



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



**ESTUDO DA SÍNTESE DE DERIVADOS DE CUMARINAS,  
CHALCONAS E NEOFLAVONOIDES COM POTENCIAIS  
ATIVIDADES BIOLÓGICAS**

**LEONARDO DE OLIVEIRA AGUIAR**

**SALVADOR – BAHIA**

**2023**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



**ESTUDO DA SÍNTESE DE DERIVADOS DE CUMARINAS,  
CHALCONAS E NEOFLAVONOIDES COM POTENCIAIS  
ATIVIDADES BIOLÓGICAS**

**LEONARDO DE OLIVEIRA AGUIAR**

Tese de doutorado apresentada ao programa de pós-graduação em Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do título de doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Jorge Mauricio David

Co-orientador: Silvio do Desterro Cunha

**SALVADOR – BAHIA**

**2023**



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



TERMO DE APROVAÇÃO

LEONARDO DE OLIVEIRA AGUIAR

“ESTUDO DA SÍNTESE DE DERIVADOS DE CUMARINAS, CHALCONAS E  
NEOFLAVONOÍDES COM POTENCIAIS ATIVIDADES BIOLÓGICAS”

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor(a) em Química,  
Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Jorge Maurício David Jorge mauricio David  
Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)  
Universidade Federal da Bahia

Profª. Dra. Caline Gomes Ferraz Caline Gomes Ferraz  
Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)  
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Maurício Moraes Victor Maurício Moraes Victor  
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Ademir Evangelista do Vale Ademir Evangelista do Vale  
Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)  
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Clayton Queiroz Alves Clayton Queiroz Alves  
Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)  
Universidade Estadual de Feira de Santana

Salvador, 31 de julho de 2023.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de  
Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI - UFBA.

A283 Aguiar, Leonardo de Oliveira

Estudo da síntese de derivados de cumarinas, chalconas e neoflavonoides com potenciais atividades biológicas / Leonardo de Oliveira Aguiar. – Salvador, 2023.

140 f.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Mauricio David

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia.  
Instituto de Química, 2023.

1. Química Orgânica. 2. Síntese Orgânica. 3. Flavonoides. 4. Cumarinas I. David, Jorge Mauricio. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 547

*Dedico este trabalho à minha família, em especial minha avó materna, que sempre soube que um dia eu seria doutor.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus, autor da vida, por conceder saúde para dedicar-me ao trabalho e por me ensinar todos os dias que ainda vale a pena ter fé;

À minha família, em especial aos meus pais, que sempre acreditaram no meu potencial, investiram em minha educação e me apoiaram em cada etapa. À minha avó materna (*in memoriam*), pois desde que eu era garoto, me chamava de “Doutor Leo” – no fim das contas, ela sempre esteve certa. À minha irmã, que me dá orgulho. Ao Doutor Aurélio, que acrescenta muita alegria aos nossos dias;

Ao Prof. Dr. Jorge David, que orientou este trabalho, me deu bons conselhos para toda vida, me ensinou o que é ser líder e, desde o primeiro contato, me tratou com respeito e profissionalismo. Tenho muita admiração por sua conduta honesta e maestria na ciência;

Ao Prof. Dr. Silvio Cunha, pela orientação e assistência ao longo dos últimos anos;

Aos membros da banca examinadora, por aceitarem o convite de participar desta etapa importante na minha carreira;

Aos meus amigos do IQ-UFBA, com quem dividi boas risadas, boas histórias e muito café. Deles recebi muita ajuda para desenvolver minha pesquisa, e por isso sou grato, especialmente: À Clara Ribeiro, estudante do GPPN, cuja participação e dedicação neste trabalho foram fundamentais. À Bruna Oliveira, Jennifer Pardo e Oscar Caetano, também do GPPN, pela parceria e amizade. À Daniel Filho, Eunice Cerqueira, Fabrícia Nunes, Keu Moreira, Suélem Pessanha, Thaiane Benevides e Valmore Henrique, pela amizade de longas datas.

Ao corpo docente e funcionários do IQ-UFBA, que desde a graduação contribuíram com minha formação profissional e são parte do meu dia há 10 anos.

Aos colaboradores desta pesquisa, que auxiliaram com análises espectrométricas e ensaios biológicos.

Aos colegas e estudantes da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB) campus Jequié, que me abraçaram na mais nova etapa de minha carreira.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

*“A melhor maneira de ter uma boa ideia  
é ter muitas ideias”*

*Linus Pauling*

## **RESUMO**

Flavonoides e cumarinas são definidos como classes de metabólitos especializados, presentes em plantas de diferentes famílias. A relevância do estudo com flavonoides e cumarinas se deve ao fato de que compostos destas classes apresentam diferentes atividades biológicas e farmacológicas. A diversidade e quantidade de estudos publicados anualmente com ambas as classes de compostos corroboram a importância científica destes polifenóis. Com o intuito de ampliar o conhecimento e contribuir com a literatura especializada, nesta tese de doutorado é proposta a síntese de novos derivados ésteres de cumarinas, assim como o desenvolvimento de nova metodologia de obtenção de flavonoides, em especial chalconas e neoflavonoides, para posterior investigação de suas propriedades farmacológicas. Assim, a partir da reação de Steglich adaptada segundo parâmetros da Química Verde foram preparados quinze (15) ésteres cumarínicos, com rendimentos que variaram entre 15 e 93%. Desse total, dez (10) foram sintetizados pela primeira vez. Os derivados de cumarinas foram avaliados pelo potencial citotóxico e antimicrobiano. Foram também preparados dez (10) compostos da classe de flavonoides, em estudo de reatividade de fenóis frente ao ácido cinâmico na presença de trifluoreto de boro eterato. Este estudo permitiu a obtenção de chalconas, flavanona e neoflavonoides, resultantes das diferenças estruturais dos substratos. Os rendimentos nestas sínteses variaram entre 10 e 67%.

**Palavras-chave:** Síntese Orgânica; Flavonoides; Chalconas; Neoflavonoides; Cumarinas.

## **ABSTRACT**

Flavonoids and coumarins are classes of specialized metabolites present in plants from different families. The relevance of studies concerning flavonoids and coumarins is due to the fact that these compounds present considerable biological and pharmacological activities. The diversity of studies published annually focused on both compound classes corroborate their scientific importance. In order to expand knowledge and contribute to the specialized literature, this Ph.D. thesis proposes the synthesis of new ester derivatives of coumarins, as well as the development of a new methodology for obtaining flavonoids, especially chalcones and neoflavonoids, for further investigation on their pharmacological properties. Employing Steglich reaction with greener conditions, it was prepared fifteen (15) coumarin esters, with yields between 15% and 93%. Ten (10) of them were synthesized for the first time. Coumarin derivatives were evaluated on their cytotoxic and antimicrobial potential. In addition, ten (10) compounds from the class of flavonoids were prepared in a study of different reactivity of phenols with cinnamoyl chloride in the presence of boron trifluoride etherate. This study allowed access to chalcones, flavanone, and neoflavonoids from the structural differences of substrates. Yields in this synthesis varied between 10 and 67%.

**Keywords:** Organic synthesis; flavonoids; chalcones; neoflavonoids; coumarins.

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> Etapas de biossíntese de cumarinas.....	25
<b>Esquema 2:</b> Cumarina com potencial para sonda fluorescente .....	28
<b>Esquema 3:</b> Síntese de cumarina via reação de Perkin .....	29
<b>Esquema 4:</b> Síntese de cumarina via reação de Knoevenagel.....	29
<b>Esquema 5:</b> Síntese de cumarina via reação de G. Wittig.....	30
<b>Esquema 6:</b> Síntese de cumarina via reação de Pechmann .....	30
<b>Esquema 7:</b> Síntese de éster cumarínico para investigação eletroquímica .....	37
<b>Esquema 8:</b> Síntese de ésteres cumarínicos para investigação líquido-cristalina .....	37
<b>Esquema 9:</b> Síntese de éster cumarínico halogenado.....	38
<b>Esquema 10:</b> Síntese de éster cumarínico derivado do cloreto de cinamoíla.....	38
<b>Esquema 11:</b> Síntese de diversos ésteres cumarínicos derivados do cloreto de cinamoíla .....	39
<b>Esquema 12:</b> Planejamento experimental para síntese de novos ésteres cumarínicos .....	39
<b>Esquema 13:</b> Planejamento de síntese das 4-metilhidroxycumarinas.....	41
<b>Esquema 14:</b> Mecanismo da ciclização de Pechmann .....	44
<b>Esquema 15:</b> Efeitos eletrônicos que influenciam a síntese de 4-metilhidroxycumarinas .....	46
<b>Esquema 16:</b> Planejamento de síntese dos ésteres cumarínicos .....	53
<b>Esquema 17:</b> Metodologias de Fischer e Steglich para esterificação de hidroxycumarinas.....	54
<b>Esquema 18:</b> Mecanismo da síntese de Steglich.....	54
<b>Esquema 19:</b> Propostas de reação de oxidação e de aminometilação .....	77
<b>Esquema 20:</b> Conversão 2-hidroxichalcona ( <b>157</b> ) em flavona ( <b>158</b> ) e em flavanona ( <b>159</b> ).....	82
<b>Esquema 21:</b> Biossíntese das chalconas e flavanonas .....	84
<b>Esquema 22:</b> Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt via catálise ácida para obtenção de chalconas .....	88
<b>Esquema 23:</b> Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt via catálise básica para obtenção de chalconas .....	88
<b>Esquema 24:</b> Mecanismo da reação de acilação para obtenção de chalconas .....	91
<b>Esquema 25:</b> Mecanismo genérico de acoplamento cruzado mediado por paládio.....	93
<b>Esquema 26:</b> Síntese de chalconas por reação de Sonogashira.....	94
<b>Esquema 27:</b> Síntese de chalconas por reação carbonilativa de Sonogashira .....	94
<b>Esquema 28:</b> Síntese de chalconas por reação de Suzuki variando os ácidos borônicos (A) e os cloretos de benzoíla (B).....	95
<b>Esquema 29:</b> Síntese de chalcona por reação de Suzuki.....	95
<b>Esquema 30:</b> Síntese de Vesidril® por reação de Heck-Mizoroki .....	96
<b>Esquema 31:</b> Síntese de chalcona por reação de Heck-Mizoroki .....	96
<b>Esquema 32:</b> Síntese de chalcona por rearranjo fotoquímico de Fries .....	97
<b>Esquema 33:</b> Síntese de chalcona por reação de Wittig.....	97
<b>Esquema 34:</b> Síntese de chalcona por reação de Julia-Kocienski.....	98
<b>Esquema 35:</b> Síntese de chalcona por acoplamento descarboxilativo mediado por prata .....	98
<b>Esquema 36:</b> Mecanismo proposto de acoplamento descarboxilativo mediado por prata.....	99
<b>Esquema 37:</b> Síntese de neoflavonoides utilizando ácido trifluoroacético .....	100
<b>Esquema 38:</b> Síntese de 2'-hidroxichalconas por acilação mediada por BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> .....	103
<b>Esquema 39:</b> Síntese de chalconas e neoflavonoides mediada por BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> .....	104
<b>Esquema 40:</b> Rota sintética para acessar chalconas, flavanona e neoflavonoides .....	105
<b>Esquema 41:</b> Mecanismo de formação de cloreto de acila utilizando TCCA.....	106
<b>Esquema 42:</b> Síntese do composto <b>299</b> .....	107
<b>Esquema 43:</b> Síntese do composto <b>179</b> .....	108

<b>Esquema 44:</b> Síntese do composto <b>319</b> .....	110
<b>Esquema 45:</b> Síntese dos compostos <b>320 e 321</b> .....	112
<b>Esquema 46:</b> Mecanismo de formação dos neoflavonoides e éster precursor .....	114
<b>Esquema 47:</b> Síntese do composto <b>325</b> .....	114
<b>Esquema 48:</b> Síntese do composto <b>326</b> .....	116
<b>Esquema 49:</b> Síntese dos compostos <b>327 e 328</b> .....	117
<b>Esquema 50:</b> Síntese do composto <b>329</b> .....	119

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Grupos de metabólitos especializados.....	17
<b>Figura 2:</b> Estruturas de produtos naturais preparados por síntese total no Brasil .....	19
<b>Figura 3:</b> compostos híbridos classificados por estrutura química.....	20
<b>Figura 4:</b> Categorias de moléculas híbridas segundo modos de ação .....	20
<b>Figura 5:</b> Projetos de pesquisa elaborados para o período de doutoramento .....	22
<b>Figura 6:</b> Cumarinas de origem natural.....	24
<b>Figura 7:</b> Cumarinas e propriedades fotofísicas.....	27
<b>Figura 8:</b> Estrutura da varfarina .....	32
<b>Figura 9:</b> Estrutura da novobiocina .....	33
<b>Figura 10:</b> Estrutura da angelicina .....	33
<b>Figura 11:</b> Estrutura da columbianetina .....	33
<b>Figura 12:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>25</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	48
<b>Figura 13:</b> Espectro na região do infravermelho do composto <b>25</b> [modo ATR] .....	49
<b>Figura 14:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>70</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	49
<b>Figura 15:</b> Espectro na região do infravermelho do composto <b>70</b> [modo ATR] .....	50
<b>Figura 16:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>71</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	51
<b>Figura 17:</b> Espectro na região do infravermelho do composto <b>71</b> [modo ATR] .....	51
<b>Figura 18:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>92</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	56
<b>Figura 19:</b> Espectro de massas de alta resolução, modo positivo, do composto <b>92</b> .....	56
<b>Figura 20:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>116</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	58
<b>Figura 21:</b> Espectro de massas de alta resolução do composto <b>116</b> .....	58
<b>Figura 22:</b> Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>84</b> [500MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ (ppm)].....	59
<b>Figura 23:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>78</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	61
<b>Figura 24:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>80</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	62
<b>Figura 25:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>81</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	63
<b>Figura 26:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>84</b> [500MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ (ppm)].....	64
<b>Figura 27:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>86</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	65
<b>Figura 28:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto <b>86</b> .....	65
<b>Figura 29:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>88</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	66
<b>Figura 30:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto <b>88</b> .....	66
<b>Figura 31:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>89</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	67
<b>Figura 32:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>90</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	68
<b>Figura 33:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto <b>90</b> .....	68
<b>Figura 34:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>92</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	69
<b>Figura 35:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto <b>92</b> .....	69
<b>Figura 36:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>110</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	70
<b>Figura 37:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo negativo) do composto <b>110</b> .....	70
<b>Figura 38:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>112</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	71
<b>Figura 39:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo negativo) do composto <b>112</b> .....	71
<b>Figura 40:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>114</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	72
<b>Figura 41:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo negativo) do composto <b>114</b> .....	73
<b>Figura 42:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>116</b> [500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\delta$ (ppm)].....	74
<b>Figura 43:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo negativo) do composto <b>116</b> .....	74
<b>Figura 44:</b> Viabilidade celular em diferentes concentrações para o composto <b>114</b> .....	75
<b>Figura 45:</b> Viabilidade celular em diferentes concentrações para o composto <b>116</b> .....	76
<b>Figura 46:</b> Estruturas representativas dos principais subgrupos de flavonoides .....	79

<b>Figura 47:</b> Estrutura básica da chalcona.....	81
<b>Figura 48:</b> Estruturas de flavanonas <b>152</b> e <b>161</b> e suas formas glicosiladas <b>160</b> e <b>162</b> .....	82
<b>Figura 49:</b> Estrutura de chalcona com propriedade antibacteriana .....	85
<b>Figura 50:</b> Folhas de <i>Humulus lupulus</i> L. e estrutura do xanthohumol <b>97</b> .....	86
<b>Figura 51:</b> Estruturas da florizina, empagliflozina e dapagliflozina .....	86
<b>Figura 52:</b> Estrutura da soforaflavanona G ( <b>177</b> ).....	86
<b>Figura 53:</b> Metodologias de síntese de chalconas .....	87
<b>Figura 54:</b> Esquemas genéricos das reações catalisadas por paládio .....	93
<b>Figura 55:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>299</b> [500MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ (ppm)] .....	108
<b>Figura 56:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto <b>299</b> .....	108
<b>Figura 57:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>318</b> [500MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ (ppm)] .....	109
<b>Figura 58:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto <b>318</b> .....	110
<b>Figura 59:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>319</b> [500MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ (ppm)] .....	111
<b>Figura 60:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto <b>319</b> .....	111
<b>Figura 61:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>320</b> [500MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ (ppm)] .....	112
<b>Figura 62:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto <b>320</b> .....	113
<b>Figura 63:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>321</b> [500MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ (ppm)] .....	113
<b>Figura 64:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto <b>321</b> .....	114
<b>Figura 65:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>325</b> [500MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ (ppm)] .....	115
<b>Figura 66:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto <b>325</b> .....	115
<b>Figura 67:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>326</b> [500MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ (ppm)] .....	116
<b>Figura 68:</b> Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto <b>326</b> .....	117
<b>Figura 69:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>327</b> [500MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ (ppm)] .....	118
<b>Figura 70:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>328</b> [500MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ (ppm)] .....	118
<b>Figura 71:</b> Ampliação do espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>329</b> [500MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ (ppm)] .....	119

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Variações de metodologia da reação de Pechmann.....	31
<b>Tabela 2:</b> Rendimentos das 4-metilhidroxicumarinas via reação de Pechmann.....	45
<b>Tabela 3:</b> Metodologias para síntese dos compostos <b>68</b> e <b>69</b> .....	46
<b>Tabela 4:</b> Medidas de fusão dos compostos, em comparação aos substratos .....	47
<b>Tabela 5:</b> Dados de caracterização dos compostos <b>25</b> , <b>70</b> e <b>71</b> .....	52
<b>Tabela 6:</b> Valores de pKa das hidroxycumarinas.....	57
<b>Tabela 7:</b> Rendimentos e medidas de fusão dos ésteres cumarínicos .....	60
<b>Tabela 8:</b> Dados de fusão dos reagentes utilizados na esterificação.....	61
<b>Tabela 9:</b> Valores de CIM para os compostos com melhor atividade antimicrobiana .....	76
<b>Tabela 10:</b> Sistemas catalíticos usados em reações de Claisen-Schmidt para síntese de chalconas .....	89
<b>Tabela 11:</b> Chalconas obtidas por metodologias de acilação.....	92
<b>Tabela 12:</b> Dados de caracterização dos produtos flavonoides .....	120

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	17
<b>DELIMITAÇÃO DO TEMA</b> .....	21
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	23
<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	24
ASPECTOS ESTRUTURAIS DAS CUMARINAS-----	27
SÍNTESE QUÍMICA DE CUMARINAS -----	29
PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DE CUMARINAS -----	31
RELEVÂNCIA DOS ESTUDOS SOBRE CUMARINAS -----	34
<b>OBJETIVOS</b> .....	36
OBJETIVOS ESPECÍFICOS -----	36
<b>ROTA SINTÉTICA PROPOSTA</b> .....	37
<b>ETAPA EXPERIMENTAL</b> .....	40
REAGENTES E INSTRUMENTAÇÃO-----	40
METODOLOGIA-----	41
<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	44
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO -----	44
ENSAIO DE VIABILIDADE CELULAR-----	75
ENSAIO ANTIMICROBIANO -----	76
<b>CONCLUSÕES</b> .....	77
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	78
<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	79
ASPECTOS GERAIS DAS CHALCONAS E FLAVANONAS-----	80
RELEVÂNCIA DOS ESTUDOS SOBRE CHALCONAS E FLAVANONAS -----	83
BIOSSÍNTESE DE CHALCONAS E FLAVANONAS-----	84
ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE CHALCONAS E FLAVANONAS-----	85
SÍNTESE DE CHALCONAS E DERIVADOS -----	87
<i>CONDENSAÇÃO DE CLAISEN-SCHMIDT</i> .....	87
<i>ACILAÇÃO EM ANÉIS AROMÁTICOS</i> .....	91
<i>REAÇÕES DE ACOPLAMENTO MEDIADAS POR PALÁDIO</i> .....	92
<i>OUTRAS METODOLOGIAS</i> .....	96
ASPECTOS GERAIS DE NEOFLAVONOIDES -----	99
<b>OBJETIVOS</b> .....	101
OBJETIVOS ESPECÍFICOS -----	101

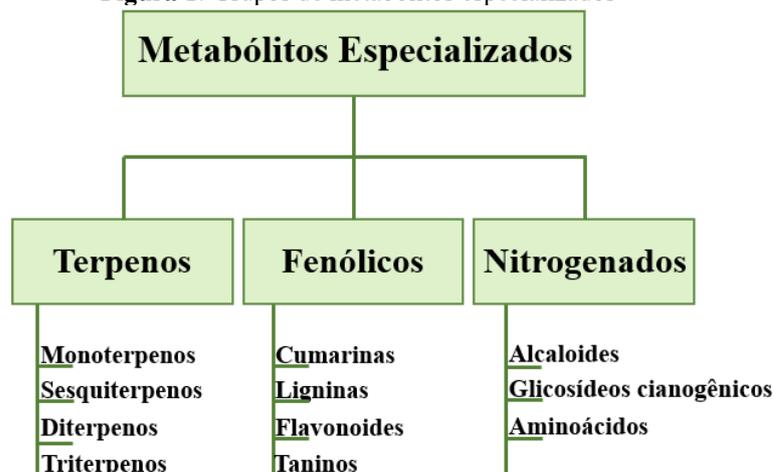
<b>ETAPA EXPERIMENTAL</b> .....	102
REAGENTES E INSTRUMENTAÇÃO-----	102
METODOLOGIA-----	103
<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	106
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO -----	106
<b>CONCLUSÕES</b> .....	122
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	123
<b>ANEXOS</b> .....	138
ARTIGO DE REVISÃO ( <i>Biocatalysis and Biotransformation</i> )-----	138
ARTIGO ASSUNTOS GERAIS ( <i>Química Nova</i> ) -----	139

## INTRODUÇÃO GERAL

Por milênios, a Natureza tem provido incontáveis compostos químicos decorrentes de processos evolucionários e de adaptação ambiental. A diversidade química e composição destes compostos em plantas, microrganismos e animais variam de acordo com as espécies, e dão forma à pluralidade de vida. A relação do ser humano com a Natureza não é moderna, de tal maneira que o uso de plantas começou nas antigas civilizações, por volta de 2600 a.C., e até os dias atuais são utilizados pelos princípios terapêuticos e nutricionais. A Química dos Produtos Naturais é um campo de pesquisa focado no estudo destas pequenas moléculas, que devem possuir essencialmente massas moleculares menores que 3000 Da, também denominados metabólitos especializados (CHEVRETTE et al., 2020; LI; LOU; QI, 2022). Neste cenário, ainda existe muito interesse na descoberta e prospecção dos metabólitos devido à grande diversidade estrutural e pelo potencial na saúde humana.

A química moderna de isolamento de produtos naturais teve início com a obtenção da morfina a partir do ópio (*Papaver somniferum*, Papaveraceae) em 1806, inaugurando uma nova era de estudos sobre a composição química das plantas. Existem inúmeros tipos de metabólitos, produzidos por processos químicos em cadeia formados a partir de um precursor. Estes processos são denominados rotas biossintéticas. Conforme apresentado na Figura 1, três grandes grupos compõem os metabólitos especializados: os fenólicos, terpenos e os compostos contendo nitrogênio (TWAJJ; HASAN, 2022).

Figura 1: Grupos de metabólitos especializados



No meio natural, os metabólitos especializados são responsáveis por modular as interações entre espécies, atuando na comunicação, defesa, regulação e evolução de um

organismo. Quando isolados, podem apresentar propriedades biológicas com interesse humano, tais como anti-inflamatória, anticâncer, antimicrobiana e inibidora enzimática, por exemplo. Portanto, a pesquisa na área da Química dos Produtos Naturais contempla uma parte importante da ciência, pois estuda a composição química de amostras biológicas, as rotas biossintéticas, a correlação entre a diversidade biológica de plantas e microrganismos com a diversidade química dos metabólitos por eles produzidos, e as propriedades destes metabólitos (CRAWFORD; TANG; HERZON, 2021).

A arte de construir moléculas é outro tópico importante da ciência química. A Síntese Orgânica é uma área de investigação cujo propósito é criar e preparar substâncias cujo elemento majoritário seja carbono. As estratégias e tecnologias para este fim têm crescido nos últimos anos, e novos compostos orgânicos são comumente reportados na literatura, com finalidades diversas, que variam desde a aplicação como fármacos (ou candidatos a fármacos), pigmentos, cosméticos, agroquímicos e como materiais tecnológicos. Fazem parte da pesquisa em Síntese Orgânica investigar a reatividade de uma estrutura química, descobrir ou criar metodologias, propor novos padrões de arquitetura molecular, investigar aplicações para os produtos, melhorar eficiência de reação e otimizar parâmetros econômicos e de sustentabilidade (NICOLAOU, 2004).

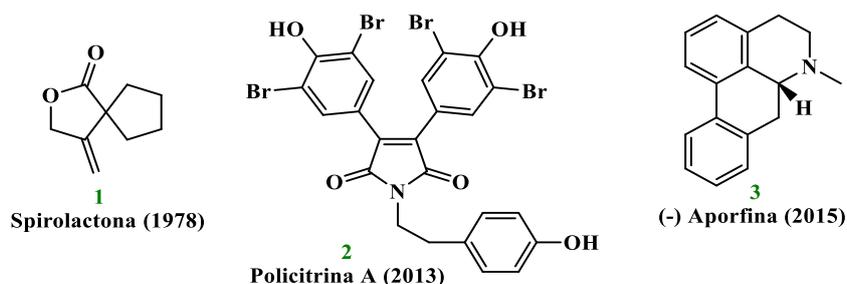
Devido às características de diversidade química e potencial biológico, os produtos naturais são ponto de partida na grande maioria das rotas de síntese química que almejam obter análogos ou derivados. A síntese de produtos naturais engloba conhecimentos das áreas de Síntese Orgânica e Produtos Naturais, com início marcado pela síntese da ureia por Friedrich Wöhler em 1828. Atualmente, os estudos em síntese total ou parcial – também conhecida como semissíntese – possuem grandes aplicações, reforçando a ideia de que não somente a Natureza pode fornecer compostos com diversidade e complexidade estrutural, e propriedades eficientes (MAIER, 2015).

Fato interessante que favorece a síntese dos produtos naturais em detrimento da sua prospecção é que o processo de isolamento depende da disponibilidade da fonte, das concentrações dos compostos e da variabilidade por questões sazonais e de ação humana (GOBBO-NETO; LOPES, 2007). Esta relação permitiu que a síntese orgânica contribuísse para o advento das indústrias farmacêuticas (NICOLAOU, 2014).

O fim do século passado foi marcado por avanços expressivos no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, com mais elegância, praticidade e

eficiência. Cientistas renomados na área da Química Orgânica já foram laureados com o prêmio Nobel, por seus estudos em Síntese Orgânica e em Produtos Naturais. Alguns deles são: Hermann Emil Fischer (1902 – síntese de purina e açúcar), Hans Fischer (1930 – estudos com hemina e clorofila), Sir Robert Robinson (1947 – estudos focados em alcaloides), Robert Burns Woodward (1965 – síntese orgânica), Elias James Corey (1990 – síntese orgânica), Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki (2010 – reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio), Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal e K. Barry Sharpless (2022 – química *click*) (NOBEL PRIZE, 2023). O Brasil tem contribuído expressivamente com a síntese de produtos naturais, e em quase meio século de bastante produtividade, compostos como  $\beta$ -metileno- $\chi$ -spirolactona (**1**, 1978), policitrina A (**2**, 2013) e (-)-aporfina (**3**, 2015) foram preparados por cientistas brasileiros (VICTOR, 2017).

**Figura 2:** Estruturas de produtos naturais preparados por síntese total no Brasil



Se o passado rendeu inúmeros reconhecimentos aos estudos em Química Orgânica, o futuro ainda segue bastante promissor. Em levantamento bibliográfico atual, alguns dos conceitos mais amplamente estudados na Síntese Orgânica (ou relacionados à área) são: síntese regioseletiva, ativação de ligação carbono-hidrogênio, reações de ciclização, formação de compostos heterocíclicos fundidos (moléculas híbridas), síntese *one-pot*, materiais fluorescentes, catálise, estrutura molecular, cristalinidade, adsorção, relação estrutura-atividade, *molecular docking*, agentes antibacterianos e citotoxicidade. Tópicos emergentes em Química Orgânica, sugeridos pelo mesmo levantamento são: catálise enzimática, fotocatalise e Química Verde (YUE et al., 2023).

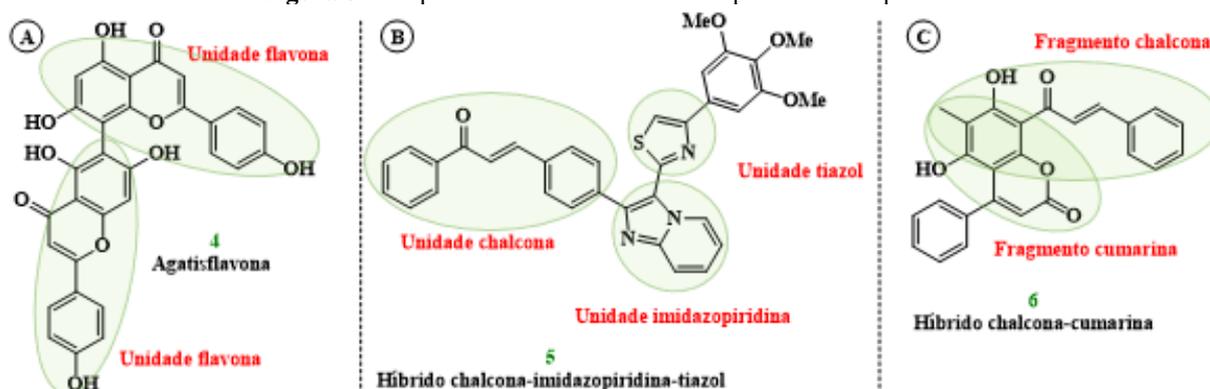
Neste contexto, a filosofia da Química Verde, também conhecida como Química limpa, estabelece princípios que devem ser seguidos pela comunidade científica, regendo os novos projetos de pesquisa em Síntese Orgânica e em Produtos Naturais, bem como em atividades de ensino ou quaisquer experimentos na área da Química, em respeito ao meio ambiente. Alguns destes princípios orientam que: se deve prevenir a formação de

resíduos, os métodos sintéticos devem ter máxima economia atômica, os reagentes e produtos devem possuir baixa toxicidade à vida humana e ao ambiente, e as metodologias devem possuir poucas etapas (POLIAKOFF et al., 2002; SILVA; LACERDA; JUNIOR, 2005).

Como tema em moda na Química Orgânica, as moléculas híbridas surgem como conceito inovador de combinar parcial ou totalmente estruturas de moléculas a fim de serem criadas entidades químicas com novas ou melhores propriedades (MEUNIER, 2008). Produtos naturais formados por duas subestruturas idênticas também são considerados compostos híbridos, por exemplo, um biflavonoide (Figura 3A). Em termos de estrutura química, moléculas híbridas podem ser classificadas em dois grupos (MAIER, 2015):

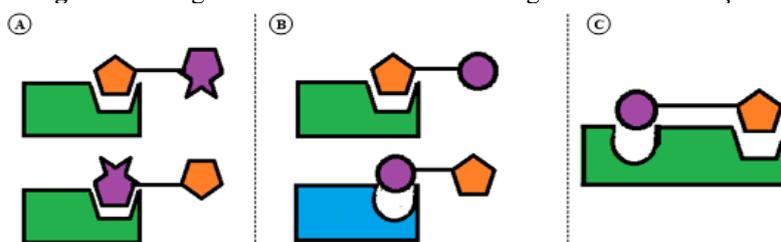
- Formadas por unidades completas – Figura 3B (SUMA et al., 2020)
- Formadas por fragmentos – Figura 3C (WEI; RUAN; ZHANG, 2016)

**Figura 3:** compostos híbridos classificados por estrutura química



Em termos de modo de ação, as categorias para moléculas híbridas com potenciais atividades biológicas são (MAIER, 2015): ambas as partes possuem o mesmo alvo (não necessariamente o mesmo sítio ativo – Figura 4A); cada parte possui alvos distintos (Figura 4B); ambas as partes se ligam ao mesmo alvo via sítios relativamente próximos (Figura 4C).

**Figura 4:** Categorias de moléculas híbridas segundo modos de ação



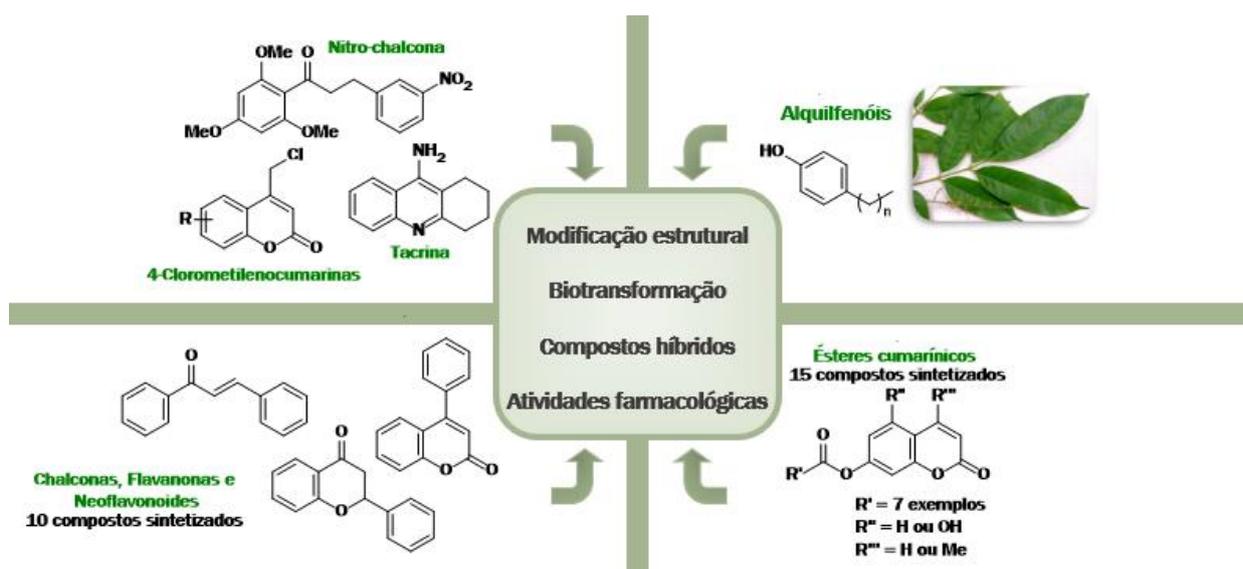
## DELIMITAÇÃO DO TEMA

O projeto inicial de pesquisa para o doutoramento do autor deste manuscrito incluía a síntese de compostos inéditos bioativos, o isolamento de compostos orgânicos a partir de materiais vegetais, a formação de derivados destes produtos naturais e a construção de moléculas híbridas por síntese química. No entanto, o tempo foi fator delimitador para execução do que foi inicialmente planejado, sobretudo a medida de isolamento social, imposta por autoridades médicas e políticas, no período da pandemia do COVID-19, que impediu, por 18 meses, o acesso às dependências do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, onde se encontra o laboratório do Grupo de Pesquisa em Produtos Naturais – GPPN.

A proposta de pesquisa em síntese de compostos bioativos se concentra em flavonoides e cumarinas, classes de produtos naturais pertencentes ao grupo dos fenólicos, conforme mostrado na Figura 1. Apesar de serem facilmente encontradas na Natureza, a síntese destes compostos é relativamente fácil, econômica e acessível. Ambos são de estrutura heterocíclica, e associados com diversos efeitos benéficos à saúde humana, incluindo redução de câncer, diabetes, doenças cardiovasculares e cerebrais. Estas propriedades estão relacionadas ao potencial de interação com diversas enzimas envolvidas nos processos das doenças (BORGES BUBOLS et al., 2013).

Faz parte também do escopo de pesquisa a proposta sintética de moléculas híbridas, combinando classes distintas de compostos. A partir de cumarinas, planeja-se obter híbridos com a tacrina. Cumarinas podem também ser precursores de novos derivados denominados benzoxazinas. Foi proposta também a modificação estrutural de chalcona sintética com diversos grupos funcionais. Planeja-se também explorar a composição química das folhas de *Tapirira guianensis* (Anacardiaceae). A Figura 5 a seguir descreve resumidamente o planejamento para a pesquisa desenvolvida ao longo dos últimos quatro anos.

Figura 5: Projetos de pesquisa elaborados para o período de doutoramento

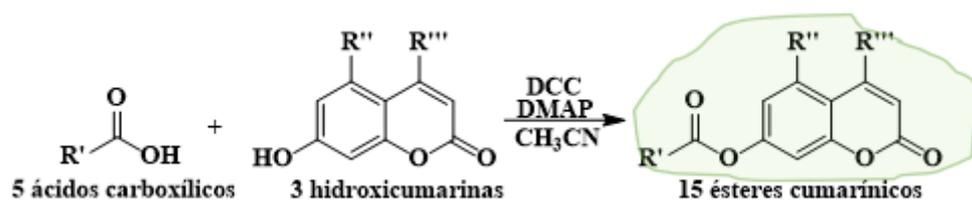


Apesar de não ter sido possível concluir todos os subprojetos propostos, até o presente momento, pelo fato de que a etapa experimental da pesquisa de doutorado iniciou em setembro de 2021, foram alcançados os resultados apresentados nos capítulos a seguir:

- O capítulo 1 desta tese de doutorado apresenta o planejamento, resultados e discussão da síntese de novos ésteres cumarínicos, preparados por uma metodologia de reação mais bem adaptada aos princípios da Química Verde. Os produtos obtidos foram investigados em estudos de citotoxicidade e de potencial antibacteriano.
- O capítulo 2 contempla o estudo de uma metodologia para síntese de chalconas e neoflavonoides, que fazem parte da classe dos flavonoides.

# CAPÍTULO 1

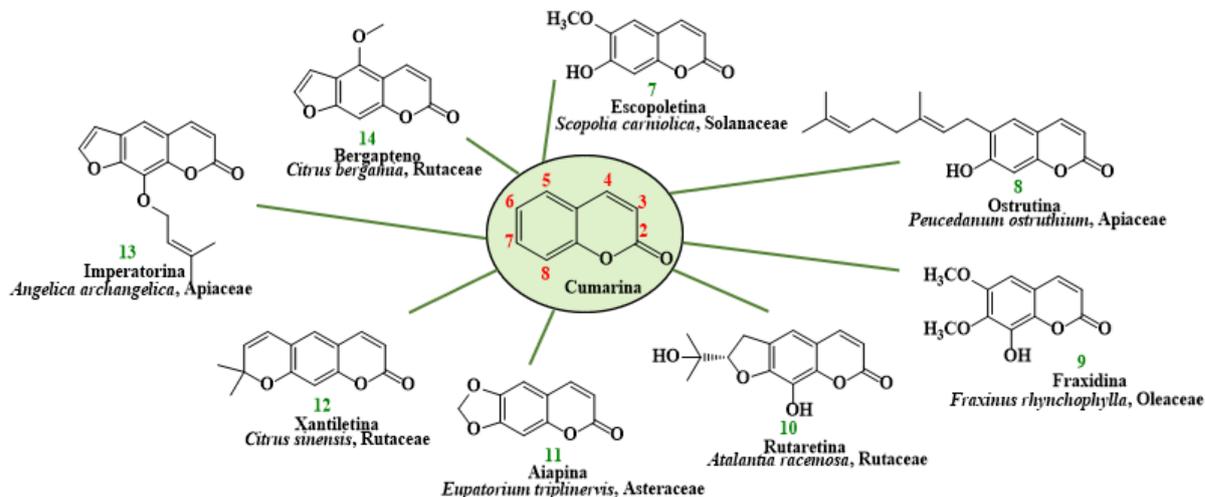
Síntese de novos ésteres cumarínicos via reação de Steglich mais verde



## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Cumarina é o nome dado à classe de substâncias que apresentam em sua estrutura um núcleo pirona fundido ao anel benzeno. De modo mais específico, as cumarinas são também denominadas como sistema benzo  $\alpha$ -pirona. Segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), a versão mais atual da nomenclatura do esqueleto cumarínico é 2H-cromen-2-ona. Por ser um éster cíclico (lactona) em um núcleo aromático, as cumarinas possuem versatilidade química que as permitem englobar numerosos derivados, naturais ou sintéticos. O desenvolvimento de tecnologias permitiu a identificação e elucidação das estruturas de cumarinas em diversas famílias vegetais, tais como Apiaceae, Rutaceae, Poaceae, Asteraceae, Fabaceae e Moraceae (BORGES et al., 2005). Exemplos de espécies vegetais que acumulam cumarinas são cumaru (*Dipteryx odorata*, Fabaceae), aspérula odorífera (*Galium odoratum*, Rubiaceae), erva de cheiro (*Anthoxanthum odoratum*, Poaceae), erva-doce americana (*Hierochloa odorata*, Poaceae), entre outras (CARNEIRO et al., 2021). A figura 6 apresenta algumas estruturas de cumarinas de origem natural.

Figura 6: Cumarinas de origem natural



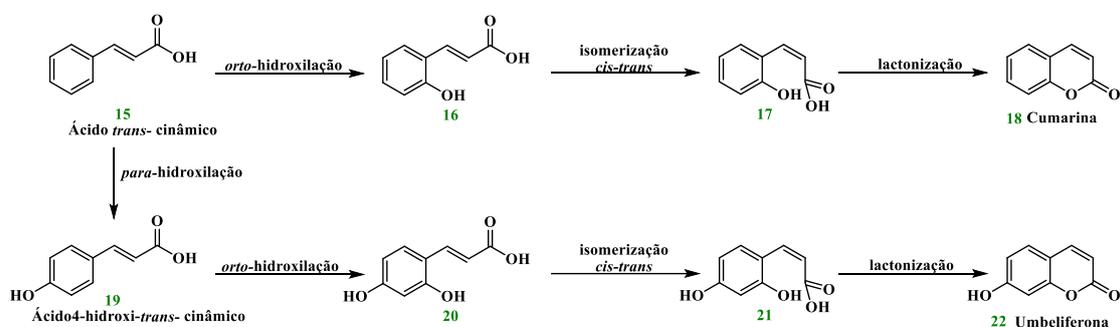
Conforme apresentado nas estruturas químicas acima, nota-se que grupos funcionais do tipo alquila, éteres, heterociclos pirânicos e furânicos são comumente adicionados ao núcleo cumarínico por vias biossintéticas especializadas. Nota-se também que é comum as cumarinas de origem natural possuírem grupos oxigenados na posição 7.

A história das cumarinas teve início quase 200 anos atrás. Estes produtos foram primeiramente isolados de espécies de Fabaceae tais como cumaru (*Dipteryx odorata*) e

das flores de trevo de mel (*Melilotus officinalis*) por A. Vogel e por N. J. B. Guibourt, de forma independente, por volta de 1820. Foi Guibourt quem nomeou o composto “cumarina”, derivado do nome popular da planta *Dipteryx odorata* (CAO et al., 2019).

As cumarinas são biossintetizadas em organelas celulares vegetais a partir do ácido *trans*-cinâmico (**15**, Esquema 1), derivado da rota do fenilpropanoide. A partir do ácido *trans*-cinâmico, a etapa determinante consiste na *orto*-hidroxilação. No entanto, esta etapa ocorre com mais frequência de modo subsequente à adição de grupo hidroxila na posição *para* do mesmo ácido, que é mais favorecida termodinamicamente. Realizada a *orto*-hidroxilação, ocorre isomerização do tipo *cis-trans* na cadeia lateral, via catálise enzimática, podendo ser também promovida por incidência de radiação ultravioleta, como a luz solar, por exemplo. Esta isomerização permite a aproximação entre a hidroxila nucleofílica e o grupo acila deficiente em densidade eletrônica. Em seguida, ocorre a formação do sistema lactona. Cumarina **18** e umbeliferona **22** são os primeiros compostos do tipo benzopirano preparados por essa rota e, a partir deles, derivados contendo grupos funcionais diversos – como os apresentados na Figura 6 anterior – podem ser biossintetizados (DEWICK, 2001; WU et al., 2009). As etapas da biossíntese de cumarina e umbeliferona, a partir do ácido *trans*-cinâmico, são apresentadas no Esquema 1:

**Esquema 1:** Etapas de biossíntese de cumarinas



Na Natureza, as plantas estão expostas a diversas condições ambientais, sendo algumas delas desfavoráveis, levando-as a se adaptarem de forma sofisticada a esses desafios, que podem estar relacionados com a deficiência de nutrientes, estresses abióticos e doenças. Cumarinas, sendo classe de metabólitos especializados, são biossintetizadas como parte da estratégia de defesa de plantas a fatores de estresse biótico ou abiótico. Por exemplo, já foi reportado que cumarinas da família das fitoalexinas estão envolvidas no processo de defesa contra microrganismos (STRINGLIS; DE JONGE; PIETERSE, 2019).

Merece destaque também o fato de que a produção e secreção de compostos fenólicos, dentre os quais se incluem as cumarinas, a partir das raízes em direção às folhas, faz parte de uma estratégia do vegetal em adquirir ferro. Em outros termos, a indução de formação das cumarinas ocorre sob condições de deficiência de ferro no ambiente e, após produzidas, estão envolvidas no processo de quelação deste metal (PERKOWSKA et al., 2021). Apesar de ser um elemento abundante na superfície terrestre, a disponibilidade de ferro para as plantas é baixa, pois normalmente está no solo sob as formas de hidróxidos ou óxidos insolúveis. No entanto, o ferro é um micronutriente indispensável que atua na respiração celular, biossíntese de clorofila, como cofator de proteínas e, portanto, para o desenvolvimento das plantas. Neste cenário, as cumarinas representam uma classe de compostos com importante participação na manutenção da vida vegetal (ROBE et al., 2021a).

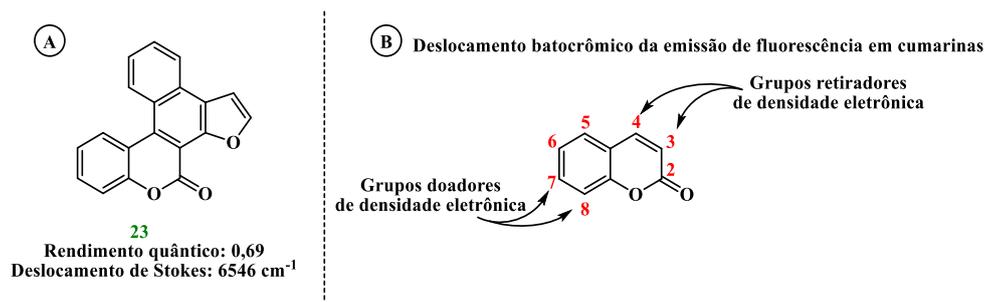
Outros fatores ambientais também podem interferir diretamente no acúmulo de cumarinas em espécies de plantas. Já foi demonstrado que o excesso de zinco no solo promove a síntese de cumarinas, num experimento com o gênero *Arabidopsis*. O mesmo estudo confirmou que a exposição a níquel, cobalto e cádmio no meio de crescimento das plantas está envolvida nas respostas de deficiência de ferro e, portanto, contribuem com a formação das cumarinas (ROBE et al., 2021b). A presença de metais pesados ou incidência de radiação ultravioleta em comprimentos de onda mais curtos resultaram em maiores concentrações de escopoletina (7, Figura 6) e aiapina (11, Figura 6) em girassóis (*Helianthus annuus* L.) (MATERN; LÜER; KREUSCH, 1999). Variações de pH do solo também podem induzir mudanças consideráveis na concentração de cumarinas em plantas, de modo que meios mais alcalinos limitam a produtividade das plantas (CLEMENS; WEBER, 2016). Uma vez sintetizadas, cumarinas são armazenadas na forma de glicosídeos no interior das células vegetais – para evitar toxicidade – ou são secretadas como agliconas (ROBE et al., 2021a).

Além da versatilidade estrutural e de atividade em meio natural, cumarinas possuem uma variedade de aplicações de grande importância para a vida humana, sendo encontradas na indústria como ingredientes para produção de cosméticos e perfumes, como aditivos para alimentos, intensificadores de aromas em tabacos e bebidas alcóolicas, e especialmente na indústria farmacêutica, para produção de uma diversidade de insumos e fármacos (MATOS et al., 2015).

## ASPECTOS ESTRUTURAIS DAS CUMARINAS

Em termos de estrutura química, a extensão da conjugação do anel benzênico pela ligação C=C da porção lactona pode conferir às cumarinas emissão de fluorescência e estabilidade fotofísica. Derivados com maior extensão de conjugação podem apresentar propriedades ópticas apreciáveis como alta absorção de luz, grandes deslocamentos de Stokes e grandes rendimentos quânticos de fluorescência (LI et al., 2021). Deslocamento de Stokes é entendido como a diferença, em unidades de comprimento de onda, entre a máxima absorção e a máxima emissão de fótons. Rendimento quântico de fluorescência, por sua vez, é uma propriedade física, medida numericamente pela razão da quantidade de fótons emitidos e absorvidos, e representa o percentual da eficiência do processo de luminescência (FERY-FORGUES; LAVABRE, 1999). Um exemplo de cumarina com excelentes propriedades ópticas é o composto **23** apresentada na figura 7A. Neste contexto, as cumarinas que possuem estrutura química com menor extensão de conjugação apresentam fraca luminescência, ocorrendo mais comumente na região do azul. Estudos sobre relação estrutura-propriedade (Figura 7B) demonstram que a presença de grupos doadores de densidade eletrônica nas posições 6 e 7 ou grupos retiradores de densidade eletrônica nas posições 3 e 4 alteram a emissão de luz via deslocamento batocrômico – para comprimentos de ondas maiores, ou seja, para energias menores (Figura 8B) (CAO et al., 2019).

