



UnB

**Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química**

TESE DE DOUTORADO

**Funcionalização em diferentes estágios de síntese:
da síntese *de novo* de híbridos cumarina-quinolona
à modificação seletiva de chalconas e aminopirazóis**

FELIPE MARQUES NOGUEIRA

ORIENTADOR: PROF. DR. WENDER ALVES DA SILVA

Brasília, DF
2026



UnB

Universidade de Brasília

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**Funcionalização em diferentes estágios de síntese:
da síntese *de novo* de híbridos cumarina-quinolona
à modificação seletiva de chalconas e aminopirazóis**

TESE DE DOUTORADO

FELIPE MARQUES NOGUEIRA

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Química da Universidade de Brasília em cumprimento às exigências para a obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Wender Alves da Silva

Brasília, DF
Março de 2026

Life is a mystery

Madonna

Agradecimentos

A Deus pela proteção em todos os caminhos tomados nesse tempo de doutorado.

Aos meus pais, Francisca e Robiston, pelo incentivo, apoio e paciência nesses últimos anos e, principalmente, por terem batalhado desde cedo para que eu recebesse a melhor base educacional possível e por fazerem de tudo para que minha trajetória de vida adulta e profissional seja mais amena que a que tiveram.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Wender Alves da Silva, pelo suporte acadêmico, por ter acreditado no meu potencial e me acompanhado nessa jornada científica por mais de 10 anos, me mostrando que resultados negativos ainda são resultados desde a graduação.

Aos parceiros de laboratório na Universidade de Brasília: Adolfo, Amanda, Ana Beatriz, Andrea, Carlos Eduardo, Daniel, Gisele, João, Julia, Luan, Michele, Samia, Saulo de Tarso e Veronica pelos momentos de felizes em meio a insalubridade de um laboratório de química orgânica, espero que os solventes inalados não os apaguem. Em especial a Fernanda, pela amizade ressonante que até mesmo nossa voz entrava em sintonia; a Saulo, pela amizade de primos, pelas conversas de Evangelion, caminhadas para comprar marmitta e pelos sustos, desculpa; e a Thaisa pela companhia dias e noites, colunas e mais colunas, pelos abraços, impossível enumerar todos os momentos que vivemos juntos, até porque a memória já está falhando, mas saiba que sou grato por todos; e também a Ana Gabriela e Guilherme pela fundamental parceria nos estudos computacionais.

Aos professores do Instituto de Química pelo conhecimento que me foi concedido durante o doutorado, em especial ao Prof. Dr. Angelo Henrique de Lira Machado, ao Prof. Dr. José Alves Dias e ao Prof. Dr. Peter Bakuzis pelas disciplinas ministradas. Aos membros da minha banca examinadora: Prof. Dr. Angelo Henrique de Lira Machado, Dr.^a Thaisa Pasquali Felipe Rosalba e Prof. Dr. Alberto de Andrade Reis Mota, Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade e Dr.^a Fernanda Favero por aceitarem o convite de participar na contribuição deste trabalho científico. Ao Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto pelas contribuições a respeito da síntese das anilidas e dos estudos fotofísicos. Ao Prof. Dr. Daniel Francisco Scalabrini Machado, à Dr.^a Ana Gabriela Coelho Oliveira e ao Dr. Guilherme Duarte Ramos Matos pela valorosa contribuição dos estudos computacionais imprescindíveis para conclusão desta tese.

Ao Prof. Dr. Patrick G. Steel pelo acolhimento, orientação e valorização durante meu estágio de pesquisa na Durham University, suas contribuições para minha formação profissional são inestimáveis.

Aos parceiros de laboratório na Durham University: Elizabeth e Sinthujah, pelos chás e almoços juntos, pela parceria contínua durante meu estágio; Victor, pela amizade brasileira e tantas conversas amenas e profundas em tão pouco tempo; Jaime, pelo acolhimento latino; Michaela, pelas conversas acolhedoras na hora do chá; Jonathan, pela amizade que perdurou. Em especial a Exequiel, por toda a ajuda e disponibilidade, mesmo quando ocupado, pelos abraços calorosos e tão valiosos, principalmente no inverno. Aos então mestrandos Charlie, Rebecca e Spencer, e em especial a Dan e Matt pela vivacidade da juventude contagiante. Aos

parceiros vizinhos Chris, Laura, Lucy, Rebecca e Yana pela companhia e momentos de diversão. E em especial a Angelo e Adolfo por compartilharem essa experiência extracontinental e a tornarem ainda mais incrível.

Aos meus vizinhos de quarto no Ustinov College, Brandon, Jeff, Laya e Virginia, pelo companheirismo e por tornarem o SH101 um ambiente familiar. A Camila pelo acolhimento importantíssimo assim que cheguei em Durham e a Marianna pela gentileza e bondade. Ao rio Wear pela paz dada nos momentos que mais precisei. Aos amigos feitos em Durham, Matheus, Jeferson e Eduardo, pela brasilidade necessária para tornar o período na Inglaterra ainda mais especial e inesquecível.

Ao meu companheiro, Joabe, por me trazer felicidade, amor, apoio e esperança nos anos finais do doutorado, período com maior potencial de loucura, obrigado por ajudar a manter minha sanidade.

Aos meus amigos de longa data, Adilson, Hellen, José, Larissa, Laryssa, Lorena, Luis Phillipe, Matheus, Vitória, e aos de longuíssima data, Karine, Rebecca, Victor, Pedro e Lucas, agradeço pelos momentos leves e divertidos que balancearam a vida acadêmica e a vida pessoal.

Aos técnicos da CAIQ, Alan, Lennine e Luiz pelas análises realizadas, além da companhia nos dias passados no espectrofotômetro e espectrofluorímetro. A Fernanda, Michele e Saulo de Tarso pela contribuição nas análises de RMN de.

Ao CNPq, à CAPES e à FAPDF pelos auxílios financeiros. O presente trabalho foi realizado com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Resumo

A funcionalização de moléculas orgânicas é uma estratégia central na síntese orgânica, permitindo a modulação controlada da estrutura molecular, reatividade e aplicabilidade em diferentes áreas. Diferentes abordagens podem ser empregadas para esse fim, incluindo a construção de estruturas moleculares por meio de síntese sequencial – *de novo*, transformação de grupos funcionais preexistentes e a funcionalização em estágio final de moléculas estruturalmente complexas. Nesse contexto, esta tese descreve estratégias sintéticas aplicadas à funcionalização de sistemas *N*-heterocíclicos e carbonílicos em diferentes estágios da síntese orgânica. Inicialmente, investiga-se a síntese *de novo* de híbridos fluorescentes de 4-(cumarina)-2-quinolona, com ênfase na construção do sistema 2-quinolona pela reação de Knorr. A metodologia desenvolvida permitiu a obtenção de sistemas π -conjugados estruturalmente rígidos, os quais foram investigados por meio de estudos fotofísicos, análises computacionais e ensaios de bioimageamento celular. Em seguida, apresenta-se a hidrogenação catalítica de chalconas assistida por micro-ondas, visando a redução de sistemas carbonílicos α,β -insaturados para a obtenção de álcoois saturados, um intermediário sintético relevante. Finalmente, a tese explora a funcionalização em estágio avançado de derivados de aminopirazol por meio da borilação direta de C–H catalisada por irídio, incluindo estratégias de seletividade complementar para acessar diferentes regioisômeros, seguida por reações de acoplamento cruzado de Suzuki–Miyaura para diversificação estrutural. No geral, os resultados destacam a versatilidade de diferentes abordagens sintéticas para a funcionalização racional de moléculas com relevância sintética e aplicada.

Palavras-chave: funcionalização molecular, cumarina, quinolona, reação de Knorr, hidrogenação por transferência catalítica, chalcona, aminopirazol, borilação C–H, catálise de irídio.

Abstract

The functionalisation of organic molecules is a central strategy in organic synthesis, enabling the controlled modulation of molecular structure, reactivity, and applicability. This strategy plays a key role in the development of organic compounds for pharmaceutical, technological, and biochemical application. Different approaches can be employed for this purpose, including construction of molecular frameworks through synthesis *de novo*, transformation of pre-existing functional groups, and the late-stage functionalisation of structurally complex molecules. In this context, this thesis describes synthetic strategies applied to the functionalisation of *N*-heterocyclic and carbonyl systems at distinct stages of organic synthesis. Initially, the synthesis *de novo* of fluorescent 4-(coumarin)-2-quinolinone hybrids is investigated, with emphasis on the construction of 2-quinolone system by Knorr reaction. The developed methodology afforded structurally rigid π -conjugated systems, which were investigated through photophysical studies, computational analysis, and cellular bioimaging assays. Subsequently, the microwave-assisted catalytic hydrogenation of chalcones is presented, aiming the reduction of α,β -unsaturated carbonyl systems to afford saturated alcohols, as a relevant synthetic intermediate. Finally, the thesis explores the late-stage functionalisation of aminopyrazole derivatives through iridium-catalysed direct C–H borylation, including complementary selectivity strategies to access distinct regioisomers, followed by Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions for structural diversification. Overall, the results highlight the versatility of distinct synthetic approaches for the rational functionalisation of molecules with synthetic and applied relevance.

Keywords: molecular functionalisation, coumarin, quinolone, Knorr reaction, catalytic transfer hydrogenation, chalcone, aminopyrazole, C–H borylation, iridium catalysis.

Sumário

Capítulo 1 – Síntese <i>de novo</i> no desenvolvimento de híbridos fluorescentes 4-(cumarina)-2-quinolona pela reação de Knorr	1
1. Introdução	1
1.1. Fotoluminescência e as propriedades fotofísicas	2
1.1.1. Moléculas orgânicas fluorescentes	5
1.2. Cumarina	9
1.3. Quinolona	18
2. Objetivos.....	28
2.1. Objetivos gerais	28
2.2. Objetivos específicos	28
3. Resultados e discussão.....	29
3.1. Metodologias sintéticas dos derivados de cumarina fluorescentes	29
3.1.1. Hidrólise dos derivados de cumarina β -cetoéster	33
3.1.2. Síntese dos derivados de cumarina β -cetoanilida	42
3.1.3. Síntese dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona	50
3.2. Avaliação das propriedades fotofísicas dos derivados de cumarina	57
3.2.1. Estudo fotofísico dos derivados de cumarina β -cetoanilida	58
3.2.1.1. Estudo fotofísico de 3-(7-dietilaminocumarina)- <i>N</i> -(4-metilcumarina)-3-oxopropanamida.....	70
3.2.2. Estudo fotofísico dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona.....	74
3.3. Estudos computacionais	85
3.4. Imageamento celular.....	93
4. Conclusões.....	97
5. Parte Experimental.....	101
5.1. Materiais e métodos.....	101
5.2. Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos	105
5.2.1. Síntese dos derivados de cumarina β -cetoéster.....	105
5.2.2. Metodologias de hidrólise testadas	106
5.2.2.1. Condições básicas.....	106
5.2.2.2. Condições ácidas.....	107

5.2.3. Síntese dos derivados de cumarina β -cetoanilida	107
5.2.4. Síntese dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona	115
Capítulo 2 – Hidrogenação catalítica de chalconas assistida por micro-ondas na síntese de álcoois saturados	184
1. Introdução	184
1.1. Hidrogenação catalítica por transferência de hidrogênio	187
1.2. Redução catalítica de compostos carbonílicos α,β -insaturados.....	188
1.3. Chalconas	192
2. Objetivos.....	197
2.1. Objetivos gerais	197
2.2. Objetivos específicos	197
3. Resultados e Discussão	198
3.1. Transposição de metodologia a temperatura ambiente para assistida por micro-ondas.....	198
3.2. Comparação entre MAOS e aquecimento convencional.....	206
4. Conclusões.....	209
5. Parte Experimental.....	211
5.1. Materiais e métodos.....	211
5.2. Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos	212
Capítulo 3 – Funcionalização em estágio avançado de aminopirazol baseada na reação de borilação C–H catalisada por irídio.....	266
1. Introdução	266
1.1. Reação de borilação C–H catalisada por Irídio	269
1.1.1. Compostos organoboranos	269
1.1.2. Borilação C–H de arenos catalisada por irídio.....	271
1.1.3. Borilação C–H de heterociclos catalisada por irídio e sua regioseletividade.....	275
1.1.3.1. Regioseletividade da borilação de derivados de imidazol e pirazol	278
1.2. Funcionalização em estágio avançado de derivados de aminopirazol	280
1.2.1. Reação de borilação C–H de derivados de aminopirazol	282
1.2.2. Funcionalização por seletividade complementar	286
2. Objetivos.....	290
2.1. Objetivo geral	290

2.2. Objetivos específicos	290
3. Resultados e discussão.....	291
3.1. Síntese de derivados de 3-aril-5-aminopirazol (3R-5AP) por seletividade complementar de 3-aminopirazol (3AP)	291
3.1.1. Síntese a partir de 1-THP-3-(succinimida)pirazol	291
3.1.2. Síntese a partir de 1-SEM-3-aminopirazol	297
3.2. Estudo metodológico para síntese de 4-aril-3-aminopirazol (4R-3AP) por seletividade complementar de 5-aminopirazol (5AP)	315
3.2.1. Síntese da 6,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona	319
3.2.2. Avaliação da borilação de 6,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona	326
4. Conclusões	330
5. Parte experimental	334
5.1. Materiais e métodos	334
5.2. Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos	336
5.2.1. Síntese do complexo de irídio ²¹⁵	336
5.2.2. Síntese de derivados pirazólicos	337
5.2.3. Borilação C–H e acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura de derivados amino pirazólicos	341
5.2.4. Síntese dos derivados de 1-metil-3-aril-5-(maleimida)pirazol	344

Lista de Esquemas

Esquema 1. Proposta de síntese da 4-(cumarina)-2-quinolona.....	2
Esquema 2. Conversão de 1-8 para 1-11 a partir da interação com hidrazina e consequente alteração nas energias de HOMO e LUMO.	6
Esquema 3. Rota biossintética da cumarina e de outros fenilpropanóides. ^{25,26}	10
Esquema 4. Metodologias utilizadas na síntese de derivados de cumarina.	11
Esquema 5. Proposta mecanística da síntese de cumarina via condensação de Knoevenagel. ³³	12
Esquema 6. Reação de Knoevenagel na síntese de derivados de cumarina 3-carboxilato e 3-carbonitrila.	12
Esquema 7. Reação proposta para detecção de cisteína do derivado de acrilato.	15
Esquema 8. Metodologias utilizadas na síntese de derivados de 2-quinolona.	20
Esquema 9. Esquema geral da reação de Knorr.	21
Esquema 10. Proposta mecanística para síntese de Knorr. ^{75,76}	22
Esquema 11. Exemplos de metodologias para síntese da β -cetoamida e de heterociclos obtidos a partir dela.....	23
Esquema 12. Sínteses de derivados de 2-quinolona 4-substituídos via reação de Knorr.....	23
Esquema 13. Reação de amidação direta sob irradiação de micro-ondas.	24
Esquema 14. Síntese da β -cetoanilida assimétrica via acoplamento mediado por EDC.	26
Esquema 15. Relação dos grupos aceptores das moléculas propostas desse trabalho.....	27
Esquema 16. Proposta sintética para derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona.	28
Esquema 17. Síntese de 3-(7-(dietilamino)-2-oxo-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila.....	29
Esquema 18. Tautomerização do β -cetoéster 1-4	30
Esquema 19. Proposta para obtenção de derivados de β -cetoanilida por amidação direta.	31
Esquema 20. Reação de amidação direta para obtenção da β -cetoanilida 1-6a	31
Esquema 21. Reação de amidação para obtenção da β -cetoanilida 1-6b	32
Esquema 22. Síntese da 3-oxo- <i>N</i> -fenilbutanamida, sob irradiação de micro-ondas, e ciclização de Knorr em H ₂ SO ₄ concentrado.	32
Esquema 23. Nova proposta para síntese da cumarina β -cetoanilida por amidação com ácido carboxílico.	33
Esquema 24. Síntese do 3-oxopentanoato de dimetila.....	38
Esquema 25. Síntese do 3-(7-(dietilamino)-2-oxo-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de metila.....	39
Esquema 26. Reação de hidrólise do éster metílico com hidróxido de lítio (Método B.2).	39
Esquema 27. Reação de hidrólise do éster etílico com hidróxido de lítio (Método B.4).	39
Esquema 28. Formação do derivado ácido 1-81 sob condições experimentais de hidrólise com hidróxido de lítio (Método B.3).	41
Esquema 29. Proposta mecanística para a reação de retro-Claisen do β -cetoéster.	42
Esquema 30. Propostas sintéticas a partir do éster <i>tert</i> -butílico.	42
Esquema 31. Síntese do derivado de β -cetoanilida 1-6b	43

Esquema 32. Redução do grupo nitro e alceno em chalcona por hidrogenação catalítica por transferência de hidrogênio.....	48
Esquema 33. Modelo geral de síntese da 4-(cumarina)-2-quinolona via reação de Knorr.	49
Esquema 34. Síntese da 4-(cumarina)-2-quinolona 1-7b pela reação de Knorr.	50
Esquema 35. Formação da 3-acetilcumarina 1-86 nas condições experimentais da reação de Knorr de 1-6i	55
Esquema 36. Rota sintética para síntese de derivados de cumarina β -cetoanilida e 4-(cumarina)-2-quinolona.....	97
Esquema 37. Metodologia de amidação direta desenvolvida para síntese de derivados de cumarina β -cetoanilida.	98
Esquema 38. Metodologia de reação de Knorr desenvolvida para síntese de derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona.	98
Esquema 39. Etapas finais da síntese da Oxandrolona. ¹⁰⁷	184
Esquema 40. Reações de redução de compostos carbonilados e seus sucessivos compostos de interesse.	185
Esquema 41. Reação de CTH, com diferentes fontes de hidrogênio, na redução de diferentes grupos funcionais.	188
Esquema 42. Redução de compostos α,β -insaturados e seus possíveis produtos a partir da redução completa, álcool saturado A, e da redução parcial, álcool alílico B e cetona saturada C.	189
Esquema 43. Reação de redução de cetona α,β -insaturada com NaBH ₄ . ¹³²	189
Esquema 44. Redução parcial de composto carbonílico α,β -insaturado por diferentes sistemas de CTH.	190
Esquema 45. Reação de CTH catalisada com irídio e modulação dos produtos pela fonte de H ₂	191
Esquema 46. Reação de CTH catalisada com irídio e modulação dos produtos pela base utilizada.	191
Esquema 47. Redução completa de cetona α,β -insaturado catalisada por paládio e formiato de amônio como fonte de H ₂	192
Esquema 48. Parte da rota biossintética e diferentes metodologias de síntese de chalconas.	194
Esquema 49. Condensação de Claisen-Schmidt e mecanismo.	195
Esquema 50. Metodologia tradicional de CTH com chalconas e a proposta de transposição para CTH-MAOS.	197
Esquema 51. Metodologia de hidrogenação catalisada com paládio desenvolvida por Andrade e colaboradores, com formiato de amônio como doador de hidrogênio.....	198
Esquema 52. Condição de redução completa do sistema carbonílico α,β -insaturado a alceno.	202
Esquema 53. Avaliação da generalidade da redução de nitro chalconas.	204
Esquema 54. Reação de CTH por aquecimento convencional com a chalcona CH5	207

Esquema 55. Condição otimizada de CTH-MAOS para redução de chalcona a álcool saturado.	209
Esquema 56. Diferença de reatividade de nitrochalconas de acordo com o padrão de substituição.	210
Esquema 57. Diferentes estratégias de funcionalização de quinolina.	266
Esquema 58. Representação geral da interconversão entre os isômeros 3-aminopirazol e 5-aminopirazol.	268
Esquema 59. (a) Seletividade intrínseca do 5-aminopirazol e (b) seletividade complementar do 3-aminopirazol para obtenção de 5-aminopirazol 3-substituído.	269
Esquema 60. Síntese de organoboranos aromáticos por métodos tradicionais.	271
Esquema 61. Reações de borilação C–H do benzeno, com diferentes sistemas catalíticos de irídio.	272
Esquema 62. Ciclo catalítico proposto para reação de borilação C–H catalisada por irídio. ^{181b}	273
Esquema 63. Regiosseletividade da borilação C–H de diclorobenzenos.	274
Esquema 64. Regiosseletividade da borilação C–H do 1,3-benzodioxol.	274
Esquema 65. Borilação C–H da 2-fenilpiridina catalisada por irídio com seletividade no heterociclo.	275
Esquema 66. Modos de coordenação da piridina no catalisador de irídio.	275
Esquema 67. Reação de borilação com diferentes <i>N</i> -heterociclos.	276
Esquema 68. Decomposição da 2-borilpiridina durante borilação de piridina- <i>d</i> ₅ e benzeno- <i>d</i> ₆	277
Esquema 69. Reação de borilação da 2-fluoropiridina e os ésteres borônicos formados.	278
Esquema 70. Regiosseletividade da reação de borilação com derivados de imidazol.	278
Esquema 71. Regiosseletividade da reação de borilação com derivados de pirazol.	279
Esquema 72. Efeito da quantidade de B ₂ pin ₂ na reação de borilação.	279
Esquema 73. Efeito eletrônico do substituinte na regiosseletividade com derivados de pirazol substituídos.	280
Esquema 74. Síntese de derivados de pirazol por cicloadição.	280
Esquema 75. Síntese de derivados de aminopirazol por cicloadição.	282
Esquema 76. Racionalização da proposta de seletividade C-4 da borilação de aminopirazol.	283
Esquema 77. Seletividade intrínseca da reação de borilação do 1-metil-3-aminopirazol para subsequente formação de 5- <i>aril</i> -3-aminopirazol.	284
Esquema 78. Reação de borilação do 3-(Boc)aminopirazol para subsequente formação do 5- <i>aril</i> -3-(Boc)aminopirazol.	285
Esquema 79. Seletividade intrínseca da reação de borilação de derivados de 1-metil-5-aminopirazol.	285
Esquema 80. Estratégia da troca do grupo de proteção para acesso de arilação na posição α ao nitrogênio básico.	287

Esquema 81. Racional para obtenção de derivados de aminopirazol arilados através da seletividade intrínseca e complementar.	287
Esquema 82. Estudos preliminares para síntese de derivados de 3-aril-5-aminopirazol.	289
Esquema 83. Retrossíntese dos derivados de aminopirazol dos tipos 3R-5AP e 4R-3AP por estratégia de seletividade complementar com isômeros de posição.	290
Esquema 84. Rota sintética de 1-THP-3-(succinimida)pirazol.	292
Esquema 85. Protodeborilação do éster borônico 3-118 nas condições de acoplamento cruzado.	292
Esquema 86. Reação de borilação C–H do 1-THP-3-(succinimida)pirazol.	293
Esquema 87. Reação de acoplamento cruzado dos ésteres borônicos 3-129	295
Esquema 88. Rota sintética do 1-SEM-3-aminopirazol.	297
Esquema 89. Etapa de borilação de 1-SEM-3-aminopirazol.	298
Esquema 90. Etapa de acoplamento cruzado dos ésteres borônicos 3-123	299
Esquema 91. Etapa de proteção do grupo amino com anidrido 2,3-dimetilmaleico.	299
Esquema 92. Reação de proteção do 1-SEM-3-aminopirazol.	302
Esquema 93. Rota sintética alternativa para obtenção de 3R-5AP baseado no 1-SEM-3-(succinimida)pirazol 3-127	302
Esquema 94. Reação de borilação de 1-SEM-3-(succinimida)pirazol.	304
Esquema 95. Rota sintética para obtenção de 3-111a com processo de remoção do HOBpin após borilação.	305
Esquema 96. Reação de proteção do grupo amino de 3-124b	307
Esquema 97. Reação de proteção com procedimento prévio de filtração sobre Celite® do bruto de acoplamento cruzado.	308
Esquema 98. Reação de metilação-desproteção do grupo SEM do 3-111b	312
Esquema 99. Condição experimental de alquilação e desproteção do grupo SEM em etapas distintas.	314
Esquema 100. Regiosseletividade da borilação de derivados de 3-aminopirazol.	316
Esquema 101. Modelo proposto para acesso à posição C-4 de derivados 3-ureiapirazol.	316
Esquema 102. Regiosseletividade da borilação de derivados de 5-aminopirazol.	317
Esquema 103. Rota sintética proposta para os derivados 4-aril-3-aminopirazol por seletividade complementar.	317
Esquema 104. Condição de borilação com a pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona.	318
Esquema 105. Reação de ciclização e formação de 3-113 em MeCN com NaH como base.	322
Esquema 106. Rota sintética proposta para 3-(4-fluorofenil)-6,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona.	326
Esquema 107. Síntese do pré-catalisador de irídio [Ir(cod)(OMe)] ₂	329
Esquema 108. Materiais de partida para síntese de derivados de 3-aril-5-aminopirazol.	330
Esquema 109. Rota sintética de 3R-5AP baseada no 1-THP-3-(succinimida)pirazol.	330
Esquema 110. Rota sintética de 3R-5AP baseada no 1-SEM-3-aminopirazol.	331

Esquema 111. Sequência de reações otimizadas de borilação, acoplamento cruzado e troca do grupo de proteção com 1-SEM-3-aminopirazol.	331
Esquema 112. Materiais de partida para síntese de derivados de 4-aryl-3-aminopirazol.	332
Esquema 113. Insolubilidade da pirazol[1,5-a]pirimidina-5,7-diona nos solventes típicos de reação de borilação.	332
Esquema 114. Síntese da 6,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona e seletividade da reação de borilação.	333

Lista de Figuras

Figura 1. Híbrido cumarina-quinolona proposto e núcleos de cumarina e 2-quinolona.....	1
Figura 2. Diagrama de Jablonski e as transições radiativas e não radiativas, adaptado de Valeur. ¹	3
Figura 3. Espectros de absorção e de emissão de fluorescência e as relações de energia dos respectivos fenômenos.	4
Figura 4. Exemplos de moléculas fluorescentes e seus respectivos valores de comprimento de onda de emissão máxima.	5
Figura 5. Marcadores para bioimageamento de regiões subcelulares, com destaque em rosa da estrutura de seus respectivos fluoróforos.	8
Figura 6. Compostos fluorescentes desenvolvidos para marcação de regiões subcelulares e organelas.....	9
Figura 7. Estrutura química da cumarina e sua numeração.	9
Figura 8. Exemplos de fármacos comerciais baseados na estrutura da cumarina.	13
Figura 9. Derivados de cumarina reportados recentemente e suas respectivas atividades.....	14
Figura 10. Esquematização do fenômeno de ICT.....	14
Figura 11. Derivados de cumarina e suas propriedades fotofísicas. ⁴⁵	15
Figura 12. Derivado de benzo[<i>h</i>]cumarina 1-38 e experimentos de colocalização de mitocôndria e nucleólo de HeLa com (a) 1-38 (500 nM) e (b) MTG (200 nM) por 30 min. Imagens de células fixadas marcadas com (e) 1-38 (500 nM) por 30 min e (f) Hoechst (2 mM) por 10 min. Imagens de (c e g) campo claro e (d e h) sobreposição.....	16
Figura 13. Derivado peptóide de cumarina 1-39 e experimentos de colocalização de mitocôndrias em MCF-7 com (a) 1-39 (10 nM), (b) MitoTracker Red (100 nM), com setas amarelas indicando acúmulo nas mitocôndrias e “N” branco indicando o núcleo, (c) sobreposição e (d) campo claro.	17
Figura 14. Híbridos de cumarina e benzotiadiazol 1-40 e 1-41 . Morfologia normal nas imagens de campo claro (a-e) e experimentos de colocalização de membrana celular de MCF-7 com 1 µM de (b) 1-40 , (f) 1-41 , (c-g) CellMask e (d-h) sobreposições.....	17
Figura 15. Derivados de 7-aminocumarina 1-42 e 1-43 e experimentos de colocalização de gotas lipídicas de células Cos-7 com 200 nM de (a) 1-42 , (d) 1-43 , (b-e) Oil Red O e (c-f) sobreposição.	18
Figura 16. Estruturas de quinolinona e as formas tautoméricas de 2-quinolona.....	19
Figura 17. Fármacos com núcleo de 2-quinolona em suas estruturas.	19
Figura 18. Propostas de espécies dicatiônicas distônicas e valores de deslocamento químico de ¹⁵ N calculados e experimentais em meios superácidos.	21
Figura 19. Propriedades fotofísicas de derivados de 2-quinolona-3-carbaldeído 6-substituídos.	27
Figura 20. Espectro de RMN de ¹ H do β-cetoéster 1-4 , em CDCl ₃ , com expansões do espectro.	30

Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do produto isolado pela reação de hidrólise (Método B.1).	35
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do produto isolado pela reação de hidrólise (Método B.3).	36
Figura 23. Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de hidrólise com hidróxido de lítio (Método B.4).	40
Figura 24. Espectros de RMN de ^{13}C do derivado de éster etílico 1-4 (acima) e do produto isolado após reação de hidrólise (abaixo).	41
Figura 25. Espectro de massas do ácido 7-(dietilamino)-2-oxo-cromeno-3-carboxílico.	42
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto 1-6b , com expansões de sinais.	44
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H da 4-(cumarina)-2-quinolona 1-7b , em $\text{DMSO}-d_6$	51
Figura 28. Derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona sem substituinte ou com grupo metila no núcleo de 2-quinolona.	Erro! Indicador não definido.
Figura 29. Possíveis regioisômeros do composto 1-7c	53
Figura 30. Derivados halogenados da 4-(cumarina)-2-quinolona. Erro! Indicador não definido.	
Figura 31. Derivados de 1,8-naftilpiridin-2-ona e de benzo[h]quinolin-2-ona. Erro! Indicador não definido.	
Figura 32. Espectro de ^{13}C do composto formado nas condições experimentais da reação de Knorr para 1-6i	54
Figura 33. Comparação dos resultados da reação de Knorr sob condições de aquecimento do Método A e a temperatura ambiente, pelo Método B	56
Figura 34. Comparação dos resultados da reação de Knorr sob condições de aquecimento do Método A e aquecimento sob irradiação de micro-ondas do Método C	56
Figura 35. Espectros de absorção (linha pontilhada, símbolos em branco) e de emissão de fluorescência (linha contínua, símbolos preenchidos), normalizados, do composto 1-6a em acetonitrila. Inserção: solução de 1-6a em acetonitrila (a) a olho nu e (b) sob excitação de 365 nm em câmara escura.	58
Figura 36. Espectros de absorção (acima) e de emissão de fluorescência (abaixo) dos derivados de cumarina β -cetoanilida 1-6a-d	59
Figura 37. Espectros de absorção (acima) e de emissão de fluorescência (abaixo) dos derivados de cumarina β -cetoanilida 1-6e-h	60
Figura 38. Espectros de absorção (acima) e de emissão de fluorescência (abaixo) dos derivados de cumarina β -cetoanilida 1-6i-k e β -cetoéster 1-4	61
Figura 39. Correlação entre λ_{abs} das β -cetoanilidas com (a) polaridade do solvente, utilizando os parâmetros de Reichardt e (b) grupos substituintes nas fenilas da carboxiamida, utilizando as constantes de Hammett.	65
Figura 40. Correlação entre a absorvidade molar das β -cetoanilidas e a polaridade do solvente, utilizando os parâmetros de Reichardt.	66
Figura 41. Correlação entre λ_{em} das β -cetoanilidas com polaridade do solvente, utilizando os parâmetros de Reichardt.	66

Figura 42. Gráficos de Lippert-Mataga para os derivados de cumarina β -cetoanilida 1-6a-k e β -cetoéster 1-4	67
Figura 43. Correlação entre Φ_F das β -cetoanilidas com polaridade do solvente, utilizando os parâmetros de Reichardt.....	69
Figura 44. Soluções de 1-4 e 1-6a em câmara escura, sob excitação de 365 nm, com valores de rendimento quântico entre parênteses.....	69
Figura 45. Destaque dos dois núcleos de cumarina da 3-((7-dietilamino)-2-oxocromen-3-il)-N-(4-metil-2-oxocromen-7-il)-3-oxopropanamida.....	70
Figura 46. Espectros de absorção do derivado de cumarina 1-6l	70
Figura 47. Espectros de fluorescência de 1-6l sob excitação (a) com $\lambda_{exc} = \lambda_{abs1}$ e (b) a 366 nm.....	71
Figura 48. Gráfico de Lippert-Mataga de 1-6l , considerando o deslocamento de Stokes sob excitação com $\lambda_{exc} = \lambda_{abs1}$	73
Figura 49. Sobreposição dos espectros de absorção e de fluorescência, normalizados, de 1-6l em acetonitrila.....	73
Figura 50. Soluções de 1-6l em câmara escura, sob excitação a 365 nm, com valores de rendimento quântico de fluorescência entre parênteses.....	74
Figura 51. Espectros de absorção (linha pontilhada, símbolos em branco) e de emissão de fluorescência (linha contínua, símbolos preenchidos), normalizados, dos compostos 1-7a (amarelo escuro) e 1-6a (cinza), em acetonitrila. Inserção: solução de 1-7a em acetonitrila (a) a olho nu e (b) sob excitação de 365 nm em câmara escura.....	74
Figura 52. Gráficos de Lippert-Mataga de 1-6a (símbolos em branco) e 1-7a (símbolos preenchidos).....	75
Figura 53. Espectros de absorção (acima) e de emissão de fluorescência (abaixo) dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona 1-7a-c	76
Figura 54. Espectros de absorção (acima) e de emissão de fluorescência (abaixo) dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona 1-7d-f	77
Figura 55. Espectros de absorção (acima) e de emissão de fluorescência (abaixo) dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona 1-7g e 1-7j-k	78
Figura 56. Correlação entre λ_{abs} e polaridade dos solventes, utilizando os parâmetros de Reichardt.....	82
Figura 57. Correlação entre λ_{em} e polaridade dos solventes, utilizando os parâmetros de Reichardt.....	83
Figura 58. Gráficos de Lippert-Mataga para os compostos 1-7a-g e 1-7j-k	83
Figura 59. Correlação entre Φ_F e polaridade dos solventes, utilizando os parâmetros de Reichardt.....	84
Figura 60. Soluções de 1-6a e 1-7a em câmara escura, sob excitação de 365 nm, com valores de rendimento quântico entre parênteses.....	84
Figura 61. a) Espectros de fluorescência de 1-7a em soluções com diferentes frações de glicerol-água e (b) correlação entre área da curva de emissão por fração de glicerol em água.....	85

Figura 62. Erros médios absolutos entre os valores de λ_{abs} experimentais e teóricos, associados com a banda de energia mais baixa dos compostos em diferentes funcionais por TD-DFT/def2-SVP/SMD, considerando água, acetonitrila e tolueno como solventes.	86
Figura 63. Espectros de absorção UV-vis teóricos dos compostos selecionados, em água e tolueno, determinados no nível de teoria B3LYP/def2-SVP/SMD com base nas geometrias S_0	87
Figura 64. Orbitais de transição naturais obtidos para 1-6a , 1-7a e 1-7j por TD-CAM-B3LYP/def2-SVP/SMD, em água.	88
Figura 65. Orbitais de transição naturais obtidos para 1-6i por TD-CAM-B3LYP/def2-SVP/SMD, em água, associados a dupla banda de absorção.	89
Figura 66. Estruturas otimizadas para o estado fundamental e excitado (B3LYP/def2-SVP/SMD) em água, com destaque dos ângulos diedrais entre os planos da cumarina e 2-quinolona.	89
Figura 67. Modelo teórico de perfil energético, ao longo da torção de ângulo θ , de uma transição entre LE/ICT para TICT no primeiro estado excitado.	90
Figura 68. Perfis de energia de C152 ao longo da torção do ângulo θ , no estado S_1 , calculado pelo funcional ω B97XD/cLR/SMD em cicloexano e água. Adaptado de Wang e colaboradores. ¹⁰¹	91
Figura 69. Perfis de energia de 1-7a ao longo da torção do grupo doador (diedro d_1), no primeiro estado excitado (S_1), calculados em água e tolueno no nível CAM-B3LYP/def2-SVP(SMD). As barreiras rotacionais (E_{RB}) e as energias de condução (E_{DE}) são indicadas na figura.	91
Figura 70. Distância entre C1-C1 das moléculas no dímero. As quedas acentuadas para uma distância de 1 nm após 40 ns e 80 ns são artefatos das condições de contorno periódicas na simulação.	92
Figura 71. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com 1-6a (100 μM), em células vivas (A-C) e fixadas (E-G), com fluorescência nos canais azul, verde e vermelho. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (D e H). Barra de escala = 10 μm	93
Figura 72. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com 1-6b (100 μM), em células vivas (A-B) e fixadas (D-E), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (C e F). Barra de escala = 50 μm	94
Figura 73. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com 1-6h (100 μM), em células vivas (B-C), com fluorescência nos canais azul e verde. Núcleos indicados por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (A). Barra de escala = 10 μm	94
Figura 74. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com 1-7a (100 μM), em células vivas (A-C) e fixadas (E-G), com fluorescência nos canais azul, verde e vermelho. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e o núcleo não marcado indicado por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (D e H). Barra de escala = 10 μm	95
Figura 75. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com 1-7b (100 μM), em células vivas (A-B) e fixadas (D-E), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do citoplasma	

indicada pelas setas brancas e o núcleo não marcado indicado por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (C e F). Barra de escala = 10 μm	95
Figura 76. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com 1-7g (100 μM), em células vivas (A-B) e fixadas (D-E), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e o núcleo não marcado indicado por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (C e F). Barra de escala = 25 μm	96
Figura 77. Representação da geometria de 1-7a com destaque dos ângulos diedros d1 (grupo doador – dietilamino) e d2 (grupo aceptor – quinolona).	99
Figura 78. Derivados de chalconas e suas atividades biológicas.	193
Figura 79. Sistemas moleculares contendo o núcleo de 1,3-difenilpropan-1-ol.	196
Figura 80. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do álcool saturado A5 , em CDCl_3	200
Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz) da cetona saturada C5 , em CDCl_3	200
Figura 82. Formas tautomérica do pirazol e exemplos de derivados e suas respectivas aplicações.....	267
Figura 83. Isomeria de posição do aminopirazol.....	268
Figura 84. Exemplos de compostos organoboranos e suas aplicações.	270
Figura 85. Espécies de organoboranos.	270
Figura 86. Complexo de irídio e ligantes mais utilizados no sistema catalítico de borilação C–H.	272
Figura 87. Perfil energético das vias de reação de borilação da piridina em diferentes posições.	277
Figura 88. Compostos contendo núcleo de pirazol e suas propriedades terapêuticas.	281
Figura 89. Seletividade intrínseca dos derivados de 3-aminopirazol e 5-aminopirazol e posições complementares não reativas.	286
Figura 90. Seletividade dos derivados de aminopirazol de acordo com o grupo de proteção.	288
Figura 91. Formação de 3R-5AP pela seletividade complementar de 3AP	291
Figura 92. Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de borilação de 1-THP-3-(succinimida)pirazol.....	294
Figura 93. Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de acoplamento cruzado de 3-119	295
Figura 94. Espectro de RMN de ^1H do bruto de reação de borilação de 1-SEM-3-aminopirazol.	298
Figura 95. Produtos de borilação do 1-SEM-3-aminopirazol e razão entre os ésteres borônicos formados na posição C-5 e C-4.	298
Figura 96. Espectro de RMN de ^1H do bruto final após sequência de reações a partir de 1-SEM-3-aminopirazol.	300
Figura 97. Espectros de RMN de ^1H do bruto da reação de proteção com anidrido 2,2-dimetilsuccínico (a) após 1 hora com Et_3N e PhMe a 100 $^\circ\text{C}$ e (b) após completar a ciclização em tolueno por 16 horas.	303
Figura 98. Cromatograma da purificação de 3-111b com combinação de diferentes misturas de solvente.	309

Figura 99. Cromatograma da purificação de 3-111b com gradiente de 0 → 50% acetona em éter de petróleo.....	310
Figura 100. Subprodutos observados após reação de metilação de 3-111a , em CH ₂ Cl ₂ a 40 °C.	313
Figura 101. Formação de 4R-3AP pela seletividade complementar de 5AP	315
Figura 102. Similaridade estrutural entre o confômero 3-136 e a pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-5,7-diona.....	317
Figura 103. Espectro de RMN de ¹ H de pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-5,7-diona, comercial, em (a) DMSO- <i>d</i> ₆ e (b) 1,4-dioxano- <i>d</i> ₈	318
Figura 104. Espectro de RMN de ¹ H da fração contendo 3-113 , após reação em MeCN (0,15 M) e purificação por coluna cromatográfica em gradiente de 0 → 50% AcOEt em éter de petróleo.	321
Figura 105. Espectro de RMN de ¹ H do bruto da síntese de 3-113 com NaH em MeCN.	322
Figura 106. Espectro de RMN de ¹ H do produto 3-113 e os subprodutos de abertura do anel pirimidínico 3-150 e 3-151 , após coluna cromatográfica e em solução de MeOD- <i>d</i> ₄	323
Figura 107. Espectro de RMN de ¹ H de 3-113 purificado por recristalização em acetona.....	325
Figura 108. Espectro de RMN de ¹ H do bruto da reação de borilação de 3-113	327
Figura 109. Espectros de RMN de ¹ H do (a) material de partida 3-113 com impurezas e (b) bruto da reação de borilação.	328

Lista de Tabelas

Tabela 1. Efeito do grupo carboxilato e excesso do β -cetoéster na amidação direta com 4-bromoanilina	24
Tabela 2. Condições experimentais para síntese da diazaquinomicina A.	25
Tabela 3. Reação de Knorr na ciclização dupla de diazaantraquinonas simétricas.	25
Tabela 4. Condições experimentais testadas para hidrólise alcalina com hidróxido de lítio.	34
Tabela 5. Sistemas de solventes para CCD do bruto de reação de hidrólise (Método B.1).	35
Tabela 6. Condições experimentais testadas para hidrólise alcalina com hidróxido de sódio. .	37
Tabela 7. Condições experimentais testadas para hidrólise ácida.	38
Tabela 8. Otimização da quantidade de equivalentes de 1-4 e do tempo reacional.....	44
Tabela 9. Síntese de derivados de β -cetoanilida 1-6 por amidação direta.	45
Tabela 10. Condições experimentais de reação de redução testadas para 1-6h	48
Tabela 11. Síntese dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona pela reação de Knorr.	51
Tabela 12. Dados fotofísicos dos derivados de cumarina β -cetoanilida 1-6a-k e do β -cetoéster 1-4 em diferentes solventes, a 1 μ M para todas as análises.	62
Tabela 13. Dados fotofísicos referentes à absorção de 1-6l (1 μ M) em diferentes solventes. ..	71
Tabela 14. Dados fotofísicos de 1-6l (1 μ M) em diferentes solventes.	72
Tabela 15. Dados fotofísicos dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona 1-7a-g e 1-7j-k em diferentes solventes, a 1 μ M para todas as análises.	79
Tabela 16. Influência do solvente utilizado na reação de CTH catalisada com ródio na formação dos produtos	190
Tabela 17. Otimização do tempo e quantidade de formiato de amônio.	199
Tabela 18. Otimização da quantidade de HCO_2NH_4 , com reação a 60 °C.	201
Tabela 19. Otimização do tempo reacional.	202
Tabela 20. Escopo da reação de CTH-MAOS com seus respectivos produtos majoritários. ..	203
Tabela 21. Efeitos do tempo e temperatura na redução das nitro chalconas CH17 e CH18 ... 205	
Tabela 22. Efeitos do tempo e temperatura na redução das nitro chalconas CH19 , CH20 e CH21	206
Tabela 23. Comparação dos métodos de CTH por irradiação de micro-ondas e por aquecimento convencional.....	207
Tabela 24. Condições experimentais testadas para borilação do aminopirazol.	283
Tabela 25. Estudo metodológico para otimização da rota sintética de 1-THP-5-aril-3-(succinimida)pirazol.....	296
Tabela 26. Otimização da etapa de proteção para obtenção de 3-121a	301
Tabela 27. Condições experimentais para reação de proteção do grupo amino com anidrido 2,2-dimetilsuccínico.	303
Tabela 28. Rota sintética dos derivados 1-SEM-5-aril-3-(maleimida)pirazol e otimização da reação de proteção.	306
Tabela 29. Otimização do método de purificação de 3-111a	309

Tabela 30. Resultados obtidos na rota sintética dos derivados de 1-SEM-5-aril-3-(maleimida)pirazol.	311
Tabela 31. Condições experimentais para reação de metilação-desproteção do grupo SEM.	313
Tabela 32. Rota sintética desenvolvida para obtenção de derivados de 1-metil-3-aril-5-(maleimida)pirazol.	315
Tabela 33. Condições experimentais testadas para reação de ciclização.	319
Tabela 34. Condições experimentais testadas para ciclização com dicloreto de 2,2-dimalonila e Et ₃ N como base.	320
Tabela 35. Condições experimentais testadas para ciclização com dicloreto de 2,2-dimalonila e NaH como base.	324
Tabela 36. Condições experimentais testadas para reação de borilação de 6,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona.	327

Lista de Abreviações e Acrônimos

AP	aminopirazol
B₂pin₂	bis(pinacolato)diboro
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonila
CCD	cromatografia de camada delgada
cod	ciclooctadieno
coe	cicloocteno
CTH	hidrogenação por transferência catalítica
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DFT	teoria funcional de densidade
DHP	3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
dtbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butil-2,2'-bipiridina
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EI	ionização de elétrons
EMAR	espectrometria de massas de alta resolução
ESI	ionização por electrospray
ESIPT	transferência intramolecular de prótons em estado excitado
FRET	transferência de energia de ressonância de Förster
GCMS	espectrometria de massas acoplada a cromatografia gasosa
hmin	1-hexil-3-metilimidazólio
ICT	transferência de carga interna
LCMS	espectrometria de massas acoplada a cromatografia líquida
HBpin	pinacolborano
HOMO	orbital ocupado de mais alta energia
LUMO	orbital desocupado de mais baixa energia
MAOS	síntese orgânica assistida por micro-ondas
MO	micro-ondas
MOM	metoximetil
NTR	nitroreductase
PeT	transferência de elétrons fotoinduzida
PMB	<i>p</i> -metoxibenzil
<i>p</i>-TsOH	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
SEM	2-(trimetilsilil)etoximetil
TBAB	brometo de tetra- <i>N</i> -butilamônio
TFA	ácido trifluoroacético
TfOH	ácido tríflico
THP	tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-il
tmphen	3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina

Capítulo 1 – Síntese *de novo* no desenvolvimento de híbridos fluorescentes 4-(cumarina)-2-quinolona pela reação de Knorr

1. Introdução

A estratégia de síntese *de novo* (em itálico por ser um termo em latim) se refere à construção de novas moléculas, sendo um termo mais utilizado em contexto bioquímico ao retratar a síntese de moléculas mais complexas a partir de moléculas mais simples, como é o caso da construção da estrutura de ácidos graxos a partir de unidades de acetil-CoA através de transformações metabólicas.

Derivados fluorescentes de cumarina constituem uma classe de fluoróforos orgânicos amplamente explorada, destacando-se por suas propriedades fotofísicas, versatilidade sintética e capacidade de modulação estrutural. O sistema π -conjugado rígido da cumarina, associado à introdução estratégica de substituintes doadores e retiradores de elétrons em determinadas posições, permite a modulação dos processos de absorção de luz, de emissão de fluorescência e do comportamento do fluoróforo em solução. Em razão dessas características, derivados de cumarina têm sido amplamente empregados no desenvolvimento racional de sondas fluorescentes, sensores químicos e agentes de bioimageamento.

A inserção de substituintes no núcleo cumarínico pode ser realizada por diferentes estratégias de funcionalização, incluindo abordagens de síntese *de novo*, que permitem a construção modular do sistema já incorporando grupos funcionais estratégicos. A expansão do sistema π -conjugado pode ser obtida a partir da introdução de novos heterociclos, como a 2-quinolona, cuja incorporação pode promover uma maior rigidez estrutural, além da ampliação da conjugação eletrônica, influenciando diretamente os processos fotofísicos desses híbridos cumarina-quinolona (**Figura 1**).

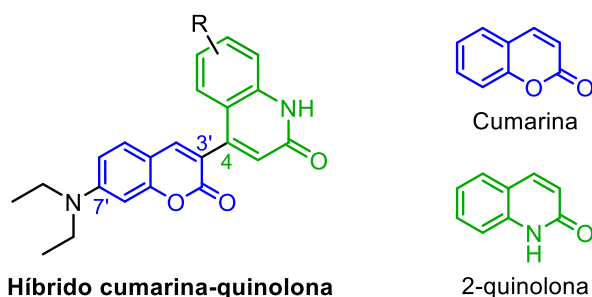
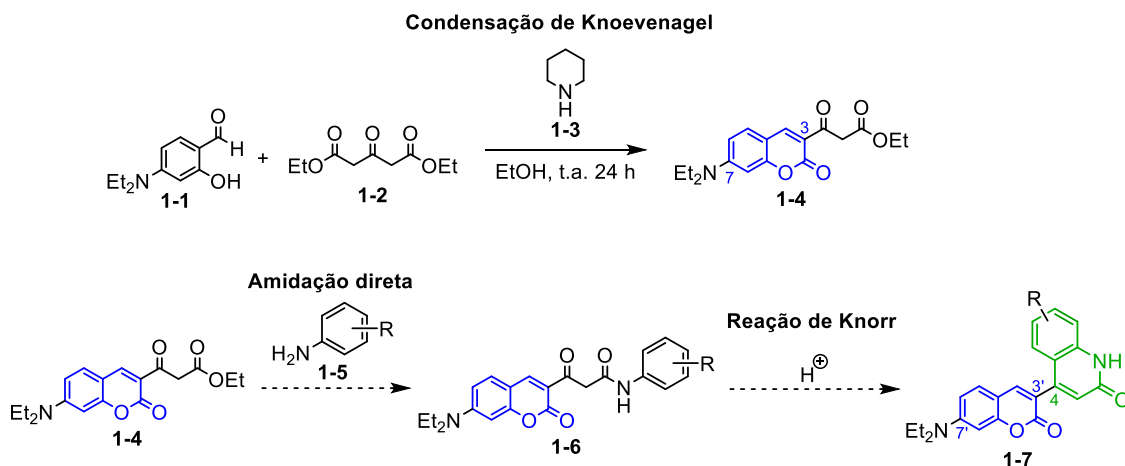


Figura 1. Híbrido cumarina-quinolona proposto e núcleos de cumarina e 2-quinolona.

Nesse contexto, o desenvolvimento de novos híbridos fluorescentes 4-(2-oxocromen-3-il)quinolin-2-onas, aqui denominados 4-(cumarina)-2-quinolonas **1-7**, baseou-se nas propriedades fluorescentes da 7-(dietilamino)cumarina (**Esquema 1**). A formação da cumarina precursora **1-4** funcionalizada na posição C-3 é proveniente da condensação de Knoevenagel

entre o salicilaldeído **1-1** e o 3-oxopentanoato de dietila **1-2**, metodologia já estabelecida na literatura.



Esquema 1. Proposta de síntese da 4-(cumarina)-2-quinolona.

Enquanto isso, a formação do núcleo de 2-quinolona na posição C-3 da cumarina se baseia na reação de Knorr, por meio da ciclização intramolecular da 3-(2-oxocromen-3-il)-3-oxo-*N*-arilpropanamida (cumarina β -cetoanilida **1-6**), explorando-se essa metodologia de forma inédita para a obtenção do híbrido **1-7**. Considerando-se a funcionalização do núcleo quinolônico na posição C-4 por um grupo cumarínico, decorrente da reação de Knorr, justifica-se a nomenclatura adotada de 4-(cumarina)-2-quinolonas.

1.1. Fotoluminescência e as propriedades fotofísicas

A fluorescência observada na 7-(dietilamino)cumarina e outros compostos orgânicos, chamados de fluoróforos, é um processo que constitui o fenômeno de fotoluminescência, caracterizada pela emissão de luz como forma de dissipação de energia de um estado eletronicamente excitado para o estado fundamental. Esta energia a ser dissipada radiativamente provém da promoção de elétrons para níveis eletrônicos de maior energia através da absorção de energia de uma fonte luminosa.¹

A fotoluminescência pode ocorrer tanto pelo processo de fluorescência como pelo de fosforescência. A distinção entre esses processos se dá pela natureza do estado eletrônico excitado, o qual define o tempo de vida do elétron no estado excitado antes da dissipação de energia e, assim, diferenciando-se o tempo que um fluoróforo leva para emitir luz. Os processos de fotoluminescência são esquematizados no diagrama de Jablonski de forma simplificada na **Figura 2**.¹

¹ Lakowicz, J. R. Introduction to Fluorescence. Em: *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. USA: Springer, 2006. 1.

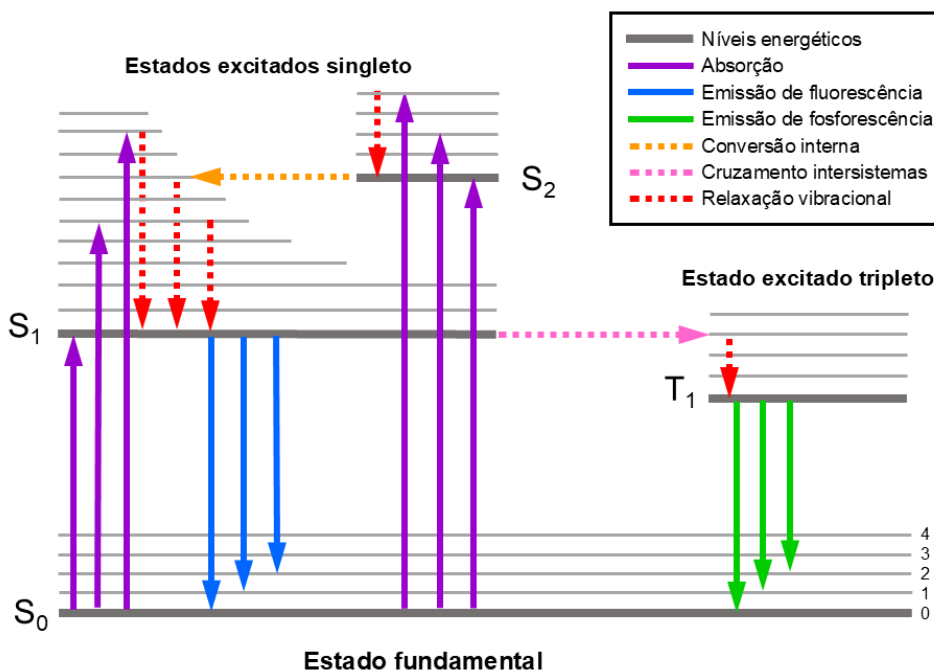


Figura 2. Diagrama de Jablonski e as transições radiativas e não radiativas, adaptado de Valeur.^{1,2}

Um elétron ao ser excitado pela absorção de energia da radiação eletromagnética pode popular estados excitados singletos, como por exemplo S₁ e S₂, caracterizados pelo emparelhamento de seu spin com o do estado fundamental (S₀). A perda de energia pela relaxação radiativa entre o primeiro estado excitado singlete para o fundamental (S₁ → S₀) é favorável, ocorrendo a emissão do fóton em um intervalo de 10⁻⁸ segundos, tratando-se do processo de fluorescência.¹

O processo de fosforescência ocorre em intervalo de tempo maior, na faixa de milissegundos, devido à transição não radiativa que ocorre antes do fenômeno luminescente, o cruzamento intersistemas. Essa transição ocorre entre estados eletrônicos excitados de diferentes orientações de spin, o singlete e o tripleto (S₁ → T₁), através do acoplamento spin-orbital. A partir da transição do elétron entre o primeiro estado excitado tripleto para o fundamental (T₁ → S₀) é que se tem o processo de fosforescência, tratando-se de uma transição cineticamente desfavorecida, chamada de transição proibida devido ao desemparelhamento de spins.¹

Além do processo de cruzamento intersistemas, outro processo não radiativo que acontece entre a absorção e a emissão de luz é a conversão interna, que se trata da transição entre estados eletrônicos de diferente ordem, como S₂ → S₁. Além deste, outro processo não radiativo é a relaxação vibracional entre os níveis vibracionais (4, 3, 2, 1, 0) dos níveis eletrônicos, sendo um processo que ocorre em intervalo de tempo de 10⁻¹² segundos, rápido o suficiente para permitir um equilíbrio térmico de S₁ antes do processo de fluorescência, que ocorre na faixa de

² Valeur, B.; Berberan-Santos, M. N. Characteristics of Fluorescence Emission. Em: *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012. 53.

10^{-8} segundos, o qual ocorre de forma majoritária a partir do nível vibracional mais baixo de S_1 para S_0 .¹

Devido às perdas de energia por processos não radiativos, prévias ao processo de emissão de fluorescência, tem-se que a energia dissipada na forma de luz emitida ($h\nu_F$) é menor do que a energia da luz absorvida ($h\nu_A$) (**Equações 1–3, Figura 3**). Essa diferença de energia pode ser observada nos espectros de absorção e de fluorescência da **Figura 3**, em que a curva de emissão de fluorescência (linha contínua) se encontra em comprimentos de onda maiores que a curva de absorção (linha pontilhada). A diferença entre as energias máximas de absorção e emissão é denominada de deslocamento de Stokes, em homenagem a Sir G. G. Stokes, quem primeiro relatou essa diferença em 1852 com uma solução de sulfato de quinina, cuja absorção se dá na região do ultravioleta e sua fluorescência ocorre na faixa do azul.¹

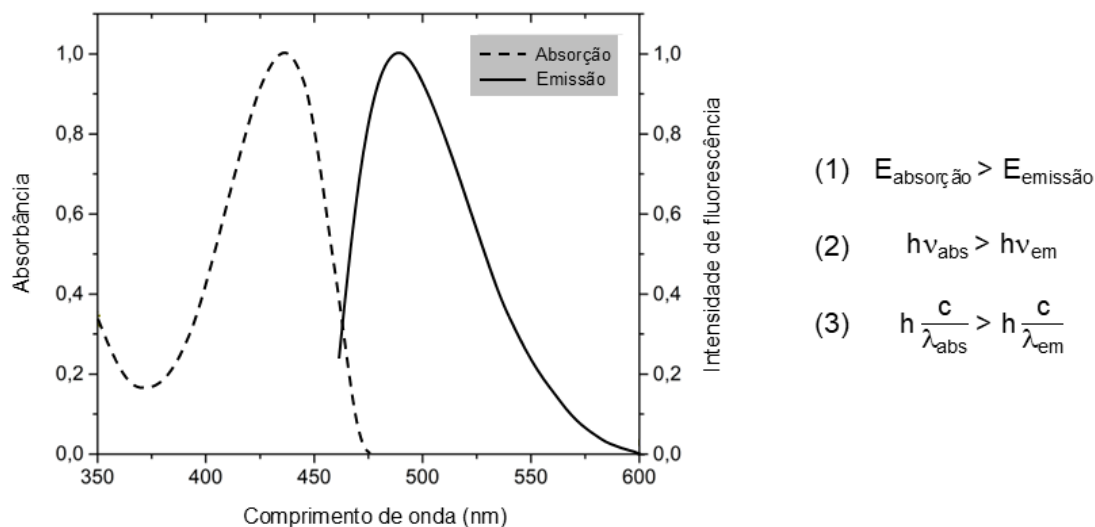


Figura 3. Espectros de absorção e de emissão de fluorescência e as relações de energia dos respectivos fenômenos.

As propriedades fotofísicas de um fluoróforo englobam os comprimentos de onda em que ocorre a absorção e a emissão máximas (λ_{abs} e λ_{em} , respectivamente), assim como a diferença entre esses máximos, o deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda$). Além dessas propriedades, destaca-se também a absorvidade molar (ϵ), que indica a capacidade de um fluoróforo de absorver luz em determinado λ , e o rendimento quântico (Φ), que é definido pela razão entre a quantidade de fótons emitidos pela quantidade de fótons absorvidos e que excitaram elétrons. O rendimento quântico indica a eficiência de fluorescência que uma molécula possui em determinado meio, em que quanto maior Φ , maior a quantidade de luz emitida. O valor de Φ pode ser calculado pela **Equação 4**, que leva em consideração a taxa de emissão de luz (Γ) e a taxa de decaimento não radiativo (K_{nr}).³ Experimentalmente, o rendimento quântico pode ser

³ Skoog, D. A.; West, D. M.; Holler, F. J.; Crouch, S. R. Espectroscopia de Fluorescência Molecular. Em: *Fundamentos de Química Analítica*. São Paulo: Cengage Learning, 2013. 782.

determinado de forma relativa, considerando Φ de um fluoróforo de referência com parâmetros definidos (**Equação 5**).⁴⁵

$$(4) \quad \Phi = \frac{\text{moléculas fluorescentes}}{\text{moléculas excitadas}} = \frac{\Gamma}{\Gamma + K_{nr}}$$

$$(5) \quad \Phi_{\text{relativa}} = \Phi_{\text{referência}} \times \frac{I}{I_{\text{ref}}} \times \frac{\eta^2}{\eta_{\text{ref}}^2}$$

onde,
 Γ : taxa de emissão de luz
 K_{nr} : taxa de decaimento não radiativo

I : área integrada da curva de emissão
 η : índice de refração do solvente

1.1.1. Moléculas orgânicas fluorescentes

Dentre os compostos orgânicos capazes de absorverem luz, aqueles capazes de dissipar essa energia absorvida na forma de emissão de fluorescência são denominados fluoróforos. Esses compostos apresentam algumas características estruturais que colaboram com a diminuição dos processos de relaxação não radiativa, favorecendo a relaxação radiativa, como por exemplo: rigidez estrutural, planaridade, ligações π -conjugadas. Essas características podem ser observadas nos compostos orgânicos fluorescentes como o perileno, a cumarina 314, a quinina, a fluoresceína e a rodamina B, apresentados na **Figura 4**.¹

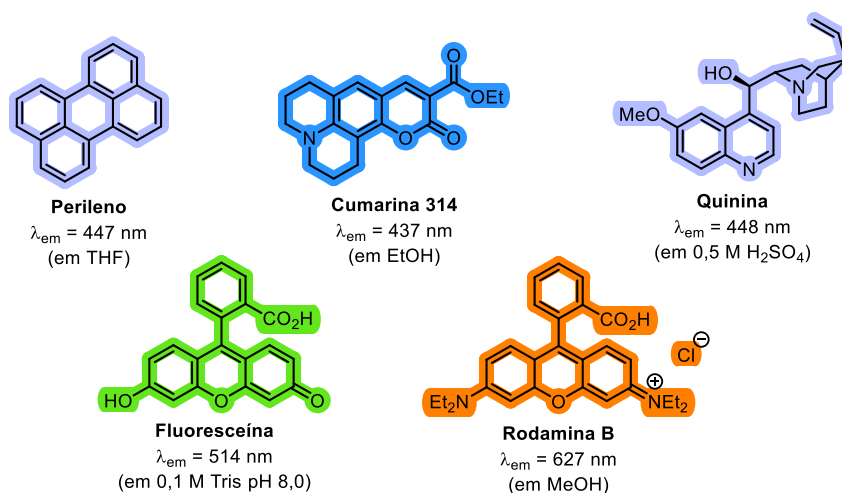


Figura 4. Exemplos de moléculas fluorescentes e seus respectivos valores de comprimento de onda de emissão máxima.

Modificações estruturais em um fluoróforo, por meio de uma funcionalização molecular ou desencadeadas por uma interação com um analito, provocam alterações nas propriedades fotofísicas, como por exemplo: deslocamento dos comprimentos de onda de absorção e emissão máximas, aumento de rendimento quântico, assim como acionamento (*turn on*) ou supressão (*turn off*) de fluorescência.⁶

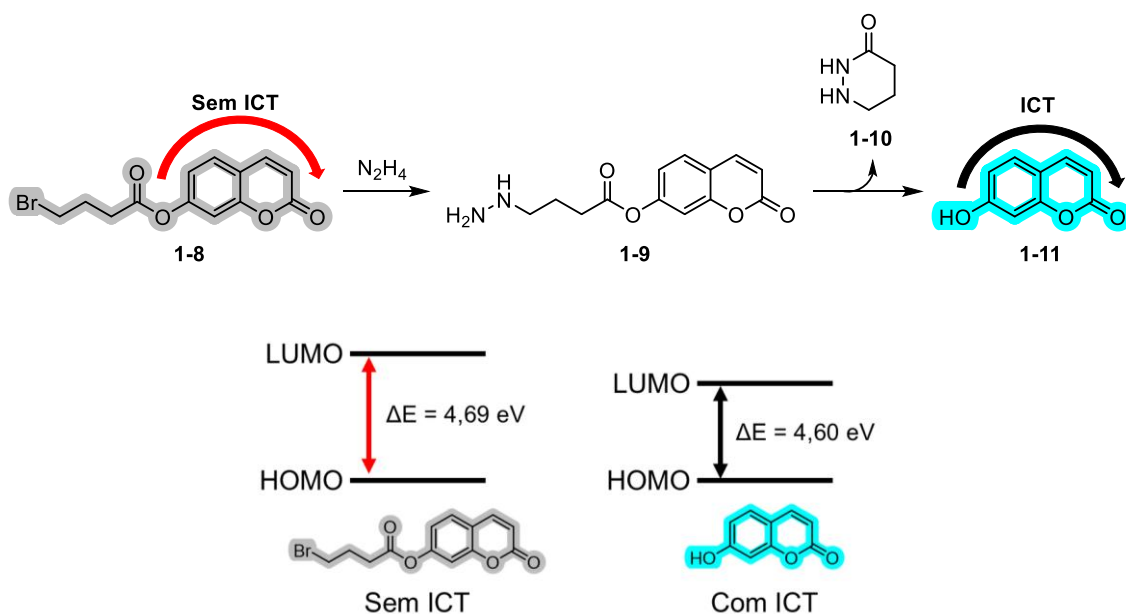
⁴ Würth, C.; Grabolle, M.; Pauli, J.; Spieles, M.; Resch-Genger, U. *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 1535.

⁵ Lawson-Wood K, Upstone S, Evans K. Determination of Relative Fluorescence Quantum Yields Using the FL 6500 Fluorescence Spectrometer. Em: <https://www.perkinelmer.com.br/product/sys-fl-6500-analyzer-n4200011>. Seer Green, UK: Perkin Elmer, Inc.

⁶ He, L.; Dong, B.; Liu, Y.; Lin, W. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6449.

O comportamento de fluorescência de um composto pode ser melhor entendido com base nos mecanismos de fluorescência, nos quais a transição $S_1 \rightarrow S_0$ também pode ser entendida como uma transição entre os orbitais LUMO \rightarrow HOMO, em que LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) é o orbital desocupado de mais baixa energia, antes da excitação, que acomoda o elétron excitado, e HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) é o orbital ocupado de mais alta energia, que acomoda o elétron no estado fundamental.

Um desses mecanismos é o de transferência de carga interna, ou intramolecular (ICT, do inglês *intramolecular charge transfer*), pela qual ocorre uma transferência de densidade eletrônica de um grupo doador para um grupo aceptor, gerando uma diferente polarização do composto no estado excitado em relação ao estado fundamental, o que perturba as energias de HOMO e LUMO do fluoróforo.^{6,7,8} Esse mecanismo pode ser exemplificado pela cumarina **1-11**, na qual o grupo hidroxila doa densidade de carga para a lactona da cumarina, o que contribui para a estabilização do estado excitado, diminuindo a energia de LUMO, e por conseguinte a diferença de energia entre os orbitais (**Esquema 2**). O perfil retirador de elétrons do grupo carboxilato em **1-8**, inviabiliza a transferência de carga por ICT, assim, suprimindo a fluorescência, propiciando a utilização de **1-8** como sensor de hidrazina que desencadeia a desproteção do grupo hidroxila e acionamento da fluorescência em **1-11**.⁹



Esquema 2. Conversão de **1-8** para **1-11** a partir da interação com hidrazina e consequente alteração nas energias de HOMO e LUMO.

Outro mecanismo de fluorescência consiste na transferência de elétrons fotoinduzida (PeT, do inglês *photoinduced electron transfer*), uma transferência que ocorre por um acoplamento eletrônico entre um núcleo doador e um núcleo aceptor, que geralmente é o fluoróforo, processo que suprime a fluorescência ao impedir a transição $S_1 \rightarrow S_0$ do fluoróforo.

⁷ Fu, Y.; Finney, N. S. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 29051.

⁸ Jun, J. V.; Chenoweth, D. M.; Petersson, E. J. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5747.

⁹ Liu, X.; Zhu, M.; Xu, C.; Fan, F.; Chen, P.; Wang, Y.; Li, D. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2022**, *10*:937489, 1.

Outro mecanismo apresenta a transferência de energia de ressonância de Förster (FRET, do inglês *fluorescence resonance energia transfer*), um processo não radiativo pelo qual a energia do estado excitado de um fluoróforo doador é transferido para um fluoróforo aceptor no estado fundamental.^{7,8} Quando ocorre uma transferência intramolecular de prótons em estado excitado, tem-se o mecanismo de ESIPT (do inglês *excited state intramolecular proton transfer*), que desencadeia uma mudança de conjugação na estrutura.⁶

Com base nos conhecimentos acerca da influência estrutural sobre as propriedades físico-químicas e fotofísicas e dos mecanismos de fluorescência, torna-se possível racionalizar novos compostos fluorescentes, amplificando a aplicação dos mesmos, como, por exemplo, indicadores de contaminantes em análises ambientais,^{9,10} assim como em análises citológicas, podendo observar processos celulares como alterações no microambiente celular,¹¹ atividades enzimáticas,¹² além de serem utilizados como marcadores de organelas e de biomoléculas.^{13,14}

Para a aplicação de fluoróforos em estudos de imageamento, algumas propriedades fotofísicas são relevantes, tais como elevado rendimento quântico, grande deslocamento de Stokes, para que não haja autoabsorção devido à sobreposição das curvas de absorção e de emissão de fluorescência, e elevada fotoestabilidade. Além dessas propriedades fotofísicas, esses compostos devem apresentar alta seletividade de interação com o alvo, como para uma região subcelular ou biomarcadores, e alta sensibilidade para concentrações baixas de um analito, apresentando resposta analítica mensurável, além de serem infimamente tóxicos e estáveis em condições fisiológicas, incluindo de seus possíveis subprodutos.^{8,15}

A utilização de compostos fluorescentes em imageamento celular tem como vantagens uma resposta analítica rápida e uma ótima sensibilidade, além de ótima resolução espaço-temporal.⁷ Alguns desses compostos estão estabelecidos comercialmente como marcadores específicos para regiões subcelulares e biomoléculas (**Figura 5**), porém, apresentam algumas desvantagens como baixa temperatura de estocagem, fotoestabilidade reduzida, além de preços elevados.

¹⁰ a) Kumar, A.; Virender; Saini, M.; Mohan, B.; Shayoraj; Kamboj, M., *Microchem. J.* **2022**, *181*, 107798. b) Chen, Y.; Mo, W.; Cheng, Z.; Kong, F.; Chen, C.; Li, X.; Ma, H., *Dyes Pigm.* **2022**, *198*, 110004.

¹¹ a) Pareek, N.; Mendiratta, S.; Kalita, N.; Sivaramakrishnan, S.; Khan, R. S.; Samanta, A. *Chem. Asian J.* **2024**, *19*, e202400056. b) Li, X.; Liang, X.; Yin, J.; Lin, W. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 102.

¹² a) Wu, X.; Wang, R.; Kwon, N.; Ma, H.; Yoon, J. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 450. b) Jeong, H.; Wu, X.; Lee, J. -S.; Yoon, J. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **2023**, *168*, 117335. c) Tian, M.; Ma, Y.; Lin, W. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2147.

¹³ a) Zhu, H.; Fan, J.; Du, J.; Peng, X. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2115. b) Zhu, M.; Li, W.; Sun, L.; Lv, Z.; Yang, X.; Wang, Y. *Coord. Chem. Rev.* **2024**, *512*, 215893.

¹⁴ a) Kolanowski, J. L.; Liu, F.; New, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 195. b) Gao, L.; Wang, W.; Wang, X.; Yang, F.; Xie, L.; Shen, J.; Brimble, M. A.; Xiao, Q.; Yao, S. Q. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 1219. c) Dou, W. -T.; Han, H. -H.; Sedgwick, A. C.; Zhu, G.-B.; Zang, Y.; Yang, X. -R.; Yoon, J.; James, T. D.; Li, J.; He, X. -P. *Sci. Bull.* **2022**, *67*, 853.

¹⁵ Xu, W.; Zeng, Z.; Jiang, J. -H.; Chang, Y. -T.; Yuan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13658.

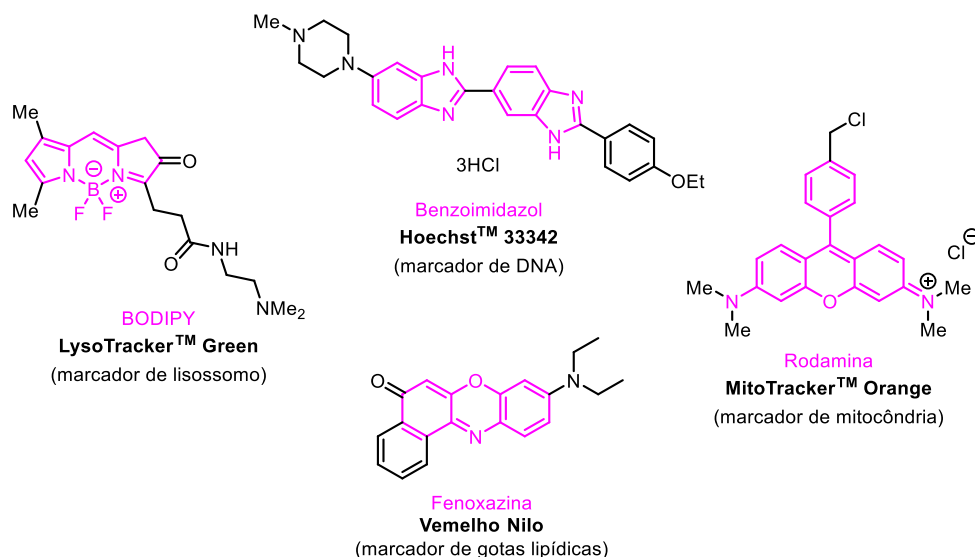


Figura 5. Marcadores para bioimageamento de regiões subcelulares, com destaque em rosa da estrutura de seus respectivos fluoróforos.

Dessa forma, a busca de novos compostos fluorescentes capazes de atuarem como marcadores celulares específicos, estáveis e com baixo custo sintético continua estimulando o meio científico, como demonstrado a seguir com exemplos reportados nos últimos anos (**Figura 6**). Como o derivado de oxantraceno **1-12**, sintetizado por Fan e colaboradores, que apresentou marcação seletiva para mitocôndria, com sensibilidade para as variações de viscosidade dessa organela em células vivas e *in situ*.¹⁶ O marcador baseado na estrutura de isoxazolona **1-13**, projetado por Oliveira e colaboradores, marcou seletivamente endossomos, que é um compartimento membranosos envolvido no processo de degradação celular e associados à função lisossomal.¹⁷ O núcleo celular foi marcado seletivamente pelo derivado de diidroquinolina **1-14**, de Duan e colaboradores, devido à sua alta afinidade de ligação com DNA, comparável ao marcador comercial Hoechst 33342.¹⁸ Em 2023, Santos e colaboradores sintetizaram um derivado de benzotiadiazol **1-15** que, além de servir como sonda de hidrazina, apresentou marcação de gotículas de lipídeos intracelulares em diferentes linhagens de células.¹⁹ Dentre as classes de compostos fluorescentes mais explorados, a cumarina se destaca, com emissão característica na região do azul, a qual pode ser modulada de acordo com os substituintes, sendo esse núcleo debatido na sequência.⁸

¹⁶ Fan, L.; Zan, Q.; Wang, X.; Yu, X.; Wang, S.; Zhang, Y.; Yang, Q.; Lu, W.; Shuang, S.; Dong, C. *Chem. Eng. J.* **2022**, *449*, 137762.

¹⁷ Oliveira, G. H. C.; Ramos, L. M.; de Paiva, R. K. C.; Passos, S. T. A.; Simões, M. M.; Machado, F.; Correa, J. R.; Neto, B. A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1514.

¹⁸ Duan, D. -C.; Pan, G.; Liu, J.; Chen, H.; Xie, T.; Long, Y.; Dai, F.; Zhang, S.; Zhou, B. *Anal. Chem.* **2024**, *96*, 20425.

¹⁹ Santos, C. O.; Passos, S. T. A.; Sorto, J. E. P.; Machado, D. F. S.; Correa, J. R.; da Silva Júnior, E. N.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 4606.

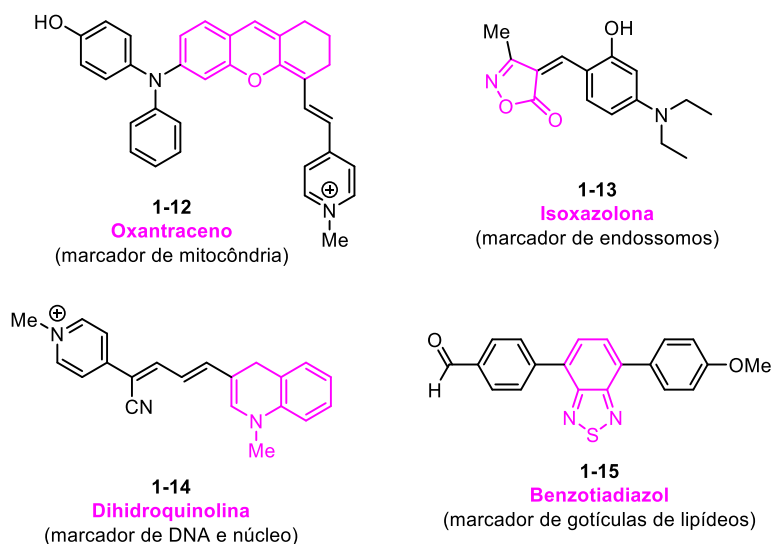


Figura 6. Compostos fluorescentes desenvolvidos para marcação de regiões subcelulares e organelas.

1.2. Cumarina

Cumarinas (1-benzopiran-2-ona, ou nome IUPAC: *2H-cromen-2-ona*) são compostos heterocíclicos aromáticos oxigenados, constituídos pela fusão de um anel benzênico e um anel de piran-2-ona, uma lactona de 6-membros (**Figura 7**).^{20,21} A denominação “cumarina” provém do termo francês “*coumarou*”, nome popular referente à planta *Dipteryx odorata*, da qual a molécula foi isolada pela primeira vez como produto natural em 1820.^{22,23}

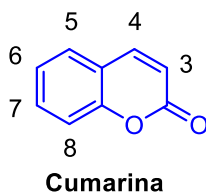


Figura 7. Estrutura química da cumarina e sua numeração.

A cumarina integra o grupo de fitoquímicos fenilpropanóides, que são metabólitos secundários originados do metabolismo da *L*-fenilalanina ou da *L*-tirosina, provenientes da via do ácido chiquímico, tendo como outros integrantes os flavonóides, as catequinas, as auronas, os estilbenos, as ligninas, os fenilpropenos, entre outros (**Esquema 3**). A formação da cumarina é baseada nos processos bioquímicos de *orto*-hidroxilação, isomerização e lactonização do ácido cinâmico, sendo esse um intermediário do metabolismo da *L*-fenilalanina. Outros derivados de

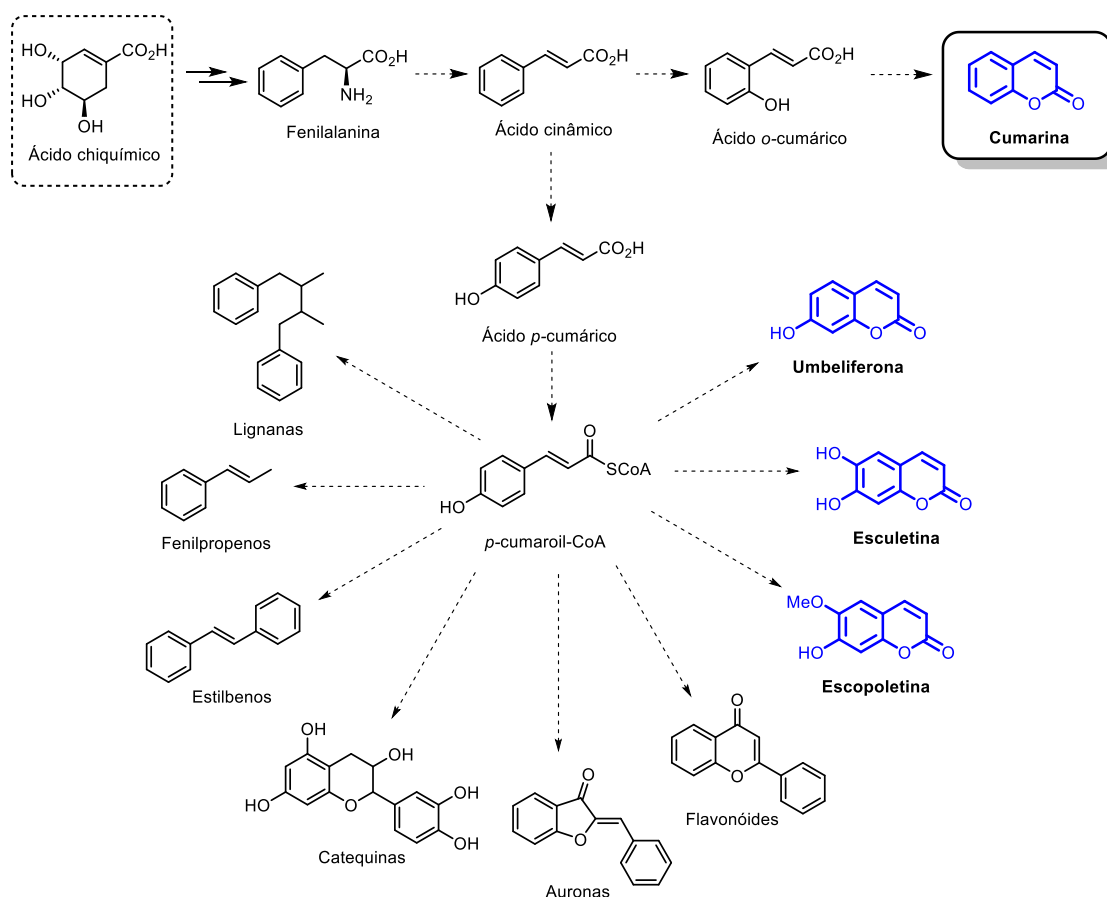
²⁰ Sethna, S. M.; Shah, N. M. *Chem. Rev.* **1945**, 36, 1.

²¹ Szwaczko, K. *Inorganics* **2022**, 10, 23.

²² Matos, M. J.; Santana, L.; Uriarte, E.; Abreu, O. A.; Molina, E.; Yordi, E. G. Coumarins — An Important Class of Phytochemicals. Em: Rao, A.; Rao, L. *Phytochemicals - Isolation, Characterisation and Role in Human Health*. United Kingdom: InTech, **2015**.

²³ Lončar, M.; Jakovljević, M.; Šubarić, D.; Pavlič, M.; Služek, V. B.; Cindrić, I.; Molnar, M. *Foods* **2020**, 9, 645.

cumarina e os demais fenilpropanóides têm como intermediário em comum a *p*-cumaroil-CoA.^{24,25,26,27}



Esquema 3. Rota biossintética da cumarina e de outros fenilpropanóides.^{25,26}

O primeiro relato da síntese em laboratório da cumarina é datado de 1868, no qual Perkin a obteve ao utilizar o salicilato de sódio e o anidrido acético como reagentes (**Esquema 4**), confirmando a sua formação por métodos comparativos com a cumarina isolada do cumaru.²⁸ O padrão de substituição de um derivado de cumarina é ditado pela metodologia sintética utilizada para formação do anel de piran-2-ona,²¹ tendo como exemplo, uma cumarina substituída na posição C-3 que pode ser obtida pela reação de Perkin ou pela condensação de Knoevenagel,²⁹ enquanto que a posição C-4 pode ser funcionalizada pela condensação de Pechmann (**Esquema 4**).³⁰ Outras metodologias possibilitam a formação do núcleo de piran-2-ona com substituições em C-3 e C-4, a depender dos substratos utilizados, como é o caso da reação de Kostanecki-

²⁴ Croteau, R.; Kutchan, T. M.; Lewis, N. G.; Natural Products (Secondary Metabolites). Em: Buchanan, B.; Grissem, W.; Jones, R. *Biochemistry & Molecular Biology of Plants*. USA: Wiley Blackwell, **2015**, 1308.

²⁵ Bourgaud, F.; Hehn, A.; Larbat, R.; Doerper, S.; Gontier, E.; Kellner, S.; Matern, U. *Phytochem. Rev.* **2006**, *5*, 293.

²⁶ Vogt, T. *Mol. Plant* **2010**, *3*, 2.

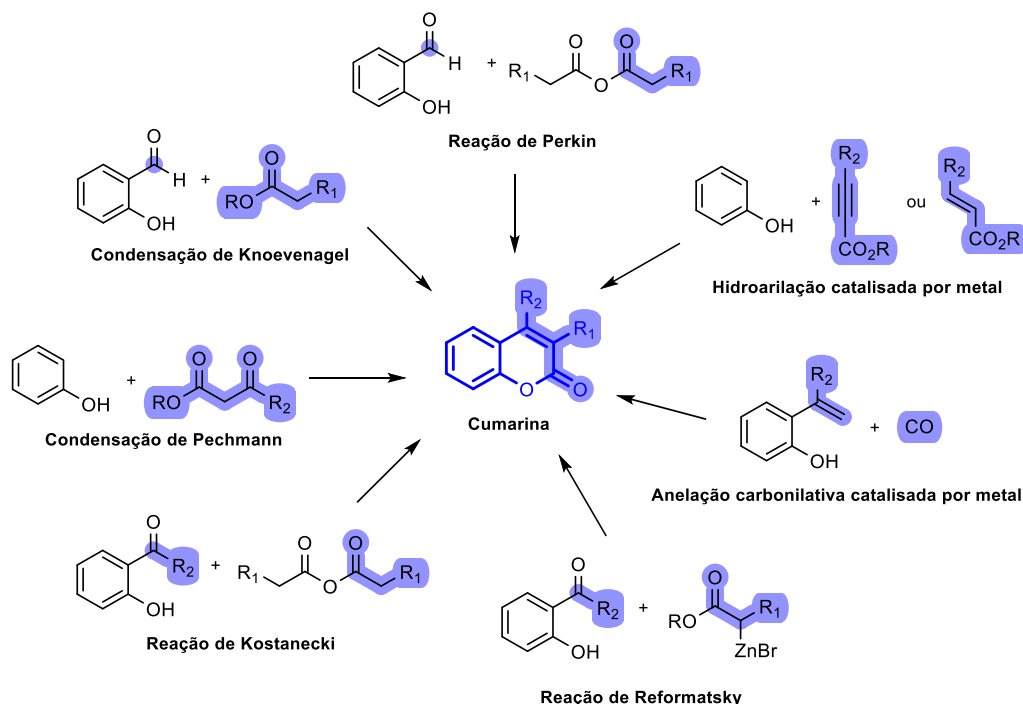
²⁷ Gupta, D.; Guliani, E.; Bajaj, K. *Top. Curr. Chem.* **2024**, *382*, 16.

²⁸ Perkin, W. H.; *F.R.S J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 53.

²⁹ a) Vekariya, R. H.; Patel, H. D. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2756. b) Dinparast, L.; Hemmati, S.; Zengin, G.; Alizadeh, A. A.; Bahadori, M. B.; Kafil, H. S.; Dastmalchi, S. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 9211.

³⁰ Jung, J.-W.; Kim, N.-J.; Yun, H.; Han, Y.T. *Molecules* **2018**, *23*, 2417.

Robinson,³¹ da reação de Reformatsky, assim como das reações de acoplamento catalisadas por metais.³²



Esquema 4. Metodologias utilizadas na síntese de derivados de cumarina.

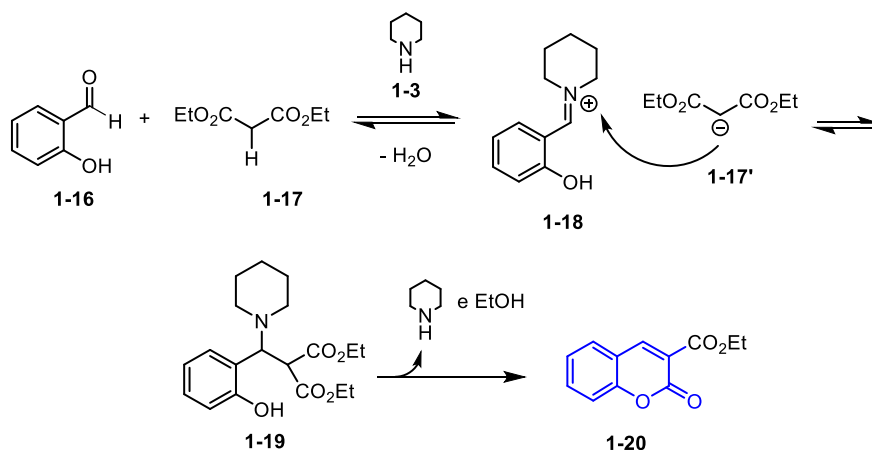
A formação de derivados de cumarina 3-substituídos através condensação de Knoevenagel se dá pela reação de um salicilaldeído **1-16** com um composto de metileno ativo **1-17**, em meio básico (**Esquema 5**). Pela proposta mecanística de Bednarz e Bogdal, a reação se inicia com a formação do íon imínio **1-18**, pela condensação entre aldeído e o catalisador básico, representado pela piperidina. Na sequência, o ataque nucleofílico do carbânion **1-17'**, gerado pela abstração do hidrogênio ácido da espécie de metileno ativo, no sítio eletrofílico do imínio **1-18** forma o intermediário **1-19**. A cumarina **1-20** é formada a partir da lactonização intramolecular com o ataque da hidroxila no sítio eletrofílico do éster e eliminação da piperidina, formando a ligação π da piranona.^{33,34}

³¹ Hwang, I. -T.; Lee, S. -A.; Hwang, J. -S.; Lee, K. -I. *Molecules* **2011**, *16*, 6313.

³² a) Priyanka, Sharma, R. K.; Katiyar, D. *Synthesis* **2016**, *48*, 2303. b) Bhatia, R.; Pathania, S.; Singh, V; Rawal, R. K. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2018**, *54*, 280. c) Salem, M. A.; Helal, M. H.; Gouda, M. A.; Ammar, G. Y. A.; El-Gaby, M. S. A.; Abbas, S. Y. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 1534.

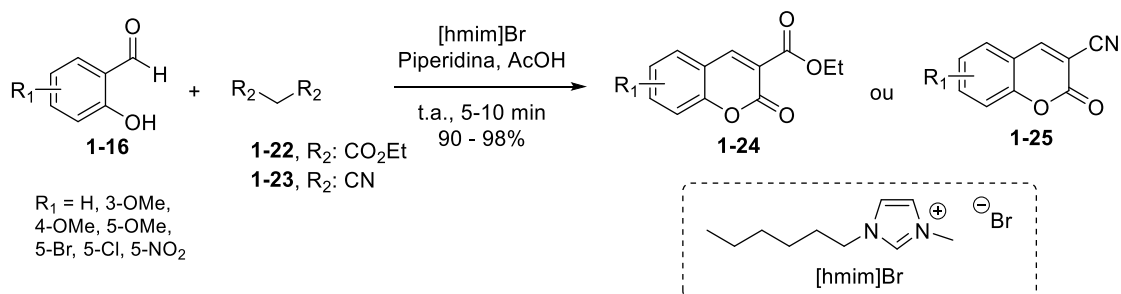
³³ Bednarz, S.; Bogdal, D. *Int. J. Chem. Kinet.* **2009**, *41*, 589.

³⁴ Dalessandro, E. V.; Collin, H. P.; Guimarães, L. G. L.; Valle, M. S.; Pliego Jr, J. R. *J. Phys. Chem. B*, **2017**, *121*, 5300.



Esquema 5. Proposta mecanística da síntese de cumarina via condensação de Knoevenagel.³³

A condensação de Knoevenagel pode ser observada na síntese de derivados de cumarina descrita por Dastmalchi e colaboradores, funcionalizados na posição C-3 com grupo carboxilato **1-24** ou com grupo carbonitrila **1-25**.³⁵ Nesse caso, os compostos de metileno ativo utilizados foram o malonato de dietila **1-22** e a malononitrila **1-23**, tendo a piperidina como catalisador básico e utilizando o líquido iônico [hmim]Br (brometo de 1-hexil-3-metilimidazólio) como meio reacional (**Esquema 6**). Nessas condições reacionais, a formação dos produtos foi observada em até 10 minutos de reação, mesmo a temperatura ambiente, obtendo os compostos **1-24** e **1-25** em rendimentos acima de 90%.



Esquema 6. Reação de Knoevenagel na síntese de derivados de cumarina 3-carboxilato e 3-carbonitrila.

De origem natural ou sintética, os derivados de cumarina apresentam uma amplitude de atividades terapêuticas como anti-inflamatória,³⁶ antibacteriana,³⁷ antioxidante,³⁸ anticâncer,³⁹ anticoagulante,⁴⁰ entre outras, sendo possível encontrar fármacos comercializados baseados na

³⁵ Dinparast, L.; Hemmati, S.; Zengin, G.; Alizadeh, A. A.; Bahadori, M. B.; Kafili, H. S.; Dastmalchi, S. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 9211.

³⁶ a) Liang, H.; Shi, Y.; Zeng, K.; Zhao, M.; Tu, P.; Jiang, Y. *Phytochemistry* **2020**, *177*, 112416. b) Grover, J.; Jachak, S. M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 38892.

³⁷ a) Qin, H. -L.; Zhang, Z. -H.; Ravindar, L.; Rakesh, K. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *207*, 112832. b) Hu, Y.; Shen, Y.; Wu, X.; Tu, X.; Wang, G. -X. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 958. c) Hwang, S. *Bioengineering* **2024**, *11*, 752.

³⁸ a) Li, W.-B.; Qiao, X.-P.; Wang, Z.-X.; Wang, S.; Chen, S. -W. *Bioorg. Chem.* **2020**, *105*, 104427. b) Mazzone, G.; Malaj, N.; Galano, A.; Russo, N.; Toscano, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 565.

³⁹ a) Devji, T.; Reddy, C.; Woo, C.; Awale, S.; Kadota, S.; Carrico-Moniz, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5770. b) Hosamani, K. M.; Reddy, D. S.; Devarajegowda, H. C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 11261. c) Patil, J. V.; Soman, S. S.; Umar, S.; Girase, P.; Balakrishnan, S. *ChemistrySelect* **2024**, *9*, e202303391.

⁴⁰ Bang, N. C.; Alyshev, A. Z.; Ivkin, D. Y. *Pharm. Chem. J.* **2019**, *53*, 419.

estrutura da cumarina, como o anticoagulante Varfarina®, o antibiótico Novobiocina® e o estimulador de repigmentação cutânea, e utilizado no tratamento de psoríase severa, Oxisoralen® (**Figura 8**). Além disso, derivados de cumarina apresentam características olorosas similares às da baunilha, sendo, assim, utilizados como flavorizantes e odorizantes na área alimentícia e cosmética.

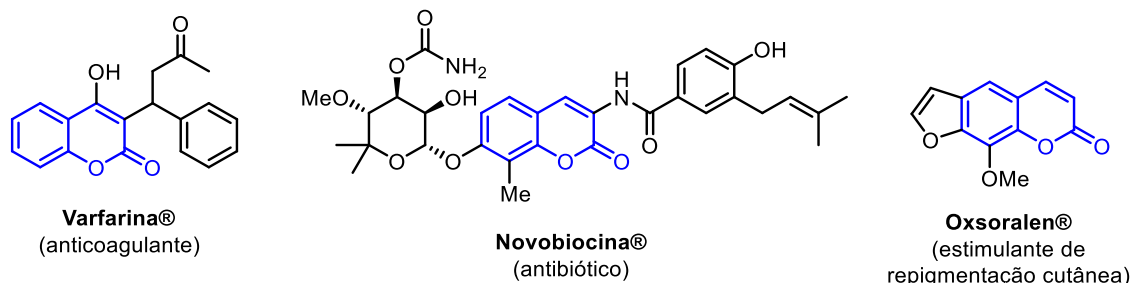


Figura 8. Exemplos de fármacos comerciais baseados na estrutura da cumarina.

Considerando a grande gama de aplicações deste grupo de compostos, aliada à obtenção desses por metodologias relativamente simples, os derivados de cumarina se consolidaram como objeto de estudo na área acadêmica, como demonstrado por exemplos recentes (**Figura 9**). O derivado de pirano[2,3-*f*]cumarina **1-26**, análogo da Calanolide A, apresentou moderada atividade contra HIV-1, diminuindo a atividade da HIV-1 transcriptase reversa.⁴¹ Os híbridos de cumarina e estilbenos **1-27** foram sintetizados por Al-lehaib e colaboradores, que reportaram atividade de fraca a moderada desses híbridos contra células de câncer de mama *in vitro*.⁴² Arya e colaboradores obtiveram híbridos cumarina e benzimidazol **1-28** que apresentaram propriedade antibacteriana, com destaque para os resultados *in vitro* e *in vivo* contra *Klebsiella pneumonia* ATCC 27736.⁴³ Enquanto que o derivado de cumarina com ácido kójico ligado à posição C-7 **1-29**, reportado por He e colaboradores, possui potencial ação anti-escurecimento de alimentos, diante da inibição da enzima tirosinase, responsável pela reação de escurecimento de frutas e vegetais pela oxidação de compostos fenólicos presentes neles.⁴⁴

⁴¹ Khalymbadzha, I. A.; Fatykhov, R. F.; Butorin, I. I.; Sharapov, A. D.; Potapova, A. P.; Muthipeedika, N. J.; Zyryanov, G. V.; Melekhin, V. V.; Tokhtueva, M. D.; Deev, S. L.; Kukhanova, M. K.; Mochulskaya, N. N.; Tsurkan, M. V. *Biomimetics* **2024**, *9*, 44.

⁴² Al-lehaib, L. A.; Ali, E. M. M.; Al-Footy, K. O.; El-Shishtawy, R. M. *Med. Chem. Res.* **2024**, *33*, 764.

⁴³ Arya, C. G.; Kishore, R.; Gupta, P.; Gondru, R.; Arockiaraj, J.; Pasupuleti, M.; Chandrakanth M.; Punya, V. P.; Banothu, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2024**, *110*, 129881.

⁴⁴ He, M.; Zhang, J.; Li, N.; Chen, L.; He, Y.; Peng, Z.; Wang, G. *Food Chem: X* **2024**, *21*, 101128.

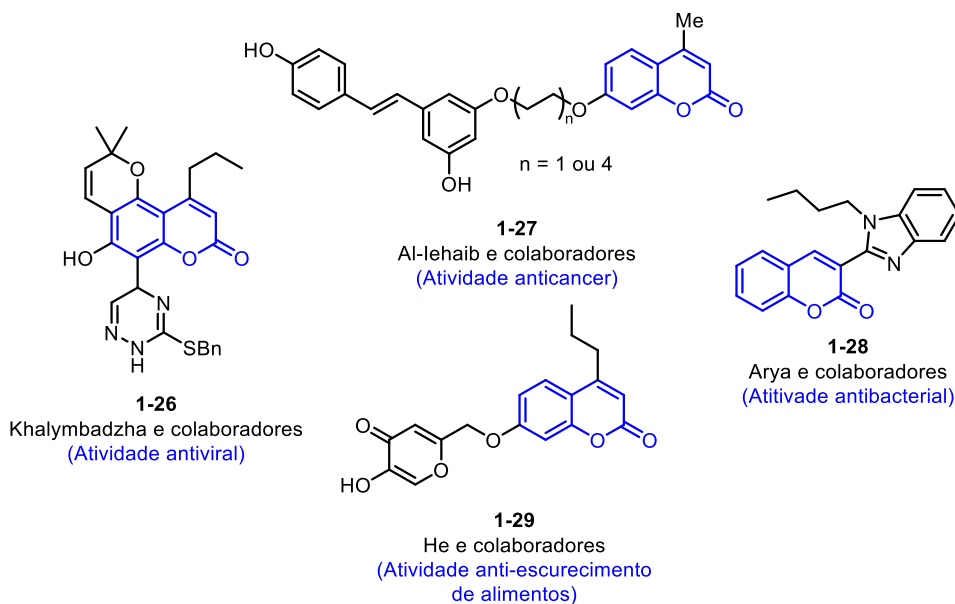


Figura 9. Derivados de cumarina reportados recentemente e suas respectivas atividades.

Além de propriedades terapêuticas, as cumarinas e seus derivados apresentam propriedades ópticas. O sistema- π conjugado do núcleo de cumarina confere a esta classe de compostos a capacidade de interagir com a luz, apresentando capacidade de absorção de luz e de emissão de fluorescência, geralmente na região do azul. A fluorescência da cumarina sem substituintes ocorre de maneira discreta, podendo ser potencializada de acordo com sua funcionalização estratégica. A combinação de grupos doadores de elétrons (D), nas posições C-6 e C-7, e de aceptores de elétrons (A), no anel de piran-2-ona, configura um sistema do tipo D- π -A, que favorece a separação de cargas no estado excitado da molécula pelo fenômeno de *push-pull*, promovendo uma estabilização do estado excitado pelo processo de transferência de carga interna (ICT) (**Figura 10**).

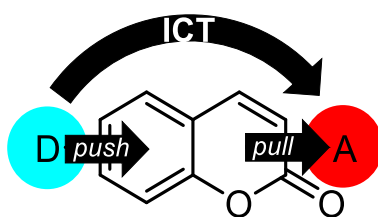


Figura 10. Esquemática do fenômeno de ICT.

O efeito dos substituintes sobre as propriedades fotofísicas da cumarina pode ser observado na **Figura 11**.⁴⁵ A cumarina **1-30**, sem qualquer substituição, em acetonitrila, apresenta uma máxima absorção característica em 330 nm, enquanto que uma discreta fluorescência é observada em 380 nm, com um baixo rendimento quântico. Com a transferência de carga interna, a diferença de energia entre os estados S_1 e S_0 diminui, provocando um deslocamento das curvas de absorção e emissão para região de menor energia do espectro,

⁴⁵ Jung, Y.; Jung, J.; Huh, Y.; Kim, D. *J. Anal. Methods Chem.* **2018**, *2018*, 5249765.

deslocamento batocrômico, apresentando maiores comprimentos de onda. Esse comportamento pode ser observado, inicialmente, com o grupo acetil na posição C-3 em **1-31**, que desloca a emissão máxima em 35 nm, para maiores comprimentos de onda, em relação a **1-30**. O deslocamento se mostra mais pronunciado com a presença do grupo doador de elétrons dimetilamino na posição C-7 em **1-32**, com deslocamento de 60 nm, enquanto que em conjunto com o grupo acetil em **1-33**, o deslocamento é de 149 nm. Além do deslocamento batocrômico é possível observar o incremento dos rendimentos quânticos ao longo dessa série representativa, variando de 0,2% até 81% quando configurado um sistema D- π -A, favorecendo o processo de ICT.^{45,46}

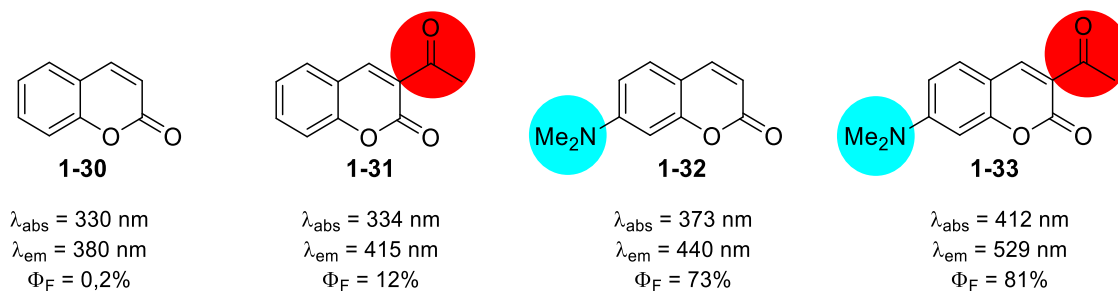
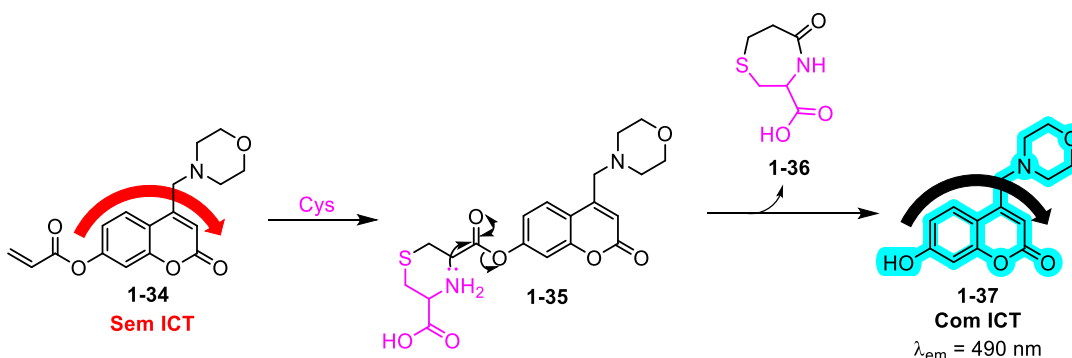


Figura 11. Derivados de cumarina e suas propriedades fotofísicas.⁴⁵

Com base nos conhecimentos da influência dos grupos substituintes e do mecanismo de ICT na fluorescência de derivados de cumarina, Lu e colaboradores desenvolveram uma sonda molecular fluorescente para detecção de cisteína baseado no acionamento de fluorescência (*turn on*) como resposta analítica.⁴⁷ O composto não fluorescente **1-34** possui um grupo retirador de elétrons em C-7, o grupo acrilato, que funciona como unidade responsável pela interação com a cisteína através da adição de Michael e subsequente clivagem do éster (**Esquema 7**). A 7-hidroxicumarina **1-37** resultante, com uma hidroxila como grupo doador de elétrons, apresenta a configuração D- π -A, exibindo fluorescência na região do azul, com λ_{em} em 490 nm. Dessa forma, **1-34** se apresentou como uma potencial sonda molecular para cisteína, com resposta analítica seletiva para cisteína e sem interferência de outras biomoléculas.



Esquema 7. Reação proposta para detecção de cisteína do derivado de acrilato.

⁴⁶ Setsukinai, K.; Urano, Y.; Kikuchi, K.; Higuchi, T.; Nagano, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 2453.

⁴⁷ Lu, G.; Dong, J.; Fan, C.; Tu, Y.; Pu, S. *Bioorg. Chem.* **2022**, *119*, 105558.

Além da aplicação de derivados de cumarina fluorescentes como sondas moleculares para detecção de analitos, como a cisteína no exemplo anterior,⁴⁷ além de íons metálicos,^{48,49} enzimas e biomarcadores,^{45, 50} esses compostos podem ser utilizados em estudos de imageamento celular, possibilitando a visualização de organelas e regiões subcelulares. Como exemplificado pelo derivado de benzo[*h*]cumarina **1-38** sintetizado por Zhang e colaboradores, que apresentou marcação seletiva de mitocôndrias em células vivas da linhagem HeLa (carcinoma cervical), observada pela sobreposição entre a região marcada com a benzo[*h*]cumarina **1-38** e com o marcador comercial MitoTracker™ Green (MTG) (**Figura 12a-d**).⁵¹ Após a fixação celular, foi observado uma mudança do comportamento de marcação, em que houve migração de **1-38** da mitocôndria para os nucléolos (**Figura 12e**), que foi atribuído à supressão do potencial de membrana da mitocôndria diminuindo a interação eletrostática do íon piridínio com o meio mitocondrial.

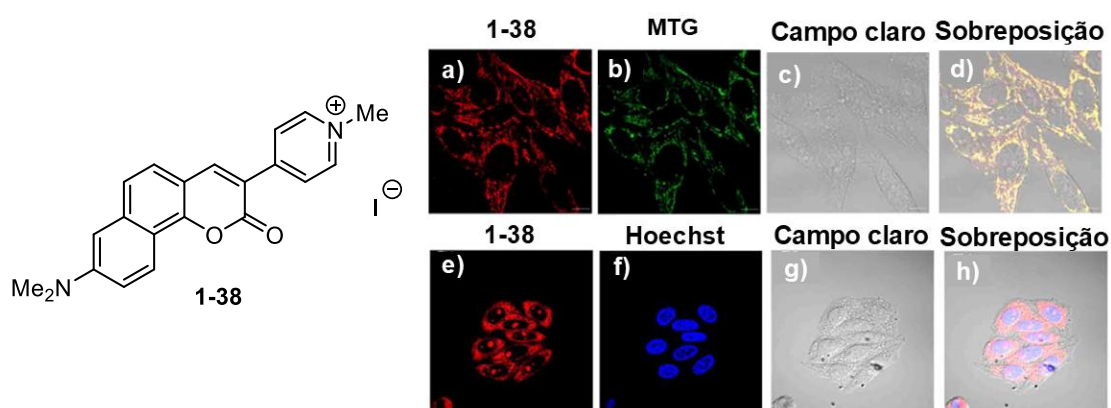


Figura 12. Derivado de benzo[*h*]cumarina **1-38** e experimentos de colocalização de mitocôndria e nucleólo de HeLa com (a) **1-38** (500 nM) e (b) MTG (200 nM) por 30 min. Imagens de células fixadas marcadas com (e) **1-38** (500 nM) por 30 min e (f) Hoechst (2 mM) por 10 min. Imagens de (c e g) campo claro e (d e h) sobreposição.

Compostos peptidomiméticos sintetizados por Passos e colaboradores, através da reação multicomponente de Ugi, apresentaram marcação difusa no citoplasma com maior incidência na região próxima ao núcleo, que é conhecida como região rica em mitocôndrias.⁵² Dentre esses compostos, o peptídeo **1-39**, mostrou maior seletividade para mitocôndrias, em células vivas e fixadas de MCF-7 (linhagem celular de câncer de mama), observando-se a sobreposição das regiões marcadas por **1-39** com as indicadas pelo marcador comercial MitoTracker™ Red (MTR) (**Figura 13**).

⁴⁸ Pooja; Pandey, H.; Aggarwal, S.; Vats, M.; Rawat, V.; Pathak, S. R. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200455.

⁴⁹ Majhi, A.; Venkateswarlu, K.; Sasikumar, P. *J. Fluoresc.* **2024**, *34*, 1453.

⁵⁰ Das, S.; Indurthi, H. K.; Saha, P.; Sharma, D. K. *Dyes Pigm.* **2024**, *228*, 112257.

⁵¹ Zhang, C.; Yu, Z.; Liu, Y.; Jin, W.; Liu, Z.; Yu, X. *RSC Adv.* **2024**, *14*, 10255.

⁵² Passos, S. T. A.; Correa, J. R.; Soares, S. L. M.; Silva, W. A.; Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2646.

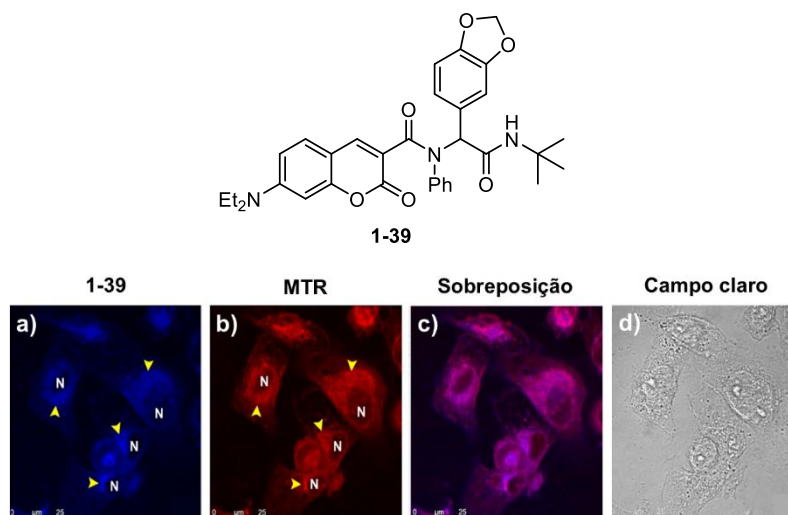


Figura 13. Derivado peptóide de cumarina **1-39** e experimentos de colocalização de mitocôndrias em MCF-7 com (a) **1-39** (10 nM), (b) MitoTracker Red (100 nM), com setas amarelas indicando acúmulo nas mitocôndrias e “N” branco indicando o núcleo, (c) sobreposição e (d) campo claro.

Em outra abordagem, híbridos de cumarina e benzotiadiazol **1-40** e **1-41** foram sintetizados por Passos e colaboradores, com intuito do perfil lipofílico do núcleo de benzotiadiazol contribuísse para o imageamento da membrana plasmática.⁵³ Diante do diferente padrão de substituição dos derivados de cumarina, diferentes propriedades fotofísicas foram observadas, destacando-se os maiores valores de λ_{em} e rendimento quântico do derivado de 7-benzotiadiazolilamino **1-41** (519 – 588 nm) em relação ao *N*-benzotiadiazol-3-carboxiamida **1-40** (443 – 527 nm). Nos experimentos de microscopia de fluorescência, foi observada maior intensidade de **1-40** no canal azul, enquanto que com **1-41** foi observada no canal verde. A marcação seletiva da membrana plasmática foi corroborada com o marcador comercial CellMask™, observando-se as mesmas regiões marcadas por ambos os derivados de cumarina.

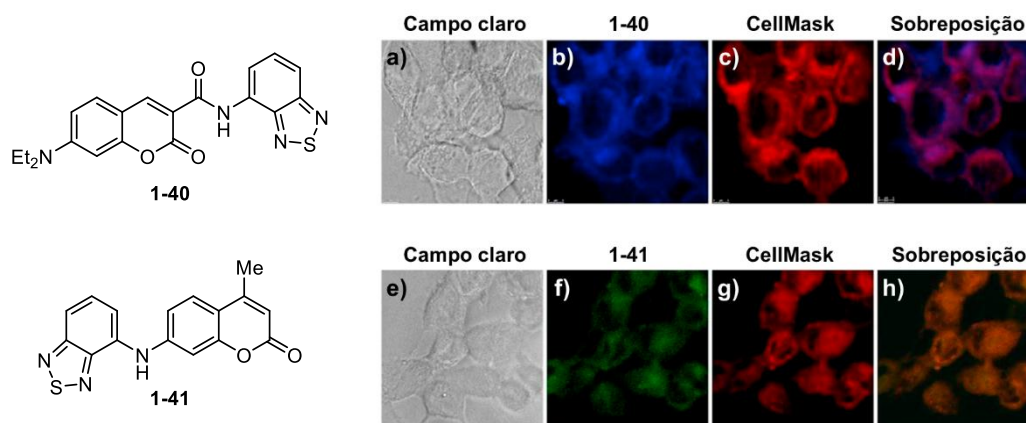


Figura 14. Híbridos de cumarina e benzotiadiazol **1-40** e **1-41**. Morfologia normal nas imagens de campo claro (a-e) e experimentos de colocalização de membrana celular de MCF-7 com 1 μ M de (b) **1-40**, (f) **1-41**, (c-g) CellMask e (d-h) sobreposições.

⁵³ Passos, S. T. A.; Souza, G. C.; Brandão, D. C.; Machado, D. F. S.; Grisolia, C. K.; Correa, J. R.; da Silva, W. A.; Neto, B. A. D. *Dyes Pigm.* **2021**, *186*, 109005.

A sensibilidade à viscosidade do meio apresentada pelos derivados de 7-aminocumarina **1-42** e **1-43**, desenvolvidos por Jana e colaboradores, proporcionou a utilização dos mesmos como marcadores seletivos de gotas lipídicas em células vivas.⁵⁴ A marcação seletiva foi inicialmente presumida por microscopia de contraste de interferência, apresentando fluorescência em vesículas esféricas e refratárias no citoplasma, características de gotículas de lipídeos, sendo corroborada com a sobreposição das regiões marcadas pelos derivados de cumarina e pelo marcador seletivo Oil Red O.

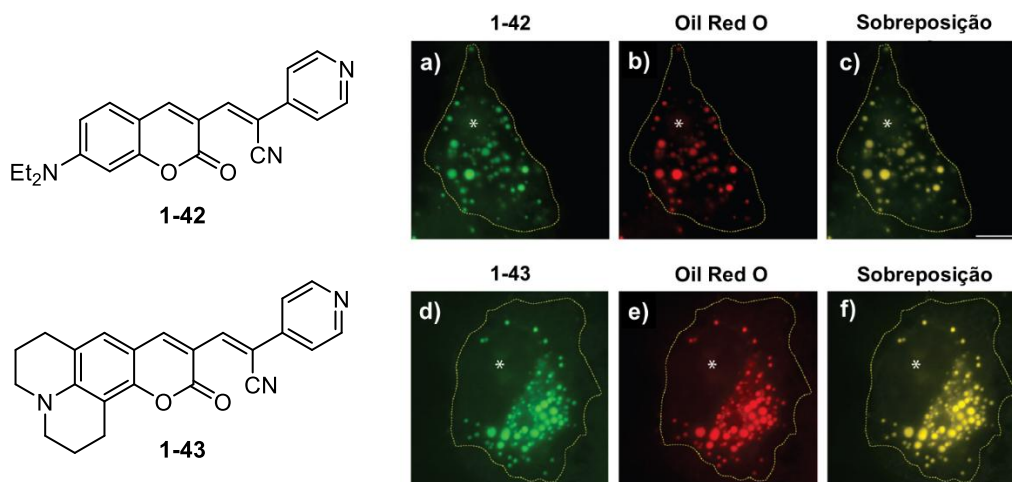


Figura 15. Derivados de 7-aminocumarina **1-42** e **1-43** e experimentos de colocação de gotas lipídicas de células Cos-7 com 200 nM de (a) **1-42**, (d) **1-43**, (b-e) Oil Red O e (c-f) sobreposição.

1.3. Quinolona

Quinolonas, ou quinolinonas, são compostos heterocíclicos aromáticos nitrogenados que ocorrem naturalmente em plantas, fungos e bactérias como parte estrutural de alcaloides, sendo constituídos pela fusão de um anel benzênico com um anel de piridinona, configurando um ceto-derivado da quinolina (**Figura 16**).^{55,56,57} Esse grupo químico se subdivide em 4-quinolona, que possui um anel de piridina-4-ona fundido ao anel benzênico, e em 2-quinolona, que possui o anel de piridina-2-ona, uma lactama cíclica. A 2-quinolona (quinolin-2-ona ou carboestiril) é a forma tautomérica majoritária em relação à sua forma enólica, o quinolin-2-ol, ou 2-hidroxiquinolina.⁵⁸

⁵⁴ Jana, P.; Siva, A.; Soppina, V.; Kanvah, S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5608.

⁵⁵ da Silva, M. F. G. F.; Fernandes, J. B.; Forim, M. R.; Vieira, P. C.; de Sá, I. C. G. *Alkaloids Derived from Anthranilic Acid: Quinoline, Acridone, and Quinazoline*. Em: Ramawat, K.; Mérillon, J. -M. *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*. Berlin, Heidelberg: Springer, **2013**. 715-859.

⁵⁶ Tashima, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3415.

⁵⁷ Hong, W. P.; Shin, I.; Lim, H. N. *Molecules* **2020**, *25*, 5450.

⁵⁸ Pan, Y.; Lau, K. -C.; Al-Morgen, M. M.; Mahjoub, A.; Hochlaf, M. *Chem. Phys. Lett.* **2014**, *613*, 29.

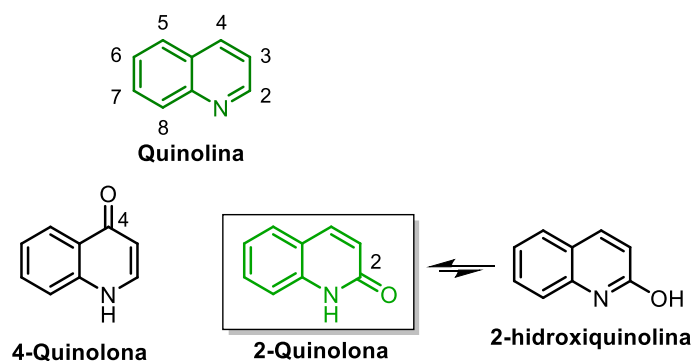


Figura 16. Estruturas de quinolinona e as formas tautoméricas de 2-quinolona.

Derivados de 2-quinolona apresentam uma ampla gama de atividades terapêuticas como no tratamento de doenças respiratórias,⁵⁹ anticâncer,⁶⁰ antibacteriana,⁶¹ antiviral,⁶² antifúngico,⁶³ entre outros,⁶⁴ sendo possível encontrar fármacos baseados na estrutura da 2-quinolona, como o indacaterol, utilizado como broncodilatador no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica, o tipifarnib, um anticâncer com atividade antineoplástica pela inibição da farnesiltransferase,⁶⁵ e a rebamipida, utilizado para proteção de mucosas, tratamento de úlceras gastroduodenais e de gastrite.⁶⁶

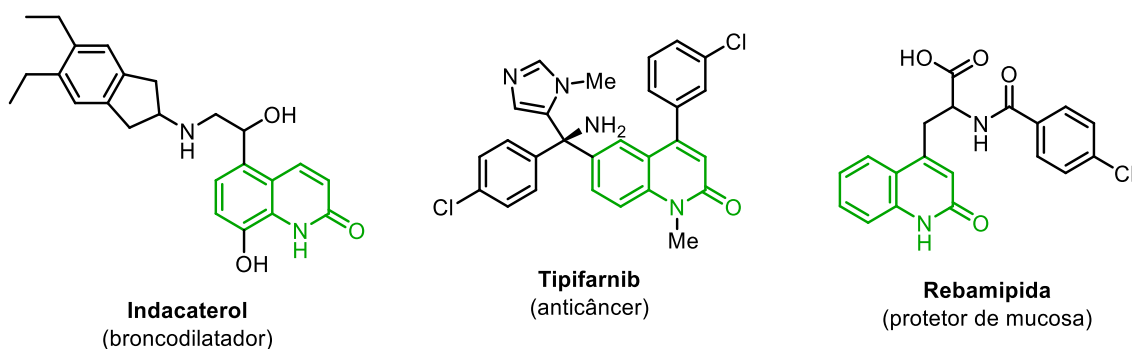


Figura 17. Fármacos com núcleo de 2-quinolona em suas estruturas.

⁵⁹ a) Ge, X.; Woo, A. Y. -H.; Xing, G.; Lu, Y.; Mo, Y.; Zhao, Y.; Lan, Y.; Li, J.; Yan, H.; Pan, L.; Zhang, Y.; Lin, B.; Cheng, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *152*, 424. b) Xing, G.; Pan, L.; Yi, C.; Li, X.; Ge, X.; Zhao, Y.; Liu, Y.; Li, J.; Woo, A.; Lin, B.; Zhang, Y.; Cheng, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2306.

⁶⁰ a) Aly, A. A.; Mohamed, A. H.; Ramadan, M. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1207*, 127798 b) Redjal, W.; Benmahdjoub, S.; Luong, T. T. H.; Benmerad, B.; Le Bideau, F.; Vergnaud, J.; Messaoudi, S. *Chem. Med. Chem.* **2024**, *19*, e202400195.

⁶¹ a) Xue, W.; Li, X.; Ma, G.; Zhang, H.; Chen, Y.; Kirchmair, J.; Xia, J.; Wu, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *188*, 112022. b) El Gadali, K.; Rafya, M.; El Mansouri, A.; Maatallah, M.; Vanderlee, A.; Mehdi, A.; Ouahrouch, A.; Benkhalti, F.; Sanghvi, Y. S.; Taourirte, M.; Lazrek, H. B. *J. Mol. Struct.* **2023**, *1282*, 135179.

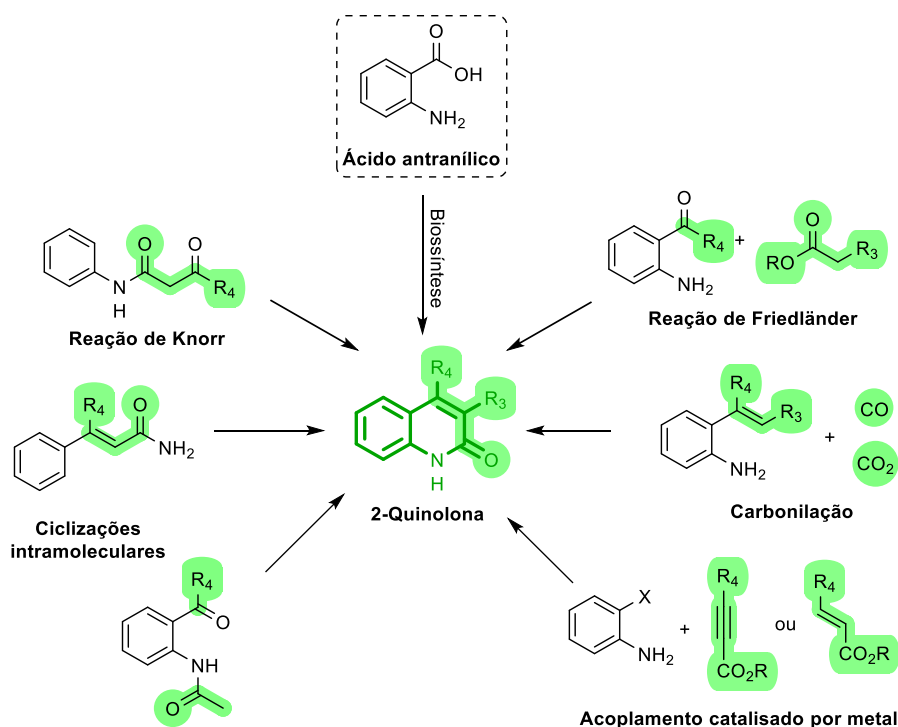
⁶² a) Sekgota, K. C.; Majumder, S.; Isaacs, M.; Mnkandhla, D.; Hoppe, H. C.; Khanye, S. D.; Kriel, F. H.; Coates, J.; Kaye, P. T. *Bioorg. Chem.* **2017**, *75*, 310. b) El Gadali, K.; Rafya, M.; El Mansouri, A.; Maatallah, M.; Vanderlee, A.; Mehdi, A.; Neyts, J.; Jochmans, D.; De Jonghe, S.; Benkhalti, F.; Sanghvi, Y. S.; Taourirte, M.; Lazrek, H. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, *268*, 116235.

