



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
COMISSÃO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA - COMGRAD**

**Síntese Multicomponente de novos triazóis derivados  
do 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano com interesse  
farmacológico**

**Camila Souza Santos**

Junho de 2014, Porto Alegre-RS

# **Síntese Multicomponente de novos triazóis derivados do 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano com interesse farmacológico**

Por

**Camila Souza Santos**

Relatório apresentado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por meio da disciplina Estágio Curricular intercambiada via Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB) com o objetivo de obtenção do título de Bacharel em Química.

**Orientador:** Prof. Dr. Dennis Russowsky (UFGRS)

Junho de 2014, Porto Alegre-RS

---

---

**Síntese Multicomponente de novos triazóis derivados  
do 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano com interesse  
farmacológico**

**Camila Souza Santos**

**Relatório aprovado pela banca examinadora constituída pelos  
professores:**

---

Orientador: Prof.Dr. Dennis Russowsky (UFRGS)

---

Leandra Franciscato Campo (Coordenadora)  
COMISSÃO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA - COMGRAD

---

Avaliador: Prof. Dr. Gustavo Pozza Silveira (UFRGS)

---

*“Um químico sintético é mais que um lógico e estrategista. Ele é um explorador altamente influenciado a especular, imaginar e também criar. Estes elementos dão a ele um toque de artista o qual dificilmente poderia ser incluído nos compêndios dos princípios básicos de síntese...”*

*Professor E. J. Corey, Prêmio Nobel de Química em 1990*

---

---

## *Agradecimentos*

Em primeiro lugar, agradeço à Deus por ter mudado minha vida e minha forma de pensar. Mudança esta, que proporcionou a realização da minha graduação. A Ele ainda agradeço, pela saúde e por ter me criado tãaaao “TEIMOSA” e com grande força espiritual. Essas qualidades fizeram-me persistir nos momentos mais difíceis, que foram obstáculos vencidos para chegar até este momento. Momento no qual, é o fim de um grande começo...

À minha Mãezinha, Luci, por ter me apoiado em cada decisão que tomei, e mesmo com as dificuldades da vida, nunca deixou que me faltasse absolutamente nada. Minha inspiração, a qual luto todos os dias pensando em lhe proporcionar uma vida melhor! ESTOU QUASE LÁ MÃEZINHA... Aos meus tios e vizinhos agradeço pelo apoio financeiro, carinho e torcida que depositam em mim.

Aos meus queridos e grandes mestres do ensino médio, Valdez por sempre me incentivar e acreditar no meu potencial, e a Antonione por ter apresentado minha grande paixão, A QUÍMICA ORGÂNICA!!! Tinha certeza que essa seria minha outra metade. Valeu Tony, esta escolha mudou minha vida!!!

Aos meus amigos do laboratório de produtos naturais, que foram minha segunda família durante boa parte da graduação, em especial a minha grande BFF, Jamille, por todos os momentos de risos, compartilhamento de ideias e concelhos. Obrigada Jami's, “nunca me esquecerei da senhora”!

Ao meu grandessíssimo amigo Adonias, por ter despertado a “verdadeira Camila” (risos). Aos bons momentos no churrasquinho, mendigando os últimos centavos da bolsa para tomar “uma gelada”. Meu grande amiguinho que me proporcionou momentos inesquecíveis valeu por fazer parte da minha vida!

---

---

Aos meus mestres Vanderlúcia, Djalma, Marina, e Suzimone, tenho que agradecer, por ter contribuído imensamente com a minha formação, pois se hoje estou aqui, é por que vocês ajudaram a construir os meus próprios conhecimentos. Em especial, agradeço de todo meu coração a minha MÃE CIENTÍFICA, Vanderlúcia, por todas as oportunidades concebidas, apoio e orientação durante a graduação, mesmo sabendo da minha “TEIMOSIA” (risos). Não tenho palavras para expressar o grande carinho, admiração, respeito e gratidão que tenho por ti. MULTISCÍSSIMO OBRIGADA VANDERLÚCIA!!!!!!!!!!!!

À universidade Federal do Rio Grande do Sul, agradeço por ter proporcionado 3 meses de puro conhecimento, os quais foram de grande relevância para decisões futuras. Em especial aos meus colegas do laboratório K.210, por ter me recebido de “braços abertos”. Ainda, agradeço as grandes amizades feitas na CEUFRGS, pessoas acolhedoras, com corações gigantescos. Ao professor Dennis serei eternamente grata por ter confiado no meu trabalho antes mesmo de ter me conhecido. Este foi um grande período na minha vida, o qual não seria realizado sem a sua ajuda. Mesmo com o pouco tempo de convivência, lhe tenho grande apreço. Agradeço-te imensamente Dennis afinal não são todos os dias que encontramos uma oportunidade dessas a qual vivi....

A Prae eu agradeço muito pela bolsa de assistência estudantil fornecida durante a graduação e também pelo carinho e disponibilidade nos momentos que precisei.

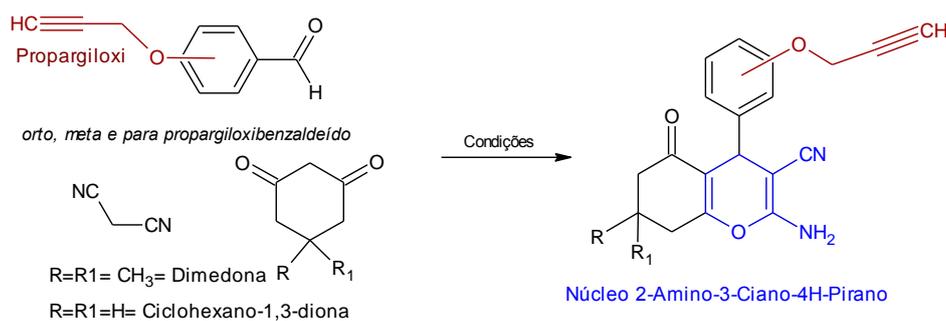
Não tenho mais espaço para escrever os agradecimentos fazendo citações, então a todos vocês que contribuíram direta e indiretamente para que eu pudesse chegar até aqui, dedico um minuto de silêncio para expressar minha gratidão!!!!!!!!!!!!

**Um minuto de silêncio..**

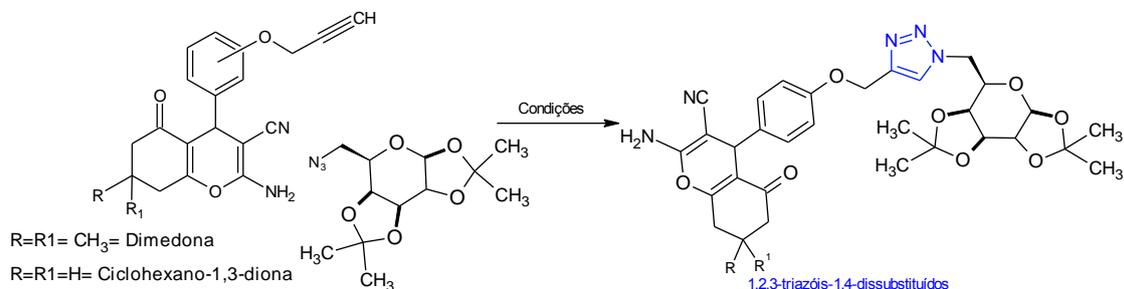
VALEU PESSOAL, todos vocês tem um espaço reservado no meu coração!

## RESUMO

O presente trabalho apresenta a síntese de compostos derivados do 4H-Pirano com núcleo 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano (**4HP-1 a 4HP-10**), via reação multicomponente “one-pot” entre aldeídos aromáticos (com e sem a presença do grupo propargiloxi), malononitrila e 1,3-dicetonas (dimedona e ciclohexano-1,3-diona). Sintetizaram-se os compostos seguindo uma metodologia simples e ambientalmente correta, no qual foi empregado o uso de um organocatalizador, a ureia. Os produtos foram obtidos com excelentes rendimentos e fácil isolamento, sendo que, nenhuma coluna cromatográfica foi utilizada para purificação dos mesmos. Desta maneira, obtiveram-se os produtos com rendimentos superiores a 70%. Dentre as substâncias sintetizadas, os piranos isoméricos derivados dos aldeídos *orto*, *meta* e *para* propargiloxibenzaldeído (**4HP-5 a 4HP-10**), estão sendo descritos pela primeira vez na literatura.



Além desses compostos, dois novos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos foram obtidos via “Click Chemistry” com reação entre **4HP-7** e **4HP-10** e o azido açúcar(**25**) derivada da *D*-galactose. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 77 e 79% respectivamente.



As estruturas dos compostos foram ratificadas através da espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C e IV.

---

---

## SUMÁRIO

---

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>12</b>
2.1. Reações multicomponentes (RMCs)	12
2.2. Síntese multicomponente de Biginelli	14
2.3. Síntese multicomponente de 4H-Piranos	18
2.4. Síntese multicomponente de 4H-Piranos com esqueleto 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano	19
2.5. Reações multicomponentes acopladas a reações <i>Click chemistry</i>	21
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
3.1. Objetivo geral	24
3.2. Objetivos específicos	24
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>26</b>
4.1. Reagentes e solventes	27
4.2. Instrumentação e técnicas experimentais	27
4.2.1. Obtenção dos dados espectroscópicos na região do infravermelho	27
4.2.2. Obtenção dos dados espectroscópicos de ressonância magnética nuclear	27
4.3. Metodologia para síntese	27
4.3.1 Síntese dos aldeídos <i>orto</i> , <i>meta</i> e <i>para</i> propargiloxi	27
4.3.2. Síntese de compostos 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano derivados da dimedona	29
4.3.3 Síntese de 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano derivado do ciclohexano-1,3-diona	29
4.3.4. Síntese de novos compostos derivados do 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano propargiloxi	32

---

4.3.5. Síntese de novas moléculas com núcleo 1,2,3- triazólico via <i>Click Chemistry</i> -----	35
---	----

<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÕES-----</b>	<b>38</b>
--	-----------

5.1. Síntese dos aldeídos isoméricos ( <i>orto</i> , <i>meta</i> e <i>para</i> hidroxibenzaldeído)-----	39
---	----

5.2. Síntese de 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano derivados da dimedona---	40
--	----

5.3. Síntese de 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano derivados da ciclohexano-1,3-diona-----	43
---	----

5.4. Síntese de novos compostos derivados do 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano propargiloxi-----	44
--	----

5.5. Síntese de novas moléculas com núcleo 1,2,3-triazólico via “ <i>Click Chemistry</i> ”-----	47
---	----

6. Conclusões e perspectivas-----	51
-----------------------------------	----

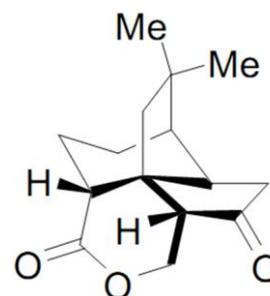
7. Referências-----	52
---------------------	----

Apêndice-----	57
---------------	----

## 1. INTRODUÇÃO

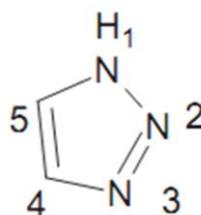
A síntese orgânica é o ramo da química que estuda a criação e/ou a transformação de substâncias orgânicas através de alterações químicas lógicas e racionais em um determinado substrato.<sup>1</sup> Por meio destas transformações lógicas, muitos químicos desenvolveram pura arte no manejo das reações para criarem estruturas moleculares simples ou complexas.<sup>2</sup>

Ao longo da história, substâncias sintéticas marcaram a evolução da síntese orgânica, principalmente porque estas sínteses trouxeram novas metodologias, sendo possível à obtenção de uma substância por rotas sintéticas totalmente distintas, como por exemplo, a (-)-quadrona (**1**), sintetizada 16 vezes por metodologias diferentes, sendo 13 na forma racêmica (+/-), duas para o enantiômero (+) e apenas uma para o enantiômero com a configuração natural(-).<sup>3</sup>

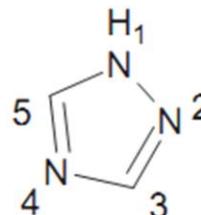


(-)-quadrona (**1**)

Os compostos orgânicos conhecidos proporcionam uma enorme diversidade estrutural, seja ele sintético ou oriundo de fontes naturais. Muitos apresentam em suas estruturas, sistema(s) heterocíclico(s), que correspondem à classe de substâncias que mais exhibe propriedades biológicas a serem exploradas, como, por exemplo, os heterocíclicos com núcleo triazólico, 1,2,3-triazol (**2**) e 1,2,4-triazol (**3**) que é característico de uma variedade de produtos naturais e agentes farmacêuticos.<sup>3,4</sup>



1,2,3-triazol (**2**)



1,2,4-triazol (**3**)

Atualmente, a síntese de compostos orgânicos via reações multicomponentes (RMCs) do tipo “one-pot” são desenvolvidas em grande frequência por apresentarem vantagens como, amplo espectro em química

**10** <sup>1</sup> LINDBERG, T.; Strategies and Tactics in organic synthesis; Editor. *Academic Press, Orlando*, 1975, 97, 6116.

<sup>2</sup> ROCHA, D. R, et al. Aspectos da Síntese Orgânica no Desenvolvimento de Métodos e de Moléculas Biologicamente Ativas. *Revista Processos Químicos*, 2008, 3, 10.

<sup>3</sup> MENDONÇA, F. J. B. Síntese e Avaliação da Atividade Antimicrobiana de Novos 3,4-dihidro 2,6-diaril-4-oxo-Pirimidina-5-Carbonitrilas. Dissertação de Mestrado. UFPE, 2003.

<sup>4</sup> KHARB, R, et al. Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2011, 26(1):1-21.

farmacêutica, combinatória e medicinal. E também elas são reconhecidas internacionalmente como uma maneira efetiva para a obtenção de diversos compostos químicos, de forma rápida, eficiente, e de baixo custo.<sup>5</sup>

Mais recentemente, Karl Barry Sharpless (2001) introduziu o termo "*Click Chemistry*" para trata-se de um conjunto de reações exotérmicas, altamente seletivas que ocorrem em condições brandas, como por exemplo, a cicloadição de azida a alquinos, para formar de estruturas heterocíclicas com núcleo 1,2,3-triazol.<sup>6</sup>

Em virtude do grande interesse do ponto de vista sintética e farmacológico, serão apresentados no capítulo seguinte, uma breve revisão de literatura apontando os aspectos e importância das reações multicomponentes tipo "one-pot" e "*Click Chemistry*".

<sup>5</sup> RHODEN, Cristiano R. Bohn; WESTERMANN, Bernhard; WESSJOHANN, Ludger A.; One-Pot Multicomponent Synthesis of N-Substituted Tryptophan-Derived Diketo piperazines; *Synthesis*; Thieme E-Journals; 13; 2077-2084; 2008.

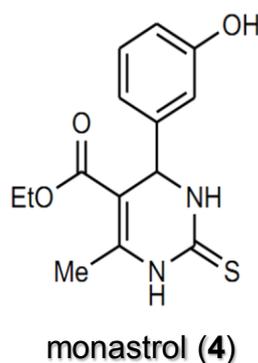
<sup>6</sup> Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, V. V. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(II)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 2596-2599.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Reações multicomponentes (RMCs)

Reações Multicomponentes (RMCs) do tipo “one-pot” (feitas em um único recipiente) são caracterizadas como processos convergentes que partem de três ou mais reagentes, de modo a se obter um produto final que, de preferência, contenha todos ou a maior parte dos átomos de carbono envolvidos em sua formação.<sup>7</sup>

No âmbito da Química Medicinal, esses processos representam potenciais praticamente ilimitados de pesquisa, visando à obtenção de novos fármacos, uma vez que é possível obter compostos que variam desde os heterociclos mais simples, como por exemplo, o monastrol (4), Inibidor da enzima Kinesin Eg5 responsável pela mitose celular (novas drogas anti-cancerígenas) até policiclos heteroaromáticos de maior complexidade estrutural.<sup>8,9</sup>



Ao nível molecular, as RMCs ocorrem através de sequências de eventos do tipo bimolecular que acontecem seguindo o “Princípio Dominó”. Em outras palavras, a formação de uma determinada funcionalidade em uma transformação prévia, torna a espécie em questão reativa frente a outro reagente presente no mesmo meio de reação. Isto ocorre de forma sequencial até a formação do produto final. Por esse motivo, outros termos como “cascata de reação” também são usualmente utilizados como referência de definição a esse tipo de reação.<sup>8</sup>