Figura 7: Cumarinas e propriedades fotofísicas

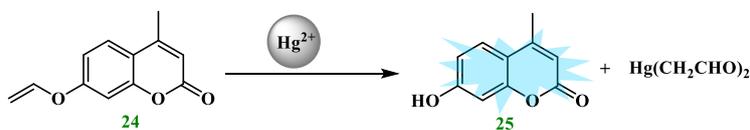


Neste cenário, sondas fluorescentes à base de cumarinas já foram reportadas na literatura. Sensores fluorescentes são descritos como estruturas em três níveis: o grupo de reconhecimento é aquele que detecta o analito se ligando a ele (por coordenação/quelação ou por reação química); o espaçador conecta o sítio detector e o grupo luminescente; e o grupo fluoróforo gera o sinal de fluorescência. O funcionamento destes sensores por fluorescência depende da natureza do sítio detector, do analito e de características

externas, tais como solvente, pH, temperatura, dentre outros. O sinal que o sensor gera depende de mudanças no comportamento de luminescência. Pode-se citar como exemplo, a alteração na intensidade de emissão de fluorescência, alteração no rendimento quântico de fluorescência, deslocamento de Stokes (que corresponde à variação no comprimento de onda de emissão), ou mesmo alteração no tempo de vida do sinal de fluorescência (*fluorescence lifetime*) (TIAN et al., 2021).

Sensores de fluorescência contendo cumarinas são também aplicáveis devido à capacidade de quelação e por ter características hidrofóbicas. A construção destes quimiossensores ocorre via combinação da porção cumarínica (grupo fluoróforo) com outro sistema receptor. Sistemas semelhantes ao reportado na figura 7B (com grupos retiradores nas posições 3 e 4 e doadores nas posições 6 e 7), que possuem efeitos de *quenching*, são fluoróforos fracos devido a processos de transferência de elétron fotoinduzida ou mesmo por capacidade de isomerização. Ao detectar determinados analitos, o efeito de *quenching* é anulado, resultando em alta luminescência (CAO et al., 2019). Uma cumarina com baixa complexidade estrutural (**24**), contendo um éter vinílico, apresentada no Esquema 2 a seguir, foi capaz de detectar íons de mercúrio ( $\text{Hg}^{2+}$ ) com concentração abaixo de 2 ppm em amostras aquosas. O composto possui baixa emissão de fluorescência e, segundo os estudos, o mecanismo proposto sugere a complexação do íon mercúrio com a porção éter vinílico, seguido de hidrólise, produzindo uma hidroxicumarina (**25**) que possui forte luminescência. A solubilidade do sensor de mercúrio é também um fator que o torna ideal para análise de amostras aquosas (SUN et al., 2020).

**Esquema 2:** Cumarina com potencial para sonda fluorescente



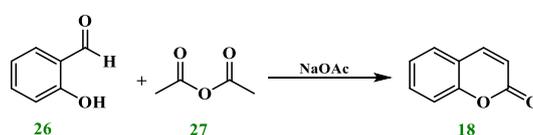
Diversos outros analitos também já foram reportados como objetos de estudo sobre a capacidade de derivados de cumarinas como quimiossensores. Metais como zinco ( $\text{Zn}^{2+}$ ), alumínio ( $\text{Al}^{3+}$ ), cobre ( $\text{Cu}^{2+}$ ), ouro ( $\text{Au}^{3+}$ ); moléculas como sulfeto de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{S}$ ); íons como cianeto ( $\text{CN}^-$ ) e fluoreto ( $\text{F}^-$ ) (TIAN et al., 2021).

## SÍNTESE QUÍMICA DE CUMARINAS

A primeira síntese química da cumarina data-se em 1868 por W. Perkin, pelo aquecimento de salicilaldeído com ácido acético, o que também é um registro importante por ser o início das reações conhecidas como “reações de Perkin”. A estrutura química correta para a cumarina só foi aceita em 1872, e os estudos com cristais cumarínicos foram realizados somente em 1941 (CAO et al., 2019). Outros registros mostram que a síntese de Von Pechmann, entre fenol e  $\beta$ -cetoéster, via catálise ácida, ocorreu em 1882, com publicação no ano seguinte. Outros protocolos conhecidos para acessar cumarinas são por meio das reações de Wittig e Knoevenagel (BOUHAOUI et al., 2021). Estas quatro principais metodologias são descritas a seguir.

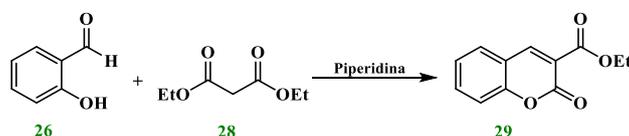
A síntese do núcleo cumarínico via reação de Perkin é realizada a partir do *orto*-hidroxibenzaldeído (salicilaldeído, **26**). A metodologia mais comum utiliza anidrido acético (**27**), na presença de acetato de sódio. Apesar de ter sido a primeira metodologia descrita para preparação de cumarinas, os grupos funcionais no anel aromático do substrato ou a presença de ácidos podem limitar o progresso da reação de Perkin (SAKINAH; JUMAL, 2021).

**Esquema 3:** Síntese de cumarina via reação de Perkin



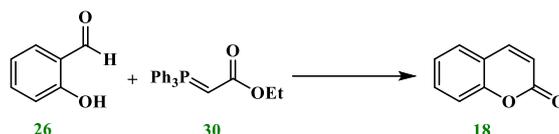
A reação de Knoevenagel é bastante usada na preparação de derivados de cumarina, amplamente estudados por suas propriedades. É uma reação clássica na Química Orgânica e consiste na condensação entre aldeído ou cetona na presença de catalisador básico, como por exemplo piperidina, piridina, amônia ou etóxido de sódio, resultando numa ligação carbono-carbono. A síntese de 3-carbetoxicumarinas (**29**), por exemplo, parte do salicilaldeído (**26**), que reage com dietilmalonato (**28**), substância com hidrogênio ácido capaz de ser desprotonado para a condensação com o grupamento aldeído do substrato (VEKARIYA; PATEL, 2014).

**Esquema 4:** Síntese de cumarina via reação de Knoevenagel



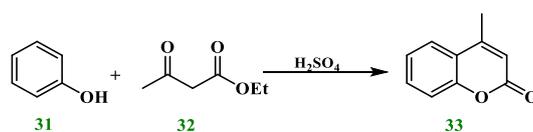
A síntese de olefinas descoberta por Georg Wittig é amplamente conhecida, com inúmeras aplicações. Para síntese do heterociclo cumarínico, a dupla ligação C=C do sistema carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada pode ser formada quando um reagente de Wittig é preparado. Nesta reação intramolecular, a porção fosforada reage com grupo aldeído presente no anel aromático do substrato salicilaldeído (**26**), levando à formação do grupo alqueno (DESAI et al., 2003).

**Esquema 5:** Síntese de cumarina via reação de G. Wittig



As metodologias anteriores têm o salicilaldeído (**26**) como substrato comum. A maneira mais acessível – e, portanto, mais comum – para sintetizar cumarinas foi proposta por Von Pechmann há quase 150 anos, utilizando como reagentes fenol (**31**) e um  $\beta$ -cetoéster (**32**). É uma reação que exige substratos mais simples estruturalmente, e depende da natureza duplamente eletrofílica do reagente carbonilado. Na primeira etapa, ocorre esterificação do fenol, que permite a aproximação da nuvem eletrônica do carbono ativado no anel aromático com o grupamento cetona. Na etapa seguinte, a ligação C-C formada e a eliminação de água levam à formação do núcleo de cumarina. A fim de potencializar o poder eletrofílico do  $\beta$ -cetoéster, a adição de ácido – normalmente ácido sulfúrico – como catalisador é considerada (GULATI; SINGH; SANGWAN, 2021).

**Esquema 6:** Síntese de cumarina via reação de Pechmann



A ciclização proposta por Pechmann possui atualmente inúmeras adaptações. Já foram reportadas variações na porção cetônica do reagente carbonilado, levando à formação de diferentes padrões de substituição na posição 4 do núcleo cumarínico. Variações no sistema catalítico também são amplamente estudadas, assim como nas condições reacionais (temperatura, tempo de reação, solvente etc.). Métodos mais verdes também têm sido alvo de estudos, o que incluem aplicação de ultrassom e microondas, líquidos iônicos, síntese sem solvente, mecanossíntese e reações multicomponente (MOLNAR; LONČARIĆ; KOVAČ, 2020). A Tabela 1 apresenta adaptações do sistema

clássico de Pechmann, que atendem os requisitos da Química Verde, com otimizações que levam aos produtos com bons rendimentos.

**Tabela 1:** Variações de metodologia da reação de Pechmann

Metodologia	
<p>31 + 32 <math>\xrightarrow[100\text{ }^\circ\text{C}, 85\%]{\text{ASA}}</math> 33</p>	Catalisador Alumina Sulfúrica Ácida (ASA). Sem solvente, 100 °C (ALHEETY; JAMEL; AHMED, 2019)
<p>34 + 35 <math>\xrightarrow[15\%]{\text{ZnCl}_2 \text{ anidro, EtOH, Refluxo}}</math> 36</p>	Catalisador cloreto de zinco anidro em etanol, refluxo (ANSARY; TAHER, 2019)
<p>37 + 38 <math>\xrightarrow[80\text{ }^\circ\text{C}, 97\%]{\text{SSA}}</math> 39</p>	Catalisador Sílica Sulfúrica Ácida (SSA). Sem solvente, 80 °C (DABIRI et al., 2007)
<p>40 + 32 <math>\xrightarrow[80\text{ }^\circ\text{C}, 95\%]{\text{SiO}_2\text{-ZnCl}_2}</math> 25</p>	Catalisador cloreto de zinco suportado em sílica, 80 °C (DATTA; PASHA, 2013)
<p>40 + 32 <math>\xrightarrow[89\%]{\text{PVP-HPW, Tolueno, Refluxo}}</math> 25</p>	Catalisador PVP-HPW: ácido fosfotúngstico suportado em polivinilpirrolidona (LI; QI; HUANG, 2016)
<p>40 + 32 <math>\xrightarrow[75\%]{85\text{ }^\circ\text{C}}</math> 25</p>	Líquido iônico: tosilato de ácido 3-metilimidazol-1-butanossulfônico (DAS; MAJEE; HAJRA, 2011)

## PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DE CUMARINAS

Derivados cumarínicos apresentam inúmeras propriedades biológicas, com diversas aplicações em doenças humanas. Cumarinas contendo grupos alquila, por exemplo os sistemas prenilados, exibem permeabilidade em membranas celulares, que é uma das características encontradas em grande parte dos fármacos. Outros padrões de substituição podem conferir aos compostos contendo o núcleo cumarínico as propriedades antioxidante, antiviral, anti-inflamatória, anticoagulante, ou mesmo o

comportamento inibidor de enzimas. Alguns estudos também associam às cumarinas considerável citotoxicidade. Prova disto é que derivados de cumarinas também têm se apresentado como candidatos promissores à fármacos anticâncer (RIVEIRO et al., 2010). A seguir estão alguns exemplos de cumarinas naturais e sintéticas e suas respectivas propriedades.

Cumarina (18) – a cumarina, sem substituintes, é marcador químico da *Mikania glomerata* (Asteraceae), conhecida popularmente como guaco. É a substância responsável pela atividade farmacológica desta planta, utilizada como medicamento fitoterápico. Há séculos o guaco é prescrito, sobretudo as folhas, pois possui eficiência comprovada como broncodilatador e antigripal (CZELUSNIAK et al., 2012).

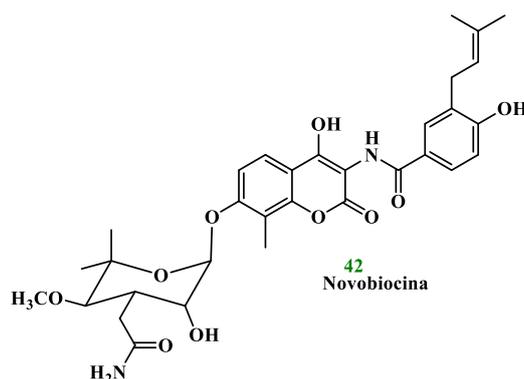
Varfarina (41) – a varfarina é um composto sintético prescrito como anticoagulante na profilaxia de doenças tromboembólicas para pacientes com risco acentuado de desenvolver coágulos sanguíneos prejudiciais. Compostos desta natureza estão associados na inibição da vitamina K epóxido redutase (VKORC1), impedindo a ação dos fatores de coagulação vitamina K-dependentes (RIVEIRO et al., 2010). Apesar de ser um composto economicamente acessível, a varfarina possui baixo índice terapêutico (dose terapêutica e dose tóxica são muito próximas) e grande número de interações com outros medicamentos e alimentos (ANSELL et al., 2008).

**Figura 8:** Estrutura da varfarina



Novobiocina (42) – é um derivado cumarínico pertencente à classe das aminocumarinas produzido pela linhagem bacteriana *Streptomyces niveus*, sendo um excelente agente contra bactérias Gram-positivas. Sua atividade antibacteriana ocorre devido à interação com a enzima DNA-girase, inibindo a hidrólise de ATP via catálise enzimática (RIVEIRO et al., 2010).

**Figura 9:** Estrutura da novobiocina



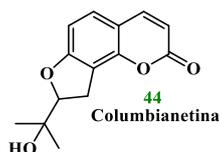
Angelicina (**43**) – é uma furanocumarina simples, produzida em plantas das famílias Leguminosae (Fabaceae), Apiaceae (Umbelliferae) e Moracea. Já foram reportados estudos que comprovam atividade anticâncer, demonstrando que a angelicina tem a capacidade de reduzir a viabilidade celular de linhagens do câncer de próstata humana (PC-3), epiteloma (Hep2), carcinoma colorretal (HCT116), carcinoma cervical (HeLa) e adenocarcinoma cerebral (MCF7) (MAHENDRA et al., 2020).

**Figura 10:** Estrutura da angelicina



Columbianetina (**44**) – é um produto natural isolado de *Corydalis heterocarpa* (Papaveraceae), com propriedades anti-inflamatórias conhecidas. Tem a estrutura de uma furanocumarina, e já foi investigado o efeito da columbianetina na produção de histamina, interleucinas IL-1b, IL-6, IL-8, e a expressão de cicloxigenase-2 (COX-2) pelo uso de linhagem celular de mastócitos humanos (HMC-1). Como conclusão deste estudo, a columbianetina pode ser útil na regulação das respostas inflamatórias alérgicas mediadas por mastócitos (JEONG et al., 2009).

**Figura 11:** Estrutura da columbianetina



## RELEVÂNCIA DOS ESTUDOS SOBRE CUMARINAS

Fato interessante é que muitos dos compostos cumarínicos com elevada atividade biológica possuem estrutura química relativamente simples, o que reforça a necessidade de ampliar os estudos focados na obtenção de derivados de cumarina com baixa complexidade estrutural. Considerando a diversidade de aplicação das cumarinas, bem como suas propriedades intrínsecas, infere-se que a pesquisa acadêmica envolvendo esta classe de substâncias é de grande relevância. Esta inferência é reforçada pela quantidade de cumarinas já identificadas: em 2017, foi publicado que mais de 1300 cumarinas já foram identificadas, principalmente como metabólitos em plantas, fungos e bactérias (REVANKAR et al., 2017).

Dados obtidos em dezembro de 2020, por meio de levantamento bibliográfico em importantes plataformas eletrônicas, como *SciFinder*, *Mendeley* e *PubMed*, permitiram encontrar, ao filtrar o termo “*coumarin*” – cumarina em inglês – mais de mil estudos, somente no ano de 2020. Grande parte dos trabalhos revisados foram de temas relacionados com as propriedades biológicas de extratos vegetais contendo cumarinas e/ou moléculas sintetizadas que contêm o núcleo cumarínico. Dentre as propriedades biológicas de derivados de cumarina com mais publicações, estão as atividades anticâncer, antimicrobiana, anti-inflamatória e antioxidante, e atividades inibitórias de enzimas específicas, tais como  $\alpha$ -glucosidase, anidrase carbônica, tirosinase, sulfatase e xantina oxidase (CARNEIRO et al., 2021).

Outro levantamento importante, realizado em 2014, apresenta compostos cumarínicos, sintéticos ou naturais, cuja obtenção e propriedades foram depositadas em patentes entre os anos 2012 e 2014. O levantamento contemplou 43 patentes e, após análise das estruturas químicas dos derivados de cumarinas, foi possível concluir que uma variedade de substituições nas posições C-3, C-4 e C-7 com grupos farmacofóricos levaram à descoberta de compostos com potencial antibacteriano, antiviral, anticancerígeno, antioxidante, anti-inflamatório, antifúngico, anti-artrite reumatoide e contra doenças cerebrais. Especificamente, híbridos com chalconas, quinolinas, tiocumarinas, e triazóis foram relatados por exibir citotoxicidade seletiva contra linhagens celulares de câncer de mamíferos, bem como atividade antibacteriana (KATSORI; HADJIPAVLOU-LITINA, 2014).

Assim, foi realizado, para o presente manuscrito, um levantamento bibliográfico mostrando a importância do tema, as áreas em que contribui e a quantidade de publicações ao longo dos últimos anos. A busca foi realizada no dia 24 de junho de 2023, com a entrada “*coumarin*”, na base de dados *Web of Science* – que não foi reportada na busca de 2021 (CARNEIRO et al., 2021). Foram contabilizados 33279 resultados, desde 1945 até 2023. As áreas de publicação que contemplam a maior parte destes resultados são “*Chemistry multidisciplinary*” (Química multidisciplinar), “*Organic Chemistry*” (Química orgânica), “*Pharmacology Pharmacy*” (Farmacologia) e “*Medicinal Chemistry*” (Química medicinal). Levando em consideração a amplitude das abordagens sobre cumarinas, foi elaborado um projeto de pesquisa envolvendo a síntese de ésteres cumarínicos, cujos objetivos, planejamento, execução e resultados são apresentados a seguir.

## OBJETIVOS

O objetivo geral deste capítulo é propor metodologia e realizar a síntese de novos derivados cumarínicos, bem como avaliar o potencial biológico deles.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

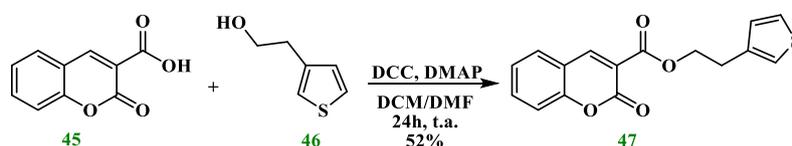
- Revisar a literatura especializada com foco na síntese de cumarinas com baixa complexidade estrutural;
- Propor a síntese de ésteres a partir de hidroxycumarinas;
- Estudar a síntese de Steglich com vistas à sua otimização baseada nos princípios da Química Verde;
- Sintetizar os compostos planejados e caracterizá-los por técnicas espectrométricas;
- Realizar ensaios para investigar o potencial biológico dos compostos novos;

## ROTA SINTÉTICA PROPOSTA

A proposta de síntese surgiu com a ideia de funcionalizar os grupos hidroxila presentes em compostos cumarínicos de fácil obtenção. Sabendo que hidroxilas são grupos funcionais que podem ser facilmente modulados para síntese de novos derivados, a formação de grupo éster se apresenta como uma alternativa relevante (JORDAN et al., 2021). Após consulta na base de dados *SciFinder*, não foram encontrados numerosos reportes de ésteres cumarínicos simples, isto é, formados pela esterificação de hidroxicumarinas. Alguns registros na literatura, no entanto, foram norteadores para o desenvolvimento da presente pesquisa. Estes estudos são destacados a seguir.

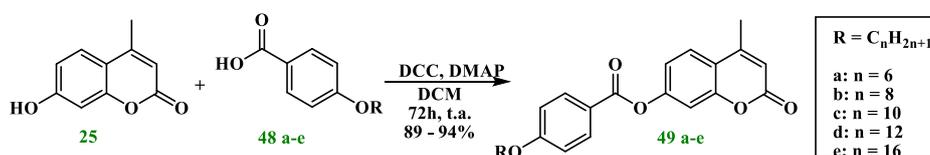
A 3-carboxicumarina (**45**) foi esterificada via síntese de Steglich para avaliação do padrão de luminescência e investigação eletroquímica. A reação ocorreu com proporção 1:1 entre os reagentes ácido carboxílico e álcool primário (**46**, que contém tiofeno), na presença de dicitlohexilcarbodiimida (DCC) e *N*-dimetilaminopiridina (DMAP), em diclorometano/dimetilformamida (10 mL/2 mL), sob atmosfera de nitrogênio por 24 horas, à temperatura ambiente. O produto **47** foi obtido com rendimento de 52% (ABD-EL-AZIZ et al., 2013).

**Esquema 7:** Síntese de éster cumarínico para investigação eletroquímica



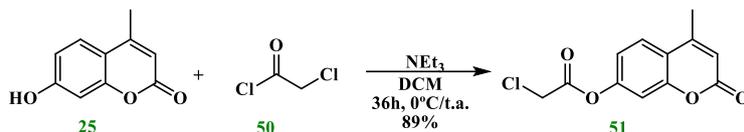
Com o objetivo de investigar o potencial líquido-cristalino de derivados cumarínicos, foram preparados cinco compostos análogos, formados a partir da esterificação da 4-metil-7-hidroxicumarina (**25**) utilizando ácidos benzoicos *para*-substituídos com grupos alcóxi de diferentes tamanhos de cadeias (**48a-e**). A reação de esterificação também foi a de Steglich, utilizando o par DCC/DMAP em diclorometano, sob agitação constante à temperatura ambiente por 72 horas. Os rendimentos dos produtos **49a-e** variaram entre 89 e 94% (HAGAR; AHMED; ALHADDADD, 2018).

**Esquema 8:** Síntese de ésteres cumarínicos para investigação líquido-cristalina



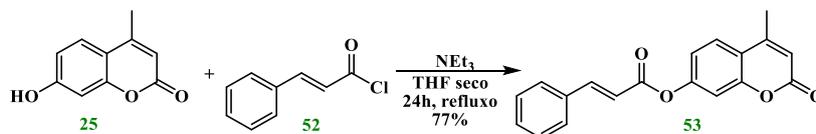
A partir da mesma cumarina (**25**), novo éster (**51**) foi obtido com 89% de rendimento, utilizando cloreto de cloroacetila (**50**), na presença de trietilamina, em diclorometano, inicialmente à 0 °C e em seguida à temperatura ambiente por 36 horas. O grupo clorometila foi posteriormente modificado e os compostos finais testados para inibição da enzima neuraminidase, processo relacionado com a produção de fármacos anti-influenza (ZHONG et al., 2021).

**Esquema 9:** Síntese de éster cumarínico halogenado



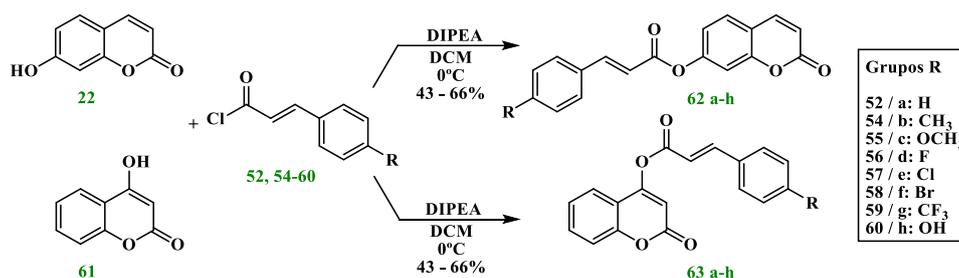
Procedimento similar foi explorado para acessar o éster cumarínico (**53**), também proveniente de **25** e o cloreto de cinamoíla (**52**). A esterificação ocorreu em THF seco, na presença de trietilamina, em refluxo por 24 horas. O éster foi obtido com 77% de rendimento (KAVETSOU et al., 2017).

**Esquema 10:** Síntese de éster cumarínico derivado do cloreto de cinamoíla



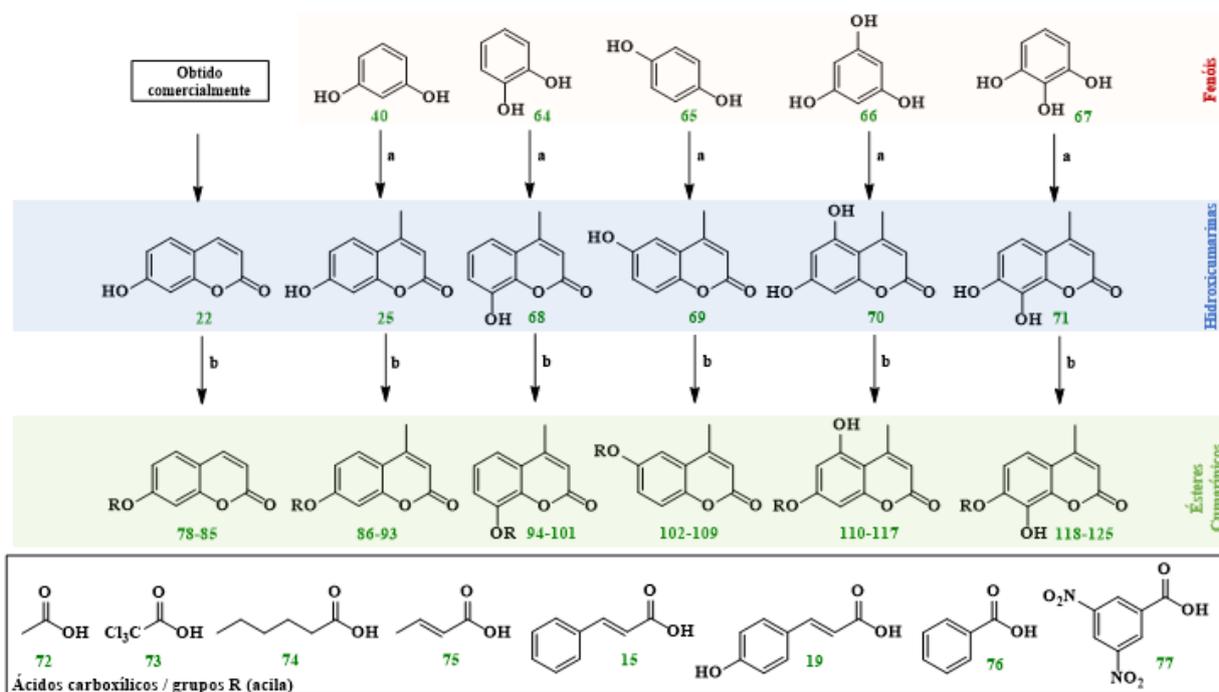
O estudo mais similar ao proposto na presente tese foi publicado no ano de 2020 (Esquema 11) e, apesar da dificuldade de interpretação do idioma do artigo, os esquemas sugerem a conversão de diversos ácidos cinâmicos em cloretos de cinamoíla (**52**, **54-60**), que reagem com 7-hidroxycumarina (umbeliferona, **22**) e com 4-hidroxycumarina (**61**), formando duas séries análogas de ésteres cumarínicos (**62** e **63**). As reações foram realizadas na presença de diisopropietilamina (DIPEA), em DCM à 0 °C e monitorada por cromatografia em camada delgada até o consumo total dos reagentes. Os ésteres foram obtidos com rendimentos entre 43 e 66%, e em seguida avaliados por suas capacidades de inibição da atividade da tirosinase (LIN et al., 2020).

**Esquema 11:** Síntese de diversos ésteres cumarínicos derivados do cloreto de cinamoíla



Baseado nos artigos de referência, e na tentativa de explorar o potencial dos ésteres cumarínicos, foi planejada a síntese de novos derivados contendo o núcleo cumarina. Os compostos-alvo possuem baixa complexidade estrutural, e foram preparados por apenas duas etapas de síntese. Devido à disponibilidade de fenóis (**40**, **64-67**), planejou-se preparar hidroxicumarinas (**22**, **25**, **68-71**) que posteriormente seriam esterificadas via reação de Steglich, com ácidos carboxílicos de diferentes cadeias carbônicas (**15**, **19**, **72-77**). O planejamento experimental deste estudo é resumido no Esquema 12.

**Esquema 12:** Planejamento experimental para síntese de novos ésteres cumarínicos



Reagentes e condições propostas: a) fenol (1,0 eq.) acetoacetato de etila (1,0 eq.), ácido sulfúrico, etanol; b) hidroxicumarina (1,0 eq.) ácido carboxílico (1,0 eq.), acetonitrila, DCC, DMAP.

## ETAPA EXPERIMENTAL

### REAGENTES E INSTRUMENTAÇÃO

Os reagentes utilizados na síntese dos compostos-alvo foram adquiridos comercialmente (Aldrich, Acros e Vetec) e foram utilizados sem prévias purificações. Os solventes utilizados foram da marca Synth, sem nenhuma purificação prévia. Em especial, a acetonitrila grau HPLC para as reações de Steglich foi da marca SK Chemicals. O acompanhamento das reações foi realizado utilizando-se cromatografia de camada delgada (CCD) em placas de alumínio, da marca Silicycle-UltraPure F-254 com 250 $\mu$ m de sílica-gel. Os compostos finais foram purificados por coluna cromatográfica utilizando sílica-gel 70-230 mesh (Aldrich), utilizando como fase móvel solventes de grau comercial P.A.

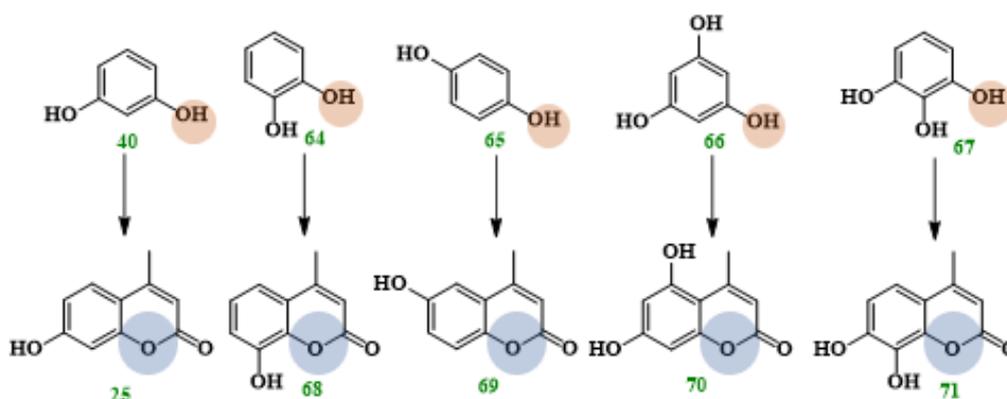
Os pontos de fusão foram determinados no aparelho MicroQuímica MQAPF-301. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III – 500 MHz, usando TMS como padrão interno. Todos os deslocamentos químicos são dados em parte por milhão (ppm) relativos ao tetrametilsilano (TMS) ou pelo sinal do solvente não deuterado. Os solventes empregados para a obtenção dos espectros de RMN foram clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e metanol deuterado (MeOD).

Para os compostos finais, as análises de massas de alta resolução foram realizadas em um HPLC Shimadzu (Kyoto, Japan) acoplado com MicroTOF II (Bruker Daltonics, Billerica, MA, USA), com fonte *electrospray ion* (ESI). Os espectros de massas ( $m/z$  50–1000) foram adquiridos segundo protocolo reportado previamente (DANTAS et al, 2021).

## METODOLOGIA

A síntese dos ésteres cumarínicos teve início na obtenção de hidroxycumarinas. A umbeliferona **22** foi adquirida comercialmente (CAS 93-35-6, Sigma Aldrich) e planejou-se a síntese dos compostos 4-metilhidroxycumarinas (**25**, **68-71**) a partir de reagentes contendo grupo fenol, por meio da reação de ciclização clássica de Pechmann. Esta reação consiste em misturar o substrato fenólico, o reagente  $\beta$ -cetoéster, utilizando etanol como solvente e ácido sulfúrico como catalisador. Para testagem da melhor condição reacional, foi selecionada a reação que parte do resorcinol (**40**) e realizou-se algumas adaptações experimentais, de acordo com os procedimentos descritos a seguir.

Esquema 13: Planejamento de síntese das 4-metilhidroxycumarinas



**Metodologia P1** (KHOMENKO et al., 2017): 1,0 equivalente molar de acetoacetato de etila foi adicionado à um balão contendo 1,0 equivalente molar do reagente fenólico. Como parâmetro de massa, utilizou-se 1,0 grama de resorcinol. À mistura foram adicionados 15,0 mL de etanol absoluto, e em seguida o sistema foi colocado em banho de gelo, para adição gota-a-gota de 2,0 equivalentes molares de ácido sulfúrico. Reação ocorreu por 12 horas, à temperatura ambiente, sob constante agitação magnética. O tratamento pós-reação consistiu em verter a mistura em água gelada, filtrar o precipitado e recrystalizar o sólido em água.

**Metodologia P2** (autoria própria, aumentando a quantidade do fenol e do tempo reacional): 1,0 equivalente molar de acetoacetato de etila foi adicionado à um balão contendo 1,3 equivalentes molares do reagente fenólico. Também foi utilizado 1,0 grama de resorcinol e 15,0 mL de etanol absoluto. Foi mantida a quantidade de ácido sulfúrico. Aumentou-se o tempo reacional para 24 horas, deixando à temperatura ambiente e sob agitação constante. Ao fim da reação, realizou-se mesmo tratamento.

**Metodologia P3** (NUNEZ, 2019): *1,0 equivalente molar de acetoacetato de etila foi adicionado à um balão contendo 1,0 equivalente molar do resorcinol. Não foi necessário etanol como solvente. Houve alteração na quantidade de ácido sulfúrico, adicionando cerca de 7,0 equivalentes molares (o que corresponde a aproximadamente 0,4 mL de ácido para cada mmol do fenol). Além disso, o ácido precisa ser previamente resfriado, assim como a mistura resorcinol/ $\beta$ -cetoéster. O tempo de reação diminuiu consideravelmente, sendo finalizada em aproximadamente 2 horas, mantida à temperatura ambiente sob agitação constante. Mesmo tratamento ao fim da reação.*

A escolha de um solvente ideal depende obviamente da solubilidade dos reagentes, mas também da otimização das condições reacionais, de fatores econômicos e de parâmetros de sustentabilidade. É importante ressaltar também que o solvente compõe o maior percentual de massa numa síntese orgânica, e estabelecer critérios de escolha deste componente é fundamental num planejamento experimental. De acordo com o guia de solventes elaborada pela companhia GlaxoSmithKline (GSK), atualizada em 2016, os solventes são categorizados em escala de cores que variam entre verde, amarelo ou vermelho, sendo os mais “verdes” os ambientalmente mais amigáveis. Exemplos destes são: água, acetato de etila, etanol, anisol, acetato isoamílico, dentre outros. Na faixa intermediária (amarelo) desta escala estão: acetona, acetonitrila, dimetilsulfóxido (DMSO), ácido acético e metanol. Os menos seguros (classificados em vermelho), que devem ser ao máximo evitados são: benzeno, tetrahydrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), hexano, piridina e os halogenados em geral (ALDER et al., 2016).

Para obter os derivados de cumarina, decidiu-se realizar a esterificação de Steglich. Para valorizar os princípios da Química Verde, decidiu-se testar, de imediato, a troca do solvente diclorometano (proposta na metodologia original) por acetonitrila. Já existem publicações que comprovam a eficiência da acetonitrila em esterificações similares (LUTJEN et al., 2018). As hidroxycumarinas (**22**, **25**, **70** e **71**) foram então submetidas à reação, seguindo o procedimento experimental descrito a seguir.

**Metodologia S1** (Adaptado de ABD-EL-AZIZ et al., 2013): *Em um balão de fundo redondo, preenchido com atmosfera de nitrogênio ( $N_2$ ), foi adicionado 1,0 equivalente molar de hidroxycumarina, 1,0 equivalente molar de ácido carboxílico e 1,2 equivalentes molares de DCC. A mistura foi solubilizada em aproximadamente 6,0 mL de acetonitrila grau HPLC (sem quaisquer tratamentos prévios de purificação ou secagem) e mantida em temperatura ambiente. 10% molar de DMAP foi então adicionado, e a reação*

*permaneceu sob constante agitação por 12 horas. Após confirmação do consumo dos reagentes por CCD, como tratamento pós-reação foi realizada filtração simples, evaporação do solvente sob pressão reduzida e purificação do produto por coluna cromatográfica em sílica-gel, com fase móvel diclorometano/metanol (98:2).*

A metodologia **S1** sofreu alteração, na tentativa de promover a reatividade de todas as hidroxycumarinas, com aumento considerável de temperatura. Neste novo teste, aqui denominado metodologia **S2**, decidiu-se realizar as reações à 45 °C por 12 horas, sem atmosfera inerte.

**Metodologia S2** (autoria própria): *Em um balão de fundo redondo, foi adicionado 1,0 equivalente molar de hidroxycumarina, 1,0 equivalente molar de ácido carboxílico e 1,2 equivalentes molares de DCC. A mistura foi solubilizada em aproximadamente 6,0 mL de acetonitrila grau HPLC (sem quaisquer tratamentos prévios de purificação ou secagem). 10% molar de DMAP foi então adicionado, e a reação permaneceu à temperatura de 45 °C, sob constante agitação por 12 horas. Mesmo tratamento pós-reação.*

Um artigo recente apresenta nova metodologia para esterificação de Steglich (TRABONI et al., 2023). Pelo fato de utilizarem um álcool líquido como reagente, o estudo não sugeriu uso de solvente. No entanto, os autores sugerem que elevadas temperaturas, num curto período, eram suficientes para promover a esterificação, mesmo utilizando quantidades mínimas da base DMAP. Assim, aplicou-se nova alteração experimental, mantendo as quantidades dos reagentes, sob aquecimento à 100 °C por 1 hora, num sistema adaptado com condensador e fluxo de água em baixas temperaturas, que não permitia a completa evaporação da acetonitrila durante a reação.

**Metodologia S3** (TRABONI et al., 2023): *Em um balão de fundo redondo, foi adicionado 1,0 equivalente molar de hidroxycumarina, 1,0 equivalente molar de ácido carboxílico e 2,0 equivalentes molares de DCC. A mistura foi solubilizada em aproximadamente 10,0 mL de acetonitrila grau HPLC (sem quaisquer tratamentos prévios de purificação ou secagem). 10% molar de DMAP foi então adicionado, e a reação permaneceu à temperatura de 100 °C, sob constante agitação por 1 hora. Mesmo tratamento pós-reação.*

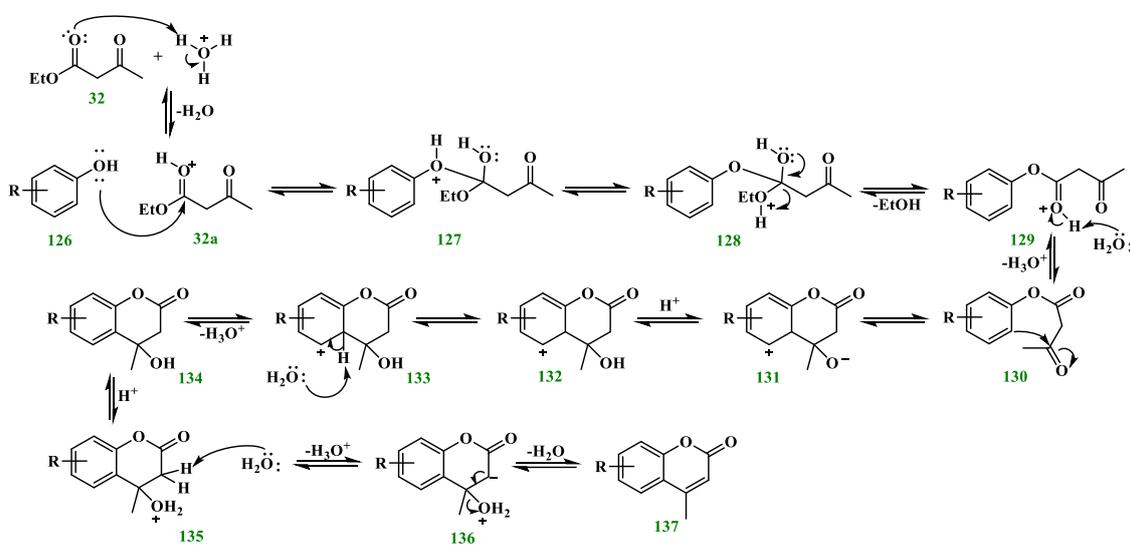
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO

As metodologias **P1**, **P2** e **P3** resultaram em diferentes rendimentos para a reação de formação do composto **25**. Enquanto P1 e P2 levaram à formação de **25** em 44 e 43%, respectivamente, a última metodologia proposta (**P3**) permitiu obter a hidroxicumarina desejada com 97% de rendimento. Corroborando com a discussão proposta previamente pelo material de referência, de que a quantidade de ácido necessária é aquele que promove a rápida formação do produto sólido no meio reacional (NUNEZ, 2019), decidiu-se aplicar a metodologia **P3** para síntese de outras 4-metilhidroxicumarinas.

De acordo com o mecanismo proposto para a ciclização de Pechmann, a etapa inicial da reação é a esterificação de um dos grupos hidroxila no reagente fenólico. Na etapa seguinte, ocorre ligação entre carbono aromático adjacente à hidroxila reativa e carbono cetônico e, pelo fato de o meio ser ácido, ocorre desidratação e a consequente formação de ligação dupla C=C. O mecanismo é apresentado no Esquema 14.

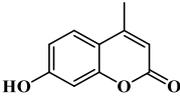
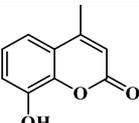
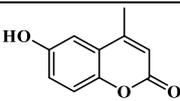
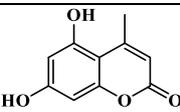
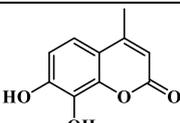
Esquema 14: Mecanismo da ciclização de Pechmann



Adaptado de: (ALHEETY; JAMEL; AHMED, 2019)

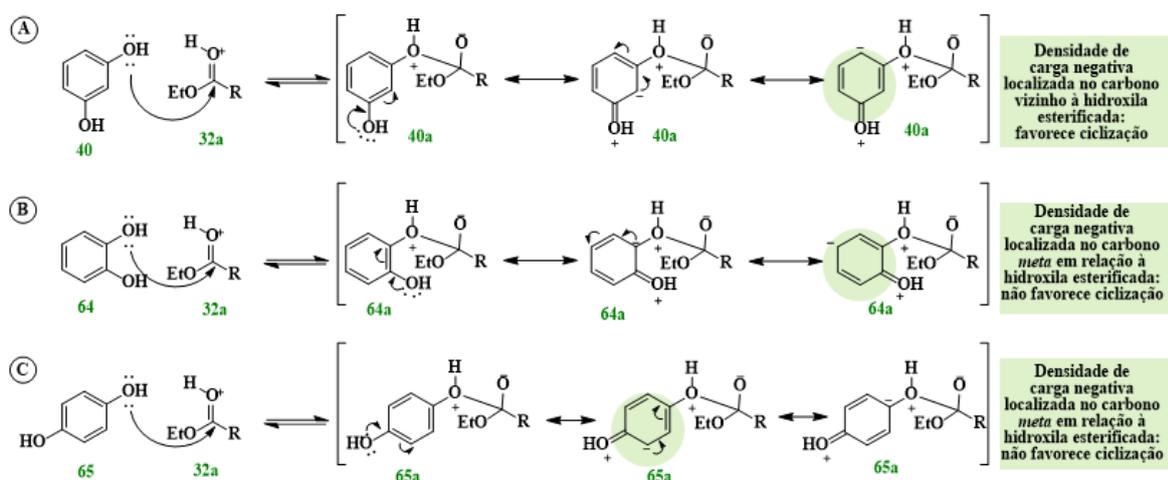
Após o tempo reacional e tratamento da mistura, nos casos em que os substratos eram catecol e hidroquinona, os reagentes de partida foram obtidos. Logo, foi possível concluir de que a metodologia “**P3**” não é aplicável para a síntese das 4-metilhidroxicumarinas **68** e **69**. Em contrapartida, os demais substratos resorcinol (**40**), floroglucinol (**66**) e pirogalol (**67**) levaram à formação dos produtos desejados com excelentes rendimentos, apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2:** Rendimentos das 4-metilhidroxicumarinas via reação de Pechmann

PRODUTO	RENDIMENTO
 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona ( <b>25</b> )	97%
 8-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona ( <b>68</b> )	---
 6-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona ( <b>69</b> )	---
 5,7-dihidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona ( <b>70</b> )	80%
 7,8-dihidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona ( <b>71</b> )	82%

Após análise crítica dos resultados, e levando em consideração a estrutura química de catecol e hidroquinona, substratos que possuem grupos doadores de densidade eletrônica nas posições *orto* ou *para* em relação à hidroxila reativa, conclui-se que este efeito diminui consideravelmente a nucleofilicidade do carbono aromático adjacente ao grupo esterificado, limitando assim o progresso da reação. Em outras palavras, o efeito doador de densidade eletrônica viabiliza a migração da densidade eletrônica pelo anel aromático, de modo que, nos casos de catecol e hidroquinona, a posição mais favorecida é *meta*, em relação à hidroxila esterificada, onde a ciclização é impossibilitada de ocorrer. No caso do resorcinol, cujo padrão de substituição é do tipo 1,3, a migração da densidade eletrônica ativa a nucleofilicidade do carbono *orto* em relação à posição hidroxilada, o que permite a aproximação da porção cetônica já referida no mecanismo apresentado. As estruturas de ressonância no Esquema 15, provenientes da reação partindo do resorcinol (A), catecol (B) e da hidroquinona (C), em especial as entidades químicas com destaque em verde, são capazes de explicar tais diferenças de efeitos eletrônicos que influenciam a formação dos compostos cumarínicos.

**Esquema 15:** Efeitos eletrônicos que influenciam a síntese de 4-metilhidroxicumarinas



Apesar das limitações do protocolo de síntese utilizado, já foram publicadas diversas metodologias para síntese de hidroxicumarinas a partir de catecol e hidroquinona (68 e 69, respectivamente), na presença catalisadores específicos. A maioria dos artigos encontrados fazem uso de catálise heterogênea a base de metais. Na tabela 3 estão listados alguns procedimentos, sistemas catalíticos e condições experimentais para a síntese destes compostos. Estas metodologias não foram investigadas no estudo da presente tese.

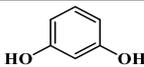
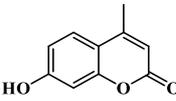
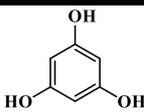
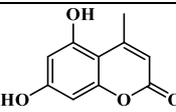
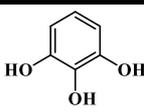
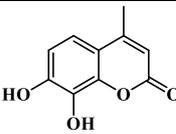
**Tabela 3:** Metodologias para síntese dos compostos 68 e 69

Composto	Metodologia
<p>8-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona (68)</p>	<p>Catecol + acetoacetato de etila + cloreto de zinco suportado em sílica. 80 °C por 50 minutos. Rendimento 80% (DATTA; PASHA, 2013)</p> <p>Catecol + acetoacetato de etila + cobalto (II) suportado em sílica mesoporosa SBA-15. 100 °C por 5 horas. Rendimento 98% (RAJABI; FEIZ; LUQUE, 2015)</p>
<p>6-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona (69)</p>	<p>Hidroquinona + acetoacetato de etila + nanopartículas Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>-HMTA. 20 minutos à 100 °C. Rendimento 91% (KANGARI; YAVARI; MAASOUMI, 2015)</p> <p>Hidroquinona + acetoacetato de etila + Ácido fosfotúngstico suportado em sílica (PW/SiO<sub>2</sub>). 60 °C por 7 minutos. Rendimento 82% (RAFIEE; FAKHRI; JOSHAGHANI, 2013)</p>

Para caracterização das 4-metilhidroxicumarinas obtidas (25, 70 e 71), foram inicialmente realizadas medidas das faixas de temperatura de fusão, comparando estes

dados com os previamente publicados na literatura (NUNEZ, 2019). Outra maneira de confirmar o progresso da reação é comparar os valores das temperaturas de fusão com os dos respectivos reagentes fenólicos envolvidos nesta síntese. Os dados estão reunidos na Tabela 4.