⁶³ Khamkhenshomphanuch, T.; Kulkraisri, K.; Janjamratsaeng, A. *Molecules* **2020**, *25*, 3059.

⁶⁴ a) Babu, P. K.; Bodireddy, M. R.; Puttaraju, R. C.; Vagare, D.; Nimmakayala, R.; Surineni, N.; Gajula, M. R.; Kumar, P. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 773. b) Reyes-Batlle, M.; Freijo, M. B.; López-Arencibia, A.; Lorenzo-Morales, J.; McNaughton-Smith, G.; Piñero, J. E.; Abad-Grillo, T. *Bioorg. Chem.* **2020**, *99*, 103791. c) Moustafa, E. A.; Allam, H. A.; Fouad, M. A.; El Kerdawy, A. M.; El-Sayed, N. N. E.; Wagner, C.; Abdel-Aziz, H. A.; Ezzat, M. A. F. *Bioorg. Chem.* **2024**, *146*, 107324.

⁶⁵ Kraus, J. M.; Tatipaka, H. B.; McGuffin, S. A.; Chennamaneni, N. K.; Karimi, M.; Arif, J.; Verlinde, C. L. M. J.; Buckner, F. S.; Gelb, M. H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3887.

Biossinteticamente, os alcalóides quinolínicos são provenientes de transformações enzimáticas do ácido antranílico,⁵⁵ enquanto que, em laboratório, os derivados de 2-quinolona podem ser obtidos por diferentes metodologias.⁶⁶⁻⁷³ A formação do núcleo de 2-quinolona pode ocorrer por ciclização intramolecular de diferentes substratos,⁶⁸ como pela reação de Knorr, que tem como substrato uma *N*-aril-3-oxopropanamida, formando uma 2-quinolona substituída na posição C-4.⁶⁹ Além desses métodos, a 2-quinolona pode ser obtida por reações com mais componentes,⁷⁰ como pela reação de Friedländer, que envolve a condensação entre uma 2-aminoaril cetona ou aldeído e um composto de metileno ativo,⁷¹ assim como por diferentes formas de carbonilação com CO e CO₂,⁷² além de reações de acoplamento catalisadas por metais.^{57,73}



Esquema 8. Metodologias utilizadas na síntese de derivados de 2-quinolona.

⁶⁶ Rao, L. B.; Sreenivasulu, C.; Kishore, D. R.; Satyanarayana, G. *Tetrahedron* **2022**, *127*, 133093.

⁶⁷ Dhiman, P.; Arora, N.; Thanikachalam, P. V.; Monga, V. *Bioorg. Chem.* **2019**, *92*, 103291.

⁶⁸ a) Zaugg, C.; Schmidt, G.; Abele, S. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1003. b) Basuli, S.; Satyanarayana G. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 957. c) Ghosh, S.; Chattopadhyay, S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4727. d) Kabi, A. K.; Gujjarappa, R.; Vodnala, N.; Kaldhi, D.; Tyagi, U.; Mukherjee, K.; Malakar, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152535. e) Murugan, S. P.; Zhong, H.-J.; Wu, C.-Y.; Pan, H.-W.; Chen, C.; Lee, G.-H. *ACS Omega* **2022**, *7*, 5713.

⁶⁹ a) Chen, Y.-F.; Lin, Y.-C.; Huang, P.-K.; Chan, H.-C.; Kuo, S.-C.; Lee, K.-H.; Huang, L.-J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5064. b) Prior, A. M.; Sun, D. *Synthesis*, **2018**, *50*, 859. c) Angelov, P.; Velichkova, S.; Yanev, P. *Molbank* **2021**, *2021*, M1266. d) Chen, Y.-F.; Lawal, B.; Huang, L.-J.; Kuo, S.-C.; Sumitra, M.R.; Mokgautsi, N.; Lin, H.-Y.; Huang, H.-S. *Molecules* **2023**, *28*, 555.

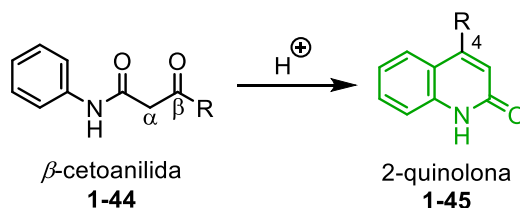
⁷⁰ a) Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Frolova, L. V.; Kornienko, A.; Magedov, I. V.; Rubin, M. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 9305. b) Wang, J.; Pan, X.; Rong, Q.; Zhao, L.; Dai, W.; Zhao, K.; Hu, L. *RSC Adv.*, **2020**, *10*, 33455. c) Nan, J.; Chen, P.; Gong, X.; Hu, Y.; Ma, Q.; Wang, B.; Ma, Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3761. d) Zhang, Y.; Chen, Y.-J.; Yue, X.-D.; Zhang, Y.-L.; Jia, J.-H.; Li, M.; Wang, X.-C. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 1985.

⁷¹ a) Jia, C. -S.; Dong, Y. -W.; Tu, S. -J.; Wang, G. -W. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 892. b) Chen, X.; Ren, C.; Xu, X.; Shao, X.; Li, Z. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1433. c) Meléndez, A.; Plata, E.; Rodríguez, D.; Ardila, D.; Guerrero, S. A.; Cobo, J.; Noguera, M.; Palma, A. *Synthesis* **2020**, *52*, 1804.

⁷² a) Zhang, Z.; Liao, L.-L.; Yan, S.-S.; Wang, L.; He, Y.-Q.; Ye, J.-H.; Li, J.; Zhi, Y.-G.; Yu, D.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1. b) Sun, S.; Hu, W. -M.; Gu, N.; Cheng, J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18729.

⁷³ a) Wu, J.; Xiang, S.; Zeng, J.; Leow, M.; Liu, X. -W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 222. b) Corpas, J.; Mauléon, P.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6473. c) Kim, A. R.; Lim, H. N. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 7855.

A síntese de quinolina de Knorr, primeiramente relatada na década de 1880, consiste na ciclização intramolecular de uma *N*-aril-3-oxopropanamida **1-44** (também denominada de *N*-aril β -cetoamida ou de β -cetoanilida) através de uma substituição eletrofílica aromática, em meio ácido, gerando um derivado de 2-quinolona 4-substituída **1-45** (Esquema 9).⁷⁴



Esquema 9. Esquema geral da reação de Knorr.

A eficiência desta reação requer o uso em excesso de ácido forte, de Brønsted ou de Lewis, como como H₂SO₄ concentrado, ácido polifosfórico (PPA), ácido trifílico (TfOH) e AlCl₃. Esse excesso de ácido pode ser compreendido pelo mecanismo proposto por Staskun e colaboradores envolve uma ativação supereletrofílica, em que se forma uma espécie supereletrofílica dicatiônica distônica, nomenclatura que indica a existência de mais de um átomo entre os dois sítios catiônicos.⁷⁵ Esta proposta mecanística foi corroborada anos depois por análises espectroscópicas, realizadas em meios superácidos (FSO₃H, TfOH ou mistura de SbF₅-FSO₃H 1:1) e a baixa temperatura, assim como por cálculos teóricos realizados por Sai e colaboradores, que indicaram que a protonação ocorre em ambas carbonilas, formando uma espécie *O,O*-diprotonada **1-46** (Figura 18).⁷⁶

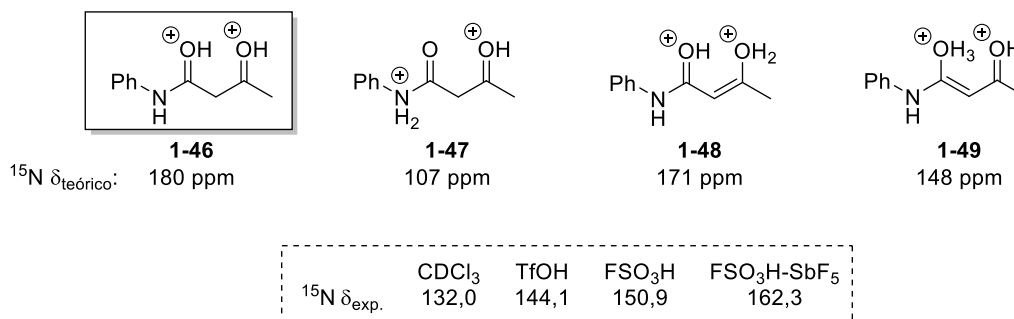


Figura 18. Propostas de espécies dicatiônicas distônicas e valores de deslocamento químico de ¹⁵N calculados e experimentais em meios superácidos.

Pelo espectro de RMN de de ¹⁵N, observou-se, em meio superácido, um duplete em 180 ppm, constando-se um deslocamento para campo baixo em relação ao duplete em 132 ppm obtido em CDCl₃, inferindo-se a presença do grupo NH da amida, em que no caso de protonação do nitrogênio da amida, observar-se-ia um tripleto referente à espécie *N,O*-diprotonada **1-47** (Figura 18). Esse resultado foi corroborado pela predição do deslocamento químico teórico, em que o valor experimental se aproximou mais do calculado para as espécies *O,O*-diprotonadas do

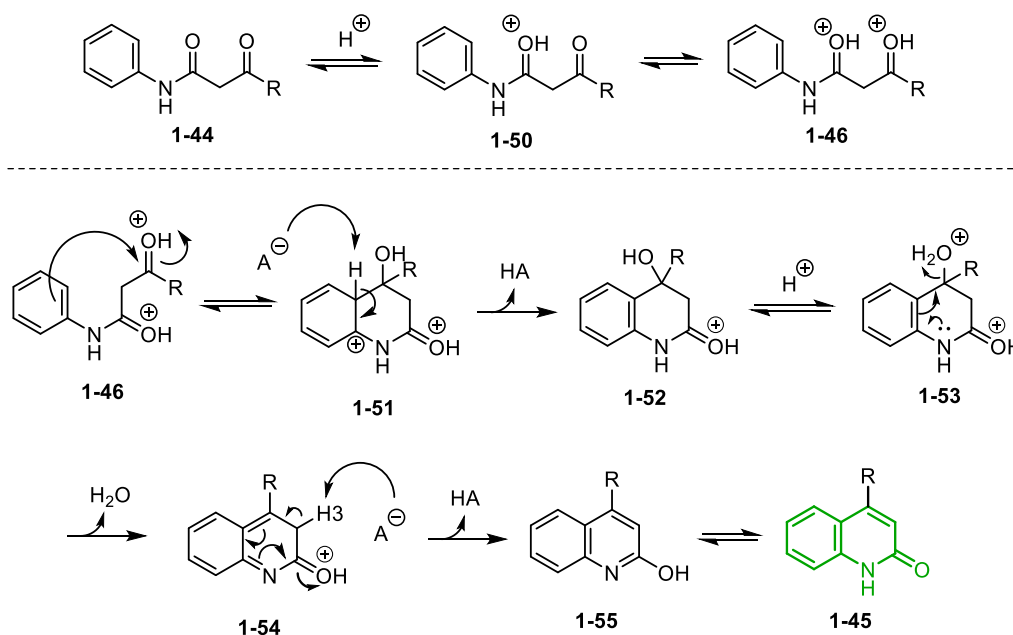
⁷⁴ a) Knorr, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1884**, 46, 1198. b) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 540. c) Knorr, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1886**, 236, 69. *apud* Hong, W. P.; Shin, I.; Lim, H. N. *Molecules* **2020**, 25, 5450.

⁷⁵ Staskun, B. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1153.

⁷⁶ Sai, K. K. S.; Gilbert, T. M.; Klumpp, D. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9761.

que da espécie *N,O*-diprotonada. Pelo espectro de RMN de de ^{13}C , a cetona apresentou sinal em 204,5 ppm em CDCl_3 , apresentando um deslocamento para 237,5 ppm quando em $\text{SbF}_5\text{-FSO}_3\text{H}$, um sinal característico de aldeído ou cetona protonados.

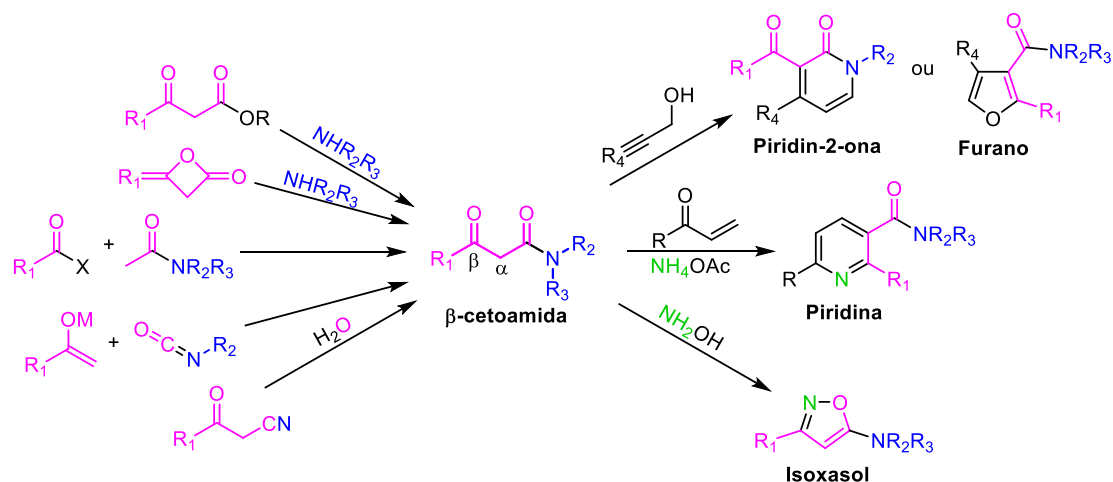
De acordo com as energias relativas calculadas das possíveis espécies diprotonadas, a cetoamida *O,O*-diprotonada **1-46** se mostrou mais estável que as demais, com no mínimo 8,5 kcal/mol de diferença. Em relação às espécies monoprotionadas, apenas a espécie com a carboxiamida *O*-protonada **1-50** foi encontrada no mínimo de energia, inferindo-se que a primeira protonação ocorre na amida (**Esquema 10**). Compreende-se que o meio superácido é necessário para a protonação da carbonila cetônica e para que a substituição eletrofílica aromática ocorra nesse sítio eletrofílico, desencadeando a ciclização e formação do núcleo de 2-quinolona como proposto no mecanismo do **Esquema 10**.



Esquema 10. Proposta mecanística para síntese de Knorr.^{75,76}

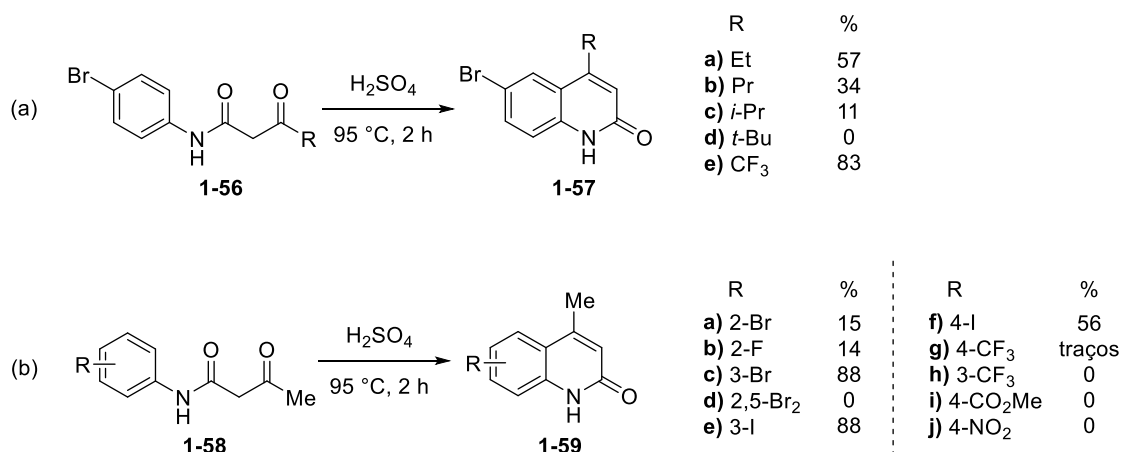
Uma β -cetoanilida, substrato da reação de Knorr, trata-se de uma β -cetoamida *N*-fenil substituída. As β -cetoamidas são compostos versáteis na síntese orgânica devido à reatividade diversa diante de seus sítios eletrofílicos, referentes às carbonilas, do hidrogênio ácido no grupo metileno ativo e das possibilidades de substituição no nitrogênio da amida. Além de precursoras da 2-quinolona por ciclização intramolecular, elas também podem formar outros heterociclos, como a piridina-2-ona, o furano, a piridina e o isoxazol, ilustrados no **Esquema 11**. A obtenção da β -cetoamida pode se dar por diferentes metodologias, como pela amidação com derivados de ácido carboxílico, reação entre diceteno com amina, acilação de amidas, adição nucleofílica de enolatos com isocianatos, hidratação de nitrilas, entre outras (**Esquema 11**).⁷⁷

⁷⁷ a) Li, W.; Zheng, Y.; Qu, E.; Bai, J.; Deng, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 5151. b) Wu, X.; Li, W. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, 59, 1445.



Esquema 11. Exemplos de metodologias para síntese da β -cetoamida e de heterociclos obtidos a partir dela.

A aplicação da reação de Knorr pode ser observada na obtenção de diferentes derivados de 2-quinolona 4-substituídos **1-57** e **1-59** que foram obtidos por Janin e colaboradores, utilizando H_2SO_4 concentrado como catalisador ácido (**Esquema 12**).⁷⁸ Um efeito estérico do grupo alquila, substituinte na posição- β , foi observado na obtenção da 2-quinolona **1-57**, apresentando baixos rendimentos menores à medida que o volume do grupo R aumentou (**Esquema 12a**). A limitação estérica também foi observada em relação ao grupo arila em **1-58**, em que substituintes *orto* ao grupo amida provocaram baixa eficiência da reação para obtenção de **1-59**. Além disso, um efeito eletrônico foi observado com grupos retiradores de elétrons na porção arila, como CF_3 , CO_2Me e NO_2 , os quais desfavoreceram a ciclização, tendo-se esse resultado atribuído à decomposição do material de partida por reação lateral de hidrólise, comportamento já descrito por Staskun e colaboradores para o grupo nitro.⁷⁵

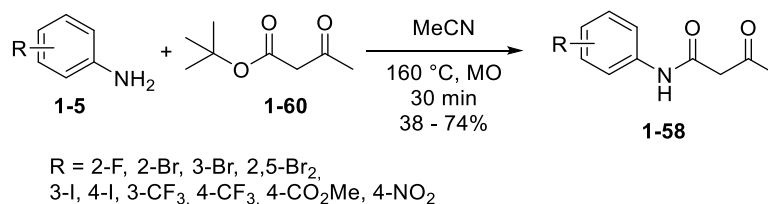


Esquema 12. Sínteses de derivados de 2-quinolona 4-substituídos via reação de Knorr.

A formação do substrato da reação de Knorr, a β -cetoanilida **1-58**, foi baseada na amidagem direta entre anilinas substituídas **1-5** e β -cetoésteres **1-60**, sob irradiação de micro-

⁷⁸ Włodarczyk, N.; Simenel, C.; Delepierre, M.; Barale, J. -C.; Janin, Y. L. *Synthesis* **2011**, 6, 934.

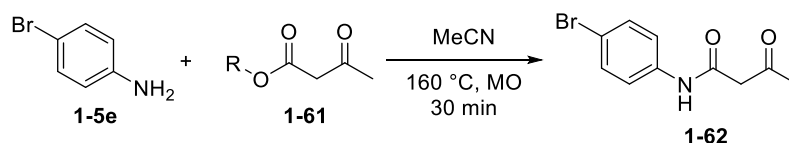
ondas, com rendimentos de moderados a ótimos, tendo um escopo de anilinas substituídas em diferentes posições (**Esquema 13**).⁷⁸



Esquema 13. Reação de amidação direta sob irradiação de micro-ondas.

Além disso, observou-se uma influência do volume do grupo carboxilato na amidação com a 4-bromoanilina, observando um maior rendimento ao se utilizar o éster de *tert*-butila **1-61b** (Entrada 3, **Tabela 1**) em relação ao éster etílico **1-61a** (Entrada 1). A quantidade de excesso do éster etílico também se mostrou relevante na formação da β -cetoanilida **1-62**, obtendo-se um incremento de 10% de rendimento ao aumentar 0,40 equiv. de **1-61a**.

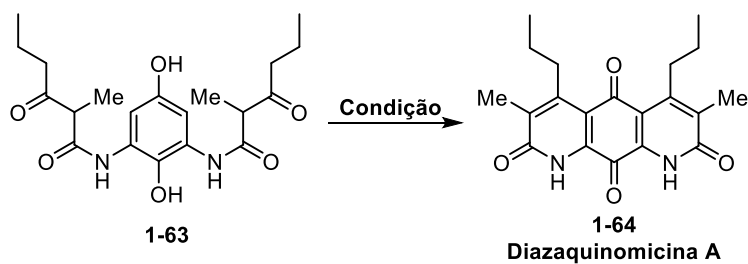
Tabela 1. Efeito do grupo carboxilato e excesso do β -cetoéster na amidação direta com 4-bromoanilina.



Entrada	R	β -cetoéster	1-61 (equiv.)	1-62 (%)
1	Et	1-61a	1,10	62
2	Et	1-61a	1,50	72
3	<i>t</i> Bu	1-61b	1,10	92

^a rendimento determinado por RMN de ¹H

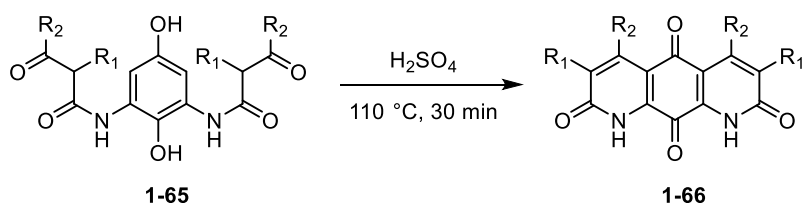
Uma estratégia de dupla ciclização da β -cetoanilida **1-63**, pela reação de Knorr, foi utilizada por Sun e colaboradores na síntese da diazaquinomicina A **1-64**, um antibiótico derivado de 1,8-diazaantraquinonas ou pirido[3,2-*g*]quinolina-2,5,8,10-tetraona. Um estudo metodológico foi realizado, variando-se o catalisador ácido, a temperatura e o tempo reacional, observando-se que o TfOH se mostrou mais eficiente a baixas temperaturas (**Tabela 2**, Entradas 6-7). Em temperaturas mais baixas (50 °C e 25 °C), os subprodutos foram obtidos em menor quantidade, contribuindo para a melhora do rendimento (Entradas 2, 4, 6-7). Em tentativa de induzir a ciclização termicamente, foi utilizado o difenil éter (Ph₂O), viabilizando o aquecimento da mistura reacional a 210 °C e obtendo o produto de dupla ciclização foi obtido com 26% de rendimento (Entrada 9).

Tabela 2. Condições experimentais para síntese da diazaquinomicina A.

Entrada	Catalisador/Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%) ^a
1		110	1	88
2	H ₂ SO ₄	50	25	94
3		25	50	73
4		25	240	>99
5		110	1	82
6	TfOH	50	25	>99
7		25	50	>99
8	Ph ₂ O	110	30	-
9		210	30	26

^a rendimento determinado por HPLC

Além da diazaquinomicina A **1-64**, outros derivados de 1,8-diazaantraquinonas simétricos e assimétricos foram sintetizados. No caso dos derivados de diazaantraquinonas simétricas **1-66**, foi observado que grupos volumosos, como o isopropil, o ciclopropil e o benzil desfavoreceram a reação de ciclização (**Tabela 3**, Entradas 6-9), obtendo-se uma mistura complexa subprodutos, incluindo o produto de monociclização e da hidrólise da amida.

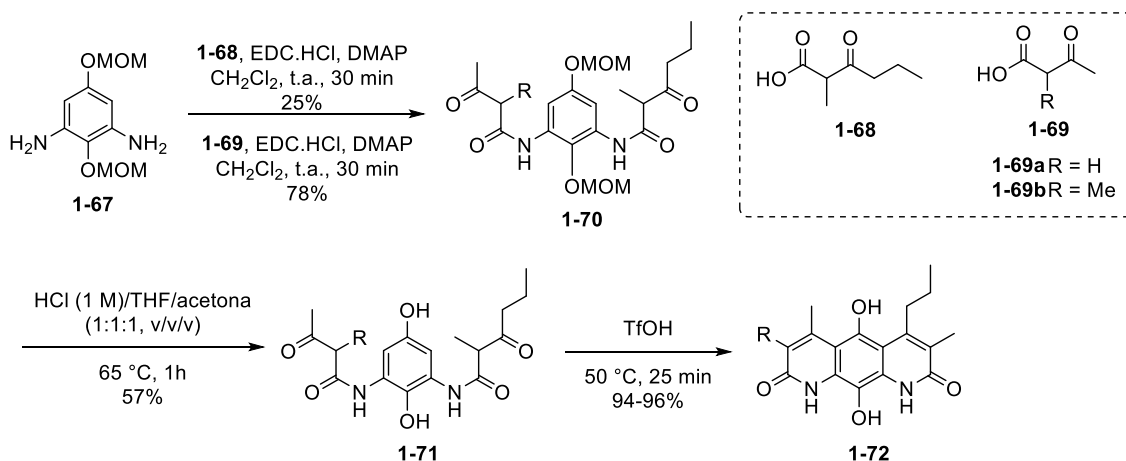
Tabela 3. Reação de Knorr na ciclização dupla de diazaantraquinonas simétricas.

Entrada	R ₁	R ₂	Rendimento (%) ^a
1	H	Me	69
2	H	<i>n</i> -Pr	86
3	Me	Me	92
4	Me	<i>n</i> -Pr	88
5	Et	Me	81
6	H	<i>i</i> -Pr	13

7	<i>i</i> -Pr	Me	7
8	H	<i>c</i> -Pr	0
9	CH ₂ Ph	Me	0

^a rendimento determinado por HPLC

As β -cetoanilidas **1-65**, substratos de diazaantraquinonas simétricas **1-66**, foram obtidas por amidação direta, sem solvente, entre a diamina com o β -cetoéster, em excesso, sob refluxo por 1 a 5 horas. Para a obtenção das diazaantraquinonas assimétricas **1-72** (**Esquema 14**), as β -cetoanilidas assimétricas **1-71** foram obtidas por amidação entre a diamina **1-67** com diferentes β -cetoácidos **1-68** e **1-69**, tendo o EDC como agente de acoplamento, seguido da desproteção do grupo metóximetil éter (MOM) com a mistura de HCl 1 M, THF e acetona. A dupla ciclização foi realizada com TfOH como catalisador, a 50 °C por 25 min, sendo obtida as diazaantraquinonas assimétricas **1-72** com 94 e 96% de rendimento.



Esquema 14. Síntese da β -cetoanilida assimétrica via acoplamento mediado por EDC.

A 2-quinolona apresenta uma relação isostérica com a cumarina, o que implica que propriedades de fluorescência podem ser observadas com nesses núcleos diante do arranjo eletrônico obtido por certos substituintes, assim como exposto anteriormente para o núcleo de cumarina.⁷⁹ Esse efeito pode ser observado nos derivados de 2-quinolona-3-carbaldeído, em que com o grupo metil na posição C-6 em **1-73**, tem-se um baixo rendimento quântico de 3%, enquanto que com o grupo metóxi em **1-74**, a fluorescência se mostra intensificada, apresentando rendimento quântico de 59% (**Figura 19**). Além do aumento da fluorescência, observou-se um deslocamento batocrômico da absorção e emissão máximos, assim como esperado pela relação isostérica com a cumarina.⁸⁰

⁷⁹ a) Abreu, A. S.; Hermenegildo, B. F. C.; Ferreira, P. M. T.; Queiroz, M. J. R. P.; Castanheira, E. M. S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 72141. b) Ganai, S.; Chatterjee, S.; Roy, S.; Mukherjee, P. *J. Mol. Struct.* **2023**, *1294*, 136461. c) Insuasty, D.; Mutis, M.; Trilleras, J.; Illicachi, L. A.; Rodríguez, J. D.; Ramos-Hernández, A.; San-Juan-Vergara, H. G.; Cadena-Cruz, C.; Mora, J. R.; Paz, J. L.; Méndez-López, M.; Pérez, E. G.; Aliaga, M. E.; Valencia, J.; Márquez, E. *ACS Omega* **2024**, *9*, 18786. d) Zhang, C.; Yang, Y.; Gao, L. -X.; Gan, S.; Zhao, T. -T.; Gao, W.; Li, J.; Zhu, Y. -L.; Zhou, Y. -B.; Wang, W. -L. *J. Mol. Struct.* **2025**, *1327*, 141217.

⁸⁰ Grzelakowska, A.; Kolinska, J.; Mazkiewicz, M. *Color. Technol.* **2018**, *134*, 440.

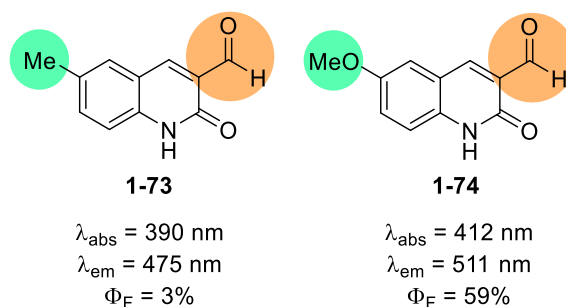
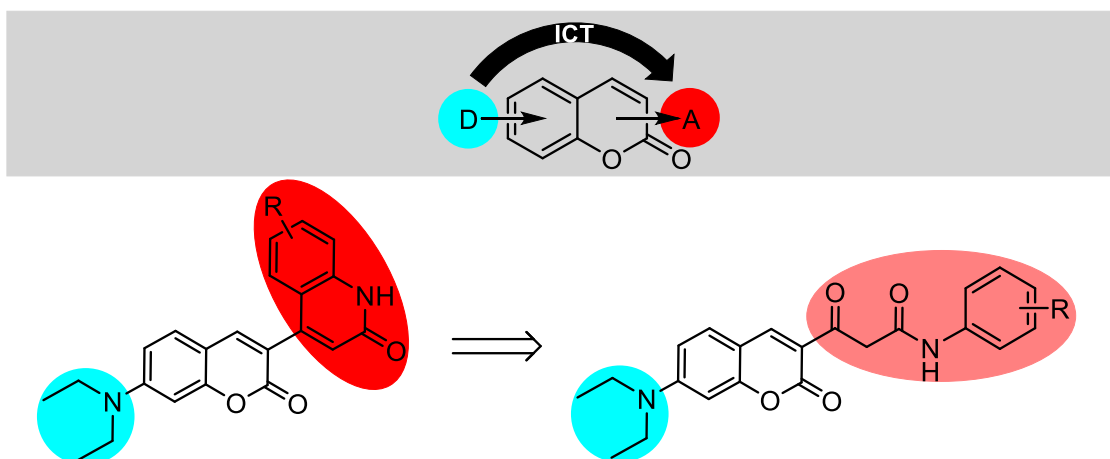


Figura 19. Propriedades fotofísicas de derivados de 2-quinolona-3-carbaldeído 6-substituídos.

Neste trabalho, a fluorescência estipulada para os derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona é dominada pelas propriedades fotofísicas do núcleo de cumarina, que possui o grupo *N,N*-dietilamino como grupo doador de elétrons, enquanto que o grupo aceptor de elétrons é representado pelo núcleo de 2-quinolona (**Figura 15**). Além disso, também é esperado uma fluorescência das β -cetoanilidas, em que esse grupo pode ser tratado como grupo aceptor de elétrons, esperando-se uma performance inferior ao núcleo de 2-quinolona por apresentar uma conjugação menor com o núcleo de cumarina.



Esquema 15. Relação dos grupos aceptores das moléculas propostas desse trabalho.

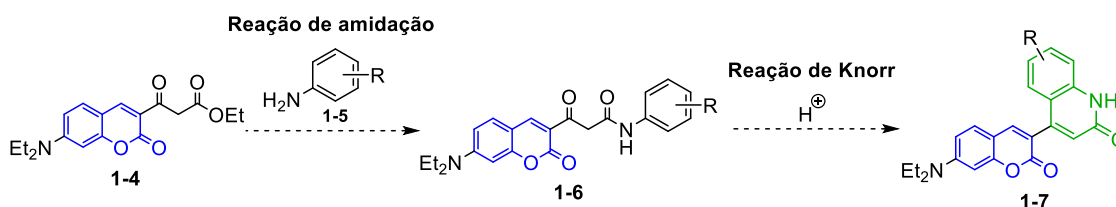
2. Objetivos

2.1. Objetivos gerais

Este projeto teve como objetivo geral o desenvolvimento de novos derivados de cumarina fluorescentes, baseados nas propriedades fluorescentes da 7-(*N,N*-dietilamino)cumarina. Sinteticamente, o foco se deu na elaboração de uma rota sintética para obtenção de híbridos 4-(cumarina)-2-quinolona⁸¹ **1-7** pela reação de Knorr, tendo como substratos os derivados de cumarina β -cetoanilida⁸² **1-6** (**Esquema 16**).

2.2. Objetivos específicos

- ▶ Desenvolvimento da síntese de derivados de cumarina β -cetoanilida **1-6** por reação de amidiação direta com o éster **1-4**;
- ▶ Desenvolvimento da síntese de derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7** por meio da reação de Knorr, via ciclização intramolecular dos derivados de cumarina β -cetoanilida **1-6**;
- ▶ Avaliação das propriedades fotofísicas e estudos teóricos dos compostos sintetizados **1-6** e **1-7**;
- ▶ Avaliação dos compostos **1-6** e **1-7** como agentes de imageamento celular.



Esquema 16. Proposta sintética para derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona.

⁸¹ Denominação dada no texto para 4-(2-oxocromen-3-il)quinolin-2-ona

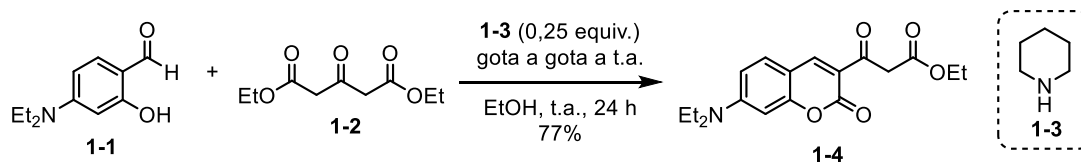
⁸² Denominação dada no texto para 3-(2-oxocromen-3-il)-3-oxo-*N*-arilpropanamida

3. Resultados e discussão

3.1. Metodologias sintéticas dos derivados de cumarina fluorescentes

O desenvolvimento da síntese dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7** tem como etapa principal a reação de Knorr, pela qual o núcleo de 2-quinolinona é formado através da ciclização intramolecular de derivados de cumarina β -cetoanilida **1-6** (**Esquema 16**). A proposta sintética inicial para obter a β -cetoanilida precursora consistiu na reação de amidação entre um derivado de cumarina β -cetoéster **1-4** e aminas aromáticas **1-5**. Desse modo, estabeleceu-se como etapa inicial a síntese dos derivados de cumarina β -cetoéster **1-4**, cuja metodologia sintética é descrita na literatura por Kümmerle e colaboradores.⁸³

Seguindo o procedimento da literatura, a uma solução etanólica de 4-(*N,N*-dietilamino)-2-hidroxibenzaldeído **1-1** e 3-oxopentanoato de dietila **1-2**, em quantidades equimolares, foi adicionada a piperidina, gota a gota, mantendo a solução reacional sob agitação por 24 horas a temperatura ambiente, filtrando a vácuo o precipitado amarelo formado e o lavando com etanol gelado (**Esquema 17**).⁸³



Esquema 17. Síntese de 3-(7-(dietilamino)-2-oxo-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila.

O composto formado foi preliminarmente avaliado por cromatografia de camada delgada (CCD), tendo-se como referência uma amostra de **1-4** previamente obtida no laboratório, em que ambos os analitos apresentaram um fator de retenção (R_f) de 0,48 (40% de acetato de etila em hexano), indicando a formação do produto desejado. Após purificação por recristalização em etanol, o composto 3-(7-(dietilamino)-2-oxo-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (β -cetoéster) **1-4** foi obtido como sólido cristalino amarelo com 77% de rendimento.

A formação do produto foi corroborada por espectrometria de massas com ionização por electrospray (ESI-MS), sendo observado o pico de 332 m/z correspondente ao íon molecular $[M+H]^+$. Além disso, por RMN de 1H foi possível atribuir os sinais correspondentes a **1-4**, dos quais se destaca o simpleto em 8,49 ppm, sinal característico de H-4 do núcleo de cumarina, além dos sinais atribuídos à porção cetoéster: o simpleto em 4,08 ppm (H-2'), referente ao metileno entre as carbonilas, e os sinais referentes ao grupo etila do éster, o quarteto em 4,20 ppm (H-1'') e o tripleto em 1,27 ppm (H-2'') (**Figura 20**).

⁸³ Vitório, F.; Pereira, T. M.; Castro, R. N.; Guedes, G. P.; Graebin, C. S.; Kümmerle, A. E. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 2323.

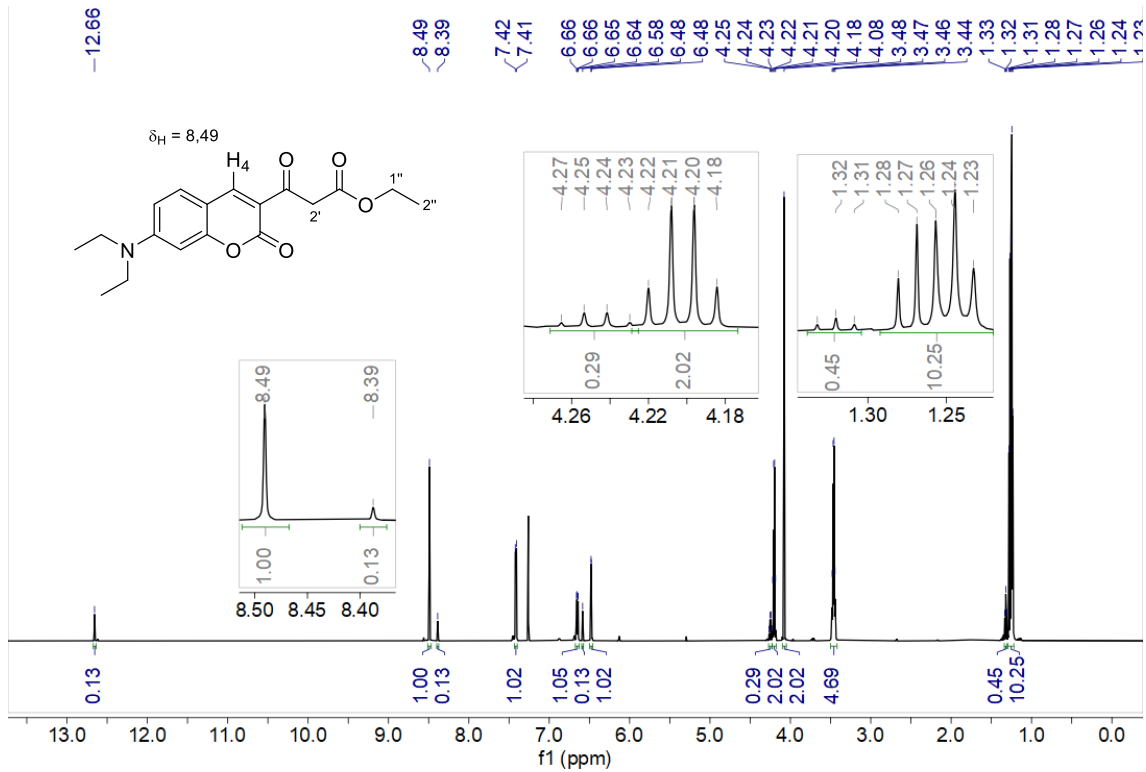
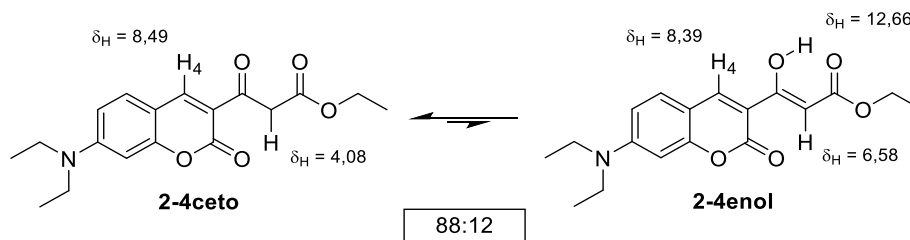


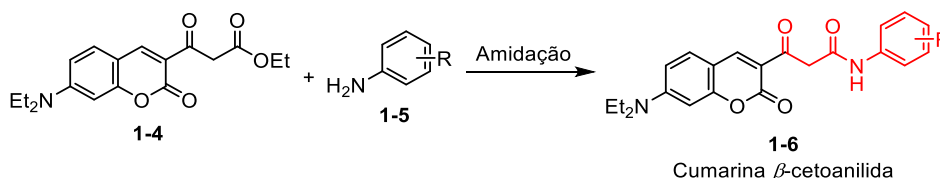
Figura 20. Espectro de RMN de de ^1H do β -cetoéster **1-4**, em CDCl_3 , com expansões do espectro.

No espectro de RMN de de ^1H , foram observados sinais de baixa intensidade próximos aos sinais correspondentes ao composto **1-4**, com multiplicidades e constantes de acoplamento equivalentes aos sinais previamente identificados. Além disso, o simpleto em 12,66 ppm, atribuído a hidrogênio de hidroxila participante de ligação de hidrogênio, contribuiu para atribuir estes sinais à forma enólica do composto β -cetoéster, diante da tautomerização que pode ocorrer em CDCl_3 (**Esquema 18**). A partir dos valores de integral dos sinais referentes ao H-4 da cumarina, em 8,49 ppm (forma cetônica, **1-4ceto**) e 8,39 ppm (forma enólica, **1-4enol**), foi possível determinar a proporção de 88:12 das espécies cetônica/enólica.



Esquema 18. Tautomerização do β -cetoéster **1-4**.

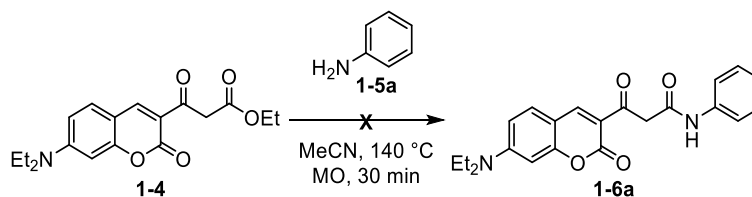
A partir do derivado de cumarina β -cetoéster **1-4**, foi possível prosseguir com a proposta sintética de obtenção dos derivados de cumarina β -cetoanilida **1-6** através da reação de amidação direta entre o éster **1-4** e aminas aromáticas **1-5** (**Esquema 19**).



Esquema 19. Proposta para obtenção de derivados de β -cetoanilida por amidação direta.

A formação de um grupo amida por reação de amidação direta, entre um éster e uma amina, geralmente envolve catalisadores ou bases fortes,^{77,84} porém, Janin e colaboradores obtiveram β -cetoanilidas sem utilização desses aditivos,⁷⁸ utilizando excesso da espécie de éster etílico, a altas temperaturas sob irradiação de micro-ondas.

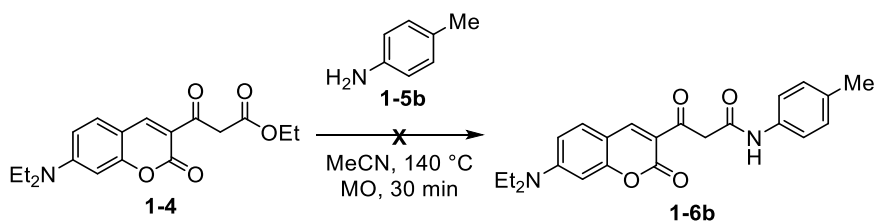
A metodologia de amidação foi testada utilizando a anilina **1-5a** e excesso do éster **1-4** (1,10 equivalente), solubilizados em MeCN, em tubo de micro-ondas selado, tendo a temperatura reacional requerida de 160 °C. Contudo, o reator de micro-ondas utilizado não atingiu tal temperatura, em diferentes tentativas, realizando-se a reação à temperatura máxima alcançada de 140 °C, mantendo sob agitação por 30 min (**Esquema 20**). O resíduo obtido, após concentração sob vácuo da mistura reacional, foi avaliado por CCD (40% acetato de etila em hexano), sendo possível observar um discreto consumo do material de partida **1-4** e formação de três compostos. Esse resíduo bruto foi submetido a purificação por coluna cromatográfica, com gradiente de 0 → 100% de acetato de etila em hexano. O composto formado de forma majoritária ($R_f = 0,21$) foi isolado e analisado por RMN de ^1H , observando-se a ausência dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos provenientes da anilina **1-5a** e do sinal referente ao grupo metileno do cetoéster. Os demais compostos foram isolados com pequena quantidade de massa, sendo analisados por ESI-MS, não sendo observados picos relativos ao produto desejado.



Esquema 20. Reação de amidação direta para obtenção da β -cetoanilida **1-6a**.

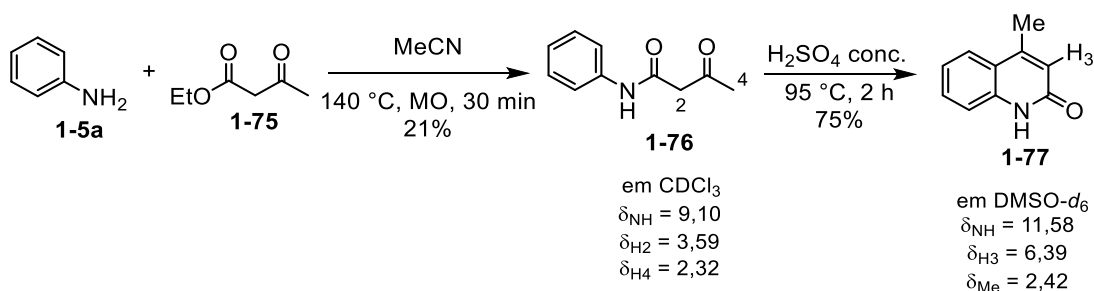
Um novo teste foi realizado utilizando a *p*-toluidina **1-5b**, uma amina aromática sólida, contornando possíveis impurezas advindas da degradação da anilina **1-5a** e consequente interferência na reação, para a formação da β -cetoanilida **1-6b** (**Esquema 22**). Novamente a temperatura máxima atingida foi de 140 °C, não sendo observado consumo do substrato mediante avaliação por CCD do resíduo bruto da reação, indicando que a condição de aquecimento não era suficiente para a amidação ocorrer com a cumarina β -cetoéster **1-4**.

⁸⁴ a) Taussat, A.; de Figueiredo, R. M.; Campahne, J.-M. *Catalysts* **2023**, *12*, 366. b) Rzhnevskiy, S. A.; Ageshina, A. A.; Chesnokov, G. A.; Gribanov, P. S.; Topchiy, M. A.; Nechaev, M. S.; Asachenko, A. F. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 1536. c) Zhang, R.; Yao, W. -Z.; Qian, L.; Sang, W.; Yuan, Y.; Du, M. -C.; Cheng, H.; Chen, C.; Qin, X. *Green Chem.* **2021**, *23*, 3972.



Esquema 21. Reação de amidação para obtenção da β -cetoanilida **1-6b**.

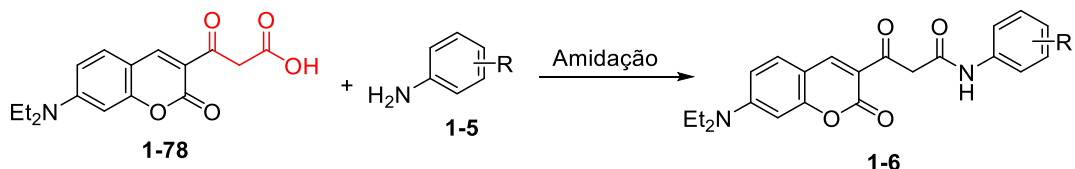
Como a temperatura da reação foi abaixo da estipulada no procedimento da literatura, a metodologia foi testada com um β -cetoéster mais simples, o acetato de etila **1-75**, com o intuito de verificar o desenvolvimento da reação a uma temperatura inferior (**Esquema 22**). O resíduo bruto obtido, após concentração sob vácuo, foi avaliado por CCD (40% acetato de etila em hexano), sendo possível observar a formação de um composto com maior retenção ($R_f = 0,25$) em comparação com o material de partida **1-75** ($R_f = 0,68$). Tal composto foi isolado por coluna cromatográfica, com gradiente de 0 \rightarrow 40% de acetato de etila em hexano, e analisado por RMN de ^1H , sendo possível observar os sinais referentes ao grupo fenila, proveniente do grupo fenila da anilina **1-5a**, ao grupo metileno entre as carbonilas em 3,59 ppm e ao grupo metila da porção cetônica 2,32 ppm, podendo-se confirmar a formação da 3-oxo-*N*-fenilbutanamida **1-76** mesmo sob temperatura inferior à requisitada na literatura, que pode justificar seu baixo rendimento de 21%.



Esquema 22. Síntese da 3-oxo-*N*-fenilbutanamida, sob irradiação de micro-ondas, e ciclização de Knorr em H_2SO_4 concentrado.

Na sequência a metodologia da reação de Knorr foi testada com a β -cetoanilida **1-76**, solubilizando-a em H_2SO_4 concentrado e mantendo a reação sob agitação por 2 horas a 95 °C, em um frasco contendo tubo de proteção com CaCl_2 . Após o tempo reacional, a solução foi resfriada e vertida sobre 10 mL de água com gelo e o precipitado formado foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada. O sólido branco obtido foi avaliado por CCD, sendo observado o consumo completo do material de partida. Por análise de RMN de ^1H , confirmou-se a formação da 4-metil-2-quinolona **1-77**, ao observar os sinais referentes aos 4 hidrogênios aromáticos, o sinal referente a H-3, em 6,39 ppm, e o sinal referente ao grupo metila, em 2,42 ppm. Desta forma, a 4-metil-2-quinolona **1-77** foi obtida com 75% de rendimento, sem purificação.

Considerando que a amidação direta com um substrato mais complexo como o éster **1-4** não ocorreu sob a condição de aquecimento a 140 °C em MeCN, a proposta sintética foi alterada, tendo como alternativa a reação de amidação entre um derivado de cumarina β -cetoácido **1-78** e aminas aromáticas **1-5**, utilizando agentes de acoplamento (**Esquema 23**), necessitando-se realizar a hidrólise da cumarina β -cetoéster **1-4**.

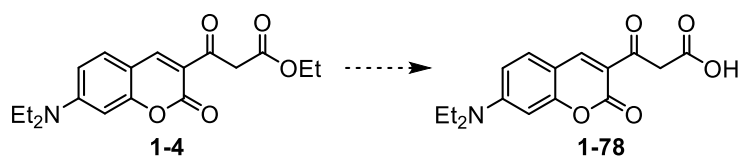


Esquema 23. Nova proposta para síntese da cumarina β -cetoanilida por amidação com ácido carboxílico.

3.1.1. Hidrólise dos derivados de cumarina β -cetoéster

Como a hidrólise da cumarina β -cetoéster **1-4** não foi reportada na literatura, diferentes condições foram testadas com o intuito de obter o derivado ácido **1-78**. Inicialmente, testou-se uma condição de hidrólise alcalina descrita na literatura e de uso comum no laboratório, utilizando hidróxido de lítio em excesso. Seguindo o procedimento de Barreto e colaboradores, um tubo de micro-ondas selado, contendo o éster etílico **1-4**, 2,5 equivalentes de LiOH e a mistura de solventes THF/H₂O (2:1) foi aquecido a 60 °C, sob irradiação de micro-ondas e agitação magnética por 20 min (**Método A.1, Tabela 4**), em que Método A se refere à quantidade de LiOH e solventes descritas anteriormente, enquanto a numeração indica a variação da condição de aquecimento.⁸⁵ Após o tempo estabelecido, a solução reacional foi acidificada a pH 2 com solução de NaHSO₄ (2 M) e a solução resultante foi extraída com AcOEt (4 x 10 mL). A combinação das fases orgânicas foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo, obtendo-se um resíduo sólido amarelo-esverdeado. Uma avaliação por CCD (40% acetato de etila em hexano) do resíduo bruto obtido apresentou um baixo consumo do material de partida **1-4**, com R_f de 0,33, e a formação de um novo composto que apresentou maior retenção na sílica gel, com R_f de 0,07. Pela análise de ESI-MS do resíduo bruto da reação, foi observado apenas o pico referente ao íon molecular [M+H]⁺ de 332 m/z, referente ao material de partida **1-4**.

⁸⁵ Barreto, A. F. S., Andrade, C. K. Z. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6861.

Tabela 4. Condições experimentais testadas para hidrólise alcalina com hidróxido de lítio.

Método	LiOH (equiv.)	THF/H ₂ O	Condição de aquecimento	Rendimento (%)
A.1	2,5	2:1	MO, 60 °C, 20 min	-
B.1	5,0	1:1	MO, 60 °C, 20 min	-
B.2	5,0	1:1	60 °C, 24 h	-
A.3	2,5	2:1	t.a., 24 h	-
B.3	5,0	1:1	t.a., 24 h	-

Diante da baixa eficiência da condição experimental reportada anteriormente, a metodologia descrita por Batra e colaboradores,⁸⁶ usando hidróxido de lítio em maior excesso foi testada, adaptando-se a condição de aquecimento para se utilizar o reator de micro-ondas. Dessa forma, utilizou-se 5,0 equivalentes de LiOH em uma mistura de solventes THF/H₂O (1:1), aquecendo a mistura a 60 °C, sob irradiação de micro-ondas e agitação magnética por 20 min (**Método B.1**). Por CCD, o mesmo padrão de manchas do **Método A.1** foi observado, com baixo consumo do material de partida e formação discreta de um novo composto. Considerando a alta retenção do composto formado ($R_f = 0,07$, em 40% acetato de etila em hexano), testou-se um novo sistema de solventes com 1% de metanol em acetato de etila, o que provocou uma melhora na migração de tal composto: $R_f = 0,18$ (novo composto) e $R_f = 0,68$ (**1-4**).

O resíduo da reação foi submetido a purificação por coluna cromatográfica, com gradiente de 0 → 10% metanol em acetato de etila, e a fração com maior retenção foi isolada e analisada por RMN de ¹H e ESI-MS. Por ESI-MS não foi possível observar picos referentes ao produto desejado, enquanto que pelo espectro de RMN de ¹H (**Figura 21**), notou-se a ausência dos sinais atribuídos ao grupo etila do éster, porém, não se observou o sinal referente ao grupo metileno entre carbonilas da porção β-cetoácido. Uma maior elucidação da estrutura deste composto não foi possível pela inviabilidade de se obter um bom espectro de RMN de ¹³C, diante da pequena quantidade de massa obtida do composto.

⁸⁶ Nayak, M., Batra, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 510.

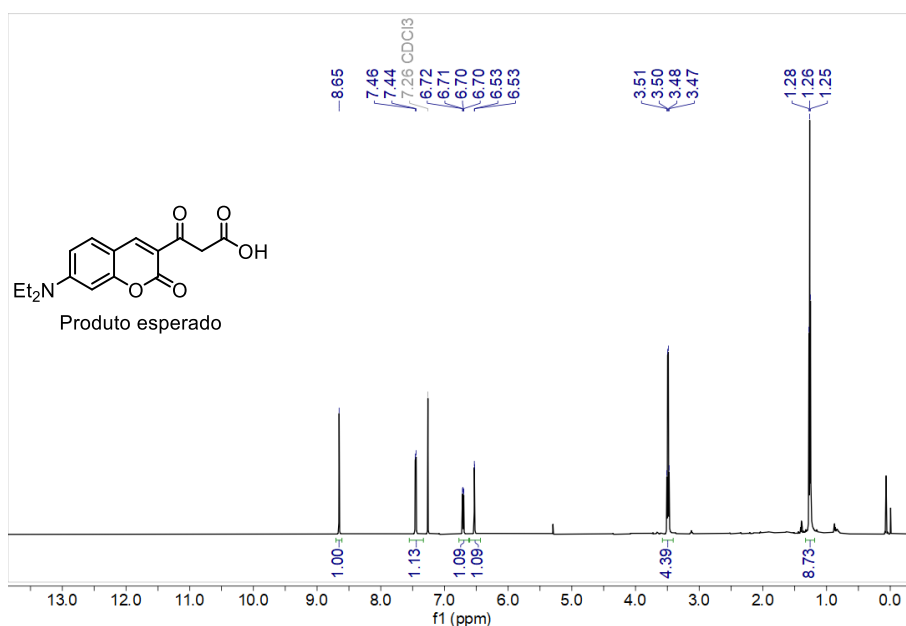


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do produto isolado pela reação de hidrólise (**Método B.1**).

Utilizando 1% de metanol em acetato de etila para eluição da CCD das reações de hidrólise, observou-se que a mancha do produto formado apresentava uma cauda em sua migração, comportamento que ocorria na purificação por coluna cromatográfica, acarretando períodos de tempo prolongados para sua coleta. Visando melhorar a resolução de tal composto nos procedimentos cromatográficos, realizou-se um estudo com diferentes sistemas de solventes (**Tabela 5**). Todos os sistemas testados apresentaram boa separação entre material de partida e produto formado, porém, apenas com 1% de metanol em diclorometano foi observado uma boa resolução em CCD para o produto formado.

Tabela 5. Sistemas de solventes para CCD do bruto de reação de hidrólise (**Método B.1**).

Entrada	Sistema de solventes	R_f (material de partida)	R_f (produto formado)
1	1% MeOH em AcOEt	0,68	0,18 (cauda)
2	1% MeOH em AcOEt (1% AcOH)	0,78	0,52 (cauda)
3	1% AcOH em AcOEt	0,70	0,52 (cauda)
4	1% MeOH em CH_2Cl_2	0,69	0,34

Realizando a reação com 5,0 equivalentes de LiOH, em THF/ H_2O (1:1), sob aquecimento convencional a $60\text{ }^\circ\text{C}$, por 24 h (**Método B.2, Tabela 4**), o baixo consumo do material de partida foi observado novamente por CCD. O resíduo bruto obtido foi submetido a purificação por coluna cromatográfica em $0 \rightarrow 2\%$ metanol em diclorometano. O produto formado foi isolado e analisado por RMN de ^1H apresentando a mesma descrição que o espectro da **Figura 21**, obtido pelo **Método B.1**.

Uma observação geral das análises por CCD dos resíduos brutos, utilizando metanol-diclorometano, foi a presença de uma mancha verde localizada na linha de base da placa cromatográfica. Considerando a polaridade de tal composto, que não foi possível ser isolado e analisado, e as condições alcalinas e de aquecimento das metodologias testadas, atribuiu-se tal composto como subproduto proveniente da abertura da lactona da cumarina.

Diante de tal suposição, testou-se metodologias de hidrólise a temperatura ambiente, visando minimizar a suposta reação lateral de abertura da lactona. Inicialmente, realizou-se a reação com 2,5 equivalentes de LiOH, mantendo sob agitação, a temperatura ambiente, por 24 h (**Método A.3**), sendo observado uma diminuição da coloração esverdeada no resíduo sólido, porém o baixo consumo do material de partida foi semelhante ao das outras metodologias testadas.

Ao utilizar 5,0 equivalentes de LiOH, mantendo sob agitação por 24 h a temperatura ambiente (**Método B.3**), observou-se a coloração esverdeada do bruto da reação, porém, foi constatado um maior consumo do material de partida em relação às metodologias anteriores. O resíduo bruto obtido pelo **Método B.3** foi purificado por coluna cromatográfica com gradiente de 0 → 2% metanol em diclorometano. O produto formado foi isolado e analisado por RMN de ^1H (**Figura 22**), observando um simpleto largo em 12,25 ppm, integrando para 1H, uma evidência da presença de ácido carboxílico, além da ausência dos sinais referentes ao grupo etila provenientes do éster parental. Os demais sinais característicos da cumarina também foram observados, porém não foi constatado o simpleto referente ao metileno entre carbonilas. Por ter sido obtido uma baixa quantidade de massa do composto, um espectro de RMN de ^{13}C não pôde ser adquirido para maior elucidação da estrutura.

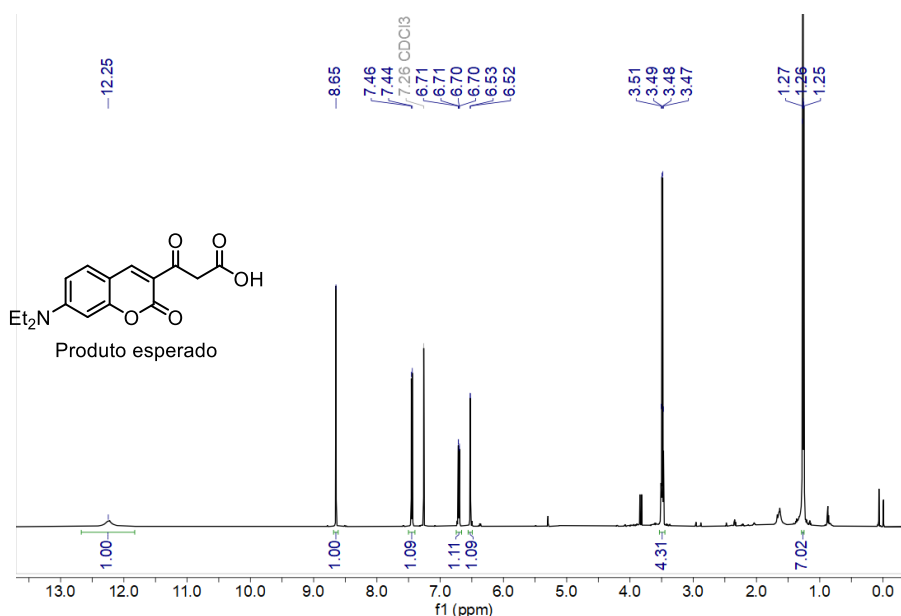
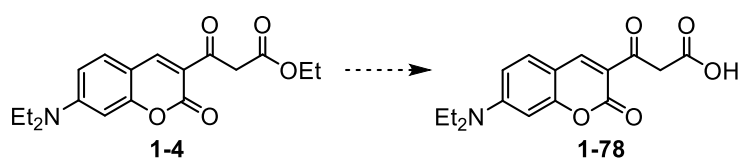


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do produto isolado pela reação de hidrólise (**Método B.3**).

Diante da ineficiência para se obter o ácido **1-78** através das variações da metodologia utilizando o hidróxido de lítio, testou-se outras metodologias de hidrólise alcalina, tendo hidróxido de sódio como base.

Seguindo o procedimento descrito por Ljerka e colaboradores, em que a hidrólise alcalina de éster etílico foi realizado em derivados de cumarina,⁸⁷ uma solução de **1-4** em NaOH (1 M) foi mantida sob agitação por 90 min, a 100 °C (**Método C, Tabela 6**). Após o tempo reacional, carvão ativo foi adicionado e a suspensão resultante permaneceu sob agitação por 5 min, sendo, na sequência, filtrada sobre Celite® e o filtrado acidificado a pH 2-3 com solução de HCl (1 M). A solução aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL) e a combinação das fases orgânicas foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo, obtendo-se um resíduo sólido verde. Uma avaliação por CCD do resíduo bruto da reação apresentou uma mancha referente ao material de partida e uma mancha verde atribuída à abertura da lactona.

Tabela 6. Condições experimentais testadas para hidrólise alcalina com hidróxido de sódio.



Método	Condição experimental	Rendimento (%)
C	NaOH (1 M), 100 °C, 90 min	-
D	NaOH (3 M), CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9:1) t.a., 4 h	-

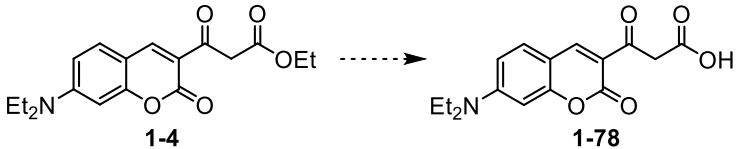
Uma metodologia alternativa foi utilizada, baseada no procedimento descrito por Theodorou e colaboradores.⁸⁸ Uma solução de **1-4** em NaOH (3 M) e CH₂Cl₂/MeOH (9:1) foi mantida sob agitação por 4 horas a temperatura ambiente (**Método D**). A mistura reacional foi concentrada sob vácuo e ao resíduo obtido foi adicionada água. A solução aquosa foi acidificada a pH 2–3 com solução de NaHSO₄ (2M) e foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). O resíduo bruto da reação foi avaliado por CCD, observando ausência de consumo do material de partida.

Após tentativas ineficazes de hidrolisar o éster **1-4** em meio básico, testou-se metodologias de hidrólise ácida, utilizando ácido clorídrico. Uma metodologia utilizando HCl (3 M) em EtOH foi realizada, baseada no procedimento descrito por Tzeng e colaboradores (**Método E, Tabela 7**).⁸⁹ A reação foi mantida sob agitação por 24 horas a 80 °C e após o tempo reacional, a solução foi concentrada sob vácuo. Adicionou-se H₂O (5 mL) ao resíduo obtido e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo bruto obtido foi analisado por CCD, observando-se o baixo consumo do material de partida.

⁸⁷ Mladen, T., Zrinka, I., Zeljko, K., Ljerka, P. *PLIVA, European Patent Office*, **1998**, EP0820998A2.

⁸⁸ Theodorou, V., Skobridis, K., Tzakos, A. G., Ragoussis, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8230.

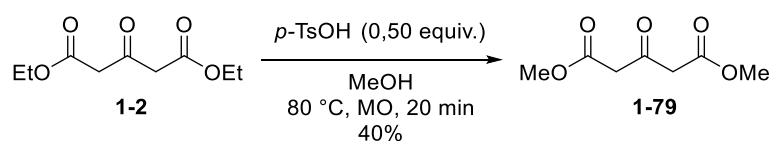
⁸⁹ Hsu, S. L., Chen, Y. L., Tzeng, C. C. *Heterocycles* **2004**, *63*, 529.

Tabela 7. Condições experimentais testadas para hidrólise ácida.


Método	Condição experimental	Rendimento (%)
E	HCl (3 M), EtOH, 80 °C, 24 h	-
F	HCl conc., CHCl ₃ , EtOH, (1:1:3) t.a., 20 h	-

Alternativamente, uma solução de **1-4** em uma mistura de HCl concentrado, EtOH e CHCl₃ (1:1:3) foi mantida sob agitação por 20 horas a temperatura ambiente, como descrito por Stepanova e colaboradores (**Método F**).⁹⁰ Após conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo e o resíduo bruto foi avaliado por CCD, observando a ausência de reação.

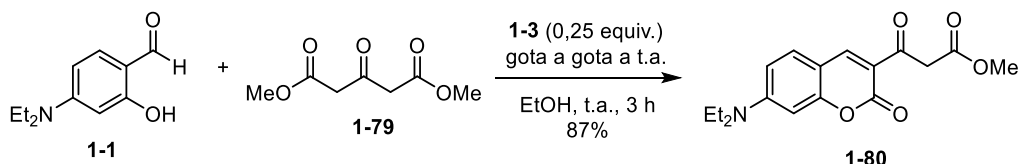
Diante dos resultados obtidos para a hidrólise do éster etílico **1-4**, avaliou-se a possibilidade da influência do volume estérico do grupo etila na reação, testando-se, então, a reação de hidrólise com o β -cetoéster metílico. Para a obtenção deste éster metílico, foi necessário, de antemão, obter o 3-oxopentanodioato de dimetila **1-79** a partir da transesterificação do carboxilato de dietila **1-2** (**Esquema 24**). A reação foi realizada em uma solução de metanol contendo o éster etílico **1-2** e 0,5 equivalente de ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH), sob agitação magnética e irradiação de micro-ondas a 80 °C por 20 min. O consumo do material de partida foi avaliado por CCD (20% de acetato de etila em hexano), observando-se o consumo de **1-2**, com R_f de 0,53, e a formação de um novo composto com R_f de 0,43. Após purificação por coluna cromatográfica isocrática a 20% de acetato de etila em hexano, foi possível isolar o composto formado.

**Esquema 24.** Síntese do 3-oxopentanodioato de dimetila.

O composto isolado foi analisado por RMN de ¹H e de ¹³C, e por ESI-MS, sendo confirmada a formação do produto **1-79**. Pelo espectro de RMN de ¹H foi observado o simpleto referente aos grupos metilas em 3,75 ppm, integrando para 6H, e o simpleto referente aos grupos metilenos entre carbonilas em 3,63 ppm, integrando para 4H. Por ESI-MS foi observado um pico em 197 m/z, indicando o complexo com sódio [M+Na]⁺. Desta forma, a obtenção do composto **1-79**, um óleo incolor, ocorreu com 40% de rendimento, sendo armazenado na geladeira.

⁹⁰ Stepanova, E. V., Belyanin, M. L., Filimonov, V. D. *Carbohydrate Research* **2014**, *388*, 105.

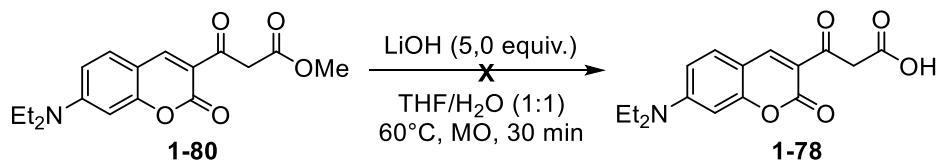
Após a obtenção do 3-oxopentanoato de dimetila **1-79**, a metodologia descrita por Kümmerle e colaboradores foi aplicada na síntese do 3-(7-(dietilamino)-2-oxocromen-3-il)-3-oxopropanoato de metila **1-8** (**Esquema 25**). O progresso da reação foi acompanhado por CCD, observando-se o consumo completo do salicilaldeído **1-1** com apenas 3 horas de reação. O precipitado amarelo formado foi filtrado e lavado com etanol gelado. Mediante purificação por recristalização em etanol, o composto **1-80** foi obtido como um sólido cristalino amarelo com 87% de rendimento.



Esquema 25. Síntese do 3-(7-(dietilamino)-2-oxo-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de metila.

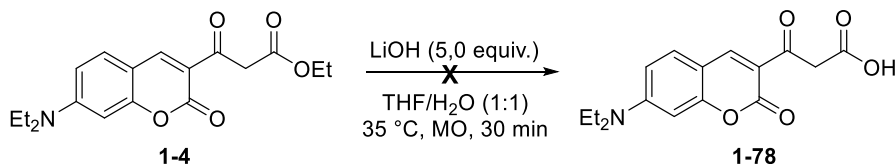
A formação do composto **1-80** foi confirmada por RMN de ^1H e de ^{13}C , destacando-se os sinais característicos no espectro de RMN de ^1H referentes ao H-4 do grupo cumarina, em 8,49 ppm, ao grupo metileno entre carbonilas, em 4,10 ppm, e à metila do grupo metóxi, em 3,74 ppm. Por ESI-MS, foi observado o pico correspondente ao complexo com sódio $[\text{M}+\text{Na}]^+$ igual a 340 m/z, e em menor intensidade o pico em 318 m/z referente ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Após a obtenção de **1-80**, o **Método B.2** de hidrólise foi aplicado, utilizando 5,0 equivalentes de LiOH, a 60 °C sob irradiação de micro-ondas por 30 min, sendo observado o baixo consumo de **1-80** por CCD (**Esquema 26**).



Esquema 26. Reação de hidrólise do éster metílico com hidróxido de lítio (**Método B.2**).

Considerando os resultados apresentados, observou-se que a metodologia que utilizava 5,0 equivalentes de LiOH, a temperatura ambiente por 24 horas (**Método B.3**) garantia um consumo mais relevante do éster etílico **1-4** em relação aos demais métodos. Com o intuito de diminuir o tempo reacional, e analisar o bruto da reação e entender melhor o resultado sem separação dos compostos obtidos, modificou-se tal metodologia, empregando-se a irradiação de micro-ondas a 35 °C para reduzir o tempo reacional para 30 min (**Método B.4**, **Esquema 27**).



Esquema 27. Reação de hidrólise do éster etílico com hidróxido de lítio (**Método B.4**).

Ao final da reação, não foi possível observar melhora significativa no consumo do material de partida por CCD. Desta vez, o resíduo bruto da reação foi analisado por RMN de ^1H (**Figura 23**), sendo observada a presença de dois compostos através dos sinais referentes ao grupo cumarina de ambos por maior nitidez dos sinais:

- o éster **1-4**, destacando-se seus sinais característicos o simpleto em 8,48 ppm, o duplete em 7,40 ppm, o duplo-duplete em 6,62 ppm e o duplete em 6,44 ppm; e,
- um produto majoritário, com sinais deslocados para campo baixo, um simpleto em 8,63 ppm, um duplete em 7,44 ppm, um duplo-duplete em 6,70 ppm e um duplete em 6,51 ppm;
- apenas um sinal relativo ao grupo metileno entre carbonilas foi observado em 4,07 ppm, atribuído ao éster **1-4**, indicando a ausência de tal grupo no produto formado.

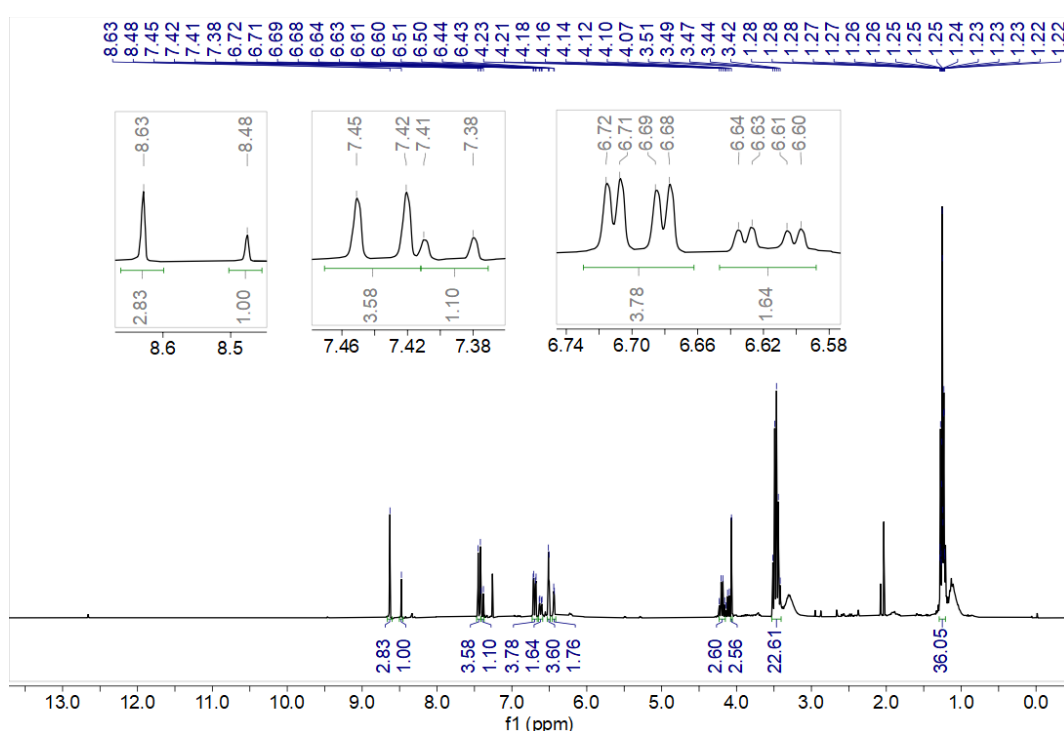


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de hidrólise com hidróxido de lítio (**Método B.4**).

Visando a obtenção de uma maior quantidade de massa do produto formado nas reações de hidrólise, com hidróxido de lítio, para possibilitar sua análise por RMN de ^{13}C e avaliação do comportamento dos sinais relativos às carbonilas, empregou-se o **Método B.3** de hidrólise de **1-4** em maior escala (5,0 equiv. LiOH, temperatura ambiente a 24 horas). O resíduo bruto foi submetido a purificação por coluna cromatográfica, com gradiente de 0 \rightarrow 2% metanol em diclorometano, obtendo-se um sólido alaranjado em quantidade razoável para realizar uma análise por RMN de ^{13}C .

Pelo espectro de RMN de ^1H , observou-se os sinais característicos do grupo cumarina, com ausência dos sinais referentes à porção β -cetoácido, ausentes também no espectro de RMN de ^{13}C , obtido pela primeira vez. Além disso, pelo espectro de RMN de ^{13}C , destaca-se a ausência

do sinal da cetona parental em 190,3 ppm, indicando que uma reação lateral ocorreu na condição de hidrólise testada (**Figura 24**).

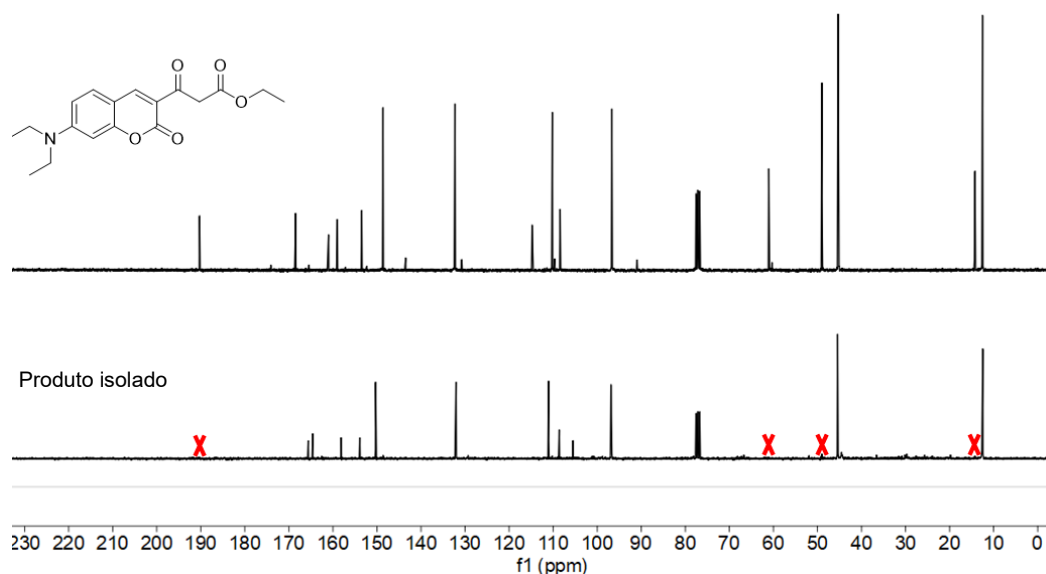
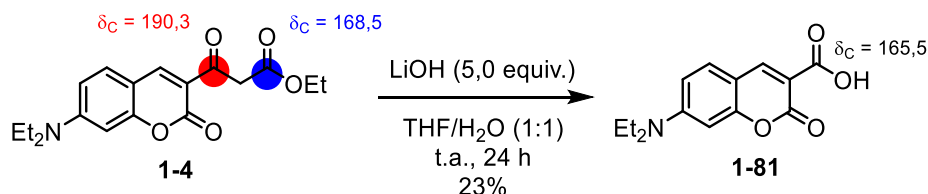


Figura 24. Espectros de RMN de ^{13}C do derivado de éster etílico **1-4** (acima) e do produto isolado após reação de hidrólise (abaixo).

Diante dos sinais ausentes nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , como presença de sinal referente à ácido carboxílico e ausência da porção β -cetoéster, e da coloração alaranjada do produto obtido, foi cogitada a formação do derivado de cumarina ácido **1-81** (**Esquema 28**), um composto conhecido em nosso grupo de pesquisa. Uma análise preliminar em CCD foi realizada comparando o produto isolado com uma amostra de **1-81**, a 2% de metanol em diclorometano, sendo observado o R_f de 0,58 para ambos os analitos. Ao propor a formação de **1-81**, análises de ESI-MS obtidas anteriormente foram verificadas em busca de uma evidência mais precisa para tal proposta, sendo observados picos referentes ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ de 262 m/z e ao complexo com sódio $[\text{M}+\text{Na}]^+$ de 284 m/z, além da fragmentação com perda de água $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ de 244 m/z (**Figura 25**). Pelas análises de RMN de ^1H e de ^{13}C , ESI-MS e comparação com referência por CCD, foi possível determinar que as metodologias de hidrólise alcalina, com hidróxido de lítio, testadas geraram o composto ácido 7-(dietilamino)-2-oxocromeno-3-carboxílico **1-81** ao invés do ácido desejado **1-78** (**Esquema 28**).



Esquema 28. Formação do derivado ácido **1-81** sob condições experimentais de hidrólise com hidróxido de lítio (**Método B.3**).

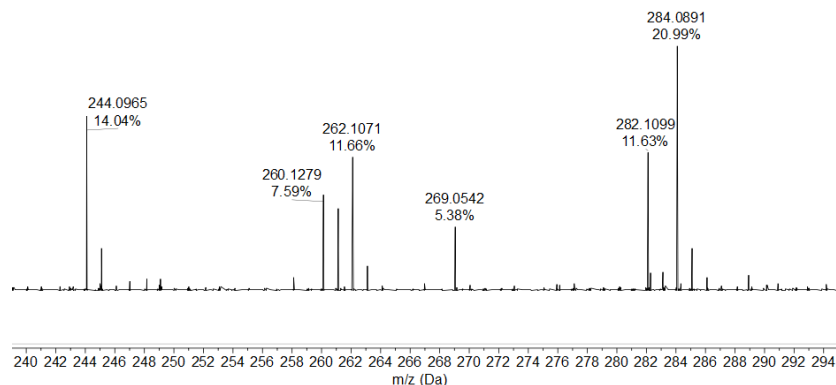
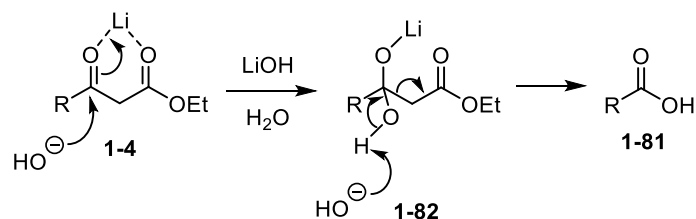


Figura 25. Espectro de massas do ácido 7-(dietilamino)-2-oxo-cromeno-3-carboxílico.

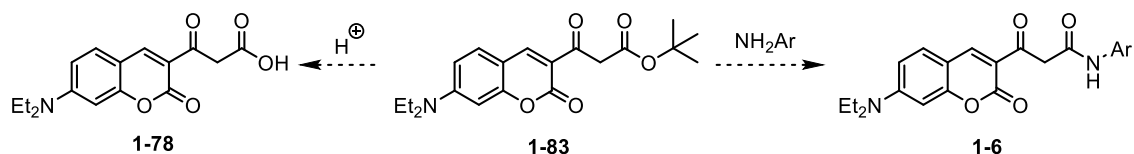
A proposta de formação do composto **1-81**, nas condições alcalinas de hidrólise aplicadas ao β -cetoéster **1-4**, foi baseada na reação de retro-Claisen, que se torna viável devido ao excesso de base no meio reacional, causando um ataque nucleofílico no sítio mais reativo, a cetona, seguido de uma clivagem da ligação C–C do cetoéster em **1-82** e formação do ácido carboxílico **1-81**. (**Esquema 29**).



Esquema 29. Proposta mecanística para a reação de retro-Claisen do β -cetoéster.⁹¹

3.1.2. Síntese dos derivados de cumarina β -cetoanilida

Diante das dificuldades apresentadas em obter o derivado de cumarina β -cetoácido **1-4** por diferentes metodologias de hidrólise dos ésteres etílico **1-4** e metílico **1-80**, propôs-se uma nova rota baseada na hidrólise em meio ácido de éster *tert*-butílico **1-83**, que poderia garantir a formação do ácido **1-78** sem decomposição da cumarina, além de viabilizar uma amidação direta em temperaturas inferiores à necessária com o éster etílico (**Esquema 30**).

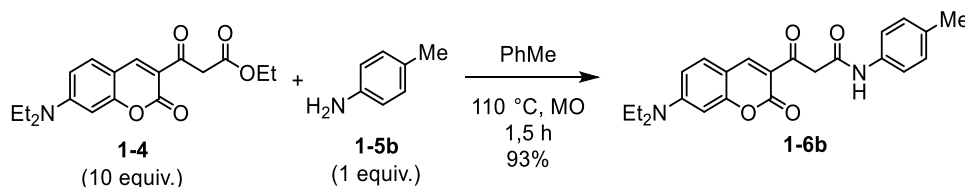


Esquema 30. Propostas sintéticas a partir do éster *tert*-butílico.

⁹¹ Proposta do autor

Contudo, antes do prosseguimento de tal proposta, durante o exame de qualificação, o Professor Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto sugeriu uma metodologia de amidação estabelecida pelo Dr. Roberto Yoshio de Souza Filho em sua tese de doutorado,⁹² a qual contempla a utilização de excesso do éster (10,0 equivalentes), tolueno como solvente e temperatura reacional de 110 °C sob irradiação de micro-ondas. Além disso, no referido momento, um novo reator de micro-ondas (Biotage® Initiator+) foi adquirido para o laboratório, o qual foi utilizado nas reações apresentadas a seguir.

Foi delineado como modelo a reação entre o éster **1-4** e a *p*-toluidina **1-5b**. Seguindo o procedimento detalhado, uma solução com 10,0 equivalentes do éster **1-4** e 1,0 equivalente da *p*-toluidina **1-5b**, em tolueno, foi mantida sob agitação por 1,5 hora, a 110 °C sob irradiação de micro-ondas (**Esquema 31**). Uma avaliação por CCD (1% metanol em diclorometano) indicou a formação de um produto com maior retenção ($R_f = 0,32$) que o material de partida **1-4** ($R_f = 0,58$). Após o resfriamento da solução, um precipitado amarelo foi formado, sendo na sequência filtrado e lavado com etanol gelado. O conteúdo do sólido isolado e da solução filtrada foram analisados por CCD, sendo observado que o sólido consistia em uma mistura do produto formado e do éster **1-4** residual, enquanto que o filtrado continha apenas o éster **1-4**. O sólido isolado foi submetido a purificação por coluna cromatográfica, com gradiente de 0 → 2% de metanol em diclorometano, sendo possível recuperar o éster **1-4** e isolar o produto formado de forma eficiente. Pelas análises de RMN de ¹H e de ¹³C e de ESI-MS, foi possível confirmar a formação da 3-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxo-N-(*p*-tolil)propanamida **1-6b**, obtida como um sólido amarelo em 93% de rendimento.



Esquema 31. Síntese do derivado de β -cetoanilida **1-6b**.

Por ESI-MS foi observado o pico referente ao íon molecular $[M+H]^+$ de 393 m/z, enquanto que pelo espectro de RMN de ¹H, foi observado um equilíbrio tautomérico da β -cetoanilida **1-6b**, em solução de DMSO-*d*₆, constatado pelos sinais duplicados para cada porção em comum da forma cetônica e enólica, com integração equivalente (**Figura 26**). Foi possível observar os sinais exclusivos de cada espécie: o simpleto em 4,02 ppm, referente ao grupo metileno entre carbonilas de **1-6b-ceto**, e o simpleto em 6,67 ppm, referente ao grupo metino do enol, além do simpleto em 14,65 ppm característico de hidrogênio de grupo hidroxila participando de uma ligação de hidrogênio de **1-6b-enol**.

⁹² Souza Filho, R. Y. *Reações multicomponentes em foco: investigações sobre o mecanismo reacional da reação Pétasis Borono-Mannich e a Ação citotóxica de diidropirimidinonas fluorescentes*. 2017. Tese de doutorado – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

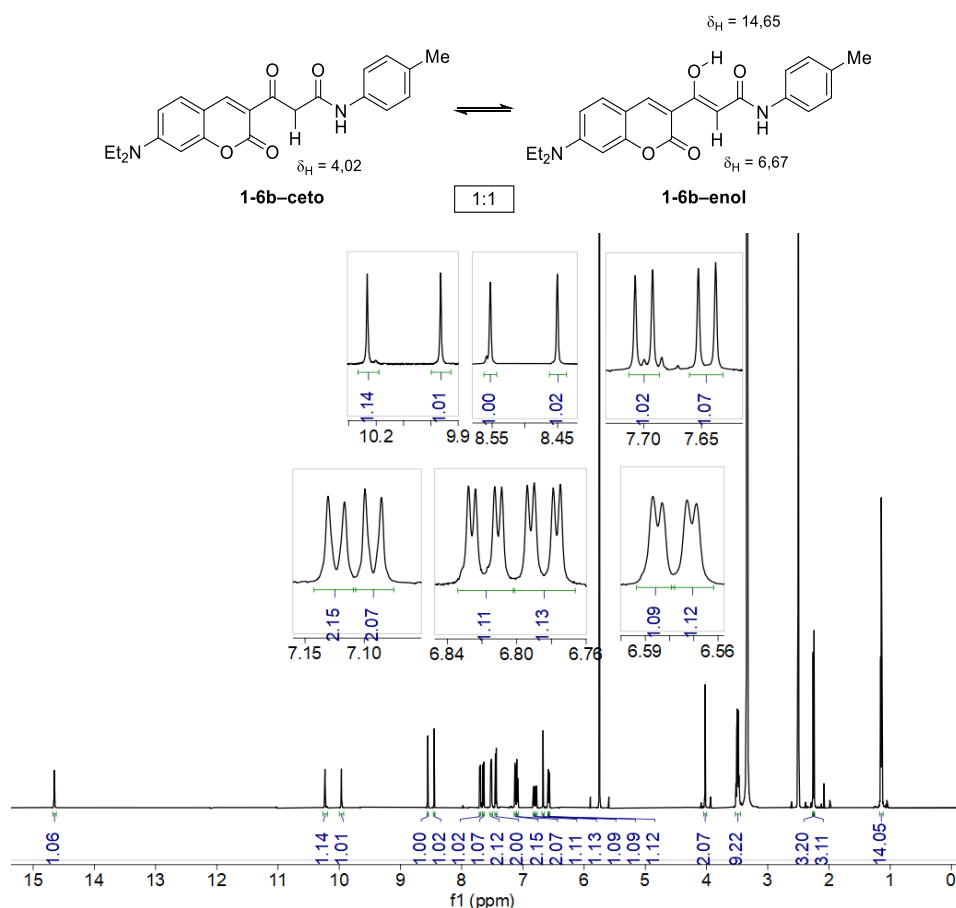


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto **1-6b** em $\text{DMSO-}d_6$, com expansões de sinais.

Para verificar a influência da quantidade excedente do éster **1-4** na reação de amidização, foram realizadas reações com 5,0 e 2,0 equivalentes (Entradas 2 e 3, **Tabela 8**), sendo observado a diminuição do rendimento na formação de **1-6b** conforme a diminuição do excesso de β -cetoéster **1-4**: 77% com 5,0 equivalente e 48% com 2,0 equivalentes. No caso da reação utilizando 2,0 equivalentes, foi notado que o sólido formado, após o resfriamento da solução reacional e seguinte filtração, continha apenas a β -cetoanilida **1-6b**, podendo ser utilizada sem necessidade de purificação, uma característica conveniente para obtenção de β -cetoanilidas de forma simples, além de garantir a obtenção de compostos de difícil purificação que serão apresentadas no prosseguimento desta seção.

Tabela 8. Otimização da quantidade de equivalentes de **1-4** e do tempo reacional.

Entrada	1-4 (equiv.)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	10,0	1,5	93 ^a

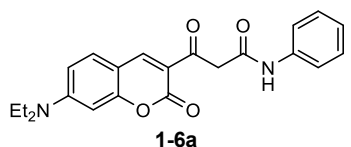
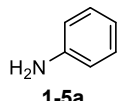
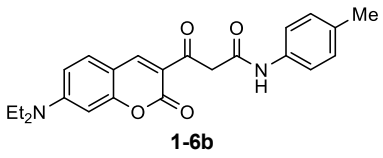
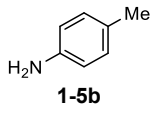
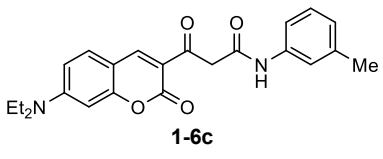
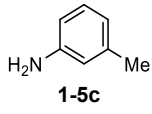
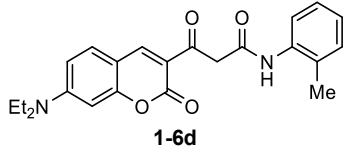
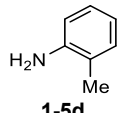
2	5,0	1,5	77 ^a
3	2,0	1,5	48 ^b
4	10,0	1,0	61 ^a

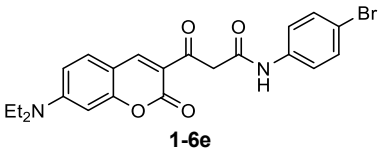
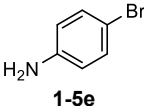
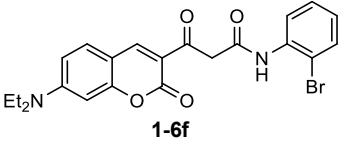
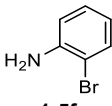
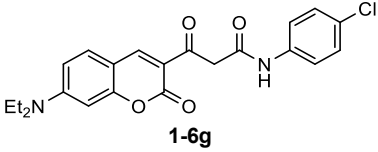
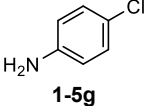
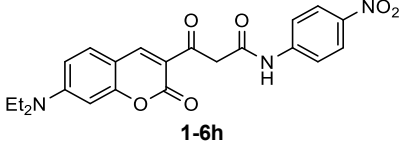
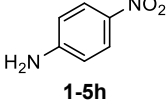
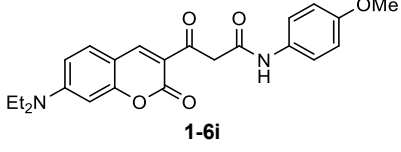
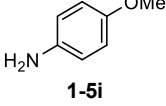
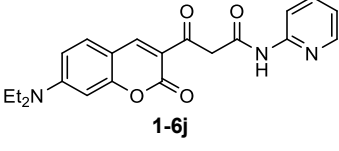
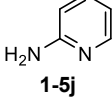
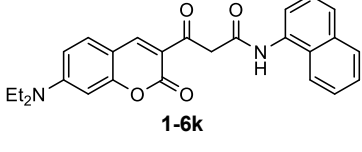
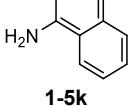
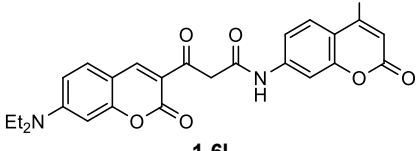
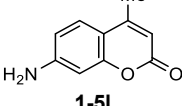
^a após purificação por coluna cromatográfica; ^b sem purificação

Além da quantidade do éster em excesso, o tempo reacional também foi verificado para o estabelecimento da condição reacional ótima de reação. Utilizando 10,0 equivalentes do éster **1-4**, manteve-se a reação sob agitação por 1 hora, a 110 °C sob irradiação de micro-ondas (Entrada 4), sendo observado uma relevante diminuição do rendimento de 93% para 61%.

Desta forma, a metodologia testada inicialmente se mostrou a mais eficaz na obtenção dos derivados de β -cetoanilidas **1-6**, utilizando uma solução em tolueno, com 10,0 equivalentes do éster **1-4** e 1,0 equivalente de amina aromática, mantendo-a sob agitação por 1,5 hora a 110 °C sob irradiação de micro-ondas. Variações na quantidade de equivalentes do éster **1-4** foram necessárias para alguns compostos para viabilizar a obtenção do produto **1-6** de forma pura, devido a dificuldades na purificação. O escopo da reação foi explorado utilizando anilinas com diferentes perfis eletrônicos e padrões de substituição, inerentes aos seus grupos substituintes: anilina **1-5a**, toluidinas **1-5b–d**, bromoanilinas **1-5e–f**, 4-cloroanilina **1-5g**, 4-nitroanilina **1-5h** e a *p*-anisidina **1-5i**. Além disso, utilizou-se outras aminas aromáticas, como a 2-aminopiridina **1-5j**, o 1-aminonaftaleno **1-5k** e a 7-amino-4-metilcumarina **1-5l** (Tabela 9).

Tabela 9. Síntese de derivados de β -cetoanilida **1-6** por amidação direta.

Produto	Amina	Método	Rendimento (%) ^{a,b,c}
 1-6a	 1-5a	A	90
		B	73
 1-6b	 1-5b	A	93
		B	49
 1-6c	 1-5c	A	21
		B	75
 1-6d	 1-5d	A	99
		B	49

		A	80
		B	71
		A	20 ^d
		B	36 ^d
		C	13
		A	50
		B	50
		B	43
		A	68
		B	82
		A	51
		B	30
		A	77
		B	49
		A	49

^{a,c} rendimento do produto obtido pelo método A e C após purificação por coluna cromatográfica; ^b rendimento do produto obtido pelo método B sem purificação; ^d rendimento estipulado por RMN de ¹H.

De maneira geral, a utilização de 10,0 equivalentes do éster **1-4** (**Método A**) apresentou melhores resultados para a obtenção dos derivados de β -cetoanilida **1-6**, evidenciado pelos rendimentos obtidos de bons a ótimos (44 – 99%), com ressalva para o produto **1-6c**, proveniente da amidação com *m*-toluidina **1-5c**, que apresentou um baixo rendimento de 21%. Para este produto, ao utilizar 10,0 equivalentes do éster **1-4**, a precipitação do sólido amarelo com o resfriamento da solução reacional demorou a ocorrer, precipitando grande parte do excesso do éster junto com o produto **1-6c**, dificultando o processo de purificação por coluna cromatográfica. Por consequência, a utilização de 2,0 equivalentes de **1-4** (**Método B**) para obter **1-6c** se mostrou mais vantajosa por garantir a obtenção do produto puro, por simples filtração a vácuo, com 75%

de rendimento. A obtenção do produto **1-6i**, contendo o grupo metóxi, também apresentou uma melhora no rendimento da reação ao utilizar uma menor quantidade de **1-4**, passando de 68% (**Método A**) para 82% (**Método B**).

Os produtos contendo os grupos brometo e cloreto na posição *para* do anel aromático, **1-6e** e **1-6g**, foram obtidos sem grandes diferenças de eficiência da reação em ambos os métodos testados. Com o grupo brometo na posição *orto*, o produto **1-6f** apresentou um coeficiente de retenção muito similar ao do material de partida **1-4**, o que dificultou sua obtenção de forma pura por coluna cromatográfica. Pelos **métodos A e B**, os resíduos brutos da reação foram submetidos à purificação por coluna cromatográfica, sendo observado coeluição entre os compostos presentes em ambos os casos, mesmo com eluição isocrática com diclorometano, podendo-se apenas estipular rendimentos de 20 e 36%, respectivamente, através dos espectros de RMN de ¹H obtidos da mistura isolada. Com o intuito de diminuir a quantidade excedente de éster **1-4** no resíduo bruto e facilitar a purificação, foi realizada a reação com 1,0 equivalente de **1-4** (**Método C**), sendo possível obter o produto **1-6f** puro com 13% de rendimento.

O produto **1-6h**, contendo o grupo nitro, apresentou baixíssima solubilidade em diferentes solventes testados, inviabilizando a sua purificação por coluna cromatográfica ou mesmo por recristalização. Consequentemente, o **método B** foi utilizado pois viabiliza a obtenção do produto **1-6h** de forma pura após simples filtração da suspensão formada após resfriamento da solução reacional. A obtenção do produto **1-6i** só foi possível pelo **método A** devido à escassez da 7-amino-4-metilcumarina **1-5i**, no laboratório, para testar a reação pelo **método B**.

Como será mostrado na sequência, na **seção 3.2** (Avaliação das propriedades fotofísicas dos derivados de cumarina), o nitro derivado **1-6h** apresentou baixa fluorescência nos meios testados, porém, foi considerado como um potencial agente de bioimageamento *in vivo* de células cancerígenas hipóxicas. Nessas células, tem-se um ambiente redutivo e deficiente em oxigênio, condição que desencadeia mecanismos patológicos que promovem a maior sobrevivência das células cancerígenas, como, por exemplo, a superexpressão de enzimas redutoras, dentre elas, as nitroredutases sensíveis ao oxigênio (NTRs), capazes de reduzir um grupo nitro em meio biológico.⁹³ Dessa forma, uma abordagem para imageamento de tecidos hipóxicos é a utilização de um composto nitroaromático, de baixa fluorescência, que pela ação das NTRs seria reduzido ao seu derivado amino fluorescente, tornando **1-6h** um potencial marcador nas condições redutoras das células hipóxicas.⁹⁴ Baseado nessa expectativa, foram realizadas reações de redução com o intuito de obter o derivado amino **1-6m**, para verificar suas propriedades fotofísicas em solvente para melhor entendimento do comportamento de **1-6h** no meio celular após sua possível redução *in vivo*.

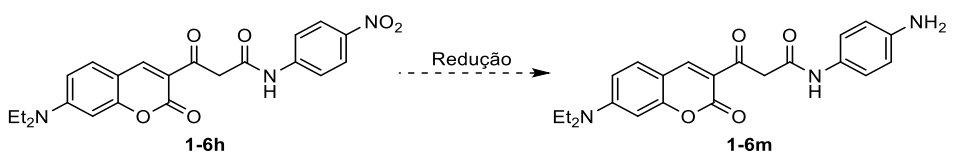
Inicialmente, testou-se uma condição hidrogenação catalisada por paládio, utilizando-se balões de H₂ e catalisador de paládio (10% seco) suportado em carbono (5 mol%), em MeOH, mantendo sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas (Entrada 1, **Tabela 10**). Após o

⁹³ Li, Y.; Zhao, L.; Li, X. -F. *Technol. Cancer Res. Treat.* **2021**, *20*, 1

⁹⁴ Elmes, R. B. P. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 8935.

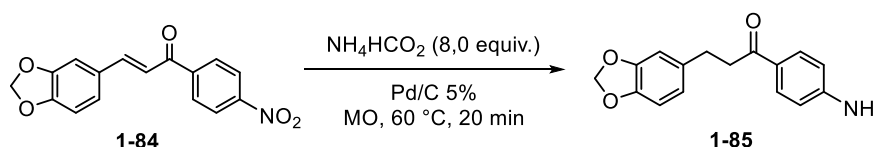
tempo reacional, a suspensão foi filtrada sobre Celite® e concentrada a vácuo. Por análise de CCD, observou-se o consumo do material de partida e a presença de apenas um composto localizado na linha de base (1% metanol em diclorometano). O resíduo bruto foi analisado por RMN de ^1H e ESI-MS, não sendo observado sinais característicos da cumarina, assim como o sinal do metileno da porção β -cetoanilida, além de não ser observado pico com razão m/z do composto desejado **1-6m**.

Tabela 10. Condições experimentais de reação de redução testadas para **1-6h**.



Entrada	Condição	Rendimento (%)
1	H ₂ (balão), Pd/C 10% (5 mol%) MeOH, t.a., 24 h	-
2	HCO ₂ NH ₄ , Pd/C 5% 65 °C, MO, 30 min	-
3	SnCl ₂ .2H ₂ O, HCl conc. 100 °C, 24 h	-

Em seguida, foi testada uma reação de hidrogenação catalítica por transferência de hidrogênio utilizando formiato de amônio como fonte de H₂, assistida por micro-ondas, que estava sendo desenvolvida em nosso grupo de pesquisa com chalconas (cujos aspectos metodológicos serão discutidos **Capítulo 2**), uma classe de compostos que apresentam grande versatilidade de ações biológicas, bem como, de propriedades fluorescentes. Por essa metodologia, foi constatado a redução de grupo nitro e do alceno do sistema α,β -insaturado da chalcona **1-84**, mantendo-se a cetona, o que foi visto como uma possibilidade para redução do grupo nitro da β -cetoanilida **1-6h** (**Esquema 32**).



Esquema 32. Redução do grupo nitro e alceno em chalcona por hidrogenação catalítica por transferência de hidrogênio.

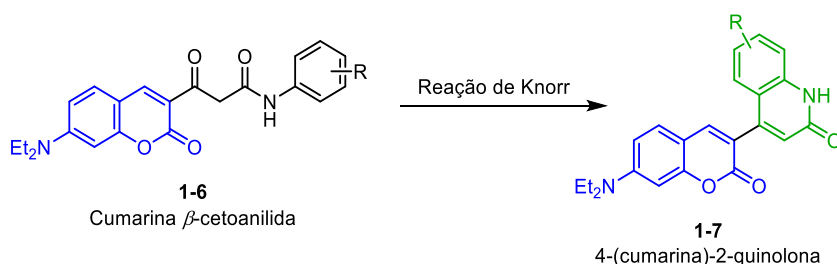
A reação foi realizada em frasco de micro-ondas selado com o nitro composto **1-6h** (1,0 equiv.), excesso do formiato de amônio (8,0 equiv.) e 5 mol% de Pd/C 5% em metanol, mantendo

a suspensão reacional sob agitação magnética e irradiação de micro-ondas a 60 °C por 20 min.⁹⁵ Após esse tempo, a suspensão foi analisada por CCD, observando-se material de partida não consumido e um composto de maior polaridade na linha de base. Em uma nova replicata, o tempo reacional foi aumentado para 50 min, podendo observar consumo do material de partida por CCD e prosseguindo com a finalização da reação por filtração da suspensão sobre Celite® e concentração a vácuo da solução. O resíduo bruto obtido foi analisado por RMN de ¹H, não sendo observado os sinais referentes à cumarina no espectro obtido, e por ESI-MS, em que o pico com razão m/z do produto desejado também não foi observado.

Em uma condição alternativa, foi utilizado SnCl₂ em ácido clorídrico concentrado, mantendo a suspensão sob agitação, a 100 °C, por 24 horas.⁹⁶ Ao final do tempo reacional, a suspensão foi vertida sobre água, e o pH foi elevado a 10 com solução de NaOH 0,1 M, extraíndo a solução resultante com CH₂Cl₂. Por CCD, observou-se a presença de composto de coloração marrom escura, distinta dos demais derivados de cumarina deste trabalho. Devido à pouca massa do resíduo bruto, o mesmo foi analisado apenas por ESI-MS, não sendo observado pico atribuído a **1-6m**. Além das dificuldades em reduzir o grupo nitro, a baixa fluorescência do composto metóxi **1-6i** indicou que a presença de um grupo doador de elétrons não garante a fluorescência de uma β-cetoanilida, por conseguinte, o estudo de redução do grupo nitro foi suspenso.

Todos os derivados de β-cetoanilida **1-6a–l** foram obtidos como sólidos de coloração intensa, em tons variados de amarelo. Cada produto foi confirmado por análises de RMN de ¹H e de ¹³C, e ESI-MS, confirmando o êxito da metodologia de amidação com diferentes substratos. Em todos os espectros de RMN de foi observado a presença de sinais duplicados, sendo possível determinar a proporção de cada forma tautomérica pelos sinais do espectro de RMN de ¹H, observando uma tendência de razão 1:1, com o maior desvio desta razão observado para **1-6j-ceto/10j-enol**, que apresentou uma razão 1:0,4.

Após obtidos os derivados de β-cetoanilida **1-6a–l**, foi possível prosseguir com a rota sintética para obtenção dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7**, procedendo com a reação de Knorr em meio ácido (**Esquema 33**).



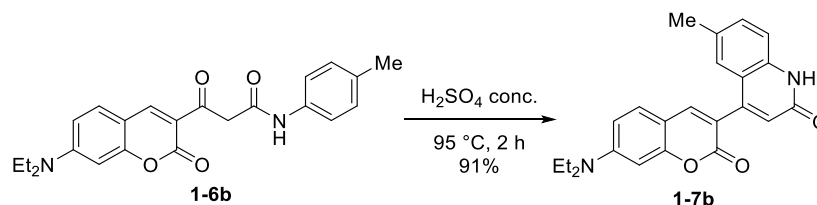
Esquema 33. Modelo geral de síntese da 4-(cumarina)-2-quinolona via reação de Knorr.

⁹⁵ Silva, W. A.; Takada, S. C. S.; Nogueira, F. M.; Almeida, L. A. R. *Organics* **2025**, *6*, 40.

⁹⁶ Boeira, E. O.; Plá, C. B.; Rodembusch, F. S.; Moro, A. V. *ChemCatChem* **2023**, *15*, e202201355.

3.1.3. Síntese dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona

A metodologia escolhida para iniciar o teste de ciclização dos derivados de cumarina β -cetoanilida e formação do núcleo de 2-quinolona do híbrido de interesse 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7** foi a descrita por Janin e colaboradores,⁷⁸ que utiliza H₂SO₄ concentrado como catalisador ácido. Assim, tomando a β -cetoanilida **1-6b** como substrato para a reação modelo, manteve-se a mistura reacional em H₂SO₄ concentrado sob agitação por 2 horas a 95 °C, sob aquecimento convencional (**Esquema 34**).



Esquema 34. Síntese da 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7b** pela reação de Knorr.

Após o tempo reacional, a solução foi resfriada e vertida sobre uma mistura de água e gelo. A solução aquosa resultante foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL) e a combinação das fases orgânicas foi concentrada sob vácuo, obtendo-se um sólido bruto de cor amarela clara. O resíduo bruto da reação foi avaliado por CCD, observando a formação de um produto cuja retenção na sílica gel se mostrou maior que a do material de partida, com R_f de 0,46 (em 1% de metanol em acetato de etila), enquanto que o R_f de **1-6b** foi de 0,79. O produto formado foi isolado com sucesso por purificação em coluna cromatográfica, com gradiente de 70% de acetato de etila em hexano até 2% de metanol em acetato de etila, e analisado por RMN de ¹H e de ¹³C e ESI-MS.

Pelo espectro de RMN de ¹H, foram observados os sinais referentes ao produto de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7b**, destacando-se os simpletos em 7,97 ppm, atribuído ao H-4' da cumarina, e em 6,48 ppm, atribuído ao H-3, e em 11,78 ppm, atribuído ao NH da 2-quinolona (**Figura 27**). Os demais sinais do espectro de RMN de ¹H e todos os sinais do espectro de RMN de ¹³C se apresentaram de acordo com o esperado para o composto desejado. Por ESI-MS, foi confirmada a formação de **1-7b** ao ser observado o pico referente ao íon molecular [M+H]⁺ de 375 m/z. Confirmada a formação de **1-7b**, determinou-se o rendimento da metodologia em 91%.

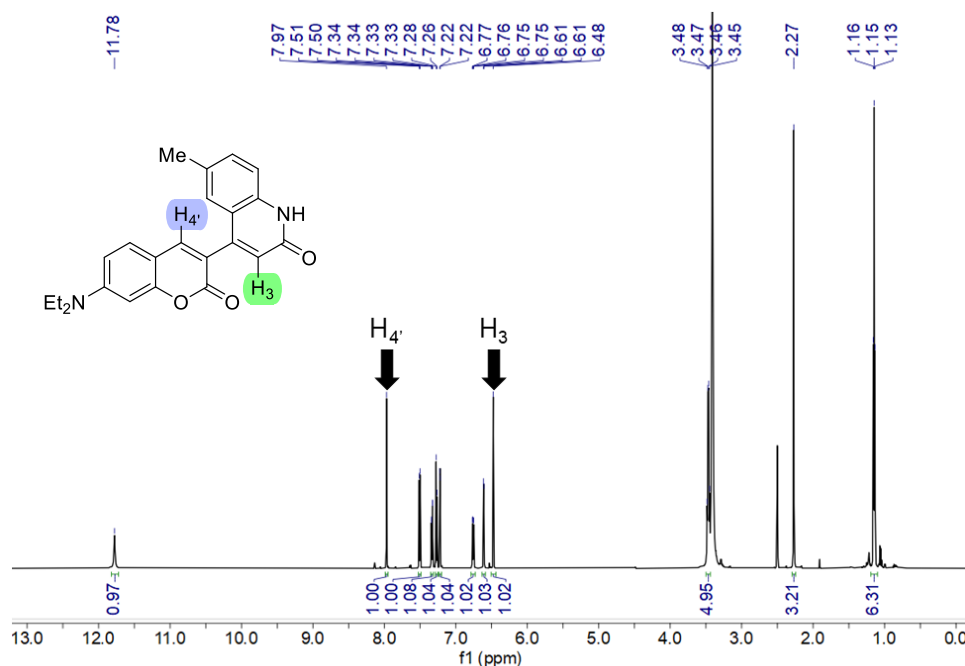
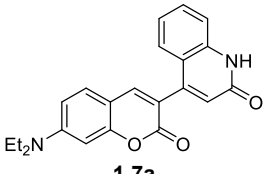
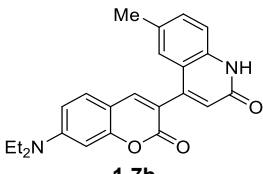
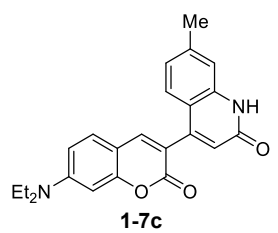
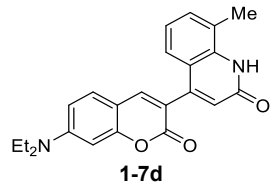
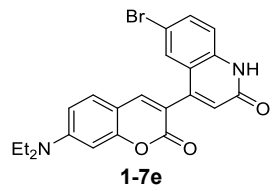
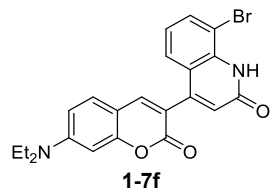
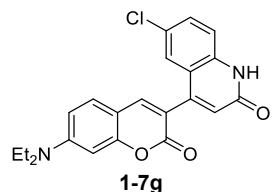
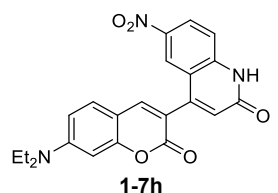
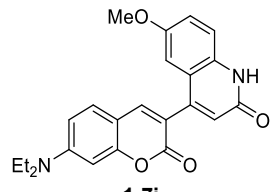
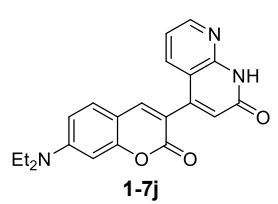


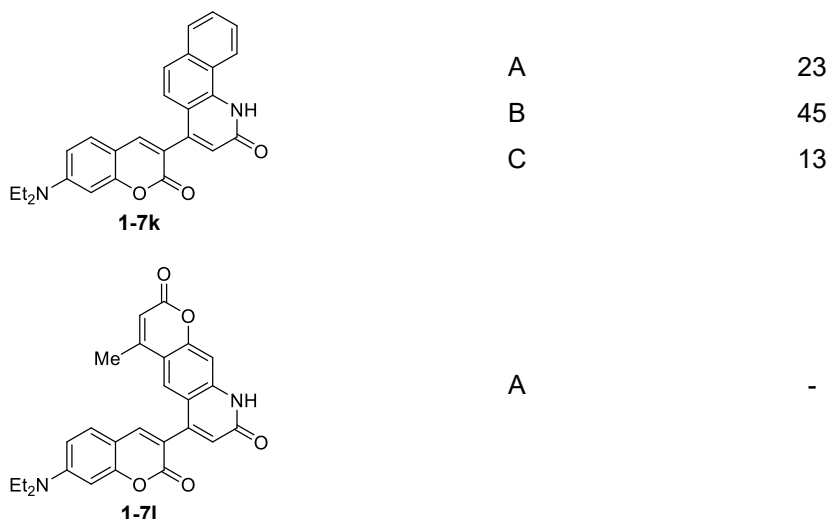
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H da 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7b**, em $\text{DMSO}-d_6$.

Diante do sucesso da metodologia testada para reação de Knorr, a mesma foi aplicada para os demais derivados de β -cetoanilida, tendo a condição de agitação por 2 horas em refluxo de $95\text{ }^\circ\text{C}$ determinada como **Método A** (Tabela 11). Alterações na condição de aquecimento, temperatura e tempo foram realizadas para otimizar a obtenção de alguns produtos, como será explicitado na sequência, tratando-se por **Método B** a reação realizada a temperatura ambiente por 2 horas, e por **Método C** a reação assistida por micro-ondas com aquecimento a $95\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min.

Tabela 11. Síntese dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona pela reação de Knorr.

Produto	Método	Rendimento (%)*
 1-7a	A	39
	B	37
	C	48
 1-7b	A	91
	B	95
	C	93

 <p>1-7c</p>	<p>A B</p>	<p>76 93</p>
 <p>1-7d</p>	<p>A B C</p>	<p>62 76 61</p>
 <p>1-7e</p>	<p>A C</p>	<p>50 42</p>
 <p>1-7f</p>	<p>A C</p>	<p>5 8</p>
 <p>1-7g</p>	<p>A</p>	<p>54</p>
 <p>1-7h</p>	<p>A B</p>	<p>- -</p>
 <p>1-7i</p>	<p>A B</p>	<p>- -</p>
 <p>1-7j</p>	<p>A B C</p>	<p>20 19 7</p>



Método A: H₂SO₄ conc., 95 °C, 2 h; **Método B:** H₂SO₄ conc., t.a., 2 h; **Método C:** H₂SO₄ conc., 95 °C, MO, 30 min.

* rendimento obtido após purificação por coluna cromatográfica.

As condições experimentais do **método A** se mostraram eficazes para a obtenção do núcleo de 2-quinolona para a maioria dos substratos, com exceção de **1-7h**, **1-7i** e **1-7l**, obtendo os derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7a-g** e **1-7j-k** com ampla variação de rendimentos.

A regioselectividade do produto **1-7c** foi estipulada com o grupo metila na posição C-7 (isômero I, **Figura 28**), o qual foi, inicialmente, estimado pelo espectro de RMN de ¹H, que apresentou um simpleto em 7,15 ppm (atribuído a H-8), um duplete em 7,32 ppm (H-5) e um duplo-duplete em 6,69 ppm (H-6), em que na hipótese de formação do isômero II, esperar-se-ia um tripleto referente ao H-7 como determinante. O isômero I de **1-7c** foi confirmado por análises de RMN de bidimensional, destacando-se as interações entre os hidrogênios do grupo metila em 2,37 ppm, na posição C-7, com H-6 e H-8, observadas pelo espectro de NOESY.

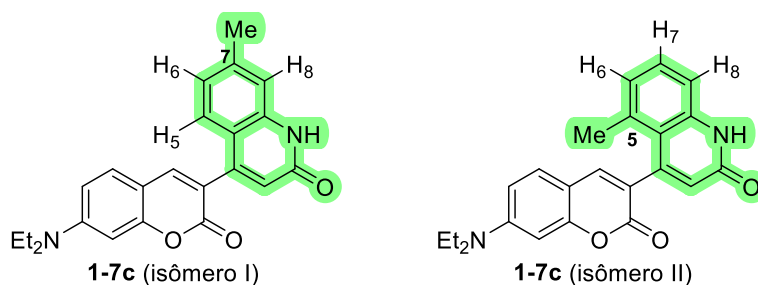


Figura 28. Possíveis regioisômeros do composto **1-7c**.

A metodologia de ciclização não se mostrou eficaz para os substratos que continham ou um grupo retirador, o grupo nitro em **1-6h**, ou um grupo doador por efeito mesomérico e retirador por efeito indutivo, o grupo metóxi em **1-6i**. Além disso, a ciclização com um substrato mais complexo, contendo a 4-metilcumarina-7-carboxiamida **1-6l**, também não foi observada.

Ao realizar a reação de Knorr com **1-6i**, o bruto da reação foi avaliado por CCD (1% de metanol em acetato de etila), tendo-se uma interpretação inicial de que o material de partida não havia sido consumido, porém a aparência do resíduo bruto se destoava do material de partida.

Pelo espectro de RMN de ^1H desse bruto foi observada a ausência de sinais característicos do material de partida **1-6i**, como os sinais atribuídos ao grupo fenila e ao grupo metileno da porção cetoanilídica, além dos sinais atribuídos à forma enólica. Um sinal referente ao grupo metila, apresentou-se deslocado (2,68 ppm) em relação ao grupo metóxi de **1-6i** (3,73 ppm), o que indicou a presença de uma metila em ambiente químico diferente. Com o auxílio de análise de RMN de ^{13}C , foi possível observar uma alteração do deslocamento da carbonila do grupo cetona de 191,0 ppm (**1-6i**) para 195,9 ppm do composto formado, além da ausência do seu correspondente enólico em 163,3 ppm, assim como dos sinais referentes à carbonila do grupo amida em 165,4 ppm da forma cetônica de **1-6i** e em 170,6 ppm da forma enólica (**Figura 29**).

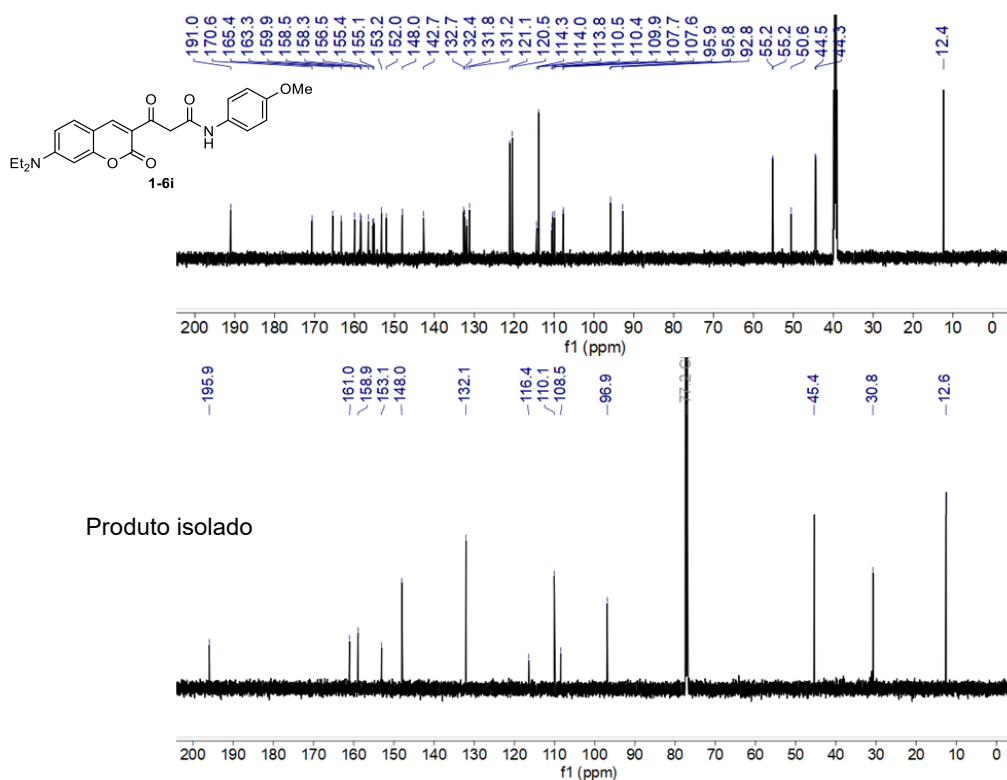
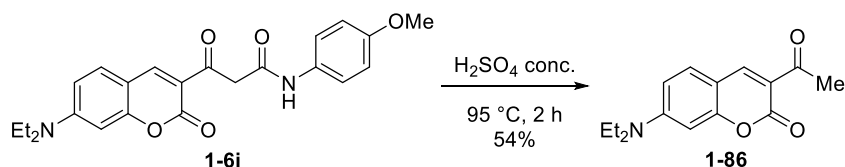


Figura 29. Espectro de ^{13}C do composto formado nas condições experimentais da reação de Knorr para **1-6i**.

Diante dos dados espectroscópicos e das possibilidades de reação que uma β -cetoanilida poderia sofrer em meio ácido, sob aquecimento, foi pressuposto que uma reação lateral de hidrólise da amida poderia ocorrer, com subsequente decarboxilação do β -cetoácido resultante, formando o derivado de 3-acetilcumarina **1-86** (**Esquema 35**). Além dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C , a formação do composto **1-86** foi confirmada por ESI-MS, que apresentou o pico referente ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ de 260 m/z e ao complexo com sódio $[\text{M}+\text{Na}]^+$ de 282 m/z.



Esquema 35. Formação da 3-acetilcumarina **1-86** nas condições experimentais da reação de Knorr de **1-6i**.

Como a retenção do composto **1-86** foi similar à da cetoanilida **1-6i** ($R_f = 0,78$) em 1% metanol em acetato de etila, trocou-se o sistema de solventes utilizado para avaliar o progresso da reação por CCD para evitar interpretações equivocadas sobre o consumo do substrato β -cetoanilida. Utilizando 1% metanol em diclorometano como eluente foi observada uma alteração nas retenções de cada composto, em que a acetilcumarina **1-86** apresentou um R_f de 0,41 e o substrato **1-6i** um R_f de 0,23.

