



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE  
MATERIAIS - POSMAT

ESTUDO SOBRE O USO DO PENTACLORETO DE NIÓBIO EM REAÇÕES  
MULTICOMPONENTES PARA SÍNTESE DE DERIVADOS DE 4-ARIL-3,4-DI-  
HIDROCUMARINAS

WILLIAN HENRIQUE DOS SANTOS

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

FACULDADE DE CIÊNCIAS

BAURU-SP

2013

WILLIAN HENRIQUE DOS SANTOS

ESTUDO SOBRE O USO DO PENTACLORETO DE NIÓBIO EM REAÇÕES  
MULTICOMPONENTES PARA SÍNTESE DE DERIVADOS DE 4-ARIL-3,4-DI-  
HIDROCUMARINAS

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais (POSMAT) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

Bauru-SP

2013

Santos, Willian Henrique dos

Estudo sobre o uso do pentacloro de nióbio em reações multicomponentes para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas/ Willian Henrique dos Santos -- Bauru: [s.n.], 2013.159 f.; 30 cm

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2013.

1. Pentacloro de Nióbio 2. Reações Multicomponentes 3. Cumarinas.

Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências.

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE WILLIAN HENRIQUE DOS SANTOS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DO(A) FACULDADE DE CIÊNCIAS DE BAURU.**

Aos 22 dias do mês de fevereiro do ano de 2013, às 08:30 horas, no(a) Anfiteatro da Pós-graduação / FC, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências de Bauru, Prof. Dr. PAULO NORONHA LISBOA FILHO do(a) Departamento de Física / Faculdade de Ciências de Bauru, Prof. Dr. VALDEMAR LACERDA JUNIOR do(a) Departamento de Química / Universidade Federal do Espírito Santo, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de WILLIAN HENRIQUE DOS SANTOS, intitulado "ESTUDO SOBRE O USO DO PENTACLORETO DE NÍOBIO EM REAÇÕES MULTICOMPONENTES PARA SÍNTESE DE DERIVADOS DE 4-ARIL-3,4-DI-HIDROCUMARINAS". Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que, após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO

Prof. Dr. PAULO NORONHA LISBOA FILHO

Prof. Dr. VALDEMAR LACERDA JUNIOR

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus por estar vivo e poder fazer parte de todas as suas criações, a Jesus Cristo por suas palavras de ensinamento e sabedoria, nas quais fortaleço minha fé em Deus e na humanidade.

Aos meus pais Maria Aparecida Martins dos Santos e José Artêmio dos Santos, pelo amor, carinho e ensinamentos.

A minha belíssima irmã Vanessa Máira dos Santos por ter sido sempre generosa.

Aos meus avós Maria Aparecida Justo Martins “*em memória*” e Francisco Martins Hubira Filho “*em memória*”, que foram fundamentais no processo de formação do meu caráter. Pelo amor e carinho que tiveram por mim até o fim de suas vidas, por todos os ensinamentos, serei eternamente grato a essas duas incríveis e mais belas pessoas das quais convivi.

A minha maior conquista até o momento, meu filho Francisco Tanamachi dos Santos que, com sua vinda renovou minhas forças ainda mais para continuar meus estudos.

A minha esposa Fabiana Martins Tanamachi pela sua dedicação, amor e carinho.

Ao meu grande orientador Luiz Carlos da Silva Filho por ter me fornecido esta honrosa oportunidade de poder fazer parte deste grupo de pesquisa, pela confiança depositada em mim e pela sua atenção quando precisei. Muito obrigado.

Aos meus colegas do laboratório Anderson, Aloísio (lolo), Bruno (Fish), Lucas (Michelão), Renan, Bruna, Paulinha, Ana Paula, Naiara, Mayara e Giovanni.

Ao professor Manoel pela sua dedicação, generosidade, amor e carinho com que trata, não só a mim, mas, para com todos, sem indiferenças. Muito obrigado.

Aos técnicos Vinicius Palareti, Jacqueline N. Mendonça e José Carlos Tomas pelas análises de RMN de hidrogênio, RMN de carbono 13, IV-TF e HRMS.

Ao Programa de Pós-Graduação de Ciência e Tecnologia de Materiais (POSMAT).

A Capes pela bolsa concedida, fundamental para continuidade deste trabalho.

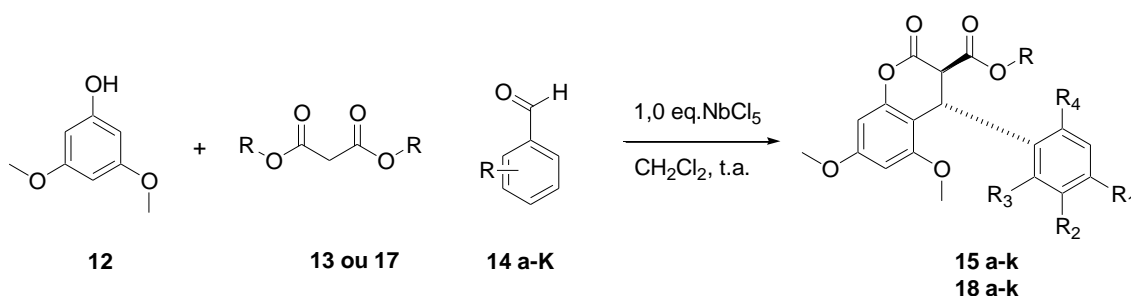
A CBMM (Companhia Brasileira de Mineralogia e mineração) pelo pentacloro de nióbio fornecido durante este trabalho.

**Eis que vos envio como ovelhas em meio aos lobos; portanto, sedes prudentes como as serpentes e s mplices como as pombas.**

*“Mateus 10.16”*

## Resumo

O presente trabalho retrata o estudo do pentacloro de nióbio ( $\text{NbCl}_5$ ) como ácido de Lewis em reações multicomponentes para a síntese de compostos derivados de 4-aryl-3,4-di-hidrocumarinas. Estes compostos foram obtidos através da reação entre o derivado fenólico (3,5-dimetóxi-fenol), aldeídos aromáticos e malonato de dimetila ou dietila na presença do pentacloro de nióbio, em um mesmo *pot* reacional. Foram estudados os tempos reacionais. Também foram avaliados os percentuais dos produtos formados. As reações se procederam primeiramente com a reação de condensação de Knoevenagel entre o malonato de dimetila ou etila com o aldeído aromático e em seguida ocorre a reação de hidroarilação do éster benzilidênico formado com o derivado fenólico seguida da reação de transesterificação intramolecular.



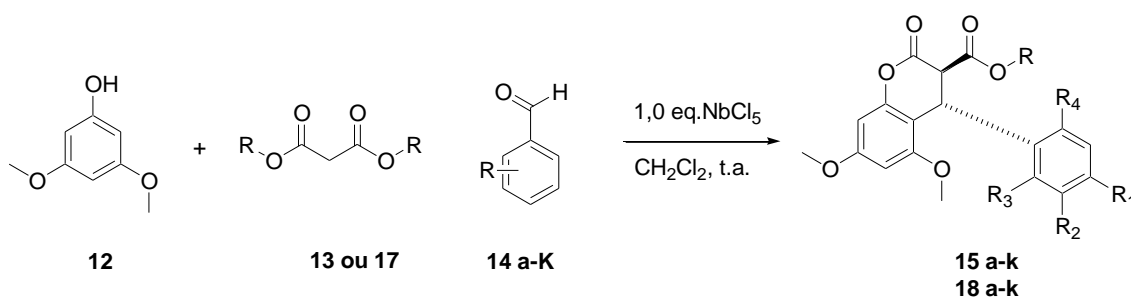
Juntamente com os estudos de sistemática reacional, foi feita a caracterização estrutural completa de todos os compostos sintetizados por: Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 e espectrometria de massas de alta resolução.

Foram realizados também, avaliações sobre a mortalidade, a atividade motora e o pareamento de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*, agente causador da esquistossomose, devido à ampla faixa de atividade biológica que a classe de derivados cumarínicos apresenta.

**Palavras-chave:** Pentacloro de Nióbio, Reações Multicomponentes, Cumarinas.

## Abstract

The present work shows the study about of niobium pentachloride ( $\text{NbCl}_5$ ) as Lewis acid on multicomponent reactions for the synthesis of 4-aryl-3,4-hydrocoumarin derivatives. These compounds were obtained by the reaction between the phenolic derivative (3,5-dimethoxyphenol), aromatic aldehydes and dimethyl or diethyl malonate in the presence of niobium pentachloride, by *one pot* reaction. Reaction times were analysed. We also evaluated the yields of the products obtained. The reactions proceeded first by the Knoevenagel condensation between dimethyl malonate or diethyl malonate and the aromatic aldehyde. Then, occur the hydroarylation of benzilidenic ester by the phenol used followed by the intramolecular transesterification reaction in the presence of niobium pentachloride.



In addition to the synthetic studies a complete structural characterization of all compounds was performed using of spectroscopy absorption in the infrared, nuclear magnetic resonance of hydrogen, nuclear magnetic resonance of carbon 13 and high resolution mass spectrometry.

Were also performed, evaluations on mortality, motor activity and pairing of adult worms of *Schistosoma mansoni*, agent of schistosomiasis, due to the wide range of biological activity presented by coumarin derivatives.

**Keywords:** Niobium Pentachloride, Multicomponent Reactions, Coumarins.



## Lista de Abreviaturas

AL	Ácido de Lewis
CCD	Cromatografia em camada delgada
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometria de massa
EtOAc	Acetato de etila
IV-TF	Espectroscopia na região do infravermelho com Transformada de Fourier
MS	Espectrometria de massas
mmol	milimol
NbCl <sub>5</sub>	Pentacloroeto de nióbio
RMC	Reação multicomponente
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
TMS	Tetrametilsilano

## Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura dimérica do Nb <sub>2</sub> Cl <sub>10</sub> .....	6
Figura 2. Modelo esquemático das Reações Multicomponentes.....	14
Figura 3. Cumarina e Cromona.....	17
Figura 4. Exemplos de 3,4-di-hidrocumarinas naturais.....	18
Figura 5. Splitomicina e derivados.....	19
Figura 6. Estrutura do composto (4) e das cumarinas (5) e (6).....	20
Figura 7. Cumarina (7) e 7-hidroxycumarina (8).....	21
Figura 8. Cumarinas isoladas da CalophyllumLinn.Inophyllum.....	22
Figura 9. Algumas cumarinas comumente utilizadas em lasers de corante.....	23
Figura 10. Benzaldeídos utilizados nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas na presença de NbCl <sub>5</sub> .....	29
Figura 11. Espectro de RMN de Hidrogênio éster benzilidênico (16).....	32
Figura 12. Espectro de RMN de Hidrogênio do composto 15a.....	35
Figura 13. Espectro de RMN de Carbono 13 do composto 15a.....	37
Figura 14. Espectro de IV-TF do composto 15a.....	39
Figura 15. Espectro de HRMS do composto 15a.....	40
Figura 16. Espectro de HRMS do composto 15a, com adição de agente complexante..	41

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidroumarinas ( <b>15a-k</b> ) na presença de NbCl <sub>5</sub> .....	30
Tabela 2. Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>15a</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	36
Tabela 3. Dados espectrais de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>15a</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	38
Tabela 4. Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidroumarinas ( <b>18a-k</b> ) na presença de NbCl <sub>5</sub> .....	43
Tabela 5. Atividade esquistossomicida <i>in vitro</i> dos compostos <b>15(a-k)</b> .....	46
Tabela 6. Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>15a</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	77
Tabela 7. Dados espectrais de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>15a</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	78
Tabela 8. Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>15b</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	80
Tabela 9. Dados espectrais de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>15b</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	81
Tabela 10. Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>15c</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	83
Tabela 11. Dados espectrais de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>15c</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	85
Tabela 12. Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>15d</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	87
Tabela 13. Dados espectrais de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>15d</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	88
Tabela 14. Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>15e</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	91
Tabela 15. Dados espectrais de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>15e</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	92
Tabela 16. Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>15f</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	94
Tabela 17. Dados espectrais de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>15f</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	95
Tabela 18. Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>15g</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	97
Tabela 19. Dados espectrais de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>15g</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	98
Tabela 20. Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>15h</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	100
Tabela 21. Dados espectrais de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>15h</b> (CDCl <sub>3</sub> ).....	102

Tabela 22. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>15i</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	103
Tabela 23. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>15i</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	104
Tabela 24. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>15j</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	106
Tabela 25. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>15j</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	107
Tabela 26. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>15k</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	109
Tabela 27. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>15k</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	110
Tabela 28. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18a</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	112
Tabela 29. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18a</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	113
Tabela 30. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18b</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	115
Tabela 31. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18b</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	116
Tabela 32. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18c</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	118
Tabela 33. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18c</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	119
Tabela 34. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18d</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	121
Tabela 35. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18d</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	122
Tabela 36. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18e</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	124
Tabela 37. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18e</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	125
Tabela 38. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18f</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	127
Tabela 39. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18f</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	128
Tabela 40. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18g</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	130
Tabela 41. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18g</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	132
Tabela 42. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18h</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	133
Tabela 43. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18h</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	134
Tabela 44. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18i</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	136
Tabela 45. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18i</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	137
Tabela 46. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18j</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	139
Tabela 47. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18j</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	140
Tabela 48. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18k</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	142

Tabela 49. Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18k</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).....	143
--	-----

## Sumário

<b>Capítulo 1- Introdução.....</b>	<b>1</b>
1.1. Sobre o Nióbio.....	2
1.2. Ácidos de Lewis.....	8
1.3. Aplicações de Compostos de Nióbioem Síntese Orgânica.....	11
1.4. Reações Multicomponentes.....	14
1.5.Compostos Cumarínicos.....	17
1.5.1. Aplicações dos compostos cumarínicos.....	20
<b>Capítulo 2 - Objetivos.....</b>	<b>24</b>
2.1. Objetivos.....	25
<b>Capítulo 3 – Resultados e Discussão .....</b>	<b>26</b>
3.1. Aplicação de pentacloreto de nióbio em reações multicomponentes para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocomarinas.....	27
3.2. Avaliação da atividade Esquistossomicida <i>in vitro</i> dos derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocomarinas.....	44
<b>Capítulo4 – Parte Experimental.....</b>	<b>48</b>
4.1. Introdução.....	49
4.2. Procedimento geral para as reações multicomponentes entre 3,5-dimetoxifenol, aldeídos aromáticos e malonato de dimetila ou dietila promovidas pelo pentacloreto de nióbio.....	51
4.2.1. Dados Espectroscópicos.....	52

<b>Capítulo 5 - Conclusão</b> .....	64
5.1. Conclusão.....	65
 <b>Perspectivas de Trabalhos Futuros</b> .....	66
 <b>REFERÊNCIAS</b> .....	67
 <b>Apêndice A</b> .....	75

# ***1. Introdução***



## 1.1. Sobre o Nióbio

O Brasil é o detentor das maiores reservas mundiais de nióbio, além de ser o maior produtor desse elemento no mundo, possuindo 98% das reservas, estimadas em torno de  $3,5 \times 10^9$  t. As reservas nacionais de Nióbio estão localizadas em 4 estados: Amazonas (São Gabriel da Cachoeira), Roraima (na área da reserva indígena “Raposa Serra do Sol”), Minas Gerais (Araxá e Tapira) e Goiás (Ouvidor e Catalão). A produção brasileira de nióbio é em torno de 105.000 t/ano, 96% da produção mundial (DNPM, 2012). Outros países produtores de nióbio são Canadá, Austrália, Nigéria, Ruanda, Moçambique, Rep. Dem. do Congo e Etiópia (PAYTON; NOWAK; SCLEWTIZ, 1981, 1999, 1996). Estes dados mostram uma extraordinária supremacia do Brasil nesses aspectos.

Diante destes fatores, nada mais natural que a química do nióbio tivesse uma contribuição mais expressiva por parte dos pesquisadores brasileiros.

O nióbio é um metal de número atômico 41, massa atômica relativa 92,906, pertencendo ao mesmo grupo, na tabela periódica, do tântalo e do vanádio, este último com tantas aplicações bem conhecidas em Síntese Orgânica (HIRAO, 1997, p. 2707).

O nióbio pode facilmente acomodar um grande número de ligantes apresentando diferentes números de coordenação (BROWN, 1973). Por esta razão sua química de organometálicos é muito rica<sup>5</sup> e um grande número de novos complexos de nióbio tem sido relatado em várias publicações (WIGLEY; CARDIN, 1996, 1995). O nióbio apresenta diferentes números de oxidação que variam de +5 até -3, sendo que sua química é dominada pelos estados de oxidação maiores, especialmente +5 (HUBERT-PFALZGRAF, 1996, p. 2444).

Primeiramente chamado Columbium (Cb) (HATCHETT, 1802, p. 49), foi renomeado para Niobium em 1844, depois Niobe. Finalmente, mais de um século depois, em 1949, a IUPAC adotou oficialmente o nome Niobium (GREENWOOD, 2003).

O Nióbio nunca ocorre na natureza na sua forma livre de metal, e sim como uma mistura de óxidos metálicos como as columbitas  $(\text{Fe/Mn})(\text{Nb/Ta})_2\text{O}_6$  e o pirocloro Santos, W. H. dos

$\text{NaCaNb}_2\text{O}_6\text{F}$ . Já o  $\text{NbCl}_5$  pode ser preparado de várias maneiras diferentes, mas a mais fácil é a cloração direta do nióbio metálico a 300-350°C (SCLEWTIZ, 1981). Este composto é disponível comercialmente.

O nióbio possui muitas utilidades e aplicações em diversos ramos econômicos: da siderurgia a setores intensivos em tecnologia. A aplicação mais comum do nióbio, ao contrário dos demais metais refratários, encontra uso principalmente na siderurgia e ocasionalmente no segmento não metalúrgico. Os produtos de aço recebem a classificação de planos e não planos. Os primeiros são constituídos por chapas grossas e finas laminadas a quente e a frio e os aços não planos estão os trilhos, barra de reforço para concreto, dentre outras aplicações. Existe um tipo de aço denominado (ARBL), aço de alta resistência e de baixa liga, que permite, por exemplo, a construção de estruturas de menor peso e custo reduzido. Para aumentar a resistência mecânica do aço, basta elevar o teor de carbono, contudo algumas propriedades do aço como soldabilidade, tenacidade e conformabilidade são prejudicadas neste caso. A indústria siderúrgica tem pesquisado uma alternativa que aumentasse a resistência mecânica do aço sem alterar as outras propriedades desejáveis. O nióbio, o titânio e o vanádio são alguns dos elementos utilizados na fabricação dos aços microligados, pois possuem uma alta afinidade com o carbono. No caso do nióbio as adições típicas são na faixa de 0,04%, ou seja, para cada tonelada de aço, são acrescentadas 400 gramas de nióbio. A vantagem do nióbio em relação ao vanádio e ao titânio é que ele possui maior resistência; mas ao utilizá-lo em conjunto com os outros elementos, pode possibilitar ganhos de sinergia à liga, como a adição de nióbio e titânio, por exemplo, na liga de alta resistência, confere uma qualidade melhor do produto. Este aço especial pode ser utilizado na construção de oleodutos e gasodutos e plataformas para exploração de petróleo em águas profundas, construção naval (DNPM, 2012).

Na indústria automobilística, o aço microligado pode ser utilizado em tiras laminadas a quente, conferindo alta resistência mecânica, utilizados em chassis de caminhões e rodas de veículos, enquanto as tiras laminadas a frio são utilizadas na fabricação de automóveis. Os aços microligados podem ser utilizados para fabricação de barras para concreto armado (vergalhões); utilizadas em construções civis; na área nuclear (fabricação de reatores nucleares) e em locais de alta atividade sísmica (terremotos); na fabricação de trilhos ferroviários, utilizados principalmente em curvas e

desvios, onde o desgaste do aço é mais intenso. O nióbio é utilizado também na fabricação de aços inoxidáveis tanto a base de carbono como a base de ferro, o aço ferrítico, é responsável por 10% do consumo mundial de nióbio. A principal utilidade deste aço está na produção de escapamentos automotivos. O aço inoxidável com nióbio garante melhor desempenho nas condições de trabalho em temperatura elevada, garantindo maior durabilidade à peça. O aço ferramenta é constituído, basicamente, por carbonetos de alta dureza, como cromo, tungstênio, molibidênio, vanádio e cobalto. No desenvolvimento do aço ferramenta de alto desempenho, o nióbio aparece como elemento formador de carbonetos (NbC). Muito utilizado para cilindros de laminadores e eletrodos para endurecimento superficial. O uso do nióbio em ferros fundidos é mais recente, utilizado, por exemplo, em anéis de segmento e camisas de cilindros nos motores automotivos; na indústria de mineração do cimento, os corpos moedores e as máquinas de jateamento são compostos por ferro fundido a base de nióbio e também é utilizado em discos de freios de caminhões. Em todos estes casos, o nióbio é adicionado, dando origem a carbonetos adequados para uso em situações severas de desgaste e abrasão (DNPM, 2012).

Dentre os materiais projetados para funcionar por longos períodos em atmosferas oxidantes e corrosivas, submetidas a temperaturas acima de 650° C, estão às superligas, que demandam o segundo maior consumo de nióbio depois da indústria do aço. Existem diversos tipos de superligas que utilizam nióbio, mas o destaque é liga INCONEL 718, com teor de 53% de níquel (Ni); 18,6% de Cromo (Cr); 18,5% de Ferro (Fe) e 5,3% de Nióbio (Nb). A liga 718 é utilizada principalmente nos motores a jato e motores militares, como exemplo, a General Electric (GE) produz o motor CFM56, o motor a jato mais usado atualmente, contém aproximadamente 300 quilos de nióbio de alta pureza. O nióbio pode ser utilizado também em outras peças de motores como parafusos e eixos de rotor; na indústria nuclear; na indústria criogênica (referente ao uso de tecnologias para produção de temperaturas muito baixas, abaixo de -150° C, estado em que o elemento nitrogênio se encontra na forma líquida) e na indústria petroquímica. Outras superligas que utilizam nióbio são: INCONEL 706 (3% de Nb), INCONEL 625 (3,5% de Nb), a René 62 e Udimet 630 (DNPM, 2012).

O nióbio metálico é um dos metais que mais resistem à corrosão, principalmente em meios ácidos e metais alcalinos fundidos. Também é utilizado em componentes de

---

*Santos, W. H. dos*

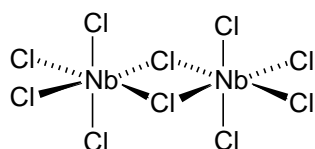
lâmpadas de alta intensidade para iluminação pública, associado ao tungstênio (W), pois requer alta resistência mecânica, associadas à resistência corrosão pelo sódio (Na). Outra propriedade fundamental do nióbio é a supercondutividade, que é desaparecimento total da resistividade elétrica em temperaturas críticas próximas ao zero absoluto. Em estado puro, o nióbio encontra aplicação em aceleradores de partículas subatômicas. O Grande Colisor de Hádrons (LHC sigla em inglês), o maior acelerador de partículas do mundo, é um mega projeto envolvendo cientistas de diversos países, incluindo o Brasil, com intuito de detectar a existência de partículas elementares da matéria. Neste supercondutor, há magnetos compostos pela liga nióbio-titânio (DNPM, 2012).

Outra utilidade do nióbio metálico está na indústria aero espacial: a liga C-103 é composta de nióbio, háfnio e titânio. Esta liga é utilizada como material refratário por resistir a temperaturas acima de 1300 °C e aceitar revestimentos contra oxidação, utilizados em propulsores e bocais de foguetes e está sempre presente na saia do motor Pratt & Whitney F100, um gerador de alta potência usado nos caças F15 e F16. O metal nióbio pode ser utilizado também em ligas de nióbio-titânio, para uso em implantes cirúrgicos; em componentes de nióbio-titânio resistentes à ignição, usados por mineradoras, principalmente na extração de ouro; em lâminas de nióbio puro usadas na produção de diamantes sintéticos; em plataformas marítimas, com cabos anódicos de nióbio platinizados para proteção catódica (contra corrosão) e para alvos de evaporação usados na indústria eletrônica e nas lâminas para barbear (DNPM, 2012).

O óxido de nióbio é utilizado na produção de cerâmicas finas como capacitores cerâmicos, lentes óticas, ferramentas, peças de motor e alguns elementos estruturais resistentes ao calor e a abrasão. A fabricação destes materiais requer óxido de nióbio de alta pureza. O óxido de nióbio com 99,9% de pureza é utilizado para a fabricação de peças cerâmicas, lentes óticas, condensadores e atuadores cerâmicos. A produção de monocristais de niobato de lítio, utilizados em filtros especiais de receptores de TV exige o teor de 99,99% de óxido de nióbio, ou seja, óxido de nióbio de altíssima pureza. No ramo da catálise, compostos de nióbio têm sido utilizados para diversas reações de interesse industrial, onde, a catálise muda a velocidade das reações químicas (DNPM, 2012).

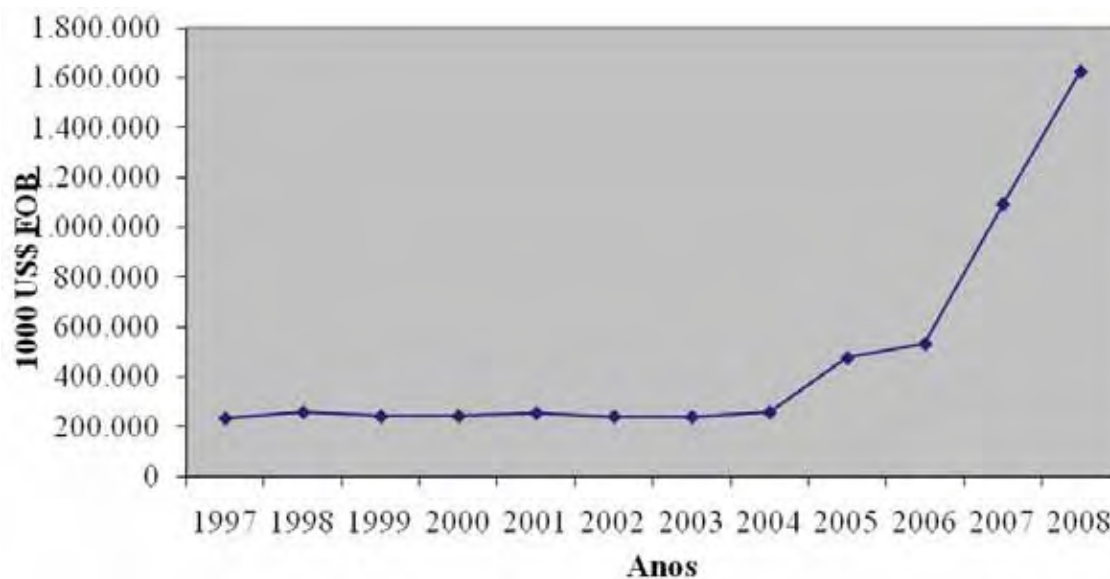
O pentacloreto de nióbio ( $\text{NbCl}_5$ ) é um sólido amarelo que se hidroliza rapidamente dando origem ao  $\text{HCl}$  e  $\text{NbOCl}_3$  ou  $\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (ácido nióbico). Ele se dissolve em solventes não aquosos como álcoois e acetonitrila e forma complexos estáveis, na proporção 1:1, com uma variedade de ligantes doadores, incluindo éteres, tioéteres, aminas terciárias, nitrilas, etc (ANDRADE; ROCHA; LACERDA et al, 2006, 2004, 2012).

O  $\text{NbCl}_5$  existe como unidades diméricas no estado sólido, nas quais o metal está circundado por um octaedro distorcido de átomos de cloro (Figura 1) (HUBERT-PFALZGRAF, 1996, p. 2444). Este dímero pode ser visto como dois octaedros partilhando um lado.



**Figura 1 – Estrutura dimérica do  $\text{Nb}_2\text{Cl}_{10}$**

O nióbio apresenta significativa importância para a balança comercial brasileira no setor minero-metalúrgico e para economia dos Estados produtores deste insumo: Minas Gerais e Goiás. O Estado de Minas, que possui o terceiro maior PIB entre todos os Estados da federação, os insumos a base de nióbio contribuem significativamente em sua balança comercial, perdendo apenas para as exportações de minério de ferro e derivados, e para o café (DNPM, 2012).

**Gráfico 1****Saldo da balança Comercial de Nióbio – 1997-2008**

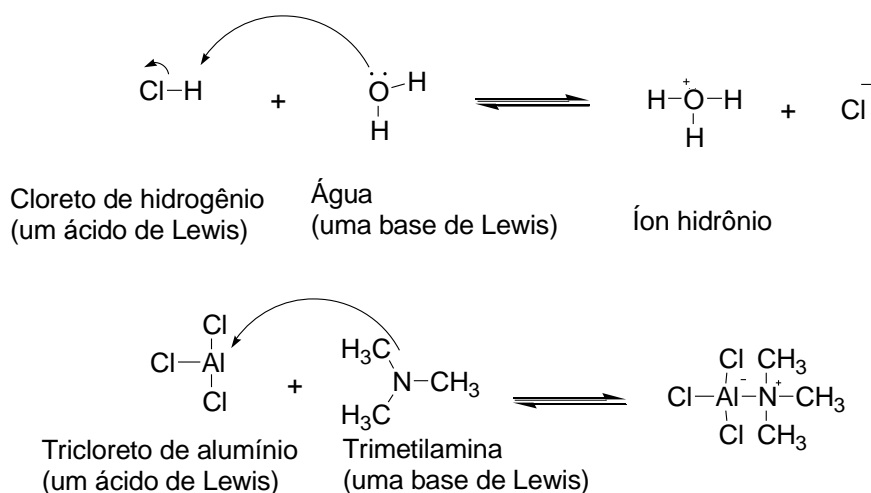
Fonte: DNPM/ Sumário Mineral

Diante da real importância, não só para a economia do país, mas também, por suas propriedades de extrema relevância em reações de síntese orgânica, o  $\text{NbCl}_5$ , pode ser citado como promotor de reações orgânicas, por ser um eletrófilo forte, atua como ácido de Lewis melhorando o desempenho reacional. Com isso, vem despertando um interesse por parte dos pesquisadores, não só do Brasil, mas, em diversos países do mundo. Entretanto, muito pouco se encontra na literatura sobre as propriedades do nióbio e seus compostos, o que faz do mesmo um excelente objeto de estudos.

## 1.2. Ácidos de Lewis

Para Lewis, ácidos são espécies químicas aceptoras de pares de elétrons (um par de elétrons não compartilhado, pertencentes a uma base) para formar uma ligação covalente. Em comparação com outras definições, como por exemplo, a de Brønsted, na qual descreve que um ácido é uma espécie que pode doar prótons para o meio (MCMURRY, 2005), a definição de Lewis adquire uma forma mais geral, pois, um próton é um exemplo particular de um aceptor de pares de elétrons.

Lewis descreveu também que, qualquer substância que tenha um orbital vazio em nível de energia apropriado para receber um par de elétrons e formar uma ligação covalente, também pode ser considerada um ácido de Lewis. Desse modo, a definição de Lewis de acidez inclui muitas outras espécies além do íon  $H^+$  (que possui um orbital vazio 1s) (MCMURRY, 2005). Por exemplo, vários cátions metálicos, como o  $Mg^{2+}$  são ácidos de Lewis. Similarmente, muitos compostos de metais de transição, como  $TiCl_4$ ,  $FeCl_3$ ,  $ZnCl_2$ ,  $SnCl_4$  e  $NbCl_5$  são ácidos de Lewis (Esquema 1).



**Esquema 1:** Exemplos de ácidos e bases de Lewis

Em sua teoria Lewis, considerou o processo cinético de neutralização do ácido. Dessa forma, Lewis nomeou os ácidos e as bases com relação a sua energia de ativação durante o processo reacional.

Os ácidos de Lewis são representados geralmente na forma  $MX_n$ , no qual  $X$  é o ligante ( halogênio, amina, etc.),  $M$  é o metal e  $n$  é a valência do metal (CORMA, 2003).

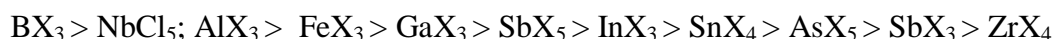
Para complementar a teoria de Lewis, Pearson, em 1963, acrescentou o conceito de duro e mole, com a finalidade de explicar as afinidades entre ácidos e bases que não dependem de sua eletronegatividade ou de outras propriedades macroscópicas. Pearson elaborou uma regra termodinâmica no qual ácidos duros têm preferência para bases duras e, ácidos moles têm preferências para bases moles, ou seja, ácidos duros reagem preferencialmente com bases duras e ácidos moles reagem preferencialmente com bases moles. Esta definição de dureza e moleza dos ácidos é baseada nas características do átomo que vai receber o par de elétrons, onde, ácidos duros geralmente são átomos pequenos, com alto caráter positivo e não são facilmente polarizáveis, entretanto, ácidos moles são grandes, apresentam baixo caráter positivo e possuem elétrons de valência que podem ser facilmente removidos (CAREY, 2007).

Assim como para a eletronegatividade, escalas numéricas para dureza e moleza podem ser descritas. Uma definição, como a de Mulliken, para a eletronegatividade absoluta, é utilizada para descrever o conceito de dureza e moleza, baseada no potencial de ionização (PI) e afinidade eletrônica (AE) (CAREY, 2007, p. 15).

$$\text{Dureza} = \eta = 1/2 (PI - AE) \qquad \text{Moleza} = \sigma = 1/\eta \sim 2(PI - AE)$$

A dureza aumenta com a eletronegatividade e com a carga positiva. Desta forma, para halogênios a ordem é  $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$ , e para uma segunda série de ânions,  $F^- > HO^- > H_2N^- > H_3C^-$ . Para cátions, a dureza está relacionada com o tamanho e aumenta com o aumento da carga, então,  $H^+ > Li^+ > K^+$ . Para o próton, a ausência de elétrons, torna-o infinitamente duro (CAREY, 2007, p. 15).

De uma forma geral faz-se uma comparação, sem números e aproximada, para classificar alguns ácidos de Lewis. Uma sequência em ordem decrescente para os ácidos de Lewis mais comuns, das quais podem ser citados:



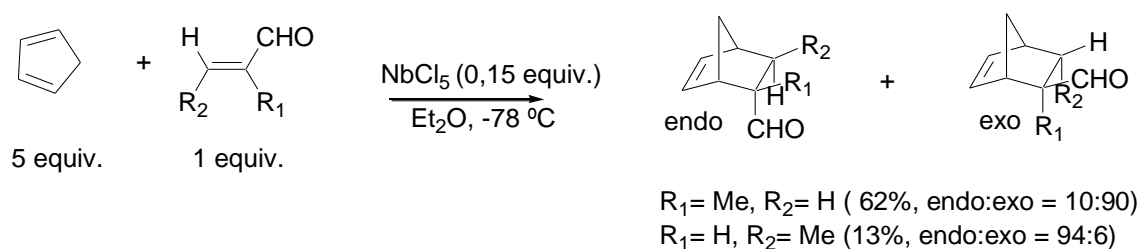
Dos ácidos citados, o  $AlCl_3$  é um ácido de Lewis muito reativo e seletivo, reagindo com a maioria dos grupos funcionais que apresentam uma base de Lewis.



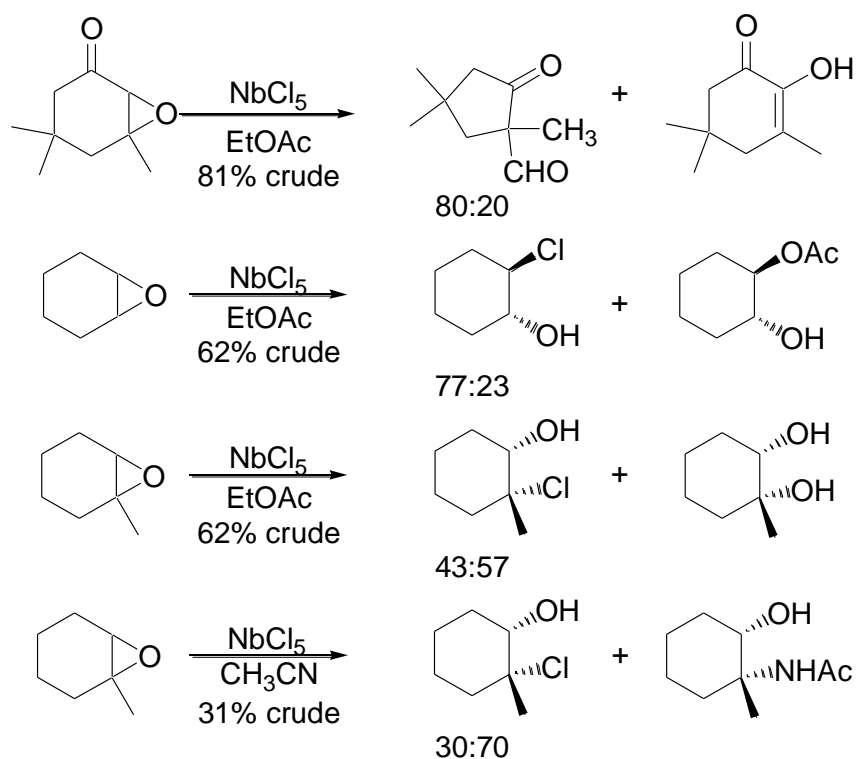
Tetra-cloreto de estanho é um ácido de Lewis muito fraco e pode ser usado em reações de acilação de compostos aromáticos reativos (CORMA, 2003, p. 4307).

### 1.3. Aplicações dos Compostos de Nióbio em Síntese Orgânica

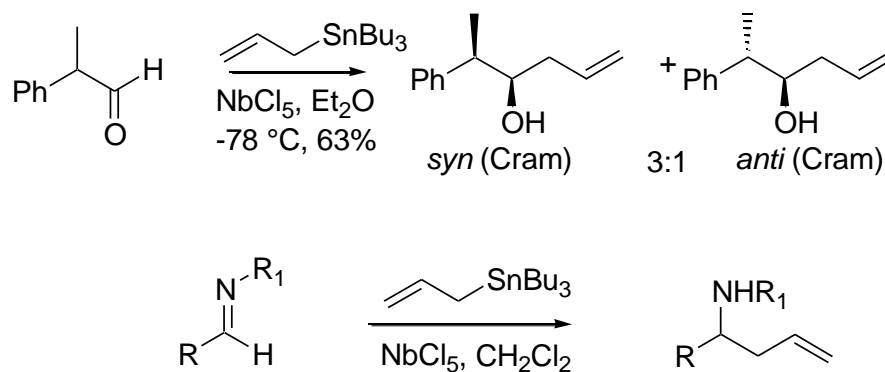
Um das principais propriedades do pentacloreto de nióbio é sua capacidade de atuar como um eletrófilo forte, com isso, ele pode ser aplicado em diversas reações de síntese orgânica (SILVA-FILHO, 2004). Em 1937, o pentacloreto de nióbio foi utilizado pela primeira vez em uma reação de Friedel-Crafts entre o benzeno e etileno, para a obtenção de produtos poli-alquilados. Atualmente, encontra-se na literatura alguns tipos de reações orgânica nas quais utiliza-se o pentacloreto de nióbio, dentre as quais podemos citar: a reação de Diels-Alder, abertura de anéis de epóxidos, alilação de aldeídos e aldiminas, sínteses de carboxamidas, reações de Mukayama (ANDRADE; LACERDA et al., 2006, 2012) como mostrado nos esquemas de 2 à 6.



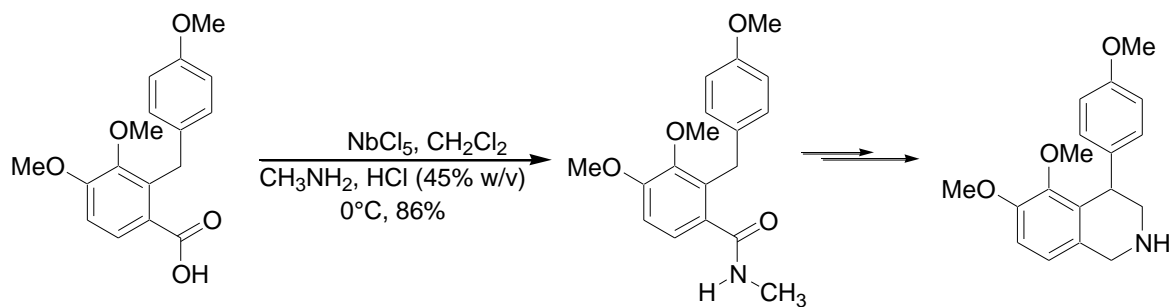
**Esquema 2:** Reações de Diels-Alder



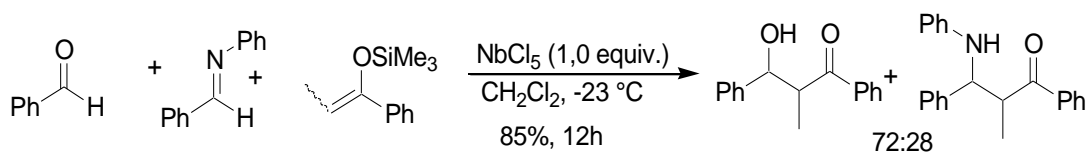
Esquema 3: Abertura de anéis de epóxidos



Esquema 4: Alilação de aldeídos e aldiminas



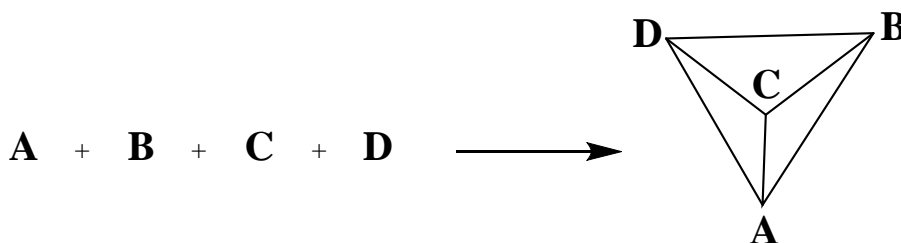
**Esquema 5:** Sínteses de carboxamidas



**Esquema 6:** Reações de Mukayama

## 1.4. Reações Multicomponentes

As reações multicomponentes (RMCs) são geralmente definidas como um processo em que três ou mais reagentes combinam-se, em um mesmo *pot* reacional (ZHU, 2005), para formar um produto que tenha características estruturais de cada reagente utilizado, gerando produtos com uma boa complexidade estrutural em apenas uma etapa (Figura 2). As RMCs também possuem vantagens adicionais de serem seletivas e terem na maioria das reações descritas, economia de átomos (BIENAYMÉ, 2000, p. 3321), apresentando um papel muito importante na metodologia sintética moderna (ISAMBERT; D`SOUZA, 2008, 2007).



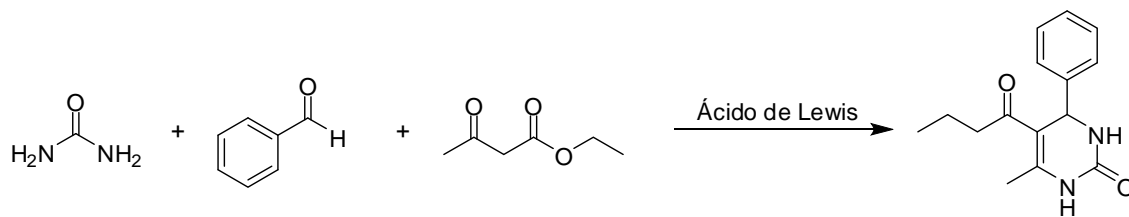
**Figura 2:** Modelo esquemático das Reações Multicomponentes

Dentre as reações multicomponentes mais conhecidas podemos citar as reações de Biginelli (KAPPE, 2004), Hantzsch (REDDY, 2008), Mannich (VERKADE, 2008), Passerini (DEMISONI, 2008), Strecker (CONNON, 2008) e Ugi (DOMLING, 2000), sendo estes procedimentos sintéticos largamente utilizados na indústria farmacêutica (CORDIER, 2008) para o desenvolvimento de novos fármacos através da utilização da química combinatória (ZHU, 2005).

O desenvolvimento de novas RMC's é uma tarefa intelectualmente desafiante, pois, não basta considerar somente a reatividade dos materiais de partida, mas também, a reatividade das moléculas intermediárias formadas *in situ*, sua compatibilidade e mecanismo reacional envolvido (ZHU, 2005).

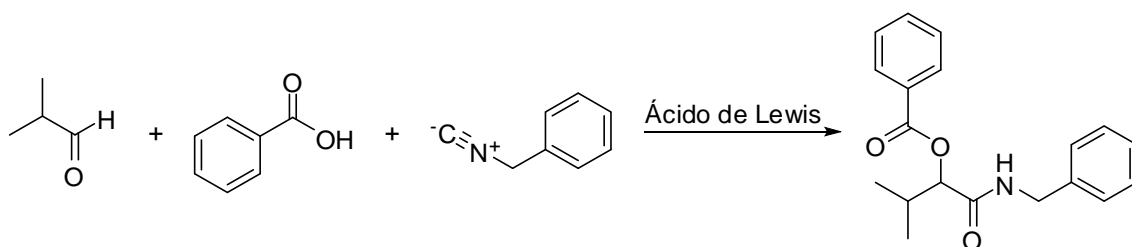
A utilização de catalisadores (metálicos, ácidos ou enzimáticos) no desenvolvimento das RMCs também tem sido alvo de estudos em diversos grupos de

pesquisas (JAIN; WANG; WANG, 2008, 2008, 2007) Os catalisadores podem atuar favorecendo a ocorrência de reações que não se processam sem a presença deles, diminuindo os tempos reacionais, melhorando o rendimento de reações, variando a proporção dos produtos formados, como podem ser vistos nos esquemas 7, 8 e 9.