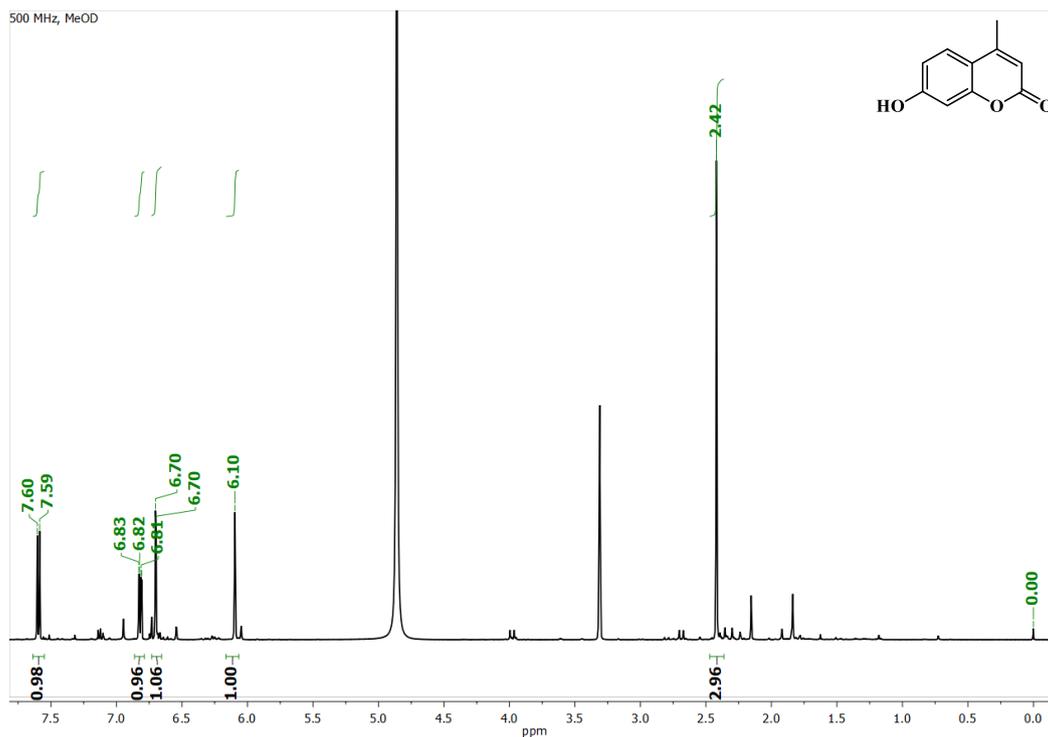
**Tabela 4:** Medidas de fusão dos compostos, em comparação aos substratos

COMPOSTO	FAIXA DE FUSÃO (literatura)	FAIXA DE FUSÃO (experimental)
 Resorcinol (1,3-benzenediol / <b>40</b> )	110 °C – 111 °C	---
 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona ( <b>25</b> )	181 °C – 183 °C	174 °C – 176 °C
 Floroglucinol (1,3,5-benzenotriol / <b>66</b> )	217 °C – 220 °C	---
 5,7-dihidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona ( <b>70</b> )	294 °C – 297 °C	298 °C – 300 °C
 Pirogalol (1,2,3-benzenotriol / <b>67</b> )	131 °C – 134 °C	---
 7,8-dihidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona ( <b>71</b> )	227 °C – 229 °C	229 °C – 232 °C

Os compostos **25**, **70** e **71** foram também caracterizadas por ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e espectroscopia na região do infravermelho. Os espectros aqui obtidos são importantes não somente para confirmar a síntese dos compostos cumarínicos, mas também para guiar a posterior síntese dos derivados ésteres.

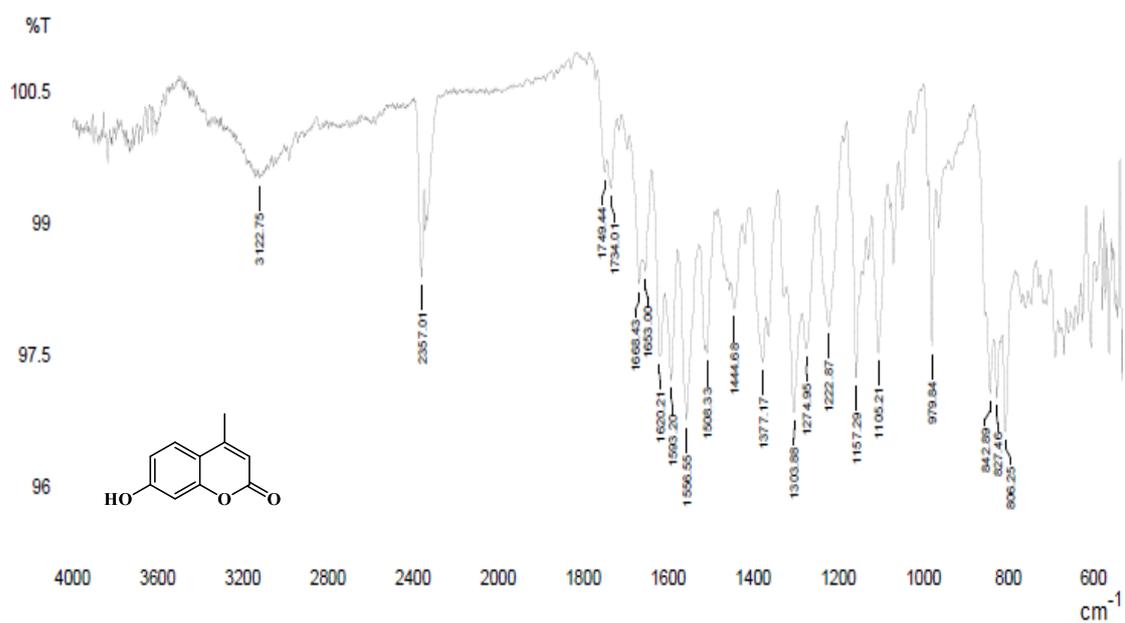
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **25**, cumarina obtida a partir do resorcinol, apresenta sinal na região alifática, com deslocamento  $\delta 2,42$  (3H), referente a  $\text{CH}_3$ -4 do núcleo cumarínico. A estrutura foi comprovada pelo registro de H-3 como singlete ( $\delta 6,10$ ), sinal característico de hidrogênio ligado ao carbono  $\alpha$ -carbonila. Os sinais em  $\delta 6,70$  ( $d, J = 2,4$  Hz),  $\delta 6,82$  ( $dd, J = 8,7; 2,4$  Hz) e  $\delta 7,59$  ( $d, J = 8,7$  Hz), todos integrando para 1 hidrogênio, são atribuídos ao anel aromático trissubstituído.

**Figura 12:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **25** [500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  (ppm)]



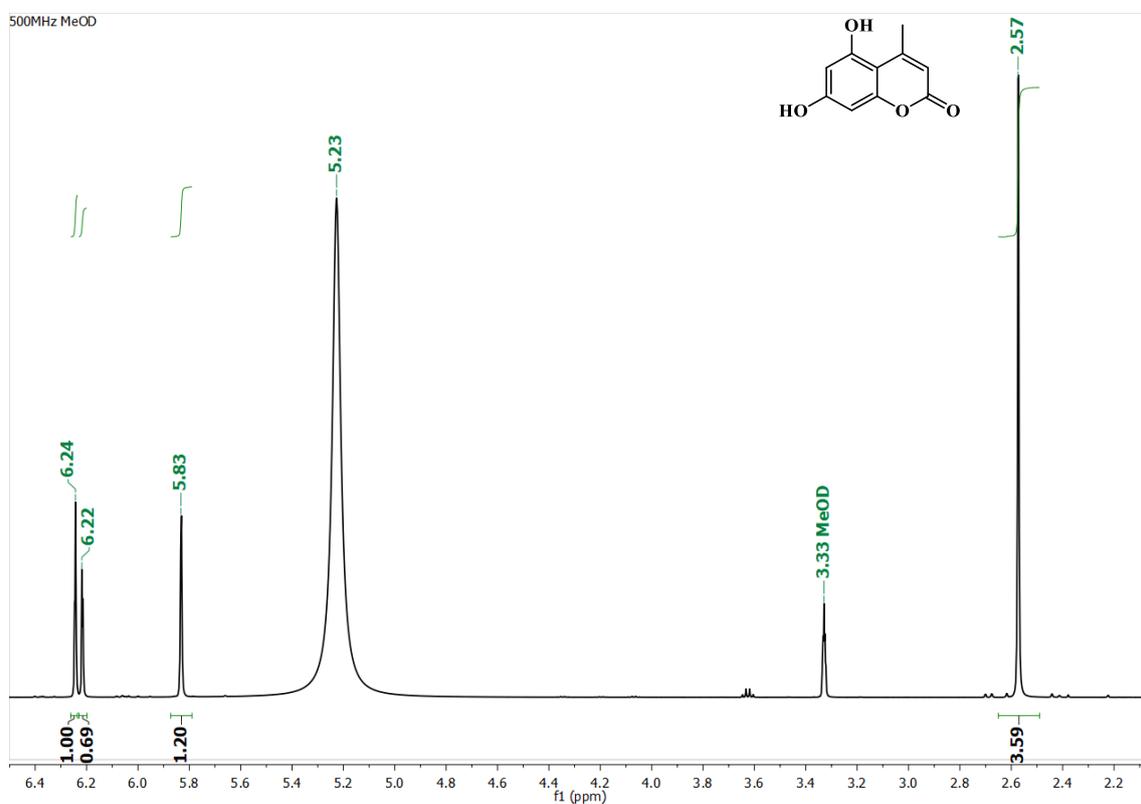
O espectro na região do infravermelho (Figura 13) apresenta bandas de estiramento em torno de  $3122\text{ cm}^{-1}$ , atribuídas aos grupos fenol presentes nas hidroxycumarinas. As ligações  $\text{C}=\text{O}$  da porção lactona tem bandas registradas em aproximadamente  $1734$  e  $1740\text{ cm}^{-1}$ . Ligações  $\text{C}=\text{C}$  do sistema aromático aparecem como conjunto de bandas entre  $1500$  e  $1600\text{ cm}^{-1}$ .

Figura 13: Espectro na região do infravermelho do composto **25** [modo ATR]



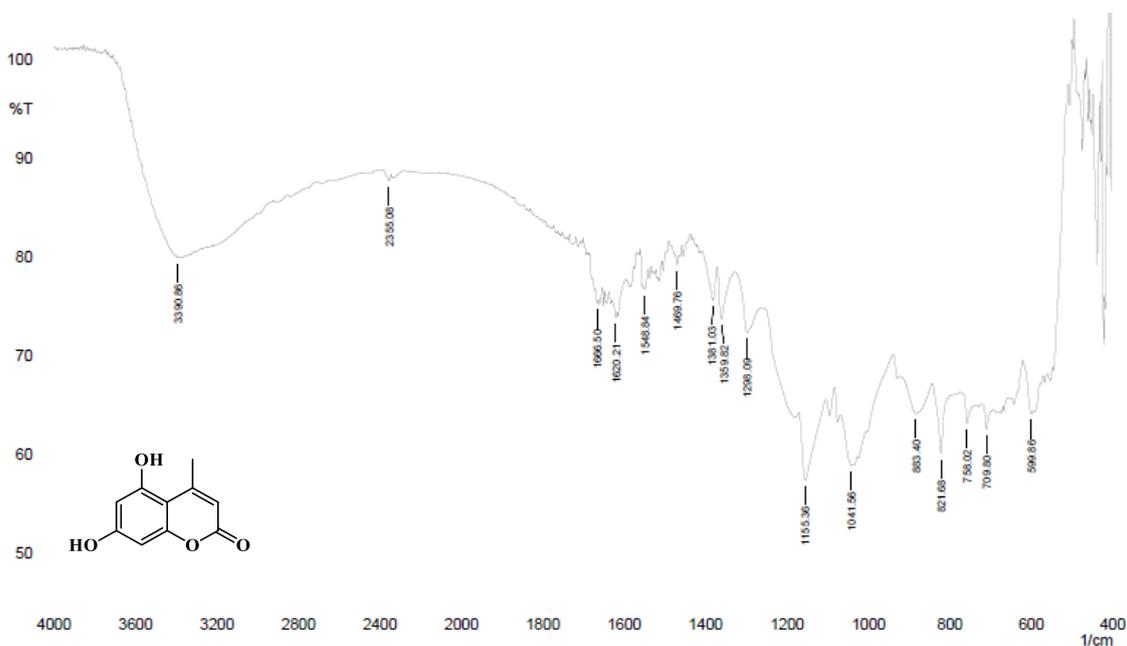
Para o composto **70**, a estrutura sugere quatro átomos de hidrogênio quimicamente distintos, todos registrados no espectro de RMN de <sup>1</sup>H sob a forma de singlete (Figura 14). H-6 e H-8 são registrados respectivamente em δ6,24 e 6,22. H-3 é registrado em δ5,83 e os átomos de hidrogênio metílicos aparecem como sinal em δ2,57 (3H).

Figura 14: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **70** [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]



O espectro na região do infravermelho para o composto **70** apresenta sinal de estiramento em  $3391\text{ cm}^{-1}$ , atribuído aos grupos hidroxila presentes no composto sintetizado. De modo similar ao espectro referente ao composto **25**, estão presentes sinais em torno de  $1666$ ,  $1620$ ,  $1549$ ,  $1155$  e  $1042\text{ cm}^{-1}$ .

**Figura 15:** Espectro na região do infravermelho do composto **70** [modo ATR]



A terceira hidroxycumarina sintetizada **71**, cujos grupos hidroxila estão localizados nas posições 7 e 8, apresenta padrão diferente de sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , quando comparados com o composto **70**. H-5 e H-6 são registrados como dubleto em  $\delta 7,10$  e  $6,82$ , com constante de acoplamento  $J=8,7\text{ Hz}$ , correspondente ao acoplamento *orto* na porção benzênica do composto. H-3 é registrado como singlete em  $\delta 6,08$  e  $\text{CH}_3$ -4, também como singlete em  $\delta 2,40$  (Figura 16).

O espectro na região de infravermelho (Figura 17) é similar aos das demais hidroxycumarinas, apresentando o sinal em  $3400\text{ cm}^{-1}$ , atribuído às hidroxilas fenólicas, além do conjunto de sinais em  $1646$ ,  $1620$ ,  $1597$  e  $1512\text{ cm}^{-1}$ , atribuídos às ligações  $\text{C}=\text{C}$  do sistema cumarínico.

Figura 16: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 71 [500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  (ppm)]

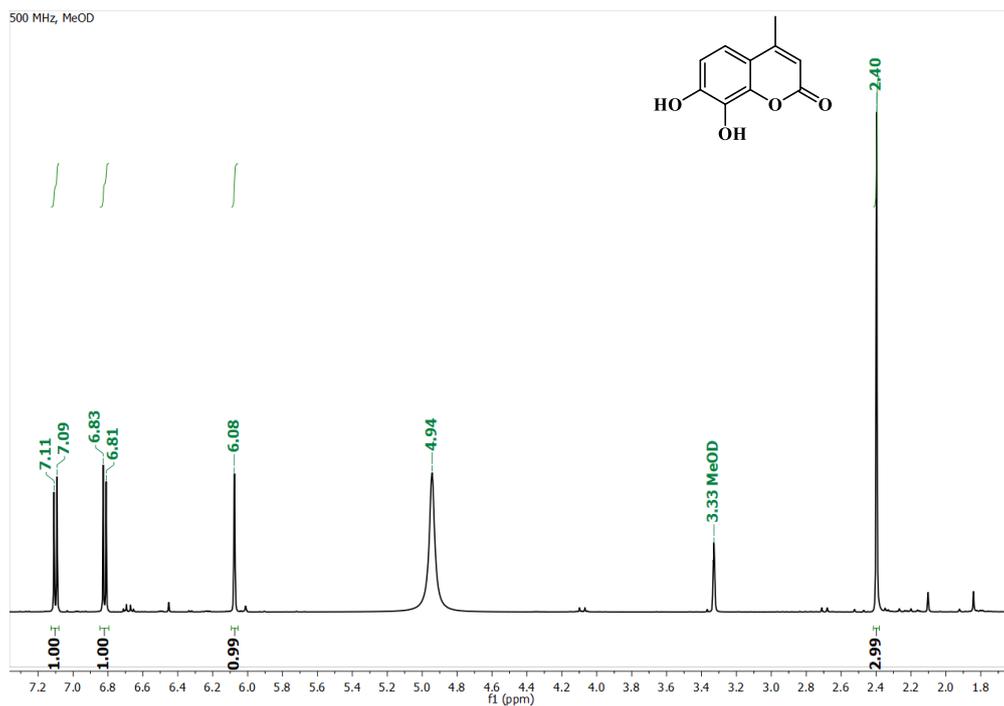
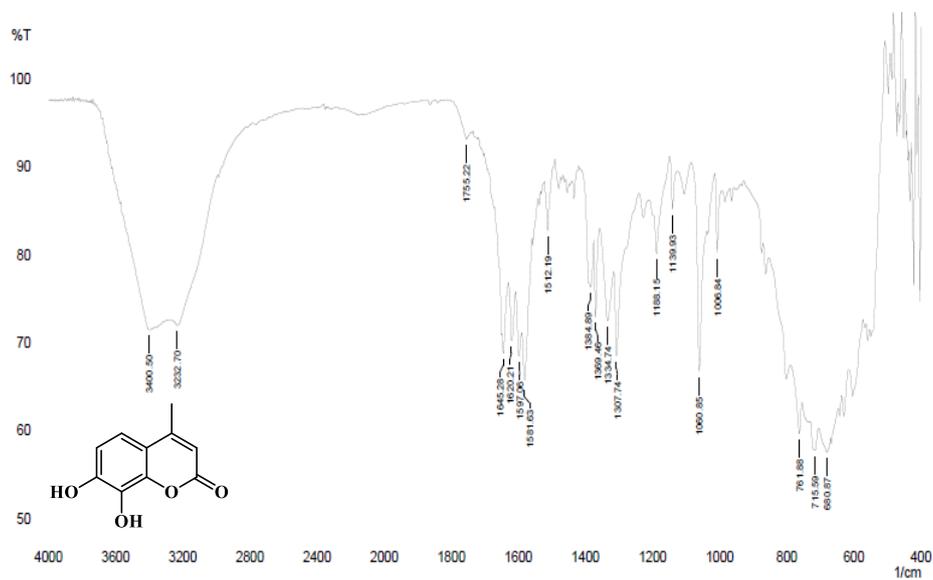
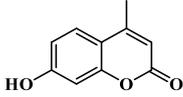
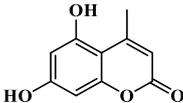
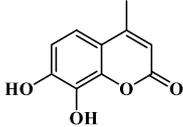


Figura 17: Espectro na região do infravermelho do composto 71 [modo ATR]



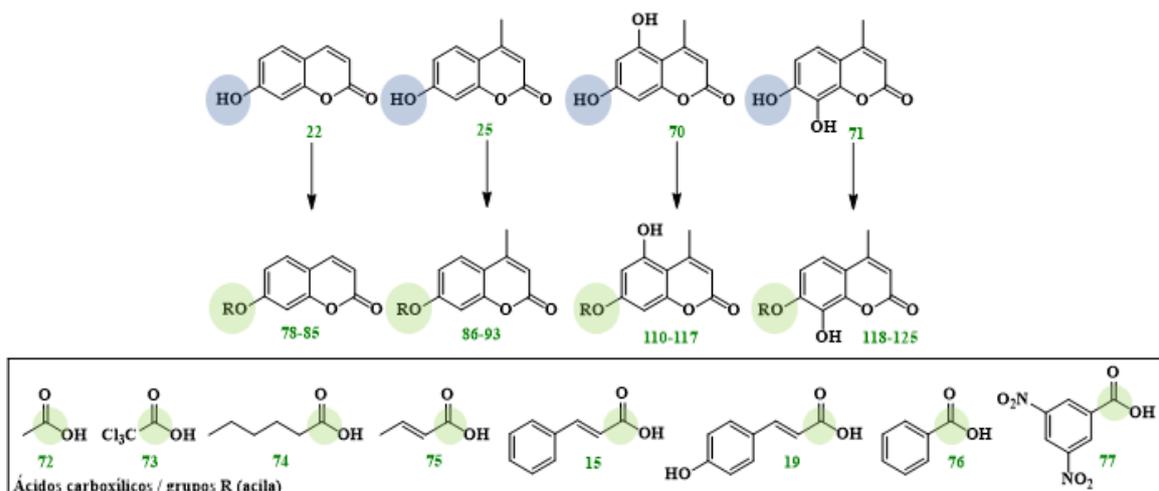
Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de infravermelho obtidos nesta etapa foram comparados com valores registrados na literatura e confirmam a formação dos produtos desejados. Estes dados foram compilados na Tabela 5.

**Tabela 5:** Dados de caracterização dos compostos **25**, **70** e **71**

Hidroxicumarina	Dados de caracterização
 <p>(25)</p>	<p>7-hidroxi-4-metil-2<i>H</i>-cromen-2-ona.</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR [500 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>, <math>\delta</math> (ppm)]: <math>\delta</math> 7.59 (<i>d</i>, <math>J = 8.7</math> Hz, 1H, H-5), 6.82 (<i>dd</i>, <math>J = 8,7, 2,4</math> Hz, 1H, H-6), 6.70 (<i>d</i>, <math>J = 2,4</math> Hz, 1H, H-8), 6.10 (<i>s</i>, 1H, H-3), 2.42 (<i>s</i>, 3H, <math>\text{CH}_3</math>-4).</p> <p>IV (modo ATR, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 3123, 2357, 1749, 1734, 1668, 1653, 1620, 1593, 1556, 1508, 1445, 1377, 1303, 1275, 1223, 1105, 979, 843, 828, 806.</p> <p>Literatura (KUARM; MADHAV; RAJITHA, 2012): <math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 2,39 (3H, <i>s</i>), 3,28 (<i>s</i>, 1H), 6,06 (<i>s</i>, 1H), 6,80 (<i>s</i>, 1H), 6,82 (<i>d</i>, 1H), 7,44 (<i>d</i>, 1H). IR (KBr, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 3400, 1725, 1530.</p>
 <p>(70)</p>	<p>5,7-dihidroxi-4-metil-2<i>H</i>-cromen-2-ona.</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR [500 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>, <math>\delta</math> (ppm)]: <math>\delta</math> 6.24 (<i>s</i>, 1H, H-6), 6,22 (<i>s</i>, 1H, H-8), 5.83 (<i>s</i>, 1H, H-3), 2.57 (<i>s</i>, 3H, <math>\text{CH}_3</math>-4).</p> <p>IV (modo ATR, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 3391, 1666, 1620, 1549, 1470, 1381, 1360, 1298, 1155, 1042, 883, 822, 710.</p> <p>Literatura (KATKEVIČS et al., 2007): <math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 6,24 (1H, <i>s</i>), 6,15 (1H, <i>s</i>); 5,74 (1H, <i>s</i>); 3,33 (3H, <i>s</i>).</p>
 <p>(71)</p>	<p>7,8-dihidroxi-4-metil-2<i>H</i>-cromen-2-ona.</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR [500 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>, <math>\delta</math> (ppm)]: <math>\delta</math> 7.10 (<i>d</i>, <math>J = 8.7</math> Hz, 1H, H-5), 6.82 (<i>d</i>, <math>J = 8.7</math> Hz, 1H, H-6), 6.08 (<i>s</i>, 1H, H-3), 2.40 (<i>s</i>, 3H, <math>\text{CH}_3</math>-4).</p> <p>IV (modo ATR, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 3400, 3232, 1755, 1646, 1620, 1597, 1582, 1512, 1308, 1061, 762, 716, 681.</p> <p>Literatura (KUARM; MADHAV; RAJITHA, 2012): <math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 2,37 (3H, <i>s</i>), 6,12 (1H, <i>s</i>), 6,86 (1H, <i>d</i>), 7,11 (1H, <i>d</i>). IR (KBr, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 3417, 1676, 1620, 1585.</p>

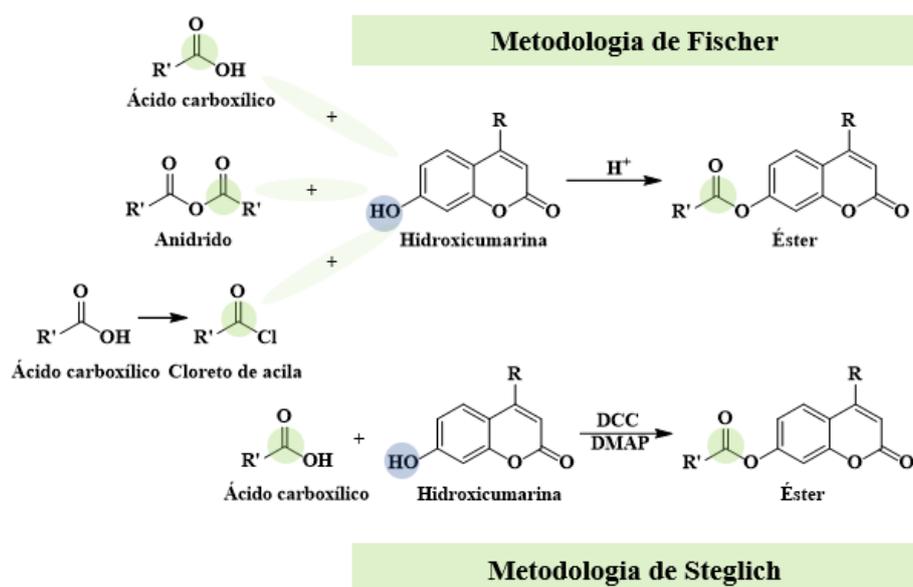
A etapa de síntese dos ésteres cumarínicos consistiu na reação entre hidroxycumarinas e ácidos carboxílicos com estruturas diversas (**15**, **19**, **72-77**). Nesta etapa, foi incluída a umbeliferona (7-hidroxycumarina, **22**) adquirida comercialmente. Os ácidos carboxílicos foram escolhidos pela disponibilidade no laboratório e pelas significativas diferenças estruturais. O esquema genérico a seguir ilustra esta etapa.

**Esquema 16:** Planejamento de síntese dos ésteres cumarínicos



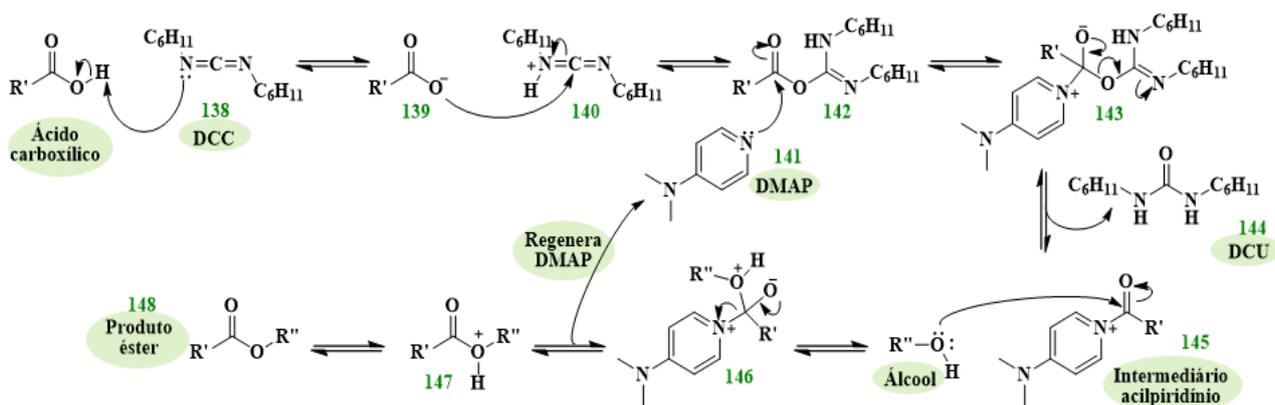
Para obter ésteres, a metodologia clássica de Fischer, proposta inicialmente em 1895, sugere que álcool e ácido carboxílico reajam na presença de catalisador ácido (FISCHER; SPEIER, 1895). Seguir este procedimento, no entanto, exige manipular reagentes cujos grupos funcionais não são sensíveis às condições ácidas. Alternativas para facilitar a esterificação são utilizar anidridos ou converter ácidos carboxílicos em cloretos de acila. Este processo, todavia, necessitaria de reagentes halogenados de elevada toxicidade, tais como o cloreto de tionila, além de ser mais uma etapa reacional (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 1988). Para evitar a adição de mais etapas na rota sintética, optou-se pelo modelo de esterificação de Wolfgang Steglich, reportada pela primeira vez em 1978, cujo protocolo original consiste na reação entre álcool e ácido carboxílico em condições relativamente mais brandas, na presença de diciclohexilcarbodiimida (DCC) e quantidades catalíticas de *N,N'*-dimetilaminopiridina (DMAP), em diclorometano (DCM) (NEISES; STEGLICH, 1978).

Esquema 17: Metodologias de Fischer e Steglich para esterificação de hidroxicumarinas



De acordo com o mecanismo proposto para a reação de Steglich, o ácido carboxílico é inicialmente desprotonado via par de elétrons de um dos átomos de nitrogênio do DCC **138**. Em seguida, o carboxilato **139** ataca o carbono eletrofílico do DCC protonado, formando o intermediário **140**. O DMAP **141** é então requerido para formar o intermediário acilpiridínio **143** que, por sua vez, reage com o grupamento álcool – neste estudo, representado pelas hidroxicumarinas. Este processo origina o subproduto DCU (diciclohexilureia, **144**), que é normalmente insolúvel nos solventes comumente utilizados e, por isso, é necessária filtração por gravidade como tratamento pós-reação. A etapa final permite regenerar o DMAP e formar o produto éster (JORDAN et al., 2021). O mecanismo é apresentado no Esquema 18 a seguir.

Esquema 18: Mecanismo da síntese de Steglich



Adaptado de (JORDAN et al., 2021)

Para a síntese dos ésteres cumarínicos, um desafio inicial foi enfrentado, no que diz respeito à baixa solubilidade das hidroxycumarinas preparadas **25**, **70** e **71** em solventes como diclorometano ou clorofórmio (NAGY et al., 2015). Inclusive, a informação de que a preparação de ésteres cumarínicos com foco na investigação da propriedade líquido-cristalina, sob concentração reacional de 0,01 mol de 4-metil-7-hidroxycumarina (**25**) em 25 mL de diclorometano, reportada anteriormente, é questionável (HAGAR; AHMED; ALHADDADD, 2018).

Considerando as hidroxycumarinas (**22**, **25**, **70** e **71**), a metodologia **S1** se mostrou eficaz somente quando foi empregado o substrato **25** (4-metil-7-hidroxycumarina), com rendimentos dos produtos ésteres que variaram entre 30% e 62%. Estes produtos foram caracterizados por medidas de faixa de fusão e por técnicas espectrométricas. A título de exemplificação e para discussão dos dados, são apresentados os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e o de massas de alta resolução do composto **92** (éster obtido a partir de **25** e ácido benzoico **76**). O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  exibe sinal singlete em  $\delta 2,52$  ppm, correspondente aos três átomos de hidrogênio metílicos. O sinal em  $\delta 6,35$  ppm pode ser associado ao hidrogênio  $\alpha$ -carbonila. A porção benzênica do núcleo cumarínico também possui sinal duplo-dubleto em  $\delta 7,31$ ,  $J=8,6$  e  $2,2$  Hz (H-6), dubleto em  $\delta 7,34$ ,  $J=2,2$  Hz (H-8) e dubleto em  $\delta 7,87$ ,  $J=8,7$  Hz (H-5). Correspondem aos cinco átomos de hidrogênio no anel benzênico proveniente do ácido benzoico os sinais em  $\delta 7,58$  (2H),  $7,72$  (1H) e  $8,20$  (2H).

O espectro de massas de alta resolução (EMAR), realizado em modo positivo, de **92** mostra um íon molecular  $[\text{M}+\text{H}]$  em  $m/z$  281,0822, que foi comparado com o valor calculado (281,0813). O erro corresponde à 4,9 ppm, e estes dados confirmam a fórmula molecular  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4$  da estrutura proposta.

Figura 18: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **92** [500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  (ppm)]

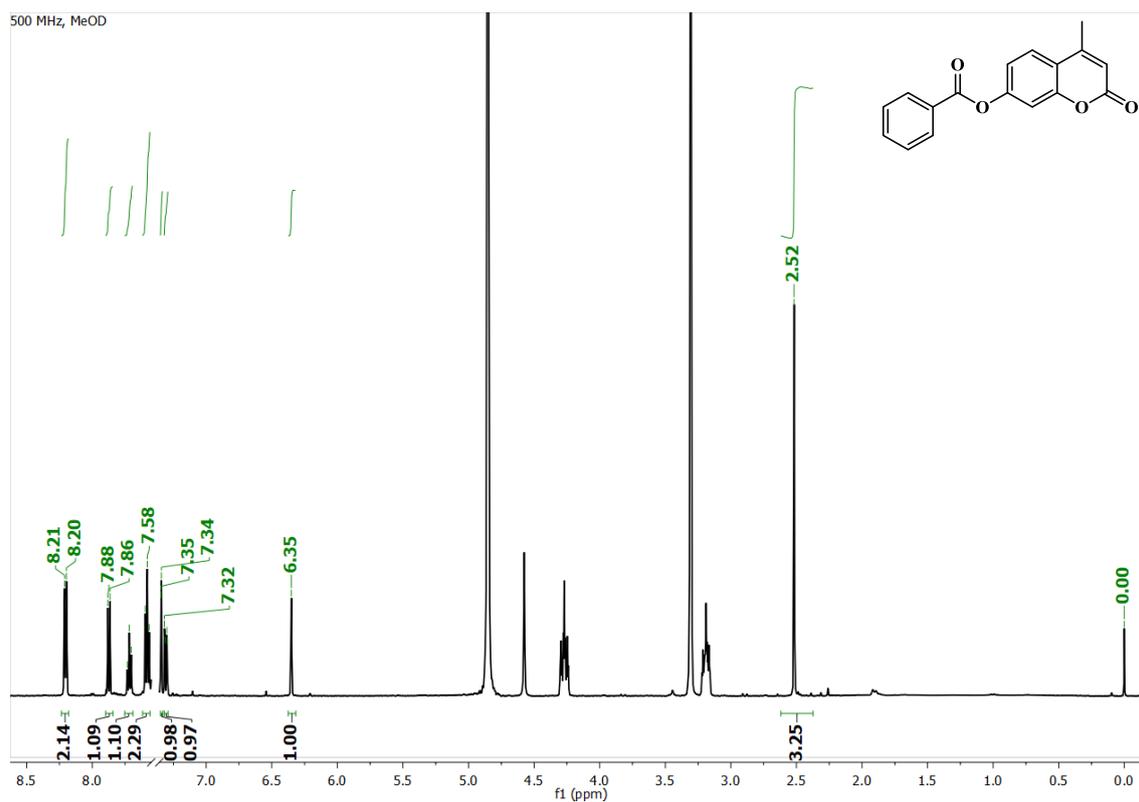
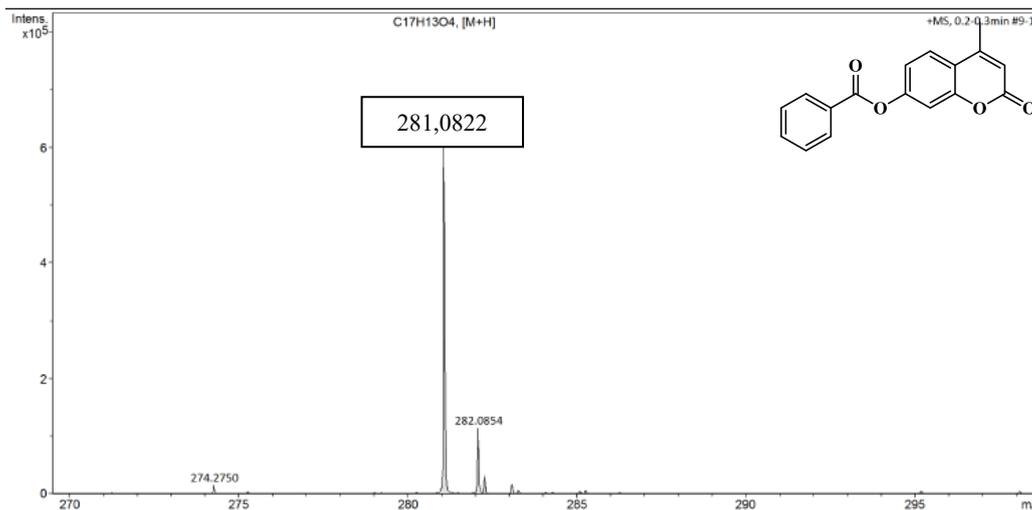


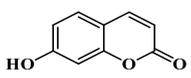
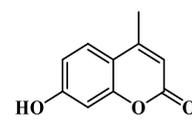
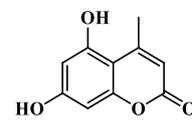
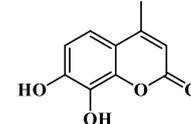
Figura 19: Espectro de massas de alta resolução, modo positivo, do composto **92**



Uma adaptação experimental foi realizada, retirando o processo de preenchimento do balão de reação com atmosfera inerte. O rendimento obtido para esterificação do ácido benzoico **76** com a hidroxycumarina **25** foi similar, comparando as condições de atmosfera de  $\text{N}_2$  com a atmosfera ambiente. A partir deste teste, nenhuma outra reação foi feita em sistema inerte.

Não foi possível estabelecer uma discussão racional para o favorecimento da hidroxycumarina **25** em detrimento das demais, na condição supracitada (metodologia **S1**). A princípio, supôs-se que o pKa das hidroxycumarinas seria o fator responsável por essa diferença de reatividade, de modo que a hidroxycumarina com maior força ácida reagiria mais facilmente. Os valores consultados na literatura, entretanto, não permitiram realizar tal inferência (NOWAK et al., 2016). Um fator que pode justificar estes resultados é a diferença de solubilidade das hidroxycumarinas em acetonitrila. Observação importante é que, ao realizar os experimentos, foi notável que as cumarinas **70** e **71** solubilizaram completamente somente quando o sistema reacional era moderadamente aquecido.

**Tabela 6:** Valores de pKa das hidroxycumarinas

 <b>(22)</b>	 <b>(25)</b>	 <b>(70)</b>	 <b>(71)</b>
pKa = 8,01	pKa = 7,91	pKa = 7,55	pKa = 7,73

Ao aplicar a metodologia **S2** para as hidroxycumarinas **22**, **70** e **71**, que não reagiram anteriormente, apenas os ésteres cumarínicos a partir de **70** (5,7-dihidroxi-4-metil-2*H*-cromen-2-ona) foram obtidos. Para exemplificar, o composto **116** (resultante da reação entre **70** e ácido benzoico **76**) foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H exibe sinal com deslocamento δ2,38, atribuído aos três átomos de hidrogênio metílicos (CH<sub>3</sub>-4). Os sinais singleto em δ6,05, 6,60 e 6,70 correspondem aos átomos de hidrogênio do núcleo cumarínico, H-3, H-6 e H-8, respectivamente. Finalmente, os sinais na região dos aromáticos em δ8,22 e 7,60 se referem aos cinco átomos de hidrogênio da porção benzeno, proveniente do ácido benzoico.

O EMAR, registrado no modo negativo, apresenta sinal igual a m/z 295,0612 (comparado ao valor calculado 295,0606), referente à fórmula molecular C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>, confirmando, portanto, a síntese do produto-alvo.

Figura 20: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **116** [500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  (ppm)]

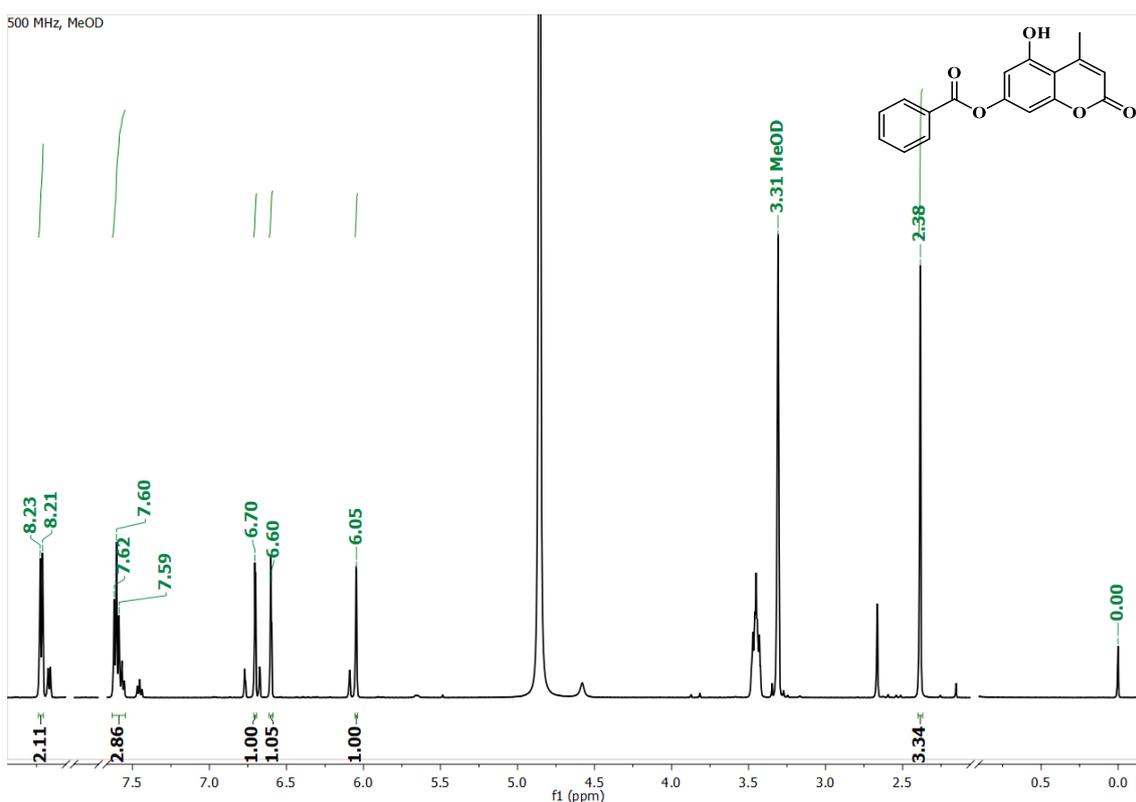
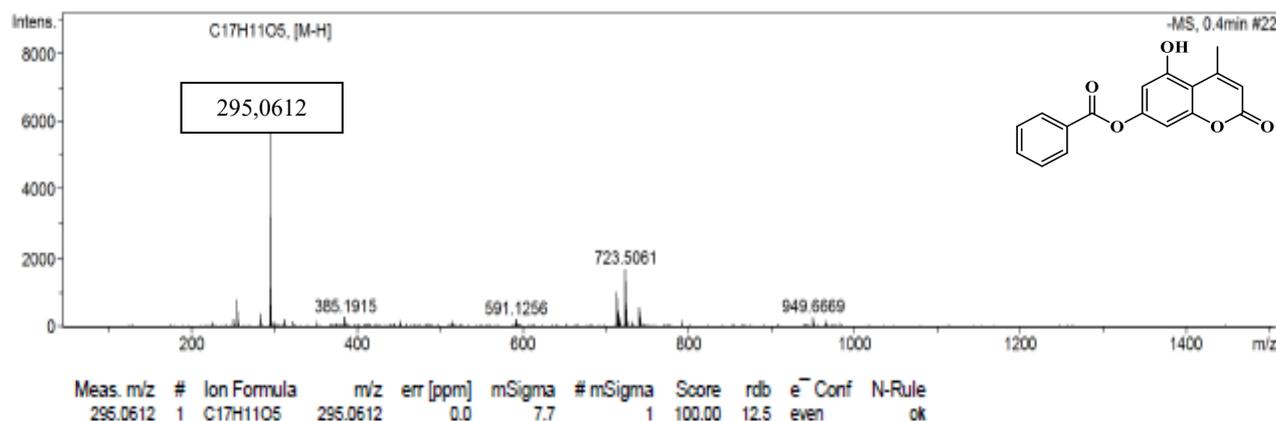


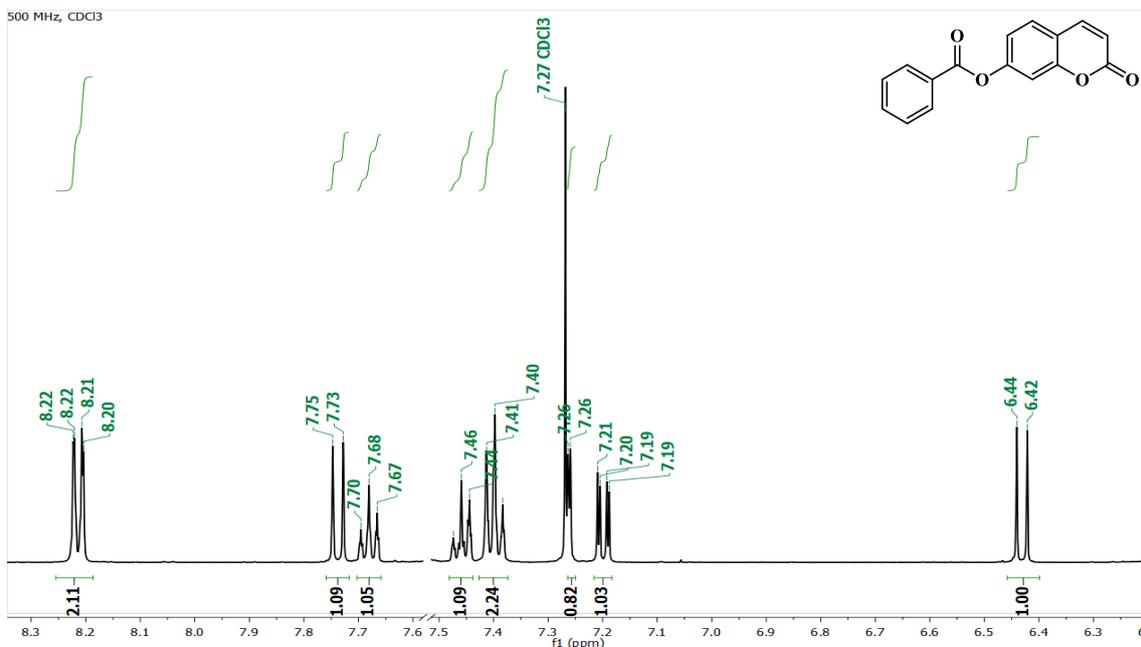
Figura 21: Espectro de massas de alta resolução do composto **116**



Na tentativa de promover a esterificação das hidroxycumarinas que não reagiram por meio das metodologias **S1** e **S2**, foi proposta a execução da metodologia **S3**, encontrada na literatura. Por esta metodologia, até o momento da preparação deste manuscrito, não foram realizadas as esterificações a partir da hidroxycumarina **71**, ou seja, somente a série com umbeliferona (**22**) foi preparada até então. Houve nítida diferença no aspecto visual das reações: enquanto sob as metodologias **S1** e **S2** anteriores as misturas reacionais permaneciam incolores ou de cor amarelo-pálido, à 100 °C tornaram-se amarelo intenso. Os rendimentos obtidos para a esterificação da umbeliferona **22**, com

base no procedimento **S3**, ficaram entre 44 e 93%. Para padronizar os compostos exemplificados na caracterização, são apresentados a seguir os dados obtidos para o composto **84** (umbeliferona **22** + ácido benzoico **76**). Diferentemente dos demais, a maioria dos ésteres cumarínicos derivados da umbeliferona **22** apresentaram maior solubilidade em clorofórmio. A aquisição do espectro de **84** foi realizada em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). O espectro RMN de  $^1\text{H}$  permitiu confirmar a formação do produto desejado, por apresentar os sinais da porção pirona H-3 e H-4 em  $\delta$  6,42 e 7,74, respectivamente (ambos *d*,  $J = 9,6$  Hz), da porção benzênica do núcleo cumarina em  $\delta$  7,26 (*d*,  $J = 2,2$  Hz, H-8),  $\delta$  7,68 (*d*,  $J = 8,0$  Hz, H-5) e  $\delta$  7,20 (*dd*,  $J = 8,0; 2,2$  Hz, H-6), e os sinais do anel aromático proveniente do ácido benzoico em  $\delta$  7,40 (H-3' e H-5'),  $\delta$  7,46 (H-4') e  $\delta$  8,21 (H-2' e H-6').

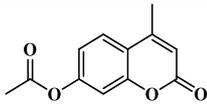
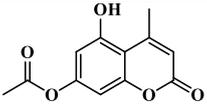
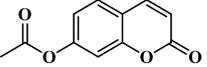
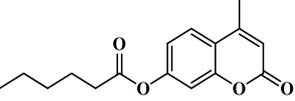
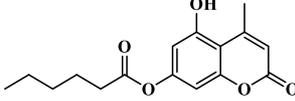
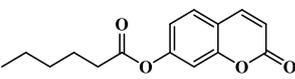
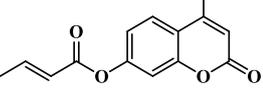
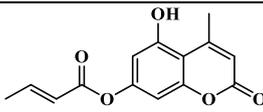
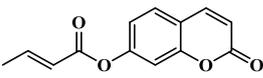
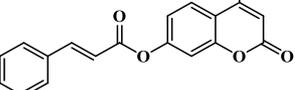
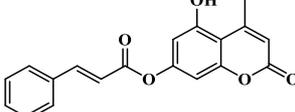
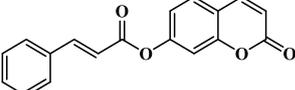
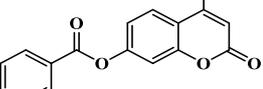
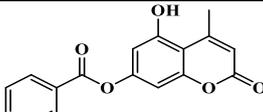
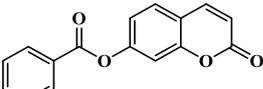
**Figura 22:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **84** [500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)]



Curiosamente, quando os ácidos tricloroacético (**73**), *p*-hidroxicinâmico (**19**) e 3,5-dinitrobenzoico (**77**) foram utilizados, os produtos ésteres não foram obtidos. As estruturas químicas e questões eletrônicas e geométricas destes ácidos carboxílicos não permitem uma explicação conclusiva deste fato experimental. Outro ponto que merece explicação é que não foram realizados experimentos suficientes para determinar a hidroxila reativa na cumarina **71**. No presente trabalho, as estruturas sugeridas dos derivados ésteres são as que posicionam o grupo acila ligado na posição 7, com base única e exclusivamente no efeito estérico do sistema aromático.

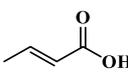
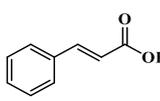
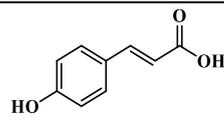
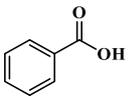
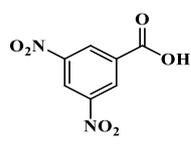
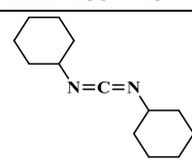
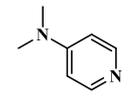
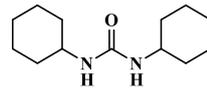
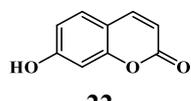
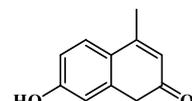
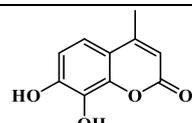
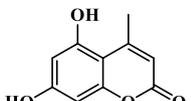
Em todos os casos, observou-se formação de precipitado branco, atribuído a dicitlohexilureia (DCU, **144**), proposto no mecanismo apresentado anteriormente (Esquema 18). Assim, após filtração da mistura reacional e purificação do produto por cromatografia em coluna, os rendimentos foram calculados, e as devidas caracterizações foram realizadas. Os dados de rendimento e de temperaturas de fusão foram compilados na Tabela 7, que está organizada de acordo com o protocolo experimental seguido.