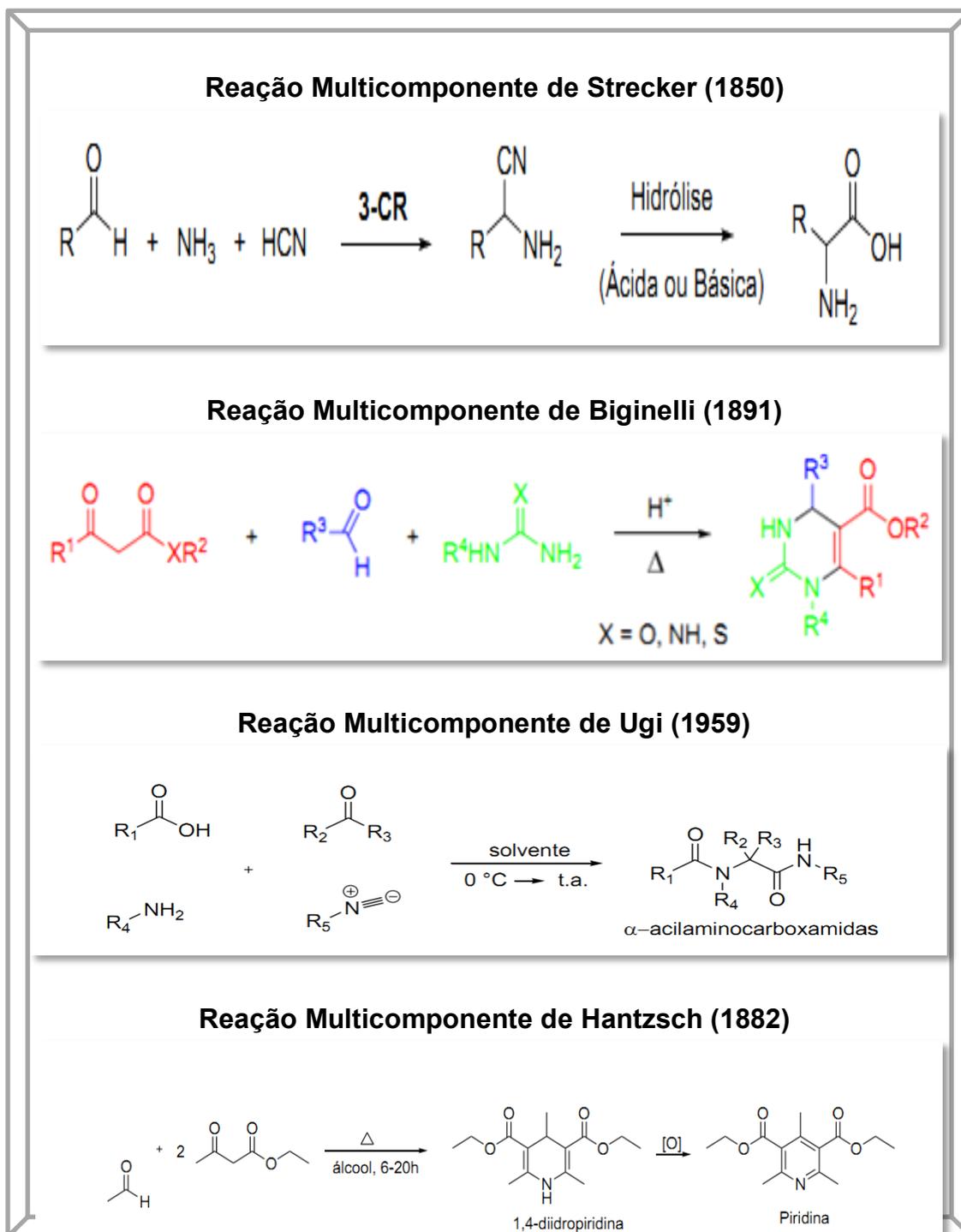
Atualmente, RMCs são amplamente divulgadas, seus relatos foram datados no século XIX, como é o caso das reações de síntese de aminoácidos de Strecker (1850), síntese de diidropiridinas de Hantzsch (1882), síntese de diidropirimidinas de Biginelli (1891), reações de Mannich (1912), Passerini

12 <sup>7</sup> WALLER, R. W, et al. Isocyanide based multicomponent reactions of oxazolidines and related systems. *Tetrahedron* (66) 2010, 6496-6507.

<sup>8</sup> ZHU, J. Recent Developments in the Isonitrile-Based Multicomponent Synthesis of Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 8, 1133–1144.

<sup>9</sup> Thomas U. Mayer et al. Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen. *Science*, 1999, 286(5441):971-4.

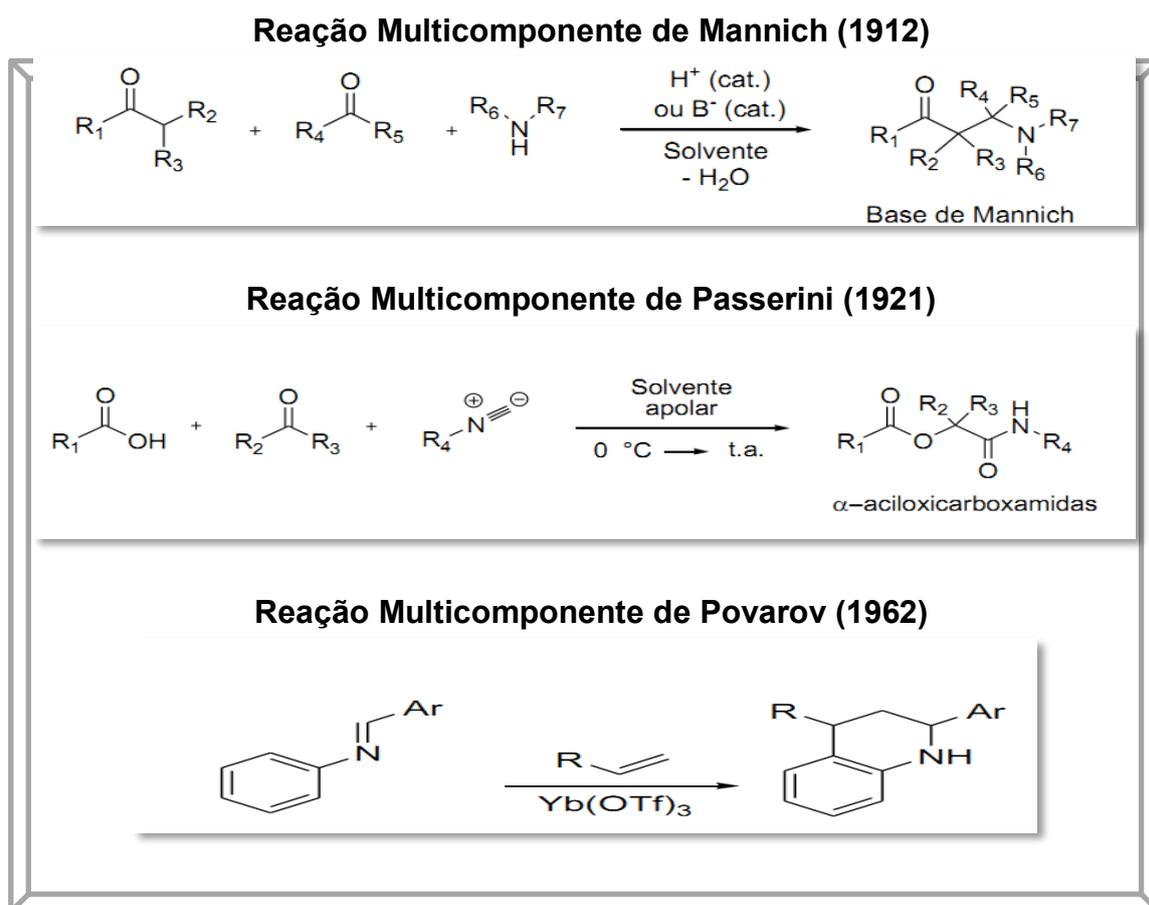
(1921), Povarov (1962) e reação de tetracomponente de Ugi (1959)-**Figura 1**.<sup>10,11,12</sup>



**13** <sup>10</sup> UGI, I.; Lohberger, S.; Karl, R. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991, 7, 1139.

<sup>11</sup> BIGINELLI, P. Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. *Eur. J. Org. Chem.*, 1891, 24, 1317–1319.

<sup>12</sup> MARQUES, M. V., et al. Reações multicomponentes de biginelli e de mannich nas aulas de química orgânica experimental. uma abordagem didática de conceitos da química verde. *Quim. Nova*, 2012, 35(8), 1696-1699.

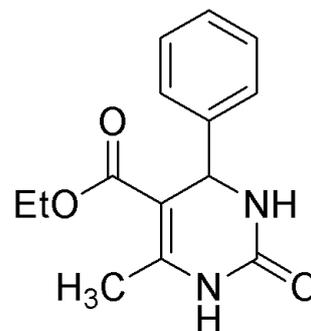


**Figura 1-** Reações multicomponentes datados a partir do século XIX.

Dentre as reações apresentadas na **Figura 1**, a RMC de Biginelli possui maior repercussão na síntese multicomponente<sup>12</sup>, sendo a mesma o alicerce para execução deste trabalho, nos tópicos seguintes serão feitas abordagens para que o leitor possa conhecer alguns aspectos sintéticos e históricos desta reação, Assim, os leitores interessados por informações na íntegra das demais reações, devem buscar as referências citadas.

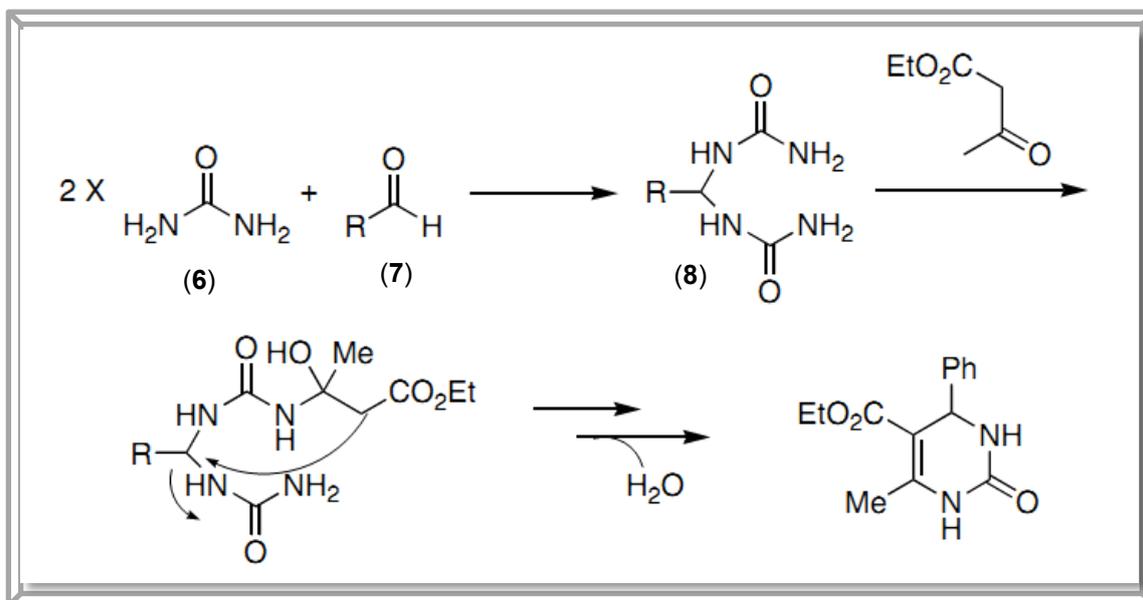
## 2.2. Síntese multicomponente de Biginelli

Em 1891 o químico italiano Pietro Biginelli desenvolveu a reação tricomponente entre um aldeído aromático, ureia e acetoacetato de etila, empregando uma catálise ácida sob refluxo em solução polar, fornecendo como produto a 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (**5**) não substituída (DHPMs).<sup>11</sup>



3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (**5**)

A primeira proposta mecanística para reação de Biginelli foi sugerida em 1933 por Folkers e Johnson, os quais basearam suas conclusões em rendimento da reação e observações visuais. Acreditava-se que dois equivalentes de ureia (**6**) reagiam com benzaldeído (**7**) para formar um intermediário chamado de N,N-benzilidenobisuréia (**8**) (**Figura 2**).<sup>13</sup>



**Figura 2-** Proposta mecanística por Folkers e Johnson.

Em 1973, a segunda proposta mecanística foi sugerida por Sweet e Fissekis. Conhecido por mecanismo de Knoevenagel (**Figura 3**), esta proposta envolve a reação entre benzaldeído e acetoacetato de etila (**9**) via condensação aldólica formando um carbocátion (**10**) estabilizado por ressonância e posteriormente reage com ureia.<sup>14</sup>

A proposta realizada por Kappe em 1997 foi a explicação mais concisa para formação das DHPMs. A primeira interação ocorre entre o benzaldeído e a ureia formando intermediário reativo do tipo íon imínio (**11**). O intermediário formado reage com acetoacetato de etila para formação da DHPM (**Figura 4**).<sup>15</sup>

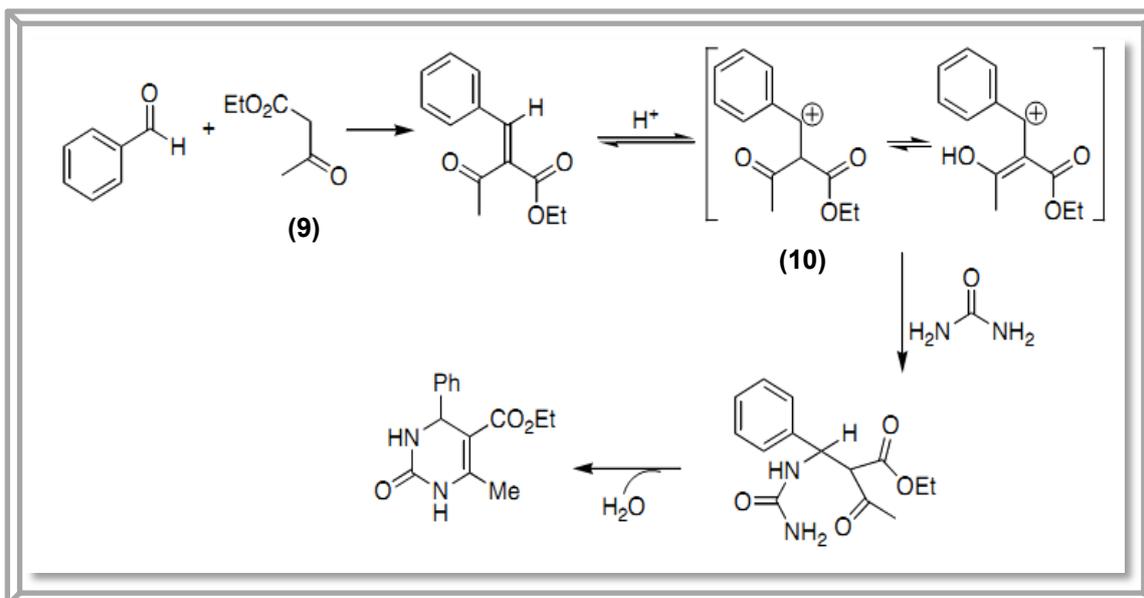


Figura 3- Proposta mecanística por Sweet e Fissekis.

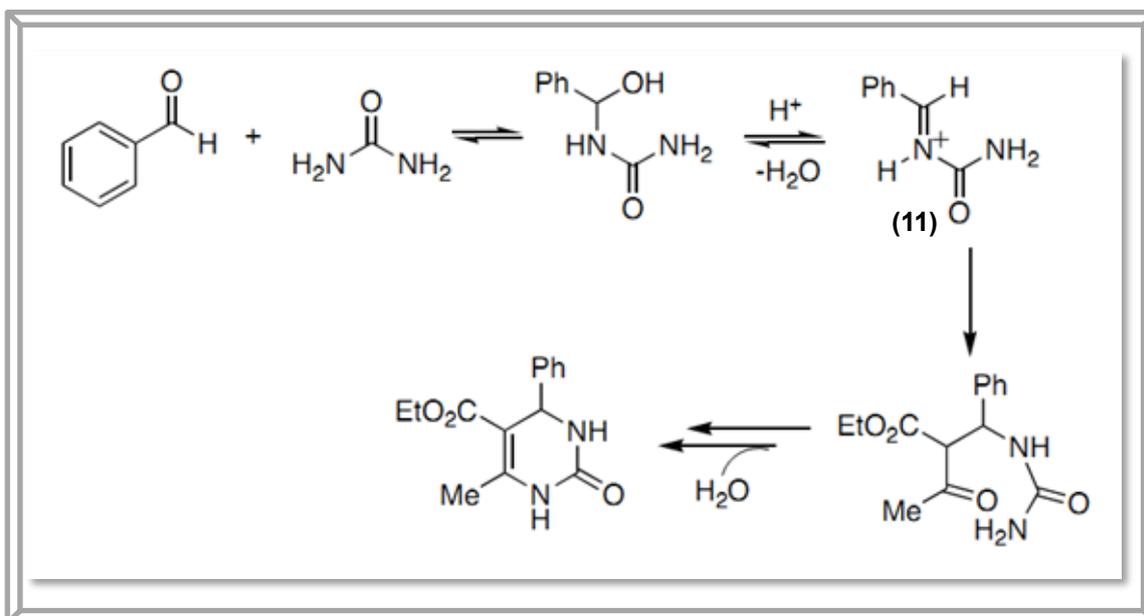


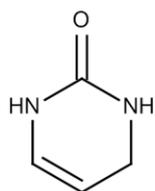
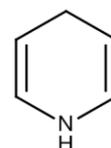
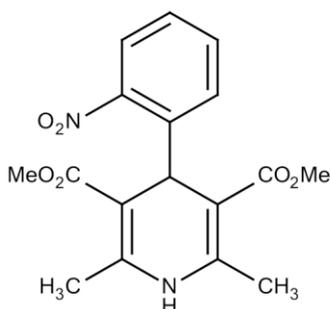
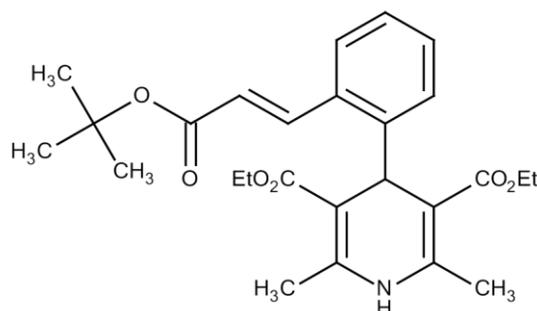
Figura 4- Proposta mecanística por Kappe.

Diversas variações no procedimento original têm sido sugeridas, pois a reação requer aquecimento à alta temperatura, demanda longo tempo e leva ao produto esperado em baixo rendimento. Algumas dessas modificações incluem o uso de ácido de Lewis como catalisador, a ausência de solventes, a utilização de microondas e, mais recentemente, o emprego de condições básicas.<sup>16,17</sup>

16 SHEN, Z.-L.; *et al.* Brønsted base-catalyzed one-pot three-component Biginelli-type reaction: an efficient synthesis of 4,5,6-triaryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one and mechanistic study. *Org. Chem.* 2010, 75(4):1162-7.

