

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
JÚLIO DE MESQUITA FILHO

MAYARA DE SOUZA SIQUEIRA

ESTUDOS SOBRE A APLICAÇÃO DO PENTACLORETO DE NIÓBIO NA SÍNTESE DE DERIVADOS DE 4-ARIL-3,4-DI-HIDROCUMARINAS

Bauru

2015

Mayara de Souza Siqueira

ESTUDOS SOBRE A APLICAÇÃO DO PENTACLORETO DE NIÓBIO NA SÍNTESE DE DERIVADOS DE 4-ARIL-3,4-DI-HIDROCUMARINAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Química da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

Bauru

2015

Siqueira, Mayara de Souza.

Estudos sobre a utilização do pentacloreto de nióbio na síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas / Mayara de Souza Siqueira, 2015.

127 f.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho
Monografia (Graduação)– Universidade Estadual Paulista.
Faculdade de Ciências, Bauru, 2015.

MAYARA DE SOUZA SIQUEIRA

ESTUDOS SOBRE A APLICAÇÃO DO PENTACLORETO DE NIÓBIO NA SÍNTESE DE DERIVADOS DE 4-ARIL-3,4-DI-HIDROCUMARINAS

Comissão Examinadora

_____

Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

_____

Prof. Dr. Manoel Lima de Menezes

_____

Prof. Dr. Valdecir Farias Ximenes

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, por ter sempre acreditado em mim, e por ter me apoiado e ajudado a superar todas as dificuldades que enfrentei durante esta etapa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por minha vida, minha família e por ter me concedido força e saúde para superar as dificuldades nessa jornada.

A minha mãe Valdice e ao meu pai Pedro, por acreditaram em mim e me apoiarem sempre. Pelo amor, incentivo, carinho, exemplo, apoio incondicional e por sempre estarem ao meu lado nos momentos de dificuldades.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho, pela oportunidade, confiança, paciência, risadas e ensinamentos.

Ao Prof° Manoel pelos conselhos, conversas, brincadeiras e pelo maravilhoso convívio no laboratório.

Aos meus amigos e colegas do laboratório, Giovanny (Vagabundo), Paula (Boshiro), Karla, Paula (Paulinha), Bruna, William (Monstro), Bruno e Lucas pela ajuda, companhia e risadas compartilhadas durante essa etapa.

Aos amigos que conheci durante a minha graduação, Francienni (Fran), Marcos, José e Jéssica por todos os momentos felizes, engraçados e tristes que passamos juntos. Pela cumplicidade, companheirismo, amizade, brincadeiras e convivência ao longo desses 5 anos, sem vocês a minha vida em Bauru seria muito solitária.

A minha amiga de infância Daniela, que apesar da distância sempre esteve presente demonstrando sua amizade verdadeira. Pelo carinho, ombro amigo, longas conversas, conselhos e apoio.

Aos meus queridos primos Luciana e André, por sempre acreditarem em mim, pelas palavras de encorajamento e por me incentivarem durante toda a minha graduação.

E por fim agradeço a FAPESP pela bolsa concedida e a CBMM pelo Pentacloreto de nióbio.

RESUMO

As cumarinas e seus derivados são compostos naturais que podem ser encontrados em várias plantas e possuem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anticoagulantes, antibióticas, imunomodulatórias, antimicrobianas, antiviral e broncodilatadores, sendo assim amplamente aplicadas na medicina. Os compostos cumarínicos e seus derivados têm despertado o interesse de um grande número de grupos de pesquisa, na área de novos materiais, pela possibilidade de seu uso como corantes sensibilizadores em células solares (DSSC) e lasers. As RMCs são definidas como um processo em que três ou mais reagentes combinam-se em um mesmo "pot" reacional, gerando produtos com uma boa complexidade estrutural em apenas uma etapa, com vantagens adicionais de serem seletivas e terem economia de átomos, apresentando um papel muito importante na metodologia sintética moderna. Neste trabalho investigamos a utilização do pentacloreto de nióbio como catalisador das reações multicomponentes entre derivados fenólicos, diferentes aldeídos aromáticos e derivados de *β*-diésteres na síntese de derivados 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas. As reações foram realizadas a temperatura ambiente, sob atmosfera inerte (N_2) e utilizando o diclorometano anidro (CH_2Cl_2) como solvente, com o tempo reacional de no máximo 120 horas. Os produtos obtidos foram isolados por coluna cromatográfica em sílica gel e submetidos à análise espectrométricas e espectroscópicas. A análise dos resultados demostra que o $NbCl_5$ é um bom promotor nas reações multicomponentes para formação de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas, obtendo-se rendimentos variando de 45 a 95%.

Palavras chave: Cumarina, Pentacloreto de Nióbio, Reações Multicomponentes.

ABSTRACT

Coumarin is a natural active compound that can be found in many plants. The coumarins have many properties such as bronchodilator, anti-inflammatory, antioxidant, anticoagulant, antibiotics, immunomodulatory, antimicrobial and antiviral, thus, they are widely used in medical applications. More recently the coumarin derivatives have attracted the interest of many research groups in the field of new materials, for example the possibility of their use as sensitizers in dye-sensitized solar cells (DSSC) and lasers. The MCRs are defined as a process in which three or more reactants are combined in the same reaction pot, resulting in products with good structural complexity a single step, in addition to economy of atoms and selectivity and is a very important feature in modern synthetic methodology. In this work we investigated the use of niobium pentachloride as catalyst of the multicomponent reactions between phenolic derivatives, various aromatic aldehydes and β-diester derivatives in the synthesis of 4-aryl-3,4-dihydrocoumarin derivatives. The reactions were carried out at room temperature, under inert atmosphere (N_2), using dichloromethane anhydrous (CH_2Cl_2) as solvent, with a reaction time of most 120 hours. The products were isolated by column chromatography on silica gel and submitted to spectrometric and spectroscopic analysis. The results show that $NbCl_5$ is an excellent agent for promoting the synthesis of 4-aryl-3,4-dihydrocoumarin derivatives through multicomponent reactions, obtaining yields varying from 45 to 95%.

Keywords: Coumarin, Niobium Pentachloride, Multicomponent Reactions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura dimérica do Nb_2Cl_{10}.....4

Figura 2: Ácido e base de Lewis.....6

Figura 3: Reação entre tricloreto de alumínio e trimetilamina.....7

Figura 4: Modelo esquemático das reações multicomponentes.....8

Figura 5: Estrutura básica da cumarina..... 11

Figura 6: Exemplos de 3,4-di-hidrocumarinas naturais.....12

Figura 7: Derivados fenólicos utilizadas nas reações multicomponentais.....16

Figura 8: Derivados de benzaldeído utilizado nas reações multicomponentes.....18

Figura 9: Estrutura do mesitaldeído.....20

Figura 10: Reagentes utilizados no primeiro grupo.....21

Figura 11: Reagentes utilizados no segundo grupo.....27

Figura 12: Espectro bruto RMN ^1H do composto **11a-c** ($CDCl_3$).....29

Figura 13: Espectro bruto RMN ^1H do composto **11a e 12a** ($CDCl_3$) 31

Figura 14: Espectro bruto RMN ^1H do composto **11b e 12b** ($CDCl_3$) 32

Figura 15: Espectro bruto RMN ^1H do composto **11c** e **12c** ($CDCl_3$) 33

Figura 16: Expansão da região 5,1 e 5,6 ppm do espectro bruto do **11c** e **12c**.....34

Figura 17: Espectro bruto RMN ^1H do composto **14a** e **15a** ($CDCl_3$).....36

Figura 18: Espectro bruto RMN ^1H do composto **14b** e **15b** ($CDCl_3$) 37

Figura 19: Espectro bruto RMN ^1H do composto **14c** e **15c** ($CDCl_3$).....38

Figura 20: Etapa de lactonização do malonato **5e**. 39

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas.....5

Esquema 2: Síntese de xantenos.....5

Esquema 3: Síntese de derivados quinólinicos.....5

Esquema 4: Síntese de tetra-hidropiridinas.....5

Esquema 5: RMC de Povarov.....6

Esquema 6: Tipos de reações multicomponentes.....9

Esquema 7: RMC de Mannich na presença de diferentes ácidos de Lewis.....10

Esquema 8: RMC para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas na presença do $NbCl_5$. 17

Esquema 9: RMC de 3,4,5 – trimetoxifenol, malonato de dimetila e diferentes derivados de benzaldeído na presença do $NbCl_5$.....19

Esquema 10: RMC de diferentes derivados fenólicos, derivados de β-diéster e o benzaldeído na presença de $NbCl_5$.....21

Esquema 11: RMC de 2-Naftol, derivados de β-diéster e o benzaldeído na presença de $NbCl_5$.....23

Esquema 12: RMC de 2-Naftol, derivados de β-diéster na presença de $NbCl_5$.....24

Esquema 13: Etapas reacionais de RMC para a síntese de 14-H-dibenzo[*a,j*] xanteno na presença de $NbCl_5$.....25

Esquema 14: Formação do éster benzilidênico a partir do malonato de dibenzila.....26

Esquema 15: Formação do éster benzilidênico a partir do malonato de di-t-butila.....26

Esquema 16: RMC utilizando o malonato de monoetil éster como material de partida.....27

Esquema 17: RMC de diferentes derivados fenólicos, malonato de t-butila e etila e benzaldeído na presença de $NbCl_5$.....30

Esquema 18: Etapa de lactonização da RMC estudada utilizando o malonato de t-butila e etila.....32

Esquema 19: RMC de diferentes derivados fenólicos, malonato de benzila e metila e benzaldeído na presença de $NbCl_5$.....34

Esquema 20: Etapas reacionais de RMC para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas na presença de $NbCl_5$.....40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos ácidos de Lewis.....8

Tabela 2: Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril 3,4-di-hidrocumarinas catalisadas pelo $NbCl_5$ com diferentes derivados fenólicos.....17

Tabela 3: Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril 3,4-di-hidrocumarinas catalisadas pelo $NbCl_5$ com diferentes aldeídos aromáticos.....19

Tabela 4: Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril 3,4-di-hidrocumarinas catalisadas pelo $NbCl_5$ com diferentes β-diéster e derivados fenólicos.....22

Tabela 5: Proporção dos derivados cumarínicos e xantênicos.....25

Tabela 6: Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril 3,4-di-hidrocumarinas catalisadas pelo $NbCl_5$ com malonato de monoetil, benzaldeído e derivados fenólicos..... 28

Tabela 7: Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril 3,4-di-hidrocumarinas catalisadas pelo $NbCl_5$ com malonato de t-butila e etila, benzaldeído e derivados fenólicos.. 30

Tabela 8: Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril 3,4-di-hidrocumarinas catalisadas pelo $NbCl_5$ com malonato de benzila e metila, benzaldeído e derivados fenólicos.....35

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 1
1.1 SOBRE O NIÓBIO 2
1.2 PENTACLORETO DE NIÓBIO 4
1.3 APLICAÇÕES EM SÍNTESES ORGÂNICAS 4
1.4 ÁCIDOS DE LEWIS..... 6
1.5 REAÇÕES MULTICOMPONENTES 8
1.6 CUMARINAS 10
2 OBJETIVOS 14
3 ATIVIDADES REALIZADAS E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS 16
4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL..... 41
4.1 INTRODUÇÃO 42
OBTENÇÃO DE DERIVADOS QUINOLÍNICOS 42
4.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL..... 42
5 CONCLUSÃO 50
6 SEÇÃO DE ESPECTROS 53
7 BIBLIOGRAFIA 123

1. *INTRODUÇÃO*

Introdução

1.1 *Sobre o Nióbio*

O elemento químico nióbio foi descoberto por Charles Hatchett em 1801[1], mas foi isolado somente em 1866 por Bloomstrand.[2] Inicialmente foi chamado de Columbium (Cb), por ter sido encontrado enquanto se examinava a columbita. Algumas décadas depois Heinrich Rose encontrou o mesmo elemento enquanto trabalhava com amostras de tantalita e o renomeou de Niobium em homenagem a Niobe, filha do rei Tântalo, da mitologia grega. [3] Em 1949, o nome Niobium foi oficialmente adotado pela IUPAC.[4]

O nióbio (Nb) é um metal de transição, pertencente da família 5 ou 5B na tabela periódica, é branco, brilhante e tem uma pequena dureza, possui altos pontos de fusão e de ebulição que são, respectivamente, 2468°C e 4744° C.[5] Seu número atômico 41, com massa específica de 8,57 g/cm^3 e massa relativa de 92,906 μ. Outros elementos que pertencem à mesma família que o nióbio são o vanádio, tântalo e dúbnio.[6,7]

O nióbio pode facilmente acomodar um grande número de ligantes apresentando diferentes números de coordenação.[4,6] Seus números de oxidação variam de +5 até o -3, sendo que o estado mais comum de oxidação é o +5 devido a sua maior estabilidade.[2]

Na natureza o nióbio nunca ocorre como metal, isto é, no estado livre. Ele é encontrado e associado na maioria dos minerais e das rochas com o tântalo devido a sua afinidade geotérmica com este elemento. Na natureza há mais de 90 espécies minerais de nióbio e tântalo conhecidas, das quais podemos destacar com suas respectivas composições químicas:

- Columbita-tantalita [(Fe, Mn) (Nb, Ta_2) O_6], com teor máximo de 76% de Nb_2O_5;

- Pirocloro [(Na_3 ,Ca)$_2$ (Nb,Ti) (O,F)$_7$], com teor máximo de 71% de Nb_2O_5;

- Bariopirocloro [$(Ba, Sr)_2 (Nb, Ti)_2 (O, OH)_7$], com teor máximo de 67% de Nb_2O_5;

- Loparita [$(Ce, Na, Ca)_2 (Ti, Nb)_2O_6$], com teor máximo de 20% de Nb_2O_5

- Pandaíta [$(Ba, Sr)_2 (Nb, Ti, Ta)_2 (O, OH, F)_7$].[7]

As formas mais comuns de se encontrar o nióbio na natureza são na forma de hidróxidos, silicatos ou boratos; e na maioria das vezes é encontrado combinado com oxigênio e outro metal.

O Brasil é o maior produto mundial de nióbio, além de possuir as maiores reservas mundiais desse elemento, possuindo 98% das reservas estimadas em torno de 842.460.000 toneladas e as maiores jazidas se encontram nos estados de Minas Gerais (75% do total) Araxá e Tapira, Amazonas (21%) São Gabriel da Cachoeira e Presidente Figueiredo e em Goiás (3%) em Catalão e Ouvidor. [5,7] A companhia responsável pelo maior fornecimento de nióbio é CBMM (Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração), com sua matriz localizada em Araxá.[8]

Devido a sua alta resistência a corrosão e a alta condutividade elétrica, o nióbio é ideal para aplicações químicas e metalúrgicas.[2] Cerca de 90% da produção mundial de nióbio é aplicada na produção de aço de alta qualidade, seguida pela sua utilização em superligas.[9] A utilização de ligas de nióbio para supercondutores e em componentes elétricos representam apenas uma pequena parcela da produção.[9]

Na aplicação do nióbio no aço aumenta a sua dureza, resistência e maleabilidade. Estas ligas contendo nióbio são fortes e frequentemente utilizadas na construção de oleodutos.[10] As superligas que contém nióbio são utilizadas em componentes de motores a jato, turbinas a gás de foguetes, sistema de turbo, resistência ao calor e equipamentos de combustão, bastante utilizados em foguetes.[11] O nióbio e algumas ligas de nióbio são fisiologicamente inertes. Por esse motivo o nióbio é encontrado em vários equipamentos médicos, como o marca-passo.[12]

Os compostos Nb_3Ge, Nb_3Sn, assim como as ligas de nióbio e titânio são utilizados em imãs supercondutores.[13,14] Estes imãs supercondutores são usados em equipamentos de ressonância magnética nuclear, assim como, em aceleradores de partículas.[15]

Juntamente com o alumínio, titânio e tântalo, o nióbio pode ser aquecido eletricamente e anodizado, resultando em uma variação grande de colorações, esse processo de anodização de metais é utilizado na fabricação de jóias.[16,17]

O nióbio é utilizado também na fabricação de moedas comemorativas junto com a prata ou ouro. Na Áustria em 2003 foi produzida uma série de moedas de 25 euros de prata e nióbio, as colorações centrais das moedas são feitas por uma camada de óxido produzida por anodização. Em 2012 foi exibida uma grande variedade de cores no centro da moeda: azul, marrom, roxo, verde, violeta ou amarelo.[18]

1.2 *Pentacloreto de nióbio*

O pentacloreto de Nióbio ($NbCl_5$) é obtido principalmente pela cloração do nióbio metálico a 300-350° C, sendo disponível comercialmente.[2] É um sólido amarelo-limão que hidrolisa facilmente em HCl e $NbOCl_3$ ou $Nb_2O_5.nH_2O$ (ácido nióbico). É solúvel em solventes polares, como acetronitrila e álcoois e forma complexos estáveis, na proporção 1:1, com vários ligantes doadores, como aminas terciárias, tioéteres, nitrilas, etéres, etc.[2]

No estado sólido o $NbCl_5$ existe como unidades diméricas, em um arranjo octaédrico distorcido, onde cada metal é rodeado por seis átomos de cloro e dois átomos de cloro formam uma ponte entre os dois átomos de nióbio (Figura 1). Por ser um composto altamente eletrofílico, pode agir como um ácido de Lewis, sendo catalisador de várias reações orgânicas.[19]

Figura 1: Estrutura dimérica Nb_2Cl_{10}

1.3 *Aplicação em Síntese Orgânica*

Nas duas últimas décadas ocorreu um grande aumento no interesse por parte dos pesquisadores na utilização do $NbCl_5$ em sínteses orgânicas, devido a ele ser fortemente eletrofílico, podendo agir como ácido de Lewis, como mencionado anteriormente.

O primeiro trabalho relatado na utilização do $NbCl_5$ em reações orgânicas foi em 1937, a reação estudada era a alquilação de Friedel-Crafts entre o benzeno e o etileno, obtendo-se produtos poli-alquilados.[20]

Alguns tipos de reações estudadas sobre a aplicação dos compostos de nióbio em síntese orgânica são: Preparação de Mercaptanas, Síntese de 3,4-di-hidroperimidinonas (reação de Biginelli), Síntese de β-ceto ésteres, Acilação de Friedel-Crafts, Acilação de alcoóis e fenóis, Reações de Diels-Alder e aza-Diels Alder, Alilação de aldeídos e iminas, adições nucleofílicas a íons N-acil-imínio, reações aldólicas e aza-aldólicas, reação de Sakurai, reações de acoplamento cruzado, reações de acoplamento de compostos carbonílicos, reações de redução, reações multicomponentes entre outras. [21-23]

Em nosso grupo de pesquisa, o pentacloreto de nióbio tem sido amplamente empregado como catalisador em diversas reações multicomponentes, podendo citar os seguintes trabalhos recentes que foram publicados na literatura: a utilização do $NbCl_5$ na síntese de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas [20a] (Esquema 1), síntese de xantenos [24] (Esquema 2), sínteses de derivados quinolínicos[25] (Esquema 3), sínteses de tetra-hidropiridinas[26] (Esquema 4) e reação multicomponente de Povarov [20c] (Esquema 5).

Esquema 1: Síntese de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas.

Esquema 2: Síntese de xantenos.

Esquema 3: Síntese de derivados quinolinicos.

Esquema 4: Síntese de tetra-hidropiridinas.

Esquema 5: RMC de Povarov.

1.4 Ácido de Lewis

Ao longo dos anos surgiram várias teorias para explicar as características e conceitos de ácidos e bases.

Em 1938, Gilbert Newton Lewis, propôs uma definição mais ampla para ácidos e bases, para desse modo incluir compostos que não se encaixam em outras teorias como por exemplo, Bronsted-Lowry ou Arrhenius.[27]

Um ácido de Lewis é uma substância que aceita um par de elétrons e uma base de Lewis é uma substância que doa um par de elétrons. O par de elétrons doado é compartilhado entre o ácido e a base por uma ligação covalente. (Figura).[28]

Figura 2: Ácido de base de Lewis.[28]

O fato de um ácido de Lewis ser capaz de aceitar um par de elétrons significa que ele deve possuir um orbital vazio. Desse modo, a definição de Lewis inclui muitas espécies além do íon H^+. Por exemplo, vários cátions metálicos, como Mg^{2+} são ácidos de Lewis porque eles aceitam um par de elétrons quando formam uma ligação com uma base. Do mesmo modo, compostos contendo elementos do grupo 3A, como BF_3 e $AlCl_3$, são ácidos de Lewis porque possuem orbitais de valência não preenchidos e podem aceitar pares de elétrons de bases de Lewis. Similarmente, muitos compostos de metais de transição, como $TiCl_4$, $FeCl_3$, $ZnCl_2$, $SnCl_4$ e $NbCl_5$ são ácidos de Lewis.[28]

É muito difícil medir quantitativamente a força dos ácidos de Lewis, isso ocorre devido que a força dos ácidos de Lewis depende da natureza da base. Por isso não é possível fazer tabelas simples de força de ácidos como as tabelas de pKa.[27]

É feita uma comparação qualitativa para classificar a força do ácido de Lewis, a sequência de ácidos de Lewis de estrutura MX_n está representada a seguir:[27]

Essa sequência serve apenas para dar uma ideia superficial da coisa toda. Além de não ser muito precisa, há vários ácidos de Lewis, tanto mais fortes como mais fracos, que não estão incluídos nessa sequência.

Em 1963, Ralph Pearson complementou a teoria de ácidos e bases de Lewis, introduzindo o conceito dos ácidos e bases moles e duros para esclarecer as tendências de reações dos compostos. Segundo o conceito de Pearson pode-se classificar os ácidos e bases em duas categorias, moles e duros. Onde os ácidos duros preferem ligar-se a

bases duras e ácidos moles preferem ligar-se a bases moles. A definição de dureza e moleza dos ácidos é baseada nas características do átomo que vai receber o par de elétrons, os ácidos duros apresentam átomos pequenos, com alto caráter positivo, e não são facilmente polarizáveis, enquanto que os átomos moles são grandes, e apresentam um baixo caráter positivo e tem alguns elétrons de valência que podem ser facilmente removidos.[27]

A Tabela 1 a seguir mostra a classificação dos ácidos de Lewis.

	Duros ↓	Intermediários ↓	Moles ↓
Ácidos	H^+, Li^+, Na^+, K^+ Mg^{2+}, Ca^{2+} Al^{3+}, Cr^{3+}, Cr^{2+}, Fe^{3+} BF_3, $B(OR)_3$ $AlMe_3$, $AlCl_3$, AlH_3 SO_3 RCO^+, CO_2	Fe^{2+}, Co^{2+}, Cu^{2+} Ni^{2+}, Zn^{2+}, Sn^{2+}, Ru^{2+} Sb^{2+}, Bi^{2+} SO_2 BMe_3 NO^+ R_3C^+, $C_6H_5^+$	M^0, Cu^+, Ag^+, Hg^+ Pd^{2+}, Pt^{2+}, Hg^{2+} BH_3 I_2, Br_2 carbenos

Tabela 1: Classificação dos ácidos de Lewis.[27]

1.5 *Reações Multicomponentes*

As reações multicomponentes (RMCs) são geralmente definidas como um processo em que três ou mais reagentes combinam-se em um mesmo "pot" reacional, para formar um produto que tenha características estruturais de cada reagente utilizado, gerando produtos com uma boa complexidade estrutural em apenas uma etapa.[29] (Figura 4) As RMCs também possuem vantagens adicionais de serem seletivas e terem economia de átomos, [29] apresentando um papel muito importante na metodologia sintética moderna. [30]

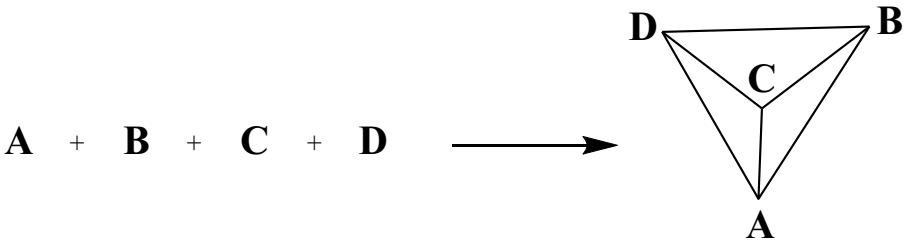


***Figura 4**: Modelo esquemático das Reações Multicomponentes.*

As reações multicomponentes podem ser classificadas pela reversibilidade de etapas que conduzem ao produto. (Esquema 6)

Esquema 6: Tipos de reações multicomponentes.[31]

Tipo I: Nas RMCs do tipo I, todos os materiais de partida, intermediários e produtos finais estão em equilíbrio.

Tipo II: Nas RMCs do tipo II, todos ou pelo menos parte dos materiais de partida e intermediários estão em equilíbrio, porém o produto final é formado em uma etapa praticamente irreversível.

Tipo III: Nas RMCs do tipo III, os produtos são formados por sequências de reações químicas praticamente irreversíveis.

Dentre as reações multicomponentes mais conhecidas podemos citar as reações de Biginelli,[32] Hantzsch,[33] Mannich,[34] Passerini,[35] Strecker[36] e Ugi,[37] sendo estes procedimentos sintéticos largamente utilizados na indústria farmacêutica[38] para o desenvolvimento de novos fármacos através da utilização da química combinatória. [29]

A utilização de catalisadores (metálicos, ácidos ou enzimáticos) no desenvolvimento das RMCs também tem sido alvo de pesquisas em diversos grupos de pesquisas. [38-41] Os catalisadores podem atuar favorecendo a ocorrência de reações que não se processam sem a presença deles, diminuindo os tempos reacionais, melhorando o rendimento de reações, variando a proporção dos produtos formados, como demostrando nos esquemas abaixo.

	Tempo (h)	Rendimento (%)
Sem catalisador	48	0
$AlCl_3$	24	0
$FeCl_3$	24	0
$InCl_3$	24	0
$NbCl_5$	12	95

Esquema 7: Reação multicomponente de Mannich na presença de diferentes ácidos de Lewis.[41]

Analisando o esquema 7, foi verificado que apenas o pentacloreto de nióbio ($NbCl_5$) é capaz de favorecer a reação de Mannich, demostrando desse modo seu alto poder catalítico, pois a mesma reação não ocorre quando utilizado o $AlCl_3$, um forte ácido de Lewis, utilizado em diversas reações químicas e, além disso, a reação teve um ótimo rendimento e um bom tempo reacional.

1.6 Cumarinas

As cumarinas constituem uma grande classe de produtos naturais, sendo isoladas pela primeira vez por Vogel em 1820, das flores do trevo (*Melilotus Officinalis*) e de sementes de Cumaru. Atualmente, mais de 1400 tipos de cumarinas já foram descobertas e caracterizadas. São encontradas em diversas famílias do reino vegetal, como na *Papilonaceae (Fabaceae), Lamiaceae, Asteraceae, Solanaceae, Poaceae, Umbelliferae* e principalmente na *Apiaceae* e *Rutaceae*, onde são mais abundantes. [42,43] Sua concentração é maior em frutos, sementes e raízes.[42]

As cumarinas são subdivididas em quatro grupos, conforme a substituição encontrada nesses anéis: hidroxicumarinas ou metoxicumarinas, piranocumarinas, furanocumarinas, e cumarinas-isoprenílicas. [44]

Estruturalmente, as cumarinas são lactonas do ácido *o*-hidróxi-cinâmico (*2H*-1-benzopiran-2-onas). A palavra cumarina tem origem do caribenho cumaru, nome popular de Dipteryxodorata (Aubl.) Willd, fabaceae.

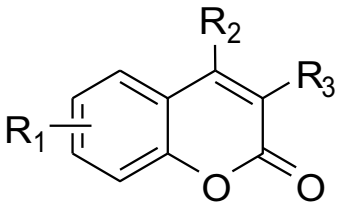


Figura 5: *Estrutura básica das cumarinas.*

A cumarina é um princípio ativo natural que pode ser encontrado em diversas plantas e frutas, como no agrião, guaco, canela, chicória, cumaru, emburana, sucupira, chambá, carapiá, ipeca, cereja, morango, framboesa e damasco. Seu aroma é semelhante ao da baunilha. [42] As cumarinas possuem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anticoagulantes, antibióticas, imunomodulatórias, antimicrobianas, antiviral e broncodilatadoras, sendo assim amplamente aplicadas na medicina no tratamento de linfoedemas, câncer, queimaduras, varizes e doenças reumáticas. [45] Na indústria alimentícia, as cumarinas são utilizadas como corantes e essências, e em bebidas alcoólicas. Na indústria de cosméticos, como fixador de perfumes e em pasta de dentes. As cumarinas também apresentam diversas aplicações em diferentes áreas, sendo encontradas em borrachas sintéticas, materiais plásticos, inseticidas, detergentes, cigarros, tintas e sprays. [46]

Mais recentemente os compostos cumarínicos e seus derivados têm despertado o interesse de um grande número de grupos de pesquisa, na área de novos materiais, pela possibilidade de seu uso como corantes sensibilizadores em células solares (DSSC) e lasers. As cumarinas absorvem fortemente na região do visível, por isso elas têm grande possibilidade de serem bons sensibilizadores para semicondutores com grande *band gap,* outro fator que favorece a utilização dos derivados cumarínicos é devido a estes compostos apresentarem um elevado rendimento quântico de fluorescência. [47]

Dentre os métodos mais conhecidos para a síntese de derivados cumarínicos descritos na literatura podemos citar as reações de Knoevenagel, Pechmann, Perkin, entre outras. [48]

Os derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas, pertencentes à classe dos neoflavonóides,[49] podem ser encontrados nas mais diversas classes de plantas, dentre estes podemos citar os derivados de **1**, **2** e **3**, isolados respectivamente da *Vaccinum myrtlillus L.*, *Aloe vera* e *Gnetum cleistostachyum* apresentando atividades anti-inflamatórias e antioxidantes. [50] (Figura 6)

Figura 6: *Exemplos de 3,4-di-hidrocumarinas naturais.*

2. *OBJETIVO*

2. Objetivo

O objetivo deste trabalho é verificar a aplicação do pentacloreto de nióbio ($NbCl_5$) como promotor na síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas através da reação multicomponente entre derivados fenólicos, derivados de benzaldeído e derivados de β-diéster.

3. *ATIVIDADES REALIZADAS E DISCUSSÕES DOS RESULTADOS*

3. Atividades realizadas e discussão dos resultados

Para facilitar as análises deste estudo, os resultados foram divido em três etapas: a primeira variando-se somente os derivados fenólicos, na segunda utilizando diferentes derivados de aldeídos e na última etapa foi variado diferentes derivados β-diésteres.

Na primeira etapa desse estudo as reações multicomponentes realizadas foram entre derivados fenólicos (**4 a-h**), malonato de dimetila (**5**) e benzaldeído (**6**) Os derivados fenólicos utilizados estão apresentados na Figura 7.

Figura 7: Derivados fenólicos utilizadas nas reações multicomponentes.

As reações foram realizadas em ambiente inerte de N_2, sob agitação constante, a temperatura ambiente e utilizando diclorometano anidro (CH_2Cl_2) como solvente. Para cada um dos testes reacionais foi utilizado a proporção de 1,0 mmol do derivado fenólico (**4 a-h**), 1,1 mmol do malonato de dimetil (**5**) e 1,1 mmol do benzaldeído (**6**).

O pentacloreto de nióbio ($NbCl_5$) foi utilizado, como agente promotor da RMC estudada, na proporção de 1 equivalente para cada mol do derivado fenólico utilizado. (Esquema 8)

Esquema 8: RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas na presença do $NbCl_5$.

Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e caracterizados por métodos espectroscópicos e espectrométricos.

Os resultados obtidos em nossos testes reacionais para as reações multicomponentes estudadas estão mostradas na Tabela 2.

Tabela 2: Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas na presença de $NbCl_5$ com diferentes derivados fenólicos.

Fenol	R_1	R_2	R_3	Tempo (h)	Rendimento (%)
4a	OMe	H	OMe	48	88 **(7a)**
4b	OMe	OMe	OMe	96	74 **(7b)**
4c	H	2-Naftol		120	69 **(7c)**
4d	Br	H	Br	168	0**(7d)**
4e	NO_2	H	H	168	0**(7e)**
4f	NO_2	H	NO_2	168	0**(7f)**
4g	Me	H	Me	168	0**(7g)**
4h	Cl	H	Cl	168	0**(7h)**

Com base nos dados da tabela 2, conclui-se que para ocorrer à formação dos compostos 4-aril-3,4-di-hidrocumarínicos é necessária a presença de grupos fortemente doadores por efeito mesomérico no composto fenólico utilizado na RMC, porque quando foram utilizados os derivados **4c** a **4g** foi observado que não houve a formação das di-hidrocumarinas esperadas, mesmo com altos tempos reacionais.

A segunda conclusão obtida com a tabela 2, é que a presença do grupo OMe na posição *para* ao grupo hidroxila do 3,4,5-trimetoxifenol, promove a desativação do carbono na posição *orto* ao grupo hidroxila (em posição meta para o grupo OMe (R_2)), responsável pela reação de hidroarilação, aumentando consideravelmente o tempo reacional e

diminuindo o rendimento obtido para os derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas, comparando-se com os resultados obtidos quando é utilizado o 3,5-dimetoxifenol.

A utilização do 2-naftol também levou a formação do derivado de 3,4-di-hidrocumarina, com um bom rendimento, contudo esta reação apresentou um tempo reacional maior que quando utilizado os fenóis **4a** e **4b**. Este maior tempo reacional pode ser justificado pela maior estabilização pelo efeito de ressonância do intermediário formado durante o a etapa de hidroarilação da reação multicomponente.

Na etapa seguinte do nosso estudo, as reações multicomponentes foram realizadas entre 3,4,5-trimetóxifenol (**4b**), derivados de benzaldeído (**6 a-j**) e malonato de dimetila (**5**). Os derivados de benzaldeído utilizados estão apresentados na Figura 8.

Figura 8: Derivados de benzaldeído utilizadas nas reações multicomponentes.

Como demostrado em nossa primeira etapa desse estudo apenas os seguintes derivados fenólicos: 3,5-dimetóxifenol, 3,4,5–trimetóxifenol e o 2-naftol, foram reativos frente a RMC para a síntese dos derivados de 4-aril-3,4-dihidrocumarinas de interesse na presença de $NbCl_5$. Dando continuidade aos estudos das reações multicomponentes para a síntese de derivados 4-aril-3,4-di-hidrocumarinicos catalisada pelo pentacloreto de nióbio, com base nos resultados obtidos na primeira etapa foi decidido que os reagentes

utilizados seriam o 3,4,5-trimetóxifenol (**4**), o malonato de dimetila (**5**) e variando-se o tipo de aldeído aromático (**6 a-j**). (Esquema 9)

Esquema 9: *RMCs na presença de 3,4,5-trimetoxifenol, malonato de dimetila e diferentes derivados de benzaldeído na presença de* $NbCl_5$.

Os resultados obtidos em nossos testes reacionais para as reações multicomponentes estudadas estão mostrados na Tabela 3.

Tabela 3: Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-dihidrocumarinas na presença de $NbCl_5$ com diferentes aldeídos aromáticos.

Aldeído	R_1	R_3	R_4	Tempo (h)	Rendimento (%)
6a	H	H	H	96	95 **(7b)**
6b	F	H	H	96	89 **(8a)**
6c	Br	H	H	96	80 **(8b)**
6d	Cl	H	H	96	78 **(8c)**
6e	OMe	H	H	96	79 **(8d)**
6f	Me	H	H	96	76 **(8e)**
6g	$N(CH_3)_2$	H	H	96	70 **(8f)**
6h	*t*-But	H	H	96	75 **(8g)**
6i	Me	Me	Me	96	85 **(8h)**
6j	SCH	H	H	96	64 **(8i)**

Com base nos dados da Tabela 3, conclui-se que as reações apresentam bons rendimentos e bons tempos reacionais. Foi verificado que não houve grandes variações dos resultados (% rendimento e tempo reacional) apresentando resultados semelhantes independente do derivado de benzaldeído utilizado, sendo o grupo substituinte doador ou retirador de elétrons.

Dentre os resultados o único que apresentou uma discrepância comparada com os outros, foi na reação utilizando o Mesitaldeído **(6i)** que apresentou o menor rendimento com o mesmo tempo reacional das outras reações, isto pode ser explicado pelo impedimento estérico.

Este efeito estérico ocorre, pois o Mesitaldeído (Figura 9) tem grupos metil na posição *orto* do anel, dificultando assim a formação do intermediário reacional.

Figura 9: *Estrutura do Mesitaldeído*

Na última etapa do nosso estudo, foi verificado qual é a influência de diferentes tipos de substituição nos derivados de β-diéster, perante a RMC estudada, para isso utilizamos como derivados fenólico o 3,5-dimetóxifenol (**4a**), 3,4,5-trimetóxifenol (**4b**) e 2-Naftol (**4c**), variando-se os derivados de derivados de β-diéster (**5 a-g)** e mantendo-se constante os derivados de benzaldeido (**6**). (Esquema 10).

Esquema 10: *RMCs na presença de diferentes derivados fenólicos, derivados de β-diéster e o benzaldeído na presença de* $NbCl_5$.

Os diferentes derivados β-diéster foram separados em dois grupos para facilitar desse modo as análises. No primeiro grupo os derivados β-diéster tem em sua estrutura molecular somente grupos de saídas iguais e no segundo grupo os derivados β-diéster possuem grupos de saídas diferentes. Os reagentes utilizados nas reações realizadas no primeiro grupo estão apresentados na Figura 10.

Figura 10*: Reagentes utilizados no primeiro grupo.*

Os resultados obtidos em nossos testes reacionais para as reações multicomponentes estudadas estão mostrados na tabela 4.

Tabela 4: Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas na presença de $NbCl_5$ com diferentes β-diéster e derivados fenólicos.

Fenol	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**Malonato**	**R_1**	**R_2**	**Tempo**	**Rendime**

							(h)	**nto** (%)**
4a	OMe	H	OMe	**5**	Me	Me	48	88 (**8a**)*
				5a	Et	Et	96	85 **(9a)**
				5b	Isopropil	Isopropil	72	88 **(9b)**
				5c	Benzil	Benzil	72	67 **(9c)**
				5d	t-Butil	t-Butil	120	0 **(9d)**
4b	OMe	OMe	OMe	**5**	Me	Me	96	74 (**8b**)*
				5a	Et	Et	96	75 **(9e)**
				5b	Isopropil	Isopropil	120	76 **(9f)**
				5c	Benzil	Benzil	120	45 **(9g)**
				5d	t-Butil	t-Butil	120	0 (**9h**)
4c	H	2-Naftol		**5**	Me	Me	120	69 (**8c**)*
				5a	Et	Et	120	51 **(9i)**
				5b	Isopropil	Isopropil	120	60 **(9j)**
				5c	Ben	B	12	***** (9l)**

		zil	enzil	0	
	5d	t-Butil	t-Butil	12 0	0 (**9m**)

*Resultados apresentados na segunda etapa.

** Rendimento isolado.

***Não foi possível realizar a separação dos produtos formados, para podermos calcular o rendimento obtido.

Ao analisarmos os resultados mostrados na tabela 4 podemos verificar que independente do derivado de β-diéster utilizado, as reações utilizando o 3,5-di-metoxifenol foram as que apresentaram um menor tempo reacional e os melhores rendimentos reacionais. O 3,4,5-trimetoxifenol e o 2-naftol apresentaram elevados tempos reacionais, e como havíamos estipulado que o tempo reacional máximo seria de 120 horas (5 dias), em alguns dos experimentos realizados após este período de tempo, ainda foi possível verificar a presença de pequenas quantidades do derivado fenólico utilizado por cromatografia em camada delgada (CCD). Porém, mesmo as reações tendo apresentado sobra do material de partida, estas apresentaram bons rendimentos após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel.

Os baixos rendimentos encontrados quando se utilizou o 2-naftol podem ser explicados devido a uma competição reacional que ocorre no meio reacional, pois, foi observado além da formação dos derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas que ocorre a formação de derivados de 14-*H*-dibenzo [*a, j*]xanteno (**10**). (Esquema 11)

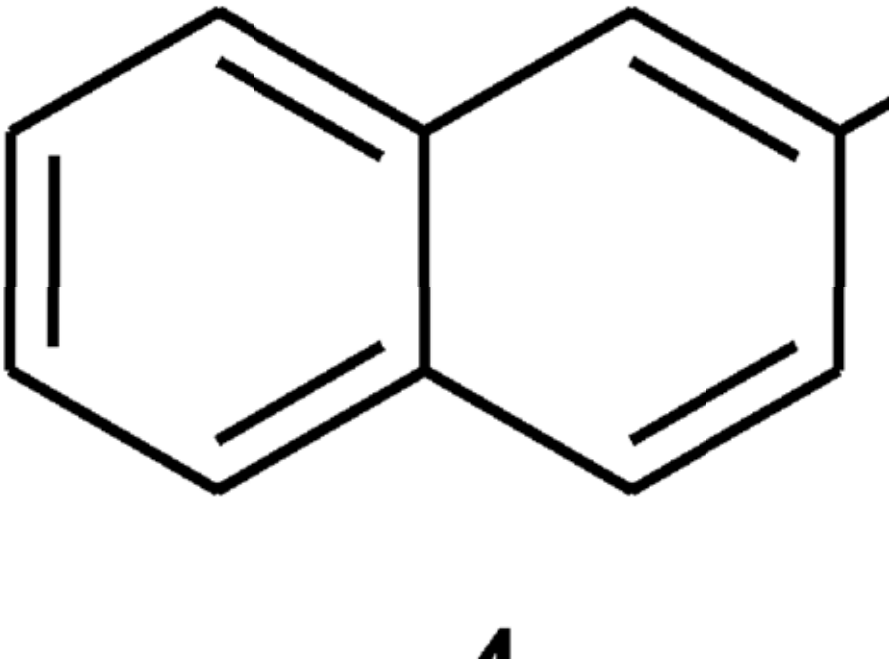
Esquema 11: *RMCs na presença de 2-naftol, derivados de β-diéster e o benzaldeído na presença de* $NbCl_5$.

Xantenos são compostos naturais, isolados de somente duas famílias de plantas: Compositae e Fabaceae, que tem recebido uma grande atenção devido a suas várias atividades farmacológicas, como antibactericida, antifungal, analgésico e anti-inflamatória. Xantenos e seus derivados também podem ser utilizados como corantes sensibilizadores em células solares ($DSSC_s$). [51]

A formação dos derivados de 14-*H*-dibenzo [a,j] xanteno ocorre através da reação "one pot" entre dois equivalentes do 2-naftol e um equivalente do benzaldeído (Esquema 12).

Esquema 12: *RMCs na presença de 2-naftol e o benzaldeído na presença de* $NbCl_5$.

A proposta de mecanismo para a reação de condensação entre o 2-naftol (***4c***) e o benzaldeído (***6***) para a formação do derivado xantênicos, catalisada pelo $NbCl_5$, é apresentada no Esquema 6. Acredita-se que o mecanismo para a reação seja igual que o proposto por Zolfigol et al. (2012) usando WCl_6 como ácido de Lewis. Inicialmente, o derivado de aldeído aromático é ativado pelo $NbCl_5$. Em seguida, a carbonila ativada do aldeído é atacada pelo 2-naftol, produzindo o intermediário ***I***. O intermediário ***II*** é formado pela transferência de um átomo de hidrogênio em ***I***. Posteriormente, após a eliminação de uma molécula de água, a *orto*-quinona metídio (***III***) é gerada *in situ*. O intermediário ***III*** é ativado pelo $NbCl_5$ e atua como um aceptor de Michael de outra molécula do 2-naftol e produz o intermediário ***IV***. A seguir, o intermediário ***IV*** é convertido em ***V*** através de uma reação de fechamento de anel do ***IV*** catalisada pelo $NbCl_5$. Finalmente, após a eliminação de uma molécula de água do intermediário ***V***, o dibenzoxanteno (***10***) é formado. [51]



Esquema 13: *Etapas reacionais de reação multicomponente para a síntese de derivados de 14-H-dibenzo* [*a, j*] *xanteno na presença de* $NbCl_5$.

Em todos os experimentos realizados utilizando-se o 2-naftol como material de partida foi verificado a formação do 14-*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno (**10**). E a proporção dos produtos obtidos está mostrada na tabela 5.

Tabela 5: Proporção dos derivados cumarínicos e xantênicos formados na RMC entre o 2-naftol, Benzaldeído e compostos β-dicarbonilicos, na presença de $NbCl_5$.

Composto β-dicarbonilico	Proporção dos produtos formados* Di-hidrocumarina : Xanteno
5a	51 : 19
5b	92 : 08
5c	17 : 83
5d	0 : 42

*A proporção dos produtos formados foi obtida através da análise dos espectros de RMN-^{1}H das amostras brutas.

Conforme podemos verificar na tabela 5, a presença do grupo benzila no derivado de β-diester favorece a formação do derivado xantênico, isto provavelmente é devido ao alto impedimento estérico proporcionado pelo grupo benzila na formação do intermediário éster benzilidênico, dificultando sua formação. (Esquema 14)

Esquema 14: Formação do éster benzilidênico a partir do malonato de dibenzila.

Ao realizarmos os experimentos com o malonato de di-terc-butil (**5d**), não foi verificado a formação de nenhum dos derivados di-hidrocumarinicos (**9d,9h e 9m**) de interesse, e sim apenas a formação do derivado xantênico (**10**) quando utilizado o 2-naftol (**4c**) com derivado fenólico, com 42 % de rendimento. Outra informação importante é que não foi verificada, por cromatografia em camada delgada (CCD), a formação do éster benzilidênico (**13**), intermediário reacional para a síntese dos derivados di-hidrocumarínicos, conforme demonstrado na proposta mecanística apresentada neste estudo. (Esquema 20).

Uma provável explicação para este fato é o alto impedimento estérico proporcionado pelo grupo *t*-butil e o grupo fenila do derivado de benzaldeído na formação do éster benzilidênico (**13**), impedindo a sua formação. (Esquema 15)

Esquema 15: *Formação do éster benzilidênico a partir do malonato de di-t-butila.*

Os malonatos de dietila, dibenzila e de di-isopropila apresentaram bons rendimento nos testes realizados, e independente do derivado de β-diéster utilizado o tempo reacional apenas variou de acordo com o derivado fenólico utilizado.

Os reagentes utilizados nas reações do segundo grupo são apresentados na Figura 11.

***Figura 11**: Reagentes utilizados no segundo grupo.*

Ao analisarmos os resultados com base no β-diester utilizado, podemos fazer algumas considerações. Quando utilizado como material de partida o malonato de monoetila, era esperado a formação de dois derivados di-hidrocumarinicos diferentes, conforme mostrado no esquema 15, obtendo-se bons rendimentos dos produtos esperados (**11 a-c e 11 a'-c'**) em um tempo reacional de 96 horas. (Tabela 6).

***Esquema 16:** RMC utilizando o malonato de monoetil éster como material de partida.*

Tabela 6: Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas (**11 a-c**) na presença de $NbCl_5$, entre malonato de monoetil, benzaldeído e diferentes derivados fenólicos.