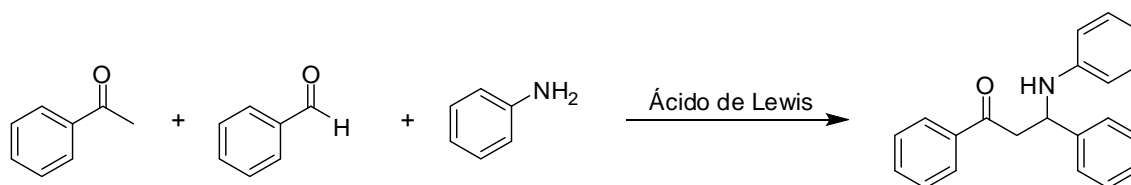
	Tempo (h)	Rendimento (%)
Sem Catalisador	6,0	0
MoO <sub>3</sub> /Al <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	0,5	98
InCl <sub>3</sub>	7,0	95
InBr <sub>3</sub>	7,0	98
LaCl <sub>3</sub>	5,0	95

**Esquema 7:** Reação Multicomponente de Biginelli na presença de diferentes catalisadores.



	Tempo (h)	Rendimento (%)
Sem Catalisador	48	37
Et <sub>2</sub> AlCl	48	70
MnCl <sub>3</sub>	48	36
CrCl <sub>3</sub>	48	54
Et <sub>3</sub> Al	48	95

**Esquema 8:** Reação Multicomponente de Passerini na presença de diferentes catalisadores.



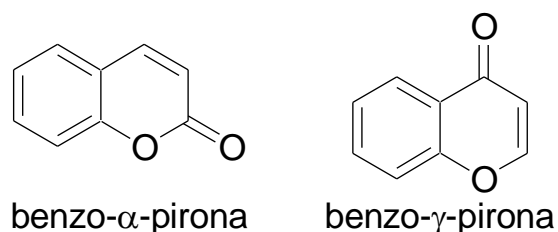
	Tempo (h)	Rendimento (%)
Sem Catalisador	48	0
AlCl <sub>3</sub>	24	0
FeCl <sub>3</sub>	24	0
InCl <sub>3</sub>	24	0
NbCl <sub>5</sub>	12	95

**Esquema 9:** Reação Multicomponente de Mannich na presença de diferentes catalisadores.

No esquema 9, pode-se verificar que apenas o pentacloreto de nióbio (NbCl<sub>5</sub>) é capaz de favorecer a ocorrência da RMC de Mannich, realizando a reação em um bom tempo reacional com um ótimo rendimento, visto que, a mesma reação não se processa na presença de AlCl<sub>3</sub>, um catalisador reconhecidamente forte.

### 1.5. Compostos Cumarínicos

As cumarinas são classificadas como benzo- $\alpha$ -pironas, tem origem natural ou sintética. As benzo- $\gamma$ -pironas são conhecidas por cromonas (Figura 3) (BRANT, 2003).



**Figura 3:** Cumarina e cromona

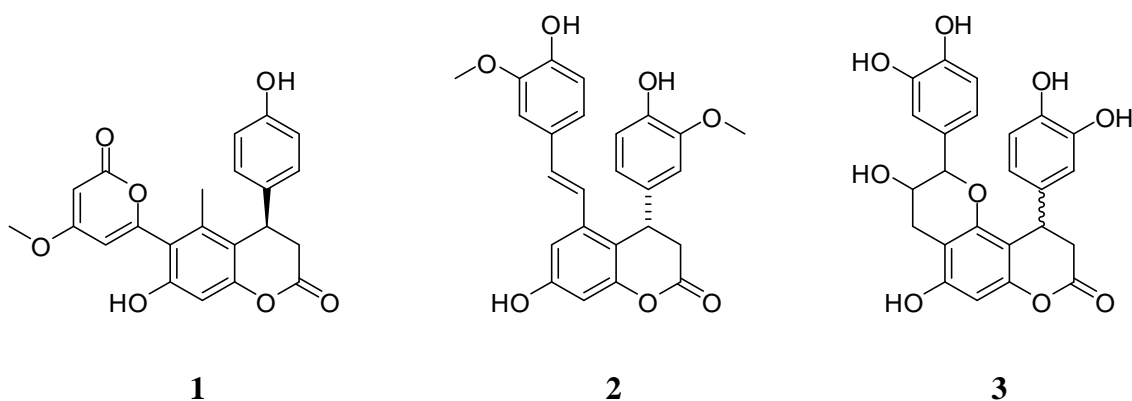
As cumarinas foram isoladas pela primeira vez por Vogel, em 1820, de flores de trevo (*Melilotus Officinalis*) e de sementes de Cumaru, a primeira síntese foi realizada no ano de 1868 pelo químico inglês Sir William Henry Perkin.

As cumarinas constituem uma classe de metabólitos secundários derivados do ácido cinâmico, amplamente difundido no reino vegetal (em gramíneas de citros e em folhas de alguns vegetais), podem ser encontradas em fungos e bactérias, onde, atualmente são catalogadas mais de 1300 estruturas (ROBERTS; HOULT, 1965, 1988). Podem ser encontradas sozinhas ou combinadas com açúcares ou ácidos. Devido as suas características odoríferas, são utilizadas na fabricação de perfumes e agentes flavonizantes, como repelentes de insetos. Outra propriedade muito peculiar é a de inibir a germinação de alguns tipos de sementes (ROBERTS, 1965). Foi também o primeiro perfume natural sintetizado a partir de produtos químicos derivados do alcatrão da hulha (ROBERTS, 1965). A FDA (Food and Drug Administration, USA) proibiu o seu uso como aditivo alimentício, devido à sua potencial hepatotoxicidade (HAZELETON; HAGAN, 1956, 1967). Há evidências de que algumas cumarinas possam ser carcinogênicas (ROBERTS, 1965). Entretanto, as mais diversas aplicações desta classe de compostos superam eventuais aspectos negativos, as quais podem estar relacionadas com a inibição de enzimas e com a sua capacidade de suprimir espécies reativas de oxigênio (ERO) (HOULT, 1988).



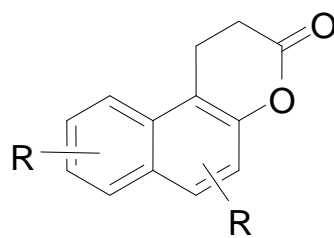
As cumarinas também apresentam diversas aplicações no campo da tecnologia sendo objetos de estudos para muitos pesquisadores, como no caso da 4-metil-7-dimetilamino cumarina, utilizada na indústria têxtil para aumentar a aparência branca de tecidos, especialmente algodão, após varias lavagens (ROBERTS, 1965). O uso em sistemas de laser corante recebe um destaque considerável, uma vez que os rendimentos quânticos de fluorescência de varias cumarinas são bastante elevados (FLETCHER, 1977).

Os derivados de 3,4-di-hidroumarinas, pertencentes à classe dos neoflavonóides (DONNELLY, 1995), estão presentes nas mais diversas classes de plantas dentre estes podemos citar os derivados de **1**, **2** e **3** (Figura 4), isolados respectivamente da *Aloe vera*, *Gnetumcleistostachyum* e *Vaccinummyrtillus L.* apresentando atividades anti-inflamatórias e anti-oxidantes (ZHANG et al.; YAO; HOKKANEN, 2006, 2006, 2009).



**Figura 4:** Exemplos de 3,4-di-hidroumarinas naturais

Substâncias relativamente simples como a splitomicina e seus derivados (Figura 5) promovem a inibição das enzimas sirtuinas (POSAKONY; NEUGEBAUER, 2004, 2008), um conjunto de enzimas envolvidas em processos metabólicos que atrasam o processo de envelhecimento e que previnem doenças relacionadas com a idade. Outras atividades biológicas atribuídas aos derivados de 3,4-di-hidroumarinas são: moderada atividade estrogênica, inibição de proteínas quinases e aldoses redutases, atividade anti-herpética e moluscicida (DHOOGHE et al.; 2010).



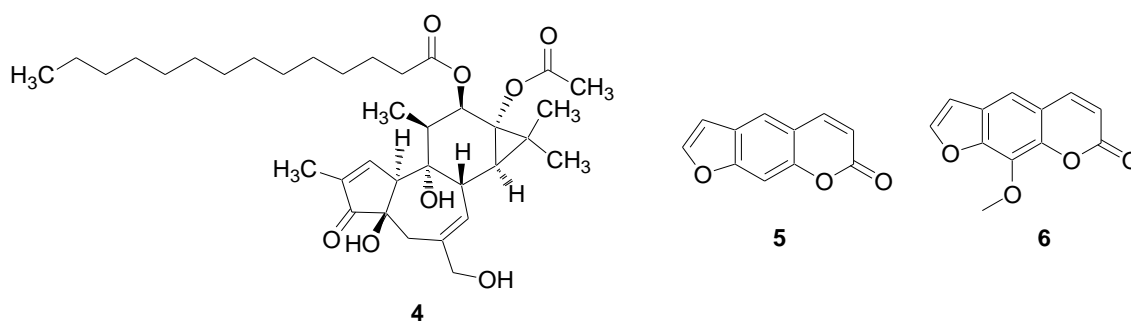
splitomicina (R= H)

**Figura 5:** Splitomicina e derivados

### 1.5.1. Aplicações dos Compostos Cumarínicos

Diversos compostos terapêuticos, que possuem em suas estruturas cumarinas como princípio ativo, têm sido testados como agente anti-câncer (OKUYAMA; NISHINO; MCCULLOCH, 1990, 1990, 1989). Seja de origem natural ou sintética, estão sendo testados em diferentes tipos de células por diferentes métodos terapêuticos.

Okuyama, em estudos realizados com o extrato da “ashitaba”, uma espécie de planta consumida como legume no Japão, observou um potente efeito inibitório sobre o tumor induzido *in vitro* pelo 12-o-tetradecanoilforbol-13-acetato (**4**). Dentre os compostos ativos, podemos destacar as cumarinas de mesma estrutura, psoraleno (**5**) e bergapteno (**6**) (Figura 6) (OKUYAMA; MARSHALL; MYERS, 1990, 1990, 1994).



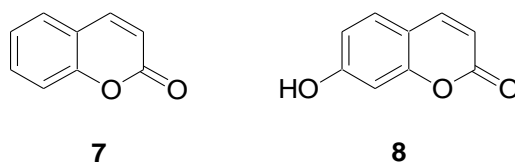
**Figura 6:** Estrutura do composto (**4**) e das cumarinas (**5**) e (**6**).

Outro grupo de drogas que se mostraram ativas na inibição do crescimento de tumores induzidos pelo TFA (**4**), foram as piranocumarinas. Uma fração inibiu duas fases na formação de tumor pulmonar gerado por glicerol em ratos, utilizando 1-óxido-4-nitroquinolina (4NQO) como iniciador.

Warfarina, uma cumarina com atividade anticoagulante, mostrou-se citotóxica sobre a metástase de células Mtl3, um carcinoma mamário de ratos. A metástase espontânea de tais tumores nos pulmões de fêmeas de ratos F344 tratados com Warfarina foi inibida (MCCULLOCH, 1989, p. 179).

As cumarinas são compostos naturais que apresentam atividade antitumor *in vivo* (PROSSER, 1990, p. 71). Apesar de não se conhecer o mecanismo exato de

atuação da droga, Marshall e colaboradores, observaram a atividade inibitória, bem como a atividade imuno modulatória *in vitro e in vivo*, da cumarina (**7**) e da 7-hidroxicumarina (7-HC) (**8**) (Figura 7). As espécies mostraram-se ser citotóxicas sobre as seguintes células malignas humanas: A549, ACHN, Caki-2, Dakiki, HS-sultão, H727, HCT-15, HL-60, K562, LNCaP, PC-3, Du145 COLO-232, MCF-7 e RP-1788. A inibição do crescimento mostrou-se dependente do tempo e da dose, sendo reversível quando as células eram retiradas do meio que continha a droga. De modo semelhante, tanto a cumarina (**7**) quanto a 7-HC (**8**), inibiram a produção intracelular de antígeno próstata-específico de células LNCap (MARSHALL et. Al, 1994).

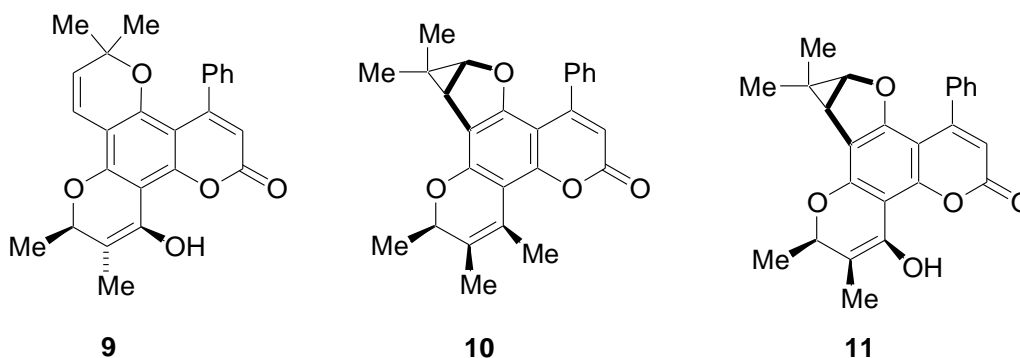


**Figura 7:** Cumarina (**7**) e 7-hidroxicumarina (**8**)

Dentre os problemas relacionados às cumarinas, está a sua ação mutagênica. Essa propriedade tem sido bastante estudada, numa tentativa de elucidar seus mecanismos e causas (MYERS, 1994). Uma atenção maior tem sido dada aos efeitos provocados por esses compostos sobre a estrutura do DNA, uma vez que varias cumarinas antibióticas são conhecidas inibidoras da enzima Girase de DNA bacteriano *in vivo e in vitro*. Kranz (1992), por exemplo, observou a inibição das características capsulantes da Girase de DNA e a atividade ATP-dependente, ambas relacionadas à cumarina (**7**).

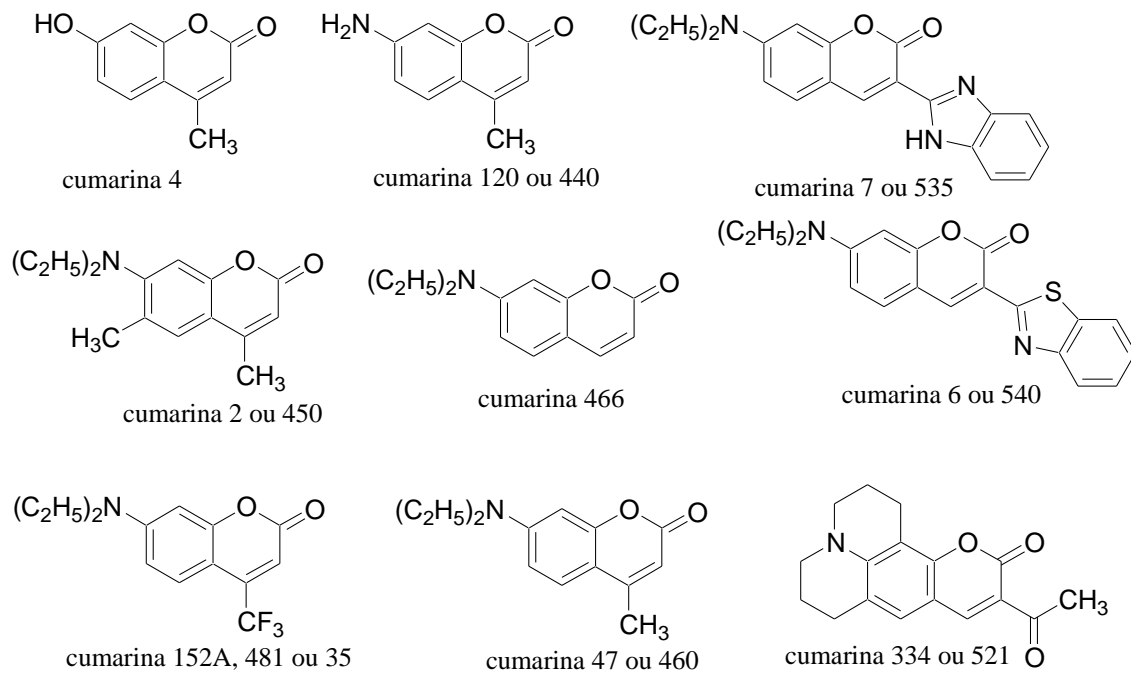
Hoje em dia, uma das doenças que recebem esforços científicos cada vez maiores na tentativa de alcançar a cura é a AIDS. Dentre os diferentes métodos existentes, baseados de drogas específicas, como o AZT, ou até mesmo nos modernos coquetéis, misturas de inúmeros agentes terapêuticos, uma modalidade terapêutica baseada no uso de cumarinas, tem sido desenvolvida. Os principais relatos de atividade anti-HIV são observados em extratos naturais (KASHMAN; GUSTAFSON; FULLER; PENGSUPARP; THAISRIVONGS; HOSSAIN, 1993, 1994, 1994, 1996, 1995, 1996). Patil e colaboradores (1993) isolaram alguns compostos, predominando duas cumarinas,

da *Calophyllum inophyllum* Linn, uma árvore tropical, nas quais, as cumarinas apresentaram atividade inibitória sobre o HIV (Figura 8). As espécies que inibiram a HIV transcriptase, com valores de IC<sub>50</sub> de 38 e 130 nM e ambas eram ativas sobre culturas de células HIV-1 (IC<sub>50</sub> de 1,4 e 1,6 mM) (PATIL et. Al, 1993, p. 4131).



**Figura 8:** Cumarinas isoladas da *Calophyllum inophyllum* Linn

Entre outras aplicações e em virtude da grande demanda energética decorrente não só no Brasil, mas, em diversos países no mundo, encontrou-se nesta classe de compostos uma inovadora área de aplicação, recentemente a utilização de compostos cumarínicos e seus derivados na área de novos materiais tem despertado o interesse de um grande número de grupos de pesquisa, pela possibilidade de sua utilização como corantes sensibilizadores em células solares (DSSC) e lasers, consideradas como fontes de energia alternativas e renováveis. As cumarinas absorvem fortemente na região do visível, por isso elas têm grande possibilidade de serem bons sensibilizadores para semicondutores orgânicos com baixo *band gap*, outro fator que favorece a utilização dos derivados cumarínicos é devido a estes compostos apresentarem um elevado rendimento quântico de fluorescência (GRIFFITHS; CHRISTIE; HELDT, 1995, 1999, 1995). Diversas estruturas de cumarinas já foram estudadas neste tipo de sistema como mostrado na (Figura 9) (LIU; HU; TAKIZAWA; BAROOAH; SÁNCHEZ-DE-ARMAS; ANUFRIK, 2012, 2011, 2012, 2012, 2012, 2012).



**Figura 9:** Algumas cumarinas comumente utilizadas em lasers de corante

## ***2. Objetivos***

## 2.1. Objetivos

O objetivo do presente trabalho é o estudo da utilização do pentacloreto de nióbio como ácido de Lewis no desenvolvimento de uma nova reação multicomponente para a obtenção de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas, verificando o rendimento dos produtos formados em cada reação e o tempo reacional.

A caracterização estrutural de todos os compostos preparados em nossos estudos, através de técnicas espectroscópicas e espectrométricas (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , IV-TF e MS) também foi um dos objetivos de nossos estudos.

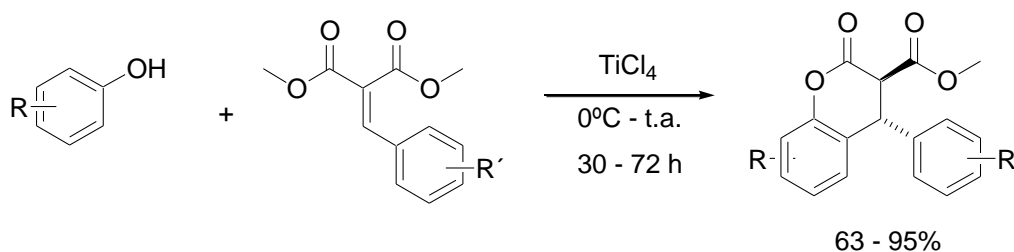


# ***3. Resultados e Discussão***

### 3.1. Aplicação de pentacloreto de nióbio em reações multicomponentes para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-di-hidroumarinas.

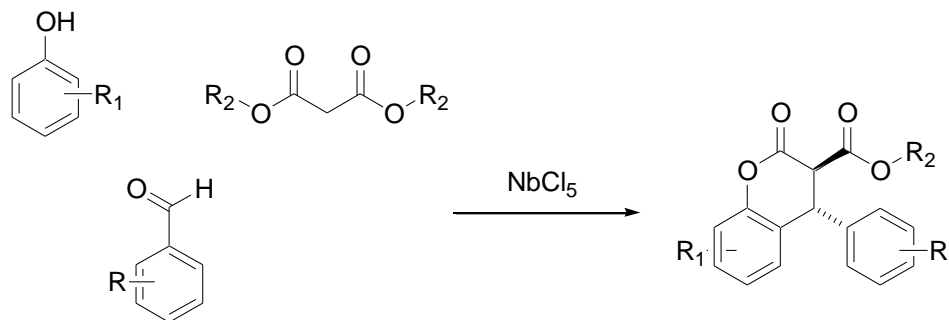
No desenvolvimento de nosso projeto de mestrado tivemos interesse pela síntese de derivados de 4-aryl-3,4-di-hidroumarinas, sendo que dentre os métodos mais conhecidos para a síntese destes derivados, podemos citar: a hidroarilação de derivados do ácido cinâmico com diferentes tipos de fenóis e hidrogenação catalítica de umarinas (CHATTOPADHYAY; 2010, p.3042).

Mais recentemente Duan e colaboradores (2009), relataram a obtenção de diferentes derivados de 4-aryl-3,4-di-hidroumarinas através da reação de hidroarilação de di-ésteres benzilidênicos com compostos fenólicos na presença de Tetracloreto de Titânio ( $\text{TiCl}_4$ ). (Esquema 10).



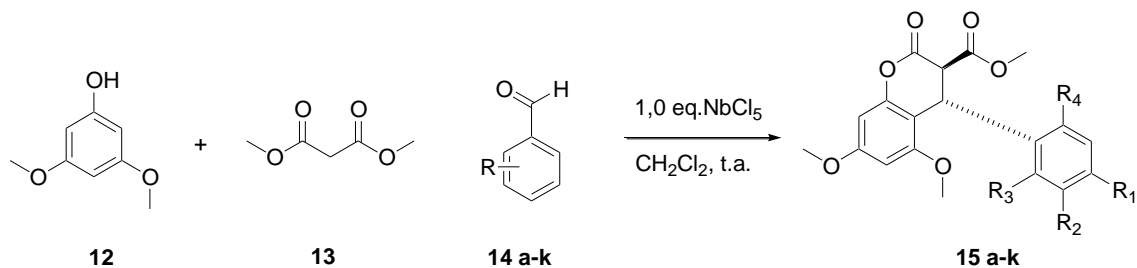
**Esquema 10:** Reação de hidroarilação de ésteres benzilidênicos na presença de  $\text{TiCl}_4$ .

Nesta dissertação de mestrado, desenvolveu-se um novo método para síntese de derivados 4-aryl-3,4-di-hidroumarinas utilizando o pentacloreto de Nióbio como ácido de Lewis, através da reação multicomponente entre um composto fenólico, um  $\beta$ -diéster e derivados de benzaldeído (SANTOS, 2012) (Esquema 11).



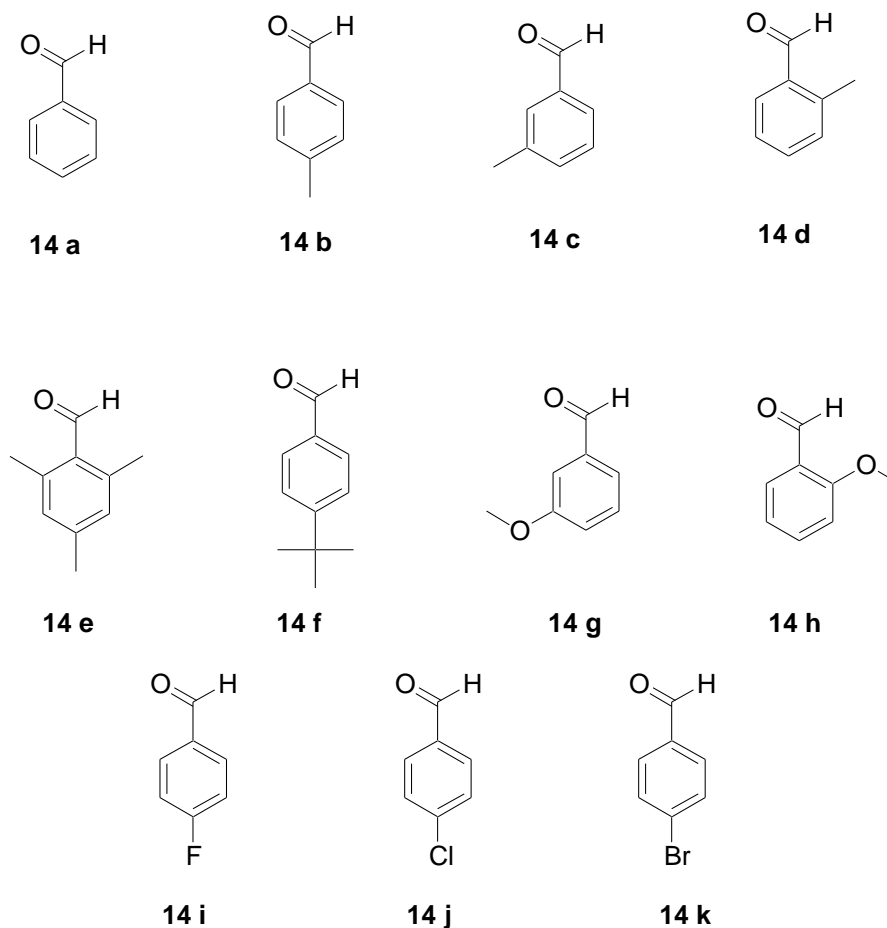
**Esquema 11:** Reação multicomponente para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-di-hidroumarinas.

Inicialmente, em nossos estudos para o desenvolvimento das reações multicomponentes para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-di-hidroumarinas na presença de NbCl<sub>5</sub> como ácido de Lewis, foram realizados diversos testes reacionais variando-se apenas o tipo de derivado de benzaldeído utilizado (**14a-k**), sem alterar o composto fenólico utilizado (3,5-dimetóxi-fenol **12**) e o β-diéster (malonato de dimetila **13**) (Esquema 12).



**Esquema 12:** RMCs para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-di-hidroumarinas na presença de NbCl<sub>5</sub>.

Os derivados de benzaldeído utilizados em nossos estudos estão mostrados a seguir (Figura 10):



**Figura 10:** Benzaldeídos utilizados nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidroumarinas na presença de  $NbCl_5$ .

As reações foram realizadas sob atmosfera inerte de  $N_2$ , à temperatura ambiente e utilizando diclorometano anidro ( $CH_2Cl_2$ ) como solvente. Para cada um dos testes reacionais foram utilizados a proporção de 1,0 mmol do 3,5-dimetóxi-fenol (**12**), 1,0 mmol do malonato de dimetila (**13**) e 1,0 mmol do derivado de benzaldeído (**14a-k**). A proporção de  $NbCl_5$  utilizada nos testes reacionais foi de 1,0 equivalente para cada mol de derivado fenólico utilizado. Os produtos obtidos foram purificados por coluna

cromatografia de sílica-gel e caracterizados por métodos espectroscópicos e espectrométricos.

Os resultados obtidos em nossos testes reacionais para essas reações estão mostrados na tabela 1.

**Tabela 1:** Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-di-hidrocurmarinas (**15a-k**) na presença de  $NbCl_5$ .

Aldeído	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Tempo (h)	Rendimento (%)
<b>14a</b>	H	H	H	H	150	0 ( <b>15a</b> )*
<b>14a</b>	H	H	H	H	24	64 ( <b>15a</b> )
<b>14a</b>	H	H	H	H	48	88 ( <b>15a</b> )
<b>14a</b>	H	H	H	H	72	86 ( <b>15a</b> )
<b>14b</b>	Me	H	H	H	48	93 ( <b>15b</b> )
<b>14c</b>	H	Me	H	H	48	87 ( <b>15c</b> )
<b>14d</b>	H	H	Me	H	48	98 ( <b>15d</b> )
<b>14e</b>	Me	H	Me	Me	48	56 ( <b>15e</b> )
<b>14f</b>	<i>t</i> -But	H	H	H	48	78 ( <b>15f</b> )
<b>14g</b>	H	OMe	H	H	48	80 ( <b>15g</b> )
<b>14h</b>	H	H	OMe	H	48	93 ( <b>15h</b> )
<b>14i</b>	F	H	H	H	48	92 ( <b>15i</b> )
<b>14j</b>	Cl	H	H	H	48	80 ( <b>15j</b> )
<b>14k</b>	Br	H	H	H	48	85 ( <b>15k</b> )

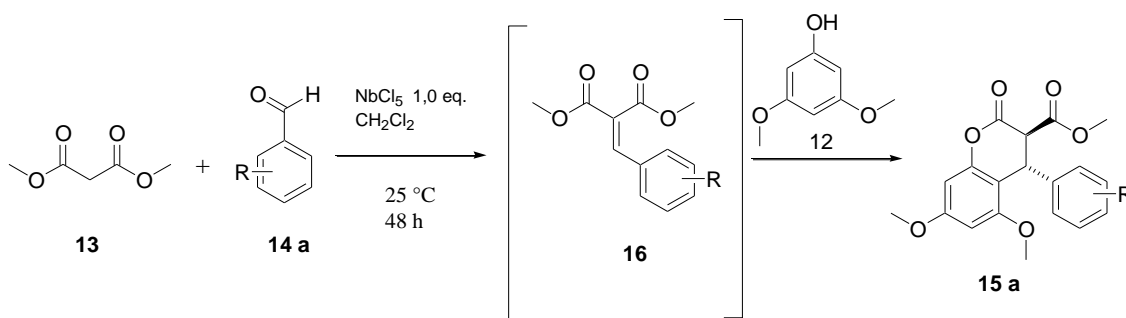
\*Experimento realizado sem a presença de  $NbCl_5$ .

Ao analisarmos a tabela 1, verificamos que o  $NbCl_5$  promove a ocorrência da reação multicomponente para a formação dos derivados de 4-aryl-3,4-di-hidrocurmarinas com excelentes rendimentos e bons tempos reacionais, pois, como pode ser verificado sem a sua presença a reação não ocorre. O rendimento inferior encontrado para a obtenção da di-hidrocurmarina **15e**, é facilmente explicado pelo impedimento estérico

proporcionado pelos grupos metilas presentes nas posições R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> do mesitaldeído (**14e**).

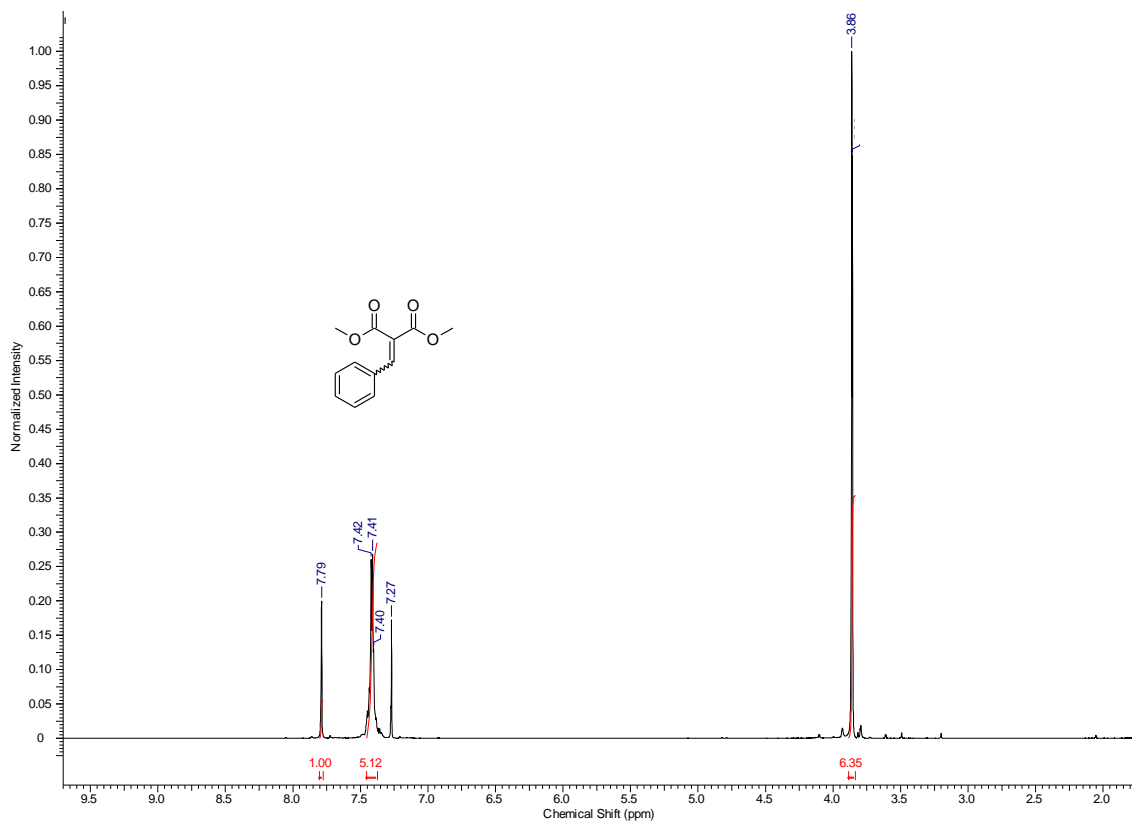
O tempo reacional de 48 h utilizado nas RMC's foi selecionado após realizarmos testes em diferentes tempos de reação e verificarmos que este tempo reacional foi o que nos forneceu o melhor resultado (% rendimento dos produtos).

Os experimentos mostraram que a reação multicomponente para a síntese de derivados de di-hidrocurmarinas na presença do pentacloreto de nióbio se processa de forma semelhante a reação descrita por Duan e colaboradores (2009), pois, a reação deve iniciar-se pela reação de condensação de Knoevenagel entre o malonato de dimetila (**13**) e o aldeído utilizado (**14a-k**), levando a formação do éster benzilidênico (**16**), visto que, ao realizarmos nossos testes com apenas 24 horas de reação, este foi um dos produtos isolados (esquema 13).



**Esquema 13:** Etapas reacionais de reação multicomponente para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-di-hidrocurmarinas na presença de  $\text{NbCl}_5$ .

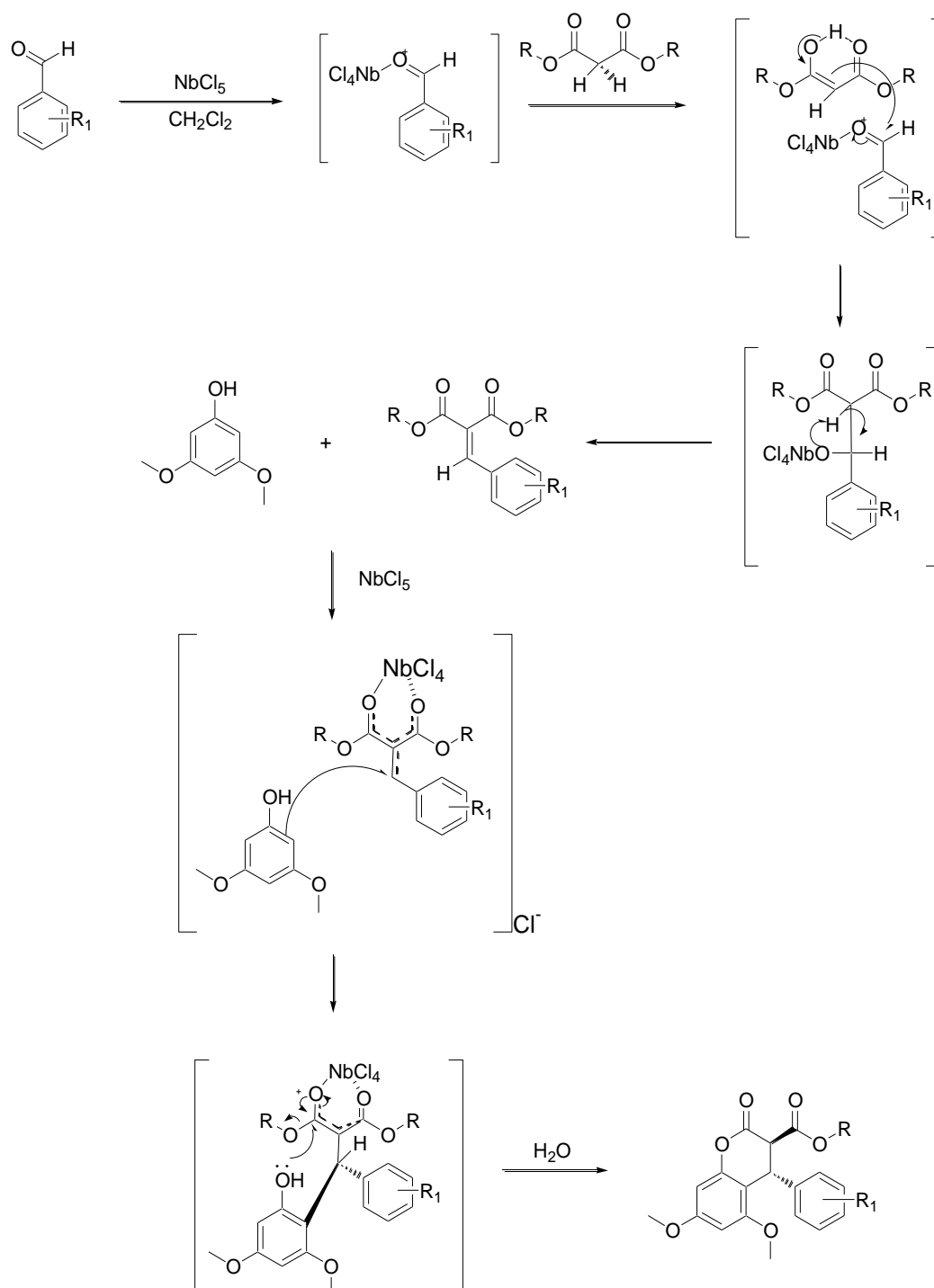
A figura 11 mostra o espectro de RMN de Hidrogênio do éster benzilidênico (**16**) isolado, o que comprova a sua formação.



**Figura 11:** Espectro de RMN de Hidrogênio éster benzilidênico (**16**).

Após a formação do éster benzilidênico (**16**) ocorre a reação de hidroarilação, do mesmo, pelo 3,5-dimetóxi-fenol (**12**) com a subsequente reação de transesterificação intramolecular gerando o derivado de di-hidroacumarina esperado.

Uma proposta mecanística para a reação multicomponente para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-di-hidroumarinas é mostrada no esquema 14.



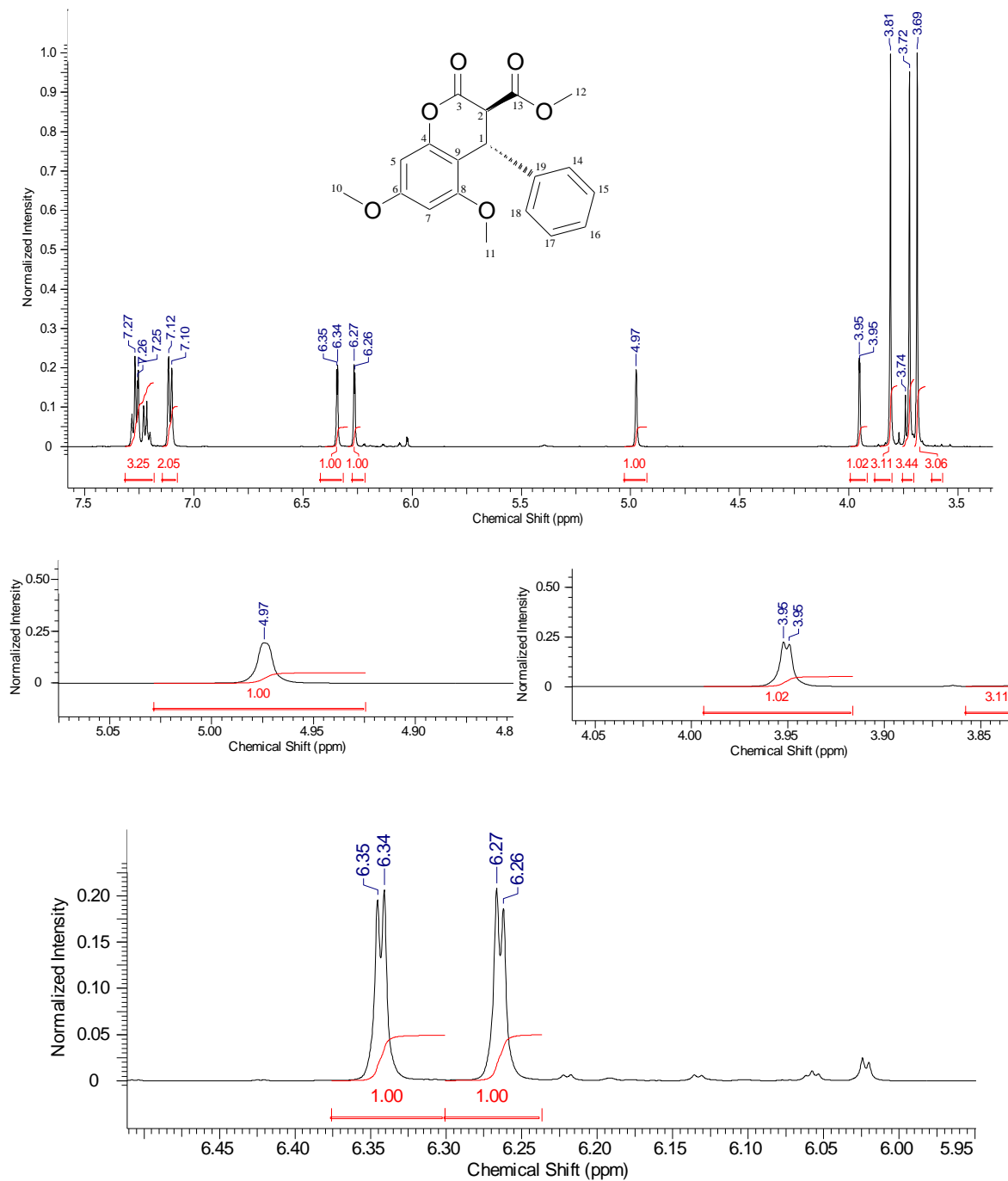
**Esquema 14:** Proposta mecanística para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-di-hidroumarinas na presença de  $\text{NbCl}_5$  como ácido de Lewis.



Os derivados de di-hidroumarinas (**15 a-k**) foram verificados através de análises espectroscópicas e espectrométricas, e esses resultados comparados com os resultados descritos por Duan e seus colaboradores (2009). Em seu trabalho Duan e colaboradores (2009) também realizaram estudos de modelagem molecular e cristalografia de raios-X dos compostos sintetizados, nos quais mostraram que o derivado de di-hidroumarina obtido é o que possui configuração *trans* entre o anel aromático proveniente do benzaldeído e o grupo éster metílico, este resultado também foi verificado nos compostos sintetizados em nossos estudos com o NbCl<sub>5</sub>.

No decorrer deste texto descreveremos, brevemente, as análises realizadas para o composto **15a**, já que as mesmas características observadas em seus espectros sejam elas RMN, IV-TF ou MS, se aplicam aos demais compostos sintetizados em nossos estudos, isto é devido a grande similaridade estrutural apresentada pelos diferentes derivados de 4-aril-3,4-di-hidroumarinas sintetizados em nossos estudos.

O espectro de RMN de Hidrogênio do composto **15a** está mostrado na figura 12.



**Figura 12:** Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **15a**.

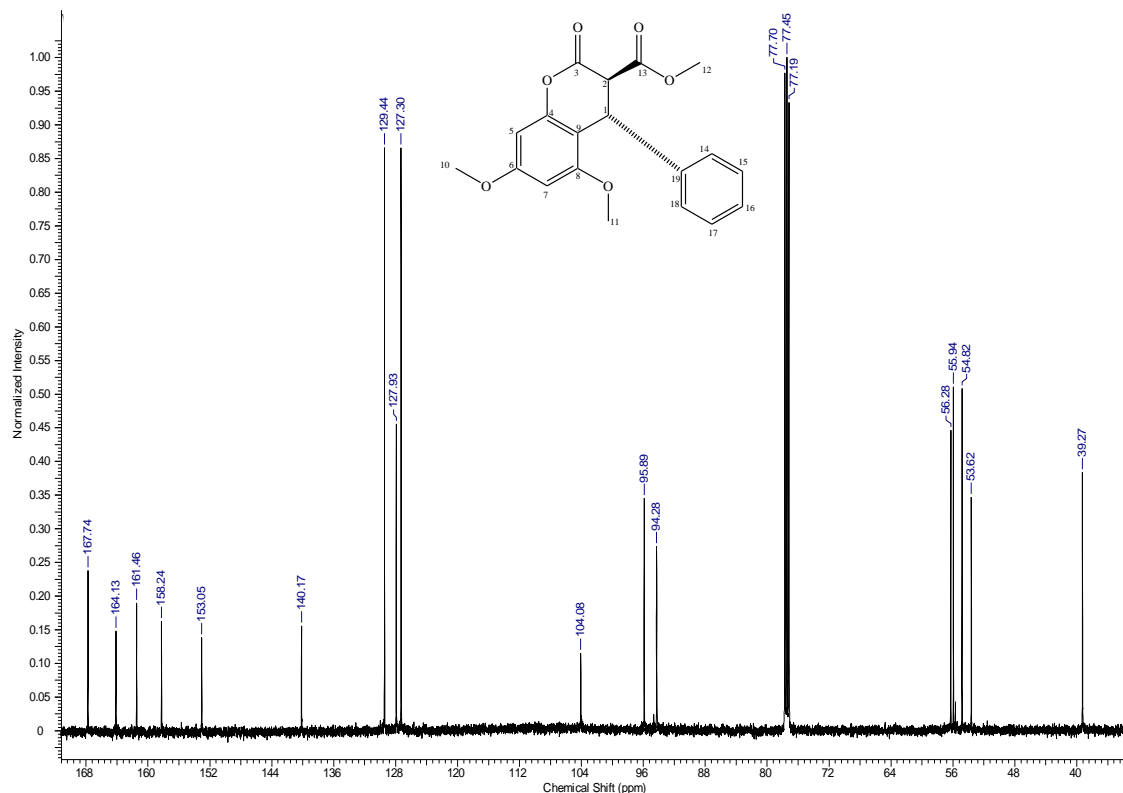
O espectro de RMN de Hidrogênio (Figura 12), mostra o sinal multiplete em 7,28-7,22 ppm, com integral de três hidrogênios correspondentes aos prótons (H15, H16 e H17) e um sinal dubleto em 7,12 ppm para os prótons (H14 e H18) com integral de dois hidrogênios, ambos os sinais correspondentes ao anel aromático do derivado de benzaldeído. Os dois dubletos em 6,35 ppm e 6,27 ppm, com integral de um hidrogênio cada, correspondem respectivamente aos prótons (H5 e H7) do anel aromático proveniente do derivado fenólico. O sinal singlete largo em 4,97 ppm, corresponde ao próton (H1) com integral de um hidrogênio. O sinal dubleto em 3,95 ppm corresponde ao próton (H2) com integral de um hidrogênio. Os três sinais singletos em 3,61 ppm, 3,72 ppm e 3,69 ppm, correspondem respectivamente aos prótons das metilas (H11, H10 e H12) ambos com integrais de três hidrogênios.

