



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Ilha Solteira

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”**

**FACULDADE DE ENGENHARIA
CAMPUS DE ILHA SOLTEIRA**

FERNANDA AMORIM SANTOS

**ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE DERIVADOS 4H-CROMENO
LACTONAS**

Ilha Solteira

2023

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS
MATERIAIS**

FERNANDA AMORIM SANTOS

ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE 4H-CROMENO LACTONAS

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciência dos Materiais, da Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira – UNESP como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências dos Materiais na área de concentração Química dos Materiais.

Orientadora:

Prof^ª. Dra. Rosangela da Silva de Laurentiz

Ilha Solteira

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Desenvolvido pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação


S237e Santos, Fernanda Amorim.
Estudo sobre a síntese de derivados 4h-cromeno lactonas / Fernanda Amorim Santos. -- Ilha Solteira: [s.n.], 2023
121 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira. Área de conhecimento: Química dos Materiais, 2023

Orientador: Rosangela da Silva de Laurentiz

Inclui bibliografia

1. Reação multicomponente. 2. Cromenos. 3. Ondas ultrassônicas.


Amanda Sertori dos Santos

Bibliotecária - CRB/8-9061
Seção Técnica de Referência, Atendimento ao
Usuário e Documentação
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE DERIVADOS 4H-CROMENO-LACTONAS

AUTORA: FERNANDA AMORIM SANTOS

ORIENTADORA: ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIA DOS MATERIAIS, área: Química dos Materiais pela Comissão Examinadora:

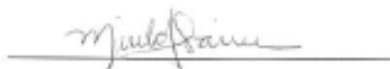


Profa. Dra. ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ (Participação Presencial)
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira - UNESP



Documento assinado digitalmente
ADILSON BEATRIZ
Data: 12/07/2023 19:26:00-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. ADILSON BEATRIZ (Participação Virtual)
Instituto de Química / Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS



Profa. Dra. MIRELA INÊS DE SAIRRE (Participação Virtual)
Centro de Ciências Naturais e Humanas / Universidade Federal do ABC - UFABC

Luiz Carlos da Silva
Filho:18411881822

cc:Luiz Carlos da Silva Filho:18411881822, ou:UNESP -
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho,
o:CFEdu, c:BR
2023.07.12 11:18:06 -0400

Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO (Participação Virtual)
Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP



Prof. Dr. ALEXANDRE BORGES (Participação Virtual)
Faculdade de Medicina / Centro Universitário de Santa Fé do Sul - UNIFUNEC

Ilha Solteira, 07 de julho de 2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu marido, Russel, meu maior parceiro, apoiador e incentivador.

A pessoa que mais me coloca para cima, mais me aprecia e mais aposta em mim. Aquele que confia no meu potencial, até mais do que eu mesma!

Sem você, meu amor, eu não teria a persistência necessária para concluir esse trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela sua imensa graça, que me permite alcançar vitórias imerecidas.

Aos meus pais, Aurea e Nicomedes, por me dar o exemplo de como ser amável, honesta e digna, por estar ao meu lado me incentivando e torcendo por mim em todos os momentos da minha vida, e por me ensinarem o valor do estudo.

Ao meu marido, Russel, por ser um incrível parceiro e fazer qualquer sacrifício que fosse necessário em prol dos meus estudos e da minha carreira profissional.

À professora Rosangela, pela orientação ímpar durante a realização desse trabalho, pela paciência, amizade e boas conversas.

Às minhas amigas, Mirela e Alessandra, por serem muito compreensivas comigo enquanto eu me esforçava para finalizar esse trabalho e por estarem sempre ao meu lado, me oferecendo apoio e cuidado.

Às minhas amigas do PPGCM Kely e Érika pela parceria, desabafos e conselhos trocados.

A todos os funcionários do DFQ e da FEIS que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização desse trabalho.

À FAPESP, pelo auxílio financeiro (processo 2018/00544-4) e à CAPES, pela bolsa concedida.

RESUMO

Este trabalho aborda a síntese de derivados 4*H*-cromeno-lactonas cujo o interesse vem do desafio sintético e da importância estrutural e biológica que esses compostos apresentam. A fusão de um núcleo cromeno ao anel lactônico gera um composto heterocíclico análogo às lignanas ariltetralínicas, que são conhecidas por suas propriedades biológicas, como a podofilotoxina e derivados que são utilizados como fármacos no tratamento de alguns tipos de câncer. O desafio sintético para a realização da síntese multicomponente entre o ácido tetrônico, aldeído aromático e fenóis está ligado à natureza desses reagentes, pois a combinação entre eles pode gerar não só os compostos de interesse, mas também uma série de subprodutos. As reações de otimização avaliaram diferentes promotores de reação, condições de temperatura e solvente e se constatou que a elevação da temperatura, favorece a formação de subprodutos, mas é também essencial para que a etapa de eliminação de água do intermediário final aconteça e forneça o derivado de interesse. Os melhores resultados das reações de otimização foram obtidos com 2,0 equivalentes de BF₃.OEt₂ como promotor em clorofórmio com o uso de ultrassom inicialmente a 0° C e depois a 50° C. O alcance dessa reação foi evidenciado pela síntese de dez derivados, utilizando aldeídos e fenóis com diferentes grupos substituintes nos anéis aromáticos. Maiores rendimentos foram obtidos com fenóis contendo grupos doadores de elétrons em posições específicas do anel aromático e com aldeídos aromáticos contendo grupos sacadores de elétrons que ativam a carbonila para a reação de interesse, enquanto aldeídos com grupos doadores de elétrons favorecem a formação de subprodutos. Todos os dez derivados tiveram suas estruturas confirmadas por RMN e HRMS e foram obtidos com rendimentos variando de 32 a 93%. Essa metodologia representa uma abordagem inédita, eficiente e de fácil realização para a obtenção dos 4*H*-cromeno-lactonas, tornando esses compostos acessíveis para a realização de estudos mais aprofundados sobre as atividades biológicas já conhecidas e abrindo caminho para outras ainda não investigadas.

Palavras chave: reações multicomponentes; lignanas ariltetralínicas; ácido tetrônico; BF₃.OEt₂; cromenos

ABSTRACT

This study focuses on the synthesis of 4*H*-chromene-lactone derivatives, which are of interest due to their synthetic complexity and their structural and biological significance. The fusion of a chromene nucleus with a lactone ring results in a heterocyclic compound analogous to aryltetralinic lignans, which are known for their biological properties, including their use in cancer treatment. The multicomponent synthesis of these derivatives from tetrionic acid, aromatic aldehyde, and phenols presents a challenge due to the potential formation of byproducts. The optimization of reaction conditions, including the use of different reaction promoters, temperatures, and solvents, revealed that higher temperatures favor the formation of byproducts—but are essential for the elimination of water from the final intermediate to yield the desired derivatives. The best results were achieved using 2.0 equivalents of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ as a promoter in chloroform with ultrasound at 0°C and then at 50°C. Ten derivatives were successfully synthesized using different aldehydes and phenols, higher yields obtained when electron-donating groups were present in specific positions of the aromatic ring of the phenols and electron-withdrawing groups in the aromatic aldehydes. The structures of all ten derivatives were confirmed by NMR and HRMS, and yields ranged from 32% to 93%. The obtention of these derivatives is unprecedented by this methodology and provides an efficient and accessible approach for obtaining 4*H*-chromene-lactones, enabling further studies on their biological activities and potential therapeutic applications.

Keywords: multicomponent reactions; aryltetralin lignans; tetrionic acid; $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; chromenes.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Esqueleto básico dos principais compostos heterocíclicos..... | 15 |
| Figura 2. Estrutura química da Benzilpenicilina e Amoxicilina..... | 16 |
| Figura 3. Estrutura química da quinina e seus derivados cloroquina e hidroxicloroquina..... | 17 |
| Figura 4. Estrutura de alguns compostos heterocíclicos utilizados como fármacos. | 18 |
| Figura 5. Alguns fármacos contendo o núcleo quinolínico em sua estrutura..... | 19 |
| Figura 6. (a) Estrutura geral dos <i>2H</i> -cromenos. (b) Estrutura geral dos <i>4H</i> -cromenos..... | 29 |
| Figura 7. Compostos biologicamente ativos que contém o núcleo <i>4H</i> -cromeno..... | 30 |
| Figura 8. Derivado <i>2H</i> -cromeno com atividade citotóxica superior ao fármaco de referência..... | 31 |
| Figura 9. Estrutura básica de lignanas ariltetralínicas, podofilotoxina e seu oxo-análogo..... | 32 |
| Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do composto 5a | 45 |
| Figura 11. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 5a | 47 |
| Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5a | 48 |
| Figura 13. Espectro de RMN DEPT-135 do composto 5a | 49 |
| Figura 14. Espectro de HRMS do composto 5a | 49 |
| Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto 4a | 50 |
| Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4a | 51 |
| Figura 17. Espectro de HRMS do composto 4a | 52 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| Esquema 1. RMC de Strecker (1850)..... | 21 |
| Esquema 2. RMC de Hantzsch (1882)..... | 21 |
| Esquema 3. RMC de Bigineli (1891)..... | 22 |
| Esquema 4. RMC de Mannich (1917)..... | 22 |
| Esquema 5. RMC de Passerini (1921)..... | 23 |
| Esquema 6. RMC de Ugi (1959)..... | 23 |
| Esquema 7. Adaptação da rota desenvolvida por Biginelli por Quy et al. (2023) ³⁰ para obtenção de derivados..... | 24 |
| Esquema 8 . Reação de obtenção de compostos naftoquinolínicos por RMC assistida por MO..... | 25 |
| Esquema 9. Protocolo sintético promovido por micro-ondas para síntese de cumarinas ligadas a um anel diidrofurano..... | 26 |
| Esquema 10. Síntese assistida por ultrassom de pirimido-pirimidinas Jadhav (2018)..... | 27 |
| Esquema 11. Síntese de derivados de hidroquinolina assistida por ultrassom (Pagadala et al, 2014)..... | 27 |
| Esquema 12. Síntese de derivados 4 <i>H</i> -pirano assistida por ultrassom por Auria-Luna et al (2020)..... | 28 |
| Esquema 13. Síntese promovida por ultrassom de derivados cromenos associados ao núcleo piridina Abdolmohammadi (2019)..... | 33 |
| Esquema 14. Síntese de derivados benzocromenos contendo anel N-heterocíclico utilizando (a) micro-ondas e (b) ultrassom..... | 34 |

| | |
|--|----|
| Esquema 15. Protocolo sintético relatado por Jurd (1997) para a síntese de 4 <i>H</i> -cromeno-lactonas..... | 35 |
| Esquema 16. Protocolo sintético relatado Frackenpohl et al (2009) para a síntese de 4 <i>H</i> -cromeno-lactonas..... | 36 |
| Esquema 17. Reação proposta para obtenção dos derivados 4 <i>H</i> -cromeno-lactonas 5a | 44 |
| Esquema 18. Possível mecanismo de reação para a formação dos derivados 5 a partir da RMC promovida por BF ₃ .OEt ₂ | 55 |
| Esquema 19. Produtos secundários formados pela reação entre ácido tetrônico e aldeído aromático..... | 57 |
| Esquema 20. Produto secundário formado pela reação entre ácido tetrônico e 3,4-dimetoxifenol..... | 58 |
| Esquema 21. Reação entre 3,4,-dimetoxifenol e 4-clorobenzaldeído com formação do respectivo xanteno..... | 59 |

LISTA DE TABELAS

| |
|--|
| Tabela 1. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 5a (400 MHz, DMSO d_6)... 46 |
| Tabela 2. Otimização das condições reacionais para obtenção de 5a 53 |
| Tabela 3. Avaliação da quantidade de promotor na reação de obtenção de 5a 60 |
| Tabela 4. Rendimentos das reações de formação dos compostos 5a-j 62 |

LISTA DE ABREVIACOES, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|--|---|
| RMC: Reação multicomponente | ppm: parte por milhão |
| MO: Micro-ondas | s= singleto |
| US ou)))): Ultrassom | d= duplete |
| IC ₅₀ : concentração inibitória mdia | dd= duplo duplete |
| HL-60: Linhagem de células tumorais de leucemia | dt= duplo tripleto |
| MCF-7: Linhagem de células tumorais de mama | m= multiplete |
| SK-OV-3: Linhagem de células tumorais de ovário | arom= aromático |
| CCRF-CEM: Linhagem de células tumorais de leucemia | <i>J</i> = constante de acoplamento |
| HePG2: Linhagem de células tumorais de fígado | Hz= Hertz |
| A549: Linhagem de células tumorais de pulmão | CCD= cromatografia em camada delgada |
| T47D: Linhagem de células tumorais de mama | HRMS= High-Resolution Mass Spectrometry (Espectrometria de Massa de Alta Resolução) |
| RMN: Ressonância Magnética Nuclear | TBAF: fluoreto de tetrabutylamônio |
| δ : deslocamento químico | PEG: Polietileno glicol |
| | p-TSA: cido para-toluenosulfônico |
| | TFA: cido trifluoroacético |
| | R _f = fator de retenção |

LISTA DE ESPECTROS – ANEXO

| | |
|--|-----|
| Espectro 1. RMN de ^1H do composto 5a em DMSO- d_6 | 84 |
| Espectro 2. RMN de ^{13}C do composto 5a em DMSO- d_6 | 85 |
| Espectro 3. RMN DEPT-135 do composto 5a em DMSO- d_6 | 86 |
| Espectro 4. HRMS do composto 5a em DMSO..... | 87 |
| Espectro 5. RMN de ^1H do composto 5b em DMSO- d_6 | 88 |
| Espectro 6. RMN de ^{13}C do composto 5b em DMSO- d_6 | 89 |
| Espectro 7. HRMS do composto 5b em DMSO..... | 90 |
| Espectro 8. RMN de ^1H do composto 5c em DMSO- d_6 | 91 |
| Espectro 9. RMN de ^{13}C do composto 5c em DMSO- d_6 | 92 |
| Espectro 10. RMN DEPT-135 do composto 5c em DMSO- d_6 | 93 |
| Espectro 11. HRMS do composto 5c em DMSO..... | 94 |
| Espectro 12. RMN de ^1H do composto 5d em DMSO- d_6 | 95 |
| Espectro 13. RMN de ^{13}C do composto 5d em DMSO- d_6 | 96 |
| Espectro 14. RMN DEPT-135 do composto 5d em DMSO- d_6 | 97 |
| Espectro 15. HRMS do composto 5d em DMSO..... | 98 |
| Espectro 16. RMN de ^1H do composto 5e em DMSO- d_6 | 99 |
| Espectro 17. RMN de ^{13}C do composto 5e em DMSO- d_6 | 100 |
| Espectro 18. HRMS do composto 5e em DMSO..... | 101 |
| Espectro 19. RMN de ^1H do composto 5f em DMSO- d_6 | 102 |
| Espectro 20. RMN de ^{13}C do composto 5f em DMSO- d_6 | 103 |
| Espectro 21. HRMS do composto 5f em DMSO..... | 104 |
| Espectro 22. RMN de ^1H do composto 5g em DMSO- d_6 | 105 |
| Espectro 23. RMN de ^{13}C do composto 5g em DMSO- d_6 | 106 |

| | |
|---|-----|
| Espectro 24. RMN DEPT-135 do composto 5g em DMSO-d ₆ | 107 |
| Espectro 25. HRMS do composto 5g em DMSO..... | 108 |
| Espectro 26. RMN de ¹ H do composto 5h em DMSO-d ₆ | 109 |
| Espectro 27. RMN de ¹³ C do composto 5h em DMSO-d ₆ | 110 |
| Espectro 28. HRMS do composto 5h em DMSO..... | 111 |
| Espectro 29. RMN de ¹ H do composto 5i em DMSO-d ₆ | 112 |
| Espectro 30. HRMS do composto 5i em DMSO..... | 113 |
| Espectro 31. RMN de ¹ H do composto 5j em DMSO-d ₆ | 114 |
| Espectro 32. RMN de ¹³ C do composto 5j em DMSO-d ₆ | 115 |
| Espectro 33. HRMS do composto 5j em DMSO..... | 116 |
| Espectro 34. RMN de ¹ H do composto 4a em DMSO-d ₆ | 117 |
| Espectro 35. RMN de ¹³ C do composto 4a em DMSO-d ₆ | 118 |
| Espectro 36. HRMS do composto 4a em DMSO..... | 119 |

SUMÁRIO

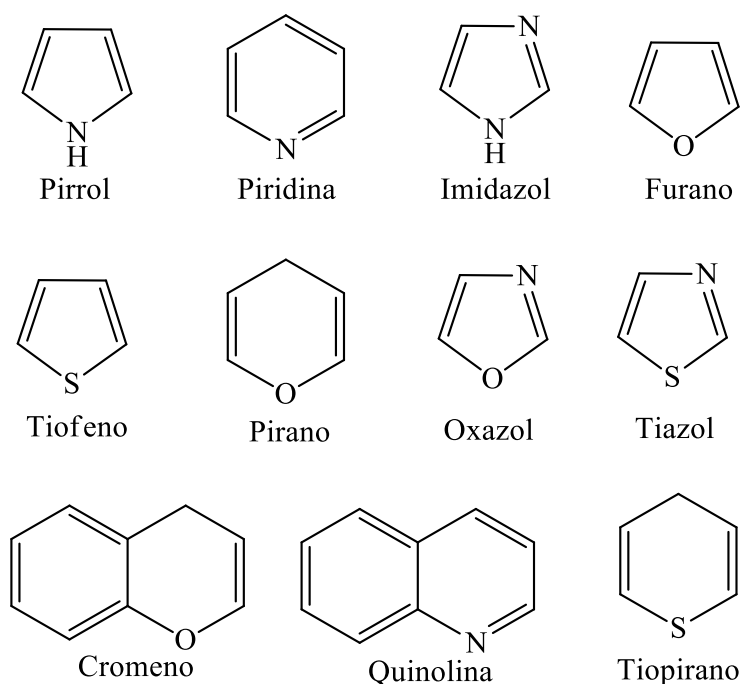
| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 15 |
| 1.1 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS..... | 15 |
| 1.1.1 Propriedades biológicas de compostos heterocíclicos..... | 16 |
| 1.1.2 Síntese de compostos heterocíclicos..... | 19 |
| 1.1.1.1 RMCs assistidas por micro-ondas (MO)..... | 24 |
| 1.1.1.2 RMCs assistidas por ultrassom | 26 |
| 1.2 CROMENOS..... | 28 |
| 1.2.1. Atividades biológicas de cromenos..... | 29 |
| 1.2.2 Síntese de cromenos..... | 33 |
| 2. OBJETIVO..... | 38 |
| 3. EXPERIMENTAL..... | 39 |
| 3.1 EQUIPAMENTOS E REAGENTES..... | 39 |
| 3.2 SÍNTESES..... | 40 |
| 3.2.1 Otimização da reação multicomponente para obtenção do derivado 5a utilizando ácido tetrônico, 4-clorobenzaldeído (3a) e 3,4- dimetoxifenol (2a)..... | 40 |
| 3.2.2 Otimização das condições reacionais para a síntese de 5a variando a quantidade de promotor..... | 41 |
| 3.2.3 Reações de obtenção dos compostos 5b-j | 42 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 43 |
| 5. CONCLUSÕES..... | 72 |
| IMPACTO SOCIAL..... | 73 |
| REFERÊNCIAS..... | 74 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Compostos heterocíclicos são substâncias orgânicas que possuem em sua estrutura química um ou mais anéis contendo pelo menos um elemento diferente de carbono. O estudo sobre a síntese, propriedades físicas e biológicas desses compostos é uma área da Química em constante desenvolvimento, pois a exploração dessas propriedades abre uma imensa possibilidade de aplicações.¹ Tais propriedades variam de acordo com o tipo, localização e quantidade dos heteroátomos, além de ser altamente influenciadas pelos substituintes presentes anel heterocíclico.²⁻⁴ Os heteroátomos mais comuns são nitrogênio, oxigênio e enxofre, que fazem parte de núcleos importantes como pirróis, piridinas, imidazóis, furanos, piranos, oxazóis, tiofenos, tiopiranos, tiazóis entre outros (Figura 1).

Figura 1. Esqueleto básico dos principais compostos heterocíclicos.

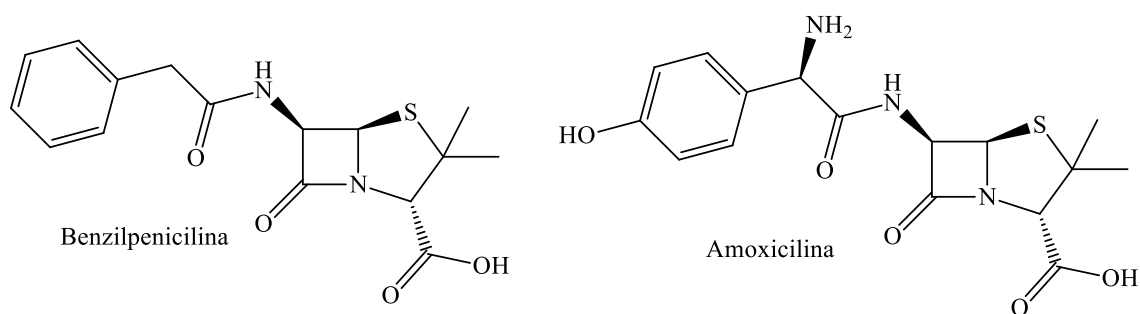


Fonte: próprio autor.

1.1.1 Propriedades biológicas de compostos heterocíclicos

Um dos marcos da indústria farmacêutica foi a descoberta do primeiro antibiótico, a penicilina, cuja estrutura química contém um anel heterocíclico com nitrogênio e enxofre conhecido como tiazolidina (Figura 2). A penicilina é um produto natural obtido a partir de fungos da espécie *Penicillium chrysogenum* e sua descoberta foi um divisor de águas na história da humanidade, pois foi o primeiro medicamento usado para tratar infecções bacterianas, sendo posteriormente sua estrutura usada como possível modelo para o desenvolvimento de outros antibióticos.⁵

Figura 2. Estrutura química da Benzilpenicilina e Amoxicilina.

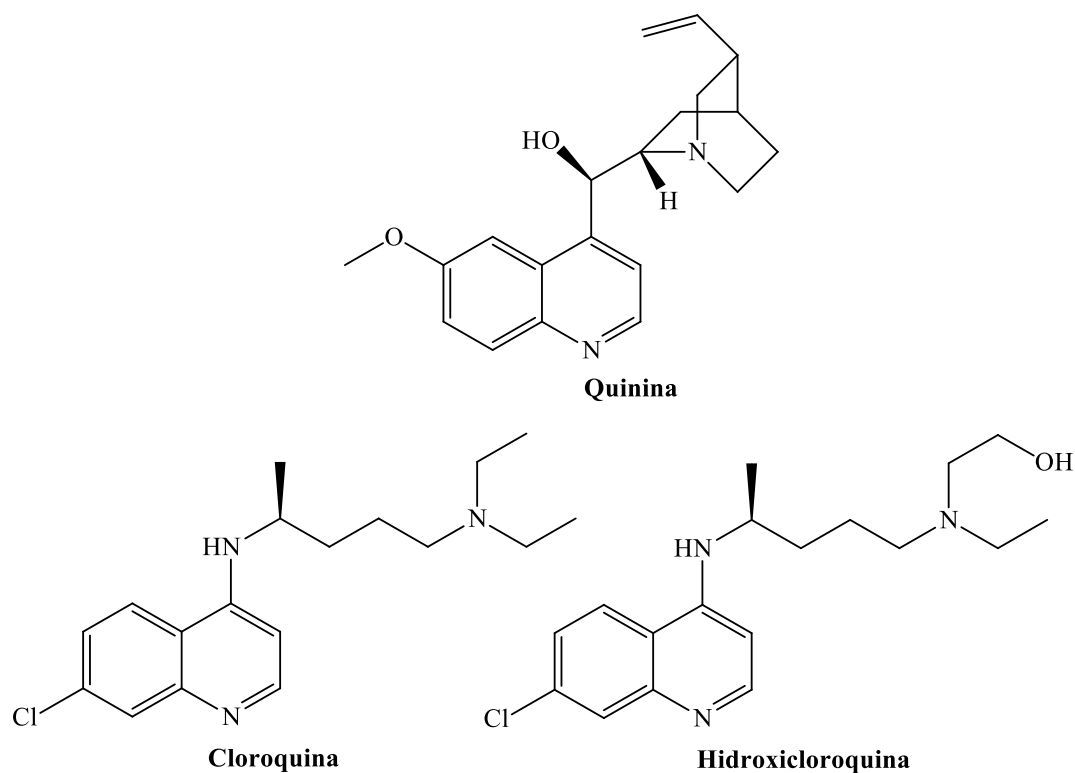


Fonte: próprio autor.

A origem dos compostos heterocíclicos pode ser natural ou sintética, sendo que os de origem natural são majoritariamente extraídos de plantas, que podem fornecer compostos que apresentam uma ampla variedade estrutural e de propriedades biológicas. Esses compostos são chamados de produtos naturais e a partir do seu isolamento e identificação estrutural é possível desenvolver estudos para criar, de forma sintética, substâncias análogas que possam ser estudadas, otimizadas e aplicadas no desenvolvimento de novas drogas.⁶ A quinina e seus derivados são um exemplo de como derivados sintéticos de produtos naturais podem ser desenvolvidos e ainda apresentar atividades mais potentes que o produto natural original. A quinina é um alcaloide extraído de árvores do gênero

Cinchona, foi o primeiro fármaco empregado no tratamento da malária, mas com o desenvolvimento de novos estudos, foi substituída pela cloroquina e outros derivados sintéticos (Figura 3) que apresentaram atividade antimalárica mais potente.⁷ Os derivados sintéticos da quinina possuem diferentes substituintes ao redor do anel e preservam o núcleo quinolínico heterocíclico que é essencial para a atividade antimalárica apresentada.

Figura 3. Estrutura química da quinina e seus derivados cloroquina e hidroxicloroquina.

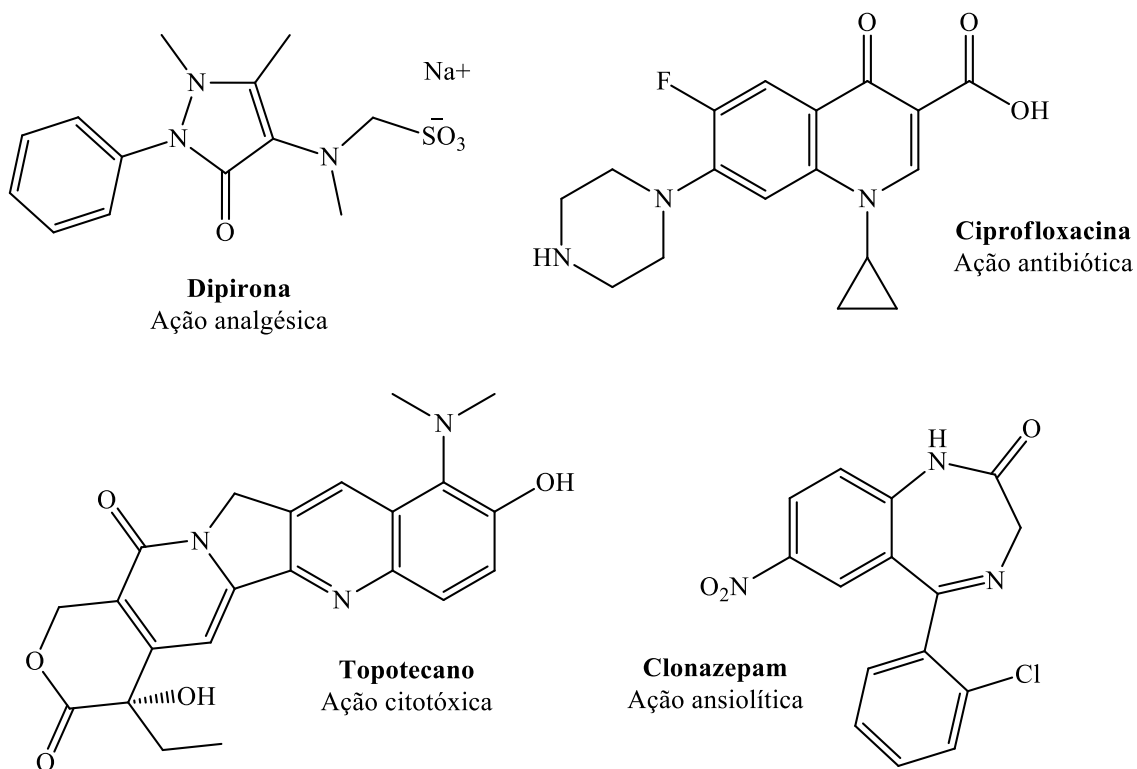


Fonte: próprio autor.

A maior parte dos fármacos que são utilizados atualmente para os mais variados tipos de doença são compostos heterocíclicos, desde medicamentos utilizados para tratar problemas simples como dor de cabeça ou muscular, até medicamentos administrados em

pacientes que possuem doenças graves como câncer, Alzheimer e doenças psíquicas (Figura 4).^{8,9}

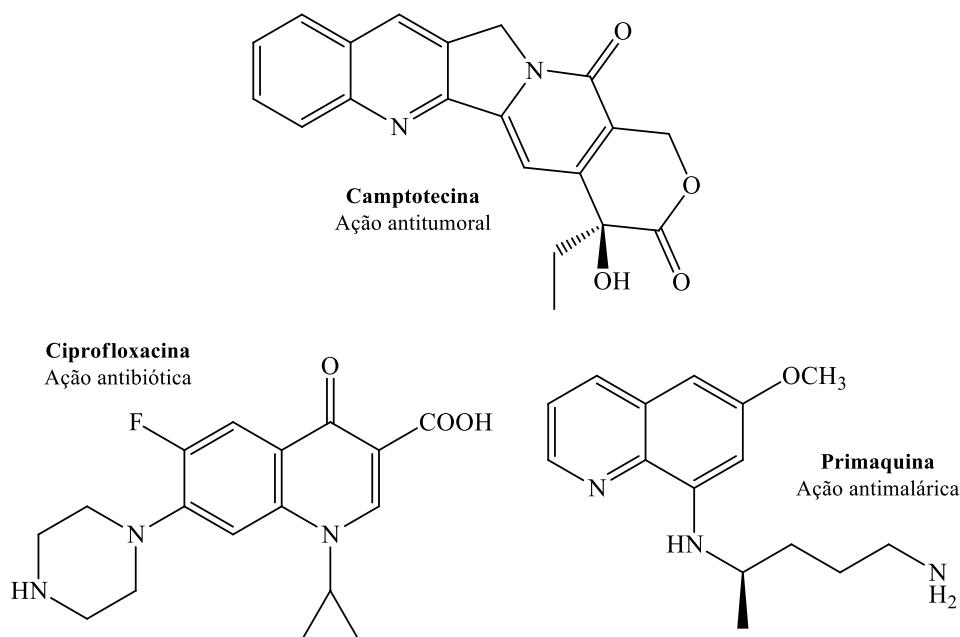
Figura 4. Estrutura de alguns compostos heterocíclicos utilizados como fármacos.



Fonte: próprio autor.

Os anéis heterocíclicos que contêm nitrogênio como heteroátomos são os mais estudados, pois apresentam uma extensa variedade de propriedades biológicas e outras aplicações como agroquímicos, corantes e pigmentos, fotodetectores e OLEDs.^{10, 11} O núcleo quinolínico, por exemplo, está presente na estrutura de diversas drogas de uso comercial com ação citotóxica, antibacteriana, antimalárica e como, por exemplo, a Camptotecina (anticâncer), Ciprofloxacina (antibiótico) e Primaquina (antimalária) (Figura 5). Além disso, esse núcleo e os demais N-heterocíclicos são constantemente estudados como possíveis alvos para o desenvolvimento de novas drogas.¹²⁻¹⁴

Figura 5. Alguns fármacos contendo o núcleo quinolínico em sua estrutura.



Fonte: próprio autor.

Os compostos cíclicos que contém átomos de oxigênio como parte da estrutura, apesar de não estarem em primeiro lugar no ranking de pesquisas sobre compostos heterocíclicos, também são amplamente estudados e possuem diversas propriedades importantes.^{15, 16} Muitos estudos demonstram a atividade anticâncer, antituberculose, antibacteriana de cumarinas¹⁷ assim como de compostos contendo o núcleo pirano, que é encontrado na estrutura química de diversos compostos biologicamente ativos, em especial os cromenos.¹⁸

1.1.2 Síntese de compostos heterocíclicos

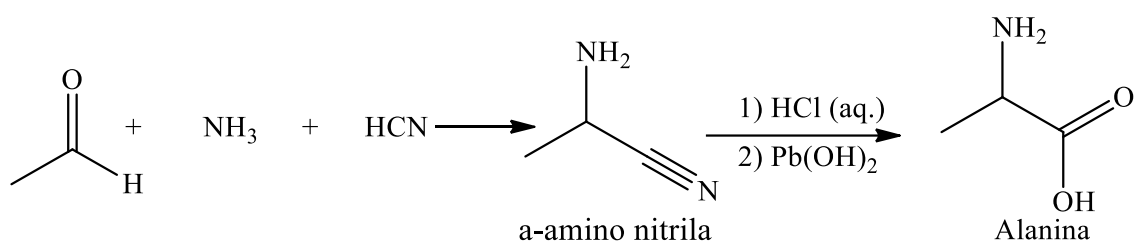
Reações multicomponentes (RMCs) são grandes aliadas no processo de otimização da síntese de compostos heterocíclicos, pois oferecem diversas vantagens em comparação aos métodos sintéticos tradicionais.¹⁹

Uma RMC trata-se de um protocolo sintético em que se aplicam três ou mais reagentes em um sistema “*one-pot*” (único recipiente) com formação majoritária do produto final. Essa estratégia viabiliza a redução do número de etapas reacionais, redução do tempo, economia de energia, economia de reagentes e maiores rendimentos²⁰. A economia ocorre, pois todos, ou a maioria, dos átomos de carbono dos reagentes estão presentes na estrutura do produto final e a formação de subprodutos é drasticamente reduzida.

As reações “*one pot*” permitem a formação do produto final no mesmo recipiente em que o processo começou. Neste tipo de sistema os reagentes podem ser adicionados todos juntos sem a necessidade de adição de novos reagentes durante o desenvolvimento da reação (RMC), ou podem ser adicionados em etapas, mas sempre no mesmo frasco reacional (dominó), dessa forma, o número de etapas reacionais e purificações são significativamente reduzidas.²² Entretanto, as reações multicomponentes não acontecem aleatoriamente com qualquer mistura de reagentes, para que esse tipo de reação aconteça os reagentes devem ter pontos que permitam a ocorrência da reação entre si. A combinação de reagentes mais comum para as reações multicomponentes é: um centro nucleofílico (que na maioria dos casos é um composto dicarbonílico), um centro eletrofílico (geralmente um composto carbonílico) e um reagente contendo a fonte do heteroátomo (anilinas, amina, amônio, fenóis) que geralmente também é um nucleófilo.²³

A primeira síntese por RMC foi realizada pelo químico alemão Adolph Strecker para a síntese de aminoácidos em 1850, nesse caso a Alanina foi obtida por meio da reação entre acetaldeído, amônia e ácido cianídrico,²⁴ com a formação inicial de uma nitrila seguida de hidrólise para a obtenção da função carboxila.

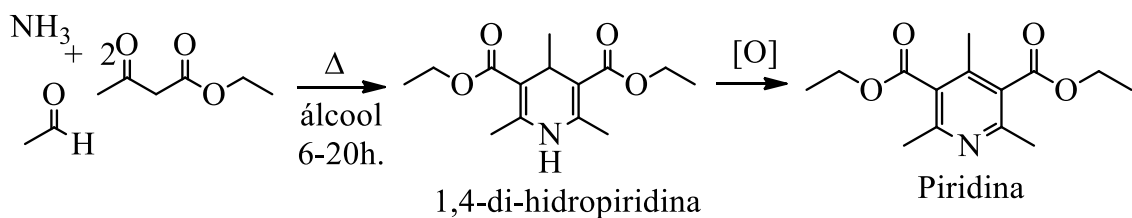
Esquema 1. RMC de Strecker (1850).



Fonte: próprio autor.

A partir de 1882, outras importantes sínteses foram desenvolvidas, como a síntese de di-hidropiridinas de Hantzsch (1882).²⁵ Essa reação acontece entre um composto carbonílico e um dicarbonílico usando a amônia como fonte de nitrogênio para fornecer o núcleo di-hidropiridínico que aromatiza após oxidação fornecendo o respectivo derivado piridínico.

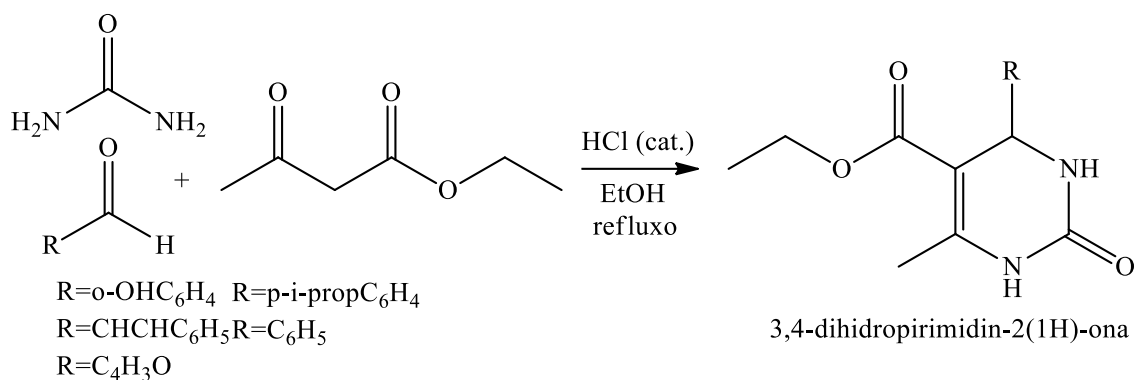
Esquema 2. RMC de Hantzsch (1882).



Fonte: próprio autor.

A reação de síntese de di-hidropirimidinas de Biginelli (1891)²⁶ acontece por meio da reação entre ureia, um composto carbonílico e um composto dicarbonílico em condições ácidas.

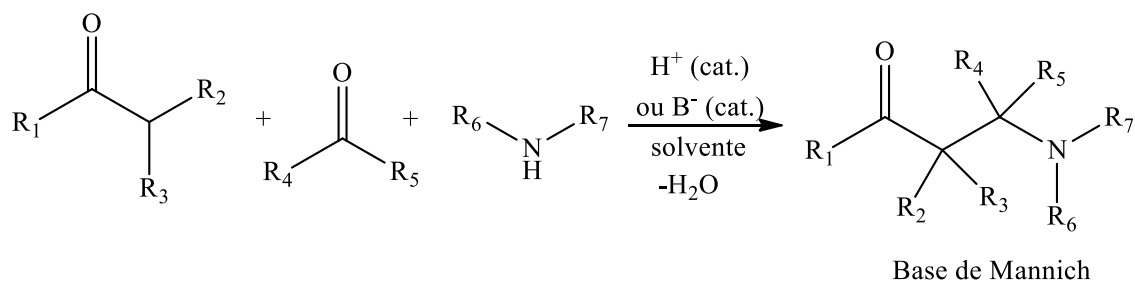
Esquema 3. RMC de Bigineli (1891).



Fonte: próprio autor.

