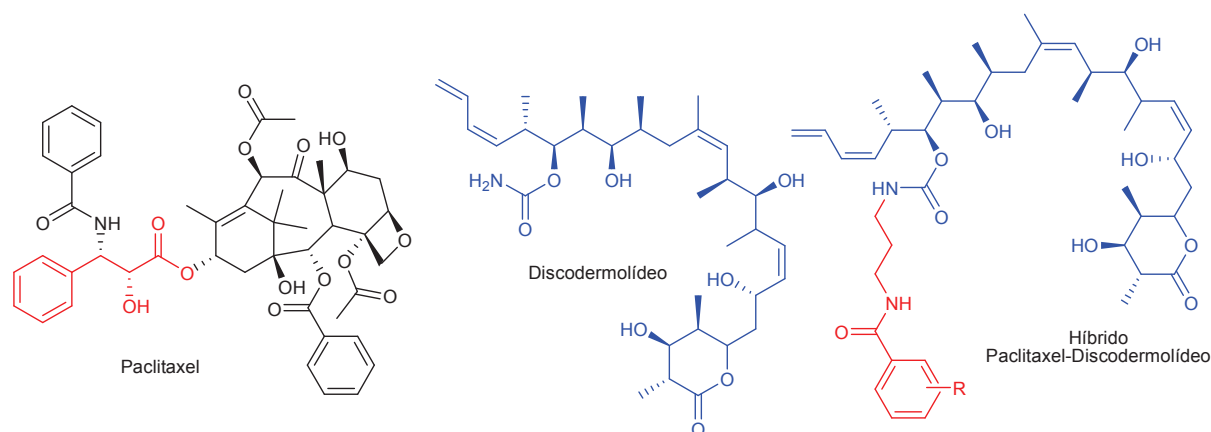


Figura 17. Híbrido Paclitaxel-Discodermolideo

A origem da palavra *quimera* vem da mitologia grega e designa um ser monstruoso de forma híbrida de múltiplos animais com corpo e cabeça de leão, rabo de serpente e uma cabeça de cabra no meio do seu dorso (Figura 18).⁸³ Na concepção química, uma quimera química é uma molécula formada por partes de outras moléculas que seja capaz de agregar as propriedades individuais de cada molécula ou ainda desenvolver propriedades novas. Este conceito tem sido bastante utilizado na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos direcionados a vários tipos de enfermidades.



Figura 18. A Quimera de Arezzo, 400 a.C. - Museu Arqueológico Nacional de Florença

Potter e colaboradores publicaram em 2010 um artigo relatando uma abordagem quimérica para descobrir disruptores de micrutúbulos com excelente atividade *in vitro*. Nesse trabalho, o 2-Metóxi-Estradiol e a Colchicina foram unidos para a formação da Quimera THIQ (Figura 19).⁸⁴

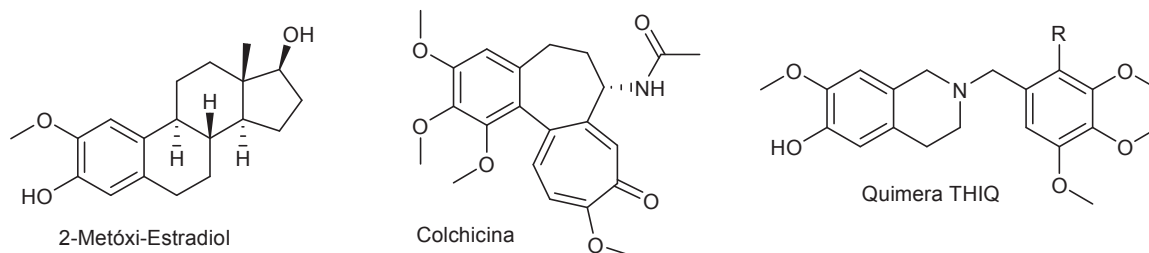


Figura 19. Quimeras THIQ

1.4. REAÇÕES MULTICOMPONENTE

1.4.1. UM BREVE HISTÓRICO DAS REAÇÕES MULTICOMPONENTE

A criação de moléculas complexas a partir de substratos simples tem sido um dos maiores desafios na síntese orgânica. Para que uma síntese seja considerada ideal, ela deve conduzir ao produto desejado em um número mínimo de etapas, com bons rendimentos e utilizando reagentes disponíveis e ambientalmente corretos (Figura 20).⁸⁵



Figura 20. Síntese ideal

As reações multicomponentes são definidas como reações em que três ou mais reagentes são colocados para reagir em um mesmo balão reacional, originando um produto que contém porções de todos os reagentes de partida (Figura 21).⁸⁶ A redução do número de etapas e utilização de materiais de partida simples e baratos podem levar a síntese de uma diversidade de moléculas complexas nesse tipo de reação.⁸⁷ Por isso, as reações multicomponentes são adequadas para a síntese combinatória e têm sido amplamente aplicadas na síntese de diversos

compostos que possuem atividade biológica e também na síntese de moléculas mais complexas.⁸⁸ Devido às características citadas acima, pode-se concluir que as reações multicomponentes estão muito próximas de uma síntese ideal.

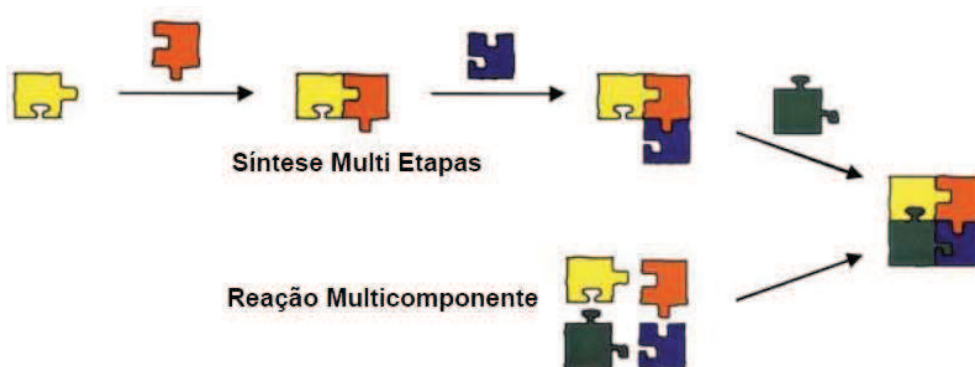


Figura 21. Reação Multi Etapas versus Reação Multicomponente

As reações multicomponentes são conhecidas há mais de 150 anos, e a primeira contribuição para o desenvolvimento desta química foi realizada em 1850 por Strecker.⁸⁹ Desde então, diversas RMCs vêm sendo desenvolvidas como mostrado na Figura 22.

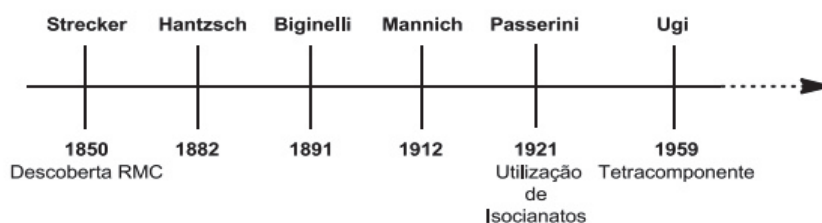
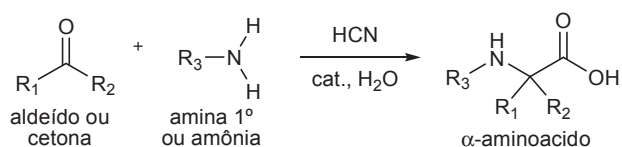


Figura 22. Desenvolvimento das RMCs

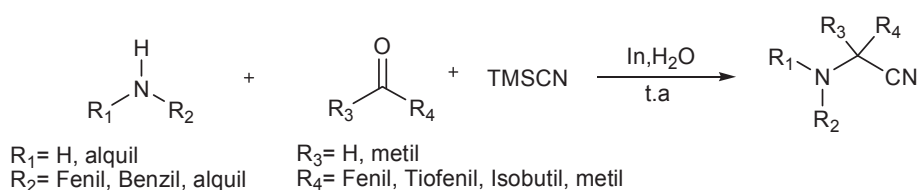
- Strecker (1850):

A primeira reação multicomponente foi descoberta em 1850 por Strecker. Nessa reação o acetaldeído foi tratado com solução de amônia seguida da adição de HCN, formando uma α -aminonitrila intermediária, que, após hidrólise, formou o ácido lático, mas o produto isolado dessa reação foi a alanina, como mostrado no Esquema 22. Essa foi a descoberta da primeira síntese de α -aminoácidos reportada em laboratório.⁸⁹



Esquema 22. Reação Multicomponente de Strecker

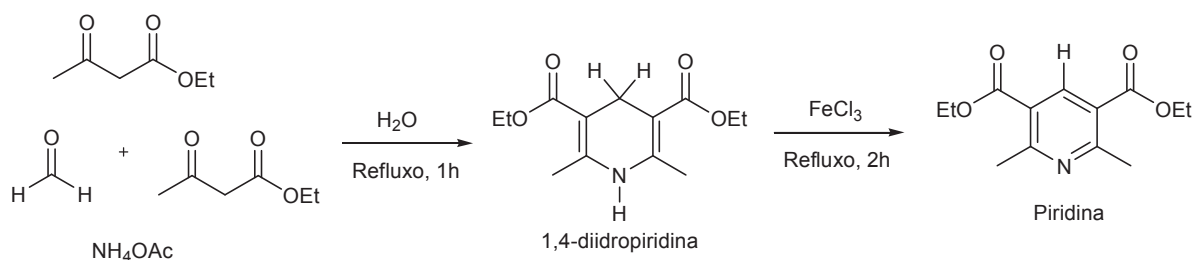
Trata-se de uma reação tricomponente entre compostos carbonílicos, aminas e ácido cianídrico (ou derivados). Bandyopadhyay e colaboradores relataram a síntese tricomponente de α-aminonitrilas, partindo de diversas aminas, aldeídos e TMSCN em uma reação catalisada por índio em água, produzindo produtos com excelentes rendimentos (Esquema 23).⁹⁰



Esquema 23. Síntese tricomponente de α-aminonitrilas

- Hantzsch (1882):

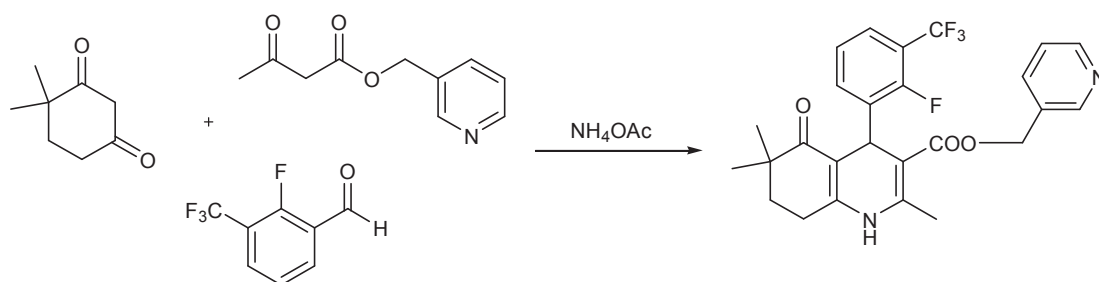
A síntese de diidropiridinas foi descrita em 1882 por Hantzsch a partir da condensação entre compostos 1,3-dicarbonílicos (2 equivalentes) com aldeídos e amônia ou acetato de amônio. A reação de Hantzsch também pode levar à formação de piridinas substituídas, via reação de oxidação da diidropiridina formada inicialmente (Esquema 24).⁹¹



Esquema 24. Reação de Hantzsch

Safak e colaboradores relataram a síntese de derivados diidropiridínicos fundidos via reação de Hantzsch,⁹² sendo que os novos compostos apresentaram atividade moduladora nos

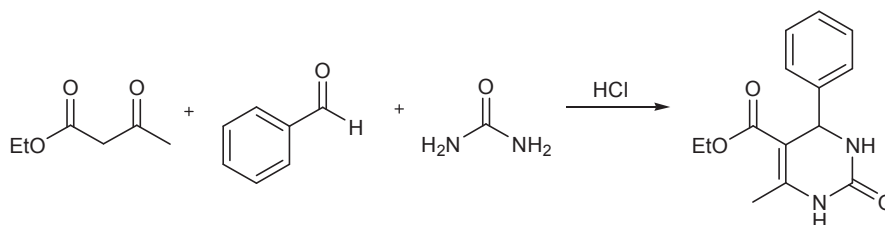
canais de cálcio. No Esquema 25 está representado um exemplo da síntese de diidropiridinas bioativas.



Esquema 25. Síntese de diidropiridinas via Reação de Hantzsch

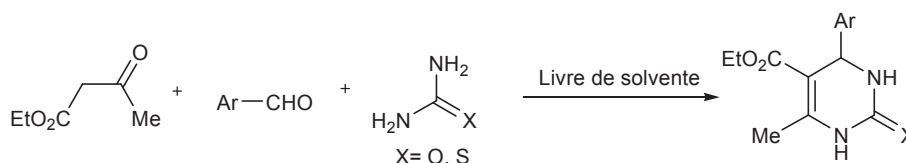
- Biginelli (1891):

Biginelli sintetizou em 1981 as primeiras 3,4-diidropirimidinas a partir da condensação tricomponente entre β -cetoésteres, aldeídos e uréia (ou tiouréia) com catálise de ácido clorídrico (Esquema 26).⁹³



Esquema 26. Reação Multicomponente de Biginelli

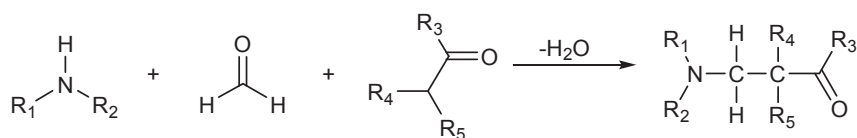
Kamali e colaboradores descreveram a síntese de 3,4-diidropirimidinonas e de seus análogos 3,4-diidropirimidino-2-tionas partindo de aldeídos, compostos β -dicarbonílicos e uréia em reações livre de solvente (Esquema 27).⁹⁴



Esquema 27. Síntese de 3,4-diidropirimidinonas e 3,4-diidropirimidino-2-tionas

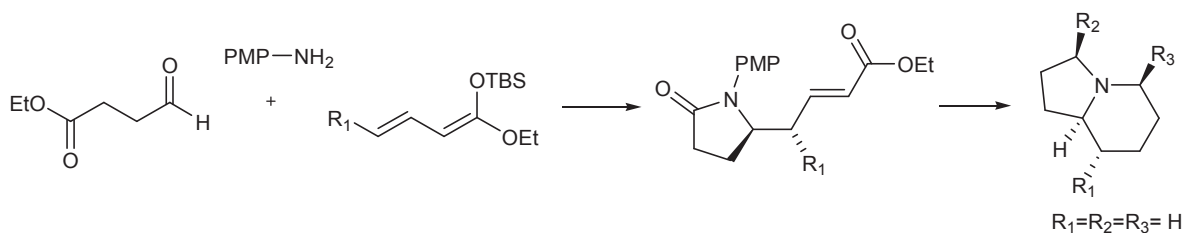
- Mannich (1912):

A reação de Mannich origina compostos β -aminocarbonílicos e foi descrita pela primeira vez em 1912. Estes compostos são obtidos através da reação entre um composto carbonílico enolizável, um não-enolizável e uma amina primária ou secundária. Esses compostos são chamados de bases de Mannich (Esquema 28).⁹⁵



Esquema 28. Reação Multicomponente de Mannich

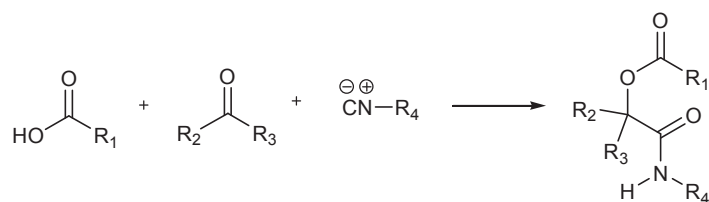
Schneider e colaboradores relataram a síntese de alcalóides indolizidínicos, onde a reação de Mannich é uma das etapas principais.⁹⁶ Estes alcalóides possuem atividade biológica e são inibidores nos receptores de acetilcolina,⁹⁷ o que os tornam promissores para o controle do mal de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e mal de Parkinson (Esquema 29).⁹⁸



Esquema 29. Síntese de alcalóides indolizidínicos

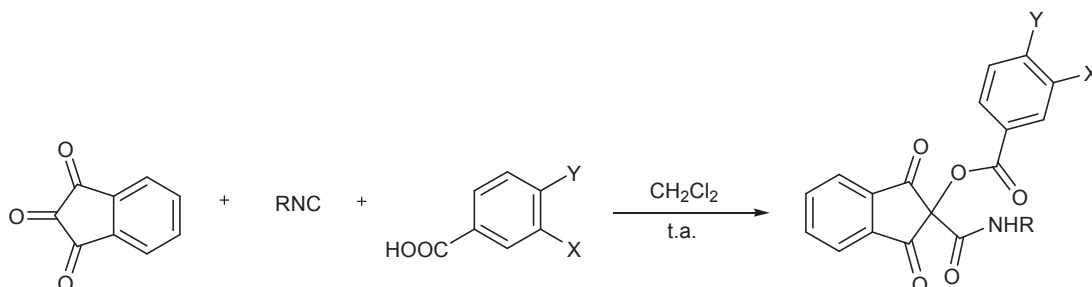
- Passerini (1921):

Passerini relatou em 1921 a reação de isocianetos, que ocorria entre ácidos carboxílicos e compostos carbonílicos para formar α -aciloxicarboxamidas como mostrado no Esquema 30.⁹⁹



Esquema 30. Reação Multicomponente de Passerini

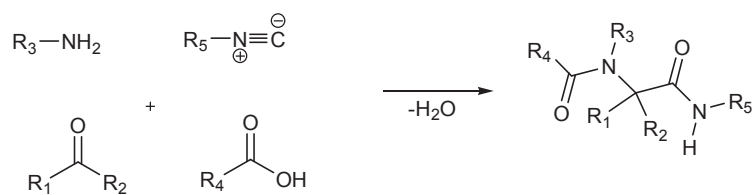
Ramazani e colaboradores descreveram a reação multicomponente de indano-1,2,3-triona como uma rota eficiente para síntese *one-pot* de derivados indano-1,3-diona 2,2-dissubstituídos. A reação de Passerini de indano-1,2,3-triona, isocianetos e derivados do ácido benzóico ocorreu à temperatura ambiente, conduzindo a derivados estericamente congestionados de indano-1,3-diona 2,2-dissubstituídos com excelentes rendimentos. A reação é limpa, ocorreu sob condições brandas e reações laterais não foram observadas (Esquema 31).¹⁰⁰



Esquema 31. Reação de Passerini de indano-1,2,3-triona

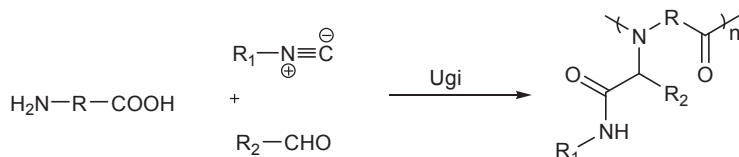
- Ugi (1959):

Por fim, Ugi mostrou em 1959 a importância de isocianatos tetracomponentes, onde uma amina, aldeído ou cetona e um nucleófilo reagem, formando um único produto. Podem ser utilizados como nucleófilo os ácidos carboxílicos, ácidos hidrazóicos, cianatos, tiocianatos e água (Esquema 32).¹⁰¹



Esquema 32. Reação tetracomponente de Ugi

Wang e colaboradores relataram a síntese de polipeptídeos através da reação de Ugi. Os polipeptídeos são interessantes devido às possíveis aplicações biomimétricas em materiais, catálise e fármacos que podem ser feitas a partir deles. A reação de Ugi a partir de aminoácidos naturais conduz a polipeptídeos estruturalmente diversificados que exibem boa biocompatibilidade e atividade bacteriana (Esquema 33).¹⁰²



Esquema 33. Síntese de polipeptídeos através da reação de Ugi

Com o aumento do interesse na síntese de compostos biologicamente ativos, as reações multicomponente se tornaram muito atrativas, pois, em uma única etapa reacional, pode-se obter uma vasta quantidade de compostos puros e com rendimento elevado.

1.5. 1,2,3-TRIAZÓIS E A REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO DE HUISGEN

Os heterociclos 1,2,3-triazóis são obtidos de forma exclusivamente sintética. Esses heterociclos são estáveis e capazes de formar ligações de hidrogênio, e, devido a essas características, podem ser considerados ligantes ideais para hibridizações moleculares que busquem moléculas bioativas.¹⁰³

Os triazóis são utilizados como *linker* em diversos tipos de compostos. Na indústria farmacêutica, diversos fármacos possuem como princípio ativo um derivado triazólico. Por exemplo: o Fluconazol é usado no tratamento contra fungos, a Ribavirina possui propriedade antiviral e a Tazobactama sódica é capaz de inibir a β -lactamase.¹⁰⁴ Além de atuar como

linker, o anel triazol também contribui no que diz respeito à atividade biológica do composto hibridizado.

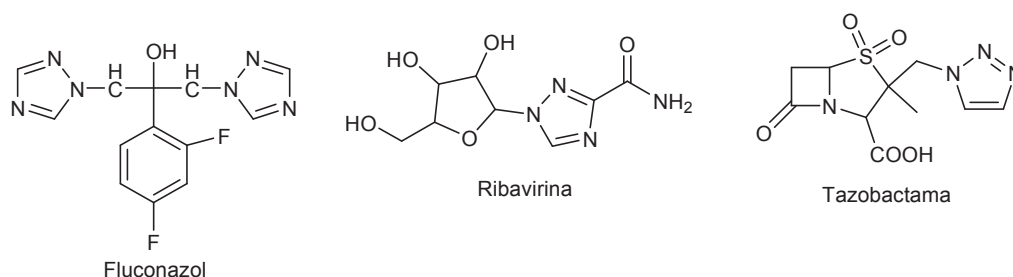


Figura 23. Fármacos que possuem como princípio ativo um derivado triazólico

A reação de cicloadição [3+2] de Huisgen é uma alternativa para a construção do esqueleto 1,2,3-triazólico, já que nessa abordagem as azidas (moléculas 1,3-dipolares) reagem facilmente com o sistema π de acetilenos (dipolarófilos) sob pequena influência do solvente utilizado.¹⁰⁵

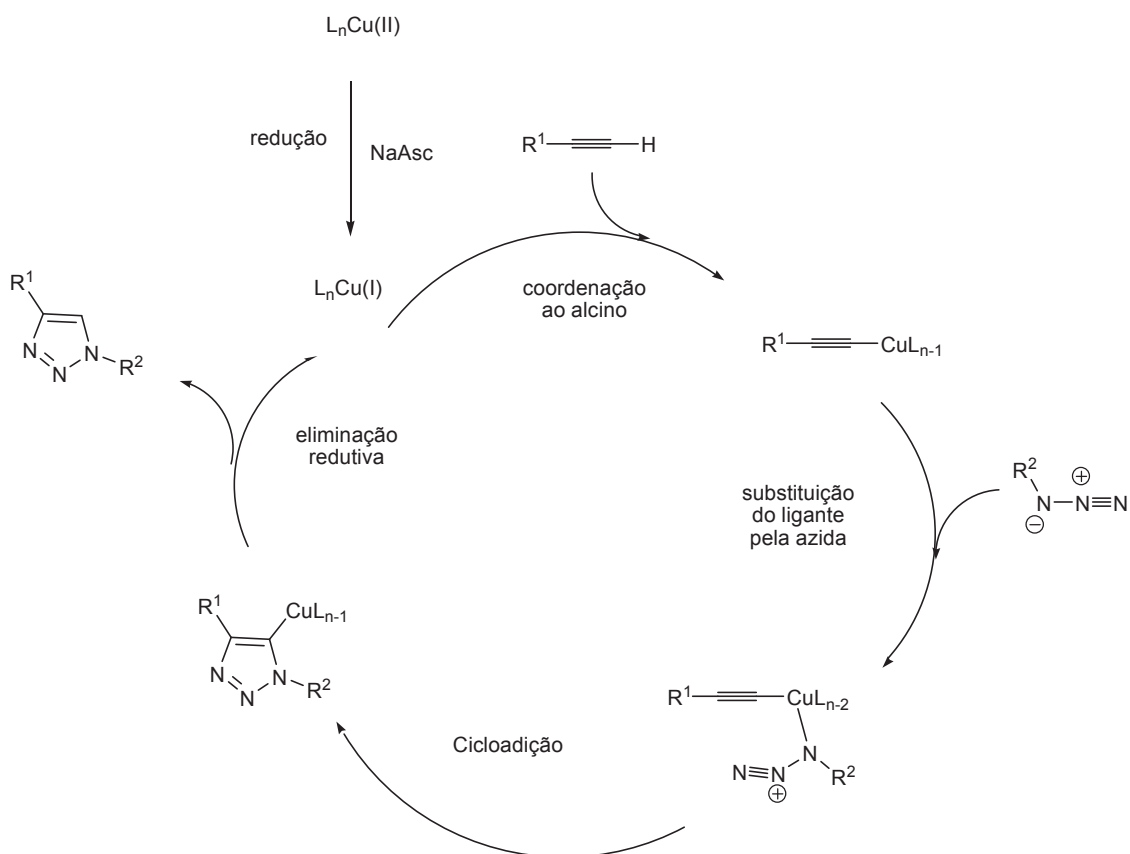
Sharpless e colaboradores publicaram um artigo em 2001 relatando que na natureza as bioconjugações que ocorrem para ligar diferentes substratos acontecem através de heteroátomos e não através de ligações carbono-carbono. Através dessa percepção, foi inserido o conceito de *Click Chemistry* no qual se enquadra a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.¹⁰⁶

Reações *click* são definidas como reações termodinamicamente favoráveis, rápidas e estereoespecíficas, que produzem subprodutos de fácil separação e inofensivos. Além disso, os materiais de partida devem ser simples ou de fácil acesso.¹⁰⁷

As reações de cicloadição [3+2] de Huisgen não são específicas para construção de anéis triazólicos, pois elas podem ser extendidas para formação de outros heterocíclicos, conforme a utilização dos 1,3-dipolos conhecidos. Porém, a versatilidade dessas reações para construção de anéis triazólicos associada às inúmeras atividades biológicas apresentadas por esse grupo têm demonstrado diversas aplicações sintéticas.

Estudos recentes revelaram que sais de Cu(I) catalisam reações de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos terminais, levando à formação de triazóis 1,4-dissubstituídos de forma regioseletiva.^{108,109} A regioseletividade é atribuída ao Cu(I), que catalisa a reação através da formação de acetiletos de cobre. Sais de Cu(I) podem ser empregados diretamente na reação de cicloadição ou podem ser gerados, *in situ*, a partir da redução de sais como $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ com o ascobarto de sódio. O sal de Cu(I) se liga ao alcino terminal como mostra

o Esquema 34, formando o acetileno de cobre, que posteriormente é transformado no intermediário por reação com alquil ou aril azida. No ciclo catalítico, o intermediário sofre uma cicloadição e, posteriormente, através de uma eliminação redutiva, fornece o triazol com regeneração do Cu(I)-ligante.¹⁰⁹

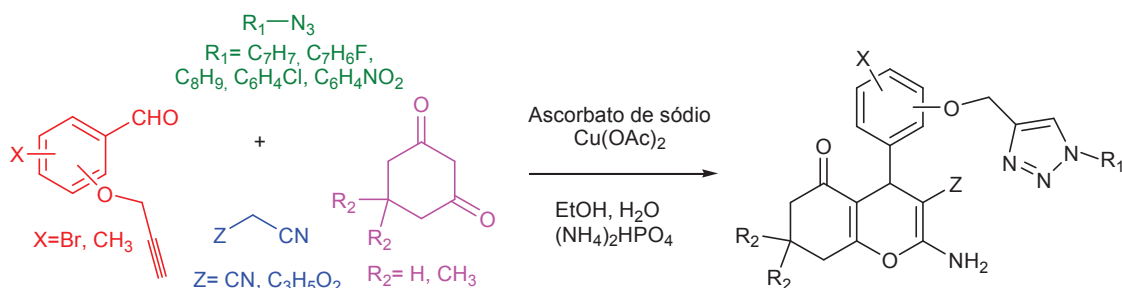


Esquema 34. Proposta para formação de 1,4-triazóis usando cobre(I) como catalisador

Um exemplo perfeito e que hoje é comumente tratado como reação *click* é a cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre Cu(I), com formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos.¹⁰⁸

MaGee e colaboradores publicaram em 2013 um artigo relatando a síntese de 1,2,3-triazóis *linker* com tetraidrobenzopiranos através de uma reação *one-pot* tetracomponente. Os triazóis são utilizados como *linker* em diversos tipos de compostos e, além disso, o anel triazol presente no composto hibridizado pode contribuir no que diz respeito a sua atividade biológica. No trabalho publicado por MaGee e colaboradores, foi desenvolvido um procedimento *one-pot* para síntese dos derivados de (1,2,3-triazóis) metoxifenil tetraidro-5-oxo-4H-cromeno, através da reação entre aldeídos ariloxi propargilados, diversas azidas, compostos de metileno ativos e 1,3-ciclohexadionas, usando quantidades catalíticas de

$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /ascorbato de sódio e diamônio hidrogenofosfato em meio aquoso e etanol. Foram obtidos excelentes rendimentos na obtenção dos (1,2,3-triazóis) metoxifenil tetraidro-5-oxo-4*H*-cromeno (Esquema 35).¹¹⁰



Esquema 35. Síntese de 1,2,3-triazóis *linker* com tetraidrobenzopiranos

Dessa forma, a vinculação de anéis 1,2,3-triazólicos à estrutura de piranos mostra-se interessante para produção de novos princípios ativos, tendo em vista que na literatura foram encontradas diversas atividades biológicas descritas para os piranos, podendo ocasionar uma potencialização dos efeitos farmacológicos, bem como um sinergismo entre propriedades distintas desses compostos.

1.6. ÁLCOOL PERÍLICO

Uma alternativa que vem sendo pesquisada para o tratamento de tumores sólidos é a utilização do álcool perílico que é um monoterpene isolado dos óleos essenciais de menta, cerejas e sementes de aipo, dentre outras plantas (Figura 24).¹¹¹

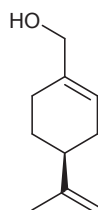


Figura 24. Estrutura do álcool perílico

Os terpenos são utilizados na indústria como aromatizantes, temperos e perfumes. No ramo farmacêutico, além de serem usados como princípios ativos para novas drogas, eles também são utilizados para melhorar a penetração cutânea de outros fármacos.¹¹²

Estudos em animais mostram que o álcool perílico é um agente quimioterápico eficaz na regressão de tumores de mama, pâncreas, fígado e próstata, e agente quimiopreventivo nos tumores de cólon, melanomas e neuroblastomas. O álcool perílico atua na indução de apoptose de células tumorais sem afetar as células normais e pode reverter as células tumorais para um estágio diferenciado.¹¹³

Moléculas contendo o núcleo perilil vêm sendo relatadas na literatura devido a suas atividades biológicas. Por exemplo, a atividade antibacteriana do limoneno,¹¹⁴ atividade antimicrobiana¹¹⁵ e antibacteriana do perililaldeído,¹¹⁶ e a atividade antitumoral contra câncer de pulmão do ácido perílico.¹¹⁷

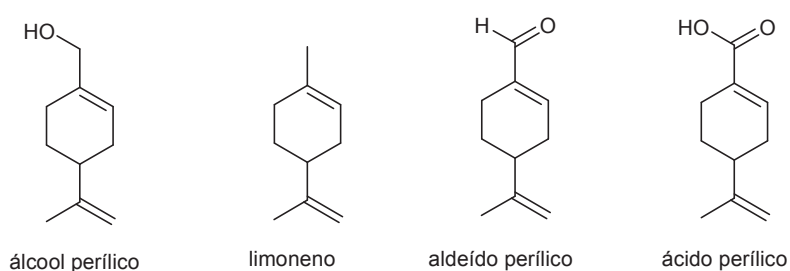


Figura 25. Moléculas que contêm o núcleo perilil

Através dos dados reportados na literatura, espera-se que a formação de um híbrido perilil-4H-pirano pode vir a apresentar importantes resultados na busca por novas e eficientes moléculas bioativas.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar a síntese de quinze novos compostos híbridos, através da utilização de anéis triazólicos como *linker* entre os compostos do tipo 4*H*-piranos e o (*S*)-álcool perílico (Figura 26).

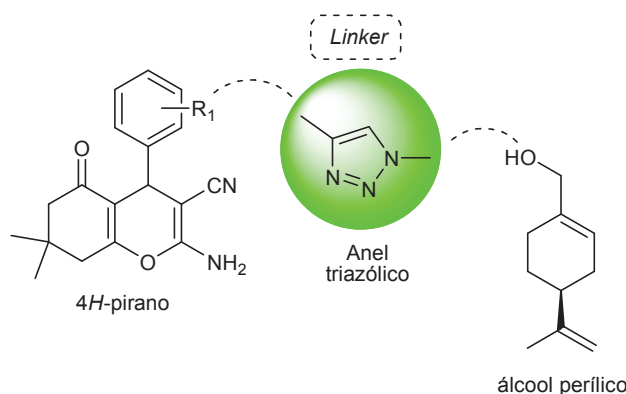
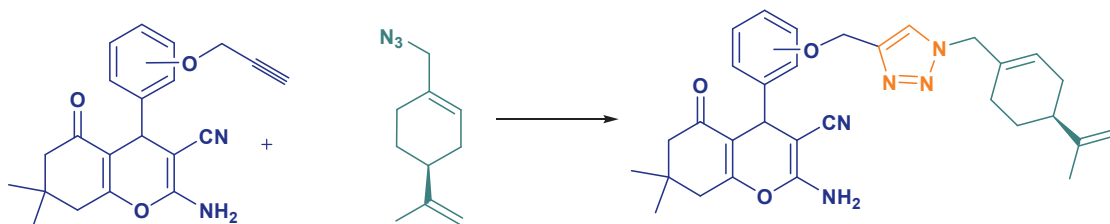


Figura 26. Representação do híbrido que será formado através da utilização do anel triazólico como *linker*

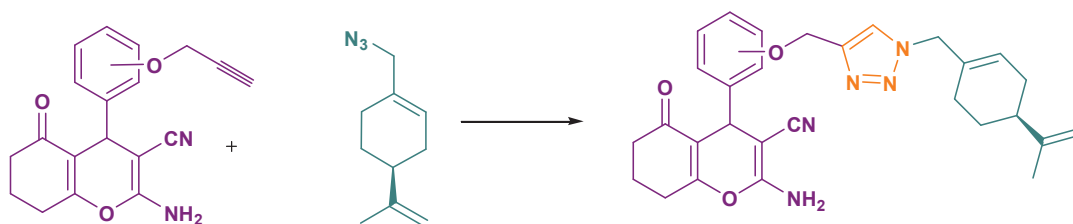
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparação dos catalisadores derivados do nanocompósito H₃BO₃/SiO₂.
- Teste dos catalisadores na síntese de 2-amino-3-ciano-4*H*-piranos derivados da dimedona.
- Recuperação do catalisador heterogêneo H₃BO₃/SiO₂ depois de cada reação, e avaliação da sua capacidade de reciclo.
- Teste dos catalisadores DBU, (NH₄)₂CO₃ e NH₄OAc na síntese de 2-amino-3-ciano-4*H*-piranos.
- Síntese de 4*H*-Piranos com variação estrutural.
- Síntese dos 4*H*-Piranos contendo o grupo propargila em diferentes posições da porção aromática da molécula.
- Síntese da (*S*)-perilil azida a partir do (*S*)-álcool perílico.
- Síntese dos compostos híbridos perilil-4*H*-piranos a partir da cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, com a formação do anel triazol, conforme mostrado na Figura 27.

1. Hibridização com 4H-piranos propargilados derivados da dimedona



2. Hibridização com 4H-piranos propargilados derivados da 1,3-ciclohexadiona



3. Hibridização com 4H-piranos propargilados derivados do etil cianoacetato

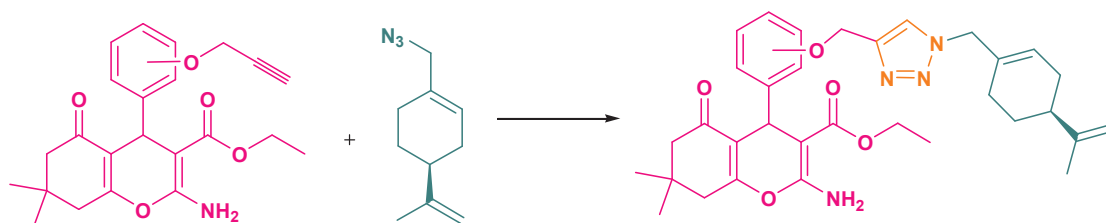


Figura 27. Processos de hibridização que serão realizados

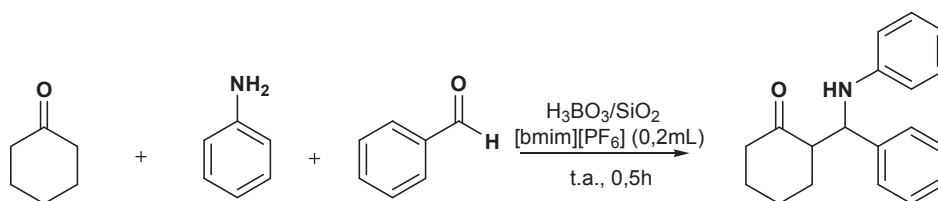
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para obtenção dos 4*H*-Piranos, foram testados e avaliados os catalisadores H₃BO₃/SiO₂, DBU, NH₄OAc e (NH₄)₂CO₃. Posteriormente, foram preparados os 4*H*-piranos funcionalizados com o grupo propargil a partir das reações com os respectivos aldeídos oxipropargilados. Por fim, foi preparada a (*S*)-perilil azida que foi submetida à cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen com os 4*H*-piranos propargilados. Cada uma destas etapas será discutida separadamente nas seções a seguir.

3.1. SÍNTESE E APLICAÇÃO DO CATALISADOR H₃BO₃/SiO₂

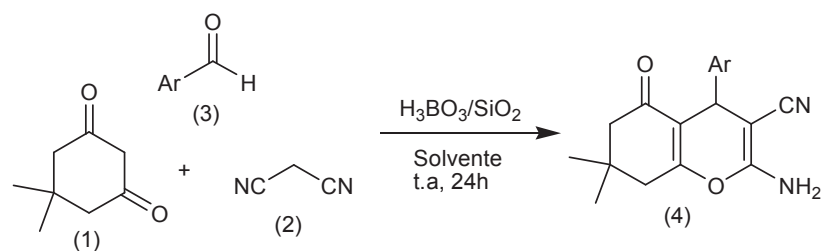
Devido ao sucesso obtido na utilização de materiais híbridos à base de sílica como catalisadores heterogêneos em trabalhos anteriores, acredita-se que bons resultados podem ser obtidos ao utilizar-se um novo catalisador para obtenção de 4*H*-Piranos.^{118,119}

Foi reportado por Kumar e colaboradores que a utilização de B(OH)₃ juntamente com sílica e líquido iônico foi eficiente para obtenção de um catalisador que pudesse ser utilizado na reação de Mannich (Esquema 36).¹²⁰



Esquema 36. Utilização do catalisador H₃BO₃/SiO₂ na presença de líquido iônico na reação de Mannich

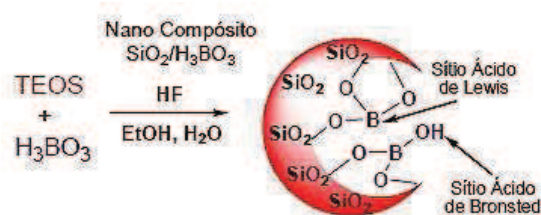
Neste trabalho explorou-se o uso do nanocompósito H₃BO₃/SiO₂, que foi sintetizado via método *sol-gel*, como catalisador heterogêneo na síntese *one-pot* de 4*H*-Piranos (**4**), que são facilmente obtidos através da ciclocondensação de um composto 1,3-dicarbonílico (**1**), malononitrila (**2**) e um aldeído aromático (**3**) (Esquema 37).



Esquema 37. Síntese multicomponente de 4H-Piranos

Primeiramente a síntese desses compostos foi investigada utilizando-se a dimedona (1) como composto 1,3-dicarbonílico, a malononitrila (2) e o benzaldeído (3). Nesta reação *one-pot* o aldeído reage com a malononitrila na presença do catalisador e solvente até formar o intermediário benzilideno e posteriormente é atacado pela dimedona. A fim de se avaliar propriedades do catalisador, sua quantidade foi sendo variada em cada reação até ser obtida a melhor condição reacional. O meio reacional foi conservado por 24h à temperatura ambiente sob agitação constante. Ao término da reação o produto foi purificado e o catalisador recuperado para que fosse avaliada sua capacidade de reciclo, eficiência e rendimento.

A síntese do nanocompósito H_3BO_3/SiO_2 foi desenvolvida no laboratório de sólidos e superfícies da UFRGS sob orientação da professora Eliana Weber de Menezes e do professor Edilson Valmir Benvenuti. Essa síntese foi realizada através do método *sol-gel* por hidrólise seguida de policondensação do tetraetil-ortosilicato (TEOS) na presença de H_3BO_3 (Esquema 38).



Esquema 38. Esquema geral para síntese *sol-gel* do nanocompósito H_3BO_3/SiO_2

Foram sintetizados oito nanocompósitos H_3BO_3/SiO_2 , pois a síntese foi feita tanto na ausência de catalisador quanto na presença de dois tipos de catalisadores diferentes (HF 40%, HF 12M, HF/HCl) em duas concentrações distintas de H_3BO_3 (0,90 mol/L e 0,45 mol/L).

Quando foi utilizada uma concentração de 0,90 mol/L de H_3BO_3 , foram obtidos os materiais pertencentes ao grupo que será chamado de MAT1:

- CAT1: Obtido através da síntese de $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{SiO}_2$ na ausência de catalisador;
- CAT2: Obtido através da síntese de $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{SiO}_2$ na presença do catalisador HF 40%;
- CAT3: Obtido através da síntese de $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{SiO}_2$ na presença do catalisador HF 12M;
- CAT4: Obtido através da síntese de $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{SiO}_2$ na presença do catalisador HF/HCl.

E, quando foi utilizada uma concentração de 0,45 mol/L de H_3BO_3 , foram obtidos os materiais pertencentes ao grupo que será chamado de MAT2:

- CAT5: Obtido através da síntese de $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{SiO}_2$ na ausência de catalisador;
- CAT6: Obtido através da síntese de $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{SiO}_2$ na presença do catalisador HF 40%;
- CAT7: Obtido através da síntese de $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{SiO}_2$ na presença do catalisador HF 12M;
- CAT8: Obtido através da síntese de $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{SiO}_2$ na presença do catalisador HF/HCl.

Em uma reação do tipo sol-gel, as variáveis que foram utilizadas nesse trabalho, como diferentes tipos e quantidades de catalisadores e variação na concentração dos reagentes, conduzem a morfologias diferentes. Isto pode ser atribuído ao fato de que esses parâmetros afetam a velocidade das reações de hidrólise e condensação, que por sua vez influenciam na morfologia e nas propriedades do material resultante.

A área específica do nanocompósito $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{SiO}_2$ foi determinada usando-se o método BET, e a distribuição de tamanho de poros foi obtida pelo método BJH. No Gráfico 1 estão representadas as isotermas de adsorção e dessorção de nitrogênio para os materiais do grupo MAT1. As isotermas são do tipo IV, características de materiais mesoporosos.

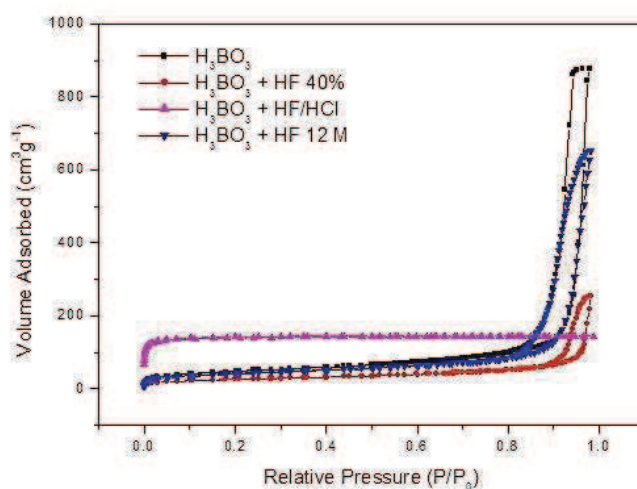


Gráfico 1. Isotermas de adsorção e dessorção de nitrogênio para os materiais do grupo MAT1

No Gráfico 2 está representada a distribuição de tamanho de poros para os materiais do grupo MAT1.

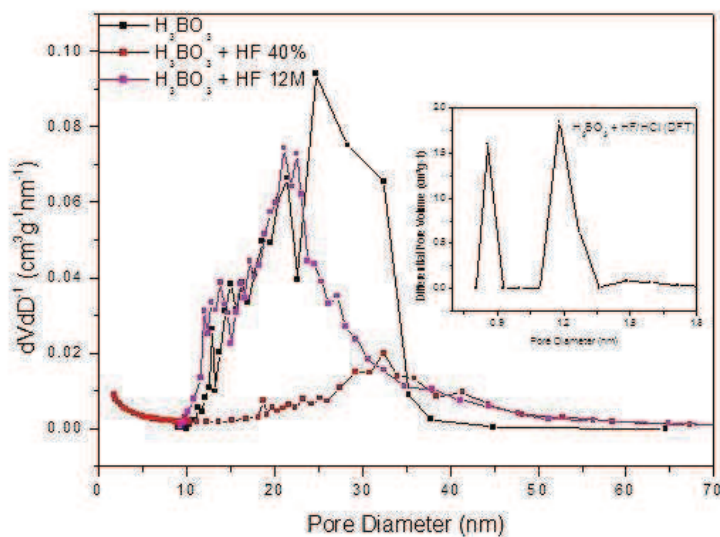


Gráfico 2. Distribuição de tamanho de poros para os materiais do grupo MAT1

No Gráfico 3 estão representadas as isotermas de adsorção e dessorção de nitrogênio para os materiais do grupo MAT2.

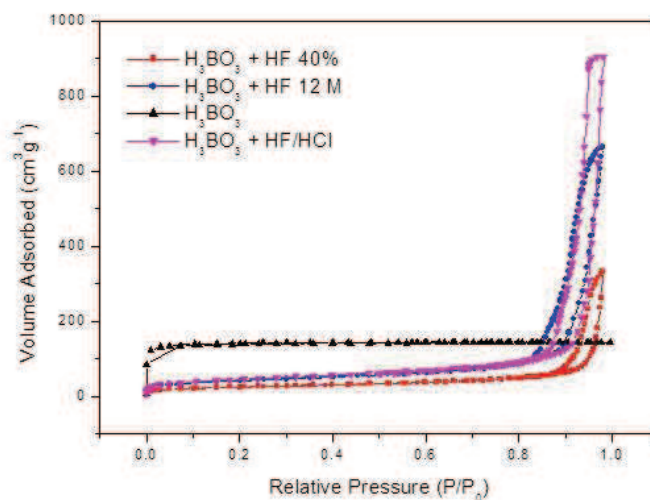


Gráfico 3. Isotermas de adsorção e dessorção de nitrogênio para os materiais do grupo MAT2

No Gráfico 4 está representada a distribuição de tamanho de poros para os materiais do grupo MAT2.

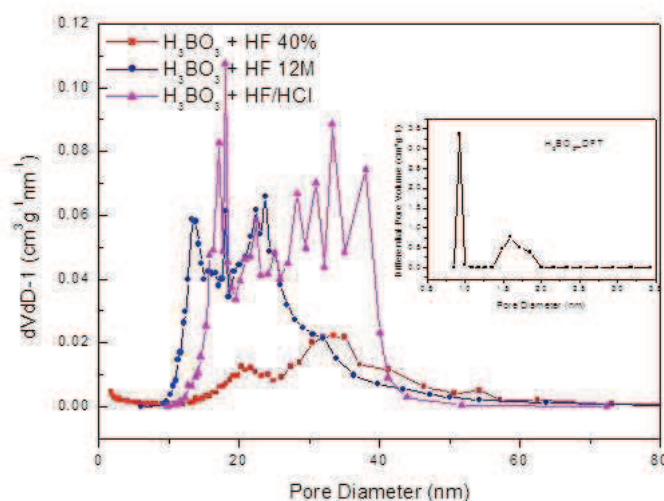


Gráfico 4. Distribuição de tamanho de poros para os materiais do grupo MAT2

A partir dos gráficos acima, foram obtidos os valores de área superficial e volume de poros para cada material sintetizado, utilizando o método BET e BJH. Esses resultados podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados de área superficial e volume de poros

Amostra	Área superficial BET (m²/g)	Volume de poros BJH (cm³/g)
MAT1:		
CAT1	169	1,35
CAT2	92	0,38
CAT3	147	1,00
CAT4	569	0,02
MAT2:		
CAT5	157	1,40
CAT6	86	0,50
CAT7	147	1,02
CAT8	559	0,03

MAT1 (0,90 mol/L H₃BO₃): CAT1 (sem catalisador), CAT2 (HF 40%), CAT3 (HF 12M), CAT4 (HF/HCl)

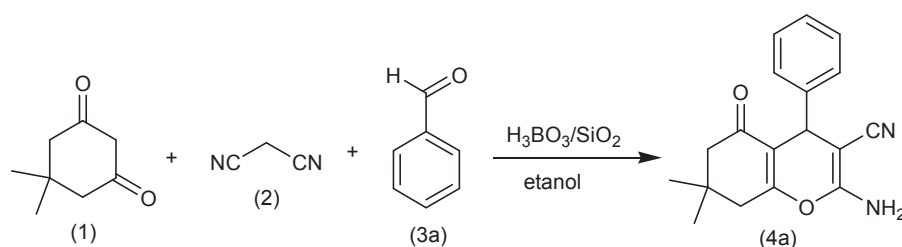
MAT2 (0,45 mol/L H₃BO₃): CAT5 (sem catalisador), CAT6 (HF 40%), CAT7 (HF 12M), CAT8 (HF/HCl)

Os valores das áreas superficiais, calculados pelo método BET, foram superiores a 86 m²/g tanto para as amostras do grupo MAT1 quanto para as amostras do grupo MAT2. Uma vez que a superfície do sólido é responsável pela atividade catalítica, é conveniente que o material sintetizado apresente uma área superficial elevada e acessível aos reagentes.

Os valores de volume de poros, calculados pelo método BJH, foram inferiores a 1,63 cm³/g tanto para as amostras do grupo MAT1 quanto para as amostras do grupo MAT2. É possível verificar na Tabela 1 que a concentração de ácido bórico praticamente não afeta a porosidade do material, comparando o grupo MAT1 com o grupo MAT2. E, nos dois grupos, o material que apresentou maior volume de poros é o que foi obtido na ausência de catalisador.

Nas reações em que foram utilizados os materiais do grupo MAT1 como catalisadores, a quantidade ideal de catalisador foi de 80 mg para 1 mmol de reagente em uma reação de 24h à temperatura ambiente, obtendo-se um rendimento de 92% na reação com benzaldeído quando foi utilizado o material CAT1 como catalisador. Todas as reações foram feitas utilizando 1 mmol de dimedona, 1 mmol de benzaldeído, 1 mmol de malononitrila e 5 mL de etanol.

No Esquema 39 está representada a síntese do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila utilizando como catalisador o material CAT1.



Esquema 39. Síntese do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

Na Tabela 2 é apresentada a relação entre quantidade de catalisador utilizada e variação no rendimento para reações em que foi utilizado o benzaldeído como reagente com os materiais do grupo MAT1 (CAT1, CAT2, CAT3 e CAT4) como catalisadores.

Tabela 2. Relação entre quantidade de catalisador utilizada e variação no rendimento para os materiais CAT1, CAT2, CAT3 e CAT4

		Catalisador (mg)	Rendimento (%)
	CAT1		
1		80	92
2		40	76
3		20	68
	CAT2		
4		80	61
5		40	-
6		20	-
	CAT3		
7		80	72
8		40	24
9		20	-
	CAT4		
10		80	48
11		40	-
12		20	-

MAT1 (0,90 mol/L H₃BO₃): CAT1 (sem catalisador), CAT2 (HF 40%), CAT3 (HF 12M), CAT4 (HF/HCl)

Através das informações obtidas na Tabela 2 é possível concluir que a quantidade de catalisador afeta o rendimento da reação, pois ao diminuir a quantidade de catalisador utilizada o rendimento caiu consideravelmente. Além disso, conforme foi-se variando o catalisador utilizado, muitas vezes o produto não foi formado, devido às diferenças texturais discutidas anteriormente, provocadas pela alteração dos valores da área superficial e do volume de poros.

Já nas reações em que foram utilizados os materiais do grupo MAT2 (CAT5, CAT6, CAT7 e CAT8), a quantidade ideal de catalisador foi de 160 mg para 1 mmol de reagente em uma reação de 24h à temperatura ambiente, obtendo-se um rendimento de 90% na reação com benzaldeído. Na Tabela 3 é apresentada a relação entre quantidade de catalisador utilizada e variação no rendimento para reações em que foi utilizado o benzaldeído como reagente com os materiais CAT5, CAT6, CAT7 e CAT8 como catalisadores.

Tabela 3. Relação entre quantidade de catalisador utilizada e variação no rendimento para os materiais CAT5, CAT6, CAT7 e CAT8

		Catalisador (mg)	Rendimento (%)
	CAT5		
13		160	90
14		80	54
15		40	-
	CAT6		
16		160	62
17		80	-
18		40	-
	CAT7		
19		160	74
20		80	41
21		40	-
	CAT8		
22		160	43
23		80	-
24		40	-

MAT2 (0,45 mol/L H₃BO₃): CAT5 (sem catalisador), CAT6 (HF 40%), CAT7 (HF 12M), CAT8 (HF/HCl)

Através das informações obtidas na Tabela 3 é possível concluir que a quantidade de catalisador afeta o rendimento da reação, pois ao diminuir a quantidade de catalisador utilizada o rendimento caiu bastante. Além disso, conforme foi variando o catalisador utilizado, muitas vezes o produto não foi formado, devido às diferenças texturais discutidas anteriormente, provocadas pela alteração dos valores da área superficial e do volume de poros. E, como nesse caso a concentração de ácido bórico era menor do que para os catalisadores descritos na Tabela 2, mesmo utilizando o dobro da quantidade de catalisador, o rendimento caiu ainda mais.

Após os testes feitos nas reações com benzaldeído, foi concluído que o material CAT1 apresentou as melhores condições reacionais quando utilizado como catalisador, sendo que com 80 mg desse material foi possível obter um rendimento de 92%. Isso já era esperado já que o material havia apresentado a melhor relação entre área superficial e volume de poros, comparado com os outros materiais.

Após a reação, o CAT1 foi lavado com água, seco em estufa e guardado para que fosse avaliada a sua capacidade de reciclo. A segunda reação com o catalisador se mostrou eficaz, apresentando um rendimento de 71%. Então, esse catalisador foi lavado com água, seco em estufa e reutilizado novamente; na terceira reação, entretanto, o produto não foi formado, o que pode ser atribuído à perda de atividade catalítica por lixiviação. Portanto, foi concluído que o catalisador é eficiente e pode ser reutilizado uma vez.

A caracterização dos produtos foi realizada via análises de espectroscopia no IV, RMN ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de hidrogênio do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila, nota-se o aparecimento de dois singletos, um em 0,96 ppm e outro em 1,04 ppm referentes aos hidrogênios metílicos derivados da dimedona, isso ocorre porque as metilas estão em ambientes químicos diferentes; dois dupletos, um em 2,10 ppm e outro em 2,25 ppm, com constantes de acoplamento J de 16 Hz, o que está coerente com o esperado já que os hidrogênios que estão ligados ao mesmo carbono não são equivalentes e acoplam entre si através do acoplamento do tipo geminal; esses dupletos são referentes aos hidrogênios metilênicos γ -carbonila. Em 2,5 ppm visualiza-se um sinal que aparece sobreposto ao sinal do solvente que foi utilizado (DMSO), conforme pode ser visto na ampliação do espectro, referente aos outros dois hidrogênios metilênicos α -carbonila; em 4,17 ppm aparece um singlete referente ao hidrogênio benzílico; em 6,99 ppm visualiza-se outro singlete que se refere aos hidrogênios do grupo NH_2 ; já na região dos aromáticos visualiza-se cinco hidrogênios representados através de dois multipletos nas regiões entre 7,13-7,18 ppm e 7,20-7,30 ppm. Podemos ver esse espectro na Figura 28 abaixo.

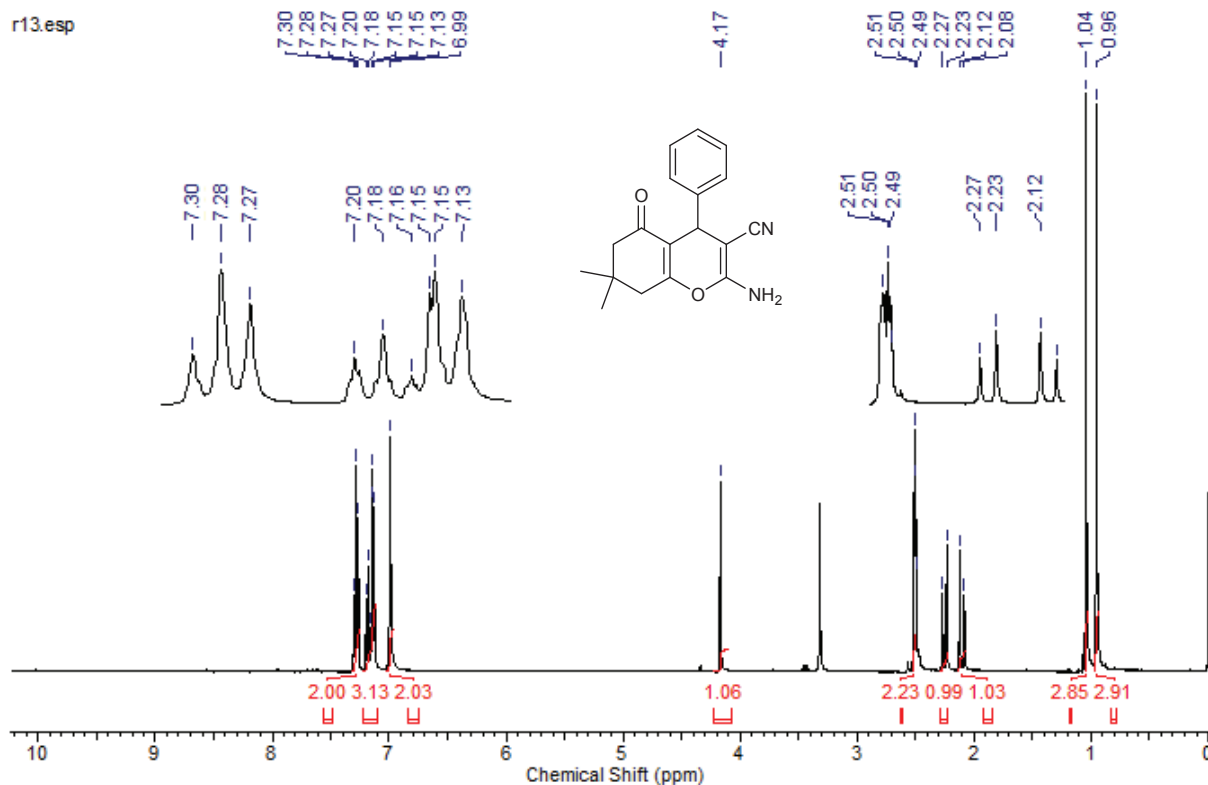


Figura 28. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila

No espectro de RMN de carbono em 26,8 ppm e 28,4 ppm podem ser visualizados os carbonos metílicos derivados da dimedona; em 31,8 ppm o pico referente ao carbono quaternário derivado da dimedona; em 35,6 ppm o carbono benzílico; em 39,7 ppm o carbono metilênico derivado da dimedona que está “coberto” pelo sinal do DMSO-d₆, conforme pode ser visualizado através da ampliação do sinal do solvente; em 50,0 ppm visualiza-se o outro carbono metilênico derivado da dimedona; em 58,3 ppm o carbono sp² que está ligado ao grupo ciano que aparece nessa região mais blindada devido as estruturas de ressonância das quais ele participa; em 112,7 ppm o outro carbono sp²; em 119,8 ppm o carbono da nitrila; em 126,6; 127,2; 128,4 e 144,8 ppm aparecem os carbonos aromáticos; em 158,5 e 162,5 ppm estão os outros carbonos sp²; por fim, em 195,7 ppm o carbono da carbonila. Esse espectro pode ser visto abaixo, na Figura 29.

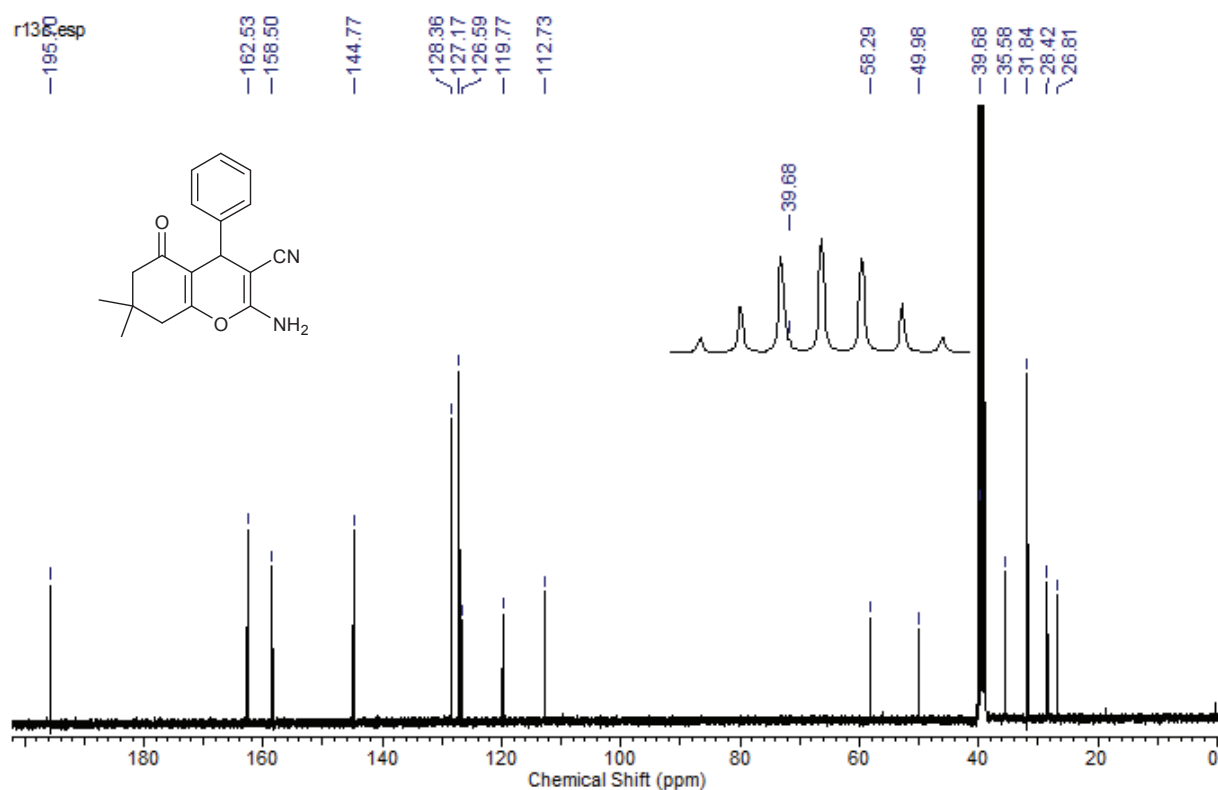


Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila

Por fim, ao analisarmos o espectro de infravermelho, podemos verificar que existem evidências da formação do produto. Em 3396 cm^{-1} e 3321 cm^{-1} pode ser vista uma banda referente à amina primária (a amina primária fornece dois picos pronunciados originários do estiramento simétrico e assimétrico das duas ligações N-H); em 2203 cm^{-1} aparece a banda referente ao estiramento da ligação tripla da nitrila; em 1661 cm^{-1} visualiza-se a banda referente à carbonila da cetona que apresenta uma forte absorção e é representada por um pico de largura média; em 1606 cm^{-1} aparece a banda referente à deformação angular da amina primária; por fim, em 1214 cm^{-1} visualiza-se a banda que se refere ao estiramento C-O-C. O espectro pode ser visto na Figura 30.

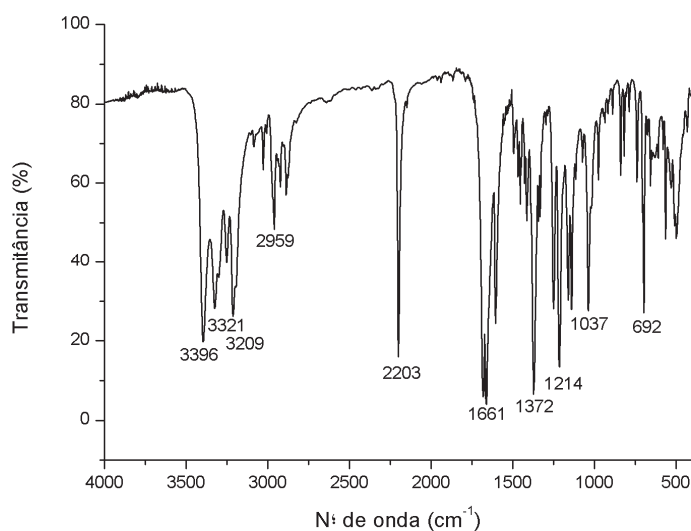
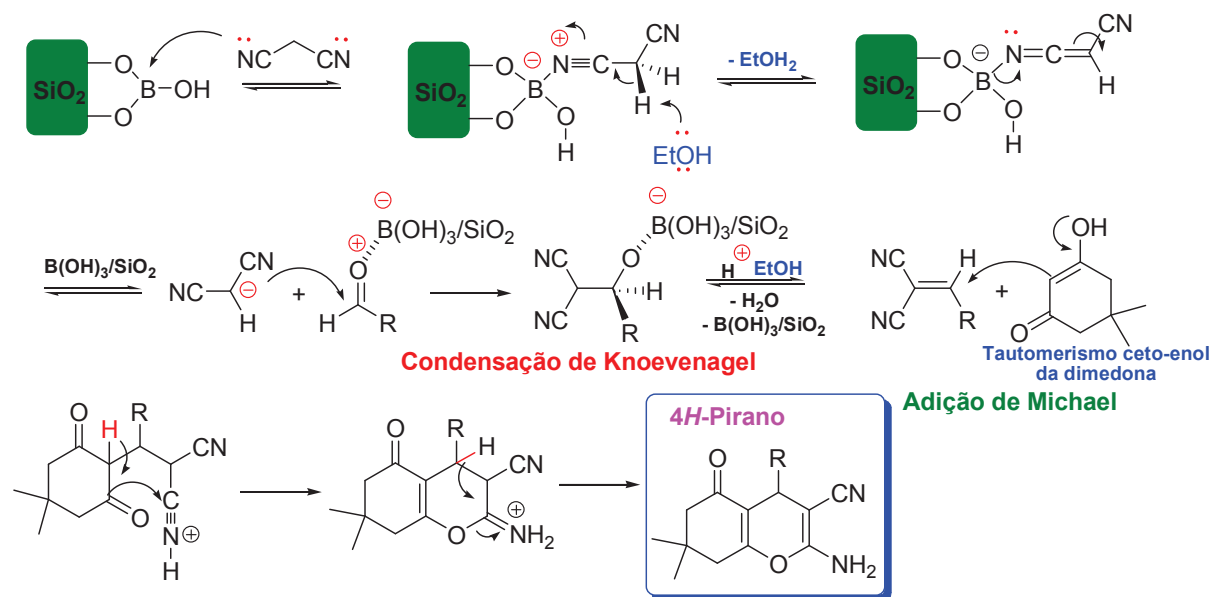


Figura 30. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

O mecanismo proposto para reação de formação dos 4*H*-piranos catalisada por $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{SiO}_2$ está representado no Esquema 40. Ocorre a coordenação da malononitrila com o ácido de Lewis (boro) através do seu sítio base de Lewis (nitrogênio). Essa coordenação aumenta a acidez dos hidrogênios α -ciano que podem ser retirados pelo próprio solvente (EtOH). Então, ocorre a reação de Knoevenagel entre o aldeído e o ânion malonato, formando o intermediário benzilideno que é atacado pela dimedona sofrendo adição de Michael seguida de ciclização intramolecular, formando o produto.



Esquema 40. Mecanismo proposto para formação dos 4H-Piranos utilizando $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{SiO}_2$ como catalisador

A reação com o catalisador $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{SiO}_2$ demora em torno de 24 horas para acontecer e com esse catalisador é necessário reagir primeiro o aldeído com a malononitrila para depois adicionar a dimedona. Devido à demora para formar o intermediário da reação entre aldeído e malononitrila, é necessário evitar que ocorram reações paralelas com a dimedona. Por isso, foram explorados outros catalisadores com o objetivo de melhorar o tempo de reação e sintetizar os 4H-Piranos através de reações multicomponente.

3.2. APLICAÇÃO DOS CATALISADORES DBU, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ E NH_4OAc NA SÍNTESE DE 4H-PIRANOS

Para cada um desses catalisadores foram feitas reações utilizando 1 mmol de dimedona, 1 mmol de benzaldeído, 1 mmol de malononitrila e 5 mL de solvente.

Na reação em que o DBU (0,1 mmol) foi utilizado como catalisador, primeiro o aldeído reage com a malononitrila na presença do catalisador utilizando água como solvente e 30 minutos depois é adicionada a dimedona. Então, a reação é mantida sob refluxo a uma temperatura de 110°C durante 3 horas. Posteriormente, o produto foi purificado, obtendo-se um rendimento de 61%. Essa síntese foi feita com base na literatura,¹²¹ sendo importante ressaltar que Khurana e colaboradores testaram tanto solventes orgânicos quanto água como solvente para essa reação. Quando a reação foi feita em refluxo utilizando água como

solvente, foi obtido um rendimento de 90% em 5 minutos. Quando a reação foi feita à temperatura ambiente usando uma mistura de etanol/água como solvente, ela permaneceu incompleta e apresentou um rendimento de 76% após 2 horas. Por fim, quando foi utilizada uma mistura de etanol/água em refluxo, o produto foi formado em 40 minutos com rendimento de 86%. Através das informações descritas acima, que foram obtidas no trabalho publicado por Khurana e colaboradores, onde a melhor condição reacional seria na presença de 10 mol% de DBU, utilizando água como solvente e refluxo, foi realizada a síntese do pirano catalisada por DBU.

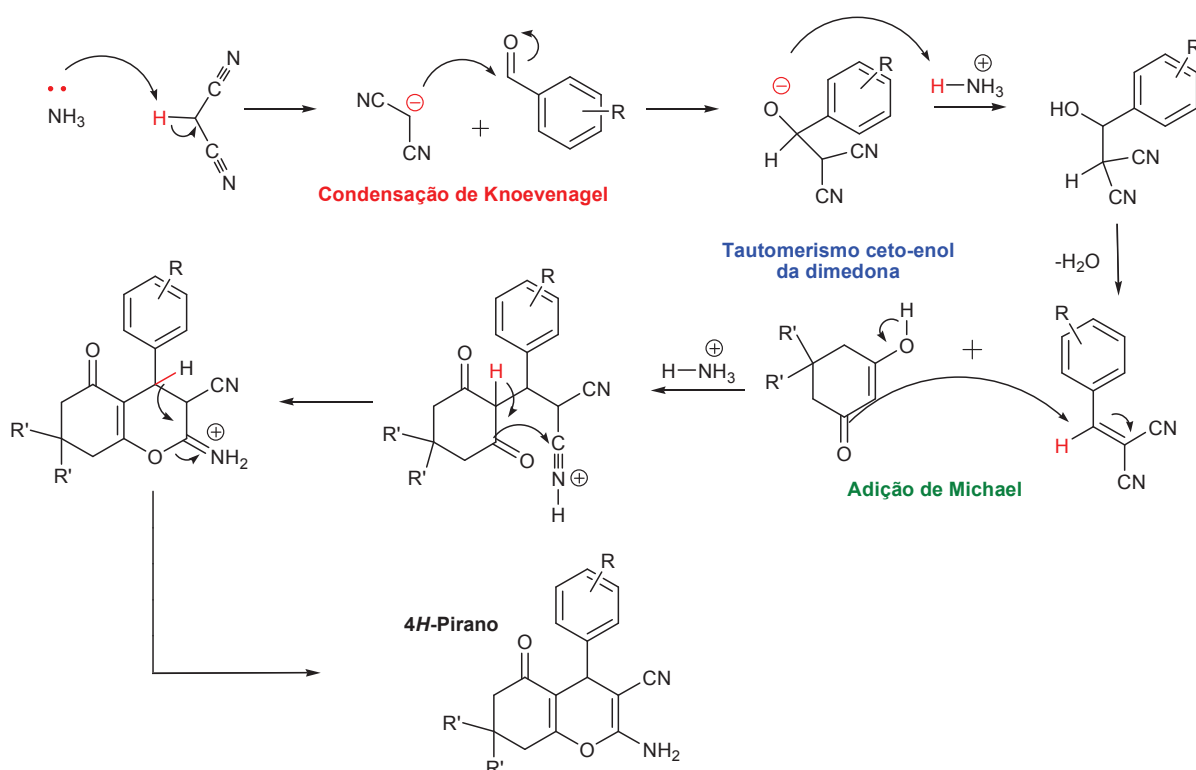
Na reação em que carbonato de amônio (0,2 mmol) foi utilizado como catalisador, todos os reagentes são adicionados ao mesmo tempo no balão reacional utilizando etanol como solvente. A reação se mantém sob agitação à temperatura ambiente por 2h40min e apresenta um rendimento de 90%. Nesse caso, até o momento, não foi mencionada a utilização desse catalisador na literatura. Uma das principais vantagens da reação foi que nessas condições reacionais a síntese pode ser feita de forma multicomponente, ou seja, todos os reagentes foram adicionados ao balão reacional ao mesmo tempo, sem a formação de subprodutos indesejados ou reações paralelas entre o aldeído e a dimedona. Foi possível realizar a síntese de forma multicomponente porque, ao utilizar carbonato de amônio como catalisador, o intermediário foi formado rapidamente na reação entre o aldeído e a malononitrila, reagindo posteriormente com a dimedona. Este caso difere dos anteriores, em que era necessário reagir primeiro o aldeído com a malononitrila e, posteriormente, adicionar a dimedona.

Por fim, na reação em que foi utilizado acetato de amônio (0,2 mmol), todos os reagentes são adicionados ao mesmo tempo no balão reacional utilizando etanol como solvente. A reação se mantém sob agitação à temperatura ambiente por 2h10min e apresenta um rendimento de 86%. A utilização desse catalisador já havia sido descrita na literatura,¹²² e as condições reacionais como utilização de etanol como solvente à temperatura ambiente já estavam estabelecidas. Nesse caso, também foi possível fazer a reação de maneira multicomponente, ou seja, todos os reagentes foram adicionados ao mesmo tempo no balão reacional, sem que fosse necessário realizar a reação em dois passos.

Após análise de todos os catalisadores em reações utilizando benzaldeído, dimedona e malononitrila como reagentes padrão, chegou-se à conclusão de que o melhor catalisador para esse tipo de reação é o carbonato de amônio já que o produto é formado rapidamente e a reação apresenta um rendimento bom. Então, a partir daqui, em todas as reações, foi utilizado carbonato de amônio como catalisador na obtenção dos 4*H*-Piranos.

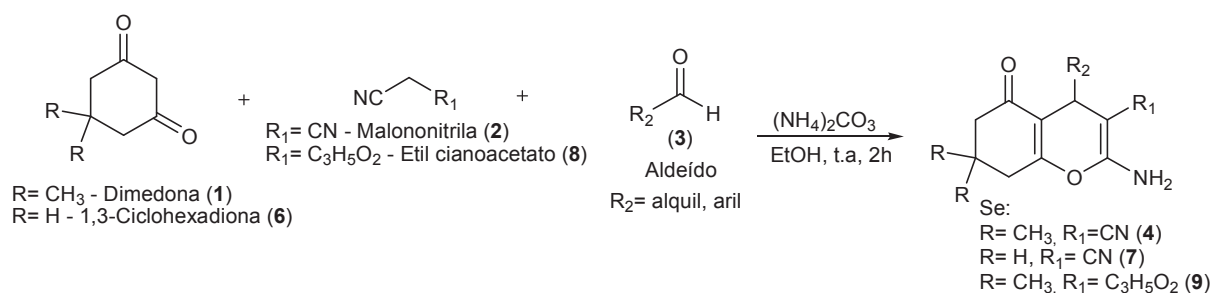
3.3. SÍNTESE DOS 4H-PIRANOS

O mecanismo proposto para formação dos 4*H*-Piranos na reação catalisada por $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ está representado no Esquema 41. O catalisador $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ atua como uma base de Lewis, desprotonando a malononitrila. Então, o ânion malonato reage com aldeído através da condensação de Knoevenagel, formando o intermediário benzilideno que é atacado pela forma enol da dimedona, através da adição de Michael e sofre ciclização intramolecular, formando o 4*H*-pirano.



Esquema 41. Mecanismo proposto para formação dos 4*H*-piranos utilizando $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ como catalisador

No Esquema 42 pode-se verificar o esquema geral para síntese dos 4*H*-Piranos, utilizando $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ como catalisador.



Esquema 42. Esquema geral para síntese dos 4H-Piranos

Para se obter uma família de compostos estruturalmente diversificada, foram utilizados quinze aldeídos diferentes na reação com dimedona e malononitrila, dando origem aos 4H-piranos **4a-o**. Também foi feita a reação entre benzaldeído, 1,3-ciclohexadiona e malononitrila, originando o 4H-pirano (7) e entre benzaldeído, dimedona e cianoacetato de etila, originando o 4H-pirano (9). Essa variação foi feita com o objetivo de mostrar que todos os reagentes podem ser variados utilizando estas condições reacionais, e que pode ser obtida uma biblioteca de diferentes compostos do tipo 4H-piranos.

- Síntese de 4H-piranos utilizando aldeídos aromáticos:

As primeiras reações foram feitas com aldeídos aromáticos com substituintes doadores e retiradores de elétrons, nas posições *orto*, *meta* e *para* do anel benzênico. É importante lembrar que os substituintes que estão presentes no anel costumam afetar a velocidade de reação, a fim de avaliar a influência desses substituintes no anel aromático foram feitas reações com diferentes derivados de benzaldeídos, que são compostos que possuem o anel benzênico em sua estrutura. Nos 4H-piranos **4e**, **4g** e **4i** estão presentes os grupos $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e OMe como substituintes, esses grupos são doadores de elétrons e possuem um forte efeito de ressonância. Na Tabela 4 pode-se verificar que quando os grupos $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e OMe estão presentes no anel benzênico não se observou uma pronunciada diferença no rendimento comparado ao anel benzênico sem substituintes. Nos 4H-piranos **4b**, **4c**, **4d**, **4f** e **4h**, estão presentes os substituintes Cl , F , CN , e NO_2 que retiram elétrons, através do efeito indutivo. Como pode ser observado na Tabela 4, nesse conjunto de experimentos, não se verificou uma pronunciada diferença nos rendimentos devido à presença de grupos retiradores de elétrons. Esses resultados são coerentes com resultados já reportados na literatura,¹²³ os quais também afirmam que nesse tipo de reação a presença de grupos doadores e retiradores de elétrons não exerce influência sobre o rendimento.

- Síntese de 4*H*-piranos utilizando aldeídos heteroaromáticos:

Também foram feitas reações com aldeídos heteroaromáticos, formando os piranos **4j** e **4k** que apresentam em sua estrutura os anéis furano e tiofeno, respectivamente. Nesses compostos o sexteto aromático é composto por duas ligações π conjugadas e um orbital p preenchido, além disso, eles são usualmente mais reativos que os aromáticos.

- Síntese de 4*H*-piranos utilizando aldeídos alifáticos:

A última variação nos aldeídos foi feita utilizando compostos alifáticos que são mais reativos que os aldeídos aromáticos, pois o efeito de ressonância doador de elétrons do anel aromático torna o grupo carbonila menos eletrofílico. Devido a isso, o rendimento foi menor, já que nesse caso o aldeído reage tanto com a dimedona quanto com a malononitrila, essas reações paralelas diminuem o rendimento do produto final. Os piranos **4l**, **4m**, **4n** e **4o** foram sintetizados a partir de aldeídos alifáticos e pode ser observado na Tabela 4 que nesses casos o tempo de reação foi maior e o rendimento foi menor. Diferentemente das reações com aldeídos aromáticos e heteroaromáticos que eram feitas de maneira multicomponente já que todos os reagentes eram adicionados ao mesmo tempo no balão reacional, as reações com aldeídos alifáticos foram feitas de maneira *one-pot* já que primeiro deve ser adicionado o aldeído com a malononitrila para formação do intermediário e posteriormente deve ser adicionada a dimedona, isso ocorre porque os aldeídos alifáticos são muito reativos e se todos os reagentes forem adicionados ao mesmo tempo vai ocorrer competição na reação entre aldeído *x* malononitrila e aldeído *x* dimedona, ocorrendo a formação de subprodutos indesejados.

Após ter verificado as diferenças causadas pela utilização de diferentes tipos de aldeídos e substituintes na reação de formação dos 4*H*-piranos, foi decidido utilizar o benzaldeído como padrão e variar os outros reagentes. Para isso, primeiro foi modificado o composto 1,3-dicarbonílico utilizado, no lugar da dimedona foi feita a reação utilizando 1,3-ciclohexadiona, obtendo-se o pirano **7**, sendo que, nesse caso, o tempo de reação e as condições reacionais foram mantidas e o rendimento foi semelhante a reação de formação do pirano **4a**.

Por fim, foi feita a reação onde a malononitrila foi substituída por cianoacetato de etila, formando o pirano **9**, foi feita a síntese *one-pot*, já que a dimedona foi adicionada depois da formação do intermediário, em refluxo. Pode ser verificado na Tabela 4 que comparado com o pirano **4a**, o tempo de reação foi maior e o rendimento menor.

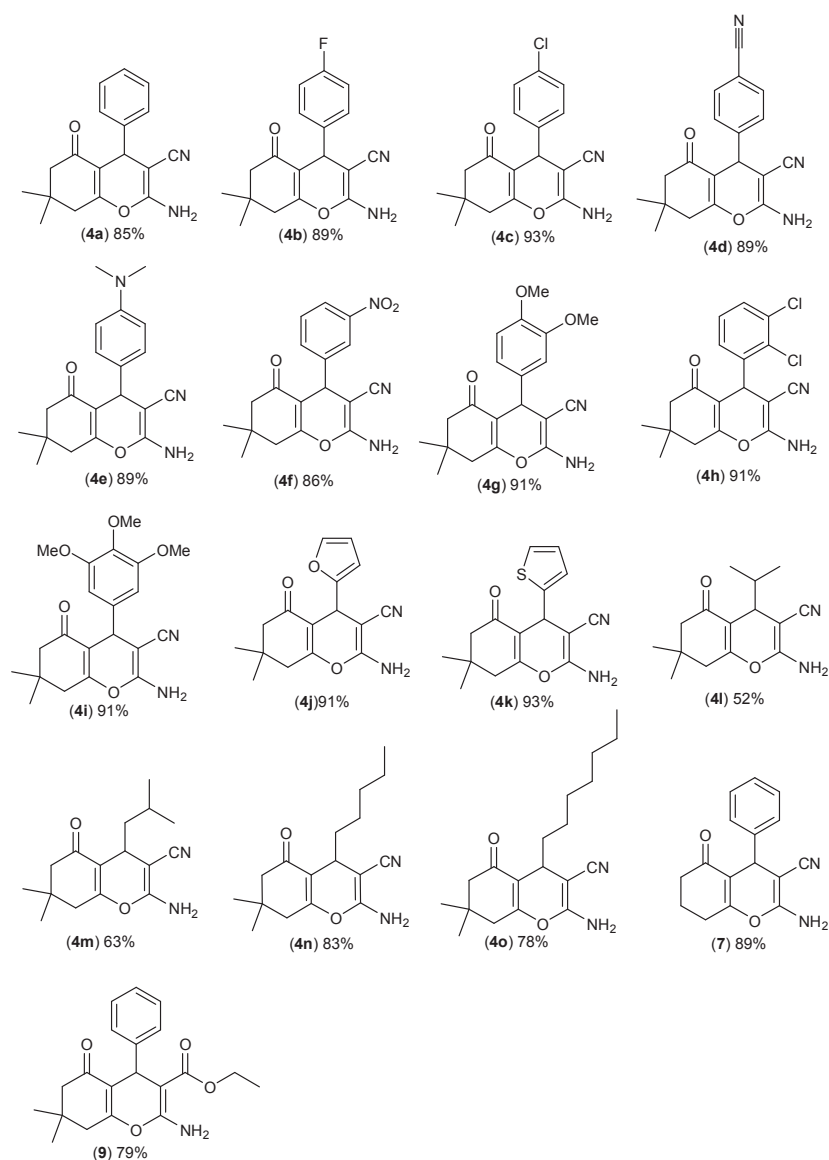


Figura 31. Estruturas dos 4*H*-Piranos obtidos

A metodologia utilizada para síntese dos 4*H*-piranos demonstrou ser aplicável tanto para aldeídos alifáticos quanto aromáticos, substituídos em diferentes posições com grupos doadores ou retiradores de elétrons. Além disso, também é possível variar os outros reagentes, visando a obtenção de diferentes 4*H*-piranos.

Na Tabela 4 estão descritos os tempos de reação e rendimentos, determinados a partir dos produtos purificados, para cada um dos 4*H*-Piranos que foram sintetizados.

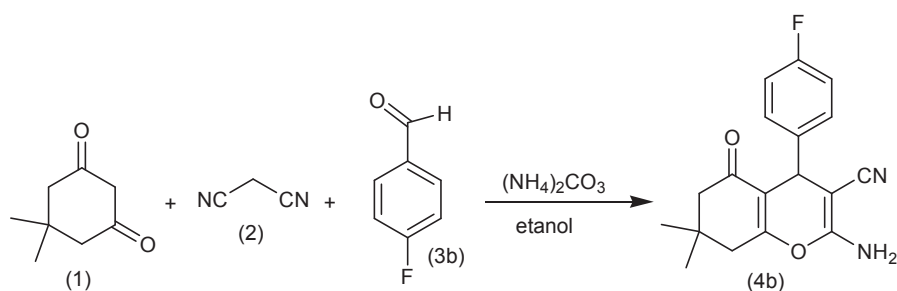
Tabela 4. Síntese dos *4H*-Piranos

Composto	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
4a	2,0	85
4b	2,0	89
4c	2,5	93
4d	2,0	89
4e	2,5	89
4f	1,5	86
4g	1,5	91
4h	2,5	91
4i	2,0	91
4j	2,0	91
4k	2,0	93
4l	4,0	52
4m	3,5	63
4n	4,0	83
4o	3,5	78
7	2,0	89
9	3,5	79

A caracterização dos produtos foi realizada via análises de RMN ¹H, RMN ¹³C e espectroscopia no IV. A atribuição de sinais para essa série de *4H*-Piranos será dividida em três grupos: *4H*-piranos derivados de aldeídos aromáticos (onde será utilizado como exemplo o composto **4b**), *4H*-piranos derivados de aldeídos heteroaromáticos (onde será utilizado como exemplo o composto **4k**) e *4H*-piranos derivados de aldeídos alifáticos (onde será utilizado como exemplo o composto **4l**).

3.3.1. EXEMPLO DE ATRIBUIÇÃO DE SINAIS DOS *4H*-PIRANOS DERIVADOS DE ALDEÍDOS AROMÁTICOS

O composto **4b** será utilizado como exemplo na atribuição de sinais dos *4H*-piranos derivados de aldeídos aromáticos, pode-se visualizar a sua síntese no Esquema 43.



Esquema 43. Síntese do 2-amino-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila

O composto **4b** possui um átomo de flúor ligado ao anel aromático, o ^{19}F possui número de spin de $\frac{1}{2}$ e pode acoplar com átomos de hidrogênio e carbono. Os acoplamentos H-F obedecem às regras semelhantes aos acoplamentos H-H, mas possuem maiores constantes e seu acoplamento a distância é mais significativo. Por isso, os multipletos na região aromática devem apresentar certa semelhança com os do composto **4a** que foram mostrados no espectro de RMN de hidrogênio da Figura 29.

No espectro de RMN de hidrogênio do composto **4b** (Figura 32), pode-se verificar que os sinais do pirano são semelhantes aos discutidos anteriormente. A maior modificação que o composto **4b** deveria apresentar em relação ao composto **4a** seria na região dos aromáticos, devido às diferenças em relação ao padrão de substituição, mas devido ao fato de que o acoplamento H-F obedece às regras semelhantes ao acoplamento H-H, eles são semelhantes inclusive nessa região, podendo-se verificar entre 7,08-7,12 ppm um multipletto e entre 7,16-7,19 ppm outro multipletto.

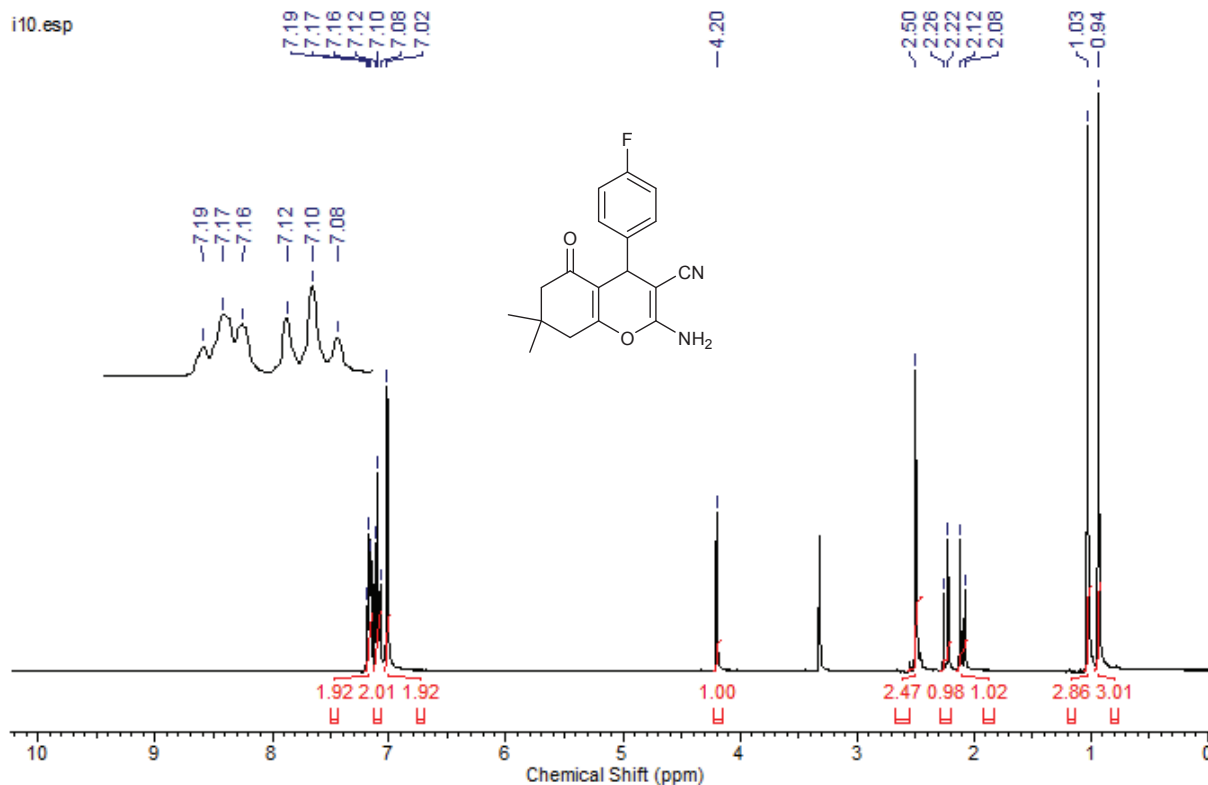


Figura 32. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do 2-amino-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila

O espectro de RMN de carbono do composto **4b** (Figura 33) segue o padrão do espectro do composto **4a**. Porém, é possível observar algumas modificações causadas pela ocorrência de acoplamentos C-F, já que existem átomos de carbono ligados diretamente ao flúor, ou seja, o flúor acopla com carbonos formando dupletos no RMN de carbono. É possível notar a formação de duplete com acoplamento a uma ligação, apresentando $J = 242$ Hz, acoplamento a duas ligações $J = 21$ Hz, acoplamento a três ligações $J = 8$ Hz e acoplamento a quatro ligações $J = 3$ Hz.