**Tabela 7:** Rendimentos e medidas de fusão dos ésteres cumarínicos

 <b>(86)</b> Rendimento: 62% Fusão: 117 – 120 °C	 <b>(110)</b> Rendimento: 82% Fusão: 190 – 192 °C	 <b>(78)</b> Rendimento: 54 % Fusão: 130 – 131 °C
 <b>(88)</b> Rendimento: 41% Fusão: 70 – 75 °C	 <b>(112)</b> Rendimento: 84% Fusão: 158 – 182 °C	 <b>(80)</b> Rendimento: 45% Óleo à t.a.
 <b>(89)</b> Rendimento: 57% Fusão: 122 – 123 °C	 <b>(113)</b> Rendimento: 15% 250 °C (dec)	 <b>(81)</b> Rendimento: 93% Fusão: 86 – 88 °C
 <b>(90)</b> Rendimento: 43% Fusão: 153 – 154 °C	 <b>(114)</b> Rendimento: 58% Fusão: 182 – 185 °C	 <b>(82)</b> Rendimento: 44% Fusão: 157 – 158 °C
 <b>(92)</b> Rendimento: 30% Fusão: 147 – 150 °C	 <b>(116)</b> Rendimento: 91% Fusão: 180 – 182 °C	 <b>(84)</b> Rendimento: 85% Fusão: 154 – 155 °C

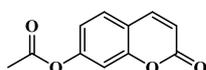
Para efeitos de comparação, os valores das faixas de fusão encontrados na literatura dos substratos cumarínicos, dos reagentes ácidos carboxílicos, dos demais reagentes sólidos e dos subprodutos são apresentados na Tabela 8. Estes valores serviram de guia para confirmação prévia de formação dos prováveis ésteres, quando substâncias com fusão diferente dos reagentes eram obtidas das reações.

**Tabela 8:** Dados de fusão dos reagentes utilizados na esterificação

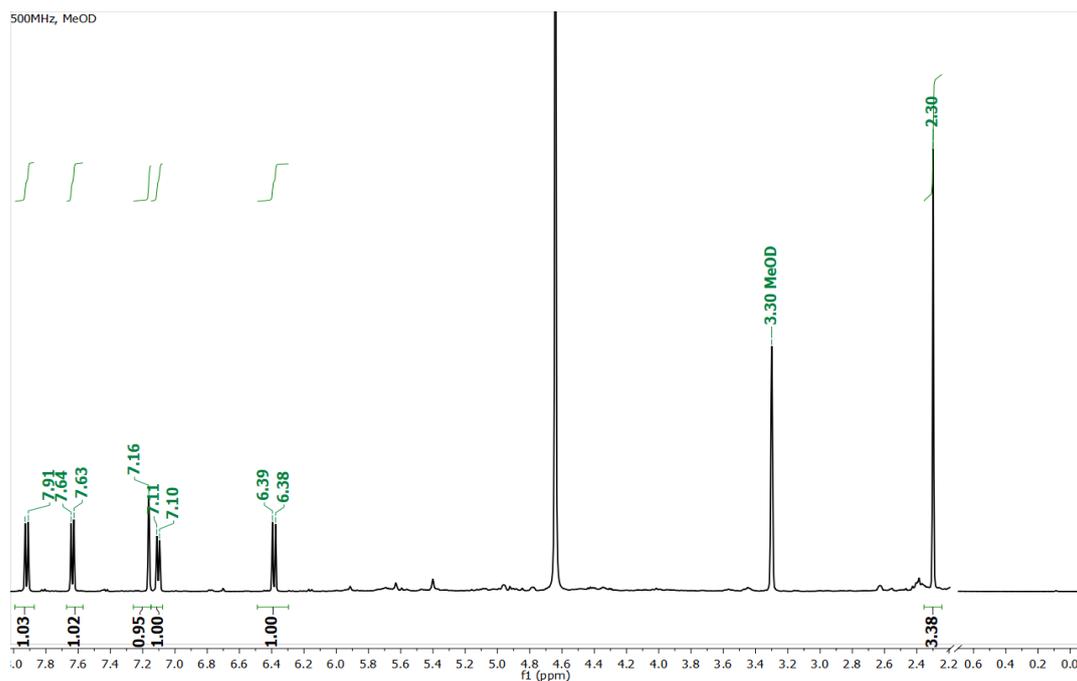
 <p><b>75</b> Ácido crotonico Fusão: 72 – 73 °C</p>	 <p><b>15</b> Ácido cinâmico Fusão: 133 – 134 °C</p>	 <p><b>19</b> Ácido <i>p</i>-hidroxicinâmico Fusão: 210 – 213 °C</p>	 <p><b>76</b> Ácido benzoico Fusão: 122 – 123 °C</p>
 <p><b>77</b> Ácido 3,5-dinitrobenzoico Fusão: 204 – 206 °C</p>	 <p><b>138</b> DCC Fusão: 34 – 35 °C</p>	 <p><b>141</b> DMAP Fusão: 110 – 113 °C</p>	 <p><b>144</b> Diclohexilureia (DCU) Fusão: 230 – 233 °C</p>
 <p><b>22</b> Umbeliferona Fusão: 230 °C (dec.)</p>	 <p><b>25</b> Fusão: 147 – 150 °C</p>	 <p><b>71</b> Fusão: 229 – 232 °C</p>	 <p><b>70</b> Fusão: 298 – 300 °C</p>

Os dados de caracterização por ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , por espectroscopia na região do infravermelho, e por espectrometria de massas estão listados para os 15 compostos finais sintetizados.

**78** – Acetato de 2-oxo-2*H*-cromen-7-ila ( $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$ ).



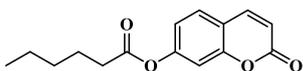
**Figura 23:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **78** [500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  (ppm)]



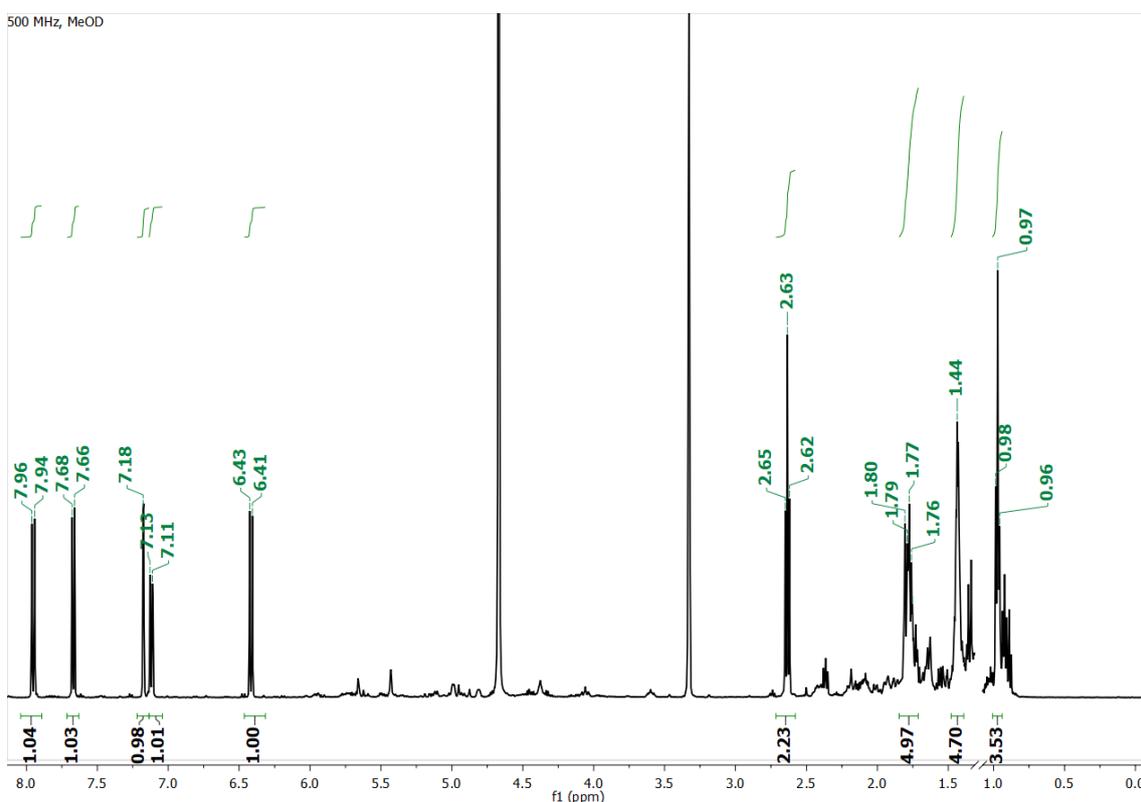
RMN  $^1\text{H}$  [500MHz,  $\text{CDCl}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  (ppm)]: 7,92 (*d*,  $J = 9,6$  Hz, 1H, H-4), 7,63 (*d*,  $J = 8,4$  Hz, 1H, H-5), 7,16 (*s*, 1H, H-8), 7,10 (*d*,  $J = 8,4$  Hz, 1H, H-6), 6,39 (*d*,  $J = 9,6$  Hz, 1H, H-3), 2,30 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Massa exata [M+H]: 205,0501 (teórico); aguardando resultados.

**80** – Hexanoato de 2-oxo-2*H*-cromen-7-ila ( $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ) – sintetizado pela primeira vez



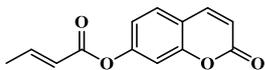
**Figura 24:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **80** [500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  (ppm)]



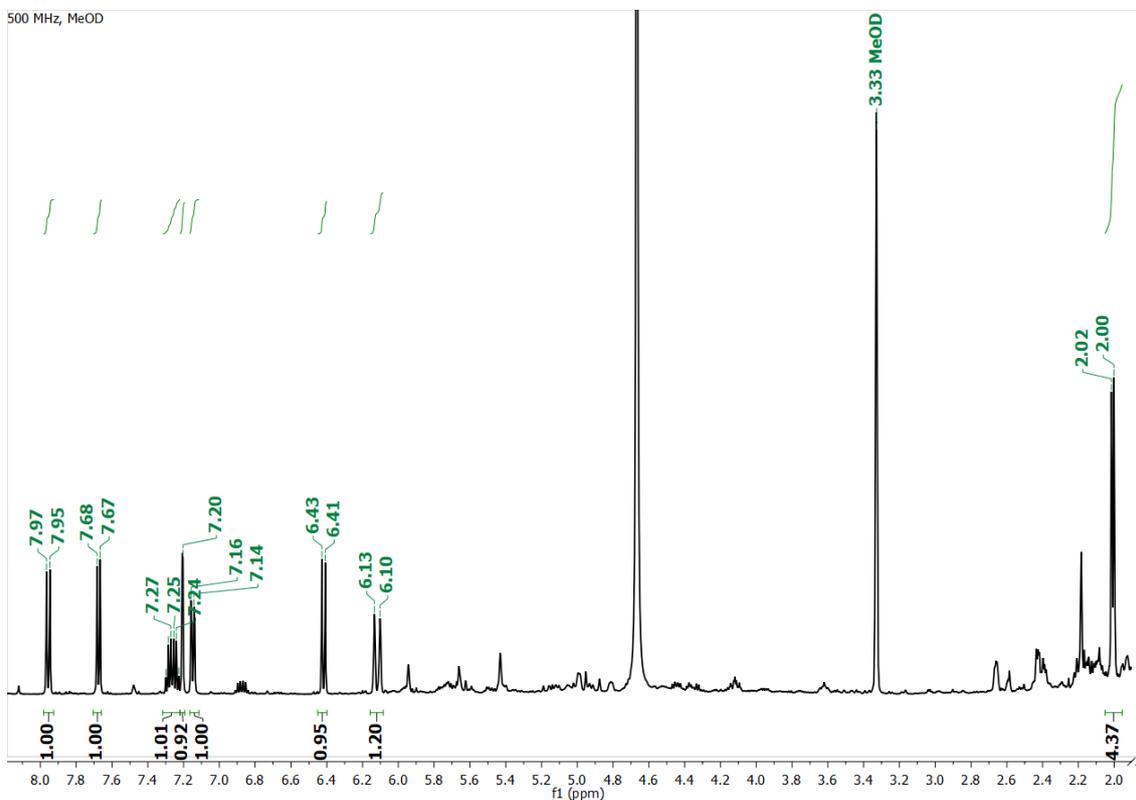
RMN  $^1\text{H}$  [500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  (ppm)]: 7,95 (*d*,  $J = 9,6$  Hz, 1H, H-4), 7,67 (*d*,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-5), 7,18 (*s*, 1H, H-8), 7,12 (*d*,  $J = 8,4$  Hz, 1H, H-6), 6,42 (*d*,  $J = 9,6$  Hz, 1H, H-3), 2,63 (*t*,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,85 – 1,71 (*m*, 4H), 1,44 (*s*, 4H), 0,97 (*t*,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

Massa exata [M+H]: 261,1127 (teórico); aguardando resultados.

**81** – (*E*)-but-2-enoato de 2-oxo-2*H*-cromen-7-ila (C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) – sintetizado pela primeira vez.



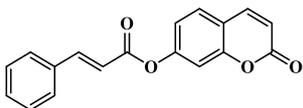
**Figura 25:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **81** [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]



RMN <sup>1</sup>H [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]: 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H, H-4), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-5), 7,32 – 7,22 (m, 1H, Hβ), 7,20 (s, 1H, H-8), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-6), 6,42 (d, J = 9,6 Hz, 1H, H-3), 6,12 (d, J = 15,6 Hz, 1H, Hα), 2,01 (d, J = 6,9 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>).

Massa exata [M+H]: 231,0657 (teórico); aguardando resultados.

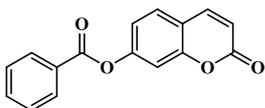
**82** – Cinamato de 2-oxo-2*H*-cromen-7-ila (C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>).



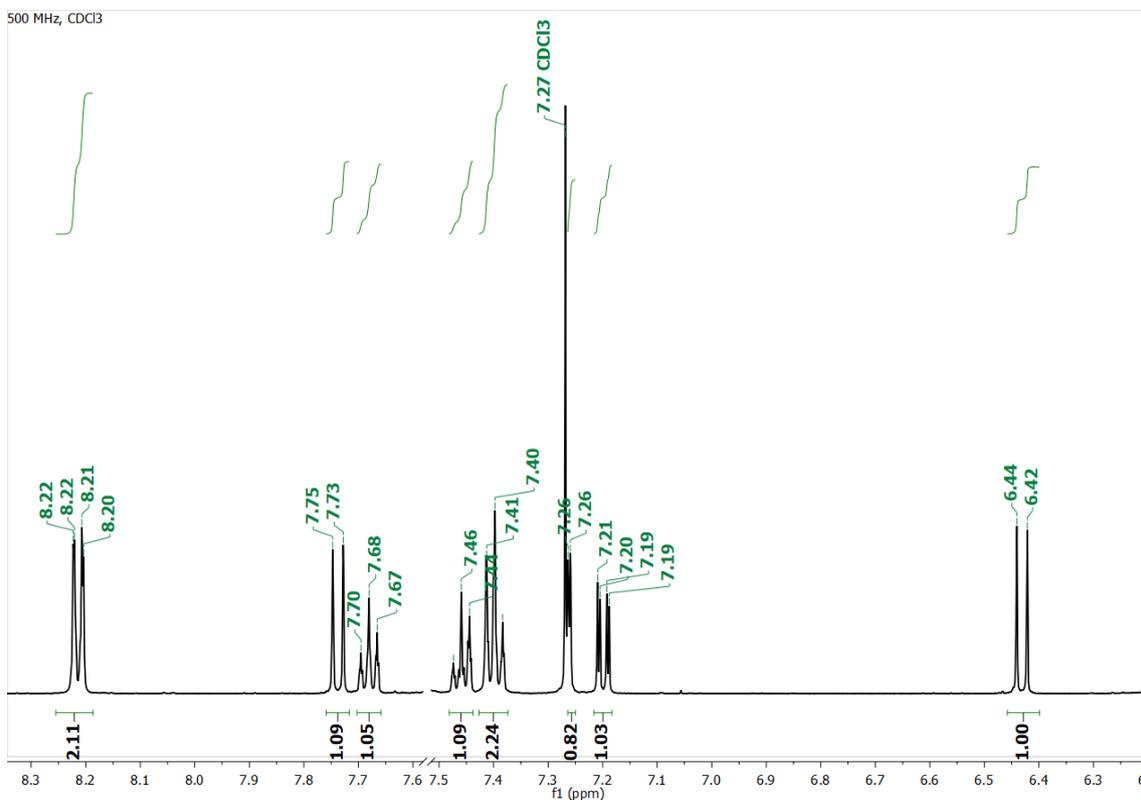
RMN <sup>1</sup>H [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]: aguardando resultados.

Massa exata [M+H]: 293,0814 (teórico); aguardando resultados.

**84** – Benzoato de 2-oxo-2*H*-cromen-7-ila (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>).



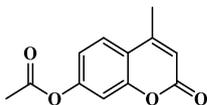
**Figura 26:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **84** [500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)]



RMN <sup>1</sup>H [500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)]: 8,21 (*dd*, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 2H, H-2' e H-6'), 7,74 (*d*, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-4), 7,68 (*t*, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-5), 7,46 (*m*, 1H, H-4'), 7,40 (*t*, *J* = 7,8 Hz, 2H, H-3' e H-5'), 7,26 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1H, H-8), 7,20 (*dd*, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H, H-6), 6,43 (*d*, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-3).

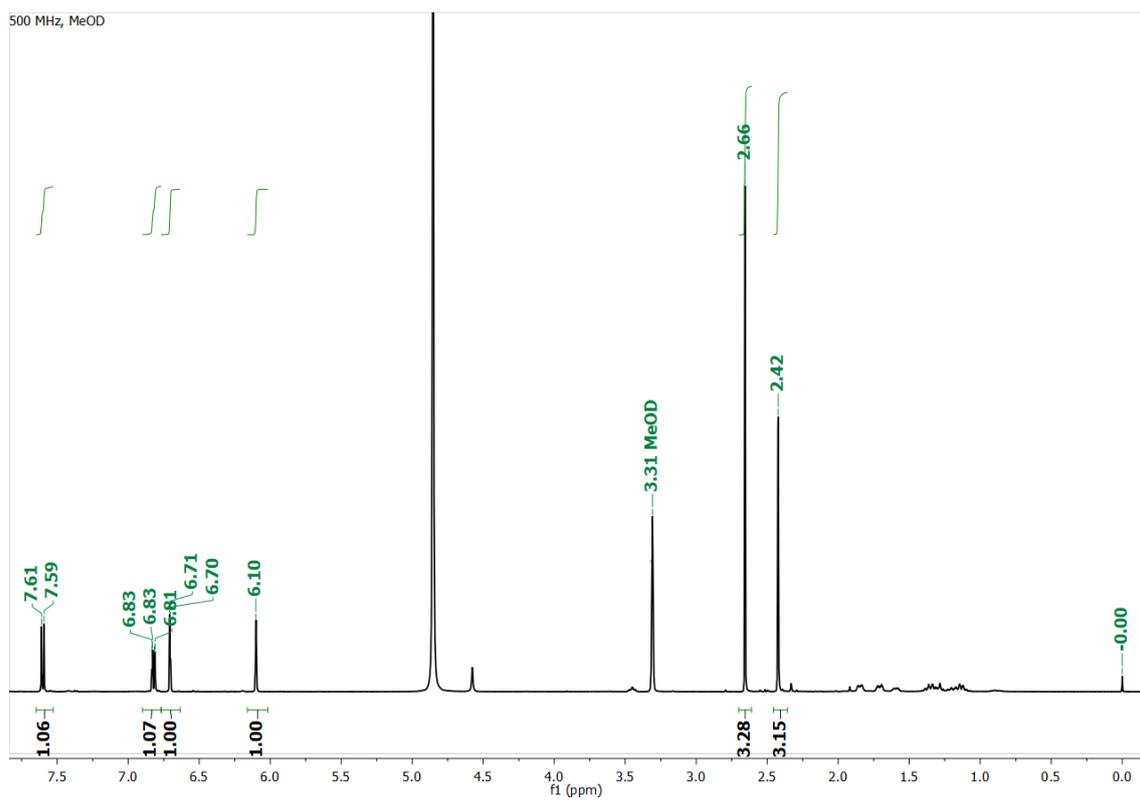
Massa exata [M+H]: 267,0657 (teórico); aguardando resultados.

**86** – Acetato de 4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-ila (C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>).



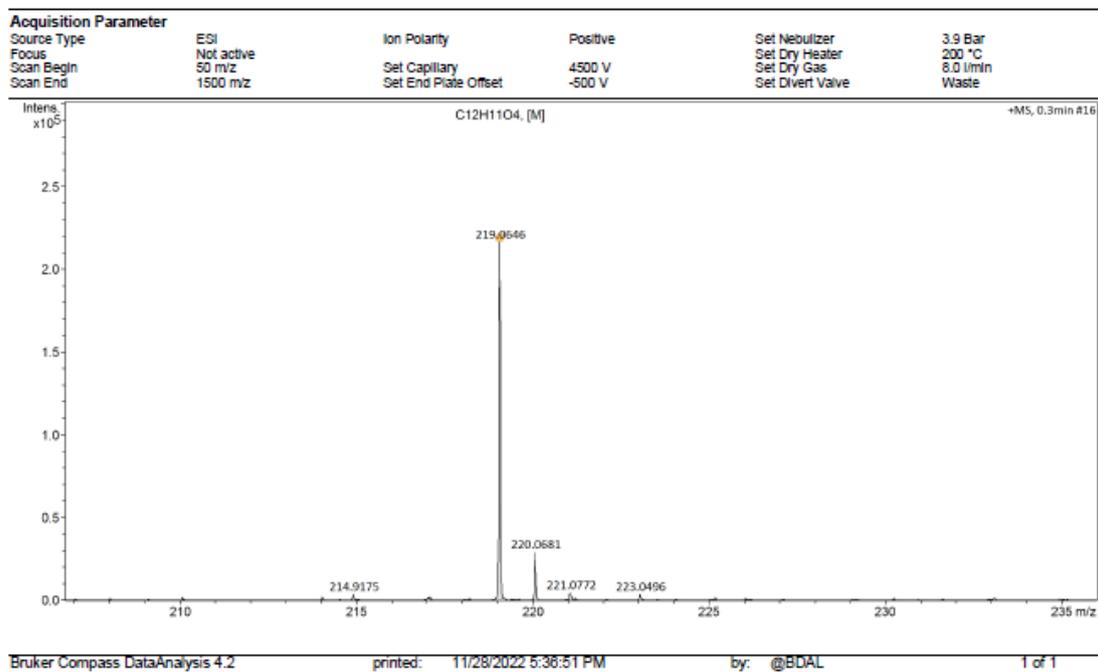
RMN <sup>1</sup>H [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]: 7,60 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 1H, H-5), 6,82 (*dd*, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H, H-6), 6,71 (*d*, *J* = 2,3 Hz, 1H, H-8), 6,10 (*s*, 1H, H-3), 2,66 (*s*, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 2,42 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-4).

**Figura 27:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **86** [500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  (ppm)]

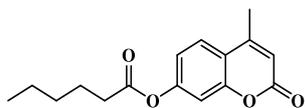


Massa exata  $[\text{M}+\text{H}]$ : 219,0657 (teórico); 219,0646 (experimental). Erro 2,6 ppm.

**Figura 28:** Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto **86**

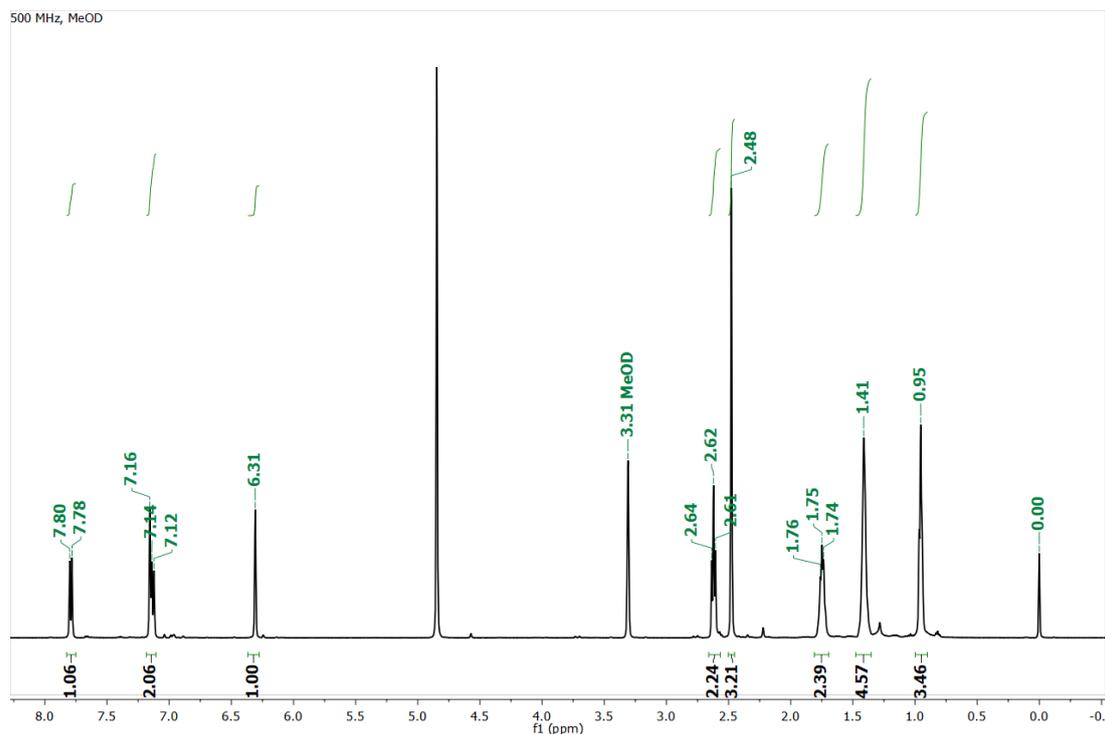


**88** – Hexanoato de 4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-ila (C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) – sintetizado pela primeira vez.



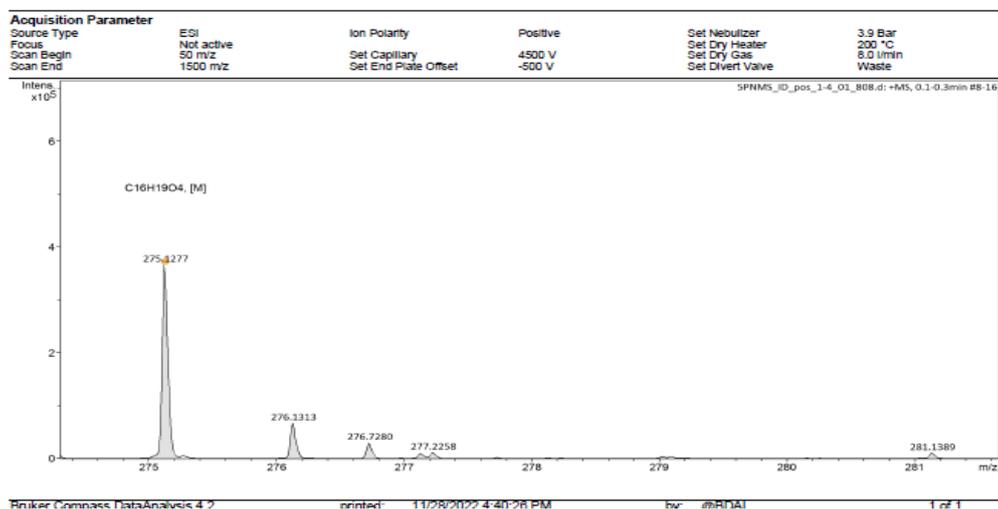
RMN <sup>1</sup>H [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]: 7,79 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-5), 7,16 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-6), 7,12 (*s*, 1H, H-8), 6,31 (*s*, 1H, H-4), 2,62 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 2,48 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-4), 1,81 – 1,69 (*m*, 2H), 1,41 (*s*, 5H), 0,95 (*s*, 3H, -CH<sub>3</sub>).

**Figura 29:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **88** [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]

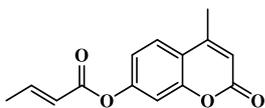


Massa exata [M+H]: 275,1283 (teórico); 275,1277 (experimental). Erro 0,5 ppm.

**Figura 30:** Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto **88**

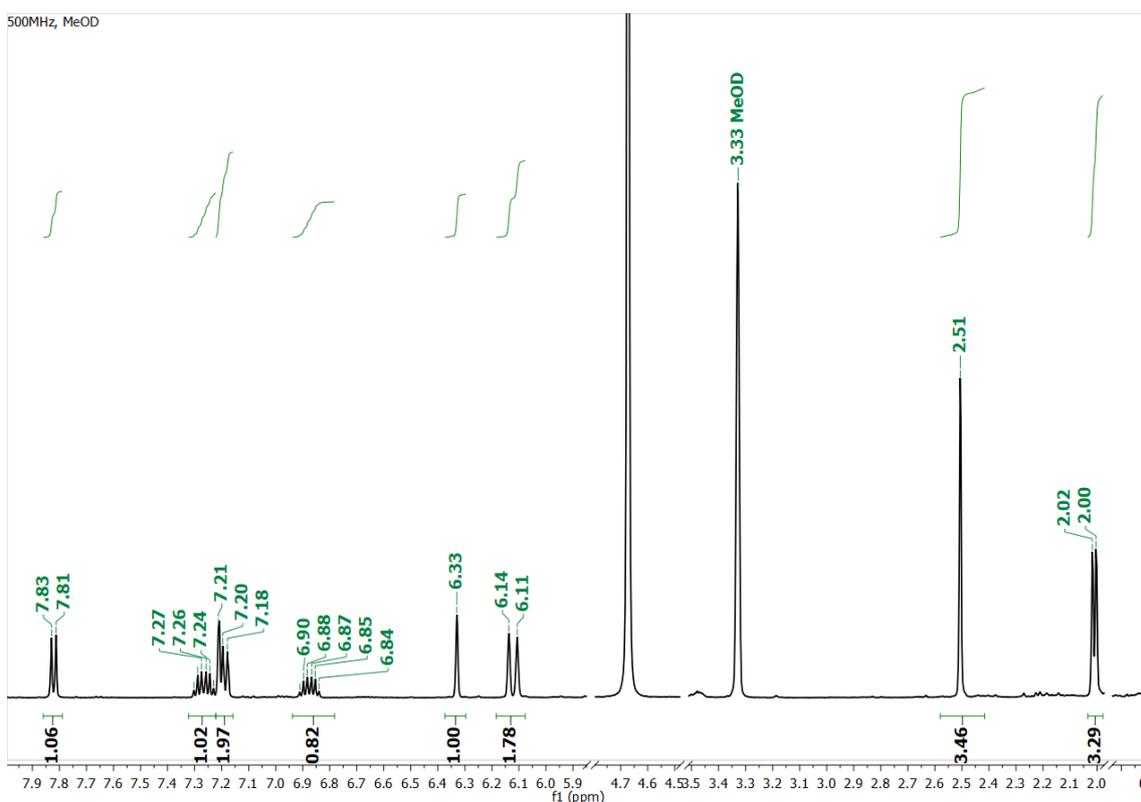


**89** – (*E*)-but-2-enoato de 4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-ila (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>) – sintetizado pela primeira vez.



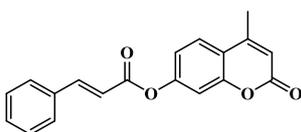
RMN <sup>1</sup>H [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]: 7,82 (*d*, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-5), 7,27 (*dq*, *J* = 14,0, 6,9 Hz, 1H, H<sub>β</sub>), 7,22 – 7,16 (*m*, 2H, H-6 e H-8), 6,33 (*s*, 1H, H-4), 6,12 (*d*, *J* = 14,0 Hz, 1H, H<sub>α</sub>), 2,51 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-4), 2,01 (*d*, *J*=6,9 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>).

**Figura 31:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **89** [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]



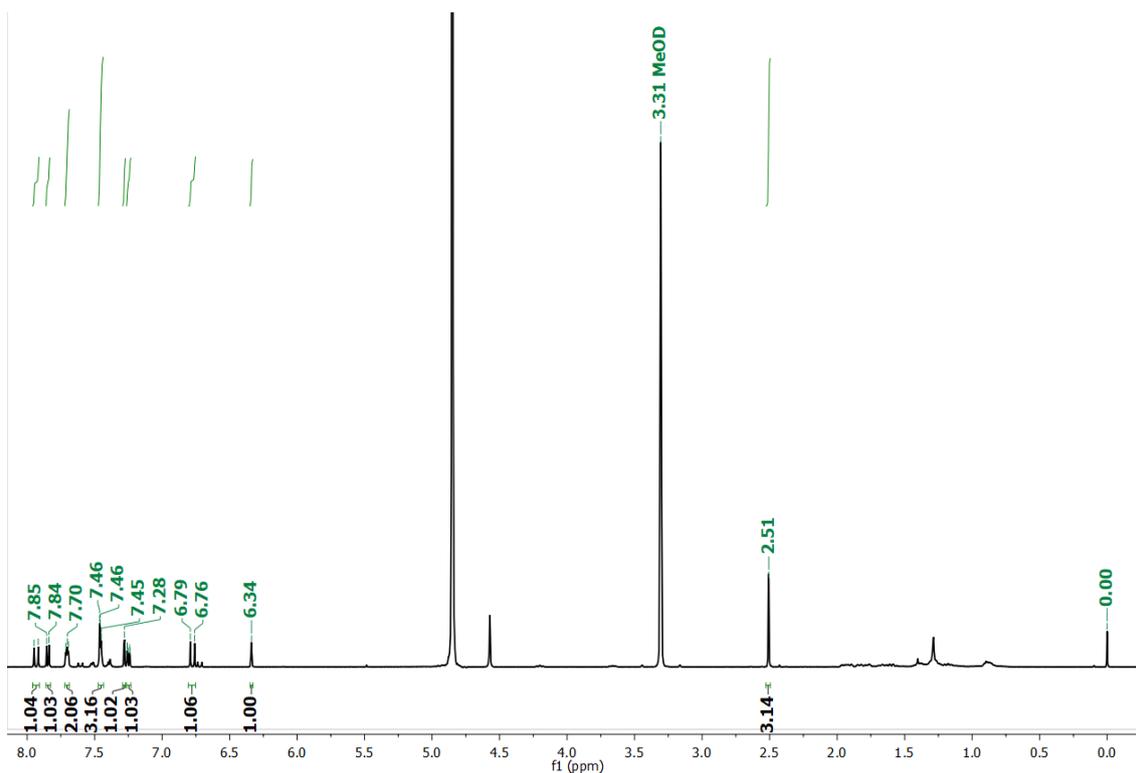
Massa exata [M+H]: 245,0814 (teórico); aguardando resultados.

**90** – Cinamato de 4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-ila (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>) – sintetizado pela primeira vez.



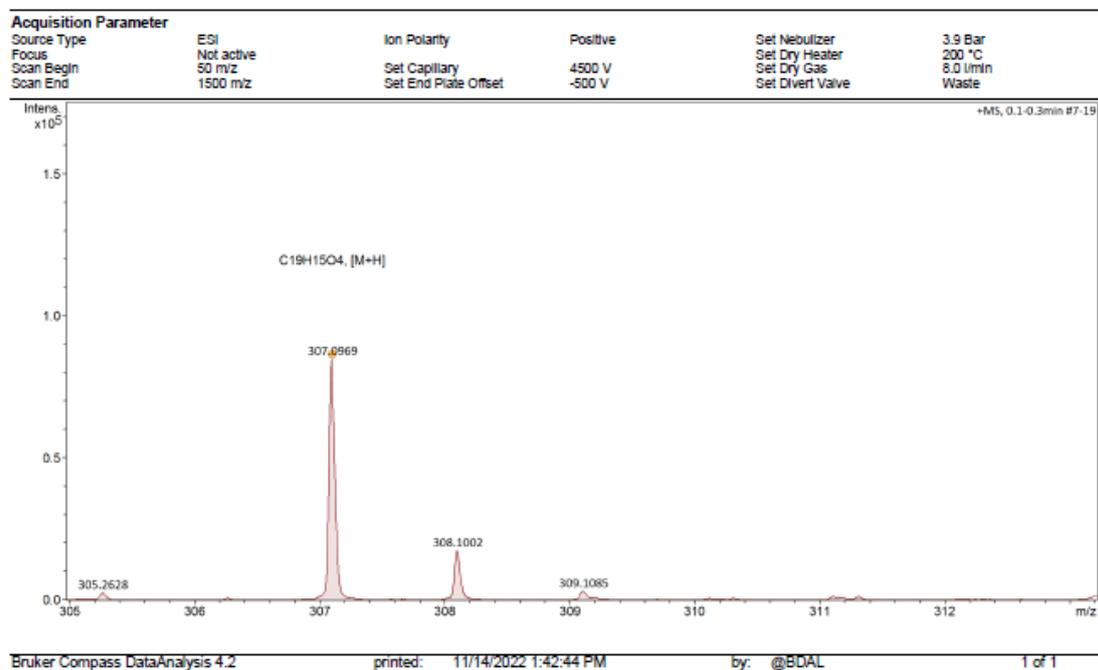
RMN <sup>1</sup>H [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]: 7,93 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H<sub>β</sub>), 7,85 (*d*, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-5), 7,72 – 7,69 (*m*, 2H, H-2' e H-6'), 7,47 – 7,43 (*m*, 3H, H-3', H-4' e H-5'), 7,28 (*d*, *J*=2,2 Hz, 1H, H-8), 7,25 (*dd*, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H, H-6), 6,77 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H<sub>α</sub>), 6,34 (*s*, 1H, H-3), 2,51 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-4).

**Figura 32:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **90** [500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  (ppm)]

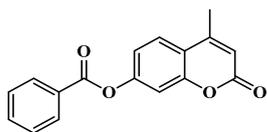


Massa exata  $[\text{M}+\text{H}]$ : 307,0970 (teórico); 307,0965 (experimental). Erro 1,4 ppm.

**Figura 33:** Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto **90**

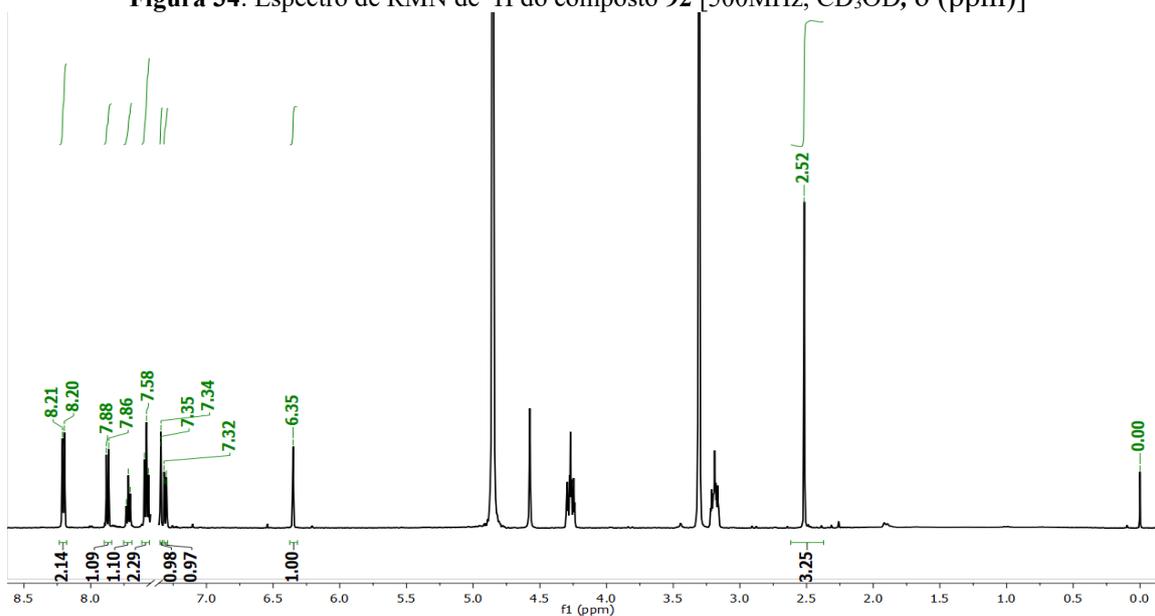


92 – Benzoato de 4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-ila (C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>).



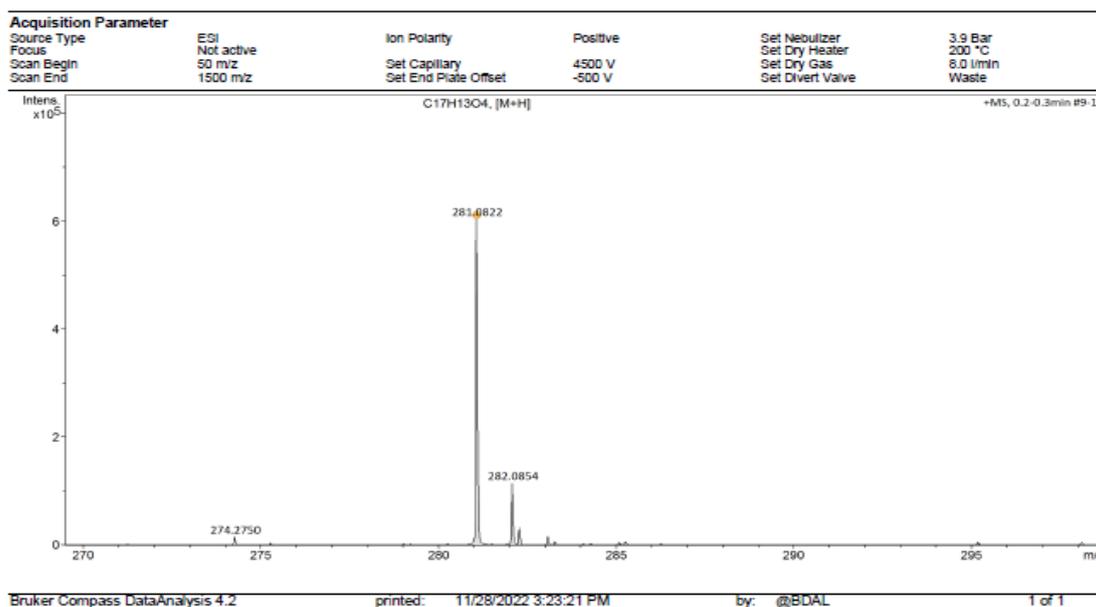
RMN <sup>1</sup>H [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]: 8,20 (*d*, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-2' e H-6'), 7,87 (*d*, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-5), 7,72 (*t*, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-4'), 7,58 (*t*, *J* = 7,8 Hz, 2H, H-3' e H-5'), 7,34 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1H, H-8), 7,31 (*dd*, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H, H-6), 6,35 (*s*, 1H, H-4), 2,52 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-4).

Figura 34: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 92 [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]



Massa exata (g.mol<sup>-1</sup>): 281, 0814 (teórico); 281,0822 (experimental). Erro 4,9 ppm.

Figura 35: Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto 92



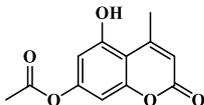
Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 11/28/2022 3:23:21 PM

by: @BDAL

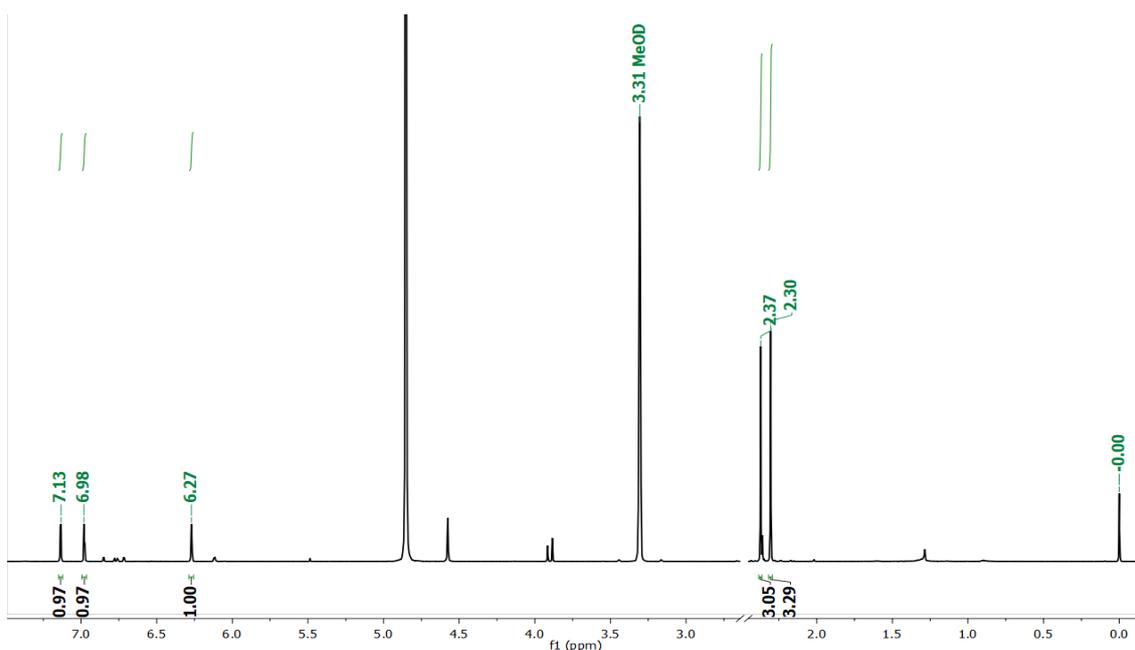
1 of 1

**110** – Acetato de 5-hidroxi-4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-ila (C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>) – sintetizado pela primeira vez.

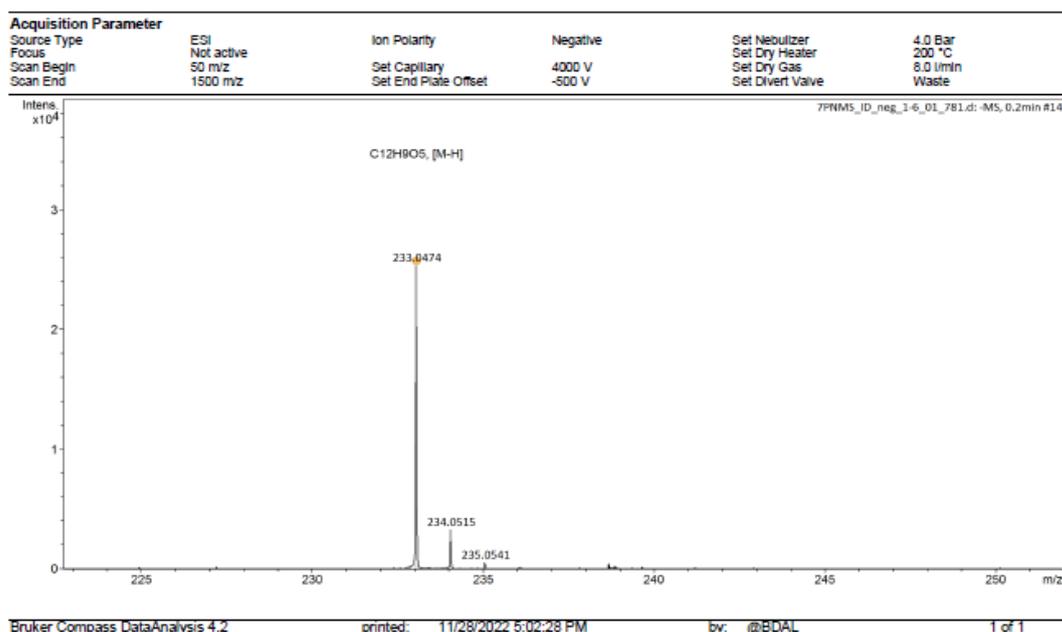


RMN <sup>1</sup>H [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]: 7,13 (*s*, 1H, H-6), 6,98 (*s*, 1H, H-8), 6,27 (*s*, 1H, H-4), 2,37 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-4), 2,30 (*s*, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**Figura 36:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **110** [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]

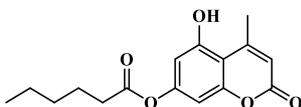


**Figura 37:** Espectro de massas de alta resolução (modo negativo) do composto **110**



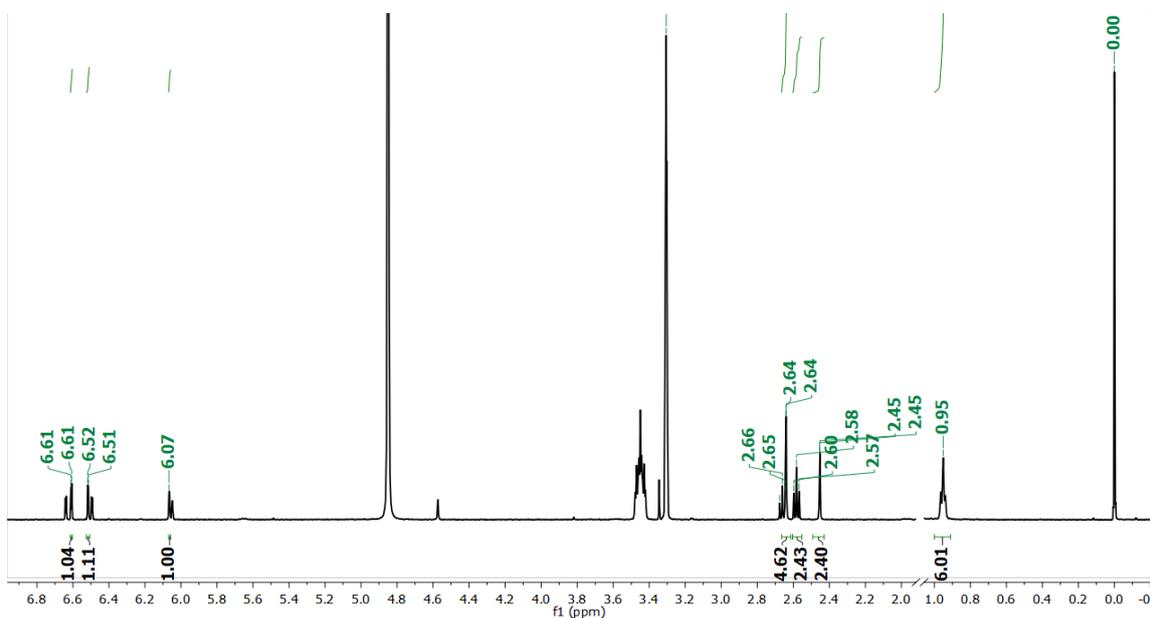
Massa exata [M-H]: 233,0450 (teórico); 233,0474 (experimental). Erro 7,9 ppm.