Com o novo sistema de solventes (1% de metanol em diclorometano), as demais reações de ciclização foram reavaliadas por CCD, foi constatado que os substratos halogenados **1-6e–g** apresentaram consumo incompleto da β -cetoanilida, enquanto que os demais substratos apresentaram a reação lateral de degradação do substrato levando à formação do composto **1-86** como subproduto de maneira discreta. Os substratos contendo os grupos nitro **1-6h** e metóxi **1-6i** na fenila, assim como 4-metilcumarinacarboxiamida **1-6l** sofreram essa decomposição de forma completa.

A partir de tais informações, foram investigadas novas condições de temperatura para a reação: realizando-a em temperatura ambiente, por 2 horas (**Método B**), para investigar se em uma condição mais branda a degradação seria desfavorecida, e utilizando aquecimento sob irradiação de micro-ondas a 95 °C por 30 min (**Método C**), para verificar se tal condição poderia melhorar o consumo do material de partida.

Inicialmente, empregou-se o **método B** para os compostos **1-6h** e **1-6i**, que não ciclizaram sob aquecimento a 95 °C do **método A**, porém, mesmo sob temperatura ambiente a degradação dos substratos foi completa (**Figura 30**). Não foi possível testar a nova condição de temperatura com **1-6l** por falta de material. O **método B** também foi aplicado a outros substratos, obtendo-se os produtos com rendimentos similares aos obtidos pelo **método A**, destacando-se os casos de incremento nos rendimentos para a obtenção de **1-7c**, com 93%, **1-7d**, com 76% e **1-7k**, com 45%.

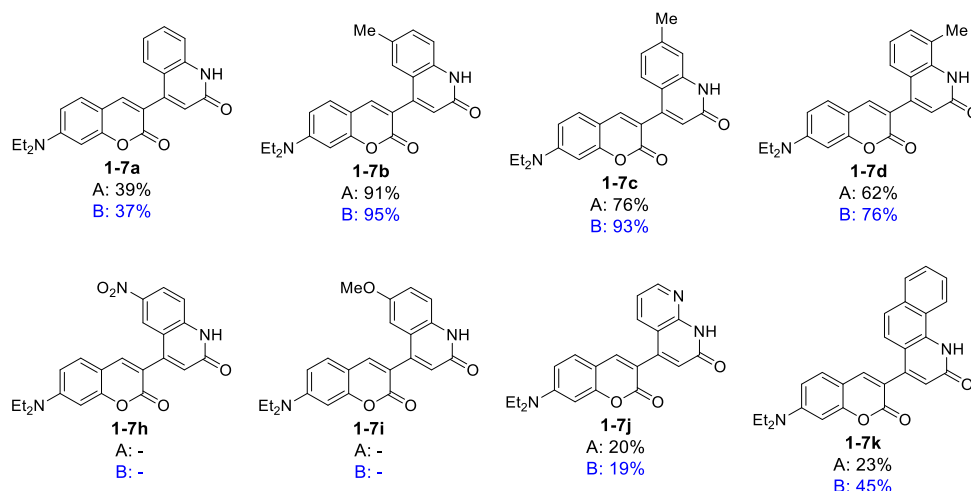


Figura 30. Comparação dos resultados da reação de Knorr sob condições de aquecimento do **Método A** e a temperatura ambiente, pelo **Método B**.

O **método C**, com aquecimento sob irradiação de micro-ondas a 65 °C por 30 min, foi utilizado, inicialmente, com os substratos **1-6e** e **1-6f**, os quais apresentaram consumo incompleto sob as condições do **método A**, porém não foi observado aumento na eficiência da reação, obtendo os derivados de 2-quinolona com rendimentos similares ao do **método A** (**Figura 31**). Como no caso dos substratos halogenados **1-6e** e **1-6f** não houve melhora significativa na eficiência da reação, não foi testada a condição do **método C** para composto clorado **1-6g**. O **método C** ainda foi aplicado a outros substratos para verificar se a irradiação de micro-ondas influenciaria na reação em que os substratos sofreram degradação em temperaturas maiores e maiores tempos reacionais, porém os resultados obtidos foram semelhantes aos obtidos pelo **método A**, apresentando uma discreta piora na formação de **1-7j** e **1-7k**.

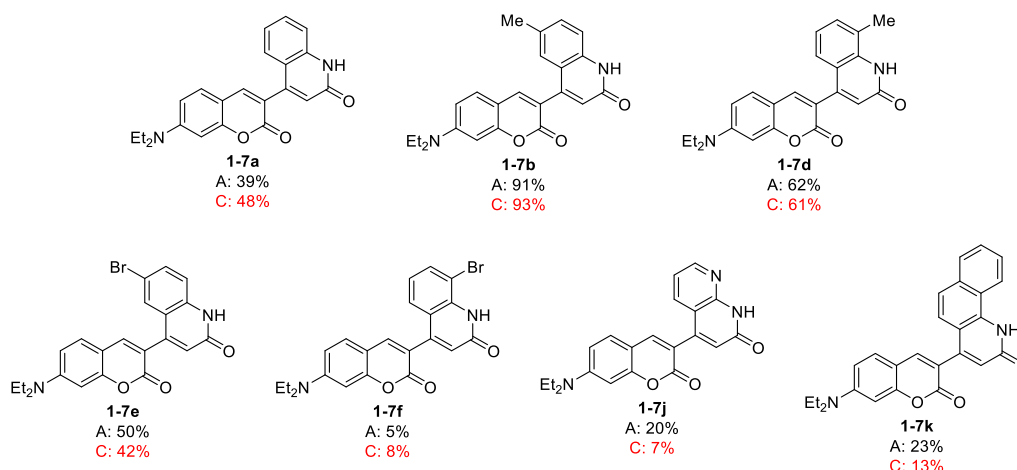


Figura 31. Comparação dos resultados da reação de Knorr sob condições de aquecimento do **Método A** e aquecimento sob irradiação de micro-ondas do **Método C**.

Todos os derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7a–g** e **1-7j–k** foram obtidos como sólidos em tons variados de amarelo claro a laranja, sendo todos confirmados por análises de

RMN de ^1H e de ^{13}C e por ESI-MS. Desta forma, a metodologia geral de Knorr se mostrou eficiente para a ciclização intramolecular de diferentes derivados de cumarina β -cetoanilida **1-6**, apresentando limitações para anilidas substituídas com grupos doadores e retiradores fortes, que desencadeou uma decomposição da β -cetoanilida e conseqüente formação da 3-acetilcumarina **1-86**, mesmo a temperatura ambiente.

3.2. Avaliação das propriedades fotofísicas dos derivados de cumarina

Diante dos novos derivados de cumarina fluorescentes aqui desenvolvidos, as β -cetoanilidas **1-6** e as 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7**, foi necessário avaliar suas propriedades fotofísicas, compreendendo os aspectos da absorção de luz, como o comprimento de onda de absorção máxima (λ_{abs}) e a absorvidade molar na absorção máxima (ϵ), assim como os da emissão de luz, como o comprimento de onda de emissão máxima (λ_{em}), o deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda$) e o rendimento quântico (Φ_{F}). Essa avaliação foi realizada através de análises de espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-vis) e espectroscopia de fluorescência, por meio da aquisição dos espectros de absorção e de fluorescência, respectivamente.

Desta forma, todos os compostos obtidos foram analisados, a temperatura ambiente, em soluções de 1 μM , utilizando solventes com diferentes propriedades físico-químicas (tolueno, acetato de etila, diclorometano, acetonitrila, etanol, metanol e água). Foram realizadas avaliações do comportamento eletrônico destes compostos de acordo com a polaridade dos solventes utilizados, tendo como referência de polaridade o parâmetro de Reichardt normalizado (E_{T}^{N}), que se baseia na energia molar de transição eletrônica da betaína 36 (**Figura 32**) solvatada,⁹⁷ sendo os valores de E_{T}^{N} para os solventes utilizados: 0,099 (tolueno), 0,228 (acetato de etila), 0,309 (diclorometano), 0,460 (acetonitrila), 0,654 (etanol), 0,762 (metanol) e 1,000 (água).

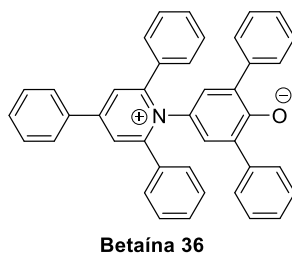


Figura 32. Estrutura da betaína 36.

O rendimento quântico de fluorescência foi determinado pelo método de comparação, rendimento quântico relativo, utilizando o sulfato de quinina em solução de ácido sulfúrico (0,5 M) como referência de fluorescência, o qual apresenta rendimento quântico ($\Phi_{\text{F Quinina}}$) de 0,546, sob excitação com $\lambda_{\text{exc}} = 366 \text{ nm}$.

⁹⁷ Reichardt, C. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319.

3.2.1. Estudo fotofísico dos derivados de cumarina β -cetoanilida

Para explanação das análises realizadas com os derivados de cumarina β -cetoanilida, tomou-se o composto **1-6a** como modelo, apresentando na **Figura 33** os espectros de absorção (linha pontilhada) e de emissão de fluorescência (linha contínua), em solução de acetonitrila.

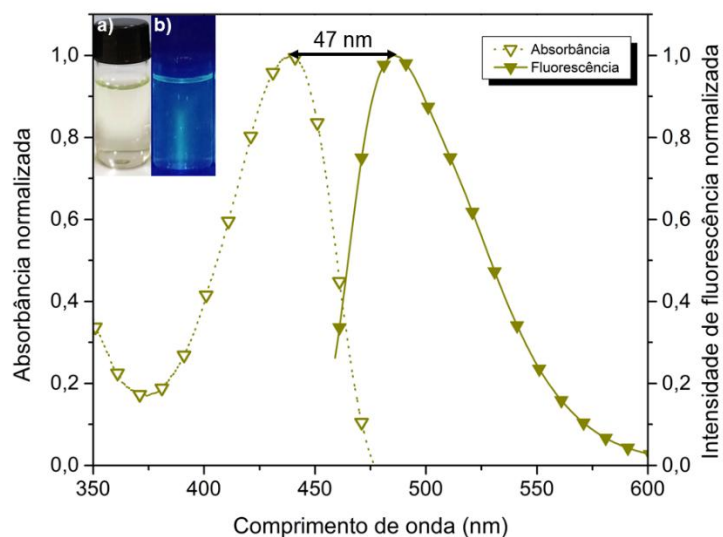


Figura 33. Espectros de absorção (linha pontilhada, símbolos em branco) e de emissão de fluorescência (linha contínua, símbolos preenchidos), normalizados, do composto **1-6a** em acetonitrila. Inserção: solução de **1-6a** em acetonitrila (a) a olho nu e (b) sob excitação de 365 nm em câmara escura.

Pelo espectro de absorção de **1-6a**, observou-se que a absorção máxima de luz ocorreu na região do azul, em 439 nm, conferindo à solução uma coloração amarela clara a olho nu, sendo determinada sua absorvidade molar de $5372 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ($\log \epsilon = 3,73$) nesse comprimento de onda.

A obtenção do espectro de fluorescência se deu pela excitação com valor de $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{abs}}$, observando a emissão de luz em maiores comprimentos de onda na região do azul, com λ_{em} de 486 nm. Pelos espectros analisados, foi possível observar um deslocamento batocrômico (para menores níveis de energia) da luz emitida, sendo mensurado um discreto deslocamento de Stokes de 47 nm. Pelo método de comparação, o rendimento quântico relativo de **1-6a** em acetonitrila foi determinado em 42%.

Os espectros de absorção e de emissão de fluorescência das β -cetoanilidas **1-6a-k**, assim como do éster **1-4**, podem ser visualizados nas **Figura 34 – 38**. Os dados obtidos da avaliação das propriedades fotofísicas estão resumidos na **Tabela 12**. Os resultados obtidos do derivado de 4-metilcumarina **1-6l** serão apresentados posteriormente devido ao diferente comportamento observado, justificado pela presença de um fluoróforo adicional de cumarina, a 7-amino-4-metilcumarina.

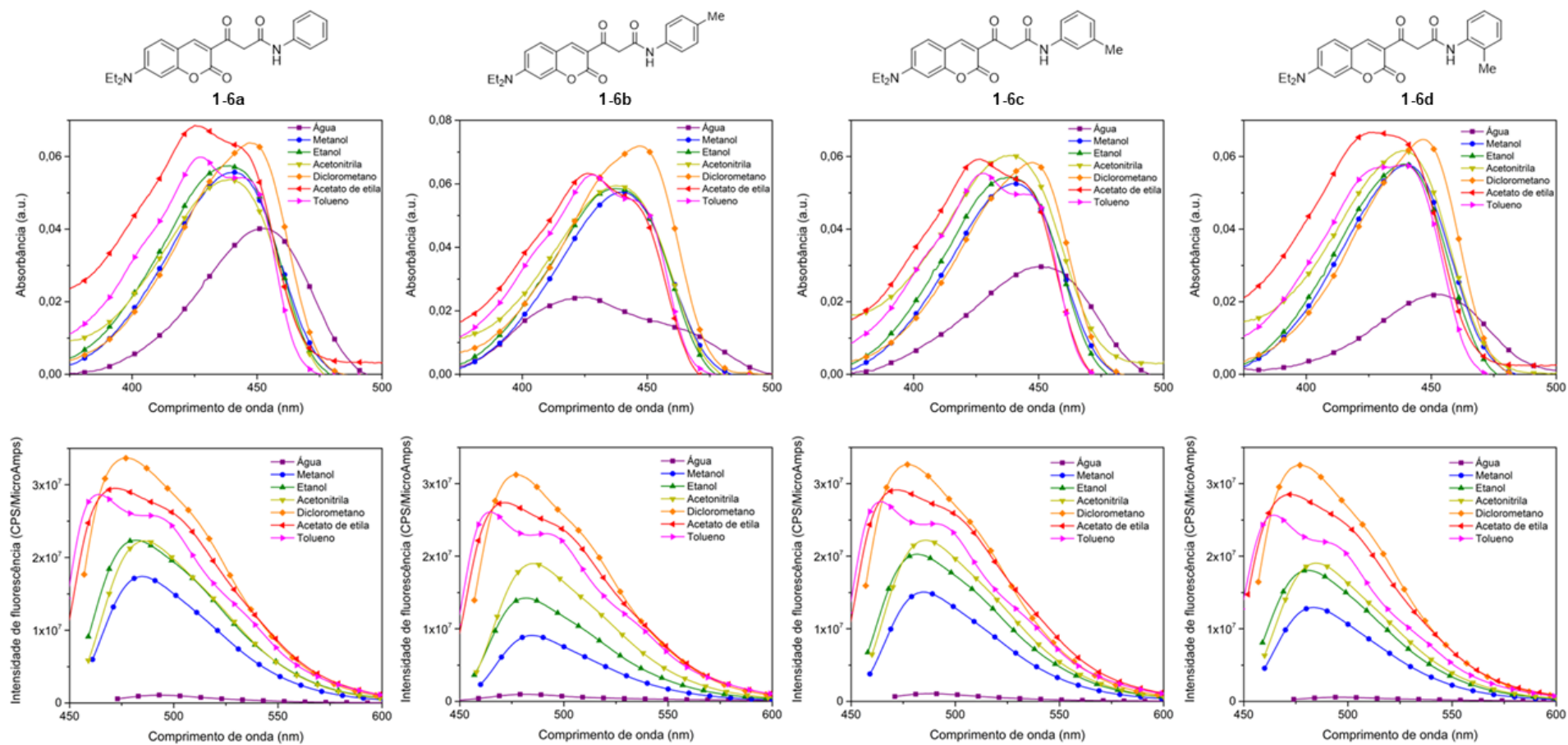


Figura 34. Espectros de absorção (acima) e de emissão de fluorescência (abaixo) dos derivados de cumarina β -cetoanilida 1-6a-d.

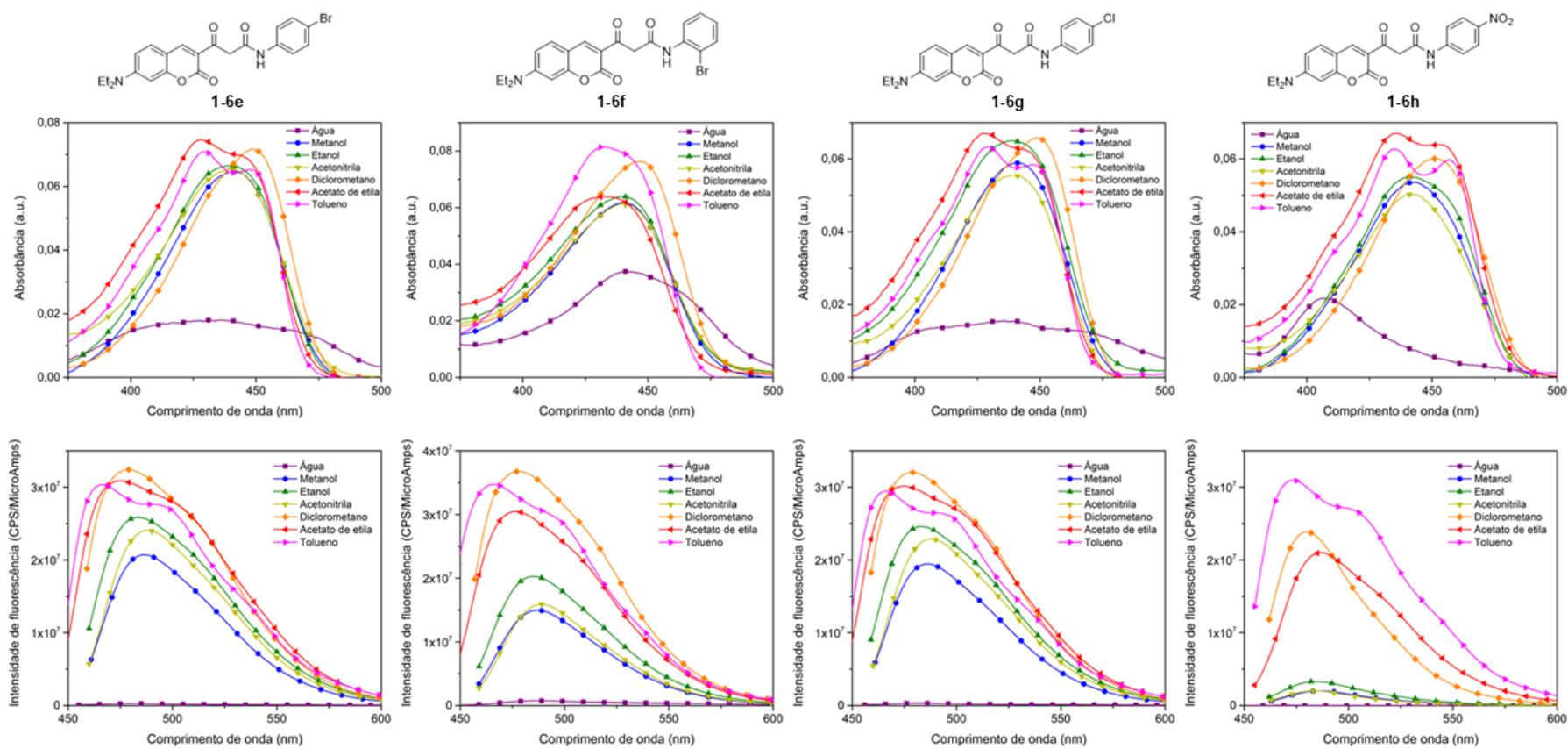


Figura 35. Espectros de absorção (acima) e de emissão de fluorescência (abaixo) dos derivados de cumarina β -cetoanilida 1-6e-h.

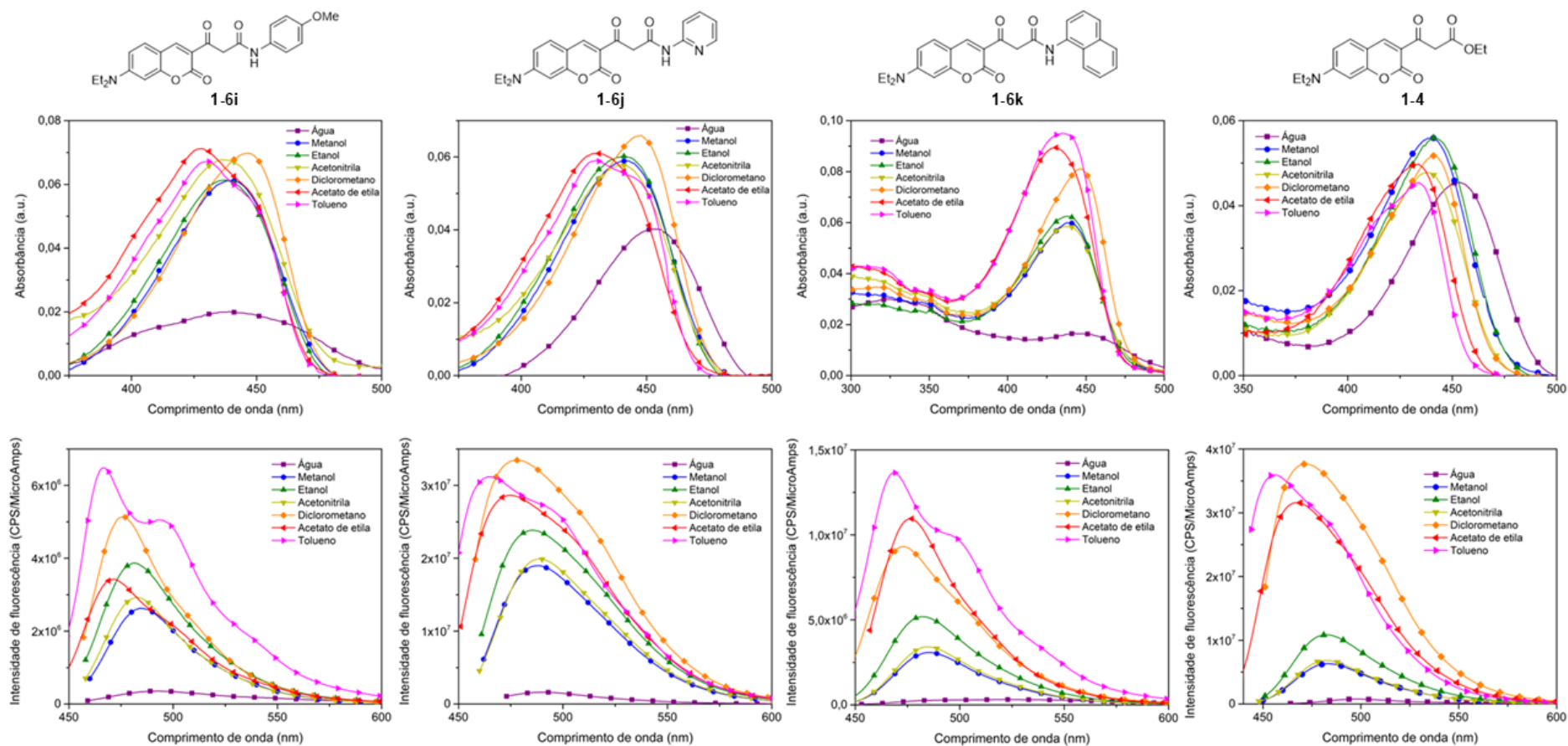
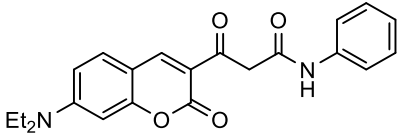
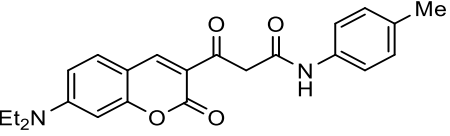
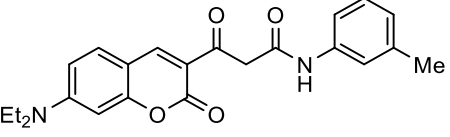
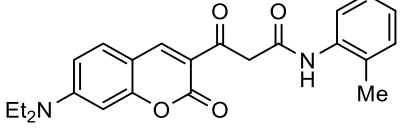
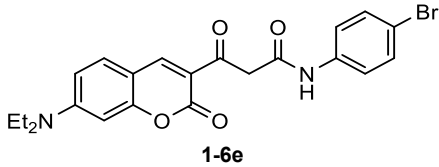
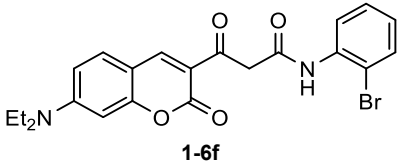
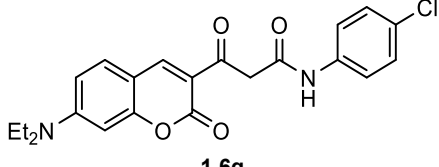
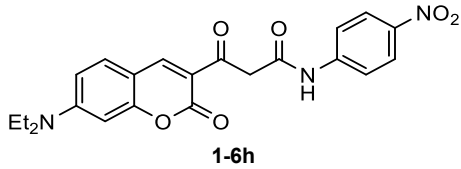
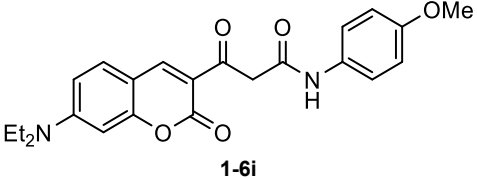
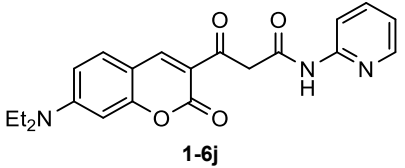
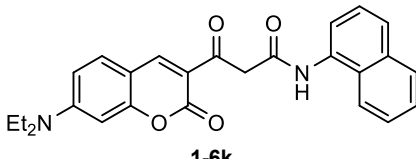
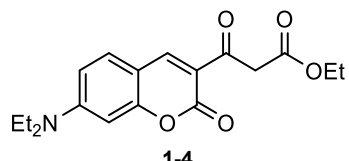


Figura 36. Espectros de absorção (acima) e de emissão de fluorescência (abaixo) dos derivados de cumarina β -cetoanilida **1-6i-k** e β -cetoéster **1-4**.

Tabela 12. Dados fotofísicos dos derivados de cumarina β -cetoanilida **1-6a-k** e do β -cetoéster **1-4** em diferentes solventes, a 1 μ M para todas as análises.

Composto	Solvente	λ_{abs} (nm)	$\log \epsilon$	λ_{em} (nm)	$\Delta\lambda$ ($\Delta\bar{\nu}$) (nm (cm^{-1}))	Φ_{F} (%)
 1-6a	Tolueno	428	3,78	464	36 (1813)	49
	Acetato de etila	427	3,83	472	45 (2233)	51
	Diclorometano	447	3,80	478	31 (1451)	36
	Acetonitrila	439	3,73	486	47 (2203)	42
	Etanol	439	3,76	482	43 (2032)	18
	Metanol	441	3,75	485	44 (2057)	11
	Água	453	3,60	493	40 (1791)	1
 1-6b	Tolueno	428	3,80	465	37 (1859)	38
	Acetato de etila	427	3,80	471	44 (2188)	36
	Diclorometano	447	3,86	477	30 (1407)	20
	Acetonitrila	438	3,77	486	48 (2255)	23
	Etanol	437	3,77	482	45 (2136)	9
	Metanol	440	3,76	484	44 (2066)	3
	Água	425	3,39	481	56 (2739)	2
 1-6c	Tolueno	428	3,74	465	37 (1859)	47
	Acetato de etila	427	3,77	473	46 (2278)	67
	Diclorometano	447	3,77	477	30 (1407)	26
	Acetonitrila	440	3,78	486	46 (2151)	29
	Etanol	438	3,73	482	44 (2084)	13
	Metanol	439	3,72	484	45 (2118)	8
	Água	451	3,47	488	37 (1681)	1
 1-6d	Tolueno	437	3,76	464	28 (1378)	37
	Acetato de etila	432	3,82	473	41 (2006)	54
	Diclorometano	447	3,81	477	30 (1407)	20
	Acetonitrila	440	3,79	485	45 (2109)	20
	Etanol	439	3,76	481	42 (1989)	11
	Metanol	440	3,76	483	43 (2023)	7
	Água	454	3,34	495	41 (1824)	0,4

 <p>1-6e</p>	Tolueno	429	3,85	466	37 (1851)	42
	Acetato de etila	428	3,87	475	47 (2312)	60
	Diclorometano	449	3,86	479	30 (1395)	26
	Acetonitrila	440	3,82	487	47 (2193)	27
	Etanol	440	3,82	483	43 (2023)	21
	Metanol	441	3,81	486	45 (2100)	10
	Água	435	3,26	482	47 (2242)	1
	 <p>1-6f</p>	Tolueno	433	3,91	467	34 (1681)
Acetato de etila		433	3,81	476	43 (2086)	42
Diclorometano		447	3,88	478	31 (1451)	21
Acetonitrila		439	3,79	489	50 (2329)	15
Etanol		439	3,81	485	46 (2160)	13
Metanol		439	3,79	487	48 (2245)	8
Água		441	3,57	488	47 (2184)	2
 <p>1-6g</p>		Tolueno	429	3,80	466	37 (1851)
	Acetato de etila	429	3,83	475	46 (2257)	56
	Diclorometano	449	3,82	478	29 (1351)	19
	Acetonitrila	440	3,75	489	49 (2277)	23
	Etanol	439	3,81	483	44 (2075)	22
	Metanol	441	3,77	487	46 (2142)	10
	Água	436	3,19	483	47 (2232)	1
	 <p>1-6h</p>	Tolueno	435	3,80	474	39 (1891)
Acetato de etila		435	3,83	487	52 (2455)	10
Diclorometano		452	3,78	480	28 (1291)	3
Acetonitrila		443	3,70	484	41 (1912)	1
Etanol		442	3,74	484	42 (1963)	1
Metanol		443	3,73	486	43 (1997)	0,3
Água		406	3,34	471	65 (3399)	0,1

 <p>1-6i</p>	Tolueno	429	3,83	467	38 (1897)	5
	Acetato de etila	429	3,85	471	42 (2079)	3
	Diclorometano	447	3,84	476	29 (1363)	2
	Acetonitrila	438	3,83	483	45 (2127)	1
	Etanol	438	3,79	482	44 (2084)	2
	Metanol	440	3,79	484	44 (2066)	1
	Água	439	3,30	493	54 (2495)	1
 <p>1-6j</p>	Tolueno	430	3,77	464	34 (1704)	37
	Acetato de etila	431	3,79	475	44 (2149)	53
	Diclorometano	448	3,82	478	30 (1401)	28
	Acetonitrila	440	3,76	489	49 (2277)	12
	Etanol	441	3,78	485	44 (2057)	11
	Metanol	442	3,77	488	46 (2133)	5
	Água	453	3,60	491	38 (1708)	1
 <p>1-6k</p>	Tolueno	435	3,98	469	34 (1667)	8
	Acetato de etila	431	3,95	473	42 (2060)	5
	Diclorometano	447	3,91	477	30 (1407)	3
	Acetonitrila	437	3,77	484	47 (2222)	2
	Etanol	438	3,80	482	44 (2084)	2
	Metanol	438	3,78	486	48 (2255)	1
	Água	443	3,22	522	79 (3416)	2
 <p>1-4</p>	Tolueno	434	3,66	456	22 (1112)	38
	Acetato de etila	433	3,70	467	34 (1681)	31
	Diclorometano	441	3,71	472	31 (1489)	18
	Acetonitrila	438	3,68	483	45 (2127)	4
	Etanol	441	3,75	482	41 (1929)	5
	Metanol	440	3,75	483	43 (2023)	1
	Água	452	3,66	498	46 (2044)	0,4

A absorção máxima de luz dos derivados de cumarina β -cetoanilida **1-6** ocorreu na região de luz visível, entre 406 e 454 nm, conferindo às soluções uma coloração amarela clara a olho nu. Apenas para visualização geral do comportamento de cada composto nos solventes utilizados, foram traçados gráficos de dispersão relacionando os valores de λ_{abs} e os parâmetros de polaridades E_T^N (**Figura 37a**). Os valores de λ_{abs} apresentaram pouca variação para todos os compostos analisados na maioria dos solventes, observando-se uma maior dispersão de valores em água ($E_T^N = 1,0$). Esse comportamento pode ser corroborado quando relacionado o valor de λ_{abs} com a constante de Hammett dos substituintes da fenila de algumas β -cetoanilidas, com tendências quase lineares em cada solvente e dispersão em água (**Figura 37b**), porém, como não seria possível relacionar todos os compostos pelas constantes de Hammett, manteve-se as representações gráficas com o parâmetro de polaridade.

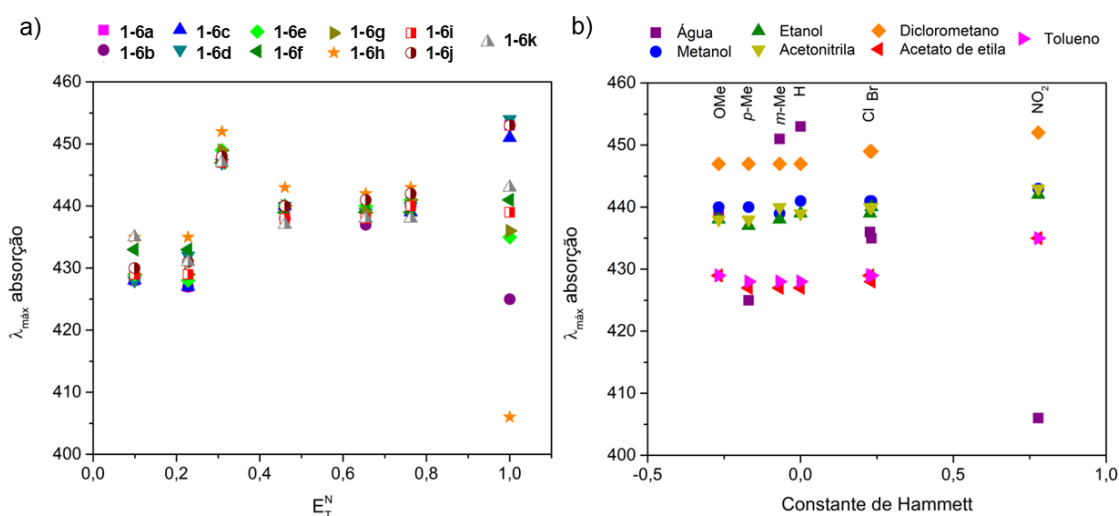


Figura 37. Correlação entre λ_{abs} das β -cetoanilidas com (a) polaridade do solvente, utilizando os parâmetros de Reichardt e (b) grupos substituintes nas fenilas da carboxiamida, utilizando as constantes de Hammett.

Os valores de absorvidade molar se deram na ordem de $10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ($\log \epsilon > 3$) para todos os compostos, obtendo-se os menores valores em água (**Figura 38**). Em comparação ao éster precursor **1-4**, foi observado um incremento na absorvidade molar dos compostos **1-6**, justificado pela presença de um segundo núcleo aromático, desviando-se desta regra os valores de ϵ em água. Destaca-se que presença do grupo naftalenil em **1-6k** promoveu a maior capacidade de atenuação da luz nos solventes menos polares, aproximando-se da ordem de $10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ em tolueno, comportamento esperado pela extensão dos sistemas conjugados desse composto.

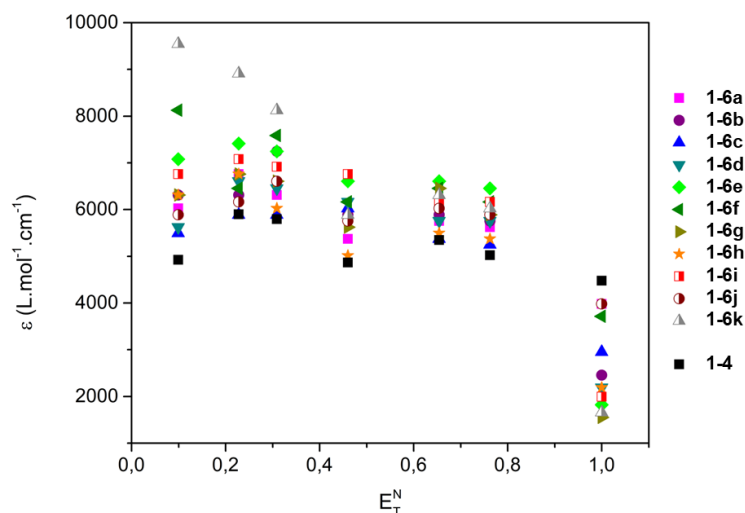


Figura 38. Correlação entre a absorvidade molar das β -cetoanilidas e a polaridade do solvente, utilizando os parâmetros de Reichardt

A emissão de fluorescência dos derivados de β -cetoanilida **1-6** se localizou na região de luz azul e verde, com valores de emissão máxima entre 464 e 522 nm (**Figura 39**). Os diferentes perfis eletrônicos dos grupos carboxiamida não afetaram, significativamente, os valores de λ_{em} , observando-se uma tendência de valores similares em um mesmo solvente, tendo em água uma maior oscilação desses valores.

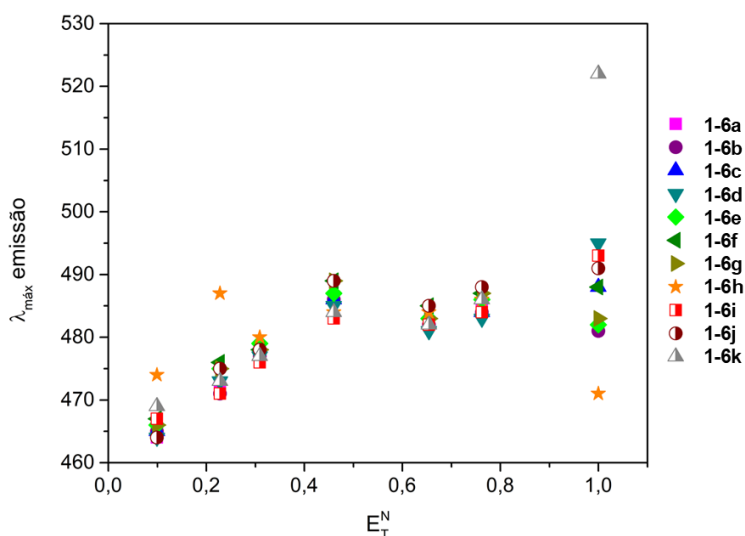


Figura 39. Correlação entre λ_{em} das β -cetoanilidas com polaridade do solvente, utilizando os parâmetros de Reichardt.

Como regra geral, os derivados de β -cetoanilida **1-6** apresentaram deslocamento batocrômico com pequenos valores de deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda$), entre 28 e 79 nm, observando-se os menores valores em solventes de menor polaridade (tolueno e diclorometano). Os pequenos valores de deslocamento de Stokes podem sugerir que a diferença de energia entre os estados eletrônicos, excitado e fundamental, é pequena, sem alterações significativas causadas pela interação com solvente, o que pode indicar influência discreta do processo de ICT.

Além disso, constatando que a energia liberada no processo de fluorescência não é muito menor que a energia absorvida, pode-se inferir que a relaxação interna do estado excitado, por processos não radiativos, também é pequena, contribuindo para os pequenos valores de $\Delta\lambda$.

Para avaliar a sensibilidade do fluoróforo em relação à polaridade dos solventes foram traçados gráficos de Lippert-Mataga (**Figura 40**), o qual relaciona o parâmetro orientação da polarizabilidade (Δf , Equação 3) do solvente com o deslocamento de Stokes do fluoróforo, representado na Equação 4 como a diferença entre os números de onda ($\Delta\bar{\nu} = \bar{\nu}_{Abs} - \bar{\nu}_{Fluor}$), grandeza inversamente proporcional ao comprimento de onda.

$$(3) \quad \Delta f = \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}$$

$$(4) \quad \bar{\nu}_A - \bar{\nu}_F = \Delta f \frac{2(\mu_E - \mu_G)^2}{hc\bar{a}^3} + constante$$

Onde, Δf representa a orientação da polarizabilidade;

ϵ = constante dielétrica do solvente;

n = índice de refração do solvente;

Para os solventes utilizados os valores de Δf são: tolueno (0,015), acetato de etila (0,199), diclorometano (0,219), etanol (0,289), acetonitrila (0,305), metanol (0,309) e água (0,320).

$(\bar{\nu}_A - \bar{\nu}_F)$ que representa o deslocamento de Stokes, em cm^{-1} ;

μ_E e μ_G , os dipolos nos estados excitado e fundamental, respectivamente;

h = constante de Planck;

c = velocidade da luz no vácuo;

a = raio da cavidade do soluto/fluoróforo;

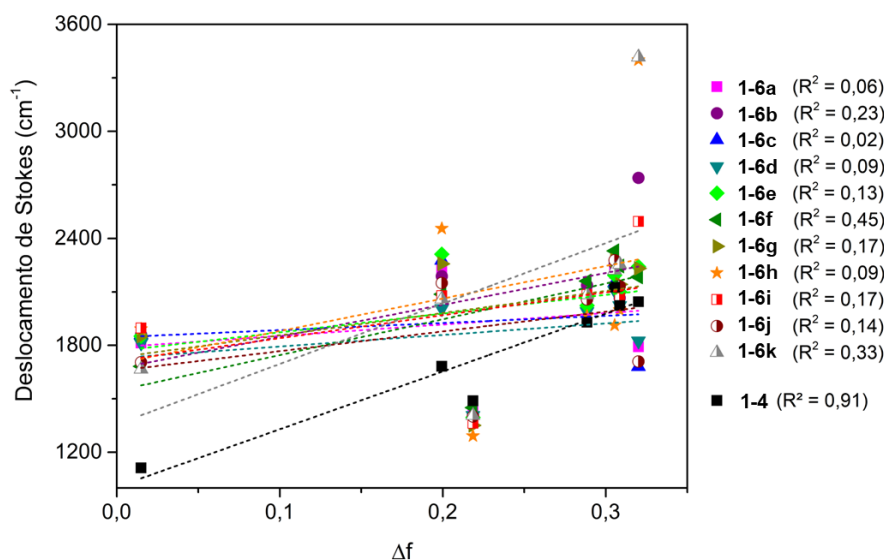


Figura 40. Gráficos de Lippert-Mataga para os derivados de cumarina β -cetoanilida **1-6a-k** e β -cetoéster **1-4**.

Com base nessas ferramentas matemáticas, entende-se que quando se tem uma correlação linear entre o deslocamento de Stokes ($\Delta\bar{\nu}$) e a orientação de polarizabilidade (Δf), o fluoróforo é sensível, de maneira geral, à polaridade do solvente. Compreende-se, também, que fluoróforos com processo de ICT dominante apresentam um maior momento de dipolo no estado excitado, o qual é estabilizado pela solvatação de solventes polares (maiores valores de Δf). Dessa forma, uma correlação linear entre esses parâmetros contribui para a compreensão de que processo de ICT pode dominar o fenômeno de fluorescência de um fluoróforo. Graficamente, essa correlação linear é obtida pelo coeficiente de determinação (R^2), em que valores mais próximos de 1,0 representam uma maior correlação linear entre as variáveis $\Delta\bar{\nu}$ e Δf .

Pelos gráficos de Lippert-Mataga da **Figura 40** se observa uma baixa correlação entre o deslocamento de Stokes ($\Delta\bar{\nu}$) e a orientação de polarizabilidade (Δf) dos solventes testados, indicando que a contribuição do processo de ICT para a fluorescência das β -cetoanilidas **1-6** é baixa, podendo ser dominada por outros processos eletrônicos. Para melhor compreensão do mecanismo de fluorescência desses derivados de β -cetoanilida se tornou necessária a assistência de cálculos teóricos, que serão apresentados na **seção 3.3**.

Ao observar o gráfico de Lippert-Mataga do β -cetoéster **1-4**, compreende-se sua sensibilidade diante da polaridade dos solventes, o que indica que a inserção do grupo aromático das β -cetoanilidas **1-6** perturbou o processo de ICT associado ao mecanismo de fluorescência do substrato da reação de amidação.

O rendimento quântico de fluorescência relativo (Φ_F) apresentou maiores valores em solventes de menor polaridade (tolueno e acetato de etila), com tendência decrescente dos valores de Φ_F diante do aumento da polaridade (**Figura 41**). Considerando os solventes mais polares, os valores de Φ_F foram inferiores a 22% (em etanol e metanol) e inferiores a 2% em água. Em relação ao perfil eletrônico dos grupos carboxiamidas, observou-se que grupos retiradores e doadores fortes provocaram supressão de fluorescência, como é o caso dos grupos 4-nitrofenil em **1-6h**, 4-metoxifenil em **1-6i** e naftalenil em **1-6k**, que apresentaram valores de $\Phi_F \leq 10\%$ em todos os solventes, com exceção de **1-6h** que apresentou Φ_F de 29%, em tolueno.

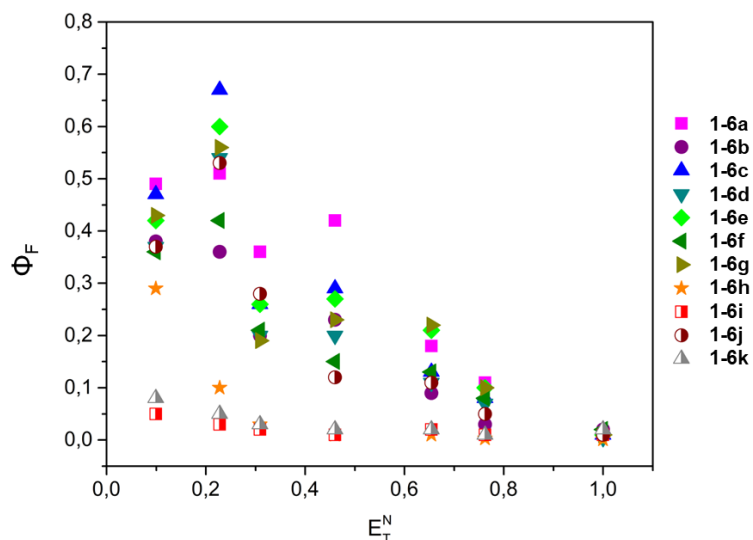


Figura 41. Correlação entre Φ_F das β -cetoanilidas com polaridade do solvente, utilizando os parâmetros de Reichardt.

Ao comparar os rendimentos quânticos relativos dos derivados de cumarina β -cetoanilida **1-6** com o do éster precursor **1-4**, de maneira geral, observou-se que os valores de Φ_F de **1-6** foram maiores que de seu precursor sintético (**Figura 42**), excedendo **1-6h**, **1-6i** e **1-6k**.

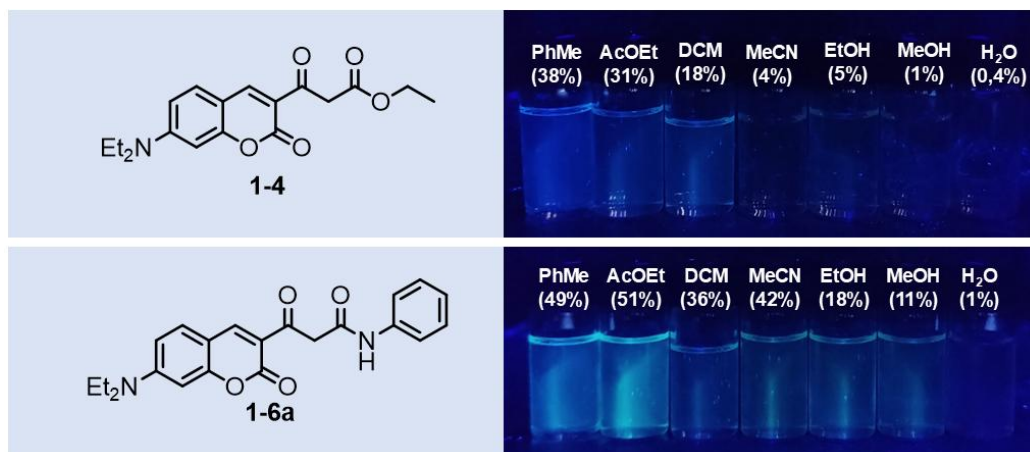


Figura 42. Soluções de **1-4** e **1-6a** em câmara escura, sob excitação de 365 nm, com valores de rendimento quântico entre parênteses.

3.2.1.1. Estudo fotofísico de 3-(7-dietilaminocumarina)-N-(4-metilcumarina)-3-oxopropanamida

O composto 3-(7-dietilaminocumarina)-N-(4-metilcumarina)-3-oxopropanamida **1-6I** (Figura 43) apresentou propriedades fotofísicas distintas dos demais derivados de β -cetoanilida **1-6a–k**, por ter como grupo aromático da carboxiamida um segundo núcleo de cumarina com propriedades fluorescentes, a 7-amino-4-metilcumarina (destaque em azul escuro), tendo seu estudo fotofísico analisado separadamente.

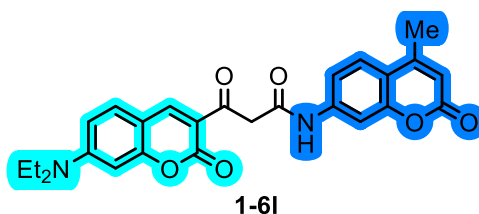


Figura 43. Destaque dos dois núcleos de cumarina da 3-((7-dietilamino)-2-oxocromen-3-il)-N-(4-metil-2-oxocromen-7-il)-3-oxopropanamida.

A presença de dois núcleos de fluoróforo no composto **1-6I** acarretou em um espectro de absorção com duas bandas de absorção acentuadas (Figura 44): uma em maiores comprimentos de onda (menor energia), com λ_{abs1} na faixa de 433 – 451 nm, atribuída ao núcleo de 7-dietilaminocumarina presente nas demais β -cetoanilidas; e uma em menores comprimentos de onda (maior energia), com λ_{abs2} na faixa de 330 – 340 nm, que por ser observada apenas em **1-6I** foi atribuída ao núcleo de 4-metilcumarina, sendo comparável com dados da literatura sobre esse núcleo.⁹⁸ De maneira geral, a absorvidade da segunda banda foi maior em todos os solventes, excluindo em água. Para ambos os valores de λ_{abs} não foi possível observar uma influência da polaridade dos solventes (Tabela 13).

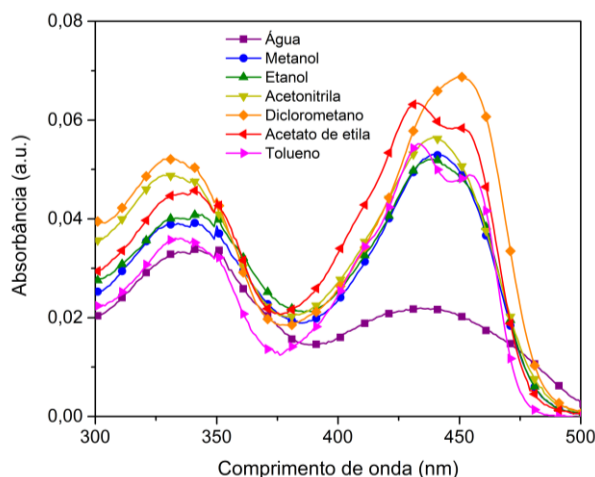


Figura 44. Espectros de absorção do derivado de cumarina **1-6I**.

⁹⁸ a) Kuznetsova, N. A.; Kaliya, O. L. *Russ. Chem. Rev.* **1992**, *61*, 683. b) Nakagaki, R.; Kitamura, N.; Aoyama, I.; Ohtsubo, H. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1994**, *80*, 113. c) Hrdlovic, P.; Donovalova, J.; Stankovicova, H.; Gaplovsky, A. *Molecules* **2010**, *15*, 8915.

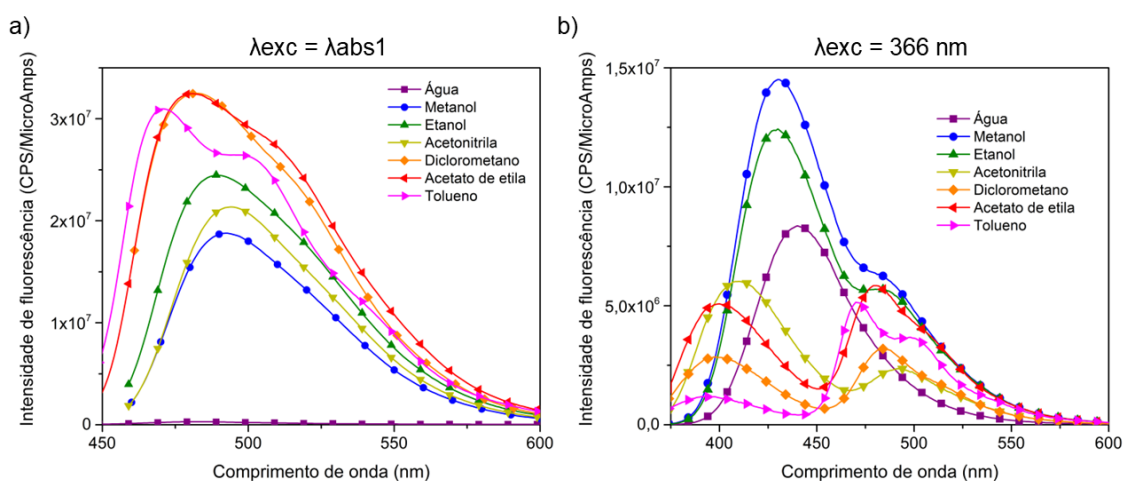
Tabela 13. Dados fotofísicos referentes à absorção de **1-6I** (1 μM) em diferentes solventes.

Solvente	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{a}}$	$\log \epsilon^{\text{a}}$
Tolueno	(454, 433), ^b 335	(3,68; 3,73); ^b 3,54
Acetato de etila	(451, 433), ^b 336	(3,77; 3,80); ^b 3,65
Diclorometano	451 , 330	3,85 ; 3,73
Acetonitrila	439 , 330	3,77 ; 3,70
Etanol	439 , 333	3,72 ; 3,60
Metanol	440 , 334	3,72 ; 3,58
Água	434, 334	3,33; 3,52

^a valores em negrito referentes à absorção máxima do espectro completo;

^b valores em parêntesis referentes a bandas sobrepostas na região de menor energia do espectro.

A excitação para obtenção dos espectros de fluorescência foi baseada no máximo da banda de absorção de menor energia, $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{abs1}}$, considerando o núcleo de 7-dietilaminocumarina como fluoróforo em análise (**Figura 45a**). O comportamento destes espectros foi semelhante ao apresentado pelos derivados de cumarina β -cetoanilida **1-6a-k**, com maiores intensidades de fluorescência nos solventes menos polares e menor intensidade em água. Durante a obtenção dos espectros de fluorescência para a determinação do rendimento quântico relativo, utilizando λ_{exc} a 366 nm, constatou-se um comportamento distinto dos espectros de fluorescência de **1-6I**, os quais apresentaram duas bandas de emissão acentuadas em tolueno, acetato de etila, diclorometano e acetonitrila (**Figura 45b**), além de bandas sobrepostas, indicadas pela presença de um “ombro” em etanol e metanol. A partir dos espectros de absorção, inferiu-se que ao utilizar $\lambda_{\text{exc}} = 366$ nm, respectivo a uma maior energia que λ_{abs1} , a excitação do núcleo de 4-metilcumarina pode ter sido viabilizada, ocorrendo transições para estados excitados distintos.

**Figura 45.** Espectros de fluorescência de **1-6I** sob excitação (a) com $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{abs1}}$ e (b) a 366 nm.

Observa-se que o comportamento das bandas de emissão nos espectros da **Figura 45b** variou de acordo com a polaridade dos solventes, apresentando distinção evidente entre as

bandas nos solventes menos polares, enquanto que há uma sobreposição em solventes mais polares (etanol e metanol), notando-se a presença de um ombro em maiores comprimentos de onda. Destaca-se a banda única de emissão em água, com apreciável intensidade de fluorescência, distinguindo-se dos demais espectros de fluorescência em água das β -cetoanilidas.

Diante dos dados obtidos, e pela distinção entre as regiões dos espectros de absorção e fluorescência entre fluoróforos predominantes, foram calculados deslocamentos de Stokes para cada fluoróforo. Em relação à 7-dietilaminocumarina, utilizou-se os comprimentos de onda de absorção e emissão máximos de menor energia, λ_{abs1} e λ_{em} ($\lambda_{exc} = \lambda_{abs1}$), obtendo-se $\Delta\lambda1$, observando seus valores pequenos, em acordo com os obtidos para as demais β -cetoanilidas (**Tabela 14**). Para a 4-metilcumarina, utilizou-se os comprimentos de onda de absorção e emissão máximos de maior energia, λ_{abs2} e λ_{em} ($\lambda_{exc} = 366$ nm), obtendo-se $\Delta\lambda2$ com valores maiores em relação a $\Delta\lambda1$, o que pode indicar que os processos eletrônicos que dominam cada fluoróforo ocorrem de maneira diferenciada.

Tabela 14. Dados fotofísicos de **1-6I** (1 μ M) em diferentes solventes.

Solvente	λ_{abs1}	λ_{em}^a	$\Delta\lambda1$ (nm)	λ_{abs2}^a	λ_{em}^b	$\Delta\lambda2$ (nm)
Tolueno	433	471	38	335	393 , 470, 498	58
Acetato de etila	433	481	48	336	400 , 479	64
Diclorometano	451	483	32	330	398 , 485	68
Acetonitrila	439	494	55	330	410 , 493	80
Etanol	439	489	50	333	430 , 480	97
Metanol	440	492	52	334	430 ^c	96
Água	434	483	49	334	440	106

^a Valor obtido com $\lambda_{exc} = \lambda_{abs1}$;

^b Valores obtidos com $\lambda_{exc} = 366$ nm;

^c o valor do λ_{em} do ombro em maior comprimento de onda não pôde ser determinado com precisão.

O gráfico de Lippert-Mataga de **1-6I** foi traçado considerando os dados atribuídos à 7-dietilaminocumarina, núcleo em comum com a série de β -cetoanilidas (**Figura 46**), sendo constatado a baixa sensibilidade do fluoróforo à polaridade dos solventes, indicando a baixa contribuição do processo de ICT para sua fluorescência, de acordo com os demais exemplares dessa série.

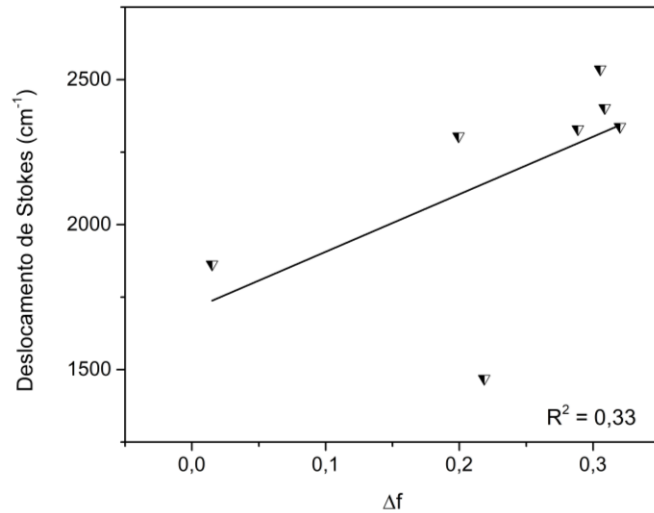


Figura 46. Gráfico de Lippert-Mataga de **1-6I**, considerando o deslocamento de Stokes sob excitação com $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{abs1}}$.

A determinação do rendimento quântico relativo se mostrou ineficaz para esse composto diante da sobreposição dos espectros de absorção e de emissão (**Figura 47**), quando a excitação se deu a 366 nm, comprimento de onda utilizado quando se utiliza o sulfato de quinina como fluoróforo de referência. Essa sobreposição gera uma deturpação do rendimento quântico diante do fenômeno de autoabsorção, em que parte da luz emitida por fluorescência de **1-6I** é absorvida por outras moléculas do fluoróforo em solução.

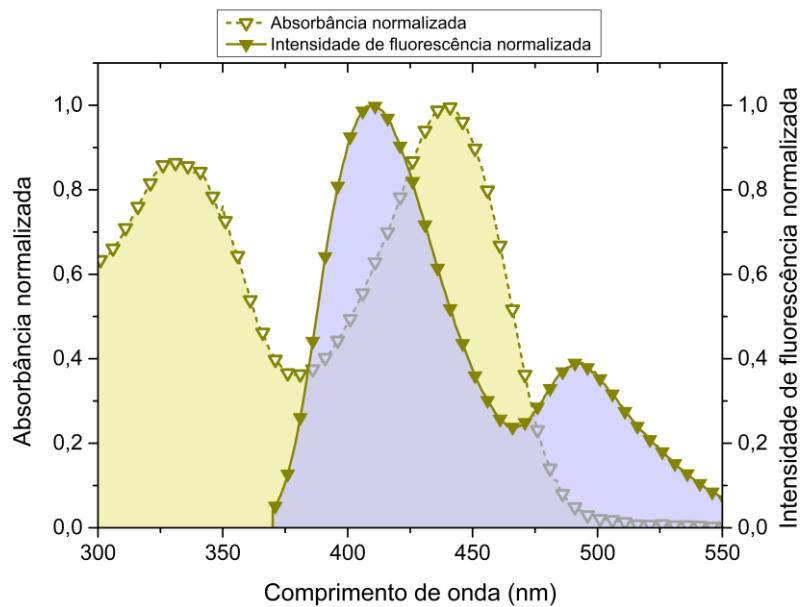


Figura 47. Sobreposição dos espectros de absorção e de fluorescência, normalizados, de **1-6I** em acetonitrila.

Diante dos espectros de fluorescência sob excitação de 366 nm, tem-se que em câmara escura com lâmpada de UV de 365 nm, a fluorescência de **1-6I** é resultante da contribuição das

duas bandas de emissão localizadas na região do azul e verde (**Figura 48**), destacando-se a solução em água que apresenta cor azul, de acordo com sua única curva de emissão com λ_{em} de 440 nm.



Figura 48. Soluções de **1-6I** em câmara escura, sob excitação a 365 nm, com valores de rendimento quântico de fluorescência entre parênteses.

3.2.2. Estudo fotofísico dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona

Assim como apresentado na **seção 3.2.1**, para elucidação das análises realizadas para os derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7**, tomou-se o composto **1-7a** como modelo, apresentando na **Figura 49** os espectros de absorção (linha pontilhada em amarelo escuro) e de emissão de fluorescência (linha contínua em amarelo escuro), em solução de acetonitrila.

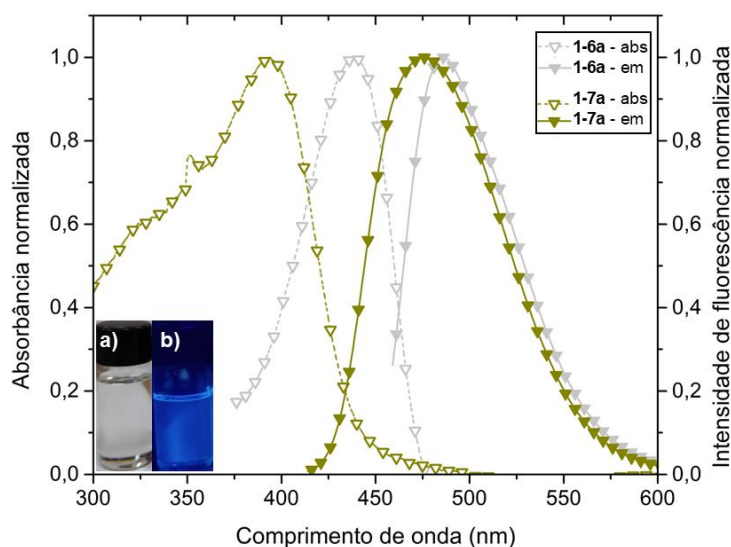


Figura 49. Espectros de absorção (linha pontilhada, símbolos em branco) e de emissão de fluorescência (linha contínua, símbolos preenchidos), normalizados, dos compostos **1-7a** (amarelo escuro) e **1-6a** (cinza), em acetonitrila. Inserção: solução de **1-7a** em acetonitrila (a) a olho nu e (b) sob excitação de 365 nm em câmara escura.

Pelo espectro de absorção de **1-7a**, observou-se que a máxima absorção de luz ocorreu em 394 nm, com absorvidade molar de $4796 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ($\log \epsilon = 3,68$). Observa-se um deslocamento hipsocrômico, para maior nível de energia, em relação à β -cetoanilida precursora **1-6a** ($\lambda_{abs} = 439 \text{ nm}$), indicando que a alteração estrutural entre **1-6a** e **1-7a** acarretou uma maior diferença de energia entre os estados fundamental e excitado de **1-7a**, indicada pela maior energia necessária para sua excitação. No espectro de absorção, também é notado a presença

de um “ombro” localizado em menores valores de comprimento de onda, na região do ultravioleta, que pode ser atribuído ao outro cromóforo presente na estrutura, o núcleo de 2-quinolona.⁹⁹

A obtenção do espectro de fluorescência se deu pela utilização de $\lambda_{exc} = \lambda_{abs}$, observando a emissão máxima de luz na região do azul, com λ_{em} de 476 nm. Foi possível observar um deslocamento batocrômico da luz emitida, em relação à luz absorvida, tendo um deslocamento de Stokes de 82 nm. O maior valor de $\Delta\lambda$ de **1-7a** em relação ao da β -cetoanilida precursora **1-6a** (47 nm), indica que a presença do núcleo de 2-quinolona promove uma maior estabilização do estado excitado.

Para melhor inferência acerca do mecanismo da estabilização do estado excitado de **1-7a** por solvatação, tem-se apresentado na **Figura 50** o gráfico de Lippert-Mataga do composto **1-7a** e do seu precursor sintético **1-6a** para comparação. Observa-se que **1-7a** apresentou uma maior correlação linear entre os valores de $\Delta\bar{\nu}$ e a orientação de polarizabilidade (Δf) em relação a **1-6a**, o que indica que o híbrido cumarina-quinolina apresenta maior sensibilidade à polaridade dos solventes, a qual pode ser atribuída a uma influência do processo de ICT em **1-7a**. Estruturalmente, tem-se que o grupo 2-quinolona na posição C-3 da cumarina de **1-7a** deve agir como um grupo retirador de elétrons mais eficiente que a β -cetoanilida **1-6a**, contribuindo mais eficientemente para a transferência de carga no estado excitado.

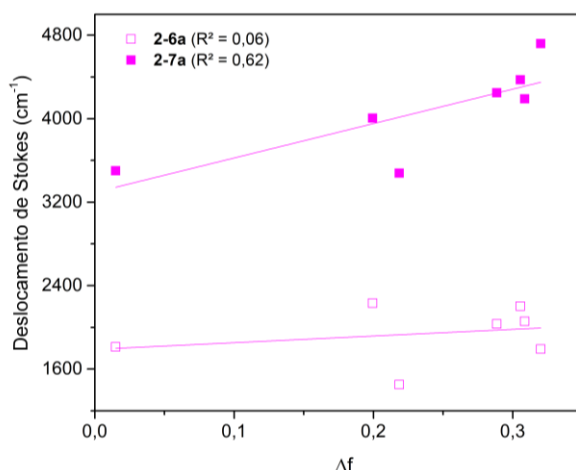


Figura 50. Gráficos de Lippert-Mataga de **1-6a** (símbolos em branco) e **1-7a** (símbolos preenchidos).

Na sequência estão apresentados os espectros de absorção e de emissão de fluorescência dos compostos **1-7a-g** e **1-7j-k** nas **Figura 51 – 56**, com os dados fotofísicos obtidos resumidos na **Tabela 15**.

⁹⁹ Saroja, G.; Sankaran, N. B.; Samanta, A. *Chemical Physics Letters*, **1996**, 249, 392. b) Fabian, W. M. F.; Niederreiter, K. S.; Uray, G.; Stadlbauer, W. *J. Mol. Struct.* **1999**, 477, 209. c) Grzelakowska, A.; Kolińska, J.; Sokołowska, J. *Colora. Technol.* **2016**, 132, 121.

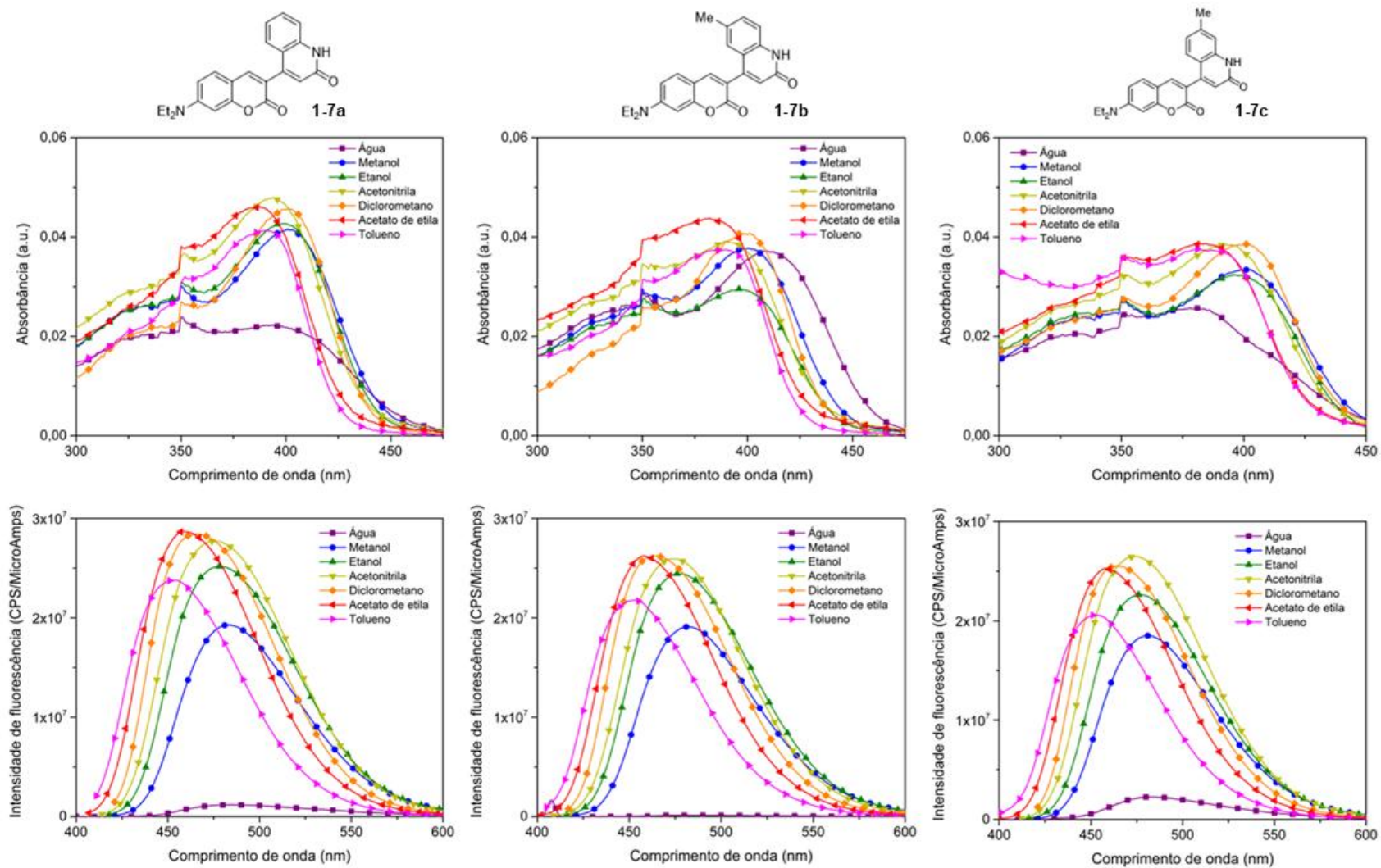


Figura 51. Espectros de absorção (acima) e de emissão de fluorescência (abaixo) dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7a-c**.

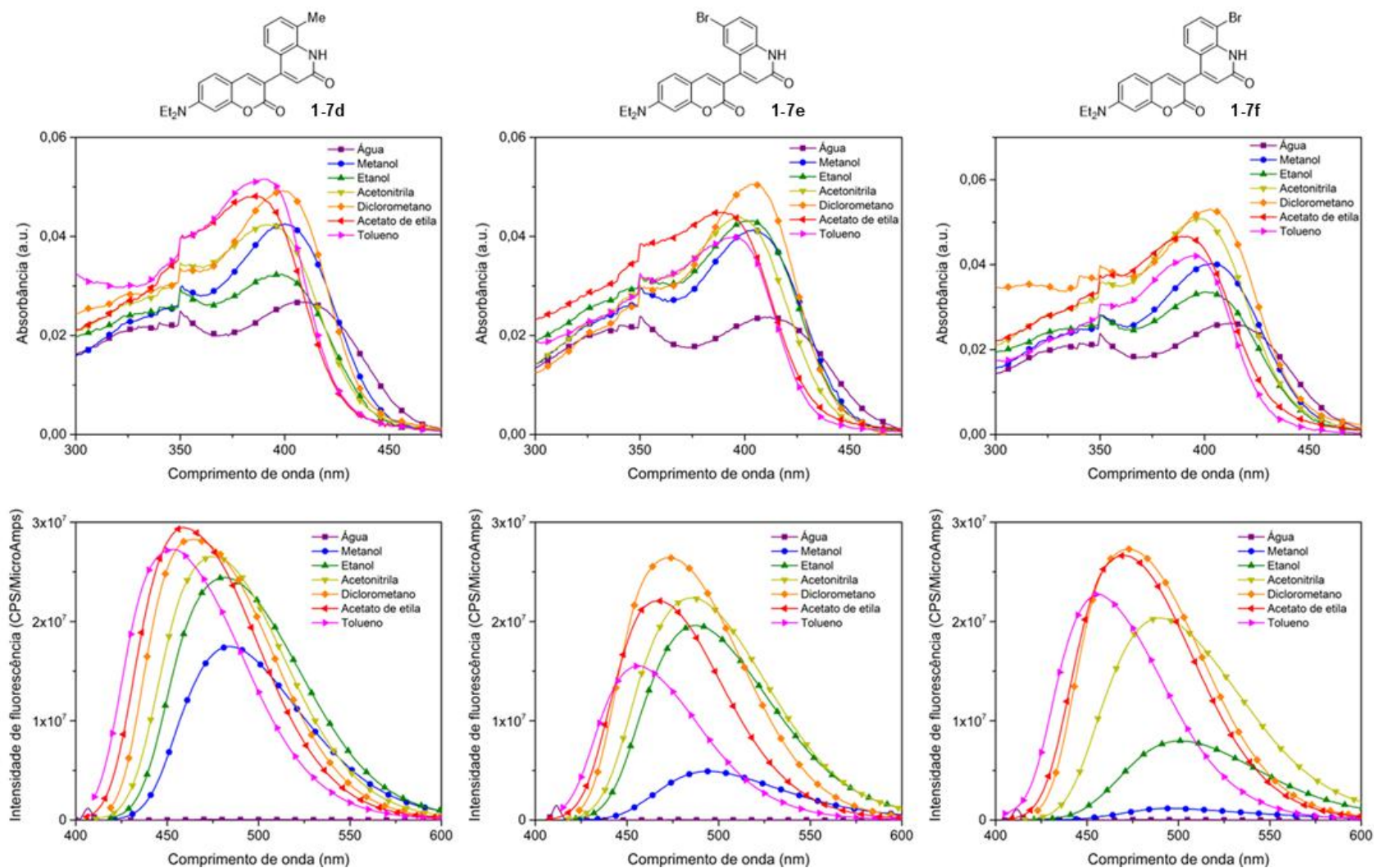


Figura 52. Espectros de absorção (acima) e de emissão de fluorescência (abaixo) dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona 1-7d-f.

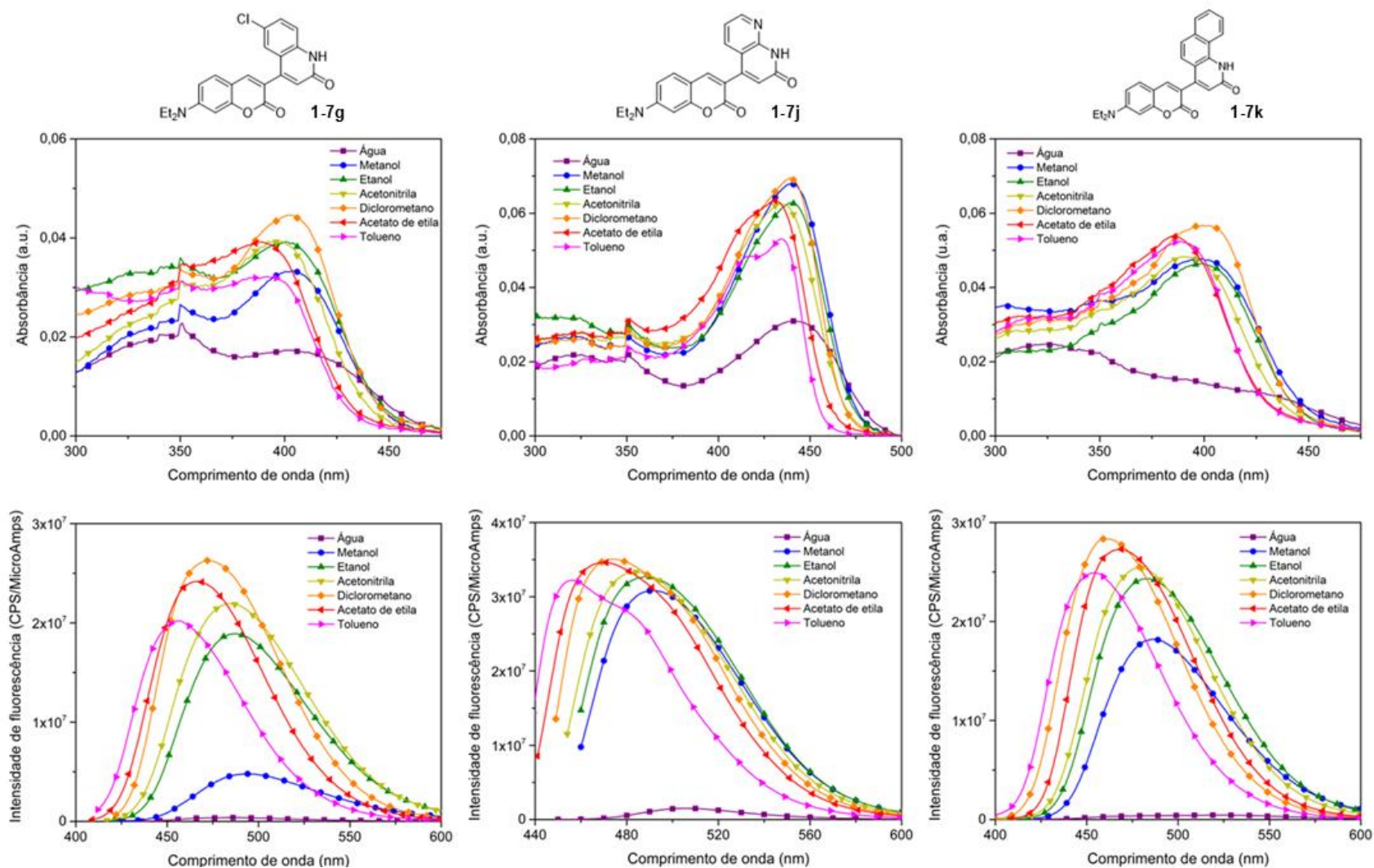
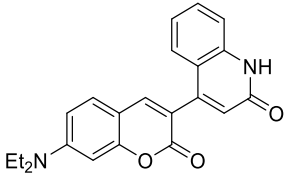
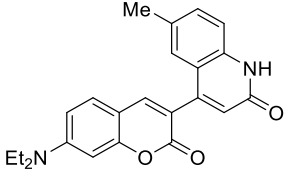
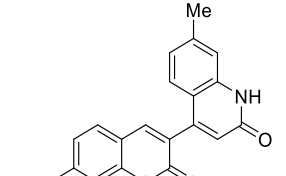
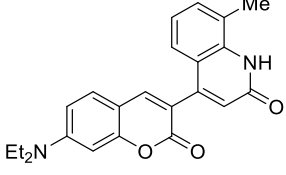
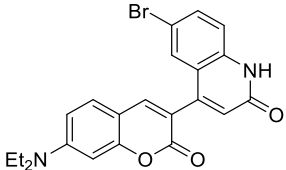
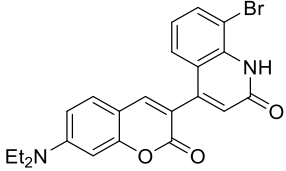
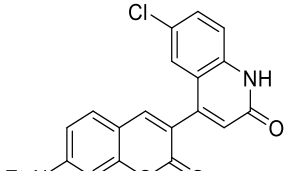
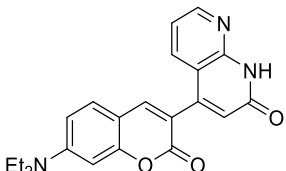
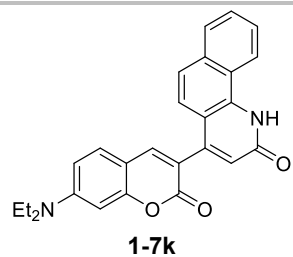


Figura 53. Espectros de absorção (acima) e de emissão de fluorescência (abaixo) dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona 1-7g e 1-7j-k.

Tabela 15. Dados fotofísicos dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7a–g** e **1-7j–k** em diferentes solventes, a 1 μM para todas as análises.

Composto	Solvente	λ_{abs} (nm)	$\log \epsilon$	λ_{em} (nm)	Δ_{Stokes} (nm (cm^{-1}))	Φ_{F} (%)
 1-7a	Tolueno	391	3,62	453	62 (3500)	81
	Acetato de etila	387	3,66	458	71 (4006)	75
	Diclorometano	401	3,66	466	65 (3478)	65
	Acetonitrila	394	3,68	476	82 (4372)	57
	Etanol	398	3,63	479	81 (4249)	52
	Metanol	401	3,62	482	81 (4191)	30
	Água	394	3,35	484	90 (4720)	3
 1-7b	Tolueno	385	3,57	453	68 (3899)	70
	Acetato de etila	382	3,64	458	76 (4344)	71
	Diclorometano	397	3,61	465	68 (3684)	55
	Acetonitrila	389	3,59	474	85 (4610)	56
	Etanol	396	3,47	477	81 (4288)	52
	Metanol	401	3,58	482	81 (4191)	27
	Água	408	3,57	475	67 (3457)	0,2
 1-7c	Tolueno	381	3,57	451	70 (4074)	65
	Acetato de etila	380	3,59	458	78 (4482)	70
	Diclorometano	401	3,59	464	63 (3386)	57
	Acetonitrila	392	3,59	473	81 (4369)	68
	Etanol	396	3,51	476	80 (4244)	48
	Metanol	401	3,52	481	80 (4148)	29
	Água	378	3,41	482	104 (5708)	12
 1-7d	Tolueno	390	3,71	453	63 (3566)	78
	Acetato de etila	386	3,68	459	73 (4120)	73
	Diclorometano	399	3,69	465	66 (3557)	59
	Acetonitrila	391	3,63	475	84 (4523)	65
	Etanol	399	3,51	482	83 (4316)	51
	Metanol	400	3,63	485	85 (4381)	22
	Água	407	3,43	473	66 (3428)	1

 <p>1-7e</p>	Tolueno	395	3,60	457	62 (3435)	39
	Acetato de etila	388	3,65	467	79 (4360)	54
	Diclorometano	404	3,70	471	67 (3521)	46
	Acetonitrila	398	3,64	486	88 (4549)	51
	Etanol	402	3,64	487	85 (4342)	26
	Metanol	404	3,62	494	90 (4510)	6
	Água	412	3,38	478	66 (3351)	1
 <p>1-7f</p>	Tolueno	395	3,62	456	61 (3387)	64
	Acetato de etila	389	3,67	470	81 (4430)	70
	Diclorometano	403	3,72	473	70 (3672)	52
	Acetonitrila	396	3,71	490	94 (4844)	39
	Etanol	401	3,53	499	98 (4898)	9
	Metanol	404	3,61	495	91 (4550)	1
	Água	412	3,42	479	67 (3395)	0.2
 <p>1-7g</p>	Tolueno	392	3,51	456	64 (3580)	69
	Acetato de etila	389	3,59	467	78 (4294)	70
	Diclorometano	402	3,65	471	69 (3644)	58
	Acetonitrila	397	3,60	485	88 (4570)	57
	Etanol	401	3,59	488	87 (4446)	29
	Metanol	404	3,52	494	90 (4510)	6
	Água	403	3,24	488	85 (4322)	1
 <p>1-7j</p>	Tolueno	434	3,72	456	22 (1112)	86
	Acetato de etila	431	3,80	470	39 (1925)	73
	Diclorometano	439	3,84	474	35 (1682)	48
	Acetonitrila	434	3,80	484	50 (2380)	68
	Etanol	440	3,80	488	48 (2235)	39
	Metanol	440	3,83	492	52 (2402)	25
	Água	442	3,49	505	63 (2822)	2



Tolueno	388	3,72	454	66 (3747)	76
Acetato de etila	386	3,73	460	74 (4168)	69
Diclorometano	399	3,75	468	69 (3695)	43
Acetonitrila	390	3,68	478	88 (4721)	51
Etanol	397	3,67	483	86 (4485)	52
Metanol	399	3,68	487	88 (4529)	27
Água	422	3,08	527	105 (4721)	3

Para os derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7**, foi observado que a absorção máxima de luz ocorreu na região de luz do ultravioleta ao azul, entre 378 e 442 nm, observando-se uma tendência de maiores valores de λ_{abs} obtidos nos solventes mais polares e em diclorometano (**Figura 54**). A presença do núcleo de 1,8-naftiridin-2-ona em **1-7j** proporcionou os maiores valores de λ_{abs} , entre 431 e 442 nm. De maneira geral, todos os compostos 2-quinolônicos **1-7** apresentaram deslocamento hipsocrômico em relação aos seus precursores sintéticos β -cetoanilidas, indicando que a diferença de energia entre os estados fundamental e excitado de **1-7** é maior que a diferença em **1-6**. Os valores de λ_{abs} na série de compostos **1-6j** (430 – 453 nm) e **1-7j** (431 – 442 nm) foram similares, o que indica que a energia de transição eletrônica de ambos é similar.

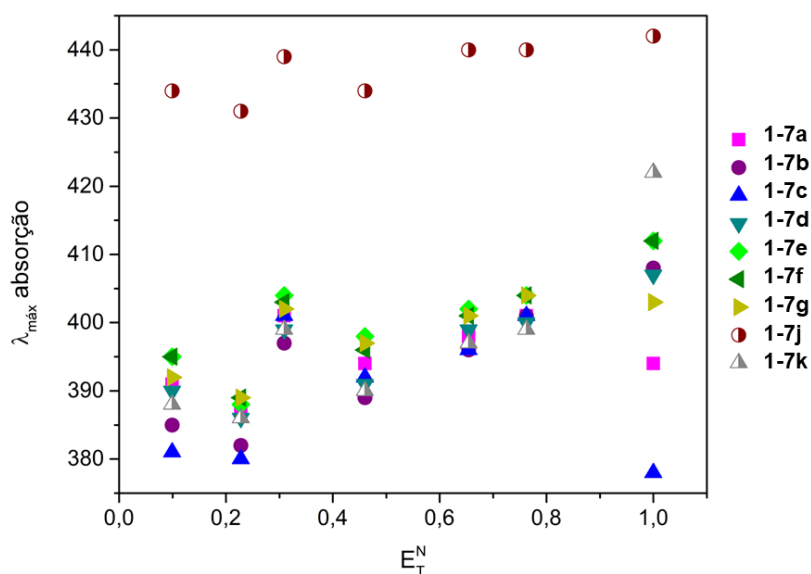


Figura 54. Correlação entre λ_{abs} e polaridade dos solventes, utilizando os parâmetros de Reichardt.

De maneira geral, a absorvidade molar dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7** apresentaram valores menores que as β -cetoanilida **1-6**, determinados na ordem de $10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ($\log \epsilon > 3$) para todos os compostos, destacando os maiores valores para o derivado de 1,8-naftiridin-2-ona **1-7j**.

A emissão de fluorescência dos derivados **1-7** se localizou na região do azul ao verde, com valores de emissão máxima entre 451 e 527 nm, apresentando sensibilidade em relação à polaridade do solvente, com maiores valores de λ_{em} , de maneira geral, em solventes mais polares (**Figura 55**). O perfil eletrônico do núcleo de 2-quinolona não afetou, significativamente, os valores de λ_{em} , observando-se maiores desvios com o derivado de 1,8-naftiridin-2-ona **1-7j** e de benzo[*h*]quinolin-2-one **1-7k** em água.

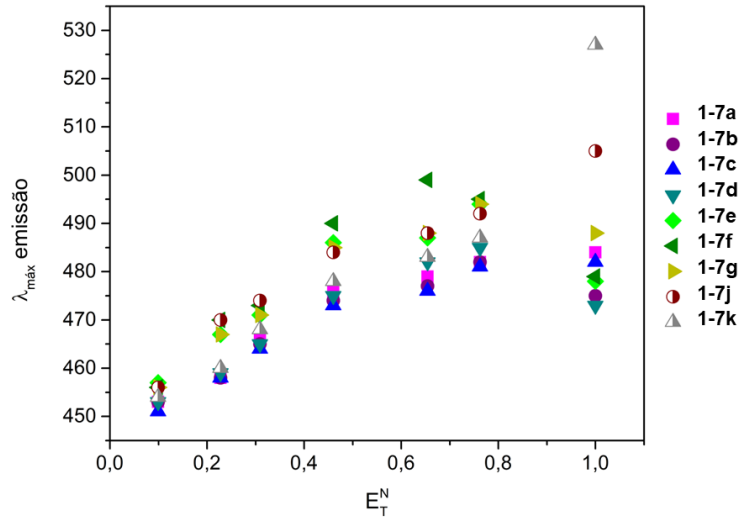


Figura 55. Correlação entre λ_{em} e polaridade dos solventes, utilizando os parâmetros de Reichardt.

Todos os compostos apresentaram deslocamento batocrômico com uma variação valores de deslocamento de Stokes, entre 22 e 203 nm, observando-se os menores valores em solventes de menor polaridade (tolueno e diclorometano). Dentre estes valores, os menores foram obtidos por **1-7j**, com faixa de valores entre 22 a 63 nm, sendo estes similares aos valores de **1-6j**. Os maiores valores de deslocamento de Stokes para os derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7** indicam que o núcleo de 2-quinolona contribui para uma maior estabilização do estado excitado diante da interação com o solvente, quando comparado às β -cetoanilidas **1-6**. Ao traçar os gráficos de Lippert-Mataga (**Figura 56**), foi possível observar uma maior sensibilidade de **1-7a**, **1-7e**, **1-7g** e **1-7k**, inferindo uma maior contribuição do processo de ICT na estabilização do estado excitado.

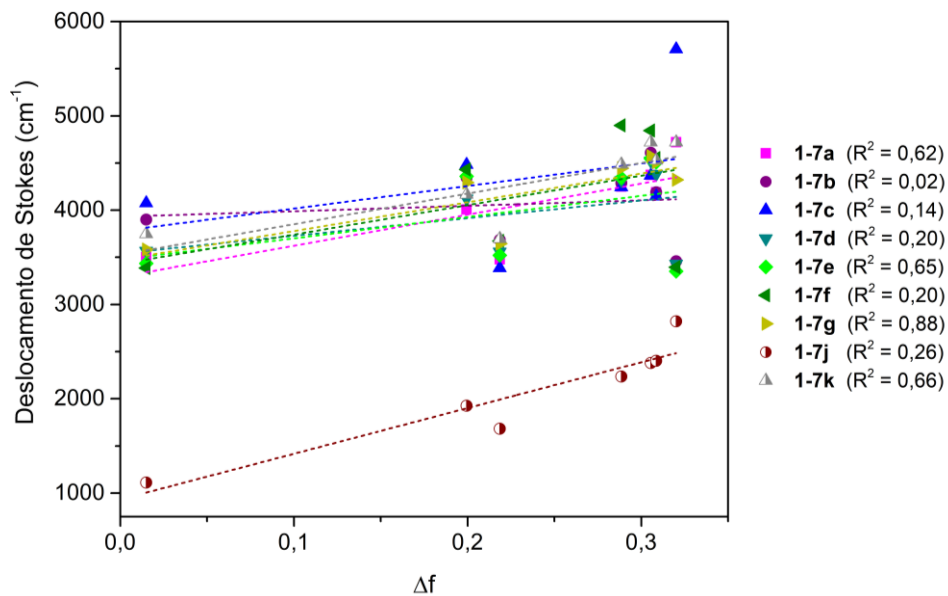


Figura 56. Gráficos de Lippert-Mataga para os compostos **1-7a–g** e **1-7j–k**.

Pela determinação do rendimento quântico relativo dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7**, foi observado maiores valores de Φ_F em solventes de menor polaridade, com diminuição de seus valores à medida que a polaridade aumentou, verificando-se uma constante supressão de fluorescência em água **Figura 57**. Além disso, observou-se um incremento do rendimento quântico a partir da ciclização das β -cetoanilidas **1-6**, indicando a relevância da sua modificação estrutural para formação de derivados de maior eficiência quântica, como exemplificado pelas soluções de **1-6a** e **1-7a** na **Figura 58**. Destaca-se o maior incremento de Φ_F observado pelo composto **1-7k** (27 – 76%) em relação a **1-6k** (1 – 8%), excluindo seus valores em água.

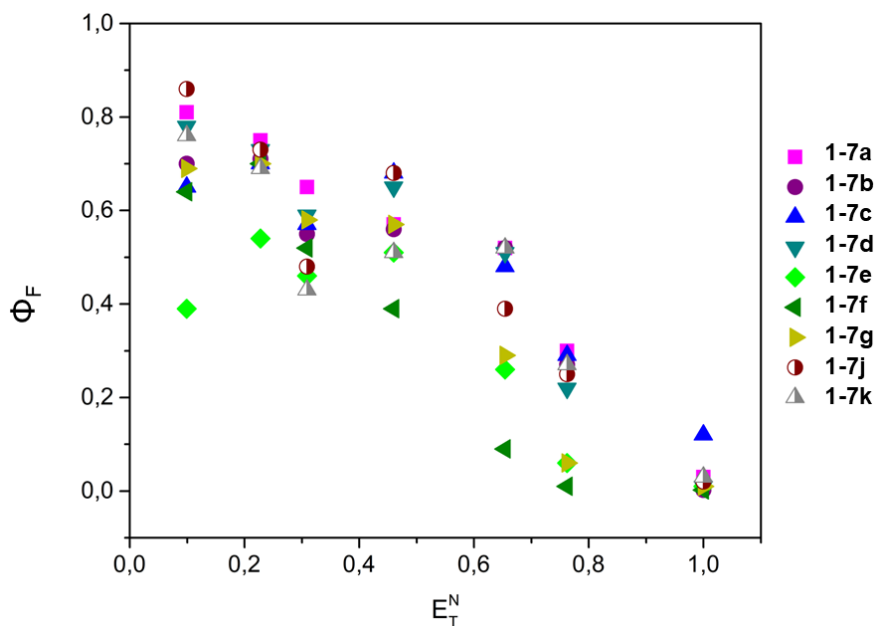


Figura 57. Correlação entre Φ_F e polaridade dos solventes, utilizando os parâmetros de Reichardt.

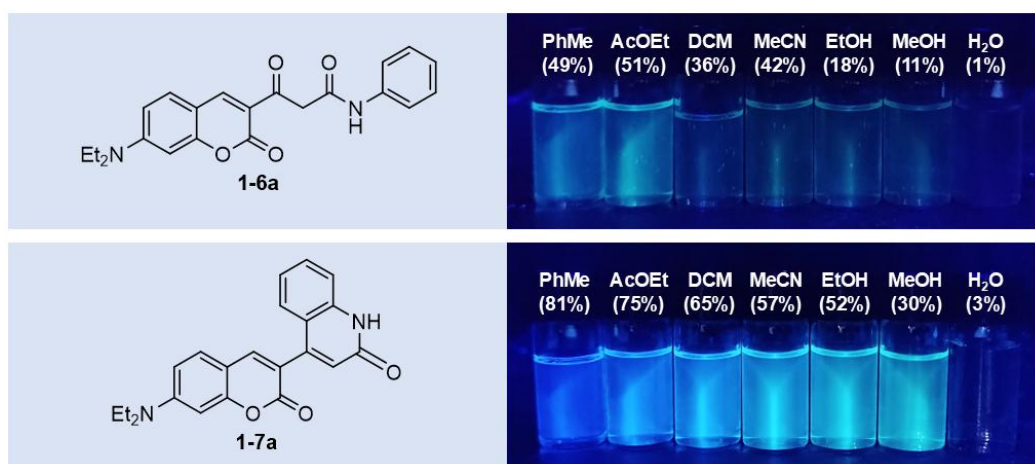


Figura 58. Soluções de **1-6a** e **1-7a** em câmara escura, sob excitação de 365 nm, com valores de rendimento quântico entre parênteses.

Estruturalmente, os maiores valores de rendimento quântico dos derivados de 2-quinolona **1-7** pode ser atribuído à maior rigidez molecular que sua precursora β -cetoanilida **1-6**,

além de maior conjugação do sistema π da cumarina e quinolona. Ao constatar que os maiores valores de Φ_F foram obtidos em solventes de maior viscosidade (tolueno e acetato de etila), inferiu-se que esse parâmetro físico-químico poderia afetar a fluorescência desses derivados, baseando-se na restrição de rotação da ligação σ entre os sistemas de cumarina e quinolona, o que poderia favorecer uma maior planaridade e, assim, maior conjugação dos sistemas, desfavorecendo o processo de transferência de carga interna torcida (TICT, do inglês *twisted internal charge transfer*), o qual facilita o decaimento energético não radiativo, comum em sistemas D- π -A. Para verificar a influência da viscosidade em derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona, foram adquiridos espectros de fluorescência de **1-7a**, de forma representativa, em misturas variadas de glicerol e água, os quais estão representados na **Figura 59a**.

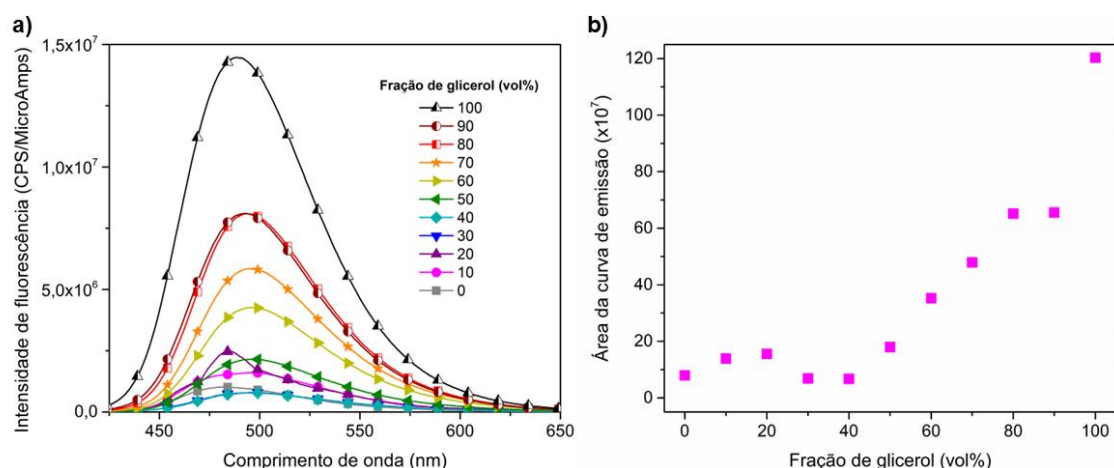


Figura 59. a) Espectros de fluorescência de **1-7a** em soluções com diferentes frações de glicerol-água e (b) correlação entre área da curva de emissão por fração de glicerol em água.

Observou-se que com o aumento da fração de glicerol, e consequentemente da viscosidade do meio, a intensidade de fluorescência de **1-7a** aumentou. Ao relacionar as áreas sobre as curvas de fluorescência com a fração de glicerol (vol%) (**Figura 59b**), verificou-se valores semelhantes entre 0 e 50% de glicerol, com incremento acentuado em frações maiores. A partir desses resultados, foi possível inferir que o aumento do rendimento quântico, em meios de maior viscosidade, pode ser devido a uma restrição da rotação da ligação σ_{C3-C4} , que conecta o núcleo de cumarina e 2-quinolona, ao favorecer uma planaridade e maior conjugação do sistema π . Em contraste, em água, a reportada supressão de fluorescência pode ser atribuída ao processo de TICT, necessitando-se estudos computacionais para melhor compreensão desse fenômeno.

3.3. Estudos computacionais

Para melhor compreensão sobre as propriedades fotofísicas das β -cetoanilidas **1-6** e das 4-(cumarina)-2-quinolonas **1-7**, foram realizados cálculos teóricos para elucidação de suas transições eletrônicas, baseando-se na abordagem da teoria funcional de densidade (DFT, do inglês *density functional theory*) utilizando o Gaussian 16. Os cálculos teóricos não foram

realizados para todos os compostos sintetizados, tendo em vista a similaridade estrutural que se tem dentro de cada grupo, realizando-os para **1-7a** e seu precursor sintético **1-6a**, para **1-7j**, pelo núcleo de 1,8-naftiridinona como outro exemplo de híbrido **1-7**, assim como para **1-6l** devido ao núcleo adicional de cumarina e seu diferente comportamento fotofísico.

Inicialmente, o estado fundamental S_0 dos compostos selecionados foram otimizados utilizando o modelo de funcional B3LYP/def2-SVP com solvatação implícita SMD (do inglês *Solvation Model based on Density*),¹⁰⁰ que considera os solventes como um meio dielétrico polarizável, seguido de cálculos de frequência harmônica (f) para confirmar a natureza dos pontos estacionários. Em seguida, obteve-se as energias de excitação vertical, referentes ao fenômeno de absorção molecular, por modelos TD-DFT/def2-SVP/SMD baseados em diferentes funcionais de densidade (B3LYP, PBE1PBE, CAM-B3LYP, LC- ω PBE, ω B97X-D, M06, e M06-2X). Com base nos valores de comprimento de onda de absorção máxima teóricos calculados e experimentais, foi realizado o cálculo do erro absoluto médio (MAE, do inglês *mean absolute error*) desses valores, levando em consideração o desvio médio em tolueno, acetonitrila e água, graficamente expostos na **Figura 60**.

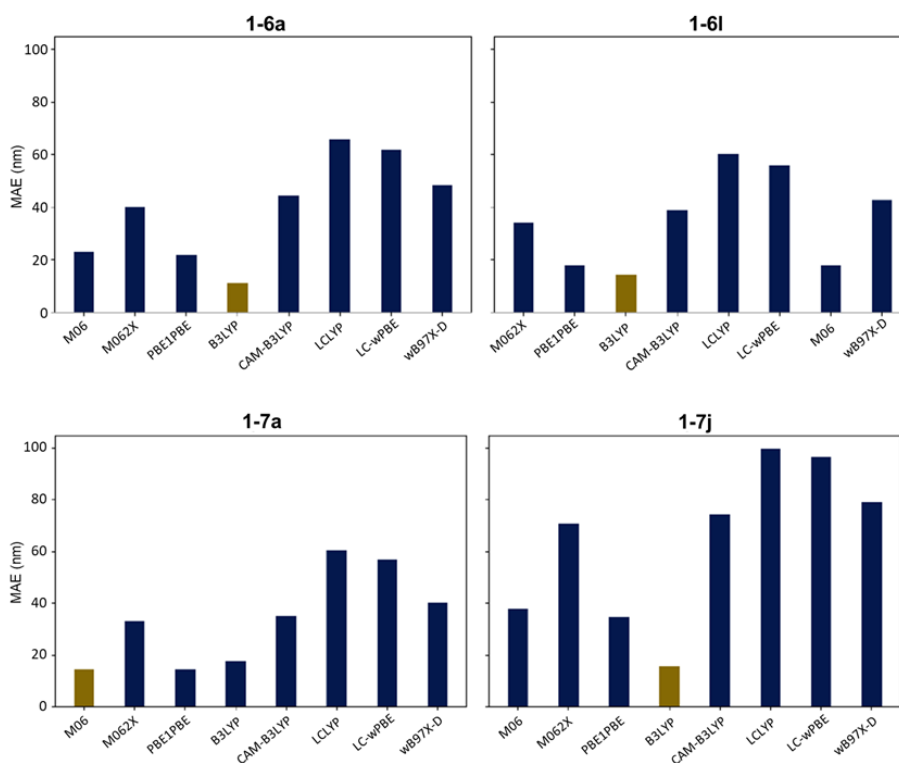


Figura 60. Erros médios absolutos entre os valores de λ_{abs} experimentais e teóricos, associados com a banda de energia mais baixa dos compostos em diferentes funcionais por TD-DFT/def2-SVP/SMD, considerando água, acetonitrila e tolueno como solventes.

Pelos gráficos apresentados acima, observou-se que para **1-6a**, **1-6l** e **1-7j**, os valores teóricos obtidos pelo funcional híbrido B3LYP se mostraram mais condizentes com os dados experimentais pelo menor erro médio calculado, enquanto que para **1-7a** o funcional M06

¹⁰⁰ Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.

apresentou o menor erro. Como o erro calculado por B3LYP para **1-7a** foi similar ao obtido por M06, o primeiro foi adotado para a construção dos espectros de absorção teóricos, em água e tolueno, para todos os compostos (**Figura 61**).

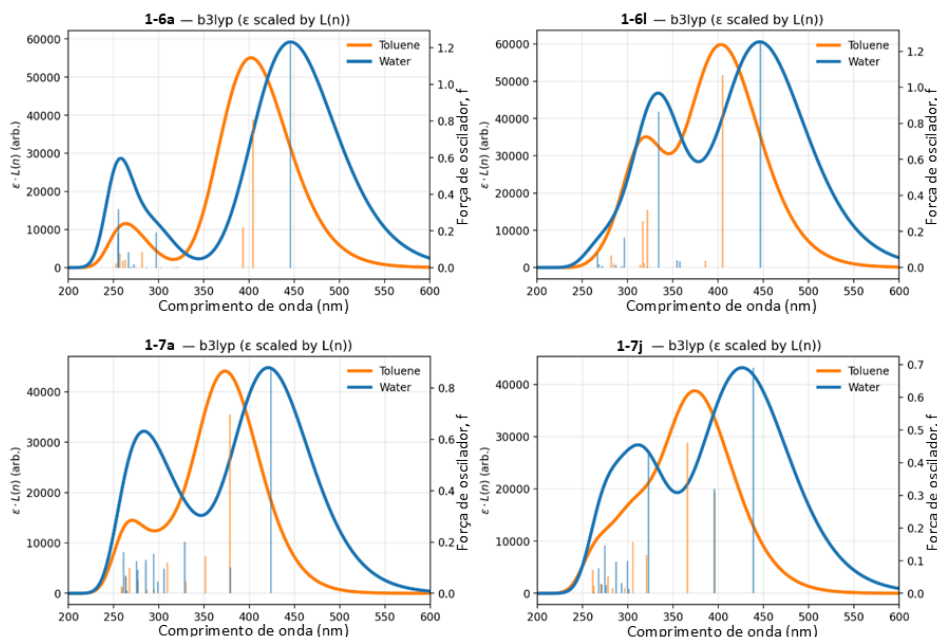


Figura 61. Espectros de absorção UV-vis teóricos dos compostos selecionados, em água e tolueno, determinados no nível de teoria B3LYP/def2-SVP/SMD com base nas geometrias S_0 .

Pelos os espectros de absorção teóricos, foi corroborado o deslocamento batocrômico observado experimentalmente em solventes polares. Além disso, pelo espectro do derivado de 4-metilcumarina **1-6i**, observou-se que a banda de maior energia se encontra acima de 300 nm, conforme observado experimentalmente a banda dupla de absorção deste composto.

Pelos cálculos TD-DFT/SMD dos monômeros, as forças de oscilador f , correspondentes ao parâmetro experimental absorvidade molar (ϵ), foram preditas com valores maiores em água do que em tolueno, comportamento discrepante com o observado experimentalmente (ϵ maior em tolueno que em água). Correções matemáticas seriam necessárias para se obter f condizente com a tendência experimental, porém, a informação qualitativa dos espectros de absorção sobre o deslocamento batocrômico foram suficientes no momento.

Para uma compreensão qualitativa sobre a transição $S_0 \rightarrow S_1$, foram realizados cálculos dos orbitais de transição natural (NTO, do inglês *natural transition orbitals*), considerando as naturezas distintas de transição de cada composto analisado. Assim, os NTOs associados às bandas de maior comprimento de onda nos espectros de absorção foram calculados usando o funcional CAM-B3LYP (**Figura 62**), considerado um funcional híbrido com separação de alcance (RSHs, do inglês *range-separated hybrids*) que melhor descreve transferência de carga de longo alcance, reduzindo o erro de deslocalização.

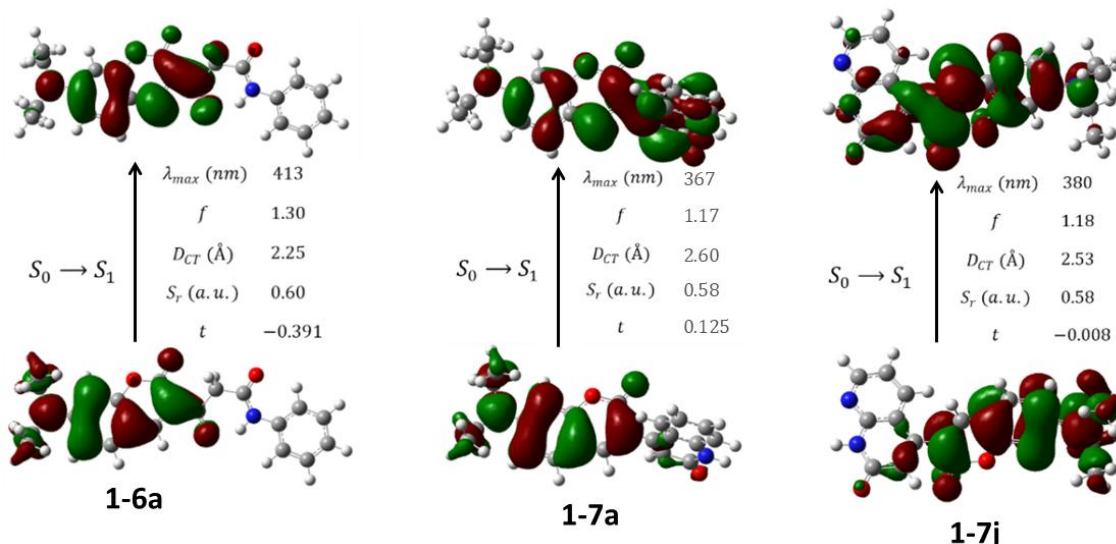


Figura 62. Orbitais de transição naturais obtidos para **1-6a**, **1-7a** e **1-7j** por TD-CAM-B3LYP/def2-SVP/SMD, em água.

Os NTOs representados na **Figura 62** indicam as regiões que mais contribuem para a excitação vertical (absorção molecular), suportando o entendimento de que a excitação desses compostos se trata de uma transição híbrida de excitação localizada (LE, do inglês *locally excited*) e ICT, em que a extensão do deslocamento D- π -A varia entre os compostos. Na β -cetoanilida **1-6a**, a deslocalização ocorre de forma mais localizada no núcleo de cumarina, com pequena transferência de carga entre o grupo doador dietilamina para a lactona e a cetona em C-3, comportamento também observado em **1-6l**, apresentado na sequência. A prevalência de LE em relação a ICT observada pelos NTOs suporta os resultados experimentais obtidos pelo gráfico de Lippert-Mataga, que indicaram que o processo de ICT não dominava as transições eletrônicas das β -cetoanilidas.

Corroborando com a interpretação dos gráficos de Lippert-Mataga de **1-7a** e de **1-7j**, que indicaram um processo de ICT mais evidente, observou-se em seus NTOs uma deslocalização da densidade eletrônica do grupo doador dietilamino para os aceptores 2-quinolona (**1-7a**) e 1,8-naftiridinona (**1-7j**). Essa maior separação de cargas de ICT também pode ser validada pelos maiores valores de D_{CT} de **1-7** em relação a **1-6**, que indica uma maior separação das cargas, mesmo que ainda modesta em relação a outros fluoróforos.

Ao analisar as transições eletrônicas de **1-6l**, observou-se que a transição $S_0 \rightarrow S_1$ apresentou padrão de LE no núcleo de 7-dietilaminacumarina, assim como **1-6a**, referente à banda de absorção de menor energia (maior comprimento de onda, λ_{abs1}) (**Figura 63**). Além disso, foi observado que a transição $S_0 \rightarrow S_2$, envolvendo o núcleo de 4-metilcumarina de forma LE, apresentava uma alta força de oscilador f , cuja energia se mostrou correspondente com a banda de maior energia (maior comprimento de onda, λ_{abs2}) observada em seu espectro de absorção. Por esse dado teórico, corrobora-se com a inferência baseada nos dados experimentais, em que sob excitação de 366 nm, a energia absorvida era alta o suficiente para excitar a 4-metilcumarina, e, assim, apresentar a banda dupla de absorção nos solventes menos polares.

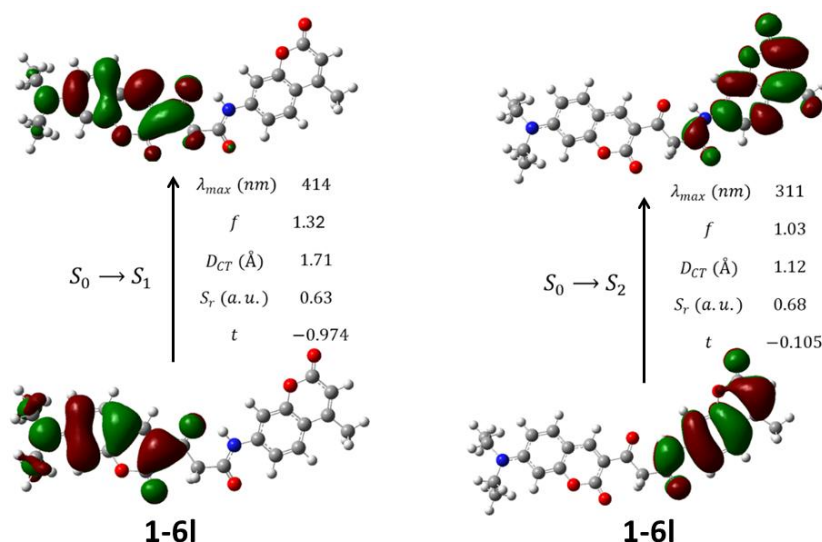


Figura 63. Orbitais de transição naturais obtidos para **1-6I** por TD-CAM-B3LYP/def2-SVP/SMD, em água, associados a dupla banda de absorção.

Pelas estruturas otimizadas, foi possível observar uma maior planaridade dos compostos **1-6a** e **1-6I**, com leve desvio na porção β -cetoanilídica, diante da quebra de conjugação π pelo grupo metileno entre carbonilas e maior liberdade rotacional das ligações σ nessa porção. No caso das 2-quinolonas **1-7a** e **1-7j**, foi observado uma torção entre os planos da cumarina e da 2-quinolona, em que no estado fundamental o ângulo diedro foi encontrado na ordem de 50° , apresentando uma leve planarização no estado excitado, alcançando ângulos entre 34° e 43° (**Figura 64**). Essa planarização no estado excitado não foi observada para **1-7j**, em tolueno, que apresentou uma maior torção, com ângulo diedro de 66° no estado excitado. Em todas os casos de otimização (moléculas, estados eletrônicos e solventes) o grupo dietilamino se apresentou planar ao plano da cumarina.

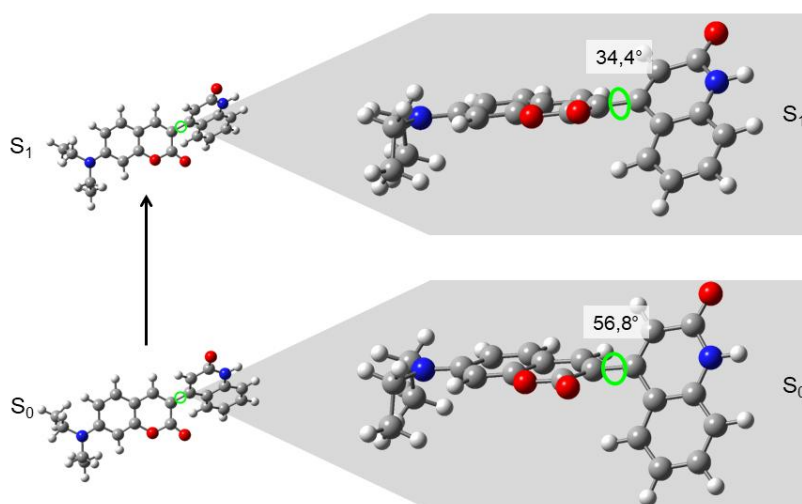


Figura 64. Estruturas otimizadas de **1-7a** para o estado fundamental e excitado (B3LYP/def2-SVP/SMD) em água, com destaque dos ângulos diedrais entre os planos da cumarina e 2-quinolona.

Ao comparar os ângulos diedros das geometrias de **1-7a** e **1-7j** nos estados excitados, em água e tolueno, entende-se que não há diferença significativa sobre suas distorções no estado excitado, não corroborando com a inferência de que a supressão de fluorescência em água se dá por TICT, nem que o alto rendimento quântico em tolueno se dá pela maior planaridade.

Aprofundando-se na investigação de TICT, considerou-se que esses compostos poderiam acessar um estado de TICT através de barreiras energéticas pequenas, não consideradas na otimização da geometria. Dessa forma, em um estudo de referência, Wang e colaboradores estabeleceram um protocolo quantitativo para diagnosticar a formação do estado TICT com base nas barreiras de rotação do estado excitado (E_{RB} , do inglês *rotation barrier*) e nas energias de condução (E_{DE} , do inglês *driving energy*) calculadas por CAM-B3LYP/cLR-SMD, verificando as energias relativas de S_1 em ângulos diedros rígidos, de $0 - 90^\circ$ (**Figura 65**).¹⁰¹ A supressão de fluorescência por TICT de compostos fluorescentes é viabilizada quando se tem uma pequena barreira energética (E_{RB}) entre o mínimo brilhante LE/ICT ($\theta = 0^\circ$) e o mínimo não brilhante TICT ($\theta = 90^\circ$) (**Figura 65**). Além disso, o estado S_1 -TICT deve ser termodinamicamente competitivo com, ou mesmo menor que, o estado planar S_1 -LE/ICT ($E_{DE} < 0$) para que o acesso a ele ocorra.

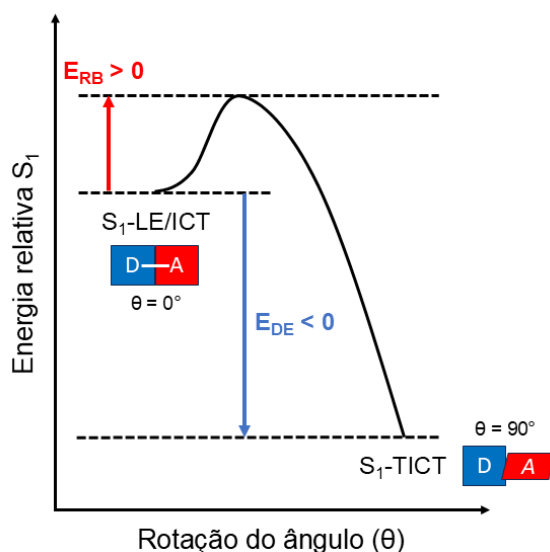


Figura 65. Modelo teórico de perfil energético, ao longo da torção de ângulo θ , de uma transição entre LE/ICT para TICT no primeiro estado excitado.

Tomando os cálculos para a cumarina **C152** como modelo, na **Figura 66**, observa-se que em cicloexano existe uma pequena E_{RB} e uma E_{DE} pouco negativa, tratando-se de um solvente em que **C152** apresenta fluorescência. Em água, a E_{DE} se torna mais negativa, indicando uma maior acessibilidade à geometria TICT, corroborando com sua contribuição para a supressão de fluorescência nesse solvente. Nessas condições, os solventes polares facilitam

¹⁰¹ Wang, C.; Qiao, Q.; Chi, W.; Chen, J.; Liu, W.; Tan, D.; McKechnie, S.; Lyu, D.; Jiang, X. F.; Zhou, W.; Xu, N.; Zhang, Q.; Xu, Z.; Liu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10160.

o acesso à geometria torcida e estabilizam o mínimo de TICT com separação de cargas, levando a uma forte dependência do rendimento quântico de fluorescência em relação ao solvente.

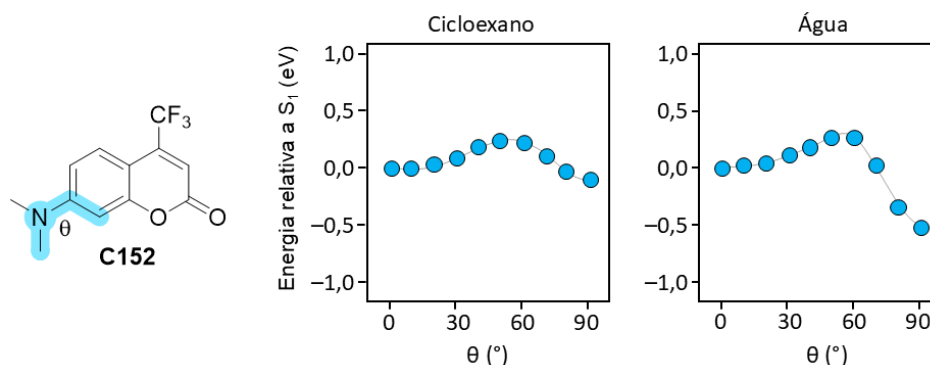


Figura 66. Perfis de energia de **C152** ao longo da torção do ângulo θ , no estado S_1 , calculado pelo funcional ω B97XD/cLR/SMD em ciclohexano e água. Adaptado de Wang e colaboradores.¹⁰¹

Por conseguinte, investigou-se a acessibilidade à geometria S_1 -TICT de **1-7a**, variando os ângulos diedros entre o plano da cumarina com o grupo doador dietilamino (d_1) e com o grupo acceptor 2-quinolona (d_2), medindo suas respectivas energias relativas. Foi constatado que o ângulo d_2 não impacta significativamente a emissão de **1-7a**, dando foco à torção do ângulo d_1 (**Figura 67**). Esses cálculos não foram realizados para as β -cetoanilidas diante da complexidade referente ao maior número de ligações σ e suas possíveis rotações.

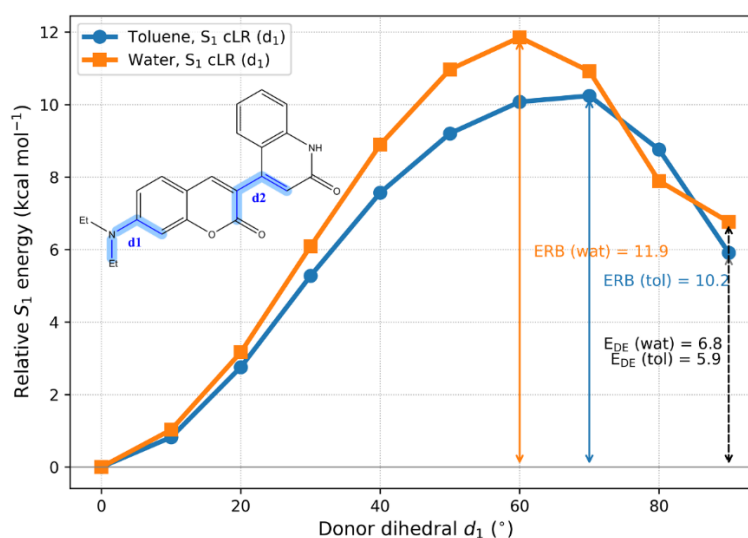


Figura 67. Perfis de energia de **1-7a** ao longo da torção do grupo doador (diedro d_1), no primeiro estado excitado (S_1), calculados em água e tolueno no nível CAM-B3LYP/def2-SVP(SMD). As barreiras rotacionais (E_{RB}) e as energias de condução (E_{DE}) são indicadas na figura.

As varreduras da energia relativa de S_1 , em relação ao diedro doador (d_1) indicaram um comportamento distinto da referência **C152** (**Figura 66**), com uma alta barreira energética para acessar a geometria TICT, além de ser termodinamicamente desfavorável ($E_{DE} > 0$, $E_{RB} > E_{DE}$). Além disso, consta-se valores de E_{RB} maior em água (11,9 kcal.mol⁻¹) que em tolueno (10,2 kcal.mol⁻¹), assim como E_{DE} (6,8 e 5,9 kcal.mol⁻¹, respectivamente), indicando uma maior barreira

de acesso da geometria TICT em água que em tolueno, em contraste com a expectativa provenientes dos dados experimentais, em que a supressão de fluorescência ocorreu em água. Portanto, os resultados teóricos não permitem a conclusão de que um processo de TICT é responsável pela supressão de fluorescência em água, porém não pode ser completamente excluído diante da complexidade molecular e suas possíveis interações intermoleculares com o núcleo de 2-quinolona em sistemas reais, omitidas nos cálculos teóricos estáticos.

Considerando as limitações dos cálculos estáticos, simulações de dinâmica molecular foram realizadas para investigar outro processo conhecido por suprimir fluorescência, a agregação. Desse modo, foi analisado o comportamento do menor agregado possível, o dímero, em água e em glicerol, baseando-se no experimento de viscosidade realizado com **1-7a**. As trajetórias dos monômeros não revelaram grandes diferenças no movimento intramolecular ou nas alterações torcionais induzidas pelos solventes. Em nítido contraste, as simulações de dímeros mostraram que os agregados π -empilhados de **1-7a** permaneceram estáveis em água por nanossegundos, enquanto em glicerol a dissociação ocorreu rapidamente (**Figura 68**). As distâncias intermoleculares em água correspondem às separações típicas de empilhamento π e são conhecidas por favorecer o acoplamento excitônico do tipo agregado-H, que canaliza eficientemente a energia de excitação para o decaimento não radiativo, corroborando com a supressão de fluorescência observada experimentalmente em água.¹⁰² Consequentemente, esses resultados colaboram para o entendimento mecanístico do comportamento experimental da fluorescência de **1-7a**, em que a supressão observada em água deve ser governada por agregação (AIQ, do inglês *aggregation-induced quenching*).