17 WAN, J.-P.; Liu, Y.; Secondary amine-initiated three-component synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones and thiones involving alkynes, aldehydes and thiourea/urea. *Beilstein J. Org. Chem.* 2014, 10, 287-292.

O esforço para o desenvolvimento de metodologias mais eficientes deve-se ao fato desta classe de compostos exibirem um largo espectro de atividade biológica, incluindo: antitumoral, antiviral, antibacteriana e antiinflamatória, além de ser moduladora do canal de cálcio devido a similaridade estrutural das DHPMs (**12**) com os antagonistas pertencente a classe das diidropiridinas (DHP) (**13**), como por exemplo, nifedipina (**14**) e lacidipina (**15**).<sup>18-20</sup>

Núcleo básico de uma DHPM (**12**)Núcleo básico de uma DHP (**13**)nifedipina (**14**)lacidipina (**15**)

Recentemente, há o desenvolvimento na síntese de outras classes de compostos via RMCs. Estas novas metodologias mostram-se práticas, eficiente e ambientalmente benigna, nas quais, a partir delas 4H-piranos, substâncias oticamente ativas com potencial atividade biológica, foram sintetizadas, utilizando como sistema catalítico, organocatalisadores.<sup>21</sup>

**17** <sup>18</sup> KAPPE, C. O.; Synthesis of octahydroquinazolinone derivatives using silica sulfuric acid as an efficient catalyst. *Eur. J. Med. Chem.* 2000, 35, 1043-1052.

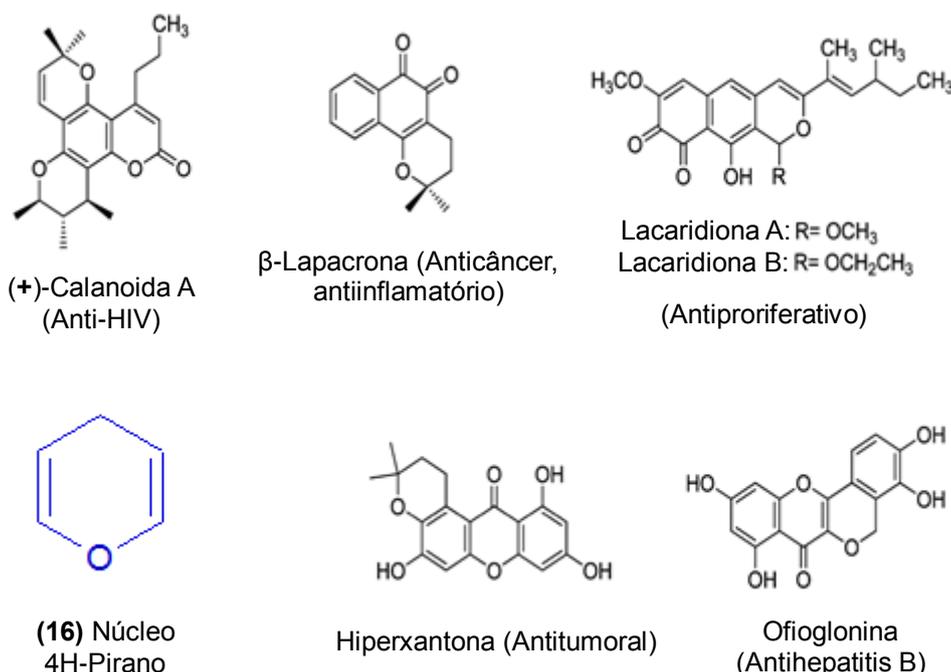
<sup>19</sup> RUSSOWSKY, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; Fátima, A.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; Carvalho, J. E.; *Bioorg. Chem.* 2006, 34, 173.

<sup>20</sup> OIGMAN, W.; FRITSCH, M, T. Antagonistas de canais de cálcio. *Hiper Ativo*, Vol 5, 1998.

<sup>21</sup> BANERJEE, S.; Horn, A.; Khatri, H.; Sereda, G. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 1878.

### 2.3. Sínteses multicomponentes de 4H-Piranos

4H-Piranos (**16**) são compostos com esqueleto heterocíclicos, que estão presentes em moléculas orgânicas de origem natural e sintética. Este anel presente nas moléculas confere-lhes uma extensa gama de propriedades biológicas e farmacológicas, tais como: anticâncer<sup>22,23</sup>, anti-HIV<sup>24</sup>, antiinflamatório<sup>25</sup>, antimalárico<sup>26</sup>, antimicrobiano<sup>27</sup>, hipoglicemiante<sup>28</sup>, antidislipidêmico, antineurodegenerativo, como Alzheimer, Parkinson, doença de Huntington, e muitas outras.<sup>29</sup> (**Figura 5**).



**Figura 5-** Compostos naturais bioativos contendo núcleo 4H-Pirano.

18

<sup>22</sup> WU, J. Y. C.; *et al.* Reversal of multidrug resistance in cancer cells by pyranocoumarins isolated from *Radix peucedani*. *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 473(1):9-17.

<sup>23</sup> RAJ, T.; *et al.* Cytotoxic activity of 3-(5-phenyl-1,3,4-dithiazol-3-yl)chromen-4-ones and 4-oxo-4H-chromene-3-carboxylic acid N-phenylamides. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 44, 3091-3372.

<sup>24</sup> HANNA, L. Calanolide A: A natural non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *BETA*, 1999, 12(2):8-9

<sup>25</sup> Moon, D. O.; *et al.* Inhibitory effects of eicosapentaenoic acid on lipopolysaccharide-induced activation in BV2 microglia. *Int. Immunopharmacol.* 2007, (2):222-9.

<sup>26</sup> DE ANDRADE, V. F.; *et al.* Antimalarial activity of phenazines from lapachol,  $\beta$ -lapachone and its derivatives against *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium berghei* in vivo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14(5):1145-9.

<sup>27</sup> MORGAN, L. R.; *et al.* Anticancer activity for 4,4'-dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenylhydrazone (A-007) analogues and their abilities to interact with lymphoendothelial cell surface markers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 3407-3411

<sup>28</sup> KUMAR, A.; *et al.* Pyranocoumarins: a new class of anti-hyperglycemic and anti-dyslipidemic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19(22):6447-51.

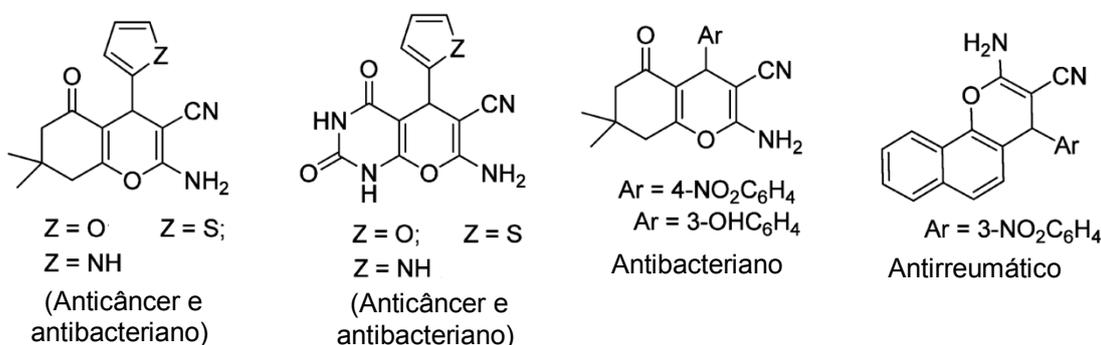
<sup>29</sup> ANDREANI, L. L.; *et al.* On some new esters of coumarin-3-carboxylic acid with balsamic and bronchodilator action. *Bull. Chim. Farm.* 1960, 99:583-6.

Tendo em vista a grande importância biológica que os compostos contendo em suas estruturas núcleo 4H-Pirano conferem, atualmente, uma série de drogas moleculares com anel 4H-Pirano estão em uso no tratamento de várias doenças, tais como, hipertensão, asma, isquemia, e incontinência urinária. Como consequência, a síntese de 4H-piranos e seus derivados tem atraído muita atenção na síntese orgânica.<sup>30-33</sup>

Classes de 2-Amino-3-Ciano-4H-Piranos são os derivados do pirano bastantes relatados que tem atraído o interesse da química medicinal e sintética para desenvolver rotas na produção destes heterocíclicos bioativos.<sup>34</sup>

## 2.4. Sínteses multicomponentes de 4H-Piranos com esqueleto 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano

Recentemente, uma série de 2-Amino-3-Ciano-4H-Piranos sintéticos, foram avaliados por possuírem propriedades, anticancerígena, antibacteriana, antifúngica, e antirreumática (**Figura 6**).<sup>35-37</sup>



**Figura 6-** Compostos sintéticos bioativos contendo núcleo 4H-Pirano.

<sup>30</sup> PALIWAL, P. K.; *et al.* Green approach towards the facile synthesis of dihydropyrano(c) chromene and pyrano[2,3-d]-pyrimidine derivatives and their biological evaluation. *Med. Chem. Res.* 2013, 22, 2984–2990.

<sup>31</sup> BHAVANARUSHI, S.; *et al.* Synthesis, cytotoxic, and DNA binding studies of novel fluorinated condensed pirano pyrazoles. *Med. Chem. Res.* 2013, 22, 2446-2454.

<sup>32</sup> KUMAR, D.; *et al.* A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4 H –pyrans and 2-amino 5-oxo-5,6,7,8- tetrahydro-4H -chromenes. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44(9):3805-9.

<sup>33</sup> ABDELRAZEKA, F. M.; *et al.* Synthesis and molluscicidal activity of 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H–chromene derivatives. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 2004, 337(9):482-5.

<sup>34</sup> MACO, J. L.; *et al.* H. Development of methods for the synthesis of chiral, highly functionalized 2-amino-4-aryl-4H-pyrans. *Tetrahedron*, 1994, 5, 1435-1438.

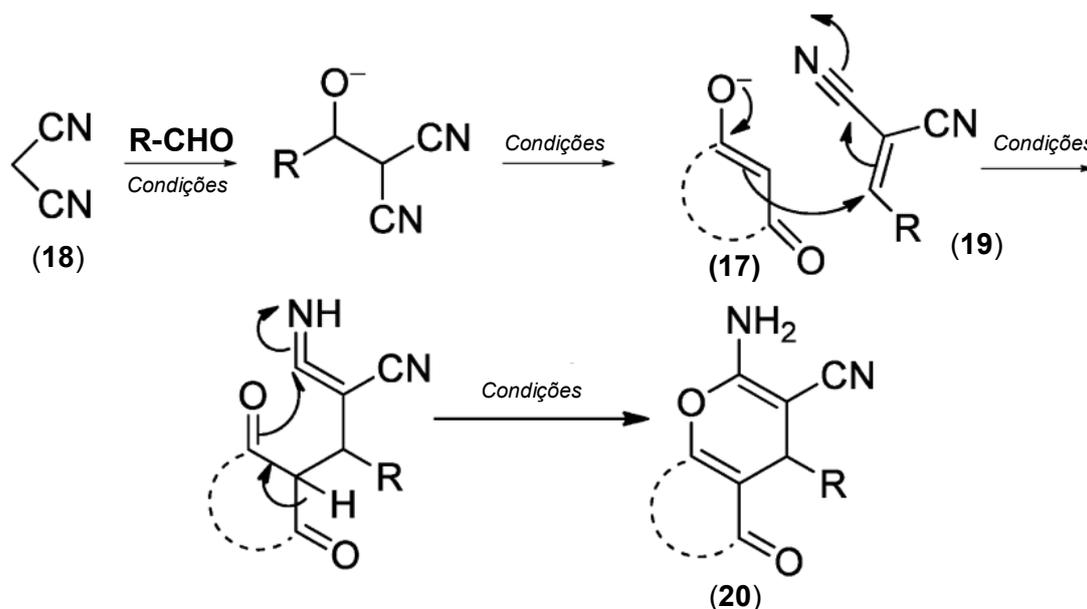
<sup>35</sup> MAHMOODI, M.; *et al.* Synthesis and in vitro cytotoxicity of poly-functionalized 4-(2-arylthiazol-4-yl)-4H -chromenes. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2010, 343, 411 – 416.

<sup>36</sup> EID, F. A.; *et al.* Synthesis and antimicrobial evaluation of naphtho[2,1-b ]pyrano[2,3- d ] pyrimidine and pyrano [3,2-e ][1,2,4] triazol[1,5-c]-pyrimidine derivatives. *Acta. Pharm.* 2004, 54(1):13-26.

<sup>37</sup> SMITH, C. W.; *et al.* The anti-rheumatic potential of a series of 2,4-di-substituted-4 H-naphtho[1,2-b]pyran-3-carbonitriles. *Bioorg. Med. Chem.* 1995, 5:2783-2788.

Em virtude das diversas aplicações dos 2-Amino-3-Ciano-4H-Piranos, o desenvolvimento de rotas sintéticas úteis a estes heterocíclicos tem atraído um interesse considerável durante os últimos anos, como resultado, um bom número de métodos são reportados na literatura.<sup>38-40</sup>

Entre os procedimentos conhecidos, o método mais simples para sintetizar estes compostos, envolve uma reação tricomponente entre 1,3-dicetonas (**17**), aldeídos aromáticos (**R-CHO**) e malononitrila (**18**), utilizando catalisadores com caracter básico. Os produtos são obtidos via um intermediário aduto de Knoevenagel (**19**), no qual ocorre uma adição nucleofílica da malononitrila (espécies aniônica) a carbonila do aldeído, seguida de uma reação de desidratação e adição da 1,3-dicetona, e assim, é formado um derivado da 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano (**20**) (**Figura 7**).<sup>41</sup>



**Figura 7-** Proposta mecanística para formação dos derivados do 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano.

Ainda neste ano foi relatado um protocolo de reações de 2-Amino-3-Ciano-4H-Piranos<sup>42</sup> com condições reacionais de fácil execução, excelentes

**20** <sup>38</sup> KUMARAVEL, K.; *et al.* Multicomponent reactions in water. *Curr. Org. Chem.* 2009, 13, 1820-1841.

<sup>39</sup> AZATH, I. A.; *et al.* One-pot multicomponent solvent-free synthesis of 2-Amino-4H-benzo[b]pyrans catalyzed by per-6-Amino-β-cyclodextrin. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2013, 1 (1), 174-179.

<sup>40</sup> BRAHMACHARI, G.; *et al.* Sodium formate-catalyzed one-pot synthesis of benzopyranopyrimidin e sand 4-thio-substituted 4H-cromenes via multicomponent reaction at room temperature. *J. Heterocyclic Chem.* 2013.

<sup>41</sup> BANERJEE, S.; *et al.* *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 1878.

<sup>42</sup> BRAHMACHARI, G.; *et al.* Facile and One-Pot Access to Diverse and Densely Functionalized 2-Amino-3-Cyano-4H-Pyrans and Pyran-Annulated Heterocyclic Scaffolds via an Eco-Friendly Multicomponent Reaction at Room Temperature Using Urea as a Novel Organo-Catalyst. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2014, 2 (3), 411-422.

rendimentos, simples isolamento dos produtos e ambientalmente correta, sendo a ureia, o catalizador utilizado. As vantagens descritas para a síntese destes heterocíclicos consistiu na grande atração para o andamento deste trabalho. Além disso, considerando a importância biológica que estas classes de compostos apresentam, justifica-se a pesquisa enfocada na obtenção destes derivados.

## 2.5. Reações multicomponentes acopladas a reações “Click Chemistry”

A “Click Chemistry” é um conceito introduzido em 2001 por K. Barry Sharpless<sup>43</sup> para descrever reações termodinamicamente favoráveis que, realizadas em laboratório, são capazes de conectar duas moléculas de forma muito simples e com altos rendimentos, sendo de grande aplicabilidade. Segundo Sharpless, para ser caracterizada como química “Click” uma reação deve ser rápida, estereoespecífica (mas não necessariamente enantiosseletiva) e produzir produtos secundários inofensivos, que podem ser removidos preferencialmente sem uso de cromatografia. Dentre as reações compreendidas nesse universo “Click” proposto por Sharpless, o exemplo perfeito e que hoje é comumente tratado como reação “Click” é a cicloadição 1,3-dipolar para obtenção de compostos triazólicos.<sup>44</sup>

Os triazólicos são importantes classes de compostos heterocíclicos que apresentam um amplo espectro de atividade biológica, tais como atividades anticâncer, antibacteriana, antidepressiva, antiinflamatória, herbicida dentre outras.<sup>45,46</sup>

Dentre os compostos triazólicos, o 1,2,3-triazol tem recebido destaques nos últimos anos. Este é um heterocíclico de origem exclusivamente sintética, não ocorrendo na natureza.<sup>47</sup> Um dos métodos clássicos para obtenção de 1,2,3-triazóis, envolve a cicloadição de azidas orgânicas (**21**) a alcinos terminais ou internos (**22**), catalisada por cobre Cu(I).<sup>48</sup>

<sup>43</sup> KOLB, H. C.; *et al.*; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 2004.

<sup>44</sup> FREITAS, L. B. O.; *et al.* A Reação “Click” na Síntese de 1,2,3-triazóis: Aspectos Químicos e Aplicações. *Quim. Nova*, 2011.

