



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



INSTITUTO DE QUÍMICA

---



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E  
BIOATIVIDADE MOLECULAR

**ESTUDO MECANOQUÍMICO DA REATIVIDADE DA 3,4-  
DIBROMOFURAN-2(5H)-ONA NA SÍNTESE DE HOMO-ALDOIS E  
HETEROPOLICICLOS**

**Tese de Doutorado**

**Wilson Elias Rozo Nuñez**

**Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha**

Salvador-Bahia, setembro de 2019

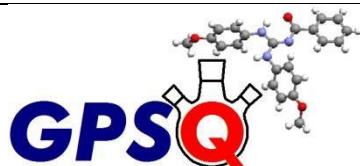


UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



INSTITUTO DE QUÍMICA

---



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E  
BIOATIVIDADE MOLECULAR

**ESTUDO MECANOQUÍMICO DA REATIVIDADE DA 3,4-  
DIBROMOFURAN-2(5H)-ONA NA SÍNTESE DE HOMO-ALDOIS E  
HETEROPOLICICLOS**

**Wilson Elias Rozo Nuñez**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito a obtenção do título de doutor em Química Orgânica.

**Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha**

Salvador-Bahia, setembro de 2019

## **Agradecimentos**

Aos meus pais que, embora já não estejam comigo, eu sinto que eles estão sempre ao meu lado.

Agradeço aos meus irmãos Ramón, Alonso e Luz Enith, por seu apoio incondicional em todos os momentos.

Agradeço aos meus colegas de laboratório por sua ajuda e compartilhado todos esses anos de aprendizado. Raimundo Filho, Thiago Fontes, Daniel Araújo, Edson Evangelista, Iva Souza, Rossie Mattos, Fernando Barretto, Jamile Nascimento, Glauber Albuquerque, Marina Costa, Joana Costa, Lourenço Botelho, Geisiane Alves, Natalia Morais e Lucas Prates. Também para os mais novos Leonardo, Talita, Bruna, Igor.

Agradeço aos professores Mauricio Victor, Jorge David, Valéria Riato, Eliane de Oliveira e André Vieira.

Agradeço também a Doriedson Ferreira Gomes, Angelica Cardozo e suas famílias por toda a colaboração.

Ao CNPq, Fapesb e Capes pelo apoio financeiro.

Ao país Brasil.

Agradeço a Santiago, meu filho, pelo apoio e a paciência de esperar por mim todos esses anos.

Agradeço à Marcela (minha Marcelita), meu amor, porque ela me inspirou e me deu forças para começar essa aventura acadêmica. Pelo seu apoio, motivação e acima de tudo por estar comigo o tempo todo.

Agradeço ao meu orientador Silvio Cunha por me receber em seu laboratório, acreditar em mim e pela paciência. Por seu esforço para tornar o treinamento o melhor possível. Agradeço sua amizade e toda sua ajuda. Por todos os momentos compartilhados. OBRIGADO professor Silvio.

## RESUMO

Nesta tese, foi realizado um estudo da reatividade da furanona contra diferentes nucleófilos como ftalimida, sais de cianeto, tiocianato de amônio, iodeto de sódio e azida de sódio. Desta forma foi possível obter derivados com alto grau de pureza, sem necessidade de purificação cromatográfica e alto rendimento.

Além disso, também foi explorado a síntese mecanoquímica de homo-aldóis, furobenzopiranas, e híbridos de cumarinas e 1,2,3-triazol.

A mecanoquímica permitiu realizar transformações na ausência de solvente e menores tempos reacionais.

Pela primeira vez é descrita a síntese mecanoquímica de homo-aldóis derivados da furanona, com rendimentos que variaram de 22 a 67%.

Um método mecanoquímico foi desenvolvido para obter o núcleo da *2H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona, criando uma biblioteca de 11 moléculas, das quais duas são híbridas de cumarinas. Os rendimentos variaram de 41 a 91%. Devido à fluorescência dessas moléculas, suas propriedades fotofísicas foram avaliadas e mostraram resultados promissórios.

Foi otimizado o método clássico de Pechmann para a síntese de cumarinas. Por este procedimento, é possível obter pelo menos 10 moléculas.

## Abstract

In this thesis, a study of furanone reactivity against different nucleophiles such as phthalimide, cyanide salts, ammonium thiocyanate, sodium iodide and sodium azide was performed. In this way it was possible to obtain high purity derivatives without the need for chromatographic purification and high yield.

In addition, we also explored the mechanochemical synthesis of homoaldols, furobenzopyranones, and coumarin and 1,2,3-triazole hybrids.

The mechanochemistry allowed to perform transformations in the absence of solvent and shorter reaction times.

For the first time, the mechanochemical synthesis of furanone-derived homoaldols is described, with yields ranging from 22 to 67%.

A mechanochemical method was developed for obtaining the nucleus of 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopyran-2-one, creating a library of 11 molecules, of which two are coumarin hybrids. The yields ranged from 44 to 91%. Due to the fluorescence of these molecules, their photophysical properties were evaluated and showed promising results.

The classic Pechmann method for the synthesis of coumarins was optimized. By this procedure at least 10 molecules can be obtained.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Furanonas isoméricas.	<b>1</b>
<b>Figura 2.</b> $\gamma$ -Alquilidenobutenolídeos naturais representativos.	<b>2</b>
<b>Figura 3.</b> Derivados butenolídicos sintéticos.	<b>3</b>
<b>Figura 4.</b> Reatividade da 3,4-dibromo-2(5 <i>H</i> )-furanona <b>14</b> .	<b>19</b>
<b>Figura 5.</b> 2 <i>H</i> -1-benzopiran-2-ona e <i>Coumarona Odorata Aube</i> e fava tonka.	<b>20</b>
<b>Figura 6.</b> Classificação das cumarinas.	<b>21</b>
<b>Figura 7.</b> Tipos de catalisadores utilizados na condensação de Pechmann para síntese de cumarinas.	<b>25</b>
<b>Figura 8.</b> Imagens e representação esquemática dos instrumentos utilizados em mecanoquímica. Reproduzido da referência 70c.	<b>31</b>
<b>Figura 9.</b> A furanona frente a distintos nucleófilos.	<b>33</b>
<b>Figura 10.</b> Homo-aldois via síntese mecanoquímica.	<b>33</b>
<b>Figura 11.</b> Furobenzopiranonas via síntese mecanoquímica.	<b>33</b>
<b>Figura 12.</b> Transformação da furanona <b>14</b> por substituição nucleofílica.	<b>34</b>
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ dos isômeros <b>85</b> e <b>86</b> (500 MHz, DMSO).	<b>38</b>
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ dos isômeros <b>85</b> e <b>86</b> (125 MHz, DMSO).	<b>39</b>
<b>Figura 15.</b> Deslocamentos químicos dos carbonos dos isômeros <b>85</b> e <b>86</b> .	<b>39</b>
<b>Figura 16.</b> Proposta de mecanismos para a formação dos isômeros <b>85</b> e <b>86</b> .	<b>40</b>
<b>Figura 17.</b> Composição relativa dos isômeros dos <b>84</b> e <b>85</b> .	<b>41</b>
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>88</b> (500 MHz, DMSO).	<b>42</b>
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>88</b> (125 MHz, DMSO).	<b>43</b>
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>90</b> (500 MHz, DMSO).	<b>45</b>

<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>90</b> (125 MHz, DMSO).	<b>46</b>
<b>Figura 22.</b> Transformações nucleofílicas da furanona <b>14</b> .	<b>48</b>
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>92</b> (500 MHz, DMSO).	<b>52</b>
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>92</b> (125 MHz, DMSO).	<b>53</b>
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ comparativo da síntese do composto <b>92</b> , em solução (a) e via mecanoquímica (b) (500 MHz, DMSO).	<b>55</b>
<b>Figura 26.</b> Tipos de Strigolactonas.	<b>56</b>
<b>Figura 27.</b> Expansão (4,8-5,6 ppm) dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, acetona- $d_6$ ) dos homo-aldóis <i>syn</i> - <b>9</b> (A) e <i>anti</i> - <b>9</b> (C). Os espectros de troca com $\text{D}_2\text{O}$ correspondentes são mostrados em 4 ( <i>syn</i> - <b>9</b> ) e D ( <i>anti</i> - <b>9</b> ).	<b>60</b>
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto <b>99a</b> (500 MHz, DMSO).	<b>61</b>
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ampliado do produto <b>99a</b> (500 MHz, DMSO).	<b>62</b>
<b>Figura 30.</b> Sinais dos hidrogênios (vermelho) e carbonos nos isômeros <i>syn/anti</i> do produto <b>99a</b> .	<b>62</b>
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto <b>99a</b> (125 MHz, DMSO).	<b>63</b>
<b>Figura 32.</b> Produtos naturais que tem o núcleo da 2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i> ]furobenzopiran-2-ona.	<b>70</b>
<b>Figura 33.</b> Aparência do sólido obtido na reação mecanoquímica de <b>121</b> .	<b>76</b>
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do triciclo <b>121</b> (500 MHz, DMSO).	<b>77</b>
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do triciclo <b>121</b> (125 MHz, DMSO).	<b>78</b>
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da cumarina <b>76j</b> (500 MHz, DMSO).	<b>89</b>
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da cumarina <b>76j</b> (125 MHz, DMSO).	<b>90</b>
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do híbrido <b>146</b> (500 MHz, DMSO).	<b>92</b>
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do híbrido <b>146</b> (125 MHz, DMSO).	<b>93</b>

- Figura 40.** Espectro de absorção (esquerda) e emissão (direta) das 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-onas. **97**
- Figura 41.** Transformações nucleofílicas da furanona **14** e obtenção do híbrido de 1,2,3-triazol. **102**
- Figura 42.** Síntese mecanoquímica de homo-aldóis. **102**
- Figura 43.** Extensão do escopo da síntese em solução de 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-onas. **103**
- Figura 44.** Cumarinas sintetizadas pelo método clássico de Pechmann otimizado. **103**
- Figura 45.** Síntese mecanoquímica de 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-onas. **104**



<b>LISTA DE ESQUEMAS</b>	<b>Pág.</b>
<b>Esquema 1.</b> Obtenção das furanonas bromadas.	<b>3</b>
<b>Esquema 2.</b> Transformações químicas e padrão de reatividade da furanona.	<b>4</b>
<b>Esquema 3.</b> Homo-aldóis obtidos entre a furanona <b>15</b> e aldeídos aromáticos.	<b>5</b>
<b>Esquema 4.</b> Homo-aldol entra a furanona 14 e benzaldeído.	<b>6</b>
<b>Esquema 5.</b> Síntese geral dos derivados <b>23</b> e <b>24</b> .	<b>7</b>
<b>Esquema 6.</b> Método de obtenção das bases de Mannich derivadas da isatina.	<b>8</b>
<b>Esquema 7.</b> Proposta mecanística da reação vinílica de Mannich assimétrica.	<b>9</b>
<b>Esquema 8.</b> Sínteses de análogos de rubrolídeos.	<b>10</b>
<b>Esquema 9.</b> Síntese das dibenzilfuranonas 3,4-simétricas.	<b>11</b>
<b>Esquema 10.</b> Síntese das dibenzilfuranonas 3,4-assimétricas.	<b>12</b>
<b>Esquema 11.</b> Reação de desalogenação e proposta mecanística das tetronamidas <b>42</b> .	<b>13</b>
<b>Esquema 12.</b> Escopo da reação de desalogenação dos $\alpha$ -halo- $\beta$ -arilbutenolídeos.	<b>14</b>
<b>Esquema 13.</b> Aminoação da furanona <b>14</b> para a síntese de 3-bromo-tetronamidas.	<b>16</b>
<b>Esquema 14.</b> Homo-aldóis derivados das $\alpha$ -halotetronamidas.	<b>17</b>
<b>Esquema 15.</b> Possíveis caminhos para a interconversão do homo-aldol.	<b>18</b>
<b>Esquema 16.</b> Síntese de cumarina pela reação de Perkin.	<b>22</b>
<b>Esquema 17.</b> Síntese de cumarinas pela condensação de Knoevenagel.	<b>23</b>
<b>Esquema 18.</b> Síntese de cumarinas pela reação de Wittig.	<b>24</b>
<b>Esquema 19.</b> Síntese de cumarinas pela reação de Reformatsky.	<b>24</b>
<b>Esquema 20.</b> Reação de condensação de Pechmann.	<b>25</b>
<b>Esquema 21.</b> Condensação de 4 - ( <i>tert</i> - butil)fenol e 4-cloroacetoacetato de etila.	<b>26</b>

<b>Esquema 22.</b> Obtenção de cumarinas catalisada por iodo molecular.	<b>27</b>
<b>Esquema 23.</b> Obtenção de cumarinas catalisada pelo líquido iônico [N <sub>112</sub> OH][HSO <sub>4</sub> ].	<b>28</b>
<b>Esquema 24.</b> Obtenção do Ocimarin catalisada por cloreto de cério (III) heptaidratado.	<b>28</b>
<b>Esquema 25.</b> Obtenção de cumarinas por moagem.	<b>29</b>
<b>Esquema 26.</b> Reação de <b>14</b> com ftalimida.	<b>35</b>
<b>Esquema 27.</b> Reação de <b>14</b> com tiocianato de amônio.	<b>37</b>
<b>Esquema 28.</b> Síntese do produto <b>88</b> .	<b>41</b>
<b>Esquema 29.</b> Reação de <b>14</b> com azida de sódio <b>89</b> .	<b>44</b>
<b>Esquema 30.</b> Ciclo-adição 1,3-dipolar de azidas orgânicas e alcinos.	<b>49</b>
<b>Esquema 31.</b> Ciclo catalítico do mecanismo da <b>CuAAC</b> .	<b>50</b>
<b>Esquema 32.</b> Síntese do híbrido <b>92</b> .	<b>51</b>
<b>Esquema 33.</b> Síntese mecanoquímica do híbrido <b>92</b> .	<b>54</b>
<b>Esquema 34.</b> Síntese de Strigolactonas miméticas.	<b>57</b>
<b>Esquema 35.</b> Síntese em solução de homo-aldóis.	<b>58</b>
<b>Esquema 36.</b> Síntese mecanoquímica do homo-aldol <b>99</b> .	<b>59</b>
<b>Esquema 37.</b> Síntese mecanoquímica do homo-aldóis <b>99-103</b> .	<b>64</b>
<b>Esquema 38.</b> Mecanismo e estados de transição para a formação dos homo-aldóis.	<b>66</b>
<b>Esquema 39.</b> Síntese total do Aurantocolídeo A, B.	<b>71</b>
<b>Esquema 40.</b> Síntese total do pulverolídeo.	<b>72</b>
<b>Esquema 41.</b> Retrossíntese da furobenzopiranona.	<b>72</b>
<b>Esquema 42.</b> Metodologia de síntese de furobenzopiranonas.	<b>73</b>
<b>Esquema 43.</b> Síntese mecanoquímica do triciclo <b>121</b> .	<b>75</b>

<b>Esquema 44.</b> Reação de formilação para obtenção dos aldeídos <b>130</b> e <b>134</b> .	<b>79</b>
<b>Esquema 45.</b> Reação mecanoquímica de <b>14</b> e os salicilaldeídos <b>128-135</b> .	<b>81</b>
<b>Esquema 46.</b> Proposta mecanística para a formação das furobenzopiranonas.	<b>82</b>
<b>Esquema 47.</b> a) Retrossíntese para a formação dos híbridos. b) Reação de <b>138</b> com $\beta$ -cetoéster.	<b>83</b>
<b>Esquema 48.</b> Síntese de cumarinas empregando a metodologia clássica de Pechmann usada por Gong.	<b>85</b>
<b>Esquema 49.</b> Síntese de cumarinas via reação clássica de Pechmann otimizada.	<b>86</b>
<b>Esquema 50.</b> Síntese dos híbridos <b>146</b> e <b>147</b> .	<b>91</b>
<b>Esquema 51.</b> Furobenzopiranonas obtidas pelos dos métodos de síntese.	<b>94</b>

<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>Pág.</b>
<b>Tabela 1.</b> Condições testadas para a reação do butenolídeo <b>14</b> com ftalimida <b>82</b> .	<b>35</b>
<b>Tabela 2.</b> Condições testadas para a reação do butenolídeo <b>14</b> com sais de cianeto <b>82</b> .	<b>36</b>
<b>Tabela 3.</b> Condições testadas para a reação do butenolídeo <b>14</b> com tiocianato de amônio <b>84</b> .	<b>37</b>
<b>Tabela 4.</b> Condições para otimizar a reação do butenolídeo <b>14</b> com azida de sódio <b>89</b> .	<b>44</b>
<b>Tabela 5.</b> Efeito do pKa dos ácidos conjugados dos nucleófilos na reação com furanona.	<b>47</b>
<b>Tabela 6.</b> Sinais de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos homo-aldóis obtidos por síntese mecanoquímica.	<b>68</b>
<b>Tabela 7.</b> Otimização das condições para a síntese mecanoquímica das furobenzopiranona <b>121</b> .	<b>76</b>
<b>Tabela 8.</b> Cumarinas obtidas via reação clássica de Pechmann otimizada.	<b>87</b>
<b>Tabela 9.</b> Sinais de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ das furobenzopiranonas obtidas por síntese mecanoquímica.	<b>95</b>
<b>Tabela 10.</b> Propriedades fotofísicas das 2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i> ]benzopiran-2-onas.	<b>98</b>

<b>TABELA DE CONTEUDO</b>	<b>Pág</b>
<b>1. Introdução.</b>	<b>1</b>
<b>1.1. 2(5<i>H</i>)-Furanonas.</b>	<b>1</b>
<b>1.1.1. Reatividade na posição <math>\gamma</math>.</b>	<b>4</b>
<b>1.1.2. Reatividade na posição <math>\alpha</math> e <math>\beta</math>.</b>	<b>9</b>
<b>1.2. As Cumarinas.</b>	<b>20</b>
<b>1.2.1. Classificação química das cumarinas.</b>	<b>20</b>
<b>1.2.2. Métodos de síntese de cumarinas.</b>	<b>22</b>
<b>1.2.2.1. Reação de Perkin.</b>	<b>22</b>
<b>1.2.2.2. Condensação de Knoevenagel.</b>	<b>22</b>
<b>1.2.2.3. Reação de Wittig.</b>	<b>23</b>
<b>1.2.2.4. Reação de Reformatsky.</b>	<b>24</b>
<b>1.2.2.5. Reação de von Pechmann.</b>	<b>24</b>
<b>1.2.2.5.1. Condensação catalisada por ácidos clássicos.</b>	<b>26</b>
<b>1.2.2.5.2. Condensação catalisada por compostos não metálicos diatômicos.</b>	<b>26</b>
<b>1.2.2.5.3. Condensação catalisada por líquidos iônicos.</b>	<b>27</b>
<b>1.2.2.5.4. Condensação catalisada por haletos metálicos.</b>	<b>28</b>
<b>1.2.2.5.5. Condensação catalisada por óxido de metal sulfatado.</b>	<b>28</b>
<b>1.3. Mecanoquímica.</b>	<b>29</b>
<b>2. Objetivos.</b>	<b>33</b>
<b>3. Resultados e Discussão.</b>	<b>34</b>
<b>3.1. Estudo da reatividade da furanona frente a nucleófilos.</b>	<b>34</b>
<b>3.2. Estudo do comportamento da 3,4-dibromofuran-2(5<i>H</i>)-ona, na síntese mecanoquímica de homo-aldóis.</b>	<b>58</b>

<b>3.3. Síntese mecanoquímica de 2<i>H</i>-furo[3,2-<i>b</i>]benzopiran-2-onas.</b>	<b>70</b>
<b>3.4. Caracterização fotofísica dos heterociclos contendo o núcleo 2<i>H</i>-furo[3,2-<i>b</i>]benzopiran-2-ona.</b>	<b>97</b>
<b>4. Conclusões.</b>	<b>101</b>
<b>5. Experimental.</b>	<b>105</b>
<b>5.1. Síntese de 3-bromo-4-thiocianatofuran-2(5<i>H</i>)-ona (85) e 3-bromo-4-isotiocianatofuran-2(5<i>H</i>)-ona (86).</b>	<b>106</b>
<b>5.2. Síntese de 3-bromo-4-iodofuran-2(5<i>H</i>)-ona (88).</b>	<b>106</b>
<b>5.3. Síntese de 4-azido-3-bromofuran-2(5<i>H</i>)-ona (90).</b>	<b>107</b>
<b>5.4. Síntese do híbrido (92).</b>	<b>108</b>
<b>5.5. Procedimento geral para a sínteses de homo-aldóis 99-103.</b>	<b>109</b>
<b>5.6. Síntese do formilderivado (130).</b>	<b>113</b>
<b>5.7. Síntese do 5-formileugenol (134).</b>	<b>113</b>
<b>5.8. Procedimento geral para a sínteses de cumarinas.</b>	<b>115</b>
<b>5.9. Formilação de cumarinas.</b>	<b>120</b>
<b>5.10. Procedimento geral para a síntese das 2<i>H</i> – furo[3,2-<i>b</i>]benzopiran-2-onas.</b>	<b>122</b>
<b>6. Referências.</b>	<b>130</b>
<b>7. Apêndice.</b>	<b>144</b>

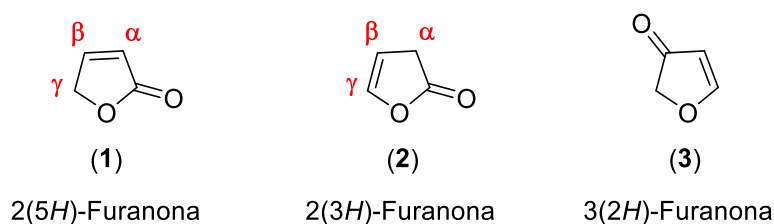
## LISTA DE ABREVIATURAS

IPA	Álcool isopropílico
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
DCM	Diclorometano
THF	Tetraidrofurano
MTBE	Éter metil terc-butílico
TEA	Trietilamina
DIPEA ou DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
TMEDA	Tetrametiletilenediamina
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
TS	Estado de transição
TMP-OH	(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metanol
Cat	Catalisador
TBDMSOH	<i>Tert</i> -Butyldimethylsilanol
IUPAC	União Internacional de Química Pura e aplicada
NaOMe	Metóxido de sódio
LI	Líquidos iônicos
SCN	Tiocianato
NCS	Isotiocianato
CCD	<i>Cromatografia em camada delgada</i>
PPM	Partes por milhão
CuAAC	Reação de Ciclo-adição Azida-Alcino catalisada por Cobre (I)
RPM	Rotações por minuto
NBS	N-bromosuccinimida
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
HMTA	Hexametilentetramina
FT-IR	Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução

## 1. Introdução

### 1.1. 2(5H)-Furanonas

As furanonas, também conhecidas como butenólídeos, são classificadas em três tipos: 2(5H)-, 2(3H)-, e 3(2H)-furanonas. O termo "butenólídeo" foi usado pela primeira vez por Klobb em 1898 para denotar os compostos que apresentam em sua estrutura um sistema heterocíclico oxigenado insaturado de cinco membros, pertencente à família das lactonas [1]. Existem muitos sistemas de nomenclatura usados para denotá-lo, o que geralmente gera grande confusão em seu uso. Os mais utilizados são butenólídeo, diidrofuran-2-ona, butenolactona, crotonolactona e furanona [1,2]. Este último é o sistema adotado pela Chemical Abstract para esta série de compostos; entretanto, apesar da existência de uma nomenclatura padronizada, é comum encontrar na literatura especializada a utilização do termo butenólídeo. Portanto, os chamados  $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenólídeos (**1**) e  $\Delta^{\beta,\gamma}$ -butenólídeos (**2**), os únicos representantes deste tipo de  $\gamma$ -lactonas, são atualmente denotados como 2[5H]-furanonas e 2[3H]-furanonas, respectivamente (figura 1). Em ambos os sistemas de nomenclatura, os isômeros (**1**) e (**2**) são indicados pela especificação da posição da ligação dupla por letras gregas. O isômero  $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenólídeo ( $\Delta^{\alpha,\beta}$ -crotonolactona ou 2[5H]-furanona) é também conhecido como "isocrotono-lactona".



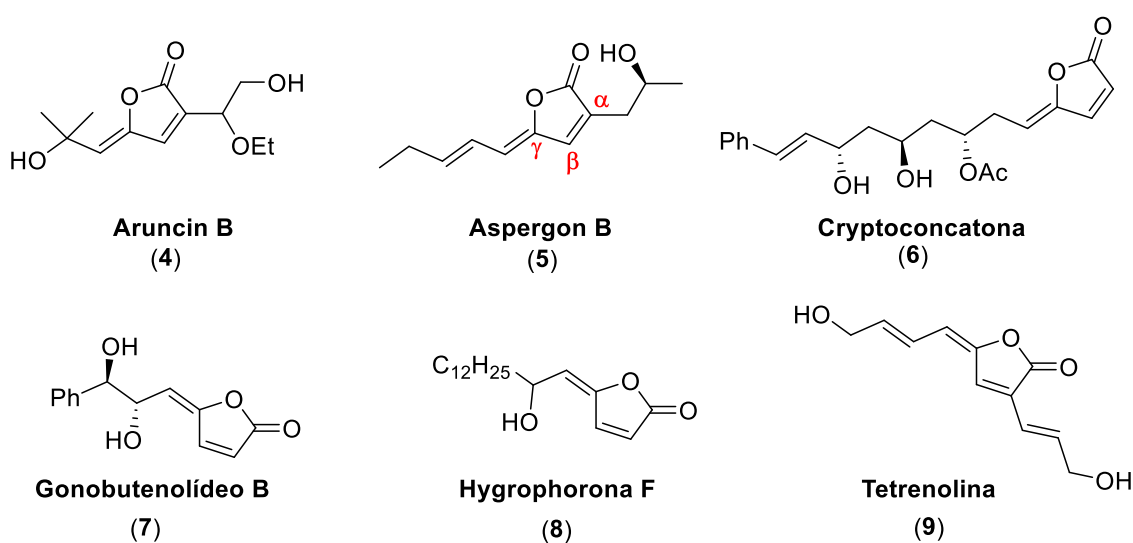
**Figura 1.** Furanonas isoméricas.

---

Os butenólídeos são compostos heterocíclicos que constituem o núcleo estrutural de numerosos produtos naturais e compostos bioativos relacionados [3]. Os compostos naturais e sintéticos que contêm o sistema de anel butenólídeo receberam considerável atenção porque exibem uma gama diversa de atividades biológicas, que dependem do padrão de substituição no anel de

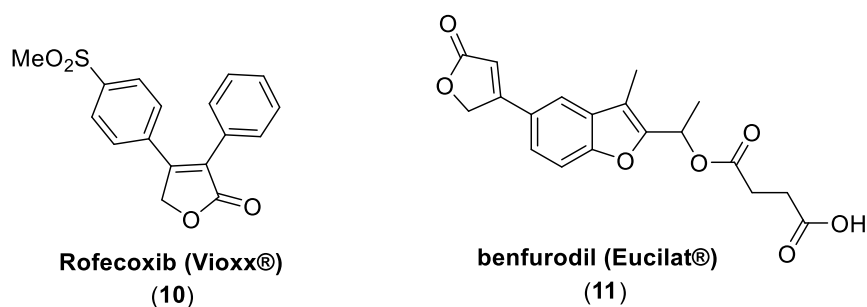


furanona [4]. Nas últimas décadas, um grande número de  $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenólídeos, geralmente contendo um apêndice de alquilideno na posição  $\gamma$ , foram isolados de fontes naturais [5]. Alguns membros representativos desta família são a Aruncin B [6], Aspergon B [7], Cryptoconcatona [8], Goniobutenólídeo B [9], Hygrophorona F [10], e Tetrenolina [11], as quais exibem atividade biológica variada, tais como a citotoxicidade [6, 9], inibição da produção da  $\alpha$ -glucosidas, inibição da produção de óxido nítrico [8], fungicida [10] e antibacterianas [11] (Figura 2).



**Figura 2.**  $\gamma$ -Alquilidenobutenólídeos naturais representativos.

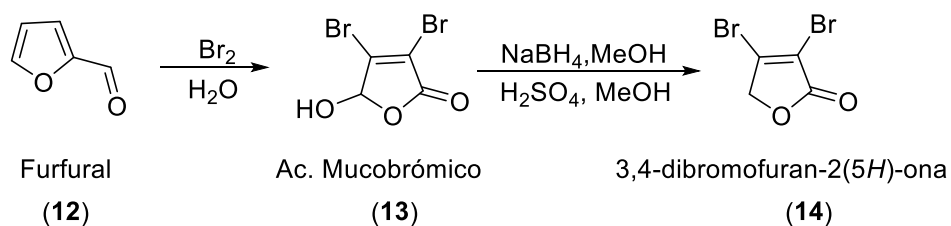
Devido às suas características, este núcleo estrutural é normalmente usado no desenvolvimento de drogas como o Rofecoxib 69 (comercialmente conhecido como Vioxx<sup>®</sup>), um medicamento anti-inflamatório e analgésico com reduzida toxicidade gastrointestinal, lançado no mercado pela Merck. Foi posteriormente retirado do mercado porque o seu uso em longo prazo ou em altas doses está associado a um risco aumentado de eventos trombóticos cardiovasculares [12]. Benfurodil (Eucilat<sup>®</sup>) é outra droga e é usado no tratamento da insuficiência cardíaca congênita [13] (figura 3).



**Figura 3.** Derivados butenólídicos sintéticos.

Os butenólídeos estão presentes em uma grande variedade de sistemas biológicos, o que levou a um crescente interesse em seu estudo nas últimas décadas, principalmente na área de química sintética de produtos naturais. Dentro de esta classe de heterociclos oxigenados estão as furanonas bromadas como o ácido mucobrômico **13** e a 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona **14**.

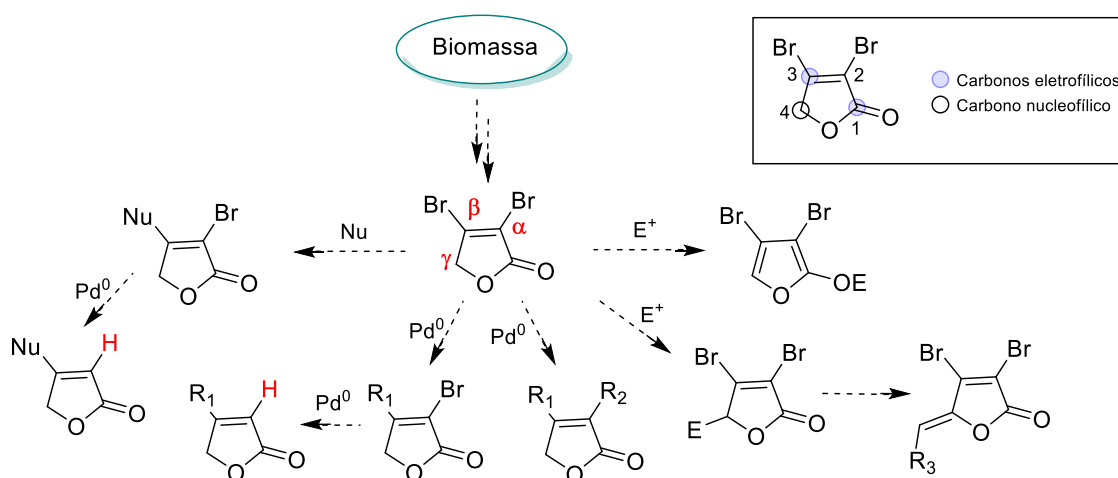
A furanona **14** é o derivado reduzido do ácido mucobrômico **13**. Por sua vez, o ácido mucobrômico é preparado em uma etapa e em alto rendimento, através da bromação do furfural **12**, oriundo de biomassa (esquema 1) [14].



**Esquema 1.** Obtenção das furanonas bromadas.

A 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona **14** tem uma estrutura polifuncionalizada, razão pela qual pode atuar como eletrófilo ou nucleófilo. A carbonila é um bom centro eletrofílico, pois está conjugada a grupos retiradores de elétrons. A ligação a um átomo de bromo torna C4 (posição  $\beta$ ) um bom aceptor de Michael. Adicionalmente C5 (posição  $\gamma$ ) tem hidrogênios ácidos que em meio básico, são de fácil remoção, razão pela qual tem caráter nucleofílico (esquema 2). Este comportamento ambifílico e polidentado da furanona **14** permite ser

transformada mediante reações de adição eletrofílica, substituição nucleofílica e de acoplamento.



**Esquema 2.** Transformações química e padrão de reatividade da furanona.

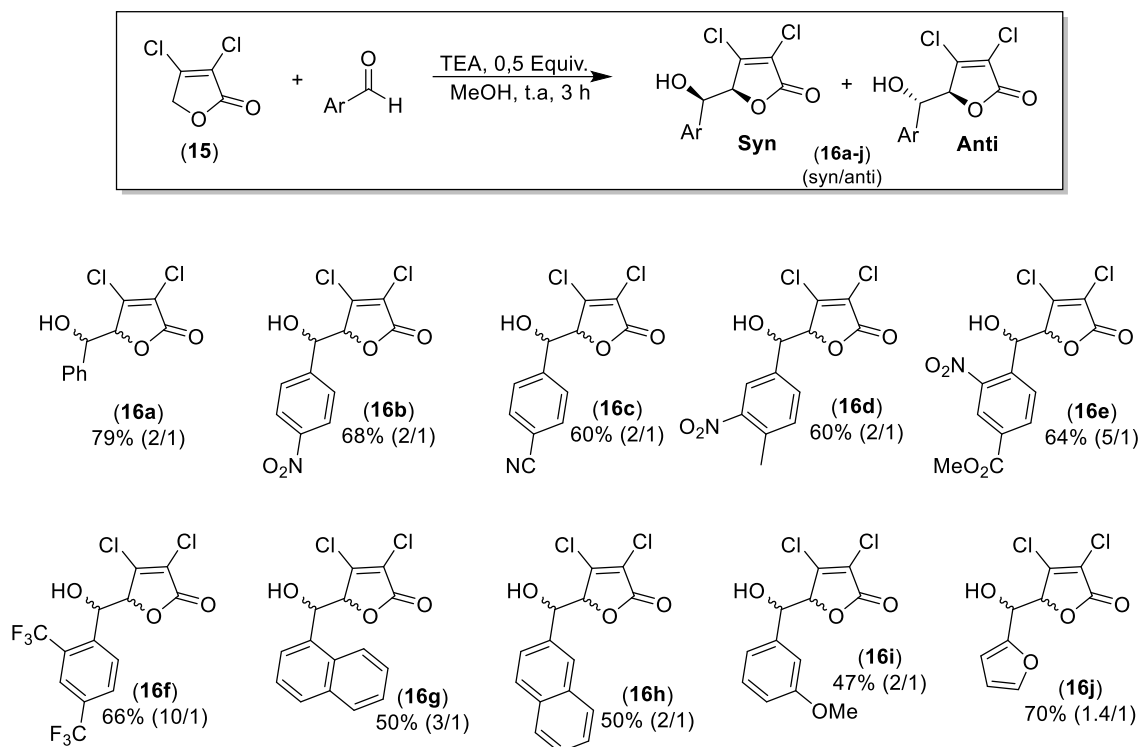
Este padrão de reatividade que tem a furanona **14** torna os butenólídeos *synthons* importantes para formação de novos núcleos [15-18].

### 1.1.1. Reatividade na posição $\gamma$ .

Inspirado por essas características de reatividade, em 2007 Zhang [18] relatou um dos trabalhos mais simples e representativos para a obtenção de *synthons* derivados da furanona. Foi desenvolvido uma metodologia simples para a sínteses de homo-aldóis a partir da funanona e diversos aldeídos e cetonas. Para otimizar o método foram avaliados nove solventes (MeOH, IPA, CH<sub>3</sub>CN, DMSO, DMF, DCM, THF, CHCl<sub>3</sub>, MTBE) e cinco bases orgânicas (TEA, DIPEA, TMEDA, DBU, DABCO), a temperatura ambiente. As melhores condições foram ótimas com TEA (0,5 equivalente) e metanol como solvente. Nestas condições, a maioria dos aldeídos aromáticos proporcionaram homo-aldóis com uma relação entre os diastereômeros *syn/anti* de 2/1. A presença de grupos retiradores de elétrons na posição *orto* parece ser o principal fator responsável pela formação preferencial do isômero *syn* (esquema 3).

Nas reações com aldeídos aromáticos a relação entre os diastereômeros *syn/anti* foi de 2/1 para a maioria dos produtos. Os resultados observados nas

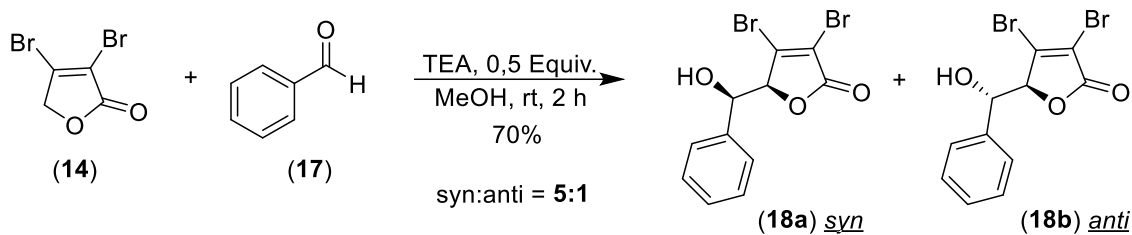
reações com 1-naftaldeído e o 2-naftaldeído indicam que a seletividade é maior para aldeídos *orto*-substituídos. Adicionalmente, a presença de grupos retiradores de elétrons na posição *orto* parece ser o principal fator responsável pela formação preferencial do isômero *syn* (esquema 3).



**Esquema 3.** Homo-aldóis obtidos entre a funanona **15** e aldeídos aromáticos.

As interações estéricas entre os dois átomos de Y (Cl ou Br) e o anel aromático substituído seriam responsáveis pela maior preferência pelo aduto *syn*.

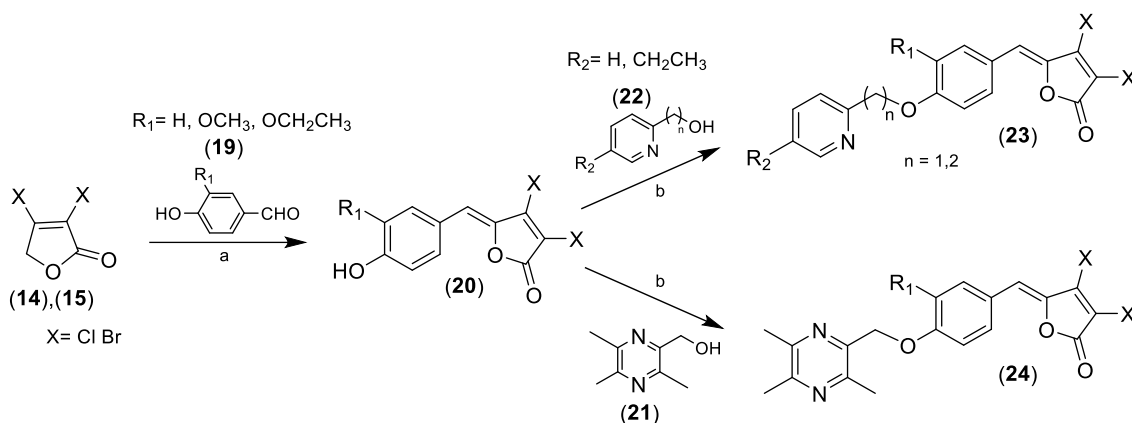
Para confirmar a hipótese de que a repulsão estérica entre o anel aromático e o substituinte em C3 do homo-enolato era um dos fatores que contribuía para a diastereosseletividade da reação, foi realizada a reação do benzaldeído **17** com 3,4-dibromofuran-2(5H)ona. Nessa reação, a relação *syn/anti* dos produtos foi 5/1, enquanto que na homoaldol com **15** foi de 2/1. O átomo de bromo é mais volumoso do que o átomo de cloro, aumentando assim o caráter repulsivo. Desta forma, a via que leva à formação do produto *syn* é favorecida (esquema 4).



**Esquema 4.** Homo-aldol entra a furanona 14 e benzaldeído.

Nas reações com aldeídos não aromáticos e cetonas a preferência de formação do aduto *syn* sobre o *anti* foi conservada para a maioria dos produtos.

No ano 2014 foram sintetizadas uma série de novos derivados de 5-benzilideno-3,4-dihalofurano-2-ona, obtidos a partir das modificações estruturais do agonista rosiglitazona [19]. A estratégia usada para desenvolver os novos anti-inflamatórios consistiu em fazer uma série de modificações estruturais da rosiglitazona. As modificações incluíram a substituição da porção da tiazolidinediona pela furanona halogenada, núcleo estrutural importante que poderia melhorar a atividade do fármaco devido ao papel de inibição de bactérias [20]. Em resumo, o ácido mucoclórico ou o ácido mucobrômico como materiais de partida foram convertidos em furanonas halogenadas **14** e **15**, respectivamente, por meio de uma reação empregando boridreto de sódio como agente redutor e ácido sulfúrico concentrado em metanol. As furanonas halogenadas **14** e **15** reagiram então com hidróxi-benzaldeídos **19** para produzir intermediários da 3,4-dihalo-5-(4-hidroxibenzilideno)-furan2(5H)ona **20**, através da reação de Knoevenagel. Esta condensação foi realizada no refluxo de tolueno, contendo uma quantidade catalítica de acetato de 2-metil-piperidínio. Finalmente, ligou-se 3,4-dihalo-5-(4-hidroxibenzilideno)-furan2(5H)onas **20** para formar um éter com (3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metanol (TMP-OH) **21** ou derivados de piridina **22** via acoplamento de Mitsunobu [21, 22] para produzir os produtos finais **23** e **24** com um rendimento de 70-80% (esquema 5).

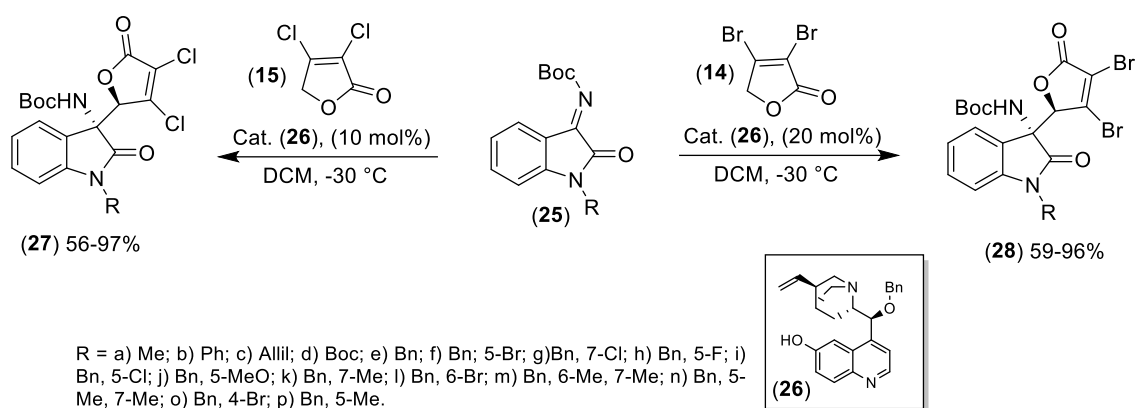


(a): 2-metilpiperidina, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, tolueno, 2h; (b) PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF, 24h

### Esquema 5. Síntese geral dos derivados **23** e **24**.

Entre esses compostos, dois derivados foram identificados como promissores para o tratamento de doenças inflamatórias.

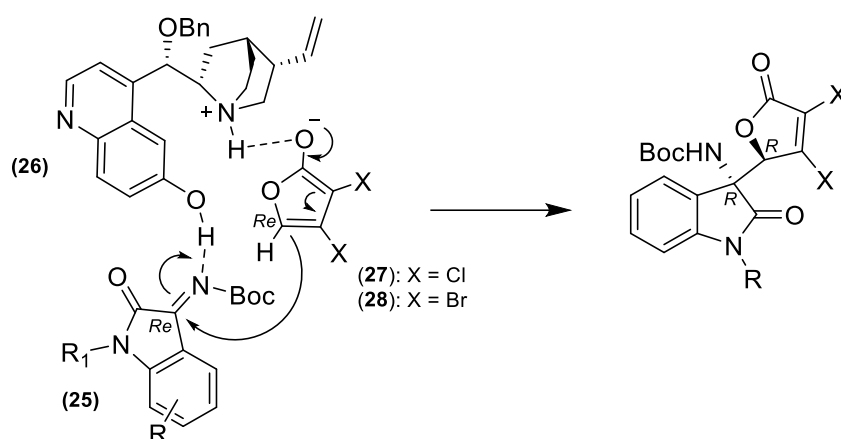
A furanona também tem sido objeto de estudos para a construção de centros estereogênicos tetrassubstituídos através de reações de formação de ligações C-C de maneira catalítica e enantiosseletiva. Uma transformação relevante foi a primeira reação viniloga de Mannich assimétrica organocatalítica direta de butenólídeos e cetiminas derivadas da isatina [23]. Inicialmente a cetimina **25a** e a furanona **14** foram escolhidos como substratos, em diclorometano a -30 °C. Uma variedade de organocatalisadores derivados de alcalóides da cinchona foram testados. Dos treze catalisadores avaliados, a quinidina derivada **26** proporcionou o produto com os melhores resultados e foi selecionada. Na presença do catalisador foi estudado a influência dos substituintes no nitrogênio, a temperatura, solvente e carga do catalisador (esquema 6).



### Esquema 6. Método de obtenção das bases de Mannich derivadas da isatina.

Os resultados mostraram que os substituintes no nitrogênio da isatina tiveram um ligeiro efeito na enantiosseletividade, sendo o grupo benzila (R = Bn) o que proporcionou melhor enantiosseletividade. Geralmente, bons rendimentos, diastereosseletividades moderadas e altas enantiosseletividades são obtidas para vários substituintes no anel aromático das cetiminas **25**. Quando a cetimina 4-Br (R = Bn, 4-Br) foi usada, nenhum produto foi detectado, talvez por seu maior impedimento estérico. O protocolo ótimo também foi estendido para 3,4-dibromo-2(5*H*)-furanona **14** com 20 mol% de **26** como catalisador, e rendimentos moderados a bons, diastereosseletividade moderadas e altas enantiosseletividade foram obtidas.

Um mecanismo plausível foi proposto para a reação. Os substratos foram ativados pelo catalisador bifuncional. O  $\gamma$ -butenolídeo foi ativado pelo grupo amino terciário e a dupla ligação C=N da cetimina foi ativada pelo grupo hidroxilo do catalisador. Para evitar a repulsão estérica entre a porção R da cetimina e o substituinte X do dienolato, a face *Re* do dienolato atacou a face *Re* da dupla C=N para formar o produto. A configuração absoluta foi determinada por uma análise de raios X do cristal único de **27a**, que foi atribuído como (*R,R*) (esquema 7).



**Esquema 7.** Proposta mecanística da reação viniloga de Mannich assimétrica.

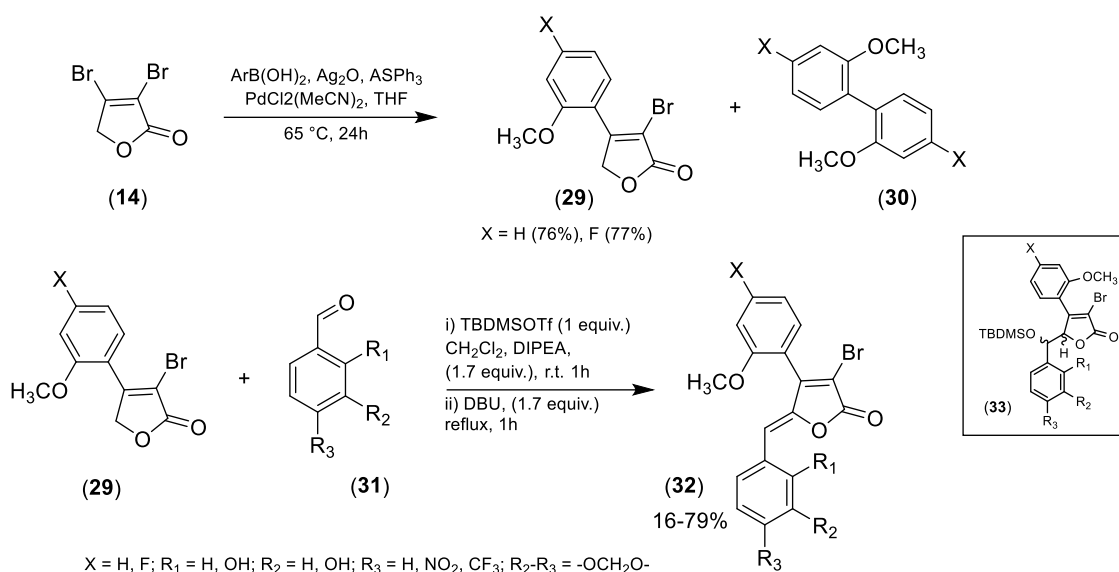
### 1.1.2. Reatividade nas posições $\alpha$ e $\beta$ .

A presença de dois brometos vinílicos proporciona à 3,4-dibromo-2(5*H*)-furanona **14** uma posição de destaque na síntese de produtos naturais e não naturais, sendo empregada como substrato para reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.

Neste cenário, Barbosa e colaboradores descreveram a preparação de vários análogos de rubrolídeos e sua capacidade de atuar como inibidores da reação de Hill (esquema 6) [24]. Neste trabalho, a introdução do grupo arila na posição 4 da furanona **14** foi conseguida por uma reação seletiva de Suzuki empregando as condições de  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{AsPh}_3$  e  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ . A reação foi realizada com dois tipos de ácidos borônicos para introduzir os fragmentos 4-fluoro-2-metoxibenzaldeído e 2-metoxibenzaldeído e obter os derivados **29**. Foram também obtidas pequenas quantidades dos produtos de homoacoplamentos **30**. A transformação do composto **29** nos benzilidenos **32** ocorre em dois passos. Inicialmente acontece uma condensação aldólica entre o derivado *tert*-butildimetilsililo de **29** com os aldeídos **31**, seguido da eliminação de TBDMSOH (esquema 8). Para isso, as lactonas **29** foram tratadas com *tert*-butildimetilsililtrifluorometanossulfonato e DIPEA para produzir os éteres de silício correspondentes, que não foram isolados, mas imediatamente reagiram com os aldeídos para produzir os intermediários de tipo **33**. A formação de tais

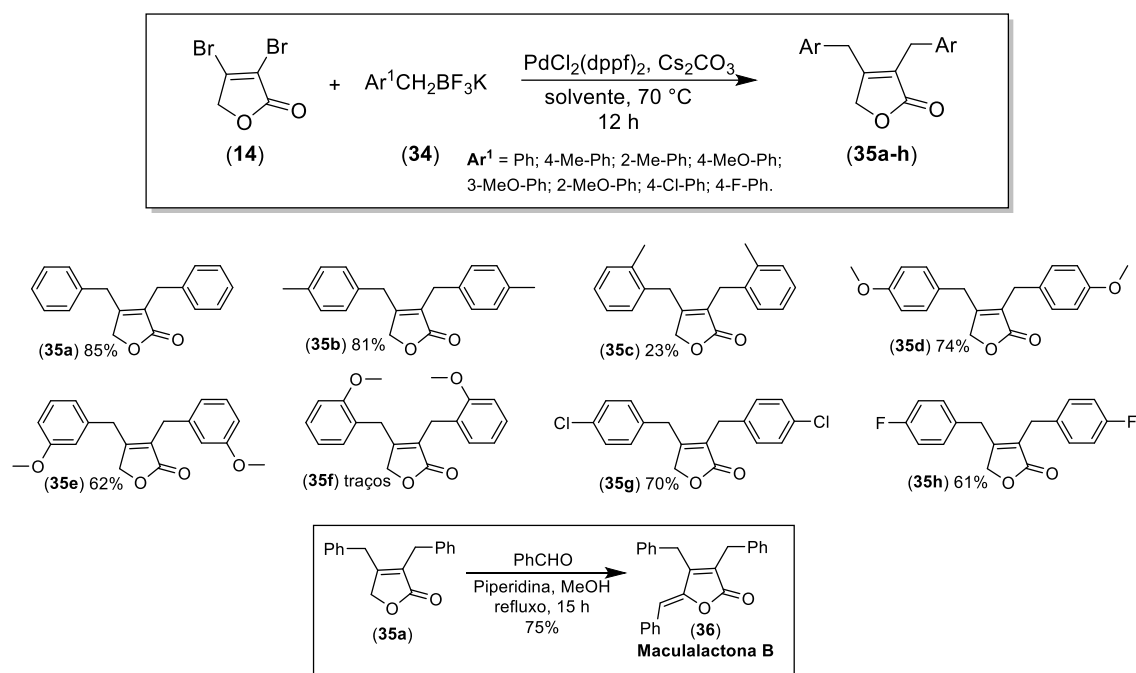


intermediários já foi provada, mas eles não foram isolados, mas submetidos a uma reação com DBU, para fornecer os compostos requeridos **32**.