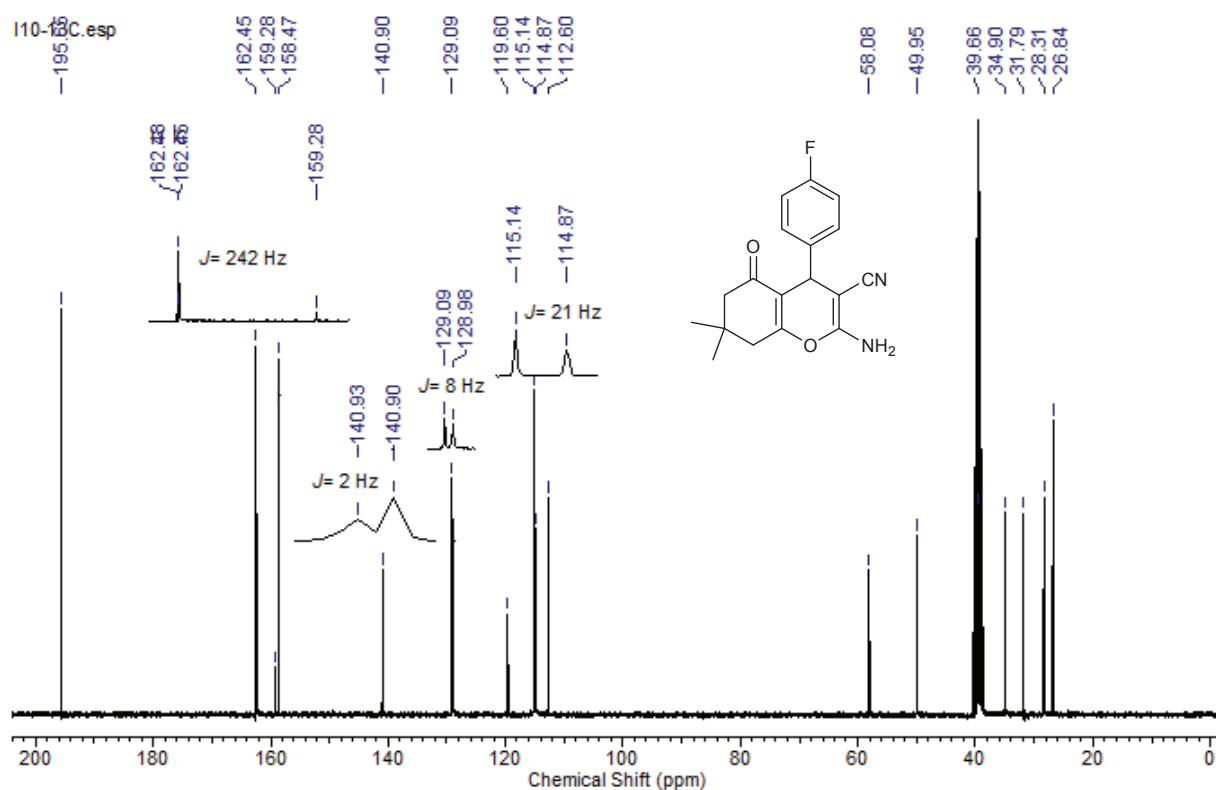


Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do 2-amino-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila

Por fim, ao analisarmos o espectro de infravermelho do composto **4b**, podemos verificar as mesmas bandas características dos 4H-piranos que foram descritas para o composto **4a**. Pode-se destacar como exemplo a banda referente ao estiramento da ligação tripla da nitrila que é visualizada em 2201 cm^{-1} . O espectro pode ser visto na Figura 34.

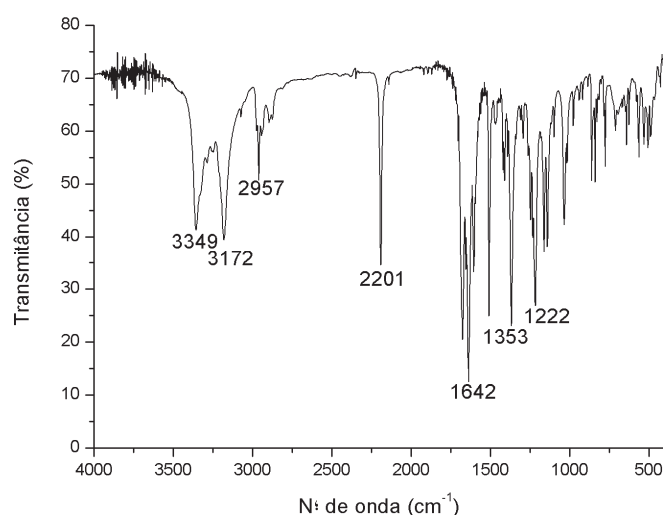
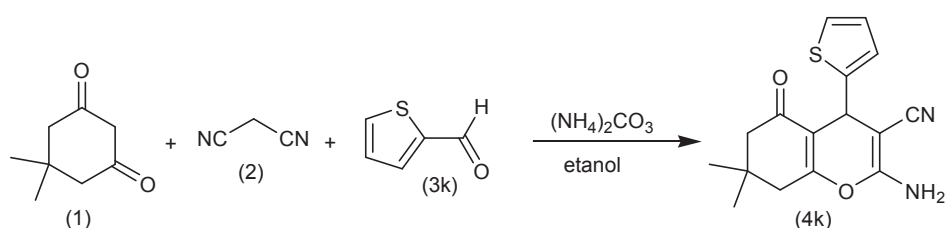


Figura 34. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

3.3.2. EXEMPLO DE ATRIBUIÇÃO DE SINAIS DOS 4*H*-PIRANOS DERIVADOS DE ALDEÍDOS HETEROAROMÁTICOS

O composto **4k** será utilizado como exemplo na atribuição de sinais dos 4*H*-piranos derivados de aldeídos heteroaromáticos, pode-se visualizar a sua síntese no Esquema 44. Diferentemente do composto anterior, que era derivado de aldeído aromático e que possuía um anel fluorobenzeno em sua estrutura, o composto **4k** possui um anel tiofeno.



Esquema 44. Síntese do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(tiofeno-2-il)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

No espectro de RMN de hidrogênio do composto **4k** (Figura 35), podem ser verificados os picos característicos dos 4*H*-piranos que foram descritos no composto **4a**. Além disso, diferentemente dos outros piranos que já foram abordados, no composto **4k** está presente um anel heteroaromático. Então, nesse composto é importante verificar que em 6,86 ppm aparece

um duplete, com constante de acoplamento $J=4$ Hz, referente a um dos hidrogênios heteroaromáticos; entre 6,89 e 6,92 ppm um multiplete referente ao outro hidrogênio heteroaromático; por fim, em 7,31 ppm um duplo duplete, com constante de acoplamento $J=4$ Hz e 1 Hz, referente ao terceiro hidrogênio heteroaromático.

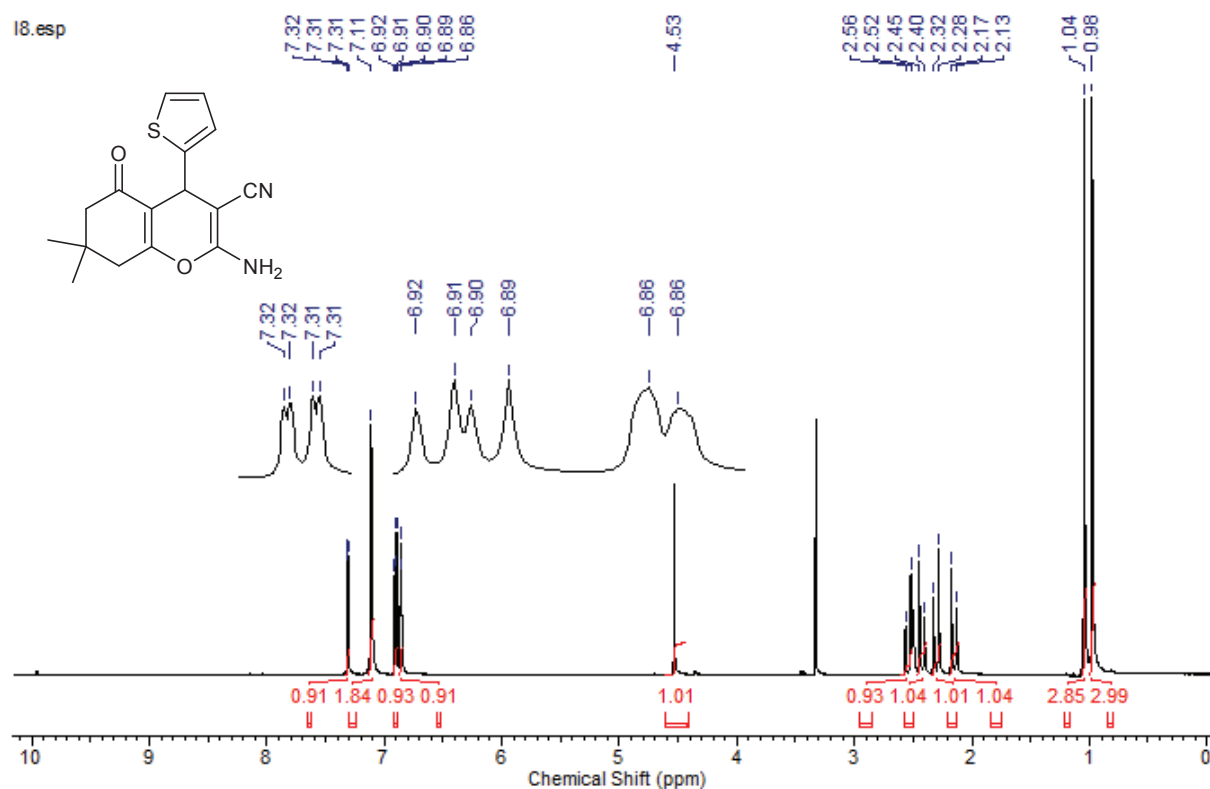


Figura 35. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(tiofeno-2-il)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

Já no espectro de RMN de carbono do composto **4k** (Figura 36), além dos picos característicos da estrutura do 4*H*-pirano, temos algumas diferenças em relação aos compostos anteriores, devido à presença do anel heteroaromático. É possível visualizar em 30,4 ppm o pico do carbono sp^3 vizinho ao anel heteroaromático; em 124,0; 124,4; 126,8 e 149,3 ppm os picos referentes aos carbonos heteroaromáticos.

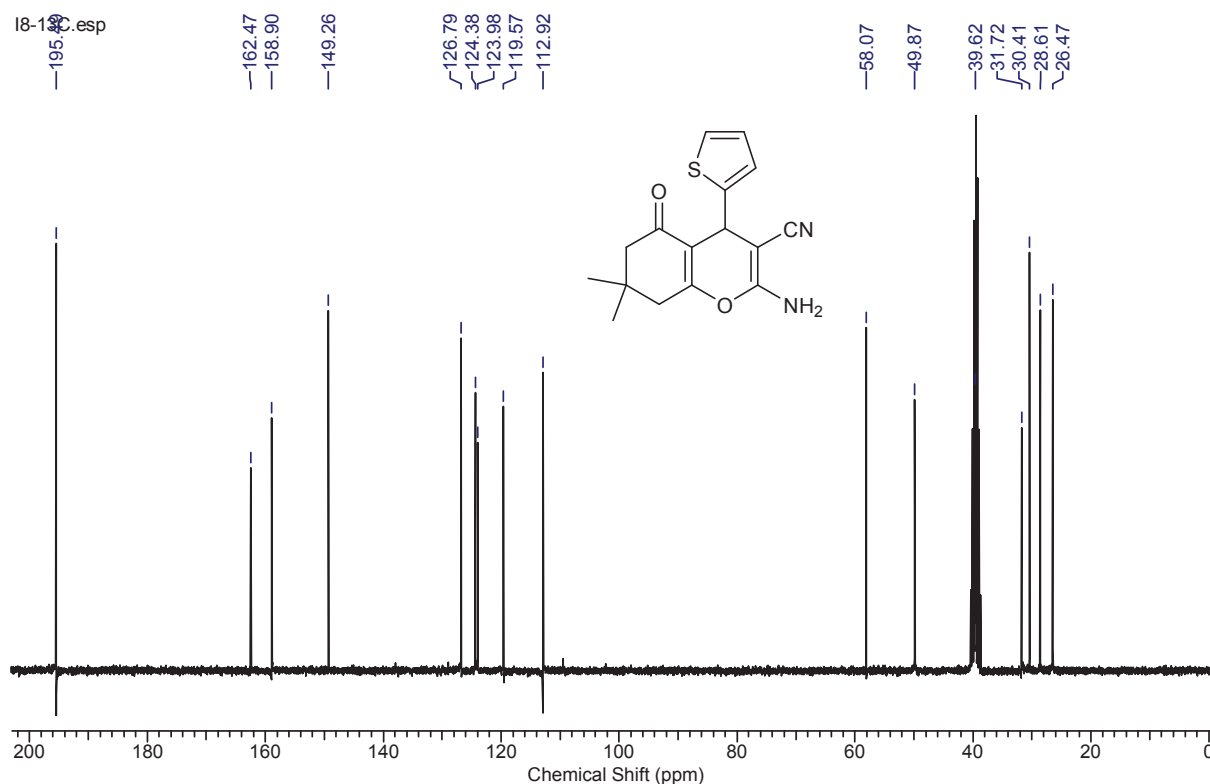


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(tiofeno-2-il)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila

No espectro de infravermelho do composto **4k**, é possível verificar a presença de bandas características dos compostos do tipo 4H-piranos. Pode-se destacar como exemplo a banda referente ao estiramento da ligação tripla da nitrila que é visualizada em 2211 cm^{-1} . O espectro pode ser visto na Figura 37.

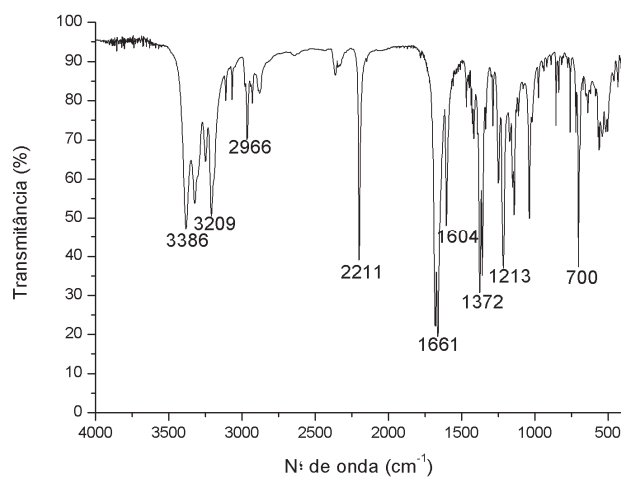
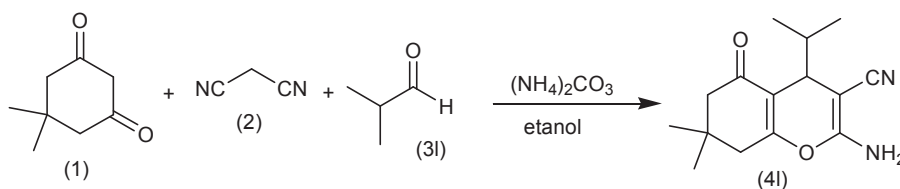


Figura 37. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(tiofeno-2-il)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila

3.3.3. EXEMPLO DE ATRIBUIÇÃO DE SINAIS DOS 4H-PIRANOS DERIVADOS DE ALDEÍDOS ALIFÁTICOS

No Esquema 45 está representada a síntese do composto **4I**, que é um integrante do grupo dos 4H-piranos derivado de aldeídos alifáticos e será utilizado como exemplo na atribuição de sinais. Pois, diferentemente dos compostos anteriores que possuíam anéis tiofeno e fluorobenzeno em sua estrutura, o composto **4I** possui uma cadeia alifática. Sendo importante ressaltar que os 4H-piranos que possuem cadeias alifáticas em sua estrutura foram sintetizados através de reações *one-pot*, enquanto que os compostos que apresentavam diferentes tipos de anéis em sua estrutura foram sintetizados através de reações do tipo multicomponente.



Esquema 45. Síntese do 2-amino-4-isopropil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila

No espectro de RMN de hidrogênio do composto **4I** (Figura 38), além dos sinais característicos dos 4H-piranos discutidos anteriormente, nota-se em 0,66 ppm um duplete, com constante de acoplamento $J= 8$ Hz, referente aos hidrogênios metílicos derivados do isopropil; em 0,91 ppm um duplete, com constante de acoplamento $J= 8$ Hz, referente aos hidrogênios metílicos derivados do isopropil; entre 1,69-1,76 ppm temos um multiplete, referente ao hidrogênio metínico derivado do isopropil; em 3,06 ppm duplete, com constante de acoplamento $J= 2$ Hz, referente ao hidrogênio metínico.

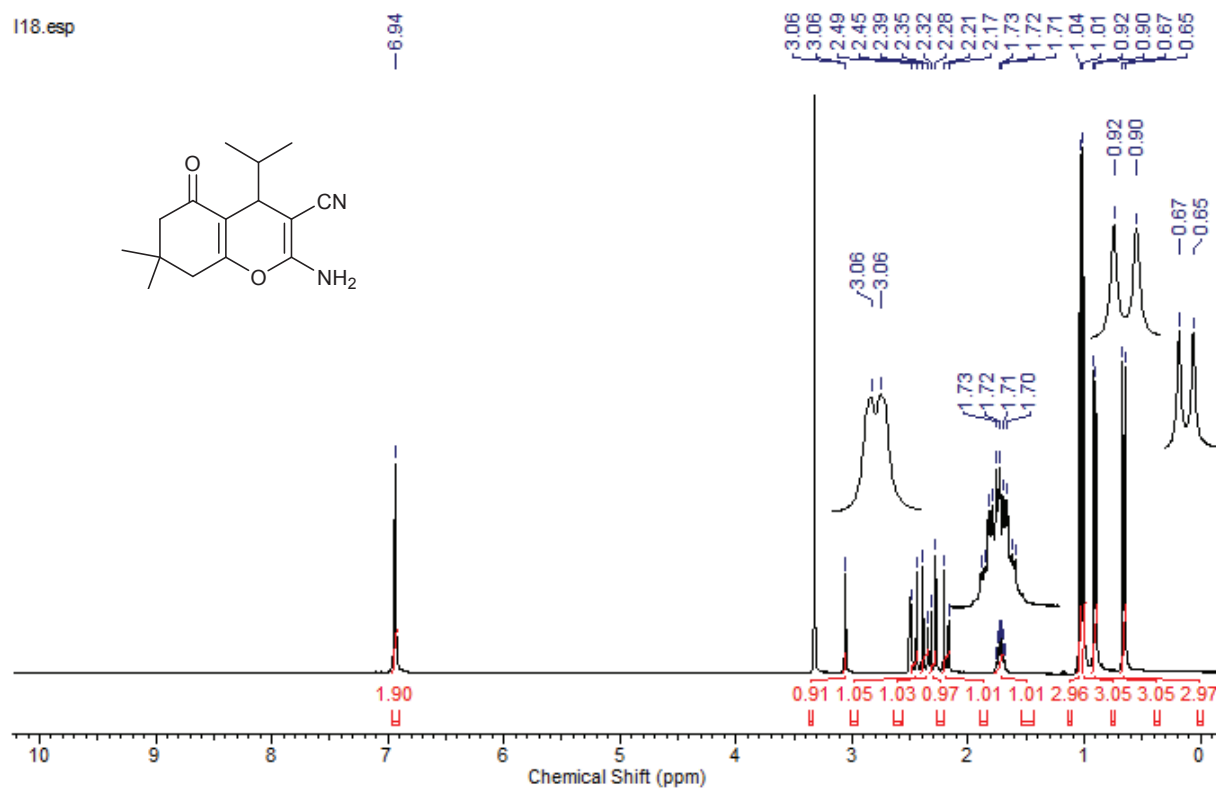


Figura 38. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do 2-amino-4-isopropil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila

Já no espectro de RMN de carbono do composto **41** (Figura 39), é importante verificar que em 16,6 ppm e 20,1 ppm podem ser visualizados os picos referentes aos dois carbonos metílicos; em 33,3 ppm e 35,2 ppm encontram-se os picos referentes aos carbonos metínicos; o restante dos picos segue o mesmo padrão discutido anteriormente.

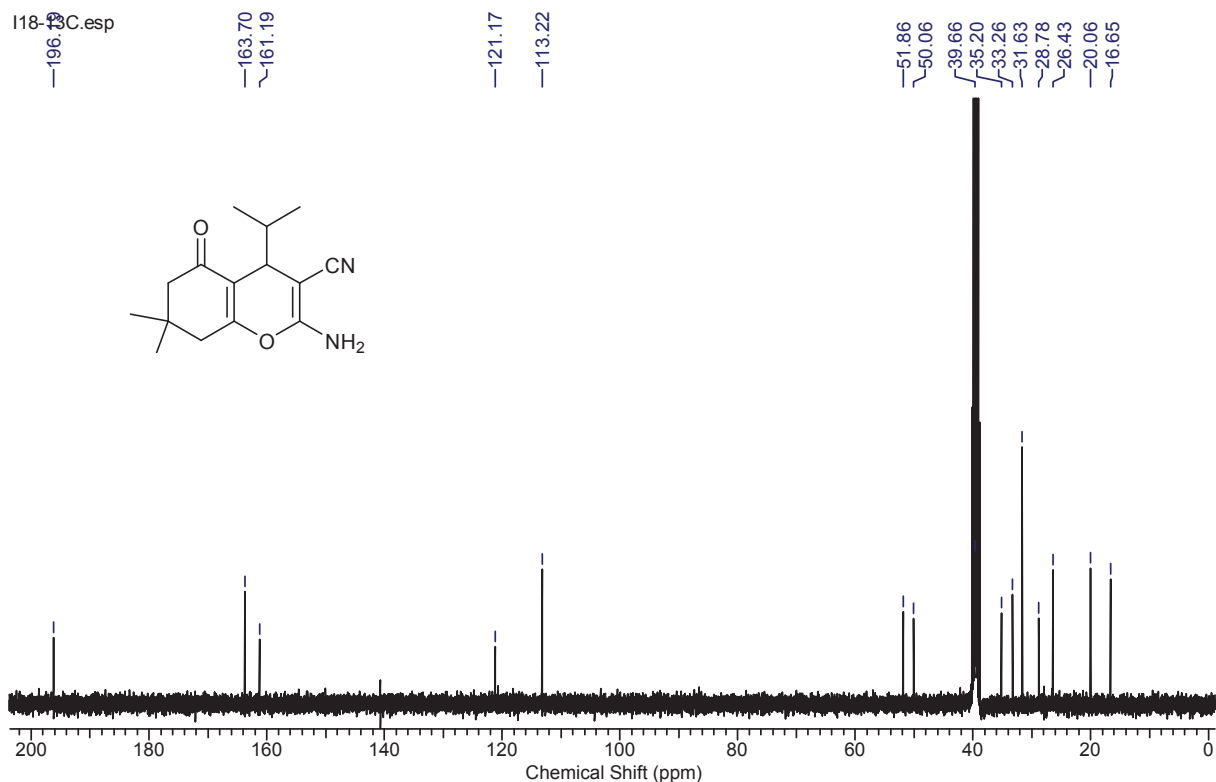


Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do 2-amino-4-isopropil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

O espectro de infravermelho do composto **4I** está de acordo com o esperado, apresentando todas as bandas típicas do 4*H*-pirano sintetizado (Figura 40). Pode-se destacar como exemplo a banda referente ao estiramento da ligação tripla da nitrila que é visualizada em 2183 cm^{-1} .

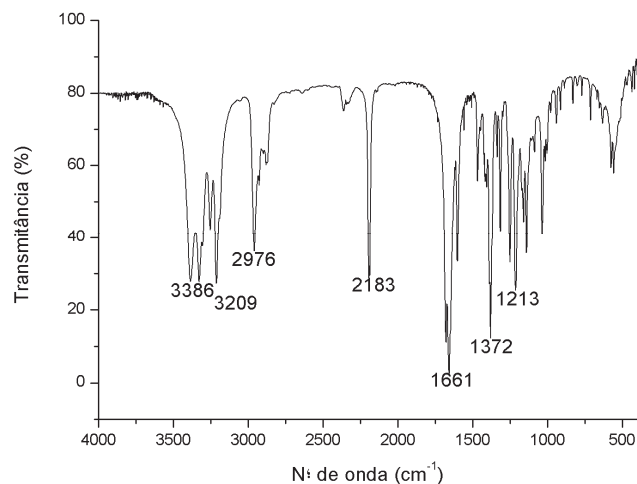


Figura 40. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-4-isopropil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

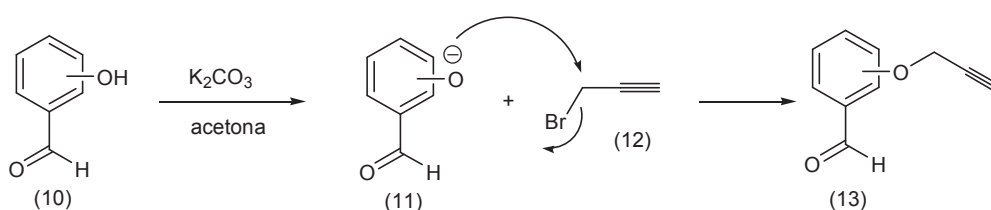
Conforme pode ser visto, uma das grandes vantagens da reação de síntese dos 4*H*-piranos na construção de famílias de compostos é a sua pré-disposição à variabilidade estrutural. Pois, os três reagentes podem ser variados. Isso foi mostrado através da síntese de uma biblioteca de compostos diferentes variando o aldeído, mudando o composto 1,3-dicarbonílico (dimedona por 1,3-ciclohexadiona) e trocando a malononitrila por cianoacetato de etila.

Após sintetizar os 4*H*-piranos, começaram a ser feitas etapas sintéticas para a construção dos híbridos periril-4*H*-piranos.

3.4. SÍNTESE DOS ALDEÍDOS PROPARGILADOS

Para construção dos híbridos periril-4*H*-piranos, uma das primeiras etapas a ser feita é a inserção do grupamento alcino terminal nos 4*H*-piranos. Para isso, primeiro será feita uma modificação estrutural no anel aromático do aldeído.

O grupo propargil pode ser incorporado a uma molécula orgânica através da *O*-alquilação de uma hidroxila, pela síntese de Williamson.¹²⁴ Nessa síntese, é utilizada uma base para desprotonar a hidroxila, formando o íon alcóxido (**11**), então, o íon alcóxido ataca o carbono, via SN2, gerando um novo éter.¹²⁵ Através desse mecanismo, foram obtidos cinco aldeídos propargilados (**13a-e**), partindo dos hidroxibenzaldeídos (**10a-e**), conforme Esquema 46.



Esquema 46. Mecanismo de propargilação dos hidroxibenzaldeídos

Para se obter uma família de compostos estruturalmente diversificada, foram utilizados cinco diferentes hidroxibenzaldeídos, dando origem aos propargiloxibenzaldeídos 13a-e, conforme Figura 41.

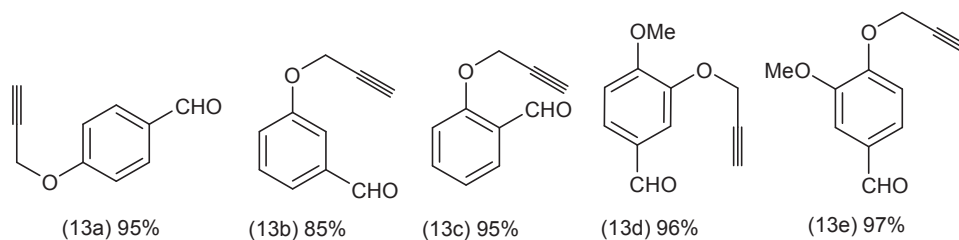


Figura 41. Estrutura dos propargiloxibenzaldeídos obtidos

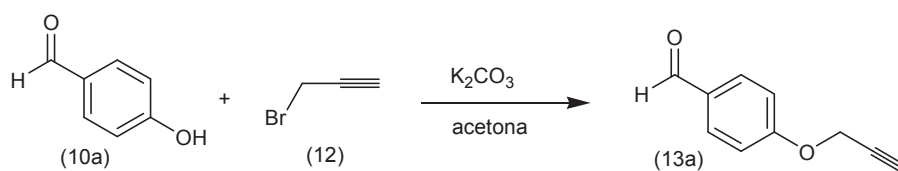
Na Tabela 5 está descrito o tempo de reação e rendimento para cada um dos propargiloxibenzaldeídos que foram sintetizados.

Tabela 5. Síntese dos propargiloxibenzaldeídos 13a-e

Composto	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
13a	2,5	95
13b	2	85
13c	2	95
13d	2,5	96
13e	2	97

Conforme os dados apresentados na Tabela 5 é possível verificar que foram obtidos bons rendimentos em curtos intervalos de tempo na síntese dos propargiloxibenzaldeídos.

A caracterização dos produtos foi realizada via análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e espectroscopia no IV. Os compostos **13a** e **13d** vão ser utilizados como exemplos na atribuição de sinais para essa série de propargiloxibenzaldeídos. Podemos ver a síntese do composto **13a** no Esquema 47.



Esquema 47. Síntese do 4-propargiloxibenzaldeído

No espectro de RMN de hidrogênio do composto **13a** (Figura 42), nota-se em 2,58 ppm um tripleto, com constante de acoplamento $J = 2$ Hz, referente ao hidrogênio acetilênico, sendo importante ressaltar que esse tipo de acoplamento é típico de alcinos terminais;¹²⁶ em

4,79 ppm um duplete, com constante de acoplamento $J= 2$ Hz, referente aos hidrogênios carbinólicos; em 7,10 e 7,86 ppm dois dupletos, com constante de acoplamento $J= 8$ Hz, referentes aos hidrogênios aromáticos presentes, sendo que esse padrão é característico de anel aromático 1,4-dissubstituído; por fim, em 9,91 ppm visualiza-se um singlete referente ao hidrogênio do aldeído.

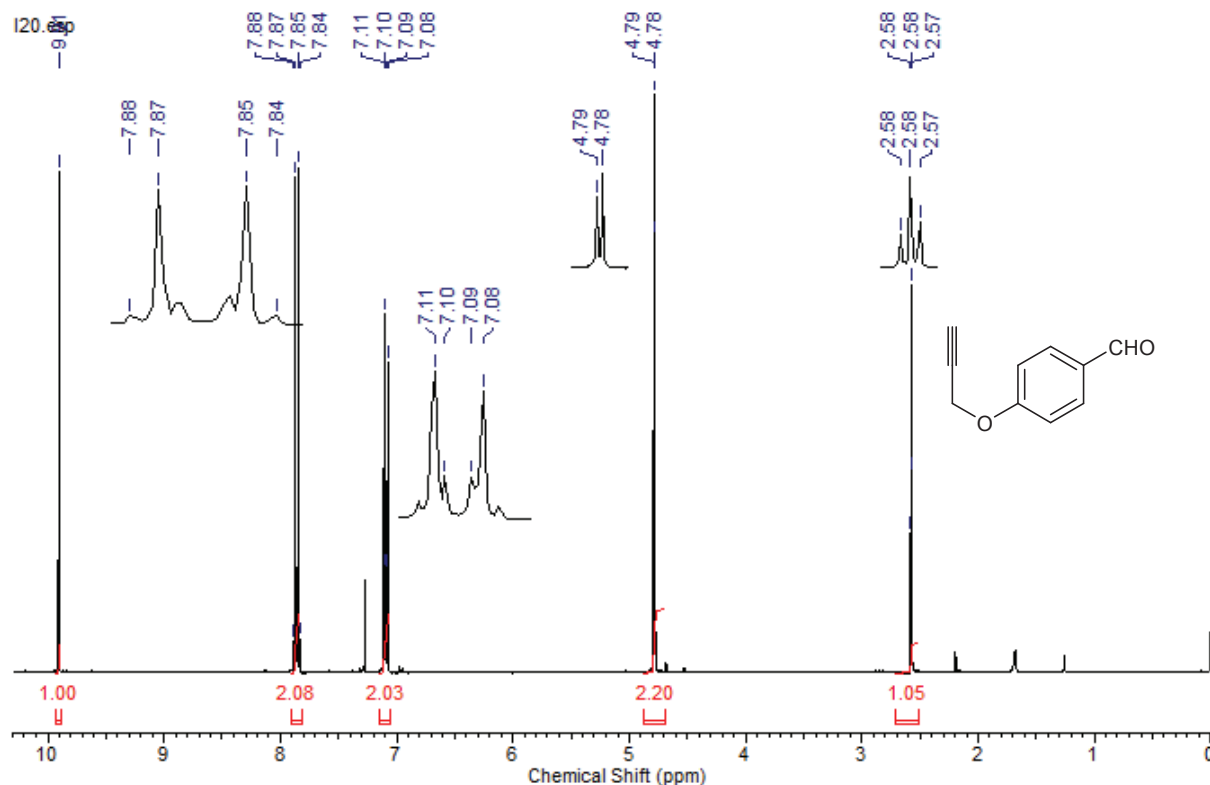


Figura 42. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 4-propargiloxibenaldeído

Já no espectro de RMN de carbono do composto **13a** (Figura 43), visualiza-se em 55,9 ppm o pico referente ao carbono carbinólico; em 76,3 ppm o pico referente ao carbono acetilênico; em 77,5 ppm o pico referente ao outro carbono sp; em 115,1; 130,6; 131,8 e 162,3 ppm os picos dos carbonos aromáticos; por fim, em 190,7 ppm o carbono da carbonila.

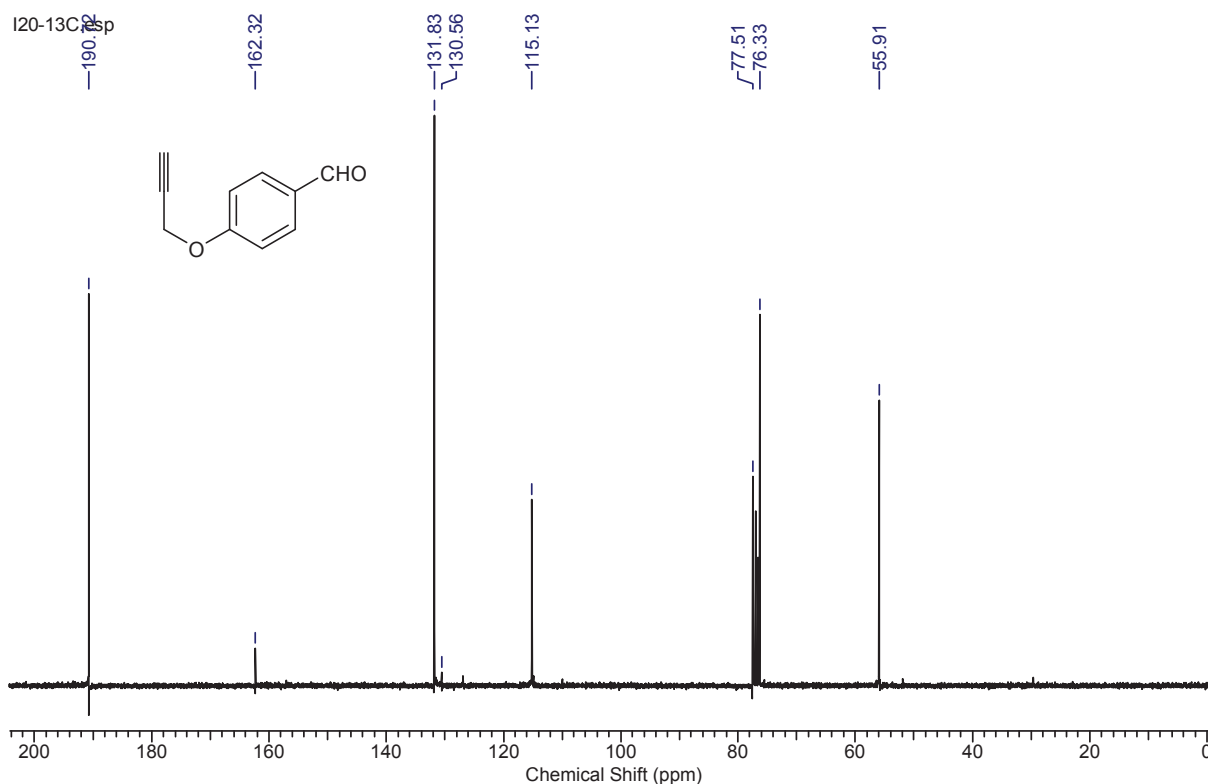


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 4-propargiloxibenzaldeído

Por fim, ao analisarmos o espectro de infravermelho do composto **13a**, podemos constatar a ausência da banda larga e intensa referente ao estiramento da ligação O-H dos fenóis. Em 3214 cm^{-1} aparece o estiramento CH do anel aromático; em 2834 cm^{-1} a banda referente ao aldeído; também é possível verificar o surgimento de uma banda fraca e aguda em 2115 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação tripla entre os carbonos da porção alcino terminal; em 1606 cm^{-1} a ligação dupla do anel aromático; por fim, em 827 cm^{-1} o dobramento para fora do plano do anel aromático, conforme pode ser visto na Figura 44.

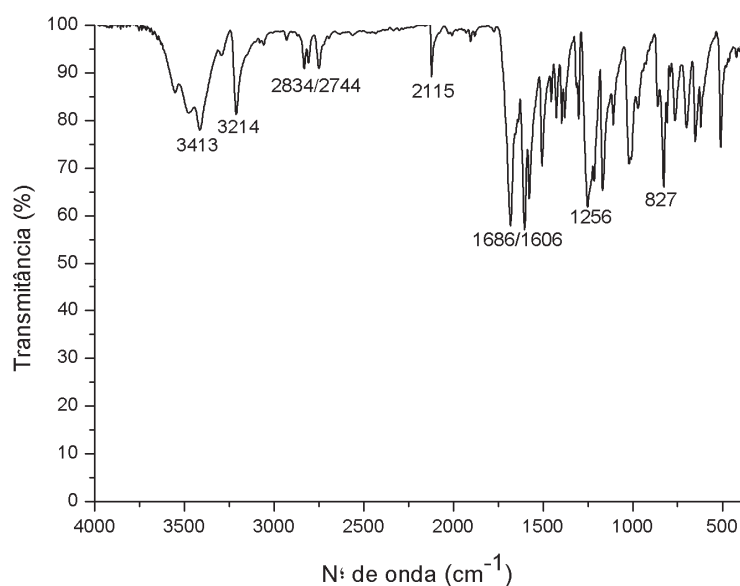
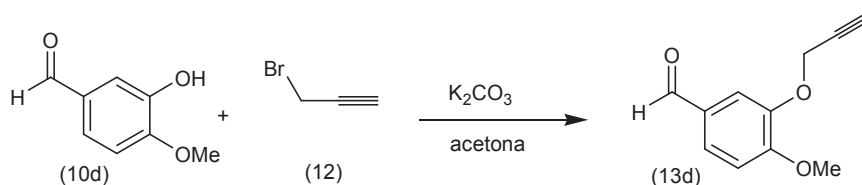


Figura 44. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 4-propargiloxibenzaldeído

No Esquema 48 está representada a síntese do composto **13d**, que é um integrante do grupo dos propargiloxibenzaldeídos sintetizados e que também será utilizado como exemplo na atribuição de sinais. Pois, diferentemente do composto anterior, o composto 12d possui um grupo metoxilo em sua estrutura.



Esquema 48. Síntese do 4-metoxi-3-propargiloxibenzaldeído

No espectro de RMN de hidrogênio do composto **13d** (Figura 45), segue o padrão do composto **13a**, se diferenciando pela presença dos hidrogênios metílicos do grupo metoxilo e da região dos hidrogênios aromáticos. Em 3,96 ppm visualiza-se um singlete referente aos hidrogênios metílicos; em 7,01 ppm um duplete, com constante de acoplamento $J = 8$ Hz, referente a um dos hidrogênios aromáticos; em 7,52 ppm um duplo duplete, com constante de acoplamento $J = 8$ e 2 Hz, referente a outro hidrogênio aromático; por fim, em 7,54 ppm um duplete, com constante de acoplamento $J = 2$ Hz, referente ao último hidrogênio aromático.

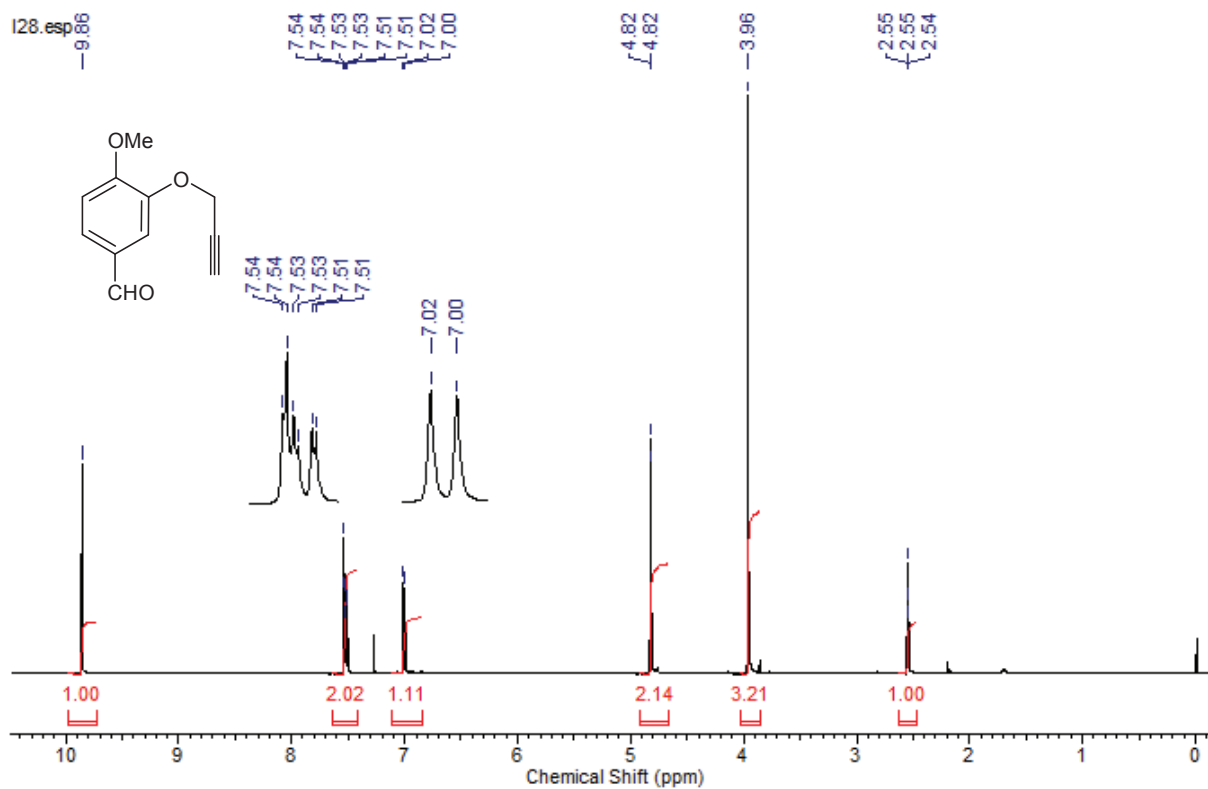


Figura 45. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 4-metoxi-3-propargiloxibenzaldeído

O espectro de RMN de carbono do composto **13d** (Figura 46), segue o padrão discutido no composto **13a**, apresentando um pico a mais em 56,6 ppm referente ao carbono metílico.

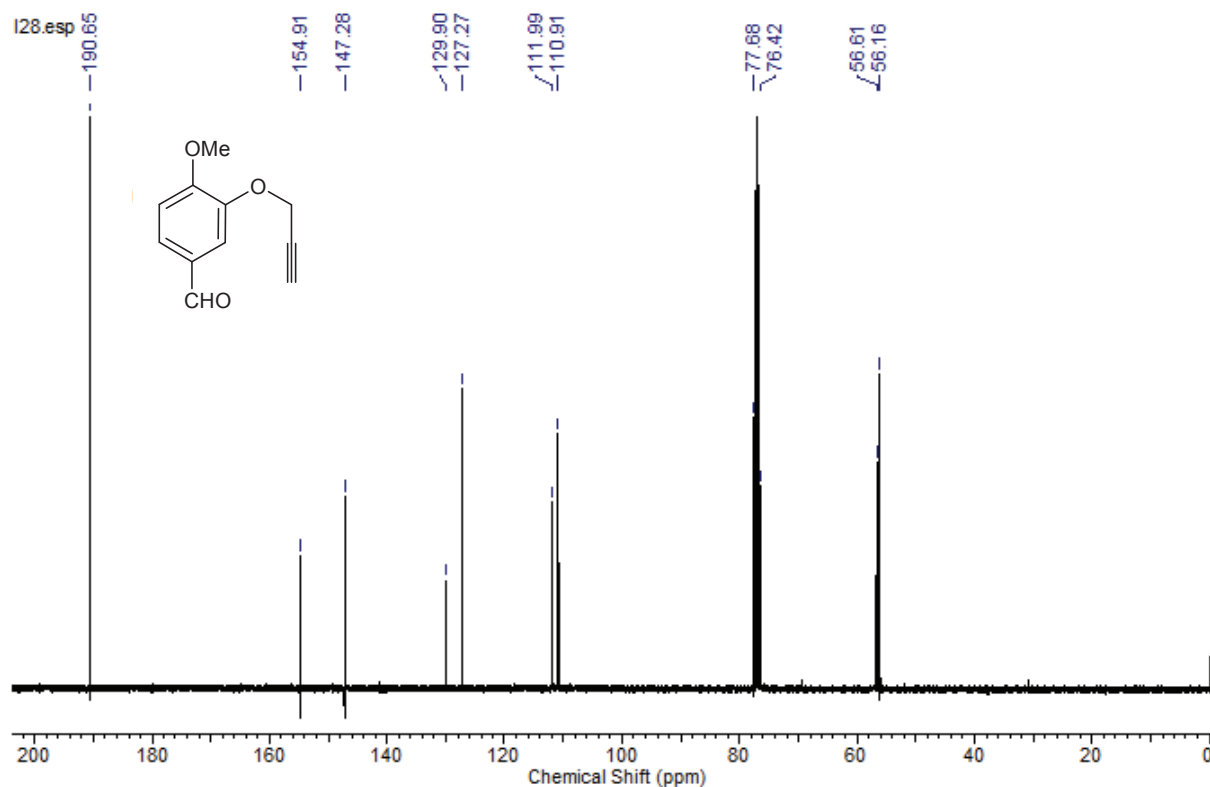


Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 4-metoxi-3-propargiloxibenaldeído

O espectro de infravermelho do composto **13d** apresenta as mesmas bandas que já foram discutidas no composto **13a**, evidenciando a formação do produto (Figura 47). Pode-se destacar como exemplo a banda referente ao estiramento da ligação tripla entre os carbonos da porção alcino terminal que aparece em 2118 cm^{-1} .

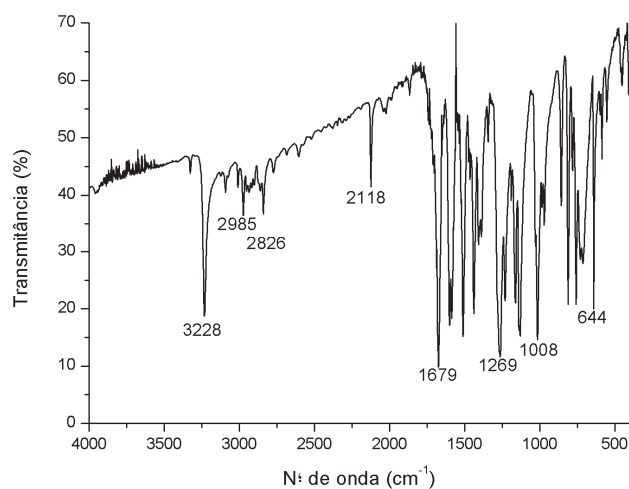


Figura 47. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 4-metoxi-3-propargiloxibenaldeído

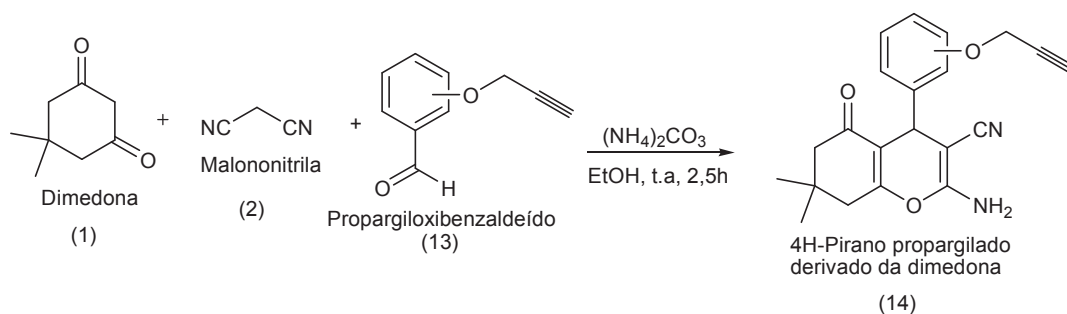
3.5. SÍNTESE DOS 4H-PIRANOS PROPARGILADOS

A síntese dos 4*H*-piranos propargilados foi realizada seguindo o mesmo procedimento que a síntese dos 4*H*-piranos discutidos anteriormente, a diferença é que agora ao invés de usarmos aldeídos comerciais, foram utilizados aldeídos propargilados previamente preparados. Além disso, todas as condições reacionais utilizadas na síntese dos 4*H*-piranos foram mantidas para síntese dos 4*H*-piranos propargilados.

Para incrementar a diversidade estrutural da família de 4*H*-piranos propargilados a ser construída, foram escolhidos dois compostos 1,3-dicarbonílicos diferentes e também foi utilizado cianoacetato de etila. Sendo assim, foi possível sintetizar quinze 4*H*-piranos com o grupo alcino terminal ligado ao anel aromático. Os piranos sintetizados serão discutidos em três grupos, conforme a sua diversidade estrutural: 4*H*-piranos derivados da dimedona, 4*H*-piranos derivados da ciclohexadiona e 4*H*-piranos derivados do cianoacetato de etila.

3.5.1. SÍNTESE DOS 4H-PIRANOS PROPARGILADOS DERIVADOS DA DIMEDONA

No Esquema 49 está representada a síntese dos 4*H*-piranos propargilados derivados da dimedona (**14**). Essa síntese foi feita através da reação entre dimedona (**1**), malononitrila (**2**) e os aldeídos propargilados previamente preparados (**13a-e**) na presença de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ como catalisador e etanol como solvente. O mecanismo e a escolha das condições experimentais para essa reação já foram estabelecidos na síntese dos 4*H*-piranos discutida anteriormente.



Esquema 49. Síntese dos 4*H*-piranos propargilados derivados da dimedona

Para se obter uma família de compostos estruturalmente diversificada, foram utilizados cinco diferentes aldeídos propargilados, dando origem aos 4*H*-Piranos propargilados derivados da dimedona 14a-e, conforme Figura 48.

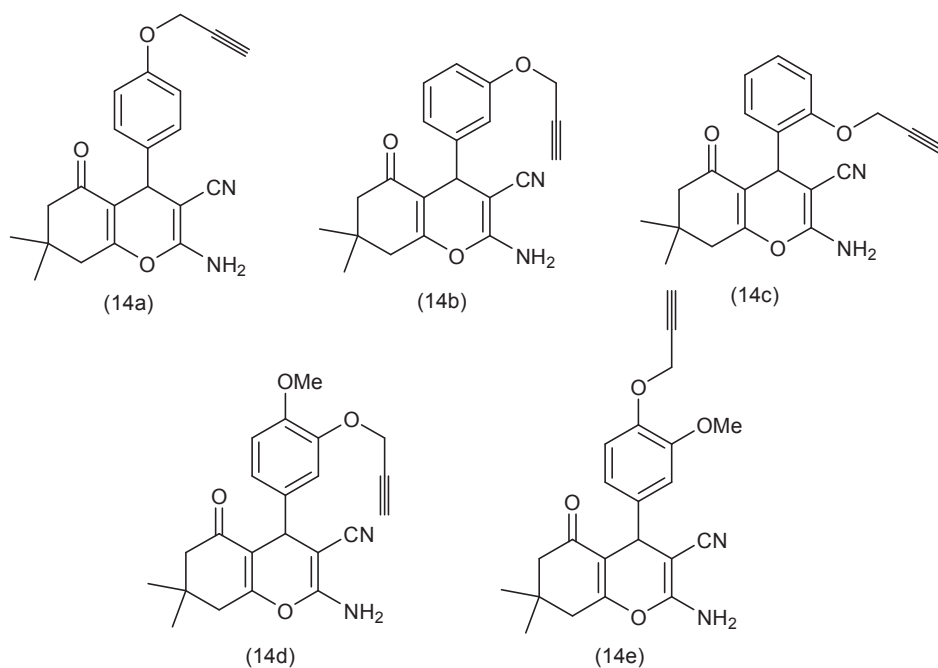


Figura 48. Estrutura dos 4*H*-piranos propargilados derivados da dimedona

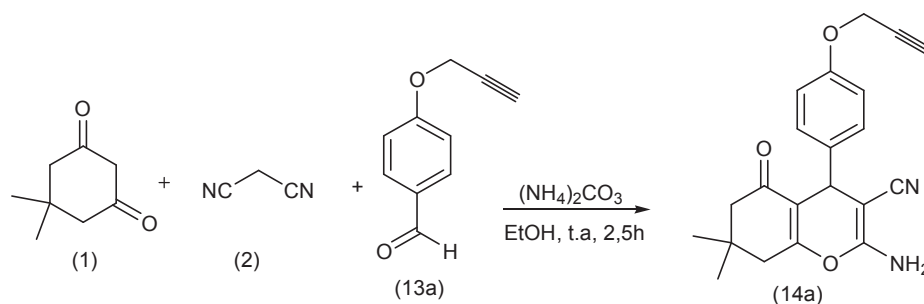
Na Tabela 6 está descrito o tempo de reação e rendimento para cada um dos 4*H*-piranos propargilados derivados da dimedona que foram sintetizados.

Tabela 6. Síntese dos 4*H*-piranos propargilados derivados da dimedona 14a-e

Composto	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
14a	2,5	89
14b	3	85
14c	2,5	90
14d	3,5	86
14e	3	88

De acordo com a Tabela 6, é possível concluir que a síntese dos 4*H*-piranos propargilados derivados da dimedona foi satisfatória, já que os produtos foram obtidos com bons rendimentos em curtos intervalos de tempo.

A caracterização dos produtos foi realizada via análises de RMN ¹H, RMN ¹³C e espectroscopia no IV. O composto **14a** vai ser utilizado como exemplo na atribuição de sinais para essa série de 4*H*-piranos propargilados derivados da dimedona. Podemos ver a síntese do composto **14a** no Esquema 50.



Esquema 50. Síntese do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

No espectro de RMN de hidrogênio do composto **14a** (Figura 49), nota-se em 0,95 e 1,03 ppm dois singletos referentes aos hidrogênios metílicos derivados da dimedona; em 2,10 e 2,24 ppm dois dupletos, com constante de acoplamento $J= 16$ Hz, referente aos hidrogênios metilênicos γ -carbonila; em 2,50 ppm visualiza-se um sinal que aparece sobreposto ao sinal do solvente que foi utilizado (DMSO), referente aos outros dois hidrogênios metilênicos α -carbonila; em 3,54 ppm um tripleto, com constante de acoplamento $J= 4$ Hz, referente ao hidrogênio acetilênico; em 4,13 ppm um singlete referente ao hidrogênio benzílico; em 4,74 ppm um duplete, com constante de acoplamento $J= 4$ Hz, referente aos hidrogênios carbinólicos; em 6,89 ppm um duplete, com constante de acoplamento $J= 8$ Hz, referente a dois hidrogênios aromáticos; em 6,96 ppm um singlete referente aos hidrogênios do grupo NH_2 ; por fim, em 7,05 ppm um duplete, com constante de acoplamento $J= 8$ Hz, referente aos outros dois hidrogênios aromáticos.

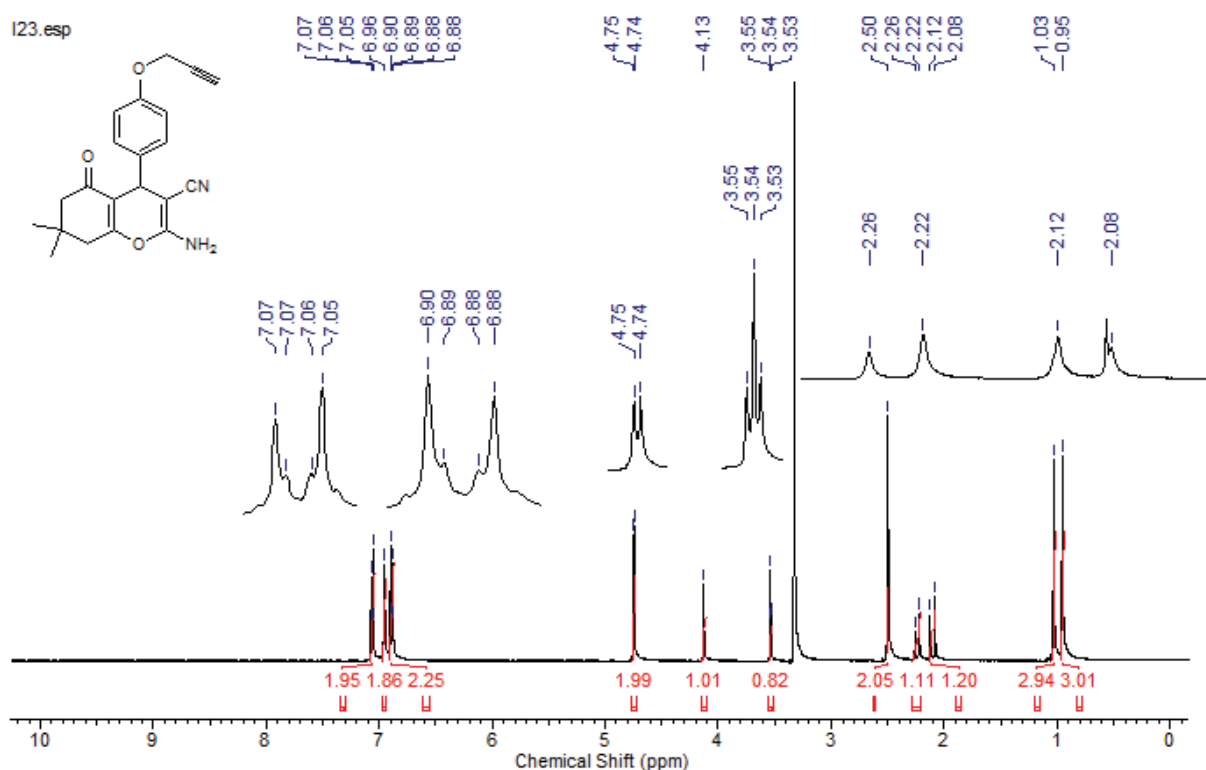


Figura 49. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

Já no espectro de RMN de carbono do composto **14a** (Figura 50), visualiza-se em 26,9 ppm e 28,3 ppm os picos referentes aos dois carbonos metílicos derivados da dimedona; em 31,8 ppm o pico referente ao carbono quaternário derivado da dimedona; em 34,8 ppm o pico referente ao carbono benzílico; um dos carbonos metilênicos derivado da dimedona não aparece por estar “coberto” pelo sinal do solvente DMSO- d_6 ; em 50,0 ppm visualiza-se o pico referente ao outro carbono metilênico derivado da dimedona; em 55,3 ppm o pico referente ao carbono carbinólico; em 58,5 ppm o pico do carbono sp^2 ligado ao grupo ciano; em 78,1 ppm o pico do carbono acetilênico; em 79,4 ppm o pico do carbono sp ; em 112,9 ppm o pico do carbono sp^2 ; em 114,5 ppm o pico do carbono referente à nitrila; em 119,8; 128,2; 137,6 e 155,9 ppm os picos dos carbonos aromáticos; em 158,4 e 162,2 ppm os carbonos sp^2 ; por fim, em 195,7 ppm o carbono da carbonila.

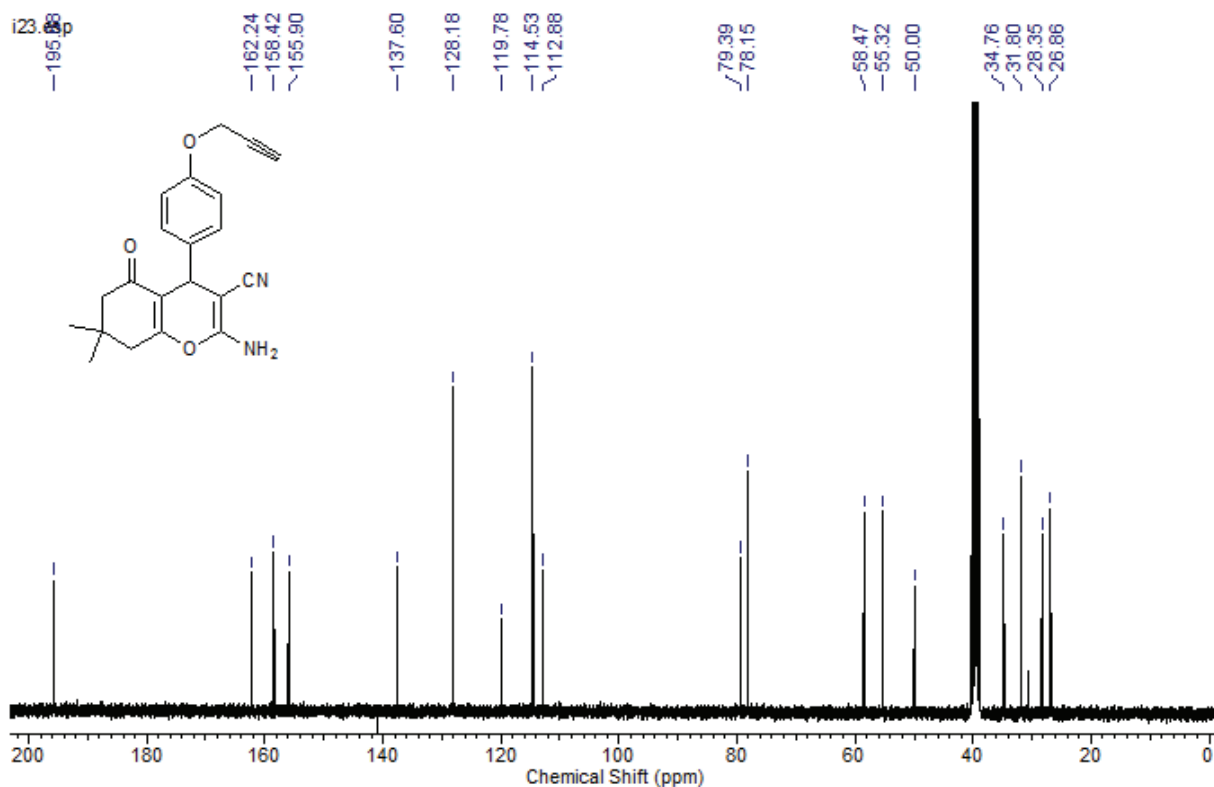


Figura 50. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila

Por fim, ao analisarmos o espectro de infravermelho do composto **14a**, podemos verificar que em 3358 cm⁻¹ aparece a banda referente ao estiramento do alcino; em 3181 cm⁻¹ pode ser vista uma banda referente à amina primária; em 2957 cm⁻¹ aparece a banda referente ao carbono sp³ da ligação C-H; em 2192 cm⁻¹ aparece a banda referente à nitrila que possui absorção média; em 2118 cm⁻¹ visualiza-se o surgimento de uma ligação fraca e aguda referente ao estiramento da ligação tripla entre os carbonos da porção alcino terminal; em 1642 cm⁻¹ visualiza-se a banda referente à carbonila da cetona que apresenta uma forte absorção e é representada por um pico de largura média; por fim, em 1204 cm⁻¹ visualiza-se a banda que se refere a ligação C-N da amina. O espectro pode ser visto na Figura 51.

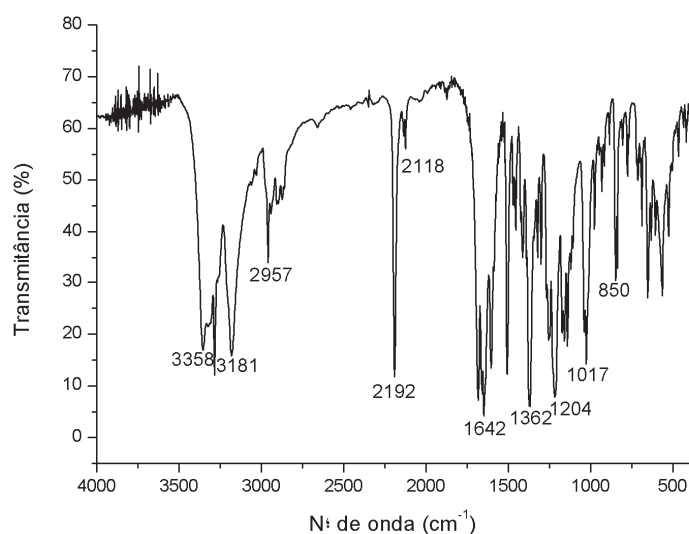
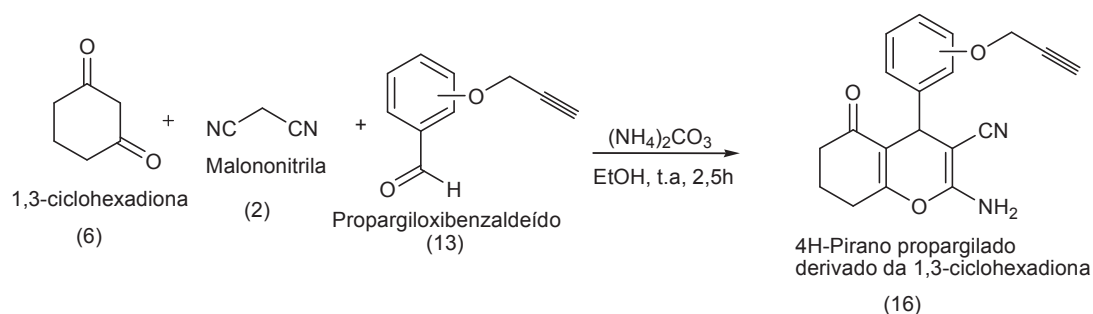


Figura 51. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

3.5.2. SÍNTESE DOS 4*H*-PIRANOS PROPARGILADOS DERIVADOS DA 1,3-CICLOHEXADIONA

No Esquema 51 está representada a síntese dos 4*H*-piranos propargilados derivados da 1,3-ciclohexadiona (**6**). Essa síntese foi feita através da reação entre 1,3-ciclohexadiona (**6**), malononitrila (**2**) e os aldeídos propargilados previamente preparados (**13a-e**) na presença de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ como catalisador e etanol como solvente.



Esquema 51. Síntese dos 4*H*-piranos propargilados derivados da 1,3-ciclohexadiona

Para se obter uma família de compostos estruturalmente diversificada, foram utilizados cinco diferentes aldeídos propargilados, dando origem aos 4*H*-Piranos propargilados derivados da 1,3-ciclohexadiona 16a-e, conforme Figura 52.

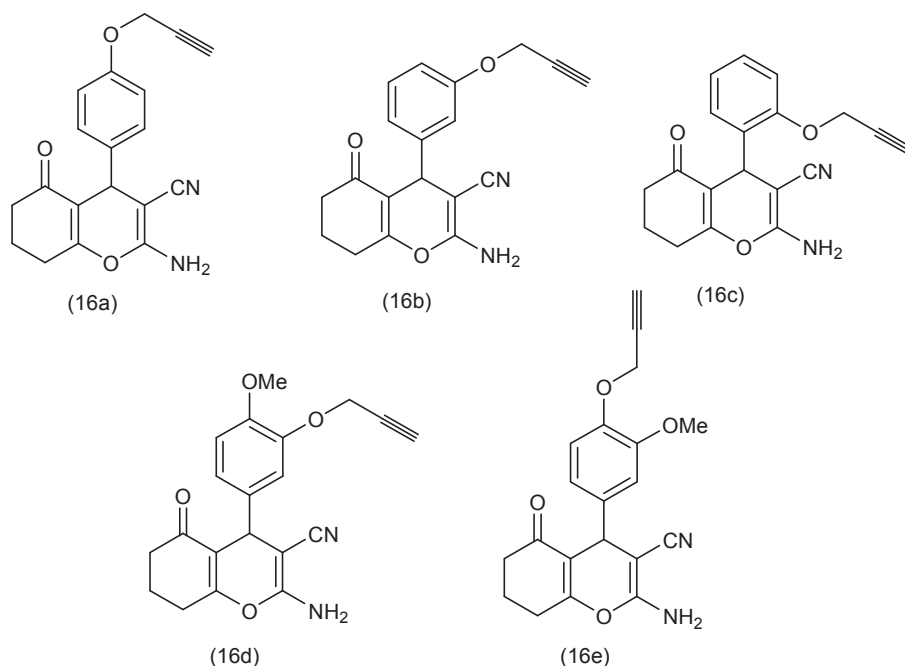


Figura 52. Estrutura dos 4*H*-piranos propargilados derivados da 1,3-ciclohexadiona

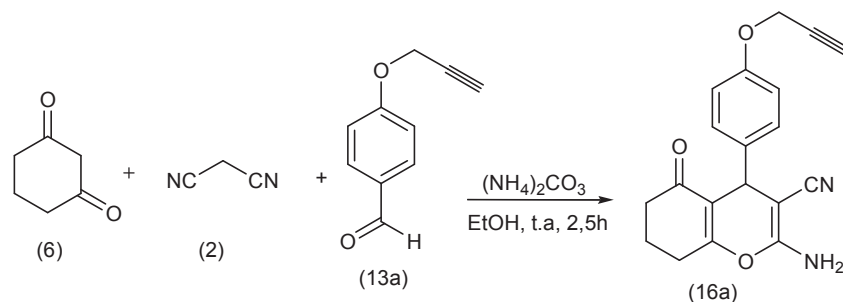
Na Tabela 7 está descrito o tempo de reação e rendimento para cada um dos 4*H*-piranos propargilados derivados da 1,3-ciclohexadiona que foram sintetizados.

Tabela 7. Síntese dos 4*H*-piranos propargilados derivados da 1,3-ciclohexadiona 16a-e

Composto	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
16a	1,5	83
16b	2	85
16c	2,5	87
16d	2,5	97
16e	2	93

De acordo com a Tabela 7, é possível concluir que a síntese dos 4*H*-piranos propargilados derivados da 1,3-ciclohexadiona foi satisfatória, já que os produtos foram obtidos com rendimentos que variam entre 83% e 97% em curtos intervalos de tempo.

A caracterização dos produtos foi realizada via análises de RMN ¹H, RMN ¹³C e espectroscopia no IV. O composto **16a** vai ser utilizado como exemplo na atribuição de sinais para essa série de 4*H*-piranos propargilados derivados da 1,3-ciclohexadiona. Podemos ver a síntese do composto **16a** no Esquema 52.



Esquema 52. Síntese do 2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

No espectro de RMN de hidrogênio do composto **16a** (Figura 53), alguns picos seguem o padrão já discutido no composto **14a**, com algumas exceções já que o composto 1,3-dicarbonílico utilizado anteriormente era a dimedona e agora foi utilizada a 1,3-ciclohexadiona. Essas exceções podem ser visualizadas através dos multipletos referentes aos hidrogênios metilênicos γ -carbonila, β -carbonila e α -carbonila que podem ser observados entre 1,83 e 1,99 ppm; 2,20 e 2,34 ppm; 2,53 e 2,66 ppm; além disso, pode ser verificada a ausência dos singletos referentes aos hidrogênios metílicos derivados da dimedona que estavam presentes no espectro do composto **14a**. O principal indicativo de formação do composto **16a** pode ser visualizado em 3,54 ppm, onde é observado o tripleto, com $J= 2$ Hz, referente ao hidrogênio acetilênico.

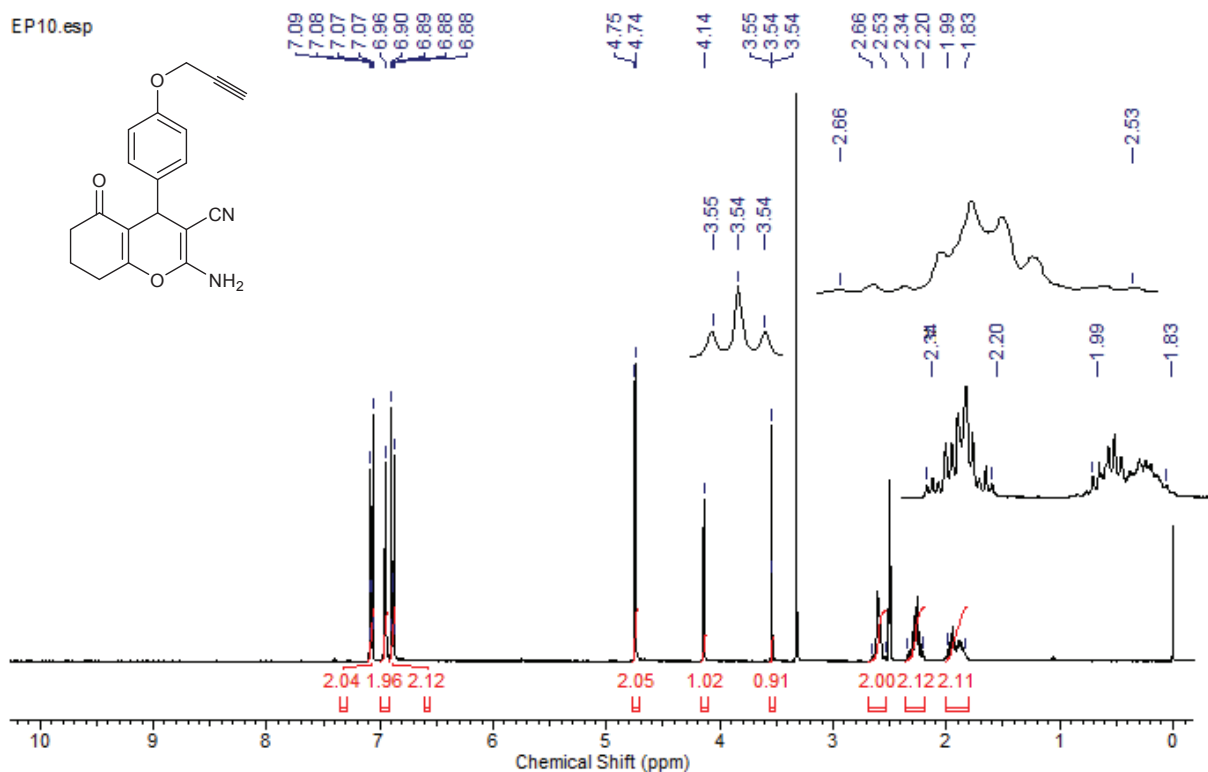


Figura 53. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do 2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

O espectro de RMN de carbono do composto **16a** (Figura 54) também segue o padrão de picos do composto **14a**. Sendo que, podem ser visualizadas algumas exceções como a presença dos picos referentes aos carbonos metilênicos γ -carbonila, β -carbonila e α -carbonila em 19,8; 26,4 e 34,6 ppm e a ausência dos picos referentes aos carbonos metílicos e ao carbono quaternário derivados da dimedona. Além disso, pode-se visualizar os carbonos acetilênicos em 78,1 e 79,4 ppm que são os principais indícios de formação do produto.

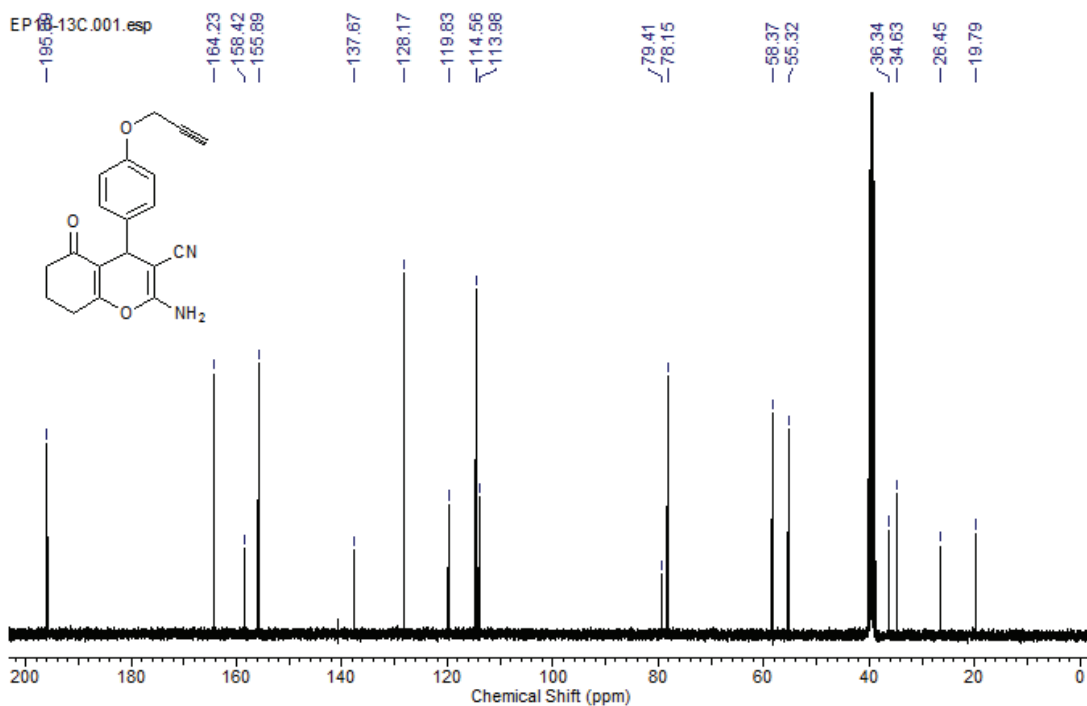


Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do 2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

No espectro de infravermelho do composto **16a** (Figura 55) podem ser verificadas bandas características dos 4*H*-piranos e do alcino, já discutidas anteriormente. Pode-se destacar como exemplo a banda referente ao estiramento da ligação tripla entre os carbonos da porção alcino terminal que aparece em 2119 cm^{-1} .

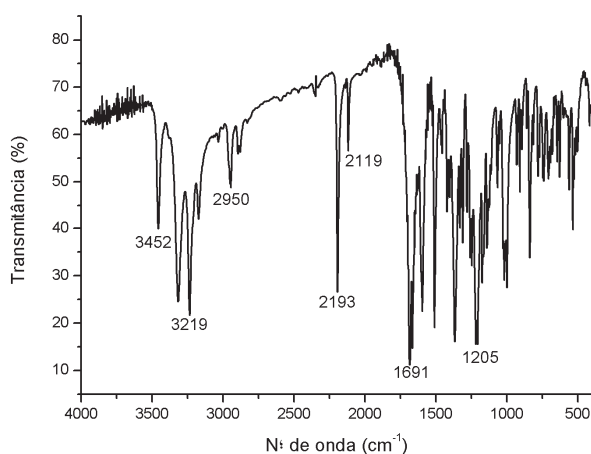
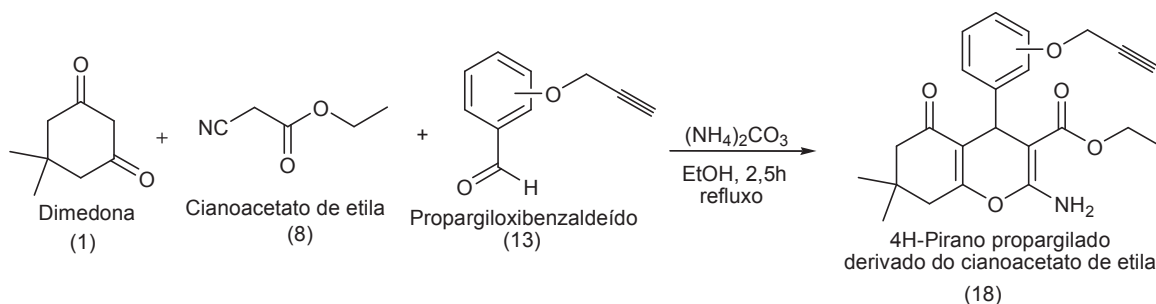


Figura 55. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

3.5.3. SÍNTESE DOS 4H-PIRANOS PROPARGILADOS DERIVADOS DO CIANOACETATO DE ETILA

No Esquema 53 está representada a síntese dos 4H-piranos propargilados derivados do cianoacetato de etila (18). Essa síntese foi feita através da reação entre dimedona (1), cianoacetato de etila (8) e os aldeídos propargilados previamente preparados (13a-e) na presença de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ como catalisador e etanol como solvente. É importante ressaltar que ao contrário das outras reações com aldeídos propargilados que foram feitas anteriormente de forma multicomponente, essa síntese foi feita de maneira *one-pot*, para evitar a ocorrência de reações paralelas entre a dimedona e o cianoacetato de etila foi necessário adicionar a dimedona depois ao balão reacional, primeiro deve ocorrer a reação entre o aldeído e o cianoacetato de etila para formação do intermediário que posteriormente irá reagir com a dimedona. Além disso, essa reação foi feita em refluxo.



Esquema 53. Síntese dos 4H-piranos propargilados derivados do cianoacetato de etila

Foram utilizados cinco diferentes aldeídos propargilados, dando origem aos 4H-Piranos propargilados derivados do cianoacetato de etila 18a-e, conforme Figura 56.

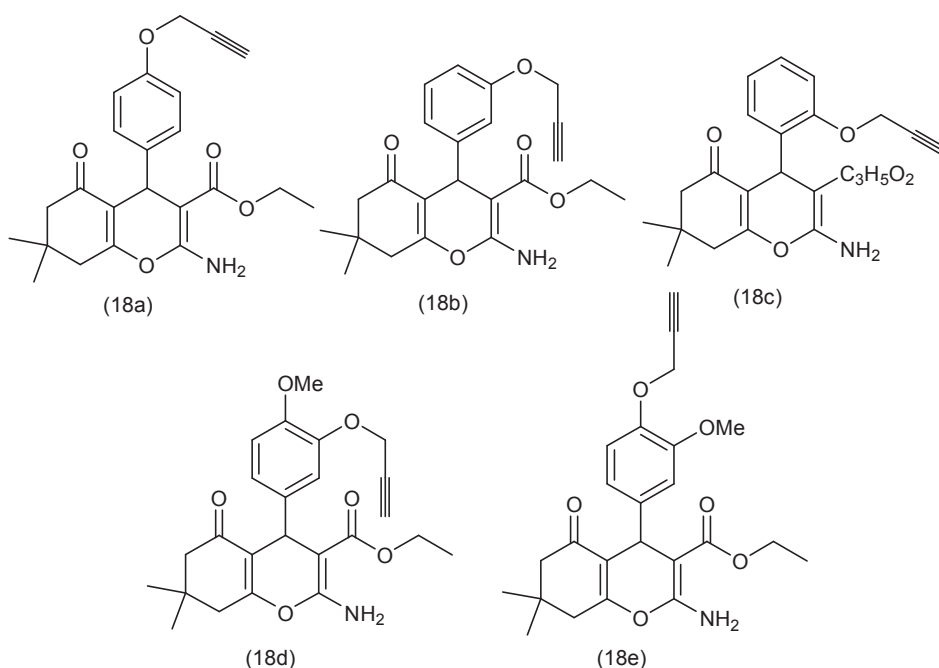


Figura 56. Estrutura dos 4*H*-piranos propargilados derivados do cianoacetato de etila

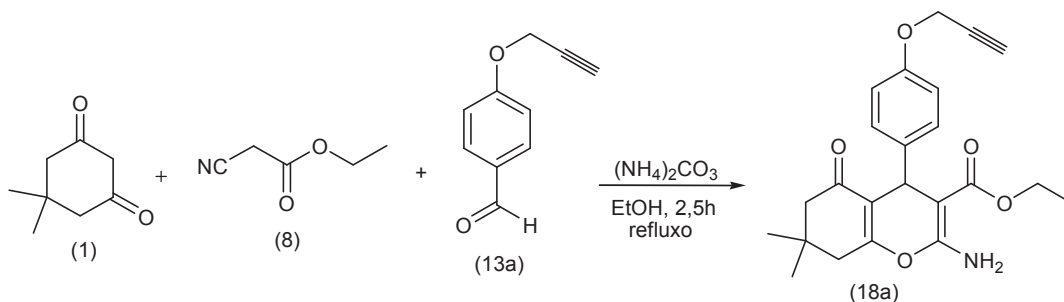
Na Tabela 8 está descrito o tempo de reação e rendimento para cada um dos 4*H*-piranos propargilados derivados do cianoacetato de etila que foram sintetizados.

Tabela 8. Síntese dos 4*H*-piranos propargilados derivados do cianoacetato de etila 18a-e

Composto	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
18a	2,5	86
18b	3	82
18c	2	79
18d	3,5	88
18e	2,5	81

De acordo com a Tabela 8, é possível concluir que a síntese dos 4*H*-piranos propargilados derivados do cianoacetato de etila foi satisfatória, pois os produtos foram obtidos com rendimentos que variam entre 79% e 88% em curtos intervalos de tempo.

A caracterização dos produtos foi realizada via de RMN ¹H, RMN ¹³C e espectroscopia no IV. O composto **18a** vai ser utilizado como exemplo na atribuição de sinais para essa série de 4*H*-piranos propargilados derivados do cianoacetato de etila. Podemos ver a síntese do composto **18a** no Esquema 54.



Esquema 54. Síntese do etil-2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carboxilato

No espectro de RMN de hidrogênio do composto **18a** (Figura 57), além dos sinais característicos discutidos anteriormente, é possível notar em 1,10 ppm um triplete, com constante de acoplamento $J = 8$ Hz, referente aos hidrogênios metílicos derivados do cianoacetato de etila; em 3,52 ppm um sinal largo referente ao hidrogênio acetilênico; entre 3,89-4,01 ppm um multiplete, referente aos hidrogênios carbinólicos derivados do cianoacetato de etila.

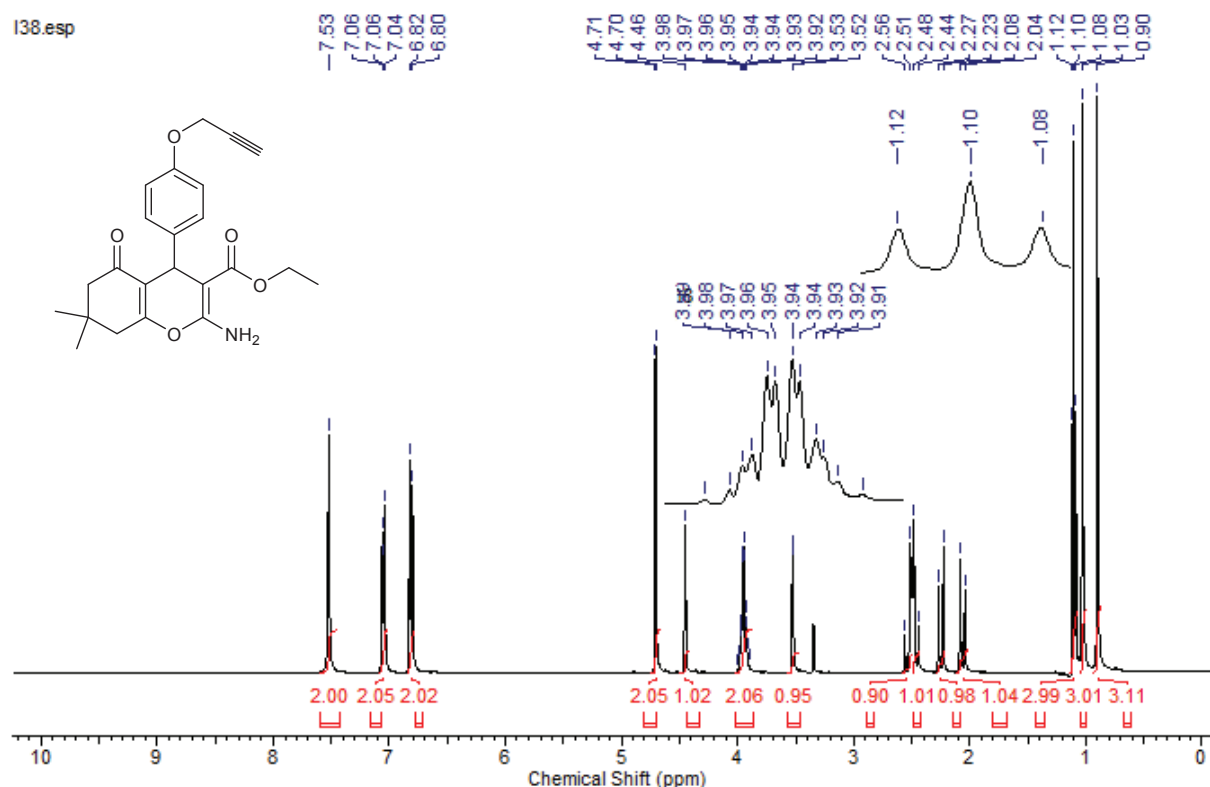


Figura 57. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do etil-2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carboxilato

Já no espectro de RMN de carbono do composto **18a** (Figura 58), além dos sinais característicos de piranos propargilados já atribuídos anteriormente, podem ser visualizados os sinais referentes ao cianoacetato de etila. Em 14,3 observa-se o pico referente ao carbono metílico derivado do cianoacetato de etila; em 58,8 ppm o pico do carbono carbinólico; em 168,1 ppm o carbono da carbonila. Além disso, em 78,1 e 79,5 ppm estão presentes os picos dos carbonos acetilênicos que são o principal indício de formação do produto.

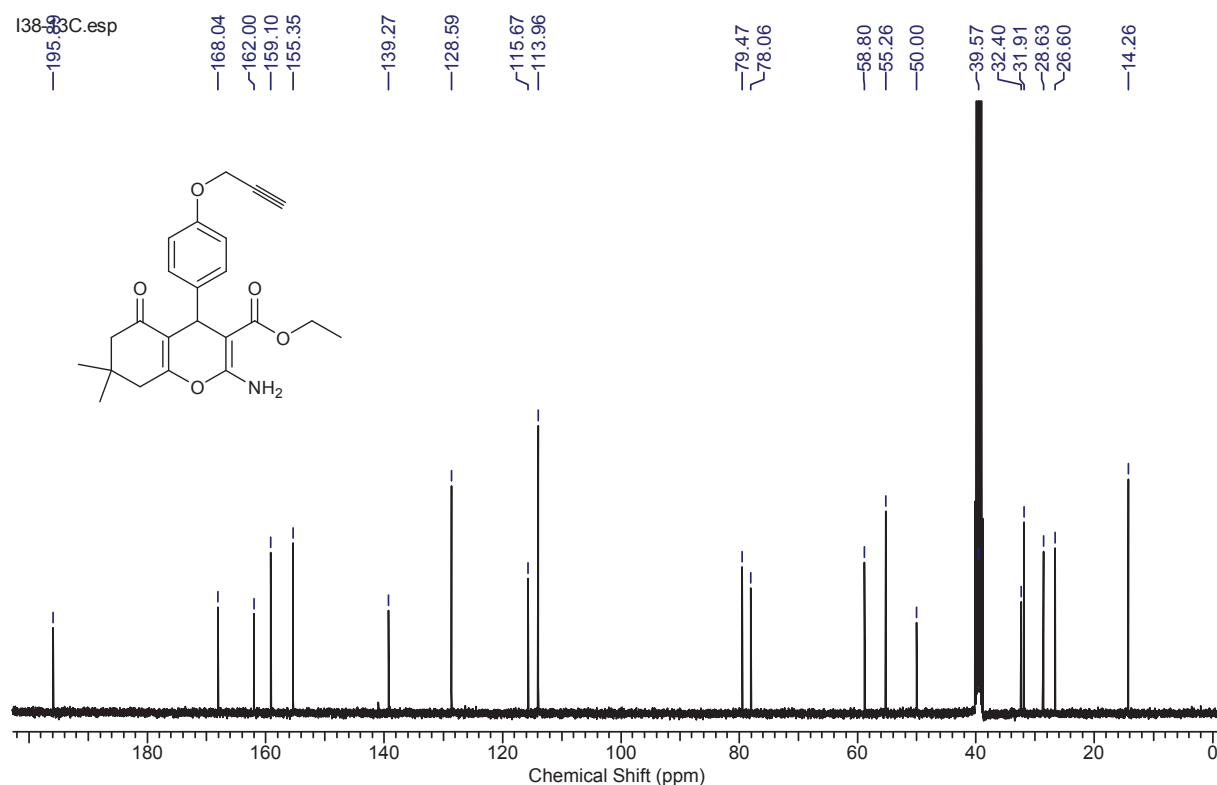


Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do etil-2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carboxilato

Por fim, ao analisarmos o espectro de infravermelho do composto **18a**, podemos verificar que em 1691 cm^{-1} aparece a banda da carbonila do éster, além dos outros picos característicos dos 4*H*-piranos propargilados (Figura 59).