**112** – Hexanoato de 5-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-ila (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>) – sintetizado pela primeira vez.



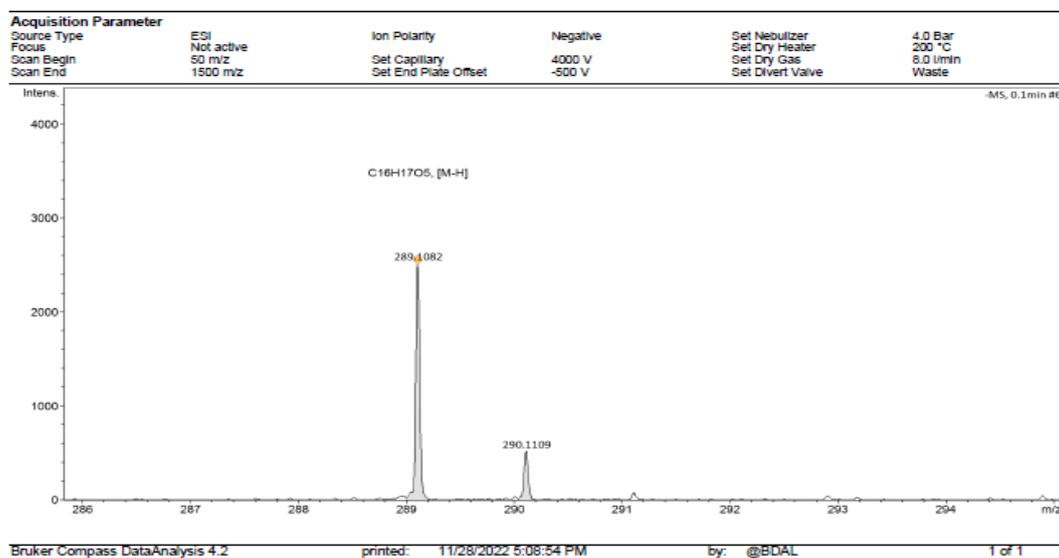
RMN <sup>1</sup>H [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]: 6,61 (*d*, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-6), 6,51 (*d*, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-8), 6,07 (*s*, 1H, H-3), 2,66 – 2,61 (*m*, 5H), 2,58 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 2H, -COCH<sub>2</sub>), 2,45 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-4), 0,95 (*m*, 6H).

**Figura 38:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **112** [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]



Massa exata [M-H]: 289,1076 (teórico); 289,1082 (experimental). Erro 0,2 ppm.

**Figura 39:** Espectro de massas de alta resolução (modo negativo) do composto **112**



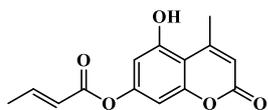
Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 11/28/2022 5:08:54 PM

by: @BDAL

1 of 1

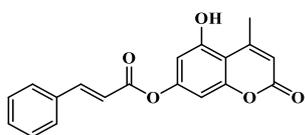
**113** – (*E*)-but-2-enoato de 5-hidroxi-4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-ila (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>) – sintetizado pela primeira vez.



RMN <sup>1</sup>H [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]: aguardando resultados.

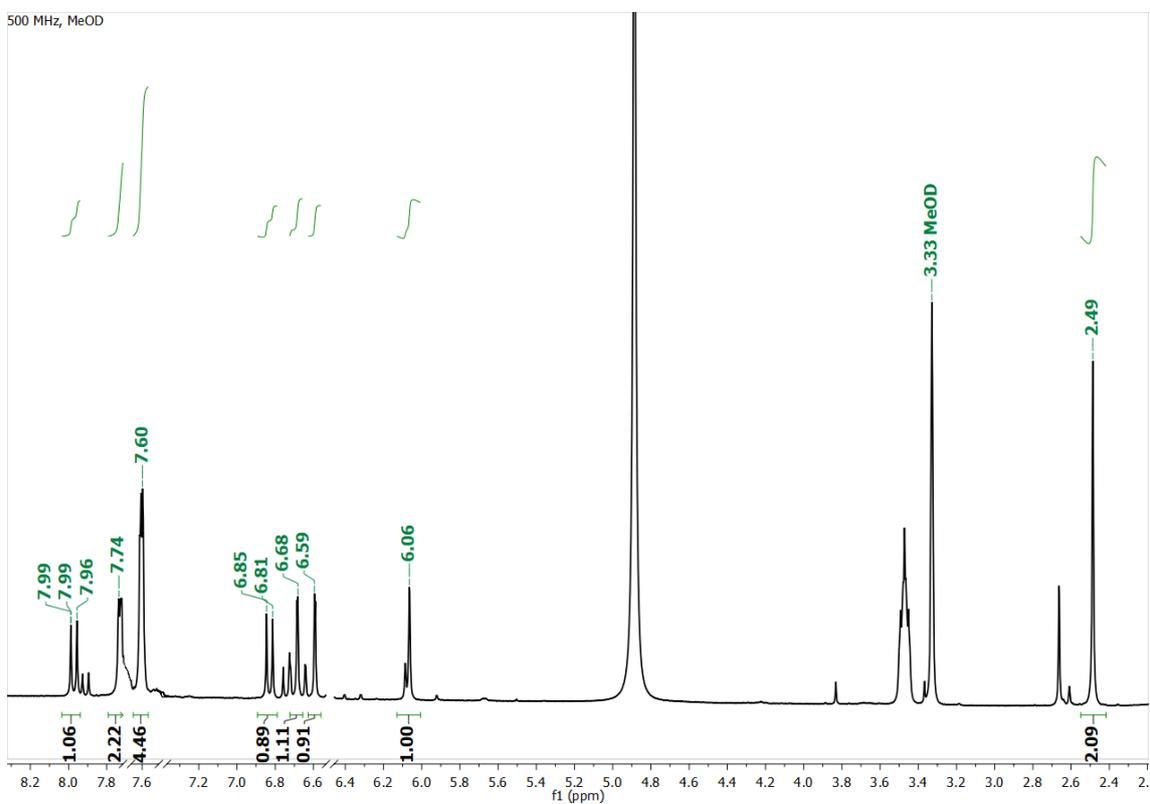
Massa exata (g.mol<sup>-1</sup>): 259,0606 (teórico); aguardando resultados.

**114** – Cinamato de 5-hidroxi-4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-ila (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>) – sintetizado pela primeira vez.



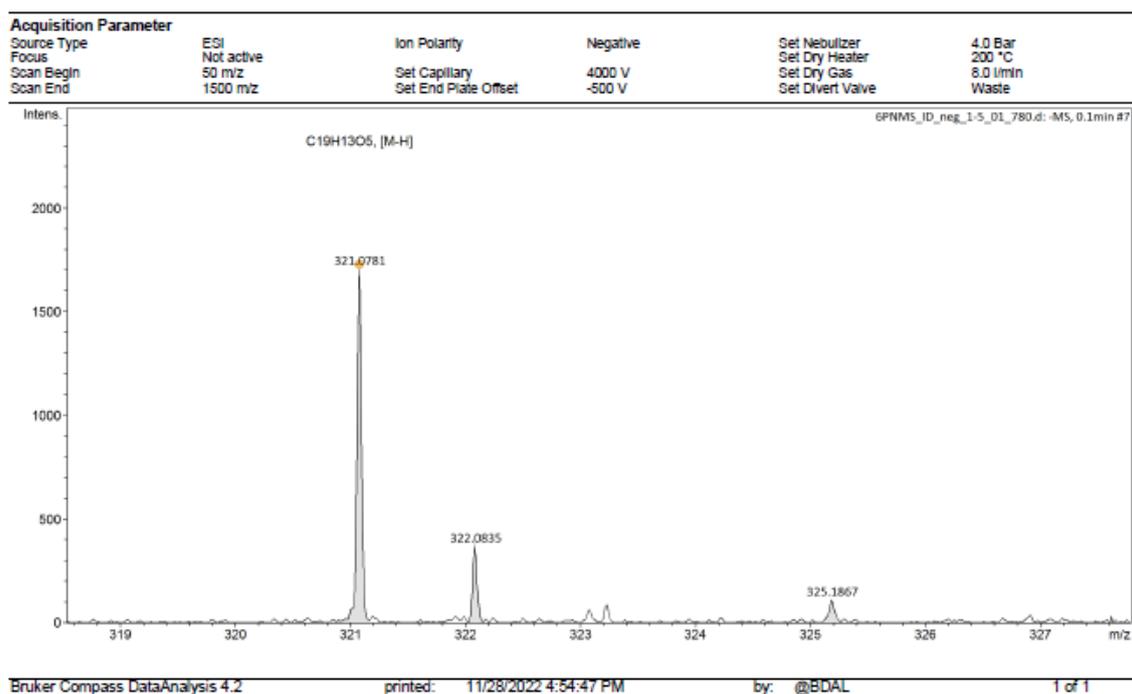
RMN <sup>1</sup>H [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]: 7,96 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H<sub>α</sub>), 7,74 (*m*, 2H, H-2' e H-6'), 7,60 (*m*, 3H, H-3', H-4' e H-5'), 6,83 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H<sub>β</sub>), 6,68 (*s*, 1H, H-6), 6,59 (*s*, 1H, H-8), 6,06 (*s*, 1H, H-3), 2,49 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-4).

**Figura 40:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **114** [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]

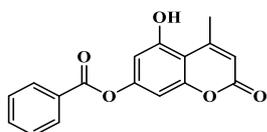


Massa exata [M-H]: 321,0763 (teórico); 321,0781 (experimental). Erro 3,8 ppm.

**Figura 41:** Espectro de massas de alta resolução (modo negativo) do composto **114**

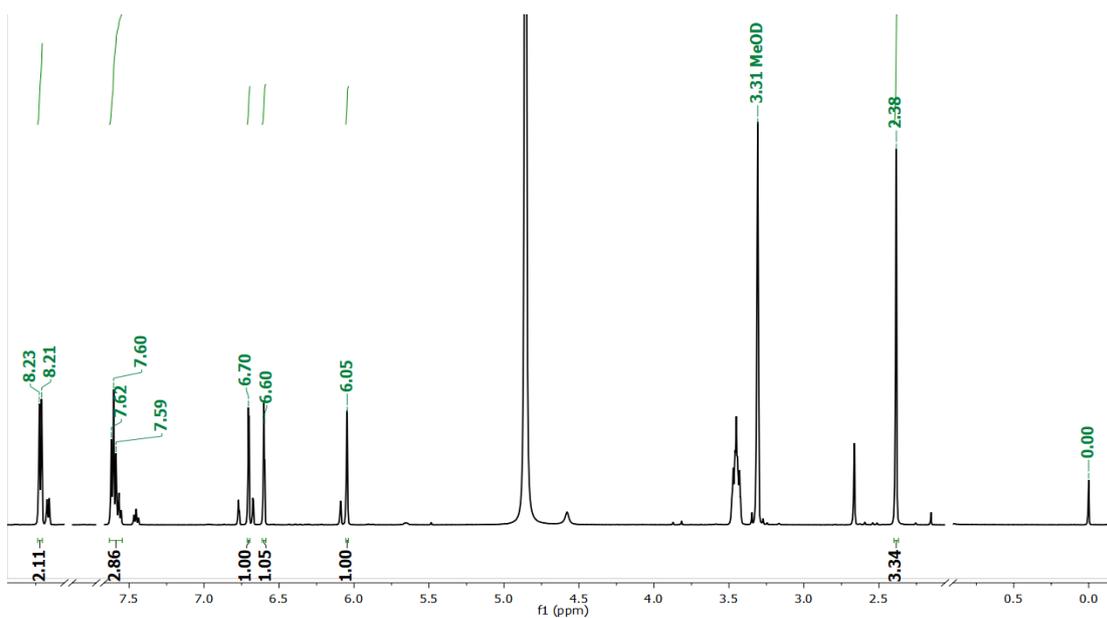


**116** – Benzoato de 5-hidroxi-4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-ila (C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>) – sintetizado pela primeira vez.



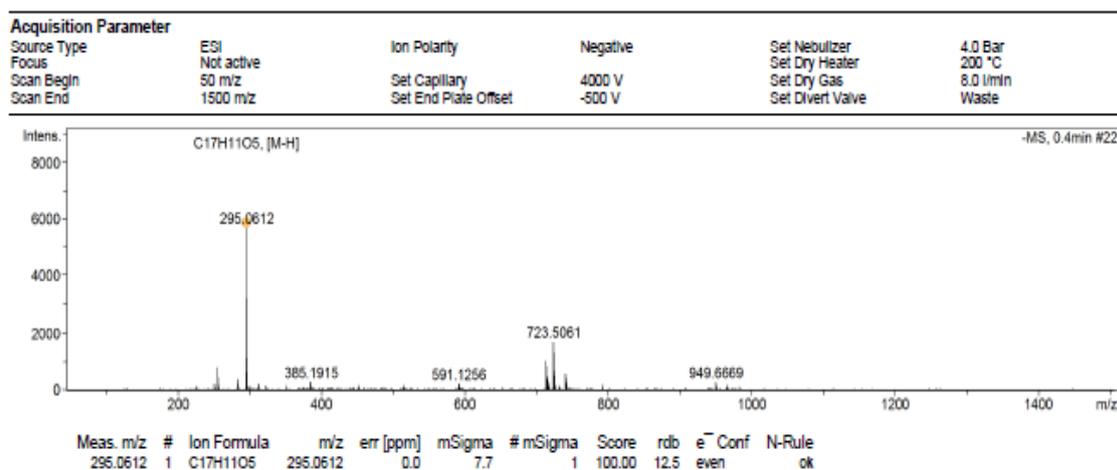
RMN <sup>1</sup>H [500MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm)]: 8,22 (*d*, *J* = 7,3 Hz, 2H, H-2' e H-6'), 7,60 (*t*, *J* = 7,8 Hz, 3H, H-3', H-4' e H-5'), 6,70 (*s*, 1H, H-6), 6,60 (*s*, 1H, H-8), 6,05 (*s*, 1H, H-3), 2,38 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>-4).

**Figura 42:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **116** [500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  (ppm)]



Massa exata ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ): 296,0606 (teórico); 295,0612 (experimental). Erro 0,0 ppm.

**Figura 43:** Espectro de massas de alta resolução (modo negativo) do composto **116**



## ENSAIO DE VIABILIDADE CELULAR

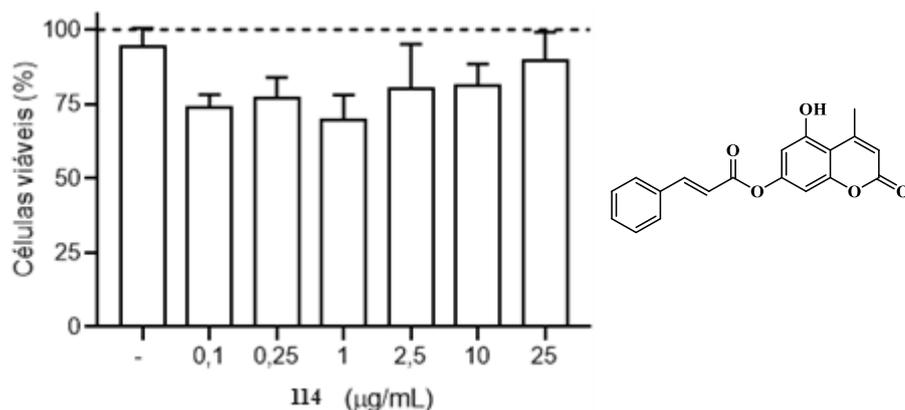
Este ensaio tem como objetivo avaliar o efeito dos derivados sintéticos de cumarinas sobre a viabilidade de células epiteliais alveolares de adenocarcinoma humano (linhagem A549). A linhagem de células A549 foi obtida do Banco de Células do Rio de Janeiro (BCRJ) e mantidas em meio RPMI suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB), 1% de L-glutamina e 0,1% de gentamicina. As culturas celulares foram mantidas em estufa com 5% de CO<sub>2</sub> a uma temperatura de 37 °C.

Para avaliar o efeito do tratamento com as amostras sobre a viabilidade das células foi utilizado o ensaio colorimétrico por redução de brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5-difenil tetrazólio, comumente denominado MTT. Células A549, na densidade de 104 células/poço, foram semeadas em placa de 96 poços com meio RPMI suplementado e mantidas em estufa de CO<sub>2</sub> (37 °C) por 24 h. Após este tempo, as células foram expostas às amostras nas concentrações de 0,1-25 µg/mL, ou meio de cultura (grupo controle), e mantidas por mais 24 h em estufa. Após este período, as células foram incubadas com MTT (5 mg/mL) por 4h. O sobrenadante foi retirado, e aos poços foram adicionados 150 µL de DMSO para solubilização. Em seguida, foi realizada incubação por 15 minutos em temperatura ambiente e leitura em espectrofotômetro a 540 nm. O resultado foi expresso como porcentagem de células viáveis em relação ao grupo exposto apenas ao meio de cultura, de acordo com a equação a seguir.

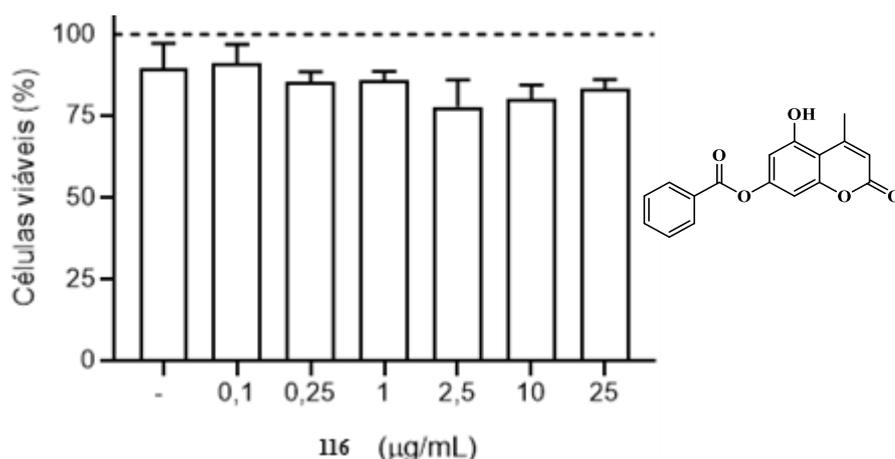
$$\text{Células viáveis (\%)} = \left( \frac{\text{Absorbância de células tratadas}}{\text{Absorbância de células não tratadas}} \right) \times 100$$

Foram enviados para análise algumas amostras dos ésteres cumarínicos. Os resultados indicaram baixa ou nenhuma atividade. Apenas dois compostos apresentaram uma discreta redução na viabilidade das células, conforme os gráficos a seguir.

**Figura 44:** Viabilidade celular em diferentes concentrações para o composto **114**



**Figura 45:** Viabilidade celular em diferentes concentrações para o composto **116**



## ENSAIO ANTIMICROBIANO

O ensaio antimicrobiano foi realizado com o propósito de investigar a concentração inibitória mínima (CIM), contra bactérias *Staphylococcus aureus* ATCC 43300. A cepa foi descongelada e incubada durante 24 horas a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub> em caldo BHI com 1% glicose. Repiques foram preparados para a preservação dos microrganismos testes e armazenadas em *ultrafreezer* a -80 °C para posterior reativação e realização dos experimentos. A CIM foi determinada pela técnica de microdiluição em microplacas de 96 poços. As placas foram incubadas durante 24 horas, a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub>. Após isso, adicionou-se reagente indicador resazurina (que indica em cor azul ausência de crescimento e em cor rosa, indica crescimento bacteriano). Foi determinada como CIM a menor concentração em que não houve crescimento bacteriano visível, confirmado com a resazurina. Os resultados preliminares mostraram que houve atividade antimicrobiana para os compostos apresentados na tabela a seguir. Fato interessante é que os ésteres cinamatos apresentaram os melhores valores, contra *S. aureus* ATCC.

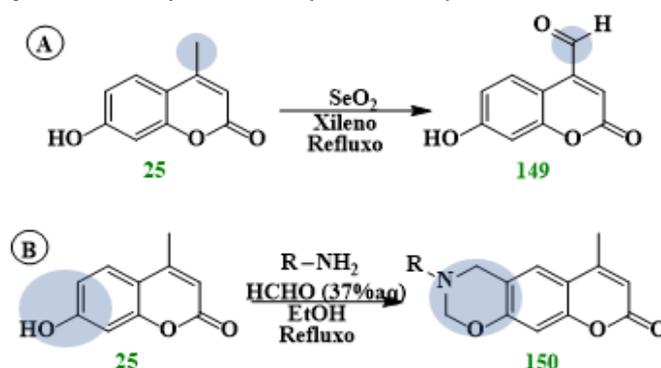
**Tabela 9:** Valores de CIM para os compostos com melhor atividade antimicrobiana

<p>(88) – CIM 25 µg/mL</p>	<p>(90) – CIM 25 µg/mL</p>
<p>(82) – CIM 6,25 µg/mL</p>	<p>(114) – CIM 12,5 µg/mL</p>

## CONCLUSÕES

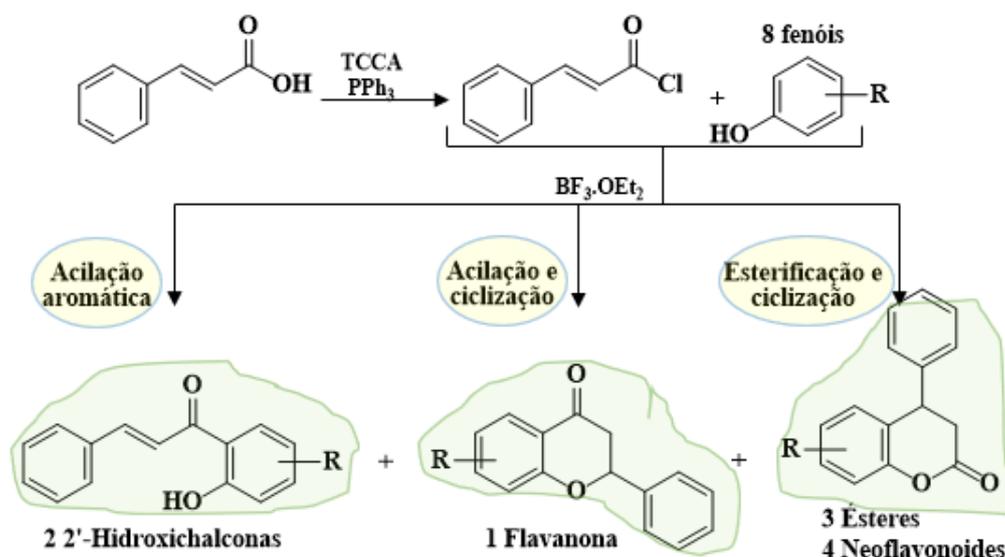
O capítulo “Síntese de novos ésteres cumarínicos via reação de Steglich mais verde” apresentou propostas de metodologias e discussões teóricas acerca da obtenção de novos derivados ésteres a partir de hidroxycumarinas. A literatura científica foi revisada, e algumas publicações foram norteadoras na idealização e execução da presente pesquisa. Os compostos do tipo 4-metilhidroxycumarina **25**, **70** e **71** foram sintetizados com rendimentos que variaram entre 80 e 97%, por meio de ciclização de Pechmann adaptada com 7 equivalentes molares de ácido sulfúrico. A partir destes compostos, juntamente com a umbeliferona, foram preparados 15 novos ésteres, via reação de Steglich, utilizando DCC, DMAP e acetonitrila como solvente à 100 °C, e os rendimentos dos produtos ficaram entre 15 e 93%. Se faz necessário aplicar a metodologia **S3** para todas as reações de esterificação, para uniformizar os resultados, incluindo a hidroxycumarina **71** (derivada do pirogalol). Os compostos-alvo foram caracterizados, embora algumas técnicas ainda necessitem ser acessadas, para uma completa caracterização. Foram realizados ensaios biológicos de citotoxicidade contra células do tipo A549, mas os ésteres cumarínicos não apresentaram bons resultados. Ensaio antimicrobianos preliminares utilizando bactérias *S. aureus* ATCC, levaram à conclusão de que os ésteres derivados do ácido cinâmico tem potencial para futuros estudos. É necessário, portanto, propor estudos de modelagem computacional para buscar aplicações dos compostos. Pode ser realizada também a ampliação de derivados de cumarinas, provenientes de reações de oxidação da metila no C-4 e de aminometilação de Mannich, exemplificados no Esquema 19 a seguir. Resultados parciais desta pesquisa foram apresentados nos eventos 45<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (45RASBQ), 18th *Brazilian Meeting on Organic Synthesis* (18thBMOS) e no congresso da *American Chemical Society ACS Fall*, todos em 2022.

Esquema 19: Propostas de reação de oxidação e de aminometilação



# CAPÍTULO 2

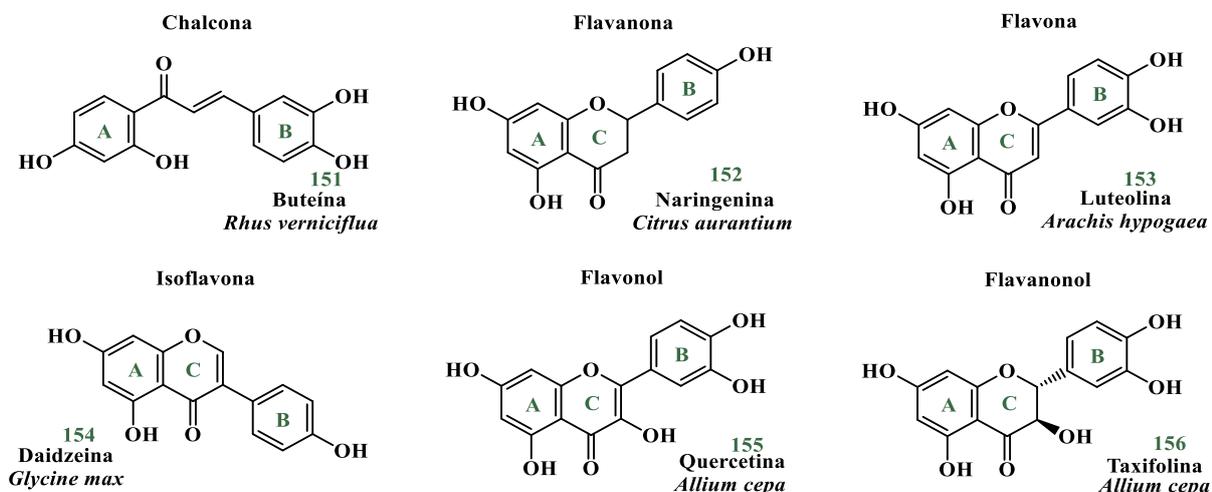
Desenvolvimento de metodologia sintética para acessar chalconas, flavanonas e neoflavonoides a partir de fenóis na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$



## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os flavonoides constituem uma grande classe de produtos naturais, e são assim chamados devido ao nome em latim “*flavus*” – que significa “amarelo” – concedido pelo cientista polonês Stanisław Kostanecki, que estudava corantes naturais, no fim do século XIX (GRYNKIEWICZ, 2019). São considerados metabólitos especializados, encontrados em diversas plantas, principalmente nas frutas e legumes. São, em termos estruturais, pertencentes ao grupo dos polifenóis, contendo o esqueleto benzo- $\gamma$ -pirona (KUMAR; PANDEY, 2013). São também identificados como C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o que significa que a estrutura básica contém 15 carbonos, distribuídos em dois anéis aromáticos de seis carbonos cada (identificados como anéis A e B), conectados por uma sequência de três carbonos, que podem formar um terceiro anel (anel C) heterocíclico (CAZAROLLI et al., 2008). As variações químicas nesta parte da estrutura permitem diferenciar os subgrupos dos flavonoides, tais como as chalconas, flavanonas, flavonas, isoflavonas, dentre outros, exemplificados pelos compostos 151-156, que estão destacados na Figura 46.

**Figura 46:** Estruturas representativas dos principais subgrupos de flavonoides



Diversas publicações destacam a importância do estudo de flavonoides pela diversidade de estruturas conhecidas. Estudos recentes reportaram que mais de 7000 flavonoides já foram identificados (AKIMOTO et al., 2017). Outras publicações aumentam este valor, afirmando que algo em torno de 10000 compostos da classe dos flavonoides já foram caracterizados, considerando todas as modificações possíveis na estrutura genérica, isto é, levando em conta todos os grupos funcionais que podem estar ligados, como por exemplo, grupos metila, metoxila, hidroxila, amins, heterociclos

polifuncionalizados, açúcares etc. através de ligações diretamente no carbono ou nos grupos fenol (CHENG et al., 2014; WANG; LI; BI, 2018).

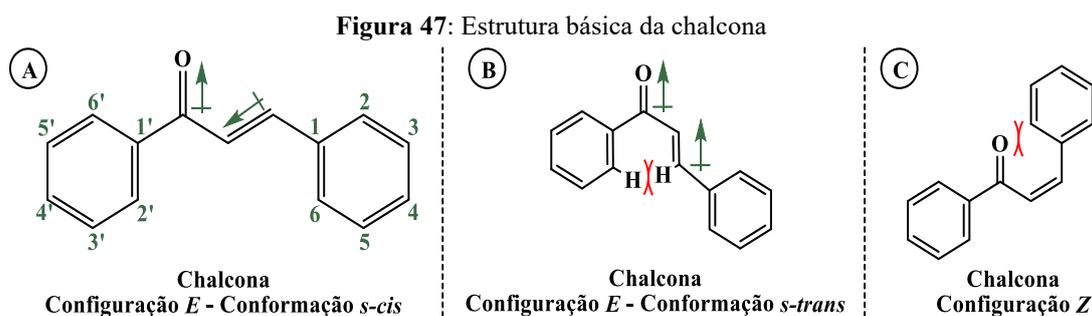
A grande diversidade estrutural dos flavonoides, maior que a das cumarinas reportadas no Capítulo 1, reflete o grande interesse nesta classe de compostos. No entanto, a relação entre a estrutura e as propriedades que os flavonoides podem apresentar são, sem dúvida, o grande foco da pesquisa nesta área. Isto porque os flavonoides são bastante conhecidos por seus efeitos relacionados à proteção das plantas contra radiação ultravioleta, patógenos e herbívoros. Pelo fato de apresentarem coloração típica, diversos flavonoides são pigmentos em diversas partes das plantas, atuando como sinalizadores e atraindo agentes polinizadores (IWASHINA, 2015). Flavonoides também estão relacionados com a saúde humana, incluindo propriedades nutricionais, com destaque à atividade antioxidante, apresentando também propriedades anti-inflamatórias, hepatoprotetoras, antibacteriana, antiviral e neuroprotetoras (PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016; PATIL; MASAND, 2018; BONIFACE; FERREIRA, 2019; KO et al., 2020; LI et al., 2020). Devido à estas atividades, ao longo dos últimos anos, flavonoides vêm sendo amplamente descritos como alvos de pesquisa em descoberta de fármacos, pelo fato de atenderem às necessidades terapêuticas, bem como apresentarem toxicidade e risco de efeitos colaterais baixos (SCOTTI et al., 2017).

#### ASPECTOS GERAIS DAS CHALCONAS E FLAVANONAS

As chalconas, nome usual para substâncias 1,3-difenil-prop-2-en-1-ona, pertencem à família dos flavonoides. A palavra chalcona é derivada do termo grego “*chalcos*”, que significa “bronze”, fazendo referência à coloração das chalconas naturais (ZHUANG et al., 2017). Não foi encontrado recentemente, na literatura consultada, um valor que determine, ainda que por estimativa, a quantidade de estruturas de chalconas conhecidas. Em 2014, no entanto, foi feito um levantamento sobre chalconas, que descreveu 646 compostos de origem natural relatados na literatura desde 1975 (ROZMER; PERJÉSI, 2016). É desconhecido também se a maior parte dos compostos contendo o esqueleto das chalconas já identificados são de origem natural ou sintética, embora atualmente exista uma diversidade de artigos focados em modificação estrutural de chalconas via síntese orgânica.

A estrutura básica é constituída por um grupo cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada que conecta dois anéis aromáticos, mantendo todo o sistema conjugado (Figura 47A-C). Por esta

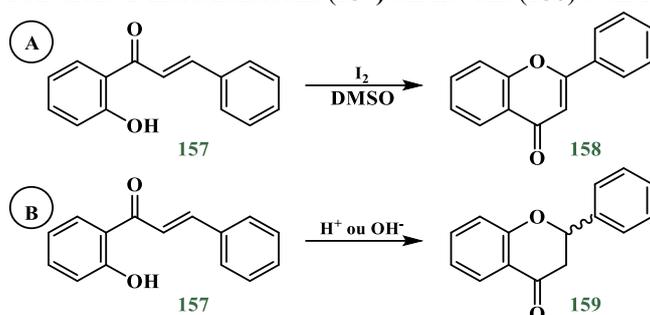
característica peculiar, as chalconas são também denominadas de flavonoides de cadeia aberta. Devido a este sistema, as chalconas apresentam estruturas com sistema  $\pi$  rico em densidade eletrônica, o que as tornam interessantes, pelo grande potencial farmacológico e nutricional, e quimicamente versáteis, ou seja, passíveis de derivatização. Normalmente, são sólidos cristalinos e apresentam cor, que pode variar em torno do amarelo, laranja e marrom, devido ao sistema  $\pi$ -conjugado (GAONKAR; VIGNESH, 2017). A estrutura da chalcona pode ser apresentada nas configurações *E* ou *Z*, em relação à ligação  $C_{\alpha}=C_{\beta}$ , sendo termodinamicamente mais estável o isômero *E* (pois o isômero *Z* possui efeito estérico entre o oxigênio da carbonila e o anel B). Com relação ao sistema enona, é bastante discutido também sobre as conformações *s-cis* e *s-trans*, sendo o conformero *s-cis* o mais estável, devido ao fato de os vetores momentos de dipolo estarem em sentidos opostos, assim como por efeitos estéricos entre H-2' e H $_{\beta}$  (ALBUQUERQUE et al., 2014; HUSSEIN; FADHIL, 2020).



Este sistema das chalconas são interessantes também pela possibilidade de formação de derivados fluorescentes. Como já demonstrado no capítulo anterior, moléculas fluorescentes são de grande interesse na química medicinal devido à capacidade de atuação como sondas, pigmentos, ou inclusive para diagnóstico de doenças por imagem (MASESANE, 2015). Na literatura encontram-se reportados, por exemplo, alguns derivados de chalcona fluorescentes com aplicações na detecção de doenças por meio da coloração emitida em células, para investigação específica de alvos celulares, e também como sensores químicos (RAMMOHAN et al., 2020). A estrutura das chalconas é favorável para o processo de fluorescência devido ao modelo conhecido como *push-pull*, ou ainda, como estrutura do tipo doador-aceptor-doador (DAD), que pode ser manipulada por meio da funcionalização com grupos retiradores ou doadores de densidade eletrônica, que podem otimizar a propriedade de luminescência.

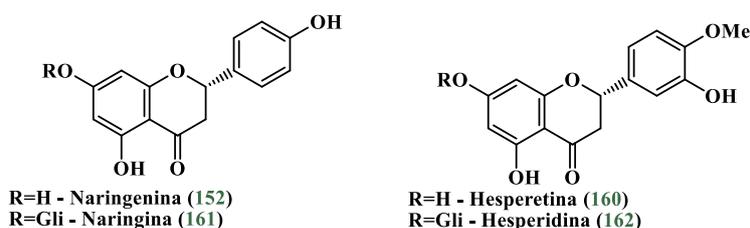
Chalconas de estruturas simples são facilmente solubilizadas em álcoois e em soluções aquosas ácidas ou básicas. Quando hidroxiladas, apresentam resultado positivo para o teste com solução de cloreto férrico, típico para caracterizar fenólicos, resultando num complexo de coloração violeta. Dão positivo também para o teste de Wilson, em que a mistura se torna rosa ao adicionar ácido sulfúrico concentrado. As chalconas podem ser transformadas nas respectivas flavanonas ou flavonas, desde que apresentem uma hidroxila na posição *orto*-carbonila (carbono C-2'). A conversão clássica chalcona-flavona (Esquema 20A) é feita utilizando iodo em quantidade catalítica, como agente oxidante, em dimetilsulfóxido (DMSO) (GUPTA; GARG; SINGH, 2020). Para promover a ciclização de 2'-hidroxichalconas em flavanonas, que não possuem dupla ligação  $C_{\alpha}=C_{\beta}$ , basta uma simples catálise ácida ou básica (Esquema 20B) (NIBBS; SCHEIDT, 2012).

**Esquema 20:** Conversão 2-hidroxichalcona (157) em flavona (158) e em flavanona (159)



Neste contexto, as flavanonas se apresentam como os mais abundantes flavonoides nas frutas das espécies *Citrus sp.* Naringenina **152** e hesperetina **160** – e suas formas glicosiladas naringina **161** e hesperidina **162**, respectivamente – são as flavanonas mais comuns, com propriedades antioxidante e anti-inflamatória conhecidas (AGUIAR; SILVA; DAVID, 2022). É importante ressaltar aqui que o consumo de frutas cítricas se restringe basicamente à extração do suco. Entretanto, as cascas, que compõem a maior parte da massa das frutas, e são tratados como resíduos, são fonte majoritária dos compostos bioativos, o que incluem as referidas flavanonas (VICTOR et al., 2018).

**Figura 48:** Estruturas de flavanonas **152** e **161** e suas formas glicosiladas **160** e **162**



## RELEVÂNCIA DOS ESTUDOS SOBRE CHALCONAS E FLAVANONAS

Foi realizada uma consulta na base de dados *Web of Science*, a fim de quantificar os estudos realizados com chalconas. Ao pesquisar a entrada “*chalcone*”, no dia 04 de julho de 2023, com filtro de anos desde 1945 até 2023, a base de dados encontrou 12784 registros de publicações, sendo as áreas denominadas “*plant sciences*” (ciências das plantas) e “*biochemistry and molecular biology*” (bioquímica e biologia molecular), as com maior número de registros. Considerando os últimos 20 anos – entre 2003 e 2023 – nota-se que houve um crescente aumento do número de publicações sobre este tema, sendo 2021 o ano com maior quantidade: 909. Isto significa que atualmente ainda existem muitos estudos com chalconas e seus derivados, de diferentes áreas da química, medicina e engenharia. É importante destacar também que a pesquisa científica envolvendo chalconas tem se modernizado, devido ao constante aumento de métodos computacionais, novas técnicas de caracterização, de quantificação e de estudos biológicos. Um dado interessante é que as agências brasileiras CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) aparecem respectivamente nas 2<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> colocações, dentre as agências que mais financiam publicações contendo o termo chalconas, com 328 e 268 publicações, mostrando a relevância da pesquisa nessa área realizada no Brasil.

Uma publicação recente apresenta dados retirados da pesquisa utilizando a ferramenta *SciFinder*, com a busca pela palavra-chave “*chalcone*”, que mostrou um total de 5225 artigos e 522 patentes publicados desde 1999 até 2008. Desde então, este número mais que dobrou, para 12897 artigos em periódicos científicos e 932 patentes, considerando o período entre 2009 e o primeiro trimestre de 2019 (RULLAH et al., 2019). Este total de publicações difere consideravelmente da busca realizada na plataforma *Web of Science*, pelo fato de que os mecanismos de busca que controlam as bases de dados são diferentes. No entanto, ambos os resultados permitem chegar à mesma conclusão, de que os contínuos avanços dos métodos na obtenção de chalconas permanecem relevantes, pois continuarão a servir como uma importante fonte de estruturas inéditas na química medicinal, além de um desenvolvimento eficaz de novos fármacos no futuro.

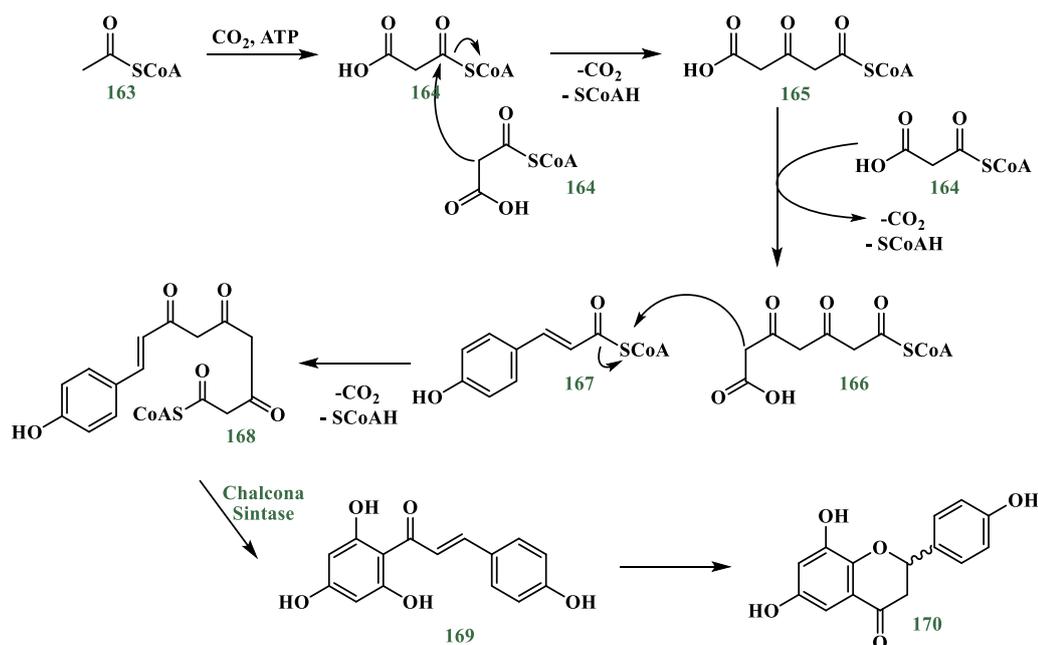
Quando a busca no *Web of Science* foi realizada com o termo “*flavanone*”, com filtro de anos entre 1945 e 2023, a base de dados exibiu 7039 publicações. Merece o destaque para a quantidade de artigos de revisão, que totalizam 409. Isto demonstra um amplo

interesse na comunidade científica em compilar periodicamente os dados relacionados com este tema. O tópico relacionado às flavanonas, que mais aparece no total de publicações é “*phytochemicals*” (Fitoquímicos), sendo referido em 3411 publicações, o que corresponde à 48,46%. O tópico “*synthesis*” é mencionado em 633 publicações, permitindo fazer uma inferência não absoluta de que as flavanonas são mais estudadas por sua prospecção na Natureza, ao invés de sua obtenção por síntese orgânica. A CNPq também aparece entre as agências que mais financiam publicações sobre flavanonas, ocupando a 5ª posição com 138 registros.

## BIOSSÍNTESE DE CHALCONAS E FLAVANONAS

As chalconas naturais são encontradas em diversas famílias vegetais, dentre as quais incluem-se Leguminosae, Compositae e Moraceae. Estão presentes em frutas, raízes, flores, que em sua maioria podem ser utilizados para consumo humano (MATOS et al., 2014). Inclusive, plantas medicinais contendo chalconas já são utilizadas há muito pela medicina tradicional. Em termos estruturais, são comuns na natureza substâncias contendo como substituintes grupos hidroxila, metoxila, prenila e compostos na forma de glicosídeos. As famílias Rutaceae e Myrtaceae também contêm espécies que acumulam chalconas, todavia ocorrendo majoritariamente em raízes e em partes aéreas (ZHUANG et al., 2017).

**Esquema 21:** Biossíntese das chalconas e flavanonas



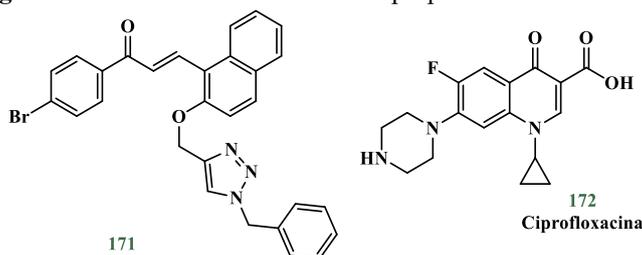
Fonte: Adaptado de (MASESANE, 2015)

A biossíntese das chalconas representa a convergência de duas rotas biossintéticas. A unidade C<sub>6</sub> correspondente ao anel A é derivado do floroglucinol (ou 1,3,5-benzenotriol) com oxidações alternadas, proveniente da rota do acetato. A porção correspondente ao sistema C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que inclui o grupo enona e o anel B, são originados de um precursor fenilpropanoide, na rota do chiquimato. De forma resumida, o esqueleto das chalconas é formado quando 4-hidroxicinamoil-CoA (ou *p*-cumaroil-CoA - **167**) reage com o intermediário tricetídeo (**166**), que por sua vez é resultante das unidades malonil (**164**), via reação tipo Claisen, mediada pela enzima chalcona sintase. 2'-Hidroxicalconas podem então isomerizar para flavanonas (Esquema 21) (MASESANE, 2015).

#### ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE CHALCONAS E FLAVANONAS

As chalconas constituem uma classe de substâncias com atividade antibacteriana conhecida, de forma que vários artigos científicos são anualmente publicados com este foco. Apesar de ser conhecido que agentes antibacterianos podem ser classificados como bactericidas (eliminando diretamente o microrganismo) ou bacteriostáticos (impedindo o crescimento e reprodução), essas substâncias podem agir por diferentes tipos de mecanismo de ação (NOGUEIRA et al., 2016). Exemplo de chalcona com grande potencial antimicrobiano é o composto **171** apresentado na Figura 49, com resultados melhores que o padrão ciprofloxacina **172** (CIM: 0,0032 *versus* 0,0047  $\mu\text{mol/mL}$ ) (XU et al., 2019).

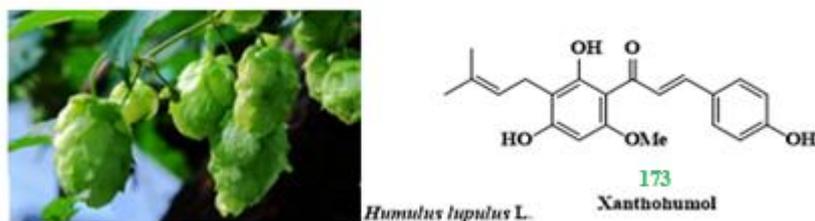
Figura 49: Estrutura de chalcona com propriedade antibacteriana



O composto xantohumulol (**173**, Figura 50) é um importante exemplo da atividade anticâncer das chalconas. É obtido de *Humulus lupulus* L. (Cannabaceae), conhecido como lúpulo e utilizada na preparação de cervejas, conferindo aroma e sabor. O xantohumulol já foi testado *in vitro* e *in vivo*, e apresentou resultados promissores contra câncer no sistema respiratório, linfático, digestivo, câncer de mama, ovário e próstata, câncer na tireoide e cervical, via diferentes mecanismos (JIANG et al., 2018). No ano de

2021, foram publicados resultados expressivos da atividade inibitória do crescimento e metástase contra câncer do tipo melanoma pelo xantohumol (SEITZ et al., 2021).

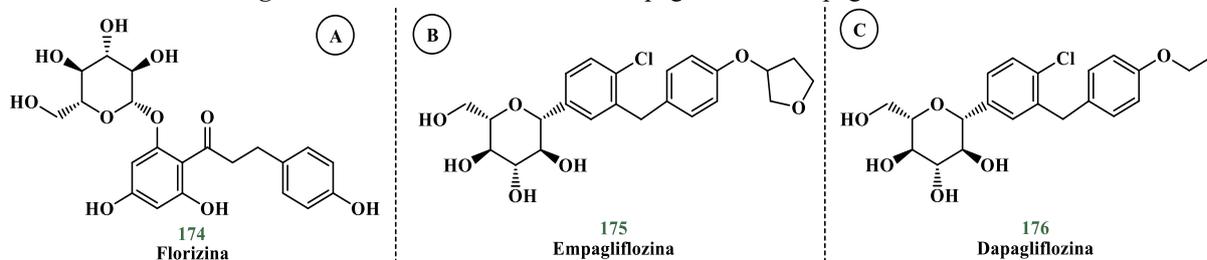
**Figura 50:** Folhas de *Humulus lupulus* L. e estrutura do xantohumol 97



Fonte: Adaptado de (JIANG et al., 2018)

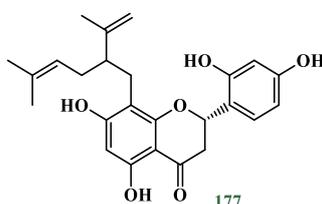
A dihidrochalcona glicosilada florizina (174, Figura 51A) é bem conhecida como agente hipoglicemiante e de inibição da enzima SGLT-2 (*sodium-glucose cotransporter type 2*). No entanto, devido à falta de seletividade e biodisponibilidade que esse glicosídeo apresenta, tornou-se inspiração para síntese de uma classe de inibidores da SGLT-2, tais como a empagliflozina e dapagliflozina (175 e 176, Figura 51B-C), que reduzem a reabsorção de glicose pelo rim, aumentando a excreção de glicose, e consequentemente diminuindo os níveis de açúcar no sangue. Estes compostos foram aprovados como fármacos para o tratamento de diabetes tipo 2, e mencionados na revisão mais recente sobre os produtos naturais como fontes de novos fármacos (NEWMAN; CRAGG, 2020).