A reação de Mannich ocorre entre dois compostos carbonílicos e uma amina, fornecendo compostos β-aminocarbonilados, conhecidos como bases de Mannich (1912).²⁷

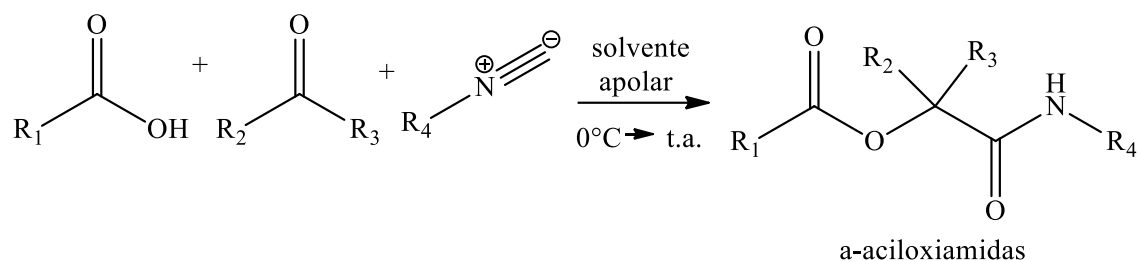
Esquema 4. RMC de Mannich (1917).



Fonte: próprio autor.

A reação de Passerini fornece α-aciloxiamidas (1921)²⁸ a partir da reação entre um ácido carboxílico, um composto carbonílico e um isociano.

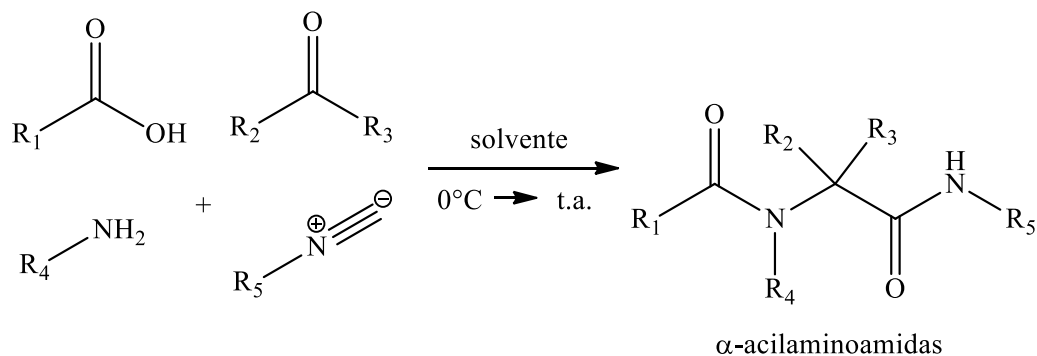
Esquema 5. RMC de Passerini (1921).



Fonte: próprio autor.

Em 1959 Ugi^{29a} desenvolveu a primeira reação tetracomponente de que se tem notícia. Essa reação difere da reação de Passarini, pois, uma outra fonte de nitrogênio, uma amina primária, é o quarto componente na reação com um isociano, um ácido carboxílico e um composto carbonílico, fornecendo α -acilaminoamidas, onde a variação dos grupos R dá origem uma grande variedade de derivados com interessantes propriedades biológicas.^{29b}

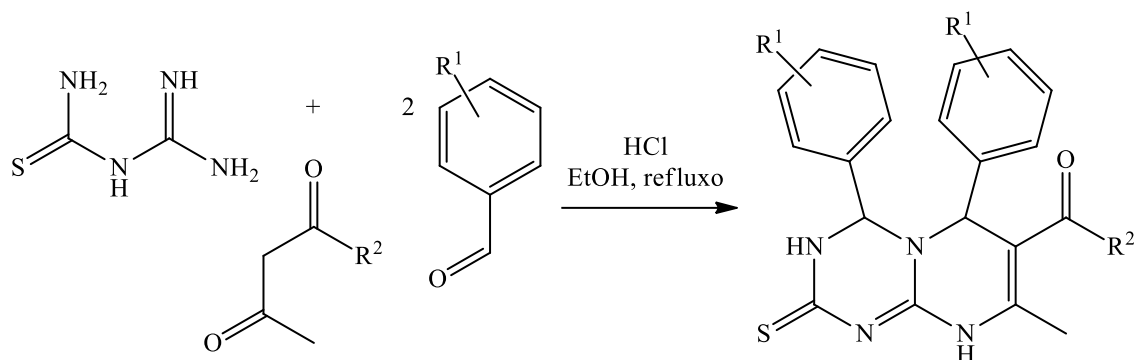
Esquema 6. RMC de Ugi (1959).



Fonte: próprio autor.

Variações e adaptações dessas reações são utilizadas até hoje para a obtenção de compostos de estrutura mais complexa que despertam grande interesse na indústria farmacêutica (Esquema 7).³⁰

Esquema 7. Adaptação da rota desenvolvida por Biginelli por Quy et al. (2023)³⁰ para obtenção de derivados.



Fonte: próprio autor.

Devido às vantagens atribuídas às RMCs, muitas estratégias têm sido desenvolvidas para otimizar essas reações, tornando-as ainda mais eficientes e aumentando seu campo de aplicação na síntese orgânica. Dentre essas estratégias o uso de diferentes solventes, ácidos de Lewis, micro-ondas e ultrassom têm sido amplamente utilizadas para otimizar protocolos reacionais que envolvem as RMCs.³¹⁻³⁴

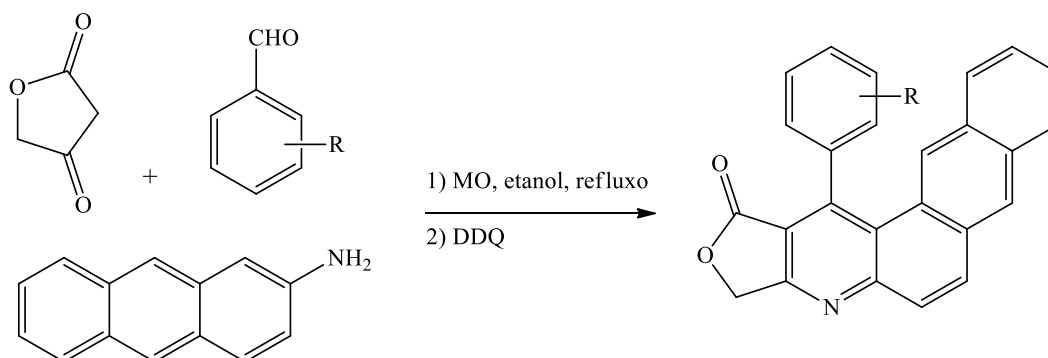
1.1.2.1 RMCs assistidas por micro-ondas (MO)

Reações que necessitam de aquecimento costumam ter melhores resultados quando assistidas por MO, pois se trata de um método mais eficiente do que as técnicas convencionais de aquecimento. Isso acontece porque em técnicas convencionais o aquecimento da mistura reacional depende da condução de calor de uma fonte externa para o frasco e do frasco para a mistura, de forma que a temperatura do sistema não é homogênea. No aquecimento por micro-ondas a temperatura é homogênea, pois as moléculas polares da mistura reacional tem a capacidade de absorver a energia proveniente da radiação de micro-ondas e convertê-la em calor.³⁵ A conversão da energia eletromagnética em calor ocorre devido a dois mecanismos primordiais, a polarização de

dipolos e a condução iônica, esses fenômenos tornam o aquecimento por micro-ondas mais homogêneo, mais fácil de se controlar e, portanto, mais eficiente que os métodos convencionais.

O uso de RMCs assistidas por micro-ondas mostrou-se eficiente para a obtenção de compostos naftoquinolínicos a partir de uma reação entre ácido tetrônico, aminoantraceno e aldeído aromático em etanol, sob refluxo (Esquema 8). A reação, realizada em 20-30 minutos, forneceu os compostos desejados em rendimentos variando de 71 a 93%, o que representa uma melhora significativa no tempo e no rendimento, comparado aos resultados da mesma reação realizada sem o uso de MO.³⁶

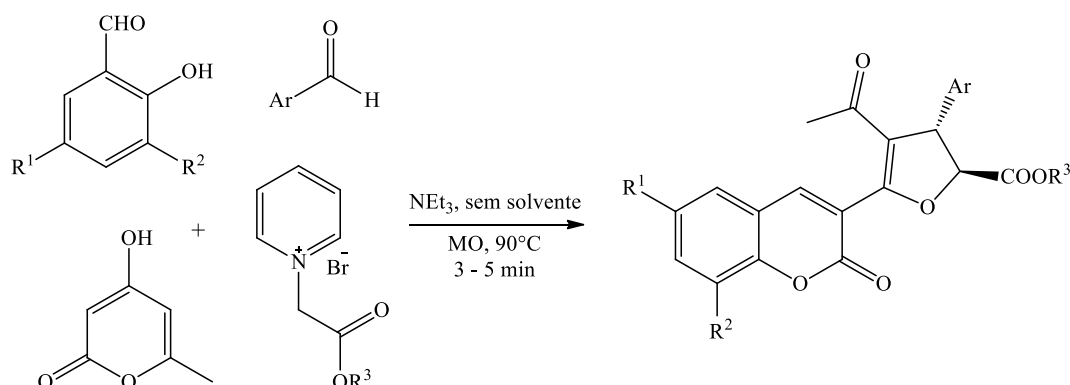
Esquema 8 . Reação de obtenção de compostos naftoquinolínicos por RMC assistida por MO.



Fonte: próprio autor.

A irradiação por micro-ondas também pode ser uma aliada na obtenção de compostos poli-heterocíclicos, como as cumarinas ligadas ao anel di-hidrofurano sintetizadas por meio de um protocolo multicomponente com rendimentos acima de 71% e com tempos de reação menores do que 5 minutos³⁷ (Esquema 9).

Esquema 9. Protocolo sintético promovido por micro-ondas para síntese de cumarinas ligadas a um anel di-hidrofurano.



Fonte: próprio autor.

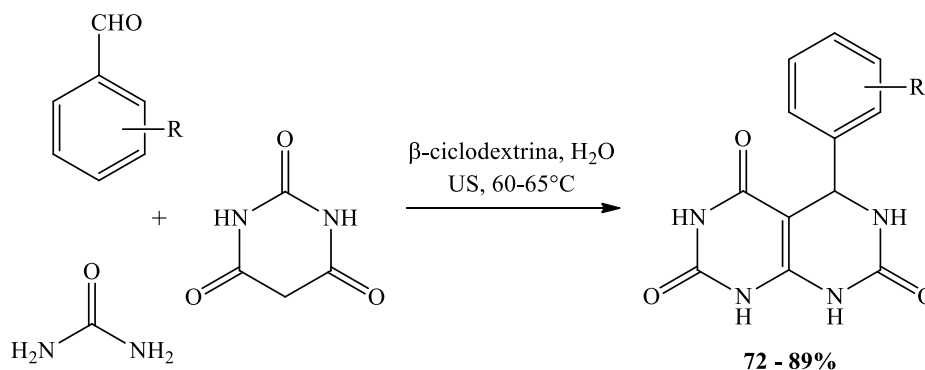
1.1.2.2 RMCs assistidas por ultrassom

O uso de ultrassom é um método eficiente e de baixo custo, capaz de acelerar as reações e aumentar os rendimentos.³¹ O efeito do ultrassom no meio reacional se dá porque quando as ondas ultrassônicas se propagam em meio líquido ocorre a formação de bolhas de gases, denominadas bolhas de cavitação, as quais tendem a crescer até atingir um tamanho máximo e explodir, dissipando uma grande carga de energia no meio.³⁸ Esse efeito é responsável pelas vantagens percebidas no uso do ultrassom em comparação com outros métodos de reação. A sonoquímica, área que estuda a aplicação desse fenômeno para promover reações, tem sido amplamente empregada na síntese de compostos heterocíclicos de interesse farmacêutico.³²

Vários tipos de núcleos heterocíclicos já foram obtidos por meio de reações promovidas por ultrassom. No trabalho desenvolvido por Jadhav (2018) para a síntese de dipirimido-di-hidropirimidinas e pirimido-pirimidinas (Esquema 10) foi realizado um estudo comparativo da síntese assistida por ultrassom e por aquecimento convencional. Os autores constataram que o uso de ultrassom melhorou os rendimentos e reduziu o

tempo reacional de sete horas para uma hora, utilizando-se os mesmos reagentes e o mesmo catalisador.³⁹

Esquema 10. Síntese assistida por ultrassom de pirimido-pirimidinas Jadhav (2018).

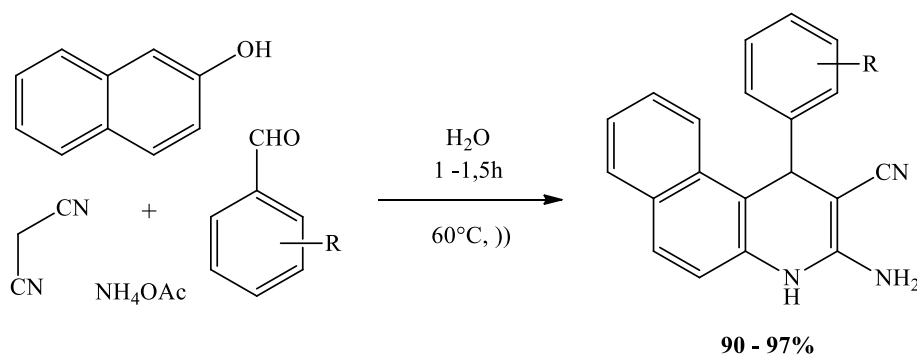


Fonte: próprio autor.

O mesmo padrão de otimização dos resultados foi observado por Pagadala et al. (2014), que utilizaram as reações multicomponentes assistidas por ultrassom para sintetizar derivados de di-hidroquinolina. Com o protocolo usando ultrassom, o tempo de reação foi reduzido pela metade em comparação às reações realizadas com aquecimento convencional, e o rendimento teve um aumento de 82% para 97%⁴⁰ (Esquema 11).

Esquema 11. Síntese de derivados de di-hidroquinolina assistida por ultrassom

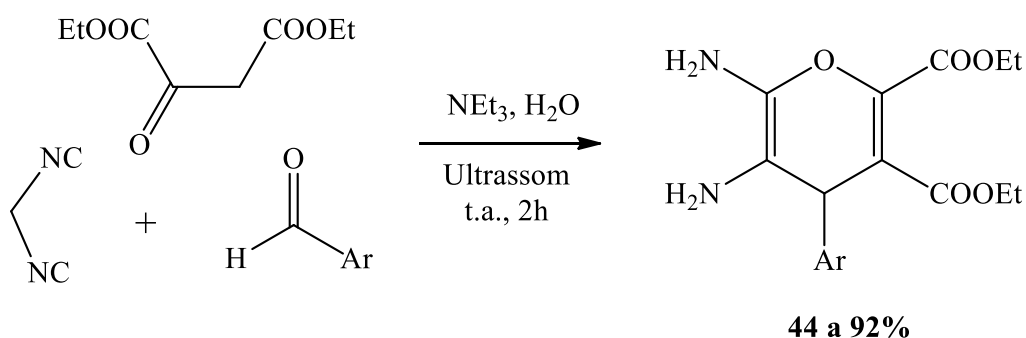
(Pagadala et al, 2014).



Fonte: próprio autor.

O uso de ultrassom também é comum na síntese de compostos heterocíclicos contendo átomos de oxigênio como furanos, piranos, cumarinas e cromenos. Auria-Luna et al (2020) sintetizaram derivados *4H*-piranos em um protocolo sintético que contou com a aplicação das ondas ultrassônicas. Os mesmos autores fizeram uma comparação dessa metodologia com o uso de agitação à temperatura ambiente, e relatam uma redução drástica no tempo de reação ao se aplicar o protocolo assistido por ultrassom, de 24 horas para 2 horas de reação, além de uma modesta melhora nos rendimentos do produto final (Esquema 12).⁴¹

Esquema 12. Síntese de derivados *4H*-pirano assistida por ultrassom por Auria-Luna et al (2020).



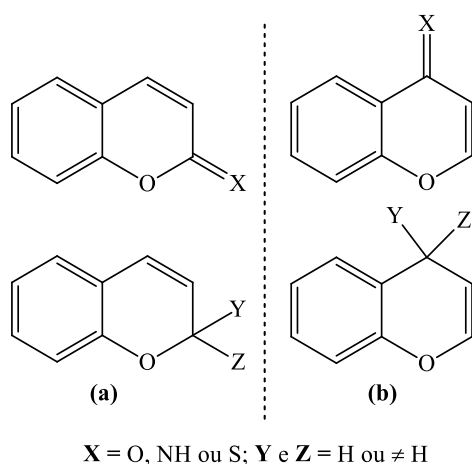
Fonte: próprio autor.

1.2 CROMENOS

Cromenos são compostos heterocíclicos cujo esqueleto básico consiste em um anel benzeno fundido a um núcleo pirano, por esse motivo também são conhecidos como benzopiranos. Os compostos em que a insaturação do núcleo pirano está entre as posições 3 e 4 são chamados de *2H*-cromenos, e o átomo de carbono na posição 2 pode participar em ligações duplas com átomos de oxigênio (composto conhecido como cumarina), nitrogênio ou enxofre, ou ainda formar duas ligações simples com diferentes grupos

substituintes (Figura 6a).⁴² *4H*-cromenos são os compostos em que a ligação dupla do núcleo pirano está entre as posições 2 e 3, nesse caso o átomo de carbono na posição 4 pode fazer ligações simples ou duplas com outros átomos, de maneira análoga aos *2H*-cromenos (Figura 6b). Cromonos e flavonas são exemplos de estruturas conhecidas que possuem esse esqueleto.⁴³

Figura 6. (a) Estrutura geral dos *2H*-cromenos. (b) Estrutura geral dos *4H*-cromenos.



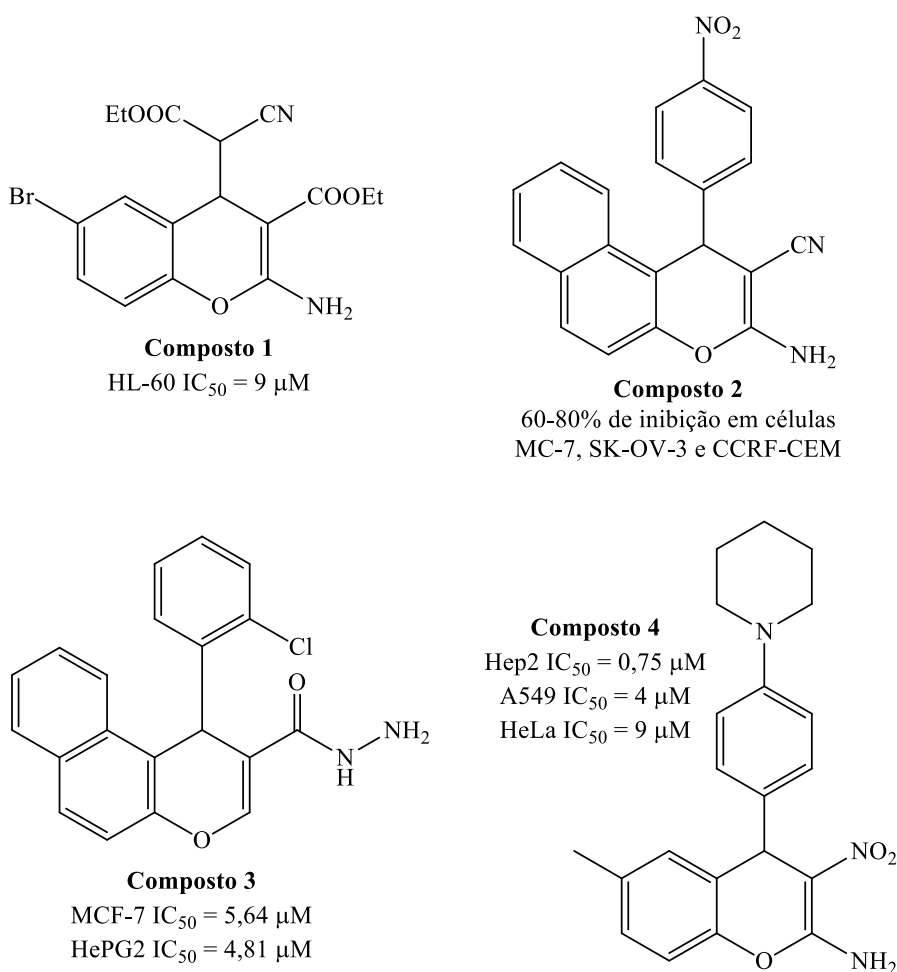
Fonte: próprio autor.

O núcleo cromeno é amplamente encontrado em estruturas de produtos naturais, a exemplo das cumarinas, xantenos e flavonoides. Uma gama de atividades biológicas é associada a esses compostos.⁴⁴

1.2.1. Atividades biológicas de cromenos

Alguns compostos biologicamente ativos que possuem o núcleo *4H*-cromeno estão reunidos na Figura 7.

Figura 7. Compostos biologicamente ativos que contém o núcleo *4H*-cromeno.

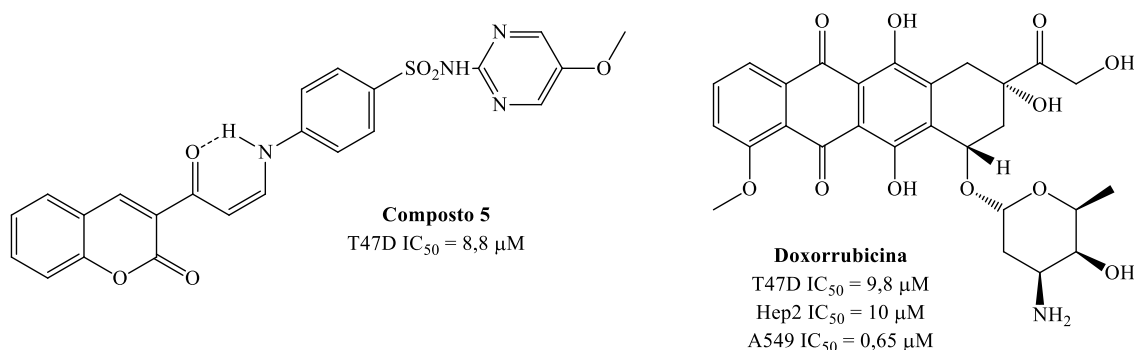


Fonte: próprio autor.

Os estudos realizados com o composto **1** indicam que ele é capaz de promover a apoptose de células tumorais da linhagem HL-60.⁴⁵ O composto **2**, sintetizado Rao (2012), foi efetivo na inibição da proliferação de células de câncer de mama, ovário e leucemia.⁴⁶ O composto **3** mostrou-se promissor em estudos *in vitro* com células tumorais de mama e de fígado.⁴⁷ E um derivado que tem se mostrado bastante promissor é o composto **4**, esse composto foi submetido a ensaios *in vitro* contra linhagens de células de Hep2, A549 e Hela e, em todos os casos apresentou excelentes valores de IC₅₀, mas se destacou nos testes sobre a linhagem de células Hep2, apresentando potencial inibitório maior do que a doxorrubicina, que foi o fármaco de referência utilizado nos estudos.⁴⁸

A ação citotóxica desse tipo de compostos não se limita apenas a derivados *4H*-cromenos, outros tipos de derivados também têm apresentado resultados promissores, como é o caso do composto **5**, que se trata de um derivado *2H*-cromeno e apresentou resultados de IC_{50} melhores que os do fármaco de referência, doxorrubicina, nos ensaios de citotoxicidade *in vitro* contra a linhagem de câncer de mama T47D (Figura 8).⁴⁹ Além da atividade citotóxica, é possível encontrar derivados cromenos com outros tipos de ação biológica, como antifúngica, antioxidante, antibacteriana e anticoagulante.⁵⁰

Figura 8. Derivado *2H*-cromeno com atividade citotóxica superior ao fármaco de referência.



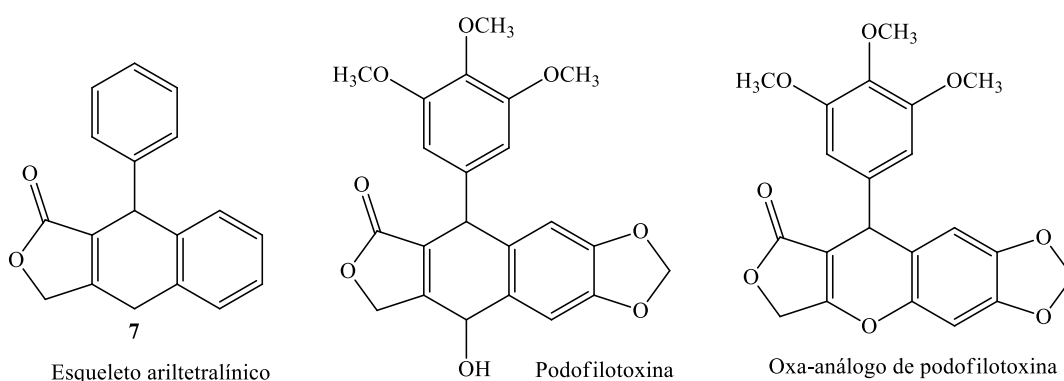
Fonte: próprio autor.

Existem na literatura inúmeras publicações relatando a síntese e avaliação das propriedades biológicas de cromenos,⁵¹ entretanto são poucos os estudos sobre *4H*-cromenos contendo o anel lactônico fundido às posições 2 e 3. As lactonas são ésteres cíclicos que participam da estrutura de muitos produtos naturais e sintéticos com ação terapêutica comprovada. Em particular, as lignano-lactonas e seus derivados têm recebido bastante ênfase nas últimas décadas devido à enorme diversidade de atividades biológicas associadas a essas estruturas, especialmente às lignanas ariltetralínicas.⁵²⁻⁵⁵ A podofilotoxina é a lignana mais conhecida do tipo ariltetralínica, isso porque é um grande

exemplo de como os produtos naturais podem ter sua ação terapêutica potencializada por meio de alterações estruturais. Apesar de possuir importantes propriedades antineoplásicas, a podofilotoxina é altamente tóxica, por isso não pode ser administrada como medicamento por via oral ou intravenosa, no entanto, seus derivados, etoposídeo e teniposídeo são utilizados no tratamento de câncer, pois apresentam toxicidade extremamente menor e mantêm as propriedades antineoplásicas.⁵⁶

Uma combinação da estrutura ariltetralínica com o núcleo cromeno pode ser obtida substituindo-se o carbono 7 do esqueleto ariltetralínico por um átomo de oxigênio. Esse tipo de análogo é bastante explorado na síntese de compostos de interesse farmacêutico, não apenas utilizando o oxigênio como heteroátomo, como também o nitrogênio.^{57,58} Um exemplo disso são os oxa e azo-análogos da podofilotoxina (Figura 9), que de acordo com estudos dirigidos por Chernysheva et al (2012), os derivados heterocíclicos apresentaram maior potencial antimiótico do que a lignana natural.⁵⁹

Figura 9. Estrutura básica de lignanas ariltetralínicas, podofilotoxina e seu oxa-análogo.



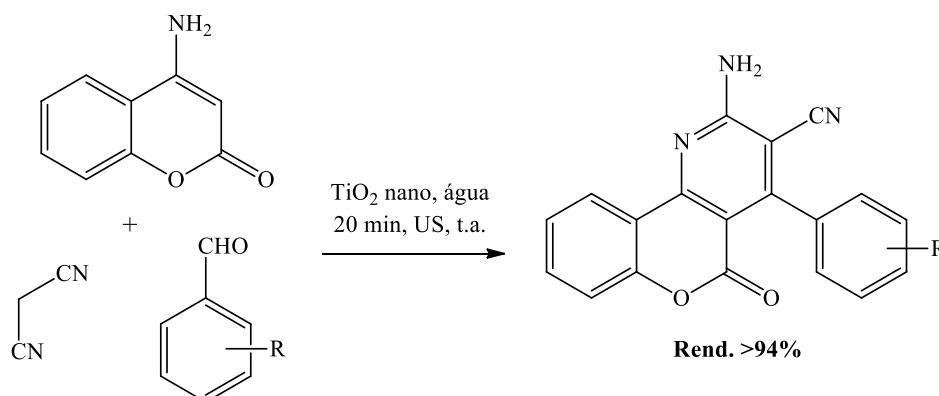
Fonte: próprio autor.

1.2.2. Síntese de cromenos

Devido ao grande potencial biológico desses compostos, várias pesquisas têm sido desenvolvidas para que os cromenos sejam obtidos de forma mais eficiente. Para isso, as RMCs assistidas por micro-ondas ou ultrassom são amplamente utilizadas.^{60, 61}

Uma série de compostos contendo o núcleo cromo associado ao anel piridínico foram sintetizados por meio de uma reação multicomponente catalisada por nanopartículas de TiO₂ em ultrassom (Esquema 13). Os autores constataram que o protocolo utilizado promoveu uma síntese sustentável e econômica, sendo uma forma vantajosa de obter esses compostos de alto interesse biológico.⁶²

Esquema 13. Síntese promovida por ultrassom de derivados cromenos associados ao núcleo piridina Abdolmohammadi (2019).

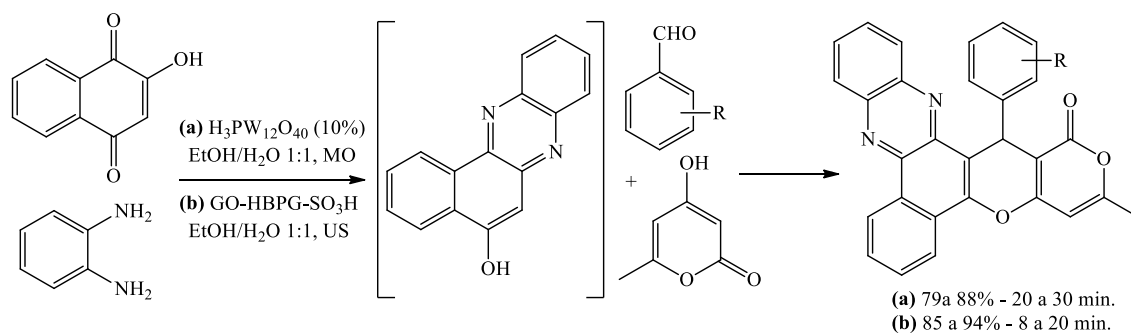


Fonte: próprio autor.

Mohammadrezaei et al (2019), sintetizaram compostos contendo um núcleo benzocromo associado a um anel N-heterocíclico em que ambos os anéis foram formados por meio de uma RMC assistida por micro-ondas e catalisada por ácido fosfotúngstico em etanol/água 1:1 (Esquema 14a).⁶³ Os mesmos compostos foram obtidos pouco tempo depois por Zarabi et al (2019), com rendimentos e tempos reacionais ainda

melhores, por meio de uma reação promovida por ultrassom utilizando um catalisador a base de óxido de grafeno (Esquema 14b).⁶⁴

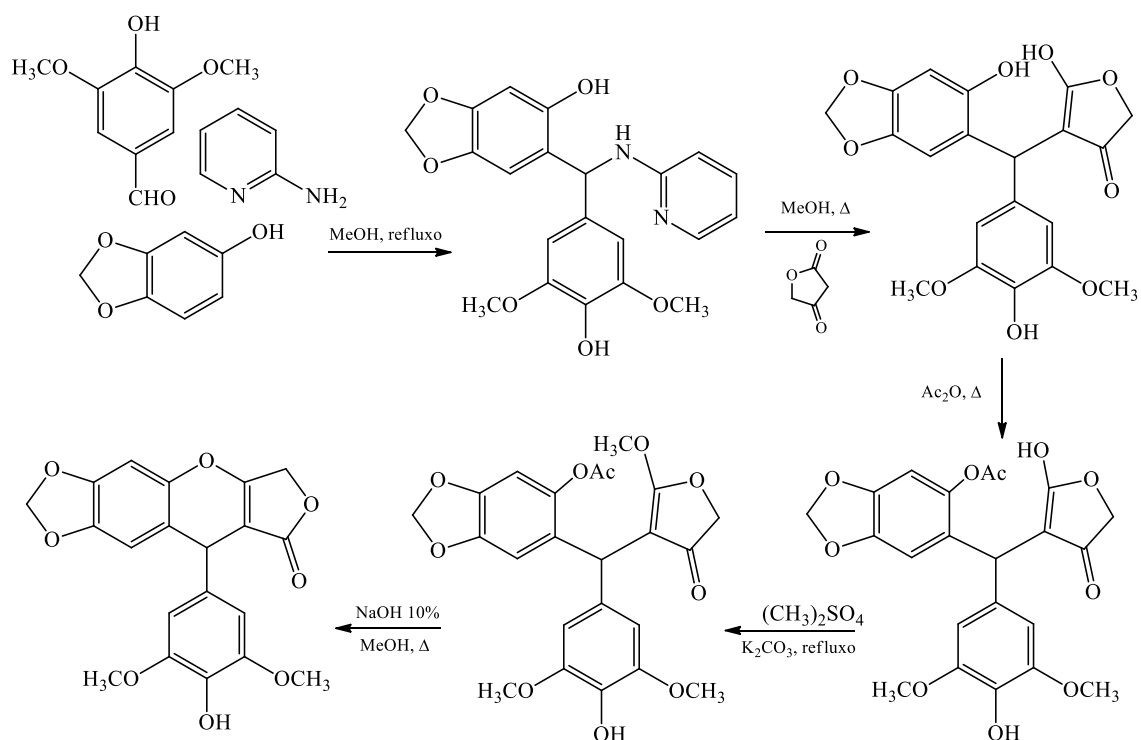
Esquema 14. Síntese de derivados benzocromenos contendo anel N-heterocíclico utilizando (a) micro-ondas e (b) ultrassom.



Fonte: próprio autor.

Apesar de vários avanços terem sido relatados na síntese de cromenos, os derivados 4*H*-cromenos fundidos a um anel lactônico foram pouco explorados no decorrer dos anos, apesar de apresentarem um forte potencial biológico. Esses derivados foram sintetizados pela primeira vez em 1997 por L. Jurd⁶⁵ (Esquema 15) e mais tarde, em 2009, por Frackenpohl et al⁶⁶ (Esquema 16) em ambos os protocolos os derivados cromenos foram obtidos em uma síntese multi-etapas, com a necessidade de purificação de todos os intermediários e com um rendimento total que variou de 5 a 35%.

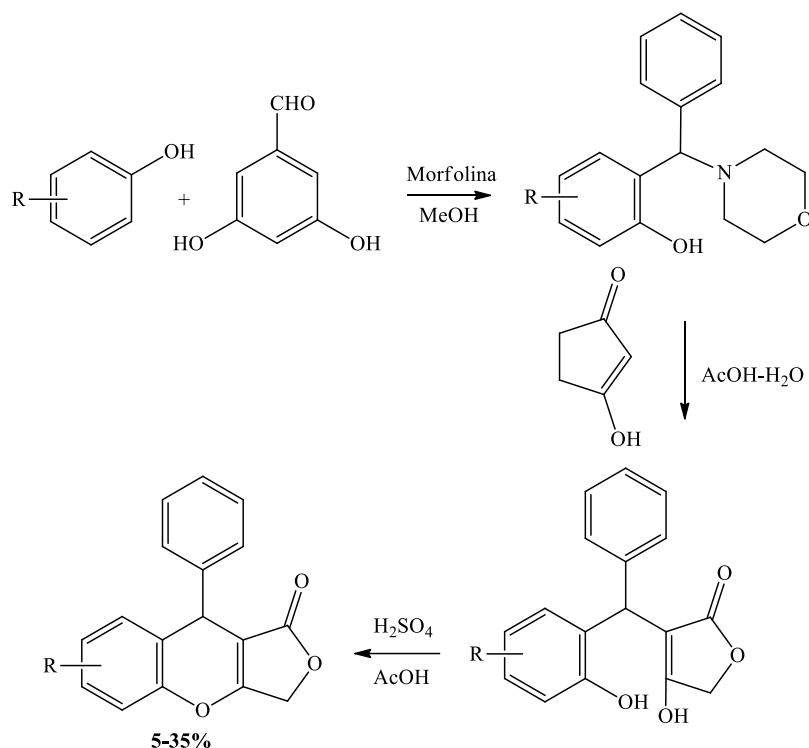
Esquema 15. Protocolo sintético relatado por Jurd (1997) para a síntese de 4*H*-cromeno-lactonas.



Fonte: próprio autor.

Alguns inconvenientes são observados na rota sintética desenvolvida por Jurd (1997), além do rendimento do produto final ser baixo, o protocolo envolve muitas etapas, a utilização de muitos reagentes, alguns bastante nocivos, e muitos processos de purificação dos produtos obtidos em cada etapa reacional. A primeira etapa racional da rota sintética desenvolvida por Frackenpohl et al. (2009) envolve a reação de Mannich entre benzaldeídos substituídos com fenóis na presença de morfolina. A segunda etapa consiste da reação do produto obtido anteriormente com ácido tetrônico. A etapa ácida ($\text{AcOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$) envolvendo a formação do anel cromeno e eliminação de uma molécula de água fornece o produto desejado, mas gera inúmeros subprodutos, como observado pelos baixos rendimentos obtidos pelos autores.⁶⁷

Esquema 16. Protocolo sintético relatado Frackenpohl et al (2009) para a síntese de *4H*-cromeno-lactonas.



Fonte: próprio autor.

Mesmo com os baixos rendimentos das rotas sintéticas descritas anteriormente, os derivados *4H*-cromeno-lactonas foram submetidos a testes iniciais de citotoxicidade *in vitro* e apresentaram resultados promissores, sendo capazes de inibir o crescimento de células tumorais mesmo em concentrações baixas como 10^{-6} - 10^{-7} M⁶⁸. Alguns desses cromenos análogos da podofilotoxina foram registrados no “National Library of Medicine”, página oficial do governo americano que contém uma biblioteca de informações sobre estrutura, propriedades, atividades biológicas e várias outras informações sobre compostos orgânicos com potencial antitumoral.

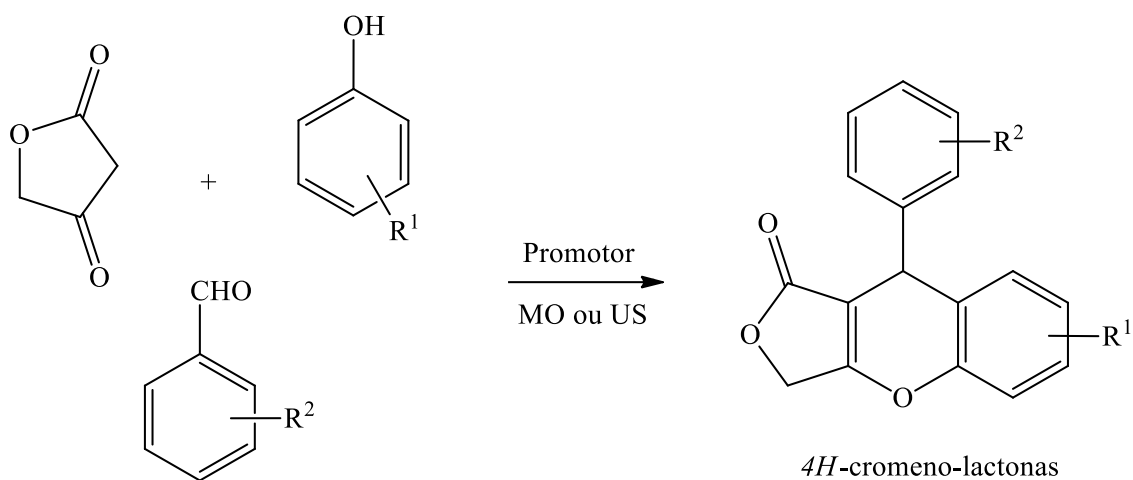
Mesmo com resultados promissores obtidos nos testes iniciais, ainda existe uma lacuna nos estudos sobre citotoxicidade e outras atividades biológicas de cromenos análogos da podofilotoxina, isso se deve, possivelmente, à dificuldade de obtenção de tais

compostos, devido às extensas etapas reacionais com baixos rendimentos. Existe, portanto, a necessidade de se desenvolver uma rota sintética mais rápida e eficiente para a obtenção desses derivados, viabilizando assim novas e mais profundas avaliações quanto à sua ação biológica.