### Esquema 8. Sínteses de análogos de rubrolídeos.

Recentemente foi descrito um método fácil e rápido para a obtenção de 2(5*H*)-furanonas benzil substituídas através da reação de Suzuki-Miyaura da furanona **14** e benziltrifluoroborato de potássio **34** em presença de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  como catalisador [25]. Para testar e verificar a viabilidade da reação, foi realizada a reação de butenolídeo **14** e benziltrifluoroborato de potássio **34a** na presença de  $\text{PdCl}_2$  como catalisador e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base, em tolueno/ $\text{H}_2\text{O}$ . A mistura foi agitada a  $70^\circ\text{C}$  durante 12 h em atmosfera de argônio. O produto **35a** foi obtido, mas o rendimento não foi satisfatório (25%). A fim de estudar o escopo e as limitações da reação de acoplamento, vários catalisadores de Pd foram pesquisados. Dos catalisadores avaliados o  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  é altamente eficiente e foi selecionado. Em seguida, foi realizada uma triagem de diferentes bases no modelo de reação na presença de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  como catalisador para definir a melhor condição. Descobriu-se que bases como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , e  $\text{DIPEA}$ , foram menos eficazes neste modelo de reação. Tendo estabelecido as condições de reação otimizadas, foram obtidas com sucesso uma variedade de derivados de dibenzil-furan-2(5*H*)-ona simétricos (esquema 9).

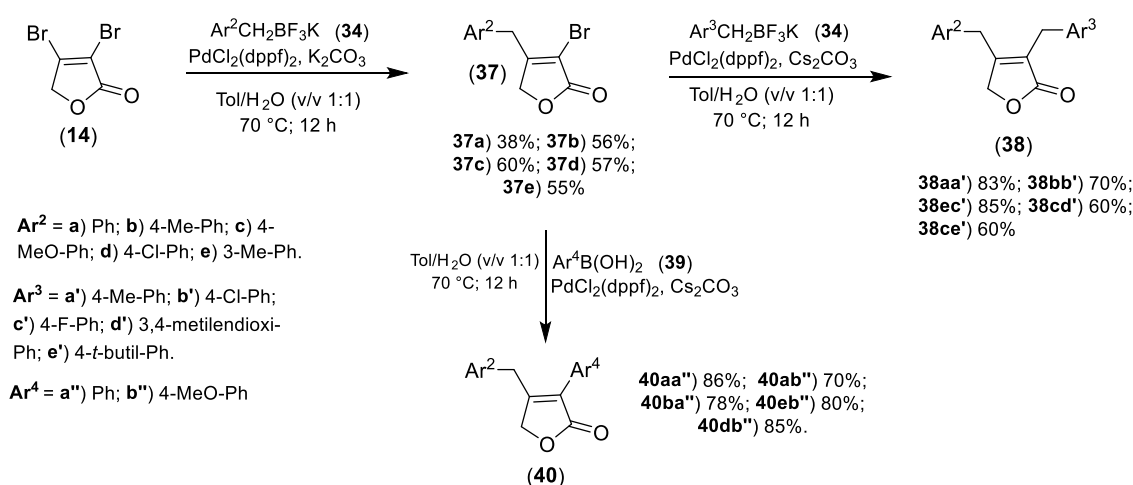


### Esquema 9. Síntese das dibenzilfuranonas 3,4-simétricas.

Os resultados indicaram que os substratos *m* e *p*-substituídos poderiam reagir suavemente para obter o produto correspondente com rendimento moderado a bom (61-85%). Por outro lado, a reação foi lenta ao usar substratos *o*-substituídos. A provável razão para este fenômeno pode ser explicada pelo fato que a coordenação quelante dos grupos *o*-metila ou *o*-metoxila para o íon Pd não é bem favorecida, o que leva a baixos rendimentos do produto. Além disso, a fim de sintetizar o produto natural Maculalactona B **36**, a reação de condensação de **35a** e benzaldeído foi realizada na presença de piperidina em MeOH, em aquecimento a refluxo por 15 h. O produto foi obtido com um rendimento de 75% como um sólido branco.

Quando o  $\text{K}_2\text{CO}_3$  foi testado como base, descobriu-se que o produto majoritário era o derivado monossubstituído. O produto, isolado com um rendimento de 60%, foi o 4-benzil-3-bromofuran-2(5*H*)-ona **37**. Além disso, os resultados da reação indicaram que o produto principal era **37** ao empregar  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  ou DIPEA como bases.

Com este resultado, foi possível propor uma rota de duas etapas para a síntese de 3,4-dibenzil-furan-2(5*H*)-onas não simétricas **38**. A reação da furanona **14** e o benziltrifluoroborato de potássio **34** foi realizada na presença de  $K_2CO_3$  e  $PdCl_2(dppf)_2$  para obter 4-benzil-derivados **37**. No segundo passo, o intermediário **37** reagiu com outra molécula de benziltrifluoroborato de potássio **34** usando  $Cs_2CO_3$  para dar os derivados 3,4-dibenzil não simétricos **38** (esquema 10).

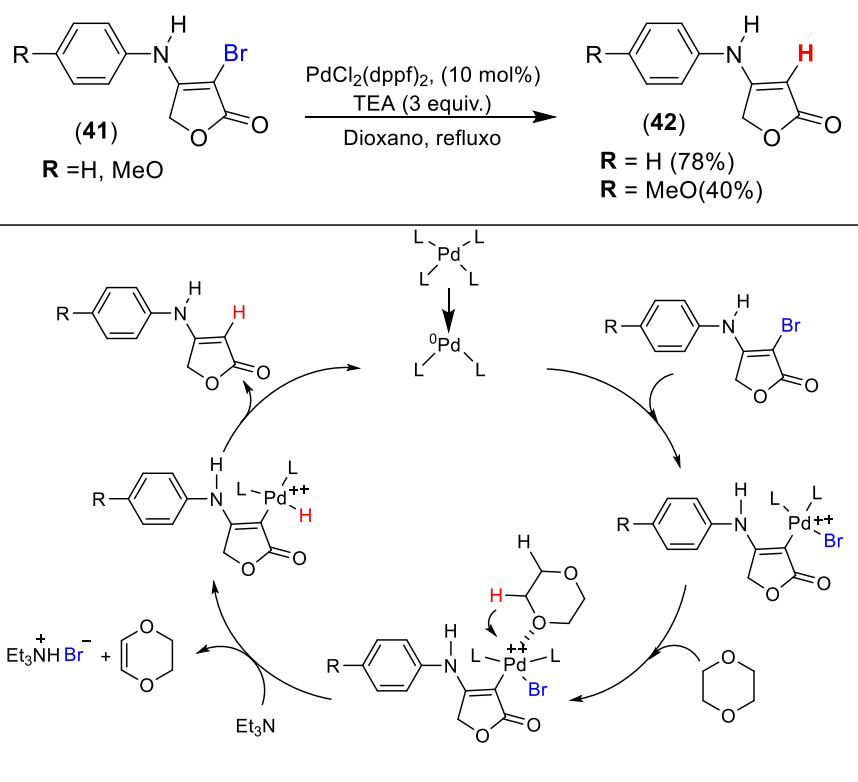


### Esquema 10. Síntese das dibenzilfuranonas 3,4-assimétricas.

Os resultados obtidos sucitaram se as 4-benzil-3-fenilfuran-2(5*H*)-onas **40** puderiam ser sintetizadas através da reação de acoplamento de **37** e feniltrifluoroborato de potássio (ou ácido fenilborônico) **39** sob condições de reação similares. Como os derivados do ácido fenilborônico são disponíveis por via comercial, foram usados para explorar o escopo do método e obter o produto **40** com bons rendimentos (70-86%).

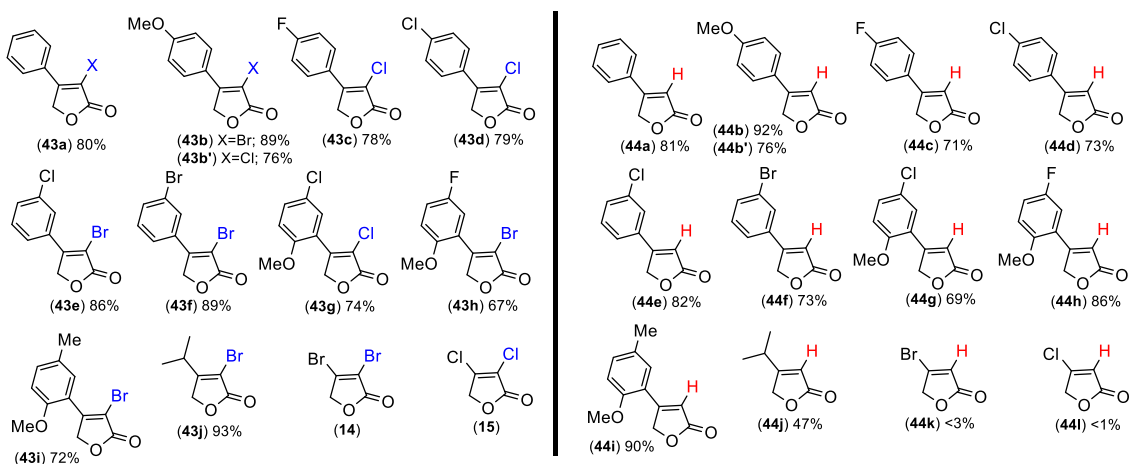
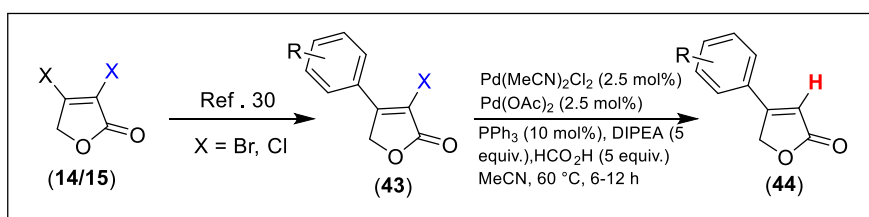
Uma transformação relevante do ponto de vista metodológico e do seu potencial sintético, que pode ser utilizada para obter novos blocos de construção, são aquelas relacionadas com a remoção de halogênios. Embora muitos métodos estejam disponíveis para a dealogenação de haletos aromáticos [26], poucos mostraram ser aplicáveis em  $\alpha$  ou  $\beta$ -halobutenolideos [27-29]. Além disso, apenas dois arilbutenolidos foram dealogenados até agora, notavelmente por Rossi [27]. Ambos possuem um substituinte  $\alpha$ -bromo.

No ano 2011, Cunha e colaboradores relataram a dealogenação da 4-amino-3-bromo-2(5*H*)-funanona [28]. Num estudo para obter mais informações sobre o potencial de 3-bromotetronamidas como bloco de construção, o composto **41** foi submetido a diversas condições de reação intramolecular de Mizoroki-Heck. A única transformação observada sob estas condições foi a debrominação do anel butenolídeo quando se empregou dioxano como solvente, proporcionando as duas tetronamidas conhecidas **42**, que representam uma dealogenação catalisada por paládio sem uma fonte formal de doador de hidreto. O mecanismo proposto de dealogenação catalisada por paládio da reação está indicada no esquema 11, que foi inspirado num doador formal de hidreto descrito anteriormente, em que o DMF foi utilizado como solvente e atuou como uma fonte de hidreto. Assim, o intermediário formado pela inserção de paládio (0) na ligação C-Br reagiria com o dioxano na presença de trietilamina para produzir a espécie que deve sofrer uma beta-H eliminação, seguida por eliminação redutora de Pd<sup>0</sup> do complexo de hidridopaládio resultante para dar C-H (esquema 11).



**Esquema 11.** Reação de dealogenação e proposta mecanística das tetronamidas **42**.

Estes resultados motivaram novos estudos em anos posteriores, e foi assim que recentemente Boukouvalas reportou o desenvolvimento de um procedimento aplicável a uma ampla gama de  $\alpha$ -bromo e  $\alpha$ -cloro-arilbutenólídeos [29,30]. Inicialmente a partir da furanona **14** foi obtido o derivado **43** por acoplamento de Suzuki com ácido fenil-borônico empregando um procedimento da literatura [31]. O derivado **43** foi usado como substrato a 60 °C. Uma variedade de catalisadores de paládio, ligantes, aminas (como fonte de hidrogênio) e solvente foram testados. A reação de dealogenação revelou que utilizando uma combinação de sais de paládio, notavelmente quantidades equimolares de Pd(OAc)<sub>2</sub> e Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, juntamente com a base de Hünig (DIPEA) e ácido fórmico como fonte de hidrogênio em acetonitrila, proporcionaram melhores resultados para a obtenção de **44** (esquema 12).



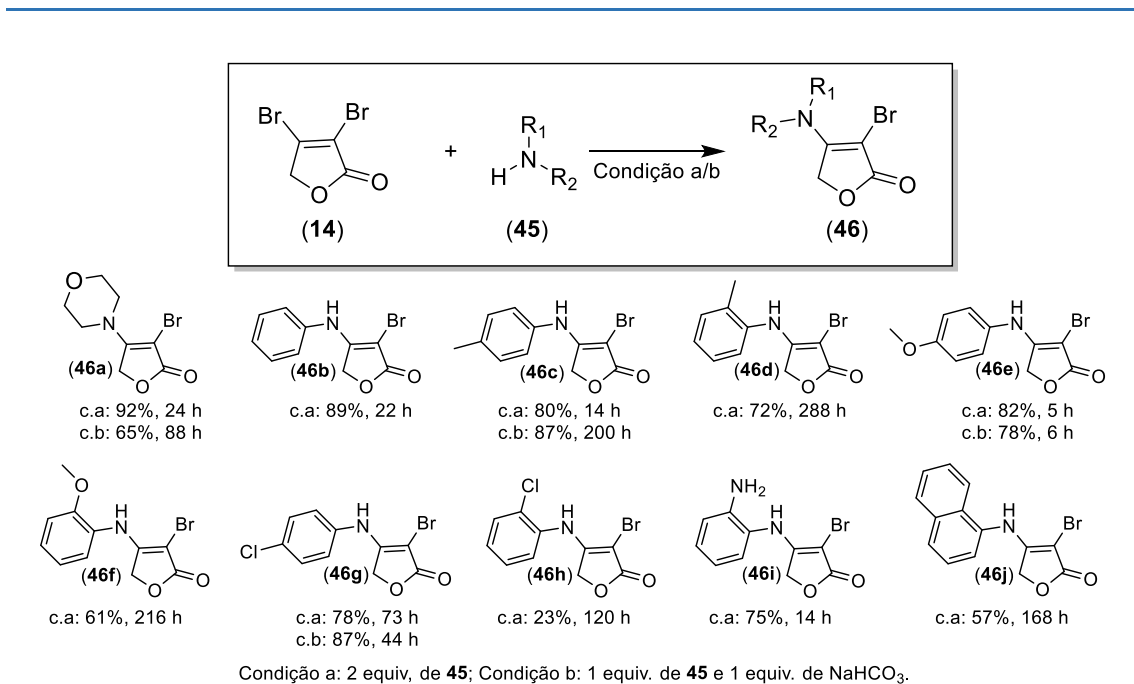
**Esquema 12.** Escopo da reação de dealogenação dos  $\alpha$ -halo- $\beta$ -arilbutenólídeos.

Dada a natureza elusiva das espécies catalíticas envolvidas em tais processos, é difícil explicar o desempenho aprimorado desse procedimento específico. Dito isto, as experiências de controle mostraram que quando qualquer um dos dois sais de paládio é utilizado sozinho, o rendimento de **44** é substancialmente

inferior. Como pode ser visto a partir dos resultados, o protocolo de dealogenação funcionou bem com todos os  $\alpha$ -halo- $\beta$ -arilbutenolídeos testados. No entanto, os maiores rendimentos foram obtidos com substratos contendo um substituinte  $\alpha$ -bromo. Cabe destacar que, o halogênio do butenolídeo pode ser removido seletivamente em substratos equipados com uma porção cloro ou bromoaril. Além disso, a natureza do (s) substituinte (s) aromático (s) teve pouco impacto no rendimento de **44**.

As tetronamidas são uma classe importante de butenolídeos  $\beta$ -heterosubstituídos que atraíram a crescente atenção de químicos sintéticos e medicinais [32-34]. Um grupo particular de tetronamidas sinteticamente úteis são os 3-halo derivados. No entanto, a maioria dos protocolos disponíveis para a obtenção é baseada em processos de halogenação [35]. Contudo, a síntese de 3-halotetronamidas não substituídas na posição 5 é rara, limitando-se à reação do ácido  $\alpha$ -halotetrônico com uma amina ou por halogenação direta de tetronamidas [36]. Assim, abordagens sintéticas práticas para essa classe de compostos seriam benéficas.

Cunha e colaboradores, inspirados por suas pesquisas sobre a química das enaminonas, visualizou aqui uma via direta para a síntese de 3-bromotetronamidas, uma classe especial de enaminonas cíclicas que apresentam em sua estrutura um átomo de bromo na posição alfa [28]. O método de síntese consiste na aminação da furanona **14** em metanol. Os testes iniciais para o desenvolvimento da metodologia mostraram a dificuldade da aminação da furanona **14**, devido a tendência de sofrer transformações indesejáveis. Assim, misturas complexas foram obtidas quando reagiu-se **14** com pirrolidina, piperidina, piridina, 2-aminopiridina, 2-aminotiazol, benzilamina, dibenzilamina, piperazina, cicloexilamina e 3-aminocrotonato de etila. Para testar a possibilidade de uma síntese direta de 3-bromotetronamidas, quantidades equimolares da furanona **14** e morfolina reagiram em diversos solventes e temperaturas. O estudo demonstrou que a melhor condição foi usando 2 equivalentes de morfolina **45a** e metanol como solvente, a temperatura ambiente. Esta condição foi estendida a um grupo representativo de aminas aromáticas. Os rendimentos estiveram na faixa 23 ao 92% (esquema 13).

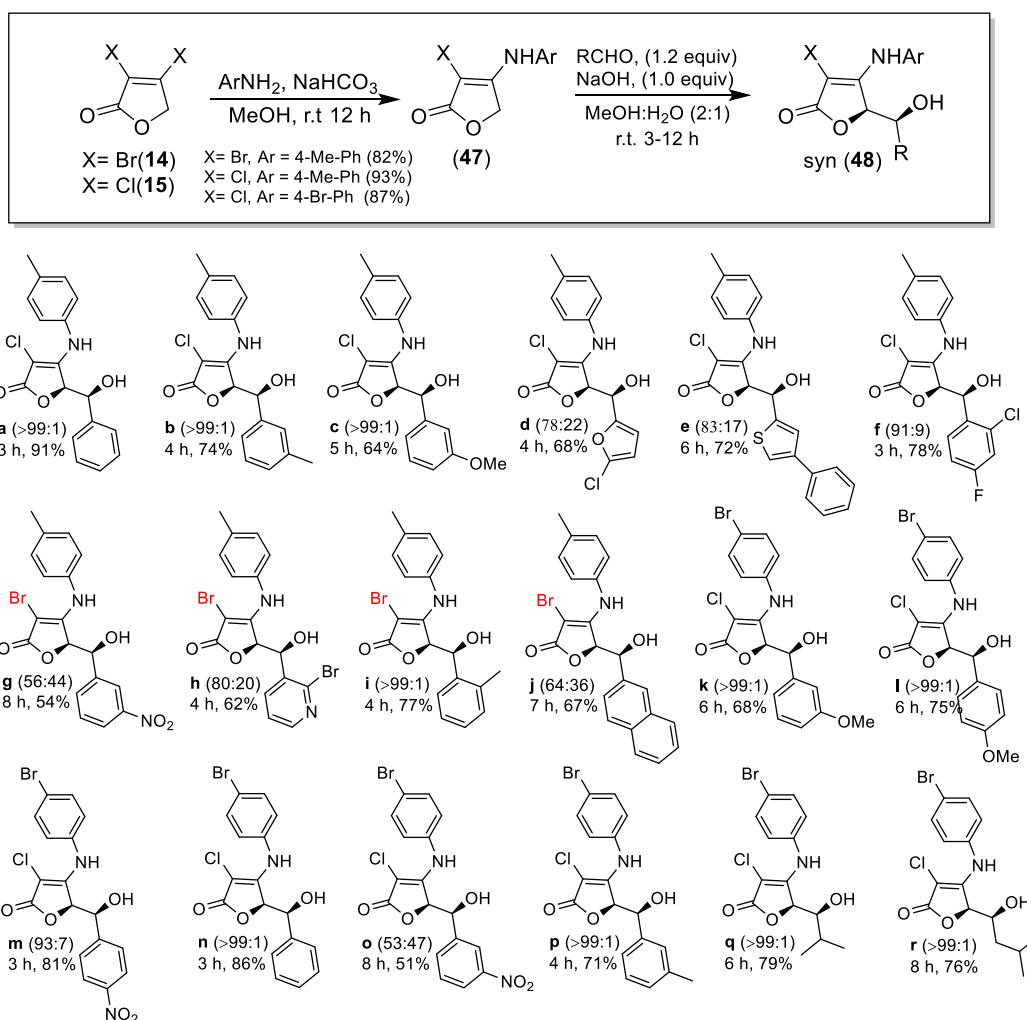


**Esquema 13.** Aminoação da furanona **14** para a síntese de 3-bromo-tetronamidas.

Uma vez que o excesso de amina (2 equivalentes) pode ser uma desvantagem, foi reduzido à metade e foi adicionado um equivalente de uma base fraca para atuar como uma base de sacrifício para neutralizar o HBr. Como a furanona **14** é lábil em meio básico, o Et<sub>3</sub>N, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> em solução metanólica foram estudados. Após 4 h o produto **46a** sofreu decomposição com as duas primeiras bases. Com a terceira base o produto foi obtido, por isso o NaHCO<sub>3</sub> foi escolhido. Assim, foi possível reduzir a quantidade das aminas de 2 para 1 equivalente e os rendimentos comparáveis das tetronamidas foram obtidos quando a reação foi realizada na presença de 1 equivalente de NaHCO<sub>3</sub>. As anilinas para-substituídas proporcionaram os melhores rendimentos.

Os resultados obtidos pelo grupo do professor Cunha foi um trabalho pioneiro para síntese simples de  $\alpha$ -bromotetronamidas, uma vez que a presença do grupo amino na estrutura pode ser aproveitada para estudar a influencia na reatividade da posição  $\gamma$  do butenolídeo. Foi assim que em 2016, foi publicado um novo trabalho relacionado com a síntese de homo-aldóis derivados destas  $\alpha$ -halo-tetronamidas. Inicialmente a tetronamida **49** e o benzaldeído **17** foram escolhidos

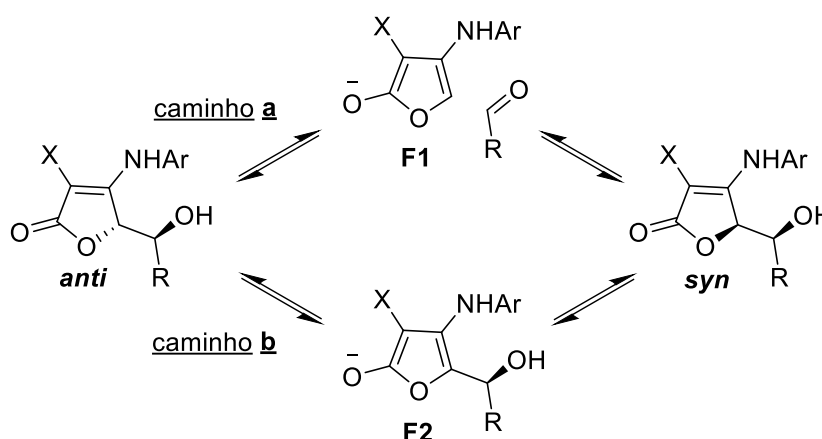
como substratos [37]. Neste estudo foram modificadas as condições de Zhang (Et<sub>3</sub>N, MeOH, t.a.) [18] substituindo a trietilamina por outras bases como DBU, DIPEA, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH, t-BuOK, LiOH. O uso de NaOH mostrou os melhores rendimentos, favorecendo a formação do aduto *syn* (68:32). Outros solventes como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF e tolueno têm um efeito negativo sobre a diastereoseletividade. Depois foram explorados solventes mais polares como a mistura metanol:água (2:1) e com esta mistura e utilizando NaOH ou LiOH, o homo-aldol **48a-syn** foi obtido como único produto em excelente rendimento. Depois para conhecer o escopo da metodologia foi preparada uma biblioteca de 18 exemplos usando NaOH (Esquema 14).



**Esquema 14.** Homo-aldóis derivados das  $\alpha$ -halotetronamidas.



No entanto, foi descoberto que o rendimento dos adutos desejados era dependente do tempo. A monitorização cuidadosa do progresso destas reações por CCD, revelou ainda que as relações syn/anti melhoraram em favor do isômero syn. Assim, o composto **48a** depois de 3 horas levou a um alto controle da diastereosseletividade (syn:anti > 99:1), obtido com 91% de rendimento. A variação da diastereosseletividade ao longo do tempo foi explicada por um processo de resolução dinâmica, em que o equilíbrio diastereomérico finalmente determina o isômero mais estável. Foram considerados dois caminhos pelos quais a interconversão anti-syn pode ocorrer. O primeiro envolve uma reação retroaldol (caminho **a**, esquema 15).

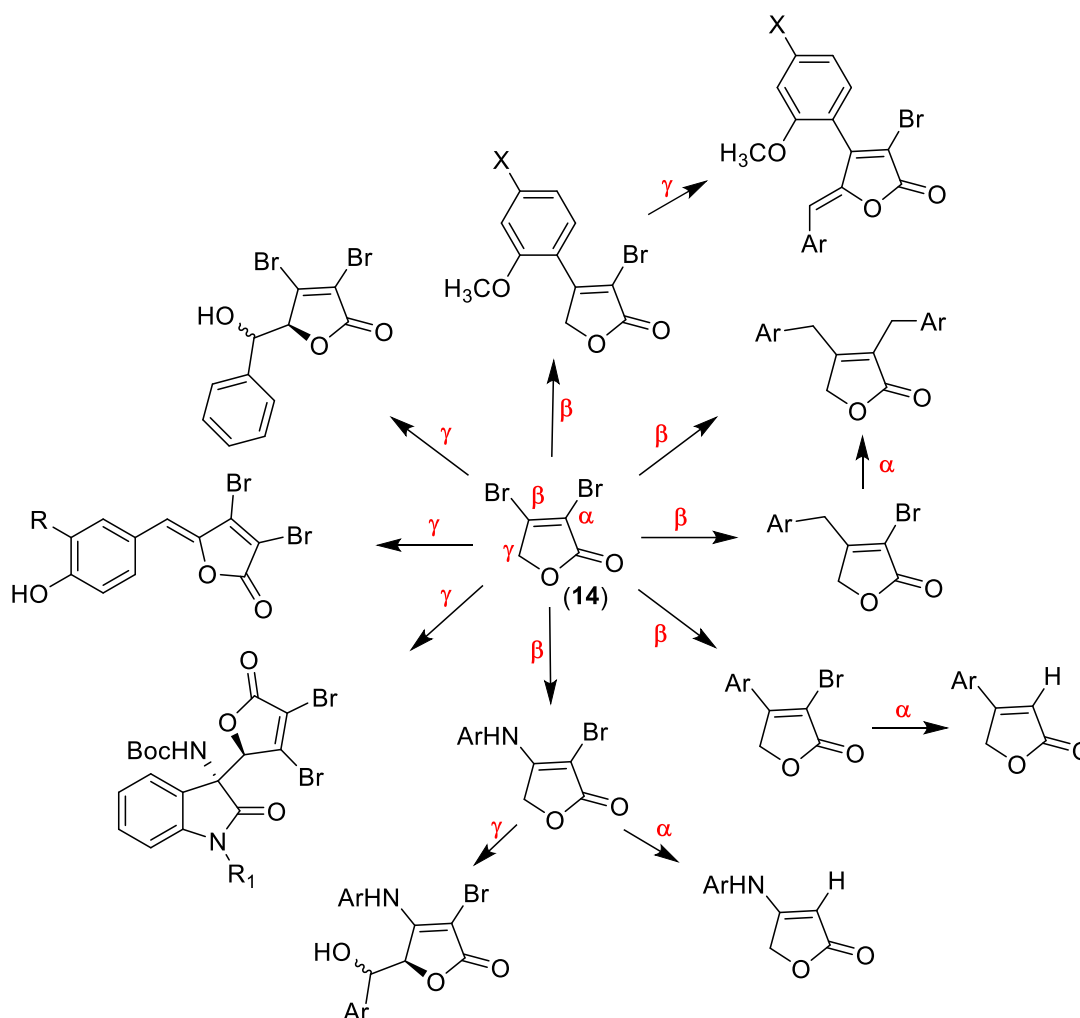


**Esquema 15.** Possíveis caminhos para a Interconversão do homo-aldol.

Alternativamente, o centro estereogênico do butenolídeo pode epimerizar via intervenção do homoenolato F2 (caminho **b**). Dada a alta acidez termodinâmica dos butenolídeos, a captação direta do C5-H é possível, especialmente sob condições básicas. Várias linhas de evidências computacionais também sugerem que a seletividade favorece a formação do isômero syn.

Outra classe importante de compostos bioativos são as cumarinas, que, como os butenolídeos, são heterociclos oxigenados. O núcleo básico de cumarinas pode ser usado como um bloco de construção para desenvolver moléculas hibridizadas com a furanona, e gerar novas estruturas polifuncionais.

Os trabalhos apresentados evidenciam o potencial da reatividade da 3,4-dibromo-2(5*H*)-furanona como bloco estrutural para a geração de syntons de maior complexidade estrutural (figura 4).

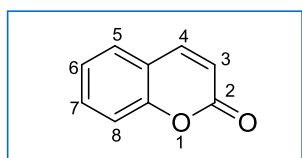


**Figura 4.** Reatividade da 3,4-dibromo-2(5*H*)-furanona **14**.

Os desafios próprios a estas transformações, como substituições nucleofílicas em posição  $\beta$ , a inexistência de estudos de reatividade simultânea nas posições  $\beta$  e  $\gamma$ , e a geração de estruturas híbridas com outros heterociclos como as cumarinas, serviram como estímulo para desenvolvimento de novas metodologias e estruturas inéditas que serão apresentados.

## 1.2. As Cumarinas

As cumarinas são uma classe de compostos orgânicos de origem natural ou sintética, cuja estrutura é caracterizada por um sistema aromático e um grupo lactônico. A primeira cumarina de origem natural foi isolada por Vogel no ano de 1820, da fava tonka, cujo nome comum no Caribe é cumaru, que deu seu nome a esta família de compostos [38, 39]. Este tipo de fava é designado no sistema binomial como *Coumarona Odorata Aube* (também conhecido *dipteryx odorata Willd*). A estrutura química é referida pela IUPAC como *2H-cromen-2-ona* (figura 5).



[2H-1-benzopyran-2-ona ou 2H-chromen-2-ona](#)



(fonte: [http://www.da-academy.org/dagardens\\_tonkabean2.html](http://www.da-academy.org/dagardens_tonkabean2.html))

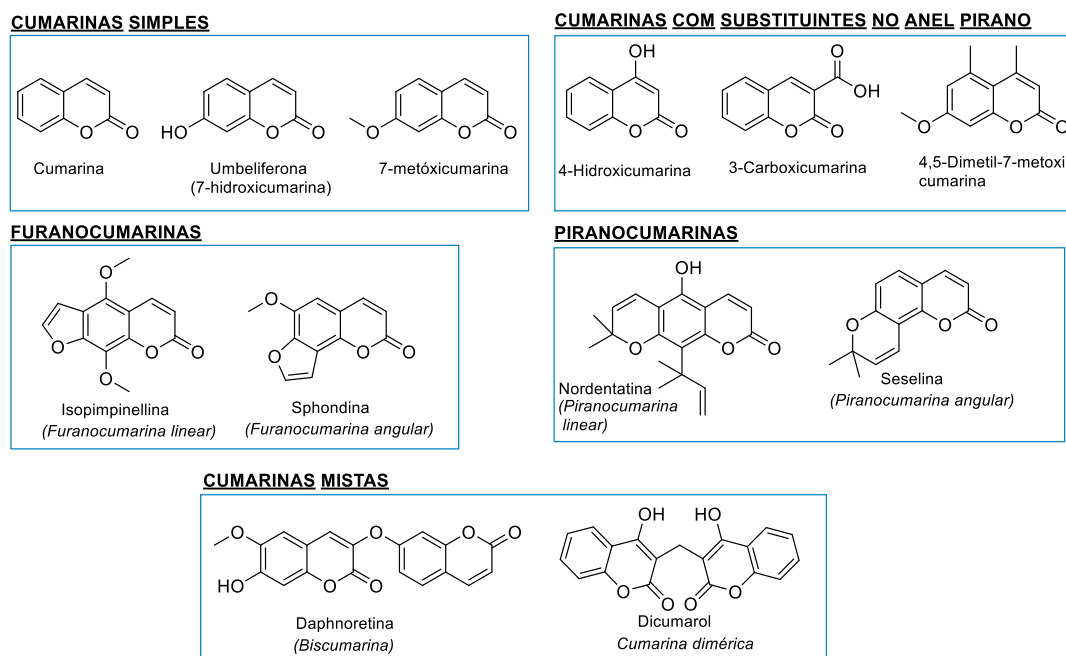
**Figura 5.** *2H-1-benzopyran-2-ona* e *Coumarona Odorata Aube* e fava tonka.

As cumarinas ocorrem naturalmente em plantas e microrganismos e, atualmente, mais de 1.300 derivados já foram identificados de mais de 800 espécies. As cumarinas na natureza podem ser encontradas em raízes, folhas, flores ou frutos de diferentes famílias de Angiospermas, como Apiaceae, Rutaceae, Asteraceae, Umbelliferae, entre outros [40, 41]. As cumarinas são geralmente solúveis em solventes orgânicos e álcoois. São lactonas que em meio alcalino sofrem hidrólise com formação de sal e a solubilização dos mesmos. Eles podem ser novamente ciclizadas para fechar o anel pirona sob condições ácidas. Apresentam um espectro ultravioleta (UV) característico, que é fortemente influenciado pelos substituintes. Podem fluorescer com colorações de luz UV entre azul, amarelo ou roxo [42].

### 1.2.1. Classificação química das cumarinas.

A cumarina, por ser o esqueleto básico de todos os outros derivados, é considerada quimicamente como a fusão dos anéis benzeno e 1,2-pirona (primeiro átomo numerado do ciclo é o oxigênio do anel) e podem ser

classificadas como segue: cumarinas simples, furanocumarinas, piranocumarinas, cumarinas com substituintes no anel pirona e cumarinas mistas (figura 6) [43, 44]. As cumarinas simples compreendem os derivados da cumarina contendo substituintes hidroxila, alcóxilo, alquila, bem como as formas glicosídicas. A oxigenação ocorre em uma ou mais das seis posições do núcleo da cumarina. Exceto em casos raros, todas as cumarinas naturais tem grupos hidroxilados no carbono C7. Esses grupos podem estar metilados ou com ligação glicosídica. Grupos isoprenoides são comuns a muitas cumarinas naturais, sejam elas simples ou ligadas a anéis furanos ou piranos. As furanocumarinas consistem de um anel furano (anel de 5 membros) condensado ao núcleo cumarínico, e se subdividem em lineares e angulares com substituintes ligados às posições dos demais anéis benzenóides (C5, C6, C7 e C8). As piranocumarinas são análogas às furanocumarinas, porém com anel pirano (6 membros). Também existem cumarinas com substituintes no anel pirona, na posição C3 e C4. As cumarinas mistas compreendem biscumarinas como a daphnoretina e cumarinas diméricas como o dicumarol [45].



**Figura 6.** Classificação das cumarinas.

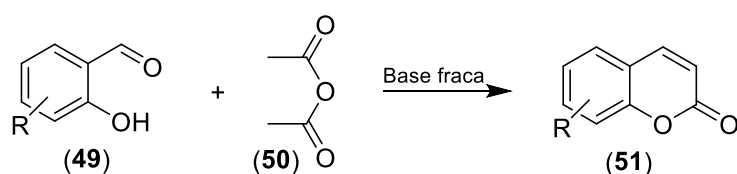
### 1.2.2. Métodos de síntese de cumarinas

A síntese de cumarinas e seus derivados é uma área de permanente interesse devido ao grande número de compostos desta família e o amplo espectro de atividades biológicas que apresentam [46]. Em outros casos, eles são muitas vezes utilizados como intermediários na obtenção de compostos com potencial interesse sintético e farmacológico [47].

Ao longo dos anos, vários processos de síntese têm sido estudados e testados para obter estes derivados. No início, os primeiros métodos tinham muitos passos e geralmente rendimentos baixos [48, 49]. Hoje as vias sintéticas mais utilizadas recorrem a reações de condensação de Pechmann [50], Perkin [51], Knoevenagel onde salicilaldeídos são reagidos com o ácido de Meldrum, ácido malêico, éster malônico, éster cianoacético [52], de Reformatsky [53] ou Wittig [54], a partir de fenóis convenientemente substituídos.

#### 1.2.2.1. Reação de Perkin

Em 1868, Perkin reportou a síntese de cumarinas **52** pela reação de sais de sódio de salicilaldeído com anidrido acético [55]. A reação de Perkin fornece um método útil de síntese de ácidos cinâmicos e envolve a condensação de aldeídos aromáticos **50** com anidrido acético **51** na presença de uma base fraca como acetato de sódio ou potássio ou trietilamina [56] (esquema 16).



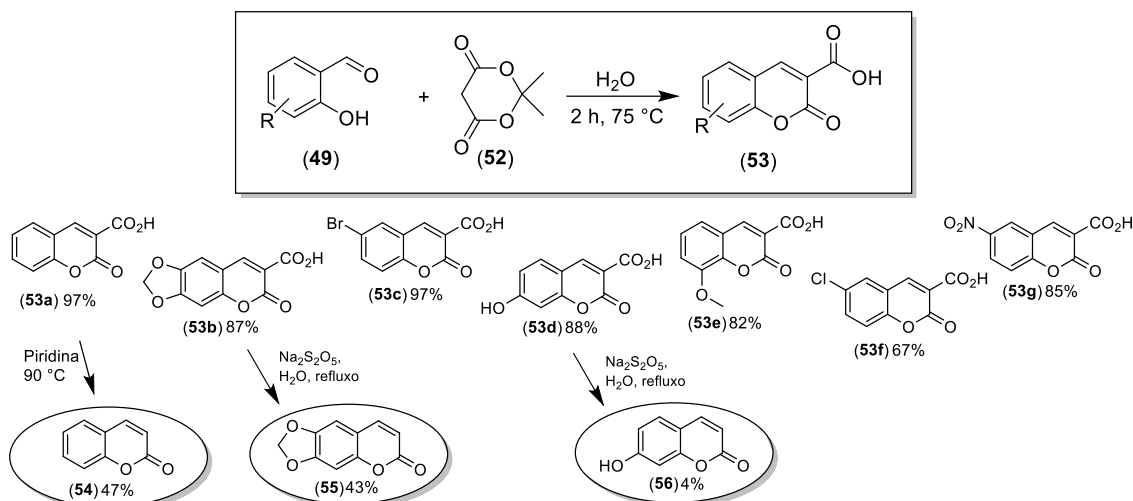
**Esquema 16.** Síntese de cumarina pela reação de Perkin.

---

#### 1.2.2.2. Condensação de Knoevenagel

Em 2015, Cunha e outros publicaram uma otimização do método de síntese de uma etapa de ácidos cumarino-3-carboxílicos **53** desenvolvido por Maggi e reportado no ano 2001 [52, 53]. Na otimização foi possível a síntese das cumarinas em tempos menores e rendimentos comparáveis. O método emprega

água como solvente e tem como reagentes salicilaldeídos **49** e ácido de Meldrum **52**. A reatividade especial do ácido de *Meldrum* propicia condições reacionais brandas e o emprego de água como solvente, e não necessita catalisador, solvente orgânico ou outros aditivos (esquema 17).



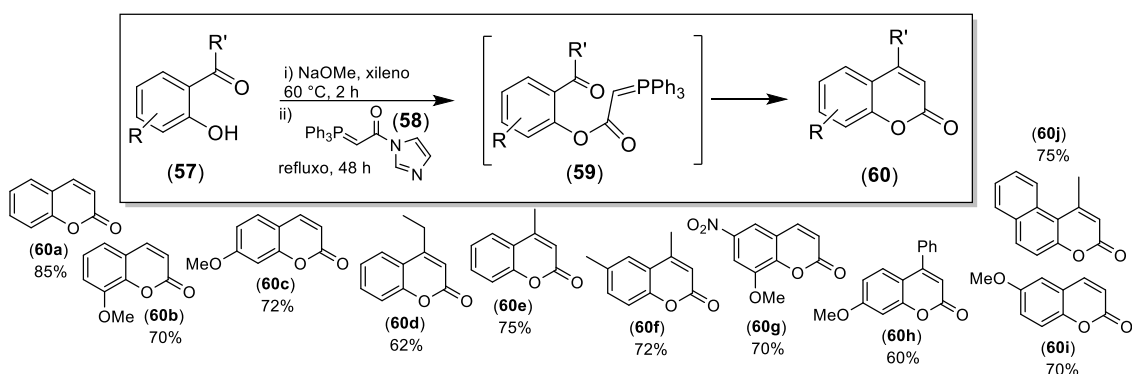
**Esquema 17.** Síntese de cumarinas pela condensação de Knoevenagel.

Posteriormente os ácidos **53a**, **53b** e **53d** foram submetidos à reação de descarboxilação para a síntese total de três cumarinas naturais: o heterociclo mais simples da família, que recebe o próprio nome de cumarina **54**, e os derivados oxigenados aipina **55** e umbeliferona **56**.

### 1.2.2.3 Reação de Wittig

Em 2009, Upadhyay e seus colaboradores desenvolveram uma síntese *one-pot* de ciclização intramolecular de Wittig [54], a partir de compostos fenólicos contendo um grupo *orto*-acílico **57** e trifenil( $\alpha$ -carboximetileno)fosforano imidazol **58** para obter cumarinas substituídas **60**.

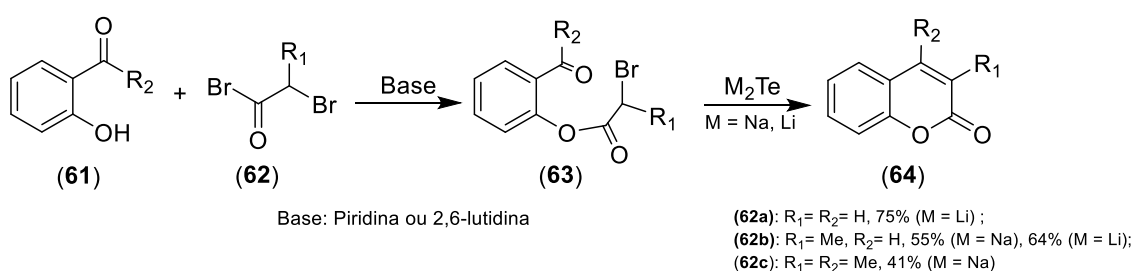
Assim, o composto hidróxi-carbonil **57** foi primeiro aquecido com NaOMe em xileno a 60 °C durante 2 h, e depois reagiu com ilídeo **58** sob condições de refluxo para proporcionar fosforanos **59** que foram submetidos a ciclização de Wittig intramolecular para fornecer as cumarinas **60** desejadas, com bons rendimentos (esquema 18).



**Esquema 18.** Síntese de cumarinas pela reação de Wittig.

#### 1.2.2.4 Reação de Reformatsky

Dittmer e outros conseguiram a ciclização desencadeada pelo telureto de sódio, do bromoacetato de salicilaldeído **61** para formar o anel cumarínico **64** pela reação de Reformatsky modificada [55]. A ciclização ocorre pela formação de um enolato éster fenólico. O enolato ataca o grupo carbonilo acontecendo a ciclização, a qual pode competir com a eliminação do íon fenolato para produzir um ceteno (esquema 19).

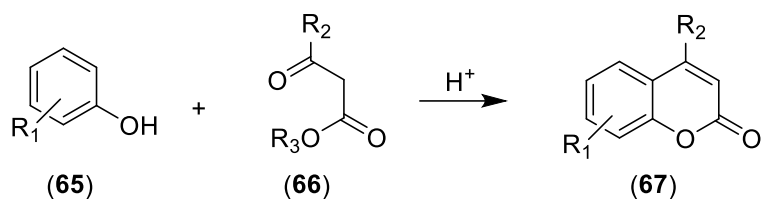


**Esquema 19.** Síntese de cumarinas pela reação de Reformatsky.

#### 1.2.2.5. Reação de von Pechmann

A condensação de Pechmann foi descoberta em 1883 por Hans von Pechmann e é o método mais comum para a síntese de 4-alquil(aril)cumarinas **67** [56]. A típica condensação de Pechmann é a reação de um fenol **65** e um éster/ácido

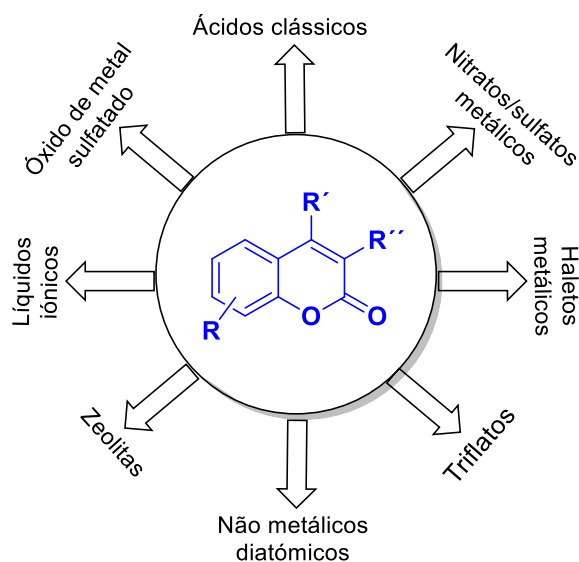
carboxílico que contém um grupo  $\beta$ -dicarbonílico **66**, na presença de um catalisador ácido (esquema 20).



**Esquema 20.** Reação de condensação de Pechmann.

A reação também é conhecida com o nome de Pechmann-Duisberg quando ésteres acetoacéticos são utilizados; esta reação é de particular interesse por que é um método para obter uma série importante de compostos heterocíclicos oxigenados [57].

Ao passar dos anos, vários processos de síntese foram estudados e testados para a obtenção de cumarinas (figura 7) através da condensação de Pechmann.



**Figura 7.** Tipos de catalisadores utilizados na condensação de Pechmann para síntese de cumarinas.

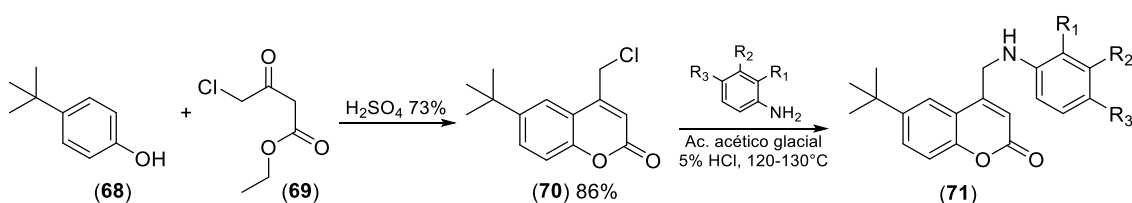


A figura 7 apresenta os diferentes tipos de catalisadores relatados por vários investigadores para sintetizar derivados de cumarinas e alguns exemplos representativos são descritos:

#### 1.2.2.5.1. Condensação catalisada por ácidos clássicos

Várias preparações são conhecidas desde 1883 para a síntese do núcleo de cumarina e os seus derivados utilizando um catalisador ácido tal como H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [58], HCl [59], HF [60], P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [61], POCl<sub>3</sub> [62], ácido fosfórico [63] ou ácido trifluoroacético [64]. A desvantagem de todos os catalisadores é que, a quantidade de catalisador é muito alta, o ácido e os resíduos são gerados durante a reação, que eventualmente leva à poluição ambiental.

Apesar desta metodologia ser a mais antiga, ainda continua em vigor e é de grande interesse para sintetizar cumarinas. Em 2014 Kumar mostrou a reação de 4-(tert-butil)fenol **68** e 4-cloroacetoacetato de etila **69** com a ajuda de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (73%) para obter 4-clorometil-6-t-butil-2H-1-benzopiran-2-ona **70** (86%). Além disso, a cumarina **70** foi usada para formar novos derivados, pela reação com anilinas, que depois foram avaliadas para conhecer a atividade antibacteriana e antifúngica (esquema 21) [65].

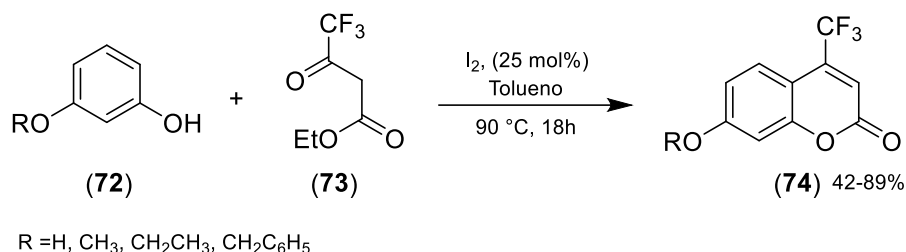


**Esquema 21.** Condensação de 4-(tert-butil)fenol e 4-cloroacetoacetato de etila.

#### 1.2.2.5.2. Condensação catalisada por compostos não metálicos diatômicos

Quando as cumarinas contêm um grupo retirador de elétrons, como o trifluorometila na posição 4, e um grupo de doador de elétrons, como o alcoxila, na posição 7, são altamente fluorescentes. Com esse cenário, De Grote e colaboradores [66] investigaram o uso de iodo molecular como catalisador para a síntese de uma série de 7-alcóxi-4-trifluorometilcumarinas **74** a partir de

derivados do resorcinol **72** com 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila **73**, via reação de Pechmann na presença de um solvente não polar (esquema 22). As 7-alcoxi-4-trifluorometilcumarinas são utilizadas em ensaios fluorométricos de enzimas e para produzir corantes laser.

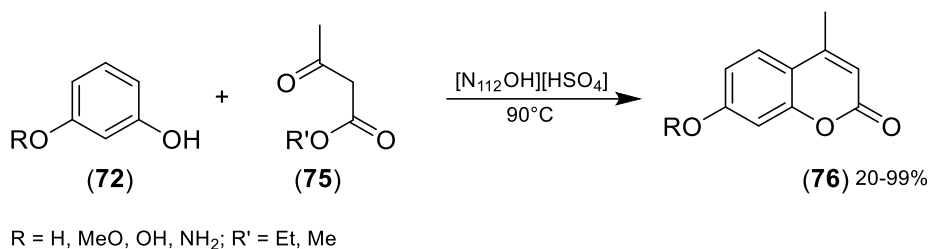


**Esquema 22.** Obtenção de cumarinas catalisada por iodo molecular.

### 1.2.2.5.3. Condensação catalisada por líquidos iônicos

Os líquidos iônicos (**LI**) são sais orgânicos com pontos de fusão abaixo ou perto da temperatura ambiente. Eles compreendem um cátion, geralmente de natureza orgânica, e um íon de natureza orgânica ou inorgânica. Por convenção, são incluídos nesta definição aqueles com a natureza do líquido abaixo de 100 °C. Como líquidos eles têm propriedades únicas, incluindo pressão de vapor muito baixa, boa estabilidade térmica, densidade de íons de alta e elevada condutividade iônica. Esta combinação única de propriedades despertou o interesse de muitos pesquisadores. Propriedades básicas de LIs foram estudadas em diversos campos [67].