**Figura 51:** Estruturas da florizina, empagliflozina e dapagliflozina



Soforaflavanona G (177) é uma flavanona obtida de *Sophora alopecuroides* (Fabaceae), planta distribuída no continente asiático e amplamente utilizada na medicina tradicional chinesa. O composto foi reportado por exibir propriedades anti-inflamatórias (GUO et al., 2016).

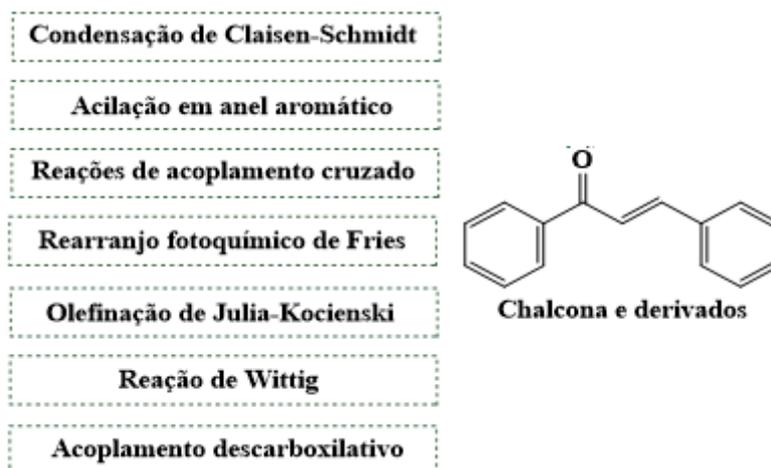
**Figura 52:** Estrutura da soforaflavanona G (177)



## SÍNTESE DE CHALCONAS E DERIVADOS

De modo similar ao que foi discutido no Capítulo 1, embora possam ser obtidas da Natureza, diversas metodologias já foram empregadas para sintetizar chalconas. Neste manuscrito, serão abordadas somente estratégias para síntese das chalconas, uma vez que flavanonas normalmente são obtidas de forma consecutiva. Artigos recentes de revisão, que compilam os avanços na síntese química, consideram como principais formas de obtenção das chalconas a conhecida condensação de Claisen-Schmidt, rearranjo fotoquímico de Fries, reações de acoplamento cruzado, e acilação no anel aromático (FAROOQ; NGAINI, 2019).

Figura 53: Metodologias de síntese de chalconas



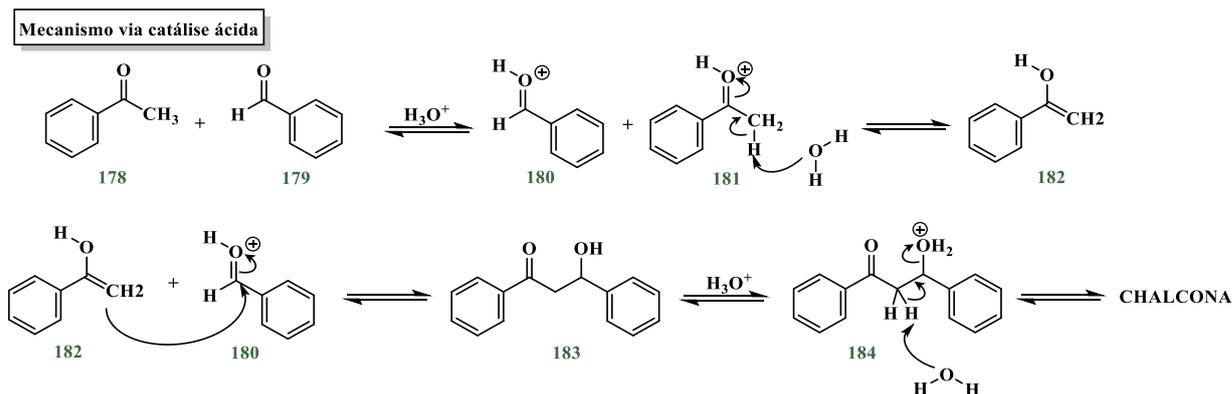
### CONDENSAÇÃO DE CLAISEN-SCHMIDT

Esta reação é nomeada em homenagem aos pesquisadores R. L. Claisen e J. G. Schmidt, e descreve a condensação entre quantidades equimolares de acetofenona (**178**) e benzaldeído (**179**). É a metodologia mais clássica para preparação de chalconas, e largamente utilizada na síntese orgânica para obtenção de inúmeros compostos via formação de ligação C-C. É considerada reação aldólica cruzada, na qual apenas um dos reagentes possui hidrogênio na posição  $\alpha$ -carbonila (ZHUANG et al., 2017).

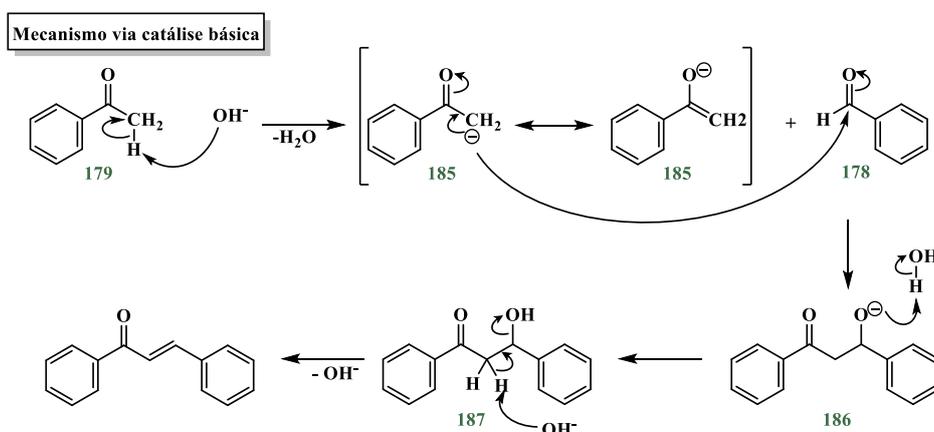
Para que haja o ataque nucleofílico do substrato cetona no aldeído, é necessária a utilização de catalisadores, que podem ser ácidos (Esquema 22), tais como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e ácido *p*-toluenossulfônico, promovendo a condensação pelo mecanismo de formação do intermediário enol, ou básicos (Esquema 23), como NaOH, KOH, LiOH, Ba(OH)<sub>2</sub> e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, que por sua vez levam ao produto a partir da formação do íon enolato. Ambas as

catálises são, na grande maioria, em condições homogêneas (PAN et al., 2013; RITTER et al., 2015; JUNG et al., 2017; FAROOQ; NGAINI, 2019). Consequentemente, uma desvantagem desta metodologia é que, a depender do catalisador utilizado, pode-se demandar temperaturas entre 50°C e 100°C, assim como algumas horas de reação, de tal forma que pode resultar em uma mistura envolvendo a chalcona desejada e subprodutos, tais como o produto aldólico correspondente do ataque cetona-cetona ou os produtos de ciclização, e, portanto, apresentar valores baixos de rendimento (RAMMOHAN et al., 2020). Já foi também reportado a necessidade de emprego de grupos protetores, o que acrescentaria mais etapas na rota sintética. Isto demonstra a sensibilidade de alguns grupos funcionais, por exemplo quando se utiliza catálise básica em metodologia na qual os substratos cetona e aldeído são hidroxilados nos respectivos anéis aromáticos (YIN et al., 2019).

**Esquema 22:** Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt via catálise ácida para obtenção de chalconas



**Esquema 23:** Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt via catálise básica para obtenção de chalconas



Ainda assim, é a metodologia mais utilizada para a síntese de chalconas, e apresenta a grande vantagem de necessitar mínimo tratamento pós-reação. Existe revisão compilando diversos sistemas catalíticos testados para a síntese de chalconas, dentre os quais, específicos para a reação de Claisen-Schmidt, pode-se citar fosfato natural modificado com nitrato de sódio, cloreto de tionila (SOCl<sub>2</sub>), zeólitas, cloreto de bismuto (III), cloreto de rutênio, cloreto de zircônio, trifetilfosfina em iodo (PPH<sub>3</sub>/I<sub>2</sub>), entre outros (BUKHARI et al., 2013; XUE et al., 2021). No entanto, ao longo dos últimos anos, a síntese de Claisen-Schmidt foi otimizada a fim de utilizar condições mais verdes, testando, por exemplo, novos catalisadores e condições de reação. A Tabela 10 apresenta alguns catalisadores empregados nas reações de condensação de Claisen-Schmidt, assim como condições *eco-friendly*, com baixo tempo de reação e bons rendimentos alcançados, para obtenção de chalconas.

**Tabela 10:** Sistemas catalíticos usados em reações de Claisen-Schmidt para síntese de chalconas

Catalisador, condições e rendimentos	Referência
Cloreto de zinco anidro 5 minutos / microondas Rendimento: 75 – 90%	(REDDY et al., 2001)
<i>Fly-ash</i> : H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 5 – 6 minutos / microondas Rendimento: 90 – 96%	(THIRUNARAYANAN; MAYAVEL; THIRUMURTHY, 2012)
Óxido de grafeno 4 horas / temperatura ambiente Rendimento: 84 – 93%	(ISLAM et al., 2014)
Nano-sílica aminopropilada 4 horas / 140°C Rendimento: 83 – 90%	(ROMANELLI et al., 2011)
Poli(N-vinilimidazol) 30 – 80 minutos / ultrassom Rendimento: 90 – 96%	(KHALIGH; MIHANKHAH, 2013)

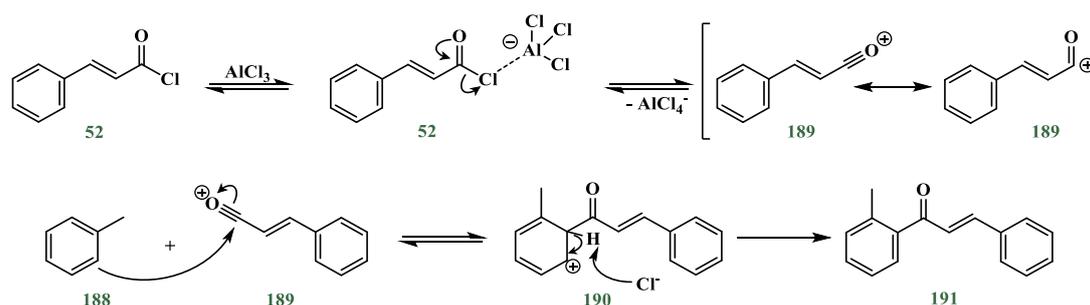
Outras condições que observam os conceitos de Química Verde também vêm sendo estudadas para otimizar a metodologia de Claisen-Schmidt. Condições que não são somente ecologicamente corretas, mas também aumentam a velocidade da reação, melhoram o fator de seletividade, atingem bons rendimentos e possuem fácil manipulação (KHALIGH; MIHANKHAH, 2013). Dentre elas, estão incluídas:

- Reações sem solvente, como forma de eliminar a utilização de solventes orgânicos. O conceito *solvent-free* tem ganhado cada vez mais relevância na química orgânica. Na síntese de chalconas, o uso dos solventes convencionais, como etanol ou metanol, requer catalisadores, como já mencionado, o que pode levar à baixos rendimentos e formação de subprodutos. Na ausência de solvente, os produtos podem ser obtidos em minutos de reação, mesmo sem utilizar quaisquer espécies catalíticas (KUMAR; LAMBA; MAKRANDI, 2008; SIDDIQUI et al., 2011);
- Reações catalisadas por uso de líquidos iônicos, que são uma alternativa promissora, pois podem atuar também como solvente. Os líquidos iônicos são considerados estratégias mais verdes pois possuem pressão de vapor não detectável, facilidade de serem reutilizados, e apresentam as características ácidas ou básicas necessárias para aumentar a velocidade da reação (DONG et al., 2008);
- Reações aceleradas por ultrassom, que constituem uma metodologia capaz de acelerar reações catalisadas em condições homogêneas ou heterogêneas. Este fenômeno acontece por meio da interação de ondas acústicas com o sistema químico reativo. A formação de chalconas utilizando ultrassom diminui consideravelmente o tempo reacional, havendo casos de obtenção dos produtos-alvo em apenas 10 segundos (CALVINO et al., 2006; HOMERIN et al., 2020);
- Reações aceleradas por micro-ondas, cujo princípio também se baseia na interação das micro-ondas com o sítio reativo, reduzindo o tempo de reação e o uso de solvente, e aumentando os rendimentos (ALBOGAMI et al., 2012; UDDIN et al., 2020);
- Reações aceleradas por energia solar concentrada, que em contrapartida, é uma fonte de energia renovável, facilmente disponível, sem custos, e contém radiações na região do infravermelho e ultravioleta. A energia solar é útil como fonte de energia térmica, e para processos fotoquímicos. Na síntese de chalconas, os produtos foram obtidos em 10 minutos de reação, com bom rendimento (JADHAV; PANDIT; PINJARI, 2017).

## ACILAÇÃO EM ANÉIS AROMÁTICOS

A acilação em anéis aromáticos é outra metodologia já reportada para a síntese de chalconas. Normalmente, é promovida por derivados de ácido cinâmico (são mais comuns os cloretos de acila – **52**, Esquema 24) em anéis benzênicos já substituídos por grupos doadores (por exemplo, grupos hidroxila, que serão úteis caso seja desejada a posterior conversão de chalconas em flavanonas). Estes grupos já presentes no substrato aromático irão direcionar o mecanismo de acilação para as posições *orto* ou *para*, por serem as mais ativadas. O registro encontrado mais antigo do uso desta metodologia data-se em 1966, quando estudou-se a cinética da reação que utilizava cloreto de ácido cinâmico **52** e tolueno **188** como reagentes (SLOOTMAEKERS et al., 1966). Vale ressaltar que o sistema convencional para esta metodologia utiliza cloreto de alumínio ( $\text{AlCl}_3$ ) como catalisador, segundo o modelo de Friedel-Crafts (Esquema 24). No entanto, outras metodologias já foram empregadas, com bons rendimentos alcançados.

**Esquema 24:** Mecanismo da reação de acilação para obtenção de chalconas



De acordo com o mecanismo apresentado, a primeira etapa corresponde à formação do cátion acílio, que sofrerá o ataque nucleofílico do carbono *orto*-metila do substrato. A etapa seguinte consiste na desprotonação  $\alpha$ -carbonila para regenerar a aromaticidade do anel A. Esta reação de acilação, sobretudo a metodologia de Friedel-Crafts pode ser considerada versátil, e empregada na síntese de diversas classes de compostos bioativos. No entanto, não é amplamente empregada para a síntese de chalconas (ZHUANG et al., 2017). São apresentados alguns exemplos de derivados de chalconas obtidos via metodologia de acilação (Tabela 11).

Tabela 11: Chalconas obtidas por metodologias de acilação

Esquema reacional e rendimentos	Referência
<p>192 + 52 <math>\xrightarrow{\text{AlCl}_3}</math> 193 Rendimento não informado</p>	(BUKHARI et al., 2013)
<p>40 + 57: R=4-Cl <math>\xrightarrow{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2}</math> 196: 44% 194: R=3-NO<sub>2</sub> 197: 66% 195: R=3-OMe 198: 75% refluxo</p>	(BEDANE; MAJINDA; MASESANE, 2016)
<p>199 + 52 <math>\xrightarrow{\text{ZnO}}</math> 200 97%</p>	(MORE; BANDGAR; KAMBLE, 2012)

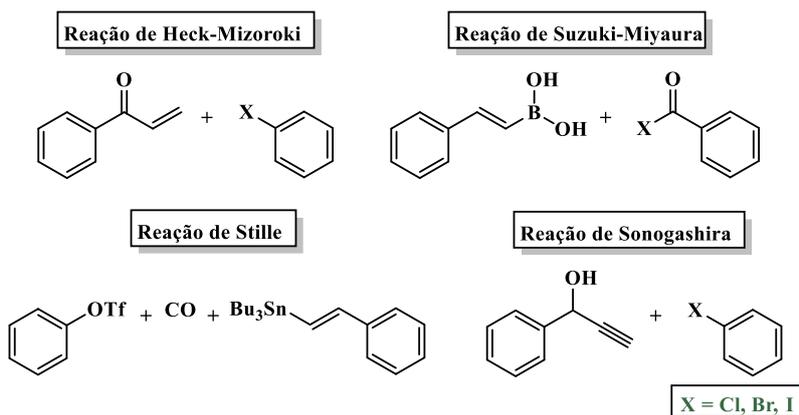
Como forma de constatação, não foram encontradas muitas referências que envolvem a reação de acilação para a síntese de chalconas. Poucos avanços ocorreram na otimização do sistema reacional, que se resume no teste de diferentes ácidos de Lewis, como os já citados trifluoreto de boro e óxido de zinco, capazes de promover a iniciação, formando o cátion acílio. Justifica-se a pouca utilização desta metodologia pelas desvantagens que apresenta, e que estão relacionadas com a possibilidade de formação de produtos de acilação em outras posições do anel aromático, caso o substrato apresente outros grupos funcionais direcionadores. Outra possibilidade é que, caso o haleto de acila apresente grupos ligados diretamente no anel aromático, ocorra a formação de subproduto correspondente com a substituição em outra molécula deste composto. Além disso, é possível ocorrer a esterificação na hidroxila fenólica, capaz de converter o intermediário éster numa cumarina (DASKIEWICZ; BARRON, 2003).

#### REAÇÕES DE ACOPLAMENTO MEDIADAS POR PALÁDIO

As reações catalisadas por paládio são largamente usadas na síntese orgânica para formação de ligações carbono-carbono, unindo dois compostos por meio do catalisador metálico. No caso da síntese de chalconas, estas reações promovem a síntese do sistema enona (carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada). Diversas metodologias já foram empregadas, permitindo que uma variedade de substratos acessíveis, e de catalisadores de paládio, sejam utilizadas (Figura 54). Apesar de usar um metal como catalisador, as quantidades molares empregadas são baixas para promover o acoplamento, pois o paládio participa de

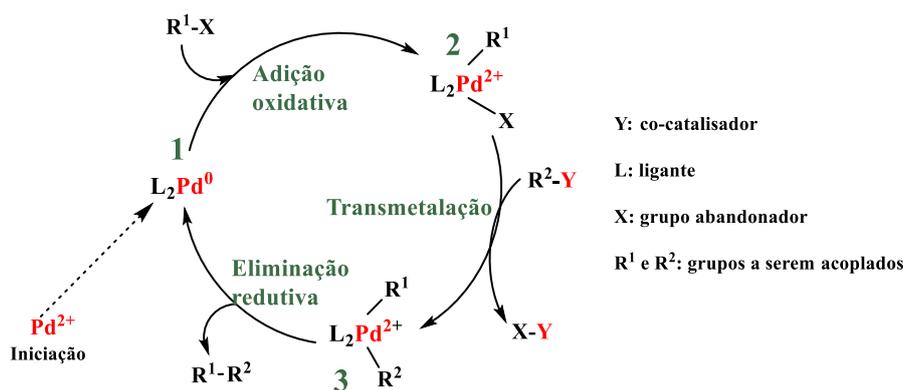
um ciclo catalítico e é regenerado ao longo da reação. Recentemente foi publicado um artigo de revisão, que discute diversas metodologias de acoplamento cruzado mediadas por paládio, focado na síntese de chalconas, contendo informações sobre as condições reacionais, detalhes dos mecanismos, e rendimentos obtidos (RULLAH et al., 2019). Outra publicação discute a síntese de chalconas via reações de acoplamento catalisadas por outros metais, como prata, ferro, ouro, ródio e cobre (DIANA et al., 2020).

**Figura 54:** Esquemas genéricos das reações catalisadas por paládio



O mecanismo geral correspondente ao ciclo catalítico do paládio, aplicável especialmente às reações de Sonogashira, Heck-Mizoroki e Suzuki-Miyaura, é apresentado no Esquema 25.

**Esquema 25:** Mecanismo genérico de acoplamento cruzado mediado por paládio



Fonte: Adaptado de (BUSCH; WODRICH; CORMINBOEUF, 2017)

### Reação de Sonogashira

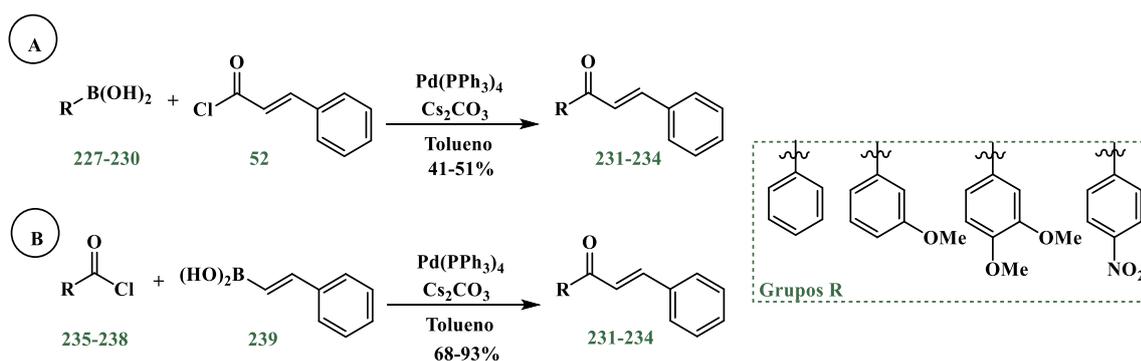
A reação de Sonogashira é largamente usada na síntese orgânica, reportada pela primeira vez em 1975. É definida pelo acoplamento entre alquinos terminais e haletos de



## Reação de Suzuki-Miyaura

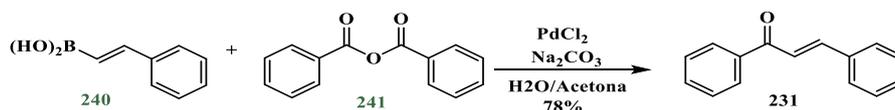
A reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura também consiste na formação de ligação carbono-carbono, utilizando como reagentes haletos ou triflatos de arila ou vinila, e um derivado de ácido borônico. Foi reportada pela primeira vez em 1979, e já utilizada para síntese de chalconas (RULLAH et al., 2019). Conforme mostrado nos Esquemas 28A e 28B, já foram testados os pares cloreto de ácido cinâmico e derivados de ácido arilborônico, assim como cloretos de benzoíla e ácidos estirilborônicos, numa metodologia que utiliza  $[Pd(PPh_3)_4]$  como catalisador e tolueno como solvente, na presença de carbonato de céσιο ( $Cs_2CO_3$ ). Por meio destes testes, verificou-se que as condições envolvendo o segundo par de reagentes levam aos produtos com maiores rendimentos (SELEPE; VAN HEERDEN, 2013).

**Esquema 28:** Síntese de chalconas por reação de Suzuki variando os ácidos borônicos (A) e os cloretos de benzoíla (B)



Outra metodologia descrita envolve o ácido estirilborônico (**240**) e o anidrido benzoico (**241**), realizada em água/acetona (1:1), na presença de carbonato de sódio, que são mais acessíveis e em maior conformidade com os princípios da Química Verde. A chalcona **231** foi obtida com 78% de rendimento (SELEPE; VAN HEERDEN, 2013).

**Esquema 29:** Síntese de chalcona por reação de Suzuki

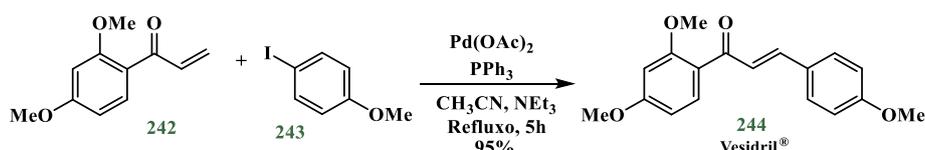


## Reação de Heck-Mizoroki

No início da década de 1970, Richard Heck descreveu um protocolo para o acoplamento entre iodobenzeno e estireno. Atualmente a reação é bastante recorrente na síntese de diversas classes de compostos, inclusive de chalconas (WU; NEUMANN;

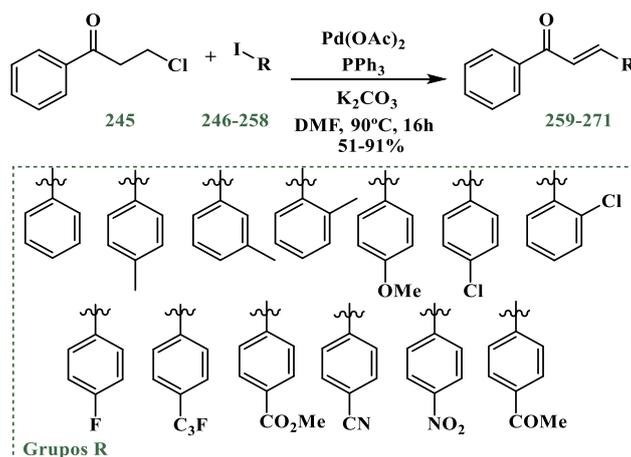
BELLER, 2011). A síntese de chalconas via Heck-Mizoroki permitiu o uso de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como substratos. Foi descrita a síntese da 2',4,4'-trimetoxichalcona, conhecida como Vesidril® (244, Esquema 30), que possui propriedades diuréticas conhecidas. Comparada a outras metodologias, a síntese deste composto via reação de Heck-Mizoroki, apresentou excelente rendimento de 95%, contra 16% obtidos por meio da reação clássica de Claisen-Schmidt, e 85% quando se utilizou hidrotalcitas calcinadas como sistema catalítico (BIANCO; CAVARISCHIA; GUIISO, 2004).

**Esquema 30:** Síntese de Vesidril® por reação de Heck-Mizoroki



A reação tipo Heck-Mizoroki permitiu também preparar uma série de chalconas (Esquema 31). Ao invés de utilizar alquenos terminais, foi proposta a formação *in situ* da enona característica das chalconas, por meio de  $\beta$ -cloroalquilarilcetona (245). Nesta metodologia, para a série apresentada, foi possível notar a tendência de que a presença de grupos doadores – como metila e metoxila – ou fracamente retiradores – como cloro – no iodeto de arila permitiu a formação das respectivas chalconas com maiores rendimentos (GUO et al., 2015).

**Esquema 31:** Síntese de chalcona por reação de Heck-Mizoroki



## OUTRAS METODOLOGIAS

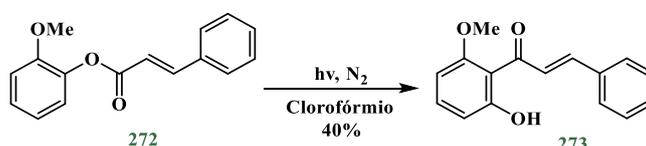
Diversas outras metodologias já foram reportadas para sintetizar chalconas. Como o foco deste trabalho não é discutir apenas a síntese, foi possível listar resumidamente a

seguir outras reações que tornam as chalconas uma estrutura versátil e de obtenção acessível para as necessidades particulares de cada investigação.

#### Rearranjo fotoquímico de Fries

Cinamatos de fenila (Esquema 32) podem ser convertidos em 2'-hidroxichalconas sob irradiação de luz 254nm. Algumas publicações sugerem atmosfera de nitrogênio e sistema pressurizado. Apesar da fácil montagem do sistema reacional, os rendimentos alcançados normalmente não são bons, pois não ocorre a completa conversão do substrato (SISA et al., 2010).

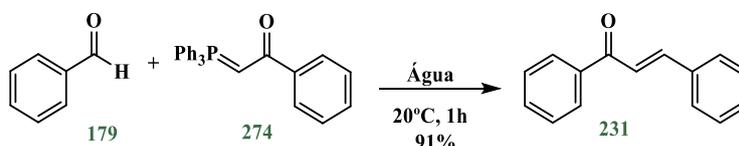
**Esquema 32:** Síntese de chalcona por rearranjo fotoquímico de Fries



#### Reação de Wittig

A reação de Wittig é descrita pela formação de olefinas por meio de organofosfinas e compostos carbonilados. Descoberta em 1953, ainda é a reação mais requerida para a formação de ligação C=C (LI; STIMAC; GEARY, 2017). Em ordem de otimizar as condições reacionais de acordo com a Química Verde, chalcona foi preparada a partir de ílideo de fósforo em água (Esquema 33). Por se tratar de uma olefinação, vale destacar que o isômero *E* foi obtido majoritariamente, numa proporção *E:Z* (90:10) (DAMBACHER et al., 2005).

**Esquema 33:** Síntese de chalcona por reação de Wittig

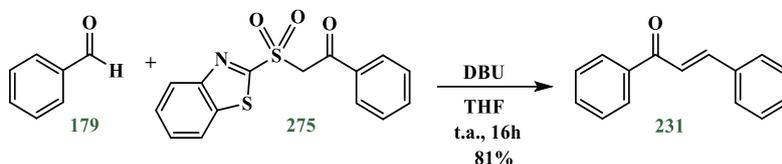


#### Olefinação de Julia-Kocienski

A clássica olefinação de Julia envolve sulfonas arílicas com aldeídos ou cetonas, num processo em duas etapas de eliminação redutiva. A versão modificada, conhecida como Julia-Kocienski, se refere ao acoplamento direto entre heteroarilsulfonas (275) e compostos carbonilados para formar o sistema enona. O artigo encontrado mais recente propõe a síntese de chalcona e análogos com bons rendimentos em THF e temperatura

ambiente (Esquema 34). Além disso, a proporção dos isômeros *E:Z* foi maior que 99:1, determinada por cromatografia (KUMAR et al., 2010).

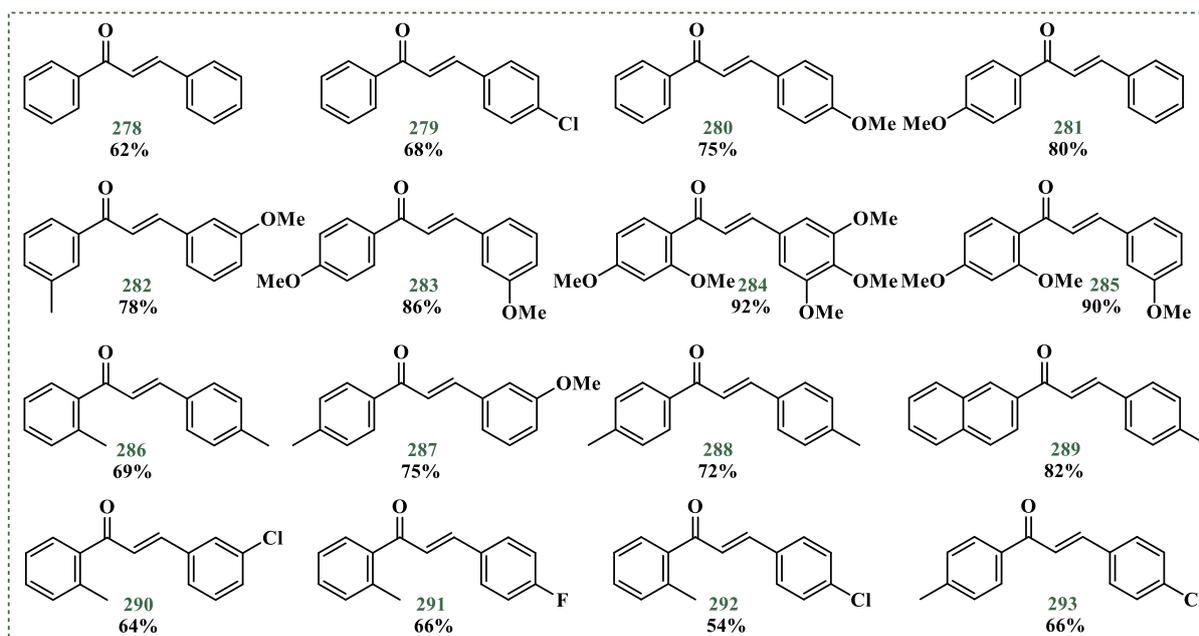
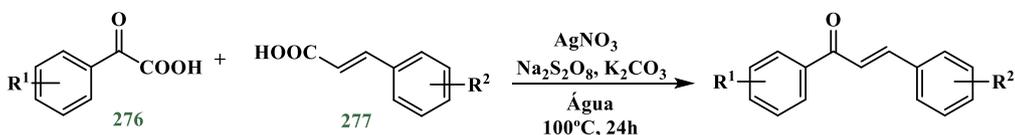
**Esquema 34:** Síntese de chalcona por reação de Julia-Kocienski



#### Acoplamento descarboxilativo mediado por prata

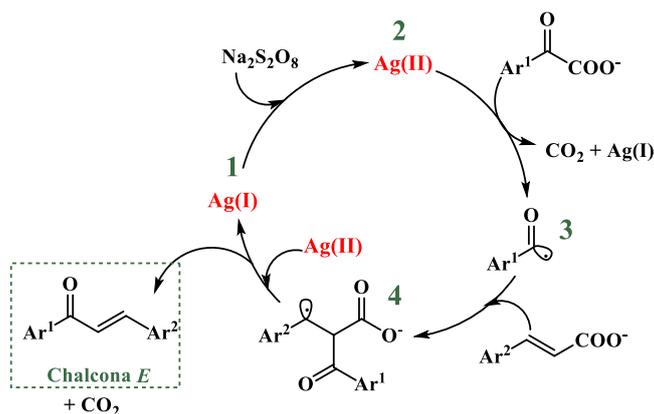
Uma metodologia elegante envolvendo derivados de ácido fenilgloxílico (**276**) e de ácido cinâmico (**277**) foi desenvolvida, na presença de nitrato de prata, persulfato de sódio como agente oxidante, e carbonato de potássio como base, sendo possível sintetizar chalconas com rendimentos de moderados a bons (ZHANG et al., 2015). Esta reação consiste basicamente em descarboxilar ambos os substratos e formar uma ligação  $Csp^2-Csp^2$ . A reação utiliza água como solvente, o que garante maior conformidade com os princípios da Química Verde. O Esquema 35 apresenta as condições reacionais e estruturas dos compostos formados (**278-293**) por meio desta metodologia.

**Esquema 35:** Síntese de chalcona por acoplamento descarboxilativo mediado por prata



De acordo com o mecanismo proposto (Esquema 36), a primeira etapa consiste na oxidação da prata Ag(I) para Ag(II), por ação do persulfato. Então, o ânion correspondente do  $\alpha$ -ceto ácido gera o radical acila, uma molécula de CO<sub>2</sub> e reduz a prata para o estado Ag(I). Em seguida, o radical acila é inserido na posição  $\alpha$  na ligação dupla C=C do íon cinamato, liberando mais uma molécula de CO<sub>2</sub>, regenerando o catalisador metálico e formando o produto desejado (ZHANG et al., 2015).

**Esquema 36:** Mecanismo proposto de acoplamento descarboxilativo mediado por prata

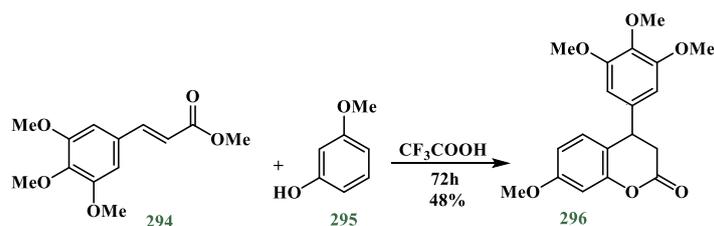


Fonte: Adaptado de (LI; STIMAC; GEARY, 2017).

## ASPECTOS GERAIS DE NEOFLAVONOIDES

Neoflavonoides são um conjunto de compostos pertencentes ao grupo dos flavonoides, contendo 15 átomos de carbono arranjados de modo diferente dos demais flavonoides, apresentando esqueleto do tipo 4-fenilcromano. Pela semelhança estrutural, são também chamados de 3,4-dihidro-4-fenilcumarinas. A biossíntese dos neoflavonoides é similar aos demais compostos do mesmo grupo. Muitos estudos têm demonstrado a ampla gama de atividades biológicas dos neoflavonoides, como agentes antibacterianos, antifúngicos, anti-inflamatórios, anti-diabetes e anticancerígenos (ZHOU; HUANG; CHEN, 2020). Existem metodologias para síntese química de 3,4-dihidrocumarinas, porém muitas são catalisadas por metais de transição, o que incluem chumbo, rutênio, ítrio, itérbio e crômio (GU; XUE, 2010). Uma metodologia eficiente e relativamente simples foi elaborada para obter uma série de neoflavonoides análogos do composto **296** (Esquema 37), que foram testados pelo potencial anticâncer. A reação foi executada utilizando como reagentes fenol e éster cinâmico substituído, na presença de ácido trifluoroacético à temperatura ambiente por 72 horas (LUQMAN et al., 2012).

**Esquema 37:** Síntese de neoflavonoides utilizando ácido trifluoroacético



Apesar de não ser parte dos objetivos iniciais da pesquisa descrita neste manuscrito a síntese de neoflavonoides, a metodologia aplicada se mostrou eficiente para obtenção destes compostos, o que levou ao estudo desta classe e a inclusão do tema como fundamentação teórica. Assim, com os resultados que serão apresentados adiante, pode ser proposto futuramente, como projeto de pesquisa, a investigação mais específica e aprofundada de condições para melhorar os protocolos de síntese dos neoflavonoides.

## OBJETIVOS

O objetivo geral deste capítulo é propor metodologia e realizar a síntese de chalconas e flavanonas, bem como avaliar o potencial biológico.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar a literatura especializada com foco na síntese de chalconas e flavanonas;
- Propor a síntese de chalconas por reação de acilação em anel aromático;
- Estudar o potencial do  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como ácido de Lewis e a reatividade de diversos compostos aromáticos frente ao ácido cinâmico;
- Sintetizar os compostos planejados e caracterizá-los por técnicas espectrométricas;
- Realizar ensaios para investigar o potencial biológico dos compostos novos;

## ETAPA EXPERIMENTAL

### REAGENTES E INSTRUMENTAÇÃO

Os reagentes utilizados na síntese dos compostos-alvo foram adquiridos comercialmente (Aldrich, Acros e Vetec) e foram utilizados sem prévias purificações. Em especial, o  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  para as reações de formação dos flavonoides foi da marca Sigma Aldrich. Os solventes utilizados foram da marca Synth, sem nenhuma purificação prévia. O acompanhamento das reações foi realizado utilizando-se cromatografia de camada delgada (CCD) em placas de alumínio, da marca Silicycle-UltraPure F-254 com  $250\mu\text{m}$  de sílica-gel. Os compostos finais foram purificados por coluna cromatográfica utilizando sílica-gel 70-230 mesh (Aldrich), ou recristalizados em solventes de grau comercial P.A.

Os pontos de fusão foram determinados no aparelho MicroQuímica MQAPF-301. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III – 500 MHz, usando TMS como padrão interno. Todos os deslocamentos químicos são dados em parte por milhão (ppm) relativos ao tetrametilsilano (TMS), como padrão de referência interna. O solvente empregado para a obtenção dos espectros de RMN foi clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ).

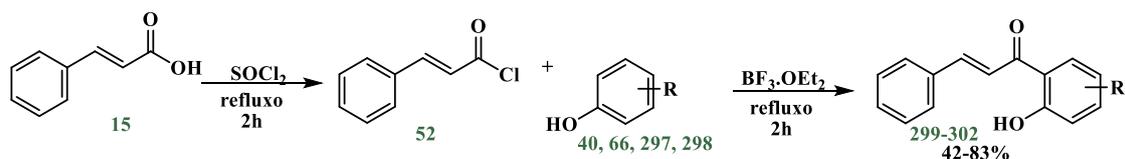
Para os compostos finais, as análises de massas de alta resolução foram realizadas em um HPLC Shimadzu (Kyoto, Japan) acoplado com MicroTOF II (Bruker Daltonics, Billerica, MA, USA), com fonte *electrospray ion* (ESI). Os espectros de massas ( $m/z$  50–1000) foram adquiridos segundo o protocolo reportado previamente (DANTAS et al, 2021).

## METODOLOGIA

Este projeto de pesquisa surgiu a partir da ideia de elaborar estratégias sintéticas para obter flavonoides. A síntese de Claisen-Schmidt é a opção primária para acessar chalconas, mas decai quando não há disponibilidade de cetonas e aldeídos para promover a condensação. Assim, decidiu-se investigar o potencial das reações de acilação mediada por trifluoreto de boro eterato ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ), reagente disponível no laboratório do GPPN, além do fato de que seria uma oportunidade de contribuir ainda mais com a literatura especializada, uma vez que existem poucos trabalhos publicados com esta vertente.

Estudos anteriores propuseram a síntese de flavanonas em três etapas, partindo de fenóis e ácido cinâmico. A primeira delas era a conversão do ácido em cloreto de cinamoíla, utilizando cloreto de tionila em refluxo. Este intermediário não foi caracterizado, e o tratamento desta etapa consistiu somente na remoção do excesso do agente clorante. Num primeiro teste de metodologia, ao adicionar resorcinol (**40**) e  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  no sistema reacional, ocorreu acilação para formação da respectiva chalcona, que foi purificada em coluna cromatográfica e em seguida convertida na respectiva flavanona em meio básico. Desta maneira, os autores deste estudo prepararam apenas quatro compostos análogos, variando substituintes no substrato fenol. Em todos os casos, segundo o artigo, ocorreu formação da chalcona – com rendimentos entre 42 e 83% – para posterior conversão nas respectivas flavanonas (Esquema 38) (BEDANE; MAJINDA; MASESANE, 2016).

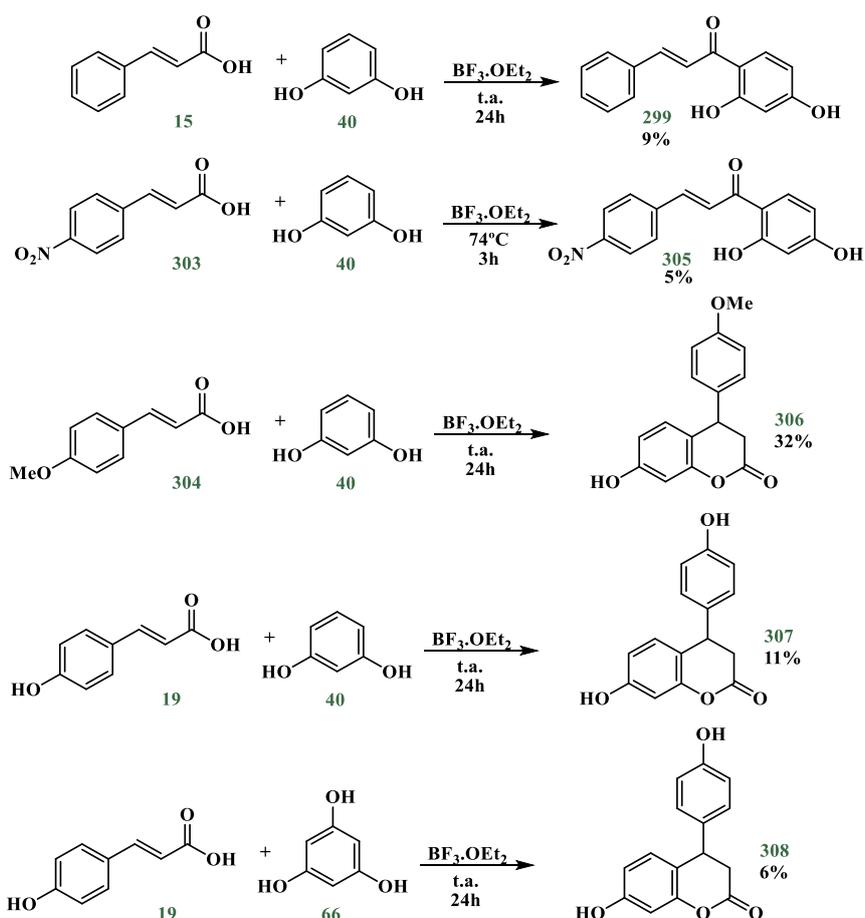
**Esquema 38:** Síntese de 2'-hidroxichalconas por acilação mediada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$



40: Resorcinol / 66: floroglucinol / 297: fenol / 298: *p*-bromofenol

Resorcinol (**40**) e floroglucinol (**66**) foram os reagentes escolhidos para a reação com derivados de ácido cinâmico *p*-substituídos. Sem necessidade de preparação do cloreto de acila, as chalconas foram obtidas com baixo rendimento (5 e 9%) quando o resorcinol reagiu com ácido *p*-nitrocinâmico e com o ácido cinâmico, respectivamente. Em outros casos, ocorreu a formação de 4-arilcroman-2-onas (derivados de cumarinas ou neoflavonoides) com rendimentos entre 6 e 32%, resultantes da esterificação dos fenóis seguida de reação de ciclização (Esquema 39) (DASKIEWICZ; BARRON, 2003).

**Esquema 39:** Síntese de chalconas e neoflavonoides mediada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$



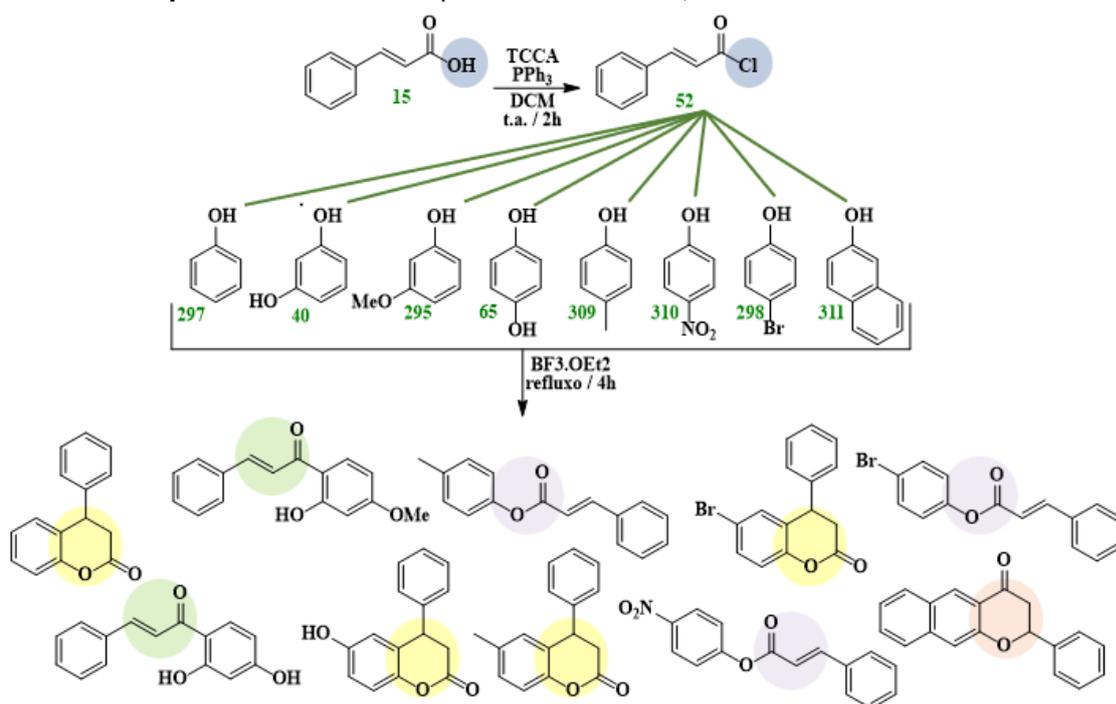
Nesse estudo, foi investigada a reatividade de diversos compostos fenólicos frente ao ácido cinâmico, na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , para avaliação sistemática da obtenção de chalconas, embora ocorra a possibilidade de se obter 3,4-dihidrofencilumarinas (neoflavonoides). Nos dois artigos mencionados, há uma biblioteca pequena de compostos, uma vez que a reatividade dos fenóis na presença do reagente de boro ainda não foi amplamente estudada. Do ponto de vista teórico, se propõe que a formação da aril-cetona (que no caso é a chalcona, proveniente de uma acilação no anel aromático) ocorre pela via termodinâmica, e o éster, seguido da ciclização para formar o neoflavonoides, é o produto cinético.

O cloreto de cinamoíla (**52**), importante intermediário sintético neste estudo, é normalmente obtido a partir do ácido cinâmico em reação cloreto de tionila. Por isso, foi feita uma busca na literatura de condições mais brandas e seguras para obtenção do cloreto de acila. Foi encontrado um estudo que propõe a formação de haletos do ácido cinâmico – embora a metodologia seja aplicável a ácidos carboxílicos diversos – via reação com ácidos trihaloisocianúricos (SINDRA; MATTOS, 2016). Merece destaque o

fato de que o ácido tricloroisocianúrico (TCCA, **312**) é comercialmente disponível e barato, pois é utilizado no tratamento de águas de piscina (WENGERT; SANSEVERINO; DE MATTOS, 2002). Ao empregar o TCCA em reação de substituição do ácido cinâmico, se considera que foi formado o cloreto de cinamoíla. A este intermediário foram adicionados o reagente fenol e o  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . O procedimento experimental utilizado neste estudo é detalhado a seguir, e os reagentes e condições são apresentados no Esquema 40.