Os dados espectroscópicos de RMN de Hidrogênio estão mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto 15a ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,28-7,22	H-15, H-16, H-17	m	
7,12	H-14 e H-18	d	$J = 8,1 \text{ Hz}$
6,35	H-5	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
6,27	H-7	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
4,97	H-1	s	
3,95	H-2	d	$J = 1,4 \text{ Hz}$
3,81	H-11	s	
3,72	H-10	s	
3,69	H-12	s	

O espectro de RMN de Carbono 13 do composto **15a** é mostrado (Figura 13).



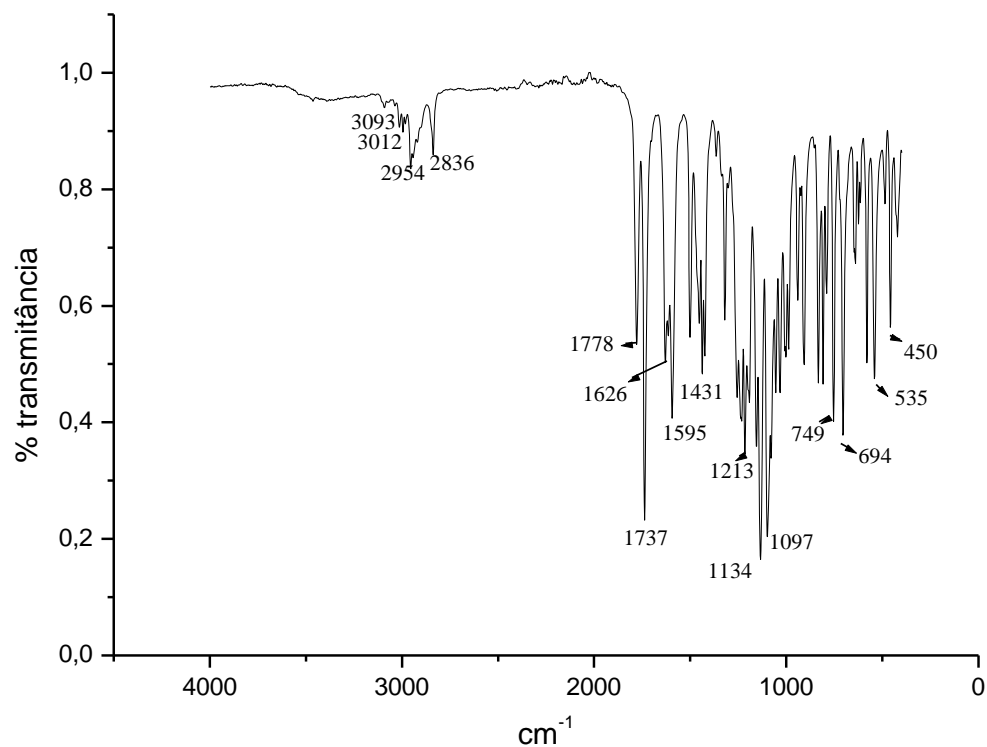
**Figura 13:** Espectro de RMN de Carbono 13 do composto **15a**

No espectro de RMN de Carbono 13 (Figura 13), podemos verificar a presença dos carbonos carbonílicos C13 e C3 em 167,7 e 164,1 ppm, respectivamente. Os sinais entre 161,5 e 140,2 ppm correspondem aos carbonos C4, C6, C8 e C19, e os entre 129,4 e 127,7 ppm aos carbonos C14 até C18, provenientes do benzaldeído utilizado como material de partida. Na região entre 94 e 105 ppm podemos verificar a presença do carbono quaternário C9 e dos CHs (C5 e C7) pertencentes a porção fenólica da cumarina. Na região em torno de 50 ppm podemos verificar a presença de 4 sinais referentes as 3 metoxilas e ao CH  $\alpha$ -di-carbonílico, e em 39,3 ppm verificamos a presença do CH alquílico C1.

Os dados espectroscópicos de RMN-<sup>13</sup>C estão mostrados na Tabela 3.

Tabela 3 – Dados espectrais de RMN <sup>13</sup>C do composto **15a** (CDCl<sub>3</sub>).

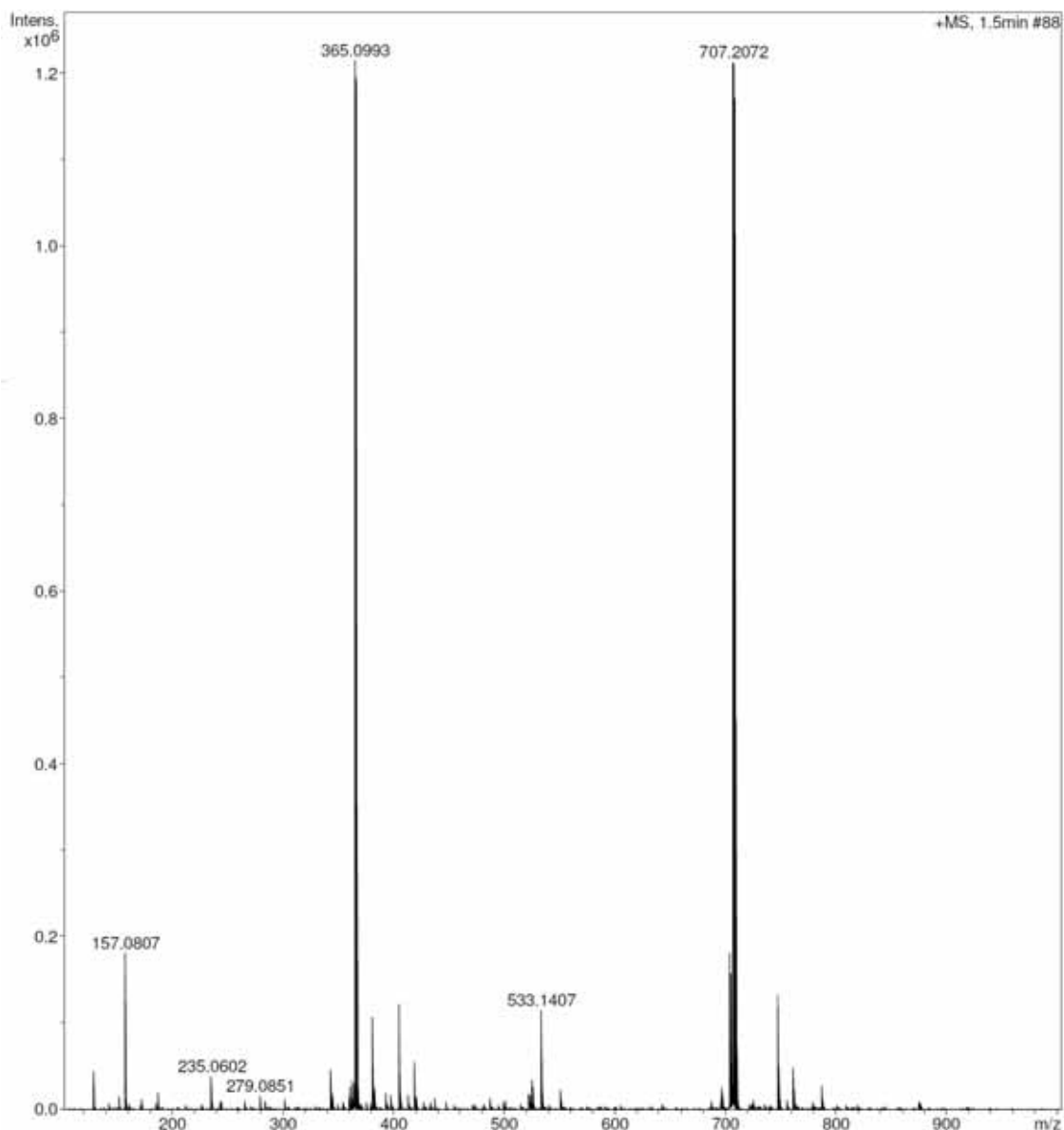
<b>δ (ppm)</b>	<b>Atribuição</b>
167,7	C <sub>13</sub>
164,1	C <sub>3</sub>
161,4	C <sub>8</sub>
158,2	C <sub>6</sub>
153,0	C <sub>4</sub>
140,2	C <sub>19</sub>
129,4	C <sub>15</sub> e C <sub>17</sub>
127,9	C <sub>14</sub> e C <sub>18</sub>
127,3	C <sub>16</sub>
104,1	C <sub>9</sub>
95,9	C <sub>5</sub>
94,3	C <sub>7</sub>
56,3	C <sub>2</sub>
55,9	C <sub>11</sub>
54,8	C <sub>10</sub>
53,6	C <sub>12</sub>
39,2	C <sub>1</sub>



**Figura 14:** Espectro de IV-TF do composto **15a**.

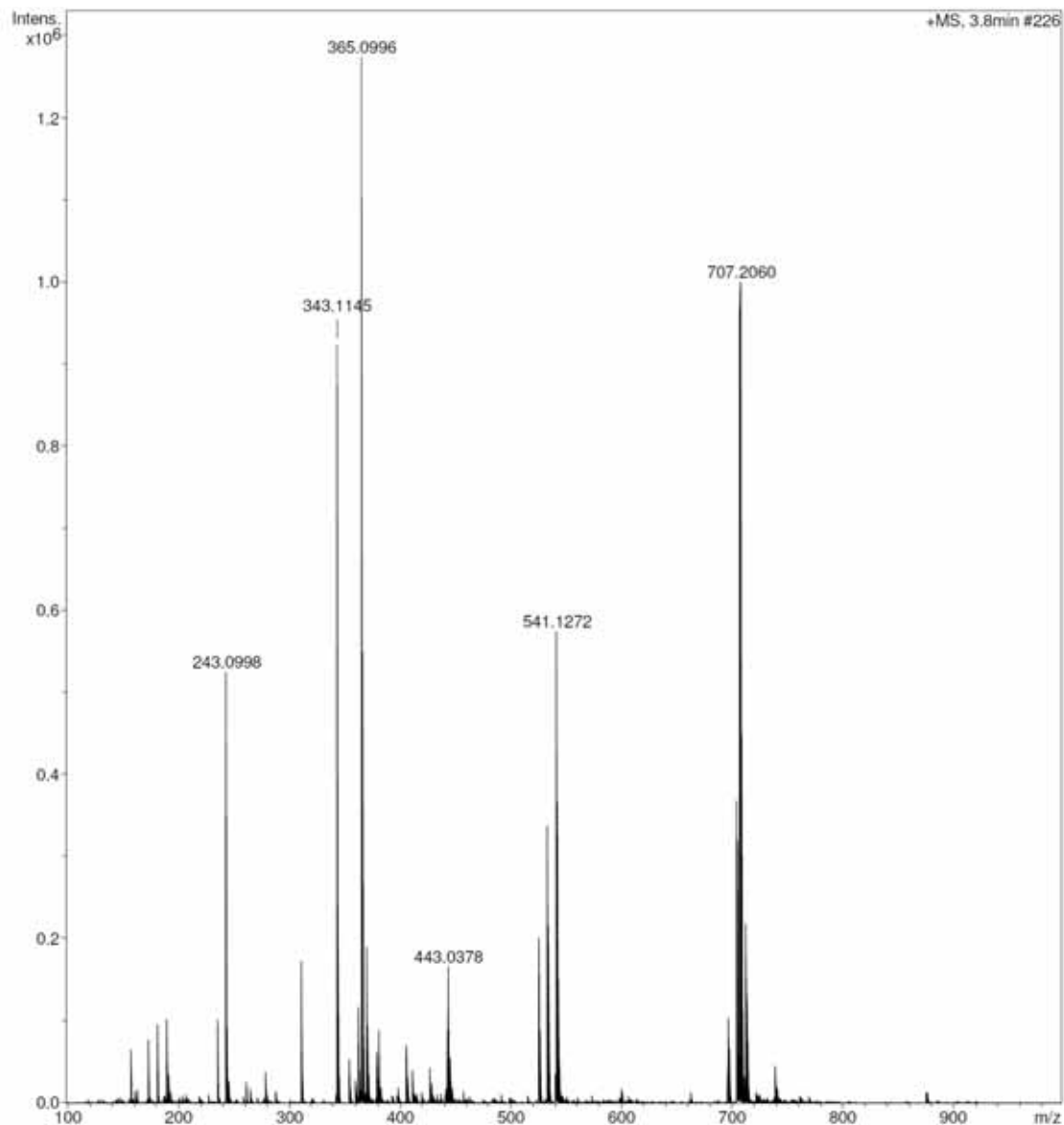
A figura 14 apresenta as duas principais bandas de absorção que nos permite concluir e caracterizar a estrutura do composto **15a**, um sinal em 1778 cm<sup>-1</sup> correspondente a deformação axial –O– de  $\delta$ -lactonas insaturadas e um sinal intenso em 1737 cm<sup>-1</sup> correspondente a deformação axial da carbonila presente na estrutura da lactona.

Os espectros de MS estão mostrados nas figuras 15 e 16.



**Figura 15:** Espectro de MS do composto **15a**.

Na figura 15 podemos verificar a presença do íon molecular do composto **15a** de  $m/z = 365,0993$ , correspondente ao sinal  $[M+Na]^+$ . O valor teórico para a relação massa/carga  $[M+Na]^+$  para o composto **15a** foi de 365,1001, com erro de 2,2 ppm. Apenas com a adição de agente complexante foi possível verificar o sinal de  $[M+H]^+$  com valor de  $m/z$  343,1145, para um valor teórico calculado de  $m/z$  de 343,1181. (figura 16)



**Figura 16:** Espectro de MS do composto **15a**, com adição de agente complexante.

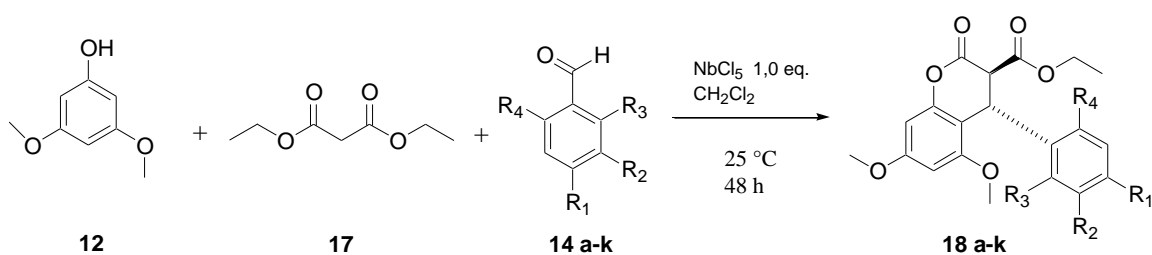
O sinal com  $m/z = 707,2072$  corresponde ao dímero do composto **15a**, em solução, complexado com o átomo de  $\text{Na}^+$ , isto pode ser verificado, pois com a adição de agente complexante, foi possível verificar uma diminuição da intensidade do sinal.

Estudos mais aprofundados sobre o mecanismo de fragmentação do composto **15a** e de seus derivados, preparados em nossos estudos, estão em andamento. Estes



estudos estão sendo realizados pelo grupo de pesquisa do Prof. Dr. Antônio Eduardo Miller Crotti, da Universidade de Franca (UNIFRAN).

Dando continuidade aos nossos estudos sobre a utilização do pentacloreto de nióbio como ácido de Lewis em reações multicomponentes para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-di-hidroumarinas, realizamos numa segunda etapa, as reações alterando o  $\beta$ -diéster utilizado, mantendo-se o 3,5-dimetóxfenol (**12**), os mesmos derivados de benzaldeído (**14 a-k**) e utilizando o malonato de dietila (**17**) no lugar do malonato de dimetila (**13**), para que pudéssemos verificar qual é o efeito do grupo alquila na formação da lactona cumarínica (esquema 15).



*Esquema 15: RMCs para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-di-hidroumarinas na presença de  $\text{NbCl}_5$ .*

As reações foram realizadas nas mesmas condições anteriores, sob atmosfera inerte de  $\text{N}_2$ , à temperatura ambiente e utilizando diclorometano anidro ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) como solvente. Para cada um dos testes reacionais foram utilizadas as proporções de 1,0 mmol do 3,5-dimetóxfenol (**12**), 1,0 mmol do malonato de dietila (**17**) e 1,0 mmol do derivado de benzaldeído (**14 a-k**). A proporção de  $\text{NbCl}_5$  utilizada nos testes reacionais foi de 1,0 equivalente para cada mol de derivado fenólico utilizado. Os produtos obtidos foram purificados por coluna cromatografia de sílica-gel e caracterizados por métodos espectroscópicos e espectrométricos.

Os resultados obtidos em nossos testes reacionais para essas reações estão mostrados na tabela 4.

**Tabela 4:** Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidroumarinas (**18a-k**) na presença de  $NbCl_5$ .

Aldeído	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Tempo (h)	Rendimento (%)
<b>14a</b>	H	H	H	H	48	63 ( <b>18a</b> )
<b>14b</b>	Me	H	H	H	48	45 ( <b>18b</b> )
<b>14c</b>	H	Me	H	H	48	46 ( <b>18c</b> )
<b>14d</b>	H	H	Me	H	48	50 ( <b>18d</b> )
<b>14e</b>	Me	H	Me	Me	48	45 ( <b>18e</b> )
<b>14f</b>	<i>t</i> -But	H	H	H	48	71 ( <b>18f</b> )
<b>14g</b>	H	OMe	H	H	48	47 ( <b>18g</b> )
<b>14h</b>	H	H	OMe	H	48	76 ( <b>18h</b> )
<b>14i</b>	F	H	H	H	48	61 ( <b>18i</b> )
<b>14j</b>	Cl	H	H	H	48	53 ( <b>18j</b> )
<b>14k</b>	Br	H	H	H	48	38 ( <b>18k</b> )

Aos analisarmos os resultados mostrados na tabela 4, podemos verificar que o grupo etila se mostrou um pior substituinte que o grupo metila perante a etapa de lactonização de nossa reação multicomponente, pois, foi verificada a formação dos derivados de 4-aril-3,4-di-hidroumarinas de interesse, porém, com um rendimento inferior ao encontrado anteriormente, isto, provavelmente possa ser explicado pelo maior volume do grupo etila se comparado ao grupo metila, o que dificulta o ataque nucleofílico da hidroxila do derivado fenólico na etapa de transesterificação.

Estudos com outros derivados de  $\beta$ -diésteres, bem como, estudos utilizando diferentes compostos fenólicos, estão em nossos planos de estudos futuros, para que possamos verificar qual é o efeito causado na síntese dos derivados de 4-aril-3,4-di-hidroumarinas. Porém, estes estudos serão desenvolvidos em um momento mais oportuno.

### **3.2. Avaliação da atividade Esquistossomicida *in vitro* dos derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas.**

Foram realizados em colaboração com o grupo do Laboratório de Biologia Molecular de Parasitas, do Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, sob a coordenação do prof. Dr. Vanderlei Rodrigues, intermediados pelo Prof. Dr. Antônio Eduardo Miller Crotti da UNIFRAN, avaliações sobre a mortalidade, a atividade motora e o pareamento de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*, verme causador da esquistossomose, uma doença inicialmente assintomática, que pode evoluir para formas clínicas extremamente graves e levar o paciente ao óbito. A magnitude de sua prevalência, associada à severidade das formas clínicas e a sua evolução, conferem a esquistossomose uma grande relevância como problema de saúde pública.

Tendo em vista as diversas atividades biológicas atribuídas na literatura para diferentes derivados cumarínicos, realizou-se inicialmente a obtenção dos parasitos adultos de *Schistosoma mansoni* através dos ovos dos vermes presentes nas fezes de camundongos das linhagens Swiss ou Balb/C, previamente infectados com o parasita, os ovos foram recolhidos pelo método Hoffman e expostos por aproximadamente 1 hora sob luz para a liberação dos miracídios. Os miracídios foram utilizados para infectar o hospedeiro intermediário (caramujo da espécie *Biomphalaria glabrata*), liberando, após 38 a 43 dias, a forma infectante (cercárias) do parasita, que foram inoculadas nos camundongos via subcutânea. Após aproximadamente 45 dias, os vermes adultos foram recuperados do sistema porta-hepático por perfusão (SMITHERS, 1965, p. 695). Os parasitas foram mantidos em meio RPMI-1640, sendo em seguida utilizados para a realização dos experimentos.

Para a avaliação dos efeitos *in vitro* das amostras sobre a viabilidade, ovoposição e pareamento de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*, os casais de vermes adultos foram recuperados de camundongos Balb/C. por efusão do sistema hepático, em condições assépticas. Os parasitas foram lavados em meio RPMI-1640 tamponado com HEPES 20  $\mu$ M, pH 7,5, suplementado com penicilina (100 U/mL), estreptomicina (100  $\mu$ g/mL) e 10% de soro fetal bovino. Cada casal de verme adulto foi transferido para

placas de 24 poços contendo 2 mL de meio RPMI e 10% de soro fetal bovino. As amostras **15(a-k)** foram preparadas separadamente para cada ensaio realizado. As amostras foram dissolvidas em DMSO e esterilizadas em filtro de 0,45 µm, sendo avaliadas na concentração de 200 µM. Como controles negativo e positivo foram utilizados DMSO (concentração final de 1%) e praziquantel (PZQ, 3,5 µgM), respectivamente. As placas foram mantidas em estufa de CO<sub>2</sub> operando a 37 °C com 5% de CO<sub>2</sub>. A mortalidade, a atividade motora e o pareamento dos parasitas foram monitorados a cada 24 horas durante 120 horas com auxílio de microscópio de luz invertida (COMLEY, 1989, p. 77). Os resultados obtidos são mostrados na tabela 5.

Tabela 5: Atividade esquistossomicida *in vitro* dos compostos **15(a-k)**

Composto	Tempode Incubação (h)	Casais Separados (%)	Vermes mortos(%)		Atividade motora (%)				Alteração do tegumento			
			M	F	Reduzida		Mínima		Parcial		Extensiva	
					M	F	M	F	M	F	M	F
DMSO 1%	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PZQ (3,6µgM)	24	0	100	100	0	0	100	100	0	0	0	0
	120	0	100	100	0	0	100	100	0	0	0	0
<b>15a</b>	24	0	0	0	75	0	0	0	50	0	0	0
	120	0	0	0	75	0	0	0	50	0	0	0
<b>15b</b>	24	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0
	120	0	25	0	100	0	0	0	0	0	0	0
<b>15c</b>	24	50	0	0	50	0	0	0	0	0	0	0
	120	0	0	0	50	25	25	0	0	0	0	0
<b>15d</b>	24	50	0	0	100	50	0	0	25	0	0	0
	120	50	0	0	50	25	0	0	25	0	0	0
<b>15e</b>	24	0	25	0	50	0	25	0	0	0	100	0
	120	0	50	0	0	0	50	0	0	0	100	0
<b>15f</b>	24	0	0	0	75	0	0	0	0	0	0	0
	120	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0
<b>15g</b>	24	25	0	0	75	25	0	0	0	0	0	0
	120	25	0	0	100	25	0	0	50	0	0	0
<b>15h</b>	24	50	0	0	50	25	0	0	0	0	0	0
	120	50	0	0	50	50	0	0	2	0	0	0
<b>15i</b>	24	0	0	0	75	0	25	0	0	0	3	0
	120	0	0	0	50	0	50	0	0	0	3	0
<b>15j</b>	24	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0
	120	0	0	0	75	0	25	0	50	0	0	0
<b>15k</b>	24	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0
	120	0	50	0	50	0	0	0	0	0	0	0

Os resultados obtidos nos testes biológicos não foram satisfatórios, pois os resultados de todos os testes realizados foram bem inferiores ao controle positivo de praziquantel (PZQ, 3,6µgM). Os compostos **15b**, **15e** e **15k**, foram os únicos que apresentaram certo grau de mortalidade (mesmo que baixa) para os vermes machos, não sendo observada mortalidade alguma entre as fêmeas, os demais compostos não apresentaram nenhuma mortalidade para ambos os sexos de vermes.

# *4. Parte*

# *Experimental*

## 4.1 Introdução

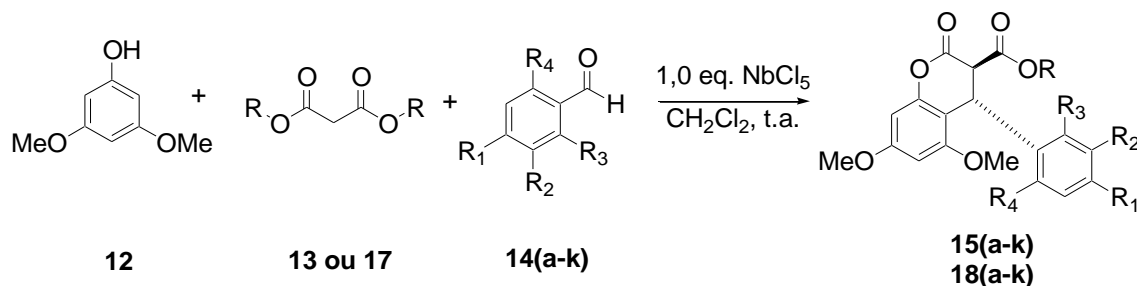
- Os compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.
- Todas as reações ocorreram sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foi feito o tratamento do diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) utilizado nas reações, para obtenção do mesmo isento de qualquer vestígio de água. Adicionou-se ácido sulfúrico concentrado ao diclorometano, a mistura ficou sobre agitação por 48 h. Em seguida separou-se o diclorometano do ácido sulfúrico com auxílio de um funil de separação. Após a separação, mesmo foi destilado e mantido sob refluxo com hidreto de cálcio por 30 minutos antes de realizar as reações.
- Todos os reagentes usados foram obtidos comercialmente.
- Os compostos sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna, no qual utilizou-se como fase estacionária sílica gel 60 SIGMA 80-230, o processo foi monitorado por cromatografia em camada delgada de sílica gel 0,2 mm SIGMA depositada em alumínio. As amostras foram reveladas em uma mistura ácida de vanilina/metanol/água/ácido sulfúrico.
- Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos por um espectrômetro Bruker modelo Verter 70 resolução 4 cm<sup>-1</sup>.
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (**RMN <sup>1</sup>H**, 300 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX- 300 e os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (**RMN <sup>1</sup>H**, 400 MHz) em um espectrômetro Bruker DRX-400. Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (**RMN <sup>1</sup>H**, 500 MHz) em um espectrômetro Bruker DRX-500. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, s.l = singlete largo, d = dubleto, t



= tripleto, q = quadrupeto, td = triplo dubleto, a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (**RMN <sup>13</sup>C**, 75 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX-300 e os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (**RMN <sup>13</sup>C**, 100 MHz) em um espectrômetro Bruker DPX-400 e os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (**RMN <sup>13</sup>C**, 125 MHz) em um espectrômetro Bruker DPX-500.

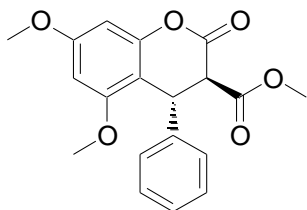
#### 4.2. Procedimento geral para as reações multicomponentes entre 3,5-dimetoxifenol, aldeídos aromáticos e malonato de dimetila ou dietila promovidas pelo pentacloro de nióbio



Para uma solução de pentacloro de nióbio (1,0 mmol) em 2,0 mL de diclorometano anidro ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), mantida a temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionada uma solução de malonato de dimetila ou dietila (1,0 mmol), 3,5-dimetóxfenol (1,0 mmol) e o respectivo derivado de benzaldeído (**14a-k**) (1,0 mmol) em 5,0 mL de diclorometano anidro. Após a completa adição, a mistura permaneceu sob agitação por 48 h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi cessada com adição de (3,0 mL) de água destilada. A amostra foi extraída com diclorometano (3 x 10,0 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com de uma solução de bicarbonato de sódio saturada (3 x 10,0 mL), solução de NaCl saturada (2 x 10,0 mL). Em seguida a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a vácuo e os produtos foram purificados por cromatografia em colunade sílica gel utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila (7,0:3,0) como eluente.

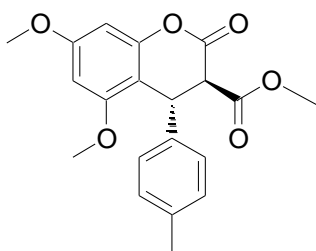
#### 4.2.1. Dados Espectroscópicos:

- **Composto15a:** 5,7-Dimethoxy-2-oxo-4-phenyl-chroman-3-carboxylic acid methyl ester



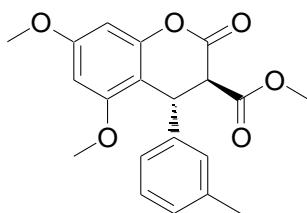
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$ (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3093, 3012, 2954, 2836, 1778, 1737, 1627, 1595, 1502, 1454, 1437, 1423, 1319, 1255, 1215, 1157, 1134, 1097.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28-7,22 (m, 3H); 7,12 (d,  $J=7,3$  Hz, 2H); 6,35 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H); 6,27 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H); 4,97 (s, 1H); 3,95 (d,  $J=1,4$  Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,69 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,7; 164,1; 161,4; 158,2; 153,0; 140,2; 129,4; 127,9; 127,3; 104,1; 95,9; 94,3; 56,3; 55,9; 54,8; 53,6; 39,2.

- **Composto15b:** 5,7-Dimethoxy-2-oxo-4-*p*-tolyl-chroman-3-carboxylic acid methyl ester



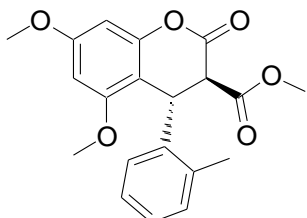
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$ (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3004, 2956, 2925, 2844, 1774, 1734, 1623, 1593, 1502, 1454, 1432, 1423, 1328, 1261, 1213, 1157, 1135, 1097.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,11 (d,  $J=7,8$  Hz, 2H); 7,03 (d,  $J=8,1$  Hz, 2H); 6,36 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H); 6,28 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H); 4,96 (s, 1H); 3,95 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 2,31 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,4; 163,8; 160,9; 157,8; 152,6; 137,2; 136,7; 129,7; 126,7; 103,8; 95,4; 93,8; 55,9; 55,5; 54,5; 53,2; 38,5; 20,9.

- **Composto15c:** 5,7-Dimethoxy-2-oxo-4-*m*-tolyl-chroman-3-carboxylic acid methyl ester



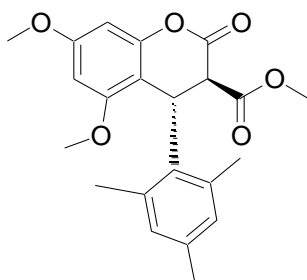
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$ (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3020, 2948, 2921, 2844, 1776, 1735, 1621, 1593, 1506, 1469, 1434, 1423, 1332, 1280, 1267, 1226, 1193, 1130, 1099.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,18 (t,  $J= 7,5$  Hz, 1H); 7,04 (dl,  $J= 7,5$  Hz, 1H); 6,91 (dl,  $J= 10,6$  Hz, 2H); 6,35 (d,  $J= 2,2$  Hz, 1H); 6,27 (d,  $J= 2,2$  Hz, 1H); 4,94 (sl, 1H); 3,94 (d,  $J= 1,5$  Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 2,28 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,4; 163,8; 160,9; 157,8; 152,6; 139,6; 138,7; 128,9; 128,3; 127,5; 123,9; 103,6; 95,4; 93,8; 55,9; 55,5; 54,5; 53,5; 53,1; 38,8; 21,4.

- **Composto15d:** 5,7-Dimethoxy-2-oxo-4-*o*-tolyl-chroman-3-carboxylic acid methyl ester



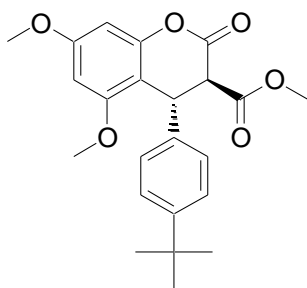
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$ (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3012, 2952, 2923, 2850, 1774, 1739, 1622, 1593, 1506, 1452, 1434, 1330, 1280, 1263, 1222, 1195, 1135, 1097.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,22 (d,  $J= 7,5$  Hz, 1H); 7,16 (t,  $J= 7,3$  Hz, 1H); 7,05 (t,  $J= 7,3$  Hz, 1H); 6,71 (dl,  $J= 7,6$  Hz, 1H); 6,38 (d,  $J= 2,2$  Hz, 1H); 6,26 (d,  $J= 2,2$  Hz, 1H); 5,16 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,77 (d,  $J= 1,1$  Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 2,54 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,5; 163,6; 161,0; 157,6; 153,1; 137,6; 135,2; 131,0; 127,5; 126,7; 126,1; 103,6; 95,4; 93,6; 55,9; 55,5; 53,2; 53,1; 35,6; 19,2.

- **Composto15e:** 5,7-Dimethoxy-2-oxo-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-chroman-3-carboxylic acid methyl ester



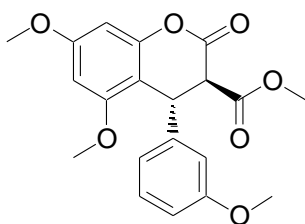
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$ (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3018, 2960, 2925, 2840, 1766, 1737, 1621, 1594, 1504, 1469, 1450, 1434, 1421, 1324, 1261, 1242, 1222, 1201, 1164, 1145, 1097.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,88 (s, 1H); 6,67 (sl, 1H); 6,29 (d,  $J= 2,2$  Hz, 1H); 6,21 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 5,28 (d,  $J= 2,2$  Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,76 (d,  $J= 2,2$  Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 1,86 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,3; 164,4; 160,7; 158,4; 152,6; 136,4; 134,8; 131,4; 129,7; 103,5; 95,4; 93,6; 55,9; 55,5; 53,3; 52,0; 35,6; 21,1; 20,6; 19,6.

- **Composto15f:** 4-(4-tert-butyl-phenyl)-5,7-dimethoxy-2-oxo-chroman-3-carboxylic acid methyl ester



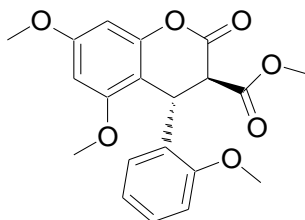
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$ (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 2998, 2960, 2950, 2871, 1774, 1743, 1625, 1591, 1500, 1461, 1434, 1421, 1369, 1359, 1319, 1215, 1159, 1141, 1095.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24 (d,  $J= 8,1$  Hz, 2H); 6,99 (d,  $J= 8,2$  Hz, 2H); 6,29 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 6,22 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 4,90 (d,  $J= 1,4$  Hz, 1H); 3,91 (d,  $J= 1,7$  Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 1,21 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,4; 164,0; 160,9; 157,8; 152,5; 150,3; 136,5; 126,5; 125,9; 104,0; 95,4; 93,8; 55,9; 55,5; 54,4; 53,2; 38,3; 34,4; 31,2.

- **Composto15g:** 5,7-Dimethoxy-4-(3-methoxy-phenyl)-2-oxo-chroman-3-carboxylic acid methyl Ester



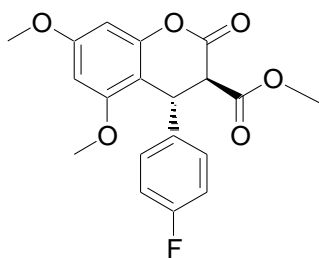
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$ (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3004, 2956, 2937, 2840, 1776, 1735, 1623, 1593, 1500, 1456, 1434, 1423, 1324, 1286, 1213, 1159, 1134, 1097.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,19 (t,  $J= 7,9$  Hz, 1H); 6,77-6,65 (m, 3H); 6,34 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 6,27 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 4,94 (s, 1H); 3,95 (d,  $J= 1,5$  Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,69 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,3; 163,7; 161,0; 160,0; 157,8; 152,6; 141,3; 130,1; 119,1; 113,1; 112,6; 103,5; 95,5; 93,8; 55,9; 55,5; 55,1; 54,4; 53,2; 38,8.

- **Composto15h:** 5,7-Dimethoxy-4-(2-methoxy-phenyl)-2-oxo-chroman-3-carboxylic acid methyl Ester



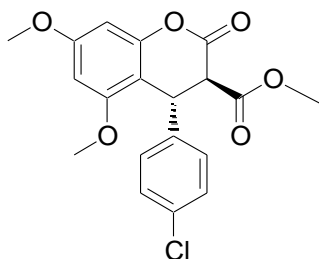
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$ (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 2997, 2960, 2923, 2836, 1772, 1735, 1627, 1593, 1504, 1456, 1434, 1423, 1282, 1263, 1220, 1159, 1137, 1110, 1095.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24 (ddd,  $J= 8,2, 7,5, 1,8$  Hz, 1H); 6,88 (dl,  $J= 8,2$  Hz, 1H); 6,79-6,70 (m, 2H); 6,34 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 6,26 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 5,17 (sl, 1H); 4,09 (d,  $J= 1,5$  Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,69 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,8; 164,1; 160,8; 157,9; 156,8; 153,2; 128,8; 128,2; 127,2; 120,6; 110,5; 103,1; 95,3; 93,7; 55,8; 55,5; 55,1; 53,1; 51,9; 34,5.

- **Composto15i:** 4-(4-Fluoro-phenyl)-5,7-dimethoxy-2-oxo-chroman-3-carboxylic acid methyl Ester



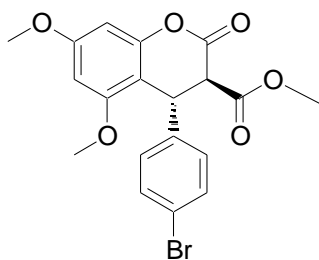
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$ (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3016, 2981, 2956, 2917, 2850, 1778, 1739, 1631, 1591, 1502, 1463, 1454, 1436, 1425, 1321, 1297, 1261, 1213, 1184, 1153, 1128, 1091.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,09 (m, 2H); 6,97 (m, 2H); 6,34 (d,  $J= 2,1$  Hz, 1H); 6,27 (d,  $J= 2,1$  Hz, 1H); 4,95 (s, 1H); 3,91 (d,  $J= 1,3$  Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,69 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,5; 163,9; 161,6; 158,2; 152,9; 135,9; 128,9; 116,4; 116,2; 103,9; 95,9; 94,3; 56,3; 55,9; 54,8; 53,7; 38,6.

- **Composto15j:** 4-(4-Chloro-phenyl)-5,7-dimethoxy-2-oxo-chroman-3-carboxylic acid methyl ester



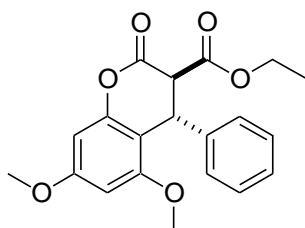
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$ (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3085, 2998, 2923, 2850, 1772, 1737, 1627, 1591, 1502, 1488, 1461, 1432, 1423, 1321, 1292, 1259, 1216, 1205, 1186, 1159, 1137, 1095.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24 (dl,  $J= 9,6$  Hz, 2H); 7,03 (dl,  $J= 1,7$  Hz, 1H); 6,32(d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 6,24 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 4,92 (s, 1H); 3,88 (d,  $J= 1,7$  Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,67 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,0; 165,3; 161,2; 157,7; 152,5; 138,7; 133,4; 129,2; 128,3; 103,1; 95,5; 93,8; 55,9; 55,6; 54,2; 53,3; 38,2.

- **Composto15k:** 4-(4-Bromo-phenyl)-5,7-dimethoxy-2-oxo-chroman-3-carboxylic acid methyl Ester



(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$ (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3095, 2998, 2941, 2848, 1776, 1735, 1625, 1591, 1504, 1485, 1461, 1434, 1423, 1400, 1369, 1324, 1292, 1261, 1242, 1218, 1184, 1159, 1137, 1095.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,41 (dl,  $J= 8,4$  Hz, 2H); 7,00 (dl,  $J= 8,4$  Hz, 2H); 6,34 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 6,27 (d,  $J= 2,2$  Hz, 1H); 4,93 (s, 1H); 3,90 (d,  $J= 1,4$  Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,70 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,0; 163,4; 161,2; 157,7; 152,5; 138,8; 132,1; 128,7; 121,5; 103,4; 95,5; 93,8; 55,9; 55,5; 54,1; 53,3; 38,3.

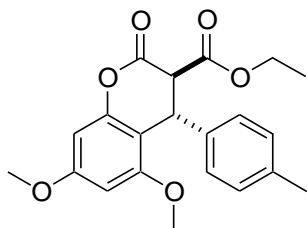
- **Composto18a:** 5,7-Dimethoxy-2-oxo-4-phenyl-chroman-3-carboxylic acid ethyl ester



(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$  (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3004, 2954, 2927, 2842, 1776, 1739, 1620, 1593, 1506, 1454, 1425, 1330, 1280, 1267, 1222, 1205, 1195, 1132, 1099.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,28-7,23 (m, 3H), 7,15 (dl,  $J= 8,1$  Hz, 2H), 6,37 (d,  $J= 2,2$  Hz, 1H), 6,28 (d,  $J= 2,2$  Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,23-4,10 (m, 2H), 3,96 (d,  $J= 1,7$  Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,17 (t,  $J= 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 166,8, 164,0, 161,0, 157,7, 152,8, 139,6, 129,0, 127,5, 126,9, 103,7, 95,3, 93,7, 62,3, 55,9, 55,6, 54,6, 38,9, 13,9.

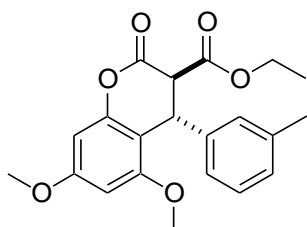


- **Composto18b:** 5,7-Dimethoxy-2-oxo-4-*p*-tolyl-chroman-3-carboxylic acid ethyl ester



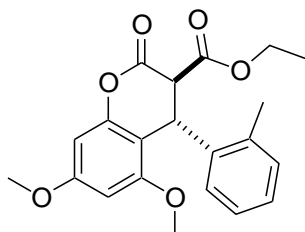
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$  (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3000, 2950, 2869, 2848, 1774, 1745, 1625, 1591, 1500, 1461, 1434, 1421, 1359, 1319, 1296, 1257, 1234, 1215, 1201, 1159, 1141, 1122, 1093.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,11 (d,  $J= 8,1$  Hz, 2H); 7,03 (d,  $J= 8,3$ Hz, 2H); 6,36 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 6,28 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 4,95 (s, 1H); 4,22-4,07 (m, 2H); 3,93 (dl,  $J= 1,7$  Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 1,16 (t,  $J= 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 164,6; 161,8; 158,6; 155,5; 150,5; 134,9; 134,3; 127,4; 124,5; 101,7; 93,0; 91,5; 59,9; 53,5; 53,3; 52,4; 36,3; 18,7; 11,6.

- **Composto18c:** 5,7-Dimethoxy-2-oxo-4-*m*-tolyl-chroman-3-carboxylic acid ethyl ester



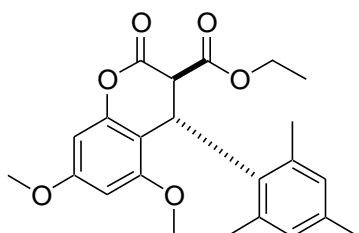
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$  (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3087, 3000, 2968, 2935, 2840, 1772, 1722, 1623, 1593, 1502, 1463, 1421, 1388, 1367, 1324, 1292, 1267, 1236, 1216, 1189, 1161, 1137, 1095.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,19 (t,  $J= 7,5$  Hz, 1H); 7,06 (dl,  $J= 7,5$  Hz, 1H); 6,94 (dl,  $J= 11,4$  Hz, 2H); 6,37 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 6,28 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 4,95 (d,  $J= 1,1$  Hz, 1H); 4,20 -4,09 (m, 2H); 3,94 (d,  $J= 1,7$  Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 1,16 (t,  $J= 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 166,9; 164,1; 160,1; 157,8; 152,8; 139,5; 138,7; 128,9; 128,4; 127,6; 123,9; 103,7; 95,3; 93,7; 62,3; 55,9; 55,5; 54,7; 38,8; 21,5; 13,9.

- **Composto18d:** 5,7-Dimethoxy-2-oxo-4-*o*-tolyl-chroman-3-carboxylic acid ethyl ester



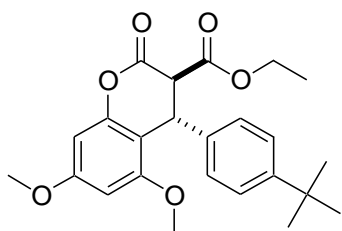
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$  (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3000, 2954, 2927, 2850, 1770, 1737, 1625, 1591, 1502, 1488, 1461, 1431, 1319, 1294, 1257, 1205, 1189, 1161, 1137, 1095.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,23 (dl,  $J=7,2$  Hz, 1H); 7,17 (td,  $J=1,2$  Hz, 1H); 7,06 (td,  $J=1,0$  Hz, 1H); 6,40 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H); 6,27 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H); 5,16 (d,  $J=1,4$  Hz, 1H); 4,20 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,77 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 2,55 (s, 3H); 1,16 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 166,9; 163,8; 161,0; 157,6; 153,2; 137,6; 135,3; 130,9; 127,5; 126,8; 126,2; 103,8; 95,4; 93,6; 61,4; 55,9; 55,5; 53,3; 35,8; 19,2; 13,8.