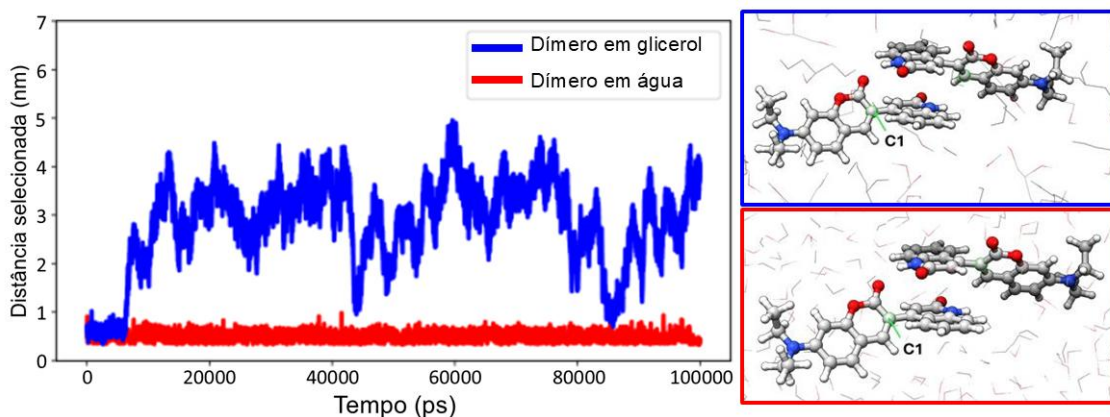


Figura 68. Distância entre C1-C1 das moléculas no dímero. As quedas acentuadas para uma distância de 1 nm após 40 ns e 80 ns são artefatos das condições de contorno periódicas na simulação.

¹⁰² a) Xu, J.; Huang, M.; Pang, H.; Weng, Z.; Hu, G.; Zhang, S.; Yang, Q.; Wu, Q. *Aggregate* **2024**, *5*, e546. b) Verma, P.; Pal, H. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 12409.

3.4. Imageamento celular

Os novos derivados de cumarina β -cetoanilida **1-6** e 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7** foram testados como marcadores em testes de imageamento celular, sendo aplicados em uma concentração de 100 μ M, em ensaios com células MCF-7 (adenocarcinoma mamário humano), utilizando amostras celulares vivas e fixadas. O nitro derivado **1-6h** foi avaliado exclusivamente em células vivas para potencial investigação em células hipóxicas. Os compostos **1-7e**, **1-7f**, e **1-7j** não foram testados devido à baixa solubilidade, enquanto o composto **1-6k** e **1-7k** não foram testados por serem sintetizados após a submissão dos demais compostos ao laboratório colaborador.

As β -cetoanilidas **1-6a**, **1-6c**, **1-6d** e **1-6e** exibiram fluorescência em três comprimentos de onda diferentes, abrangendo os canais azul, verde e vermelho, exemplificado com as imagens de **1-6a** na **Figura 69**. Em contraste, os demais compostos fluoresceram apenas nos espectros azul e verde, exemplificado com as imagens obtidas de **1-6b** na **Figura 70**. As imagens obtidas com as demais β -cetoanilidas se encontram em **Anexos 1**.

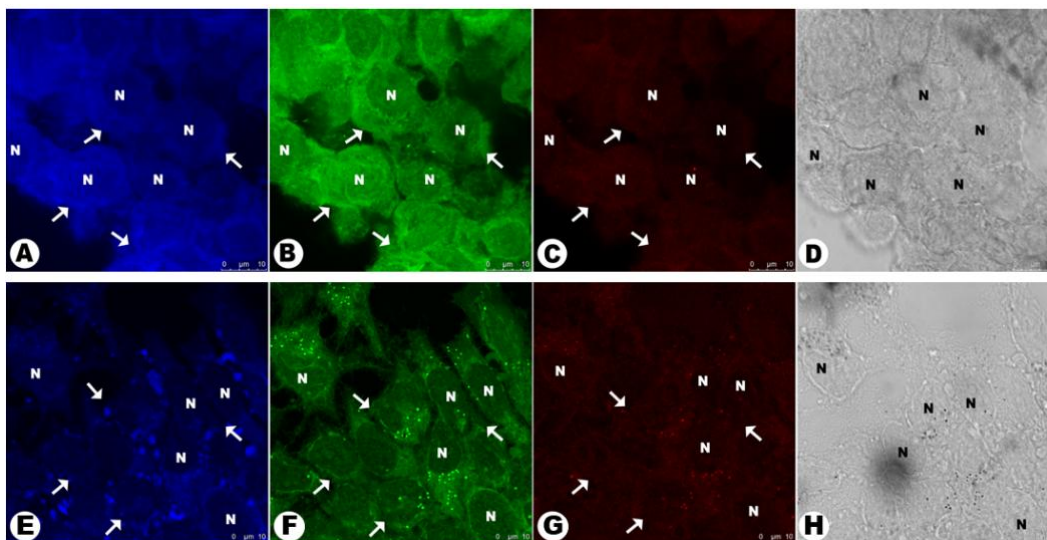


Figura 69. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6a** (100 μ M), em células vivas (A-C) e fixadas (E-G), com fluorescência nos canais azul, verde e vermelho. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (D e H). Barra de escala = 10 μ m.

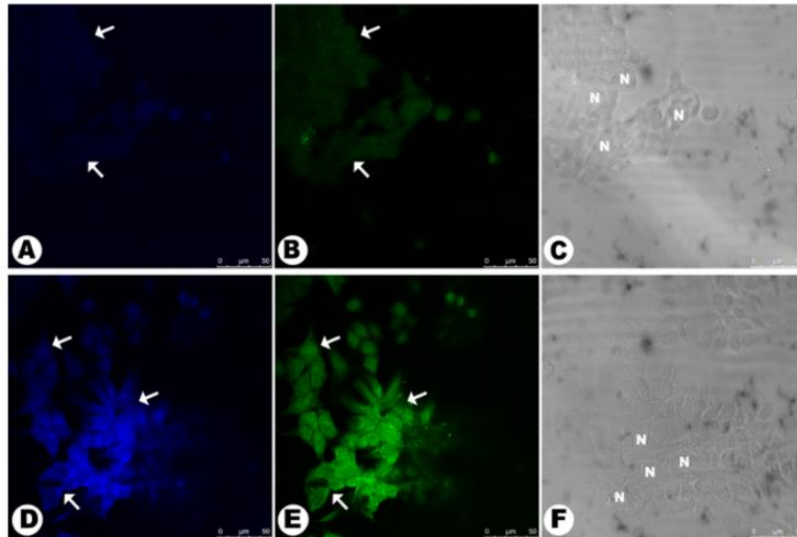


Figura 70. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6b** (100 μ M), em células vivas (A-B) e fixadas (D-E), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (C e F). Barra de escala = 50 μ m.

Pelas imagens obtidas, verificou-se que os compostos fluorescentes exibiram alta afinidade celular, com um perfil de marcação difuso tanto no citoplasma quanto no núcleo, indicando permeabilidade pela membrana nuclear. Nos ensaios com células fixadas, no canal verde, da **Figura 69** é possível observar pontos de maior intensidade de fluorescência no citoplasma, que, baseando-se na similaridade morfológica, sugeriu-se uma marcação de peroxissomos por **1-6a**. Esse comportamento também foi notado com **1-6b**, **1-6c**, **1-6f**, **1-6g** e **1-6j**, indicando que esses compostos podem ter afinidade por essa organela citoplasmática, necessitando de ensaios complementares com marcador comercial de peroxissomos, para confirmação da região marcada.

O composto **1-6h**, testado apenas em células vivas, apresentou fluorescência em condições normais, visualizada no canal azul e verde (**Figura 71**), impactando na expectativa de testar esse composto em ensaios com condição de hipóxia, em que se esperava que apenas seu derivado amino **1-6m**, reduzido enzimaticamente *in vivo*, seria responsável pelo imageamento celular.

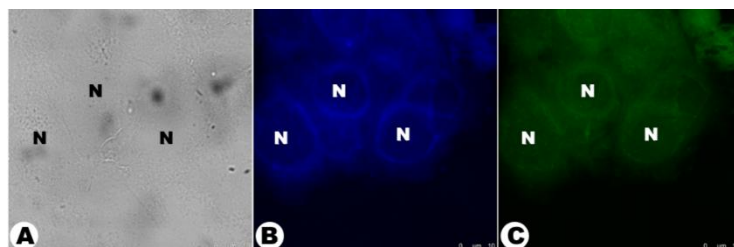


Figura 71. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6h** (100 μ M), em células vivas (B-C), com fluorescência nos canais azul e verde. Núcleos indicados por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (A). Barra de escala = 10 μ m.

Os derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7a**, **1-7d** e **1-7g**, exibiram fluorescência nos canais do azul, verde e vermelho (**1-7a** na **Figura 72**), enquanto **1-7b** e **1-7c**, fluoresceram apenas no azul e verde (**1-7b** na **Figura 73**). Esses compostos apresentaram alta afinidade pelo conteúdo citoplasmático das células, observando-se os núcleos como espaços vazios (destacado por N nas imagens), indicando que os compostos não permearam pela membrana nuclear, sendo um comportamento observado mesmo em células fixadas.

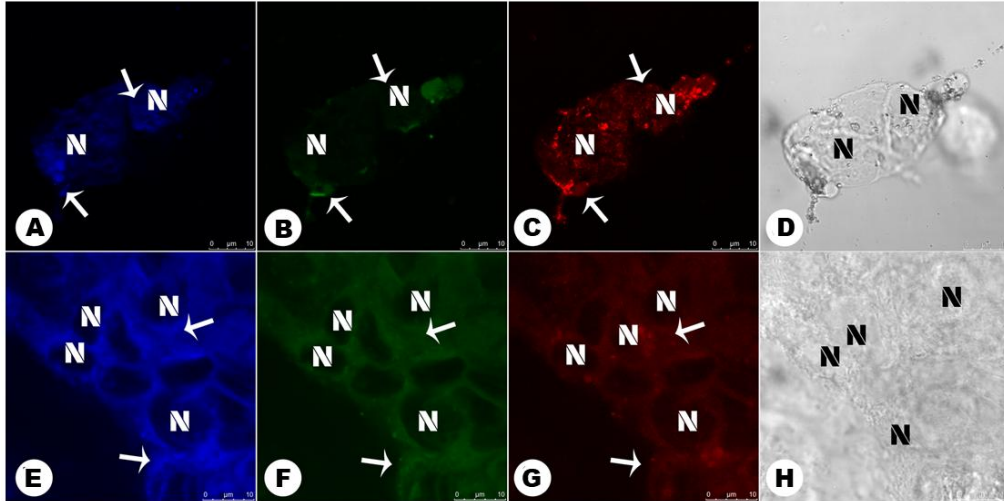


Figura 72. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-7a** (100 μ M), em células vivas (A-C) e fixadas (E-G), com fluorescência nos canais azul, verde e vermelho. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e o núcleo não marcado indicado por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (D e H). Barra de escala = 10 μ m.

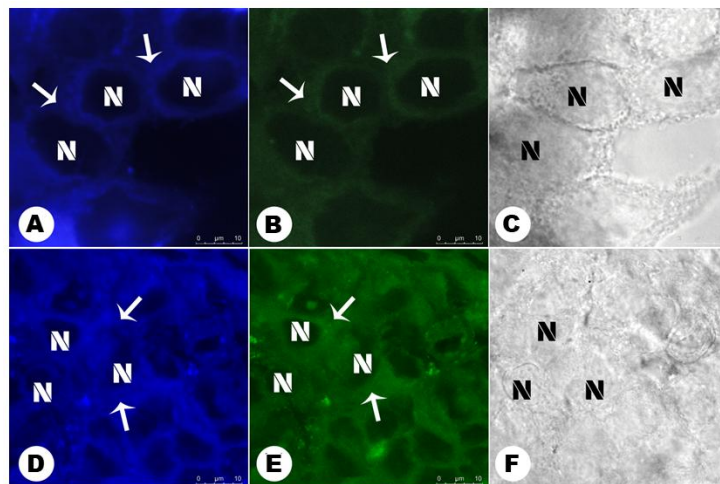


Figura 73. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-7b** (100 μ M), em células vivas (A-B) e fixadas (D-E), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e o núcleo não marcado indicado por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (C e F). Barra de escala = 10 μ m.

Destaca-se a marcação do composto **1-7g**, que exibiu a emissão fluorescente mais intensa no espectro azul (**Figura 74**), detectada com um ganho baixo nas fotomultiplicadoras do equipamento, semelhante à voltagem usada para detecção em campo claro. As imagens dos

compostos **1-7a**, **1-7b**, **1-7c** e **1-7d** foram adquiridas com um ganho de 650 V, enquanto as imagens de **1-7g** foram adquiridas com um ganho de 200 V, evidenciando sua intensa emissão de fótons no espectro azul em comparação com os demais agentes fluorescentes avaliados.

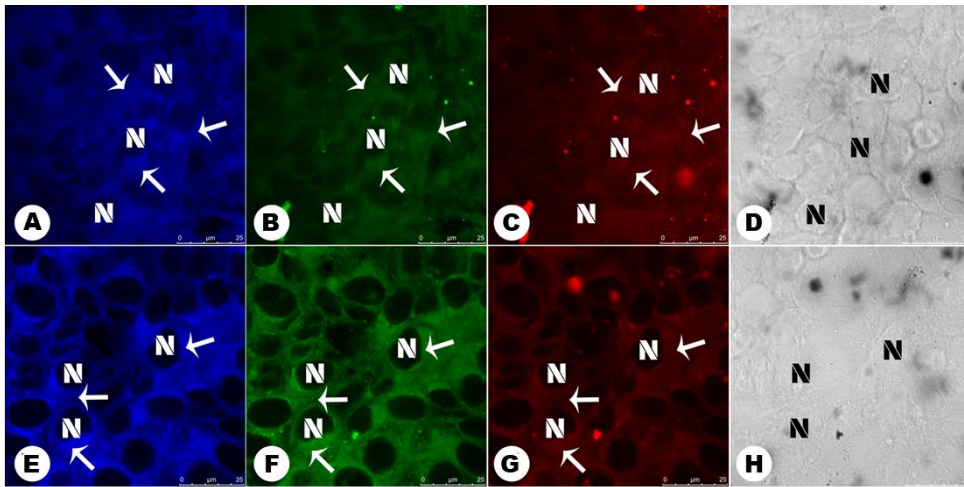
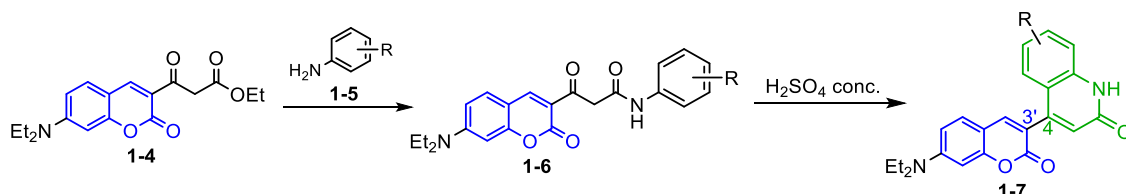


Figura 74. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-7g** (100 µM), em células vivas (A-B) e fixadas (D-E), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e o núcleo não marcado indicado por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (C e F). Barra de escala = 25 µm.

Dessa forma, considerando a tendência de marcação difusa das β -cetoanilidas **1-6**, com potencial acúmulo nos peroxissomos exibido por alguns derivados, além da afinidade citoplasmática das 4-(cumarina)-2-quinolonas **1-7**, concebe-se um ponto de partida para desenho de novos derivados de cumarina como potenciais marcadores celulares. Estudos futuros devem ter em vista alterações estruturais para diminuir a dispersão das β -cetoanilidas **1-6** nas regiões celulares, além de compreender a possível marcação seletiva dos peroxissomos para modular a estrutura molecular para obter marcadores mais eficazes. Além disso, investigações com as 4-(cumarina)-2-quinolonas **1-7** devem ser realizadas para aumentar a afinidade com regiões/organelas citoplasmáticas específicas, tendo em vista sua restrição ao citoplasma sem permeabilidade na membrana nuclear.

4. Conclusões

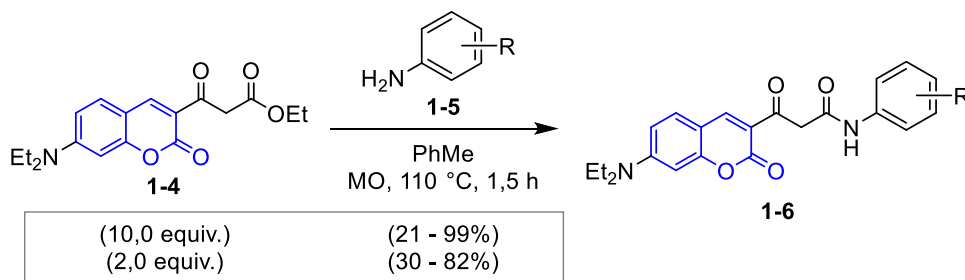
A partir da estratégia de síntese *de novo*, foi possível desenvolver uma rota sintética baseada na reação de ciclização de Knorr para se obter nove derivados inéditos de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7**, assim como doze derivados de β -cetoanilidas **1-6**, precursores sintéticos do heterociclo 2-quinolona, ambos com rendimentos variáveis (**Esquema 36**).



Esquema 36. Rota sintética para síntese de derivados de cumarina β -cetoanilida e 4-(cumarina)-2-quinolona.

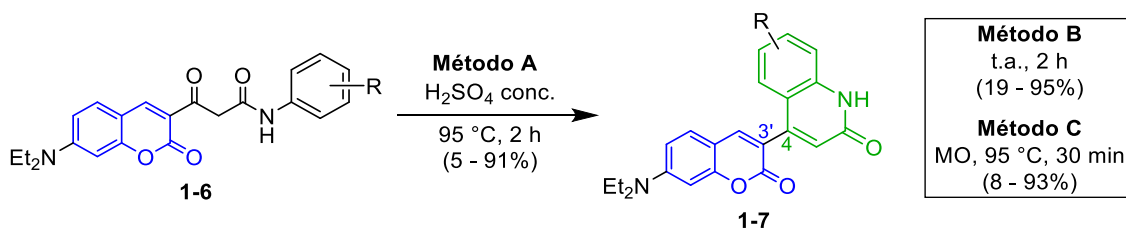
Nos estudos realizados para obtenção das β -cetoanilidas **1-6**, diante de dificuldades operacionais para amidação direta entre o β -cetoéster **1-4** com aminas aromáticas em micro-ondas, diversas condições de hidrólise do éster foram testadas, porém não foram eficazes, notando-se baixo consumo do material de partida, além da formação de produto lateral, em pequena quantidade, o ácido 7-dietilaminocumarina-3-carboxílico **1-79**.

Com um novo reator de micro-ondas e sugestão do Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto, foi possível contornar as dificuldades iniciais e realizar a reação de amidação direta entre o éster **1-4** e aminas aromáticas para formação das β -cetoanilidas **1-6**, utilizando 10,0 equivalentes do éster, sob aquecimento de 110 °C com irradiação de micro-ondas, por 1 h e 30 min, em solução de tolueno (**Esquema 37**). O excesso de 10,0 equivalentes do éster **1-4** se mostrou a melhor condição para quase todos os compostos, obtendo-os com maiores rendimentos, entre 21 – 99%. Ao utilizar 2,0 equivalentes, foi possível obter **1-6** de forma pura sem purificação adicional, sendo útil na obtenção dos produtos de forma simples e rápida, por filtração a vácuo, com 30 – 82% de rendimento. A redução do excesso do éster **1-4** possibilitou a obtenção do nitro derivado **1-6h**, que devido à sua baixa solubilidade não foi possível ser purificado por cromatografia em coluna ou recristalização, quando utilizados 10,0 equivalentes de **1-4**. Quantidade equimolar dos reagentes foi necessária para a obtenção do composto o-bromo **1-6f**, devido à dificuldade de seu isolamento por coluna cromatográfica, considerando que o produto e o éster **1-4** residual apresentam retenção muito similar. Nos casos em que excesso do éster **1-4** foi utilizado, foi possível recuperá-lo do filtrado por meio de concentração a vácuo, seguido de recristalização para obter o composto de forma pura.



Esquema 37. Metodologia de amidação direta desenvolvida para síntese de derivados de cumarina β -cetoanilida.

Para a obtenção dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7**, a partir da ciclização intramolecular de **1-6**, a condição de Knorr utilizando H₂SO₄ como solvente e catalisador, sob aquecimento a 95 °C por 2 h, mostrou-se eficaz, com rendimentos entre 5 – 91%, excluindo o derivados nitro (**1-6h**) e metóxi (**1-6i**) que sofreram degradação completa com formação do derivado de cumarina-3-acetil **1-86** (**Esquema 38**). Essa degradação também foi observada com outros substratos, em menor quantidade, o que motivou a realização da reação em condição térmica mais branda, a temperatura ambiente, observando-se singelas melhoras para alguns casos ou nenhuma alteração relevante para os demais. Com substratos que exibiram consumo incompleto de **1-6**, irradiação de micro-ondas foi utilizada, com diferenças pouco significativas na obtenção de seus produtos.



Esquema 38. Metodologia de reação de Knorr desenvolvida para síntese de derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona.

Os estudos fotofísico e computacionais permitiram entender o efeito da alteração estrutural, pela ciclização de β -cetoanilida em 2-quinolona, nas propriedades fotofísicas dos derivados de cumarina **1-6** e **1-7**. Pelos dados de absorção no UV-Vis, foi possível compreender que a diferença de energia dos estados fundamental e excitado de **1-7** é maior que a de **1-6**, tendo em vista a maior energia (menores λ_{abs}) que o primeiro requer para sua excitação. Observou-se que a emissão de fluorescência, para ambos os grupos de compostos, apresentou considerável sensibilidade em relação à polaridade dos solventes. Além disso, com o núcleo de 2-quinolona como grupo aceptor, observou-se um aumento do rendimento quântico relativo de **1-7**, em relação ao precursor **1-6**, sendo atribuído a um melhor deslocamento de densidade eletrônica no sistema π -conjugado pelo processo de ICT.

Com base nos dados experimentais plotados em gráficos de Lippert-Mataga e pelos NTOs calculados para a transição $S_0 \rightarrow S_1$ pelo funcional CAM-B3LYP, foi possível compreender que o processo de ICT representa um mecanismo de estabilização modesto nos derivados de 4-

(cumarina)-2-quinolonas **1-7**, contudo mais predominante que nas β -cetoanilidas **1-6**, nas quais predomina uma excitação localizada no núcleo de cumarina. Além disso, os dados teóricos de absorção fundamentaram a dupla banda de absorção de **1-6I**, explicando a banda de maior energia na faixa do ultravioleta, atribuída à excitação localizada no núcleo de 4-metilcumarina ($S_0 \rightarrow S_2$).

A supressão de fluorescência constantemente observada em água foi investigada, tomando o composto **1-7a** como modelo, tendo como hipótese inicial o processo de TICT como responsável por esse fenômeno. Para isso, experimentalmente, mediu-se a fluorescência em misturas de água/glicerol em diferentes proporções, observando-se que em misturas com maior fração de glicerol a fluorescência foi mais intensa, inferindo-se que uma restrição de rotação da ligação $\sigma_{\text{cumarina-quinolona}}$ em meio viscoso contribuiria com uma maior planarização da molécula e dificultando o acesso à geometria TICT em meio viscoso. Teoricamente, não se observou grandes variações nos ângulos diedros nas geometrias otimizadas, porém, foi verificada a acessibilidade à geometria TICT por uma barreira energética pequena, estipulando a energia relativa de S_1 em ângulos rígidos, em água e tolueno. Em contraponto à especulação experimental, os resultados teóricos indicaram uma barreira energética considerável para o acesso à geometria TICT ao variar o ângulo do doador d1 (**Figura 75**).

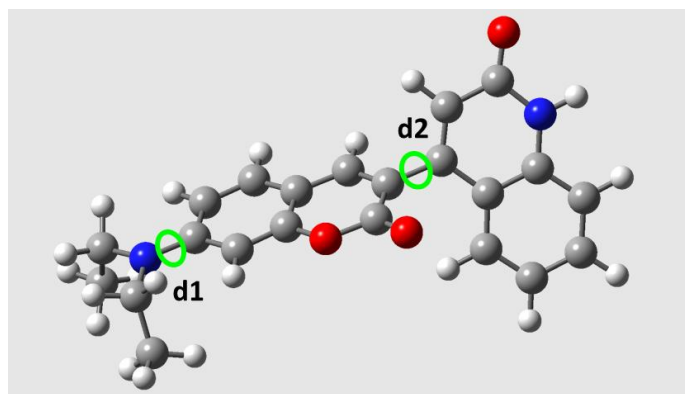


Figura 75. Representação da geometria de **1-7a** com destaque dos ângulos diedros d1 (grupo doador – dietilamino) e d2 (grupo aceptor – quinolona).

Outra suposição para a supressão de fluorescência em água foi a formação de agregados. Em experimento teórico de dinâmica molecular, em água e glicerol, com o dímero de **1-7a**, verificou-se a formação de agregado estável pelo empilhamento π dos núcleos de 2-quinolona em água, em detrimento do distanciamento dos monômeros em glicerol indicando o rompimento da interação intermolecular, indicando que uma supressão induzida por agregação (AIQ) pode explicar o comportamento da fluorescência em água.

Em ensaios de bioimageamento de células MCF-7 foram observados perfis de fluorescência distintos para ambos os grupos de derivados de cumarina. As β -cetoanilidas **1-6** apresentaram alta afinidade celular, porém baixa seletividade, marcando tanto citoplasma como núcleo. Os compostos **1-6a**, **1-6b**, **1-6c**, **1-6f**, **1-6g** e **1-6j** exibiram pontos intensos de fluorescência que foram atribuídos ao acúmulo em peroxissomos, necessitando-se ensaios adicionais para confirmação dessa seletividade. As 4-(cumarina)-2-quinolonas **1-7** apresentaram

seletividade ao citoplasma, não permeando pela membrana nuclear, mas sem seletividade para alguma região subcelular ou organela específica.

Considerando as metodologias simples para obtenção dos derivados de β -cetoanlida **1-6** e de 4-(cumarina)-2-quinolona **1-7**, desenhos de novas moléculas podem ser realizados com o intuito de adequar suas propriedades físico-químicas, como a solubilidade, além de seus comportamentos em meio celular, para apresentar seletividade para regiões subcelulares ou organelas, e assim se obter novos marcadores fluorescentes.

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e métodos

Reagentes: os reagentes líquidos como anilina, *m*-toluidina, *o*-toluidina, foram purificados por destilação. O 3-oxopentanodioato de dietila, adquirido Sigma-Aldrich-Merck (St. Louis, MO, EUA), e demais reagentes sólidos foram utilizados sem tratamento prévio, com exceção da *p*-anisidina, a qual foi tratada com Na₂SO₄ e carvão ativado.

Solventes: Diclorometano, hexano e acetato de etila foram destilados previamente ao uso. Quando necessário, diclorometano e acetonitrila foram secos com peneira molecular 3 Å por tempo maior ou igual a 24 horas ou por refluxo utilizando CaH₂. O etanol foi seco utilizando magnésio em flocos e iodo como indicador.

Reações em micro-ondas: as reações mediadas por micro-ondas foram realizadas nos seguintes reatores de micro-ondas: o Discover, CEM Co. e o Biotage® Initiator+, utilizando compressor da SCHULZ CSA 6,5 Silent (isento de óleo).

Métodos cromatográficos: as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada, em folhas de alumínio revestidas com sílica gel 60 F₂₅₄ Merck, com métodos de visualização por luz UV (254 nm e 365 nm). Quando necessário, a purificação dos compostos por cromatografia de adsorção em coluna foi feita com fase estacionária de sílica gel 60 e fase móvel de concentrações variáveis de metanol em diclorometano, metanol em acetato de etila ou acetato de etila em hexano.

RMN de ¹H e de ¹³C: os espectros de ressonância magnética nuclear foram registrados a 25 °C em espectrômetro Bruker Ascend Avance III HD 600 MHz e Varian Oxford YH Mercury Plus 300 MHz, tendo como referência os sinais dos respectivos solventes utilizados. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN de ¹H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios). As abreviações das multiplicidades dos sinais nos espectros de RMN de ¹H foram utilizadas segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quadruplete), dd (duplo duplete) e m (multiplete).

EMAR: os espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram obtidos em cromatógrafo líquido de ultra-alto desempenho acoplado a espectrômetro de massas do tipo Q-TOF (UHPLC-MS/MS), por injeção em fluxo utilizando cromatógrafo líquido Eksigent Ekspert 100-XL e detector AB Sciex TripleTOF 5600+.

Espectrofotômetro de absorção: os espectros de absorção foram obtidos em um espectrofotômetro *Varian Cary 5000* com leitura de branco simultânea em cubetas de quartzo de 1 cm.

Espectrofotômetro de fluorescência: os espectros de emissão de fluorescência foram obtidos em um espectrofluorímetro *Horiba Fluorolog*. As medidas foram realizadas com slits de excitação e emissão 3 nm, na obtenção dos espectros de fluorescência, e 1 nm, na determinação do rendimento quântico relativo.

Avaliação dos parâmetros fotofísicos: as medidas de absorção e emissão de fluorescência máximos foram realizadas em soluções de 1 µM, preparadas a partir de soluções estoques de cada composto em DMSO. As soluções de análise foram preparadas em solventes de diferentes polaridades: tolueno, acetato de etila, diclorometano, acetonitrila, etanol, metanol e água.

Rendimento quântico relativo: o rendimento quântico foi determinado pelo método de comparação utilizando o sulfato de quinina em solução de ácido sulfúrico (0,5 M) como referência de fluorescência ($\Phi_{F \text{ Quinina}} = 0,546$). A concentração da solução de quinina foi variada entre 1–5 µM para obter absorvância similar ao do composto em análise em 366 nm. Os espectros de fluorescência foram obtidos com fonte de excitação em 366 nm (slit de 1 nm) e suas áreas absolutas das curvas (I) foram calculadas. O rendimento quântico foi calculado de acordo com a equação:

$$\Phi = \Phi_{ref} \times \frac{I}{I_{ref}} \times \frac{\eta^2}{\eta_{ref}^2} \times \frac{Abs_{ref}}{Abs}$$

na qual o termo I se refere a área integrada da curva de emissão, η ao índice de refração de cada solvente e Abs à absorvância em 366 nm.

Ensaio de marcação celular: as células da linhagem MCF-7 foram semeadas em lamínulas de vidro redondas de 13 mm no fundo de uma placa de 24 poços, deixadas aderir durante a noite e lavadas três vezes com meio sem soro para remoção das células não aderentes. Após atingir 75% de confluência, as amostras foram lavadas três vezes em solução salina tamponada com fosfato (PBS) 1X (pH 7,4) a 37 °C. As amostras foram divididas em dois grupos (células vivas e fixadas) e cada grupo foi incubado por 30 minutos com os compostos (100 µM), conforme descrito a seguir. As amostras de células vivas foram constituídas em trinta lamínulas organizadas em dez grupos de três amostras. Todos os grupos foram lavados três vezes em PBS 1X (pH 7,4) a 37 °C e, em seguida, cada um deles foi incubado com um dos compostos por 30 minutos a 37 °C. Essas amostras foram lavadas três vezes em PBS 1X a 37 °C e fixadas em formaldeído a 3,7% à temperatura ambiente por 30 minutos e lavadas novamente três vezes em PBS 1X à temperatura ambiente. As amostras de células fixadas também foram constituídas em trinta lamínulas organizadas em dez grupos de três amostras. Todos os grupos foram lavados

três vezes em PBS 1X a 37 °C, fixados por 30 minutos em formaldeído a 3,7% e lavados três vezes em PBS 1X à temperatura ambiente. Essas amostras foram incubadas com um dos compostos por 30 minutos à temperatura ambiente e lavadas novamente três vezes em PBS 1X à temperatura ambiente. Todas as lamínulas foram montadas sobre lâminas de vidro utilizando *ProLong Gold Antifade* (Invitrogen, OR, EUA) de acordo com as recomendações do fabricante. O controle negativo foi realizado com amostras celulares mantidas apenas em meio de cultura suplementado com 10% de soro fetal bovino e 0,1% de dimetilsulfóxido (DMSO), que foi a solução diluente utilizada. As amostras foram analisadas utilizando um microscópio confocal de varredura a laser (Leica TCS-SP5) com os seguintes comprimentos de onda de excitação: 405 nm, 488 nm e 633 nm. Cada condição experimental foi analisada em triplicata para garantir a reprodutibilidade.

Cálculos teóricos: o tratamento teórico de **1-6a**, **1-6l**, **1-7a** e **1-7j** foi realizado usando a abordagem da teoria funcional da densidade (DFT) do conjunto de programas Gaussian 09.¹⁰³ A otimização da geometria do estado fundamental (S_0), em água e tolueno, foi realizada com B3LYP/def2-SVP com o modelo de solvatação implícita SMD,¹⁰⁴ seguido por cálculos de frequência harmônica para confirmar a natureza dos pontos estacionários. As energias de excitação vertical foram calculadas no nível TD-DFT/def2-SVP/SMD utilizando B3LYP, PBE1PBE, CAM-B3LYP, LC- ω PBE, ω B97X-D, M06 e M06-2X. Os comprimentos de onda de absorção máxima (λ_{max}) e as forças do oscilador foram extraídos para cada par composto-solvente, e os erros médios absolutos (MAE) em relação ao experimento foram avaliados. As análises de buraco-elétron foram realizadas usando o programa Multiwfn 3.8,¹⁰⁵ extraindo a distância entre o centroide das densidades de buraco e elétron (D_{CT}), sua sobreposição (S_r), índice de separação espacial (t) e autovalores NTO.

Como a transferência de carga intramolecular torcida (TICT) é um canal não radiativo comum em fluoróforos doadores-aceptores, varreduras diedrais rígidas foram realizadas com **1-7a** ao longo da torção doador-aceptor em S_0 e S_1 usando TD-CAM-B3LYP/def2-TZVP/SMD. Os perfis do estado excitado foram calculados com os formalismos de resposta linear (LR) e resposta linear corrigida (cLR)¹⁰⁶ para incluir a polarização do solvente fora do equilíbrio. Essas varreduras forneceram barreiras rotacionais (E_{RB}), energias de condução (E_{DE}) e o grau de torção associado à formação do estado escuro.

Para avaliar a possível contribuição da supressão induzida por agregação (AIQ), simulações de dinâmica molecular (MD) de **1-7a** foram realizadas em água e glicerol. Os monômeros foram construídos no UCSF Chimera¹⁰⁷ e parametrizados usando GAFF2^{108, 109} com cargas AM1-

¹⁰³ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; *et al.* Gaussian 16, Rev. C.01. *Gaussian 16, Rev. C. 01* **2016**.

¹⁰⁴ Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.

¹⁰⁵ Lu, T.; Chen, F. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580.

¹⁰⁶ Caricato, M.; Mennucci, B.; Tomasi, J.; Ingrosso, F.; Cammi, R.; Corni, S.; Scalmani, G. *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 124520.

¹⁰⁷ Pettersen, E. F.; Goddard, T. D.; Huang, C. C.; Couch, G. S.; Greenblatt, D. M.; Meng, E. C.; Ferrin, T. E. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1605.

¹⁰⁸ Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1157.

¹⁰⁹ Jämbbeck, J. P. M.; Lyubartsev, A. P. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 3793.

BCC6,¹¹⁰ geradas com Antechamber e TLEAP (AmberTools22).¹¹¹ As estruturas dos dímeros foram geradas usando o protocolo automatizado de triagem de sítios de interação (aISS)¹¹² implementado no xTB.¹¹³ Este procedimento emprega o modelo de energia de interação xTB-IFF juntamente com um algoritmo de otimização genética para localizar motivos de ligação intermolecular favoráveis. Os agregados candidatos foram pré-otimizados no nível GFN-xTB e o dímero de menor energia foi selecionado para simulações de dinâmica molecular (MD).

Quatro sistemas de MD foram preparados: monômero e dímero em água TIP3P¹¹⁴ e monômero e dímero em glicerol parametrizados com GAFF2. As simulações foram realizadas usando GROMACS 2023¹¹⁵ a 298,15 K e 1 bar, com um passo de tempo de 2 fs, termostato de Langevin e barostato de Parrinello-Rahman. Simulações de monômero e dímero foram propagadas por 30 ns e 100 ns, respectivamente, seguindo minimização por descida mais íngreme e equilíbrio em três estágios (NVT, Berendsen NPT, Parrinello-Rahman NPT). As ligações com átomos de hidrogênio foram restringidas com LINCS, as interações de van der Waals foram truncadas em 12 Å com uma função de comutação começando em 10 Å, e as interações eletrostáticas foram tratadas com PME (ordem 4, raio de corte de 12 Å no espaço real, espaçamento da grade de 1,6 Å). Condições de contorno periódicas foram aplicadas durante todo o processo. As distâncias intermoleculares foram monitoradas para quantificar a estabilidade do dímero em ambos os solventes.

¹¹⁰ Jakalian, A.; Bush, B. L.; Jack, D. B.; Bayly, C. I. *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 132.

¹¹¹ Case, D. A.; Aktulga, H. M.; Belfon, K.; et al. Amber 2022. *University of California, San Francisco.* **2022**

¹¹² Plett, C.; Grimme, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202214477.

¹¹³ Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 1652.

¹¹⁴ Mark, P.; Nilsson, L. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 9954.

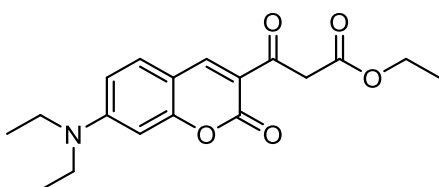
¹¹⁵ Abraham, M. J.; Murtola, T.; Schulz, R.; Páll, S.; Smith, J. C.; Hess, B.; Lindah, E. *SoftwareX* **2015**, *1*.

5.2. Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos

5.2.1. Síntese dos derivados de cumarina β -cetoéster

Procedimento geral da reação de Knoevenagel para síntese de cumarina: a uma solução de 4-(dietilamino)-2-hidroxi-benzaldeído **1-1** (1,0 equiv.) e um 3-oxopentanocarboxilato (1,0 equiv.), em etanol (0,20–0,30 M), a piperidina (0,30 equiv.) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por tempo estipulado e o sólido formado foi filtrado sob vácuo e lavado com etanol gelado.

3-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-3-oxopropanoato de etila (**1-4**)



Sintetizado a partir do 4-(dietilamino)-2-hidroxi-benzaldeído **1-1** (1,00 g; 5,20 mmol) e 3-oxopentanodioato de dietila **1-2** (0,94 mL; 5,20 mmol), em 18 mL de etanol, adicionando a piperidina (0,15 mL; 1,56 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. O sólido amarelo obtido foi filtrado, lavado com etanol gelado e, na sequência, purificado por recristalização em etanol. O produto **1-4** foi obtido como cristais amarelo intenso (1,15 g; 3,46 mmol; 66%).

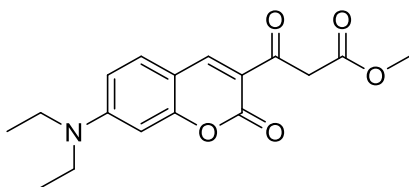
Ponto de fusão: 114–115 °C.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[C_{18}H_{21}NO_5+H]^+$: 332,1492; encontrado 332,1496. Erro = 1,20 ppm.

(E1.1.1) RMN de 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H); 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,81 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H); 6,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 4,08 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,50 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H); 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

(E1.1.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) δ 189,4; 168,0; 160,1; 158,4; 153,4; 148,3; 132,8; 113,6; 110,5; 107,7; 95,9; 60,3; 48,3; 44,6; 14,0; 12,4.

3-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-3-oxopropanoato de metila (**1-80**)



Sintetizado a partir do 4-(dietilamino)-2-hidroxi-benzaldeído **1-1** (65,0 mg; 0,34 mmol) e 3-oxopentanodioato de dimetila **1-79** (0,05 mL; 0,34 mmol), em 1 mL de etanol, adicionando a piperidina (0,01 mL; 0,09 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3 h. O produto **1-80** foi

obtido a partir da filtração do sólido amarelo, lavado com etanol gelado, sem purificação, (93,3 mg; 0,29 mmol; 87%).

EMAR (ESI) m/z calculado para $[C_{17}H_{19}NO_5+H]^+$: 318,1341; encontrado 318,1338. Erro = -0,9 ppm.

(E1.2.1) RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1H); 7,41 (d, $J = 9,1$, 1H); 6,63 (dd, $J = 9,1$ e 2,5 Hz, 1H); 6,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 4,10 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,47 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H); 1,25 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H).

(E1.2.2) RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190,2; 169,0; 161,1; 159,1; 153,5; 148,8; 132,4; 114,7; 110,2; 108,5; 96,7; 52,2; 48,8; 45,3; 12,6.

5.2.2. Metodologias de hidrólise testadas

5.2.2.1. Condições básicas

Método A: uma solução do éster **1-4** (1,0 equiv.) e o LiOH (2,5 equiv.), em THF/ H_2O (2:1; 0,7 M), foi submetida ou a aquecimento convencional ou a irradiação de micro-ondas e tempo estipulado, sob agitação magnética. A mistura reacional foi acidificada a pH 2 com solução de $NaHSO_4$ (2 M), sendo extraída com AcOEt (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob vácuo.

Método B: uma solução do éster **1-4** ou **1-80** (1,0 equiv.) e o LiOH (5,0 equiv.), em THF/ H_2O (1:1; 0,7 M), foi submetida ou a aquecimento convencional ou a irradiação de micro-ondas e tempo estipulado, sob agitação magnética. A mistura reacional foi acidificada a pH 2 com solução de 2 M $NaHSO_4$, sendo extraída com AcOEt (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob vácuo.

Método C: uma solução do éster **1-4** (33 mg; 0,10 mmol) em solução de 1 M NaOH (1 mL) foi mantida sob agitação a 100 °C por 90 min. Após o tempo reacional, carvão ativo foi adicionado e a suspensão permaneceu sob agitação por 5 min. A suspensão foi filtrada sobre Celite® e a solução resultante foi acidificada a pH 2-3 com solução de 1 M HCl. A solução aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob vácuo.

Método D: uma solução do éster **1-4** (30 mg; 0,10 mmol) em solução de $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1; 2 mL) foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 4 h. Após o tempo reacional, a solução foi concentrada sob vácuo, adicionando-se H_2O ao resíduo obtido. A solução aquosa foi acidificada a pH 2-3 com solução de 2 M $NaHSO_4$ e seguida de extração com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob vácuo.

5.2.2.2. Condições ácidas

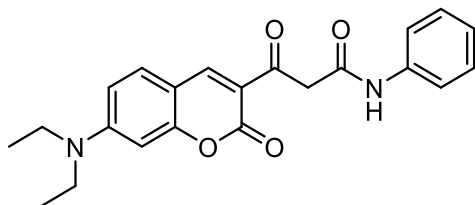
Método E: uma solução do éster **1-4** (30 mg; 0,10 mmol) e HCl 3 M (0,8 mL) em EtOH (1 mL) foi mantida sob agitação a 80 °C por 24 h. Após o tempo reacional, a solução foi concentrada sob vácuo. Adicionou-se água (5 mL) ao resíduo obtido e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL), e a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo.

Método F: uma solução do éster **1-4** (30 mg; 0,10 mmol) em HCl concentrado/CHCl₃/EtOH (1:1:3; 2,5 mL) foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 20 h. A solução reacional foi concentrada sob vácuo.

5.2.3. Síntese dos derivados de cumarina β-cetoanilida

Procedimento geral para reação de amidação assistida por micro-ondas: o procedimento foi adaptado do reportado por Souza Filho.⁹² O derivado de cumarina 3-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila **1-4** (10,0 equiv. – **Método A**; 2,0 equiv. – **Método B**; 1,0 equiv. – **Método C**) e a amina aromática (1,0 equiv.) foram combinados, em tolueno (0,2 M), em tubo de micro-ondas selado. A mistura reacional foi submetida a irradiação de micro-ondas por 90 min a 110 °C, sob agitação magnética. Ao fim da reação, o sólido obtido, diante do resfriamento da solução, foi filtrado sob vácuo e lavado com etanol gelado. Quando necessário, o sólido foi purificado por cromatografia em coluna.

3-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxo-N-fenilpropanamida (**1-6a**)



Método A: o composto **1-6a** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de amidação utilizando **1-4** (164 mg; 0,50 mmol; 10,0 equiv.) e anilina **1-5a** (4,5 µL; 0,05 mmol; 1,0 equiv.). Purificação por cromatografia em coluna (0 → 1% MeOH em CH₂Cl₂). Sólido amarelo (17,1 mg; 0,04 mmol; 90%).

Método B: utilizando **1-4** (135 mg; 0,41 mmol; 2,0 equiv.) e anilina **1-5a** (21 µL; 0,23 mmol; 1,0 equiv.). O produto foi obtido por filtração, sem purificação (63 mg; 0,16 mmol; 73%).

Ponto de fusão: 206–207 °C.

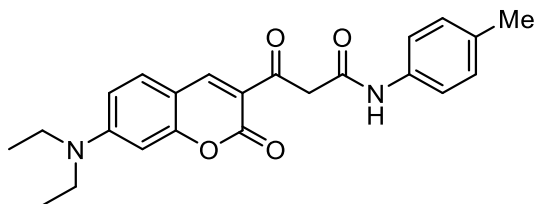
EMAR (ESI) *m/z* calculado para [C₂₂H₂₂N₂O₄+H]⁺: 379,1652; encontrado 379,1658. Erro = 1,58 ppm.

(E1.3.1) RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) (razão tautomérica = 1:1) δ 14,61 (s; 1H); 10,31 (s; 1H); 10,06 (s; 1H); 8,56 (s; 1H); 8,45 (s; 1H); 7,70 (d; *J* = 9,1 Hz; 1H); 7,64 (m; 3H); 7,57 – 7,55 (m; 2H); 7,31 (m; 4H); 7,07 (t; *J* = 7,4 Hz; 1H); 7,03 (t; *J* = 7,4 Hz; 1H); 6,81 (dd; *J* = 9,1; 2,4 Hz;

1H); 6,78 (dd; $J = 9,0; 2,5$ Hz; 1H); 6,70 (s; 1H); 6,58 (d; $J = 2,3$ Hz; 1H); 6,57 (d; $J = 2,3$ Hz; 1H); 4,05 (s; 2H); 3,49 (dq; $J = 14,0; 7,1$ Hz; 8H); 1,14 (t; $J = 6,9$ Hz; 12H).

(E1.3.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:1) δ 190,9; 171,2; 166,0; 163,8; 160,0; 158,5; 158,4; 156,6; 153,2; 152,1; 148,0; 142,9; 139,2; 138,7; 132,7; 131,2; 128,8; 128,7; 123,5; 123,1; 119,6; 118,9; 114,2; 110,4; 109,9; 107,7; 107,7; 95,9; 95,8; 92,8; 50,8; 44,5; 44,3; 12,4.

3-[7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-3-oxo-N-(*p*-toluyl)propanamida (1-6b)



Método A: o composto **1-6b** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de amidação utilizando **1-4** (100,0 mg; 0,3 mmol; 10,0 equiv.) e *p*-toluidina **1-5b** (3 mg; 0,03 mmol; 1,0 equiv.). Purificação por cromatografia em coluna (0 \rightarrow 1% MeOH em CH_2Cl_2). Sólido amarelo (10,6 mg; 0,03 mmol; 93%).

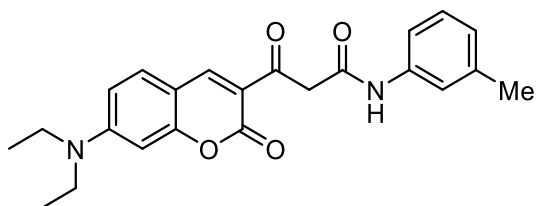
Método B: utilizando **1-4** (98,8 mg; 0,30 mmol; 2,0 equiv.) e *p*-toluidina **1-5b** (18,4 mg; 0,17 mmol; 1,0 equiv.). O produto foi obtido por filtração, sem purificação (33 mg; 0,08 mmol; 49%). Ponto de fusão: 229–230 $^\circ\text{C}$.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4+\text{H}]^+$: 393,1809; encontrado 393,1810. Erro = 0,25 ppm.

(E1.4.1.) RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:1) δ 14,65 (s; 1H); 10,23 (s; 1H); 9,96 (s; 1H); 8,55 (s; 1H); 8,45 (s; 1H); 7,70 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 7,65 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 7,53 – 7,51 (m; 2H); 7,45 – 7,43 (m; 2H); 7,12 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,09 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 6,82 (dd; $J = 9,1; 2,5$ Hz; 1H); 6,78 (dd; $J = 9,0; 2,5$ Hz; 1H); 6,67 (s; 1H); 6,58 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 6,57 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 4,02 (s; 2H); 3,49 (dq; $J = 14,1; 7,1$ Hz; 8H); 2,26 (s; 3H); 2,24 (s; 3H); 1,15 (t; $J = 7,1$ Hz; 12H).

(E1.4.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:1) δ 191,0; 171,0; 165,7; 163,6; 159,9; 158,5; 158,3; 156,5; 153,2; 152,0; 148,0; 142,8; 136,7; 136,2; 132,7; 132,5; 132,0; 131,2; 129,2; 129,1; 119,6; 118,9; 114,3; 110,5; 110,4; 109,9; 107,7; 107,6; 95,8; 95,8; 92,8; 50,7; 44,5; 44,3; 20,5; 20,4; 12,3.

3-[7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-3-oxo-N-(*m*-toluyl)propanamide (1-6c)



Método A: o composto **1-6c** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de amidação utilizando **1-4** (152 mg; 0,45 mmol; 10,0 equiv.)

e *m*-toluidina **1-5c** (5,0 μ L; 0,05 mmol; 1,0 equiv.). Purificação por cromatografia em coluna (0 \rightarrow 1% MeOH em CH₂Cl₂). Sólido amarelo (3,8 mg; 0,01 mmol; 21%).

Método B: utilizando **1-4** (154 mg; 0,46 mmol; 2,0 equiv.) e *m*-toluidina **1-5c** (24 μ L; 0,23 mmol; 1,0 equiv.). O produto foi obtido por filtração, sem purificação (66,9 mg; 0,17 mmol; 75%).

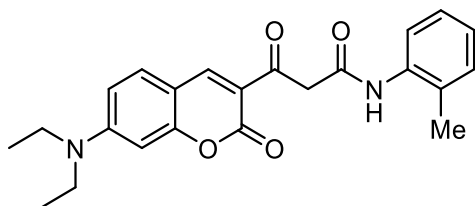
Ponto de fusão: 117–178 °C.

EMAR (ESI) *m/z* calculado para [C₂₃H₂₄N₂O₄+H]⁺: 393,1809; encontrado 393,1808. Erro = -0,25 ppm.

(E1.5.1.) RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) (razão tautomérica = 1:1) δ 14,63 (s; 1H); 10,24 (s; 1H); 9,98 (s; 1H); 8,55 (s; 1H); 8,45 (s; 1H); 7,70 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 7,64 (d; *J* = 8,9 Hz; 1H); 7,50 (s; 1H); 7,42 – 7,40 (m; 2H); 7,33 (d; *J* = 8,3 Hz; 1H); 7,19 (t; *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,17 (t; *J* = 7,8 Hz; 1H); 6,88 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H); 6,85 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H); 6,81 (dd; *J* = 9,1; 2,5 Hz; 1H); 6,78 (dd; *J* = 9,0; 2,5 Hz; 1H); 6,69 (s; 1H); 6,58 (d; *J* = 2,4 Hz; 1H); 6,57 (d; *J* = 2,4 Hz; 1H); 4,03 (s; 2H); 3,49 (dq; *J* = 14,1; 7,1 Hz; 8H); 2,29 (s; 3H); 2,26 (s; 3H); 1,14 (t; *J* = 7,1 Hz; 12H).

(E1.5.2.) RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆) (razão tautomérica = 1:1) δ 190,9; 171,1; 165,9; 163,7; 160,0; 158,5; 158,3; 156,6; 153,2; 152,1; 148,0; 142,9; 139,1; 138,7; 138,0; 137,9; 132,7; 131,2; 128,6; 128,5; 124,2; 123,8; 120,1; 119,4; 116,8; 116,1; 114,3; 110,4; 110,4; 109,9; 107,7; 107,6; 95,9; 95,8; 92,8; 50,8; 44,5; 44,3; 21,2; 21,2; 12,3.

3-[7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il]-3-oxo-*N*-(*o*-toluil)propanamida (**1-6d**)



Método A: o composto **1-6d** foi sintetizado de

acordo com o procedimento geral de amidação utilizando **1-4** (166 mg; 0,50 mmol; 10,0 equiv.) e *o*-toluidina **1-5d** (5,3 μ L; 0,05 mmol; 1,0 equiv.). Purificação por cromatografia em coluna (0 \rightarrow 1% MeOH em CH₂Cl₂). Sólido amarelo (19,4 mg; 0,05 mmol; 99%).

Método B: utilizando **1-4** (148 mg; 0,45 mmol; 2,0 equiv.) e *o*-toluidina **1-5d** (24 μ L; 0,23 mmol; 1,0 equiv.). O produto foi obtido por filtração, sem purificação (43,6 mg; 0,11 mmol; 49%).

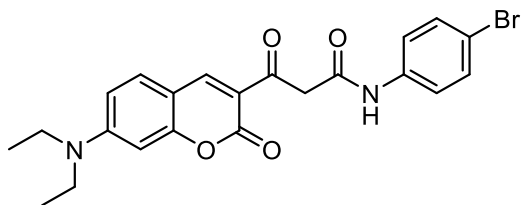
Ponto de fusão: 190–191 °C.

EMAR (ESI) *m/z* calculado para [C₂₃H₂₄N₂O₄+H]⁺: 393,1809; encontrado 393,1811. Erro = 0,51 ppm.

(E1.6.1.) RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) (razão tautomérica = 1:0,8) δ 14,76 (s; 1H); 9,73 (s; 1H); 9,42 (s; 1H); 8,57 (s; 1H); 8,44 (s; 1H); 7,69 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 7,64 (d; *J* = 8,9 Hz; 1H); 7,43 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 7,41 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 7,24 – 7,05 (m; 6H); 6,81 (dd; *J* = 9,1; 2,4 Hz; 1H); 6,78 (dd; *J* = 9,0; 2,4 Hz; 1H); 6,76 (s; 1H); 6,59 (d; *J* = 2,4 Hz; 1H); 6,57 (s; 1H); 4,08 (s; 2H); 3,49 (dq; *J* = 14,1; 7,1 Hz; 8H); 2,24 (s; 3H); 2,23 (s; 3H); 1,15 (t; *J* = 7,0 Hz; 12H).

(E1.6.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (razão tautomérica = 1:0,8) δ 191,6; 171,8; 166,4; 164,1; 160,4; 158,9; 158,8; 157,0; 153,7; 152,5; 148,5; 143,3; 136,8; 136,0; 133,1; 132,7; 131,9; 131,6; 130,8; 130,7; 126,4; 126,3; 126,0; 125,5; 125,2; 114,8; 111,1; 110,8; 110,3; 108,2; 108,1; 96,3; 96,3; 92,8; 50,7; 45,0; 44,8; 18,4; 18,3; 12,8.

***N*-(4-bromofenil)-3-[7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il]-3-oxopropanamida (1-6e)**



Método A: o composto **1-6e** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de amidação utilizando **1-4** (154 mg; 0,46 mmol; 10,0 equiv.) e 4-bromoanilina **1-5e** (7,7 mg; 0,04 mmol; 1,0 equiv.). Purificação por cromatografia em coluna (0 \rightarrow 1% MeOH em CH_2Cl_2). Sólido amarelo (15,3 mg; 0,04 mmol; 80%).

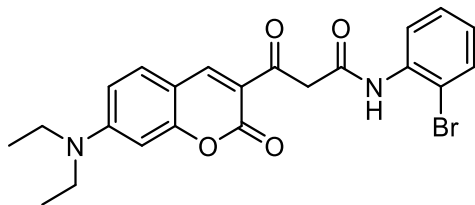
Método B: utilizando **1-4** (148 mg; 0,45 mmol; 2,0 equiv.) e 4-bromoanilina **1-5e** (39 mg; 0,23 mmol; 1,0 equiv.). O produto foi obtido por filtração, sem purificação (73,7 mg; 0,16 mmol; 71%). Ponto de fusão: 223–225 $^\circ\text{C}$.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^{78\text{Br}}+\text{H}]^+$ e para $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^{81\text{Br}}+\text{H}]^+$: 457,0757 e 459,0737; encontrados 457,0751 e 459,0730. Erro = -1,31 e -1,52 ppm.

(E1.7.1.) RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (razão tautomérica = 1:1) δ 14,46 (s; 1H); 10,43 (s; 1H); 10,21 (s; 1H); 8,56 (s; 1H); 8,46 (s; 1H); 7,70 (d; $J = 9,1$ Hz; 1H); 7,64 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 7,62 – 7,60 (m; 2H); 7,55 – 7,53 (m; 2H); 7,51 – 7,49 (m; 2H); 7,49 – 7,46 (m; 2H); 6,82 (dd; $J = 9,1; 2,4$ Hz; 1H); 6,78 (dd; $J = 9,0; 2,5$ Hz; 1H); 6,69 (s; 1H); 6,58 (d; $J = 2,5$ Hz; 1H); 6,57 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 4,04 (s; 2H); 3,49 (dq; $J = 14,0; 7,0$ Hz; 8H); 1,14 (t; $J = 7,1$ Hz; 12H).

(E1.7.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (razão tautomérica = 1:1) δ 191,1; 171,7; 166,7; 164,6; 160,5; 158,9; 158,8; 157,1; 153,7; 152,6; 148,5; 143,5; 139,0; 138,6; 133,2; 132,1; 132,0; 131,7; 121,9; 121,3; 115,5; 115,1; 114,6; 110,9; 110,6; 110,4; 108,2; 108,1; 96,3; 96,3; 93,0; 51,3; 45,0; 44,8; 12,8.

***N*-(2-bromofenil)-3-[7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il]-3-oxopropanamida (1-6f)**



Método C: o composto **1-6f** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de amidação utilizando **1-4** (204 mg; 0,61 mmol; 1,0 equiv.) e 2-bromoanilina **1-5f** (69 μL ; 0,61 mmol; 1,0 equiv.). Purificação por cromatografia em coluna (0 \rightarrow 1% MeOH em CH_2Cl_2). Sólido amarelo (36,4 mg; 0,08 mmol; 13%).

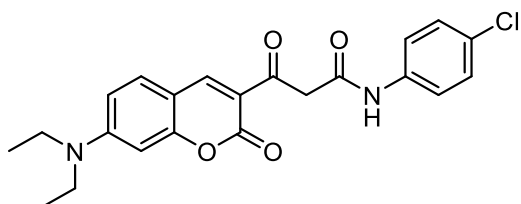
Ponto de fusão: 200–201 $^\circ\text{C}$.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[C_{22}H_{21}N_2O_4^{78}Br+H]^+$ e para $[C_{22}H_{21}N_2O_4^{81}Br+H]^+$: 457,0757 e 459,0737; encontrado 457,0755 e 459,0740. Erro = -0,44 e -0,65 ppm.

(E1.8.1.) RMN de 1H (600 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:0,8) δ 14,54 (s; 1H); 9,98 (s; 1H); 9,65 (s; 1H); 8,57 (s; 1H); 8,45 (s; 1H); 7,74 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 7,72 – 7,67 (m; 2H); 7,67 – 7,62 (m; 2H); 7,55 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,41 – 7,35 (m; 2H); 7,19 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 7,11 (td; $J = 7,7$; 1,7 Hz; 1H); 6,82 (dd; $J = 9,1$; 2,5 Hz; 1H); 6,79 – 6,77 (m; 2H); 6,59 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 6,57 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 4,14 (s; 2H); 3,49 (dq; $J = 14,2$; 7,0 Hz; 8H); 1,15 (td; $J = 7,1$; 2,3 Hz; 12H).

(E1.8.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:0,8) δ 190,9; 171,5; 166,3; 164,2; 160,0; 158,4; 158,4; 156,6; 153,3; 152,1; 148,1; 143,1; 136,3; 135,6; 132,8; 132,7; 132,7; 131,3; 128,2; 128,0; 127,6; 126,6; 126,1; 116,6; 114,2; 110,4; 110,4; 109,9; 107,7; 107,7; 95,9; 95,8; 92,0; 50,0; 44,5; 44,3; 12,4.

***N*-(4-clorofenil)-3-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-3-oxopropanamida (1-6g)**



Método A: o composto **1-6g** foi sintetizado de

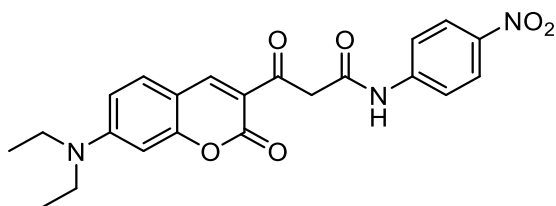
acordo com o procedimento geral de amidação utilizando **1-4** (156 mg; 0,47 mmol; 10,0 equiv.) e 4-cloroanilina **1-5g** (6,5 mg; 0,05 mmol; 1,0 equiv.). Purificação por cromatografia em coluna (0 → 1% MeOH em CH_2Cl_2). Sólido amarelo (15,4 mg; 0,04 mmol; 49%).

Método B: utilizando **1-4** (152 mg; 0,45 mmol; 2,0 equiv.) e 4-cloroanilina **1-5g** (32 mg; 0,25 mmol; 1,0 equiv.). O produto foi obtido por filtração, sem purificação (52,9 mg; 0,13 mmol; 50%). Ponto de fusão: 220–222 °C.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[C_{22}H_{21}N_2O_4^{35}Cl+H]^+$ e para $[C_{22}H_{21}N_2O_4^{37}Cl+H]^+$: 413,1263 e 415,1234; encontrado 413,1264 e 415,1249. Erro = 0,42 e 3,61 ppm.

(E1.9.1.) RMN de 1H (600 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:1) δ 14,47 (s; 1H); 10,43 (s; 1H); 10,21 (s; 1H); 8,56 (s; 1H); 8,46 (s; 1H); 7,69 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 7,66 (d; $J = 8,7$ Hz; 2H); 7,64 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 7,61 – 7,58 (m; 2H); 7,38 – 7,36 (m; 2H); 7,36 – 7,33 (m; 2H); 6,81 (dd; $J = 9,1$; 2,5 Hz; 1H); 6,78 (dd; $J = 9,0$; 2,5 Hz; 1H); 6,69 (s; 1H); 6,58 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 6,56 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 4,05 (s; 2H); 3,48 (dq; $J = 14,2$; 7,1 Hz; 8H); 1,14 (t; $J = 7,1$ Hz; 12H).

(E1.9.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:1) δ 190,7; 171,2; 166,2; 164,1; 160,0; 158,5; 158,3; 156,6; 153,3; 152,1; 148,0; 143,0; 138,1; 137,7; 132,7; 131,3; 128,7; 128,6; 127,0; 126,6; 121,0; 120,4; 114,1; 110,4; 110,2; 109,9; 107,7; 107,6; 95,8; 95,8; 92,6; 50,8; 44,5; 44,3; 12,3.

3-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-N-(4-nitrofenil)-3-oxopropanamida (1-6h)

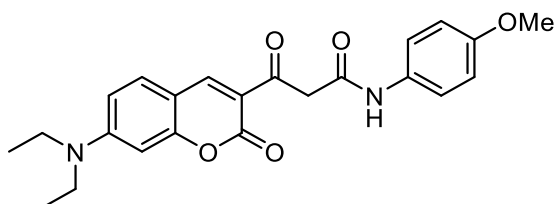
Método B: o composto **1-6h** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de amidação utilizando **1-4** (142 mg; 0,45 mmol; 2,0 equiv.) e 4-nitroanilina **1-5h** (32 mg; 0,23 mmol; 1,0 equiv.). O produto foi obtido por filtração, sem purificação. Sólido amarelo brilhante (41,7 mg; 0,09 mmol; 43%).

Ponto de fusão: 256–258 °C.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[C_{22}H_{21}N_3O_6+H]^+$: 424,1503; encontrado 424,1504. Erro = 0,23 ppm.

(E1.10.1.) RMN de 1H (600 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:0,8) δ 14,28 (s; 1H); 10,89 (s; 1H); 10,71 (s; 1H); 8,58 (s; 1H); 8,51 (s; 1H); 8,24 – 8,21 (m; 4H); 7,90 – 7,88 (m; 2H); 7,82 – 7,80 (m; 2H); 7,71 (d; $J = 9,1$ Hz; 1H); 7,67 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 6,83 (dd; $J = 9,1; 2,5$ Hz; 1H); 6,80 (dd; $J = 9,1; 2,5$ Hz; 1H); 6,78 (s; 1H); 6,59 – 6,58 (m; 2H); 4,11 (s; 2H); 3,50 (dq; $J = 10,3; 7,0$ Hz; 8H); 1,15 (t; $J = 7,0$ Hz; 12H).

(E1.10.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:0,8) δ 190,3; 171,8; 167,2; 165,4; 159,9; 158,4; 158,4; 157,1; 153,5; 152,5; 148,1; 145,3; 145,1; 143,5; 141,9; 141,9; 132,8; 131,3; 125,1; 125,0; 119,1; 118,6; 113,9; 110,5; 110,1; 110,0; 107,7; 107,6; 95,9; 95,8; 92,4; 51,1; 44,5; 44,4; 12,4.

3-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-N-(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida (1-6i)

Método A: o composto **1-6i** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de amidação utilizando **1-4** (146 mg; 0,44 mmol; 10,0 equiv.) e *p*-anisidina **1-5i** (5,6 mg; 0,05 mmol; 1,0 equiv.). Purificação por cromatografia em coluna (0 → 1% MeOH em CH_2Cl_2). Sólido amarelo (12,7 mg; 0,03 mmol; 68%).

Método B: utilizando **1-4** (159 mg; 0,48 mmol; 2,0 equiv.) e *p*-anisidina **1-5i** (32 mg; 0,26 mmol; 1,0 equiv.). O produto foi obtido por filtração, sem purificação (86,9 mg; 0,21 mmol; 86%).

Ponto de fusão: 194–195 °C.

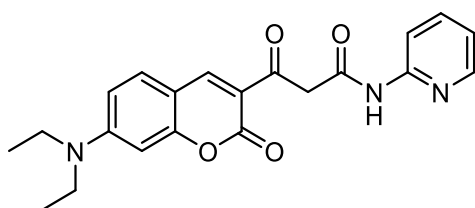
EMAR (ESI) m/z calculado para $[C_{23}H_{24}N_2O_5+H]^+$: 409,1758; encontrado 409,1759. Erro = 0,24 ppm.

(E1.11.1.) RMN de 1H (600 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:1,1) δ 14,67 (s; 1H); 10,19 (s; 1H); 9,92 (s; 1H); 8,55 (s; 1H); 8,44 (s; 1H); 7,69 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 7,64 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H);

7,56 – 7,53 (m; 2H); 7,48 – 7,46 (m; 2H); 6,91 – 6,88 (m; 2H); 6,88 – 6,85 (m; 2H); 6,81 (dd; $J = 9,1; 2,5$ Hz; 1H); 6,78 (dd; $J = 9,0; 2,5$ Hz; 1H); 6,65 (s; 1H); 6,58 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 6,56 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 4,01 (s; 2H); 3,73 (s; 3H); 3,71 (s; 3H); 3,48 (dq; $J = 14,2; 7,1$ Hz; 8H); 1,14 (td; $J = 7,1; 1,7$ Hz; 12H).

(E1.11.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:1,1) δ 191,0; 170,6; 165,4; 163,3; 159,9; 158,5; 158,3; 156,5; 155,4; 155,1; 153,2; 152,0; 148,0; 142,7; 132,7; 132,4; 131,8; 131,2; 121,1; 120,5; 114,3; 114,0; 113,8; 110,5; 110,4; 109,9; 107,7; 107,6; 95,9; 95,8; 92,8; 55,2; 55,2; 50,6; 44,5; 44,3; 12,4.

3-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-3-oxo-N-(piridin-2-il)propanamida (1-6j)



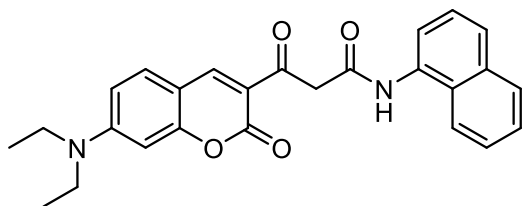
Método A: o composto **1-6j** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de amidação utilizando **1-4** (147 mg; 0,45 mmol; 10,0 equiv.) e 2-aminopiridina **1-5j** (4,0 mg; 0,04 mmol; 1,0 equiv.). Purificação por cromatografia em coluna (0 → 1% MeOH em CH_2Cl_2). Sólido amarelo (8,2 mg; 0,02 mmol; 51%).

Método B: utilizando **1-4** (159 mg; 0,48 mmol; 2,0 equiv.) e 2-aminopiridina **1-5j** (26 mg; 0,27 mmol; 1,0 equiv.). O produto foi obtido por filtração, sem purificação (31,4 mg; 0,08 mmol; 30%). Ponto de fusão: 170–172 °C.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$: 380,1605; encontrado 380,1608. Erro = 0,79 ppm.

(E1.12.1.) RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:0,4) δ 14,57 (s; 1H); 10,77 (s; 1H); 10,56 (s; 1H); 8,56 (s; 1H); 8,46 (s; 1H); 8,33 (dd; $J = 4,9; 1,2$ Hz; 1H); 8,30 (d; $J = 3,9$ Hz; 1H); 8,08 – 8,04 (m; 1H); 7,80 – 7,74 (m; 1H); 7,74 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 7,70 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 7,12 – 7,08 (m; 1H); 6,84 (s; 1H); 6,82 (dd; $J = 9,1; 2,4$ Hz; 1H); 6,78 (dd; $J = 9,1; 2,4$ Hz; 1H); 6,58 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 6,57 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 4,11 (s; 2H); 3,50 (q; $J = 7,0$ Hz; 4H); 3,48 (q; $J = 7,0$ Hz; 4H); 1,15 (t; $J = 7,0$ Hz; 12H).

(E1.12.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:0,4) δ 190,8; 171,9; 167,0; 164,9; 159,9; 158,4; 158,2; 156,7; 153,2; 152,2; 152,0; 151,7; 148,1; 148,0; 148,0; 143,2; 138,1; 138,0; 132,7; 131,3; 119,5; 119,3; 114,4; 114,2; 113,3; 110,4; 109,9; 107,7; 107,6; 95,9; 95,8; 92,6; 50,8; 44,5; 44,3; 12,3.

3-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-N-(naftalen-1-il)-3-oxopropanamida (1-6k)

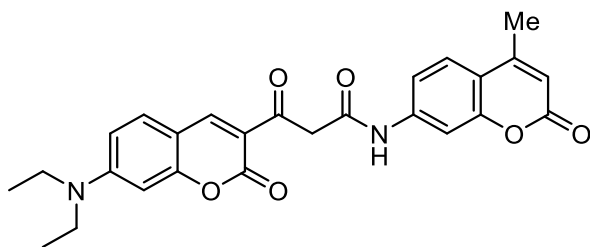
Método A: o composto **1-6k** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de amidação utilizando **1-4** (153 mg; 0,46 mmol; 10,0 equiv.) e 1-naftilamina **1-5k** (6,4 mg; 0,04 mmol; 1,0 equiv.). Purificação por cromatografia em coluna (0 → 1% MeOH em CH₂Cl₂). Sólido amarelo (14,7 mg; 0,04 mmol; 77%).

Método B: utilizando **1-4** (143 mg; 0,45 mmol; 2,0 equiv.) e naftalen-1-amina **1-5k** (34 mg; 0,24 mmol; 1,0 equiv.). O produto foi obtido por filtração, sem purificação (50 mg; 0,12 mmol; 49%). Ponto de fusão: 188–191 °C.

EMAR (ESI) *m/z* calculado para [C₂₆H₂₄N₂O₄+H]⁺: 429,1809; encontrado 429,1808. Erro = -0,23 ppm.

(E1.13.1.) RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) (razão tautomérica = 1:0,7) δ 14,74 (s; 1H); 10,35 (s; 1H); 10,07 (s; 1H); 8,62 (s; 1H); 8,47 (s; 1H); 8,22 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H); 8,08 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,98 – 7,95 (m; 1H); 7,95 – 7,91 (m; 1H); 7,81 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,76 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,72 – 7,70 (m; 3H); 7,65 (d; *J* = 8,9 Hz; 1H); 7,59 – 7,51 (m; 4H); 7,49 (t; *J* = 7,8 Hz; 1H); 6,95 (s; 1H); 6,82 (dd; *J* = 9,0; 2,5 Hz; 1H); 6,78 (dd; *J* = 8,9; 2,4 Hz; 1H); 6,60 (d; *J* = 2,4 Hz; 1H); 6,59 (s; 1H); 4,22 (s; 2H); 3,50 (q; *J* = 7,0 Hz; 4H); 3,48 (q; *J* = 7,0 Hz; 4H); 1,15 (t; *J* = 7,0 Hz; 11H).

(E1.13.2.) RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆) (razão tautomérica = 1:0,7) δ 191,2; 166,7; 160,0; 158,5; 158,4; 156,6; 153,2; 152,0; 148,1; 142,9; 133,7; 133,7; 133,6; 132,7; 131,2; 128,1; 128,0; 127,8; 126,1; 126,0; 125,8; 125,6; 125,5; 125,2; 123,0; 122,8; 122,2; 121,5; 114,3; 110,6; 110,4; 109,9; 107,7; 107,7; 95,9; 95,8; 50,5; 44,5; 44,3; 12,3.

3-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-N-(4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-il)-3-oxopropanamida (1-6l)

Método A: o composto **1-6l** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de amidação utilizando **1-4** (82 mg; 0,25 mmol; 10,0 equiv.) e 7-amino-4-metil-2H-cromen-2-ona **1-5l** (4,5 mg; 0,02 mmol; 1,0 equiv.). Purificação por cromatografia em coluna (0 → 1% MeOH em CH₂Cl₂). Sólido amarelo (5,6 mg; 0,01 mmol; 49%). Ponto de fusão: 206–208 °C.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[C_{26}H_{24}N_2O_6+H]^+$: 461,1707; encontrado 461,1703. Erro = -0,87 ppm.

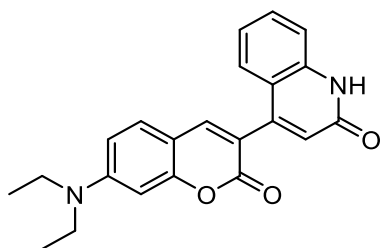
(E1.14.1.) RMN de 1H (600 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:0,9) δ 14,34 (s; 1H); 10,71 (s; 1H); 10,54 (s; 1H); 8,58 (s; 1H); 8,50 (s; 1H); 7,78 (d; J = 2,0 Hz; 1H); 7,75 – 7,69 (m; 4H); 7,66 (d; J = 9,0 Hz; 1H); 7,55 (dd; J = 8,7; 2,1 Hz; 1H); 7,45 (dd; J = 8,7; 2,1 Hz; 1H); 6,83 (dd; J = 9,0; 2,4 Hz; 1H); 6,80 (dd; J = 9,0; 2,4 Hz; 1H); 6,75 (s; 1H); 6,59 (d; J = 2,4 Hz; 1H); 6,58 (d; J = 2,5 Hz; 1H); 6,27 (d; J = 1,4 Hz; 1H); 6,26 (d; J = 1,4 Hz; 1H); 5,75 (s; 2H); 4,10 (s; 2H); 3,50 (dq; J = 13,9; 7,0 Hz; 10H); 2,40 (s; 6H); 1,15 (t; J = 7,0 Hz; 12H).

(E1.14.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) (razão tautomérica = 1:0,9) δ 190,5; 171,6; 166,9; 164,8; 160,1; 160,0; 158,5; 158,4; 156,7; 153,7; 153,6; 153,3; 153,1; 153,1; 152,3; 148,1; 143,4; 142,4; 142,1; 132,8; 131,4; 127,7; 126,0; 115,5; 115,1; 115,0; 114,0; 112,3; 112,2; 110,5; 110,0; 109,9; 107,7; 107,7; 105,9; 105,4; 95,9; 95,8; 92,5; 54,9; 51,0; 44,5; 44,4; 18,0; 12,4.

5.2.4. Síntese dos derivados de 4-(cumarina)-2-quinolona

Procedimento geral para reação de ciclização de Knorr: o procedimento foi adaptado do relatado por Janin e colaboradores.⁷⁸ O derivado de cumarina β -cetoanilida correspondente foi solubilizado em H_2SO_4 concentrado e a solução resultante foi mantida sob agitação por 2 horas a 95 °C (**Método A**). Alternativamente, a reação foi mantida a temperatura ambiente por 2 horas (**Método B**), ou sob irradiação de micro-ondas a 95 °C por 30 min (**Método C**). A mistura reacional foi vertida em água gelada, seguida de diluição com água e extração da fase aquosa com CH_2Cl_2 . As porções orgânicas foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e o sólido resultante foi purificado por cromatografia em coluna.

4-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]quinolin-2(1H)-ona (1-7a)



Método A: o composto foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de ciclização utilizando **1-6a** (44,3 mg; 0,12 mmol) em 0,5 mL de H_2SO_4 conc. Purificação por cromatografia em coluna (70% AcOEt em hexano \rightarrow 2% MeOH em AcOEt). Sólido amarelo claro (16,6 mg; 0,05 mmol; 39%).

Método B: utilizando **1-6a** (40,2 mg; 0,11 mmol). Rendimento **1-7a**: 37% (14,4 mg; 0,04 mmol).

Método C: utilizando **1-6a** (28,1 mg; 0,07 mmol). Rendimento **1-7a**: 48% (13,0 mg; 0,04 mmol).

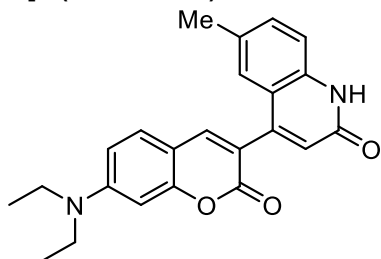
Ponto de fusão: 254–256 °C.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[C_{22}H_{20}N_2O_3+H]^+$: 361,1547; encontrado 361,1546. Erro = -0,28 ppm.

(E1.15.1.) RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,85 (s; 1H); 8,00 (s; 1H); 7,52 – 7,49 (m; 2H); 7,44 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 7,36 (d; $J = 8,3$ Hz; 1H); 7,12 (ddd; $J = 8,2; 7,1; 1,2$ Hz; 1H); 6,76 (dd; $J = 8,9; 2,5$ Hz; 1H); 6,61 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 6,52 (s; 1H); 3,47 (q; $J = 7,1$ Hz; 4H); 2,08 (s; 1H); 1,15 (t; $J = 7,0$ Hz; 6H).

(E1.15.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161,5; 159,9; 156,6; 151,0; 146,9; 144,0; 138,8; 130,5; 130,0; 126,4; 122,5; 121,7; 118,5; 116,1; 115,6; 109,3; 107,7; 96,4; 44,2; 12,4.

4-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-6-metilquinolin-2(1H)-ona (1-7b)



Método A: o composto foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de ciclização utilizando **1-6b** (32 mg; 0,08 mmol) em 0,5 mL de H_2SO_4 conc. Purificação por cromatografia em coluna (70% AcOEt em hexano \rightarrow 2% MeOH em AcOEt). Sólido amarelo claro (27,2 mg; 0,07 mmol; 91%).

Método B: utilizando **1-6b** (33 mg; 0,08 mmol). Rendimento **1-7b**: 95% (29,8 mg; 0,08 mmol).

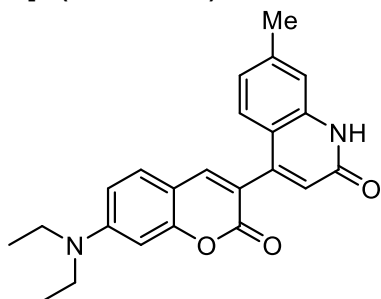
Método C: utilizando **1-6b** (29,3 mg; 0,07 mmol). Rendimento **1-7b**: 93% (26,1 mg; 0,07 mmol). Ponto de fusão: 289–290 °C.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}]^+$: 375,1703; encontrado 375,1711. Erro = -2,13 ppm.

(E1.16.1.) RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,78 (s; 1H); 7,97 (s; 1H); 7,51 (d; $J = 8,9$ Hz; 1H); 7,33 (dd; $J = 8,3; 1,4$ Hz; 1H); 7,27 (d; $J = 8,3$ Hz; 1H); 7,22 (s; 1H); 6,76 (dd; $J = 8,9; 2,4$ Hz; 1H); 6,61 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 6,48 (s; 1H); 3,47 (q; $J = 7,0$ Hz; 5H); 2,27 (s; 3H); 1,15 (t; $J = 7,0$ Hz; 6H).

(E1.16.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161,4; 159,8; 156,6; 150,9; 146,8; 143,8; 136,8; 131,7; 130,7; 129,9; 125,7; 122,4; 118,9; 116,4; 115,5; 109,3; 107,8; 96,5; 44,2; 20,5; 12,3.

4-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-7-metilquinolin-2(1H)-ona (1-7c)



Método A: o composto foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de ciclização utilizando **1-6c** (53,9 mg; 0,14 mmol) em 0,5 mL de H_2SO_4 conc. Purificação por cromatografia em coluna (70% AcOEt em hexano \rightarrow 2% MeOH em AcOEt). Sólido amarelo claro (39,7 mg; 0,11 mmol; 77%).

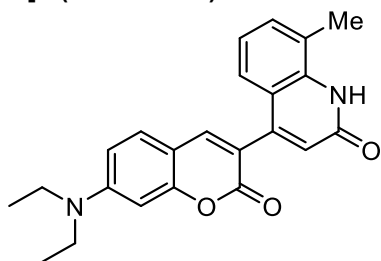
Método B: utilizando **1-6c** (53,6 mg; 0,14 mmol). Rendimento **1-7c**: 93% (51,1 mg; 0,14 mmol). Ponto de fusão: 233–235 °C.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[C_{23}H_{22}N_2O_3+H]^+$: 375,1703; encontrado 375,1705. Erro = 0,53 ppm.

(E1.17.1.) RMN de 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11,76 (s; 1H); 7,97 (s; 1H); 7,50 (d; $J = 8,9$ Hz; 1H); 7,31 (d; $J = 8,3$ Hz; 1H); 7,15 (s; 1H); 6,95 (dd; $J = 8,3$; 1,7 Hz; 1H); 6,75 (dd; $J = 8,9$; 2,4 Hz; 1H); 6,60 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 6,43 (s; 1H); 3,46 (q; $J = 7,0$ Hz; 4H); 2,37 (s; 3H); 1,14 (t; $J = 7,0$ Hz; 6H).

(E1.17.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) δ 161,7; 159,8; 156,6; 150,9; 146,8; 143,8; 140,6; 139,0; 129,9; 126,2; 123,1; 121,3; 116,4; 116,3; 115,2; 109,3; 107,7; 96,4; 44,2; 21,2; 12,3.

4-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-8-metilquinolin-2(1H)-ona (1-7d)



Método A: O composto foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de ciclização utilizando **1-6d** (63,6 mg; 0,16 mmol) em 0,5 mL de H_2SO_4 conc. Purificação por cromatografia em coluna (70% AcOEt em hexano \rightarrow 2% MeOH em AcOEt). Sólido amarelo claro (37,7 mg; 0,10 mmol; 62%).

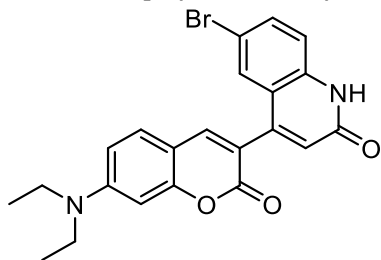
Método B: utilizando **1-6d** (20 mmol; 0,05 mmol). Rendimento **1-7d**: 76% (14,6 mg; 0,04 mmol).

Método C: utilizando **1-6d** (21,7 mg; 0,05 mmol). Rendimento **1-7d**: 61% (12,7 mg; 0,03 mmol). Ponto de fusão: 270–273 °C.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[C_{23}H_{22}N_2O_3+H]^+$: 375,1703; encontrado 375,1698. Erro = -1,33 ppm.

(E1.18.1.) RMN de 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,93 (s; 1H); 7,98 (s; 1H); 7,51 (d; $J = 8,9$ Hz; 1H); 7,36 (d; $J = 7,2$ Hz; 1H); 7,29 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 7,03 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,76 (dd; $J = 8,9$; 2,5 Hz; 1H); 6,61 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 6,53 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H); 3,47 (q; $J = 7,0$ Hz; 4H); 2,46 (s; 3H); 1,15 (t; $J = 7,0$ Hz; 6H).

(E1.18.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) δ 161,8; 159,8; 156,6; 150,9; 147,4; 143,8; 137,2; 131,7; 129,9; 124,4; 123,7; 122,3; 121,4; 118,6; 116,5; 109,3; 107,7; 96,4; 44,2; 17,4; 12,3.

6-bromo-4-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]quinolin-2(1H)-ona (1-7e)

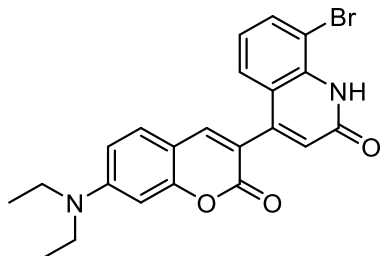
Método A: O composto foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de ciclização utilizando **1-6e** (75,7 mg; 0,17 mmol) em 0,5 mL de H₂SO₄ conc. Purificação por cromatografia em coluna (50% AcOEt em hexano → 2% MeOH em AcOEt). Sólido amarelo claro (40,3 mg; 0,09 mmol; 55%).

Método C: utilizando **1-6e** (21,7 mg; 0,05 mmol). Rendimento **1-7e**: 42% (8,8 mg; 0,02 mmol). Ponto de fusão: 291–294 °C.

EMAR (ESI) *m/z*: calculado para [C₂₂H₁₉N₂O₃⁷⁸Br+H]⁺ e para [C₂₂H₁₉N₂O₃⁸¹Br+H]⁺: 439,0652 e 441,0632; encontrados 439,0646 e 441,0624. Erro = -1,36 e -1,81 ppm.

(E1.19.1.) RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,98 (s; 1H); 8,01 (s; 1H); 7,67 (dd; *J* = 8,8; 2,2 Hz; 1H); 7,61 (d; *J* = 2,2 Hz; 1H); 7,51 (d; *J* = 8,8 Hz; 1H); 7,31 (d; *J* = 8,8 Hz; 1H); 6,77 (dd; *J* = 8,9; 2,5 Hz; 1H); 6,61 (d; *J* = 2,4 Hz; 1H); 6,57 (d; *J* = 1,5 Hz; 1H); 3,47 (q; *J* = 7,0 Hz; 4H); 1,15 (t; *J* = 7,0 Hz; 6H).

(E1.19.2.) RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,2; 159,8; 156,7; 151,0; 146,1; 144,2; 137,9; 133,1; 130,0; 128,5; 123,7; 120,2; 117,7; 115,6; 113,6; 109,3; 107,8; 96,4; 44,2; 12,3.

8-bromo-4-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]quinolin-2(1H)-ona (1-7f)

Método A: O composto foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de ciclização utilizando **1-6f** (46,3 mg; 0,10 mmol) em 0,4 mL de H₂SO₄ conc. Purificação por cromatografia em coluna (50% AcOEt em hexano → 1% MeOH em AcOEt). Sólido amarelo claro (2,2 mg; 0,005 mmol; 5%).

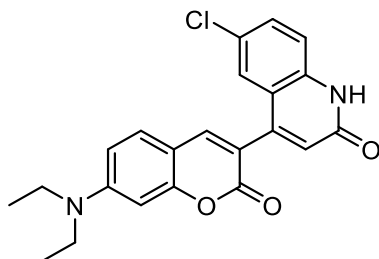
Método C: utilizando **1-6f** (25,2 mg; 0,05 mmol). Rendimento **1-7f**: 8% (1,75 mg; 0,004 mmol). Ponto de fusão: 252–253 °C.

EMAR (ESI) *m/z* calculado para [C₂₂H₁₉N₂O₃⁷⁸Br+H]⁺ e para [C₂₂H₁₉N₂O₃⁸¹Br+H]⁺: 439,0652 e 441,0632; encontrado 439,0660 e 441,0643. Erro = -1,82 e -2,49 ppm.

(E1.20.1.) RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s; 1H); 8,02 (s; 1H); 7,84 (d; *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,51 (dd; *J* = 8,6; 2,2 Hz; 2H); 7,10 (t; *J* = 7,9 Hz; 1H); 6,77 (dd; *J* = 8,9; 2,5 Hz; 1H); 6,62 (d; *J* = 11,8 Hz; 1H); 6,61 (s; 1H); 3,47 (q; *J* = 7,0 Hz; 5H); 1,15 (t; *J* = 7,0 Hz; 6H).

(E1.20.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161,4; 159,8; 156,7; 151,1; 147,3; 144,3; 134,1; 130,1; 128,9; 128,7; 128,2; 126,6; 123,2; 123,1; 115,6; 109,4; 107,7; 96,4; 44,2; 12,4.

6-cloro-4-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]quinolin-2(1H)-ona (1-7g)



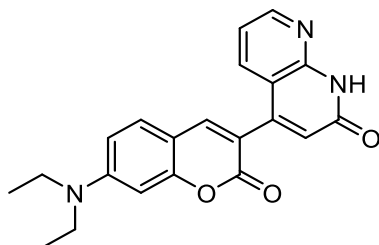
Método A: O composto foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de ciclização utilizando **1-6g** (63,6 mg; 0,15 mmol) em 0,5 mL de H_2SO_4 conc. Purificação por cromatografia em coluna (50% AcOEt em hexano \rightarrow 2% MeOH em AcOEt). Sólido amarelo claro (38,2 mg; 0,09 mmol; 62%). Ponto de fusão: 287–290 °C.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3^{35}\text{Cl}+\text{H}]^+$ e para $[\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3^{37}\text{Cl}+\text{H}]^+$: 395,1157 e 397,1128; encontrados 395,1153 e 397,1124. Erro = -1,01 e -1,01 ppm

(E1.21.1.) RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,98 (s; 1H); 8,01 (s; 1H); 7,56 (dd; $J = 8,8$; 2,4 Hz; 1H); 7,53 – 7,48 (m; 2H); 7,37 (d; $J = 8,8$ Hz; 1H); 6,77 (dd; $J = 8,9$; 2,5 Hz; 1H); 6,61 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 6,58 (s; 1H); 3,47 (q; $J = 7,0$ Hz; 4H); 1,15 (t; $J = 7,0$ Hz; 6H).

(E1.21.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161,3; 159,9; 156,7; 151,0; 146,2; 144,3; 137,6; 130,4; 130,0; 125,8; 125,5; 123,7; 119,7; 117,4; 115,6; 109,3; 107,8; 96,4; 44,2; 12,3.

4-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1-7j)



Método A: O composto foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de ciclização utilizando **1-6j** (10 mg; 0,03 mmol) em 0,4 mL de H_2SO_4 conc. Purificação por cromatografia em coluna (50% AcOEt em hexano \rightarrow 1% MeOH em AcOEt). Sólido amarelo (20,2 mg; 0,06 mmol; 20%).

Método B: utilizando **1-6j** (102 mg; 0,27 mmol). Rendimento **1-7j**: 19% (1,8 mg; 0,005 mmol).

Método C: utilizando **1-6j** (12 mg; 0,03 mmol). Rendimento **1-7j**: 7% (0,8 mg; 0,002 mmol).

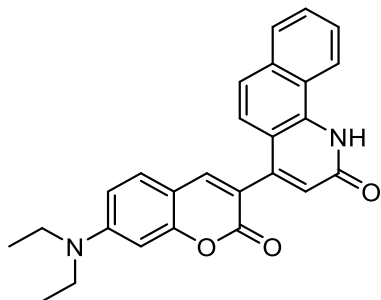
Ponto de fusão: 196–199 °C.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$: 362,1499; encontrado 362,1506. Erro = 1,93 ppm.

(E1.22.1.) RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,02 (s; 1H); 8,90 (d; $J = 7,1$ Hz; 1H); 7,94 (ddd; $J = 9,1$; 6,6; 1,6 Hz; 1H); 7,73 – 7,66 (m; 2H); 7,48 (s; 1H); 7,29 (td; $J = 6,9$; 1,4 Hz; 1H); 6,80 (dd; $J = 8,9$; 2,4 Hz; 1H); 6,61 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 3,50 (q; $J = 7,1$ Hz; 4H); 1,16 (t; $J = 7,0$ Hz; 7H).

(E1.22.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) δ 159,8; 157,6; 157,0; 155,9; 152,1; 150,0; 145,1; 137,4; 131,4; 126,8; 125,7; 115,5; 113,2; 109,9; 108,0; 100,9; 95,8; 44,3; 12,4.

4-[7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il]benzo[h]quinolin-2(1H)-ona (1-7k)



Método A: O composto foi sintetizado de acordo com o procedimento geral de ciclização utilizando **1-6k** (32,2 mg; 0,08 mmol) em 0,5 mL de H_2SO_4 conc. Purificação por cromatografia em coluna (0 \rightarrow 2% MeOH em CH_2Cl_2). Sólido amarelo claro (34,5 mg; 0,08 mmol; 23%).

Método B: utilizando **1-6k** (154 mg; 0,36 mmol). Rendimento **1-7k**: 45% (14 mg; 0,04 mmol).

Método C: utilizando **1-6k** (30 mg; 0,07 mmol). Rendimento **1-7k**: 13% (3,8 mg; 0,01 mmol).

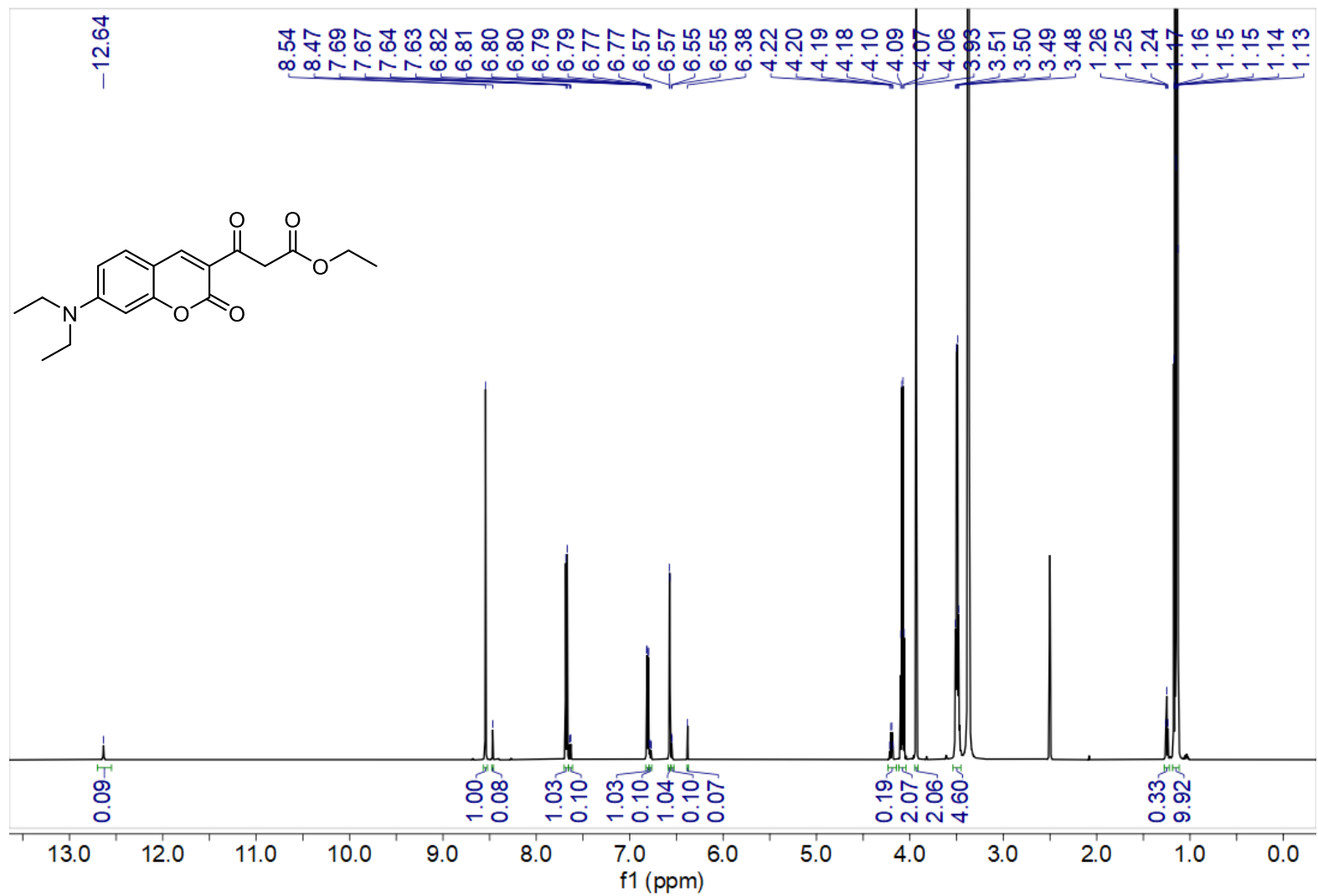
Ponto de fusão: 313–314 °C.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}]^+$: 411,1703; encontrado 411,1715. Erro = -2,9 ppm.

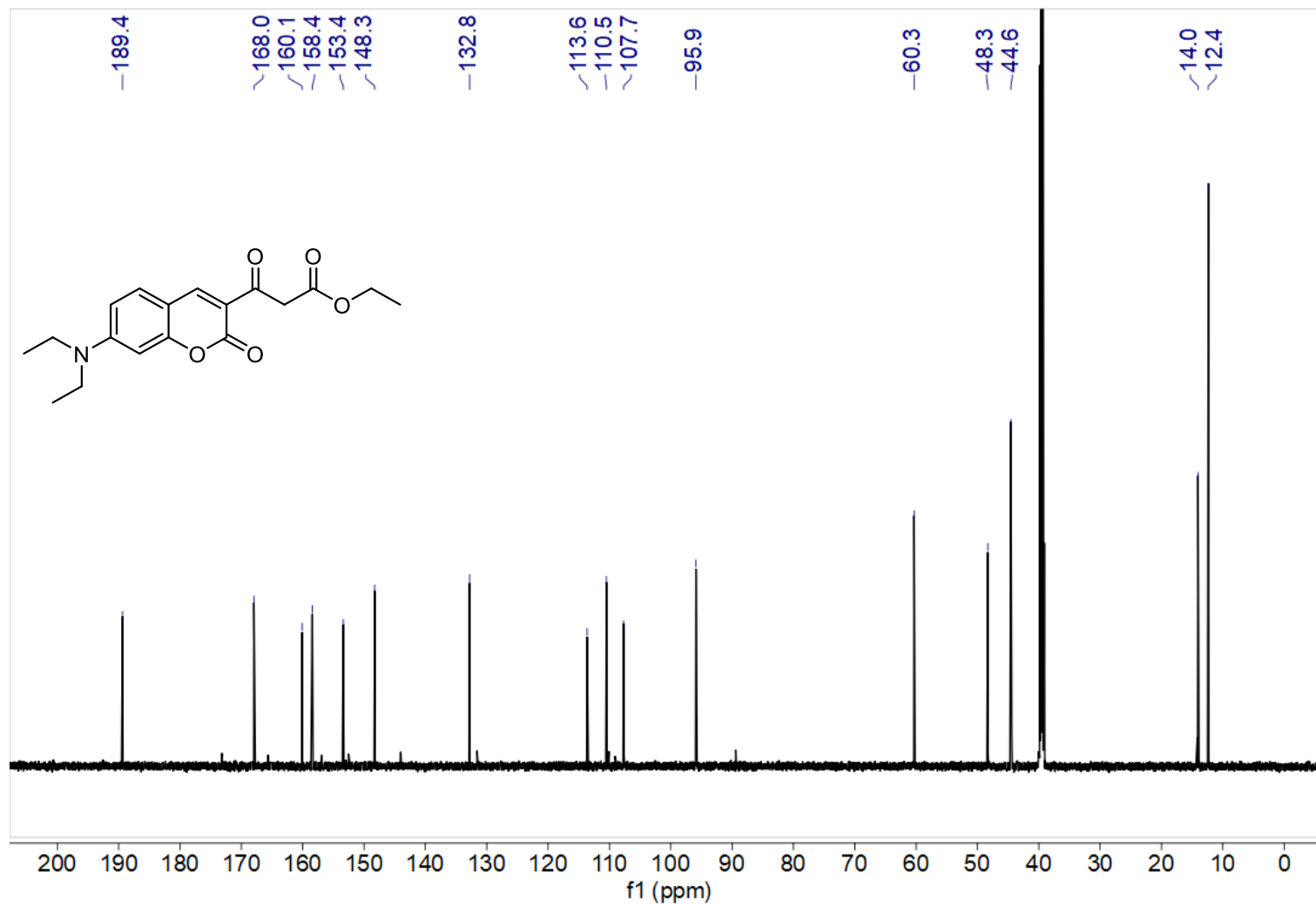
(E1.23.1.) RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12,21 (s; 1H); 8,92 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 8,06 (s; 1H); 7,97 (dd; $J = 8,1$; 1,5 Hz; 1H); 7,70 – 7,62 (m; 2H); 7,60 (d; $J = 8,8$ Hz; 1H); 7,53 (d; $J = 8,8$ Hz; 1H); 7,47 (d; $J = 8,8$ Hz; 1H); 6,78 (dd; $J = 8,9$; 2,5 Hz; 1H); 6,65 (s; 1H); 6,64 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 3,48 (q; $J = 7,1$ Hz; 4H); 1,16 (t; $J = 7,0$ Hz; 6H).

(E1.23.2.) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) δ 162,1; 159,9; 156,7; 151,0; 148,0; 144,0; 135,7; 133,6; 130,0; 128,3; 128,1; 126,5; 123,5; 122,4; 122,1; 121,9; 121,7; 116,6; 114,8; 109,3; 107,8; 96,4; 44,2; 12,4.

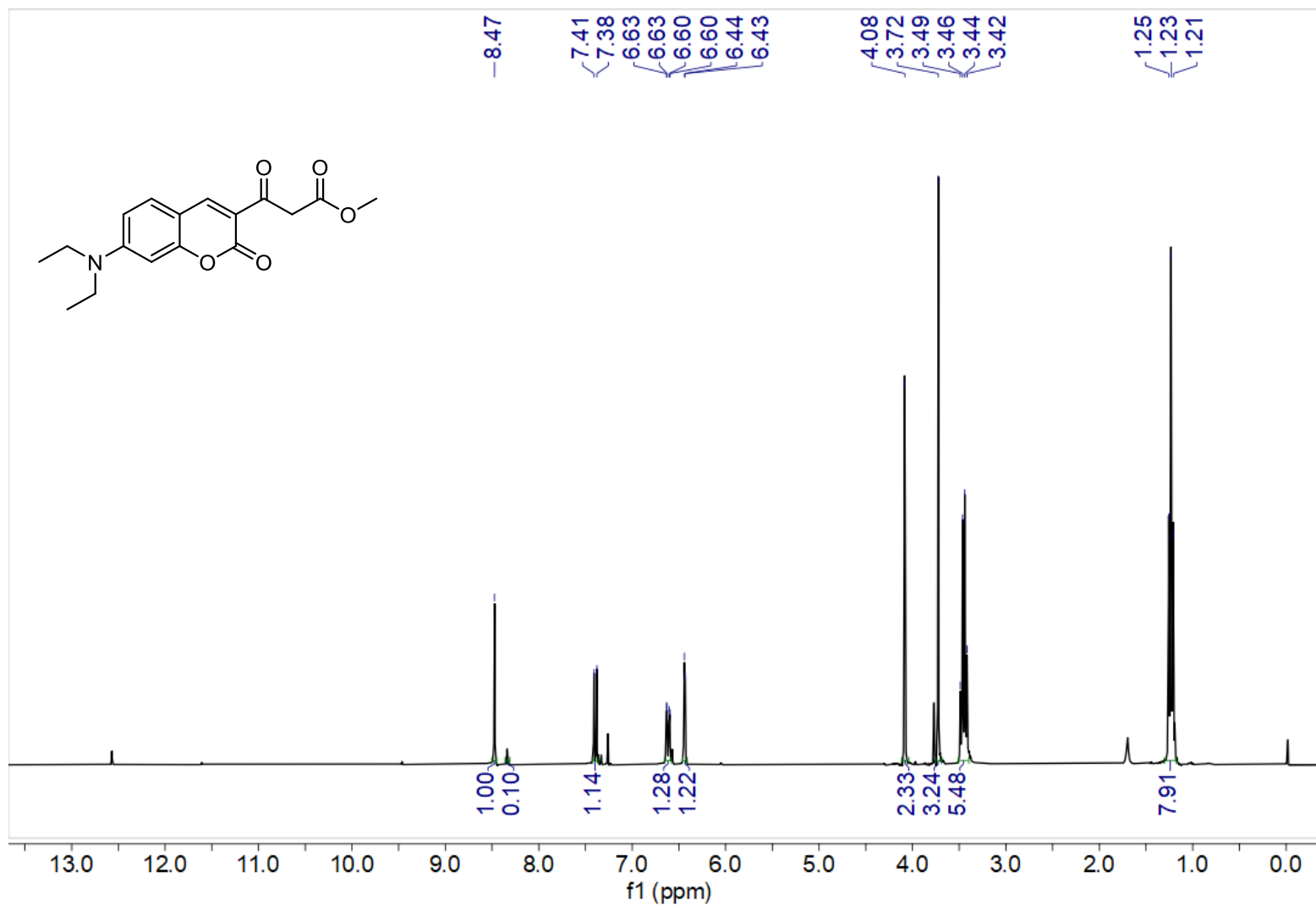
Anexos 1



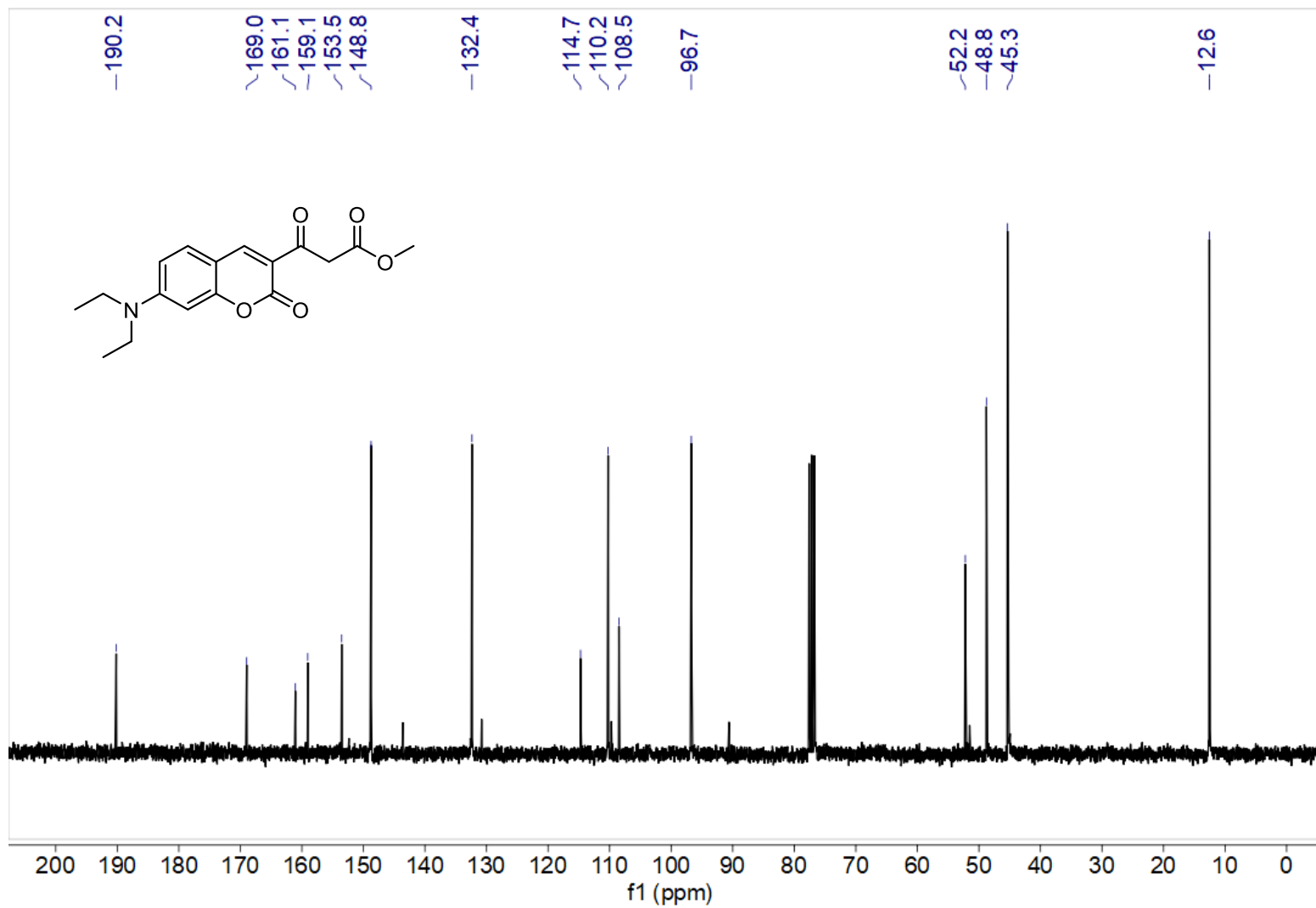
Espectro 1.1.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-4**.



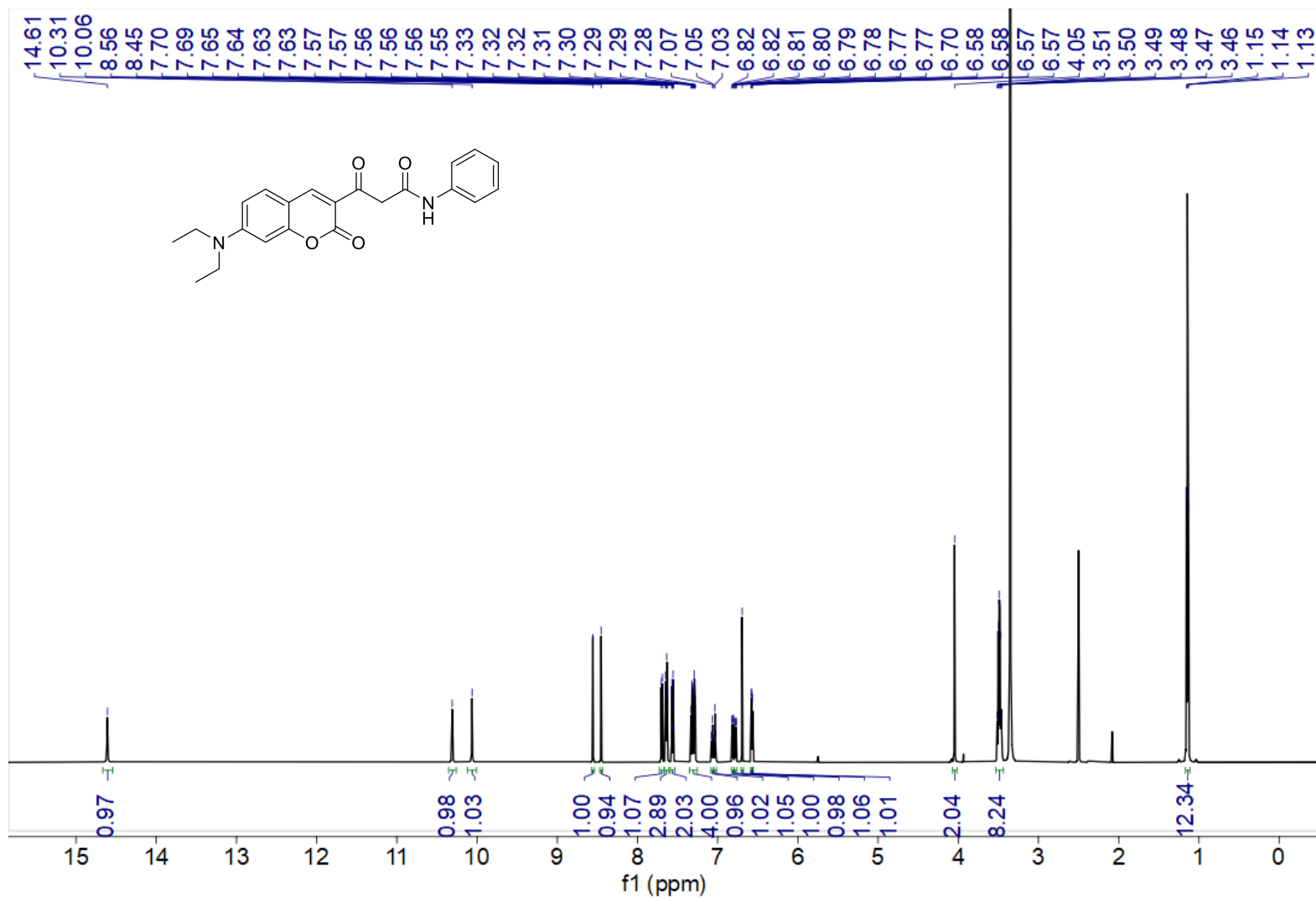
Espectro 1.1.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **1-4**.



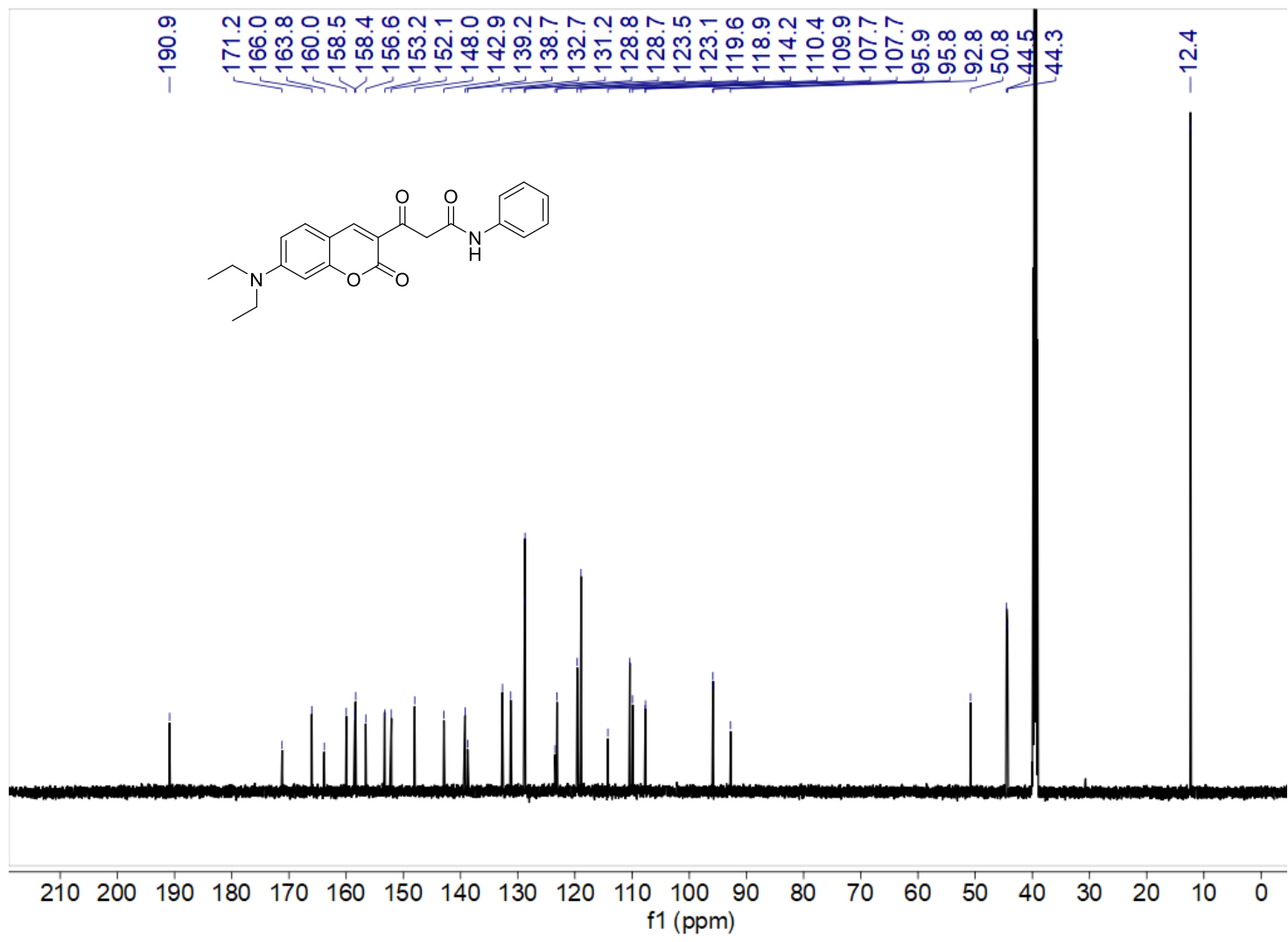
Espectro 1.2.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **1-80**.



Espectro 1.2.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) do composto **1-80**.



Espectro 1.3.1. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **1-6a**.



Espectro 1.3.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-6a**.

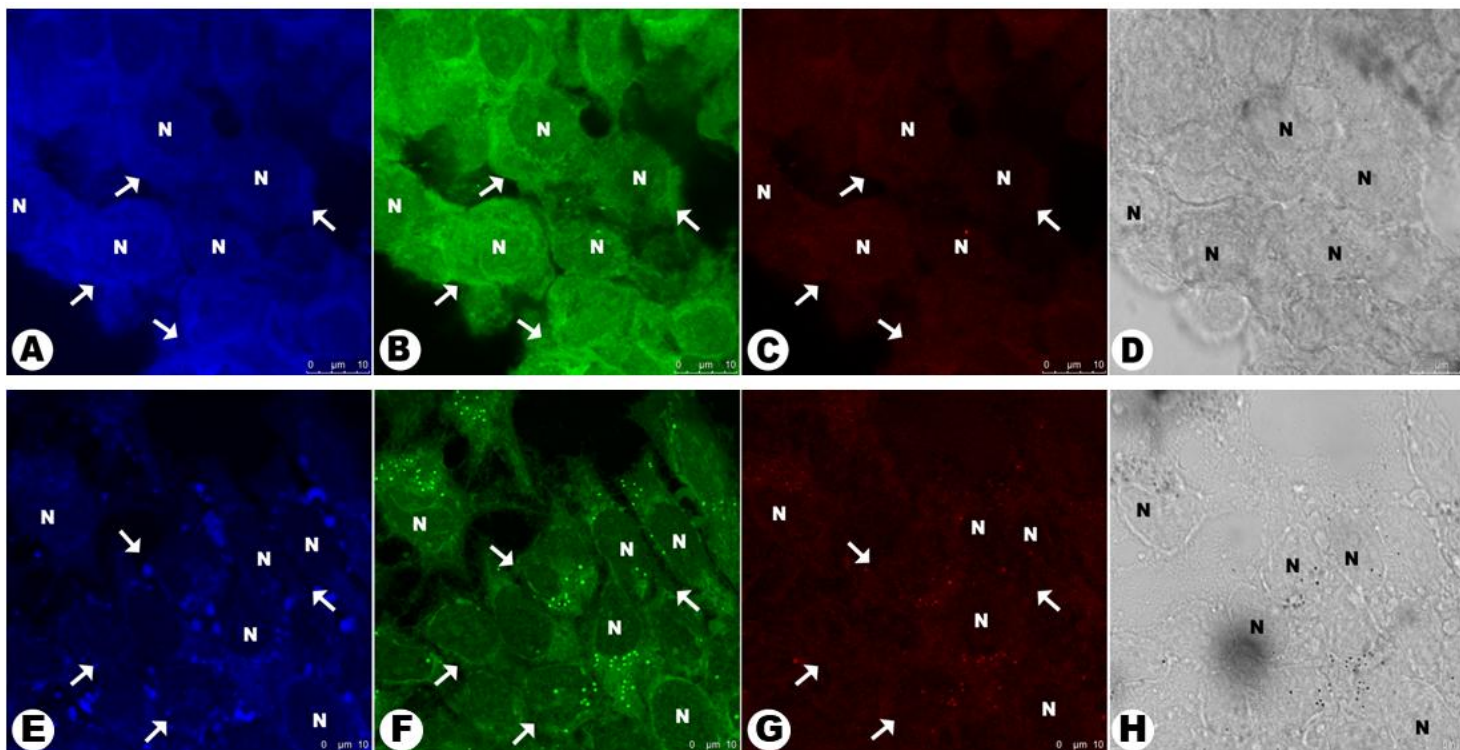
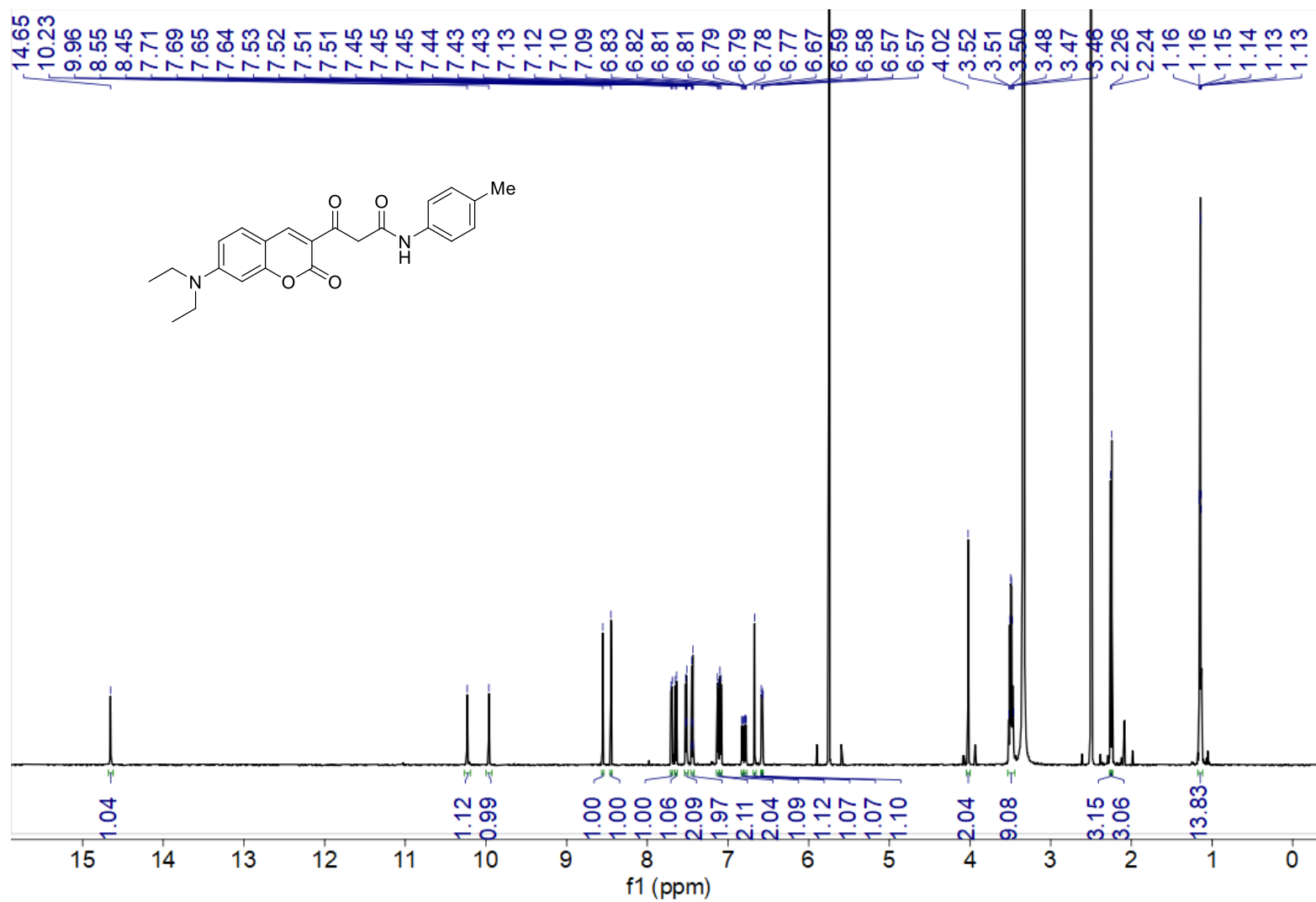
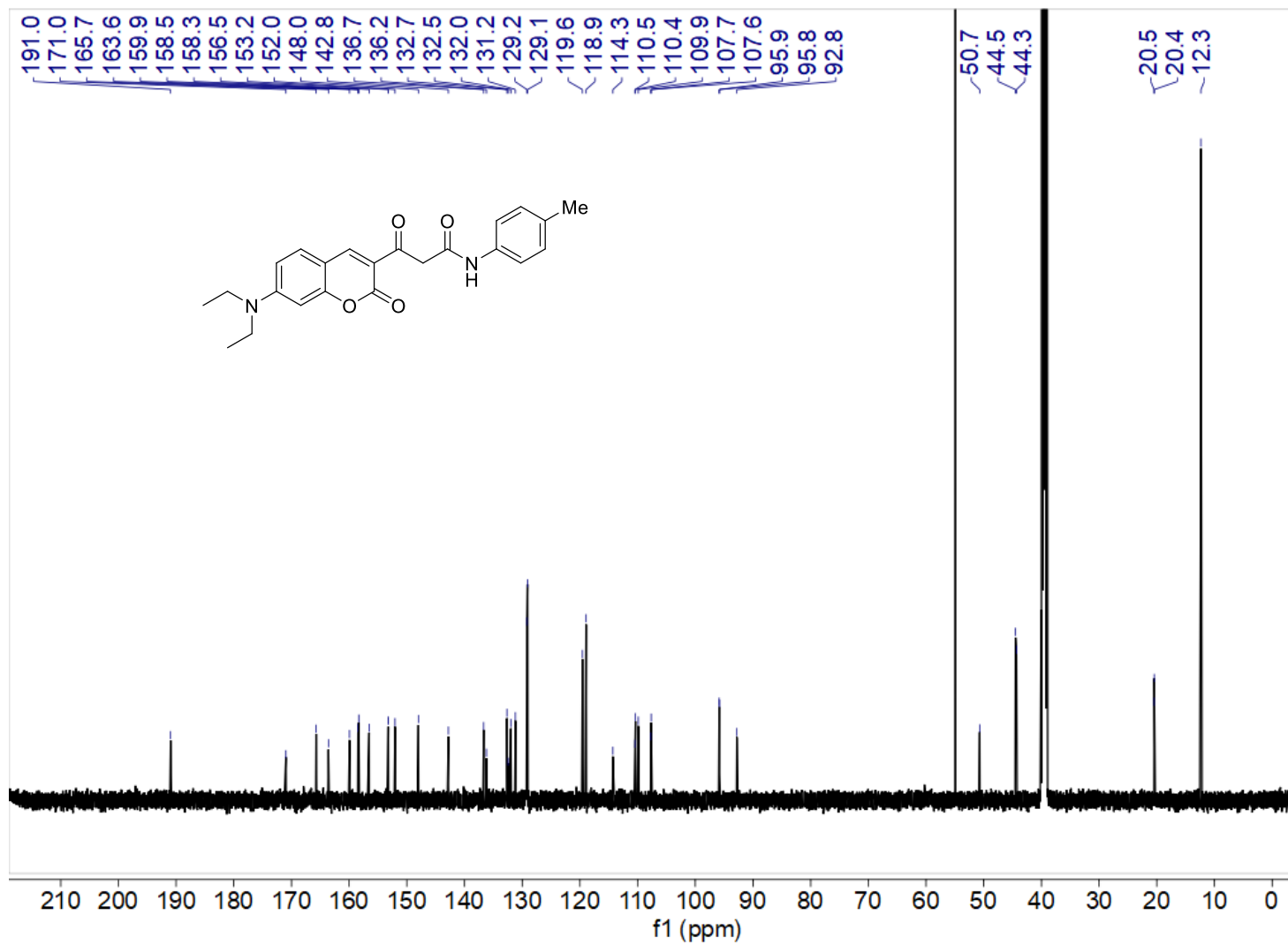


Imagem 1. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6a** (100 µM), em células vivas (A-C) e fixadas (E-G), com fluorescência nos canais azul, verde e vermelho. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (D e H). Barra de escala = 10 µm.