Neste sentido, este trabalho teve por objetivo desenvolver uma rota sintética multicomponente para a obtenção dos derivados *4H*-cromeno-lactonas de forma mais eficiente do que as descritas anteriormente. Nesta proposta a síntese acontece por meio da reação entre o ácido tetrônico, um aldeído aromático e um fenol substituído utilizando diferentes tipos de promotores. Esta proposta é desafiadora, pois esses compostos, por possuir vários pontos reacionais, podem reagir de várias maneiras entre si gerando produtos que não são os alvos previstos. Por isso, controlar as condições reacionais por meio do promotor e da temperatura são de suma importância para o sucesso da reação.

2. OBJETIVO

O trabalho teve por objetivo sintetizar derivados *4H*-cromeno-lactonas, devido ao desafio sintético e à importância biológica desses compostos, por meio de reações multicomponentes, avaliando diferentes promotores e condições de temperatura, visando facilitar o acesso a esses derivados por meio de uma rota sintética mais eficiente do que as descritas anteriormente.



3. EXPERIMENTAL

3.1 EQUIPAMENTOS E REAGENTES

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos de fontes comerciais (Alfa Aesar, Sigma-Aldrich e Synth) e utilizados sem purificação adicional. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada utilizando placas de sílica gel Merck 60 F₂₅₄ e visualizadas por detecção por UV com auxílio de uma lanterna de emissão de radiação UV 254 nm e 365 nm da marca BOITTON ou por revelação com solução de vanilina sulfúrica seguida pela revelação em placa de aquecimento Marconi modelo MA 085.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN de ¹H e ¹³C) foram obtidos em espectrômetro Bruker DRX-400 e 500 MHz, alocado no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (USP). Os deslocamentos químicos (δ) nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C estão relatados em parte por milhão (ppm) e a multiplicidade dos sinais foram colocadas entre parênteses (s= simpleto, d= duplete, dd= duplo duplete, dt= duplo tripleto, m= multiplete). O número de átomos de hidrogênio foi deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) dada em hertz (Hz). DMSO-d₆ foi utilizado como solvente para as análises de RMN.

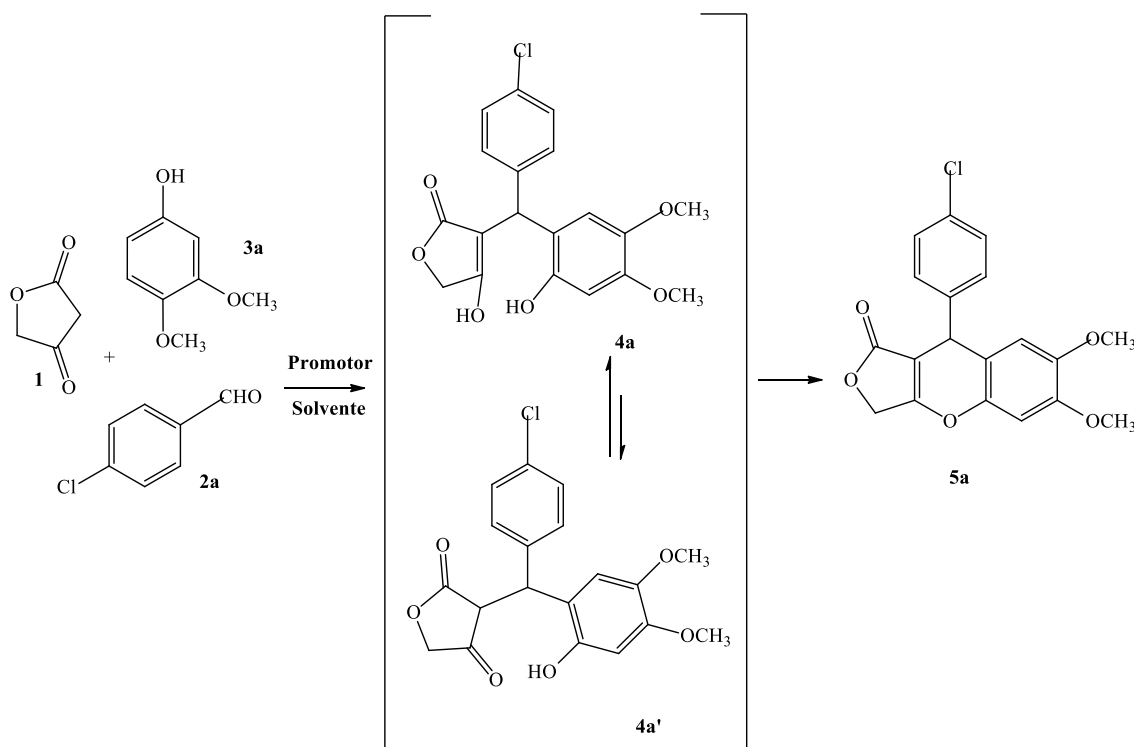
Todas as reações utilizando irradiação por MO foram realizadas em um reator DISCOVER "REFLUX", CEM Corporation com potência máxima de 300W em frasco aberto. As reações assistidas por ultrassom foram realizadas em um banho de ultrassom USC1400A 40Hz. Os solventes das reações foram removidos em rotaevaporador BUCHI, modelo R210, acoplado a bomba de vácuo Brinkmann, modelo B-169. Todos os pontos de fusão foram realizados no equipamento Fisatom modelo 431, com temperatura

máxima de 300°C. Os dados espectrais de massa foram obtidos utilizando um espectrômetro Bruker Daltonics - micrOTOF-Q-ESI ou um espectrômetro Xevo™ TQ-S-ESI, ambos operando no modo íon positivo.

A numeração dos compostos foi realizada para facilitar a atribuição dos átomos de carbono e hidrogênio a partir dos espectros de RMN e não obedeceu a nenhuma regra estabelecida pela IUPAC.

3.2 SÍNTESES

3.2.1 Otimização da reação multicomponente para obtenção do derivado 5a utilizando ácido tetrônico, 4-clorobenzaldeído (3a) e 3,4-dimetoxifenol (2a)



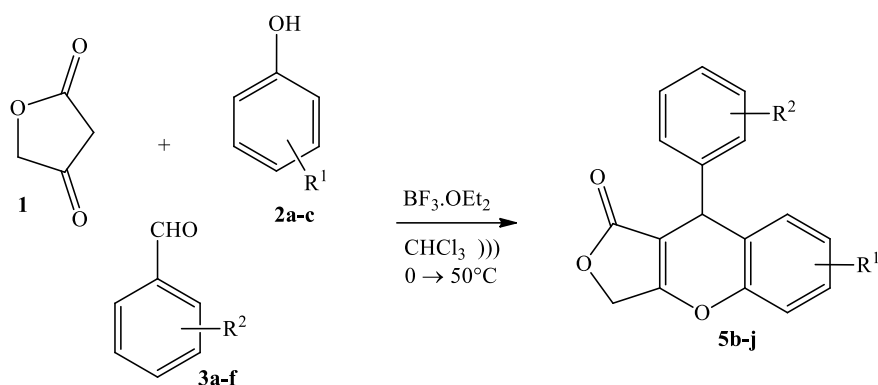
A um balão de fundo redondo equipado com uma barra de agitação magnética foram adicionados 0,1 mmol de ácido tetrônico (1), 0,1 mmol de 3,4-dimetoxi fenol (2a) e 0,1 mmol de 4-cloro benzaldeído (3a). Ácido sulfúrico (H₂SO₄), fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF), ácido *para*-toluenosulfônico (p-TSA), etil-eterato de

trifluoreto de boro ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$), ácido trifluoracético (TFA) e polietilenoglicol (PEG), foram avaliados como promotores da reação (0,05 mmol), enquanto clorofórmio e água foram avaliados como solventes nas reações onde o próprio promotor não foi usado como solvente. A reação foi avaliada à temperatura ambiente e por aquecimento em reator de micro-ondas. A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo dos materiais de partida foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano:acetato de etila (7:3). Dependendo do protocolo utilizado, vários produtos foram obtidos, mas apenas os majoritários foram identificados por RMN de ^1H e ^{13}C , alguns foram identificados em misturas de compostos.

3.2.2 Otimização das condições reacionais para a síntese de 5a variando a quantidade de promotor

Foram preparados três balões de 10 mL, resfriados a 0°C , cada um contendo 1 mmol de ácido tetrônico (**1**), 1 mmol de 3,4-dimetoxi fenol (**2a**) e 1 mmol de 4-cloro benzaldeído (**3a**) com 5 mL de clorofórmio e então o promotor $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ foi adicionado em concentrações diferentes a cada um dos balões (0,5, 1,0 e 2,0 equivalentes). Os balões reacionais foram mantidos nessa temperatura por 5 minutos e depois a temperatura reacional foi elevada. As três quantidades de promotor foram avaliadas à temperatura ambiente, refluxo em micro-ondas e banho de ultrassom a 50°C . Todas as reações foram acompanhadas por CCD e após o consumo dos materiais de partida o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano:acetato de etila (7:3) como fase móvel. Os produtos obtidos tiveram suas estruturas determinadas por RMN.

3.2.3 Reações de obtenção dos compostos 5b-j



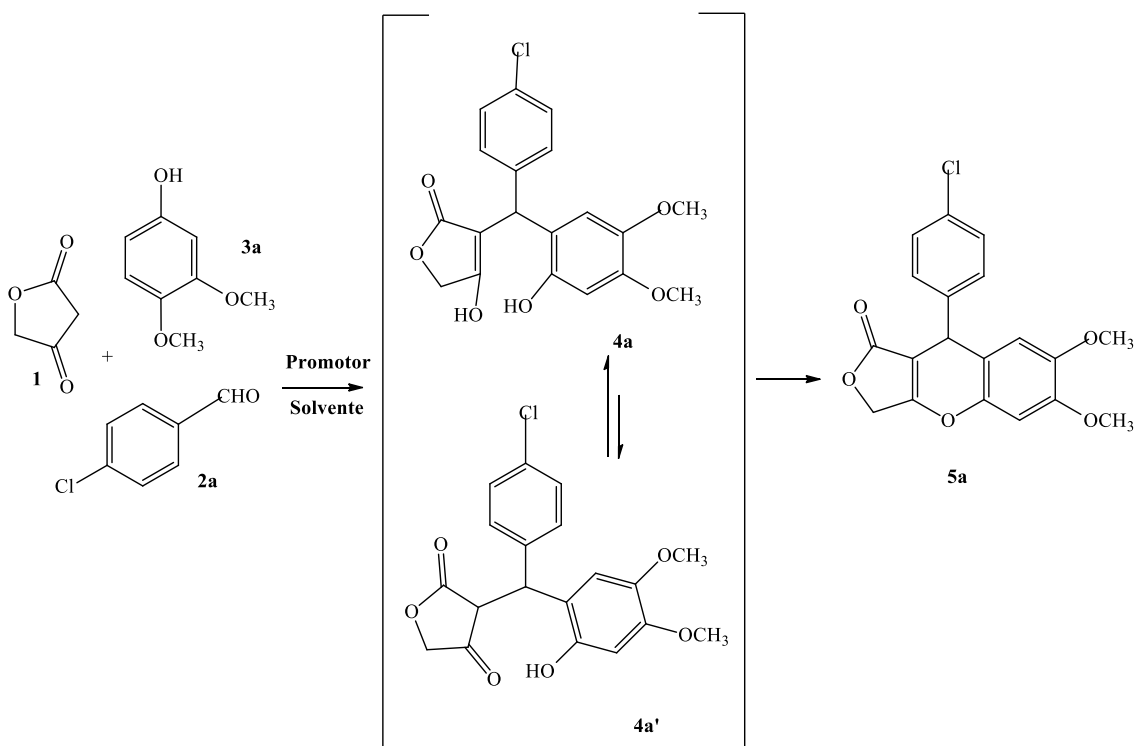
$\text{R}^1 = 3,4\text{-(OCH}_3)_2$ **2a**; $3,4\text{-(OCH}_2\text{O)}$ **2b**; 4-OCH_3 **2c**.
 $\text{R}^2 = 4\text{-Cl}$ **3a**; 4-F **3b**; 4-NO_2 **3c**; 4-SCH_3 **3d**;
 $3,4\text{-(OCH}_3)_2$ **3e**; 3-OCH_3 **3f**.

Para a síntese dos compostos **5b-j** foi empregada a condição reacional que forneceu o composto **5a** em melhor rendimento nos testes de otimização. A um balão reacional de 10 mL, resfriado a 0°C , contendo 1 mmol de ácido tetrônico, 1 mmol de aldeído aromático e 1 mmol de fenol substituído foram adicionados 3 mL de CHCl_3 e 2,0 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Após 30 minutos a 0°C o balão reacional foi colocado no banho de ultrassom a 50°C . As reações foram acompanhadas por CCD e, após o consumo dos materiais de partida, foram resfriadas à temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação dos compostos obtidos foi realizada ou por lavagem com a mistura de hexano:acetato de etila (7:3) ou por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se a mesma mistura de solvente como fase móvel. Os compostos purificados **5b-j** tiveram suas estruturas confirmadas por RMN e HRMS.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As reações de otimização para a escolha das melhores condições reacionais para a obtenção dos derivados *4H*-cromeno-lactonas foram conduzidas pela RMC entre o ácido tetrônico (**1**), 3,4-dimetoxi-fenol (**2a**) e 4-cloro-benzaldeído (**3a**) (Esquema 17). Foram testados como promotores da reação o ácido sulfúrico (H₂SO₄), o fluoreto de tetrabutílamônio (TBAF), ácido *para*-toluenosulfônico (p-TSA), etil-eterato de trifluoreto de boro (BF₃.OEt₂), ácido trifluoroacético (TFA) e polietilenoglicol (PEG). Água e clorofórmio foram usados como solventes e TFA e PEG foram utilizados tanto como promotores quanto como solventes. Inicialmente os testes foram realizados à temperatura ambiente, mas a temperatura das reações foi ajustada de acordo com as condições ideais para cada conjunto de solvente e promotor usando aquecimento por MO. A primeira reação realizada foi com o uso de H₂SO₄ como promotor em água à temperatura ambiente e em aquecimento por MO. As reações foram acompanhadas por CCD, utilizando como fase móvel uma mistura de hexano:acetato de etila (7:3) e por esse acompanhamento foi possível observar a formação de dois produtos majoritários, além dos materiais de partida, e alguns subprodutos. Esses produtos foram purificados e tiveram suas estruturas determinadas por análises de RMN como sendo dos compostos **5a** e o compostos **4a** (Esquema 17). Por meio do acompanhamento da reação foi possível observar por CCD que a mancha atribuída a **4a**, que é bastante intensa após revelação em solução de vanilina sulfúrica, diminui de intensidade com o tempo e a mancha relativa a **5a** aumenta da intensidade.

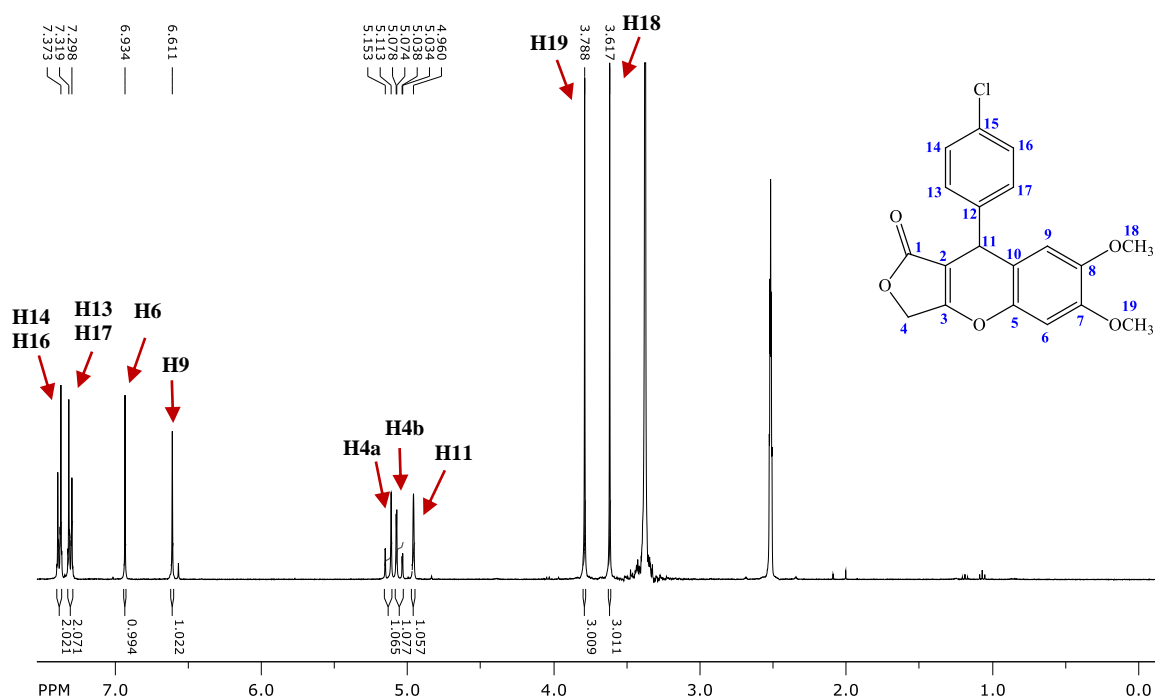
Esquema 17. Reação proposta para obtenção dos derivados *4H*-cromeno-lactonas **5a**.



Fonte: próprio autor.

No espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (Figura 10), representado na Tabela 1, os dupletos em 7,38 ppm e 7,31 ppm possuem a mesma constante de acoplamento ($J = 8,52$ Hz), indicando que os hidrogênios referentes a esses sinais acoplam entre si. O valor dessa constante de acoplamento indica que um hidrogênio está na posição *orto* em relação ao outro, e a integral para dois hidrogênios indica que cada duplete representa um par de hidrogênios quimicamente equivalentes, portanto, os sinais foram atribuídos para H14 e H16 e para H13 e H17, respectivamente.

Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do composto **5a**.



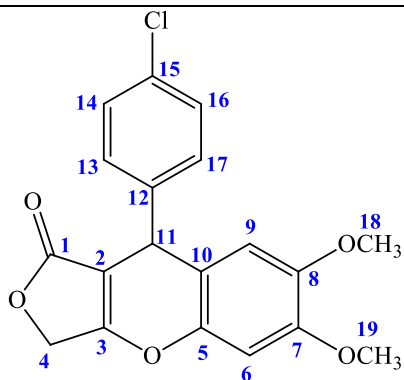
Fonte: próprio autor.

Os dois sinais observados em 6,93 ppm e 6,61 ppm são hidrogênios de anel aromático. O fato desses sinais aparecerem na forma de singletos integrando para um hidrogênio cada indica que estão isolados, ou seja, não acoplam com outros hidrogênios, portanto esses sinais foram atribuídos a H6 e H9, respectivamente.

Na expansão do espectro de RMN de ^1H (Figura 11) o duplete em 5,13 ppm e o outro duplete em 5,06 ppm possuem a mesma constante de acoplamento ($J = 16,2$ e $16,2$ Hz), indicando que os hidrogênios referentes a esses sinais acoplam entre si. O valor dessa constante de acoplamento indica que esses hidrogênios são geminais, ou seja, estão ligados ao mesmo carbono e não são quimicamente equivalentes, portanto, esses sinais foram atribuídos a H4a e H4b. Ainda na expansão do espectro de RMN ^1H é possível observar um pequeno desdobramento no duplete em 5,06 ppm, que pode ser atribuído a

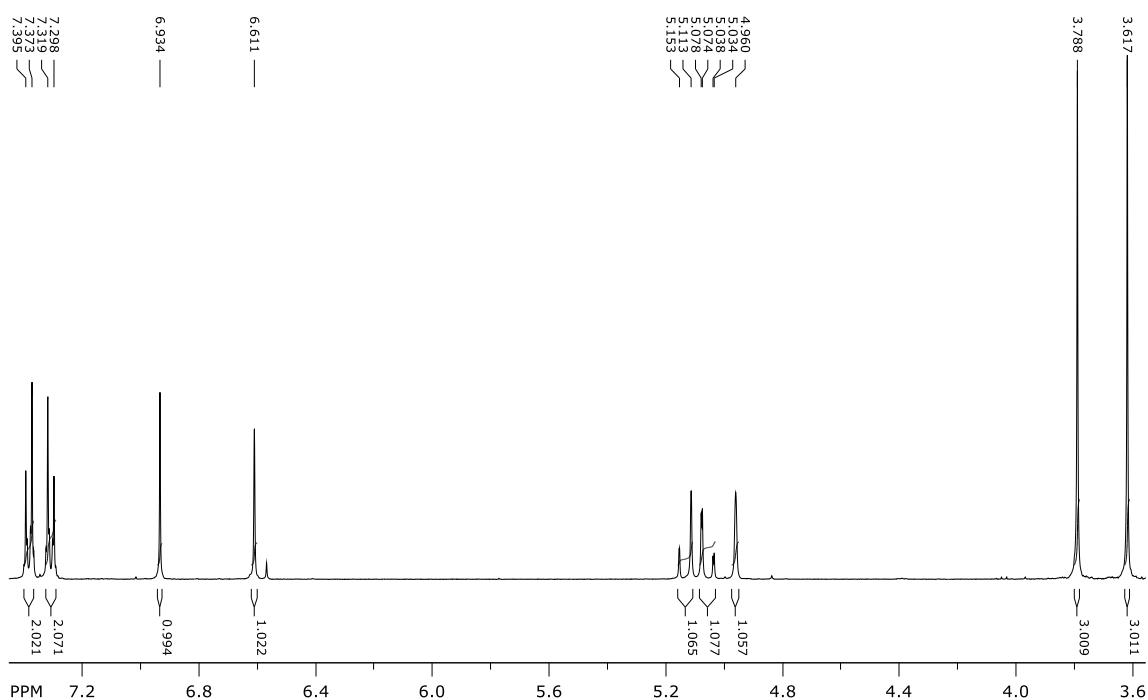
um acoplamento a longa distância com o hidrogênio benzílico H11, cujo sinal aparece na forma de um simpleto largo em 4,96 ppm.

Tabela 1. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **5a** (400 MHz, DMSO d_6).



| C | C(ppm) | H | H(ppm) | Multiplicidade | <i>J</i> (Hz) |
|----|--------|----|--------|----------------|---------------|
| 1 | 170,64 | - | - | - | - |
| 2 | 101,57 | - | - | - | - |
| 3 | 169,75 | - | - | - | - |
| 4 | 65,74 | 4a | 5,13 | d | 16,18 |
| | | 4b | 5,06 | dd | 16,20 e 1,59 |
| 5 | 146,53 | - | - | - | - |
| 6 | 112,23 | 6 | 6,91 | s | - |
| 7 | 148,83 | - | - | - | - |
| 8 | 143,04 | - | - | - | - |
| 9 | 101,28 | 9 | 6,93 | s | - |
| 10 | 113,40 | - | - | - | - |
| 11 | 36,06 | 11 | 4,96 | sl | - |
| 12 | 142,55 | - | - | - | - |
| 13 | 129,91 | 13 | 7,31 | d | 8,52 |
| 14 | 128,44 | 14 | 7,38 | d | 8,52 |
| 15 | 131,51 | - | - | - | - |
| 16 | 128,44 | 16 | 7,38 | d | 8,52 |
| 17 | 129,91 | 17 | 7,31 | d | 8,52 |
| 18 | 55,88 | 18 | 3,62 | s | - |
| 19 | 55,86 | 19 | 3,79 | s | - |

Figura 11. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **5a**.

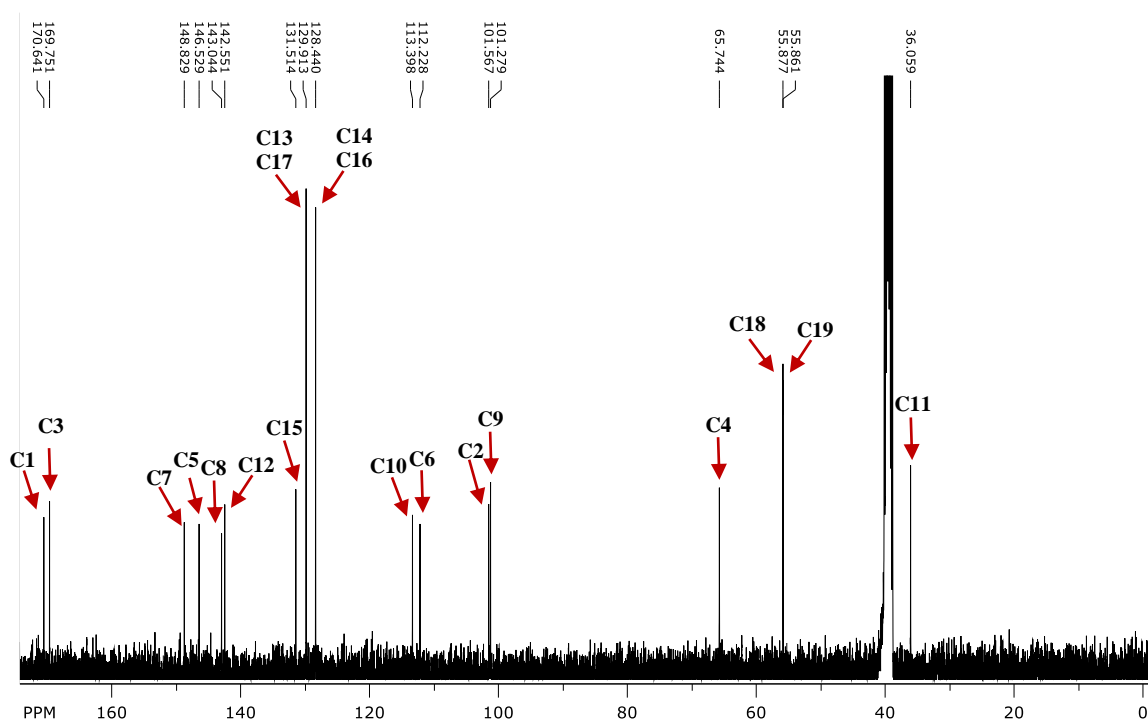


Fonte: próprio autor.

Dois simpletos aparecem em 3,79 ppm e 3,62 ppm, ambos integrando para três hidrogênios, esses sinais foram atribuídos aos hidrogênios dos grupos metóxi do anel aromático proveniente do fenol, H18 e H19.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 12) o sinal em 170,64 ppm foi atribuído à carbonila do anel lactônico C1 por ser o sinal em campo mais baixo e não aparecer no DEPT-135. Os sinais relativos aos dois carbonos ligados ao átomo de oxigênio no núcleo cromeno (C3 e C5) aparecem em 169,75 ppm e 146,53 ppm, respectivamente. Os átomos de carbono quaternário que pertencem aos anéis aromáticos (C7, C8, C10 e C12) foram atribuídos aos sinais 148,83 ppm, 143,04 ppm, 142,55 ppm e 113,40 ppm, respectivamente, pois esses sinais desaparecem no espectro de DEPT-135 (Figura 13).

Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5a**.

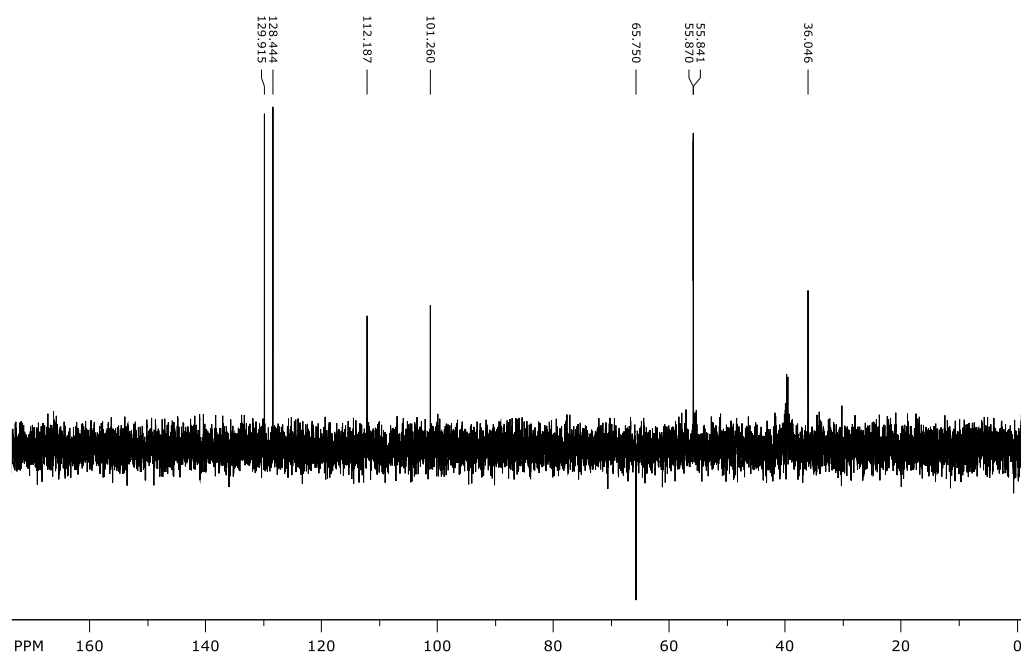


Fonte: próprio autor.

O carbono C15 do anel aromático, ligado ao átomo de cloro, aparece em 131,51 ppm. Os demais carbonos do mesmo anel (C13, C14, C16 e C17) são representados pelos sinais em 129,91 ppm e 128,44 ppm. No outro anel aromático, os carbonos C6 e C9 são representados pelos sinais 112,23 e 101,28. O sinal em 101,57 ppm corresponde ao carbono alfa à carbonila, C2. O sinal em 65,74 ppm foi atribuído ao C4, pois no DEPT-135 aparece invertido, indicando que representa um CH_2 .

Os sinais relativos aos grupos metoxi substituintes do anel aromático aparecem em 55,88 ppm e 55,86 ppm, enquanto o sinal em 36,06 ppm representa o carbono ligado ao próton benzílico C11. Alguns sinais atribuídos podem estar trocados em relação aos carbonos dos anéis aromáticos, porém isso não altera a confirmação da estrutura de **5a**.

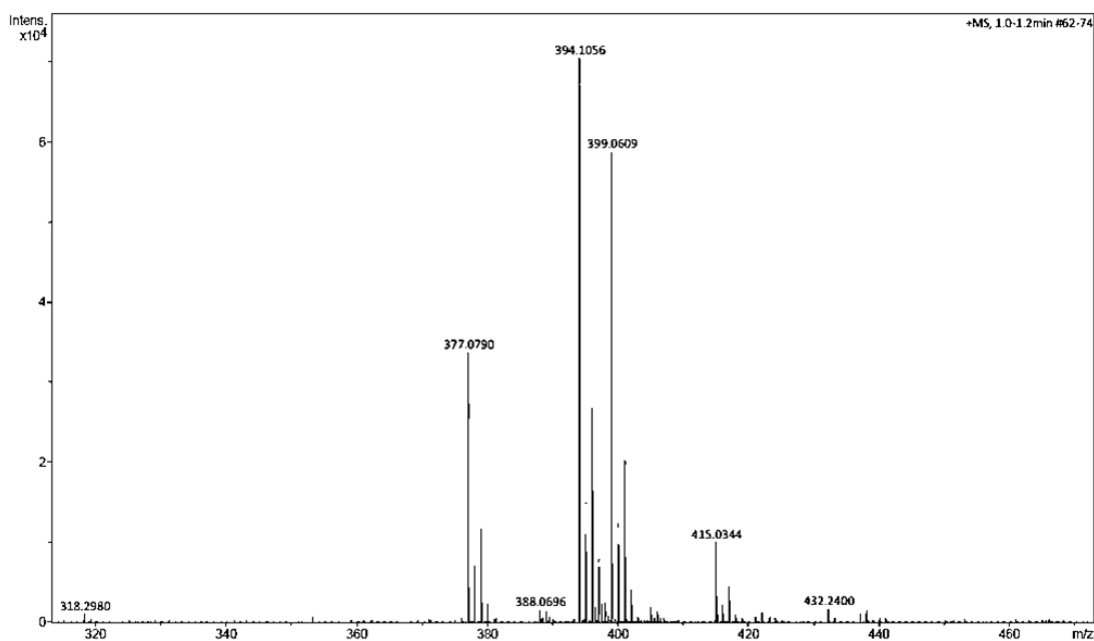
Figura 13. Espectro de RMN DEPT-135 do composto **5a**.



Fonte: próprio autor.

O espectro de HRMS também confirma a estrutura do composto **5a**, sendo o sinal do íon molecular somado à massa de um H^+ e de uma molécula de H_2O [$M^+ + H^+ + H_2O = 377,0790$] (Figura 14).

Figura 14. Espectro de HRMS do composto **5a**.



Fonte: próprio autor.

O espectro de ^1H RMN do composto **4a** (Figuras 15 e 16) apresenta dois simpletos largos um em 12,01 ppm e o outro em 9,05 ppm integrando cada um para 1H, que foram atribuídos aos hidrogênios H20 e H21 que aparecem em campo baixo, pois fazem parte de hidroxilas ligadas às ligações duplas carbono-carbono (Figura 15). Essas dosi hidrogênios comprovam que o anel cromeno não foi fechado, visto que os outros hidrogênios permanecem praticamente sem alteração em seus deslocamentos em relação ao composto **5a**. No espectro de RMN de ^{13}C é possível verificar a presença de C3 em 174,3 ppm que corresponde a carbonila da forma ceto do composto **4a**. Os demais carbonos tem leves alterações de deslocamento em relação aos hidrogênios de **5a**.

Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto **4a**.

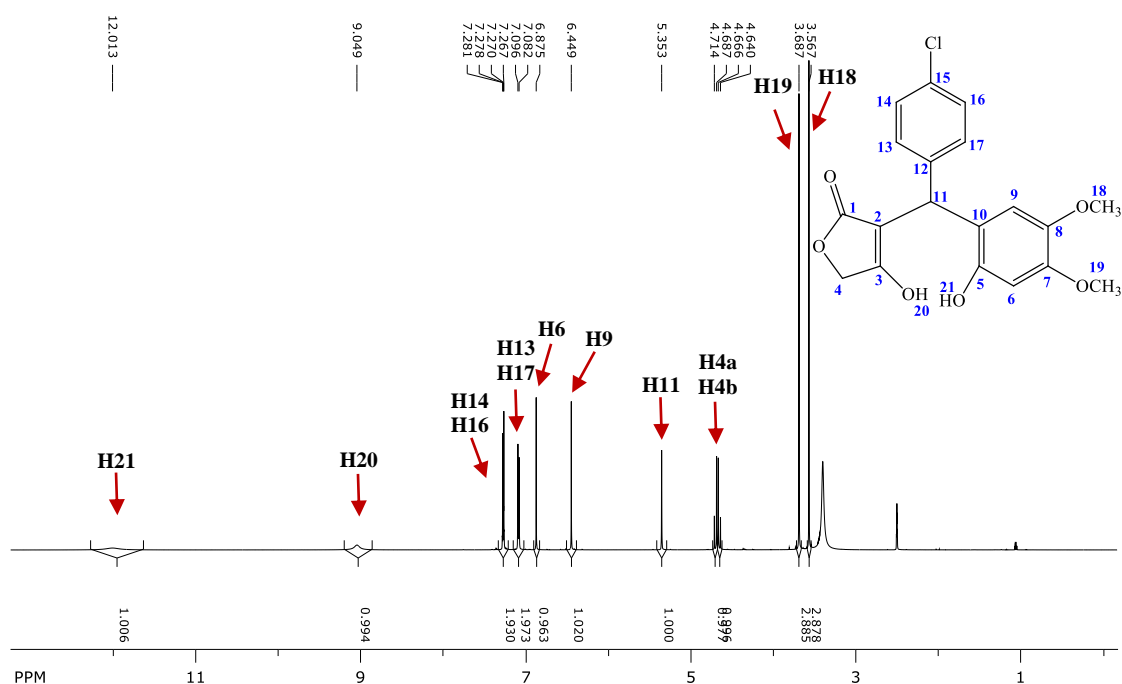
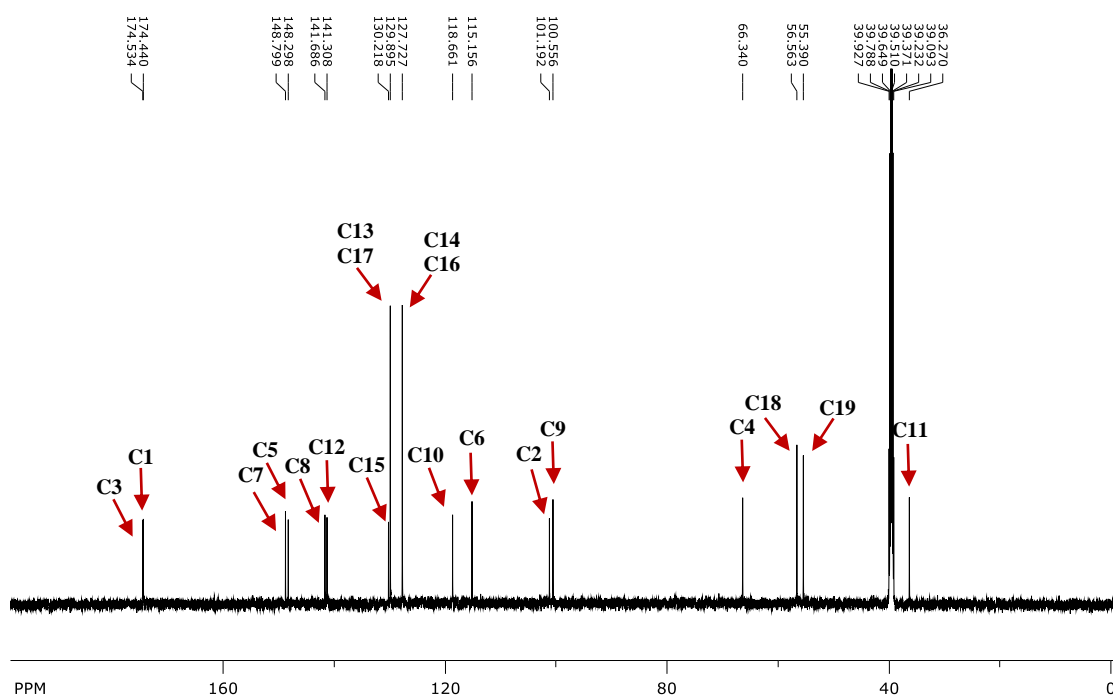


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto **4a**

Fonte: próprio autor.

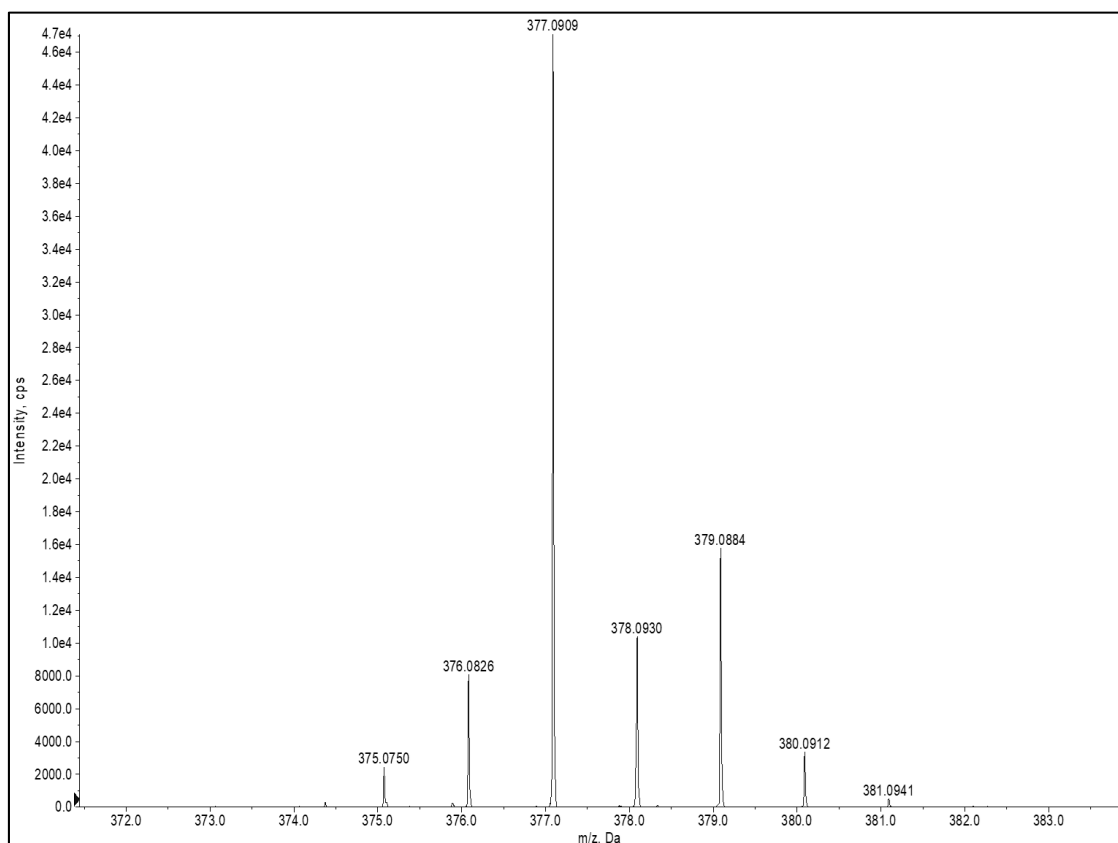
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4a**.