**Procedimento A1** (autoria própria, inspirado em SINDRA; MATTOS, 2016 e BEDANE; MAJINDA; MASESANE, 2016): *Em um balão foram adicionados 1,0 equivalente molar de trifenilfosfina e 0,37 equivalentes molares de TCCA. A mistura foi solubilizada em 10,0 mL de diclorometano. Em seguida, 1,0 g de ácido cinâmico (1,0 equivalente molar) foi adicionado e a reação ocorreu por 2 horas, à temperatura ambiente. A mistura foi então filtrada e concentrada, obtendo um óleo incolor. Outro sistema composto por um balão de duas vias, preenchido com atmosfera inerte foi previamente montado, para adição rápida do intermediário da primeira etapa, seguido do reagente fenólico (1,0 equivalente molar) e de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (4,0 equivalentes molares). A reação permaneceu em temperatura de refluxo e agitação por 4 horas. A mistura foi vertida em solução de acetato de sódio 10% (30 mL) e extraída com acetato de etila (3x25 mL). Após secagem da fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente, o produto foi obtido puro após coluna cromatográfica em sílica-gel e diclorometano como eluente.*

**Esquema 40:** Rota sintética para acessar chalconas, flavanona e neoflavonoides

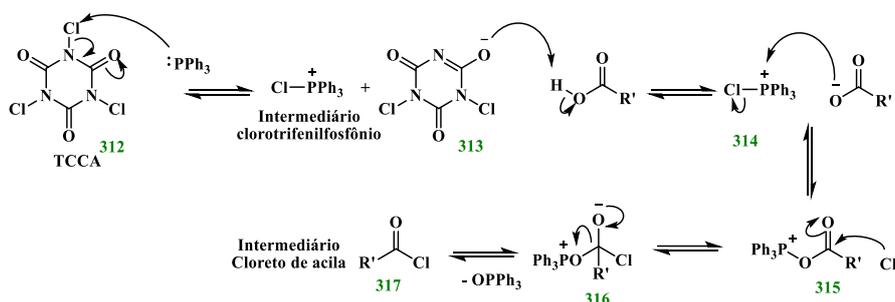


## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO

O protocolo proposto neste estudo sugere que, ao reagir com trifetilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ), os ácidos trihaloisocianúricos liberam um átomo do halogênio para formação do sal halotrifetilfosfônio que, por sua vez, é responsável por promover a substituição do grupo ácido carboxílico por haleto de acila (SINDRA; MATTOS, 2016). O mecanismo é proposto no Esquema 41.

**Esquema 41:** Mecanismo de formação de cloreto de acila utilizando TCCA

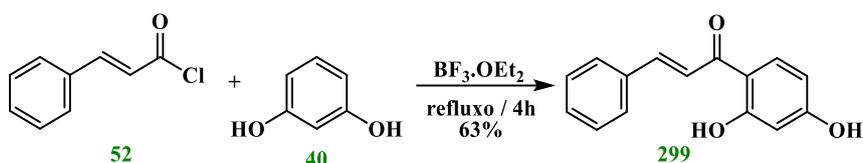


Fonte: Adaptado de (SINDRA; MATTOS, 2016)

Foi realizada a filtração por gravidade, ao fim da primeira etapa, para remoção do óxido de trifetilfosfina, cuja formação é demonstrada no mecanismo. A segunda etapa, por sua vez, que consiste na adição do cloreto de cinamoíla, substrato fenólico e  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , torna a mistura reacional, após alguns minutos em aquecimento, de cor vermelha ou amarela intensa. A lavagem com solução de acetato de sódio é o tratamento necessário para interromper a reatividade do reagente de boro. A purificação da mistura reacional se mostrou dificultosa. Apesar de ser realizada filtração por gravidade na primeira etapa e coluna cromatográfica após a extração líquido-líquido, em alguns casos as frações da cromatografia apresentavam impureza observada em CCD atribuída ao óxido de trifetilfosfina – inclusive com sinais existentes em alguns espectros de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos. Na tentativa de amenizar esta contaminação, testou-se complexação do subproduto fosforado com solução de cloreto de zinco em etanol gelado (BATESKY; GOLDFOGEL; WEIX, 2017). Este teste não se mostrou eficiente, pois não foi observada formação de precipitado. A alternativa que melhor atendeu a obtenção dos compostos-alvo puros foi realizar coluna cromatográfica com proporção massa de fase estacionária/mistura reacional elevada.

As reações levaram à formação de produtos de cor amarela, e no primeiro momento, acreditava-se que todos eram chalconas. Somente após análises de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram identificadas as três classes de produtos: chalcona, flavanona e neoflavonoide. Merece destaque que estes possíveis produtos são isômeros, e por isso uma análise cuidadosa dos espectros evidenciou as diferenças estruturais. A seguir estão descritas as reações, de forma individual, e os produtos formados em cada uma delas, que foram analisados para chegar a uma conclusão sistemática da reatividade.

Esquema 42: Síntese do composto **299**



(**299**) – (*E*)-1-(2,4-dihidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-one

A reação empregando resorcinol (**40**), após purificação, formou um sólido amarelo obtido com 63% de rendimento. A identificação foi realizada a partir de dados de RMN de  $^1\text{H}$ . Esse espectro apresentou sinais característicos do núcleo chalcona. O singlete em  $\delta$  13,39 é correspondente ao hidrogênio do grupo OH-C-2', que se apresenta com uma ligação de hidrogênio com o grupamento enona. Os sinais em  $\delta$  7,88 e 7,57 (*d*,  $J = 15,5$  Hz), correspondem aos átomos de hidrogênio ligados aos  $\text{C}_\alpha$  e  $\text{C}_\beta$  que comprovam a geometria *E* da dupla ligação. Dubleto em  $\delta$  7,83 ( $J = 8,9$  Hz) corresponde ao hidrogênio ligado ao carbono aromático *orto* ao grupo carbonila (C-6'). Sinal em  $\delta$  6,45 é referente aos átomos de hidrogênio ligados aos carbonos *meta*-carbonila (C-3' e C-5'). Os sinais registrados na faixa entre  $\delta$  7,65 e 7,43 são correspondentes aos átomos de hidrogênio ligados ao grupo fenila do ácido cinâmico. Os sinais registrados confirmam a estrutura do composto que já havia sido reportado na literatura (PASSALACQUA et al., 2015). O espectro de massas de alta resolução, realizado em modo positivo, confirmou a estrutura proposta ( $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$ ) pelo registro do sinal correspondente à  $m/z$  241,0881 (calculado 241,0864 [M+H]).

Figura 55: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **299** [500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)]

500MHz,  $\text{CDCl}_3$

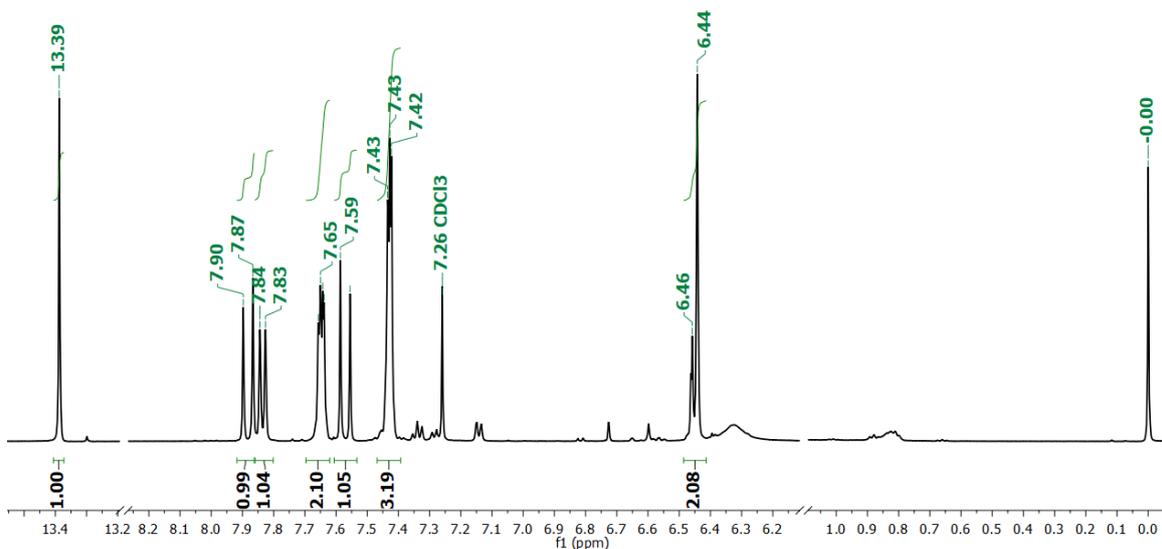
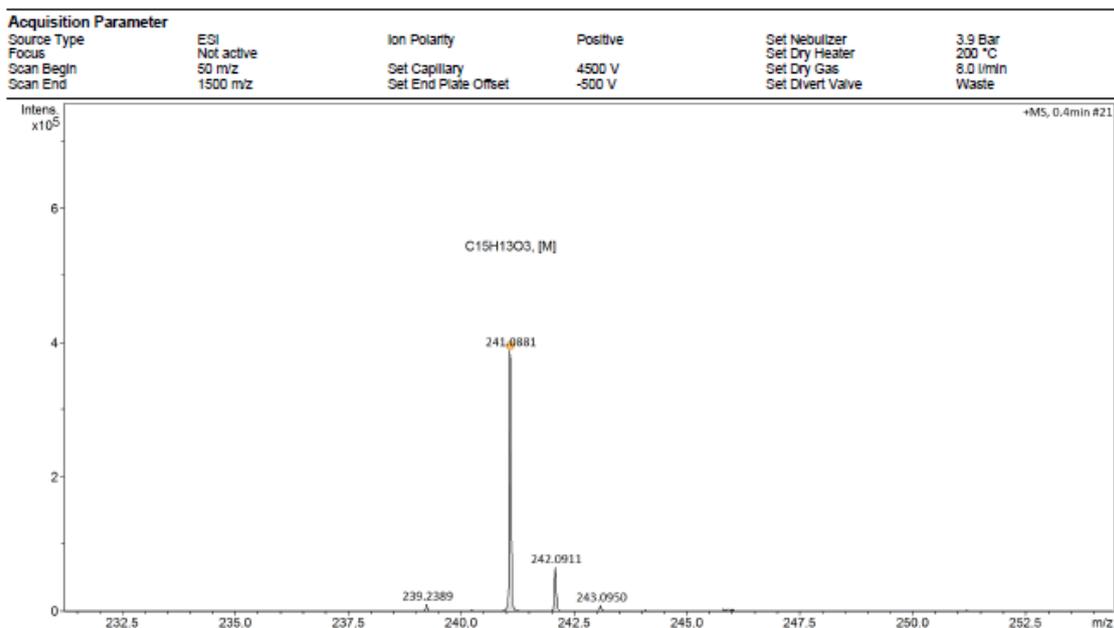
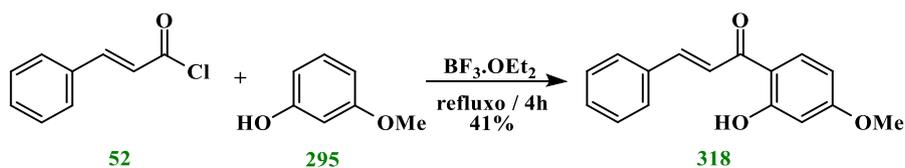


Figura 56: Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto **299**



Esquema 43: Síntese do composto **179**

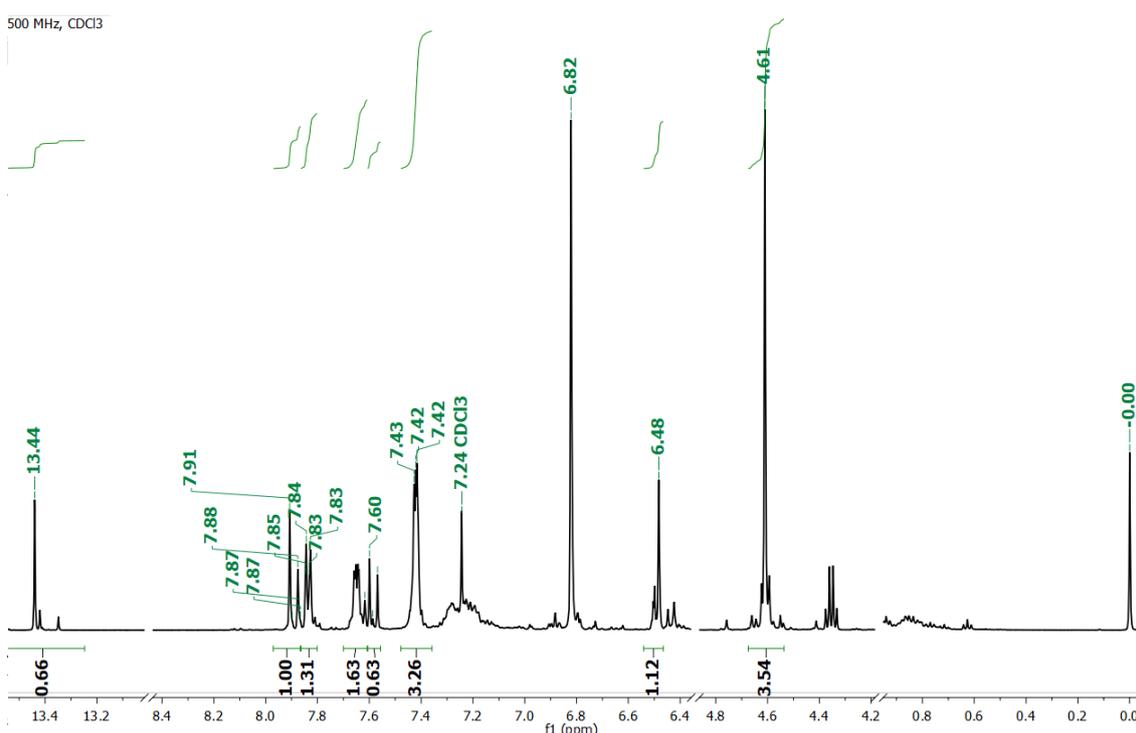


(**318**)– (*E*)-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona

A reação do cloreto de cinamoíla com o 3-metoxifenol foi similar ao observado na anterior. Os sinais do espectro também foram semelhantes. Não foram realizadas

análises espectrométricas mais avançadas para determinação da regioquímica da acilação. É proposta a substituição *orto*-hidroxila, pois o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresenta sinal singlete com alto deslocamento ( $\delta$  13,44) atribuído ao hidrogênio quelado (OH-C2'). Os demais sinais corroboraram o esqueleto de chalcona: singlete em  $\delta$  4,61 é atribuído aos hidrogênios metílicos, dubletos em  $\delta$  7,89 e  $\delta$  7,58 ( $J=15,7$  Hz) se referem aos hidrogênios  $\text{H}_\alpha$  e  $\text{H}_\beta$ . Sinais em  $\delta$  7,62 e  $\delta$  7,40 (integrals 2H e 3H, respectivamente) são correspondentes aos cinco átomos de hidrogênio aromáticos do anel B.

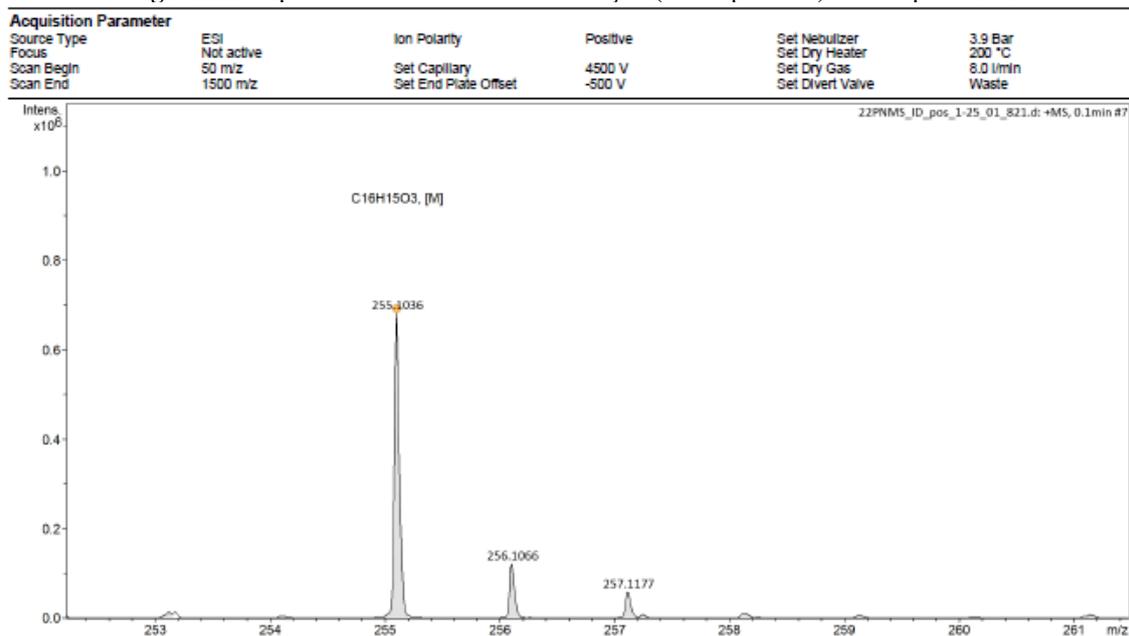
**Figura 57:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **318** [500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)]



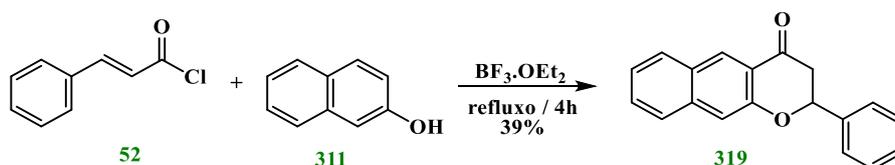
O espectro de massas de alta resolução (Figura 58), realizado em modo positivo, confirmou a estrutura proposta, com o registro do sinal  $m/z$  255,1036 (calculado 255,1021 [M+H]).

Desta maneira, pode-se inferir que fenóis *meta*-substituídos com grupos doadores de densidade eletrônica (para o composto **40** hidroxila e para o composto **295** metoxila) levam à formação das chalconas. Obviamente, uma conclusão mais abrangente requer a investigação de outros reagentes com grupos de diferentes naturezas eletrônicas e geométricas. Neste projeto, somente resorcinol (**40**) e 3-metoxifenol (**295**) foram testados, pela disponibilidade no laboratório de pesquisa. Ambos os grupos hidroxila e metoxila ativam a posição *orto*, tornando-a rica em densidade eletrônica o suficiente para promover a substituição eletrofílica aromática, e levando aos produtos termodinâmicos **299** e **318**.

Figura 58: Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto **318**



Esquema 44: Síntese do composto **319**

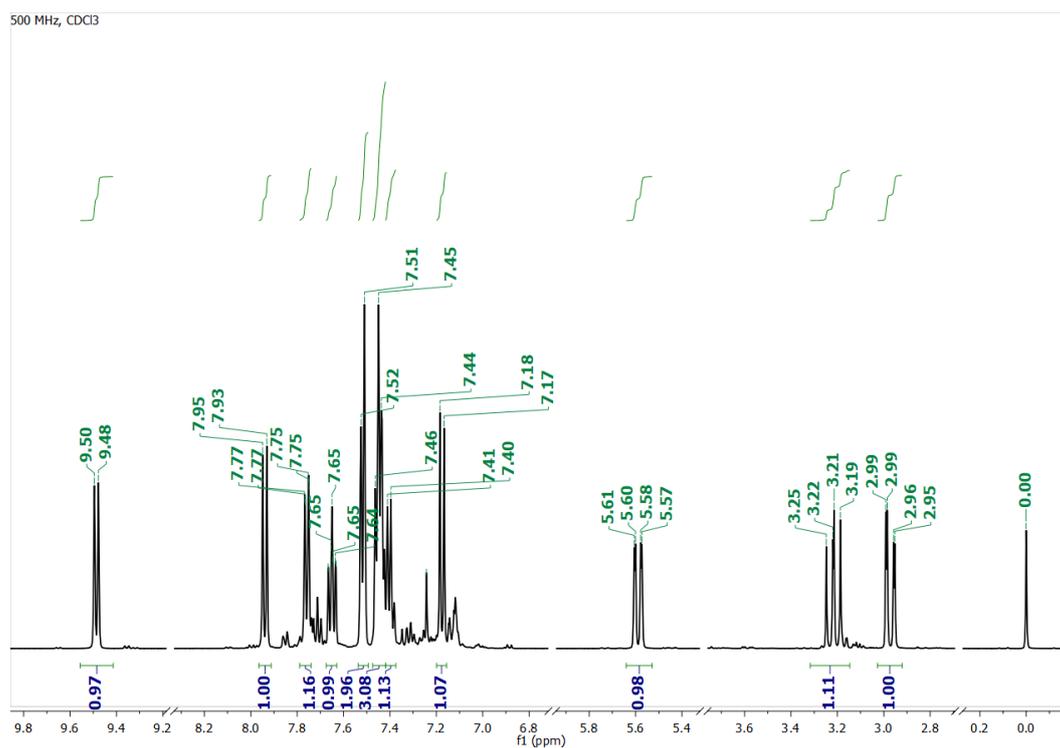


(**319**) – 2-fenil-2,3-dihidro-4*H*-benzocroman-4-ona

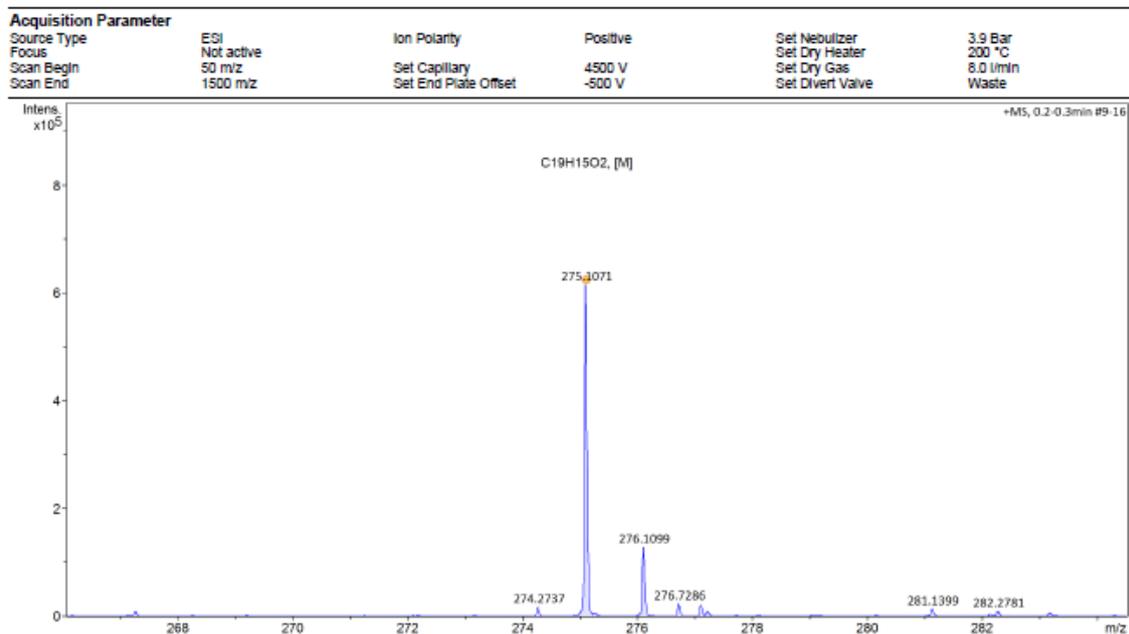
Na reação com o  $\beta$ -naftol, sob as mesmas condições experimentais, o que inclui temperatura e tempo de reação, verificou-se, pelos dados espectrométricos, que houve formação da flavanona **319**. Diferentemente das chalconas, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto formado apresentou sinais em  $\delta$  2,97 (*dd*,  $J = 16,5$  e  $2,8$  Hz),  $\delta$  3,22 (*dd*,  $J = 16,5$  e  $13,8$  Hz) e  $\delta$  5,59 (*dd*,  $J = 13,8$  e  $2,8$  Hz). Estes sinais são correspondentes aos H-3<sub>eq</sub>, H-3<sub>ax</sub> e H-2 do anel C, respectivamente. Neste caso, não há dubletos com  $J = 15$  Hz referentes a ligação dupla da carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada. Na região do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  entre  $\delta$  7,17 e  $\delta$  9,50 foram registrados sinais correspondentes aos 11 átomos de hidrogênio aromáticos. O espectro de massas de alta resolução apresenta sinal em  $m/z$  275,1071, que confirma o produto formado (valor calculado 275,1072 [M+H]).

Como já reportado, a formação da flavanona é consecutiva à formação da chalcona. No entanto, neste trabalho, não foram investigadas outras condições experimentais na tentativa de promover a obtenção da chalcona.

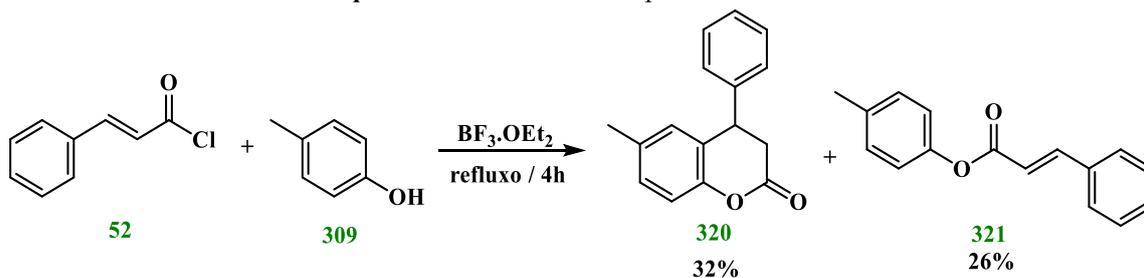
**Figura 59:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **319** [500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)]



**Figura 60:** Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto **319**



Esquema 45: Síntese dos compostos **320** e **321**

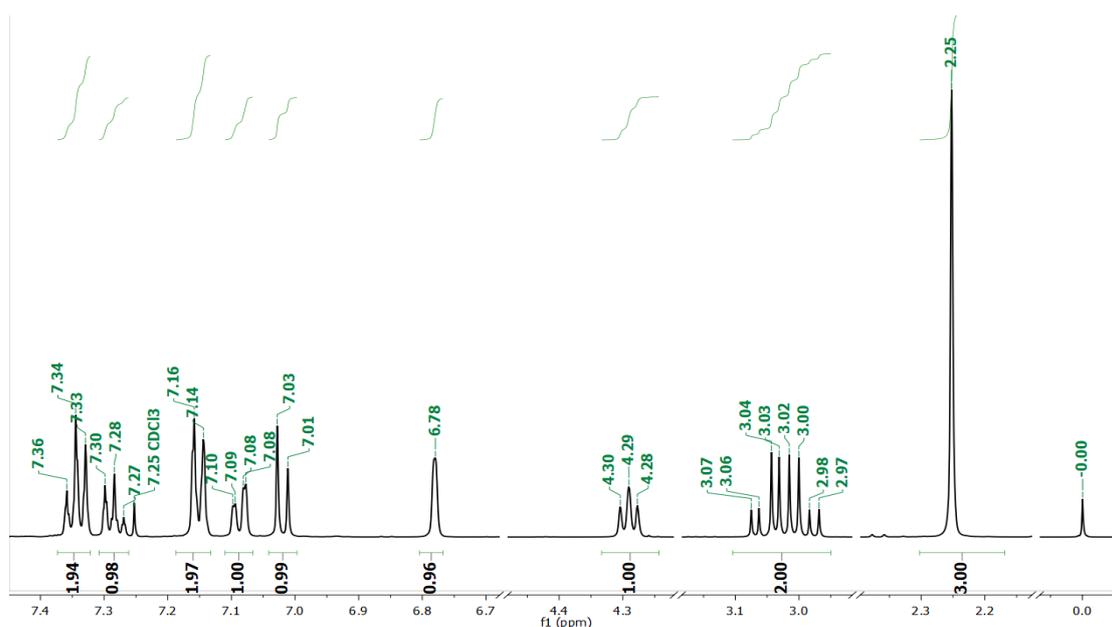


Ao reagir **52** com 4-metilfenol (*p*-cresol, **309**) e outros derivados *p*-substituídos do fenol, os produtos da reação foram o neoflavonoide e o respectivo éster precursor. Isto leva à proposição de que a substituição 1,4 dos fenóis confere a eles um maior potencial para esterificação, devido ao incremento na nucleofilicidade do grupo hidroxila. Desta maneira, o éster, sendo o produto cinético, é rapidamente formado, e somente na etapa seguinte o carbono aromático adjacente promove a ciclização, para formação do esqueleto 3,4-dihidrocumarina, que apresenta novo padrão de sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

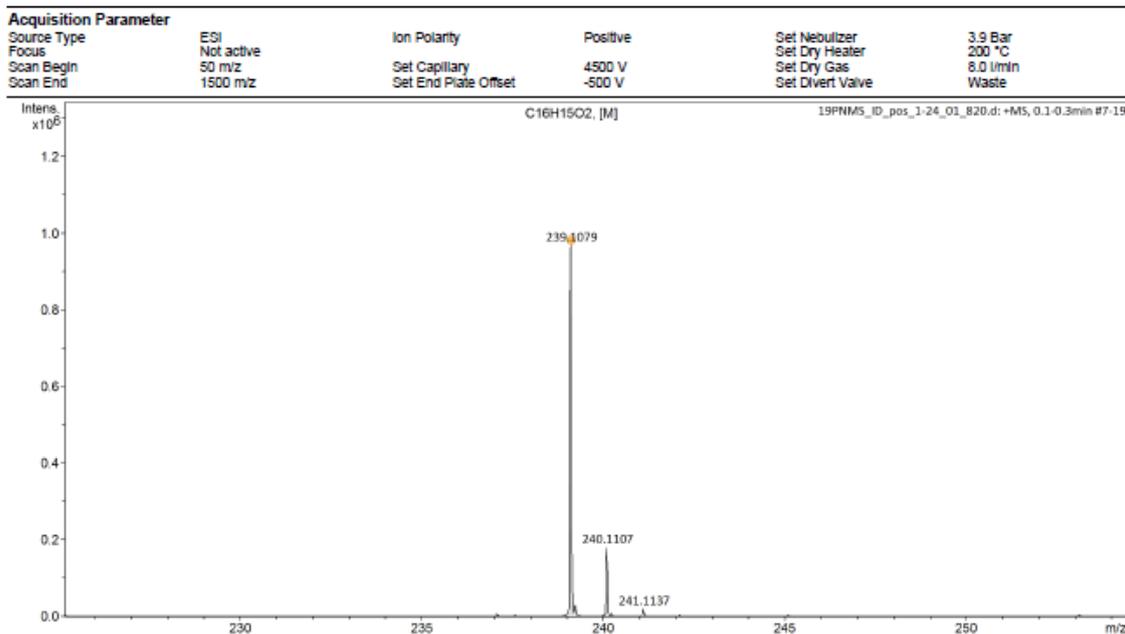
**(320)** – 6-metil-4-fenilcroman-2-ona

No caso do neoflavonoide formado a partir do *p*-cresol, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresenta sinal em  $\delta$  3,02 corresponde aos dois átomos de hidrogênio  $\alpha$ -carbonila (H-3). O sinal apresentado na forma de tripleto corresponde ao hidrogênio na posição  $\beta$ . Neste caso específico do composto **320**, o espectro exhibe sinal em  $\delta$  2,55, que é atribuído aos átomos de hidrogênio metílicos, além dos sinais de hidrogênio aromáticos, que confirmam a estrutura proposta.

Figura 61: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **320** [500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)]



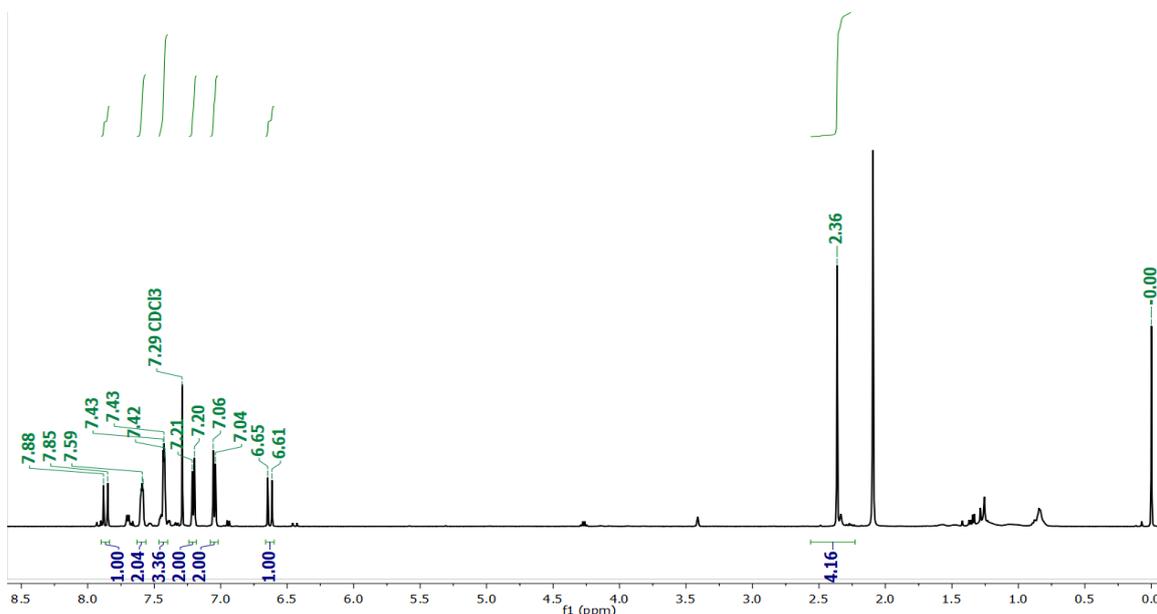
**Figura 62:** Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto **320**



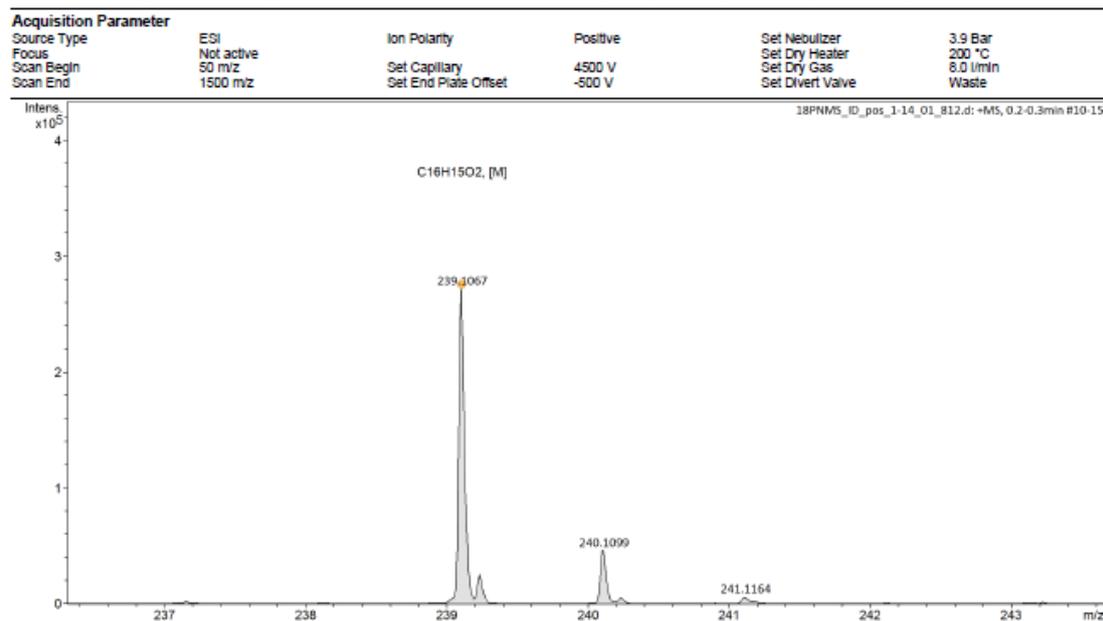
**(321)** – Cinamato de 4-metilfenila

O intermediário éster foi também obtido na reação em que *p*-cresol (**309**) foi o substrato. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , os sinais característicos de um anel aromático 1,4-disubstituído são observados nos dubletos com constante de acoplamento  $J = 8,2$  Hz cujos deslocamentos são  $\delta$  7,05 (C-2' e C-6') e  $\delta$  7,21 (C-3' e C-5'), além dos dubletos com deslocamentos  $\delta$  6,63 e  $\delta$  7,87 ( $J = 16$  Hz), referentes aos átomos de hidrogênio nas posições  $C_\alpha$  e  $C_\beta$  em relação à carbonila, respectivamente. Não há sinais na região alifática, exceto os átomos de hidrogênio metílicos ( $\delta$  2,36, 3H). Por serem isômeros, o espectro de massas de alta resolução apresenta pico base similar ao anterior.

**Figura 63:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **321** [500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)]

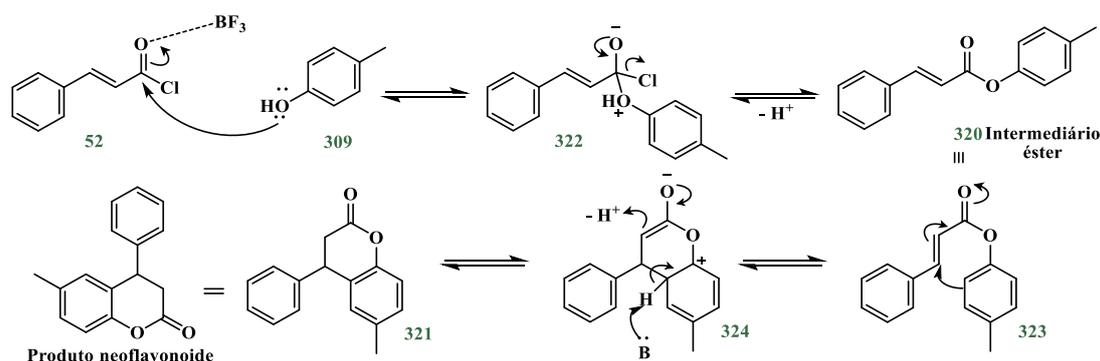


**Figura 64:** Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto **321**

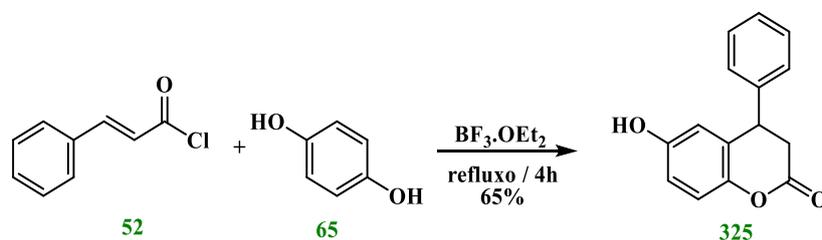


O Esquema 46 apresenta uma proposta de mecanismo para formação do éster e do neoflavonoide, exemplificada pela obtenção dos compostos **320** e **321**.

**Esquema 46:** Mecanismo de formação dos neoflavonoides e éster precursor



**Esquema 47:** Síntese do composto **325**

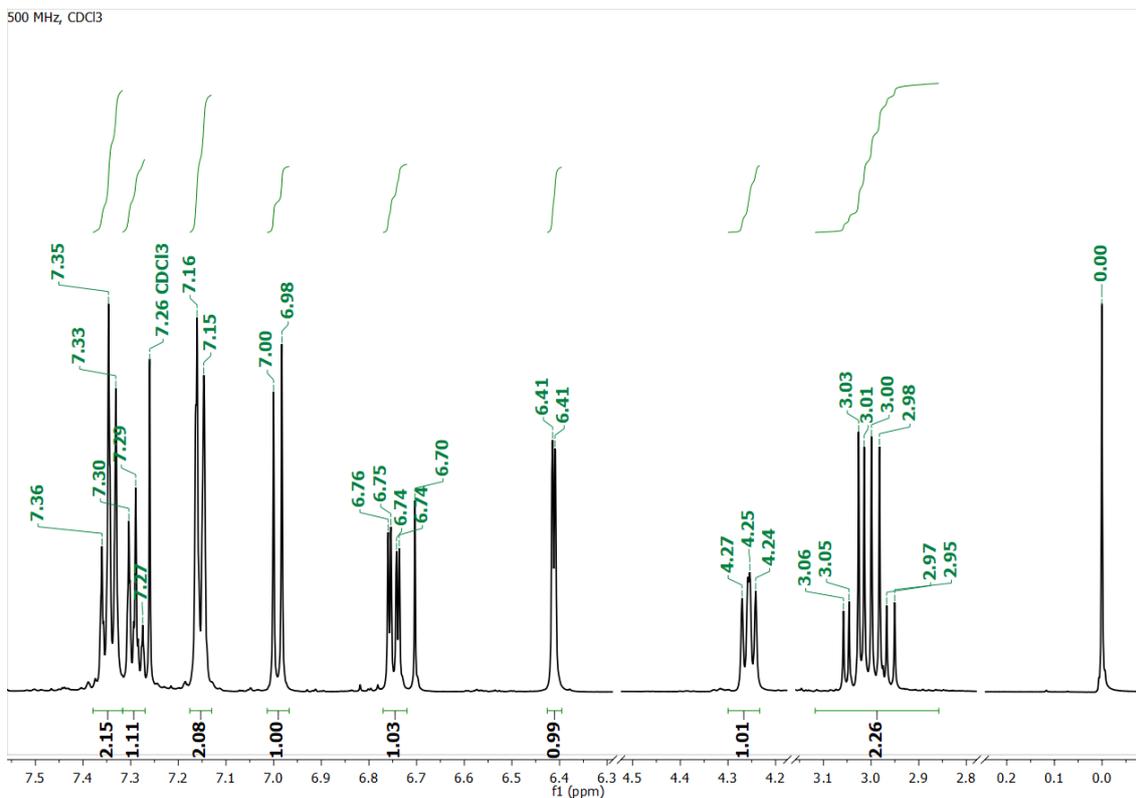


**(325)** – 6-hidroxi-4-fenilcroman-2-ona

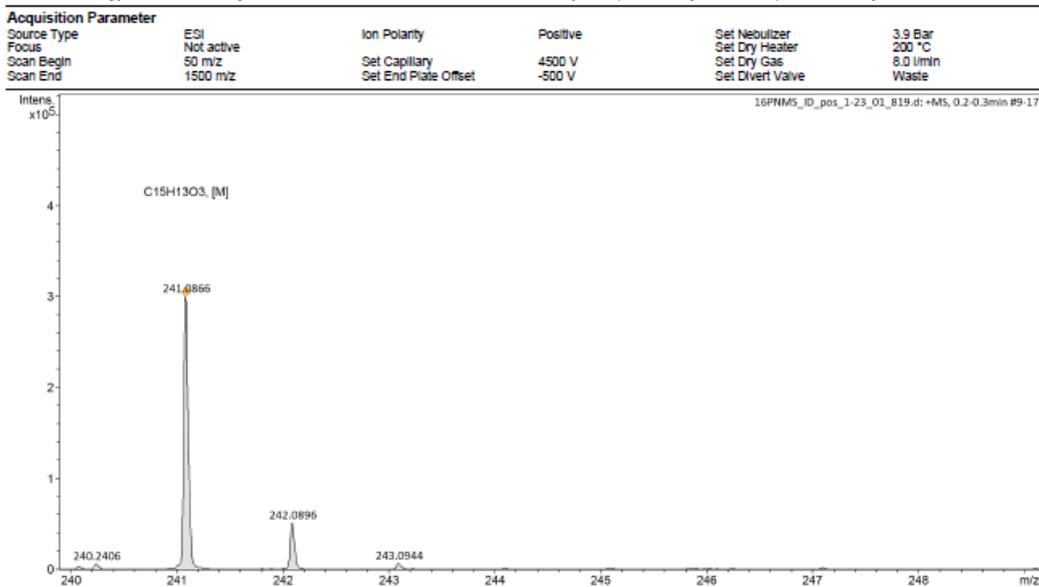
No caso da hidroquinona (**65**), após reação e purificação por coluna cromatográfica, as frações resultaram em um único composto, que foi identificado como neoflavonoide **325**, devido ao padrão de sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . As análises

por cromatografia em camada delgada não identificaram a formação de outro produto. O espectro de massas confirmou a formação do neoflavonoide, cuja fórmula molecular é  $C_{15}H_{12}O_3$  ( $[M+H]$  experimental  $m/z$  241,0866, calculado 241,0865), obtido com o maior rendimento nesta série (65%).

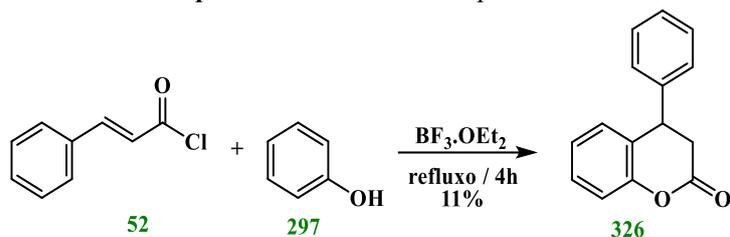
**Figura 65:** Espectro de RMN de  $^1H$  do composto **325** [500MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  (ppm)]



**Figura 66:** Espectro de massas de alta resolução (modo positivo) do composto **325**



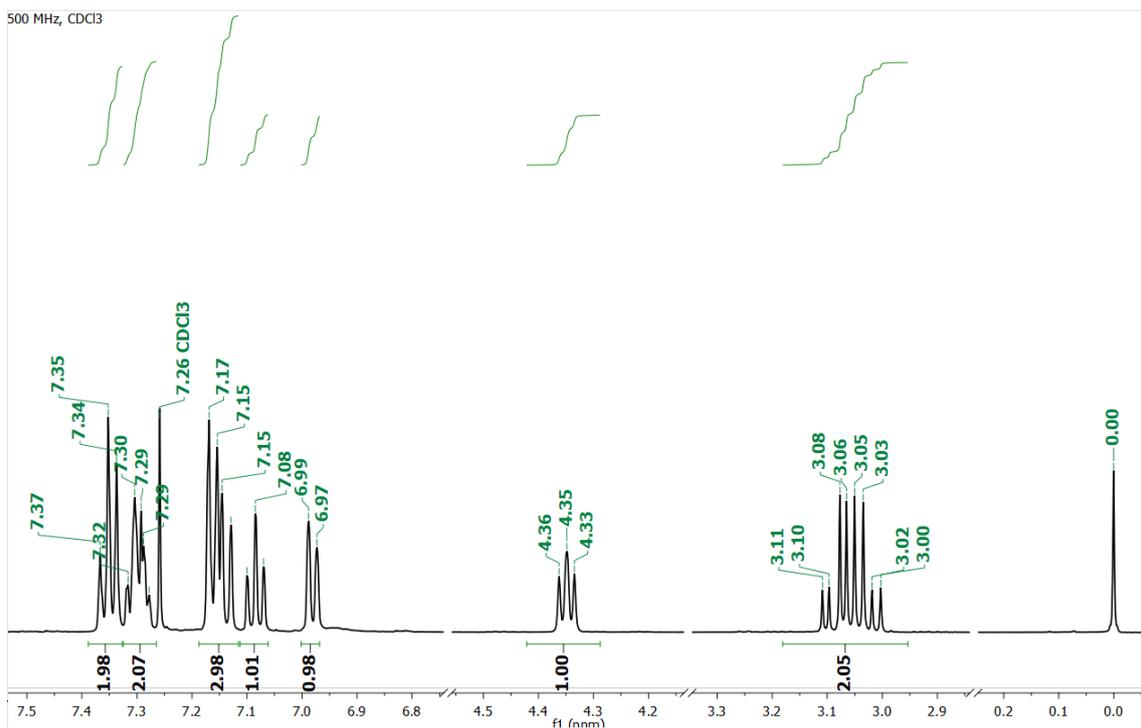
### Esquema 48: Síntese do composto 326



#### (326) – 4-fenilcroman-2-ona

De modo similar ao observado para o composto **325**, quando o fenol (**297**) reagiu com o cloreto de cinamoíla na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , somente a 3,4-dihidrocumarina **326** foi obtida. Se atribui ao menor efeito eletrônico do sistema aromático, e consequentemente à menor nucleoflicidade relativa do grupo hidroxila, o baixo rendimento nesta reação. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  também apresenta sinais característicos de neoflavonoide, tais como em  $\delta$  3,06 (*qd*, H-3, 2H) e em  $\delta$  4,35 (*t*, H-4). O espectro de massas de alta resolução corrobora a formação do produto proposto, com sinal registrado em  $m/z$  225,0913, comparado ao valor teórico de  $[\text{M}+\text{H}]$  225,0916.