- **Composto18e:** 5,7-Dimethoxy-2-oxo-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-chroman-3-carboxylic acid ethyl ester



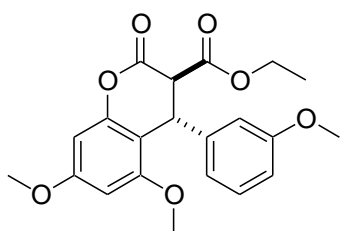
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$  (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3012, 2968, 2935, 2840, 1768, 1737, 1621, 1593, 1504, 1452, 1421, 1390, 1367, 1328, 1261, 1218, 1191, 1162, 1143, 1130, 1097,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 6,90 (sl, 1H); 6,69 (sl, 1H); 6,31 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H); 6,23 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H); 5,28 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H); 4,22-4,16 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,75 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H); 3,63 (s, 3H); 2,53 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 1,89 (s, 3H); 1,22 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 167,8; 164,5; 160,7; 158,4; 152,7; 136,4; 134,7; 131,4; 129,7; 103,5; 95,3; 93,5; 62,4; 55,9; 55,5; 52,2; 35,7; 20,6; 13,9.

- **Composto18f:** 4-(4-*tert*-butyl-phenyl)-5,7-dimethoxy-2-oxo-chroman-3-carboxylic acid ethyl ester



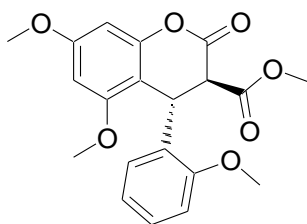
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$  (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3108, 3012, 2960, 2946, 2862, 1768, 1741, 1729, 1625, 1594, 1502, 1465, 1421, 1367, 1330, 1296, 1272, 1259, 1238, 1213, 1191, 1159, 1137, 1099.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,28 (dl,  $J= 8,1$  Hz, 2H); 7,07 (dl,  $J= 8,3$  Hz, 2H); 6,36 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 6,28 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 4,96 (d,  $J= 1,5$  Hz, 1H); 4,24-4,10 (m, 2H); 3,96 (d,  $J= 1,7$  Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 1,28 (s, 9H); 1,14 (t,  $J= 7,2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,9; 164,3; 160,8; 157,7; 152,7; 150,2; 136,4; 126,5; 125,9; 104,0; 95,3; 93,7; 62,3; 55,9; 55,6; 54,6; 38,4; 34,4; 31,2; 13,8.

- **Composto18g:** 5,7-Dimethoxy-4-(3-methoxy-phenyl)-2-oxo-chroman-3-carboxylic acid ethyl ester



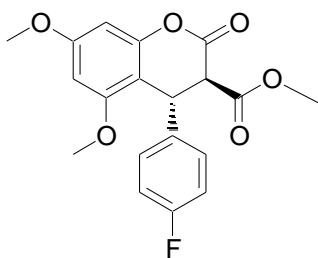
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$  (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3000, 2983, 2941, 2906, 2838, 1776, 1729, 1623, 1593, 1500, 1488, 1463, 1423, 1369, 1326, 1253, 1212, 1134, 1097.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,14 (t,  $J= 8,0$  Hz, 1H); 6,70 (dd,  $J= 8,0, 2,3$  Hz, 1H); 6,64 ((dd,  $J= 7,5, 0,5$  Hz, 1H); 6,58 (t,  $J= 2,0$  Hz, 1H); 6,27 (d,  $J= 2,2$  Hz, 1H); 6,19 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 4,87 (s, 1H); 4,09-4,03 (m, 2H); 3,87 (d,  $J= 1,5$  Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 1,05 (t,  $J= 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 166,9; 164,0; 161,0; 159,9; 157,8; 152,7; 141,2; 130,1; 119,1; 113,1; 112,5; 103,6; 95,3; 93,7; 61,5; 55,9; 55,5; 55,2; 54,6; 38,8; 13,9.

- **Composto18h:** 5,7-Dimethoxy-4-(2-methoxy-phenyl)-2-oxo-chroman-3-carboxylic acid methyl Ester



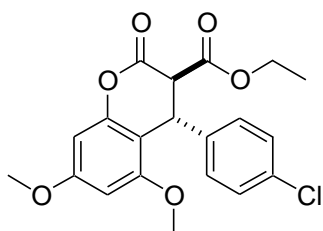
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$ (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 2997, 2960, 2923, 2836, 1772, 1735, 1627, 1593, 1504, 1456, 1434, 1423, 1282, 1263, 1220, 1159, 1137, 1110, 1095.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24 (ddd,  $J= 8,2, 7,5, 1,8$  Hz, 1H); 6,88 (dl,  $J= 8,2$  Hz, 1H); 6,79-6,70 (m, 2H); 6,34 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 6,26 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 5,17 (sl, 1H); 4,09 (d,  $J= 1,5$  Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,69 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,8; 164,1; 160,8; 157,9; 156,8; 153,2; 128,8; 128,2; 127,2; 120,6; 110,5; 103,1; 95,3; 93,7; 55,8; 55,5; 55,1; 53,1; 51,9; 34,5.

- **Composto18i:** 4-(4-Fluoro-phenyl)-5,7-dimethoxy-2-oxo-chroman-3-carboxylic acid methyl Ester



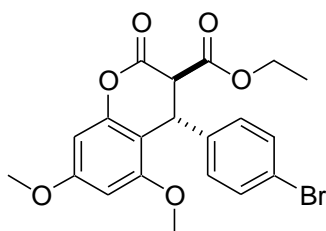
(Sólido branco) IR  $\nu_{\max}$ (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3016, 2981, 2956, 2917, 2850, 1778, 1739, 1631, 1591, 1502, 1463, 1454, 1436, 1425, 1321, 1297, 1261, 1213, 1184, 1153, 1128, 1091.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,09 (m, 2H); 6,97 (m, 2H); 6,34 (d,  $J= 2,1$  Hz, 1H); 6,27 (d,  $J= 2,1$  Hz, 1H); 4,95 (s, 1H); 3,91 (d,  $J= 1,3$  Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,69 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,5; 163,9; 161,6; 158,2; 152,9; 135,9; 128,9; 116,4; 116,2; 103,9; 95,9; 94,3; 56,3; 55,9; 54,8; 53,7; 38,6.

- **Composto18j:** 4-(4-Chloro-phenyl)-5,7-dimethoxy-2-oxo-chroman-3-carboxylic acid ethyl ester



(Sólido branco) IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3114, 3012, 2956, 2935, 2917, 2848, 1772, 1745, 1733, 1625, 1594, 1502, 1488, 1465, 1421, 1365, 1328, 1297, 1286, 1267, 1236, 1220, 1203, 1189, 1162, 1139, 1101.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,28-7,24 (m, 2H); 7,11-7,05 (m, 2H); 6,36 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 6,29 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 4,96 (dl,  $J= 1,4$  Hz, 1H); 4,20-4,10 (m, 2H); 3,91 (dl,  $J= 1,7$  Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 1,14 (t,  $J= 7,2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,6; 163,6; 161,2; 157,4; 152,7; 138,2; 133,4; 129,2; 128,4; 103,3; 95,4; 93,8; 62,4; 55,8; 55,6; 55,4; 38,4; 13,8.

- **Composto18k:** 4-(4-Bromo-phenyl)-5,7-dimethoxy-2-oxo-chroman-3-carboxylic acid ethyl ester



(Sólido branco) IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat) /  $\text{cm}^{-1}$ : 3114, 3010, 2950, 2933, 2842, 1772, 1733, 1625, 1594, 1502, 1483, 1463, 1419, 1402, 1365, 1328, 1297, 1265, 1236, 1218, 1189, 1162, 1141, 1101.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,34-7,31 (m, 2H); 6,94-6,91 (m, 2H); 6,27 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 6,20 (d,  $J= 2,3$  Hz, 1H); 4,85 (d, 1,3 Hz, 1H); 4,11-4,02 (m, 2H); 3,82 (d,  $J= 1,7$  Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 1,06 (t,  $J= 7,2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,6; 163,7; 161,2; 157,7; 152,7; 138,7; 132,1; 128,7; 121,5; 103,1; 95,4; 93,7; 62,4; 55,9; 55,6; 54,4; 38,4; 13,8.

## ***5. Conclusão***

## 5.1. Conclusão

Os estudos sobre a aplicação do pentacloro de nióbio como ácido de Lewis em reações multicomponentes entre 3,5-dimetóxi-fenol, derivados de benzaldeído e derivados de ésteres 1,3-dicarbonílicos, para obtenção dos compostos de derivados de 3,4-di-hidrocoumarinas, mostraram que o NbCl<sub>5</sub> atua como um excelente promotor das mesmas, fornecendo excelentes rendimentos reacionais. Esta nova possibilidade de obtenção destes compostos é de fundamental importância, pois, estes compostos possuem um leque muito amplo de aplicações, nas quais algumas foram citadas neste trabalho.

Os estudos permitiram confirmar também, que, os compostos **18(a-k)** apresentaram um rendimento inferior ao esperado em algumas reações, devido ao grupo substituinte (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) do malonato de dietila ter um volume maior, se comparado com o volume do substituinte do malonato de dimetila (-OCH<sub>3</sub>), o que dificultou o ataque nucleofílico da hidroxila do derivado fenólico na etapa de transesterificação.

Os estudos realizados sobre a elucidação estrutural confirmaram as estruturas esperadas para os compostos sintetizados, através das análises de Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier, Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 e Espectrometria de Massas.

Foram realizados pela Universidade de Franca (UNIFRAN), avaliações do sobre a mortalidade, a atividade motora e o pareamento de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*, verme causador da esquistossomose, uma doença inicialmente assintomática, que pode evoluir para formas clínicas extremamente graves e levar o paciente ao óbito. A magnitude de sua prevalência, associada à severidade das formas clínicas e a sua evolução, conferem a esquistossomose uma grande relevância como problema de saúde pública. Os resultados obtidos nos testes biológicos não foram satisfatórios, pois os resultados de todos os testes realizados foram bem inferiores ao controle positivo de praziquantel (PZQ, 3,6µgM). Os compostos **15b**, **15e** e **15k**, foram os únicos que apresentaram certo grau de mortalidade (mesmo que baixa) para os vermes machos, não



sendo observada mortalidade alguma entre as fêmeas, os demais compostos não apresentaram nenhuma mortalidade para ambos os sexos de vermes.

De uma maneira geral, conclui-se que o  $\text{NbCl}_5$  tem um potencial enorme e diversificado de aplicações em reações multicomponentes, com excelentes tempos reacionais e rendimentos e sem ter que utilizar condições extremas de temperatura e pressão, o que torna os processos de sínteses economicamente muito mais viáveis.

### **Perspectivas de trabalhos futuros**

- Através dos compostos preparados (derivados de 3,4-di-hidroumarinas), desenvolver a síntese de diferentes derivados de 4-aryl-cumarinas;
- Realizar os estudos necessários para a caracterização fotoquímica e fotofísica dos derivados cumarínicos visando sua aplicação na construção de células solares sensibilizadas por corantes.

# *Referências*

**REFERÊNCIAS**

- ANDRADE, C. K. Z. Niobium Pentachloride in Organic Synthesis: Applications and Perspectives. **Current Organic Synthesis.**, v. 1, p. 333, 2004.
- ANDRADE, C. K. Z.; ROCHA, R. O. Recent Applications of Niobium Catalysts in Organic Synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry.**, v.3, p. 271-280, 2006.
- ANUFRIK, S. S.; TARKOVSKY, SAZONKO, G. G.; ASIMOV, M. M. New Laser Dyes on 3-Imidazopyridylcoumarin derivatives. **Journal of applied spectroscopy.**, v.46, p.79, 2012.
- BAROOAH, N. et al. Non-covalent interactions of coumarin dyes with cucurbit[7]uril macrocycle: modulation of ICT to TICT state conversion. **Org. Biomol. Chem.**, v.10, p.5055, 2012.
- Bienaymé, H. et al. Maximizing Synthetic Efficiency: Multi-Component Transformations Lead the Way. **Chemistry-A European Journal.**, v.6, p.3321, 2000.
- BRANT, A. J. C.; **Flavonóides, cumarinas e benzofuranos como marcadores quimiotaxanômicos em asteraceae.** 2003. Dissertação (Mestre em Química: Química Orgânica) - Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- BROWN, D. The Chemistry of Niobium and Tantalum. **Comprehensive Inorganic Chemistry**, v.3, p. 553, 1973.
- CARDIN, D. J. In “Niobium”, **Dictionary of Organometallic Compounds**, 2nd Ed., v.3, Chapman and Hall, 1995.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms.** 50.ed. New York: Springer, 2007.
- CHRISTIE, R. M.; LUI, C. Studies of fluorescent dyes: part 1. An investigation of the electronic spectral properties of substituted coumarins. **Dyes and Pigments.**, v.42, p.85-93, 1999.
- CHATTOPADHYAY, K. et al. Mechanistic origin of the stereodivergence in decarboxylative allylation. **Organic Letters.**, v.12, p.3042, 2010.
- CONNON, S. J. The Catalytic Asymmetric Strecker Reaction: Ketimines Continue to Join the Fold. **Angewandte Chemie.**, v.47, p.1176, 2008.
- CORDIER, C. et al. Natural products as an inspiration in the diversity-oriented synthesis of bioactive compound libraries. **Natural Products Reports.**, v.25, p.719, 2008.
- CORMA, A.; GARCIA, H. Chemistry with the Lewis superacid  $\text{Al}(\text{OR}^{\text{F}})_3$  ( $\text{R}^{\text{F}} = \text{C}(\text{CF}_3)_3$ ). **Chem. Rev.** V.103, p. 4307, 2003.

- COMLEY, J. C. W. et al. Calorimetric quantitation of filarial viability. **Int. J. Parasitol.** v.19, p.77-83, 1989.
- DNPM (Departamento Nacional de Produção Mineral). Disponível em: <<http://www.dnpm.gov.br>>. Acesso em: 20 maio 2012.
- DEMISONI, G. et al. News from the 80-Year-Old Passerini Variant of the Friedel–Crafts Alkylation of Indole. **Eur. J. Org. Chem.** v.36, p. 6232-6238, 2008.
- DHOOGHE, L. et al. Antiplasmodial activity of (I-3,II-3)-biflavonoids and other constituents from *Ormocarpum kirkii*. **Phytochemistry.** v.71, p.785-791, 2010.
- D'SOUZA, D. M.; MULLER, T. J. J. Multi-component syntheses of heterocycles by transition-metal catalysis. **Chemical Society Reviews.** v.36, p.1095, 2007.
- DONDONI, A.; MASSI, A. Design and Synthesis of New Classes of Heterocyclic C-Glycoconjugates and Carbon-Linked Sugar and Heterocyclic Amino Acids by Asymmetric Multicomponent Reactions (AMCRs) **Accounts of Chemical Research.** v.39, p.451, 2006.
- DONDONI, A.; MASSI, A.; ALDHOUN, M. Hantzsch-type three-component approach to a new family of carbon-linked glycosyl amino acids. Synthesis of C-glycosylmethyl pyridylalanines.. **Journal of Organic Chemistry.** v.72, p.7677, 2007.
- DONNELLY, D. M. X.; BOLAND, G. M. Isoflavonoids and Neoflavonoids: Naturally Occurring O-Heterocycles. **Natural Products Reports.** v.12, p.321, 1995.
- DOMLING, A.; UGI, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. **Angewandte Chemie.** v.39, p.3168, 2000.
- DUAN, S.; JANA, R.; TUNGE, J. A. Lewis Acid-Catalyzed Diastereoselective Hydroarylation of Benzylidene Malonic Esters. **Journal of Organic Chemistry.** v.74, p.4612, 2009.
- FLETCHER, A. N. Laser dye stability. Part 3. Bicyclic dyes in ethanol. **Applied Physics.** v.14, p.295, 1977.
- FU, N.-Y. et al. Indium(III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: improved protocol conditions for the Biginelli reaction. **Tetrahedron.** v.58, p.4801, 2002.
- FULLER, R. W. et al. HIV-inhibitory coumarins from latex of the tropical rainforest tree *Calophyllum teysmannii* var. *inophylloide*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.** v.4(16), p. 1961, 1994.
- GHATAK, C.; RAO, V. G.; MANDAL, S.; SARKAR, N. Photoinduced electron transfer between various coumarin analogues and N,N-dimethylaniline inside niosome, a nonionic innocuous polyethylene glycol-based surfactant assembly. **Physical Chemistry Chemical Physics.** v.14, p.8925, 2012.

GOEGER, D. E.; HSIE, A. W.; ANDERSON, K. E. Co-mutagenicity of Coumarin (1,2-benzopyrone) with Aflatoxin B1 and Human Liver S9 in Mammalian Cells. **Food and Chemical Toxicology.**, v.37, p.581, 1999.

GREENWOOD, N. N. Vanadium to dubnium: from confusion through clarity to complexity. **Catalysis Today**, v.78, p.5, 2003.

GRIFFITHS, J.; MILLAR, V.; BAHRA, G. S. The influence of chain length and electron acceptor residues in 3-substituted 7-N,N-diethylaminocoumarin dyes. **Dyes and Pigments.**, v.28(4), p.327, 1995.

GUSTAFSON, K. R. et al. Calanone, a novel coumarin from *Calophyllum teysmannii*. **Tetrahedron Letters.**, v.32, p.5821, 1994.

HAGAN, E. C. et al. Food flavourings and compounds of related structure. **Food and Cosmetics Toxicology.**, v.5, p.141, 1967.

HATCHETT, C. **Phil. Trans. R. Soc. London** 1802, 49. Disponível em : <<http://www.jstor.org/stable/107114>>. Acesso em 10 out. 2011.

HAZLETON, L.W. et al. Toxicity of Coumarin. **Pharmacology and Experimental Therapeutics.**, v.118, p.348, 1956.

HELDT, J. R. et al. Photophysical properties of 4-alkyl- and 7-alkoxycoumarin derivatives. Absorption and emission spectra, fluorescence quantum yield and decay time. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.**, v.51(A), p.1549, 1995.

HIRAO, T. Vanadium in Modern Organic Synthesis. **Chemistry Review.**, v.97, p. 2707-2724, 1997.

HOKKANEN, J. et al. Identification of Phenolic Compounds from Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.), Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) and Hybrid Bilberry (*Vaccinium x intermedium* Ruthe L.) Leaves. **Journal of Agricultural and Food Chemistry.**, v.57, p.9437, 2009.

HOULT, J. R. S.; PAYÁ, M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: Natural products with therapeutic potential. **General Pharmacology: The Vascular System.**, v.27(4), p.713, 1988.

HOSSAIN, C. F.; OKUYAMA, E.; YAMAZAKI, M. A New Series of Coumarin Derivates having Monoamine Oxidase Inhibitory Activity from *Monascus anca*. **Chem. Pharm. Bull.**, v.44(8), p.1535, 1996.

HU, Y.; ZHONG, Y.; LI, J.; CAI, L.; LI, H. Synthesis and characterisation of microencapsulated 7-alkyloxy-4-trifluoromethylcoumarin dyes. **Coloration Technology.**, v.127, p.335, 2011.

HUBERT-PFALZGRAF, L. G. In Niobium and Tantalum: Inorganic and Coordination Chemistry. **Encyclopedia of Inorganic Chemistry**, v.3, 1996, p. 2444.

- HULME, C.; GORE, V. Multi-component Reactions : Emerging Chemistry in Drug Discovery From Xylocain to Crixivan. **Current Medicinal Chemistry.**, v.10, p. 51, 2003.
- ISAMBERTI, N.; LAVILLA, R Heterocycles as Key Substrates in Multicomponent Reactions: The Fast Lane towards Molecular Complexity. **Chemistry European Journal.**, v.14, p.8444, 2008.
- JAIN, S. L.; PRASAD, V. V. D. N.; SAIN, B. Alumina supported MoO<sub>3</sub>: An efficient and reusable heterogeneous catalyst for synthesis of 3,4-dihydropyridine-2(1H)-ones under solvent free conditions. **Catalysis Communications.**, v.9, p.499, 2008.
- KANAI, M.; KATO, N.; ICHIKAWA, E.; SHIBASAKI, M. Recent progress in Lewis acid-Lewis base bifunctional asymmetric catalysis. **Pure Applied Chemistry.**, v.77, p.2047, 2005.
- KALINSKI, C.; LEMOINE, H.; SCHIMIDT, J.; BURDACK, C.; KOLB, J.; Umkehrer, M. Multicomponent Reactions as a Powerful Tool for Generic Drug Synthesis. **Synthesis.**, v.24, p.4007, 2008.
- KAPPE, C. O.; STADLER, A. The Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. **Organic Reactions.**, v.63, p.1, 2004.
- KAPPE, C. O. 100 years of the biginelli dihydropyrimidine synthesis. **Tetrahedron.**, v.49, p.6937, 1993.
- KASHMAN, Y. et al. HIV inhibitory natural products. Part 7. The calanolides, a novel HIV-inhibitory class of coumarin derivatives from the tropical rainforest tree, *Calophyllum lanigerum*. [Erratum to document cited in CA117(11):108101g]. **Journal of Medicinal Chemistry.** V.36(8), p.1110, 1993.
- KOBAYASHI, S. et al. A novel dinuclear chiral niobium complex for Lewis acid catalyzed enantioselective reactions: design of a tridentate ligand and elucidation of the catalyst structure. **Angewandte Chemie.**, v.44, p.761, 2005.
- KRANZ, R. G.; BECKMAN, D. L.; FOSTER-HARTNETT, D. DNA gyrase activities from *Rhodobacter capsulatus*: analysis of target(s) of coumarins and cloning of the gyrB locus. **FEMS Microbiology Letters.**, v.93(1), p.25, 1992.
- LACERDA JR, V. et al. The Growing Impact of Niobium in Organic Synthesis and Catalysis. **Aldrichimica Acta.**, v.45, p.19, 2012.
- LIU, B.; WANG, R.; MI, W.; LI, X.; YU, H. Novel branched coumarin dyes for dye-sensitized solar cells: significant improvement in photovoltaic performance by simple structure modification. **Journal of Material Chemistry.**, v.22, p.15379, 2012.
- LIU, X. et al. Molecular Origins of Optoelectronic Properties in Coumarin Dyes: Toward Designer Solar Cell and Laser Applications. **Journal of Physical Chemistry A.**, v.116, p.727, 2012.

- LU, J.; BAI, Y.; WANG, Z.; YANG, B.; MA, H. One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones using lanthanum chloride as a catalyst. **Tetrahedron Letters.**, v.41, p.9075, 2000.
- MARSHALL, M. E. et al. Growth-inhibitory effects of coumarin (1,2-benzopyrone) and 7-hydroxycoumarin on human malignant cell lines in vitro. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.**, v.120(Suppl. S), pp.S3-S10, 1994.
- MCCULLOCH, P.; GEORGE, W. D. Warfarin inhibits metastasis of Mtn3 rat mammary carcinoma without affecting primary tumour growth. **British Journal of Cancer.**, v.59(2), p.179, 1989.
- MCMURRY, J. **Química Orgânica 1**. 6.ed. São Paulo: Pioneira Thomson learning, 2005.
- MIRANDA, J. A.; **Caracterização fotofísica de derivados de cumarinas**. 2001. Dissertação (Mestre em Química)- Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG.
- MYERS, R. B.; PARKER, M.; GRIZZLE, W. E. The effects of coumarin and suramin on the growth of malignant renal and prostatic cell lines. . **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.**, v.120(Suppl. S), pp.S11-S13, 1994.
- NEUGEBAUER, R. C. et al. Structure-activity studies on splitomicin derivatives as sirtuin inhibitors and computational prediction of binding mode. **Journal of Medicinal Chemistry**. V.51(5), p.1203, 2008.
- NISHINO, H. et al. Studies on the anti-tumor-promoting activity of naturally occurring substances. IV. Pd-II [(+)-anomalin, (+)-praeruptorin B], a seselin-type coumarin, inhibits the promotion of skin tumor formation by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-initiated mice. **Carcinogenesis.**, v.11(9), p.1557, 1990.
- NOWAK, I.; ZIOLEK, M. Niobium Compounds: Preparation, Characterization, and Application in Heterogeneous Catalysis. **Chem. Rev.**, v.99, p.3603-3624, 1999.
- OKUYAMA, T. et al. Studies on the antitumor-promoting activity of naturally occurring substances. II. Inhibition of tumor-promoter-enhanced phospholipid metabolism by umbelliferous materials. **Chem Pharm Bull.**, v.38(4), p.1084, 1990.
- OKUYAMA, T. et al. Anti-tumor-promotion by principles obtained from *Angelica keiskei*. **Planta Med.**, v.57(3), p.242, 1991.
- PATIL, A. D. et al. The inophyllums, novel inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase isolated from the Malaysian tree, *Calophyllum inophyllum* Linn. **J. Med. Chem.**, v.36(26), p.4131, 1993.
- PAYTON, P. H. in **Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology** v.15 (Wiley-Interscience, New York, 3rd ed., 1981) pp 820-840; em especial, pg 827.
- POSAKONY, J.; HIRAO, M.; STEVENS, S.; SIMON, J. A.; BEDALOV, A. Inhibitors of Sir2: evaluation of splitomicin analogues. **J. Med. Chem.**, v.47(10), p.2635, 2004.

- PENGSUPARP, T.; SERIT, M.; HUGHES, S. H.; SOEJARTO, D. D.; PEZZUTO, J. M. Specific inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase mediated by soulattrolide, a coumarin isolated from the latex of *Calophyllum teysmannii*. **Journal of Natural Products.**, v.59(9), p.839, 1996.
- PROSSER, E.; COX, D.; O'KENNEDY, R.; CARROL, K.; VAN DER PUTTEN, W. Effects of coumarins, haematoporphyrins and acridine orange on the viability and growth of Landshütz ascites tumour cells, in the presence and absence of photoradiation **Cancer Letters.**, v.52(1), p.71, 1990.
- REDDY, C. S.; RAGHU, M. Cerium(IV) ammonium nitrate catalysed facile and efficient synthesis of polyhydroquinoline derivatives through Hantzsch multicomponent condensation. **Chinese Chemical Letters.**, v.19(7), p.775, 2008.
- REHER, G., KRAUS, L. New Neoflavonoids from *Coutarea latiflora*. **Journal of Natural Products.**, v.47(1), p.174, 1984.
- RANU, B. C.; HAJRA, A.; JANA, U. Indium(III) Chloride-Catalyzed One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones by a Three-Component Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds, Aldehydes, and Urea: An Improved Procedure for the Biginelli Reaction. **Journal of Organic Chemistry.**, v.65(19), p.6270, 2000.
- RODRIGUES-SANTOS, C. E.; ECHEVARRIA, A. An efficient and fast synthesis of 4-aryl-3,4-dihydrocoumarins by (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Y catalysis under microwave irradiation **Tetrahedron Letters.**, v.48(26), p.4505, 2007.
- ROELENS, F. et al. Regioselective synthesis and estrogenicity of (±)-8-alkyl-5,7-dihydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)-3,4-dihydrocoumarins. **European Journal Medicinal Chemistry.**, v.40(10), p.1042, 2005.
- ROBERTS, J. D.; CASERIO, M. C. In **Basic Principles of Organic Chemistry**, W. A. Benjamin, Inc. New York, 1965.
- RABOIN, J. C.; BELEY, M.; KIRSCH, G. Pyridine-fused coumarins: a new class of ligands for ruthenium complexes with enhanced spectral absorption. **Tetrahedron Letters.**, v.41(8), p.1175, 2000.
- SANTOS, W. H. dos; SILVA-FILHO, L. C. da. NbCl<sub>5</sub>-Promoted Synthesis of 4-Aryl-3,4-dihydrocoumarins by Multicomponent Reaction. **Synthesis.**, v.44(21), p.3361, 2012.
- SÁNCHEZ-DE-ARMAS, R.; SAN-MIGUEL, M. A.; OVIEDO, J.; SANZ, J. F. Molecular modification of coumarin dyes for more efficient dye sensitized solar cells. **Journal of Chemical Physics.**, v.136(19), p.194702, 2012.
- SCHLEWTIZ, J. H. In Niobium and Niobium Compounds. **Encyclopedia of Chemical Technology**, v.17, p. 43, 1996.
- SILVA-FILHO, L. C. da; CONSTANTINO, M. G.; LACERDA JR.; V., SILVA, G. V. J. Fast and Efficient Synthesis of Pyrano [3,2-c]quinolinas Catalyzed by Niobium(V) Chloride. **Synthesis**, v.16, p.2527, 2008.



- SMITH, M. B. **Organic synthesis**, 2ed., McGraw Hill, New York, 2002.
- SMITHERS, S. R.; TERRY, R. J. Infection of laboratory hosts with cercarie of *Schistosoma mansoni*: and the recovery of adult worms. **Parasitol.**, v.55, p.695, 1965.
- TABANCA, N. et al. Flavan-3-ol-phenylpropanoid conjugates from *Anemopaegma arvense* and their antioxidant activities. **Planta Med.**, v.73(10), p.1107, 2007.
- TAKIZAWA, S. et al. Cationic Iridium Complexes Coordinated with Coumarin Dyes – Sensitizers for Visible-Light-Driven Hydrogen Generation. **European Journal Inorganic Chemistry.**, v.2012(25), p.3975, 2012.
- THAISRIVONGS, S. et al. Structure-based design of novel HIV protease inhibitors: carboxamide-containing 4-hydroxycoumarins and 4-hydroxy-2-pyrones as potent nonpeptidic inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry.** v.37(20), p.3200, 1994.
- THEBTARANONTH, C.; IMRAPORN, S.; PADUNGKUL, N. Phenylcoumarins from *Ochrocarpus Siamensis*. **Phytochemistry** v.20(9), p.2305, 1981.
- ULUBELEN, A.; KERR, R. R.; MABRY, T. J. Two new neoflavonoids and C-glycosylflavones from *Passiflora serratodigitata*. **Phytochemistry.**, v.21(5), p.1145, 1982.
- VERKADE, J. M. M. et al. Organocatalysed asymmetric Mannich reactions. **Chemical Society Reviews.**, v.37, p.29, 2008.
- WANG, R.; LI, B.; HUANG, T.; SHI, I.; LU, X. NbCl<sub>5</sub>-Catalyzed one-pot Mannich-type reaction: three component synthesis of  $\beta$ -amino carbonyl compounds **Tetrahedron Lett.**,v.48, p.2071, 2007.
- WANG, S.-X.; WANG, M.-X.; WANG, D.-X.; ZHU, J. Catalytic Enantioselective Passerini Three-Component Reaction. **Angewandte Chemie.**, v.47(2), p.388, 2007.
- WIGLEY, D. E. In “Niobium and Tantalum: Organometallic Chemistry”, **Encyclopedia of Inorganic Chemistry**, v.3, p. 2462, 1996.
- YAMAMURA, T.; Onishi, J.; Nishiyama, T. Antimelanogenic activity of hydrocoumarins in cultured normal human melanocytes by stimulating intracellular glutathione synthesis **Archives of Dermatology Research.**, v.294(8), p.354, 2002.
- YAO, C.-S.; LIN, M.; WANG, L. Isolation and biomimetic synthesis of anti-inflammatory stilbenolignans from *Gnetum cleistostachyum*. **Chem Pharm Bull.**, v.54(7), p.1053, 2006.
- ZHANG, X. -F.; WANG, H.-M.; SONG, Y.-L. NIE, L.-H.; WANG, L.-F; LIU, B.; SHEN, P.; LIU, Y. Isolation, structure elucidation, antioxidative and immunomodulatory properties of two novel dihydrocoumarins from *Aloe vera* **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.**, v.16, p.949, 2006.

ZHU, J.; BIENAYMÉ, H. Multicomponent Reactions, **Wiley-VCH**, Weinheim, 2005.

# *Apêndice A*

## *Seção de Espectros*

➤ Espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e IV-TF 15(a-k)

Espectro de  $^1\text{H}$  do composto 15a

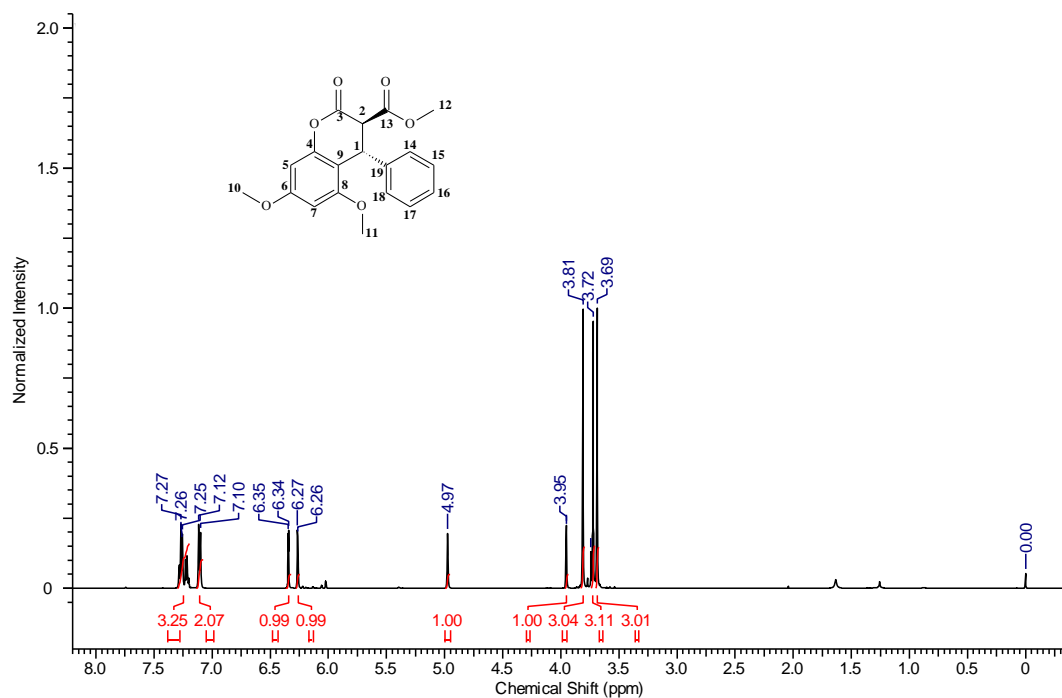
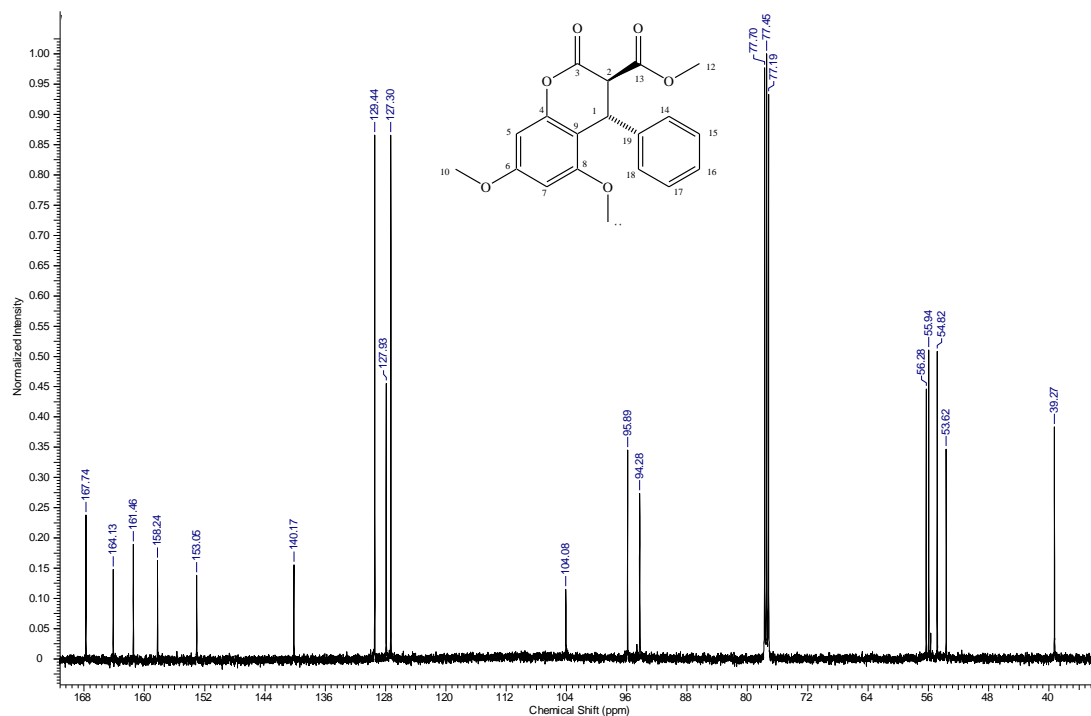
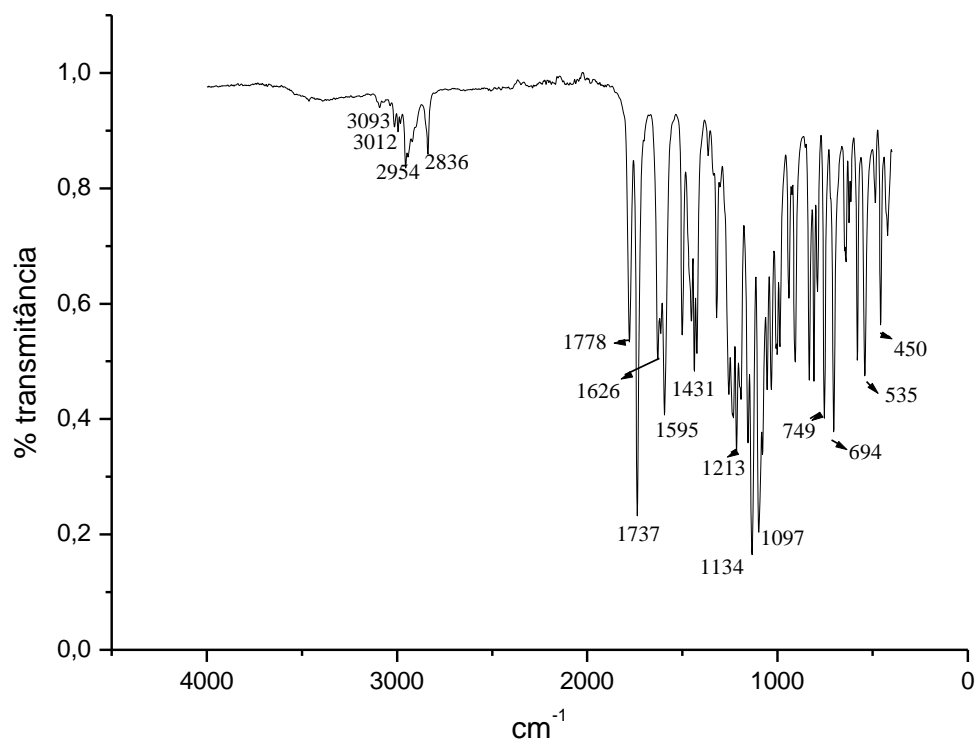


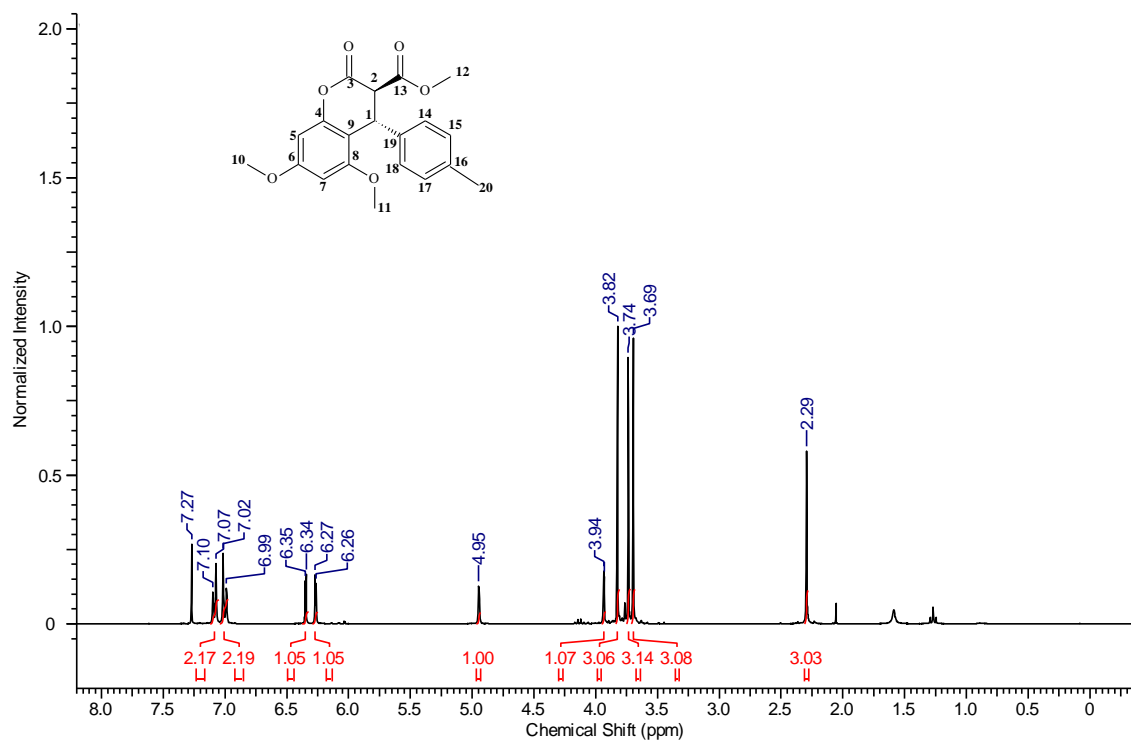
Tabela 6– Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto 15a ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,28-7,22	H-15, H-16, H-17	m	
7,12	H-14 e H-18	d	$J = 8,1 \text{ Hz}$
6,35	H-5	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
6,27	H-7	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
4,97	H-1	sl	
3,95	H-2	d	$J = 1,4 \text{ Hz}$
3,81	H-11	s	
3,72	H-10	s	
3,69	H-12	s	

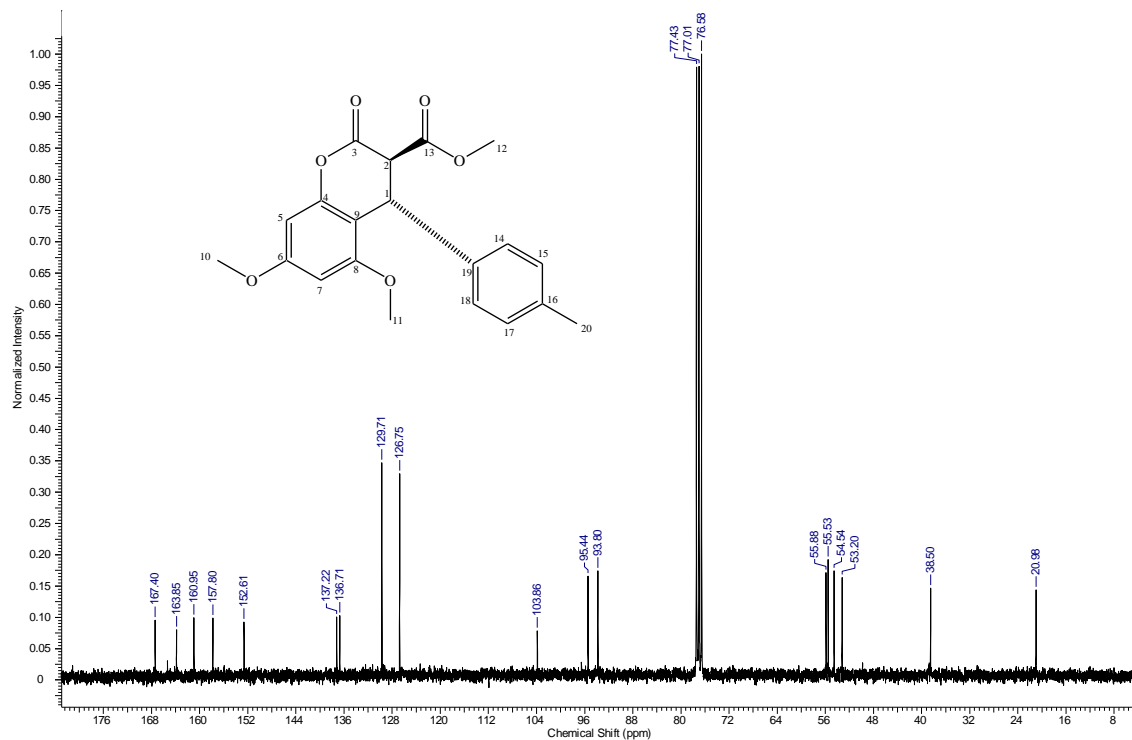
Espectro de  $^{13}\text{C}$  composto 15aTabela 7 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 15a ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
167,7	C <sub>13</sub>
164,1	C <sub>3</sub>
161,4	C <sub>8</sub>
158,2	C <sub>6</sub>
153,0	C <sub>4</sub>
140,2	C <sub>19</sub>
129,4	C <sub>15</sub> e C <sub>17</sub>
127,9	C <sub>14</sub> e C <sub>18</sub>
127,3	C <sub>16</sub>
104,1	C <sub>9</sub>
95,9	C <sub>5</sub>
94,3	C <sub>7</sub>
56,3	C <sub>2</sub>
55,9	C <sub>11</sub>
54,8	C <sub>10</sub>
53,6	C <sub>12</sub>
39,2	C <sub>1</sub>

**Espectro IV-TF do composto 15a**

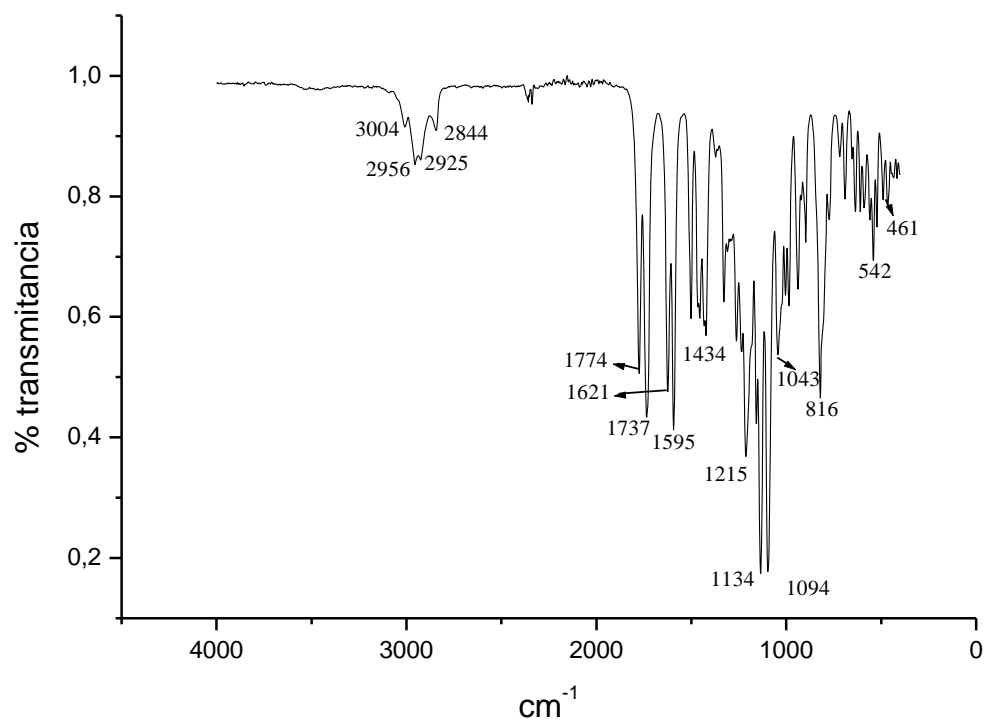
Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **15b**Tabela 8 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15b** ( $\text{CDCl}_3$ ).