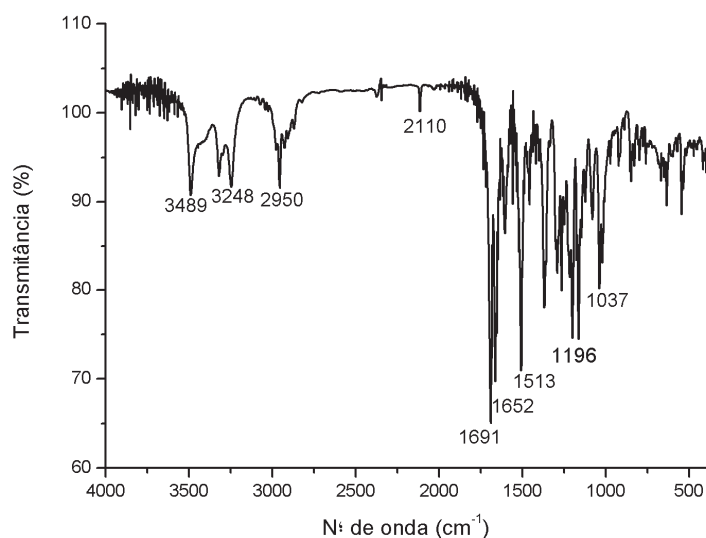
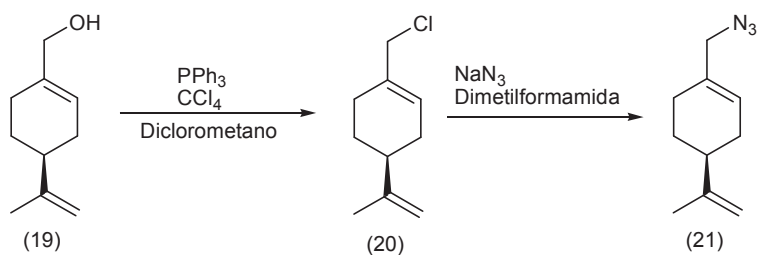


Figura 59. Espectro de IV (pastilha de KBr) do etil-2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carboxilato

3.6. SÍNTESE DA (*S*)-PERILIL AZIDA

Para construção dos híbridos perilil-4*H*-piranos, outra etapa a ser feita é a síntese da (*S*)-perilil azida, que irá participar da reação de ciclocondensação com os 4*H*-piranos propargilados. Para isso, será utilizado o (*S*)-álcool perílico (**19**) que será convertido em (*S*)-cloreto de perila (**20**) que, por sua vez, sofrerá uma azidação, formando (*S*)-perilil azida (**21**) (Esquema 55).

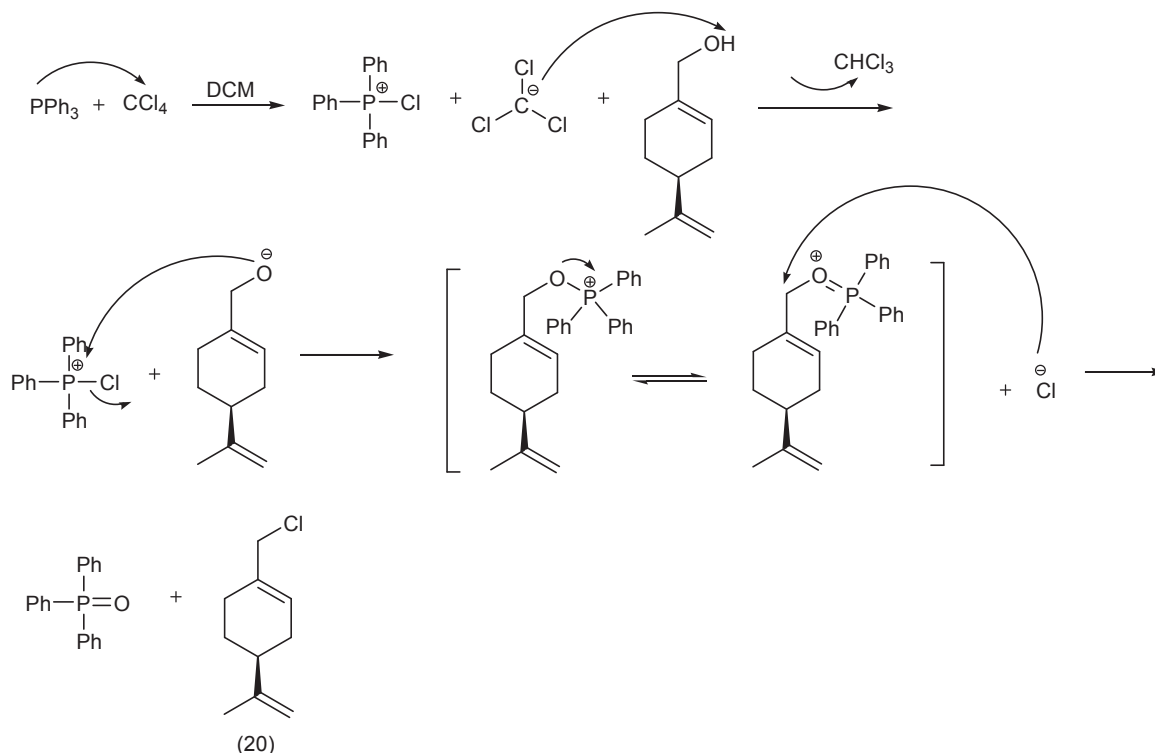


Esquema 55. Rota sintética para a obtenção da (*S*)-perilil azida

3.6.1. SÍNTESE DO (*S*)-CLORETO DE PERILA

Hui e colaboradores descreveram a reação de Appel, através da qual foi preparado o cloreto de perila. Primeiro a trifetilfosfina é ativada quando reage com o tetracloreto de

carbono. Então, o íon alcóxido que foi formado ataca o cloreto de trifetilfosfina. Por fim, o oxigênio do intermediário oxi-fosfônio que foi formado é substituído pelo cloreto através da reação do tipo SN2 (Esquema 56).¹²⁷



Esquema 56. Formação do cloreto de perila via reação de Appel

Através dessa metodologia, foi isolado o (*S*)-cloreto de perila (**20**), com rendimento de 86%. A caracterização do produto foi realizada via de RMN ¹H, RMN ¹³C e espectroscopia no IV.

No espectro de RMN de hidrogênio do (*S*)-cloreto de perila (Figura 60), nota-se entre 1,46 e 1,58 ppm um multipletto referente ao hidrogênio do anel perilil; em 1,75 ppm um singletto referente aos hidrogênios metílicos; nas regiões entre 1,85 e 1,91 ppm, 1,94 e 2,05 ppm, 2,12 e 2,21 ppm os multiplettos referentes aos hidrogênios do anel perilil, sendo que a complexidade desses sinais ocorre devido aos acoplamentos a longa distância e à presença do centro assimétrico na molécula; em 4,00 ppm e 4,04 ppm visualiza-se dois dupletos que estão muito próximos e seus picos laterais convergem, esses dupletos apresentam constante de acoplamento *J* de 12 Hz, referente aos hidrogênios diastereotópicos do metileno externo ao anel; em 4,72 ppm um sinal largo, referente ao hidrogênio vinílico terminal; na região entre

4,74 e 4,75 ppm um multipletto referente ao hidrogênio vinílico terminal; por fim, em 5,84 ppm um singlete referente ao hidrogênio vinílico do anel.

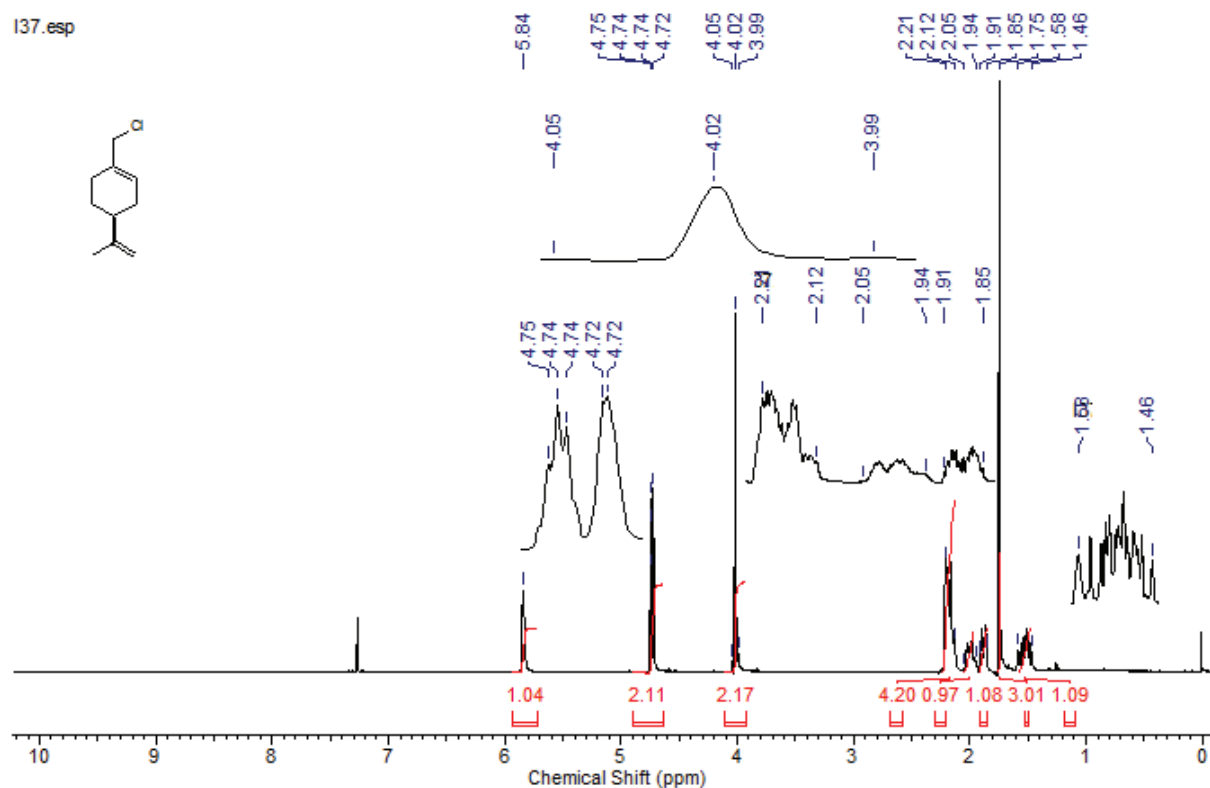


Figura 60. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (*S*)-cloreto de perila

Já no espectro de RMN de carbono do (*S*)-cloreto de perila (Figura 61), podem ser visualizados em 20,7; 26,3; 27,2; 30,6; 40,6 e 50,1 os seis carbonos sp^3 ; em 108,8; 127,0; 134,1 e 149,3 os quatro sinais dos carbonos sp^2 , conforme esperado.

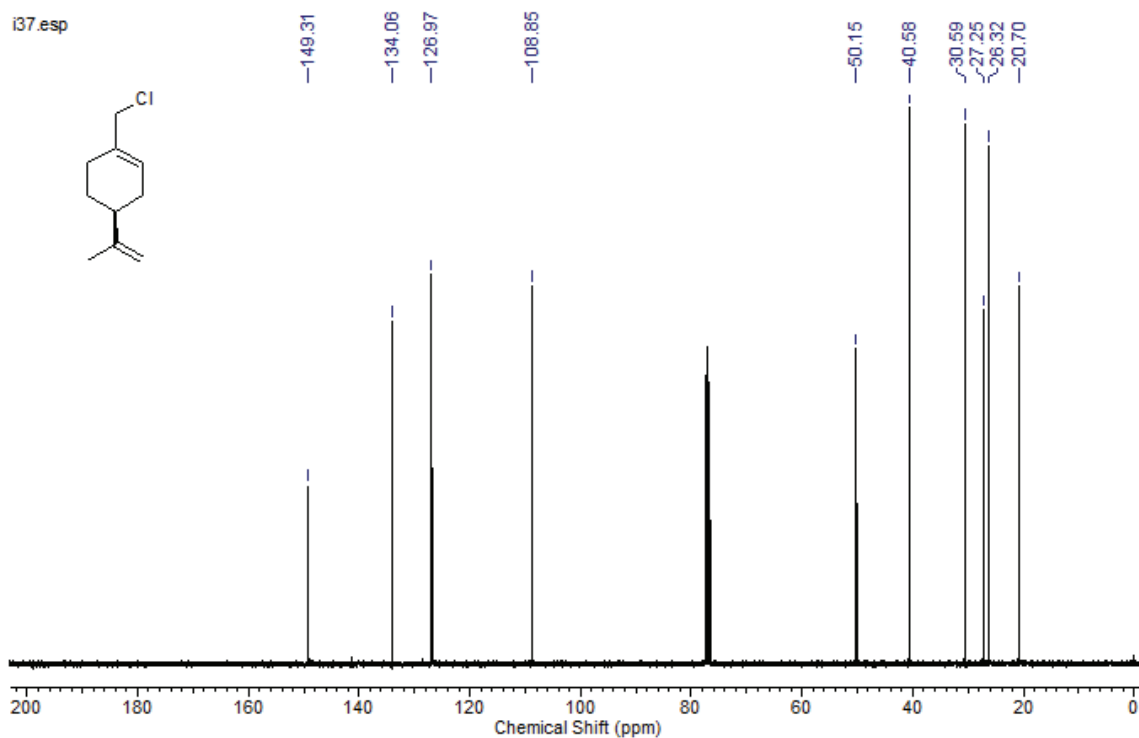


Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (*S*)-cloreto de perila

Por fim, ao analisarmos o espectro de infravermelho do (*S*)-cloreto de perila, pode-se destacar as bandas referentes ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$ em 1641 cm^{-1} , à deformação angular fora do plano de alenos em 882 cm^{-1} e ao estiramento da ligação $\text{C}-\text{Cl}$ em 680 cm^{-1} , conforme Figura 62.

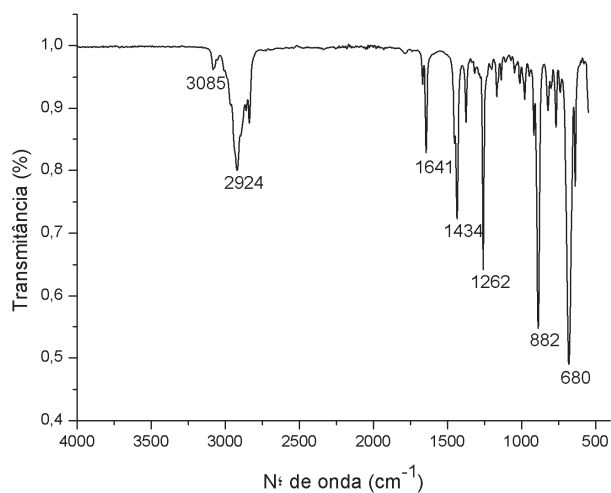
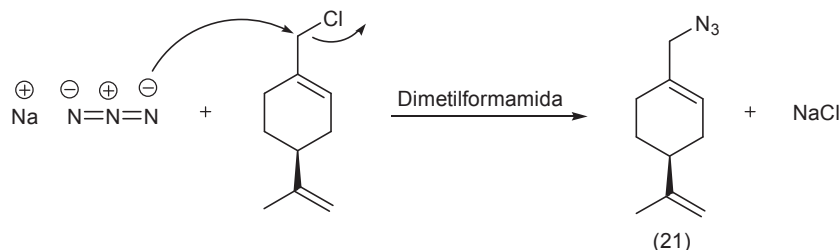


Figura 62. Espectro de IV (ATR) do (*S*)-cloreto de perila

3.6.2. SÍNTESE DA (S)-PERILIL AZIDA A PARTIR DO (S)-CLORETO DE PERILA

A (S)-perilil azida pode ser facilmente preparada a partir do (S)-cloreto de perila e azida de sódio. A reação ocorre via mecanismo S_N2 , no qual o nucleófilo N_3^- , formado após a ionização do sal inorgânico NaN_3 , ataca o haleto de alquila, gerando uma alquil azida,¹²⁸ no caso, a (S)-perilil azida (**21**), conforme o Esquema 57.



Esquema 57. Azidação do (S)-cloreto de perila

A (S)-perilil azida (**21**) foi obtida com rendimento de 84%, e foi caracterizada via RMN 1H , RMN ^{13}C e espectroscopia de IV.

O espectro de RMN de hidrogênio da (S)-perilil azida (Figura 63) é semelhante ao espectro discutido anteriormente. Além dos picos característicos dessa estrutura que já foram discutidos na atribuição do espectro de RMN do composto **20**, nota-se em 3,64 e 3,69 ppm dois dupletos, com constante de acoplamento J de 12 Hz, referente aos hidrogênios diastereotópicos do metileno externo ao anel, sendo que essa é a maior diferença do RMN de hidrogênio da (S)-perilil azida em relação ao seu precursor, devido ao deslocamento químico dos sinais referentes aos hidrogênios vizinhos ao grupo azida, pois as estruturas de ressonância do novo composto produzem um efeito de blindagem sobre os hidrogênios metilênicos vizinhos.

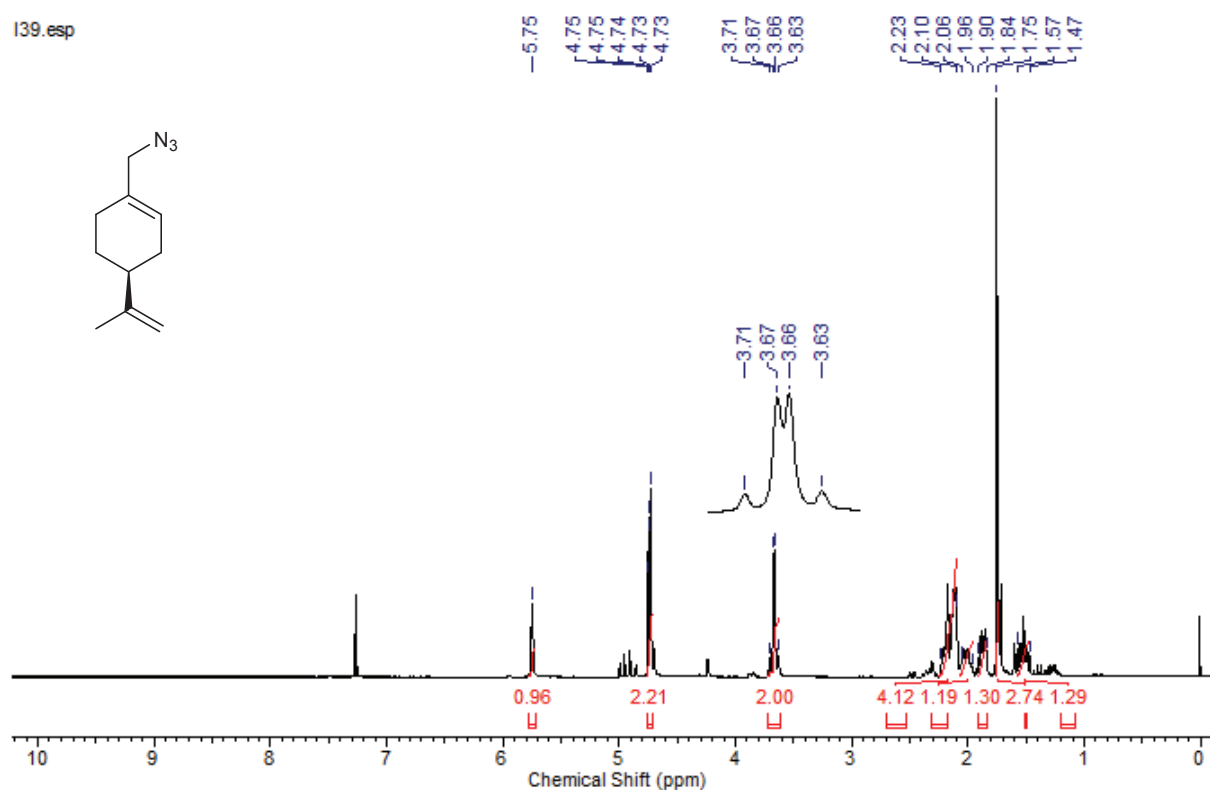


Figura 63. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) da (*S*)-perilil azida

Podemos notar a presença de pequenos picos de impurezas no RMN de hidrogênio. Isso pode ser explicado pela degradação da (*S*)-perilil azida à temperatura ambiente. Devido a isso, nem mesmo a coluna cromatográfica levou a obtenção do produto puro. Por isso, a (*S*)-perilil azida foi utilizada sem purificações adicionais. Zhou e Murphy relataram a formação de anéis triazólicos por ciclização intramolecular, a partir de uma porção azida e outra alceno, promovida por aquecimento.¹²⁹ Sabendo disso, é proposta a possível formação de pequenas quantidades do anel triazólico intramolecular, que seriam as impurezas presentes no RMN de hidrogênio.

Já no espectro de RMN de carbono da (*S*)-perilil azida (Figura 64), é possível notar apenas uma mudança significativa em relação ao espectro do seu precursor, o deslocamento do sinal referente ao carbono α -azida, para 57 ppm, enquanto que no cloreto esse sinal podia ser visualizado em 50 ppm.

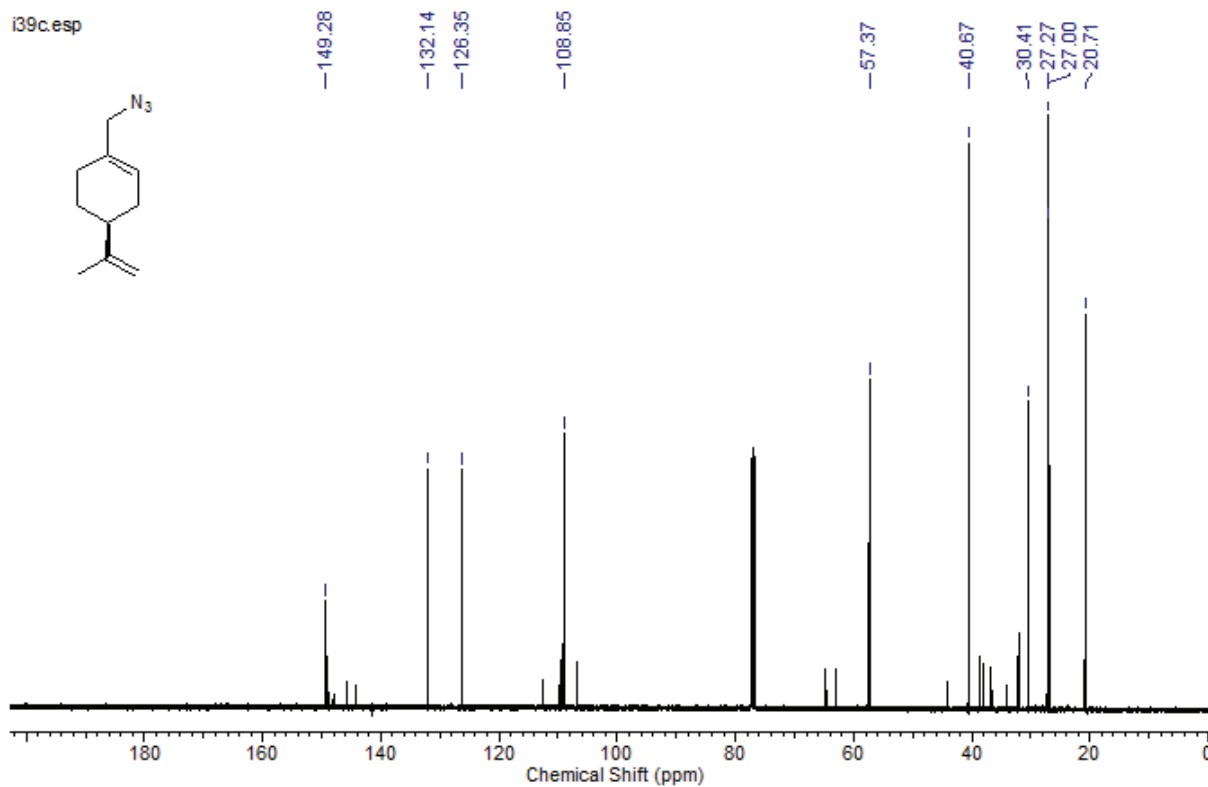


Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da (*S*)-perilil azida

Por fim, ao analisarmos o espectro de infravermelho da (*S*)-perilil azida, pode-se destacar a ocorrência de uma banda intensa em 2096 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico do grupo azido, bandas referentes ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$ em 1645 cm^{-1} e a deformação angular fora do plano de alcenos em 891 cm^{-1} , conforme Figura 65.

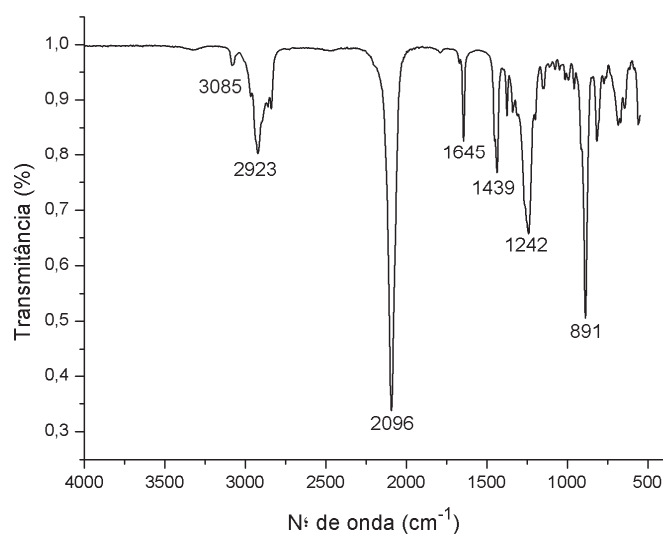


Figura 65. Espectro de IV (ATR) da (*S*)-perilil azida

3.7. SÍNTESE DOS HÍBRIDOS PERILIL-4*H*-PIRANOS

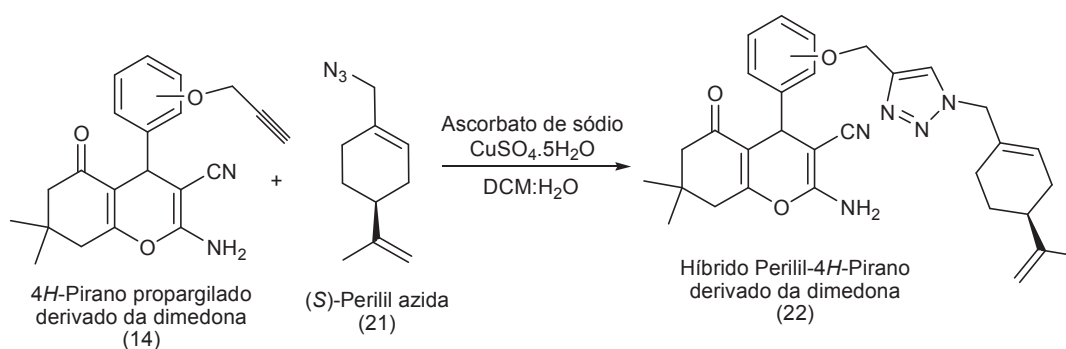
Após a preparação dos quinze 4*H*-piranos propargilados e da (*S*)-perilil azida, chegamos na etapa final, ou seja, preparação dos quinze novos compostos híbridos perilil-4*H*-piranos. Essa síntese foi realizada através da cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.

Para síntese dos híbridos perilil-4*H*-piranos foi utilizado um procedimento já descrito na literatura, que utiliza CuSO₄ como fonte de cobre. O Cu(I) é formado através de uma redução por ascorbato de sódio e a reação é realizada em duas fases, utilizando diclorometano e água como solventes.¹³⁰ A água é responsável por solubilizar o sal de cobre e seu redutor, enquanto que o diclorometano proporciona a solubilidade necessária para os compostos orgânicos, sendo assim, a reação ocorre na interface entre as fases não miscíveis.

Os híbridos perilil-4*H*-piranos sintetizados serão discutidos em três grupos, conforme a sua diversidade estrutural: híbridos perilil-4*H*-piranos derivados da dimedona, híbridos perilil-4*H*-piranos derivados da 1,3-ciclohexadiona e híbridos perilil-4*H*-piranos derivados do cianoacetato de etila.

3.7.1. SÍNTESE DOS HÍBRIDOS PERILIL-4H-PIRANOS DERIVADOS DA DIMEDONA

No Esquema 58 é apresentado um esquema geral para síntese dos híbridos perilil-4H-piranos derivados da dimedona (**22**). Essa síntese foi feita através da reação entre os 4H-piranos propargilados derivados da dimedona (**14a-e**) e a (S)-perilil azida (**21**), utilizando uma mistura de diclorometano/água como solventes e Cu(I) como catalisador, pois o CuSO₄ é reduzido pelo ascorbato de sódio.



Esquema 58. Síntese dos híbridos perilil-4H-piranos derivados da dimedona

Para se obter uma família de compostos estruturalmente diversificada, foram utilizados cinco diferentes 4H-piranos propargilados, dando origem aos híbridos perilil-4H-piranos derivados da dimedona 22a-e, conforme Figura 66.

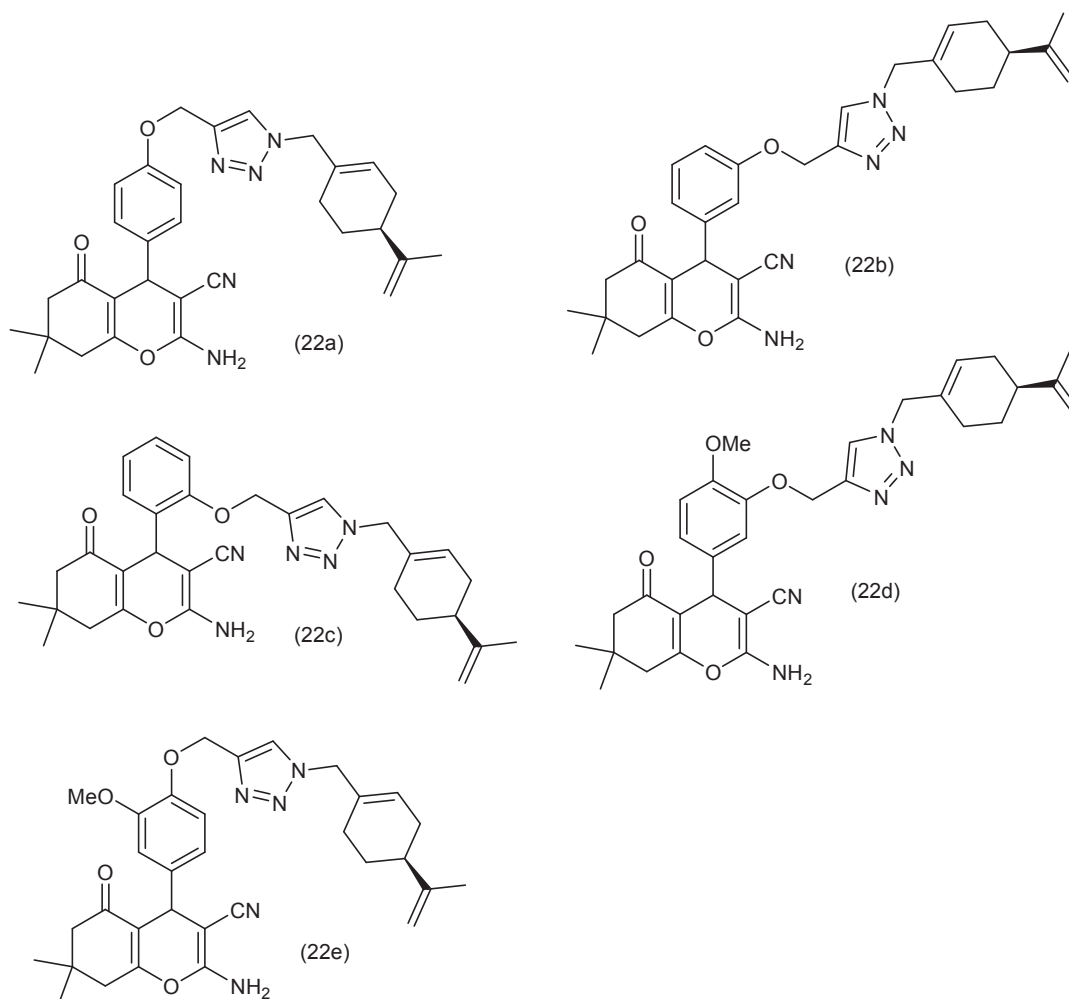


Figura 66. Estrutura dos híbridos perilil-4*H*-piranos derivados da dimedona

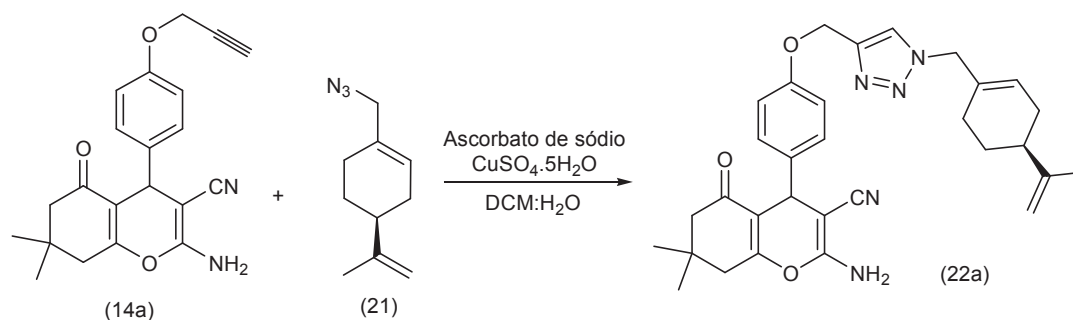
Os híbridos **22a-e** foram obtidos após 24h de reação à temperatura ambiente com bons rendimentos, conforme a tabela 9. A purificação dos híbridos **22a-e** foi realizada por separação por cromatografia em coluna de sílica-gel.

Tabela 9. Síntese dos híbridos perillyl-4*H*-piranos derivados da dimedona 22a-e

Composto	Rendimento (%)
22a	76
22b	79
22c	81
22d	78
22e	82

De acordo com a Tabela 9, pode-se concluir que os híbridos peririlil-4*H*-piranos derivados da dimedona foram sintetizados com sucesso, obtendo-se bons rendimentos.

A caracterização dos produtos foi realizada via análises de RMN ¹H, RMN ¹³C e espectroscopia no IV. O composto **22a** vai ser utilizado como exemplo na atribuição de sinais para essa série de híbridos peririlil-4*H*-piranos derivados da dimedona. Podemos ver a síntese do composto **22a** no Esquema 59.



Esquema 59. Síntese do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(*S*)-peririlil-metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

No espectro de RMN de hidrogênio do composto **22a** (Figura 67), nota-se em 1,03 e 1,10 ppm dois singletos referentes aos hidrogênios metílicos derivados da dimedona; entre 1,41 e 1,51 ppm um multipletto referente ao hidrogênio metilênico do anel peririlil; em 1,73 ppm um singletto referente aos hidrogênios metílicos do isopropilideno; nas regiões entre 1,80 e 1,84 ppm, 1,94 e 2,05 ppm, 2,11 e 2,17 ppm os multiplettos referentes aos hidrogênios metilênicos do anel peririlil, sendo que a complexidade desses sinais ocorre devido aos acoplamentos a longa distância e à presença do centro assimétrico na molécula; entre 2,21 e 2,26 ppm o multipletto referente aos hidrogênios metilênicos γ -carbonila derivados da dimedona; em 2,44 ppm um triplete, com constante de acoplamento *J* de 20 Hz, referente aos outros dois hidrogênios metilênicos α -carbonila derivados da dimedona; em 4,36 ppm um singletto referente ao hidrogênio benzílico; em 4,61 ppm um dupletto, com constante de acoplamento *J* de 12 Hz, referente aos hidrogênios vinílicos do isopropilideno; em 4,72 ppm um dupletto, com constante de acoplamento *J* de 16 Hz, referente aos hidrogênios amínicos do triazol; em 4,83 ppm e 4,87 ppm dois duplettos que estão muito próximos e convergem, com constante de acoplamento *J* de 16 Hz, referente aos hidrogênios carbinólicos do triazol; em 5,17 ppm um singletto referente aos hidrogênios do grupo NH₂; em 5,77 um singletto referente ao hidrogênio vinílico peririlil; em 6,90 ppm um dupletto, com constante de acoplamento *J* de 8

Hz, referente aos hidrogênios aromáticos; em 7,16 ppm um duplete, com constante de acoplamento J de 8 Hz, referente aos hidrogênios aromáticos; por fim, em 7,56 ppm um singlete referente ao hidrogênio triazólico que é o principal indicativo de formação do produto. A atribuição dos sinais do composto híbrido **22a** foi feita com base nos seus precursores **14a** e **21**. Nessa atribuição, foi possível visualizar o desaparecimento do sinal do hidrogênio acetilênico do 4*H*-pirano propargilado **14a** e o aparecimento do hidrogênio triazólico do produto **22a**, conforme citado anteriormente.

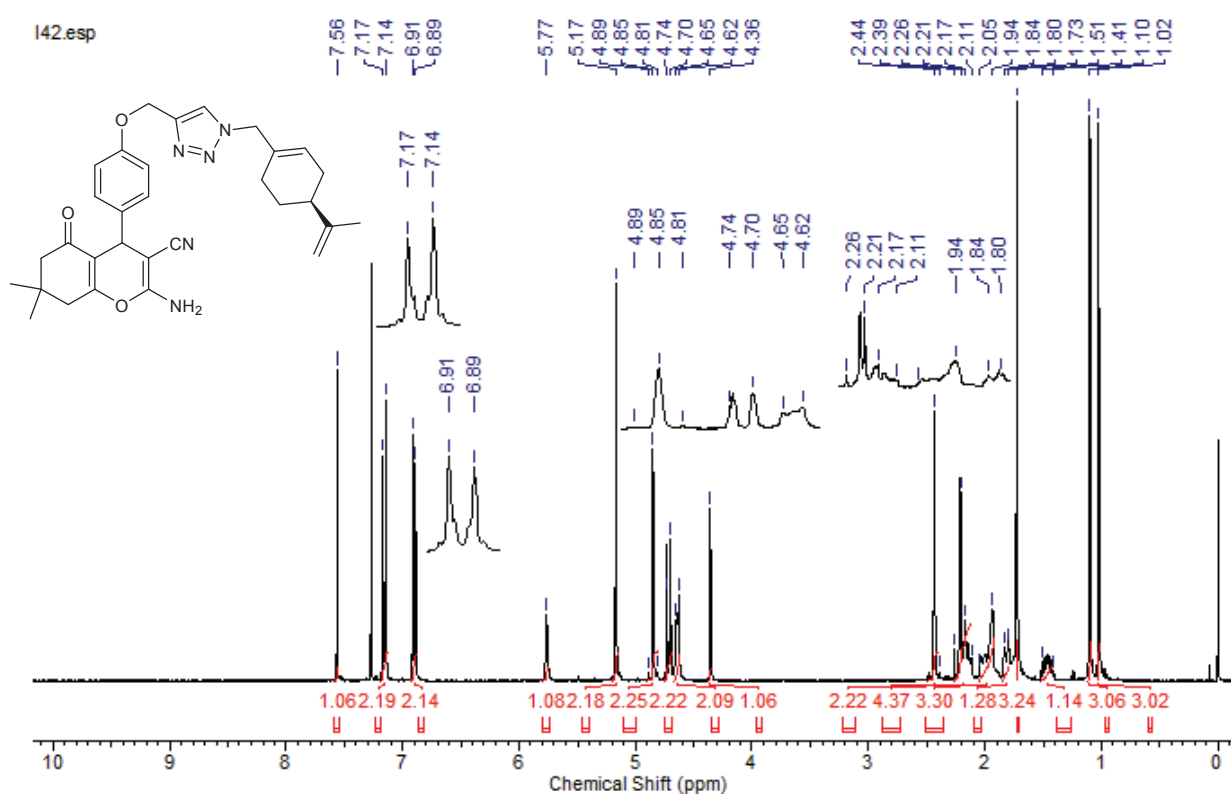


Figura 67. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(*S*)-perilil-metil)-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

Já o espectro de RMN de carbono do composto **22a** (Figura 68), está coerente com o esperado no que diz respeito à quantidade de picos, e as regiões em que os mesmos são esperados. Em relação ao 4*H*-pirano propargilado, pode ser destacado o desaparecimento dos picos referentes aos carbonos sp da ligação tripla e o aparecimento de dois novos carbonos na região dos aromáticos. Na atribuição do espectro de carbono dos reagentes e do produto não é possível detectar a origem exata de todos os sinais, mas é possível perceber que o espectro do produto **22a** está de acordo com o esperado.

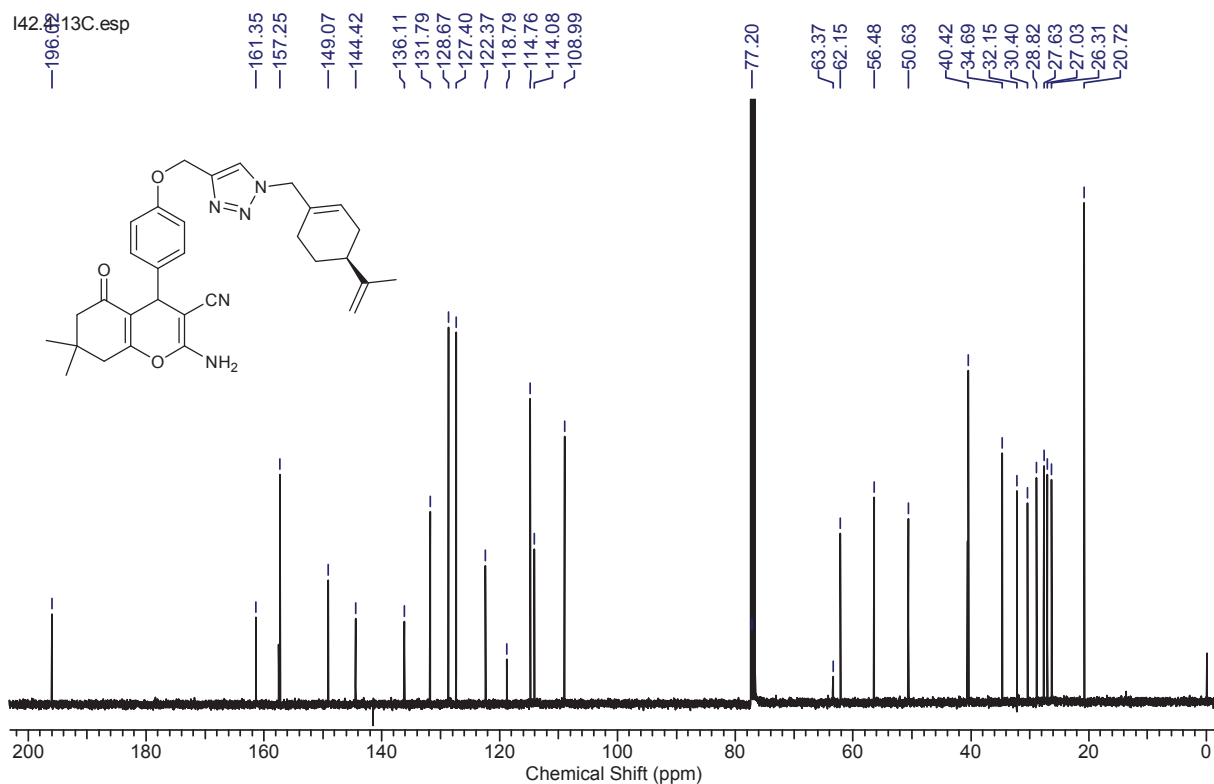


Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila

Por fim, ao analisarmos o espectro de infravermelho do composto **22a**, podemos verificar que em 3172 cm^{-1} pode ser vista uma banda referente à amina primária (a amina primária fornece dois picos pronunciados originários do estiramento simétrico e assimétrico das duas ligações N-H); em 2948 cm^{-1} aparece a banda referente ao carbono sp^3 da ligação C-H; em 2183 cm^{-1} aparece a banda referente à nitrila que possui absorção média; pode-se destacar o desaparecimento da banda fraca e aguda em torno de 2120 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação tripla do alcino do 4H-pirano propargilado e da banda intensa por volta de 2100 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico do grupo N_3 da perilil azida; em 1679 cm^{-1} nota-se a banda referente à carbonila; por fim, em 1372 cm^{-1} nota-se a banda referente ao estiramento $\text{N}=\text{N}$ do anel triazol. O espectro pode ser visto na Figura 69.

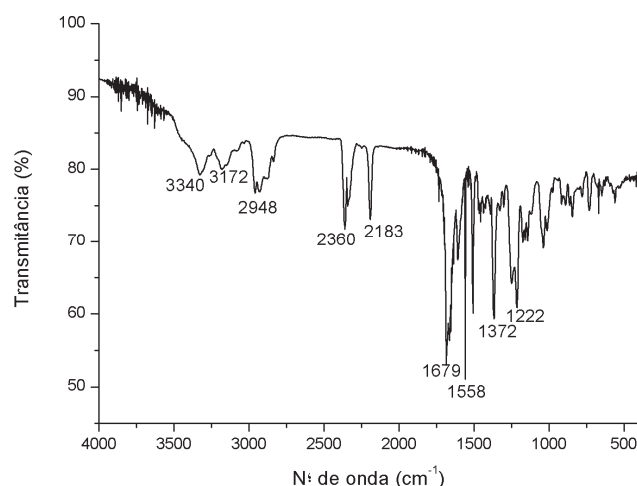
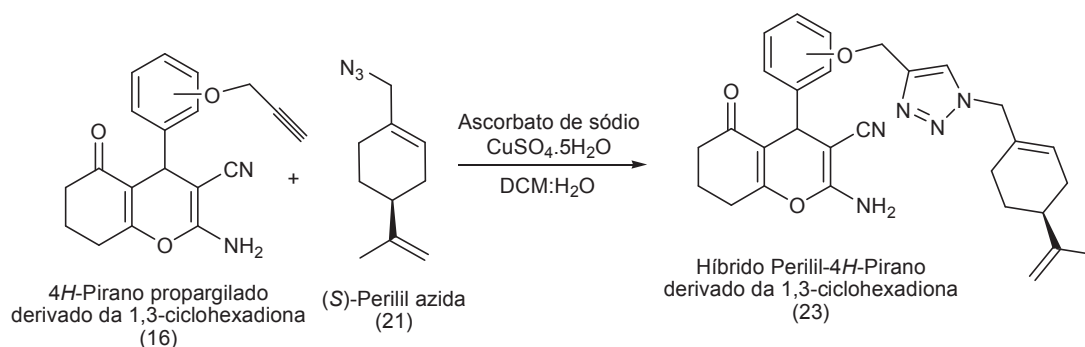


Figura 69. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(*S*)-perilil-metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

3.7.2. SÍNTESE DOS HÍBRIDOS PERILIL-4*H*-PIRANOS DERIVADOS DA 1,3-CICLOHEXADIONA

No Esquema 60 é apresentado um esquema geral para síntese dos híbridos perilil-4*H*-piranos derivados da 1,3-ciclohexadiona (**23**). Essa síntese foi feita através da reação entre os 4*H*-piranos propargilados derivados da 1,3-ciclohexadiona (**16a-e**) e a (*S*)-perilil azida (**21**), utilizando uma mistura de diclorometano/água como solventes e Cu(I) como catalisador, pois o CuSO₄ é reduzido pelo ascorbato de sódio.



Esquema 60. Síntese dos híbridos perilil-4*H*-piranos derivados da 1,3-ciclohexadiona

Para se obter uma família de compostos estruturalmente diversificada, foram utilizados cinco diferentes 4*H*-piranos propargilados, dando origem aos híbridos periril-4*H*-piranos derivados da 1,3-ciclohexadiona **23a-e**, conforme Figura 70.

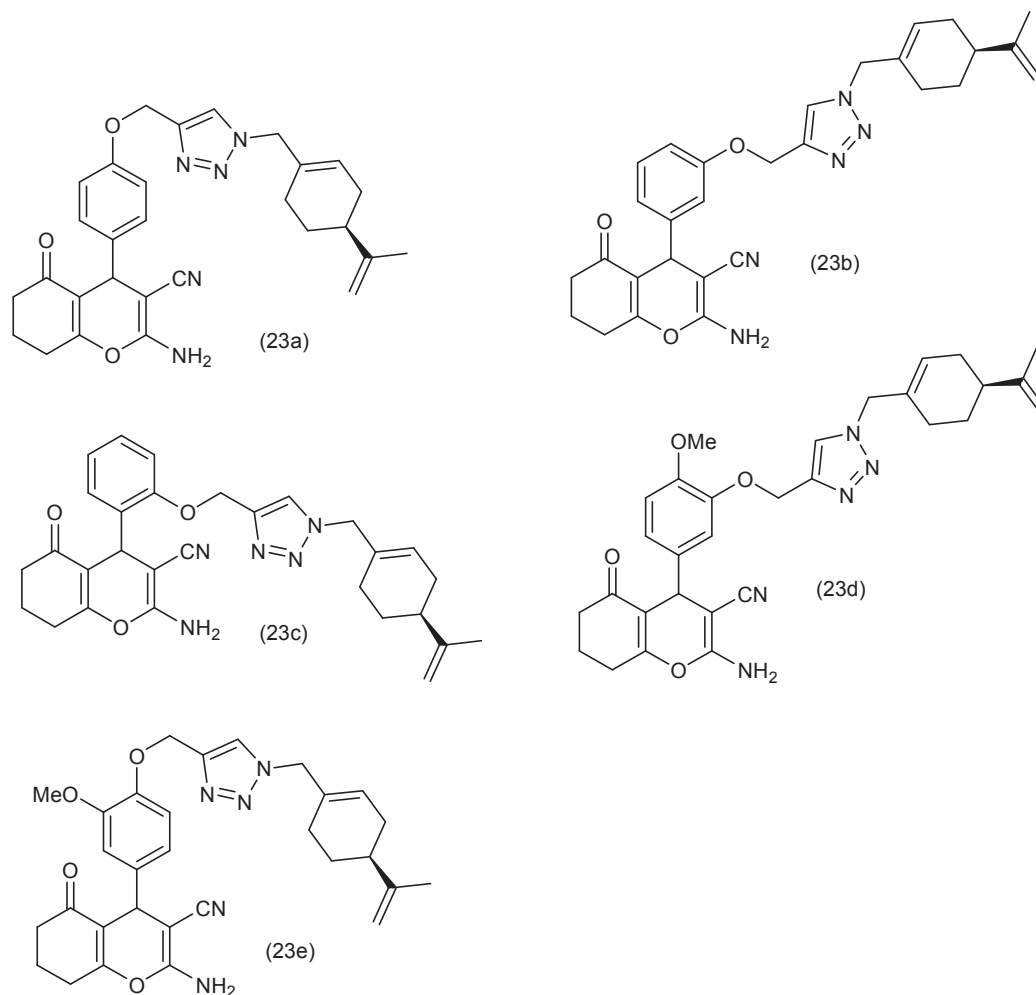


Figura 70. Estrutura dos híbridos periril-4*H*-piranos derivados da 1,3-ciclohexadiona

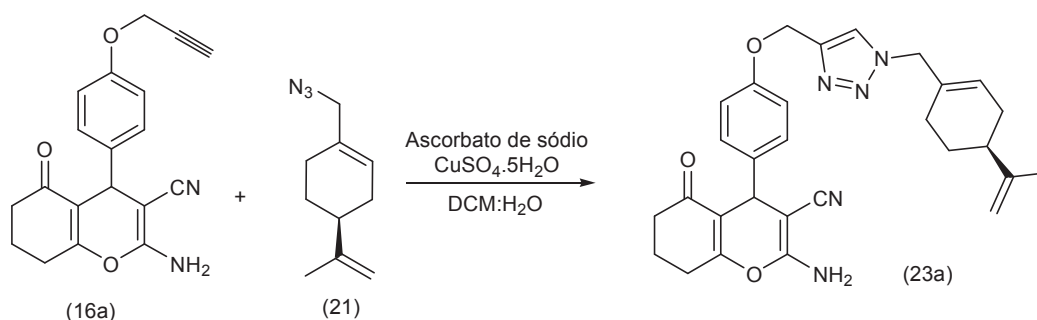
Os híbridos **23a-e** foram obtidos após 24h de reação à temperatura ambiente com bons rendimentos, conforme a tabela 10. A purificação dos híbridos **23a-e** foi realizada por separação por cromatografia em coluna de sílica-gel.

Tabela 10. Síntese dos híbridos perilil-4*H*-piranos derivados da 1,3-ciclohexadiona 23a-e

Composto	Rendimento (%)
23a	77
23b	81
23c	79
23d	82
23e	84

De acordo com a Tabela 10, pode-se concluir que os híbridos perilil-4*H*-piranos derivados da 1,3-ciclohexadiona foram sintetizados com sucesso, obtendo-se bons rendimentos.

A caracterização dos produtos foi realizada via análises de RMN ¹H, RMN ¹³C e espectroscopia no IV. O composto **23a** vai ser utilizado como exemplo na atribuição de sinais para essa série de híbridos perilil-4*H*-piranos derivados da 1,3-ciclohexadiona. Podemos ver a síntese do composto **23a** no Esquema 61.



Esquema 61. Síntese do 2-amino-5-oxo-4-((4-((1-(*S*)-perilil-metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

A atribuição dos sinais do composto híbrido **23a** foi feita com base nos seus precursores **16a** e **21**. Nessa atribuição, foi possível visualizar o desaparecimento do sinal do hidrogênio acetilênico do 4*H*-pirano propargilado **16a** e o aparecimento do hidrogênio triazólico do produto **23a**. É possível verificar que o espectro do composto **23a** é semelhante ao espectro do composto **22a**, visto que a diferença entre as duas estruturas encontra-se na variação do composto 1,3-dicarbonílico, anteriormente foi utilizada a dimedona e agora a 1,3-ciclohexadiona, no RMN de hidrogênio do composto **23a** pode ser observado que as principais diferenças em relação ao composto **22a** estão na ausência dos singletos referentes

aos hidrogênios metílicos derivados da dimedona em aproximadamente 1 ppm e no aparecimento do multipeto referente aos hidrogênios metilênicos β -carbonila em aproximadamente 2,5 ppm.

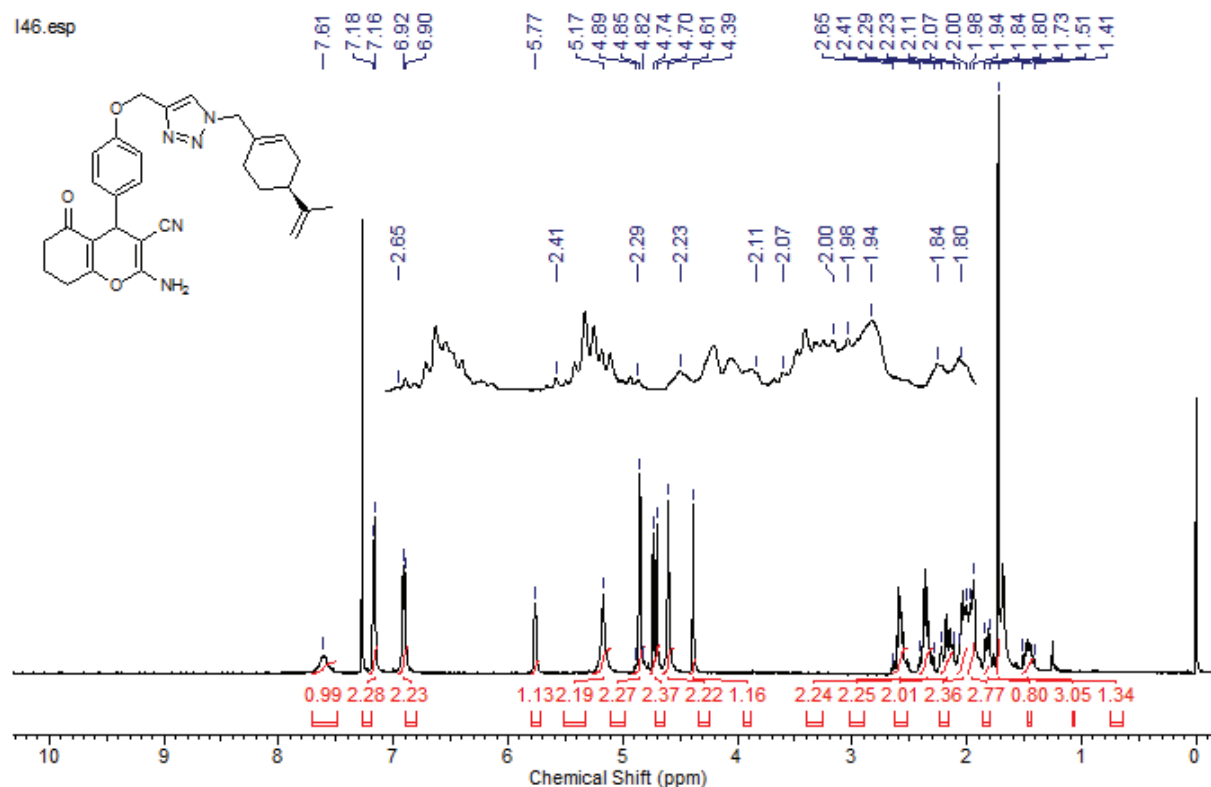


Figura 71. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-amino-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila

Já o espectro de RMN de carbono do composto **23a** (Figura 72) visualiza-se a presença de todos os sinais esperados. Como anteriormente, em relação ao 4H-pirano propargilado, pode ser destacado o desaparecimento dos picos referentes aos carbonos sp da ligação tripla e o aparecimento de dois novos carbonos na região dos aromáticos. Uma diferença que pode ser destacada em relação ao espectro do composto **22a** é a ausência dos carbonos metílicos que eram derivados da dimedona.

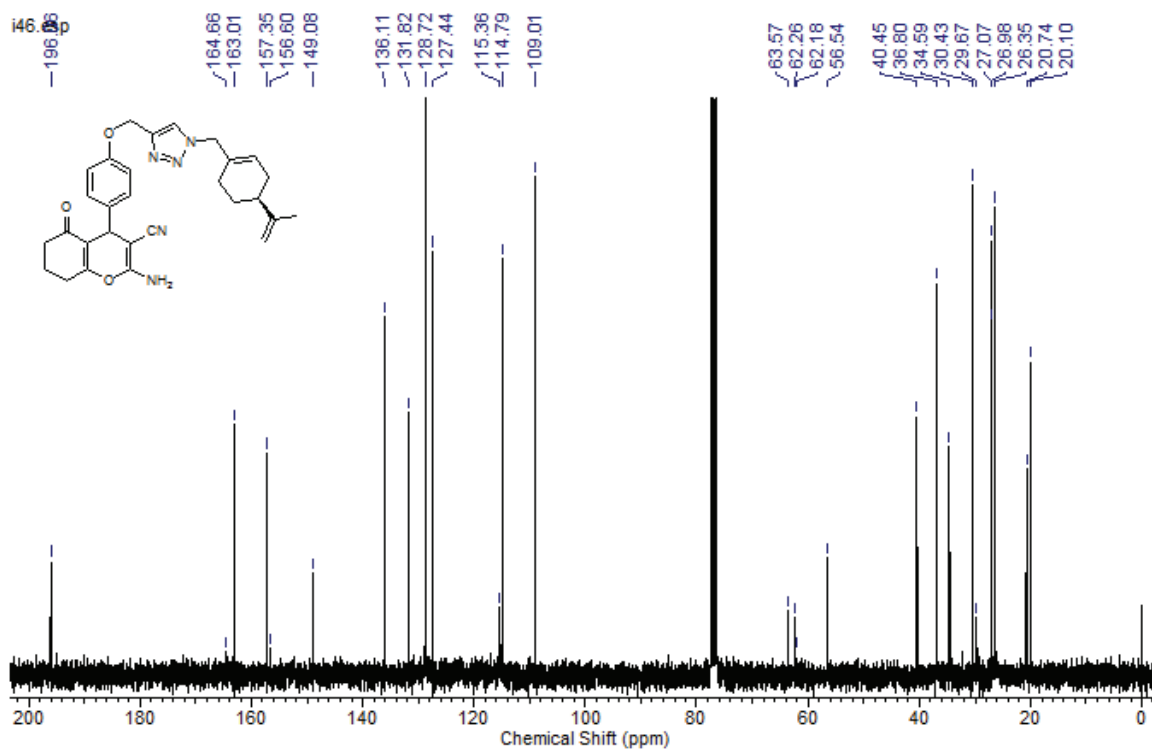


Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-amino-5-oxo-4-((4-((1-*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

Por fim, ao analisarmos o espectro de infravermelho do composto **23a** (Figura 73), podemos verificar a presença das mesmas bandas já descritas para o composto **22a**. Pode-se destacar a banda referente ao estiramento $\text{N}=\text{N}$ do anel triazol, visualizada em 1353 cm^{-1} .

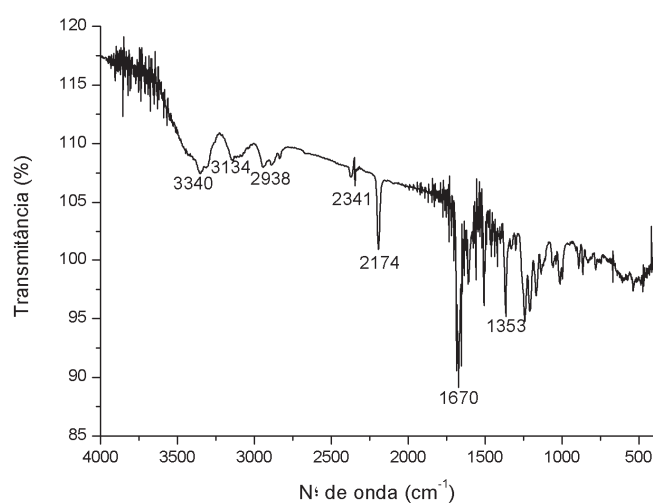
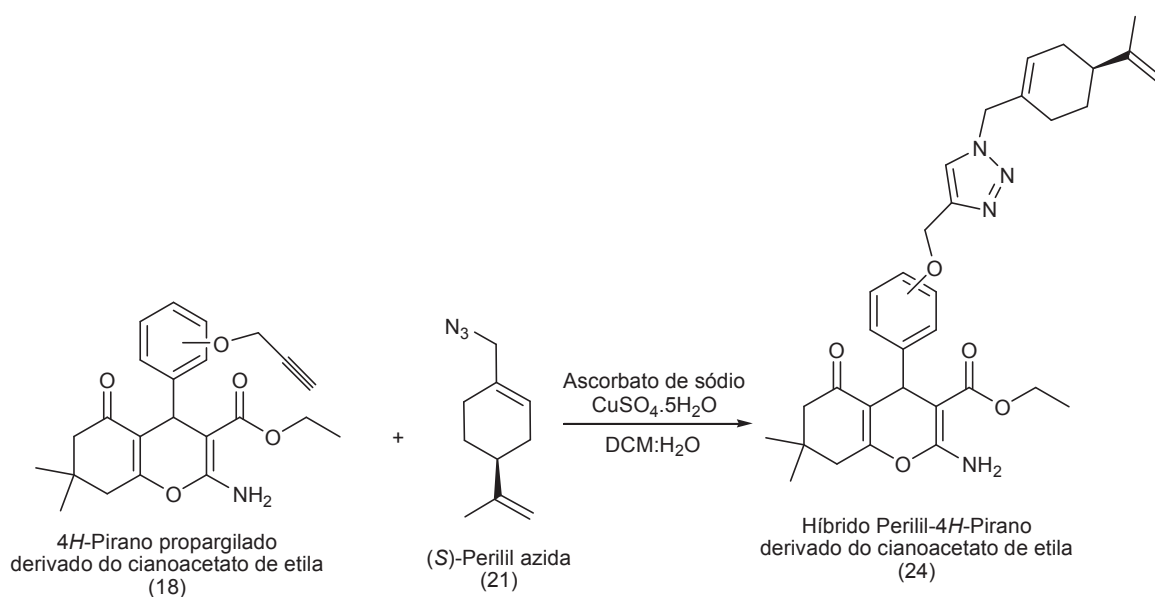


Figura 73. Espectro de IV (pastilha de KBr) do 2-amino-5-oxo-4-((4-((1-*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila

3.7.3. SÍNTESE DOS HÍBRIDOS PERILIL-4H-PIRANOS DERIVADOS DO CIANOACETATO DE ETILA

No Esquema 62 é apresentado um esquema geral para síntese dos híbridos perilil-4*H*-piranos derivados do cianoacetato de etila (**24**). Essa síntese foi feita através da reação entre os 4*H*-piranos propargilados derivados do cianoacetato de etila (**18a-e**) e a (*S*)-perilil azida (**21**), utilizando uma mistura de diclorometano/água como solventes e Cu(I) como catalisador, pois o CuSO₄ é reduzido pelo ascorbato de sódio.



Esquema 62. Síntese dos híbridos perilil-4*H*-piranos derivados do cianoacetato de etila

Para se obter uma família de compostos estruturalmente diversificada, foram utilizados cinco diferentes 4*H*-piranos propargilados, dando origem aos híbridos perilil-4*H*-piranos derivados do cianoacetato de etila 24a-e, conforme Figura 74.

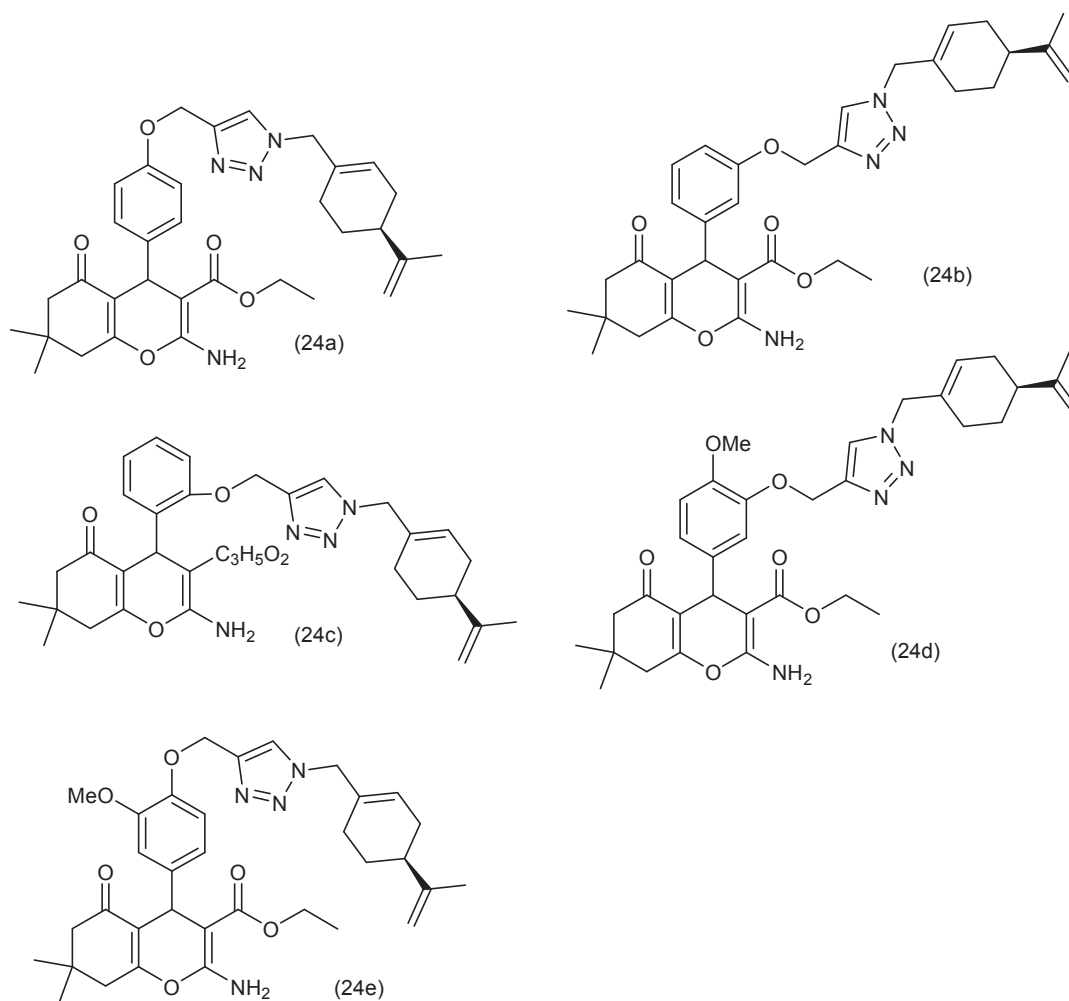


Figura 74. Estrutura dos híbridos perilil-4*H*-piranos derivados do cianoacetato de etila

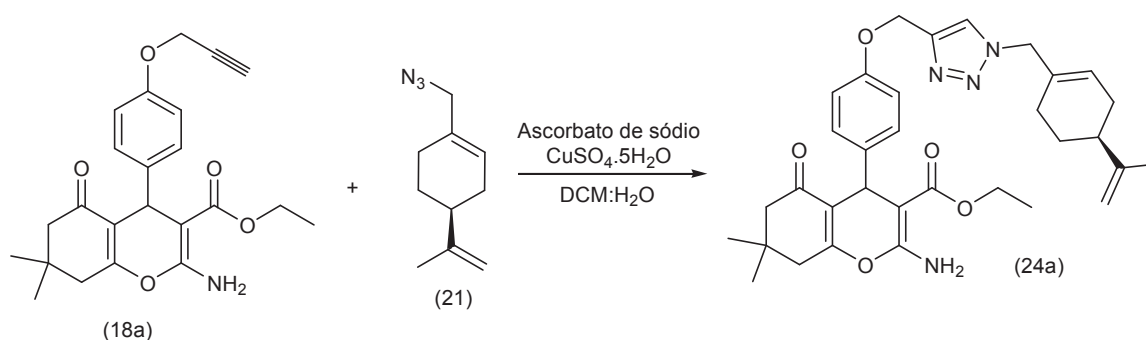
Os híbridos **24a-e** foram obtidos após 24h de reação à temperatura ambiente com bons rendimentos, conforme a tabela 11. A purificação dos híbridos **24a-e** foi realizada por separação por cromatografia em coluna de sílica-gel.

Tabela 11. Síntese dos híbridos perilil-4*H*-piranos derivados do cianoacetato de etila 24a-e

Composto	Rendimento (%)
24a	69
24b	72
24c	80
24d	76
24e	83

De acordo com a Tabela 11, pode-se concluir que os híbridos perilil-4*H*-piranos derivados do cianoacetato de etila foram sintetizados com sucesso, obtendo-se rendimentos que variam entre 69% e 83%.

A caracterização dos produtos foi realizada via análises de RMN ¹H, RMN ¹³C e espectroscopia no IV. O composto **24a** vai ser utilizado como exemplo na atribuição de sinais para essa série de híbridos perilil-4*H*-piranos derivados do cianoacetato de etila. Podemos ver a síntese do composto **24a** no Esquema 63.



Esquema 63. Síntese do etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(*S*)-perilil-metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carboxilato

No espectro de RMN de hidrogênio do composto **24a** (Figura 75), a atribuição dos picos é semelhante ao RMN do composto **22a**, sendo que a principal diferença é a presença do grupo cianoacetato de etila, sendo assim, é possível observar que além dos picos descritos para o composto **22a** visualiza-se em 1,14 ppm um tripleto, com constante de acoplamento *J* de 8 Hz, referente ao hidrogênio metílico derivado do cianoacetato de etila; em 4,00 ppm um sinal largo, referente aos hidrogênios carbinólicos do cianoacetato de etila. A atribuição dos sinais do composto híbrido **24a** foi feita com base nos seus precursores **18a** e **21**. Nessa atribuição, foi possível visualizar o desaparecimento do sinal do hidrogênio acetilênico do 4*H*-pirano propargilado **18a** e o aparecimento do hidrogênio triazólico do produto **24a**.

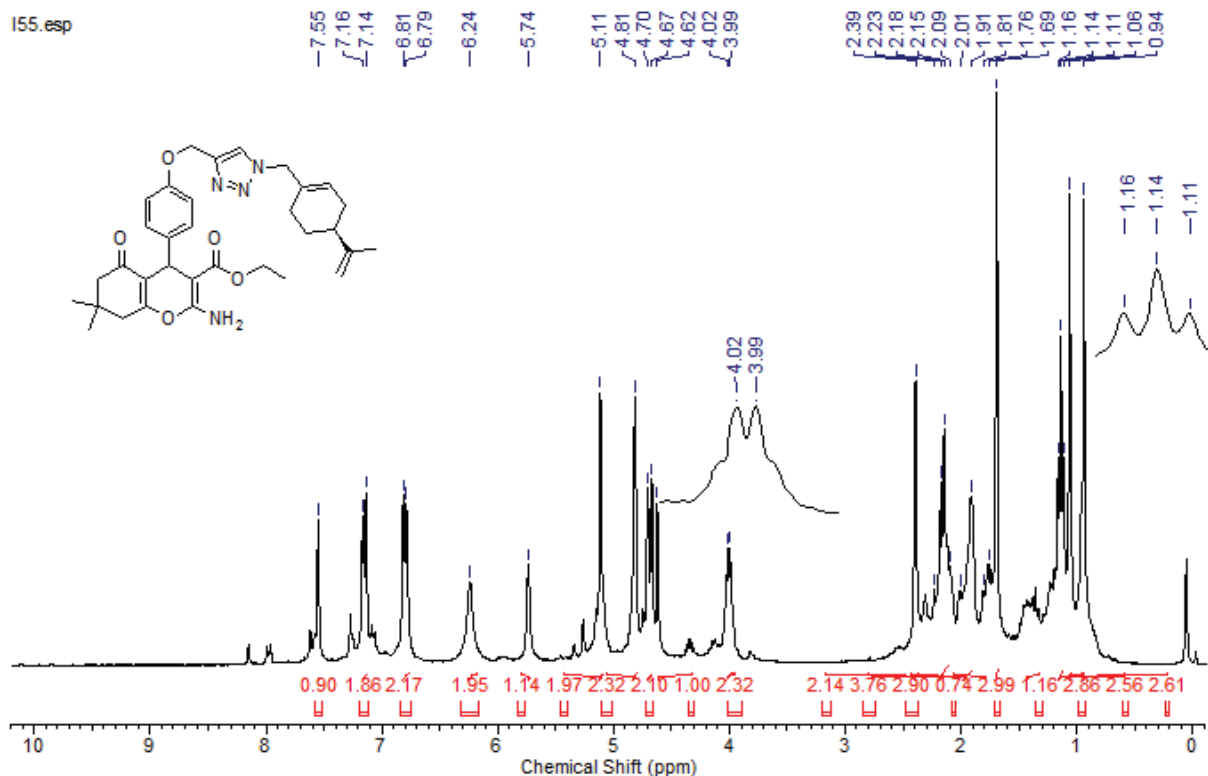


Figura 75. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato

Já o espectro de RMN de carbono do composto **24a** (Figura 76), está coerente com o esperado no que diz respeito à quantidade de picos, e as regiões em que os mesmos são esperados. Em relação ao 4H-pirano propargilado, pode ser destacado o desaparecimento dos picos referentes aos carbonos sp da ligação tripla e o aparecimento de dois novos carbonos na região dos aromáticos. Na atribuição do espectro de carbono dos reagentes e do produto não é possível detectar a origem exata de todos os sinais, mas é possível perceber que o espectro do produto **24a** está de acordo com o esperado. Em comparação ao espectro de carbono do composto **22a**, é possível visualizar agora a presença do pico em 169,0 ppm referente ao carbono da carbonila derivado do grupo cianoacetato de etila.

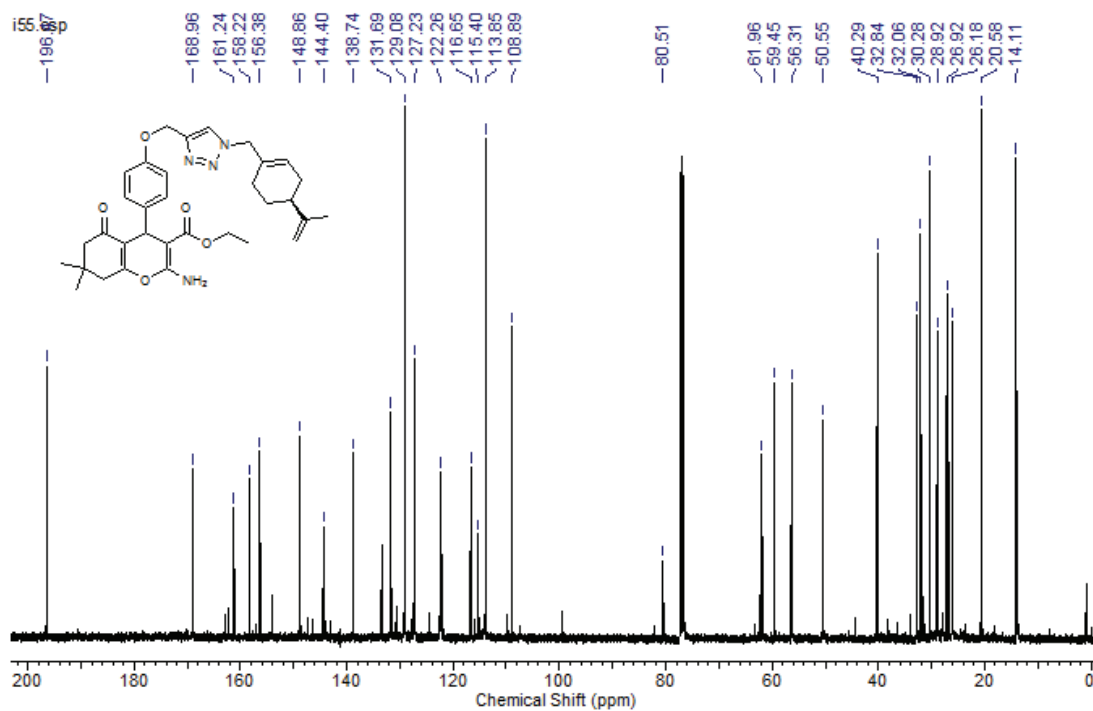


Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato

O espectro de infravermelho do composto **24a** é semelhante ao espectro do composto **22a**, podendo-se visualizar as bandas características do híbrido, como a banda em 1381 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{N}=\text{N}$ do anel triazol. O espectro pode ser visualizado na Figura 77.

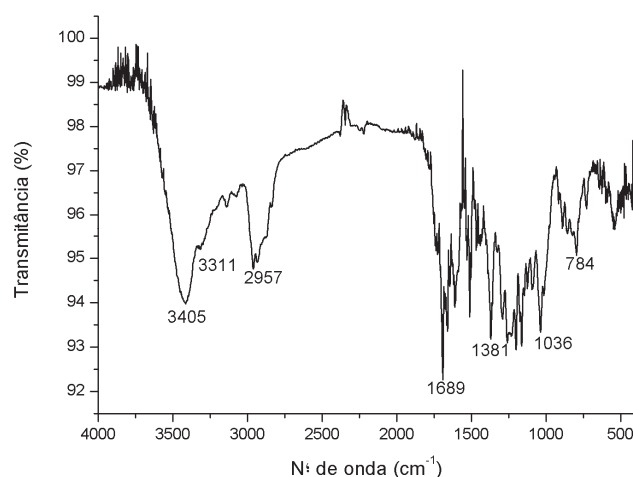


Figura 77. Espectro de IV (pastilha de KBr) do etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato

4. CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos propostos, os catalisadores $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{SiO}_2$, DBU, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ e NH_4OAc foram avaliados na síntese dos 4*H*-piranos, a partir dessa avaliação foi possível concluir que o catalisador $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ foi o que trouxe maiores benefícios em relação a rendimento e condições reacionais.

Foram sintetizados dezessete compostos do tipo 4*H*-piranos via reação multicomponente ou *one-pot*, com rendimentos que variam de 52% a 93%.

Os 4*H*-piranos propargilados na porção aromática foram preparados a partir de aldeídos propargilados, com rendimentos que variam de 79% a 97%.

A (*S*)-perilil azida foi preparada a partir do álcool perílico, a síntese foi feita através da reação de halogenação seguida de azidação.

A cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre os 4*H*-piranos propargilados e a (*S*)-perilil azida gerou os quinze novos compostos híbridos perilil-4*H*-piranos, com rendimentos que variam de 69% a 84%. Todos os compostos híbridos foram purificados por cromatografia em coluna.

Nesse trabalho, foi desenvolvida com sucesso uma nova rota sintética para síntese dos híbridos perilil-4*H*-piranos.

Os compostos do tipo 4*H*-piranos apresentam elevada atividade anticâncer, além disso, o álcool perílico também possui atividade biológica antiproliferativa contra células tumorais. Na síntese dos novos híbridos perilil-4*H*-piranos ocorre a fusão do álcool perílico ao 4*H*-pirano, o que torna os novos híbridos candidatos promissores a apresentar atividade anticâncer. Com base nessas informações, será realizada a investigação das atividades biológicas dos híbridos sintetizados.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Reagentes e solventes

Todos reagentes e solventes utilizados nesse trabalho foram obtidos comercialmente, e, quando necessário foram realizados métodos de purificações que serão descritos. Benzaldeído foi destilado sob atmosfera inerte. Hexano, acetato de etila e diclorometano foram destilados. Os demais reagentes e solventes foram utilizados sem nenhum tratamento adicional.

Métodos cromatográficos

Alguns compostos foram purificados por separação em coluna cromatográfica, onde foi realizada cromatografia de adsorção em coluna, utilizando-se sílica gel (230-400 mesh). As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se sílica gel 60 F254 com revelador para UV, suportada em placas de vidro, tendo vapor de iodo e luz UV como reveladores.

Métodos de caracterização

Foram obtidos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (^1H RMN) e de carbono (^{13}C RMN) nos aparelhos Inova 300 MHz, Bruker 400 MHz, Bruker AVII400 MHz e AVIIIHD400 MHz, utilizando-se DMSO d_6 ou CDCl_3 como solventes. Os deslocamentos químicos foram expressos em partes por milhão (ppm) e foi utilizada padronização interna dos mesmos pelo sinal do tetrametilsilano (TMS). A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros foi indicada segundo a convenção: s (singleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), dd (duplete de duplete), sl (sinal largo) e m (multiplete). As constantes de acoplamento (J) foram expressas em hertz (Hz).

Foram obtidos espectros de infravermelho no aparelho IR-ATR Bruker modelo Alpha P, ou em um aparelho Shimadzu IR-Prestige-21, utilizando pastilhas de KBr ou discos de NaCl. As frequências de absorção foram expressas em cm^{-1} , na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} . Pontos de fusão foram determinados em um medidor automático Buchi modelo M 565, utilizando um termômetro não aferido. Os dados de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos utilizando-se um espectrômetro Bruker Impact II, dotado de quadrupolo e

analisador de massas por tempo de voo, com ionização por *electrospray* (ESI-QTOF-MS). A ionização se deu no modo positivo, por infusão direta, utilizando-se calibração por formiato de sódio, e metanol como solvente. Os compostos inéditos deste trabalho foram submetidos à análise de HRMS, o que incluiu todos os 4*H*-piranos propargilados e todos os compostos híbridos, com a finalidade de comprovação da síntese dos novos compostos.

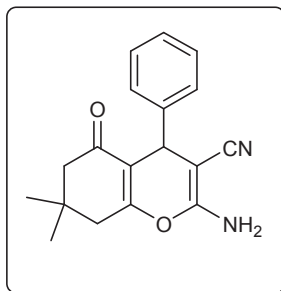
Procedimento geral para a síntese do catalisador H₃BO₃/SiO₂: Foram sintetizadas 2 séries de sílicas contendo H₃BO₃, em duas concentrações: 0,90 e 0,45 mol L⁻¹. Os materiais sintetizados foram:

- Sílica/H₃BO₃ (1)(2)
- Sílica/H₃BO₃/HF 40% (3)(4)
- Sílica/H₃BO₃/HF 12M (5)(6)
- Sílica/H₃BO₃/HF-HCl (7)(8)

usando H₃BO₃ nas concentrações de 0,9 e 0,45 mol L⁻¹. Totalizando 8 materiais diferentes. Todas as sínteses foram feitas utilizando 5 mL de TEOS, 8 mL de etanol e 2 mL de H₃BO₃ 0,9 ou 0,45 mol L⁻¹. Os materiais (3) e (4) foram sintetizados usando 1 mL de HF 40%, os materiais (5) e (6) foram sintetizados usando 1 mL de HF 12 mol L⁻¹ e os materiais (7) e (8) foram sintetizados usando 1 mL de uma mistura de HF/HCl 6 mol L⁻¹. Todos os materiais ficaram 15 dias para gelificação e evaporação do solvente. Na sequência, os materiais foram triturados e lavados com água e etanol e secos em linha de vácuo a 90°C por 2 h. A massa final de amostra em cada material é compatível com a quantidade de reagentes adicionados, entretanto, não foram efetuados cálculos de rendimento devido à dificuldade de diferenciar a massa de material dos resíduos de solventes, que podem ser encapsulados. A área superficial de todas as amostras foi determinada utilizando o método BET, a partir de isotermas de adsorção de nitrogênio. E o volume de poros de todas as amostras foi calculado pelo método BJH, a partir de isotermas de dessorção de nitrogênio.

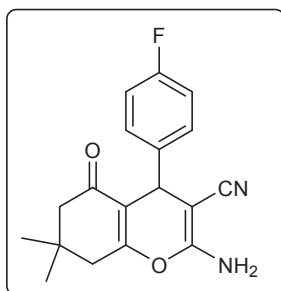
Procedimento geral para a síntese dos 4*H*-piranos 4a-k: Em um balão monotubulado de fundo redondo, foram adicionados 1 mmol de dimedona, 1 mmol de malononitrila, 1 mmol de aldeído, 0,2 mmol de carbonato de amônio e 5 mL de etanol. A reação foi submetida à agitação por 1,5-2,5h à temperatura ambiente, sendo que o término da reação foi observado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado no rota-evaporador, então o sólido obtido foi lavado com etanol, filtrado e seco em bomba de vácuo.

2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4a):¹³¹



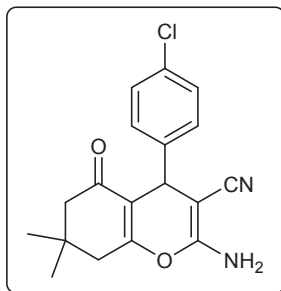
Rendimento: 84%; sólido branco; p.f. 222°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,96 (s, 3H); 1,04 (s, 3H); 2,10 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,25 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,50 (2H); 4,17 (s, 1H); 6,99 (s, 2H); 7,13-7,18 (m, 3H); 7,20-7,30 (m, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 26,8; 28,4; 31,8; 35,6; 39,7; 49,9; 58,3; 112,7; 119,8; 126,6; 127,2; 128,4; 144,8; 158,5; 162,5; 195,7; IV (ν_{\max} cm⁻¹): 3396, 3321, 2203, 1661, 1606, 1214.

2-amino-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4b):¹³²



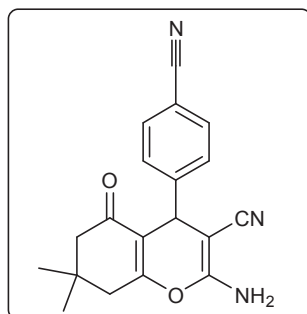
Rendimento: 88%; sólido branco; p.f. 190°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,94 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 2,10 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,24 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,50 (2H); 4,20 (s, 1H); 7,02 (s, 2H); 7,08-7,12 (m, 2H); 7,16-7,19 (m, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 75 MHz): δ 27,3; 28,8; 32,2; 35,4; 39,7; 50,4; 58,5; 113,1; 115,6; 120,1; 129,5; 141,4; 158,9; 159,7; 162,9; 196,1; IV (ν_{\max} cm⁻¹): 3349, 2201, 1642, 1222.

2-amino-4-(4-clorofenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4c):¹³²



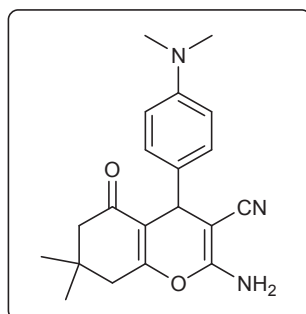
Rendimento: 92%; sólido branco; p.f. 211°C; ¹H-RMN (DMSO, 300 MHz): δ 0,94 (s, 3H); 1,02 (s, 3H); 2,10 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,24 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,50 (2H); 4,19 (s, 1H); 7,05 (s, 2H); 7,15-7,18 (m, 2H); 7,33-7,35 (m, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 75 MHz): δ 27,3; 28,8; 32,2; 35,6; 39,6; 50,4; 58,2; 112,8; 120,0; 128,7; 129,6; 131,6; 144,2; 158,9; 163,0; 196,1; IV (ν_{\max} cm⁻¹): 3377, 3172, 2957, 2183, 1633, 1362, 1017.

2-amino-4-(4-cianofenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4d):¹³²



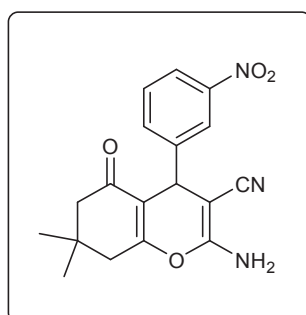
Rendimento: 89%; sólido branco; p.f. 221°C; ¹H-RMN (DMSO, 300 MHz): δ 0,92 (s, 3H); 1,01 (s, 3H); 2,08 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,22 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,50 (2H); 4,27 (s, 1H); 7,11 (s, 2H); 7,33 (d, $J=8$ Hz, 2H); 7,74 (d, $J=8$ Hz, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 75 MHz): δ 27,0; 28,2; 31,8; 35,8; 39,7; 49,9; 57,1; 109,5; 111,8; 118,8; 119,4; 128,4; 132,4; 150,2; 158,6; 163,1; 195,7; IV (ν_{\max} cm⁻¹): 3480, 3358, 3200, 2966, 2183, 1679, 1372, 1213.

2-amino-4-(4-(dimetilamino)fenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4e):¹³²



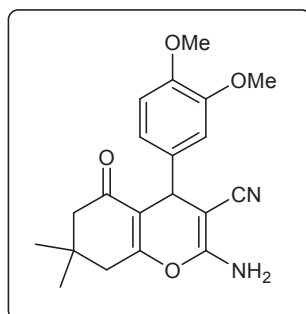
Rendimento: 89%; sólido amarelo pálido; p.f. 190°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,95 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 2,08 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,24 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,50 (2H); 2,84 (s, 6H); 4,05 (s, 1H); 6,63 (d, *J*= 8 Hz, 2H); 6,88 (s, 2H); 6,94 (d, *J*= 8 Hz, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 26,7; 28,5; 31,8; 34,6; 40,2; 50,1; 58,9; 111,8; 112,3; 113,3; 119,9; 127,7; 132,5; 149,2; 158,3; 161,8; 195,6; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3386, 3311, 3200, 2957, 2201, 1652, 1362, 1213.