Fonte: próprio autor.

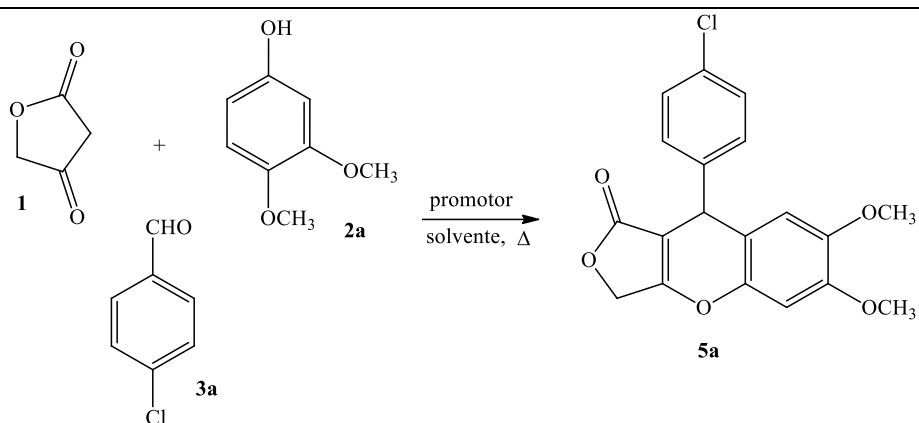
O espectro de HRMS também confirma a estrutura do composto **4a**, sendo o sinal do íon molecular somado à massa de um H^+ [$\text{M}^+ + \text{H}^+ = 377,0909$] (Figura 17).

Figura 17. Espectro de HRMS do composto **4a**.



Fonte: próprio autor.

Após a confirmação da estrutura dos compostos **5a** e **4a**, obtido da reação com H_2SO_4 outras condições reacionais foram avaliadas utilizando os promotores/solventes já mencionados anteriormente (Tabela 2).

Tabela 2. Otimização das condições reacionais para obtenção de **5a**

| Reação | Solvente | Promotor (0,5 eq) | Temperatura ^a | Tempo (h) | 5a (%) |
|--------|-------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------|---------------------|
| 1 | H ₂ O | H ₂ SO ₄ | ta | 12 | 8 ^b |
| 2 | H ₂ O | H ₂ SO ₄ | Refluxo | 4 | 10 ^b |
| 3 | H ₂ O | TBAF | ta | 12 | 0 |
| 4 | H ₂ O | TBAF | Refluxo | 4 | 11 |
| 5 | H ₂ O | p-TSA | ta | 12 | 0 |
| 6 | H ₂ O | p-TSA | Refluxo | 4 | traços |
| 7 | PEG | ---- | ta | 12 | traços |
| 8 | PEG | ---- | 120°C | 4 | 12 ^b |
| 9 | TFA | ---- | ta | 12 | traços ^b |
| 10 | TFA | ---- | 90°C | 4 | 9 ^b |
| 11 | CHCl ₃ | BF ₃ .OEt ₂ | ta | 10 | 10 |
| 12 | CHCl ₃ | BF ₃ .OEt ₂ | Refluxo | 6 | 51 ^b |

^a Aquecimento em reator de micro-ondas. ^b Formação de outros subprodutos.

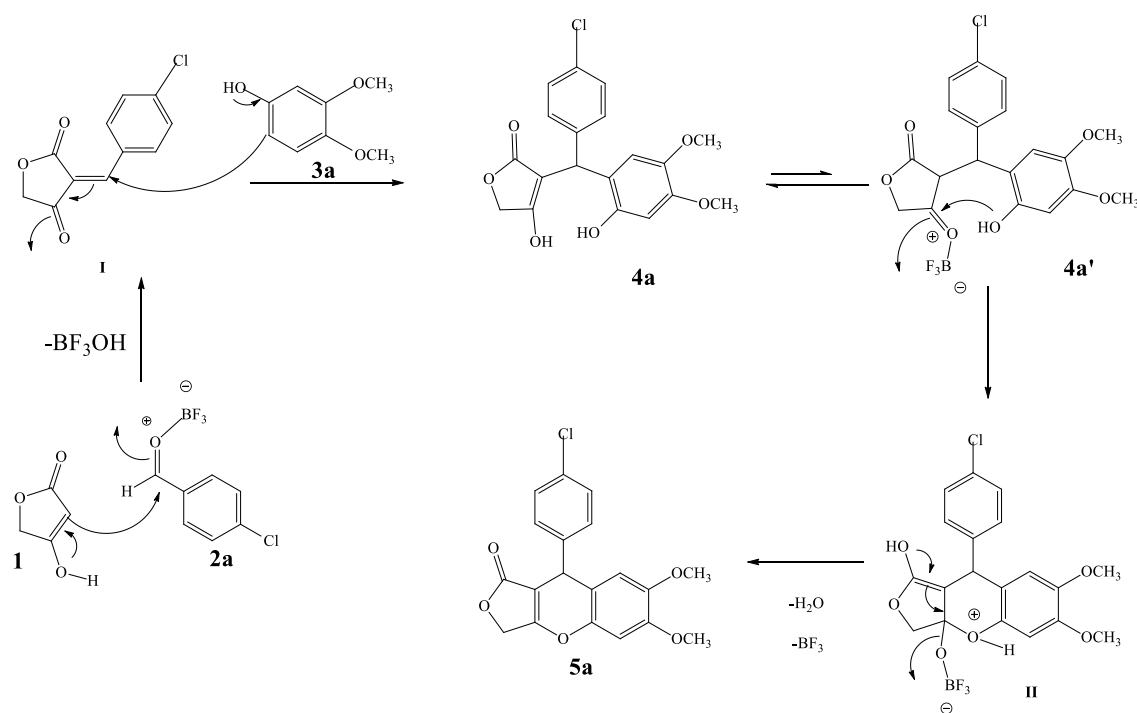
O produto **5a** formado na reação com H₂SO₄, assim como o **4a** foram utilizados como padrões para o acompanhamento por CCD das demais reações. Nas reações em que se constatou a formação de **5a**, esse composto foi isolado e o rendimento foi calculado em relação ao número de mols inicial do ácido tetrônico.

Os resultados das análises de CCD mostram que à temperatura ambiente o intermediário **4a** é majoritário em relação a **5a**. O aumento da temperatura aumenta a proporção de **5a**, mas o rendimento ainda não é satisfatório. Condições mais ácidas como nas reações com H₂SO₄ e TFA promovem a formação de muitos subprodutos o que dificultou a purificação e com isso o cálculo de rendimento.

Para explicar alguns aspectos observados nessas reações, é necessário analisar o mecanismo pelo qual a reação ocorre (Esquema 18). A primeira etapa da reação consiste no ataque do ácido tetrônico (**1**) à carbonila do aldeído **2**, gerando o intermediário **I**. A reação entre o intermediário **I** e o fenol **3** resulta na formação da mistura **4a** e **4a'** (sendo isolável apenas o **4a**). A formação desses intermediários é crucial para a formação do produto **5**, pois, nessa reação, várias combinações são possíveis entre os centros eletrofílicos e nucleofílicos dos reagentes, possibilitando a formação de diversos subprodutos. Para evitar esse desperdício de reagentes, é necessário criar condições favoráveis à formação de **4a/4a'** e não dos demais subprodutos.

Os intermediários **4a/4a'** coexistem em um equilíbrio ceto-enólico, sendo a forma enólica mais estável do que a forma ceto. Esse comportamento é semelhante ao que se observa no ácido tetrônico, que, baseado em observações experimentais, existe predominantemente na forma enólica.⁶⁹ Ainda que a forma ceto seja menos estável, é ela que participa na etapa de ciclização, que converte **4a/4a'** no produto **5a**. Nessa etapa, a hidroxila proveniente do fenol ataca a carbonila livre, formando o intermediário **II**, que ao eliminar uma molécula de água, dá origem ao produto **5**. O consumo do intermediário **4a'** menos estável desloca o equilíbrio no sentido da sua formação, desfavorecendo a forma enólica mais estável, por isso essa etapa da reação é lenta.

Esquema 18. Possível mecanismo de reação para a formação dos derivados **5** a partir da RMC promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.



Fonte: próprio autor.

Vários autores já sintetizaram cromenos usando dimedona como composto 1,3-dicarbonílico. Porém, a dimedona é uma dicetona simétrica e, mesmo em sua forma enólica, ainda possui uma carbonila livre que pode ser atacada pelo fenol. Portanto, a reação com a dimedona é mais rápida e fácil do que com o ácido tetrônico.^{70,71}

O ácido tetrônico é um excelente material de partida para a introdução de um grupo butenolídico em um composto heterocíclico.⁷³ No entanto, apresenta tautomerismo ceto-enol e existe predominantemente na forma enólica, que é mais estável. Conseqüentemente, as condições reacionais utilizadas na síntese de derivados de cromenos a partir da dimedona não são adequadas quando o ácido tetrônico é utilizado como o composto 1,3-dicarbonílico.⁷⁰⁻⁷²

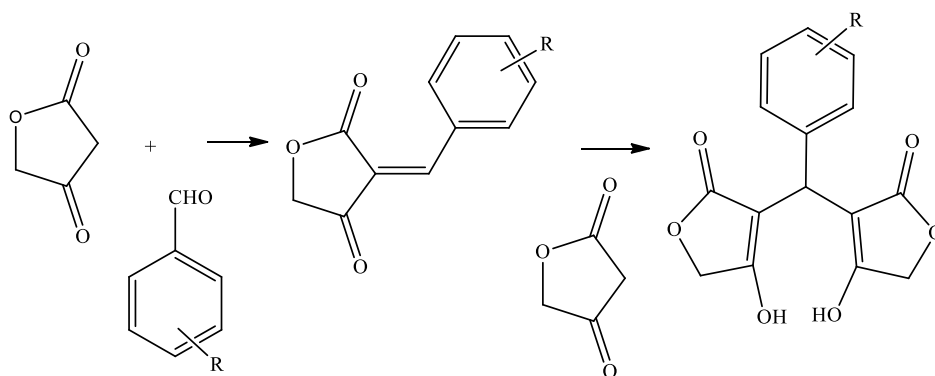
Entre as várias publicações envolvendo a dimedona como composto dicarbonílico é possível destacar o uso de TBAF como promotor devido a formação do íon fluoreto, que atua como base favorecendo a formação do enolato da dimedona.⁷⁰ O PEG também foi avaliado como promotor dessa reação devido a algumas vantagens destacadas em reações multicomponentes descritas na literatura.⁷¹ O PEG atua interagindo com a carbonila do aldeído, tornando-a mais eletrofílica para então ser atacada pelo fenol, depois também se liga às carbonilas da dimedona para favorecer o ataque do oxigênio da hidroxila do fenol a qualquer uma delas, devido à simetria da molécula, por um mecanismo semelhante ao descrito no Esquema 3, porém a reação com PEG não ocorre com bons rendimentos quando o composto dicarbonílico é o ácido tetrônico. Os promotores H₂SO₄ e TFA foram escolhidos devido ao seu caráter ácido, visando a ciclização de **4a**, porém a formação de subprodutos pode estar atrelada justamente a esse caráter muito mais ácido. O *p*-TSA é um ácido mais fraco em comparação a H₂SO₄ e TFA, apesar de participar de várias reações como catalizador em RMCs com a finalidade de protonar e ativar carbonilas para a adição nucleofílica,⁷⁴ não foi efetivo em relação à formação de **5a**.

Dentre as condições avaliadas, aquela que forneceu o composto **5a** em maior rendimento foi pelo uso de BF₃.OEt₂ como promotor utilizando clorofórmio como solvente, tanto à temperatura ambiente quanto sob refluxo (Tabela 2, reação 11 e 12). O BF₃.OEt₂ é um ácido de Lewis conhecido por se ligar a carbonilas de aldeídos e cetonas tornando-as mais eletrofílicas, além de promover a formação de novas ligações carbono-carbono envolvendo compostos carbonílicos e arenos ou fenóis ricos em elétrons.⁷⁵

Os três materiais de partida têm características que precisam ser compreendidas para visualizar os possíveis subprodutos que podem ser formados, e estimar a forma como o controle da temperatura e da quantidade de promotor podem influenciar essas reações.

O ácido tetrônico tanto pode atuar como nucleófilo quanto como eletrófilo, pois a carbonila da função cetona pode sofrer adição de um nucleófilo, enquanto a saída do hidrogênio ligado ao carbono alfa às duas carbonilas gera um nucleófilo que pode atacar um centro eletrofílico. O fenol substituído tem dois pontos de reatividade, o oxigênio da hidroxila e o carbono do anel benzênico que, devido à presença de grupos doadores de elétrons em posições específicas, também pode sofrer reação de substituição eletrofílica. O aldeído aromático possui uma carbonila que se torna mais eletrofílica à medida que o anel aromático é substituído por grupos sacadores de elétrons e menos reativa quando esses grupos são doadores de elétrons. A combinação do aldeído aromático e ácido tetrônico pode gerar pelo menos dois subprodutos, sendo o primeiro aquele formado pela reação de condensação de Knoevenagel e o segundo é formado pelo ataque de outra molécula de ácido tetrônico ao produto dessa condensação (Esquema 19).

Esquema 19. Produtos secundários formados pela reação entre ácido tetrônico e aldeído aromático.

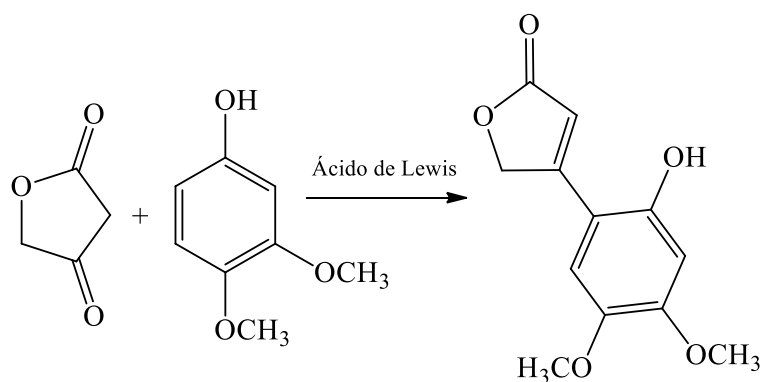


Fonte: próprio autor.

Análogos desses subprodutos foram obtidos em estudos anteriores utilizando como aldeído o 3,4,-dimetoxibenzaldeído. Outra reação secundaria envolve a reação entre o ácido tetrônico e o fenol. O grupo doador de elétrons ativa a posição *para* (carbono do

anel benzênico) em relação a ele, que também já é ativado pela hidroxila, para sofrer reação de substituição aromática eletrofílica com o ácido tetrônico produzindo uma butenolida fluorescente que foi isolada e teve sua estrutura determinada por RMN (Esquema 20). Esse composto foi observado em todas as reações envolvendo condições ácidas, mesmo como subproduto (traço) é possível observá-lo devido à sua forte fluorescência.⁷⁶

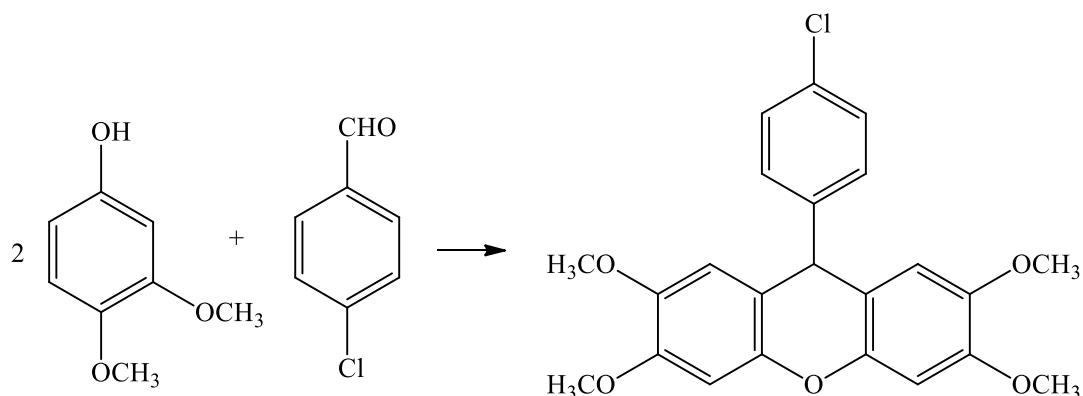
Esquema 20. Produto secundário formado pela reação entre ácido tetrônico e 3,4-dimetoxifenol.



Fonte: próprio autor.

O fenol também pode reagir com o aldeído, de forma que duas moléculas de fenol reagem com uma molécula do aldeído gerando um derivado xanteno (Esquema 21). Esse composto foi identificado, a partir de análises de RMN de ^1H , em maior proporção na reação com TFA, mas não foi isolado.

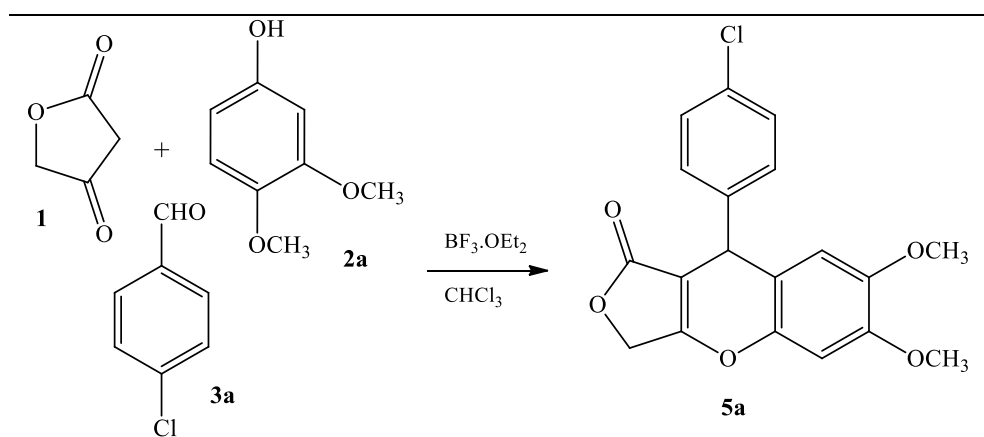
Esquema 21. Reação entre 3,4,-dimetoxifenol e 4-clorobenzaldeído com formação do respectivo xanteno.



Fonte: próprio autor.

Os resultados descritos na Tabela 2 mostram o efeito da temperatura sobre a obtenção de **5a**. As reações realizadas à temperatura ambiente apresentaram menores rendimentos, ou seja, o aumento da temperatura é importante para a transformação de **4a** em **5a**. Por outro lado, apesar dos rendimentos terem sido maiores ainda não foram satisfatórios, além disso o aumento da temperatura também favorece as reações secundárias com a formação de inúmeros subprodutos, conforme descrito anteriormente.

Desta forma, tendo em vista a importância da temperatura para a formação de **5a** a quantidade de promotor (0,5; 1,0 e 2,0 equivalentes) também foi avaliada variando-se a temperatura da reação (Tabela 3) e usando a melhor condição de promotor e solvente. A RMC foi avaliada à temperatura ambiente, refluxo do CHCl₃ (~61°C) em MO e à 50°C em banho de ultrassom. Como constatado pelos resultados descritos na Tabela 2, o aumento da temperatura favorece ambos, a formação de **5a** e de subprodutos, então verificamos o efeito do aquecimento da reação em uma temperatura mais baixa (50°C) aliada ao efeito do ultrassom.

Tabela 3. Avaliação da quantidade de promotor na reação de obtenção de **5a**

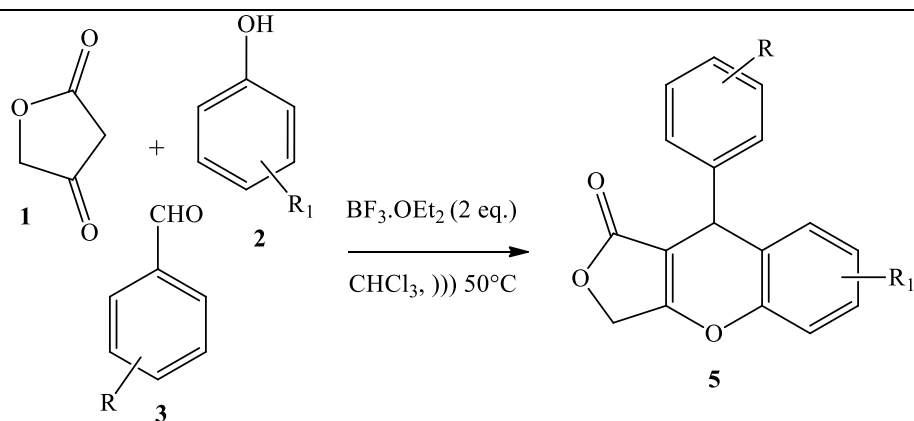
| Reação | Temperatura | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (eq) | Tempo (h) | 5a (%) |
|--------|-----------------|---------------------------------------|-----------|---------------|
| 1 | t.a | 0.5 | 10 | 20 |
| 2 | MO refluxo | 0.5 | 8 | 30* |
| 3 | Ultrassom 50 °C | 0.5 | 6 | 45 |
| 4 | t.a | 1.0 | 10 | 30 |
| 5 | MO refluxo | 1.0 | 6 | 45* |
| 6 | Ultrassom 50 °C | 1.0 | 6 | 59 |
| 7 | t.a | 2.0 | 10 | 59 |
| 8 | MO refluxo | 2.0 | 5 | 65* |
| 9 | Ultrassom 50 °C | 2.0 | 5 | 85 |

* formação de subprodutos

As reações conduzidas à temperatura ambiente apresentaram tempo excessivamente longos e a análise por CCD mostrou a presença de material de partida e **4a/4a'** (Tabela 3, reações 1, 4 e 7), ou seja, a quantidade de promotor não afeta a reação quando esta é mantida à temperatura ambiente. Quando o aquecimento aconteceu por MO o aumento na quantidade de promotor só mostrou efeito relevante a partir de 2,0 equivalentes (Tabela 3, reação 8). Porém, nessas condições, apesar do rendimento ter sido

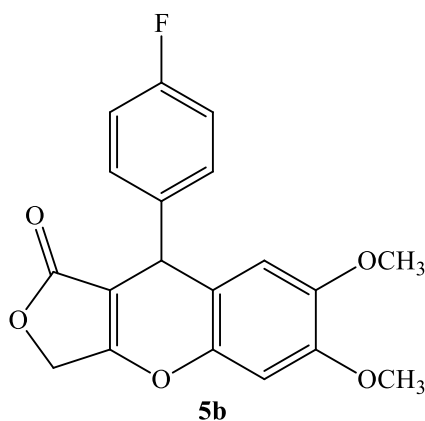
maior do que com as outras quantidades de promotor, houve maior dificuldade na etapa de purificação devido à formação de vários subprodutos. Com o uso do ultrassom o aumento do rendimento foi proporcional ao aumento da quantidade do promotor (Tabela 3, reações 3, 6 e 9) evidenciando não só a importância da temperatura, mas também da forma de aquecimento e da quantidade de promotor necessária nessas condições. Embora os rendimentos tenham sido satisfatórios (Tabela 3, reações 8 e 9), os tempos reacionais são mais elevados do que em outras RMC assistidas por micro-ondas ou por ultrassom,^{76,77} evidenciando a dificuldade na etapa da reação de conversão de **4a/4a'** para formar **5a**.

Após a confirmação da estrutura de **5a** e análise das reações de otimização, os demais derivados foram sintetizados variando-se os substituintes do fenol e do aldeído aromático, utilizando substituintes doadores de elétrons no fenol e doadores e sacadores de elétrons no aldeído. Para essas reações foi fixado o método reacional que apresentou melhores resultados na fase de otimização, ou seja, reação assistida por ultrassom a 50°C, clorofórmio como solvente e 2,0 equivalentes de BF₃.OEt₂. Por meio desse procedimento foram obtidos os compostos **5b-j** em rendimentos que variaram de 32 a 93% (Tabela 4). Após a remoção do solvente sob pressão reduzida, os compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando uma mistura de hexano-acetato de etila (7:3) como fase móvel. Foram obtidos sólidos de coloração branca que tiveram suas estruturas químicas confirmadas RMN e HRMS.

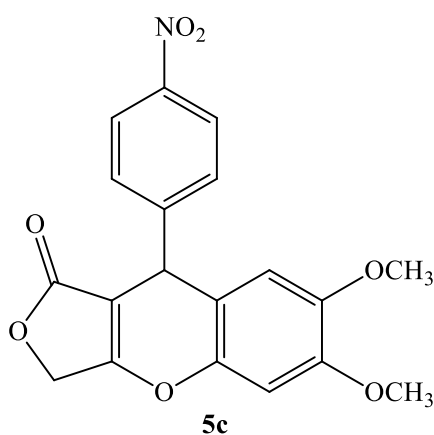
Tabela 4. Rendimentos das reações de formação dos compostos **5a-j**.

| Item | R^1 (Fenol) | R^2 (Aldeído) | Prod. | Tempo (h) | Rend. (%) |
|------|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 1 | 3,4-(OCH_3) ₂ (2a) | 4-Cl (3a) | 5a | 4 | 85 |
| 2 | 3,4-(OCH_3) ₂ (2a) | 4-F (3b) | 5b | 3 | 75 |
| 3 | 3,4-(OCH_3) ₂ (2a) | 4- NO_2 (3c) | 5c | 3 | 93 |
| 4 | 3,4-(OCH_3) ₂ (2a) | 4- SCH_3 (3d) | 5d | 3 | 61 |
| 5 | 3,4-(OCH_3) ₂ (2a) | 3,4-(OCH_3) ₂ (3e) | 5e | 4 | 58 |
| 6 | 3,4-(OCH_3) ₂ (2a) | 3- OCH_3 (3f) | 5f | 3 | 58 |
| 7 | 3,4-(OCH_2O) (2b) | 4-Cl (3a) | 5g | 4 | 48 |
| 8 | 3,4-(OCH_2O) (2b) | 4- NO_2 (3c) | 5h | 4 | 55 |
| 9 | 3,4-(OCH_2O) (2b) | 4-F (3b) | 5i | 3 | 46 |
| 10 | 4- OCH_3 (2c) | 4-Cl (3a) | 5j | 4 | 32 |

Os dados de caracterização dos compostos **5b-5j** estão listados abaixo e os espectros apresentados nos anexos.

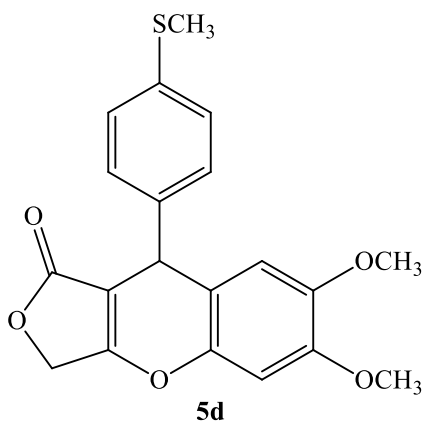


9-(4-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-3,9-diidro-1H-furo[3,4-b]cromen-1-ona (5b): 257,25 mg (0,75 mmol), 75%. Pf = 196 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,30 (dd, 2H, arom, J = 8,74 e 3,23 Hz), 7,13 (t, 2H, arom, J = 8,87 Hz), 6,92 (s, 1H, arom), 6,60 (s, 1H, arom), 5,12 (d, 1H, J = 16,15 Hz), 5,04 (dd, 1H, J = 16,20 and 1,62 Hz), 4,94 (s, 1H), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,60 (s, 3H, OCH₃), RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 170,68; 169,64; 162,253; 159,84; 148,74; 146,47; 143,01; 139,86; 139,83; 129,94; 129,86; 115,31; 115,20; 113,73; 112,22; 101,78; 101,22; 65,71; 55,86; 55,82; 35,91. HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₁₅O₅F: 343,0993; encontrado: 343,0978.

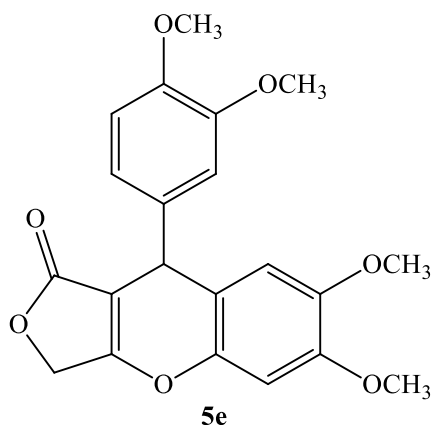


6,7-dimetoxi-9-(4-nitrofenil)-3,9-diidro-1H-furo[3,4-b]cromen-1-ona (5c): 344,1 mg (0,93 mmol), 93%. Pf = 182 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8,19 (d, 2H, arom, J = 8,7 Hz), 7,58 (d, 2H, arom, J = 8,7 Hz), 6,96 (s, 1H, arom), 6,60 (s, 1H, arom), 5,15 (s, 1H), 5,14 (d, 1H, J = 16,11 Hz), 5,07 (dd, 1H, arom, J = 16,22 e 1,23 Hz), 3,79

(s, 3H, OCH₃), 3,60 (s, 3H, OCH₃). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 170,57; 170,11; 150,74; 149,01; 146,59; 146,45; 143,08; 129,48; 123,73; 112,48; 112,12; 101,38; 101,05; 79,15; 65,92; 55,89; 55,83; 36,42. HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₁₆NO₇: 370,0961; encontrado: 370,0915.

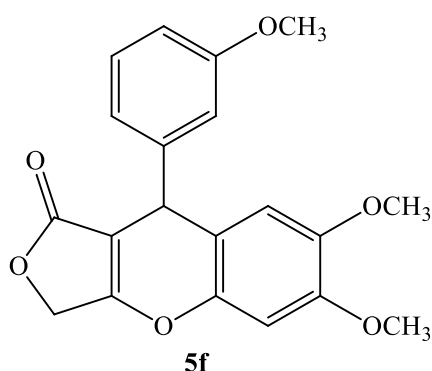


6,7-dimetoxi-9-(4-(metiltio)fenil)-3,9-diidro-1H-furo[3,4-b]cromen-1-ona (5d): 225,70 mg (0,61 mmol), 61%. Pf = 155 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,19 (s, 4H, arom), 6,91 (s, 1H, arom), 6,60 (s, 1H, arom), 5,12 (d, 1H, J = 16,36 Hz), 5,03 (dd, 1H, J = 16,20 e 1,60 Hz), 4,87 (s, 1H), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,60 (s, 3H, OCH₃), 2,44 (s, 3H, SCH₃). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 170,69; 169,56; 148,69; 146,45; 143,01; 140,33; 136,52; 128,57; 125,93; 113,82; 112,23; 101,83; 101,20; 65,67; 55,85; 55,83; 36,15; 14,55. HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₁₆NO₇: 370,0961; encontrado: 370,0915.



9-(3,4-dimetoxifenil)-6,7-dimetoxi-3,9-diidro-1H-furo[3,4-b]cromen-1-ona (5e):

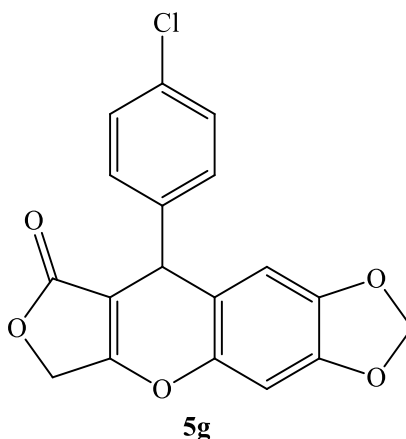
222,72 mg (0,58 mmol), 58%. Pf = 175 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 6,92 (d, 1H, arom, *J* = 2,03 Hz), 6,89 (s, 1H, arom), 6,85 (d, 1H, arom, *J* = 8,31 Hz), 6,68 (dd, H, arom, *J* = 8,62 e 2,05 Hz), 6,67 (s, 1H, arom), 5,13 (d, 1H, *J* = 16,21 Hz), 5,03 (dd, 1H, *J* = 16,17 e 1,60 Hz), 4,83 (sl, 1H, arom), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,62 (s, 3H, OCH₃). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 170,77; 169,49; 148,56; 148,55; 147,61; 146,34; 142,88; 136,24; 119,86; 114,20; 112,25; 111,88; 111,72; 101,95; 101,12; 65,61; 55,82; 55,52; 55,39; 36,23. HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₁O₇: 384,1209; encontrado: 384,1274.



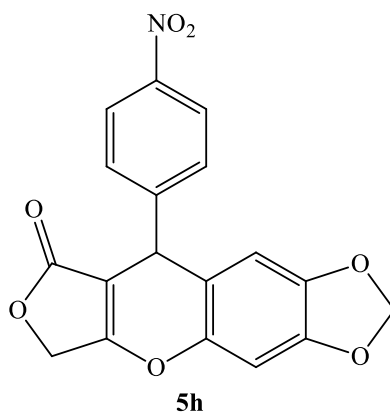
6,7-dimetoxi-9-(3-metoxifenil)-3,9-diidro-1H-furo[3,4-b]cromen-1-ona (5f):

205,90 mg (0,58 mmol), 58%. Pf = 180 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,22 (t, 1H, arom, *J* = 7,99 Hz), 6,91 (s, 1H, arom), 6,85 (t, 1H, arom, *J* = 1,92 Hz), 6,79 (dd, 2H, arom, *J* = 7,94 e 2,07 Hz), 6,65 (s, 1H, arom), 5,14 (d, 1H, *J* = 16,25 Hz), 5,04 (dd, 1H, *J* = 16,17 e

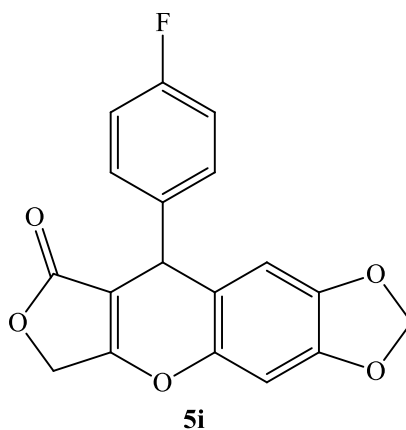
1,55Hz), 4,86 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 170,70; 169,70; 159,28; 148,68; 146,38; 145,20; 142,96; 129,57; 120,12; 114,20; 113,81; 112,23; 111,74; 101,81; 101,20; 65,68; 55,85; 54,98; 36,63. HRMS (ESI $^+$): m/z [M+H] $^+$ calculado para C $_{20}$ H $_{19}$ O $_6$: 355,1086; encontrado: 355,1176.



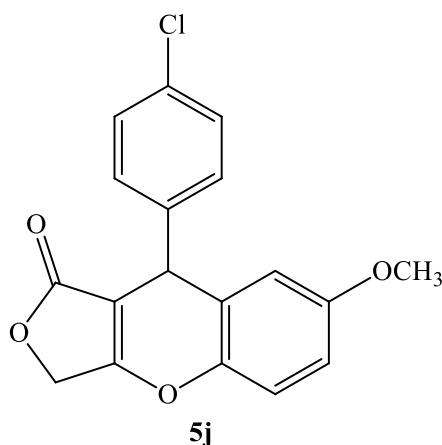
9-(4-clorofenil)-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]cromen-8(9H)-ona (5g): 164,64 mg (0,48 mmol), 48%. Pf = 194 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7,38 (d, 2H, arom, J = 8,51 Hz), 7,30 (d, 2H, arom, J = 8,51 Hz), 6,98 (s, 1H, arom), 6,59 (s, 1H, arom), 6,05 (d, 1H, J = 0,84 Hz), 5,99 (d, 1H, J = 0,81 Hz), 5,11 (d, 1H, J = 16,37 Hz), 5,04 (dd, 1H, J = 16,23 e 1,63 Hz), 4,93 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 170,53; 169,71; 147,20; 145,03; 143,71; 142,60; 131,62; 129,93; 128,48; 115,011; 108,45; 102,08; 101,31; 98,69; 65,76; 36,31. HRMS (ESI $^+$): m/z [M+H] $^+$ calculado para C $_{18}$ H $_{12}$ ClO $_5$: 343,0373; encontrado: 343,0364.



9-(4-nitrofenil)-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]cromen-8(9H)-ona (5h): 194,70 mg (0,55 mmol), 55%. Pf = 275 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,18 (dd, 2H, arom, J = 8,78 e 1,94Hz), 7,58 (dd, 2H, arom, J = 8,79 e 1,94Hz), 7,02 (s, 1H, arom), 6,60 (s, 1H, arom), 6,07 (d, 1H, J = 0,794Hz), 6,00 (d, 1H, J = 0,794Hz), 5,11 (m, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 170,43; 170,04; 150,72; 147,46; 146,52; 145,16; 143,81; 129,49; 123,76; 114,11; 108,44; 102,18; 100,85; 98,87; 65,93; 36,68. HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₂NO₇: 354,0646; encontrado: 354,0604.



9-(4-fluorofenil)-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]cromen-8(9H)-ona (5i): 150,42 mg (0,46 mmol), 46%. Pf = 201 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,30 (m, 2H, arom), 7,14 (m, 2H, arom), 6,97 (s, 1H, arom), 6,59 (s, 1H, arom), 6,05 (d, 1H, J = 0,885Hz), 5,99 (d, 1H, J = 0,833Hz), 5,05 (m, 2H), 4,92 (s, 1H). HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₂FO₅: 327,0668; encontrado: 326,0670.



9-(4-clorofenil)-7-metoxi-3,9-diidro-1H-furo[3,4-b]cromen-1-ona (5j): 105,28 mg (0,32 mmol), 32%. Pf = 152 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,38 (dd, 2H, arom, J= 6,54 e 1,94Hz), 7,32 (dd, 2H, arom, J= 6,61 e 2,03Hz), 7,25 (d, 1H, arom, J= 9,01Hz), 6,91 (dd, 1H, arom, J= 9,01Hz e 3,02Hz), 6,32 (d, 1H, arom, J= 2,95Hz), 5,11 (t, 2H, J= 15,77Hz), 5,03 (s, 1H), 3,66 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 170,62; 169,96; 156,55; 143,15; 142,46; 131,64; 129,94; 128,52; 123,89; 118,25; 115,16; 114,22; 101,02; 65,83; 55,47; 36,39. HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₄ClO₄: 329,0581; encontrado: 329,0585.