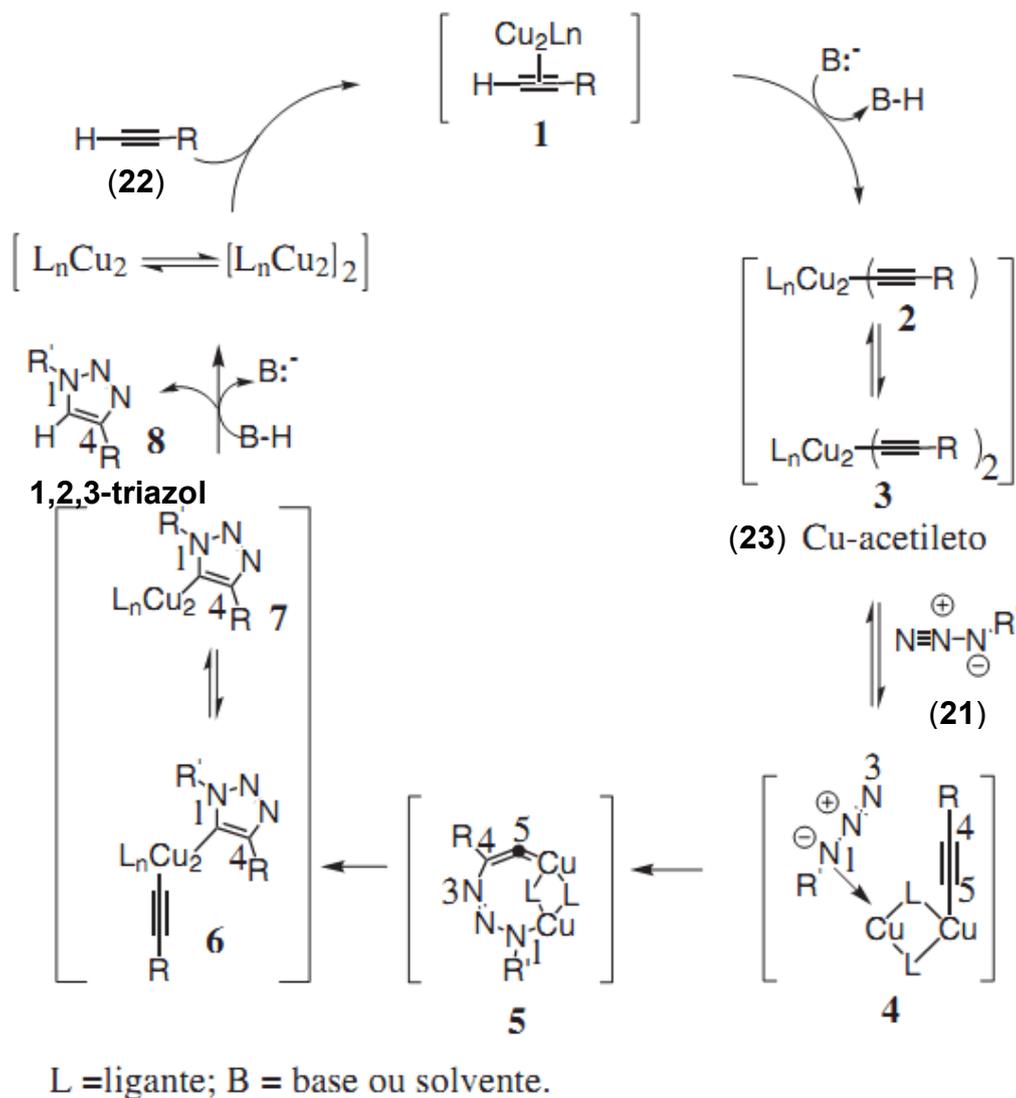
<sup>45</sup> VICINI, P.; *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 4785.

<sup>46</sup> HOLLA, B. S.; *et al.*; *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 38, 313.

<sup>47</sup> MELO, J. O. F.; *et al.*; *Quim. Nova*, 2006, 29, 569.

<sup>48</sup> HIMO, F.; *et al.* Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* 2005.

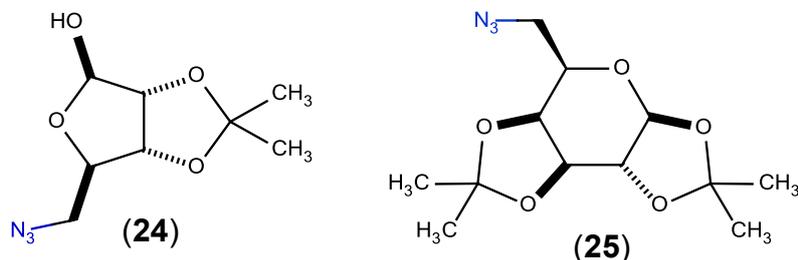
O mecanismo da catálise do Cu(I) foi recentemente elucidado por Sharpless, que propôs que a catálise se dá através da formação de acetileno de cobre (23).<sup>48</sup> (Figura 8)



**Figura 8**-Ciclo catalítico do Cu(I) em reação 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida.

Azidas de glicosídeos são importantes intermediários sintéticos na química dos açúcares. Com o desenvolvimento das reações “Click Chemistry”, tem aumentado relatos da obtenção de açúcares que possuam uma função azida. Recentemente foram sintetizados azidos açúcares de 5 e 6 membros (24 e 25) para formação de 1,2,3-triazóis com o objetivo de avaliar suas

propriedades fotofísicas, e a suas aplicações como sondas fluorescentes para a detecção selectiva de níquel (II).<sup>49</sup>



Considerando a importância biológica que os 4H-Piranos e seus derivados oferecem e também reportando que os azidos açúcares são moléculas bastante promissoras, o presente trabalho descreve uma metodologia simples para obtenção de novos compostos com núcleo 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano acoplados ao azido açúcar (25), visando a formação do heterocíclico 1,2,3-triazol.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral

- Propõem-se neste trabalho, a síntese multicomponente de novas moléculas com núcleo 1,2,3-triazólico de potencial interesse farmacológico.

#### 3.2. Objetivos específicos

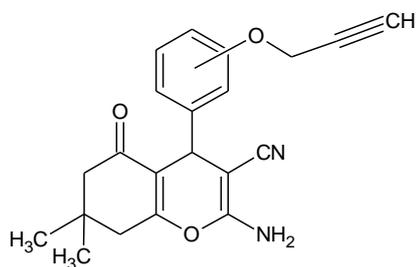
- Sintetizar quatro diferentes compostos com núcleo 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano, com a finalidade de obter um protocolo reacional definido, que será utilizado como base para síntese de novos piranos propargiloxi.

Estrutura padrão	R	R1	R2	Códigos adotados
		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>4HP-1</b>
		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>4HP-2</b>
		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>4HP-3</b>
		H	H	<b>4HP-4</b>

- Obter seis novos piranos propargilados, variando os aldeídos propargiloxi (*orto*, *meta* e *para* propargiloxibenzaldeído) e os compostos dicarbonílicos (dimedona e ciclohexano-1,3-diona).

## Novos piranos sintéticos

Derivados da dimedona

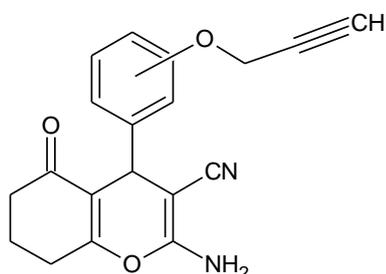


## Isômeros

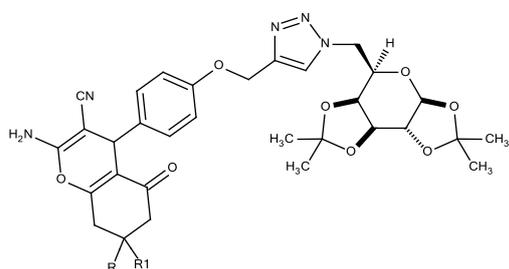
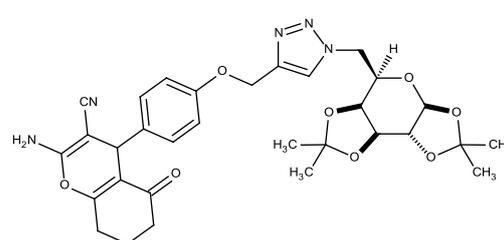
## Códigos adotados

*orto***4HP-5***meta***4HP-6***para***4HP-7**

Derivados da ciclohexano-1,3-diona

*orto***4HP-8***meta***4HP-9***para***4HP-10**

- ✚ Por fim, tem-se a formação do núcleo 1,2,3 triazólico através do “Click Chemistry” com os derivados 4HP-7 e 4HP-10, além da utilização dos métodos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e IV, para a caracterização estrutural de todos os compostos sintetizados.

**Click 1****Click 2**

---

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

---

### 4.1. Reagentes e solventes

Para síntese dos compostos foram utilizados os seguintes reagentes e solventes:

- ✚ Brometo de propargila;
- ✚ Benzaldeído;
- ✚ 3,4,5-trimetoxibenzaldeído;
- ✚ 2-tiofenocarbaldeído;
- ✚ *o*-hidroxibenzaldeído;
- ✚ *m*-hidroxibenzaldeído;
- ✚ *p*-hidroxibenzaldeído;
- ✚ Dimedona;
- ✚ Malononitrila;
- ✚ Ciclohexano-1,3-diona;
- ✚ Ureia;
- ✚ Carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ );
- ✚ Ascorbato de sódio;
- ✚ Sulfato de magnésio ( $MgSO_4$ );
- ✚ Sulfato de cobre ( $CuSO_4$ );
- ✚ Fluoreto de tetra-*n*-butilamônio (TBAF);
- ✚ Ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA);
- ✚ Solução de cloreto de sódio saturada ( $NaCl$ )<sub>sat.</sub>;
- ✚ Tetrahidrofurano (THF);
- ✚ Etanol PA (EtOH);
- ✚ Acetona PA;
- ✚ Água destilada;
- ✚ Diclorometano (DCM);
- ✚ Acetoacetato de etila.

## 4.2. Instrumentação e técnicas experimentais

### 4.2.1. Obtenção dos dados espectroscópicos na região do infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) para todos os compostos foram obtidos no espectrofotômetro modelo Varian 640 FT-IR, com varredura na região de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ .

### 4.2.2. Obtenção dos dados espectroscópicos de ressonância magnética nuclear

. Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) foram obtidos em Espectrômetros de 400 ou 300 MHz, utilizando dimetilsulfóxido (DMSO- $d_6$ ) ou clorofórmio ( $\text{CDCl}_3$ ) deuterado. Por outro lado, os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ), foram obtidos em Espectrômetros de 125 ou 75 MHz, empregando-se os mesmos solventes citados anteriormente.

## 4.3. Metodologia para síntese

### 4.3.1. Síntese dos aldeídos *orto*, *meta* e *para* propargiloxi

Em um sistema paralelo, adicionaram-se em três balões de 50 mL, 5,0 mmol dos hidroxibenzaldeídos (*o*-hidroxibenzaldeído (***o*-propargiloxi**), *m*-hidroxibenzaldeído (***m*-propargiloxi**) e *p*-hidroxibenzaldeído (***p*-propargiloxi**)) e 30 mL de acetona. Mantiveram-se as misturas sobre constante agitação, até total dissolução dos aldeídos, em seguida, foram adicionados a cada um dos meios reacionais, 10 mmol de brometo de propargila e 10 mmol de carbonato de potássio anidro. As misturas foram mantidas em refluxo por 4 horas em banho de óleo de silicone a 80°C. O término da reação foi constatado por CCD e após total consumo dos aldeídos, deu-se por encerrada a primeira etapa das reações.

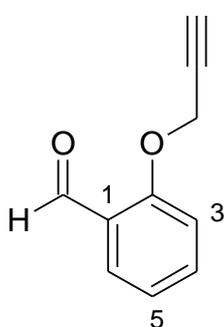
Para purificação dos aldeídos, filtram-se as misturas reacionais,

separadamente, com o intuito de remover o catalizador ( $K_2CO_3$ ), o líquido resultante contendo o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. Após evaporação do solvente, os respectivos produtos obtidos foram mantidos sob pressão reduzida por aproximadamente 3 horas, para torná-los totalmente anidro.

Os rendimentos dos produtos brutos são expressos na Tabela 1. Dados específicos sobre cada composto como, principais bandas nos espectros de infravermelho e sinais de RMN de carbono e hidrogênio serão apresentados nas páginas a seguir, cujos valores serão discutidos nos capítulos posteriores.

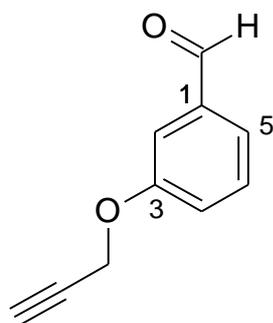
**Tabela 1-** Rendimento dos produtos brutos.

Códigos adotados	Aldeídos sintetizados	Rendimentos brutos (%)	Tempo de reação (h)
<i>o</i> -propargiloxi	<i>o</i> -propargiloxibenzaldeído	80	5
<i>m</i> -propargiloxi	<i>m</i> -propargiloxibenzaldeído	89	5
<i>p</i> -propargiloxi	<i>p</i> -propargiloxibenzaldeído	69	5



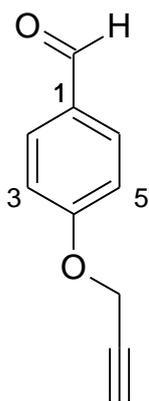
**Figura 3-** Apêndice

**RMN de  $^1H$  de *o*-propargiloxi** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,48 (s), 7,86 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 4,83 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H), 2,60 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H).



**Figura 4-** Apêndice

**RMN de  $^1H$  de *m*-propargiloxi** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,98 (s, 1H), 7,59 – 7,38 (m, 3H), 7,34 – 7,17 (m, 1H), 4,76 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H), 2,57 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H).



**RMN de  $^1\text{H}$  de *p*-propargiloxi** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,90 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,09 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,78 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H), 2,58 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H).

**Figura 5- Apêndice**

#### 4.3.2. Síntese de compostos 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano derivados da dimedona

Em um balão de 25,0 mL adicionaram-se 1,0 mmol de benzaldeído, 1,1 mmol de malononitrila, 4,0 mL de EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:2) v/v, e ureia 10 mol %. A mistura foi mantida sob rigorosa agitação por aproximadamente 20 minutos, até que se formasse um precipitado de coloração branca. Após formação do precipitado, adicionou-se 1,0 mmol de dimedona e o meio reacional foi conservado por 24 horas, com agitação constante à temperatura ambiente. Ao término da reação, obteve-se uma mistura bifásica composta por sólido branco e líquido amarelado, estes constituintes foram separados por filtração a pressão reduzida e o sólido (**4HP-1**) obtido foi lavado exaustivamente com EtOH gelado.

Outros piranos foram sintetizados utilizando os mesmos passos descritos anteriormente, porém variando o aldeído. O 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (**4HP-2**) e 2-tiofenocarbaldeído (**4HP-3**) foram os aldeídos utilizados.

#### 4.3.3. Síntese de 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano derivado do ciclohexano-1,3-diona

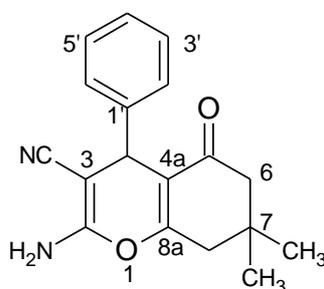
Seguindo a mesma metodologia reportada no item 4.3.2, sintetizou-se, o composto codificado por **4HP-4**, utilizando a ciclohexano-1,3-diona como substância dicarbonílica. A estequiometria da reação foi mantida, constando no

meio reacional 1,0:1,0:1,1 mmol de benzaldeído, ciclohexano-1,3-diona e malononitrila, respectivamente.

Todos os produtos tiveram seus rendimentos calculados e suas estruturas foram ratificadas por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . (Tabela 2)

**Tabela 2-** Rendimentos dos piranos sintetizados.

Códigos adotados	Rendimentos (%)	Tempo de reação (h)
4HP-1	90	19
4HP-2	75	20
4HP-3	80	20
4HP-4	96	24

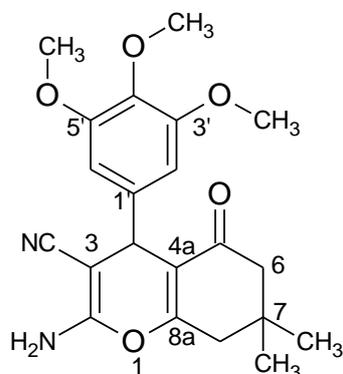


**Figuras 6, 7 e 8-**  
**Apêndice**

**RMN de  $^1\text{H}$  de 4HP-1** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,27 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,21 – 7,09 (m, 3H), 7,00 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,24 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 2,08 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  de 4HP-1** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  196,14, 162,97, 158,95, 145,22, 128,81, 127,62, 120,22, 113,18, 58,73, 50,42, 36,03, 32,28, 28,87, 27,26.

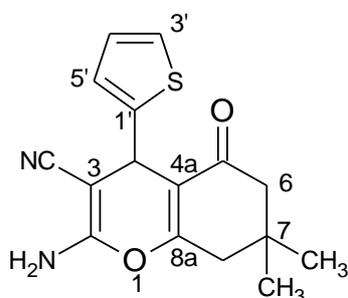
**Dados espectroscópicos de IV de 4HP-1**  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3390, 3319, 3209, 2962, 2356, 2199, 1737, 1677, 1657, 1604, 1554, 1413, 1370, 1342, 1248, 1214, 1160, 1036, 737, 695, 652.



**Figuras 9, 10 e 11-**  
**Apêndice**

**RMN de  $^1\text{H}$  de 4HP-2** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,00 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 2,58-2,49 (m, 2H), 2,29 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 2,15 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  de 4HP-2** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  195,71, 162,76, 158,32, 152,72, 140,45, 136,06, 119,71, 112,30, 104,09, 59,88, 58,28, 55,74, 49,94, 35,57, 31,71, 28,57, 26,53.