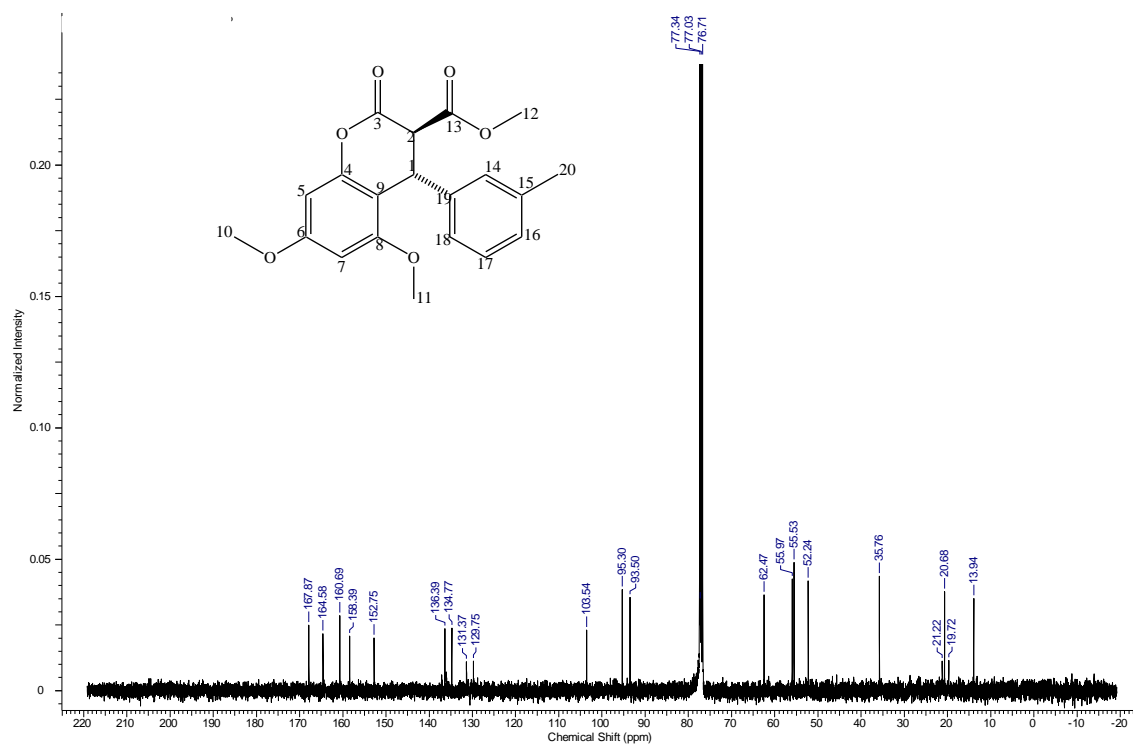
$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,10	H-15 e H-17	d	$J= 8,0$ Hz
7,02	H-14 e H-18	d	$J= 8,0$ Hz
6,35	H-5	d	$J= 2,3$ Hz
6,27	H-7	d	$J=2,3$ Hz
4,95	H-1	sl	
3,94	H-2	sl	
3,83	H-11	s	
3,74	H-10	s	
3,69	H-12	s	
2,29	H-20	s	

Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto 15bTabela 9 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 15b ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
167,4	C <sub>13</sub>
163,8	C <sub>3</sub>
160,9	C <sub>8</sub>
157,8	C <sub>6</sub>
152,6	C <sub>4</sub>
137,2	C <sub>19</sub>
136,7	C <sub>16</sub>
129,7	C <sub>15</sub> e C <sub>17</sub>
126,7	C <sub>14</sub> e C <sub>18</sub>
103,8	C <sub>9</sub>
95,4	C <sub>5</sub>
93,8	C <sub>7</sub>
55,9	C <sub>2</sub>
55,5	C <sub>11</sub>
54,5	C <sub>10</sub>
53,2	C <sub>12</sub>
38,5	C <sub>20</sub>
20,9	C <sub>1</sub>



**Espectro de IV-TF do composto 15b**

Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **15c**Tabela 10 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15c** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,18	H-17	T	$J= 7,5 \text{ Hz}$
7,04	H-18	dl	$J= 7,5 \text{ Hz}$
6,91	H-16	dl	$J= 10,6 \text{ Hz}$
6,35	H-14	d	$J= 2,2 \text{ Hz}$
6,35	H-5	d	$J= 2,2 \text{ Hz}$
6,27	H-7	d	$J= 2,2 \text{ Hz}$
4,94	H-1	d	$J= 1,4 \text{ Hz}$
3,94	H-2	d	$J= 1,4 \text{ Hz}$
3,82	H-11	s	
3,73	H-10	s	
3,69	H-12	s	
2,28	H-20	s	

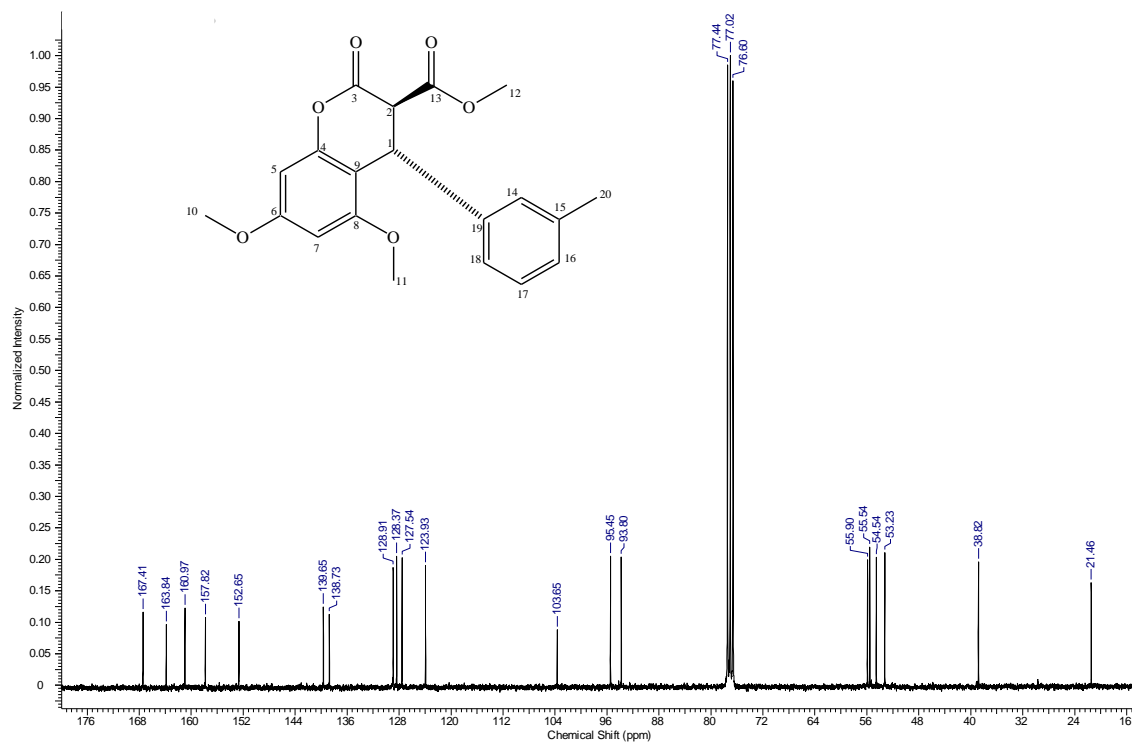
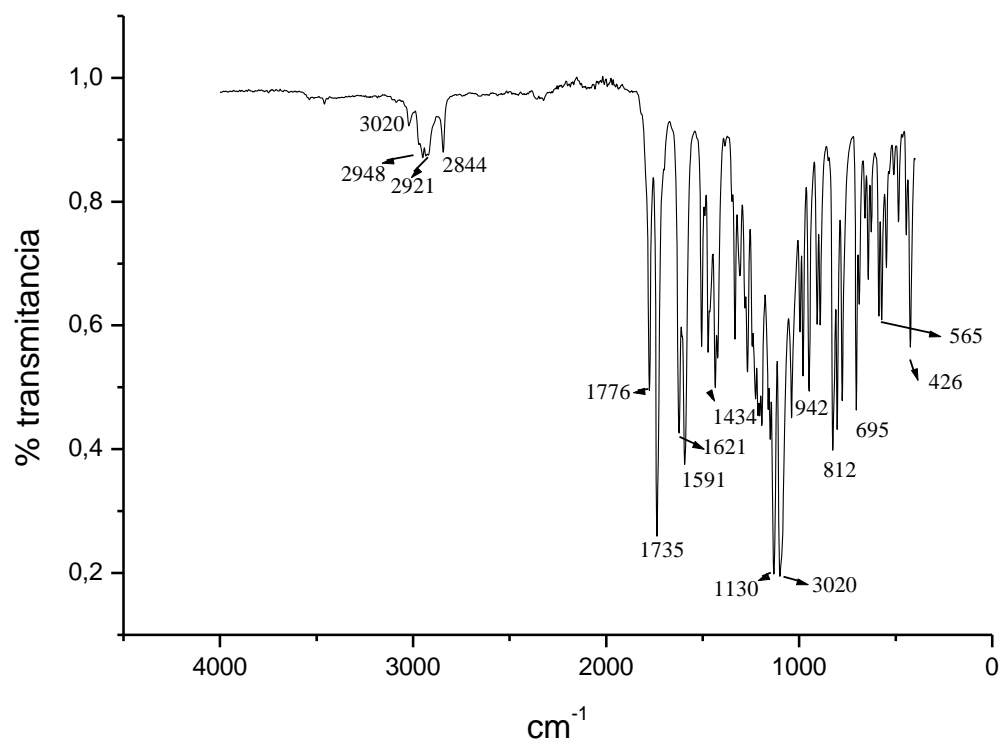
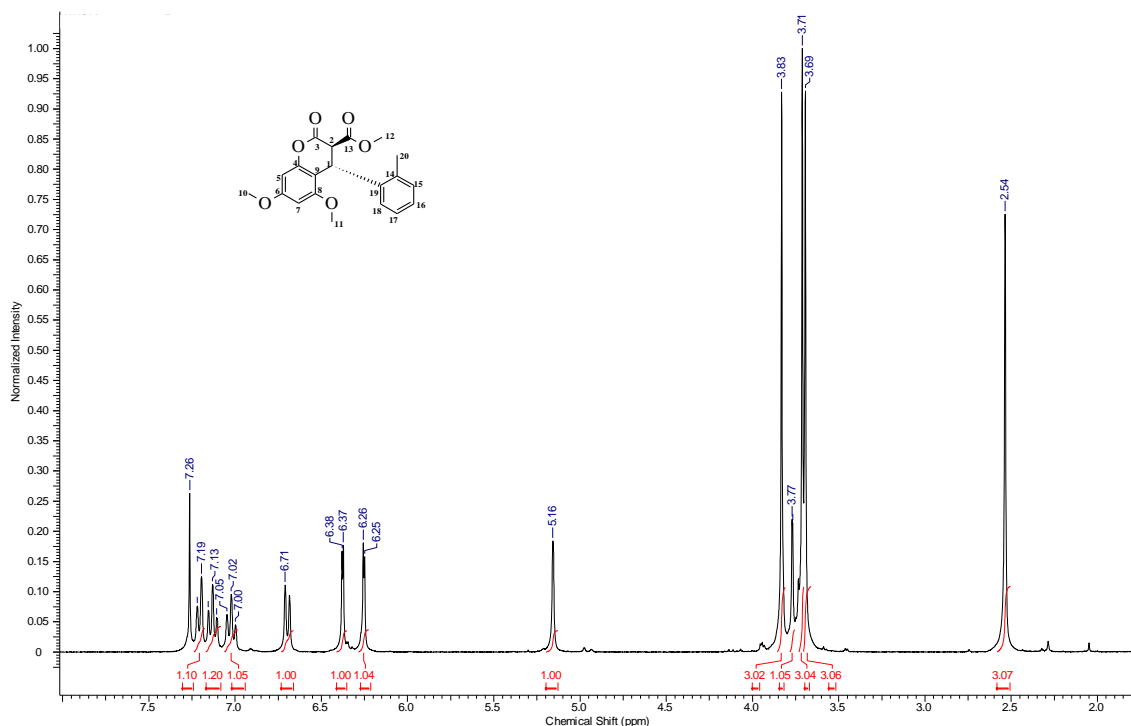
Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto 15c

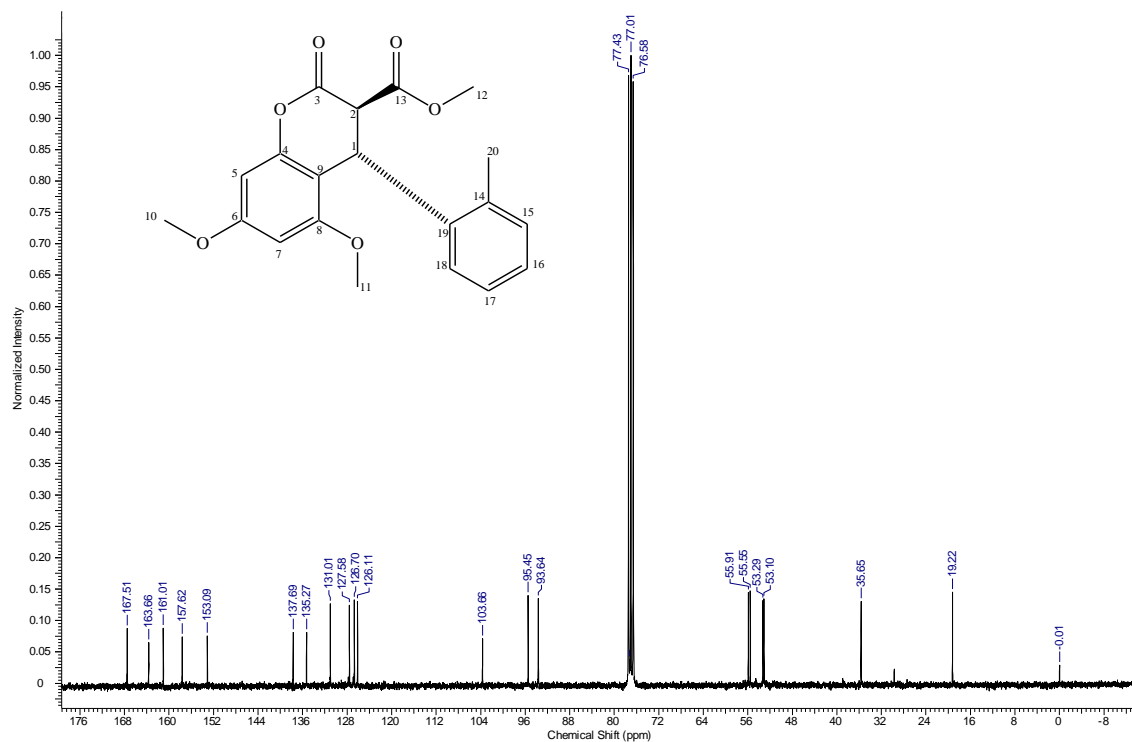
Tabela 11 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15c** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
167,4	C <sub>13</sub>
163,8	C <sub>3</sub>
160,9	C <sub>8</sub>
157,8	C <sub>6</sub>
152,6	C <sub>4</sub>
139,6	C <sub>19</sub>
138,7	C <sub>15</sub>
128,9	C <sub>14</sub>
128,3	C <sub>17</sub>
127,5	C <sub>16</sub>
123,9	C <sub>18</sub>
103,6	C <sub>9</sub>
95,4	C <sub>5</sub>
93,8	C <sub>7</sub>
55,9	C <sub>2</sub>
55,5	C <sub>11</sub>
54,5	C <sub>12</sub>
53,2	C <sub>10</sub>
38,5	C <sub>20</sub>
21,4	C <sub>1</sub>

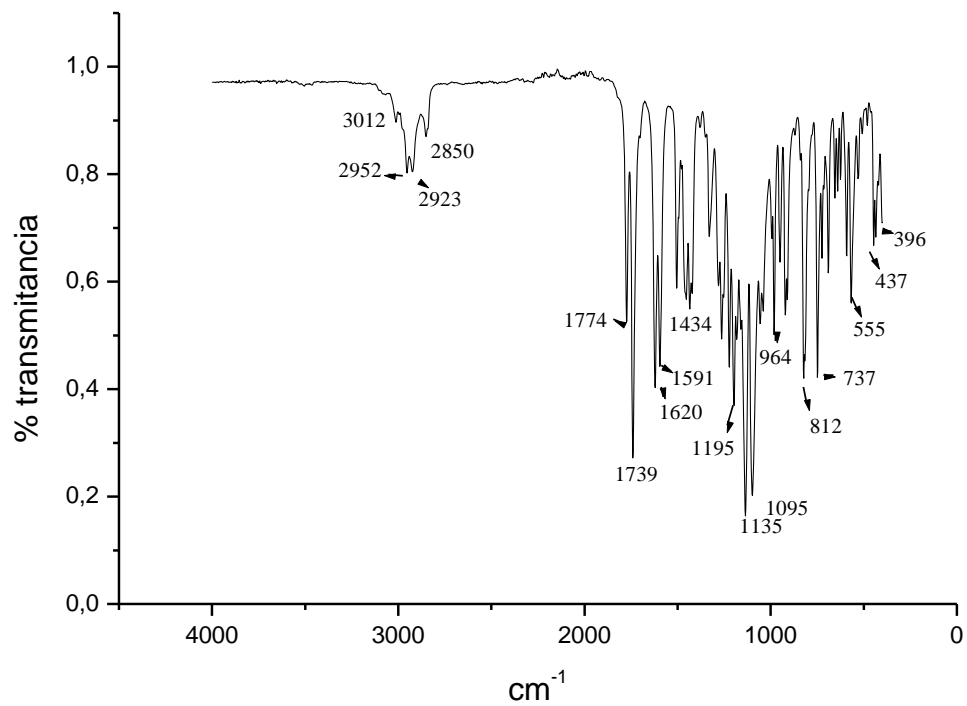
**Espectro de IV-TF do composto 15c**

Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **15d**Tabela 12 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15d** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,22	H-16	d	$J = 7,5 \text{ Hz}$
7,16	H-18	t	$J = 7,3 \text{ Hz}$
7,05	H-15	t	$J = 7,3 \text{ Hz}$
6,71	H-16	dl	$J = 7,3 \text{ Hz}$
6,38	H-5	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
6,26	H-7	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
5,16	H-1	sl	
3,83	H-11	s	
3,77	H-2	d	$J = 1,1 \text{ Hz}$
3,71	H-10	s	
3,69	H-12	s	
2,54	H-20	s	

Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **15d**Tabela 13 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15d** (CDCl<sub>3</sub>).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
167,5	C <sub>13</sub>
163,6	C <sub>3</sub>
161,0	C <sub>8</sub>
157,6	C <sub>6</sub>
153,1	C <sub>4</sub>
137,6	C <sub>19</sub>
135,2	C <sub>14</sub>
131,0	C <sub>15</sub>
127,5	C <sub>18</sub>
126,7	C <sub>17</sub>
126,1	C <sub>16</sub>
103,6	C <sub>9</sub>
95,4	C <sub>4</sub>
93,6	C <sub>7</sub>
55,9	C <sub>2</sub>
55,5	C <sub>11</sub>
53,2	C <sub>12</sub>
53,1	C <sub>10</sub>
35,6	C <sub>20</sub>
19,2	C <sub>1</sub>

**Espectro de IV-TF composto 15d**



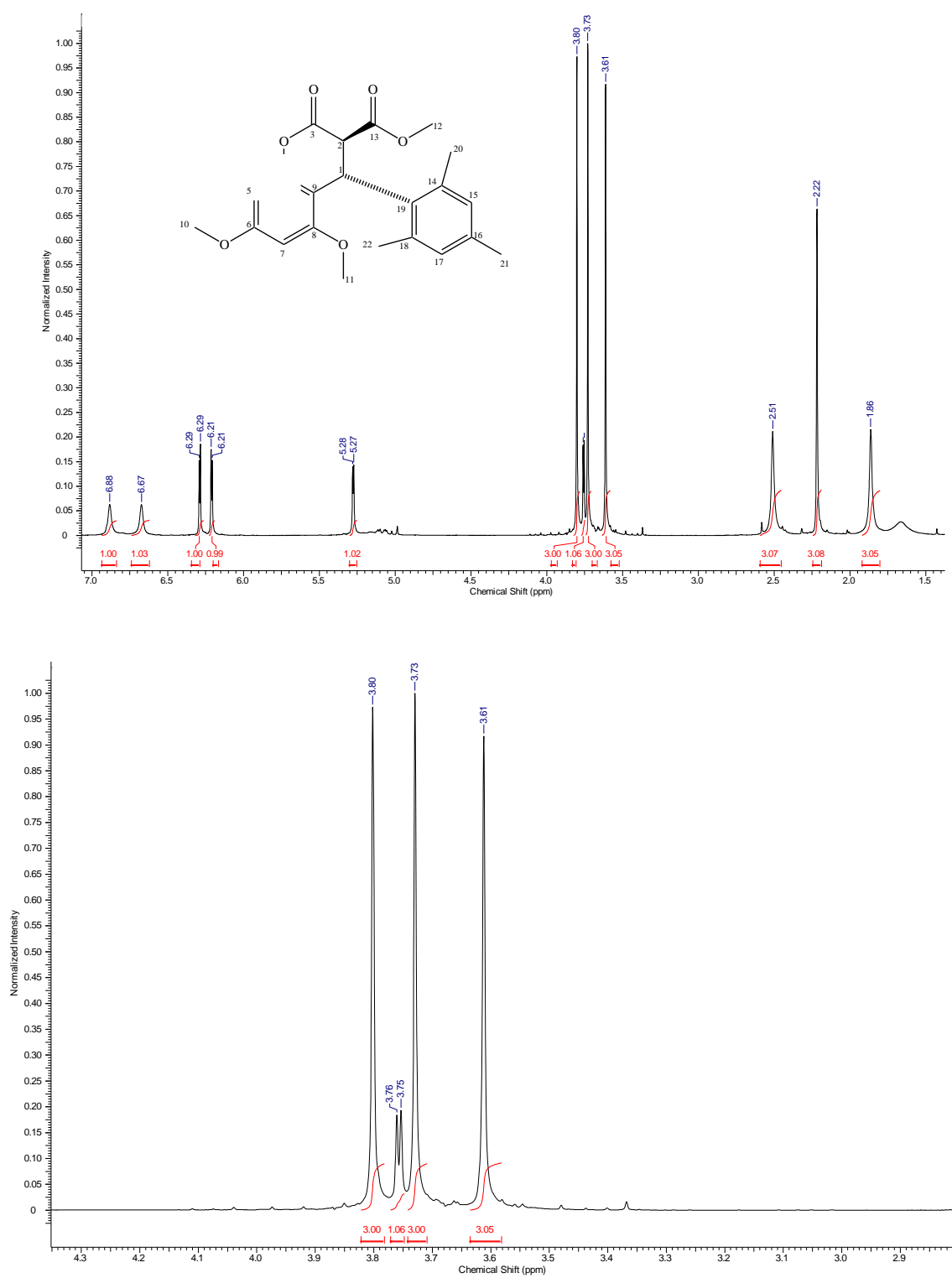
Espectro de  $^1\text{H}$  do composto 15e

Tabela 14 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15e** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
6,88	H-15	sl	
6,67	H-17	sl	
6,29	H-5	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
6,21	H-7	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
5,28	H-1	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
3,80	H-11	s	
3,76	H-2	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
3,73	H-10	s	
3,61	H-12	s	
2,51	H-20	s	
2,22	H-21	s	
1,86	H-22	s	

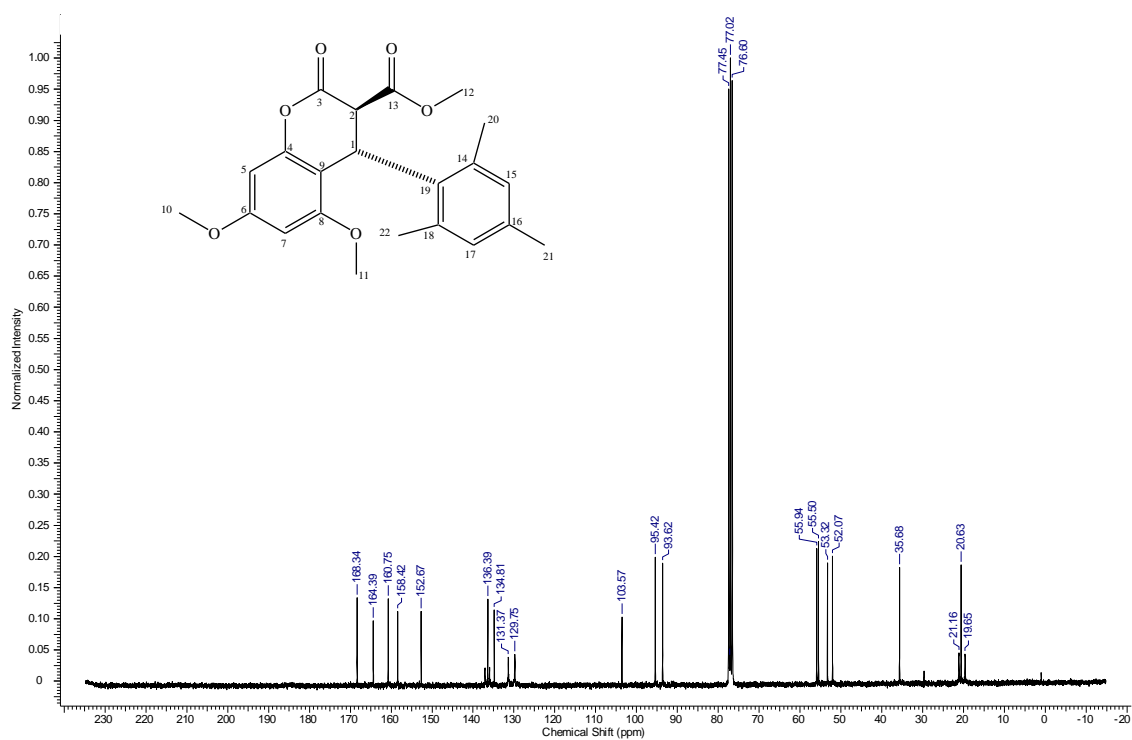
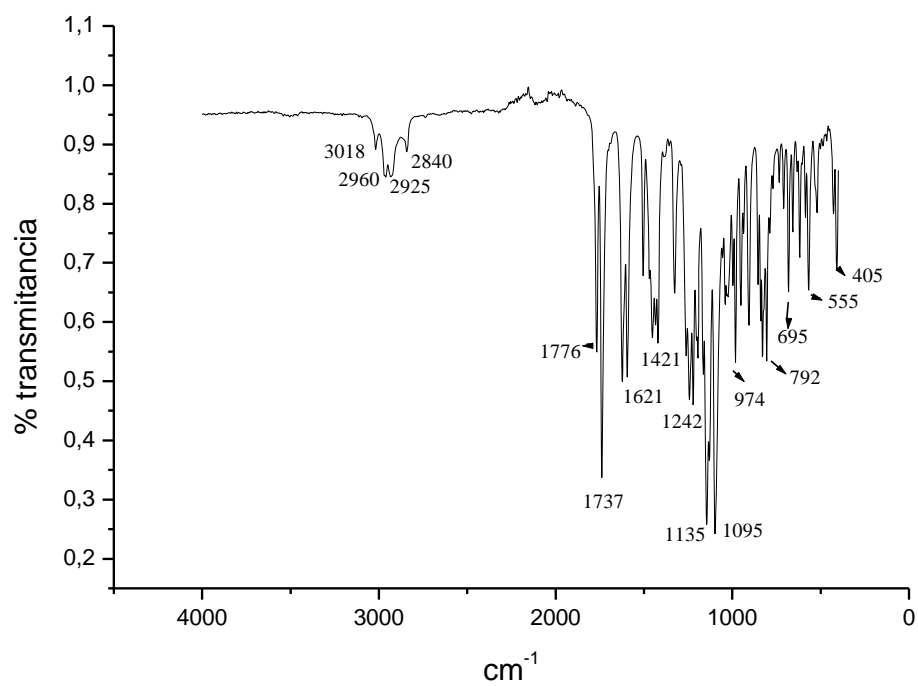
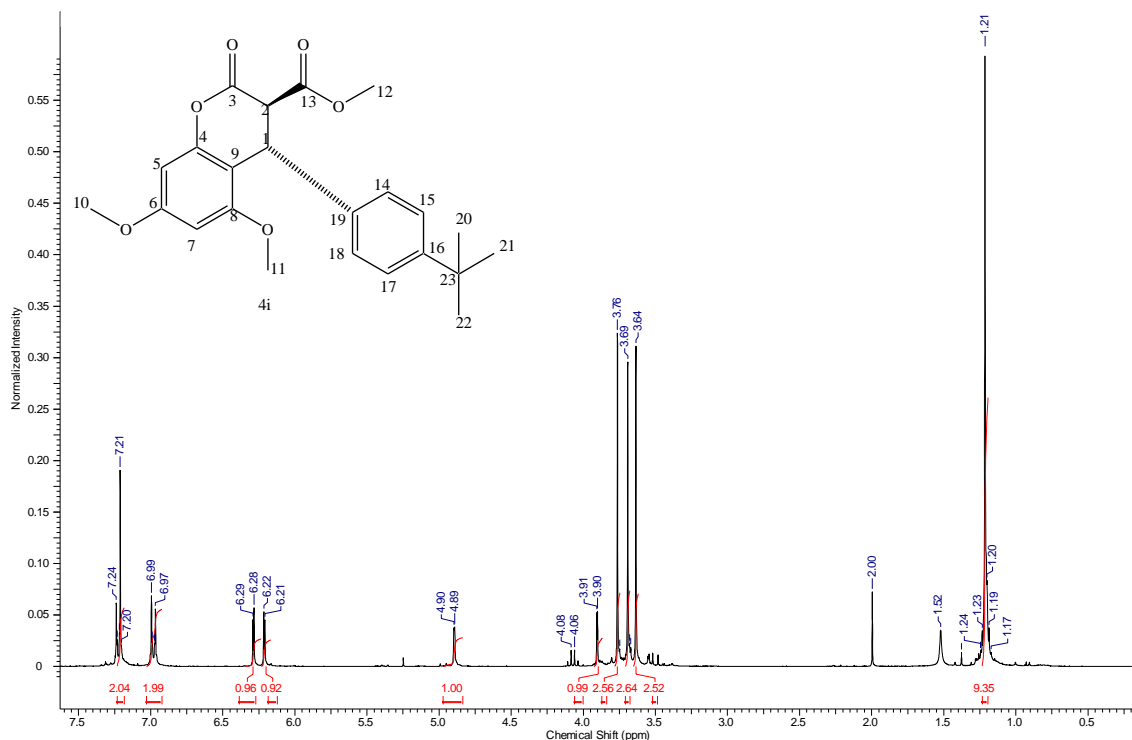
Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **15e**

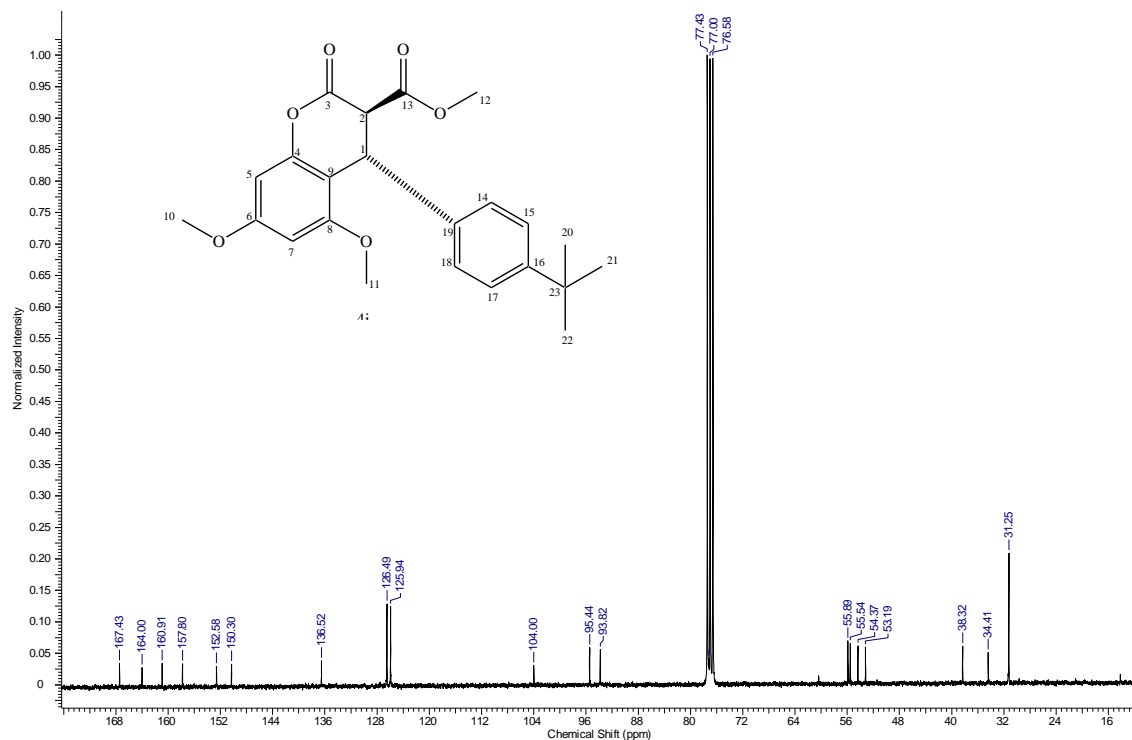
Tabela 15 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15e** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
168,3	C <sub>13</sub>
164,4	C <sub>3</sub>
160,7	C <sub>8</sub>
158,4	C <sub>5</sub>
152,6	C <sub>4</sub>
136,4	C <sub>19</sub>
134,8	C <sub>14</sub> e C <sub>18</sub>
131,4	C <sub>16</sub>
129,7	C <sub>15</sub> e C <sub>17</sub>
103,5	C <sub>9</sub>
95,4	C <sub>5</sub>
93,6	C <sub>7</sub>
55,9	C <sub>2</sub>
55,5	C <sub>11</sub>
53,3	C <sub>12</sub>
52,0	C <sub>10</sub>
35,6	C <sub>21</sub>
21,1	C <sub>20</sub>
20,6	C <sub>22</sub>
19,2	C <sub>1</sub>

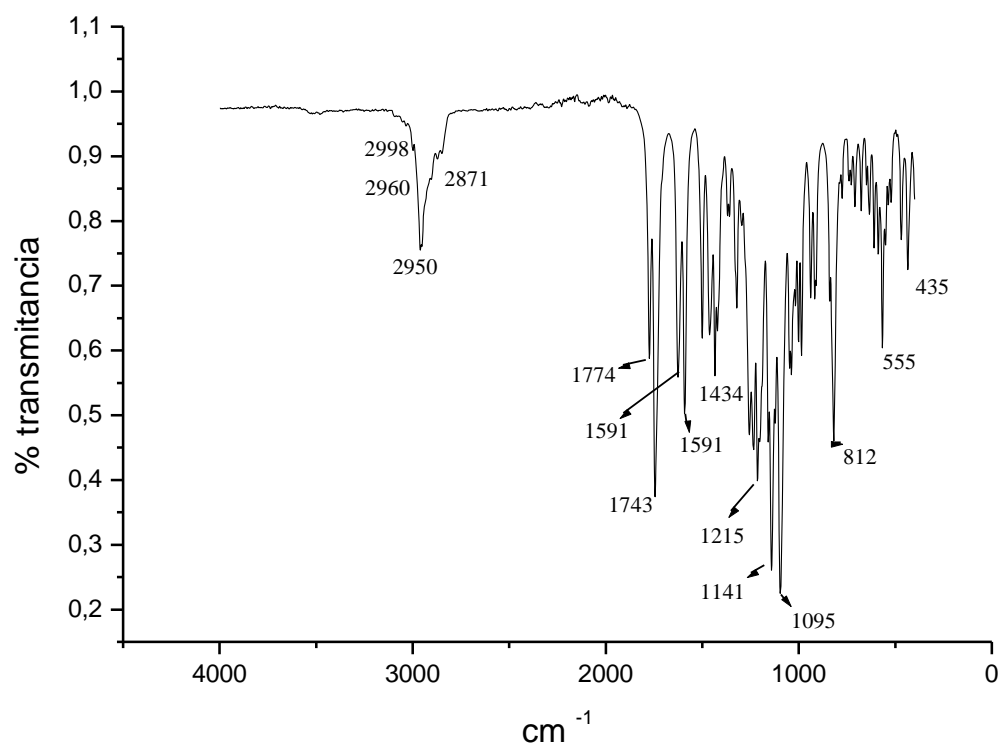
**Espectro de IV-TF do composto 15e**

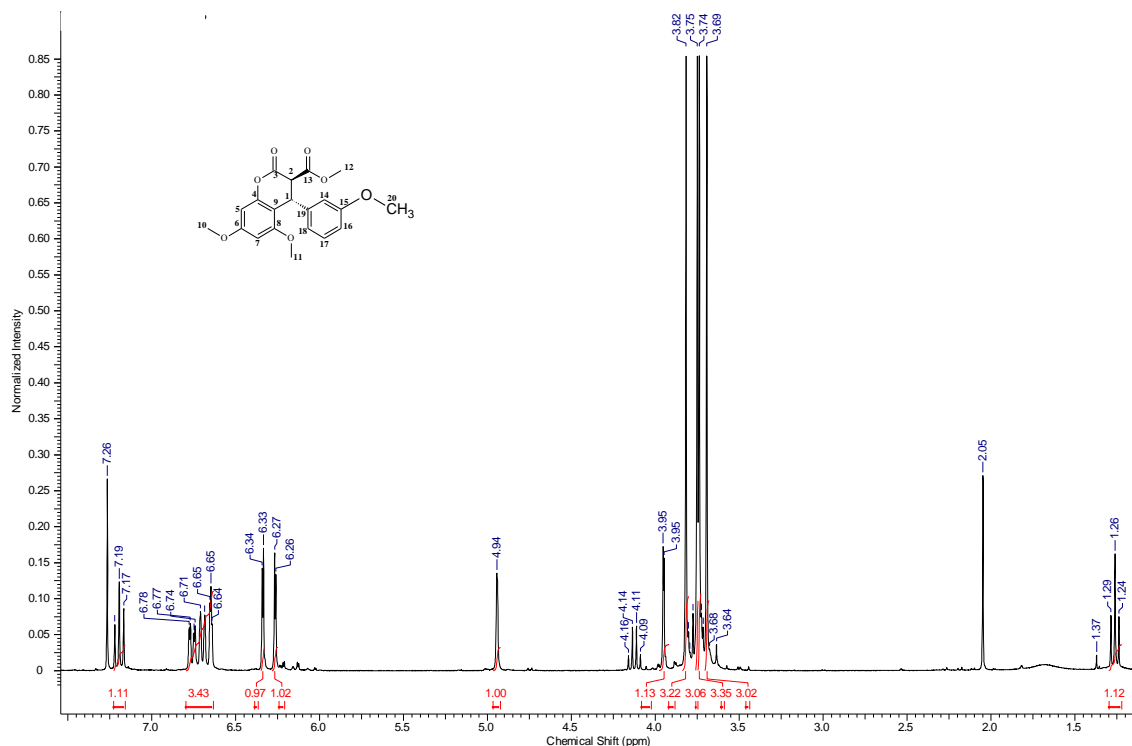
Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **15f**Tabela 16 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15f** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,24	H-15 e H-17	d	$J = 8,1 \text{ Hz}$
6,99	H-14 e H-18	d	$J = 8,1 \text{ Hz}$
6,29	H-5	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
6,22	H-7	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
4,90	H-1	d	$J = 1,7 \text{ Hz}$
3,91	H-2	d	$J = 1,7 \text{ Hz}$
3,76	H-11	s	
3,69	H-10	s	
3,64	H-12	s	
1,21	H-20, H-21 e H-22	s	

Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **15f**Tabela 17 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15f** ( $\text{CDCl}_3$ ).

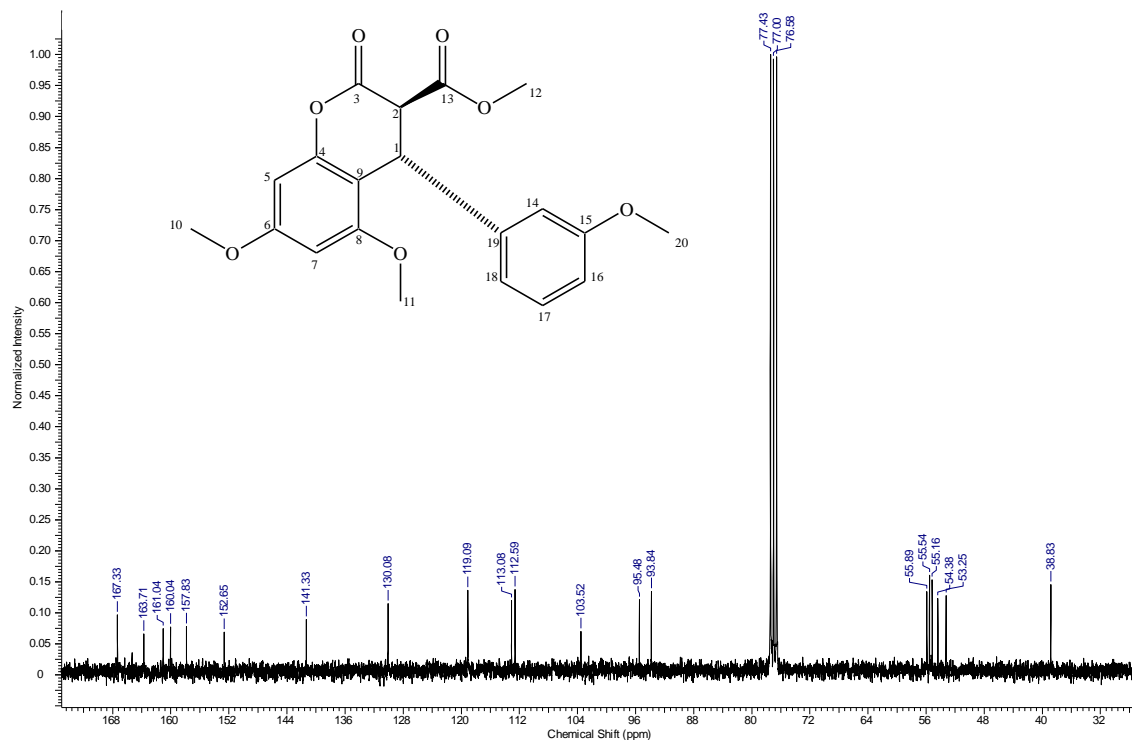
$\delta$ (ppm)	Atribuição
167,4	C <sub>13</sub>
164,0	C <sub>3</sub>
160,9	C <sub>8</sub>
157,8	C <sub>6</sub>
152,5	C <sub>4</sub>
150,3	C <sub>16</sub>
136,5	C <sub>19</sub>
126,5	C <sub>14</sub> e C <sub>18</sub>
125,9	C <sub>15</sub> e C <sub>17</sub>
104,0	C <sub>9</sub>
95,5	C <sub>5</sub>
93,8	C <sub>7</sub>
55,9	C <sub>2</sub>
55,5	C <sub>11</sub>
54,4	C <sub>12</sub>
53,2	C <sub>10</sub>
38,3	C <sub>23</sub>
34,4	C <sub>20</sub> , C <sub>21</sub> e C <sub>22</sub>
31,2	C <sub>1</sub>

**Espectro de IV-TF do Composto 15f**

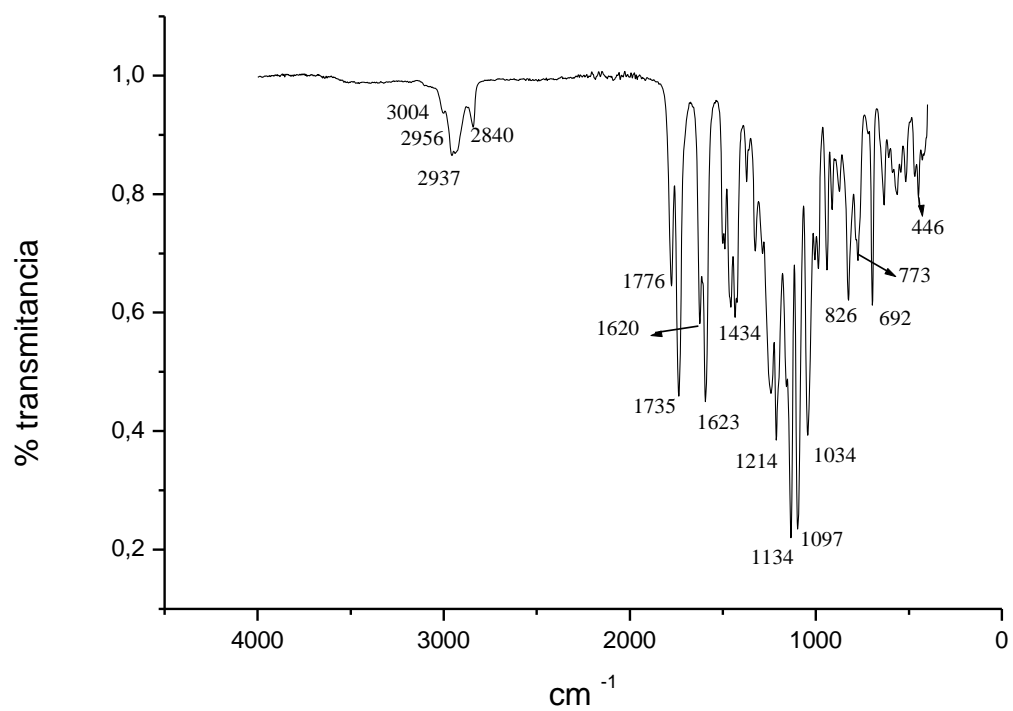
Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **15g**Tabela 18 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15g** ( $\text{CDCl}_3$ ).