Os rendimentos apresentados na Tabela 4 demonstram que a natureza do grupo substituinte do aldeído aromático exerce grande influência sobre o rendimento do produto da reação. Nos casos em que o grupo tem efeito doador de elétrons observa-se uma queda drástica na formação do derivado **5** e um forte aumento na quantidade de subprodutos. O composto sintetizado em maior rendimento foi o **5c** obtido a partir do aldeído contendo o grupo NO₂ que é fortemente sacador de elétrons (Tabela 4). Ainda que Cl e F sejam grupos sacadores de elétrons pelo efeito indutivo, também são doadores de elétrons por efeito de ressonância, por isso, a carbonila nesses aldeídos é menos eletrofílica do que no caso do NO₂ e os derivados **5a** e **5b** foram obtidos em menores rendimentos em relação a **5c**. O caráter eletrofílico da carbonila do aldeído é bastante reduzido quando se encontra

sob a influência de um grupo substituinte doador de elétrons, tornando-se um alvo menos suscetível ao ataque do fenol, dessa forma a primeira etapa da reação, em que ocorre a formação do intermediário I (Esquema 2) ocorre de forma mais lenta, e os materiais de partida ficam mais tempo disponíveis no frasco reacional para formar subprodutos em reações secundárias.

Entretanto, a reação também sofre influência do tipo de fenol utilizado, tanto em relação à natureza do substituinte (doador de elétrons) quanto da posição que ocupam no anel aromático. O que se concluiu a partir dos resultados da Tabela 4 é que para melhores rendimentos o fenol deve conter um grupo doador de elétrons em posição *meta* à hidroxila do fenol para ativar o carbono, *orto* à hidroxila, na reação de substituição eletrofílica. O ataque do fenol ao aldeído para formar o intermediário I ocorre pelo carbono na posição *orto* em relação à hidroxila e que também é ativado pelo grupo doador de elétrons que se encontra em posição *para* a esse carbono. No entanto, as reações realizadas com sesamol (**2b**) apresentaram rendimentos bem menores em comparação às reações com 3,4-dimetoxi-fenol (**2a**) utilizando os mesmos aldeídos (Tabela 4, Reações 7, 8 e 9). Isso foi atribuído ao fato de que em todas as reações utilizando sesamol (**2b**) em condições ácidas, houve decomposição desse reagente (observado por CCD) com a formação de inúmeros subprodutos. Esses resultados estão de acordo com trabalhos realizados anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa utilizando materiais de partida contendo o grupo benzometilenodioxí em condições envolvendo meio ácido e aquecimento.⁷⁵

Na reação em que se utilizou o 4-metoxifenol o produto **5j** foi obtido em menor rendimento dentre todos os outros, isso acontece, pois, nesse fenol o substituinte está em posição *para* em relação à hidroxila e, apesar do grupo metoxi ser doador de elétrons, a posição que ocupa no anel aromático não contribui da mesma forma que os outros fenóis, substituídos em *meta*, para ativar o carbono que ataca o aldeído. Como essa reação é mais

lenta, reações secundárias acontecem favorecendo a formação de subprodutos o que explica o menor rendimento para o derivado **5j**.

Por meio das reações descritas foi possível obter os compostos **5** de maneira mais eficiente do que os protocolos descritos por Jurd (1997)⁶⁵ e Frackenpohl et al (2009)⁶⁶, que utilizaram rotas sintéticas com várias etapas, conforme descrito nos Esquemas 15 e 16. A síntese multicomponente de compostos análogos a **5** é descrita na literatura usando dimedona como composto dicarbonílico,^{69,78} porém não há relatos na literatura de síntese multicomponente de análogos em que o composto dicarbonílico é o ácido tetrônico. A dimedona é uma dicetona cujos hidrogênios α às duas carbonilas são mais ácidos em comparação aos do ácido tetrônico, que é um β -cetoéster. Sob as condições utilizadas nos trabalhos publicados, a formação do enolato da dimedona é mais rápida que do ácido tetrônico.⁷⁹ A facilidade de formação do enolato a partir da dimedona, nas condições utilizadas pelos autores, torna a reação de ataque desse enolato ao respectivo intermediário **I** (Esquema 18, mas com a dimedona) mais rápida. Além disso, o naftol usado como fenol é mais reativo para sofrer reações de substituição eletrofílica devido ao maior efeito doador de elétrons do segundo anel benzeno, o que torna também essa reação para formação do respectivo intermediário **I** mais rápida (Esquema 18) diminuindo a chance de reações secundárias. É possível verificar a partir das diferenças citada que as condições reacionais utilizadas para a obtenção dos derivados provenientes das reações com a dimedona não se aplicam à obtenção daqueles em que o composto dicarbonílico é o ácido tetrônico.

Dessa forma, nosso estudo relata pela primeira vez a síntese multicomponente assistida por ultrassom para essa classe de compostos. Demonstramos as vantagens e limitações da metodologia, sendo que esse estudo abre possibilidades para a síntese dirigida de novas estruturas, principalmente aquelas contendo grupos sacadores de

elétrons proveniente do aldeído aromático. A facilidade de obtenção desses compostos pela rota sintética desenvolvida nesse trabalho pode viabilizar a investigação biológica desses derivados em diferentes ensaios para atividades ainda não descritas, bem como aprimorar estudos para os quais esses compostos já se mostram ativos como em ensaios *in vitro* e *in vivo* contra linhagens de células tumorais.

5. CONCLUSÕES

- O uso do $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como promotor tornou possível a reação usando o ácido tetrônico como composto dicarbonílico para a síntese dos compostos **5a-5j**;
- O uso da RMC para síntese desses derivados **5** foi muito mais eficiente do que a reação realizada por outros autores na síntese em várias etapas;
- A RMC utilizada mostrou vantagens, como a redução das etapas, apenas uma etapa de purificação e maiores rendimentos, porém também apresentou limitações em relação aos tipos de materiais de partida, principalmente a posição do substituinte doador de elétrons no fenol;
- Aldeídos substituídos com grupos sacadores de elétrons facilitam a reação aumentando o rendimento e os fenóis devem ser substituídos com grupos doadores de elétrons em posições que ativem a reação de substituição eletrofílica que acontece no carbono *orto* em relação à hidroxila do fenol;
- Os rendimentos obtidos e a fácil manipulação da RMC permitem que uma vasta gama de derivados seja obtida, para que esses derivados possam ser avaliados em inúmeros ensaios biológicos contribuindo na busca por moléculas bioativas para o desenvolvimento de novos fármacos.

IMPACTO SOCIAL

A tese desenvolvida teve como objetivo desenvolver uma metodologia mais eficiente para a síntese de moléculas que possuem estrutura carbônica análoga a produtos naturais biologicamente ativos, facilitando o acesso a esses compostos para que possam ser avaliados em inúmeros ensaios biológicos contribuindo assim na busca por novas moléculas para o desenvolvimento de fármacos visando a saúde e bem estar da população.

REFERÊNCIAS

1. Katritzky, A. R., Wayne, C., Scriven, E. F. V. *Comprehensive heterocyclic chemistry* II. **1996**, 2.
2. Prasad, T. et al. Dihydropyrimidinones as potent anticancer agents: Insight into the structure–activity relationship. *Archives of Pharmacal Research*, **2023**, 356(6), 2200664.
3. Choi, J. S. et al. The structure-activity relationship of flavonoids as scavengers of peroxyxynitrite. *Phytotherapy Research*, **2002**, 16(3), 232–235.
4. Li, X. et al. Synthesis, structure–activity relationship, and biological evaluation of quinolines for development of anticancer agents. *Archives of Pharmacal Research*, **2023**, Preproof, e2200673.
5. Sekhri, L. et al. Synthesis of penicillin derivatives and study of their biological antibacterial activities. *Biomedical and Pharmacology Journal*, **2008**, 1(2).
6. Chen, J. et al. Insights into drug discovery from natural products through structural modification. *Fitoterapia*, **2015**, 103, 231–241.
7. Jones, R. A.; Panda, S. S.; Hall, C. D. Quinine conjugates and quinine analogues as potential antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**, 97, 335-355.
8. Chen, Y., Sheng, R., & Zhang, Y. Heterocyclic compounds as potential therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*, **2022**, 229, 114036.
9. Gupta, S., Sharma, S. K. Heterocycles as Anti-Inflammatory Agents: A Review. *Current topics in medicinal chemistry*, **2017**, 17(19), 2140–2179.

10. Sharmal, P. K., Amin A., M. Kumar, M. A Review: Medicinally Important Nitrogen Sulphur Containing Heterocycles. *The open medicinal chemistry journal*, **2020**, 14, 49-64.
11. Chen, D. et al. Non-noble-metal-based organic emitters for OLED applications. *Materials Science and Engineering R: Reports*, **2020**, 142, 100581.
12. Kumari, S. et al. Pivotal role of nitrogen heterocycles in Alzheimer's disease drug discovery. *Drug Discovery Today*, **2022**, 27(10), 103322.
13. Ilakiyalakshmi, M., Napoleon, A. A. Review on recent development of quinoline for anticancer activities. *Arabian Journal of Chemistry*, **2022**, 15(11), 104168.
14. Thangarasu, P., Selvi, S. T., Manikandan, A. Unveiling novel 2-cyclopropyl-3-ethynyl-4-(4-fluorophenyl)quinolines as GPCR ligands via PI3-kinase/PAR-1 antagonism and platelet aggregation valuations; development of a new class of anticancer drugs with thrombolytic effects. *Bioorganic Chemistry*, **2018**, 81, 468–480.
15. Momo, C. H. K. et al. New pyran derivative with antioxidant and anticancer properties isolated from the probiotic *Lactobacillus plantarum* H24 strain. *Natural Product Research*, **2022**, 36(4), 909–917.
16. Le-Nhat-Thuy, G. et al. Synthesis and biological evaluation of novel benzo[a]pyridazino[3,4-c]phenazine derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2021**, 43, 128054.
17. Salehian, F. et al. A review: Biologically active 3,4-heterocycle-fused coumarins. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2021**, 212, 113034.
18. Almalki, F. A. An overview of structure-based activity outcomes of pyran derivatives against Alzheimer's disease. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **2023**, 31(6), 998-1018.
19. Török, B., Schäfer, C., Kokel, A. Multicomponent reactions. *Heterogeneous Catalysis in Sustainable Synthesis*, **2022**, 443–489.

20. Hayashi, Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chemical Science*, **2016**, 7, 866.
21. American Chemical Society. 12 Principles of Green Chemistry. Disponível em: <https://www.acs-org.ez87.periodicos.capes.gov.br/greenchemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html>. Acesso em: 01 jun. 2023.
22. Ma, X., Wei, Z. Recent developments in one-pot stepwise synthesis (OPSS) of small molecules. *iScience*, **2022**, 25(9), 105005.
23. Dömling, A. Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. *Chemical Reviews*, **2006**, 106(1), 17–89.
24. Strecker, A. The artificial synthesis of lactic acid and a new homologue of glycine. *Liebigs Annalen der Chemie*, **1850**, 75, 27-45.
25. Hantzsch, A. Synthesis of pyridine derivatives from ethyl acetoacetate and aldehyde ammonia. *Liebigs Annalen der Chemie*, **1882**, 215, 1-82.
26. Biginelli, P. Ethyl acetoacetate aldehydamide. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1891**, 24, 1317-1319.
27. Mannich, C.; Krosche, W. Condensation product of formaldehyde, ammonia, and antipyrine. *Archiv der Pharmazie*, **1912**, 250, 647-667.
28. Passerini, M. Isonitriles II. Compounds with aldehydes or with ketones and monobasic organic acids. *Gazzetta Chimica Italiana*, **1921**, 51, 181-188.
29. (a) Ugi, I. et. al. Studies on isonitriles. *Angewandte Chemie*, **1965**, 4(6), 472-474. (b) Fouad, M. A., Abdel-Hamid, H., Ayouf, M. S. Two decades of recent advances of Ugi reactions: synthetic and pharmaceutical applications. *RSC Advances*, **2020**, 10, 42644.
30. Quy, D.V., et al. Diastereoselective synthesis of pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazines based on the Biginelli reaction. *Tetrahedron*, **2023**, 134, 133298.

31. Machado, I. V. et al. Greener organic synthetic methods: Sonochemistry and heterogeneous catalysis promoted multicomponent reactions. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2021**, 78, 105704.
32. Saranya, S. et al, Ultrasound irradiation in heterocycle synthesis: An overview. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2021**, 58(8), 1570-1580.
33. Adhikari, A., Bhakta, S., Ghosh, T. Microwave-assisted synthesis of bioactive heterocycles: An overview. *Tetrahedron*, **2022**, 126, 133085.
34. Borah, B. et al. Recent advances in the microwave- and ultrasound-assisted green synthesis of coumarin-heterocycles. *Arabian Journal of Chemistry*, **2022**, 15(3), 103654.
35. Dolzhenko, A. V. Microwave-assisted multicomponent reactions. Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science: *Microwaves in Organic Synthesis*, **2021**, 205–229.
36. Santos, F. A. et al. Synthesis and luminescent properties of new naphthoquinoline lactone derivatives. *Journal of Luminescence*, **2020**, 227, 117547.
37. Tangeti, V. S. et al. Synthesis of C3-dihydrofuran substituted coumarins via multicomponent approach. *Synthetic Communications*, **2016**, 46(7), 613-619.
38. Gharat, N. N., Rathod, V. K. Ultrasound-assisted organic synthesis. Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science: Sonochemical Organic Synthesis, **2020**, 1–41.
39. Jadhav, C., Khillare, L. D., Bhosle, M, R. Efficient sonochemical protocol for the facile synthesis of dipyrimido-dihydropyridine and pyrimido[4,5-d]pyrimidines in aqueous β -cyclodextrin. *Synthetic Communications*, **2018**, 48(3), 233–246.
40. Pagadala, R., Maddila, S., Jonnalagadda, S. B. Ultrasonic-mediated catalyst-free rapid protocol for the multicomponent synthesis of dihydroquinoline derivatives in aqueous media. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **2014**, 7(2), 131-136.

41. Auria-Luna, F. et al. Ultrasound-assisted multicomponent synthesis of 4H-pyrans in water and DNA binding studies. *Scientific Reports*, **2020**, 10, 11594.
42. Katiyar, M. K. et al. Synthetic strategies and pharmacological activities of chromene and its derivatives: An overview. *Journal of Molecular Structure*, **2022**, 1263, 133012.
43. Singh, M., Kaur, M., Silakari, O. Flavones: An important scaffold for medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, 84, 206-239.
44. Raj, V., Lee, J. 2H/4H-Chromenes—A Versatile Biologically Attractive Scaffold. *Frontiers in Chemistry*, 2020, 8, 623.
45. Wang, J. et al. Structure-based discovery of an organic compound that binds Bcl-2 protein and induces apoptosis of tumor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **2020**, 97(13), 7124–7129.
46. Rao, M. S. et al. A Greener Synthesis of 2-Aminochromenes in Ionic Liquid and Evaluation of Their Antiproliferative Activities. *Chemistry & Biology Interface*, **2012**, 2, 362-372.
47. El-Azm, F. S. M. et al. Synthesis of new benzo[f]chromene-based heterocycles targeting anti-proliferative activity. *Journal of the Iranian Chemical Society*, **2021**, 18, 1081–1092.
48. Parthiban, A. Synthesis, in vitro and in silico anti-proliferative activity of 4-aryl-4H-chromene derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **2016**, 25, 1308–1315.
49. Ghorab, M. M. et al. Analogue based drug design, synthesis, molecular docking and anticancer evaluation of novel chromene sulfonamide hybrids as aromatase inhibitors and apoptosis enhancers. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2016**, 124, 946-958.
50. Costa, M. et al. Biological importance of structurally diversified chromenes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2016**, 123, 487-507.

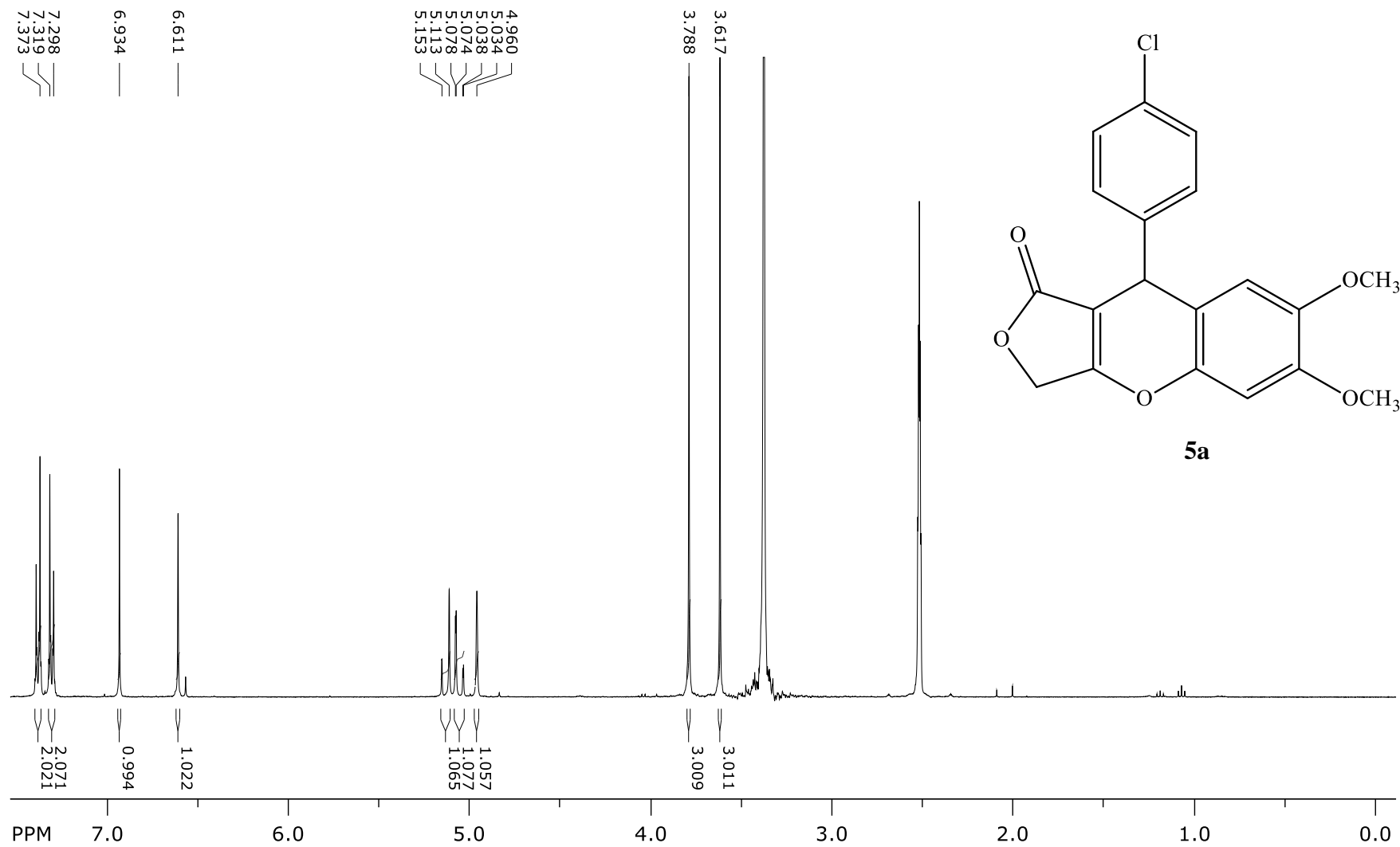
51. Katiyar, M. K. et al. Synthetic strategies and pharmacological activities of chromene and its derivatives: An overview. *Journal of Molecular Structure*, **2022**, 1263, 133012.
52. Sun, Y. et al. Three new cytotoxic aryltetralin lignans from *Sinopodophyllum emodi*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2011**, 21(12), 3794-3797.
53. Zhou, J. et al. Lignans from *Bupleurum marginatum* and their antioxidant activity. *Natural Product Research*, **2022**, 36(19), 5016–5021.
54. Cao, J., et al. Arylnaphthalide lignans from *Saussurea medusa* and their anti-inflammatory activities. *Arabian Journal of Chemistry*, **2022**, 15(10), 104155.
55. Xu, X. et al. Plant-derived lignans as potential antiviral agents: a systematic review. *Phytochemistry Reviews*, **2022**, 21(1), 239-289.
56. Clark, P. I., Slevin, M. L. The clinical pharmacology of etoposide and teniposide. *Clinical Pharmacokinetics*, **1987**, 12(4), 223.
57. Laurentiz, R. S. et al. Synthesis and antibacterial activity of new lactone 1,4-dihydroquinoline derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 2018, 27, 1074–1084.
58. Hitotsuyanagi, Y. et al. Synthesis of 4-Oxa-2-azapodophyllotoxin, a novel analog of the antitumor lignan podophyllotoxin. *Tetrahedron Letters*, 1994, 35(50), 9401-9402.
59. Chernysheva, N. B., et al. Synthesis and comparative evaluation of 4-oxa- and 4-azapodophyllotoxins as antiproliferative microtubule destabilizing agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2012**, 22(7), 2590–2593.
60. Pagadala, R. et al, Ultrasound-assisted multicomponent synthesis of heterocycles in water – A review. *Arabian Journal of Chemistry*, **2022**, 15(1), 103544.
61. Baral, N. et al. Microwave-Assisted Rapid and Efficient Synthesis of New Series of Chromene-Based 1,2,4-Oxadiazole Derivatives and Evaluation of Antibacterial Activity with Molecular Docking Investigation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2019**, 56(2), 552-565.

- 62.** Abdolmohammadi, S., Mirzab, B., Vessally, E. Immobilized TiO₂ nanoparticles on carbon nanotubes: an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of chromeno[b]pyridine derivatives under ultrasonic irradiation. *RSC Advances*, **2019**, 9, 41868.
- 63.** Mohammadrezaei, M., Mohebat, R., Tabatabaee, M. Microwave-assisted Multi-component Domino Reaction for the Green Synthesis of Novel Benzo[a]pyrano[3',4':5,6]pyrano[2,3-c]phenazines Using H₃PW₁₂O₄₀ as Efficient, Cost-effective and Recyclable Catalyst. *Organic Preparations and Procedures International*, **2019**, 51, 477–485.
- 64.** Zarabi, M. F., Naeimi, H. Ultrasound Promoted Synthesis of Benzo[a]pyrano-[2,3-c]phenazines Using Multisulfonic Acid Hyperbranched Polyglycerol Functionalized Graphene Oxide as a Novel and Reusable Catalyst. *Polycyclic aromatic compounds*, **2021**, 41(6), 1299–1318.
- 65.** Jurd, L. New Anti-tumor Agents. 3. Phenolic Benzopyran Lactone and Amine Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1997**, 34, 601.
- 66.** Frackenpohl, J. et al. Insecticidal heterolignans-Tubuline polymerization inhibitors with activity against chewing pests. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2009**, 17(12), 4160–4184.
- 67.** Saeid, A., Chojnacka, K. Sulfuric Acid. *Encyclopedia of Toxicology*, **2014**, 3, 424-426.
- 68.** Boyd, M. R. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Development Research*, **1995**, 34, 91.
- 69.** Charif, I. E., Mekelleche, S. M., Villemin D. J. Theor. *Comput. Chem*, **2010**, 9, 1021-1032.

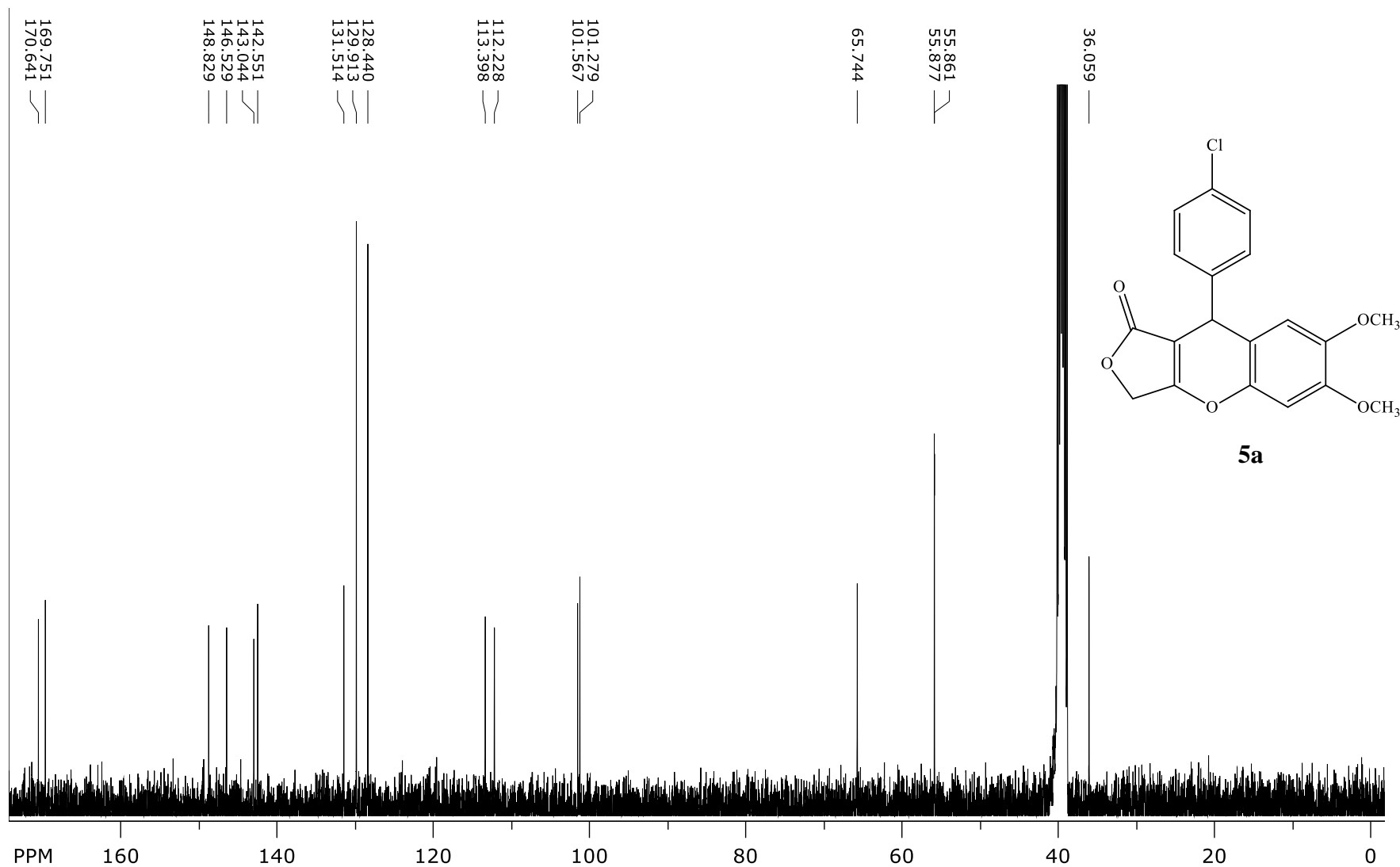
70. Gao, S., Tsai, C. H., Yao, C. A Simple and Green Approach for the Synthesis of Tetrahydrobenzo[*a*]-xanthen-11-one Derivatives Using Tetrabutyl Ammonium Fluoride in Water. *Synlett*, **2009**, 6, 0949–0954.
71. Shitole, N. V. A Simple and Green Synthesis of Tetrahydrobenzo[*a*]-xanthen-11-one Using PEG-400 as Efficient and Recyclable Reaction Media. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **2011**, 32(1), 35-36.
72. Orang, N. S. et al. Para toluenesulfonic acid-catalyzed one-pot, three-component synthesis of benzo[5,6]chromeno[3,2-*c*]quinoline compounds in aqueous medium. *Heterocyclic Communications*, **2021**, 27(1), 90-99.
73. Javahershenas, R.; Nikzat, S. Recent advances in the multicomponent synthesis of heterocycles using tetronic acid. *RSC Advances*. **2023**, 13, 16619-16629.
74. Sharma, N., Peddinti, R. K. BF₃·OEt₂ Mediated Regioselective Reaction of Electron-Rich Arenes with 3-Ylidene Oxindoles. *Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 82(2), 918–924.
75. Finêncio, B. M., Santos, F. A., Laurentiz, R. S. Synthesis of β-Arylbutenolides Mediated by BF₃·OMe₂. *Synlett*, **2023**, 34(1), 77-80.
76. Mali, P. R. et al. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions for the Synthesis of Novel Oxindole Derivatives and Their Cytotoxic Properties. *ACS Combinatorial Science*, **2017**, 19(10) 633–639.
77. Mishra, R. et al. Multicomponent Reactions of Arylglyoxal, 4-Hydroxycoumarin, and Cyclic 1,3-C,N-Binucleophiles: Binucleophile-Directed Synthesis of Fused Five- and Six-Membered N-Heterocycles. *European Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 19, 2789-2800.

- 78.** Khurana, J. M. et al. Green Approaches for the Synthesis of 12-Aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[*a*]xanthen-11-ones in Aqueous Media and Under Microwave Irradiation in Solventless Conditions, *Synthetic Communications*, **2012**, 42, 1796-1803.
- 79.** Bunting, J. W. et al. The acidity and tautomerism of β -diketones in aqueous solution. *Canadian Journal of Chemistry*, **1995**, 73(8), 1305-1311.

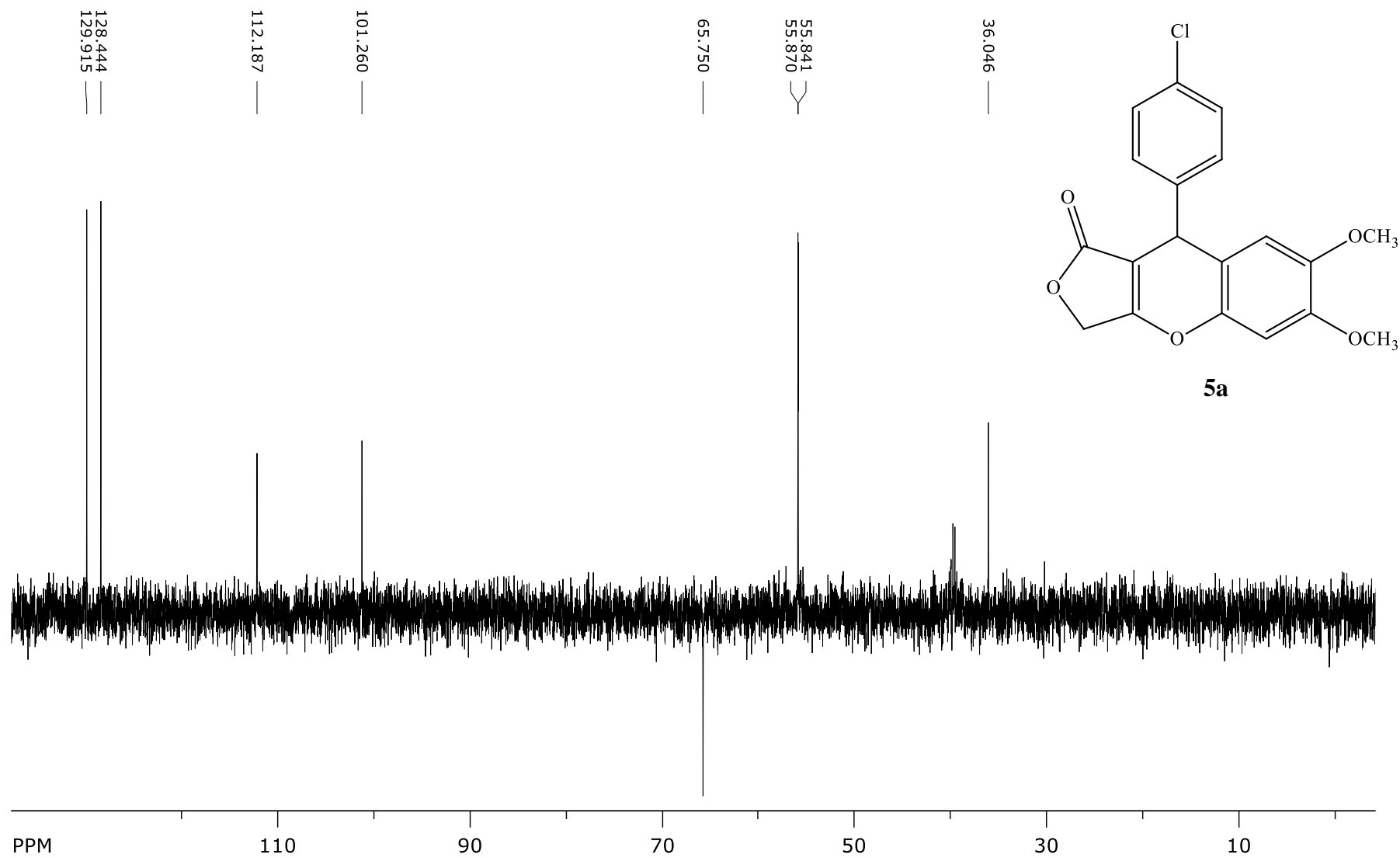
ANEXO



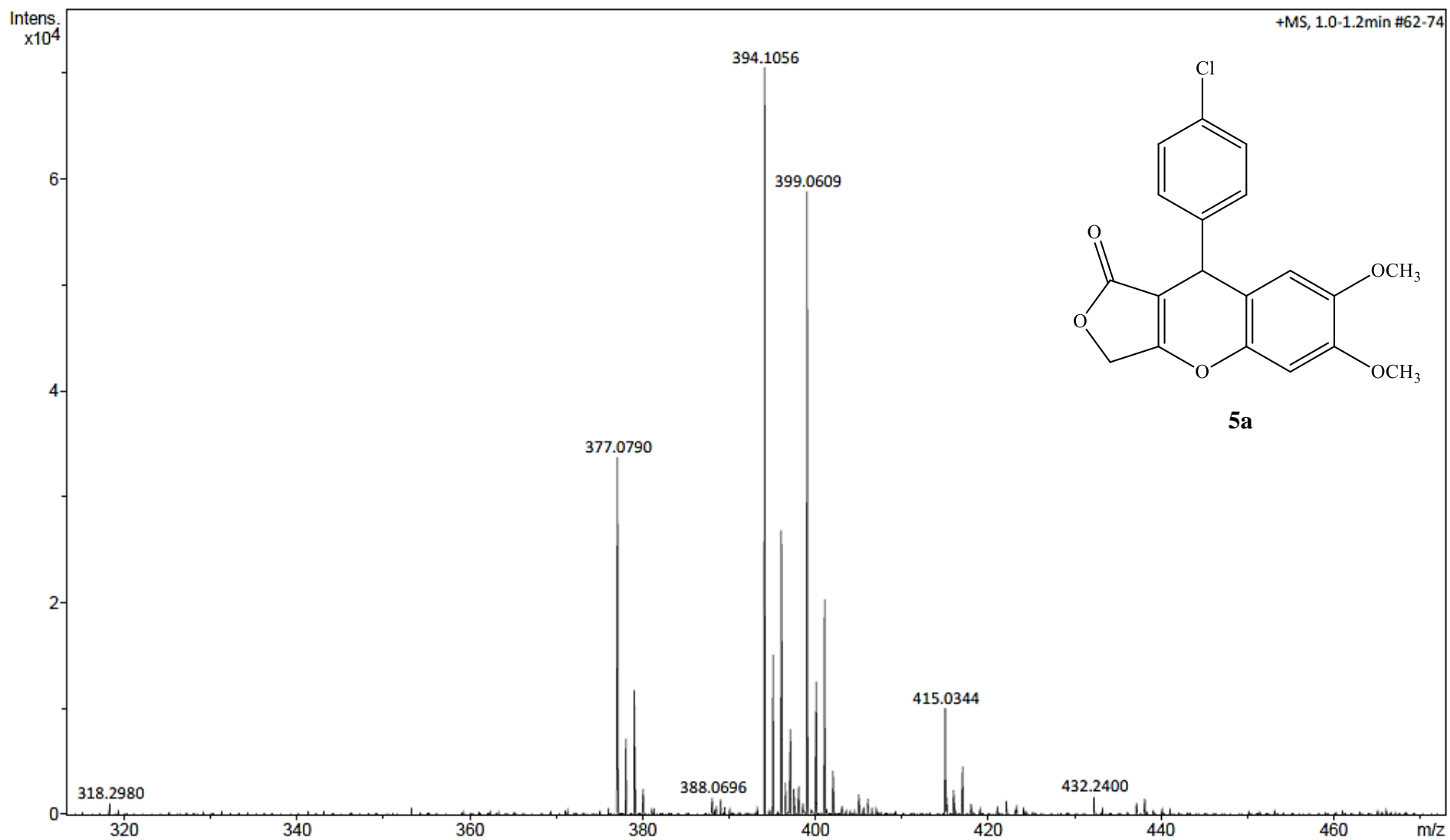
Espectro 1. RMN de ^1H do composto **5a** em DMSO-d_6



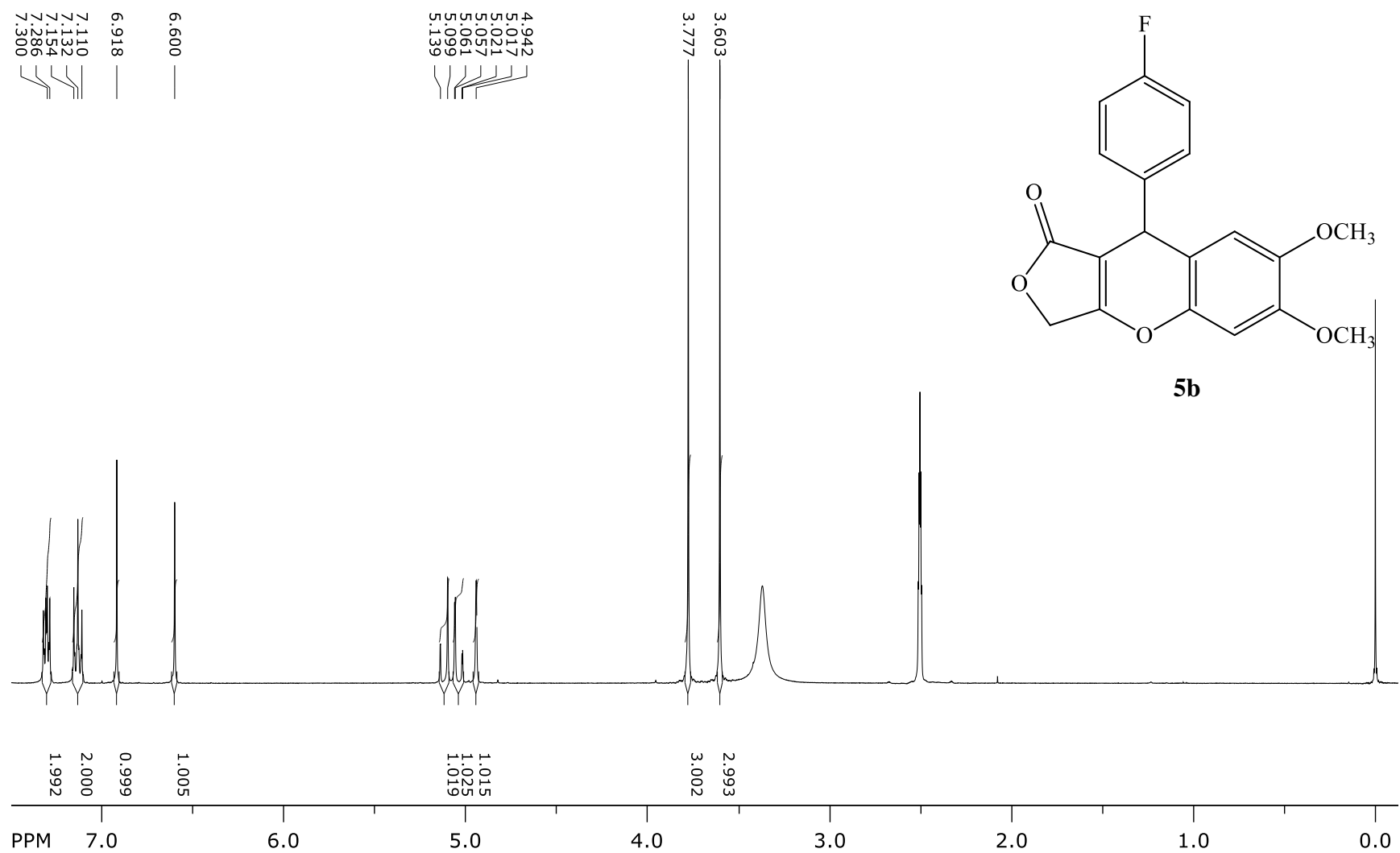
Espectro 2. RMN de ^{13}C do composto **5a** em DMSO-d_6