O líquido iônico colônio, conhecido com o nome técnico de hidrogênio-sulfato de N,N'-dimetilaminoetanol ( $[N_{112}OH][HSO_4]$ ) [68] foi relatado como um catalisador eficiente e reutilizável (6 vezes sem perder sua atividade catalítica) no sistema modelo que contém resorcinol **72** e acetoacetato de etila (metila) **75** (proporção molar: 1: 1.1, a razão molar líquida iônica: 1), na ausência de solvente e aquecido à 90°C (esquema 23). Do estudo verificou-se que, o aumento da acidez e a introdução de um grupo hidroxilo no cátion beneficiou a existência do tautômero ceto do acetoacetato de etila, que conduz então ao excelente desempenho de ( $[N_{112}OH][HSO_4]$ ).

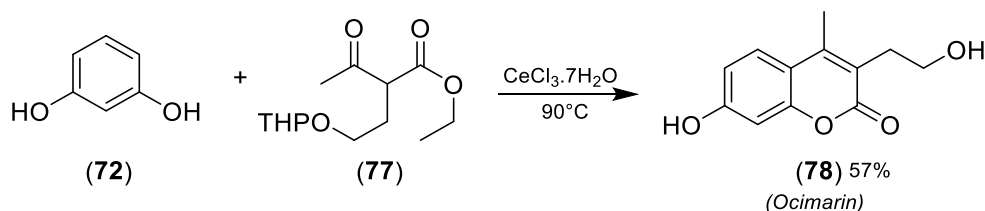


**Esquema 23.** Obtenção de cumarinas catalisada pelo líquido iônico [N<sub>112</sub>OH][HSO<sub>4</sub>].

---

#### 1.2.2.5.4. Condensação catalisada por haletos metálicos

Yang e seu grupo [69] relataram uma abordagem fácil para a primeira síntese da cumarina *Ocimarin* **78**, empregando cloreto de cério (III) heptaidratado para catalisar a condensação do resorcinol **72** e o β-ceto éster **77**, em condições livre de solvente e aquecido a 90°C (esquema 24).



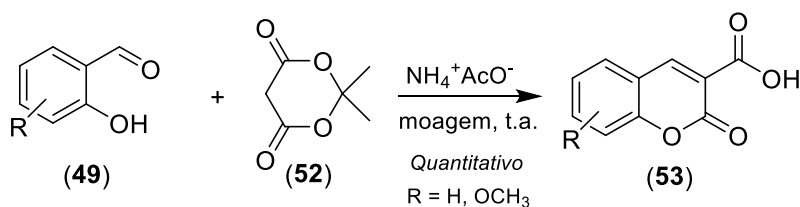
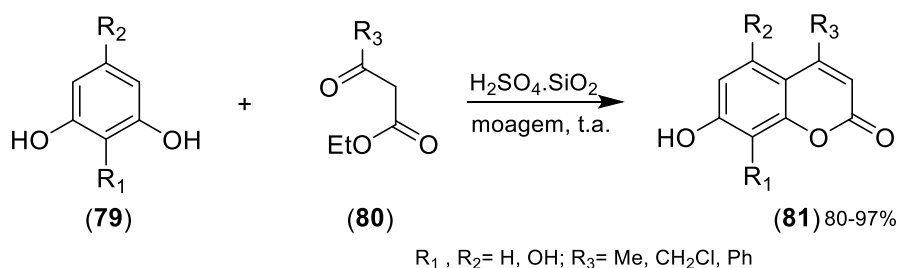
**Esquema 24.** Obtenção do Ocimarin catalisada por cloreto de cério (III) heptaidratado.

---

#### 1.2.2.5.5. Condensação catalisada por óxido de metal sulfatado

Ácido sulfúrico suportado em sílica (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.SiO<sub>2</sub>) provou ser um catalisador eficiente para a síntese de 2*H*-cromen-2-onas **81** mediante moagem de fenóis substituídos **79** e diferentes β-cetoésteres **80** à temperatura ambiente sob condição isenta de solvente durante 10-20 min (esquema 25). O catalisador ácido suportado catalisa a reação eficientemente quando são utilizados 100 mg de catalisador por cada mol de fenóis. O catalisador ácido teve boa atividade durante três corridas [70a]. É importante destacar o emprego de moagem manual

nessa síntese. Scott e colaboradores conseguiram a síntese de 3-carboxicumarinas **53**, um exemplo de condensação de Knoevenagel, utilizando os equipamentos mais simples para a mecanoquímica: almofariz e pistilo. O rendimento é quantitativo e a reação em fase sólida tem como catalisador o acetato de amônio, que é removido apenas pela lavagem com água [70b].



**Esquema 25.** Obtenção de cumarinas por moagem.

Para tornar os procedimentos que empregam moagem manual mais reproduzíveis, a alternativa é a mecanoquímica com aparelhos destinados a este fim.

### 1.3. Mecanoquímica

A reação mecanoquímica é definida como: uma reação química que é induzida pela absorção direta de energia mecânica. A mecanoquímica baseia-se na utilização de energia mecânica transformada em energia cinética, que promove quebra e formação de ligações, devido à alta pressão e aumento da temperatura pelo atrito, na ausência de solvente [70c]. A energia mecânica pode ser transmitida ao sistema por diferentes modos de ação mecânica (isto é, impacto, compressão, cisalhamento, moagem) [70c]. O início histórico da mecanoquímica encontra suas raízes nas tecnologias primitivas da idade da Pedra (por exemplo, para processar materiais de construção como argila ou moagem de sementes e trigo). Dentro desse contexto, um equipamento sinônimo de alquimia e da

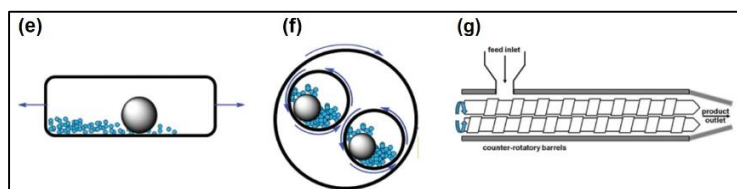
mecanoquímica moderna que apareceu consistentemente ao longo da história da humanidade é o almofariz e o pistilo. De acordo com Takacs [70d], que descreveu o desenvolvimento cronológico da mecanoquímica, um dos primeiros registros escritos de uma reação mecânicoquímica data de 315 aC no livro *De Lapidibus* (em pedras), de Teofrasto de Eresus.

A moagem manual (grinding) utiliza o almofariz e o pistilo e, apesar de seguir o mesmo princípio de ativação mecânica, é simples e não se pode mensurar a energia fornecida ao sistema, pois este fator depende da força física do indivíduo que utiliza o pistilo. Os avanços da mecanoquímica estão diretamente ligados ao desenvolvimento de novos equipamentos de moagem (milling) onde se pode ter controle da energia envolvida nas reações, e assim conseguir reproduzir os resultados. Há momentos em que a adição de uma pequena quantidade de solvente a uma mistura sólida que é sujeita a moagem pode acelerar a reação, e essa variante do método é conhecida como moagem por queda de solvente (solvent-drop grinding - SDG) ou "moagem com líquido auxiliar" (liquid assisted grinding - LAG) [70e].

Atualmente, as reações mecânicoquímicas são conduzidas preferencialmente usando moinhos de esferas automatizados, um tipo básico de moedor, compreendendo um vaso de reação fechado (jarro) carregado com rolamentos de esferas. Eles desempenham uma função semelhante à moagem com um almofariz e pilão, mas de maneira reproduzível. Além disso, a automação mecânica, ao contrário da moagem manual, permite tempos de reação mais longos (isto é, várias horas) que são às vezes necessárias para atingir tamanhos de partículas muito pequenos e amorfização dos reagentes [70c,70f]. Existem dois tipos principais de moinhos de bolas: moinhos de agitação ou vibração (milling mixer - MM) e moinhos planetários (planetary milling - PM) (figura 8b e c, respectivamente). Além do fresamento de esferas, a extrusão com parafuso duplo (twin-screw extrusion, TSE) é uma adição recente à família de ferramentas mecanoquímicas (figura 8).



Imagens de (a) almofariz e pilão, (b) moinho de agitação, (c) moinho planetário e (d) extrusora de parafuso duplo.



Representação esquemática que ilustra o modo de movimento da seção transversal de um (a) moinho de agitação e (b) moinho planetário e (c) extrusora de parafuso duplo.

**Figura 8.** Imagens e representação esquemática dos instrumentos utilizados em mecanoquímica. Reproduzido da referência 70c.

Nos moinhos agitadores, o frasco de reação é rapidamente oscilado de um lado para o outro, fazendo com que o rolamento de esferas corra e triture os reagentes (figura 8e). Por outro lado, em moinhos planetários, os vasos de reação são girados em alta velocidade, na direção oposta a rotação principal “roda solar” (assim, o termo planetário), que resulta nas esferas moendo os sólidos dentro dos frascos (figura 8f).

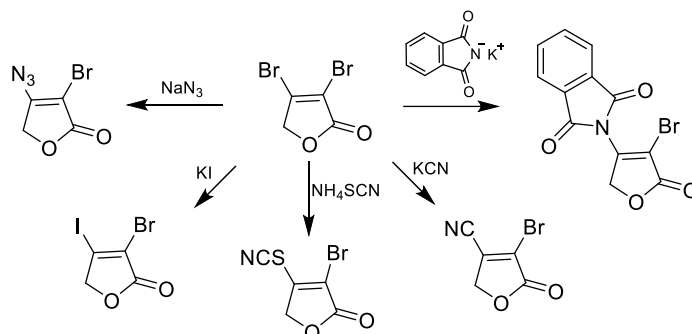
Os meios de moagem (isto é, as esferas e os frascos), podem ser fabricados em uma variedade de materiais, como aço inoxidável, carbeto de tungstênio, zircônia, Teflon etc. Como os meios de moagem variam em densidade e dureza, são um meio direto de controlar a entrada de energia e, portanto, a reatividade [70c]. Outro método para controlar uma reação de moagem é alterando a frequência vibracional operacional ou a velocidade de rotação dos moinhos. Isso permite que a entrada de energia no sistema de reação seja controlada, permitindo a manipulação e reprodutibilidade ótima nas condições de reação. O ajuste da frequência ou velocidade do processo de moagem afeta diretamente o movimento das esferas, que por sua vez influenciam a cinética da reação e os resultados.

Em alguns casos, a adição de auxiliares de moagem inerte (por exemplo, sais de NaCl), pode ser usada como um meio de " diluir " a ação mecânicoquímica e influenciar a cinética da reação. Esses auxiliares de moagem às vezes são adicionados em quantidades estequiométricas (1 a 5 equivalentes) para ajudar na decomposição de aglomerados. Isto é particularmente útil na prevenção da formação de misturas de reação pegajosa ou viscosa que podem impedir o movimento adequado das esferas durante o processo de moagem. Com a adição do auxiliar de moagem, um ambiente de moagem mais "semelhante a pó" pode ser gerado, melhorando a mistura geral e a homogeneidade dos reagentes e, portanto, promovendo a reatividade [70c,70f].

A síntese via mecanoquímica pode envolver a formação de ligações carbono-carbono, carbono-heteroátomo ou ainda a coordenação com metais. Diversas reações têm sido realizadas: oxidação, redução, condensação (Knoevenagel), acoplamentos cruzados (Sonogashira, Suzuki-Miyaura), reações de Wittig, de Morita-Baylis-Hillman, de Bingel, sínteses de enolatos, de ésteres, de carbonatos dialquílicos, de hidrazonas, e de amino ésteres insaturados, dentre outras [70c,70g].

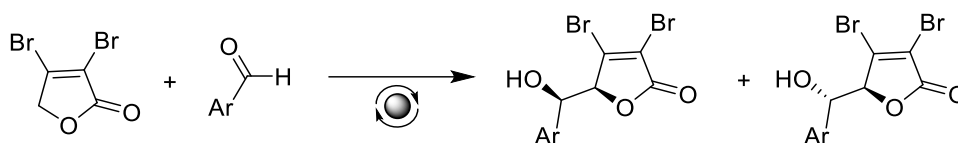
## 2. Objetivos

I) Avaliar a reatividade da furanona **14** frente a diferentes nucleófilos.



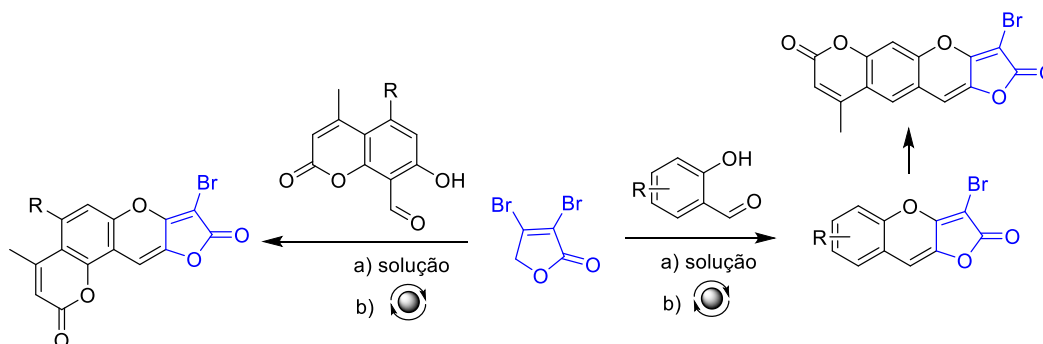
**Figura 9.** A furanona frente a distintos nucleófilos.

II) Estudar o comportamento da furanona **14** na obtenção de homo-aldóis via síntese mecanoquímica.



**Figura 10.** Homo-aldóis via síntese mecanoquímica.

III). Expandir a metodologia de síntese em solução de furobenzopiranonas para produzir uma biblioteca de compostos, incluído alguns híbridos de cumarinas.



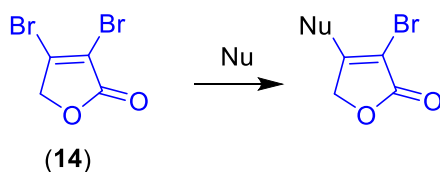
**Figura 11.** Furobenzopiranonas via síntese mecanoquímica.



### 3. Resultados e Discussão

Desde sua criação o Grupo de Pesquisa em Síntese Química e Bioatividade Molecular (GPSQ) tem como filosofia o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, encontrar novas reações e melhorar os métodos existentes. Outra motivação é encontrar substratos mais adequados e econômicos para uso no desenho de moléculas novas ou existentes em literatura.

Como parte dos esforços contínuos no desenho e a implementação de novas vias de síntese, ou modificação das ferramentas existentes que permitem obter rápida e eficazmente heterociclos a partir de substâncias de fácil acesso, destaca-se o estudo de reatividade da furanona e o ácido mucobromico feito em 2010 por Oliveira em sua dissertação de mestrado [71]. Neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia para a obtenção de tetronamidas, onde o butenolídeo foi empregado como eletrófilo (esquema 13) [28]. Estes resultados mostraram que a furanona pode ser transformada mediante a substituição de bromo por outro tipo de substituintes nucleofílicos (figura 12).



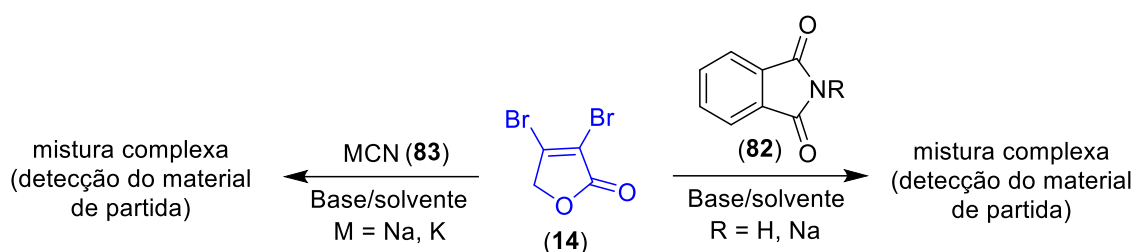
**Figura 12.** Transformação da furanona **14** por substituição nucleofílica.

---

#### 3.1 Estudo da reatividade da furanona frente à nucleófilos.

Inicialmente a furanona **14** foi preparada utilizando o método reportado na literatura, com algumas modificações feitas em nosso grupo de pesquisa [71]. A primeira tentativa de transformação da posição  $\beta$  do butenolídeo **14** com nucleófilos não testado até agora foi realizada com 1.5 equivalentes da ftalimida **82** na presença de  $K_2CO_3$  em acetonitrila, a temperatura ambiente. Após de 24 horas da reação, análise por CCD não mostrou transformação de **14**. O meio reacional foi aquecido sob refluxo e depois de 72 h a reação não transcorreu, obtendo uma mistura complexa e detecção do material de partida (esquema 26). A substituição da ftalimida por ftalimida de potássio (melhor caráter nucleofílico),

da acetonitrila por DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, metanol e do K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> por KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NBr, não foram benéficas (Tabela 1). Numa tentativa inicial via mecanoquímica, os reagentes foram recuperados.



**Esquema 26.** Reação de **14** com ftalimida.

Uma possível explicação para a não formação do aduto de Michael pode ser atribuída à repulsão do nucleófilo com a nuvem eletrônica dos átomos de bromo de **14**.

**Tabela 1.** Condições testadas para a reação do butenolídeo **14** com ftalimida **82**.

Entrada	R	Solvente	Temperatura (Condição)	Tempo	Resultado*
1	H	CH <sub>3</sub> CN	Ambiente-refluxo (K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	72 h	M. C.
2	H	CH <sub>3</sub> CN	Refluxo (KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	7 h	M. C.
3	K	DMF	Ambiente (Bu <sub>4</sub> NBr)	72 h	M. C.
4	K	Metanol	Ambiente-refluxo	72 h	M. C.
5	K	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Ambiente- refluxo	4 h	M. C.
6	K	-----	mecanoquímica	1 h	R. R.

\* **M. C.:** Mistura complexa e detecção do material de partida. **R.R.:** Recuperação reagentes

Uma possível explicação para a não formação do aduto de Michael pode ser atribuída à repulsão do nucleófilo com a nuvem eletrônica dos átomos de bromo de **14**.

Posteriormente, na busca de novos nucleófilos que pudessem reagir com a furanona **14**, foram utilizados sais de cianeto **83** [72]. A reação inicial foi realizada com cianeto de sódio em acetona a temperatura ambiente. Depois de 72 horas,

análise por CCD somente mostrou os reagentes (tabela 2). O resultado da reação com KCN e solventes como DMSO e acetonitrila na temperatura ambiente ou sob refluxo foram frustrantes.

**Tabela 2.** Condições testadas para a reação do butenólídeo **14** com sais de cianeto **82**.

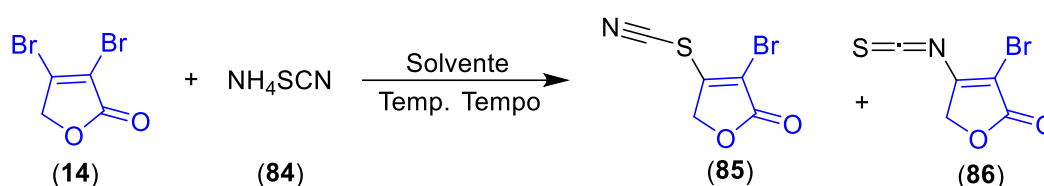
Entrada	M	Solvente	Temperatura (Condição)	Tempo	Resultado*
1	Na	Acetona	Ambiente	72 h	M. C.
2	Na	DMSO (2,41 mL/mol furanona)	Ambiente	24 h	M. C.
3	Na	DMSO (6,04 mL/mol furanona)	Ambiente	24 h	M. C.
4	K	MeCN	Ambiente	9 h	M. C.
5	K	MeCN	Refluxo	9 h	M. C.

\* **N. T.** = Não Transcorreu. Mistura complexa e detecção do material de partida.

Uma terceira alternativa para substituição na posição beta ( $\beta$ ) do butenólídeo é a incorporação do grupo tiocianato. Os tiocianatos são bem conhecidos na área da química dos organossulfurados e amplamente utilizados como intermediários chave em várias transformações orgânicas. Os tiocianatos podem ser transformados em muitos outros compostos organossulfurados, como tioéteres [73], dissulfatos [74], fosfonotioatos [75] e outros. Além disso, os tiocianatos podem ser considerados como fontes menos tóxicas de cianeto, fornecendo assim um método complementar para a construção da ligação C-CN [76]. O duplo papel dos tiocianatos (eletrófilo de enxofre e nucleófilo nitrílico) oferece uma plataforma para a construção de diversos compostos heterocíclicos [77].

A tentativa de reação de butenólídeo foi realizada, em acetonitrila, com 1 equivalente de tiocianato de amônio a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e após de 4 dias ainda era possível detectar **14**. Com a adição de mais um equivalente a reação terminou em 8 dias. O produto foi obtido em 50% de rendimento. Logo, para diminuir o tempo, a reação foi aquecida a 65 °C, depois de 3 dias foi necessário adicionar 1 equivalente de tiocianato de amônio e, após de 24 horas, a furanona foi consumida obtendo uma mistura complexa. Este fato mostra que a furanona sofre degradação por aquecimento por longos períodos. Para resolver este problema o tempo foi diminuído

repetindo a reação. Depois de 4 horas o produto foi obtido em 28% de rendimento (esquema 27). Substituindo a acetonitrila por acetona, temperatura ambiente e utilizando quantidades equimolares dos reagentes, o rendimento aumentou para 47%. Modificando as condições de temperatura e tempo, foi possível otimizar a obtenção do produto. Após 3 horas e 55 °C, foi obtido como um sólido castanho, com 77% de rendimento (tabela 3). O sólido obtido corresponde a uma mistura dos isômeros tiocianato **84** e isotiocianato **85**.



**Esquema 27.** Reação de **14** com tiocianato de amônio.

**Tabela 3.** Condições testadas para a reação do butenolídeo **14** com tiocianato de amônio **84**.

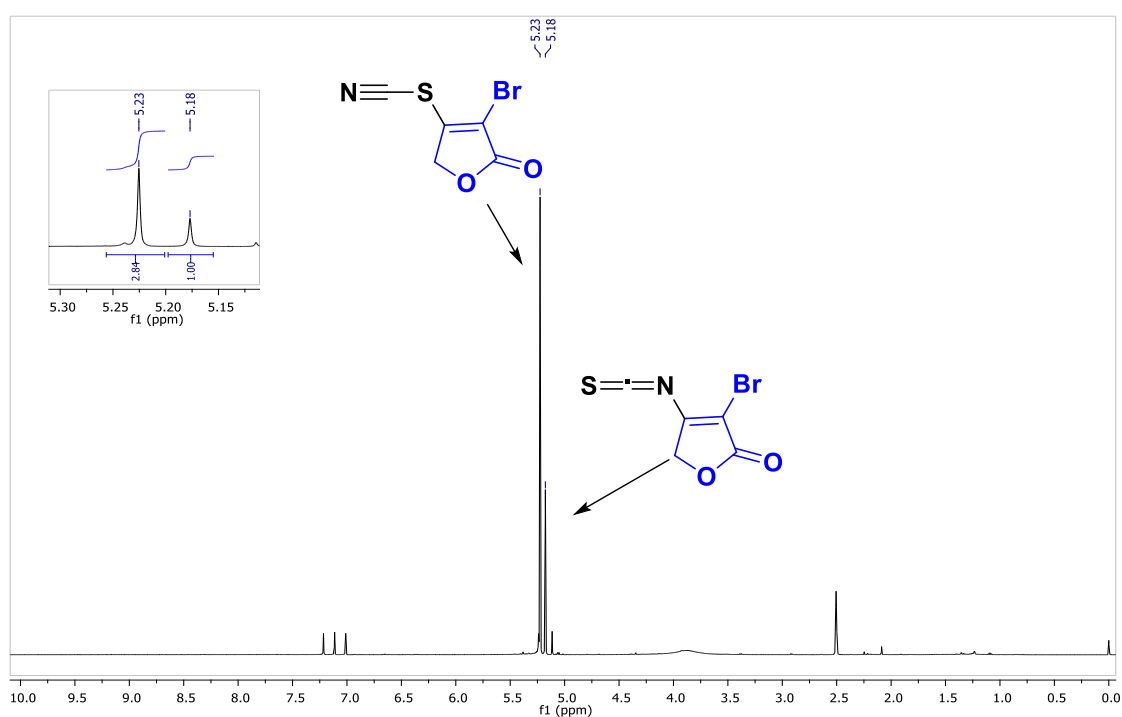
Entrada	Equivalentes dos reagentes 14:84	Solvente	Temperatura (Condição)	Tempo	Rend.
1	1:2	MeCN	Ambiente	8 dias	50 %
2	1:2	MeCN	65 °C	4 dias	M. C.
3	1:2	MeCN	65 °C	2 dias	M. C.
4	1:2	MeCN	65 °C	4 h	28%
5	1:1	Acetona	Ambiente	3 dias	47%
6	1:2	Acetona	55 °C	1 dia	M. C.
7	1:4	Acetona	55 °C	6 h	60%
8	1:4	Acetona	55 °C	3 h	72%
9	1:3	Acetona	55 °C	3 h	<b>77%</b>

**M. C.** = Não Transcorreu. Mistura complexa.

Ao analisar os espectros na região do infravermelho foi possível observar a banda de absorção mais representativa em 2171 cm<sup>-1</sup> referente ao grupo tiocianato (-SCN). Em 1759 cm<sup>-1</sup> aparece a banda de absorção referente a

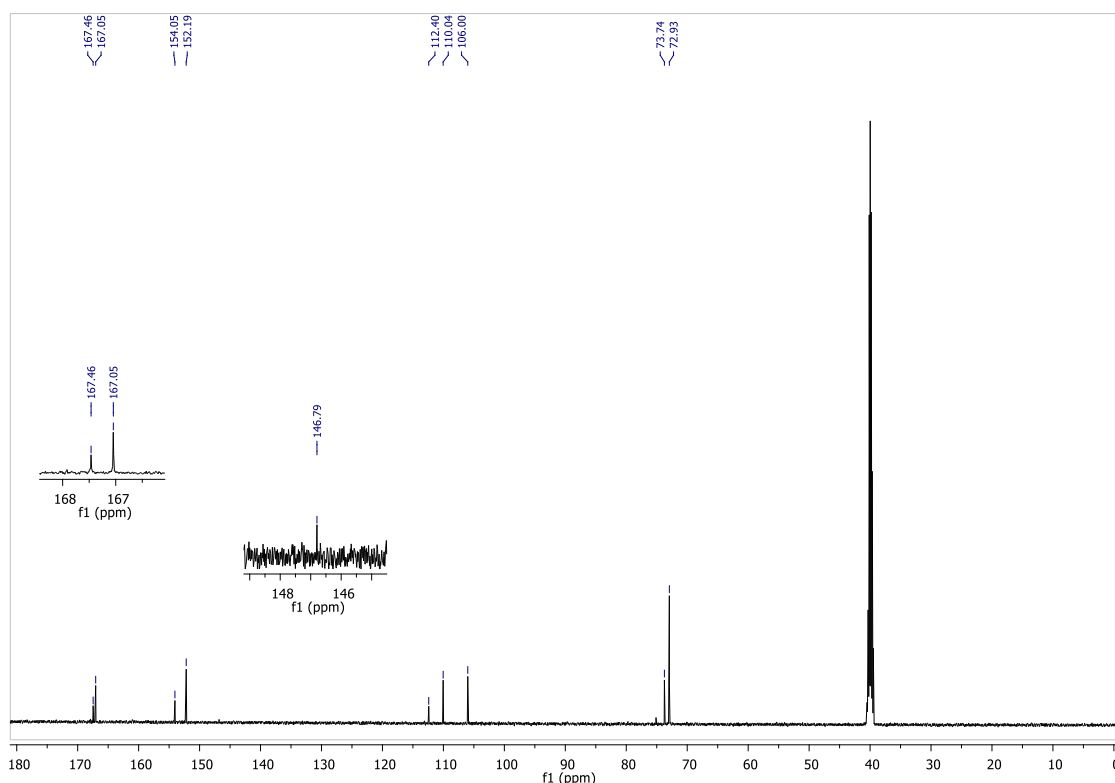
ligações C=O das carbonilas, enquanto que o estiramento da ligação C=C é observada em  $1593\text{ cm}^{-1}$ . Em  $1215\text{ cm}^{-1}$  observa-se a sinal de elongação do grupo C(=O)-O. A ligação C-Br aparece em  $744$  e  $721\text{ cm}^{-1}$ .

Os espectros de RMN de carbono mostraram que o sólido obtido da reação corresponde a uma mistura dos dois isômeros. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , dois sinais representativos são observados em 5,23 e 5,12 ppm, na proporção de **2,84:1,00**. Estes sinais correspondem aos hidrogênios da posição  $\gamma$  dos produtos (figura 10).

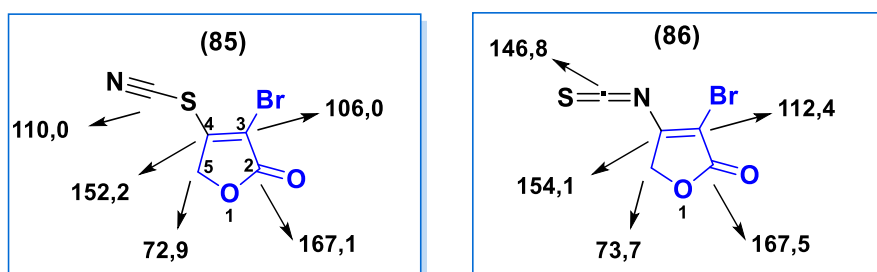


**Figura 13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos isômeros **85** e **86** (500 MHz, DMSO).

No espectro de carbono aparecem cinco sinais principais e quatro sinais pequenos juntos (picos de menor tamanho). O carbono do carboxilato (C2) é observável em 167,1 (167,5) ppm. Os carbonos insaturados apresentam-se em 152,2 (154,1) ppm (C4) e 106,0 (112,4) ppm (C3), respectivamente. Em 110,0 ppm pode ser observado o carbono do grupo tiocianato (-SCN). O carbono alifático (C5) aparece em 72,9 (73,7) ppm. Essa duplicidade nos sinais é atribuída a uma mistura dos isômeros tiocianato e isotiocianato, nos quais o tiocianato está em maior proporção (figura 14, 15) [78].



**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos isômeros **85** e **86** (125 MHz, DMSO).

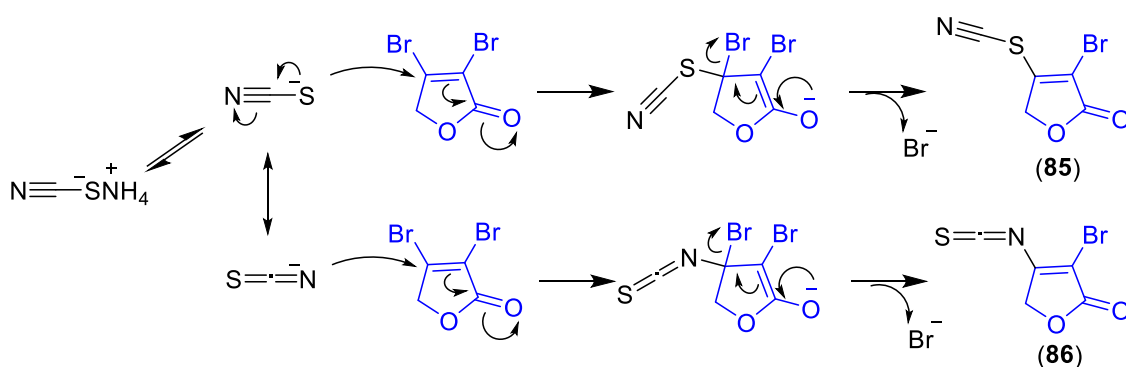


**Figura 15.** Deslocamentos químicos dos carbonos dos isômeros **85** e **86**.

Em 1985 Giffard e Cosseau [78] publicaram um trabalho onde fizeram um estudo comparativo de ressonância magnética multinuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$  de tiocianatos e isotiocianatos orgânicos. Os resultados de RMN de  $^{13}\text{C}$  mostraram que os sinais dos grupos  $-\text{SCN}$  e  $-\text{NCS}$  são bem diferenciados. Sinais do grupo  $-\text{SCN}$  apresentam-se na região 108-112 ppm, enquanto os do  $-\text{NCS}$  aparecem na região 131-137 ppm. Quando o grupo  $-\text{NCS}$  está ligado a grupos retiradores de elétrons o sinal cai para campos menores, acima de 140 ppm [79]. No entanto,

em isotiocianatos, o grupo -NCS não é facilmente detectado devido ao efeito quadrupolar e à baixa intensidade do sinal. Por esta razão, não é possível observar o sinal do carbono exocíclico do isômero minoritário e apenas os quatro átomos de carbono do anel butenolídeo são detectados. No entanto, ao expandir o espectro na faixa de 120-150 ppm, é possível observar um pequeno sinal em 146,8 ppm (figura 14).

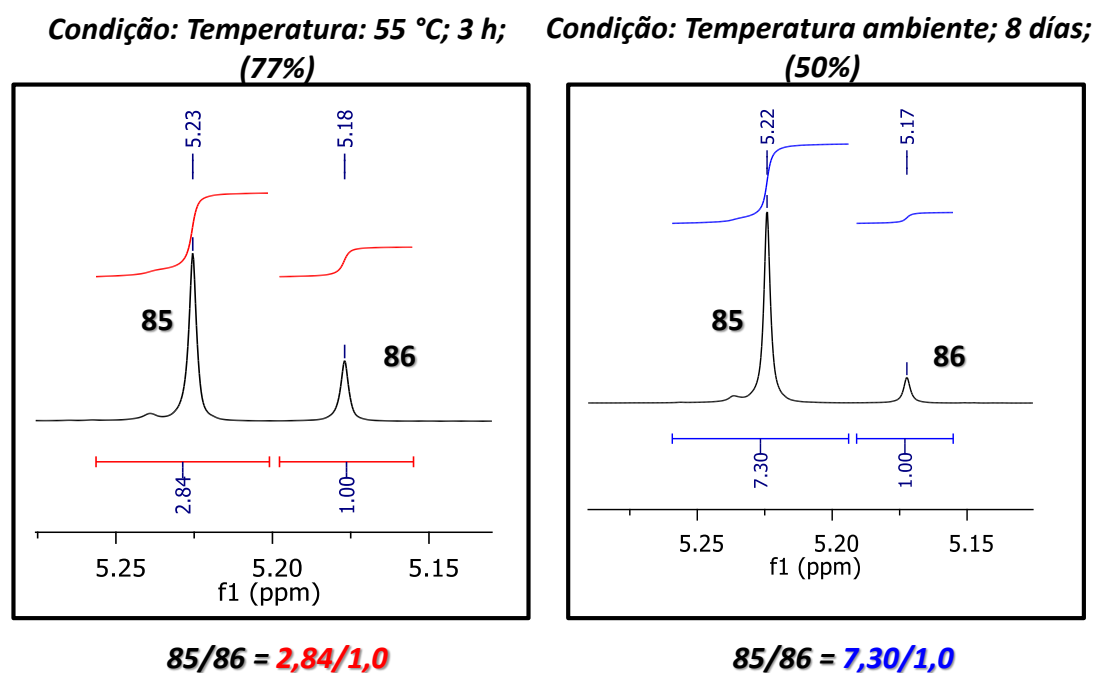
Os produtos são formados em uma reação de substituição nucleofílica, em duas fases sucessivas de adição de Michael e eliminação (figura 16).



**Figura 16.** Proposta de mecanismos para a formação dos isômeros **85** e **86**.

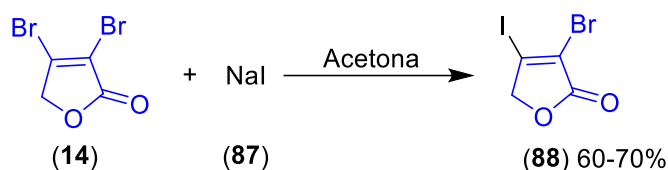
Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das condições reacionais das entradas 1 e 9, é evidente uma mudança drástica na composição da mistura dos dois produtos. Após 8 dias e à temperatura ambiente, foi observada uma seletividade para **85**, sendo assim o produto termodinâmico (figura 17).

Após a confirmação que o solvente ideal era acetona, buscou-se a síntese de outros derivados. O próximo passo foi estudar a incorporação do iodo na posição beta da furanona **14**. A reação de substituição foi realizada, em acetona, com 2.5 equivalentes de iodeto de sódio **87** e mantidos a temperatura ambiente. O acompanhamento por CCD mostrou que depois de uma semana só foi possível detectar **14**



**Figura 17.** Composição relativa dos isômeros dos **85** e **86**.

Repetindo a reação com 1,2 equivalentes de **87** e aquecendo sob refluxo, toda a furanona foi consumida em 30 min e **88** foi obtido, como um sólido amarelo claro, em 60% de rendimento. Fazendo a reação em uma escala 2,3 vezes maior, o desempenho melhorou para 70% (Esquema 28).

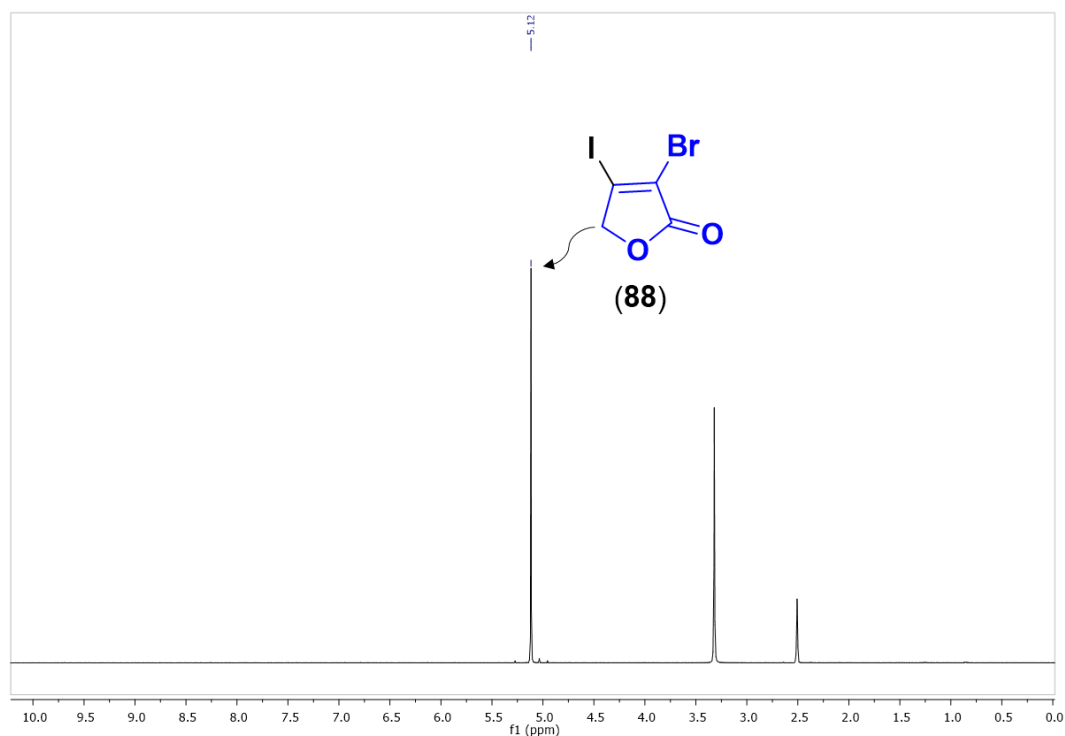


**Esquema 28.** Síntese do produto **88**.

Na caracterização da estrutura por infravermelho é possível observar a banda de absorção de maior intensidade em 1759  $\text{cm}^{-1}$  referente a ligações C=O da carbonila. Em 1604  $\text{cm}^{-1}$  aparece a banda de absorção referente a ligações C=C, enquanto que o estiramento do grupo C(=O)-O é observada em 1215  $\text{cm}^{-1}$ . Em 744 e 721  $\text{cm}^{-1}$  observa-se a sinal da ligação C-Br. A ligação C-I aparece em

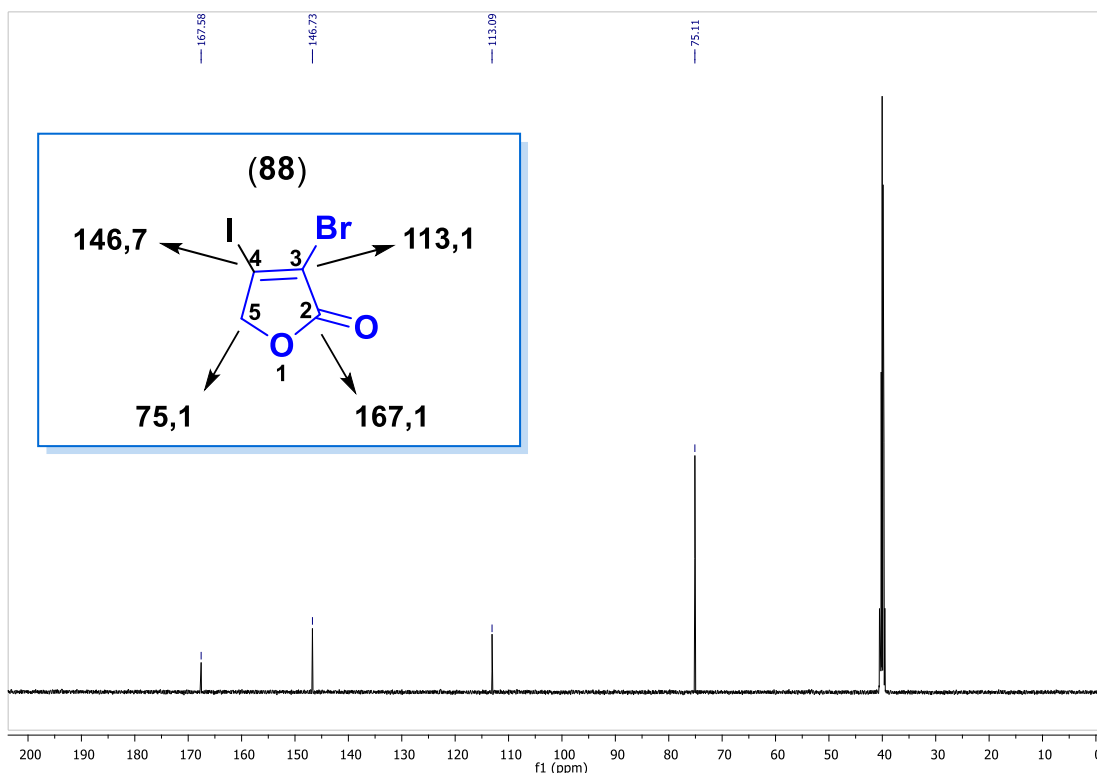


578  $\text{cm}^{-1}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , a único sinal é observado a 5,12 ppm, correspondendo aos hidrogênios metilênicos do heterociclo (figura 18). No precursor **14** este sinal é observado em 4,89 ppm.



**Figura 18.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **88** (500 MHz, DMSO).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a carbonila (C2) é observável em 167,6 ppm. Os carbonos insaturados apresentam-se em 146,7 ppm (C4) e 113,1 ppm (C3), respectivamente. O carbono metilênico (C5) aparece em 75,1 ppm (figura 19). Em geral, os sinais de todos os carbonos do produto **88**, em comparação com a furanona **14**, aparecem em campos mais baixos. O maior efeito da substituição do iodo por bromo é observado no sinal de carbono C-4. Na furanona **14** o carbono C-4 aparece em 143,6 ppm, enquanto no produto **88** é observado em 146,7 ppm (veja apêndice).

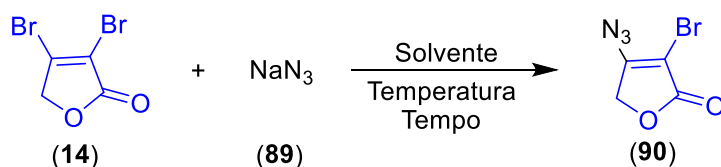


**Figura 19.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **88** (125 MHz, DMSO).

O produto é formado em uma reação de substituição nucleofílica, em duas fases sucessivas de adição e eliminação, análogo à figura 16.

O próximo passo nas transformações foi a substituição pelo grupo azido. Desde a descoberta da fenil azida por Peter Griess em 1864 [80], numerosas transformações de derivados de azida surgiram e foram amplamente aplicadas na síntese orgânica. A utilidade sintética das azidas é devida principalmente à sua alta reatividade química, que é estimulada pela excelente capacidade do grupo de saída de nitrogênio molecular. As características únicas do grupo azido podem fazer com que ele funcione como eletrófilo, nucleófilo e receptor radical [81]. Sua acessibilidade a diversos caminhos de reação fornece grandes oportunidades de geração de intermediários altamente reativos. Portanto, as azidas atingem um papel cada vez mais poderoso e prático nas metodologias orgânicas.

Como até agora a acetona foi o melhor solvente, a tentativa inicial da reação foi realizada neste, com 2 equivalentes de azida de sódio **89** e mantidos a temperatura ambiente. Depois de 24 horas o produto **90** foi obtido como um sólido amarelo, em 48% de rendimento. Substituindo a acetona por acetonitrila e depois de 15 horas, o rendimento subiu para 84% (esquema 29). A diminuição de equivalentes de **89** não favorece a reação. O mesmo efeito foi obtido quando se utilizou um excesso (tabela 4).



**Esquema 29.** Reação de **14** com azida de sódio **89**.

**Tabela 4.** Condições para otimizar a reação do butenolídeo **14** com azida de sódio **89**.

Entrada	Proporção dos reagentes 14:89	Solvente	Temperatura (Condição)	Tempo	Rend.
1	1:3	Acetona	Ambiente	24 h	48 %
2	1:2	MeCN	Ambiente	15 h	<b>84%</b>
3	1:1.2	MeCN	Ambiente	1 sem.	63%
4	1:6	MeCN	Ambiente	36 h	71%
5*	1:2	MeCN	Ambiente	15 h	83%
<b>6**</b>	<b>1:2</b>	<b>MeCN</b>	<b>Ambiente</b>	<b>15 h</b>	<b>84%</b>

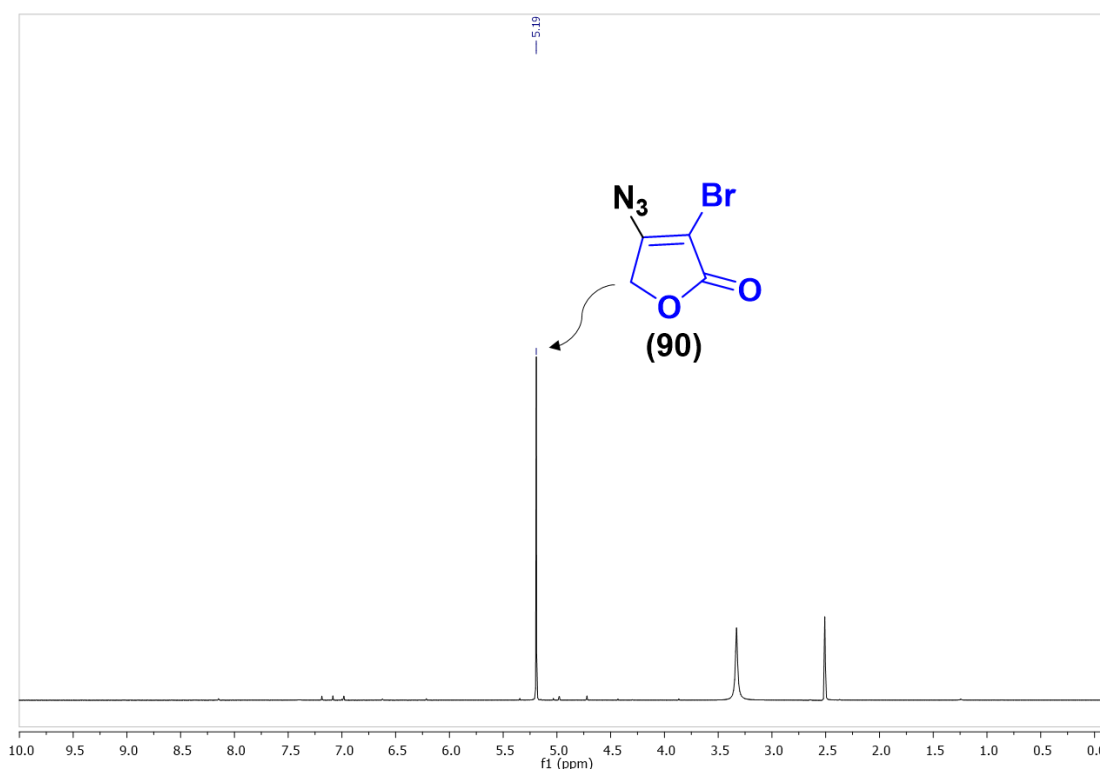
\* 2 vezes a escala da entrada 2.

\*\* 4 vezes a escala da entrada 2.

Repetindo a reação em uma escala 2 e 4 vezes maior (entrada 5 e 6), foi possível obter praticamente os mesmos rendimentos. O produto **90** é obtido em escala de multigrama (1,133g), com alta pureza e não requer purificação cromatográfica.

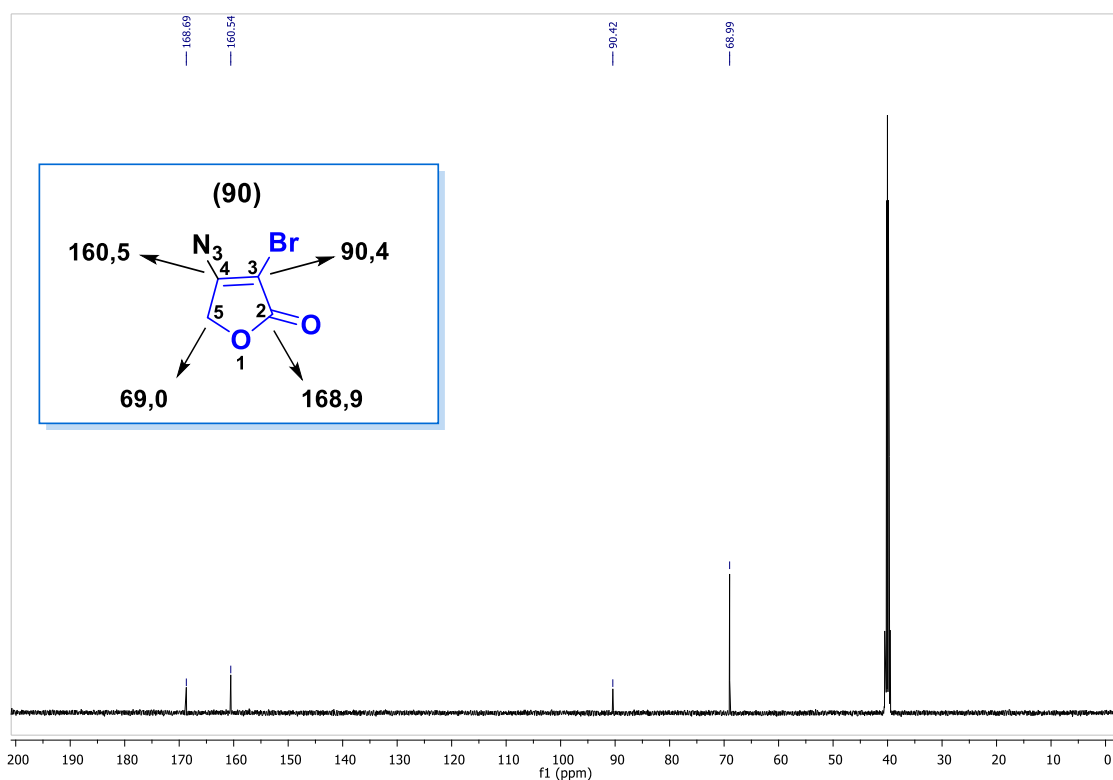
No análise da estrutura por IV é possível observar o estiramento assimétrico intensa do grupo azido em  $2129\text{ cm}^{-1}$ , a banda de maior intensidade da carbonila em  $1762\text{ cm}^{-1}$ . Em  $1624\text{ cm}^{-1}$ , é verificada a presença da banda de absorção das ligações C=C. o estiramento do grupo C(=O)-O é observada em  $1319\text{ cm}^{-1}$ .

A caracterização por RMN de  $^1\text{H}$  mostra a 5,19 ppm a sinal dos hidrogênios ligados ao carbono C5 de **90** (figura 20).