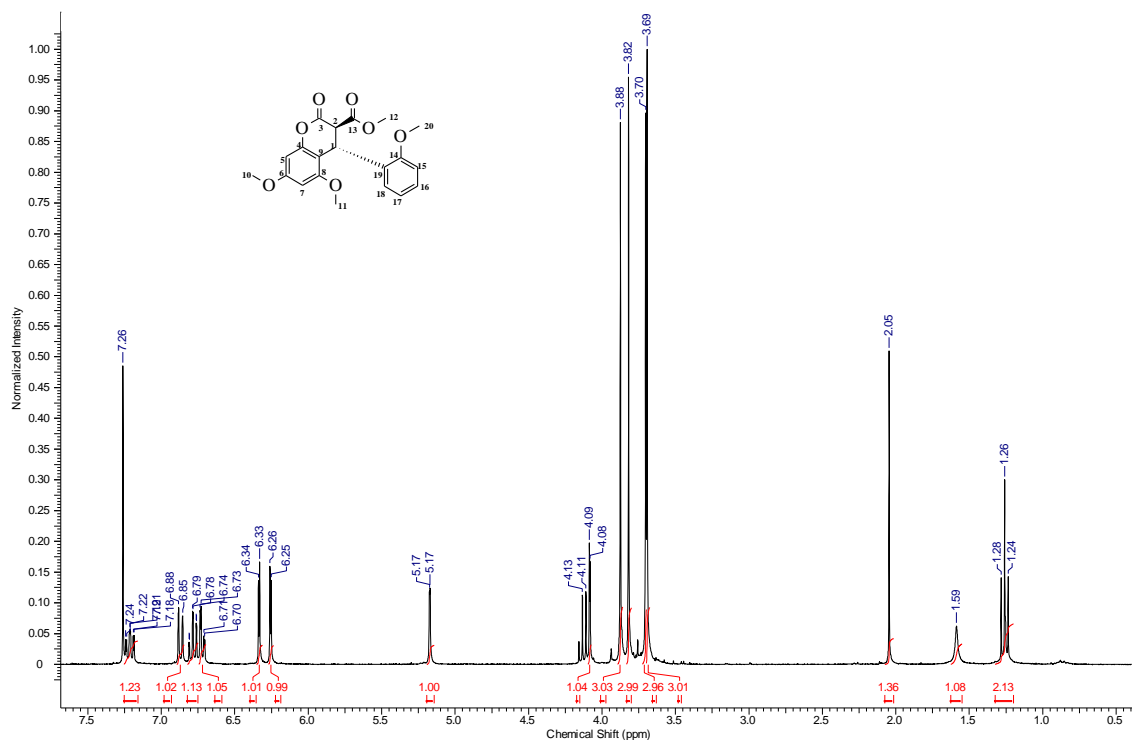
$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,19	H-18	t	$J= 7,9 \text{ Hz}$
6,78-6,64	H-14, H-17 e H-16	m	
6,34	H-5	d	$J= 2,3 \text{ Hz}$
6,27	H-7	d	$J=2,3 \text{ Hz}$
4,94	H-1	sl	
3,95	H-2	d	$J= 1,5 \text{ Hz}$
3,82	H-11	s	
3,75	H-10	s	
3,74	H-12	s	
3,69	H-20	s	



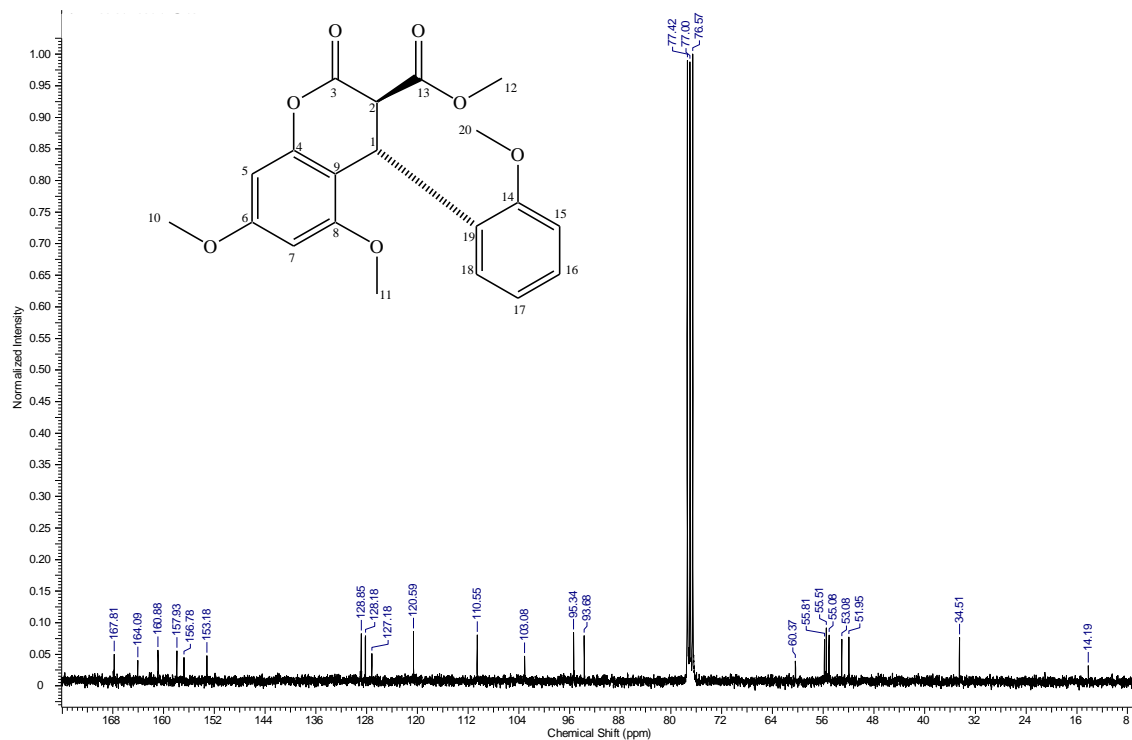
Espectro de  $^{13}\text{C}$  composto **15g**Tabela 19 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15g** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
167,3	C <sub>13</sub>
163,7	C <sub>3</sub>
161,0	C <sub>8</sub>
160,0	C <sub>15</sub>
157,8	C <sub>6</sub>
152,6	C <sub>4</sub>
152,6	C <sub>19</sub>
141,3	C <sub>17</sub>
130,1	C <sub>18</sub>
119,1	C <sub>14</sub>
113,1	C <sub>9</sub>
112,6	C <sub>16</sub>
103,5	C <sub>5</sub>
95,5	C <sub>7</sub>
93,8	C <sub>2</sub>
55,9	C <sub>11</sub>
55,5	C <sub>10</sub>
55,1	C <sub>12</sub>
54,4	C <sub>20</sub>
53,2	C <sub>1</sub>

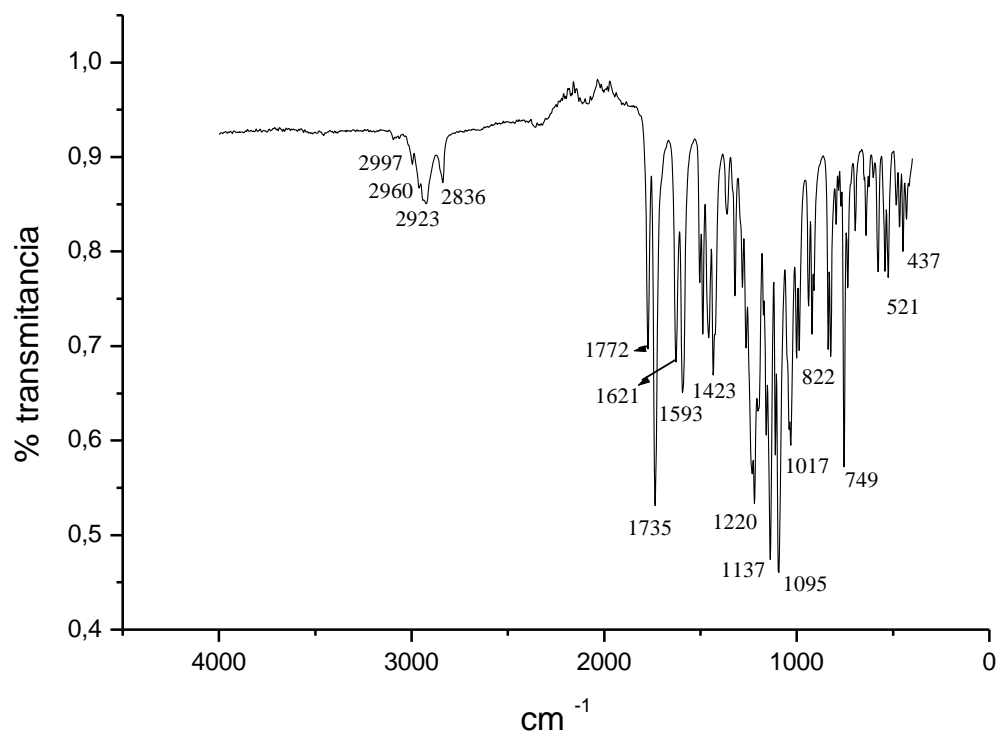
**Espectro de IV-TF do composto 15g**

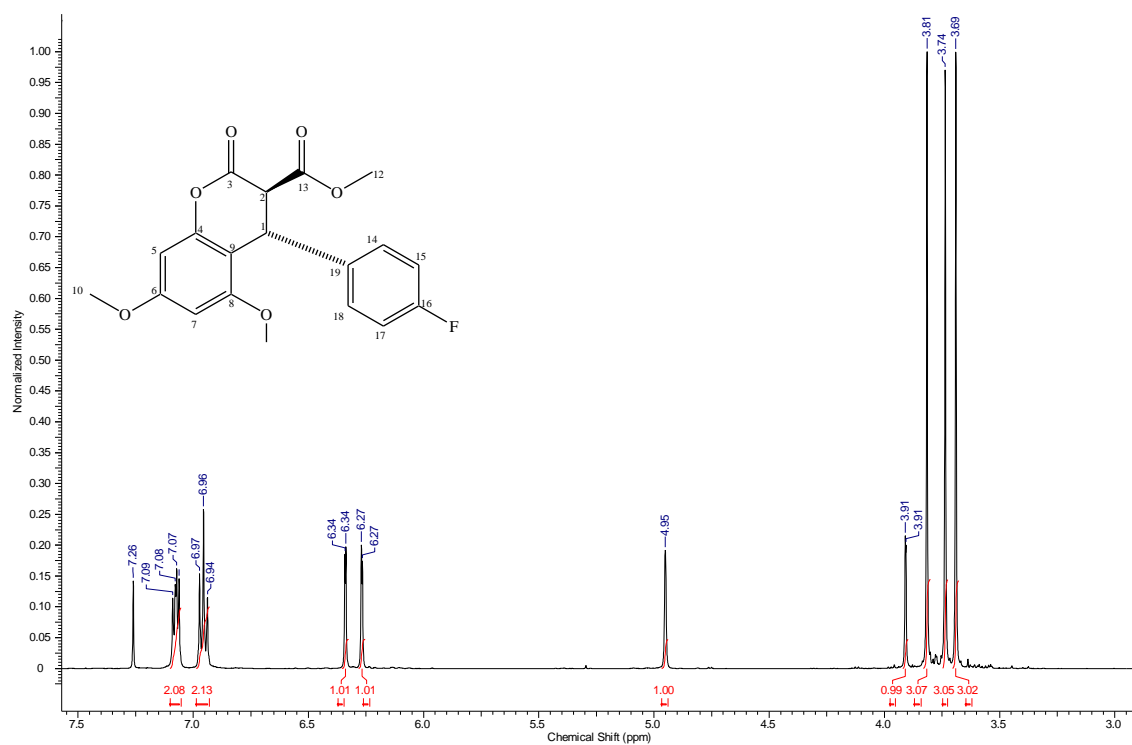
Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **15h**Tabela 20 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15h** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,24	H-18	ddd	$J= 8,2, 7,5, 1,8$ Hz
6,88	H-16	dl	$J= 8,2$ Hz
6,79-6,70	H-15 e H-17	m	
6,34	H-5	d	$J=2,3$ Hz
6,26	H-7	d	$J= 2,3$ Hz
5,17	H-1	d	$J= 1,3$ Hz
4,09	H-2	d	$J= 1,3$ Hz
3,88	H-11	s	
3,82	H-10	s	
3,70	H-12	s	
3,69	H-20	s	

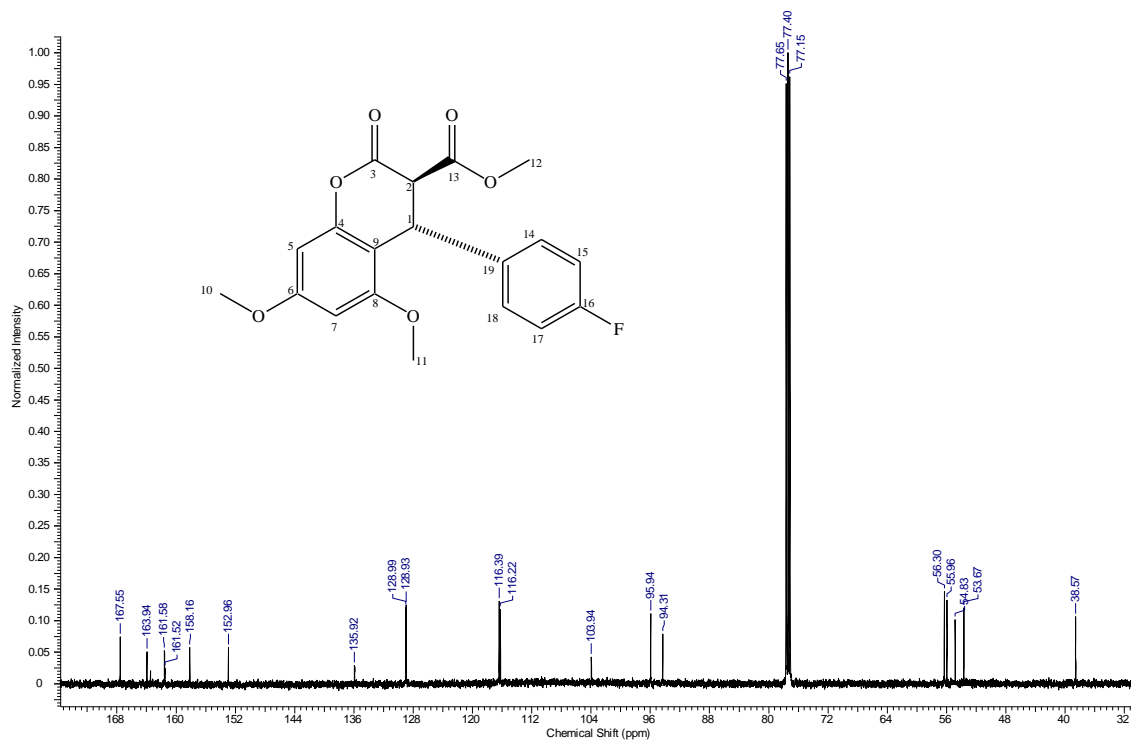
Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **15h**Tabela 21 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15h** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
167,8	$\text{C}_{13}$
164,1	$\text{C}_3$
160,8	$\text{C}_8$
157,9	$\text{C}_{14}$
156,8	$\text{C}_6$
153,2	$\text{C}_4$
128,8	$\text{C}_{15}$
128,2	$\text{C}_{18}$
127,2	$\text{C}_{19}$
120,6	$\text{C}_{16}$
110,5	$\text{C}_{17}$
103,1	$\text{C}_9$
95,3	$\text{C}_5$
93,7	$\text{C}_7$
55,8	$\text{C}_2$
55,5	$\text{C}_{20}$
55,1	$\text{C}_{11}$
53,1	$\text{C}_{10}$
51,9	$\text{C}_{12}$
34,5	$\text{C}_1$

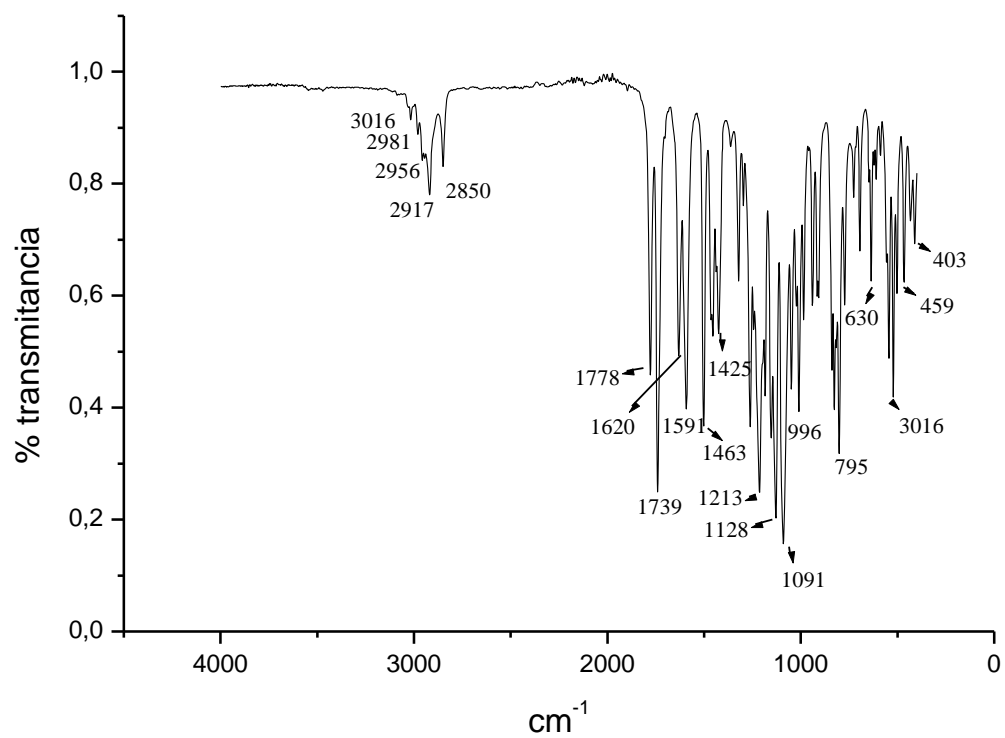
**Espectro IV-TF do composto 15h**

Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **15i**Tabela 22 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15i** ( $\text{CDCl}_3$ ).

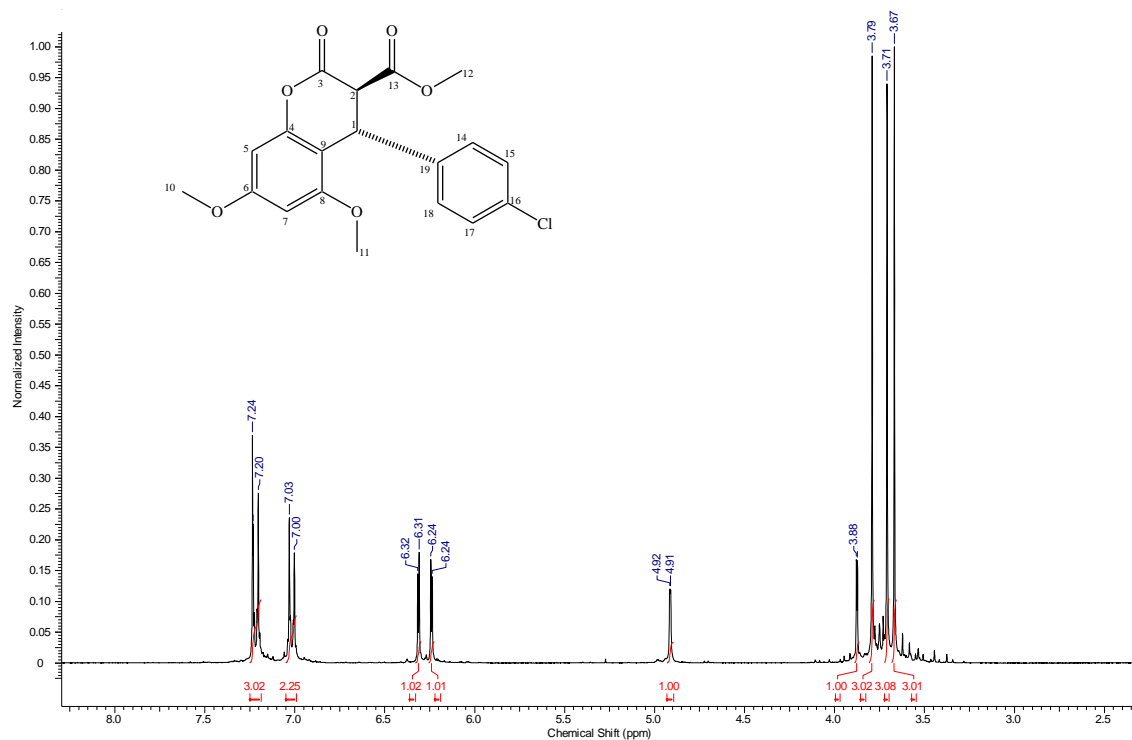
$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,09	H-14 e H-18	m	
6,97	H-15 e H-17	m	
6,34	H-5	d	$J = 2,1 \text{ Hz}$
6,27	H-7	d	$J = 2,1 \text{ Hz}$
4,95	H-1	s	
3,91	H-2	d	$J = 1,3 \text{ Hz}$
3,81	H-11	s	
3,74	H-10	s	
3,69	H-12	s	

Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **15i**Tabela 23 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15i** ( $\text{CDCl}_3$ ).

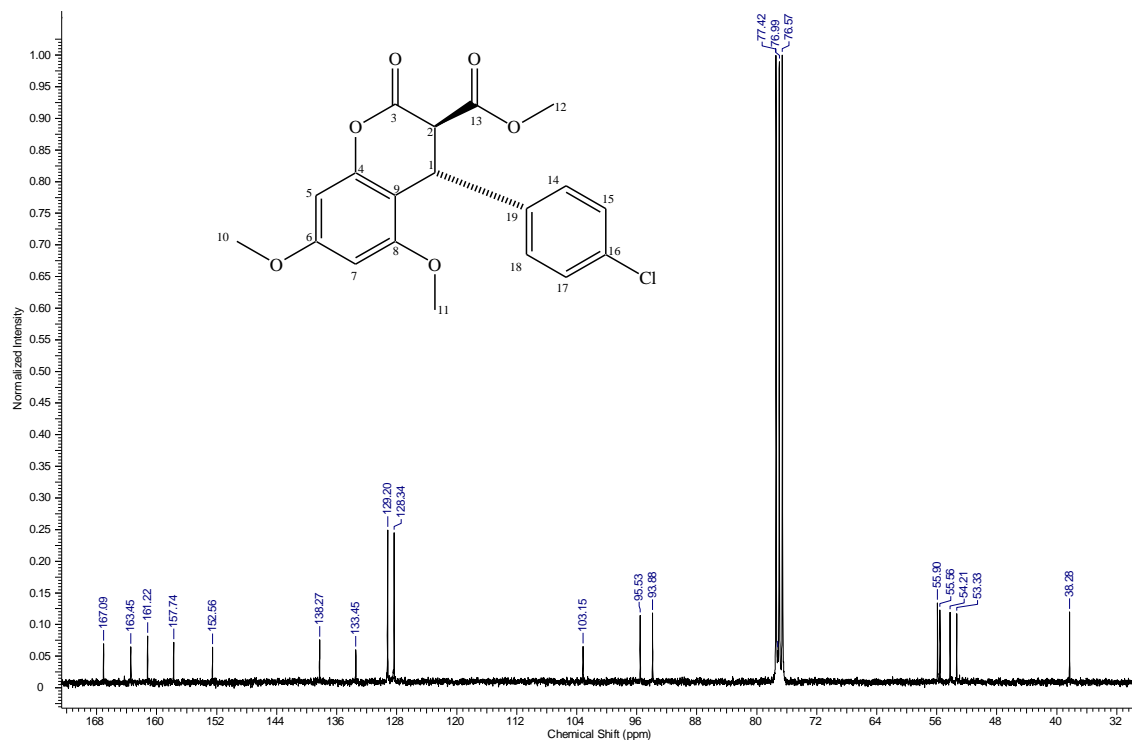
$\delta$ (ppm)	Atribuição
167,5	C <sub>13</sub>
163,6	C <sub>3</sub>
161,6	C <sub>8</sub>
158,2	C <sub>6</sub>
152,9	C <sub>16</sub>
135,9	C <sub>4</sub>
128,9	C <sub>19</sub>
116,4	C <sub>14</sub> e C <sub>18</sub>
116,2	C <sub>15</sub> e C <sub>17</sub>
103,9	C <sub>9</sub>
95,9	C <sub>5</sub>
94,3	C <sub>7</sub>
56,3	C <sub>2</sub>
55,9	C <sub>11</sub>
54,8	C <sub>12</sub>
53,7	C <sub>10</sub>
38,6	C <sub>1</sub>

**Espectro de IV-TF do composto 15i**

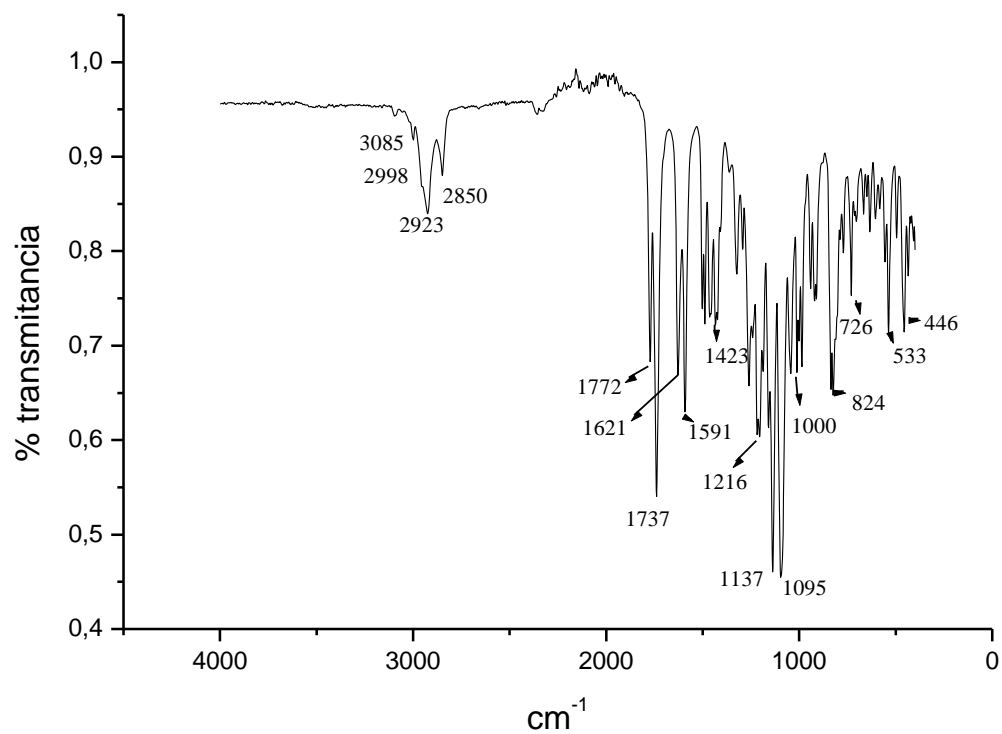


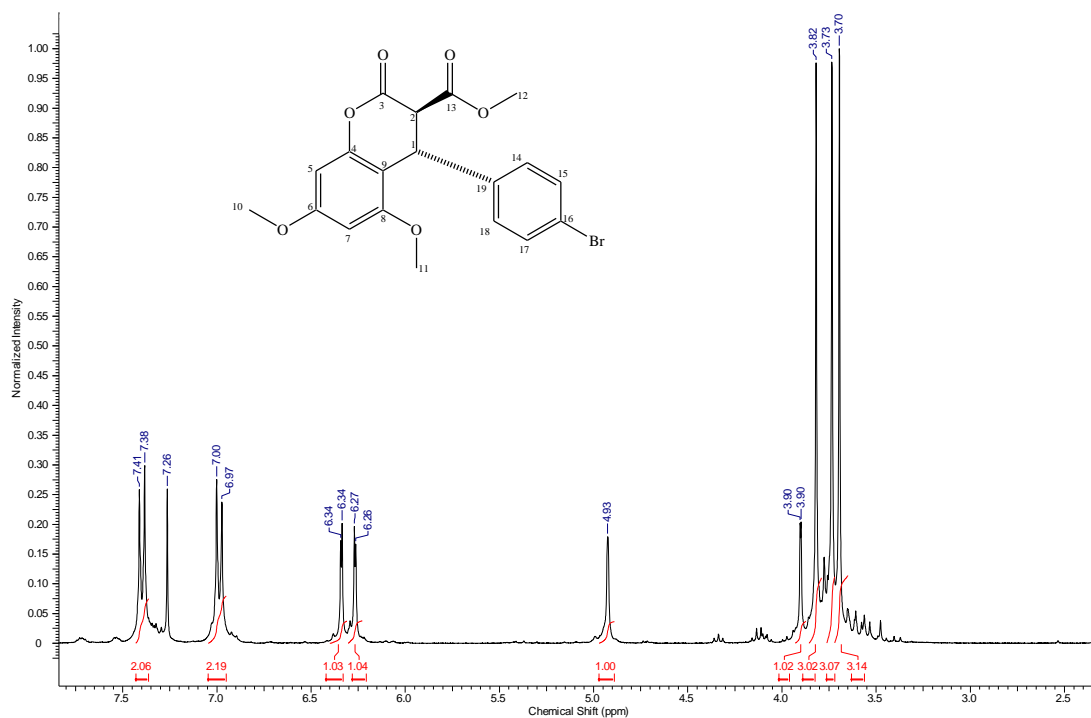
Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **15j**Tabela 24 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15j** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,24	H-15 e H-17	d	$J= 9,0$ Hz
7,03	H-14 e H-18	d	$J= 9.0$ Hz
6,32	H-5	d	$J= 2,3$ Hz
6,24	H-7	d	$J= 2,3$ Hz
4,92	H-1	d	$J= 1,7$ Hz
3,88	H-2	d	$J= 1,7$ Hz
3,79	H-11	s	
3,71	H-10	s	
3,67	H-12	s	

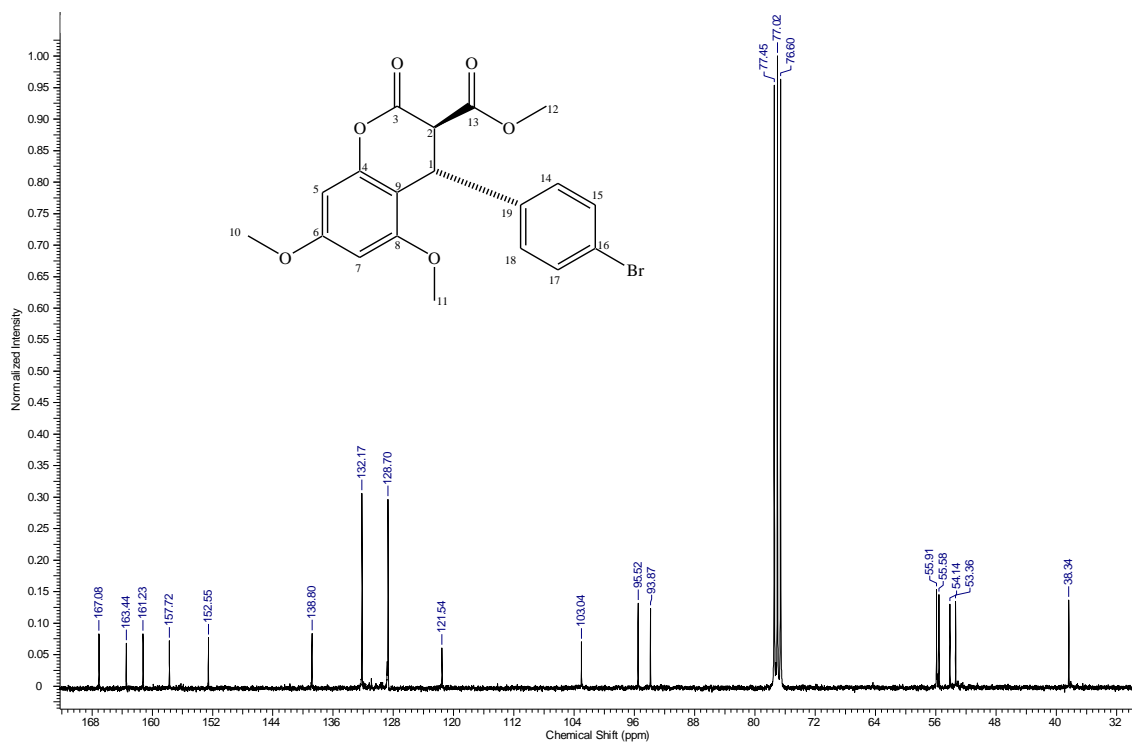
Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **15j**Tabela 25 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15j** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
167,0	$\text{C}_{13}$
165,3	$\text{C}_3$
161,2	$\text{C}_8$
157,7	$\text{C}_6$
152,5	$\text{C}_4$
138,3	$\text{C}_{19}$
133,4	$\text{C}_{16}$
129,2	$\text{C}_{14}$ e $\text{C}_{18}$
128,3	$\text{C}_{15}$ e $\text{C}_{17}$
103,1	$\text{C}_9$
95,5	$\text{C}_5$
93,8	$\text{C}_7$
55,9	$\text{C}_2$
55,6	$\text{C}_{11}$
54,2	$\text{C}_{12}$
53,2	$\text{C}_{10}$
38,2	$\text{C}_1$

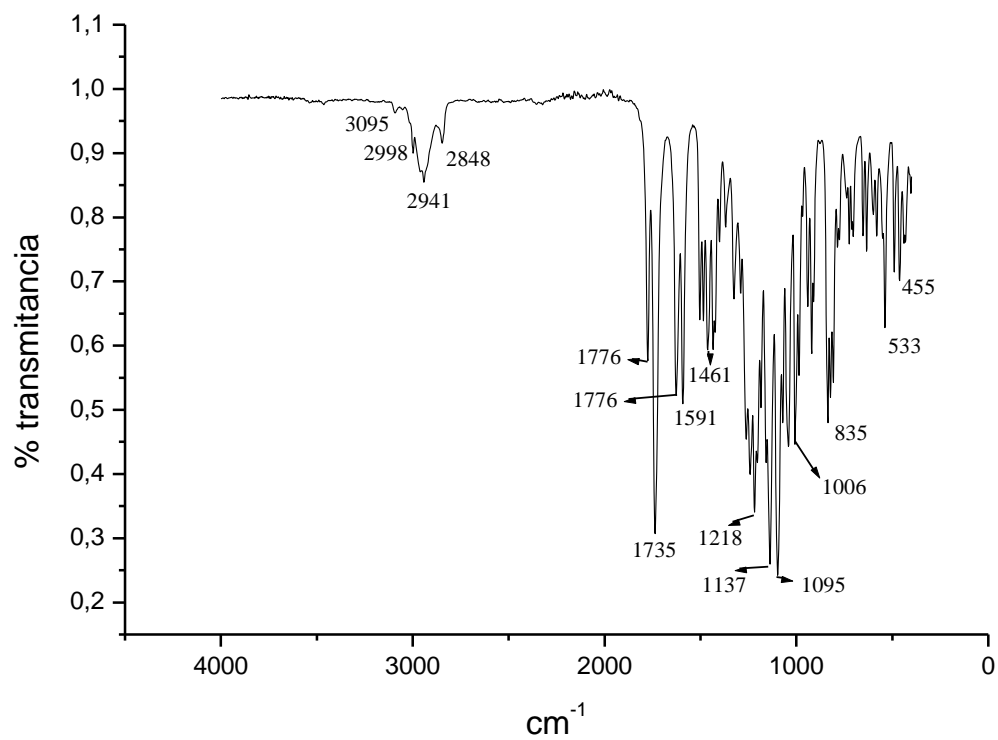
**Espectro de IV-TF do composto 15j**

Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **15k**Tabela 26 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15k** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,41	H-15 e H-17	d	$J = 8,4 \text{ Hz}$
7,00	H-14 e H-18	d	$J = 8,4 \text{ Hz}$
6,34	H-5	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
6,27	H-7	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
4,93	H-1	sl	
3,90	H-2	d	$J = 1,4 \text{ Hz}$
3,82	H-11	s	
3,73	H-10	s	
3,70	H-12	s	

Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **15k**Tabela 27 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15k** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
167,0	C <sub>13</sub>
163,4	C <sub>3</sub>
161,2	C <sub>8</sub>
157,7	C <sub>6</sub>
152,5	C <sub>4</sub>
138,8	C <sub>19</sub>
132,1	C <sub>15</sub> e C <sub>17</sub>
128,7	C <sub>14</sub> e C <sub>18</sub>
121,5	C <sub>16</sub>
103,1	C <sub>9</sub>
95,5	C <sub>5</sub>
93,8	C <sub>7</sub>
55,9	C <sub>2</sub>
55,5	C <sub>11</sub>
54,1	C <sub>12</sub>
53,3	C <sub>10</sub>
38,3	C <sub>1</sub>

**Espectro de IV-TF do composto 15k**

➤ Espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e IV-TF 18(a-k)

Espectro de  $^1\text{H}$  do composto 18a

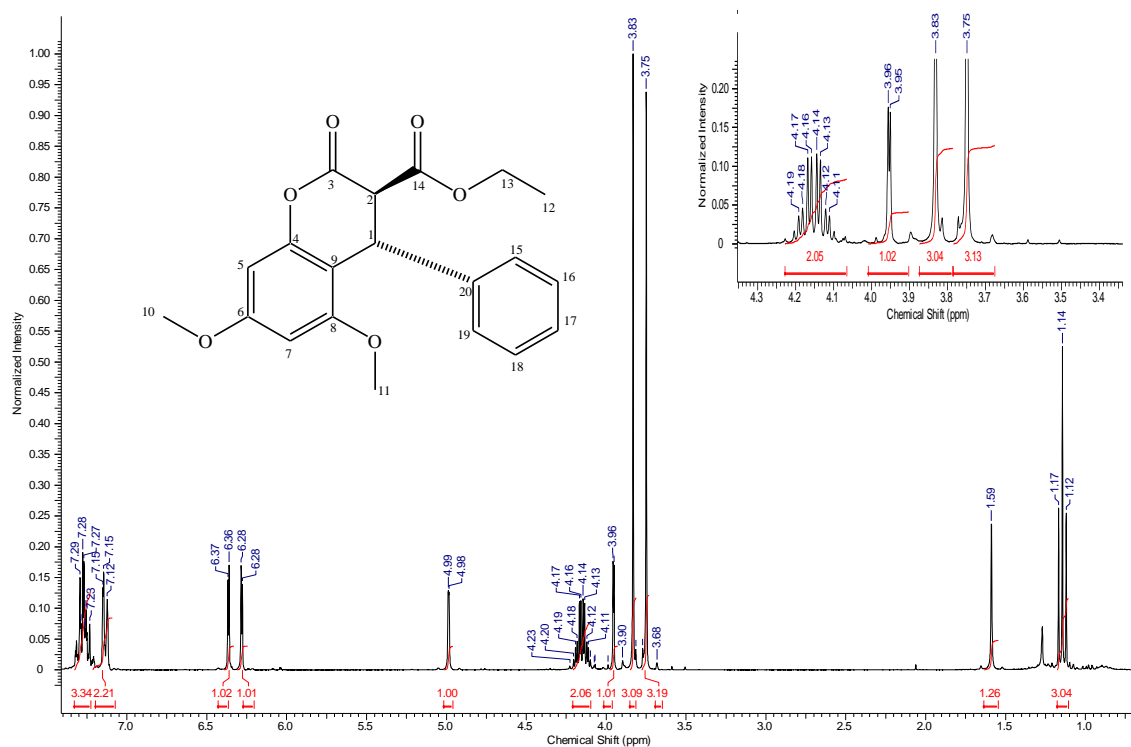
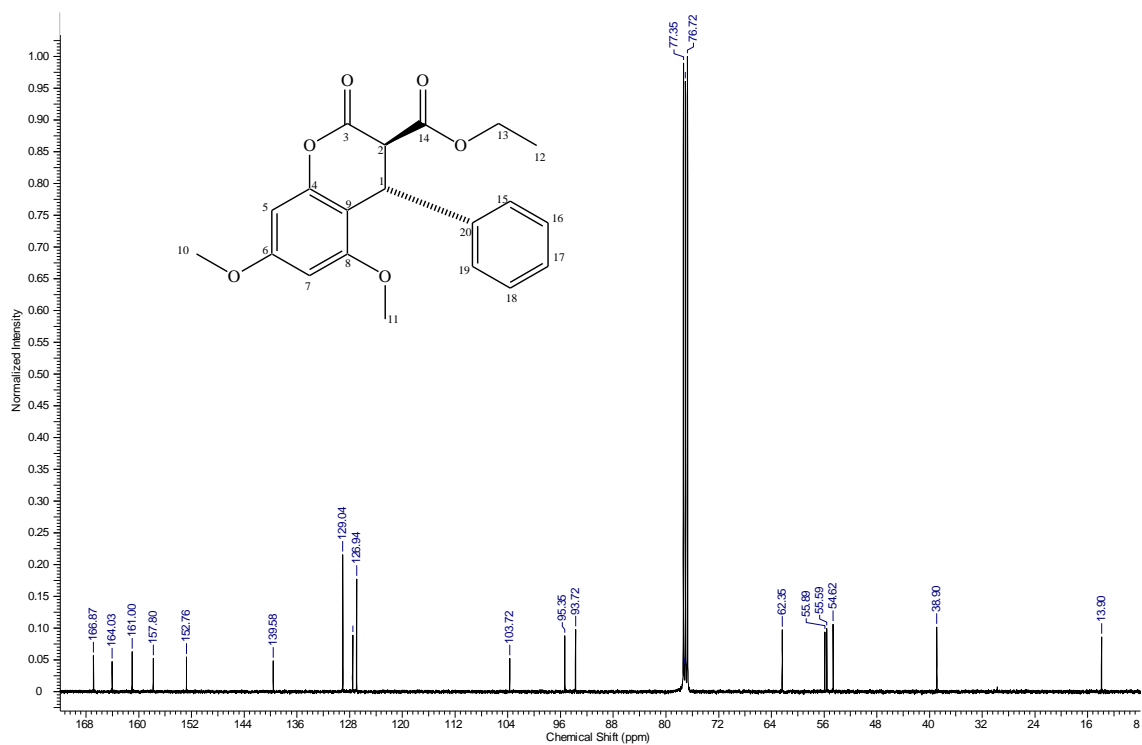


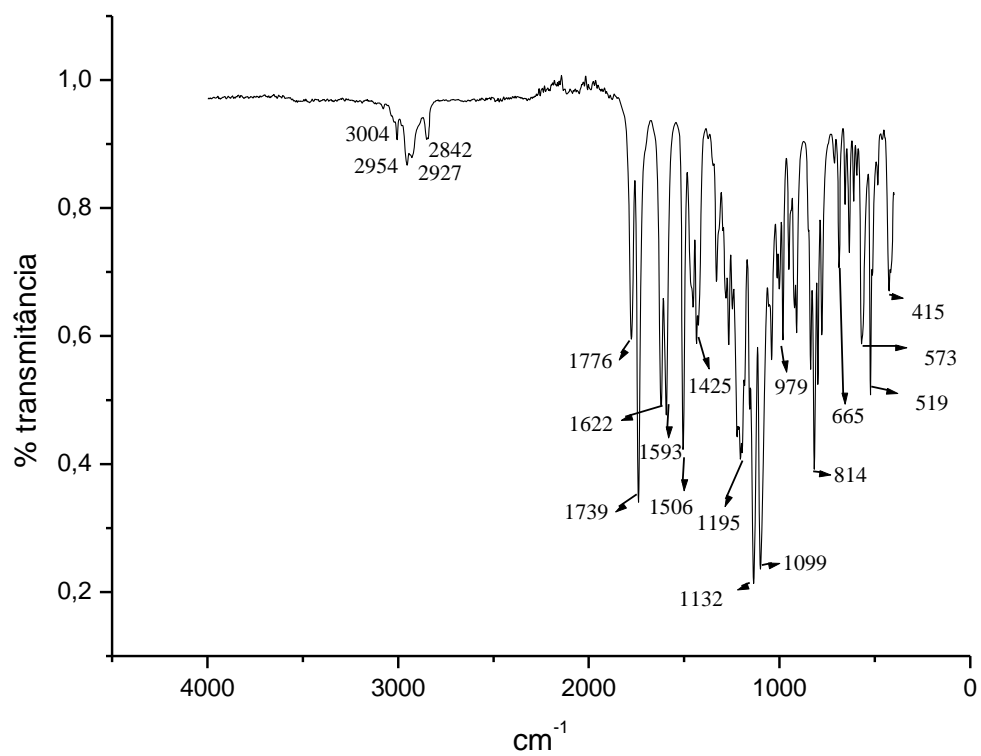
Tabela 28 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto 18a ( $\text{CDCl}_3$ ).