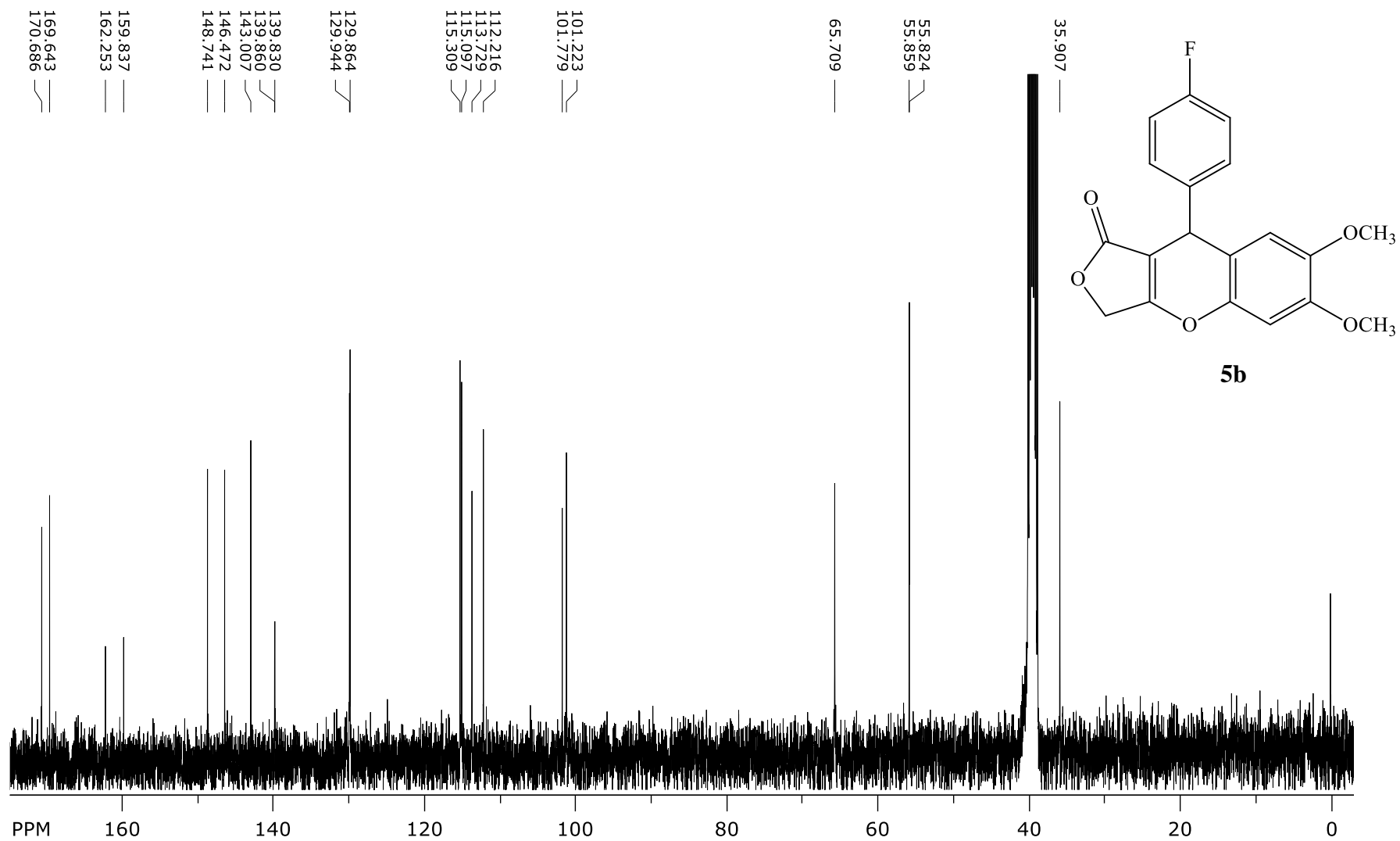
Espectro 3. RMN DEPT-135 do composto **5a** em DMSO-d₆



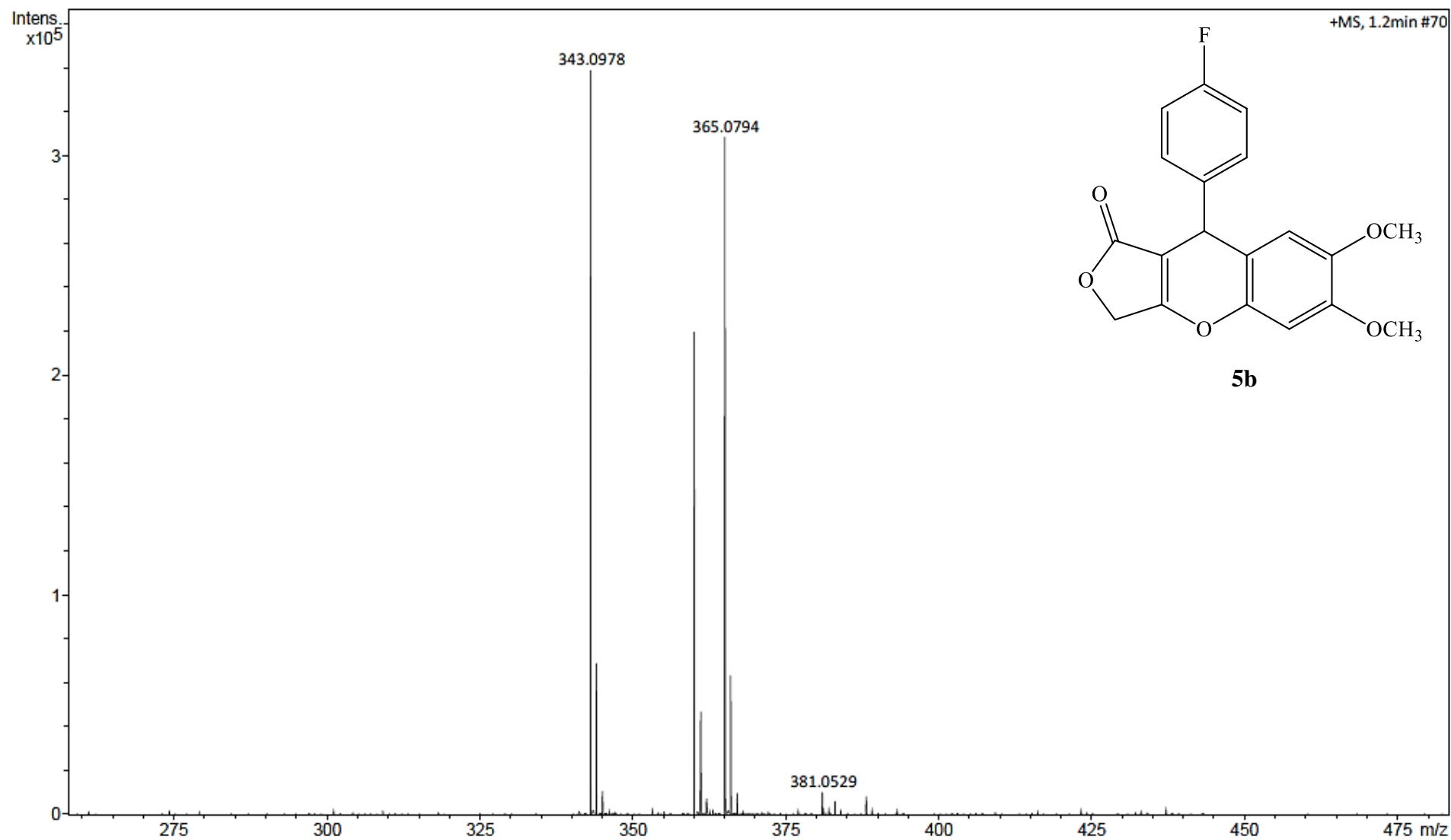
Espectro 4. HRMS do composto **5a** em DMSO



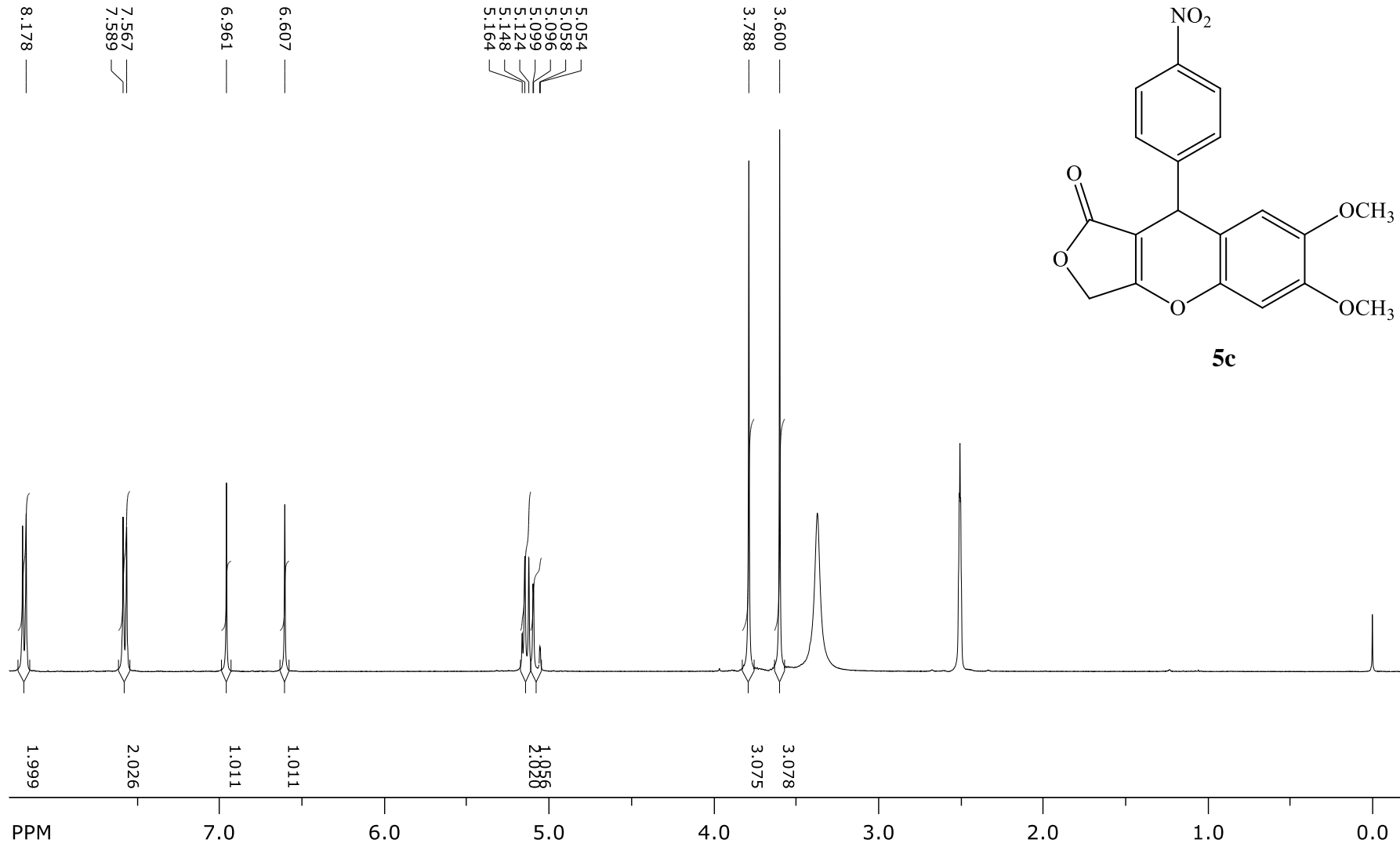
Espectro 5. RMN de ^1H do composto **5b** em DMSO-d_6



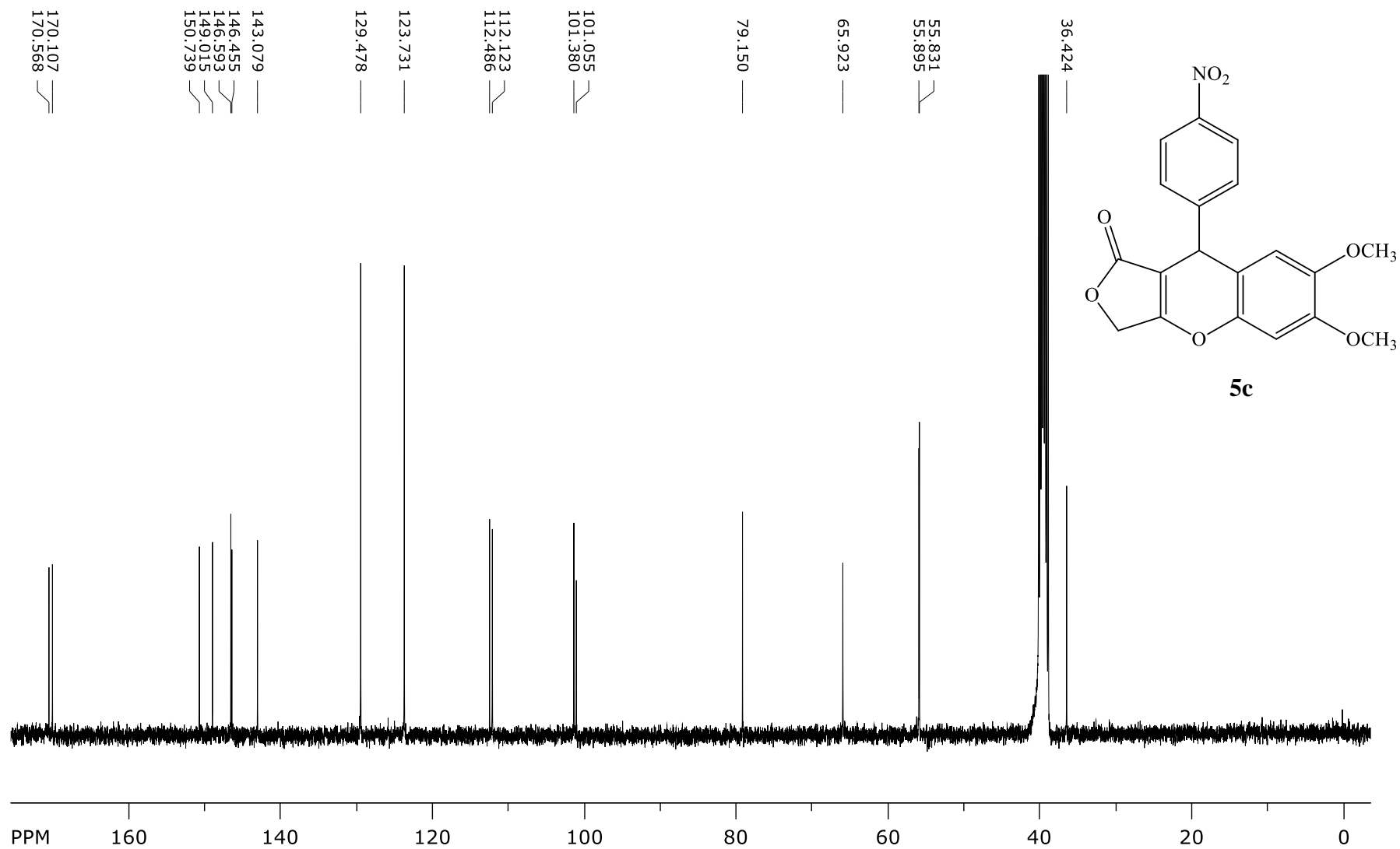
Espectro 6. RMN de ^{13}C do composto **5b** em DMSO-d_6



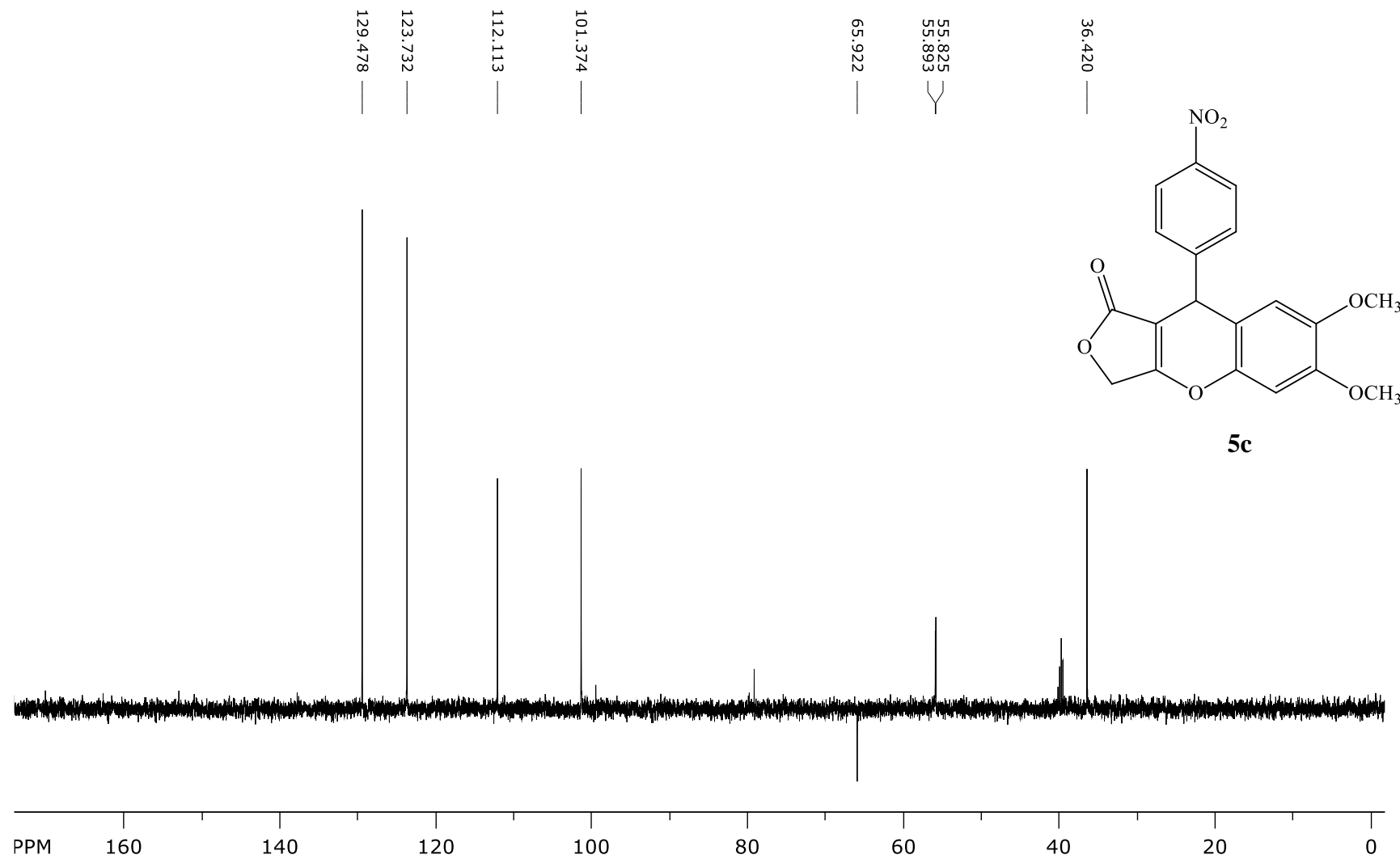
Espectro 7. HRMS do composto **5b** em DMSO



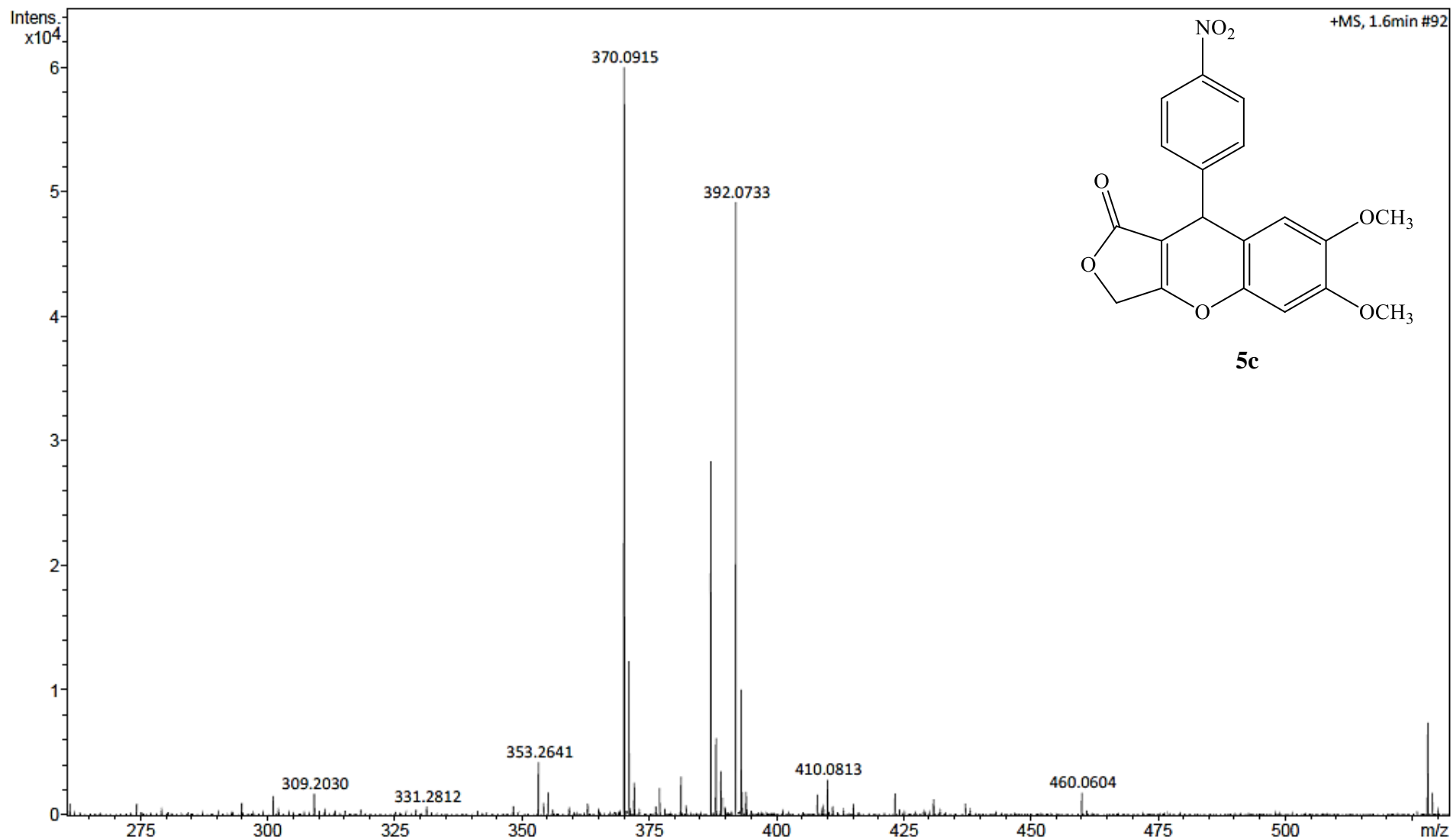
Espectro 8. RMN de ^1H do composto **5c** em DMSO-d_6



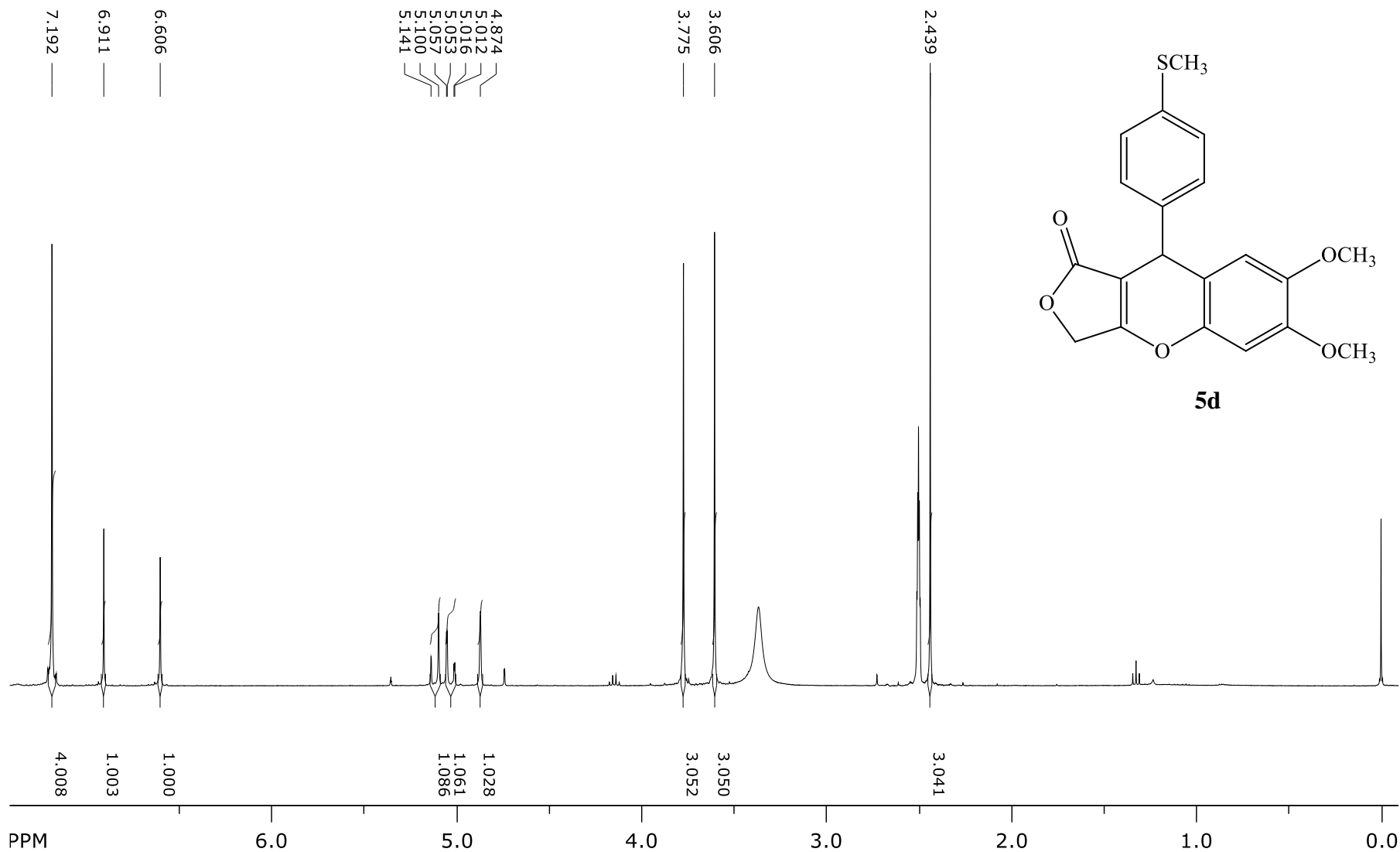
Espectro 9. RMN de ^{13}C do composto **5c** em DMSO-d_6



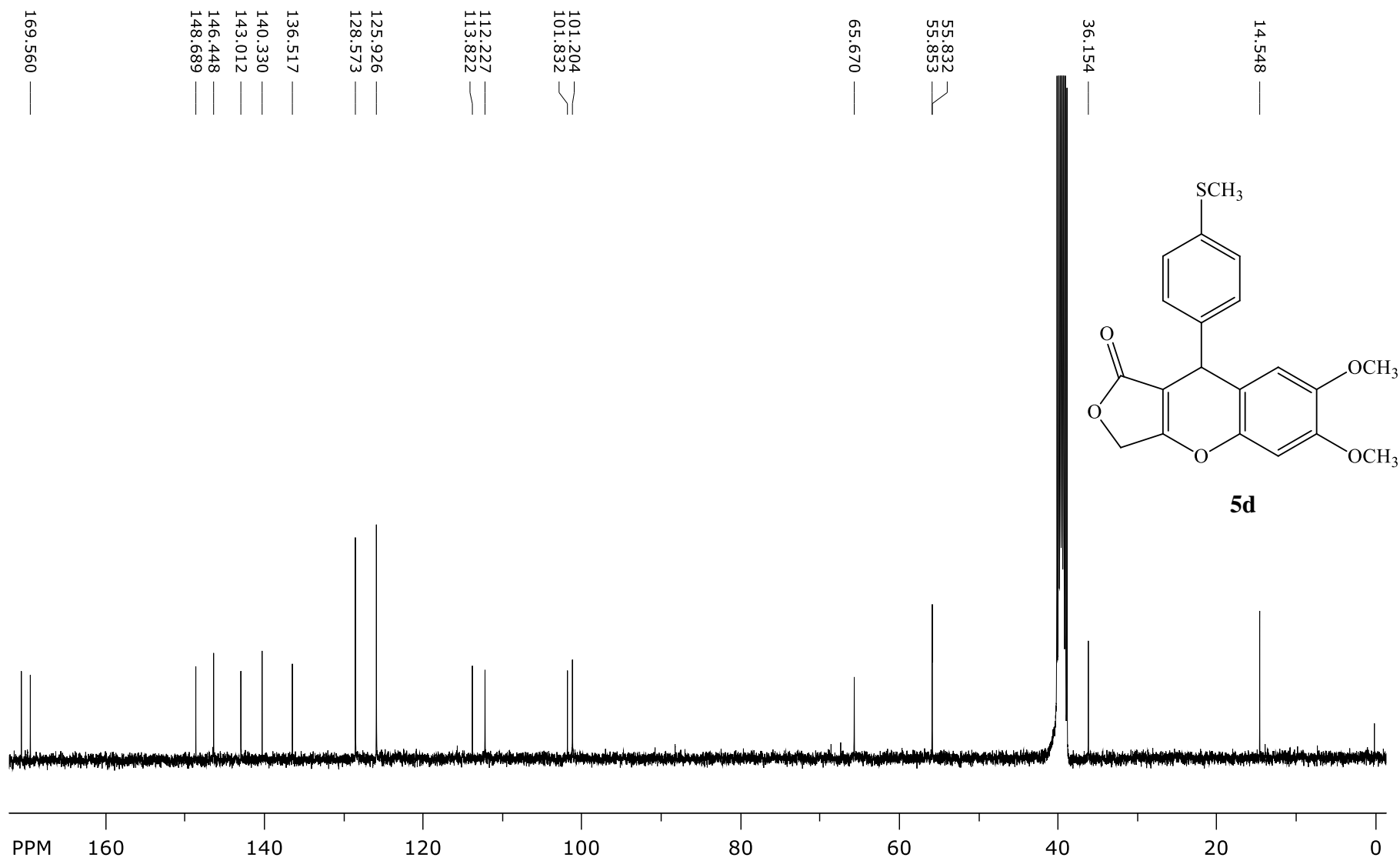
Espectro 10. RMN DEPT-135 do composto **5c** em DMSO-d₆



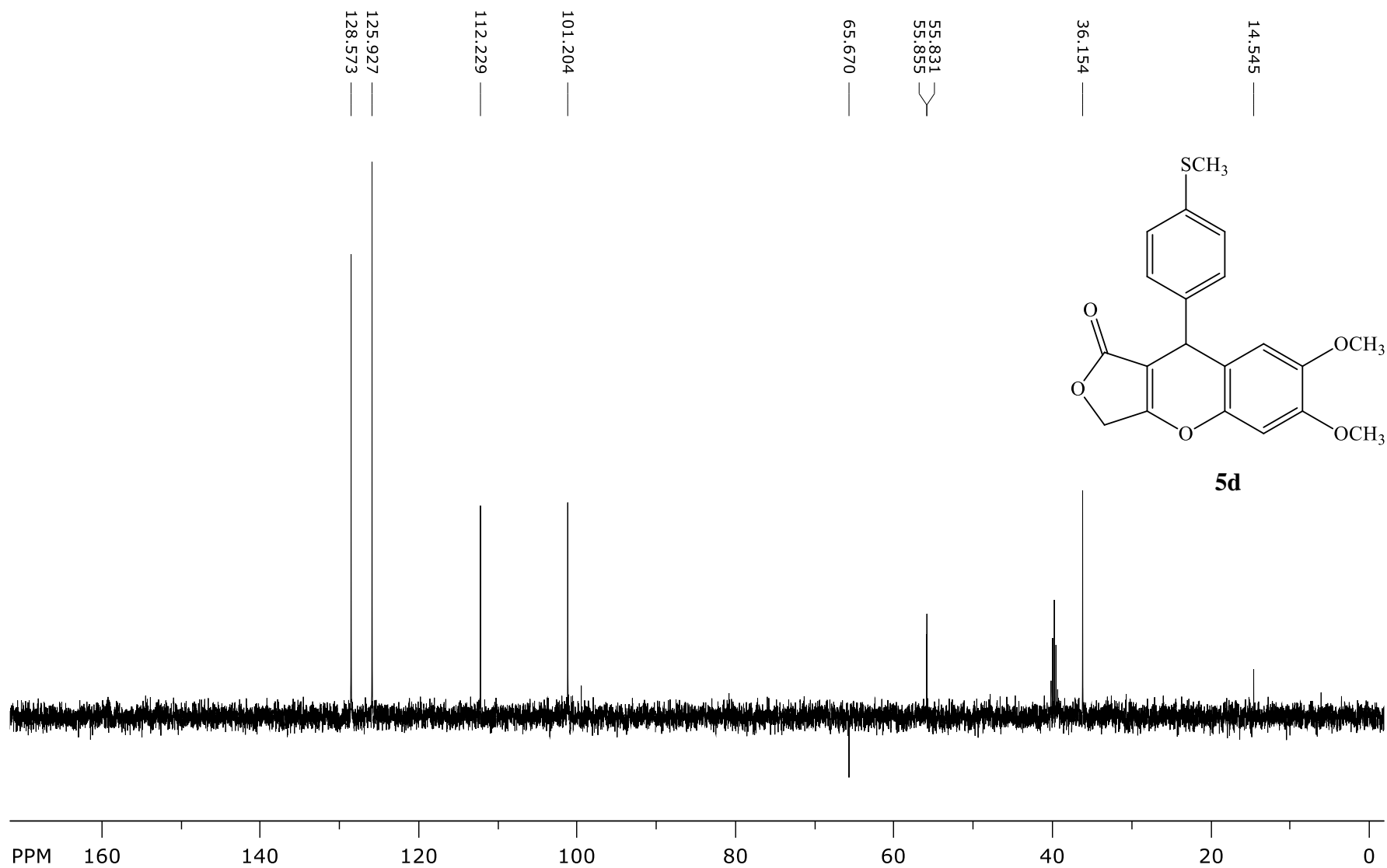
Espectro 11. HRMS do composto **5c** em DMSO



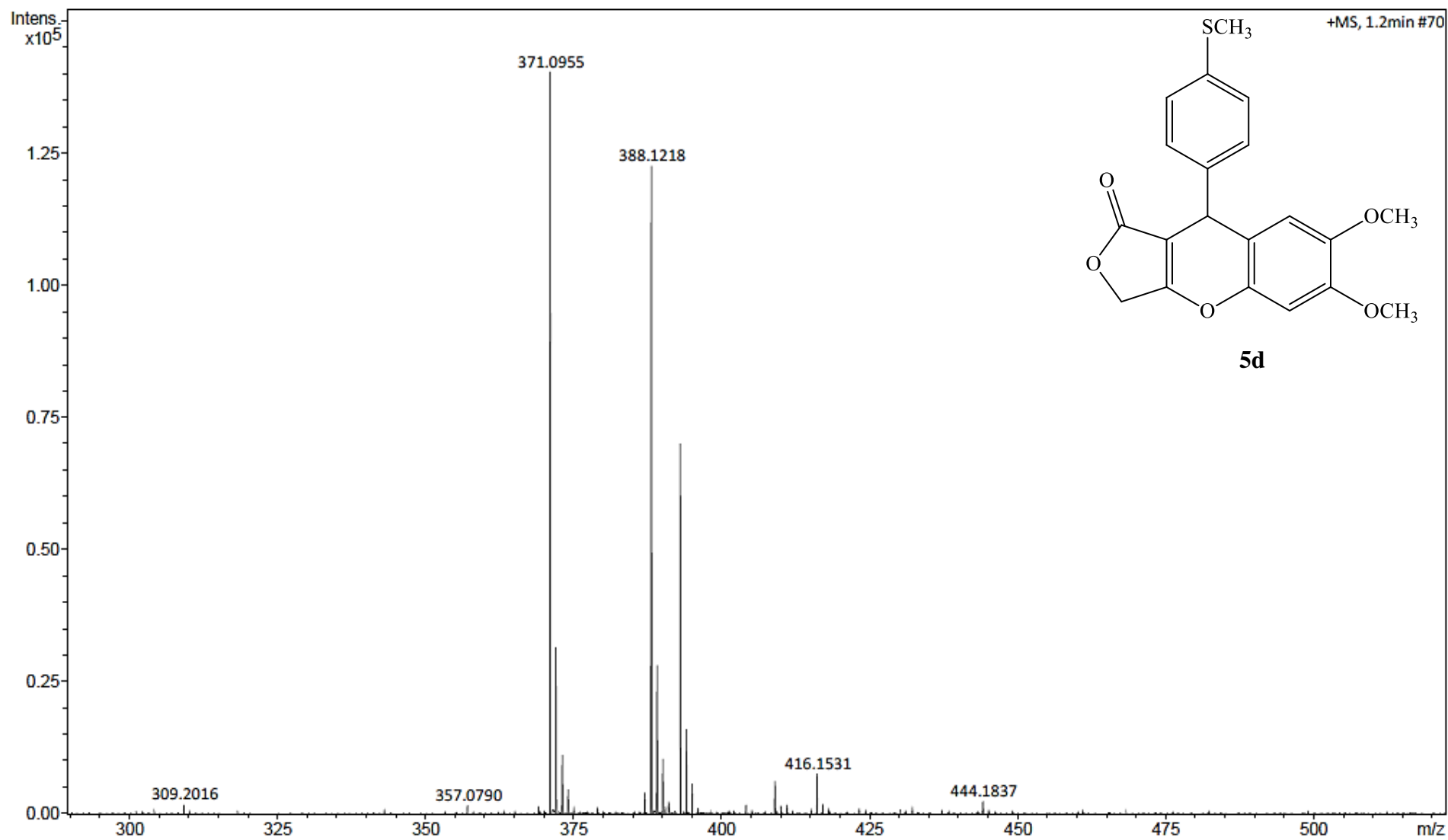
Espectro 12. RMN de ^1H do composto **5d** em DMSO-d_6