2-amino-7,7-dimetil-4-(3-nitrofenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4f):¹³²



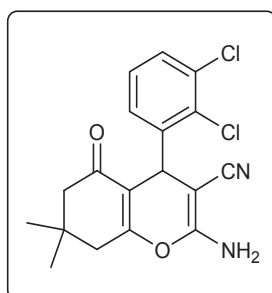
Rendimento: 86%; sólido branco; p.f. 212°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,91 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 2,06 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,22 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,50 (2H); 4,37 (s, 1H); 7,13 (s, 2H); 7,55-7,63 (m, 2H); 7,92 (t, *J*= 2,0 Hz, 1H); 8,01-8,04 (m, 1H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 26,7; 28,3; 31,8; 35,4; 39,6; 49,9; 57,2; 111,8; 119,4; 121,6; 121,8; 130,0; 134,2; 147,0; 147,8; 158,6; 163,2; 195,8; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3433, 3340, 3191, 2957, 2192, 1679, 1353, 1213.

2-amino-4-(3,4-dimetoxifenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4g):¹³³



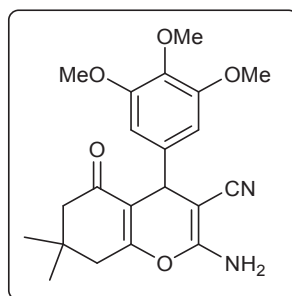
Rendimento: 91%; sólido amarelo pálido; p.f. 175°C; ¹H-RMN (DMSO, 300 MHz): δ 0,97 (s, 3H); 1,04 (s, 3H); 2,11 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,27 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,50 (2H); 3,70 (s, 6H); 4,12 (s, 1H); 6,63-6,68 (m, 2H); 6,87 (d, *J*= 8 Hz, 1H); 6,94 (s, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 75 MHz): δ 27,1; 29,0; 32,2; 35,5; 39,7; 50,5; 55,9; 59,0; 111,5; 112,3; 113,3; 119,6; 120,2; 137,8; 148,0; 148,9; 158,8; 162,7; 196,1; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3396, 3311, 3218, 2966, 2211, 1679, 1372, 1138, 1017.

2-amino-4-(2,3-diclorofenil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4h):¹³⁴



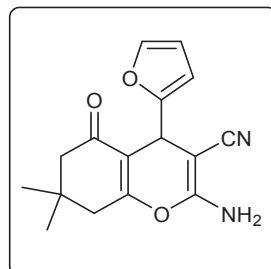
Rendimento: 90%; sólido branco; p.f. 262°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,96 (s, 3H); 1,02 (s, 3H); 2,06 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,23 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,50 (2H); 4,76 (s, 1H); 7,08 (s, 2H); 7,14 (d, *J*= 8 Hz, 1H); 7,26-7,30 (m, 1H); 7,45 (d, *J*= 8 Hz, 1H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 27,4; 28,8; 32,3; 34,2; 39,7; 50,3; 56,8; 112,1; 119,6; 128,7; 129,3; 130,7; 132,3; 141,2; 144,9; 159,2; 163,8; 196,1; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3451, 3321, 3209, 2957, 2192, 1670, 1362, 1213, 1036.

2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4i):¹³⁵



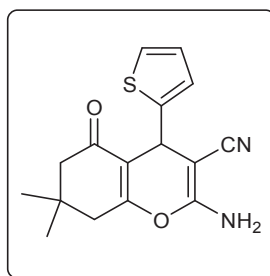
Rendimento: 90%; sólido amarelo pálido; p.f. 185°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,02 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 2,14 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,28 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,50 (2H); 3,63 (s, 3H); 3,72 (s, 6H); 4,14 (s, 1H); 6,38 (s, 2H); 6,97 (s, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 27,0; 29,1; 32,2; 36,1; 39,7; 50,4; 56,2; 58,8; 60,4; 104,6; 112,8; 120,2; 136,6; 140,9; 153,2; 158,8; 163,3; 196,2; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3396, 3311, 3181, 2957, 2192, 1652, 1362, 1129.

2-amino-4-(furano-2-il)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4j):¹³⁴



Rendimento: 91%; sólido marrom; p.f. 204°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,98 (s, 3H); 1,04 (s, 3H); 2,16 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,28 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,50 (2H); 4,32 (s, 1H); 6,05 (d, *J*= 4 Hz, 1H); 6,31-6,32 (m, 1H); 7,07 (s, 2H); 7,47-7,48 (m, 1H); ¹³C-RMN (DMSO, 75 MHz): δ 26,5; 28,4; 29,0; 31,8; 39,7; 49,9; 55,4; 105,0; 110,4; 110,4; 119,5; 141,7; 155,7; 159,3; 163,2; 195,4; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3396, 3331, 3200, 2966, 2201, 1661, 1353, 1222.

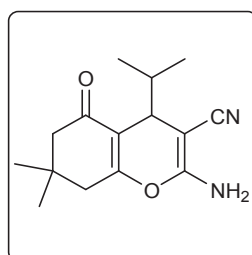
2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(tiofeno-2-il)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4k):¹³²



Rendimento: 93%; sólido branco; p.f. 224°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,98 (s, 3H); 1,04 (s, 3H); 2,15 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,30 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,42 (d, *J*= 18 Hz, 1H); 2,54 (d, *J*= 18 Hz, 1H); 4,51 (s, 1H); 6,86 (d, *J*= 4 Hz, 1H); 6,89-6,92 (m, 1H); 7,11 (s, 2H); 7,31 (dd, *J*= 4 Hz e 1 Hz, 1H); ¹³C-RMN (DMSO, 75 MHz): δ 26,9; 29,1; 30,9; 32,2; 39,6; 50,3; 58,5; 113,4; 120,0; 124,4; 124,8; 127,2; 149,7; 159,4; 162,9; 196,0; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3386, 2211, 1661, 1604, 1213.

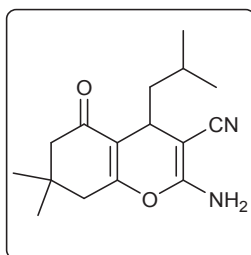
Procedimento geral para a síntese dos 4H-piranos 4l-o: Em um balão monotubulado de fundo redondo, foram adicionados, 1 mmol de malononitrila, 1 mmol de aldeído, 0,2 mmol de carbonato de amônio e 5 mL de etanol. A reação foi submetida à agitação por 0,5h à temperatura ambiente, então, após ser observada a formação do intermediário por CCD, foi adicionado 1 mmol de dimedona e a reação ficou sob agitação por 3,0-3,5h, sendo que o término da reação foi observado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado no rota-evaporador, então o sólido obtido foi lavado com etanol, filtrado e seco em bomba de vácuo.

2-amino-4-isopropil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4l):¹³⁶



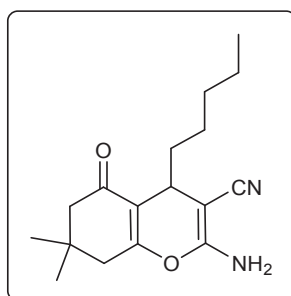
Rendimento: 52%; sólido branco; p.f. 195°C; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 400 MHz): δ 0,66 (d, $J=8$ Hz, 3H); 0,91 (d, $J=8$ Hz, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,04 (s, 3H); 1,69-1,76 (m, 1H); 2,19 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,30 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,37 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,47 (d, $J=16$ Hz, 1H); 3,06 (d, $J=2$ Hz, 1H); 6,94 (s, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO, 100 MHz): δ 16,6; 20,1; 26,4; 28,8; 31,6; 33,3; 35,2; 39,7; 50,1; 51,9; 113,2; 161,2; 163,7; 196,2; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3386, 2183, 1661, 1213.

2-amino-4-isobutil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4m):¹³⁷



Rendimento: 63%; sólido branco; p.f. 145°C; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 400 MHz): δ 0,83 (d, $J=7$ Hz, 3H); 0,90 (d, $J=7$ Hz, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,02 (s, 3H); 1,18-1,27 (m, 2H); 1,70-1,77 (m, 1H); 2,17 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,28 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,34 (d, $J=18$ Hz, 1H); 2,44 (d, $J=18$ Hz, 1H); 3,12-3,15 (m, 1H); 6,89 (s, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO, 75 MHz): δ 22,2; 24,3; 27,0; 27,6; 29,0; 32,2; 39,7; 47,0; 50,6; 56,4; 114,9; 121,0; 160,4; 163,4; 196,5; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3405, 3331, 3209, 2957, 2183, 1652, 1381, 1213, 1036.

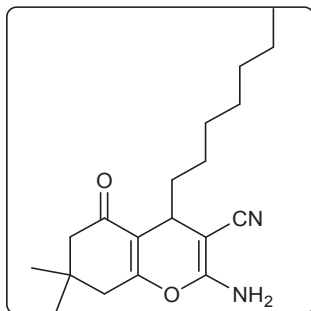
2-amino-4-pentil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4n):¹³¹



Rendimento: 82%; sólido branco; p.f. 142°C; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 400 MHz): δ 0,83 (t, $J=7$ Hz, 3H); 1,00 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 1,07-1,23 (m, 6H); 1,31-1,39 (m, 1H); 1,43-1,51 (m, 1H); 2,18 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,28 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,34 (d, $J=18$ Hz, 1H); 2,44 (d, $J=18$ Hz, 1H); 3,15-3,17 (m, 1H); 6,87 (s, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO, 100 MHz): δ 13,8; 22,0; 23,8; 26,5;

29,2; 30,7; 31,1; 31,7; 34,4; 39,7; 50,1; 55,4; 112,7; 120,2; 159,9; 163,2; 196,3; IV (ν_{\max} cm^{-1}): 3396, 3321, 3181, 2929, 2174, 1661, 1372, 1213.

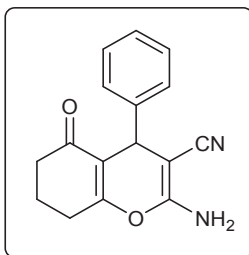
2-amino-4-heptil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (4o):¹³⁸



Rendimento: 78%; sólido branco; p.f. 174°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,84 (t, $J=7$ Hz, 3H); 1,00 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 1,08-1,27 (m, 10H); 1,32-1,39 (m, 1H); 1,44-1,52 (m, 1H); 2,18 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,28 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,34 (d, $J=18$ Hz, 1H); 2,45 (d, $J=18$ Hz, 1H); 3,15-3,17 (m, 1H); 6,87 (s, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 14,4; 22,5; 24,6; 27,0; 29,1; 29,1; 29,3; 29,6; 31,6; 32,1; 34,9; 39,7; 50,6; 55,9; 113,1; 120,6; 160,3; 163,6; 196,7; IV (ν_{\max} cm^{-1}): 3386, 3331, 3200, 2920, 2836, 2183, 1652, 1381, 1222, 1027.

Procedimento geral para a síntese do 4H-pirano 7: Em um balão monotubulado de fundo redondo, foram adicionados 1 mmol de 1,3-ciclohexadiona, 1 mmol de malononitrila, 1 mmol de benzaldeído, 0,2 mmol de carbonato de amônio e 5 mL de etanol. A reação foi submetida à agitação por 2h à temperatura ambiente, sendo que o término da reação foi observado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado no rota-evaporador, então o sólido obtido foi lavado com etanol, filtrado e seco em bomba de vácuo.

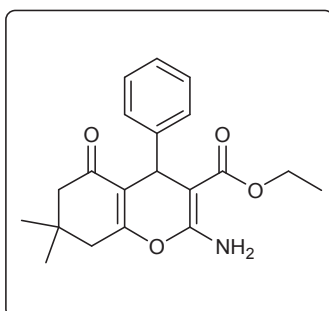
2-amino-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (7):¹³¹



Rendimento: 89%; sólido branco; p.f. 230°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,70-1,87 (m, 2H); 2,09-2,23 (m, 2H); 2,38-2,54 (m, 2H); 4,07 (s, 1H); 6,87 (s, 2H); 7,03-7,08 (m, 3H); 7,14-7,18 (m, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 19,8; 26,5; 35,4; 36,3; 58,2; 113,8; 119,8; 126,5; 127,1; 128,3; 144,8; 158,5; 164,5; 195,8; IV (ν_{max} cm⁻¹): 3321, 3163, 2929, 2183, 1661, 1381, 1213.

Procedimento geral para a síntese do 4H-pirano 9: Em um balão monotubulado de fundo redondo, foram adicionados, 1 mmol de cianoacetato de etila, 1 mmol de aldeído, 0,2 mmol de carbonato de amônio e 5 mL de etanol. A reação foi submetida à agitação por 0,5h em refluxo, então, após ser observada a formação do intermediário por CCD, foi adicionado 1 mmol de dimedona e a reação ficou sob agitação por 3h em refluxo, sendo que o término da reação foi observado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado no rota-evaporador, então o sólido obtido foi recristalizado em etanol, filtrado e seco em bomba de vácuo.

Etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato (9):¹³¹

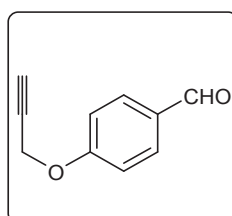


Rendimento: 79%; sólido amarelo pálido; p.f. 137°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,89 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 1,09 (t, *J*= 8 Hz, 3H); 2,05 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,26 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,46 (d, *J*= 18 Hz, 1H); 2,55 (d, *J*= 18 Hz, 1H); 3,90-3,98 (m, 2H); 4,49 (s, 1H); 7,06-7,14 (m, 3H); 7,18-7,22 (m, 2H); 7,55 (s, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 14,2; 26,5; 28,7; 31,9; 33,3; 39,6; 50,0; 58,8; 77,9; 115,6; 125,8; 127,7; 146,4; 159,2; 162,2; 168,0; 195,9; IV (ν_{max} cm⁻¹): 3396, 3293, 2948, 1652, 1195, 691.

Procedimento geral para a síntese dos aldeídos propargilados 13a-e:¹³⁹ Em um balão de 100 mL são adicionados 5 mmol do hidroxibenzaldeído (**10a-e**) e 50 mL de acetona até a solubilização total do aldeído. Em seguida, são adicionados 10 mmol de K₂CO₃ e 10 mmol de brometo de propargila. Então, é colocado um condensador no balão monotubulado de 100 mL

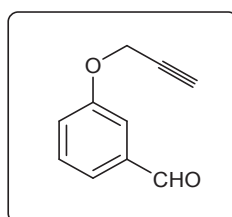
para que a mistura reacional entre em refluxo. Essa mistura é mantida sob agitação por 2,0-2,5h e a temperatura máxima do banho de óleo é de 80°C. Então, a mistura reacional é filtrada e evaporada em rotaevaporador para eliminar a acetona. Depois disso, o sólido é seco em bomba de vácuo, originando os aldeídos propargilados **13a-e**.

4-propargiloxibenzaldeído (**13a**):¹²⁴



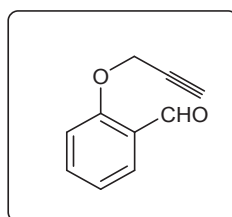
Rendimento: 95%; sólido amarelo pálido; p.f. 71°C; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,58 (t, *J*= 2 Hz, 1H); 4,79 (d, *J*= 2 Hz, 2H); 7,10 (d, *J*= 8 Hz, 2H); 7,86 (d, *J*= 8 Hz, 2H); 9,91 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,9; 76,3; 77,5; 115,1; 130,6; 131,8; 162,3; 190,7; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3413, 3214, 2834, 2115, 1686, 1606, 1256, 827.

3-propargiloxibenzaldeído (**13b**):¹²⁴



Rendimento: 85%; líquido incolor; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,59 (t, *J*= 2 Hz, 1H); 4,74 (d, *J*= 2 Hz, 2H); 7,25-7,51 (m, 4H); 9,96 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): 55,9; 76,2; 78,0; 113,6; 122,0; 124,0; 130,2; 137,7; 158,0; 191,9; IV (*v*_{max} cm⁻¹): δ 3283, 2826, 2127, 1698, 1250, 1027.

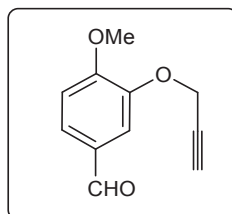
2-propargiloxibenzaldeído (**13c**):¹²⁴



Rendimento: 95%; sólido amarelo pálido; p.f. 66°C; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,58 (t, *J*= 2 Hz, 1H); 4,84 (d, *J*= 2 Hz, 2H); 7,08-7,14 (m, 2H); 7,56-7,60 (m, 1H); 7,87 (dd, *J*= 2 Hz

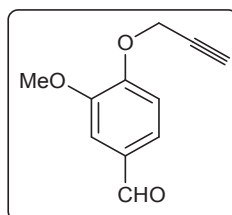
e $J=6$ Hz, 1H); 10,49 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 56,4; 76,5; 77,7; 113,2; 121,7; 125,5; 128,6; 135,7; 159,8; 189,6; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3265, 2873, 2118, 1679, 1595, 1278, 756.

4-metoxi-3-propargiloxibenzaldeído (13d):¹⁴⁰



Rendimento: 96%; sólido amarelo pálido; p.f. 71°C; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,55 (t, $J=4$ Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 4,82 (d, $J=2$ Hz, 2H); 7,01 (d, $J=8$ Hz, 1H); 7,52 (dd, $J=8$ Hz e $J=2$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J=2$ Hz, 1H); 9,91 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 56,2; 56,6; 76,4; 77,7; 110,9; 112,0; 127,3; 129,9; 147,3; 154,9; 190,6; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3228, 2985, 2826, 2118, 1679, 1269, 1008.

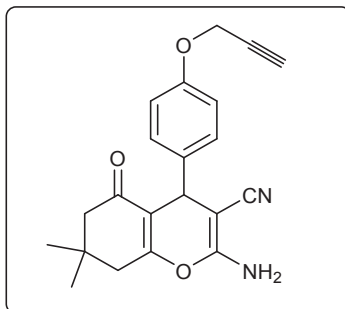
3-metoxi-4-propargiloxibenzaldeído (13e):¹²⁴



Rendimento: 97%; sólido amarelo pálido; p.f. 88°C; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,58 (t, $J=2$ Hz, 1H); 3,94 (s, 3H); 4,87 (d, $J=2$ Hz, 2H); 7,15 (d, $J=8$ Hz, 1H); 7,43-7,48 (m, 2H); 9,87 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 56,0; 56,6; 76,7; 77,5; 109,5; 112,6; 126,2; 130,9; 150,0; 152,1; 190,9; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3256, 3013, 2127, 1689, 1586, 1259, 1138.

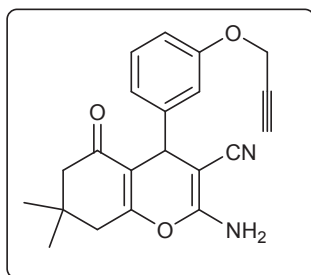
Procedimento geral para a síntese dos 4H-piranos propargilados 14a-e: Em um balão monotubulado de fundo redondo, foram adicionados 1 mmol de dimedona, 1 mmol de malononitrila, 1 mmol de aldeído propargilado (**13a-e**), 0,2 mmol de carbonato de amônio e 5 mL de etanol. A reação foi submetida à agitação por 2,5-3,5h à temperatura ambiente, sendo que o término da reação foi observado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado no rota-evaporador, então o sólido obtido foi lavado com etanol, filtrado e seco em bomba de vácuo.

2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (14a):



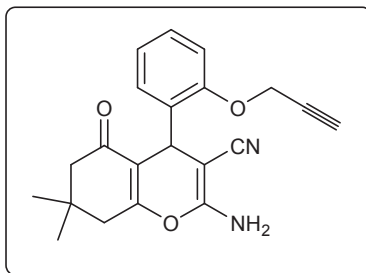
Rendimento: 89%; sólido branco; p.f. 212°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,95 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 2,10 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,24 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,50 (2H); 3,54 (t, *J*= 4 Hz, 1H); 4,13 (s, 1H); 4,74 (d, *J*= 4 Hz, 2H); 6,89 (d, *J*= 8 Hz, 2H); 6,96 (s, 2H); 7,05 (d, *J*= 8 Hz, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 26,9; 28,3; 31,8; 34,8; 39,7; 50,0; 55,3; 58,5; 78,1; 79,4; 112,9; 114,5; 119,8; 128,2; 137,6; 155,9; 158,4; 162,2; 195,7; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3358, 3181, 2957, 2192, 2118, 1642, 1204; HRMS calculado para [C₂₁H₂₀N₂O₃+Na]: 371,1366; HRMS encontrado: 371,1364.

2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(3-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (14b):



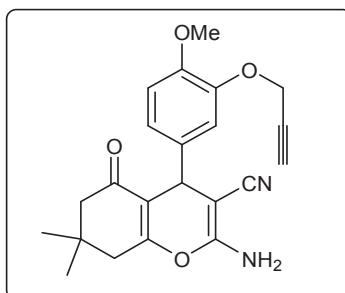
Rendimento: 85%; sólido branco; p.f. 172°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,95 (s, 3H); 1,02 (s, 3H); 2,11 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,23 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,50 (2H); 3,54 (t, *J*= 4 Hz, 1H); 4,13 (s, 1H); 4,72 (d, *J*= 4 Hz, 2H); 6,67-6,82 (m, 3H); 7,00 (s, 2H); 7,21 (t, *J*= 8 Hz, 1H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 26,9; 28,3; 31,8; 35,4; 39,7; 49,9; 55,4; 58,1; 78,2; 79,2; 112,1; 112,5; 114,2; 119,7; 120,1; 129,3; 146,4; 157,3; 158,5; 162,6; 195,8; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3451, 3302, 2948, 2183, 1670, 1362, 1036; HRMS calculado para [C₂₁H₂₀N₂O₃+Na]: 371,1366; HRMS encontrado: 371,1365.

2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(3-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (14c):



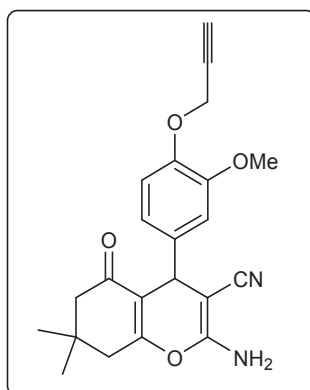
Rendimento: 90%; sólido branco; p.f. 209°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,97 (s, 3H); 1,04 (s, 3H); 2,06 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,24 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,50 (2H); 3,56 (t, *J*= 4 Hz, 1H); 4,43 (s, 1H); 4,67-4,77 (m, 2H); 6,84 (s, 2H); 6,89 (t, *J*= 7 Hz, 1H); 7,00-7,04 (m, 2H); 7,14-7,19 (m, 1H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 26,9; 28,6; 31,0; 31,8; 39,8; 50,1; 56,1; 57,1; 78,1; 79,4; 111,8; 112,8; 119,9; 121,1; 127,8; 129,2; 132,5; 155,1; 159,0; 163,1; 195,7; IV (ν_{\max} cm⁻¹): 3460, 3311, 3256, 3191, 2966, 2973, 2192, 1689, 1381, 1017; HRMS calculado para [C₂₁H₂₀N₂O₃+Na]: 371,1366; HRMS encontrado: 371,1364.

2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (14d):



Rendimento: 86%; sólido amarelo pálido; p.f. 188°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,98 (s, 3H); 1,04 (s, 3H); 2,11 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,25 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,50 (2H); 3,50 (t, *J*= 4 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,12 (s, 1H); 4,68 (d, *J*= 2 Hz, 2H); 6,73-6,79 (m, 2H); 6,90 (d, *J*= 2 Hz, 1H); 6,94 (s, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 27,4; 28,8; 32,2; 35,4; 39,7; 50,5; 56,0; 56,9; 58,8; 78,8; 79,6; 112,4; 113,3; 114,2; 120,3; 121,1; 137,6; 146,8; 148,6; 158,9; 162,7; 196,4; IV (ν_{\max} cm⁻¹): 3377, 3293, 3181, 2966, 2192, 1652, 1362, 1017; HRMS calculado para [C₂₂H₂₂N₂O₄+Na]: 401,1472; HRMS encontrado: 401,1469.

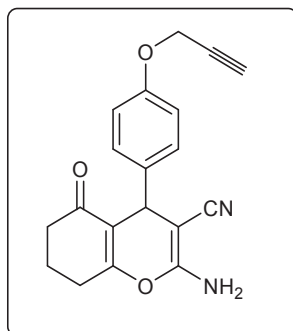
2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (14e):



Rendimento: 88%; sólido amarelo pálido; p.f. 180°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,97 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 2,11 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,25 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,50 (2H); 3,53 (t, *J*= 4 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 4,12 (s, 1H); 4,71 (d, *J*= 2 Hz, 2H); 6,62-6,65 (m, 1H); 6,70 (d, *J*= 2 Hz, 1H); 6,92 (d, *J*= 2 Hz, 1H); 6,97 (s, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 27,2; 28,9; 32,2; 35,5; 39,7; 50,4; 55,9; 56,5; 58,9; 78,7; 80,0; 111,6; 113,1; 114,4; 119,3; 120,3; 138,9; 145,7; 149,3; 158,8; 162,9; 196,2; IV (ν_{max} cm⁻¹): 3349, 3163, 2976, 2192, 1633, 1017; HRMS calculado para [C₂₂H₂₂N₂O₄+Na]: 401,1472; HRMS encontrado: 401,1473.

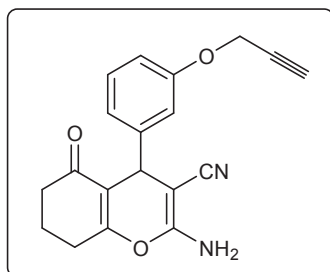
Procedimento geral para a síntese dos 4H-piranos propargilados 16a-e: Em um balão monotubulado de fundo redondo, foram adicionados 1 mmol de 1,3-ciclohexadiona, 1 mmol de malononitrila, 1 mmol de aldeído propargilado (**13a-e**), 0,2 mmol de carbonato de amônio e 5 mL de etanol. A reação foi submetida à agitação por 1,5-2,5h à temperatura ambiente, sendo que o término da reação foi observado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado no rota-evaporador, então o sólido obtido foi lavado com etanol, filtrado e seco em bomba de vácuo.

2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (16a):



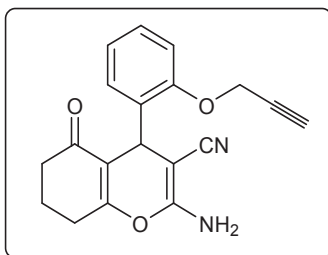
Rendimento: 83%; sólido branco; p.f. 193°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,83-1,99 (m, 2H); 2,20-2,34 (m, 2H); 2,53-2,66 (m, 2H); 3,54 (t, *J* = 2 Hz, 1H); 4,14 (s, 1H); 4,74 (d, *J* = 4 Hz, 2H); 6,89 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 6,96 (s, 2H); 7,08 (d, *J* = 8 Hz, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 19,8; 26,4; 34,6; 36,3; 55,3; 58,3; 78,1; 79,4; 114,0; 114,6; 119,8; 128,2; 137,7; 155,9; 158,4; 164,2; 195,9; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3452, 3219, 2950, 2193, 2119, 1691, 1205; HRMS calculado para [C₁₉H₁₆N₂O₃+Na]: 343,1053; HRMS encontrado: 343,1057.

2-amino-5-oxo-4-(3-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (16b):



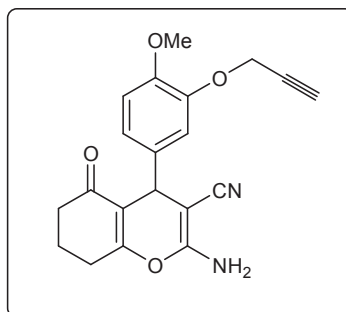
Rendimento: 85%; sólido branco; p.f. 207°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,84-2,00 (m, 2H); 2,23-2,36 (m, 2H); 2,55-2,68 (m, 2H); 3,55 (t, *J* = 2 Hz, 1H); 4,16 (s, 1H); 4,74 (d, *J* = 4 Hz, 2H); 6,71 (t, *J* = 2 Hz, 1H); 6,77-6,84 (m, 2H); 6,99 (s, 2H); 7,22 (t, *J* = 8 Hz, 1H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 19,8; 26,5; 35,2; 36,3; 55,3; 58,0; 78,2; 79,2; 112,2; 113,6; 114,0; 119,7; 120,1; 129,3; 146,4; 157,3; 158,5; 164,6; 195,8; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3340, 3265, 3153, 2192, 1642, 1362, 1036; HRMS calculado para [C₁₉H₁₆N₂O₃+Na]: 343,1053; HRMS encontrado: 343,1053.

2-amino-5-oxo-4-(2-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (16c):



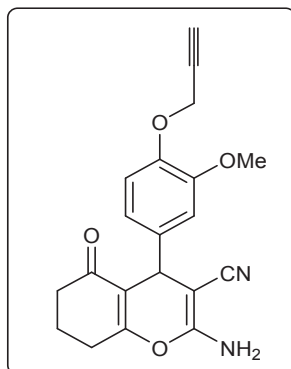
Rendimento: 87%; sólido amarelo pálido; p.f. 182°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,88-1,99 (m, 2H); 2,17-2,33 (m, 2H); 2,58-2,62 (m, 2H); 3,56 (t, *J*= 2 Hz, 1H); 4,44 (s, 1H); 4,74 (d, *J*= 4 Hz, 2H); 6,83 (s, 2H); 6,87-6,91 (m, 1H); 7,01-7,05 (m, 2H); 7,14-7,19 (m, 1H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 19,9; 26,6; 30,8; 36,4; 56,1; 57,2; 77,9; 79,4; 112,9; 113,0; 119,9; 121,2; 127,7; 129,0; 132,7; 155,2; 158,9; 165,0; 195,8; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3386, 3283, 3200, 2957, 2201, 2127, 1661, 1372, 1213; HRMS calculado para [C₁₉H₁₆N₂O₃+Na]: 343,1053; HRMS encontrado: 343,1052.

2-amino-5-oxo-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (16d):



Rendimento: 97%; sólido amarelo pálido; p.f. 181°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,85-2,00 (m, 2H); 2,22-2,35 (m, 2H); 2,54-2,65 (m, 2H); 3,52 (t, *J*= 2 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,13 (s, 1H); 4,69-4,70 (m, 2H); 6,74-6,79 (m, 2H); 6,89 (d, *J*= 8 Hz, 1H); 6,93 (s, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 19,9; 26,5; 34,8; 36,4; 55,6; 56,3; 58,3; 78,3; 79,2; 112,0; 113,5; 113,9; 119,8; 120,5; 137,2; 146,3; 148,1; 158,5; 164,3; 195,8; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3405, 3321, 3256, 3191, 2938, 2826, 2192, 1652, 1372, 1017; HRMS calculado para [C₂₀H₁₈N₂O₄+Na]: 373,1159; HRMS encontrado: 373,1155.

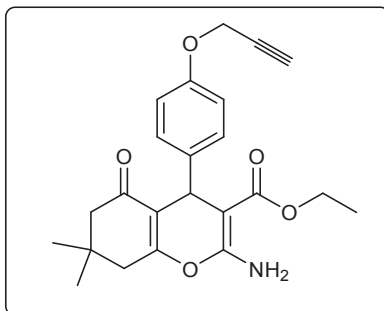
2-amino-5-oxo-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (16e):



Rendimento: 93%; sólido amarelo pálido; p.f. 203°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,85-1,99 (m, 2H); 2,24-2,35 (m, 2H); 2,56-2,67 (m, 2H); 3,54 (t, *J*= 2 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,15 (s, 1H); 4,72 (d, *J*= 2 Hz, 2H); 6,64 (dd, *J*= 2 Hz e *J*= 6 Hz, 1H); 6,75 (d, *J*= 2 Hz, 1H); 6,93 (d, *J*= 8 Hz, 1H); 6,98 (s, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 19,8; 26,5; 34,9; 36,4; 55,5; 56,1; 58,3; 78,2; 79,5; 111,4; 113,8; 114,2; 118,7; 119,9; 138,5; 145,2; 148,9; 158,4; 164,4; 195,9; IV (ν_{max} cm⁻¹): 3396, 3311, 3265, 3191, 2929, 2192, 2118, 1652, 1362, 1129; HRMS calculado para [C₂₀H₁₈N₂O₄+Na]: 373,1159; HRMS encontrado: 373,1160.

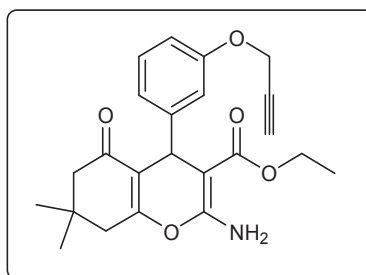
Procedimento geral para a síntese dos 4H-piranos propargilados 18a-e: Em um balão monotubulado de fundo redondo, foram adicionados, 1 mmol de cianoacetato de etila, 1 mmol de aldeído propargilado (**13a-e**), 0,2 mmol de carbonato de amônio e 5 mL de etanol. A reação foi submetida à agitação por 0,5h em refluxo, então, após ser observada a formação do intermediário por CCD, foi adicionado 1 mmol de dimedona e a reação ficou sob agitação por 1,5-3,0h em refluxo, sendo que o término da reação foi observado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado no rota-evaporador, então o sólido obtido foi recristalizado em etanol, filtrado e seco em bomba de vácuo.

etil-2-amino-5-oxo-4-(4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato (18a):



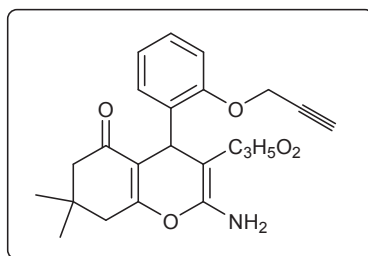
Rendimento: 86%; sólido branco; p.f. 120°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,90 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 1,10 (t, *J*= 8 Hz, 3H); 2,06 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,25 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,46 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,53 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 3,52 (sl, 1H); 3,89-4,01 (m, 2H); 4,46 (s, 1H); 4,70 (d, *J*= 4 Hz, 2H); 6,81 (d, *J*= 8 Hz, 2H); 7,05 (d, *J*= 8 Hz, 2H); 7,53 (s, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 14,3; 26,6; 28,6; 31,9; 32,4; 39,6; 50,0; 55,3; 58,8; 78,1; 78,1; 79,5; 114,0; 115,7; 128,6; 139,3; 155,3; 159,1; 162,0; 168,1; 195,9; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3489, 3248, 2950, 2110, 1691, 1652, 1196; HRMS calculado para [C₂₃H₂₅N₁O₅+Na]: 418,1625; HRMS encontrado: 418,1625.

etil-2-amino-5-oxo-4-(3-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato (18b):



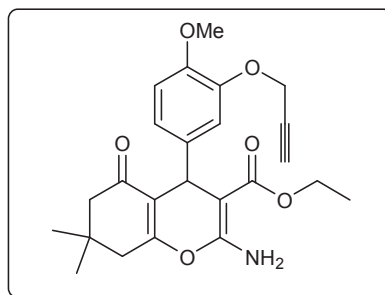
Rendimento: 82%; sólido branco; p.f. 138°C; ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,91 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 1,11 (t, *J*= 8 Hz, 3H); 2,07 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,26 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,48 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 2,54 (d, *J*= 16 Hz, 1H); 3,55 (t, *J*= 2 Hz, 1H); 3,89-4,00 (m, 2H); 4,48 (s, 1H); 4,66-4,75 (m, 2H); 6,72-6,76 (m, 3H); 7,14 (t, *J*= 8 Hz, 1H); 7,56 (s, 2H); ¹³C-RMN (DMSO, 100 MHz): δ 14,3; 26,6; 28,6; 31,9; 33,1; 39,5; 50,0; 55,3; 58,8; 77,6; 78,2; 79,3; 111,5; 114,9; 115,4; 120,6; 128,7; 148,0; 156,9; 159,2; 162,3; 168,0; 195,8; IV (*v*_{max} cm⁻¹): 3498, 3321, 3265, 2957, 2127, 1698, 1362, 1045; HRMS calculado para [C₂₃H₂₅N₁O₅+Na]: 418,1625; HRMS encontrado: 418,1627.

etil-2-amino-5-oxo-4-(2-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato (18c):



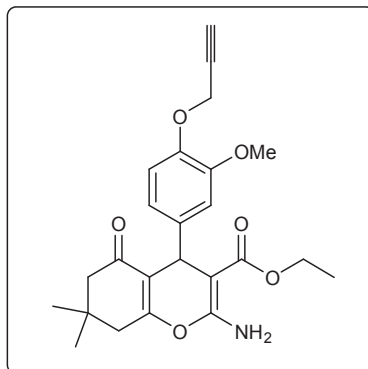
Rendimento: 79%; sólido amarelo pálido; p.f. 160°C; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 400 MHz): δ 0,90 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 1,07 (t, $J=8$ Hz, 3H); 1,99 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,22 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,41 (d, $J=18$ Hz, 1H); 2,52 (d, $J=18$ Hz, 1H); 3,52 (t, $J=2$ Hz, 1H); 3,79-3,91 (m, 2H); 4,57 (s, 1H); 4,62-4,71 (m, 2H); 6,80-6,84 (m, 1H); 6,91 (d, $J=8$ Hz, 1H); 7,06-7,10 (m, 1H); 7,16 (dd, $J=2$ Hz e $J=6$ Hz, 1H); 7,47 (s, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO, 100 MHz): δ 14,2; 26,6; 28,8; 31,3; 31,8; 39,8; 50,2; 55,6; 58,5; 75,9; 77,8; 79,5; 112,2; 113,3; 119,9; 127,1; 131,8; 132,9; 155,6; 159,7; 162,5; 168,4; 195,7; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3377, 3302, 2957, 1689, 1381, 1204; HRMS calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_5+\text{Na}]$: 418,1625; HRMS encontrado: 418,1623.

etil-2-amino-5-oxo-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato (18d):



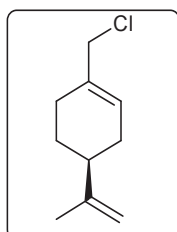
Rendimento: 88%; sólido amarelo pálido; p.f. 153°C; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 400 MHz): δ 0,92 (s, 3H); 1,04 (s, 3H); 1,13 (t, $J=8$ Hz, 3H); 2,07 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,26 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,50 (2H); 3,51 (t, $J=2$ Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,89-4,02 (m, 2H); 4,45 (s, 1H); 4,58-4,69 (m, 2H); 6,71 (dd, $J=2$ Hz e $J=6$ Hz, 1H); 6,81-6,83 (m, 2H); 7,50 (s, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO, 100 MHz): δ 14,3; 26,7; 28,6; 31,8; 32,5; 39,7; 50,0; 55,5; 56,4; 58,8; 78,0; 78,2; 79,3; 111,6; 114,7; 115,7; 120,9; 138,8; 145,8; 147,6; 159,2; 162,1; 168,0; 195,3; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3423, 3302, 2957, 1679, 1362, 1027; HRMS calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_6+\text{Na}]$: 448,1731; HRMS encontrado: 448,1731.

etil-2-amino-5-oxo-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato (18e):



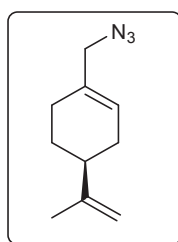
Rendimento: 81%; sólido amarelo pálido; p.f. 128°C; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 400 MHz): δ 0,93 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 1,13 (t, $J=8$ Hz, 3H); 2,08 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,26 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,50 (1H); 2,55 (d, $J=18$ Hz, 1H); 3,51 (t, $J=2$ Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,87-3,99 (m, 2H); 4,46 (s, 1H); 4,68 (d, $J=2$ Hz, 2H); 6,60 (dd, $J=2$ Hz e $J=6$ Hz, 1H); 6,74 (d, $J=2$ Hz, 1H); 6,86 (d, $J=8$ Hz, 1H); 7,52 (s, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO, 100 MHz): δ 14,3; 26,5; 28,7; 31,9; 32,7; 39,6; 50,0; 55,4; 56,0; 58,8; 78,0; 78,1; 79,5; 112,1; 113,7; 115,6; 119,1; 140,2; 144,7; 148,3; 159,1; 162,2; 168,1; 195,9; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3405, 3256, 2948, 2118, 1717, 1512, 1250, 1008; HRMS calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_6+\text{Na}]$: 448,1731; HRMS encontrado: 448,1731.

Procedimento geral para a síntese do (S)-Cloreto de Perila (20):¹⁴¹ Em um balão monotubulado contendo uma solução de álcool perílico (10 mmol) e trifenilfosfina (20 mmol) em diclorometano (10 mL), foi adicionado, a uma temperatura abaixo de 0°C, uma mistura de tetracloreto de carbono (20 mmol) e diclorometano (3,4 mL) gota a gota. A reação foi ficou sob agitação à temperatura ambiente por 24h. O término da reação foi confirmado por CCD. Então, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi lavado com hexano. Depois disso, o líquido de lavagem foi concentrado, e a purificação foi realizada por separação em coluna cromatográfica, usando hexano como eluente. O cloreto de perila foi obtido com rendimento de 86%.



Rendimento: 86%; líquido incolor; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,46-1,58 (m, 1H); 1,75 (s, 3H); 1,85-1,91 (m, 1H); 1,94-2,05 (m, 1H); 2,12-2,21 (m, 4H); 4,00 (dd, $J=12$ Hz, 1H); 4,04 (dd, $J=12$ Hz, 1H); 4,72 (sl, 1H); 4,74-4,75 (m, 1H); 5,84 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,7; 26,3; 27,2; 30,6; 40,6; 50,1; 108,8; 127,0; 134,1; 149,3; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3085, 2924, 1641, 1434, 1262, 882.

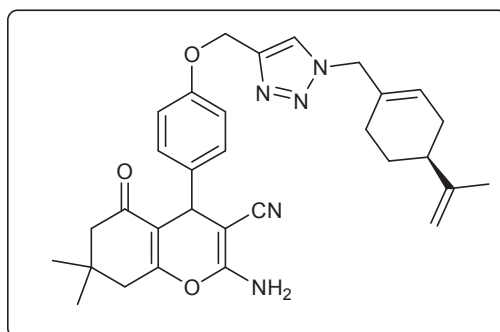
Procedimento geral para a síntese da (S)-Perilil Azida (21):¹⁴¹ Em um balão monotubulado contendo uma mistura de Cloreto de Perila **20** (5 mmol) e dimetilformamida (1,5 mL), foi adicionada azida de sódio (15 mmol). A reação ficou sob agitação por 12h, sendo que o término da reação foi confirmado por CCD. Então, foi adicionada água (5 mL), e a fase aquosa foi lavada com hexano (3 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, e o filtrado foi evaporado, originando a perilil azida. O rendimento bruto foi de 84%.



Rendimento: 84%; líquido incolor; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,47-1,57 (m, 1H); 1,75 (s, 3H); 1,84-1,90 (m, 1H); 1,96-2,06 (m, 1H); 2,10-2,23 (m, 4H); 3,64 (d, $J=12$ Hz, 1H); 3,69 (d, $J=12$ Hz, 1H); 4,76 (d, $J=1$ Hz, 1H); 4,75 (t, $J=2$ Hz, 1H); 5,75 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,7; 27,0; 27,3; 30,4; 40,7; 57,4; 108,8; 126,3; 132,1; 149,3; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3085, 2923, 2096, 1645, 1439, 1242, 891.

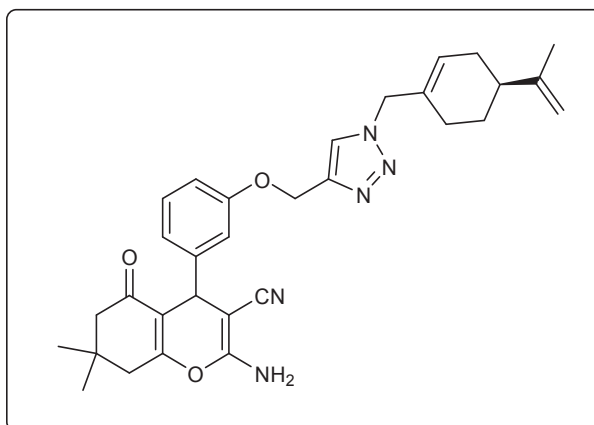
Procedimento geral para a síntese dos híbridos perilil-4H-piranos 22a-e, 23a-e, 24a-e:¹⁴² Em um balão monotubulado, foi adicionado 4H-pirano propargilado (0,5 mmol), perilil azida (0,6 mmol), diclorometano (5 mL), água (5 mL), sulfato de cobre pentahidratado (10 mol%) e ascorbato de sódio (10 mol%). A reação foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 24h, e o término da reação foi confirmado por CCD. Em seguida, adicionou-se EDTA 0,1M (10 mL), e a fase aquosa foi lavada com diclorometano (3 x 10 mL). Então, a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado foi evaporado, originando um sólido, que foi purificado através de separação em coluna cromatográfica, utilizando hexano-acetato de etila como eluentes, obtendo-se assim os quinze novos híbridos perilil-4H-piranos **22a-e**, **23a-e**, **24a-e**.

2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila (22a):



Rendimento: 76%; sólido amarelo pálido; p.f. 86°C; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,03 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 1,41-1,51 (m, 1H); 1,73 (s, 3H); 1,80-1,84 (m, 1H); 1,94-2,05 (m, 3H); 2,11-2,17 (m, 2H); 2,21-2,26 (m, 2H); 2,44 (t, *J*= 20 Hz, 2H); 4,36 (s, 1H); 4,61 (d, *J*= 12 Hz, 2H); 4,72 (d, *J*= 16 Hz, 2H); 4,83 (dd, *J*= 16 Hz, 1H); 4,87 (dd, *J*= 16 Hz, 1H); 5,17 (s, 2H); 5,77 (s, 1H); 6,90 (d, *J*= 8 Hz, 2H); 7,16 (d, *J*= 8 Hz, 2H); 7,56 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 20,7; 26,3; 27,0; 27,6; 28,8; 30,4; 32,1; 34,7; 40,4; 50,6; 56,5; 62,1; 63,4; 77,2; 109,0; 114,1; 114,7; 118,8; 122,4; 127,4; 128,7; 131,8; 136,1; 144,4; 149,1; 157,2; 161,3; 196,1; IV (ν_{max} cm⁻¹): 3340, 3172, 2948, 2360, 2183, 1679, 1558, 1372, 1222; HRMS calculado para [C₃₁H₃₅N₅O₃+Na]: 548,2632; HRMS encontrado: 548,2632.

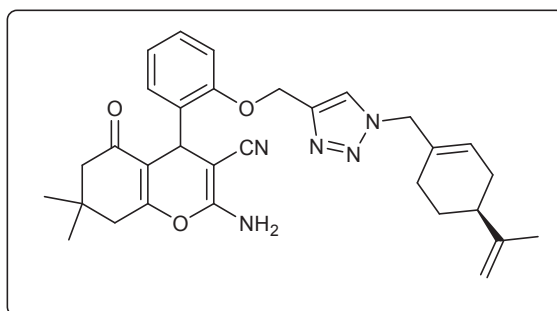
2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((3-((1-*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrila (22b):



Rendimento: 79%; sólido amarelo pálido; p.f. 176°C; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,05 (s, 3H); 1,11 (s, 3H); 1,41-1,51 (m, 1H); 1,73 (s, 3H); 1,79-1,84 (m, 1H); 1,93-2,03 (m, 3H); 2,11-2,17 (m, 2H); 2,18-2,27 (m, 2H); 2,41 (d, *J*= 18 Hz, 1H); 2,51 (d, *J*= 18 Hz, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,62 (d, *J*= 12 Hz, 2H); 4,72 (d, *J*= 16 Hz, 2H); 4,83 (dd, *J*= 16 Hz, 1H); 4,87 (dd,

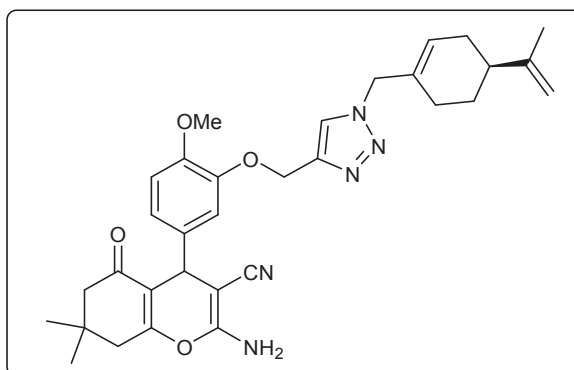
$J=16$ Hz, 1H); 5,20 (s, 2H); 5,77 (s, 1H); 6,81-6,88 (m, 3H); 7,21 (t, $J=8$ Hz, 1H); 7,60 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,7; 26,3; 27,1; 27,9; 28,6; 30,4; 32,2; 35,4; 40,4; 40,6; 50,6; 56,5; 62,0; 63,1; 77,2; 109,0; 113,4; 113,7; 114,2; 120,6; 122,6; 122,6; 127,4; 129,6; 131,8; 144,9; 149,1; 157,5; 158,3; 161,7; 195,9; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3460, 3221, 3191, 2966, 2192, 1670, 1372, 1027; HRMS calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3+\text{Na}]$: 548,2632; HRMS encontrado: 548,2629.

2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((2-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (22c):



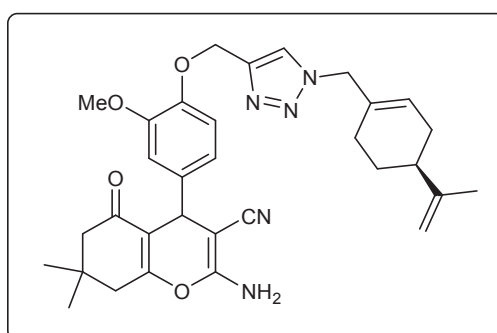
Rendimento: 81%; sólido amarelo pálido; p.f. 91°C; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,05 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 1,40-1,47 (m, 1H); 1,72 (s, 3H); 1,78-1,83 (m, 1H); 1,93-2,02 (m, 3H); 2,09-2,12 (m, 2H); 2,14-2,19 (m, 2H); 2,34 (sl, 2H); 4,42 (s, 2H); 4,69 (s, 1H); 4,72 (d, $J=12$ Hz, 2H); 4,82 (dd, $J=16$ Hz, 1H); 4,86 (dd, $J=16$ Hz, 1H); 5,22-5,32 (m, 2H); 5,75 (s, 1H); 6,88-6,94 (m, 2H); 7,11-7,18 (m, 2H); 7,73 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,7; 26,3; 27,0; 27,6; 28,9; 30,4; 30,7; 32,1; 40,4; 50,6; 56,3; 61,9; 62,2; 77,2; 109,0; 112,2; 112,8; 119,2; 121,1; 123,3; 127,2; 128,3; 129,4; 131,1; 132,0; 144,1; 149,0; 155,5; 158,0; 162,2; 195,9; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3433, 2948, 2192, 1689, 1362, 1213; HRMS calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3+\text{Na}]$: 548,2632; HRMS encontrado: 548,2625.

2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-metoxi-3-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (22d):



Rendimento: 78%; sólido amarelo pálido; p.f. 93°C; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,03 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 1,37-1,47 (m, 1H); 1,70 (s, 3H); 1,76-1,80 (m, 1H); 1,89-1,99 (m, 3H); 2,07-2,11 (m, 2H); 2,14-2,18 (m, 2H); 2,38 (d, $J=16$ Hz, 1H); 2,56 (d, $J=16$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,30 (s, 1H); 4,69 (d, $J=12$ Hz, 2H); 4,80 (sl, 2H); 4,85 (sl, 2H); 5,26 (s, 2H); 5,72 (s, 1H); 6,76-6,78 (m, 1H); 6,84-6,86 (m, 2H); 7,59 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,9; 26,6; 27,3; 28,2; 28,8; 30,7; 32,4; 35,2; 40,8; 50,9; 56,1; 56,7; 63,1; 63,1; 63,2; 77,5; 109,2; 111,8; 114,0; 119,2; 121,2; 123,2; 127,6; 132,0; 136,4; 144,5; 147,6; 148,8; 149,3; 158,0; 161,9; 196,4; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3340, 3181, 2948, 2332, 2201, 1689, 1372, 1138, 1017; HRMS calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4+\text{Na}]$: 578,2738; HRMS encontrado: 578,2735.

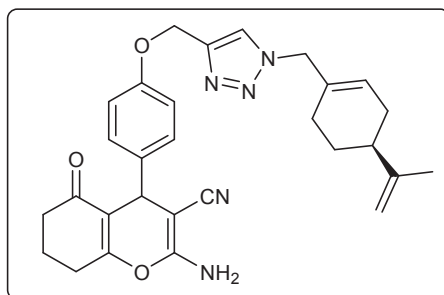
2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((3-metoxi-4-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (22e):



Rendimento: 82%; sólido amarelo pálido; p.f. 89°C; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,03 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 1,39-1,49 (m, 1H); 1,71 (s, 3H); 1,77-1,82 (m, 1H); 1,91-2,01 (m, 3H); 2,09-2,13 (m, 2H); 2,14-2,22 (m, 2H); 2,43 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,32 (s, 1H); 4,69-4,72 (m, 2H); 4,76 (sl, 2H); 4,82 (s, 2H); 5,23 (s, 2H); 5,74 (s, 1H); 6,65-6,68 (m, 1H); 6,82 (d, $J=2$ Hz, 1H); 6,92 (d, $J=8$ Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,4; 26,0;

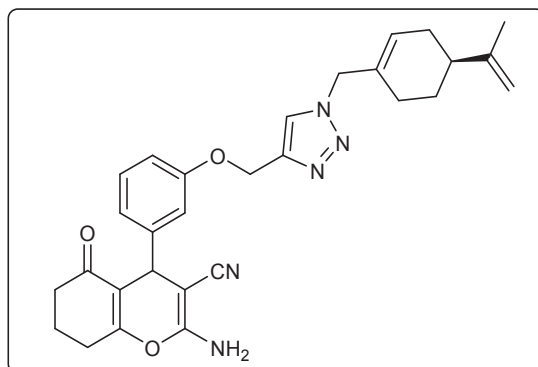
26,7; 27,2; 28,6; 30,1; 31,8; 34,7; 40,1; 40,3; 50,3; 55,5; 56,1; 62,8; 62,9; 76,9; 108,6; 111,3; 113,6; 118,5; 118,9; 122,3; 127,1; 131,4; 136,7; 144,2; 146,2; 148,7; 148,9; 157,2; 161,2; 195,2; IV (ν_{\max} cm^{-1}): 3331, 3172, 2948, 2183, 1689, 1512, 1362, 1036; HRMS calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4+\text{Na}]$: 578,2738; HRMS encontrado: 578,2741.

2-amino-5-oxo-4-((4-((1(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (23a):



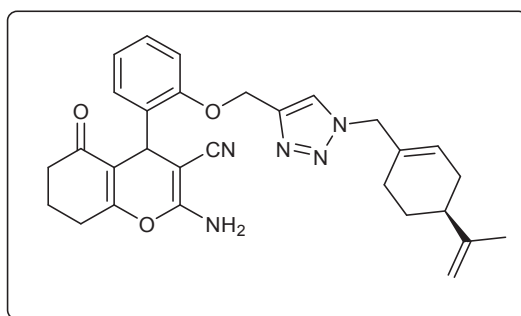
Rendimento: 77%; sólido amarelo pálido; p.f. 129°C; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,41-1,51 (m, 1H); 1,73 (s, 3H); 1,80-1,84 (m, 1H); 1,94-1,99 (m, 3H); 2,00-2,07 (m, 2H); 2,11-2,23 (m, 2H); 2,29-2,41 (m, 2H); 2,51-2,65 (m, 2H); 4,39 (s, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,72 (d, $J=16$ Hz, 2H); 4,83 (dd, $J=16$ Hz, 1H); 4,87 (dd, $J=16$ Hz, 1H); 5,17 (s, 2H); 5,77 (s, 1H); 6,91 (d, $J=8$ Hz, 2H); 7,17 (d, $J=8$ Hz, 2H); 7,61 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,1; 20,7; 26,3; 27,0; 27,1; 29,7; 30,4; 34,6; 36,8; 40,4; 56,5; 62,2; 62,3; 63,6; 109,0; 114,8; 115,4; 127,4; 128,7; 131,8; 136,1; 149,1; 156,6; 157,3; 163,0; 164,7; 196,1; IV (ν_{\max} cm^{-1}): 3340, 3134, 2938, 2341, 2174, 1670, 1353; HRMS calculado para $[\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3+\text{Na}]$: 520,2319; HRMS encontrado: 520,2314.

2-amino-5-oxo-4-((3-((1(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (23b):



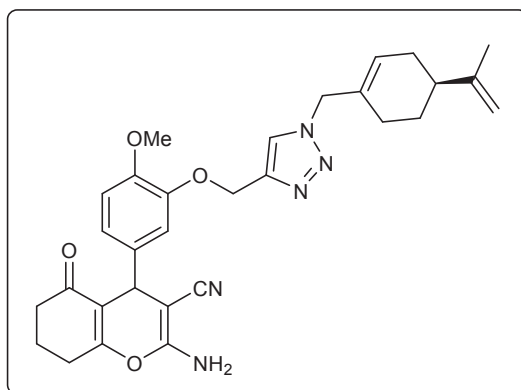
Rendimento: 81%; sólido amarelo pálido; p.f. 146°C; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,40-1,50 (m, 1H); 1,72 (s, 3H); 1,80-1,83 (m, 1H); 1,88-1,96 (m, 2H); 1,99-2,04 (m, 3H); 2,11-2,21 (m, 2H); 2,29-2,40 (m, 2H); 2,49-2,66 (m, 2H); 4,38 (s, 1H); 4,69 (s, 2H); 4,74 (d, *J*= 16 Hz, 2H); 4,84 (sl, 2H); 5,19 (s, 2H); 5,76 (s, 1H); 6,81-6,89 (m, 3H); 7,20 (t, *J*= 8 Hz, 1H); 7,61 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 20,0; 20,7; 20,7; 26,3; 26,9; 27,1; 30,4; 35,3; 36,7; 40,4; 56,4; 62,0; 62,8; 62,8; 109,0; 113,3; 114,2; 114,9; 120,6; 122,6; 127,3; 129,5; 131,8; 145,0; 149,0; 157,6; 158,3; 163,5; 195,9; IV (ν_{max} cm⁻¹): 3451, 3321, 3200, 2929, 2174, 1679, 1353, 1008; HRMS calculado para [C₂₉H₃₁N₅O₃+Na]: 520,2319; HRMS encontrado: 520,2327.

2-amino-5-oxo-4-((2-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (23c):



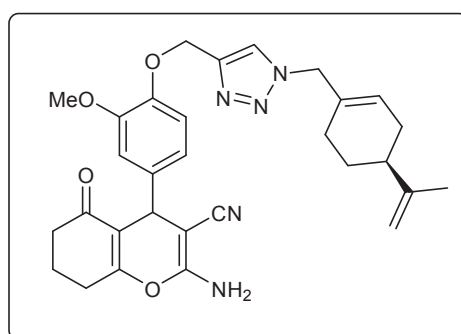
Rendimento: 79%; sólido amarelo pálido; p.f. 132°C; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,37-1,47 (m, 1H); 1,71 (s, 3H); 1,77-1,80 (m, 1H); 1,92-1,96 (m, 3H); 1,97-1,98 (m, 2H); 2,08-2,19 (m, 2H); 2,29-2,31 (m, 2H); 2,45 (sl, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,68 (s, 1H); 4,71 (sl, 2H); 4,82 (sl, 2H); 5,20-5,28 (m, 2H); 5,73 (s, 1H); 6,86-6,93 (m, 2H); 7,09-7,16 (m, 2H); 7,76 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 20,1; 20,6; 26,2; 26,8; 26,9; 30,3; 30,6; 30,6; 36,7; 40,3; 56,3; 61,7; 61,7; 61,9; 108,9; 112,1; 113,9; 121,0; 127,1; 128,2; 129,2; 131,2; 131,8; 131,9; 149,0; 155,5; 158,0; 164,0; 196,1; IV (ν_{max} cm⁻¹): 3396, 3311, 3181, 2938, 2192, 1661, 1362, 1204; HRMS calculado para [C₂₉H₃₁N₅O₃+Na]: 520,2319; HRMS encontrado: 520,2322.

2-amino-5-oxo-4-((4-metoxi-3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (23d):



Rendimento: 82%; sólido amarelo pálido; p.f. 83°C; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,37-1,47 (m, 1H); 1,70 (s, 3H); 1,77-1,80 (m, 1H); 1,89-1,97 (m, 3H); 1,97-2,03 (m, 2H); 2,08-2,18 (m, 2H); 2,29-2,35 (m, 2H); 2,48-2,56 (m, 1H); 2,66-2,71 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,31 (s, 1H); 4,69 (d, $J=14$ Hz, 2H); 4,80 (s, 2H); 4,83 (sl, 2H); 5,28 (d, $J=2$ Hz, 2H); 5,72 (s, 1H); 6,78 (d, $J=8$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J=8$ Hz, 2H); 7,59 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,0; 20,6; 26,3; 27,0; 27,0; 30,3; 34,8; 36,7; 40,4; 55,8; 56,4; 62,8; 62,9; 108,9; 111,4; 113,5; 114,8; 118,9; 120,9; 122,9; 127,3; 131,7; 136,0; 144,2; 147,2; 148,4; 149,0; 157,6; 163,4; 196,2; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3423, 2929, 2341, 2183, 1652, 1567, 1148; HRMS calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4+\text{Na}]$: 550,2425; HRMS encontrado: 550,2422.

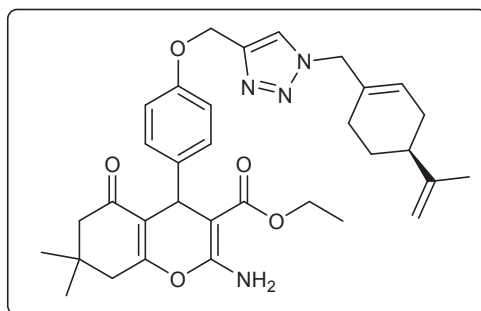
2-amino-5-oxo-4-((3-metoxi-4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (23e):



Rendimento: 84%; sólido amarelo pálido; p.f. 118°C; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,38-1,49 (m, 1H); 1,71 (s, 3H); 1,77-1,81 (m, 1H); 1,87-1,95 (m, 3H); 1,98-2,07 (m, 2H); 2,09-2,20 (m, 2H); 2,28-2,41 (m, 2H); 2,50-2,61 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 4,35 (s, 1H); 4,68-4,72 (m, 2H); 4,81 (sl, 4H); 5,23 (s, 2H); 5,74 (s, 1H); 6,65 (dd, $J=2$ e 6 Hz, 1H); 6,85 (d, $J=2$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J=8$ Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,1; 20,7; 26,3;

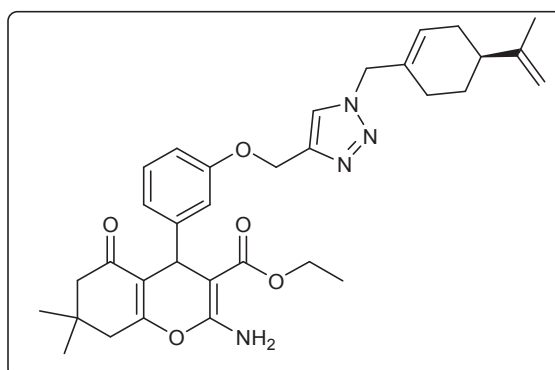
26,8; 26,9; 27,0; 30,3; 34,8; 36,7; 40,4; 55,9; 56,4; 62,8; 63,2; 108,9; 111,7; 111,8; 114,0; 114,1; 115,1; 119,1; 127,4; 131,7; 137,1; 146,4; 146,5; 149,0; 149,1; 157,5; 163,2; 196,2; IV (ν_{\max} cm^{-1}): 3368, 2957, 2201, 1679, 1362, 1008; HRMS calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4+\text{Na}]$: 550,2425; HRMS encontrado: 550,2419.

etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato (24a):



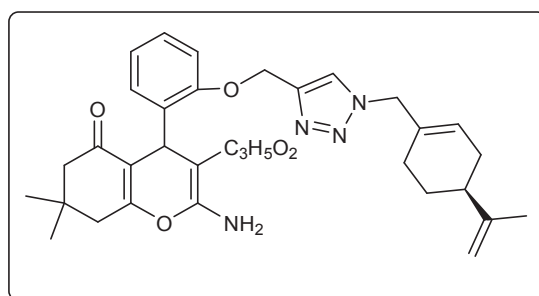
Rendimento: 69%; sólido amarelo pálido; p.f. 74°C; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,94 (s, 3H); 1,06 (s, 3H); 1,14 (t, $J = 8$ Hz, 3H); 1,39-1,49 (m, 1H); 1,69 (s, 3H); 1,76-1,81 (m, 1H); 1,91-2,01 (m, 3H); 2,09-2,15 (m, 2H); 2,18-2,23 (m, 2H); 2,39 (s, 2H); 4,00 (sl, 2H); 4,62 (s, 1H); 4,69 (d, $J = 12$ Hz, 2H); 4,81 (sl, 2H); 5,11 (s, 2H); 5,74 (s, 1H); 6,24 (s, 2H); 6,80 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,15 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,55 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,1; 20,6; 26,2; 26,9; 28,9; 30,3; 32,1; 32,8; 40,3; 50,5; 56,3; 59,4; 61,9; 77,2; 80,5; 108,9; 113,8; 115,4; 116,6; 122,3; 127,2; 129,1; 131,7; 138,7; 144,4; 148,9; 156,4; 158,2; 161,2; 169,0; 196,2; IV (ν_{\max} cm^{-1}): 3405, 3311, 2957, 1689, 1381, 1036; HRMS calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5+\text{Na}]$: 595,2891; HRMS encontrado: 595,2889.

etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato (24b):



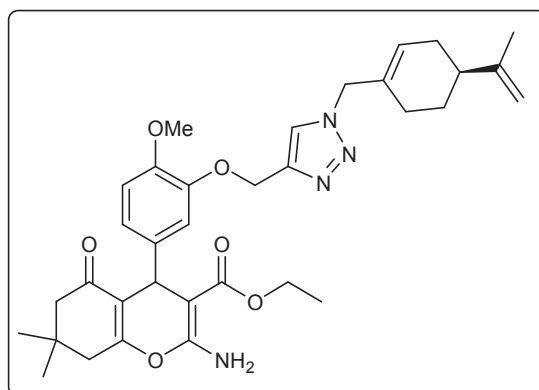
Rendimento: 72%; sólido amarelo pálido; p.f. 67°C; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,97 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 1,15 (t, *J* = 8 Hz, 3H); 1,39-1,50 (m, 1H); 1,71 (s, 3H); 1,78-1,82 (m, 1H); 1,92-2,02 (m, 3H); 2,09-2,16 (m, 2H); 2,19-2,23 (m, 2H); 2,38 (d, *J* = 18 Hz, 1H); 2,45 (d, *J* = 18 Hz, 1H); 3,99-4,09 (m, 2H); 4,68 (d, *J* = 4 Hz, 2H); 4,72 (s, 1H); 4,81 (dd, *J* = 16 Hz, 1H); 4,85 (dd, *J* = 16 Hz, 1H); 5,12-5,19 (m, 2H); 5,75 (s, 1H); 6,23 (s, 2H); 6,71-6,73 (m, 1H); 6,88-6,90 (m, 2H); 7,11 (t, *J* = 8 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 14,2; 20,6; 26,3; 27,0; 27,5; 28,8; 30,4; 32,1; 33,7; 40,4; 50,7; 56,4; 59,6; 61,9; 77,2; 80,4; 108,9; 112,2; 114,8; 116,5; 121,3; 122,5; 127,3; 128,6; 131,8; 144,4; 147,5; 149,0; 157,8; 158,3; 161,4; 169,0; 196,3; IV (ν_{max} cm⁻¹): 3386, 2948, 2351, 1689, 1558, 1213; HRMS calculado para [C₃₃H₄₀N₄O₅+Na]: 595,2891; HRMS encontrado: 595,2884.

etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((2-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato (24c):



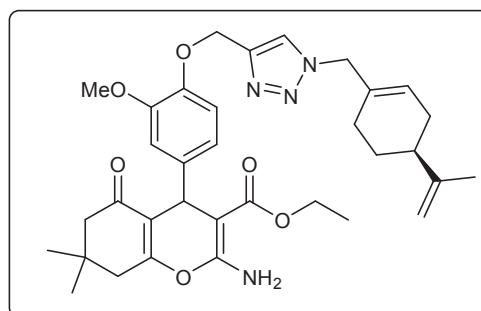
Rendimento: 80%; sólido amarelo pálido; p.f. 80°C; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,96 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 1,13 (t, *J* = 8 Hz, 3H); 1,38-1,50 (m, 1H); 1,72 (s, 3H); 1,79-1,86 (m, 1H); 1,95-2,01 (m, 3H); 2,07-2,11 (m, 2H); 2,12-2,14 (m, 2H); 2,19-2,23 (m, 2H); 3,92-4,04 (m, 2H); 4,69 (s, 1H); 4,73-4,79 (m, 2H); 4,81-4,92 (m, 2H); 5,14 (s, 2H); 5,76 (s, 1H); 6,03 (sl, 2H); 6,86 (t, *J* = 8 Hz, 2H); 7,09 (t, *J* = 8 Hz, 1H); 7,33 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 7,68 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 14,1; 20,7; 26,3; 27,0; 27,1; 29,1; 30,4; 30,4; 32,1; 40,3; 40,4; 50,7; 56,3; 59,5; 77,2; 79,3; 109,1; 111,3; 111,4; 114,4; 120,2; 127,0; 127,1; 127,4; 132,2; 132,4; 148,8; 148,8; 156,1; 158,6; 161,9; 169,5; 196,6; IV (ν_{max} cm⁻¹): 3480, 3274, 2957, 1698, 1185, 1027; HRMS calculado para [C₃₃H₄₀N₄O₅+Na]: 595,2891; HRMS encontrado: 595,2896.

etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((4-metoxi-3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato (24d):



Rendimento: 76%; sólido amarelo pálido; p.f. 70°C; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,99 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 1,17 (t, $J=8$ Hz, 3H); 1,41-1,49 (m, 1H); 1,72 (s, 3H); 1,77-1,82 (m, 1H); 1,92-2,02 (m, 3H); 2,12-2,14 (m, 2H); 2,16-2,23 (m, 2H); 2,40 (d, $J=18$ Hz, 1H); 2,54 (d, $J=18$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,99-4,09 (m, 2H); 4,63 (s, 1H); 4,71 (d, $J=14$ Hz, 2H); 4,81 (dd, $J=16$ Hz, 1H); 4,85 (dd, $J=16$ Hz, 1H); 5,24 (t, $J=14$ Hz, 2H); 5,74 (s, 1H); 6,17 (s, 2H); 6,73 (d, $J=8$ Hz, 1H); 6,87-6,92 (m, 2H); 7,63 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,3; 20,7; 26,3; 27,0; 27,6; 28,8; 30,4; 32,2; 33,2; 40,4; 50,7; 55,8; 56,4; 59,6; 63,1; 77,2; 80,7; 109,0; 111,0; 114,2; 116,6; 121,5; 122,7; 127,3; 131,8; 138,7; 144,5; 146,9; 147,7; 149,1; 158,2; 161,4; 169,1; 196,5; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3414, 3293, 2948, 1689, 1195, 1027; HRMS calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6+\text{Na}]$: 625,2997; HRMS encontrado: 625,2999.

etil-2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-((3-metoxi-4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carboxilato (24e):



Rendimento: 83%; sólido amarelo pálido; p.f. 62°C; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,99 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 1,18 (t, $J=8$ Hz, 3H); 1,42-1,49 (m, 1H); 1,73 (s, 3H); 1,79-1,84 (m, 1H); 1,93-2,00 (m, 3H); 2,14-2,16 (m, 2H); 2,17-2,22 (m, 2H); 2,33 (d, $J=8$ Hz, 1H); 2,37 (d, $J=8$ Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 4,02-4,08 (m, 2H); 4,65 (s, 1H); 4,70-4,73 (m, 2H); 4,82 (sl, 2H); 5,23 (d, $J=4$ Hz, 2H); 5,75 (s, 1H); 6,16 (s, 2H); 6,70 (dd, $J=2$ e 6 Hz, 1H); 6,87-6,90 (m, 2H);

7,59 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,3; 20,7; 26,4; 27,3; 29,1; 30,4; 31,2; 32,2; 33,3; 40,5; 50,7; 55,9; 56,4; 59,6; 63,4; 77,2; 80,8; 109,0; 112,6; 113,7; 115,6; 116,8; 119,9; 122,5; 127,4; 131,8; 139,8; 144,8; 145,9; 149,1; 158,3; 161,3; 169,1; 196,5; IV (ν_{max} cm^{-1}): 3423, 2938, 2341, 1689, 1372, 1027; HRMS calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6+\text{Na}]$: 625,2997; HRMS encontrado: 625,2996.

REFERÊNCIAS

- (1) Keller, P. a. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Elsevier Ltd, Ed.; **2008**; pp 217–308.
- (2) Ellis, G. P. *Chromenes, Chromanones, and Chromones—Introduction*; Wiley, **1977**.
- (3) Williams, D. A.; Smith, C.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (32), 4292.
- (4) Specialty, M.; Company, C.; Act, A.; Minami, T.; Matsumoto, Y.; Nakamura, S.; Koyanagi, S.; Yamaguchi, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (1), 167.
- (5) Quesada, a R.; García Grávalos, M. D.; Fernández Puentes, J. L. *Br. J. Cancer* **1996**, *74* (5), 677.
- (6) Tanaka, H.; Atsumi, I.; Shiota, O.; Sekita, S.; Sakai, E.; Sato, M.; Murata, J.; Murata, H.; Darnaedi, D.; Chen, I. S. *Chem. Biodivers.* **2011**, *8* (3), 476.
- (7) Conti, C.; Desideri, N. *Bioorganic Med. Chem.* **2010**, *18* (17), 6480.
- (8) Kashman, Y.; Gustafson, K. R.; Fuller, R. W.; Cardellina, J. H.; McMahon, J. B.; Currens, M. J.; Buckheit, R. W.; Hughes, S. H.; Cragg, G. M.; Boyd, M. R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (15), 2735.
- (9) Eisohly, H. N.; Turner, C. E.; Clark, a M.; Eisohly, M. a. *J. Pharm. Sci.* **1982**, *71* (12), 1319.
- (10) Vergel, N. E.; López, J. L.; Orallo, F.; Viña, D.; Buitrago, D. M.; del Olmo, E.; Mico, J. A.; Guerrero, M. F. *Life Sci.* **2010**, *86* (21–22), 819.
- (11) Diana, G. D.; Hinshaw, W. B.; Lape, H. E. *J. Med. Chem.* **1977**, *20* (3), 449.
- (12) Il'Ina, I.; Mikhalchenko, O.; Pavlova, A.; Korchagina, D.; Tolstikova, T.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N.; Pokushalov, E. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23* (12), 5063.
- (13) Viegas, C.; Da Silva Bolzani, V.; Barreiro, E. J. *Quim. Nova* **2006**, *29* (2), 326.
- (14) Kumar, V.; Sharma, U.; Verma, P. K.; Kumar, N.; Singh, B. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **2011**, *59* (5), 639.
- (15) Shehab, W. S.; Ghoneim, A. A. *Arab. J. Chem.* **2011**.
- (16) Perrella, F. W.; Chen, S. F.; Behrens, D. L.; Kaltenbach, R. F.; Seitz, S. P. *J. Med. Chem.* **1994**, *37* (14), 2232.
- (17) Nasser, M. A.; Sadeghzadeh, S. M. *Monatshefte fur Chemie* **2013**, *144* (10), 1551.
- (18) Bonsignore, L.; Loy, G.; Secci, D.; Calignano, A. *Synthesis and pharmacological activity of 2-oxo-(2H) 1-benzopyran-3-carboxamide derivatives*; Elsevier Masson, 1993; Vol. 28.
- (19) Martínez-Grau, A.; Marco, J. L. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1997**, *7* (24), 3165.
- (20) Patil, a D.; Freyer, a J.; Eggleston, D. S.; Haltiwanger, R. C.; Bean, M. F.; Taylor, P. B.;

- Caranfa, M. J.; Breen, a L.; Bartus, H. R.; Johnson, R. K. *J. Med. Chem.* **1993**, *36* (26), 4131.
- (21) Jensen, A. A.; Erichsen, M. N.; Nielsen, C. W.; Stensbøl, T. B.; Kehler, J.; Bunch, L. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (4), 912.
- (22) Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Zhang, H.; Zhao, J.; Crogan-Grundy, C.; Xu, L.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Denis, R.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Sui, X. C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (12), 2858.
- (23) Paliwal, P. K.; Jetti, S. R.; Jain, S. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22* (6), 2984.
- (24) Smith, C. W.; Bailey, J. M.; Billingham, M. E. J.; Chandrasekhar, S.; Dell, C. P.; Harvey, A. K.; Hicks, C. A.; Kingston, A. E.; Wishart, G. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5* (23), 2783.
- (25) Bihani, M.; Bora, P. P.; Bez, G. *J. Chem.* **2013**, *2013*, 1.
- (26) Moosavi-Zare, A. R.; Zolfigol, M. A.; Khaledian, O.; Khakyzadeh, V.; Farahani, M. D.; Beyzavi, M. H.; Kruger, H. G. *Chem. Eng. J.* **2014**, *248* (6), 122.
- (27) Brahmachari, G.; Banerjee, B. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2014**, *2* (3), 411.
- (28) Kharbanger, I.; Rohman, R.; Mecadon, H.; Myrboh, B. *Int. J. Org. Chem.* **2012**, *2* (3), 282.
- (29) Safaei-Ghomi, J.; Teymuri, R.; Shahbazi-Alavi, H.; Ziarati, A. *SnCl₂/nano SiO₂: A green and reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of polyfunctionalized 4H-pyrans*; **2013**; Vol. 24.
- (30) Wang, H.; Liu, Y.; Li, M.; Huang, H.; Xu, H. M.; Hong, R. J.; Shen, H. *Optoelectron. Adv. Mater. Rapid Commun.* **2010**, *4* (8), 1166.
- (31) Bhattacharyya, P.; Pradhan, K.; Paul, S.; Das, A. R. *Nano crystalline ZnO catalyzed one pot multicomponent reaction for an easy access of fully decorated 4H-pyran scaffolds and its rearrangement to 2-pyridone nucleus in aqueous media*; **2012**; Vol. 53.
- (32) Amirnejad, M.; Naimi-Jamal, M. R.; Tourani, H.; Ghafuri, H. *Monatshefte fur Chemie* **2013**, *144* (8), 1219.
- (33) Mosaddegh, E. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20* (6), 1436.
- (34) Armesto, D.; Horspool, W. M.; Martin, N.; Ramos, A.; Seoane, C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (13), 3069.
- (35) El-maghraby, A. M. *Org. Chem. Int.* **2014**, *2014*, 1.
- (36) Shehab, W. S.; Ghoneim, A. A. *Arab. J. Chem.* **2011**.
- (37) Zhao, X. L.; Liu, L.; Chen, Y. J.; Wang, D. *Tetrahedron* **2006**, *62* (29), 7113.
- (38) Luiz, M.; Vasconcellos, A. A.; Miranda, L. S. M. *Quim. Nov.* **2006**, *29* (4), 834.
- (39) Umamatheswari, S.; Balaji, B.; Ramanathan, M.; Kabilan, S. *Synthesis, stereochemistry*,

antimicrobial evaluation and QSAR studies of 2,6-diaryltetrahydropyran-4-one thiosemicarbazones; **2011**; Vol. 46.

(40) Masuda, K.; Nishiwaki, H.; Akiyama, K.; Yamauchi, S.; Maruyama, M.; Sugahara, T.; Kishida, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2010**, *74* (10), 2071.

(41) Donadel, O. J.; Martín, T.; Martín, V. S.; Villar, J.; Padrón, J. M. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (15), 3536.

(42) Ghosh, A. K.; Anderson, D. D. *Future Med. Chem.* **2011**, *3* (9), 1181.

(43) Miranda, L. S. .; Marinho, B. G.; Leitão, S. G.; Matheus, M. E.; Fernandes, P. D.; Vasconcellos, M. L. A. . *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (6), 1573.

(44) Singh, P.; Bhardwaj, A.; Kaur, S.; Kumar, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (3), 1278.

(45) Dupont, J. *Quim. Nova* **2000**, *23* (6), 825.

(46) Khurana, J. M.; Nand, B.; Saluja, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51* (3), 618.

(47) Wang, D. C.; Xie, Y. M.; Fan, C.; Yao, S.; Song, H. *Chinese Chem. Lett.* **2014**, *25* (7), 1011.

(48) Samir, E. M. *OALib. Open Access Library Journal.* **2016**, *3* (3), 1.

(49) Fouda, A. M. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25* (6), 1229.

(50) Kathrotiya, H. G.; Patel, M. P. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21* (11), 3406.

(51) Amirnejad, M.; Naimi-Jamal, M. R.; Tourani, H.; Ghafuri, H. *Monatshefte fur Chemie* **2013**, *144* (8), 1219.

(52) Dupont, J. *Quim. Nova* **2000**, *23* (6), 825.

(53) Patel, D. S.; Avalani, J. R.; Raval, D. K. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, *20*, S401.

(54) Moosavi-Zare, A. R.; Zolfigol, M. A.; Khaledian, O.; Khakyzadeh, V.; farahani, M. D.; Beyzavi, M. H.; Kruger, H. G. *Chem. Eng. J.* **2014**, *248*, 122.

(55) Moreno, E. L.; Rajagopal, K. *Quim. Nova* **2009**, *32* (2), 538.

(56) Joshi, V. M.; Magar, R. L.; Throat, P. B.; Tekale, S. U.; Patil, B. R.; Kale, M. P.; Pawar, R. P. *Novel one-pot synthesis of 4H-chromene derivatives using amino functionalized silica gel catalyst; Chinese Chemical Letters*, **2014**, *25*, 455-458.

(57) Heravi, M. M.; Beheshtiha, Y. S.; Pirnia, Z.; Sadjadi, S.; Adibi, M. *Synth. Commun.* **2009**, *39* (20), 3663.

(58) Nasserri, M. A.; Sadeghzadeh, S. M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2013**, *10* (5), 1047.

(59) Bihani, M.; Bora, P. P.; Bez, G. *J. Chem.* **2013**, *2013*, 1.

(60) Kharbangar, I.; Rohman, R.; Mecadon, H.; Myrboh, B. *Int. J. Org. Chem.* **2012**, *2* (3), 282.

(61) Bodaghifard, M. A.; Solimannejad, M.; Asadbegi, S.; Dolatabadifarahani, S. *Res. Chem.*

Intermed. **2016**, 42 (2), 1165.

(62) Gao, Y.; Tu, S.; Li, T.; Zhang, X.; Zhu, S.; Fang, F.; Shi, D. *Synth. Commun.* **2004**, 34 (7), 1295.

(63) Goli-Jolodar, O.; Shirini, F. *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, 13 (6), 1077.

(64) et al., I. *ABC DO CÂNCER: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer*, 2^a edição.; **2011**.

(65) Centro de Oncologia do Paraná. Entendendo a Quimioterapia <http://centrodeoncologia.com/noticias/informacoes-para-pacientes/tratamentos/entendendo-a-quimioterapia/> (accessed Nov 16, **2016**).

(66) De Almeida, V. L.; Leitão, A.; Barrett Reina, L. D. C.; Montanari, C. A.; Donnici, C. L.; Lopes, M. T. P. *Quim. Nova* **2005**, 28 (1), 118.

(67) et al., I. *ABC DO CÂNCER: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer*, 2^a edição.; **2011**.

(68) World Health Organization (WHO). **2008**.

(69) World Health Organization (WHO). Cancer <http://www.who.int/cancer/en/> (accessed Nov 16, **2016**).

(70) INCA. Quimioterapia - INCA http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101 (accessed Nov 16, **2016**).

(71) Dong, Y.; Nakagawa-Goto, K.; Lai, C. Y.; Morris-Natschke, S. L.; Bastow, K. F.; Lee, K. H. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, 21 (8), 2341.

(72) Brahmachari, G.; Banerjee, B. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2014**, 2 (3), 411.

(73) Sonsona, I. G.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Symmetry (Basel)*. **2015**, 7 (3), 1519.

(74) Akbarzadeh, T.; Rafinejad, A.; Mollaghasem, J. M.; Safavi, M.; Fallah-Tafti, A.; Pordeli, M.; Ardestani, S. K.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2012**, 345 (5), 386.

(75) Vosooghi, M.; Rajabalian, S.; Sorkhi, M.; Badinloo, M.; Nakhjiri, M.; Negahbani, A. S.; Asadipour, A.; Mahdavi, M.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Res. Pharm. Sci.* **2010**, 5 (1), 9.

(76) Kalla, R. M. N.; Choi, J.-S.; Yoo, J.-W.; Byeon, S. J.; Heo, M. S.; Kim, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 76, 61.

(77) Fouda, A. M. *Med. Chem. Res.* **2016**, 25 (6), 1229.

(78) Borges, N. B.; Angelotti, G. dos S. *Estud. Psicol.* **2002**, 19 (3), 15.

(79) Maggiora, G. M. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2011**, 25 (8), 699.

(80) Morphy, R.; Rankovic, Z. *J. Med. Chem.* **2005**, 48 (21), 6523.

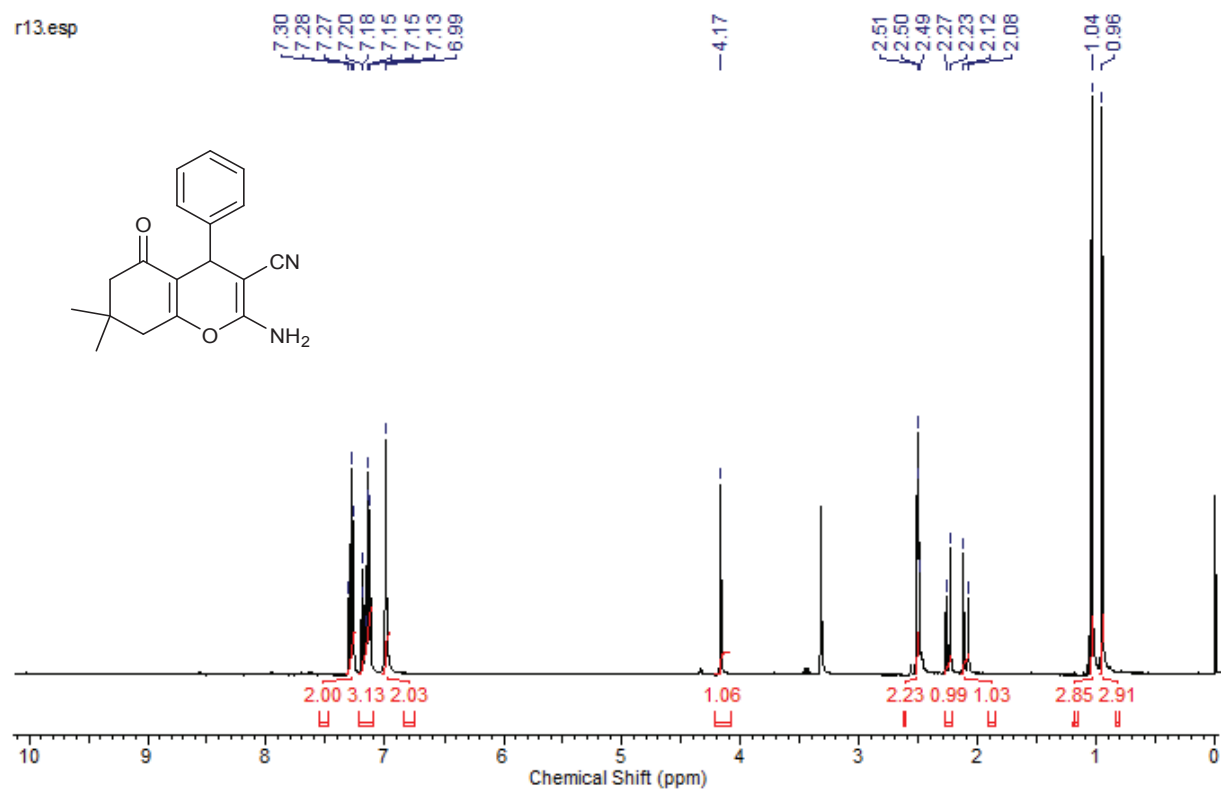
- (81) Karoli, T.; Mamidyala, S. K.; Zuegg, J.; Fry, S. R.; Tee, E. H. L.; Bradford, T. A.; Madala, P. K.; Huang, J. X.; Ramu, S.; Butler, M. S.; Cooper, M. A. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (7), 2428.
- (82) Smith, A. B.; Sugasawa, K.; Atasoylu, O.; Yang, C. P. H.; Horwitz, S. B. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (18), 6319.
- (83) Chimera |Greek mythology | Britannica.com <https://global.britannica.com/topic/Chimera-Greek-mythology> (accessed Nov 16, **2016**).
- (84) Leese, M. P.; Jourdan, F.; Kimberley, M. R.; Cozier, G. E.; Thiyagarajan, N.; Stengel, C.; Regis-Lydi, S.; Foster, P. a.; Newman, S. P.; Acharya, K. R.; Ferrandis, E.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (17), 2907.
- (85) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (6), 3083.
- (86) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (28), 6234.
- (87) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39* (18), 3168.
- (88) Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (9), 4439.
- (89) Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (11), 6947.
- (90) Bandyopadhyay, D.; Velazquez, J. M.; Banik, B. K. *Org. Med. Chem. Lett.* **2011**, *1* (1), 11.
- (91) Shen, L.; Cao, S.; Wu, J.; Zhang, J.; Li, H.; Liu, N.; Qian, X. **2009**.
- (92) Şafak, C.; Gündüz, M. G.; İlhan, S. Ö.; Şimşek, R.; İşli, F.; Yıldırım, Ş.; Fincan, G. S. Ö.; Sarıoğlu, Y.; Linden, A. *Drug Dev. Res.* **2012**, *73* (6), 332.
- (93) Sandhu, J. S. *Rev. Accounts Ark.* **2012**, 66.
- (94) Kamali, M.; Shockravi, A.; Doost, M. S.; Hooshmand, S. E. *Cogent Chem.* **2015**, *1*.
- (95) CUMMINGS, T. F.; SHELTON, J. R. *J. Org. Chem.* **1960**, *25* (3), 419.
- (96) Abels, F.; Lindemann, C.; Koch, E.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2012**, *14* (23), 5972.
- (97) Aronstam, R. S.; Daly, J. W.; Spande, T. F.; Narayanan, T. K.; Albuquerque, E. X. *Neurochem. Res.* **1986**, *11* (8), 1227.
- (98) Abels, F.; Lindemann, C.; Koch, E.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2012**, *14* (23), 5972.
- (99) Ramozzi, R.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (11), 5652.
- (100) Kazemizadeh, A. R.; Ramazani, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20* (2), 309.
- (101) Soeta, T.; Takashita, S.; Sakata, Y.; Ukaji, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5* (8), 1041.
- (102) Zhang, X.; Wang, S.; Liu, J.; Xie, Z.; Luan, S.; Xiao, C.; Tao, Y.; Wang, X. *ACS Macro Lett.* **2016**, *5* (9), 1049.
- (103) (a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, *8* (24), 1128. (b) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (47), 15366.