**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **90** (500 MHz, DMSO).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a carbonila (C-2) é observável em 168,7 ppm. A presença do grupo azido na posição gama ( $\beta$ ) de **90** gera uma forte desproteção do carbono C-4, razão pela qual o sinal é observado em 160,5 ppm. Na furanona **14**, o sinal do carbono C-4 é observado em 143,6 ppm. Ao mesmo tempo, os carbonos C-3 e C-5 sofrem uma mudança acentuada para campo alto, aparecendo em 90,4 e 69,0 ppm, respectivamente (figura 21). Na furanona **14**, os carbonos C-3 e C-5 são observados em 114,6 e 74,2 ppm, respectivamente (ver apêndice).

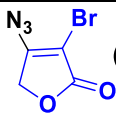
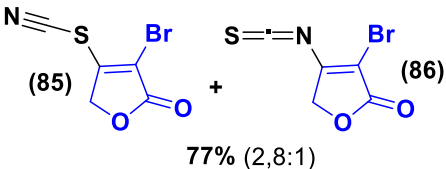
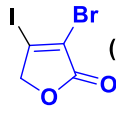
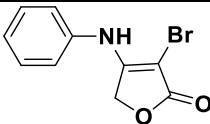
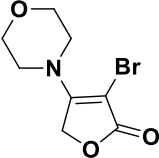


**Figura 21.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **90** (125 MHz, DMSO).

A adição nucleofílica do tiocianato **84**, do iodo **87** e da azida **89** à furanona **14** mostrou que é possível sintetizar esta importante classe de derivados, em condições brandas, e de forma fácil. Os produtos são obtidos com alto grau de pureza e não requerem purificação cromatográfica.

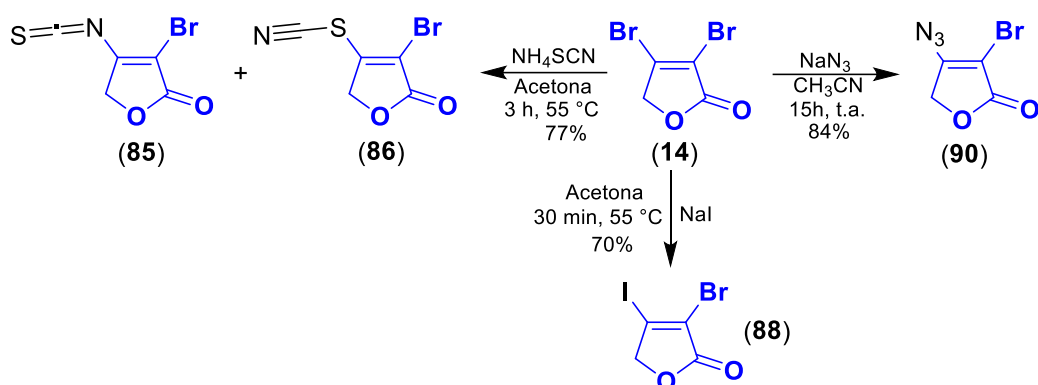
A menor basicidade dos nucleófilos **84**, **87**, **89** em comparação com o cianeto e a ftalimida, pode ser considerada como o principal aspecto para o sucesso das transformações nucleofílicas, uma vez que **14** pode sofrer degradação na presença de bases fortes ou aquecimento prolongado (tabela 5). É possível observar uma tendência entre os valores pK<sub>a</sub> dos ácidos conjugados dos nucleófilos e a velocidade com que ocorre a formação dos produtos.

**Tabela 5.** Efeito do pKa dos ácidos conjugados dos nucleófilos na reação com furanona.

Nucleófilo	pKa do ácido conjugado	Tempo (horas)	Produto
Ftalimida de K	8.30	4 - 72	M.C.
$^{-}\text{CN}$	9.30	9 - 72	M. C.
$^{-}\text{N}_3$	4.74	15	 (90) 84%
$^{-}\text{SCN}$	-1.28	3	 (85) + (86) 77% (2,8:1)
$\text{I}^{-}$	-10.70	0.5	 (88) 70%
Anilina*	4.58	22	
Morfolina*	8.33	24	

\* **Resultados Referência 28.**

Esses resultados confirmam os dados obtidos por Oliveira [28, 71], em que a substituição nucleofílica com aminas para obter tetronamidas derivadas da furanona **14**, está sujeita ao uso de aminas de baixa basicidade, depende da nucleofilicidade das aminas (figura 22).



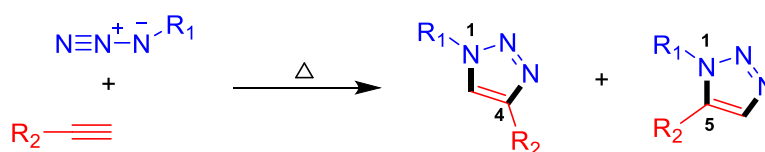
**Figura 22.** Transformações nucleofílicas da furanona **14**.

Estes tipos de derivados obtidos da furanona representam bons blocos de construção para a síntese de novas moléculas e híbridos de grande potencial biológico. Como **90** foi obtido com maior eficiência, optou-se por avaliar o potencial sintético desses derivados, aproveitando a reatividade do grupo azido.

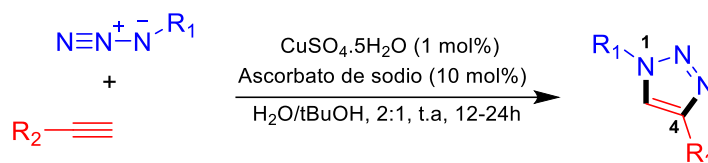
Desde a descoberta de azidas orgânicas há mais de 150 anos, esses intermediários ricos em energia têm recebido considerável interesse. Desde então, inúmeras abordagens foram desenvolvidas, tais como a reação aza-Wittig [82], rearranjo de Curtius [83], rearranjo de Schmidt [84], rearranjo de Hemetsberger [85], reações click [86].

Uma das aplicações mais importantes das azidas orgânicas é a reação de cicloadição 1,3-dipolar, também conhecida como reação de Huisgens [87]. Esta reação de ciclo-adição que ocorre entre uma azida orgânica e um alcino terminal é um dos métodos mais utilizados para a síntese de 1,2,3-triazóis. A ciclo-adição clássica de Huisgen é um processo térmico que prossegue muito lentamente, mesmo em altas temperaturas, e produz uma mistura 1,2,3-triazoles 1,4 e 1,5 dissubstituídos (esquema 30a).

a) *Ciclo-adição 1,3-dipolar clássica de Huisgen*



b) *Ciclo-adição Azida-Alcino catalisada por Cobre (CuAAC)*



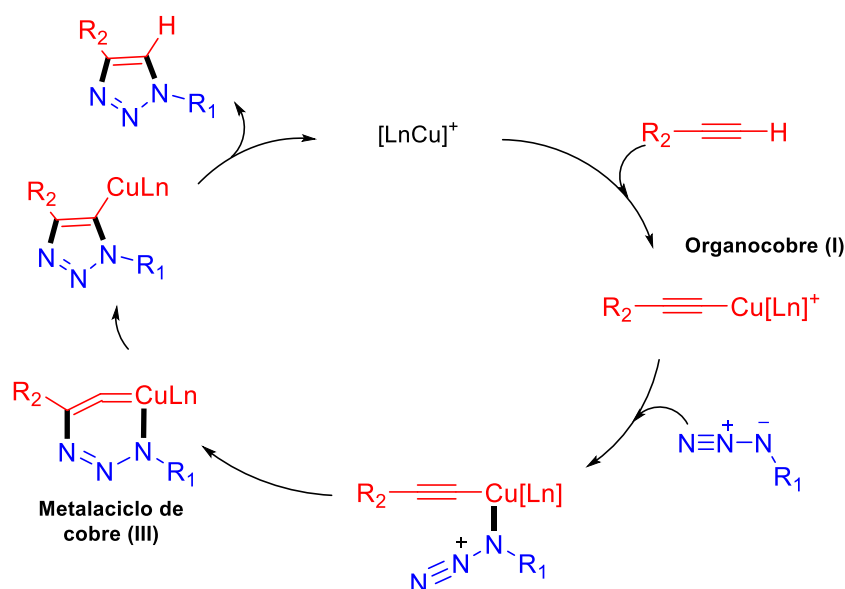
**Esquema 30.** Ciclo-adição 1,3-dipolar de azidas orgânicas e alcinos.

Em 2001, Sharpless e colaboradores introduziram o conceito de química "clique" e definiram os critérios para as reações "click", tais como: amplo escopo, alto rendimento, modularidade, materiais de partida e reagentes disponíveis, condições de reação simples [88]. Depois, Meldal [89] e Sharples [90] estabeleceram independentemente em 2002 que a reação de ciclo-adição 1,3-dipolar de Huisgen de azidas orgânicas e alcinos terminais, poderia ser eficientemente catalisada por íons de cobre (I) e, assim, realizada à temperatura ambiente, resultando na formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído do 1,2,3-triazol (esquema 30b). Esta descoberta teve um tremendo impacto no desenvolvimento da síntese conjugada de diversos compostos orgânicos com grupos funcionais azida e alcinos terminais. Assim, a reação de **Ciclo-adição Azida-Alcino catalisada por Cobre (I) (CuAAC)** logo se tornou na principal reação da química "click".

O mecanismo desta reação pode ser representado por um ciclo catalítico, onde na etapa inicial, o cobre forma um organocobre por coordenação com alcino. Na seguinte etapa, a azida se liga ao cobre, seguida pela formação de um metalociclo não convencional de cobre (III). O cálculo de energia mostrou uma barreira de baixa energia para esta etapa, justificando a taxa mais alta da reação,



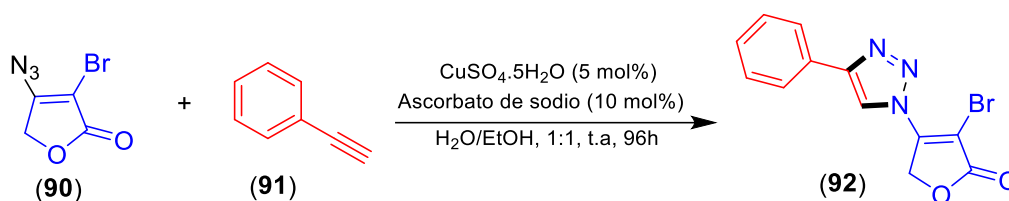
do que sua versão não catalisada. O intermediário então sofre contração do anel para dar o derivado triazolilo de cobre, que após é protonado, para fornecer o produto 1,2,3-triazol desejado (esquema 31).



**Esquema 31.** Ciclo catalítico do mecanismo da **CuAAC**.

A reação de **Ciclo-adição de Azida-Alcino Catalisada por Cobre (CuAAC)** melhora a seletividade e a taxa de reação.

No mesmo caso, o trabalho continuou com o estudo para transformar **90** e obter híbridos inéditos da 3-bromofuranona e o núcleo do 1,2,3-triazol. A tentativa inicial da reação click da furanona **90** foi realizada com 1 equivalente fenilacetileno **91**,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (em 5 mol %), ascorbato de sódio (em 20 mol%), como solvente uma mistura  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$  1:1, e mantidos a temperatura ambiente [91]. Depois de 48 horas, a análise por CCD evidenciou o avanço da reação e presença de **90**. Por isso, foi agregado 1 equivalente adicional do alcino e deixado um tempo igual. Depois de 96 horas o produto **92** foi obtido com um rendimento de 47% (esquema 32).



---

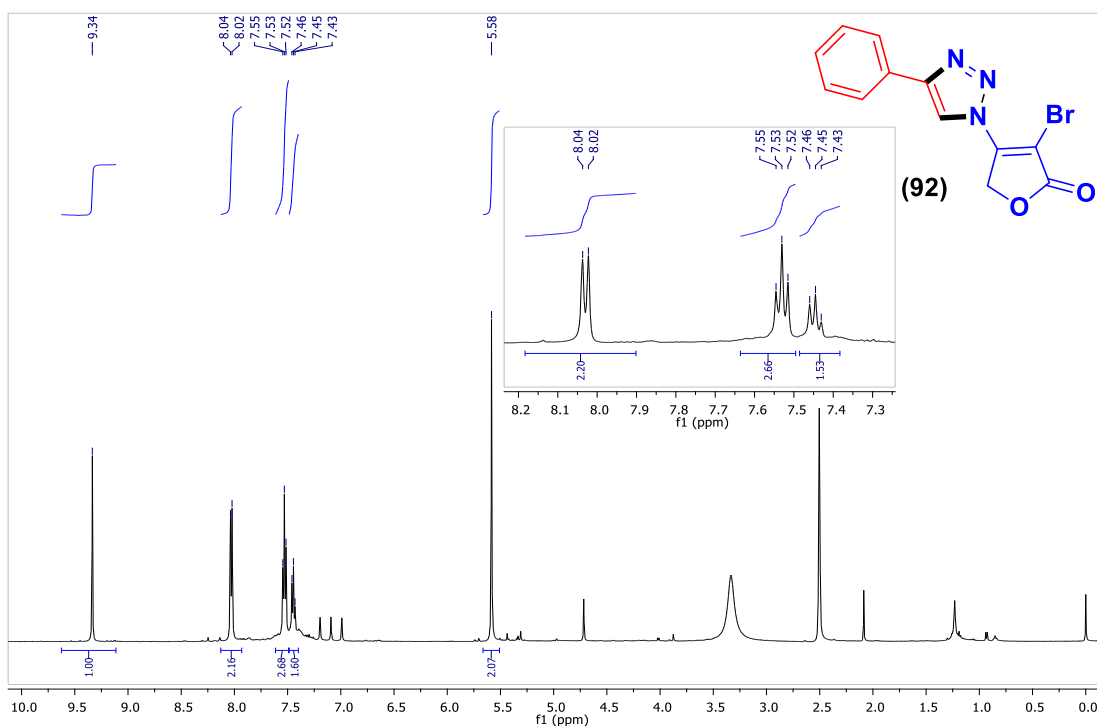
### Esquema 32. Síntese do híbrido **92**.

---

A confirmação da estrutura por infravermelho mostra a sinal de estiramento  $=\text{C}-\text{H}$  em  $3155\text{-}3062\text{ cm}^{-1}$ , e do grupo  $\text{C}-\text{H}$  do metileno em  $2924, 2850\text{ cm}^{-1}$ . A banda de maior intensidade da carbonila aparece em  $1759\text{ cm}^{-1}$ . O sinal de absorção das ligações  $\text{C}=\text{C}$  olefínica pode ser observada em  $1651\text{ cm}^{-1}$ . A vibração de estiramento  $\text{C}-\text{N}$  em  $1342\text{ cm}^{-1}$ , enquanto que, em  $979, \text{ e } 945\text{ cm}^{-1}$ , são observadas as bandas de maior intensidade correspondentes a deformação fora do plano da ligação  $=\text{C}-\text{H}$ .

A caracterização por RMN de  $^1\text{H}$  mostra a campos baixos em 9,3 ppm a sinal do hidrogênio olefínico (10-H) do anel do triazol. Em 8,0 ppm pode-se observar um dubleto ( $J = 7,5\text{ Hz}$ ) do hidrogênio *orto* (H-12), um tripleto em 7,5 ppm ( $J = 7,5\text{ Hz}$ ) do hidrogênio *meta* (H-13) e outro tripleto em 7,5 ppm ( $J = 7,5\text{ Hz}$ ) do hidrogênio *para* (H-14). O singleto referente ao grupo metilênico do anel da furanona (H-5) é observado em 5,6 ppm (figura 23). No espectro observa-se que o produto não foi obtido com alto grau de pureza, pois são observados sinais de resíduos e degradação do butenolídeo.

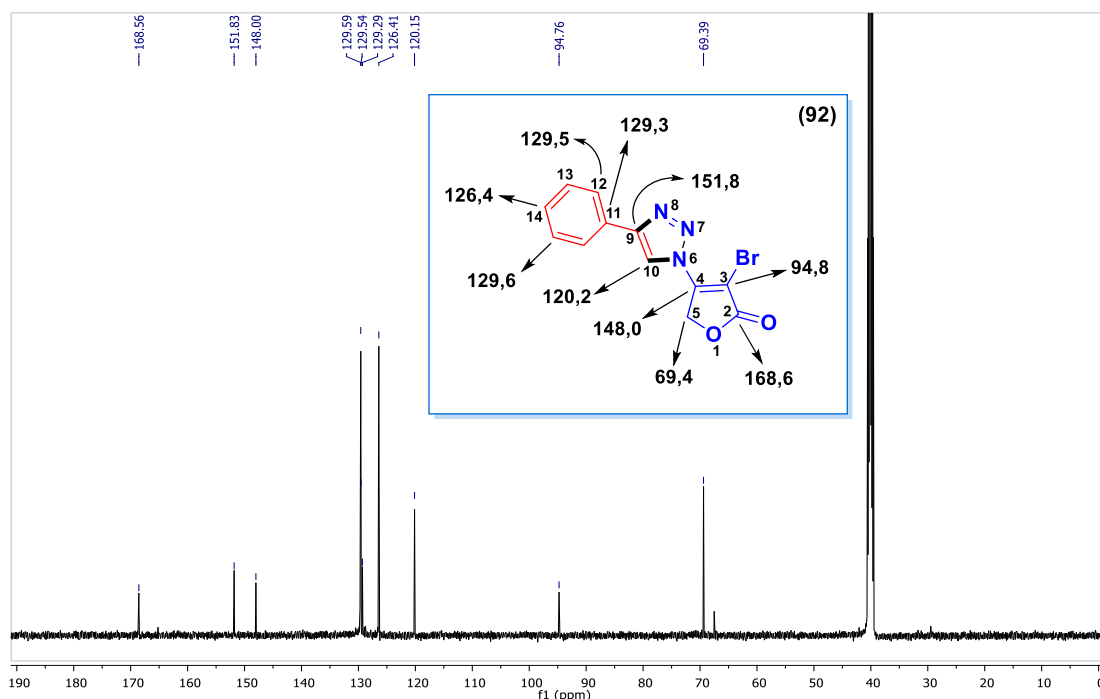
Pelo análise de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram observados 10 sinais principais que tem coincidência com estrutura proposta para a molécula. A campos baixos em 168,6 ppm aparece o carbono carbonílico (C-2), em 151,8 ppm o carbono do triazol ligado ao anel da fenila (C-9). Depois aparece em 148,0 ppm a carbono do anel da furanona ligado ao triazol (C-4).



**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **92** (500 MHz, DMSO).

Os carbonos do anel da fenila são observados em 129,6 ppm (C-13), 129,3 ppm (C-11), 129,5 ppm (C-12), 126,4 ppm (C-14). Em 120,2 ppm é observado o carbono do grupo  $=\text{C-N}$  do triazol (C10). Em campos mais forte aparecem em 94,8 ppm o carbono bromado (C-3) e em 69,4 ppm a sinal do grupo metilênico (C-5) (figura 24).

Nesta reação click de **90**, como nas reações de substituição, a tendência a degradar o anel furânico é observada quando ele é submetido a condições de alta temperatura e/ou tempos de reação longos. Além disso, o rendimento moderado obtido e a qualidade de pureza do produto motivaram a busca de uma alternativa que proporcionasse um produto com maior desempenho, mais puro e que pudesse evitar processos de degradação do butenolídeo. É por isso que a síntese mecanoquímica acaba sendo uma alternativa viável para resolver essas limitações.



**Figura 24.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **92** (125 MHz , DMSO).

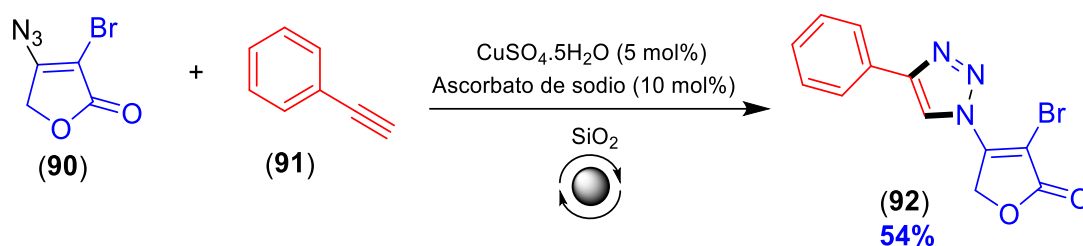
Mecanoquímica é um método sem solvente que se presta naturalmente às reações do tipo “Click”. Embora tenha havido um interesse renovado em pesquisas que exploram as aplicações da mecanoquímica em síntese mais recentemente, esse campo possui uma história rica e célebre [92].

Recentemente, comprovou-se que a reação de CuAAC pode ser conduzida em condições mecanoquímicas, utilizando sistemas catalíticos tradicionais, como o sulfato de cobre e o ascorbato de sódio [93,94].

Também foi demonstrado que, quando o frasco de moagem é feito de cobre, pode ser usado e funcionar como catalisador organometálico tradicional para realizar reações catalíticas [95].

Inspirados na informação da reação click mecanoquímica descrita acima, aplicamos as condições ótimas de mecanossíntese desenvolvida por nós (ver adiante). Para testar nossa hipótese, carregamos o reator de reação de aço inox com 1 equivalente da azida **90**, 1 equivalente de fenilacetileno **91**,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (5 mol%), ascorbato de sódio (20 mol%), 4.16 equivalentes de  $\text{SiO}_2$  (sólido

auxiliar de moagem) e quatro esferas de moagem de aço inox. O reator foi colocado em um moinho planetário a uma frequência de 400 rpm. O acompanhamento por CCD mostrou que após apenas 1 hora de moagem, o produto **92** foi obtido como um sólido amarelo com um rendimento de 54% (esquema 33).

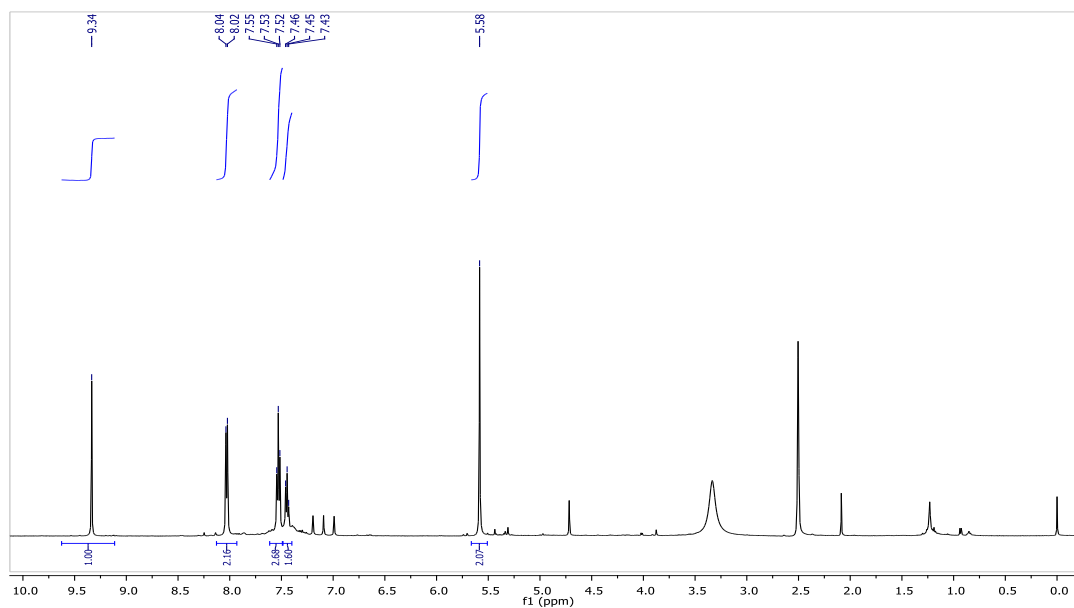


sólido obtido na reação  
mecanoquímica

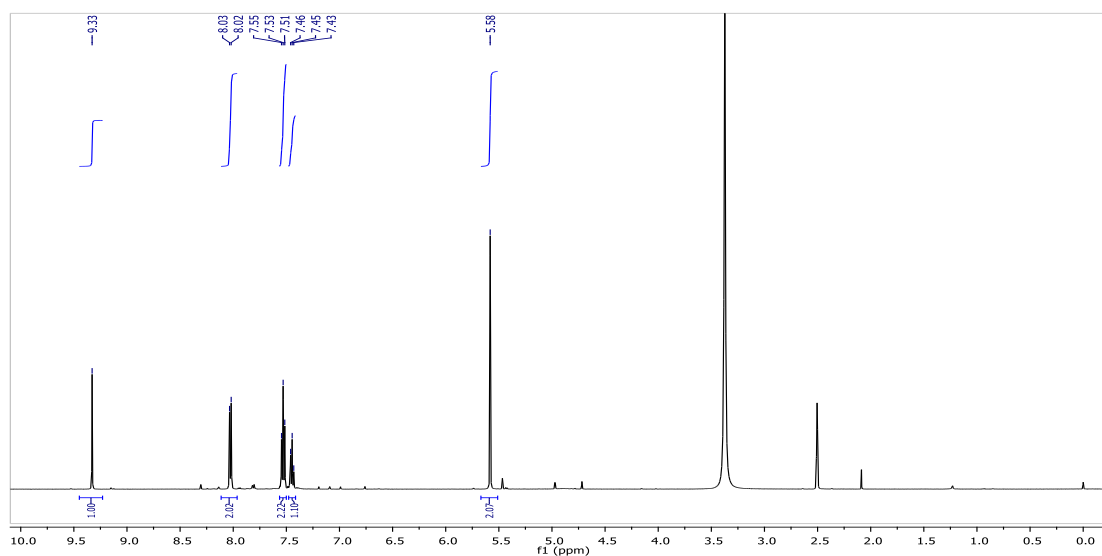
### Esquema 33. Síntese mecanoquímica do híbrido **92**.

Repetindo a reação com o dobro do sólido auxiliar (8.32 equivalentes), o resultado foi o mesmo. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  mostraram que o produto foi obtido com maior grau de pureza (figura 25).

**a) Reação Click em solução:**



**b) Reação Click via mecanoquímica:**

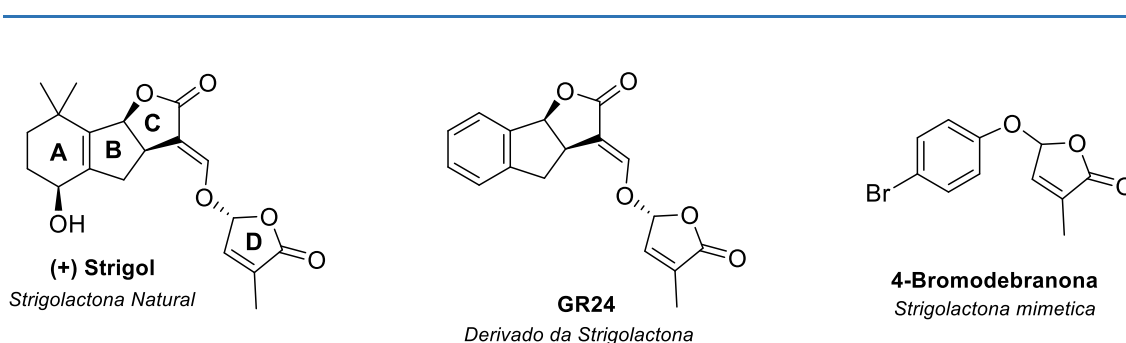


**Figura 25.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H comparativo da síntese do composto **92**, em solução (a) e via mecanoquímica (b) (500 MHz, DMSO).

Este tipo de híbridos de furanona e 1,2,3-triazóis já mostraram ter um futuro promissor. Recentemente foram preparados um grupo destes híbridos e considerados strigolactonas miméticas [96-100].

As strigolactonas são a classe mais jovem de fitormônios, sabe-se que eles estabelecem a simbiose de plantas com fungos micorrízicos arbusculares ou induzem a germinação de plantas parasitas [96]. As strigolactonas interagem com outros fito-hormônios, e as evidências sugerem que a função está relacionada à sua capacidade de modular o transporte de auxinas [97]. Portanto, as strigolactonas e seus derivados são estudados intensivamente por sua capacidade de regular a germinação de sementes de plantas parasitas através da chamada germinação suicida [98]. Suas estruturas relativamente complexas e baixa estabilidade exigem urgentemente derivados simples com função biológica mantida.

Estruturalmente, as strigolactonas são formadas por uma lactona tricíclica (anéis A, B e C) que está conectada a uma furanona  $\alpha,\beta$ -insaturada (anel D butenolídeo) via uma ponte enol éter. A primeira strigolactona foi o strigol, isolada de exsudatos de raiz de algodão em 1966 [99] (figura 26).



**Figura 26.** Tipos de Strigolactonas.

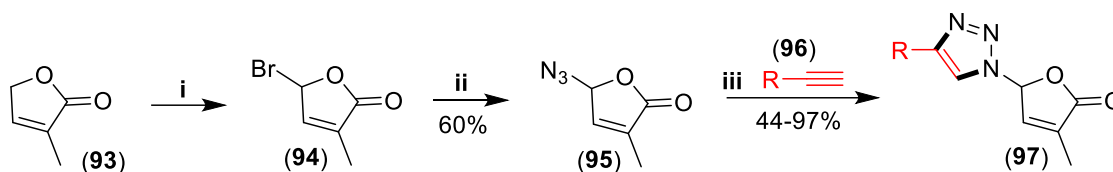
---

Os derivados sintetizados da strigolactona podem ser divididos em dois grupos: (a) análogos sintetizados, nos quais a ligação éter enol é mantida, e (b) míméticos, que carecem da ligação éter enol.

Para obter facilmente strigolactonas miméticas simples, estáveis contra a hidrólise e com função fito-hormonal mantida, uma série de compostos híbridos de furanona e 1,2,3-triazol foram projetados [100].

A síntese iniciou-se a partir da furanona comercialmente disponível, 3-metil-2 (5*H*)-furanona **93**, que foi convertida no 5-bromo-derivado **94** usando N-bromosuccinimida (NBS). Logo, **94** foi assim convertido no correspondente 5-

azido-derivado **95** pela reação com azida de sódio (esquema 34). A instabilidade do 5-bromo-derivado **94** pode ter contribuído para o rendimento moderado das azidas **95** e, portanto, dos compostos finais. No entanto, esses rendimentos moderados são frequentemente relatados nas sínteses de derivados de strigolactona. Finalmente, a reação clique de **95** como alcino **96** gerou um conjunto de triazolides **97** miméticas.



R = Ph; 2,4,6-tri-metil-Ph; 4-pentil-Ph; 4-F-Ph; 4-CF<sub>3</sub>-Ph; 3,5-di-fluoro-Ph; 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-Ph; 4-NH<sub>2</sub>-Ph; 4-(1-hidroxi-ciclohexil)-Ph.

i) NBS, CCl<sub>4</sub>, (PhCO)<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 78°C, 2 h; ii) NaN<sub>3</sub>, DMF, 1.5 h; iii) CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, ascorbato de sodio, t-BuOH/H<sub>2</sub>O (1/1).

### Esquema 34. Síntese de Strigolactonas miméticas.

A strigolactonas obtidas mostraram um efeito significativo no alongamento da raiz e a formação da raiz lateral, assemelhando-se ao efeito do composto de referência GR24, quando foram avaliadas em plantas de *Arabidopsis thaliana*.

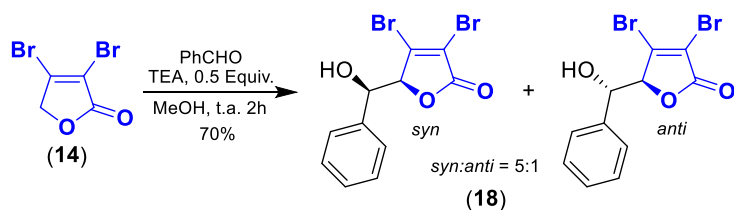
A síntese mecanoquímica do híbrido **92** mostrou que essa opção de síntese é uma poderosa alternativa para realizar transformações da furanona **14** e seus derivados, evitando processos de degradação muito frequentes em reações feitas em solução. A obtenção do produto com maior qualidade de pureza e em menor tempo possibilitou a visualização de sua aplicação para o estudo da reatividade da furanona **14** na síntese mecanoquímica de homo-aldois.



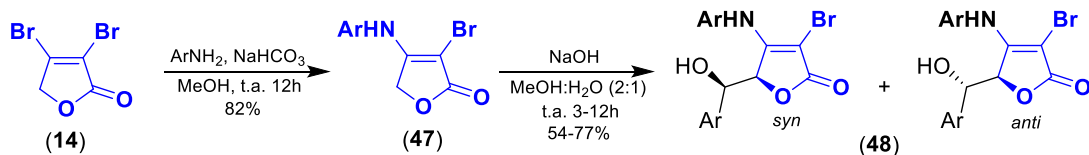
### 3.2 Estudo do comportamento da 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona, na síntese mecanoquímica de homo-aldóis.

Estudos feitos até agora para a obtenção de homo-aldóis em solução mostraram que estes são obtidos como uma mistura de diastereômeros *syn/anti*. Zhang [18] provou que a presença de grupos retiradores de elétrons na posição *orto* dos aldeídos aromáticos é um fator que favorece a formação preferencial do isômero *syn*. Recentemente, Barbosa na síntese de homo-aldóis derivados de tetronamidas, mostrou que a relação *syn/anti* melhora em favor do isômero *syn* ao longo do tempo, no qual um processo de resolução dinâmica beneficia o isômero mais estável [37] (esquema 35).

Zhang:



Barbosa:

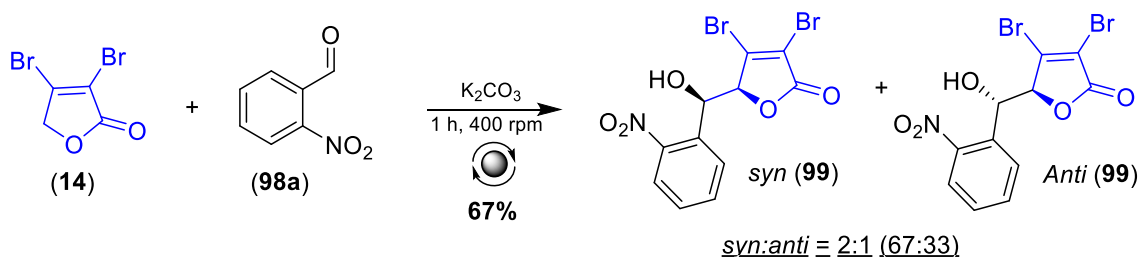


**Esquema 35.** Síntese em solução de homo-aldóis.

A síntese mecanoquímica do híbrido **92** mostrou que é possível transformar a furanona **14** e seus derivados em condições reacionais favoráveis que reduzem a tendência a degradação quando são submetidos a prolongados tempos de reação e/ou altas temperaturas. Estes resultados nos motivaram a indagar a síntese mecanoquímica de homo-aldols e estudar o efeito na relação *syn/anti* dos produtos.

Para obter os homo-aldóis, aplicamos as condições ideais de mecanossíntese desenvolvidas por nós. A tentativa inicial de síntese do homo-aldols foi realizada carregando o reator de reação de aço inox com 1 equivalente de 2-nitrobenzaldeído **98a**, 1.1 equivalente da furanona **14**, 3 equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

e quatro esferas de moagem de aço inox. O reator foi colocado em um moinho planetário a uma frequência de 400 rpm. A reação foi acompanhada por CCD e depois de 1 h toda a furanona foi consumida. A massa obtida foi lavada com água, decantado e seca para obter um sólido marrom claro com um rendimento do 75%. Logo foi dissolvida na menor quantidade de clorofórmio, filtrada em algodão e evaporada. O produto **99** foi obtido como um sólido marrom claro com um rendimento do 67% (esquema 36).

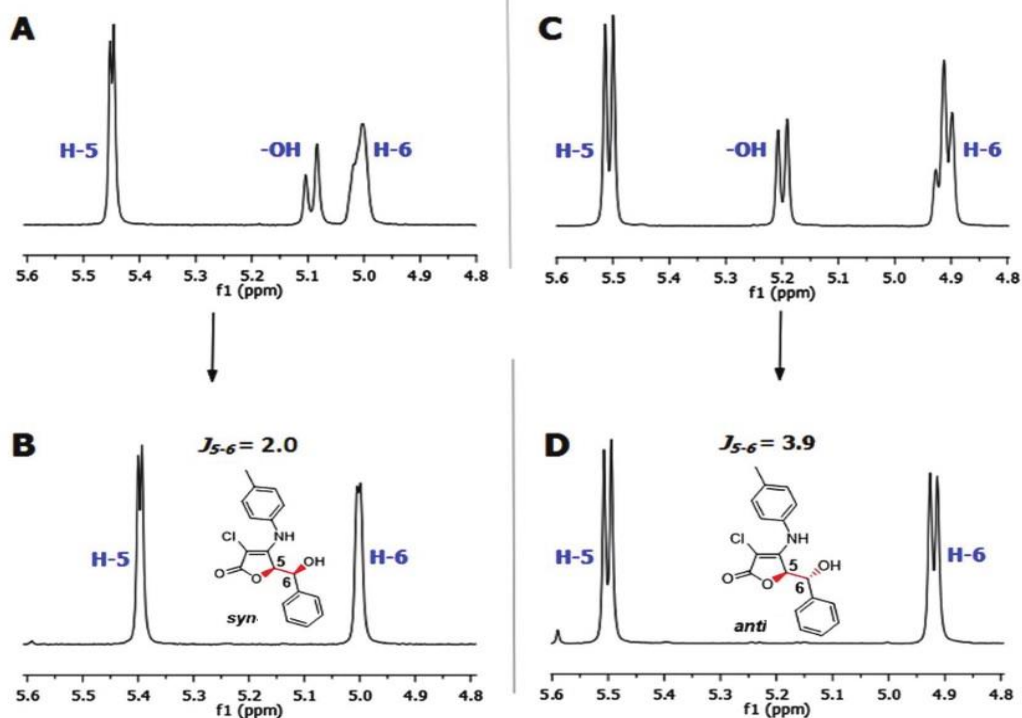


### Esquema 36. Síntese mecanoquímica do homo-aldol **99**.

Com a utilização de trietilamina e bases fracas inorgânicas como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e  $\text{NaHCO}_3$ , o produto foi detectado em traços no meio reacional.

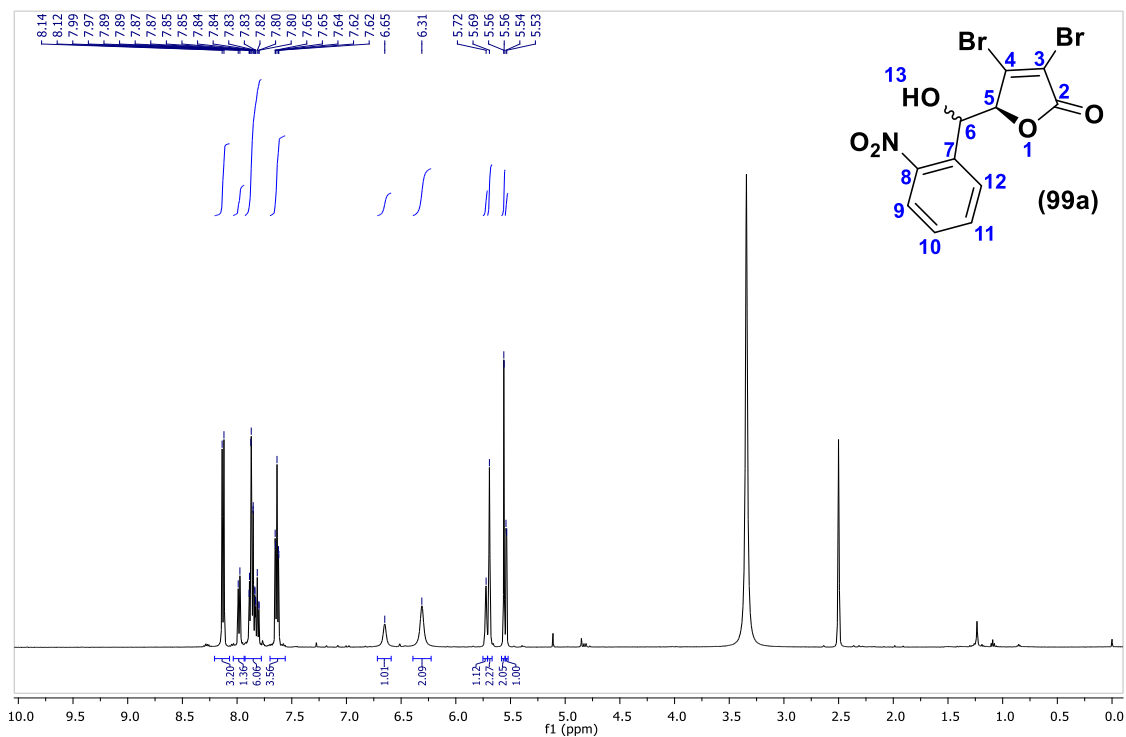
O espectro de infravermelho mostra a sinal da hidroxila em  $3394\text{ cm}^{-1}$ , do grupo  $=\text{C}-\text{H}$  em  $3113\text{-}3047\text{ cm}^{-1}$ , e do grupo  $\text{C}-\text{H}$  do metileno em  $2951, 2846\text{ cm}^{-1}$ . Em  $1759\text{ cm}^{-1}$  aparece o sinal da carbonila. Os sinais de absorção das ligações  $\text{C}=\text{C}$  olefínicas pode ser observadas a  $1604$  e  $1512\text{ cm}^{-1}$ . A deformação no plano do grupo  $-\text{OH}$  em  $1342\text{ cm}^{-1}$ , enquanto que, em  $1006\text{ cm}^{-1}$ , é observada a deformação do grupo  $\text{C}-\text{C}-\text{O}$  de álcool secundário. Os sinais de deformação fora de plano da ligação  $=\text{C}-\text{H}$  são observadas em  $744, 709\text{ cm}^{-1}$ .

Os trabalhos de Barbosa e Zhang mostraram que, nos homo-aldóis, a constante de acoplamento do hidrogênio H-5 para o isômero *syn* é menor em comparação ao isômero *anti* [18,37]. Também mostraram que o hidrogênio H-6 tem um acoplamento adicional com a hidroxila, razão pela qual é geralmente visto como multiplete (figura 27). Este acoplamento adicional foi verificado quando foram realizados estudos de troca de deutério.



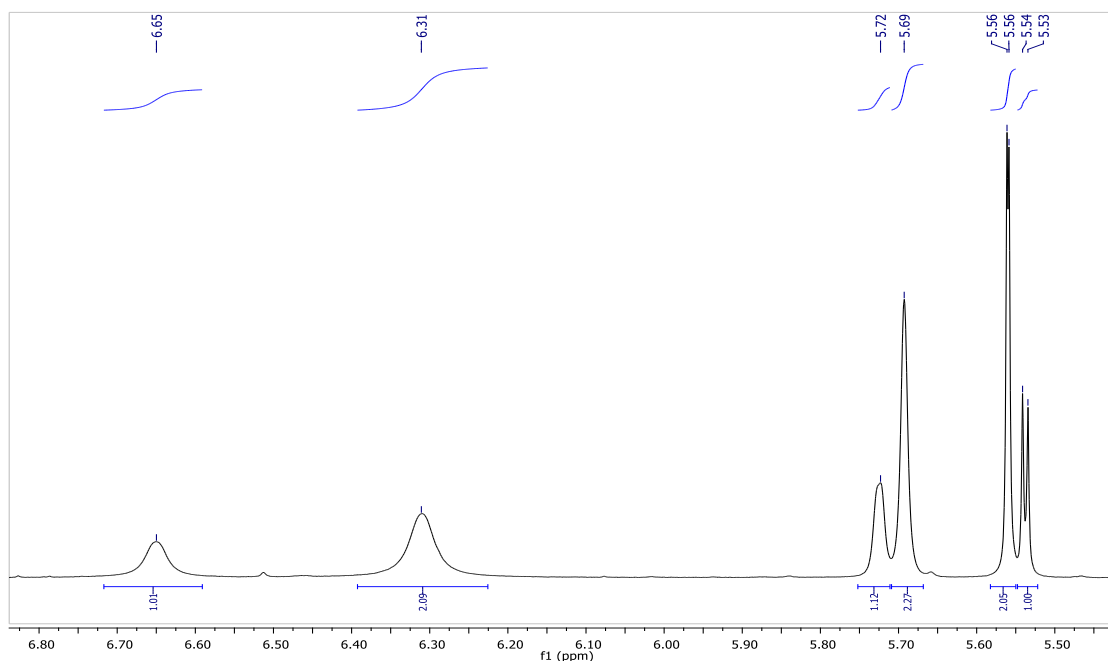
**Figura 27.** Expansão (4,8-5,6 ppm) dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, acetona-d) dos homo-aldóis *syn* (A) e *anti* (C). Os espectros de troca com D<sub>2</sub>O correspondentes são mostrados em B (*syn*) e D (*anti*).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do homo-aldóis **99** foi observado que o produto foi obtido com baixa seletividade em favor do isômero *syn* (67:33). A identidade dos isômeros no espectro foi realizada identificando os deslocamentos químicos e os valores das constantes de acoplamento dos hidrogênios H-5 e H-6 (figura 28).



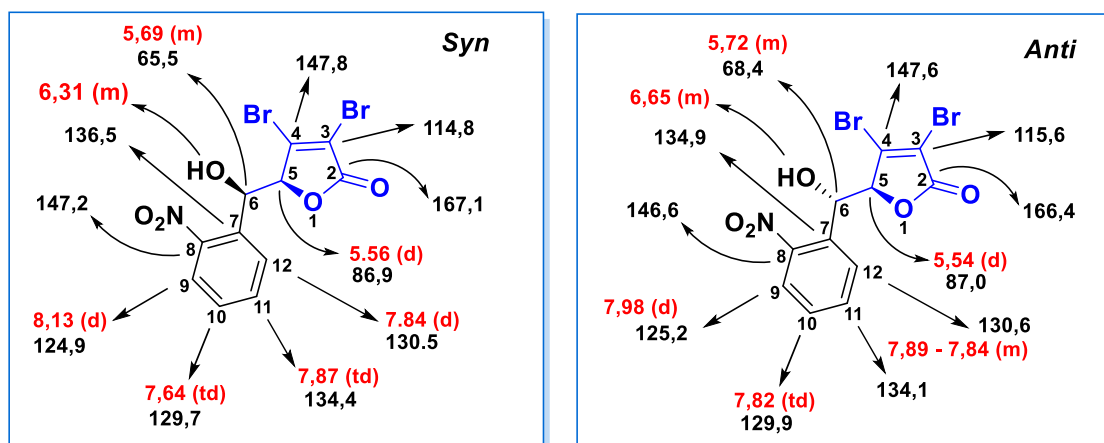
**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **99a** (500 MHz, DMSO)

Para o isômero majoritário o sinal de H-5 é um dubleto em 5,56 ppm com  $J_{5-6} = 1,3$  Hz e outro dubleto em 5,45 ppm com  $J_{5-6} = 3,4$  Hz para o isômero minoritário. O sinal para H-6 é observado em 5,69 ppm para o isômero majoritário e em 5,72 ppm para o isômero minoritário na forma de multipletos, devido ao acoplamento adicional entre H-6 e OH (figura 29).



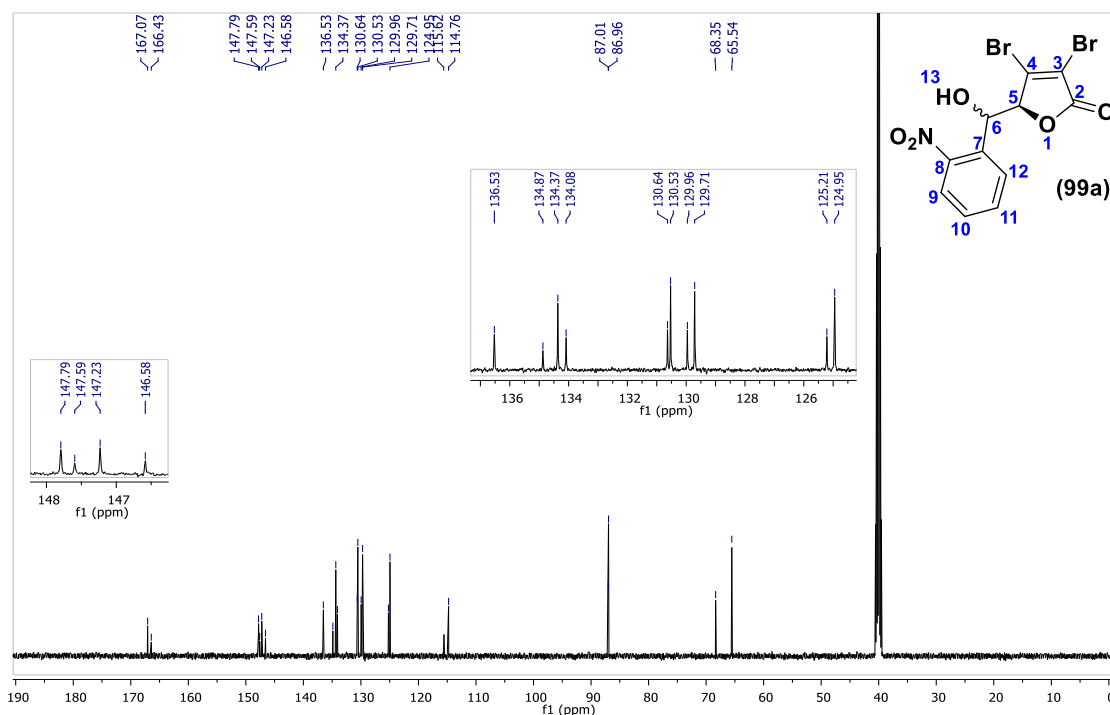
**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ampliado do produto **99a** (500 MHz, DMSO)

As hidroxilas são observadas em 6,31 e 6,65 ppm para o isômero majoritário e minoritário, respectivamente. Os sinais dos hidrogênios dos carbonos aromáticos são observadas na região 8,14-7,62 ppm (figura 30).



**Figura 30.** Sinais de RMN dos hidrogênios (vermelho) e carbonos nos isômeros *syn/anti* do produto **99a**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , 22 sinais foram observados, correspondendo à mistura dos isômeros *syn/anti*. Também destaca a limpeza dos sinais, mostrando assim o grau de pureza com que a amostra foi obtida (figura 31).