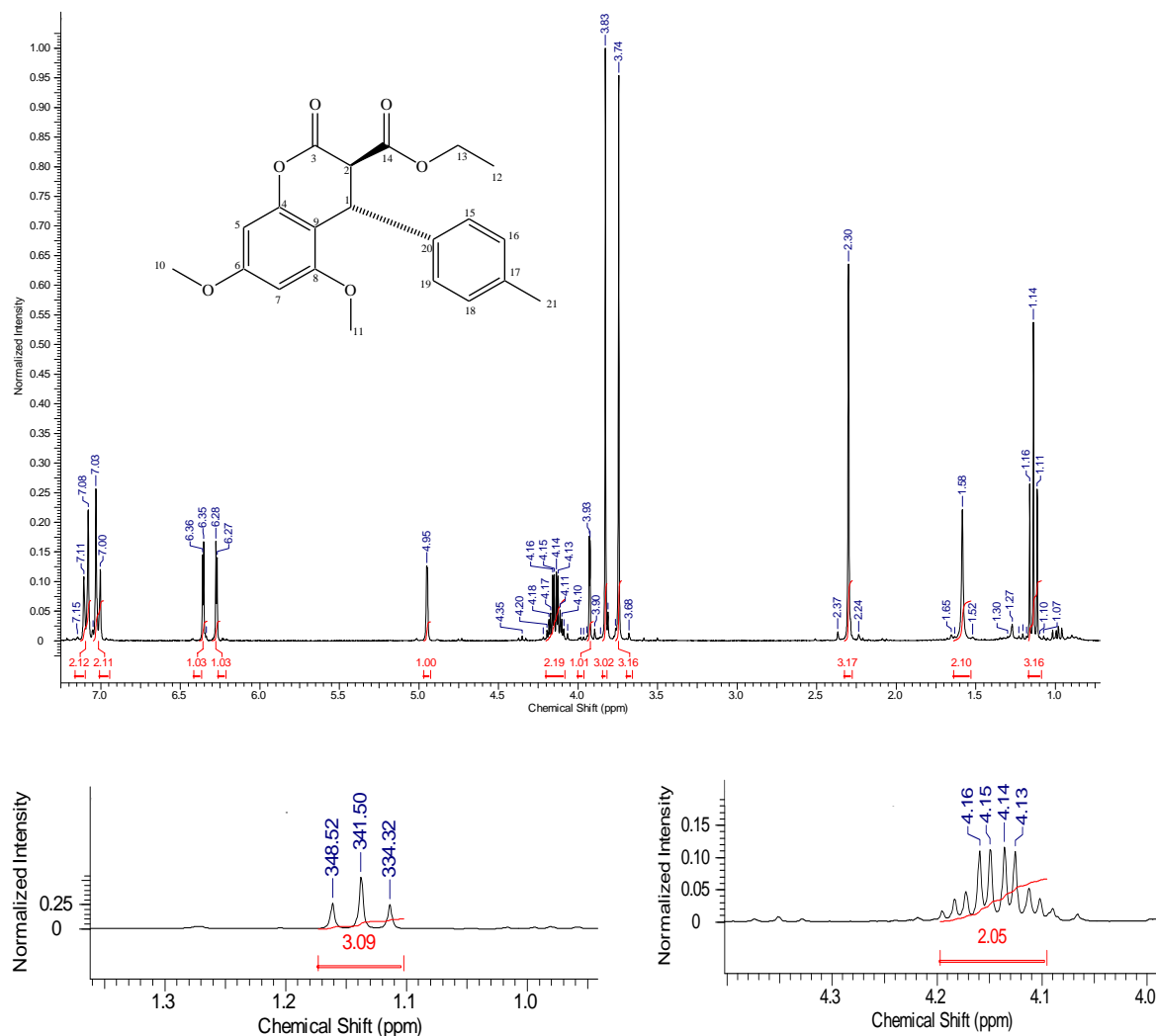
$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,28-7,23	H-16, H-17, H-18	m	
7,15	H-15 e H-19	d	$J = 8,1 \text{ Hz}$
6,37	H-5	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
6,28	H-7	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
4,99	H-1	d	$J = 1,7 \text{ Hz}$
4,15	H-13	q	$J = 7,1 \text{ Hz}$
3,96	H-2	d	$J = 1,7 \text{ Hz}$
3,83	H-11	s	
3,75	H-10	s	
1,17	H-12	t	$J = 7,1 \text{ Hz}$

Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **18a**Tabela 29 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

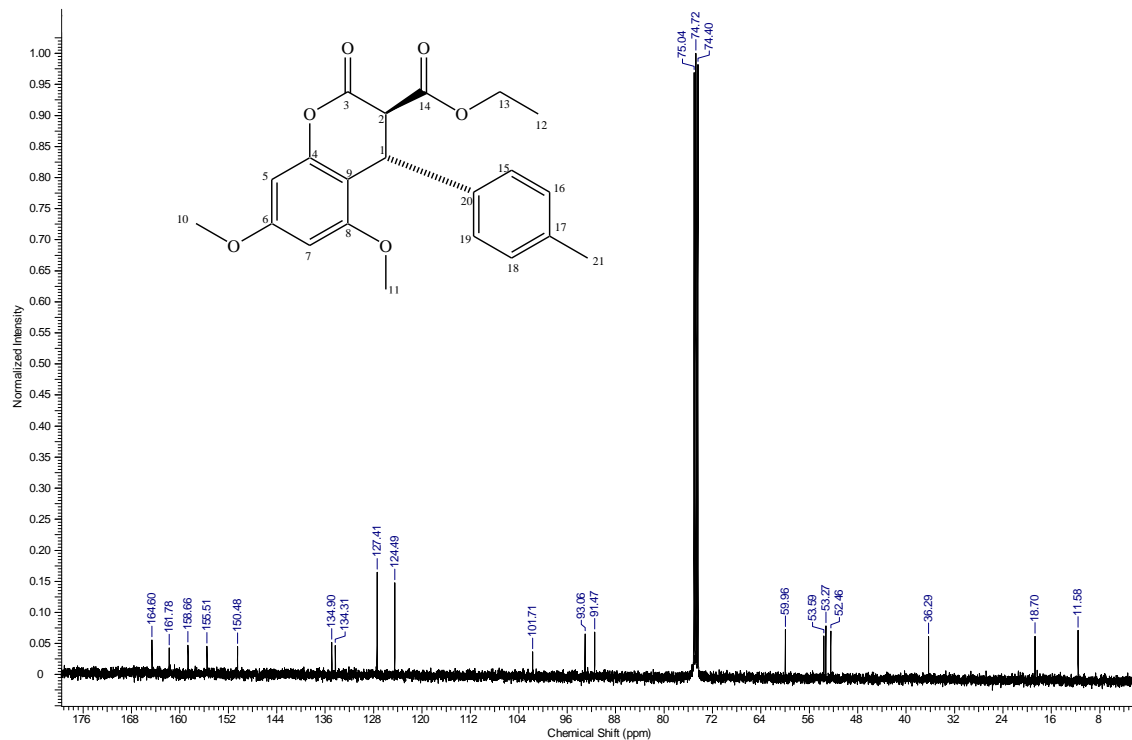
$\delta$ (ppm)	Atribuição
166,8	$\text{C}_{14}$
164,0	$\text{C}_3$
161,0	$\text{C}_8$
157,7	$\text{C}_6$
152,8	$\text{C}_4$
139,6	$\text{C}_{20}$
129,0	$\text{C}_{16}$ e $\text{C}_{18}$
127,5	$\text{C}_{15}$ e $\text{C}_{19}$
126,9	$\text{C}_{16}$
103,7	$\text{C}_9$
95,3	$\text{C}_5$
93,7	$\text{C}_7$
62,3	$\text{C}_{13}$
55,9	$\text{C}_2$
55,6	$\text{C}_{11}$
54,6	$\text{C}_{10}$
38,9	$\text{C}_1$
13,9	$\text{C}_{12}$



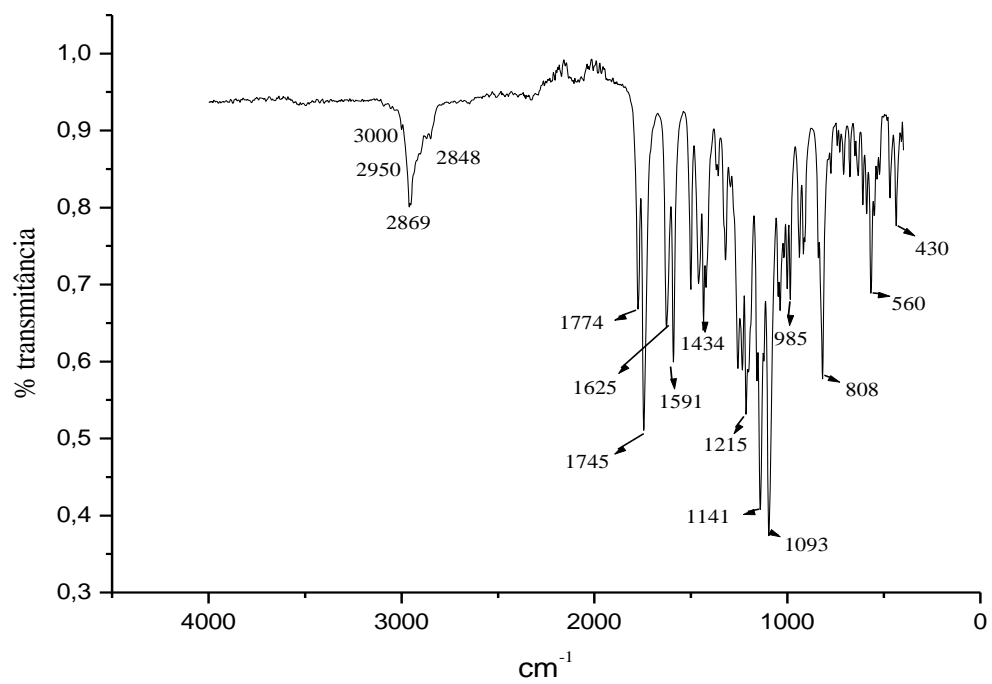
**Espectro de IV-TF do composto 18a**

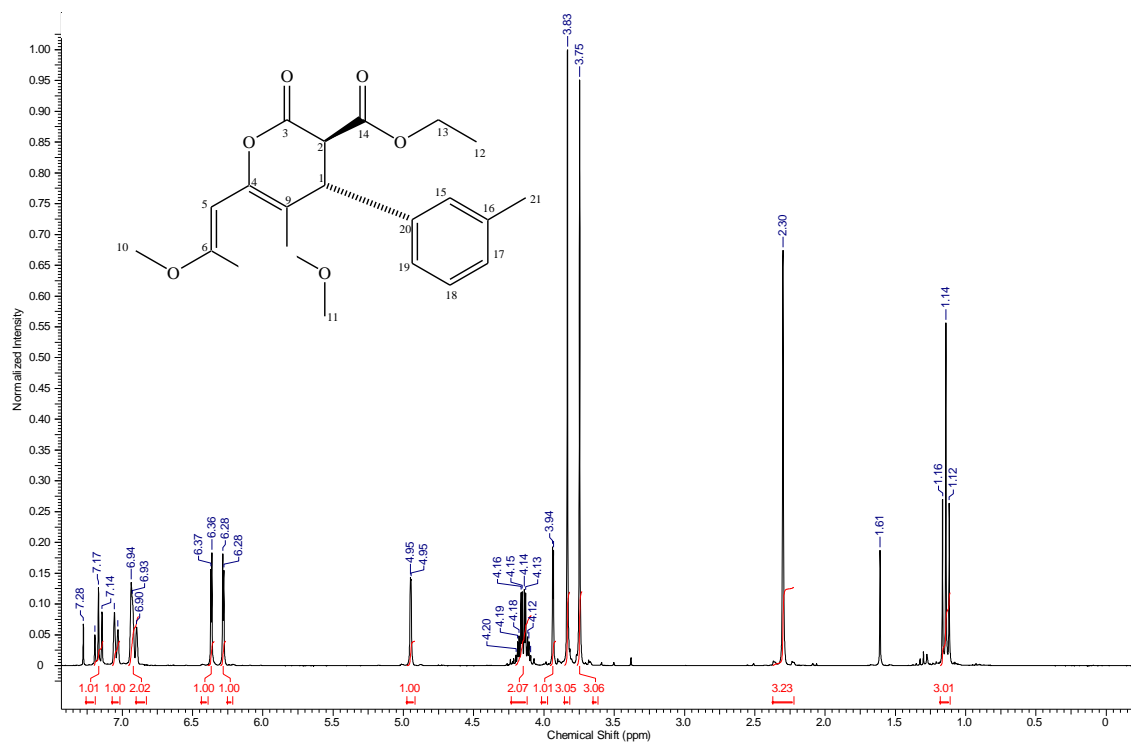
Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **18b**Tabela 30 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18b** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,11	H-16 e H-18	d	$J = 8,1 \text{ Hz}$
7,03	H-15 e H-19	d	$J = 8,1 \text{ Hz}$
6,36	H-5	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
6,28	H-7	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
4,95	H-1	s	
4,22	H-13	q	$J = 7,1 \text{ Hz}$
3,93	H-2	d	$J = 1,7 \text{ Hz}$
3,83	H-11	s	
3,74	H-10	s	
2,30	H-21	s	
1,16	H-12	t	$J = 7,1 \text{ Hz}$

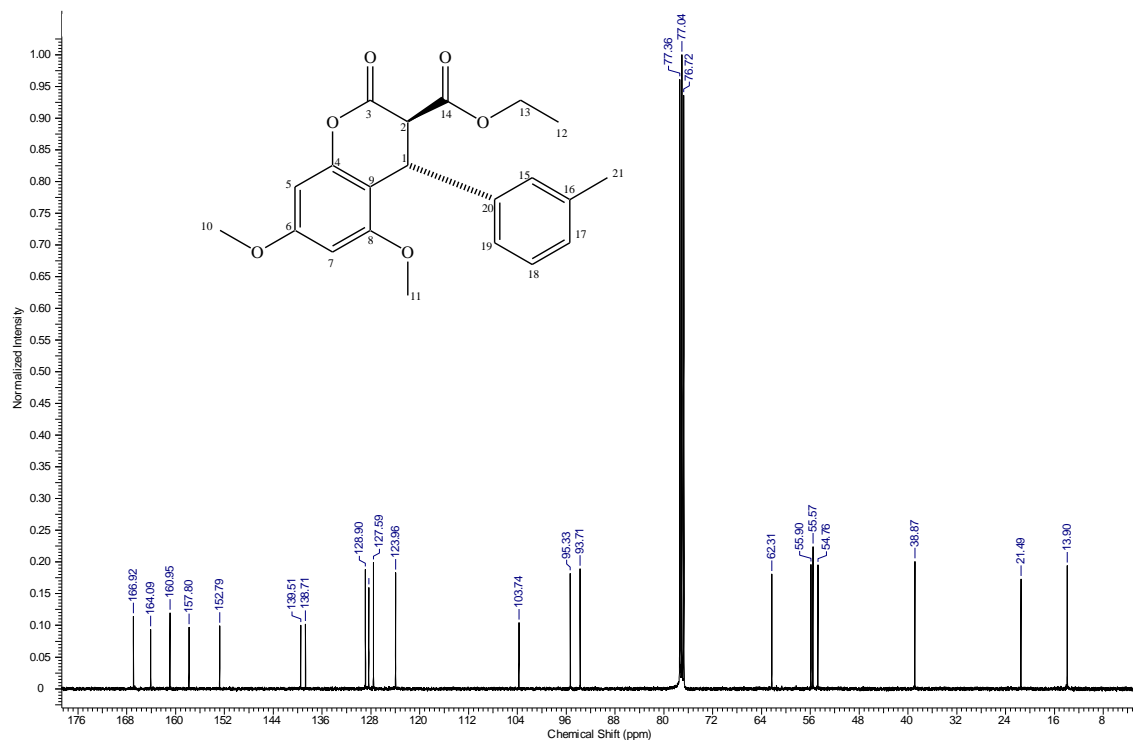
Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **18b**Tabela 31 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18b** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
164,6	C <sub>14</sub>
161,8	C <sub>3</sub>
158,6	C <sub>8</sub>
155,5	C <sub>6</sub>
150,5	C <sub>4</sub>
134,9	C <sub>20</sub>
134,3	C <sub>17</sub>
127,4	C <sub>16</sub> e C <sub>18</sub>
124,5	C <sub>15</sub> e C <sub>19</sub>
101,7	C <sub>9</sub>
93,0	C <sub>5</sub>
91,5	C <sub>7</sub>
59,9	C <sub>13</sub>
53,5	C <sub>2</sub>
53,3	C <sub>11</sub>
52,4	C <sub>10</sub>
36,3	C <sub>21</sub>
18,7	C <sub>1</sub>
11,6	C <sub>12</sub>

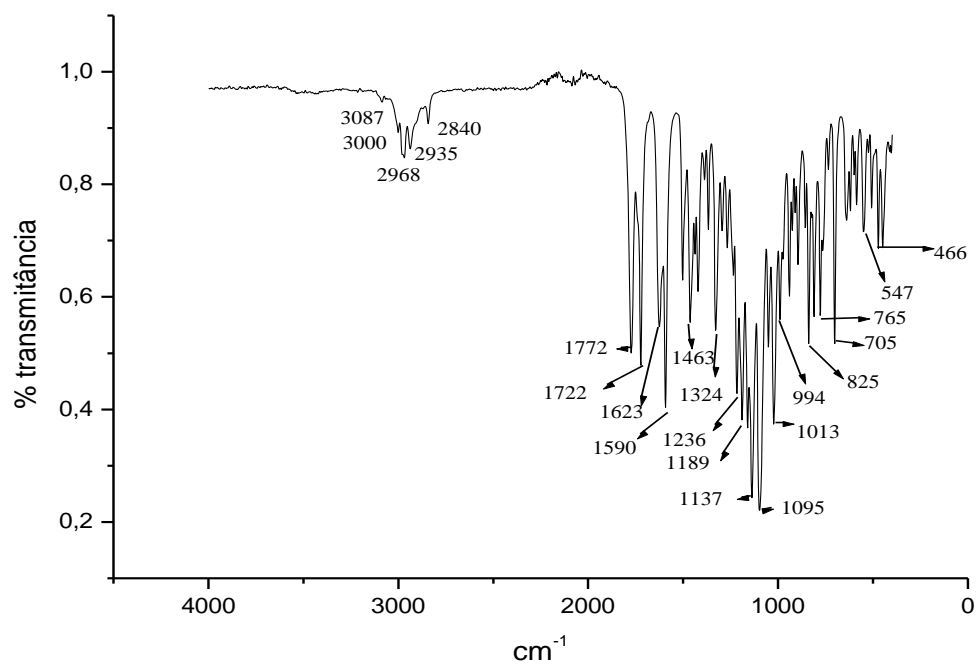
**Espectro de IV-TF do composto 18b**

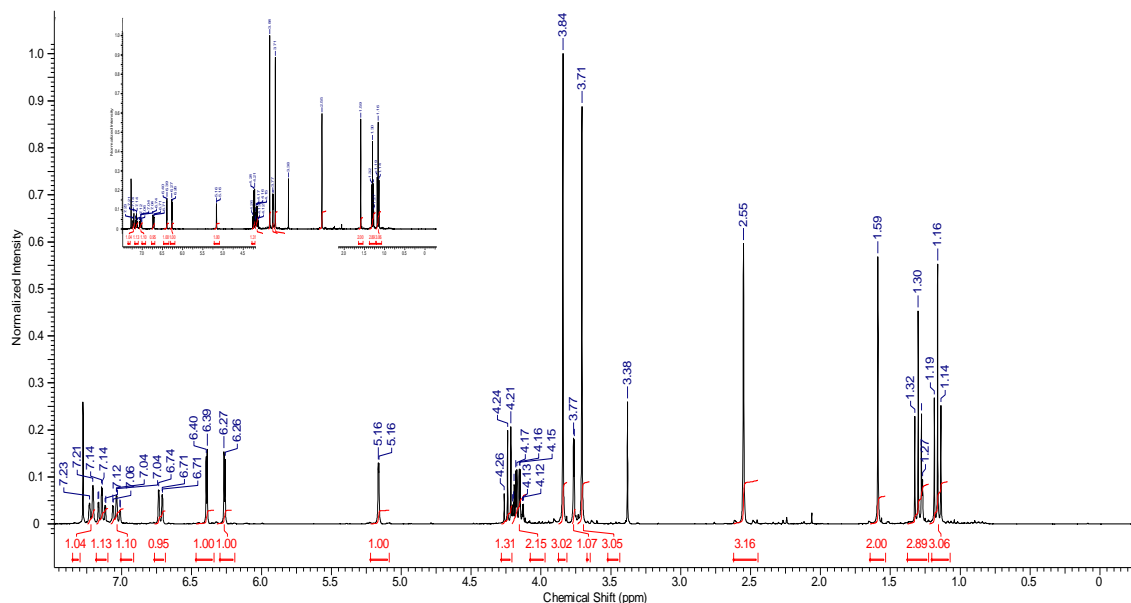
Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **18c**Tabela 32 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18c** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,19	H-18	t	$J = 7,5 \text{ Hz}$
7,06	H-15	d	$J = 7,5 \text{ Hz}$
6,94	H-17 e H-19	d	$J = 7,5 \text{ Hz}$
6,37	H-5	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
6,28	H-7	d	$J = 2,2 \text{ Hz}$
4,95	H-1	d	$J = 1,7 \text{ Hz}$
4,20	H-13	q	$J = 7,1 \text{ Hz}$
3,94	H-2	d	$J = 1,7 \text{ Hz}$
3,83	H-11	s	
3,75	H-10	s	
2,30	H-21	s	
1,16	H-12	t	$J = 7,1 \text{ Hz}$

Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **18c**Tabela 33 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18c** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
166,9	$\text{C}_{14}$
164,1	$\text{C}_3$
160,1	$\text{C}_8$
157,8	$\text{C}_6$
152,8	$\text{C}_4$
139,5	$\text{C}_{20}$
138,7	$\text{C}_{16}$
128,9	$\text{C}_{15}$
128,4	$\text{C}_{18}$
127,6	$\text{C}_{17}$
123,9	$\text{C}_{19}$
103,7	$\text{C}_9$
95,3	$\text{C}_5$
93,7	$\text{C}_7$
62,3	$\text{C}_{13}$
55,9	$\text{C}_2$
55,5	$\text{C}_{11}$
54,7	$\text{C}_{10}$
38,8	$\text{C}_{21}$
21,5	$\text{C}_1$
13,9	$\text{C}_{12}$

**Espectro de IV-TF do composto 18c**

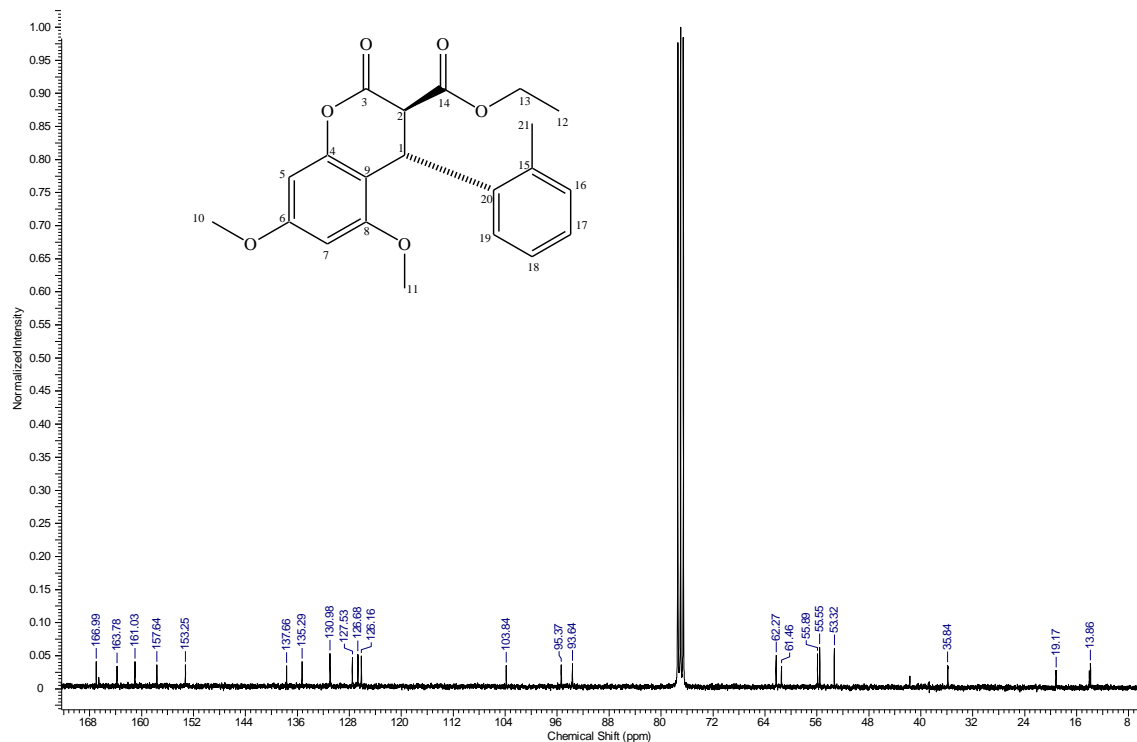
Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **18d**

\*vestígios de água em 1.59 ppm e diclorometano 1.30 ppm.

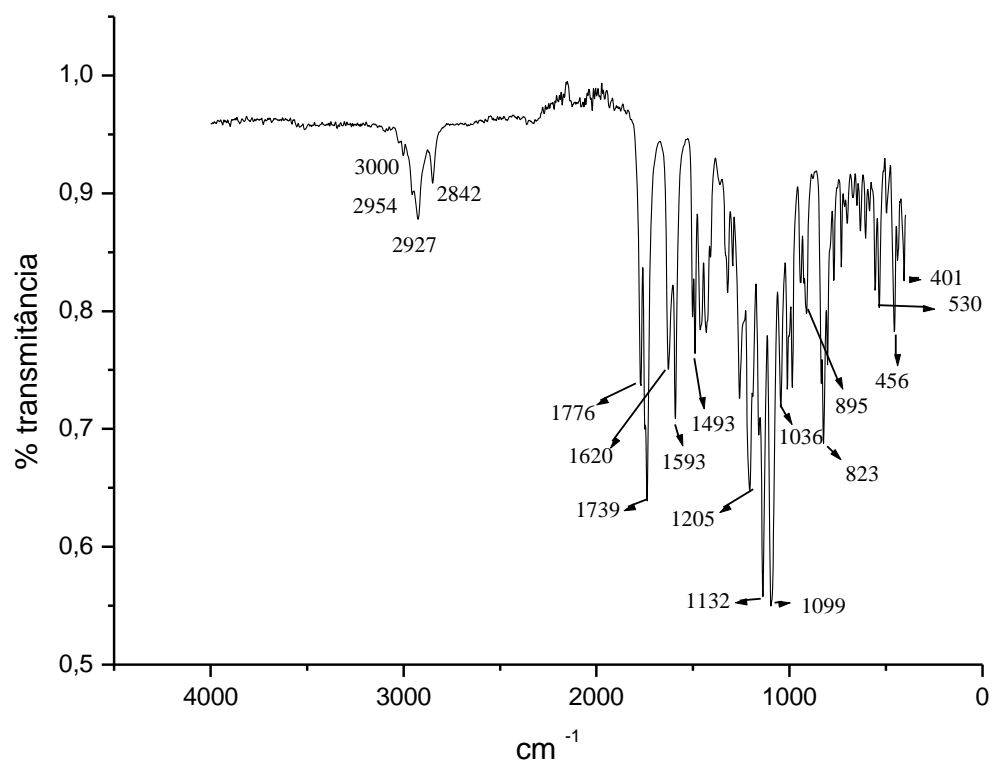
Tabela 34 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18d** ( $\text{CDCl}_3$ ).

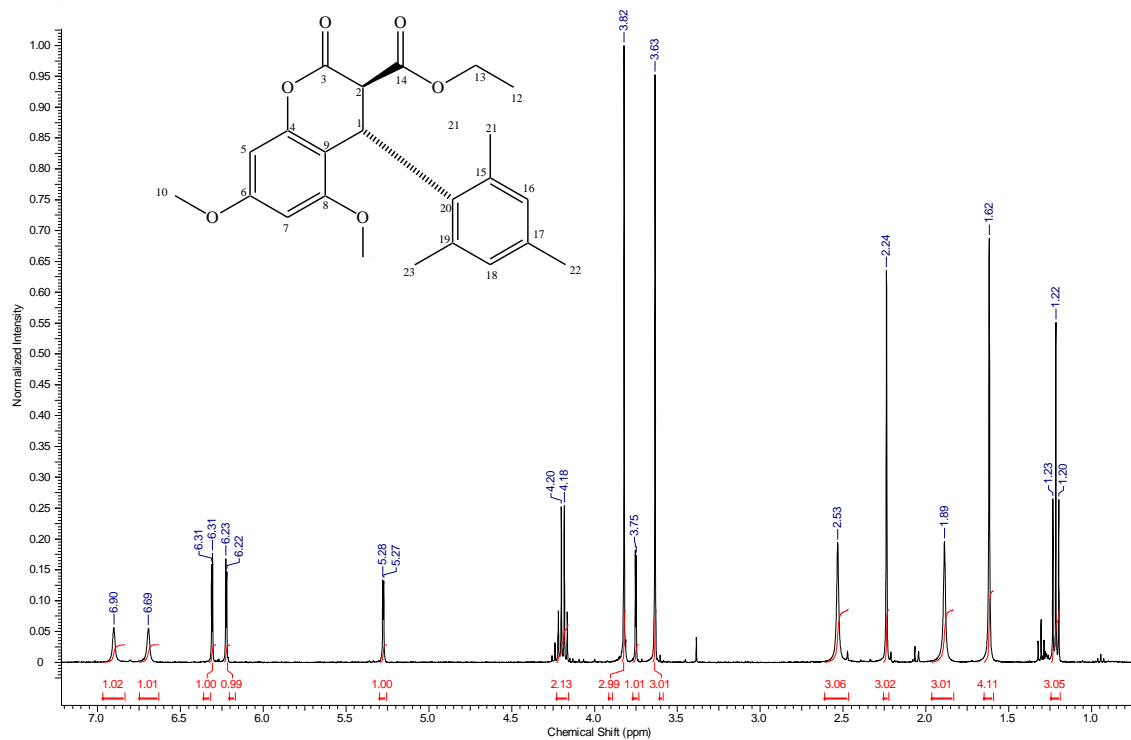
$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,23	H-16	d	$J = 7,2 \text{ Hz}$
7,17	H-18	td	$J_1 = 7,2 \text{ Hz}; J_2 = J_3 = 1,2 \text{ Hz}$
7,06	H-17	td	$J_1 = 7,2 \text{ Hz}; J_2 = J_3 = 1,2 \text{ Hz}$
6,74	H-19	dd	$J_1 = 7,2 \text{ Hz e } J = 1,2 \text{ Hz}$
6,40	H-5	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
6,27	H-7	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
5,16	H-1	d	$J = 1,4 \text{ Hz}$
4,20	H-13	q	$J = 7,1 \text{ Hz}$
3,84	H-11	s	
3,77	H-2	d	$J = 1,4 \text{ Hz}$
3,71	H-10	s	
2,55	H-21	s	
1,19	H-12	t	$J = 7,1 \text{ Hz}$



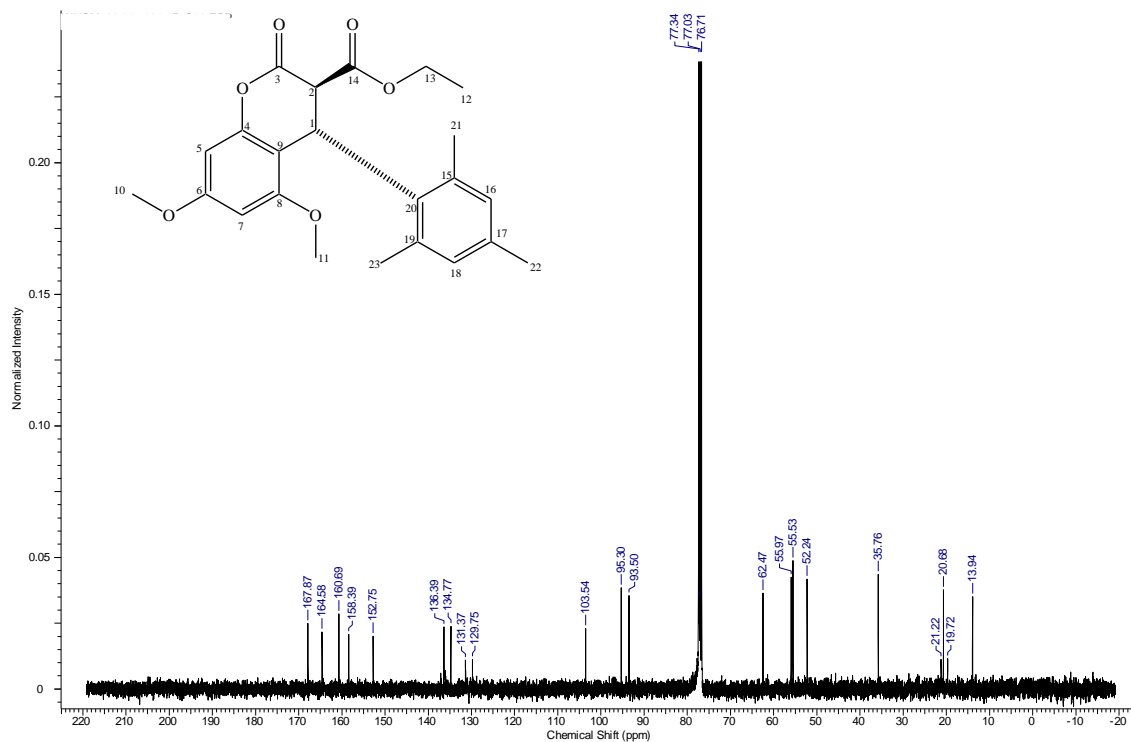
Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **18d**Tabela 35 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18d** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
166,9	C <sub>14</sub>
163,8	C <sub>3</sub>
161,0	C <sub>8</sub>
157,6	C <sub>6</sub>
153,2	C <sub>4</sub>
137,6	C <sub>20</sub>
135,3	C <sub>15</sub>
130,9	C <sub>16</sub>
127,5	C <sub>19</sub>
126,8	C <sub>18</sub>
126,2	C <sub>17</sub>
103,8	C <sub>9</sub>
95,4	C <sub>5</sub>
93,6	C <sub>7</sub>
61,4	C <sub>13</sub>
55,9	C <sub>2</sub>
55,5	C <sub>11</sub>
53,3	C <sub>10</sub>
35,8	C <sub>20</sub>
9,2	C <sub>1</sub>
13,8	C <sub>12</sub>

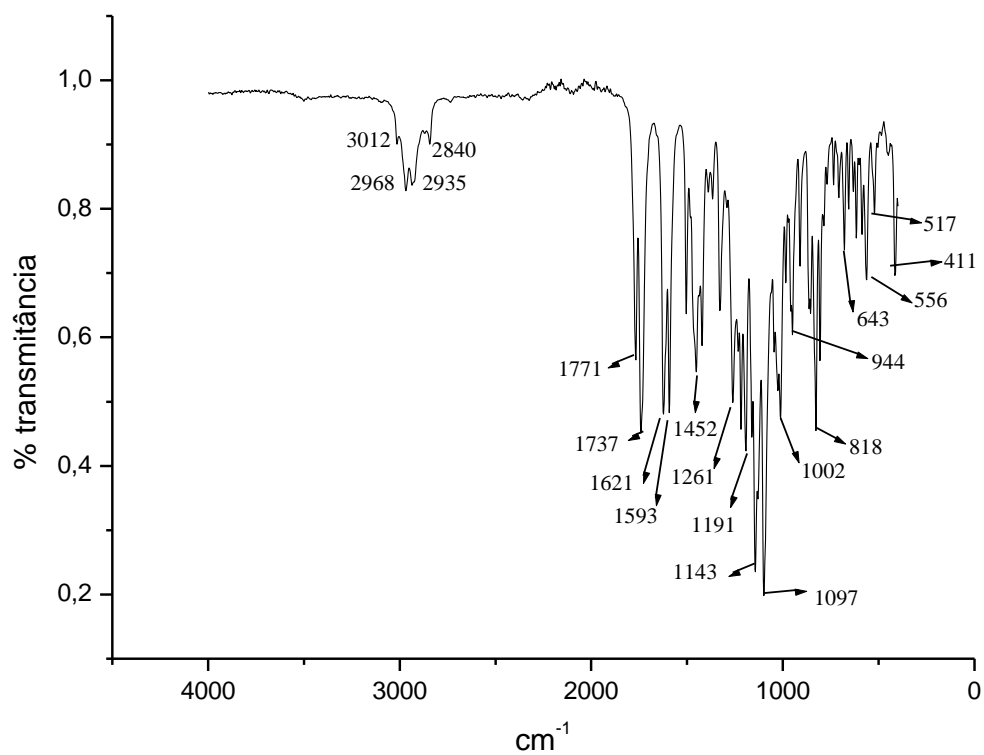
**Espectro de IV-TF do composto 18d**

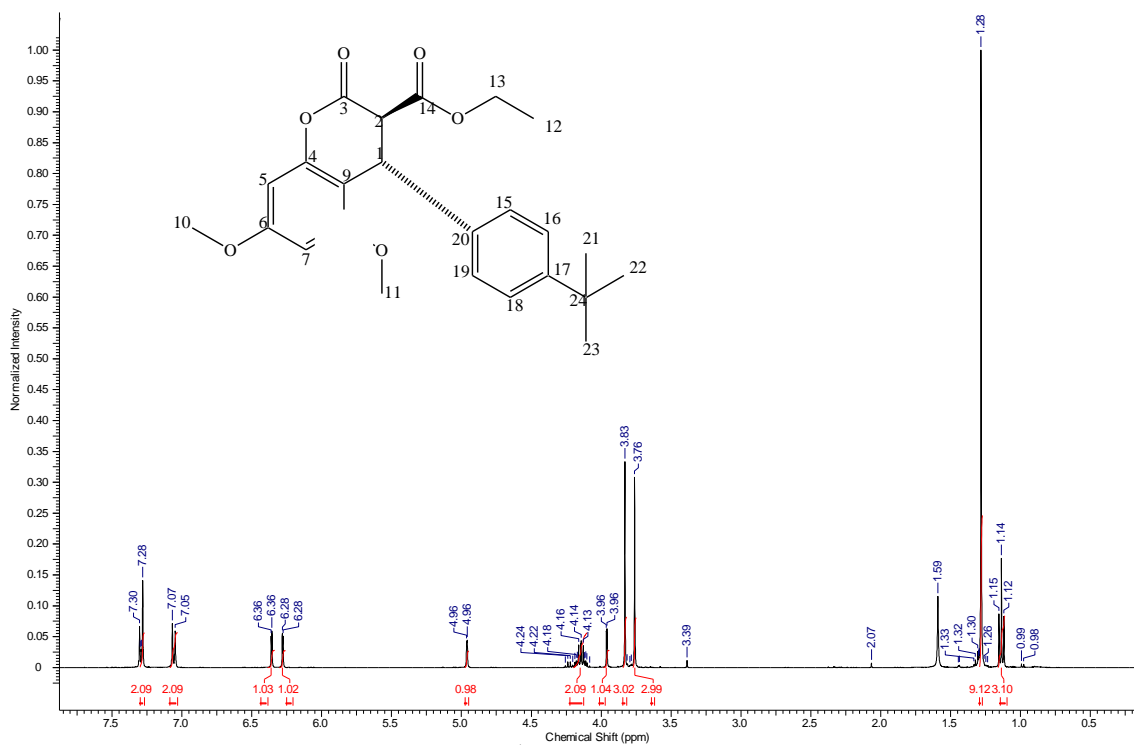
Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **18e**Tabela 36 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18e** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
6,90	H-16	sl	
6,69	H-18	sl	
6,31	H-5	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
6,23	H-7	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
5,28	H-1	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
4,16	H-13	q	$J = 7,3 \text{ Hz}$
3,82	H-11	s	
3,75	H-2	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
3,63	H-10	s	
2,53	H-22	s	
2,24	H-21	s	
2,22	H-20	s	
1,22	H-12	t	$J = 7,3 \text{ Hz}$

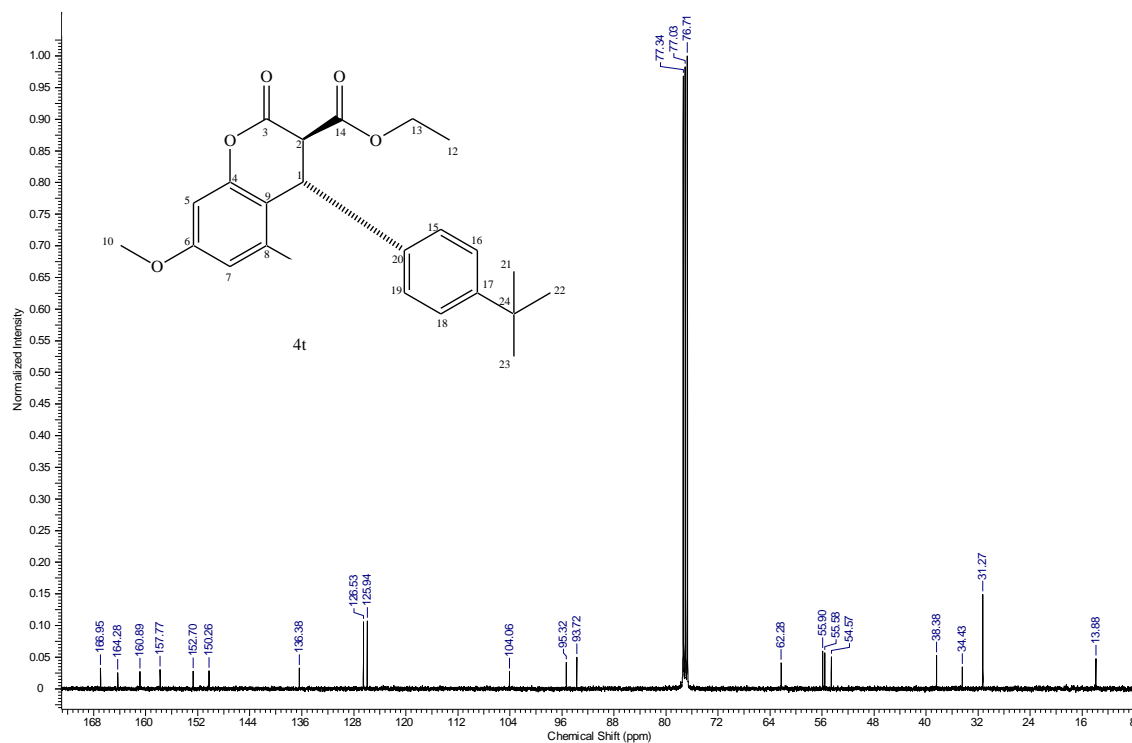
Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **18e**Tabela 37 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18e** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
167,8	C <sub>14</sub>
164,5	C <sub>3</sub>
160,7	C <sub>8</sub>
158,4	C <sub>6</sub>
152,7	C <sub>4</sub>
136,4	C <sub>20</sub>
134,7	C <sub>15</sub> e C <sub>19</sub>
131,4	C <sub>16</sub> e C <sub>18</sub>
129,75	C <sub>17</sub>
103,5	C <sub>9</sub>
95,3	C <sub>5</sub>
93,5	C <sub>7</sub>
62,4	C <sub>13</sub>
55,9	C <sub>2</sub>
55,5	C <sub>11</sub>
52,2	C <sub>10</sub>
35,7	C <sub>1</sub>
21,2	C <sub>21</sub>
20,8	C <sub>22</sub>
19,7	C <sub>23</sub>
13,9	C <sub>12</sub>

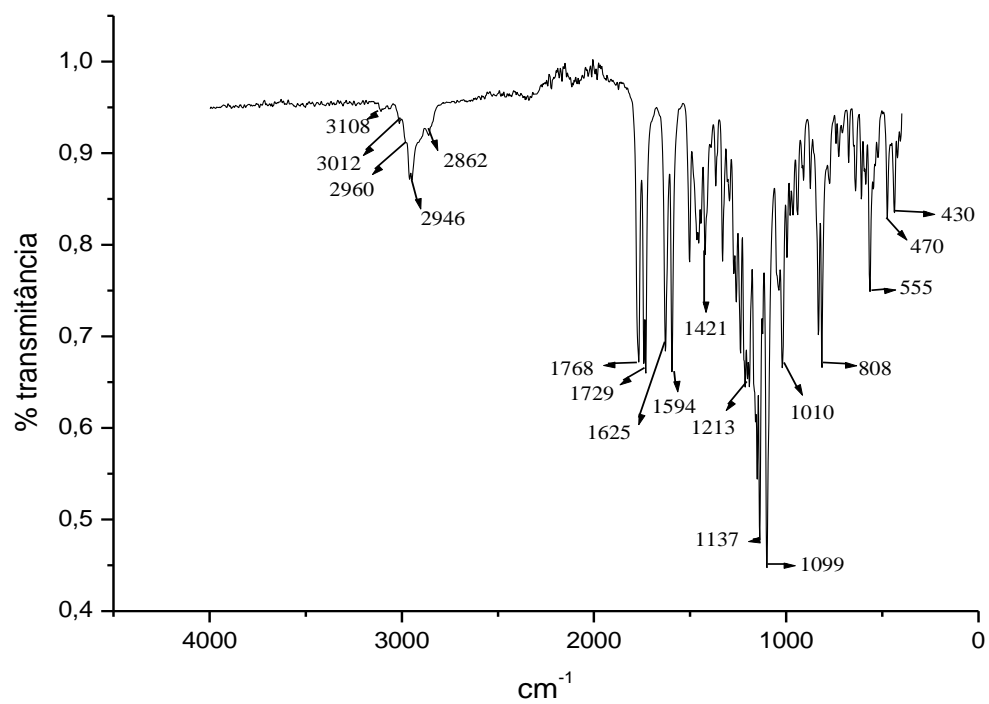
**Espectro de IV-TF do Composto 18e**

Espectros de  $^1\text{H}$  do composto 18fTabela 38 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18f** ( $\text{CDCl}_3$ ).