- (104) (a) Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T. *Pharmaceutical Chemistry: Drug Synthesis*; Ellis Horwood, **1988**. (b) Tavares, W. *Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos*; Atheneu, **2002**. (c) Goodman, L. S. (Louis S.; Brunton, L. L.; Chabner, B.; Knollmann, B. C. *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics*; McGraw-Hill, **2011**.
- (105) Padwa, A. *1,3-dipolar cycloaddition chemistry*; Wiley, **1984**.
- (106) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40* (11), 2004.
- (107) Freitas, L. B. de O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P. de; Santos, L. J. dos. *Quim. Nova* **2011**, *34* (10), 1791.
- (108) De Oliveira Freitas, L. B.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; De Freitas, R. P.; Santos, L. J. Dos. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1791-1804.
- (109) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41* (14), 2596.
- (110) MaGee, D. I.; Salehi, P.; Dabiri, M.; Bahramnejad, M. *Synth. Commun.* **2013**, *43* (4), 486.
- (111) Belanger, JT.; *Altern. Med. Rev.*; **1998**, *3*(6), 448-457.
- (112) Guimarães, A. G.; Serafini, M. R.; Quintans-Júnior, L. J. *Expert Opin. Ther. Patents* **2014**, *24*, 243.
- (113) Fischer, J. S. G. et. al.; *Jornal brasileiro de pneumologia*; **2005**, *31*(6), 511.
- (114) Dorman, H. J.; Deans, S. G. *J. Appl. Microbiol.* **2000**, *88*, 308.
- (115) Sato, K.; Krist, S.; Buchbauer, G. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 2292.
- (116) Kim, J.; Marshall, M. R.; Wei, C. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 2839.
- (117) Yeruva, L.; Pierre, K. J.; Elegbede, A.; Wang, R. C.; Carper, S. W. *Cancer Lett.* **2007**, *257*, 216.
- (118) Russowsky, D.; RZ Petersen; MN Godoi; RA Pilli; *Tetrahedron Letters*; **2000**, *41*, 9939.
- (119) Vieira, R.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H.; *New Journal of Chemistry*; **2014**, No. 3, 1410.
- (120) Kumar, V. K.; Sharma, U. S.; Verma, P. K. V; Kumar, N. K.; Singh, B. S.; *Chem. Pharm. Bull.*; **2011**, *59* (May), 639-645.
- (121) Khurana, J. M.; Nand, B.; Saluja, P.; *Journal Heterocyclic Chem.*; **2014**, *51*, 618.
- (122) Liu, J.; Li, J.; Zhang, L.; Song, L.; Zhang, M.; Cao, W.; Zhu, S.; Deng, H.; Shao, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (19), 2469.

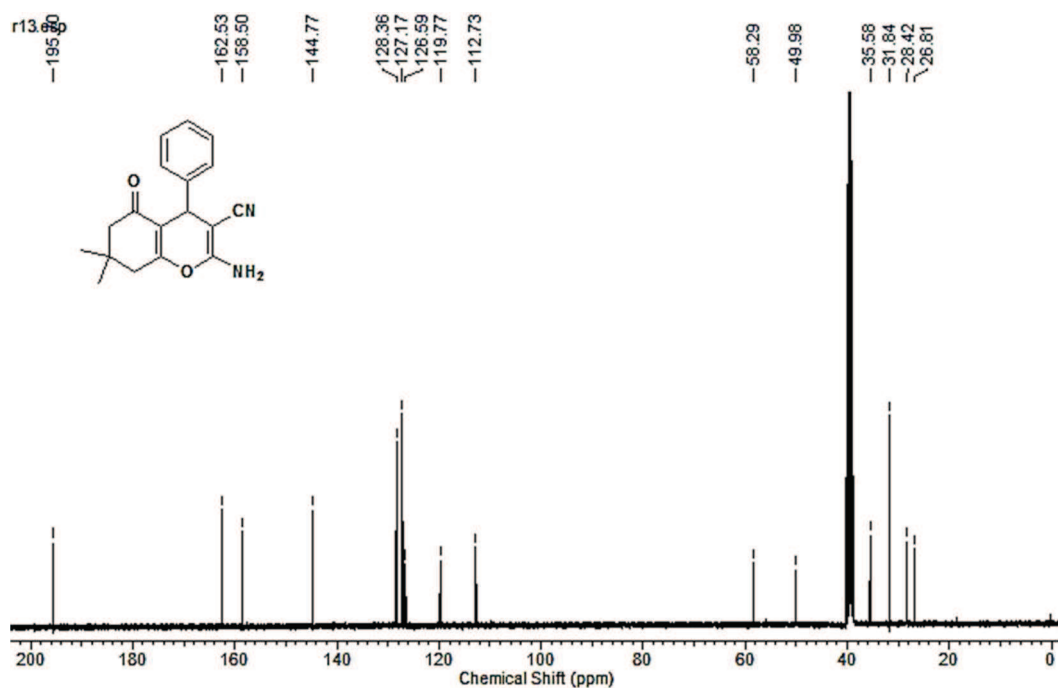
- (123) Mohan, R.; Kalla, N.; Park, H.; Lee, H. R.; Suh, H.; Kim, I.; *ACS Comb. Sci.*; **2015**, 17(11), 691-697.
- (124) Hans, R. H.; Guantai, E. M.; Lategan, C.; Smith, P. J.; Wan, B.; Franzblau, S. G.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 942.
- (125) Clayden, J.; Greevs, N.; Warren, S.; Wothers, P.; *Organic Chemistry*; Oxford University Press, **2000**.
- (126) Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M.; *Structure Determination of Organic Compounds*; Springer-Verlag, Berlin, **2009**.
- (127) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 12, 801.
- (128) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188.
- (129) Zhou, Y.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3777.
- (130) Moro, V.; Ferreira, P. C.; Migowski, P.; Rodembusch, F. S.; Dupont, J.; Lüdtkke, D. S. *Tetrahedron* **2013**, 69, 201.
- (131) Curini, M.; *Thieme*; **2016**, 1533.
- (132) Dekamin, M. G.; Eslami, M.; *Green Chem.*; **2014**, 16, 4914-4921.
- (133) Banerjee, S.; Saha, A.; *New J. Chem.*; **2013**, 37, 4170.
- (134) Khazaei, A.; Gholami, F.; Khakyzadeh, V.; Moosavi-zare, A. R.; Afsar, J. *RSC Adv.* **2015**, 5, 14305.
- (135) Joshi, V. M.; Magar, R. L.; Throat, P. B.; Tekale, S. U.; Patil, B. R.; Kale, M. P.; Pawar, R. P. *Chinese Chem. Lett.* **2014**, 25 (3), 455.
- (136) Khurana, J. M.; Nand, B.; Saluja, P.; *Wiley online library*; **2013**, 51, 618.
- (137) Klokol, G. V.; Krivokolysko, S. G.; Dyachenko, V. D.; Litvinov, V. P.; *Chemistry of Heterocyclic compounds*; **1999**, 35 (10), 1363.
- (138) Safari, J.; Heydarian, M.; Zarnegar, Z.; *Arabian Journal of Chemistry*; **2013**.
- (139) Giguère, J. B.; Thibeault, D.; Cronier, F.; Marois, J. S.; Auger, M.; Morin, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5497.
- (140) Zammit, S. C.; Cox, A. J.; Gow, R. M.; Zhang, Y.; Gilbert, R. E.; Krum, H.; Kelly, D. J.; Williams, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 7003.
- (141) Vendrusculo, V.; Reação multicomponente de Biginelli acoplada à cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen para preparação de compostos híbridos perilil-dihidropirimidinonas; **2016**; pp. 63-69; Dissertação (Mestrado em química)-UFRGS.
- (142) Moro, V.; Ferreira, P. C.; Migowski, P.; Rodembusch, F. S.; Dupont, J.; Lüdtkke, D. S. *Tetrahedron* **2013**, 69, 201.

ANEXOS

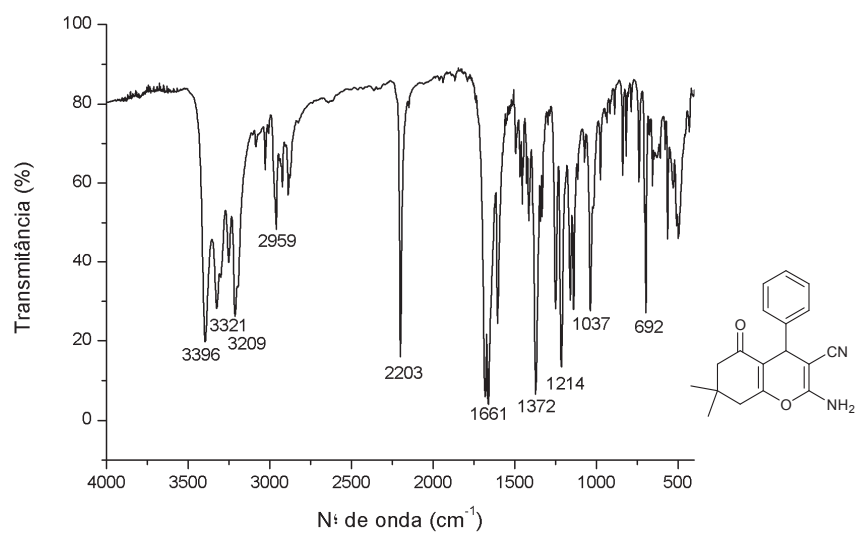
Composto 4a:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 4a

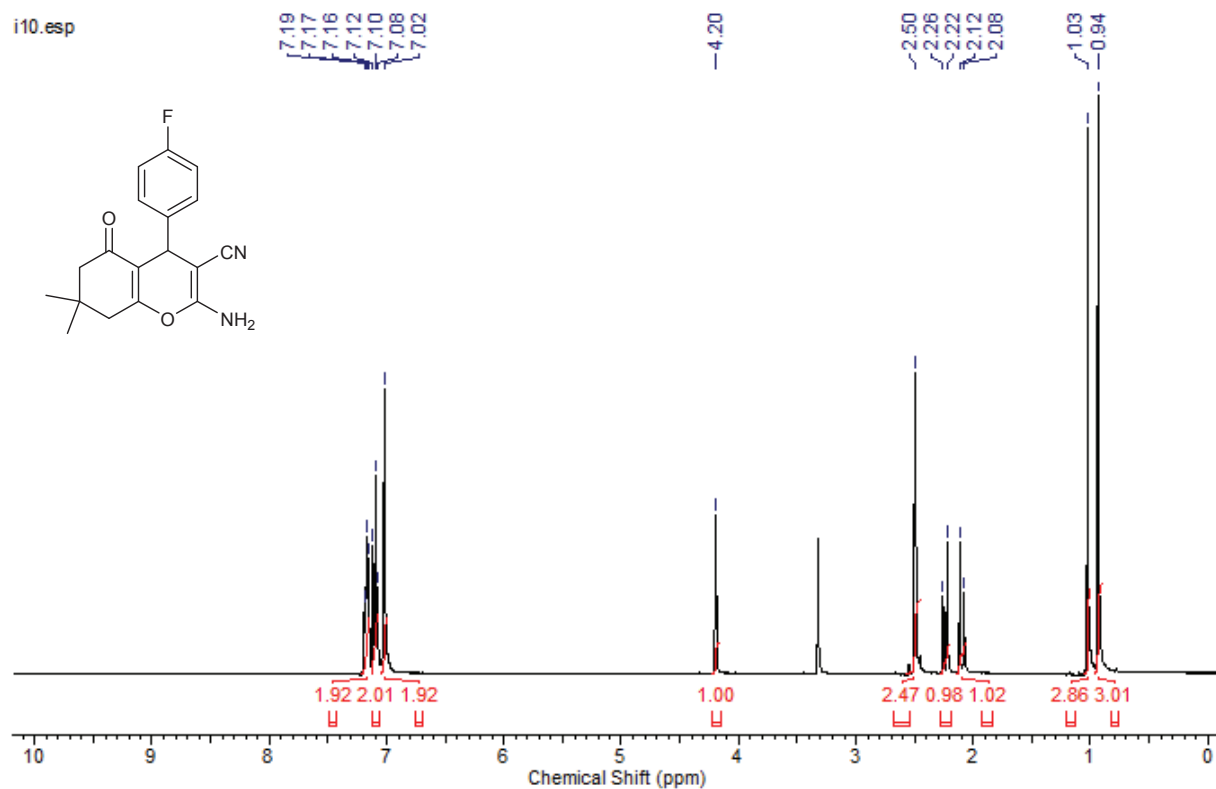


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto 4a

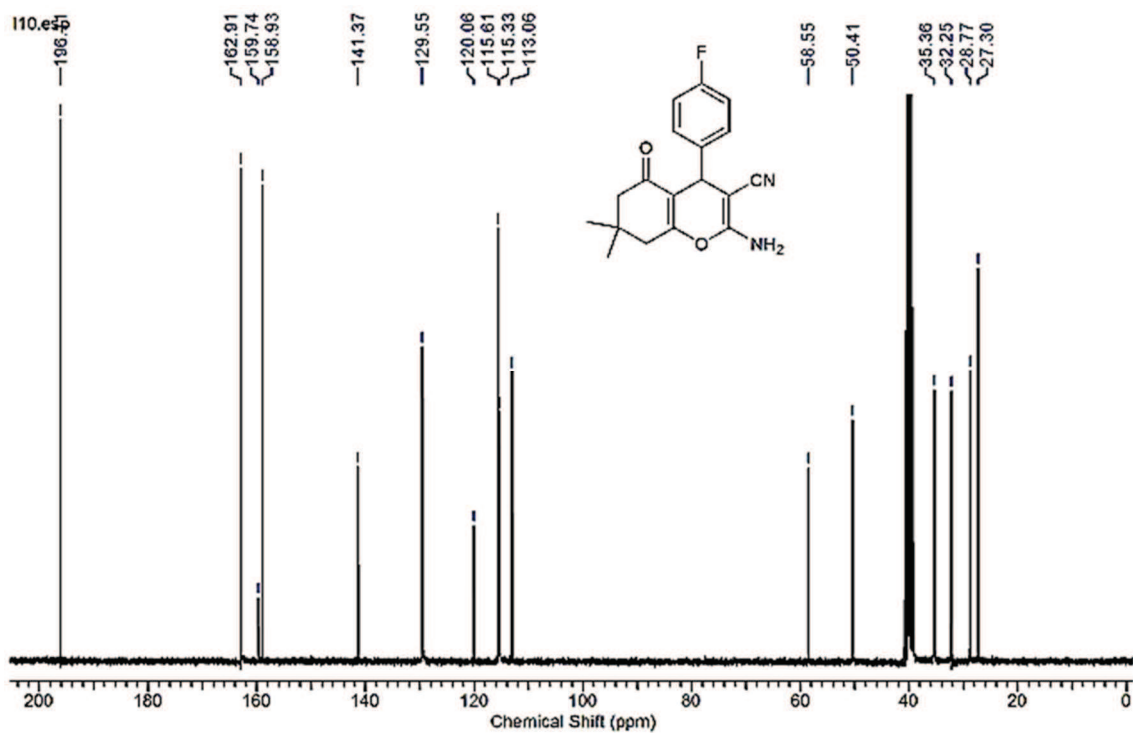


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4a**

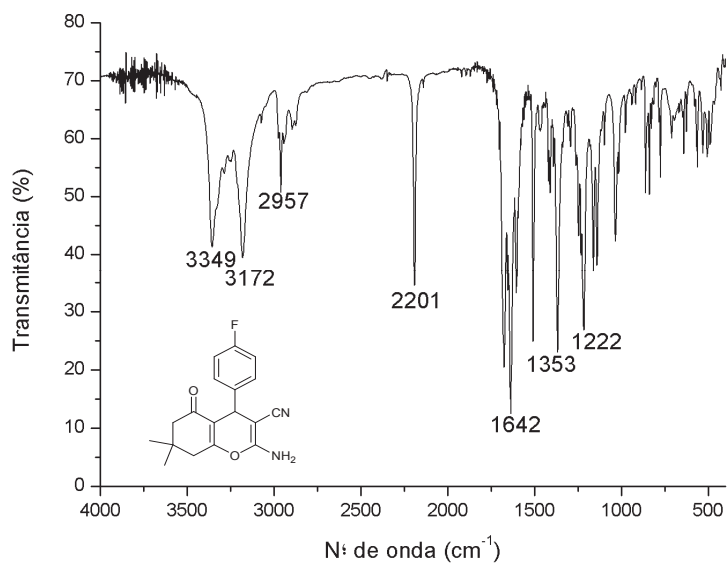
Composto 4b:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **4b**

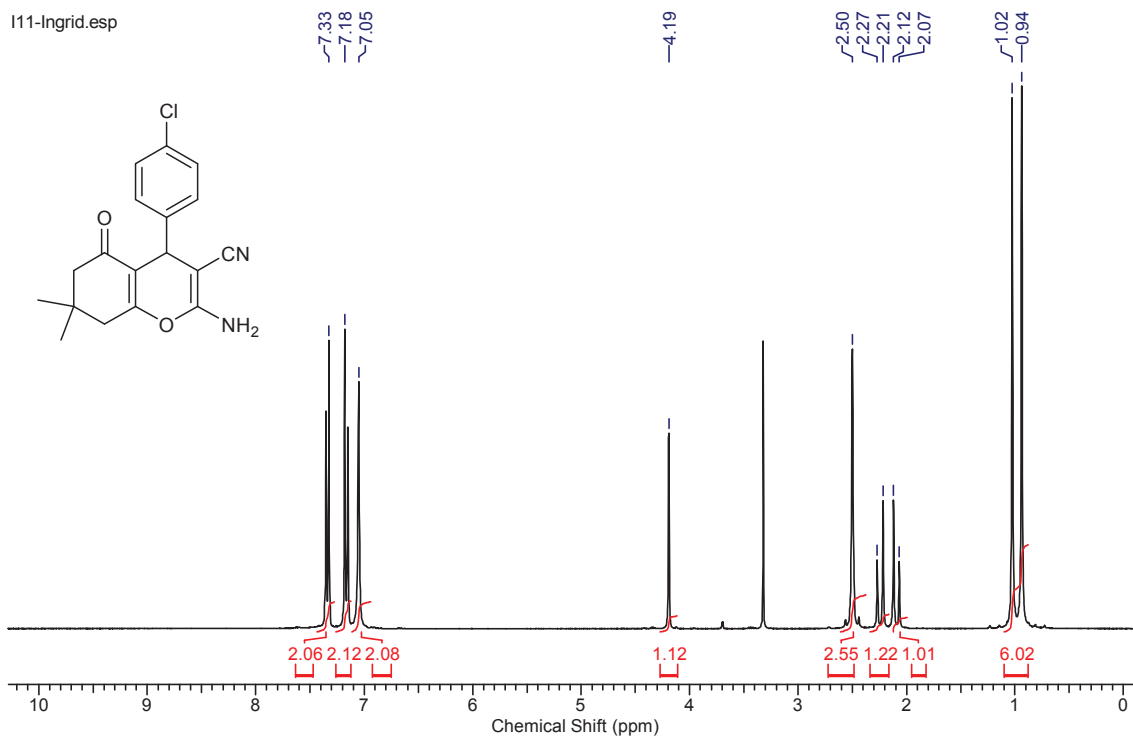


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto **4b**

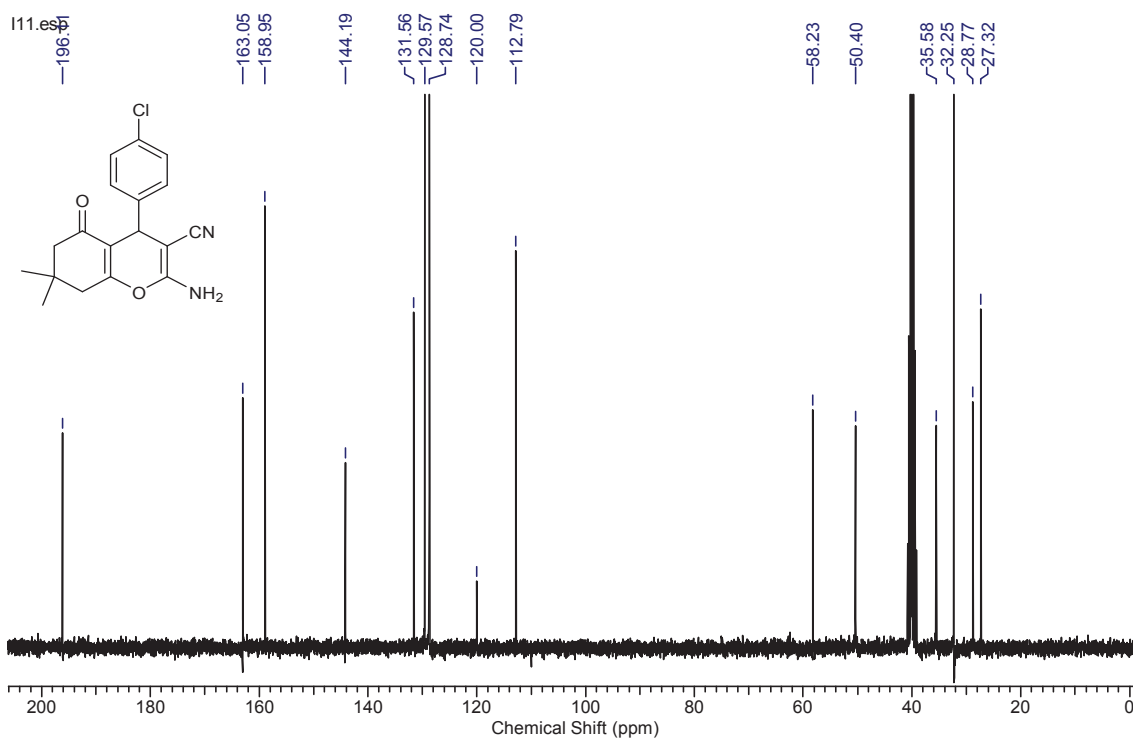


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4b**

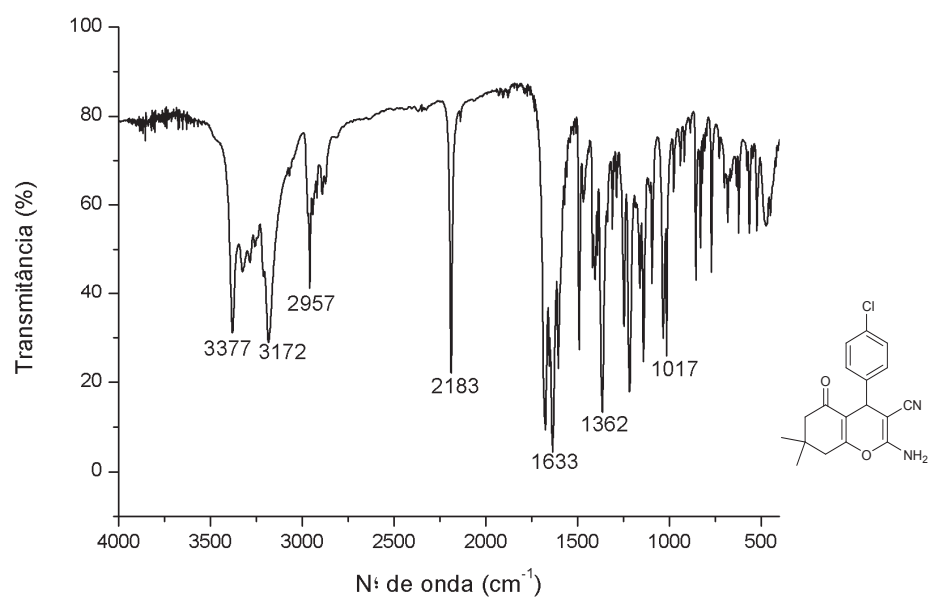
Composto 4c:



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO) do composto **4c**

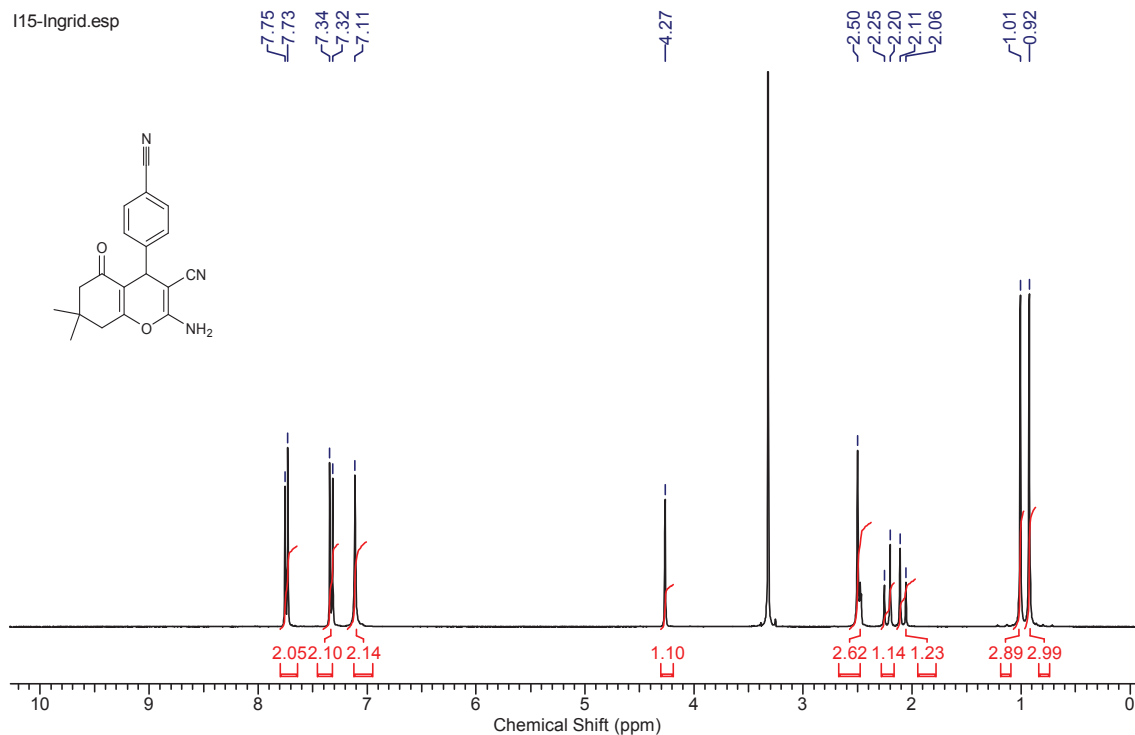


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto **4c**

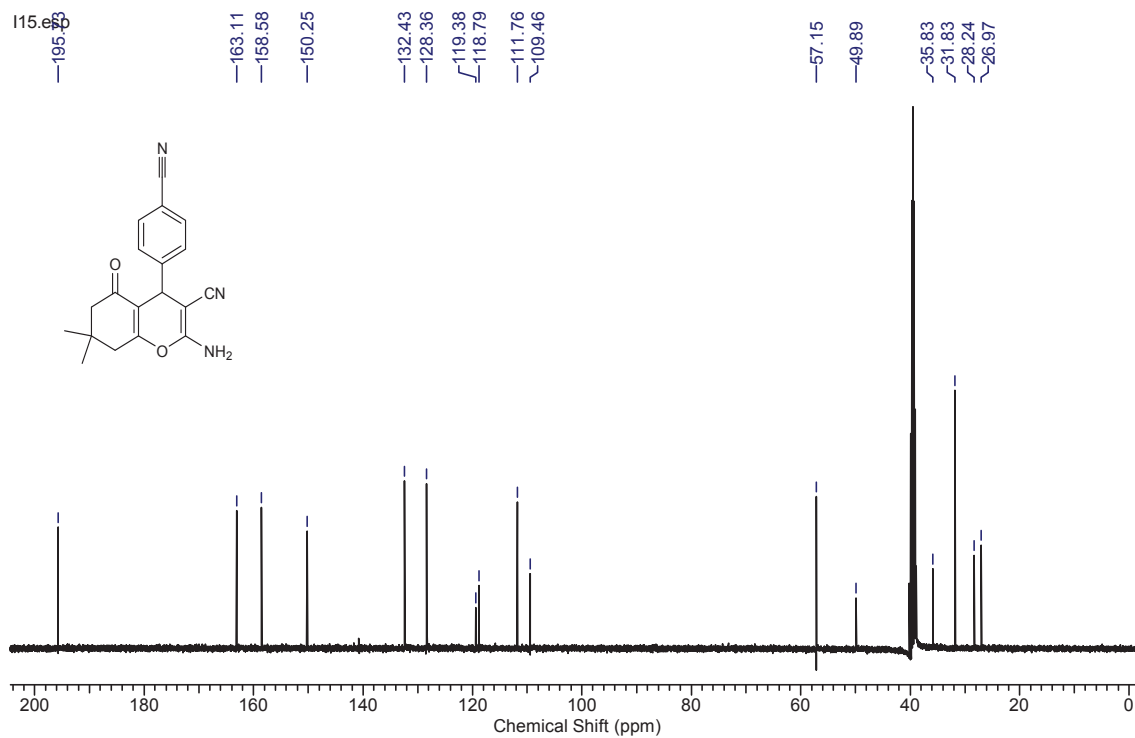


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4c**

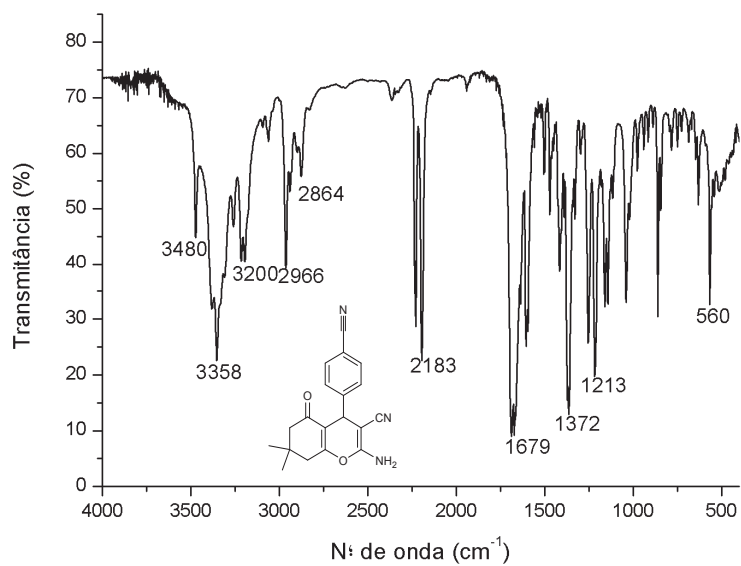
Composto 4d:



Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO) do composto **4d**

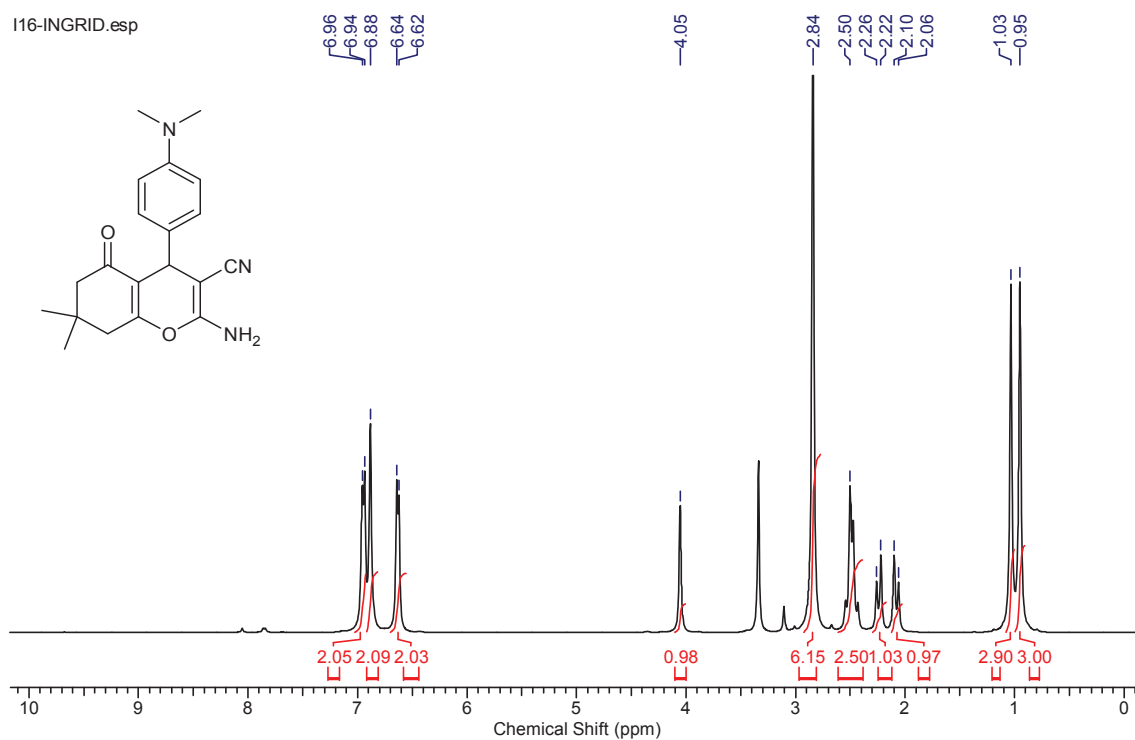


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto **4d**

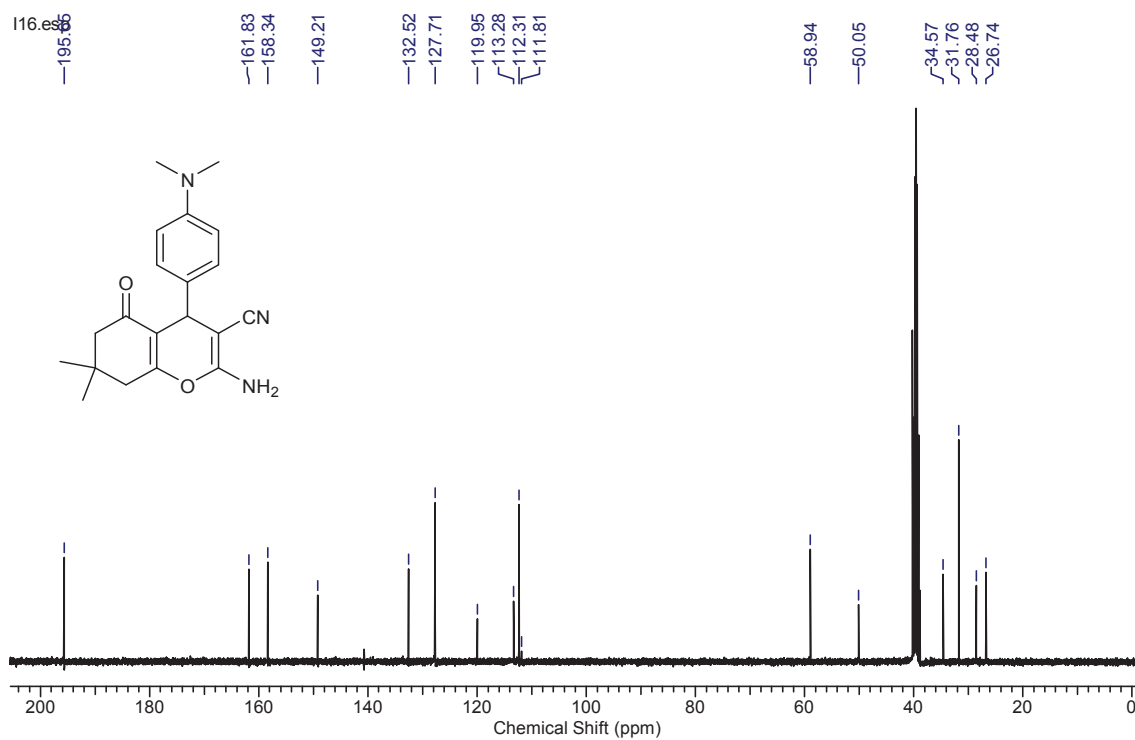


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4d**

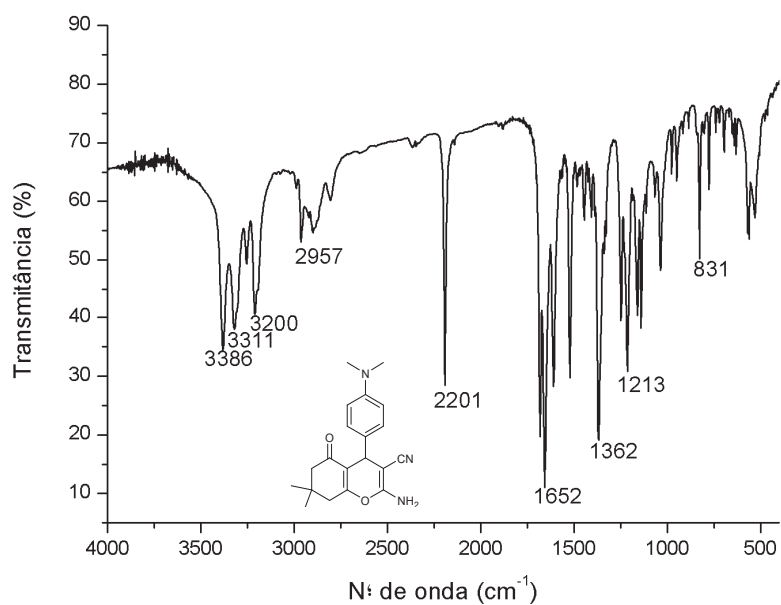
Composto 4e:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 4e

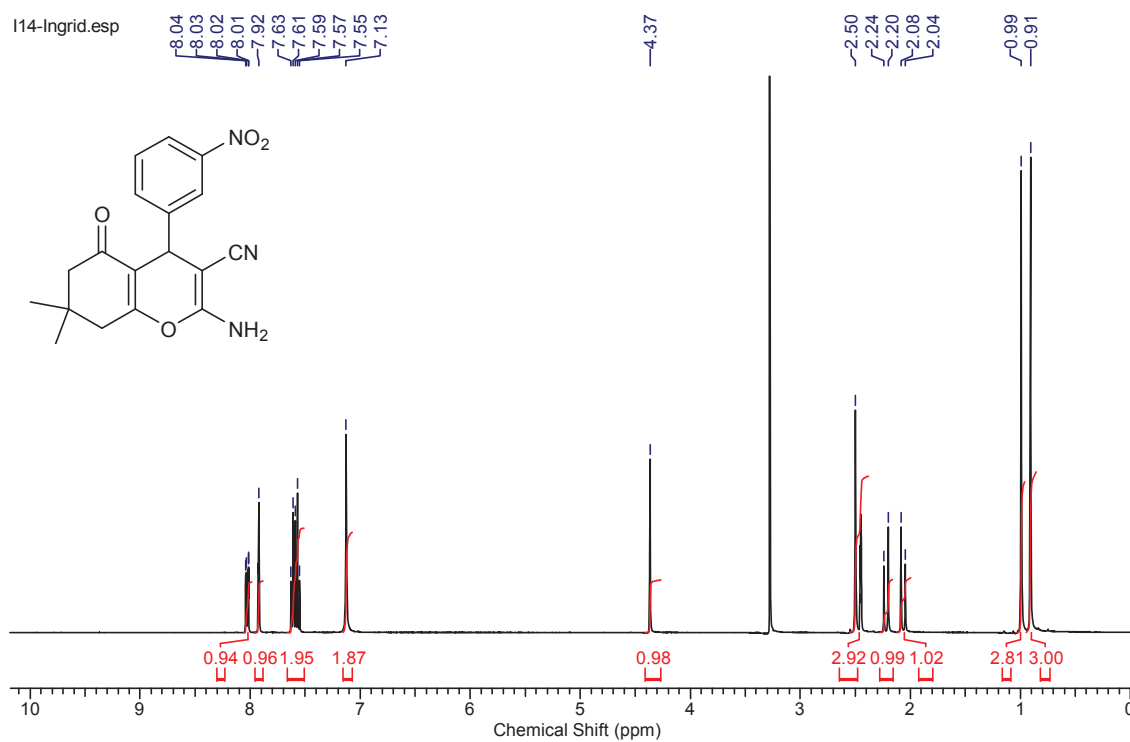


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto 4e

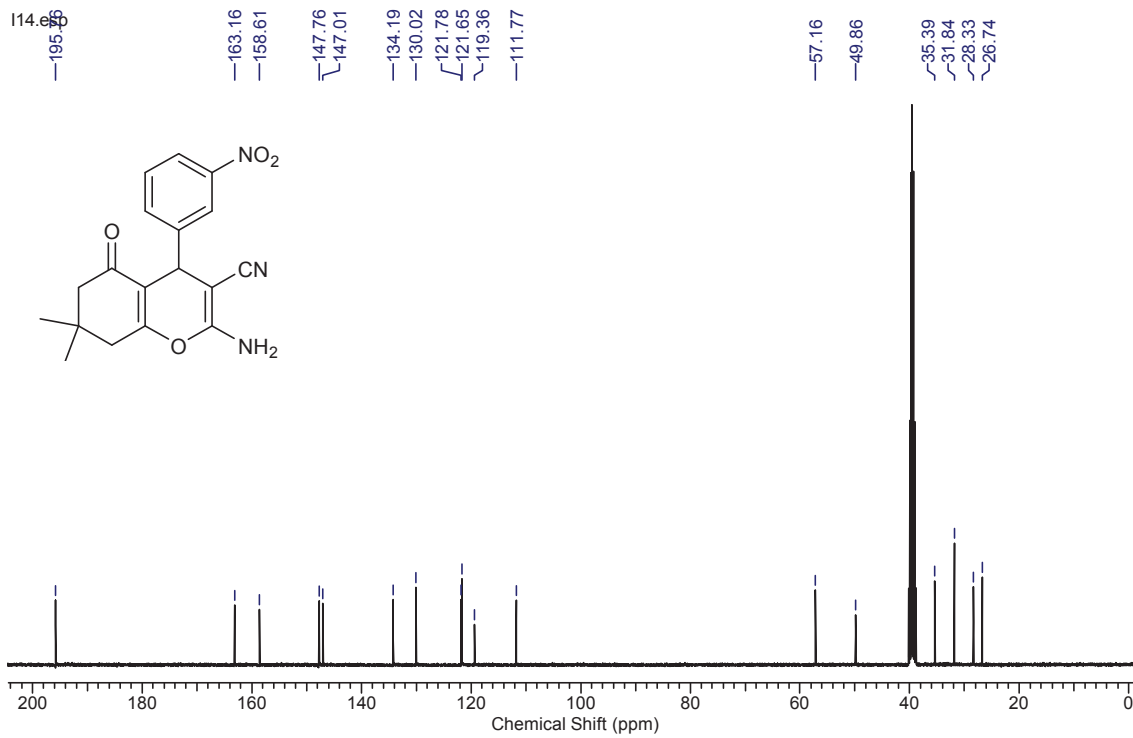


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4e**

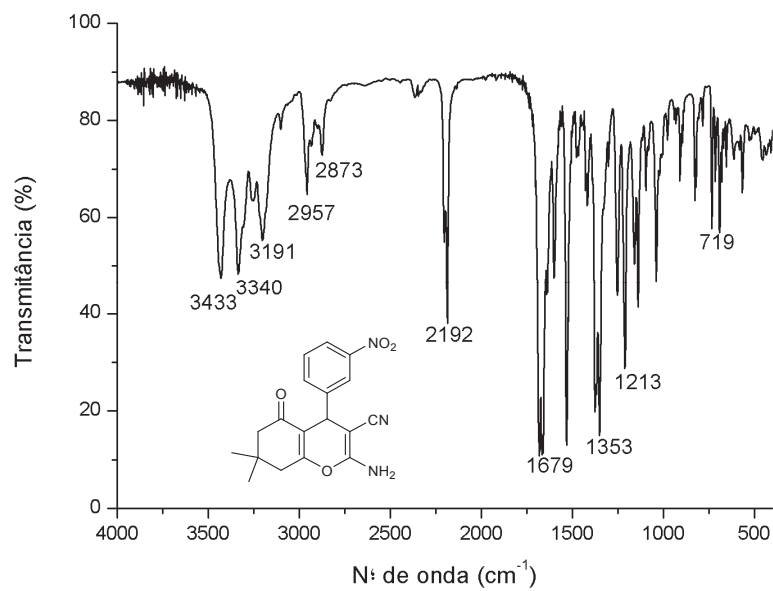
Composto 4f:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **4f**

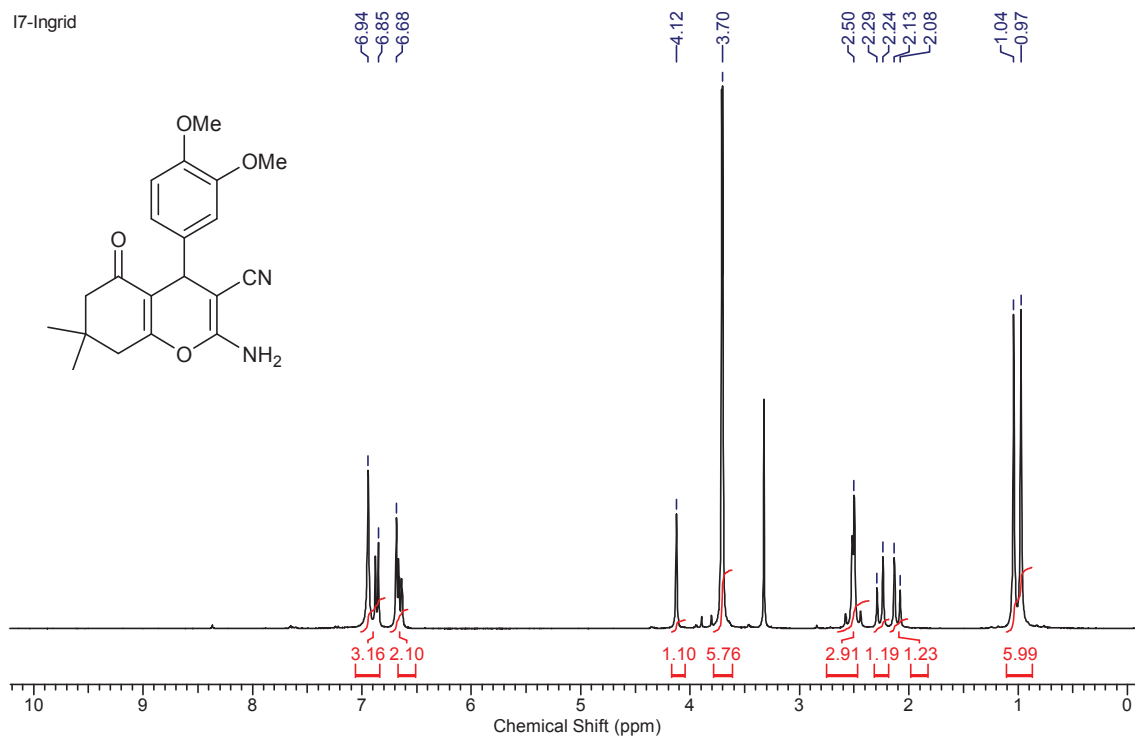


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **4f**

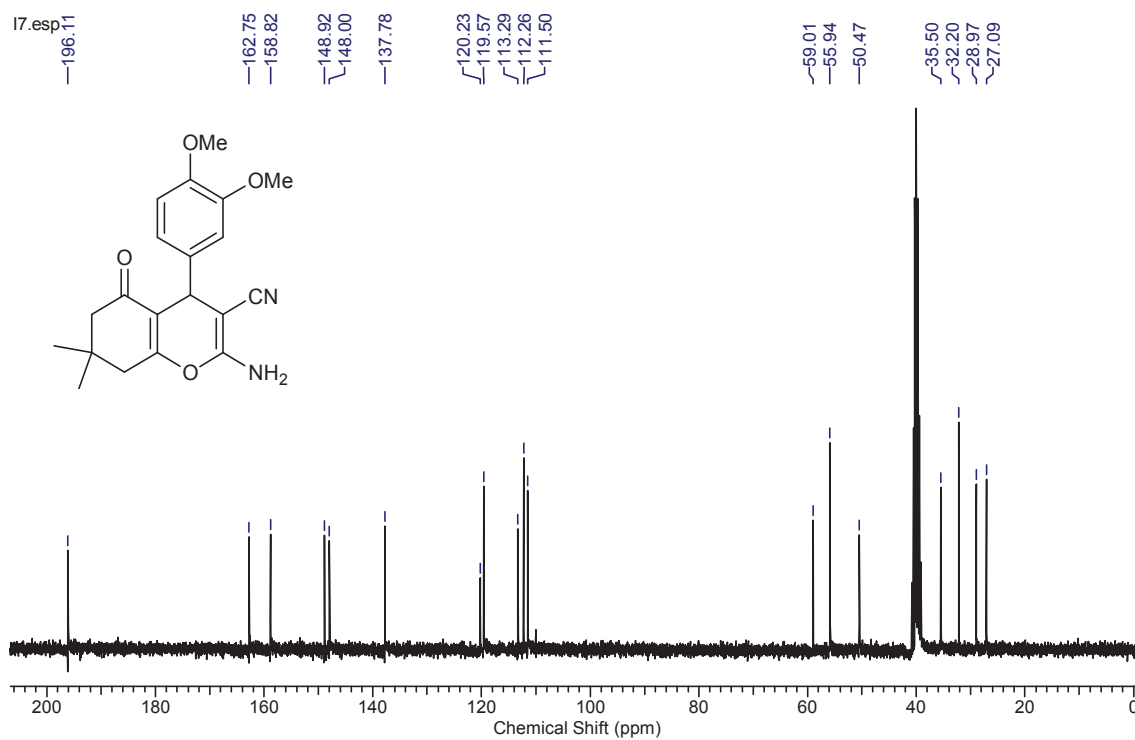


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4f**

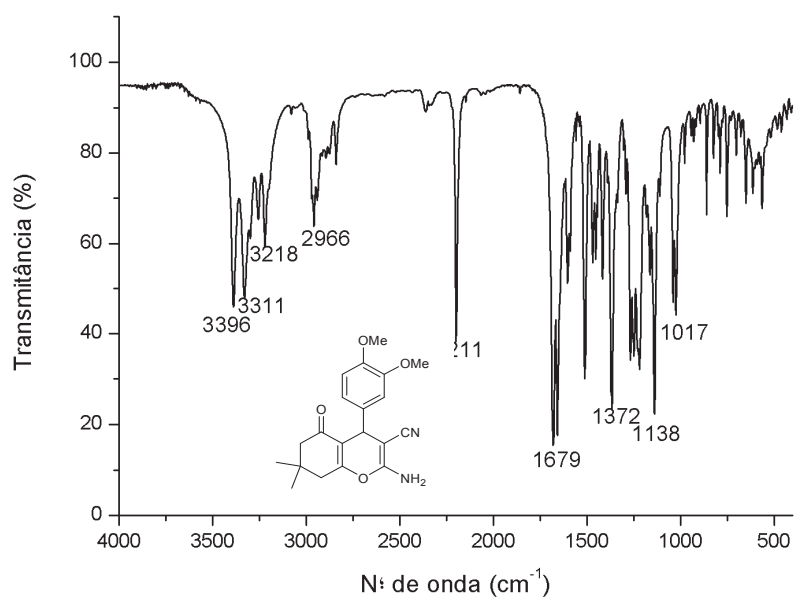
Composto 4g:



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO) do composto **4g**

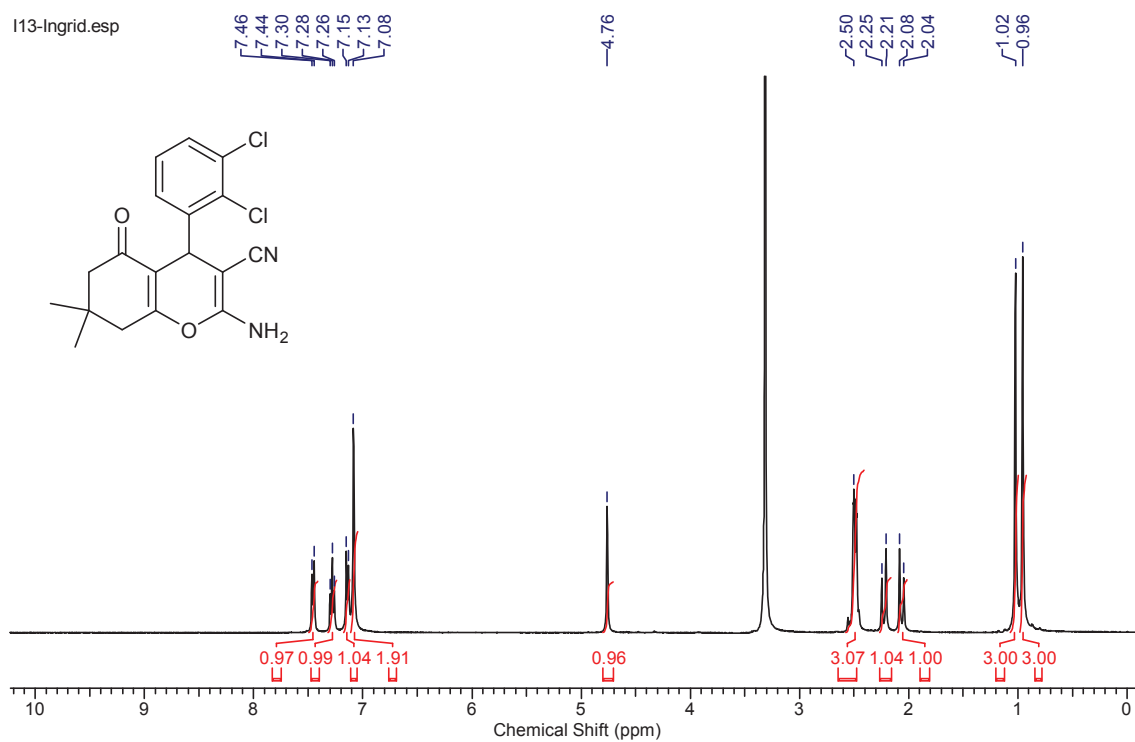


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto **4g**

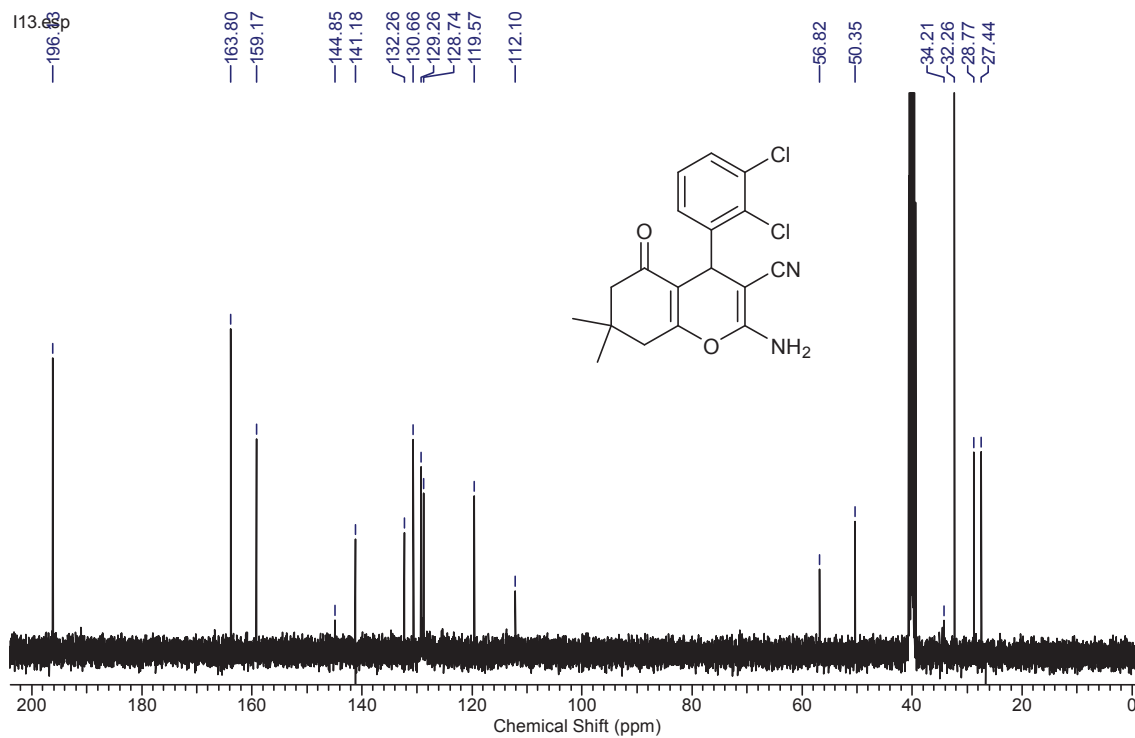


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4g**

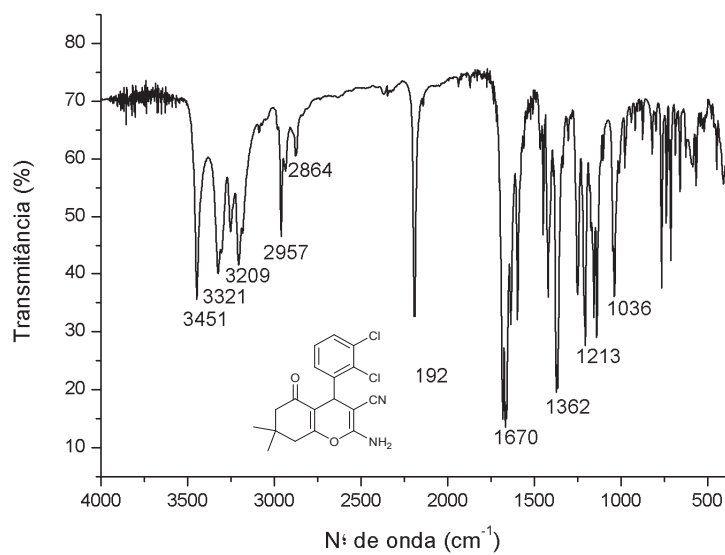
Composto 4h:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **4h**

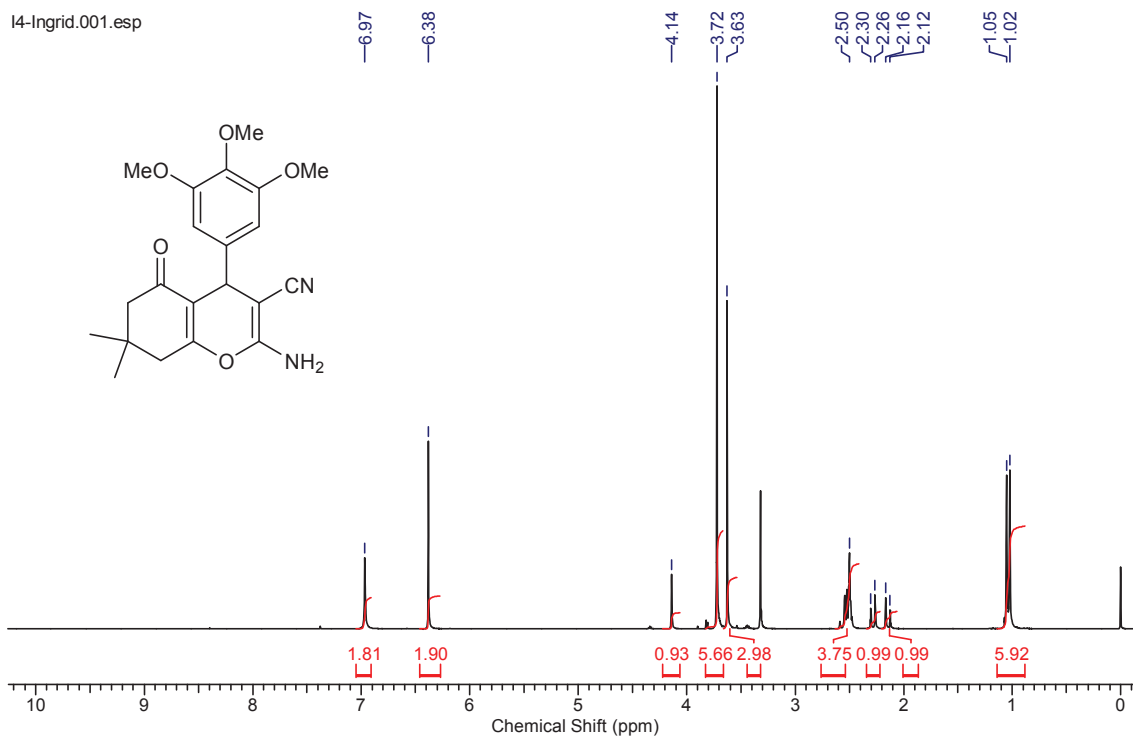


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **4h**

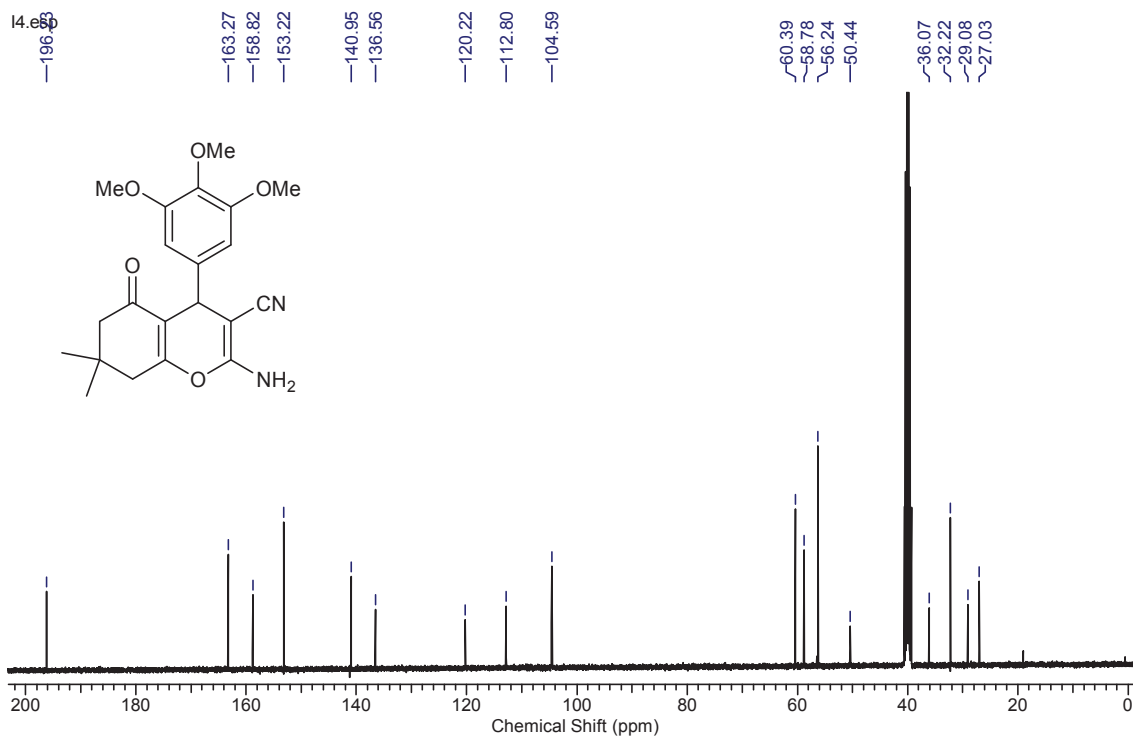


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4h**

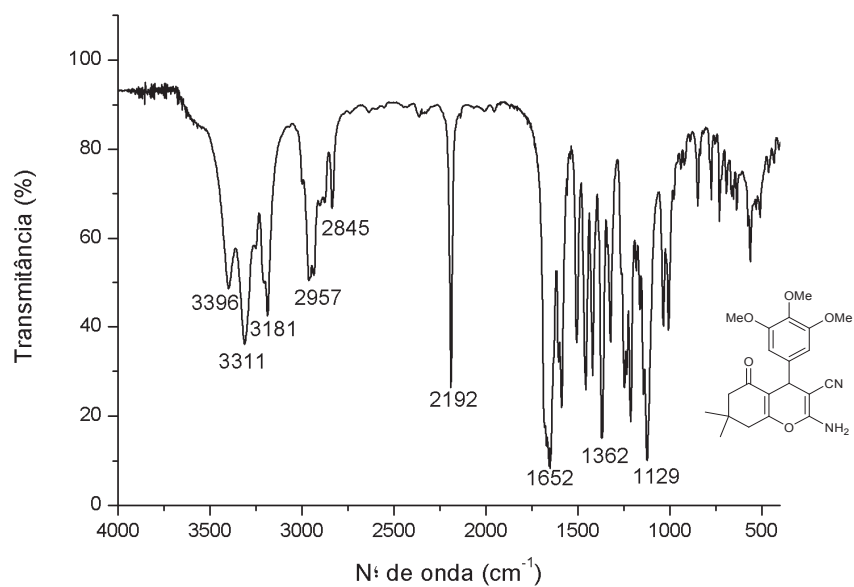
Composto 4i:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **4i**

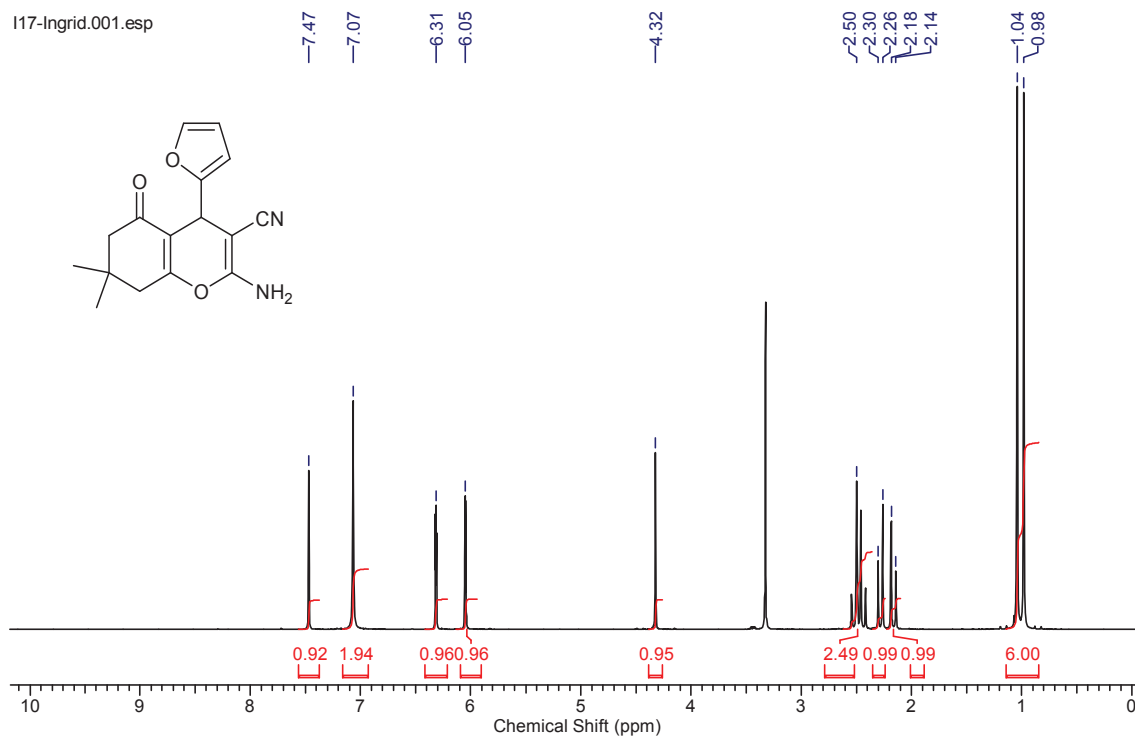


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **4i**

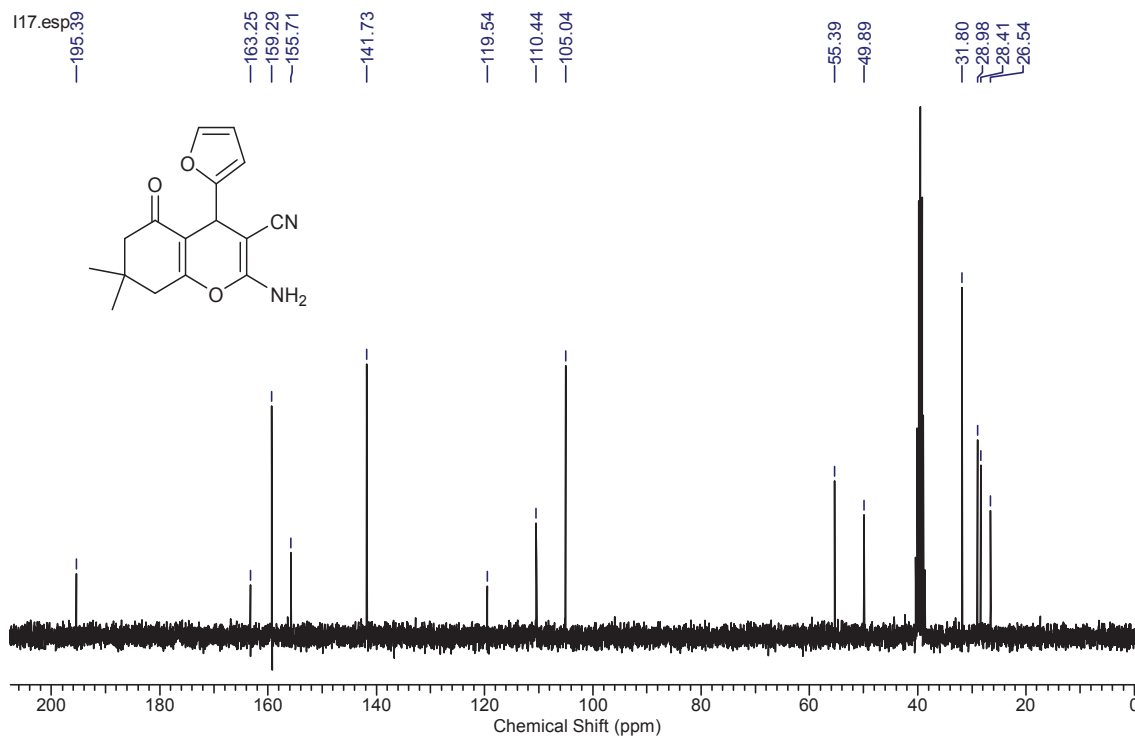


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4i**

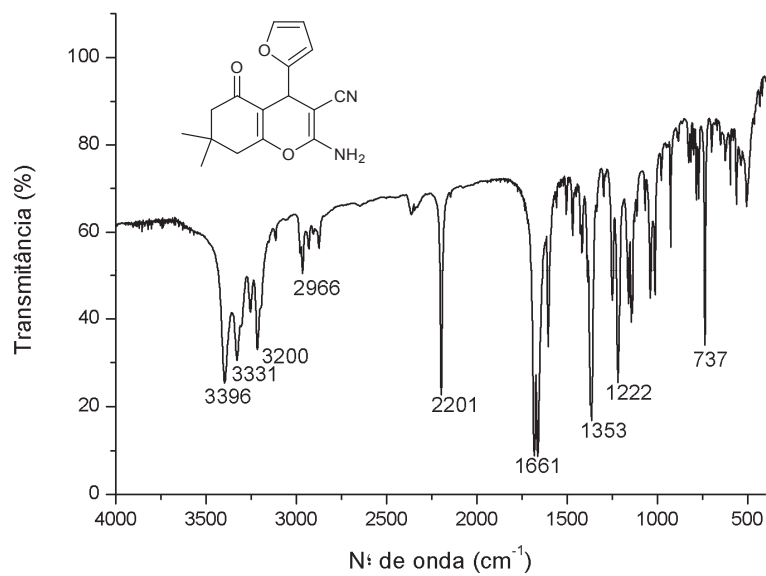
Composto 4j:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **4j**

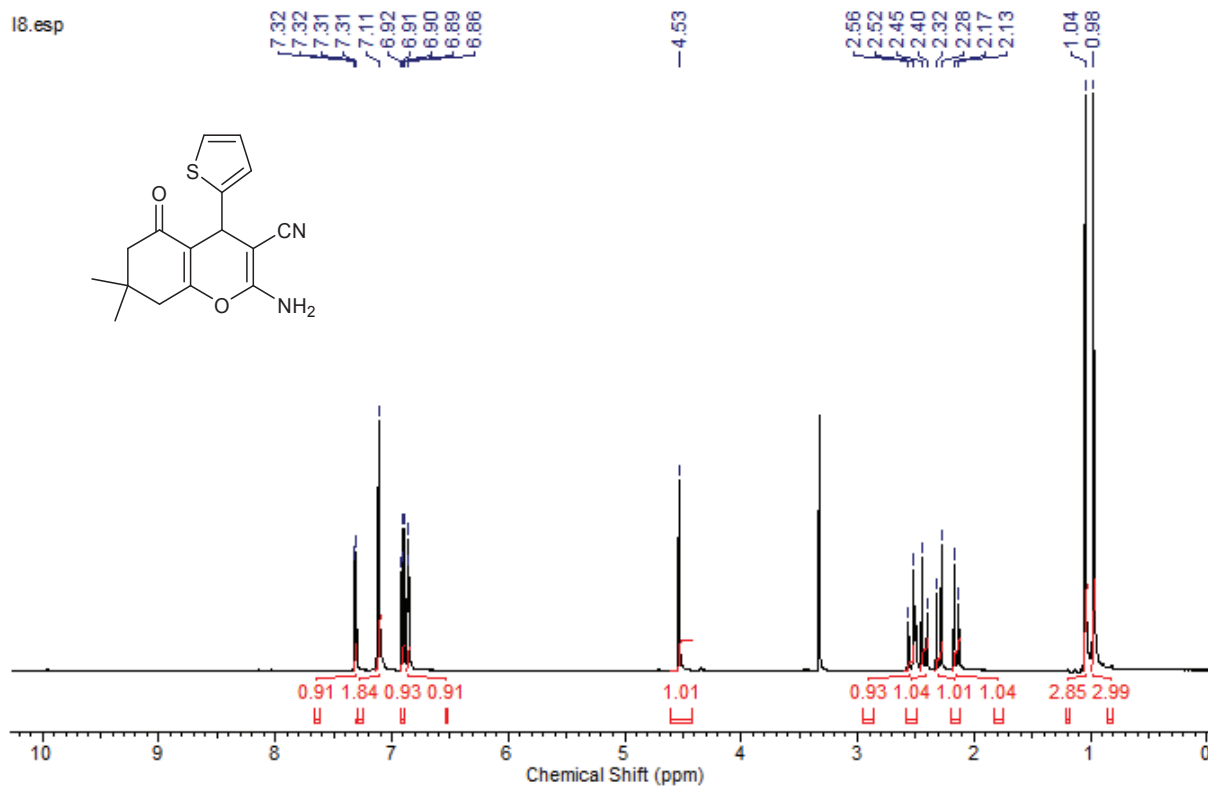


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto **4j**

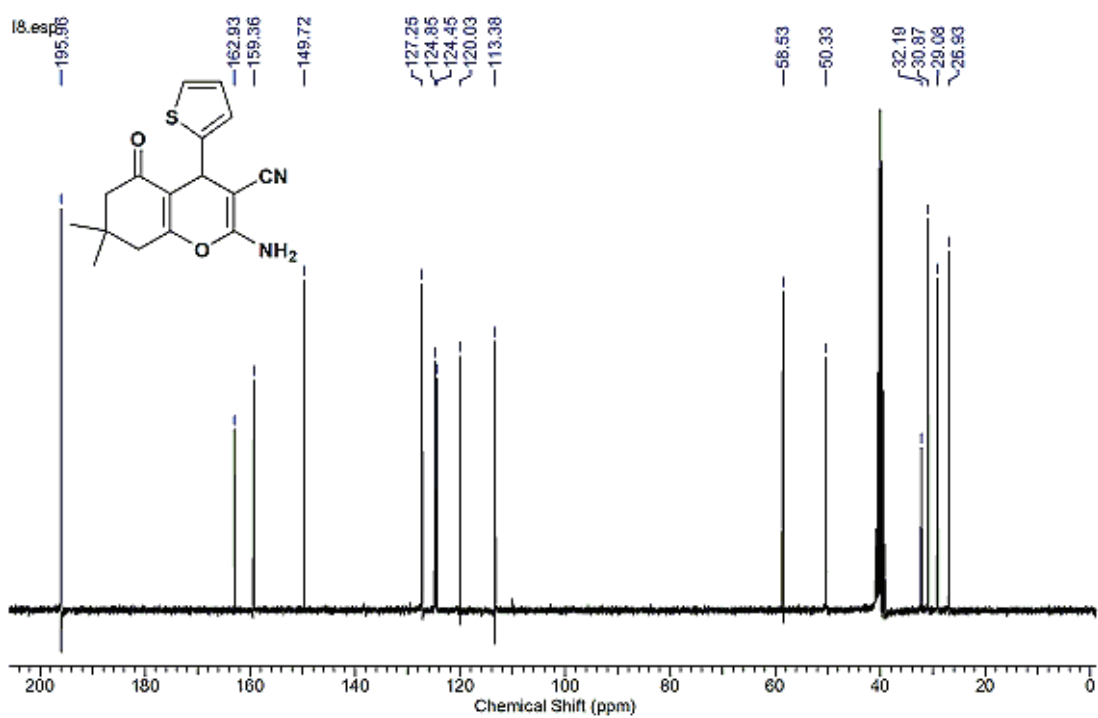


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4j**

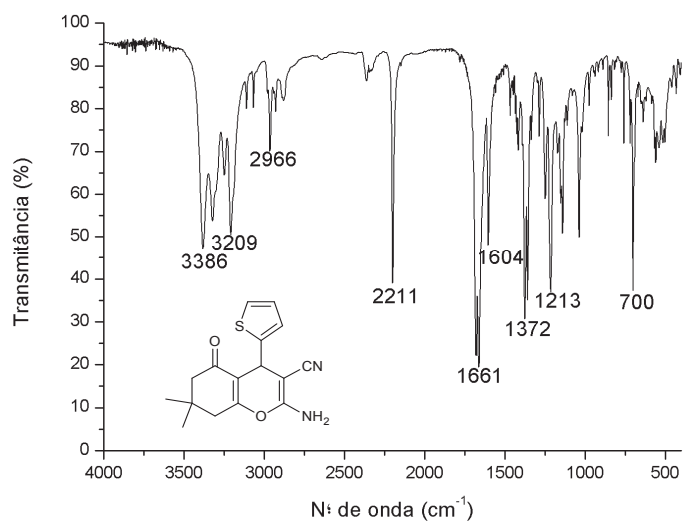
Composto 4k:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 4k

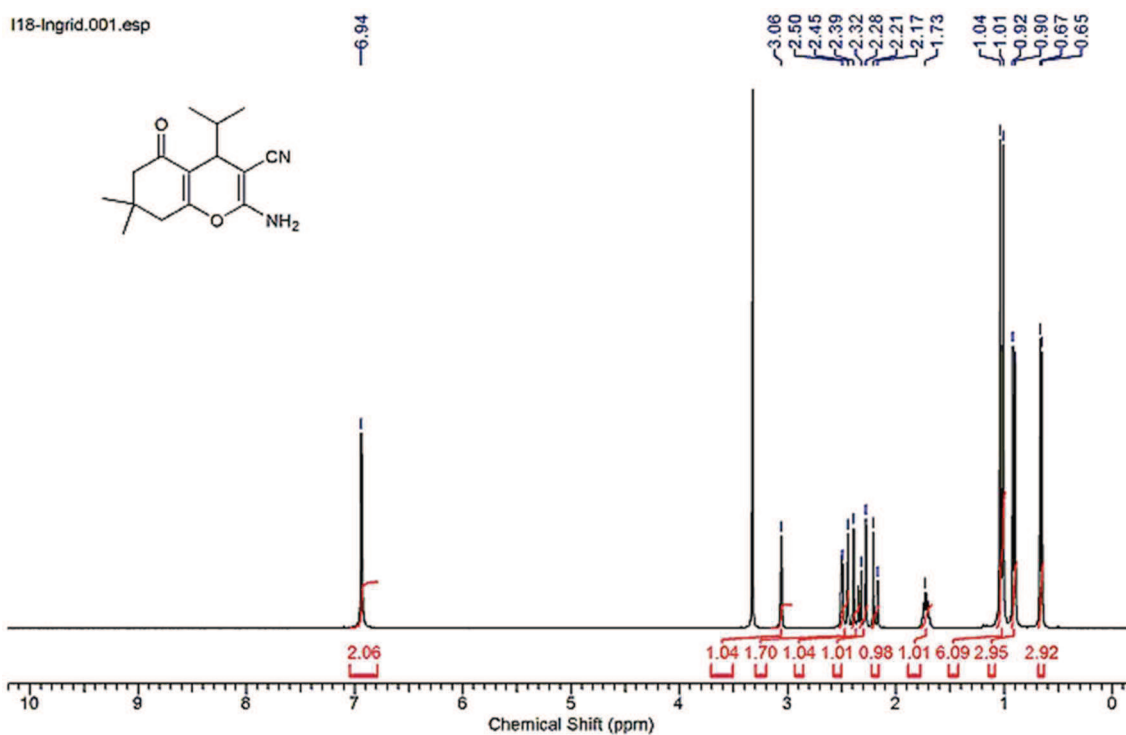


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto 4k

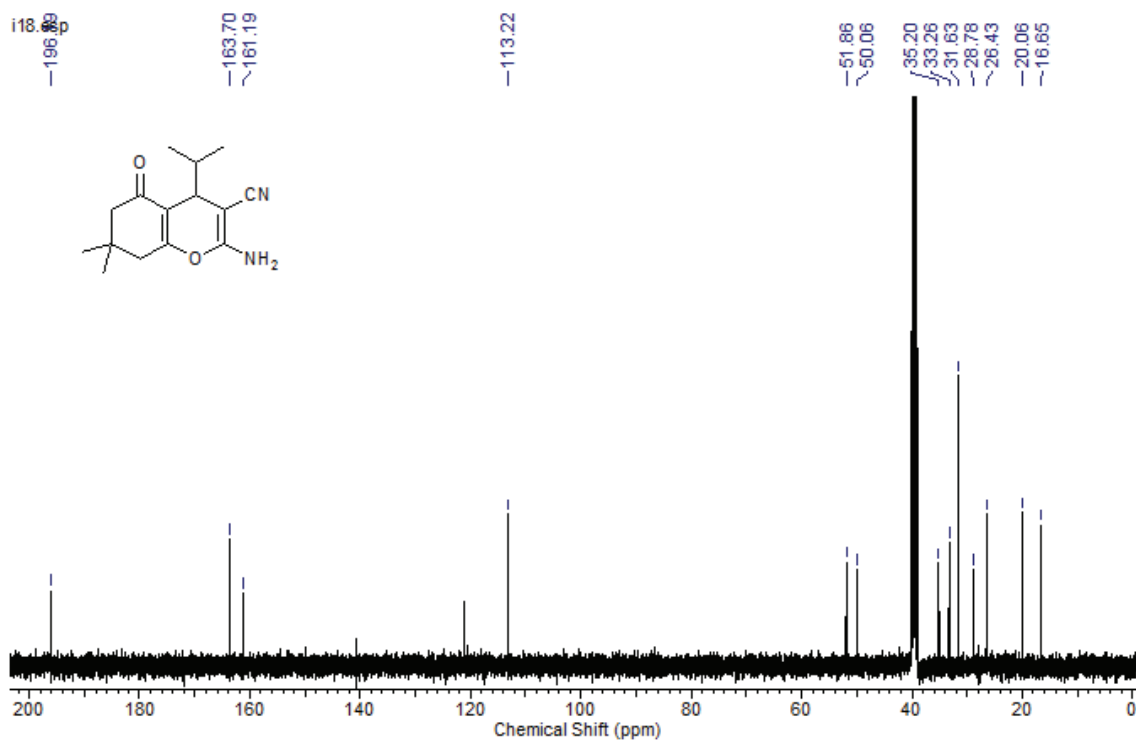


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4k**

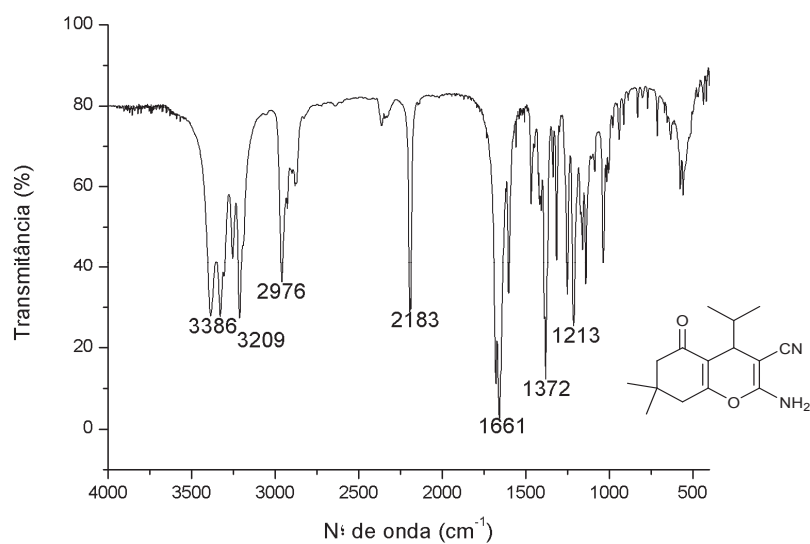
Composto 4l:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **4l**

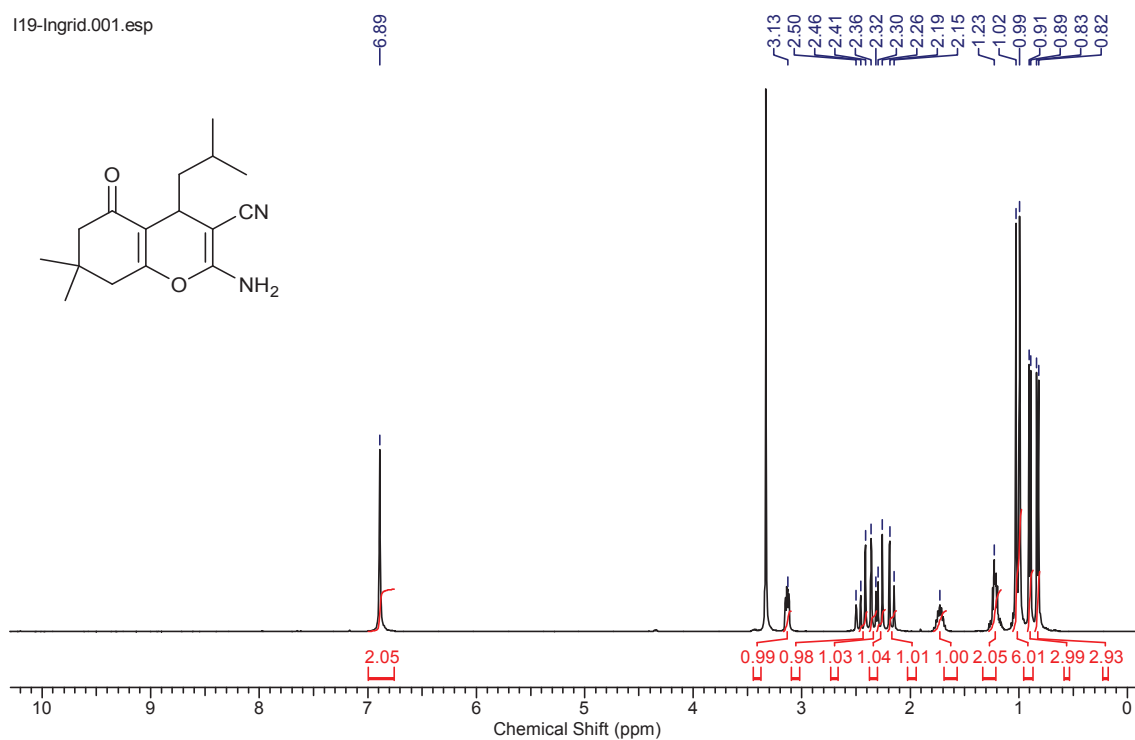


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto **4I**

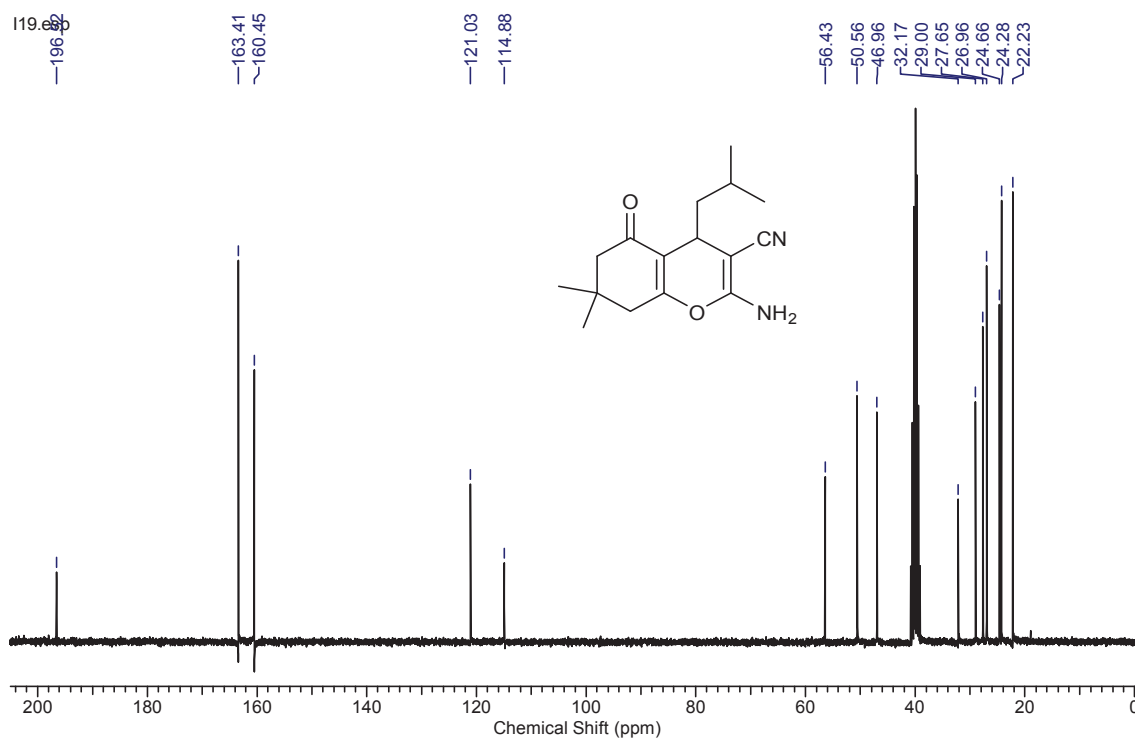


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4I**

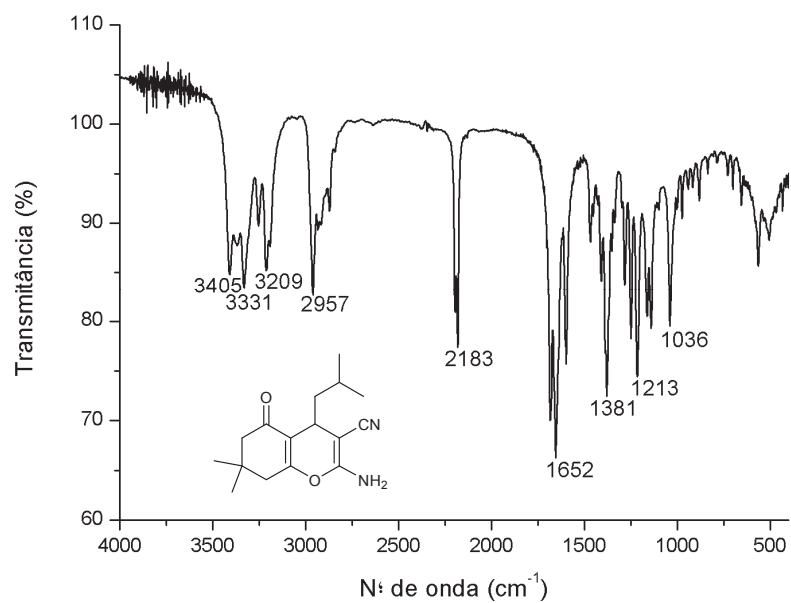
Composto 4m:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **4m**