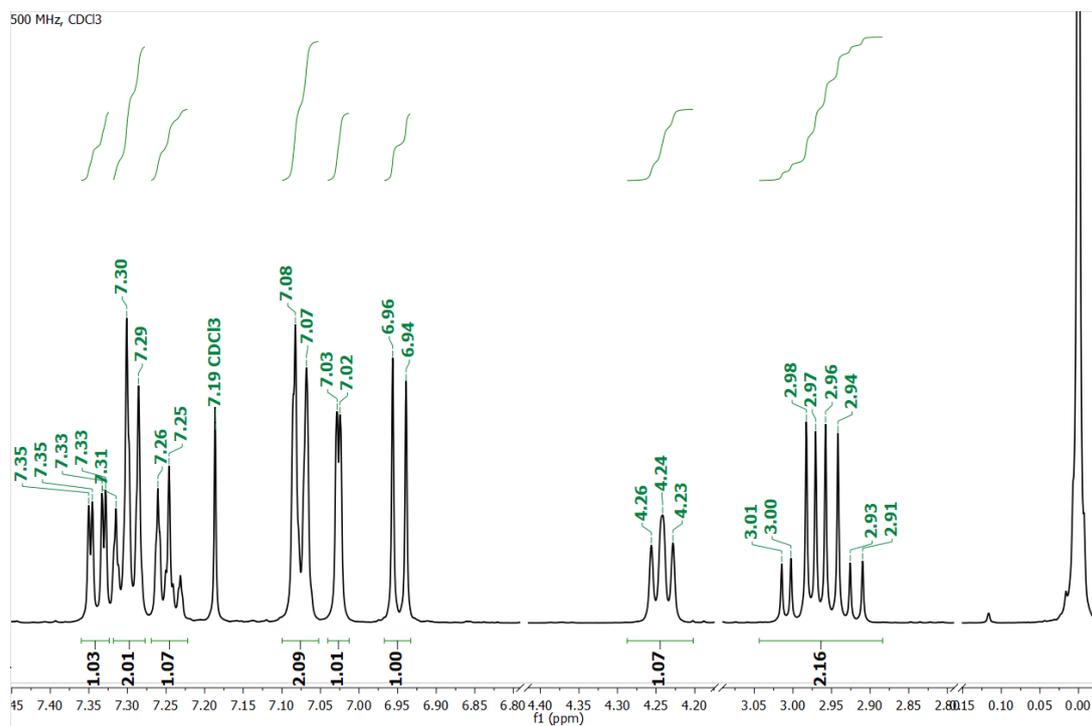
Figura 67: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **326** [500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)]





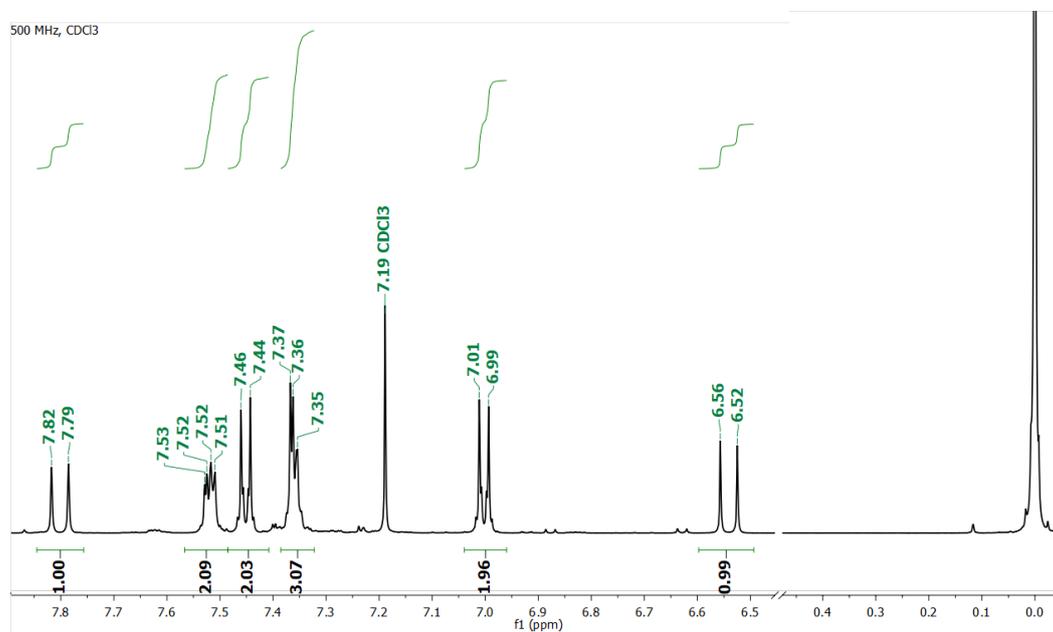
(327) – 6-bromo-4-fenilcroman-2-ona

Figura 69: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 327 [500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)]

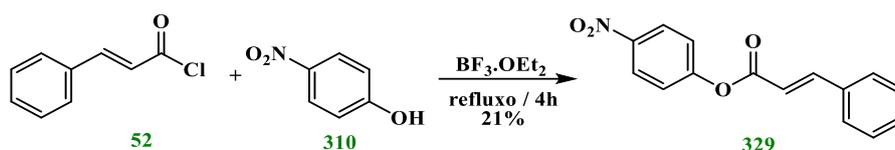


(328) – Cinamato de 4-bromofenila

Figura 70: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 328 [500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)]



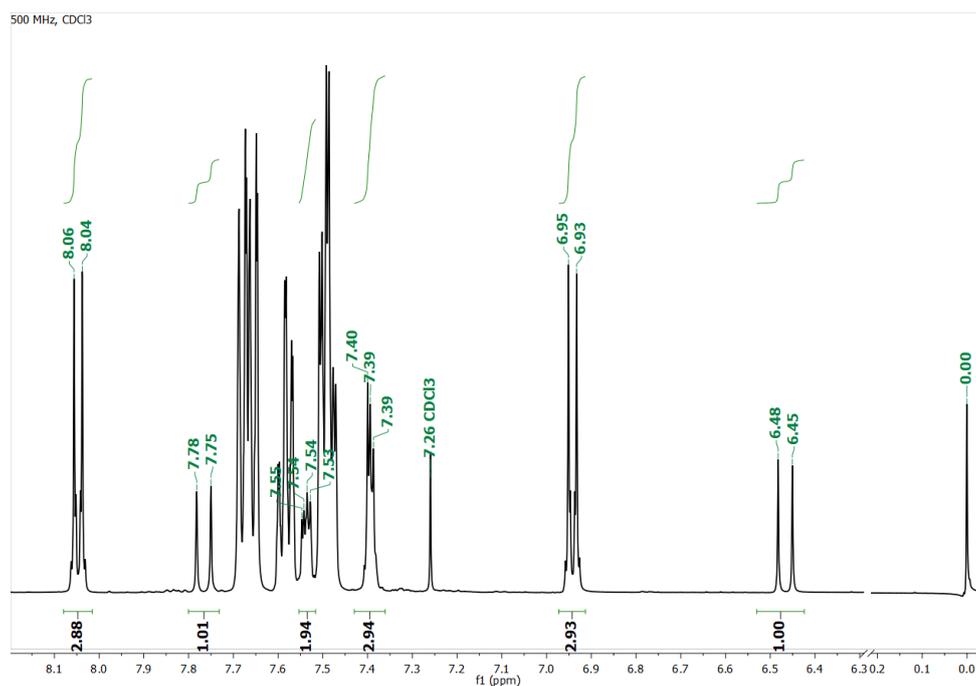
Esquema 50: Síntese do composto 329



(329) – Cinamato de 4-nitrofenila

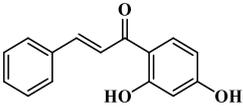
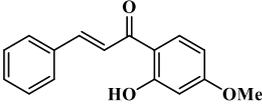
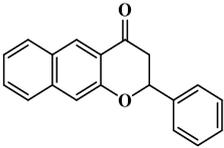
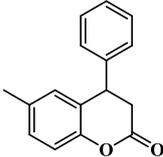
Na reação cujo substrato foi *p*-nitrofenol, somente o éster foi obtido. Esta reação levou à conclusão de que variações nas características eletrônicas em fenóis 1,4-dissubstituídos resultam em padrões diferentes de reatividade. Neste caso, com grupo nitro, retirador de densidade eletrônica, a reação não prosseguiu no sentido de formação do respectivo neoflavonoide. A análise por cromatografia em camada delgada, realizada após o fim do tempo reacional, não exibiu indicação de formação do produto de ciclização. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto permitiu a visualização de sinais em  $\delta$  6,47 e  $\delta$  7,77, ambos dubletos com constante de acoplamento  $J=16,0$  Hz, atribuídos aos hidrogênios  $\text{H}_\alpha$  e  $\text{H}_\beta$ . Além destes, os sinais em  $\delta$  8,05 e  $\delta$  6,94, também dubletos, porém com constante  $J=9,2$  Hz, se referem aos pares de hidrogênio aromáticos  $\text{H-3}'/\text{H-5}'$  e  $\text{H-2}'/\text{H-6}'$ , respectivamente. Finalmente, os sinais em  $\delta$  7,54 (2H) e  $\delta$  7,44 (3H) correspondem aos cinco átomos de hidrogênio do anel aromático proveniente do ácido cinâmico. Sinais de alta intensidade na região do espectro entre  $\delta$  7,4 e  $\delta$  7,7 são atribuídos a resíduos de óxido de trifenilfosfina, formados como subprodutos da reação, e aparecem como impureza dos produtos.

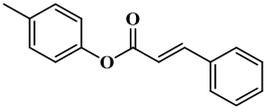
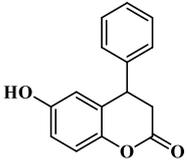
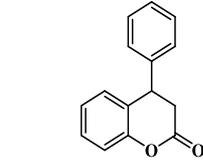
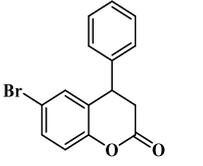
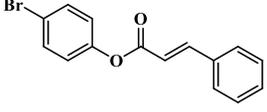
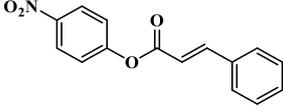
Figura 71: Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 329 [500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)]



De modo geral, os compostos fenólicos apresentaram reatividade diferente. Enquanto fenóis meta-substituídos com grupos doadores levaram à formação de 2'-hidroxichalconas, a reação com  $\beta$ -naftol permitiu obtenção de flavanona, e os demais fenóis para-substituídos foram convertidos em produtos neoflavonoides e ésteres, de modo que reagentes contendo grupos com maior potencial doador de densidade eletrônica ou sem substituintes (hidroquinona ou fenol) induziram a formação exclusiva do derivado cumarínico, o grupo metila e bromo (*p*-cresol e *p*-bromofenol) permitiram acessar ambos produtos, e grupos retiradores de densidade eletrônica (*p*-nitrofenol) levaram unicamente ao produto éster. Os dados de caracterização foram compilados na tabela a seguir.

**Tabela 12:** Dados de caracterização dos produtos flavonoides

Produto	Dados de caracterização
 <p>(299)</p>	RMN de $^1\text{H}$ [500MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ (ppm)]: 13,39 ( <i>s</i> , 1H), 7,88 ( <i>d</i> , $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,83 ( <i>d</i> , $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,65 ( <i>dd</i> , $J = 6,5, 2,8$ Hz, 2H), 7,57 ( <i>d</i> , $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,47 – 7,39 ( <i>m</i> , 3H), 6,45 ( <i>d</i> , $J = 7,9$ Hz, 2H). Massa exata [M+H]: 241,0864 (teórico); 241,0881 (experimental). Erro 9,0 ppm.
 <p>(318)</p>	RMN de $^1\text{H}$ [500MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ (ppm)]: 13,44 ( <i>s</i> , 1H), 7,89 ( <i>d</i> , $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,84 ( <i>dd</i> , $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,62 ( <i>s</i> , 2H), 7,58 ( <i>d</i> , $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,48 – 7,36 ( <i>m</i> , 3H), 6,48 ( <i>s</i> , 1H), 4,61 ( <i>s</i> , 4H). Massa exata [M+H]: 255,1021 (teórico); 255,1036 (experimental). Erro 8,1 ppm.
 <p>(319)</p>	RMN de $^1\text{H}$ [500MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ (ppm)]: 9,49 ( <i>d</i> , $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,94 ( <i>d</i> , $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,76 ( <i>dd</i> , $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,65 ( <i>ddd</i> , $J = 8,6, 6,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,52 ( <i>d</i> , $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,45 ( <i>t</i> , $J = 6,5$ Hz, 3H), 7,40 ( <i>d</i> , $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,18 ( <i>d</i> , $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,59 ( <i>dd</i> , $J = 13,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,22 ( <i>dd</i> , $J = 16,5, 13,8$ Hz, 1H), 2,97 ( <i>dd</i> , $J = 16,5, 2,8$ Hz, 1H). Massa exata [M+H]: 275,1072 (teórico); 275,1071 (experimental). Erro 1,7 ppm.
 <p>(320)</p>	RMN de $^1\text{H}$ [500MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ (ppm)]: 7,34 ( <i>t</i> , $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,28 ( <i>t</i> , $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,15 ( <i>d</i> , $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,09 ( <i>dd</i> , $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,02 ( <i>d</i> , $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,78 ( <i>s</i> , 1H), 4,29 ( <i>t</i> , $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,02 ( <i>qd</i> , $J = 15,9, 6,8$ Hz, 2H), 2,25 ( <i>s</i> , 3H). Massa exata [M+H]: 239,1072 (calculado); 239,0723 (experimental). Erro 3,9 ppm.

 <p style="text-align: center;"><b>(321)</b></p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H [500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)]: 7,87 (<i>d</i>, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (<i>m</i>, 2H), 7,46 – 7,40 (<i>m</i>, 3H), 7,21 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,05 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,63 (<i>d</i>, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 2,36 (<i>s</i>, 4H).</p> <p>Massa exata [M+H]: 239,1072 (teórico); 239,1067 (experimental). Erro 0,3 ppm.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>(325)</b></p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H [500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)]: 7,35 (<i>t</i>, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 7,29 (<i>t</i>, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 6,99 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 6,75 (<i>dd</i>, <i>J</i> = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 6,41 (<i>d</i>, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 4,25 (<i>t</i>, 1H), 3,12 – 2,86 (<i>m</i>, 2H).</p> <p>Massa exata [M+H]: 241,0865 (teórico); 241,0866 (experimental). Erro 2,9 ppm.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>(326)</b></p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H [500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)]: 7,35 (<i>t</i>, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 7,32 – 7,26 (<i>m</i>, 2H), 7,15 (<i>dd</i>, <i>J</i> = 12,2, 7,8 Hz, 3H), 7,08 (<i>t</i>, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,42 – 4,29 (<i>m</i>, 1H), 3,06 (<i>qd</i>, <i>J</i> = 15,9, 7,0 Hz, 2H).</p> <p>Massa exata [M+H]: 225, 0916 (teórico); 225,0913 (experimental). Erro 1,3 ppm.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>(327)</b></p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H [500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)]: 7,34 (<i>dd</i>, <i>J</i> = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (<i>t</i>, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 7,25 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,03 (<i>d</i>, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,95 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 4,29 – 4,20 (<i>m</i>, 1H), 3,04 – 2,88 (<i>m</i>, 2H).</p> <p>Massa exata (g.mol<sup>-1</sup>): 303,0021 (teórico); aguardando resultado.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>(328)</b></p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H [500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)]: 7,80 (<i>d</i>, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 7,52 (<i>dd</i>, <i>J</i> = 6,7, 2,9 Hz, 2H), 7,45 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,39 – 7,32 (<i>m</i>, 3H), 7,00 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,54 (<i>d</i>, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H).</p> <p>Massa exata [M+H]: 303,0021 (teórico); aguardando resultado.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>(329)</b></p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H [500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)]: 8,05 (<i>d</i>, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7,77 (<i>d</i>, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 7,54 (<i>dd</i>, <i>J</i> = 6,6, 3,0 Hz, 2H), 7,43 – 7,36 (<i>m</i>, 3H), 6,94 (<i>d</i>, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 6,47 (<i>d</i>, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H).</p> <p>Massa exata [M+H]: 270,0766 (teórico); aguardando resultado.</p>

## CONCLUSÕES

O estudo apresentado neste capítulo contribui com o conhecimento científico acerca da síntese química de flavonoides, especialmente chalconas, flavanonas e neoflavonoides. Frente ao cloreto de cinamoíla, na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , substratos fenólicos demonstraram diferentes padrões de reatividade: 1,3-dissubstituídos com grupos doadores de densidade eletrônica (hidroxila e metoxila) levaram à formação de 2'-hidroxichalconas (**299** e **318**) com rendimentos de 63 e 41%, respectivamente. Quando o  $\beta$ -naftol foi utilizado, a flavanona **319** foi obtida com aproximadamente 40% de rendimento. Substratos fenol e 1,4-disubstituídos levaram à formação de ésteres cinamatos e de 3,4-dihidrocumarinas. Nestes casos, os rendimentos foram baixos, com exceção do neoflavonoide obtido da hidroquinona (65%). Ainda se requer a realização de novas análises espectrométricas, para uma completa caracterização dos produtos. Apesar da necessidade de ampliar a biblioteca destes compostos, as sínteses propostas se mostraram eficientes, uma vez que a obtenção de flavonoides foi realizada com bons rendimentos e esse tema é relevante na ciência química. Ensaio de atividades biológicas necessitam ser realizados. Pode-se propor a reação de rearranjo de Fries para os ésteres cinamatos **321**, **328** e **329**, a fim de obter as respectivas chalconas. Resultados parciais desta pesquisa foram apresentados nos eventos 45<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (45RASBQ) e no 18th *Brazilian Meeting on Organic Synthesis* (18thBMOS), ambos em 2022.

## REFERÊNCIAS

- ABD-EL-AZIZ, A. S. et al. Synthesis, electrochemistry and fluorescence behavior of thiophene derivatives decorated with coumarin, pyrene and naphthalene moieties. *Electrochimica Acta*, v. 89, p. 445–453, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.electacta.2012.11.082>>.
- AGUIAR, L. O.; SILVA, E. de O.; DAVID, J. M. Biotransformation of chalcones and flavanones: An update on their bio-based derivatizations. *Biocatalysis and Biotransformation*, v. 40, n. 6, p. 393–412, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10242422.2022.2073226>>.
- AKIMOTO, N. et al. FlavonoidSearch: A system for comprehensive flavonoid annotation by mass spectrometry. *Scientific Reports*, v. 7, p. 1243–1252, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-01390-3>>.
- ALBOGAMI, A. S. et al. Simple and efficient one step synthesis of functionalized flavanones and chalcones. *Oriental Journal of Chemistry*, v. 28, n. 2, p. 619–626, 2012.
- ALBUQUERQUE, H. et al. Chalcones as Versatile Synthons for the Synthesis of 5- and 6-membered Nitrogen Heterocycles. *Current Organic Chemistry*, v. 18, n. 21, p. 2750–2775, 2014.
- ALDER, C. M. et al. Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chemistry*, v. 18, n. 13, p. 3879–3890, 2016.
- ALHEETY, K. A.; JAMEL, N. M.; AHMED, B. J. Synthesis of coumarin by Pechman reaction - A Review. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*, v. 11, n. 9, p. 3344–3347, 2019.
- ANSARY, I.; TAHER, A. One-pot synthesis of coumarin derivatives. *Phytochemicals in Human Health*, 2019.
- ANSELL, J. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, v. 133, n. 6 SUPPL. 6, p. 160S-198S, 2008.
- BATESKY, D. C.; GOLDFOGEL, M. J.; WEIX, D. J. Removal of triphenylphosphine oxide by precipitation with zinc chloride in polar solvents. *Journal of Organic Chemistry*, v. 82, n. 19, p. 9931–9936, 2017.

- BEDANE, K. G.; MAJINDA, R. R. T.; MASESANE, I. B. Fast and efficient synthesis of flavanones from cinnamic acids. *Synthetic Communications*, v. 46, n. 22, p. 1803–1809, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2016.1228110>>.
- BIANCO, A.; CAVARISCHIA, C.; GUIISO, M. The heck coupling reaction using aryl vinyl ketones: Synthesis of flavonoids. *European Journal of Organic Chemistry*, n. 13, p. 2894–2898, 2004.
- BONIFACE, P. K.; FERREIRA, E. I. Flavonoids as efficient scaffolds: Recent trends for malaria, leishmaniasis, Chagas disease, and dengue. *Phytotherapy Research*, v. 33, n. 10, p. 2473–2517, 2019.
- BORGES BUBOLS, G. et al. Send Orders of Reprints at [bpsaif@emirates.net.ae](mailto:bpsaif@emirates.net.ae) The Antioxidant Activity of Coumarins and Flavonoids. *Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 13, p. 318–334, 2013.
- BORGES, F. et al. Simple Coumarins and Analogues in Medicinal Chemistry: Occurrence, Synthesis and Biological Activity. *Current Medicinal Chemistry*, v. 12, n. 8, p. 887–916, 2005.
- BOUHAOUI, A. et al. Synthesis and Biological Properties of Coumarin Derivatives. A Review. *ChemistrySelect*, v. 6, n. 24, p. 5848–5870, 2021.
- BRAUN, R. U.; ANSORGE, M.; MÜLLER, T. J. J. Coupling-isomerization synthesis of chalcones. *Chemistry - A European Journal*, v. 12, n. 35, p. 9081–9094, 2006.
- BUKHARI, S. N. A. et al. Review of Methods and Various Catalysts Used for Chalcone Synthesis. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, v. 10, n. 1, p. 73–83, 2013.
- BUSCH, M.; WODRICH, M. D.; CORMINBOEUF, C. A Generalized Picture of C-C Cross-Coupling. *ACS Catalysis*, v. 7, n. 9, p. 5643–5653, 2017.
- CALVINO, V. et al. Ultrasound accelerated Claisen-Schmidt condensation: A green route to chalcones. *Applied Surface Science*, v. 252, n. 17, p. 6071–6074, 2006.
- CAO, D. et al. Coumarin-Based Small-Molecule Fluorescent Chemosensors. *Chemical Reviews*, v. 119, n. 18, p. 10403–10519, 2019.
- CARNEIRO, A. et al. Trending topics on coumarin and its derivatives in 2020. *Molecules*, v. 26, n. 2, p. 1–15, 2021.

- CAZAROLLI, L. et al. Flavonoids: Prospective Drug Candidates. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 8, n. 13, p. 1429–1440, 2008.
- CHENG, A. X. et al. The function and catalysis of 2-oxoglutarate-dependent oxygenases involved in plant flavonoid biosynthesis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 15, n. 1, p. 1080–1095, 2014.
- CHEVRETTE, M. G. et al. Evolutionary dynamics of natural product biosynthesis in bacteria. *Natural Product Reports*, v. 37, n. 4, p. 566–599, 2020.
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. *Organic Chemistry*. [s.l: s.n.]
- CLEMENS, S.; WEBER, M. The essential role of coumarin secretion for Fe acquisition from alkaline soil. *Plant Signaling and Behavior*, v. 11, n. 2, p. 1–6, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/15592324.2015.1114197>>.
- CRAWFORD, J. M.; TANG, G. L.; HERZON, S. B. Natural Products: An Era of Discovery in Organic Chemistry. *Journal of Organic Chemistry*, v. 86, n. 16, p. 10943–10945, 2021.
- CZELUSNIAK, K. E. et al. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: Revisão considerando Mikania glomerata Sprengel e Mikania laevigata Schulyz Bip. ex Baker. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 14, n. 2, p. 400–409, 2012.
- DABIRI, M. et al. Silica sulfuric acid as an efficient and reusable catalyst for the pechmann synthesis of coumarins under solvent-free conditions. *Heterocycles*, v. 71, n. 3, p. 677–682, 2007.
- DAMBACHER, J. et al. Water is an efficient medium for Wittig reactions employing stabilized ylides and aldehydes. *Tetrahedron Letters*, v. 46, n. 26, p. 4473–4477, 2005.
- DAS, S.; MAJEE, A.; HAJRA, A. A convenient synthesis of coumarins using reusable ionic liquid as catalyst. *Green Chemistry Letters and Reviews*, v. 4, n. 4, p. 349–353, 2011.
- DASKIEWICZ, J. B.; BARRON, D. Substituent effects in the BF<sub>3</sub>-mediated acylation of phenols with cinnamic acids. *Natural Product Research*, v. 17, n. 5, p. 347–350, 2003.
- DATTA, B.; PASHA, M. A. I<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: An efficient catalyst for the synthesis of 5-

aryl-2,6-dicyano-3-methylanilines. *Journal of Chemical Sciences*, v. 125, n. 2, p. 291–294, 2013.

DESAI, V. G. et al. Intramolecular Wittig reactions. A new synthesis of coumarins and 2-quinolones. *Journal of Chemical Research - Part S*, n. 10, p. 628–629, 2003.

DEWICK, P. E. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 2nd Editio ed. [s.l.] John Wiley & Sons Ltd, 2001.

DIANA, E. J. et al. Recent developments in the metal catalysed cross-coupling reactions for the synthesis of the enone system of chalcones. *Applied Organometallic Chemistry*, v. 34, n. 12, p. 1–17, 2020.

DONG, F. et al. Synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt condensation reaction catalyzed by acyclic acidic ionic liquids. *Catalysis Communications*, v. 9, n. 9, p. 1924–1927, 2008.

FAROOQ, S.; NGAINI, Z. Recent Synthetic Methodologies for Chalcone Synthesis (2013-2018). *Current Organocatalysis*, v. 6, n. 3, p. 1–9, 2019.

FERY-FORGUES, S.; LAVABRE, D. Are Fluorescence Quantum Yields So Tricky to Measure? A Demonstration Using Familiar Stationery Products. *Journal of Chemical Education*, v. 76, n. 9, p. 1260–1264, 1999.

FISCHER, E.; SPEIER, A. Emil Fisoher und Arthur Speier: Darstellung der Ester. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, p. 3252–3258, 1895.

GAONKAR, S. L.; VIGNESH, U. N. Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Research on Chemical Intermediates*, v. 43, n. 11, p. 6043–6077, 2017.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: Fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Quimica Nova*, v. 30, n. 2, p. 374–381, 2007.

GRYNKIEWICZ, G. Flavonoids as a library of privileged structures-what are the gains? *Journal of Biochemistry Research*, v. 2, n. 1, p. 8–16, 2019.

GU, Y.; XUE, K. Direct oxidative cyclization of 3-arylpropionic acids using PIFA or Oxone: synthesis of 3,4-dihydrocoumarins. *Tetrahedron Letters*, v. 51, n. 1, p. 192–196, 2010.

GULATI, S.; SINGH, R.; SANGWAN, S. A review on convenient synthesis of substituted coumarins using reusable solid acid catalysts. *RSC Advances*, v. 11, n. 47, p. 29130–29155, 2021.

GUO, C. et al. Anti-neuroinflammatory effect of Sophoraflavanone G from *Sophora alopecuroides* in LPS-activated BV2 microglia by MAPK, JAK/STAT and Nrf2/HO-1 signaling pathways. *Phytomedicine*, v. 23, n. 13, p. 1629–1637, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2016.10.007>>.

GUO, T. et al. Synthesis of chalcones via domino dehydrochlorination/Pd(OAc)<sub>2</sub>-catalyzed Heck reaction. *Chinese Journal of Catalysis*, v. 36, n. 1, p. 78–85, 2015. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1872-2067\(14\)60247-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1872-2067(14)60247-3)>.

GUPTA, A.; GARG, S.; SINGH, H. Development of chalcone-based derivatives for sensing applications. *Analytical Methods*, v. 12, n. 42, p. 5022–5045, 2020.

HAGAR, M.; AHMED, H. A.; ALHADDADD, O. A. DFT calculations and mesophase study of coumarin esters and its azoesters. *Crystals*, v. 8, n. 9, p. 1–12, 2018.

HOMERIN, G. et al. Ultrasounds-mediated 10-seconds synthesis of chalcones as potential farnesyltransferase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 30, n. 11, p. 127149, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127149>>.

HUSSEIN, H. A.; FADHIL, G. F. Theoretical investigation of para amino-dichloro chalcone isomers, part I: A DFT structure—stability study. *Journal of Physical Organic Chemistry*, v. 33, n. 9, p. 1–15, 2020.

ISLAM, S. M. et al. Graphene based material as a base catalyst for solvent free Aldol condensation and Knoevenagel reaction at room temperature. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v. 394, p. 66–73, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcata.2014.06.038>>.

IWASHINA, T. Contribution to flower colors of flavonoids including anthocyanins: A review. *Natural Product Communications*, v. 10, n. 3, p. 529–544, 2015.

JADHAV, N. L.; PANDIT, A. B.; PINJARI, D. V. Green approach for the synthesis of chalcone (3-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one) using concentrated solar radiation. *Solar Energy*, v. 147, p. 232–239, 2017. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.solener.2017.03.047>>.

JEONG, H. J. et al. Anti-inflammatory effect of columbianetin on activated human mast cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 32, n. 6, p. 1027–1031, 2009.

JIANG, C. H. et al. Anticancer activity and mechanism of xanthohumol: A prenylated flavonoid from hops (*Humulus lupulus* L.). *Frontiers in Pharmacology*, v. 9, n. MAY, p. 1–13, 2018.

JORDAN, A. et al. A solvent-reagent selection guide for Steglich-type esterification of carboxylic acids. *Green Chemistry*, v. 23, n. 17, p. 6405–6413, 2021.

JUNG, J. C. et al. Practical synthesis of chalcone derivatives and their biological activities. *Molecules*, v. 22, n. 11, p. 1–11, 2017.

KANGARI, S.; YAVARI, I.; MAASOUMI, B. Synthesis and heterogeneous catalytic activity of covalently immobilized hexamine cation as a magnetically-recoverable nanocatalyst. *Journal of the Iranian Chemical Society*, v. 12, n. 10, p. 1771–1779, 2015.

KATKEVIČS, M. et al. Microwave-promoted automated synthesis of a coumarin library. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, v. 43, n. 2, p. 151–159, 2007.

KATSORI, A. M.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. Coumarin derivatives: An updated patent review (2012-2014). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, v. 24, n. 12, p. 1323–1347, 2014.

KAVETSOU, E. et al. Synthesis of prenyloxy coumarin analogues and evaluation of their antioxidant, lipoxygenase (LOX) inhibitory and cytotoxic activity. *Medicinal Chemistry Research*, v. 26, n. 4, p. 856–866, 2017.

KHALIGH, N. G.; MIHANKHAH, T. Aldol condensations of a variety of different aldehydes and ketones under ultrasonic irradiation using poly(N-vinylimidazole) as a new heterogeneous base catalyst under solvent-free conditions in a liquid-solid system. *Chinese Journal of Catalysis*, v. 34, n. 12, p. 2167–2173, 2013. Disponível em:

<[http://dx.doi.org/10.1016/S1872-2067\(12\)60658-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1872-2067(12)60658-5)>.

KHOMENKO, T. M. et al. Anti-influenza activity of monoterpene-containing substituted coumarins. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 27, n. 13, p. 2920–2925, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.04.091>>.

- KO, Y. H. et al. Flavonoids as therapeutic candidates for emotional disorders such as anxiety and depression. *Archives of Pharmacal Research*, v. 43, n. 11, p. 1128–1143, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12272-020-01292-5>>.
- KUARM, B. S.; MADHAV, J. V.; RAJITHA, B. Xanthan sulfuric acid: An efficient and recyclable solid acid catalyst for Pechmann condensation. *Synthetic Communications*, v. 42, n. 12, p. 1770–1777, 2012.
- KUMAR, A. et al. Synthesis of chalcones and flavanones using Julia-Kocienski olefination. *Tetrahedron*, v. 66, n. 48, p. 9445–9449, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2010.09.089>>.
- KUMAR, S.; LAMBA, M. S.; MAKRANDI, J. K. An efficient green procedure for the synthesis of chalcones using C-200 as solid support under grinding conditions. *Green Chemistry Letters and Reviews*, v. 1, n. 2, p. 123–125, 2008.
- KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, p. 1–16, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3891543&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.
- LI, C. et al. Synthesis and photophysical properties of vertically  $\pi$ -expanded coumarins. *Dyes and Pigments*, v. 186, p. 108956, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108956>>.
- LI, G. et al. Flavonoids Regulate Inflammation and Oxidative Stress in Cancer. *Molecules*, v. 25, n. 23, p. 1–15, 2020.
- LI, G.; LOU, M.; QI, X. A brief overview of classical natural product drug synthesis and bioactivity. *Organic Chemistry Frontiers*, v. 9, n. 2, p. 517–571, 2022.
- LI, L.; STIMAC, J. C.; GEARY, L. M. Synthesis of olefins via a Wittig reaction mediated by triphenylarsine. *Tetrahedron Letters*, v. 58, n. 14, p. 1379–1381, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.02.051>>.
- LI, S.; QI, X.; HUANG, B. Synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin via the Pechmann reaction with PVP-supported phosphotungstic acid catalyst. *Catalysis Today*, v. 276, p. 139–144, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cattod.2015.12.027>>.

- LIN, Z. et al. Synthesis of Cinnamic Acid-Coumarin Ester Analogs and Inhibition of Tyrosinase Activity. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, v. 40, n. 9, p. 2980–2987, 2020.
- LUQMAN, S. et al. Neoflavonoids and Tetrahydroquinolones as Possible Cancer Chemopreventive Agents. *Chemical Biology and Drug Design*, v. 80, n. 4, p. 616–624, 2012.
- LUTJEN, A. B. et al. Synthesis of (E)-cinnamyl ester derivatives via a greener Steglich esterification. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 26, p. 5291–5298, 2018.
- MAHENDRA, C. K. et al. Angelicin—A Furocoumarin Compound With Vast Biological Potential. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, n. April, 2020.
- MAIER, M. E. Design and synthesis of analogues of natural products. *Organic and Biomolecular Chemistry*, v. 13, n. 19, p. 5302–5343, 2015.
- MASESANE, I. B. A comprehensive review of the oxidative cyclisation of 2'-hydroxychalcones to aurones and flavones. *International Journal of Chemical Studies*, v. 3, n. 3, p. 53–59, 2015. Disponível em: <<http://www.chemijournal.com/vol3Issue3/pdf/2-5-33.1.pdf>>.
- MATERN, U.; LÜER, P.; KREUSCH, D. Biosynthesis of Coumarins. *Comprehensive Natural Products Chemistry*, p. 623–637, 1999.
- MATOS, M. J. et al. Potential pharmacological uses of chalcones: a patent review (from June 2011 - 2014). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, v. 25, n. 3, p. 1–16, 2014.
- MATOS, M. J. et al. Coumarins — An Important Class of Phytochemicals. *Phytochemicals - Isolation, Characterisation and Role in Human Health*, 2015.
- MEUNIER, B. Hybrid molecules with a dual mode of action: Dream or reality? *Accounts of Chemical Research*, v. 41, n. 1, p. 69–77, 2008.
- MOLNAR, M.; LONČARIĆ, M.; KOVAČ, M. *Green Chemistry Approaches to the Synthesis of Coumarin Derivatives*. [s.l: s.n.]v. 24
- MORE, P. E.; BANDGAR, B. P.; KAMBLE, V. T. Zinc oxide as a regioselective and heterogeneous catalyst for the synthesis of chalcones at room temperature. *Catalysis Communications*, v. 27, p. 30–32, 2012. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.catcom.2012.06.012>>.

NAGY, N. et al. 4-Methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer. *Frontiers in Immunology*, v. 6, n. MAR, p. 1–12, 2015.

NEISES, B.; STEGLICH, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. *Angewandte Chemie International Edition in English*, v. 17, n. 7, p. 522–524, 1978.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020.

NIBBS, A. E.; SCHEIDT, K. A. Asymmetric methods for the synthesis of flavanones, chromanones, and azaflavanones. *European Journal of Organic Chemistry*, n. 3, p. 449–462, 2012.

NICOLAOU, K. C. The art and science of constructing the molecules of nature. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 101, n. 33, p. 11928, 2004.

NICOLAOU, K. C. Organic synthesis: The art and science of replicating the molecules of living nature and creating others like them in the laboratory. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, v. 470, n. 2163, 2014.

NOBEL PRIZE, 2023. Disponível em: <<https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-chemistry/>>. Acessado em 10 de junho de 2023.

NOGUEIRA, H. S. et al. Antibacterianos : Principais Classes , Mecanismos De Ação E Resistência. *Revista Unimontes Científica*, v. 18, n. 2, p. 96–108, 2016. Disponível em: <<http://ruc.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/523>>.

NOWAK, P. M. et al. Determination of acid dissociation constant of 20 coumarin derivatives by capillary electrophoresis using the amine capillary and two different methodologies. *Journal of Chromatography A*, v. 1446, p. 149–157, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2016.03.084>>.

NUNEZ, W. E. R. *Estudo Mecanoquímico Da Reatividade Da 3 , 4- Estudo*

*Mecanoquímico Da Reatividade Da 3,4-dibromofuran-2-(5H)-ona na síntese de homois e heteropoliciclos.* 2019. 2019.

PAN, Y. et al. The synthesis and evaluation of novel hydroxyl substituted chalcone analogs with in vitro anti-free radicals pharmacological activity and in vivo anti-oxidation activity in a free radical-injury Alzheimer's model. *Molecules*, v. 18, n. 2, p. 1693–1703, 2013.

PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, v. 5, n. 47, p. 1–15, 2016.

PASSALACQUA, T. G. et al. The 2',4'-dihydroxychalcone could be explored to develop new inhibitors against the glycerol-3-phosphate dehydrogenase from *Leishmania* species. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 25, n. 17, p. 3564–3568, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.06.085>>.

PATIL, V. M.; MASAND, N. *Anticancer Potential of Flavonoids: Chemistry, Biological Activities, and Future Perspectives*. 1. ed. [s.l.] Elsevier B.V., 2018. v. 59

PERKOWSKA, I. et al. Interplay between coumarin accumulation, iron deficiency and plant resistance to *dickeya* spp. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 12, 2021.

POLIAKOFF, M. et al. Green chemistry: Science and politics of change. *Science*, v. 297, n. 5582, p. 807–810, 2002.

RAFIEE, E.; FAKHRI, A.; JOSHAGHANI, M. Coumarins: Facile and Expedient Synthesis via Keggin-Type Heteropolycompounds under Solvent-Free Condition. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, p. 1–8, 2013.

RAJABI, F.; FEIZ, A.; LUQUE, R. An efficient synthesis of coumarin derivatives using a SBA-15 supported cobalt(II) nanocatalyst. *Catalysis Letters*, v. 145, n. 8, p. 1621–1625, 2015.

RAMMOHAN, A. et al. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. *Environmental Chemistry Letters*, v. 18, p. 433–458, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10311-019-00959-w>>.

REDDY, G. V. et al. Microwave Assisted Knoevenagel condensation: A Facile Method for One-Step Synthesis of chalcones. *Synthetic Communications*, v. 31, n. 18, p. 2881–

2884, 2001.

REVANKAR, H. M. et al. Coumarins scaffolds as COX inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, v. 71, p. 146–159, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.02.001>>.

RITTER, M. et al. Green synthesis of chalcones and microbiological evaluation. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 26, n. 6, p. 1201–1210, 2015.

RIVEIRO, M. et al. Coumarins: Old Compounds with Novel Promising Therapeutic Perspectives. *Current Medicinal Chemistry*, v. 17, n. 13, p. 1325–1338, 2010.

ROBE, K. et al. The Coumarins: Secondary Metabolites Playing a Primary Role in Plant Nutrition and Health. *Trends in Plant Science*, v. 26, n. 3, p. 248–259, 2021a.

ROBE, K. et al. *Coumarin accumulation and trafficking in Arabidopsis thaliana: a complex and dynamic process*. [s.l.: s.n.]v. 229

ROMANELLI, G. et al. Synthesis of chalcones catalyzed by aminopropylated silica sol-gel under solvent-free conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v. 340, p. 24–32, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcata.2011.03.004>>.

ROZMER, Z.; PERJÉSI, P. Naturally occurring chalcones and their biological activities. *Phytochemistry Reviews*, v. 15, n. 1, p. 87–120, 2016.

RULLAH, K. et al. Palladium-Catalysed Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of Chalcones. *Asian Journal of Organic Chemistry*, v. 8, p. 1174–1193, 2019.

SAKINAH, N.; JUMAL, J. Synthesis, Characterization, and Applications of Coumarin Derivatives: A Short Review. *Malaysian Journal of Science Health & Technology*, v. 7, n. 1, p. 62–68, 2021.

SCOTTI, L. et al. Flavonoids as Multi-Target Compounds in Drug Discovery. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, v. 14, n. 4, p. 333–341, 2017.

SEITZ, T. et al. Xanthohumol, a prenylated chalcone derived from hops, inhibits growth and metastasis of melanoma cells. *Cancers*, v. 13, n. 3, p. 511–523, 2021.

SELEPE, M. A.; VAN HEERDEN, F. R. Application of the Suzuki-Miyaura reaction in the synthesis of flavonoids. *Molecules*, v. 18, n. 4, p. 4739–4765, 2013.

SIDDIQUI, Z. N. et al. Thermal solvent-free synthesis of novel pyrazolyl chalcones and

- pyrazolines as potential antimicrobial agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 21, n. 10, p. 2860–2865, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.080>>.
- SILVA, F. M. da; LACERDA, P. S. B. de; JUNIOR, J. J. Desenvolvimento sustentável e química verde. *Química Nova*, v. 28, n. 1, p. 103–110, 2005.
- SINDRA, H. C.; MATTOS, M. C. S. Appel Reaction of Carboxylic Acids with Tribromoisocyanuric Acid/ Triphenylphosphine: a Mild and Acid-Free Preparation of Esters and Amides. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 27, n. 6, p. 1129–1136, 2016.
- SISA, M. et al. Photochemistry of flavonoids. *Molecules*, v. 15, n. 8, p. 5196–5245, 2010.
- SLOOTMAEKERS, P. J. et al. The Friedel-Crafts Acylation reaction. *Bull. Soc. Chim. Belges*, v. 75, p. 433–448, 1966.
- STRINGLIS, I. A.; DE JONGE, R.; PIETERSE, C. M. J. The Age of Coumarins in Plant-Microbe Interactions. *Plant and Cell Physiology*, v. 60, n. 7, p. 1405–1419, 2019.
- SUMA, V. R. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of chalcone-linked thiazole-imidazopyridine derivatives as anticancer agents. *Medicinal Chemistry Research*, v. 29, n. 9, p. 1643–1654, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00044-020-02590-9>>.
- SUN, X. Y. et al. Synthesis and application of coumarin fluorescence probes. *RSC Advances*, v. 10, n. 18, p. 10826–10847, 2020.
- THIRUNARAYANAN, G.; MAYAVEL, P.; THIRUMURTHY, K. Fly-ash:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> catalyzed solvent free efficient synthesis of some aryl chalcones under microwave irradiation. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 91, p. 18–22, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2012.01.054>>.
- TIAN, G. et al. Design, Synthesis and Application in Analytical Chemistry of Photo-Sensitive Probes Based on Coumarin. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, v. 51, n. 6, p. 565–581, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1753163>>.
- TRABONI, S. et al. A comprehensive solvent-free approach for the esterification and amidation of carboxylic acids mediated by carbodiimides. *Tetrahedron*, v. 133, p.

133291, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133291>>.

TWAIJ, B. M.; HASAN, M. N. Bioactive Secondary Metabolites from Plant Sources: Types, Synthesis, and Their Therapeutic Uses. *International Journal of Plant Biology*, v. 13, n. 1, p. 4–14, 2022.

UDDIN, M. N. et al. Microwave assisted synthesis, characterization, molecular docking and pharmacological activities of some new 2'-hydroxychalcone derivatives. *Journal of Molecular Structure*, v. 1206, p. 127678, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127678>>.

VEKARIYA, R. H.; PATEL, H. D. Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives via Knoevenagel condensation: A review. *Synthetic Communications*, v. 44, n. 19, p. 2756–2788, 2014.

VICTOR, M. M. Química Orgânica no Brasil: Sua contribuição na síntese total de produtos naturais desde a fundação da SBQ. *Química Nova*, v. 40, n. 6, p. 701–705, 2017.

VICTOR, M. M. et al. A simple and efficient process for the extraction of naringin from grapefruit peel waste. *Green Processing and Synthesis*, v. 7, n. 6, p. 524–529, 2018.

WANG, T. yang; LI, Q.; BI, K. shun. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 13, n. 1, p. 12–23, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.08.004>>.

WEI, H.; RUAN, J.; ZHANG, X. Coumarin-chalcone hybrids: Promising agents with diverse pharmacological properties. *RSC Advances*, v. 6, n. 13, p. 10846–10860, 2016.

WENGERT, M.; SANSEVERINO, A. M.; DE MATTOS, M. C. S. Trichloroisocyanuric acid: An alternate green route for the transformation of alkenes into epoxides. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 13, n. 5, p. 700–703, 2002.

WU, L. et al. The Structure and Pharmacological Functions of Coumarins and Their Derivatives. *Current Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 32, p. 4236–4260, 2009.

WU, X.-F.; NEUMANN, H.; BELLER, M. Palladium-catalyzed carbonylative coupling reactions between Ar-X and carbon nucleophiles. *Chem Soc Rev*, v. 40, p. 4986–5009, 2011.

- XU, M. et al. Chalcone derivatives and their antibacterial activities: Current development. *Bioorganic Chemistry*, v. 91, p. 103133, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103133>>.
- XUE, K. et al. A new method for the synthesis of chalcone derivatives promoted by PPh<sub>3</sub>/I<sub>2</sub> under non-alkaline conditions. *Synthetic Communications*, v. 51, n. 4, p. 625–634, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1847295>>.
- YIN, H. et al. VB1 promoted green synthesis of chalcones and its neuroprotection potency evaluation. *Processes*, v. 7, n. 4, p. 236, 2019.
- YUE, K. et al. Trends and Opportunities in Organic Synthesis: Global State of Research Metrics and Advances in Precision, Efficiency, and Green Chemistry. *Organic letters*, v. 25, n. 13, p. 2167–2171, 2023.
- ZHANG, N. et al. Silver-catalyzed double-decarboxylative cross-coupling of  $\alpha$ -keto acids with cinnamic acids in water: A strategy for the preparation of chalcones. *Journal of Organic Chemistry*, v. 80, n. 6, p. 3258–3263, 2015.
- ZHANG, S. et al. Palladium-catalyzed carbonylative addition of aryl bromides to arylalkynes: A simple and efficient method for chalcone synthesis. *Organic and Biomolecular Chemistry*, v. 12, n. 37, p. 7233–7237, 2014.
- ZHONG, Z. J. et al. Design, synthesis and biological evaluation of dihydrofurocoumarin derivatives as potent neuraminidase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 37, n. January, p. 127839, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127839>>.
- ZHOU, S.; HUANG, G.; CHEN, G. Synthesis and biological activities of drugs for the treatment of osteoporosis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 197, p. 112313, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112313>>.
- ZHUANG, C. et al. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews*, v. 117, p. 7762–7810, 2017.



## ANEXOS

### ARTIGO DE REVISÃO (*Biocatalysis and Biotransformation*)

O artigo de revisão focado em atualizar derivatizações de chalconas e flavanonas por meio de biotransformação foi publicado em 2022 na revista *Biocatalysis and Biotransformation* (Fator de Impacto 2,325/2021).

BIOCATALYSIS AND BIOTRANSFORMATION  
<https://doi.org/10.1080/10242422.2022.2073226>



REVIEW ARTICLE



### Biotransformation of chalcones and flavanones: An update on their bio-based derivatizations

Leonardo O. Aguiar, Eliane de Oliveira Silva and Jorge M. David

Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

#### ABSTRACT

Chalcones and flavanones are both present as secondary metabolites in edible and medicinal plants as isomers. Mostly of them are isolated in low yields from natural sources, along with the difficulties faced by the total synthesis, make them attractive for biotechnological studies in order to obtain new derivatives. Prompted by the enormous pharmacological interest in chalcones and flavanones compounds, their alimentary and chemical applications, this review covers their biotransformation as an alternative way for achieving chemical analogues with high selectivity, using mild and eco-friendly conditions. Stereoselective bioreductions of chalcones were the most reported biotransformation reactions, and they could be performed by bacteria, cyanobacteria, non-conventional yeasts (NCYs), and fungi strains with good yields. Flavanones have also been derivatized under stereochemical control by several microorganisms. All reported biotransformations contribute to increasing the availability of new and valuable leads for the market and industrial fields.

#### ARTICLE HISTORY

Received 26 November 2020  
Revised 8 February 2022  
Accepted 28 April 2022

#### KEYWORDS

Chalcones; flavanones;  
microbial biotransformation;  
bioreductions

O artigo publicado na categoria Assuntos Gerais da Química Nova (Fator de Impacto 0,961/2020) é um levantamento bibliográfico de metodologias não-cromatográficas para purificação de flavonoides.

*Quim. Nova*, Vol. 45, No. 8, 1031-1038, 2022

<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170918>

---

**WHAT IS NEW IN NON-CHROMATOGRAPHIC FLAVONOID PURIFICATION?**

---

Leonardo de Oliveira Aguiar<sup>a</sup>, Clara Ribeiro do Espírito Santo D'Onofrio<sup>a</sup> and Jorge Mauricio David<sup>a,\*</sup> 

<sup>a</sup>Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, 40170-280 Salvador – BA, Brasil

Recebido em 27/03/2022; aceito em 26/05/2022; publicado na web em 30/06/2022

---

Flavonoids are metabolites occurring in all plant tissues and present different biological activities. They occur in a mixture of similar polarity with laborious separation and purification processes, usually furnishing low yields. Semi-preparative chromatographic methods are universally employed procedures for their isolation. This paper discusses the state-of-the-art in new non-chromatographic techniques for the separation and purification of flavonoids. In the last decades, novel methods for flavonoids purification have been developed to decrease time extraction, reduction of costs, and organic solvent. Herein, we present the state-of-the-art development of ionic liquids, eutectic solvents, chelating agents, and molecular imprinted polymers in greener extractions, enrichments, and the purification of flavonoids. As the main advantage, these proceedings permitted good yields of bioactive flavonoids and biflavonoids, and they are improved when ultrasound, microwave, and mechanical extractors are used in the extraction step. Nevertheless, most of these techniques are not specific to a single molecule's purification, except MIPs mainly used for analytical purposes. These examples indicate that the development of efficient and straightforward methods for the obtention of different bioactive flavonoids is still incipient but with potential for discovering specific and greener procedures for isolating the target compounds in good yields.

Keywords: flavonoids; methods of purification; ionic liquids; eutectic solvents; chelating agents.