Espectro 1.4.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **1-6b**.



Espectro 1.4.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **1-6b**.

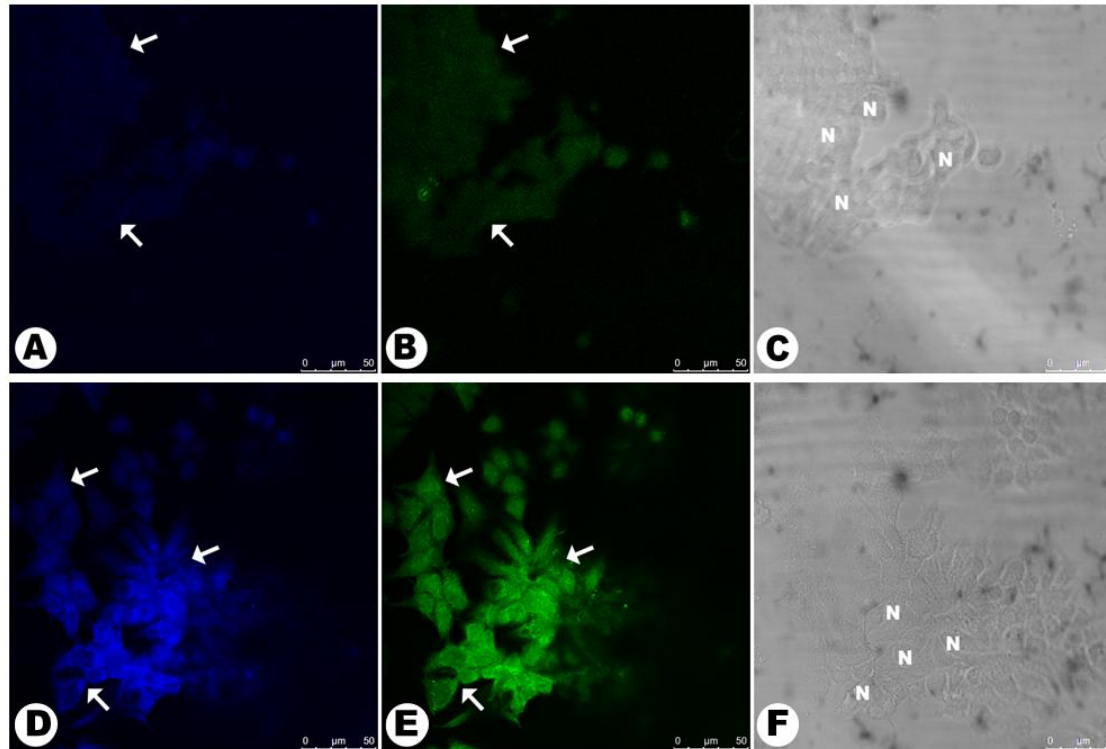
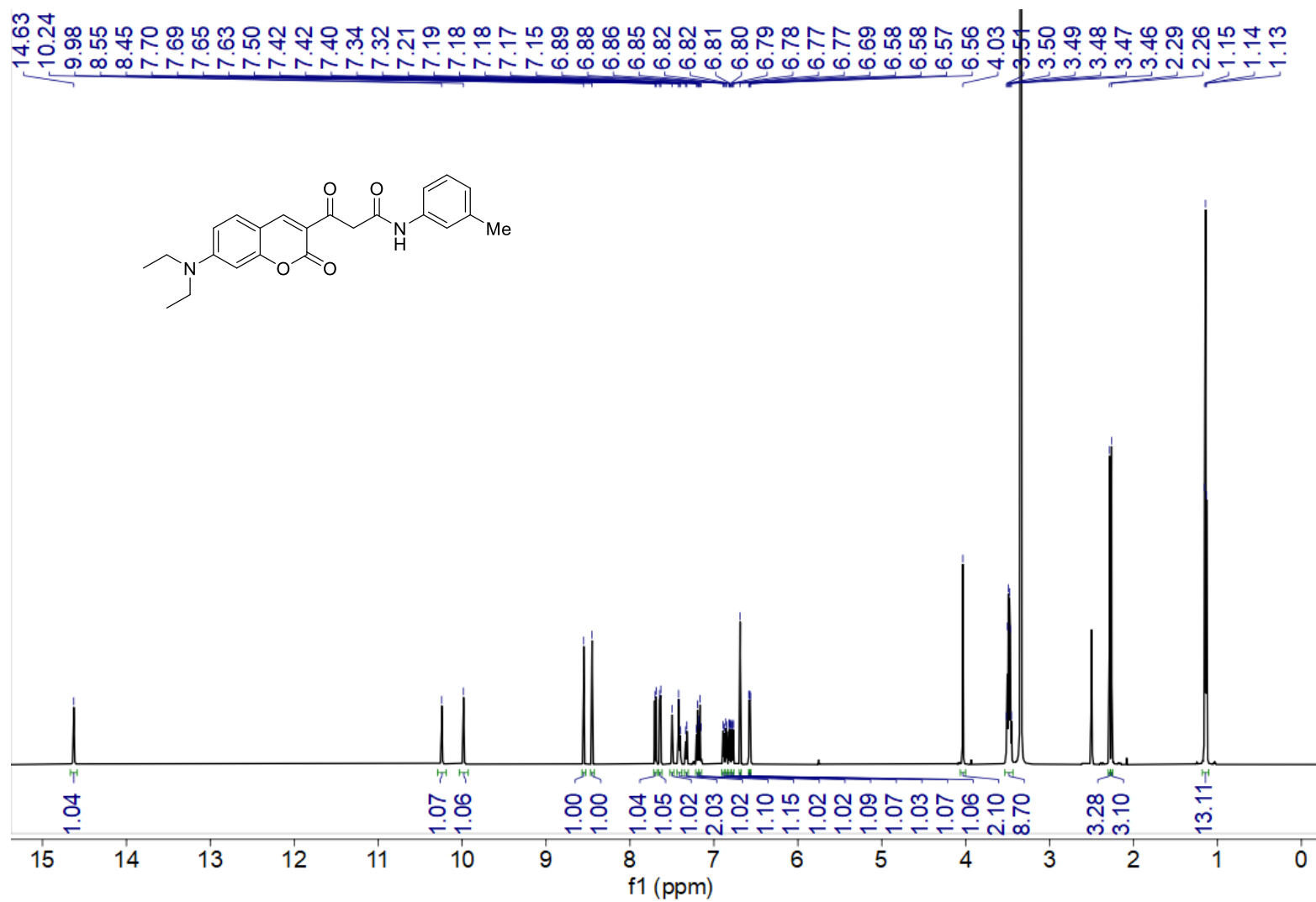
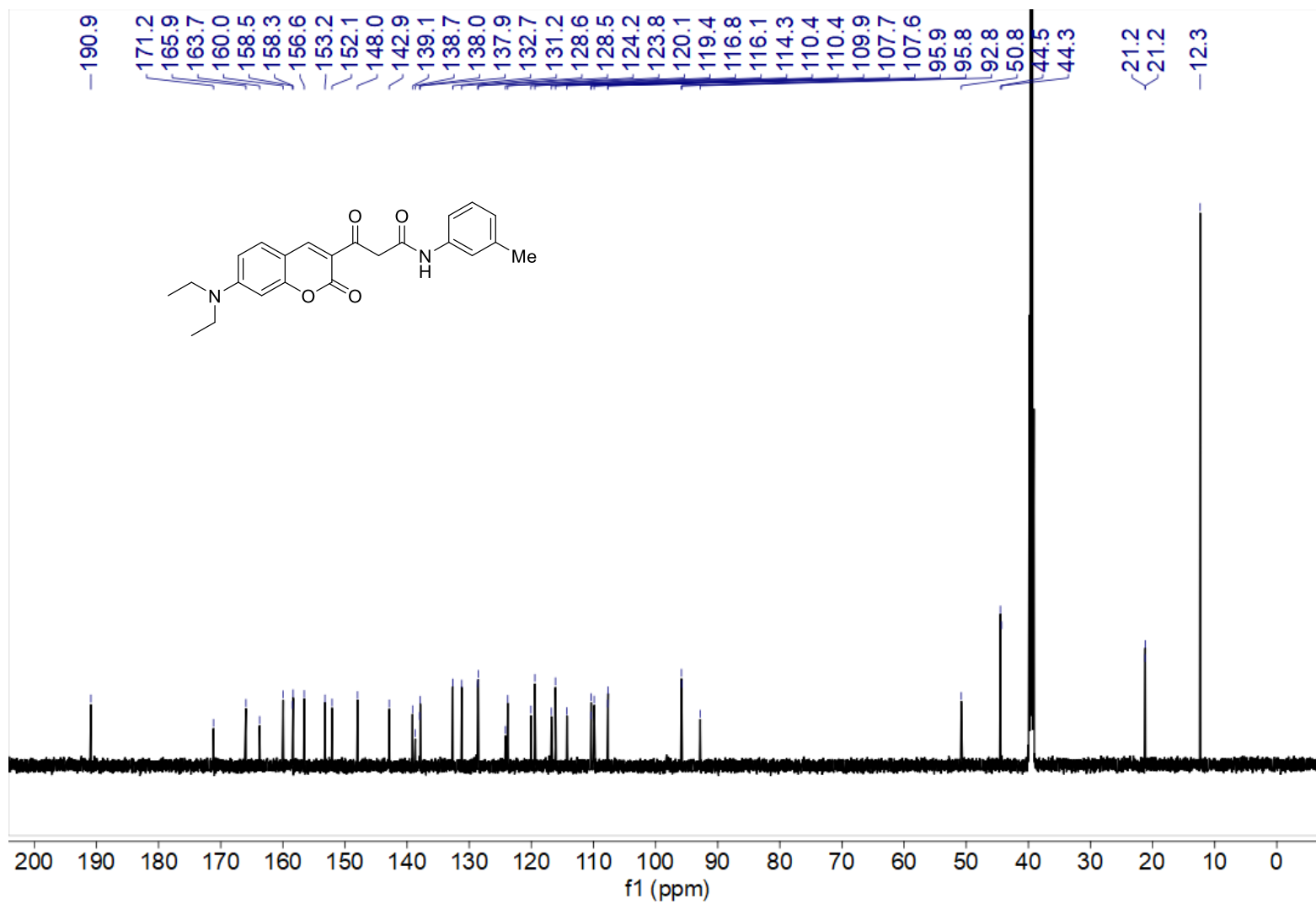


Imagem 2. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6b** (100 µM), em células vivas (A-B) e fixadas (D-E), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (C e F). Barra de escala = 50 µm.



Espectro 1.5.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-6c**.



Espectro 1.5.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-6c**.

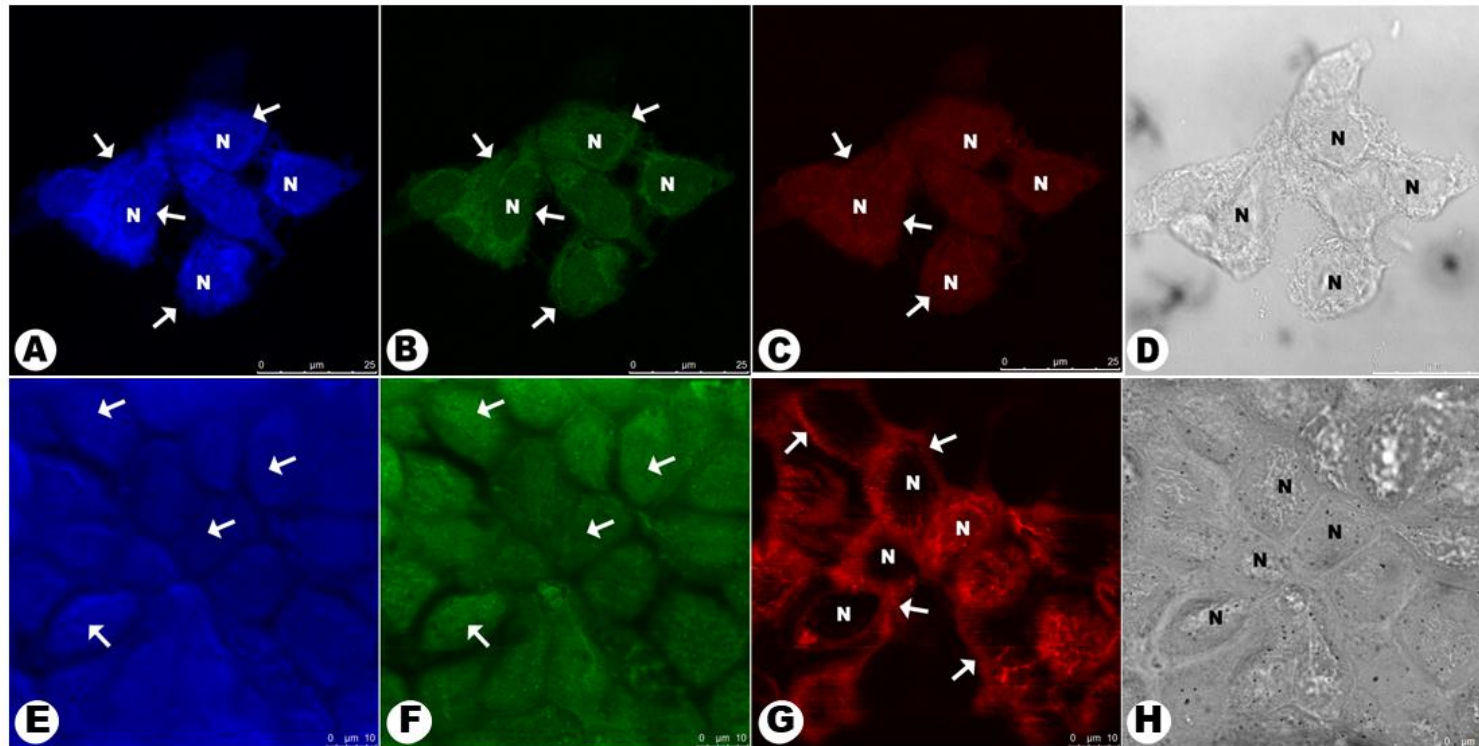
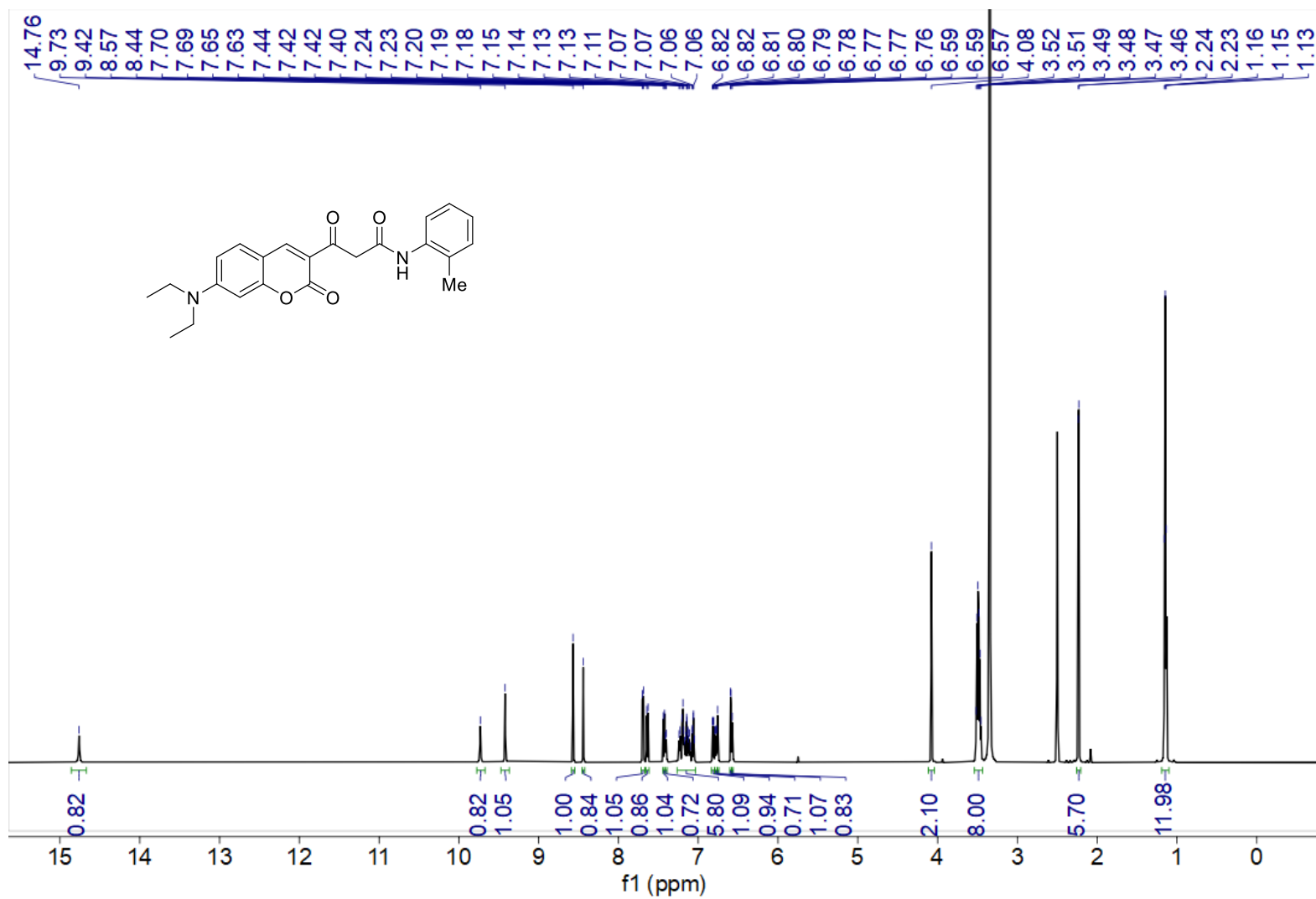
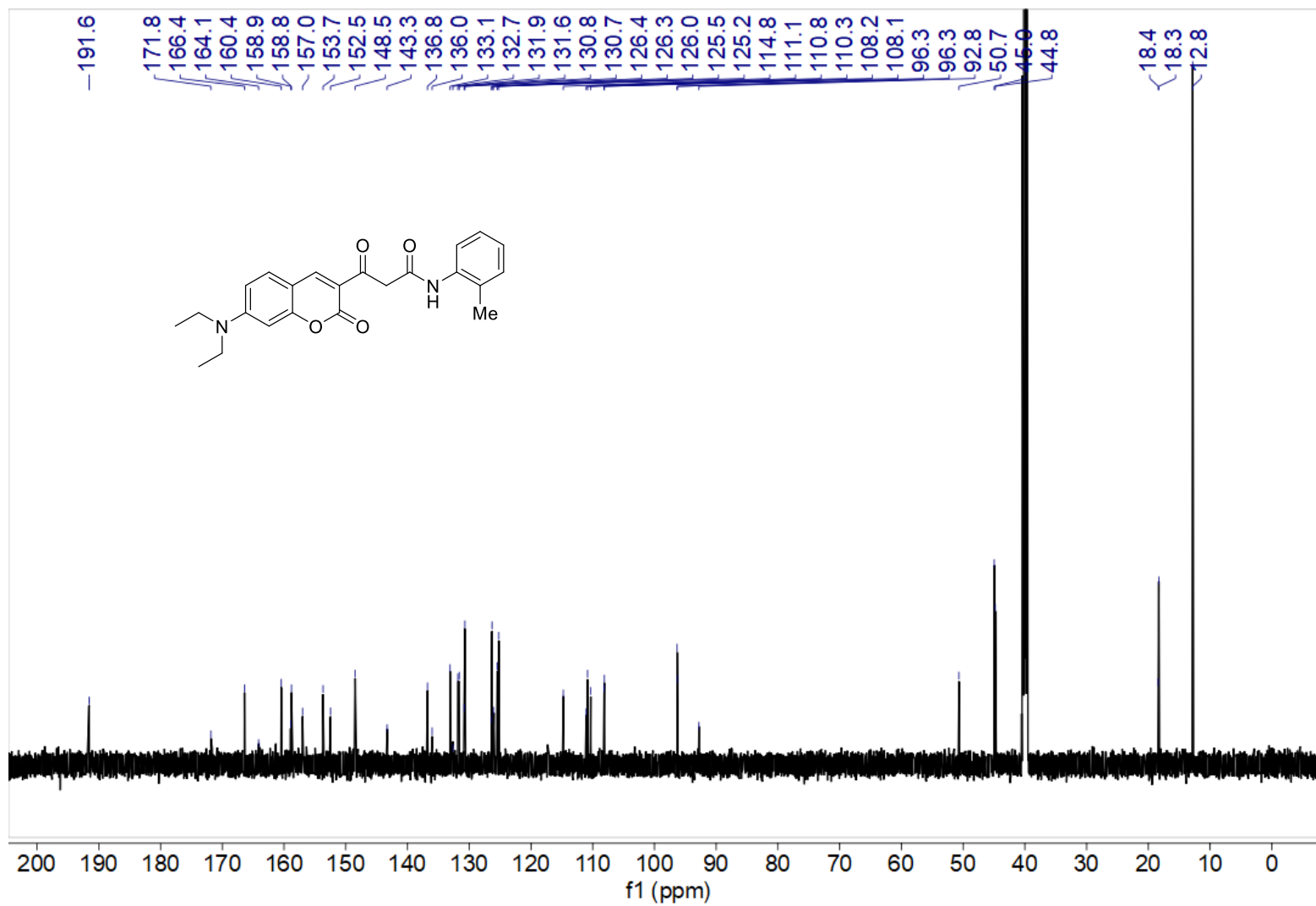


Imagem 3. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6c** (100 µM), em células vivas (A-C) e fixadas (E-G), com fluorescência nos canais azul, verde e vermelho. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (D e H). Barra de escala = 10 µm.



Espectro 1.6.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-6d**.



Espectro 1.6.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **1-6d**.

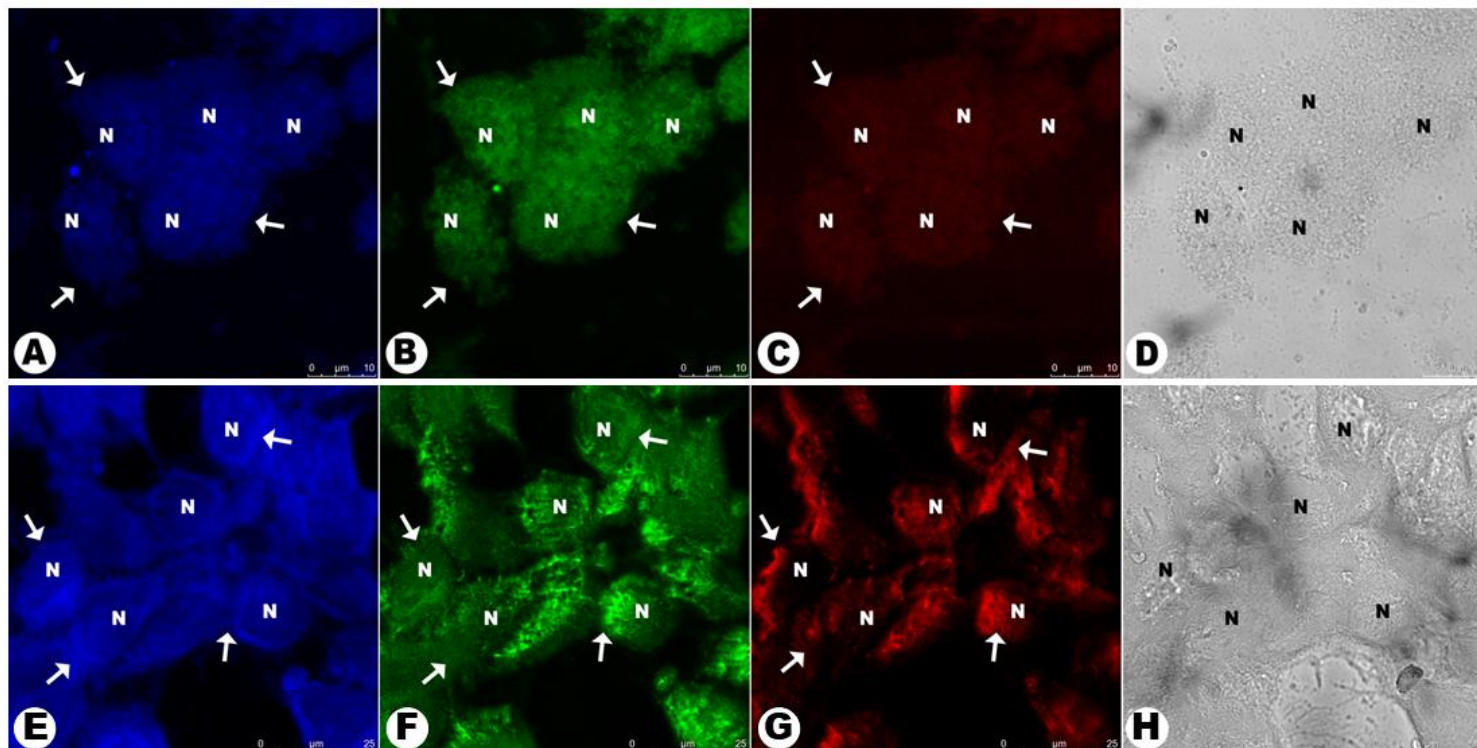
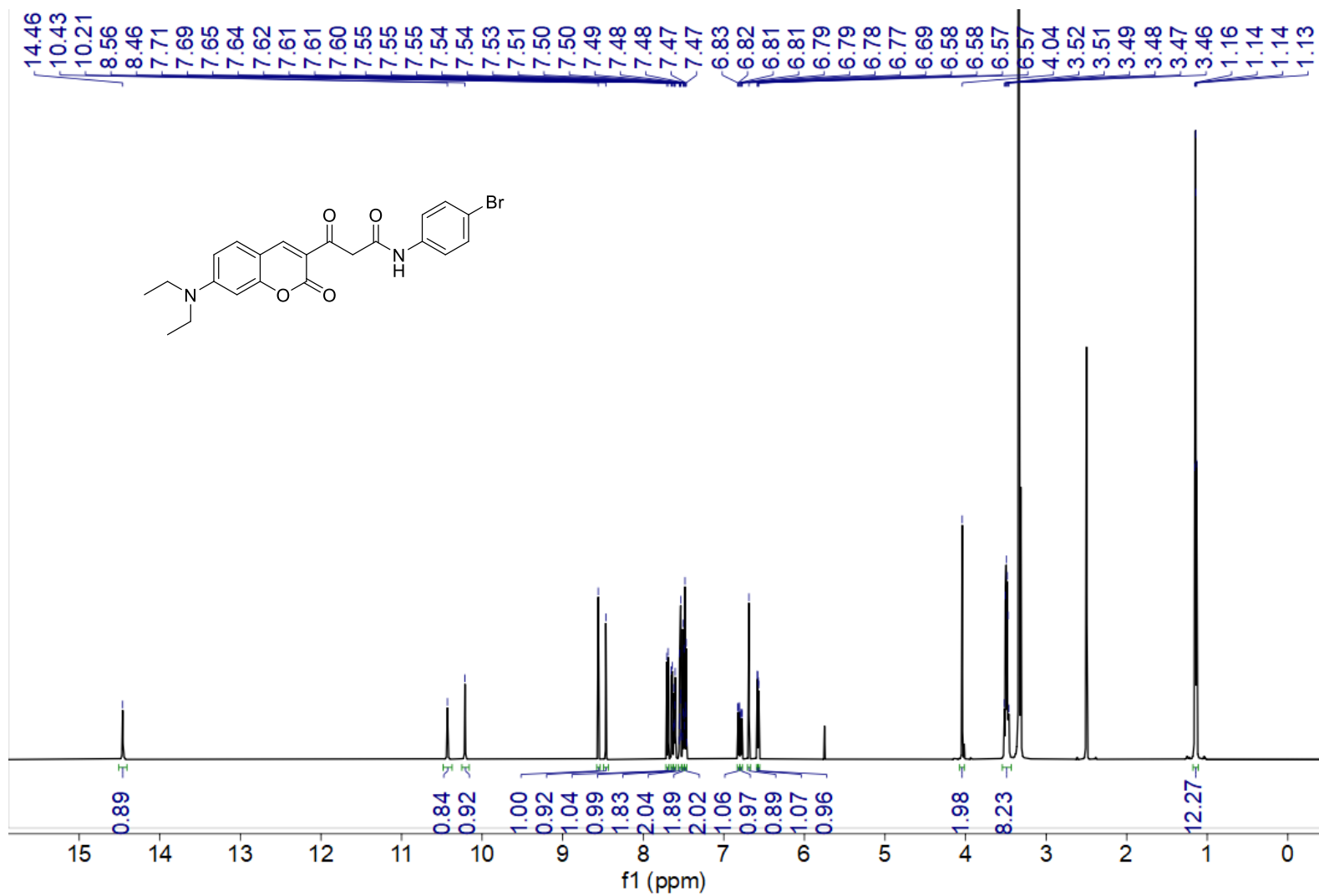
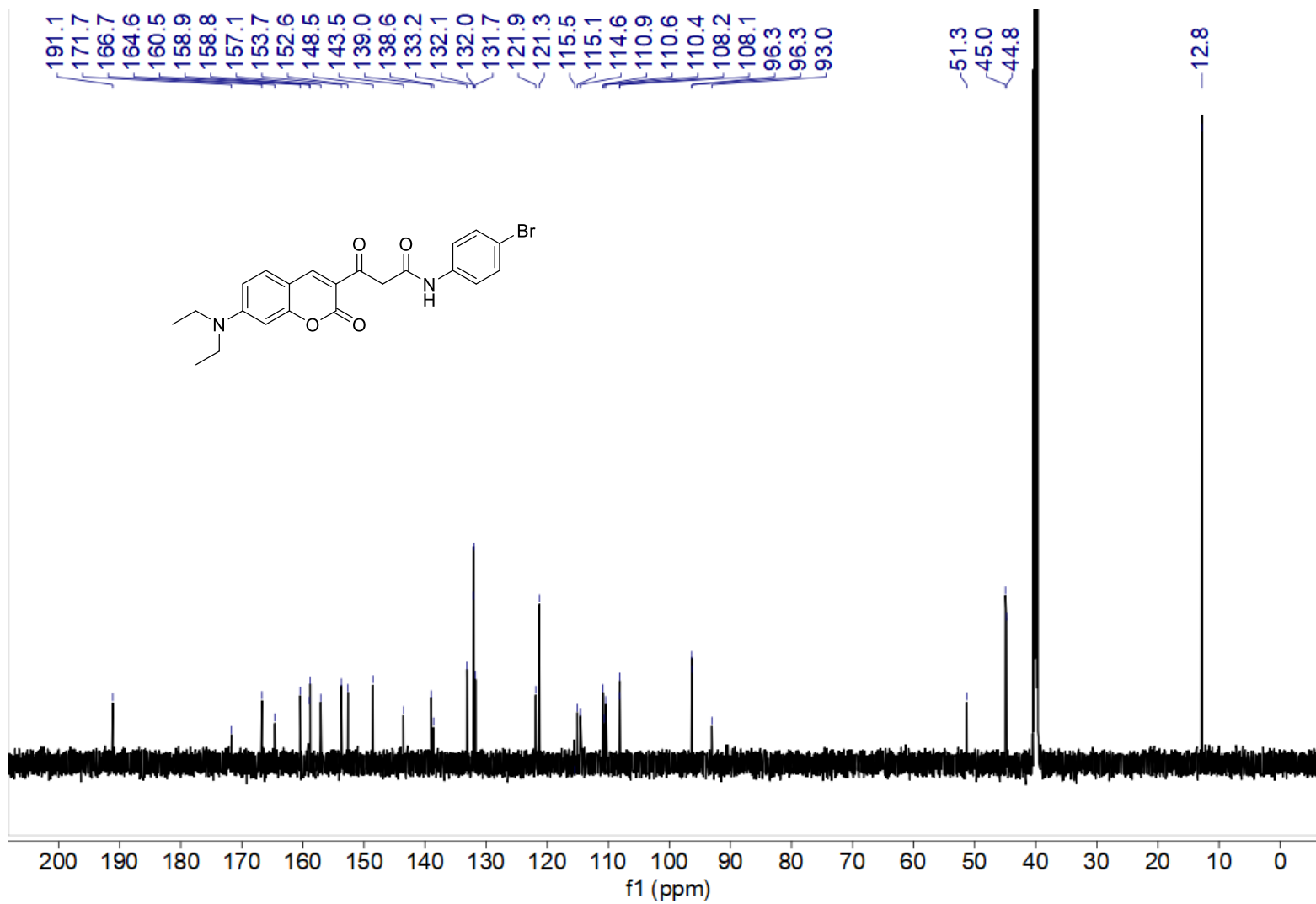


Imagem 4. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6d** (100 μM), em células vivas (A-C) e fixadas (E-G), com fluorescência nos canais azul, verde e vermelho. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (D e H). Barra de escala = 25 μm .



Espectro 1.7.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-6e**.



Espectro 1.7.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-6e**.

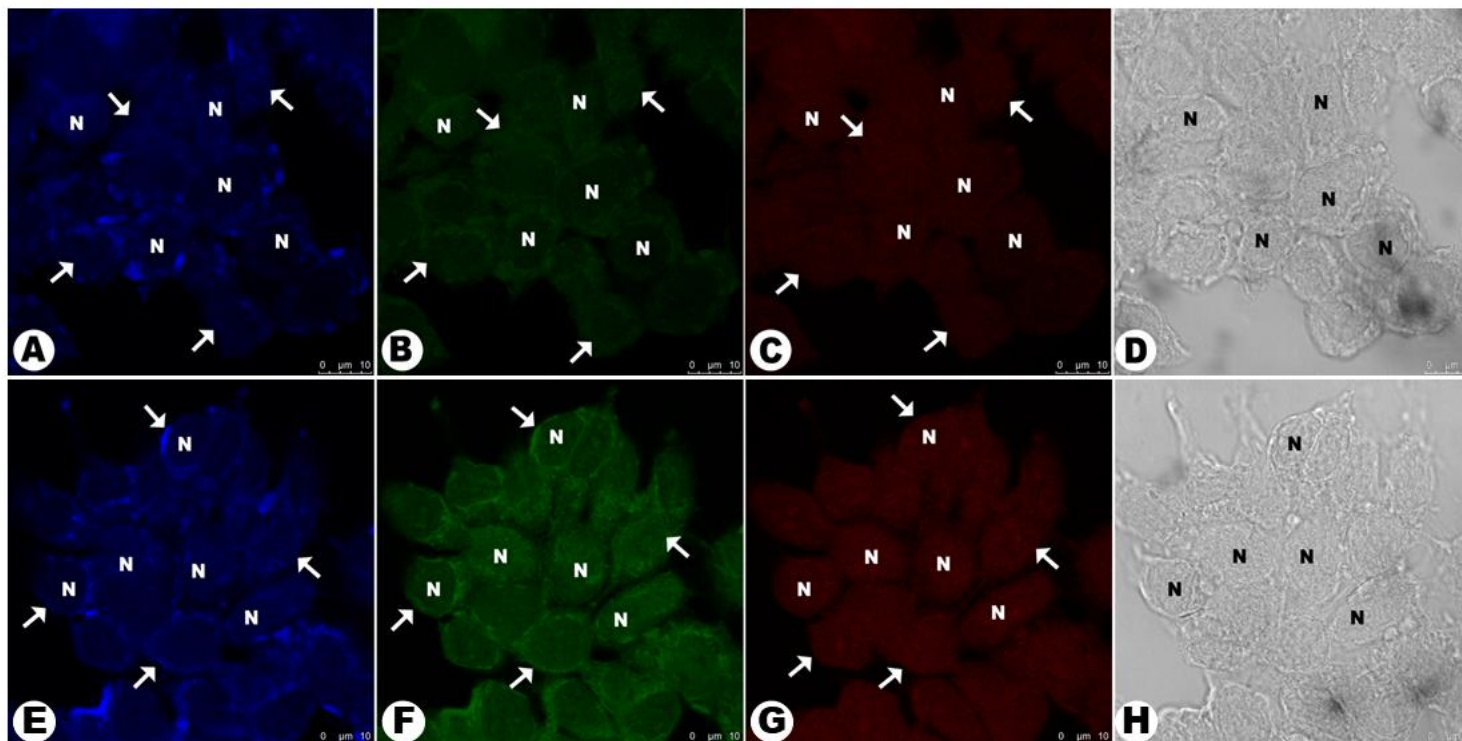
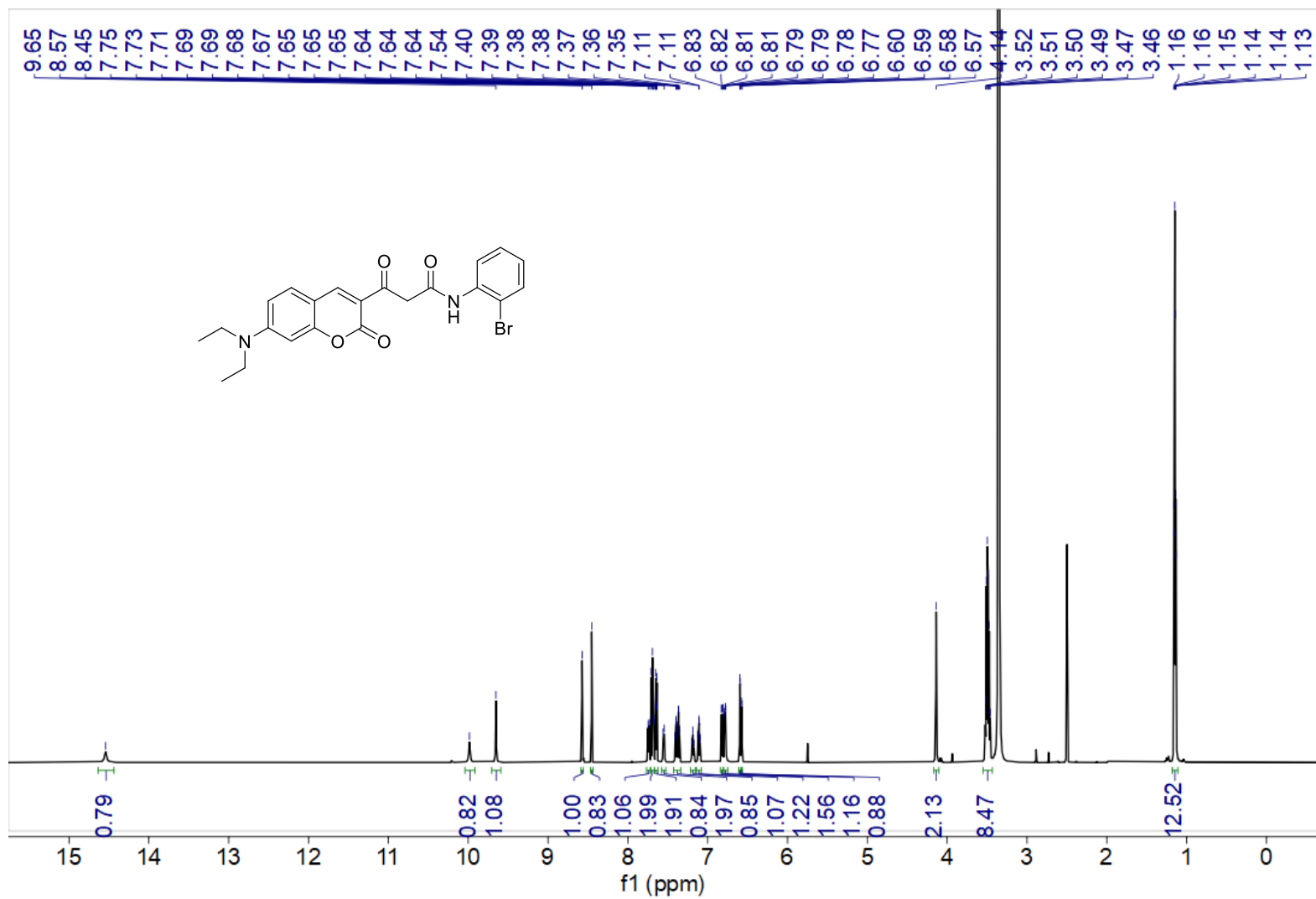
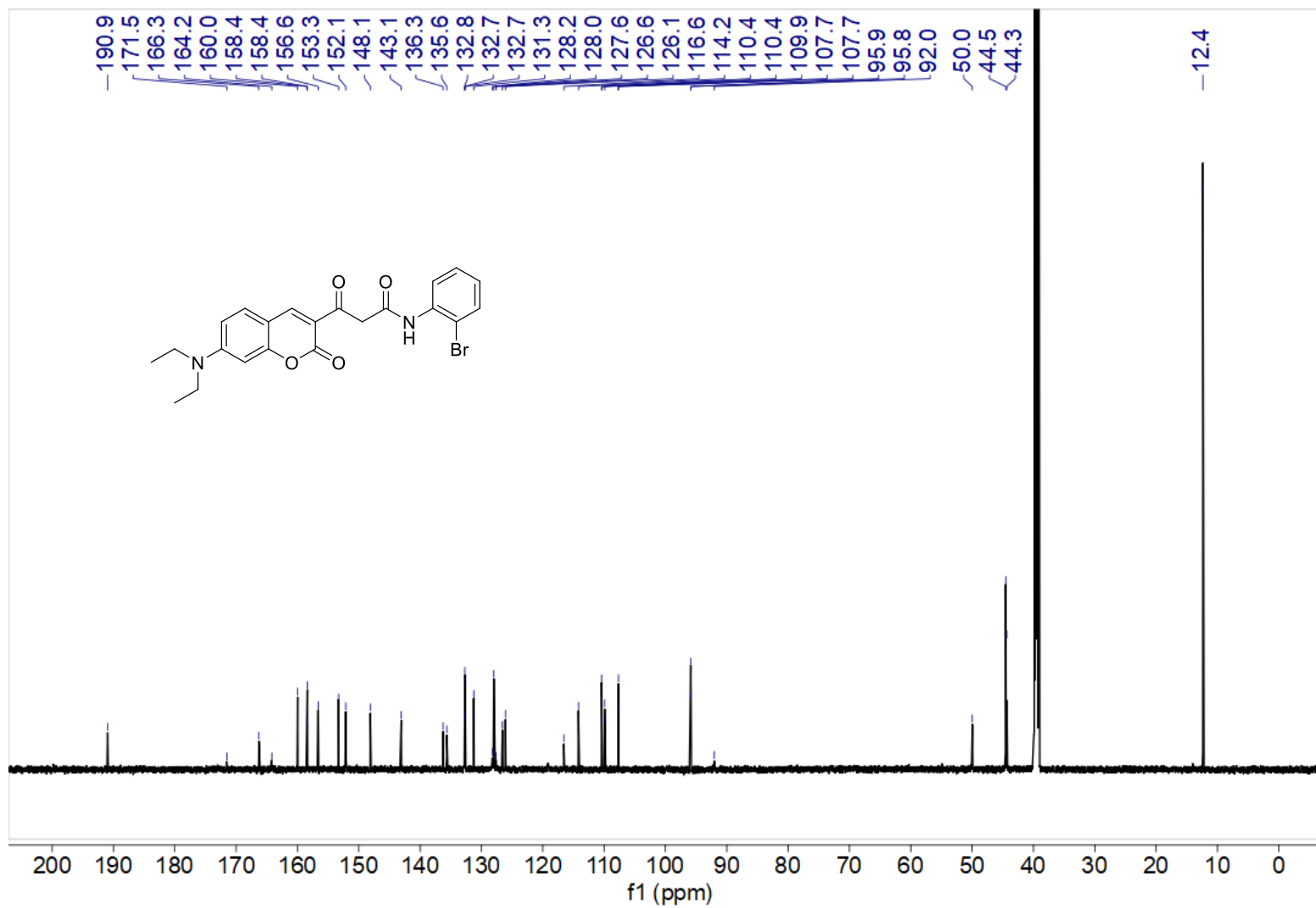


Imagem 5. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6e** (100 µM), em células vivas (A-C) e fixadas (E-G), com fluorescência nos canais azul, verde e vermelho. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (D e H). Barra de escala = 10 µm.



Espectro 1.8.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-6f**.



Espectro 1.8.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **1-6f**.

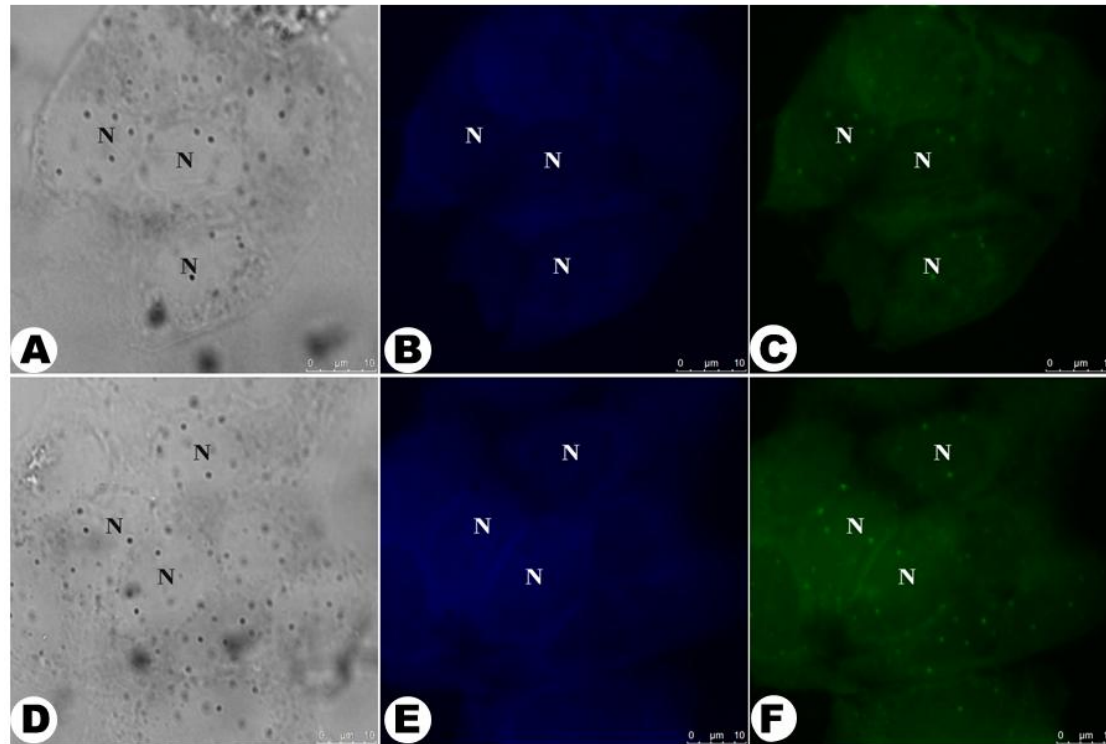
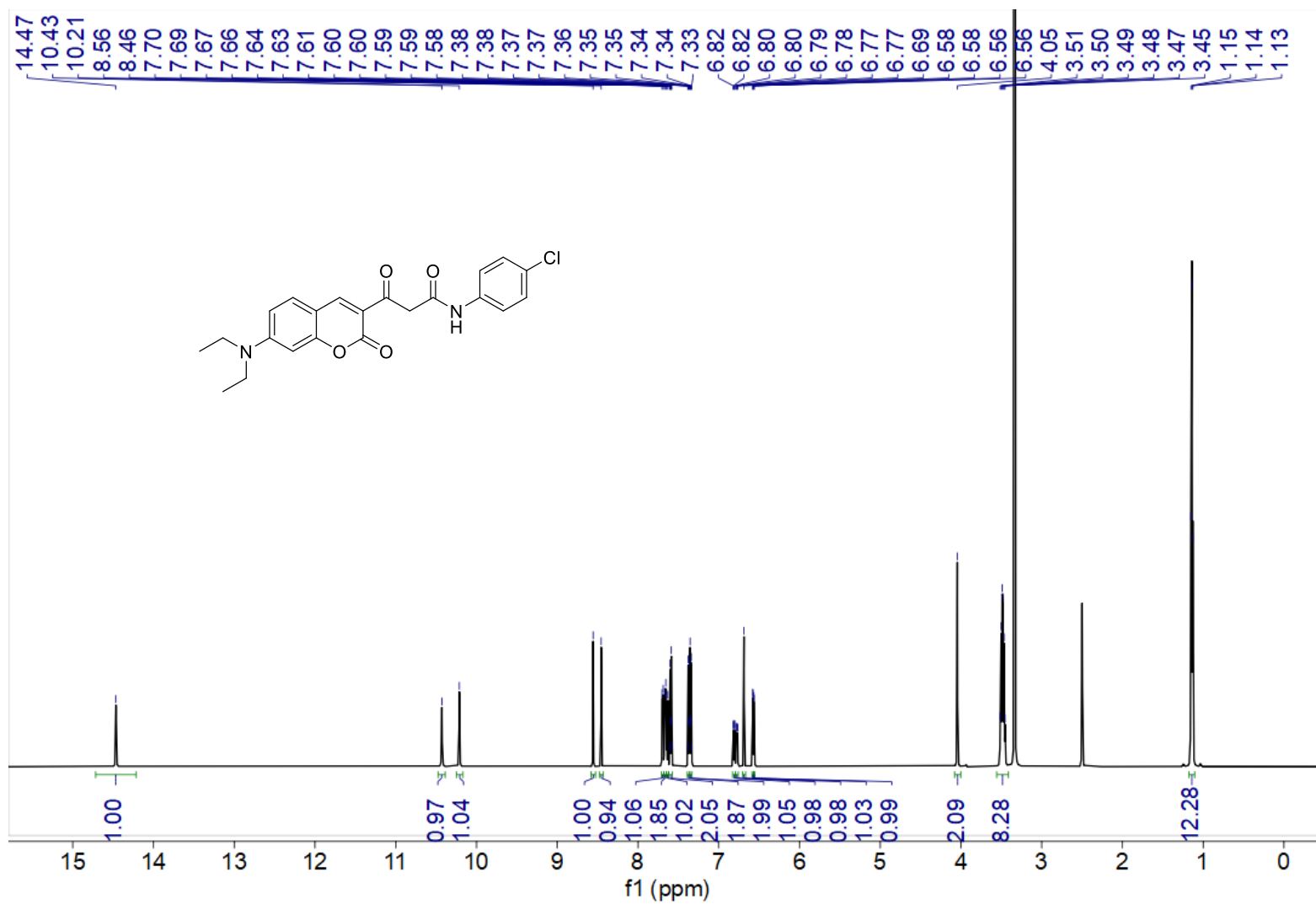
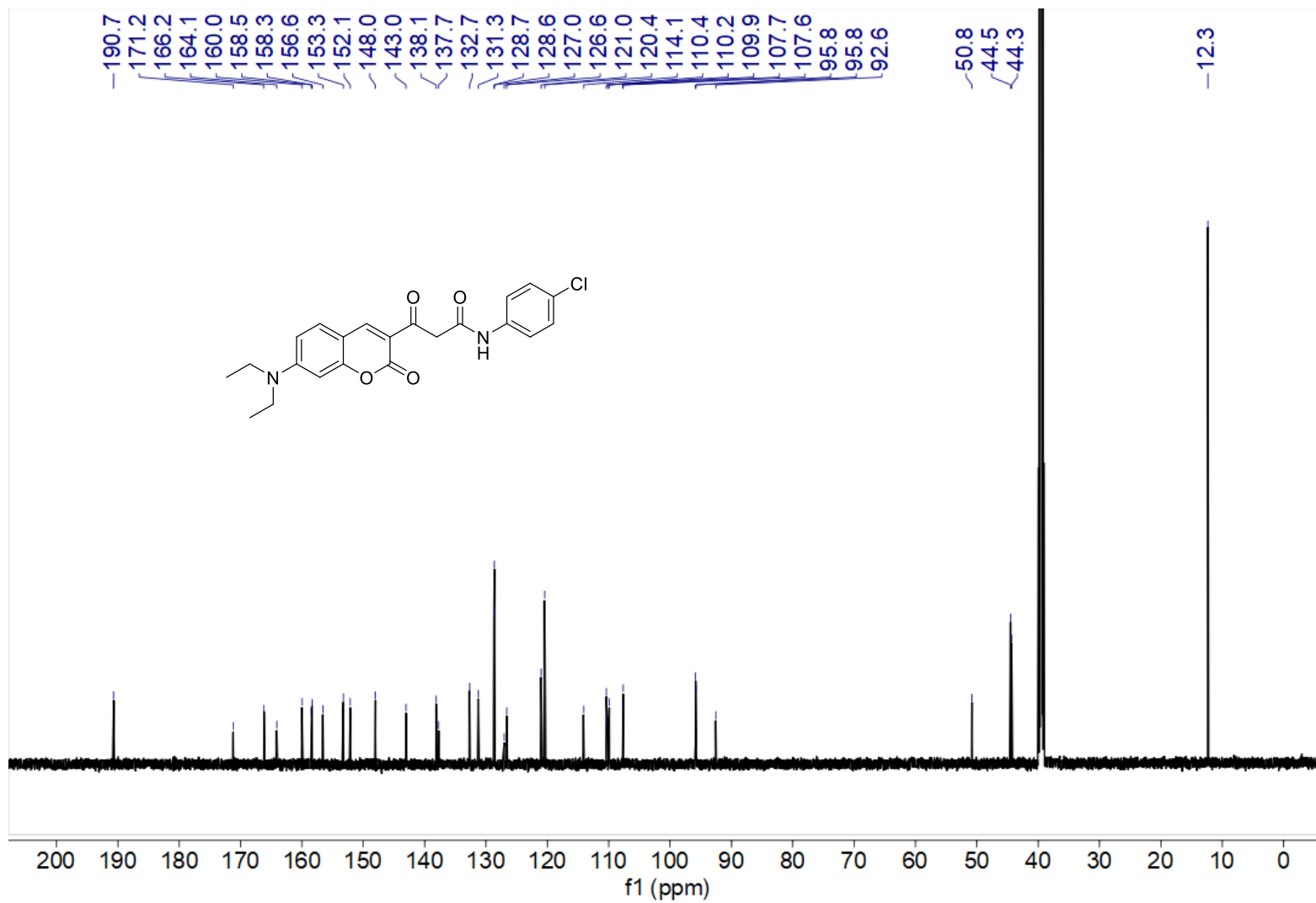


Imagem 6. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (A e D). Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6f** (100 µM), em células vivas (B-C) e fixadas (E-F), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do núcleo indicada por N. Barra de escala = 10 µm.



Espectro 1.9.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **1-6g**.



Espectro 1.9.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO- *d*₆) do composto **1-6g**.

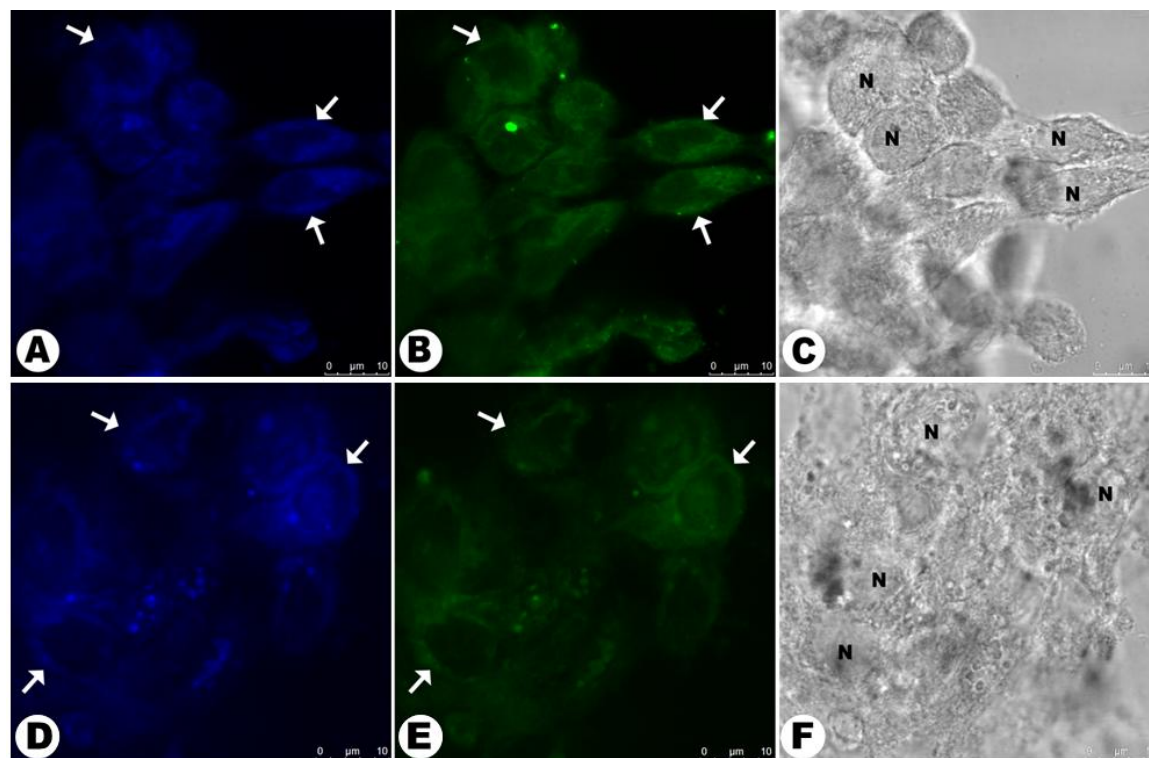
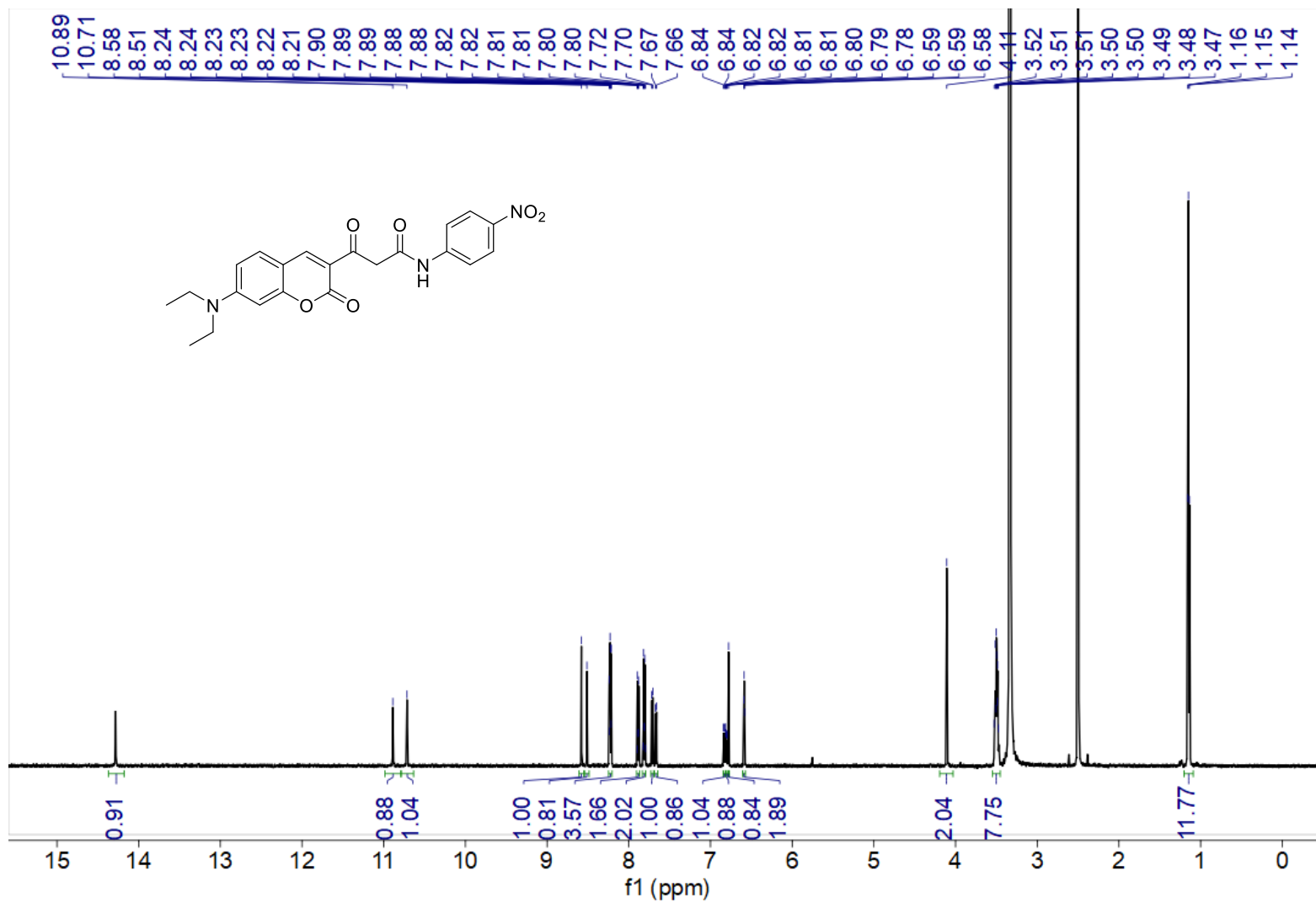
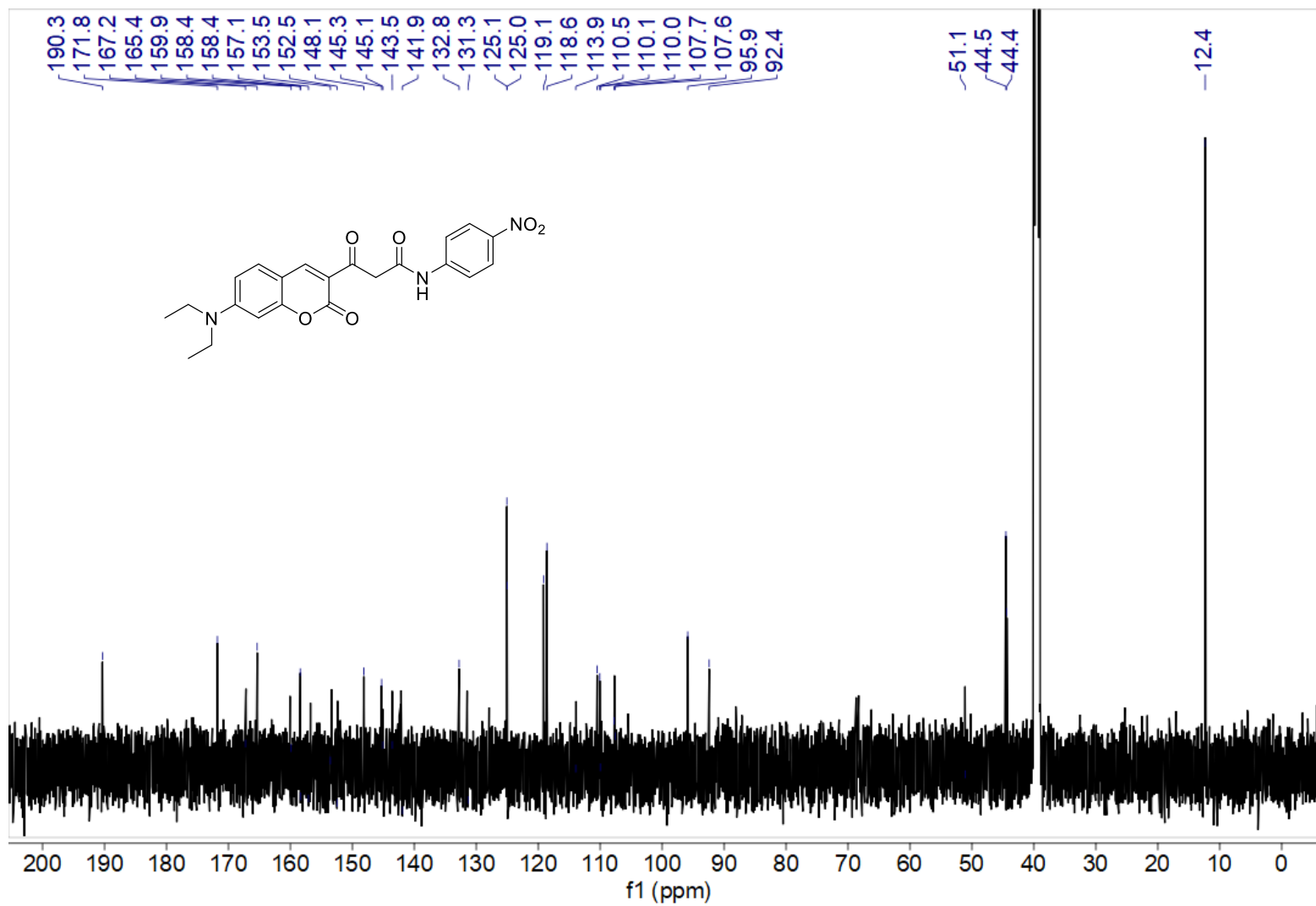


Imagem 7. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6g** (100 μM), em células vivas (A-B) e fixadas (D-E), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (C e F). Barra de escala = 10 μm .



Espectro 1.10.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-6h**.



Espectro 1.10.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-6h**.

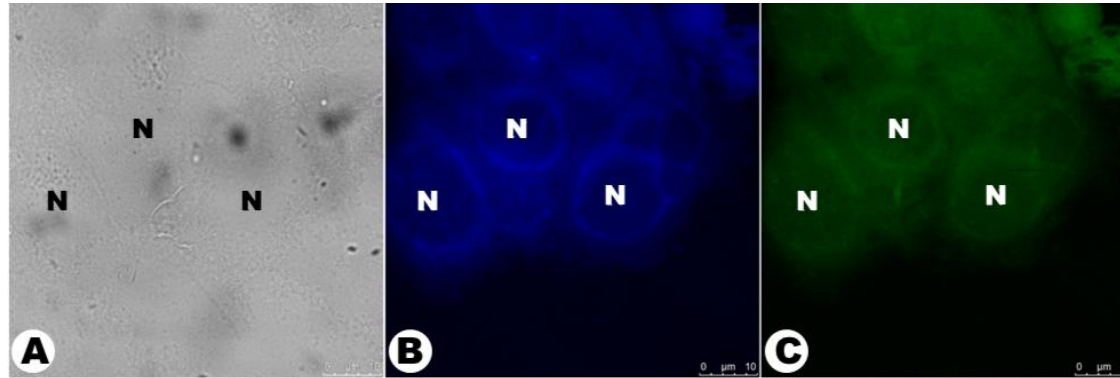
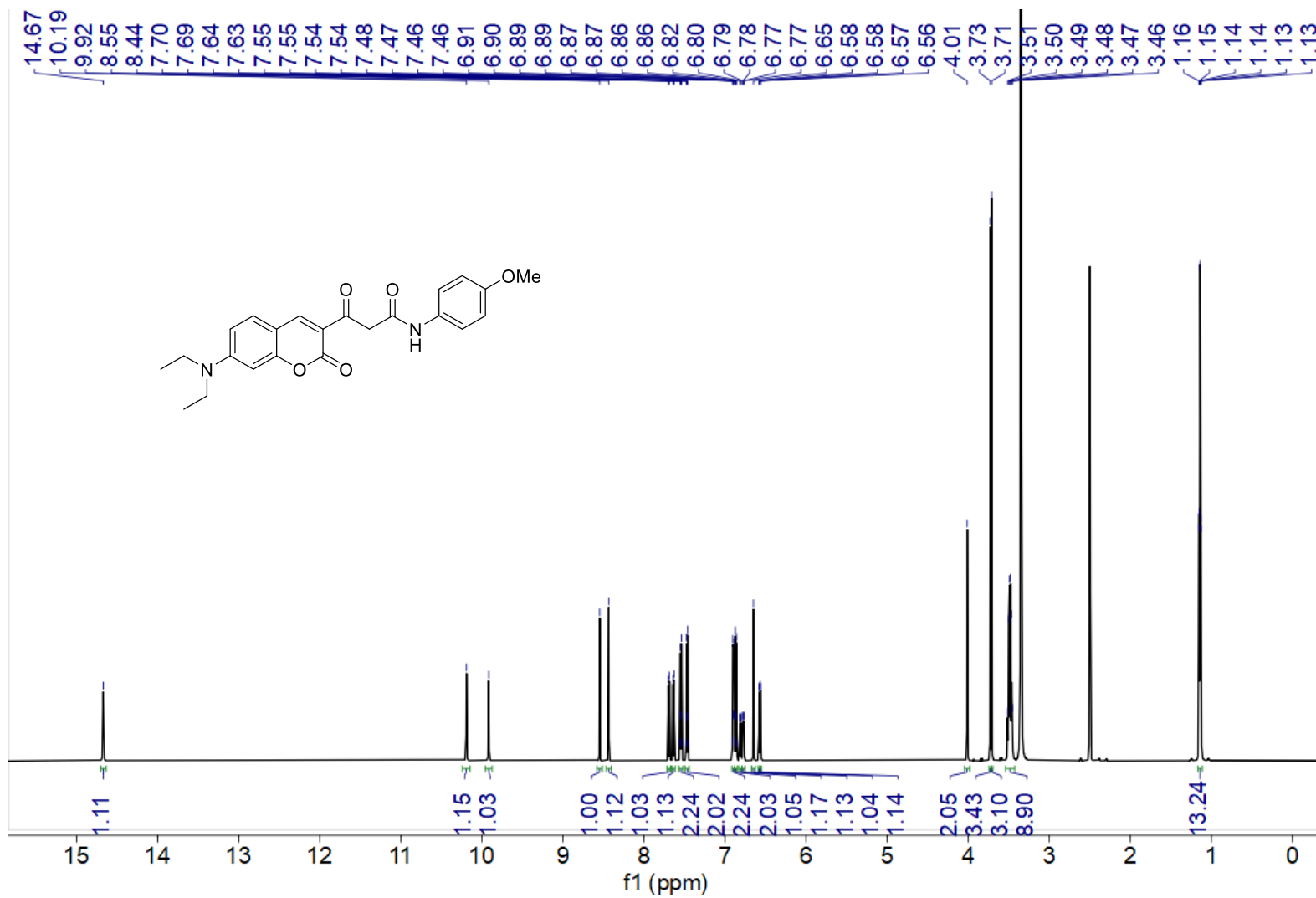
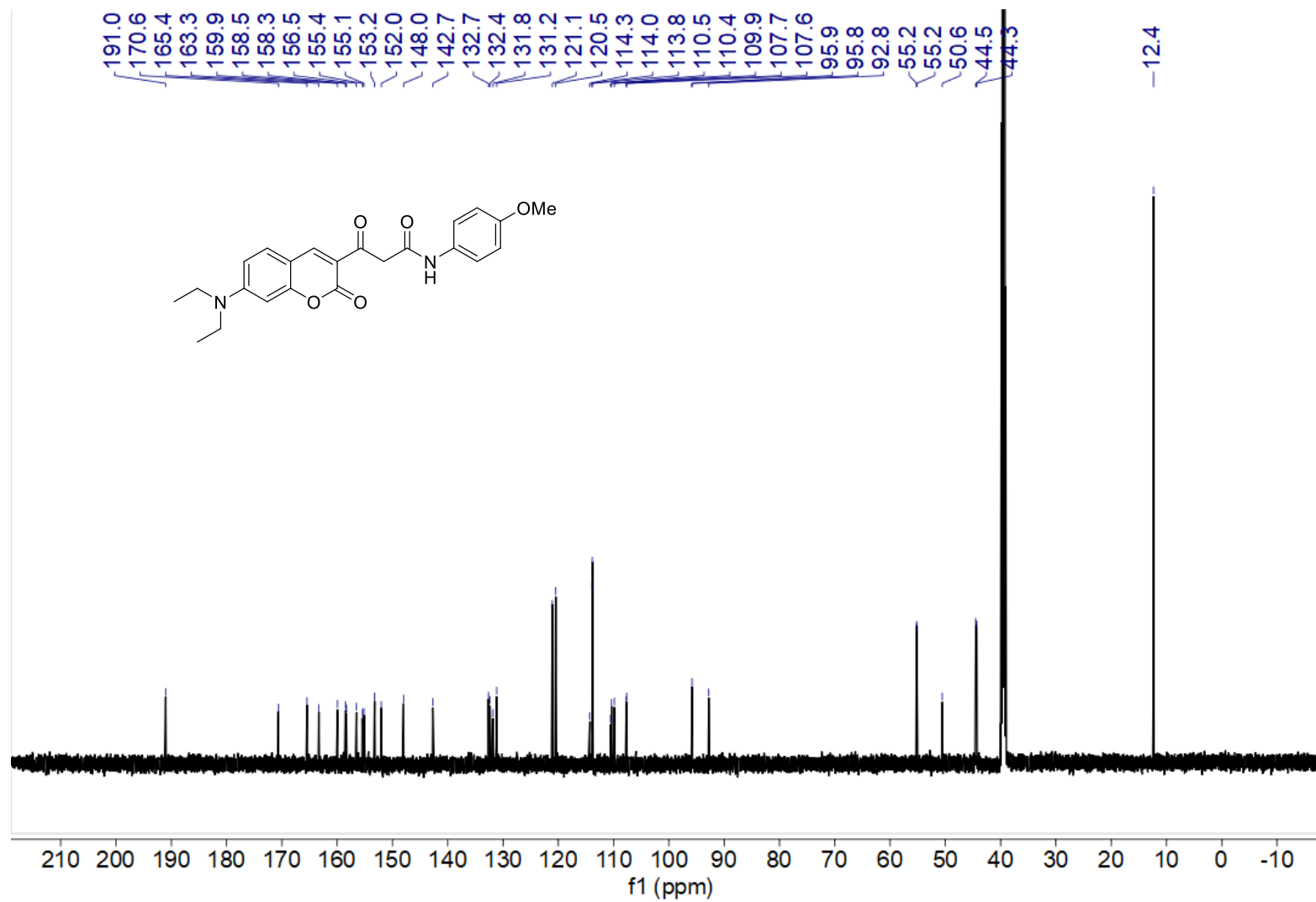


Imagem 8. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (A). Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6h** (100 μ M), em células vivas (B-C), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do núcleo indicada por N. Barra de escala = 10 μ m.



Espectro 1.11.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **1-6i**.



Espectro 1.11.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO- *d*₆) do composto **1-6i**.

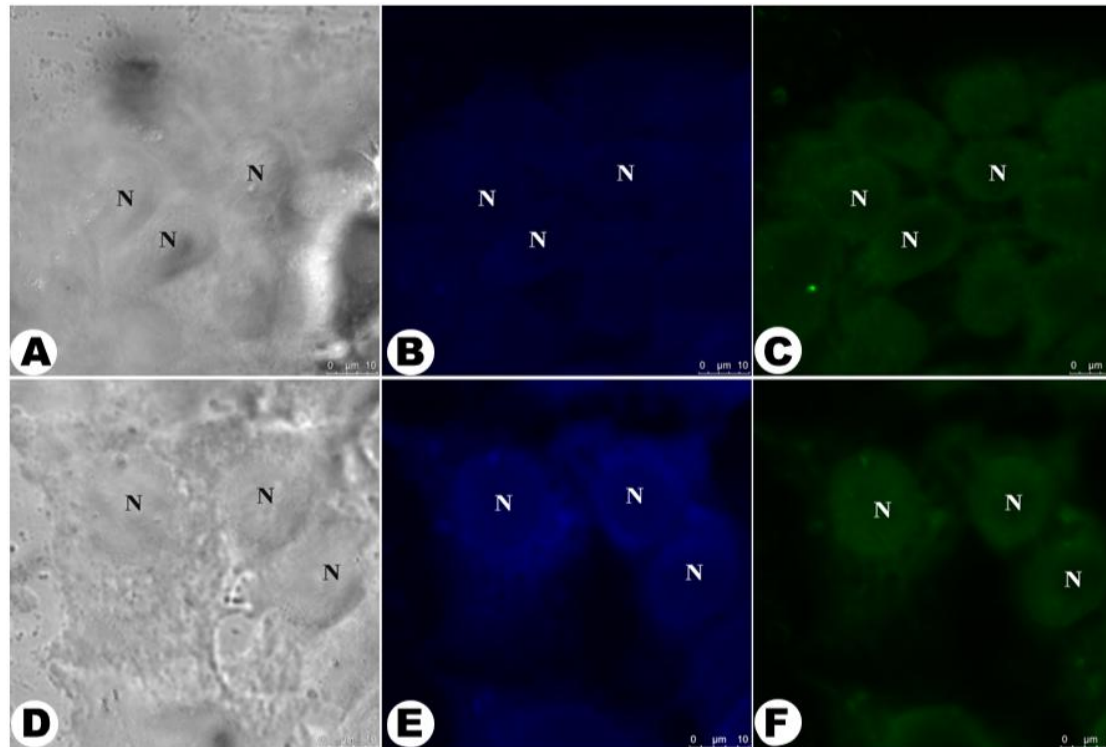
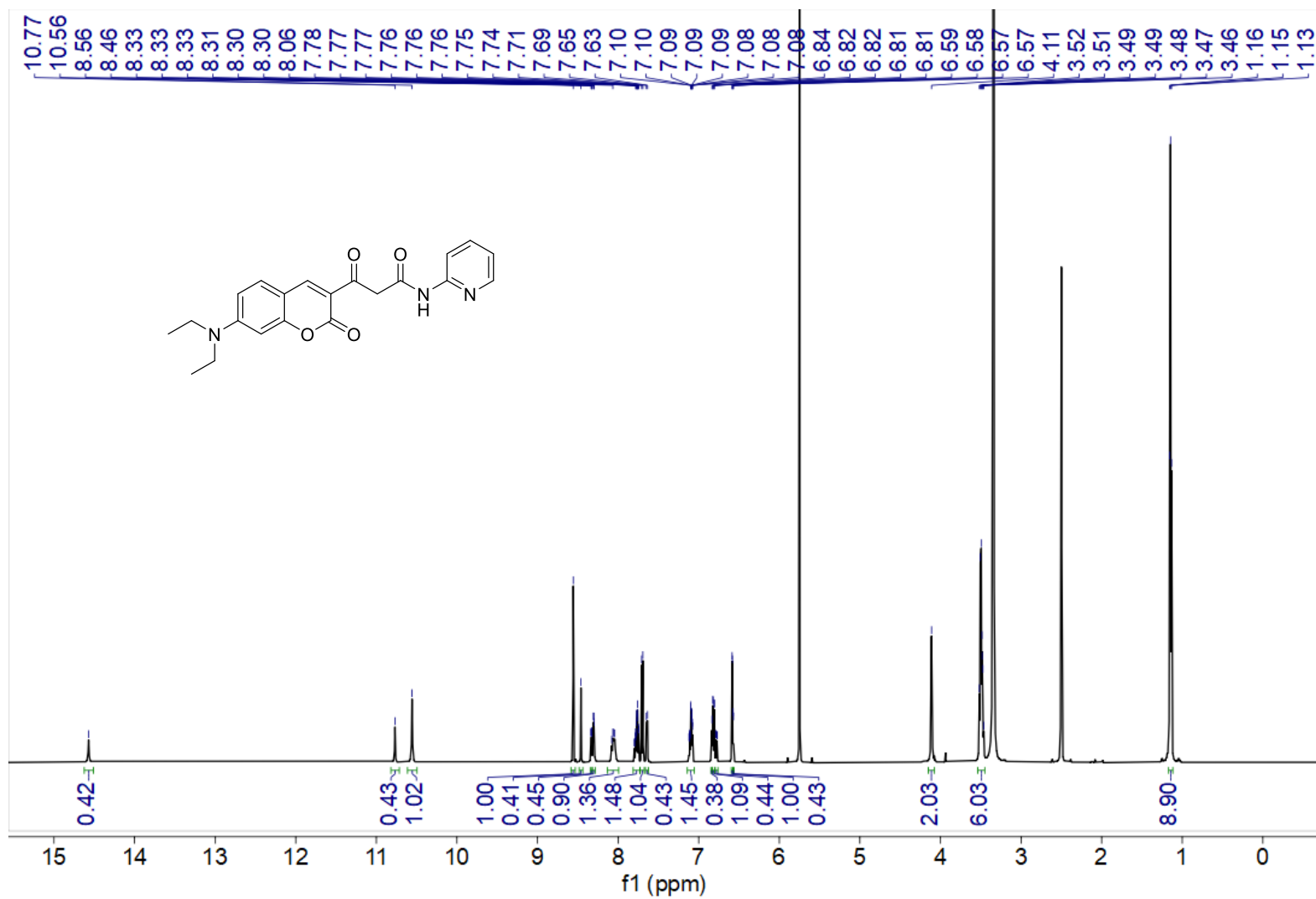
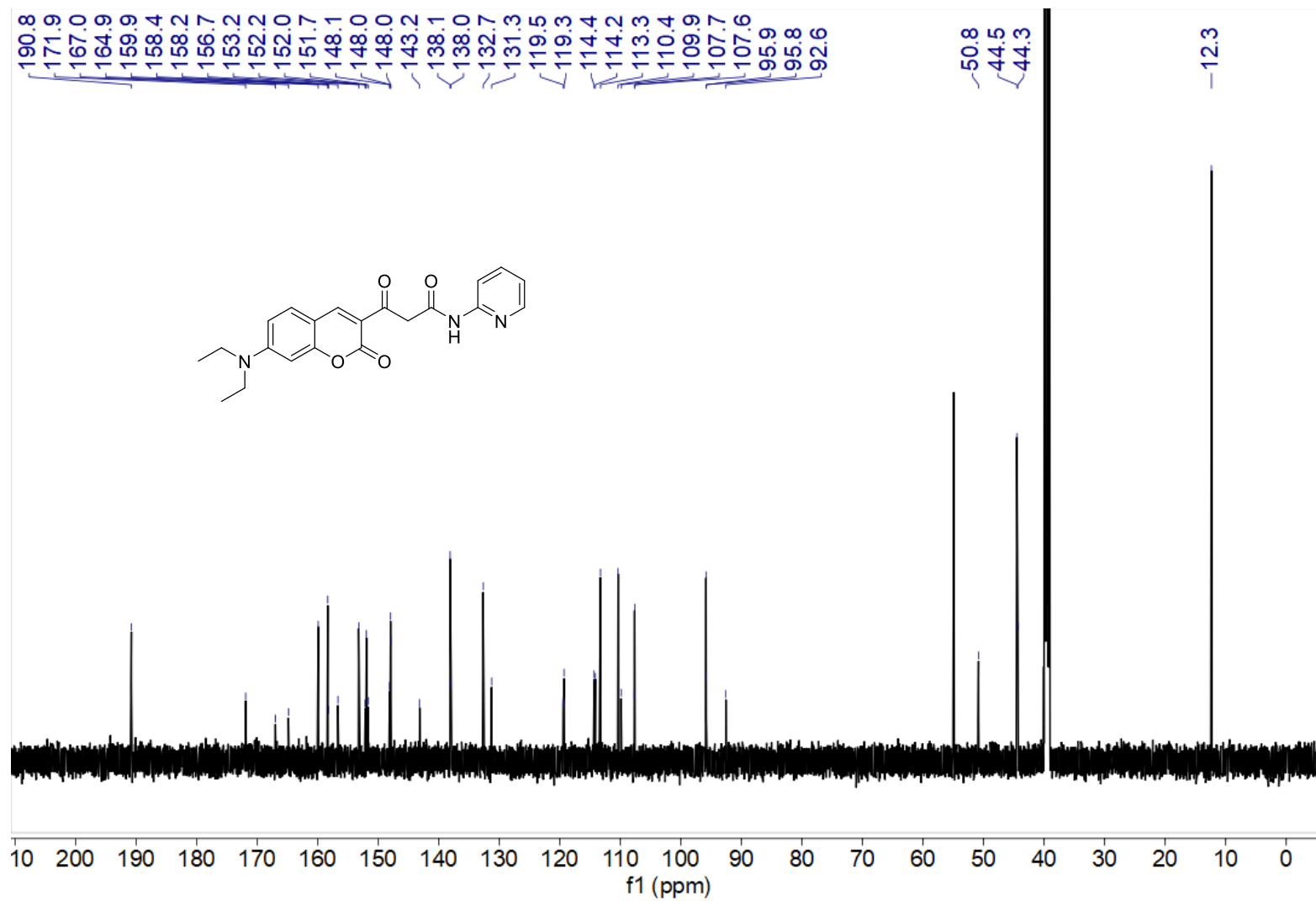


Imagem 9. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (A e D). Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6i** (100 µM), em células vivas (B-C) e fixadas (E-F), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do núcleo indicada por N. Barra de escala = 10 µm.



Espectro 1.12.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-6j**.



Espectro 1.12.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO- *d*₆) do composto **1-6j**.

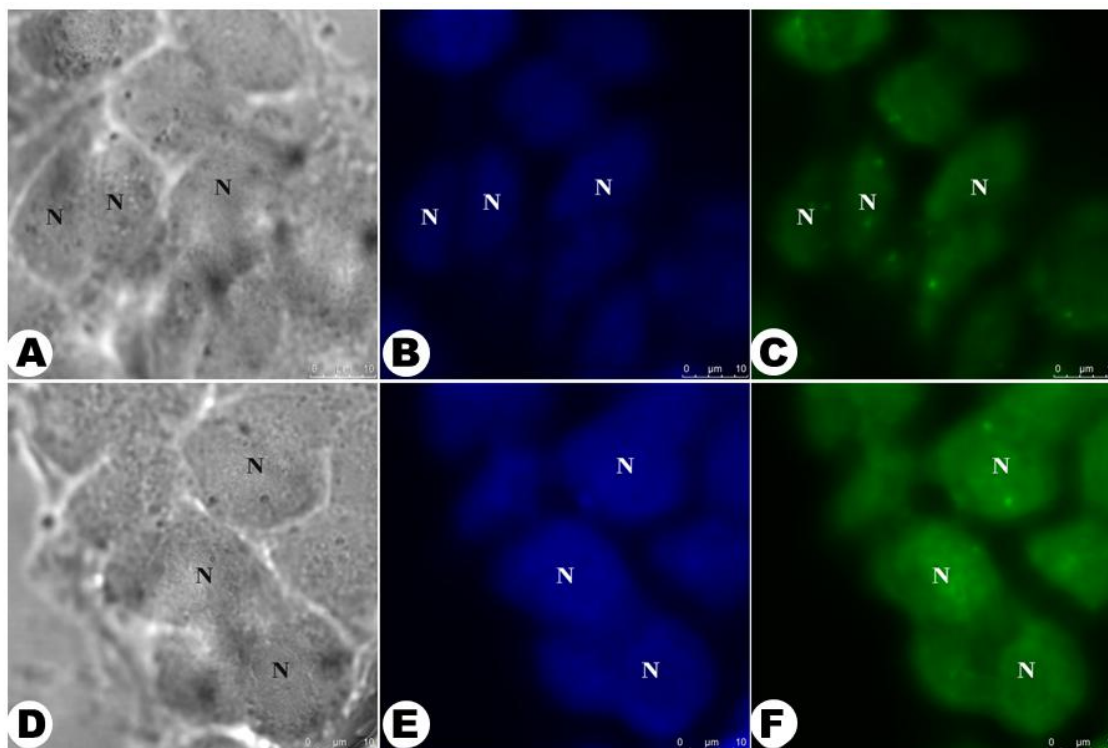
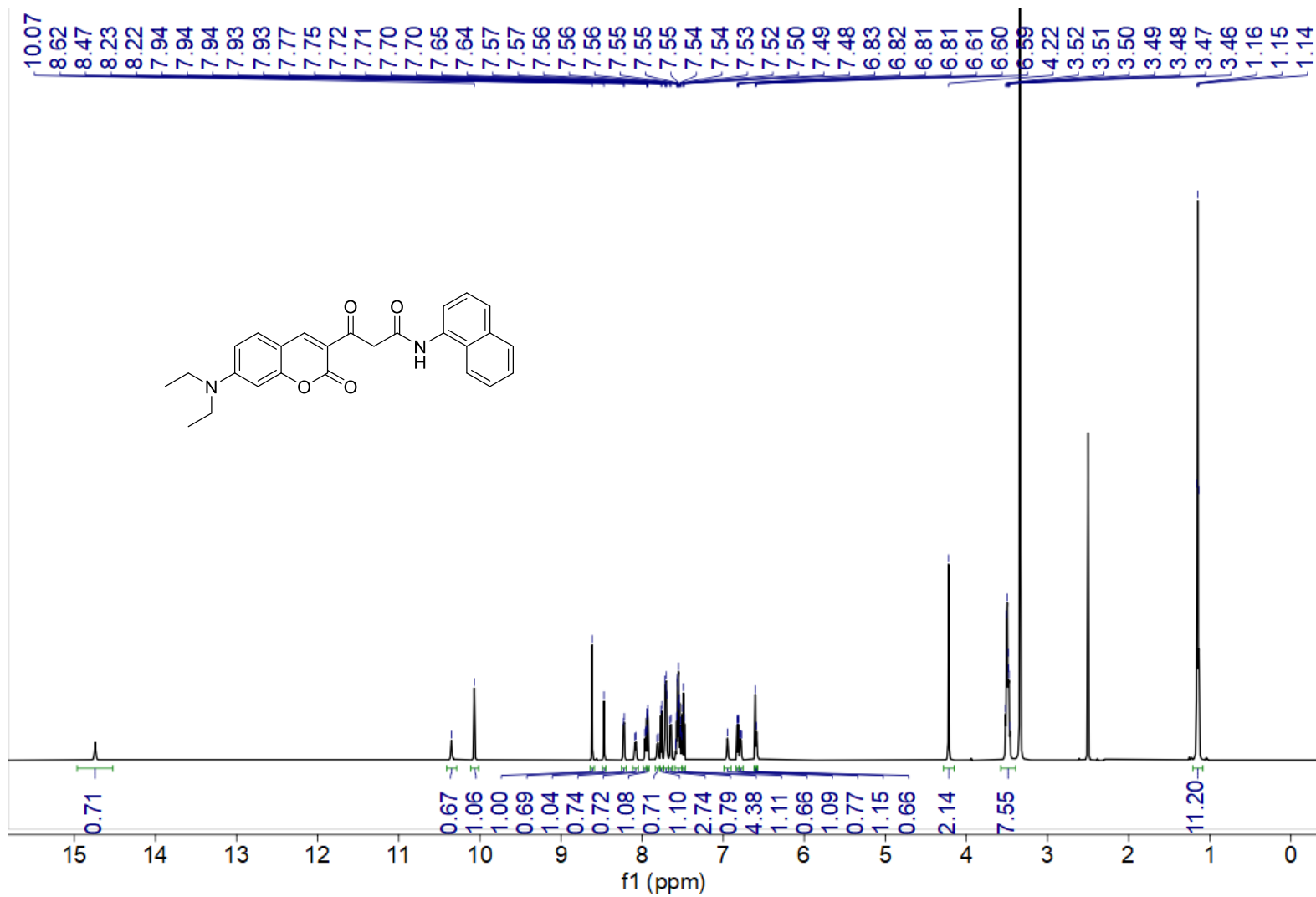
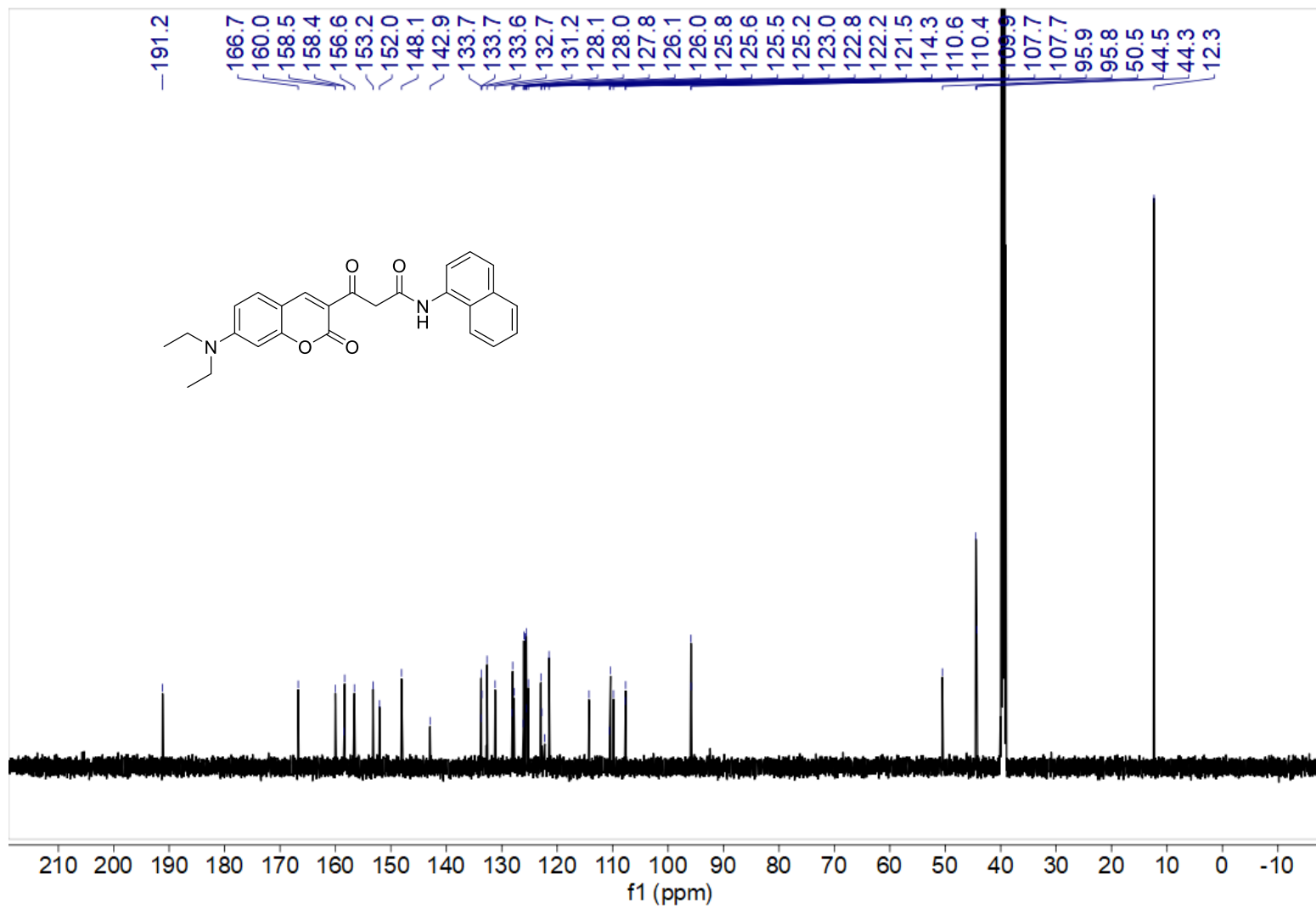


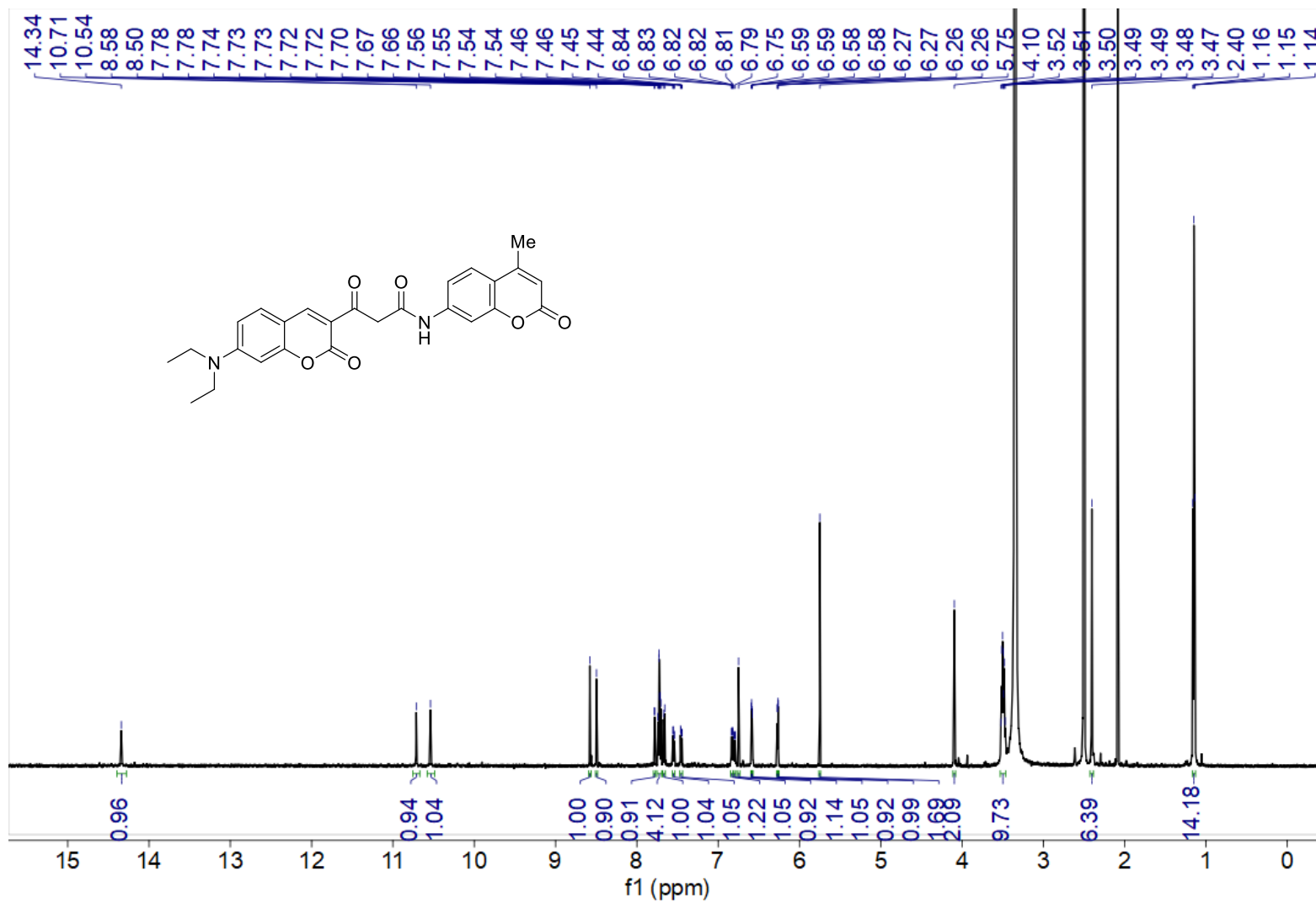
Imagem 10. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (A e D). Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6j** (100 μ M), em células vivas (B-C) e fixadas (E-F), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do núcleo indicada por N. Barra de escala = 10 μ m.



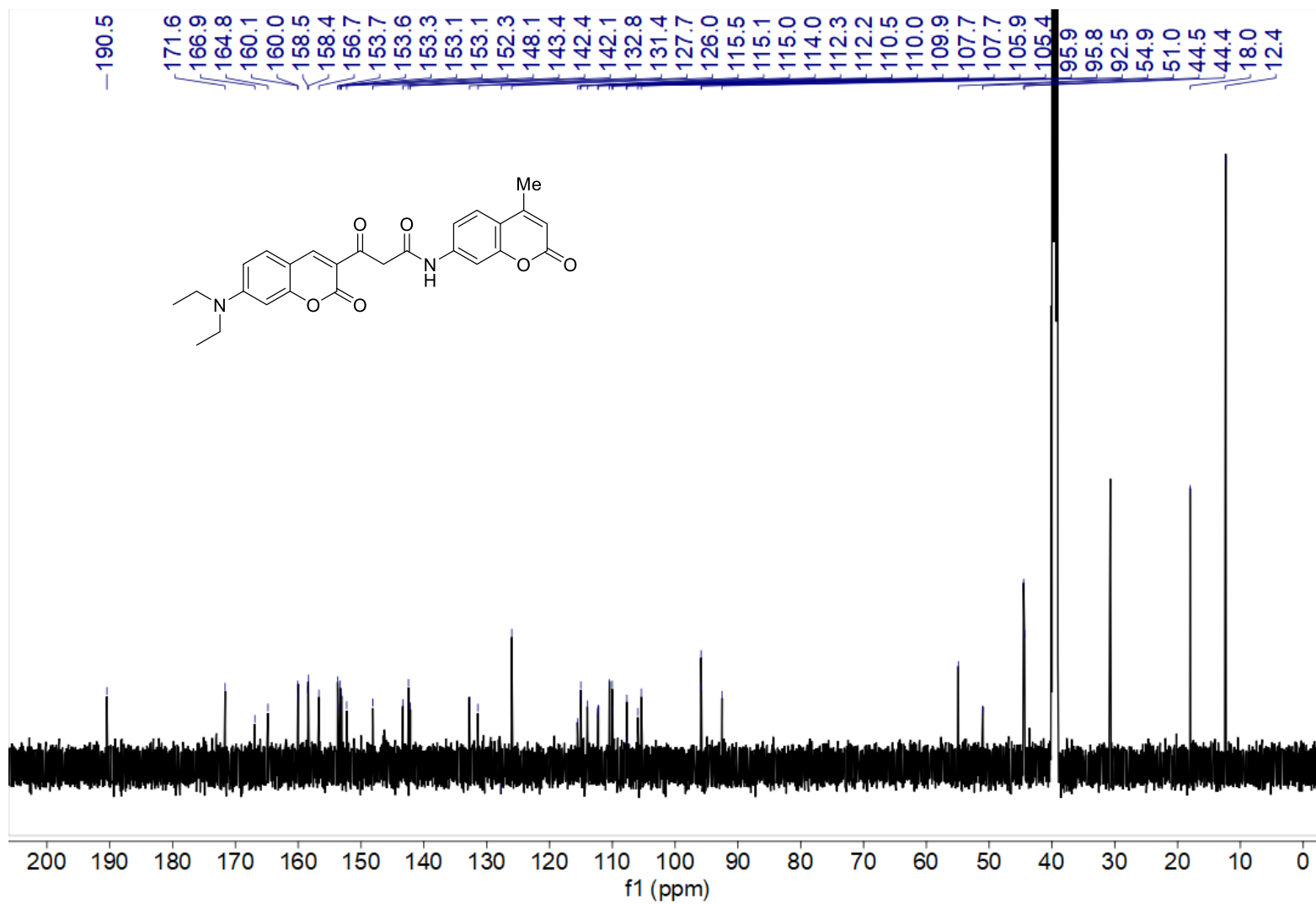
Espectro 1.13.1. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **1-6k**.



Espectro 1.13.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-6k**.



Espectro 1.14.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-6l**.



Espectro 1.14.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-6I**.

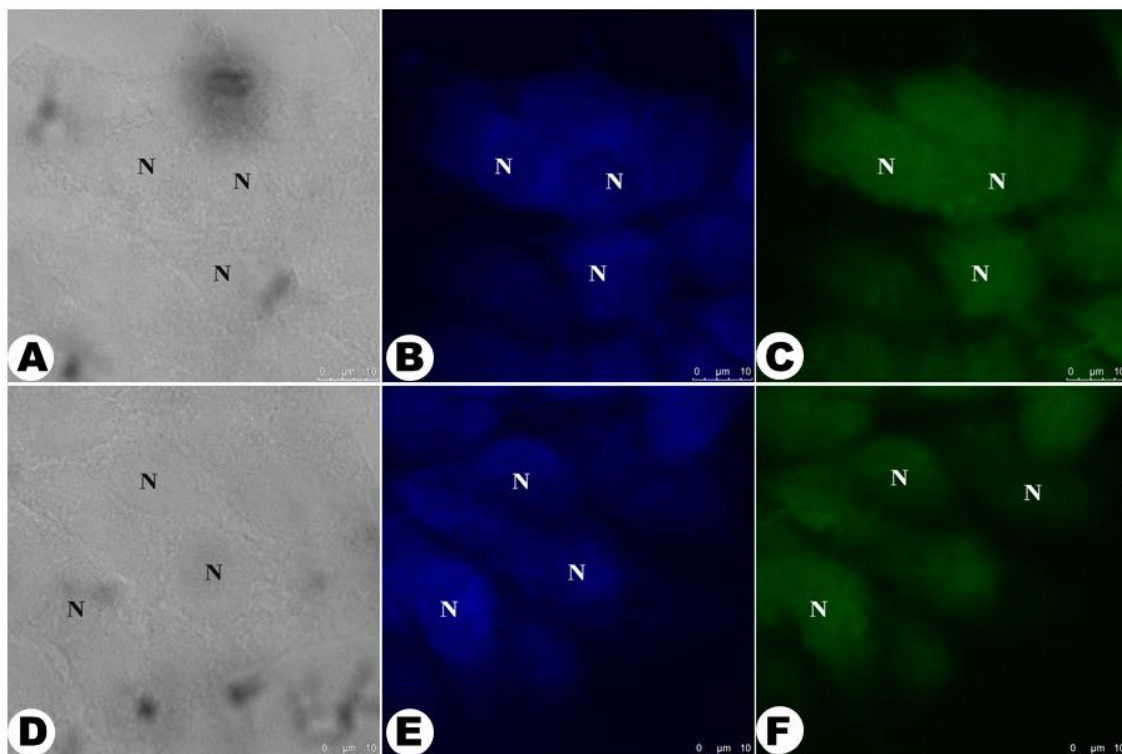
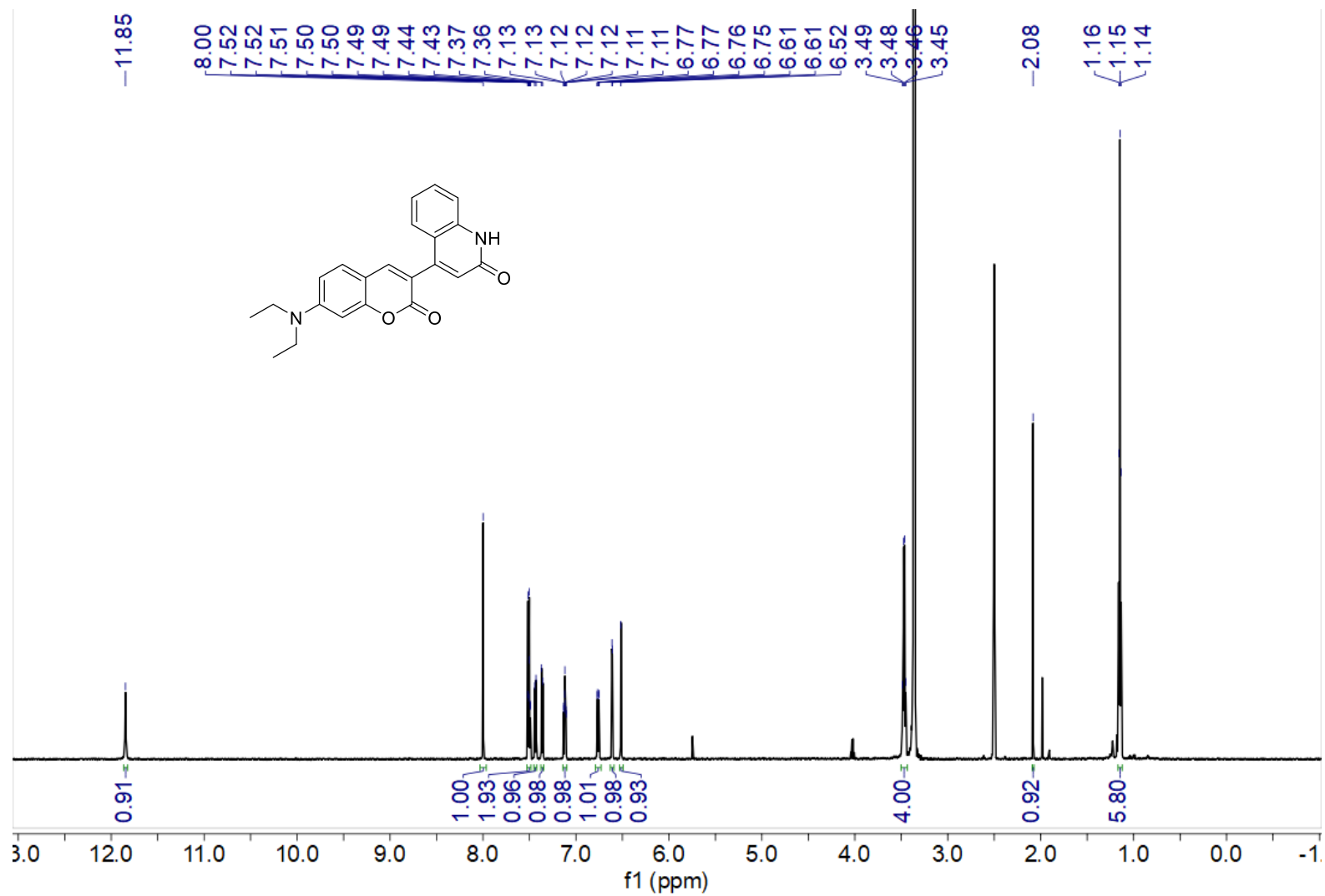
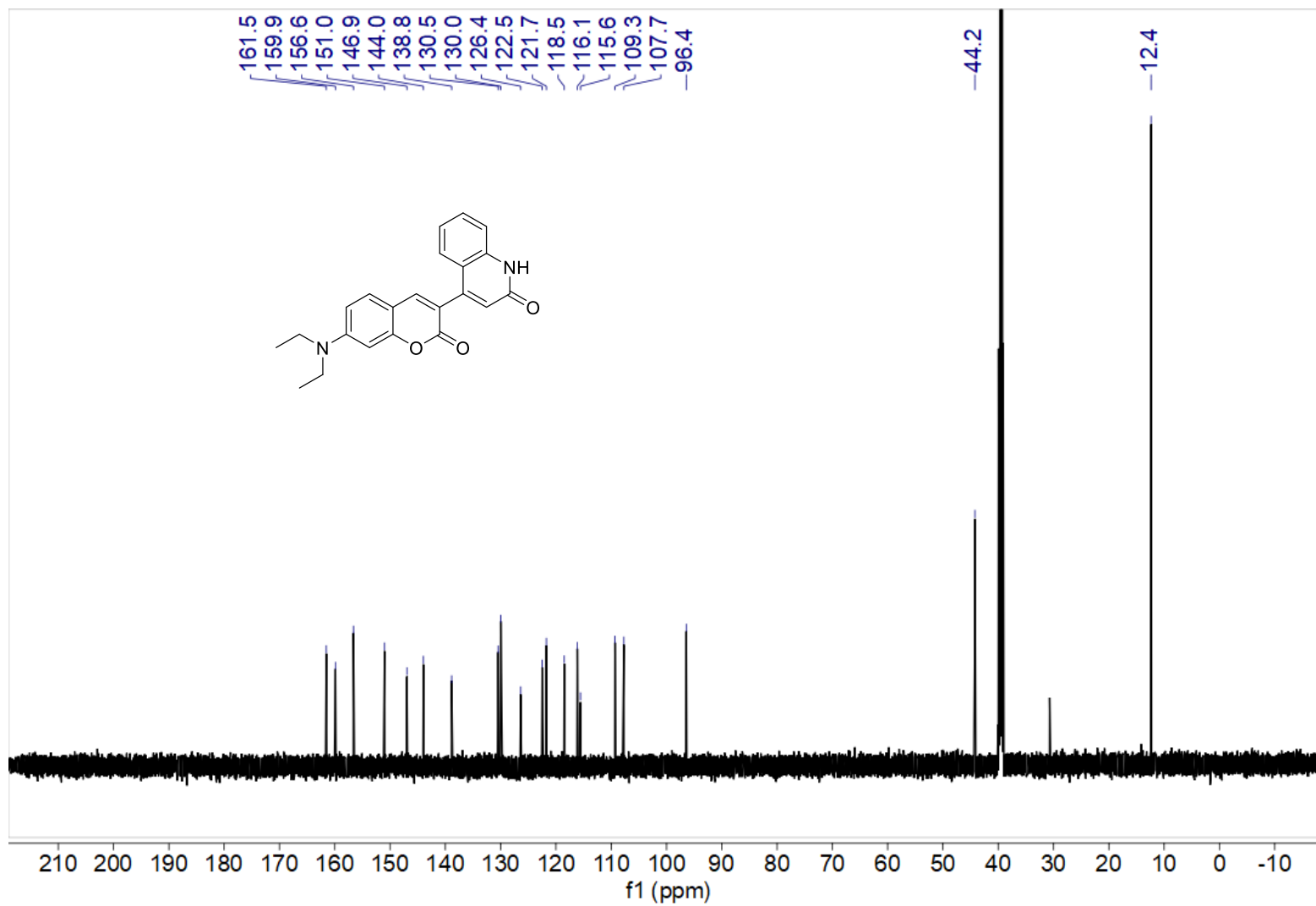


Imagem 11. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (A e D). Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-6I** (100 μM), em células vivas (B-C) e fixadas (E-F), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do núcleo indicada por N. Barra de escala = 10 μm .



Espectro 1.15.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **1-7a**.



Espectro 1.15.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO- *d*₆) do composto **1-7a**.

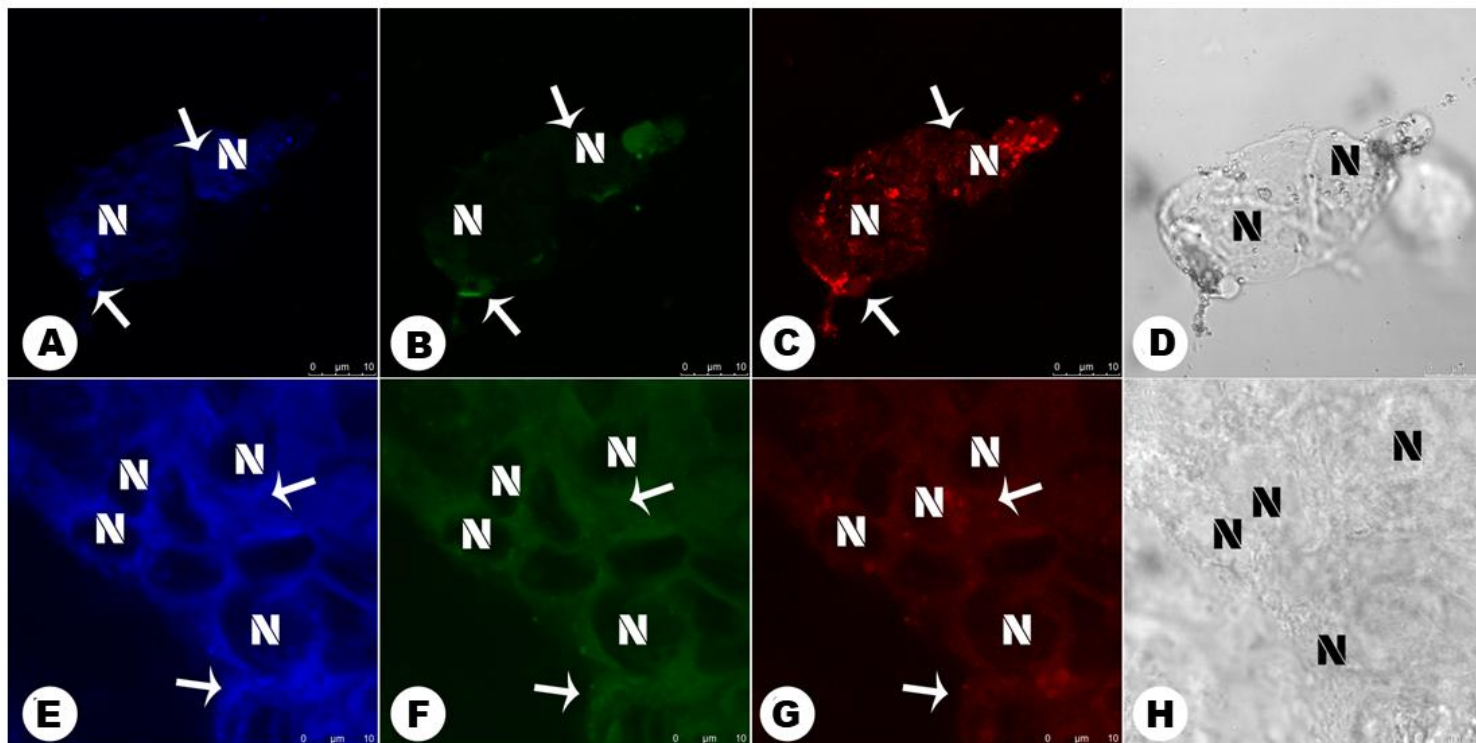
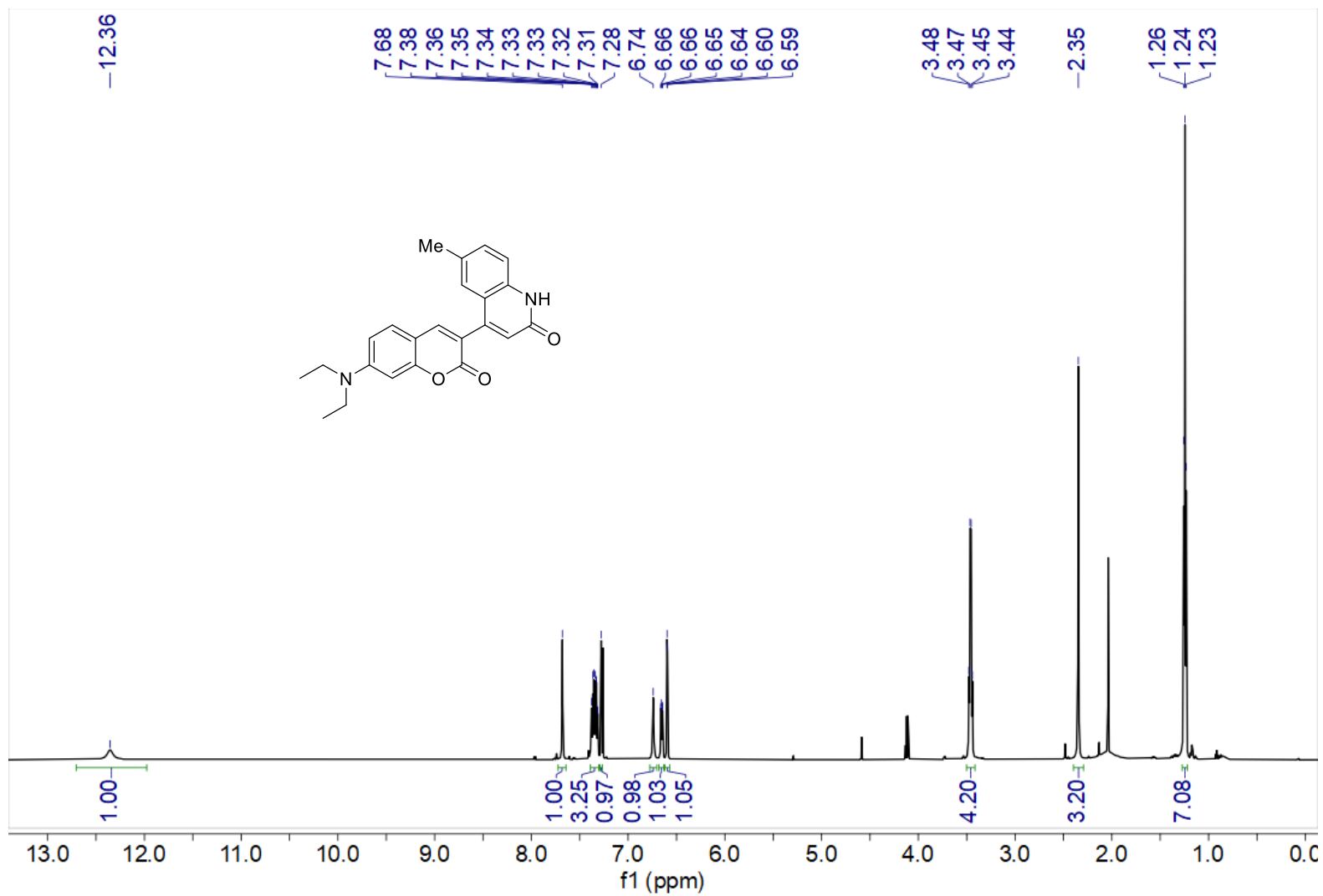
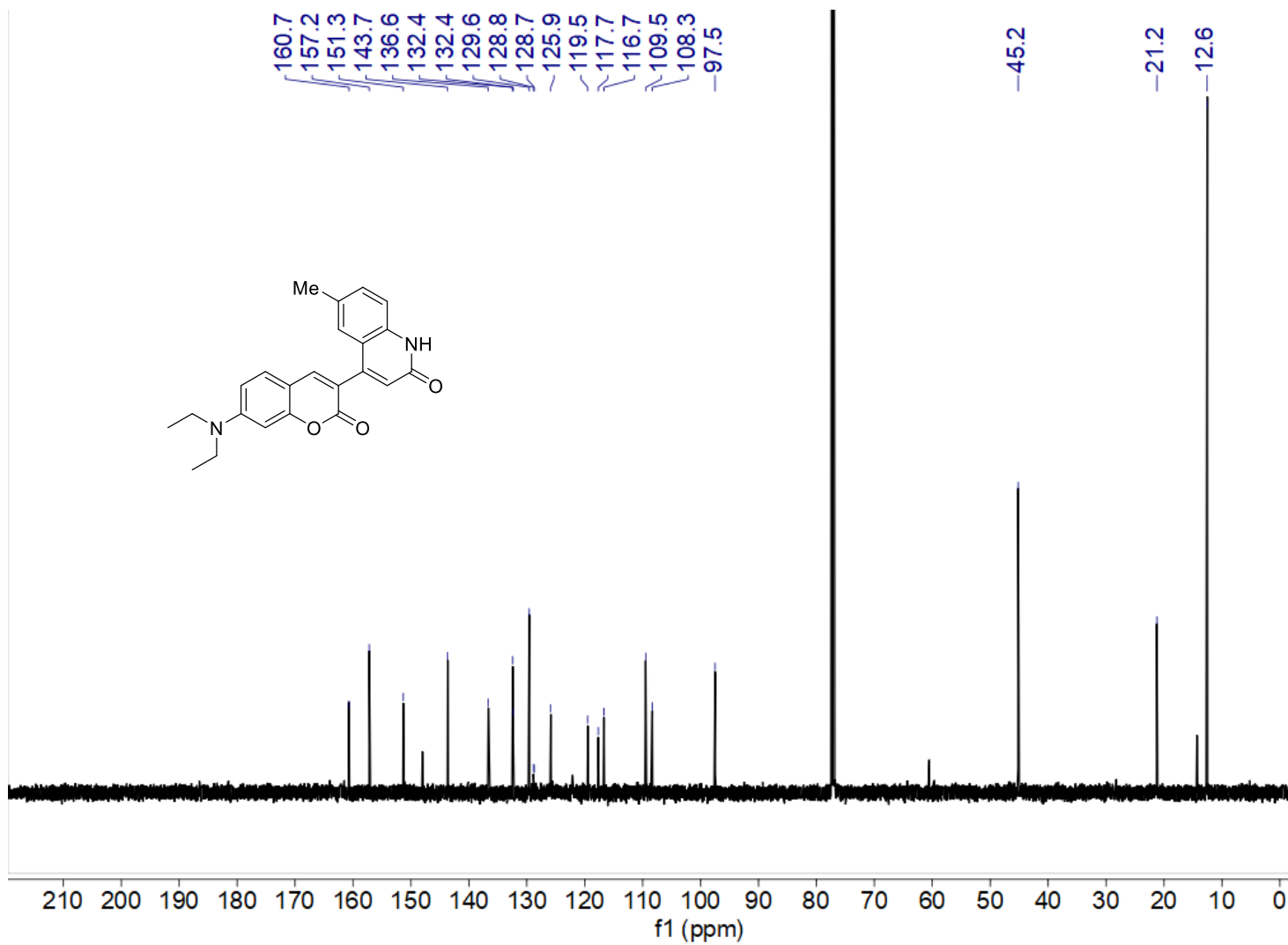


Imagem 12. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-7a** (100 μM), em células vivas (A-C) e fixadas (E-G), com fluorescência nos canais azul, verde e vermelho. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (D e H). Barra de escala = 10 μm.