Fenol	R_1	R_2	R_3	Rendimento (%)*
4a	OMe	H	OMe	75 (**11a**)
4b	OMe	OMe	OMe	50 (**11b**)
4c	H	2-Naftol		60(**11c**) : 40 (**10**)

*Rendimento isolado

Contudo, em nenhum dos testes realizados verificou-se a formação dos derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinicos contendo o grupamento ácido ligado na posição 3 do anel lactônico (**11a'**, **11b'** e **11c'**), obtendo-se apenas como produto reacional os derivados **11a**, **11b** e **11c**. Isto pode ser explicado devido uma maior reatividade do grupo ácido carboxílico diante da reação de lactonização que ocorre durante a formação do derivado de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinicos.

Como foi demostrado anteriormente, em todos os experimentos realizados utilizando-se o 2-naftol como material de partida foi verificado a formação do 14-*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno (**10**).

Na figura 12 está mostrado o espectro de RMN-^{1}H da amostra bruta da reação entre o 2-naftol, benzaldeido e malonato de monoetila, onde podemos verificar a presença dos sinais referentes ao derivado de 3,4-di-hidrocumarina, do derivado de 14-H-dibenzo[*a,j*]xanteno formados durante a reação e do restante de malonato de monoetila que não reagiu.

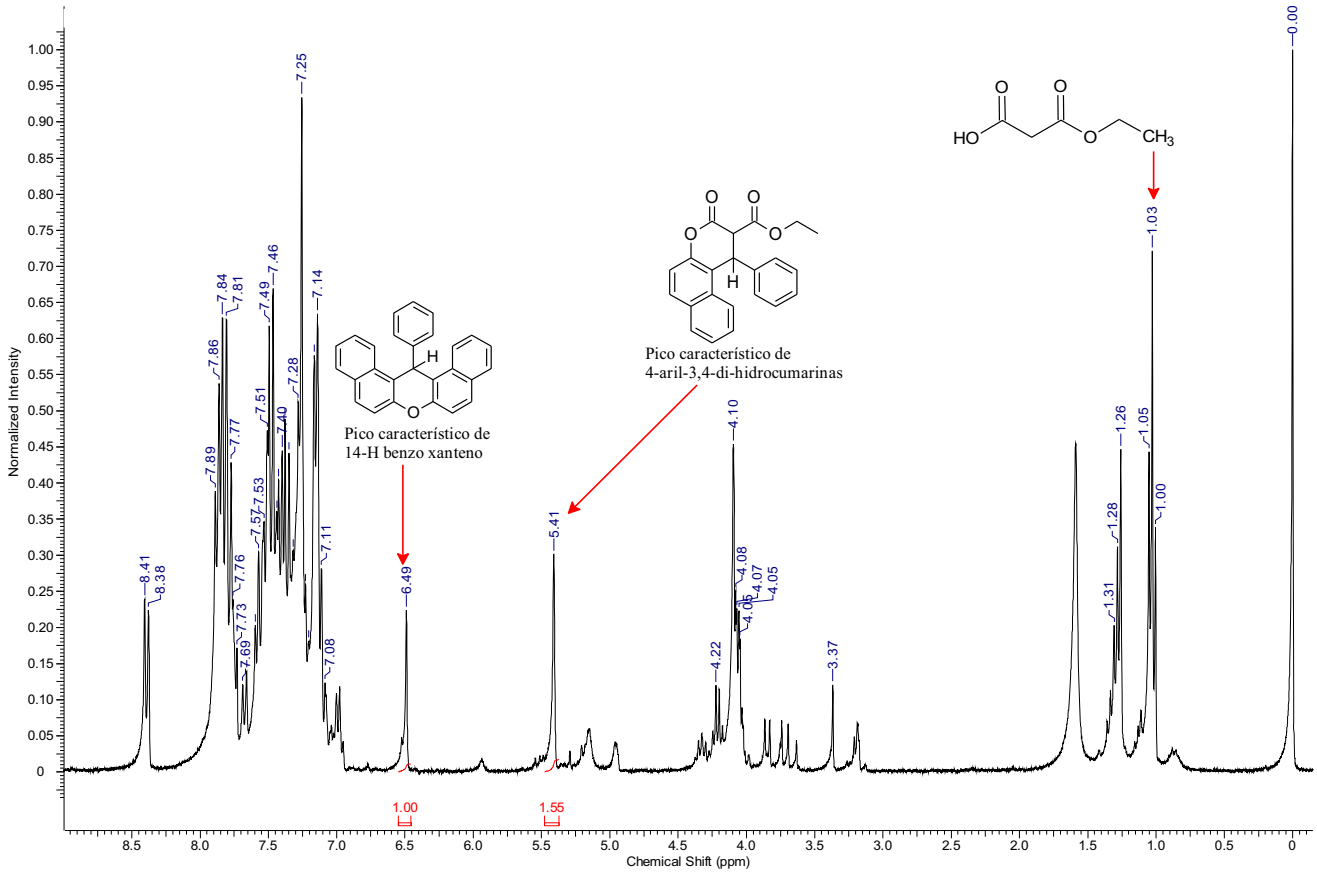


***Figura 12**: Espectro de RMN[1] H da amostra bruta para a RMC entre 2-naftol, malonato de monoetil e benzaldeído, catalisada pelo $NbCl_5$.*

Foi observado que nesta reação a proporção produtos formados é 60:40, di-hidrocumarinas: xantenos respectivamente, esta proporção é explicada pela formação dos intermediários, o éster benzilidênico intermediário da reação de formação de 4-aril-3,4-di-hidrocumarina tem uma formação mais rápida do que do que o *orto*-quinona metídio intermediário da reação de formação do 14-*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno. Como o derivado fenólico é o reagente limitante das reações, com a formação desses dois compostos ele será consumido mais rapidamente, diminuindo assim o rendimento da reação.

Com base nesses resultados resolvemos realizar a RMC entre os derivados fenólicos **4 a-c**, malonato de *t*-butila e etila (**5g**) e o o benzaldeído (**6**), para que pudéssemos verificar qual seria o comportamento deste derivado perante a RMC para a síntese dos derivados de di-hidrocumarinas **11 a-c** e **12 a-c**. (Esquema 17)

Esquema 17: *RMCs na presença de diferentes derivados fenólicos (**4 a-c**), malonato de t-butila e etila (**5g**) e benzaldeído (**6**) na presença de $NbCl_5$.*

Os resultados obtidos estão mostrados na tabela 7.

Tabela 7: Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas na presença de $NbCl_5$, entre malonato de *t*-butila e etila (**5g**), benzaldeído (**6**) e diferentes derivados fenólicos **4 a-c**.

Fenol	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**Tempo (h)**	**Proporção dos produtos formados (%)**	**Rendimento* (%)**
4a	OMe	H	OMe	120	100 (**11a**) : 0 (**12a**)	53 **(11a)**
4b	OMe	OMe	OMe	120	100 (**11b**) : 0 (**12b**)	48 **(11b)**
4c	H	2-Naftol		120	38 (**11c**) : 15 (**12c**) : 47 (**10**)	20 (**11c**) : (**12c**)** : 37 (**10**)

*rendimento isolado

** Não foi isolado

Ao analisarmos a tabela 7, podemos verificar que ao utilizarmos os derivados fenólicos **4a** e **4b** ocorre a formação apenas dos derivados di-hidrocumarinicos que apresentam o grupo etila em sua estrutura (**11a** e **11b**). Esta afirmação foi comprovada pelos espectros de RMN ^{1}H da mistura reacional bruta de ambas as reações, como pode ser visto nas figuras 13 e 14.

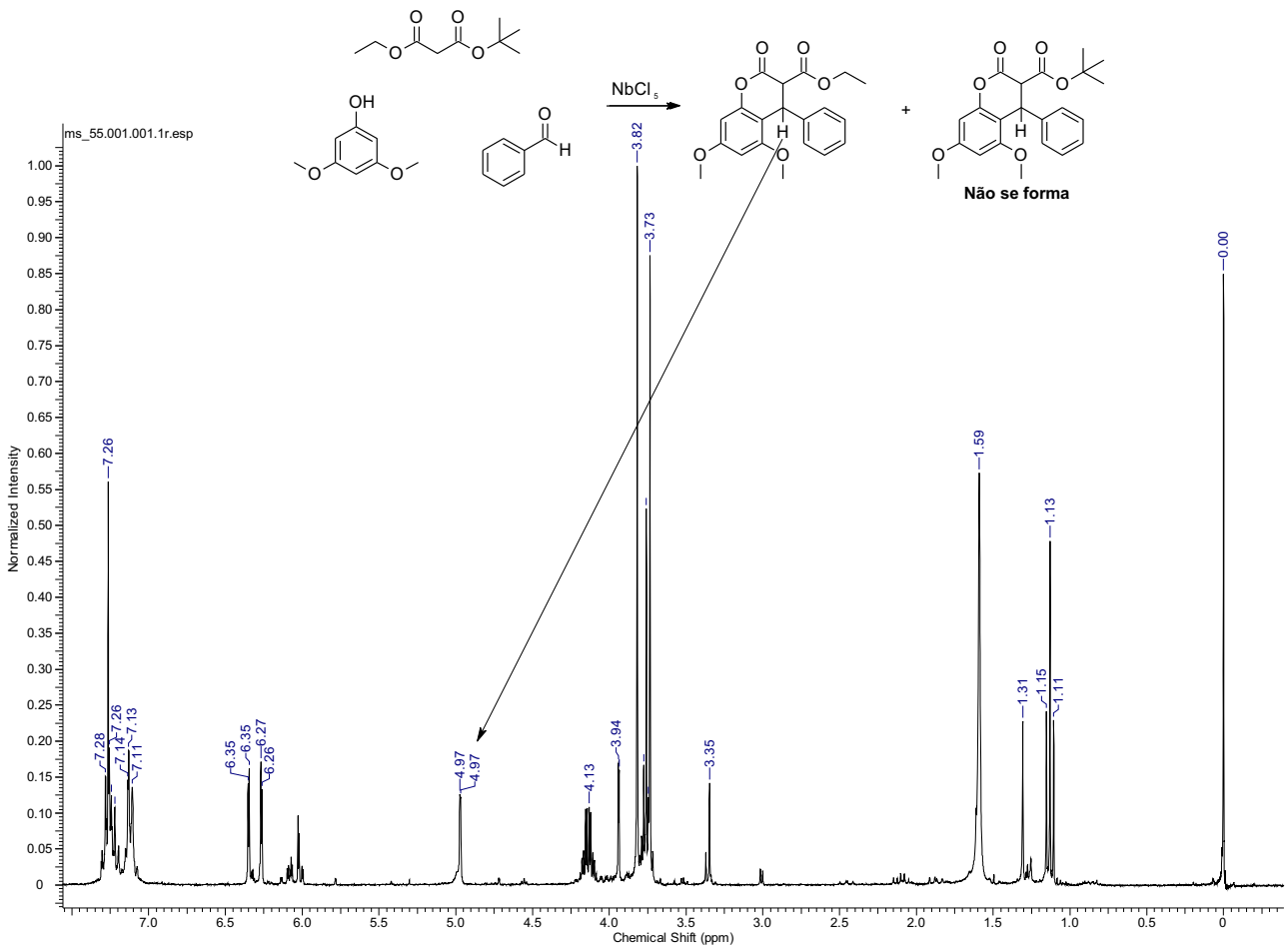


***Figura 13**: Espectro bruto de RMN-^{1}H da reação entre 3,5-dimetoxifenol (**4a**), benzaldeído (**6**) e malonato de t-butila e etila (**5g**).*

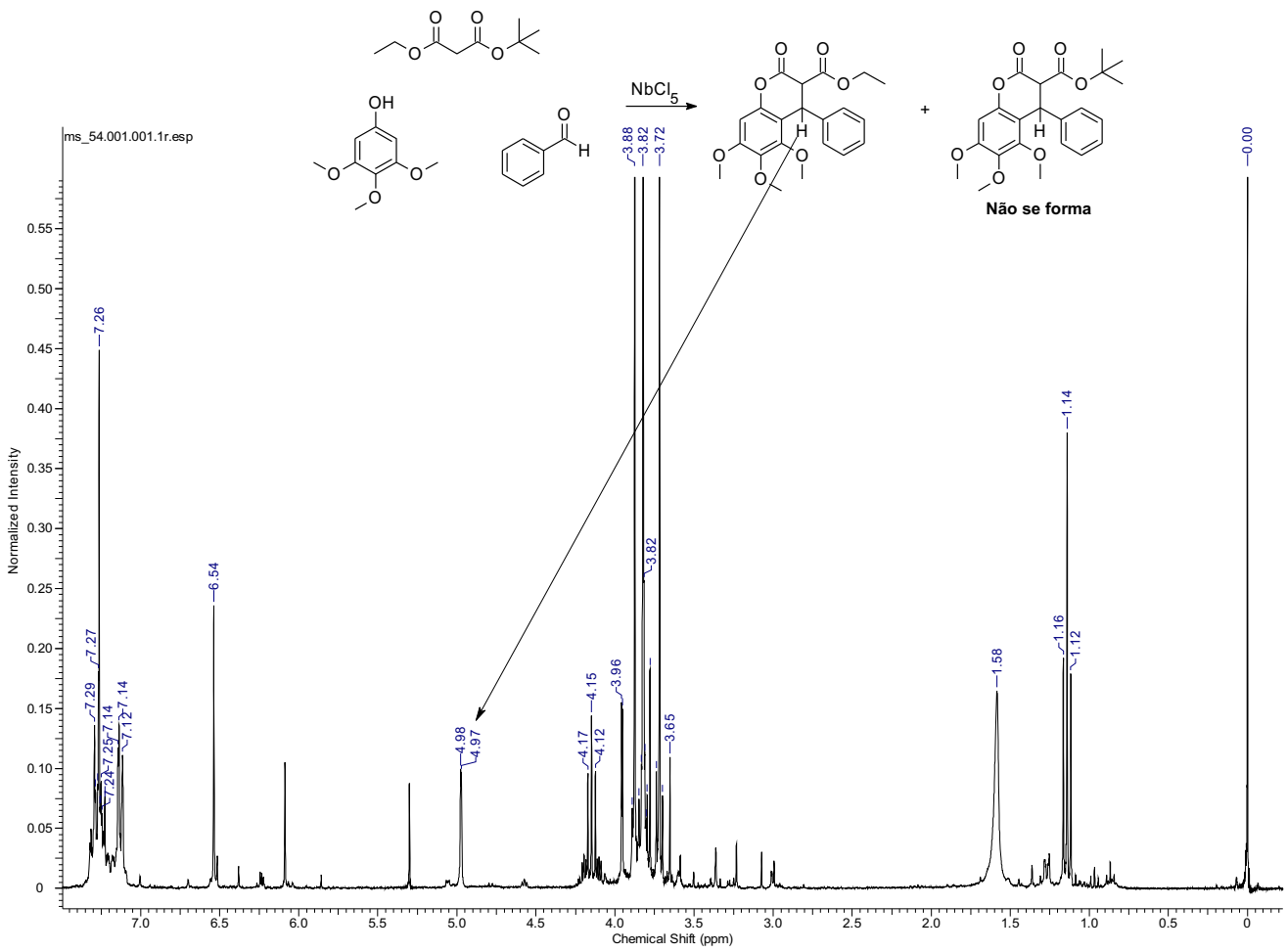


***Figura 14**: Espectro bruto de RMN-^{1}H da reação entre 3,4,5-trimetoxifenol (**4b**), benzaldeído (**6**) e malonato de t-butila e etila (**5g**).*

Estes resultados mostram que durante as etapas de hidroarilação e lactonização da RMC estudada o grupo fenila e o grupo etila devem estar em *cis* (menor repulsão esterica), proporcionando que a reação de lactonização ocorra na carbolina que apresenta o grupo *t*-butila (Esquema 18). Durante o acompanhamento reacional por CCD, é possível verificar a formação e o consumo do éster benzilidênico.

Esquema 18: *Etapa de lactonização da RMC estudada utilizando o malonato de t-butila e etila (**5g**).*

Ao realizarmos a reação entre o 2-naftol (**4c**), benzaldeído (**6**) e o malonato da *t*-butila e etila (**5g**), novamente verificamos a formação do derivado xantênico (**10**), mas também foi verificada a formação do derivado di-hidrocumarínico (**11c**) em boas proporções. Contudo, no espectro de RMN-^{1}H da amostra reacional bruta (figuras 15 e 16), também verificamos o aparecimento de um sinal em 5,27 ppm que pode ser referente ao derivado di-hidrocumarínico (**12c**), porém, ao realizarmos a purificação da reação por cromatografia em coluna de sílica-gel, não possível o isolamento de uma fração que apresenta-se este composto, isto pode ser devido à baixa proporção que este composto se apresentou na mistura reacional.

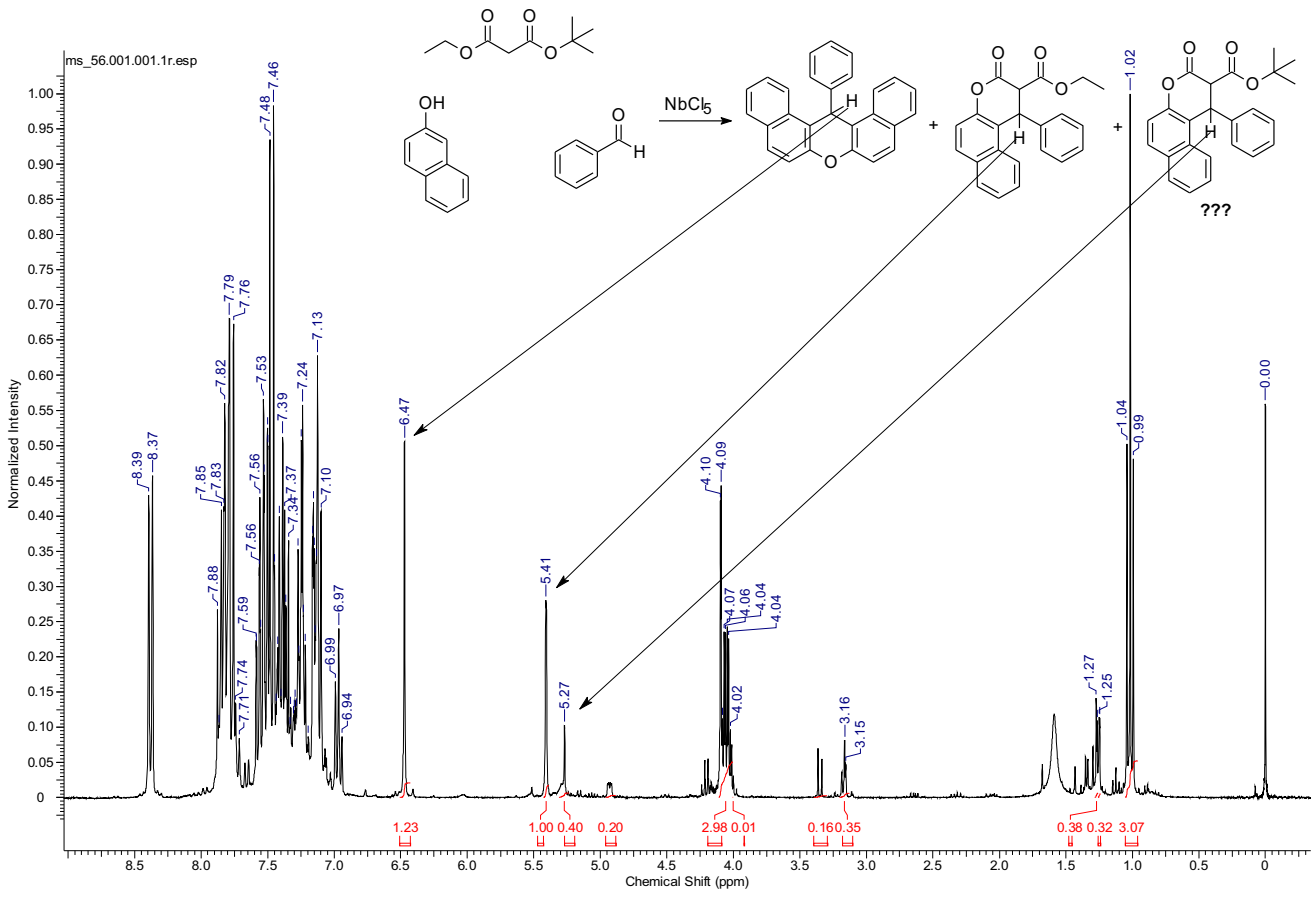


Figura 15*: Espectro bruto de RMN-^{1}H da reação entre 2-naftol (**4c**), benzaldeído (**6**) e malonato de t-butila e etila (**5g**).*

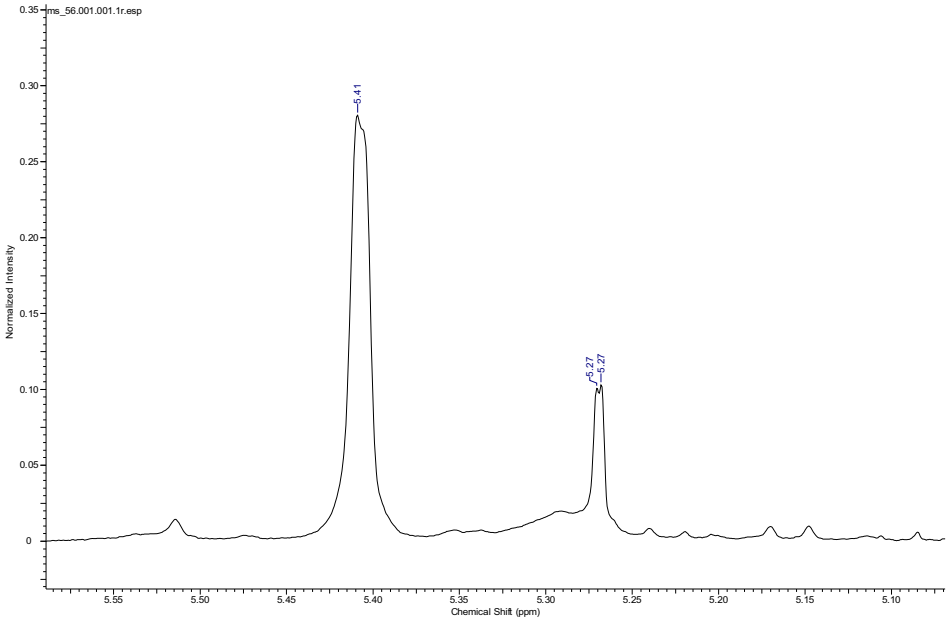


***Figura 16**: Expansão da região 5,1 e 5,6 ppm do espectro bruto de RMN-^{1}H da reação entre 2-naftol (**4c**), benzaldeído (**6**) e malonato de t-butila e etila (**5g**).*

Com base nos resultados obtidos para o malonato de t-butila e etila (**5g**), demos continuidade a nossos estudos utilizando o maloneto de benzila e metila (**5e**), para verificar qual é a influência destes grupos na etapa de lactonização da RMC estudada. (Esquema 19)

***Esquema 19:** RMCs na presença de diferentes derivados fenólicos (**4 a-c**), malonato de benzila e metila (**5e**) e benzaldeído (**6**) na presença de $NbCl_5$.*

Os resultados obtidos estão mostrados na tabela 8.

Tabela 8: Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas na presença de $NbCl_5$, entre malonato de benzila e metila (**5e**), benzaldeído (**6**) e diferentes derivados fenólicos **4 a-c**.

Fenol	R_1	R_2	R_3	Tempo (h)	Proporção dos produtos formados (%)	Rendimento* (%)
4a	OMe	H	OMe	96	56 (**14a**) : 44 (**15a**)	45 (**14a**) : 31 (**15a**)
4b	OMe	OMe	OMe	96	64 (**14b**) : 36 (**15b**)	38 (**14b**) : 27 (**15b**)
4c	H	2-Naftol		120	31 (**14c**) : 22 (**15c**) : 47 (**10**)	21 (**14c**) : 13 (**15c**) **:** 37 (**10**)

*rendimento isolado

Os resultados mostrados na tabela 8 demonstram que foram obtidos bons rendimentos nos testes realizados independente do derivado fenólico utilizado, gerando os derivados de di-hidrocumarinas em boas proporções, como pode ser verificado nos espectros de RMN-1H das amostras reacionais brutas (Figuras 17 a 19).

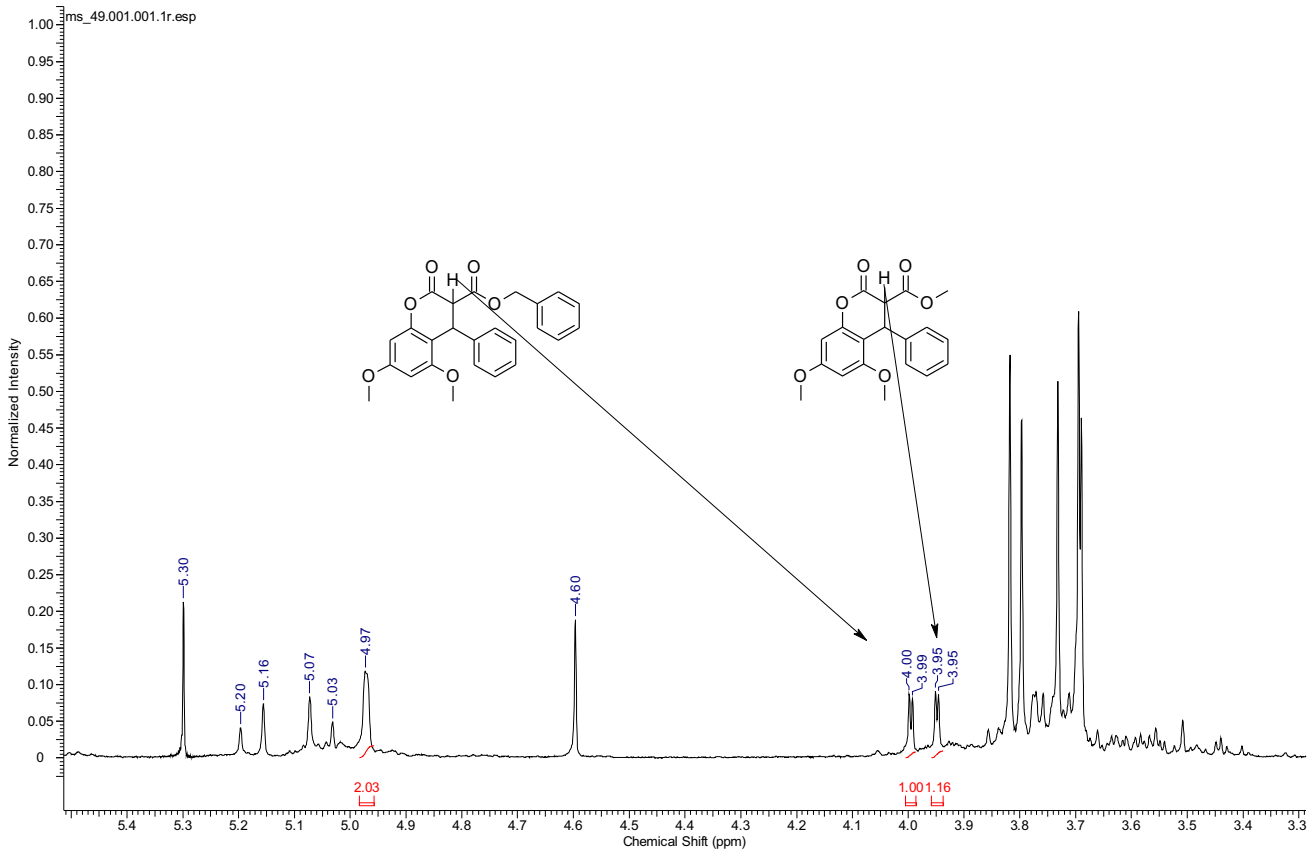


***Figura 17**: Espectro bruto de RMN-^{1}H da reação entre 3,5-dimetoxifenol (**4a**), benzaldeído (**6**) e malonato de benzila e metila (**5e**).*

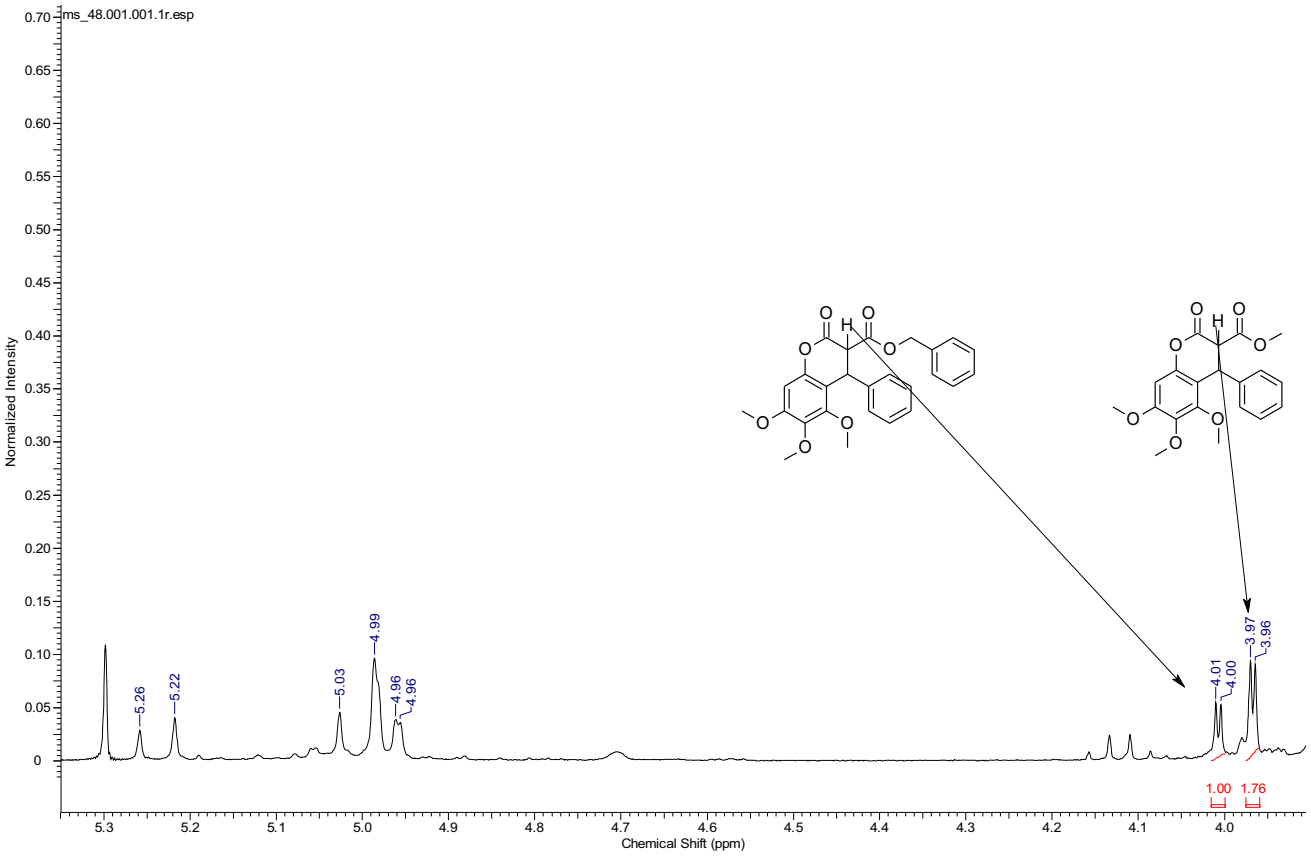


***Figura 18**: Espectro bruto de RMN-^{1}H da reação entre 3,4,5-trimetoxifenol (**4b**), benzaldeído (**6**) e malonato de benzila e metila (**5e**).*

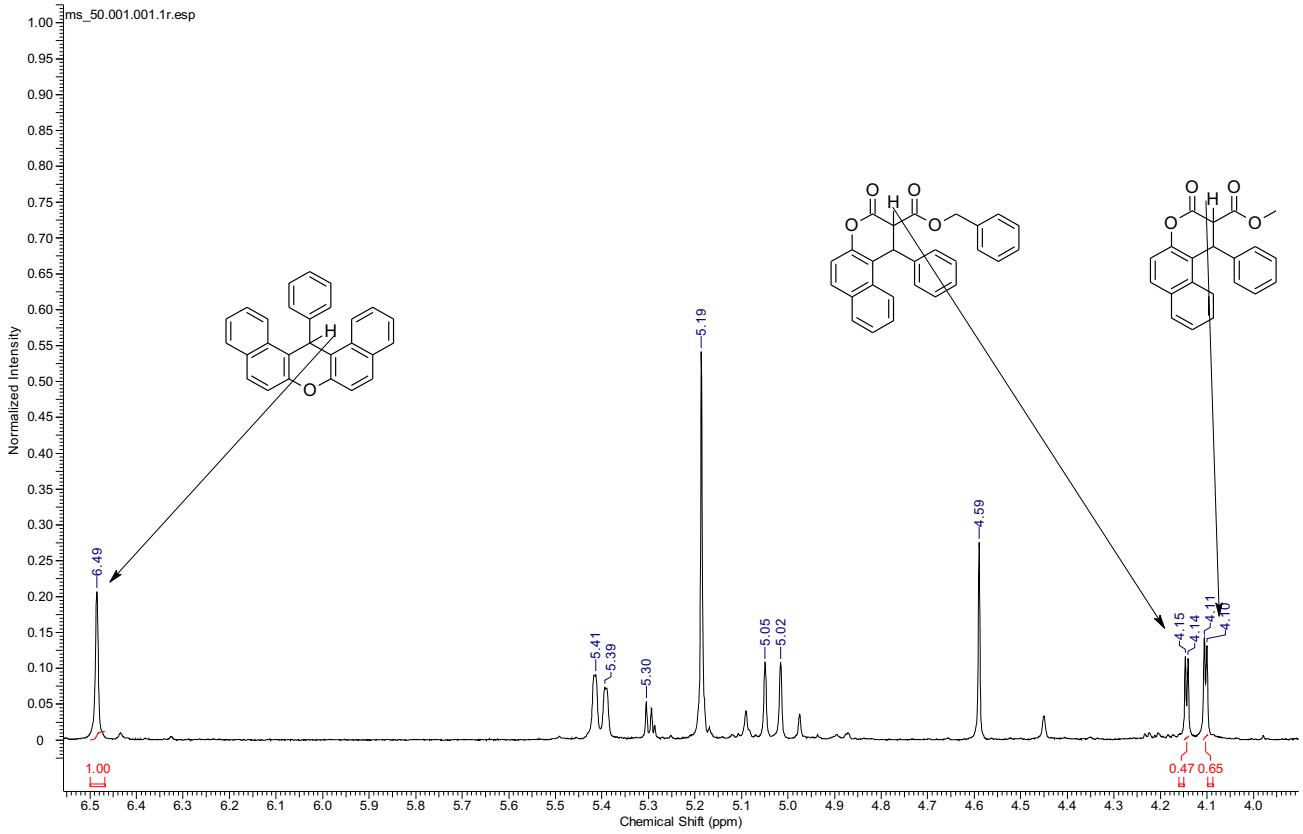


***Figura 19**: Espectro bruto de RMN-^{1}H da reação entre 2-naftol (**4c**), benzaldeído (**6**) e malonato de benzila e metila (**5e**).*

Conforme também podemos observar na Tabela 8, a presença do grupo benzila no derivado de β-diester favorece a formação do derivado de di-hidrocumarina-3-carboxilato de metila, onde a reação de lactonização ocorre na carbonila do grupo benzila, isto provavelmente é devido ao alto impedimento estérico proporcionado pelo grupo benzila na formação do intermediário éster benzilidênico. (Figura 20)

Figura 20: *Etapa de lactonização nas reações com o malonato* ***5e****.*

Ao analisarmos os resultados com base nos diferentes fenóis utilizados, como demostrado nas partes anteriores desse estudo foi verificado novamente que independente do derivado de β-diéster utilizado, as reações utilizando o 3,5-di-metoxifenol foram as que apresentaram os melhores rendimentos reacionais.

Os produtos variam também dependendo do fenol utilizado, quando nosso material de partida é o 2-naftol, além dos derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas esperadas também ocorre a formação do 14-*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno como já foi observado anteriormente. Como comentado em anteriormente os baixos rendimentos encontrados quando se utilizou o 2-naftol, comparados com os outros fenóis utilizados, pode ser explicado devido a uma competição reacional que ocorre no meio reacional.

Um possível mecanismo para a reação multicomponente entre fenóis, aldeídos aromáticos e β-diésteres é apresentado no esquema 12. A RMC para a síntese dos derivados do 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas inicia-se pela reação de condensação de Knoevenagel em que o derivado do *β*-diéster (**5**) adiciona-se a carbonila do benzaldeído (**6**), que apresenta um caráter mais eletrofílico devido a sua complexação com nióbio, levando a formação do éster benzilidênico (**10**), visto que, ao realizarmos nossos testes com apenas 24 horas de reação, este foi um dos produtos isolados. (Esquema 20)

Esquema 20: *Etapas reacionais de reação multicomponente para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas na presença de* $NbCl_5$*.*

Após a formação do éster benzilidênico este reage com o derivado fenólico através de uma reação de hidroarilação. As duplas ligações do éster benzilidênico, ataca o carbono β, pois ele é mais eletrofílico devido a deslocalização de elétrons ocasionada pela formação do complexo entre $NbCl_5$ e as carbonilas do éster benzilidênico. Por fim o oxigênio do grupo hidroxila ataca o éster fechando o anel e eliminando uma molécula de álcool, através de uma reação de lactonização.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4. Procedimento Experimental

4.1 INTRODUÇÃO

- Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores rotatórios do tipo Büchi e Marconi, operando sob pressão reduzida.
- As análises por cromatografia em camada delgada (ccd) foram feitas com placas de sílica gel da Aldrich . Purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel da Aldrich .
- Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.
- O Pentacloreto de Nióbio ($NbCl_5$) utilizado em nossas reações, foi obtido por doação da Companhia Brasileira de Mineração e Metalurgia (CBMM).
- Os deslocamentos químicos ( ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, s.l = singleto largo, d = dubleto, m = multipleto), a constante de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

4.2 Procedimento Experimental

Para uma solução de pentacloreto de nióbio (1,0 mmol) em 2,0 mL de diclorometano anidro (CH_2Cl_2), mantida a temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionada uma solução do derivado fenólico (**4a-h**), do β-diester (**5a-g**) e benzaldeído (**6a-j**) (1,1 mmol) em 5,0 mL de diclorometano anidro. Após a completa adição, a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente. A mistura reacional foi cessada com adição de (3,0 mL) de água destilada. A amostra foi extraída com diclorometano (3 x 10,0 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com de uma solução de bicarbonato de sódio saturada (3 x 10,0 mL), solução de NaCl saturada (2 x 10,0 mL). Em seguida a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a vácuo e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila (7,0:3,0) como eluente.

Dados espectroscópicos do composto obtido:

(±) 5,7-dimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de metila (7a): IV(cm^{-1}): 1778, 1737, 1627, 1595, 1502, 1454, 1437, 1423, 1319, 1255, 1215, 1157, 1134, 1097.RMN^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,28-7,22 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,35 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 6,27 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 4,97 (sl, 1H), 3,95 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167,3, 163,7, 161,0, 157,8, 152,6, 139,7, 128,9, 128,9, 126,8, 103,6, 95,4, 93,8, 55,8, 55,5, 54,4, 53,2, 38,8. IES-EMAR:*m/z*calculado $C_{19}H_{19}O_6$ $[M + H]^+$: 343,11816; encontrado 343,1145.

(±)5,6,7-trimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de metila (7b): IV(cm^{-1}): 1789, 1735, 1630, 1599, 1498, 1454, 1433, 1424, 1316, 1261, 1132, 1090. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,29-7,26 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,97 (d, *J*=1,3 Hz,1H), 3,94 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,9, 163,3, 158,9, 154,2, 147,0, 138,2, 133,6, 132,1, 129,3, 128,3, 108,2, 96,7, 61,1, 61,0, 56,1, 54,1, 53,4, 38,9.IES-EMAR: *m/z*calculado $C_{20}H_{21}O_7$ $[M + H]^+$: 373,12837; encontrado 373,1290.

(±) 4-fenil-3,4-di-hidro-benzo[*f*]cumarina-3-carboxilato de metila (7c): IV(cm^{-1}): 3061; 2958; 2917; 2848; 1781; 1737; 1434; 1300; 1223; 1169; 1082; 1008; 822; 752; 693; 579.RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,90-7,80 (m, 3H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,37 (d, *J*=8,8 Hz,1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 5,42 (sl, 1H), 4,10 (d, *J*=1,5 Hz,1H), 3,64 (sl, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): (ppm) 167,1; 163,4; 149,2; 138,6; 131,2; 130,4; 129,4; 128,7; 128,0; 127,7; 127,1; 125,5; 123,1; 117,2; 115,6; 54,6; 53,4; 41,6.

(±) 5,6,7-trimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de metila (8a): IV(cm^{-1}): 1789, 1735, 1630, 1599, 1498, 1454, 1433, 1424, 1316, 1261, 1132, 1090. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,29-7,26 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,97 (d, *J*=1,3 Hz,1H), 3,94 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,9, 163,3, 158,9, 154,2, 147,0, 138,2, 133,6, 132,1, 129,3, 128,3,

108,2, 96,7, 61,1, 61,0, 56,1, 54,1, 53,4, 38,9.IES-EMAR: *m/z*calculado $C_{20}H_{21}O_7$ $[M + H]^+$: 373,12837; encontrado 373,1290.

(±) 5,6,7-trimetoxi-4-(4-Bromofenil)-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de metila (8b): RMN^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,45-7,40 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,94 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 3,93 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,9, 163,3, 154,2, 150,7, 147,0, 139,2, 138,6, 132,3, 128,6, 121,7, 108,1, 96,7, 61,1, 56,1, 54,0, 53,4, 38,9.

(±) 5,6,7-trimetoxi-4-(4-Fluorfenil)-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de metila (8c): RMN^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,12-7,07 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,97 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 3,93 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167,0, 163,5, 154,2, 150,8, 147,0, 139,3, 135,4, 128,7, 128,6, 116,2, 115,9,108,6, 96,7, 61,1, 56,1, 54,3, 53,4, 38,7.

(±) 5,6,7-trimetoxi-4-(4-Clorofenil)-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de etila (8d): RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,19 (t, *J*=4,3 Hz 3H), 7,00 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,88 (d, *J*=1,5 Hz,1H), 4,14-4,01(m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,07 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,5, 163,5, 154,2, 150,8, 147,1, 139,2, 138,0, 133,6, 129,3, 128,3, 108,3, 96,6, 62,5, 61,0, 56,1, 54,3, 38,9, 13,9.

(±) 5,6,7-trimetoxi-4-(4-Metilfenil)-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de metila (8f): RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,13-7,05 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,95 (sl, 1H), 3,94 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167,3, 163,8, 153,9, 150,9, 147,1, 139,3, 137,4, 136,6, 129,8, 126,7, 109,0, 96,7, 61,1, 61,0, 56,1, 54,4, 53,3, 39,1, 21,0.

(±) 5,6,7-trimetoxi-4-(4-Tercbutilfenil)-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de metila (8h): RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,31-7,26 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,95 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 3,97 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70

(s, 3H), 1,26 (s, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167,3, 163,8, 153,9, 150,9, 150,2, 147,1, 139,2, 139,3, 136,3, 126,5, 126,1, 109,1, 96,7, 61,1, 61,0, 56,1, 54,3, 53,3, 52,6, 38,9, 34,5, 31,3.

(±) 5,6,7-trimetoxi-4-(4-Metiltiofenil)-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de metila (8j): RMN^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,19-7,14 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,94 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 3,94 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167,1, 163,6, 154,1, 150,8, 147,1, 139,3, 138,1, 136,3, 127,4, 127,1, 108,6, 96,7, 61,0, 56,1, 54,3, 53,3, 38,9.

(±) 5,7-dimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de etila (9a): IV(cm^{-1}): 1777, 1718, 1620, 1588, 1468, 1414, 1328, 1143, 1099, 1013, 819, 743, 699, 548.RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,30-7,25 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,35 (d, *J*=2,3 Hz,1H), 6,27 (d, *J*=2,3 Hz,1H), 4,97 (sl, 1H), 4,17-4,10 (m, 2H), 3,94 (d, *J*=1,7 Hz,1H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,13 (t, J_1=J_2=7,2 Hz,3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,8, 161,0, 157,8, 152,7, 139,6, 129,0, 103,7, 95,3, 93,7, 62,3, 55,9, 55,5, 54,6, 38,9, 13,9.

(±) 5,7-dimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de isoproprila (9b): IV (cm^{-1}):1772, 1711, 1622, 1588, 1493, 1452, 1419, 1317, 1181, 1140, 1092, 972, 943, 916, 841, 807, 746, 699, 542, 474.RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,31-7,20 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,35 (d, *J*=2,2 Hz,1H), 6,27 (d, *J*=2,3 Hz,1H), 5,01-4,90 (m, 2H), 3,93 (d, *J*=1,9 Hz,1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,16 (d, *J*=6,2 Hz,3H), 1,04 (d, *J*=6,2 Hz,3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,3, 164,1, 161,0, 157,8, 152,9, 139,5, 128,9, 126,9, 103,9, 95,2, 93,8, 70,1, 55,8, 55,5, 54,8, 39,0, 21,3.

(±)5,7-dimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de benzila (9c): IV (cm^{-1}): 1774, 1719, 1624, 1588, 1498, 1458, 1332, 1307, 1242, 1196, 1161, 1136, 1096, 1030, 985, 965, 824, 734, 694, 538, 463.RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,29-7,22 (m, 6H), 7,13-7,08 (m, 4H), 6,28 (d, *J*=2,3 Hz,1H), 6,23 (d, *J*=2,3 Hz,1H), 5,17 (d, *J*=12,1 Hz,1H), 5,06 (d, *J*=12,1 Hz,1H), 4,97 (d, *J*=1,3 Hz,1H), 3,99 (d, *J*=1,8 Hz,1H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s,

3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,8, 163,8, 161,0, 157,7, 152,7, 139,4, 134,8, 129,0, 128,4, 127,8, 126,9, 103,6, 95,4, 93,7, 67,8, 55,8, 54,6, 38,9.

(±) 5,6,7-trimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de etila (9e): IV (cm^{-1}): 1768, 1739, 1608, 1488, 1454, 1408, 1311, 1266, 1226, 1226, 1180, 1157, 1123, 1094, 1037, 1003, 929, 828, 735, 695, 570, 478, 461, 444, 387.RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,29-7,24 (m, 3H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,98 (d, *J*=1,5 Hz,1H), 4,20 (m,2H), 3,96 (d, *J*=1,5 Hz,1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,16 (t, J_1=J_2=7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,7, 163,8, 154,0, 150,9, 147,3, 139,5, 139,2, 129,1, 127,7, 126,9, 108,8, 96,6, 62,4, 61,1, 61,0, 56,1, 54,5, 39,6, 13,9.

(±) 5,6,7-trimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de isoproprila (9f): IV (cm^{-1}): 1754, 1716, 1621, 1498, 1450, 1412, 1307, 1231, 1174, 1089, 1013, 908, 832, 756, 651, 556, 471.RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,32-7,24 (m, 3H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,54 (s,1H), 5,00-4,94 (m, 2H), 3,93 (d, *J*=1,7 Hz,1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,17 (d, *J*=6,3 Hz,3H), 1,04 (d, *J*=6,3 Hz,3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,3, 166,2, 163,9, 154,0, 150,9, 147,4, 139,4, 139,2, 129,1, 127,6, 126,9, 108,9, 96,6, 70,2, 69,0, 61,1, 61,0, 56,1, 54,7, 42,3, 39,7, 21,6, 21,4, 21,3.