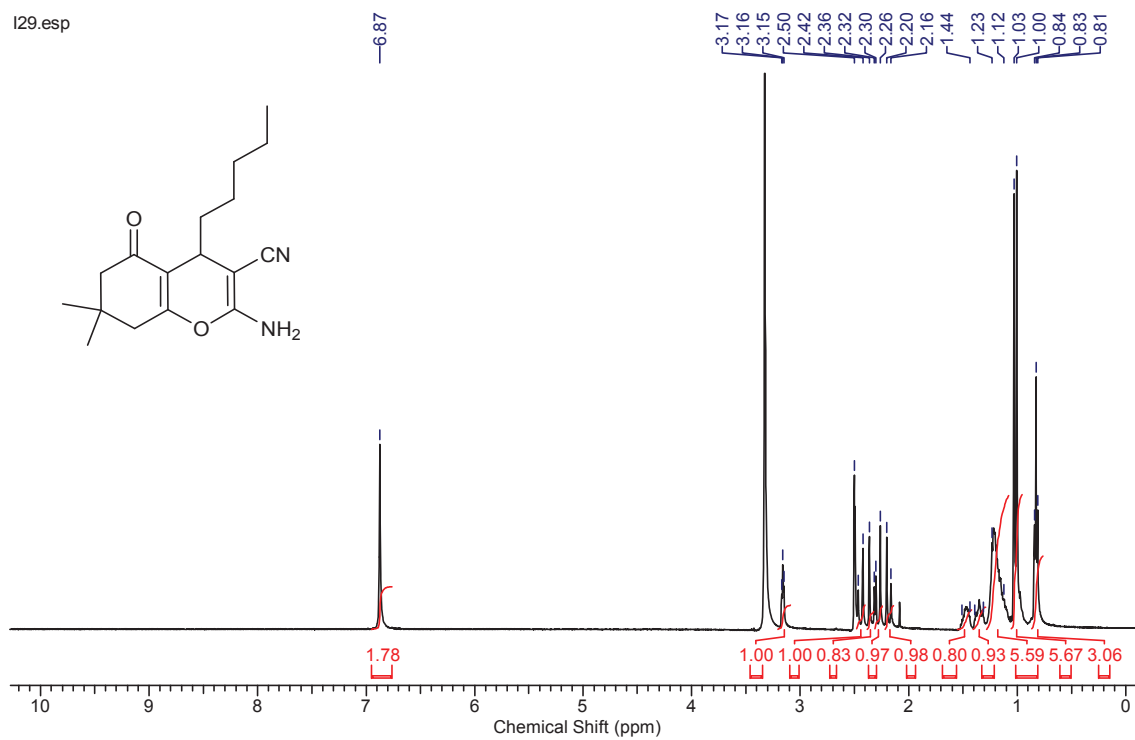


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto **4m**

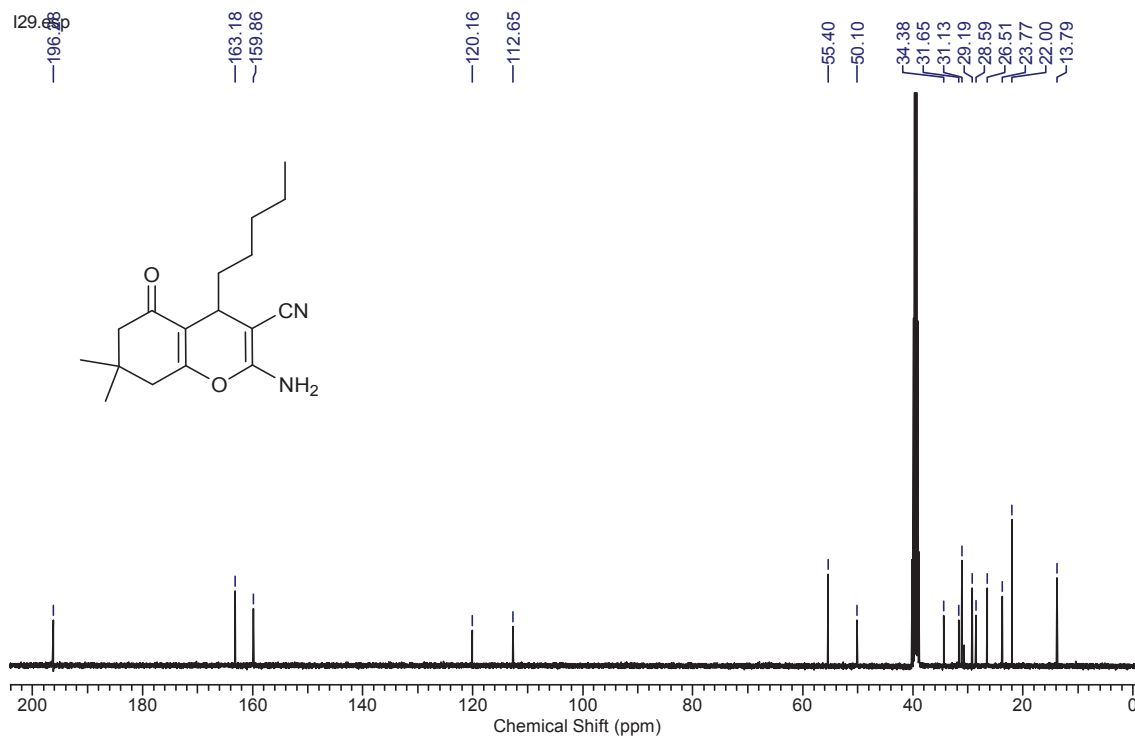


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4m**

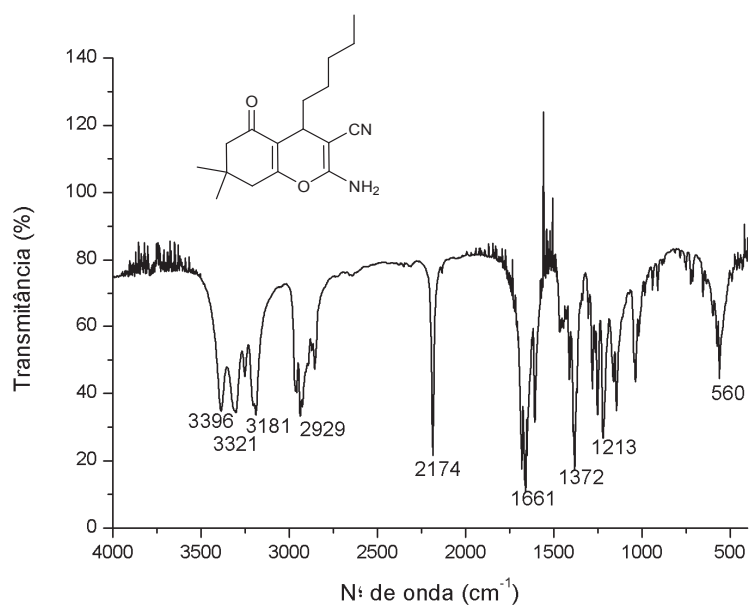
Composto 4n:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **4n**

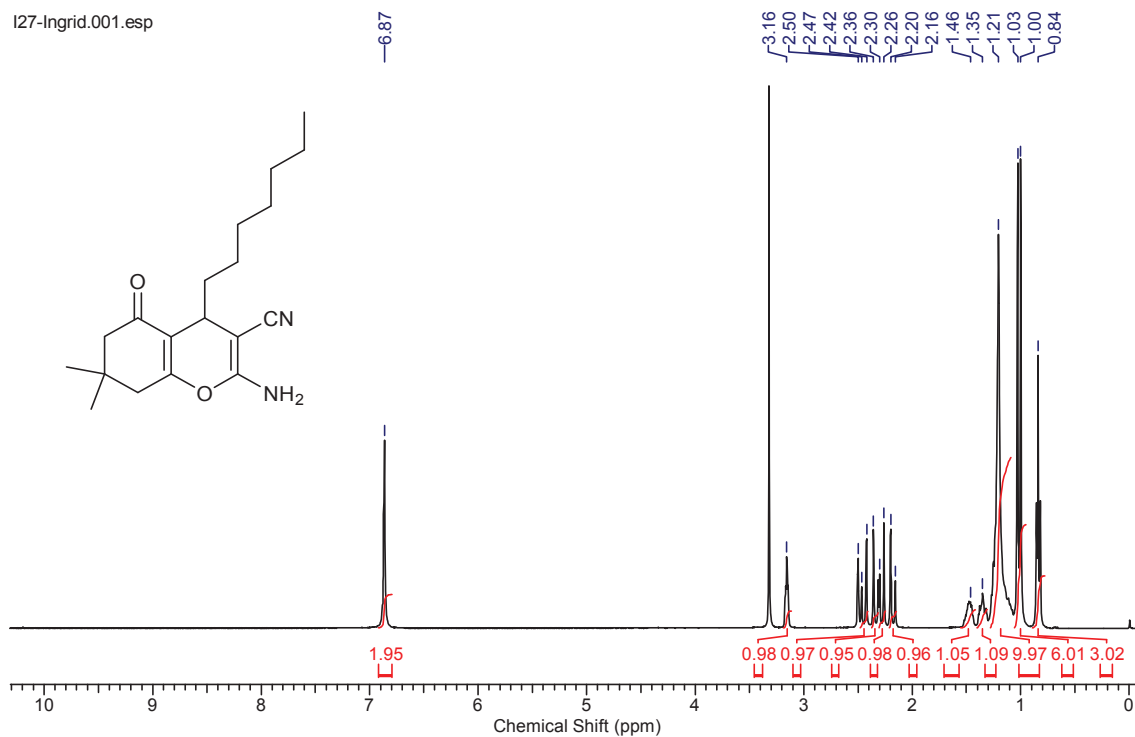


Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) do composto **4n**

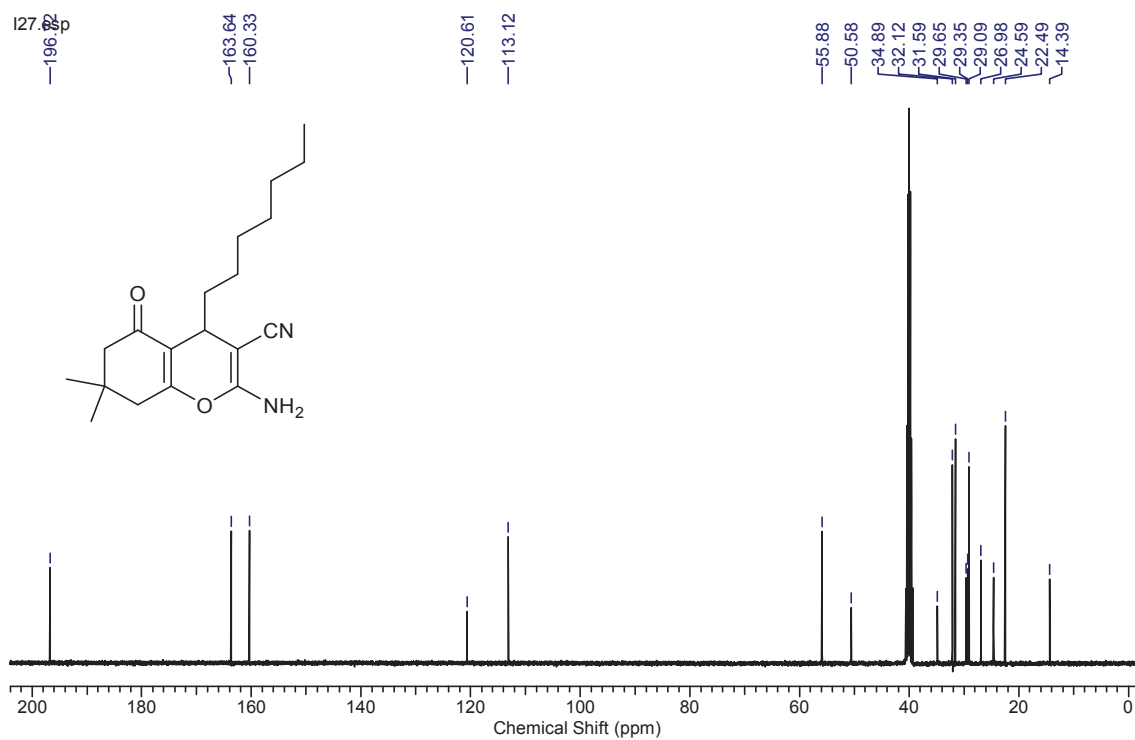


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4n**

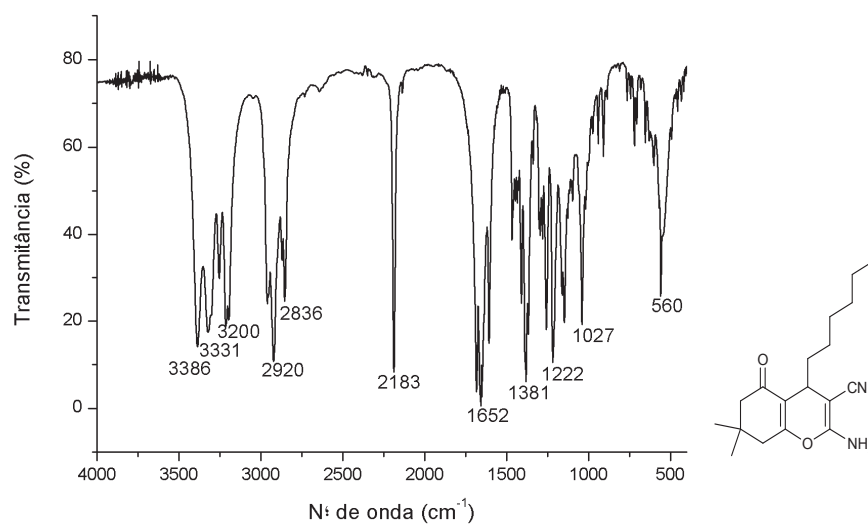
Composto 4o:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **4o**

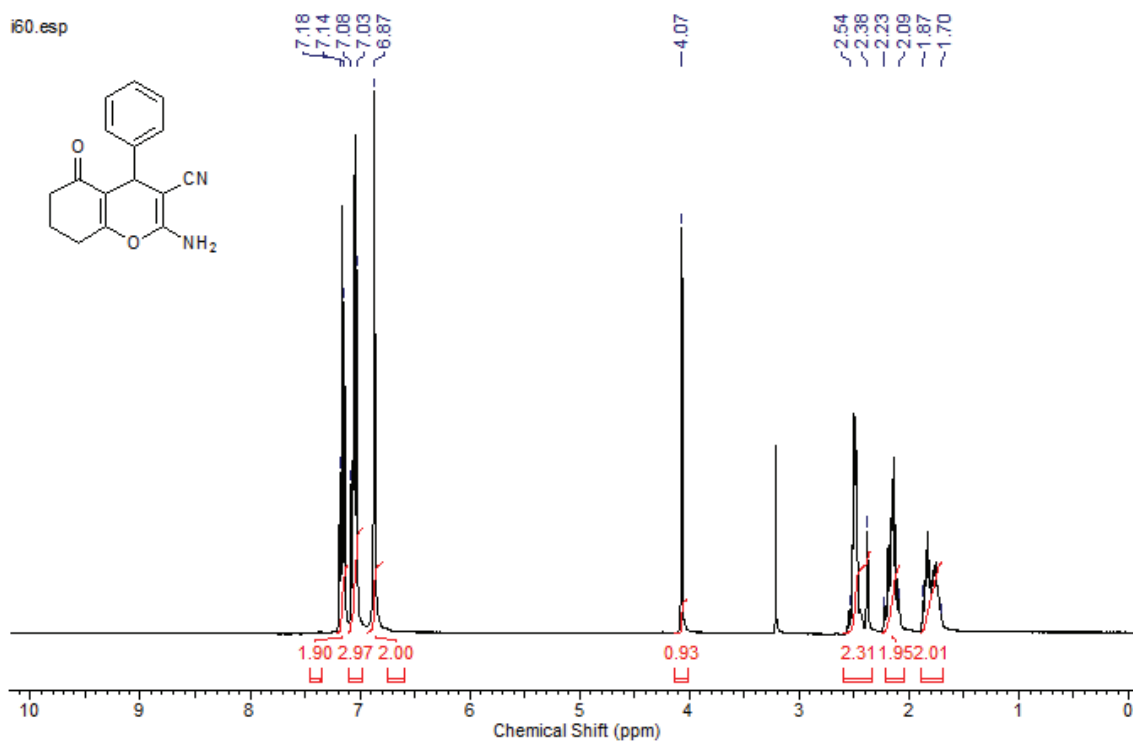


Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) do composto **4o**

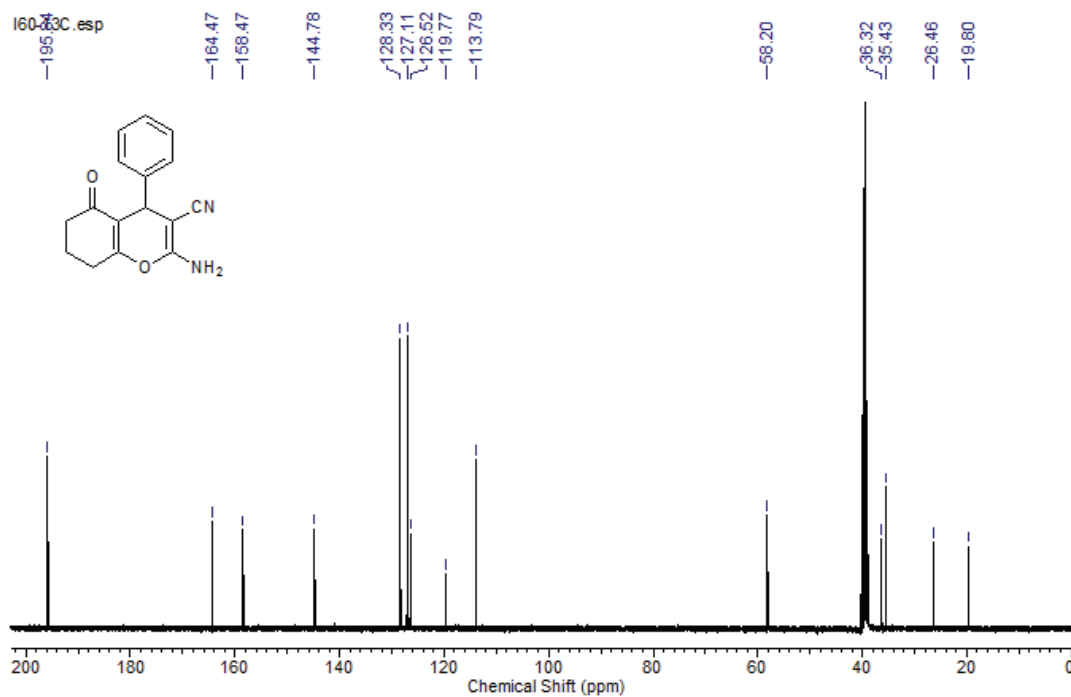


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4o**

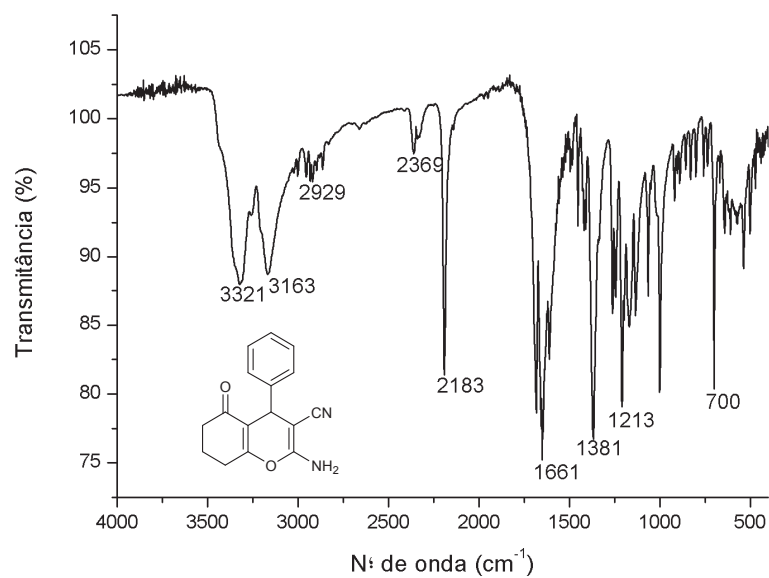
Composto 7:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **7**

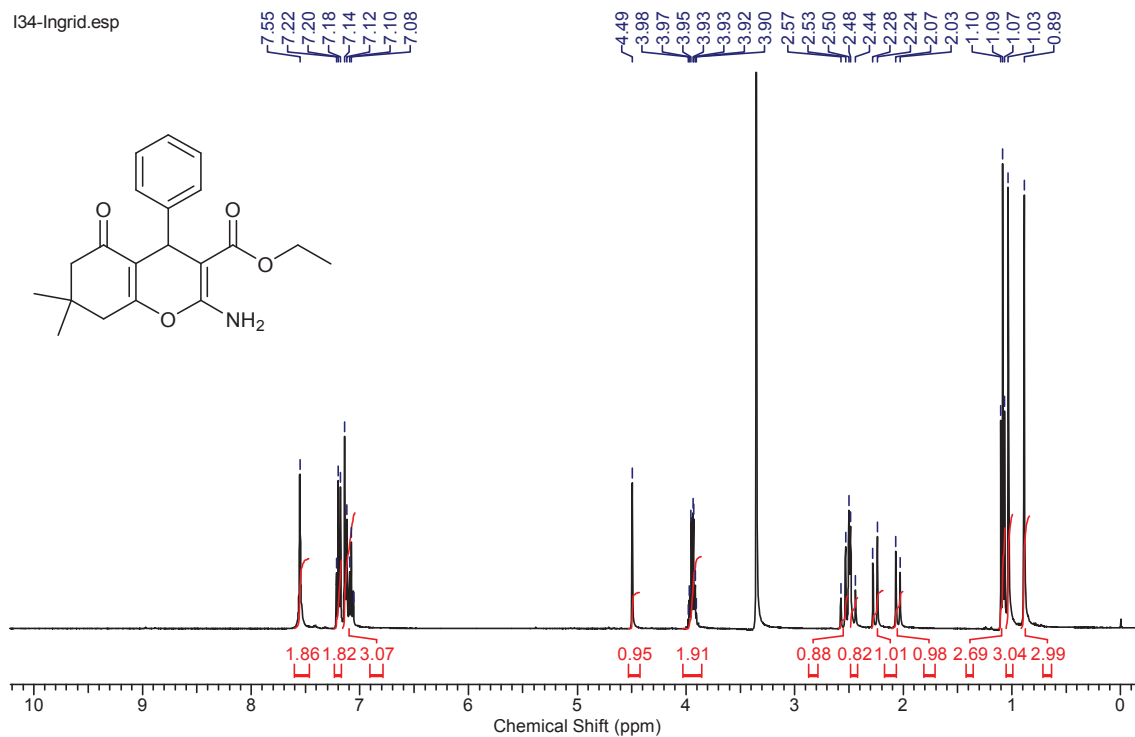


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto 7

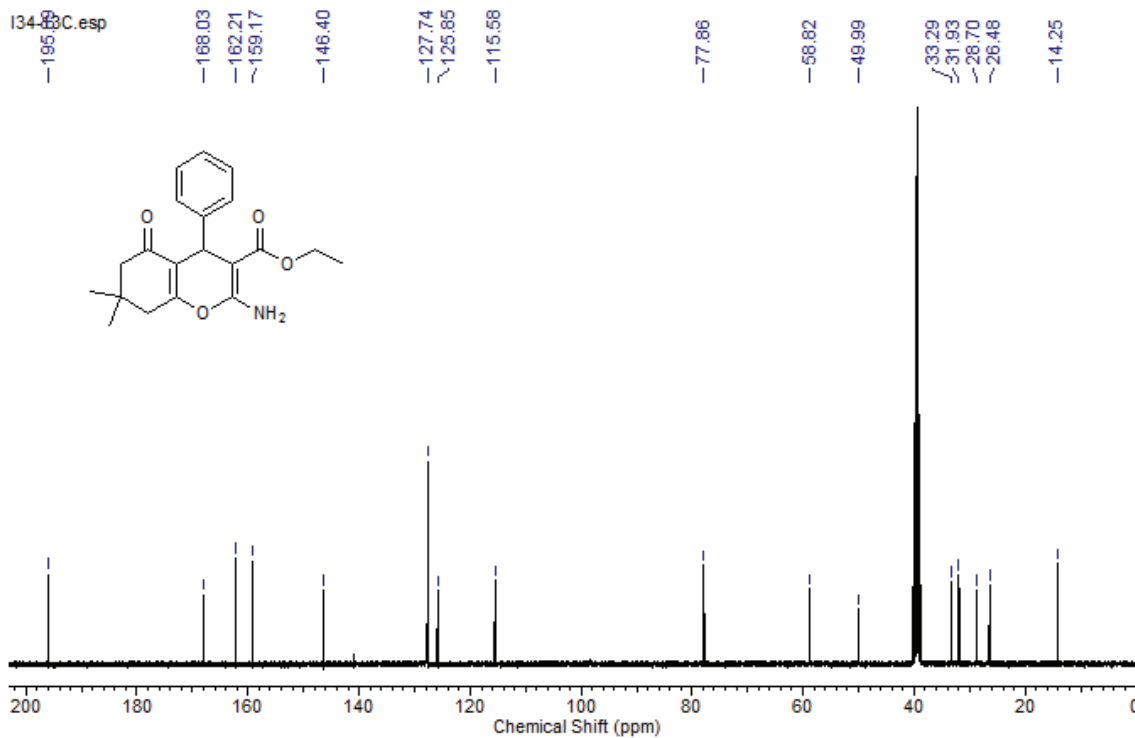


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto 7

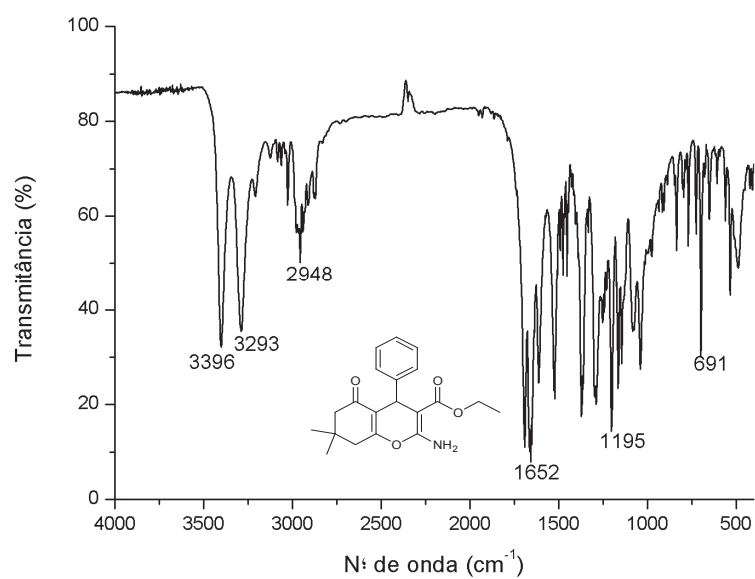
Composto 9:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 9

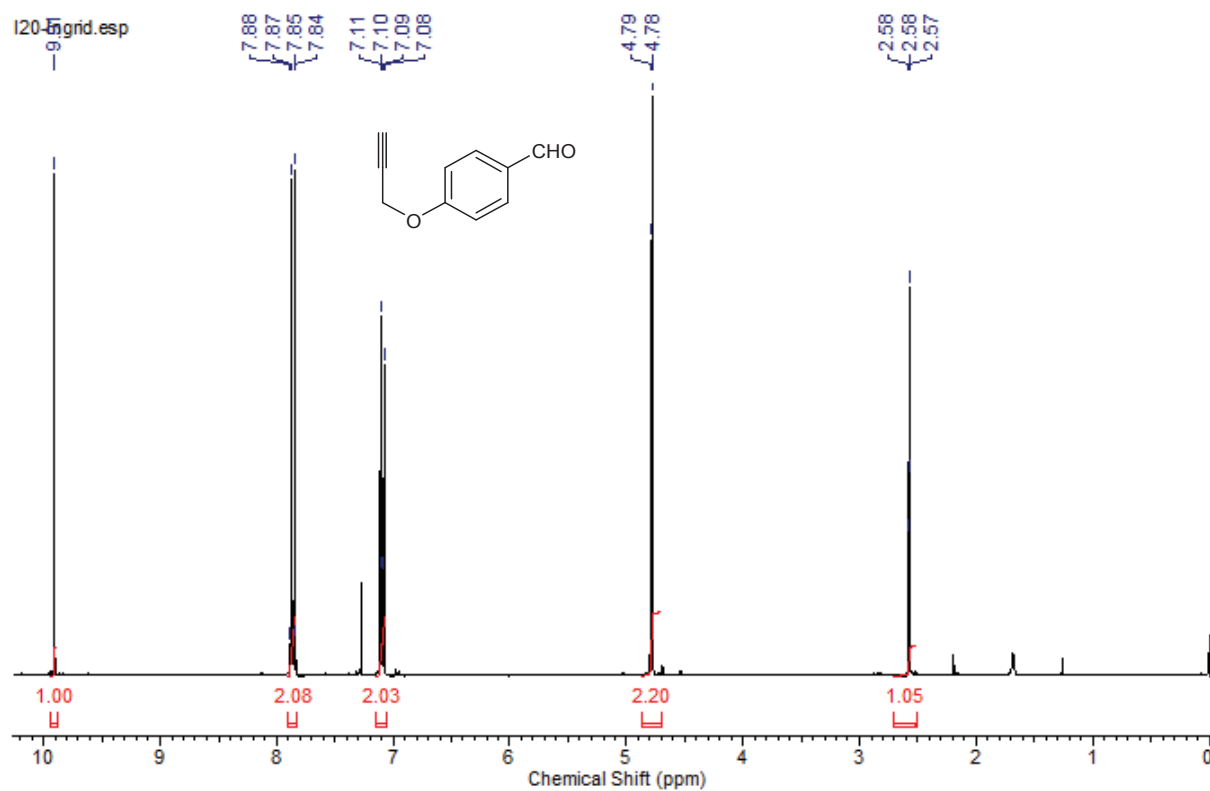


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto 9

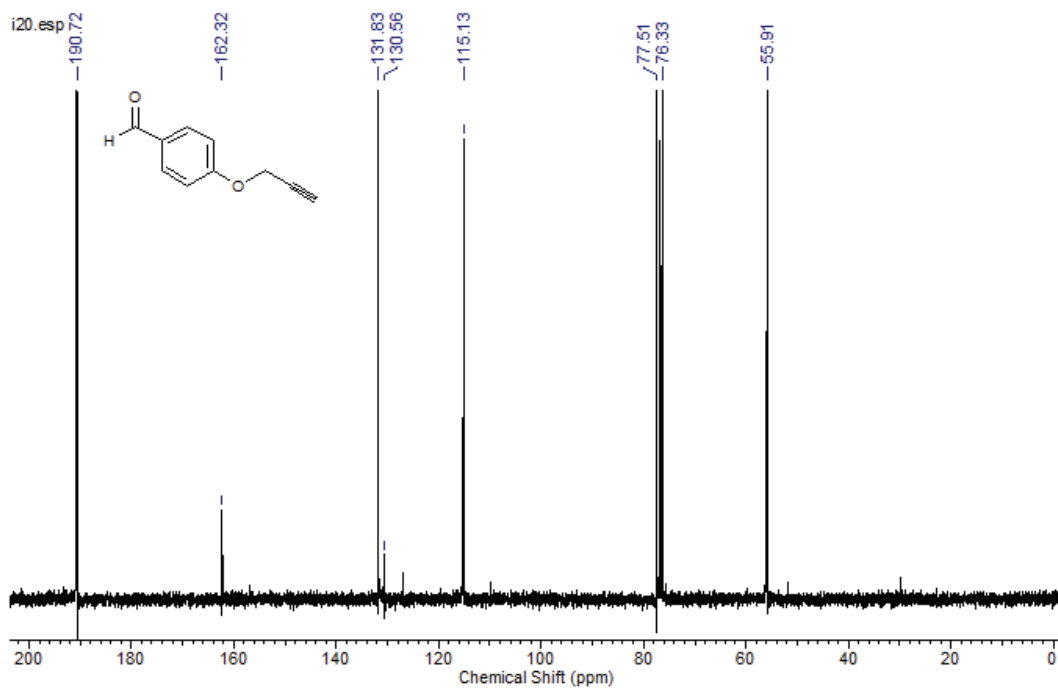


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **9**

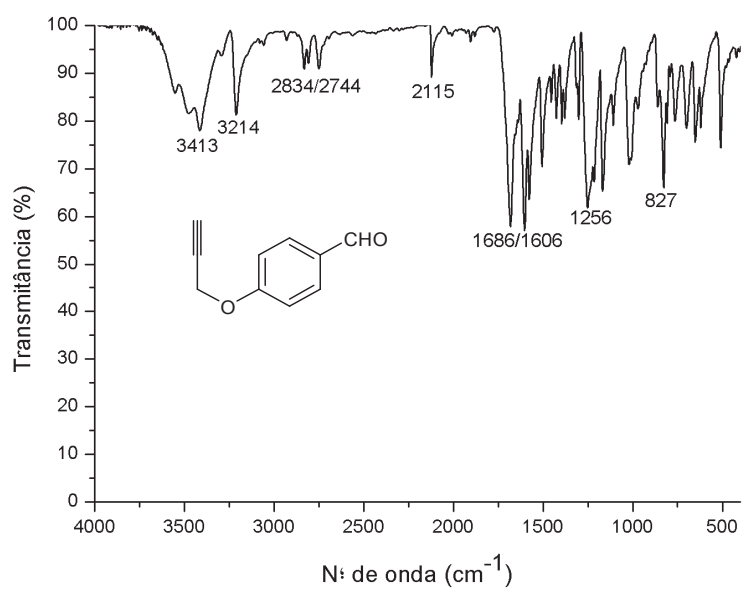
Composto 13a:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **13a**

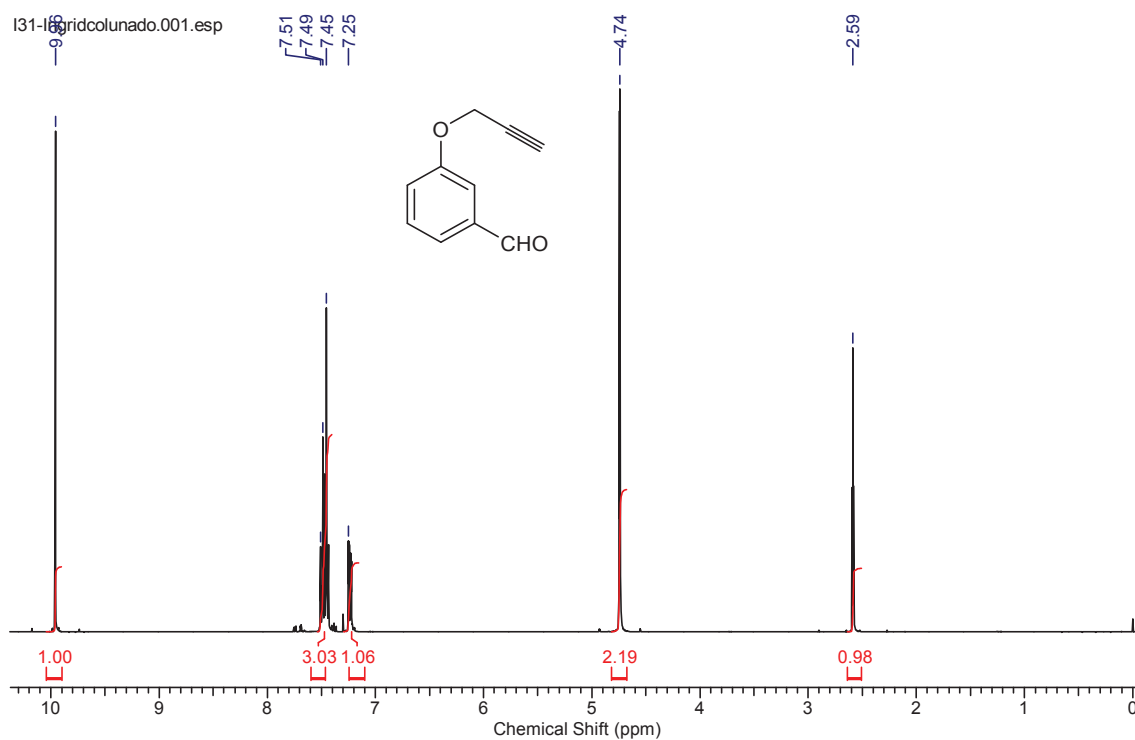


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **13a**

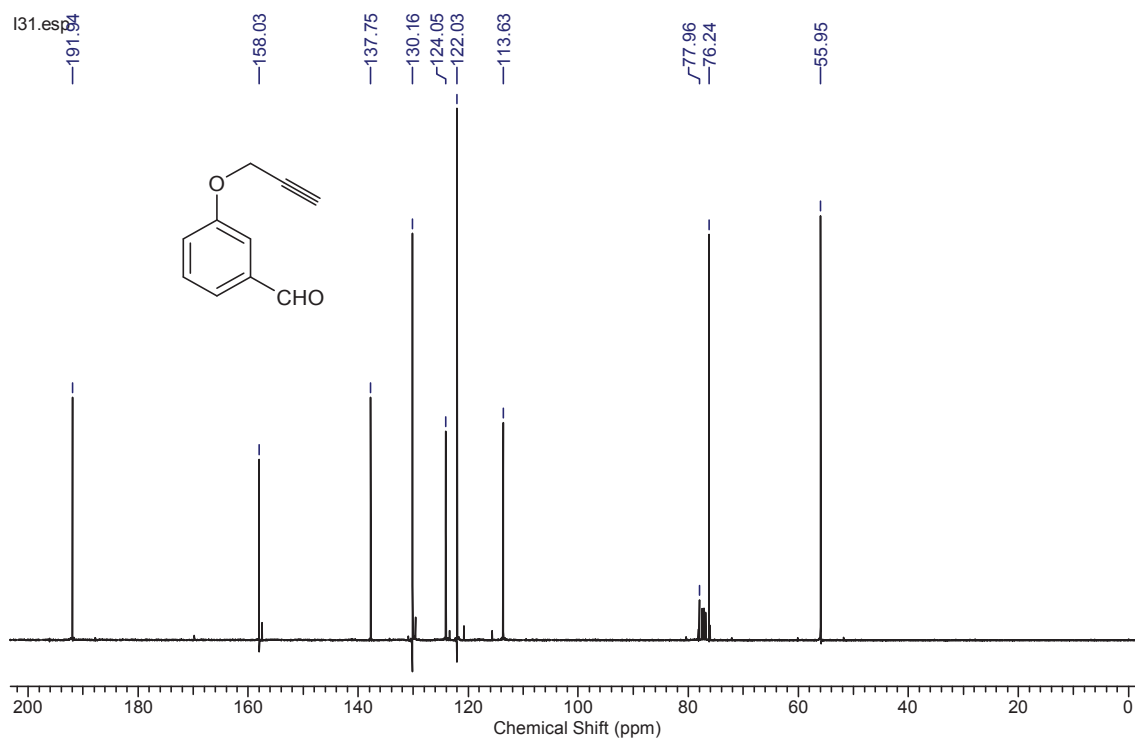


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **13a**

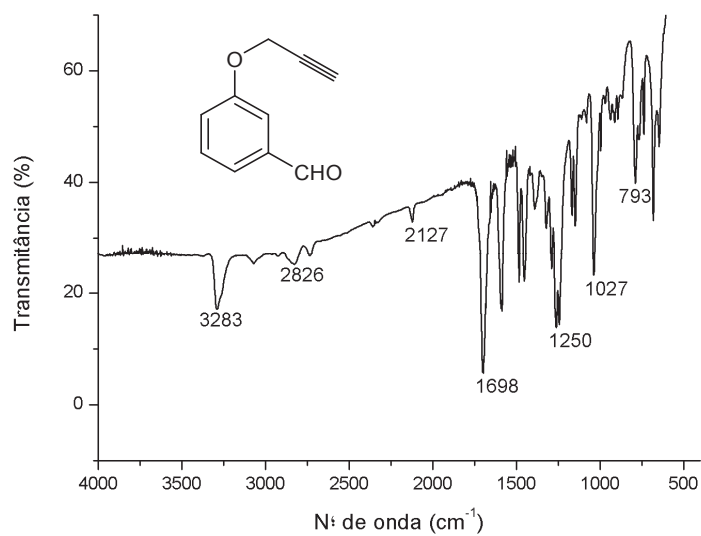
Composto 13b:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **13b**

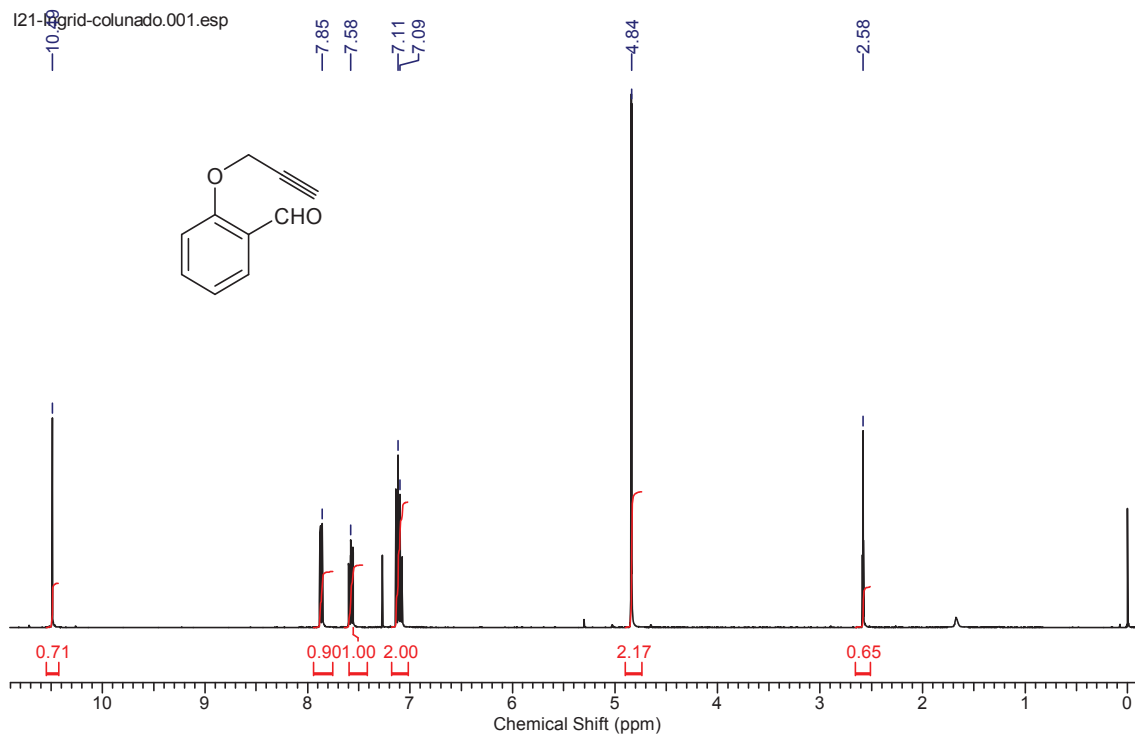


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **13b**

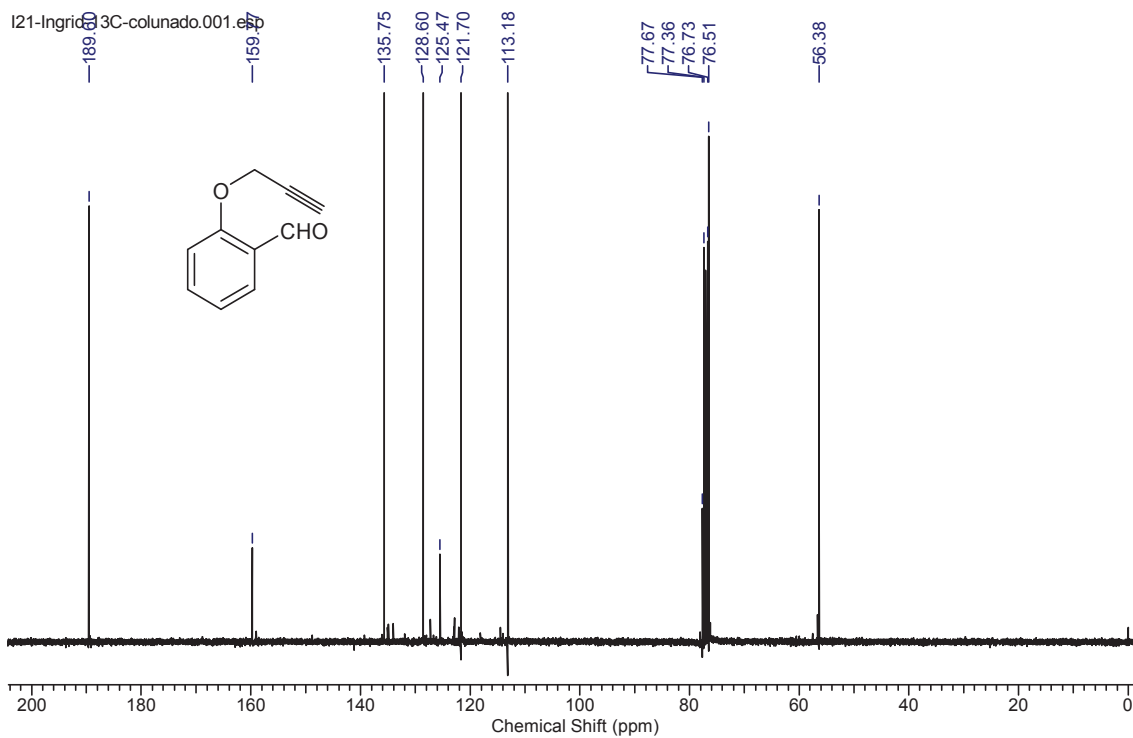


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **13b**

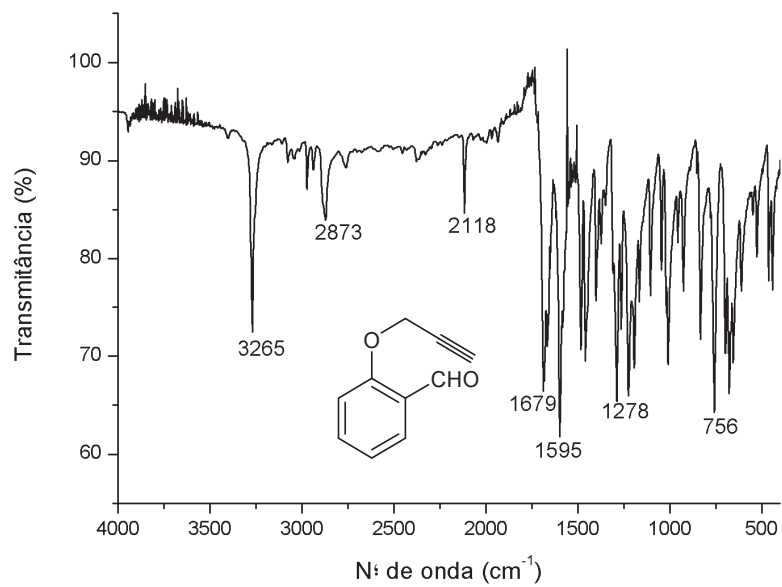
Composto 13c:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **13c**

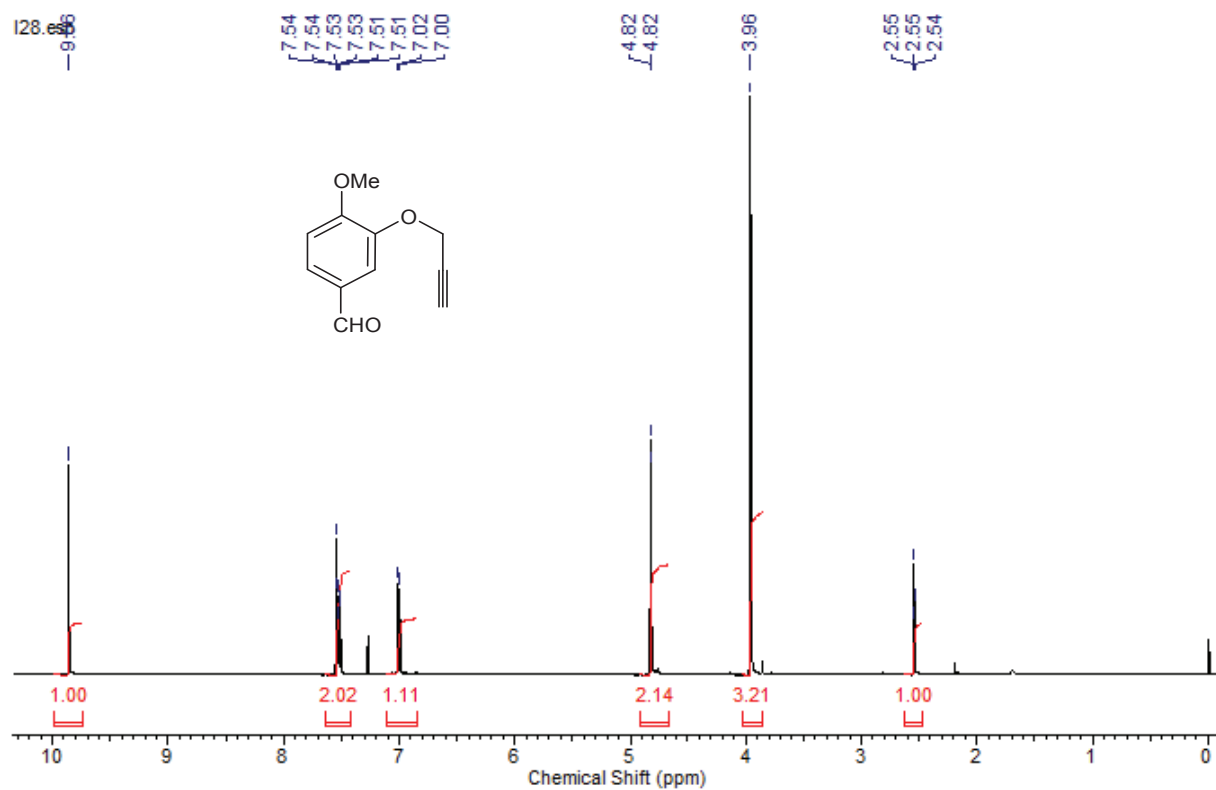


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **13c**

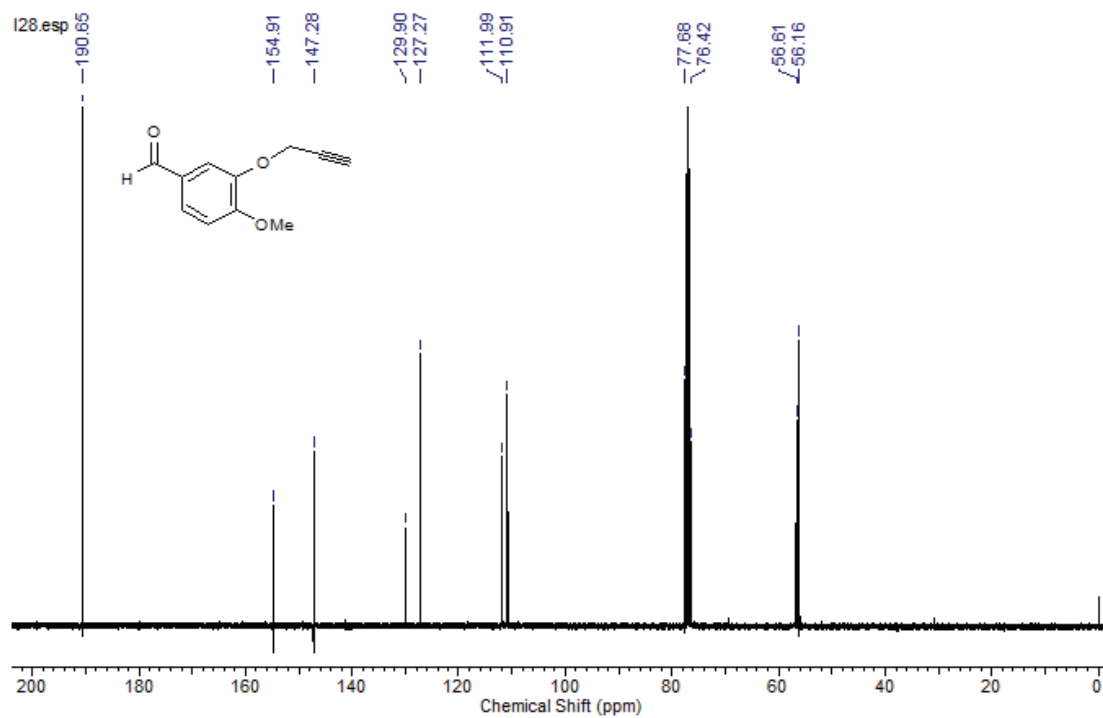


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **13c**

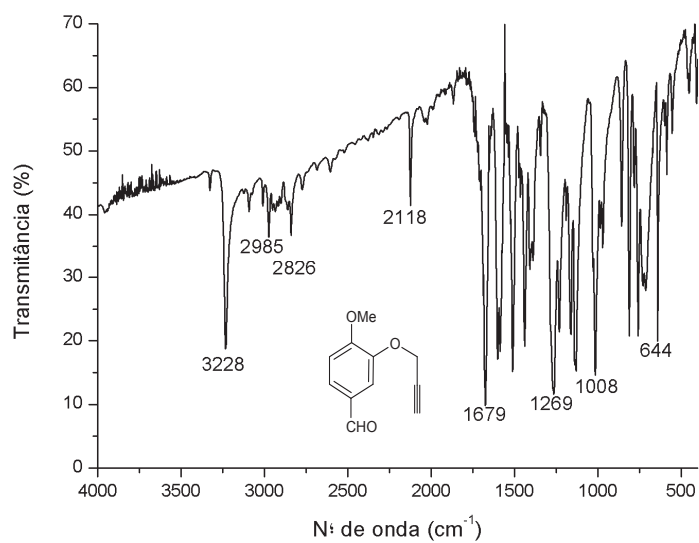
Composto 13d:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **13d**

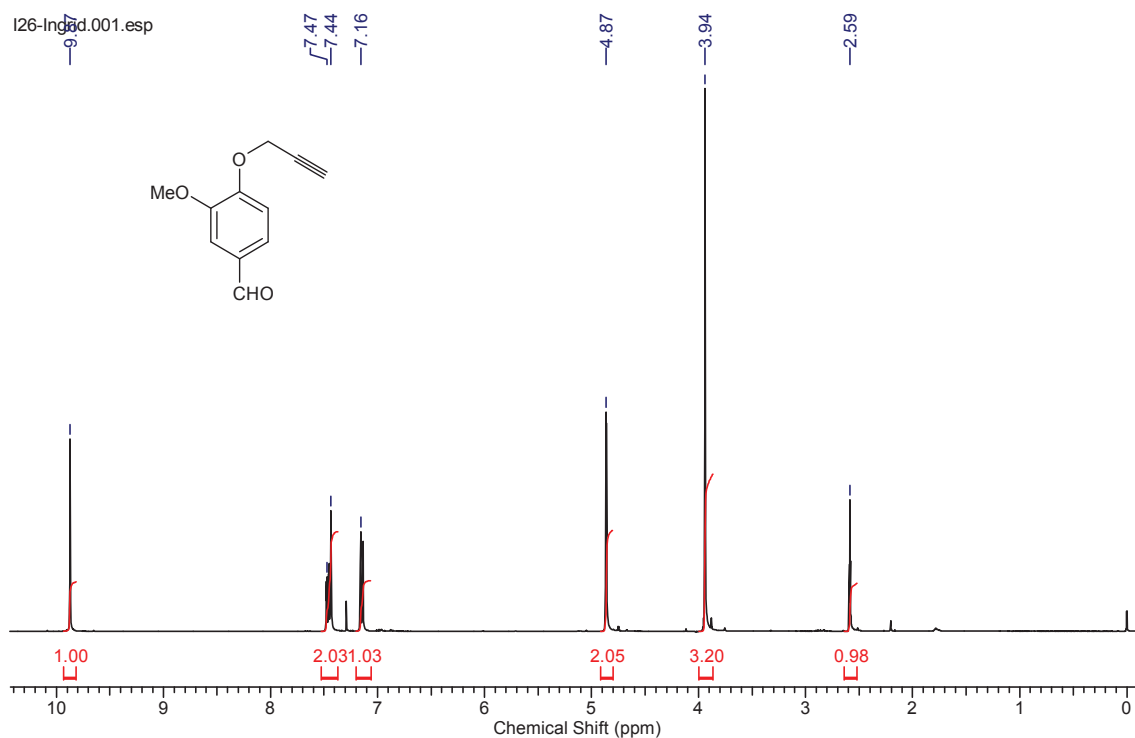


Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **13d**

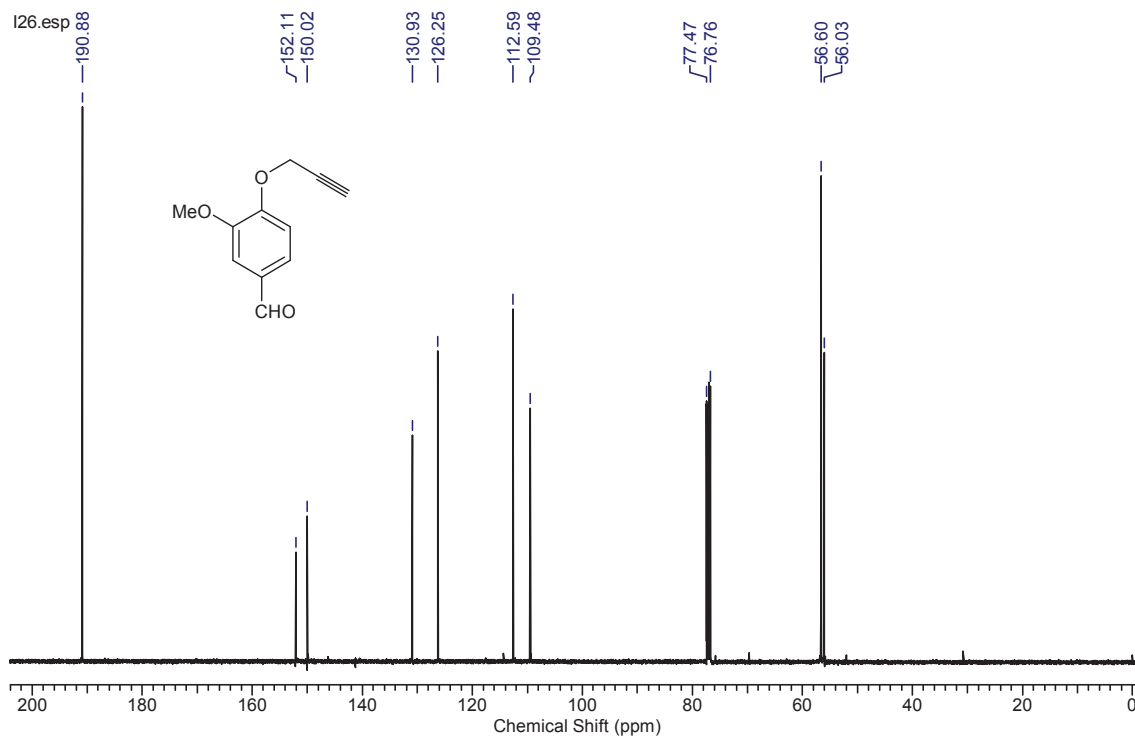


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **13d**

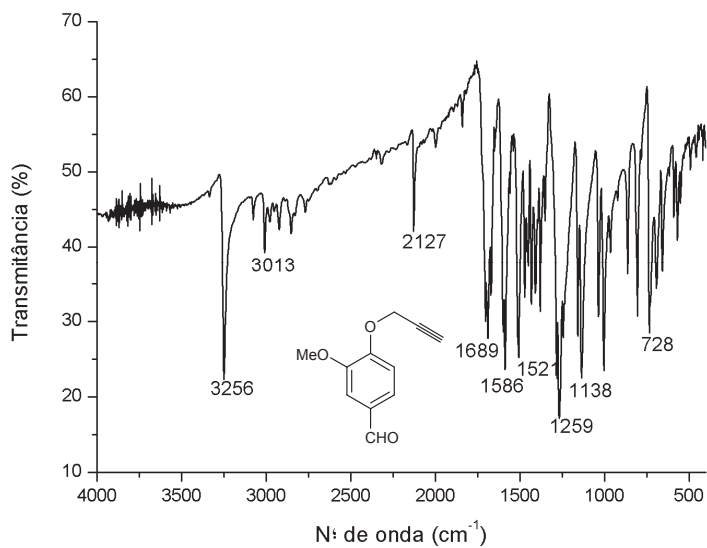
Composto 13e:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **13e**

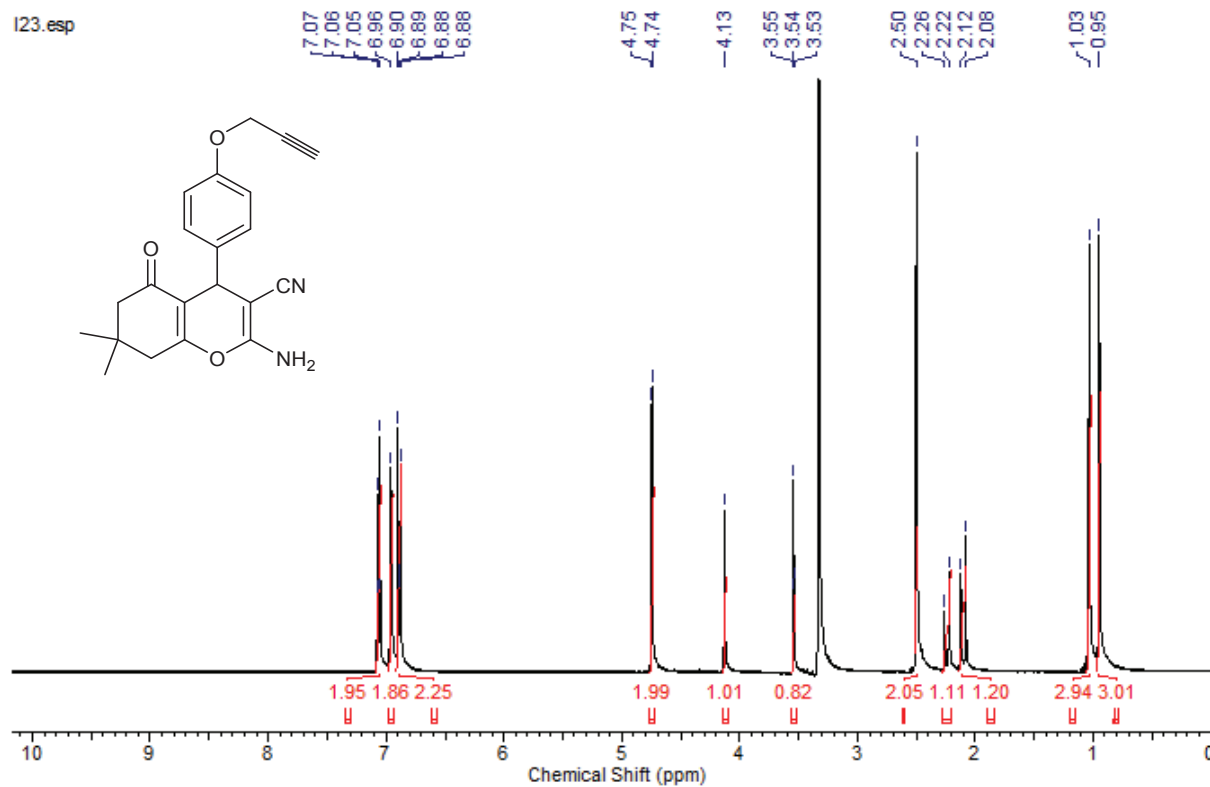


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **13e**

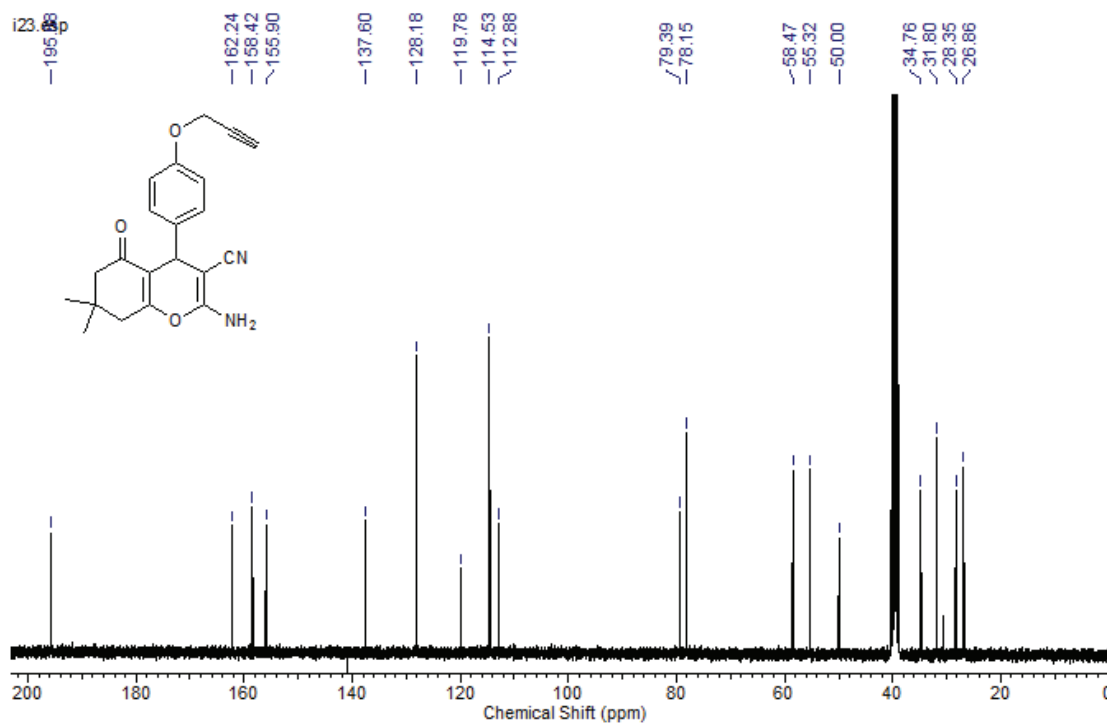


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **13e**

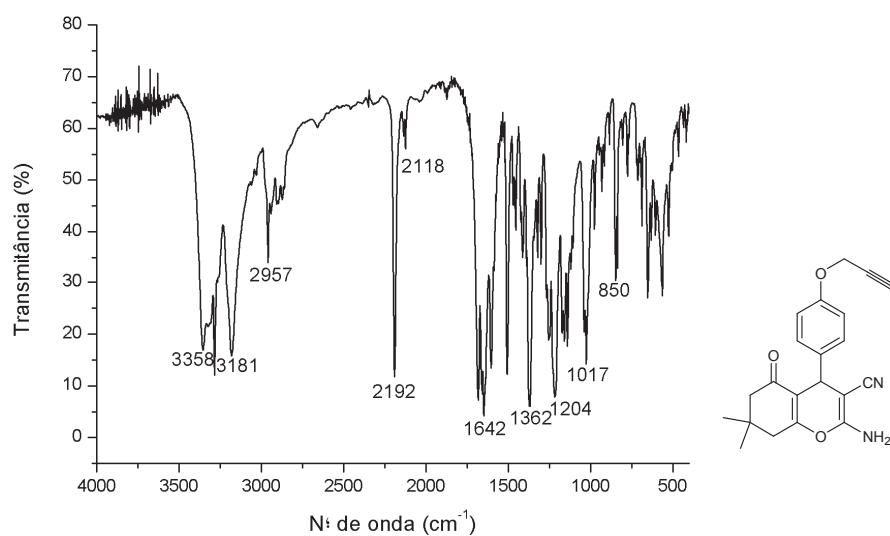
Composto 14a:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **14a**

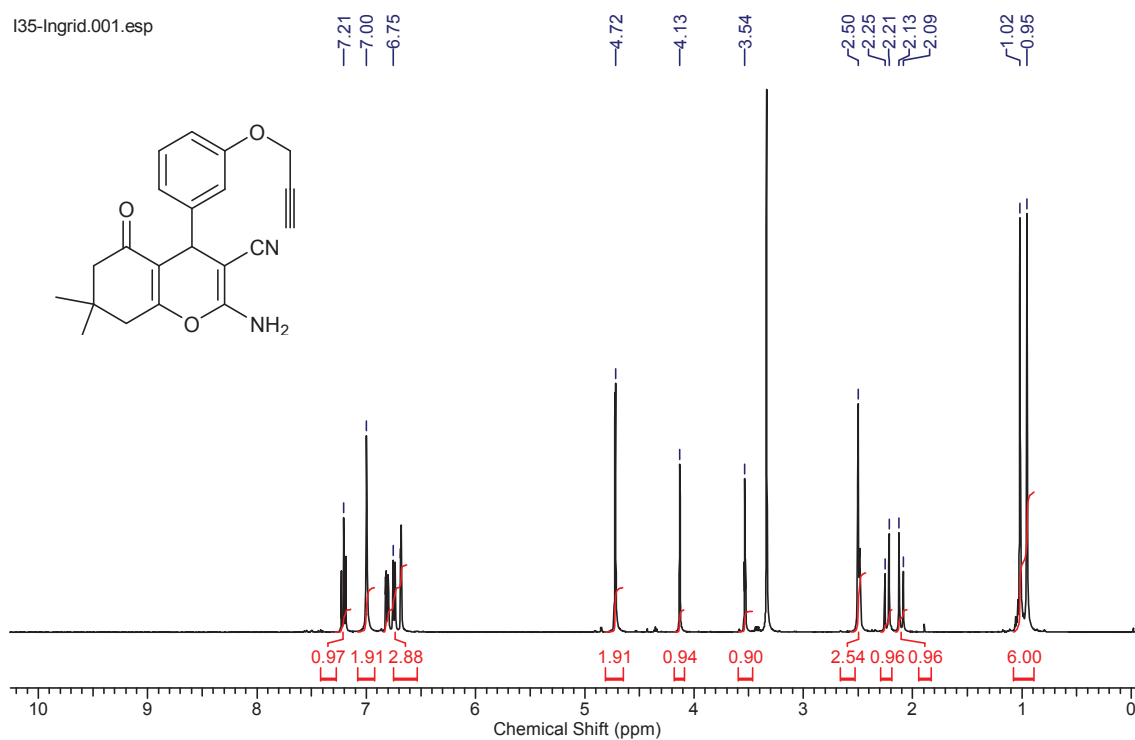


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **14a**

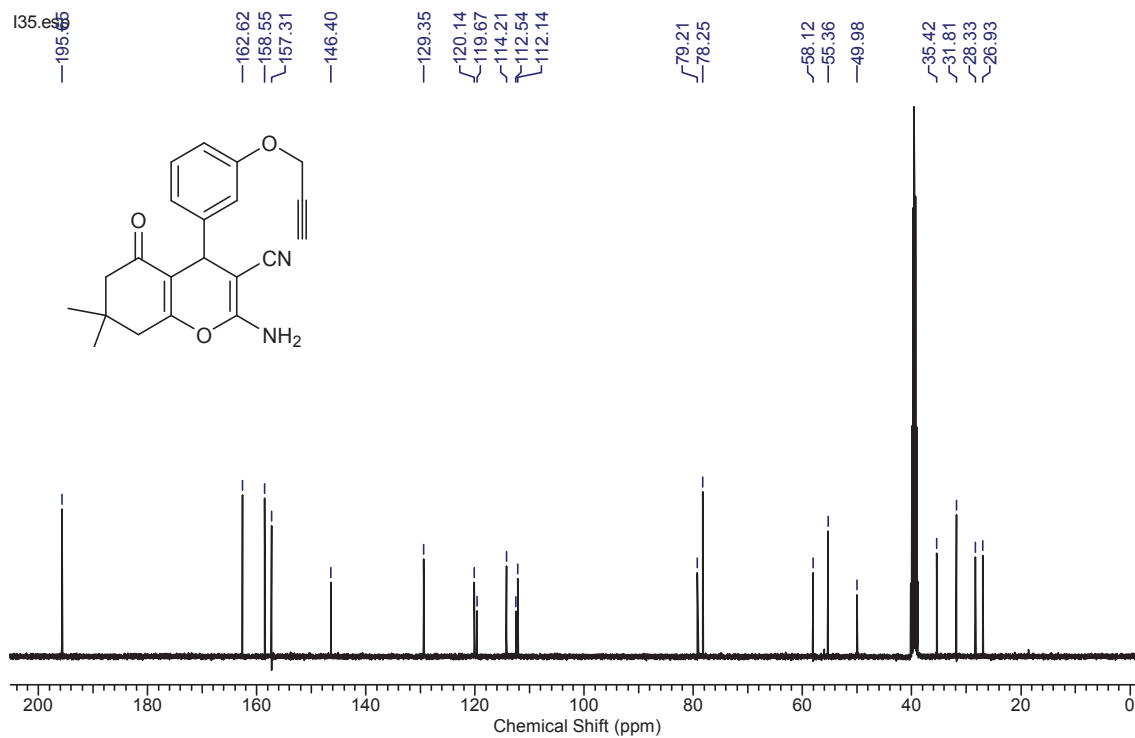


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **14a**

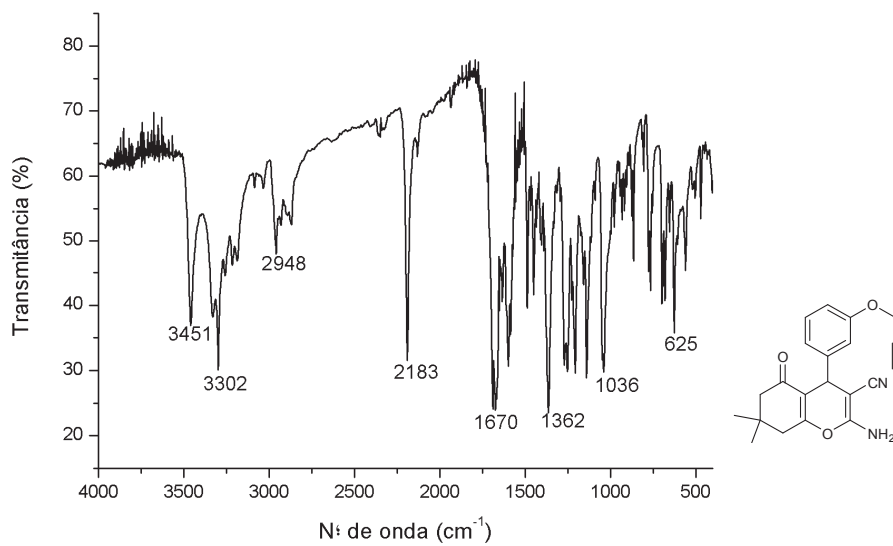
Composto 14b:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **14b**

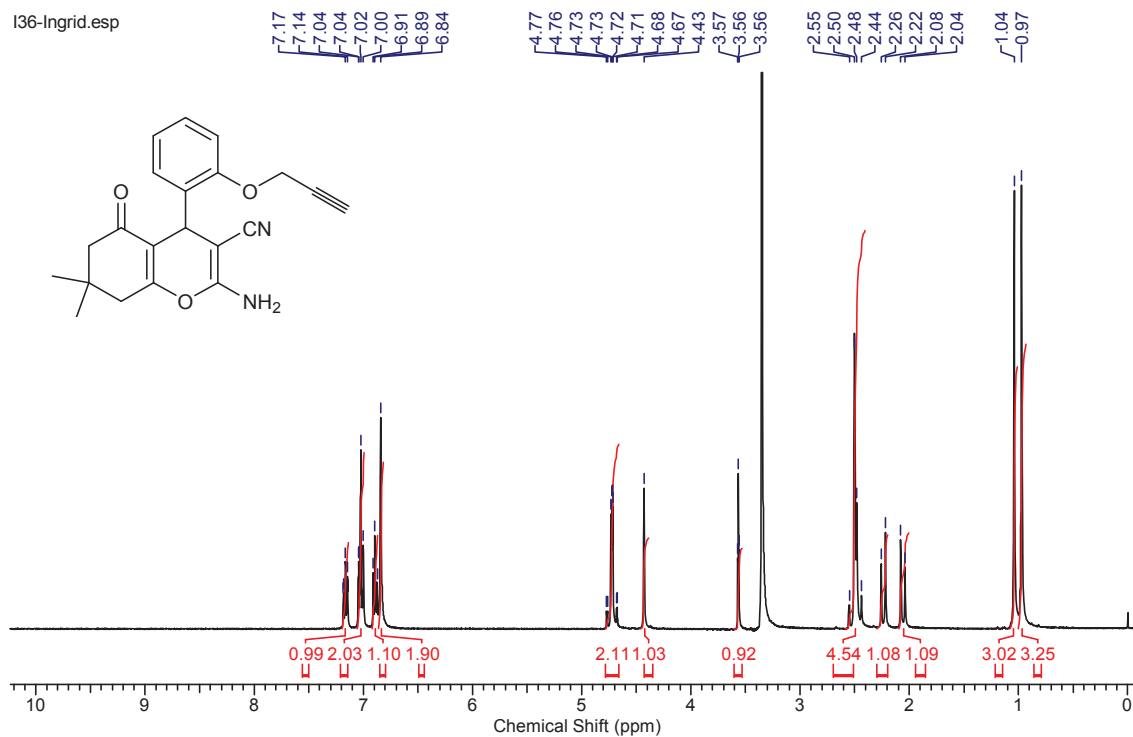


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **14b**

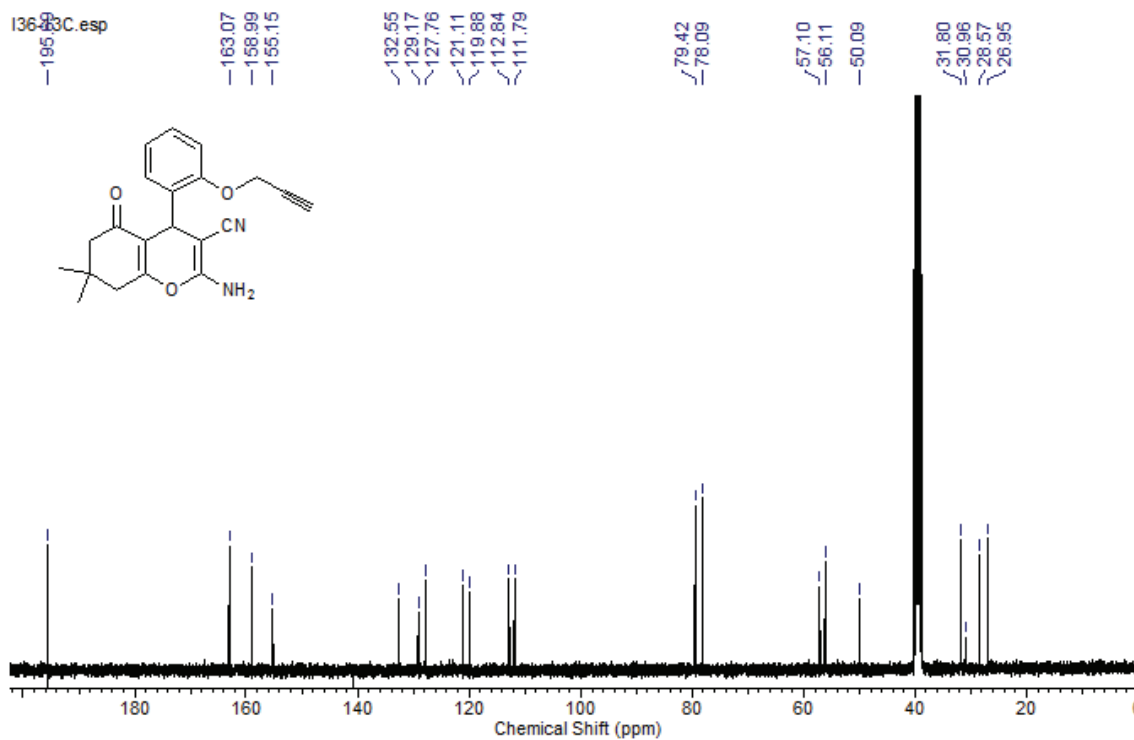


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **14b**

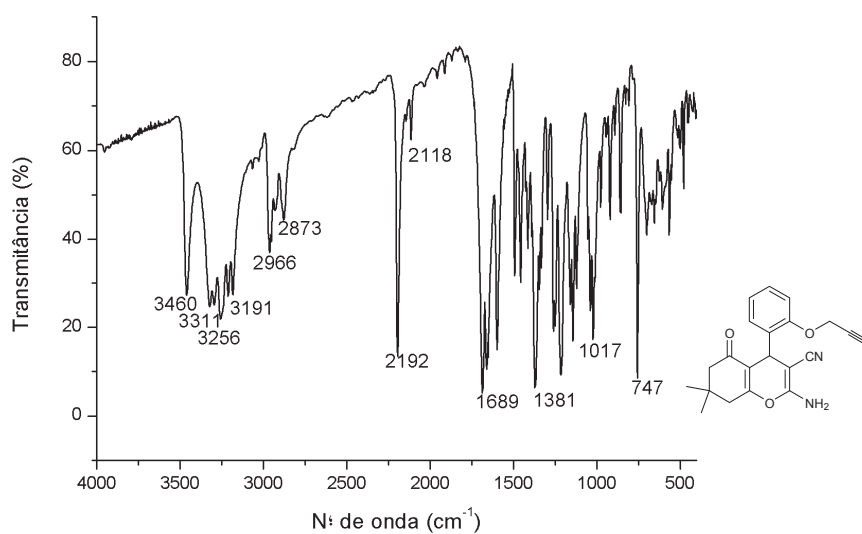
Composto 14c:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **14c**

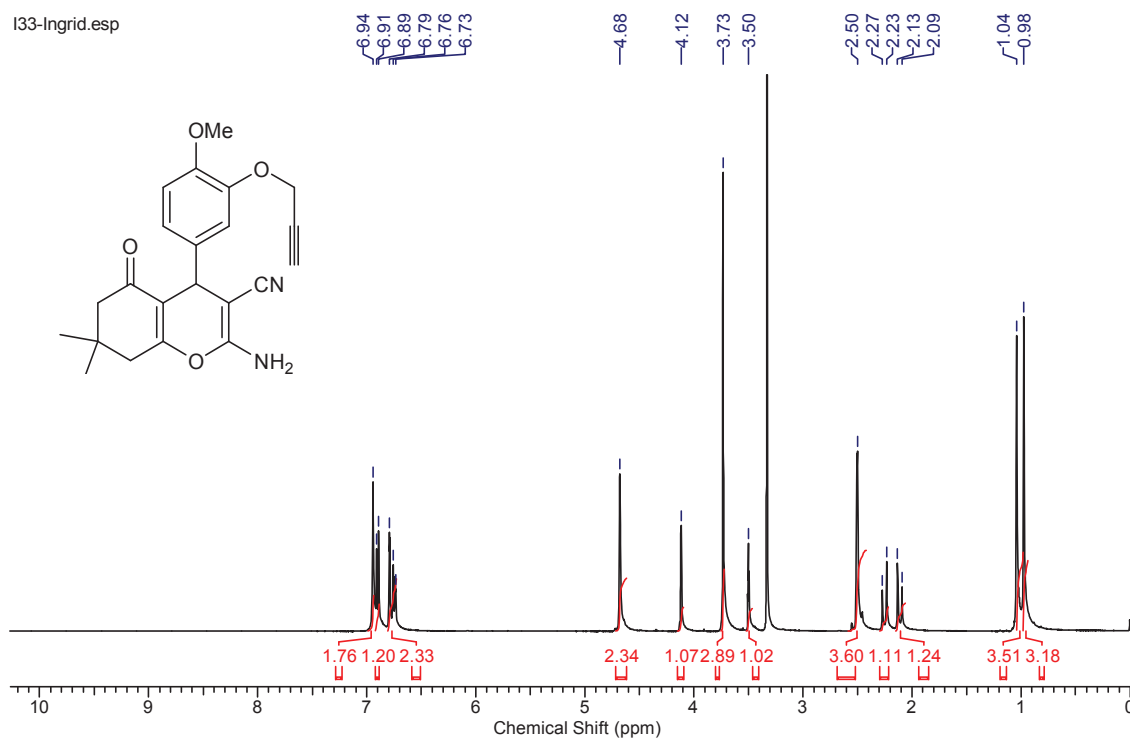


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **14c**

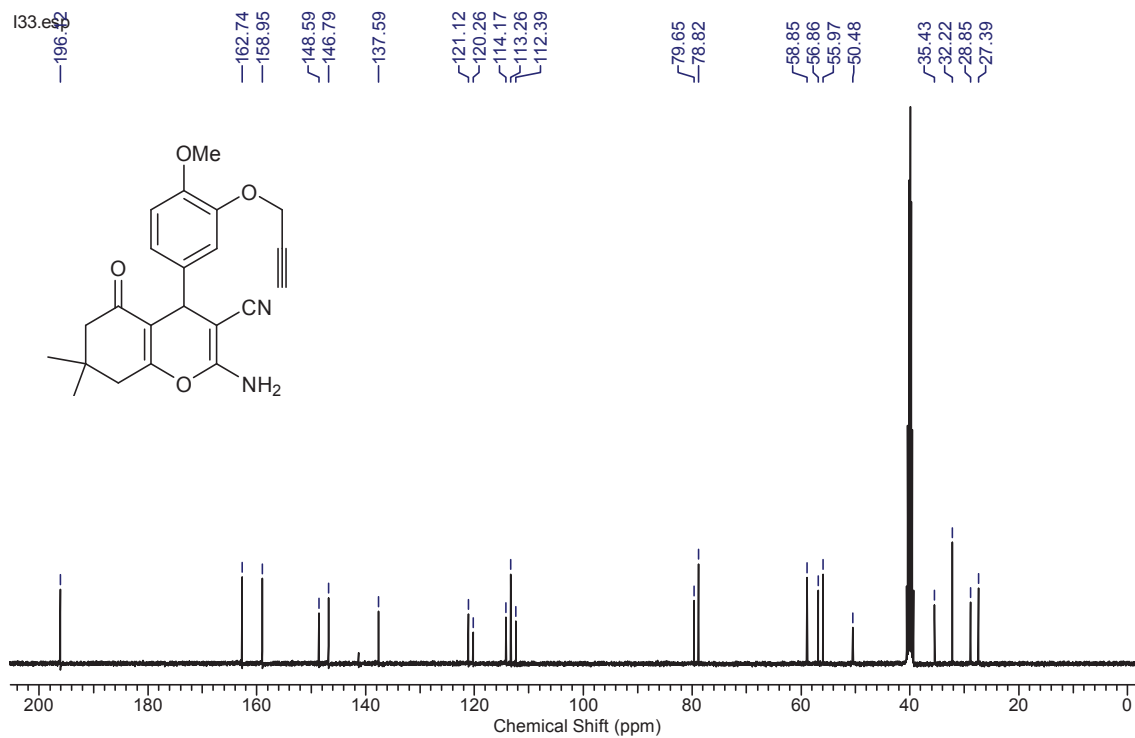


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **14c**

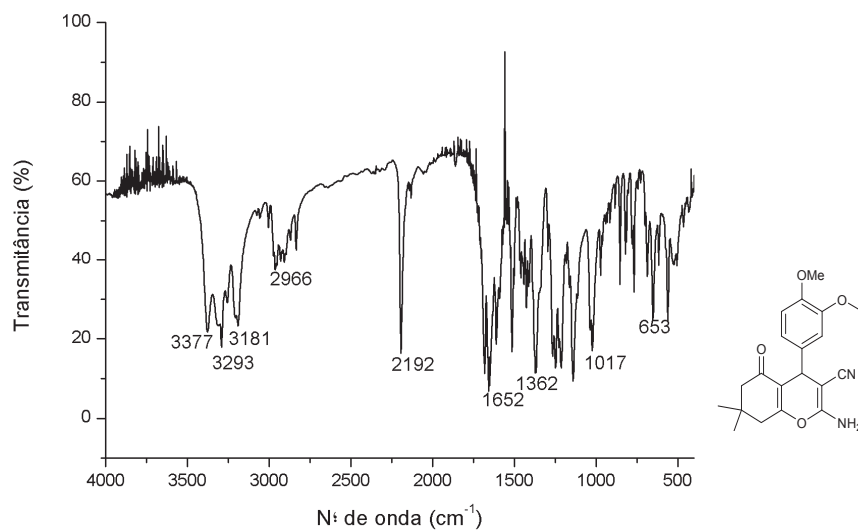
Composto 14d:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **14d**

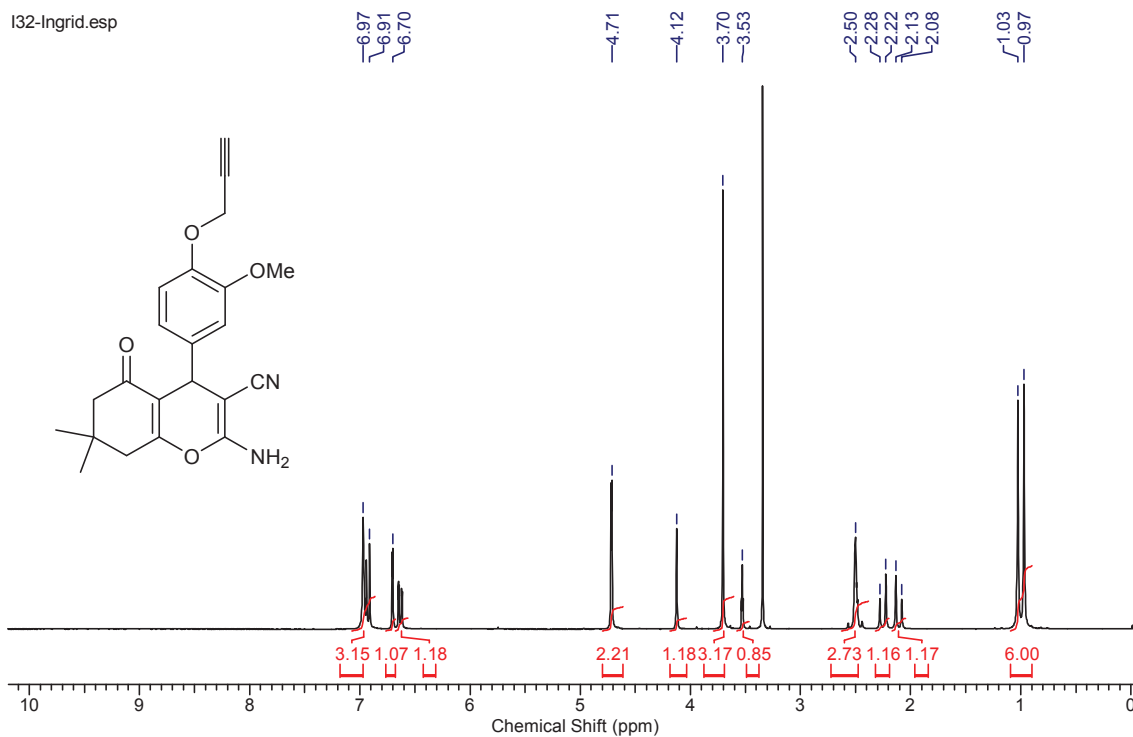


Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) do composto **14d**

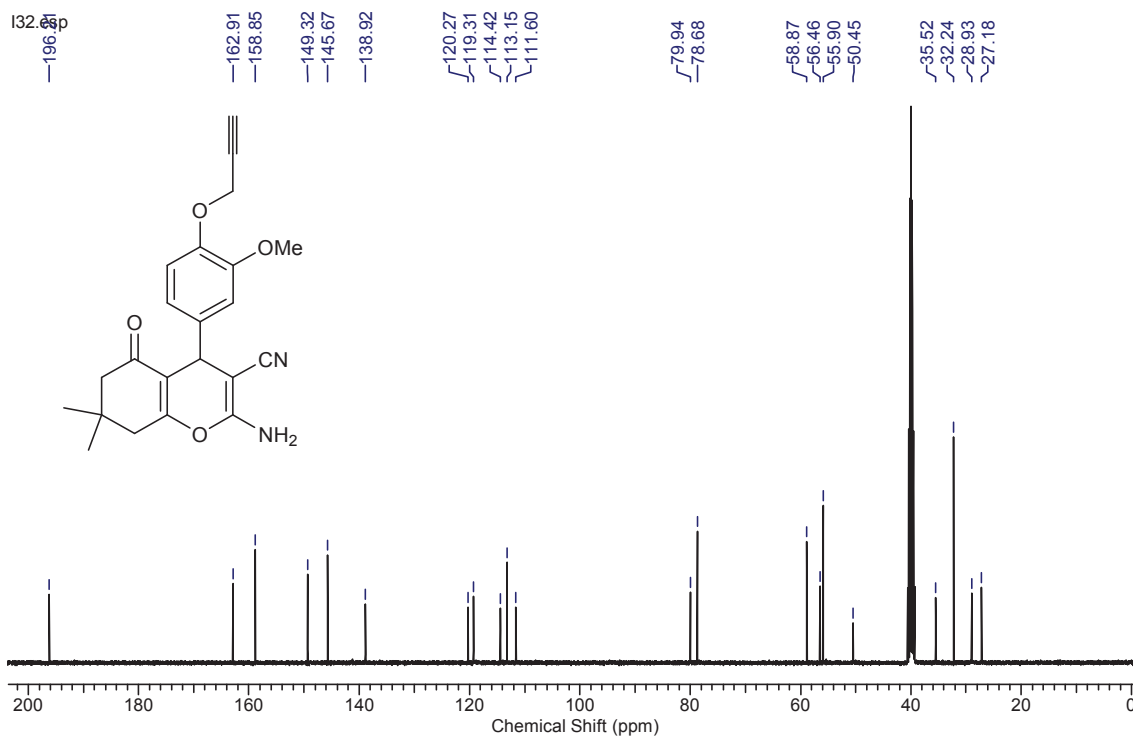


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **14d**

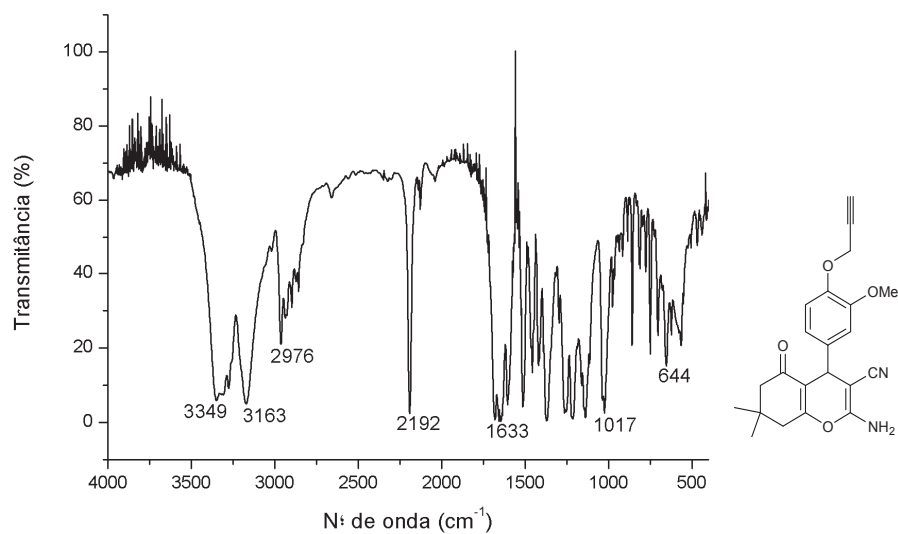
Composto 14e:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **14e**