Espectro 1.16.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **1-7b**.



Espectro 1.16.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **1-7b**.

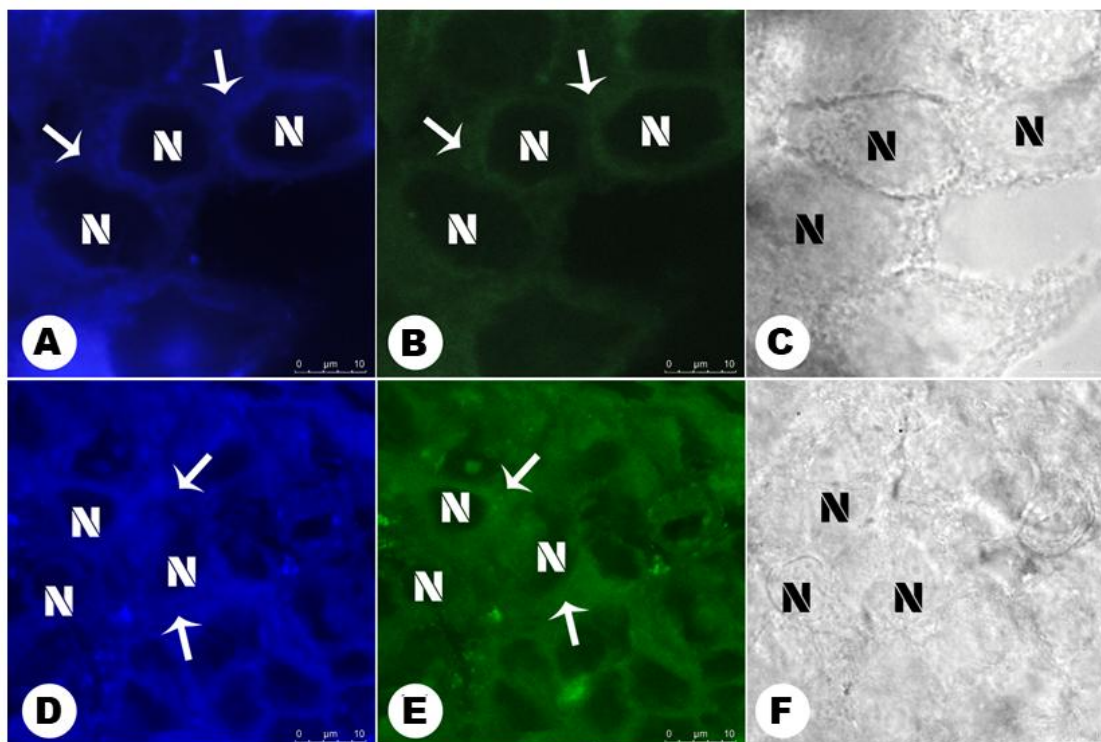
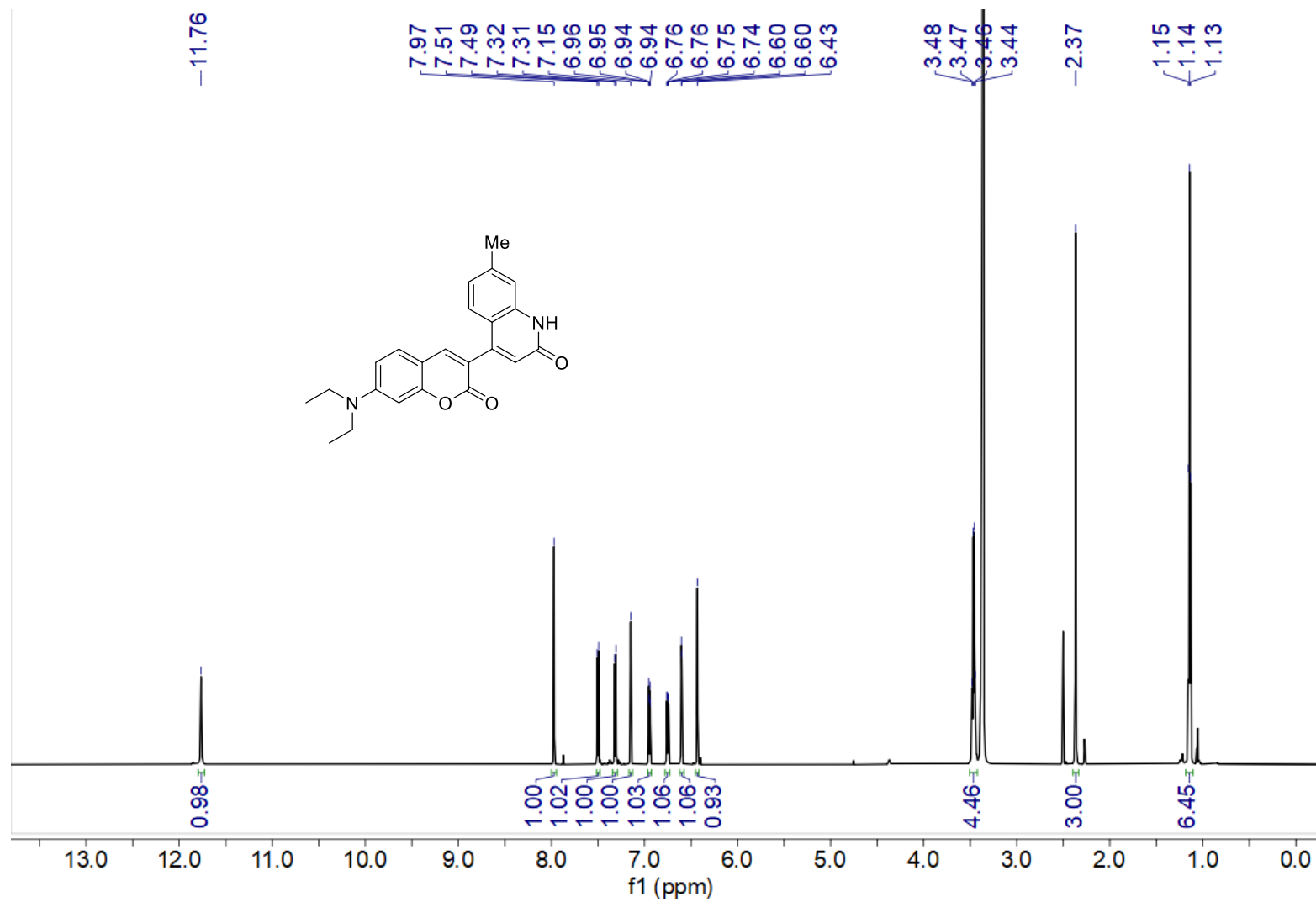
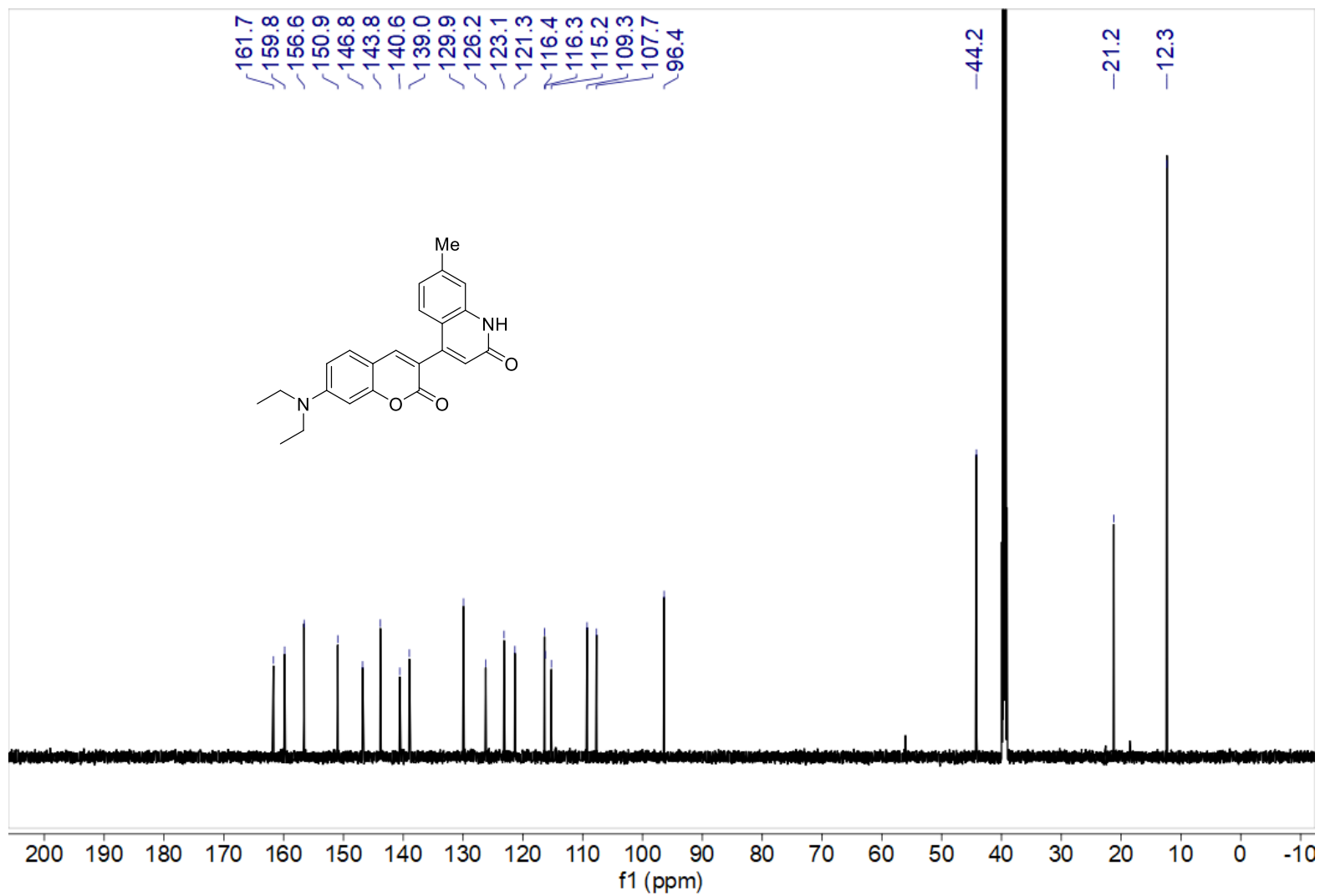


Imagem 13. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-7b** (100 μ M), em células vivas (A-B) e fixadas (D-E), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (C e F). Barra de escala = 10 μ m.



Espectro 1.17.1. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **1-7c**.



Espectro 1.17.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO- d₆) do composto **1-7c**.

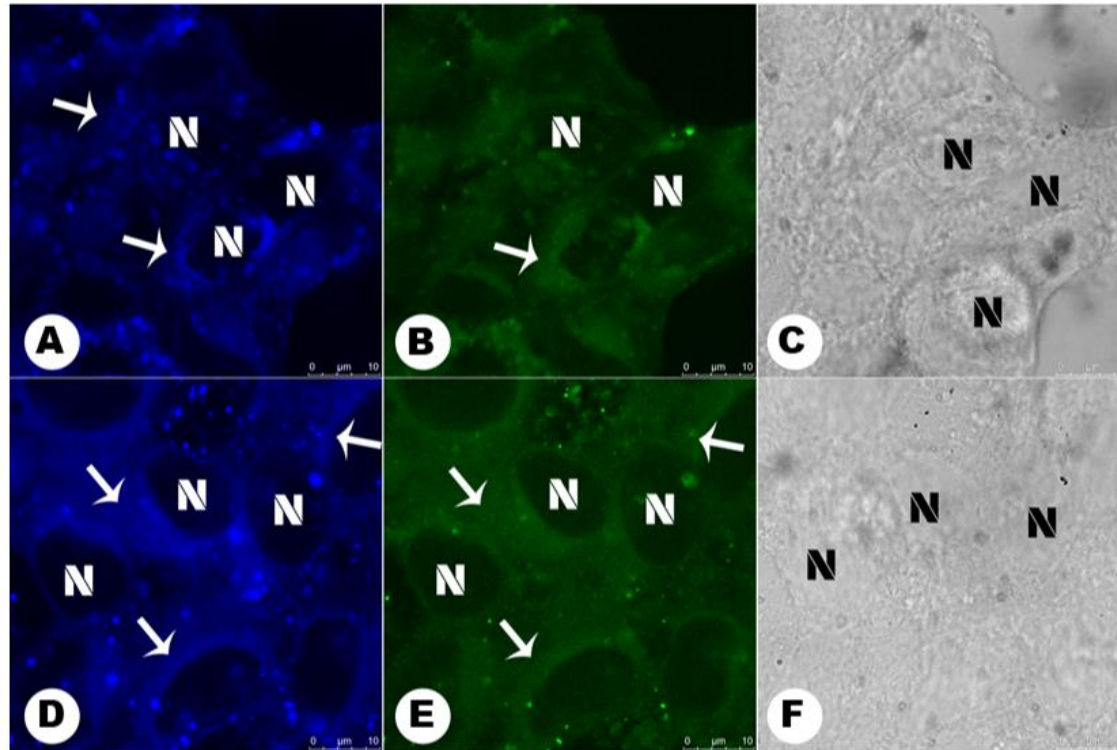
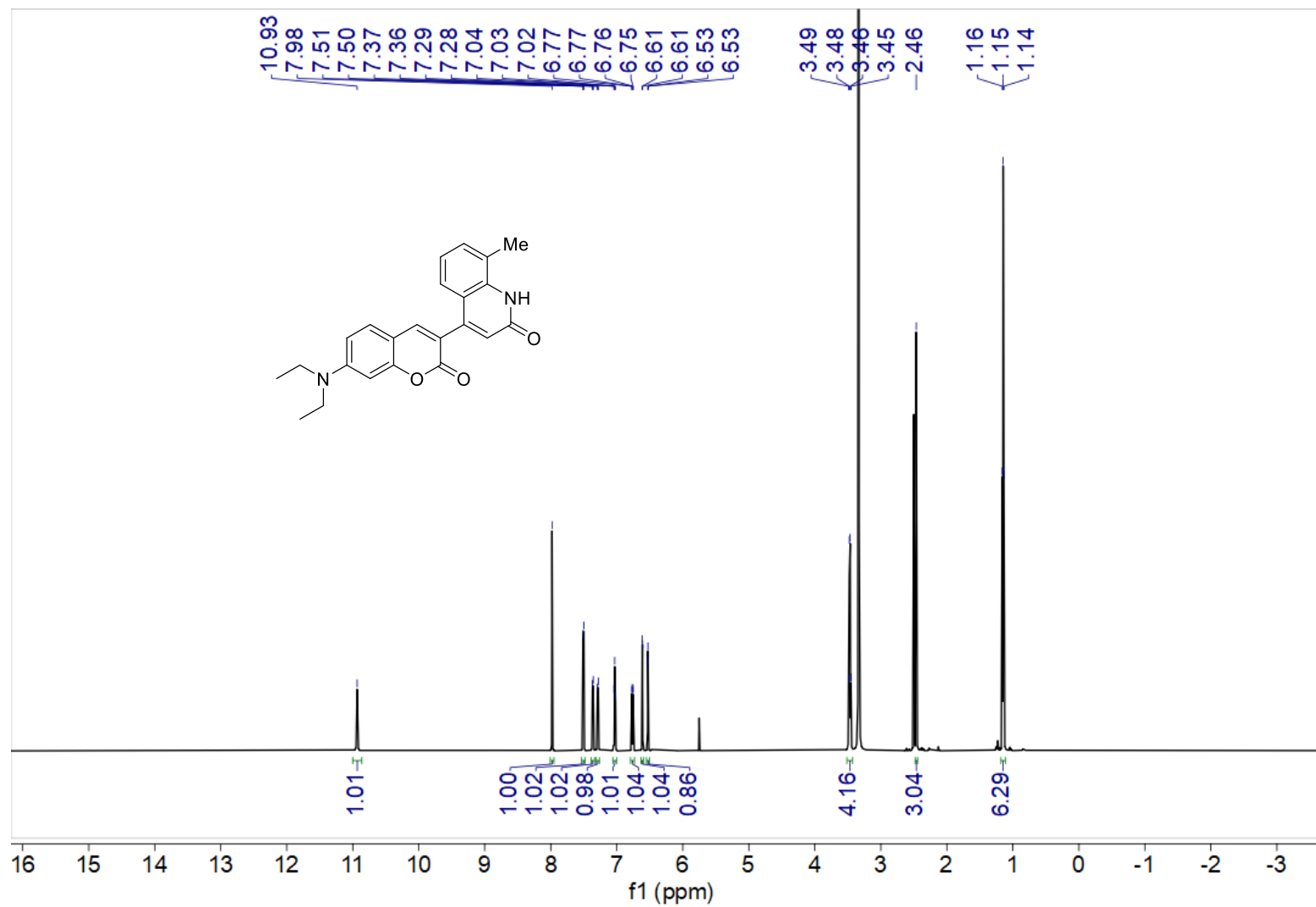
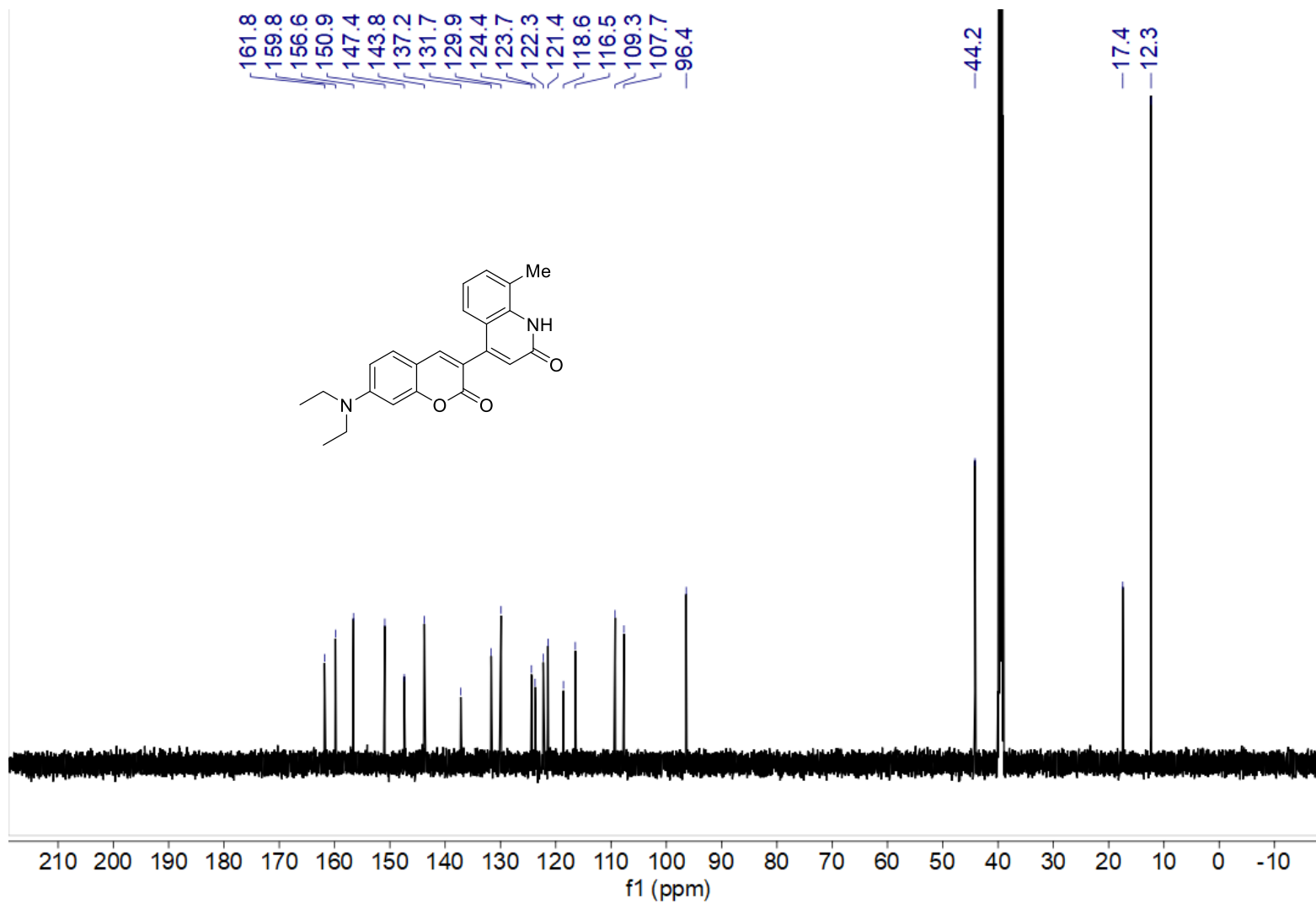


Imagem 14. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-7c** (100 μ M), em células vivas (A-B) e fixadas (D-E), com fluorescência nos canais azul e verde. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (C e F). Barra de escala = 10 μ m.



Espectro 1.18.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **1-7d**.



Espectro 1.18.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO- *d*₆) do composto **1-7d**.

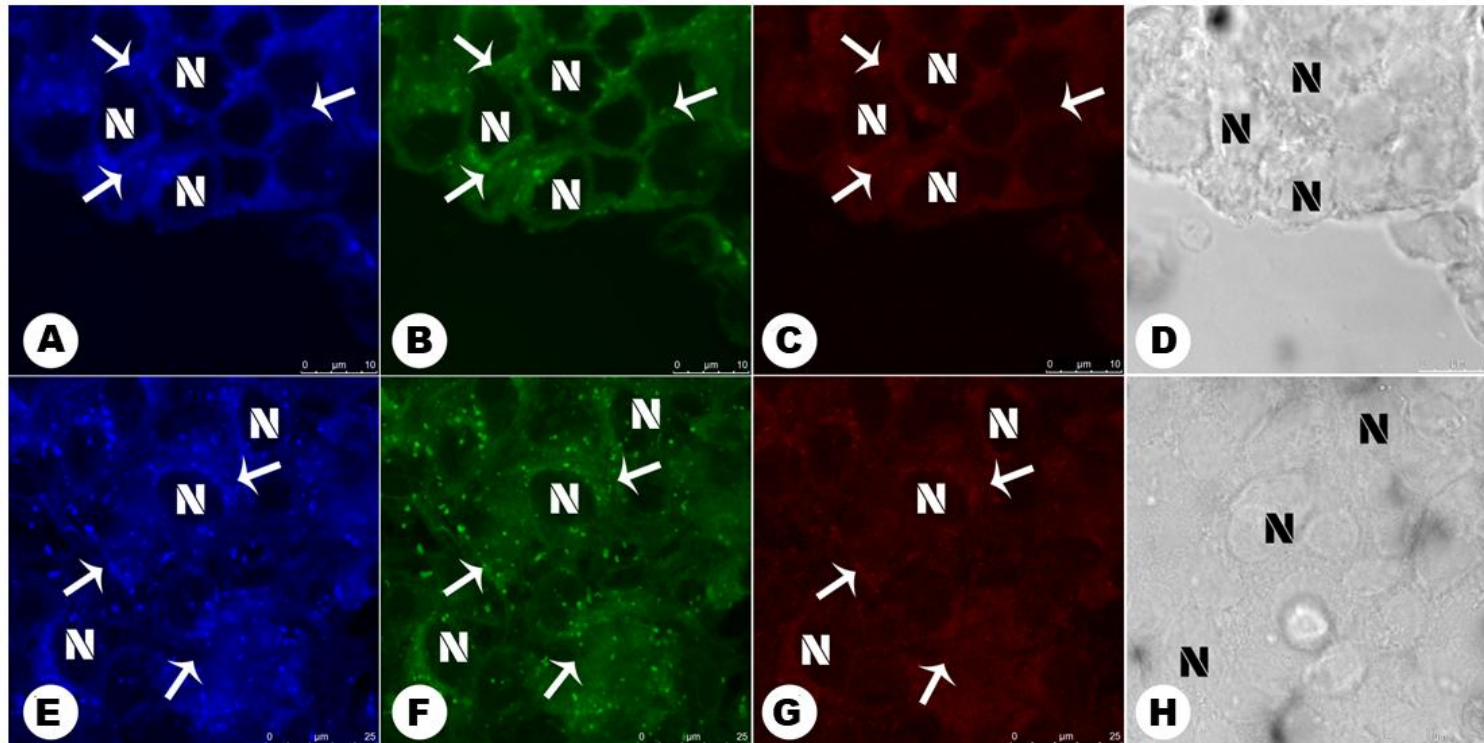
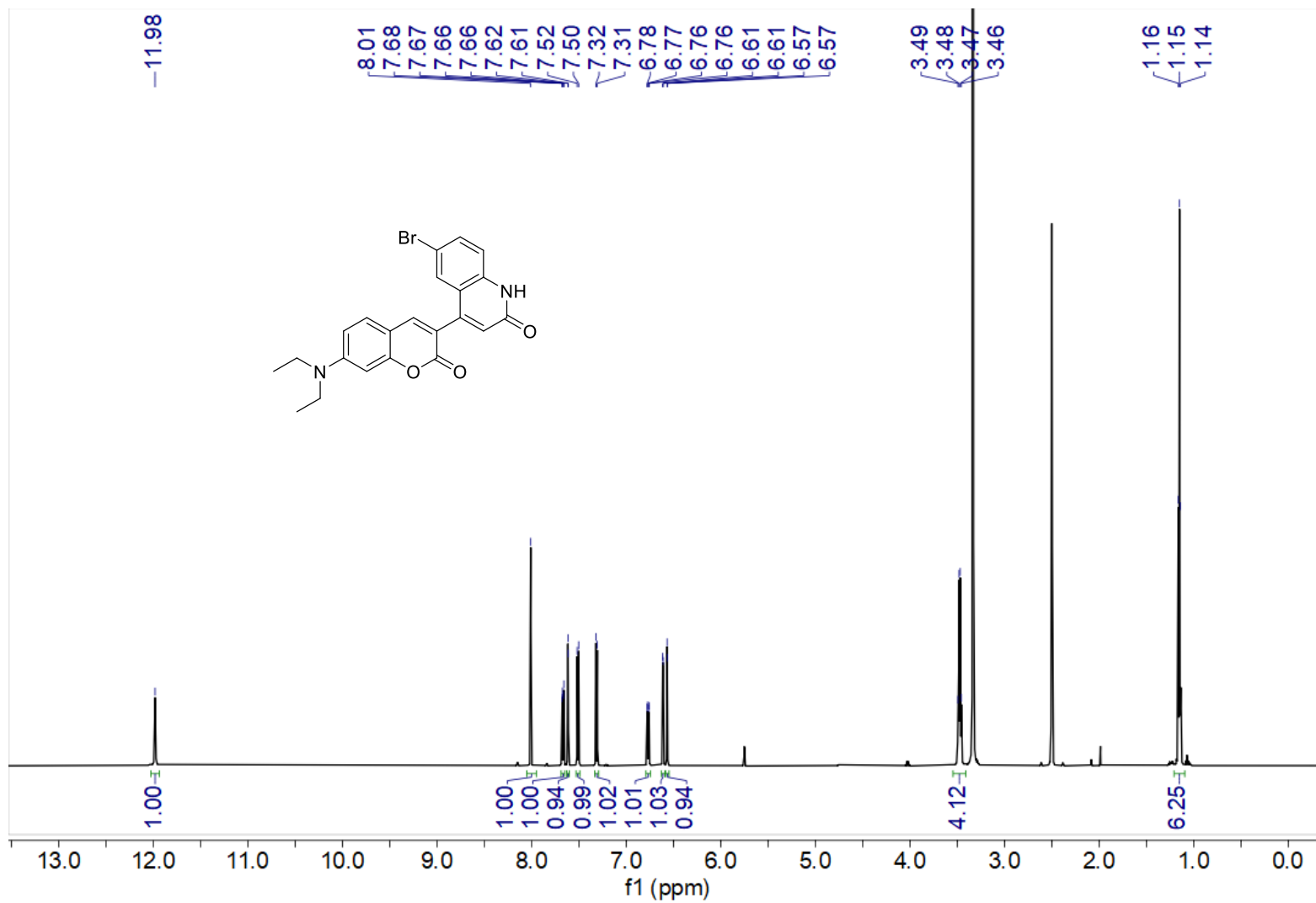
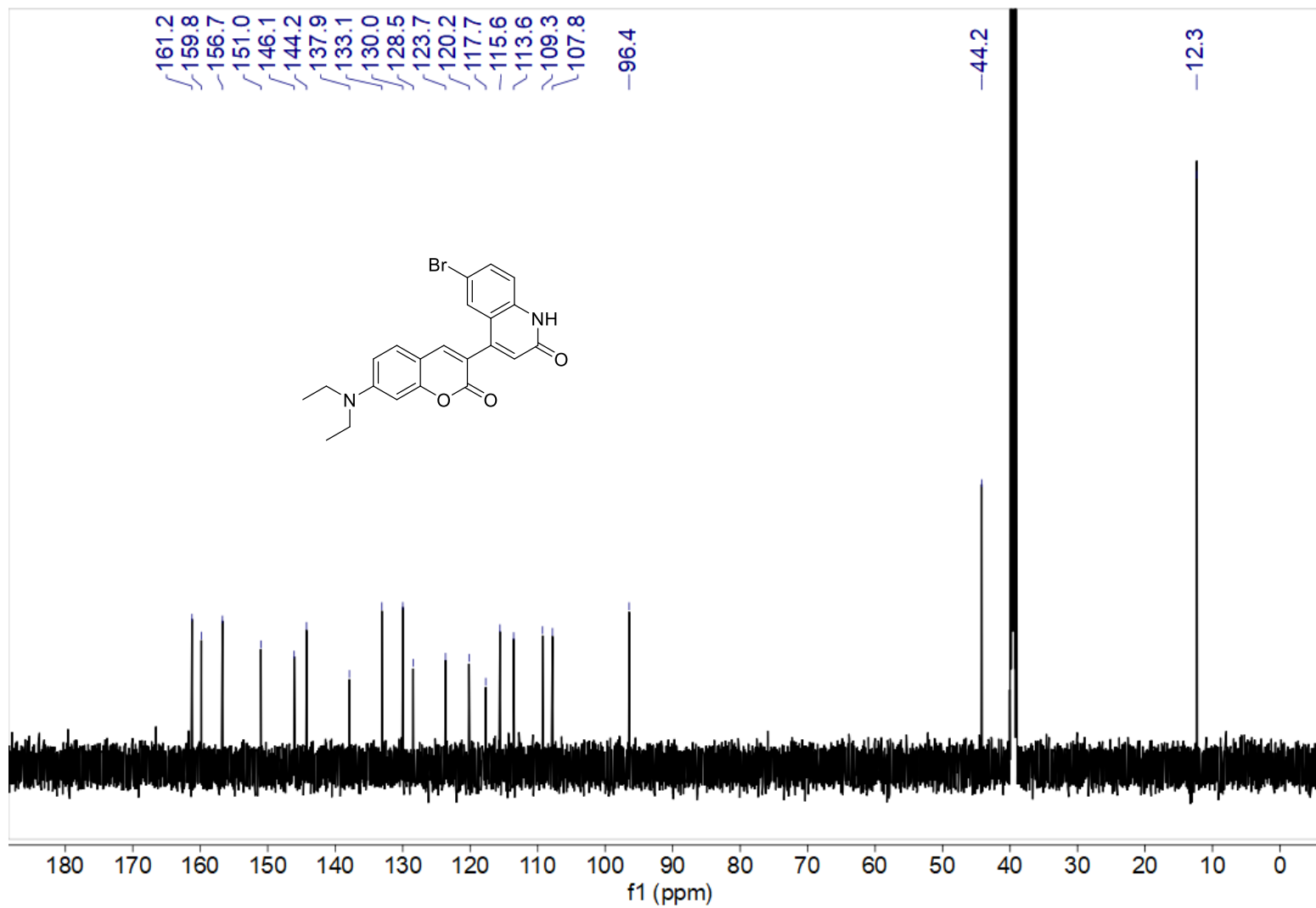


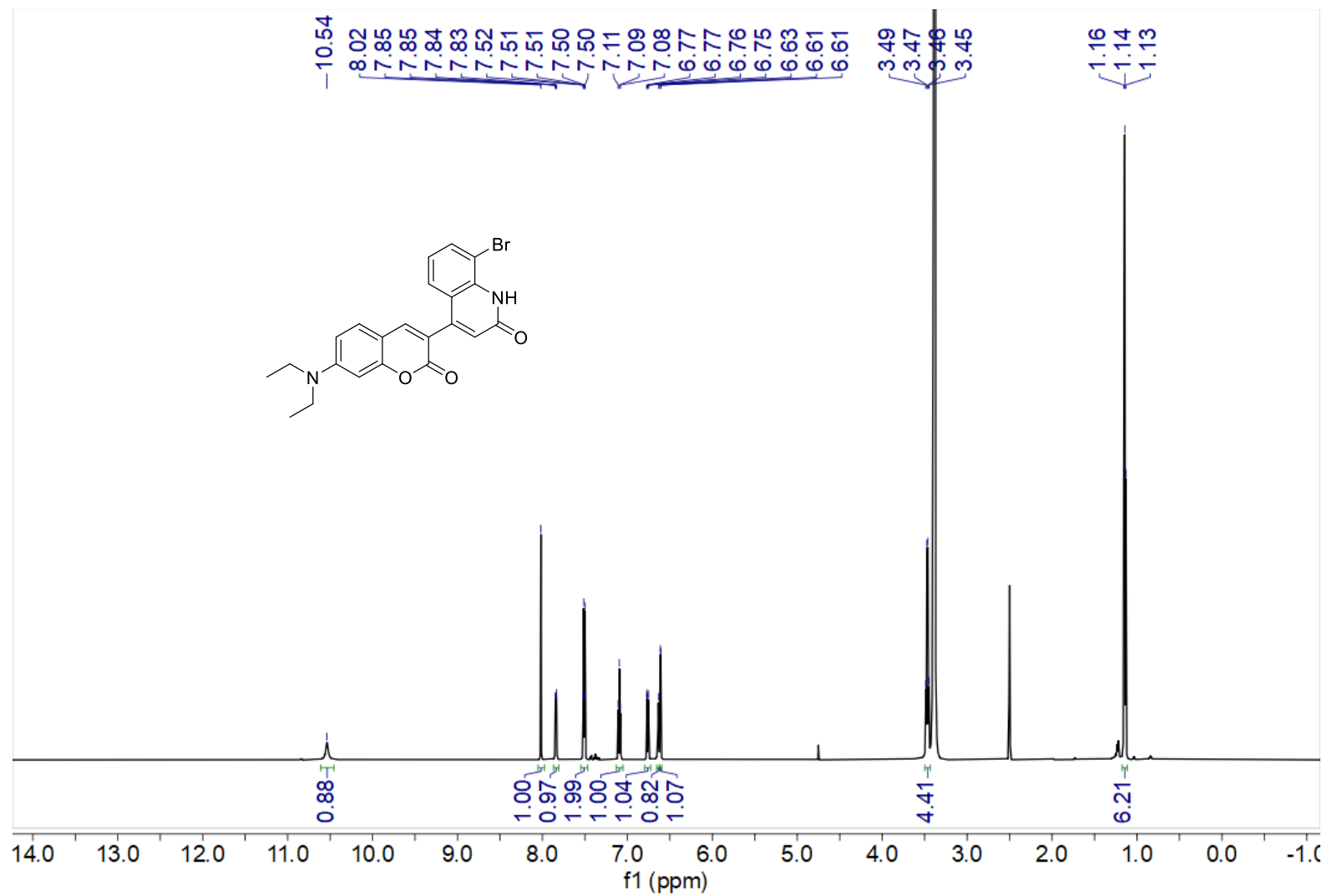
Imagem 15. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-7d** (100 µM), em células vivas (A-C) e fixadas (E-G), com fluorescência nos canais azul, verde e vermelho. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (D e H). Barra de escala = 25 µm.



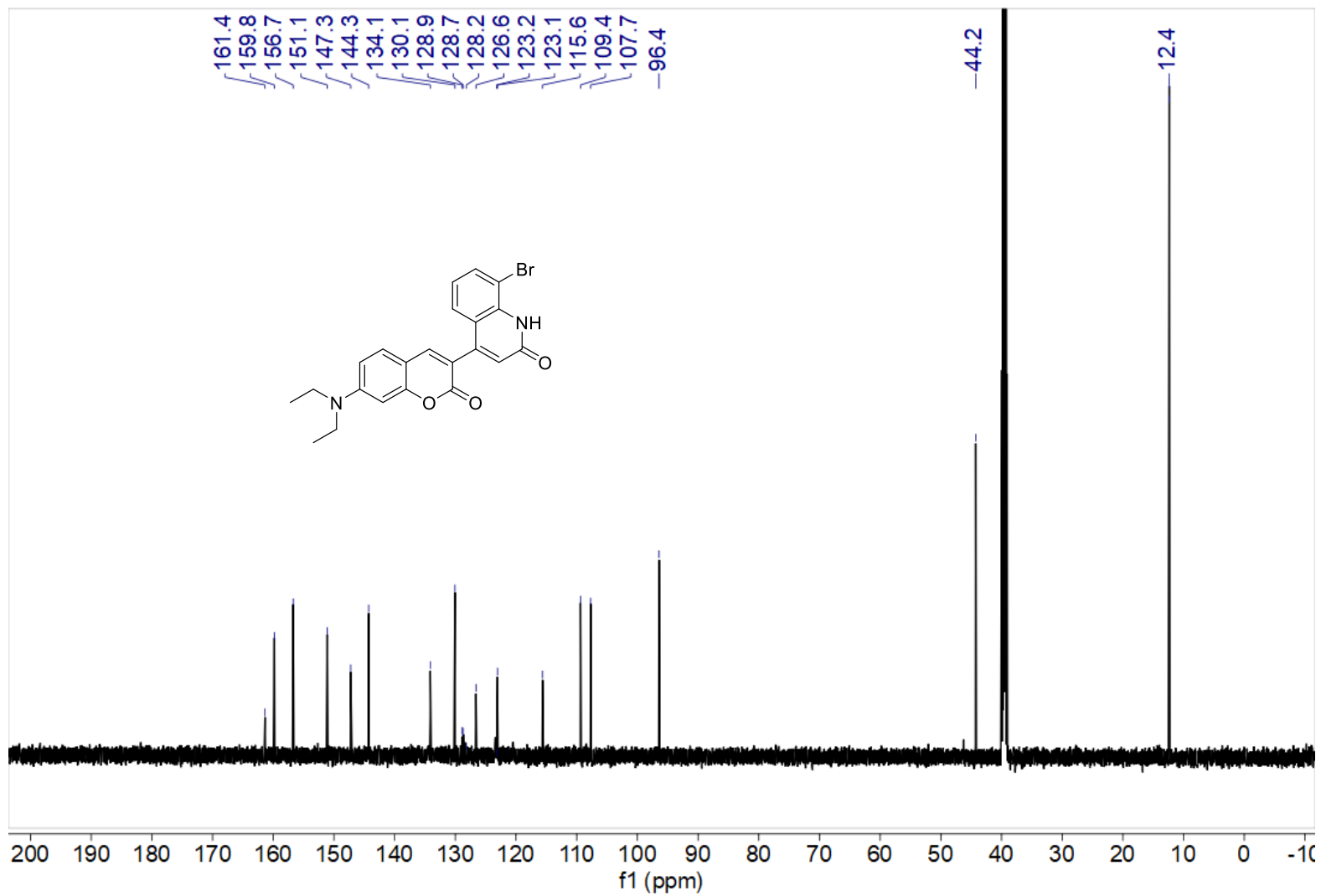
Espectro 1.19.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-7e**.



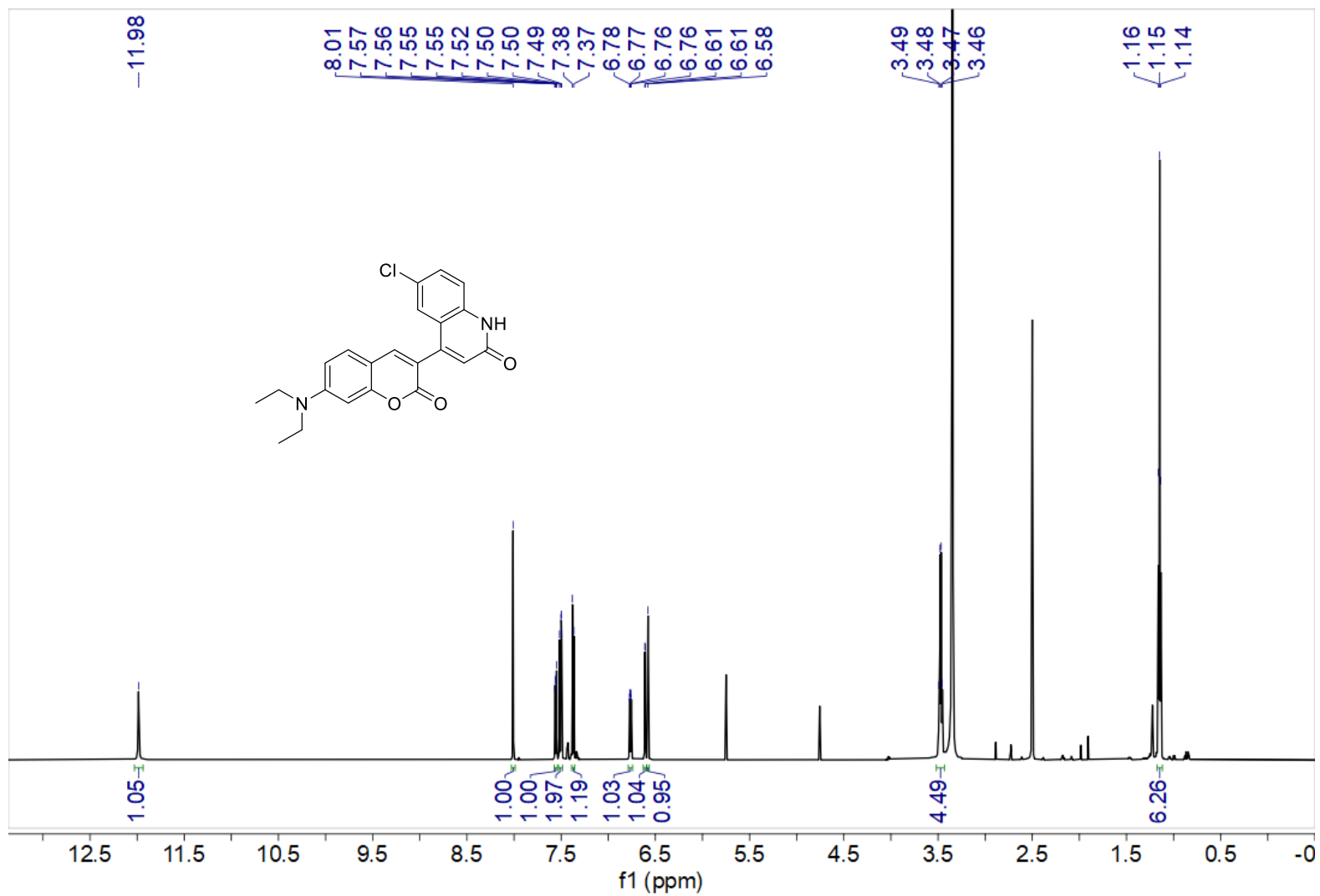
Espectro 1.19.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO- *d*₆) do composto **1-7e**.



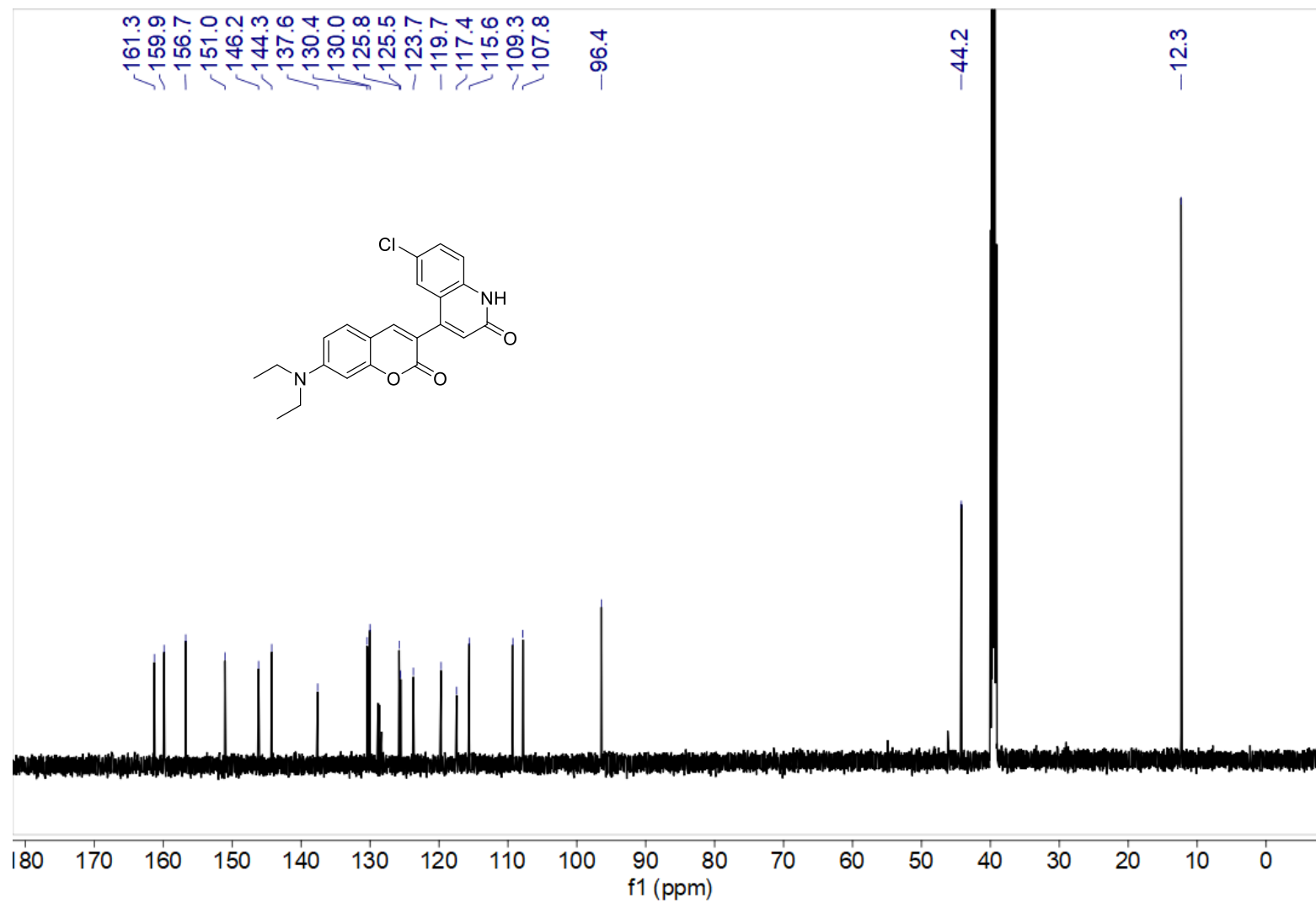
Espectro 1.20.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-7f**.



Espectro 1.20.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-7f**.



Espectro 1.21.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-7g**.



Espectro 1.21.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-7g**.

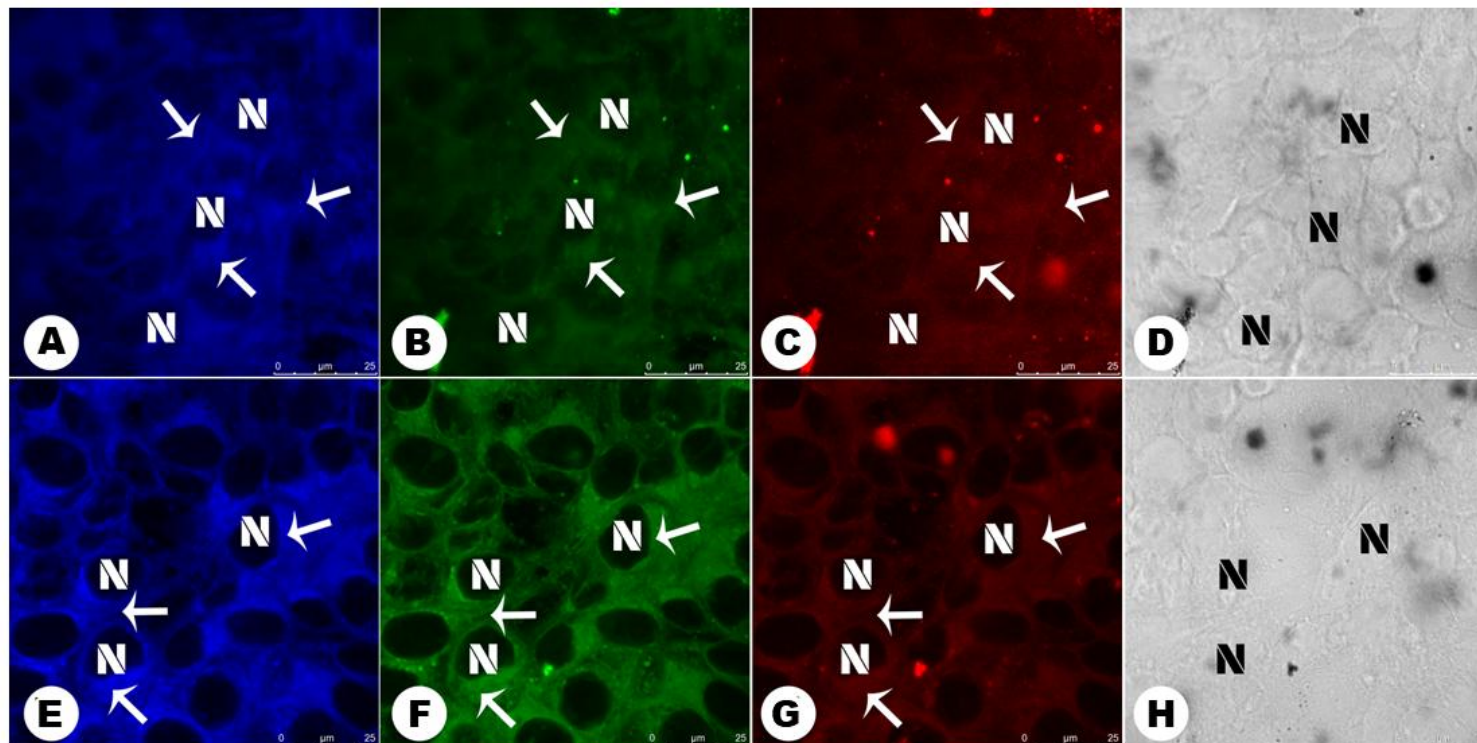
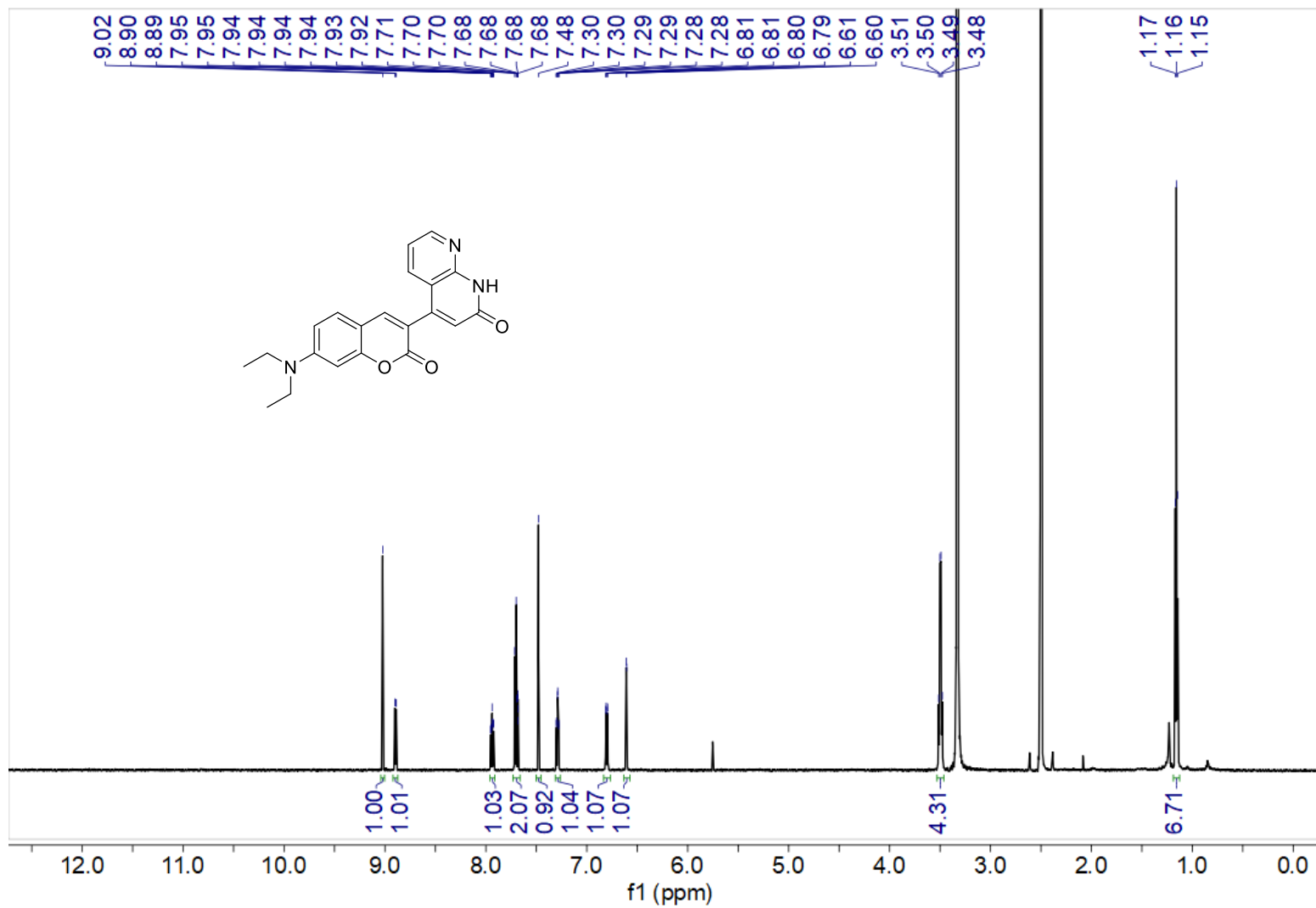
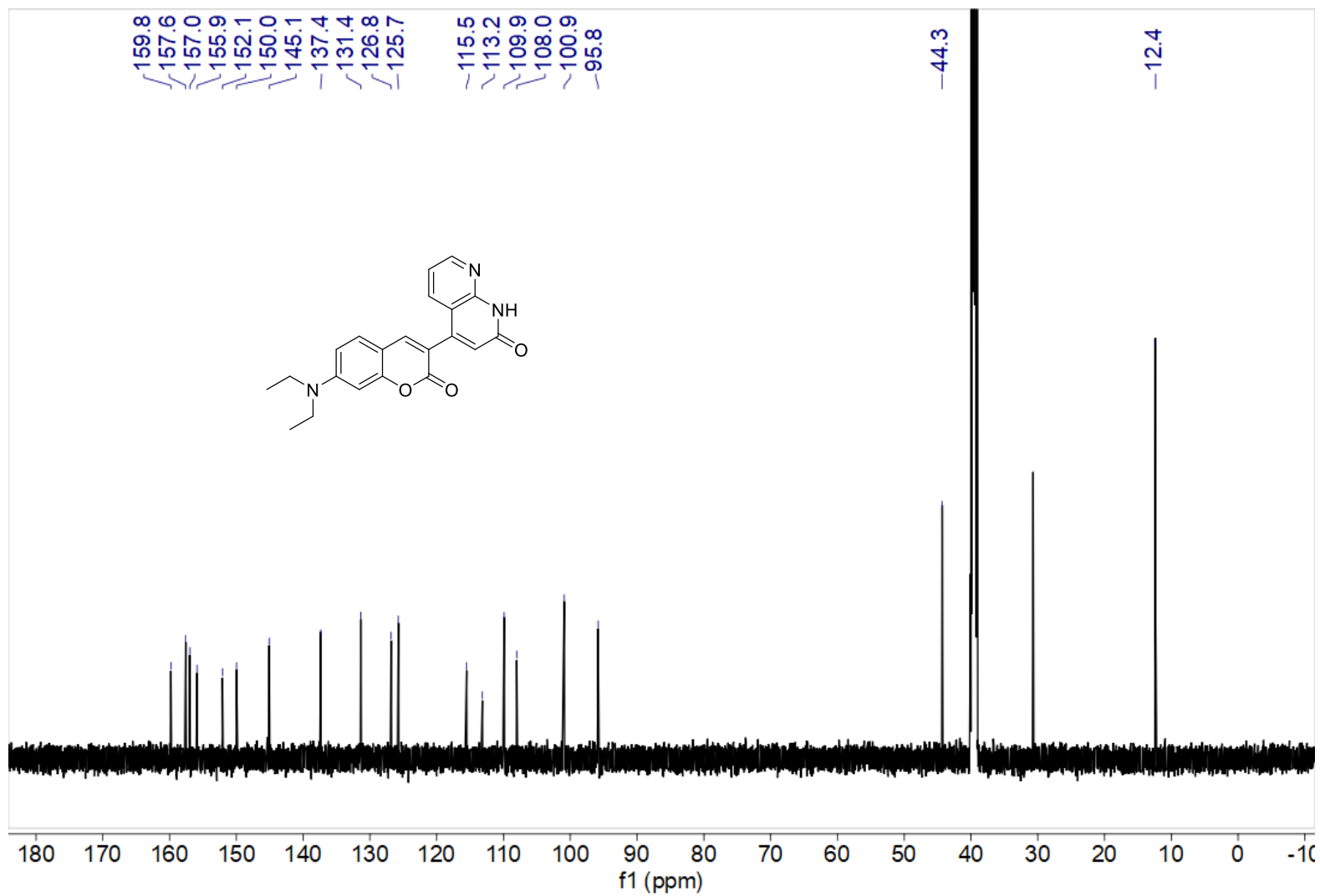


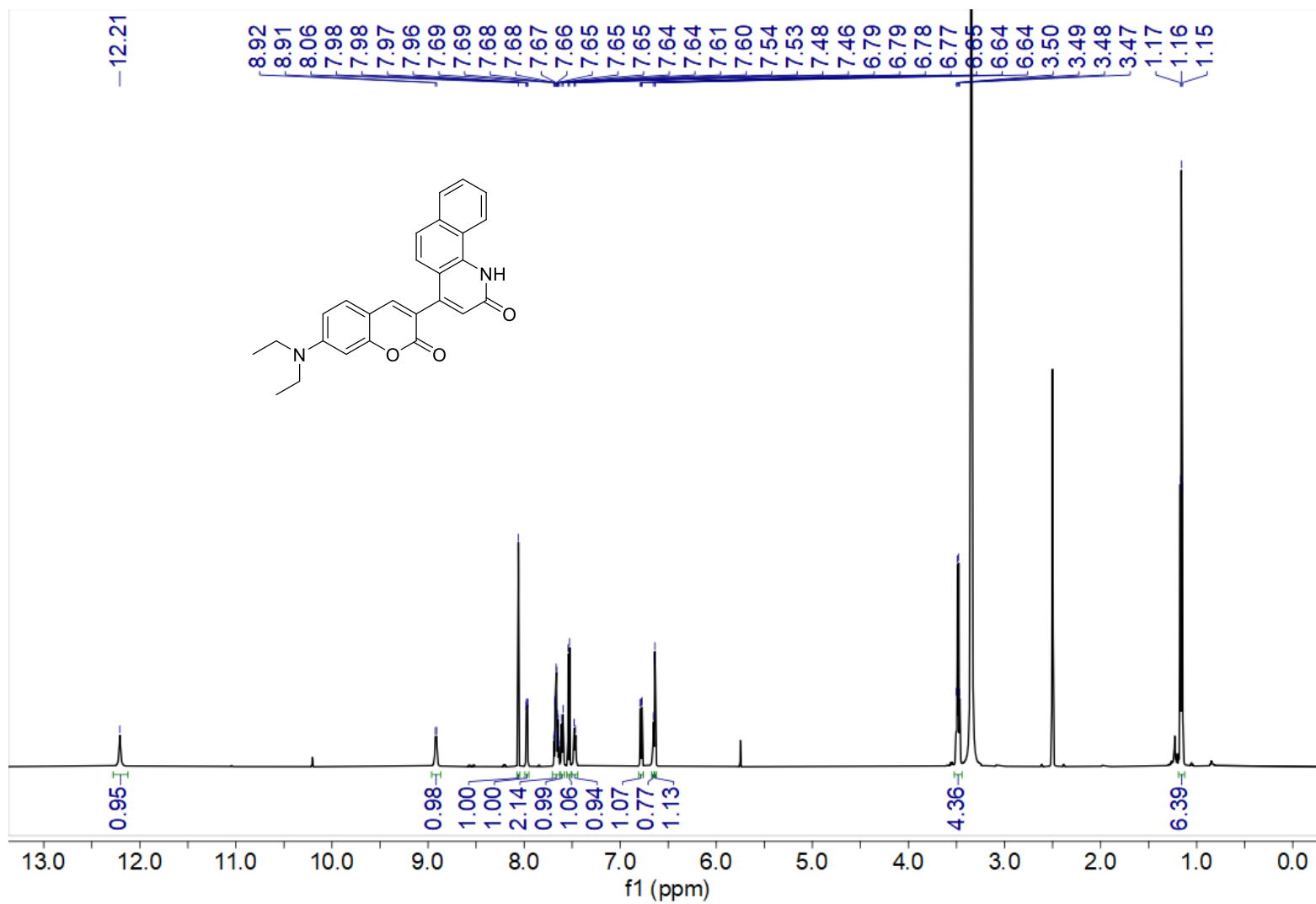
Imagem 16. Perfil de fluorescência de células MCF-7 incubadas com **1-7g** (100 µM), em células vivas (A-C) e fixadas (E-G), com fluorescência nos canais azul, verde e vermelho. Marcação do citoplasma indicada pelas setas brancas e do núcleo por N. Morfologia celular sob microscopia de contraste de fase (D e H). Barra de escala = 25 µm.



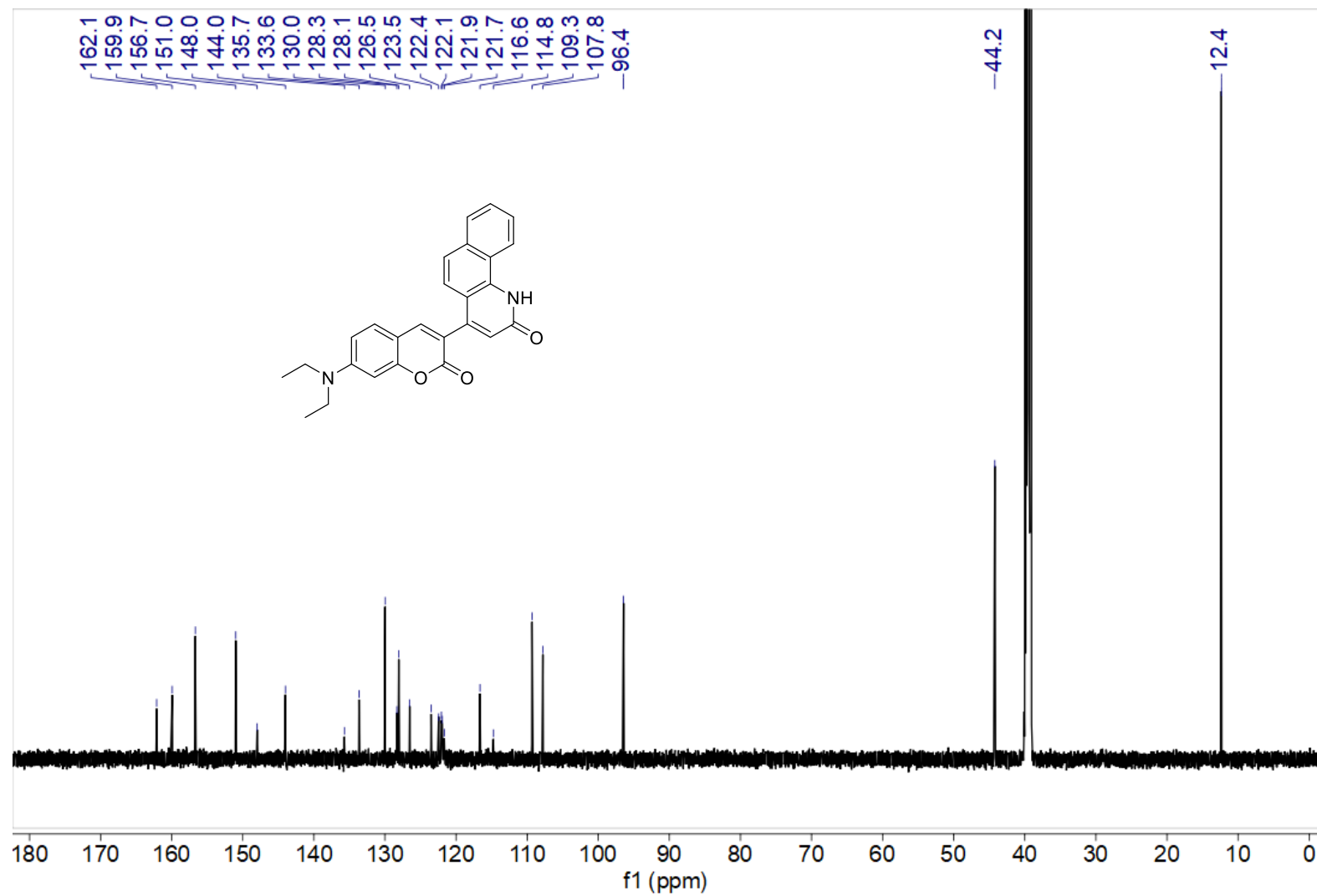
Espectro 1.22.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1-7j**.



Espectro 1.22.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 1-7j.



Espectro 1.23.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **1-7k**.

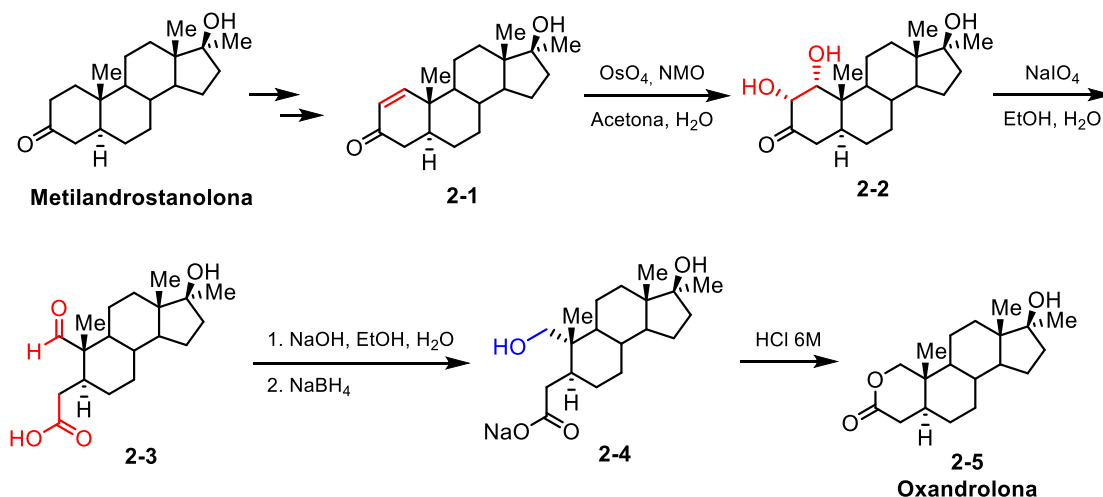


Espectro 1.23.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 1-7k.

Capítulo 2 – Hidrogenação catalítica de chalconas assistida por micro-ondas na síntese de álcoois saturados

1. Introdução

No contexto da síntese *de novo*, estratégias de conversão de grupos funcionais por meio de etapas oxidativas e redutivas permitem ajustar a reatividade de intermediários sintéticos e viabilizar transformações subsequentes. Dessa forma, reações de oxidação e redução ocupam papel central na síntese orgânica, de produtos naturais, compostos farmacológicos e agroquímicos de compostos estruturalmente diversos, como exemplificado nas últimas etapas da síntese do fármaco esteroidal oxandrolona no **Esquema 39**.^{116,117,118,119,120,121}



Esquema 39. Etapas finais da síntese da Oxandrolona.¹²⁰

Detalhando as etapas presentes no **Esquema 39**, tem-se que na primeira etapa ocorre a oxidação da ligação $\pi_{C=C}$ conjugada da enona **2-1**, formando o diol **2-2**, o qual sofre uma clivagem oxidativa com o periodato de sódio, formando um grupo aldeído e um ácido carboxílico em **2-3**. Na sequência, tem-se a formação sal do ácido carboxílico com hidróxido de sódio, seguida da redução do aldeído à álcool em **2-4**, com o boridreto de sódio. A última etapa consiste na restauração do ácido carboxílico e subsequente ciclização, em meio ácido, formando a lactona da oxandrolona **2-5**.¹²⁰

Destacam-se as reações de redução, que permitem a conversão de carbonila em álcool, grupo nitro em amina, alceno e alcino em alceno, entre outras transformações, ampliando

¹¹⁶ Larock, R.C. (Ed.) *Comprehensive Organic Transformations*, 3rd ed.; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2018.

¹¹⁷ Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854.

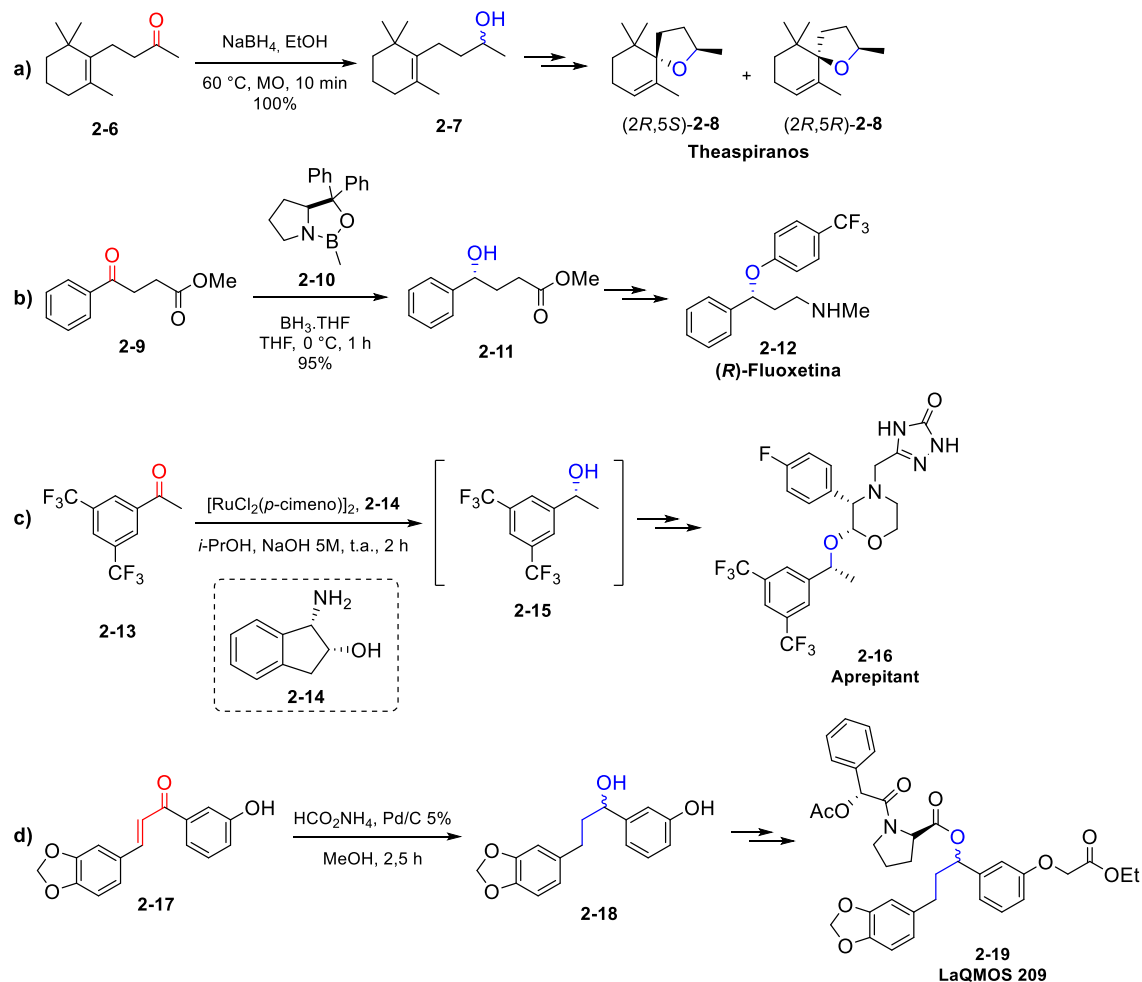
¹¹⁸ Lima, J. P. de F.; Gallo, R. D. C.; Burtoloso, A. C. B. *J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 8420.

¹¹⁹ Magano, J.; Dunetz, J. R. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1156.

¹²⁰ Cabaj, J. E.; Kairys, D.; Benson, T. R. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 378.

¹²¹ Li, G. R.; Ren, K. T.; Tang, J. C. *Chin. J. Org. Chem.* **1992**, *12*, 601. *apud* Yan, S.; Zhang, Y.; Chen, L.; Jin, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2025**, *73*, 29281.

significativamente o repertório estrutural acessível a partir de um mesmo precursor. O grupo hidroxil, presente em álcoois saturados, constituem intermediários sintéticos de grande relevância, podendo ser convertidos em haletos, éteres, ésteres, alcenos ou mesmo sofrer oxidações para formação de carbonila sob condições controladas, ampliando as possibilidades de diversificação estrutural em seqüências sintéticas planejadas (**Esquema 40**).^{119,122,123,124,125,126}



Esquema 40. Reações de redução de compostos carbonilados e seus sucessivos compostos de interesse.

Como ilustrado no **Esquema 40**, a redução de carbonila a álcool pode ocorrer com diferentes sistemas redutores, como é o caso do uso do boridreto de sódio (NaBH_4) utilizado na redução da cetona da β -diidroionona **2-6** para o álcool diidro- β -ionol **2-7**, descrita por Takada e colaboradores (**Esquema 40a**).¹²⁷ Devido à falta de estereoespecificidade da metodologia tornou necessária uma resolução enzimática do álcool com amino lipase PS, para obtenção do

¹²² Orlandi, M.; Brenna, D.; Harms, R.; Jost, S.; Benaglia, M. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 430.

¹²³ Sang, J. -W.; Zhang, Y.; Hu, Z.; Wang, J.; Zhang, W. -D. *Nat. Prod. Rep.* **2025**, *42*, 1717.

¹²⁴ Hilborn, J. W.; Lu, Z. -H.; Jurgens, A. R.; Fang, Q. K.; Byers, P.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8919.

¹²⁵ Hansen, K. B.; Chilenski, J. R.; Desmond, R.; Devine, P. N.; Grabowski, E. J. J.; Heid, R.; Kubryk, M.; Mathre, D. J.; Varsolona, R. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 3581.

¹²⁶ Andrade, C. K. Z.; Silva, W. A. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 39.

¹²⁷ Takada, S. C. S.; Blassioli-Moraes, M. C.; Borges, M.; Laumann, R. A.; Maravalho, I. V.; Silva, W. A. *Molecules* **2025**, *30*, 1519.

estereoisômero *R*, precursor sintético do theaspirano **2-8**, um feromônio responsável pela atração do gorgulho da banana.

Hilborn e colaboradores utilizaram borano (BH₃) na redução enantiosseletiva da cetona do 4-oxo-4-fenilbutanoato de metila **2-9**, tendo a oxazaborolidina **2-10** como catalisador assimétrico (**Esquema 40b**).¹²³ A metodologia garantiu a formação do enantiômero (*R*)-4-hidroxi-4-fenilbutanoato de metila **2-11**, sendo o intermediário sintético da (*R*)-fluoxetina **2-12**, enantiômero puro de um fármaco classificado como antidepressivo.

Em um outro sistema de redução enantiosseletiva, Hansen e colaboradores utilizaram a redução assimétrica de Noyori, com catalisador de rutênio, isopropanol como fonte do hidrogênio e o *cis*-aminoindanol **2-14** como catalisador assimétrico, na conversão da acetofenona **2-13** (**Esquema 40c**).¹²⁵ O álcool secundário **2-15** formado consiste num intermediário sintético da Aprepitant **2-16**, um medicamento antiemético, usado na prevenção de náuseas e vômitos intensos causados por quimioterapia.

A metodologia de redução utilizada por Silva e colaboradores, utilizando formiato de amônio como fonte de hidrogênio e paládio em carbono, como catalisador, garantiu a redução da carbonila e do alceno conjugado em um sistema α,β -insaturado de chalconas (**Esquema 40d**).¹²⁶ A partir da redução da chalcona **2-17**, foi obtido o álcool saturado **2-18**, um intermediário sintético do composto LaQMOS209 **2-19**, um análogo simplificado do imunossupressor FK506, um antibiótico macrolídeo.^{128,129}

Além da importância sintética destacada, os processos oxidativos e redutivos também desempenham papel fundamental no meio biológico, regulando transformações enzimáticas de compostos endógenos e exógenos, através de enzimas oxireductases, como citocromos P450, desidrogenases e reductases.¹³⁰ Essas biotransformações são particularmente importantes na ativação ou desativação de fármacos, ao influenciar diretamente na sua biodisponibilidade e perfil farmacocinético, além de serem relevantes na diminuição de toxicidade de alguns compostos. Dessa forma, a compreensão de processos oxidativos e redutivos no ambiente biológico é essencial tanto para o planejamento racional de fármacos quanto para a previsão de seu comportamento metabólico, exemplificado no **Capítulo 1** a respeito da utilização de nitrocompostos, inativos, para formação de marcadores fluorescentes em ambiente hipóxicos por meio da redução do grupo nitro.

¹²⁸ Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z.; Maia, E. R. J. *Biomol. Struct. Dyn.* **2007**, *25*, 35.

¹²⁹ Silva, W. A. Tese de Doutorado, *Estudos da redução assimétrica de iminas e chalconas. Síntese de compostos com potencial ação farmacológica/tecnológica*. Universidade de Brasília, Instituto de Química, Brasília, Fevereiro, **2009**.

¹³⁰ Guengerich, F. P. *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, *14*, 611.

1.1. Hidrogenação catalítica por transferência de hidrogênio

Em química orgânica, uma redução equivale à inserção de átomos de hidrogênio a uma molécula, formando novas ligações C–H enquanto outras ligações, como por exemplo C–C ou C–O, são quebradas.¹³¹ Uma fonte convencional desses átomos de hidrogênio para redução é o hidrogênio molecular (H₂), denominando-se uma reação de hidrogenação. Essa reação se consolidou como uma das metodologias mais empregadas na redução de compostos insaturados devido à sua elevada eficiência e excelente economia atômica, diante da incorporação direta do hidrogênio ao substrato, gerando poucos ou nenhum subproduto.^{131,132}

Metodologias de hidrogenação são, em geral, eficazes, porém, apresentam algumas desvantagens como necessidade de catalisadores de metais de transição e seu alto custo associado, tempos de reação prolongados, falta de quimiosseletividade para alguns grupos carbonílicos, e quando há formação de subprodutos por redução não seletiva, gera dificuldades na purificação do produto de redução. Além disso, o uso de H₂ também apresenta limitações relevantes, como a necessidade de equipamentos específicos e do manuseio de gases sob pressão, que ao considerar os riscos do gás H₂ como alta inflamabilidade, quando em contato com o ar, e capacidade de gerar explosões quando inflamado em ambiente fechado sob vazamento de H₂, aumenta-se os riscos operacionais dessas metodologias.

Nesse contexto, a hidrogenação por transferência catalítica (CTH, do inglês *catalytic transfer hydrogenation*) emergiu como uma alternativa relevante aos métodos convencionais de hidrogenação, devido à maior simplicidade operacional e segurança, considerando a ausência do gás H₂.^{133,134} Nessas reações de CTH, o hidrogênio responsável pela redução é liberado *in situ* por uma molécula doadora de hidrogênio, como água,¹³⁵ álcoois,¹³⁶ glicerol,¹³⁷ ácido fórmico e seus sais,^{138,139} formaldeído,¹⁴⁰ e DMSO,¹⁴¹ oferecendo reações mais seguras e mais rápidas com altos rendimentos em condições homogêneas e heterogêneas.¹⁴²

Como exemplo de utilização de água como fonte de hidrogênio, tem-se a metodologia de hidrogenação de alcenos e alcinos (**2-20**) para alcanos **2-21 (Esquema 41a)**, desenvolvida por Hu e colaboradores, utilizando sal de níquel (II) como pré-catalisador e pó de zinco como agente redutor, necessário para contornar um problema de incompatibilidade do intermediário organometálico em água.¹³⁵

¹³¹ Andersson, P. G.; Munslow, I. J., Eds. *Modern Reduction Methods*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008.

¹³² Cervený, L., Ed. *Catalytic Hydrogenation*; Elsevier: Amsterdam, 1986.

¹³³ Wang, D.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621.

¹³⁴ He, Y.; Deng, L.; Lee, Y.; Li, K.; Lee, J. -M. *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202200232.

¹³⁵ Hu, X.; Wang, G.; Qin, C.; Xie, X.; Zhang, C.; Xu, W.; Liu, Y. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2619–2623.

¹³⁶ Aboo, A.H.; Bennett, E.L.; Deeprose, M.; Robertson, C.M.; Iggo, J.A.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11805–11808.

¹³⁷ Wolfson, A.; Dlugy, C.; Shotland, Y.; Tavor, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5951.

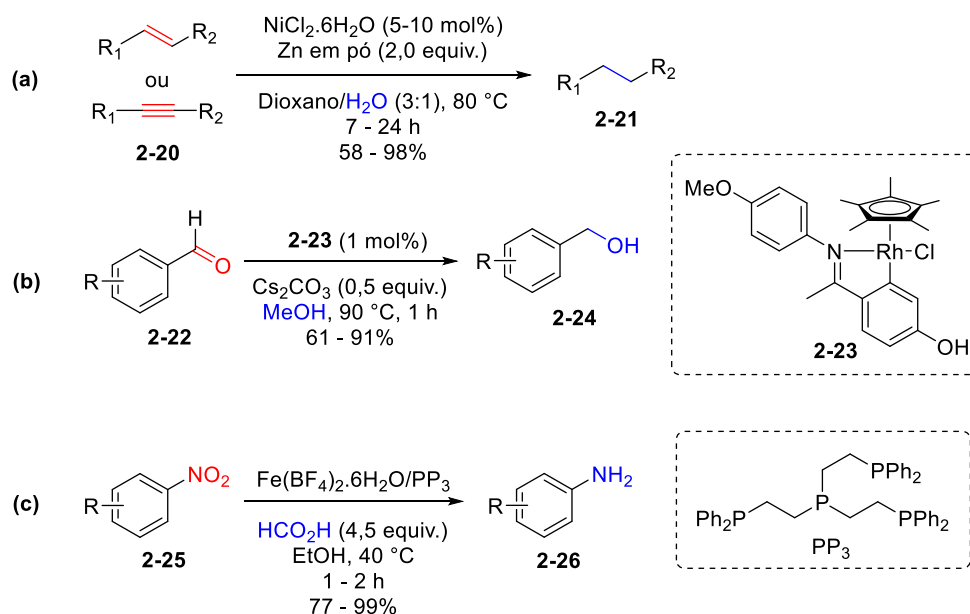
¹³⁸ Nie, R.; Tao, Y.; Nie, Y.; Lu, T.; Wang, J.; Zhang, Y.; Lu, X.; Xu, C. C. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1071.

¹³⁹ Paryzek, Z.; Koenig, H.; Tabaczka, B. *Synthesis* **2003**, *2003*, 2023.

¹⁴⁰ Li, W.; Wu, X. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 331–335.

¹⁴¹ Rajai-Daryasarei, S.; Hosseini, M. S.; Balalaie, S. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 10828.

¹⁴² Taleb, B.; Jahjah, R.; Cornu, D.; Bechelany, M.; Al Ajami, M.; Kataya, G.; Hijazi, A.; El-Dakdouki, M.H. *Molecules* **2023**, *28*, 7541.



Esquema 41. Reação de CTH, com diferentes fontes de hidrogênio, na redução de diferentes grupos funcionais.

Aboo e colaboradores utilizaram metanol como fonte de hidrogênio na redução quimiosseletiva de aldeídos **2-22** a álcoois **2-24**, baseada no catalisador de ródio **2-23** (**Esquema 41b**).¹³⁶ Essa metodologia se mostrou eficiente para diversos substratos, mostrando sua tolerância a grupos oxidados como cetonas e nitro, porém na presença de ligações π conjugadas ao aldeído, as mesmas sofreram redução.

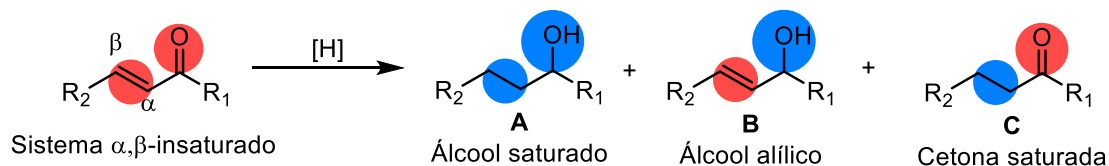
Um exemplo de redução do grupo nitro ao grupo amina, foi relatado por Wienhöfer e colaboradores, que utilizaram $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$ como catalisador de ferro (II) e tetraphos (PP_3) como ligante de fósforo, tendo como fonte de hidrogênio o ácido fórmico (**Esquema 41c**).¹⁴³ Essa metodologia apresentou boa quimiosseletividade, não reagindo em grupos funcionais como olefinas e cetonas. Vale ressaltar o controle termodinâmico da utilização do ácido fórmico na hidrogenação, considerando que sua desidrogenação, e sua consequente liberação de H_2 , é irreversível pela formação de CO_2 como subproduto. Diante da acidez do ácido fórmico e sua forte interação com o sistema catalítico, inibindo ou degradando as espécies catalíticas, sua utilização em CTH requer, em geral, a utilização de uma base fraca ou mesmo utilização de seus sais, como o formiatos.¹⁴²

1.2. Redução catalítica de compostos carbonílicos α,β -insaturados

Nas últimas décadas, esforços consideráveis têm sido dedicados ao desenvolvimento de metodologias catalíticas capazes de efetuar a redução completa de substratos carbonílicos α,β -insaturados, reduzindo seus dois sítios oxidados, a carbonila e a ligação π conjugada, formando

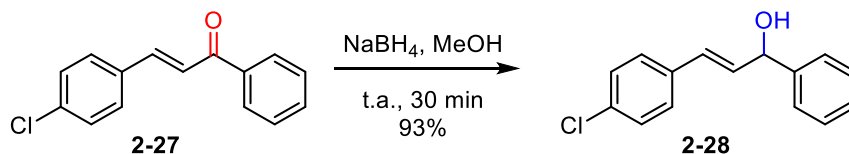
¹⁴³ Wienhöfer, G.; Sorribes, I.; Boddien, A.; Westerhaus, F.; Junge, K.; Junge, H.; Llusar, R.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12875.

um álcool saturado (**Produto A, Esquema 42**). A depender das condições experimentais aplicadas a esse sistema conjugado, reduções parciais podem ocorrer formando um álcool alílico (**Produto B**) e/ou uma cetona saturada (**Produto C**).



Esquema 42. Redução de compostos α,β -insaturados e seus possíveis produtos a partir da redução completa, álcool saturado A, e da redução parcial, álcool alílico B e cetona saturada C.

Embora o borohidreto de sódio (NaBH_4) continue sendo um agente redutor amplamente utilizado em síntese orgânica, sua aplicação na redução de cetonas α,β -insaturadas, frequentemente produz resultados insatisfatórios. Uma grande desvantagem reside na redução incompleta do sistema conjugado, reduzindo seletivamente a carbonila e formando um álcool alílico como produto majoritário, como ilustrado na redução da chalcona **2-27** no **Esquema 43**.^{144,145,146,147,148} Essas deficiências tornam-se particularmente pronunciadas em substratos que possuem grupos retiradores de elétrons ou impedimento estérico significativo, condições sob as quais o NaBH_4 tipicamente não consegue fornecer conversões limpas ou completas, resultando, frequentemente em misturas de produtos e rendimentos inconsistentes.



Esquema 43. Reação de redução de cetona α,β -insaturada com NaBH_4 .¹⁴⁵

Em contraste, diferentes metodologias apresentam hidrogenação seletiva da ligação π conjugada, formando uma cetona saturada,^{141,149,150,151} destacando-se as que utilizam catalisadores de metais de transição, como de bismuto,¹⁵² paládio,^{153,154} ródio,¹⁵⁵ rutênio¹⁴⁰ e irídio,¹⁵⁶ cobalto¹⁵⁷ (**Esquema 44**). A quimiosseletividade dessas metodologias, frequentemente, dependem dos parâmetros reacionais, como solvente, aditivos ou mesmo do catalisador utilizado, podendo formar o álcool saturado como subproduto.

¹⁴⁴ Mohamadi, M.; Setamdideh, D.; Khezri, B. *Org. Chem. Int.* **2013**, *2013*, 127585.

¹⁴⁵ Aramini, A.; Brinchi, L.; Germani, R.; Savelli, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 179321797.

¹⁴⁶ Ranu, B. C.; Samanta, S. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 7901.

¹⁴⁷ Zeynizadeh, B.; Setamdideh, D. *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, *52*, 1179.

¹⁴⁸ Nardi, M.; Sindona, G.; Costanzo, P.; Oliverio, M.; Procopio, A. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1132.

¹⁴⁹ Fu, W.; Wang, Y.; Chen, J.; Liu, Y. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 33706.

¹⁵⁰ Huang, B.; Li, Y.; Yang, C.; Xia, W. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6731.

¹⁵¹ Yu, E.; Mao, G.-J.; Zhang, Q.; Yang, S.; Liu, L.; Lu, Y. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 4703.

¹⁵² Shang, J.-Y.; Li, F.; Bai, X.-F.; Jiang, J.-X.; Yang, K.-F.; Lai, G.-Q.; Xu, L.-W. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2809.

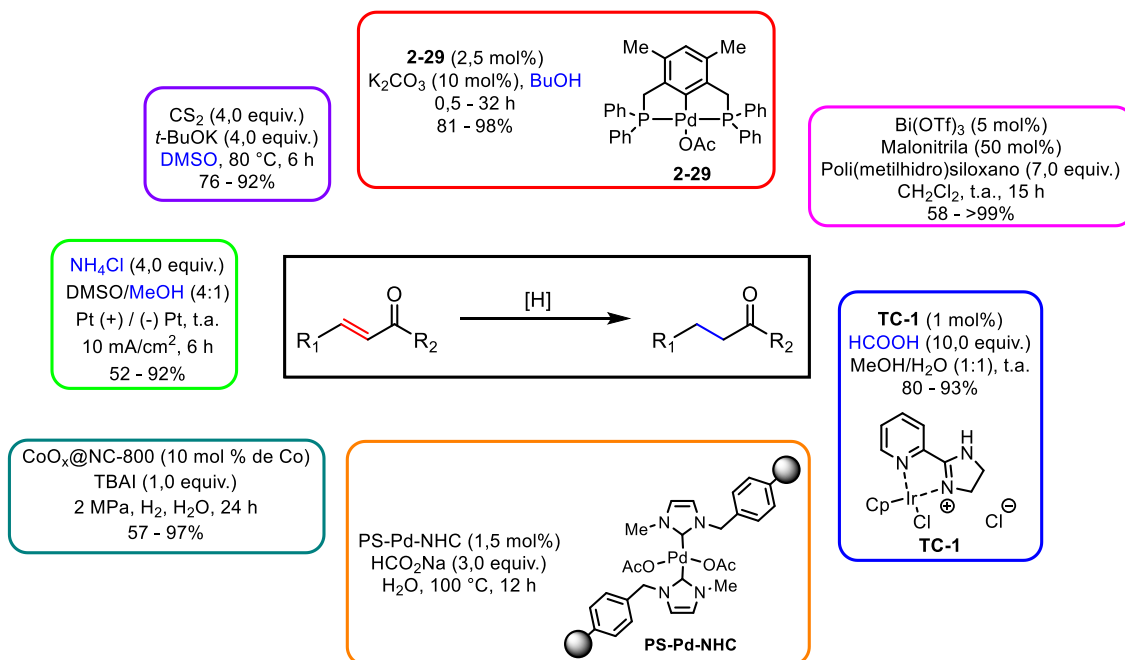
¹⁵³ Bagal, D. B.; Qureshi, Z. S.; Dhake, K. P.; Khan, S. R.; Bhanage, B. M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1490.

¹⁵⁴ Ding, B.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Sugiyama, M.; Imamoto, T.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3690.

¹⁵⁵ Baan, Z.; Finta, Z.; Keglevich, G.; Hermecz, I. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1937.

¹⁵⁶ Luo, R.; Xia, Y.; Ouyang, L.; Liao, J.; Yang, X. *SynOpen* **2021**, *5*, 36.

¹⁵⁷ Song, T.; Ma, Z.; Yang, Y. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1313.



Esquema 44. Redução parcial de composto carbonílico α,β -insaturado por diferentes sistemas de CTH.

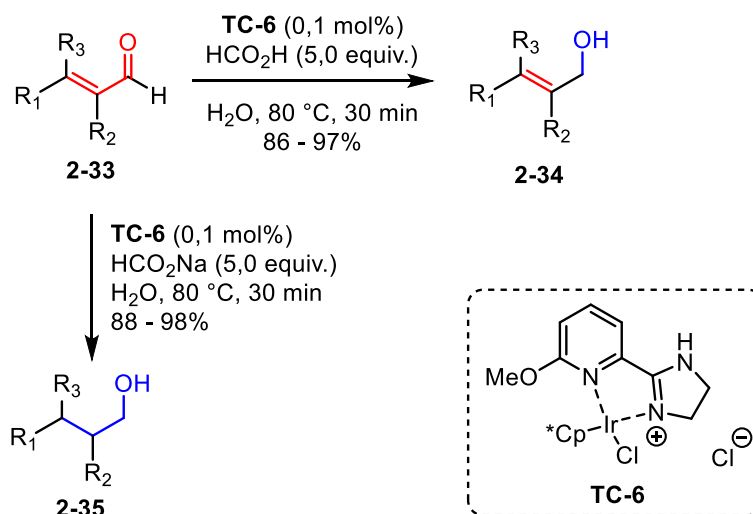
Esse controle da quimiosseletividade pode ser exemplificada pela metodologia de hidrogenação, catalisada por ródio, desenvolvida por Baan e colaboradores, em que a formação majoritária da cetona saturada **2-31** foi modulada pelo solvente utilizado, formada com ótimos rendimentos tanto em solventes polares próticos e apróticos e apolares (**Tabela 16**). Contudo, ao realizar a reação em isopropanol, com Na₂CO₃ como aditivo, a formação do álcool saturado **2-32** foi quantitativa.¹⁵⁵

Tabela 16. Influência do solvente utilizado na reação de CTH catalisada com ródio na formação dos produtos.

Entrada	Solvente	2-31	2-32
1	EtOH	88	12
2	DMF	69	31
3	DMSO	92	8
4	THF	69	31
5	Hexano	86	14
6	2-PrOH (Na ₂ CO ₃)	0	>99

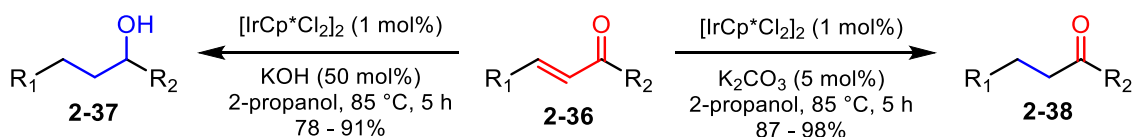
Luo e colaboradores exploraram a quimiosseletividade baseada no pH reacional, com base na fonte de hidrogênio utilizada (ácido fórmico ou formiato e sódio) na redução de aldeídos

α,β -insaturados catalisada por irídio (**Esquema 45**). Sob a utilização do HCO_2H , pH baixo, a redução foi seletiva na carbonila, formando o álcool alílico **2-34** de forma exclusiva, enquanto que em pH maior, tendo o HCO_2Na como fonte de H_2 , tem-se a redução completa do sistema, com formação exclusiva do álcool saturado **2-35**.¹⁵⁸



Esquema 45. Reação de CTH catalisada com irídio e modulação dos produtos pela fonte de H_2 .

O controle da quimiosseletividade também foi explorado por Chen e colaboradores na metodologia de hidrogenação, catalisada por irídio, de acordo com a base utilizada (**Esquema 46**). Mantendo os demais parâmetros experimentais, como catalisador, solvente/fonte de hidrogênio, temperatura e tempo, a formação do álcool saturado **2-37** foi obtida quando utilizado o KOH como base, enquanto que ao utilizar o K_2CO_3 , a redução foi seletiva à ligação π conjugada à cetona, formando a cetona saturada **2-38**.¹⁵⁹



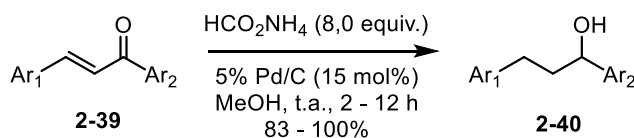
Esquema 46. Reação de CTH catalisada com irídio e modulação dos produtos pela base utilizada.

A redução completa de sistemas α,β -insaturados **2-39**, de forma exclusiva, foi reportada por Andrade e colaboradores, a partir da hidrogenação catalisada por paládio suportado em carbono, tendo formiato de amônio como doador de hidrogênio (**Esquema 47**).¹²⁹ A eficiência dessa metodologia foi excelente, com formação de álcoois saturados **2-40** com rendimentos acima de 83%, em tempos reacionais que variaram de 2 a 12 horas, com reação realizada a temperatura ambiente.¹⁶⁰ O mesmo sistema apresentou redução parcial e completa ao utilizar o mesmo catalisador, porém com gás H_2 , formando uma cetona saturada como subproduto.

¹⁵⁸ Luo, N.; Liao, J.; Ouyang, L.; Wen, H.; Liu, J.; Tang, W.; Luo, R. *Organometallics* **2019**, *38*, 3025.

¹⁵⁹ Chen, S. -J.; Lu, G. -P.; Cai, C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 13208.

¹⁶⁰ Andrade, C. K. Z.; Silva, W. A. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 39.



Esquema 47. Redução completa de cetona α,β -insaturado catalisada por paládio e formiato de amônio como fonte de H_2 .

Ao combinar as vantagens da hidrogenação por transferência catalítica (CTH) com as de aquecimento assistido por micro-ondas, tem-se uma combinação promissora no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas. Em uma síntese orgânica assistida por micro-ondas (MAOS, do inglês *microwave-assisted organic synthesis*) o aquecimento ocorre de forma volumétrica, e não superficial a partir do aquecimento das paredes do frasco reacional, ocorrendo de maneira homogênea, resultando, assim, em um aquecimento rápido, minimizando gradientes térmicos e reduzindo tempos de reação significativamente.^{161,162}

Além da redução do consumo energético pelo aquecimento mais eficiente de uma MAOS, esse tipo de metodologia também contribui para melhora de rendimentos, considerando a supressão de reações secundárias indesejadas, e até mesmo controle de seletividade, além de permitir uma operação segura sob pressões e temperaturas elevadas em recipientes selados, possibilitando transformações que muitas vezes são inacessíveis usando condições térmicas padrão.^{163,164}

Apesar das vantagens estabelecidas pela combinação entre CTH e MAOS, suas aplicações ainda são limitadas, com utilização predominante com substratos simples de cetonas não conjugadas, alcenos e nitroarenos, enquanto o sistema carbonílico α,β -insaturado permanece, em grande parte, inexplorado.^{165,166}

1.3. Chalconas

Chalconas são compostos carbonílicos α,β -insaturados, tratando-se de compostos cetônicos que apresentam substituintes aromáticos nas posições 1 e 3, sendo comumente descritas como 1,3-diarilprop-2-en-1-ona (**Figura 76**). As chalconas constituem um grupo diverso de metabólitos secundários da família dos flavonóides, encontradas em várias espécies de plantas, sendo associadas a aplicações medicinais e dietéticas tradicionais há muito tempo,¹⁶⁷ e se destacam como uma classe proeminente de moléculas biologicamente ativas com

¹⁶¹ de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.

¹⁶² Moseley, J. D.; Kappe, C. O. *Green Chem.* **2011**, *13*, 794.

¹⁶³ Stefanache, A.; Marcinschi, A.; Marin, G.-A.; Mitran, A.-M.; Lungu, I.I.; Miftode, A.M.; Crivoi, F.; Lacatusu, D.; Baican, M.; Cioanca, O.; Hancianu, M. *Appl. Chem.* **2025**, *5*, 13.

¹⁶⁴ Kappe, C.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250.

¹⁶⁵ Cini, E.; Petricci, E.; Taddei, M. *Catalysts* **2017**, *7*, 89.

¹⁶⁶ Moran, M. J.; Martina, K.; Baricco, F.; Tagliapietra, S.; Manzoli, M.; Cravotto, G. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2689.

¹⁶⁷ a) Dziagwa-Becker, M.; Oleszek, M.; Zielinska, S.; Oleszek, W. *Molecules* **2024**, *29*, 2247. b) Leon, L.; Cebrian, L.; Monge, A.; Cacho, M.; Sanmartin, C. *Molecules* **2025**, *30*, 2395.

considerável relevância medicinal, atraindo considerável interesse na pesquisa farmacêutica e biomédica (**Figura 76**).¹⁶⁸

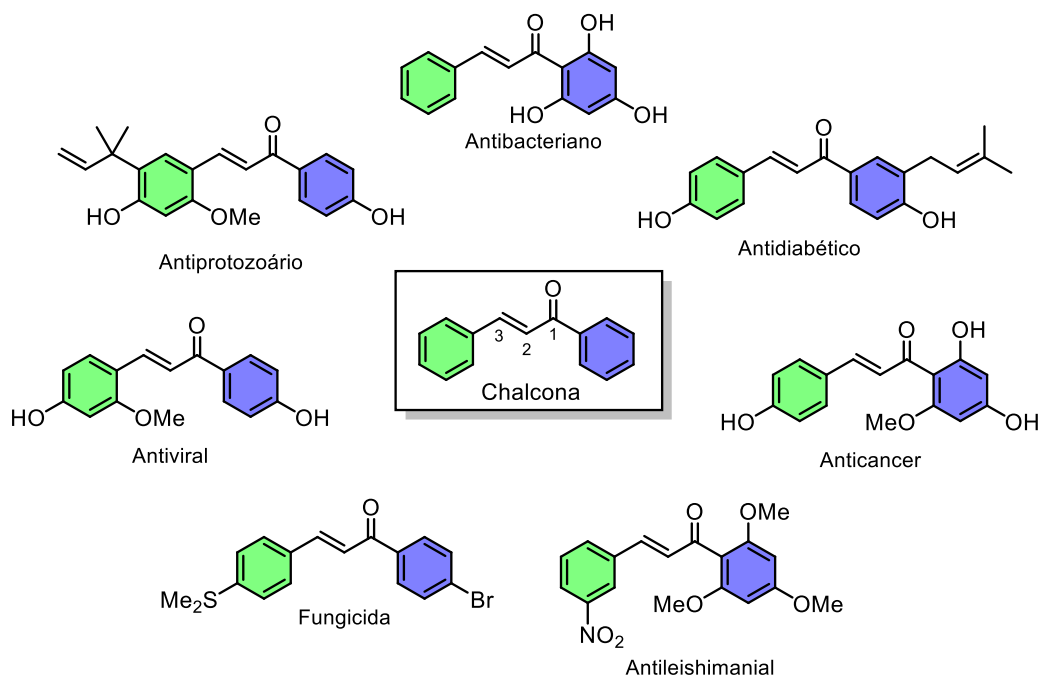


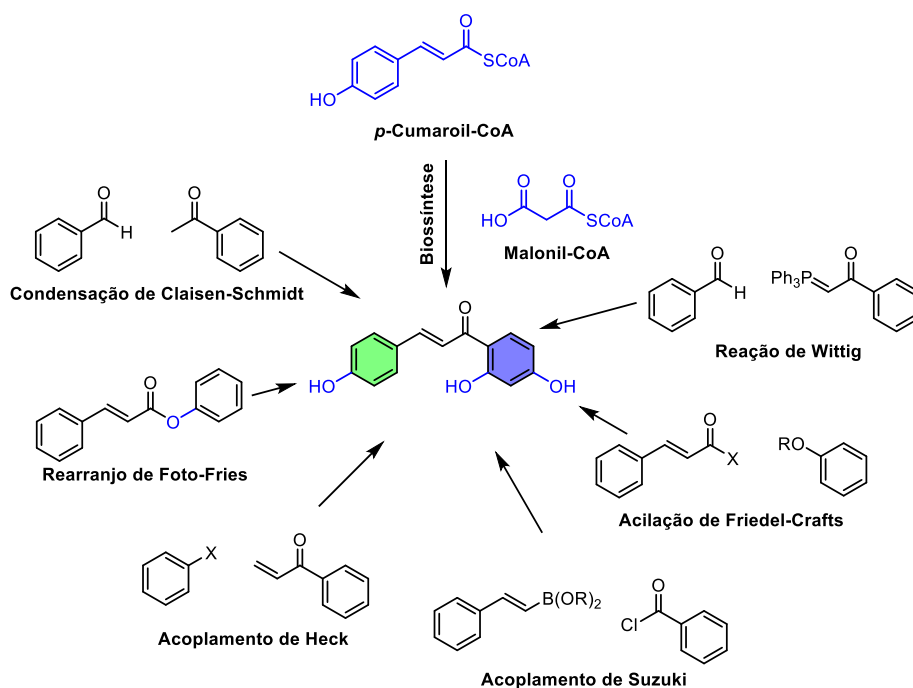
Figura 76. Derivados de chalconas e suas atividades biológicas.

Biologicamente, as chalconas são formadas a partir do *p*-cumaroil-CoA, proveniente do metabolismo da fenilalanina, e de três unidades de malonil-CoA, tratando-se de substratos para biossíntese de flavonóides e isoflavonóides (**Esquema 48**). Sinteticamente, as chalconas podem ser obtidas por diferentes tipos de reações, como reação de Wittig, acilação de Friedel-Crafts, reações de acoplamento cruzado, rearranjo de foto-Fries, contudo, a condensação de Claisen-Schmidt se mantém a metodologia mais adotada, devido à sua simplicidade experimental e rendimentos consistentemente altos (**Esquema 48**).^{169,170}

¹⁶⁸ a) Adhikari, S.; Nath, P.; Deb, V. K.; Das, N.; Banerjee, A.; Pathak, S.; Duttaroy, A. K. *Front. Pharmacol.* **2025**, *16*, 1570385. b) Gomes, A. S.; Oliveira, S. C. C.; Mendonca, I. S.; da Silva, C. C.; Guiotti, N. X.; Melo, L. R.; Silva, W. A.; Borghetti, F. *Iheringia Ser. Bot.* **2018**, *73*, 46. c) Yang, J.; Lv, J.; Cheng, S.; Jing, T.; Meng, T.; Huo, D.; Ma, X.; Wen, R. *Med. Chem.* **2023**, *23*, 1265. d) Gomes, K. S.; da Costa Silva, T. A.; Oliveira, I. H.; Aguilar, A. M.; Oliveira Silva, D.; Uemi, M.; Silva, W. A.; Melo, L. R.; Andrade, C. K. Z.; Tempone, A. G.; Baldom, J. L.; Lago, J. H. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 1459. e) Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z.; Napolitano, H. B.; Vencato, I.; Lariucci, C.; de Castro, M. R. C.; Camargo, A. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 134.

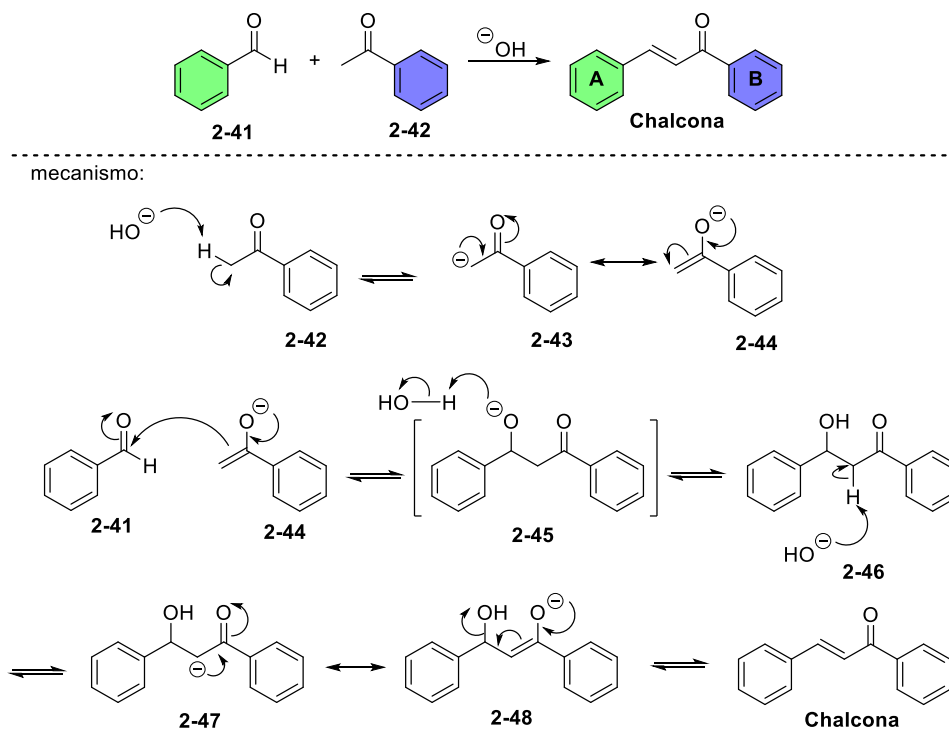
¹⁶⁹ Shalaby, M. A.; Rizk, S. A.; Fahim, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 5317.

¹⁷⁰ Coutinho, N. D.; Machado, H. G.; Carvalho Silva, V. H.; da Silva, W. A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, *23*, 6738.



Esquema 48. Parte da rota biossintética e diferentes metodologias de síntese de chalconas.

A condensação de Claisen-Schmidt consiste em uma variação da condensação aldol, ocorrendo entre uma cetona e um aldeído, sem hidrogênio- α , permitindo a desidratação do produto de aldol (β -hidroxicetona, como em **2-46**) formado; tendo-se a formação de uma chalcona quando os substratos são compostos aromáticos, como derivados de acetofenona **2-42** e de benzaldeído **2-41** (**Esquema 49**). A reação se inicia com a formação do íon enolato **2-44**, pela abstração do seu hidrogênio ácido α à carbonila, sendo a espécie responsável pelo ataque nucleofílico ao sítio eletrofílico do aldeído e formando o íon alcoóxido como intermediário **2-45**, que ao reconstituir sua neutralidade forma o produto de aldol **2-46**. O hidrogênio ácido α à carbonila do produto de aldol é abstraído, formando um novo enolato **2-48**, que, por equilíbrio em meio básico, elimina a hidroxila por eliminação do tipo E1cB, formando o sistema α,β -insaturado da chalcona.¹⁷⁰



Esquema 49. Condensação de Claisen-Schmidt e mecanismo.

O sistema α,β -insaturado das chalconas apresenta uma carbonila e um alceno conjugado, como dois sítios reativos, possibilitando diferentes reações e formação de produtos variados. Aliado à simplicidade reacional para sua obtenção, elevados rendimentos e amplo espectro de substituições, as chalconas se tornaram uma classe de compostos relevante para química medicinal. A partir da redução desse sistema α,β -insaturado, obtém-se um álcool saturado, alterando a reatividade e viabilizando novas classes de reações, como reações de substituição, desidratação, esterificação, entre outras, tornando-se um intermediário sintético versátil na síntese de compostos bioativos, como flavanas,¹⁷¹ derivados do imunossupressor FK506,^{129,172} entre outros (**Figura 77**), demonstrando sua relevância na química sintética e medicinal.^{173,174,175,176,177}

¹⁷¹ a) Reddy, A. G. K.; Krishna, J.; Satyanarayana, G. *ChemistrySelect* **2016**, 6, 1151. b) Yu, P.; Liu, Q.; Zuo, L.; Zhang, X.; Yin, C.; Zhou, H. *Green Chem.* **2024**, 26, 4074.

¹⁷² a) Steiner, J. P.; Snyder, S.; Burnett A. L. Method for treating nerve injury caused by surgery. *Guilford Pharm Inc.; University Johns Hopkins Med. World Intellectual Property Organization*, **2002**, WO02096420A2 b) Steiner, J. P.; Hamilton, G. S. N-oxide of heterocyclic ester, amide, thioester, or ketone hair growth compositions and uses. *Guilford Pharm Inc.; US Pat*, **2002**, US2002065297A1.

¹⁷³ Juli, C.; Sippel, M.; Jäger, J.; Thiele, A.; Weiwad, M.; Schweimer, K.; Rösch, P.; Steinert, M.; Sottriffer, C. A.; Holzgrabe, U. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 277.

¹⁷⁴ Ji, K.; Zhang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 647.

¹⁷⁵ Reddy, M. A.; Reddy, P. S.; Sreedhar, B. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1861.

¹⁷⁶ Ton, N. N. H.; Mai, B. K.; Fallon, T.; Nguyen, T. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, 64, e202502713.

¹⁷⁷ Wang, B.; Crawford, B.; Bhagwat, S.; Bai, X. Glycolate oxidase inhibitors for the treatment of disease. *Biomarin Pharm Inc. World Intellectual Property Organization*, **2020**, WO2020257487A1.

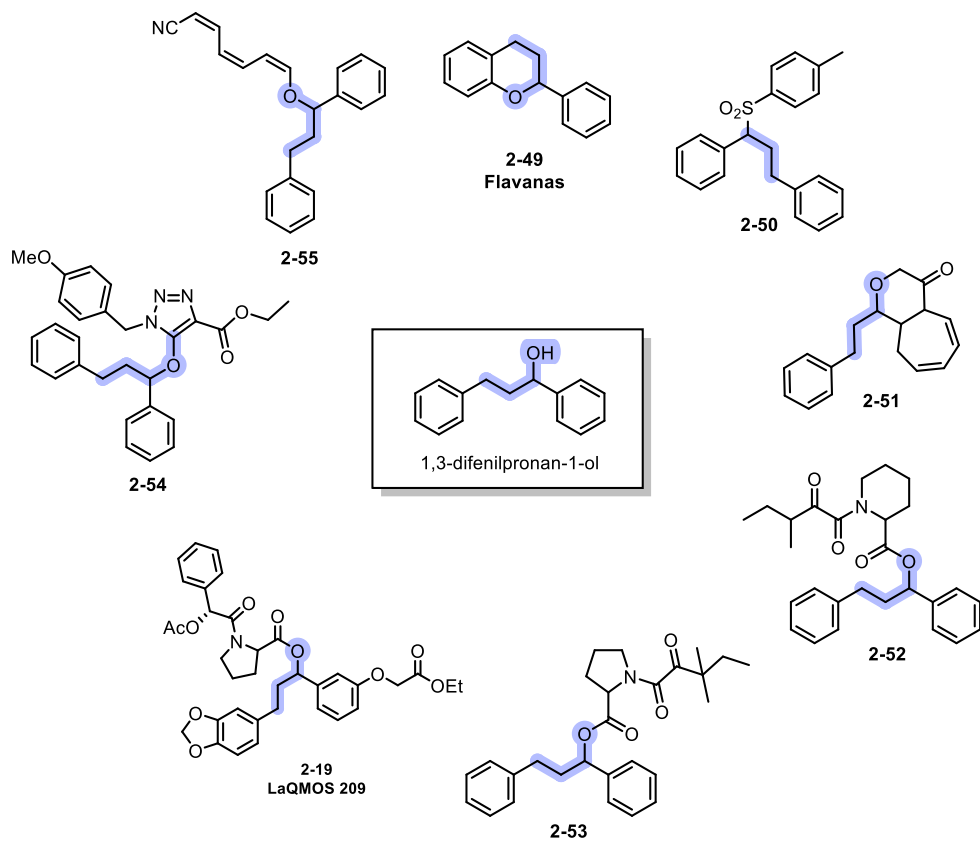


Figura 77. Sistemas moleculares contendo o núcleo de 1,3-difenilpropan-1-ol.

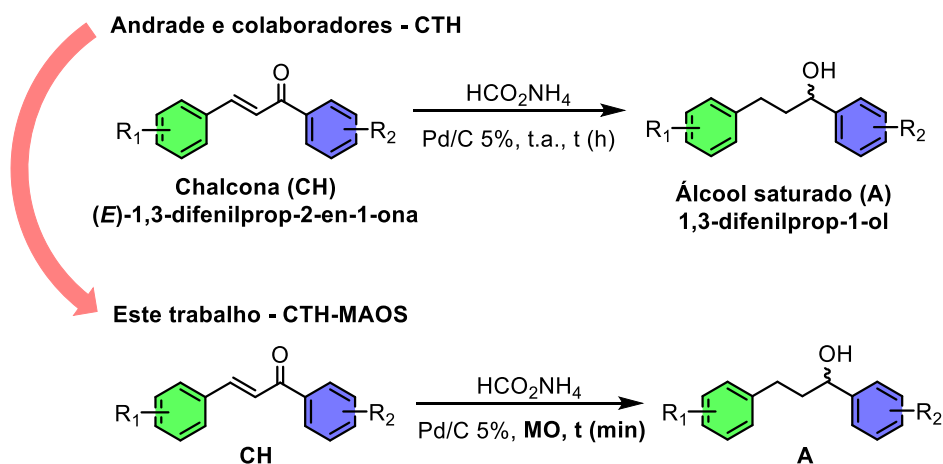
2. Objetivos

2.1. Objetivos gerais

Desenvolver uma metodologia de hidrogenação por transferência catalítica (CTH) combinada com aquecimento assistido por micro-ondas de chalconas (MAOS), utilizando como sistema catalítico o paládio suportado em carbono, como catalisador, e o formiato de amônio, como doador de hidrogênio.

2.2. Objetivos específicos

- ▶ Transpor a metodologia de CTH a temperatura ambiente, desenvolvida por Andrade e colaboradores,¹²⁶ com redução completa de chalconas, para uma metodologia assistida por micro-ondas (**Esquema 50**);
- ▶ Comparar a metodologia otimizada de CTH-MAOS com protocolo de aquecimento convencional, a partir do rendimento do produto e do cálculo de consumo de energia.

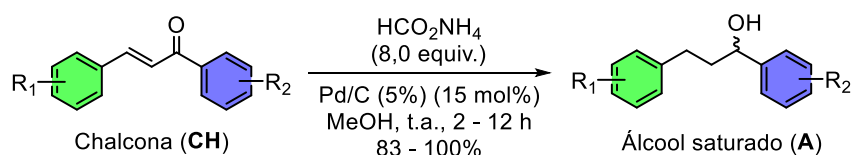


Esquema 50. Metodologia tradicional de CTH com chalconas e a proposta de transposição para CTH-MAOS.

3. Resultados e Discussão

3.1. Transposição de metodologia a temperatura ambiente para assistida por micro-ondas

Andrade e colaboradores reportaram uma metodologia de redução completa de chalconas a partir de hidrogenação catalisada por paládio suportado em carbono, com formiato de amônio (HCO_2NH_4) como fonte de hidrogênio, a temperatura ambiente (**Esquema 51**).¹²⁶ Por essa metodologia, os respectivos álcoois saturados foram obtidos com rendimentos elevados (83 – 100%), com tempos reacionais variando de 2 a 12 horas. A combinação dessa metodologia de CTH com assistência de micro-ondas, representa um potencial sintético considerando a redução de tempo reacional, aumento de eficiência e economia energética que MAOS apresenta. Em conjunto com a economia energética, a troca do solvente para etanol, um derivado de biomassa e considerado um solvente mais verde, representa um outro fator de responsabilidade ambiental para a nova metodologia desenvolvida.



Esquema 51. Metodologia de hidrogenação catalisada com paládio desenvolvida por Andrade e colaboradores, com formiato de amônio como doador de hidrogênio.

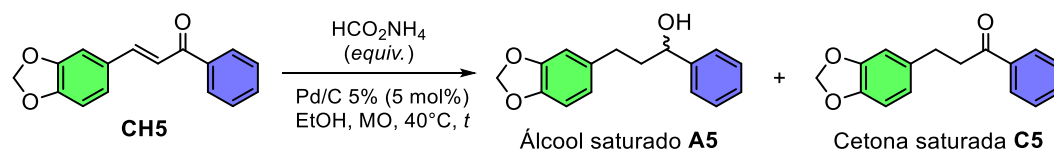
A utilização do formiato de amônio se mostrou uma opção segura como fonte de hidrogênio, evitando a utilização do gás H_2 , o qual se decompõe em condições termicamente brandas. Além disso, trata-se de um composto atóxico, barato, sólido, não volátil garantindo um armazenamento conveniente e um manuseio seguro, tornando-o adequado tanto para pesquisa acadêmica quanto para aplicações industriais.¹⁷⁸ Comparado a outras fontes de hidrogênio, o formiato de amônio oferece excelente solubilidade em solventes polares, ampla compatibilidade com diversos grupos funcionais e baixo impacto ambiental. Ademais, seus subprodutos de decomposição (dióxido de carbono e amônia) são voláteis e facilmente removidos, simplificando o processamento pós-reação e aumentando a sustentabilidade geral do processo.

Para a transposição e otimização da reação de CTH-MAOS, tomou-se a chalcona **CH5** como substrato representativo, estipulando-se uma diminuição da carga catalítica de paládio para 5 mol%, em relação aos 15 mol% utilizado na metodologia original de Andrade e colaboradores.¹²⁶ Além disso, inicialmente, o excesso de HCO_2NH_4 também foi diminuído para verificar se a reação assistida por micro-ondas ocorreria com apenas 2,0 equivalentes, e assim,

¹⁷⁸ Dong, Z.; Mukhtar, A.; Ludwig, T.; Akhade, S.A.; Kang, S.; Wood, B.; Grubel, K.; Engelhard, M.; Autrey, T.; Lin, H. *Appl. Catal. B Environ.* **2023**, *321*, 122015.

a suspensão reacional foi então mantida sob agitação por 1 hora a uma temperatura moderada de 40 °C (Entrada 1, **Tabela 17**).¹⁷⁹

Tabela 17. Otimização do tempo e quantidade de formiato de amônio.



Entrada	HCO ₂ NH ₄ (equiv.)	Tempo (min)	Produto maj.	Rendimento (%)
1	2	60	C5	58
2	4	60	A5	62
3	2	30	C5	40
4	4	30	A5	53

Ao final do tempo reacional, a mistura foi filtrada sobre Celite® para remover os resíduos sólidos e o filtrado foi concentrado a vácuo. Por análise de CCD do resíduo bruto, foi possível observar a formação de dois novos compostos, além do substrato que não foi consumido completamente. O resíduo bruto foi submetido a purificação por coluna cromatográfica em sílica gel, com eluição isocrática de 10% de acetato de etila em hexano. Os compostos isolados foram analisados por RMN de ¹H, identificando-se a formação do álcool saturado **A5** e da cetona saturada **C5**, produto de redução seletiva da ligação π_{C=C} conjugada, sendo esse o produto majoritário nessa condição experimental, obtido com 58% de rendimento.

Pelo espectro de RMN de ¹H, foi identificado o álcool saturado **A5** pelo simpleto largo em 2,22 ppm, atribuído ao hidrogênio de hidroxila, assim como o duplo duplete em 4,70 ppm, correspondente a 1H, atribuído ao hidrogênio do carbono assimétrico C-1. Além disso, observou-se os sinais referentes aos grupos metilenos, os multipletos em 2,72–2,60 e 2,14–1,99 ppm, correspondentes a 2H cada, indicando a redução do alceno (**Figura 78**). A cetona saturada **C5** foi identificada pela ausência dos sinais característicos de álcool saturado, mas presença dos multipletos dos metilenos em 3,26–3,23 e 3,03–2,94 ppm. Os espectros de RMN de ¹³C corroboraram com as atribuições desses produtos, destacando-se o sinal característico de carbono de álcool em 73,7 ppm na amostra de **A5**, e o sinal característico de carbonila em 199,2 ppm na amostra de **C5** (**Figura 79**).