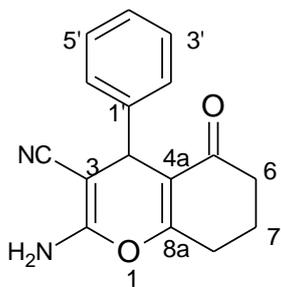
**Figuras 12, 13 e 14-  
Apêndice**

**Dados espectroscópicos de IV de 4HP-2**  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$   
3395, 3302, 31783, 2934, 2833, 2189, 1644, 1505,  
1457, 1417, 1389, 1320, 1245, 1211, 1120, 1034,  
1005, 849, 775, 730, 656.

**RMN de  $^1\text{H}$  de 4HP-3** (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,33  
(dd,  $J = 5,0, 1,2$  Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,97 – 6,83 (m,  
2H), 4,54 (s, 1H), 2,56 (d,  $J = 17,7$  Hz, 1H), 2,43 (d,  $J$   
 $= 17,7$  Hz, 1H), 2,32 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 2,16 (d,  $J =$   
 $16,1$  Hz, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  de 4HP-3** (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  195,97,  
162,95, 159,37, 149,74, 127,27, 124,87, 124,46,  
120,06, 113,40, 58,54, 50,35, 32,21, 30,89, 29,11,  
26,95.

**Dados espectroscópicos de IV de 4HP-3**  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$   
3374, 3319, 3204, 2964, 2879, 2198, 1676, 1658,  
1602, 1417, 1389, 1357, 1246, 1214, 1151, 1036,  
854, 699.



**Figuras 15, 16 e 17-  
Apêndice**

**RMN de  $^1\text{H}$  de 4HP-4** (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,33 –  
7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 3H), 7,02 (s, 2H), 4,20  
(s, 1H), 2,70 – 2,56 (m, 2H) 2,37 – 2,19 (m, 2H), 2,03  
– 1,79 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  de 4HP-4** (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  196,33,  
164,95, 158,93, 145,24, 128,80, 127,58, 126,99,  
120,25, 114,24, 58,68, 36,79, 35,91, 26,94, 20,28.

**Dados espectroscópicos de IV de 4HP-4**  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$   
3321, 3171, 2192, 1719, 1684, 1651, 1603, 1657,  
1453, 1417, 1294, 1261, 1175, 1135, 1066, 1001,  
950, 892, 800, 765, 701, 640.

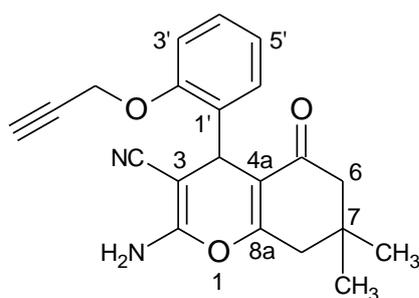
#### 4.3.4. Síntese de novos compostos derivados do 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano propargiloxi

Sintetizaram-se seis novos piranos seguindo as metodologias descritas nos itens 4.3.2 e 4.3.3, porém, utilizando os aldeídos isoméricos *o*-propargiloxibenzaldeído, *m*-propargiloxibenzaldeído e *p*-propargiloxibenzaldeído.

Os compostos dicarbonílicos, dimedona e ciclohexano-1,3-diona foram mantidos, sendo assim, obtiveram-se três piranos isoméricos derivados da dimedona e outros três, derivados da ciclohexano-1,3-diona (**Tabela 3**).

**Tabela 3-** Rendimentos dos piranos propargiloxi sintetizados.

Códigos adotados	Rendimentos (%)	Tempo de reação (h)
4HP-5	70	19
4HP-6	84	19
4HP-7	80	24
4HP-8	71	19
4HP-9	75	19
4HP-10	75	24



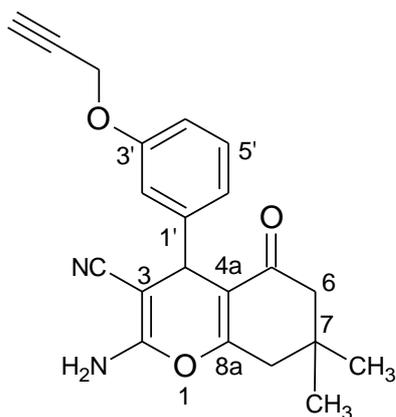
**Figuras 18, 19 e 20-**  
**Apêndice**

**RMN de  $^1\text{H}$  de 4HP-5** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,21 – 7,13 (m, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 2H), 6,90 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 4,75 (dd,  $J = 16,0, 2,4$  Hz, 1H), 4,70 (dd,  $J = 16,0, 2,4$  Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,56 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 2,53 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 2,46 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 2,24 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 2,06 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  de 4HP-5** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  196,11, 163,50, 159,44, 155,60, 133,00, 129,62, 128,20, 121,55, 120,32, 113,29, 112,25, 79,85, 78,51, 57,57, 56,57, 50,54, 32,23, 29,02, 27,40.

**Dados espectroscópicos de IV de 4HP-5**

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3460, 3323, 3248, 3183, 2194, 1681, 1657, 1598, 1492, 1458, 1414, 1369, 1295, 1259, 1215, 1144, 1121, 1022, 921, 858, 756, 703, 677, 644.

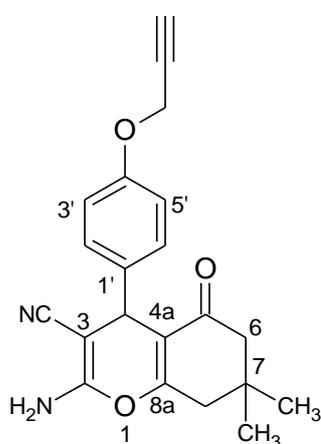


**Figuras 21, 22 e 23-**  
**Apêndice**

**RMN de  $^1\text{H}$  de 4HP-6** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,24 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,84 (dd,  $J = 8,0$ , 2,2 Hz, 1H), 6,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,73 – 6,70 (m, 1H), 4,75 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,56 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 2,53 (s, 2H) 2,26 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 2,13 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  de 4HP-6** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  196,14, 163,10, 159,01, 157,77, 146,88, 129,83, 120,61, 120,17, 114,68, 113,00, 112,58, 79,68, 78,73, 58,57, 55,82, 50,44, 35,89, 32,28, 28,82, 27,39.

**Dados espectroscópicos de IV de 4HP-6**  
 $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3458, 3303, 3196, 2965, 2197, 1683, 1663, 1633, 1601, 1488, 1452, 1362, 1275, 1248, 1207, 1140, 1040, 942, 907, 880, 754, 701, 654, 624.



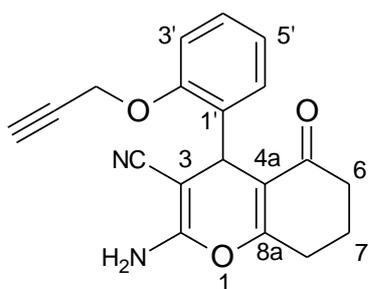
**Figuras 24, 25 e 26-**  
**Apêndice**

**RMN de  $^1\text{H}$  de 4HP-7** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,07 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,76 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,56 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,25 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 2,11 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  de 4HP-7** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  196,18, 162,72, 158,89, 156,37, 138,08, 128,66, 120,28, 115,00, 113,35, 79,86, 78,64, 58,93, 55,78, 50,47, 35,23, 32,27, 28,84, 27,33.

**Dados espectroscópicos de IV de 4HP-7**

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3354, 3284, 3176, 2960, 2190, 1681, 1648, 1604, 1505, 1454, 1412, 1370, 1300, 1253, 1216, 1160, 1025, 976, 932, 847, 776, 714, 689, 652.



**Figuras 27, 28 e 29-  
Apêndice**

**RMN de  $^1\text{H}$  de 4HP-8** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,21 – 7,13 (m, 1H), 7,05 (dd,  $J = 11,2, 4,8$  Hz, 2H), 6,90 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 4,75 (d,  $J = 2,3$  Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,56 (t,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 2,73 – 2,52 (m, 2H), 2,41 – 2,09 (m, 2H), 2,08 – 1,79 (m, 2H).

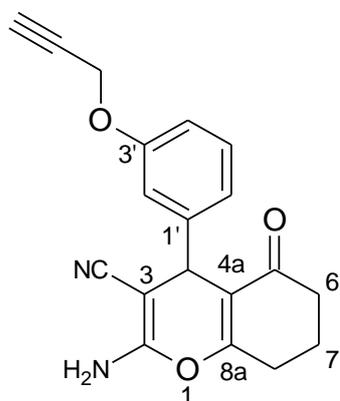
**RMN de  $^{13}\text{C}$  de 4HP-8** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  196,26, 165,41, 159,33, 155,62, 133,21, 129,43, 128,12, 121,64, 120,31, 113,38, 79,90, 78,37, 57,68, 56,53, 36,86, 31,24, 27,03, 20,34.

**Dados espectroscópicos de IV de 4HP-8**

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3384, 3286, 3201, 2191, 1740, 1682, 1650, 1606, 1491, 1458, 1408, 1294, 1263, 1210, 1170, 1136, 1115, 1066, 1003, 934, 860, 758, 682, 642.

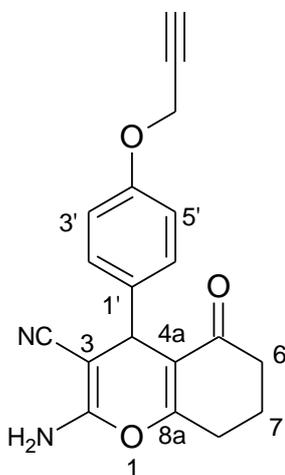
**RMN de  $^1\text{H}$  de 4HP-9** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,23 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,84 (dd,  $J = 8,0, 2,8$  Hz, 1H), 6,79 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 6,73 – 6,68 (m, 1H), 4,75 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,57 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 2,70 – 2,56 (m, 2H), 2,37 – 2,21 (m, 2H), 2,03 – 1,82 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  de 4HP-9** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  196,33, 165,10, 158,99, 157,74, 146,88, 129,81, 120,59, 120,21, 114,44, 114,02, 112,63, 79,70, 78,72, 58,43, 55,76, 36,77, 35,71, 26,92, 20,28.

**Dados espectroscópicos de IV de 4HP-9**

**Figuras 30, 31 e 32-  
Apêndice**

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3311, 3274, 3163, 2198, 1679, 1640, 1604, 1486, 1449, 1370, 1318, 1260, 1239, 1212, 1146, 1043, 1004, 887, 769, 735, 700, 663.



**Figuras 33, 34 e 35-**  
**Apêndice**

**RMN de  $^1\text{H}$  de 4HP-10** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,09 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,76 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,56 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 2,67 – 2,55 (m, 2H), 2,40 – 2,13 (m, 2H), 2,05 – 1,75 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  de 4HP-10** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  196,37, 164,71, 158,88, 156,36, 138,14, 128,65, 120,32, 115,01, 114,44, 79,88, 78,64, 58,80, 55,78, 36,80, 35,09, 26,92, 20,26.

**Dados espectroscópicos de IV de 4HP-10**  
 $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3458, 3315, 3236, 3174, 2947, 2193, 2119, 1683, 1666, 1597, 1510, 1421, 1367, 1311, 1282, 1258, 1219, 1209, 1174, 1143, 1067, 1020, 930, 839, 781, 741, 708, 681, 647, 628

#### 4.3.5. Síntese de novas moléculas com núcleo 1,2,3- triazólico via *Click Chemistry*

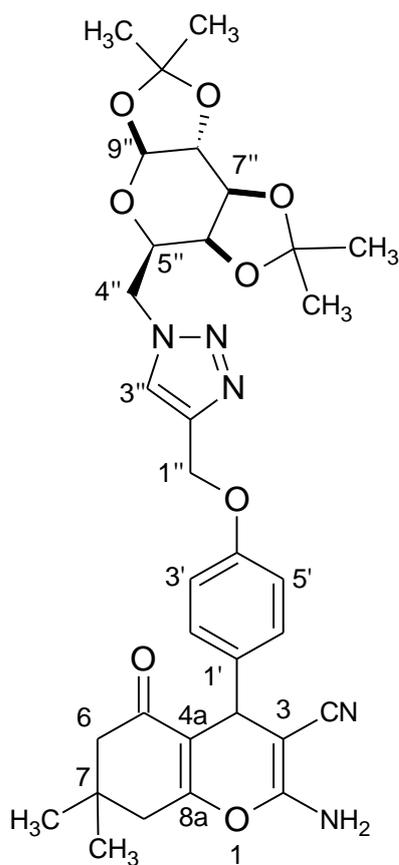
Tomando um balão de 25 mL, adicionou-se ao mesmo 0,5 mmol de **4HP-7**, 0,5 mmol da azida açúcar (**25**), 1,0 mL de solução a 1,0 mol/L de TBAF em THF, 0,05 mmol de ascorbato de sódio, 0,05 mmol de  $\text{CuSO}_4$  e 10 mL de solução de DCM/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1 v/v). Manteve-se a mistura em constante agitação, à temperatura ambiente por 24 horas. Ao término da reação, lavou-se a mistura resultante com 10 mL de solução de EDTA a 0,1 mol/L e em seguida, extraiu-se-a com acetato de etila por três vezes, com porções de 10 mL. Lavou-se a camada orgânica com solução aquosa de  $\text{NaCl}_{\text{sat}}$ , e seco-a sob  $\text{MgSO}_4$  anidro. A mistura foi filtrada e em seguida, evaporou-se o solvente, resultando em um sólido cristalino amarelo, o qual foi codificado por **Click 1**.

O mesmo procedimento foi seguido para formação do anel triazólico com

o 4HP-10. Na Tabela 4 são expressos os rendimentos das reações.

**Tabela 4-** Rendimento dos compostos triazólicos

Códigos adotados	Rendimentos (%)	Tempo de reação (h)
Click 1	79	24
Click 2	77	24

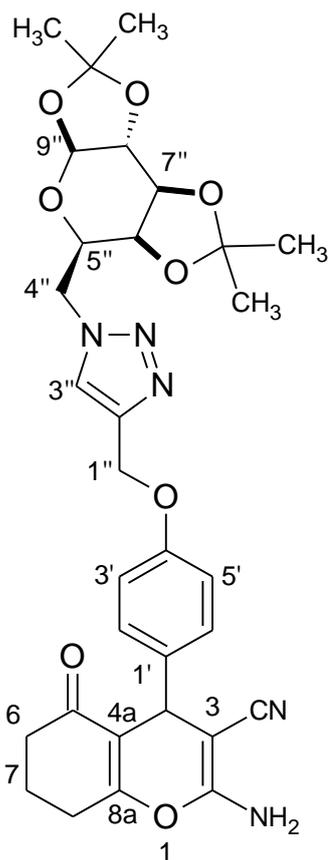


**RMN de  $^1\text{H}$  de Click 1** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (s, 1H), 7,16 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,53 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,65 (dd,  $J = 7,6, 2,6$  Hz, 1H), 4,61 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 4,48 (dd,  $J = 14,2, 8,3$  Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,35 – 4,31 (m, 1H), 4,24 – 4,17 (m, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,22 (d,  $J = 3,0$  Hz, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  de Click 1** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196,05, 161,39, 157,56, 157,28, 143,85, 136,08, 128,66, 124,06, 118,88, 114,76, 114,12, 109,85, 109,05, 96,18, 71,04, 70,67, 70,26, 67,09, 63,17, 61,98, 61,96, 50,65, 50,50, 40,61, 34,70, 32,17, 28,84, 27,66, 25,95, 25,89, 24,86, 24,38.

**Figuras 36, 37 e 38-**  
**Apêndice**

**Dados espectroscópicos de IV de Click 1**  
 $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2960, 2932, 2193, 1678, 1665, 1607, 1508, 1464, 1367, 1251, 1212, 1162, 1112, 1066, 1005, 906, 851, 735, 639.



**Figuras 39, 40 e 41-**  
**Apêndice**

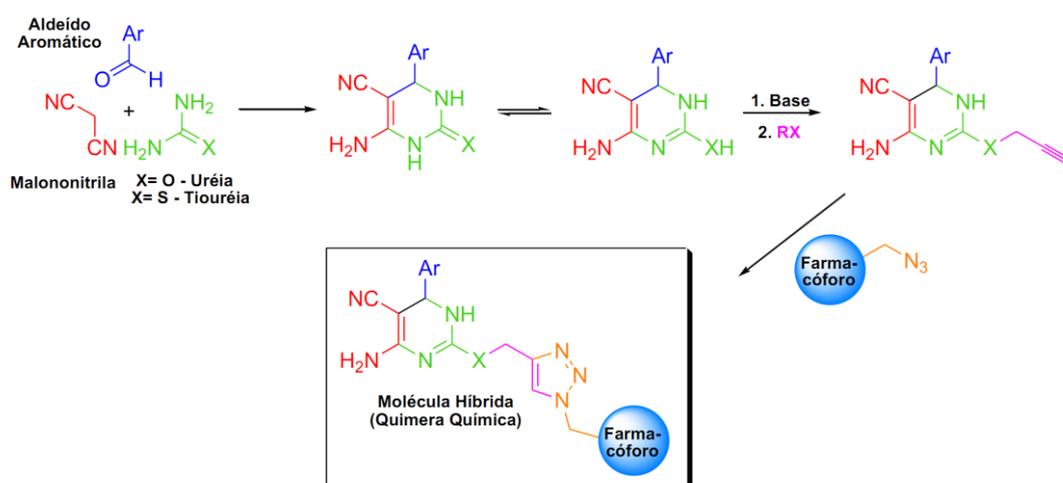
**RMN de  $^1\text{H}$  de Click 2** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (s, 1H), 7,17 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,91 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,53 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,65 (dd,  $J = 7,4, 2,3$  Hz, 1H), 4,61 (d,  $J = 4,1$  Hz), 4,48 (dd,  $J = 14,2, 8,3$  Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,34 (dd,  $J = 4,9, 2,4$  Hz, 1H), 4,21 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,68 – 2,48 (m, 2H), 2,41 – 2,30 (m, 2H), 2,02-1,97(m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  de Click 2** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196,11, 163,06, 157,49, 157,33, 143,88, 136,08, 128,71, 124,06, 118,82, 115,40, 114,79, 109,87, 109,08, 96,21, 71,07, 70,70, 70,29, 67,12, 63,32, 62,00, 50,52, 36,82, 34,59, 26,99, 25,97, 25,91, 24,88, 24,40, 20,11.