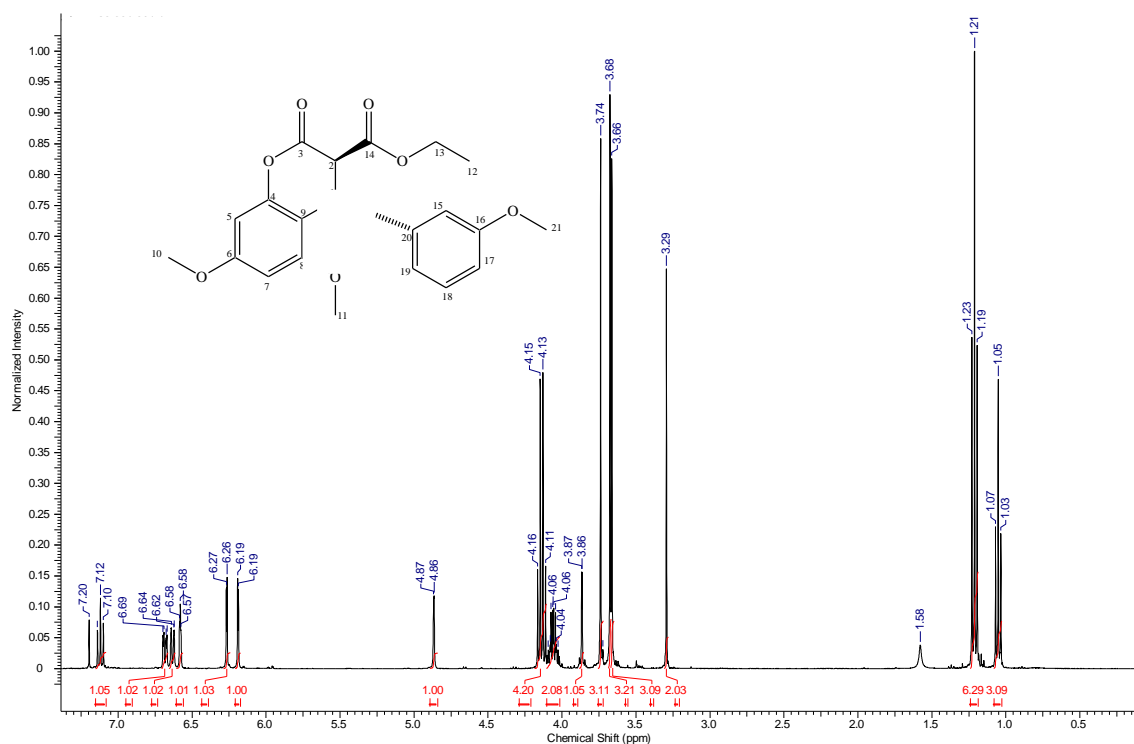
$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,28	H-16 e H-18	d	$J = 8,3 \text{ Hz}$
6,99	H-15 e H-19	d	$J = 8,3 \text{ Hz}$
6,36	H-5	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
6,28	H-7	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
4,96	H-1	d	$J = 1,7 \text{ Hz}$
4,15	H-13	q	$J = 7,2 \text{ Hz}$
3,96	H-2	d	$J = 1,7 \text{ Hz}$
3,83	H-11	s	
3,76	H-10	s	
1,28	H-21, H-22 e H-23	s	
1,14	H-12	t	$J = 7,2 \text{ Hz}$

Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **18f**Tabela 39 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18f** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
166,9	C <sub>14</sub>
164,3	C <sub>3</sub>
160,8	C <sub>8</sub>
157,7	C <sub>6</sub>
152,7	C <sub>4</sub>
150,2	C <sub>17</sub>
136,4	C <sub>20</sub>
126,5	C <sub>15</sub> e C <sub>19</sub>
125,9	C <sub>16</sub> e C <sub>18</sub>
104,0	C <sub>9</sub>
95,3	C <sub>5</sub>
93,7	C <sub>7</sub>
62,3	C <sub>13</sub>
55,9	C <sub>2</sub>
55,6	C <sub>11</sub>
54,6	C <sub>10</sub>
38,4	C <sub>1</sub>
34,4	C <sub>24</sub>
31,2	C <sub>21</sub>
13,8	C <sub>12</sub>

**Espectro de IV-TF do composto 18f**

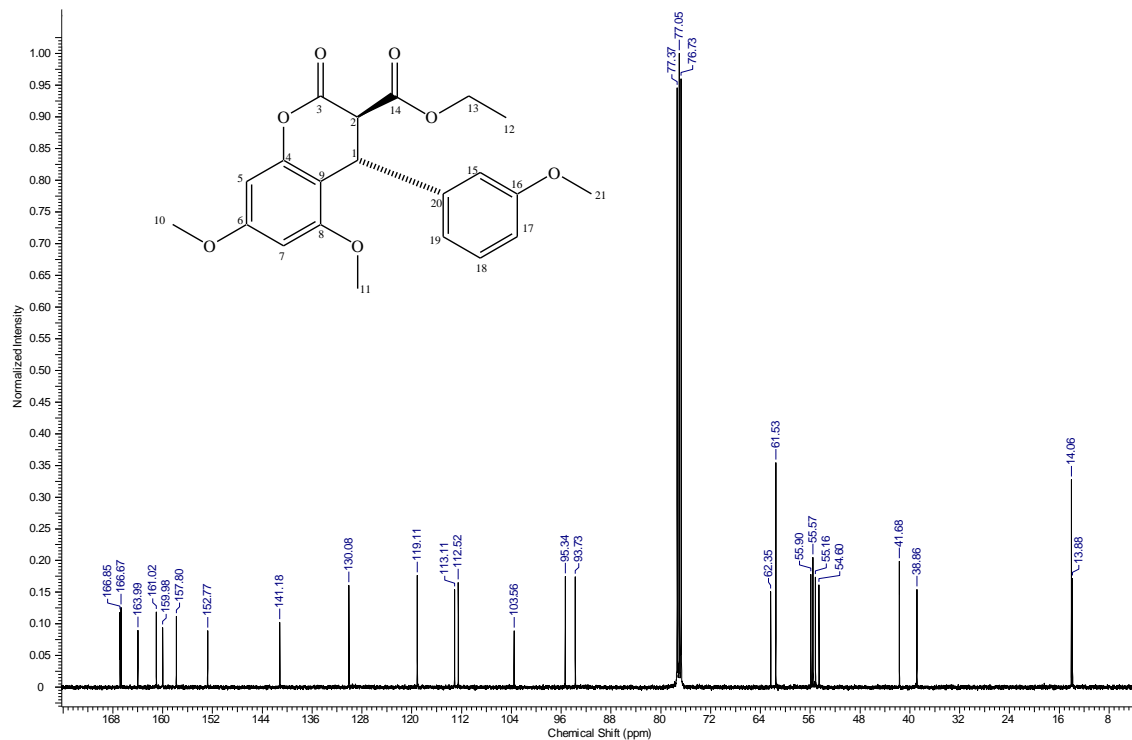


Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **18g**

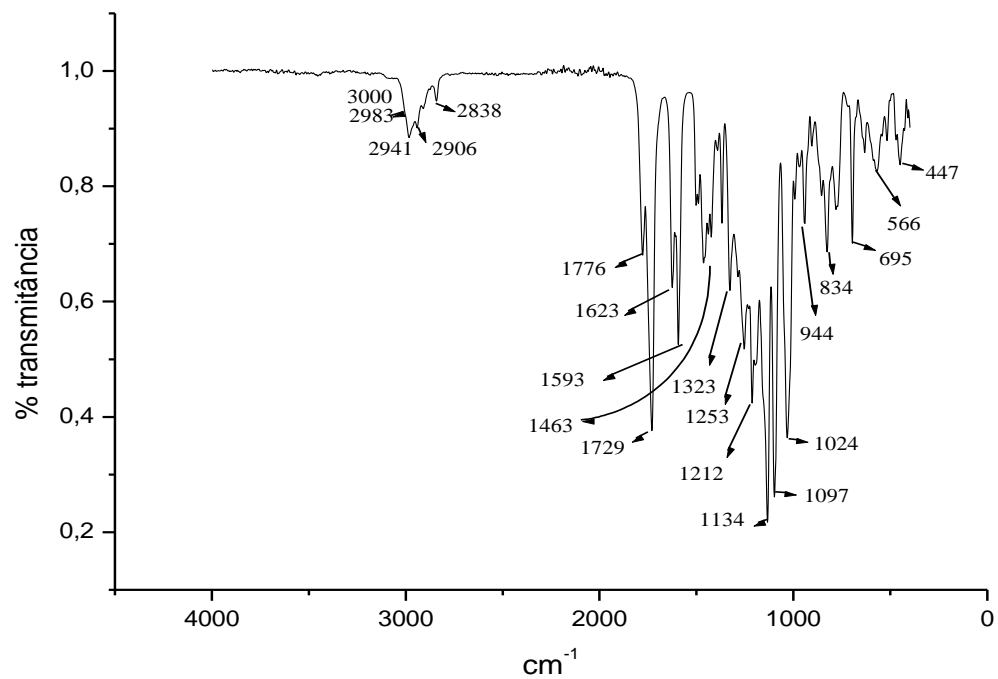
\*os sinais em 4,15 ppm e 1,21 ppm correspondem a vestígios de malonato de dietila.

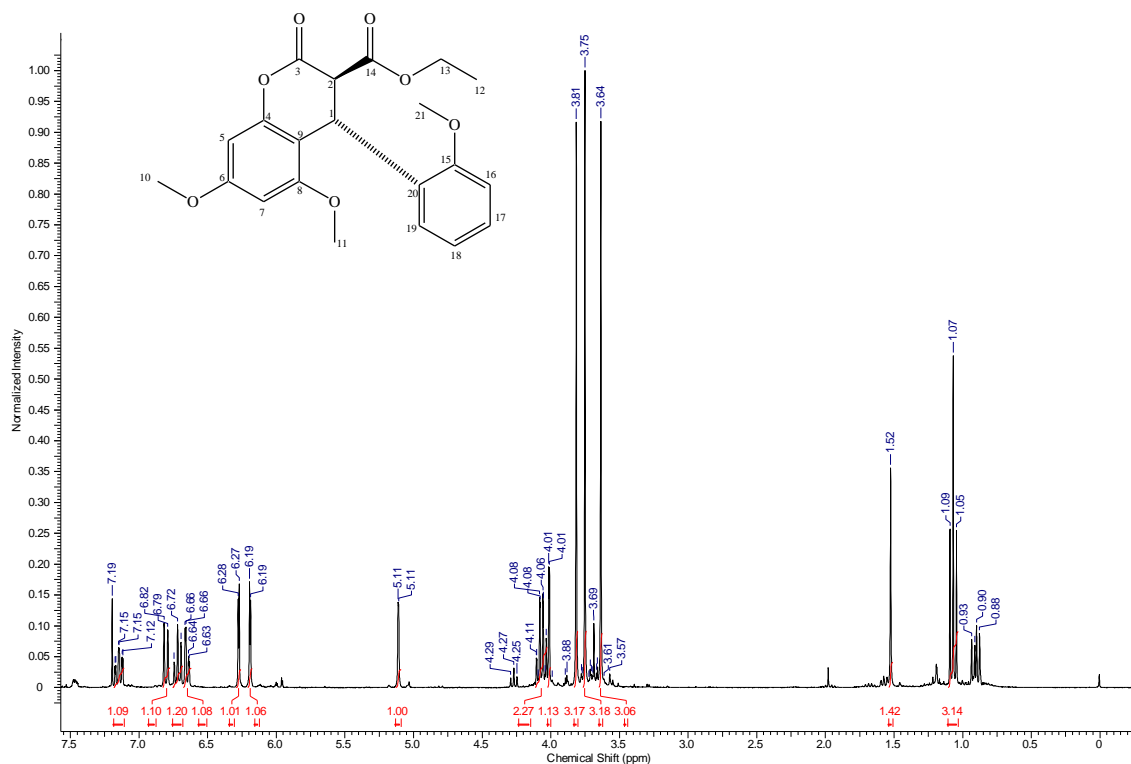
Tabela 40 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18g** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,14	H-18	t	$J = 8,0 \text{ Hz}$
6,70	H-15	dd	$J_1 = 8,0 \text{ Hz}$ e $J_2 = 2,3 \text{ Hz}$
6,64	H-17	dd	$J = 7,5 \text{ Hz}$ e $J_2 = 2,3 \text{ Hz}$
6,58	H-19	t	$J = 2,3 \text{ Hz}$
6,27	H-5	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
6,19	H-7	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
4,87	H-1	s	
4,06	H-13	q	$J = 7,1 \text{ Hz}$
3,87	H-2	d	$J = 1,5 \text{ Hz}$
3,74	H-11	s	
3,68	H-10	s	
3,66	H-21	s	
1,05	H-12	t	$J = 7,1 \text{ Hz}$

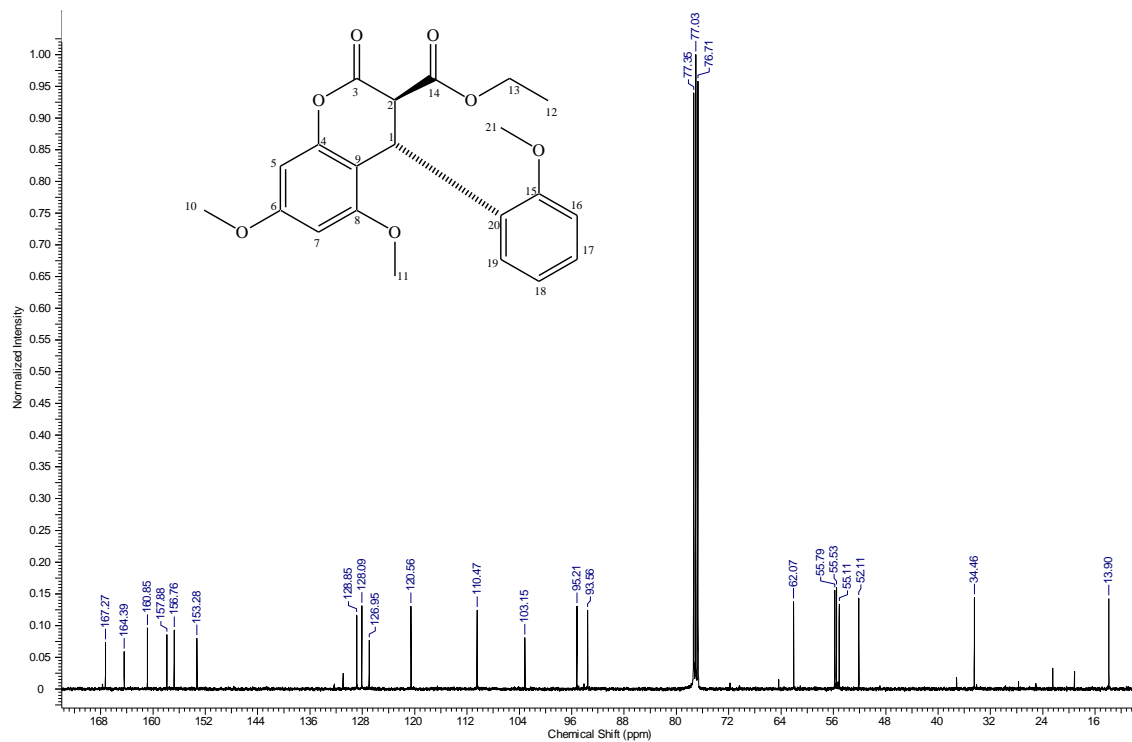
Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **18g**Tabela 41 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18g** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
166,9	C <sub>14</sub>
164,0	C <sub>3</sub>
161,0	C <sub>8</sub>
159,9	C <sub>16</sub>
157,8	C <sub>6</sub>
152,7	C <sub>4</sub>
141,2	C <sub>20</sub>
130,1	C <sub>18</sub>
119,1	C <sub>19</sub>
113,1	C <sub>15</sub>
112,5	C <sub>17</sub>
103,6	C <sub>9</sub>
95,3	C <sub>5</sub>
93,7	C <sub>7</sub>
61,5	C <sub>13</sub>
55,9	C <sub>2</sub>
55,5	C <sub>11</sub>
55,2	C <sub>10</sub>
54,6	C <sub>21</sub>
38,8	C <sub>1</sub>
13,9	C <sub>12</sub>

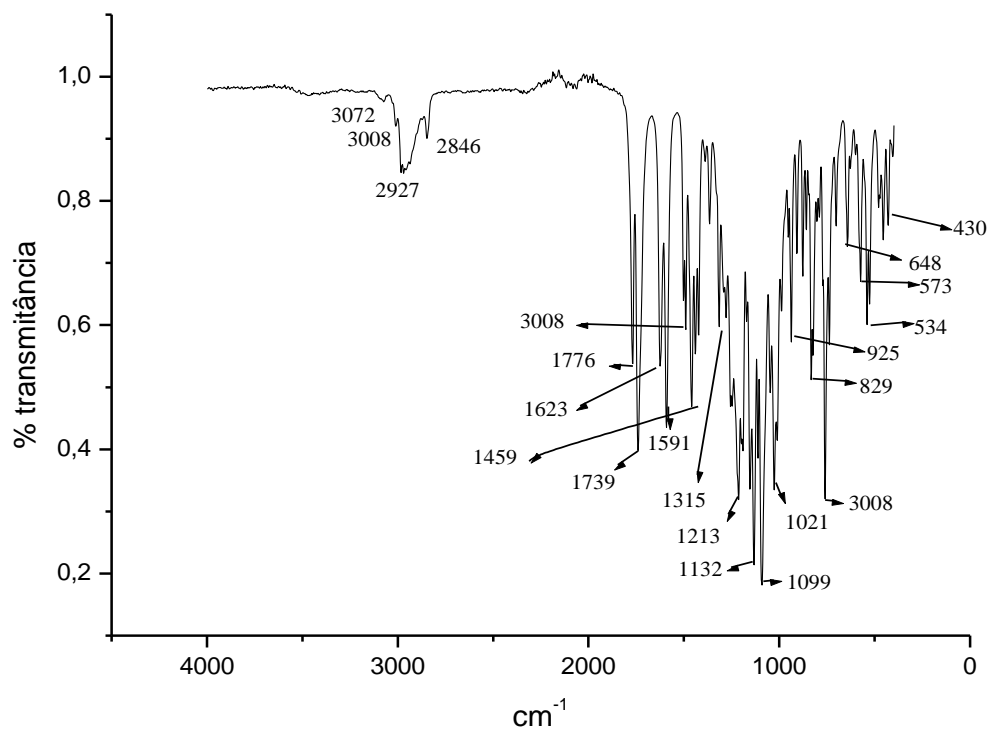
**Espectro de FT-IR do composto 18g**

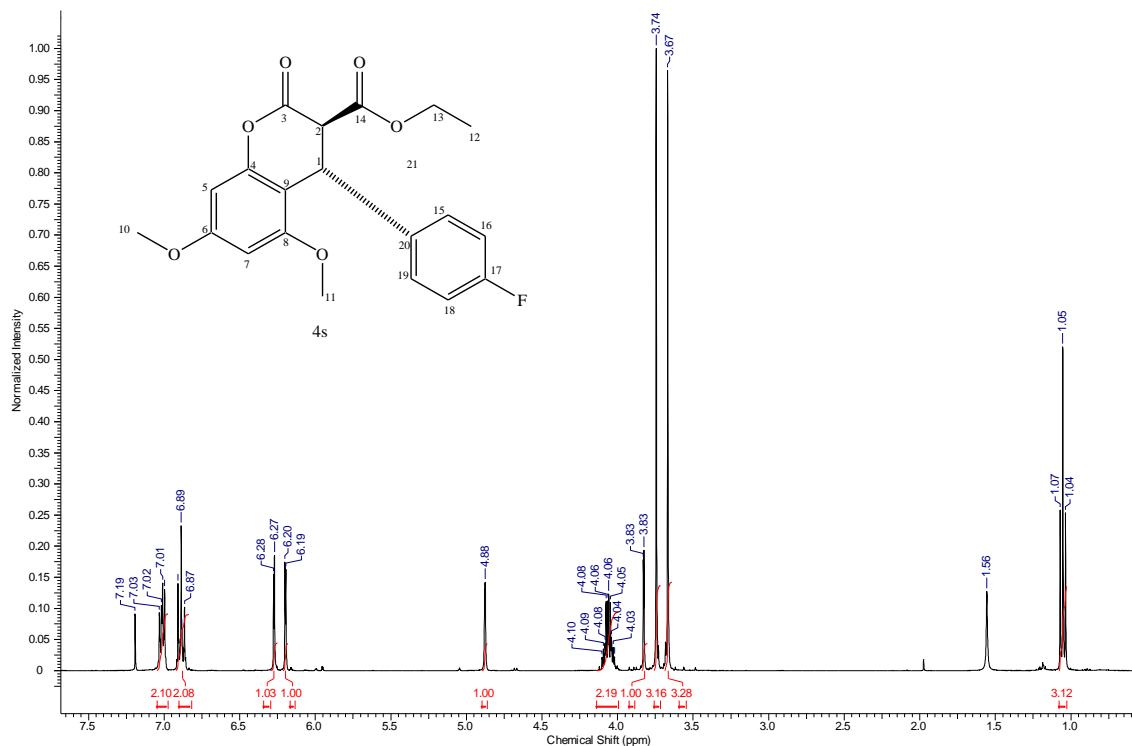
Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **18h**Tabela 42 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18h** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,17	H-17	td	$J_1 = 7,3 \text{ Hz};$ $J_2 = J_3 = 1,6 \text{ Hz}$
6,82	H-16	d	$J = 7,3 \text{ Hz}$
6,74	H-18	t	$J = 7,3 \text{ Hz}$
6,66	H-19	dd	$J = 7,3 \text{ Hz e } J = 1,5 \text{ Hz}$
6,28	H-5	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
6,19	H-7	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
5,11	H-1	sl	
4,08	H-13	q	$J = 7,0 \text{ Hz}$
4,01	H-2	d	$J = 1,5 \text{ Hz}$
3,81	H-11	s	
3,75	H-10	s	
3,64	H-12	s	
1,07	H-21	t	$J = 7,0 \text{ Hz}$

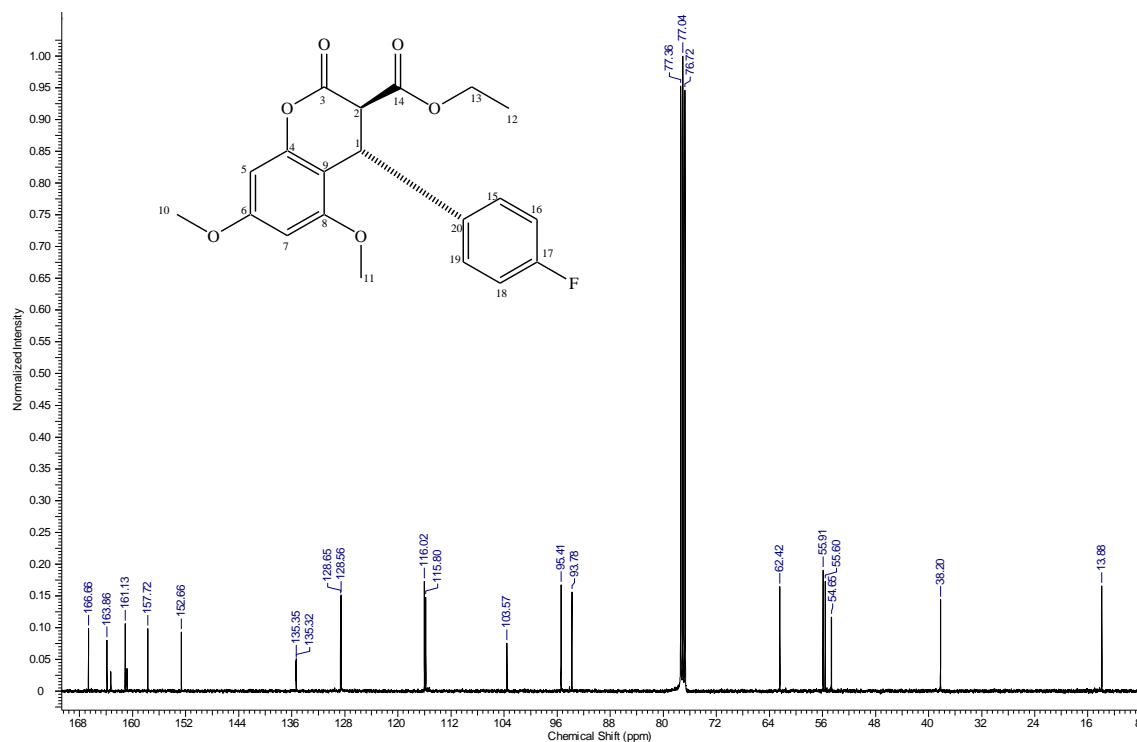
Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto 18hTabela 43 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 18h ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
167,2	C <sub>14</sub>
164,4	C <sub>3</sub>
160,8	C <sub>8</sub>
157,8	C <sub>15</sub>
156,7	C <sub>6</sub>
153,3	C <sub>4</sub>
128,8	C <sub>19</sub>
128,1	C <sub>20</sub>
126,9	C <sub>17</sub>
120,6	C <sub>18</sub>
110,4	C <sub>16</sub>
103,1	C <sub>9</sub>
95,2	C <sub>5</sub>
93,5	C <sub>7</sub>
62,1	C <sub>13</sub>
55,8	C <sub>2</sub>
55,5	C <sub>11</sub>
55,1	C <sub>10</sub>
52,1	C <sub>21</sub>
34,4	C <sub>1</sub>
13,9	C <sub>12</sub>

**Espectro de IV-TF do composto 18h**

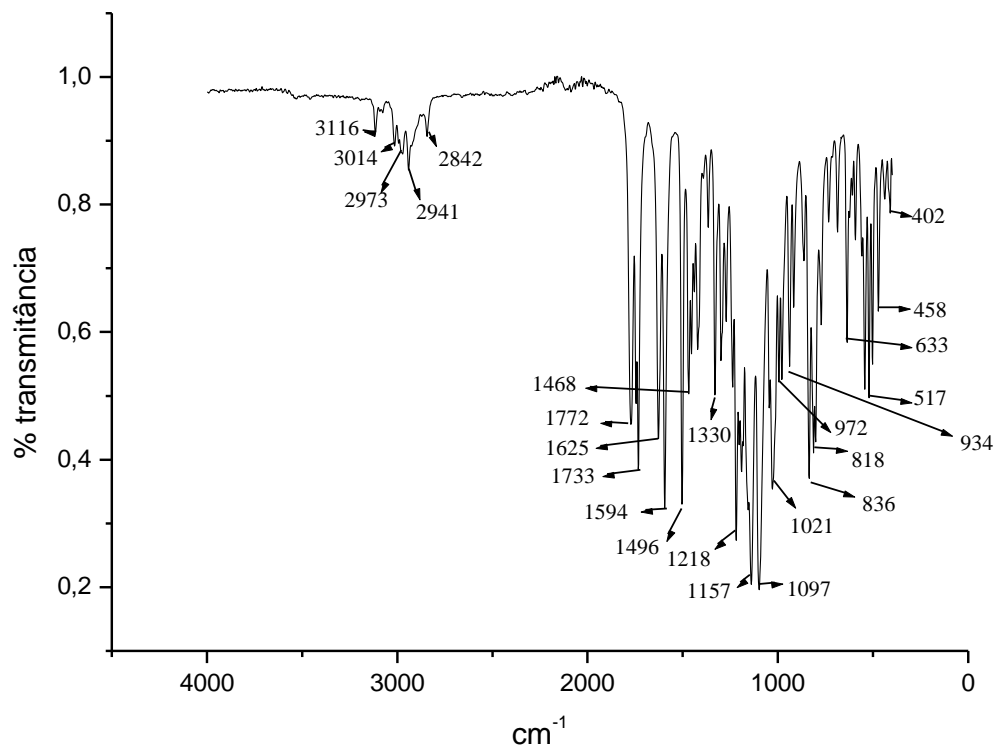
Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **18i**Tabela 44 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18i** ( $\text{CDCl}_3$ ).

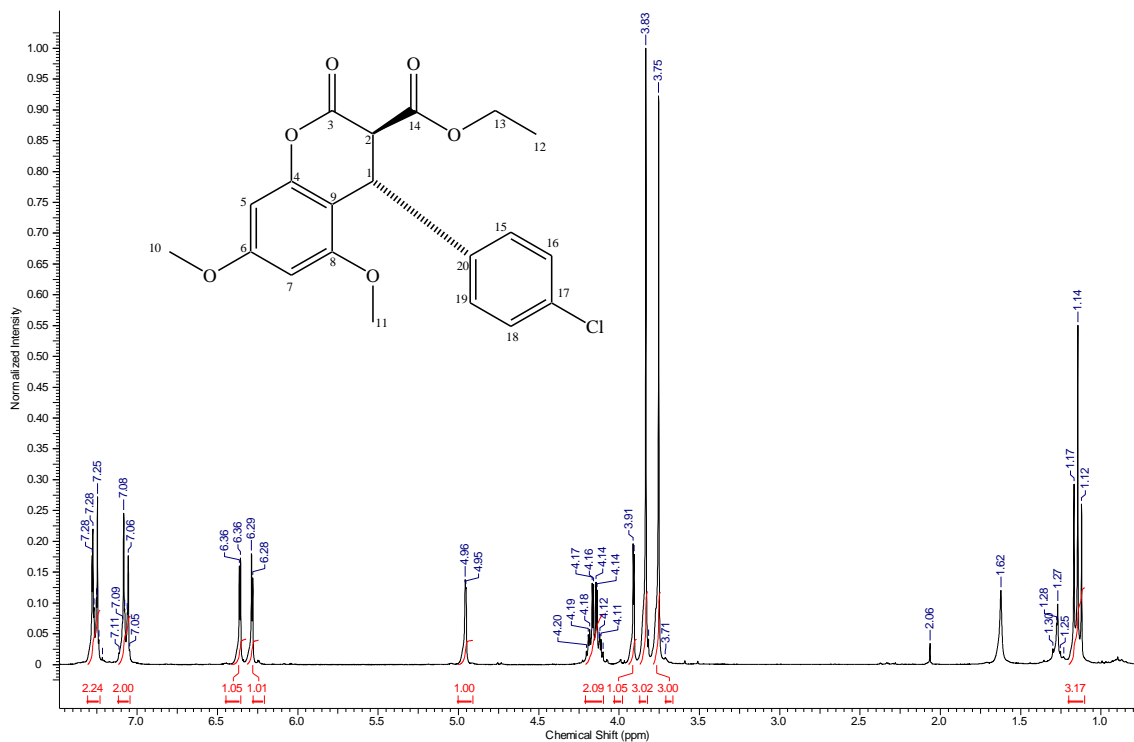
$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,03	H-15 e H-19	m	
6,89	H-16 e H-18	m	
6,28	H-5	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
6,20	H-7	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
4,88	H-1	sl	
4,06	H-13	q	$J = 7,3 \text{ Hz}$
3,83	H-2	d	$J = 1,7 \text{ Hz}$
3,74	H-11	s	
3,67	H-10	s	
1,05	H-12	t	$J = 7,3 \text{ Hz}$

Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **18i**Tabela 45 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18i** (CDCl<sub>3</sub>).

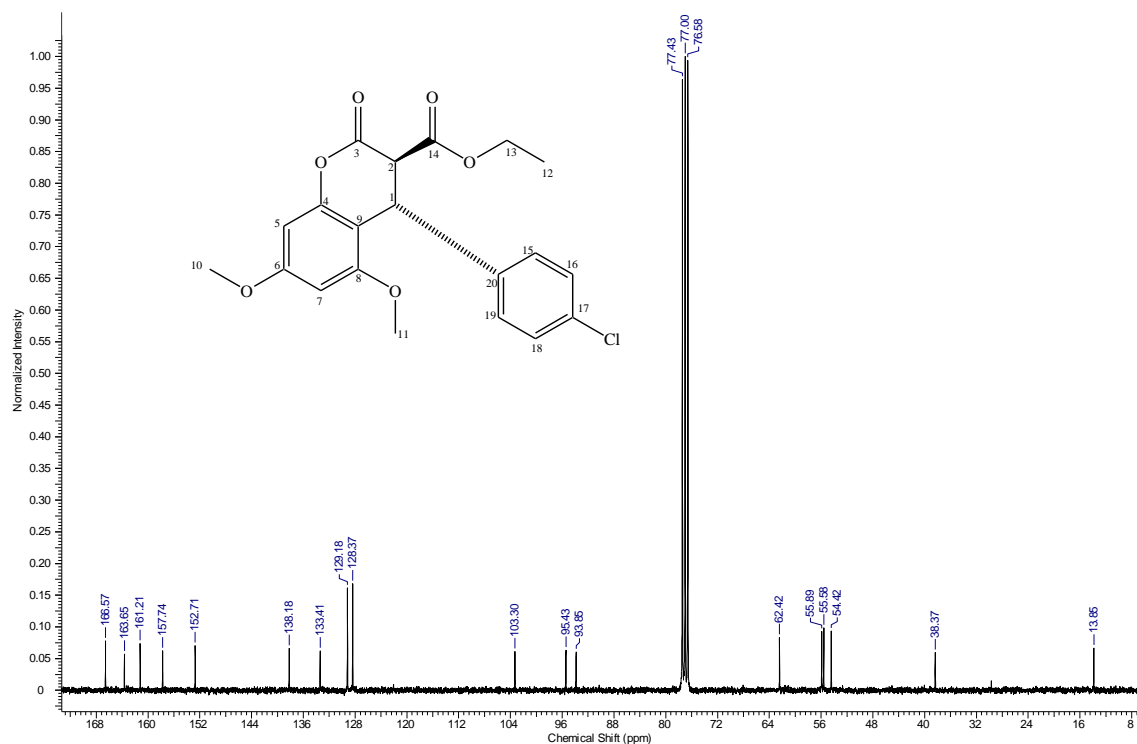
$\delta$ (ppm)	Atribuição
166,6	C <sub>14</sub>
163,8	C <sub>3</sub>
161,1	C <sub>8</sub>
157,7	C <sub>6</sub>
152,6	C <sub>17</sub>
135,3	C <sub>4</sub>
128,6	C <sub>20</sub>
116,0	C <sub>15</sub> e C <sub>19</sub>
115,8	C <sub>16</sub> e C <sub>18</sub>
103,5	C <sub>9</sub>
95,4	C <sub>5</sub>
93,7	C <sub>7</sub>
62,4	C <sub>13</sub>
55,9	C <sub>2</sub>
55,6	C <sub>11</sub>
54,6	C <sub>10</sub>
38,2	C <sub>1</sub>
13,8	C <sub>12</sub>



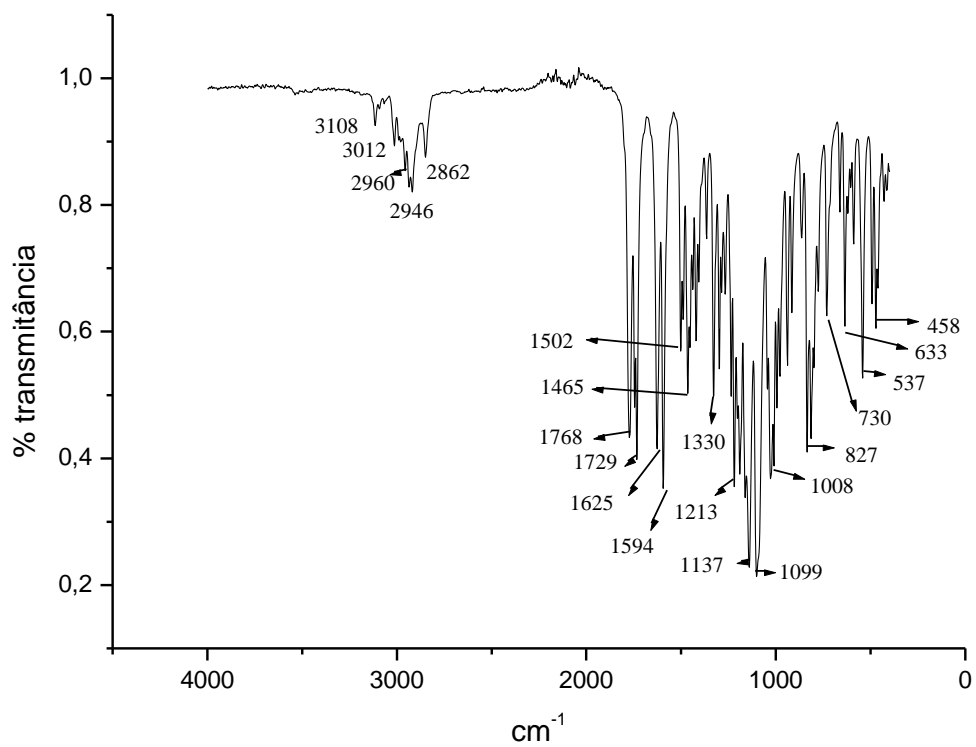
**Espectro de IV-TF do composto 18i**

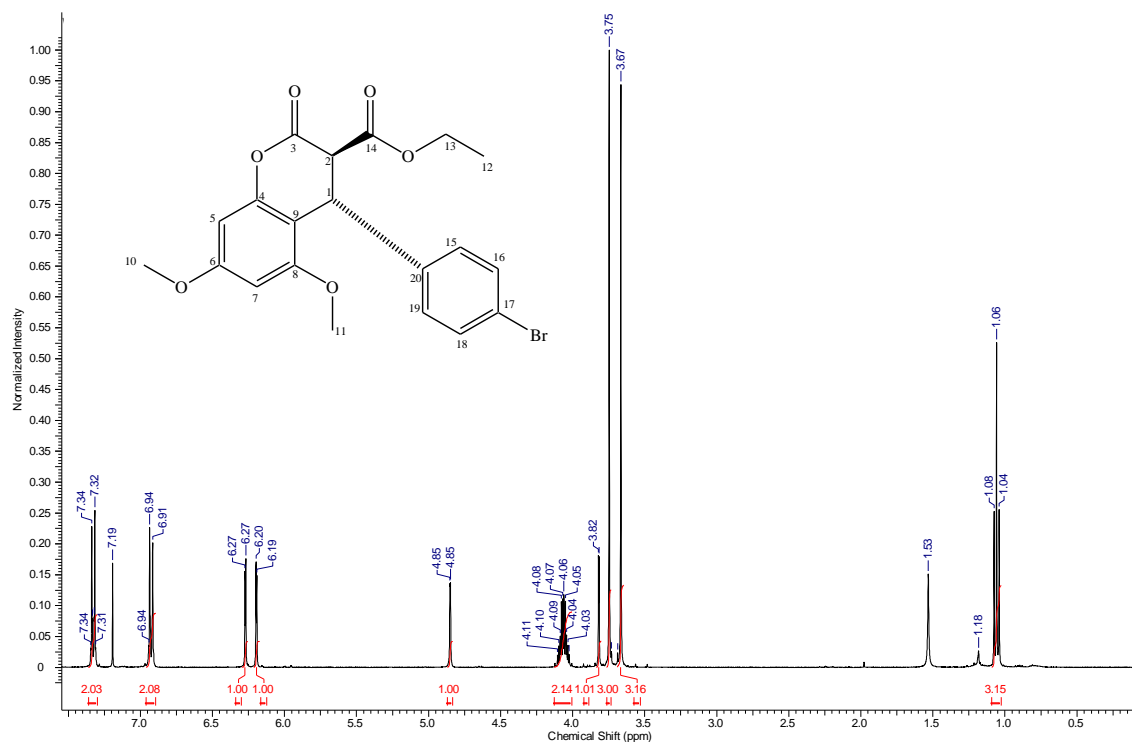
Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **18j**Tabela 46 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18j** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,28-7,24	H-16 e H-18	m	
7,11-7,05	H-15 e H-19	m	
6,36	H-5	d	$J= 2,3 \text{ Hz}$
6,29	H-7	d	$J= 2,3 \text{ Hz}$
4,96	H-1	d	$J= 1,7 \text{ Hz}$
4,20	H-13	q	$J= 7,2 \text{ Hz}$
3,91	H-2	d	$J= 1,7 \text{ Hz}$
3,83	H-11	s	
3,75	H-10	s	
1,14	H-12	t	$J= 7,2 \text{ Hz}$

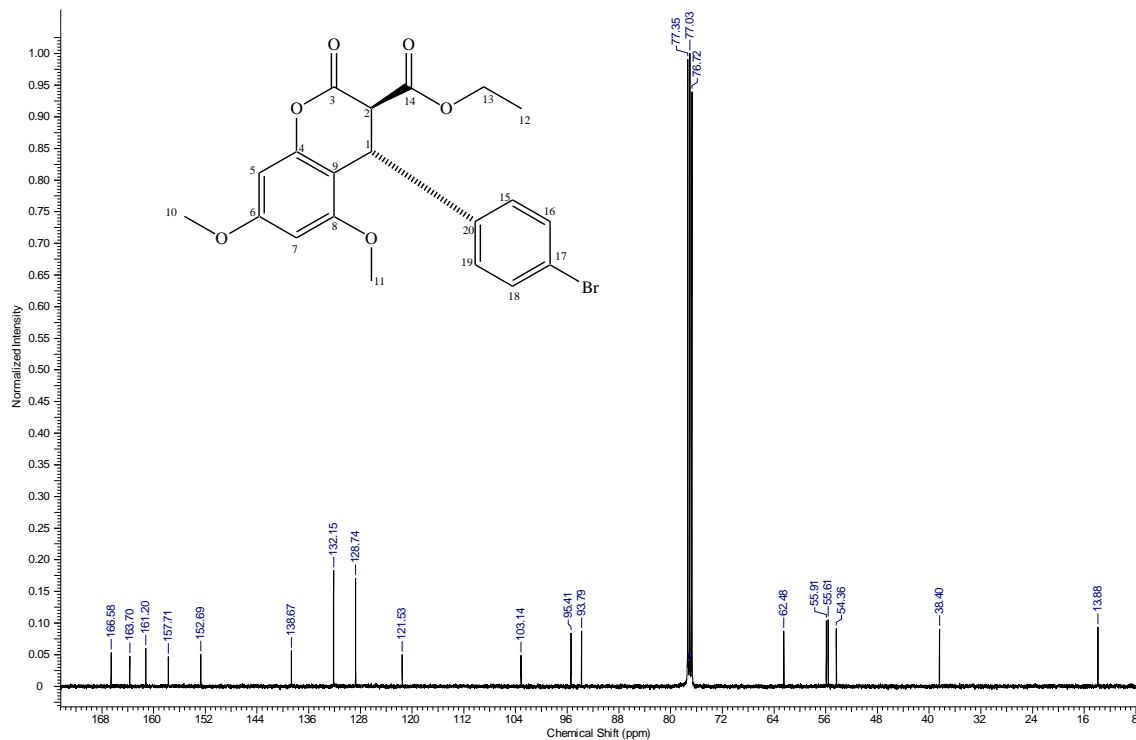
Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **18j**Tabela 47 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18j** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
166,6	C <sub>14</sub>
163,6	C <sub>3</sub>
161,2	C <sub>8</sub>
157,4	C <sub>6</sub>
152,7	C <sub>4</sub>
138,2	C <sub>20</sub>
133,4	C <sub>17</sub>
129,2	C <sub>15</sub> e C <sub>19</sub>
128,4	C <sub>16</sub> e C <sub>18</sub>
103,3	C <sub>9</sub>
95,4	C <sub>5</sub>
93,8	C <sub>7</sub>
62,4	C <sub>13</sub>
55,8	C <sub>2</sub>
55,6	C <sub>11</sub>
55,4	C <sub>10</sub>
38,4	C <sub>1</sub>
13,8	C <sub>12</sub>

**Espectro de IV-TF do composto 18j**

Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **18k**Tabela 48 – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18k** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	$J$ (Hz)
7,34-7,31	H-16 e H-18	m	
6,94-6,91	H-15 e H-19	m	
6,27	H-5	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
6,20	H-7	d	$J = 2,3 \text{ Hz}$
4,85	H-1	d	$J = 1,3 \text{ Hz}$
4,11-4,02	H-13	m	
3,82	H-2	d	$J = 1,7 \text{ Hz}$
3,75	H-11	s	
3,67	H-10	s	
1,06	H-12	t	$J = 7,2 \text{ Hz}$

Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **18k**Tabela 49 – Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18k** ( $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta$ (ppm)	Atribuição
166,6	$\text{C}_{14}$
163,7	$\text{C}_3$
161,2	$\text{C}_8$
157,7	$\text{C}_6$
152,7	$\text{C}_4$
138,7	$\text{C}_{20}$
132,1	$\text{C}_{16}$ e $\text{C}_{18}$
128,7	$\text{C}_{15}$ e $\text{C}_{19}$
121,5	$\text{C}_{17}$
103,1	$\text{C}_9$
95,4	$\text{C}_5$
93,7	$\text{C}_7$
62,4	$\text{C}_{13}$
55,9	$\text{C}_2$
55,6	$\text{C}_{11}$
55,4	$\text{C}_{10}$
38,4	$\text{C}_1$
13,8	$\text{C}_{12}$

**Espectro de IV-TF do composto 18k**