(±) 5,6,7-trimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de benzila (9g): IV (cm^{-1}): 1768, 1739, 1608, 1488, 1454, 1408, 1311, 1266, 1226, 1226, 1180, 1157, 1123, 1094, 1037, 1003, 929, 828, 735, 695, 570, 478, 461, 444, 387.RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,30-7,21 (m, 6H), 7,13-7,08 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,23 (d, *J*=12,1 Hz,1H), 5,01 (d, *J*=12,1 Hz,1H), 4,96 (d, *J*=1,7 Hz,1H), 4,01 (d, *J*=1,7 Hz,1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,7, 163,7, 154,0, 147,2, 139,3, 134,7, 129,1, 128,4, 128,0, 126,9, 108,7, 96,7, 67,7, 61,0, 56,0, 54,4, 39,7.

(±) 4-Fenil-3,4-dihidro-benzo[f]-cumarina-3-carboxilato de etila (9i): IV(cm^{-1}): 1777, 1718, 1620, 1588, 1468, 1414, 1328, 1143, 1099, 1013, 819, 743, 699, 548.RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,90-7,80 (m, 3H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,31 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,19 (m, 3H), 7,18-7,13 (m, 2H), 5,41 (sl, 1H), 4,09 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 4,08-4,03 (m, 2H), 1,02 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,7, 166,6, 163,6, 149,4,

138,6, 131,2, 131,1, 130,4, 129,4, 128,7, 128,0, 127,7, 127,1, 125,5, 123,1, 117,1, 115,8, 61,5, 54,8, 41,7, 14,1.

(±) 5,7-dimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de etila (11a): IV(cm^{-1}): 1777, 1718, 1620, 1588, 1468, 1414, 1328, 1143, 1099, 1013, 819, 743, 699, 548. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,29-7,22 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,35 (d, *J*=2,3 Hz,1H), 6,27 (d, *J*=2,3 Hz,1H), 4,97 (d, *J*=1,5 Hz 1H), 4,15-4,11 (m, 2H), 3,94 (d, *J*=1,5 Hz,1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,13 (t, J_1=J_2=7,1 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,8, 166,0, 161,0, 157,8, 152,8, 139,6, 129,0, 127,8, 126,9, 103,6, 95,4, 93,7, 62,6, 55,8, 55,5, 54,6, 53,3, 38,9, 14,2.

(±)5,7-dimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de metila (14a): IV (cm^{-1}): 1774, 1719, 1624, 1588, 1498, 1458, 1332, 1307, 1242, 1196, 1161, 1136, 1096, 1030, 985, 965, 824, 734, 694, 538, 463.RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,28-7,25 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,34 (d, *J*=2,3 Hz,1H), 6,26 (d, *J*=2,3 Hz,1H), 4,97 (d, *J*=1,5 Hz,1H), 4,00 (d, *J*=1,5 Hz,1H), 3,81 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,8, 163,8, 161,0, 157,7, 152,7, 139,4, 134,8, 129,0, 128,4, 127,8, 126,9, 95,4, 93,7, 67,6, 55,8, 55,5, 54,6, 38,9.

(±) 5,6,7-trimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de metila (14b): IV(cm^{-1}): 1777, 1718, 1620, 1588, 1468, 1414, 1328, 1143, 1099, 1013, 819, 743, 699, 548.RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,29-7,23 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=1,5 Hz,1H), 3,97 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (s, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167,2, 163,6, 154,0, 150,8, 147,3, 139,6, 129,2, 127,7, 126,9, 108,7, 96,7, 61,08, 61,05, 56,1, 54,3, 53,3, 39,5.

(±) 4-Fenil-3,4-dihidro-benzo[f]-cumarina-3-carboxilato de metila (14c): IV (cm^{-1}): 3061; 2958; 2917; 2848; 1781; 1737; 1434; 1300; 1223; 1169; 1082; 1008; 822; 752; 693; 579 cm-1. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,91–7,80 (m, 3H); 7,51–7,43 (m, 2H); 7,37 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz); 7,31–7,23 (m, 3H); 7,19–7,12 (m, 2H); 5,42 (sl, 1H); 4,10 (d, 1H, *J*= 1,5 Hz); 3,64 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167,1; 163,4; 149,3; 138,6; 131,3; 131,1; 130,5; 129,5; 128,8; 128,0; 127,7; 127,1; 125,5; 123,1; 117,2; 115,6; 54,6; 53,4; 41,7.

(±)5,7-dimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de benzila (15a): IV (cm^{-1}): 1774, 1719, 1624, 1588, 1498, 1458, 1332, 1307, 1242, 1196, 1161, 1136, 1096, 1030, 985, 965, 824, 734, 694, 538, 463.RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,28-7,23 (m, 6H), 7,12-7,10 (m, 4H), 6,28 (d, *J*=2,3 Hz,1H), 6,23 (d, *J*=2,3 Hz,1H), 5,18 (d, *J*= 12,4 Hz ,1H), 5,05 (d, *J*= 12,4 Hz ,1H), 4,97 (d, *J*=1,5 Hz,1H), 4,00 (d, *J*=1,5 Hz,1H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,8, 163,8, 161,0, 157,3, 152,7, 139,4, 134,8, 129,0, 128,4, 127,8, 126,9, 103,6, 95,4, 93,7, 67,6, 55,8, 55,5, 54,6, 53,3, 38,9, 14,2.

(±) 5,6,7-trimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de benzila (15b): IV (cm^{-1}):1772, 1711, 1622, 1588, 1493, 1452, 1419, 1317, 1181, 1140, 1092, 972, 943, 916, 841, 807, 746, 699, 542, 474.RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,28-7,24 (m, 6H), 7,13-7,09 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,24 (d, *J*= 12,4 Hz ,1H), 5,00 (d, *J*= 12,4 Hz ,1H), 4,96 (d, *J*=1,7 Hz,1H), 4,01 (d, *J*=1,7 Hz,1H) 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,7, 163,7, 153,9, 150,8, 147,2, 139,3, 134,7, 129,1, 128,4, 128,0, 126,9, 108,7, 96,6, 67,7, 61,0, 56,0, 54,4, 39,7.

(±) 14–fenil-14-H-dibenzo[*a, j*]xanteno (10): IV(cm^{-1}): 3074, 3020, 1591, 1403, 1253, 964, 827, 803, 744, 701, 609, 509. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8,40 (d, *J*=8,5 Hz,2H), 7,83 (d, *J*=8,0 Hz,2H), 7,80 (d, *J*=8,8 Hz,2H), 7,58 (t, J_1=J_2=7,5 Hz,2H), 7,53 (d, *J*=7,5 Hz,2H), 7,49 (d, *J*=2,3 Hz,1H), 7,42 (t, J_1=J_2=7,5 Hz,2H), 7,0 (t, J_1=J_2=7,5 Hz,1H), 6,50 (s, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 148,7, 144,9, 131,4, 131,0, 128,8, 128,7, 128,4, 128,2, 126,7, 126,3, 124,2, 122,6, 118,0, 117,3, 38,0. IES-EMAR: *m/z*: $C_{27}H_{18}O$ 358 (M^+), 282, 281, 252, 250, 179.

5. CONCLUSÕES

5. Conclusões

Com os resultados obtidos podemos concluir que o pentacloreto de nióbio promove a ocorrência das reações multicomponentes entre derivados fenólicos, β-diésteres e benzaldeído para a formação de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas com bons tempos reacionais e bons rendimentos, em condições brandas de temperatura e pressão.

Foi observado que é necessária a presença de grupos metoxila nos derivados fenólicos utilizados nas sínteses dos compostos para que ocorra a formação dos produtos de interesse, pois, quando utilizados compostos não metoxilados foi verificado que não ocorreu à formação dos derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas, mesmo com longos tempos reacionais.

Com o que foi obtido observou-se que não houve grandes variações nos resultados (% rendimento e tempo reacional), os resultados apresentados são semelhantes independente do derivado do aldeído aromático utilizado, sendo o seu grupo substituinte retirador ou doador de elétrons.

O único resultado que mostrou uma discrepância comparada aos outros foi na reação utilizando o Mesitaldeído como um dos reagentes, que apresentou o menor rendimento com o mesmo tempo reacional que os outros, este fato é explicado pelo impedimento estérico causado pela estrutura desse derivado de benzaldeído.

Outra conclusão encontrada é que quando utilizado o malonato de monoetila, a reação de lactonização ocorre apenas com a função ácido carboxílico, não sendo observada a formação do derivado proveniente da reação de lactonização junto a porção éster do derivado β-carbonilico.

Observou-se que também não houve grandes variações nos resultados (% rendimento e tempo reacional), os resultados apresentados são semelhantes independente do derivado fenólicos e derivados de β-diéster utilizado.

Quando utilizado malonatos de grupos de saída diferentes, como esperado em algumas reações houve formação de dois derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas, as exceções ocorrem quando na estrutura dos malonatos está presente um grupo de saída volumoso.

Quando utilizado o malonato de *t*-butila e etila, a reação de lactonização ocorre apenas com o grupo *t*-butil, não sendo observada a formação do derivado proveniente da reação de lactonização junto ao grupo etil do derivado β-carbonilico.

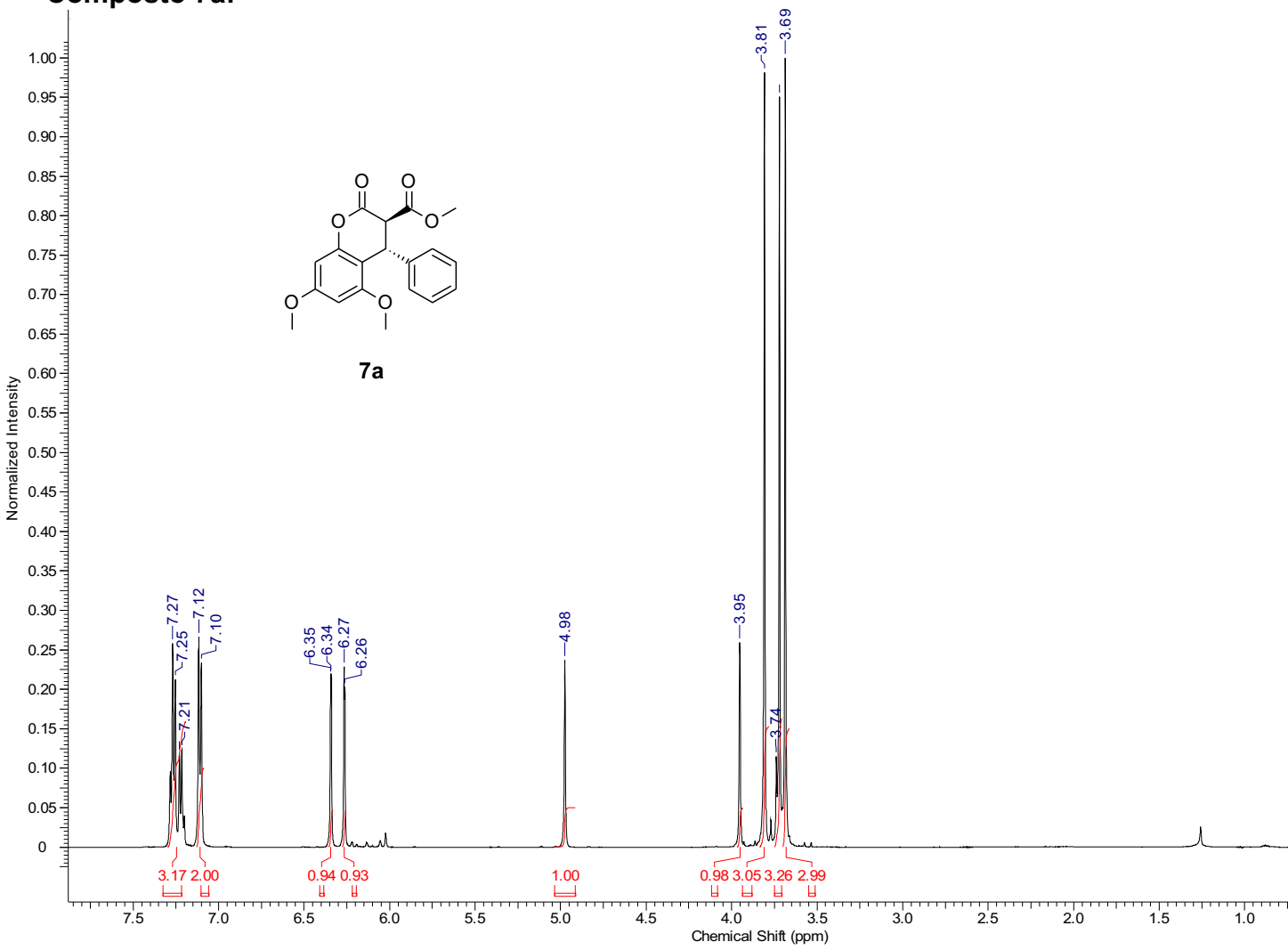
Além da formação de apenas um produto nessas reações, também ocorreu um decaimento no rendimento quando comparados aos outros malonatos utilizados nesse estudo, a explicação para esses resultados diferenciados é o impedimento estérico que ocorre entre o grupo de saída volumoso e o grupo benzila proveniente do benzaldeído.

As reações que apresentam melhores rendimentos são as que utilizam o 3,5–dimetóxifenol, outra observação feita foi que quando utilizamos o 2-naftol como derivado fenólico na reação, ocorre a formação de dois produtos: os derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas e os derivados de 14-*H*-dibenzo[*f*]xanteno. Devido a formação dos derivados de 14-*H*-dibenzo[*f*]xanteno ocorre uma diminuição no rendimento do nosso produto de interesse, além de não ser possível isolar os derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas por coluna de sílica-gel.

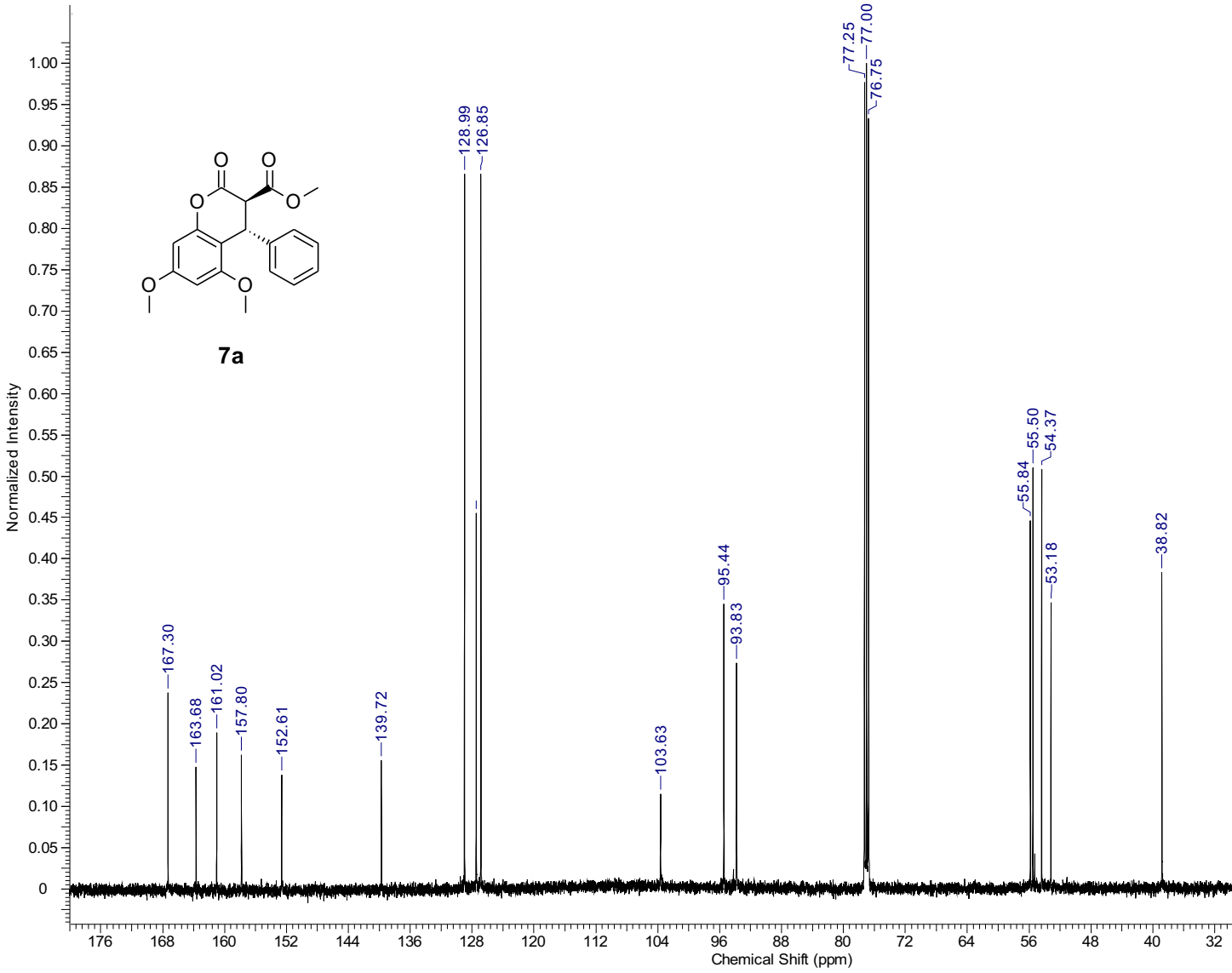
6. SESSÃO DE ESPECTROS

6. Sessão de espectros

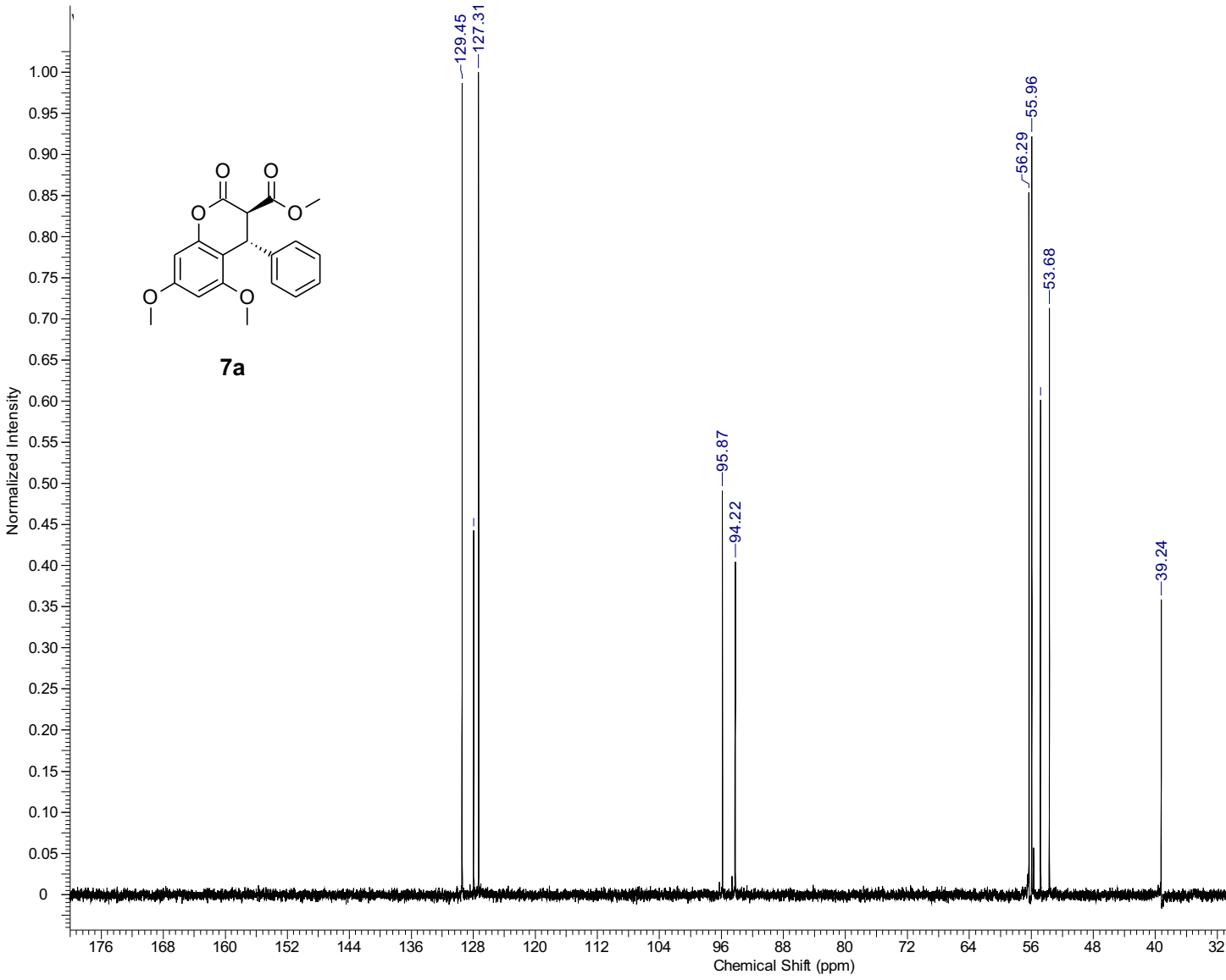
Composto 7a:



*Espectro de RMN^{1}H do composto **7a**.*

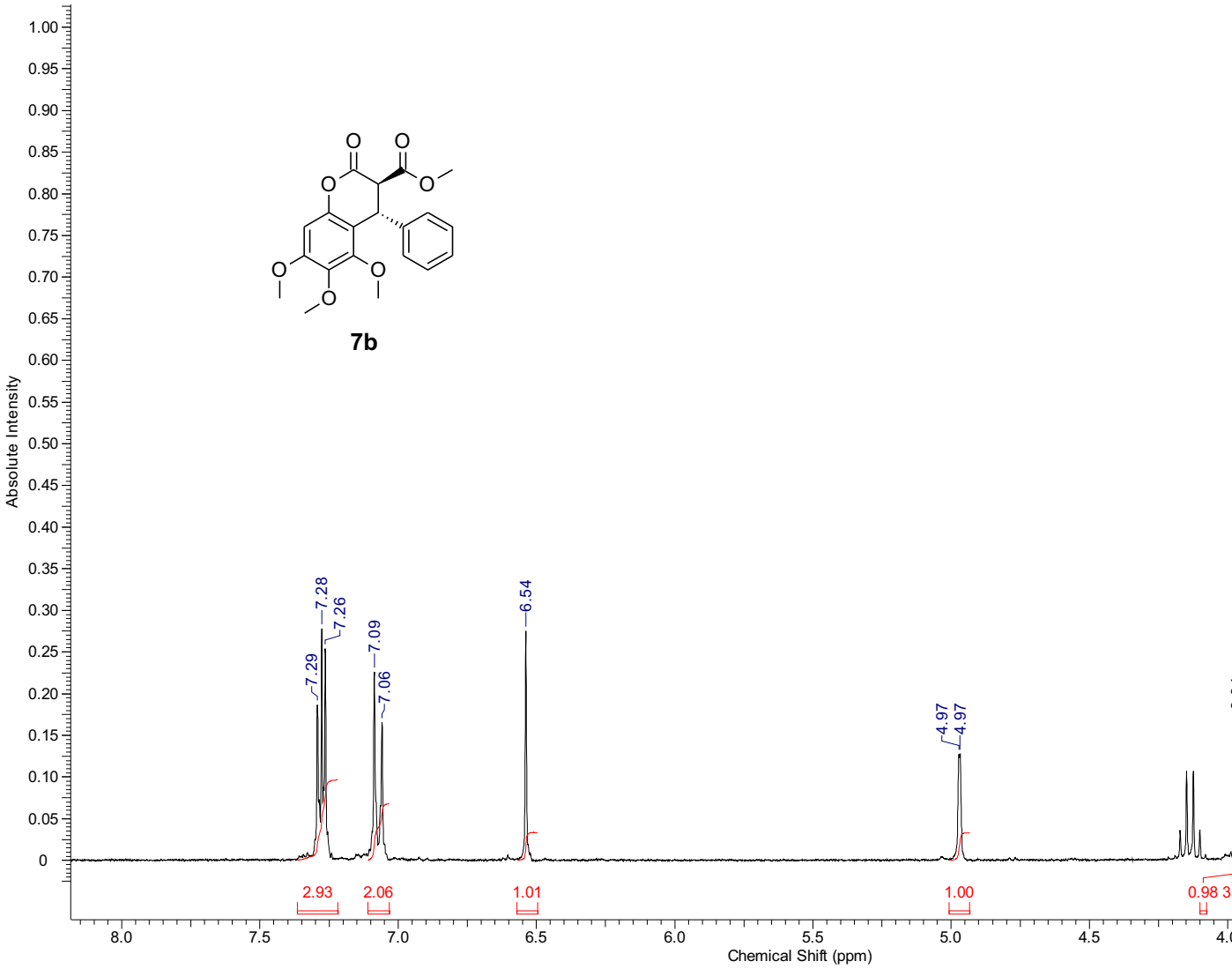


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **7a**.*

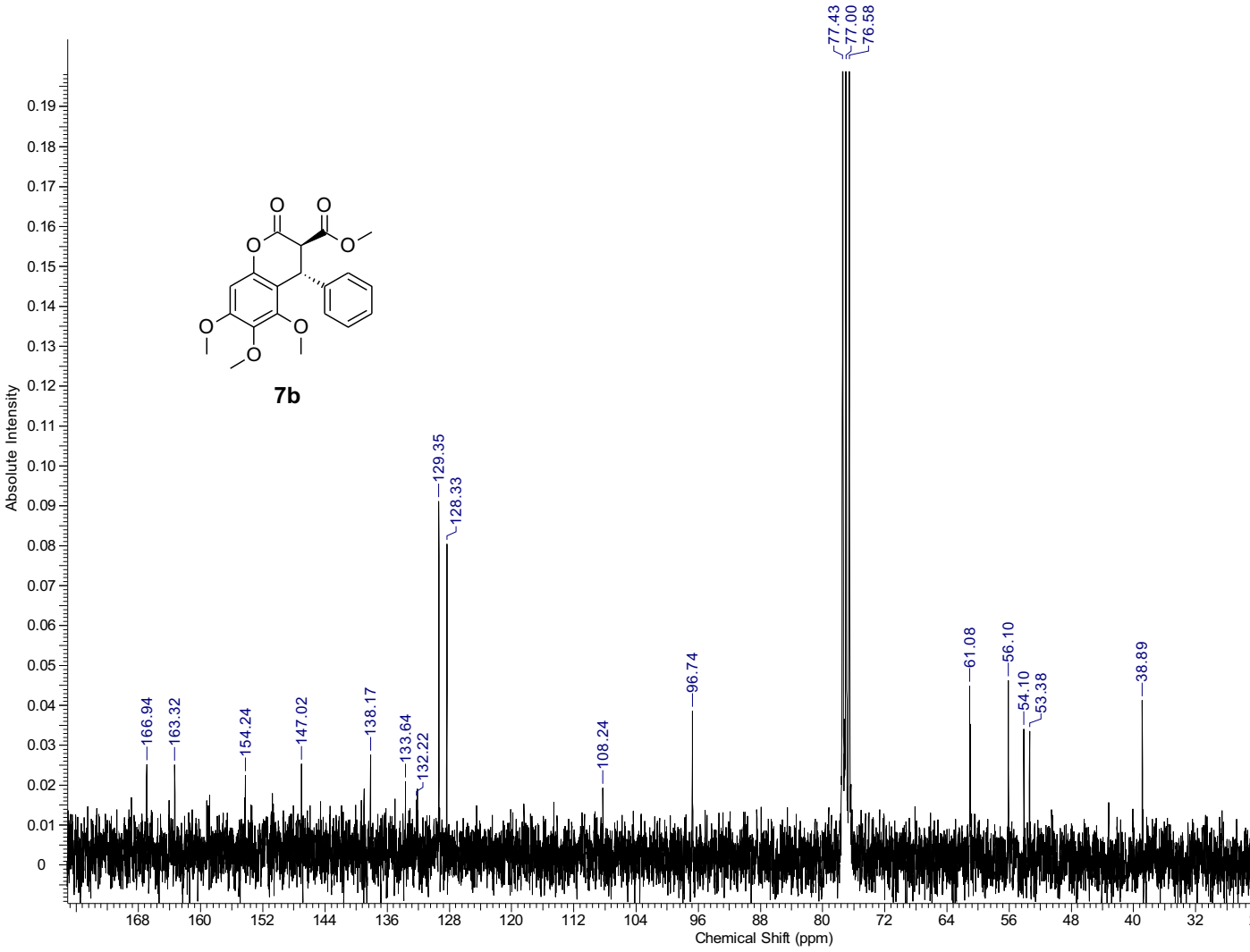


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **7a**.*

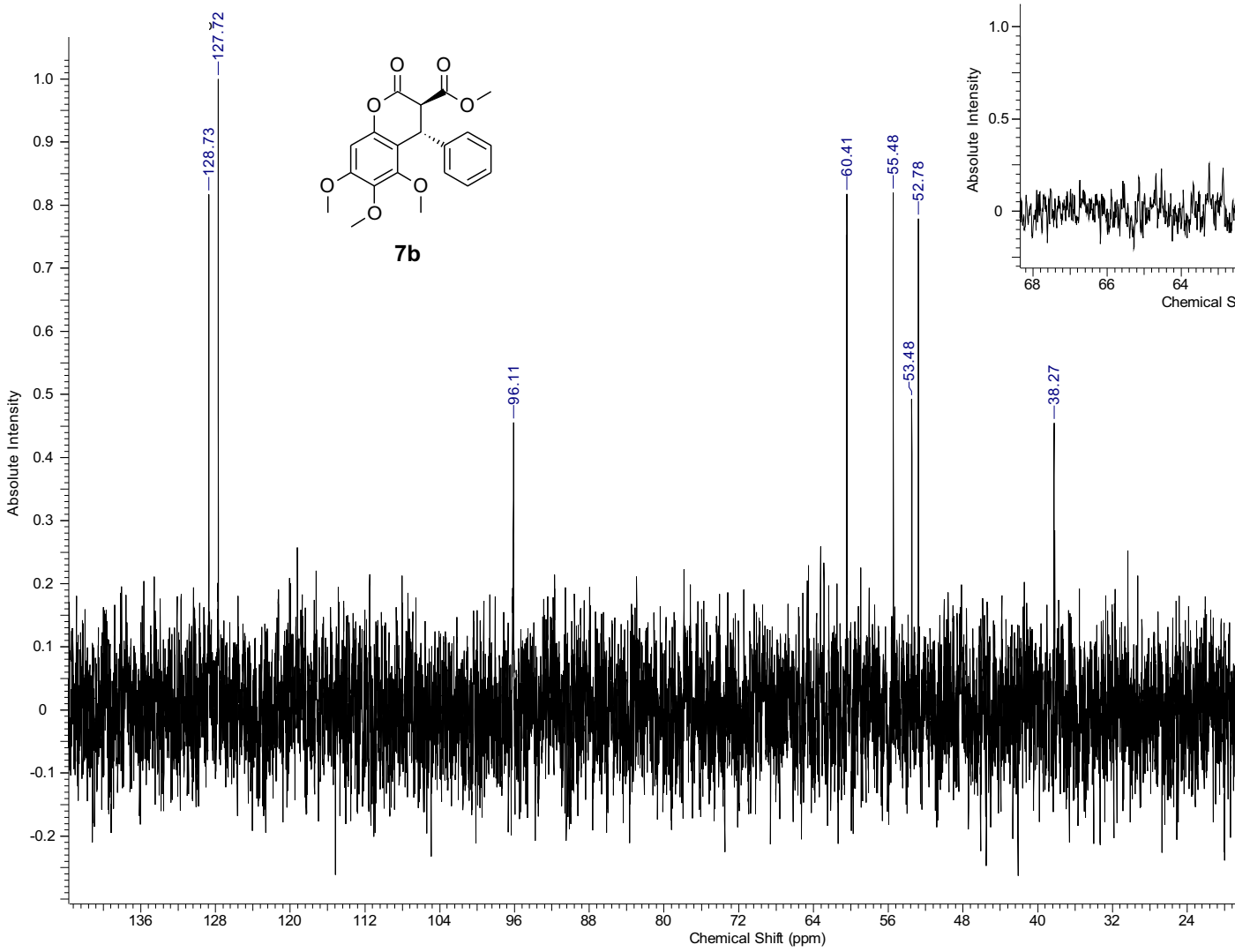
Composto 7b:



*Espectro de RMN^{1}H do composto **7b**.*

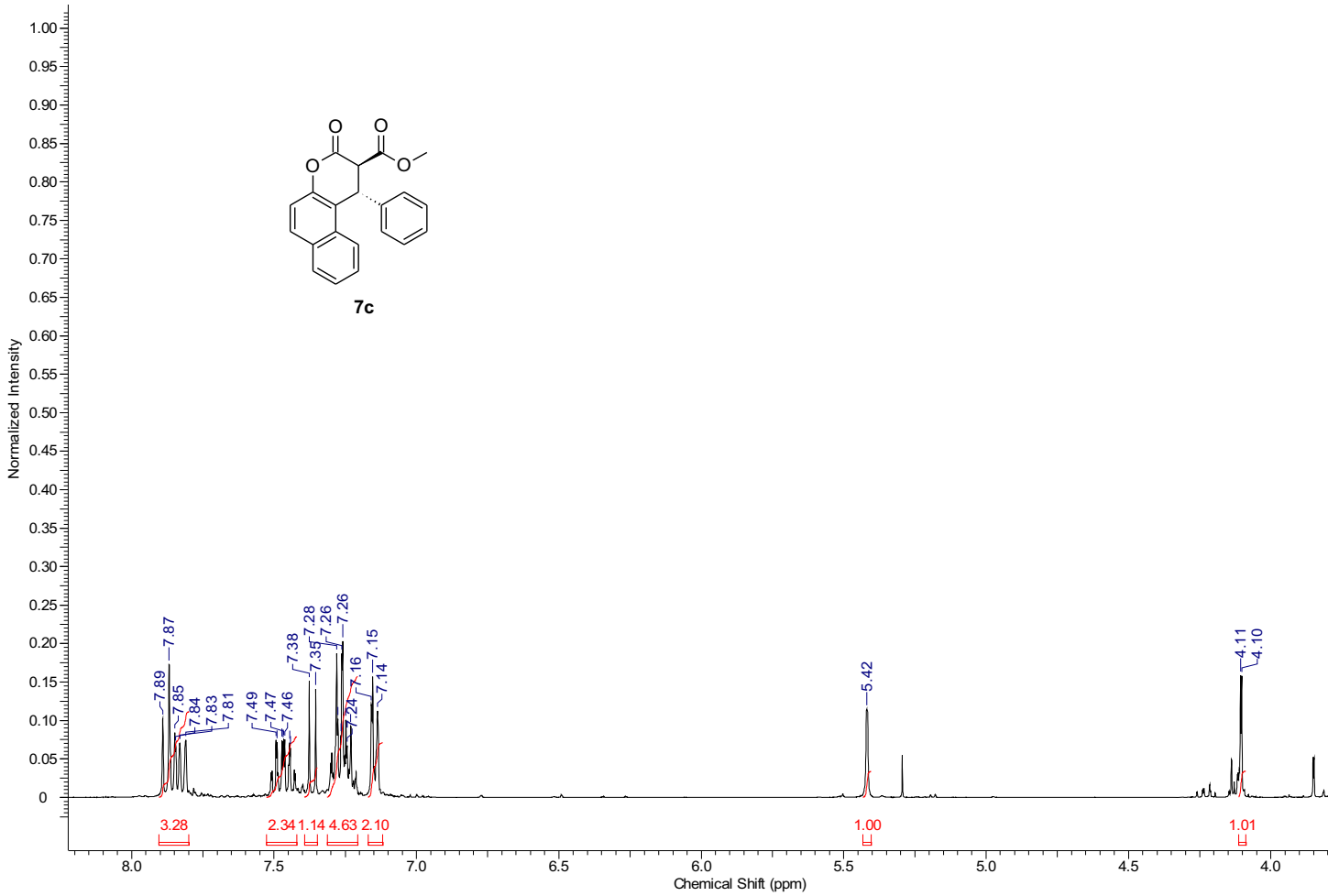


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **7b**.*

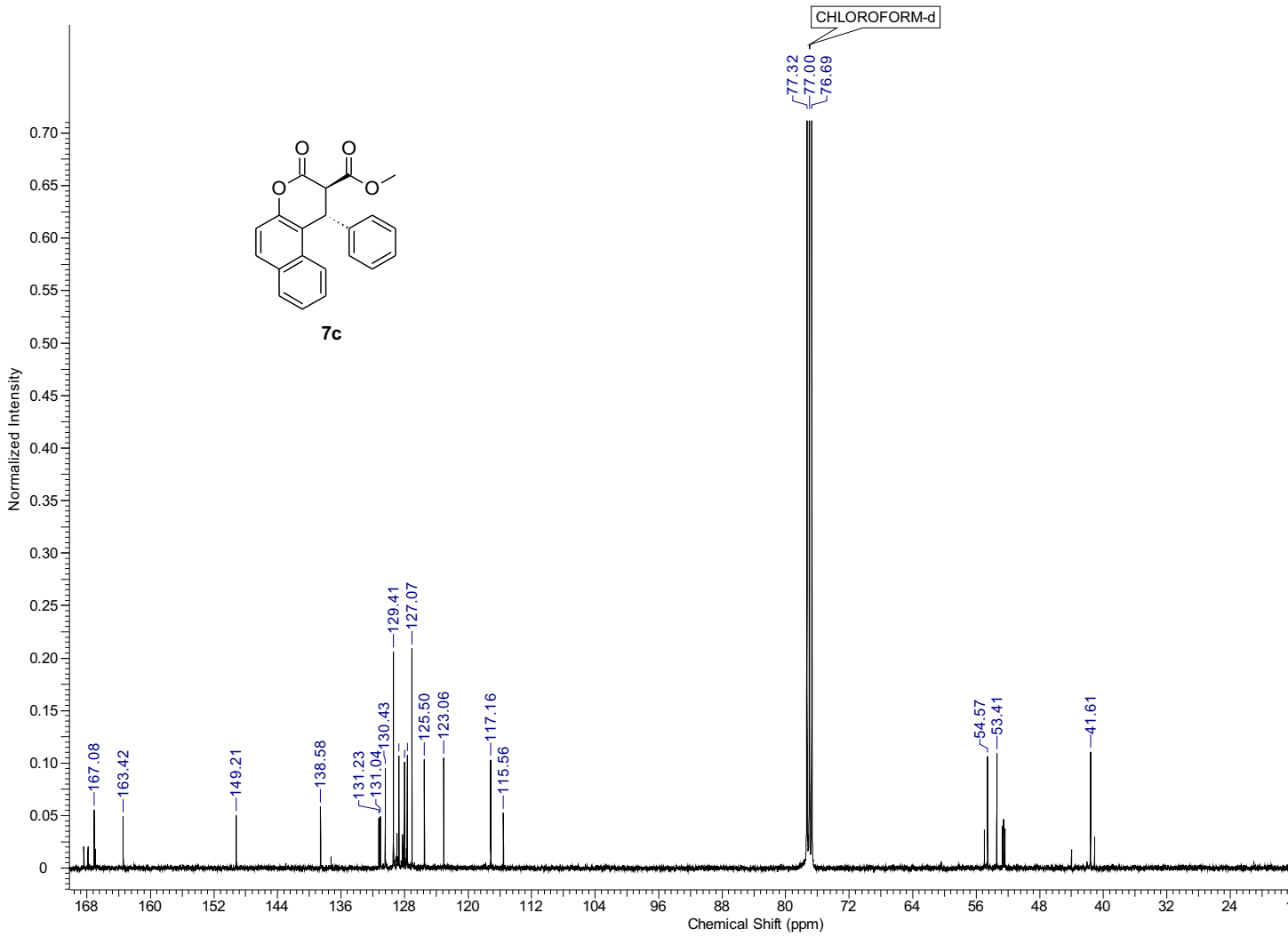


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **7b**.*

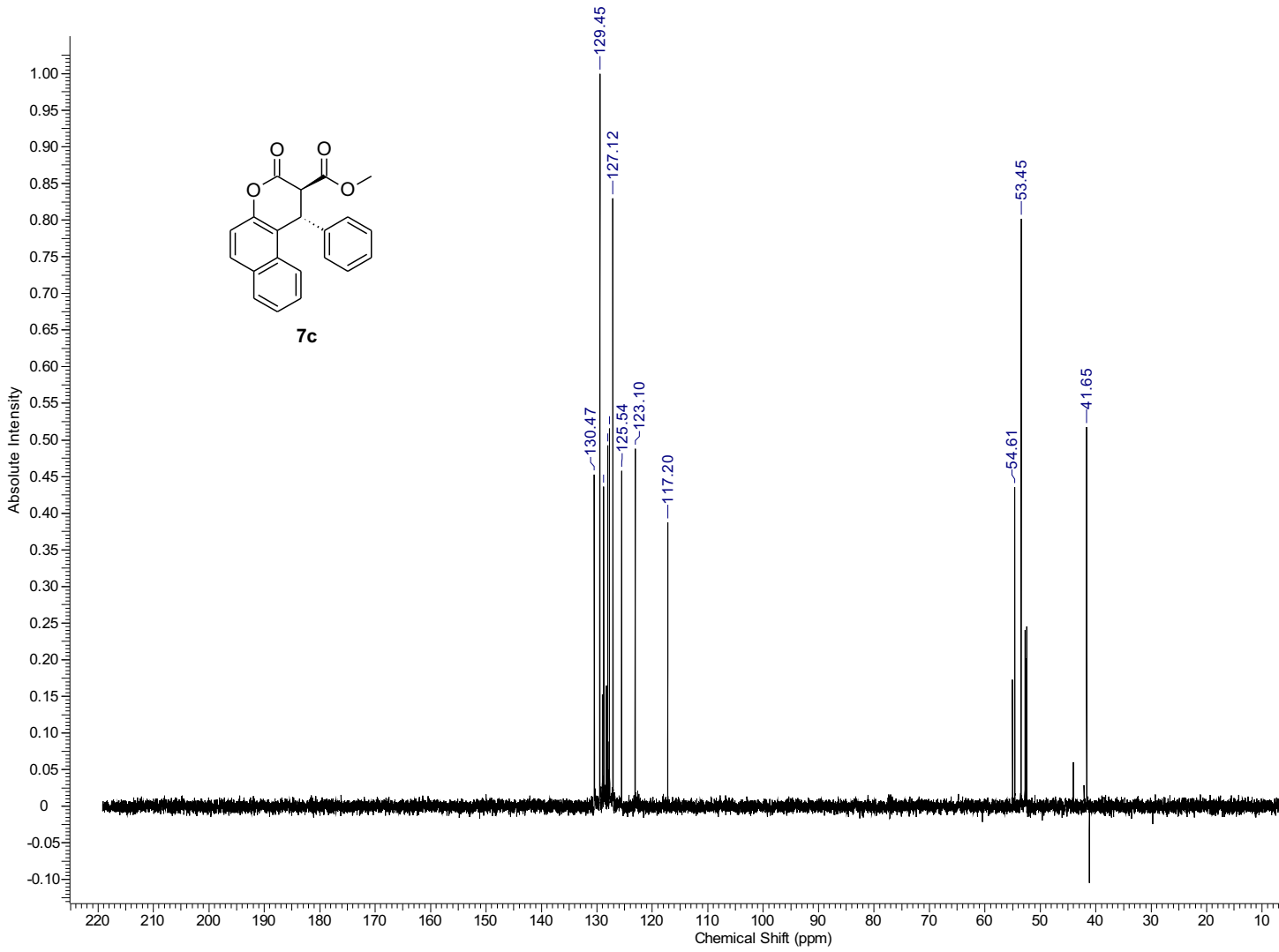
Composto 7c:



*Espectro de RMN^{1}H do composto **7c**.*

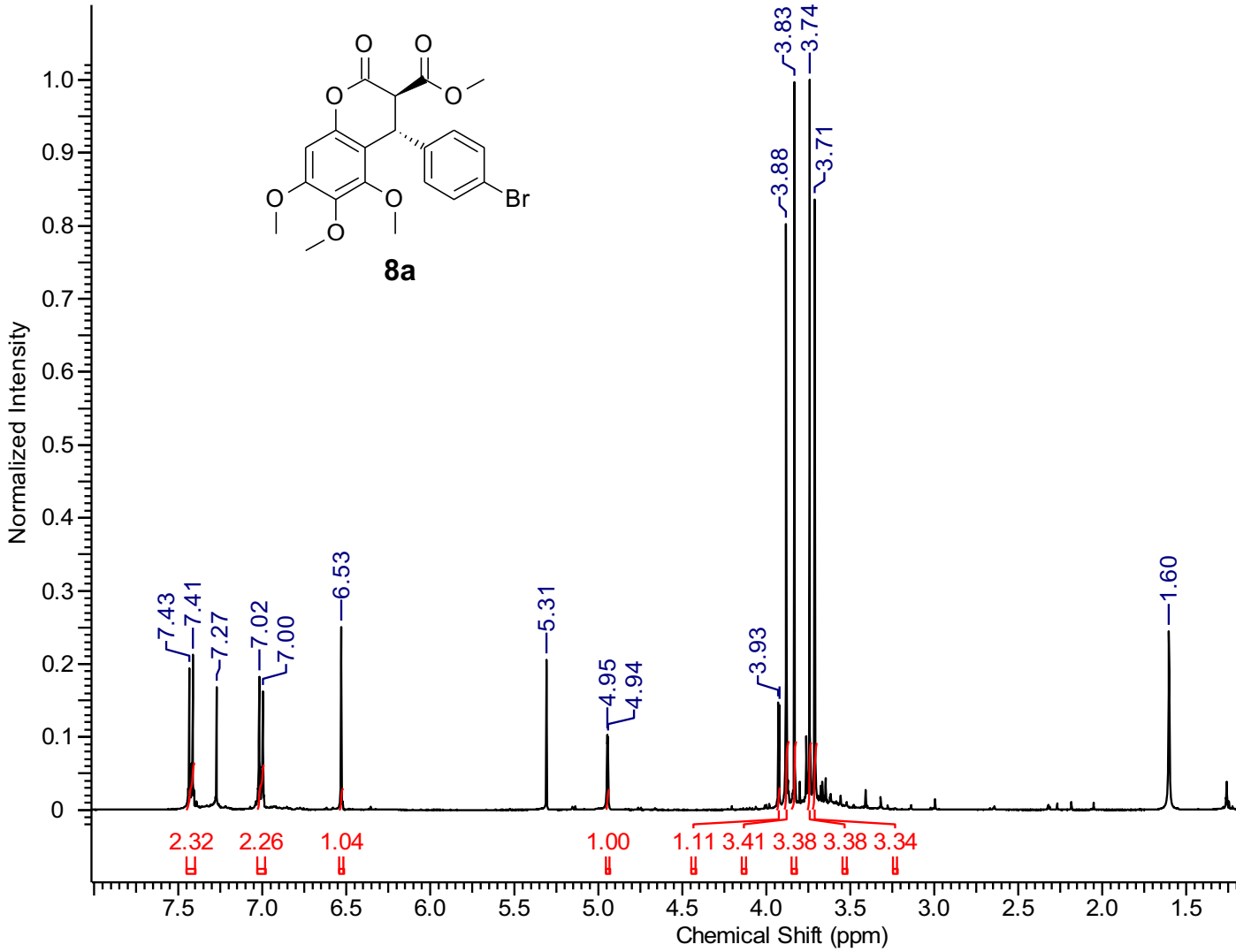


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **7c**.*

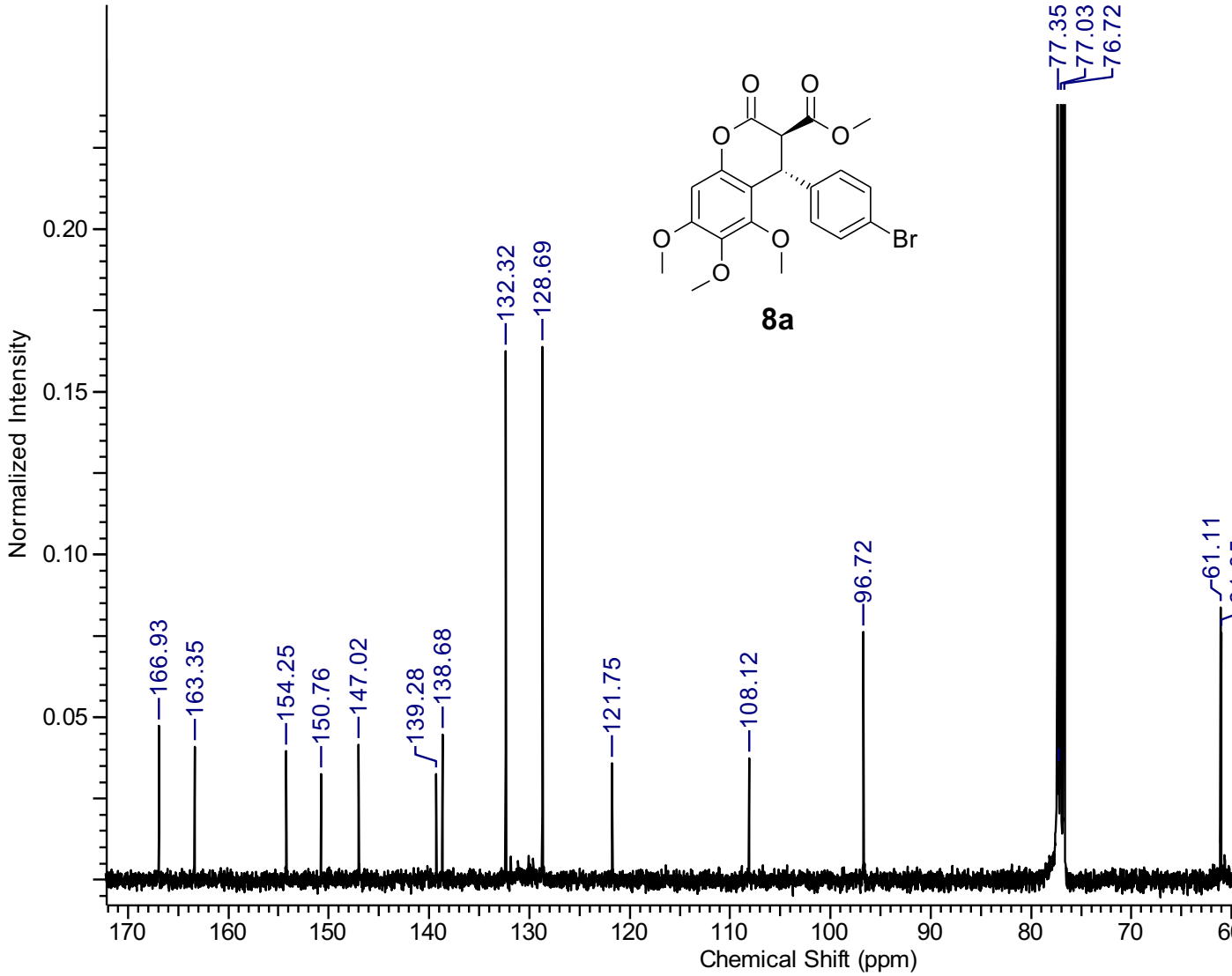


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **7c**.*

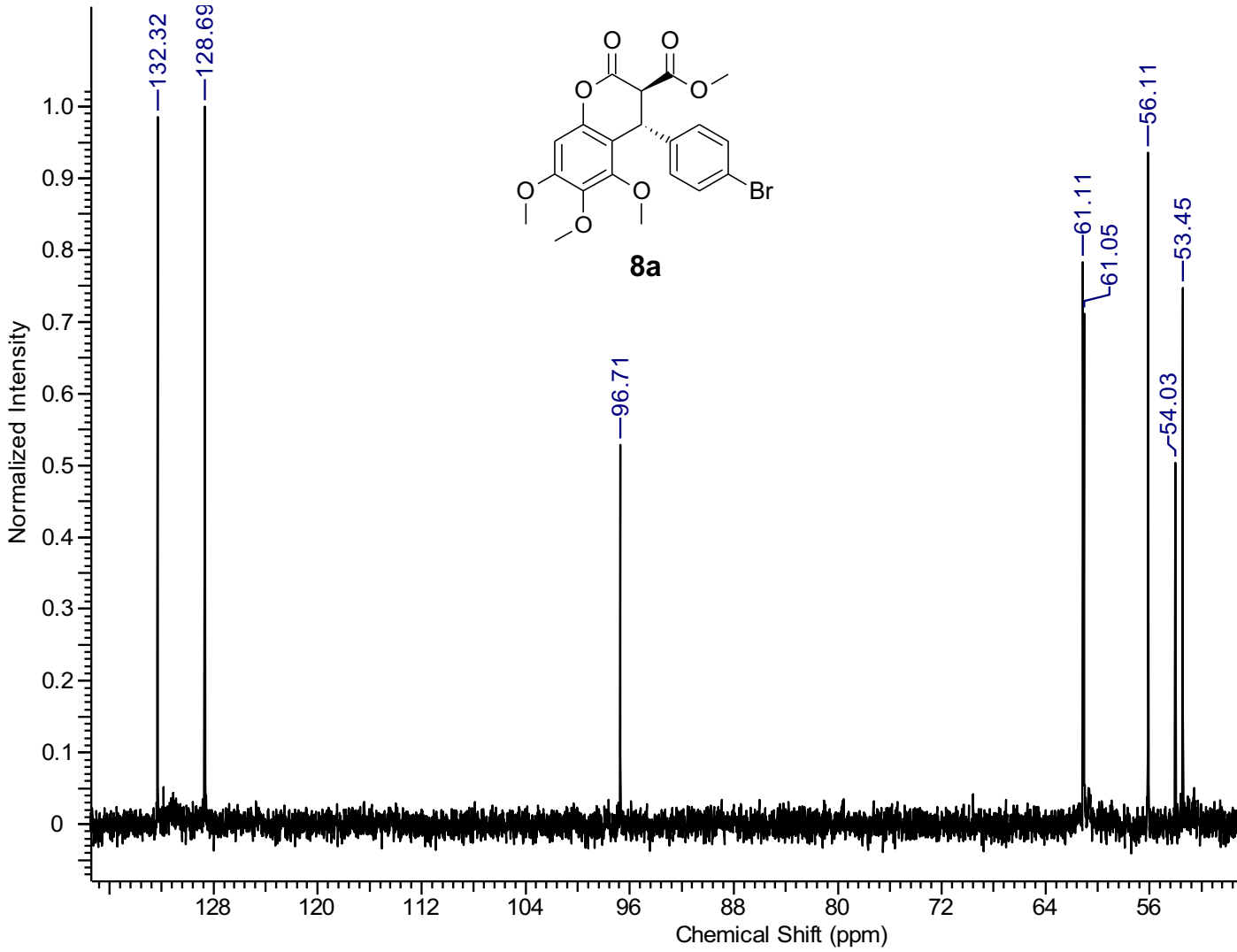
Composto 8a:



*Espectro de RMN^{1}H do composto **8a**.*

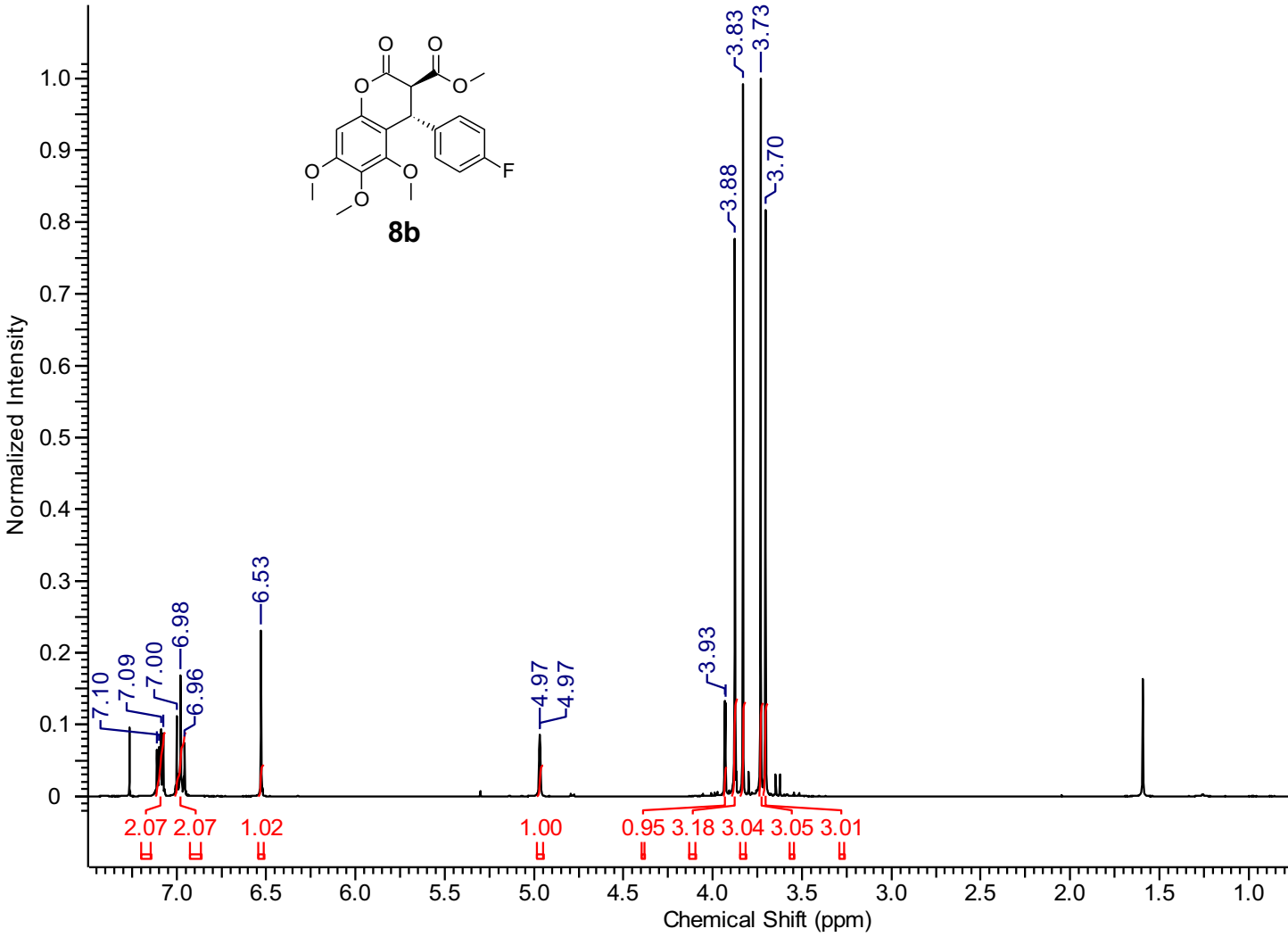


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **8a**.*

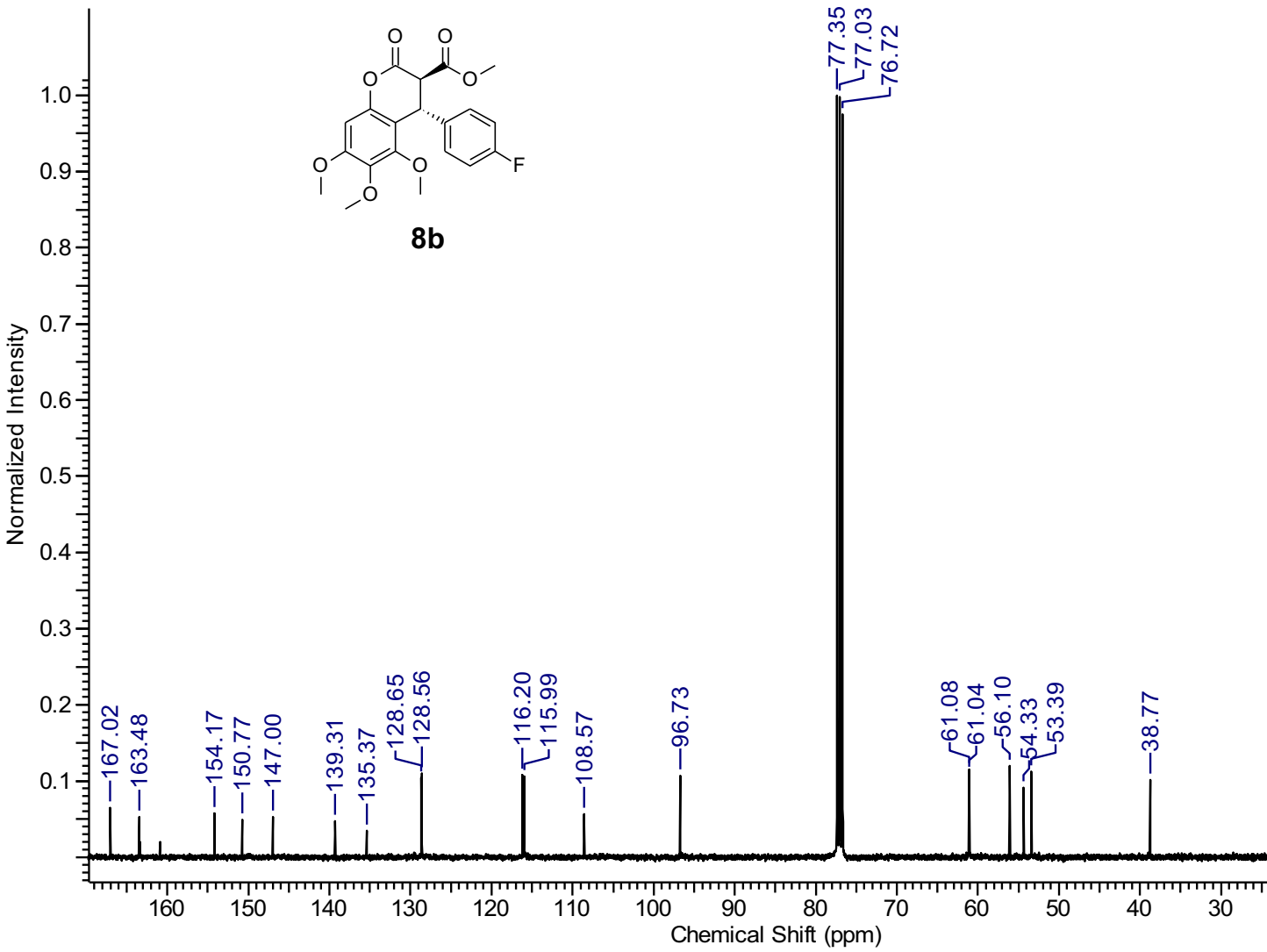


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **8a**.*

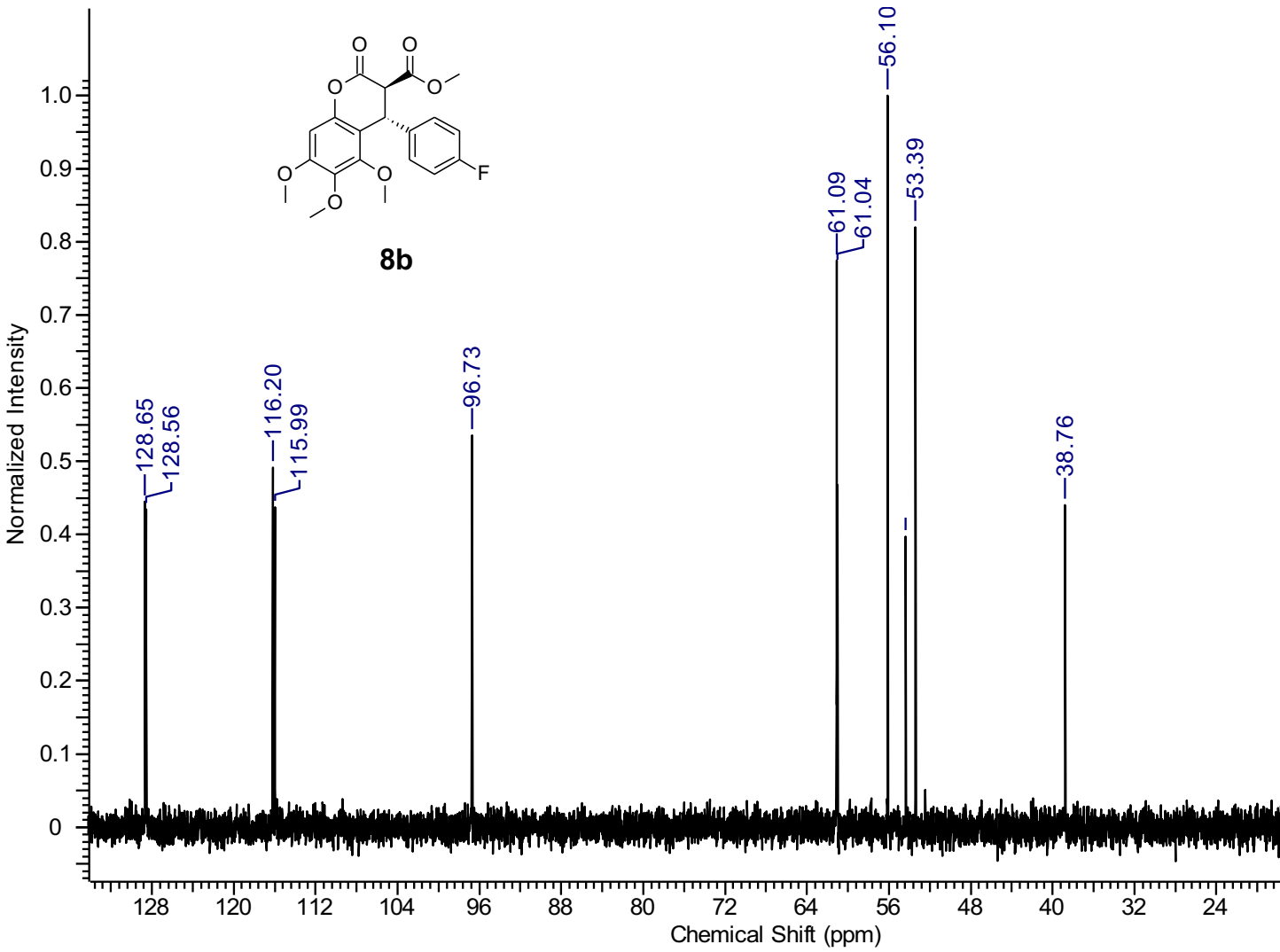
Composto 8b:



*Espectro de RMN¹H do composto **8b**.*

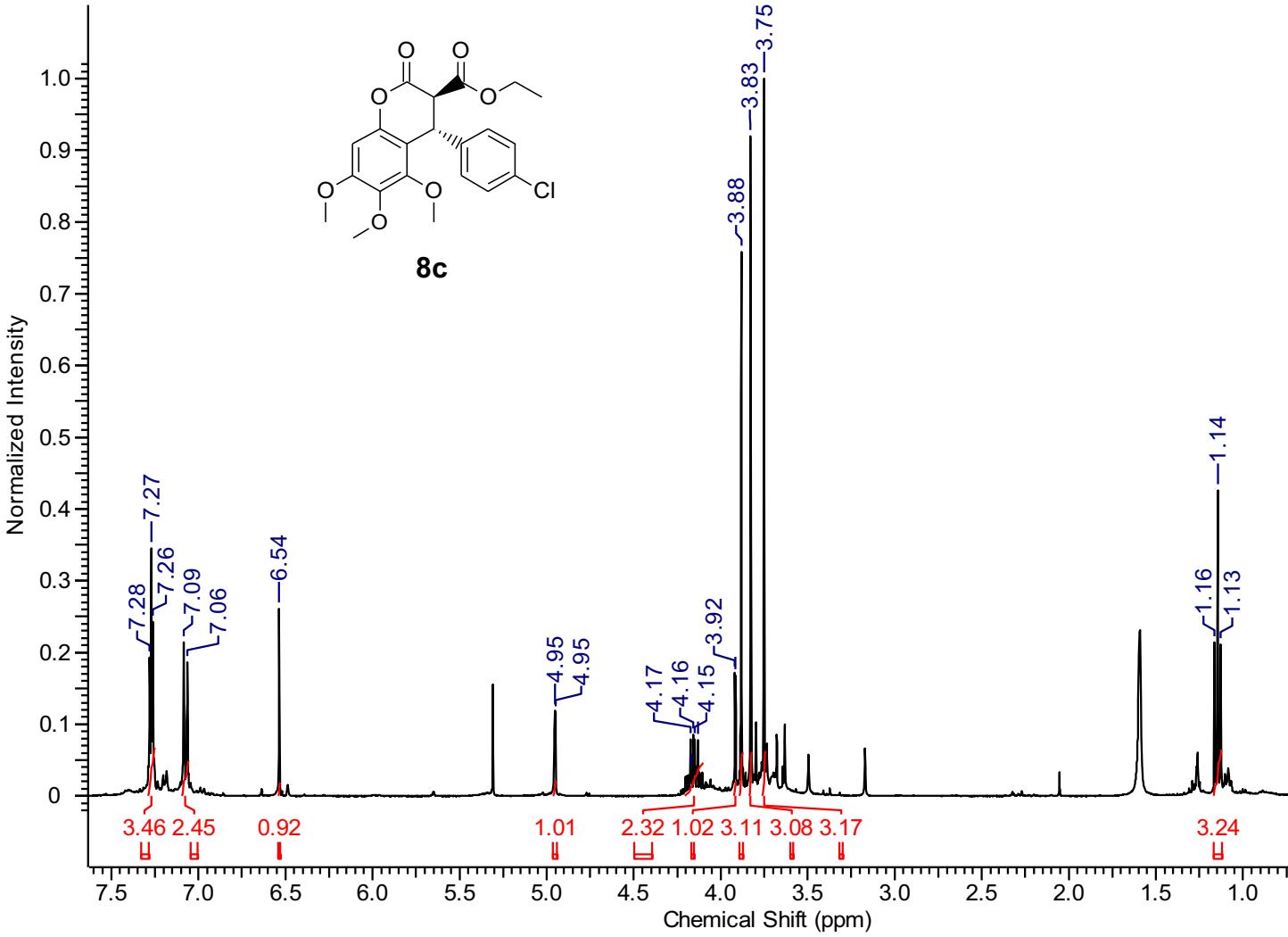


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **8b**.*

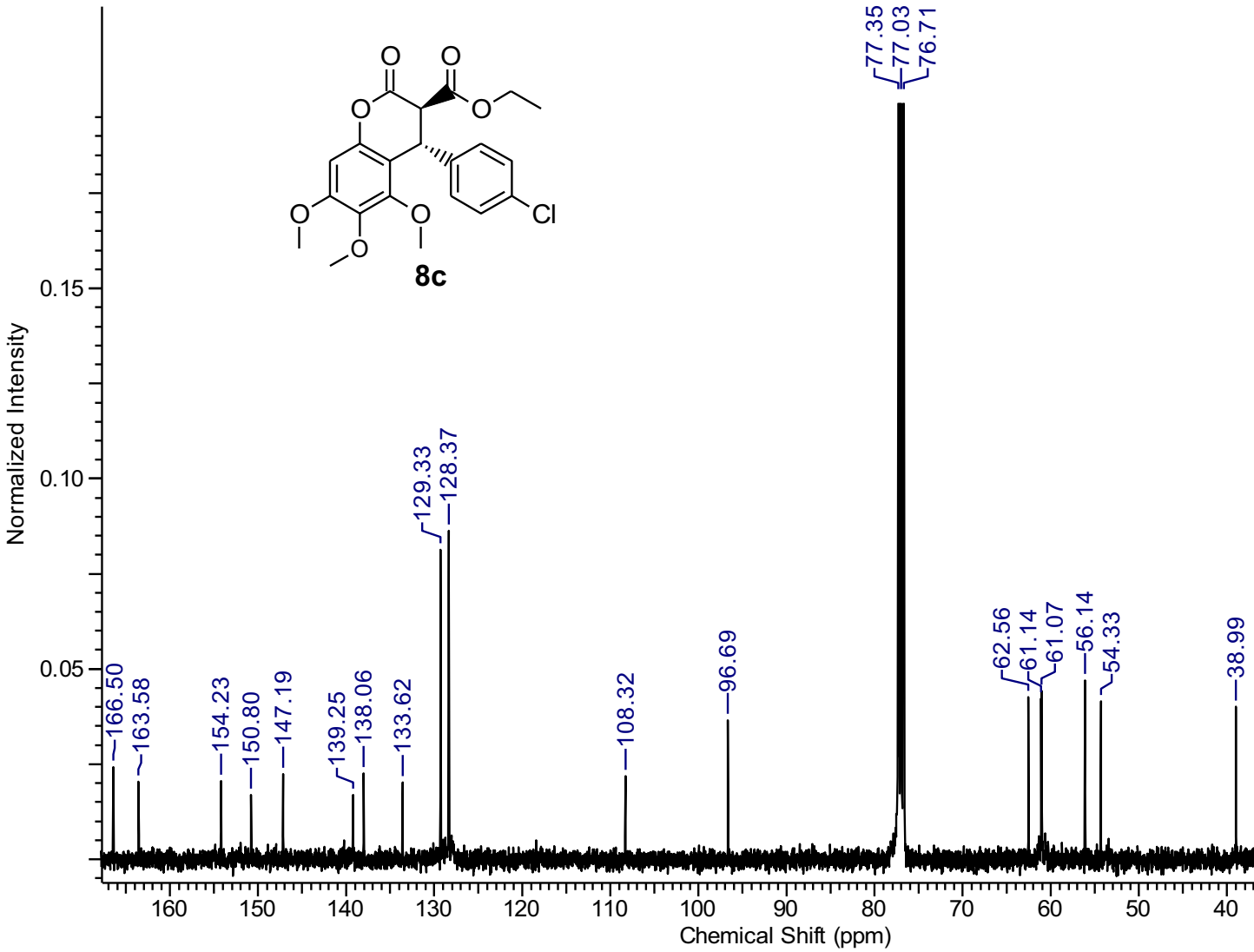


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **8b**.*

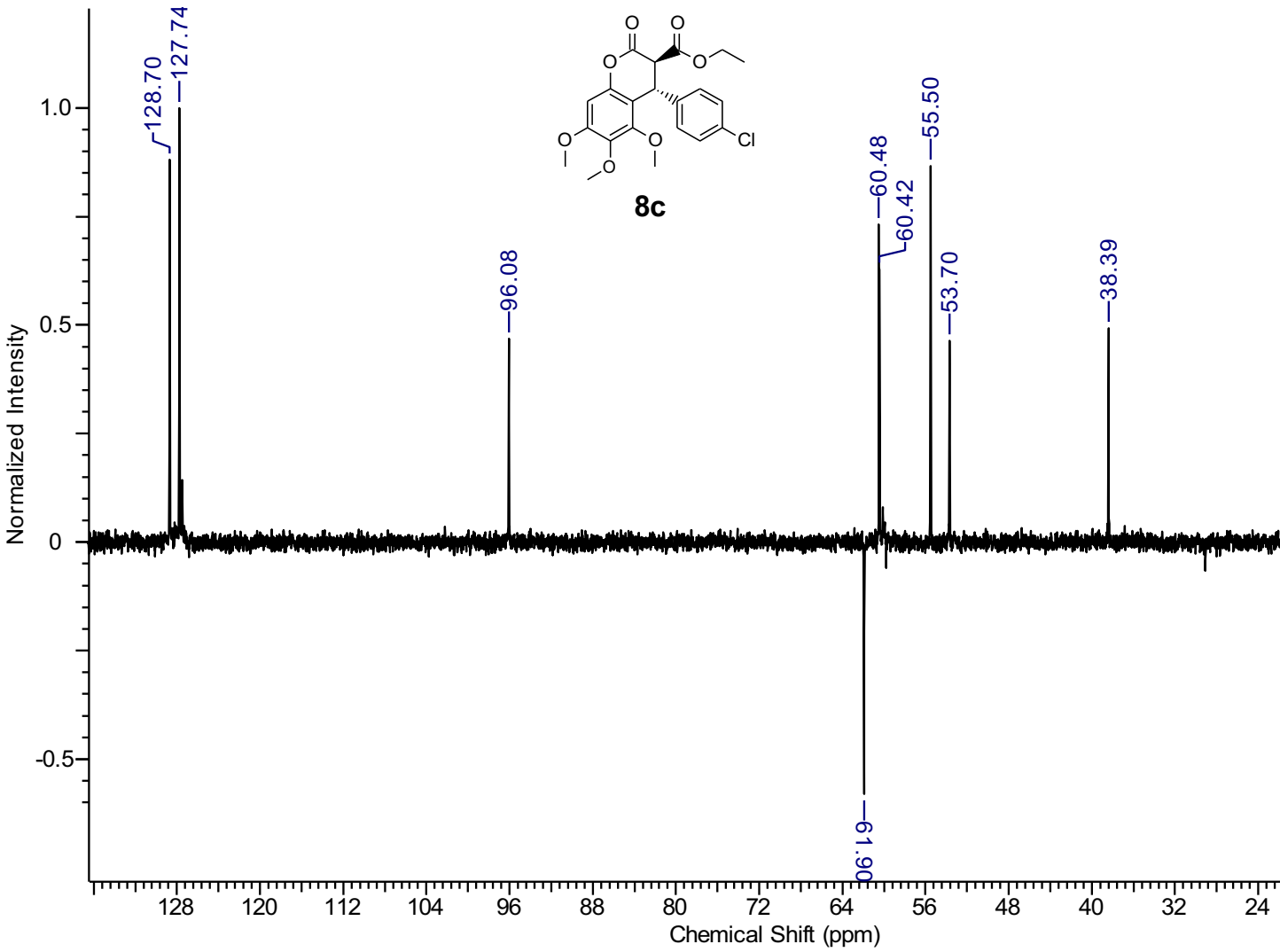
Composto 8c:



*Espectro de RMN¹H do composto **8c**.*

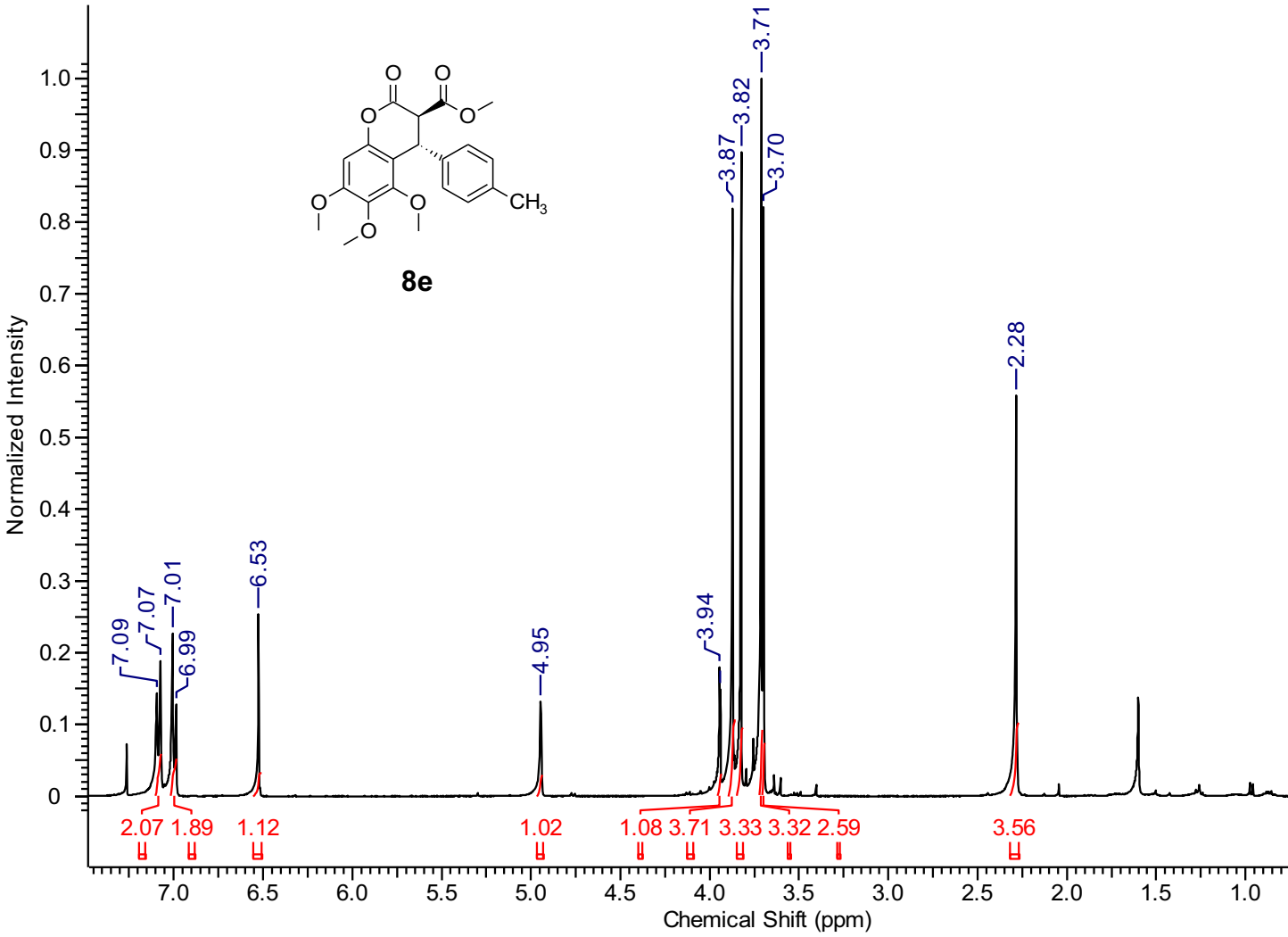


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **8c**.*

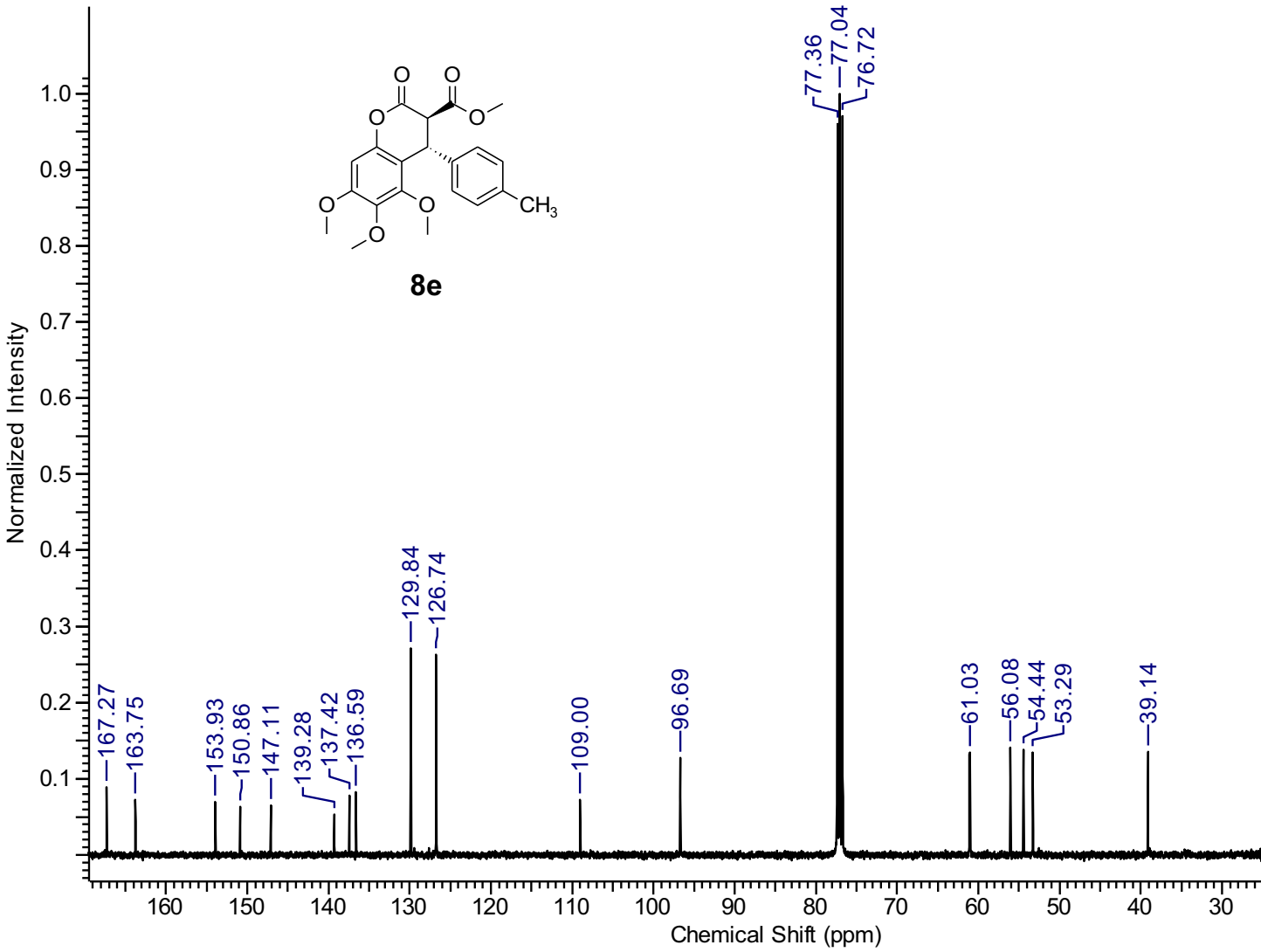


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **8c**.*

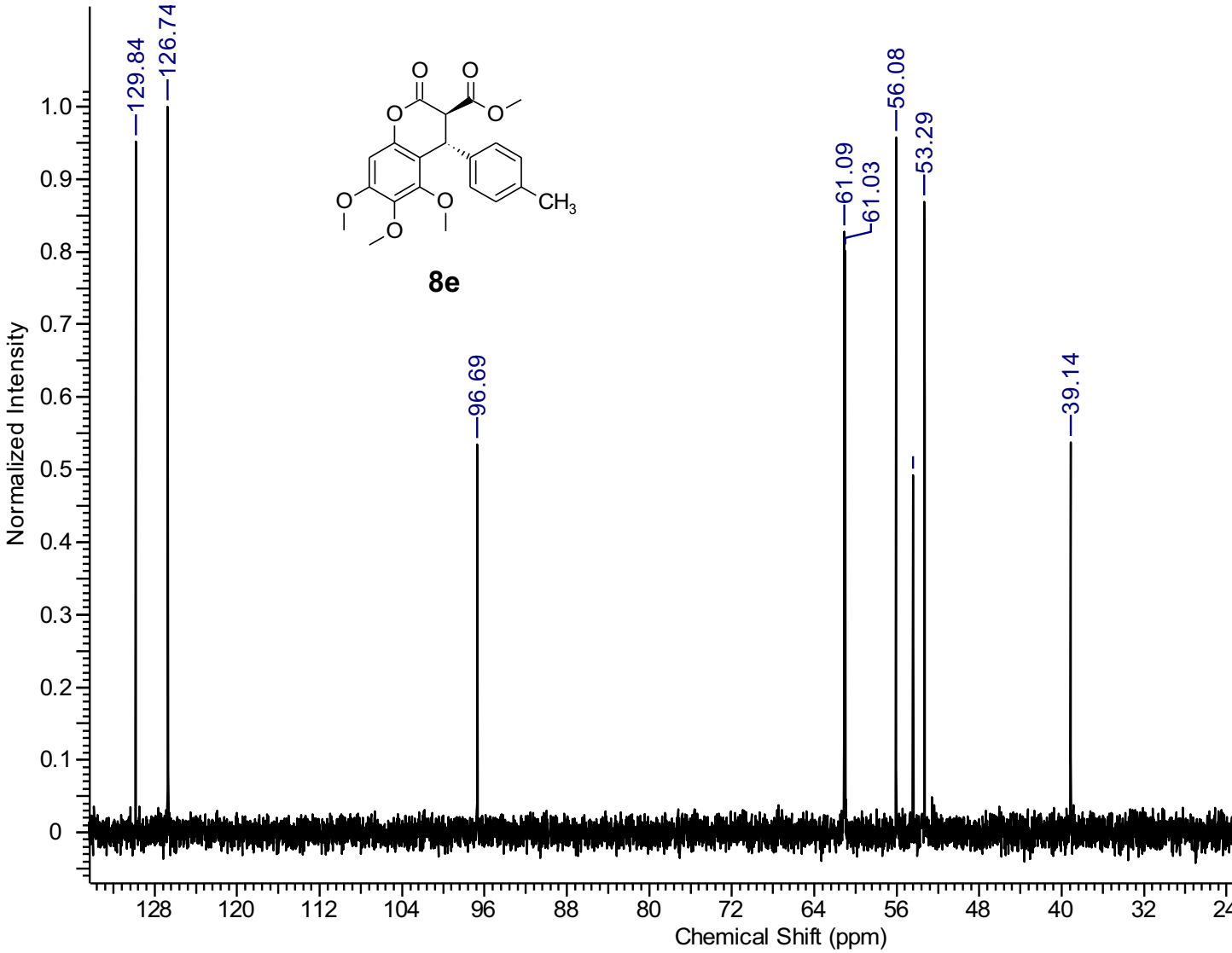
Composto 8e:



*Espectro de RMN¹H do composto **8e**.*

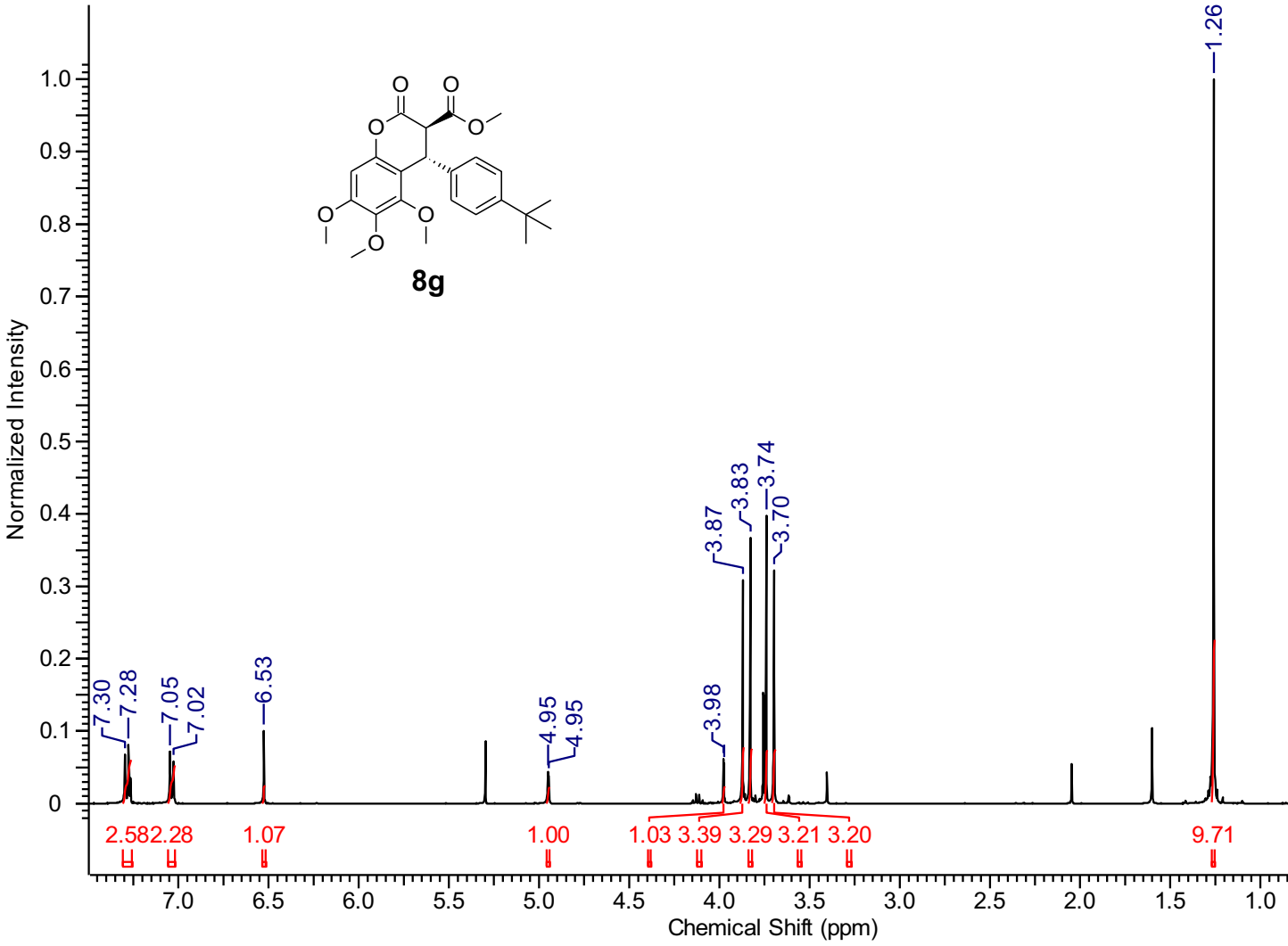


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **8e**.*

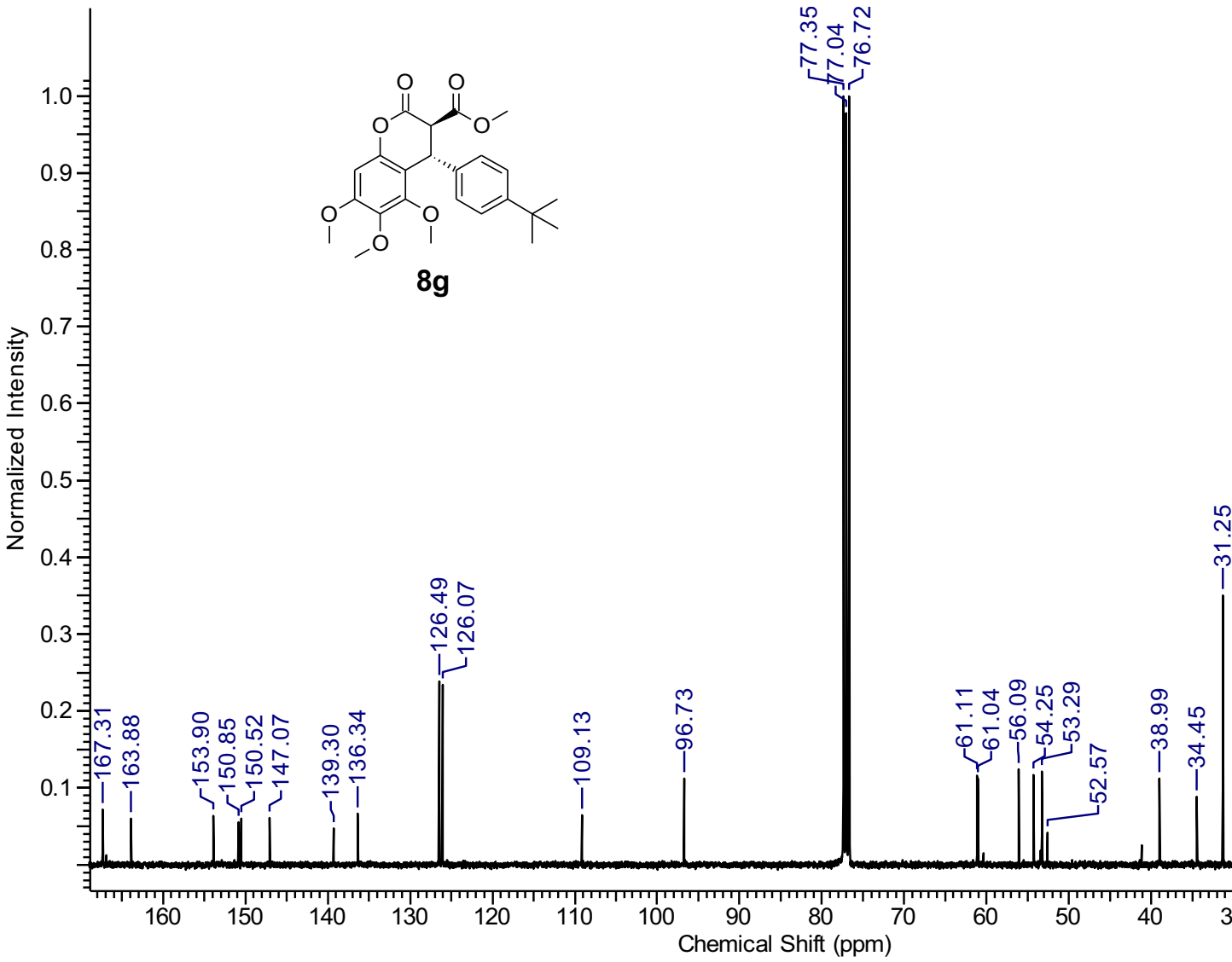


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **8e**.*

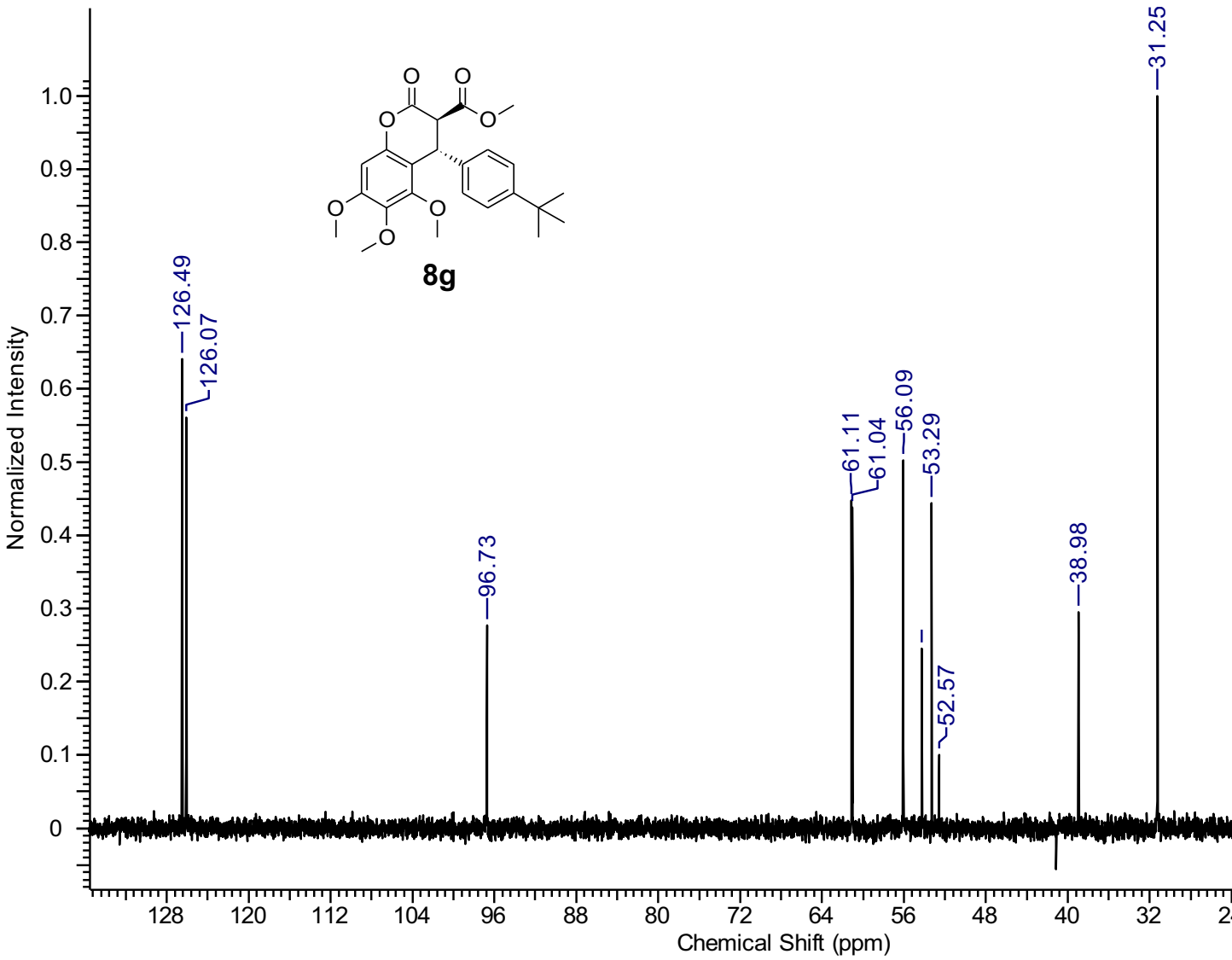
Composto 8g:



*Espectro de RMN^{1}H do composto **8g**.*

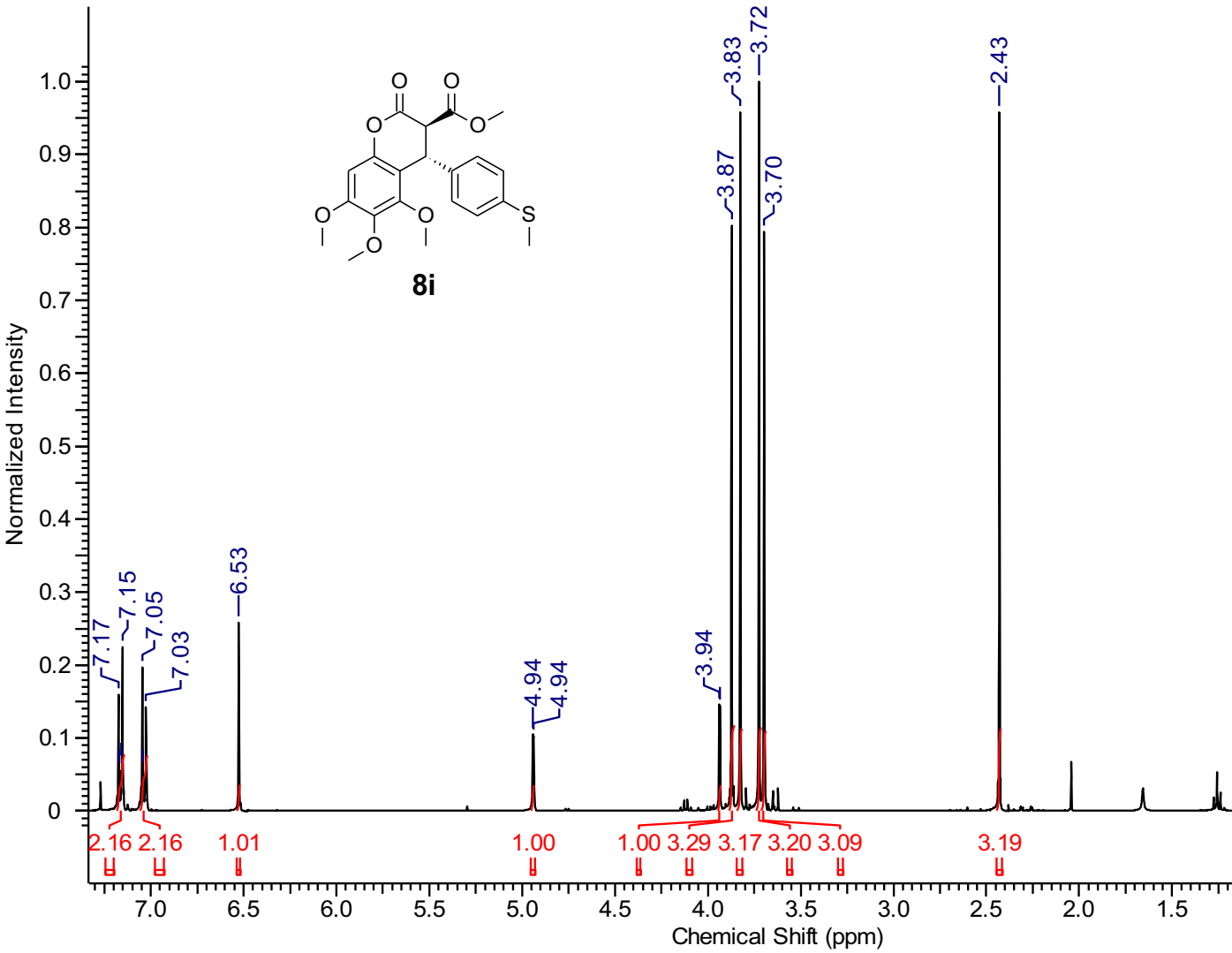


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **8g**.*

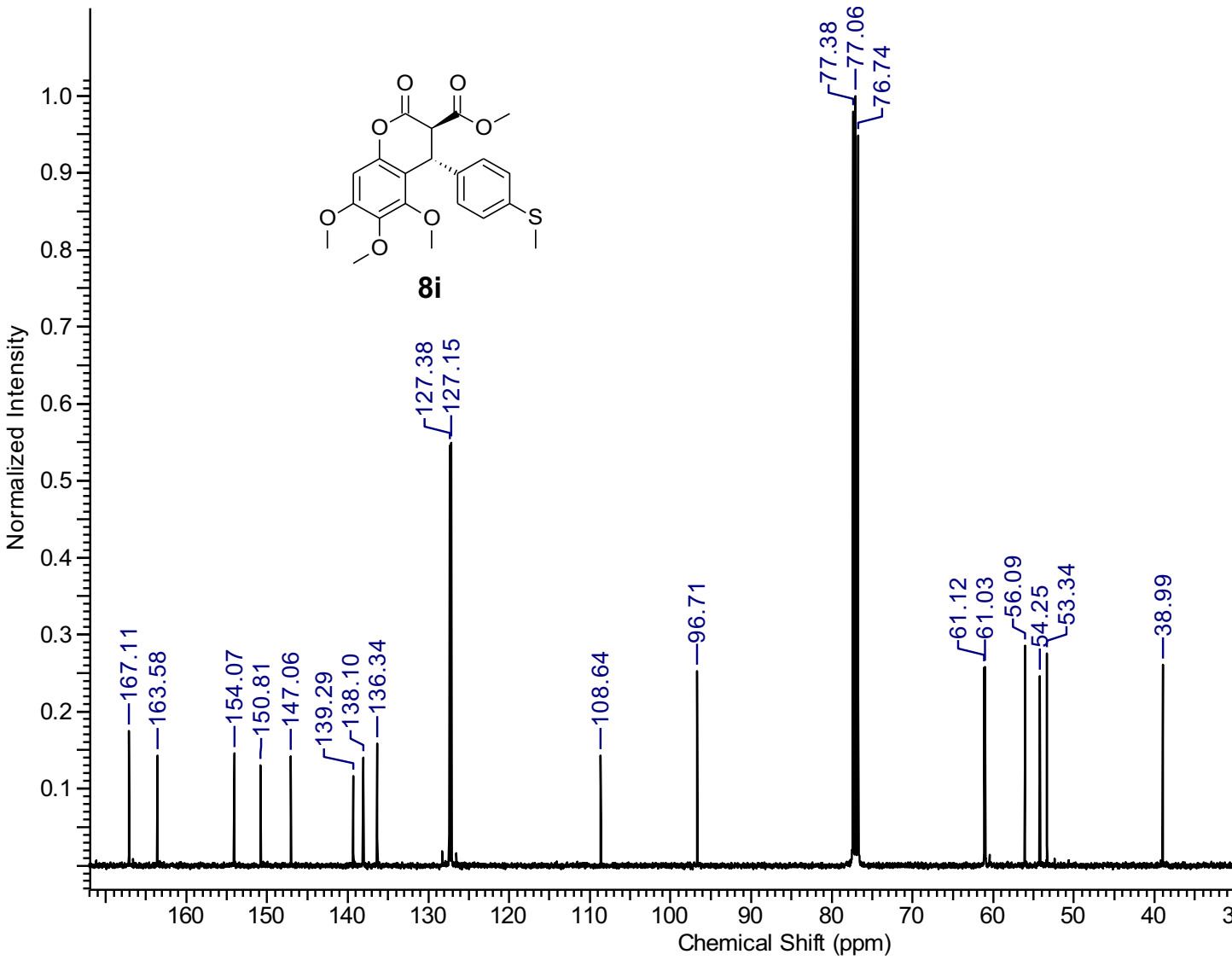


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **8g**.*

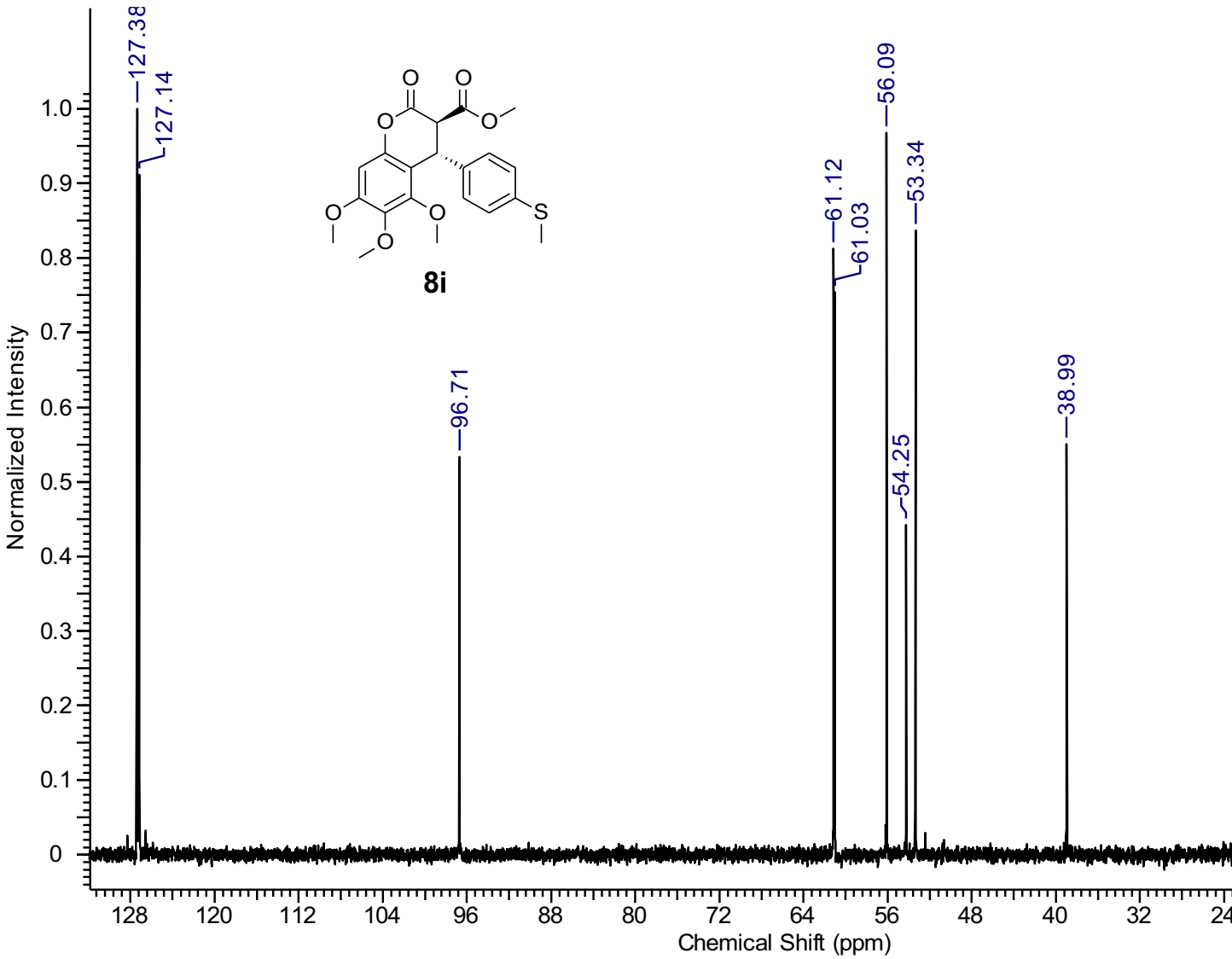
Composto 8i:



*Espectro de RMN^{1}H do composto **8i**.*

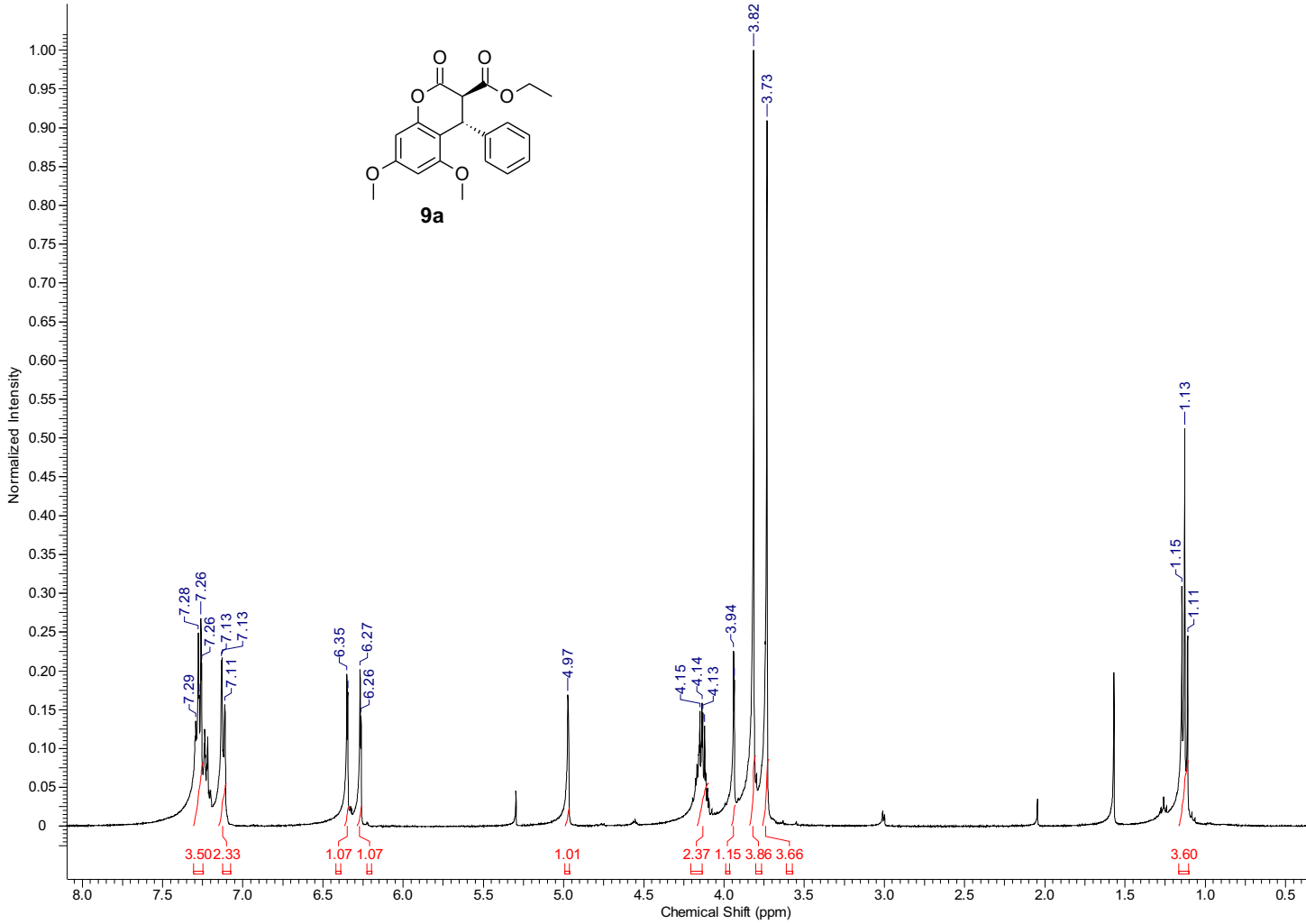


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **8i**.*

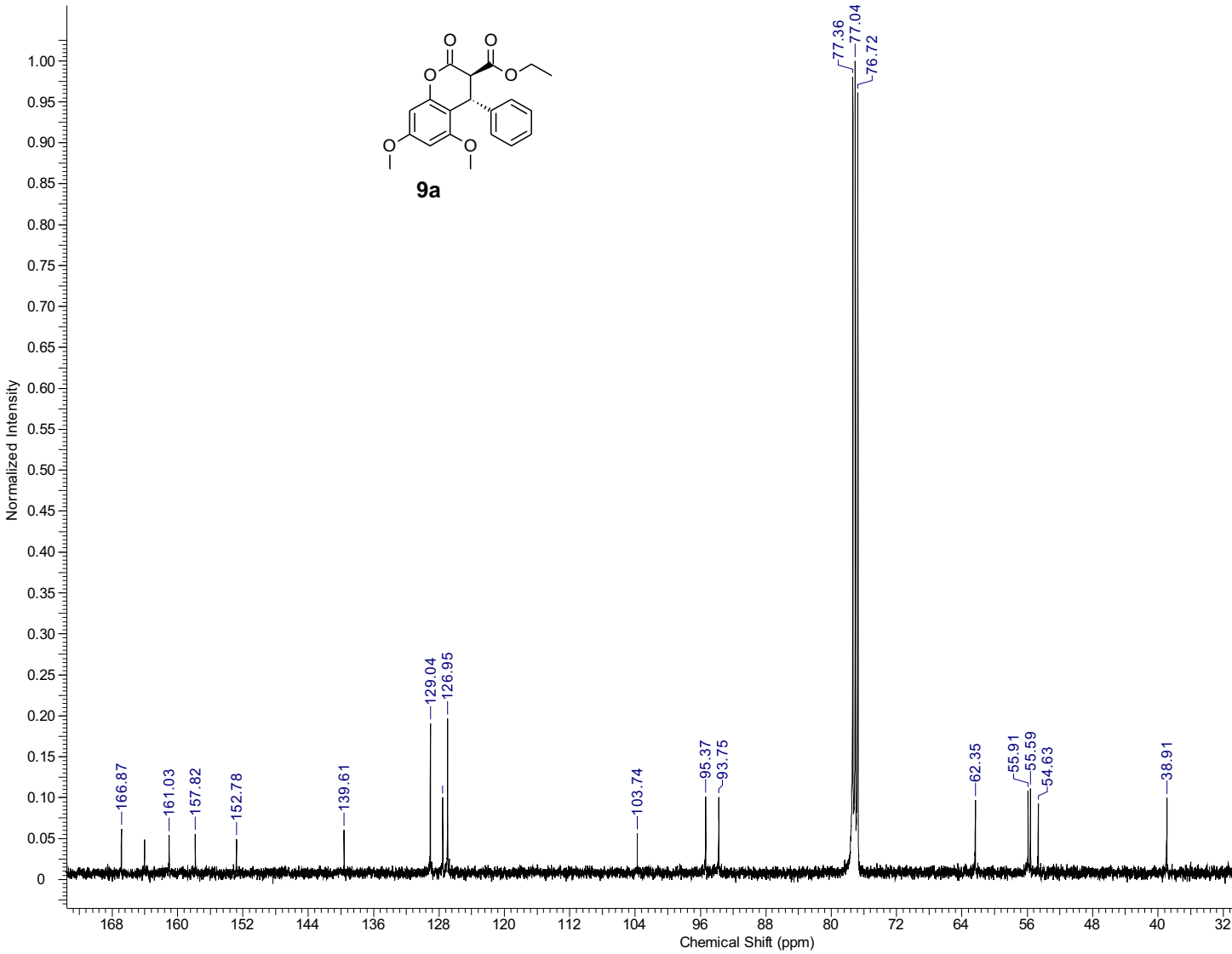


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **8i**.*

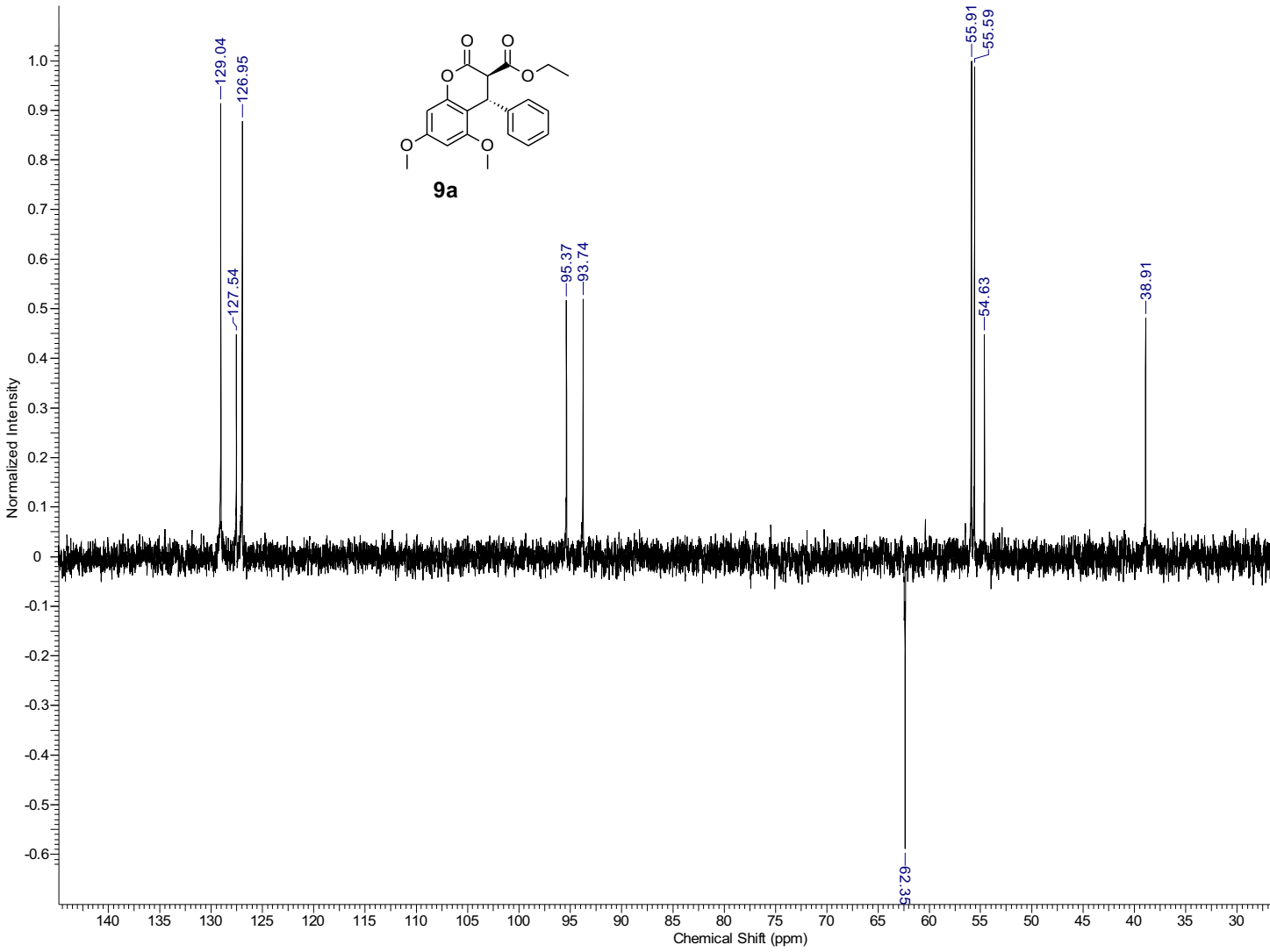
Composto 9a:



*Espectro de RMN[1]H do composto **9a**.*

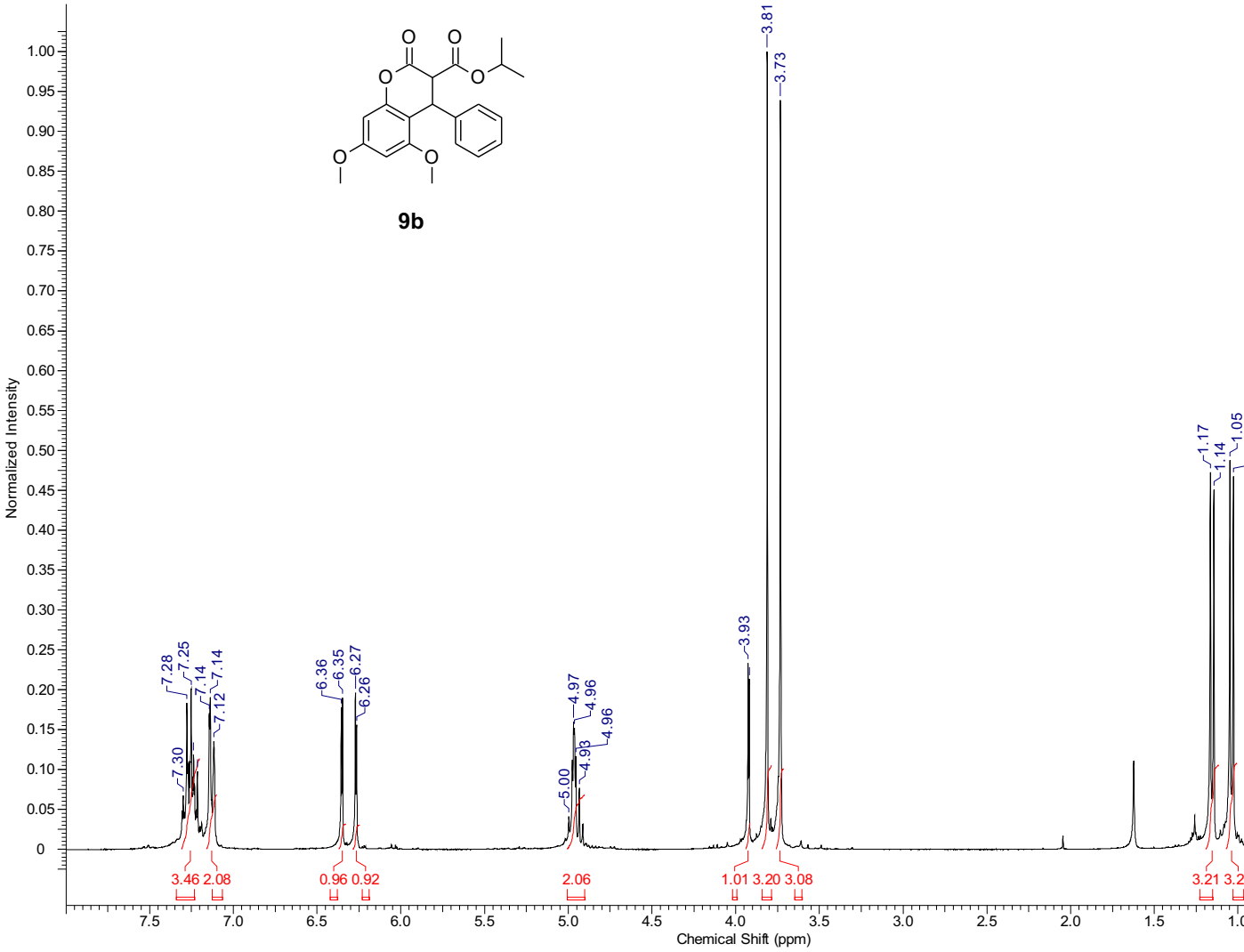


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **9a**.*

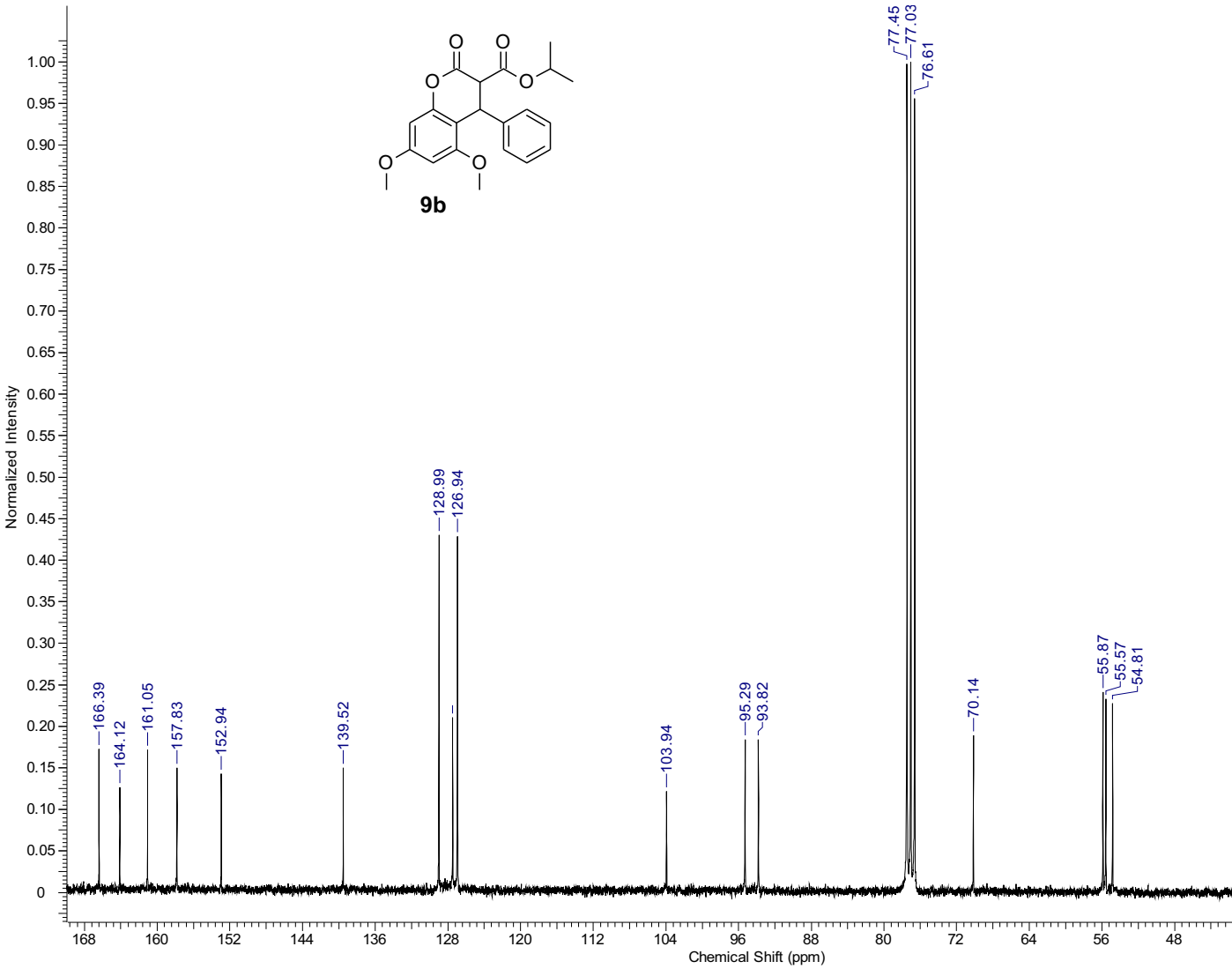


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **9a**.*

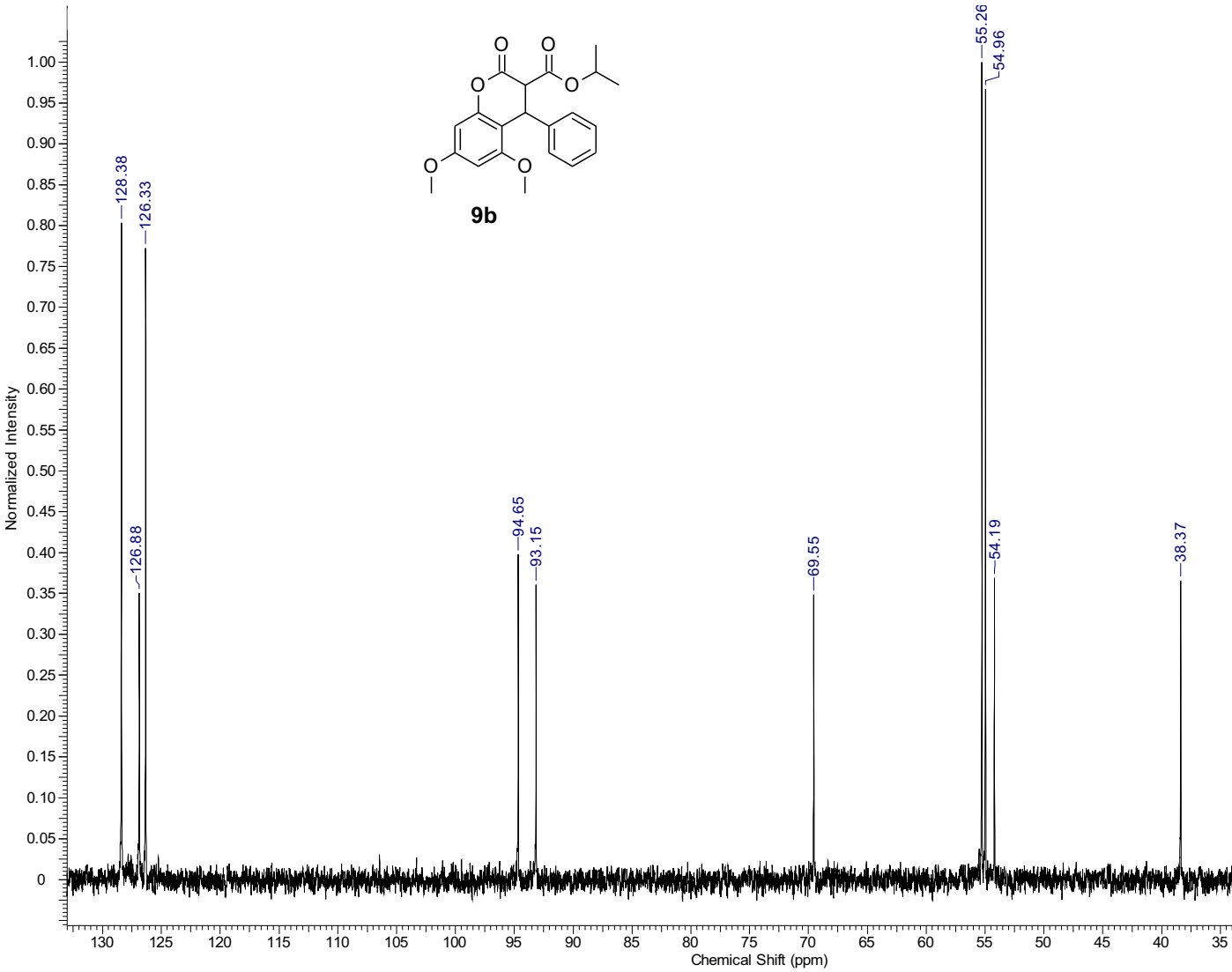
Composto 9b:



*Espectro de RMN^{1}H do composto **9b**.*

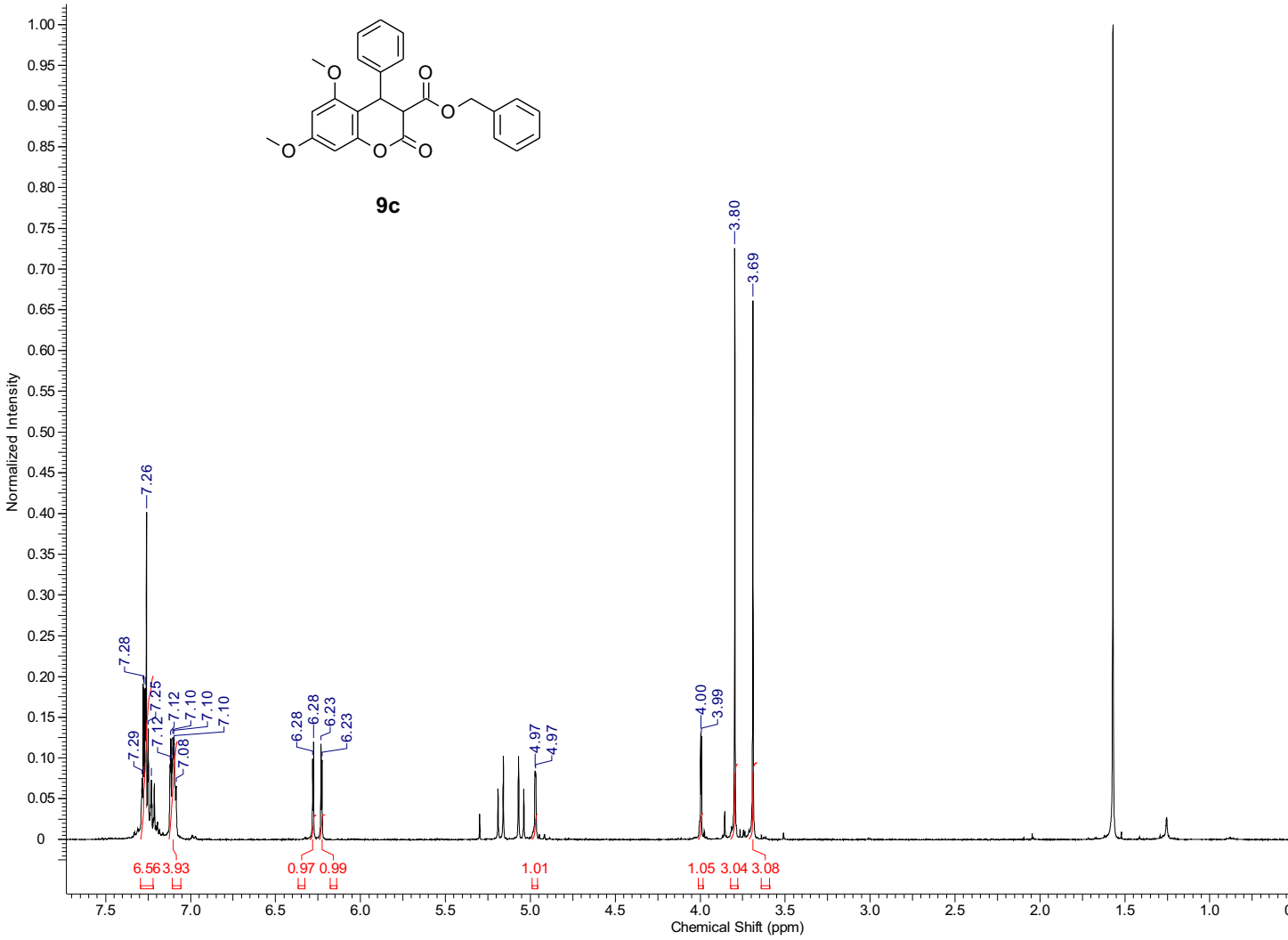


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **9b**.*

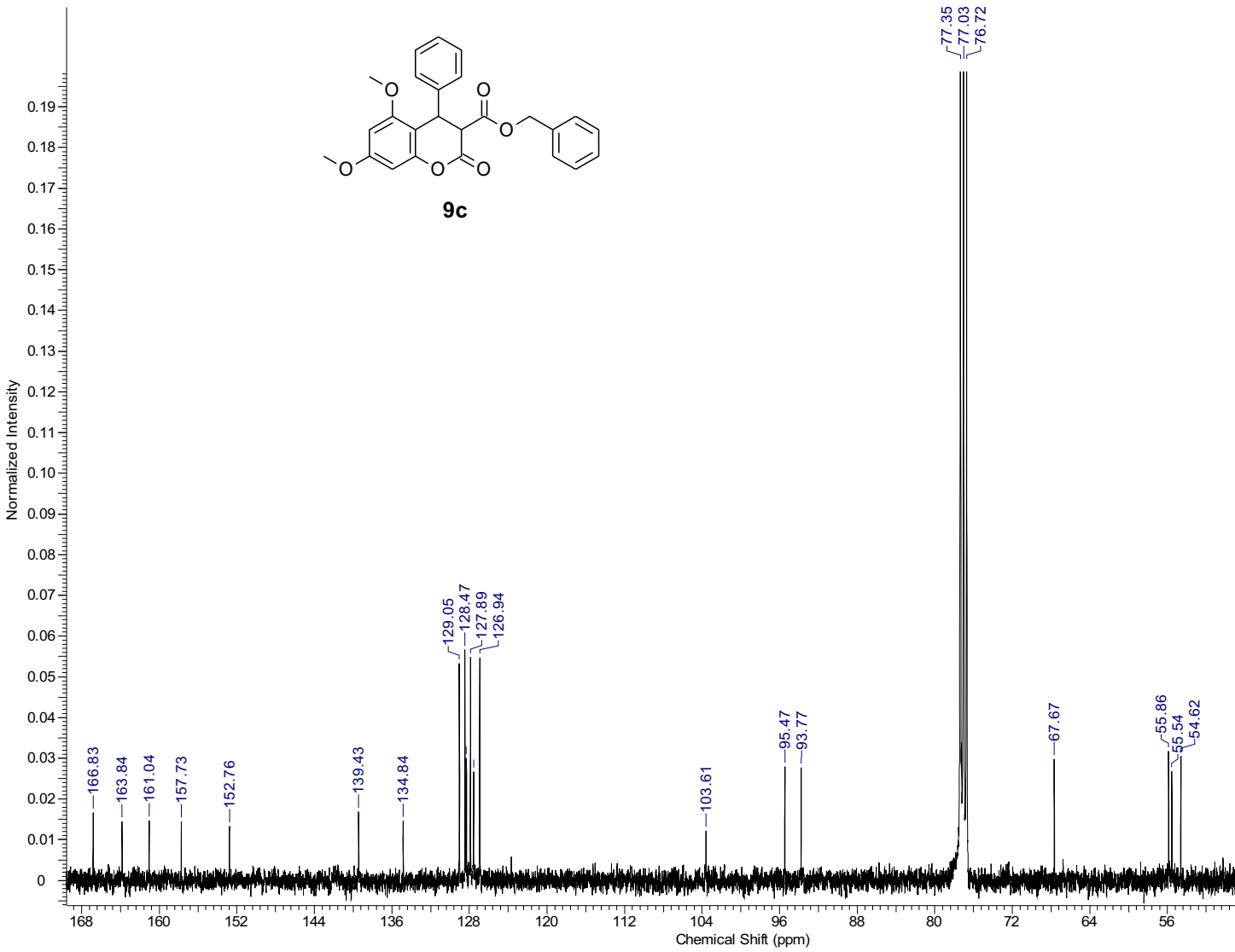


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **9b**.*

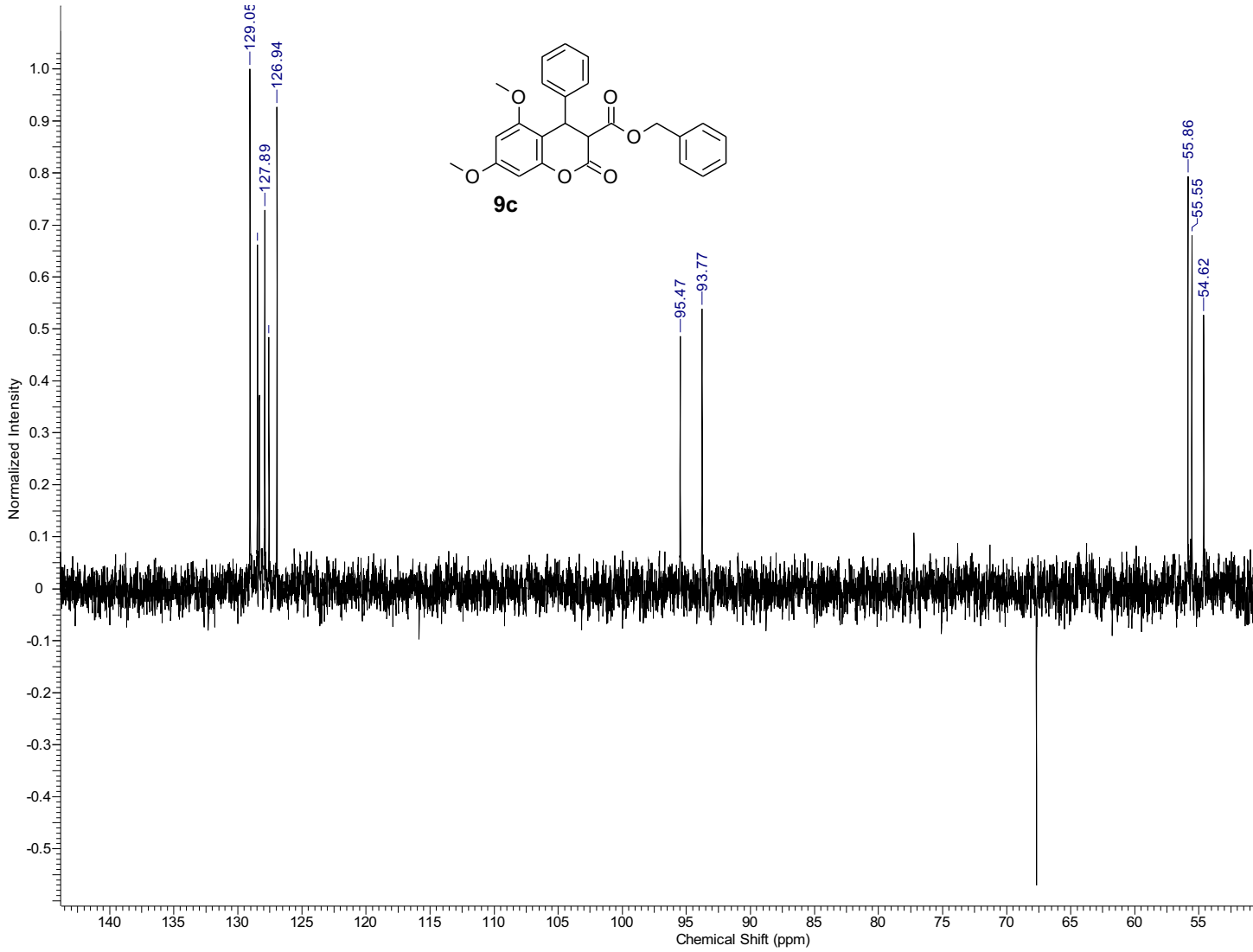
Composto 9c:



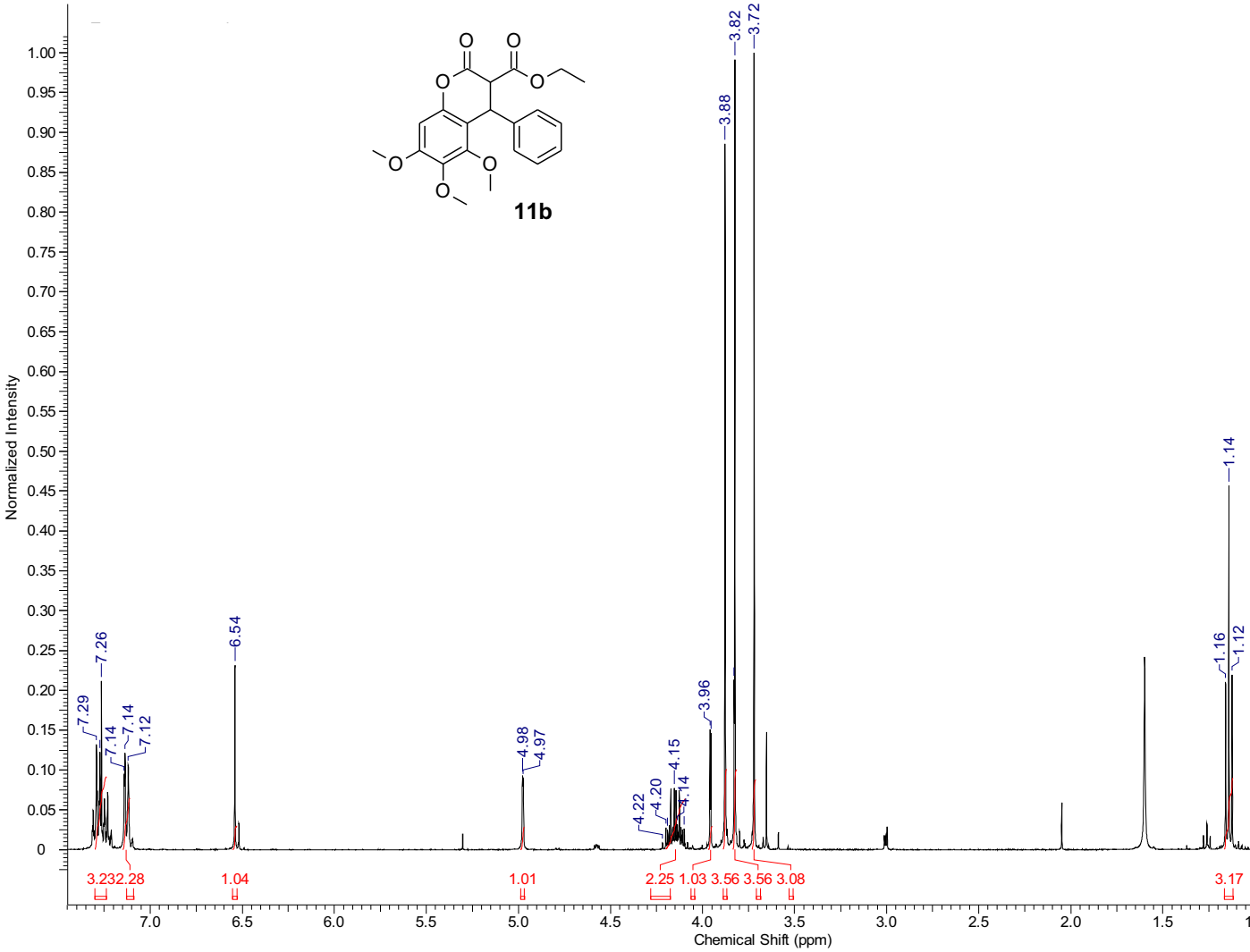
*Espectro de RMN¹H do composto **9c**.*



*Espectro de RMN ^{13}C do composto **9c**.*

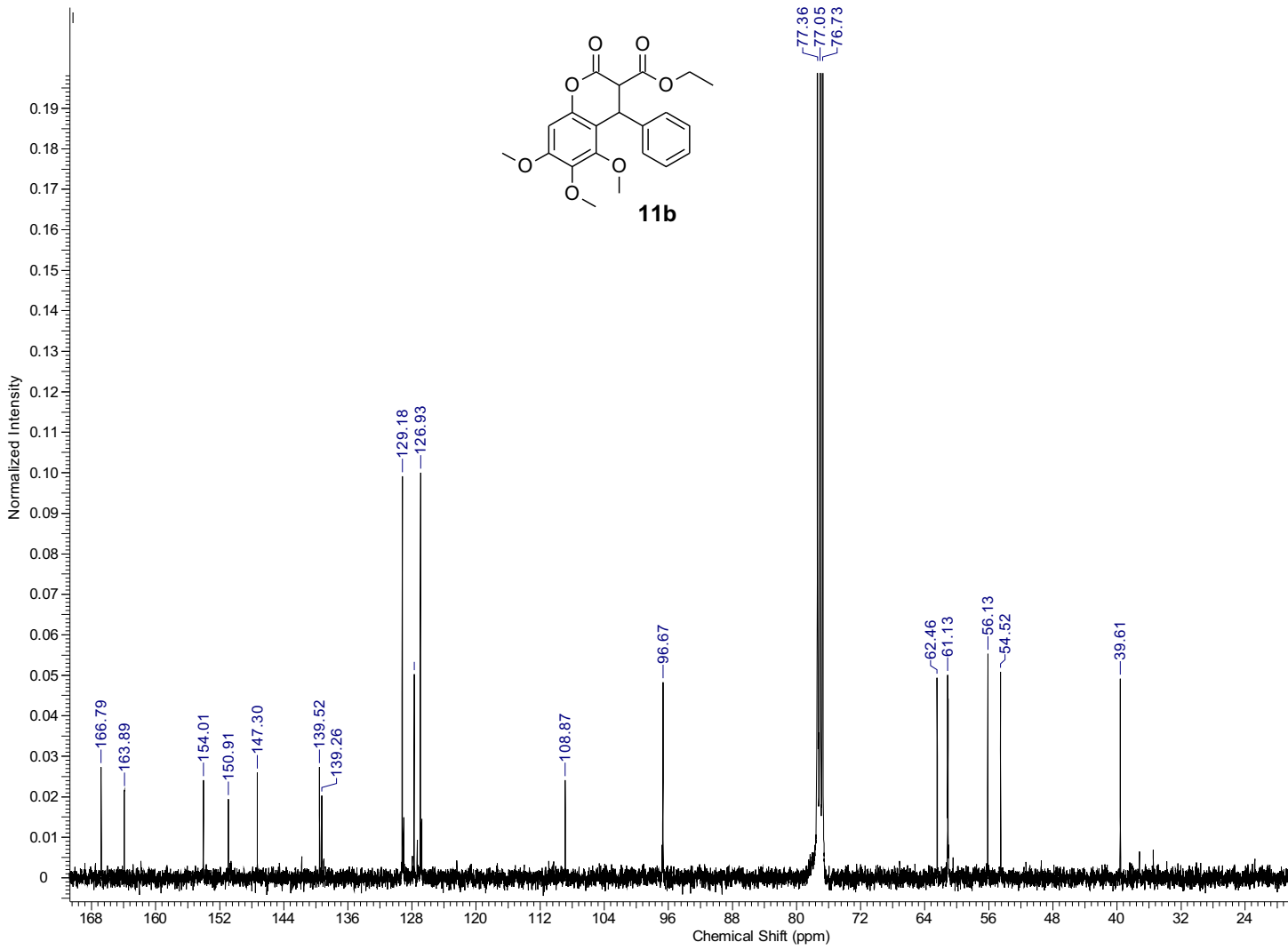


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **9c**.*

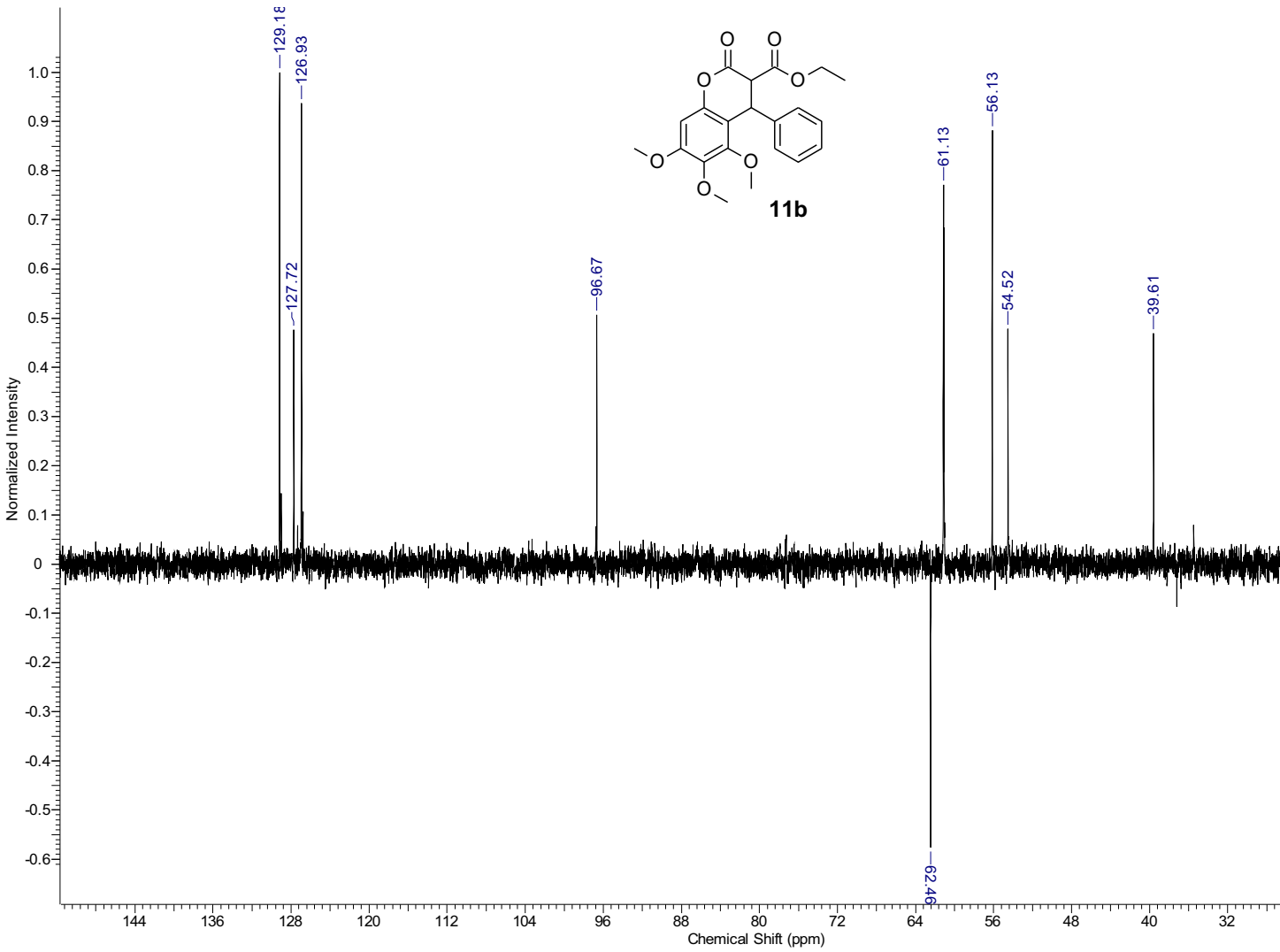


Composto 9e:

*Espectro de RMN^{1}H do composto **9e**.*

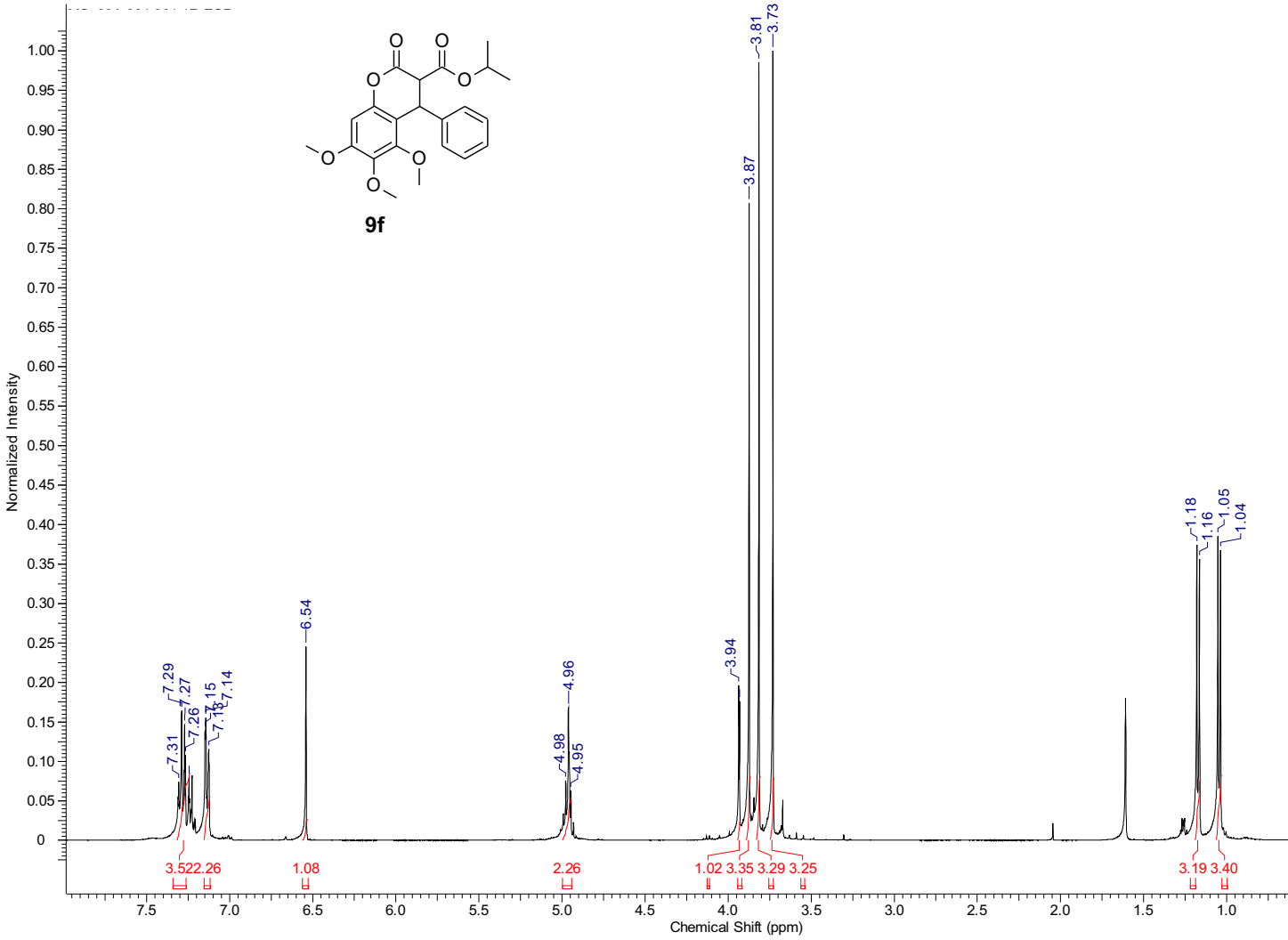


Espectro de RMN ^{13}C do composto ***9e.***

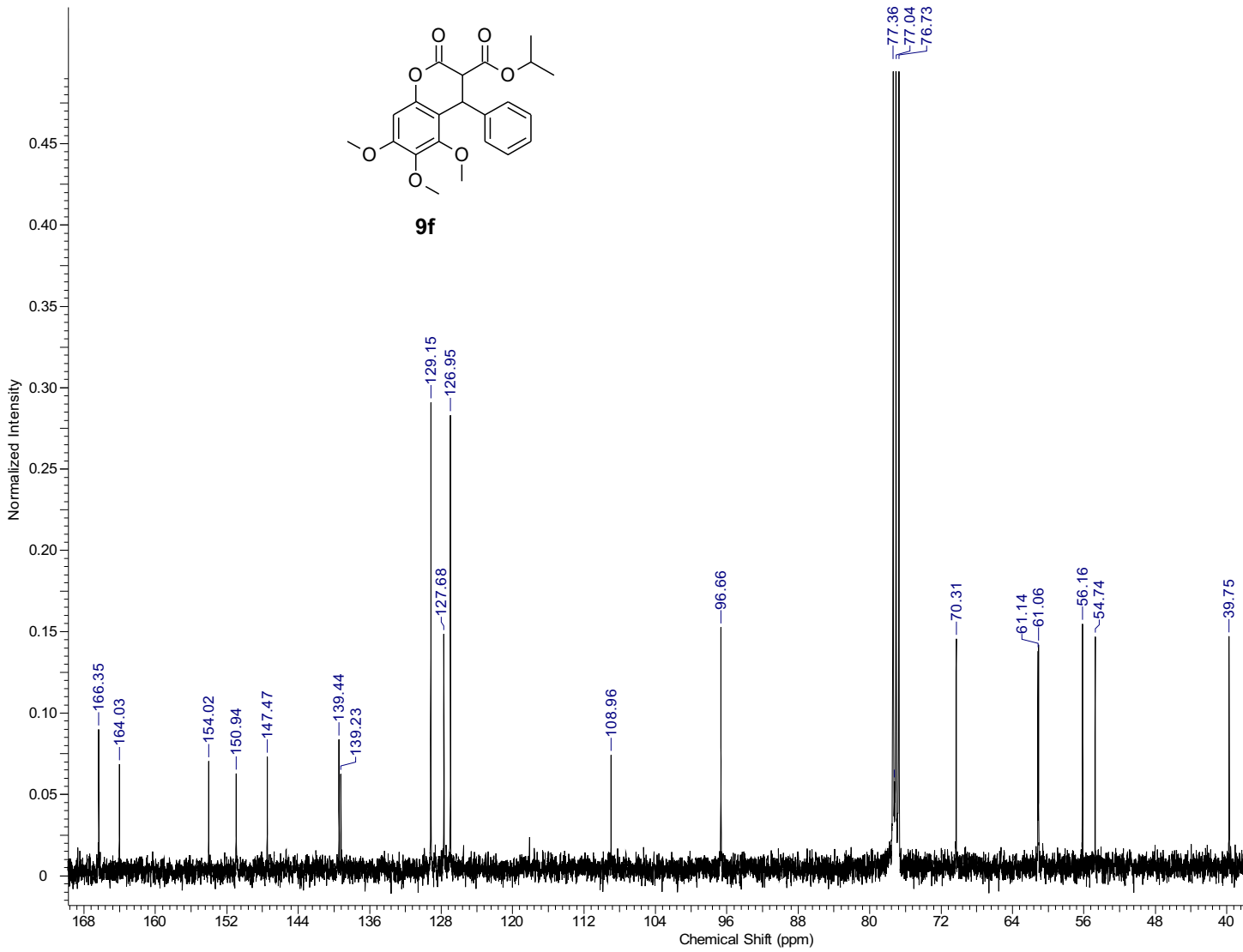


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **9e**.*

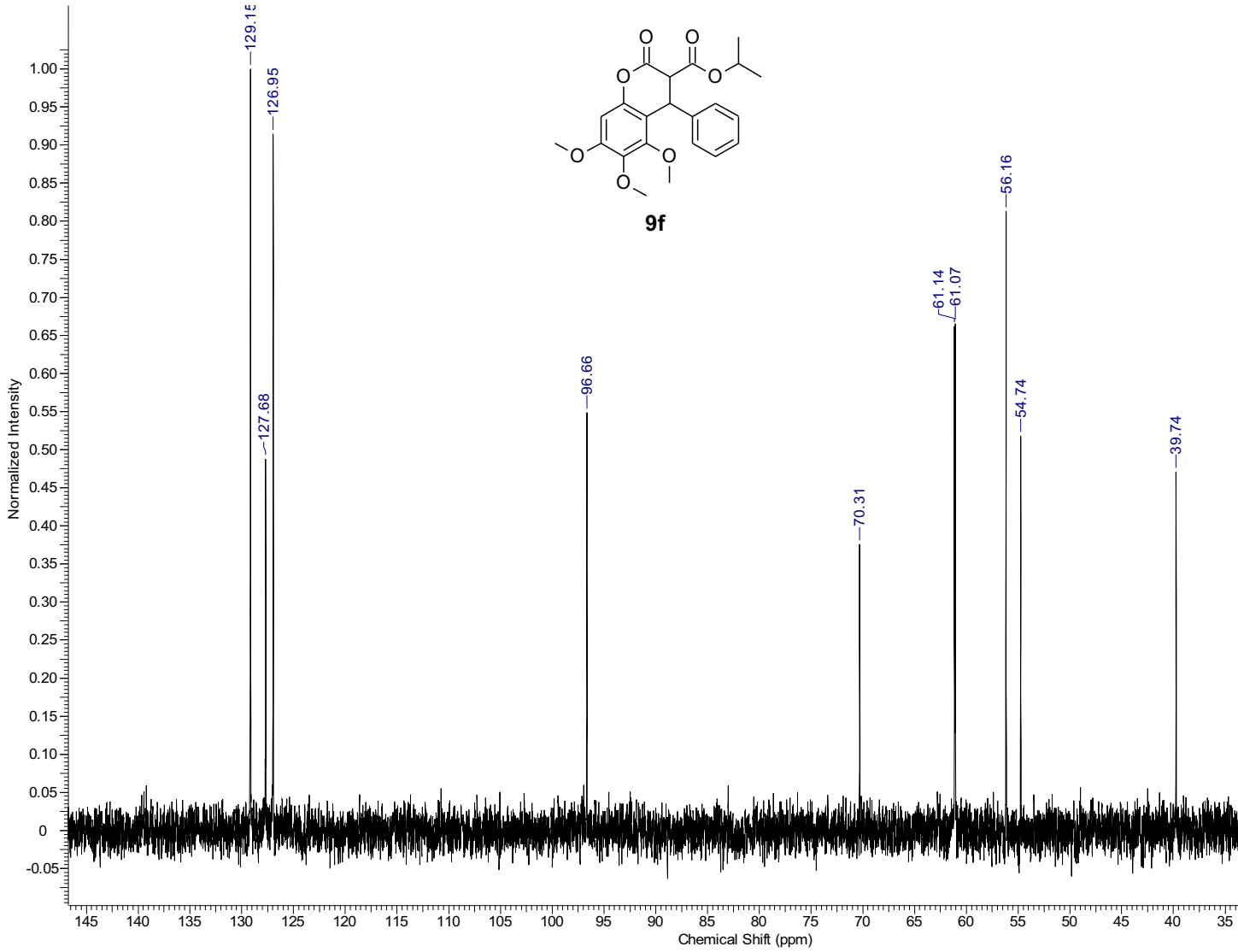
Composto 9f:



*Espectro de RMN^{1}H do composto **9f**.*

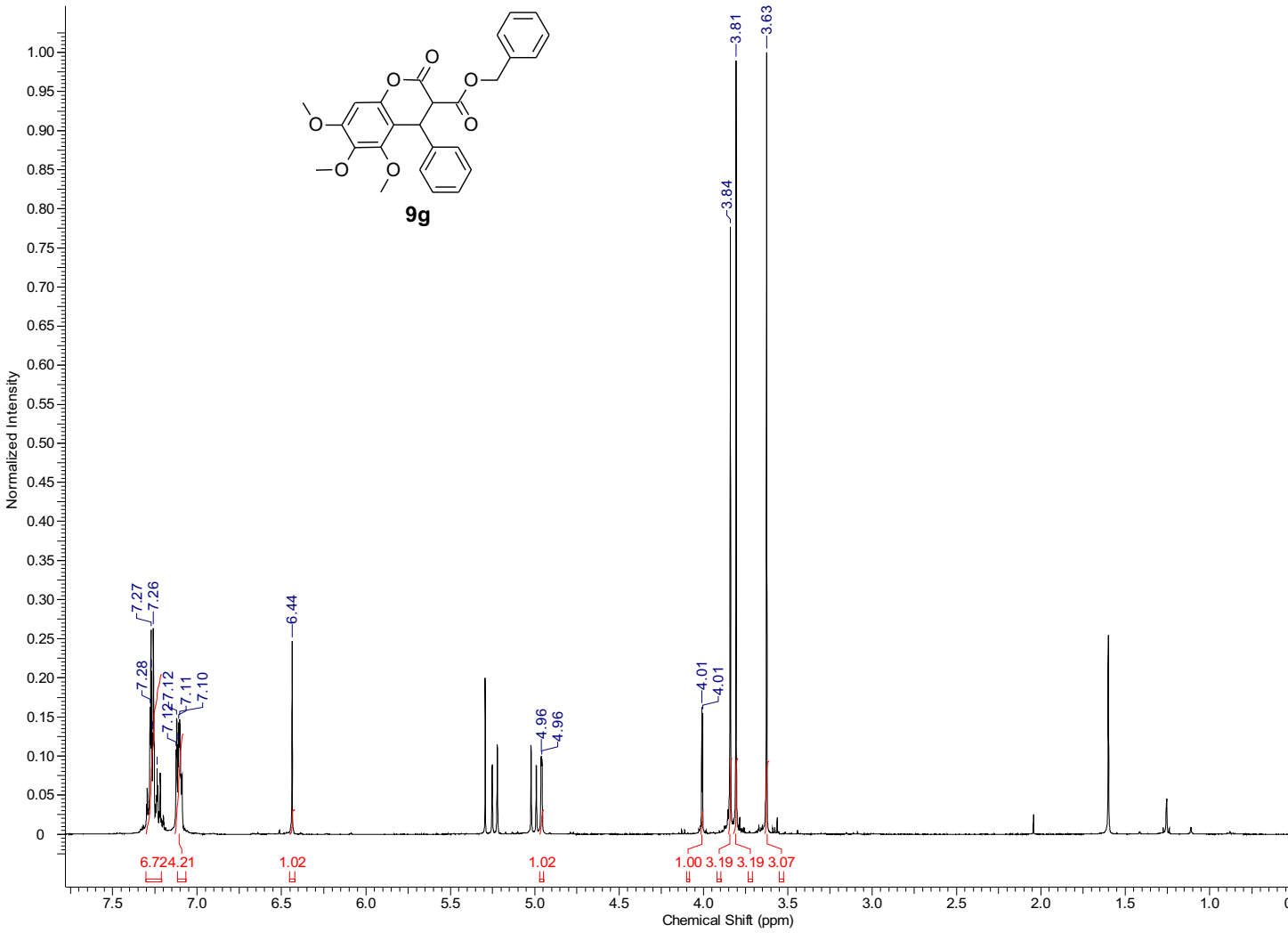


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **9f**.*

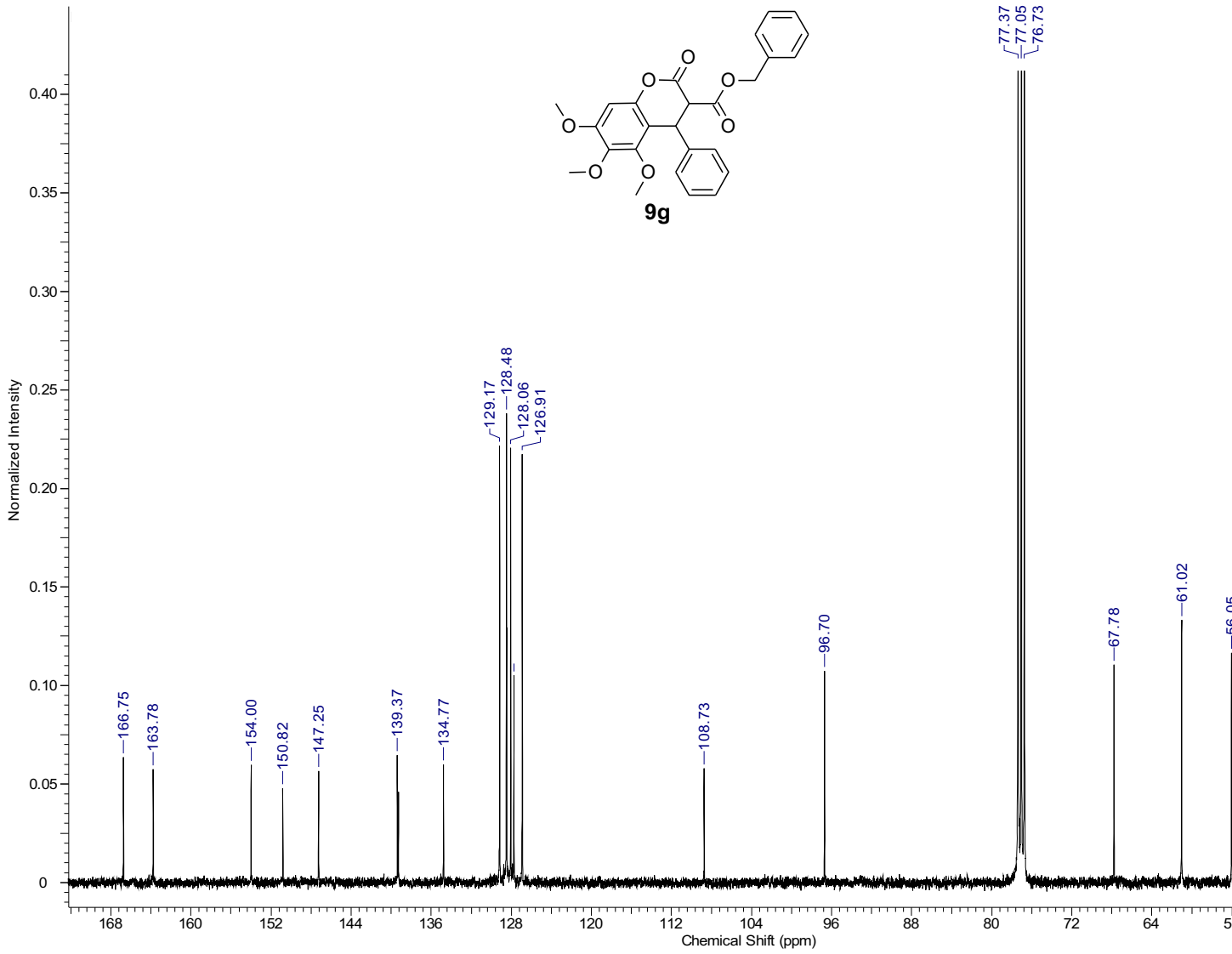


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **9f**.*

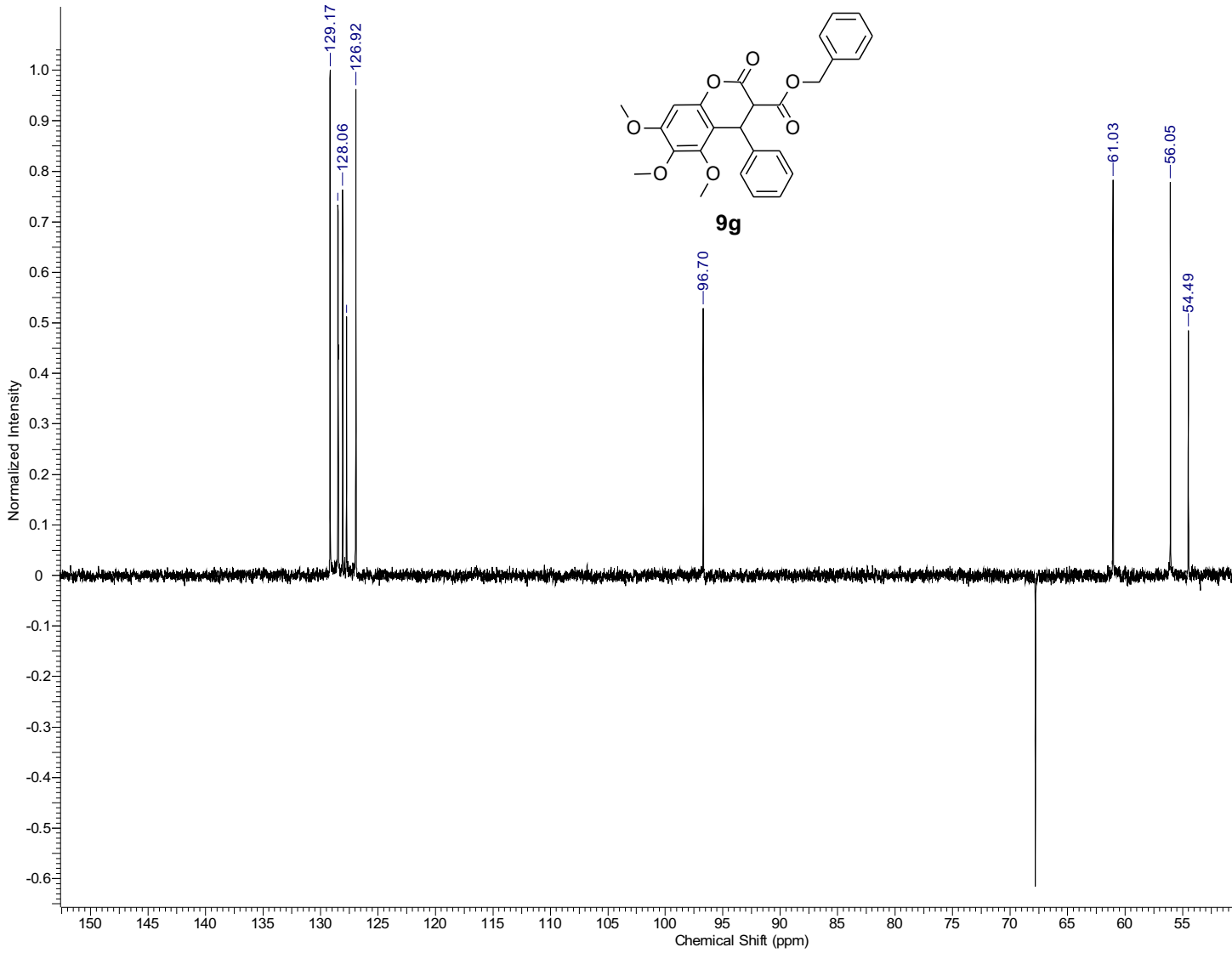
Composto 9g:



*Espectro de RMN¹H do composto **9g**.*

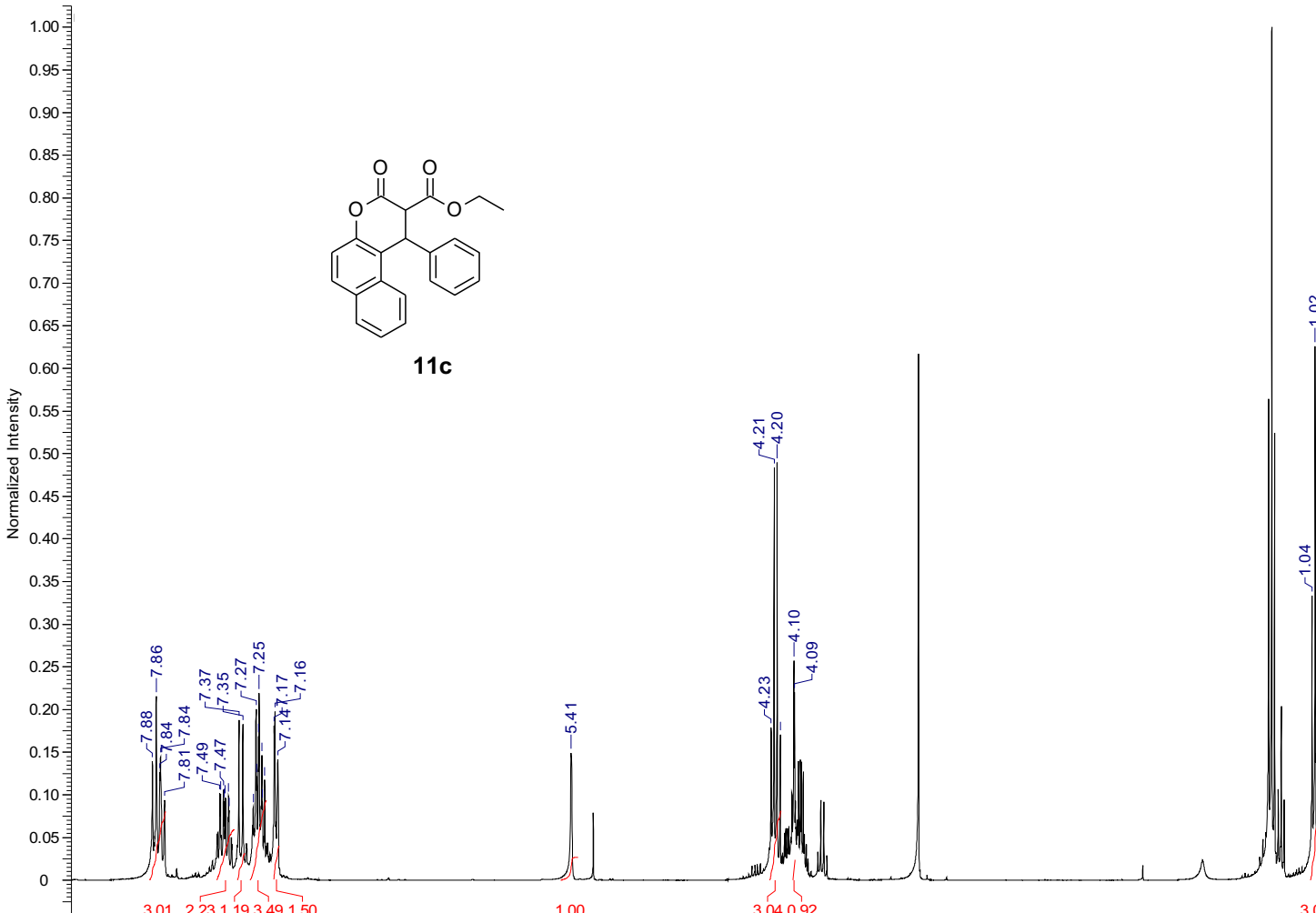


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **9g**.*

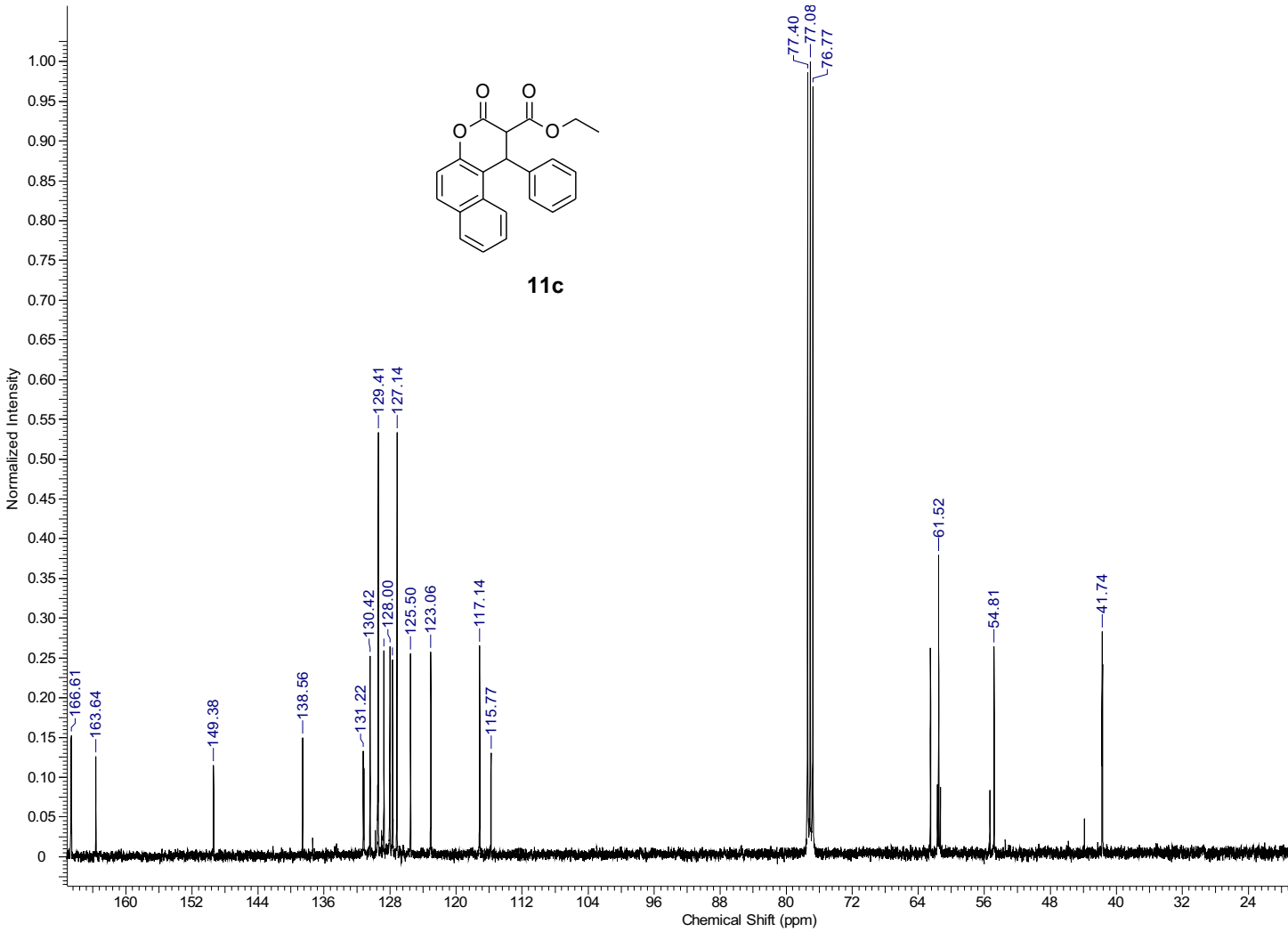


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **9g**.*

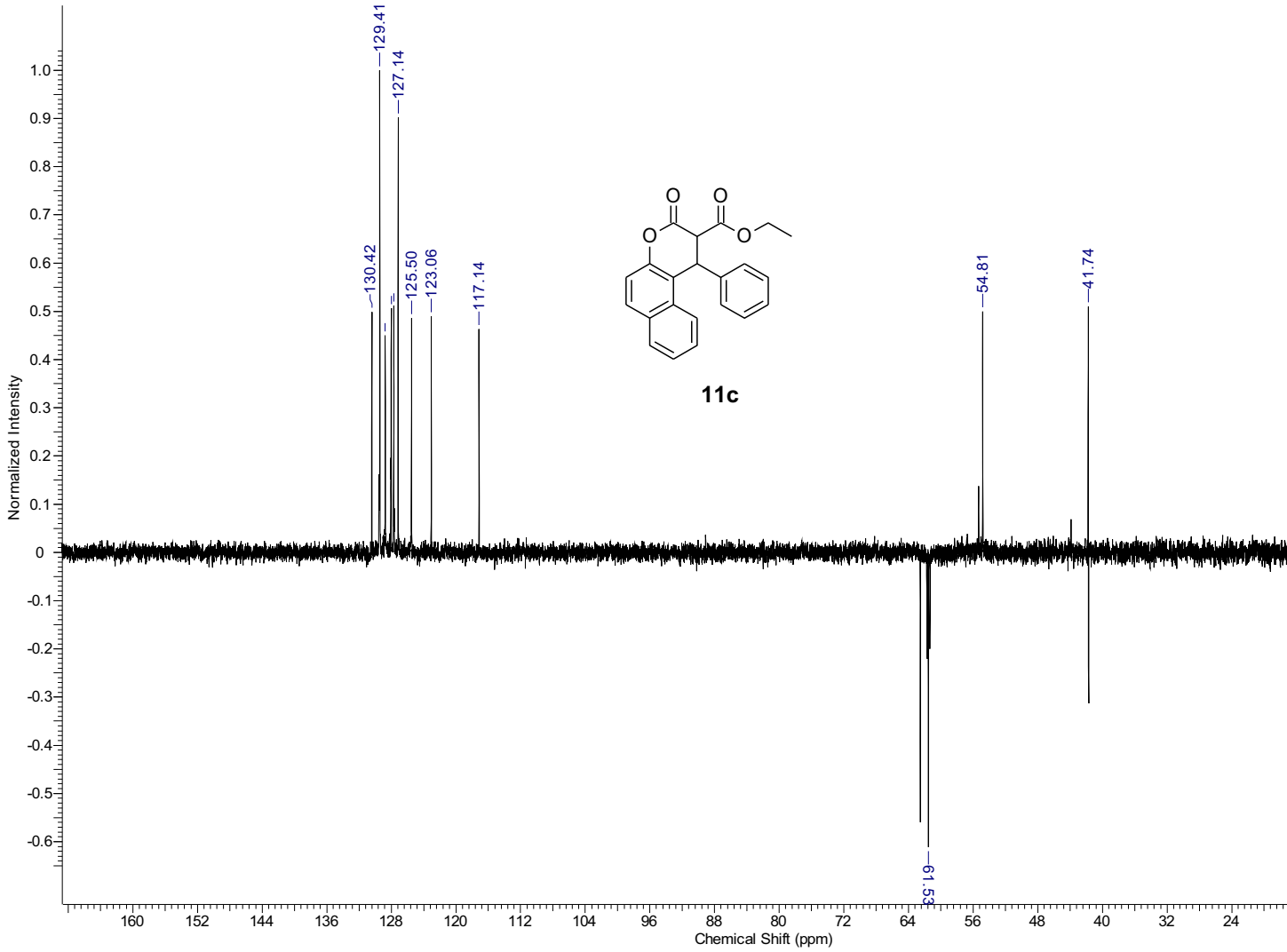
Composto 9i:



*Espectro de RMN¹H do composto **9i**.*

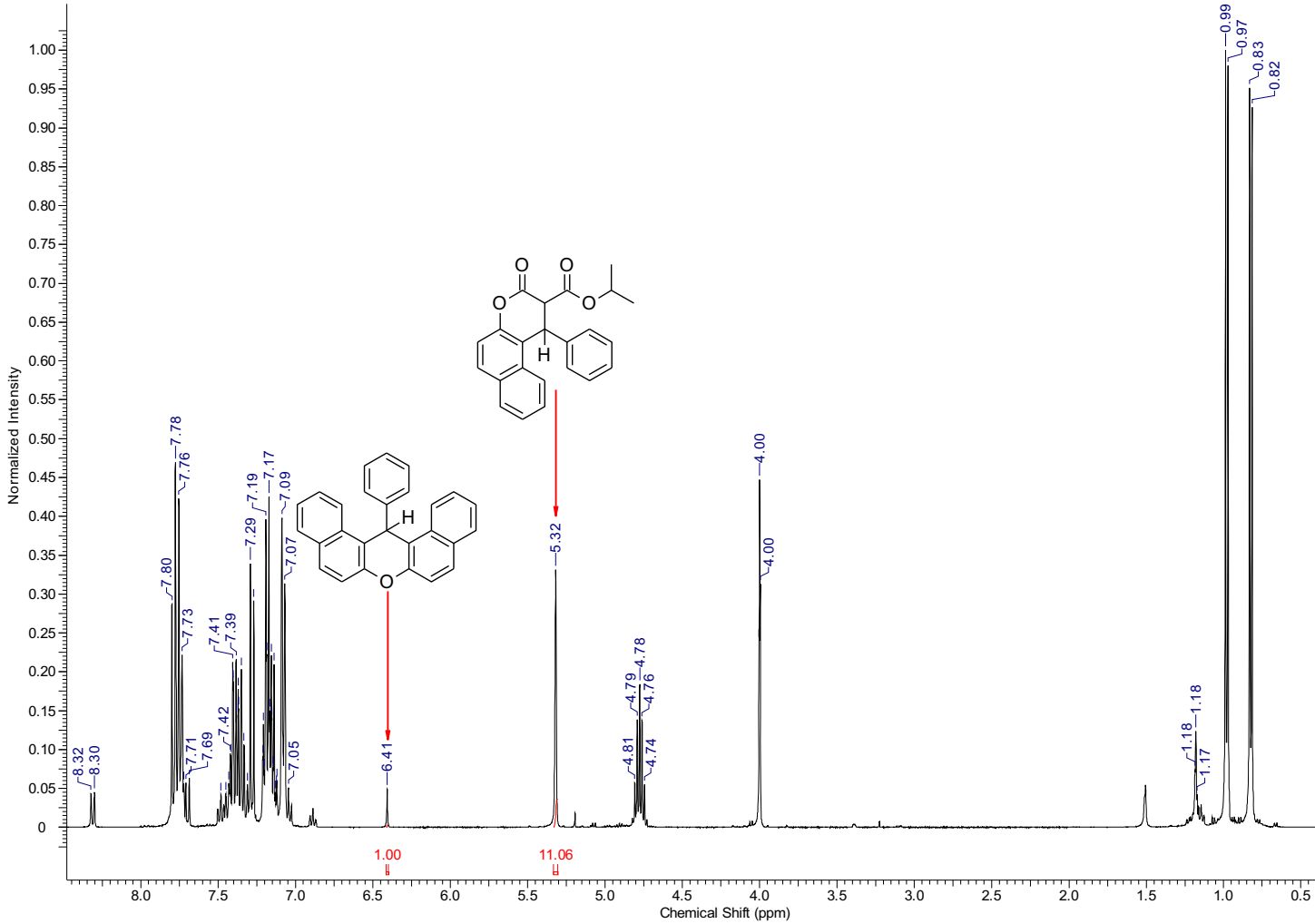


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **9i**.*



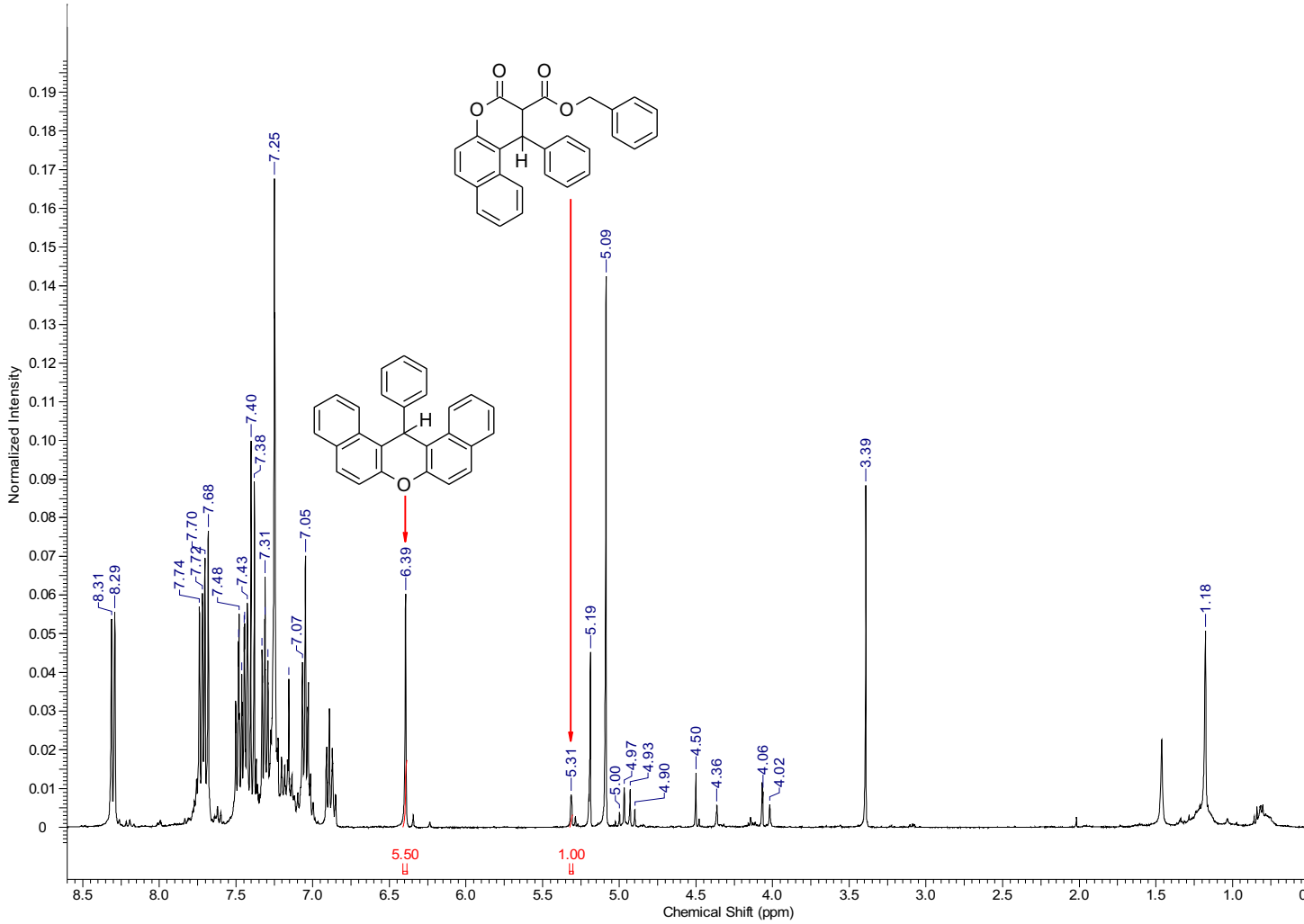
*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **9i**.*

Composto 9j:



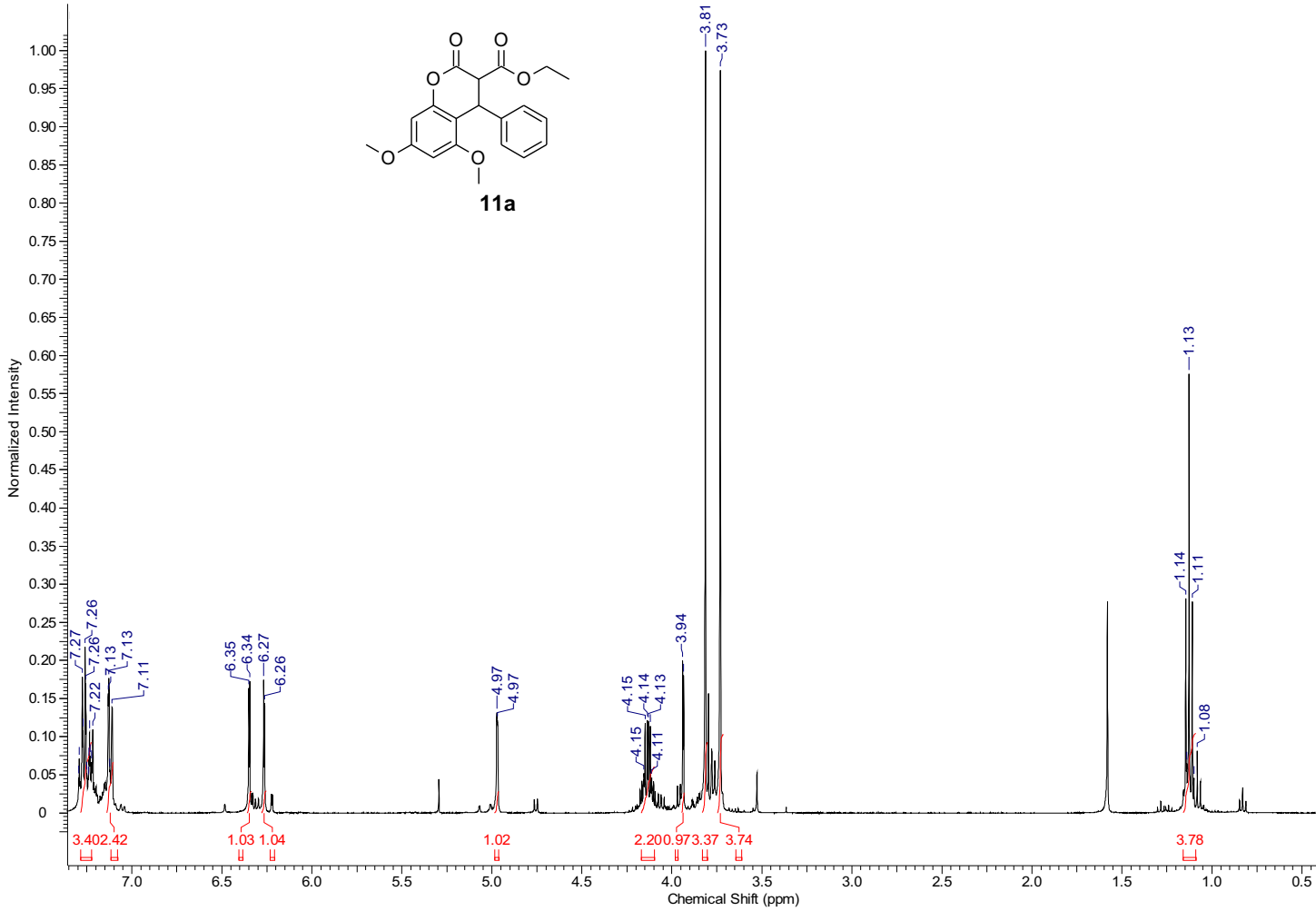
*Espectro de RMN¹H da amostra bruta do composto **9j**.*

Composto 9l:

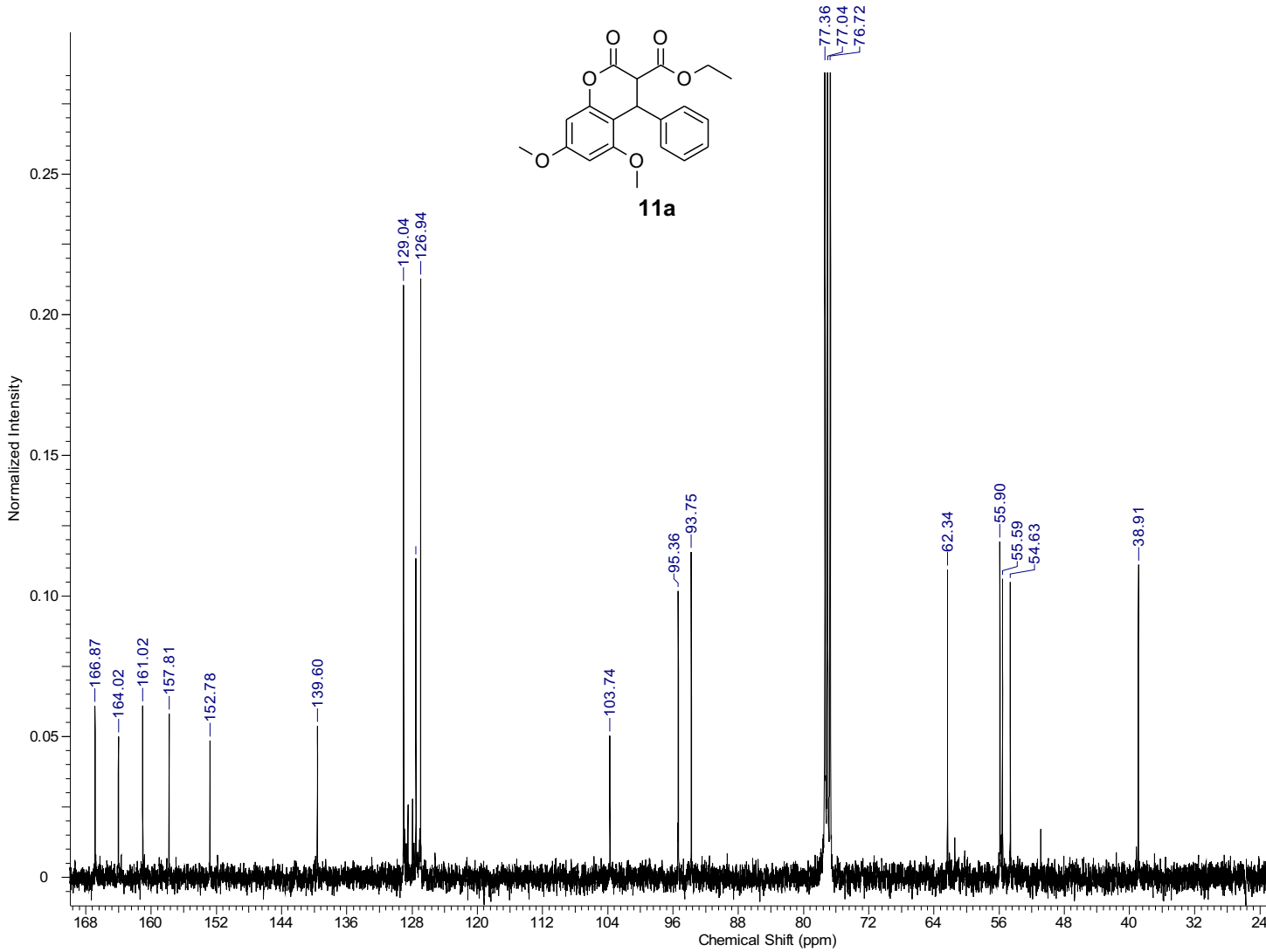


*Espectro de RMN^{1}H da amostra bruta do composto **9l**.*

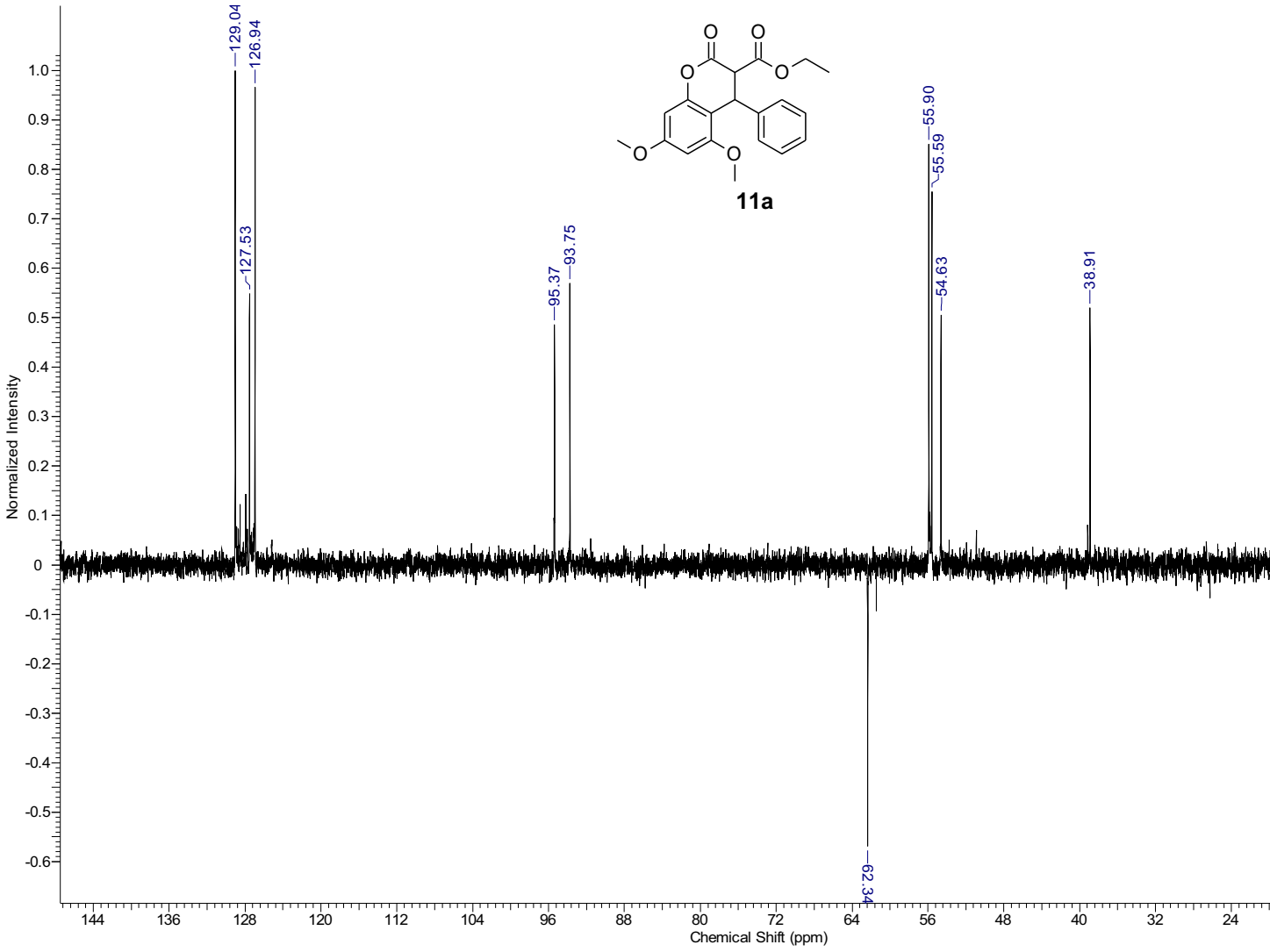
Composto 11a:



*Espectro de RMN[1]H do composto **11a**.*

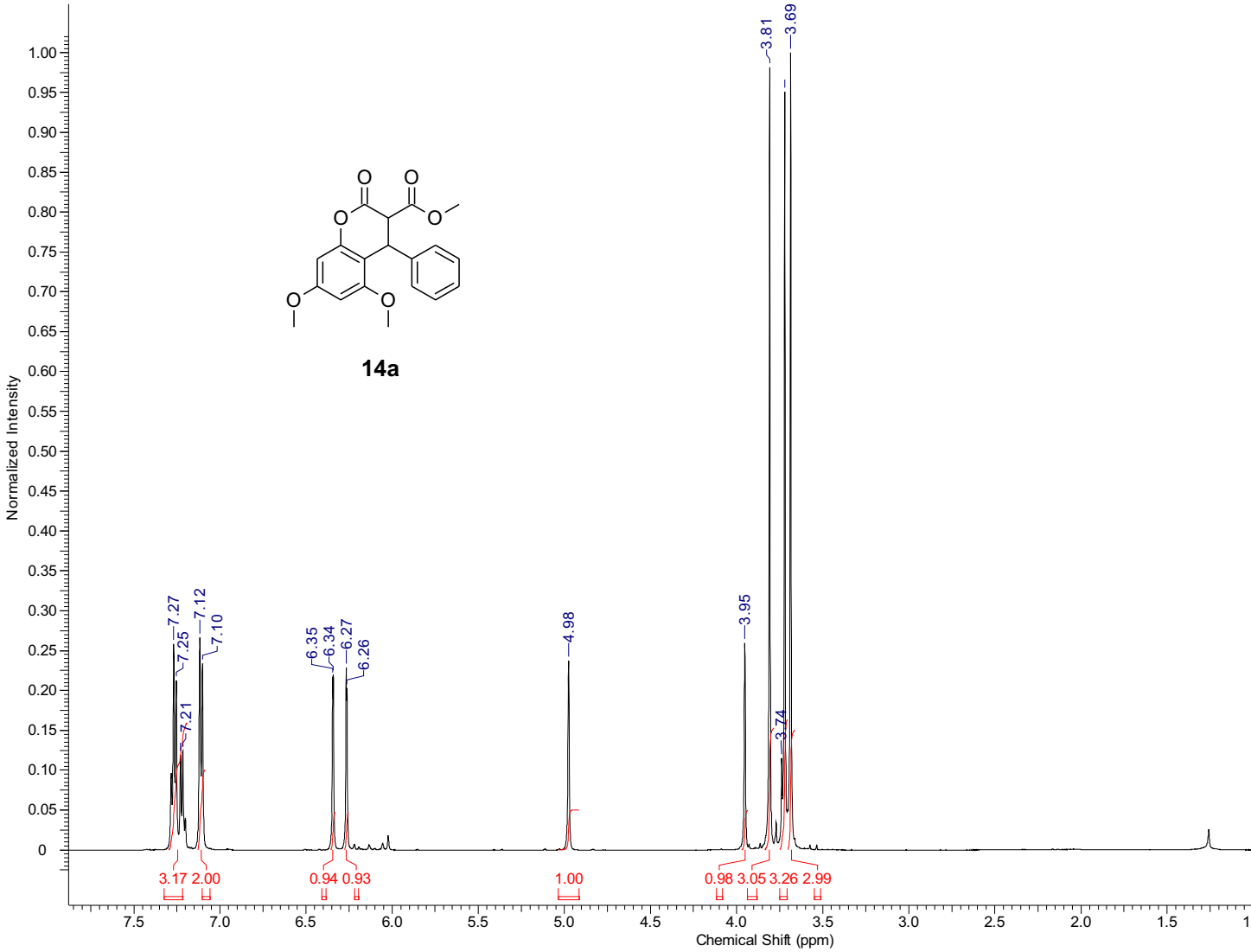


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **11a**.*

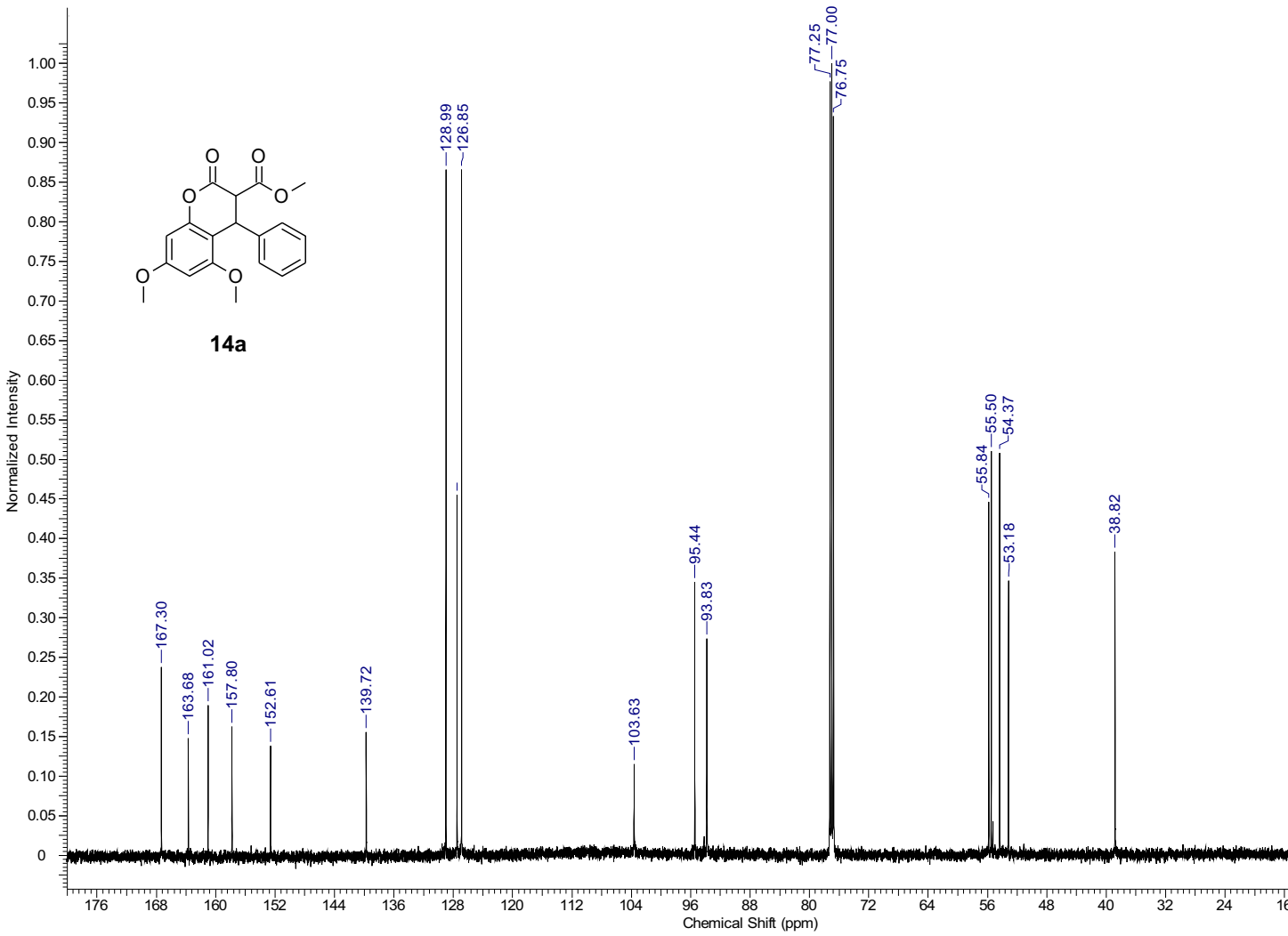


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **11a**.*

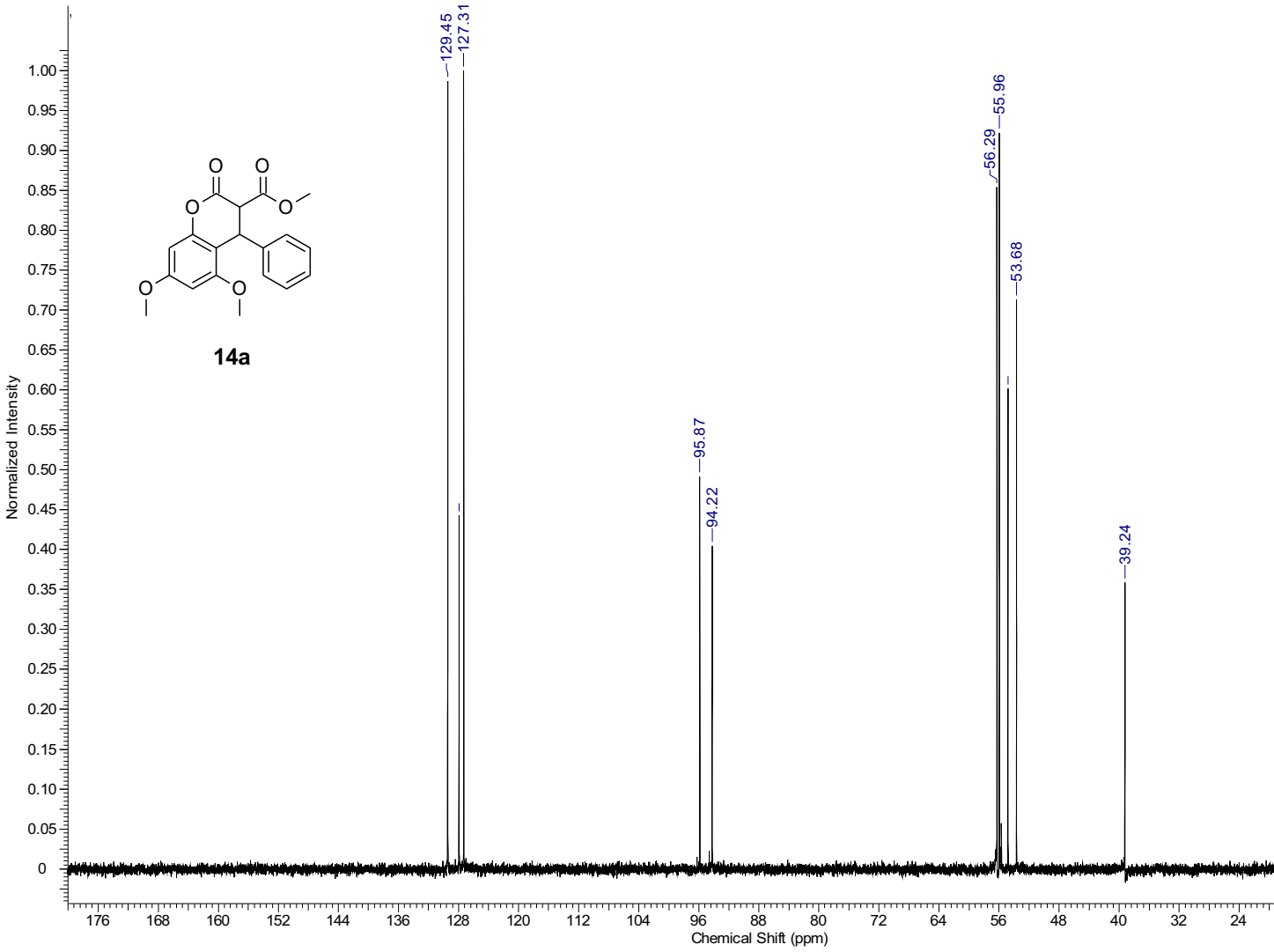
Composto 14a:



*Espectro de RMN^{1}H do composto **14a**.*

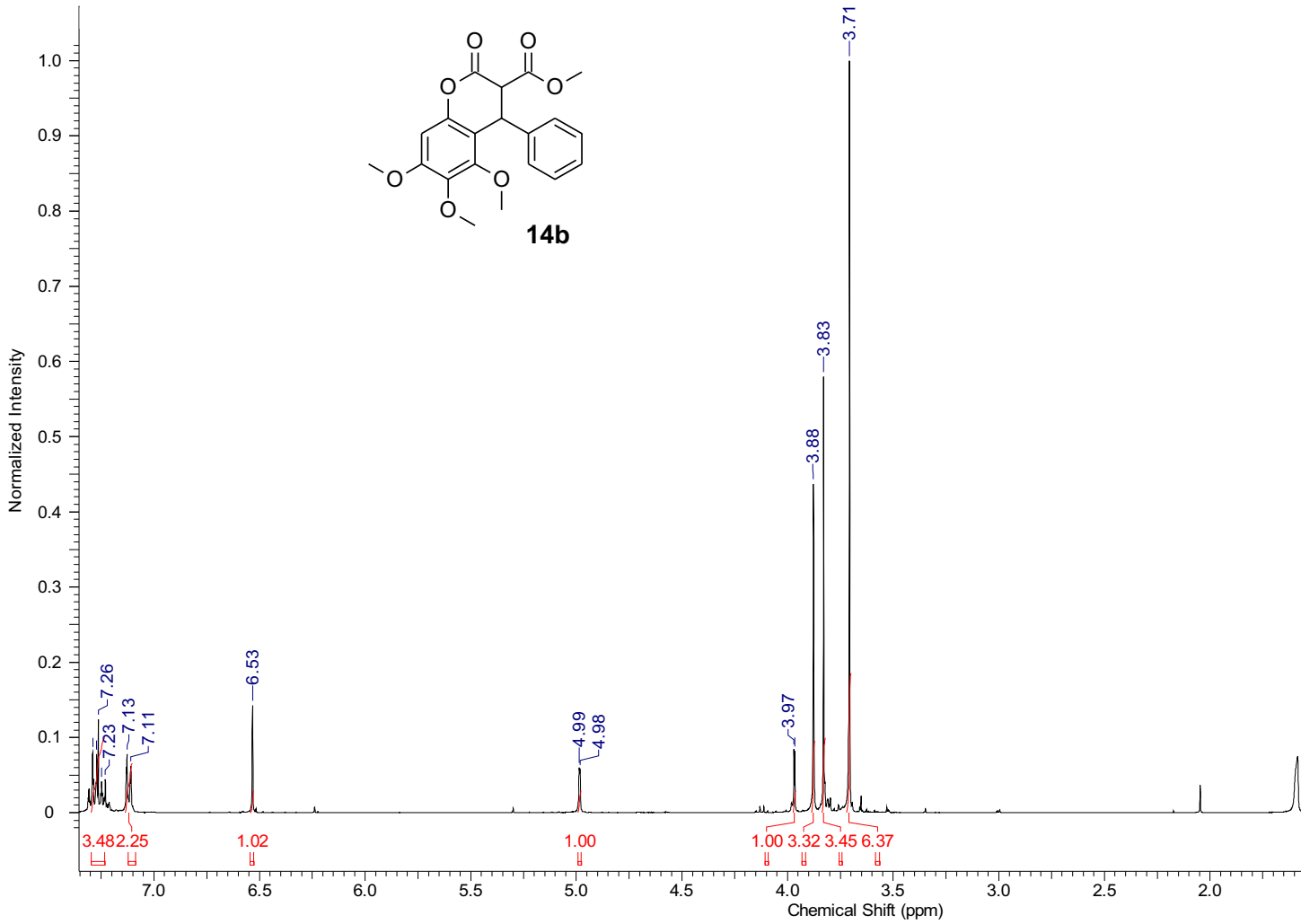


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **14a**.*

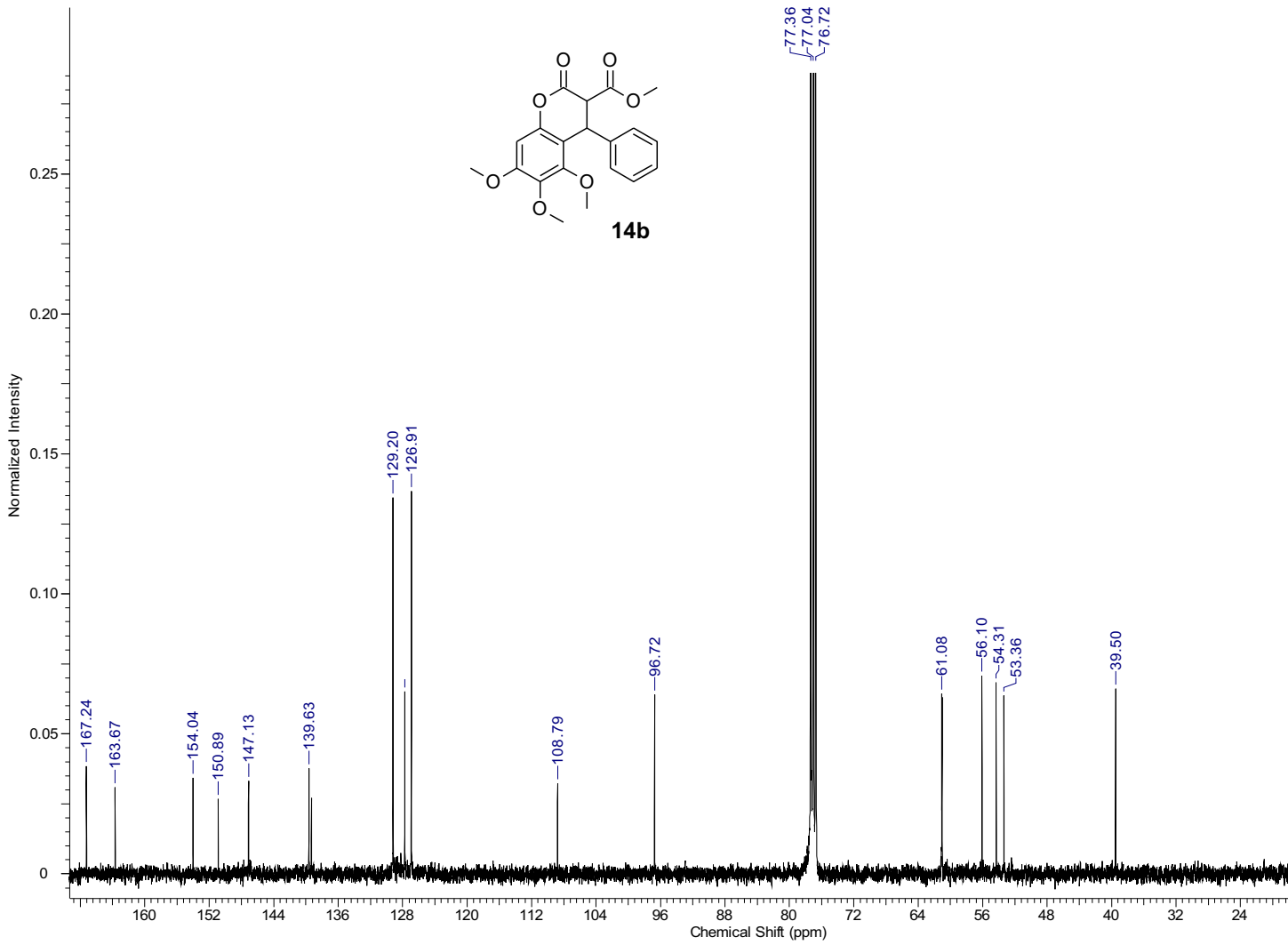


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **14a**.*

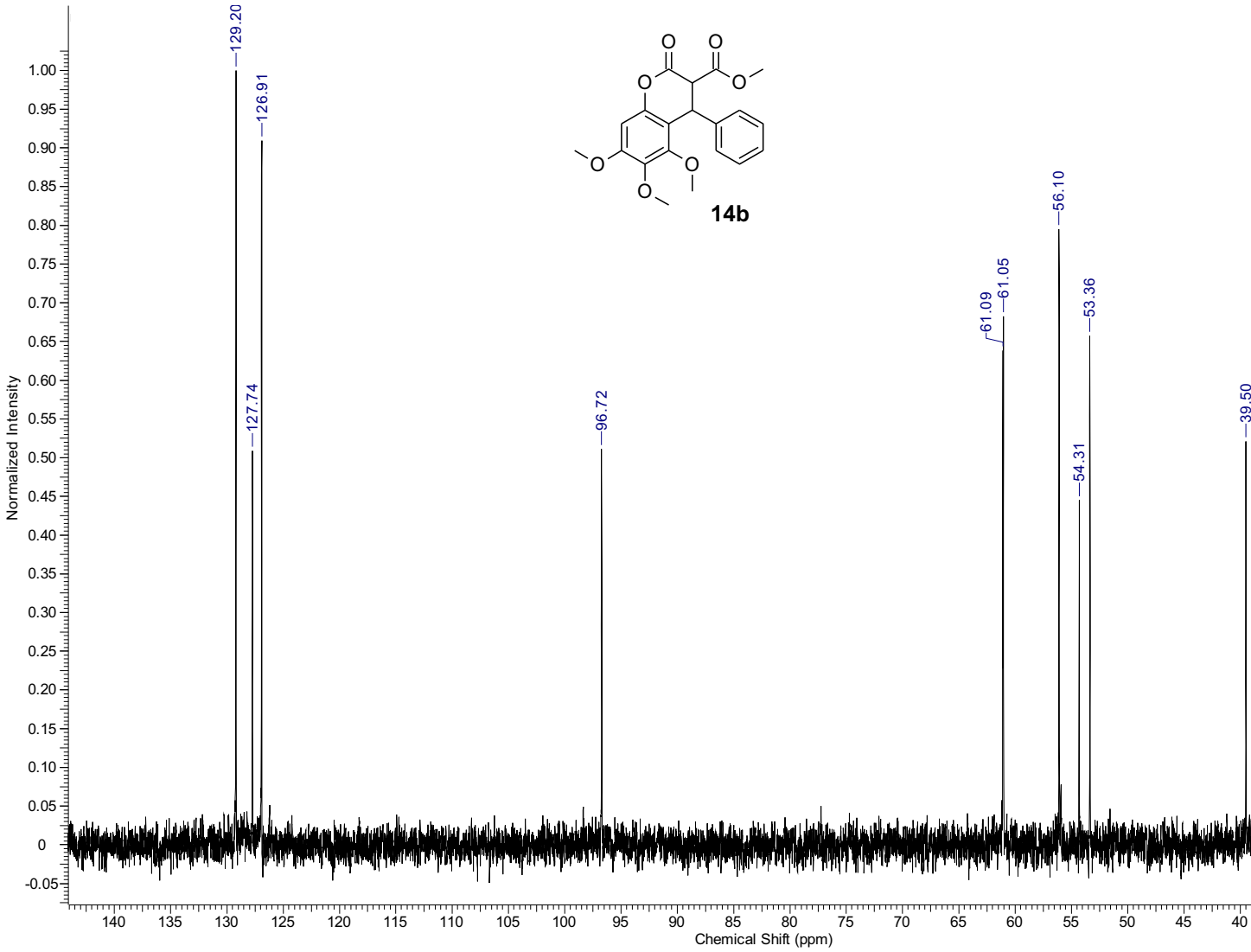
Composto 14b:



*Espectro de RMN^{1}H do composto **14b**.*

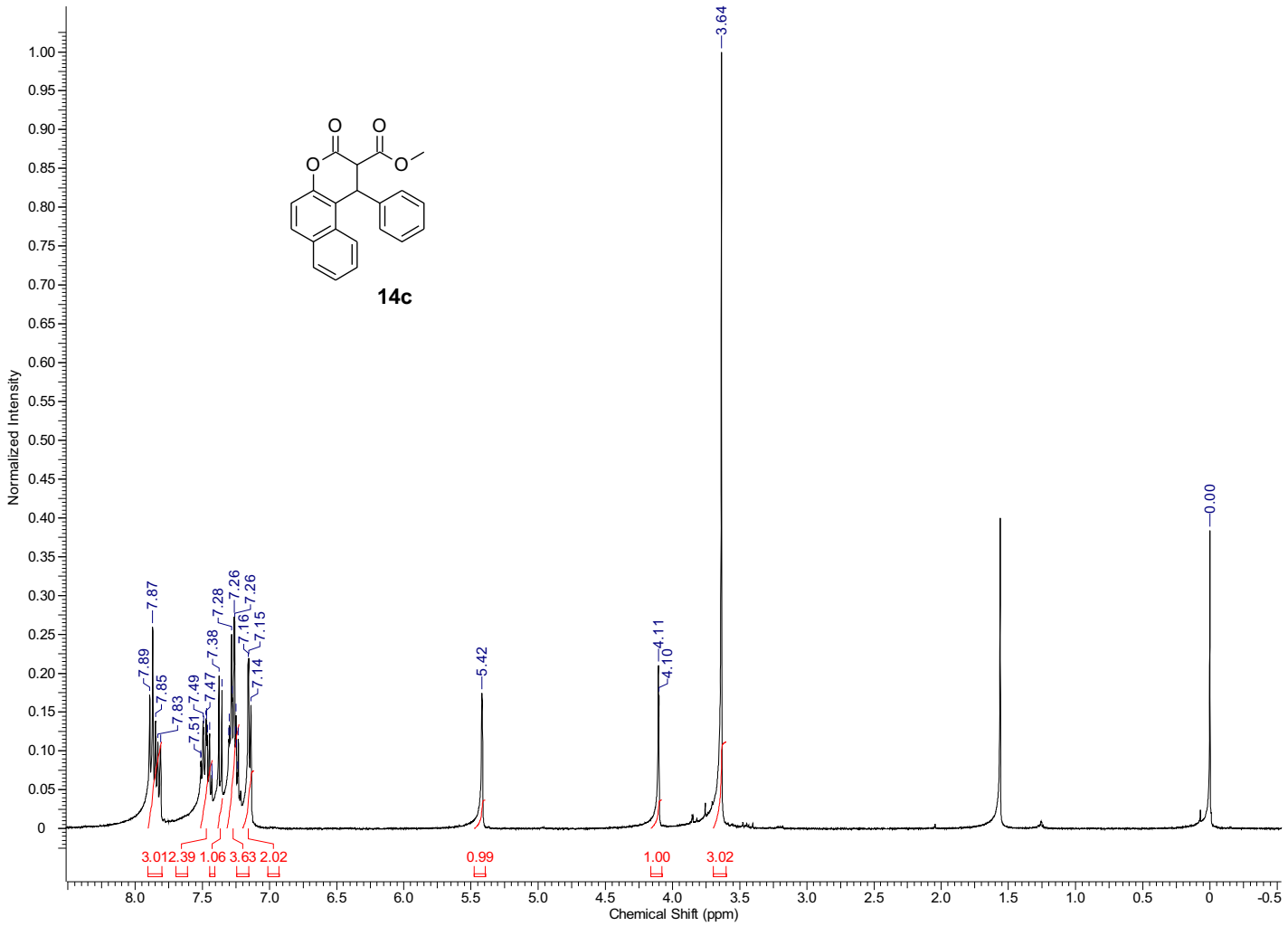


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **14b**.*

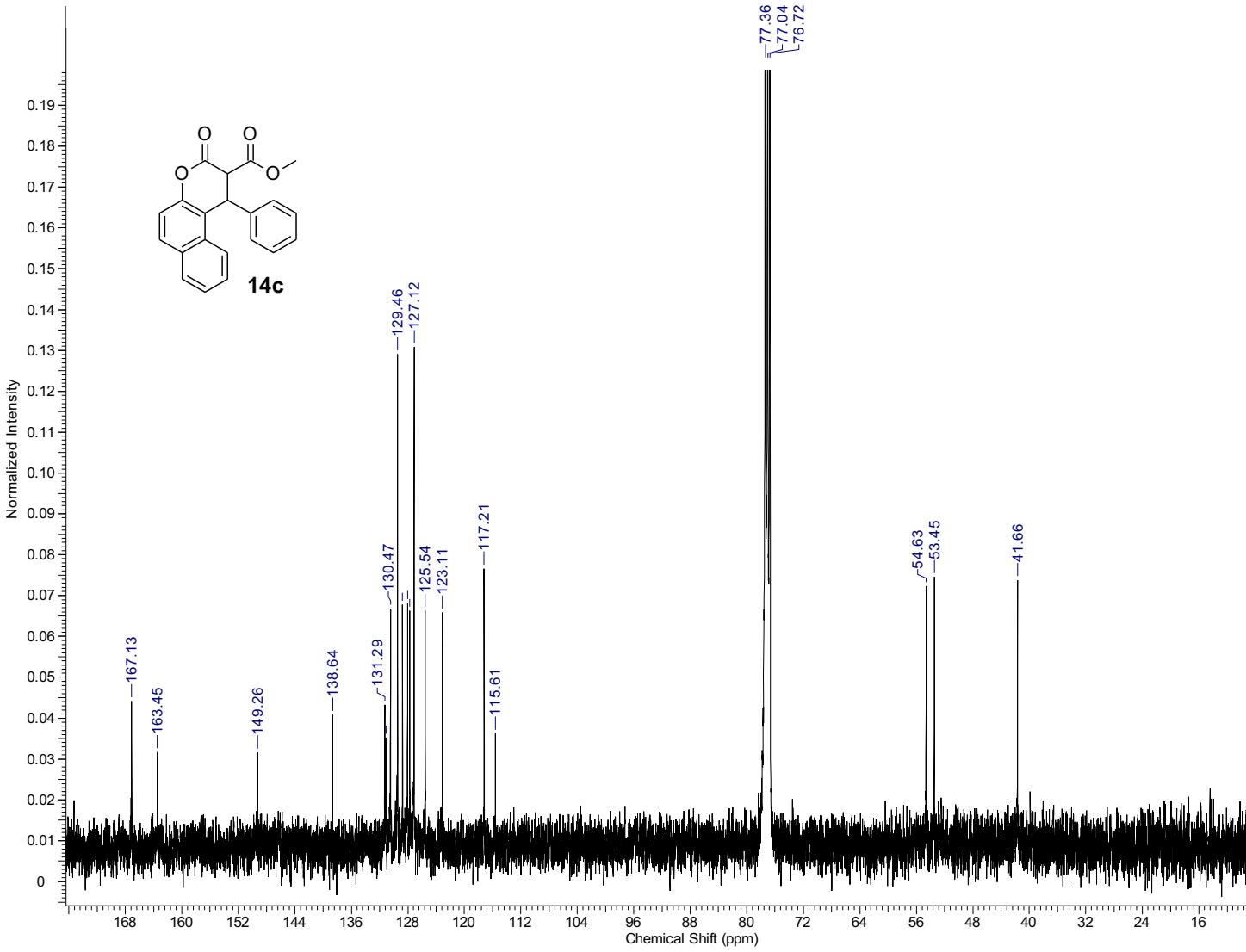


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **14b**.*

Composto 14c:

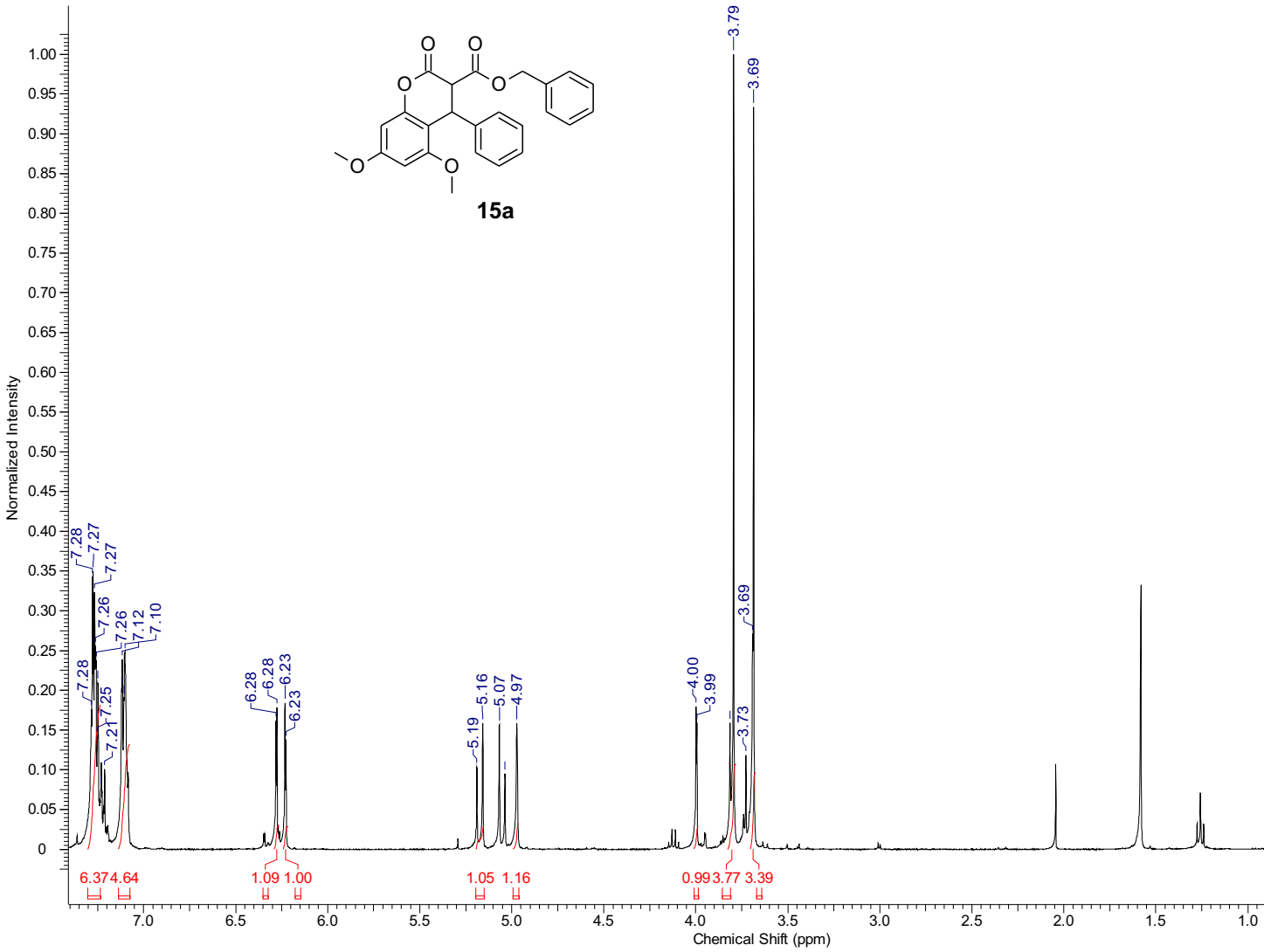


*Espectro de RMN^{1}H do composto **14c**.*

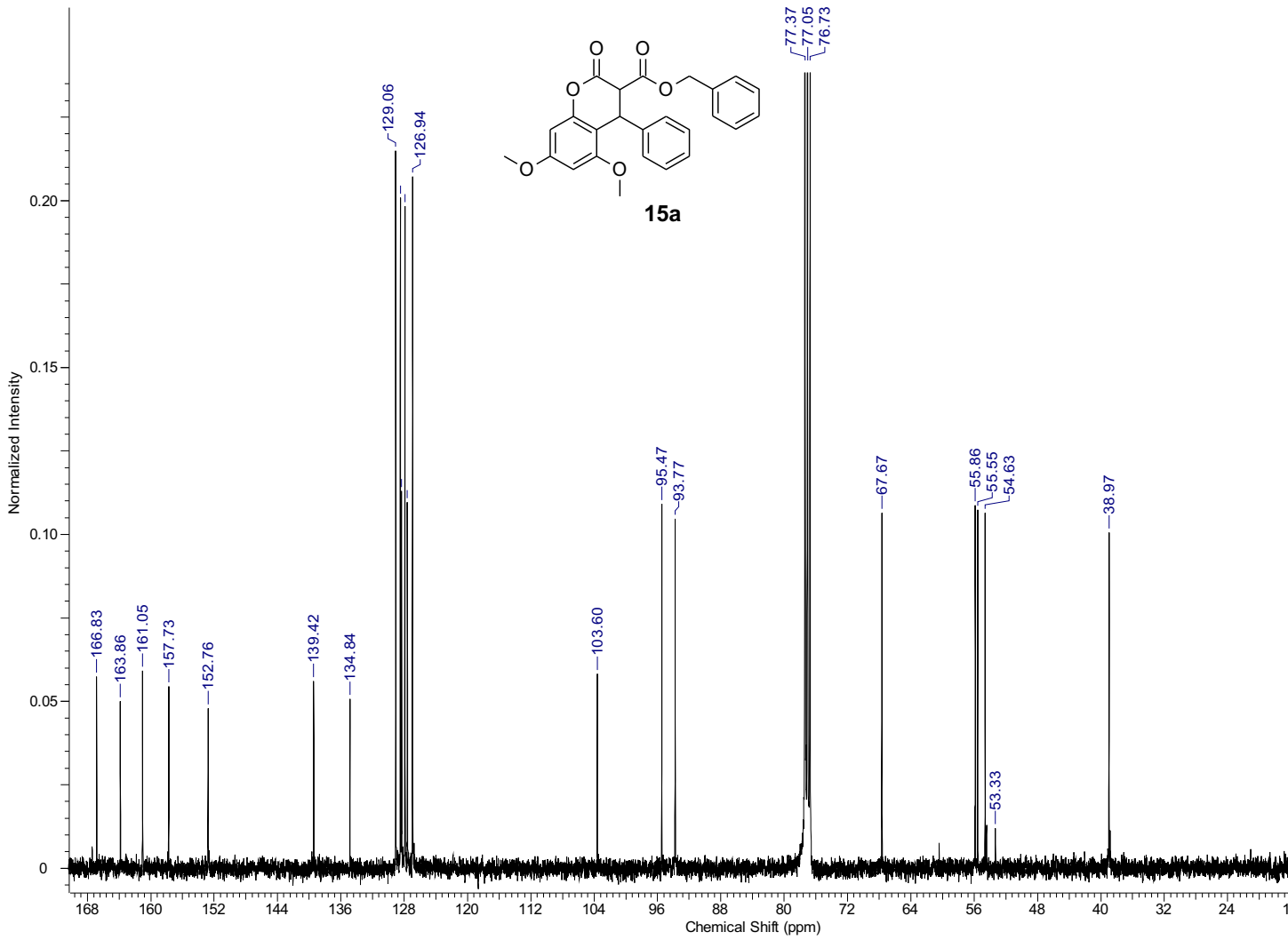


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **14c**.*

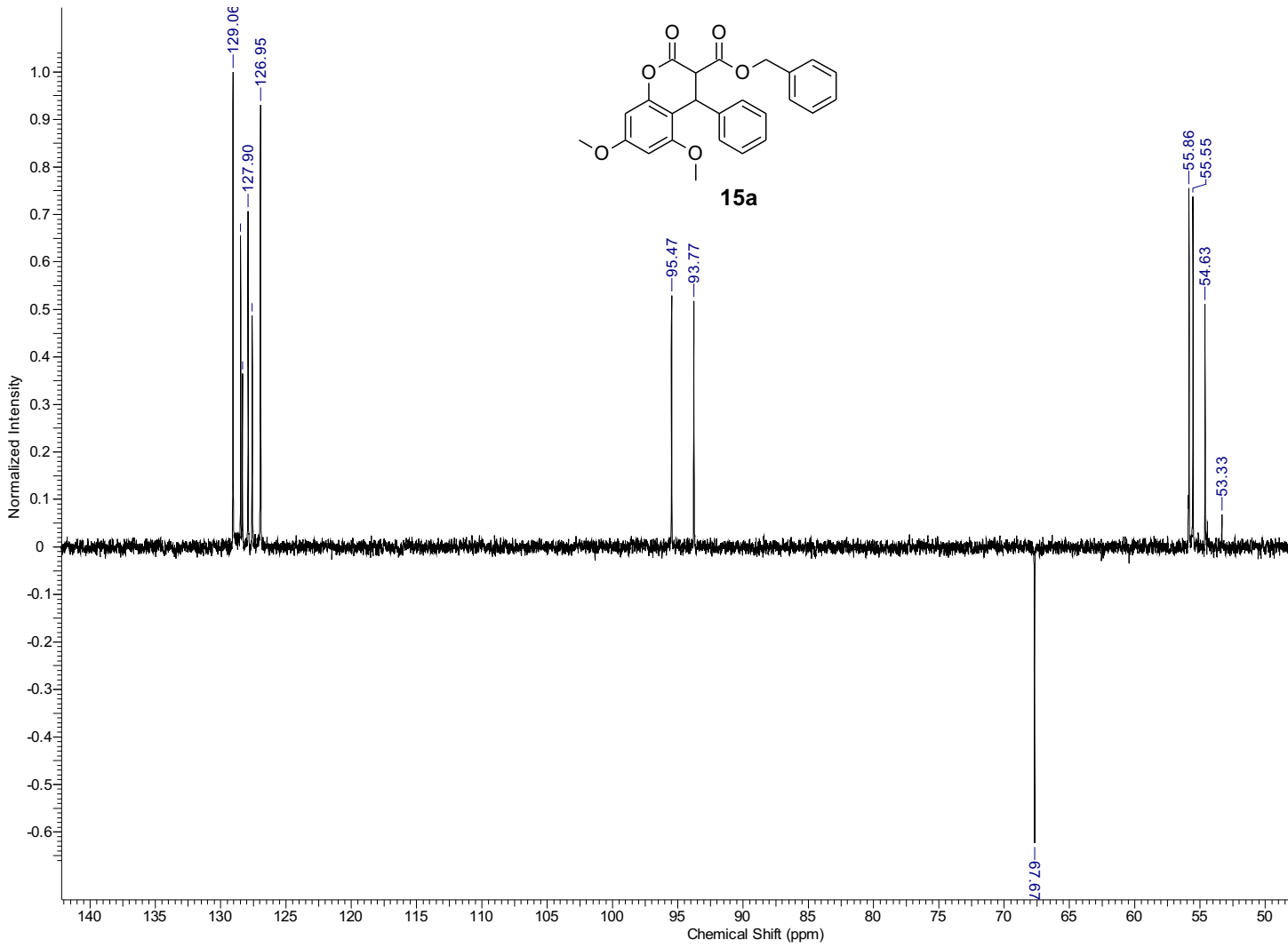
Composto 15a:



*Espectro de RMN¹H do composto **15a**.*

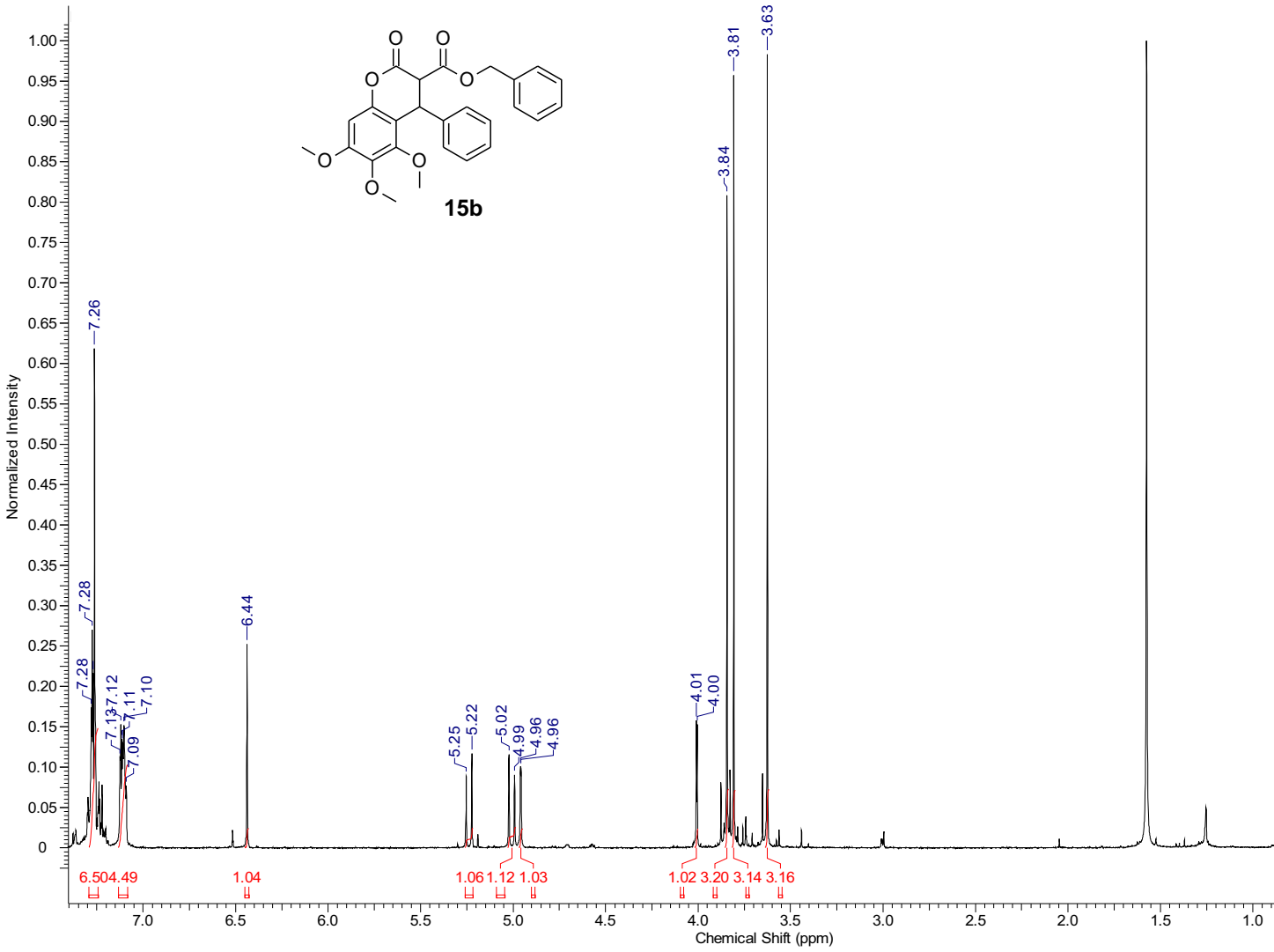


*Espectro de RMN ^{13}C do composto **15a**.*

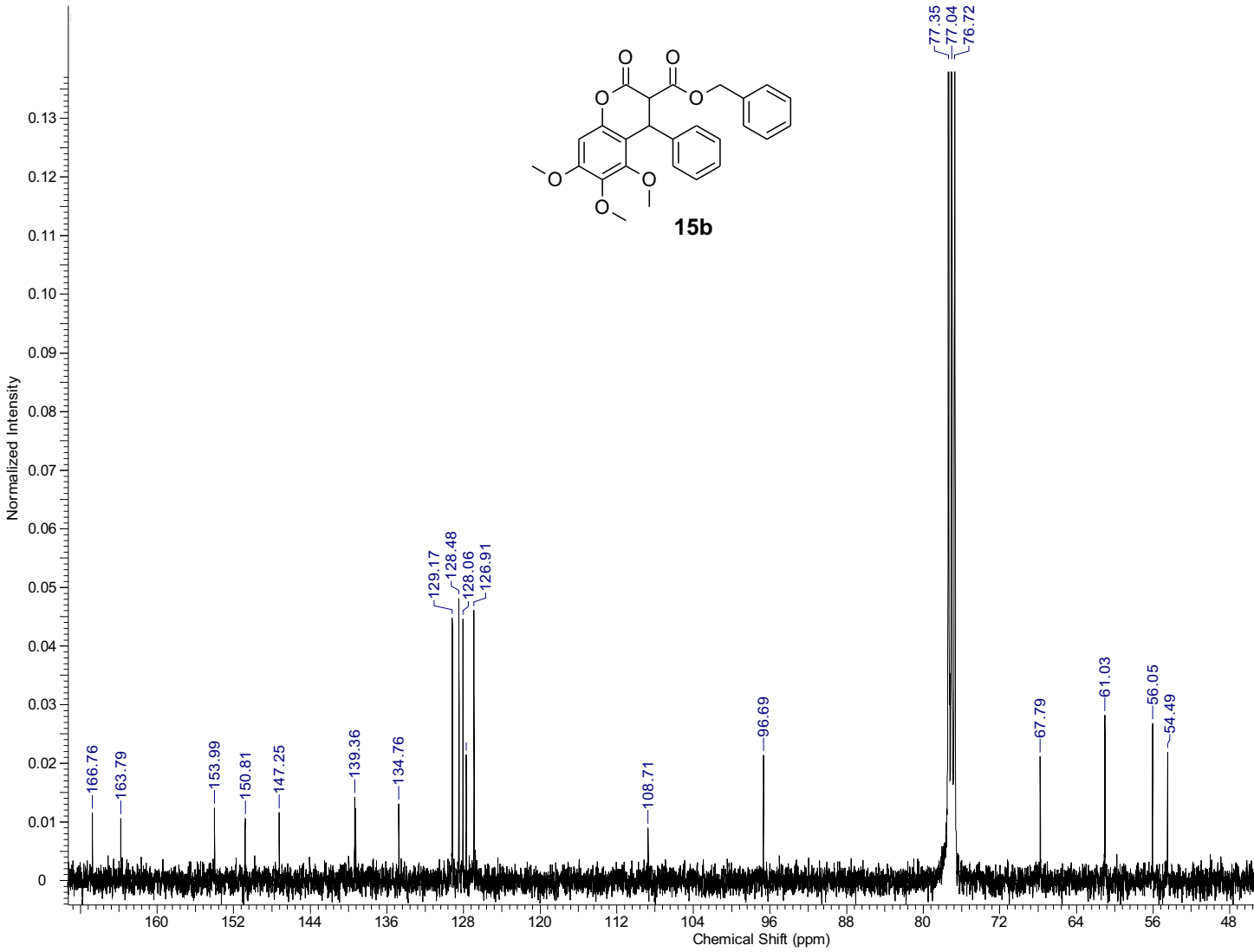


*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **15a**.*

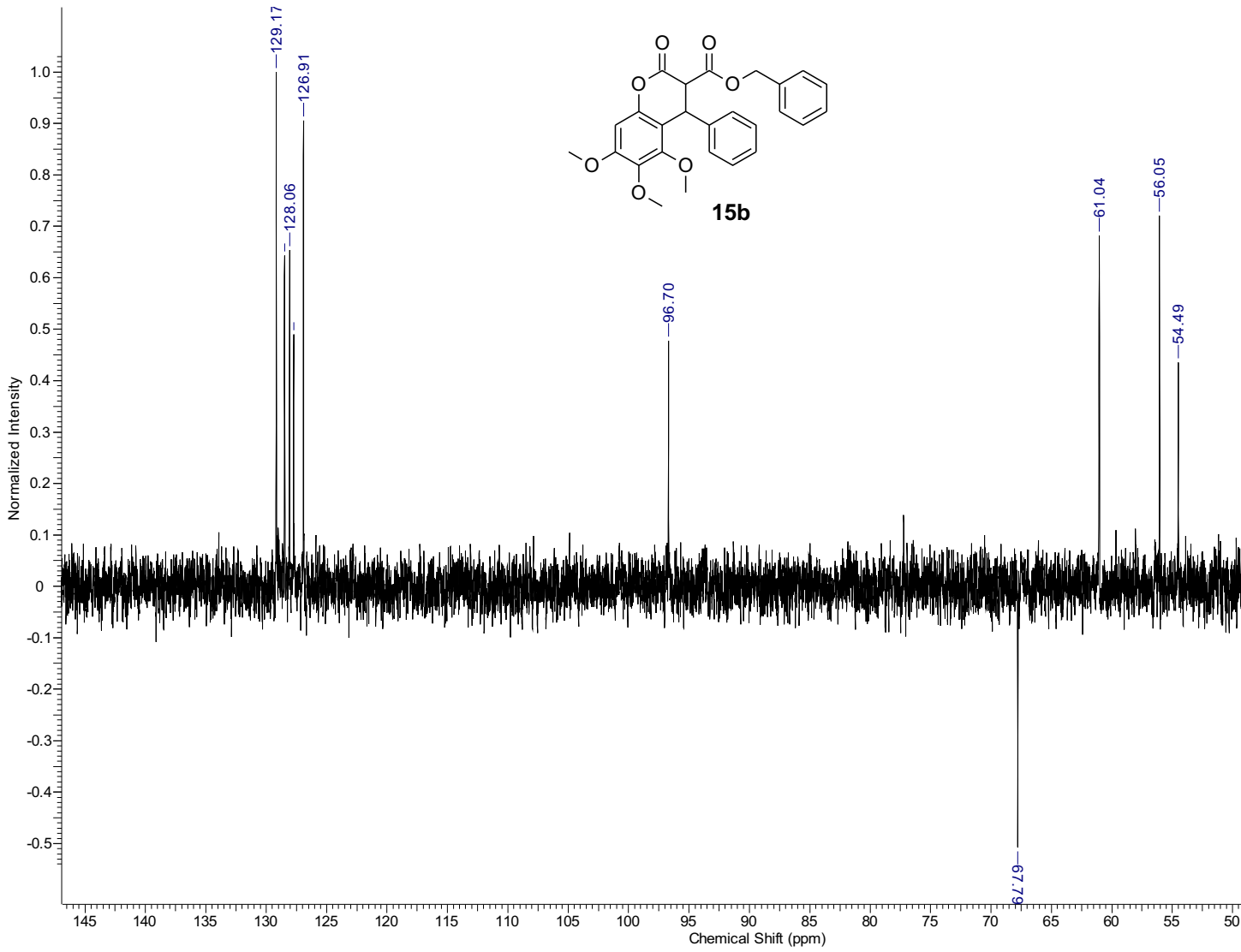
Composto 15b:



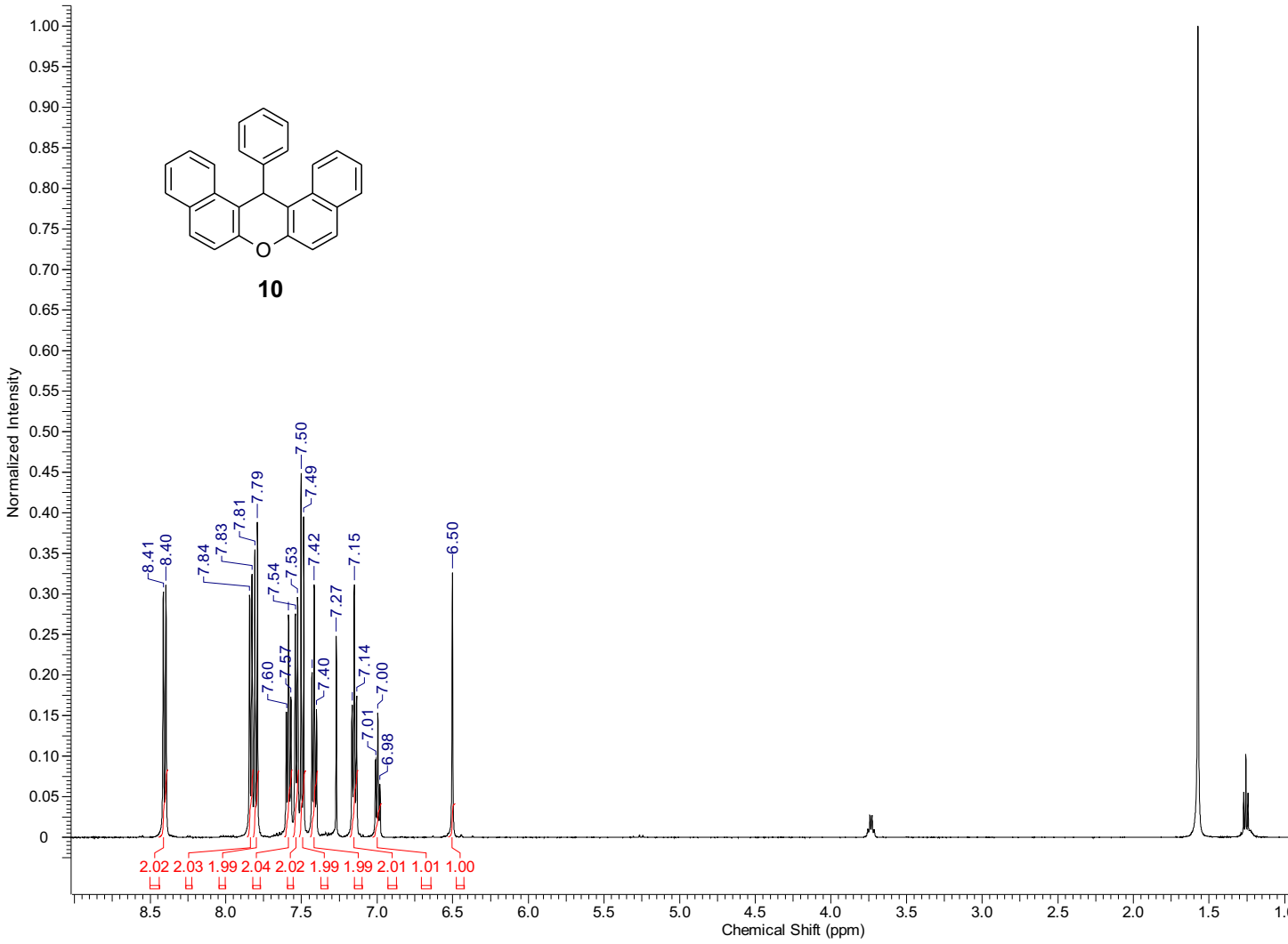
*Espectro de RMN^{1}H do composto **15b**.*



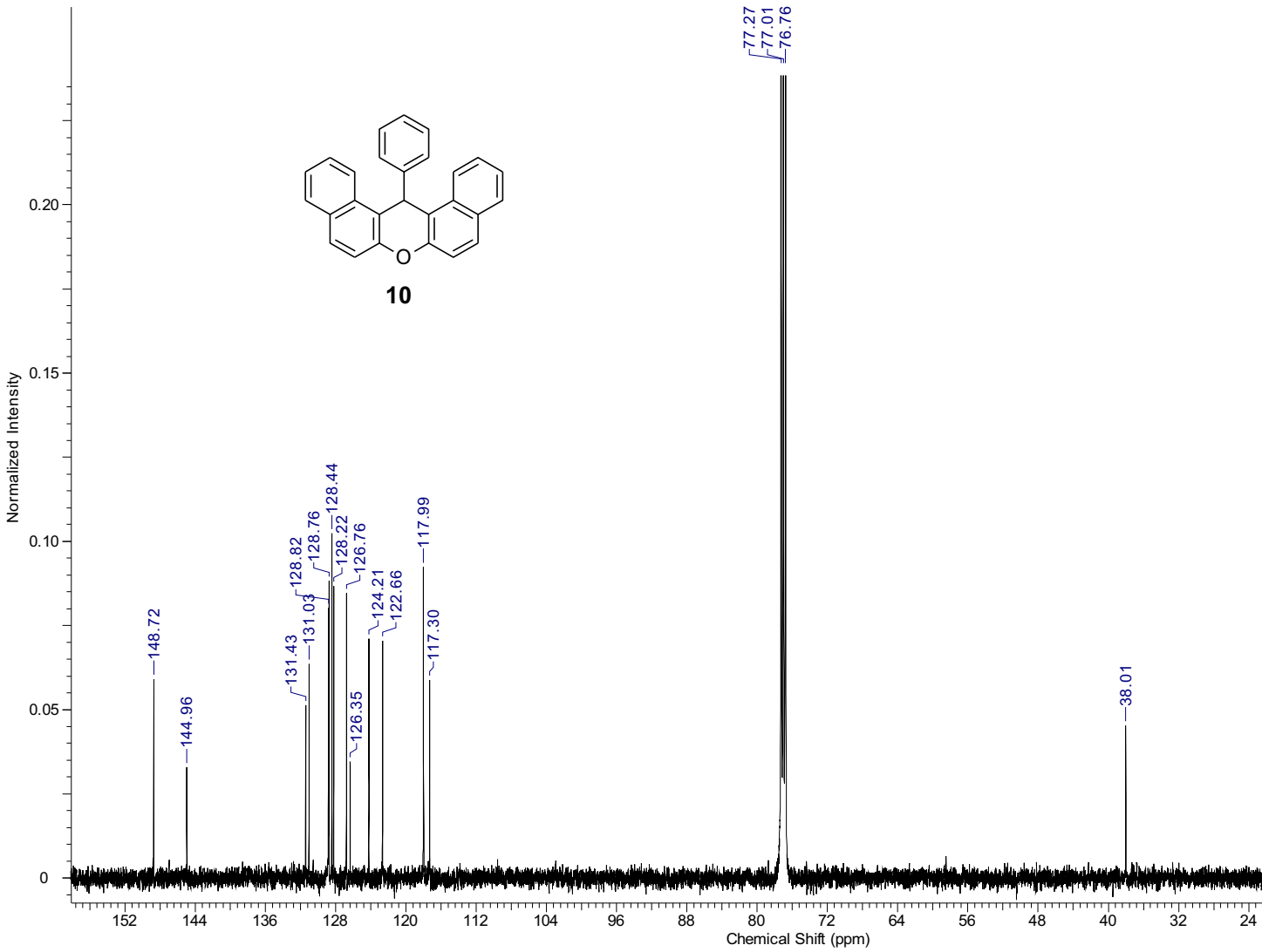
*Espectro de RMN ^{13}C do composto **15b**.*



*Espectro de RMN DEPT-135 do composto **15b**.*



*Espectro de RMN^{1}H do composto **10**.*



*Espectro de RMN ^{13}C do composto **10**.*

7.BIBLIOGRAFIA

7. Bibliografia

1. Rose, H. *Pogg. Ann.* **1844**, *63*, 317
2. Schlewtiz, J. H. In *"Niobium and Niobium Compounds"*, *Encyclopedia of Chemical Tecnology*, vol. 17, p. 43, **1996**.
3. História do Nióbio. Disponível: <http://www.cbmm.com.br/br/p/66/historia-do-niobio.aspx>. Acesso em: 27 jan. 2015.
4. Greenwood, N. N. *Catalysis Today* **2003**, *78*, 5.
5. Branco, P.M. Nióbio Brasileiro. Serviço Geológico do Brasil. Disponível em: <http://www.cprm.gov.br/publique/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=2616&sid=129>. Acesso em: 02 fev. 2015.

6. Hirao, T. *Chem. Rev.* **1997,** *97*, 2707-2724
7. Pereira Júnior, R. F. Nióbio. Departamento Nacional de Produção Mineral. Disponível em: <https://sistemas.dnpm.gov.br/publicacao/mostra_imagem.asp?IDBancoArquivoArquivo=3976>. Acesso em: 02 fev.2015.
8. Kouptsidis, J; Peters, F.; Proch, D.; Singer, W. "Niobfür TESLA" (in German). Deutsches Elektronen-Synchrotron DESY. Retrieved 2008-09-02.
9. Papp, John F. "Niobium (Columbium) and Tantalum". USGS 2006 Minerals Yearbook. Retrieved 2008-09-03.
10. Patel, Zh; Khul'ka K. *Metallurgist* **2001***, 45***,** 477.
11. Donachie, Matthew J. "*Superalloys: A Technical Guide*. ASM International." pp. 29–30. 2002.
12. Mallela, V. S.; Ilankumaran, V.; Srinivasa; R. N. *Ind. Pac. Electrophysiol J.* **2004**, *4***,** 201.
13. Lindenhovius, J. L. H.; Hornsveld, E. M.; Den Ouden, A.; Wessel, W. A. J.; Kate, H. H. J. T. *IEEE Trans. Appl. Superconductivity* **2000***, 10***,** 975.
14. Nave, Carl R. *"Superconducting Magnets"*. Georgia State University, Department of Physics and Astronomy. Retrieved 2008-11-25.
15. Glowacki, B. A.; Yan, X. -Y.; Fray, D.; Chen, G.; Majoros, M.; Shi, Y. *Physica C: Superconductivity*. **2002**, *372*, 1315.
16. Biason Gomes, M. A.; Onofre, S.; Juanto, S.; Bulhões, L. O. S. *J. Appl. Electrochem.* **1991***, 21***,** 1023.
17. Chiou, Y. L. *Thin Solid Films* **1971**, *8*, R37.
18. Grill, R.; Gnadenberge, A. *Int. J. Refrac. Metals Hard Mat.* **2006***, 24***,** 275.
19. Lacerda Jr., V.; Dos Santos, D. A.; Da Silva-Filho, L. C.; Greco, S. J.; Dos Santos, R. B. *The growing impact of niobium in organic synthesis and catalysis.* Aldrichimica Acta, **2012,** 45, 19-27.
20. Grosse, A. V.; Ipatieff, V. N. J. *Org. Chem.* **1937**, 1, 559.
21. Andrade, C. K.. Z. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 333.
22. Lacerda Jr., V.; dos Santos, D. A.; Silva-Filho, L. C.; Greco, S. J.; dos Santos, R. B. *Aldrichim. Acta* **2012**, *45*, 19.
23. a) dos Santos, W. H.; Silva-Filho, L. C. *Synthesis* **2012**, 44, 3361.b) Polo, E. C.; da Silva-Filho, L. C.; da Silva, G. V. J.; Constantino, M. G.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 763.c) da Silva, B. H. S. T.; Martins, L. M.; da Silva-Filho, L. C.; *Synlett* **2012**, *23*, 1973; d) Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; da Silva-Filho, L. C.; da Silva, G. V. J.; *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 360; e) Constantino, M. G.; da Silva-Filho, L. C.; Cunha Neto, A.; Heleno, V. C. G., da Silva, G. V. J.; Lopes, J. L. C.; *Spectrochim. Acta A*

2004, *61*, 171; f) da Silva-Filho, L. C.; Lacerda Jr., V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.;Invernize, P. R.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 14; g) Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; Invernize, P. R.; da Silva-Filho, L. C.; da Silva, G. V. J.;*Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3529; h) da Silva-Filho, L. C.; Lacerda Jr., V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.;*Synthesis* **2008**, *16*, 2527; i) Frenhe, M.; da Silva-Filho, L. C.; *Orbital Elec. J. Chem.* **2011**, *3*, 1.

24. Bartolomeu; A.A.; Menezes, M.L.; Silva-Filho, L.C.; *Efficient one-pot synthesis of 14-aryl-14H-Dibenzo [a,j] xanthene derivatives promoted by niobium pentachloride.* Chemical Papers, **2014** (online). Disponível em: http://link.springer.com/article/10.2478%2Fs11696-014-0579-8. Acesso em: 15. Jan 2015.
25. Andrade, A.; Santos, G.C.; Silva-Filho, L.C., *Synthesis of Quinoline derivatives by multicomponent reaction using niobium pentachloride as Lewis acid*. Journal of Heterocyclic Chemistry, **2014** (Online). Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhet.1980/full> Acesso em: 16. Fev 2015.
26. Martins, L.M.; Silva, B.H.S.T.; Menezes, M.L.; Silva-Filho, L.C.; *Niobium pentachloride promoted synthesis Tetrahydropiridines by multicomponent reaction*. Heterocyclic Letters. **2013,** V.3 (3), p. 307.
27. Constantino, M.G.; *Química Orgânica*, v.1, **2004**.
28. McMurry, J.; *Química Orgânica*: combo. 6ª ed. São Paulo: Cengage Learning, **2010**.
29. a) Zhu, J. Bienayme, H.; *Multicomponent Reactions.* Ed. Wiley-vch, Weinheim, **2006**. b) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schimitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321.
30. a) Isambert, N.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444. b) D'Souza, D. M.; Muller, T. J. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095.
31. Ugi, I. *J. Prackt. Chem.* **1997**, 399. 499-516.
32. a) Kappe, C. O.; Stadler, A. *Org. React.* **2004**, *63*, 1. b) Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937.
33. a) Reddy, C. S.; Raghu, M. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 775. B) Dondoni, A.; Massi, A.; Aldhoun, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7677.
34. Verkade, J. M. M.; van Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29.

35. Demisoni, G.; Faita, G.; Mella, M.; Toscanini, M.; Boiocchi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6232.
36. a) Connon, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1176. b) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 2047.
37. a) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. b) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1959***, 71*, 386.
38. a) Cordier, C.; Morton, D.; Murrison, S.; Nelson, A.; O'Leary-Steele, C. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 719. b) Kalinski, C.; lemoine, H.; Schimdt, J.; Burdack, C.; Kolb, J.; Umkehrer, *Synthesis* **2008**, *24*, 4007. c) Dondoni, A.; Massi, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 451. d) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51.
39. a) Jain, S. L.; Prasad, V. V. D. N.; Sain, B. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 499. b) Fu, N.-Y.; Yuan, Y.-F.; Cao, Z.; Wang, S.-W.; Wang, J.-T.; Peppe, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801. c) Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9075. d) Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270.
40. a) Wang, S.-X.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 388. b) Kusebauch, U.; Beck, B. Messer, K.; Herdtweck, E.; Domling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021.
41. Wang, R.; Li, B.; Huang, T.; Shi, l.; Lu, X. *Catalyzed one-pot Mannich-type reaction: three components synthesis of β-amino carbonyl compounds. Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2071.
42. Ribeiro, C. V. C.; Kaplan, M. A. C. *Quim. Nova* 2002, *25*, 533.
43. Audisio, D.; Messaoudi, S.; Brion, J. D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1046; Trost, B. M.; Toste, F. D.; Greenman, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4518.
44. Soine, T. O. *J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 231
45. a) Jung, J.-C.; Park, O.-S. *Molecules* **2009**, *14*, 4790; Hamdi, N.; Sauod, M.; Romerosa, A. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *11*, 283; b) Gudasi, K. B.; Patil, M. S.; Vadavi, R. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43,*2436; c) Marcu, M. G.; Chadli, A.; Bouhouche, I.; Catelli, M.; Neckers, L. M. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 37181; d) Spino, C.; Dodier, M.; Sotheeswaran, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3475; e) Beckley-Kartey, S. A. J.; Hotchkiss, S. A. M.; Capel, M. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1997**, *145*, 34.
46. a) Pagona, G.; Katerinopoulos, H. E.; Tagmatarchis, N. *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *516*, 76; b) Jacquemin, D.; Perpète, E. A.; Ciofini, I.; Adamo, C. *Acc. Chem. Res.*

2009, *42*, 326; c) Cho, Y. H.; Kim, J. H.; Park, S. M.; Lee, B. C.; Pyo, H. B.; Park, H. D. *J. Cosmet. Sci.* **2006**, *57*, 11; d) Ammar, H.; Fery-Forgues, S.; Gharbi, R. *Dyes Pigments* **2003**, *57*, 259.

47. a) Liu, X.; Cole, J. M.; Waddell, P. G.; Lin, T.-C.; Radia, J.; Zeidler, A. *J. Phys. Chem. A.* **2012**, *116*, 727; b) Hu, Y.; Zhong, Y.; Li, J.; Cai, L.; Li, H. *Color. Technol.* **2011**, *127*, 335; c) Takizawa, S.; Pérez-Bolívar, C.; Anzenbacher Jr., P.; Murata, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3975; d) Barooah, N.; Mohanty, J.; Pal, H.; Bhasikuttan, A. C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5055; e) Sánchez-de-Armas, R.; San-Miguel, M. A.; Oviedo, J.; Sanz, J. F. *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 194702; e) Ghatak, C.; Rao, V. G.; Mandal, S.; Sarkar, N. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 8925; f) Liu, B.; Wang, R.; Mi, W.; Li, X.; Yu, H. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 15379; g) Anufrik, S. S.; Tarkovsky, V. V.; Sazonko, G. G.; Asimov, M. M. *J. Appl. Spectr.* **2012**, *46*, 79; h) Chen, L.; Hu, T.-S.; Yao, Z.-J.;*Eur. J. Org. Chem.***2008**, 6175.

48. a) Gao, S.-T.; Li, C.; Wang, Y.; Ma, J.-J.; Wang, C.; Zhang, J.-W. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1486; b) Maheswara, M.; Siddaiah, V.; Damu, G. L. V.; Rao, Y. K., Rao, C. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *255*, 49; c) Leelavathi, P.; Kumar, S. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *240,* 99; d) Valizadeh, H.; Shockravi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3501; e) Sharma, G. V. M.; Reddy, J. J.; Lakshmi, P. S.; Krishna, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6119; f) Bahekar, S. S.; Shinde, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7999; g) Bose, D. S.; Rudradas, A. P.; Babu, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9195; h) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6305; i) Sun, J.; Ding, W.-X.; Hong, X.-P.; Zhang, K.-Y.; Zou, Y. *Chem. Nat. Comp.* **2012**, *48*, 16.

49. Donnelly, D. M. X.; Boland, G. M. *Nat. Prod. Rep.* **1995**,*12,* 321.

50. a) Zhang, X.-F.; Wang, H.-M.; Song, Y.-L.; Nie, L.-H.; Wang, L.-F.; Liu, B.; Shen, P.-P; Liu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 949; b) Yao, C.-S.; Lin, M.; Wang, L. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1053; c) Hokkanen, J.; Mattila, S.; Jaakola, L.; Pirttila, A. M.; Tolonen, A. *J. Agric. Food. Chem.* **2009**, *57*, 9437.

51. Bartolomeu, A.A.; Menezes, M.L.; da Silva-Filho, L.C. Chemical Papers, **2014**, *68*, 1593-1600.