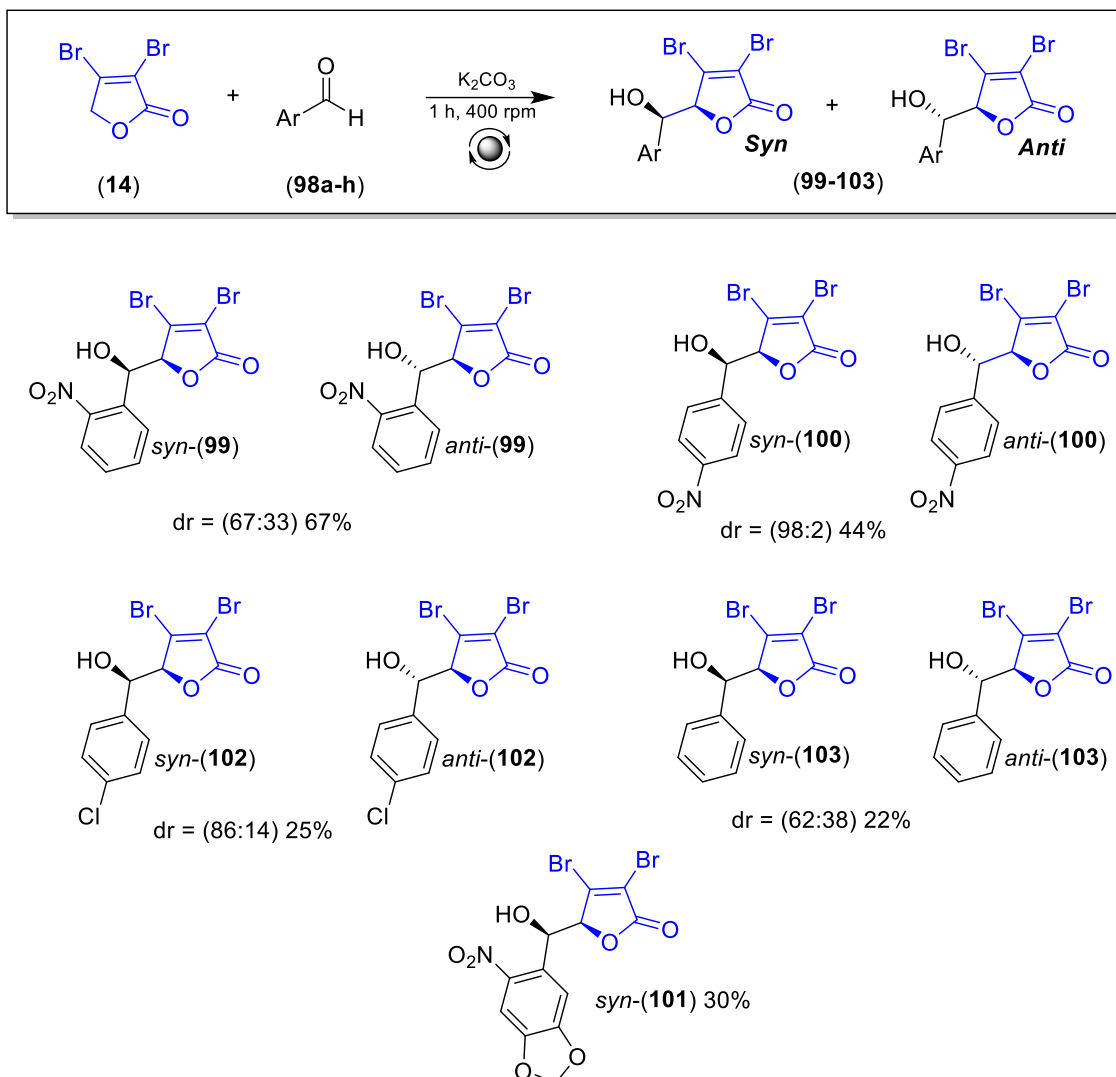
**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto **99a** (125 MHz, DMSO)

Do anel da furanona são observados em 167,1 (166,4) ppm o carbono carbonílico (C-2), em 147,8 (147,6) ppm o carbono  $\beta$  (C-4) (figura 30). Em 114,8 (115,6) ppm aparece o carbono  $\alpha$  (C-3) e em 86,9 (87,0) ppm o carbono metilênico (C-5). A campo alto em 65,5 (68,3) ppm é observado o carbono carbinólico (C-6).

Os carbonos do anel do benzeno são observados em 147,2 (146,6) ppm (C-8), 136,5 (134,9) ppm (C-7), 134,4 (134,1) ppm (C-11), 130,5 (130,6) ppm (C-12), 129,7 (129,9) ppm (C-10), 125,0 (125,2) ppm (C-9).

Devido ao bom resultado da reação entre **14** e 2-nitrobenzaldeído **98a**, a metodologia foi expandida para outros aldeídos aromáticos, a fim de se obter outras moléculas, desenvolvendo assim uma rota sintética versátil para a obtenção de homo-aldois derivados da furanona. Para isto foram escolhidos os

aldeídos: 4-nitrobenzaldeído **98b**, 2-nitropiperonal **98c**, 4-clorobenzaldeído **98d**, benzaldeído **98e**, 4-hidroxibenzaldeído **98f**, 4-anisaldeído **98g** e furfural **98h** (esquema 37). A caracterização por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de todos os produtos obtidos estão na tabela 6.



### Esquema 37. Síntese mecanoquímica do homo-aldois **99-103**.

O 2-nitropiperonal **98c** foi obtido em 90% pela reação do piperonal com ácido  $\text{HNO}_3$  [101]. Esta reação foi realizada usando 20 mmol do piperonal e gotejando lentamente 10,5 mL de  $\text{HNO}_3$  a uma temperatura entre 15-20 °C. Ao final da adição do ácido a reação é mantida em agitação por 45 min a 20-25 °C. O produto foi obtido com um sólido amarelo.

Empregando a condição reacional com 2-nitrobenzaldeído **98a**, as reações com 4-nitrobenzaldeído **98b**, 2-nitropiperonal **98c** e apresentaram rendimentos de 44 e 30% para os homo-aldóis nitrados **100** e **101** respectivamente. Embora os rendimentos fossem moderados, o produto **100** foi detectado com uma seletividade em favor do isômero *syn* (98:2). Na única referência que relata a síntese desse homo-aldol, o rendimento foi de apenas 38%, com seletividade a favor do isômero *anti* (23:77) [102a].

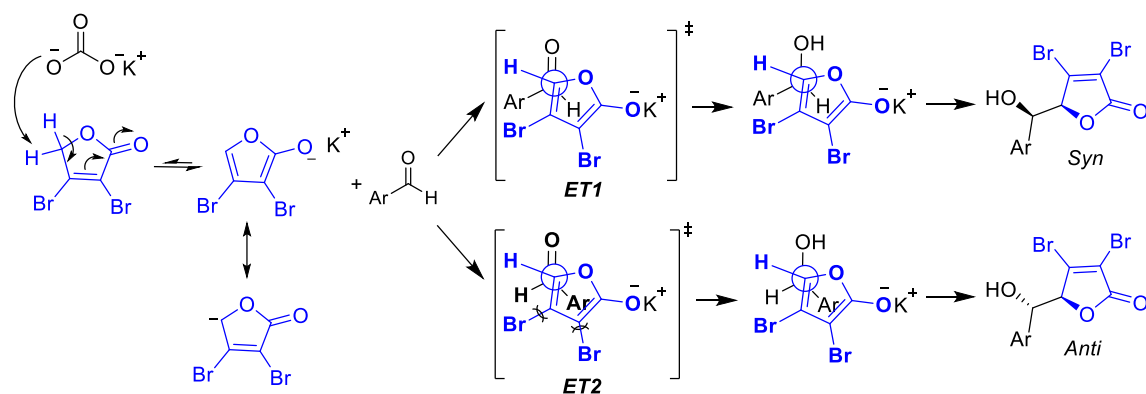
O homo-aldol **101** foi detectado um único isômero. Para tentar resolver qual dos isômeros *syn/anti* foi obtido, esta mesma molécula foi preparada sob as condições de Zhang [18]. Nesta reação foram usados 1 equivalente de **14**, 1,1 equivalentes de **98c**, 0,5 equivalentes de trietilamina e 10 mL de metanol como solvente. Após 6 horas de reação à temperatura ambiente, **101** foi obtido como único isômero em 48% de rendimento. As características estruturais do produto obtido por mecanoquímica ou solução são as mesmas, tem correspondência com o isômero *syn*, tal como foi relatado por Oliveira. Quando o 4-clorobenzaldeído **98d** foi utilizado, o homo-aldol **102** foi obtido em 25% de rendimento, com uma boa seletividade em favor do isômero *syn* (86:14).

A reação com benzaldeído **98e** produziu o homo-aldol **103** em 22% de rendimento, com seletividade de 62:38 em favor do isômero *syn*. Neste caso, uma vez que o aldeído é líquido, a reação foi repetida utilizando SiO<sub>2</sub> como sólido auxiliar para melhorar a homogeneização dos reagentes durante a reação. Neste caso, o rendimento foi de 22%. O sólido auxiliar não tem incidência no rendimento e mostrou um leve incremento na seletividade do isômero *syn* (69:31). Zhang [18] relata a obtenção desse homo-aldol com 70% de rendimento e com melhor seletividade *syn/anti* (83:17). Todavia, não houve reação com 4-hidroxibenzaldeído **98f**, 4-anisaldeído **98g** e furfural **98h**, indicando que a carbonila deve ser pobre em elétrons para que a reação ocorra.

A natureza do aldeído teve um efeito sobre a seletividade em alguns casos. Aldeídos com substituintes retiradores de elétrons favoreceram a formação dos homo-aldóis. O 2-nitrobenzaldeído mostrou uma seletividade similar ao benzaldeído. Alta seletividade foi observada com aldeídos *p*-substituídos e também com o piperonal. Substituintes doadores de elétrons não favorecem a formação dos aldóis nas condições avaliadas.



O mecanismo da reação ocorre em um processo tipo Knoevenagel, que começa com a desprotonação da funanona **14**, seguida por uma adição nucleofílica, na qual os estados de transição ET1 e ET2 determinam a formação dos isômeros *syn*/*anti* (esquema 38).



**Esquema 38.** Mecanismo e estados de transição para a formação dos homoaldóis.

A diastereosseletividade observada pode ser explicada na análise dos possíveis estados de transição ET1 e ET2 do mecanismo de reação. Note-se que ET1 tem menos interações estéricas do que ET2. Os átomos de bromo volumosos fazem com que o ET2 seja de alta energia e, portanto, não seja o caminho mais apropriado, favorecendo a formação do isômero *syn*. Uma alternativa para explicar a variação na diastereosseletividade é um processo de resolução dinâmica, no qual o equilíbrio diastereomérico favorece a obtenção do isômero mais estável [37]. Este fenômeno que acontece em solução é descartado, já que no nosso caso a reação ocorre em fase sólida e estes equilíbrios não são favorecidos.

A síntese mecanoquímica dos homoaldóis **99-103** apresentou rendimentos regulares a moderados, na faixa de 22-67%. A mecanossíntese dos produtos **100**, **101**, **102** e **103** apresentou desempenho inferior, uma vez que seu rendimento pelo método tradicional (em solução) é maior. Em todos os homoaldóis, a seletividade continua mostrando o mesmo padrão de seletividade em favor do isômero *syn*. Para o homoaldol **100**, foi observada uma alteração na seletividade, uma vez que a única publicação que relata sua obtenção, a qual foi

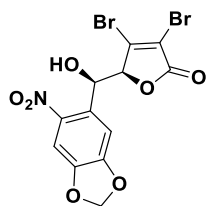
feita em solução, a seletividade foi a favor do isômero *anti* [102a]. Na obtenção de **102**, foi observado um aumento considerável na seletividade em relação à síntese organocatalítica relatada por Duddin em 2015 [102b]. A favorabilidade ao isômero *syn* passou de 74:26 em solução para 86:14 via mecanossíntese.

Embora a síntese mecânicoquímica não tenha apresentado os melhores rendimentos, a metodologia é simples, e ocorre em menos tempo.

Esses resultados mostram o potencial da síntese mecânicoquímica para obter homo-aldóis e a necessidade de continuar com seu estudo para melhorar e otimizar o método.

**Tabela 6.** Sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos homo-aldóis obtidos por síntese mecanoquímica.

Homo-aldol	<b>H-5</b> $\delta$ = ppm, J = Hz	<b>H-6</b> $\delta$ = ppm, J = Hz	<b>H-13</b> $\delta$ = ppm, J = Hz	<b>H-Aromáticos e carbonos</b>
	$\delta$ = 5,56 (d, $J_{5-6}$ = 1,3 Hz)	$\delta$ = 5,69 (m)	$\delta$ = 6,31 (m)	<b>H-aromáticos:</b> $\delta$ = 8,13 (d; $J$ = 8,3 Hz, <b>H-9</b> ); 7,64 (td; $J$ = 7,6, 1,7 Hz, <b>H-10</b> ); 7,87 (td, $J$ = 8,0, 1,8 Hz, <b>H-11</b> ); 7,84 (d, $J$ = 7,0 Hz, <b>H-12</b> ). <b>Carbonos:</b> 167,1 (C=O), 147,8 (C-4), 147,2 (C-8), 136,5 (C-7), 134,4 (C-11), 130,5 (C-12), 129,7 (C-10), 124,9 (C-9), 114,8 (C-3), 86,9 (C-5), 65,5 (C-6).
	$\delta$ = 5,54 (d, $J_{5-6}$ = 3,4 Hz)	$\delta$ = 5,72 (m)	$\delta$ = 6,65 (m)	<b>H-aromáticos:</b> $\delta$ = 7,98 (d; $J$ = 7,6 Hz, <b>H-9</b> ); 7,82 (td; $J$ = 7,3, 0,9 Hz, <b>H-10</b> ); 7,84-7,89 (m, <b>H-11</b> , <b>H-12</b> ). <b>Carbonos:</b> 166,4 (C=O), 147,6 (C-4), 146,6 (C-8), 134,9 (C-7), 134,1 (C-11), 130,6 (C-12), 129,9 (C-10), 125,2 (C-9), 115,6 (C-3), 87,0 (C-5), 68,4 (C-6).
	$\delta$ = 5,62 (d, $J_{5-6}$ = 1,9 Hz)	$\delta$ = 6,34 (d, $J$ = 5,8 Hz)	$\delta$ = 5,28 (d, $J$ = 4,4 Hz)	<b>H-aromáticos:</b> $\delta$ = 8,26 (d, $J$ = 8,8 Hz, <b>H-8</b> ); 7,77 (d, $J$ = 8,6 Hz, <b>H-9</b> ). <b>Carbonos:</b> $\delta$ = 166,9 (C=O), 148,6 (C-4), 147,9 (C-7), 147,5 (C-10), 128,3 (C-8), 123,7 (C-9), 114,9 (C-3), 87,9 (C-5), 69,3 (C-6).
	$\delta$ = 5,72 (d, $J_{5-6}$ = 2,9 Hz)	$\delta$ = 6,63 (d, $J$ = 4,9 Hz)	$\delta$ = 5,04 (d, $J$ = 4,8 Hz)	<b>H-aromáticos:</b> $\delta$ = 8,21 (d, $J$ = 8,8 Hz, <b>H-8</b> ); 7,63 (d, $J$ = 8,8 Hz, <b>H-9</b> ). <b>Carbonos:</b> Não observável.



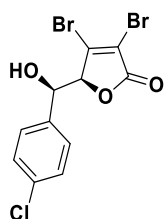
$\delta = 5,50$  (d,  $J_{5-6} = 1,3$  Hz)     $\delta = 5,70$  (d,  $J = 4,6$  Hz)     $\delta = 6,33$  (d,  $J = 5,7$  Hz)

**H-aromáticos:**

$\delta = 7,72$  (s, **H-9**);  $7,23$  (s, **H-12**);  $6,28$  (d,  $J = 0,8$  Hz, -OCH<sub>2</sub>O-),  $6,26$  (d,  $J = 0,8$  Hz, -OCH<sub>2</sub>O-).

**Carbonos:**

$\delta = 167,1$  (C=O),  $152,7$  (C-4),  $147,9$  (C-11),  $147,8$  (C-10),  $141,1$  (C-8),  $134,6$  (C-7),  $114,7$  (C-3),  $108,5$  (C-12),  $105,3$  (C-9),  $104,1$  (C-14),  $87,1$  (C-5),  $65,7$  (C-6).



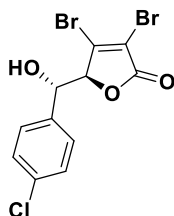
$\delta = 5,09$  (d,  $J_{5-6} = 2,3$  Hz)     $\delta = 5,16$  (d,  $J = 2,2$  Hz)    Não observável

**H-aromáticos:**

$\delta = 7,43$  (d,  $J = 8,7$  Hz, **H-9**),  $7,41$  (d,  $J = 8,2$  Hz, **H-8**).

**Carbonos:**

$165,9$  (C=O),  $144,8$  (C-4),  $136,4$  (C-7),  $129,0$  (C-9),  $128,8$  (C-10),  $128,2$  (C-8),  $116,2$  (C-3),  $86,8$  (C-5),  $71,4$  (C-6).



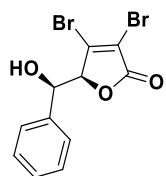
$\delta = 5,28$  (d,  $J_{5-6} = 2,9$  Hz)     $\delta = 5,31$  (d,  $J = 3,0$  Hz)    Não observável

**H-aromáticos:**

$\delta = 7,44 - 7,32$  (m, **H-9, H-8**).

**Carbonos:**

$165,1$  (C=O),  $143,5$  (C-4),  $135,0$  (C-7),  $129,1$  (C-9),  $128,7$  (C-10),  $128,1$  (C-8),  $86,9$  (C-5),  $73,0$  (C-6).



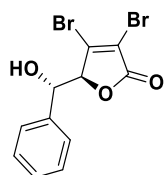
$\delta = 5,12$  (d,  $J_{5-6} = 2,2$  Hz)     $\delta = 5,18$  (d,  $J = 2,1$  Hz)     $5,60$  (s)

**H-aromáticos:**

$\delta = 7,49 - 7,31$  (m, **H-8 - H-10**).

**Carbonos:**

$\delta = 166,2$  (C=O),  $145,2$  (C-4),  $138,1$  (C-7),  $129,1$  (C-10),  $128,9$  (C-9),  $126,8$  (C-8),  $116,0$  (C-3),  $87,1$  (C-5),  $72,0$  (C-6).



$\delta = 5,29$  (d,  $J_{5-6} = 3,0$  Hz)     $\delta = 5,34$  (d,  $J = 3,0$  Hz)     $5,69$  (d,  $J = 2,9$  Hz)

**H-aromáticos:**

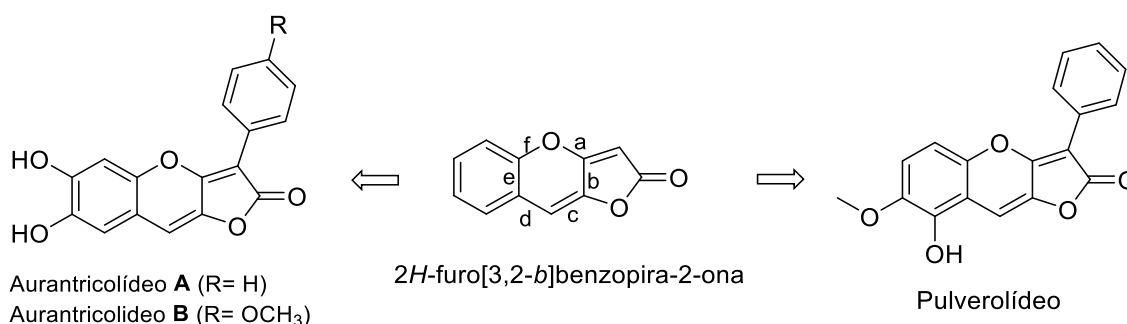
$\delta = 7,49 - 7,31$  (m, **H-8 - H-10**).

**Carbonos:**

$\delta = 165,8$  (C=O),  $143,9$  (C-4),  $135,7$  (C-7),  $129,1$  (C-10),  $128,6$  (C-9),  $126,7$  (C-8),  $116,5$  (C-3),  $87,2$  (C-5),  $73,7$  (C-6).

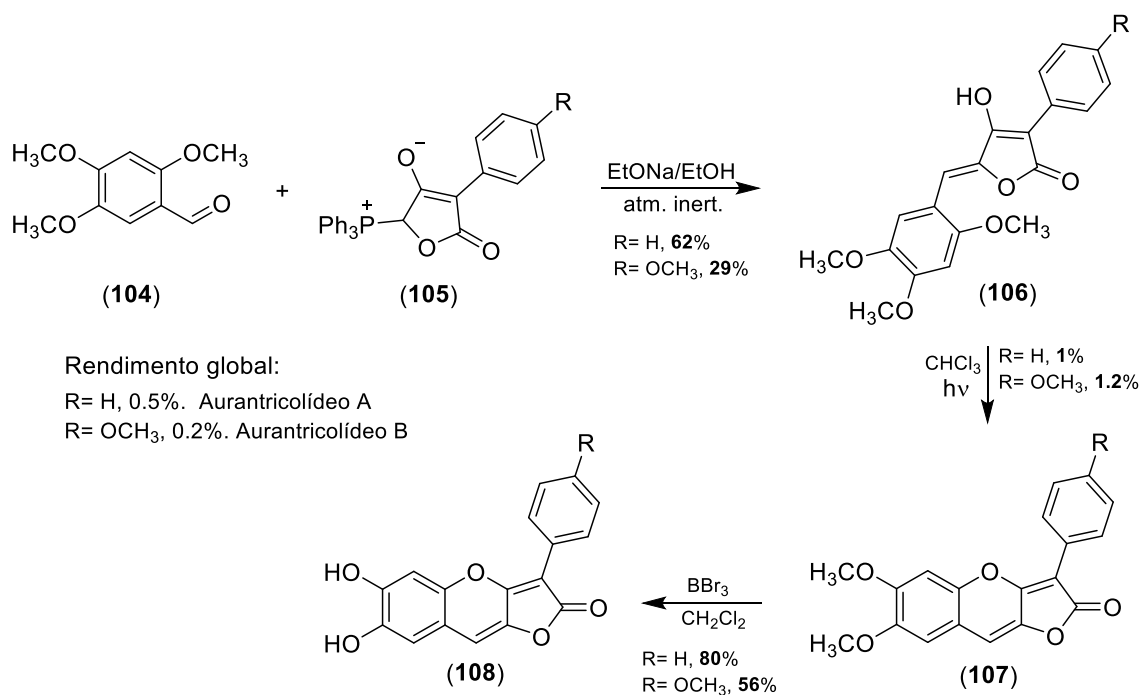
### 3.3. Síntese mecanoquímica de 2H-furo[3,2-b]benzopiran-2-onas.

A 2H-furo[3,2-b]furobenzopiran-2-ona é um heterociclo oxigenado de três anéis, em cuja estrutura o anel central do pirano é fundido no lado *b* à furanona e no lado *e* ao benzeno. Nos anos 2000, sua estrutura foi descoberta em dois produtos naturais conhecidos como aurantricolídeo A e B [103] e pulverolídeo [104], quando foram isolados como pigmentos nos fungos *Tricholama aurantium* e *Pulveroboletus ravenelii*, respectivamente (figura 32).



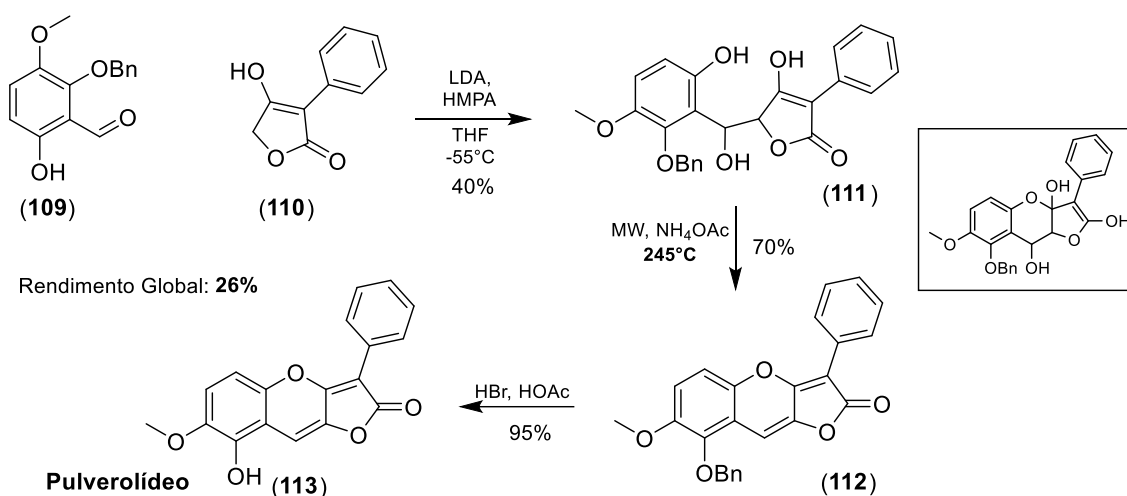
**Figura 32.** Produtos naturais que tem o núcleo da 2H-furo[3,2-b]furobenzopiran-2-ona.

A primeira rota sintética descrita para a obtenção deste núcleo é um método de três etapas [103]. Na primeira, o arilideno **106** é obtido por uma reação de Wittig entre o aldeído **104** e o ilídeo **105**. O estágio chave do método é a reação de ciclização fotoquímica intramolecular do arilideno **106** por 8 horas para a formação do núcleo tricíclico **107** em 1% de rendimento. Finalmente, a remoção dos metilos com BBr<sub>3</sub> proporcionou o aurantricolídeo **108** em 80% de rendimento. O desempenho global da reação foi de 0.5%, mostrando a ineficiência do método e impraticável para obtenção de análogos sintéticos (esquema 39).



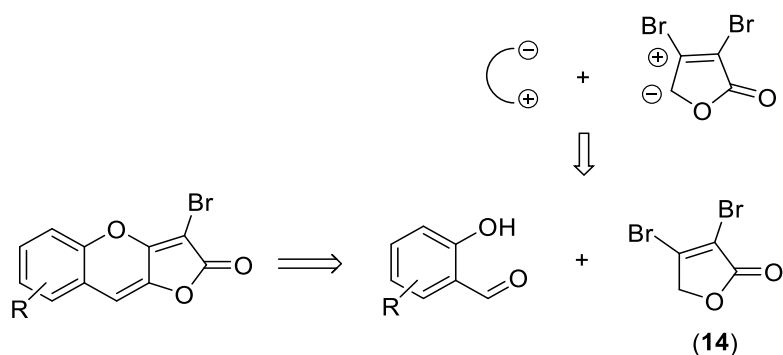
### Esquema 39. Síntese total do Aurantricolídeo A e B.

Anos mais tarde foi relatado um segundo método de construção do anel heterocíclico que foi utilizado para a síntese total de pulverolídeo [105]. Neste método, ao contrário do anterior, inicialmente o homo-aldol **111** é preparado por reação entre o aldeído **109** e o ácido tetrônico **110**, que é então submetido a uma eterificação intramolecular para proporcionar o composto tricíclico **112**. A desproteção do grupo benzila com HBr produziu finalmente o pulverolídeo **113** (esquema 40). É importante notar que este método requer a preparação prévia de aldeído **109** em um procedimento de sete passos.



**Esquema 40.** Síntese total do pulverolídeo.

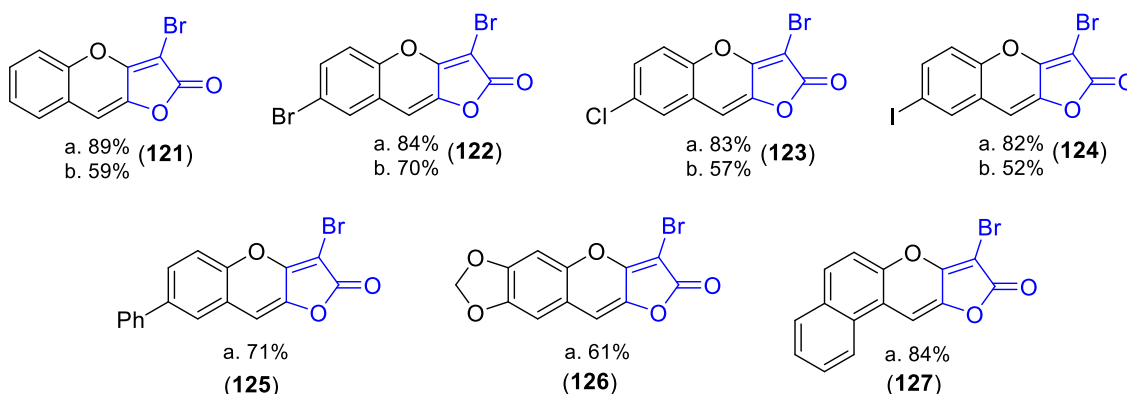
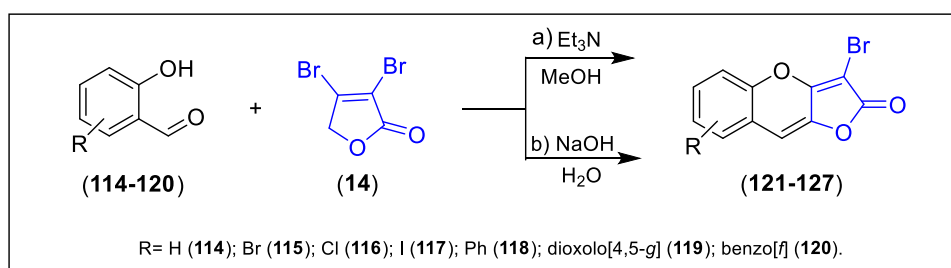
Uma terceira metodologia foi desenvolvida em nosso grupo de pesquisa por Oliveira em sua dissertação de mestrado [71] para a síntese de 2*H*-furo[3,2-*b*]furobenzopiran-2-ona. Este método aproveita as características de reatividade da furanona **14** que pode reagir simultaneamente como eletrófilo e nucleófilo. Com esse comportamento ambivalente da furanona **14**, em que o carbono nucleofílico  $\gamma$  é adjacente ao carbono eletrofílico  $\beta$ , foi possível observar que **14** pode reagir com outras moléculas que possuem um padrão de reatividade complementar. O estudo mostrou que os salicilaldeídos (2-hidroxi-benzaldeídos) apresentam esse padrão de reatividade complementar (esquema 41).



**Esquema 41.** Retrossíntese da furobenzopiranona.

Desta forma, foi possível obter furobenzopiranoas em uma única etapa. Dois procedimentos foram desenvolvidos. O primeiro utiliza trietilamina como base e metanol como solvente. O segundo método usa NaOH e água.

Com esta nova rota sete moléculas foram preparadas e foi demonstrado que o procedimento com trietilamina em metanol tem melhores rendimentos do que em solução aquosa (esquema 42).



#### Esquema 42. Metodologia de síntese de furobenzopiranoas.

A obtenção dos homo-aldóis **99-103** nos inspirou a desenvolver uma metodologia mecanoquímica para a síntese do núcleo da furobenzopiranoa, reduzindo ou evitando a necessidade de utilização de solventes e bases [106-111].

Trabalhos realizados em nosso grupo usando moinho planetário mostrou que a frequência de moagem e o número de esferas têm pouco impacto nos resultados. Todas as reações foram realizadas em um reator de aço inoxidável de 12 mL, na frequência de 400 ppm, utilizando 4 esferas de 10 mm do mesmo material.



Na primeira condição, 1 equivalente da furanona **14**, 1,1 equivalentes de salicilaldeído **114** e 2 equivalentes de trietilamina foram utilizados durante 15 minutos. Após o tempo, uma massa oleosa foi obtida, a qual foi lavada com metanol, precipitando o produto. O triciclo **121** foi obtido em 45% de rendimento.

Buscando melhorar o resultado, o tempo foi aumentado para 30 e 60 minutos e o desempenho foi o mesmo. Como o método em solução também mostrou que a reação ocorre com o NaOH, também foi avaliado nesta base e o rendimento caiu para 25%. Este resultado motivou o estudo do comportamento com bases inorgânicas mais fracas como o  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$   $NaHCO_3$ .

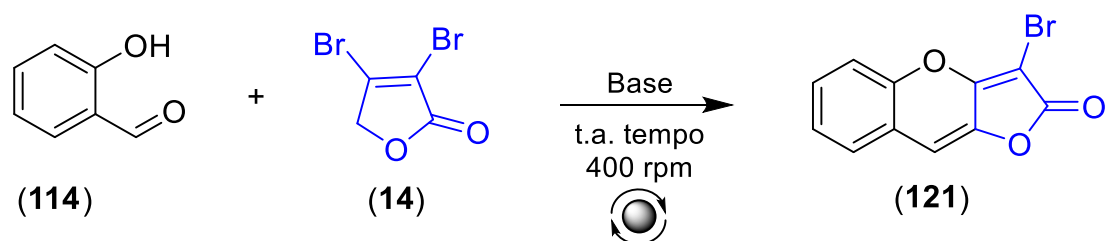
O trabalho começou com  $K_2CO_3$  porque provou ser a base mais eficiente na reação de Knoevenagel para a obtenção de **99-103** homo-aldols. Assim, utilizando 1 equivalente de  $K_2CO_3$ , o acompanhamento pelo CCD cada 30 minutos mostrou que, após 60 minutos, o progresso da reação foi pequeno mesmo após 90 minutos; Depois de lavar a massa reacional com metanol, o triciclo foi obtido com um rendimento inferior a 10%.

Para monitorar a reação por CCD, o moinho é desligado, o reator é descoberto e uma alíquota é retirada. Em seguida, o reator é levado para o moinho e o processo é continuado.

O aumento na quantidade da base para 2 equivalentes, e após uma hora o rendimento subiu para 45%. Repetindo a reação e lavando a massa reacional com clorofórmio, o rendimento foi de 60%, mostrando que, além de remover os contaminantes, o metanol também remove parte do produto.

Para evitar estas perdas e eliminar o uso de solventes orgânicos, novamente a reação foi repetida e, no final, a massa da reação foi lavada com água. Após a decantação e secagem do produto, o rendimento aumentou para 77%.

Alterando para três equivalentes de  $K_2CO_3$  e com o mesmo tratamento aquoso, o tricíclico foi obtido com 81% de rendimento. Nessa condição, o carbonato de potássio, além de atuar como base, também funciona como um sólido auxiliar de moagem, melhorando a homogeneização dos reagentes e, conseqüentemente, a reação (esquema 43).



**Esquema 43.** Síntese mecanoquímica do triciclo **121**.

**Tabela 7.** Otimização das condições para a síntese mecanoquímica das furobenzopiranona **121**.

Entrada	Base (equivalentes)	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	Et <sub>3</sub> N (2.0)	15	45 <sup>#</sup>
2	Et <sub>3</sub> N (2.0)	30	45 <sup>#</sup>
3	Et <sub>3</sub> N (2.0)	60	43 <sup>#</sup>
4	NaOH (2.0)	60	25 <sup>#</sup>
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0)	30-90	<10 <sup>#</sup>
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	60	45 <sup>#</sup>
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	60	60 <sup>&amp;</sup>
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	60	77 <sup>*</sup>
9	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0)	60	<b>81<sup>*</sup></b>
10	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0)	60	69 <sup>*</sup>
11	NaHCO <sub>3</sub> (3.0)	60	12 <sup>*</sup>

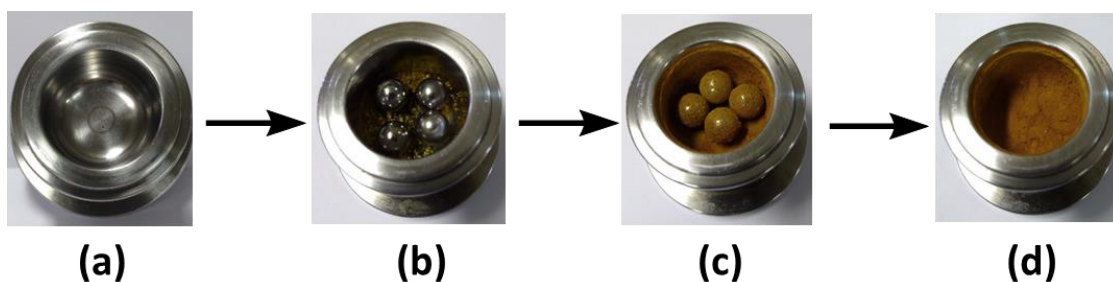
<sup>#</sup> Tratamento com MeOH.

<sup>&</sup> Tratamento com CHCl<sub>3</sub>.

<sup>\*</sup> Tratamento da reação com água.

Na condição ótima (entrada 9 da tabela 7), obtém-se uma massa de reação homogênea, seca e castanha (figura 33).

Com a condição ótima, a reação com carbonato de sódio forneceu o produto em 69% de rendimento. Um rendimento de 12% foi obtido quando o bicarbonato de sódio foi usado.



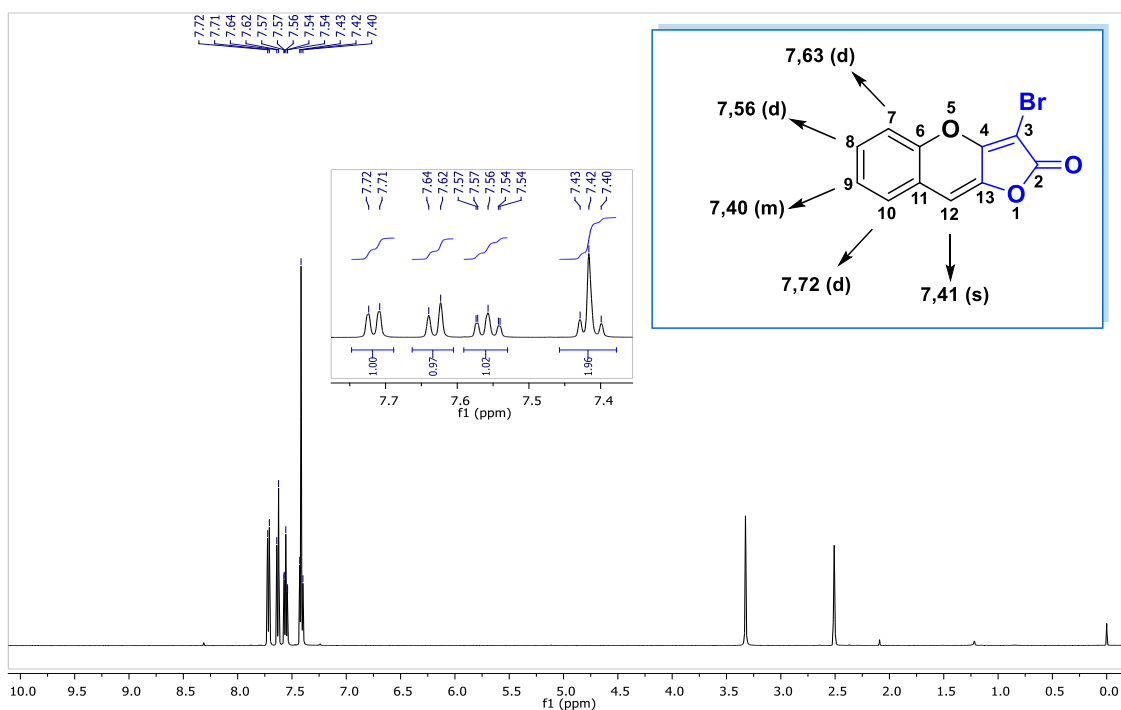
A aparência da mistura de reação durante a síntese. a) Reator; b) reagentes adicionados ao reator; c) dispersão parcial da mesma mistura durante a reação; d) Aspecto da massa de reação no final do tempo.

**Figura 33.** Aparência do sólido obtido na reação mecanoquímica de **121**.

---

A estrutura da furobenzopirano **121** foi comprovada pelos espectros de IV e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

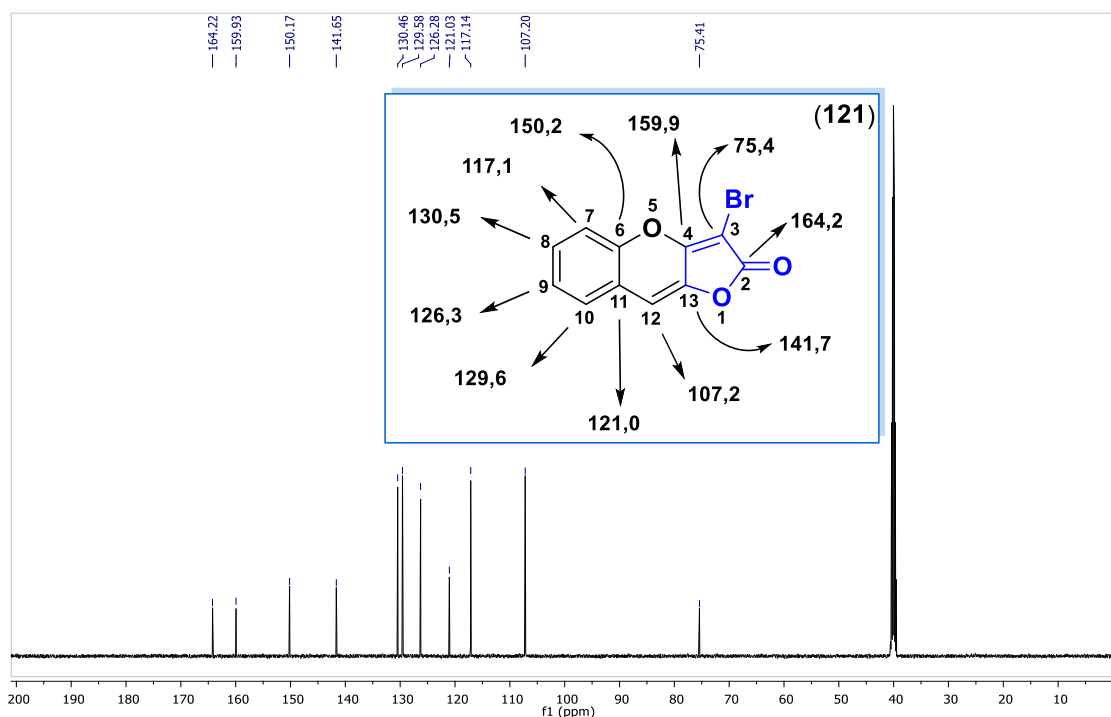
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  é possível observar os cinco tipos de sinais correspondente aos cinco hidrogênios na estrutura do triciclo **121**. A sinal de H-10 é um dubleto em 7,72 ppm ( $J = 7,7$  Hz); H-7 é um segundo dubleto observado em 7.63 ppm ( $J = 8,3$  Hz). Em 7,56 ppm aparece como multiplete a sinal de H-8. H-9 é observado como multiplete em 7,43-7,40 ppm e o singlete referente ao hidrogênio vinílico H-12 aparece em 7,42 ppm (figura 34).



**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do triciclo **121** (500 MHz, DMSO).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em campo baixo são observados em 164,2 ppm o carbono carbonílico (C2), e em 159,9 o carbono (C4). Em 150,2 ppm aparece o carbono (C6) e em 141,7 ppm o carbono (C13). Os carbonos do anel do benzeno são observados em 130,5 ppm (C8), 129,6 ppm (C10), 126,3 ppm (C9), 121,0 ppm (C11), 117,1 ppm (C7).

Depois em campo alto são observados o carbono vinílico em 107,2 ppm (C12) e em 75,4 ppm o carbono (C3) (Figura 35).



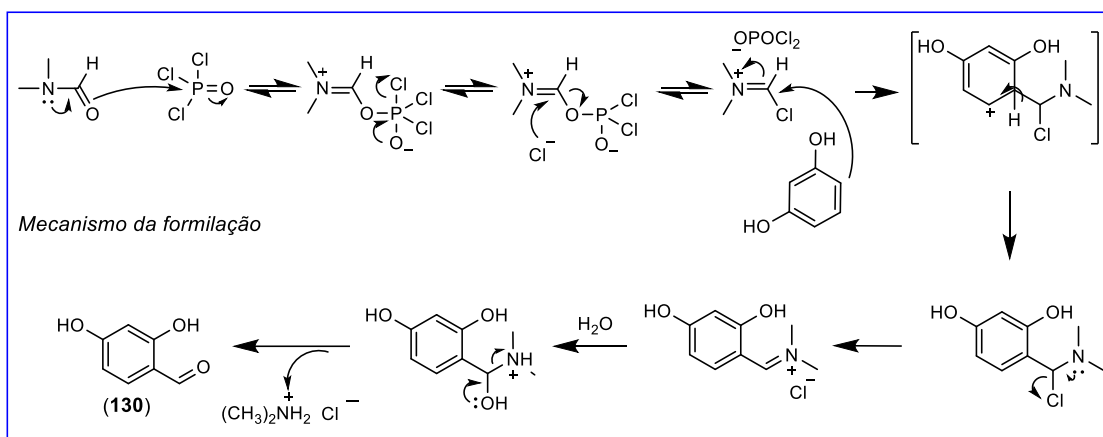
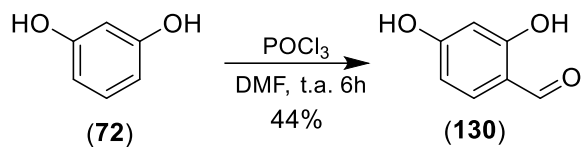
**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do triciclo **121** (125 MHz, DMSO).

Com a finalidade de conhecer o escopo desta rota sintética e ampliar a biblioteca de moléculas, a metodologia otimizada foi expandida para outros salicilaldeídos: 3-nitro-salicilaldeído **128**, 3-alil-salicilaldeído **129**, 4-hidroxi-salicilaldeído **130**, 5-bromo-salicilaldeído **131**, 3,5-dicloro-salicilaldeído **132**, 4,6-dimetoxi-salicilaldeído **133**, 5-alil-3-metoxi-salicilaldeído **134**, 2-hidroxi-1-naftaldeído **135**. Para isto foi necessário sintetizar os aldeídos **130** e **134**.

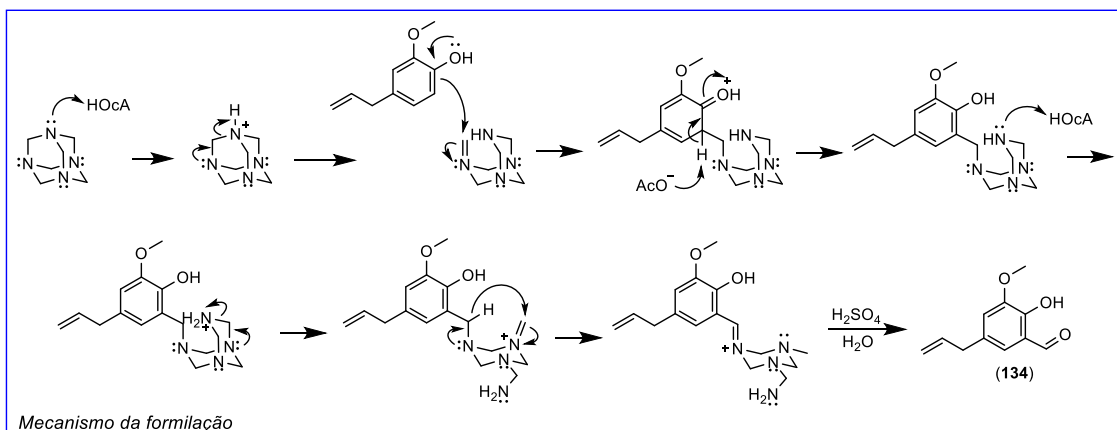
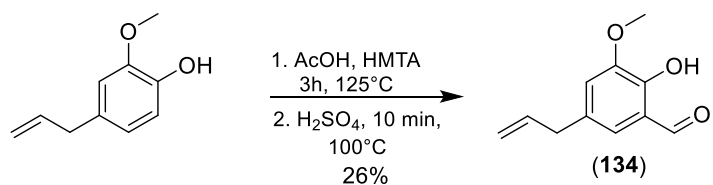
De acordo com a literatura, na reação de formilação de Vilsmeier-Hack, o resorcinol **72** reagiu com oxiclreto de fósforo em excesso de DMF para fornecer 4-hidroxi-salicilaldeído **130** em 44% de rendimento. A reação de DMF com oxiclreto de fósforo forma um complexo que reage com o resorcinol para produzir, após a hidrólise o aldeído [112].

Na reação de Duff do eugenol dissolvido em ácido acético com hexametilentetramina (HMTA), levou a formação do 5-alil-3-metoxi-salicilaldeído **134** em 26% de rendimento (Esquema 44) [113].

Formilação do resorcinol:



Formilação do eugenol:



**Esquema 44.** Reação de formilação para obtenção dos aldeídos **130** e **134**.

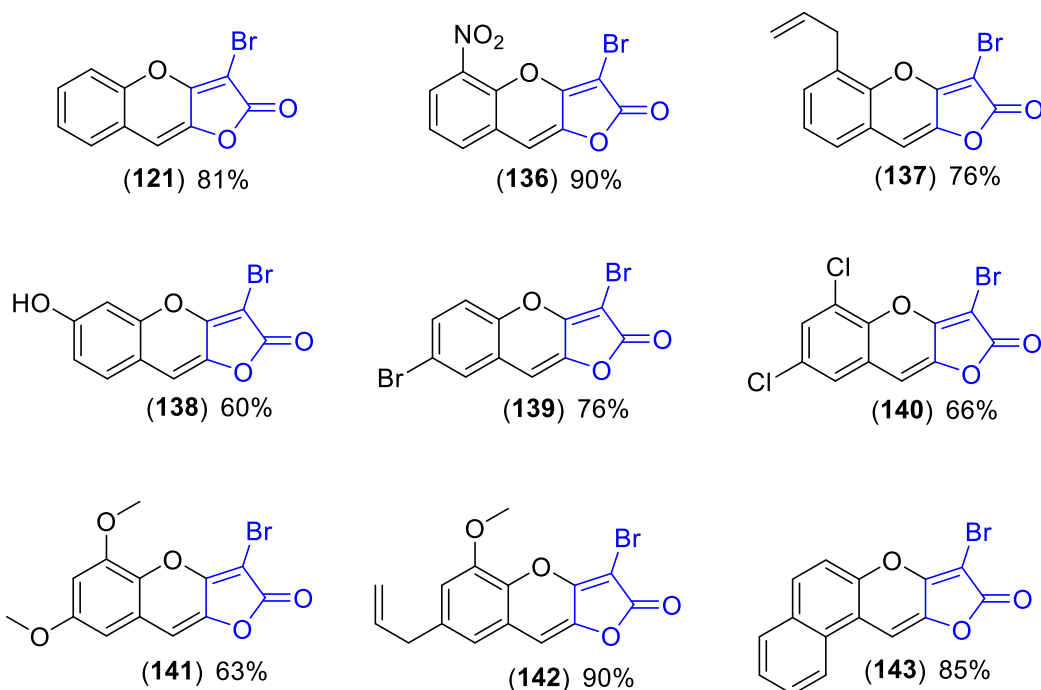
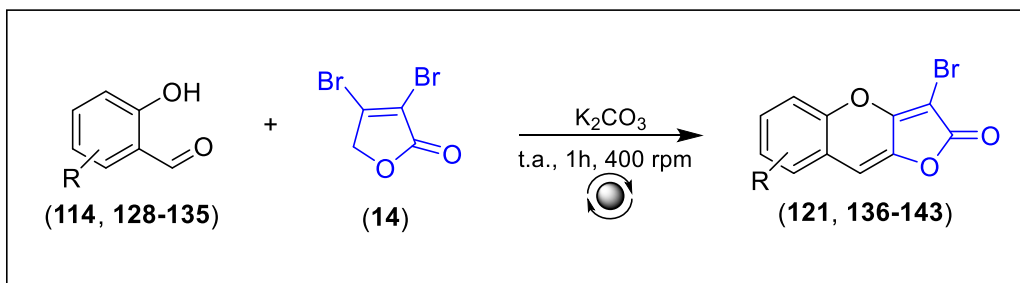
Aplicando a condição mecanoquímica otimizada, as furobenzopiranonas foram sintetizadas com rendimentos moderados a bons.

As reações da 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona **14** com 3-nitro-salicilaldeído **128** e 3-alil-salicilaldeído **129** apresentaram rendimentos de 91 e 76% para os triciclos **136** e **137** respectivamente. A reação com o aldeído **130** a furobenzopiranonas **138** foi obtida em 60% de rendimento. Quando foi utilizado o 5-bromo-salicilaldeído **131** o produto **139** foi obtido em 76% de rendimento.

Quando foram utilizados os salicilaldeídos com dois substituintes os rendimentos foram melhores. As reações com 3,5-dicloro-salicilaldeído **132**, e 4,6-dimetoxi-salicilaldeído **133** forneceram as furobenzopiranonas **140** e **141** em 66 e 63% de rendimento, respectivamente.

Quando o 5-alil-3-metóxi-salicilaldeído **134** foi utilizado, o triciclo dissustituído **142** foi obtido em 90% de rendimento. A reação com o **135** produziu a furobenzopiranonas **143** em 85% de rendimento.