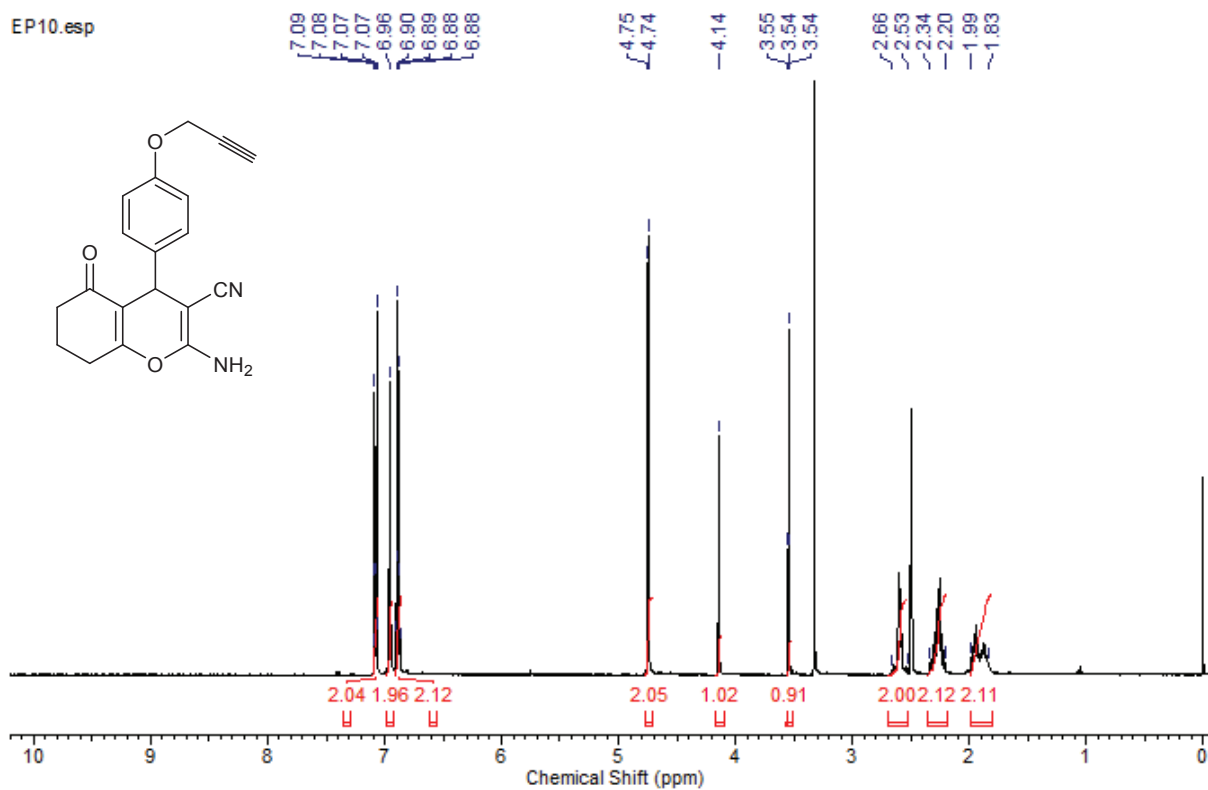


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **14e**

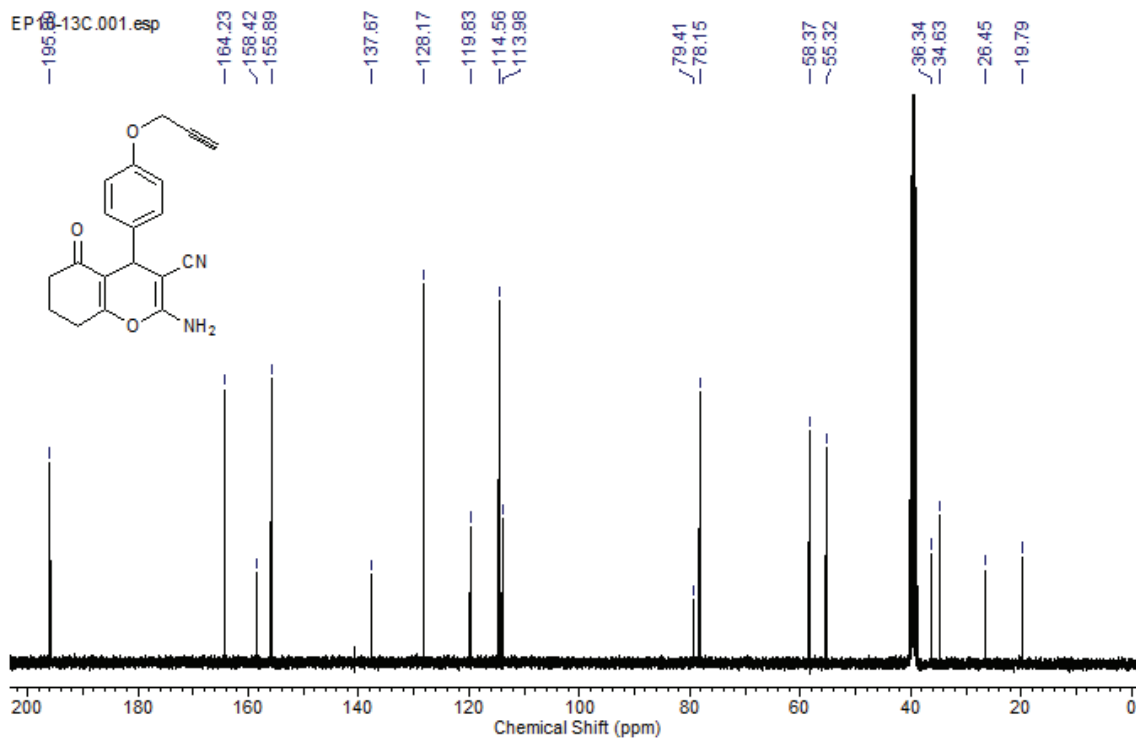


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **14e**

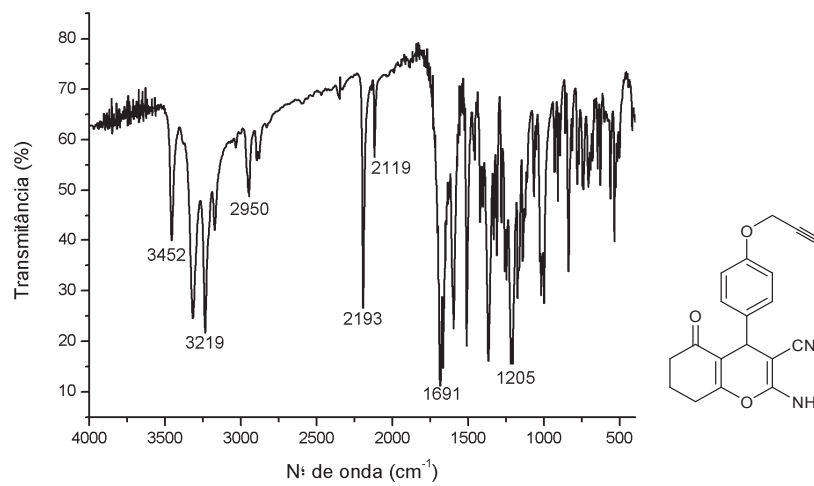
Composto 16a:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **16a**

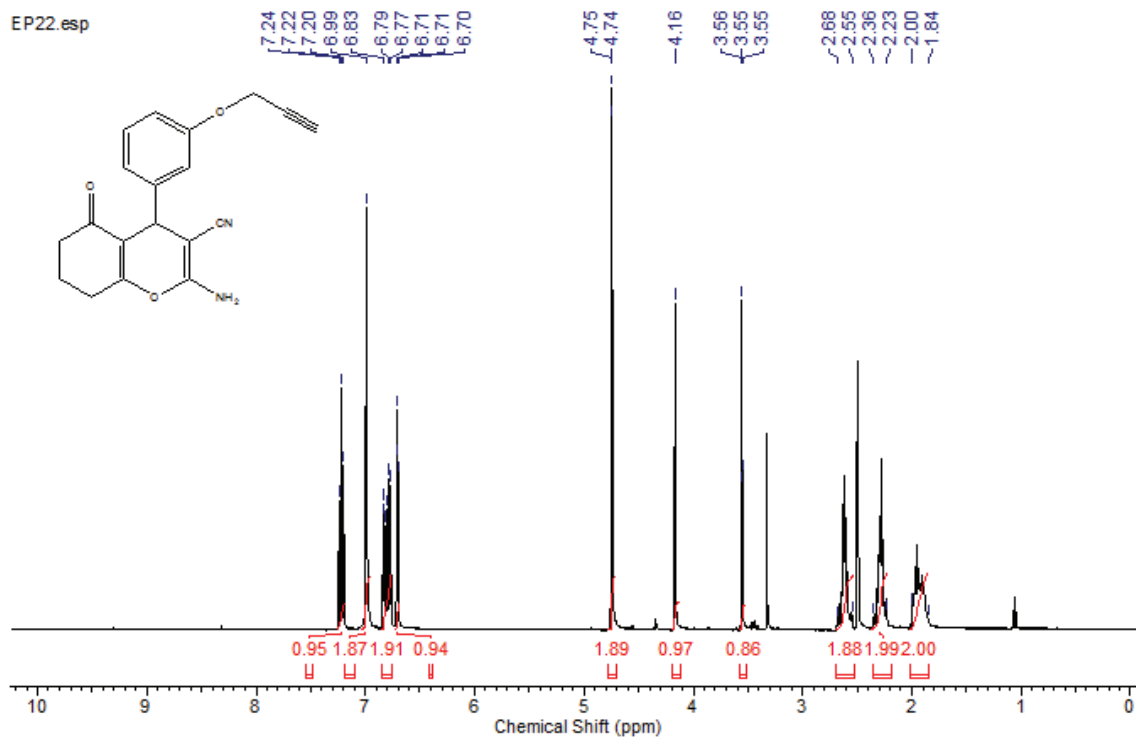


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **16a**

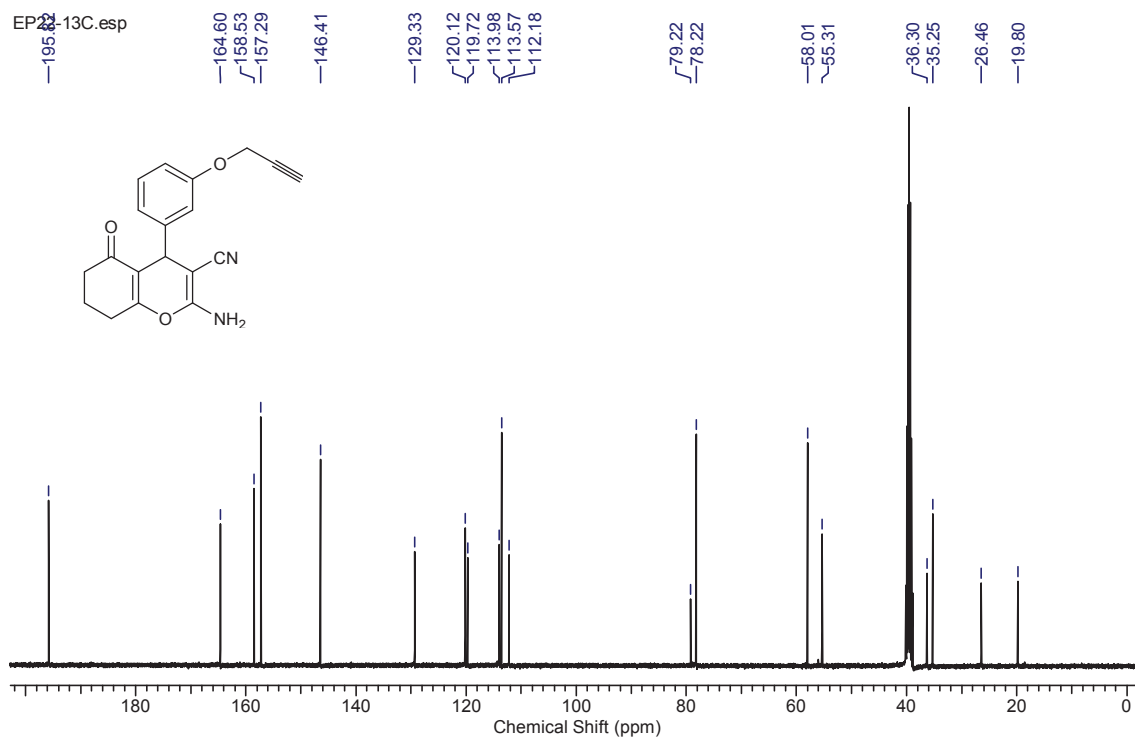


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **16a**

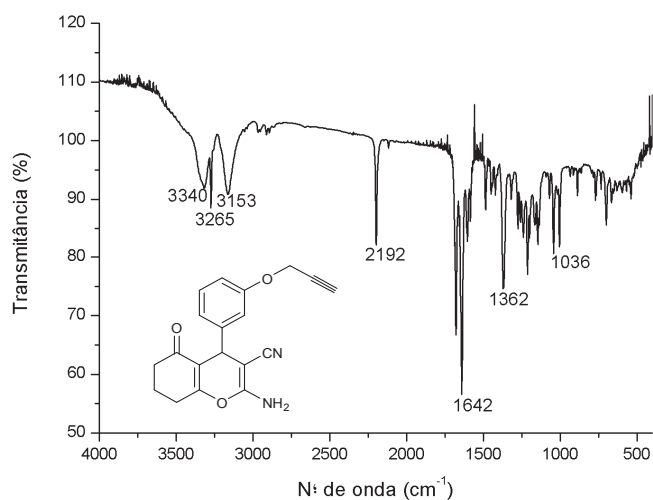
Composto 16b:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **16b**

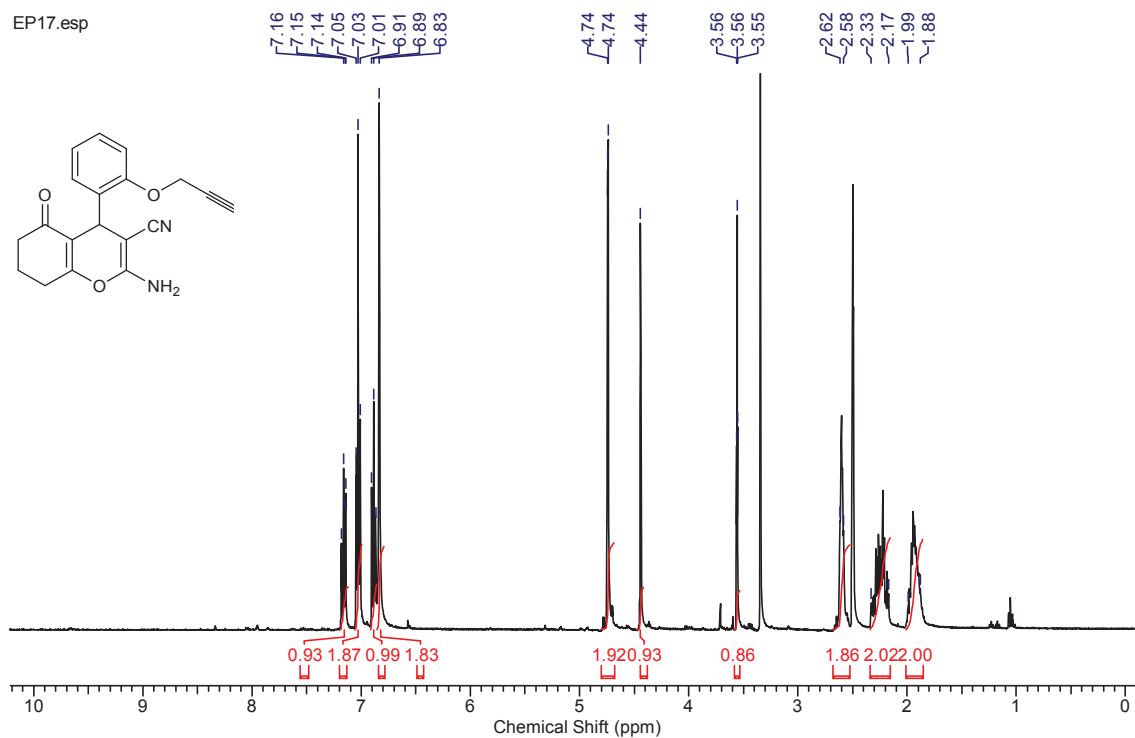


Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) do composto **16b**

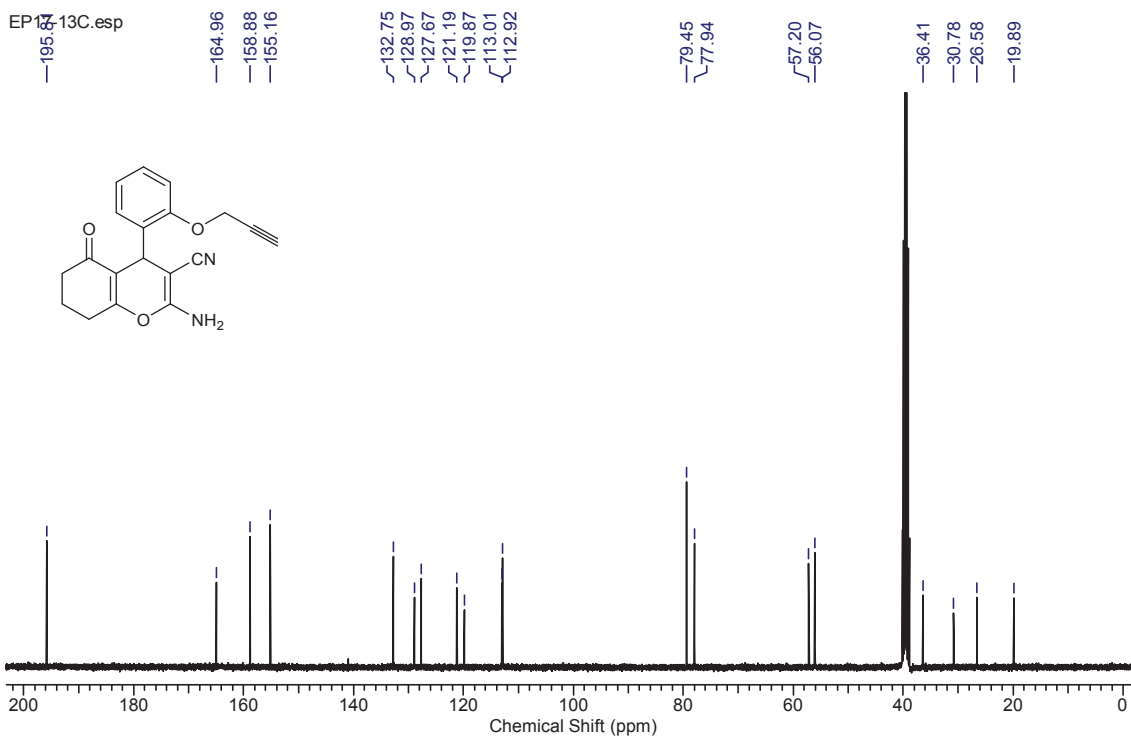


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **16b**

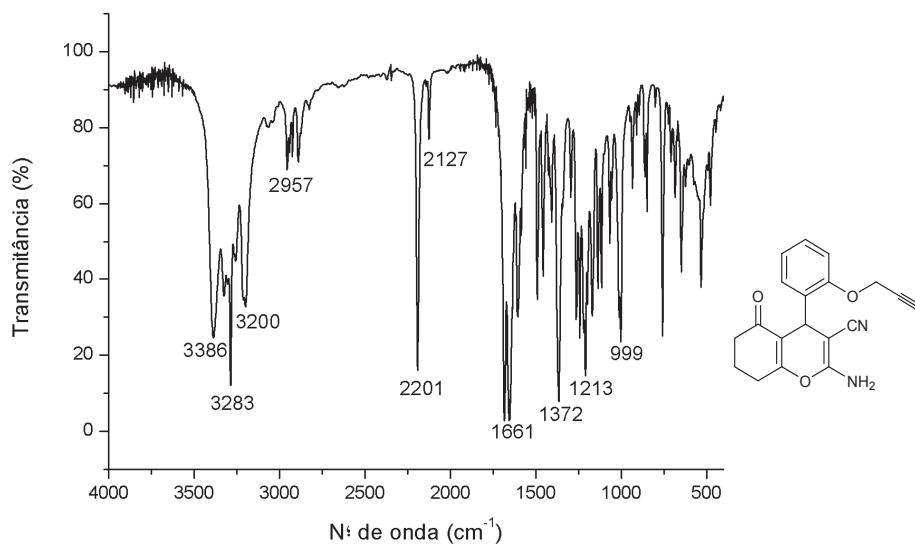
Composto 16c:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **16c**

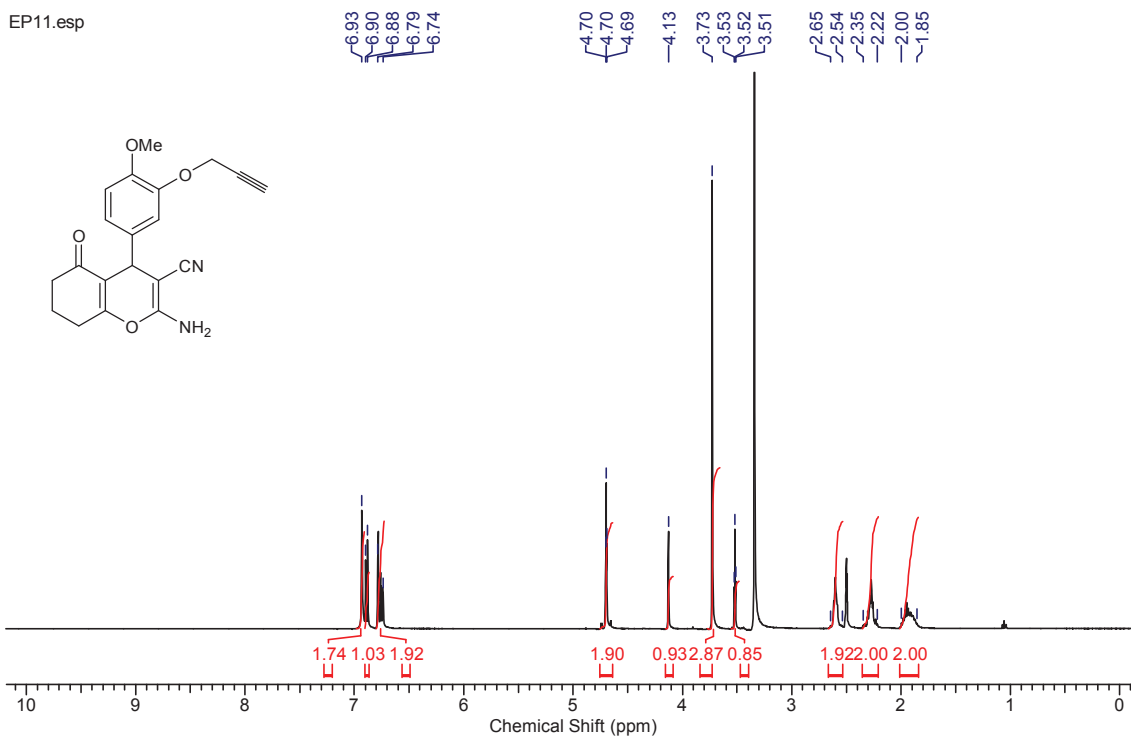


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **16c**

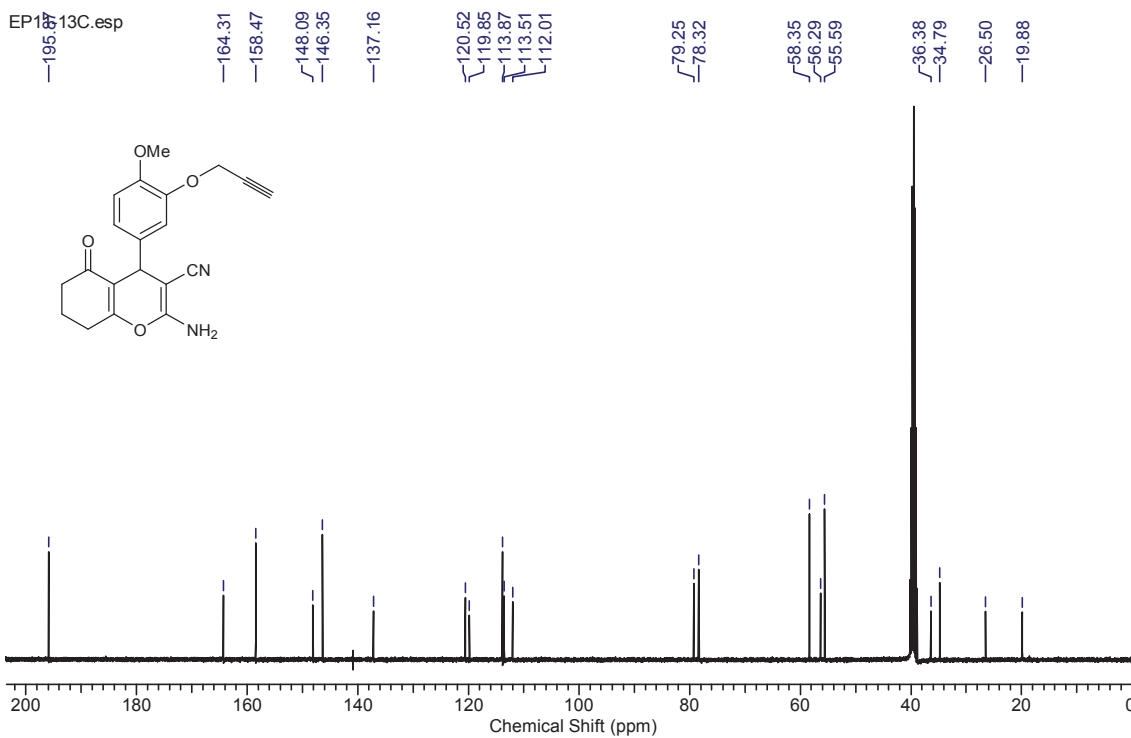


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **16c**

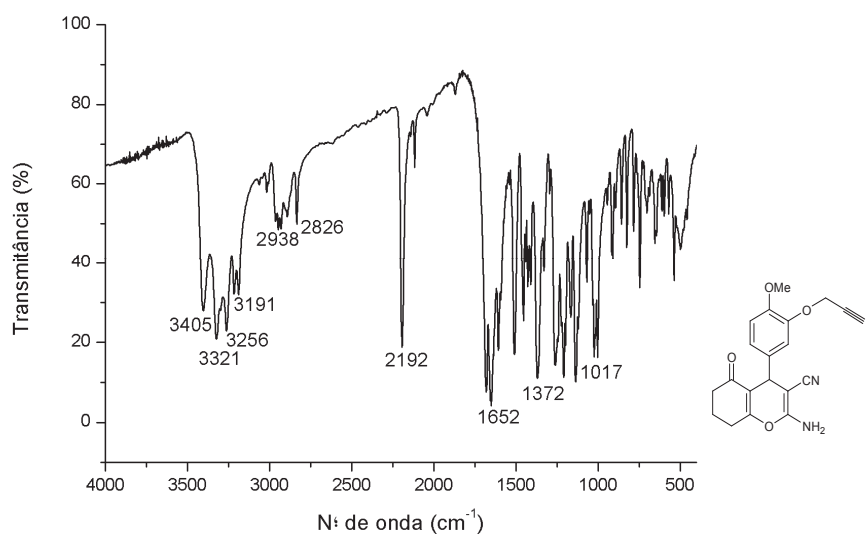
Composto 16d:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **16d**

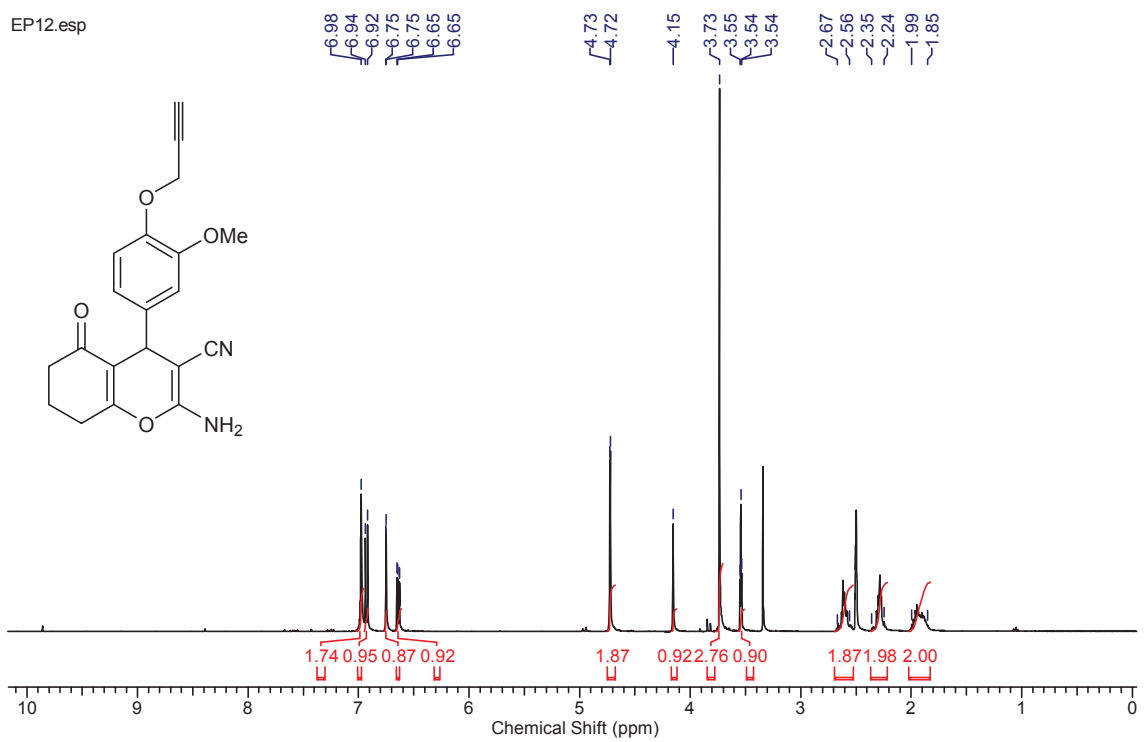


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **16d**

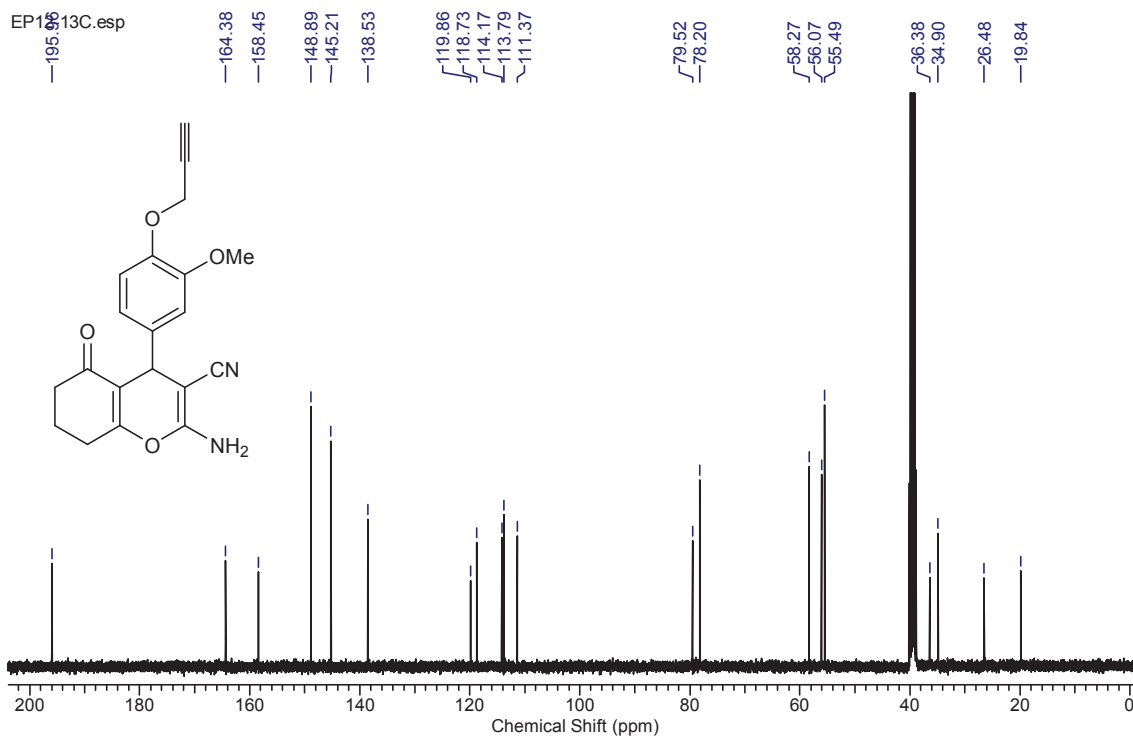


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **16d**

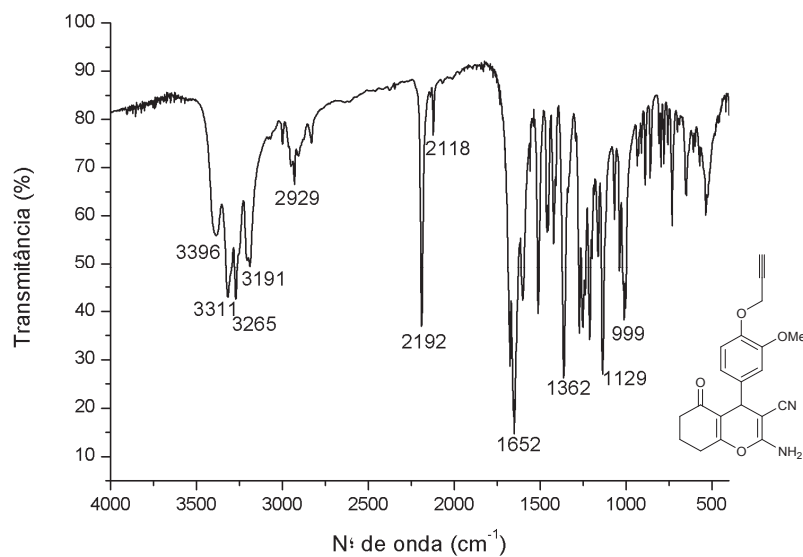
Composto 16e:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **16e**

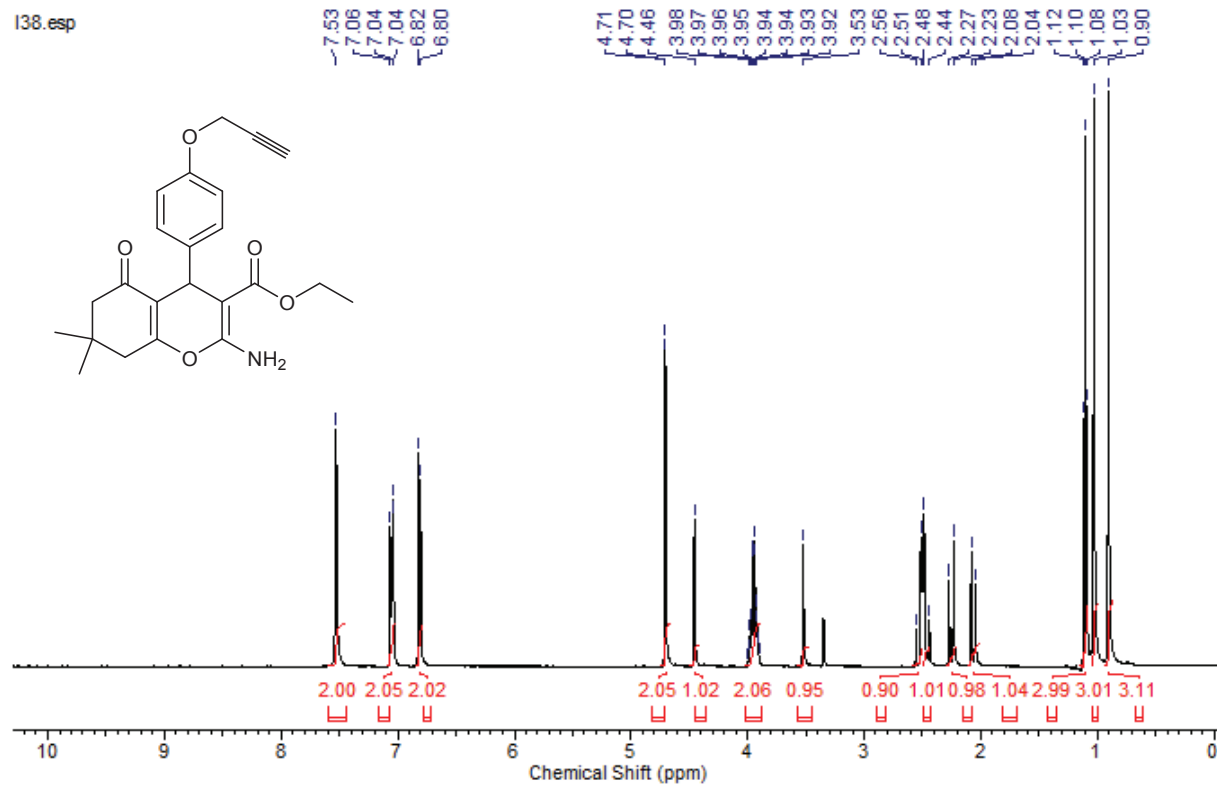


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **16e**

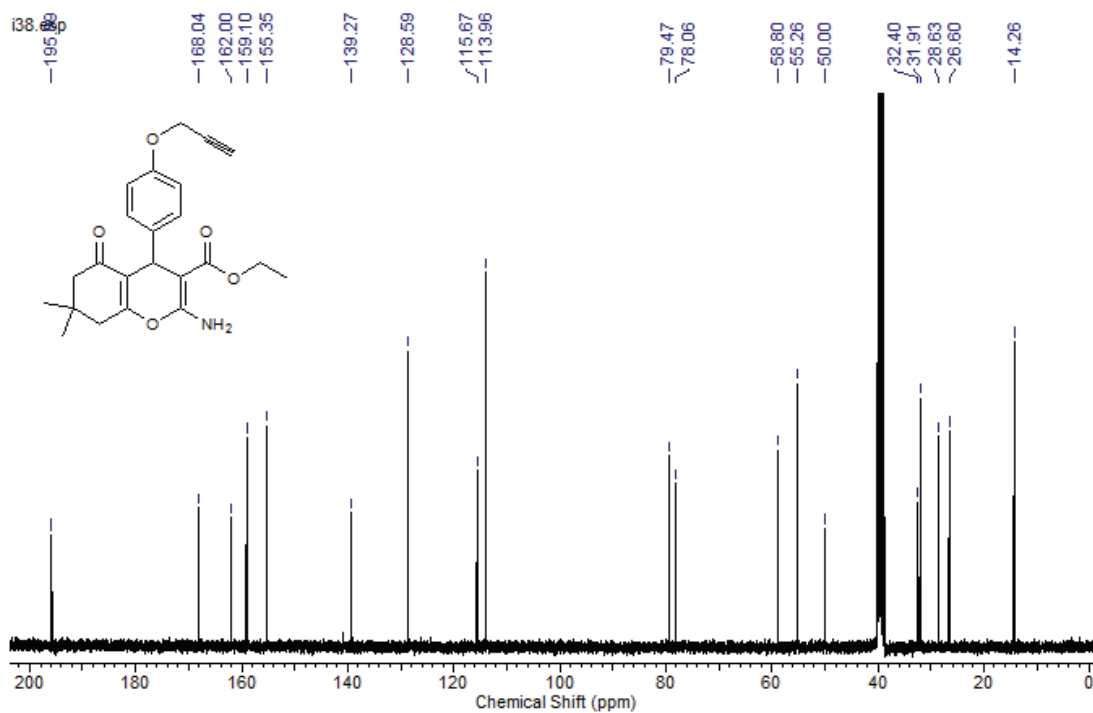


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **16e**

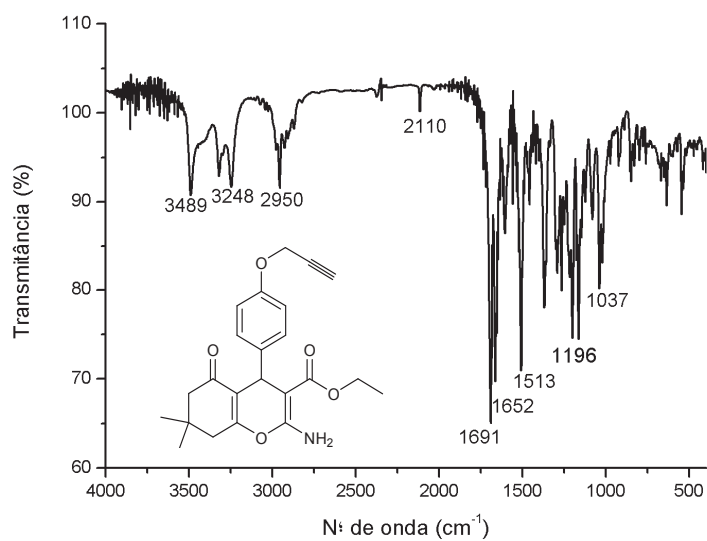
Composto 18a:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **18a**

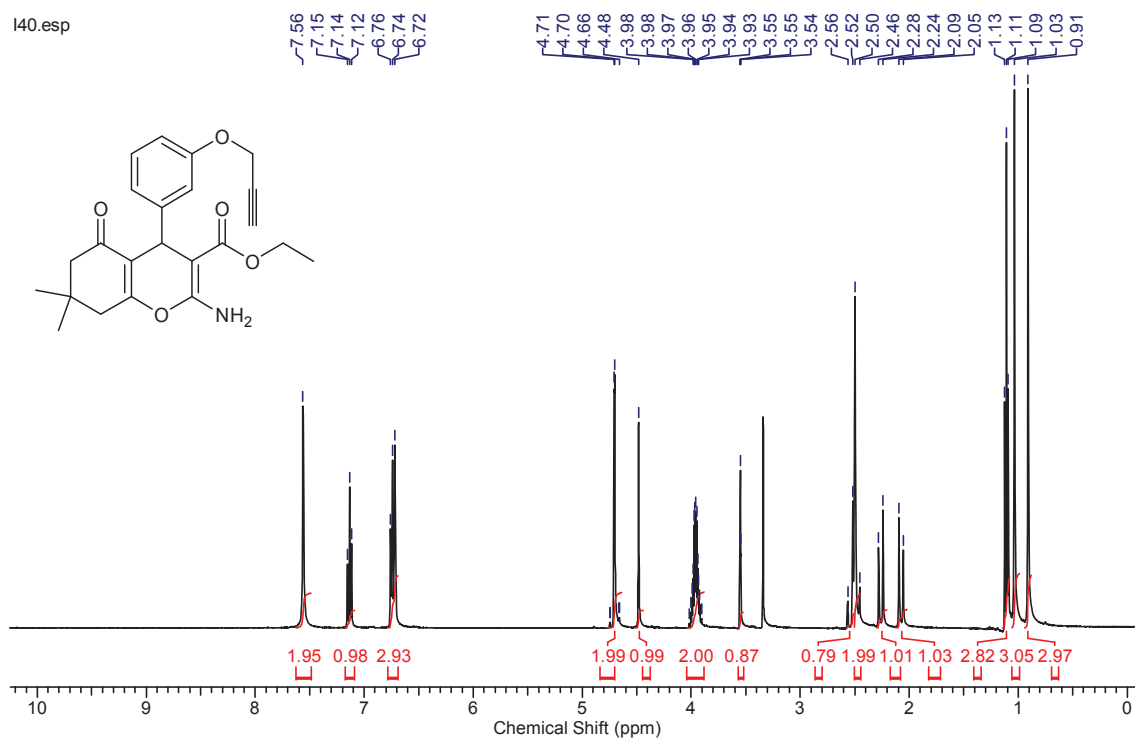


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **18a**

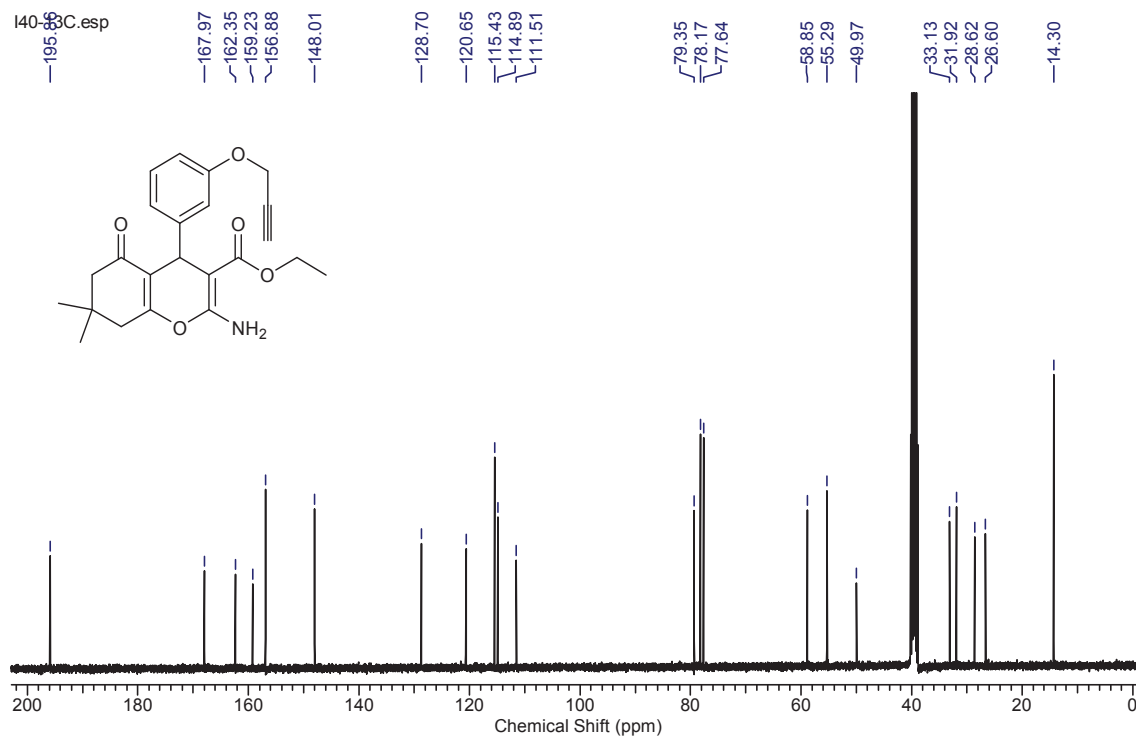


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **18a**

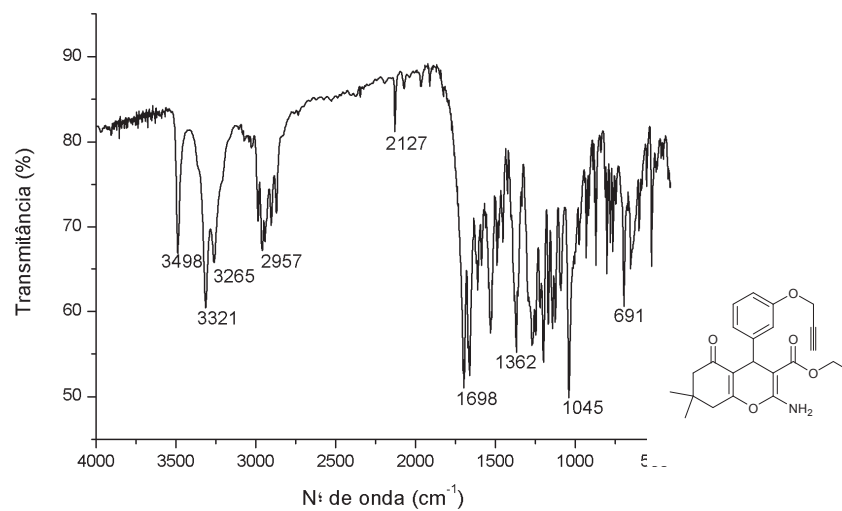
Composto 18b:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **18b**

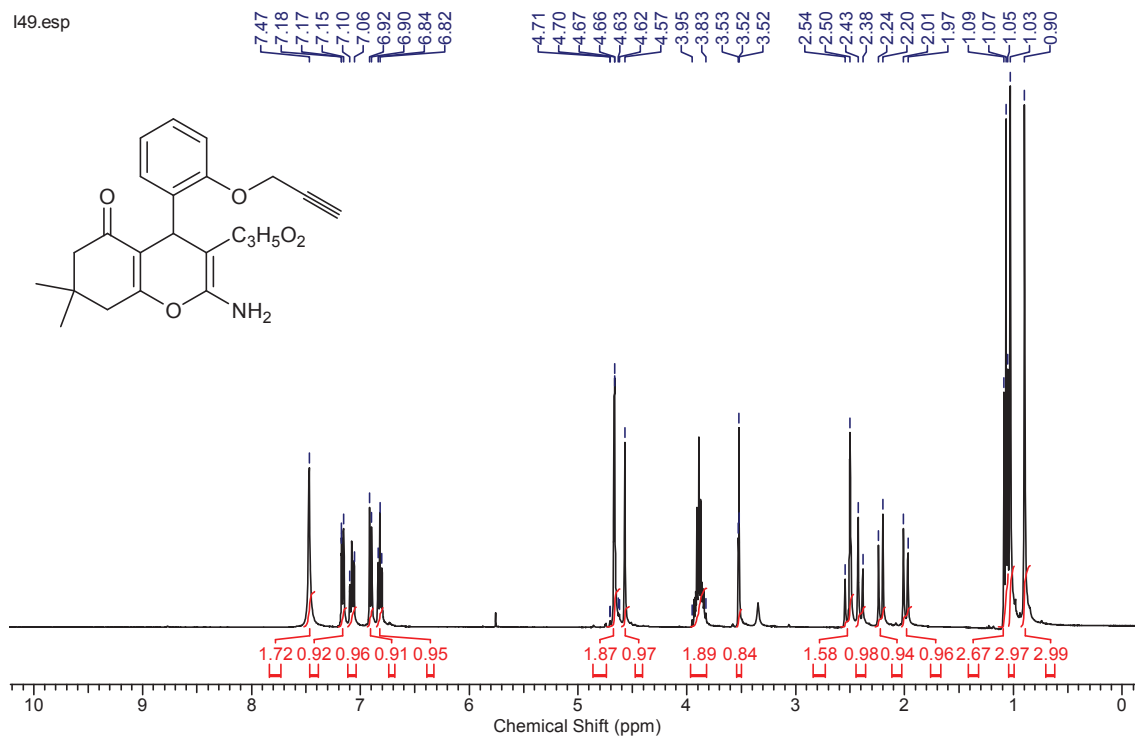


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **18b**

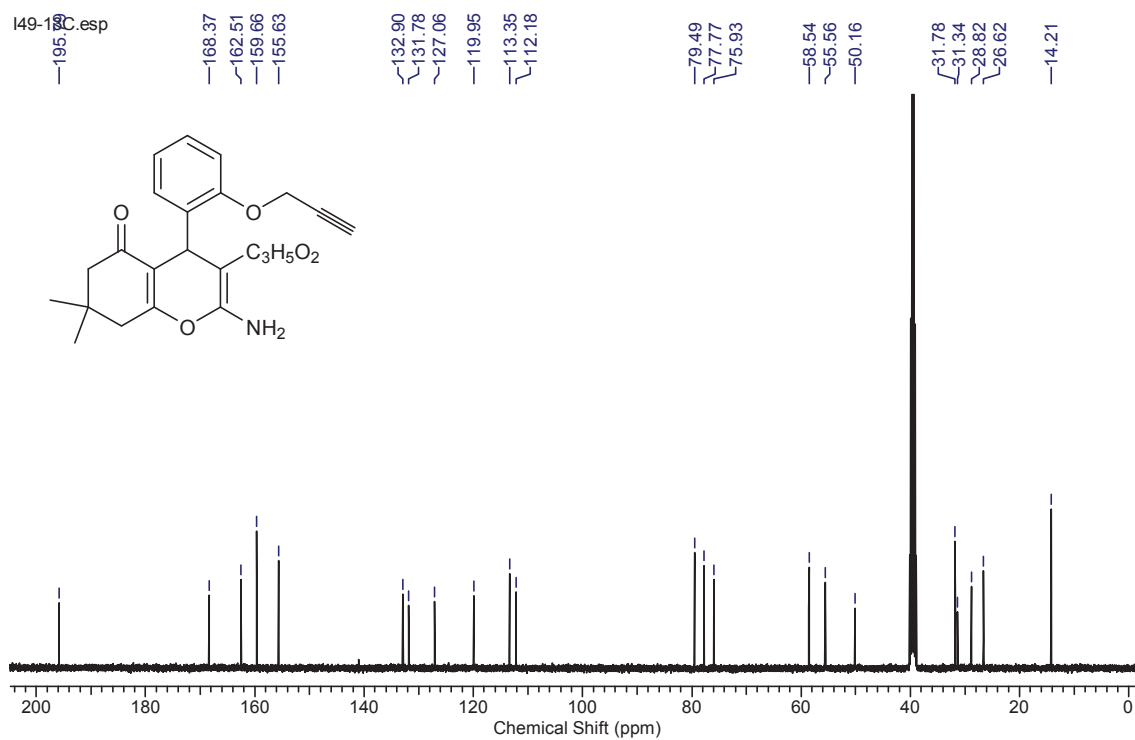


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **18b**

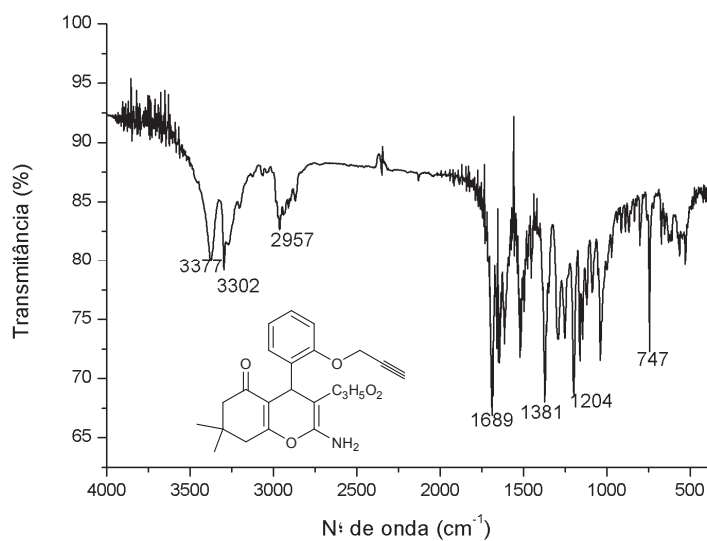
Composto 18c:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto 18c

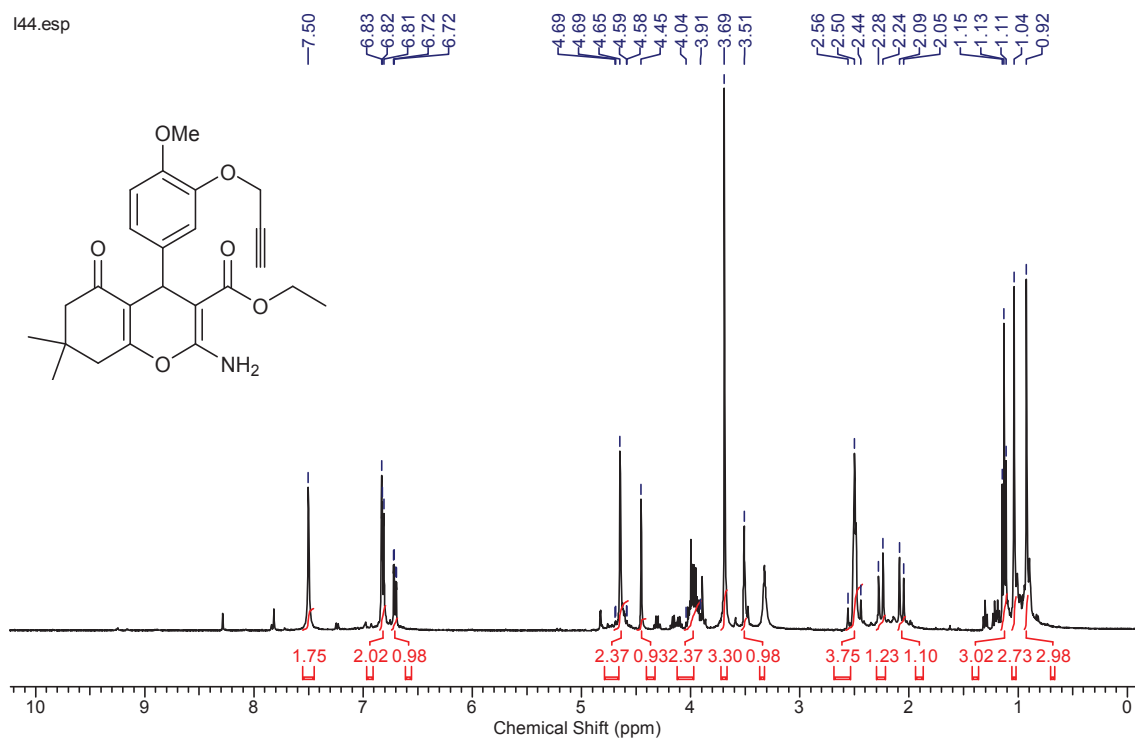


Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) do composto 18c

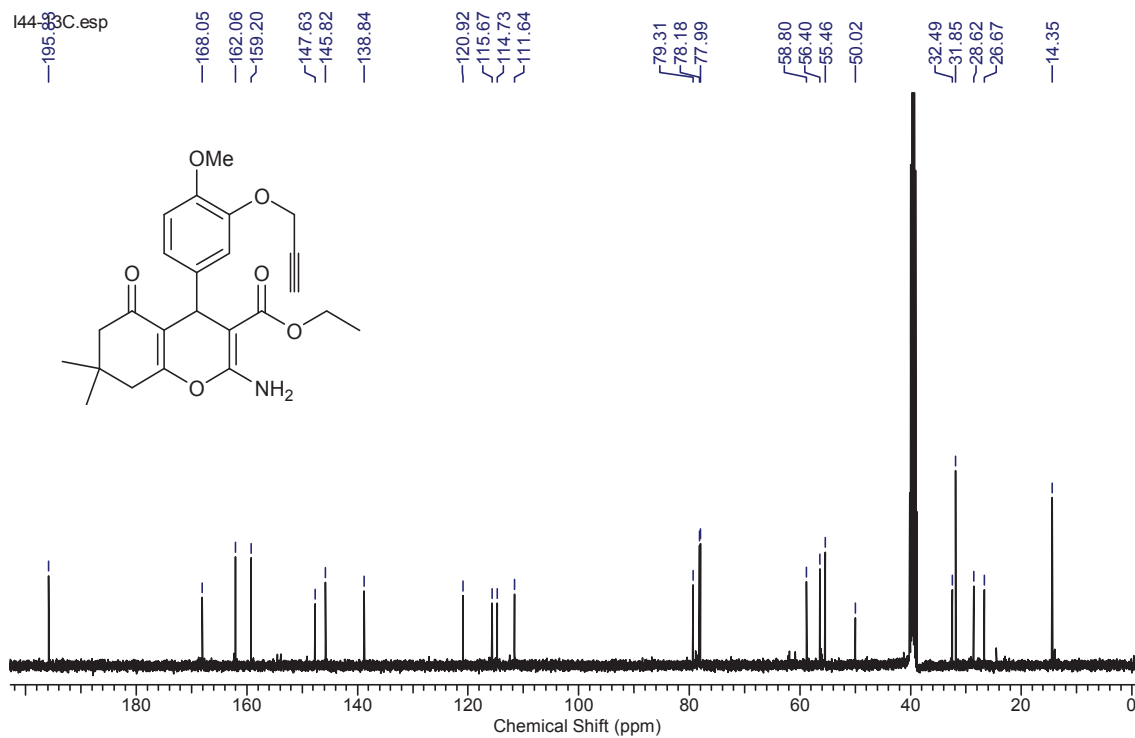


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **18c**

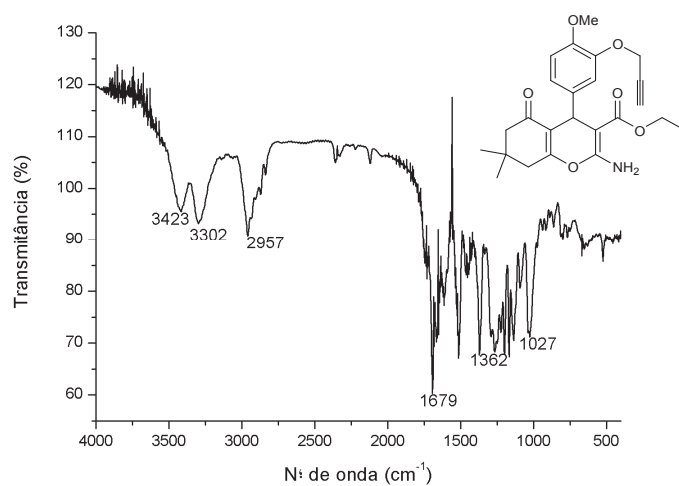
Composto 18d:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **18d**

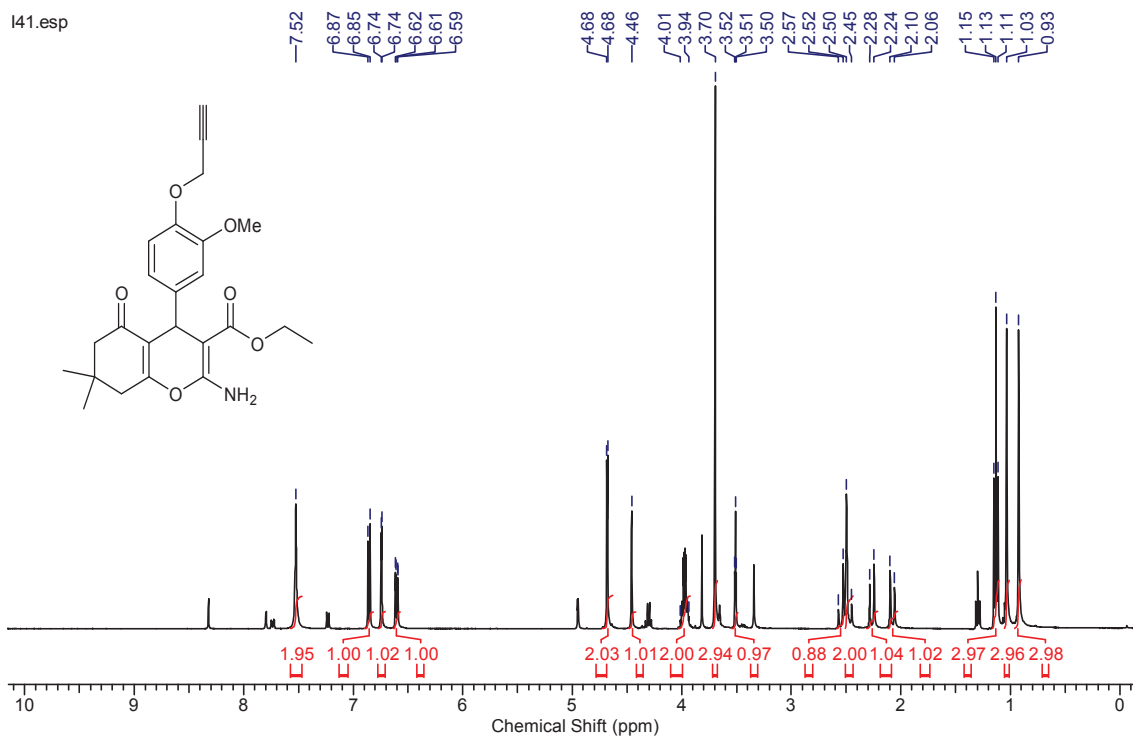


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **18d**

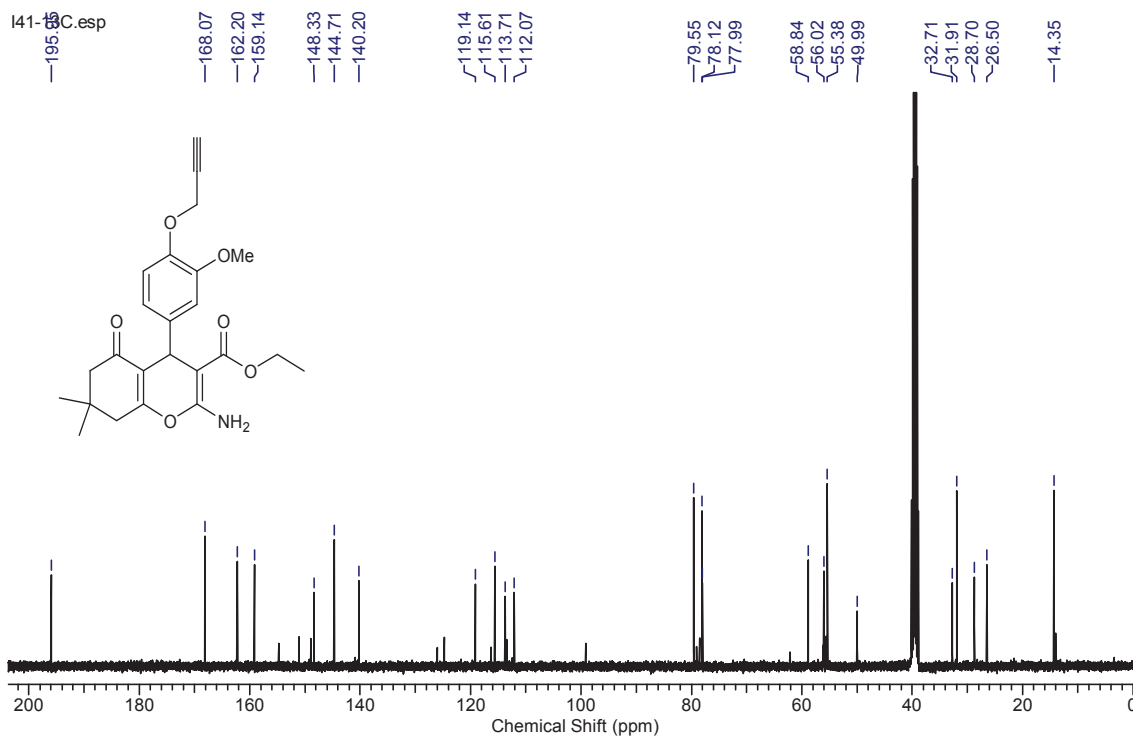


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **18d**

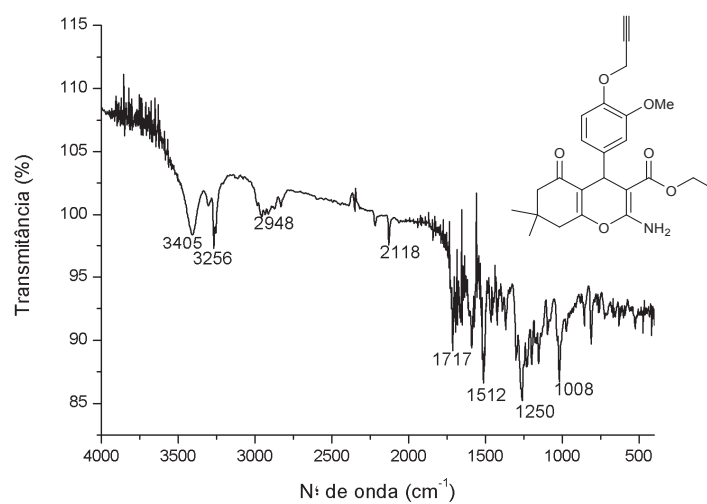
Composto 18e:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **18e**



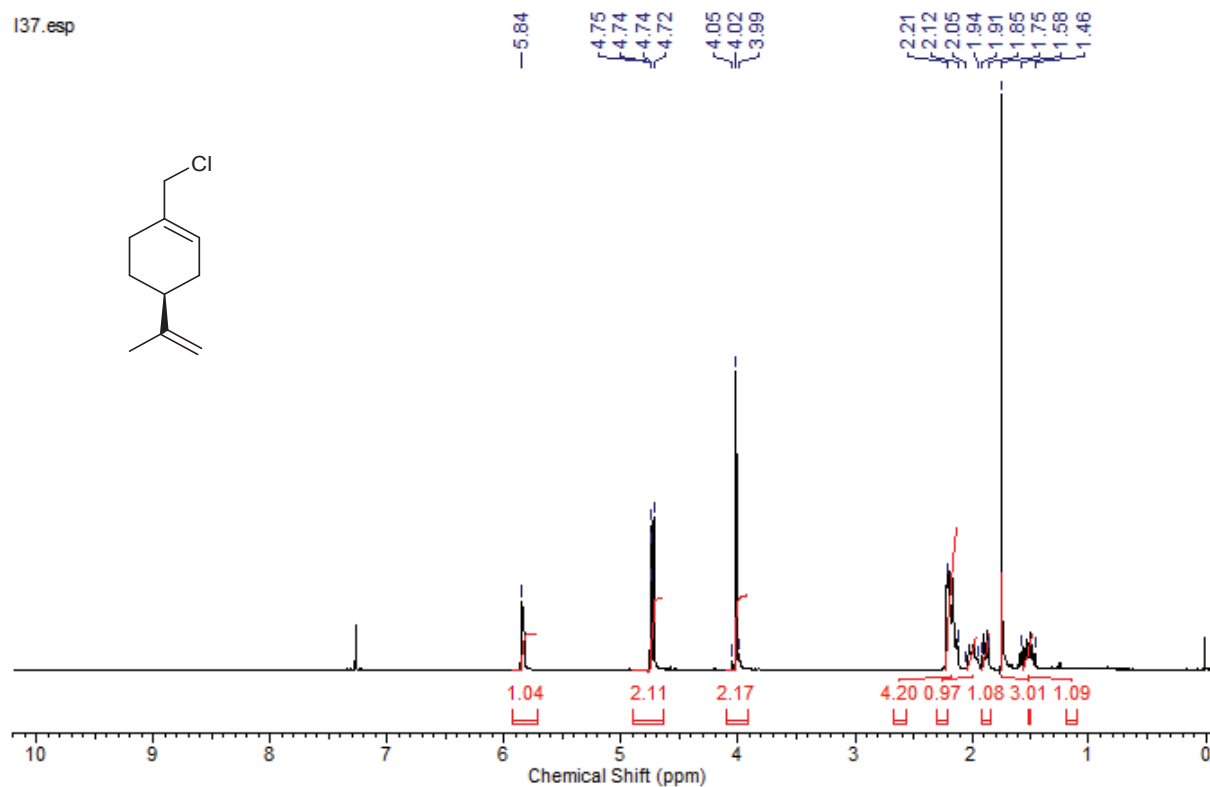
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **18e**



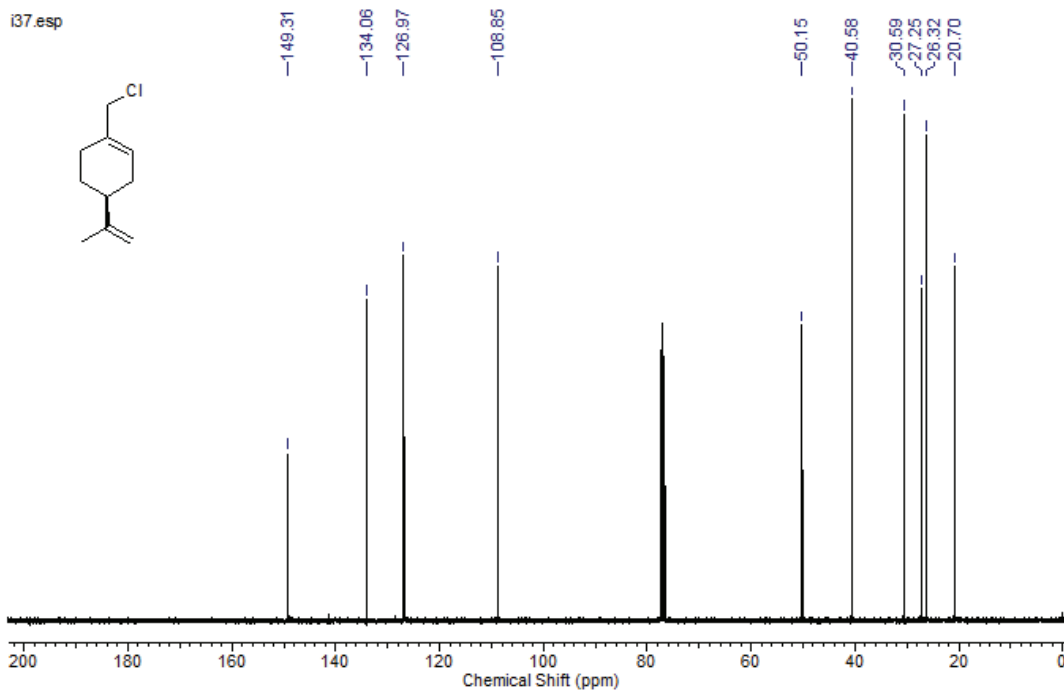
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **18e**

Composto 20:

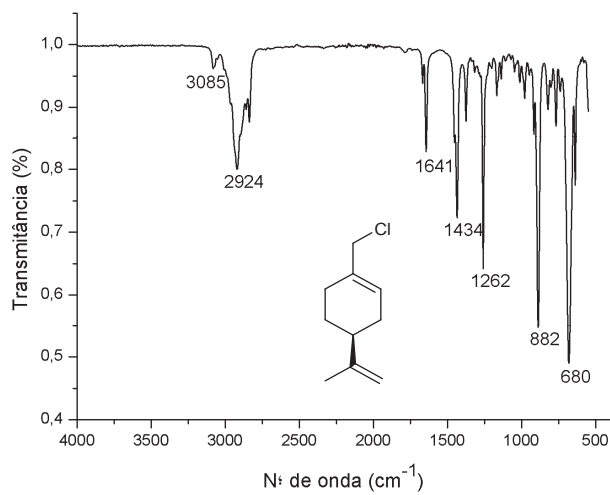
137.esp



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **20**



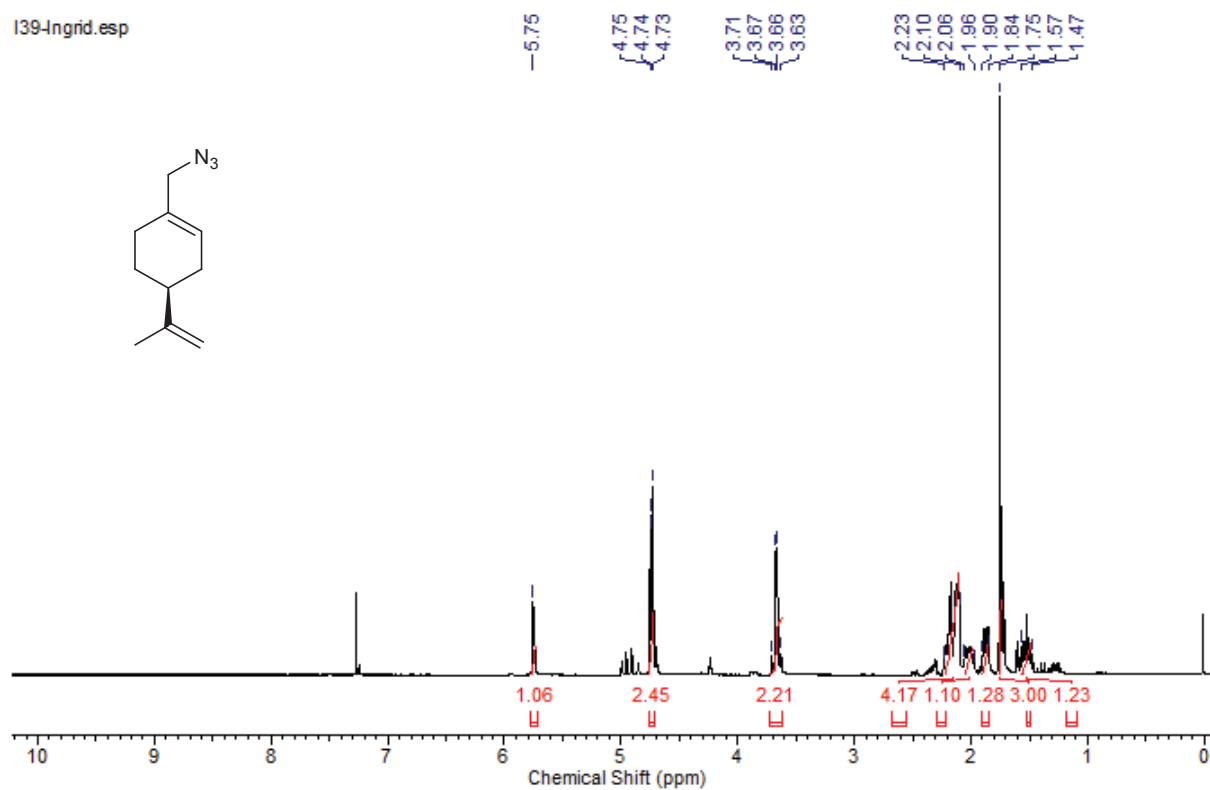
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **20**



Espectro de IV (ATR) do composto **20**

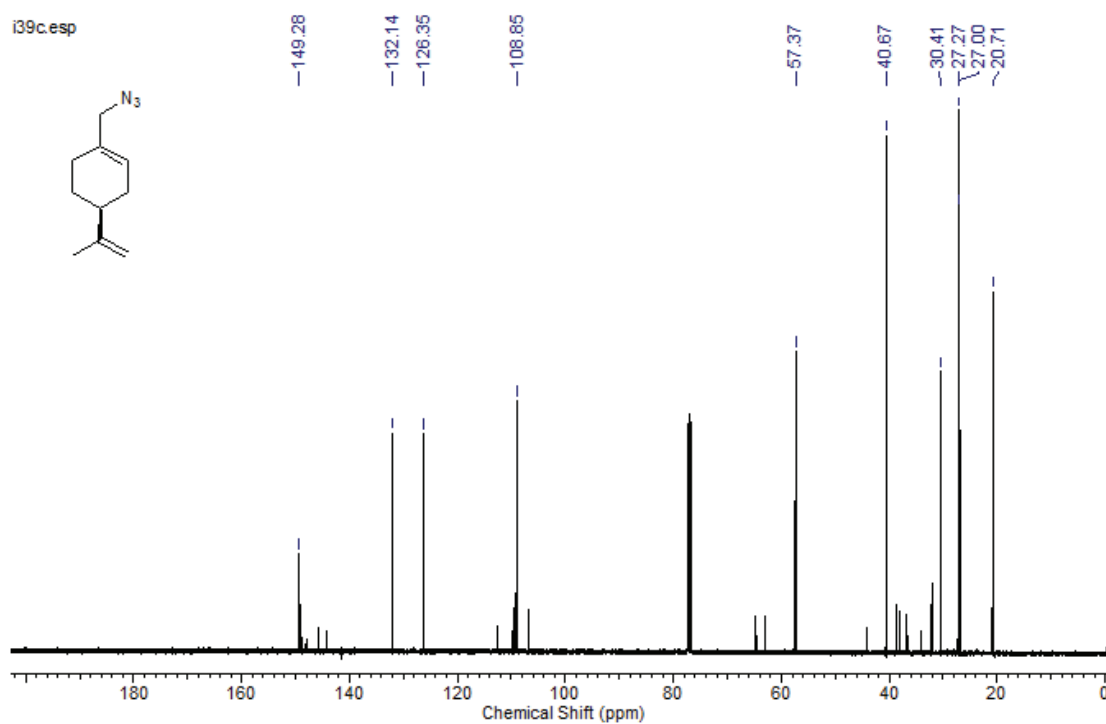
Composto 21:

i39-Ingrid.esp

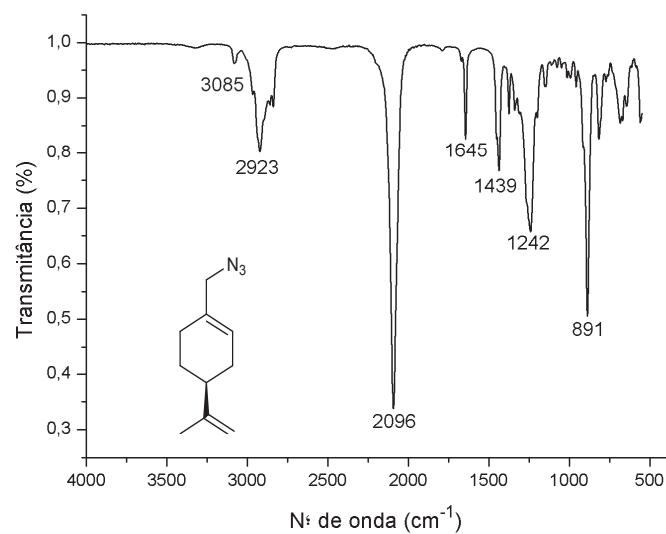


Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **21**

i39c.esp

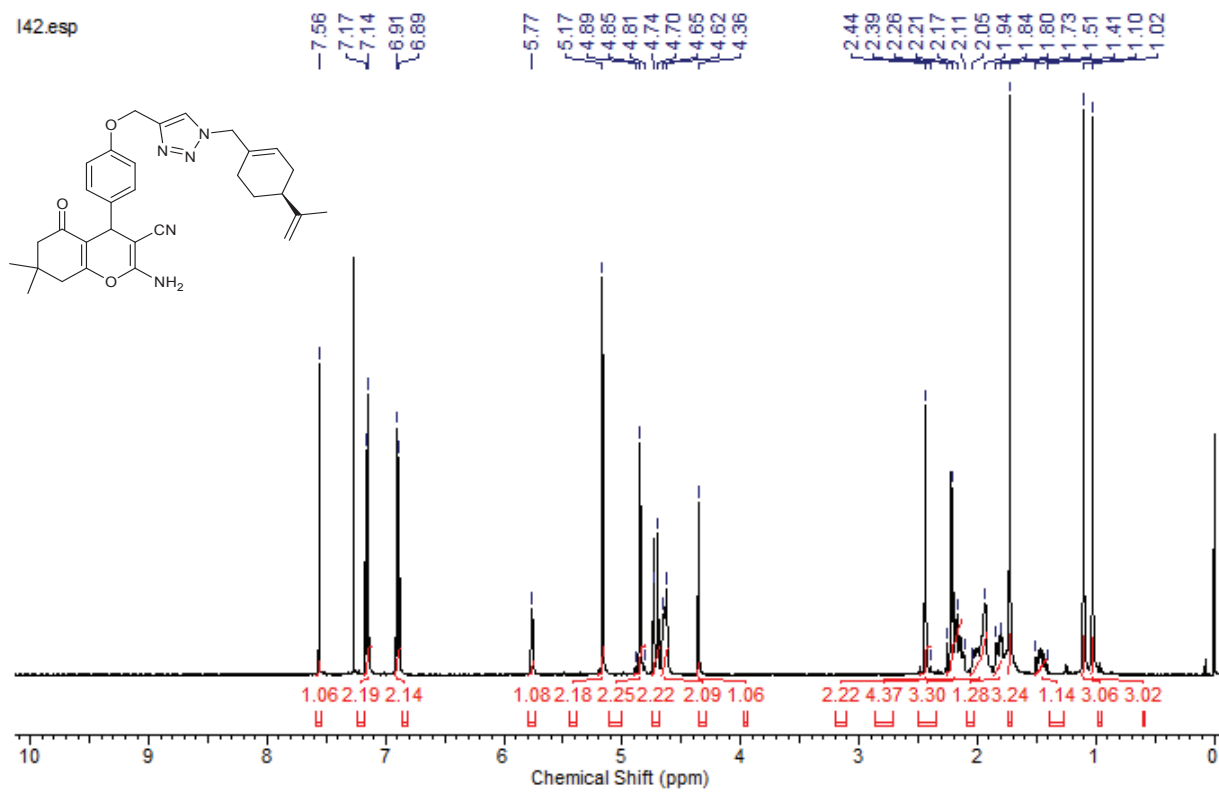


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **21**

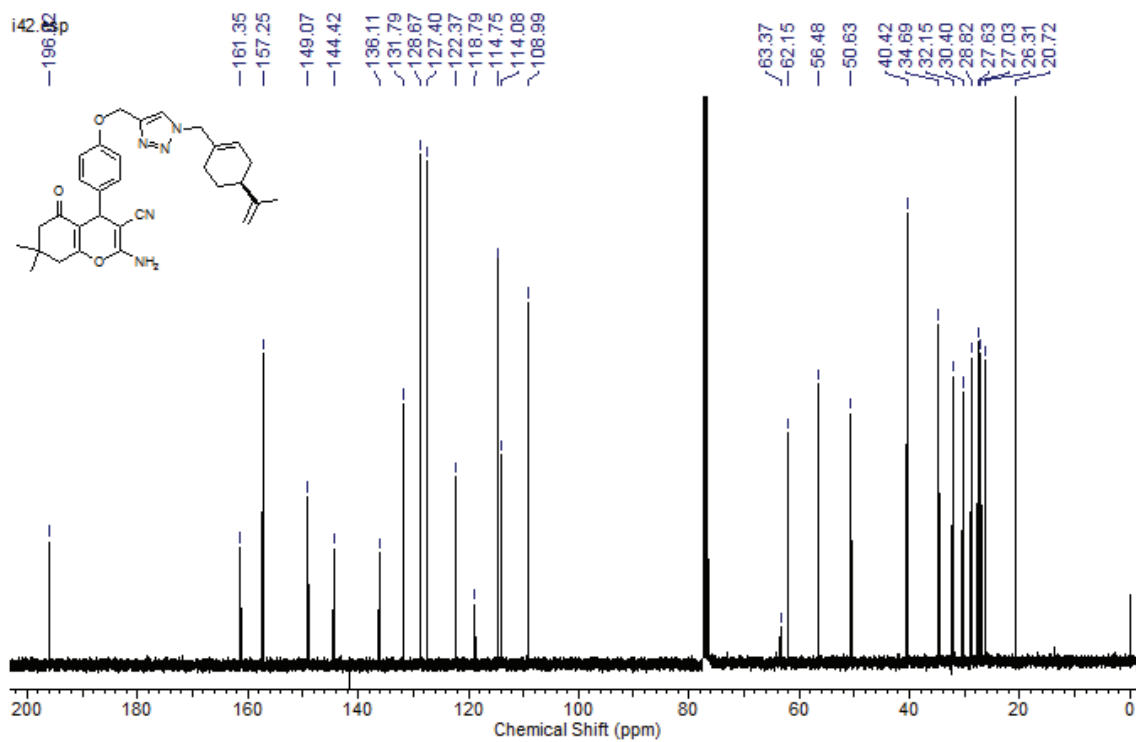


Espectro de IV (ATR) do composto **21**

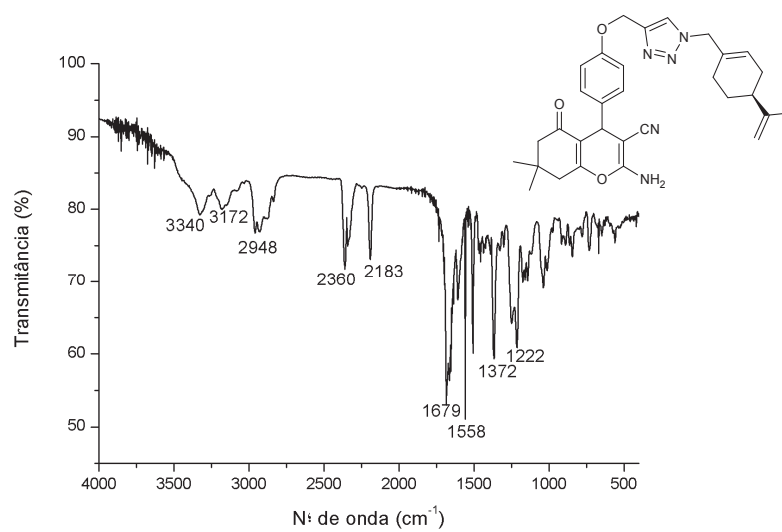
Composto 22a:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **22a**