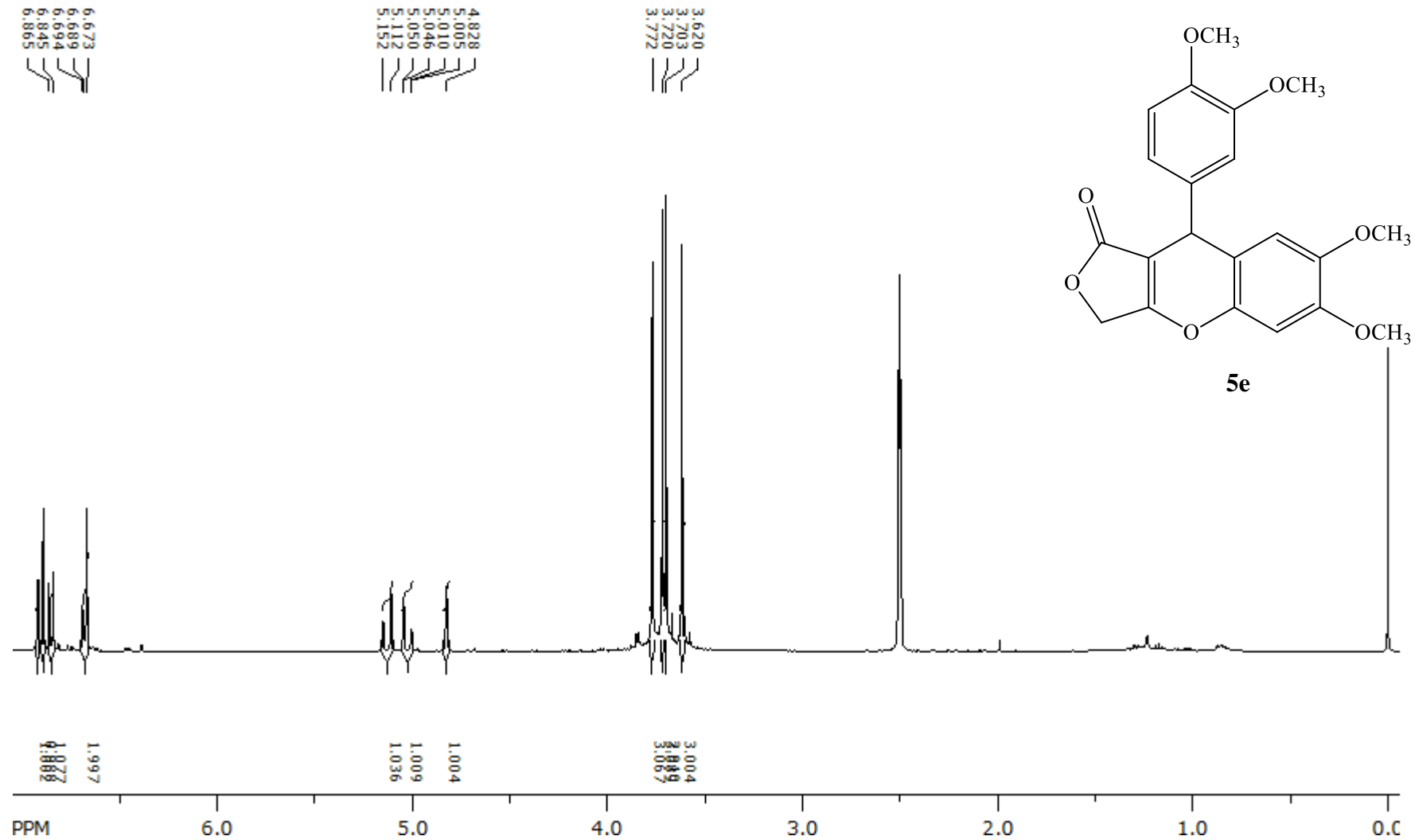
Espectro 13. RMN de ^{13}C do composto **5d** em DMSO-d_6



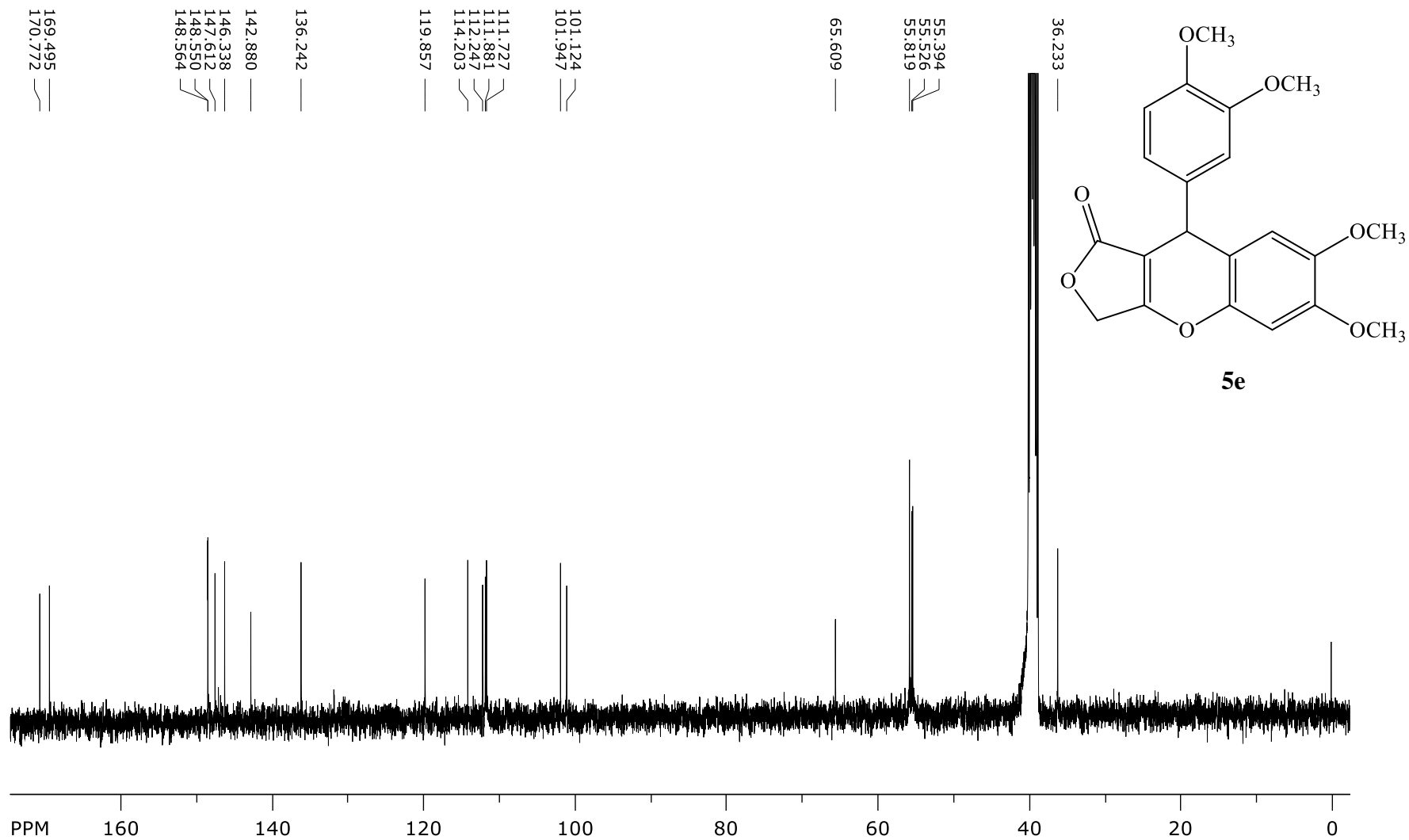
Espectro 14. RMN DEPT-135 do composto **5d** em DMSO-d₆



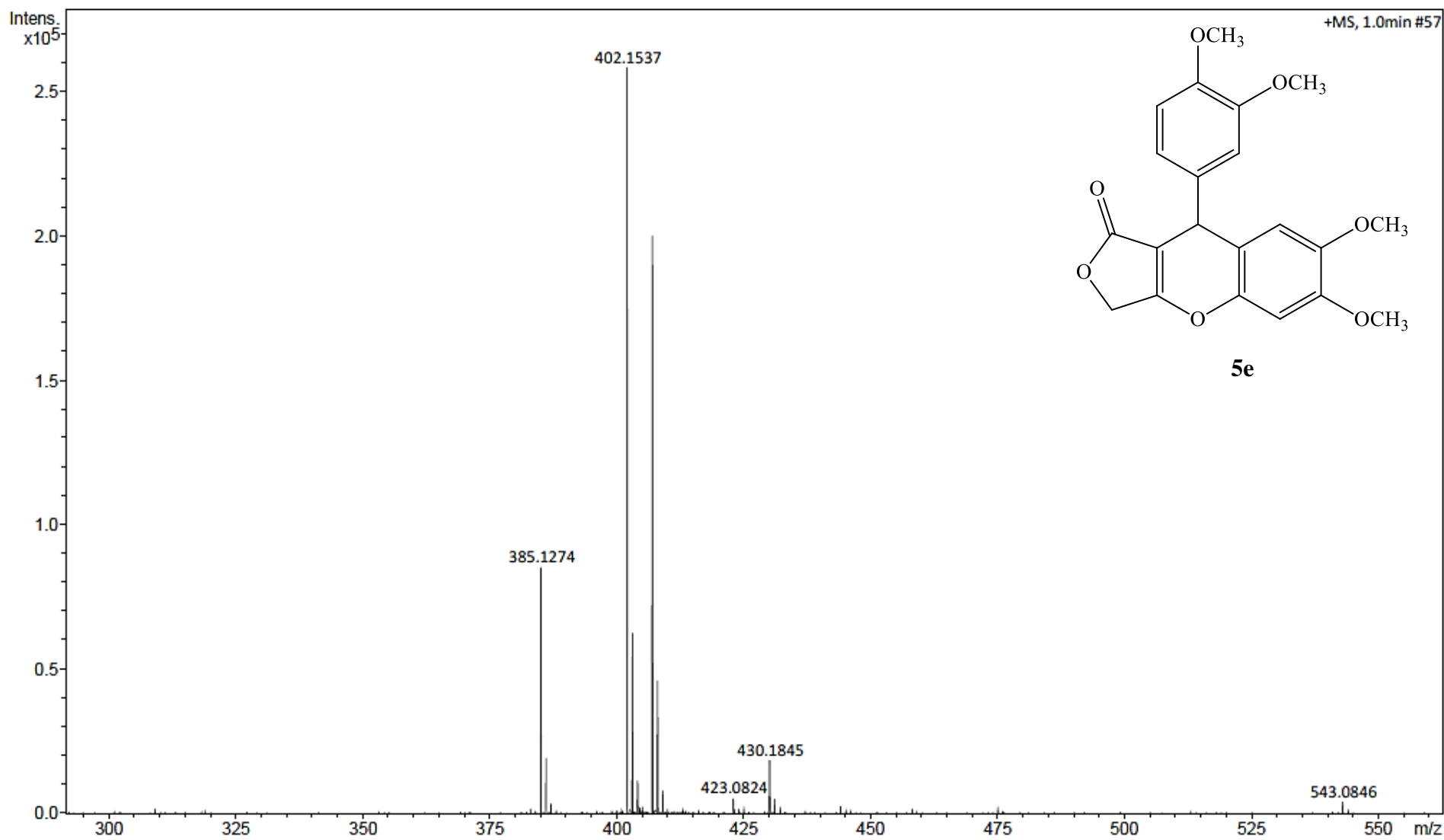
Espectro 15. HRMS do composto **5d** em DMSO



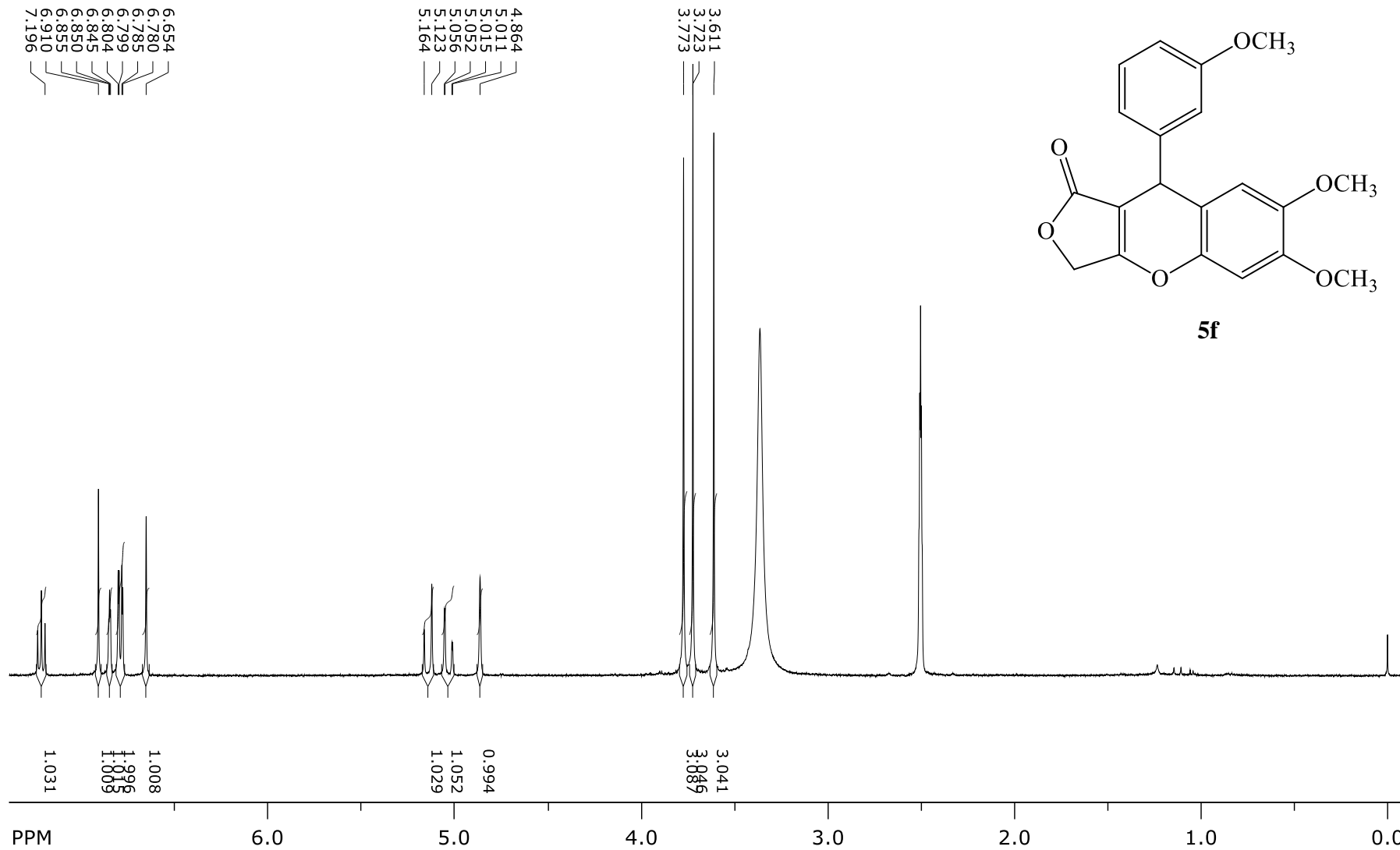
Espectro 16. RMN de ¹H do composto **5e** em DMSO-d₆



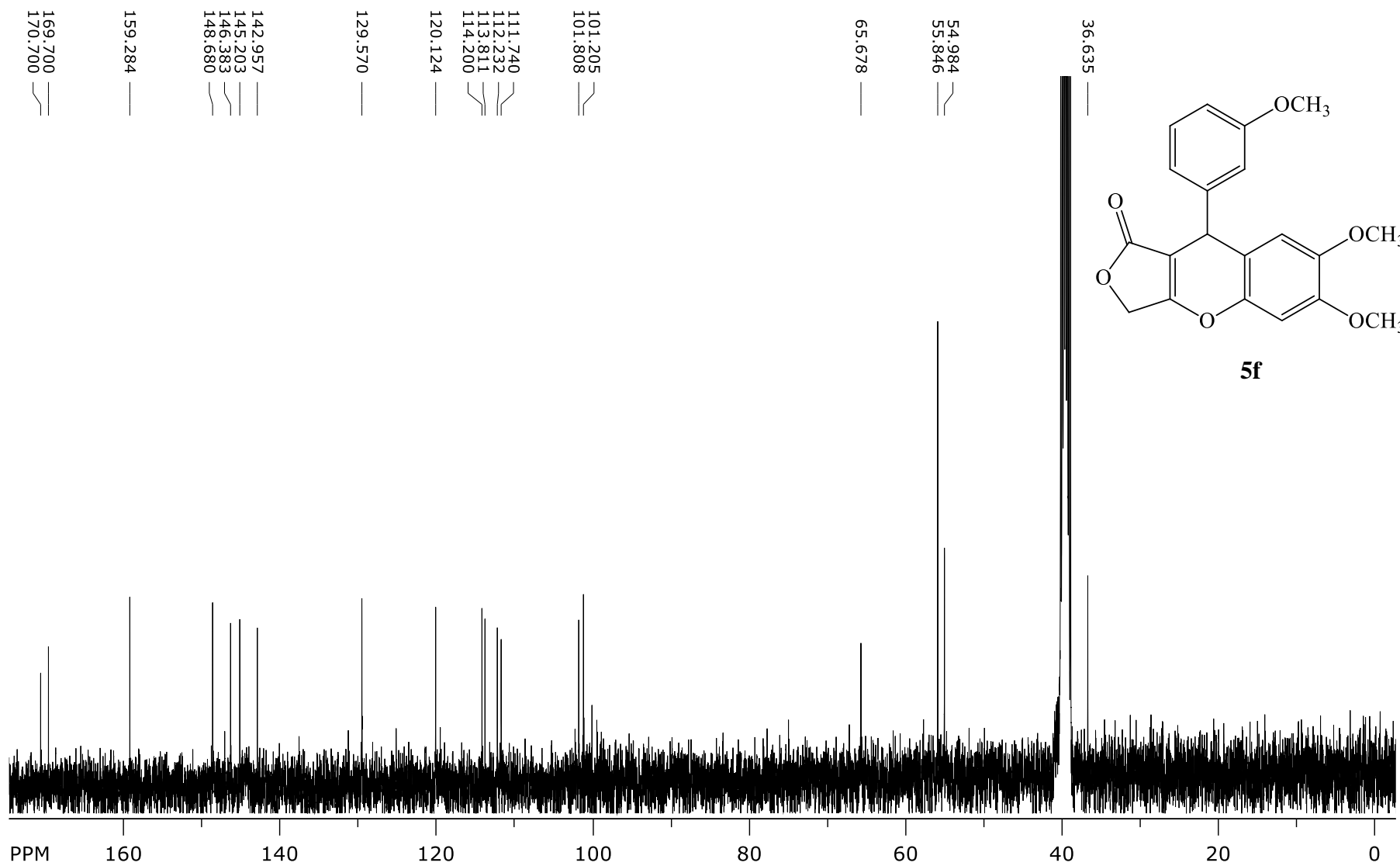
Espectro 17. RMN de ^{13}C do composto **5e** em DMSO-d_6



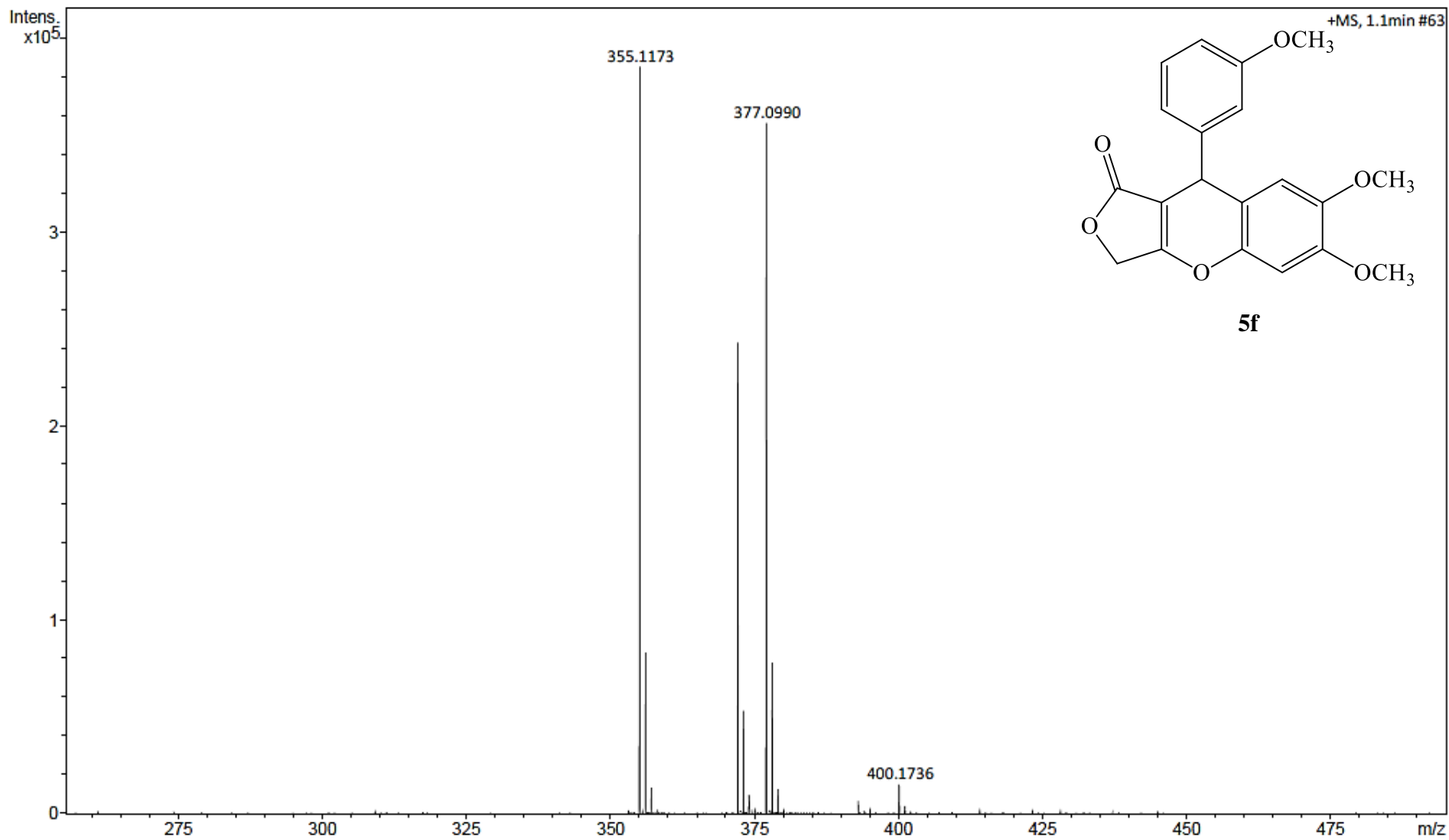
Espectro 18. HRMS do composto **5e** em DMSO



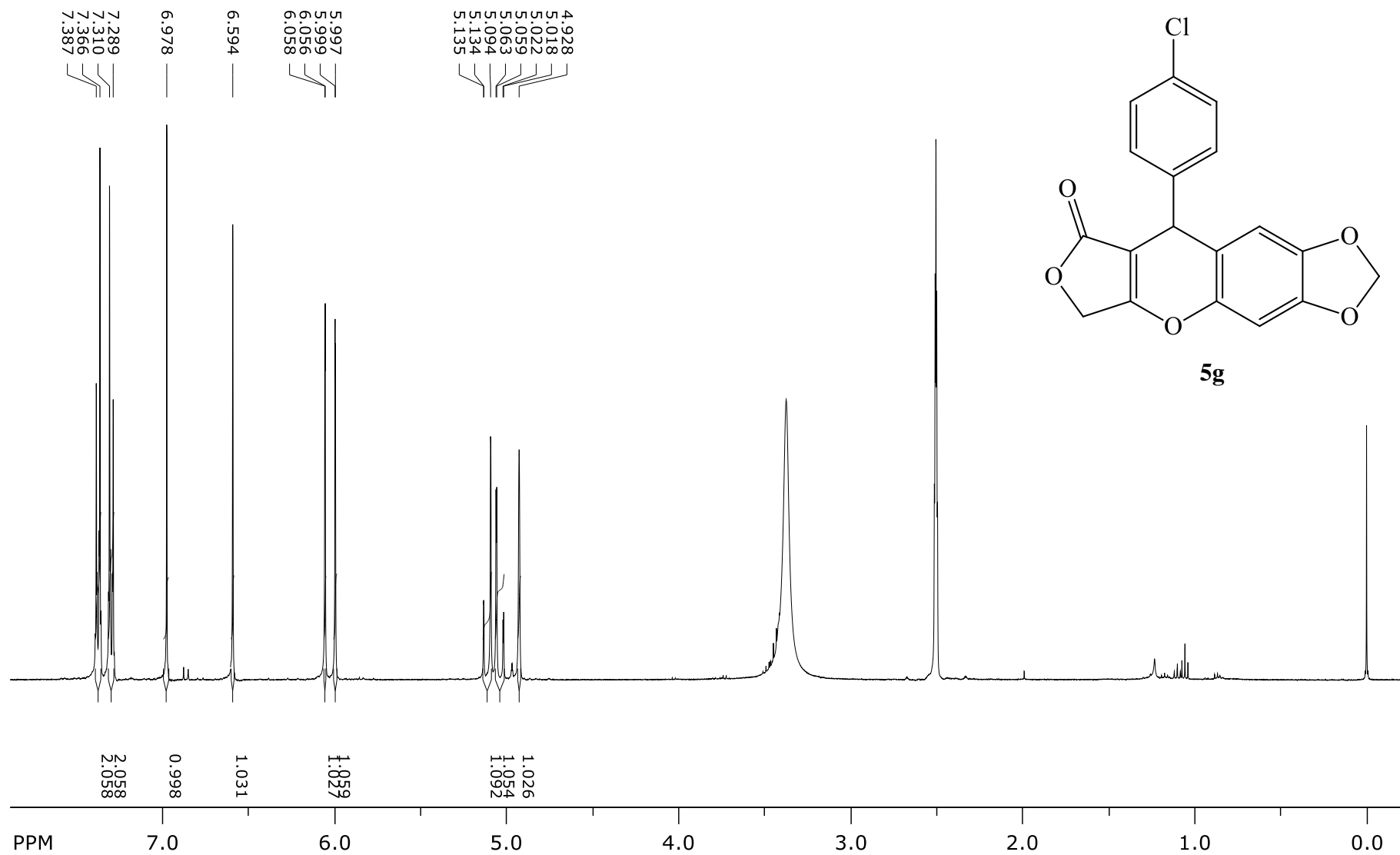
Espectro 19. RMN de ¹H do composto **5f** em DMSO-d₆



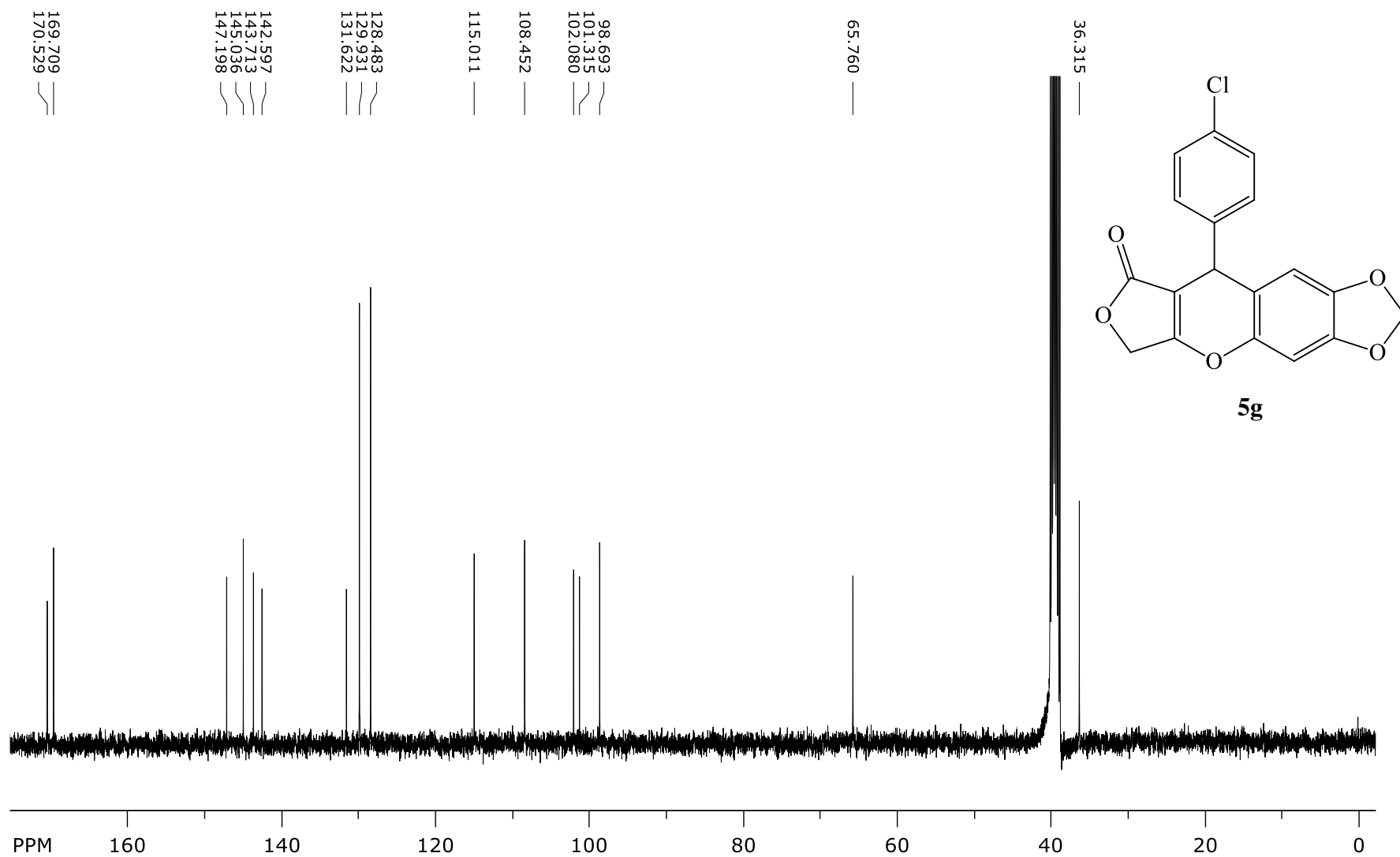
Espectro 20. RMN de ^{13}C do composto **5f** em DMSO-d_6



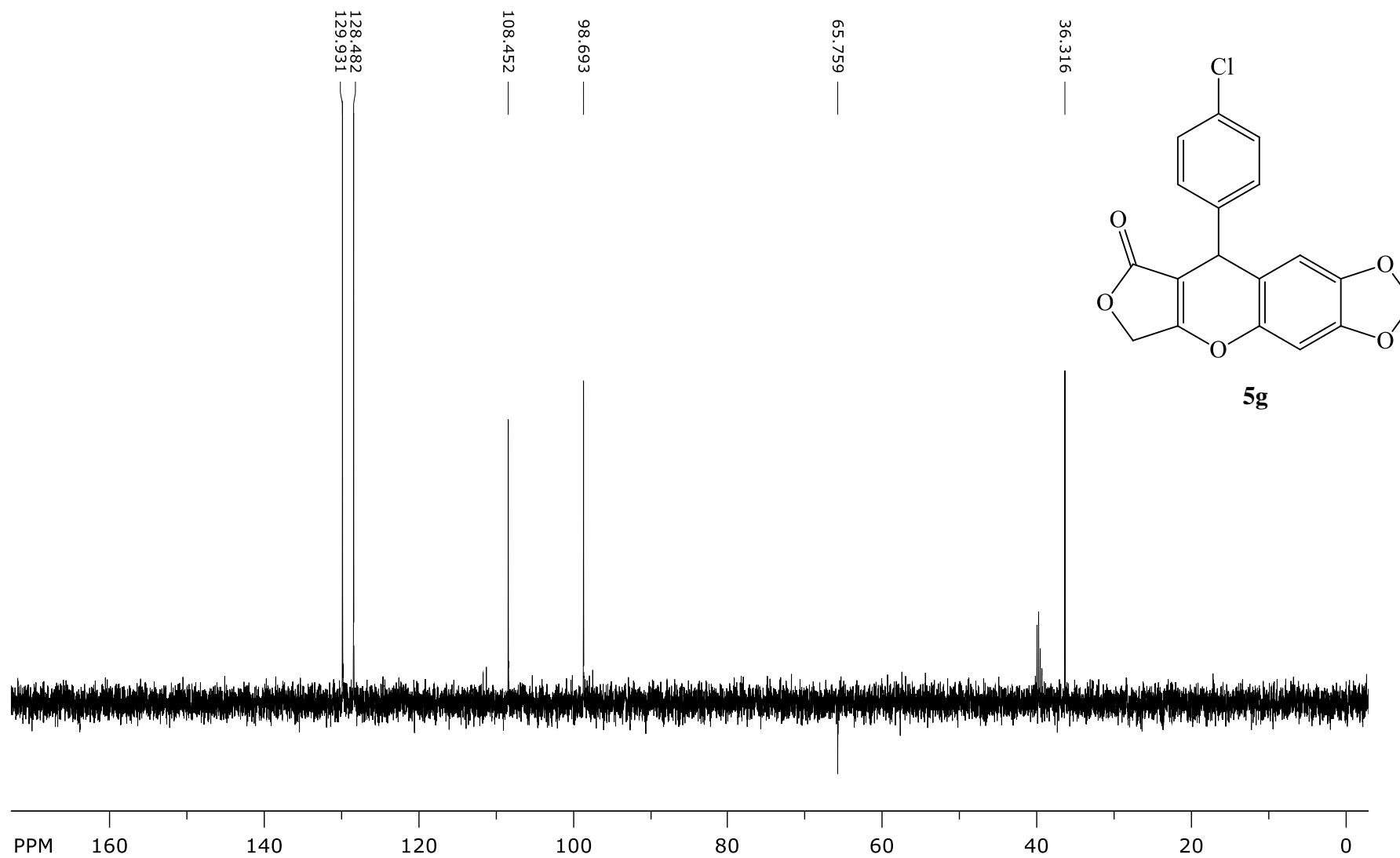
Espectro 21. HRMS do composto **5f** em DMSO



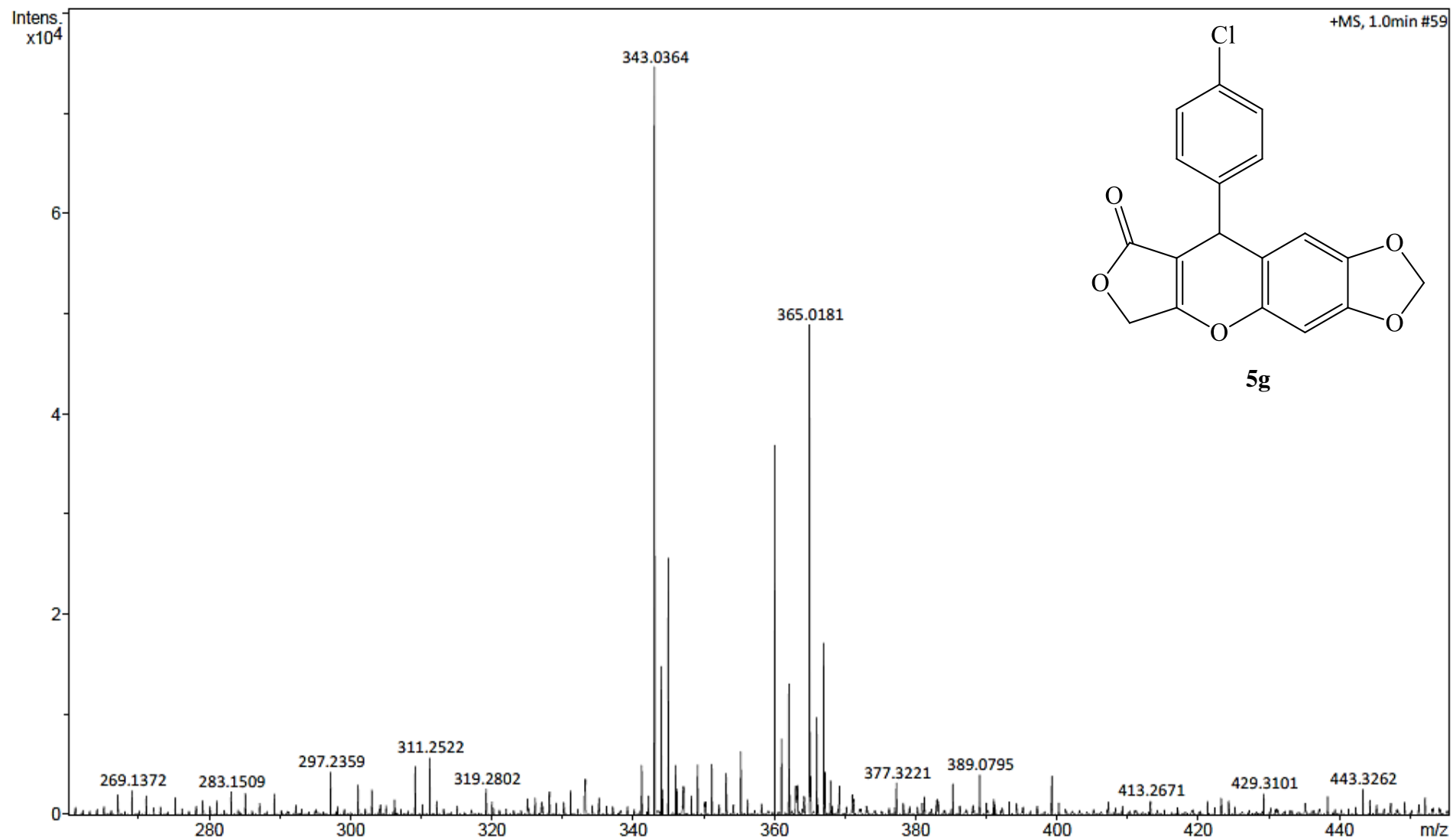
Espectro 22. RMN de ^1H do composto **5g** em DMSO-d_6



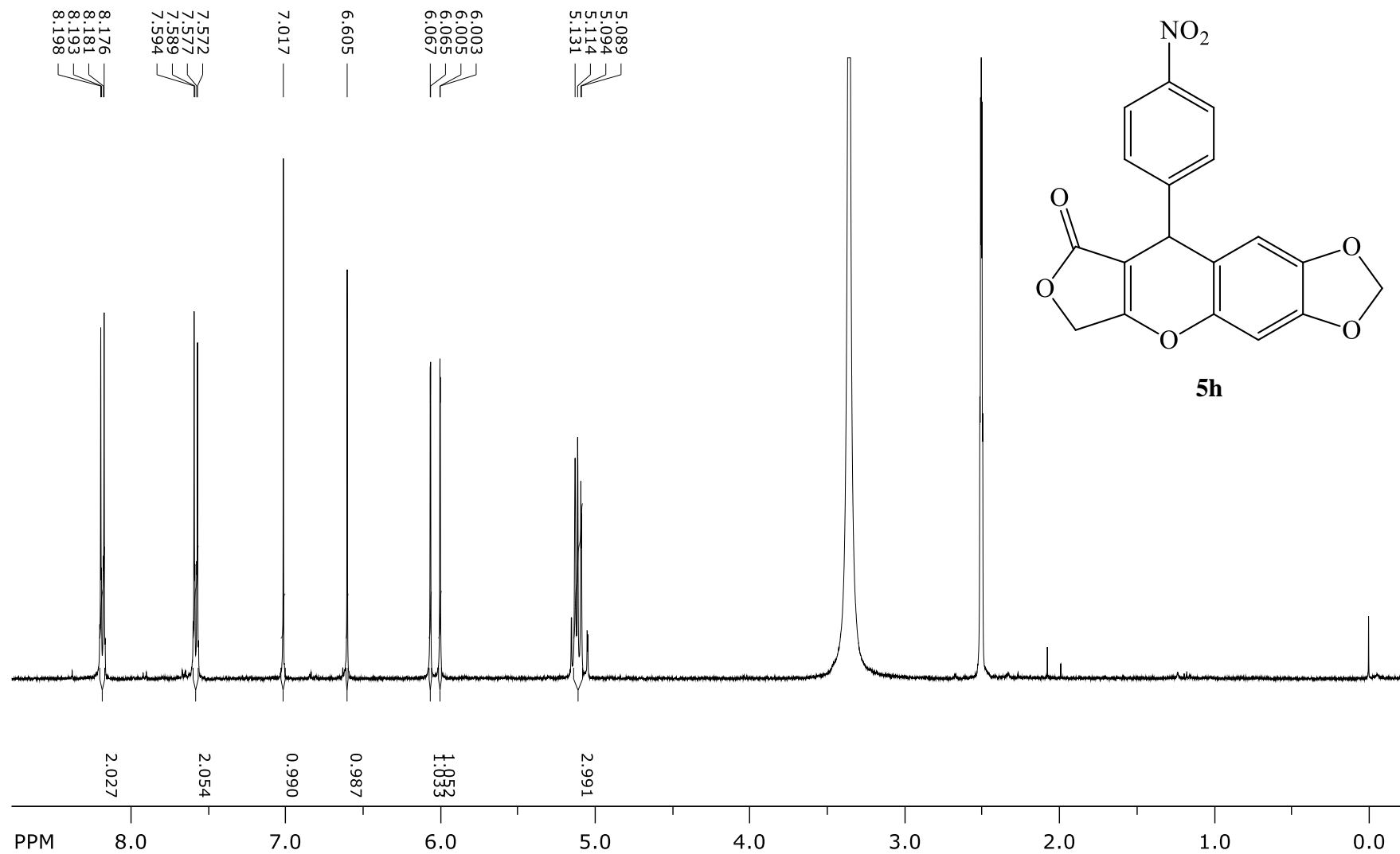
Espectro 23. RMN de ^{13}C do composto **5g** em DMSO-d_6