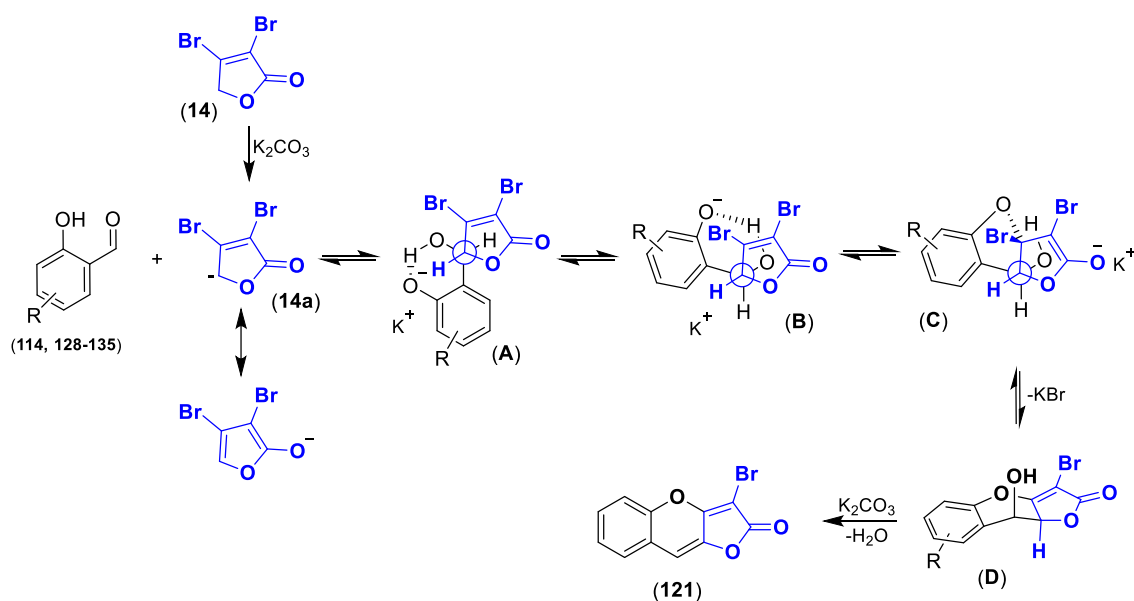
As furobenzopiranonas com menor rendimento foram obtidas com os substituintes doadores de elétrons. A reação com 4-hidroxi-salicilaldeído **130** mostrou o menor rendimento dos aldeídos, e por isso foi necessário levar a reação até 90 minutos. Embora esses grupos afetem a reatividade dos aldeídos, os rendimentos são moderados e foram superiores a 60% (esquema 45).



**Esquema 45.** Reação mecanoquímica de **14** e os salicilaldeídos **121**, **128-135**.

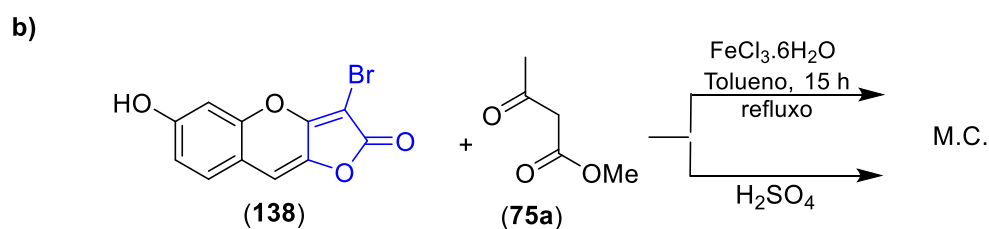
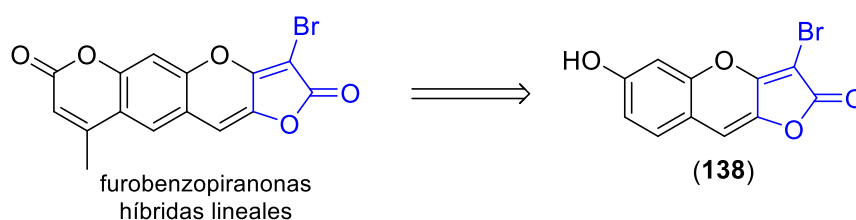
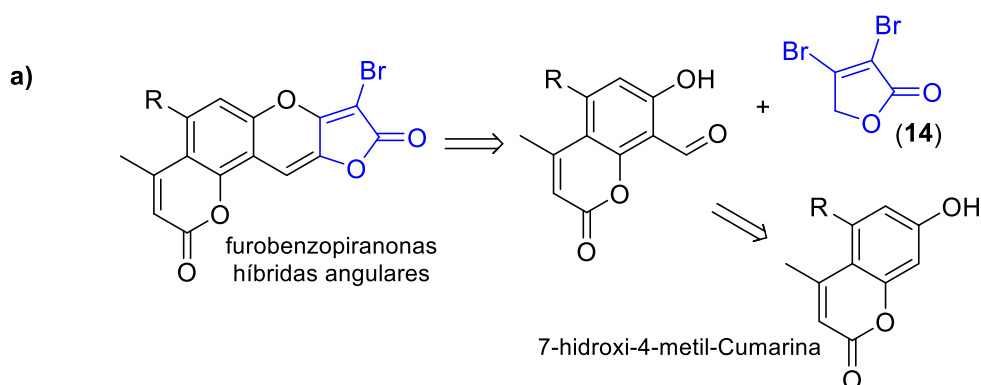


O mecanismo desta reação feita por Oliveira [71], acontece em três passos. Começa com a reação de Knoevenagel fornecendo homo-aldol **A**, para depois sofrer um giro em torno a nova ligação para adotar uma conformação mais adequada **B** para favorecer a adição de Michael **C** e obter o intermediário **C**. A eliminação do bromo restaura a dupla ligação em cujo intermediário **D** a hidroxila fica disposto para ser eliminado pela base (esquema 46).



**Esquema 46.** Proposta mecanística para a formação das furobenzopiranas.

Os bons resultados obtidos com os 9 derivados dos salicinaldeídos, nos inspiraram expandir o escopo deste método para a obtenção de híbridos tetracíclicos com cumarinas (Esquema 47a).



**Esquema 47.** a) Retrossíntese para a formação dos híbridos. b) Reação de **138** com β-cetoéster.

O estudo começou com a tentativa de sintetizar o híbrido linear, aproveitando o grupo hidroxila do triciclo **138** para obter o núcleo da cumarina através da reação de Pechmann (adiante). Duas condições de reação foram testadas (esquema 47b).

No primeiro, o triciclo **138** foi dissolvido tolueno e, em seguida, foi adicionado acetoacetato de metila e FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O como catalisador. Após 15 horas de aquecimento sob refluxo, foi obtido um resíduo escuro correspondente a uma mistura complexa, a partir do qual não foi possível isolar o produto desejado.

Na segunda condição,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  foi utilizado como catalisador e os resultados foram semelhantes. Devido a essas dificuldades, essa rota sintética foi abandonada e foi planejada uma estratégia, na qual, o núcleo da cumarina é obtido no início.

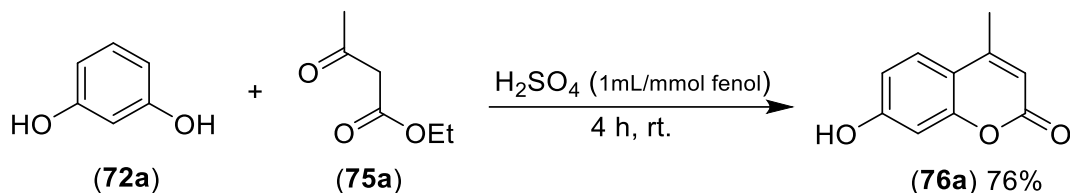
Por estes motivos, foi necessário, inicialmente, obter cumarinas que tivessem em sua molécula as características estruturais de reatividade complementar da furanona **14**. Isto é, cumarinas com pelo menos uma hidroxila no anel do fenila e que por sua vez possui um grupo formila em uma posição adjacente.

Tal como foi mencionado acima, durante os anos foram estudados e testados numerosos métodos para a síntese de cumarinas. Todos os métodos têm vantagens e desvantagens em aspectos tais como facilidade de processamento (tempo, temperatura, solvente, pureza, etc), produção de resíduos, custo, equipamentos, etc. No entanto, há atualmente uma tendência para o uso da "Química Verde" para reduzir o uso de solventes potencialmente tóxicos e/ou caros, para o uso de outras alternativas como resinas, líquidos iônicos, irradiação de micro-ondas, técnicas de ultra-som e mais recentemente, o uso da mecanoquímica [114].

Apesar de tudo isto, o método clássico de condensação de Pechmann com ácido sulfúrico ainda permanece em vigor e é largamente utilizado para a síntese de novos derivados de cumarina, ou para sistemas que contêm fragmento cumarínico na estrutura de base.

Existem muitas versões do método clássico, o qual muda dependendo do tipo de composto fenólico, ou  $\beta$ -cetoéster, condicionado às condições de síntese como a temperatura, tempo, solvente, purificação, equipamento [115,116].

A obtenção das cumarinas iniciou empregando a metodologia clássica de Pechmann usada por Gong e colaboradores em 2014 [115] (Esquema 48). Esta metodologia emprega 0,5 moles de fenol, 0,5 moles de acetoacetato de etila e 500 mL de ácido sulfúrico gelado e logo agitação 4 horas a temperatura ambiente (1 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  por 1 mmol de fenol).



**Esquema 48.** Síntese de cumarinas empregando a metodologia clássica de Pechmann usada por Gong.

---

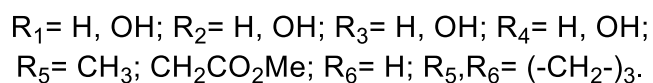
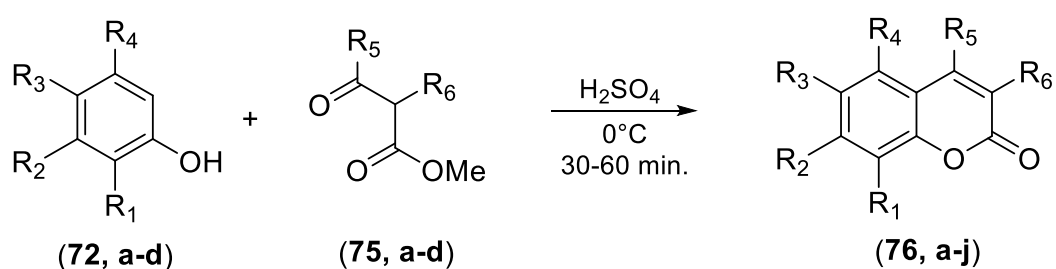
Esta mesma metodologia a uma escala menor (20,45 mmol do fenol e 25 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), forneceu a cumarina **76a** em 98% de rendimento, e não 76% como indicado na literatura. Apesar deste bom resultado, investigamos se era possível diminuir a quantidade do ácido e melhorar o método.

Para otimizar a melhor condição, principalmente empregar menor quantidade possível do ácido em relação ao substrato e minimizar o tempo reacional, uma reação modelo foi realizada usando resorcinol **72a** e acetoacetato de metila **75b**. A uma mistura equimolar destes reagentes a 0°C, ácido sulfúrico gelado também a 0°C foi lentamente adicionado. Durante o gotejamento do ácido sulfúrico observou-se que a solução amarela viscosa solidificou quando ainda havia mais de metade do ácido a ser adicionado. Terminada a adição de todo o ácido e depois de 4 horas, foi adicionado água gelada, filtrado e lavado com água para obter o produto.

Com a observação do fenômeno de solidificação na reação modelo, foi feita uma segunda síntese gotejando-se o ácido até a observação de formação do sólido. Neste instante foi suspenso a adição do ácido, mantendo-se a temperatura entre 0-5°C. O controle da reação por CCD mostrou que após 30 minutos os reagentes são consumidos. A reação foi deixada até completar 60 minutos e logo foi adicionado água fria, filtrado e lavado com mais água fria.

A cumarina é obtida com alto grau de pureza observando uma única mancha no CCD. Para maior pureza, a cumarina pode ser lavada com clorofórmio ou diclorometano aquecido. Esta mesma estratégia foi utilizada para otimizar as condições de síntese de outras cumarinas funcionalizadas (esquema 49).

Para conhecer o alcance da otimização do método clássico de Pechmann, o procedimento foi aplicado para quatro fenóis e três tipos de cetoesteres (Tabela 8).



**Esquema 49.** Síntese de cumarinas via reação clássica de Pechmann otimizada.

---

**Tabela 8.** Cumarinas obtidas via reação clássica de Pechmann otimizada.

Entrada	Fenol	$\beta$ -cetoester	produto	mL H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / mmol fenol	Rendimento (%)
1				0,40	95
2				0,14	96
3				0,13	93
4				0,40	60
5				0,28	92
6				0,29	63
7				0,22	89
8				0,22	76
9				0,10	75
10				0,21	50

Os dados de caracterização das cumarinas conhecidas (**76a-g**) são consistentes com os relatados na literatura [117].

Durante o processo de adição de ácido sulfúrico, o estudo mostrou que a quantidade necessária é menor que a utilizada na literatura de 1 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> por 1 mmol de fenol. Volumes de 0,10-0,40 mL de ácido por cada mmol de fenol, por um tempo reacional de 60 min, sem solvente, são suficientes para a síntese de cumarinas.

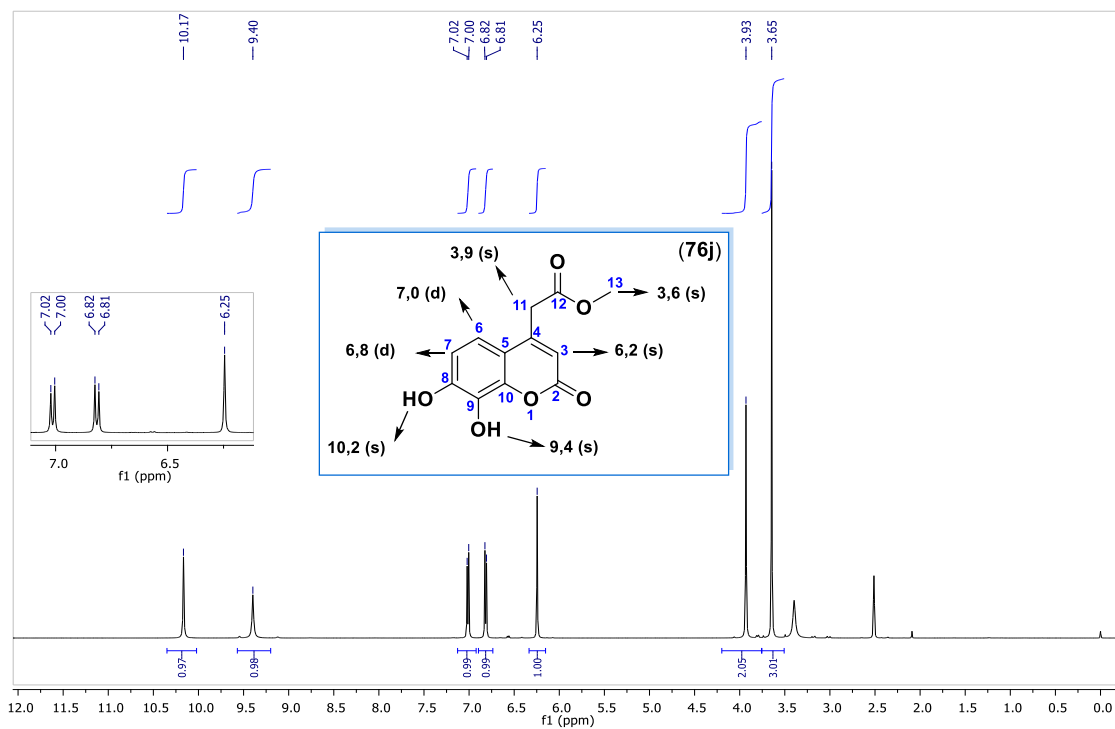
Os efeitos estéricos dos substituintes dos cetoésteres (R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>) podem desempenhar um papel importante na reação, como se verificou com os cetoésteres estericamente impedidos **75c-d** que proporcionam rendimentos menores dos produtos correspondentes (entrada 6, 10). Do mesmo modo, a reação com ácido gálico não ocorre, dado que os dois efeitos, estéricos e de reatividade foram conjugados.

Os melhores resultados foram obtidos para os produtos do cetoéster **75b**, com rendimentos do 90-95% (entrada 1-3,5), com exceção da cumarina **76d**, que adicionalmente, precisa de maior tempo de reação. Este resultado é devido ao efeito retirador de elétrons do grupo carbóxico que desativa o anel aromático. As cumarinas dos cetoésteres **75c,d** foram obtidas com rendimentos do 50-92%.

As estruturas das cumarinas **76h-j** foram comprovadas pelos espectros de IV e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

No espectro de hidrogênio da cumarina modelo **76j**, é possível observar os sete tipos de sinais que integram para os dez prótons presentes na cumarina. Em campo alto (3,6 e 3,9 ppm) aparecem os sinais dos hidrogênios do fragmento acetato de metila ligado na posição 4 da cumarina. Sinais do hidrogênio olefínico são observados em 6,2 ppm.

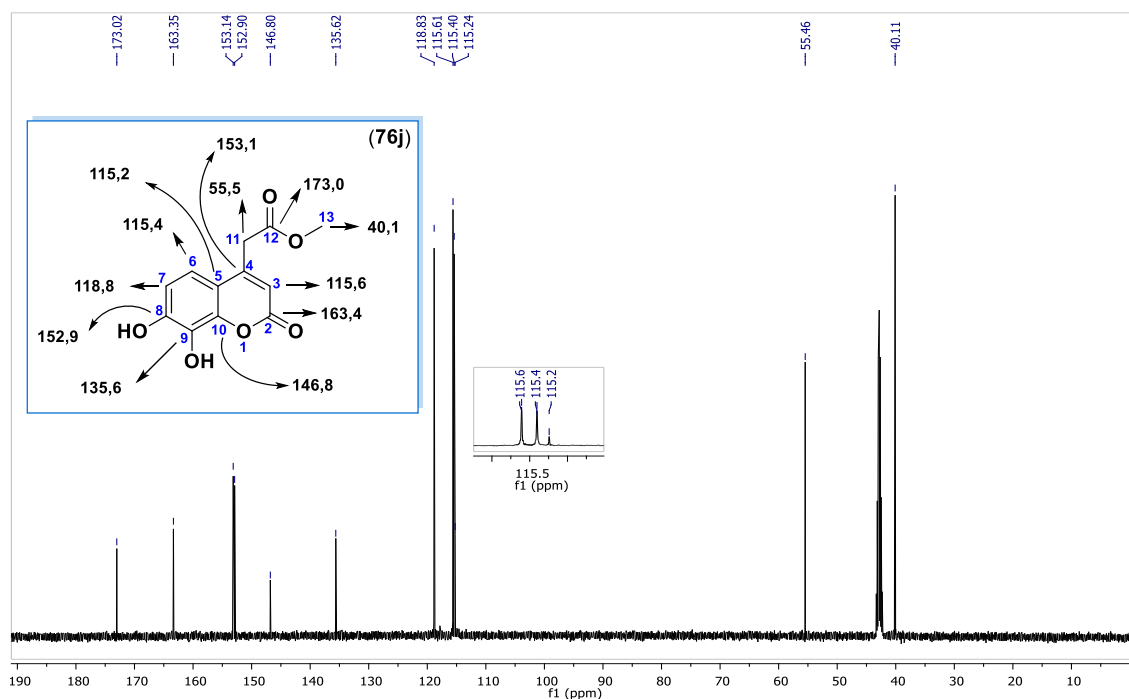
Os hidrogênios do anel aromático apresentam-se como dois dupletos em 6,8 y 7,0 ppm, e têm constantes de acoplamento orto de 6,8 e 7,0 Hz. Também, foi possível observar a presença de dois hidrogênios da hidroxila em 9,4 e 10,2 ppm (Figura 36).



**Figura 36.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da cumarina **76j** (500 MHz, DMSO).

No espectro de carbono aparecem os doze sinais esperados para a estrutura do produto. O carbono do éster exocíclico aparece em 173,0 ppm, e da lactona é observável em 163,4 ppm. Os carbonos aromáticos e olefinicos apresentam-se na região 115,2-153,1 ppm. Os carbonos alifáticos podem ser observados em 40,1 e 55,5 ppm (Figura 37).



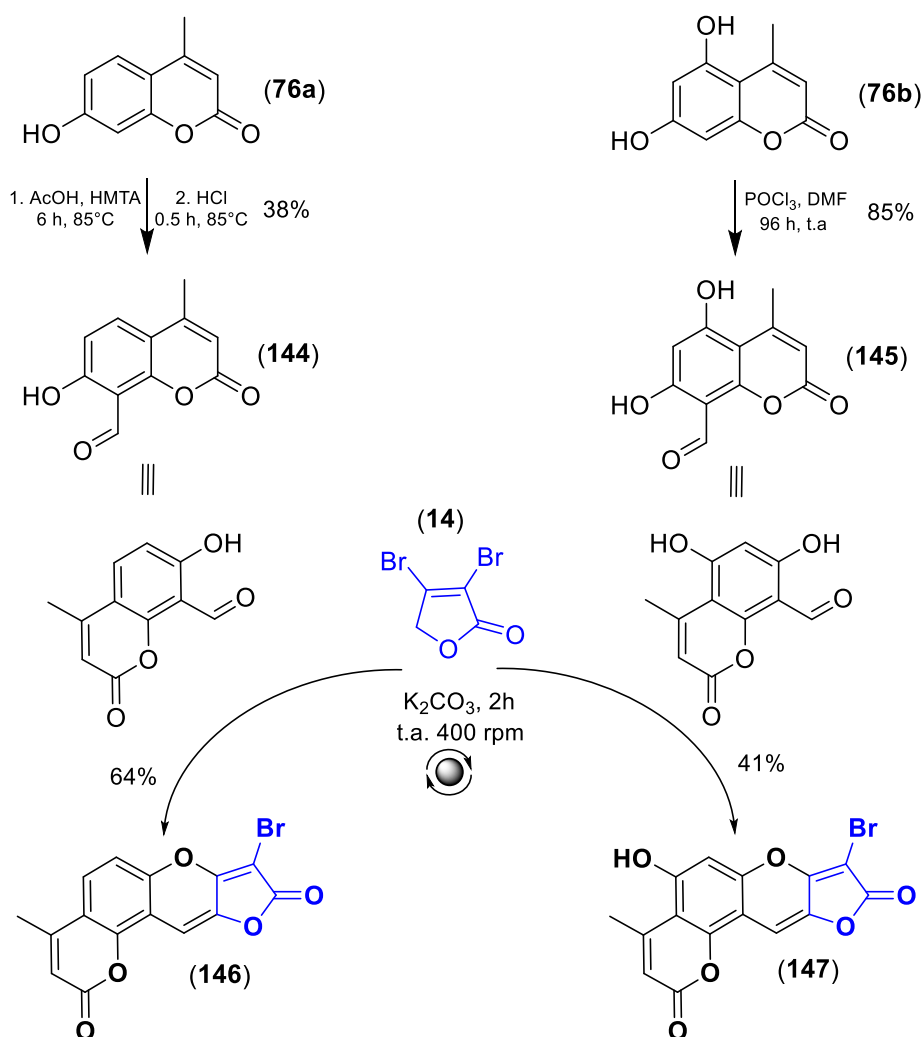


**Figura 37.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da cumarina **76j** (125 MHz, DMSO).

Para continuar com a síntese dos híbridos, o próximo passo foi a incorporação do grupo formila no núcleo da cumarina. Para isso, as cumarinas **76a** e **76b** foram escolhidas como estruturas padrão.

De acordo com a literatura, a formilação de Duff de **76a** forneceu a formilcumarina **144** em 38% de rendimento. A reação de Vilsmeier-Hack da cumarinas **76b** durante 96 horas levou a formação do aldeído **145** em 85% de rendimento [112,113].

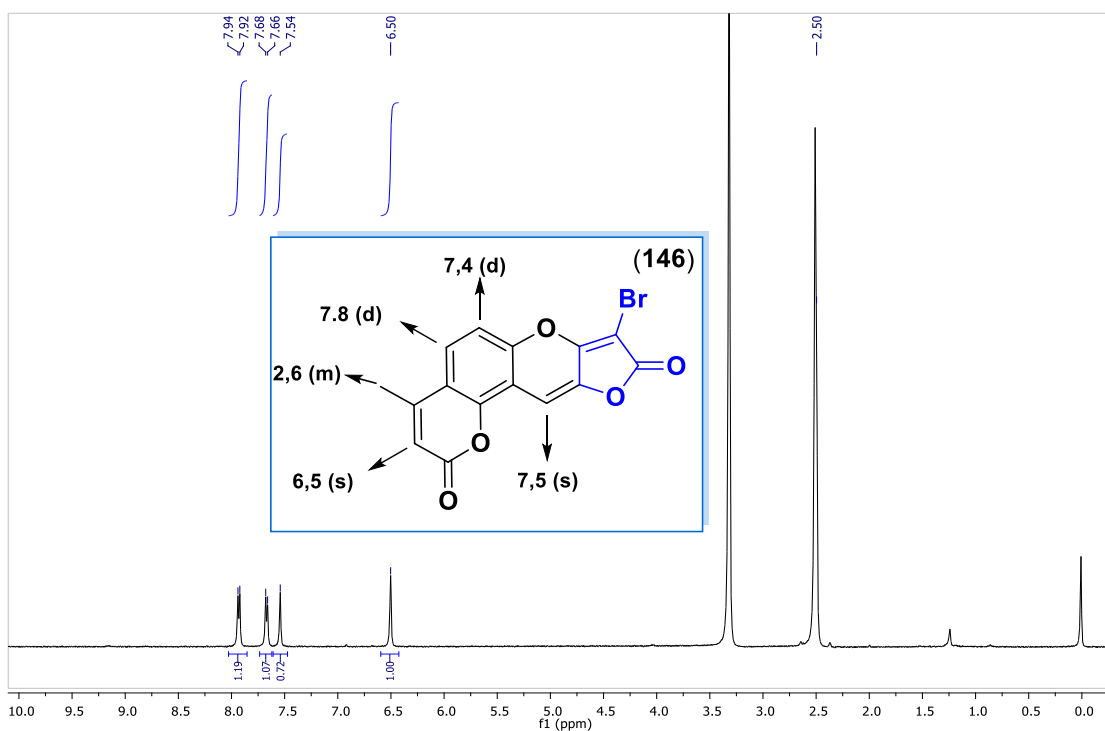
Utilizando a condição reacional otimizada, a reação da formilcumarina **144** e furanona **14** mostrou um perfil de reatividade diferente pois neste, após uma hora, foi necessário adicionar um excesso de 0,2 equivalente de **14**. Depois de deixar outra hora adicional, o híbrido **146** foi obtido com 64% de rendimento. Com essas modificações, a reação de ciclização de **145** com **14** produziu o híbrido **147** em 41% do rendimento. Por este resultado conclui-se que o anel lactônico exerce um efeito que diminui a reatividade conjugada da carbonila e hidroxila (esquema 50).



**Esquema 50.** Síntese dos híbridos **146** e **147**.

As estruturas dos híbridos **146** e **147** foram comprovadas pelos espectros de IV e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

No espectro de hidrogênio do híbrido **146**, é possível observar a sinal de H-7 em forma de dubleto em 7,4 ppm ( $J = 8,8$  Hz); em 7,8 ppm ( $J = 9,1$  Hz) é observado o dubleto de H-8. Em 7,5 ppm aparece o hidrogênio H-16, sinal que confira a reação de ciclização e formação do anel da piranona. O hidrogênio vinílico H-11 é observado em 6,5 ppm. O singlete referente ao grupo metila aparece em 2,6 ppm e esta sobreposto ao do DMSO (figura 38).

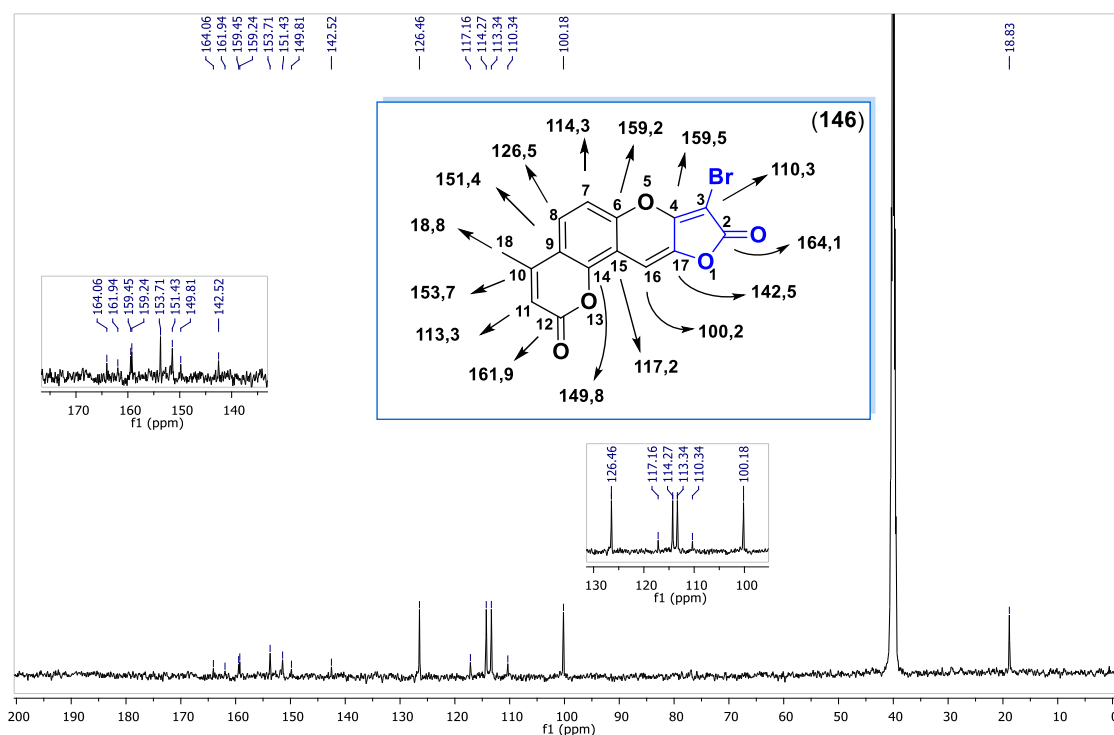


**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do híbrido **146** (500 MHz, DMSO).

No espectro de carbono são observados sinais de 15 carbonos. Os sinais referentes aos carbonilas aparecem em 164,1 (C-2) e 161,9 ppm (C-12), respectivamente.

Os quatro carbonos hidrogenados (C-H) são observados em 126,46 (C-8), 114,3 (C-7), 113,3 (C-11) e 100,2 (C-16) ppm (figura 39).

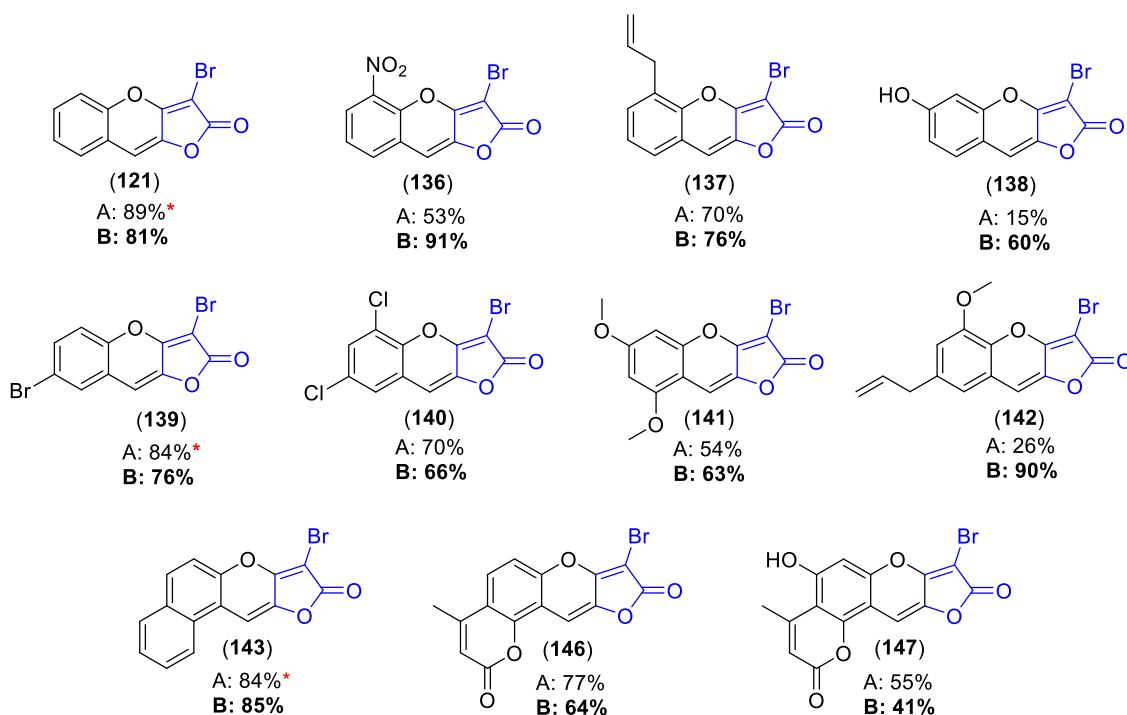
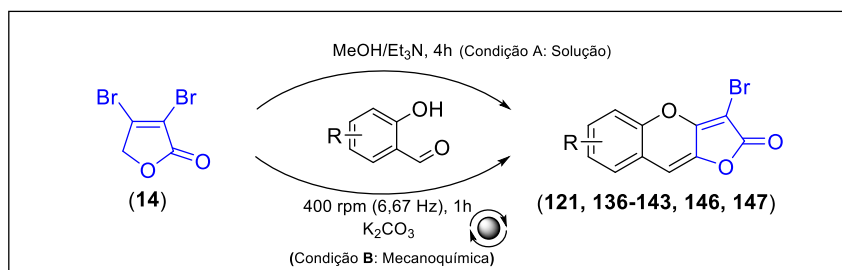
O sucesso na mecanossíntese dos híbridos **146** e **147** nos motivou a continuar com a incorporação do grupo formila nas demais cumarinas. A adaptação da formulação de Duff levou à formação de misturas complexas, enquanto nas tentativas com o método Vilsmeier-Hack não houve reação e parte dos reagentes foram recuperados.



**Figura 39.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do híbrido **146** (125 MHz, DMSO).

Através deste método de síntese mecanoquímica foi possível obter uma biblioteca de 11 moléculas. Com base nesses resultados, decidimos reinvestigar a obtenção de 8 produtos com o método em solução utilizando metanol como solvente e trietilamina como base, uma vez que os triciclos **121**, **139** e **143** já haviam sido previamente preparados por Oliveira em sua dissertação de mestrado [71].

A reação da furanona **14** com os aldeídos correspondentes forneceu furobenzopironas **136**, **137**, **138**, **149**, **141**, **142**, **146**, **147** com rendimentos entre 15 e 77%. Os triciclos **136-142** apresentaram rendimentos inferiores aos obtidos pela metodologia mecanoquímica. A exceção ocorreu com **146** e **147**, uma vez que os produtos são pouco solúveis em metanol e tem uma menor perda de massa durante o processo de decantação e purificação. Os triciclos **121**, **139** e **143**, obtidos por mecanoquímica, apresentam rendimentos comparáveis ou superiores aos obtidos em solução e relatados anteriormente (esquema 51).




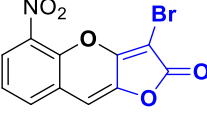
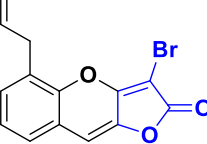
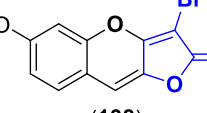
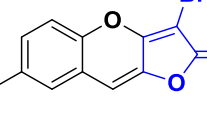
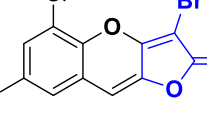
\* Ref: 71

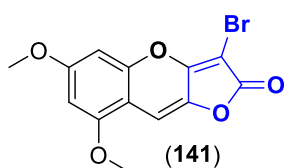
### Esquema 51. Furobenzopiranoas obtidas pelos dois métodos de síntese.

Em termos gerais, por meio da síntese mecanoquímica as furobenzopiranoas são obtidas com rendimentos comparáveis e melhores do que pelo método da solução. Além disso, é um método simples, rápido que evita o uso de solventes orgânicos. Os produtos são obtidos com um alto grau de pureza.

A caracterização por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de todas as furobenzopiranoas obtidas estão na tabela 9.

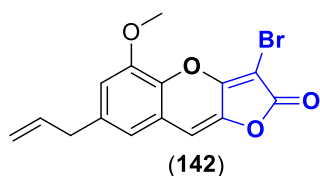
**Tabela 9.** Sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das furobenzopiranoas obtidas por síntese mecanoquímica.

Furobenzopiranoa	Hidrogênios $\delta = \text{ppm}$ , (m, J = Hz, H-)	Carbonos $\delta = \text{ppm}$ , (C-)
 <p>(121)</p>	<p><math>\delta = 7,7</math> (d, J = 7,7 Hz, <b>H-10</b>); <math>7,6</math> (d, J = 8,3 Hz, <b>H-7</b>); <math>7,6</math> (d, J = 7,2 Hz, <b>H-8</b>); <math>7,4</math> (m, <b>H-10</b>); <math>7,4</math> (s, <b>H-12</b>).</p>	<p><math>\delta = 164,2</math> (C=O, C-2), 159,9 (C-4), 150,2 (C-6), 141,7 (C-13), 130,5 (C-8), 129,6 (C-10), 126,3 (C-9), 121,0 (C-11), 117,2 (C-7), 107,2 (C-12), 75,4 (C-3).</p>
 <p>(136)</p>	<p><math>\delta = 8,2</math> (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, <b>H-8</b>); <math>8,0</math> (dd, J = 7,8, 1,0 Hz; <b>H-10</b>); <math>7,6</math> (t, J = 8,0 Hz, <b>H-9</b>).</p>	<p><math>\delta = 163,9</math> (C=O, C-2), 158,9 (C-4), 142,5 (C-6), 142,2 (C-13), 138,2 (C-7); 134,6 (C-10), 126,0 (C-8), 125,8 (C-9), 123,7 (C-11), 106,0 (C-12), 77,7 (C-3).</p>
 <p>(137)</p>	<p><math>\delta = 7,6</math> (d, J = 6,9 Hz, H-10), <math>7,4</math> (d, J = 7,0 Hz, <b>H-8</b>); <math>7,4</math> (s, <b>H-12</b>), <math>7,3</math> (t, J = 7,6 Hz, <b>H-9</b>), <math>6,1-6,0</math> (m, -<b>CH=</b>), <math>5,2</math> (dd, J = 17,0, 1,1 Hz, =<b>CH<sub>2</sub>a</b>); <math>5,1</math> (d, J = 9,9 Hz, =<b>CH<sub>2</sub>b</b>), <math>3,6</math> (d, J = 6,6 Hz, Ar-<b>CH<sub>2</sub>-CH=</b>).</p>	<p><math>\delta = 164,2</math> (C=O, C-2), 159,8 (C-4), 147,9 (C-6), 141,4 (C-13), 135,7 (-<b>CH=</b>), 131,0 (C-8), 128,2 (C-7), 127,9 (C-9), 126,0 (C-10), 120,9 (C-11), 117,4 (=CH<sub>2</sub>), 107,4 (C-12), 75,3 (C-3), 33,7 (-CH<sub>2</sub>-).</p>
 <p>(138)</p>	<p><math>\delta = 10,5</math> (s, -<b>OH</b>), <math>7,5</math> (d, J = 8,5 Hz, <b>H-10</b>), <math>7,3</math> (s, <b>H-12</b>), <math>6,9</math> (s, <b>H-7</b>), <math>6,9</math> (d, J = 8,4 Hz, <b>H-9</b>).</p>	<p><math>\delta = 164,3</math> (C=O, C-2), 159,9 (C-4), 159,9 (C-8), 151,6 (C-6), 139,2 (C-13), 130,5 (C-10), 114,6 (C-9), 112,6 (C-11), 108,2 (C-7), 103,5 (C-12), 74,4 (C-3).</p>
 <p>(139)</p>	<p><math>\delta = 7,9</math> (d, J = 2,3 Hz, <b>H-10</b>), <math>7,7</math> (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, <b>H-8</b>), <math>7,6</math> (d, J = 8,8 Hz, <b>H-7</b>), <math>7,3</math> (s, <b>H-12</b>).</p>	<p><math>\delta = 164,0</math> (C=O, C-2), 159,7 (C-4), 149,3 (C-6), 142,4 (C-13), 132,7 (C-8), 131,4 (C-10), 123,3 (C-11), 119,3 (C-7), 117,9 (C-9), 105,8 (C-12), 76,2 (C-3).</p>
 <p>(140)</p>	<p><math>\delta = 7,9</math> (d, J = 2,5 Hz, <b>H-10</b>), <math>7,8</math> (d, J = 2,4 Hz, <b>H-8</b>), <math>7,4</math> (s, <b>H-12</b>).</p>	<p><math>\delta = 163,9</math> (C=O, C-2), 159,4 (C-4), 144,6 (C-6), 143,1 (C-13), 129,9 (C-9), 129,7 (C-8), 127,5 (C-10), 124,4 (C-7), 122,2 (C-11), 105,3 (C-12), 77,3 (C-3).</p>



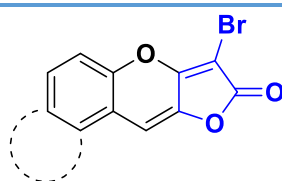
$\delta = 7,3$  (s, **H-12**) 6,9 (d,  $J = 1,9$  Hz, **H-7**), 6,6 (d,  $J = 2,2$  Hz, **H-9**).

$\delta = 191,9$  (C-4), 164,3 (C=O, C-2), 162,0 (C-8), 159,8 (C-10), 157,2 (C-6), 152,1 (C-11), 139,2 (C-13), 104,4 (C-3), 102,6 (C-12), 96,8 (C-7), 94,5 (C-9), 57,0 ((C-10)-OCH<sub>3</sub>), 56,6 ((C-8)-OCH<sub>3</sub>).



$\delta = 6,9$  (s, H-10), 6,9 (s, H-8), 6,8 (s, H-12), 6,0-5,9 (m, -CH=), 5,1 (m, =CH<sub>2</sub>), 4,0 (s, -OCH<sub>3</sub>) 3,4 (d,  $J = 6,6$  Hz, -CH<sub>2</sub>-).

$\delta = 164,1$  (C=O, C-2), 159,3 (C-4), 147,9 (C-6), 142,3 (C-13), 138,5 (C-7), 138,1 (C-9), 136,3 (-CH=), 121,2 (C-11), 119,6 (=CH<sub>2</sub>), 116,9 (C-10), 113,1 (C-8), 105,7 (C-12), 75,9 (C-3), 56,4 (-OCH<sub>3</sub>), 39,8 (-CH<sub>2</sub>-).



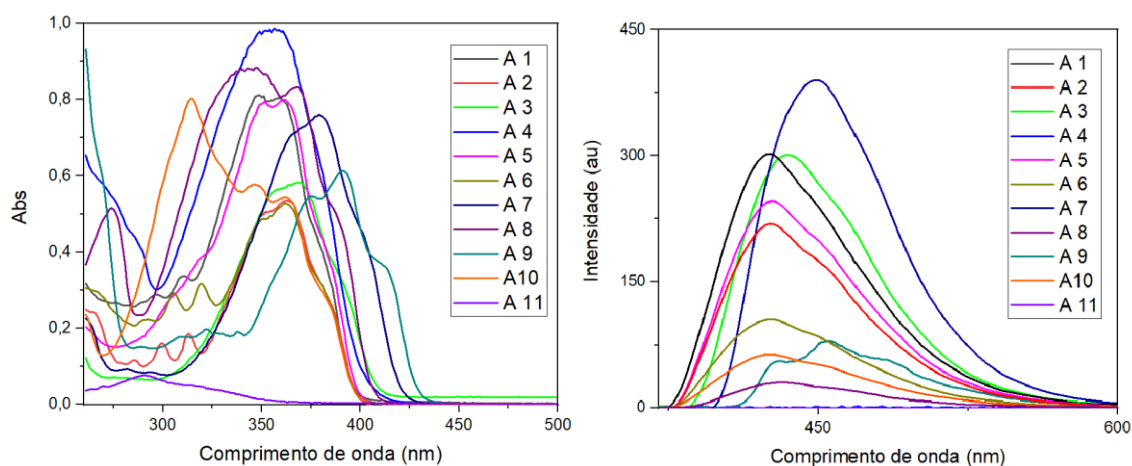
Furobenzopirana	Hidrogênios $\delta =$ ppm, (m, $J =$ Hz, H-)	Carbonos $\delta =$ ppm, (C-)
<p>(143)</p>	<p><math>\delta = 8,6</math> (d, <math>J = 8,5</math> Hz, <b>H-13</b>), 8,4 (s, <b>H-16</b>), 8,1 (d, 9,1 Hz, <b>H-8</b>), 8,1 (d, <math>J = 7,9</math> Hz, <b>H-10</b>), 7,8 (d, <math>J = 9,1</math> Hz, <b>H-7</b>), 7,8 (td, <math>J = 7,1, 1,3</math> Hz, <b>H-11</b>), 7,7 (td, <math>J = 7,1, 0,9</math> Hz, <b>H-12</b>).</p>	<p><math>\delta = 164,4</math> (C=O, C-2), 159,7 (C-3), 148,9 (C-6), 142,5 (C-17), 131,2 (C-9), 129,8 (C-14), 129,3 (C-10), 128,5 (C-12), 127,0 (C-11), 123,5 (C-13), 117,1 (C-7), 115,9 (C-15), 104,1 (C-16), 74,2 (C-3).</p>
<p>(146)</p>	<p><math>\delta = 7,9</math> (d, <math>J = 8,8</math> Hz, <b>H-7</b>), 7,7 (d, <math>J = 9,1</math> Hz, <b>H-8</b>), 7,5 (s, <b>H-16</b>), 6,5 (s, <b>H-11</b>).</p>	<p><math>\delta = 164,1</math> (C=O, C-2), 161,9 (C=O, C-12), 159,5 (C-4), 159,2 (C-6), 153,7 (C-10), 151,4 (C-9), 149,8 (C-14), 142,5 (C-17), 126,5 (C-8), 117,2 (C-15), 114,3 (C-7), 113,3 (C-11), 110,3 (C-3), 100,2 (C-16), 18,8 (-CH<sub>3</sub>).</p>
<p>(147)</p>	<p><math>\delta = 7,2</math> (s, <b>H-16</b>), 6,4 (s, <b>H-7</b>), 5,9 (s, <b>H-11</b>), 2,6 (s, -CH<sub>3</sub>).</p>	<p><math>\delta = 164,1</math> (C=O, C-2), 163,8 (C-12), 159,3 (C-4), 159,2 (C-8), 156,2 (C-6), 152,9 (C-10), 152,4 (C-14), 137,9 (C-17), 111,3 (C-11), 108,3 (C-15), 102,4 (C-16), 100,3 (C-7), 99,3 (C-9), 74,9 (C-3), 24,1 (-CH<sub>3</sub>).</p>

### 3.4 Caracterização fotofísica dos heterociclos contendo o núcleo 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona.

As moléculas sintetizadas com o núcleo do 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona, têm em comum a geração de fluorescência no estado sólido ou em solução quando expostas à radiação ultravioleta. Esta capacidade de gerar fluorescência, característica que também está presente nos produtos naturais aurantricolídeo A e B, e pulverolídeo, motivou seu estudo para possíveis aplicações. Na dissertação de mestrado [71], Oliveira mostrou resultados promissores como marcadores celulares. Outro estudo revelou sua potencial aplicação como marcadores de combustível, dando origem a uma patente de invenção [118].

A 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona é um sistema plano e rico em elétrons que possui uma conjugação  $\pi$ -estendida, responsável por sua luminescência. Por esse motivo, eles foram objeto de uma caracterização fotofísica.

Para o estudo fotofísico das furobenzopiranonas sintetizadas foram realizadas análises de espectrofotometria de absorção UV-Vis e fluorescência, em clorofórmio a temperatura ambiente [119] (Figura 40, tabela 10).



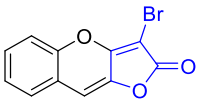
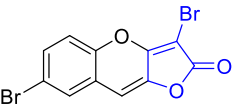
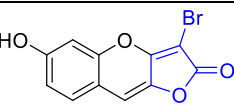
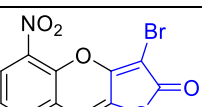
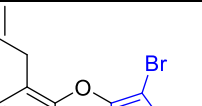
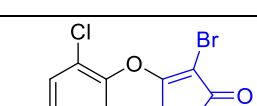
**Figura 40.** Espectro de absorção (esquerda) e emissão (direta) das 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-onas.

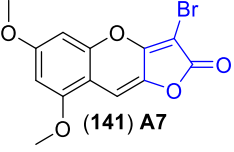
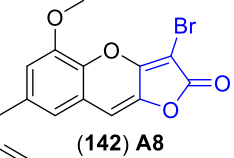
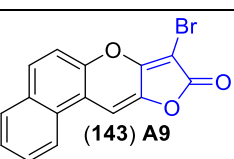
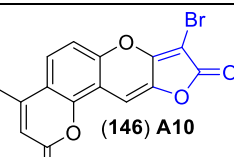
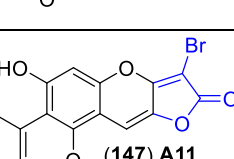
As propriedades de absorção e emissão para os heterociclos **121**, **139-143**, **146**, **147** estão listados na tabela 10. Como se pode observar, todas as moléculas obtidas apresentaram padrões de absorção semelhantes com bandas de



absorção intensa com máximos entre 290 e 391 nm. O produto **147** foi o único que apresentou um sinal de baixa intensidade, causado pela baixa solubilidade em clorofórmio. A banda de absorção é atribuída à transação  $\pi$ - $\pi^*$  e é característica de núcleos aromáticos devido aos altos coeficientes de absorção de molares medidos ( $1,267 \times 10^3$  –  $2,778 \times 10^4$ ). Tomando-se como referência o espectro do triciclo **121**, note-se que os grupos substituintes deslocam a banda de absorção máxima para diferentes regiões do espectro. Todos os substituintes deslocam a banda de absorção máxima para comprimentos de onda maiores, exceto os híbridos de cumarina.

**Tabela 10.** Propriedades fotofísicas das 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-onas.

Estruturas	Absorção $\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon$ (L mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	Emissão $\lambda_{\max}$ (nm)	Deslocamento De Stokes	$\Phi_{\text{PL}}$
 (121) A1	349	$1,991 \times 10^4$	422	73	1,26
 (139) A2	363	$1,478 \times 10^4$	424	61	0,86
 (138) A3	368	$7,320 \times 10^3$	436	68	1,02
 (136) A4	357	$2,778 \times 10^4$	410	53	0,01
 (137) A5	362	$2,141 \times 10^4$	424	62	0,91
 (140) A6	362	$1,725 \times 10^4$	422	60	0,46

 (141) A7	379	$2,473 \times 10^4$	448	69	1,41
 (142) A8	347	$1,396 \times 10^4$	428	81	0,09
 (143) A9	391	$1,559 \times 10^4$	456	65	0,29
 (146) A10	320	$2,140 \times 10^4$	424	104	0,29
 (147) A11	290	$1,267 \times 10^3$	292	2	0,01

Os rendimentos quânticos foram determinados com a solução de sulfato de quinino como referência ( $\Phi_r = 0,55$  em  $0.5 \text{ mol/L H}_2\text{SO}_4$ ).

Os maiores efeitos batocrômicos foram observados nos grupos doadores de elétrons e a absorção máxima é deslocada de acordo com a seguinte sequência: Benzo (**143**) > OMe (**141**) > OH (**138**). Essa sequência se deve ao caráter nucleofílico dos substituintes e, como o anel da fenila é rico em elétrons, a estabilização do estado S1 (estado eletrônico excitado) é mais favorecida em **143**, deslocando a absorção máxima para regiões de menor energia (comprimentos de onda maiores). Substituintes halogenados (bromo em **139** e cloro em **140**) apresentaram menor batocromismo, com mudanças no comprimento de onda muito semelhantes às geradas pelo grupo alila de **137**. Nos triciclos, a presença simultânea dos substituintes metoxila e alila em **142** inibem o deslocamento da absorção a menores energias, gerando só um pequeno deslocamento. Nos híbridos de cumarinas **146** e **147**, foi observado um efeito hipsocrômico (oposto), com uma mudança na banda de absorção para

comprimentos de onda menores. Possivelmente a presença do anel piranona diminui a estabilização do estado S1, deslocando a absorção máxima para regiões de maior energia.