**Dados espectroscópicos de IV de Click 2**  
 $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2192, 2102, 1732, 1676, 1607, 1508, 1458, 1366, 1299, 1243, 1211, 1173, 1136, 1111, 1066, 1003, 902, 861, 786, 746, 638.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na tentativa de obter compostos pertencentes à classe das diidropirimidinonas via protocolo de Biginelli modificado (**Figura 9**), foram feitos variados experimentos com o objetivo de ajustar as condições experimentais. Modificações na temperatura, tempo de reação, uso de catalisadores (Catálise ácida ou básica) e tipos de solventes foram avaliados durante as reações. Embora várias metodologias<sup>50-52</sup> tenham sido utilizadas para a obtenção da DHPM de interesse, neste trabalho não foi possível ajustar as condições experimentais que tornasse plausível a síntese total da mesma, sendo assim, para obter novas moléculas com núcleo 1,2,3-triazólico, seguiram-se outras rotas sintéticas, nas quais foram obtidas com total sucesso.



**Figura 9-** Formação de híbridos de uma DHPM-Farmacóforo com click chemistry.

Durante as tentativas, constatou-se a formação do intermediário via condensação de Knoevenagel (**Figura 1-Apêndice**) através da adição nucleofílica da malononitrila à carbonila do benzaldeído, entretanto as reações não se completavam ao longo do tempo, obtendo como produto uma mistura complexa não identificada (**Figura 2-Apêndice**). Sendo assim, o trabalho foi reiniciado propondo-se a síntese multicomponente de 4H-Piranos e seus

38 <sup>50</sup> OLVERA, R. G; et al. Multicomponent Click Synthesis of New 1,2,3-Triazole Derivatives of Pyrimidine Nucleobases: Promising Acidic Corrosion Inhibitors for Steel. *Molecules*, 2013, 18(12):15064-79.

<sup>51</sup> XIA, S; et al. An efficient and facile synthesis of novel substituted pyrimidine derivatives: 4-amino-5-carbonitrile-2-nitroaminopyrimidine. *Res Chem Intermed*, 2012, 38:2435-2442.

<sup>52</sup> BALUJA, S; et al. Synthesis and antimicrobial screening of 1,6-dihydropyrimidine derivatives. *Archives of Applied Science Research*, 2010, 2 (2): 72-78.

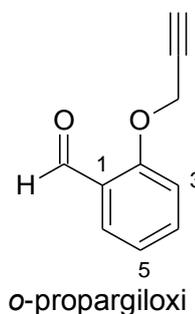
derivados, visando a síntese de híbridos com núcleo 1,2,3-triazóis, que era igualmente, o desígnio inicial desde trabalho porém, por meio de outras rotas sintéticas (Apresentado na **Figura 9**).

Obtiveram-se os derivados do 4H-Pirano com esqueleto 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano (**4HP-1 a 4HP-10**) utilizando-se reações “one-pot” tricomponente entre os aldeídos (benzaldeído, 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, 2-tiofenocarbaldeído, e os aldeídos isoméricos *orto*, *meta* e *para* propargiloxibenzaldeído), malononitrila e as 1,3-dicetonas (dimedona e ciclohexano-1,3-diona). Por fim, submeteram-se os derivados **4HP-7** e **4HP-10** a reação tipo “Click” com o azido açúcar **25** para formação do sistema 1,2,3-triazol.

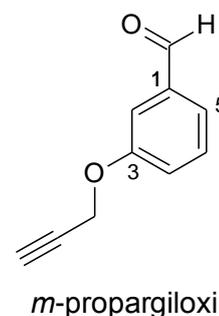
### 5.1. Síntese dos aldeídos isoméricos (*orto*, *meta* e *para* hidroxibenzaldeído)

Os aldeídos isoméricos foram sintetizados de acordo com o protocolo descrito na literatura.<sup>53</sup> Suas estruturas foram identificadas por meio dos dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H.

Os principais sinais observados nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H comuns aos aldeídos, apresentam-se como tripletos (t) e dupletos (d) com constante de acoplamento (J) 2,4 Hz, em deslocamento químico ( $\delta$ ) 2,58 e 4,76 ppm respectivamente. Estes sinais são atribuídos aos hidrogênios C≡H e CH<sub>2</sub> do grupo propargiloxi.



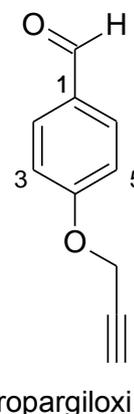
Na região de hidrogênio aromático as multiplicidades dos sinais foram averiguadas diferencialmente, pois estes hidrogênios estão em ambientes químicos diferentes devido à disparidade na posição do grupo propargiloxi em cada anel aromático. No espectro do aldeído com isomeria *orto*, a região mencionada apresentou-se como 2 multipletos (m) em  $\delta$  7,16–7,06 e 7,62 – 7,53 ppm referentes a H-3, H-4, H-5 e um duplo dupletos (dd) em  $\delta$  7,86 ppm com  $J = 7,7, 1,8$  Hz, atribuído ao H-6. Para o



isômero *meta*, os m estão expostos em  $\delta$  7,29–7,23 ppm integrado para 1 hidrogênio (H-4) e em  $\delta$  7,55 – 7,44 integrado para 3, atribuído a H-2, 5 e 6.

A região de hidrogênio aromático para o *p*-propargiloxi, é constituída por 2 dubletos com  $J = 8,8$  Hz em  $\delta$  7,09(H-3 e H-5) e 7,85 (H-2 e H-6), a diferença na multiplicidade dos sinais para este composto, com relação aos outros dois isômeros, deve-se ao fato de *p*-propargiloxi apresentar um plano de simetria, sendo assim, os hidrogênio aromáticos são química equivalentes, fornecendo apenas dois dubletos.

Os sinais destinados ao próton ligado a carbonila aldeídica estão presentes em  $\delta$  10,48 (s), 9,98 (s) e 9,90 (s) pertencentes aos aldeídos *orto*, *meta* e *para* respectivamente. Todos os sinais foram compatíveis com aqueles descritos na literatura<sup>50</sup> para os aldeídos mencionados.



É notório que o nos espectro são expostos outros sinais que não são relacionados aos compostos, o que indica que as substâncias obtidas encontram-se com impurezas, porém, como estas impurezas não interferem nas reações subsequentes, que serão discutidas mais adiante, optou-se por utilizar os aldeídos sintetizados da maneira como se encontravam.

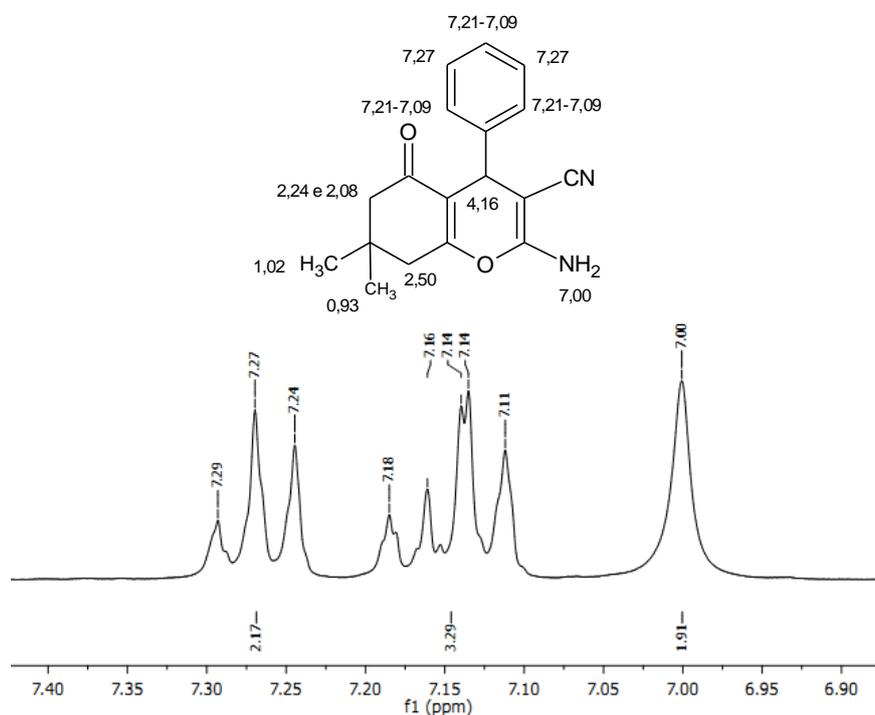
## 5.2. Síntese de 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano derivados da dimedona

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **4HP-1** a **4HP-3** os sinais presentes na região de hidrogênio alifático são similares para todos os piranos, sendo estes sinais referentes à dimedona. Visualizou-se a presença de dois singletos integrados para seis hidrogênios ( $2x$  - $\text{CH}_3$ ) e quatro dubletos, integrados para quatro hidrogênios ( $2x$  - $\text{CH}_2$ ) com  $J = 16,1$  Hz, estando dois desses dubletos sobrepostos ao sinal do solvente ( $\text{DMSO-d}_6$ ). O próton metínico ( $\text{CH}$ ) de cada composto foi observado na região 4,14-4,56. No espectro de **4HP-2** ainda foi analisado a presença de dois singletos instituídos aos substituintes metoxila em  $\delta$  3,63(- $\text{OCH}_3$ ) e 3,73( $2x$  - $\text{OCH}_3$ ), sendo o primeiro referente a metoxila do carbono 4, e o segundo designado as duas metoxilas ligadas ao carbono 3 e 4, que por estarem no mesmo ambiente químico, são expostos como um único singlete. Na região de prótons aromáticos (H-Ar) a similaridade presente no espectro de cada composto é apenas observado com a presença de um

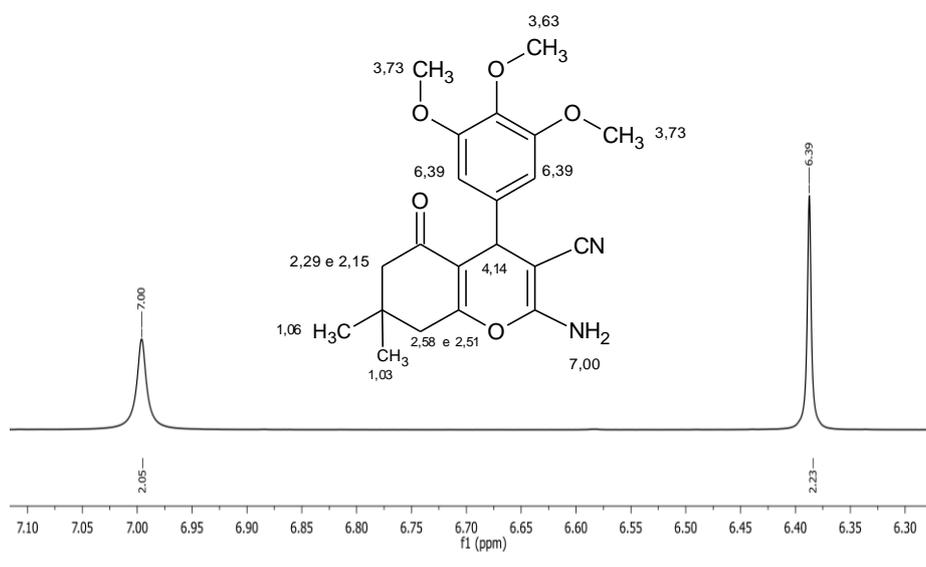
singleto integrado para 2 hidrogênios, que são conferidos ao NH<sub>2</sub>.

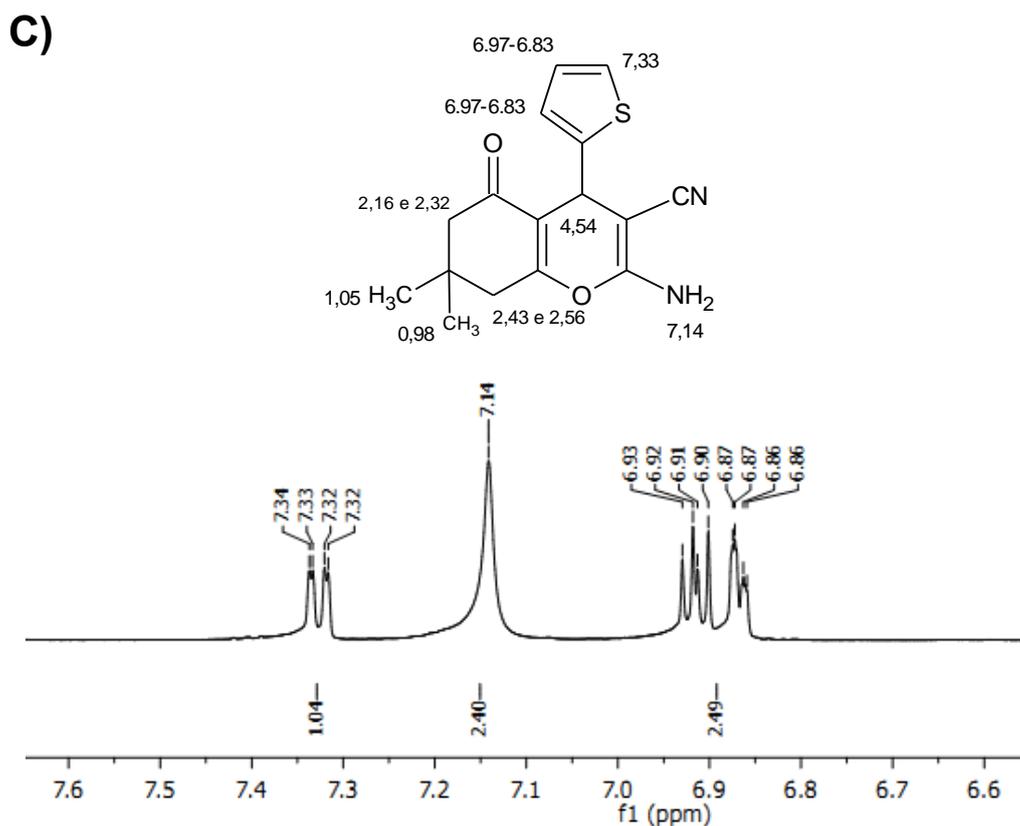
Os sinais expostos na região de hidrogênio aromático (Ar) para **4HP-1** destacaram-se em  $\delta$  7,00 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,21–7,09 (m, 3H, H-2, H-4 e H-6) e 7,27 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H, H-3 e H-5). Por outro lado, a mesma região para o composto **4HP-2**, apresenta apenas dois sinais, sendo em  $\delta$  6,39 (s, 2H) referentes aos H-2 e H-5, e outro em 7,00 (s, 2H), atribuído ao NH<sub>2</sub>. Por fim, os hidrogênios referentes ao anel Ar estão em 6,96 – 6,81 (m, 2H), 7,14 (s, 2H) e 7,33 (dd,  $J = 5,0, 1,2$  Hz, 1H), indicados ao (CH), H-4, H-5 e H-3 sequencialmente. (Figura 10).

A)



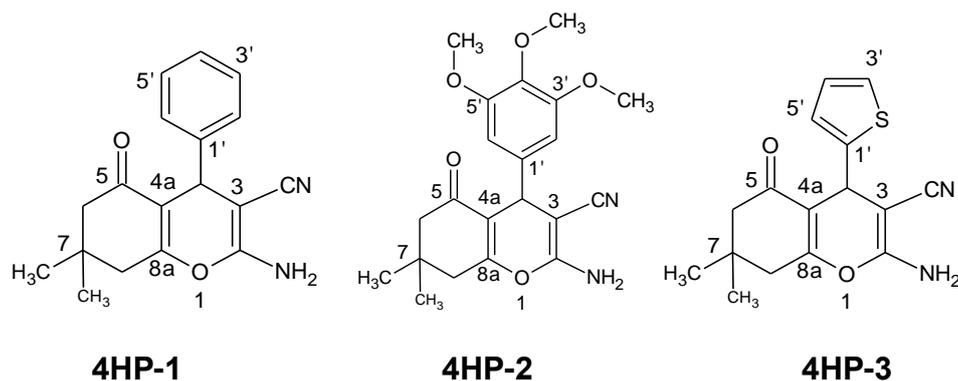
B)





**Figura 8-** Região de próton aromático para: **A)** 4HP-1, **B)** 4HP-2 e **C)** 4HP-3.

A similaridade nos espectros de RMN de <sup>13</sup>C, também é observada para os compostos **4HP-1** a **4HP-3**, sendo os valores de deslocamento químico próximos para os picos da carbonila (C=O), dos carbonos C-6, C-7, C-8, CH<sub>3</sub> e CN, os valores de δ para todos os compostos são expressos em δ [C-2 (158,95) C-3 (58,73) C-4 (36,03) C-4a (127,62) C=O (196,14) C-6 (50,42) C-7 (32,28) C-8 (39,59) C-8a (162,97) CN (120,22) CH<sub>3</sub> (28,87, 27,26), C-1'(145,22) C-2' e C-6'(128,81) C-3' e C-5' (113,18) C-4' (120,22)] referente à **4HP-1**, em δ [C-2 (158,32) C-3 (58,28) C-4(35,57) C-4a (112,30) C=O (195,71) C-6 (49,94) C-7 (31,71) C-8 (39,05) C-8a (162,76) CN (119,71) CH<sub>3</sub> (28,57, 26,53), C-1'(136,06) C-2', C-6'(104,09), C-3', C-5' (152,72) C-4'(140,45) OCH<sub>3</sub> (59,88, 58,28, 55,74)] aludido à **4HP-2** e por fim, em δ [C-2 (159,37) C-3 (58,54) C-4 (32,21) C-4a (113,40) C=O (195,97) C-6 (50,35) C-7 (30,89) C-8 (39,43) C-8a (162,95) CN (120,06) CH<sub>3</sub> (29,11, 26,95.), C-1' (149,74) C-3' (124,87) C-4' (124,46), C-5' (127,27)] designado a **4HP-3**. Estes valores foram compatíveis com aqueles descritos na literatura<sup>42</sup> para os compostos expostos:

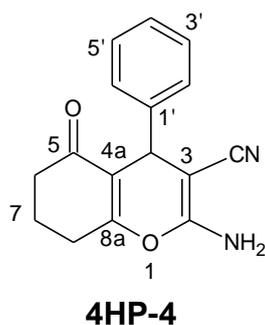


Nos espectros de vibrações eletrônicas na região do IV as principais bandas de absorção foram ressaltadas em 1658-1644  $\text{cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento da ligação ( $\nu$ ) C=O, em 2189-2199  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  C $\equiv$ N, já as bandas de estiramento simétrico ( $\nu_s$ ) de NH<sub>2</sub> foram vistas com intensidade média em 3390-3209  $\text{cm}^{-1}$ .