¹⁷⁹ Silva, W. A.; Takada, S. C. S.; Nogueira, F. M.; Almeida, L. A. R. *Organics* **2025**, *6*, 40.

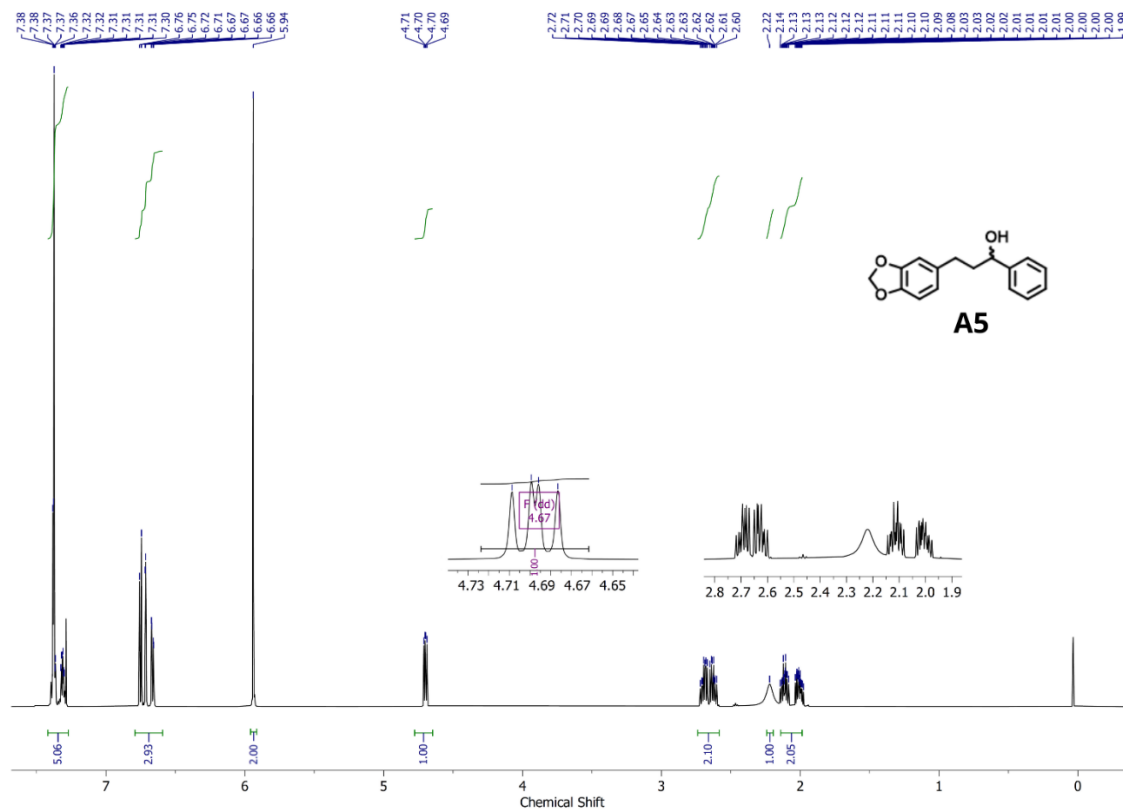


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do álcool saturado **A5**, em CDCl_3 .

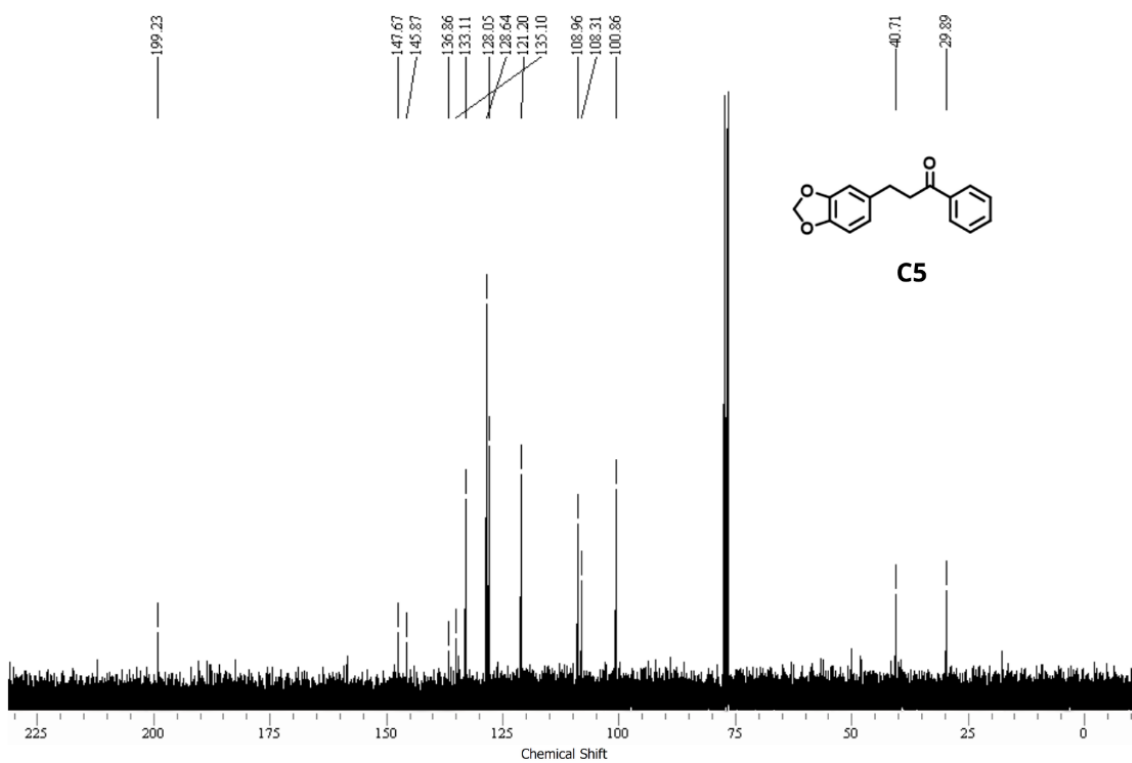


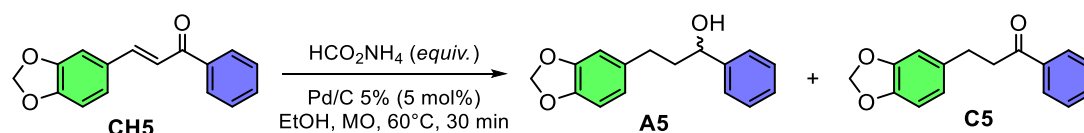
Figura 79. Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz) da cetona saturada **C5**, em CDCl_3 .

Para promover a formação do álcool **A5**, foi utilizado maior excesso de HCO_2NH_4 (4,0 equivalentes), sendo observada uma inversão na proporção dos produtos formados, com o álcool saturado **A5** sendo formado de forma majoritária, obtido com 62% de rendimento (Entrada 2).

Ao diminuir o tempo reacional para 30 min, observou-se que com 4,0 equivalentes (Entrada 4), o álcool **A5** foi obtido com menor eficiência do que com o tempo reacional de 1 hora, sendo obtido com 53%. Em teste com 2,0 equivalentes de HCO_2NH_4 (Entrada 3), também se observou diminuição da eficiência na formação da cetona **C5** obtida com 40% de rendimento.

Considerando a eficiência moderada com 30 min de reação, decidiu-se alterar a temperatura reacional, aumentando-a para 60 °C (Entrada 1, **Tabela 18**). Com 4,0 equivalentes de HCO_2NH_4 , a formação do álcool **A5** não foi significativamente maior, mas constatou-se o consumo completo do material de partida, com formação discreta da cetona **C5**.

Tabela 18. Otimização da quantidade de HCO_2NH_4 , com reação a 60 °C.



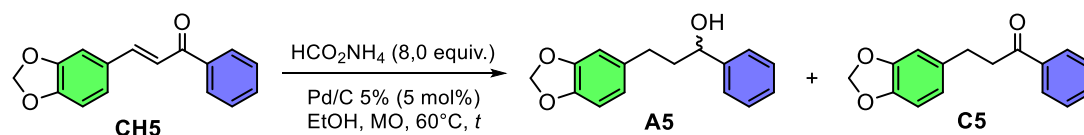
Entrada	HCO_2NH_4 (equiv.)	Produto majoritário	Rendimento (%)
1	4	A5	59
2	6	A5	80
3	8	A5	100

* HCO_2NH_4 (4,0 equiv.), Pd/C (5%) (5 mol%), EtOH, MO, 40°C, 30 min – **A5** (53%)

Considerando o consumo completo da **CH5** e a boa conversão para **A5**, manteve-se os parâmetros temperatura (60°C) e tempo reacional (30 min), otimizando a quantidade de HCO_2NH_4 , observando uma melhora de eficiência com 6,0 equivalentes ao obter o álcool **A5** com 80% de rendimento (Entrada 2), enquanto que com 8,0 equivalentes, a formação de **A5** foi quantitativa (Entrada 3), indicando a quantidade ótima do doador de hidrogênio. Dessa forma, entendeu-se que mesmo sob irradiação de micro-ondas, em comparação com a metodologia a temperatura ambiente, a diminuição da quantidade de HCO_2NH_4 impacta diretamente o processo de hidrogenação.

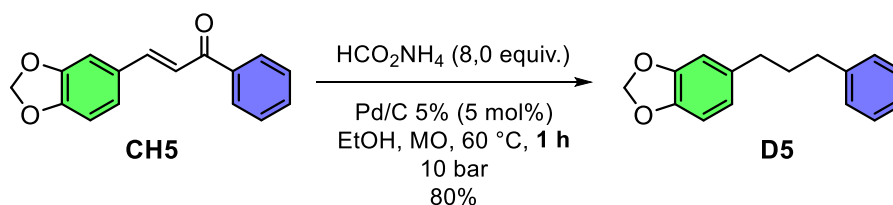
Com a quantidade de HCO_2NH_4 otimizada em 8,0 equivalentes, o tempo reacional foi o parâmetro investigado subsequentemente. Ao manter a reação sob agitação e irradiação de micro-ondas por 20 min, a formação quantitativa de **A5** foi mantida (Entrada 1, **Tabela 19**). Com tempos reacionais menores (15 e 10 minutos; Entradas 2 e 3), a taxa de conversão foi consideravelmente diminuída, com rendimentos de 72 e 45%, respectivamente. Em contraponto, a cetona **C5** foi obtida como produto majoritário quando o tempo reacional foi de 5 min (Entrada 4). Vale mencionar que em nenhuma das condições testadas foi constatado qualquer aumento de pressão dentro do recipiente de reação selado durante a irradiação por micro-ondas.

Tabela 19. Otimização do tempo reacional.



Entrada	Tempo (min)	Produto majoritário	Rendimento (%)
1	20	A5	100
2	15	A5	72
3	10	A5	45
4	5	C5	38

Avaliando o limite temporal da reação sob a condição otimizada, com 8,0 equivalentes de HCO_2NH_4 , a reação foi mantida sob agitação por 60 min a 60 °C, sendo constatada a formação majoritária de um composto diferente dos mencionados anteriormente, sendo isolado por coluna cromatográfica (10% de acetato de etila em hexano) (**Esquema 52**). Pelo espectro de RMN de ^1H foi possível observar a presença de dois grupos de sinais (excluindo o simpleto do metileno do grupo piperonil): os hidrogênios aromáticos, multipletos em 7,27–7,21 e 6,75–6,74 ppm, correspondentes aos 8H dos grupos fenilas, e os hidrogênios alifáticos, com um multiplete em 2,63–2,61 ppm, correspondente a 4H, e outro multiplete em 2,04–2,01 ppm, correspondente a 2H. A partir dos dados espectroscópicos foi possível sugerir a formação de um alcano com cadeia de 3 carbonos entre os grupos aromáticos, formado a partir da redução adicional da hidroxila, formando o composto **D5**, produto lateral relatado na redução descrita por Shang e colaboradores.¹⁵² Essa sugestão foi corroborada com o espectro de RMN de ^{13}C , que exibiu três sinais característicos de alcanos em 38,7, 38,5 e 31,7 ppm, e com o ESI-MS que continha o pico correspondente ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ de 214,1150 m/z, referente ao composto **D5**.

**Esquema 52.** Condição de redução completa do sistema carbonílico α,β -insaturado a alcano.

Este resultado foi atribuído ao excesso de HCO_2NH_4 por tempo prolongado, em um recipiente de reação selado, o que pode facilitar etapas adicionais de hidrogenação. Vale ressaltar que nessas condições foi registrado uma pressão de 10 bar, indicando que o intermediário álcool saturado permanece suscetível à redução, podendo resultar na formação do alcano correspondente **D5**.

Com a condição de CTH-MAOS otimizada com 8,0 equivalentes de HCO_2NH_4 , sob irradiação de micro-ondas a 60 °C, mantida sob agitação por 20 min, o escopo de substrato foi

expandido, aplicando-a em uma série de chalconas estruturalmente diversas (**Tabela 20**), anteriormente obtidas em pesquisas realizadas no laboratório, com substituintes de diferentes perfis eletrônicos e em diferentes posições nos anéis aromáticos, possibilitando verificar a influência eletrônica e efeitos de posição dos substituintes da metodologia de redução proposta.

Tabela 20. Escopo da reação de CTH-MAOS com seus respectivos produtos majoritários.

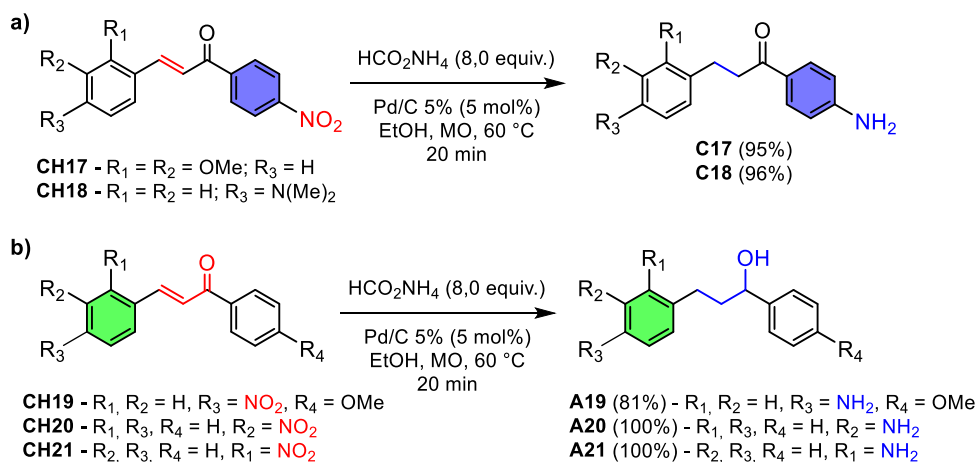
Método A: MO
Método B: refluxo

Chalcona	Produto maj. (Rendimento)	Chalcona	Produto maj. (rendimento)
	 A1 (100%)		 A9 (100%)
	 A2 (100%)		 A10 (97%)
	 A3 (100%)		 A11 (100%)
	 A4 (80%)		 A12 (98%)
	 A5 (100%)		 C13 (100%)
	 A6 (95%)		 A14 (100%)
	 A7 (100%)		 A15 (100%)
	 A8 (100%)		 A16 (100%)

A metodologia se mostrou eficiente, apresentando uma alta reatividade independentemente da natureza eletrônica dos substituintes, sendo eles doadores ou retiradores de elétrons. Os respectivos álcoois saturados foram obtidos com excelentes rendimentos, acima de 80%, com exceção da chalcona **CH13**, proveniente da *p*-nitroacetofenona e do piperonal, na qual a hidrogenação do sistema α,β -insaturado ocorreu de forma parcial na ligação $\pi_{C=C}$, formando a cetona **C13** de forma quantitativa, além de exibir uma redução adicional do grupo nitro. O outro nitrocomposto **CH4**, também apresentou redução adicional do grupo nitro, além de ter uma considerável redução parcial do alceno, em relação aos demais substratos, formando a respectiva cetona saturada com 20% de rendimento.

Observa-se que nos nitrocompostos, **CH4** e **CH13**, o grupo nitro foi reduzido ao grupo amino, indicando a capacidade de redução em múltiplos sítios em uma etapa. Em contraste, na presença de grupos volumosos ou sensíveis à redução, como o éster em **CH6** e ácido carboxílico em **CH15**, a quimiosseletividade permaneceu no sistema carbonílico α,β -insaturado, indicando a tolerabilidade a diferentes grupos funcionais (assim como amino, éter, hidroxila e haleto) dessa condição de CTH-MAOS.

Diante do comportamento das chalconas **CH4** e **CH13**, avaliou-se a generalidade da redução dos grupos nitro e alceno com novos nitrocompostos. Em uma primeira série de compostos (**CH17** e **CH18**), o grupo nitro foi mantido na fenila proveniente da acetofenona, assim como na chalcona **CH13**, observando-se o mesmo comportamento, com redução do grupo nitro e do alceno, formando as cetonas saturadas **C17** e **C18** com 95 e 96% de rendimentos (**Esquema 53a**). Em uma segunda série, o grupo nitro constava na fenila proveniente do benzaldeído (**CH19**, **CH20** e **CH21**), assim como chalcona **CH4**, apresentando o mesmo comportamento de redução do sistema α,β -insaturado e do grupo nitro, formando os álcoois saturados **A19-21** com rendimentos de 81 a 100% (**Esquema 53b**).



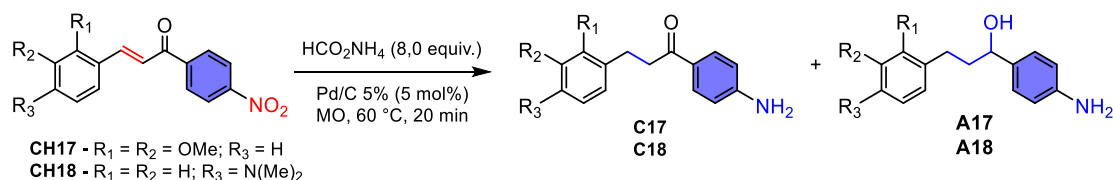
Esquema 53. Avaliação da generalidade da redução de nitro chalconas.

A redução do alceno e do grupo nitro, observada no primeiro grupo, indica maior reatividade nesses sítios do que na carbonila, um resultado que pode ser justificado pela baixa oxofilicidade do paládio. Esse comportamento também pode justificar a formação majoritária da

cetona saturada na otimização da metodologia de CTH-MAOS, quando se utilizou quantidades menores do doador de hidrogênio,¹⁸⁰ ou mesmo quando o tempo reacional foi reduzido a 5 min (**Tabela 17**, página 199).¹⁸¹

Com a primeira série de nitro chalconas, **CH17** e **CH18**, testou-se prolongar o tempo reacional e foi possível notar a redução adicional da carbonila após 40 e 60 min, obtendo-se o álcool saturado em proporções quase equivalentes com a cetona (**Tabela 21**, Entradas 2-3 e 6-7). Esse comportamento sugere que tempos prolongados podem garantir a redução da carbonila em substratos que apresentem baixa reatividade na condição geral, mesmo que o rendimento seja significativamente menor em relação às demais chalconas. Ao aumentar a temperatura para 80 °C, verificou-se que os resultados anteriores se mantinham constantes, obtendo-se os álcoois **A17** e **A18** com 51 e 52% de rendimento (Entradas 4 e 8, respectivamente).

Tabela 21. Efeitos do tempo e temperatura na redução das nitro chalconas **CH17** e **CH18**.

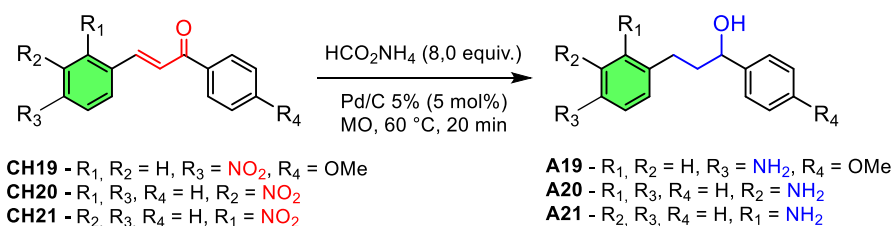


Entrada	Substrato	Temp. (°C)	Tempo (min)	Produto majoritário	Rendimento (%)
1	CH17	60	20	C17	95
2	CH17	60	40	C17	55
3	CH17	60	60	C17	52
4	CH17	80	60	C17	52
5	CH18	60	20	C18	96
6	CH18	60	40	C18	54
7	CH18	60	60	C18	53
8	CH18	80	60	C18	51

Com o segundo grupo de nitro chalconas, **CH19–21**, tanto o prolongamento do tempo de reação quanto o aumento da temperatura não resultaram em alterações significativas no rendimento do álcool saturado (**Tabela 22**).

¹⁸⁰ Com 2,0 equivalentes de HCO_2NH_4 por 30 ou 60 min: Entradas 1 e 3 da **Tabela 17**, página 17

¹⁸¹ Com 4,0 equivalentes de HCO_2NH_4 por 5 min: Entrada 4 da **Tabela 19**, página 20

Tabela 22. Efeitos do tempo e temperatura na redução das nitro chalconas **CH19**, **CH20** e **CH21**.


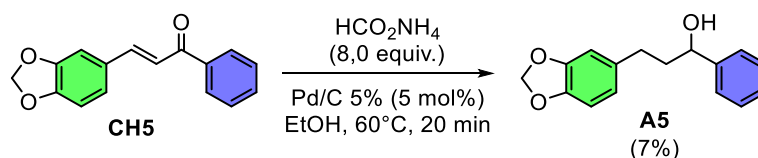
Entrada	Substrato	Temp. (°C)	Tempo (min)	Produto majoritário	Rendimento (%)
1	CH19	60	20	A19	81
2	CH19	60	40	A19	80
3	CH19	60	60	A19	83
4	CH19	80	60	A19	85
5	CH20	60	20	A20	100
6	CH20	60	40	A20	100
7	CH20	60	60	A20	100
8	CH20	80	60	A20	98
9	CH21	60	20	A21	100
10	CH21	60	40	A21	100
11	CH21	60	60	A21	100
12	CH21	80	60	A21	97

Em conjunto com os resultados obtidos com as chalconas **CH4** e **CH13**, esses resultados sugerem que os efeitos eletrônicos associados ao grupo nitro podem desempenhar um papel significativo na modulação da seletividade da redução, assim como da eficiência do processo.

A seletividade de hidrogenação apresentada nesses sistemas se torna relevante, sinteticamente, por realizar a redução do grupo nitro e do sistema carbonílico α,β -insaturado em uma única etapa, diminuindo etapas reacionais para redução de cada porção, simplificando o acesso a intermediários multifuncionais. Destaca-se os rendimentos comparáveis independentemente da posição do grupo nitro no anel aromático (orto, meta ou para), sugerindo que o padrão de substituição, em um determinado grupo fenila, não impacta a eficiência da reação por essa condição.

3.2. Comparação entre MAOS e aquecimento convencional

Para compreender a eficiência de MAOS na reação de CTH, com efeito comparativo, realizou-se a reação de CTH com a chalcona **CH5** com aquecimento convencional, utilizando banho de óleo e sistema de refluxo, mantendo os parâmetros otimizados anteriormente (**Esquema 54**). Após a finalização da reação, constatou-se o baixo consumo do material de partida, obtendo-se o álcool **A5** com 7% de rendimento.

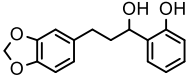
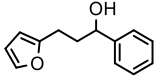


Esquema 54. Reação de CTH por aquecimento convencional com a chalcona **CH5**.

Expandindo o escopo da metodologia de aquecimento convencional (Método B), para verificar possível influência eletrônica dos substratos, tomou-se os exemplares de **CH1–16**, comparando os resultados com os obtidos anteriormente com a condição de CTH-MAOS (Método A) (**Tabela 23**).

Tabela 23. Comparação dos métodos de CTH por irradiação de micro-ondas e por aquecimento convencional.

Produto majoritário	Rendimentos	Produto majoritário	Rendimentos
 A1	Método A: 100% Método B: 5%	 A9	Método A: 100% Método B: 6%
 A2	Método A: 100% Método B: 3%	 A10	Método A: 97% Método B: 3%
 A3	Método A: 100% Método B: 6%	 A11	Método A: 100% Método B: 7%
 A4	Método A: 80% Método B: 3%	 A12	Método A: 98% Método B: 3%
 A5	Método A: 100% Método B: 7%	 C13	Método A: 100% Método B: 4%
 A6	Método A: 95% Método B: 5%	 A14	Método A: 100% Método B: 5%
 A7	Método A: 100% Método B: 6%	 A15	Método A: 100% Método B: 4%

 A8	Método A: 100% Método B: 4%	 A16	Método A: 100% Método B: 5%
---	--------------------------------	---	--------------------------------

Ao comparar os resultados obtidos pelos Métodos A e B, observou-se o baixo desempenho do Método B na redução das chalconas, contudo a formação do álcool saturado foi mantida, sendo obtidos com rendimentos baixos entre 3 e 7%. A formação majoritária da chalcona **CH13** se manteve, sendo obtida com 4% de rendimento. De forma geral, aproximadamente 90% do material de partida foi recuperado nas reações, atribuindo-se o baixo desempenho da metodologia à conversão mínima.

Considerando que os mesmos substratos apresentaram ótimas conversões na metodologia de CTH-MAOS, a discrepância entre que o método de aquecimento convencional apresentou pode ser atribuída a diversos fatores, como: transferência de calor menos eficiente em sistemas heterogêneos, curto período de tempo para promover a decomposição efetiva do HCO_2NH_4 e formação de H_2 , além da incapacidade de superar as barreiras cinéticas sob condições isotérmicas caracterizadas por gradientes térmicos limitados. Em contraste a esses fatores, a irradiação de micro-ondas promove um aquecimento homogêneo de todo o meio reacional, o que colabora com o aumento de colisões moleculares efetivas em um sistema catalítico heterogêneo.

Um aspecto particularmente notável da metodologia CTH-MAOS é sua eficiência energética superior ao aquecimento convencional. Uma forma de calcular a energia consumida durante o processo se baseia na potência do equipamento, dada em watts (W) e o tempo do processo, em horas, de acordo com a equação (1). Considerando que o reator de micro-ondas opera a 14 W e que a duração otimizada da reação é de 20 min (0,333 horas), a energia consumida foi estimada em 0,005 kWh. Em contraste, a placa de aquecimento e agitação magnética opera a 600 W, e considerando 20 min de reação, obter-se-ia um consumo de aprox. 0,20 kWh, um valor 40 vezes maior que o consumo por MAOS, destacando-se que 20 min foram insuficientes para a reação ocorrer, logo, tempos reacionais maiores, e consequentemente maior energia consumida, seriam necessários para se obter um resultado satisfatório.

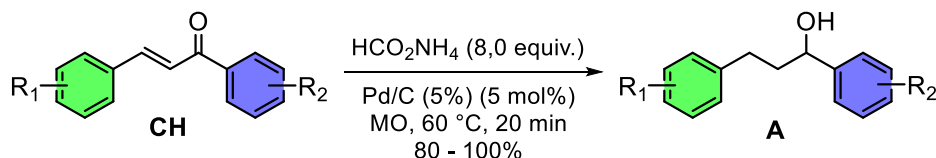
$$E \text{ (kWh)} = \frac{(P \text{ (W)} \times t \text{ (h)})}{1000} \quad (1)$$

Em conclusão, foi possível transpor a metodologia de CTH catalisada por paládio de Andrade e colaboradores para síntese orgânica assistida por micro-ondas (MAOS), agregando suas vantagens temporais e de economia de energia na hidrogenação de chalconas para formação seus respectivos álcoois saturados, consistindo-se em uma metodologia prática, rápida e segura.

4. Conclusões

A transposição da metodologia de hidrogenação (CTH) de chalconas, catalisada por paládio em carbono, desenvolvida por Andrade e colaboradores, para um protocolo de síntese assistida por micro-ondas (MAOS), empregando formiato de amônio como fonte de hidrogênio, foi bem sucedida.

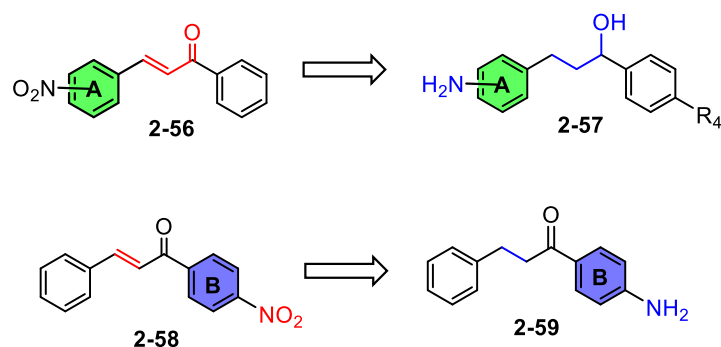
Com a otimização do excesso de HCO_2NH_4 , foi determinado que mesmo sob irradiação de micro-ondas a quantidade ótima é de 8,0 equivalentes (**Esquema 55**). Além disso, outros parâmetros foram otimizados, como a temperatura em 60 °C e o tempo reacional em 20 min, uma redução temporal considerável em comparação às horas necessárias quando realizada a temperatura ambiente. Além disso, a metodologia foi desenvolvida com redução da carga de catalisador, utilizando-se 5 mol% de Pd/C (5% wt), e com um solvente proveniente de biomassa, considerado mais verde, o etanol.



Esquema 55. Condição otimizada de CTH-MAOS para redução de chalcona a álcool saturado.

Por esse novo protocolo de CTH-MAOS, a redução do sistema carbonílico α,β -insaturado de chalconas foi eficaz, obtendo-se álcoois saturados com rendimentos acima de 80%, constando-se várias conversões quantitativas. A eficiência da metodologia diante de uma diversidade estrutural de chalconas, permite inferir a tolerabilidade a diferentes grupos funcionais.

Na presença do grupo nitro, a quimiosseletividade da reação exibiu comportamento diferente, observando-se a redução do grupo nitro a grupo amino, independentemente da sua posição nos grupos fenilas, proporcionando acesso rápido a estruturas multifuncionais em uma etapa (**Esquema 56**). O grupo nitro no anel **A**, substituição proveniente do benzaldeído, em chalconas **2-56**, apresenta redução tanto do sistema carbonílico α,β -insaturado quanto do grupo nitro. Quando o grupo nitro se encontrava no anel **B**, proveniente da acetofenona, em chalconas **2-58**, a redução foi seletiva aos grupos nitro e alceno, formando cetonas saturadas **2-59**. Em casos representativos **2-58**, à medida que o tempo reacional ou temperatura foram aumentados, foi possível observar a formação de álcoois saturados, com eficiência moderada, obtendo-os de forma quase equivalente ao produto majoritário, a cetona saturada.



Esquema 56. Diferença de reatividade de nitrochalconas de acordo com o padrão de substituição.

Ao extrapolar o tempo reacional otimizado de 20 min para 1 h, foi formado um produto de hidrogenação adicional ao álcool saturado, o alcão **D5** com 80% de rendimento, atribuído à suscetibilidade de hidrogenação do álcool em tempos prolongados, gerando pressão de 10 bar no frasco reacional.

Ao comparar a metodologia de CTH-MAOS com a hidrogenação de chalconas sob aquecimento convencional, foi possível observar a eficiência da primeira, que apresentou rendimentos excelentes (80 – 100%), enquanto que sob aquecimento convencional o material de partida apresentou baixo consumo, sendo obtido o álcool saturado em rendimentos baixos (3 – 7%). Além da maior eficiência de CTH-MAOS e redução do tempo reacional, o consumo de energia também foi minimizado, sendo estipulado em 0,005 kWh por MAOS, enquanto que por aquecimento convencional o consumo é no mínimo 40 vezes maior.

Em suma, a metodologia aqui apresentada estabelece uma reação de CTH assistida por micro-ondas como um protocolo robusto, versátil, rápido e sustentável para a obtenção de um intermediário sintético de relevância em química medicinal, o álcool saturado. Esses resultados fundamentaram a consolidação do estudo em forma de artigo científico, no qual a metodologia é descrita de maneira sistemática e comparativa, evidenciando sua aplicabilidade sintética e contribuição para o desenvolvimento de estratégias mais sustentáveis em transformação de sistemas α,β -insaturados:

Silva, W. A.; Takada, S. C. S.; Nogueira, F. M.; Almeida, L. A. R. Microwave-Assisted Catalytic Transfer Hydrogenation of Chalcones: A Green, Fast, and Efficient One-Step Reduction Using Ammonium Formate and Pd/C. *Organics* **2025**, *6*, 40.

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e métodos

Reagentes e solventes: as chalconas foram previamente sintetizadas pelo grupo de pesquisa. Todos reagentes e solventes, adquiridos da Sigma-Aldrich-Merck (St. Louis, MO, EUA), foram utilizados sem tratamento prévio. Hexano e acetato de etila foram destilados previamente ao uso.

Reações em micro-ondas: as reações assistidas por micro-ondas foram realizadas em um reator Biotage Initiator+ (Uppsala, Suécia), com programa dinâmico, detecção de temperatura por sonda de fibra óptica interna e resfriamento simultâneo. Compressor SCHULZ CSA 6,5 Silent (isento de óleo).

Métodos cromatográficos: as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), em folhas de alumínio revestidas com sílica gel 60 F₂₅₄ Merck, com métodos de visualização por luz UV (254 nm) ou por pulverização de solução ácido fosfomolibdico 10% em etanol, seguida de aquecimento por tempo suficiente até se observar manchas azuis. Quando necessário, a purificação dos compostos por cromatografia de adsorção em coluna foi feita com fase estacionária de sílica gel 60 e fase móvel com acetato de etila em hexano.

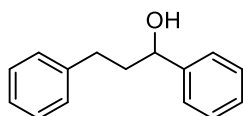
RMN de ¹H e de ¹³C: os espectros de ressonância magnética nuclear foram registrados a 25 °C em espectrômetro *Bruker Ascend Avance III HD* 600 MHz, com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno para clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN de ¹H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios). As abreviações das multiplicidades dos sinais nos espectros de RMN de ¹H foram utilizadas segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (tripleto), q (quadruplete), dd (duplo duplete) e m (multiplete).

EMAR: os espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram obtidos em cromatógrafo líquido de ultra-alto desempenho acoplado a espectrômetro de massas do tipo Q-TOF (UHPLC-MS/MS), por injeção em fluxo utilizando cromatógrafo líquido Eksigent Ekspert 100-XL, ajustado para uma vazão de 0,3 mL/min, e detector AB Sciex TripleTOF 5600+.

5.2. Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos

Procedimento geral de hidrogenação catalítica por transferência de hidrogênio assistida por micro-ondas: uma chalcona **CH** (0,1 mmol; 1,0 equiv.), o formiato de amônio (0,8 mmol, 8,0 equiv.) e Pd/C a 5% (0,005 mmol, 5 mol%) foram combinados, em etanol (5,0 mL; 0,02 M), em tubo de micro-ondas (10 mL) selado. A suspensão reacional foi submetida a irradiação de micro-ondas por 20 min a 60 °C, sob agitação magnética. O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada fina (CCD). Após o resfriamento à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada sobre Celite® para remover resíduos insolúveis e o filtrado foi concentrado a vácuo. Quando necessário, o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando uma mistura 10% de acetato de etila em hexano como eluente.

1,3-difenilpropan-1-ol (A1)



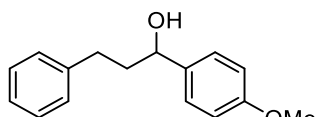
Rendimento 100%.

(E2.1.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,01–2,24 (2H; m); 2,73–2,84 (2H; m); 4,71–4,73 (1H; dd; $J = 7,9$ Hz; 5,3 Hz); 7,22–7,31 (3H; m); 7,32–7,38 (4H; m); 7,42–7,45 (3H, m).

(E2.1.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 32,1; 40,5; 73,9; 125,9; 127,7; 128,3; 128,4; 128,5; 141,8; 144,6.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}]^+$: 213,1201; encontrado 213,1200.

1-(4-metoxifenil)-3-fenilpropan-1-ol (A2)



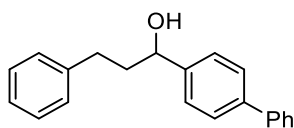
Rendimento 100%.

(E2.2.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,02–2,20 (2H; m); 2,65–2,78 (2H; m); 3,84 (3H; s); 4,66–4,68 (1H; dd; $J = 7,5$ Hz; 5,8 Hz); 6,91–6,93 (2H; m); 7,21–7,32 (7H; m).

(E2.2.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 32,1; 40,4; 55,3; 73,5; 114,0; 125,9; 127,3; 128,4; 128,8; 140,6; 140,8; 141,8; 143,6.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2]^+$: 243,1307; encontrado 243,1306.

1-((1,1'-bifenil)-4-il)-3-fenilpropan-1-ol (A3)



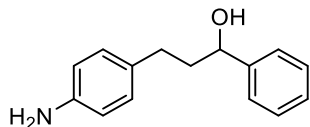
Rendimento 100%.

(E2.3.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,11–2,22 (2H; m); 2,74–2,82 (2H; m); 4,76–4,79 (1H; dd; $J = 7,9$ Hz; 5,3 Hz); 7,22–7,24 (3H; m); 7,25–7,29 (2H; m); 7,31–7,33 (1H; m); 7,36–7,48 (4H; m); 7,61–7,63 (4H; m).

(E2.3.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 32,1; 40,5; 73,7; 125,9; 126,4; 127,1; 127,3; 128,4; 128,8; 140,6; 140,8; 141,8; 143,6.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}]^+$: 289,1514; encontrado 289,1515.

3-(4-aminofenil)-1-fenilpropan-1-ol (A4)



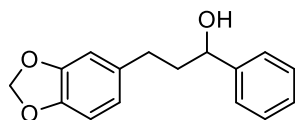
Rendimento 80%.

(E2.4.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 1,94–2,09 (2H; m); 2,54–2,63 (2H; m); 3,05 (1H; sl); 4,64–4,68 (1H; dd; $J = 7,8$ Hz; 5,4 Hz).

(E2.4.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 31,1; 40,7; 73,7; 100,7; 108,1; 108,9; 121,1; 125,9; 127,6; 128,5; 135,6; 144,5; 145,6; 147,6.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}]^+$: 228,1310; encontrado 228,1312.

3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-fenilpropan-1-ol (A5)



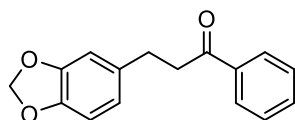
Rendimento 100%.

(E2.5.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 1,99–2,14 (2H; m); 2,22 (1H; sl); 2,60–2,72 (2H; m); 4,69–4,71 (1H; dd; $J = 7,9$ Hz; 5,3 Hz); 5,94 (2H; s); 6,66–6,76 (3H; m); 7,30–7,38 (5H; m).

(E2.5.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 31,8; 40,7; 73,7; 100,7; 108,1; 108,9; 121,1; 125,9; 127,6; 128,5; 135,6; 144,5; 145,6; 147,6.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3]^+$: 257,1099; encontrado 257,1097.

3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-fenilpropan-1-ona (C5)



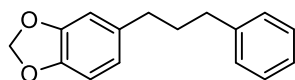
Reação realizada com 2,0 equivalentes de HCO_2NH_4 e mantida sob agitação por 60 min a 40 °C. Rendimento 58%.

(E2.6.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,94–3,03 (2H; m); 3,23–3,26 (2H; m); 5,95 (2H; s); 6,65–6,74 (3H; m); 7,47–7,62 (3H; m); 7,93–7,99 (2H; m).

(E2.6.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 29,9; 40,7; 100,9; 108,3; 108,9; 121,2; 128,6; 128,1; 133,1; 135,1; 136,9; 145,9; 199,2.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_3]^+$: 255,0943; encontrado 255,0942.

5-(3-fenilpropil)benzo[d][1,3]dioxol (D5)



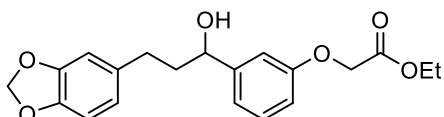
Reação realizada com 8,0 equivalentes de HCO_2NH_4 e mantida sob agitação por 60 min a 60 °C. Rendimento 80%.

(E2.7.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,01–2,04 (2H; m); 2,61–2,63 (4H; m); 5,95 (2H; s); 6,74–6,75 (3H; m); 7,21–7,27 (5H; m).

(E2.7.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 31,7; 38,5; 38,7; 100,9; 108,3; 108,9; 117,4; 119,9; 121,2; 127,3; 129,1; 135,0; 145,9; 147,9; 155,7.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2]^+$: 241,1150; encontrado 241,1150.

2-(3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-hidroxi)propil)fenoxi)acetato de etila (A6)



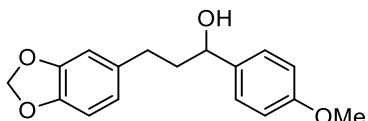
Rendimiento 95%.

(E2.8.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 1,22–1,27 (3H; t; 7,2Hz); 1,96–2,08 (2H; m); 2,57–2,68 (2H; m); 3,69–3,76 (2H; q; $J = 14,3\text{Hz}; 7,0\text{Hz}$); 4,64–4,65 (1H; dd; $J = 7,8\text{ Hz}; 5,6\text{ Hz}$); 5,95 (2H; s); 6,65–6,77 (4H; m); 6,90–6,92 (2H; m); 7,28–7,30 (2H; m).

(E2.8.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 14,3; 31,9; 40,6; 61,6; 65,3; 73,3; 100,8; 108,1; 108,9; 113,8; 121,2; 127,2; 130,4; 135,7; 136,7; 145,6; 147,6; 159,1.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_6]^+$: 359,1416; encontrado 359,1416.

3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-metoxifenil)propan-1-ol (A7)



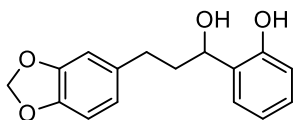
Rendimiento 100%.

(E2.9.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 1,94–2,14 (2H; m); 2,57–2,68 (2H; m); 3,83 (3H; s); 4,63–4,65 (1H; dd; $J = 7,8\text{ Hz}; 5,6\text{ Hz}$); 5,95 (2H; s); 6,65–6,77 (3H; m); 6,90–6,92 (2H; m); 7,28–7,30 (2H; m).

(E2.9.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 31,9; 40,6; 55,3; 73,6; 100,8; 108,2; 108,9; 113,9; 121,2; 127,2; 130,4; 135,7; 136,7; 145,6; 147,6; 159,1.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4]^+$: 287,1205; encontrado 287,1203.

2-(3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-hidroxi)propil)fenol (A8)



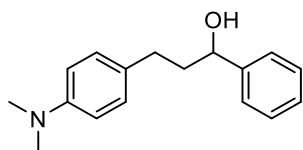
Rendimiento 100%.

(E2.10.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,07–2,27 (2H; m); 2,64–2,76 (2H; m); 4,85–4,87 (1H; dd; $J = 8,4\text{Hz}; 5,3\text{ Hz}$); 5,95 (2H; s); 6,67–6,69 (3H; m); 6,72–6,96 (3H; m); 7,19–7,21 (1H; m); 12,31 (1H; s).

(E2.10.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 31,7; 38,6; 75,3; 100,8; 108,9; 117,3; 119,8; 121,2; 127,1; 129,1; 135,0; 145,8; 147,7; 155,6.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4]^+$: 273,1049; encontrado 273,1046.

3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenilpropan-1-ol (A9)



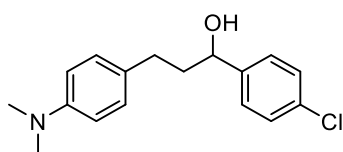
Rendimento 100%.

(E2.11.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,01–2,16 (2H; m); 2,62–2,69 (2H; m); 2,94 (6H; s); 4,70–4,73 (1H; dd; $J = 7,9$ Hz; 5,3 Hz); 6,73–6,76 (2H; m); 7,10–7,12 (2H; m); 7,29–7,38 (5H; m).

(E2.11.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 31,0; 40,7; 41,0; 74,0; 113,3; 126,0; 127,6; 128,5; 129,1; 130,1; 144,7; 149,0.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}]^+$: 256,1623; encontrado 256,1620.

1-(4-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)propan-1-ol (A10)



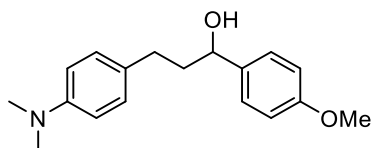
Rendimento 97%.

(E2.12.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,13–2,17 (2H; m); 2,25 (1H; s); 2,60–2,71 (2H; m); 2,95 (6H; s); 4,70–4,73 (1H; dd; $J = 7,9$ Hz; 5,3 Hz); 6,74–6,75 (2H; m); 7,31–7,39 (5H; m).

(E2.12.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 31,0; 40,8; 10,9; 73,9; 113,2; 126,0; 127,5; 128,5; 129,0; 130,0; 144,8; 149,1.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClNO}]^+$: 290,1233; encontrado 290,1231.

3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-metoxifenil)propan-1-ol (A11)



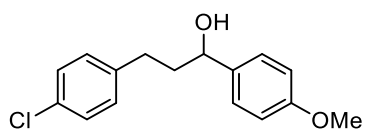
Rendimento 100%.

(E2.13.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,01–2,20 (2H; m); 2,65–2,76 (2H; m); 2,94 (6H; s); 3,84 (3H; s); 4,66–4,68 (1H; dd; $J = 7,8$ Hz; 5,6 Hz); 6,91–6,92 (2H; m); 7,21–7,22 (2H; m); 7,29–7,32 (4H; m).

(E2.13.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 31,1; 40,3; 41,0; 55,3; 73,5; 113,7; 125,8; 127,2; 128,4; 136,7; 141,8; 159,1.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2]^+$: 286,1729; encontrado 286,1727.

3-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)propan-1-ol (A12)



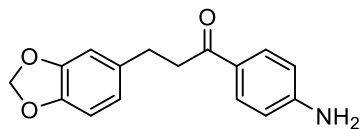
Rendimento 98%.

(E2.14.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,01–2,19 (2H; m); 2,65–2,77 (2H; m); 3,83 (3H; s); 4,66–4,68 (1H; dd; $J = 7,7$ Hz; 5,6 Hz); 6,91–6,92 (2H; m); 7,21–7,29 (2H; m); 7,30–7,35 (4H; m).

(E2.14.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 32,1; 40,3; 55,3; 73,5; 113,7; 113,9; 125,8; 127,2; 128,3; 136,7; 141,8; 159,1.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClO}_2]^+$: 277,0917; encontrado 277,0915.

1-(4-aminofenil)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)propan-1-ona (C13)



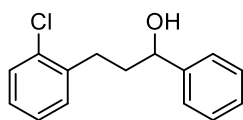
Rendimiento 100%.

(E2.15.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,97–3,00 (2H; m); 3,17– 3,19 (2H; m); 5,94 (2H; s); 6,65–6,677 (3H; m); 7,15–7,17 (2H; m); 7,82–7,85 (2H; m).

(E2.15.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 30,3; 40,0; 100,8; 108,9; 113,8; 115,1; 121,1; 127,2; 130,8; 135,5; 145,8; 147,6; 151,0; 197,5.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3]^+$: 270,1052; encontrado 270,1050.

3-(2-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ol (A14)



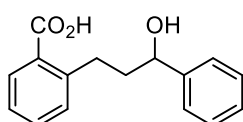
Rendimiento 100%.

(E2.16.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,00–2,20 (2H; m); 2,70–2,80 (2H; m); 4,71–4,73 (1H; dd; $J = 7,6$ Hz; 5,7 Hz); 7,31–7,41 (8H; m); 7,47–7,49 (1H; m).

(E2.16.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 32,1; 40,5; 73,9; 125,9; 127,6; 128,3; 128,4; 128,5; 130,4; 135,5; 144,6.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClO}]^+$: 247,0811; encontrado 247,0810.

Ácido 2-(3-hidroxi-3-fenilpropil)benzóico (A15)



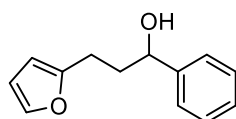
Rendimiento 100%.

(E2.17.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 1,99–2,22 (2H; m); 2,80–3,20 (2H; m); 3,21 (1H; sl); 4,68–4,72 (1H; dd; $J = 7,7$ Hz; 5,8 Hz); 6,89–7,11 (6H; m); 7,41–7,58 (2H; m); 7,62–7,77 (1H; m); 12,83 (1H; s).

(E2.17.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 29,6; 40,9; 73,9; 118,7; 124,2; 126,6; 128,9; 129,5; 136,2; 141,2; 144,8; 173,1.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3]^+$: 257,1099; encontrado 257,1100.

3-(furan-2-il)-1-fenilpropan-1-ol (A16)



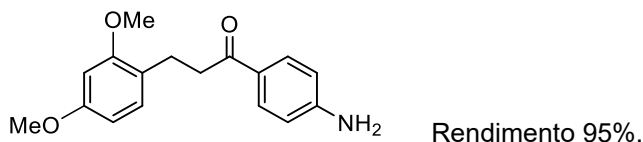
Rendimiento 100%.

(E2.18.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 1,61–1,88 (2H; m); 2,00 (1H; sl); 2,30–2,51 (2H; m); 4,66–4,68 (1H; dd; $J = 7,8$ Hz; 5,6 Hz); 6,50–6,53 (1H; m); 6,71–6,74 (1H; m); 7,28–7,71 (5H; m); 8,00–8,18 (1H; m).

(E2.18.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 32,7; 40,2; 73,9; 105,9; 112,31; 126,8; 128,4; 128,7; 141,5; 144,8; 155,6.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$: 203,0994; encontrado 203,0992.

1-(4-aminofenil)-3-(2,4-dimetoxifenil)propan-1-ona (C17)

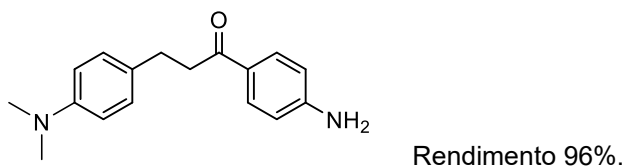


(E2.19.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,97–2,99 (2H; m); 3,00–3,19 (2H; m); 3,84 (3H; s); 6,43–6,46 (2H; m); 6,67–6,74 (3H; m); 7,15–7,17 (1H; m); 7,85–7,87 (2H; m).

(E2.19.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 26,5; 38,1; 55,7; 56,3; 101,0; 107,5; 114,8; 124,3; 126,7; 129,9; 152,6; 158,9; 199,6.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3]^+$: 286,1365; encontrado 286,1362.

1-(4-aminofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)propan-1-ona (C18)

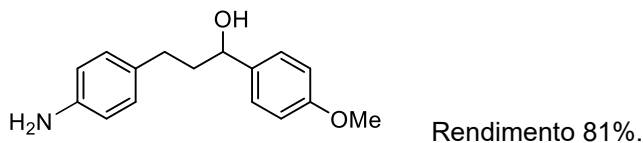


(E2.20.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,93–2,96(6H; s); 2,94–2,96 (2H; m); 3,14–3,16 (2H; m); 6,63–6,71 (4H; m); 7,12–7,14 (2H; m); 7,81–7,82 (2H; m).

(E2.20.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 29,6; 40,3; 40,9; 113,1; 113,8; 127,7; 128,9; 129,8; 130,5; 149,2; 150,9; 197,9.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}]^+$: 269,1576; encontrado 269,1574.

3-(4-aminofenil)-1-(4-metoxifenil)propan-1-ol (A19)

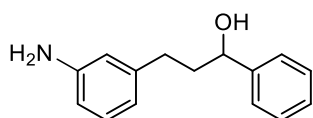


(E2.21.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 2,02–2,20 (2H; m); 2,65–2,78 (2H; m); 3,84 (3H; s); 4,66–4,68 (1H; dd; $J = 7,7$ Hz; 5,8 Hz); 6,60–6,63 (2H; m); 6,97–6,99 (2H; m); 7,28–7,35 (5H; m).

(E2.21.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 32,1; 40,3; 55,3; 73,5; 114,0; 125,8; 127,2; 128,4; 128,5; 132,6; 136,7; 145,9; 159,2.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$: 258,1416; encontrado 258,1414.

3-(3-aminofenil)-1-fenilpropan-1-ol (A20)



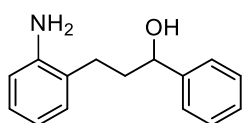
Rendimiento 100%.

(E2.22.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 1,94–2,09 (2H; m); 2,54–2,63 (2H; m); 3,05 (3H; sl); 4,64–4,68 (1H; dd; $J = 7,8$ Hz; 5,7 Hz); 6,43–6,46 (1H; m); 6,60–6,63 (1H; m); 6,96–6,99 (1H; m); 7,28 (1H; s); 7,29–7,35 (5H; m).

(E2.22.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 30,3; 40,1; 73,8; 108,3; 108,9; 115,1; 126,2; 127,4; 130,2; 135,8; 145,9; 147,8; 151,1.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}]^+$: 228,1310; encontrado 228,1310.

3-(2-aminofenil)-1-fenilpropan-1-ol (A21)



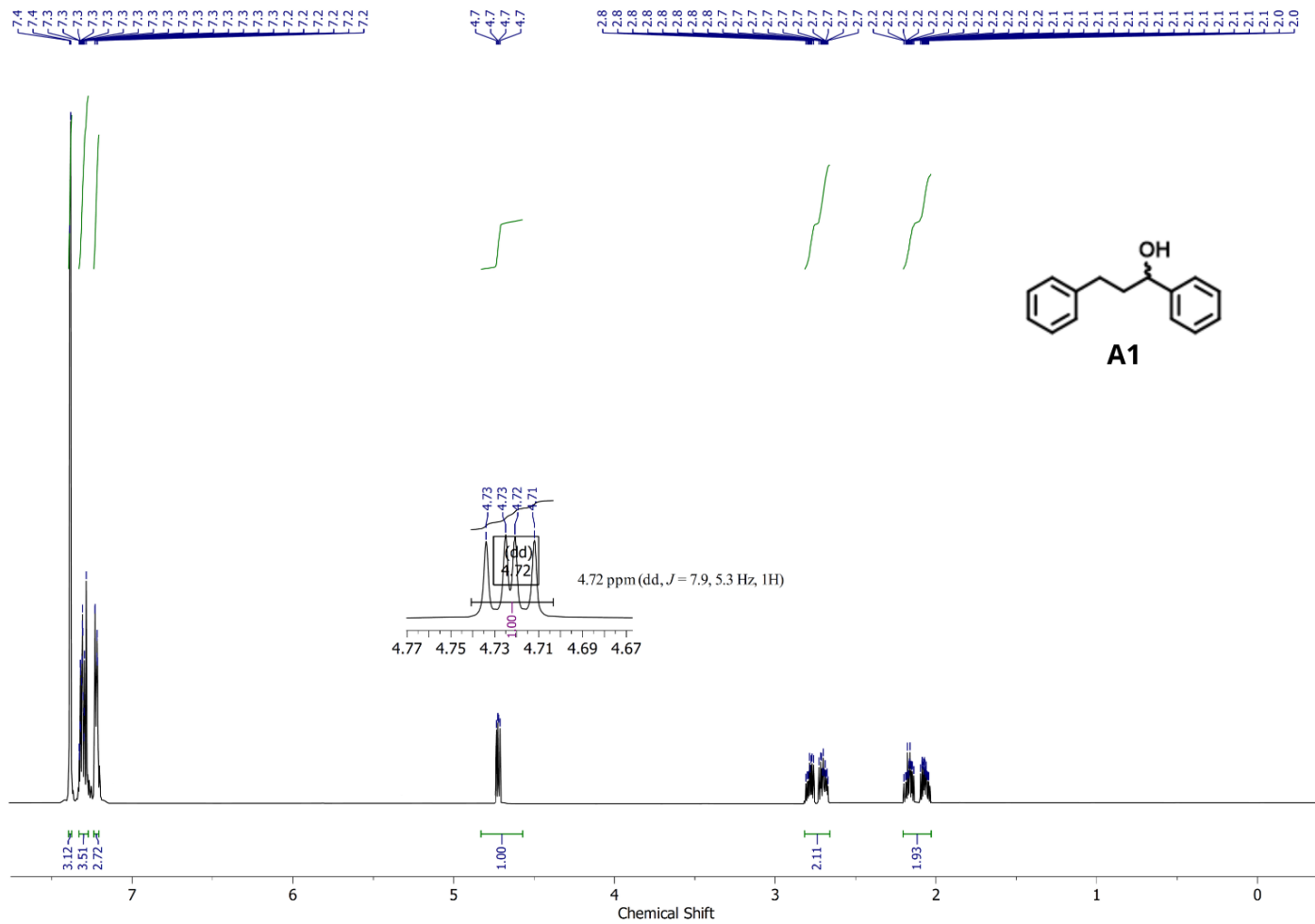
Rendimiento 100%.

(E2.23.1) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 1,92–2,21 (2H; m); 2,67–2,89 (2H; m); 4,62–4,66 (1H; dd; $J = 7,5$ Hz; 5,6 Hz); 6,56–6,59 (1H; m); 6,67–6,74 (1H; m); 6,86–6,92 (1H; m); 6,97–7,04 (1H; m); 7,18–7,35 (5H; m).

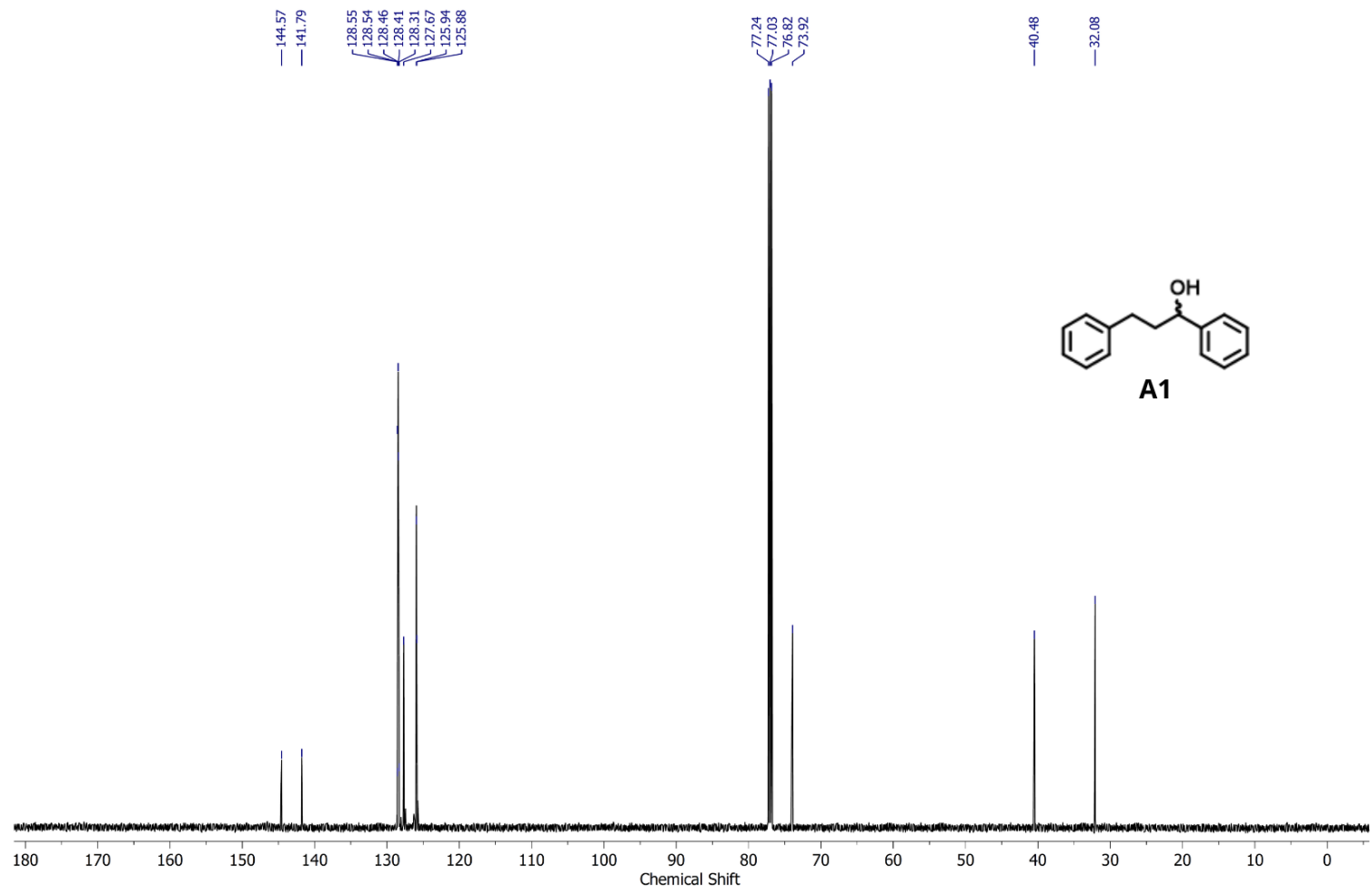
(E2.23.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 30,1; 40,4; 73,9; 123,1; 123,3; 127,7; 129,8; 130,9; 133,1; 134,5; 140,9; 143,1.

EMAR (ESI) m/z calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}]^+$: 228,1310; encontrado 228,1309.

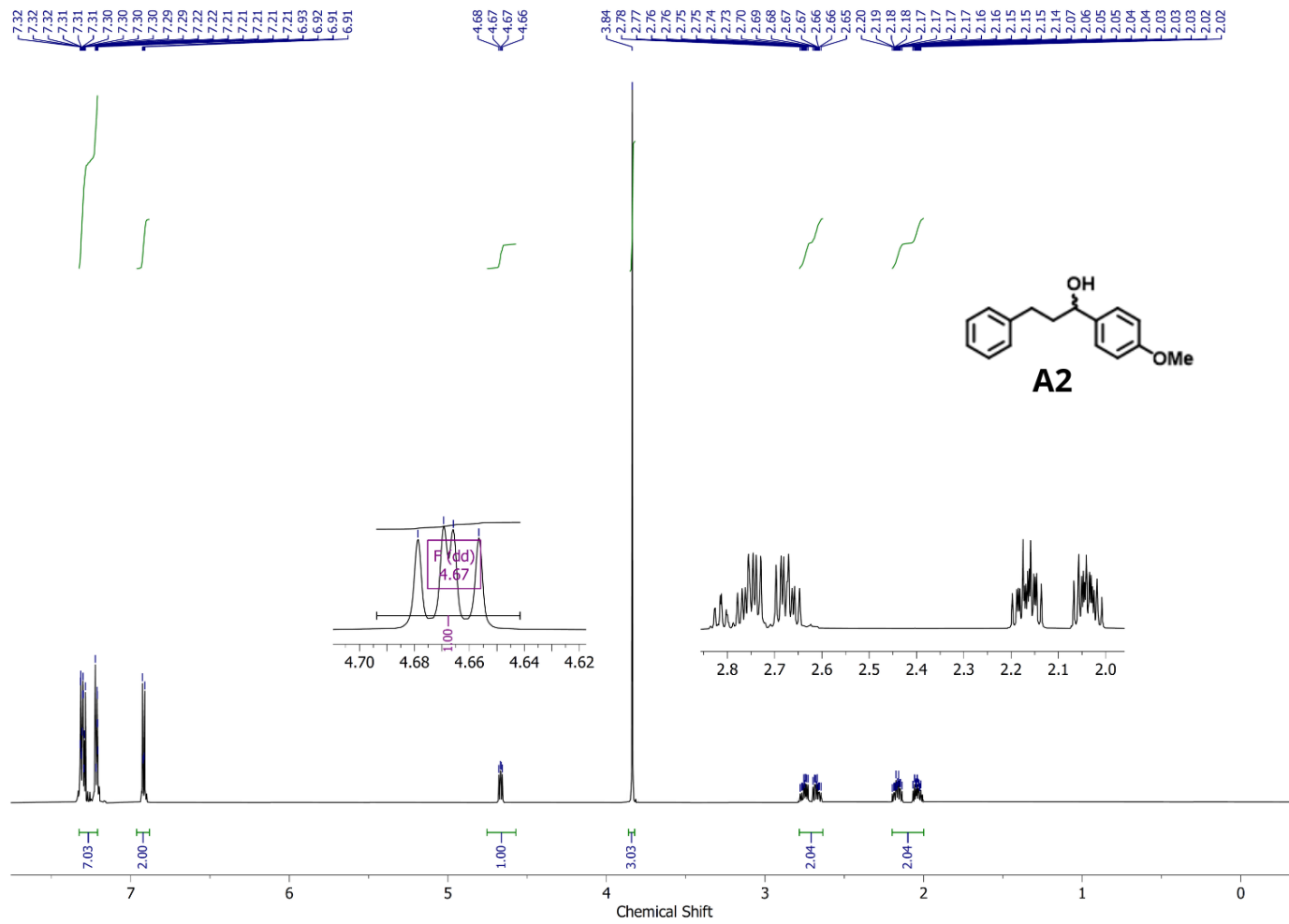
Anexos 2



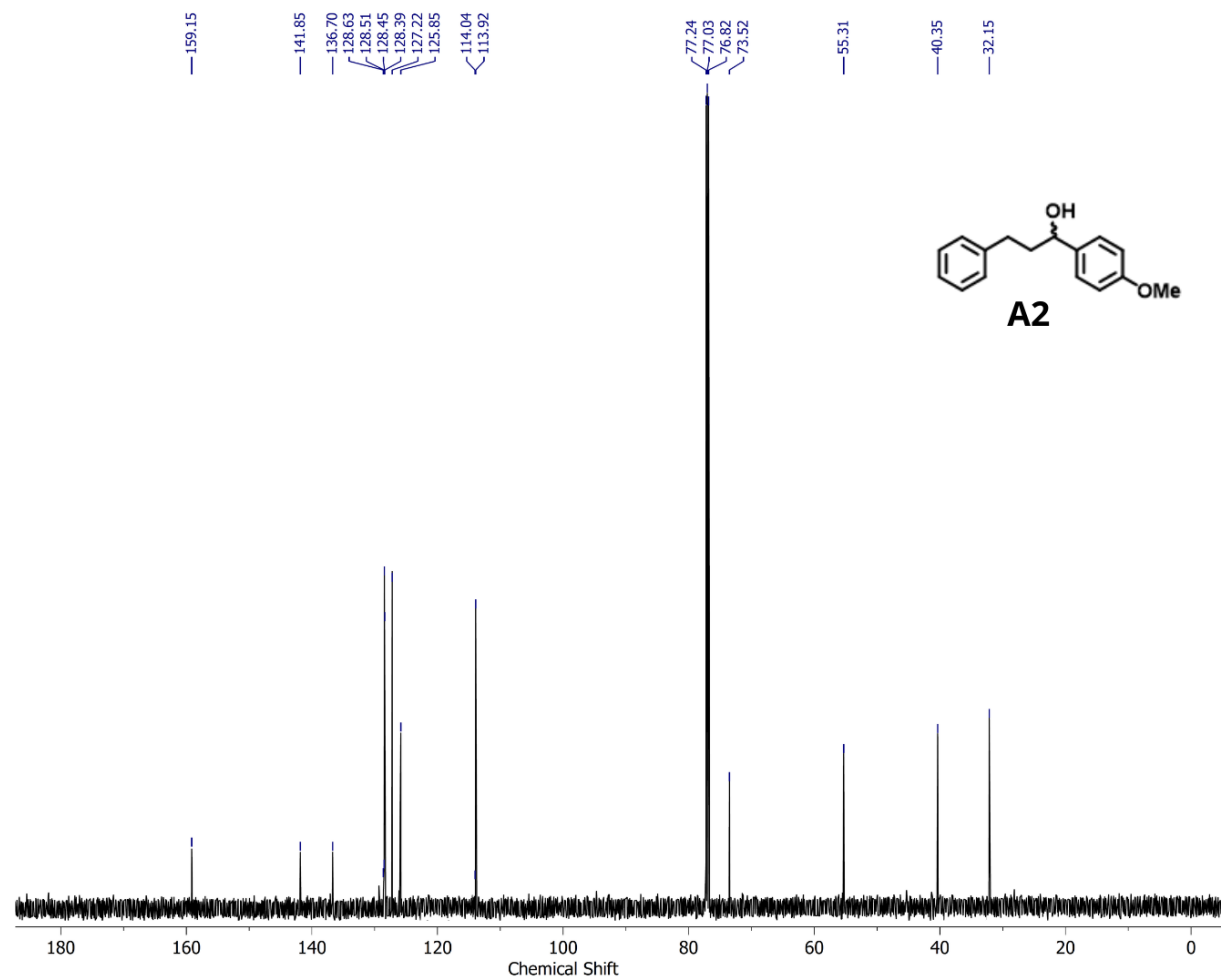
Espectro 2.1.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A1**.



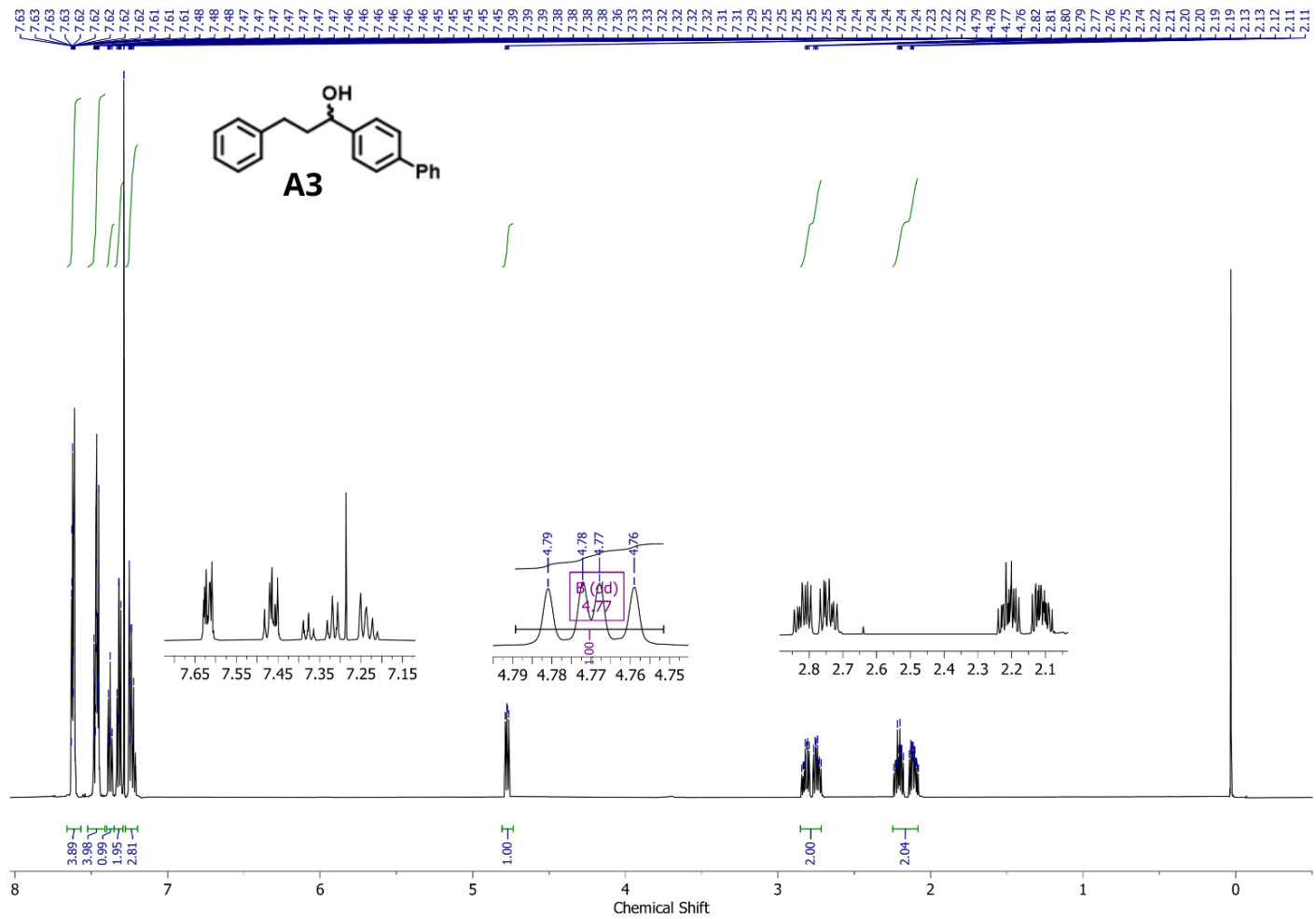
Espectro 2.1.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A1**.



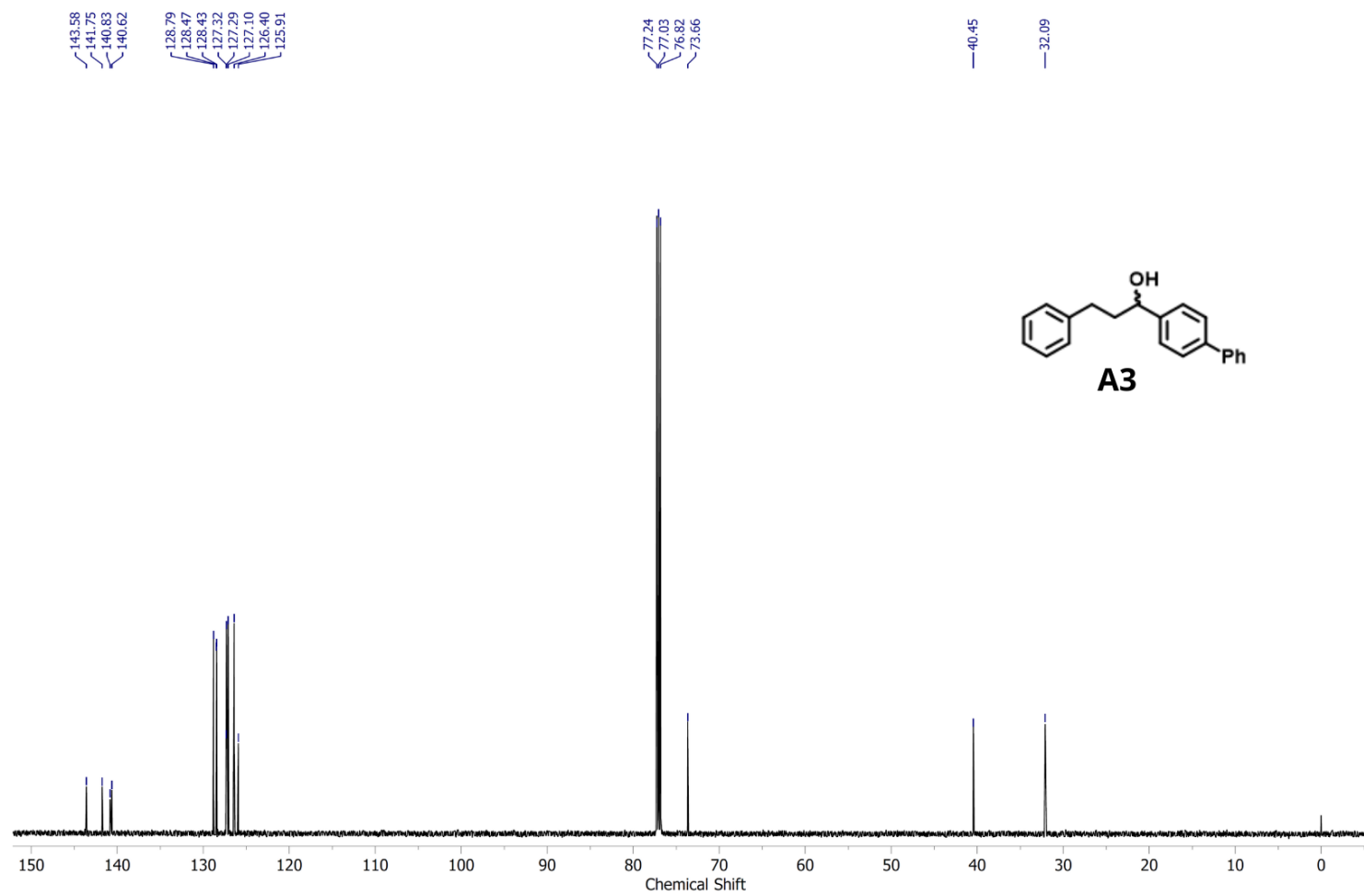
Espectro 2.2.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A2**.



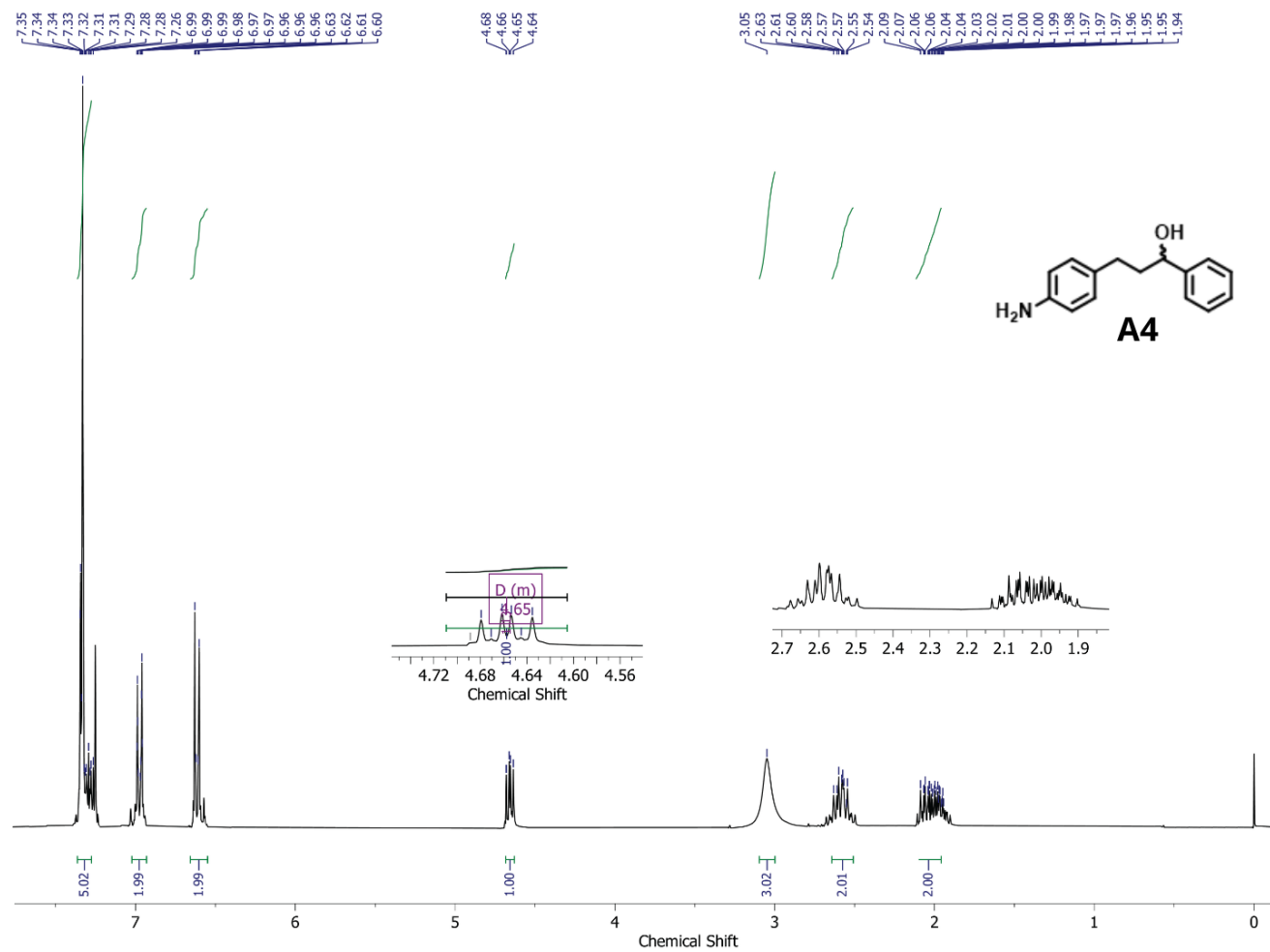
Espectro 2.2.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A2**.



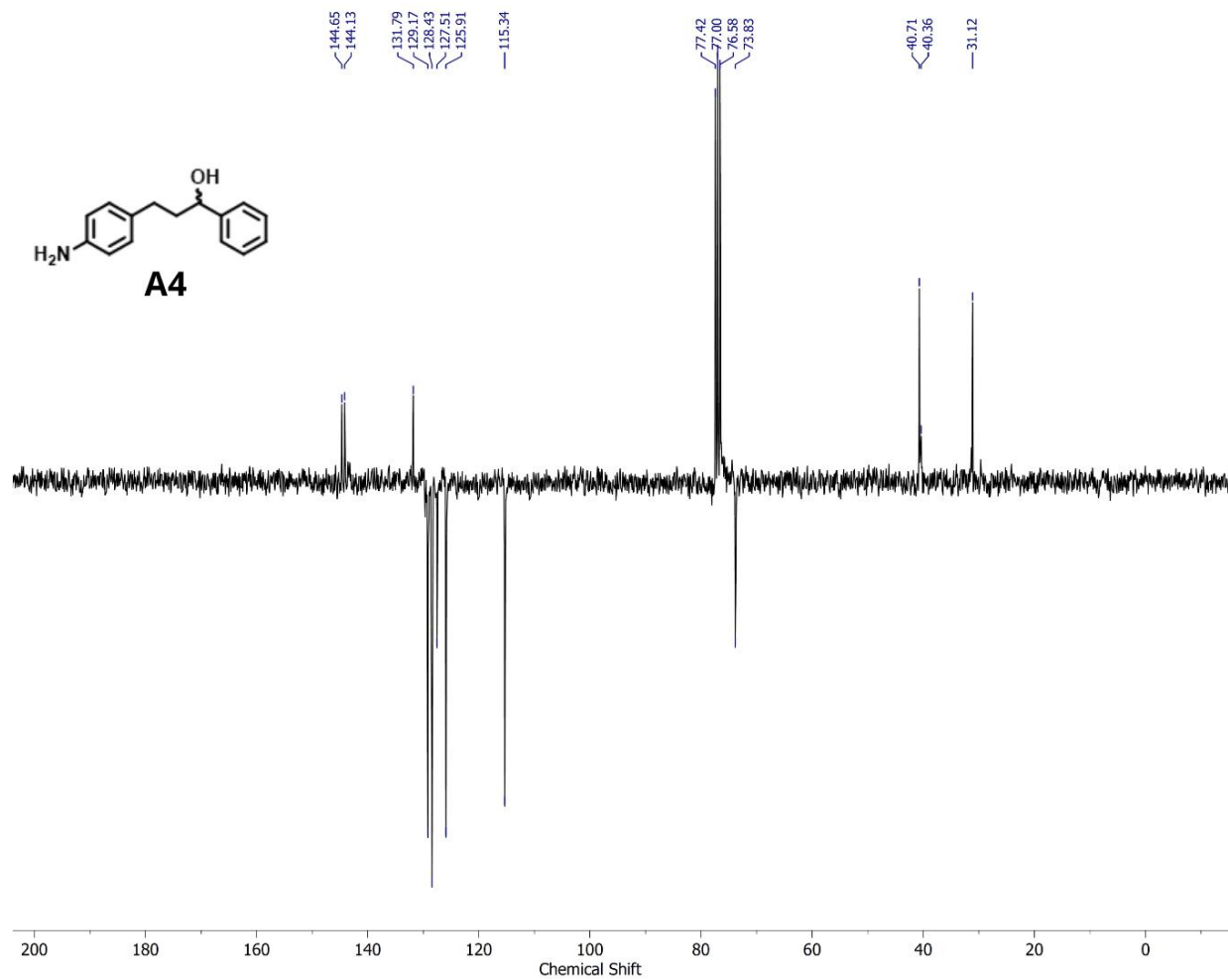
Espectro 2.3.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A3**.



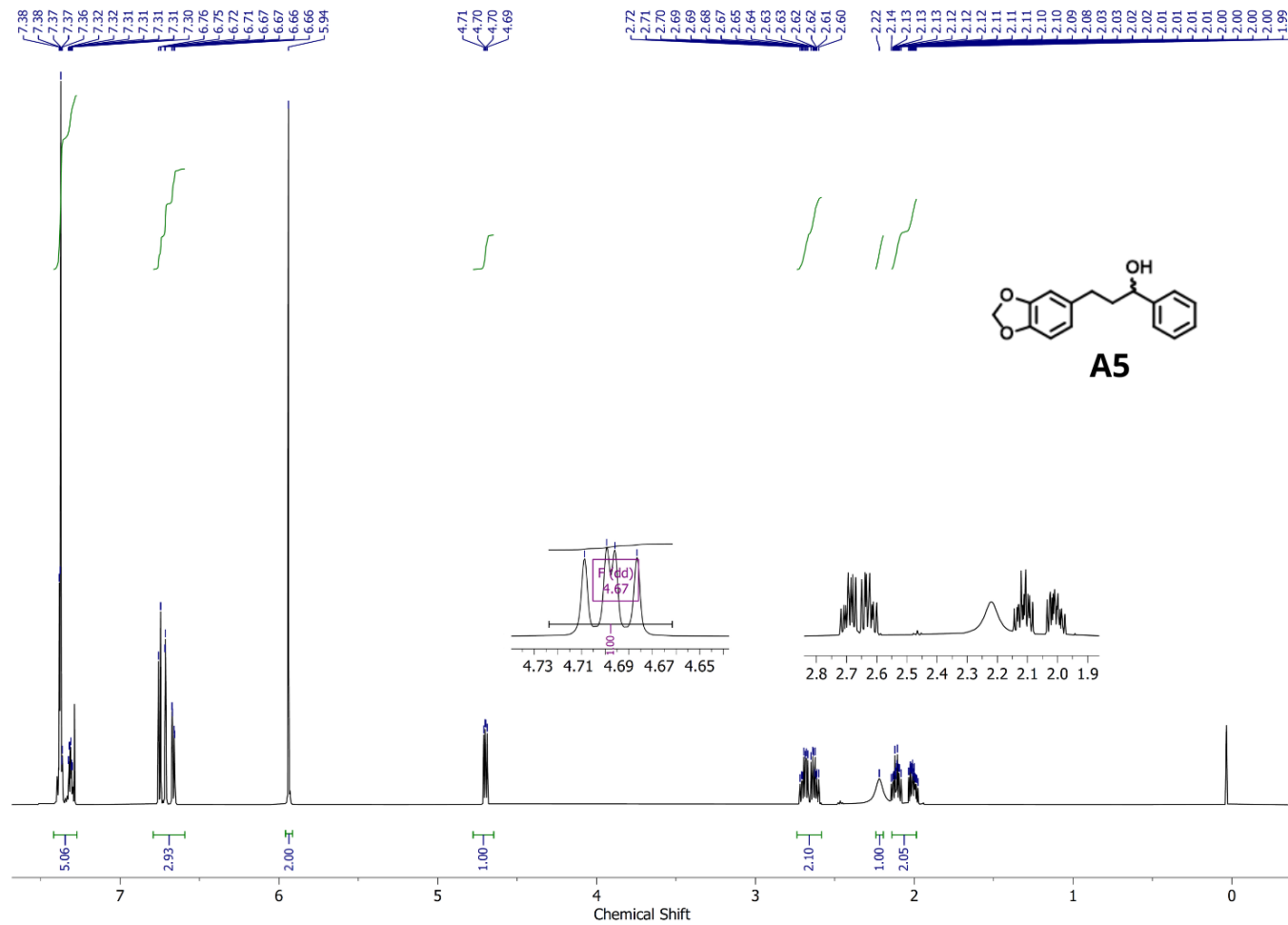
Espectro 2.3.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A3**.



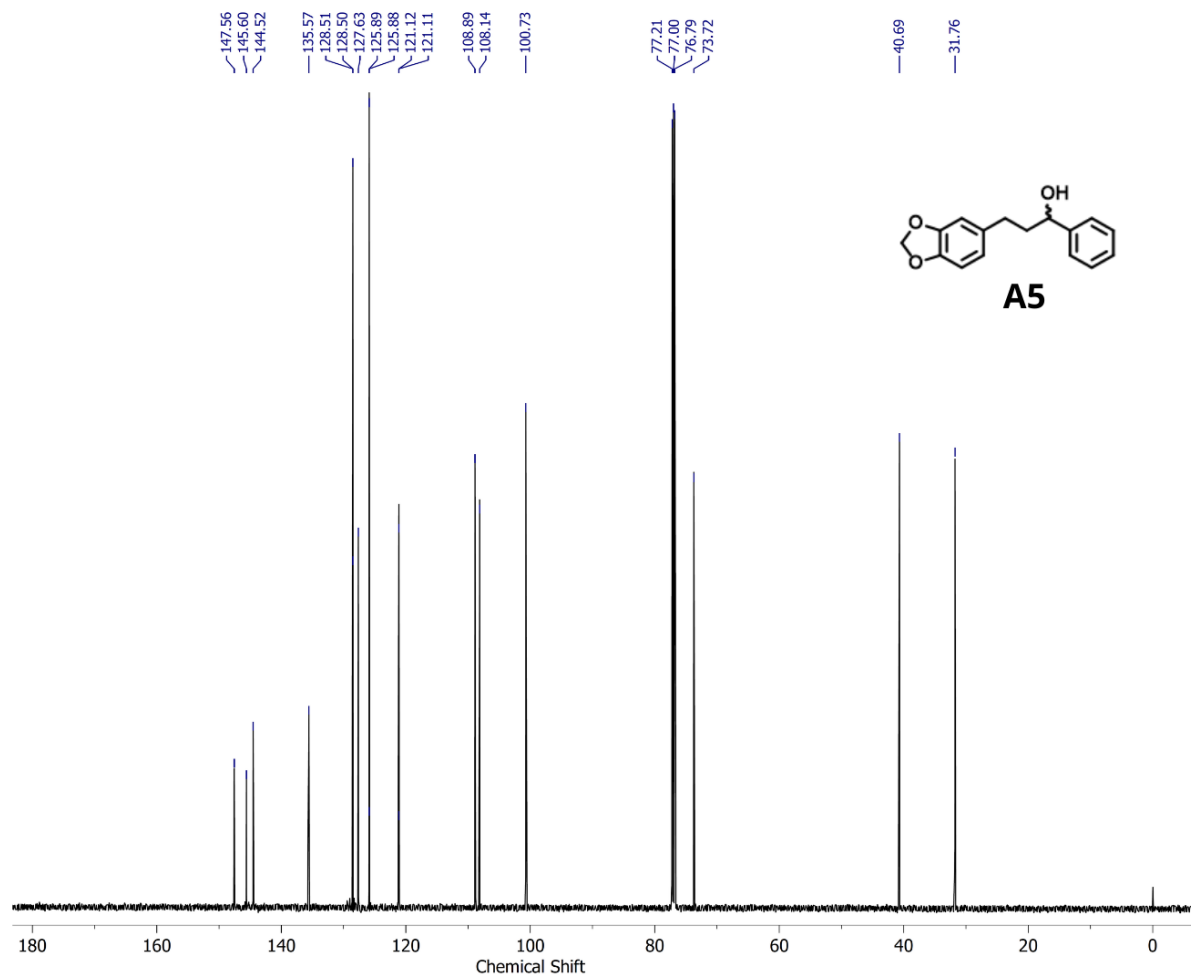
Espectro 2.4.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A4**.



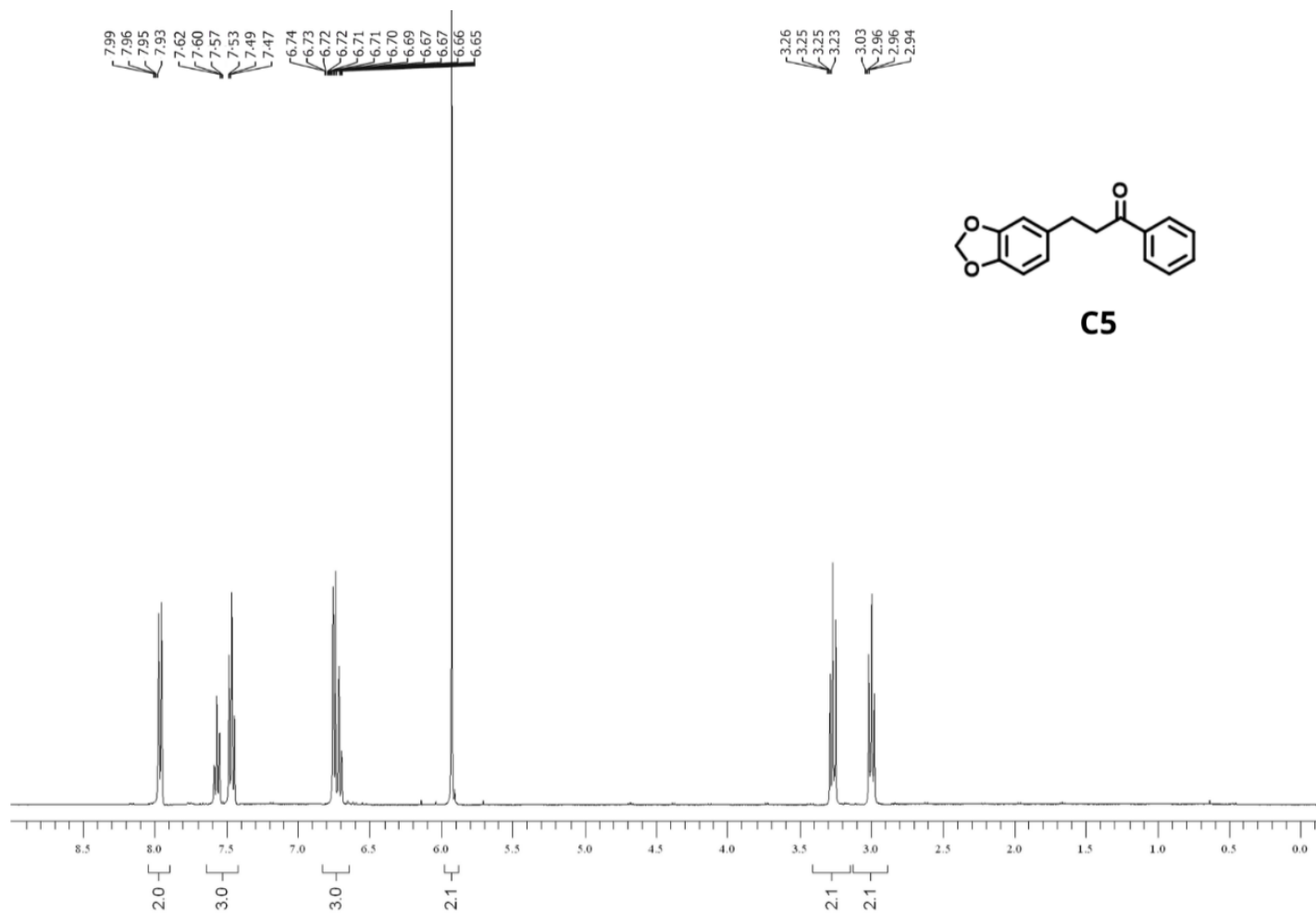
Espectro 2.4.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A4**.



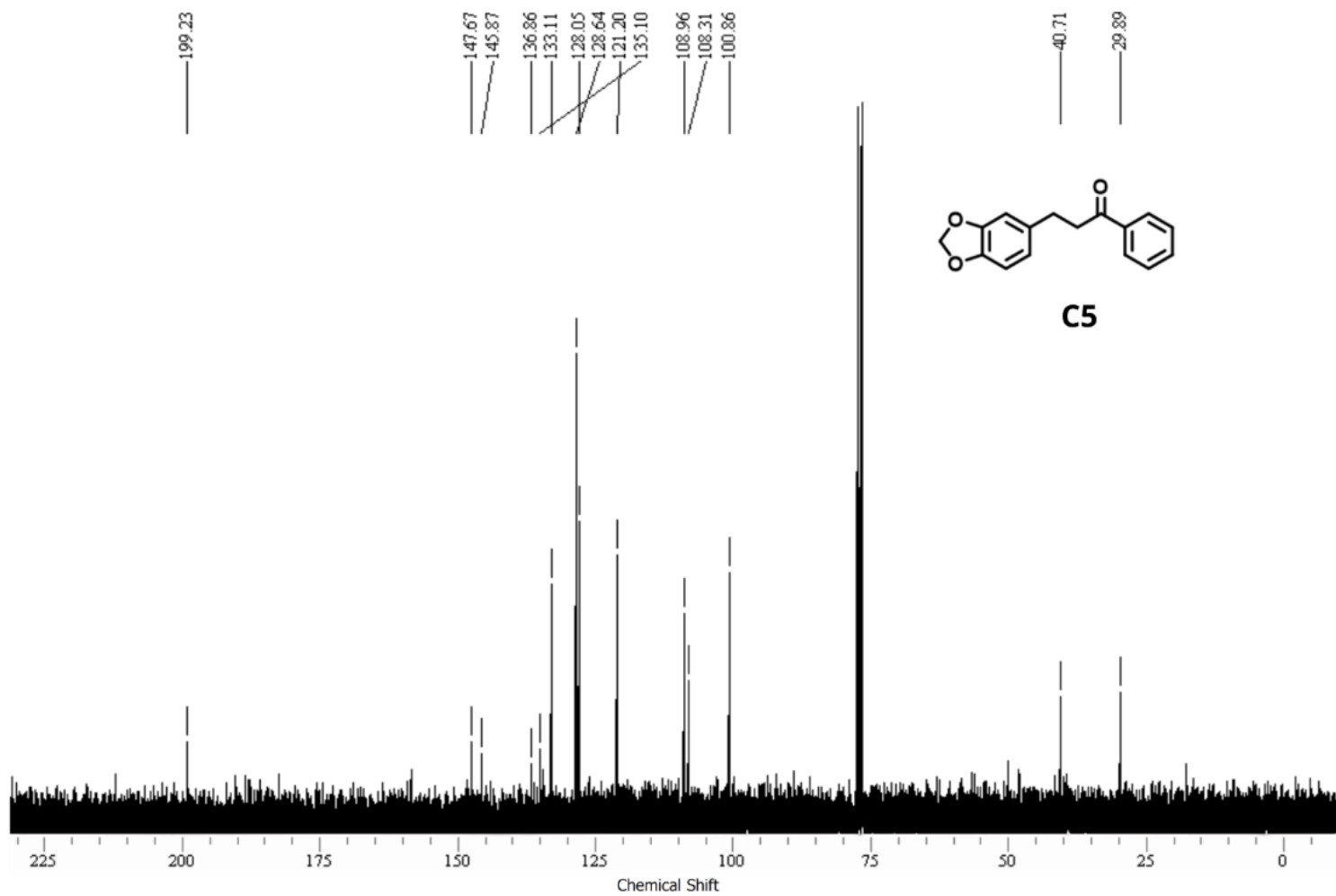
Espectro 2.5.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A5**.



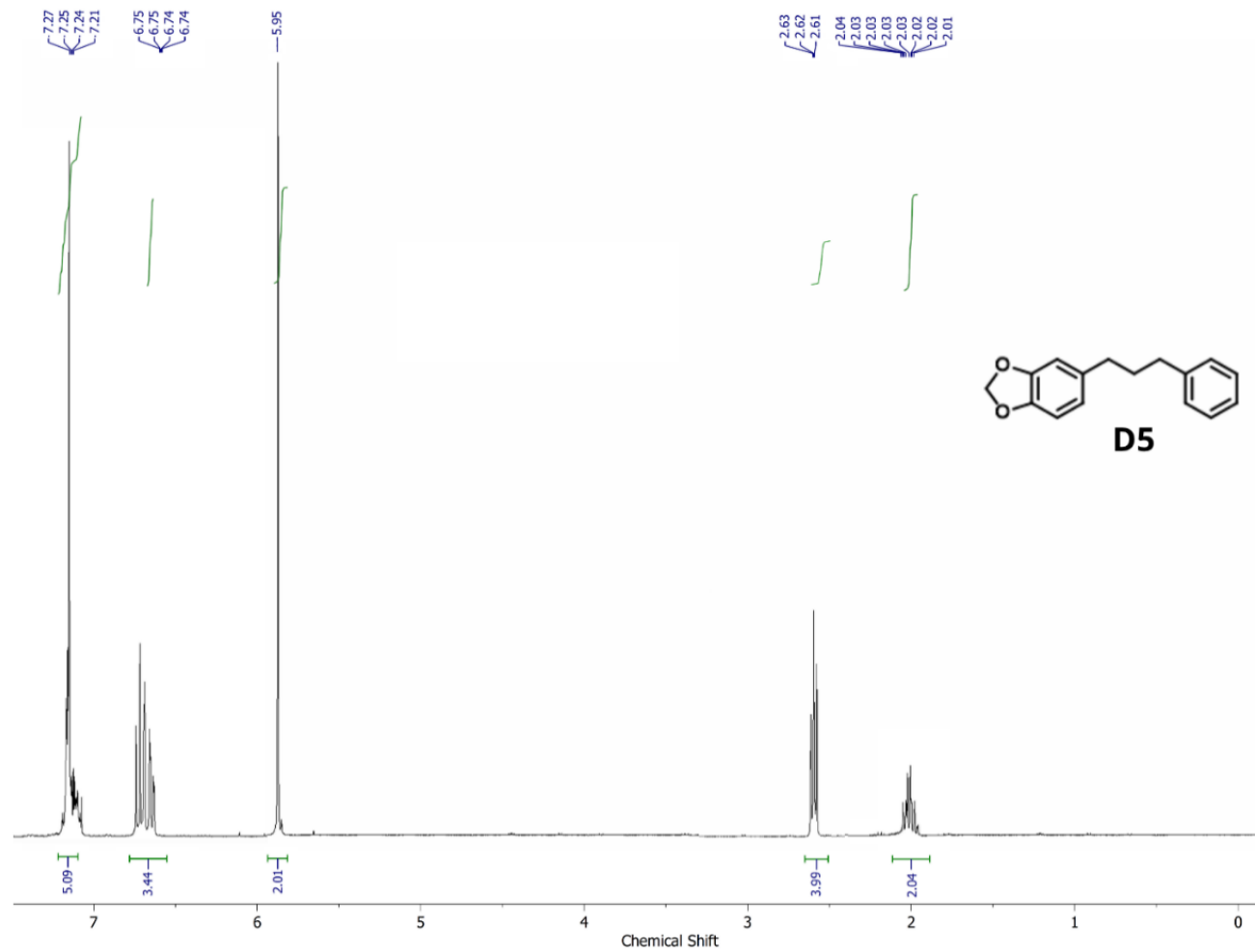
Espectro 2.5.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A5**.



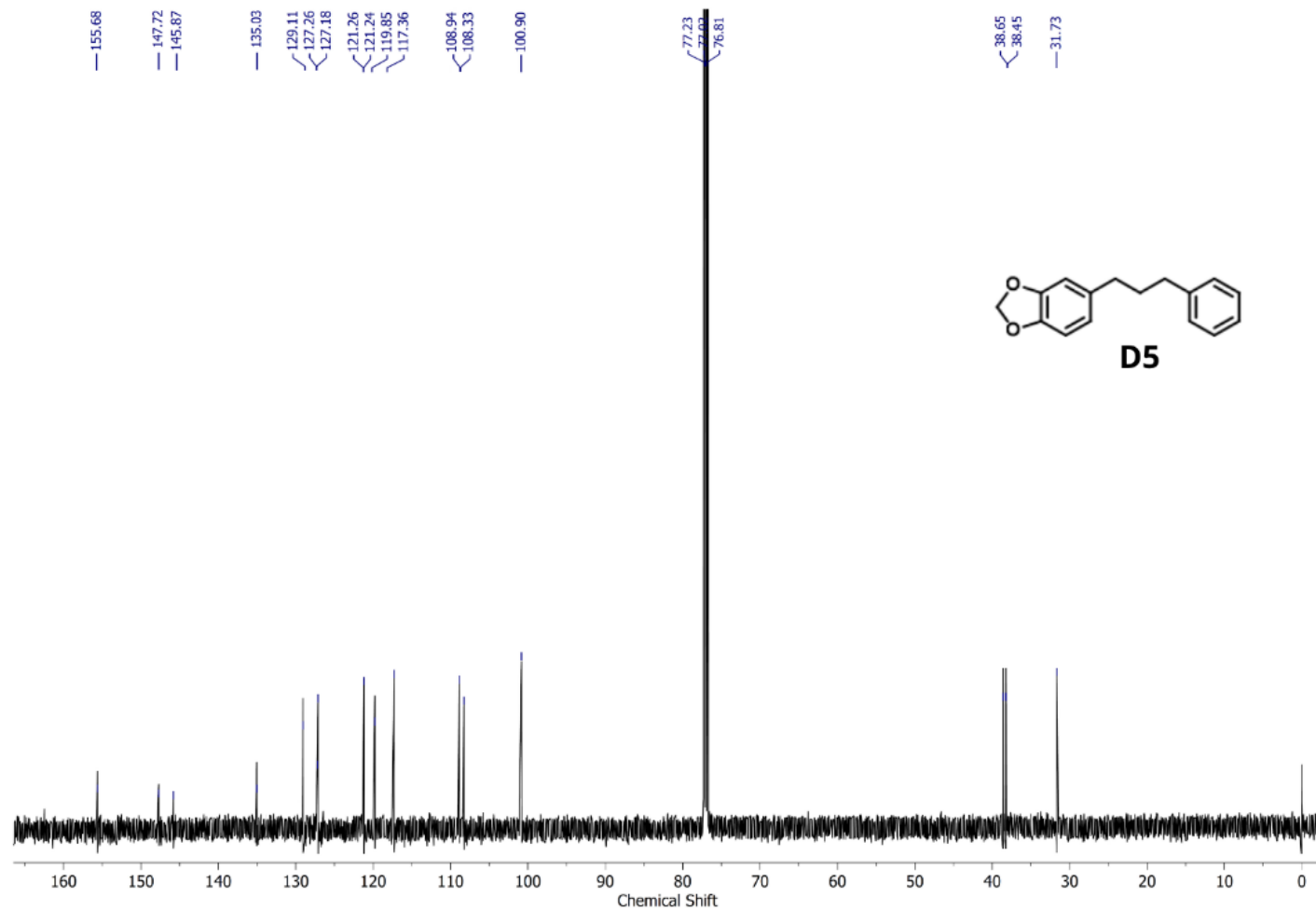
Espectro 2.6.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **C5**.



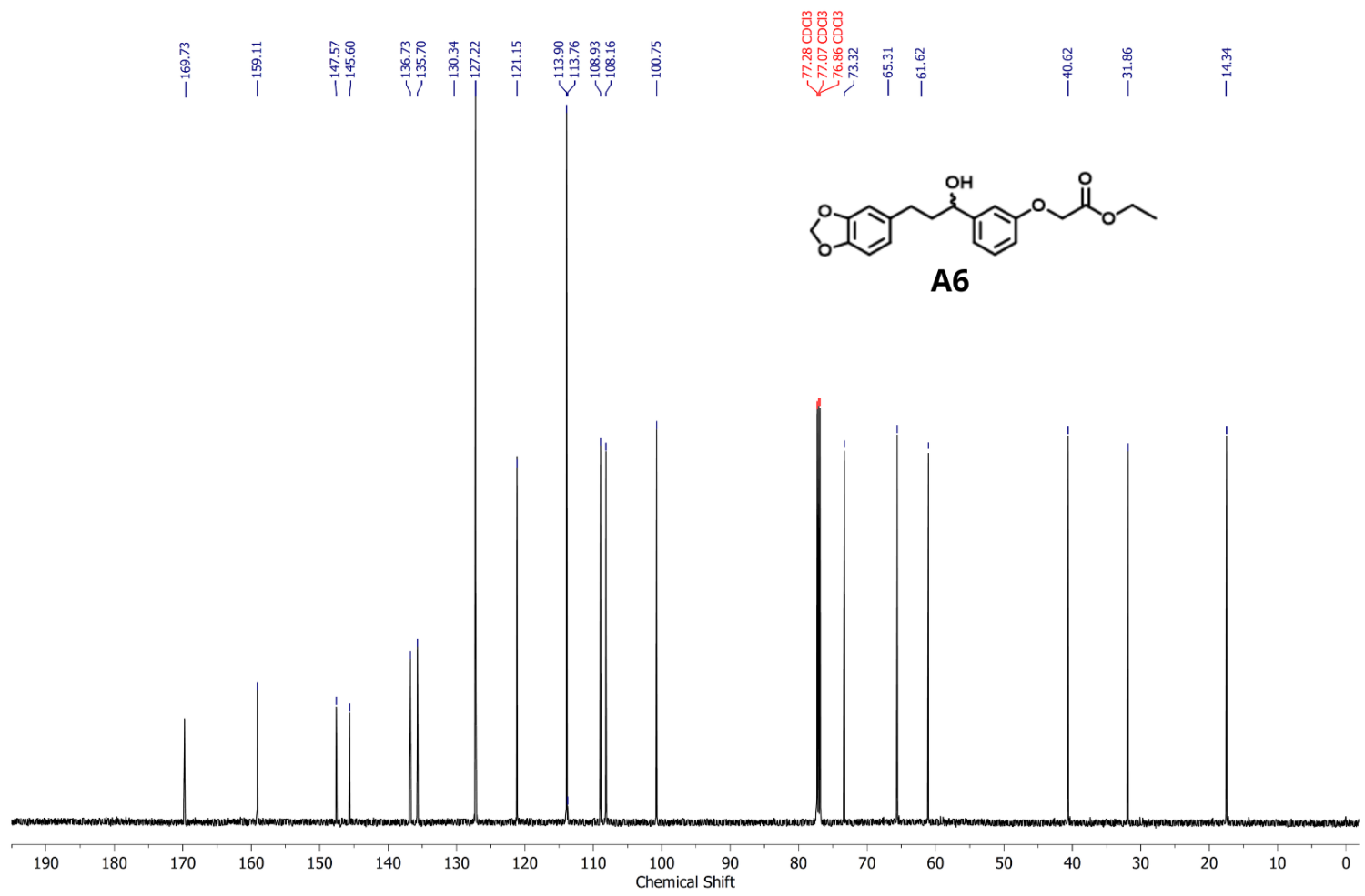
Espectro 2.6.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **C5**.



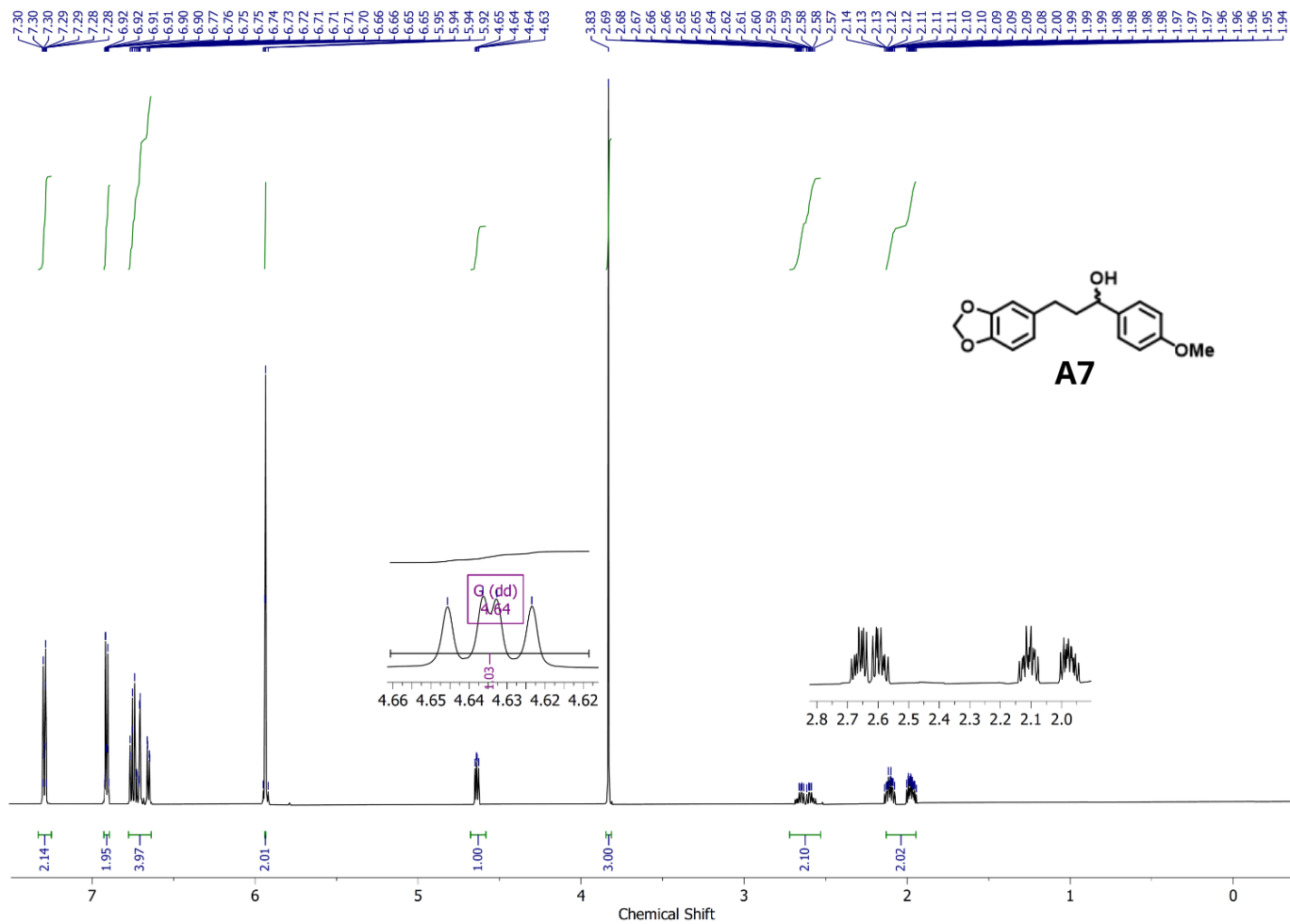
Espectro 2.7.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **D5**.



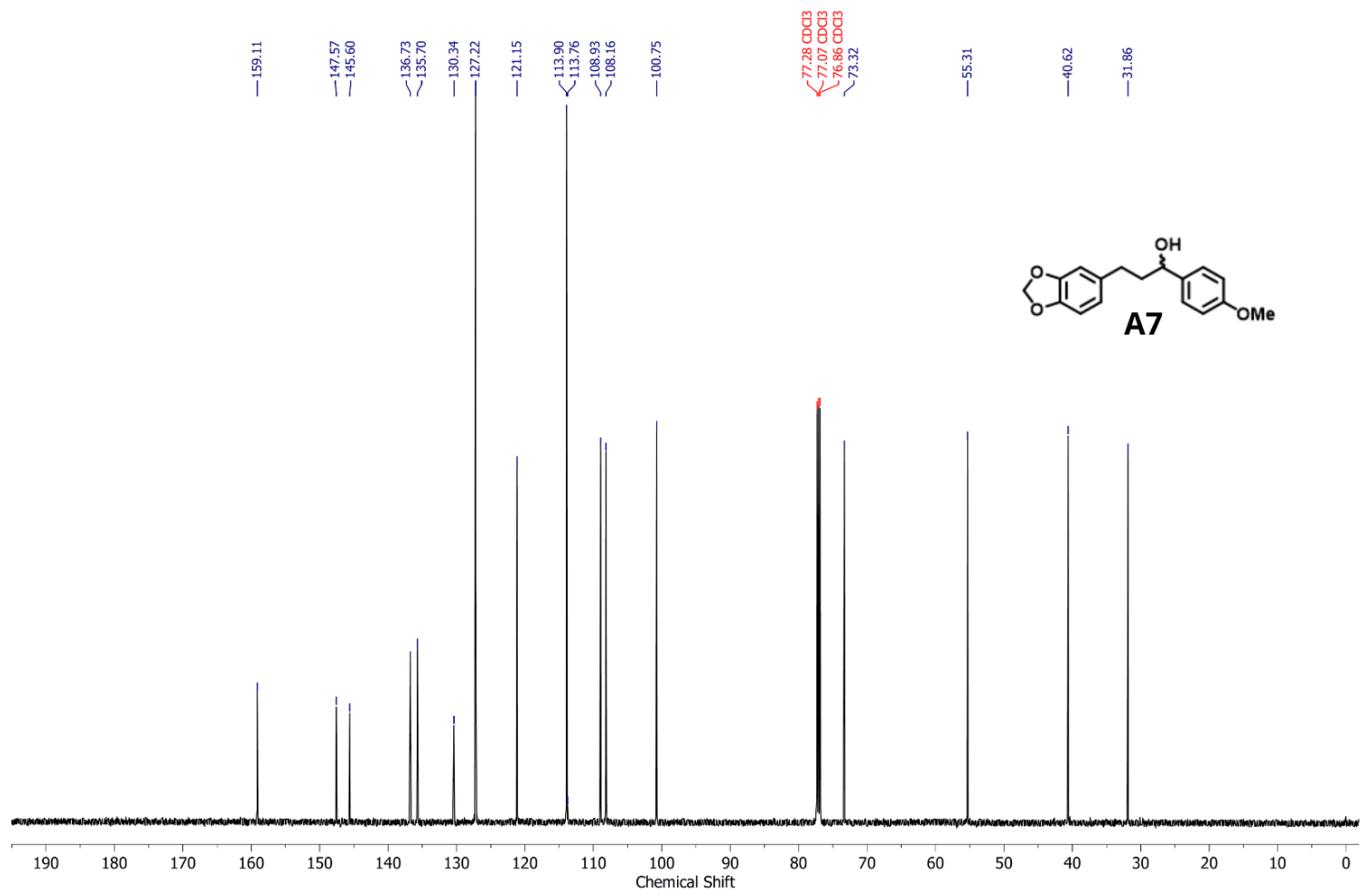
Espectro 2.7.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **D5**.



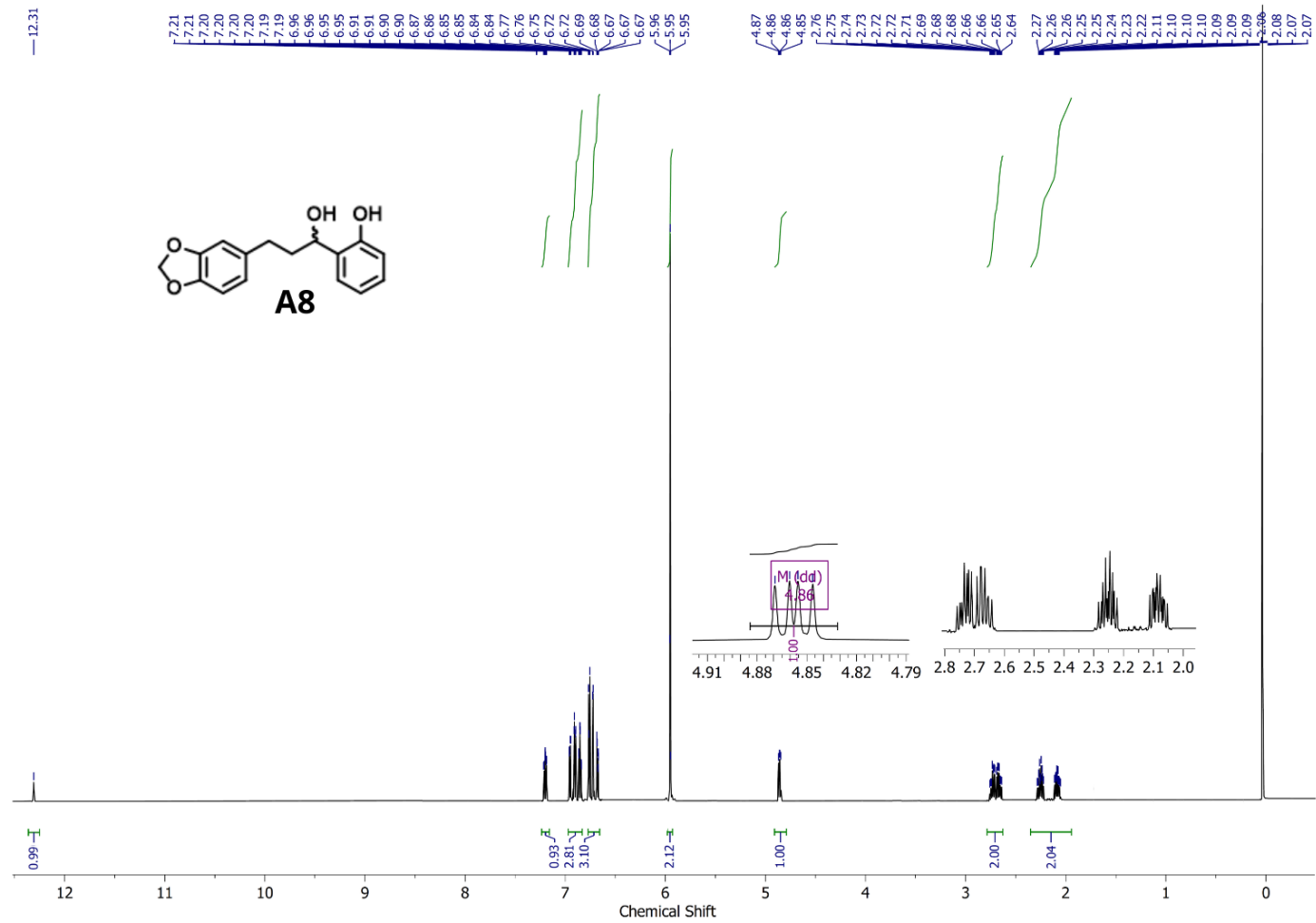
Espectro 2.8.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) do composto **A6**.



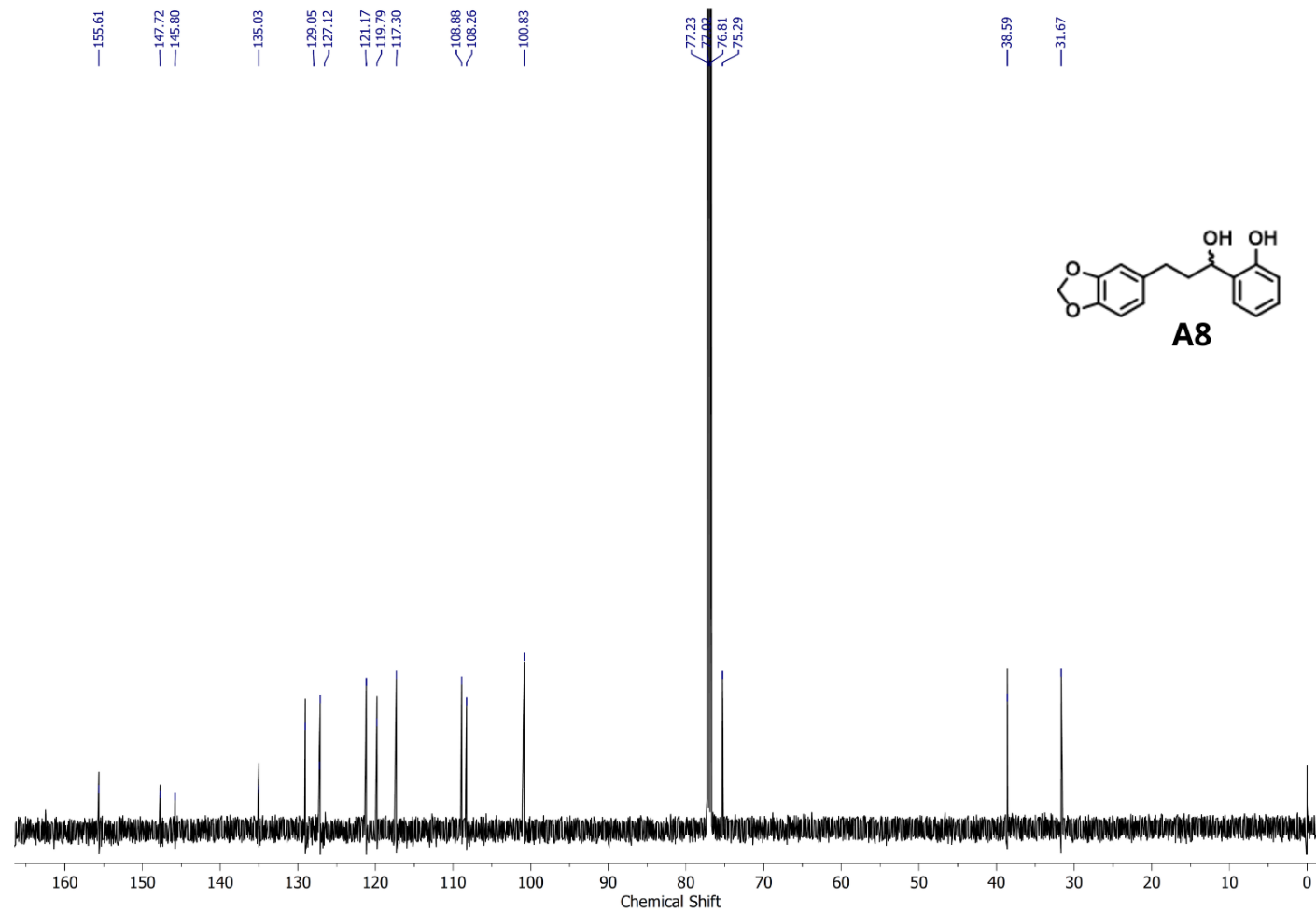
Espectro 2.9.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A7**.