Todos os compostos, com exceção de **147** e **136**, apresentaram forte emissão na faixa azul-violeta ( $\lambda_{em} = 300\text{--}500\text{ nm}$ ), com emissão máxima a 456 nm. Os triciclos **143**, **141** e **138** apresentaram os maiores comprimentos de onda, demonstrando claramente a influência dos grupos doadores de elétrons. Deve-se notar que todas as furobenzopiranonas têm valores de deslocamento de Stokes na faixa de 52 a 104 nm. Eles foram maiores para **146** (104 nm), **142** (81 nm) e **121** (73 nm), mostrando para esses triciclos uma maior estabilização do estado excitado S1. Os rendimentos de fluorescência quântica ( $\Phi_F$ ) de todos os produtos foram determinados em clorofórmio, usando sulfato de quinina como padrão ( $\Phi_r = 0,55$  em 0,5 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Os valores de  $\Phi_F$  foram calculados usando a equação [119,120]:

$$\Phi_F = \Phi_r(F_s/F_r)(A_r/A_s)(\eta_s/\eta_f)^2$$

Onde s e r denotam a amostra e a referência, respectivamente, F é a intensidade de fluorescência integrada, A é a absorbância no comprimento de onda excitado e  $\eta$  é o índice de refração do solvente. Os valores estão resumidos na Tabela 10, onde é possível notar que todos os compostos apresentaram valores relevantes de rendimentos quânticos ( $\Phi_F$ ) de 0,01 a 1,41. Isso significa, em média, valores de rendimento quântico mais altos do que outros heterociclos com propriedades fotofísicas reconhecidas [119,121].

O híbrido **147** apresentou comportamento fora da média. É importante esclarecer que **147** apresentou problemas de solubilidade em clorofórmio, possivelmente afetando os resultados das propriedades fotofísicas.

Estes resultados mostram as furobenzopiranonas como uma nova alternativa para fluoróforos normalmente utilizados.

#### 4. Conclusões

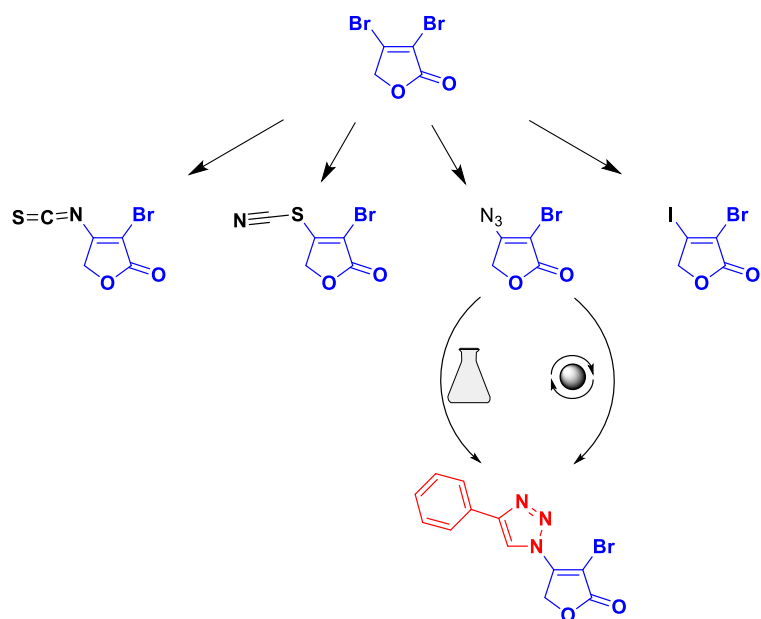
Neste trabalho foi possível ampliar o estudo da reatividade da furanona contra outros nucleófilos. As substituições nucleofílicas estão sujeitas ao uso de condições de reação brandas. Desta forma, é possível obter derivados com um alto grau de pureza e não requer purificação cromatográfica.

Foi descrita pela primeira vez a reatividade mecânicoquímica da 3,4-dibromofuran-(2*H*)-ona **14**. Nestas condições, foi possível a síntese de homoaldóis com rendimentos moderados e condições de purificação simples e rápida. Também foi possível obter um híbrido furanona-1,2,3-triazol, provando ser uma alternativa mais rápida e limpa para a obtenção desse tipo de heterociclo de nitrogênio.

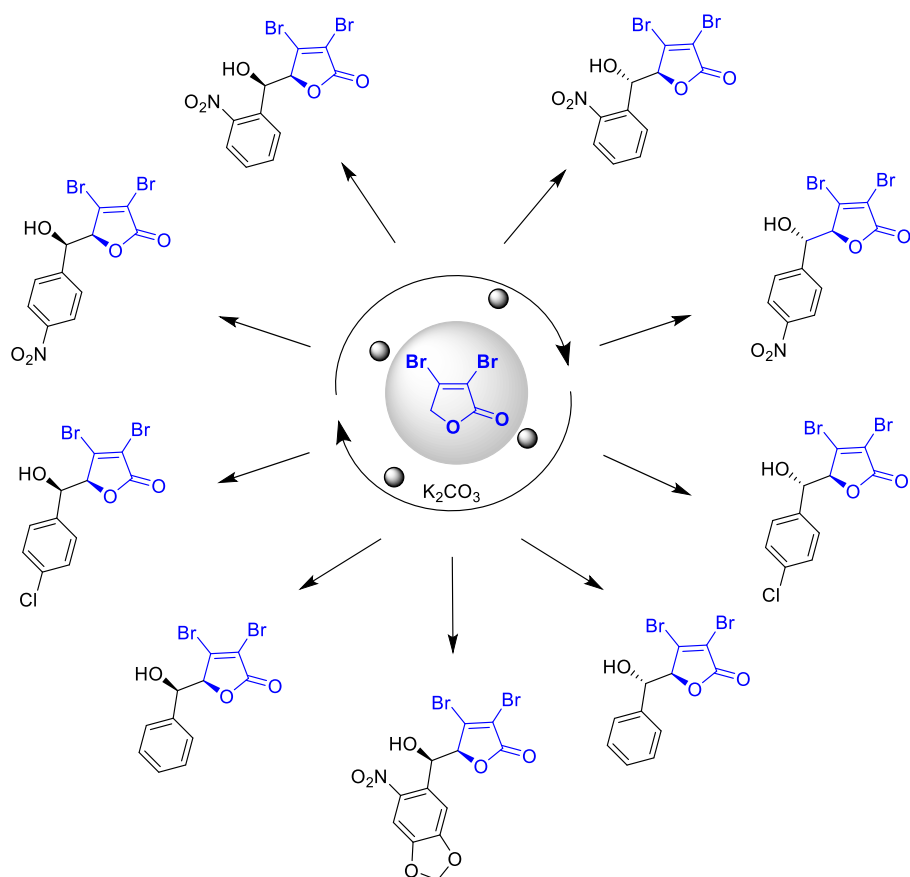
Sob essas mesmas condições de síntese mecanicoquímica, foi desenvolvido um método para a obtenção do núcleo da 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona. Deste modo, foi obtida uma biblioteca de 11 moléculas, das quais duas são híbridas de cumarina. Além disso, a purificação desses compostos é simples e rápida.

Foi possível expandir a biblioteca de moléculas com o núcleo da 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona que pode ser obtido pelo método em solução, passando de 7 a 15 exemplos. Além disso, algumas modificações foram implementadas no processo de purificação, eliminando as etapas de extração com clorofórmio e recristalização. Por fim, foi factível otimizar o método clássico de Pechmann para a síntese de cumarinas.

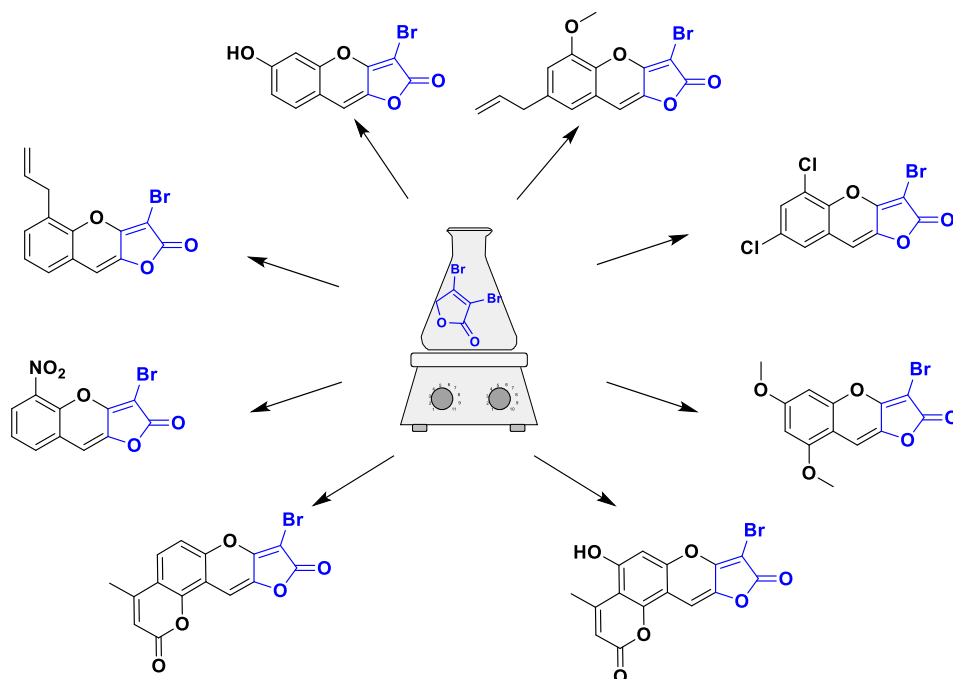
A caracterização do comportamento fotofísico do núcleo furobenzopiranona foi realizado pela primeira vez, revelando que esse sistema é um grupo fluoróforo promissor.



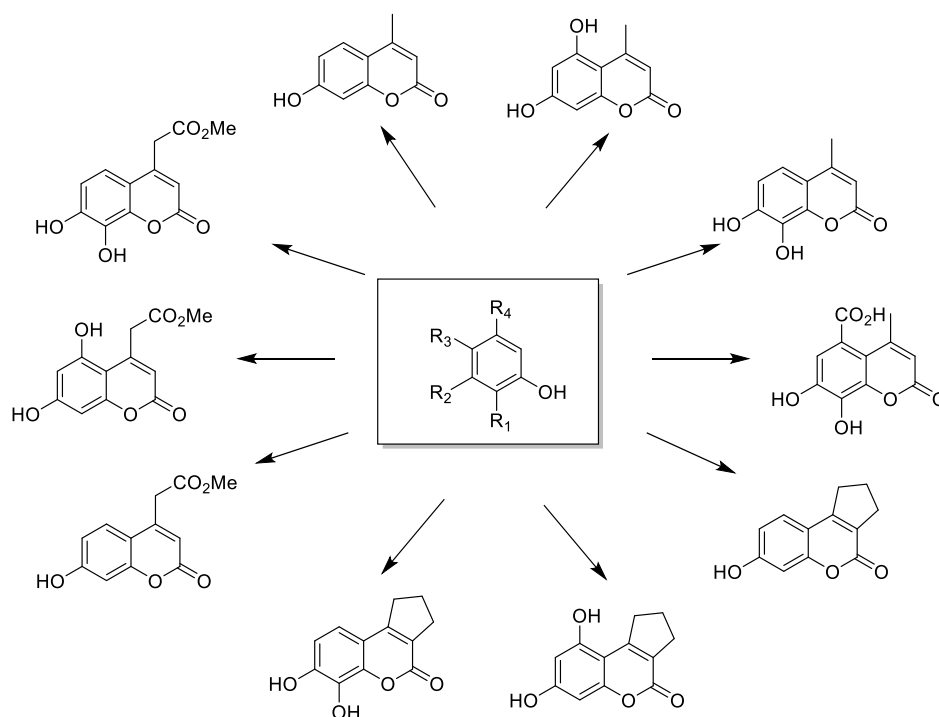
**Figura 41.** Transformações nucleofílicas da furanona **14** e obtenção do híbrido de 1,2,3-triazol.



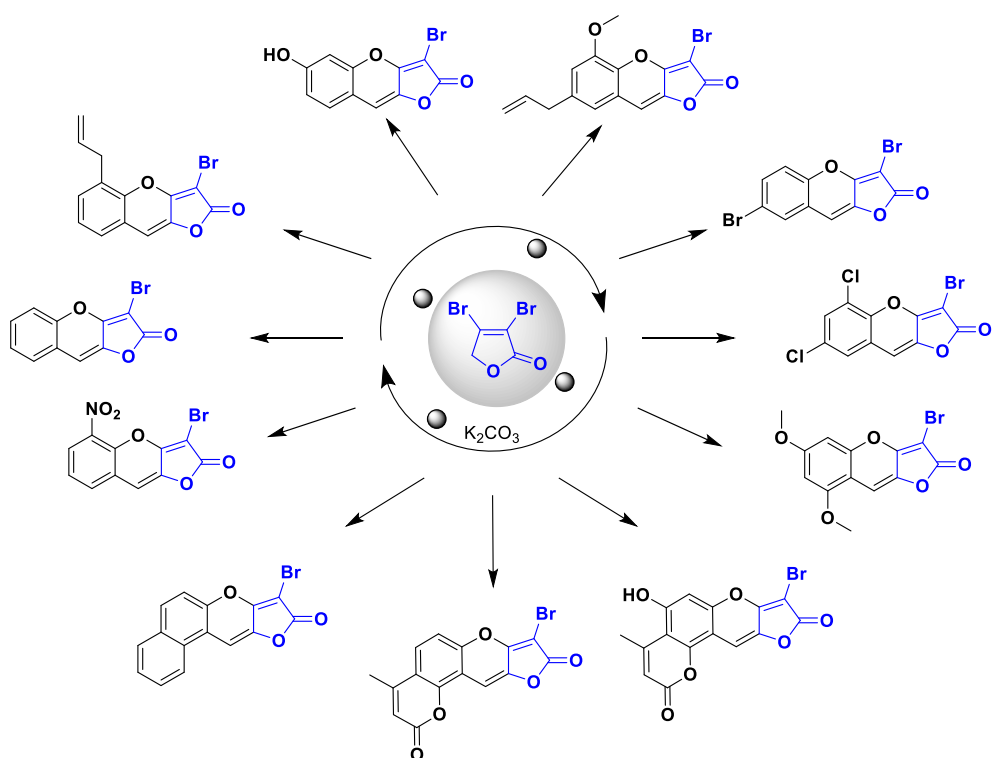
**Figura 42.** Síntese mecanoquímica de homo-aldeís.



**Figura 43.** Extensão do escopo da síntese em solução de 2H-furo[3,2-b]benzopiran-2-onas.



**Figura 44.** Cumarinas sintetizadas pelo método clássico de Pechmann otimizado.



**Figura 45.** Síntese mecanoquímica de 2H-furo[3,2-b]benzopiran-2-onas.

## 5. Experimental.

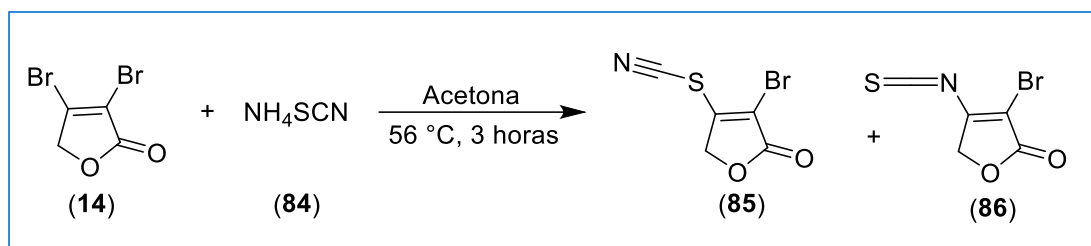
Todos os reagentes foram comparados com os descritos em catálogos de reagentes e foram utilizados sem purificação adicional. Todas as reações foram seguidas por cromatografia em camada fina (CCD), utilizando placas de gel de sílice 60 F254 (0,25 mm) da Merck TLC, que foram visualizadas sob luz UV (254 nm). Os espectros de IV foram registados num espectrofotetro Shimadzu Affinity-1 FT-IR. Os máximos de absorção selecionados ( $\nu_{\max}$ ) são relatados em números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ). Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registados utilizando espectretro Bruker Avance III 500 MHz. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são referenciados ao tetrametilsilano e são dados em partes por milhão (ppm), e as constantes de acoplamento (J) são dadas em Hertz (Hz). As seguintes abreviaturas foram usadas para explicar as multiplicidades: s (singleto), d (duplete), t (tripleto), q (quarteto), m (multiplete). Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  são apresentados como se segue: ppm (multiplicidade, constantes de acoplamento e integração). Os pontos de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ) foram medidos com um aparelho de ponto de fusão Microquímica MQAPF 301 e não estão corrigidos. As reações mecanoquímica foram feitas num moinho de movimento planetário PM 100 CM RETSCH, utilizando um reator de aço inoxidável de 12 mL e 4 esferas de aço inoxidável de 10 mm.

A furanona **14** foi preparada utilizando o método reportado na literatura com algumas modificações feitas em nosso grupo de pesquisa [71].

As Propriedades fotofísicas foram determinados de acordo com um método publicado [118]. Soluções em clorofórmio na concentração de  $1 \times 10^{-5}$  foram preparadas. O comprimento de onda de absorção máxima foi determinado em cada solução. Em seguida, cada solução foi diluída para obter um valor de absorbância na faixa de 0,05-0,06. Em seguida, a análise de fluorescência foi realizada. Como padrão de referência, foi utilizada uma solução de sulfato de quinino previamente preparada. Um espectrofotômetro Cary 50 UV-vis da Varian foi usado para registrar os espectros de absorção. Os espectros de fluorescência foram registrados em um espectrofotômetro de fluorescência Hitachi (Modelo F-7000).



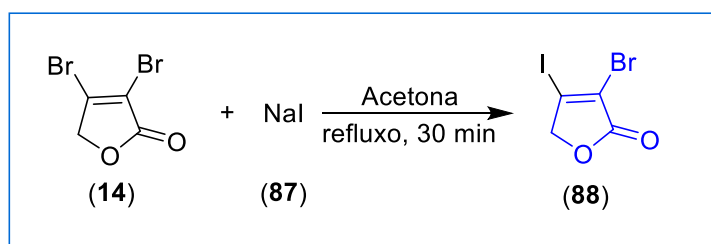
### 5.1. Síntese de 3-bromo-4-thiocianatofuran-2(5H)-ona (85) e 3-bromo-4-isotiocianatofuran-2(5H)-ona (86).



A uma solução de 3,4-dibromofuran- 2(5H)-ona **14** (245 mg, 1,03 mmol) e tiocianato de amônio **84** (236 mg, 3,1 mmol) em acetona (25 ml), foi deixada em agitação e aquecida a 56 °C por 3 horas. Em seguida foram adicionados 70 mL de água e extraída com acetato de etila (3X30 mL). Depois foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporado ficando um resíduo preto. Logo o resíduo foi lavado com éter etílico (7X5 mL). A solução etérea foi evaporada ficando um sólido marron.

Rendimento: 1,171 gr, 5,32 mmol (77%). p.f. 120-122 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3028,2; 2970,3; 2171,8; 1759,1; 1593,2; 1342,5; 1215,1; 1028,1; 987,5; 744,5; 721,4. **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) 5,23 (s, 0,74H); 5,18 (s, 0,26H). **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO) 167,5; 167,1; 154,1; 152,2; 146,8; 112,4; 110,1; 106,0; 73,7; 72,9.

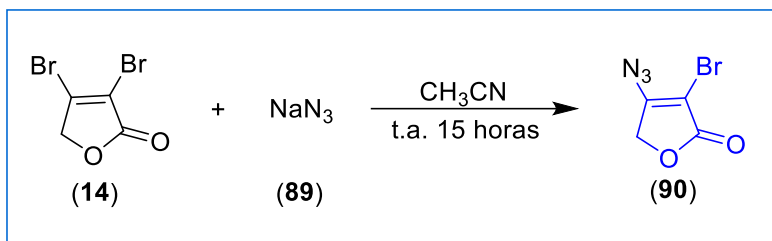
### 5.2. Síntese de 3-bromo-4-iodofuran-2(5H)-ona (88).



A uma solução de 3,4-dibromofuran- 2(5H)-ona **14** (500 mg, 2,06 mmol) e iodeto de sodio **87** (370 mg, 2,48 mmol) em acetona (13 ml), foi deixada em agitação e aquecida a 56 °C por 30 minutos. Em seguida foram adicionados 50 mL de água e extraída com cloroformo (3X25 mL). Depois foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporado ficando cristais brancos.

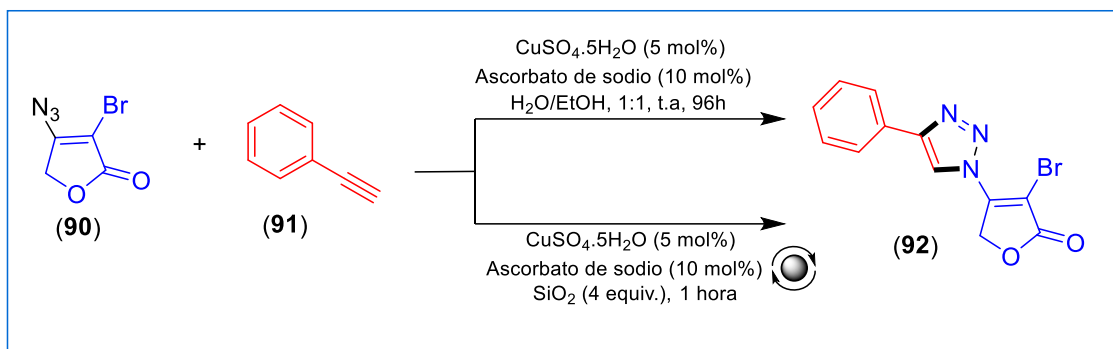
Rendimento: 420 mg, 1.45 mmol (70%). p.f. 78-83 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3498,8; 3197,9; 2966,5; 2931,8; 1759,0; 1604,8; 1431,2; 1338,6; 1215,2; 1022,3; 991,4; 867,9; 748,4; 717,5. **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO) 5,12 (s). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO) 167,6; 146,7; 113,1; 75,1.

### 5.3 Síntese de 4-azido-3-bromofuran-2(5H)-ona (90).



A uma solução de azida de sódio **89** (210 mg, 3,30 mmol) em 20 mL de acetonitrilo foi adicionada uma solução de 3,4-dibromofuran- 2(5H)-ona **14** (400 mg, 1,65 mmol) em 4 mL de acetonitrilo. A solução foi deixada em agitação toda a noite a temperatura ambiente (15 horas). Em seguida foram adicionados 50 mL de água e extraída com éter etílico (3X25 mL). O extrato orgânico foi lavado com uma solução de tiosulfato de sódio e logo com água. Em seguida, é seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporado, deixando um resíduo marrom. O resíduo foi redissolvido em diclorometano precipitando um sólido escuro. Em seguida, a solução orgânica é decantada, passada através de uma coluna de limpeza de SiO<sub>2</sub> e finalmente o solvente é evaporado deixando um sólido cristalino amarelo. Rendimento: 284 mg, 843 mmol (83%). p.f. 57-59 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2924,1; 2854,6; 2129,41; 1762,9; 1624,1; 1438,9; 1319,3; 1230,6; 1107,1; 987,5; 956,7; 740,7. **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO) 5,19 (s). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO) 168,7; 160,5; 90,4; 68,9.

#### 5.4. Síntese do Híbrido (92).



#### Solução:

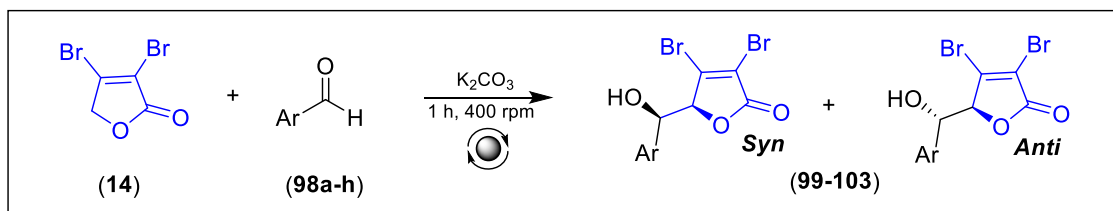
Em uma solução de água e álcool etílico ( $v/v = 1:1$ , 15 mL) foram adicionados fenilacetileno **91** (102 mg, 1,0 mmol), azidofuranona **90** (102 mg, 0,5 mmol), ascorbato de sódio (solução 1 M recém-preparada em água, 100  $\mu$ L, 0,1 mmol), sulfato de cobre (II) penta-hidratado 7,5% em água (28  $\mu$ L, 0,0085 mmol). A mistura foi agitada vigorosamente durante 48 horas à temperatura ambiente. O etanol foi removido e o resíduo foi diluído com água (5 mL); em seguida foi extraída com acetato de etila (3X15 mL), depois secou-se com sulfato de sódio e evaporado ficando um resíduo pastoso. Logo foi adicionado etanol precipitando um sólido amarelo claro.

#### Mecanoquímica:

Em um reator de aço inoxidável, foram adicionados furanona (102 mg, 0,5 mmol), fenilacetileno (55 mg, 0,54 mmol), ascorbato de sódio (19,8 mg, 0,1 mmol), sulfato de cobre pentahidratado (6,2 mg, 0,0250 mmol), SiO<sub>2</sub> (250 mg, 4,16 mmol) e quatro esferas do mesmo material. O reator foi colocado em um moinho planetário a uma frequência de 400 rpm por 1 hora. Após o tempo, o sólido foi lavado com clorofórmio e evaporado para obter um sólido amarelo.

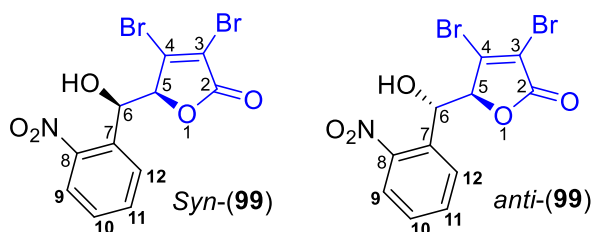
Rendimento: Solução: 72 mg, 0,235 mmol (47%). Mecanoquímica: 81,3 mg, 0,265 mmol (54%). **IV** (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3155,5; 3097,7; 2924,1; 2850,8; 1759,1; 1651,1; 1608,6; 1342,5; 1234,4; 1049,3; 979,8; 945,1; 759,9; 698,2. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO) 9,34 (s); 8,03 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 7,53 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 7,45 ( $J = 7,5$  Hz, 1H); 5,58 (s). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO) 168,6; 151,8; 148,0; 129,6; 129,5; 129,3; 126,4; 120,2; 94,8; 69,4.

## 5.5 Procedimento geral para a sínteses de homo-aldois 99-103.



Em um reator de aço inoxidável foram adicionados 1 equivalente de furanona, 1,1-1,2 equivalentes do aldeído, 3 equivalentes de  $K_2CO_3$  e quatro esferas de aço inoxidável. Depois o reator foi colocado em um moinho planetário a uma frequência de 400 rpm. Depois o sólido foi lavado com água, decantado e secado.

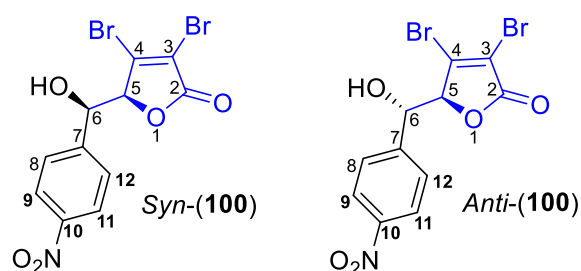
### 3,4-dibromo-5-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)furan-2(5H)-ona (*syn*-99/*anti*-99).



A reação de 2-nitrobenzaldeído **98a** (151 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona **14** (265 mg, 1,1 mmol) e  $K_2CO_3$  (414 mg, 3,0 mmol), forneceu um sólido marrom pálido. Rendimento: 257 mg, 0,66 mmol (67%). **IV** (KBr)  $\nu_{max}$ : 3394,7; 3113,1; 3047,5; 2846,9; 1759,1; 1604,2; 1573,9; 1512,2; 1342,5; 1211,3; 1114,9; 1006,8; 860,2; 790,8; 744,5; 709,8; 621,1. Dados para *syn*-99: **RMN**  $^1H$  (500 MHz, DMSO) 8,13 (d;  $J = 8,3$  Hz, H-9); 7,64 (td;  $J = 7,64; 1,7$  Hz, H-10); 7,87 (td;  $J = 8,0; 1,8$  Hz, H-11); 7,84 (d;  $J = 7,0$  Hz, H-12); 5,56 (d,  $J_{5-6} = 1,3$  Hz, H-5); 5,69 (m, H-6); 6,31 (m, H-13). **RMN**  $^{13}C$  (125 MHz, DMSO) 167,1 (C=O); 147,8; (C-4); 147,2 (C-8); 136,5 (C-7); 134,4 (C-11); 130,5 (C-12); 129,7 (C-10); 124,9 (C-9); 114,8 (C-3); 86,9 (C-5); 65,5 (C-6). Dados para *anti*-99: **RMN**  $^1H$  (500 MHz, DMSO) 7,98 (d;  $J = 7,6$  Hz, H-9); 7,82 (td;  $J = 7,3; 0,9$  Hz, H-10); 7,84 – 7,89 (m, H-11, H-12); 5,54 (d,  $J_{5-6} = 3,4$  Hz, H-5); 5,72 (m, H-6); 6,65 (m, H-13). **RMN**  $^{13}C$

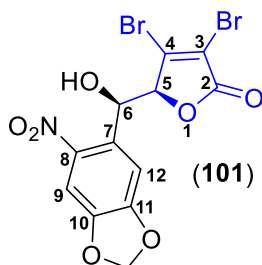
(125 MHz, DMSO) 166,4 (C=O); 147,6 (C-4); 146,6 (C-8); 134,9 (C-7); 134,1 (C-11); 130,6 (C-12); 129,9 (C-10); 125,2 (C-9); 115,6 (C-3); 87,0 (C-5); 68,4 (C-6).

**3,4-dibromo-5-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)furan-2(5H)-ona** (*syn-100/anti-100*).



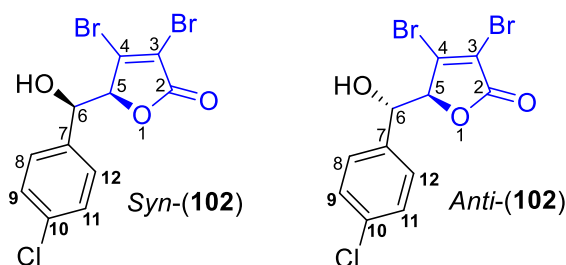
A reação de 4-nitrobenzaldeído **98b** (151 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona **14** (265 mg, 1,1 mmol) e  $K_2CO_3$  (414 mg, 3,0 mmol), forneceu um sólido marrom pálido. Rendimento: 174 mg, 0,442 mmol (44%). **IV** (KBr)  $\nu_{max}$ : 3441,0; 3113,1; 2939,5; 2850,8; 1766,8; 1604,7; 1516,3; 1346,3; 1215,1; 1107,1; 1006,8; 860,2; 705,9; 659,7. Dados para *syn-100*: **RMN  $^1H$**  (500 MHz, DMSO) 8,26 (d,  $J = 8,8$  Hz, H-8); 7,77 (d,  $J = 8,6$  Hz, H-9); 5,62 (d,  $J_{5-6} = 1,9$  Hz, H-5); 6,34 (d,  $J = 5,8$  Hz, H-6); 5,28 (d,  $J = 4,4$  Hz, H-13). **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz, DMSO) 166,9 (C=O); 148,6 (C-4); 147,9 (C-7); 147,5 (C-10); 128,3 (C-8); 123,6 (C-9); 114,9 (C-3); 87,9 (C-5); 69,3 (C-6). Dados para *anti-100*: **RMN  $^1H$**  (500 MHz, DMSO) 8,21 (d,  $J = 8,8$  Hz, H-8); 7,63 (d,  $J = 8,8$  Hz, H-9); 5,72 (d,  $J_{5-6} = 2,9$  Hz, H-5); 6,63 (d,  $J = 4,9$  Hz); 5,04 (d,  $J = 4,8$  Hz). **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz, DMSO) Não observável.

**5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)metil)-3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (syn-101).**



A reação de 2-nitropiperonal **98c** (195 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona **14** (265 mg, 1,1 mmol) e  $K_2CO_3$  (414 mg, 3,0 mmol), forneceu um sólido marrom pálido que depois foi lavado com diclorometano. Rendimento: 131 mg, 0,300 mmol (30%). **IV** (KBr)  $\nu_{max}$ : 3591,5; 3113,1; 3070,7; 2920,2; 1766,8; 1604,8; 1519,9; 1330,9; 1269,2; 1118,9; 1033,8; 1014,6; 902,7; 790,8; 609,5. **RMN  $^1H$**  (500 MHz, DMSO) 7,72 (s, H-9); 7,23 (s, H-12); 6,28 (d,  $J= 0,8$  Hz, -OCH<sub>2</sub>O-); 6,26 (d,  $J= 0,8$  Hz, -OCH<sub>2</sub>O-); 5,50 (d,  $J_{5-6}= 1,3$  Hz); 5,70 (d,  $J= 4,6$  Hz); 6,33 (d,  $J= 5,7$  Hz). **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz, DMSO) 167,1 (C=O); 152,7 (C-4); 147,9 (C-11); 147,8 (C-10); 14,1 (C-8); 134,6 (C-7); 114,1 (C-3); 108,5 (C-12); 105,3 (C-9); 104,1 (C-14); 87,1 (C-5); 65,7 (C-6).

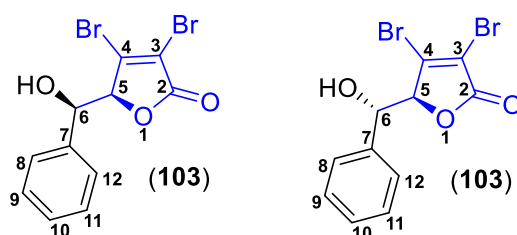
**3,4-dibromo-5-(hidroxi(4-clorofenil)metil)furan-2(5H)-ona (syn-102/anti-102).**



A reação de 4-clorobenzaldeído **98d** (141 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona **14** (265 mg, 1,1 mmol) e  $K_2CO_3$  (414 mg, 3,0 mmol), forneceu um sólido marrom pálido. Rendimento: 97 mg, 0,254 mmol (25%). **IV** (KBr)  $\nu_{max}$ : 3549,0; 3468,0; 3066,8; 3028,2; 2981,9; 2931,8; 1747,5; 1600,9; 1492,9; 1330,9; 1222,9; 1087,8; 1026,1; 1010,7; 844,8; 786,9; 748,4; 659,7. Dados para *syn*-**102**:

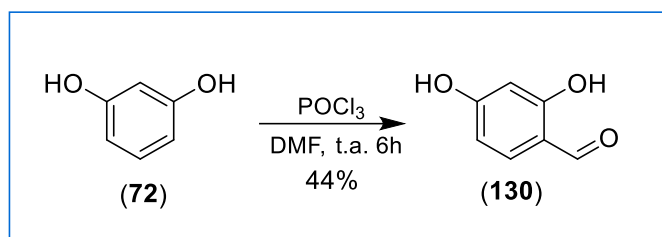
**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO) 7,43 (d, J= 8,7 Hz, H-9); 7,41 (d, J= 8,2 Hz, H-8); 5,09 (d, J<sub>5-6</sub>= 2,3 Hz, H-5); 5,16 (d, J= 2,2 Hz, H-6). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO) 165,9 (C=O); 144,8 (C-4); 136,5 (C-7); 129,0 (C-9); 128,8 (C-10); 128,2 (C-8); 116,2 (C-3); 86,8 (C-5); 71,4 (C-6). Dados para *anti*-**102**: **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO) 7,44 – 7,32 (m, H-9, H-8); 5,28 (d, J<sub>5-6</sub>= 2,9 Hz, H-5); 5,31 (d, J= 3,0 Hz, H-6). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO) 165,1 (C=O); 143,5 (C-4); 135,0 (C-7); 129,1 (C-9); 128,7 (C-10); 128,1 (C-8); 86,9 (C-5); 73,0 (C-6).

### 3,4-dibromo-5-(hidroxi(fenil)metil)furan-2(5H)-ona (*syn*-**103**/*anti*-**103**).



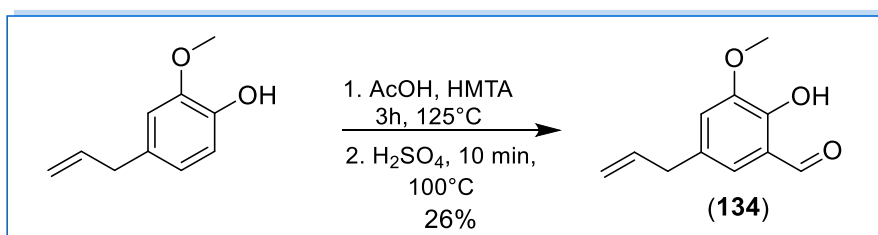
A reação de benzaldeído **98d** (141 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona **14** (265 mg, 1,1 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 3,0 mmol), forneceu um sólido marrom pálido. Rendimento: 97 mg, 0,254 mmol (25%). **IV** (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3437,1; 3062,9; 3032,1; 2920,2; 1755,2; 1600,9; 1454,3; 1207,4; 1002,9; 906,5; 744,5; 698,2; 628,8; 601,8. Dados para *syn*-**103**: **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO) 7,49 – 7,31 (m, H-8 – H-10); 5,12 (d, J<sub>5,6</sub>= 2,2 Hz, H-5); 5,18 (d, J= 2,1 Hz, H-6); 5,60 (s). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO) 166,2 (C=O); 145,2 (C-4); 138,1 (C-7); 129,1 (C-10); 128,9 (C-9); 126,8 (C-8); 116,0 (C-3); 87,1 (C-5); 72,1 (C-6). Dados para *anti*-**103**: **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO) 7,49 – 7,31 (m, H-8 – H-10); 5,29 (d, J<sub>5-6</sub>= 3,0 Hz, H-5); 5,34 (d, J= 3,0 Hz, H-6); 5,69 (d, J= 2,9 Hz). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO) 165,81(C=O); 143,9 (C-4); 135,7 (C-7); 129,1 (C-10); 128,6 (C-9); 126,7 (C-8); 116,5 (C-3); 87,2 (C-5); 73,7 (C-6).

## 5.6 Síntese do formilderivado (130).



3 mL de POCl<sub>3</sub> (4,93 gr, 32,18 mmol) foram adicionados lentamente a 5 ml de DMF previamente resfriados a 0-5 ° C. Após 40 minutos, foi adicionado resorcinol (1,00 gr, 9,90 mmol) dissolvido em 2,5 mL de DMF. Após a adição, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 6 horas. Após o tempo, foram adicionados 50 mL de água fria e depois extraídos com acetato de etilo (3X25 mL). Em seguida, foi seco com sulfato de sódio e evaporado. O resíduo obtido foi lavado com hexano para fornecer um sólido marrom claro. Rendimento: 544 mg, 3,93 mmol. Os dados de caracterização foram identificados os descritos na literatura [111].

## 5.7. Síntese do 5-formileugenol (134).



A um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados hexamina (6 g, 42,8 mmol), eugenol (1,5 mL, 9,7 mmol) e ácido acético (12 mL). A reação foi aquecida a 125 °C por 3 horas. A reação foi esfriada a aproximadamente 90 °C e depois foram adicionados 15 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a 33% v/v. A reação foi aquecida a 100 °C por mais 10 minutos e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A reação foi diluída com Et<sub>2</sub>O e lavada uma vez com água. A camada aquosa foi extraída de novo três vezes com Et<sub>2</sub>O e as frações orgânicas foram combinadas.

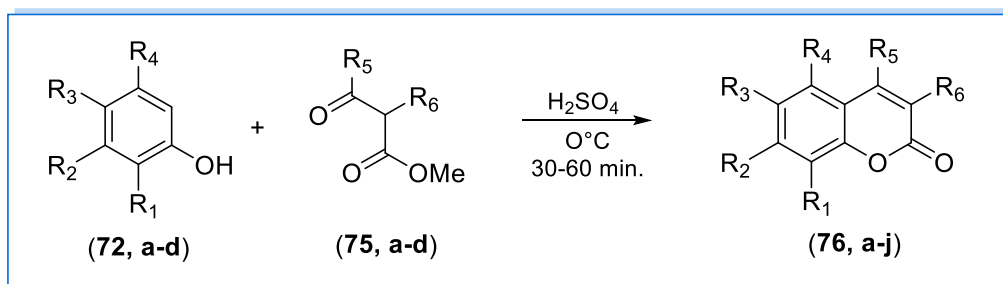


À camada orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  até o pH da camada aquosa ser 7. O extrato orgânico foi separado, seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporado. O produto foi isolado por cromatografia em coluna (gradiente Hexano:AcOEt, 70:30) como um líquido amarelo claro.

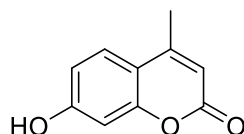
Rendimento: 489 mg, 2,54 mmol (26%). **IV** (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 3078,4; 3005,1; 2843,1; 1651,1; 1465,9; 1388,7; 1261,4; 1153,4; 1095,6; 979,8; 914,2; 856,3; 729,1  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10,96 (s, 1H); 9,88 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 5,96 (ddt,  $J = 16,8; 10,3; 6,6$  Hz, 1H); 5,13 – 5,09 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,37 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 196,5; 150,1; 148,2; 136,7; 131,4; 123,7; 120,5; 118,8; 116,5; 56,3; 39,4.

### 5.8 Procedimento geral para a sínteses de cumarinas.

A uma mistura de fenol (1,0 mmol) e  $\beta$ -cetoéster (1,0-1,5 mmol) gelado a 0 ° C foi adicionado lentamente ácido sulfúrico gelado a 0 °C. Mantendo esta temperatura a mistura reacional foi agitada durante 60 minutos. A mistura resultante foi vertida em gelo picado e agitada. O sólido precipitado foi filtrado, lavado com água fria e seco para dar um sólido amarelo pálido.

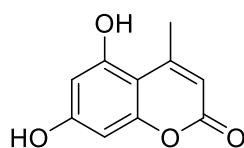


#### 7-Hidroxi-4-metil-2*H*-2-chromenona (76a).



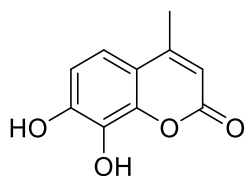
A reação de resorcinol (2,25 gr, 20,45 mmol), acetoacetato de metila (3,49 gr, 30,11 mmol) e ácido sulfúrico 98% (8 mL, 14,72 gr, 147,20 mmol) por 60 minutos, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 3,24 gr, 18,41 mmol (90%). p.f. 181-183 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3496,9; 3441,0; 3111,2; 1670,3; 1606,7; 1452,4; 1394,5; 1276,9; 1159,2; 1136,1; 1074,3; 989,5; 842,9; 806,3; 750,3; 692,4.

#### 5,7-Dihidroxi-4-metil-2*H*-chromen-2-ona (76b).



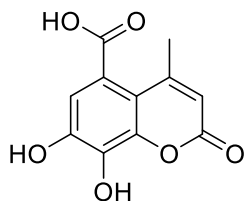
A reação de floroglucinol dihidratado (5,00 gr, 30,84 mmol), acetoacetato de metila (3,65 gr, 31.50 mmol) e ácido sulfúrico 98% (4,3 mL, 7,91 gr, 79,12 mmol) por 60 minutos, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 5,68 gr, 29,60 mmol (96%). p.f. 294-297 °C, lit. p.f. 291-294 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3446,8; 3170,9; 2991,6; 2933,7; 1670,3; 1624,1; 1589,3; 1554,6; 1388,7; 1365,6; 1301,9; 1161,1; 1097,5; 1078,2; 827,5; 759,9; 644,2. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) 10,52 (s, 1H); 10,30 (s, 1H); 6,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 5,84 (s, 1H); 2,49 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, DMSO) 161,5; 160,6; 158,4; 157,0; 155,4; 109,3; 102,6; 99,6; 95,0; 23,9.

### 7,8-Dihidroxi-4-metil-2H-chromen-2-ona (76c).



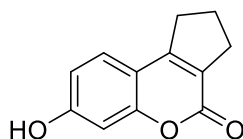
A reação de pyrogallol (10,0 gr, 79,29 mmol), acetoacetato de metila (10,76 gr, 85,32 mmol) e ácido sulfúrico 98% (10 mL, 18,4 gr, 184 mmol) por 60 minutos, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 14,13 gr, 73,59 mmol (93%). p.f. 227-229 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3421,7; 3236,5; 1651,1; 1620,2; 1585,5; 1392,6; 1307,7; 1060,8; 1006,8; 806,5; 767,7; 628,8. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) 10,05 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 7,09 (dd, J = 8,4; 2,8 Hz, 1H); 6,82 (dd, J = 8,5; 2,9 Hz, 1H); 6,12 (s, 1H); 2,36 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, DMSO) 160,7; 154,4; 149,9; 143,8; 132,6; 115,9; 113,2; 112,6; 110,6; 18,7.

### Ácido 7,8-dihidroxi-4-metil-2-oxo-2H-chromeno-5-carboxílico (76d).



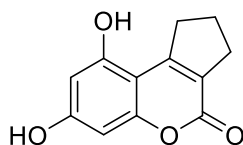
A reação do ácido gálico monohidratado (2,01 gr, 10,68 mmol), acetoacetato de metila (4,30 gr, 37,03 mmol) e ácido sulfúrico 98% (10 mL, 18,40 gr, 184,00 mmol) por 180 minutos, forneceu um sólido cinza pálido. Rendimento: 1,52 gr, 6,44 mmol (60%). p.f. (decomposição) = > 260 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3495,0; 3280,9; 2841,1; 2671,4; 1668,4; 1647,2; 1610,6; 1541,1; 1425,4; 1386,8; 1319,3; 1267,2; 1220,9; 1026,1; 866,0; 767,7; 734,8.

#### 7-hidroxi-2,3-dihidrociclopenta[c]chromen-4(1H)-ona (76e).



A reação de resorcinol (0,50 gr, 4,54 mmol), 2-oxociclopentano-1-carboxilato de metila (1,06 gr, 6,81 mmol) e ácido sulfúrico 98% (1,3 mL, 2,39 gr, 23,92 mmol) por 60 minutos, forneceu um sólido rosa pálido. Rendimento: 0,84 gr, 4,15 mmol (92%). m.p. (decomposição) = > 218 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3221,1; 2966,5; 2951,1; 2927,9; 1678,1; 1620,2; 1562,3; 1392,6; 1307,7; 1149,6; 1134,1; 1076,3; 852,5; 825,5; 756,1; 717,5. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) 10,42 (s, 1H); 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,78 (dd, J = 8,5; 2,3 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 3,00 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 2,08 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, DMSO) 160,1; 159,8; 157,1; 155,8; 126,9; 122,8; 113,2; 111,2; 102,6; 32,0; 30,4; 22,5.

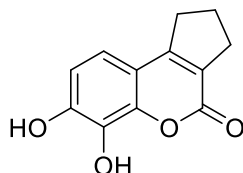
#### 7,9-dihidroxi-2,3-dihidrociclopenta[c]chromen-4(1H)-ona (76f).



A reação de phloroglucinol dihidratado (1,00 gr, 6,17 mmol), 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etila (1,92 gr, 12,33 mmol) e ácido sulfúrico 98% (1,8 mL, 3,31 gr, 33,12 mmol) por 30 minutos, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 0,84 gr, 3,15 mmol (63%). p.f. (decomposition) = > 240°C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3217,3; 2966,5; 2866,2; 1681,9; 1654,9; 1624,1; 1604,8; 1558,5; 1396,5; 1284,6; 1153,4;

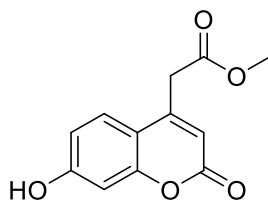
1111,0; 1080,1; 1006,8; 840,9; 740,7. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) 10,39 (s, 1H); 10,20 (s, 1H); 6,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 3,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 1,99 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, DMSO) 161,1; 159,9; 159,4; 157,0; 156,9; 156,8; 120,5; 101,8; 99,0; 94,6; 36,1; 29,4; 22,7.

#### 6,7-dihidroxi-2,3-dihidrociclopenta[c]chromen-4(1H)-ona (76g).



A reação de pirogallol (1,00 gr, 7,92 mmol), 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etila (1,85 mg, 11,89 mmol) e ácido sulfúrico 98% (1,8 mL, 3,31 gr, 33,12 mmol) por 30 minutos, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 1,34 gr, 6,15 mmol (78%). m.p. (decomposition) = > 260°C. **IR** (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3433,3; 3078,4; 2965,5; 2931,8; 2862,4; 1685,8; 1620,2; 1581,6; 1384,9; 1307,7; 1246,0; 1076,3; 987,5; 810,1; 759,9. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) 9,90 (s, 1H); 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 2,98 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,08 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, DMSO) 159,8; 157,5; 149,2; 144,2; 132,7; 122,6; 115,8; 112,7; 111,9; 32,2; 30,4; 22,5.

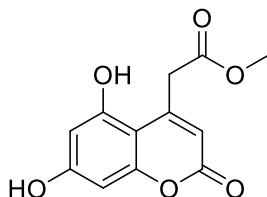
#### Metil 2-(7-hidroxi-2-oxo-2H-chromen-4-il)acetato (76h).



A reação de resorcinol (362,20 mg, 3,29 mmol), 1,3-acetonadicarboxilato de dimetila (229,11 mg, 1,31 mmol) e ácido sulfúrico 98% (0,28 mL, 515,90 mg, 5,16 mmol) por 60 minutos, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 296,10 mg, 1,26 mmol (98%). p.f. 185-187 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3510,4; 3128,5; 2962,6; 1747,5; 1724,4; 1705,1; 1600,9; 1512,2; 1454,3; 1400,3; 1246,0; 1207,4; 1153,4;

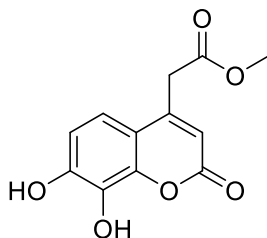
1114,9; 987,5; 840,9; 740,7. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,7; 2,3 Hz, 1H); 6,74 (d, 2,3 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H); 3,95 (s, 2H); 3,65 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, DMSO) 170,1; 161,8; 160,6; 155,5; 150,0; 127,2; 113,5; 112,6; 111,7; 102,8; 52,6; 37,1.

**Metil 2-(5,7-dihidroxi-2-oxo-2H-chromen-4-il)acetato (76i).**



A reação de phloroglucinol dihidratado (149,40 mg, 0,922 mmol), 1,3-acetonadicarboxilato de dimetila (352,90 mg, 2,03 mmol) e ácido sulfúrico 98% (0,2 mL, 361,20 mg, 3,61 mmol) por 60 minutos, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 207,30 mg, 0,83 mmol (90 %). p.f. 245-247 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3347,6; 3086,1; 3012,8; 1705,1; 1678,1; 1608,6; 1566,2; 1373,3; 1222,9; 1153,4; 1095,6; 1060,8; 987,5; 837,1; 790,8; 678,9. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) 10,71 (s, 1H); 10,31 (s, 1H); 6,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 5,99 (s, 1H); 3,89 (s, 2H); 3,61 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, DMSO) 170,7; 161,7; 160,6; 157,6; 157,0; 150,5; 111,7; 102,0; 99,5; 95,1; 52,1; 41,3.

**Metil 2-(7,8-dihidroxi-2-oxo-2H-chromen-4-il)acetato (76j).**

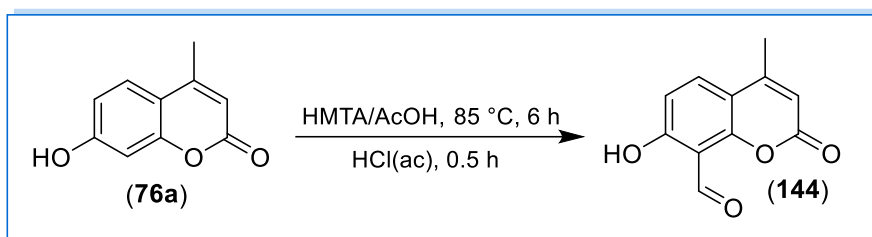


A reação de pirogallol (125,00 mg, 0,99 mmol), 1,3-acetonadicarboxilato de dimetila (207,00 mg, 1,19 mmol) e ácido sulfúrico 98% (0,21 mL, 388 mg, 3,88 mmol) por 60 minutos, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 119 mg, 0,47 mmol (50%). p.f. 204-206 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3448,7; 3336,8; 3078,4; 2981,9;

1716,6; 1612,5; 1585,5; 1454,3; 1284,6; 1226,7; 1195,9; 1138,0; 1041,6; 1010,7; 883,4; 821,7; 736,8; 628,8. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) 10,17 (s, 1H); 9,40 (s, 1H); 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,25 (s, 1H); 3,93 (s, 2H); 3,65 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO) 173,0; 163,3; 153,1; 152,9; 146,8; 136,6; 118,7; 115,6; 115,4; 115,2; 55,5; 40,1

## 5.9. Formilação de cumarinas.

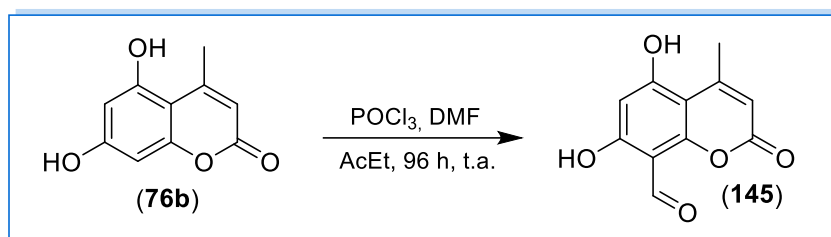
### 7-Hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-chromeno-8-carbaldeído (144).