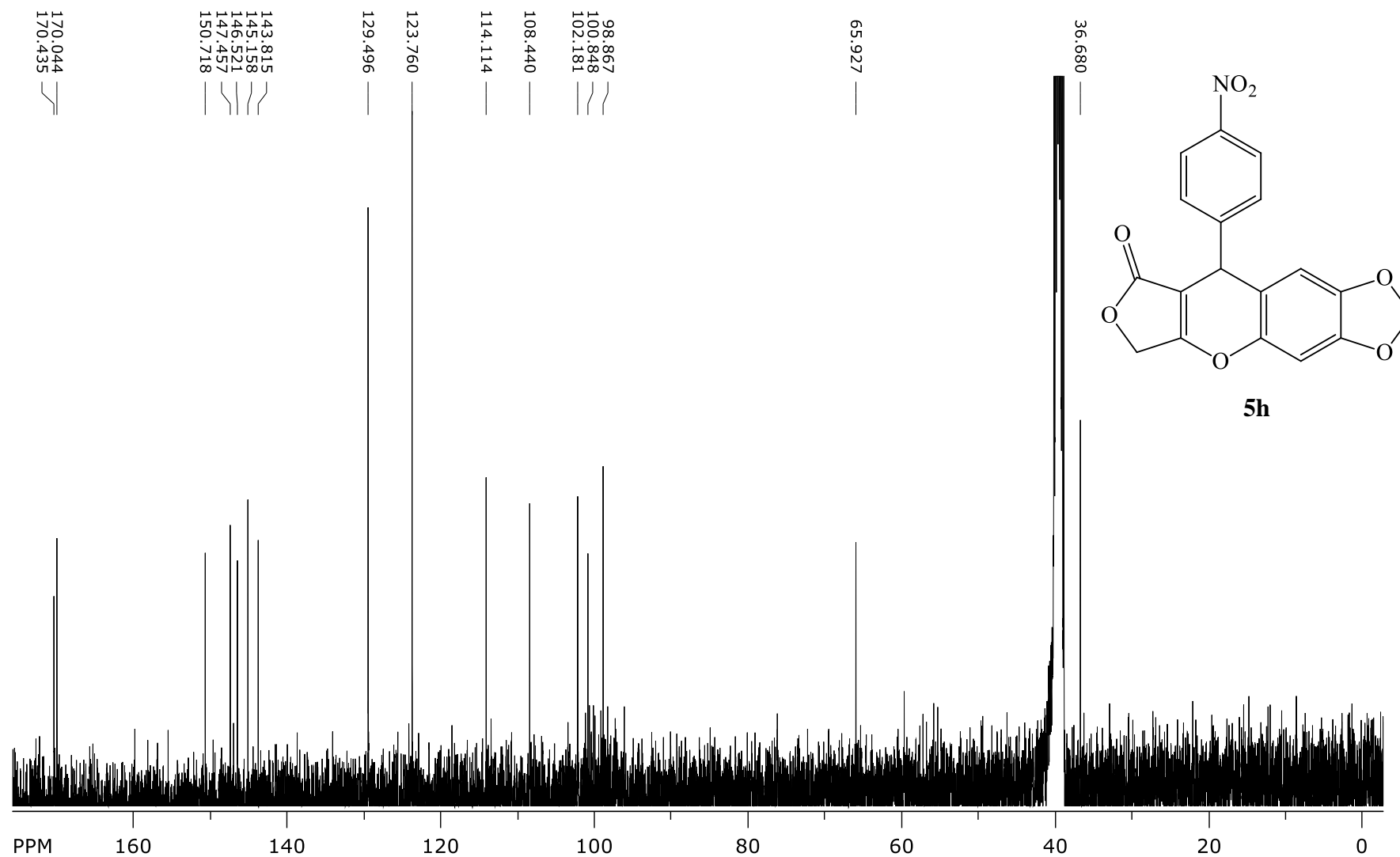
Espectro 24. RMN DEPT-135 do composto **5g** em DMSO-d₆



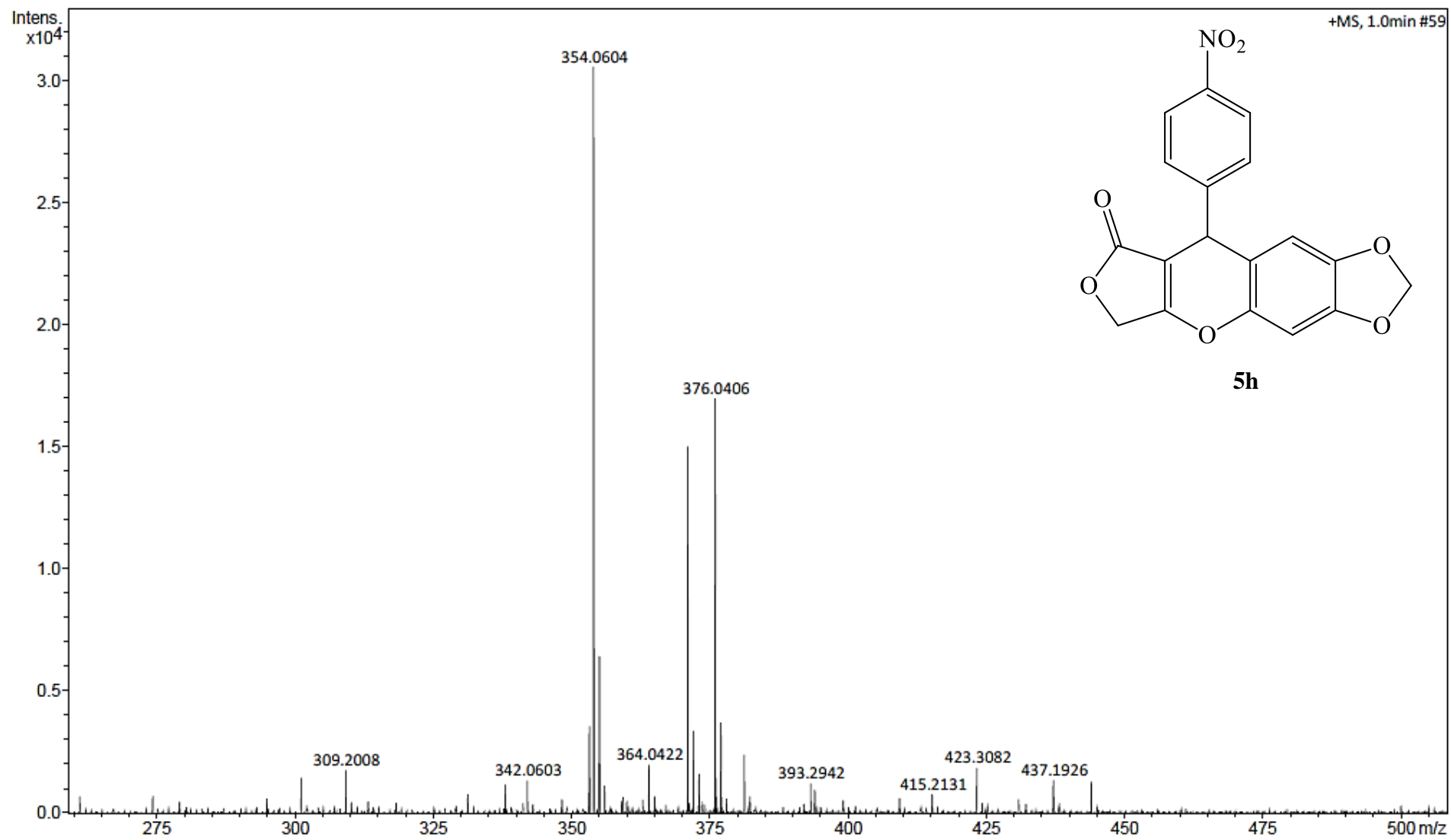
Espectro 25. HRMS do composto **5g** em DMSO



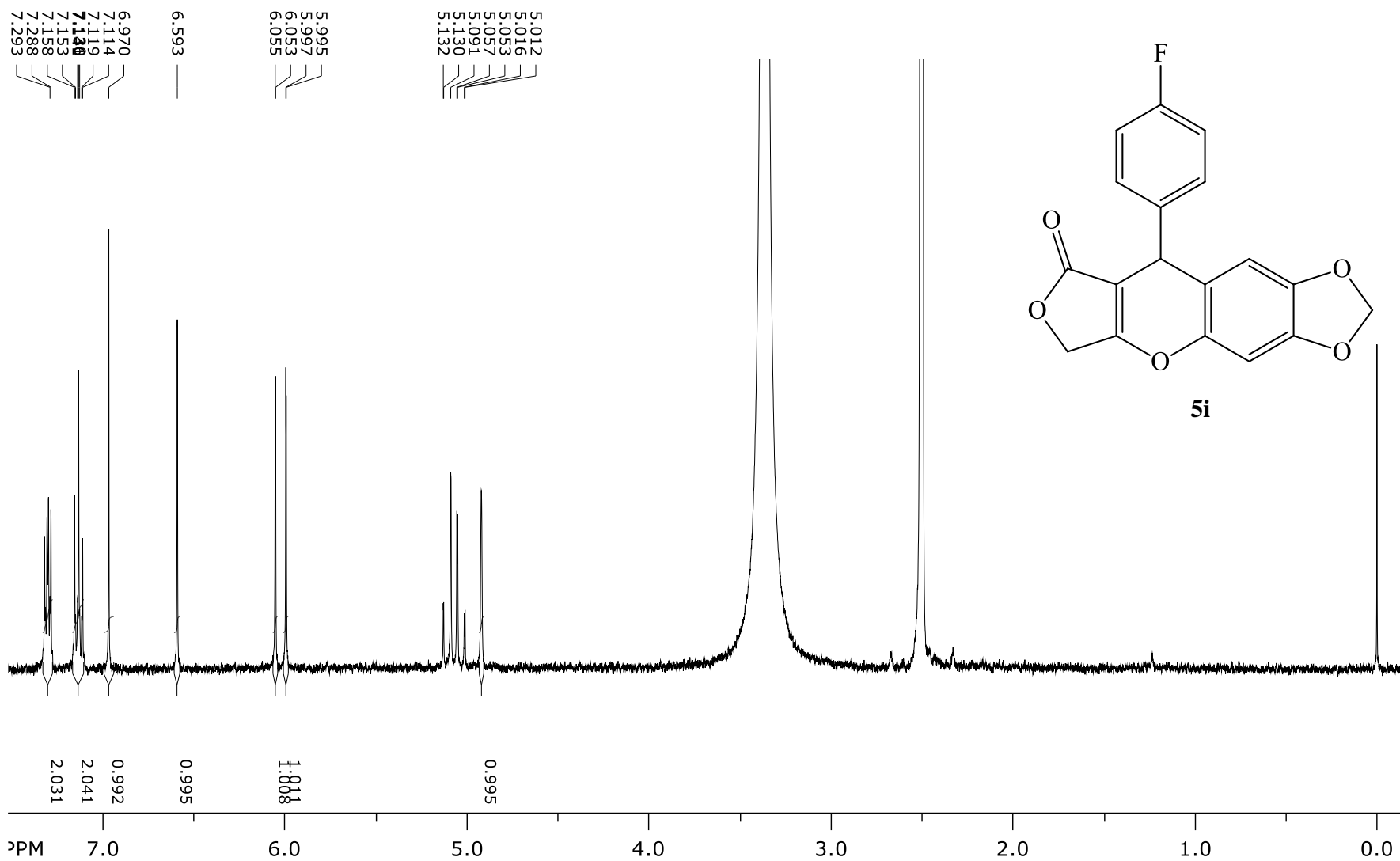
Espectro 26. RMN de ^1H do composto **5h** em DMSO-d_6



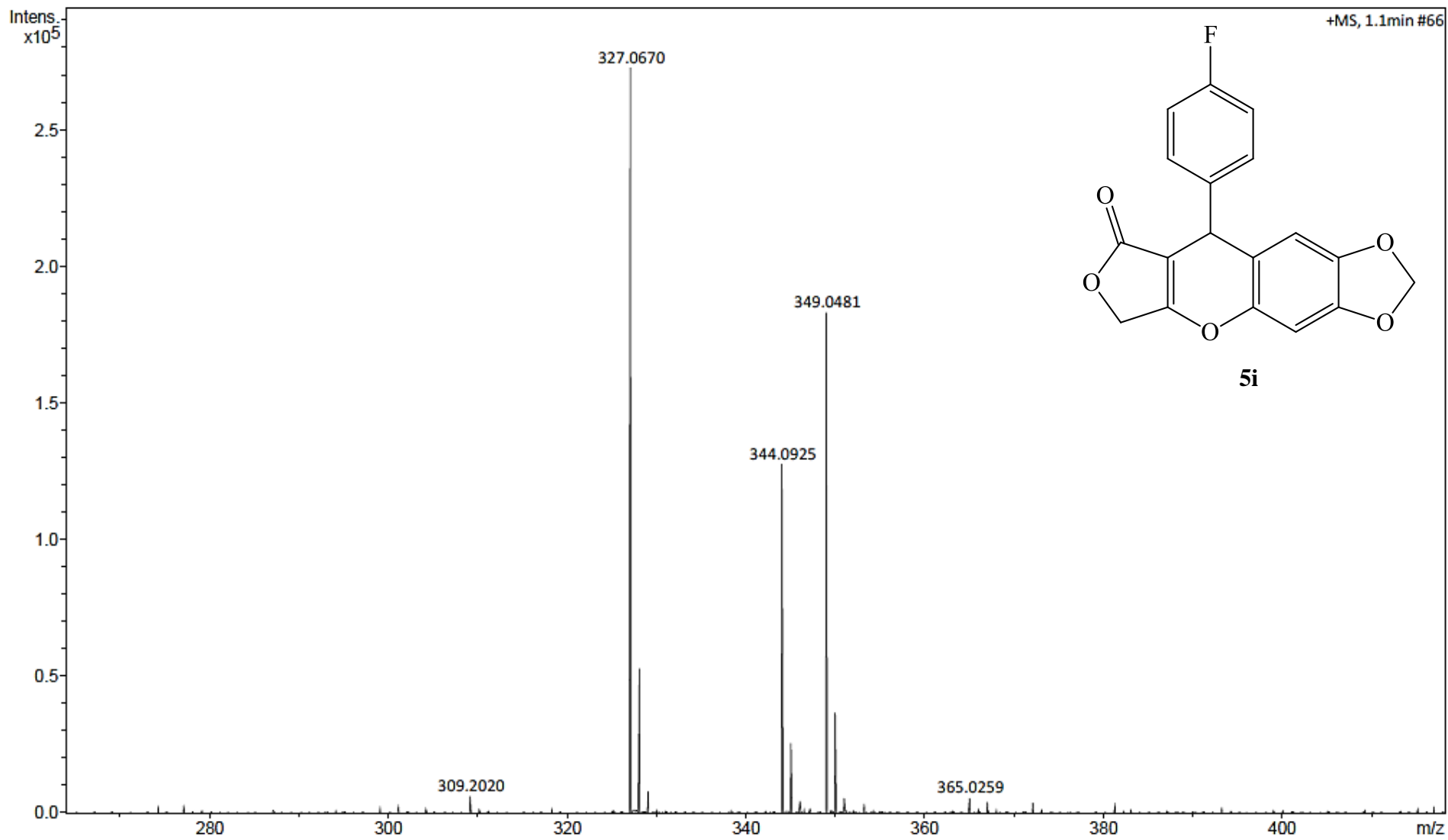
Espectro 27. RMN de ^{13}C do composto **5h** em DMSO-d_6



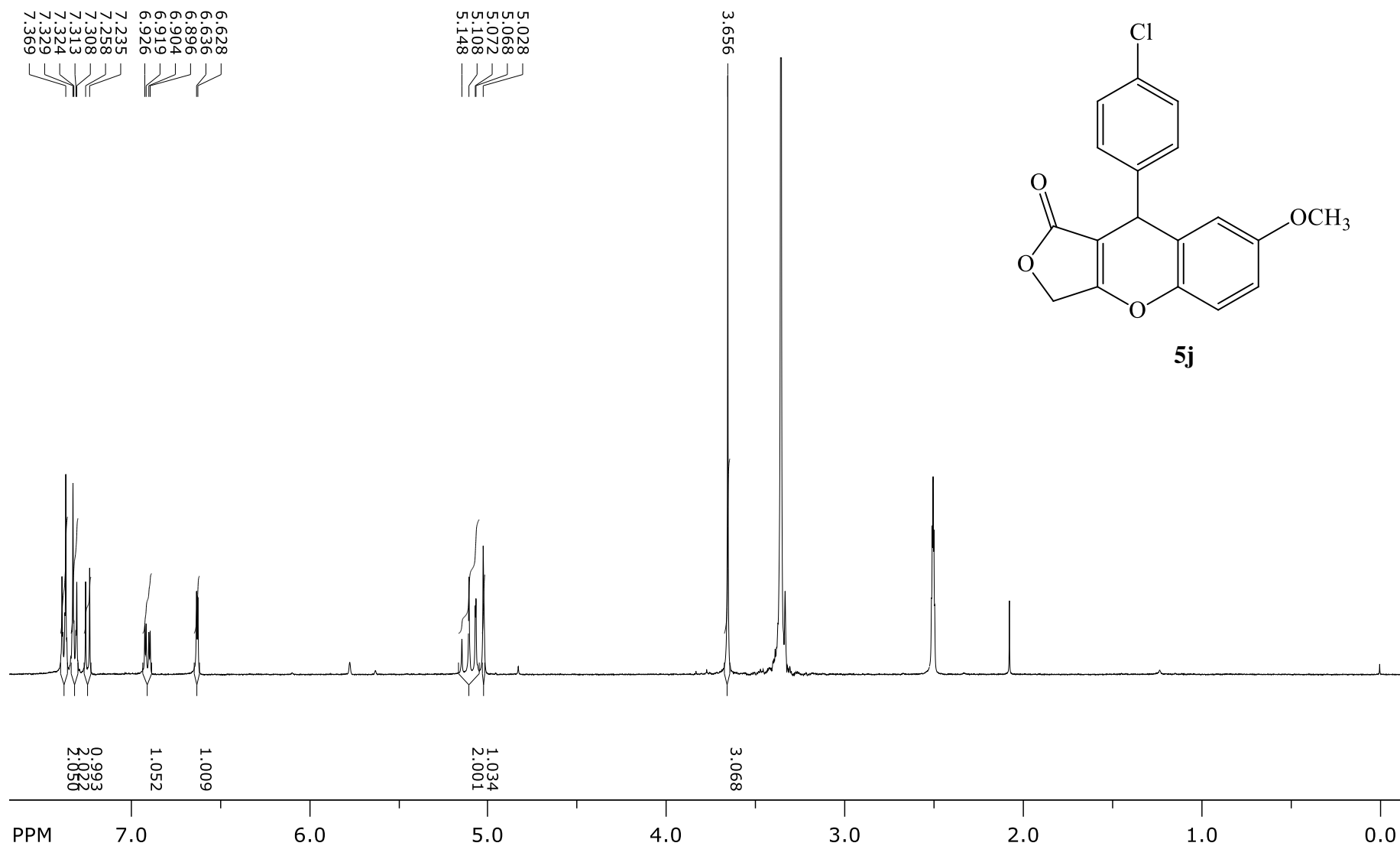
Espectro 28. HRMS do composto **5h** em DMSO



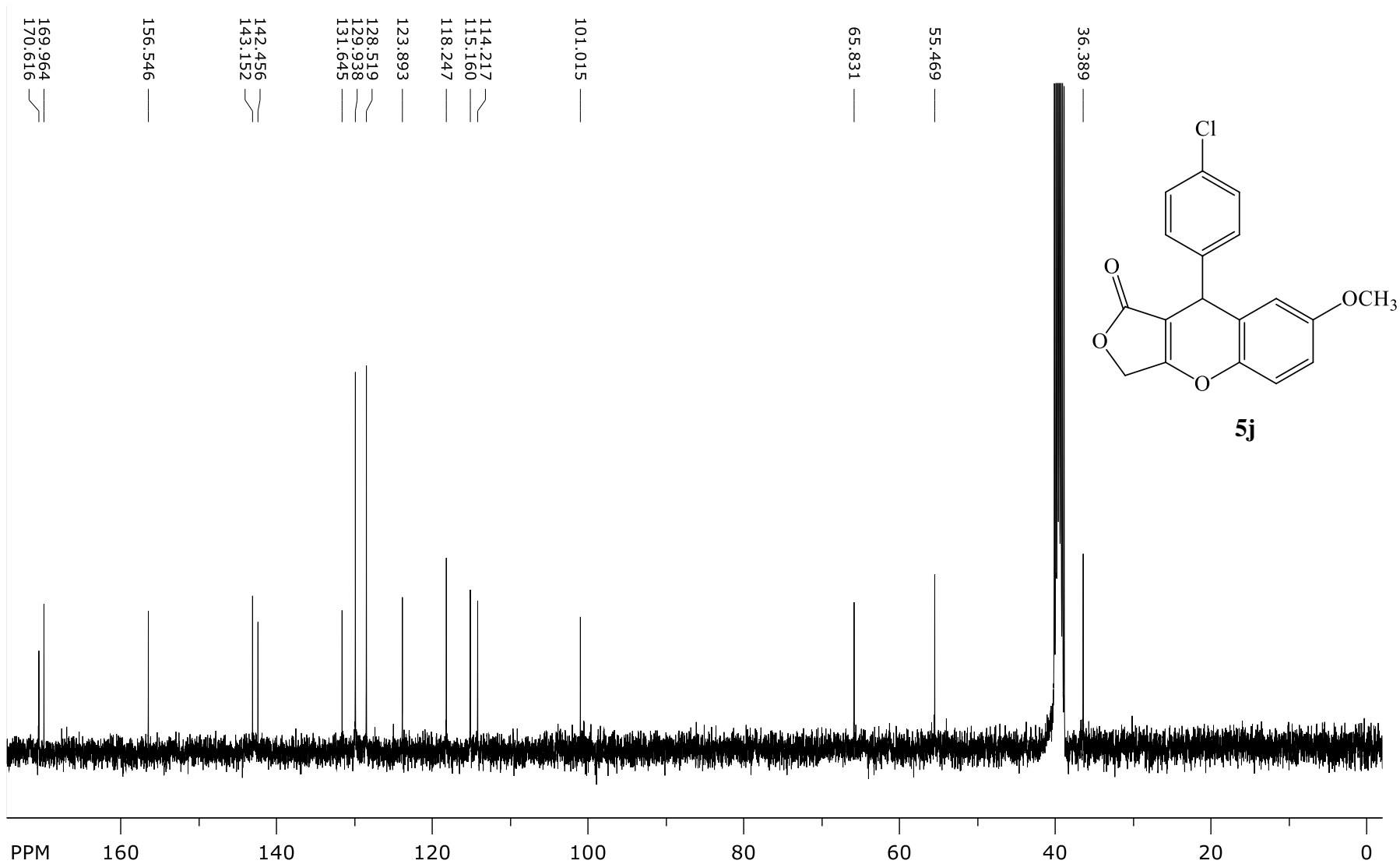
Espectro 29. RMN de ^1H do composto **5i** em DMSO-d_6



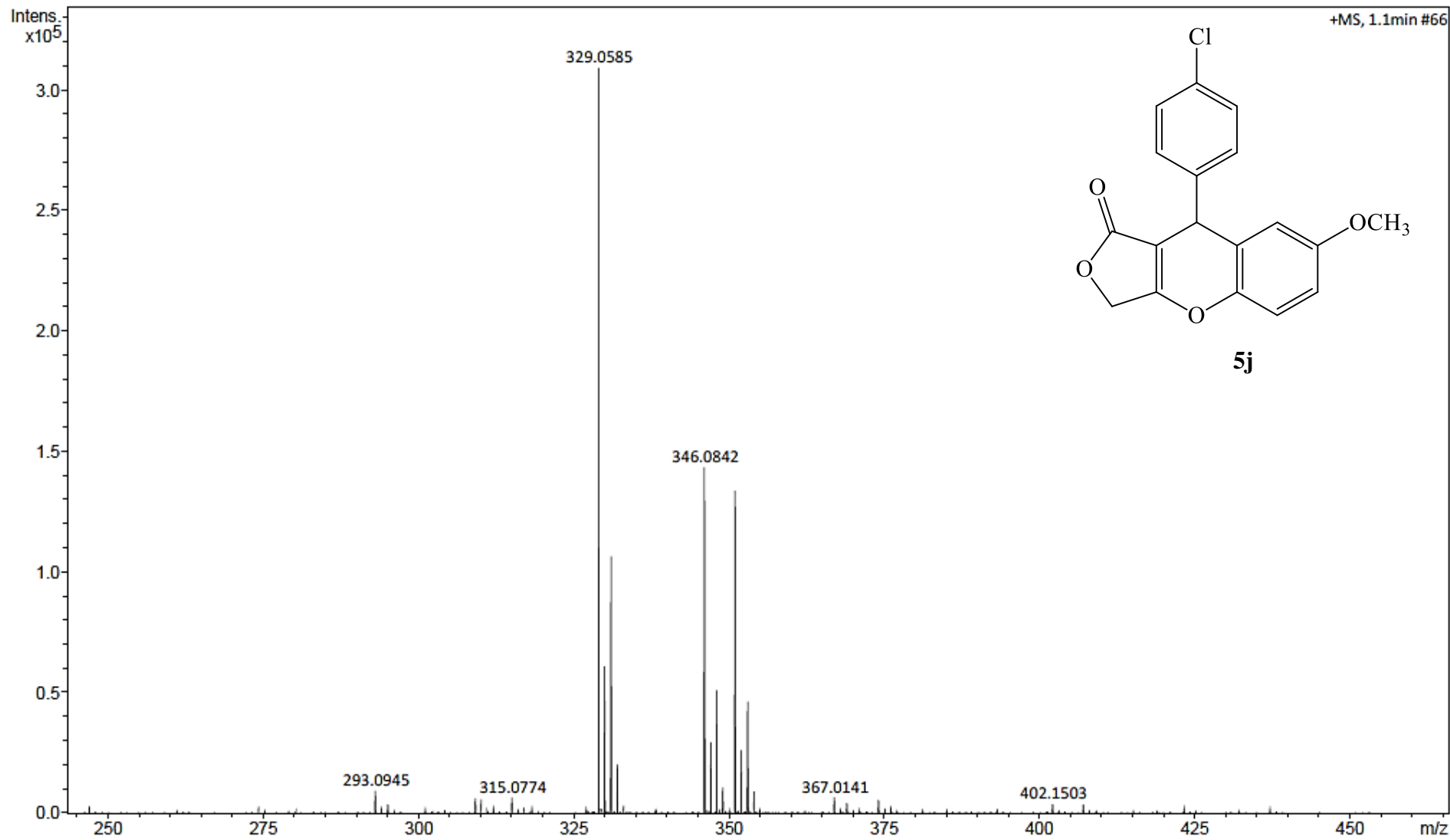
Espectro 30. HRMS do composto **5i** em DMSO



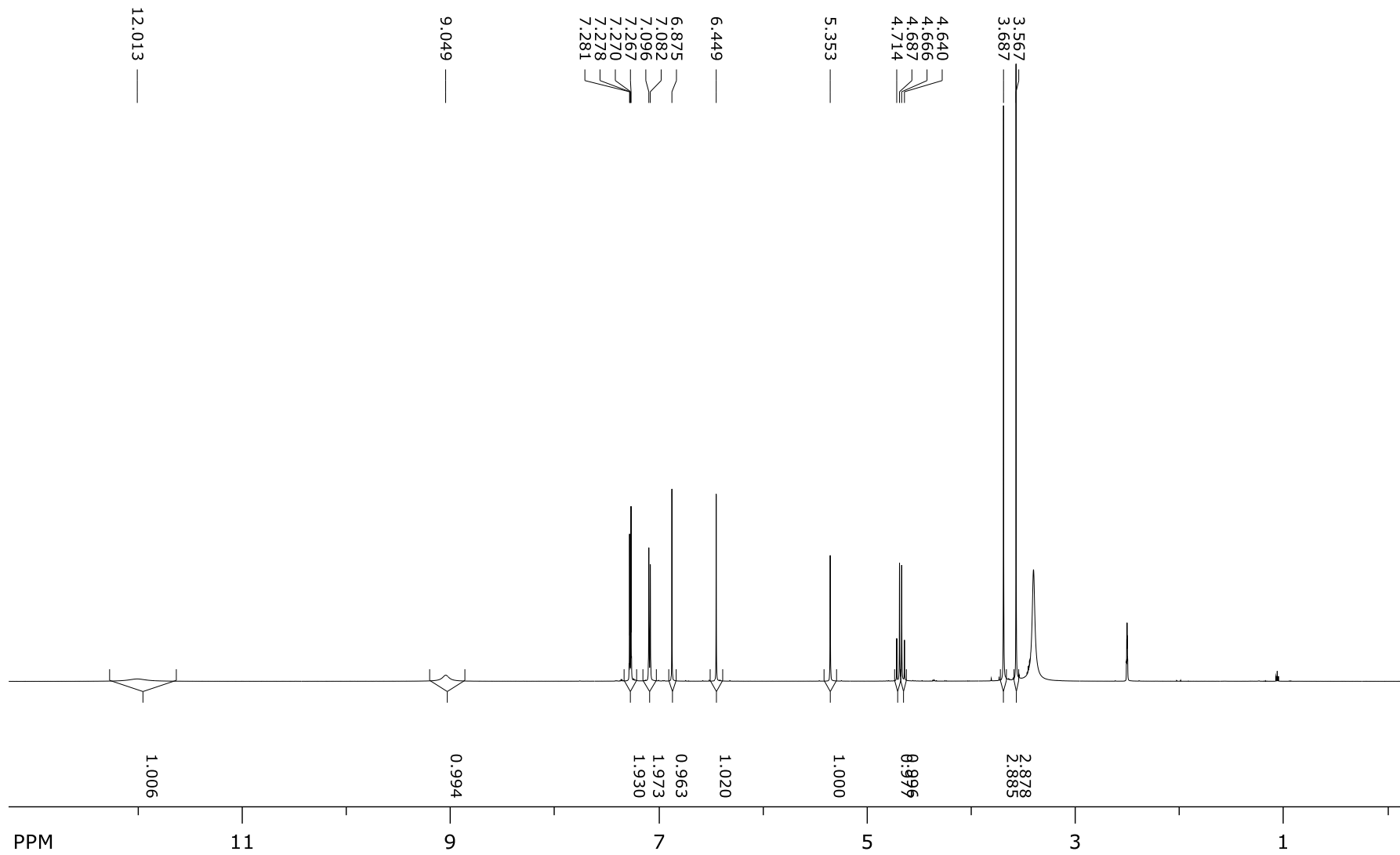
Espectro 31. RMN de ^1H do composto **5j** em DMSO-d_6



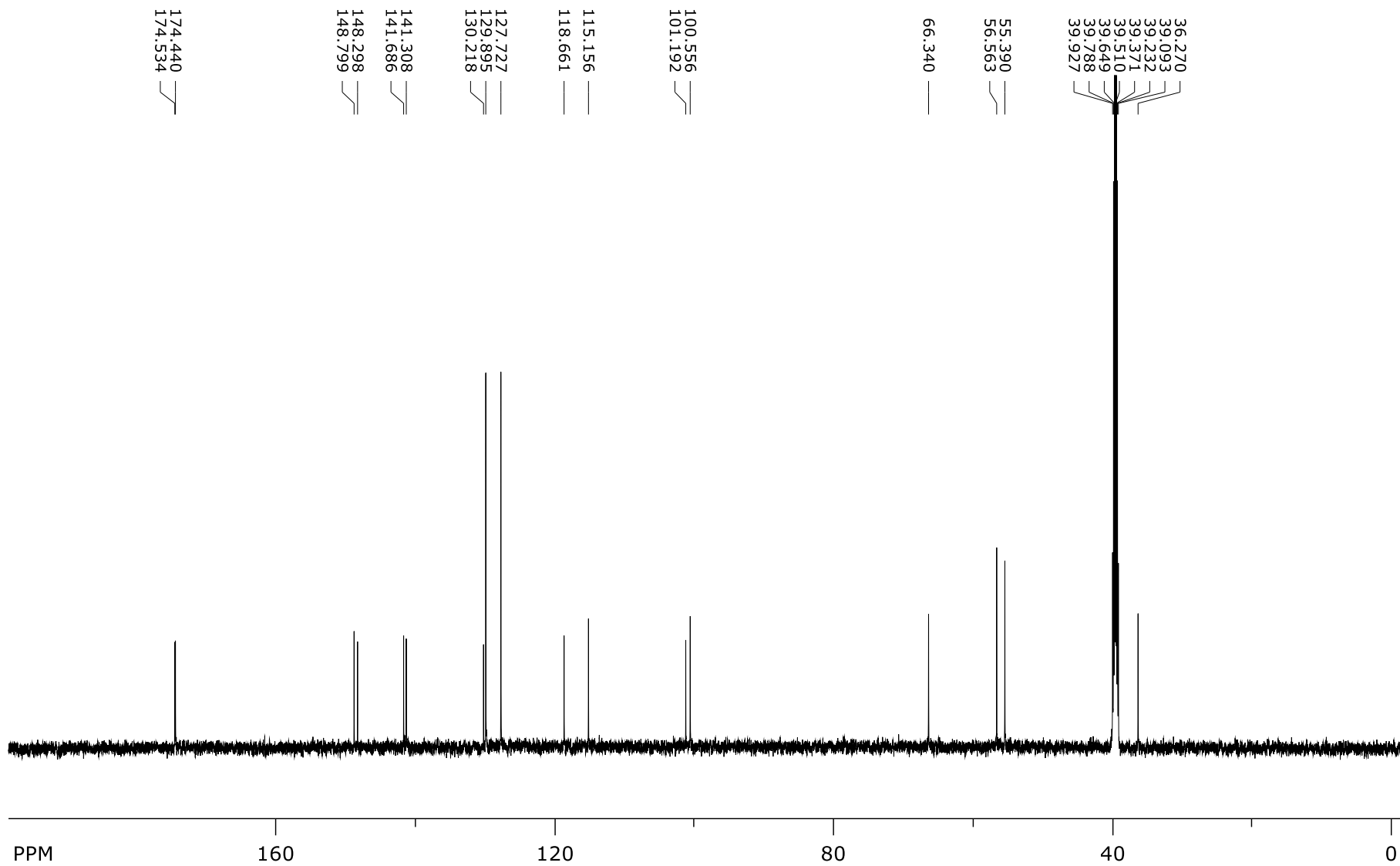
Espectro 32. RMN de ^{13}C do composto **5j** em DMSO-d_6



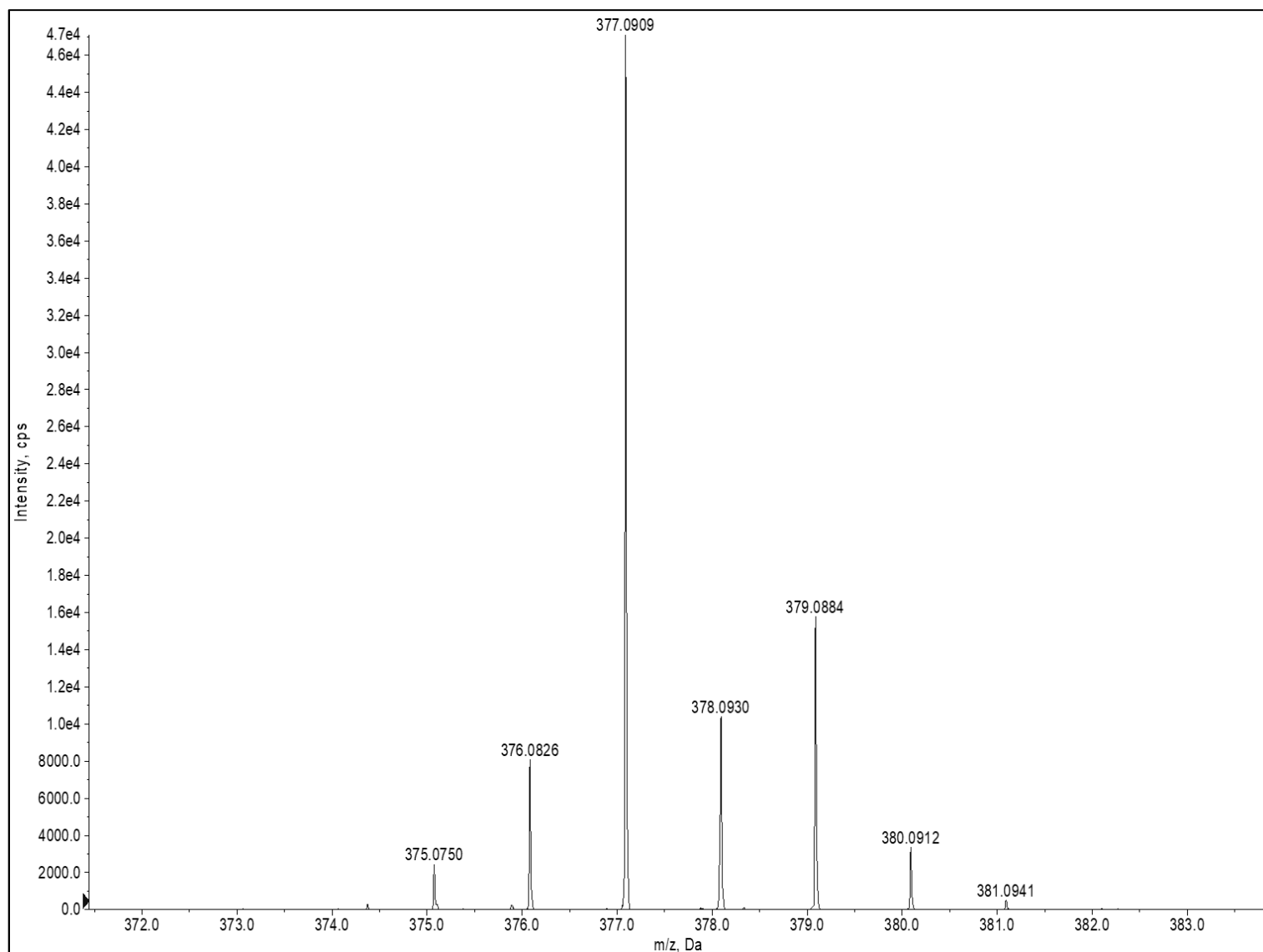
Espectro 33. HRMS do composto **5j** em DMSO



Espectro 34. RMN de ^1H do composto **4a** em DMSO-d_6



Espectro 35. RMN de ^{13}C do composto **4a** em DMSO-d_6



Espectro 36. HRMS do composto **4a** em DMSO