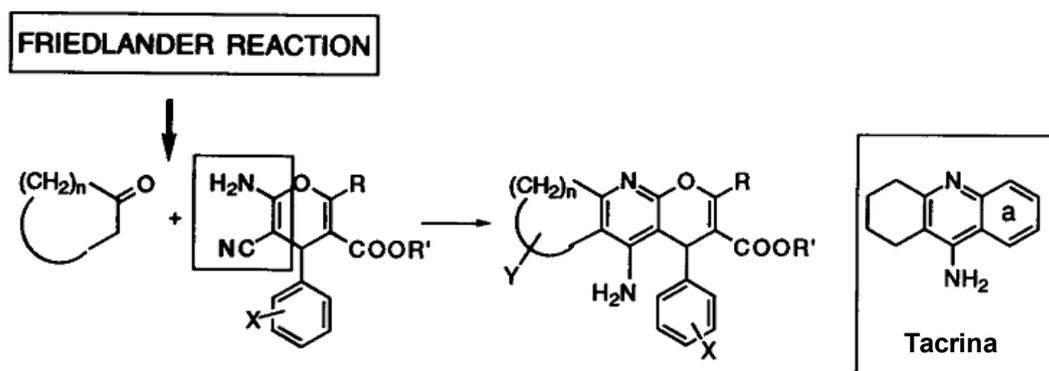
### 5.3. Síntese de 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano derivados da ciclohexano-1,3-diona

A estrutura de **4HP-4** também foi ratificada fazendo uso dos dados de RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C e absorção no IV. Estes espectros são semelhantes com aqueles instituídos ao pirano **4HP-1**, a única diferença é o desaparecimento dos singletos referentes às metilas da dimedona, e o surgimento de três multipletos integrados para 6 hidrogênio em  $\delta$  2,70–2,56 (m, 2H), 2,37–2,19 (m, 2H) e 2,03–1,79 (m, 2H) referentes aos H-8, H-6 e H-7 respectivamente. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C as principais modificações nos valores de  $\delta$  são para C-6 (35,91), C-7 (20,28) e C-8 (26,94).

Por outro lado, no espectro de IV houve um aumento de intensidade da banda de absorção de deformação angular assimétrica ( $\delta_{as}$ ) CH<sub>2</sub> em 1368  $\text{cm}^{-1}$ .



Os compostos descritos foram sintetizados visando o ajuste das condições experimentais para obtenção dos novos piranos que serão discutidos nos tópicos vindouros. No entanto, há relatos do uso dos derivados do 2-Amino-3-Ciano-4H-Piranos para reações com cetonas cíclicas visando a formação de diidropiridinas, análogas da tacrina, um inibidor de acetilcolinesterase com comprovada eficácia no tratamento da doença de Alzheimer. Este processo é conhecido como reação de Friedlander (**Figura 11**).<sup>54</sup>



**Figura 11-** reação de Friedlander com os derivados da 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano.

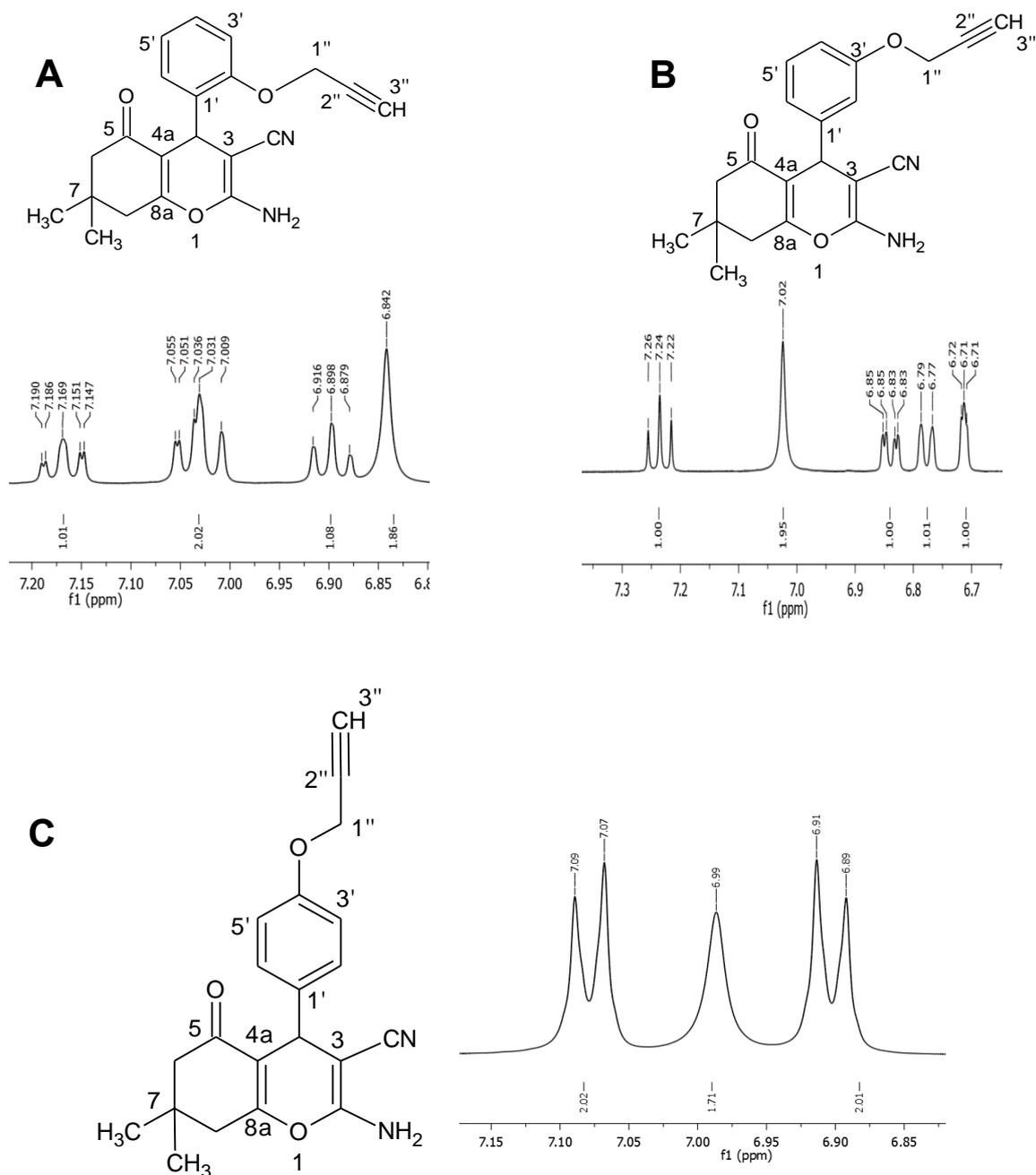
#### 5.4. Síntese de novos compostos derivados do 2-Amino-3-Ciano-4H-Pirano propargiloxi

Os novos piranos isoméricos sintetizados tiveram suas estruturas analisadas por RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e IV, possuem aspecto sólido de coloração branca, com possível temperatura de fusão (Tf) superior a 300 °C, pois na tentativa de determinação do Tf para cada substância, a temperatura máxima do equipamento (300°C) foi atingida e os sólidos não fundiram, sendo assim, não foi possível à determinação das Tf para os isômeros.

Os sinais característicos para os compostos expõem-se no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  como um tripleto e um dubleto com  $J=2,4$  Hz atribuídos ao H-3'' e H-1'' do grupo propargiloxi. Porém, no espectro do isômero *orto*, o dupleto foi duplicado, apresentando-se como dois duplos dubletos (dd), um em  $\delta$  4,75 e outro em  $\delta$  4,70. A isomeria dos compostos é observada pela multiplicidade

44 <sup>54</sup> MARTTNEZ-GRAU, A; *et al.* Friedlander reaction on 2-amino-3-cyano-4H-pyrans: Synthesis of derivatives of 4H-pyran[2,3-b]quinoline, new tacrine analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1997, 7(24)3165–3170.

diferencial nos sinais da região de H-Ar (**Figura 12**). Para o derivado *orto* (**4HP-5**) é apresentada em  $\delta$  6,90 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H, H-6'), 7,08 – 6,99 (m, 2H, H-4' e 5') e 7,20 – 7,13 (m, 1H, H-3'); *meta* (**4HP-6**): 6,74 – 6,67 (m, 1H, H-8'), 6,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-2'), 6,84 (dd,  $J = 8,0, 2,2$  Hz, 1H, H-4') e 7,24 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-5'); *para* (**4HP-7**): 6,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, H-3' e H-5'), 6,99 (s, 2H, H-4) e 7,08 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, H-2' e H-6').



**Figura 12-** Região de H-Ar para **A) 4HP-5**, **B) 4HP-6** e **C) 4HP-7**.

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e IV os picos e estiramentos do grupo propargiloxi são analisados em  $\delta$  57,57 (C-1'), 79,85 (C-2'), 78,51 (C-3') no RMN de  $^{13}\text{C}$  e no IV em  $3176\text{-}3196\text{ cm}^{-1} \nu \equiv \text{CH}$ .

Os outros novos piranos isoméricos (**4HP-8** a **4HP-10**) sintetizados também tiveram suas estruturas confirmadas pelos métodos espectroscópicos já citados. Há analogia entre os espectros destes compostos e os espectros obtidos para **4HP-5** a **4HP-7**, pois o que difere é apenas a 1,3-dicetona utilizada. Sendo assim, há o desaparecimento dos singletos referentes a  $\text{CH}_3$  entre 0,96-1,07 ppm no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , e em 28,57 a 26,53 no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , além da  $\delta_{\text{as}}$  para  $\text{CH}_2$  ser mais intensificada na região de impressão digital nos espectros dos piranos **4HP-8** a **4HP-10**. Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  encontram-se tabelados na integra (**Tabela 5 e 6**).

**Tabela 5-** Valores de deslocamentos químicos de hidrogênio ( $\delta_{\text{H}}$ ) para 4HP-5 a 4HP-7

Posições	4HP-5 ( $\delta_{\text{H}}$ )	4HP-6 ( $\delta_{\text{H}}$ )	4HP-7 ( $\delta_{\text{H}}$ )
2	---	---	--
3	---	---	--
4	4,44 (s)	4,16 (s)	4,14 (s)
4a	---	---	---
C=O	---	----	---
6	2,53 (d, $J_a = 16$ Hz) e 2,46 (d, $J_b = 16$ Hz)	2,52(s)	2,51(s)
7	---	---	---
8	2,24 (d, $J_a = 16,1$ Hz) e 2,06 (d, $J_b = 16,1$ Hz)	2,26 (d, $J_a = 16,1$ Hz) e 2,13 (d, $J_b = 16,1$ Hz)	2,25 (d, $J_a = 16,1$ Hz) e 2,11 (d, $J_b = 16,1$ Hz)
8a	---	---	---
1'	---	---	----
2'	---	6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)	7,08 (d, $J = 8,8$ Hz)
3'	7,20 – 7,13 (m)	----	6,90 (d, $J = 8,8$ Hz)
4'	7,08 – 6,99 (m)	6,84 (dd, $J = 8,0, 2,2$ Hz)	----
5'	7,08 – 6,99 (m)	7,24 (t, $J = 7,9$ Hz)	6,90 (d, $J = 8,8$ Hz)
6'	6,90 (t, $J = 7,4$ Hz)	6,74 – 6,67 (m)	7,08 (d, $J = 8,8$ Hz)
1''	4,75 (dd, $J_a = 16,0, 2,4$ Hz) e 4,70 (dd, $J_b = 16,0, 2,4$ Hz)	4,75 (d, $J = 2,4$ Hz)	4,76 (d, $J = 2,4$ Hz)

2''	---	---	---
3''	3,56 (t, $J = 2,4$ Hz)	3,56 (t, $J = 2,4$ Hz)	3,55 (t, $J = 2,24$ Hz)
NH <sub>2</sub>	6,84 (s)	7,02 (s)	6,99 (s)

**Tabela 6-** Valores de deslocamentos químicos de hidrogênio ( $\delta_H$ ) para 4HP-8 a 4HP-10

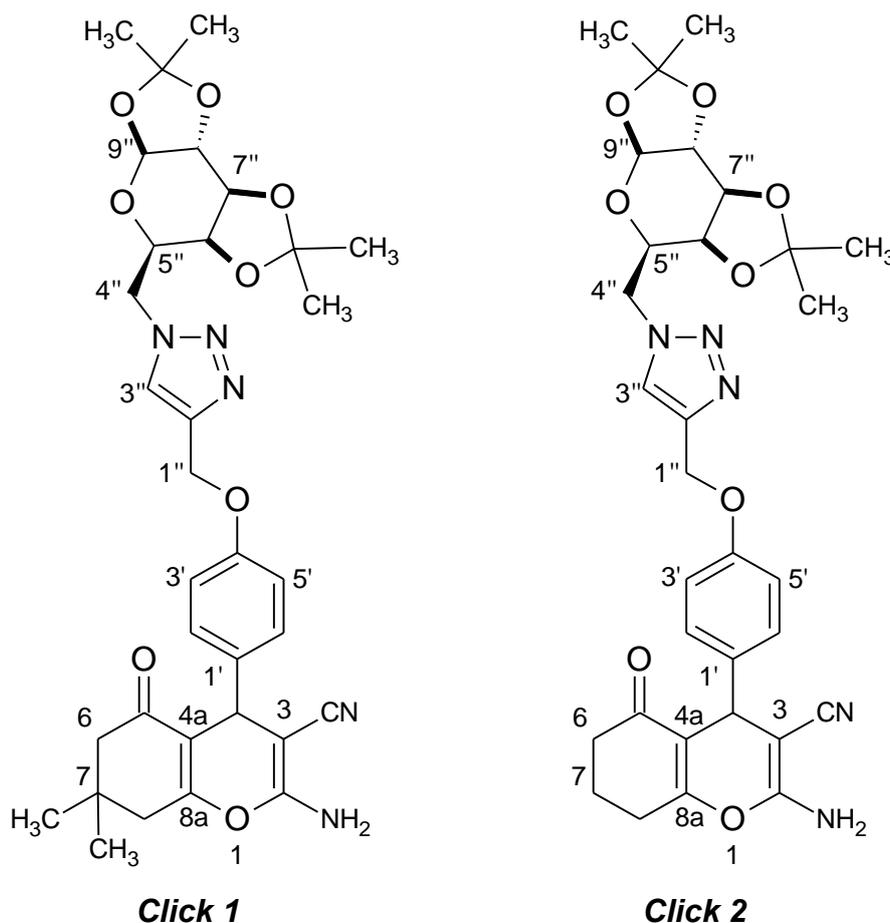
Posições	4HP-8	4HP-9	4HP-10
2	---	---	--
3	---	---	--
4	4,46 (s)	4,17 (s)	4,15
4a	---	---	---
C=O	---	----	---
6	2,41 – 2,09 (m)	2,37 – 2,21 (m)	2,40 – 2,13 (m)
7	2,08 – 1,79 (m)	2,03 – 1,82 (m)	2,05 – 1,75 (m)
8	2,73 – 2,52 (m)	2,70 – 2,56 (m)	2,67 – 2,55 (m)
8a	---	---	---
1'	---	---	----
2'	---	6,79 (d, $J = 8,0$ Hz)	7,08 (d, $J = 8,8$ Hz)
3'	7,21 – 7,13 (m)	----	6,90 (d, $J = 8,8$ Hz)
4'	7,05 (dd, $J = 11,2, 4,8$ Hz)	6,84 (dd, $J = 8,0, 2,8$ Hz)	----
5'	7,05 (dd, $J = 11,2, 4,8$ Hz)	7,23 (t, $J = 7,9$ Hz)	6,90 (d, $J = 8,8$ Hz)
6'	6,90 (t, $J = 7,4$ Hz)	6,73 – 6,68 (m)	7,08 (d, $J = 8,8$ Hz)
1''	4,75 (d, $J = 2,4$ Hz)	4,75 (d, $J = 2,4$ Hz)	4,76 (d, $J = 2,4$ Hz)
2''	---	---	---
3''	3,56 (t, $J = 2,4$ Hz)	3,56 (t, $J = 2,4$ Hz)	3,56 (t, $J = 2,24$ Hz)
NH <sub>2</sub>	6,84 (s)	7,02 (s)	6,98 (s)

### 5.5. Síntese de novas moléculas com núcleo 1,2,3- triazólico via “Click Chemistry”

As duas novas moléculas sintetizadas apresentaram-se como um sólido cristalino de coloração amarelada, o primeiro composto codificado por *Click 1* foi formado por meio da reação *Click Chemistry* com o pirano 4HP-7, já o segundo composto, foi codificado por *Click 2*, derivado de 4HP-10. Os produtos foram obtidos com rendimento de 79% (**Click 1**) e 77% (**Click 2**).