A 7-hidroxi-4-metil-cumarina (1,98 g, 11,25 mmol) foi dissolvida em ácido acético glacial (20 mL) e hexamina (3,94, 28,10 mmol) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada por 20 min e depois aquecida a 80-85 °C e agitada por 6 horas. Foi adicionado ácido clorídrico (30 mL) e a reação continuou por 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. A mistura resultante foi extraída com éter etílico. A camada orgânica foi então lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e evaporada até para fornecer um sólido cristalino amarelo.

Rendimento: 0,74 gr, 3,62 mmol (32%). m.p. = 154-156 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3446,7; 3064,8; 2966,5; 1745,5; 1647,2; 1627,9; 1597,0; 1390,6; 1379,1; 1300,0; 1184,2; 1166,9; 1076,2; 927,7; 869,9; 827,4; 752,2  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO) 12,11 (s, 1H); 10,52 (s, 1H); 7,66 (d, J= 9,0 Hz, 1H); 6,83 (d, J= 9,0 Hz, 1H); 2,35 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO) 193,3; 165,2; 159,1; 156,1; 152,6; 132,9; 114,2; 112,0; 111,9; 108,6; 18,9. **HMRS** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (M + H<sup>+</sup>): 205,0501, encontrado: 205,0519.

### 5,7-dihidroxi-4-metil-2-oxo-2H-chromeno-8-carbaldeído (145).

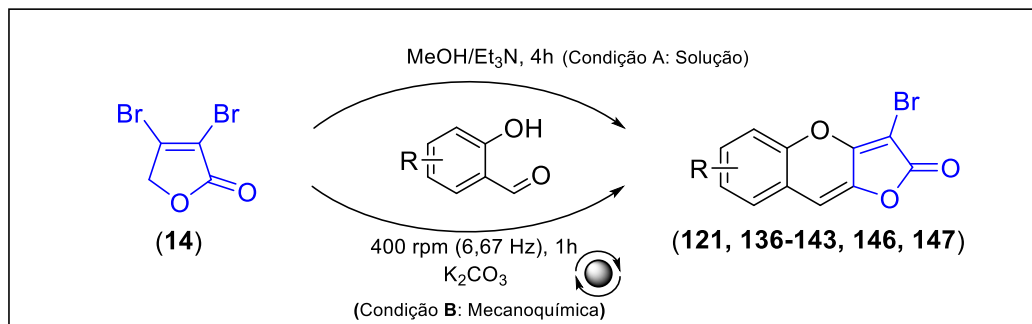


A uma solução de cumarina (1,00 g, 5,20 mmol) em acetato de etila (15 ml), dimetil formamida (1,20 ml, 15,6 mmol) e cloreto de fosforila (1,50 ml, 15,6 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 61 h. Após o tempo, foram adicionados 50 mL de água à mistura de reação. O precipitado obtido foi lavado com água, filtrado e seco. Finalmente, lavou-se três vezes com acetato de etila em ebulição e secou-se para proporcionar um sólido cristalino laranja claro.

Rendimento: 0,67 gr, 3,07 mmol (59%). p.f. (decomposição) = > 240°C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3446,8; 3080,3; 2992,5; 2935,7; 1689,6; 1647,2; 1579,7; 1384,8; 1211,3; 1095,5; 860,2; 798,5; 773,5; 551,6; cm<sup>-1</sup>. **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO) 12,24 (s, 1H); 10,13 (s, 1H); 6,21 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 2,50 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO) 190,8; 165,6; 165,1; 158,8; 158,6; 155,2; 110,8; 103,5; 103,0; 98,8; 23,9. **HMRS** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub> (M + H<sup>+</sup>): 221,0450, encontrado: 221,0451.



## 5.10. Procedimento geral para a síntese das 2H-furo[3,2-*b*]benzopirran-2-onas.



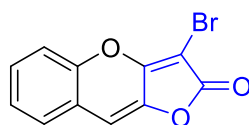
### Metodo a)

A uma solução de salicilaldeído (1,0 mmol) e 3,4-dibromofuran- 2(5*H*)-ona (1,0-1,2 mmol) em metanol (10 ml), foram adicionados trietilamina (2,0 mmol) e a mistura de reação foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 1-4 h. Após o consumo da furanona (aproximadamente 3 h), deixe repousar por 30 minutos para precipitar o produto. Após a decantação, o produto é lavado com metanol frio (2 × 2 mL) e depois com éter etílico (3 × 2 mL).

### Metodo b)

Em um reator de aço inoxidável foram adicionados 1 equivalente de furanona, 1,1-1,2 equivalentes do aldeído, 3 equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e quatro esferas de aço inoxidável. Depois o reator foi colocado em um moinho planetário a uma frequência de 400 rpm. Depois o sólido foi lavado com água, decantado e secado.

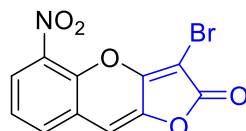
### 3-Bromo-2*H*-furo[3,2-*b*]benzopirran-2-ona (121).



**Metodo b)** A reação de salicilaldeído (122 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (265 mg, 1,1 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 3,0 mmol), forneceu um sólido marrom pálido. Rendimento: 205 mg, 0,773 mmol (77%). p.f. = 209-211 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3082,2; 3047,5; 1766,8; 1743,6; 1627,9; 1597,1; 1450,4; 1280,7; 1238,4; 1107,1; 968,3; 925,8; 763,8; 644,2. **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO) 7,72

(d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 7,63 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,56 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,43-7,40 (m, 1H); 7,41 (s, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz, DMSO) 164,2; 159,9; 150,2; 141,6; 130,5; 129,6; 126,3; 121,0; 117,1; 107,2; 75,4. **HMRS** calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{BrO}_3$  ( $M + \text{H}^+$ ): 264,9500, encontrado: 264,9499.

### 3-Bromo-5-nitro-2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona (136).

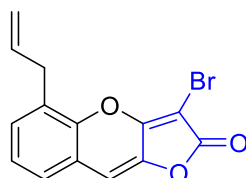


**Metodo a)** A reação de 3-nitrosalicilaldeído (136 mg, 0,814 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (274 mg, 1,13 mmol) e trietilamina (164 mg, 1,628 mmol), forneceu um sólido marrom pálido. Rendimento: 132 mg, 0,426 mmol (53%).

**Metodo b)** A reação de 3-nitrosalicilaldeído (167 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (265 mg, 1,1 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (414 mg, 3,0 mmol), forneceu um sólido marrom pálido. Rendimento: 280 mg, 0,903 mmol (90%).

p.f. (sublimation) = > 234°C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3074,5; 3047,5; 1766,8; 1747,5; 1631,7; 1600,9; 1535,3; 1477,4; 1265,3; 1207,4; 1165,0; 910,4; 740,6. **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz, DMSO) 8,18 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 8,02 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,58 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,51 (s, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz, DMSO) 163,9; 158,9; 142,5; 142,2; 138,2; 134,6; 126,0; 125,8; 123,7; 106,0; 77,7. **HMRS** calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_4\text{BrNO}_5$  ( $M + \text{H}^+$ ): 309,9351, encontrado: 309,9367.

### 5-Alil-3-bromo-2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona (137).



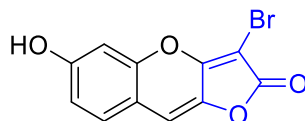
**Metodo a)** A reação de 3-allsalicilaldeído (200 mg, 1,230 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (328 mg, 1,350 mmol) e trietilamina (249 mg, 2,469

mmol) in 5 mL de metanol for 3 horas, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 274 mg, 0,848 mmol (70%).

**Metodo b)** A reação de 3-alilsalicilaldeído (162 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (265 mg, 1,10 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 3,0 mmol), forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 244 mg, 0,755 mmol (76%).

p.f. = 160,3 – 160,8°C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3039,8; 2974,2; 2916,3; 1774,5; 1751,3; 1662,6; 1624,0; 1539,2; 1273,0; 1249,8; 1203,6; 1172,7; 991,4; 964,4; 918,1; 798,5; 756,1; 636,5. **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO) 7,58 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,05 – 5,97 (m, 1H); 5,19 (dd, J = 17,0; 1,1 Hz, 1H); 5,13 (d, J = 9,9 Hz, 1H); 3,60 (d, J = 6,6 Hz, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO) 164,2; 159,7; 147,9; 141,4; 135,7; 131,0; 128,2; 127,9; 126,0; 120,9; 117,4; 107,4; 75,3; 33,7. **HMRS** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>3</sub> (M + H<sup>+</sup>): 304,9813, encontrado: 304,9807.

### 3-Bromo-6-hidroxi-2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona (138).



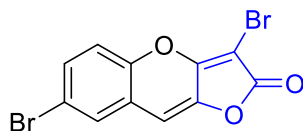
**Método a)** A reação de 4-hidroxisalicilaldeído (276 mg, 2,00 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (579 mg, 2,394 mmol) e trietilamina (403 mg, 4,00 mmol), em 10 mL de metanol e depois de 4 horas, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 80 mg, 0,284 mmol (15%).

**Método b)** A reação de 4-hidroxisalicilaldeído (138 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (367 mg, 1,5 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 3,0 mmol), e depois de 90 minutos, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 170 mg, 0,605 mmol (61%).

p.f. (decomposition) = > 220°C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3236,5; 3059,1; 2924,0; 1716,6; 1658,7; 1593,2; 1566,2; 1454,3; 1276,8; 1122,5; 1099,4; 987,5; 968,2; 898,8; 848,6; 725,2; 671,2. **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10,54 (s, 1H); 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,33 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 164,3; 159,9; 159,9; 151,6; 139,2; 130,5; 114,6; 112,6; 108,2;

103,5; 74,4. **HMRS** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>BrO<sub>4</sub> (M + H<sup>+</sup>): 280,9449, encontrado: 280,9435.

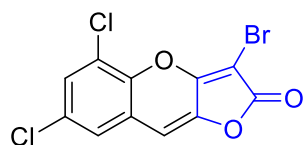
### 3,7-Dibromo-2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona (139).



**Metodo b)** A reação de 5-bromosalicilaldeído (200 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (265 mg, 1,1 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 3,0 mmol), forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 260 mg, 0,776 mmol (78%).

p.f. = 224-227 °C. **IV** (film)  $v_{\max}$ : 3093,8; 3066,8; 1770,6; 1751,4; 1627,9; 1589,3; 1234,4; 1207,4; 1107,1; 925,8; 902,7; 810,1; 736,8; 651,9. **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO) 7,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,69 (dd, J = 8,8; 2,3 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,33 (s, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO) 164,0; 159,7; 149,3; 142,4; 132,7; 131,4; 123,3; 119,3; 117,9; 105,8; 76,2.

### 3-Bromo-5,7-dichloro-2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona (140).



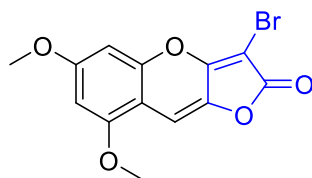
**Método a)** A reação de 3,5-diclorosalicilaldeído (150 mg, 0,785 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (208 mg, 0,863 mmol) e trietilamina (158 mg, 1,570 mmol) em 5 mL de metanol por 1 hora, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 180 mg, 0,539 mmol (68%).

**Método b)** A reação de 3,5-diclorosalicilaldeído (191 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (265 mg, 1,1 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 3,0 mmol), forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 218 mg, 0,653 mmol (65%).

p.f. (decomposição) = > 180°C. **IV** (KBr)  $v_{\max}$ : 3093,8; 3070,6; 1778,3; 1751,3; 1631,7; 1589,3; 1554,6; 1431,1; 1253,7; 1195,8; 1176,5; 979,8; 902,6; 856,4; 736,8; 644,2. **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO) 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,81 (d, J

= 2,4 Hz, 1H); 7,36 (s, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz, DMSO) 163,9; 159,4; 144,6; 143,1; 129,9; 129,7; 127,5; 124,4; 122,2; 105,3; 77,3. **HMRS** calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_3\text{BrCl}_2\text{O}_3$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 332,8721, encontrado: 332,8706.

### 3-Bromo-6,8-dimetoxi-2H-furo[3,2-b]benzopiran-2-ona (141).

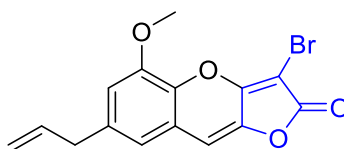


**Método a)** A reação de 2-hidroxi-4,6-dimetoxibenzaldeído (141 mg, 0,775 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (206 mg, 0,852 mmol) e trietilamina (156 mg, 1,550 mmol) em 5 mL de metanol por 3 horas, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 135 mg, 0,848 mmol (54%).

**Método b)** A reação de 2-hidroxi-4,6-dimetoxibenzaldeído (66 mg, 0,362 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (96 mg, 0,398 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (150 mg, 1,08 mmol), forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 73 mg, 0,224 mmol (62%).

p.f. (sublimation) = > 210°C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3086,1; 2939,5; 1766,8; 1608,6; 1566,2; 1323,1; 1253,7; 1222,8; 1165,0; 1091,7; 937,4; 821,4; 736,8. **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz, DMSO) 7,26 (s, 1H); 6,91 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H); 6,64 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,87 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz, DMSO) 191,9; 164,3; 162,0; 159,8; 157,2; 152,1; 139,2; 104,4; 102,6; 96,8; 94,5; 57,0; 56,6. **HMRS** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_5$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 324,9712, encontrado: 324,9697.

### 7-Alil-3-bromo-5-metoxi-2H-furo[3,2-b]benzopiran-2-ona (142).



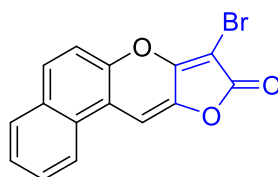
**Metodo a)** A reação de 6-formileugenol (196 mg, 1,020 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (271 mg, 1,122 mmol) e trietilamina (206 mg, 2,040 mmol) in 5 mL de

metanol por 4 horas, forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 87 mg, 0,259 mmol (26%).

**Método b)** A reação de 6-formileugenol (192 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (265 mg, 1,10 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 3,0 mmol), forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 302 mg, 0,904 mmol (90%).

p.f. = 190,5 – 191,7°C. **IV** (film)  $\nu_{\max}$ : 3062,9; 3016,6; 2947,2; 2893,2; 1762,9; 1747,5; 1624,0; 1600,9; 1585,4; 1462,0; 1354,0; 1265,3; 1130,2; 991,1; 975,9; 929,6; 891,1; 740,6 cm<sup>-1</sup>. **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,89 (s, 1H); 6,88 (s, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,02-5,94 (m, 1H); 5,18 – 5,14 (m, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,44 (d, J = 6,6 Hz, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 164,1; 159,3; 147,9; 142,3; 138,5; 138,1; 136,3; 121,2; 119,6; 116,9; 113,1; 105,7; 75,9; 56,4; 39,8. **HMRS** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>4</sub> (M + H<sup>+</sup>): 334,9919, encontrado: 334,9920.

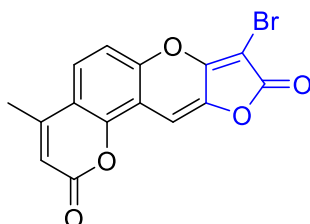
#### 8-bromo-9*H*-benzo[*f*]furo[3,2-*b*]chromen-9-ona (143).



**Metodo b)** A reação de 2-hidroxi-1-naftaldeído (172 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (265 mg, 1,10 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 3,0 mmol), forneceu um sólido amarelo pálido. Rendimento: 267mg, 850 mmol (85%).

p.f. = 272 – 273 °C. **IV** (film)  $\nu_{\max}$ : 3093,8; 3070,7; 3055,2; 1774,5; 1755,2; 1624,1; 1589,3; 1261,4; 1203,6; 1076,3; 1003,0; 922,0; 810,1; 732,9; 636,5. **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,14 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,75 (td, J = 7,1; 1,3 Hz, 1H); 7,66 (td, J = 7,1; 0,9 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 164,4; 159,7; 148,9; 142,5; 131,2; 131,0; 129,8; 129,3; 128,5; 127,0; 123,5; 117,1; 115,9; 104,1; 74,2. **HMRS** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>3</sub> (M + H<sup>+</sup>): 314,9657, encontrado: 314,9655.

**8-bromo-4-metil-2H,9H-furo[3,2-b]pirano[2,3-f]chromeno-2,9-dionas (146).**

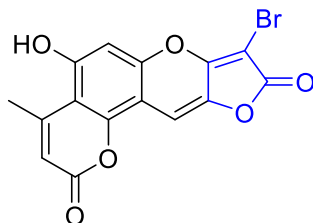


**Método a)** A reação da 8-formilcumarina (200 mg, 0,98 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (263 mg, 1,09 mmol) e trietilamina (202 mg, 2,00 mmol) in 10 mL de metanol por 4 horas, forneceu um sólido amarelo. Rendimento: 263 mg, 0,76 mmol (77%).

**Método b)** A reação da 8-formilcumarina (200 mg, 0,98 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (260 mg, 1,07 mmol) e  $K_2CO_3$  (406 mg, 2,94 mmol), forneceu um sólido amarelo. Rendimento: 242 mg, 0,697 mmol (71%).

p.f. (decomposition) = > 270°C. **IV** (KBr)  $\nu_{max}$ : 3089,9; 2958,8; 2924,0; 1801,5; 1735,9; 1624,0; 1593,2; 1384,9; 1369,4; 1261,4; 1238,3; 1060,8; 894,9; 860,0; 867,9  $cm^{-1}$ . **RMN de  $^1H$**  (500 MHz DMSO) 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,54 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 2,50 (s, 3H). **RMN de  $^{13}C$**  (125 MHz DMSO) 164,0; 161,9; 159,4; 159,2; 153,7; 151,4; 149,8; 142,5; 126,4; 117,1; 114,2; 113,3; 110,3; 100,1; 18,4. **HMRS** calculado para  $C_{15}H_7BrO_5$  (M +  $H^+$ ): 346,9555, encontrado: 346,9545.

**8-bromo-5-hidroxi-4-metil-2H,9H-furo[3,2-b]pirano[2,3-f]chromeno-2,9-dionas (147).**



**Método a)** A reação da 5,7-dihidroxi-8-formilcumarina (200 mg, 0,91 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (296 mg, 1,22 mmol) e trietilamina (182 mg, 1,80 mmol) em 10 mL de metanol por 4 horas, forneceu um sólido amarelo. Rendimento: 190 mg, 0,52 mmol (58%).

**Método b)** A reação da 5,7-dihidroxi-8-formilcumarina (220 mg, 1,0 mmol), 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (265 mg, 1,0 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276 mg, 2,0 mmol), forneceu um sólido amarelo. Rendimento: 148 mg, 0,407 mmol (41%).

p.f. (decomposition) = > 300 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3446,7; 3082,2; 2997,3; 1757,1; 1739,7; 1612,4; 1585,4; 1570,0; 1247,9; 1193,9; 1091,7; 1076,2; 962,4; 912,3; 881,4; 829,3 cm<sup>-1</sup>. **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz DMSO) 7,24 (s, 1H); 6,39 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 2,58 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz DMSO) 164,0; 163,7; 159,3; 159,2; 156,2; 152,9; 152,3; 137,8; 111,2; 108,2; 102,3; 100,3; 99,3; 74,9; 24,0.



## 6. Referências

1. Rao, Y. Chemistry of Butenolides. *Chem. Rev.*, 1964, 64 (4), 353–388.
2. (a) Rao, Y.. Recent advances in the chemistry of unsaturated lactones. *Chem. Rev.*, 1976, 76(5), 625–694. (b) Hashem, A; Kleinpeter, E. The chemistry of 2(5H)-furanones. *Adv. Heterocycl. Chem.* 2001, vol. 81, 107-165.
3. (a) Mao, B.; Fananas-Mastral, M.; Feringa, B. L. Catalytic asymmetric synthesis of butenolides and butyrolactones. *Chem. Rev.* 2017, 117, 10502–10566. (b) Miles, W. H. Synthetic Applications of  $\gamma$ -Hydroxybutenolides. *Curr. Org. Synth.* 2014, 11 ,244–267.
- 4 (a) Nallasivam, J. L.; Fernandes, R. A. A concise synthesis of (-)-incrustoporin and its analogues by Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling from  $\gamma$ -Vinyl- $\gamma$ -butyrolactone. *Chemistry Select* 2016,1, 5137–5140. (b) Phainuphong, P.; Rukachaisirikul, V.; Tadpetch, K.; Sukpondma, Y.; Saithong, S.; Phongpaichit, S.; Preedanon, S.; Sakayaroj, J.  $\gamma$ -Butenolide and furanone derivatives from the soil-derived fungus *Aspergillus sclerotiorum* PSU-RSPG178. *Phytochemistry* 2017, 137, 165–173. (c) Tabei, Y.; Murotomi, K.; Umeno, A.; Horie, M.; Tsujino, Y.; Masutani, B.; Yoshida, Y.; Nakajima, Y. Antioxidant properties of 5-hydroxy-4-phenyl-butenolide via activation of Nrf2/Are signaling pathway. *Food Chem. Toxicol.* 2017, 107, 129–137.
5. Zhu, T.; Chen, Z.; Liu, P.; Wang, Y.; Xin, Z.; Zhu, W. New rubrolides from the marine-derived fungus *Aspergillus terreus*. *J. Antibiot.* 2014, 67, 315–318.
6. Ribaucourt, A.; Hodgson, D. M. Total synthesis and structural revision of the cytotoxin aruncin b. *Org. Lett.* 2016, 18, 4364–4367.
7. Kong, F.; Zhao, C.; Hao, J.; Wang, C.; Wang, W.; Huang, X.; Zhu, W. New  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from a marine sponge-derived fungus, *Aspergillus* sp. OUCMDZ-1583. *RSC Adv.* 2015, 5, 68852-68863.
8. Yang, B.-Y.; Kong, L.-Y.; Wang, X.-B.; Zhang, Y.-M.; Li, R.-J.; Yang, M.-H.; Luo, J.-G. Citric oxide inhibitory activity and absolute configurations of arylalkenyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta/\gamma$ -lactones from *Cryptocarya concinna*. *J. Nat. Prod.* 2016, 79, 196–203.

9. Fang, X.-P.; Anderson, J. E.; Chang, C.-J.; McLaughlin, J. L. Three new bioactive styryllactones from *goniothalamus giganteus* (Annonaceae). *Tetrahedron*, 1991, 47, 9751–9758.
10. Lubken, T.; Schmidt, J.; Porzel, A.; Arnold, N.; Wessjohann, L. Hygrophorones A–G: fungicidal cyclopentenones from *Hygrophorus* species (Basidiomycetes). *Phytochemistry*, 2004, 65, 1061–1071.
11. Pagani, H.; Lancini, G.; Tamoni, G.; Coronelli, C. Hygrophorones A–G: fungicidal cyclopentenones from *Hygrophorus* species (Basidiomycetes). *J. Antibiot.* 1973, 26, 1–6.
12. (a) Rao, P.; Knaus, E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 2008, 11(2), 81–110. (b) Waxman, H. The lessons of Vioxx - drug safety and sales. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 2576–2578.
13. Vallat, J. N.; Brossi, P.J.; Boucherle, A.; Simiaud, J. Indoline derivatives related to cardenolides. *Eur. J. Med. Chem.* 1981, 16, 409–414.
14. a) Bellina, F.; Rossi, R. An efficient and inexpensive multigram synthesis of 3,4-dibromo- and 3,4-dichlorofuran-2(5H)-one. *Synthesis*. 2007, 12, 1887–1889. b) Taylor, G. A. Mucobromic acid. *Org. Synth. Collective*. vol. 4, pp. 688–689.
15. De Simone, R.; Bruno, I.; Riccio, R.; Stadler, K.; Bauer, J.; Schaible, A. M. Laufer, S.; Werz, O. Identification of new  $\gamma$ -hydroxybutenolides that preferentially inhibit the activity of mPGES-1. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 5012–5016.
16. Bellina, F.; Marchetti, C.; Rossi, R. An economical access to 3,4-diaryl-2(5H)-furanones and 4-aryl-6-methyl-2(2H)-pyranones by Pd-catalyzed Suzuki-type arylation of 3-aryl-4-tosyloxy-2(5H)-furanones and 6-methyl-4-tosyloxy-2(2H)-pyranones, respectively. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 4685–4690.
17. Boukouvalas, J.; Côté, S.; Ndzi, B. Facile access to 4-(1-alkynyl)-2(5H)-furanones by Sonogashira coupling of terminal acetylenes with  $\beta$ -tetronic acid bromide: efficient synthesis of cleviolide. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 105–107.

18. Sarma, K. D.; Zhang, J.; Curran, T. T. Novel synthons from mucochloric acid: the first use of  $\alpha,\beta$ -dichloro- $\gamma$ -butenolides and  $\gamma$ -butyrolactams for direct vinylogous aldol addition. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 3311-3318.
19. Wang, f.; Sun, J.R.; Huang, M. Y.; Wang, H. Y.; Sun, P. H; Lin, J.; Chen, W. M. Design, synthesis and anti-inflammatory evaluation of novel 5-benzylidene-3,4-dihalo-furan-2-one derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 72, 35-45.
20. (a) J.L. Guo, B.Z. Li, W.M. Chen, P.H. Sun, Y.Q. Wang. Synthesis of substituted 1h-pyrrol-2(5H)-ones and 2(5H)-furanones as inhibitors of *P. aeruginosa* Biofilm. *Lett. Drug Des. Discovery.* 2009, 6, 107-113. (b) Sun,P.H.; Yang, Z.Q.; Li, M.K.; Chen, W.M.; Liu, Q.; Yao, X.S. 3D-QSAR study of synthetic furanones as inhibitors of quorum sensing by using CoMFA and CoMSIA approach. *Lett. Drug Des. Discovery.* 2009, 6, 568-574.
21. Annette, W.F.; Franz, B. Conversion of phenols into aryl tert-butyl ethers under mitsunobu conditions utilizing neighboring group contribution. *Lett. Org. Chem.* 2013, 10, 2-7.
22. Uttaro, J.P.; Broussous, S.; Mathe, C.; Perigaud, C. Synthesis of novel 3'-methyl-5'-norcarbocyclic nucleoside phosphonates as potential anti-HIV agents. *Tetrahedron*, 2013, 69, 2131-2136.
23. Guo, Y; Zhang, Y.; Qi, L.; Tian, F.; Wang, L. Organocatalytic direct asymmetric vinylogous Mannich reaction of  $\gamma$ -butenolides with isatin derived ketimines. *RSC Adv.* 2014, 4, 27286-27289.
24. Barbosa, L.C.; Carneiro, J. W.; Maltha, C. R.; Lage, M. R.; Barcelos, R. C.; Dona, A.; Forlani, G. Synthesis of rubrolide analogues as new inhibitors of the photosynthetic electron transport chain. *J. Agric. Food Chem.* 2012, 60, 10555-10563.
25. Lei, M.; Gan, X.; Zhao, K.; Chen, A.; Hu, L. Synthesis of 3,4-disubstituted-furan-2(5H)-one derivatives by Suzuki-Miyaura reaction. *Tetrahedron*, 2015, 71, 3325-3332.
26. (a) Chelucci G, Baldino S, Ruiu A. Room-temperature hydrodehalogenation of halogenated heteropentalenes with one or two heteroatoms. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 9921-9925; (b) Nguyen JD, D'Amato EM, Narayanam JMR,

Stephenson CRJ. Engaging unactivated alkyl, alkenyl and aryl iodides in visible-light-mediated free radical reactions. *Nat. Chem.* 2012, 4, 854-859.

27. Rossi, R.; Bellina, F.; Raugei, E. Selective synthesis of unsymmetrical 3,4-disubstituted and 4-substituted 2(5H)-furanones. *Synlett.* 2000, 12, 1749-1752.

28. Cunha S.; Oliveira C.C.; Sabino J.R. Synthesis of 3-Bromotetronamides via Amination of 3,4-Dibromofuran-2(5H)-one. *J. Braz. Chem. Soc.* 2011, 22, 598-603.

29. Xue F-L, Qi J, Peng P, Mo G-Z, Wang Z-Y. An Efficient and Selective Pd-catalyzed Dehalogenation Reaction. *Lett. Org. Chem.* 2014, 11, 64-79.

30. Karak, M.; Barbosa, L.C.A; Maltha, C.R.A; Silva, T. M.; Boukouvalas, J. Palladium-catalyzed hydrodehalogenation of butenolides: An efficient and sustainable access to b-arylbutenolides. *Tetrahedron Lett.* 2017, 58, 2830–2834.

31. Karak M.; Acosta, J.A.M.; Barbosa L.C.A.; Boukouvalas J. Late-stage bromination enables the synthesis of rubrolides B, I, K, and O. *Eur. J. Org. Chem.* 2016, 3780-3787.

32. Yang, Z; Hao, W.J.; Xu, H.W.; Wang, S. L.; Jiang, B.; Li, G. Tu, S.J. Base-promoted transannulation of heterocyclic enamines and 2,3-epoxypropan-1-ones: regio- and stereoselective synthesis of fused pyridines and pyrroles. *J. Org. Chem.*, 2015, 80, 2781–2789.

33. Ear, A.; Toum, V.; Thorimbert, S.; Dechoux L. Decarboxylative Knoevenagel-type reactions on tetronamides: synthesis of 5-ylidene-4-amino-2(5H)-furanones. *Synlett*, 2014, 25, 1713–1716.

34. Xiao, Z. P.; Ma, T. W.; Liao, M. L.; Feng, Y. T.; Peng, X. C.; Li, J. L.; Li, Z. P.; Wu, Y.; Luo, Q.; Deng, Y.; Liang, X.; Zhu, H. L. Thermodynamically driven, syn-selective vinylogous aldol reaction of tetronamides. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, 46, 4904 -4914.

35. a) Kim, J. M.; Na, J. E.; Kim, J. N.  $\alpha$ -Iodination of enamines using the modified Johnson's procedure: the use of  $I_2$  and  $Et_3N$ . *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6317-6318; b) Campos, P. J.; Arranz, J.; Rodriguez, M. A.  $\alpha$ -Iodination of enamines with bis(pyridine)iodonium(I) tetrafluoroborate. *Tetrahedron Lett.*

1997, 38, 8397-8400; c) Zhou, L.-H.; Yu, X.-Q.; Pu, L. Reactivity of  $\gamma$ -hydroxy-acetylenic esters with amines: facile synthesis of the optically active 4-amino-2(5H)-furanones. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2013-2017.

36. a) Albers, H.; Mohler, W; The thiazole ring closure reaction of trans-fixed  $\alpha$ -isothioureido- $\beta$ -dicarbonyl compounds. *Chem. Ber.* 1963, 96, 357. b) Schlessinger, R. H.; Petus, T. R. R. Diastereoselective diels-alder reactions using furan substituted with a nonracemic amine. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 3246-3247; c) Schlessinger, R.; Bergstrom, C. P. Enantioselective Synthesis of (+)-cyclophellitol. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 16-17; d) Schlessinger, R.; Bergstrom, C. P. Diastereoselective diels-alder reactions of nonracemic 3- and 4-amino furans bound to polystyrene. A comparison of these reactions to their solution state analogues. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 2133-2136.

37. Karak, M.; Barbosa, LCA.; Acosta, J.A.M.; Sarotti, A. M. Boukouvalas, J. Thermodynamically driven, syn-selective vinylogous aldol reaction of tetronamides. *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14, 4897-4907.

38. Pratap, R.; Ram, VJ. 2H-Pyran-2-ones and their annelated analogs as multifaceted building blocks for the fabrication of diverse heterocycles. *Tetrahedron*, 2017, 73, 2529-2590.

39. Kontogiorgis, C.; Hadjipavlou-Litina, D. Biological evaluation of several coumarin derivatives designed as possible anti-inflammatory/antioxidant agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2003, 18, 63-69.

40. Ribeiro, C.; Kaplan, M. Tendências evolutivas de famílias produtoras de cumarinas em angiospermae. *Quim. Nova.* 2002, 25, 533-538.

41. Soine, T. O. Naturally occurring coumarins and related physiological activities. *J. Pharm. Sci.* 1964, 53, 231-237.

42. Wang, X.; Yang, F.; Xue, Z.; Wang, X.; Chen, C. Facile synthesis and fluorescent properties of coumarin-7 and its isomer 4-(2-benzimidazolyl)-7-(diethylamino)coumarin. *J. Chem. Res.* 2015, 39, 213–215.

43. Campos, C.V.; Coelho, M A. Tendências evolutivas de famílias produtoras de cumarinas em angiospermae. *Quim. Nova.* 2002, 25, 533-538.

44. Pratap, R.; Ram, V. J. 2H-Pyran-2-ones and their annelated analogs as multifaceted building blocks for the fabrication of diverse heterocycles. *Tetrahedron*. 2017, 73, 2529 - 2590.
45. Kostova, I. Synthetic and Natural Coumarins as Cytotoxic Agents. *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents*. 2005, 5, 29-46.
46. Pardo-Jiménez, V.; Navarrete-Encina, P.; Díaz-Araya, G. Synthesis and biological evaluation of novel thiazolyl-coumarin derivatives as potent histone deacetylase inhibitors with antifibrotic activity. *Molecules*. 2019, 24, 739-762.
47. Goud Narellaa, S.; Ghouse Shaika, M.; Mohammeda, A.; Alvalaa, M.; Angelib, A.; Supuran, C. T. Synthesis and biological evaluation of coumarin-1,3,4-oxadiazole hybrids as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors. *Bioorg. Chem*. 2019, 87, 765–772.
48. Brady, W.T.; Shieh, C.H. J. Halogenated Ketenes. 39. A new synthesis for substituted coumarins. *Heterocycl. Chem*. 1984, 21, 1337-1339.
49. Sabitha, G.; Rao, A.V. Synthesis of 3-arylcoumarins, 2-arylbzofurans and 3-aryl-2H-1,4-benzoazines under phase-transfer catalysis conditions. *Syn. Commun*. 1987, 17, 341-354.
50. Narwal, J. K.; Malik R.K.; Kumari, N. An efficient solvent free synthesis of coumarins via solid phase Pechmann reaction. *Chem Sci Trans*. 2015, 4, 1092-1094.
51. Augustine, J. K.; Bombrun, A.; Ramappa, B.; Boodappa, C. An efficient one-pot synthesis of coumarins mediated by propylphosphonic anhydride (T3P) via the Perkin condensation. *Tetrahedron Lett*. 2012, 53, 4422–4425.
52. Cunha, S.; Martins Lunes, c. e.; Costa Oliveira, C.; Botelho de Santana, L.L. Síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos e sua aplicação na síntese total da aiapina, cumarina e umbeliferona. *Quim. Nova*. 2015, 38, 1125-1131.
53. Maggi, R.; Bigi, F.; Carloni, S.; Mazzacani, A.; Sartori, G.; Uncatalysed reactions in water: Part 2. Preparation of 3-carboxycoumarins. *Green Chem*. 2001, 3, 173-174.

54. Upadhyay, P. K.; Kumar, P. A novel synthesis of coumarins employing triphenyl( $\alpha$ -carboxymethylene)phosphorane imidazolide as a C-2 synthon. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 236-238
55. Dittmer, D. C.; Li, Q.; Avilov, D. V. Synthesis of coumarins, 4-hydroxycoumarins, and 4-hydroxyquinolinones by tellurium-triggered cyclizations *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4682-4686.
56. Von Pechmann, H. Neue Bildungsweise der Cumarine. Synthese des Daphnetins. I. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1884, 17, 929-936.
57. Pratap, R.; Ram, V. J. 2H-Pyran-2-ones and their annelated analogs as multifaceted building blocks for the fabrication of diverse heterocycles. *Tetrahedron.* 2017, 73, 2529 - 2590.
58. a) Osborne, A. Orientation effects in the Pechmann reaction: Synthesis of 5,6-dimethylcoumarin and an examination of ortho-proximity effects in  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy. *Tetrahedron.* 1981, 37, 2021-2025. b) Kulkarni, A.; Patil, S. A.; Badami, P. S. Synthesis, characterization, DNA cleavage and in vitro antimicrobial studies of La(III), Th(IV) and VO(IV) complexes with Schiff bases of coumarin derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 2904–2912.
59. Calvino-Casilda, V.; Banares, M. a.; LozanoDiz, E. Real-time Raman monitoring during coumarins synthesis via Pechmann condensation: A tool for controlling the preparation of pharmaceuticals. *Catal. Today.* 2010, 155, 279–281.
60. Cook, C.E.; Corley, R.C.; Wall, M.E. Flavonoids. I. Synthesis of 2,2-dialkyl  $\Delta^3$ -isoflavones from Coumarins. *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 4114-4120.
61. Robertson, A.; Sandrock, W.F.; Hendry, C.B. CCCXXX.-hydroxy-carbonyl compounds. Part V. The preparation of coumarins and 1: 4-pyrones from phenol, p-cresol, quinol, and [small alpha]-naphthol. *J. Chem. Soc.*, 1931, 2426-2432.
62. Desai, R.D.; Hamid, S. Heterocyclic compounds. *Proc. Indian Acad. Sci., (Math. Sci.)*, 1937, 6(3), 185-190.
63. Park, S.; Lee, J.; Lee, K. A facile synthesis of 4-hydroxycoumarin and 4-hydroxy-2-quinolone derivatives. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2007, 28, 203-205.

64. Woods, L.; Sapp, J. A new one-step synthesis of substituted coumarins. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3703-3705.
65. Kumar, A.; Kumari, S.; Singh, R. Synthesis and bioevaluation of 4-[(2/4chloro-/2,3-dichloro-/2/4-bromo-/2,4-dinitro-/4-nitrophenyl)anilinomethyl]-6-t-butyl-2H-1-benzopyran-2-ones. *Orient. J. Chem.* 2014, 30(1), 385-390.
66. DeGrote, J.; Tyndall, S.; Wong, K.F.; VanAlstine-Parris, M. Synthesis of 7-alkoxy-4-trifluoromethylcoumarins via the Von Pechmann reaction catalyzed by molecular iodine. *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 6715-6717.
67. Kohno, Y.; Ohno, H. Ionic liquid/water mixtures: from hostility to conciliation. *Chem. Commun.* 2012, 48, 7119–7130.
68. Zhang, Y.; Zhu, A.; Li, Q.; Li, L.; Zhao, Y.; Wang, J. Cholinium ionic liquids as cheap and reusable catalysts for the synthesis of coumarins via Pechmann reaction under solvent-free conditions. *RSC Adv.* 2014, 4, 22946-22950.
69. Yang, J.H.; Li, Y.F.; Ji, C.B.; Jiang, S.Z.; Liu, W.Y. First total synthesis of ocimarin. *Chinese Chem. Lett.* 2010, 21, 1165-1166.
70. a) Sharma, D.; Kumar, S. A facile synthesis of 2H-chromen-2-ones via Pechmann condensation under solvent-free conditions using grinding technique. *Green Proc. Synth.* 2013, 2, 151-155. b) Scott, J. L.; Raston, C. L. Solvent-free synthesis of 3-carboxycoumarins. *Green Chemistry*, 2000, 2, 245–247. c) Tan, D.; Garcia, F. Main group mechanochemistry: From curiosity to established protocols. *Chem. Soc. Rev.* 2019, 48, 2274-2292. d) Takacs, L. The historical development of mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 7649–7659. e) Frišćić, T.; Jones, W. Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding. *Cryst. Growth. Des.* 2009, 9, 1621–1637. f) Wang, G-W. Mechanochemical organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 7668-7700. g) Tapas Kumar Achar, T. K. A.; Bose, A.; Mal, P. Mechanochemical synthesis of small organic molecules. *Beilstein J. Org. Chem.* 2017, 13, 1907–1931.
71. Costa Oliveira, C. Estudo da reatividade da 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona e aplicação na síntese de heterocíclicos funcionalizados. 2010, UFBA. Dissertação de Mestrado.



72. Pelphrey, P.M; Orugunty, R.S.; Helmich, R. J.; Battiste, M. A.; Wright, D. L. Halogenated Oxabicyclo[3.2.1]octadiene building blocks: Elaboration of the dibromoenone. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 4296–4303.
73. Ke, F.; Qu, Y.; Jiang, Z.; Li, Z.; Wu, D.; Zhou, X. An efficient copper-catalyzed carbon–sulfur bond formation protocol in water. *Org. Lett.* 2011, 13, 454–457.
74. Lu, X.; Wang, H.; Gao, R.; Sun, D.; Bi, X. Microwave-assisted synthesis of asymmetric disulfides. *RSC Adv.* 2014, 4, 28794–28797.
- 75 Renard, P.-Y.; Schwebel, H.; Vayron, P.; Josien, L.; Valleix, A.; Mioskowski, C. Easy Access to Phosphonothioates. *Chem. - Eur. J.* 2002, 8, 2910–2916.
76. Huang, Y.; Li, X.; Wang, X.; Yu, Y.; Zheng, J.; Wu, W.; Jiang, H. Copper-catalyzed cyanothiolation to incorporate a sulfur-substituted quaternary carbon center. *Chem. Sci.* 2017, 8, 7047–7051.
77. Wang, F.; Chen, C.; Deng, G.; Xi, C. Concise approach to benzisothiazol-3(2H)-one via copper-catalyzed tandem reaction of o-bromobenzamide and potassium thiocyanate in water *J. Org. Chem.* 2012, 77, 4148–4151.
78. Giffard, M.; Cousseau, J. Martin, G. J. A comparative multinuclear  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{15}\text{N}$  magnetic resonance study of organic thiocyanates and Isothiocyanates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II.* 1985, 157-160.
79. Bunnenberg, R.; Jochims, J. C. Oxalyl-isothiocyanate and Carbonyl-halogenid-isothiocyanate. *Chem. Ber.* 1981, 114, 1746-1751.
80. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Organic azides: An exploding diversity of a unique class of compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5188–5240.
81. Huang, D; Yan, G. Recent Advances in Reactions of Azides. *Adv. Synth. Catal.* 2017, 359,1600 –1619.
- 82) Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; Santos, J.M.D.L. The aza-wittig reaction: An efficient tool for the construction of carbon-nitrogen double bonds. *Tetrahedron*, 2007, 63, 523–575.

- 83) Curtius, T. Ueber Stickstoffwasserstoffsäure (Azoimid)  $N_3H$ . *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1890, 23, 3023–3033.
- 84) Grecian, S.; Aubé, J. Schmidt rearrangement reactions with alkyl azides. In *Organic Azides, Syntheses and application*; Brase, S.; Banert, K. Eds; John Wiley & Sons: Chichester, UK, 2010, pp. 191-237.
- 85) Vital, P.; Tanner, D. Efficient and highly enantioselective formation of the all-carbon quaternary stereocentre of lyngbyatoxin A. *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 4292-4298.
- 86) Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recent decade. *Tetrahedron.* 2016, 72, 5257-5283.
87. Huisgen, R. Centenary lecture 1,3-dipolar cycloadditions. *Proceed. Chem.Soc.* 1961, 357-396.
88. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2004- 2021.
89. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(i)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3057-3064.
90. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper(i)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 2596-2599.
- 91) Sivakumar, K.; Xie, F.; Cash, B .M; Long, S.; Barnhill, H. N.; Wang, Q. A fluorogenic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of 3-azidocoumarins and acetylenes. *Org. Lett.*, 2004, 6, 4603-4606.
- 92). a) James, S. L. et al. Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 413–447. b) Margetic, D. & ĩrukil, V. *Mechanochemical Organic Synthesis* 1st edn (Elsevier, Amsterdam, 2016). c) Tan, D. & Frišćić, T. Mechanochemistry for organic chemists: an update. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 1, 18–33.

- 93) Tyagi, M.; Taxak, N.; Bharatam, P. V.; Nandanwar, H.; Ravindranathan Karth, K. P. Mechanochemical click reaction as a tool for making carbohydratebased triazole-linked self-assembling materials (CTSAMs). *Carbohydr. Res.* 2015, 407, 137-147.
- 94) Thorwirth, R.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Wild, A.; Schubert, U. S. Fast, ligand- and solvent-free copper-catalyzed click reactions in a ball mill. *Chem. Commun.* 2011, 47, 4370–4372.
- 95) Cook, T. L.; Walker Jr, J. A.; Mack, J. Scratching the catalytic surface of mechanochemistry: a multi-component CuAAC reaction using a copper reaction vial. *Green Chem.* 2013, 15, 617-619.
96. Gomez-Roldan, V.; Fermas, S.; Brewer, P. B.; Puech-Pages, V.; Dun, E. A.; Pillot, J. P.; Letisse, F.; Matusova, R.; Danoun, S.; Portais, J. C.; Bouwmeester, H.; Becard, G.; Beveridge, C. A.; Rameau, C.; Rochange, S. F. Strigolactone Inhibition of Shoot Branching. *Nature*, 2008, 455, 189–194.
97. Koltai, H. Cellular events of strigolactone signalling and their crosstalk with auxin in roots. *J. Exp. Bot.* 2015, 66, 4855–4861.
98. Kgosi, R. L.; Zwanenburg, B.; Mwakaboko, A. S.; Murdoch, A. J. Strigolactone analogues induce suicidal seed germination of *Striga* spp. in soil. *Weed Res.* 2012, 52, 197–203.
99. Cook, C. E.; Whichard, L. P.; Turner, B.; Wall, M. E.; Egley, G. H. Germination of witchweed (*striga lutea* Lour.): isolation and properties of a potent stimulant. *Science* 1966, 154, 1189–1190.
100. Dvorakova, M.; Soudek, P.; Vanek, T. Triazolide strigolactone mimics influence root development in arabidopsis. *J. Nat. Prod.* 2017, 80, 1318–1327.
101. Duarte, C. D.; Tributino, J. L.; Alexandre-Moreira, M. S.; De-Paula, F. S.; Lacerda, D. I.; Dutra, F.; Goulart, M. O. F.; Nunes, M. P.; Bertho, A. L.; Barreiro, E. J.; Martins, M. V.; Bechara, E. J. H.; Ferreira, J.; Calixto, J. B.; Miranda, A. L. P.; Fraga C. A. M. Synthesis, pharmacological evaluation and electrochemical studies of novel 6-nitro-3,4-methylenedioxyphenyl-N-acylhydrazone derivatives:

Discovery of LASSBio-881, a new ligand of cannabinoid receptors. *Bioorgan. Med. Chem.* 2007, 15, 2421–2433.

102. a) Liu, G. Y.; Guo, B. Q.; Chen, W. N.; Cheng, C.; Zhang, Q. L.; Dai, M. B.; Sun, J. R.; Sun, P. H.; Chen, W. M. Synthesis, molecular docking, and biofilm formation inhibitory activity of 5-substituted 3,4-dihalo-5*H*-furan-2-one derivatives on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chem. Biol. Drug. Des.* 2012; 79: 628–638. b) Mirabdolbaghi, R.; Hassan, M.; Dudding, T. Design and synthesis of a chiral seven-membered ring guanidine organocatalyst applied to asymmetric vinylogous aldol reactions. *Tetrahedron: Asymmetr.* 2015, 26, 560–566.

103. Klostermeyer, D.; Knops, L.; Sindlinger, T.; Polborn, K.; and Steglich, W. Novel benzotropolone and 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopyran-2-one pigments from *Tricholoma aurantium* (Agaricales). *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 4, 603-609.

104. Zhang, L.; Wang, F.; Dong, Z. J.; Steglich, W.; Liu, J. K. A new butenolide-type fungal pigment from the mushroom *Pulveroboletus ravenelii*. *Heterocycles*, 2006, 68, 1455-1458.

105. Yang, W.; Liu, J.; Zhang, H. Total synthesis of pulverolide: revision of its structure. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 4874-4876.

106. G.A. Bowmaker. Solvent-assisted mechanochemistry. *Chem. Commun.* 2013, 49, 334–348.

107. Duggirala, N.K.; Perry, M. J.; Almarsson, Ö.; Zaworotko, M. J. Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines. *Chem. Commun.* 2016, 52, 640–655.

108. Margetic, V. Štrukil (Eds.), *Mechanochemical Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, 2016.

109. Ranu, B.C.; Chatterjee, T. Mukherjee, N. Carbon-heteroatom bond forming reactions and heterocycle synthesis under ball milling, in: B. Ranu, A. Stolle (Eds.), *Ball milling towards green synthesis: Applications, projects, challenges*, the royal society of chemistry, Cambridge, 2015, pp. 1–33.

110. Polindara-García, L.A.; Juaristi, E. Synthesis of Ugi 4-CR and Passerini 3-CR Adducts under Mechanochemical Activation. *Eur. J. Org. Chem.* 2016, 1095–1102.
111. Hernández, J.G.; Friščic, T. Metal-catalyzed organic reactions using mechanochemistry. *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 4253–4265.
112. Xie, L.; Takeuchi, Y.; Cosentino, L. M.; Kuo-Hsiung Lee. Agents anti-AIDS agents. 37. Synthesis and structure-activity relationships of (3'R,4'R)-(+)-cis-Khellactone derivatives as novel potent Anti-HIV. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2662-2672.
113. Murphy, S. K.; Bruch, A.; Dong, V. M. Substrate-directed hydroacylation: rhodium-catalyzed coupling of vinylphenols and nonchelating aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 2455–2459.
114. Narwal, J.K.; Malik, R.K. Kumari, N. An efficient solvent free synthesis of coumarins via solid phase pechmann reaction. *Chem Sci Trans.* 2015, 4, 1092-1094.
115. Junjie Ma, J.; Zhang, G.; Han, X.; Bao, G.; Wang, L.; Zhai, X.; Gong, P. synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives bearing the ortho-hydroxy-N-acylhydrazone moiety as potent antitumor agents. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2014, 347, 936–949.
116. Khomenko, T.; Zakharenko, A.; Odarchenko, T.; Arabshahi H.J.; Sannikova, V.; Zakharova, O.; Korchagina, D.; Reynisson, J.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N.; Lavrik, O. New inhibitors of tyrosyl-DNA phosphodiesterase I (Tdp 1) combining 7-hydroxycoumarin and monoterpenoid moieties. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24, 5573–5581.
117. Prateptongkum, S.; Duangdee, N.; Thongyoo, P. Facile iron (III) chloride hexahydrate catalyzed synthesis of coumarins. *ARKIVOC.* 2015, 248-258.
118. Queiroz Júnior, E. P.; Costa Oliveira, C.; Gomes Teixeira, L. S.; Dos Santos, O. B.; Telles de Oliva, S.; Do Desterro Cunha, S.; Bispo Araújo, T. Aplicação de moléculas derivadas de 2H-furo[3,2-b]benzopiran-2-onas fluorescentes, como marcadores de combustíveis para identificação de adulteração. BR 102012033512. 12 jun. 2018. 4p.

119. Regis, E.; Aguiar, L.; Tuzimoto, P.; Girotto, E. Dal Bó, A. G.; Zapp, E.; Marra, R.; Gallardo, H.; Frizon, T. E.; Vieira, A. A. Effect of heteroatom exchange (S/Se) in the mesomorphism and physical properties of benzochalcogenodiazole-based liquid crystals. *Dyes Pigments*, 2018, 157, 109–116.

120. Fery-Forgues S.; Lavabre D. Are fluorescence quantum yields so tricky to Measure?. A demonstration using familiar stationery products. *J. Chem. Educ.* 1999, 76, 1260-1264.

121. Qiu, S.; Dai, D.; Guo, C.; Sun, Z.; Li, H.; Qian, X.; Yan, Y. Amino-substituted C-coumarins: Synthesis, spectral characterizations and their applications in cell imagin. *Dyes Pigments*, 2019, 163, 55–61.