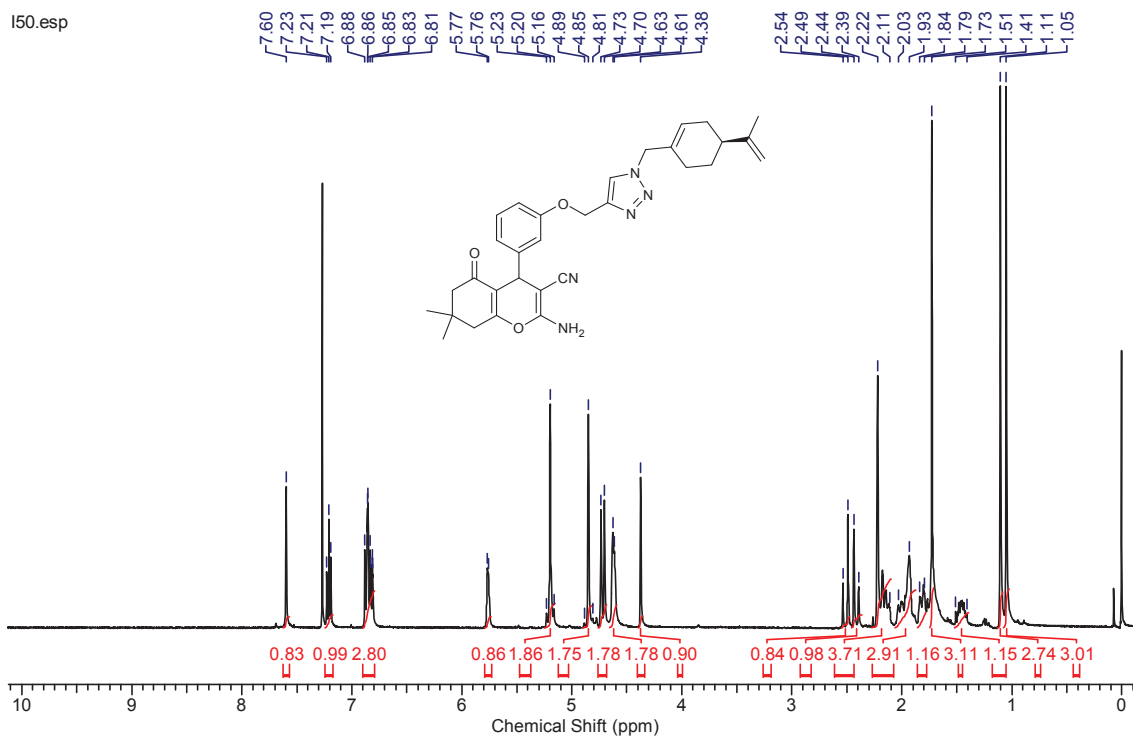


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **22a**

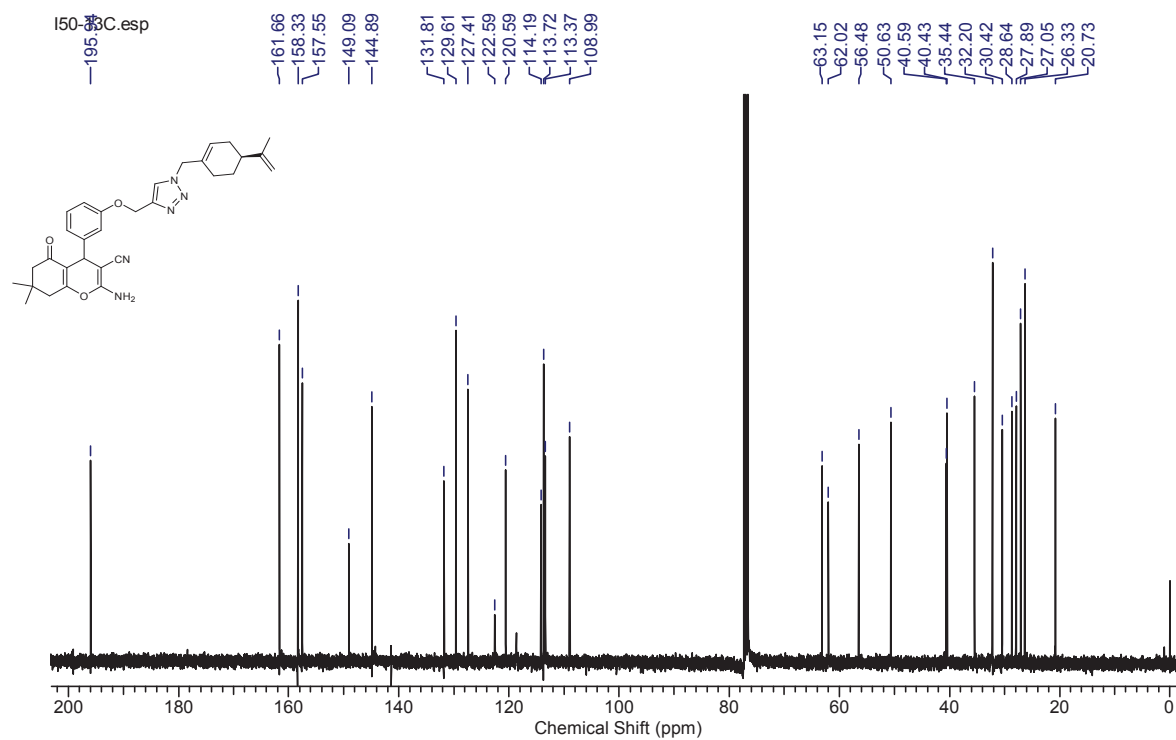


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **22a**

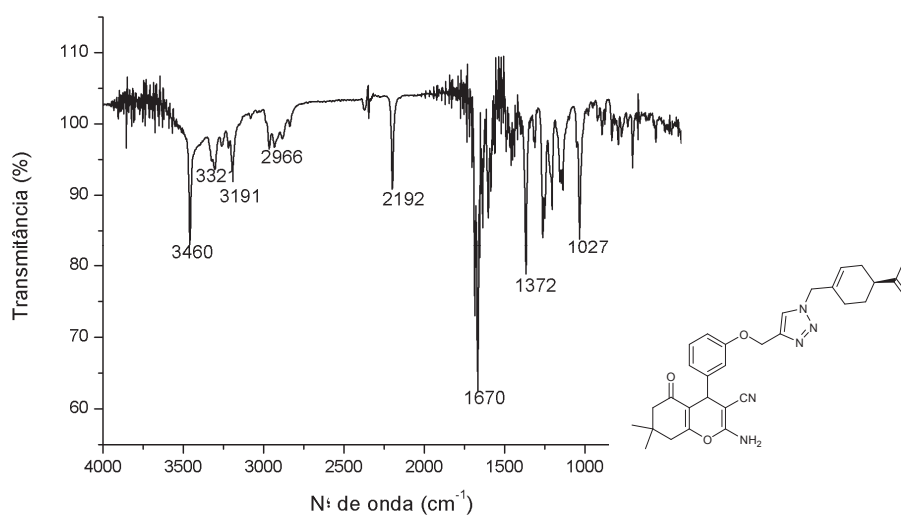
Composto 22b:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **22b**

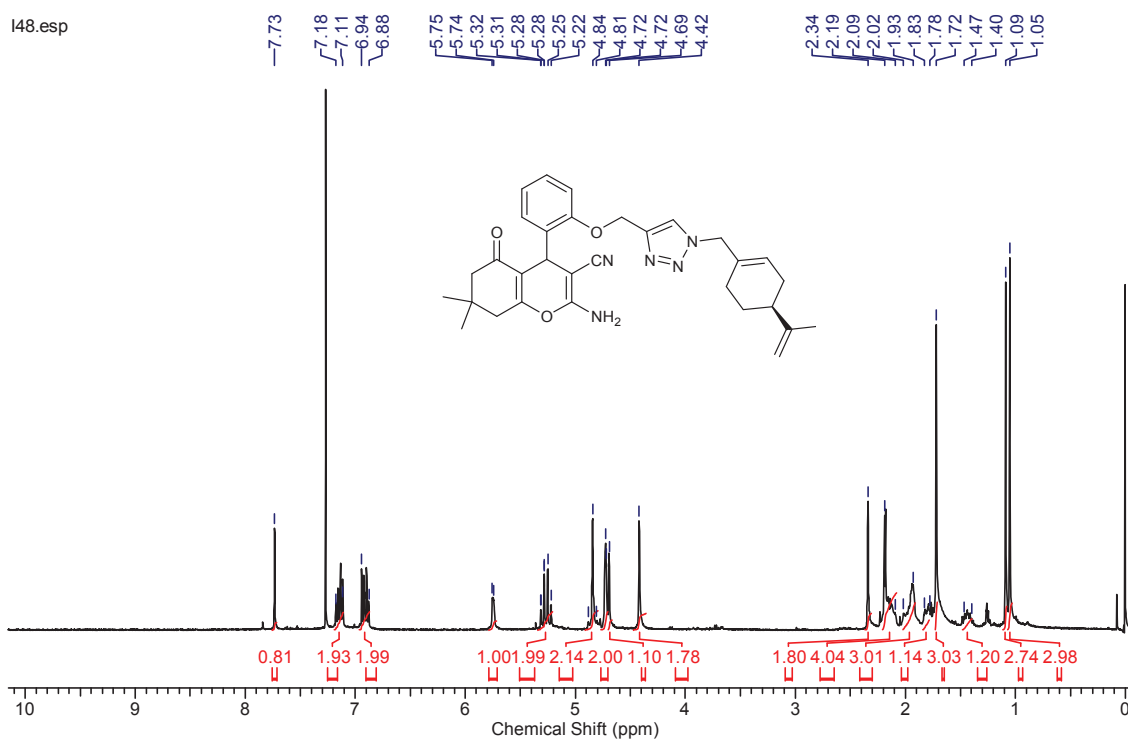


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **22b**

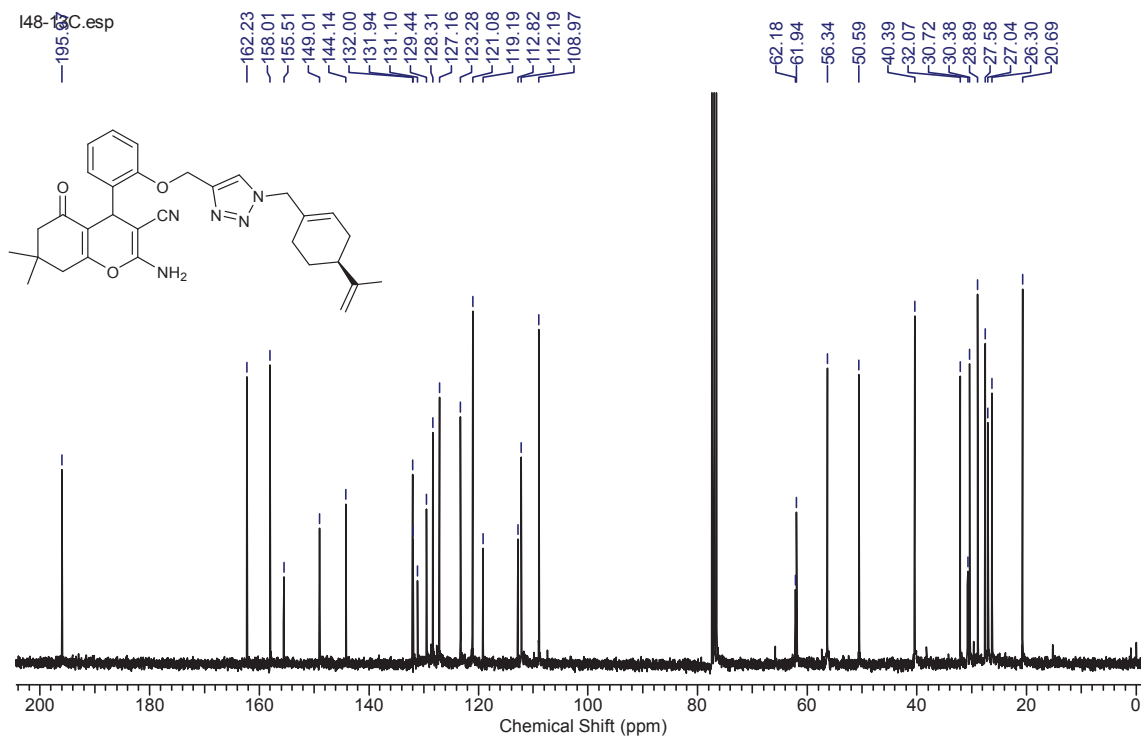


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **22b**

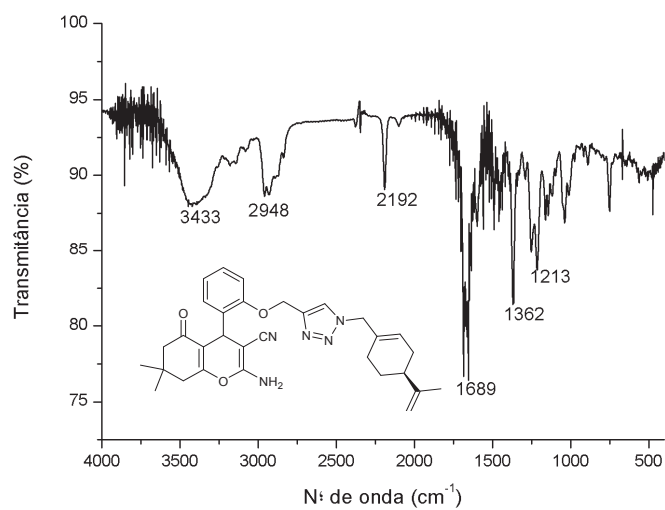
Composto 22c:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **22c**

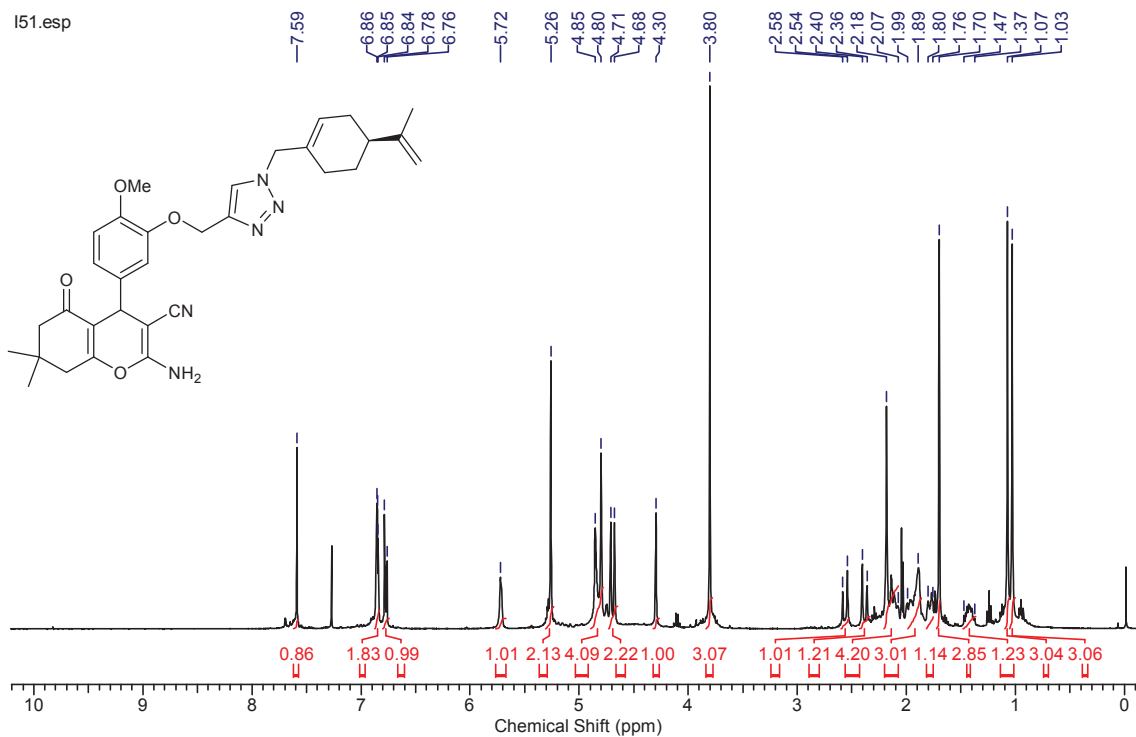


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **22c**

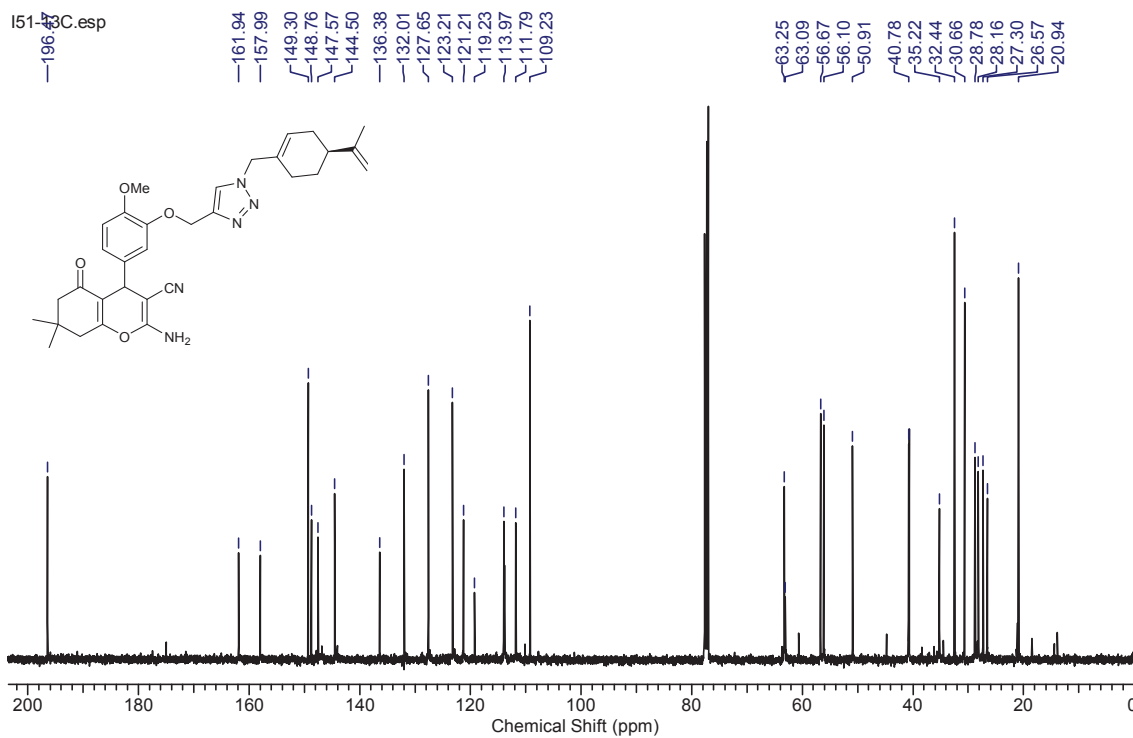


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **22c**

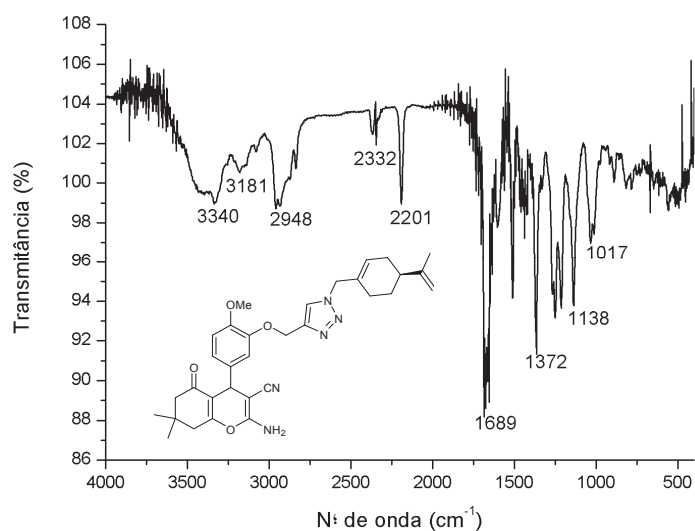
Composto 22d:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **22d**

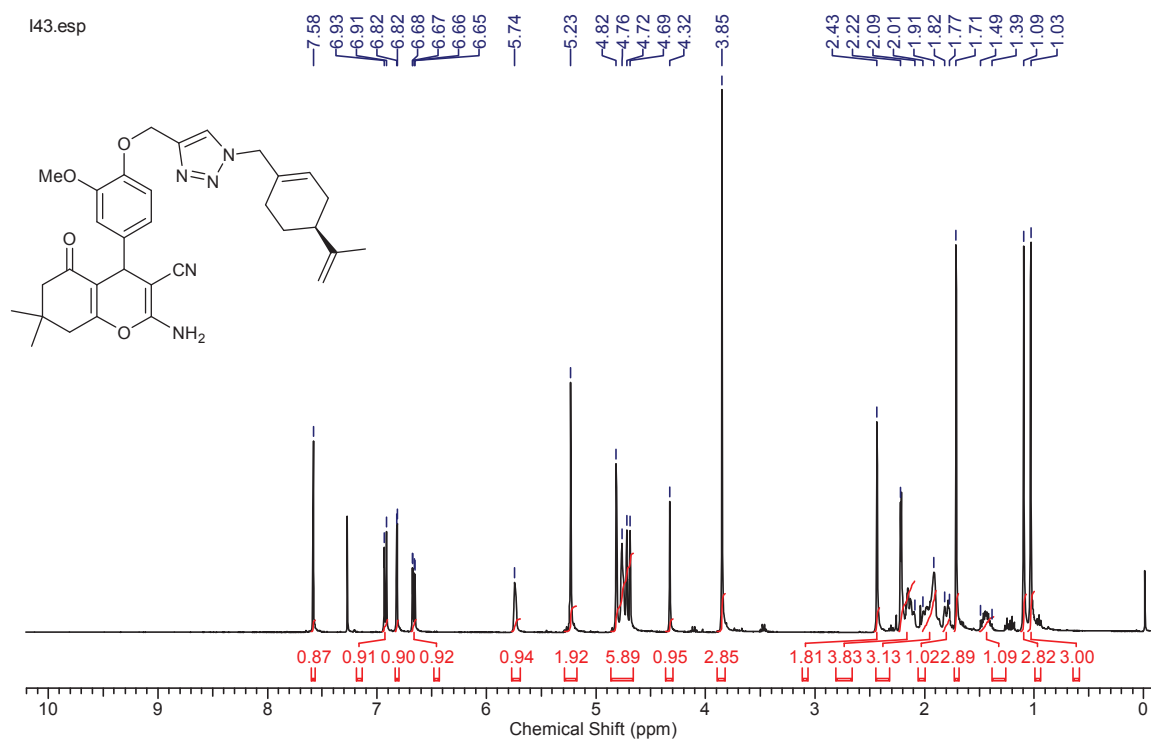


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **22d**

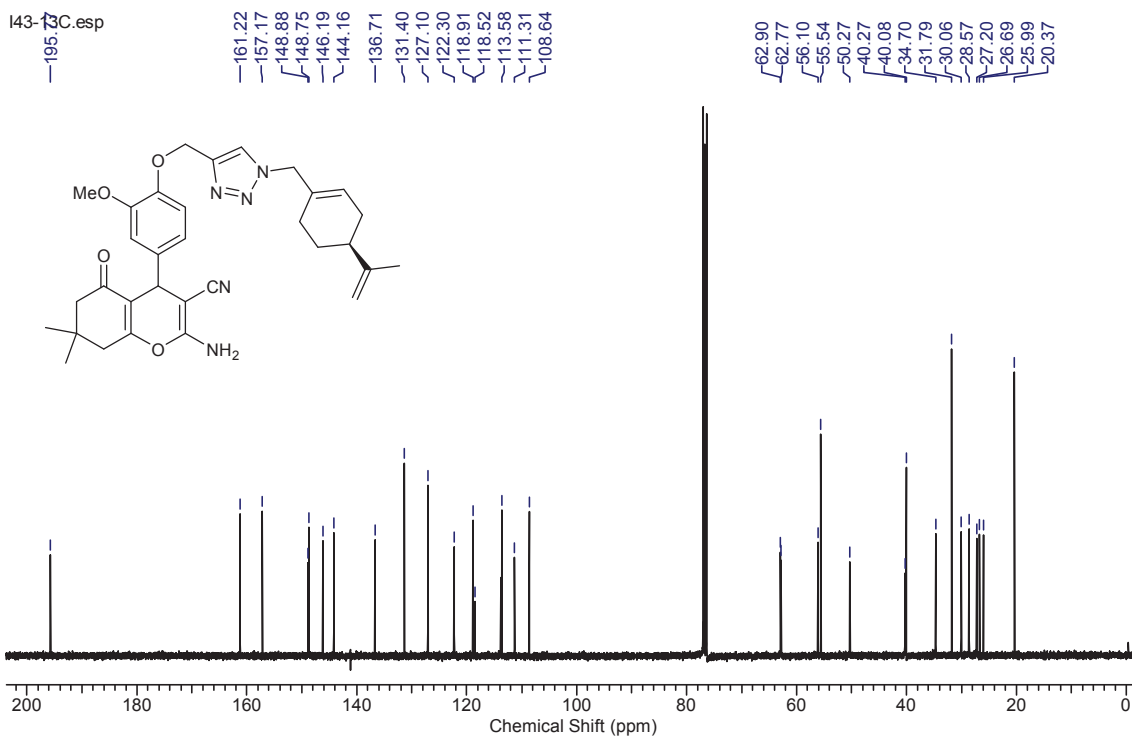


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **22d**

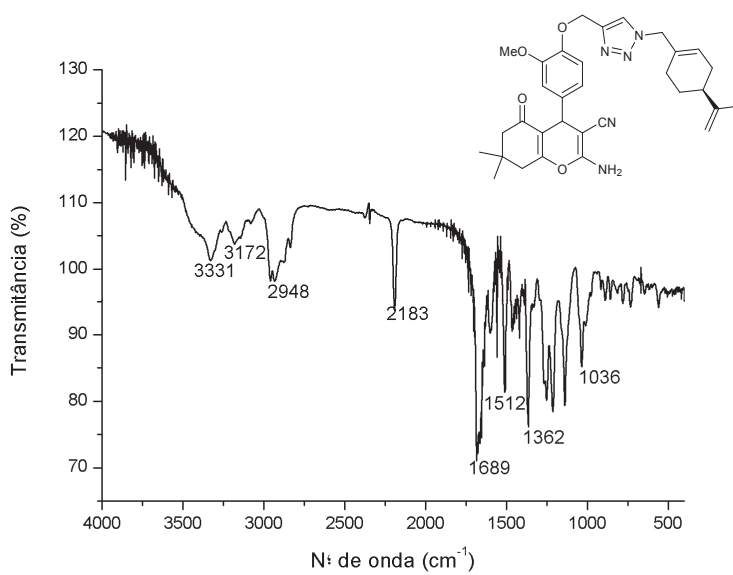
Composto **22e**:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **22e**

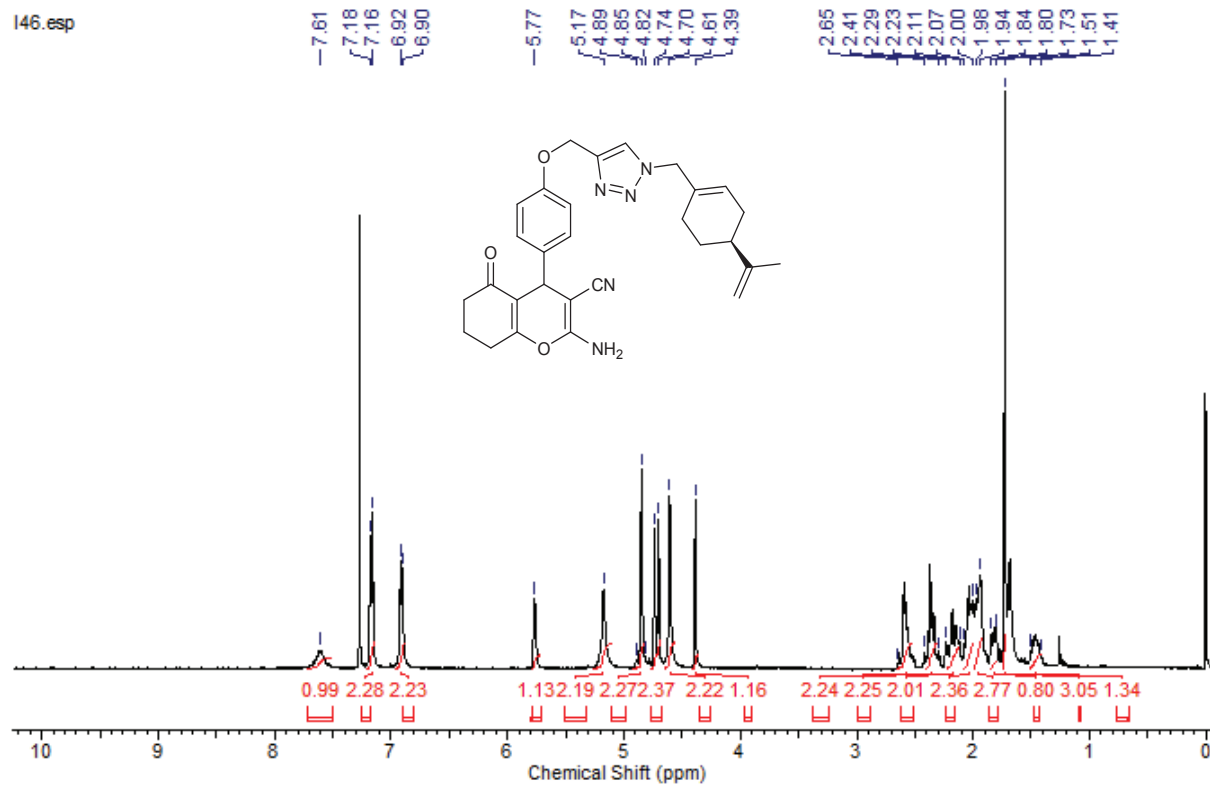


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **22e**

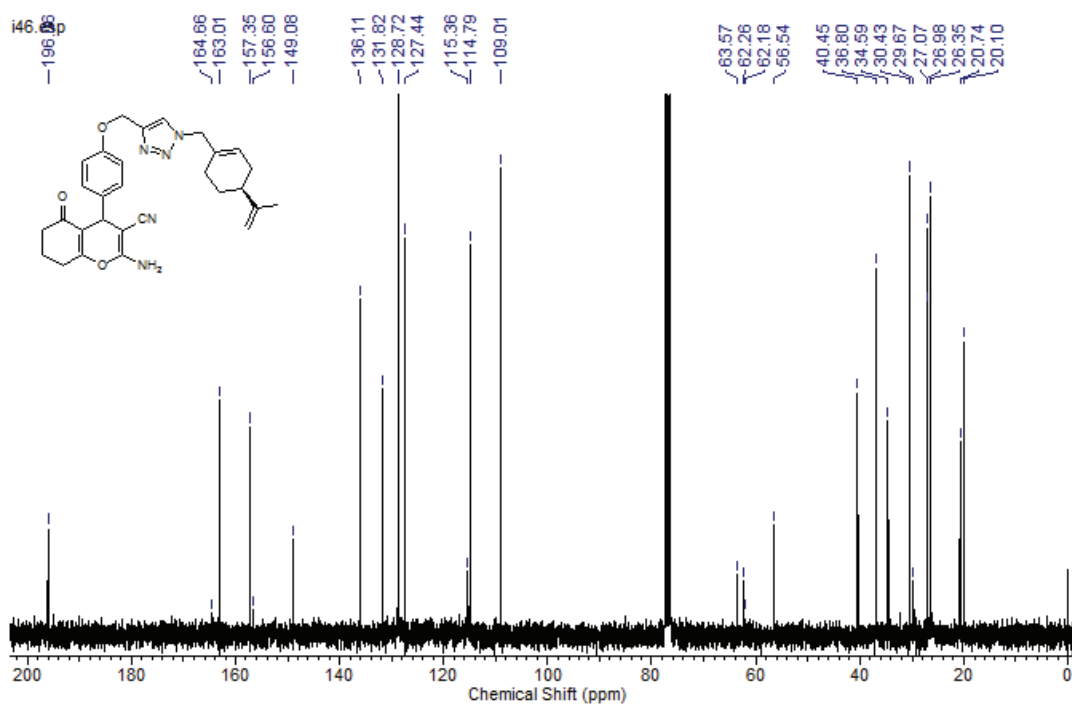


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **22e**

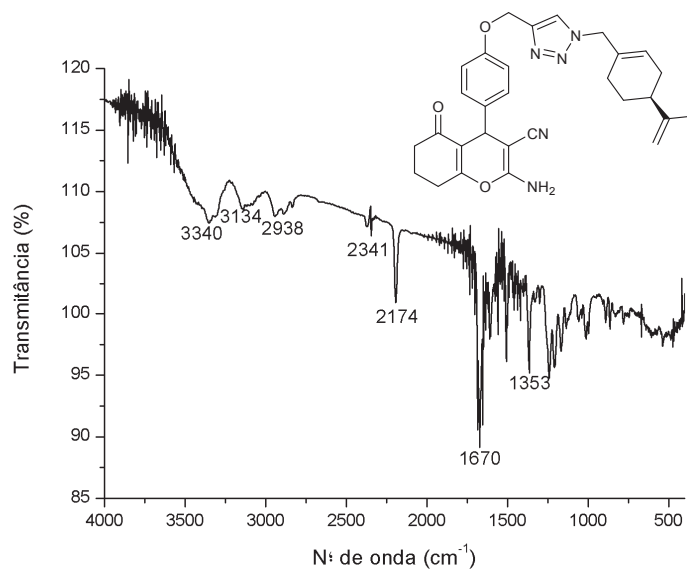
Composto 23a:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **23a**

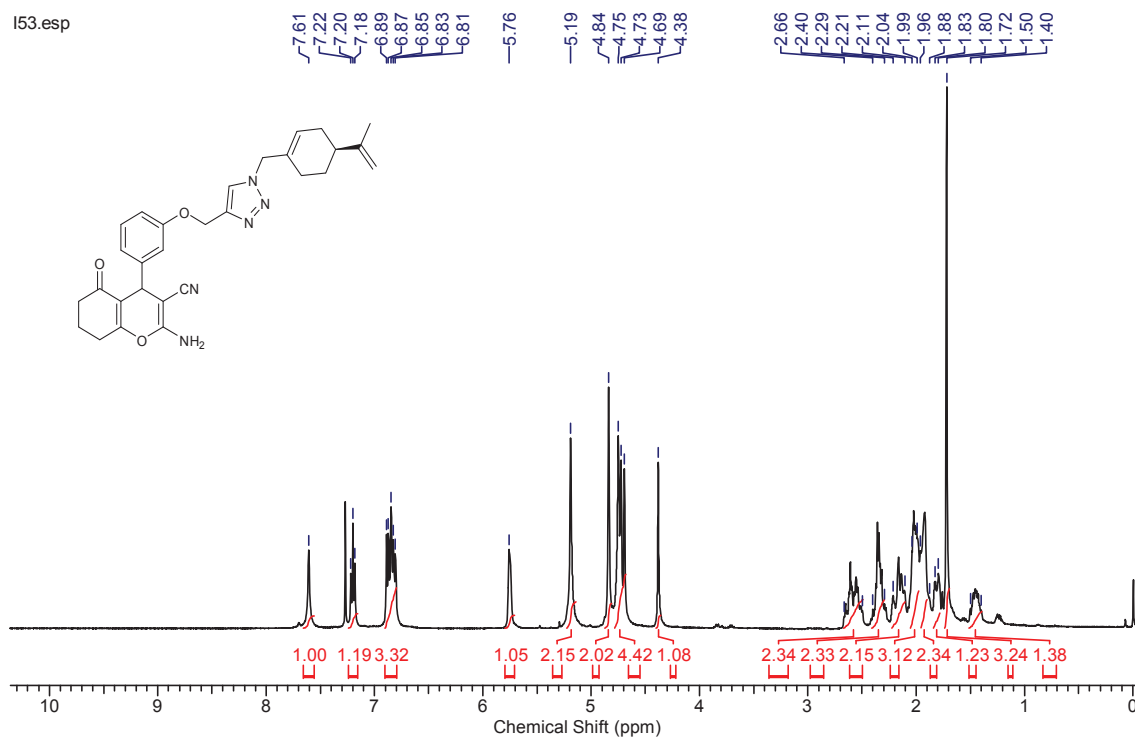


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **23a**

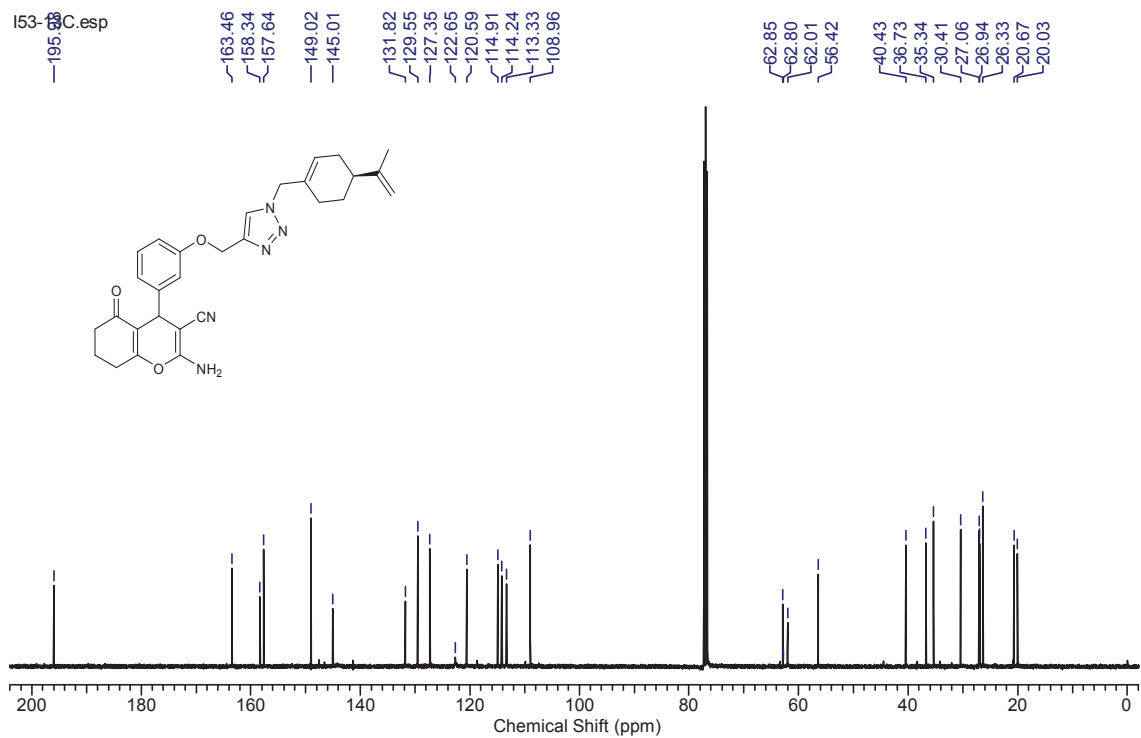


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **23a**

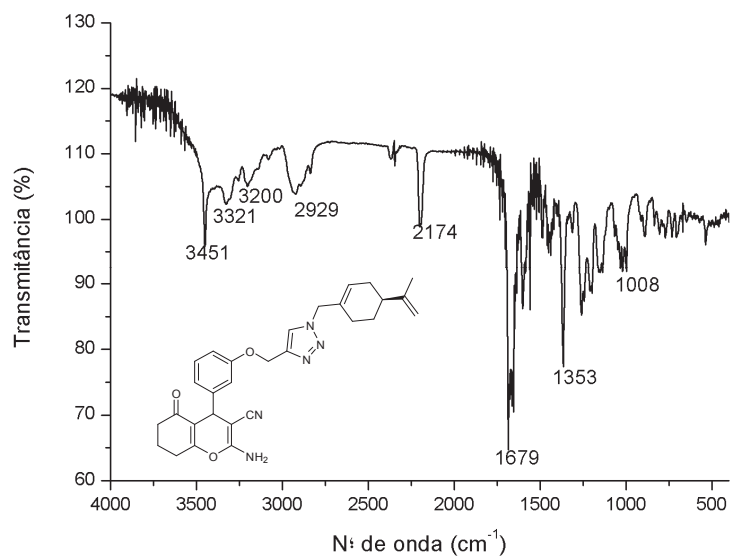
Composto 23b:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **23b**

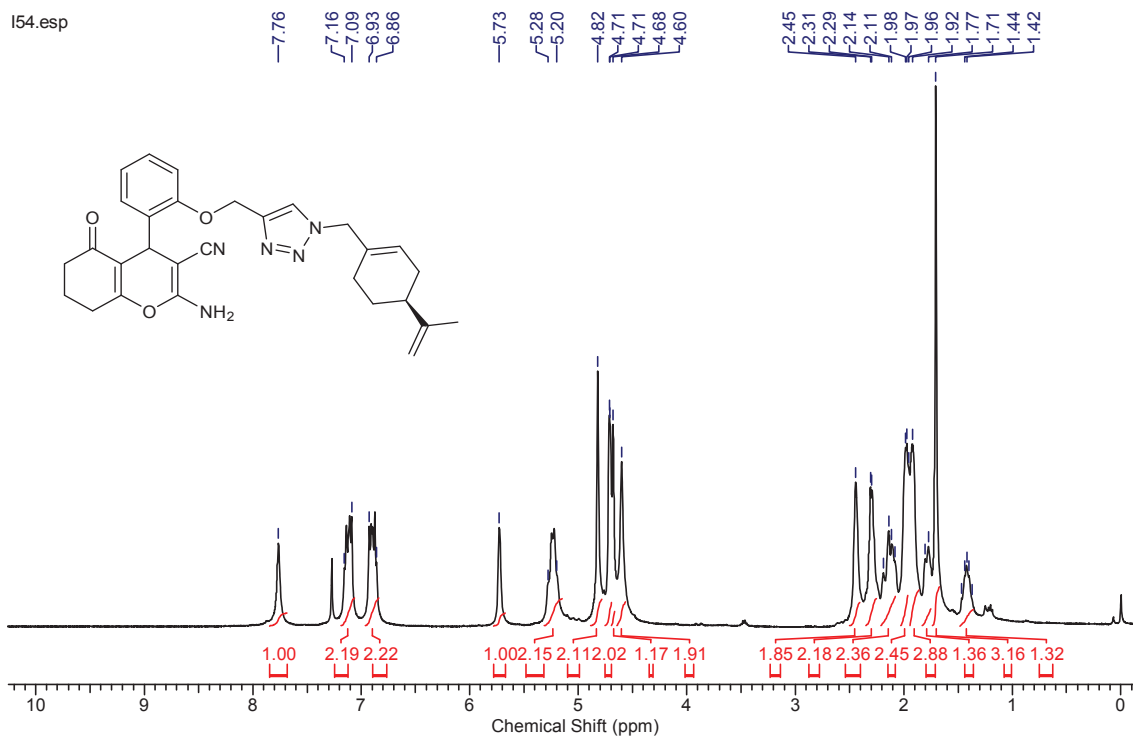


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **23b**

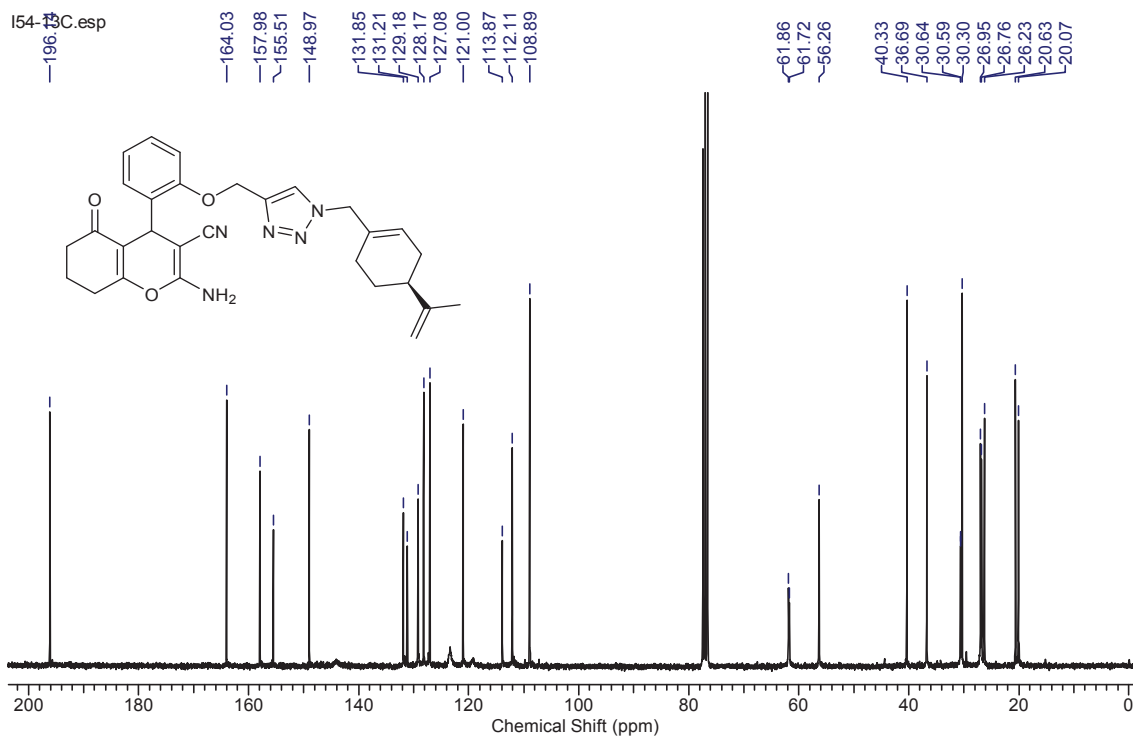


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **23b**

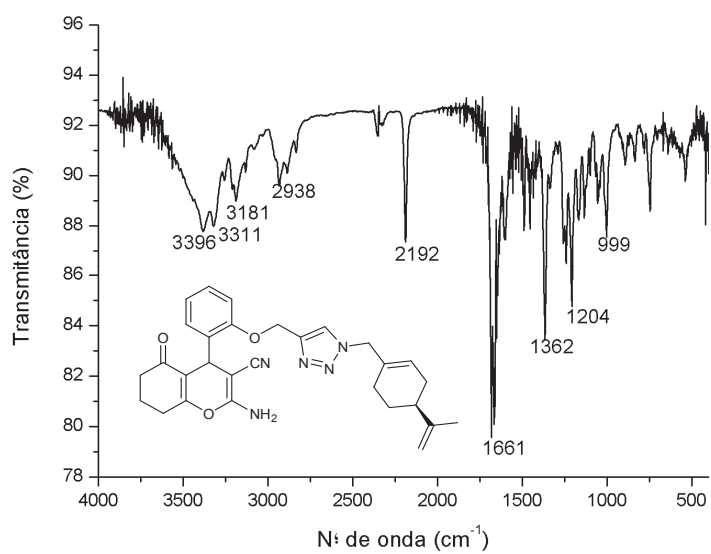
Composto 23c:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **23c**

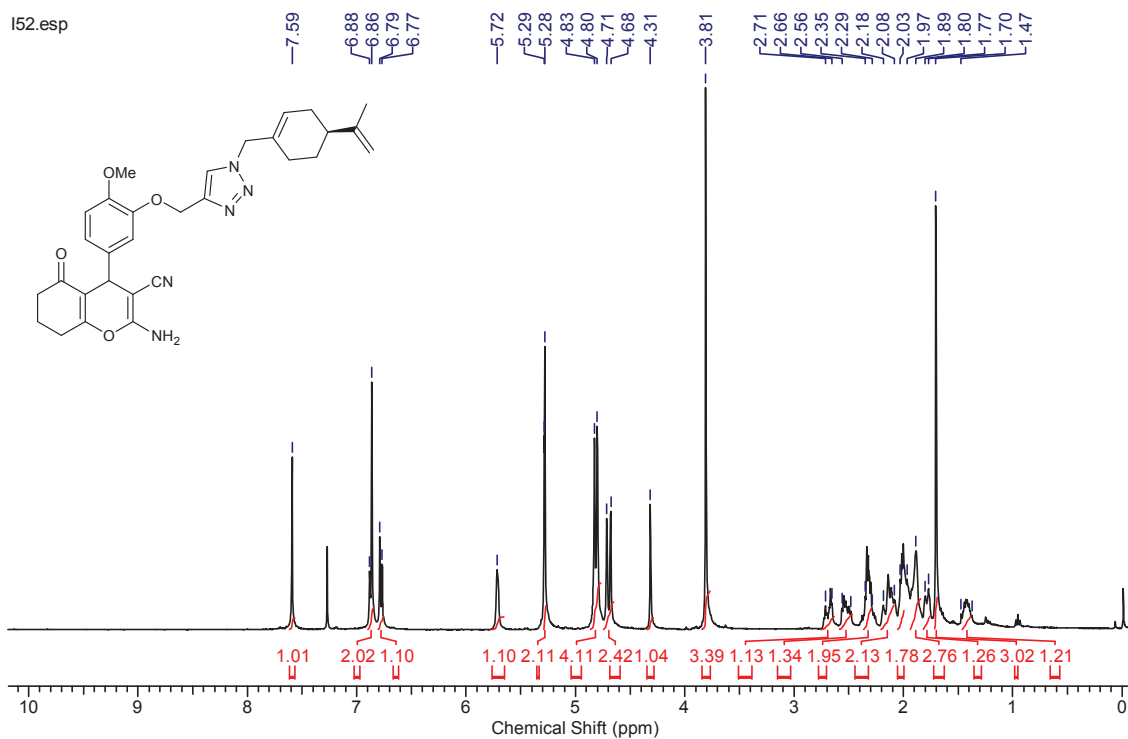


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **23c**

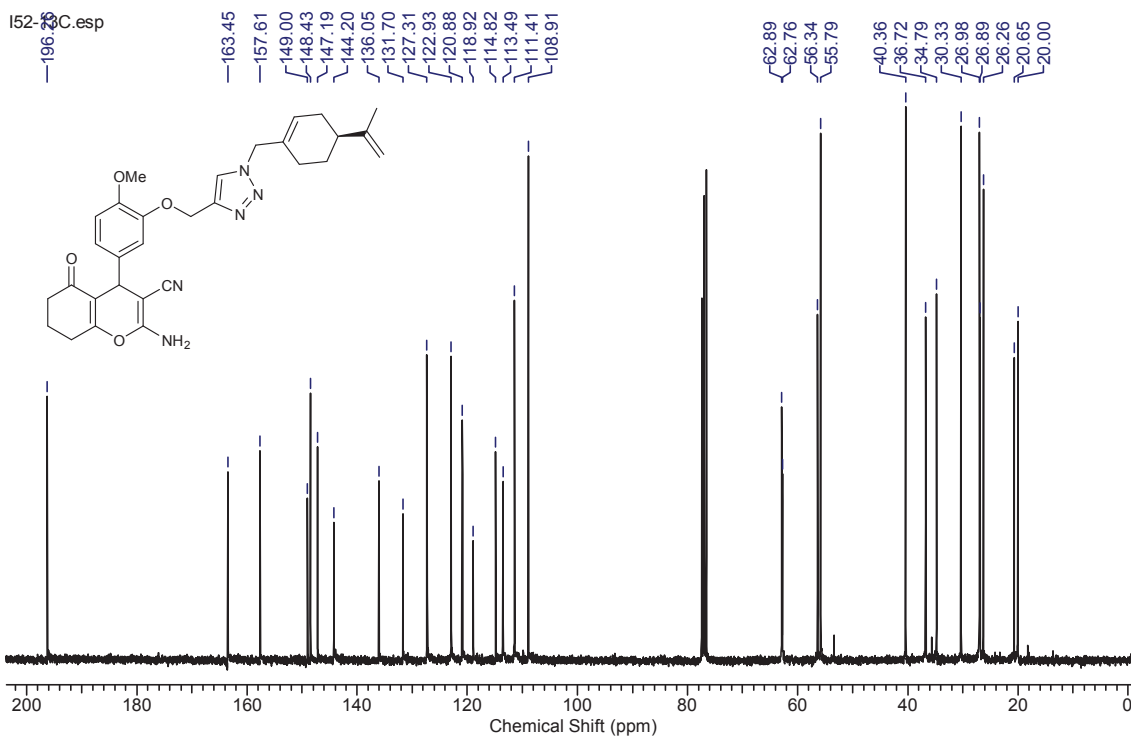


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **23c**

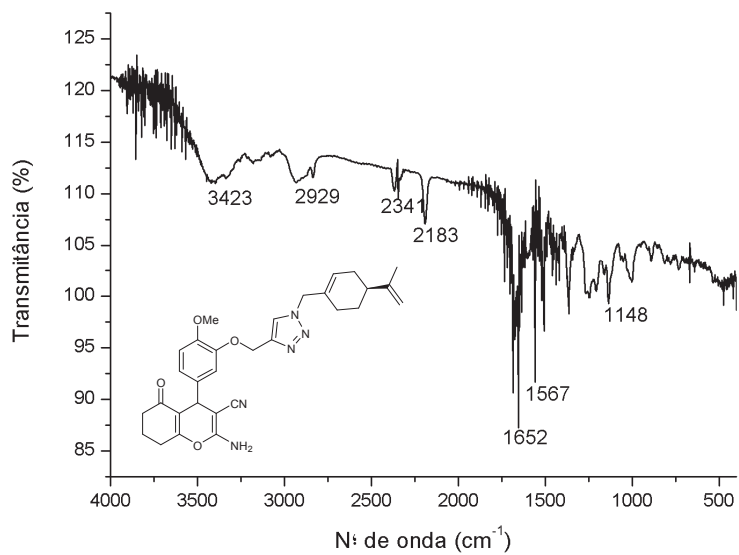
Composto 23d:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **23d**

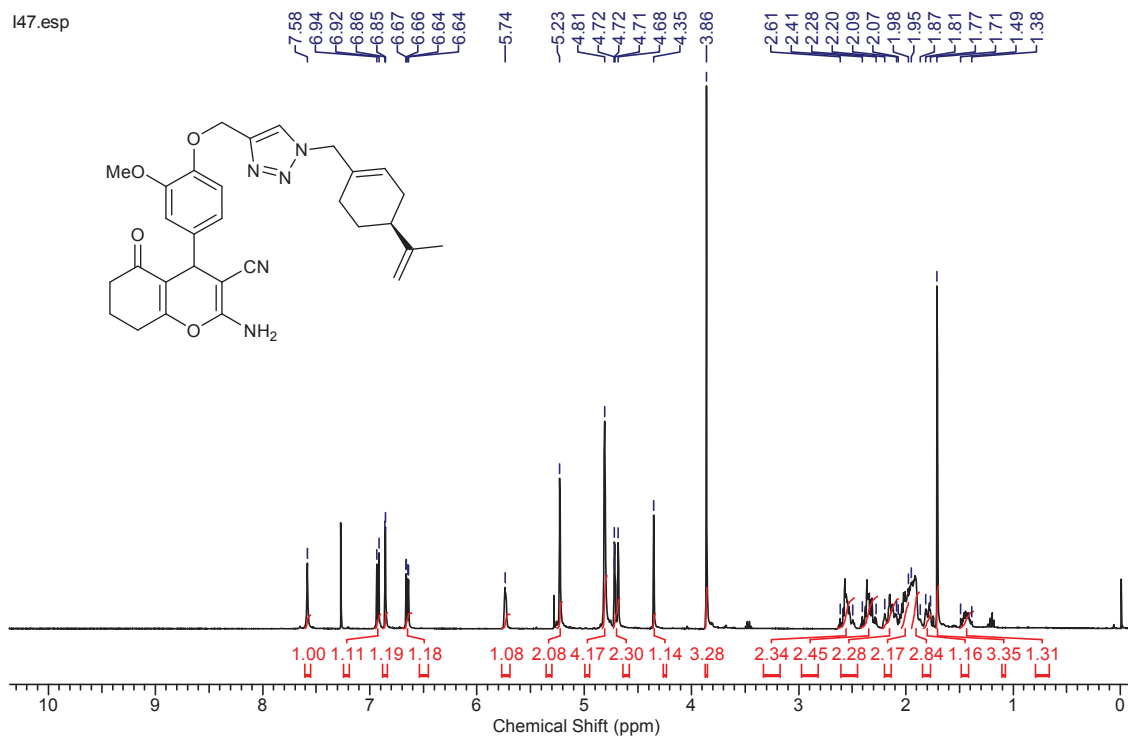


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **23d**

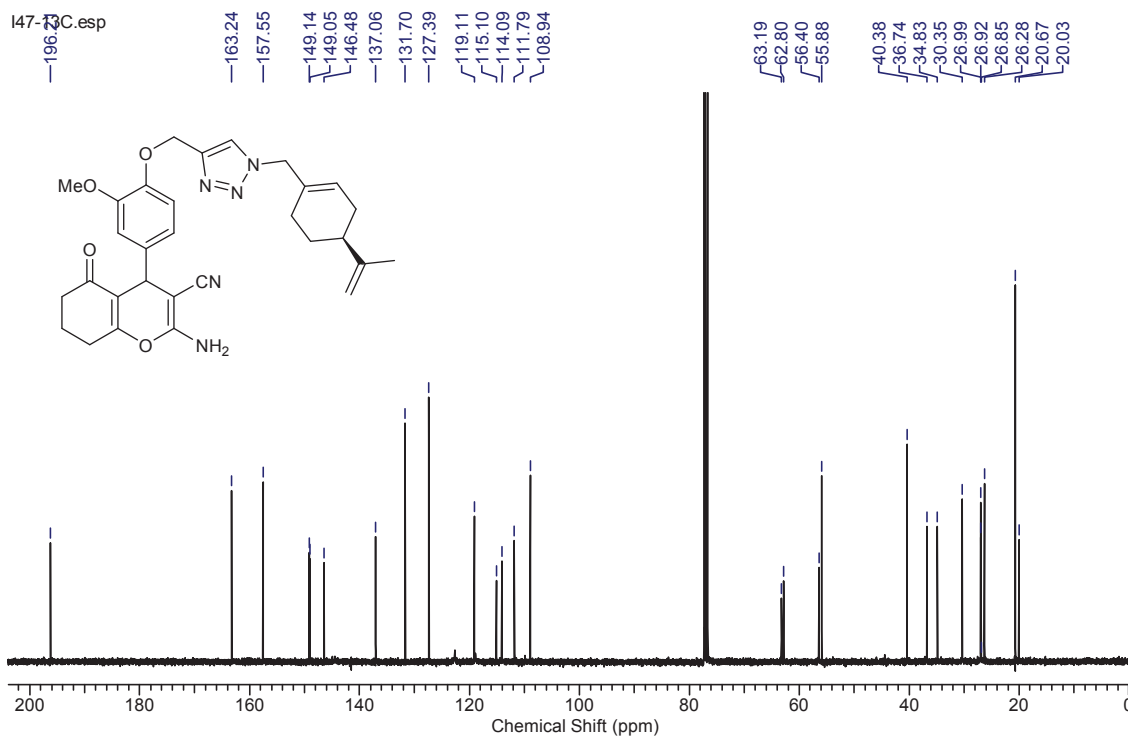


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **23d**

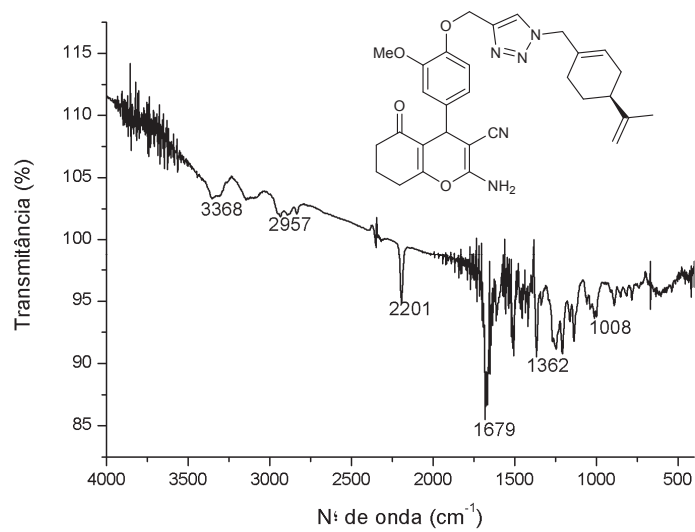
Composto 23e:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **23e**

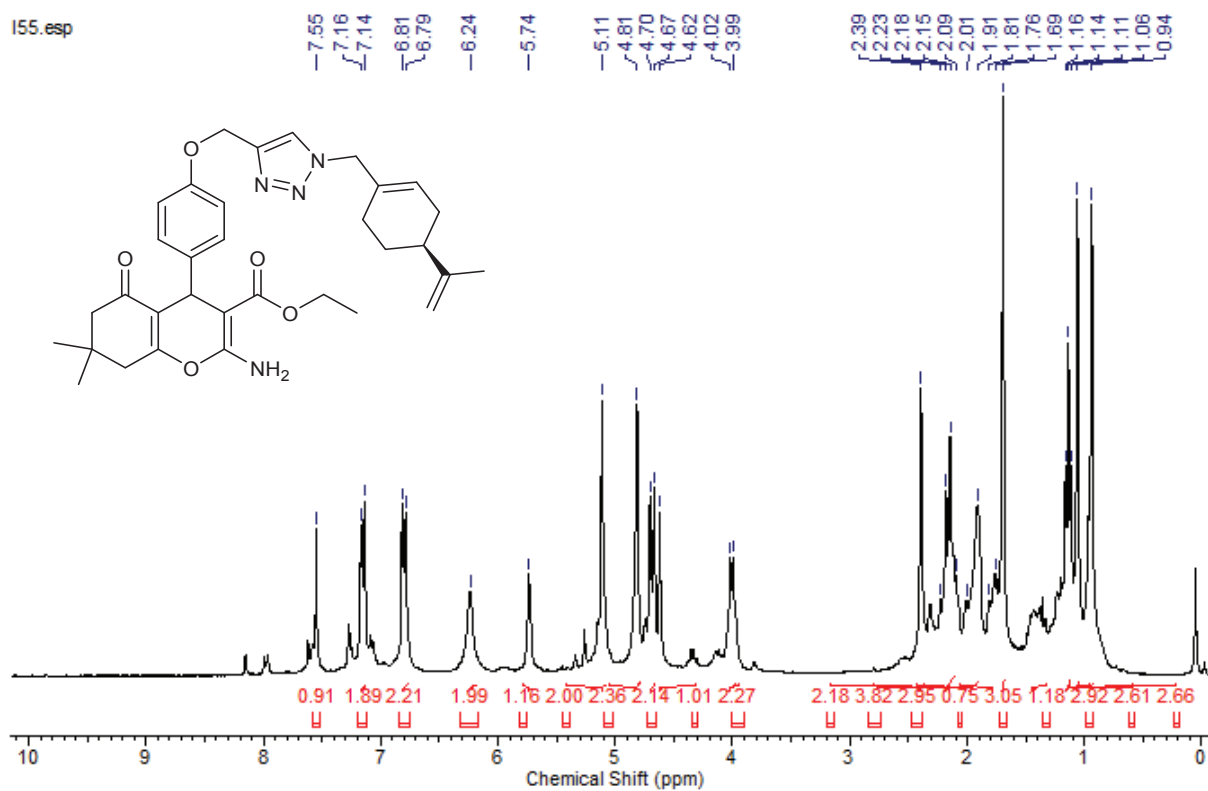


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **23e**

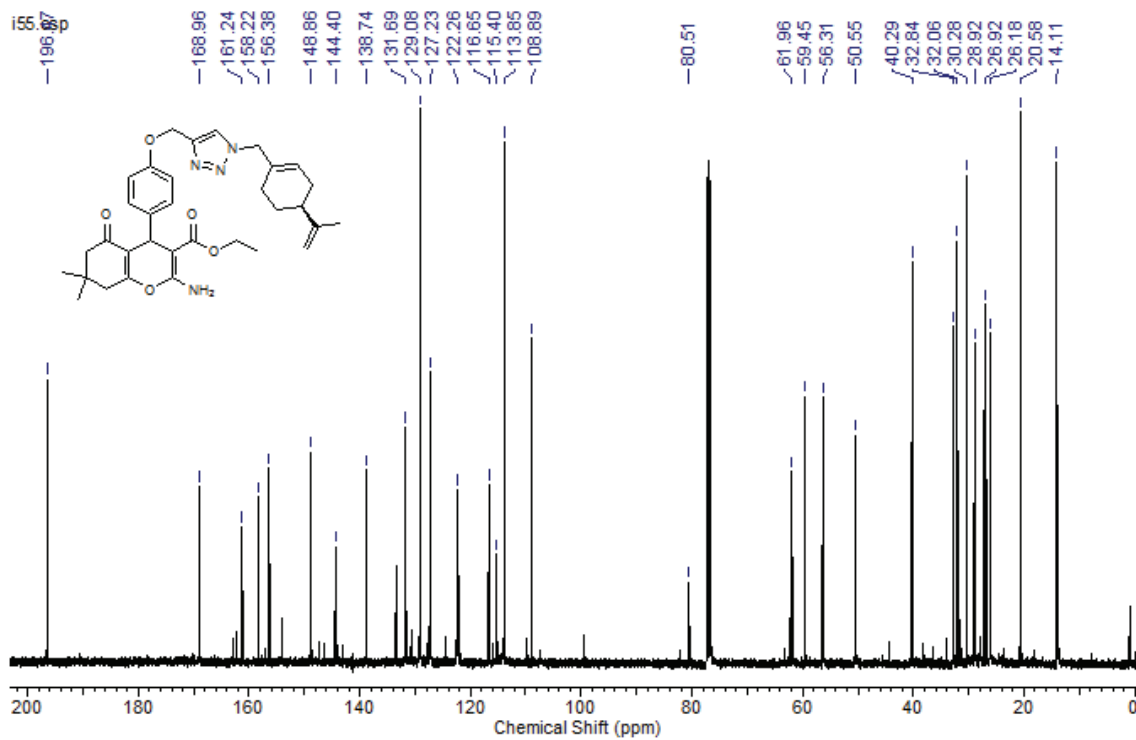


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **23e**

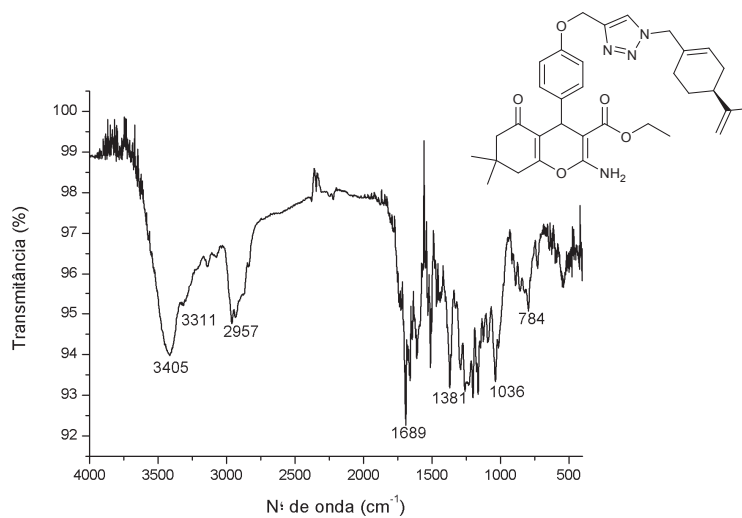
Composto 24a:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **24a**

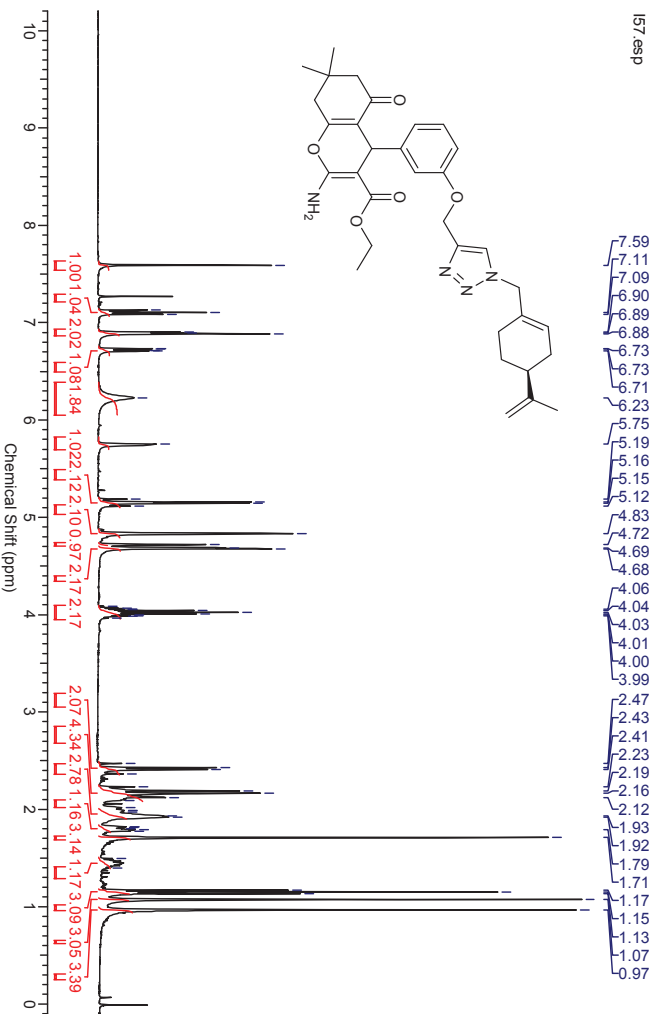


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **24a**

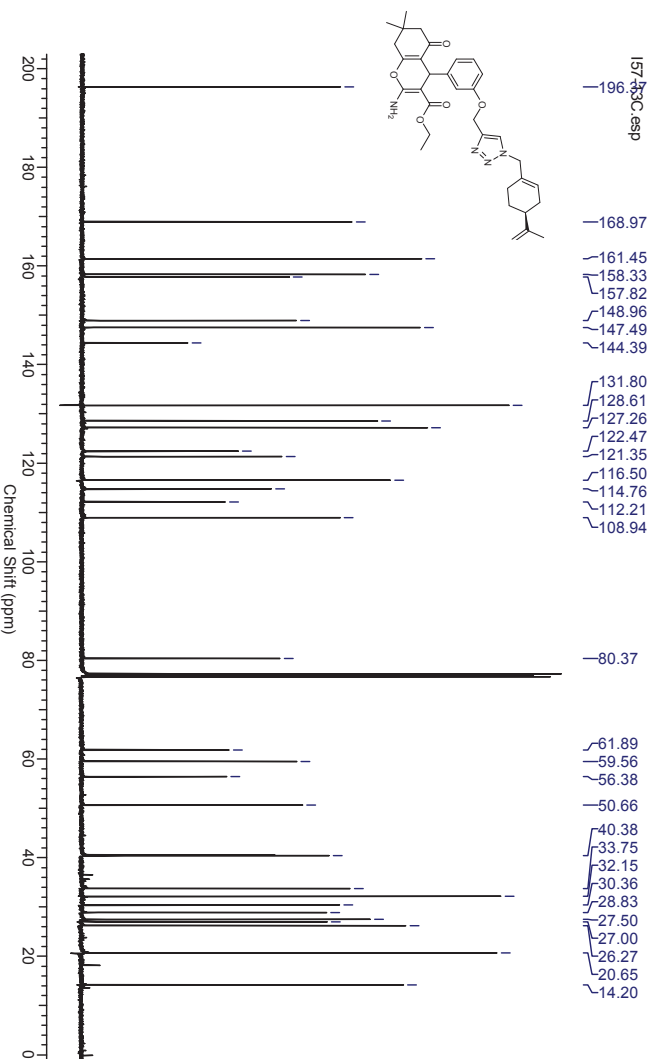


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **24a**

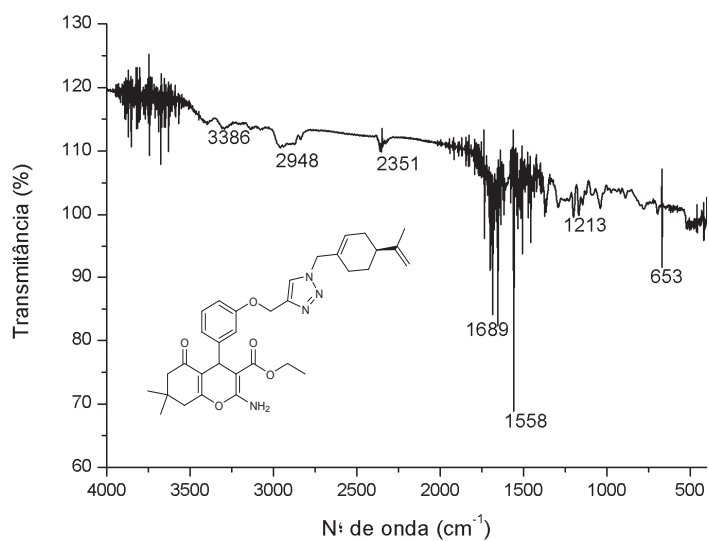
Composto 24b:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 24b

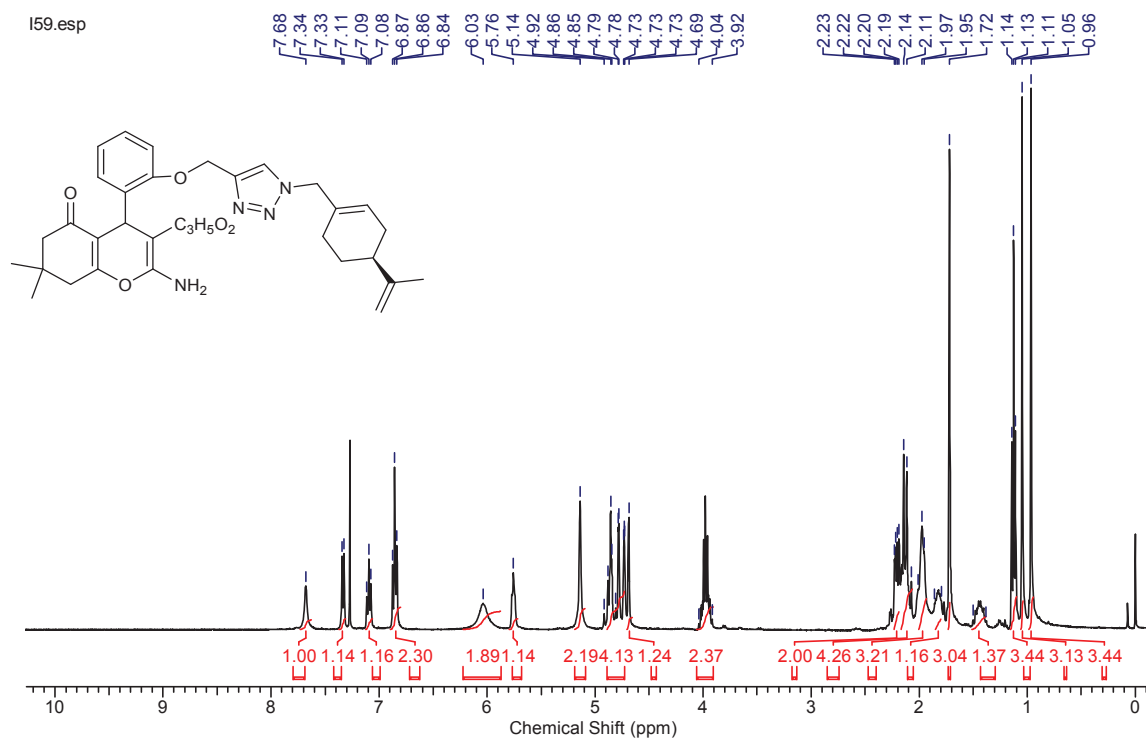


Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 24b

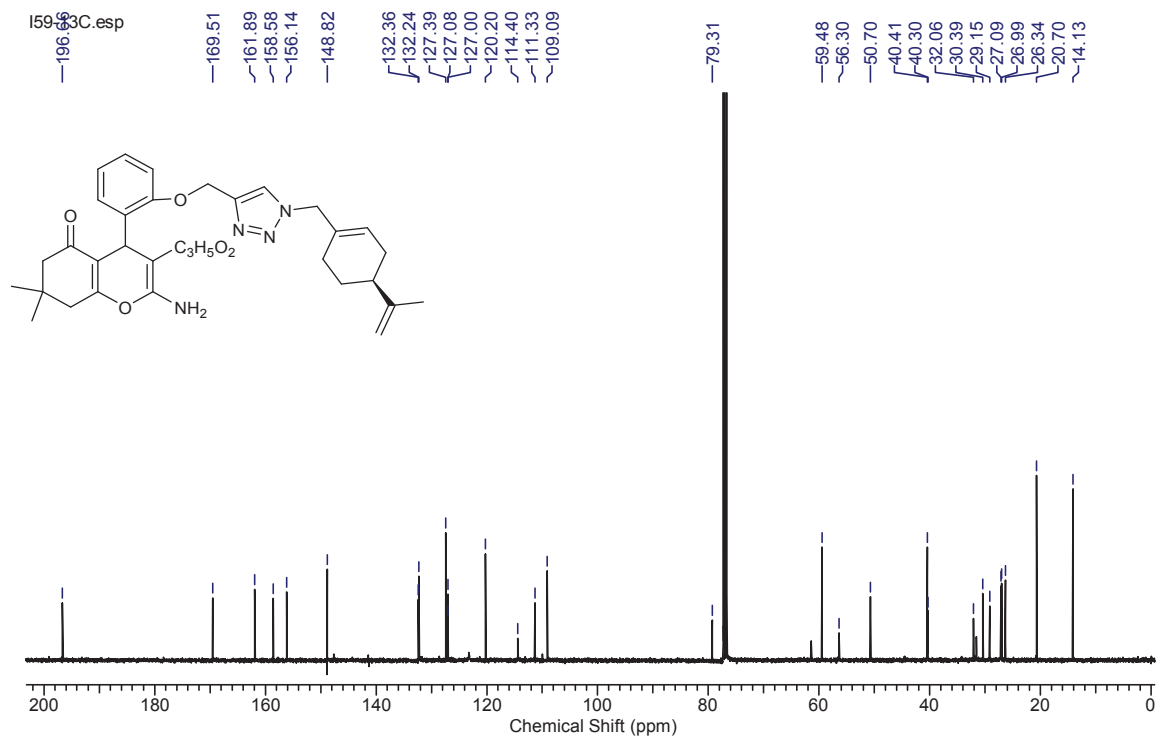


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **24b**

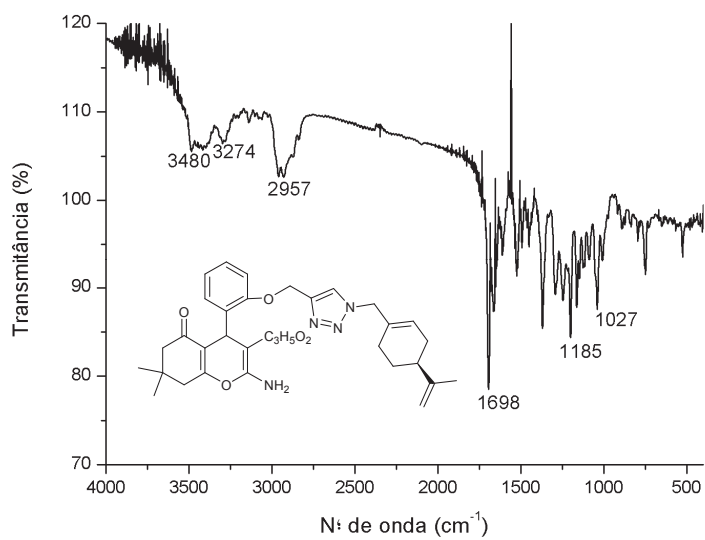
Composto 24c:



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **24c**

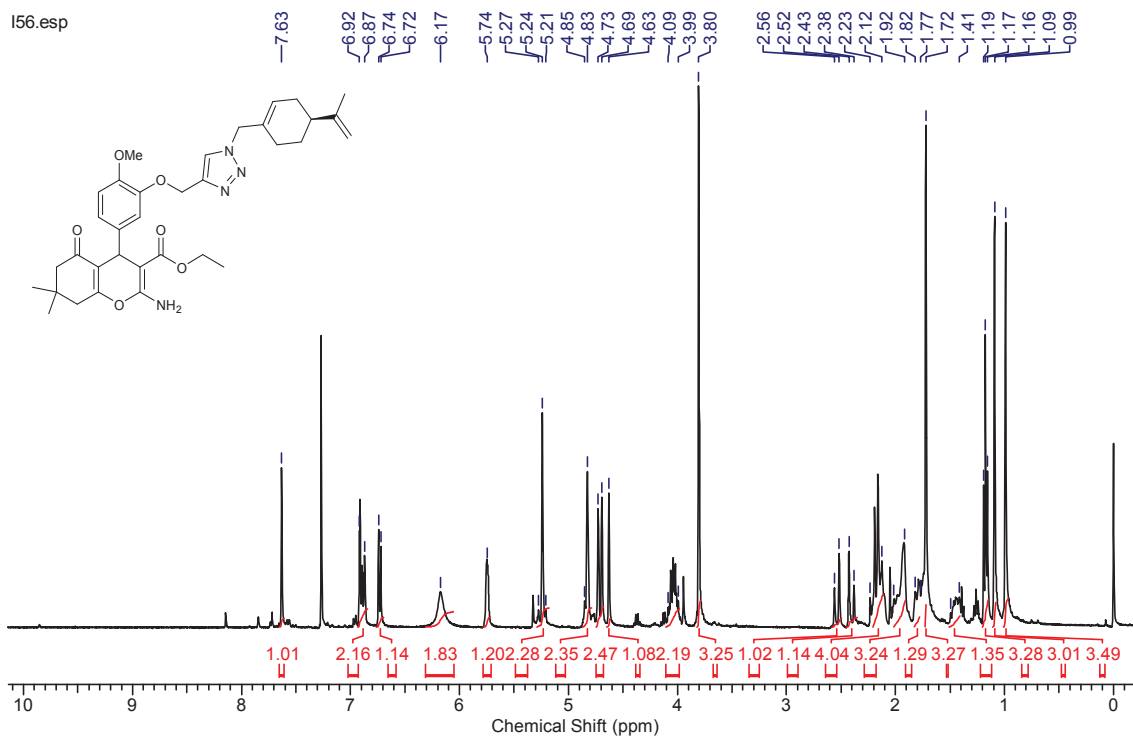


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **24c**

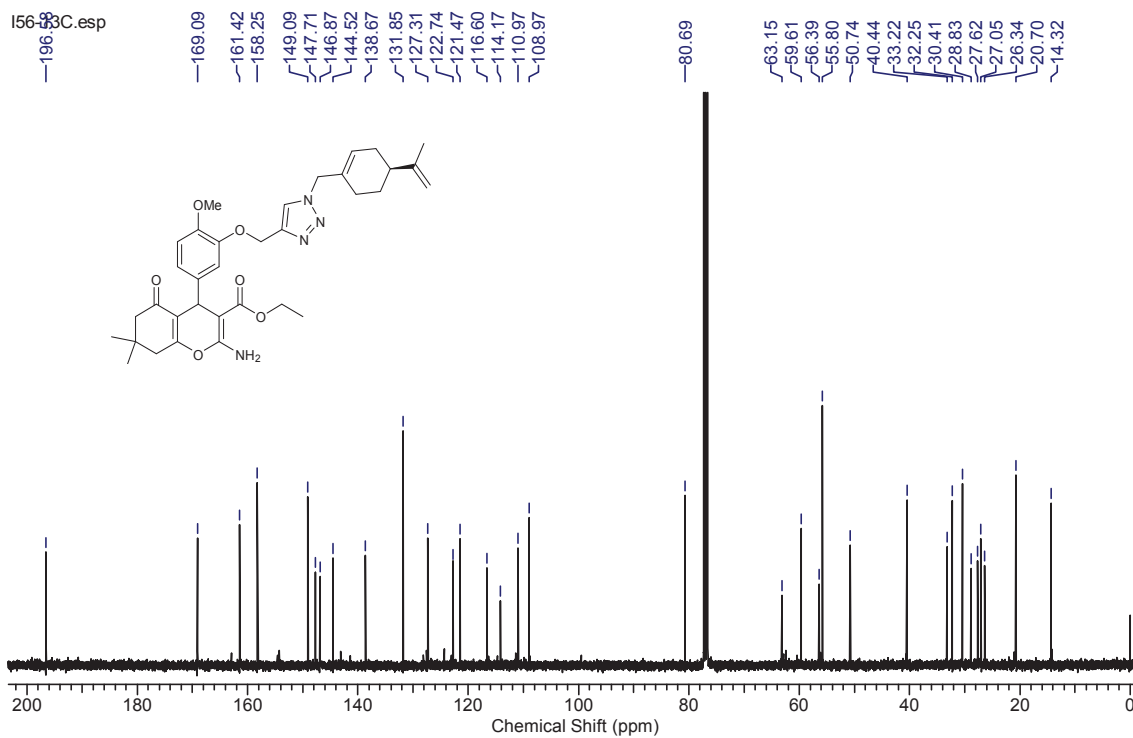


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **24c**

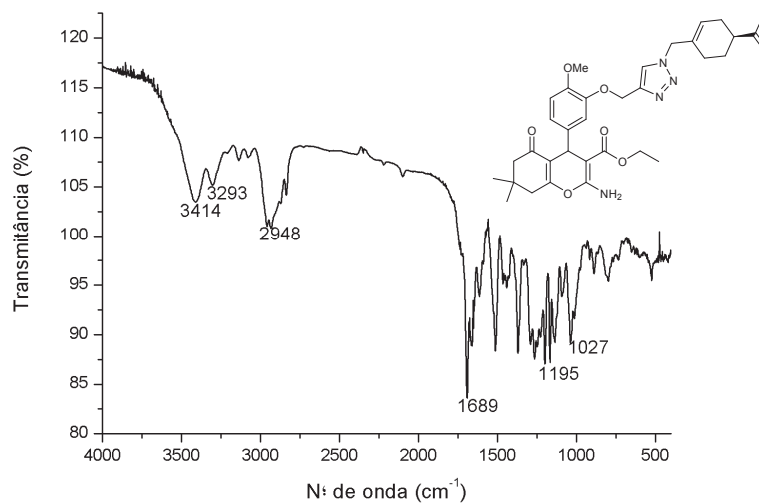
Composto 24d:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 24d

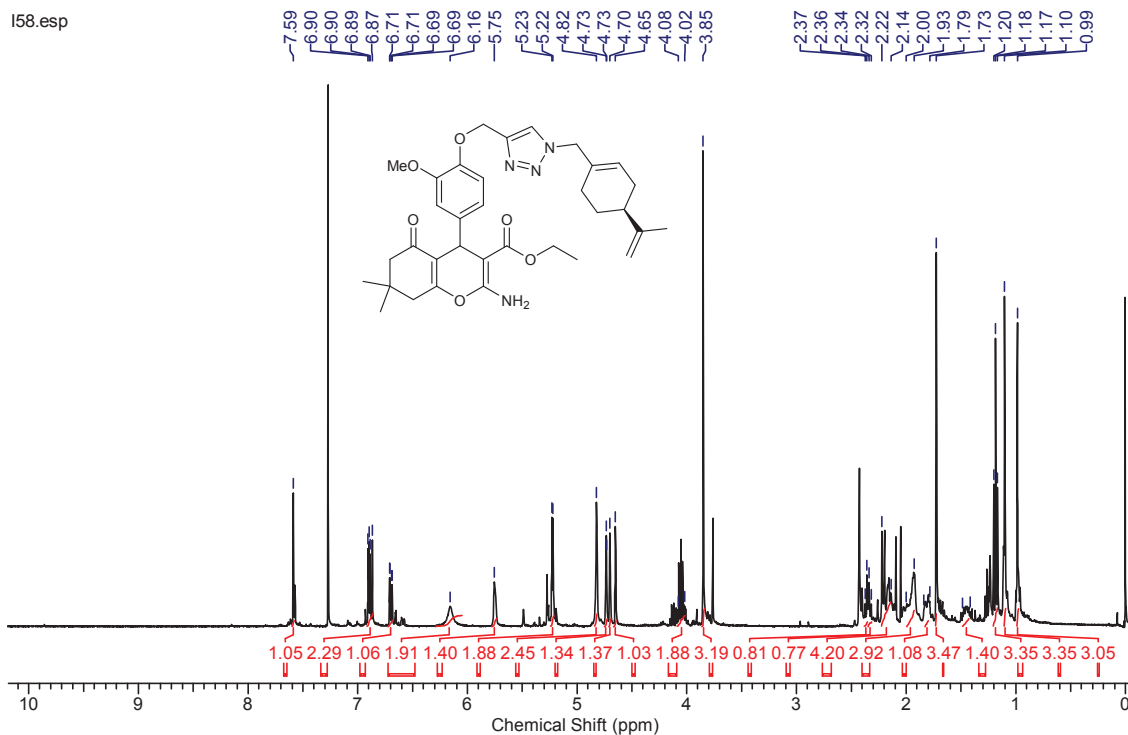


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 24d

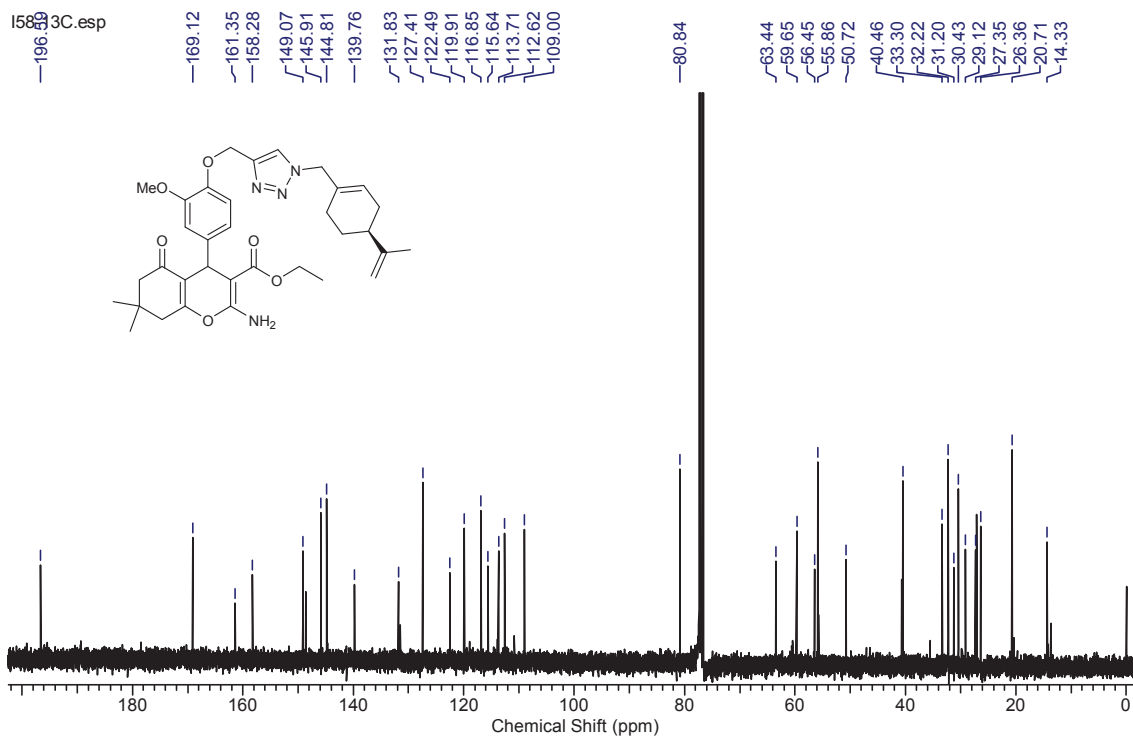


Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **24d**

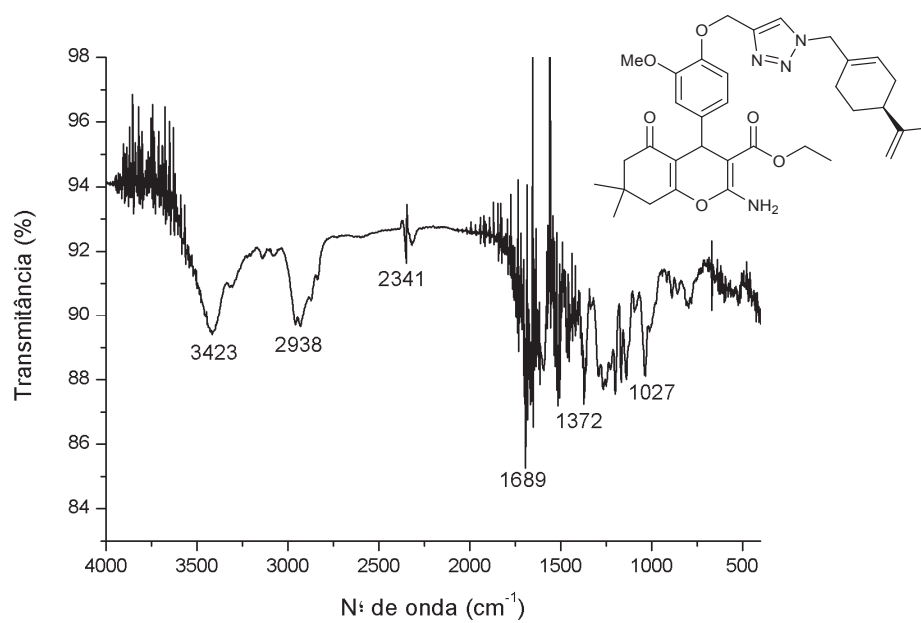
Composto 24e:



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **24e**



Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **24e**



Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **24e**