Comparando os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do *Click 1* e *Click 2* com os seus precursores (**4HP-7** e **4HP-10** respectivamente), observaram-se o surgimento de quatro novos singletos com  $\delta$  1,50 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H) e 1,30 (s, 3H). Outros sinais foram vistos em 4,75 a 4,01 (ppm), cuja região é conhecida como região de glicosídeos.<sup>55</sup> Além disso constatou-se o desaparecimento do tripleto 3,56 ( $J= 2,4$  Hz) e duplete 4,76 ( $J= 2,4$  Hz), que eram designados aos H-1'' e H-3'' do grupo propargiloxi presente em **4HP-7** e **4HP-10**. O surgimento e o desaparecimentos dos sinais citados, juntamente com os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  e IV, foram cruciais para ratificar a estrutura do composto formado.

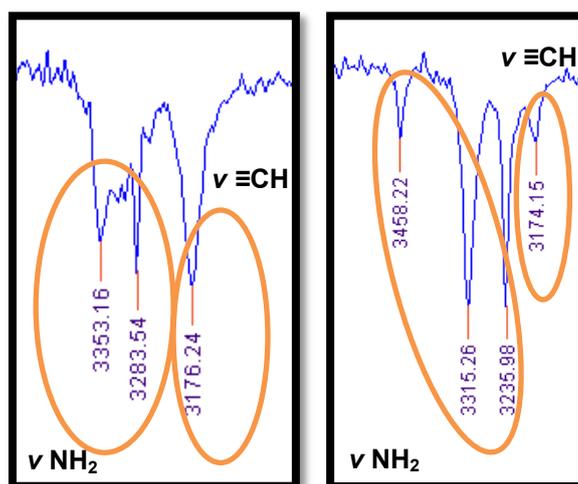
Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram constatado valores de  $\delta$  para os carbonos do anel triazólico em 143,85 (C-2'') e 114,13 (C-3'') e outros entre 70,26 a 96,16 (ppm) para os carbonos do glicosídeo. Outros valores são expressos na **Tabela 7**.



**Tabela 7-** Valores de deslocamentos química de carbono ( $\delta_c$ ) e hidrogênio ( $\delta_H$ ) para Click 1 e Click 2.

Posições	$\delta_H$ Click 1	$\delta_c$ Click 1	$\delta_H$ Click 2	$\delta_c$ Click 2
2	---	157,28	---	157,33
3	---	50,50	---	50,52
4	4,36 (s)	40,61	4,38 (s)	---
4a	---	124,06	---	124,06
C=O	---	196,05	---	196,11
6	2,22(d=3,0 Hz)	50,65	2,41 – 2,30 (m)	36,82
7	---	32,17	2,02-1,97 (m)	20,11
8	2,24	34,70	2,68 – 2,48 (m)	26,99
8a	---	161,39	---	163,06
1'	---	136,06	---	136,08
2' e 6'	7,16 (d, $J = 8,8$ Hz)	128,66	7,17 (d, $J = 8,8$ Hz)	128,71
3' e 5'	6.90 (d, $J = 8,8$ Hz,)	114,75	6,91 (d, $J = 8,8$ Hz)	114,79
4'	----	157,56	---	157,49
1''	5,17 (s)	---	5.17 (s)	---
2''	---	143,85	---	143,88
3''	7,79 (s)	114,12	7,79 (s)	114,44
4''	4,24 – 4,17 (m)	---	4,21 (t, $J = 6,4$ Hz)	---
5''	4,65 (dd, $J = 7,6, 2,6$ Hz)	70,26	4,65 (dd, $J = 7,4, 2,3$ Hz)	70,29
6''	4.35 – 4.31 (m)	71,04	4,34 (dd, $J = 4,9, 2,4$ Hz)	71,07
7''	4.48 (dd, $J = 14,2, 8,3$ Hz, 1H)	70,67	4,48 (dd, $J = 14,2, 8,3$ Hz)	70,70
8''	4.61 (d, $J = 4,1$ Hz)	67,06	4,61 (d, $J = 4,1$ Hz)	67,12
9''	5,53 (d, $J = 4,9$ Hz)	96,16	5,53 (d, $J = 4,9$ Hz)	96,21
C≡N	---	118,88	---	118,82
2x(CH <sub>3</sub> )	1,11 (s), 1,03(s)	27,66, 28,84	---	----
2x	1.50 (s), 1.40 (s),	24,38, 24,86,	1.50 (s, ), 1.40 (s),	24,40, 24,88
[O-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O]	1.36 (s), 1.30 (s)	25,89, 25,95	1.36 (s), 1.31 (s)	25,97, 25,91,
2x	---	109,05, 109,85	---	109,87, 109,08
[O-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O]				
NH <sub>2</sub>	---	---	---	----

Uma das observações marcantes ao analisar os dados de IV de Click 1 e Click 2 é o desaparecimento da banda de  $\nu \equiv\text{CH}$  entre 3176-3196  $\text{cm}^{-1}$  (**Figura 13**) e o aumento da intensidade das bandas na região de impressão digital (1300-900  $\text{cm}^{-1}$ ). Este aumento de intensidade contribuiu para a não visualização dos estiramentos  $\text{NH}_2$ .



**Figura 13-** Bandas de  $\nu \text{NH}_2$  e  $\text{CH}$  para A) 4HP-7 e B) 4H-10

---

## 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

---

Os novos compostos 1,2,3-triazólicos sintetizados são possíveis moléculas promissoras bioativas. Estas são substâncias relevantes para a química medicinal, pois podem não só atuar como um grupo farmacofórico, mas, também como uma conexão entre duas ou mais substâncias de interesse, em uma estratégia de hibridação molecular, o que foi exposto neste trabalho.

Os piranos sintetizados mostram-se intermediários interessantes, do ponto de vista sintético, visto que podem ser empregados em reações de acoplamento Friedlaender.

Todas as reações foram realizadas à temperatura ambiente, e os produtos gerados, foram isolados apenas por filtração e/ou extração líquido-líquido, não sendo necessário o uso de métodos cromatográficos para purificação dos mesmos, o que é fascinante para o mundo da síntese orgânica, uma vez que, as reações se processaram sem uso de solventes com custo elevado e com rendimentos consideravelmente atraentes.

Levando em consideração a importância biológica e farmacológica que os 4H-Piranos e seus derivados exibem, sugere-se para incumbências futuras as sínteses de híbridos 1,2,3-triazólico utilizando os demais piranos sintetizados (4HP5, 4HP-6, 4HP-8 e 4HP-9), bem como a utilização de diferentes azidos orgânicas para formação de outros compostos com núcleo 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituído. Ainda propõem-se a realização de ensaios farmacológicos com o intuito de desvendar a bioatividade das novas moléculas descritas neste trabalho.

---

## 7. REFERÊNCIAS

---

- <sup>1</sup> LINDBERG, T.; Strategies and Tactics in organic synthesis; Editor. *Academic Press, Orlando*, 1975, 97, 6116.
- <sup>2</sup> ROCHA, D. R, et al. Aspectos da Síntese Orgânica no Desenvolvimento de Métodos e de Moléculas Biologicamente Ativas. *Revista Processos Químicos*, 2008, 3, 10.
- <sup>3</sup> MENDONÇA, F. J. B. Síntese e Avaliação da Atividade Antimicrobiana de Novos 3,4-dihidro 2,6-diaril-4-oxo-Pirimidina-5-Carbonitrilas. Dissertação de Mestrado. UFPE, 2003.
- <sup>4</sup> KHARB, R, et al. Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2011, 26(1):1-21.
- <sup>5</sup> RHODEN, Cristiano R. Bohn; WESTERMANN, Bernhard; WESSJOHANN, Ludger A.; One-Pot Multicomponent Synthesis of N-Substituted Tryptophan-Derived Diketo piperazines; *Synthesis*; Thieme E-Journals; 13; 2077-2084; 2008.
- <sup>6</sup> Rostovtsev, V. V; Green, L. G; Fokin, V. V; Sharpless, V. V. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(II)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 2596-2599.
- <sup>7</sup> WALLER, R. W, et al. Isocyanide based multicomponent reactions of oxazolidines and related systems. *Tetrahedron* (66) 2010, 6496-6507.
- <sup>8</sup> ZHU, J. Recent Developments in the Isonitrile-Based Multicomponent Synthesis of Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 8, 1133–1144.
- <sup>9</sup> Thomas U. Mayer et al. Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen. *Science*, 1999, 286(5441):971-4.
- <sup>10</sup> UGI, I.; Lohberger, S.; Karl, R. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991, 7, 1139.
- <sup>11</sup> BIGINELLI, P. Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. *Eur. J. Org. Chem.*, 1891, 24, 1317–1319.
- <sup>12</sup> MARQUES, M. V, et al. Reações multicomponentes de biginelli e de mannich nas aulas de química orgânica experimental. uma abordagem didática de conceitos da química verde. *Quim. Nova*, 2012, 35(8), 1696-1699.

- <sup>13</sup> FOLKERS, K., Johnson, T.B. *J. Am. Chem. Soc.* 1933, 55, 3784, *Apud* RAMOS, L. M. Reações de Biginelli Promovidas por um Novo Catalisador de Ferro Ionicamente Marcado. Tese Doutora em Química. Universidade de Brasília, 2012, 60, 4590, 95, 8741
- <sup>14</sup> SWEET, F., Fissekis, J.D. Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 1973.
- <sup>15</sup> KAPPE, C.O.; A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an *N*-Acyliminium Ion Intermediate. *J. Org. Chem.* 1997, 38, 264.
- <sup>16</sup> SHEN, Z.-L.; *et al.* Brønsted base-catalyzed one-pot three-component Biginelli-type reaction: an efficient synthesis of 4,5,6-triaryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one and mechanistic study. *Org. Chem.* 2010, 75(4):1162-7.
- <sup>17</sup> WAN, J.-P.; Liu, Y.; Secondary amine-initiated three-component synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones and thiones involving alkynes, aldehydes and thiourea/urea. *Beilstein J. Org. Chem.* 2014, 10, 287–292.
- <sup>18</sup> KAPPE, C. O.; Synthesis of octahydroquinazolinone derivatives using silica sulfuric acid as an efficient catalyst. *Eur. J. Med. Chem.* 2000, 35, 1043-1052.
- <sup>19</sup> RUSSOWSKY, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; Fátima, A.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; Carvalho, J. E.; *Bioorg. Chem.* 2006, 34, 173.
- <sup>20</sup> OIGMAN, W.,; FRITSCH, M, T. Antagonistas de canais de cálcio. *HiperAtivo*, Vol 5,1998.
- <sup>21</sup> BANERJEE, S.; Horn, A.; Khatri, H.; Sereda, G. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 1878.
- <sup>22</sup> WU, J. Y. C.; *et al.* Reversal of multidrug resistance in cancer cells by pyranocoumarins isolated from *Radix peucedani* . *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 473(1):9-17.
- <sup>23</sup> RAJ, T.; *et al.* Cytotoxic activity of 3-(5 -pheny l- 3 H -[1, 2,4] dithiazol-3-y l)c hromen-4- ones and 4-oxo -4H-chromene- 3-carbothioic acid N-phenylamides. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 44, 3091-3372.
- <sup>24</sup> HANNA, L. Calanolide A : A natural non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *BETA*, 1999, 12(2):8-9

- <sup>25</sup> Moon, D. O.; *et al.* Inhibitory effects of eicosapentaenoic acid on lipopolysaccharide-induced activation in BV2 microglia. *Int. Immunopharmacol.* 2007, (2):222-9.
- <sup>26</sup> DE ANDRADE, V. F.; *et al.* Antimalarial activity of phenazines from lapachol,  $\beta$ -lapachone and its derivatives against *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium berghei* in vivo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14(5):1145-9.
- <sup>27</sup> MORGAN, L. R.; *et al.* Anticancer activity for 4,4' -dihydroxyben-zophenone-2,4-dinitrophenylhydrazone (A-007) analogues and their abilities to interact with lymphoendothelial cell surface markers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 3407-3411
- <sup>28</sup> KUMAR, A.; *et al.* Pyranocoumarins: a new class of anti-hyperglycemic and anti-dyslipidemic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19(22):6447-51.
- <sup>29</sup> ANDREANI, L. L.; *et al.* On some new esters of coumarin-3-carboxylic acid with balsamic and bronchodilator action. *Bull. Chim. Farm.* 1960, 99:583-6.
- <sup>30</sup> PALIWAL, P. K.; *et al.* Green approach towards the facile synthesis of dihydropyrano(c) chromene and pyrano[2,3-d]-pyrimidine derivatives and their biological evaluation. *Med. Chem. Res.* 2013, 22, 2984–2990.
- <sup>31</sup> BHAVANARUSHI, S.; *et al.* Synthesis, cytotoxic, and DNA binding studies of novel fluorinated condensed pirano pyrazoles. *Med. Chem. Res.* 2013, 22, 2446-2454.
- <sup>32</sup> KUMAR, D.; *et al.* A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4 H –pyrans and 2-amino 5-oxo-5,6,7,8- tetrahydro-4H -chromenes. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44(9):3805-9.
- <sup>33</sup> ABDELRAZEKA, F. M.; *et al.* Synthesis and molluscicidal activity of 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H–chromene derivatives. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 2004, 337(9):482-5.
- <sup>34</sup> MACO, J. L.; *et al.* H. Development of methods for the synthesis of chiral, highly functionalized 2-amino-4-aryl-4H-pyrans. *Tetrahedron*, 1994, 5, 1435-1438.
- <sup>35</sup> MAHMOODI, M.; *et al.* Synthesis and in vitro cytotoxicity of poly-functionalized 4-(2-arylthiazol-4-yl)-4H -chromenes. *Arch . P harm.Chem. Life Sci.* 2010, 343, 411 – 416.

- <sup>36</sup> EID, F. A.; et al. Synthesis and antimicrobial evaluation of naphtho[2,1-b]pyrano[2,3-d]pyrimidine and pyrano [3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]-pyrimidine derivatives. *Acta. Pharm.* 2004, 54(1):13-26.
- <sup>37</sup> SMITH, C. W.; et al. The anti-rheumatic potential of a series of 2,4-disubstituted-4H-naphtho[1,2-b]pyran-3-carbonitriles. *Bioorg. Med. Chem.* 1995, 5:2783-2788.
- <sup>38</sup> KUMARAVEL, K.; et al. Multicomponent reactions in water. *Curr. Org. Chem.* 2009, 13, 1820-1841.
- <sup>39</sup> AZATH, I. A.; et al. One-pot multicomponent solvent-free synthesis of 2-Amino-4H-benzo[b]pyrans catalyzed by per-6-Amino- $\beta$ -cyclodextrin. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2013, 1(1), 174–179.
- <sup>40</sup> BRAHMACHARI, G.; et al. Sodium formate-catalyzed one-pot synthesis of benzopyranopyrimidine and 4-thio-substituted 4H-cromenes via multicomponent reaction at room temperature. *J. Heterocyclic Chem.* 2013.
- <sup>41</sup> BANERJEE, S.; et al. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 1878.
- <sup>42</sup> BRAHMACHARI, G.; et al. Facile and One-Pot Access to Diverse and Densely Functionalized 2-Amino-3-Cyano-4H-Pyrans and Pyran-Annulated Heterocyclic Scaffolds via an Eco-Friendly Multicomponent Reaction at Room Temperature Using Urea as a Novel Organo-Catalyst. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2014, 2 (3), 411–422.
- <sup>43</sup> KOLB, H. C.; et al.; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 2004.
- <sup>44</sup> FREITAS, L. B. O.; et al. A Reação “Click” na Síntese de 1,2,3-triazóis: Aspectos Químicos e Aplicações. *Quim. Nova*, 2011.
- <sup>45</sup> VICINI, P.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 4785.
- <sup>46</sup> HOLLA, B. S.; et al.; *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 38, 313.
- <sup>47</sup> MELO, J. O. F.; et al.; *Quim. Nova*, 2006, 29, 569.
- <sup>48</sup> HIMO, F.; et al. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* 2005.
- <sup>49</sup> MORO, A. V.; et al. Synthesis and photophysical properties of fluorescent 2,1,3-benzothiadiazole-triazole-linked glycoconjugates: selective chemosensors for Ni(II) *Tetrahedron*, 2013, 69(1):201–206

- 
- <sup>50</sup> OLVERA, R. G; et al. Multicomponent Click Synthesis of New 1,2,3-Triazole Derivatives of Pyrimidine Nucleobases: Promising Acidic Corrosion Inhibitors for Steel. *Molecules*, 2013, 18(12):15064-79.
- <sup>51</sup> XIA, S; et al. An efficient and facile synthesis of novel substituted pyrimidine derivatives: 4-amino-5-carbonitrile-2-nitroaminopyrimidine. *Res Chem Intermed*, 2012, 38:2435-2442.
- <sup>52</sup> BALUJA, S; et al. Synthesis and antimicrobial screening of 1,6-dihydropyrimidine derivatives. *Archives of Applied Science Research*, 2010, 2 (2): 72-78.
- <sup>53</sup> GIGUÈRE, J. B.; et al. Synthesis of [2]- and [3]rotaxanes through Sonogashira coupling. *Tetrahedron*, 2009, 50(39):4.
- <sup>54</sup> MARTTNEZ-GRAU, A; et al. Friedlander reaction on 2-amino-3-cyano-4H-pyrans: Synthesis of derivatives of 4H-pyran[2,3-b]quinoline, new tacrine analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1997, 7(24)3165–3170.
- <sup>55</sup> BARROS, C. J. P. Síntese e caracterização de 1,2,4-oxadiazóis e o-glicosídeos 2,3-insaturados inéditos. Dissertação de mestrado, UFRFE, 2012.

---

---

# Apêndice

---