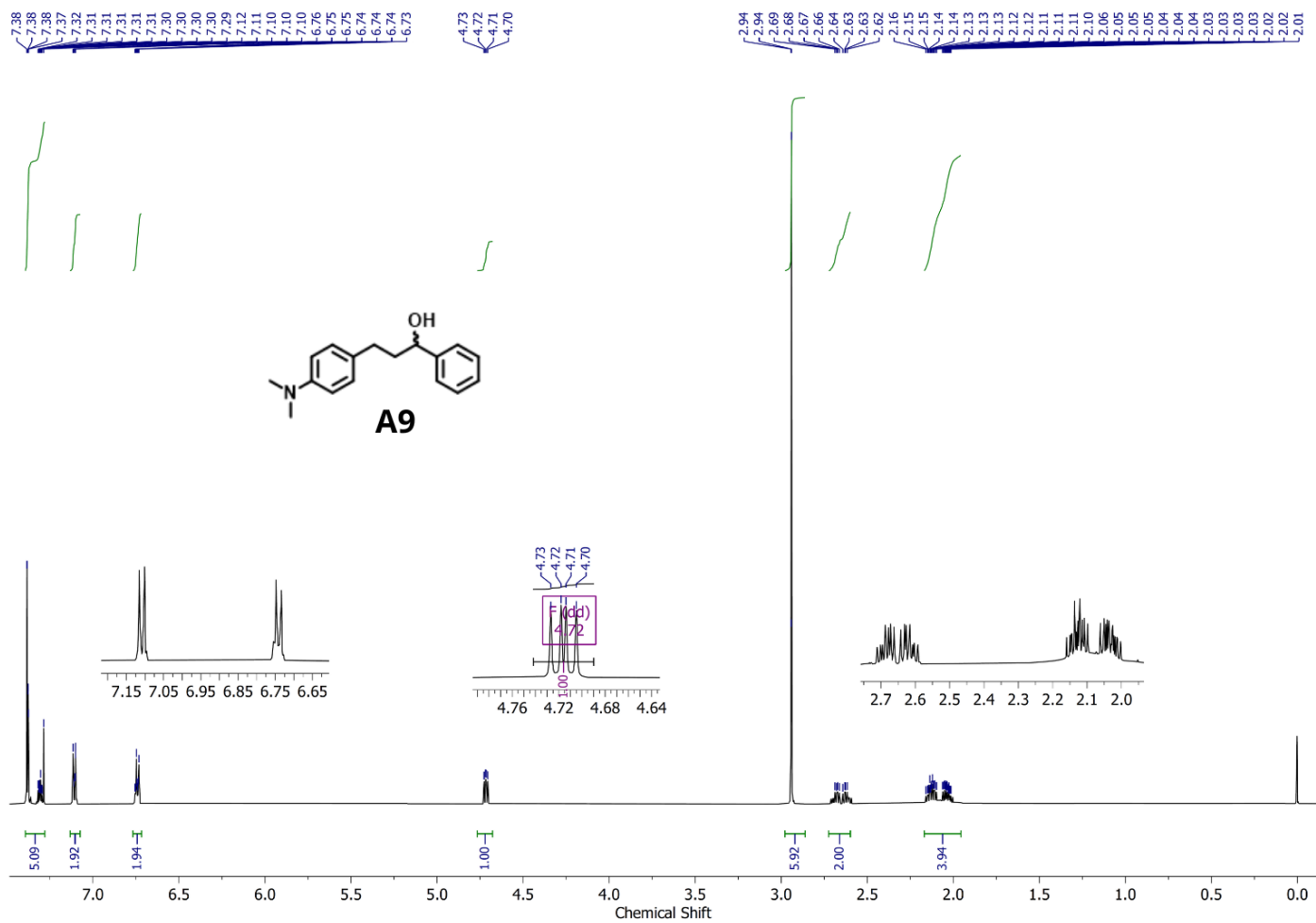
Espectro 2.9.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) do composto **A7**.



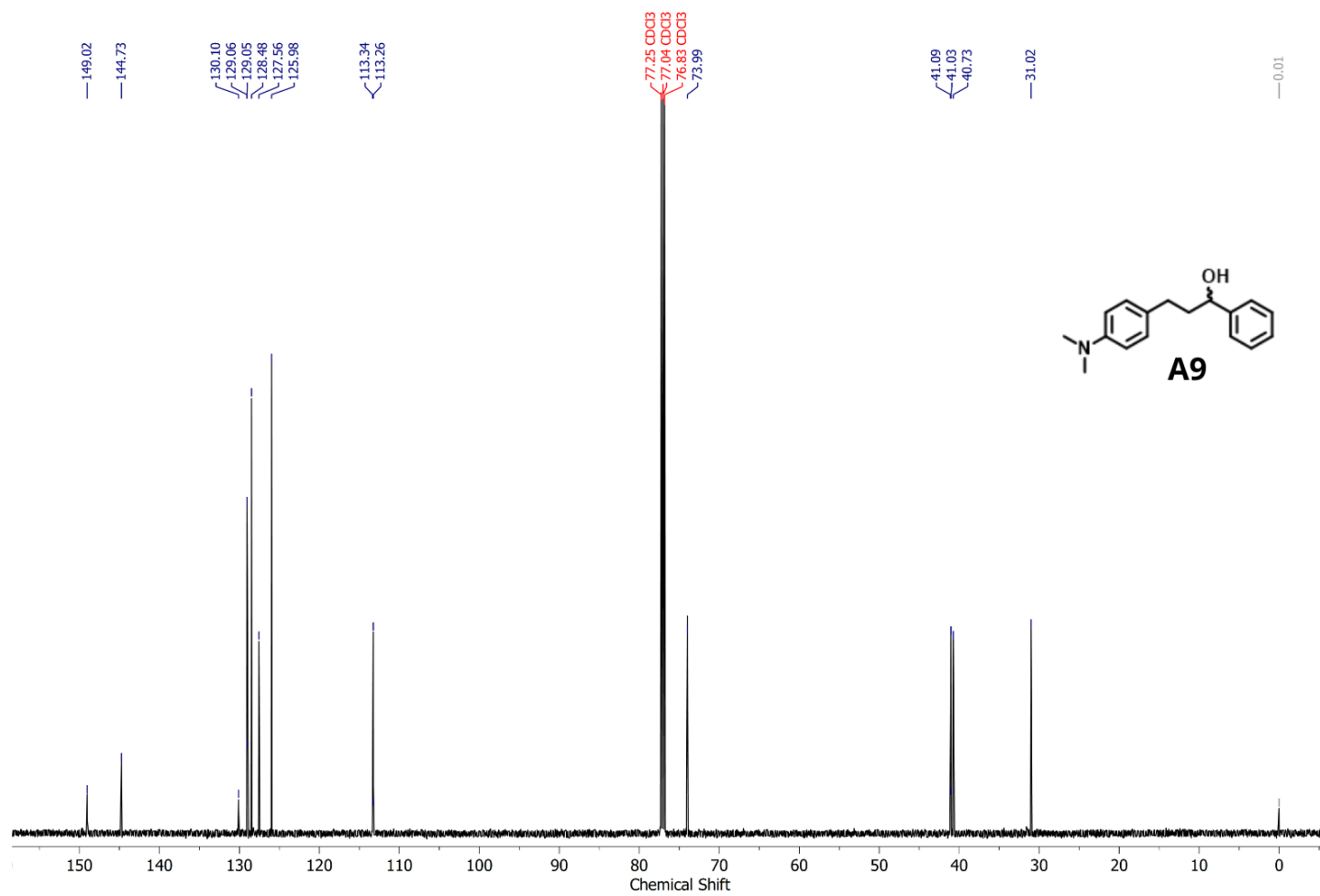
Espectro 2.10.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A8**.



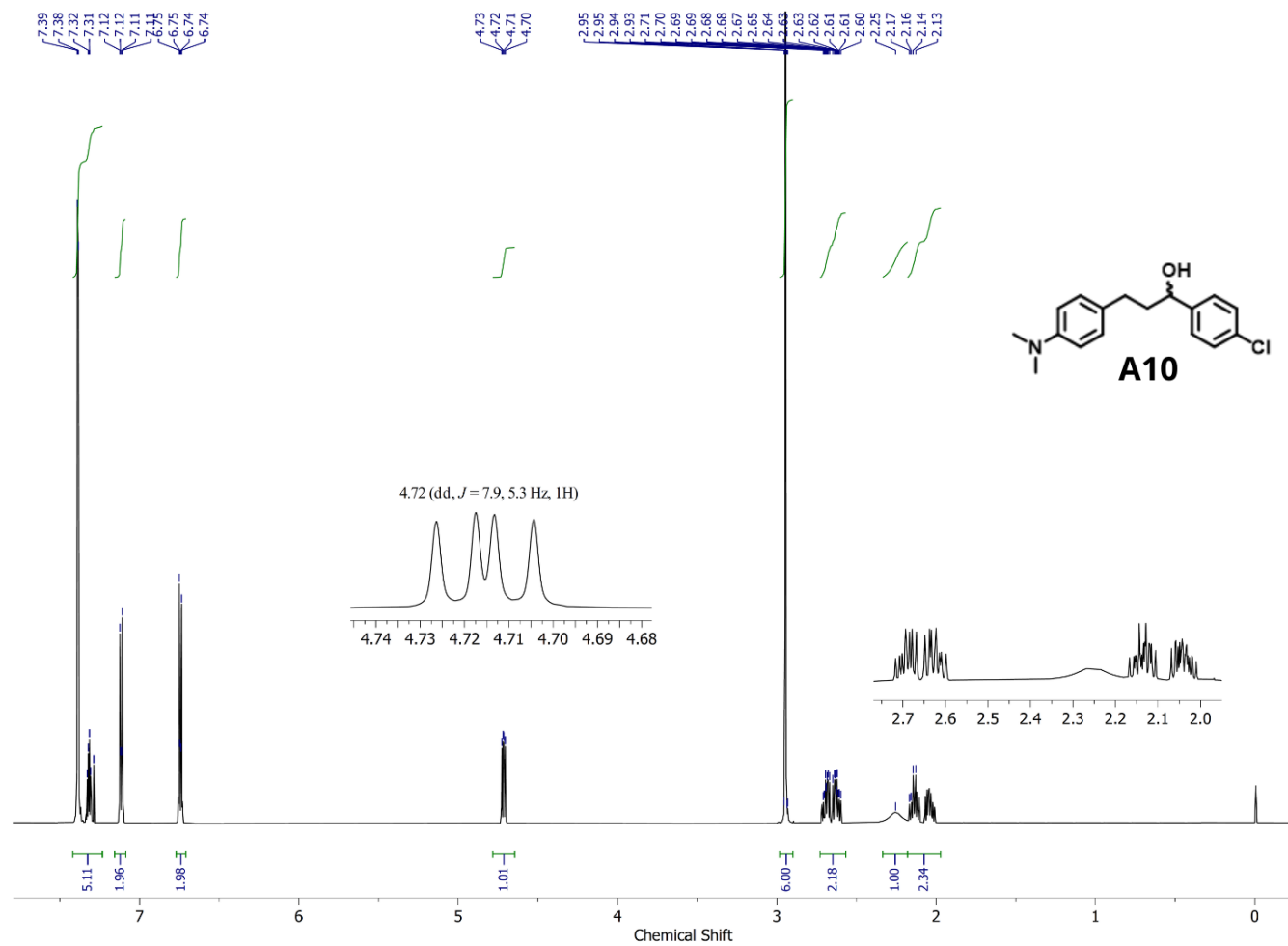
Espectro 2.10.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A8**.



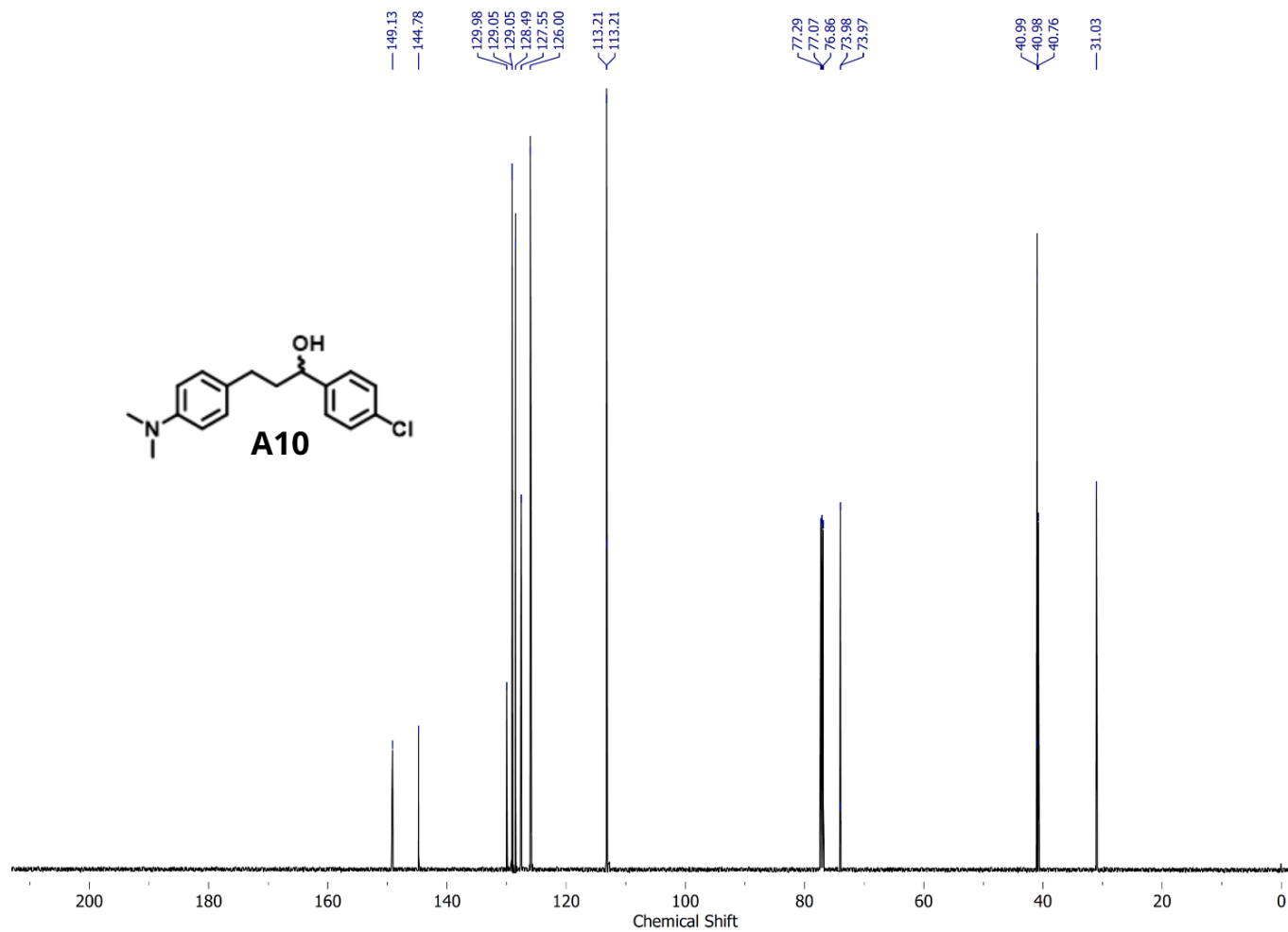
Espectro 2.11.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A9**.



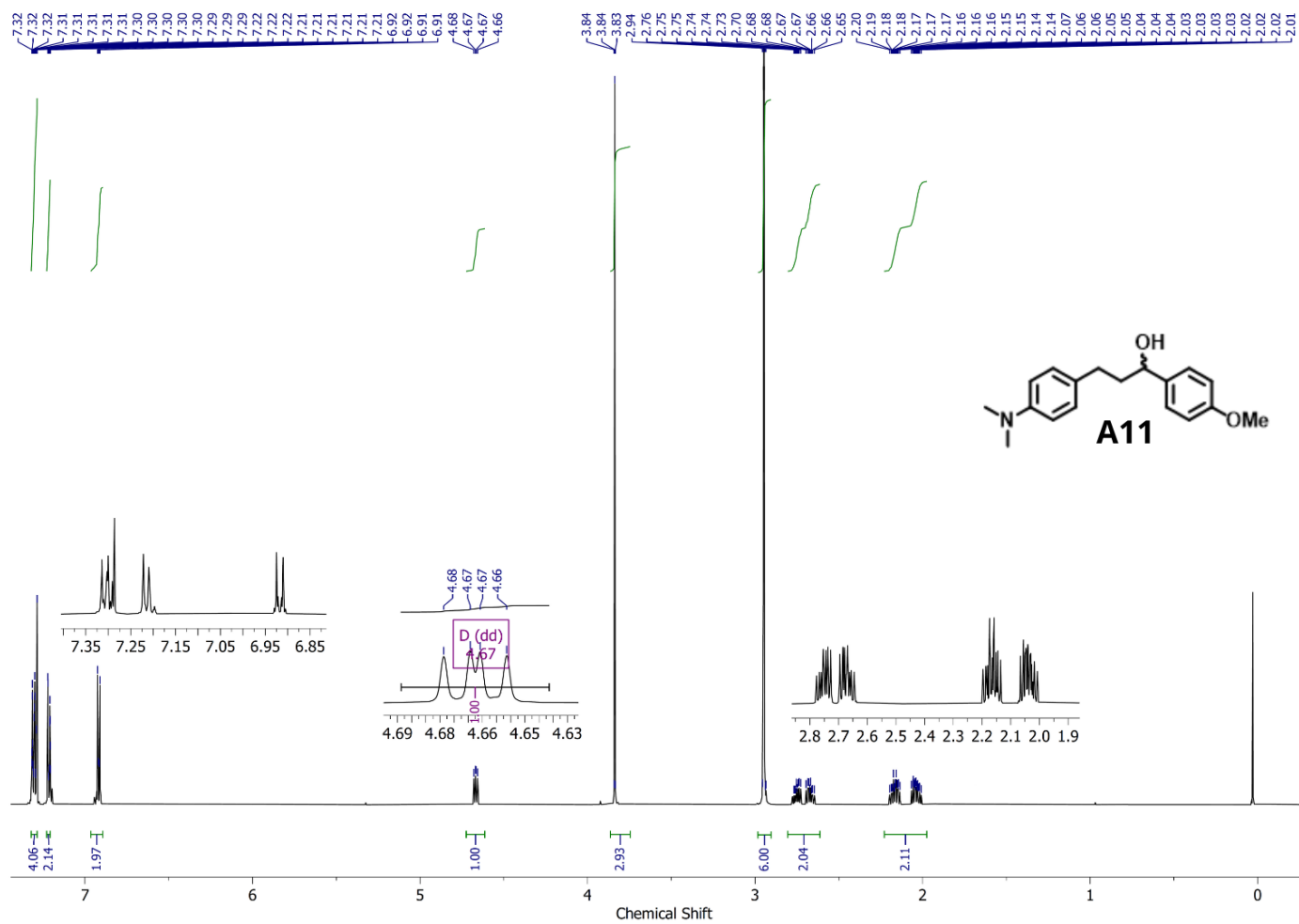
Espectro 2.11.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) do composto **A9**.



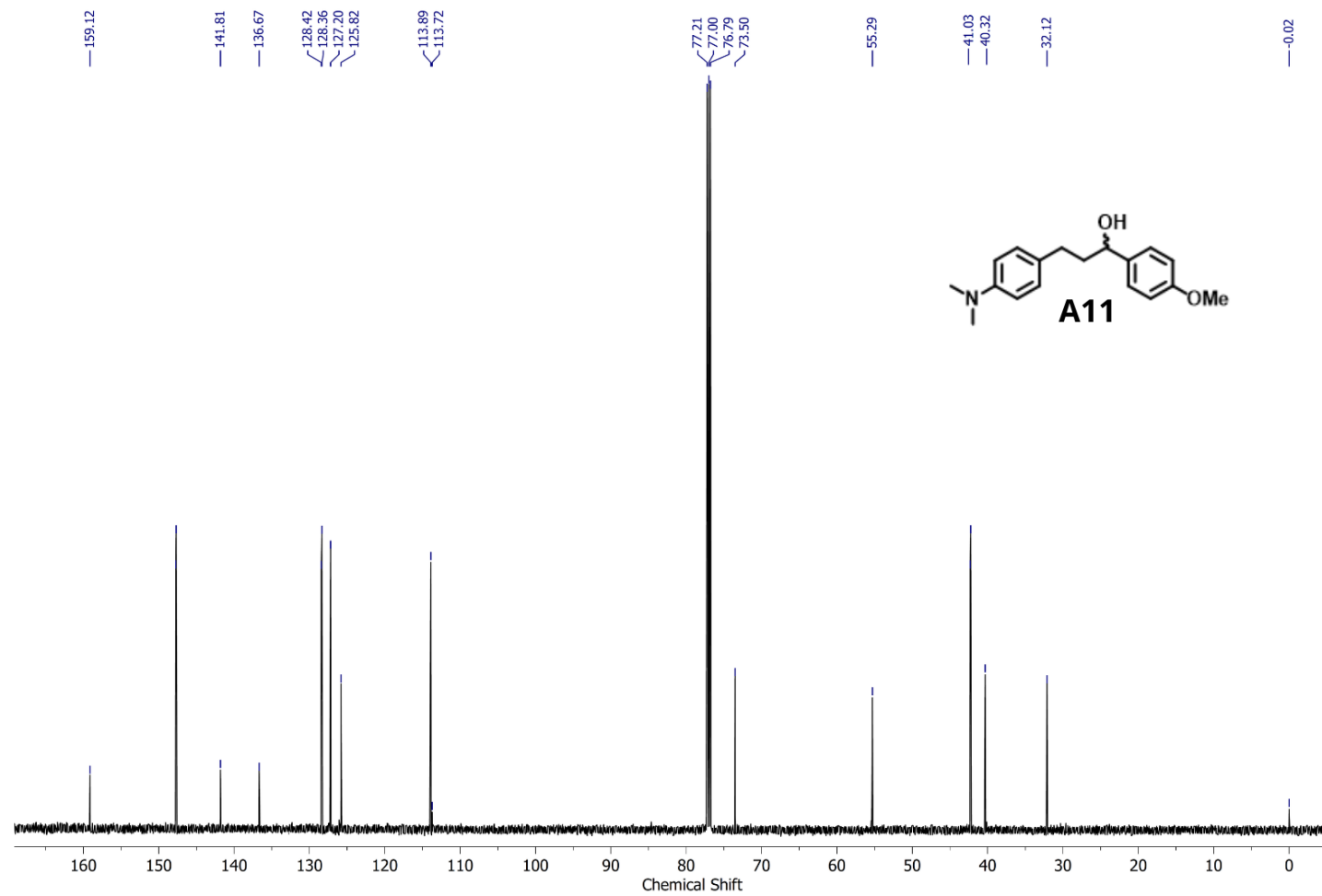
Espectro 2.12.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A10**.



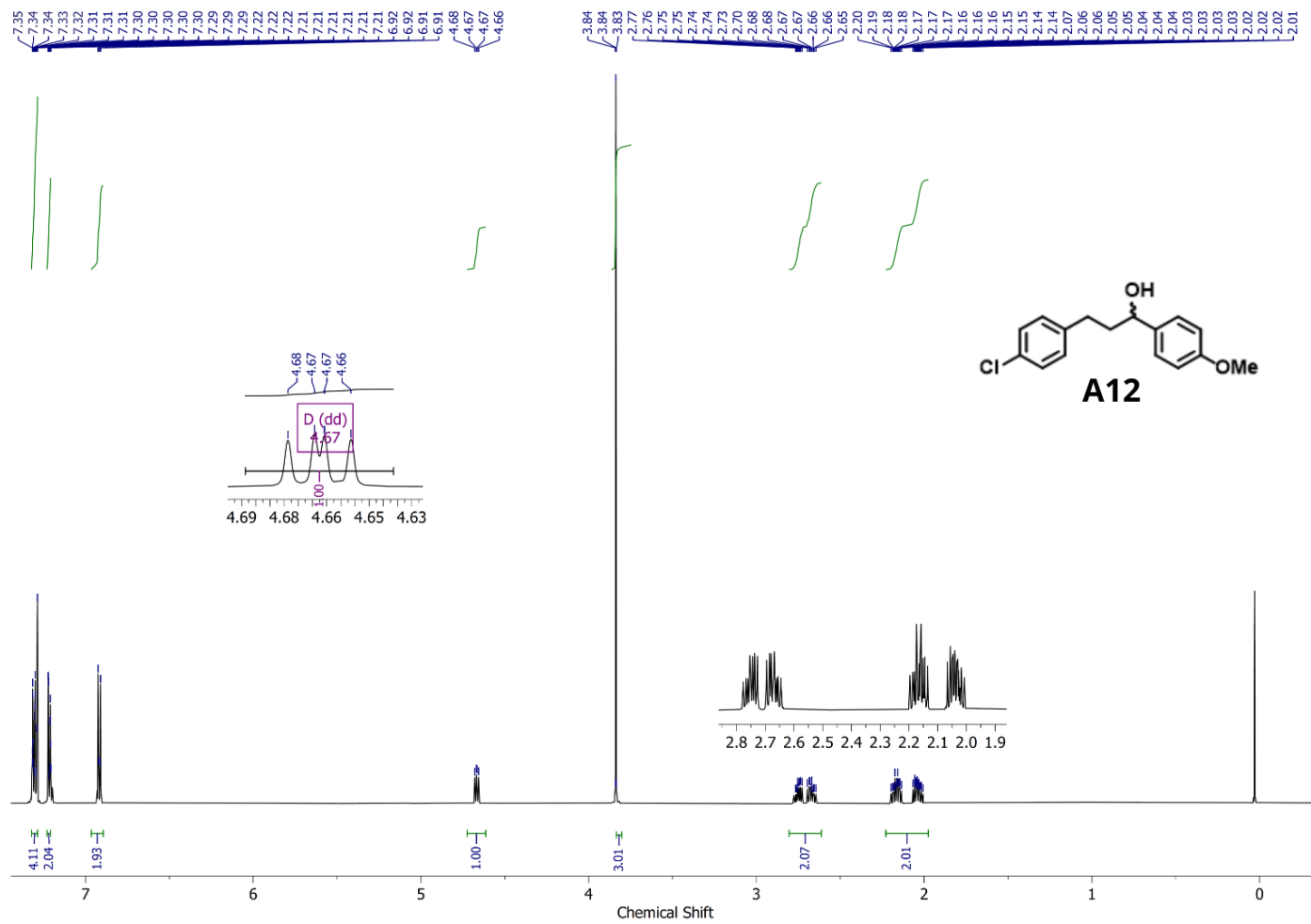
Espectro 2.12.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) do composto **A10**.



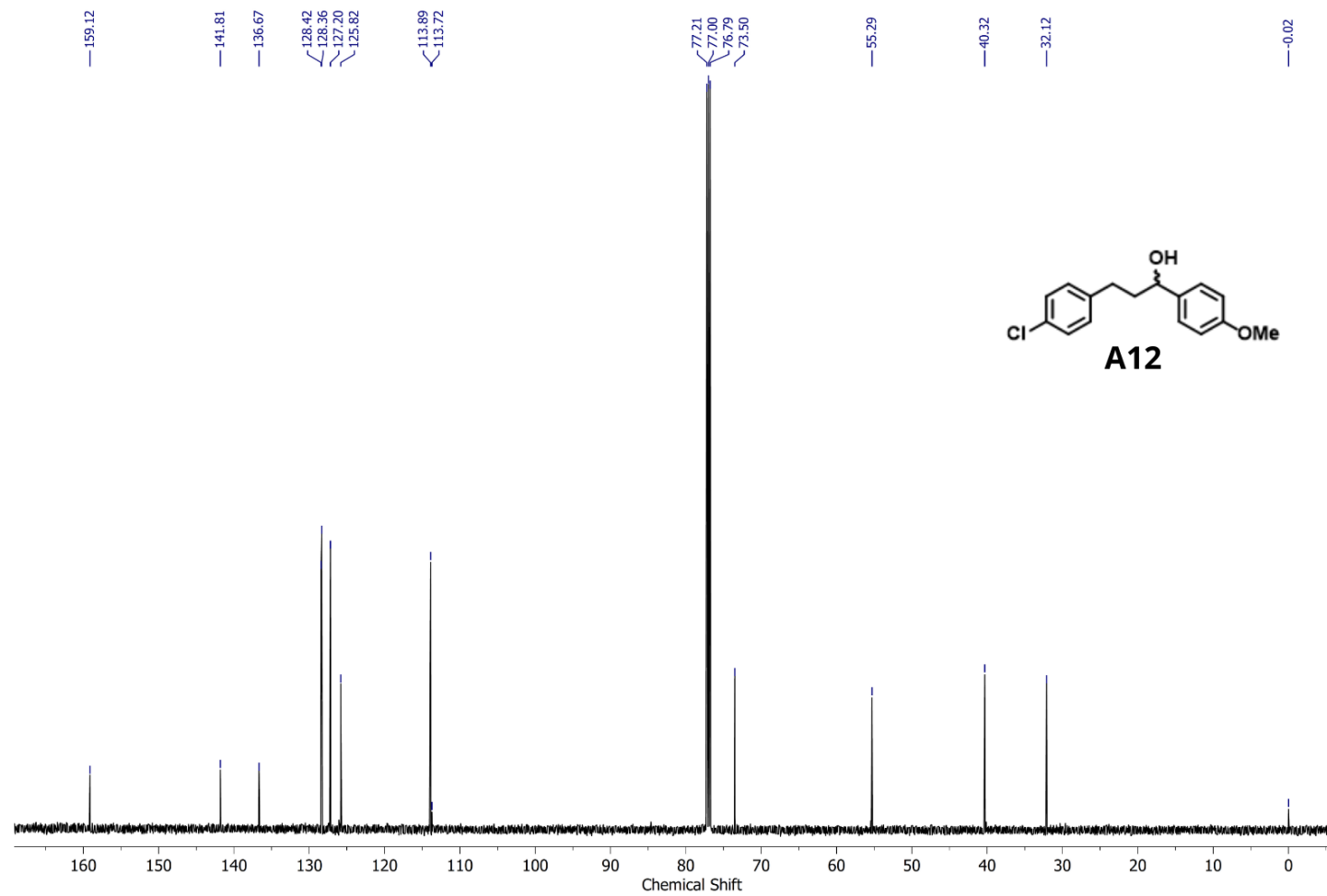
Espectro 2.13.1. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **A11**.



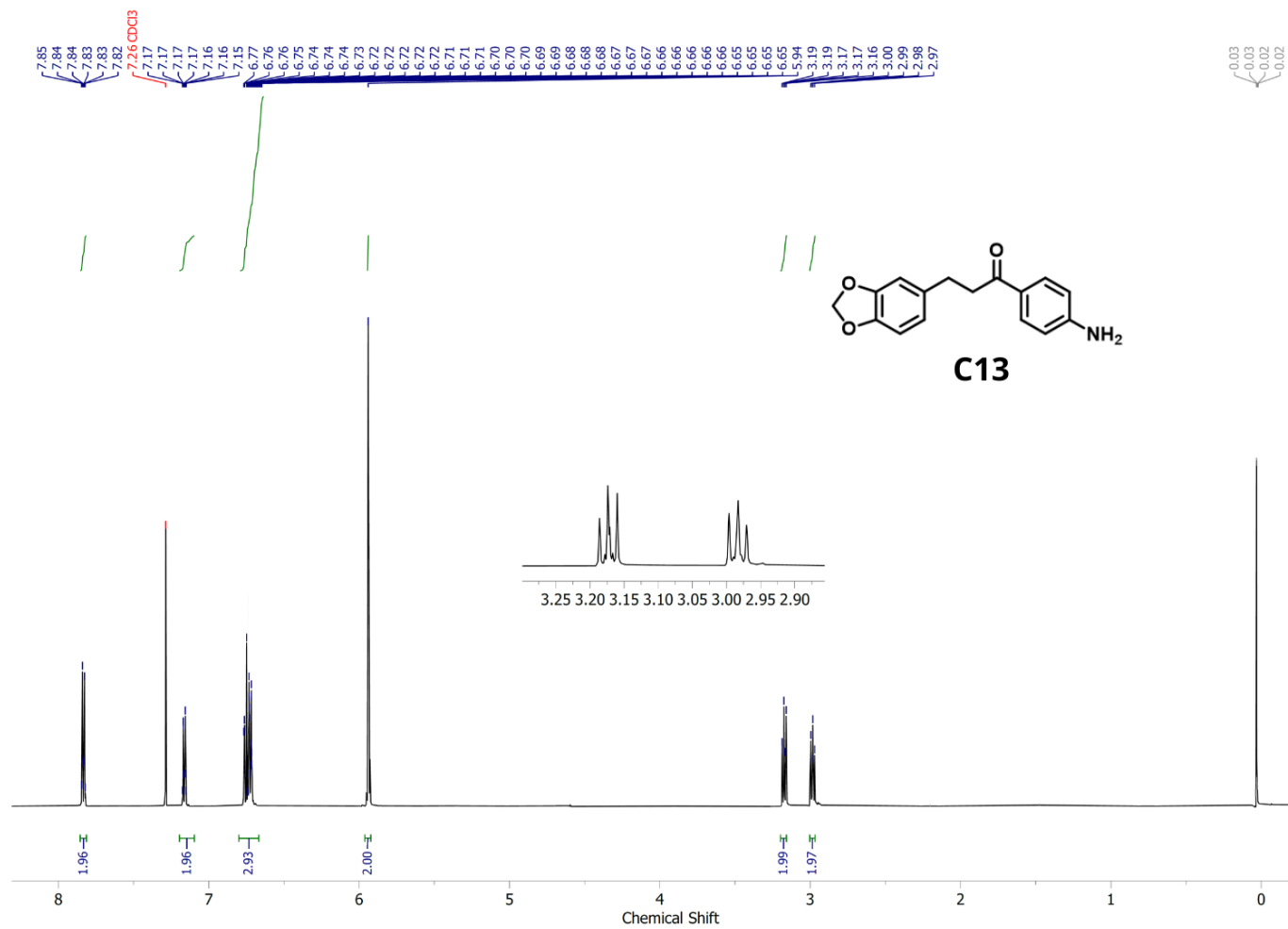
Espectro 2.13.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A11**.



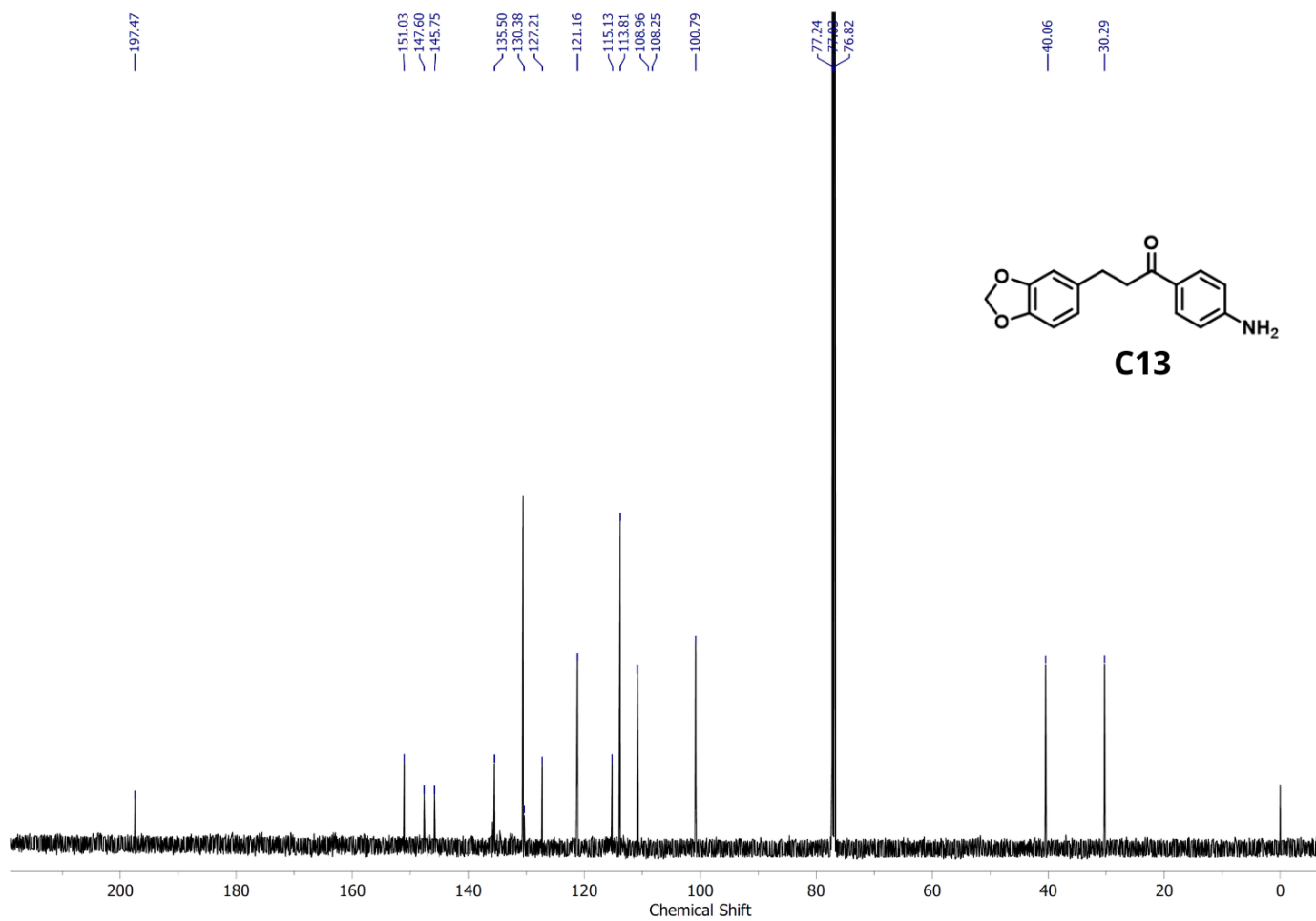
Espectro 2.14.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A12**.



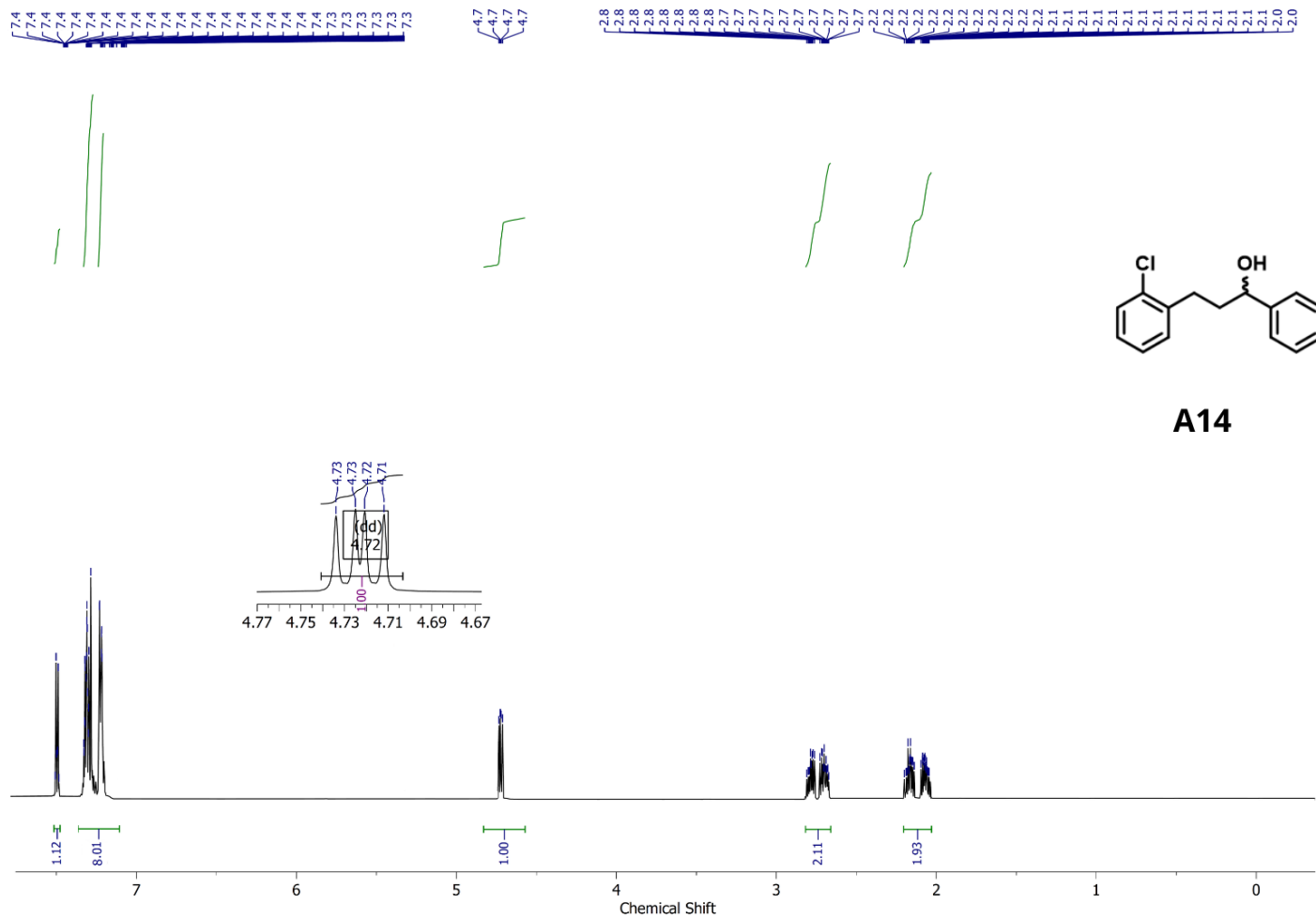
Espectro 2.14.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A12**.



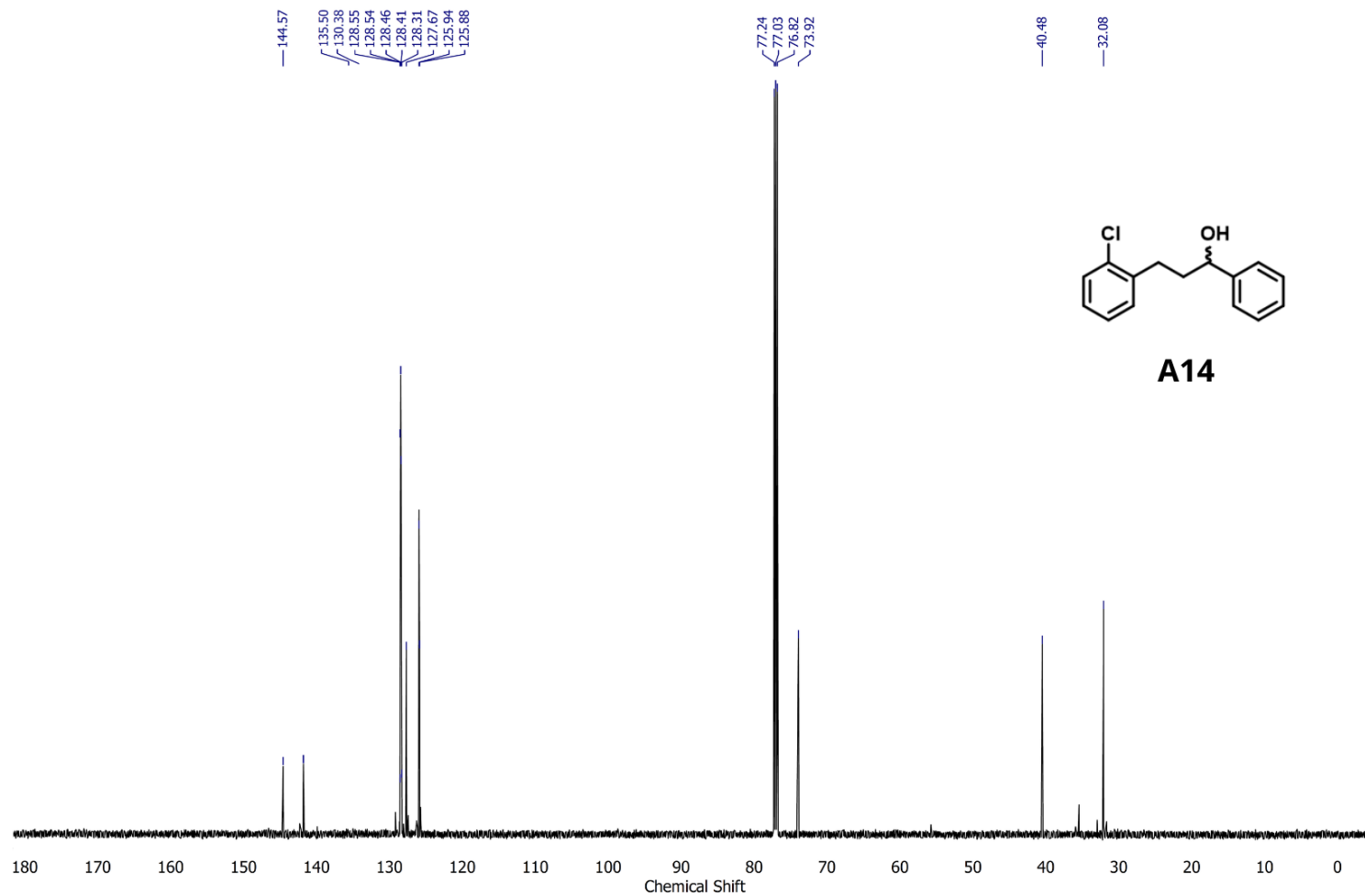
Espectro 2.15.1. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **C13**.



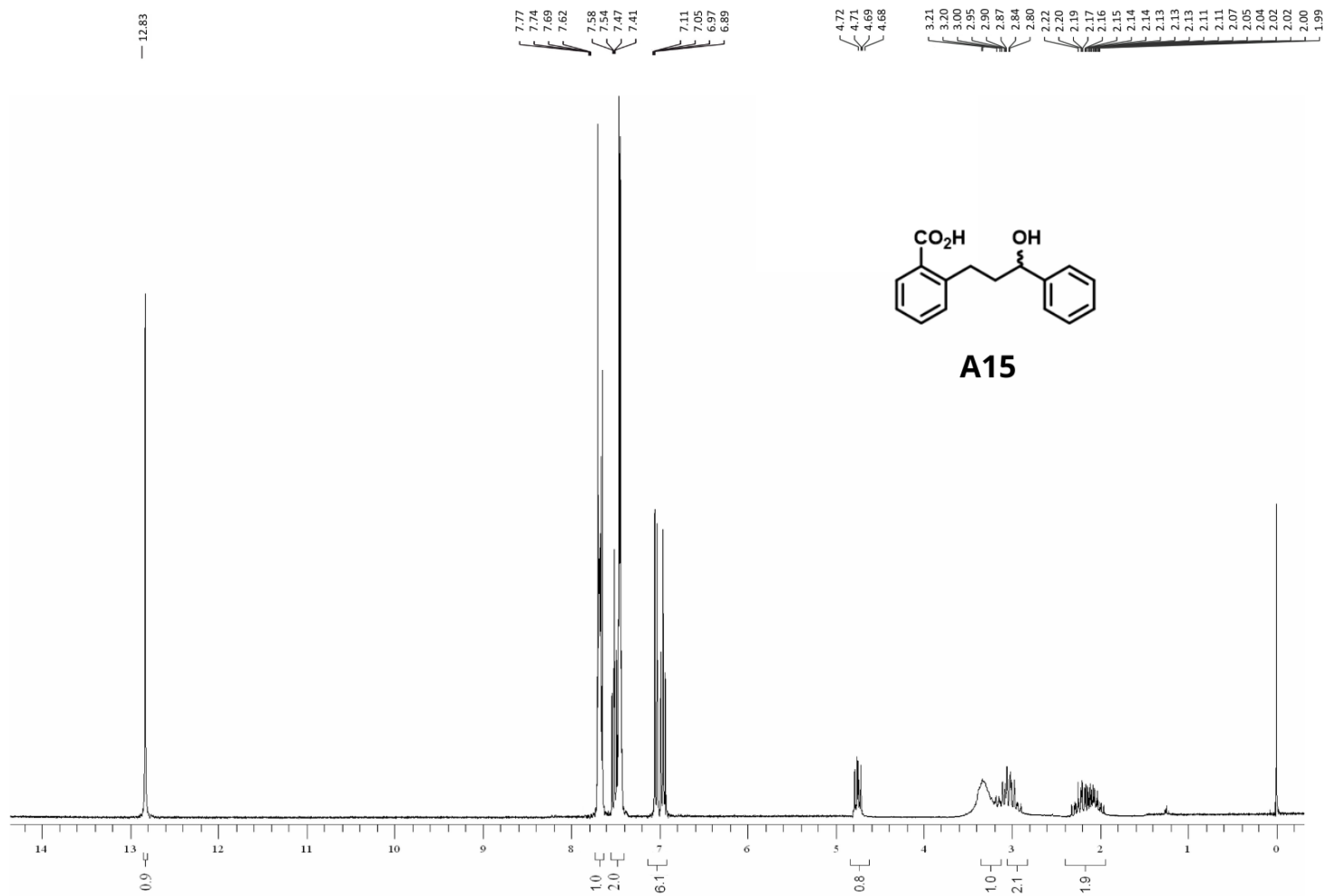
Espectro 2.15.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **C13**.



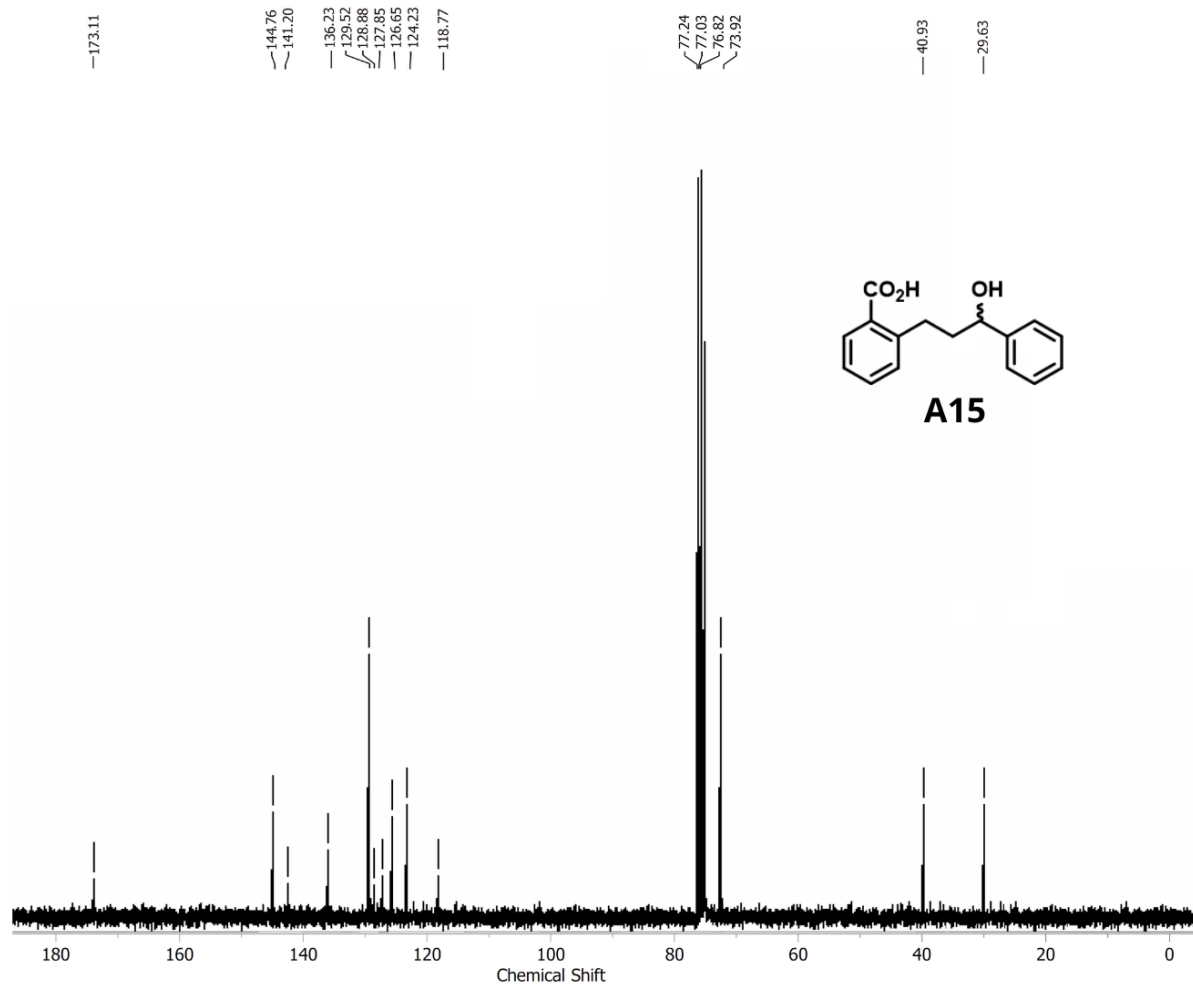
Espectro 2.16.1. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **A14**.



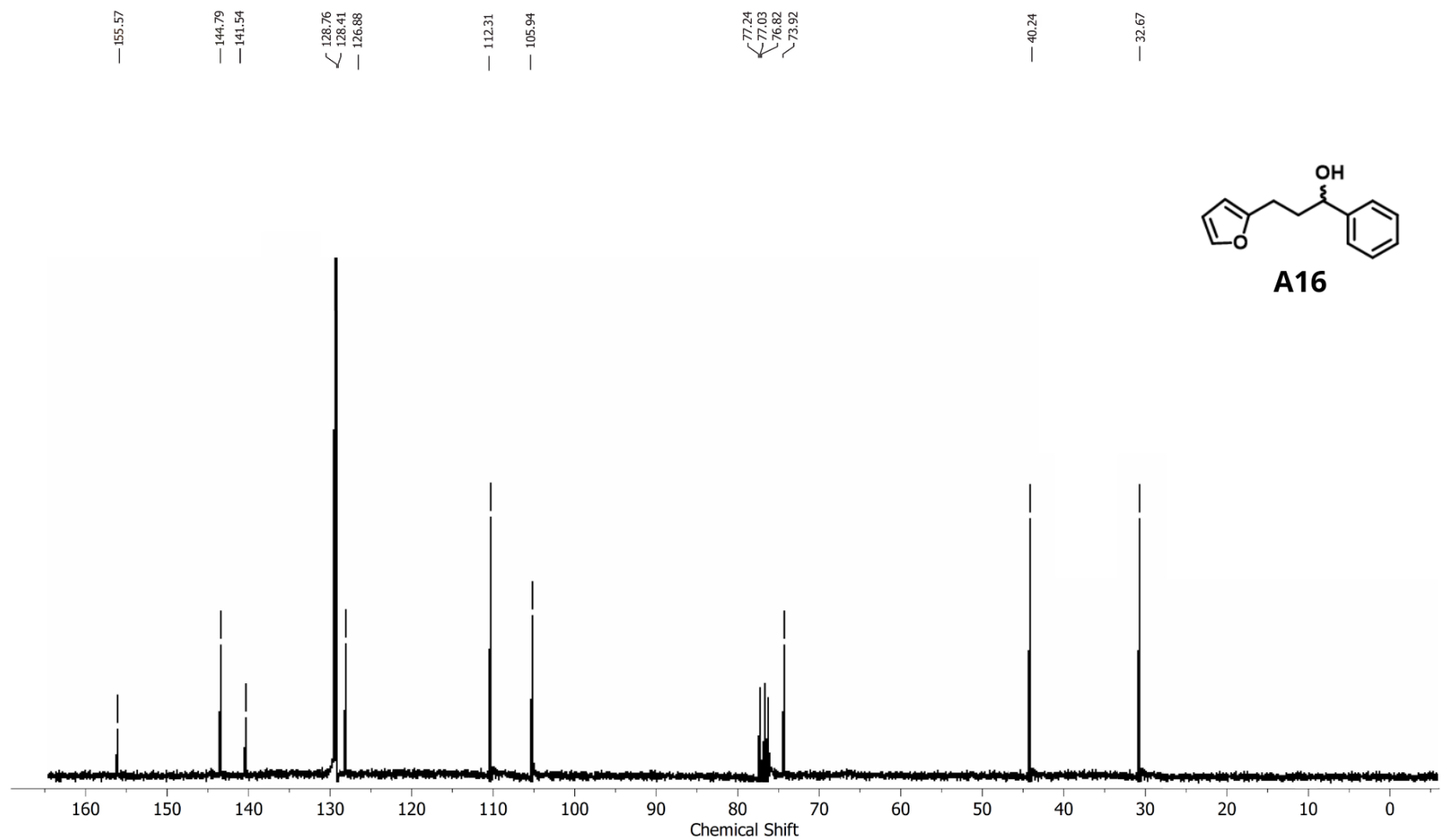
Espectro 2.16.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A14**.



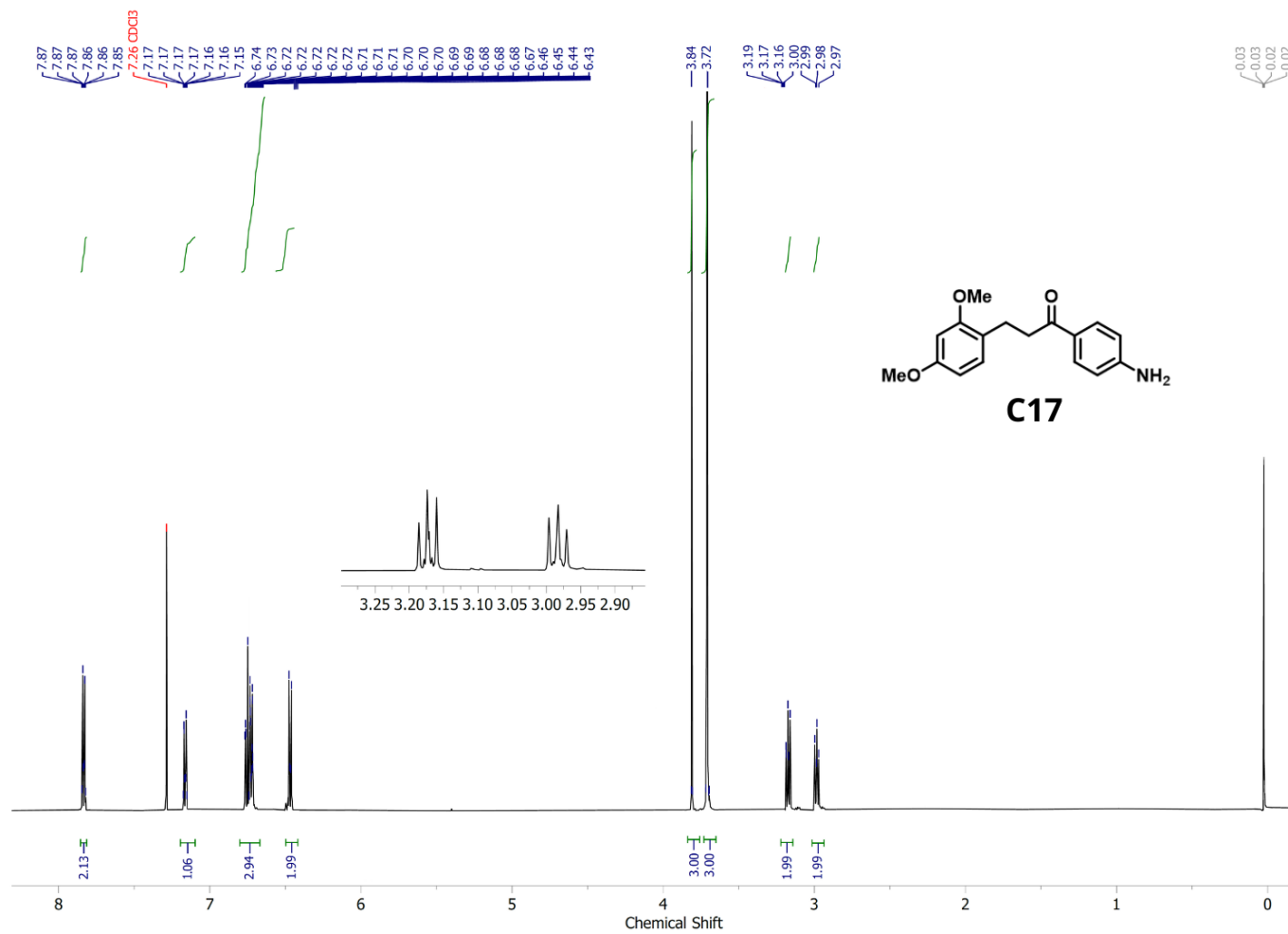
Espectro 2.17.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A15**.



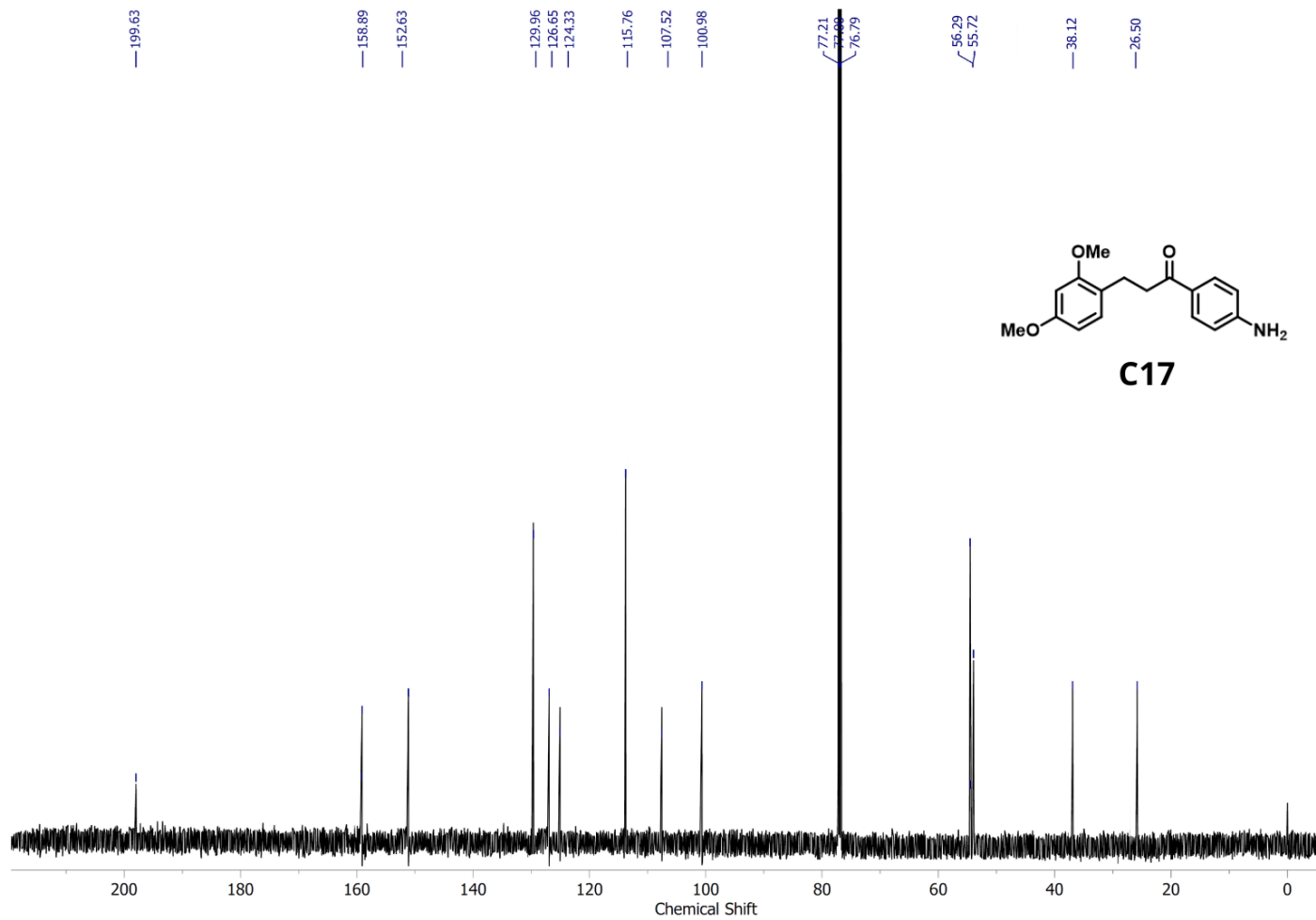
Espectro 2.17.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A15**.



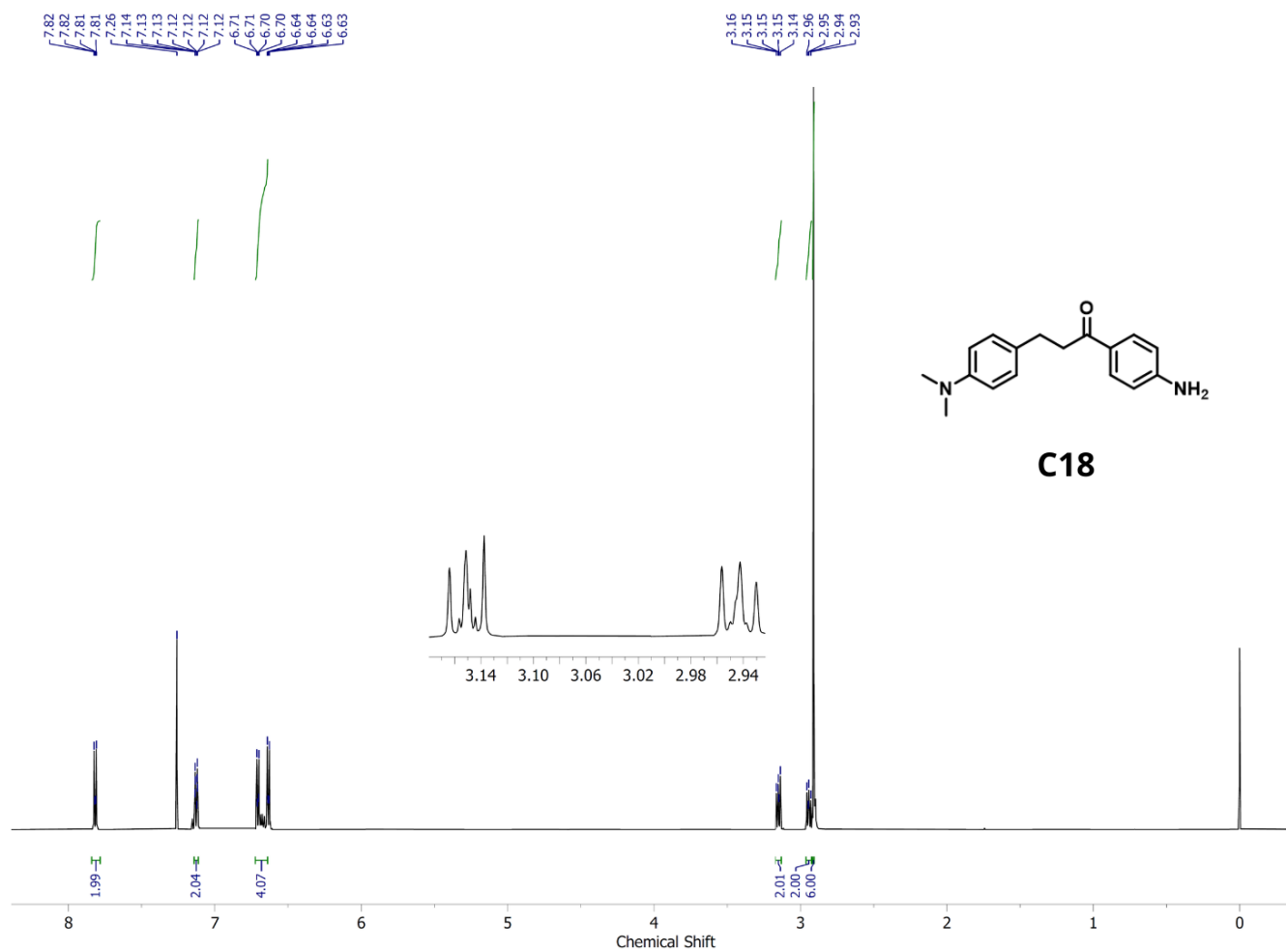
Espectro 2.18.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A16**.



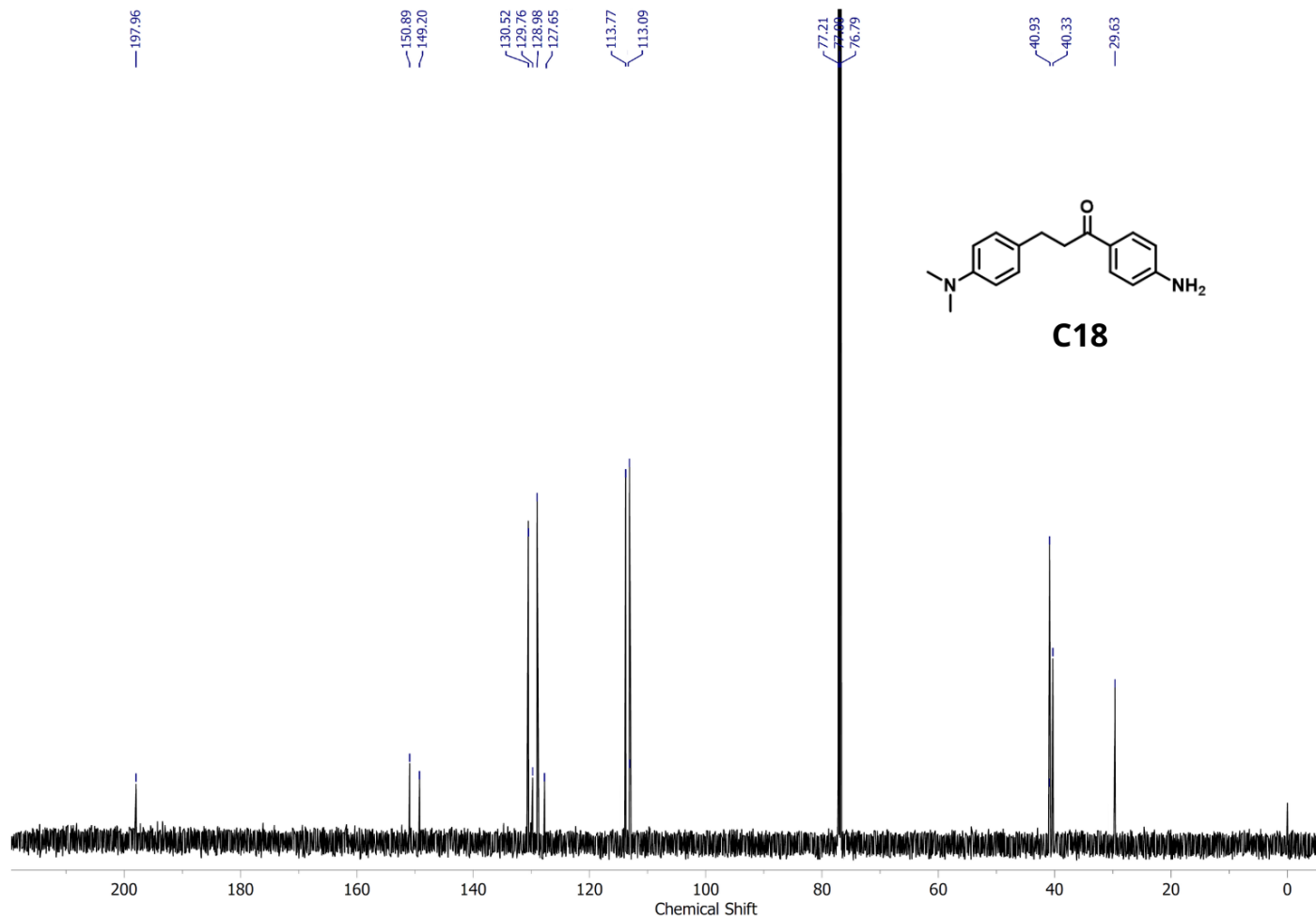
Espectro 2.19.1. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **C17**.



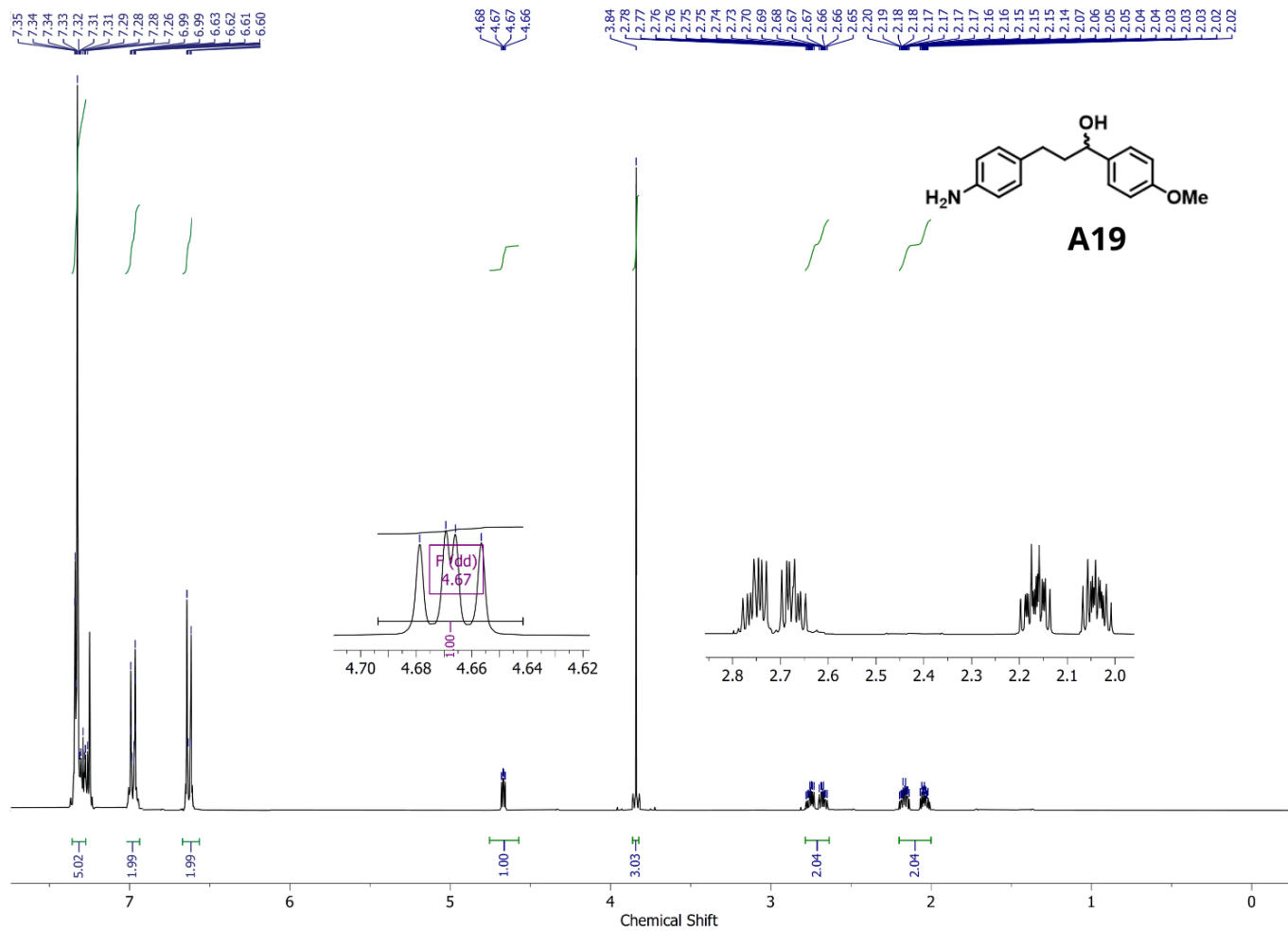
Espectro 2.19.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **C17**.



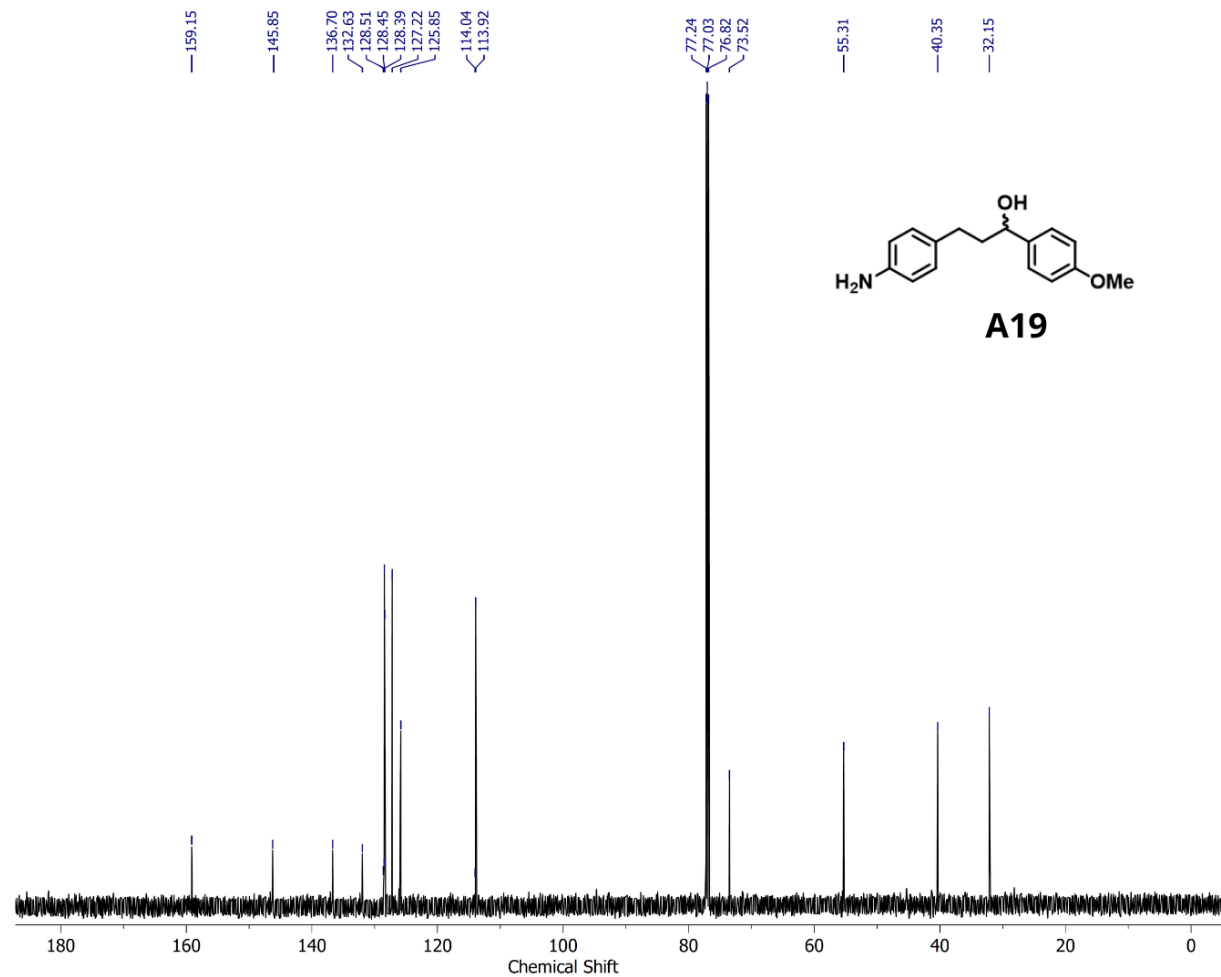
Espectro 2.20.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **C18**.



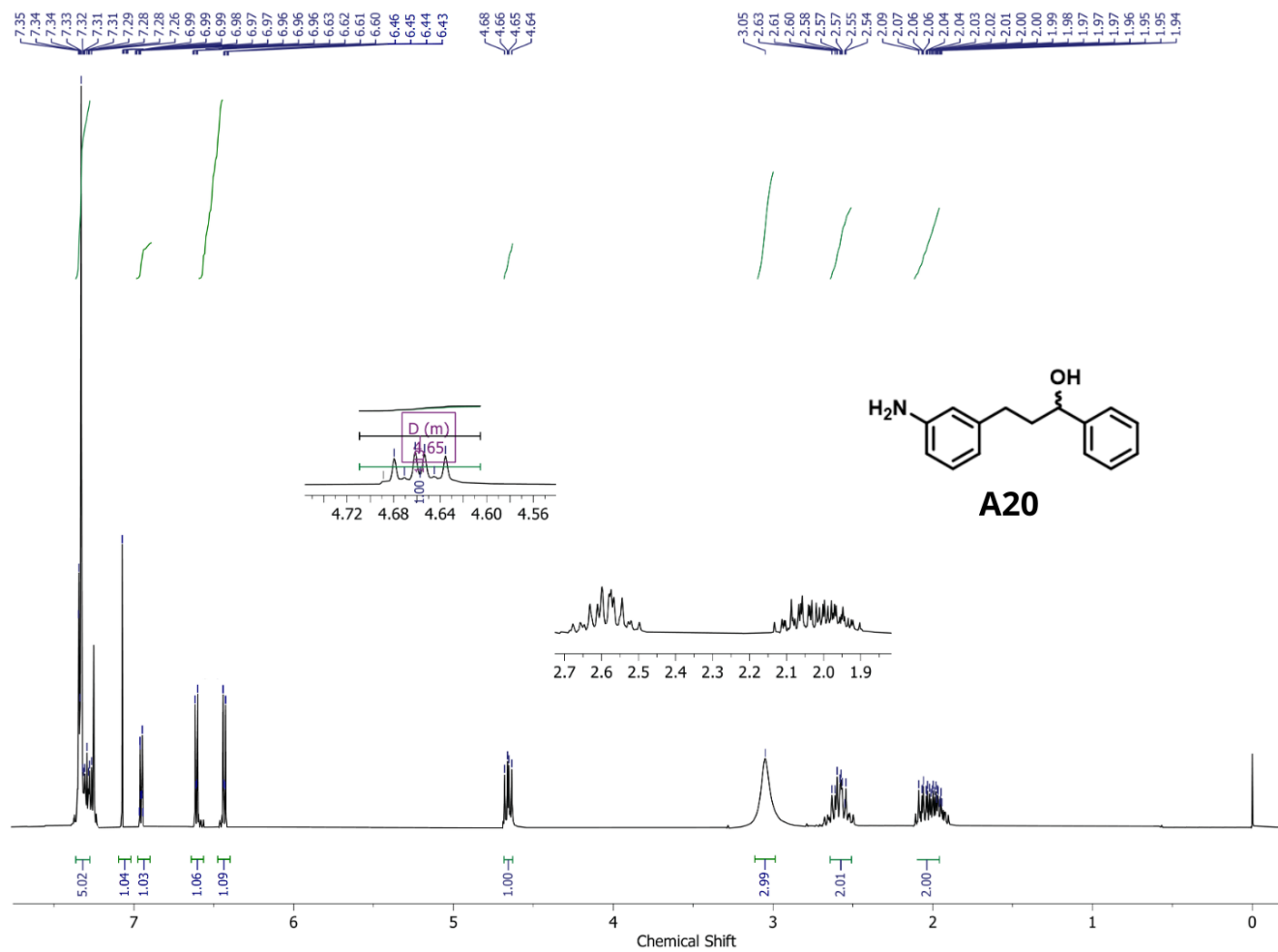
Espectro 2.20.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **C18**.



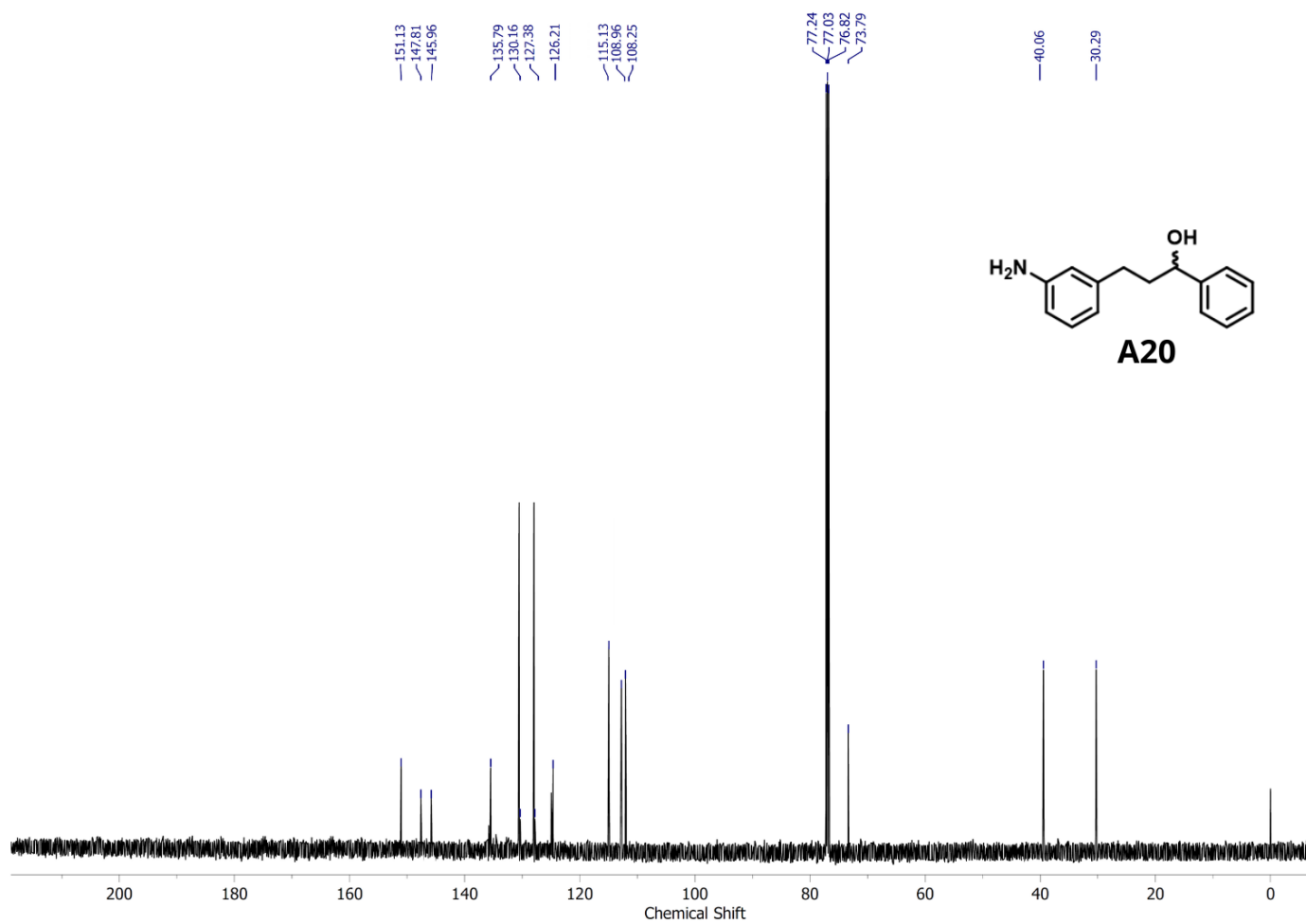
Espectro 2.21.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A19**.



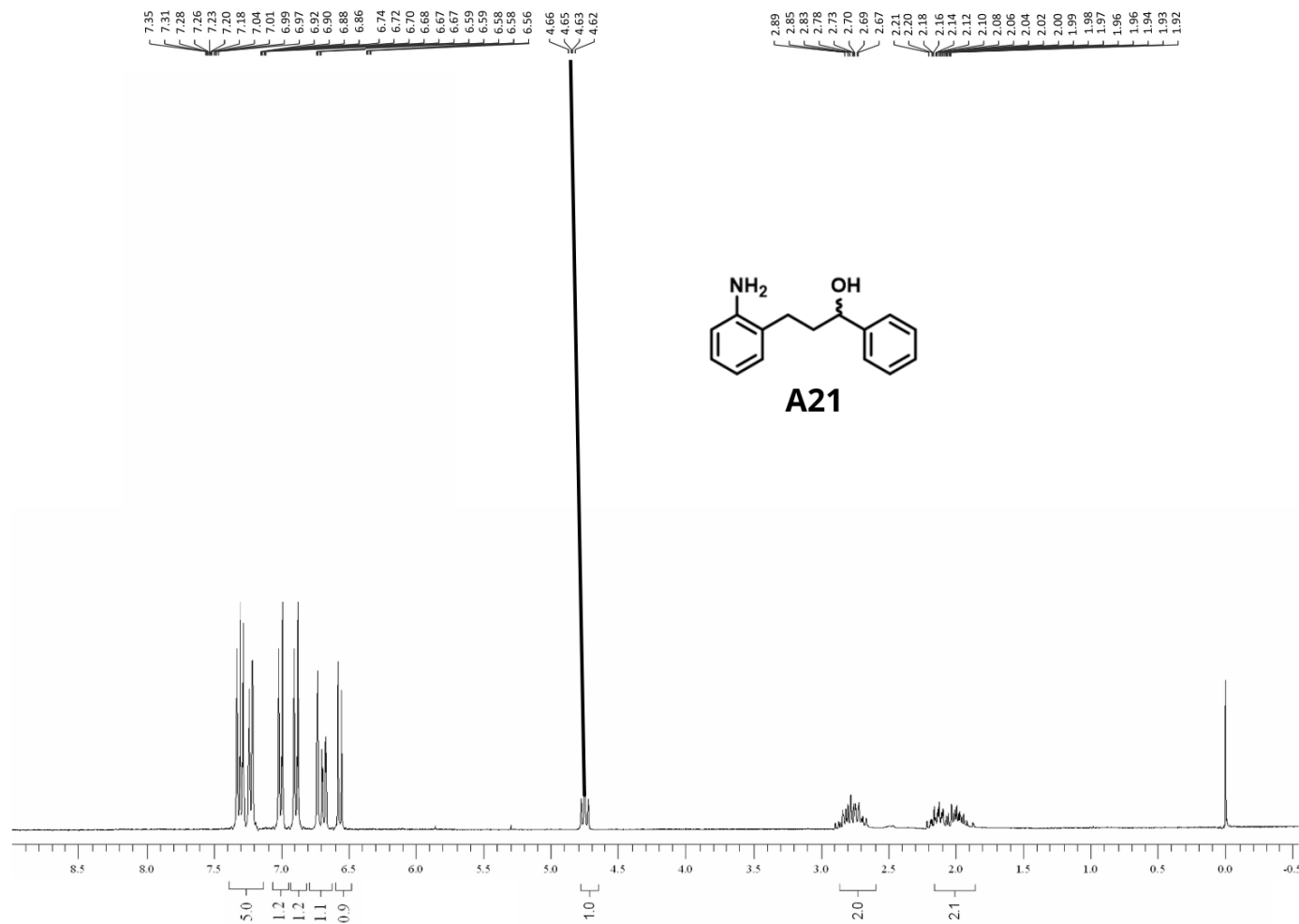
Espectro 2.21.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A19**.



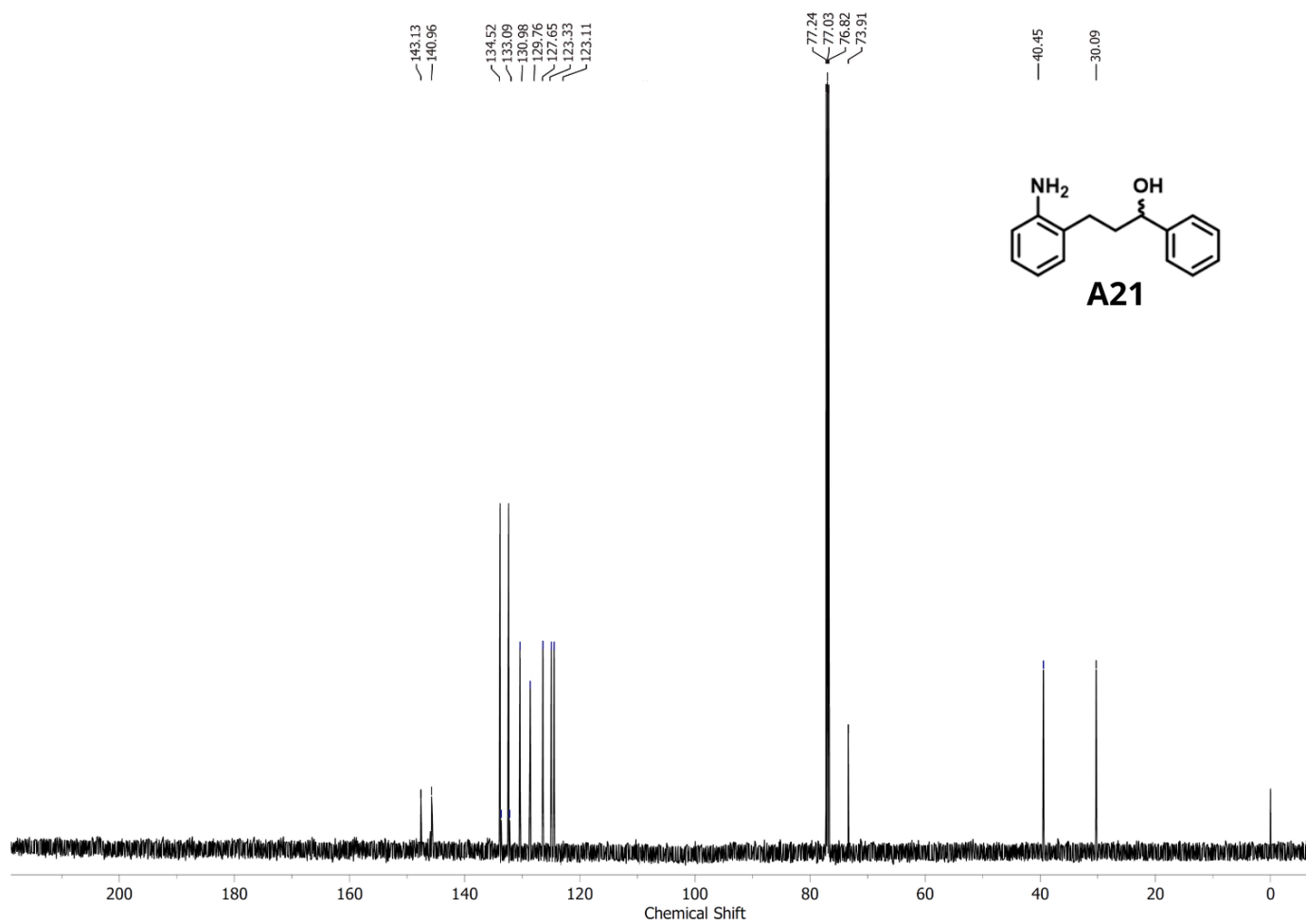
Espectro 2.22.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A20**.



Espectro 2.22.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A20**.



Espectro 2.23.1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **A21**.



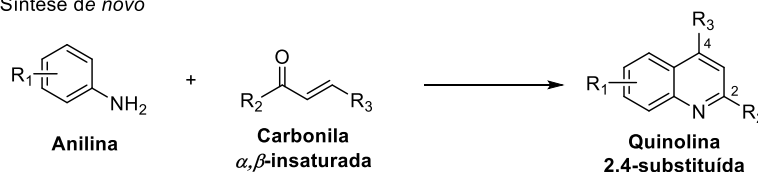
Espectro 2.23.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **A21**.

Capítulo 3 – Funcionalização em estágio avançado de aminopirazol baseada na reação de borilação C–H catalisada por irídio

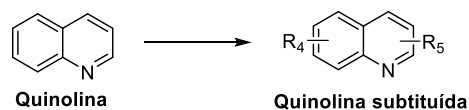
1. Introdução

A funcionalização em estágio avançado (LSF, do inglês *late-stage functionalization*) tem se consolidado como uma estratégia relevante em síntese orgânica, pois permite a modificação direta de moléculas estruturalmente complexas. Enquanto abordagens de síntese *de novo* constroem progressivamente a estrutura molecular, com inserção sequencial de grupos funcionais ao longo de diferentes etapas sintéticas, a LSF parte de uma estrutura previamente formada e promove sua diversificação de forma seletiva, em número de etapas reduzido, ampliando a eficiência sintética. Essa diferença está ilustrada no **Esquema 57**, em que a substituição nas posições C-2 e C-4 da quinolina, por síntese *de novo*, decorre da metodologia de ciclização empregada **Esquema 57a**, ao passo que a LSF permite funcionalização em diferentes sítios, a depender das metodologias, e suas condições, utilizadas **Esquema 57b**. Dessa forma, a LSF se torna particularmente significativa na geração rápida de bibliotecas de análogos estruturais, ou mesmo na modulação de propriedades físico-químicas e biológicas, sem a necessidade de reconstrução completa de uma sequência sintética.

(a) Síntese *de novo*



(b) Funcionalização em estágio avançado



Esquema 57. Diferentes estratégias de funcionalização de quinolina.

Nesse contexto, metodologias baseadas na ativação e funcionalização de ligações C–H se destacam por possibilitarem transformações diretas com elevada economia atômica e simplificação de rotas sintéticas. Entre essas metodologias, a borilação catalisada por metais de transição se apresenta como procedimento versátil e seletivo para a introdução de grupos de boro em moléculas orgânicas, fornecendo organoboranos de grande utilidade como intermediários sintéticos.

Heterociclos nitrogenados constituem uma classe extensa e estruturalmente diversa de compostos, amplamente distribuídos na natureza e frequentemente associados a atividades biológicas relevantes, estando presentes em grande parte de compostos de interesse farmacêutico.¹⁸² Entre eles, o pirazol, que consiste em um anel de 5 membros com dois átomos de nitrogênio adjacentes, é reconhecido como uma estrutura privilegiada, presente em fármacos e agroquímicos (**Figura 80**), com propriedades ácido-base particulares e capacidade de estabelecer interações intermoleculares significativas, incluindo ligações de hidrogênio e coordenação metálica.¹⁸³

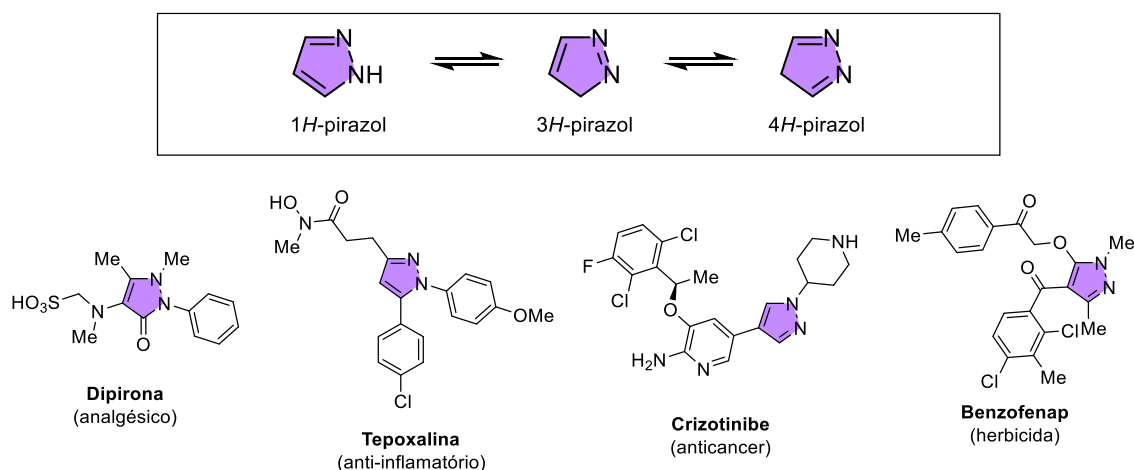


Figura 80. Formas tautomérica do pirazol e exemplos de derivados e suas respectivas aplicações.

No caso dos aminopirazóis, a presença do grupo amino amplia a diversidade reativa e a possibilidade de modulação eletrônica do heterociclo, tornando esses compostos intermediários sintéticos relevantes.¹⁸⁴ Aminopirazóis *N*-substituídos podem existir como isômeros de posição: o 3-aminopirazol (**3AP**), o 4-aminopirazol (**4AP**) e o 5-aminopirazol (**5AP**) (**Figura 81**). Sob essa perspectiva, a aplicação de estratégias de LSF ao núcleo pirazólico possibilita a geração rápida de novos análogos estruturais por meio da funcionalização seletiva dos sítios C–H disponíveis, contribuindo para a otimização racional de propriedades físico-químicas, para desenho racional de moléculas biologicamente ativas, assim como para estudos de relação estrutura-atividade.

¹⁸² a) Kumar, V.; Kaur, K.; Gupta, G. K.; Sharma, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 735. b) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257. c) de la Torre, B. G.; Albericio, F. *Molecules* **2025**, *30*, 482. d) de la Torre, B. G.; Albericio, F. *Molecules* **2026**, *31*, 419.

¹⁸³ Lusardi, M.; Spallarossa, A.; Brullo, C. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 7834.

¹⁸⁴ Shaabani, A.; Nazeri, M. T.; Afshari, R. *Mol. Divers.* **2019**, *23*, 751.

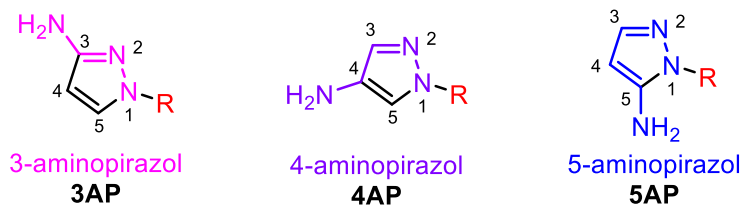
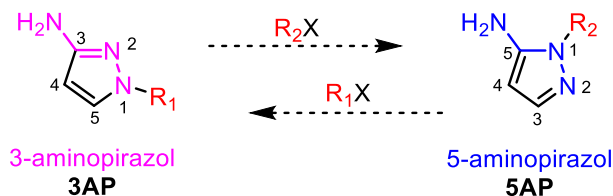


Figura 81. Isomeria de posição do aminopirazol.

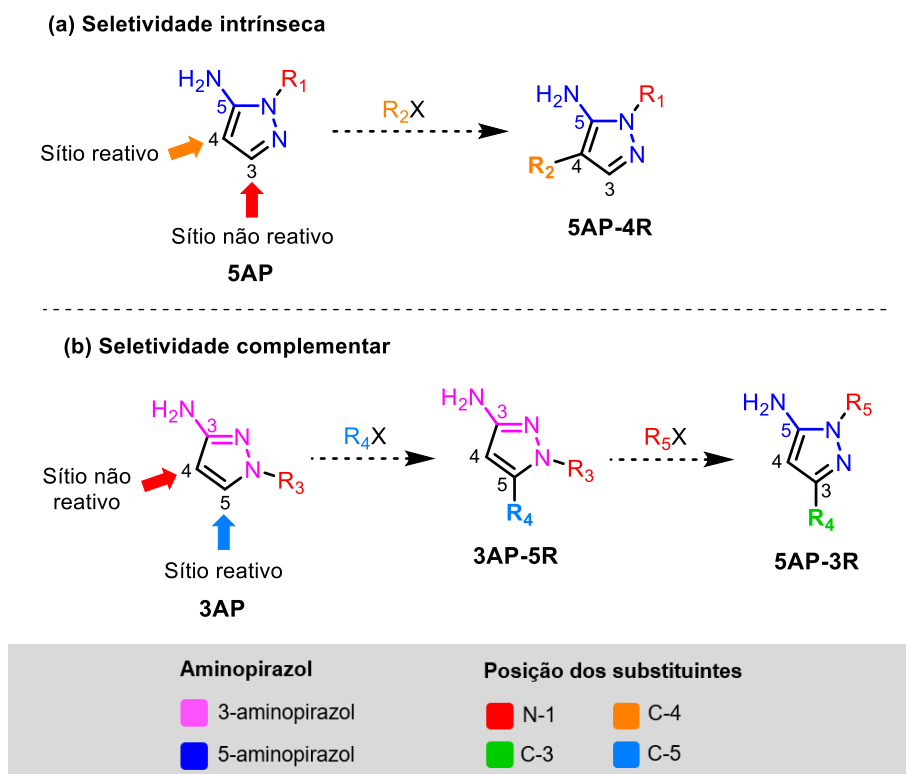
A estratégia de LSF foi, então, utilizada na funcionalização C–H de aminopirazóis com grupos arila, baseando-se na reação de borilação C–H catalisada por irídio, e subsequente reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com haletos de arila. O desenvolvimento desses derivados de aminopirazol aril-substituídos foi realizado sob supervisão do Prof. Patrick G. Steel, na Durham University (Reino Unido), durante período de Doutorado Sanduíche financiado pela CAPES.

Em conjunto com a LSF, foi empregada uma estratégia de seletividade complementar, necessária para acessar sítios C–H intrinsecamente não reativos. Essa abordagem se baseia na simetria C_{2v} do núcleo pirazólico e na possibilidade de interconverter um 3-aminopirazol **3AP** em 5-aminopirazol **5AP** por meio da troca do nitrogênio substituído. Para melhor visualização dessa interconversão, foi adotada a orientação apresentada no **Esquema 58**, mantendo a direção do grupo amino fixa e enfatizando a troca do grupo R entre os nitrogênios do anel. Essa alternância de substituição pode ocorrer quando se tem um grupo R lábil, suscetível à clivagem à medida que um novo grupo R é adicionado no nitrogênio adjacente.



Esquema 58. Representação geral da interconversão entre os isômeros 3-aminopirazol e 5-aminopirazol.

Evidenciando a necessidade dessa abordagem, tendo como exemplo a obtenção de **5AP** substituídos no **Esquema 59**, tem-se que a seletividade intrínseca de uma dada reação com **5AP** ocorreria em C-4, obtendo-se um 5-aminopirazol 4-substituído (**5AP-4R**), enquanto que C-3 não reagiria (**Esquema 59a**). A funcionalização desse sítio não reativo pode ser alcançada pela viabilidade de se obter **5AP** a partir do isômero **3AP**, cuja seletividade intrínseca é em C-5, posição que, mediante a interconversão de isômeros, equivale à posição C-3 de **5AP**, formando o 5-aminopirazol 3-substituído (**5AP-3R**) (**Esquema 59b**).



Esquema 59. (a) Seletividade intrínseca do 5-aminopirazol e (b) seletividade complementar do 3-aminopirazol para obtenção de 5-aminopirazol 3-substituído.

1.1. Reação de borilação C–H catalisada por Irídio

1.1.1. Compostos organoboranos

O elemento boro apresenta baixa abundância relativa na crosta terrestre, sendo encontrado de forma combinada com outros elementos constituindo minerais como o bórax ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$). Em síntese orgânica, compostos de boro, como o borohidreto de sódio (NaBH_4) e o borano (BH_3 , em equilíbrio com a forma dimérica B_2H_6), são amplamente empregados em reações de redução de carbonilas de aldeídos e cetonas e em reações de hidroboração, respectivamente.¹⁸⁵ Os compostos orgânicos de boro, denominados organoboranos, não são encontrados de forma natural, sendo exclusivamente obtidos de forma sintética, apresentando ampla aplicação como intermediários de síntese, além de aplicações biológicas (como o Tavaborol e o Bortezomibe) e eletrônicas (como o polímero PS-B5HTQ utilizado em OLEDs) (**Figura 82**).

¹⁸⁵ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, 2001.

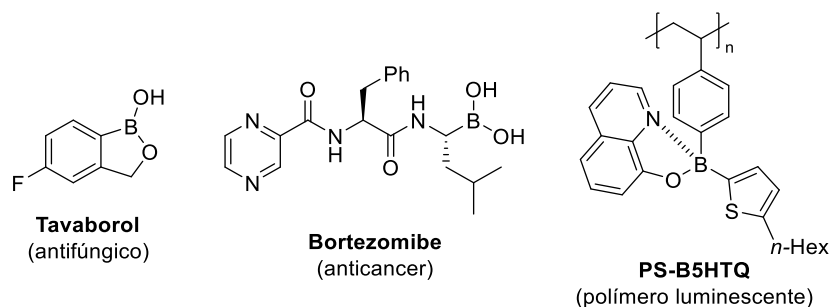


Figura 82. Exemplos de compostos organoboranos e suas aplicações.

A utilização dos organoboranos como intermediários de síntese advém da capacidade de sofrerem diferentes tipos de reações de transformação da ligação C–B em outros tipos de ligações, como ligação C–C, por reações de acoplamento cruzado, ligações C–O, através de oxidação e C–N, através de aminação, tornando-se uma importante ferramenta de funcionalização.¹⁸⁶ Destaca-se a transformação da ligação C–B em ligação C–C, reportada por Suzuki e Miyaura na década de 1970,¹⁸⁷ que exemplifica a relevância dos organoboranos em síntese orgânica diante da sua ampla utilização nas últimas décadas.

A **Figura 83** apresenta diferentes espécies de organoboranos, destacando-se o ácido e o éster borônicos, que são os mais utilizados como intermediários de síntese, principalmente devido à facilidade de manuseio, boa reatividade e solubilidade. Em comparação com outros organometálicos (organozinco, organocobre, organoestanho), os organoboranos ainda apresentam maior estabilidade ao ar e menor toxicidade.¹⁸⁸

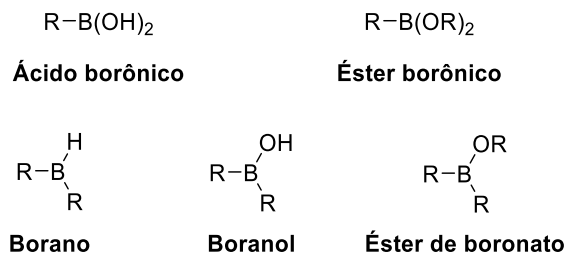


Figura 83. Espécies de organoboranos.

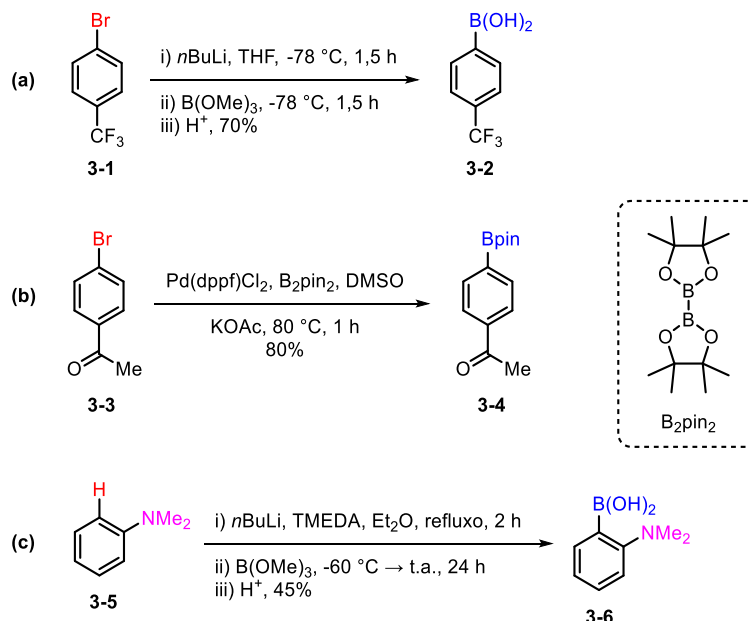
Tradicionalmente, a obtenção de ésteres borônicos aromáticos ocorre via reação de metalação da ligação C–H ou C–X com reagentes organometálicos, seguida de reação nucleofílica com organoborano mais simples (**Esquema 60**). Esse método requer substratos com grupos funcionais que possibilitem a reação de metalação, como haletos de arila (**3-1** e **3-2**), com metalação da ligação C–X (**Esquema 60a–b**), ou grupos direcionadores para metalação da ligação C–H, como no caso do grupo dimetilamino em **3-5** (**Esquema 60c**). Devido à limitação

¹⁸⁶ a) Diaz, D. B.; Yudin, A. K. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 731. b) Qin, Y.; Pagba, C.; Piotrowiak, A.; Jäkle, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7015. c) Markham, A. *Drugs* **2014**, *74*, 1555. d) Mossine, A. V.; Tanzey, S. S.; Brooks, A. F.; Makaravage, K. J.; Ichiishi, N.; Miller, J. M.; Henderson, B. D.; Skaddan, M. B.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8701.

¹⁸⁷ a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866. b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.

¹⁸⁸ Wright, J. S.; Scott, P. J. H.; Steel, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2796.

de reagentes comerciais contendo tais funcionalizações, transformações prévias podem ser necessárias para obtenção de tais materiais de partida, aumentando-se a sequência sintética para obtenção de organoboranos mais complexos.¹⁸⁸



Esquema 60. Síntese de organoboranos aromáticos por métodos tradicionais.

A conversão direta da ligação C–H para C–B, sem necessidade de grupos direcionadores, requer promotores externos, sendo os catalisadores de metais de transição (como Fe, Co, Ru, Rh, Pd, Ir e Pt)¹⁸⁹ alternativas eficientes e amplamente empregadas, tornaram-se métodos estratégicos na funcionalização em estágio avançado.¹⁸⁸ Dentre esses catalisadores, os baseados no irídio se destacam por operarem, em geral, sob condições experimentais mais brandas, apresentando uma maior tolerância a diferentes grupos funcionais, além de exibir uma regioseletividade regida por controle estérico em arenos.¹⁹⁰

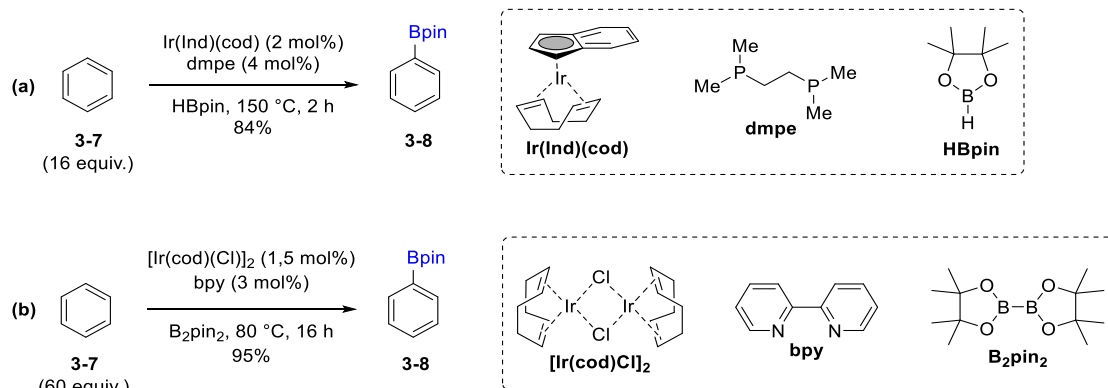
1.1.2. Borilação C–H de arenos catalisada por irídio

Os primeiros estudos da reação de borilação C–H catalisada por irídio foram realizados, de forma independente, por Smith e colaboradores e por Hartwig, Ishiyama e Miyaura, utilizando sistemas catalíticos distintos. O sistema de Smith e colaboradores envolveu o complexo de irídio (Ind)Ir(cod), 1,2-bis(dimetilfosfino)etano (dmpe) como ligante e o pinacolborano (HBpin) como reagente fonte de boro (**Esquema 61a**), enquanto o sistema do segundo grupo utilizou o

¹⁸⁹ a) Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 134. b) Dombray, T.; Werncke, C. G.; Jiang, S.; Grellier, M.; Vendier, L.; Bontemps, S.; Sortais, J. B.; Sabo-Etienne, S.; Darcel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4062. c) Fernández-Salas, J. A.; Manzini, S.; Piola, L.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6782. d) Furukawa, T.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6508. e) Furukawa, T.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12211. f) Bheeter, C. B.; Chowdhury, A. D.; Adam, R.; Jackstell, R.; Beller, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10336. g) Obligacion, J. V.; Semproni, S. P.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4133.

¹⁹⁰ a) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390. b) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864.

complexo $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{Cl})]_2$ com a 2,2'-bipiridina (bpy) e o bis(pinacolato)diboro (B_2pin_2) (**Esquema 61b**), ambos apresentando ótimos resultados.^{191,192}



Esquema 61. Reações de borilação C–H do benzeno, com diferentes sistemas catalíticos de irídio.

Considerando a capacidade de renovação e estabilidade do catalisador, a maioria dos relatos de borilação envolvem uma variação do segundo sistema, tendo o complexo $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$ como pré-catalisador, 4,4'-di-*t*-butil-2,2'-bipiridina (dtbpy) ou 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (tmphen) como ligantes e o HBpin ou o B_2pin_2 como fontes de boro (**Figura 84**).¹⁹³

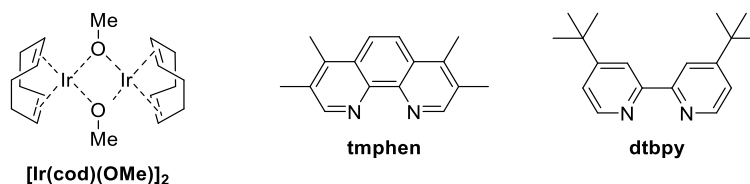


Figura 84. Complexo de irídio e ligantes mais utilizados no sistema catalítico de borilação C–H.

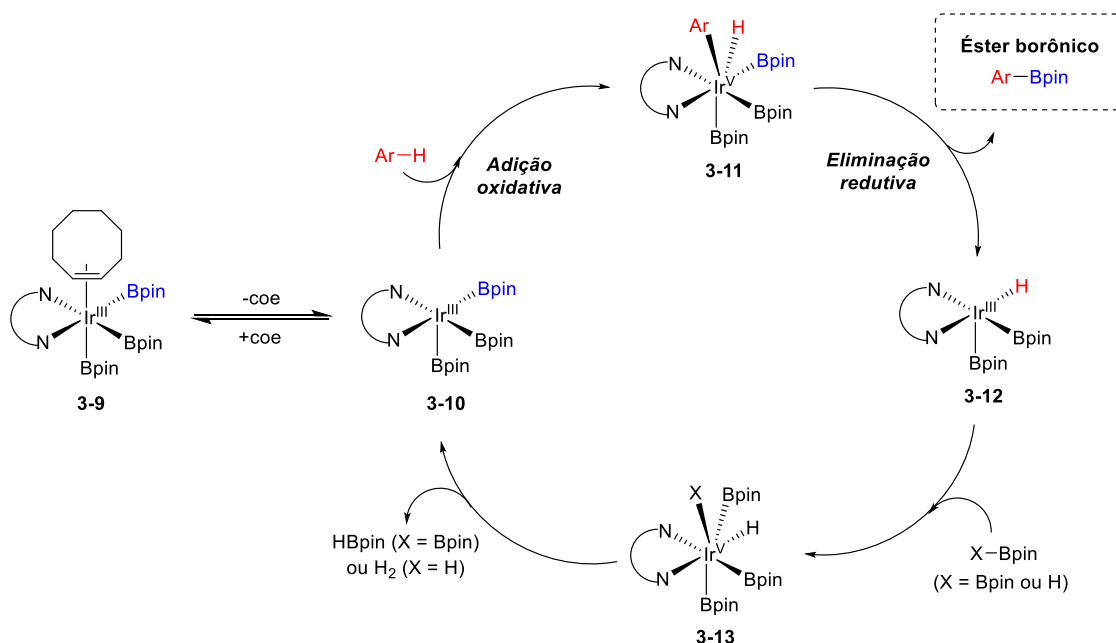
A proposta mecanística para tal reação envolve o ciclo catalítico do irídio oscilando entre suas espécies de oxidação (III) e (V) (**Esquema 62**). A combinação entre o complexo de irídio pré-catalisador, o ligante e o reagente de boro forma a espécie hexacoordenada **3-9**, que mediante dissociação do cicloocteno (coe) forma a espécie catalisadora ativa pentacoordenada **3-10**. A solução catalítica apresenta coloração verde escura e pode ser preparada em frasco reacional contendo o substrato ou em frasco separado, sendo adicionada em frasco contendo o substrato. Na sequência, a adição oxidativa com a ligação C–H aromática ocorre no sítio de coordenação vago, formando o complexo heptacoordenado de Ir(V) **3-11**. A formação do éster borônico ocorre a partir da eliminação redutiva do fragmento aromático com um dos ligantes borila, formando, conseqüentemente, o complexo de Ir(III) hidreto de bisborila **3-12**. O ciclo catalítico se completa com a adição oxidativa do reagente de boro (B_2pin_2 ou HBpin), formando

¹⁹¹ Cho, J.-Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka, Jr. R. E.; Smith III, M. R. *Science* **2002**, 295, 305.

¹⁹² Ishiyama, T.; Takagi, J.; Hartwig, J. F.; Miyaura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3056.

¹⁹³ a) Preshlock, S. M.; Ghaffari, B.; Maligres, P. E.; Krska, S. W.; Maleczka, Jr. R. E.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7572. b) Oeschger, R. J.; Larsen, M. A.; Bismuto, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 16479.

a espécie heptacoordenada **3-13**, seguido da eliminação redutiva de HBpin ou H₂, respectivamente, recuperando-se a espécie ativa **3-10**.¹⁹⁴

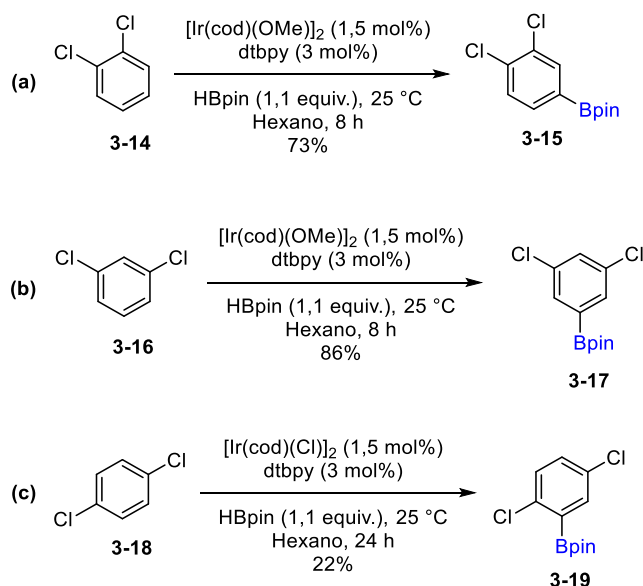


Esquema 62. Ciclo catalítico proposto para reação de borilação C–H catalisada por irídio.^{194b}

Considerando a natureza estericamente volumosa das espécies catalíticas envolvidas, a regioseletividade da reação de borilação é dominada por efeitos estéricos. Dessa forma, a posição mais acessível do substrato é ativada de forma preferencial, como no caso do 1,2-diclorobenzeno **3-14** e do 1,3-diclorobenzeno **3-16** (**Esquema 63a-b**). Nos casos em que o substrato não apresenta um sítio mais desimpedido, a posição *orto* ao menor substituinte pode sofrer a borilação, observando-se menores taxas de conversão, como no caso da borilação do 1,4-diclorobenzeno **3-18** (**Esquema 63c**).¹⁹⁵

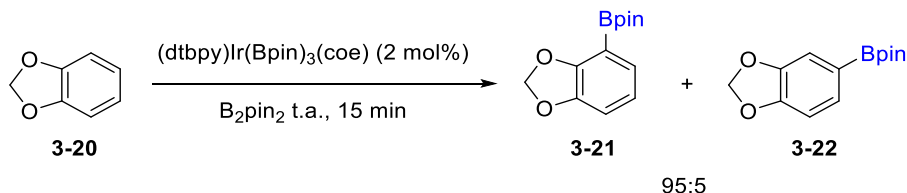
¹⁹⁴ a) Tamura, H.; Yamazaki, H.; Sato, H.; Sakaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16114. b) Boller, T. M.; Murphy, J. M.; Hapke, M.; Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263. c) Chotana, G. A.; Vanchura II, B. A.; Tse, M. K.; Staples, R. J.; Maleczka Jr. R. E.; Smith III, M. R. *Chem. Commun.* **2009**, 5731. d) Liskey, C. W.; Wei, C. S.; Pahls, D. R.; Hartwig, J. F. *Chem. Commun.* **2009**, 5603.

¹⁹⁵ Ishiyama, T.; Nobuta, Y.; Hartwig, J. F.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **2003**, 2924.



Esquema 63. Regiosseletividade da borilação C–H de diclorobenzenos.

Além do efeito estérico, a influência do efeito eletrônico dos grupos substituintes também pode ser observada. O 1,3-benzodioxol **3-20**, por exemplo, apresenta borilação preferencial na posição *orto* à ligação C–O, sítio de maior impedimento estérico, formando o composto **3-21** de forma majoritária (**Esquema 64**). Essa seletividade foi atribuída à maior acidez dessa ligação C–H em relação aos sítios menos impedidos estericamente.¹⁹⁶

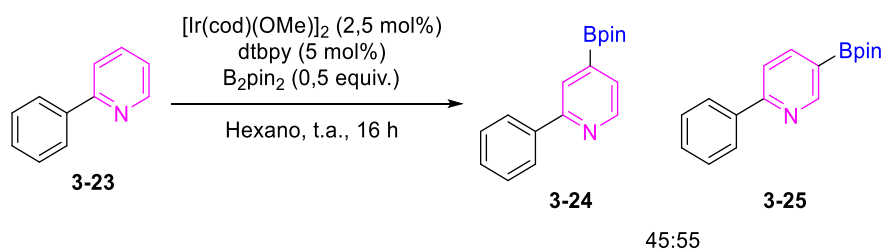


Esquema 64. Regiosseletividade da borilação C–H do 1,3-benzodioxol.

Em geral, arenos elétron-deficientes apresentam maior reatividade devido à maior acidez da ligação C–H e sua capacidade de adicionar oxidativamente à espécie ativa de irídio (III) **3-10**. Por conta disso, a reatividade de heteroarenos é, geralmente, maior que seus equivalentes arenos. Este fenômeno pode ser observado na reação de borilação da 2-fenilpiridina **3-23**, em que a reatividade do heterociclo é maior que a do carbociclo, em que apenas o primeiro sofre a borilação C–H (**Esquema 65**).¹⁹⁷ Além do efeito eletrônico, também foi possível observar o efeito estérico controlando a regiosseletividade no heterociclo, considerando que a borilação ocorreu nos sítios mais desimpedidos estericamente. Além disso, observa-se que a posição α ao nitrogênio não sofreu borilação, fenômeno que será explicado na **seção 1.1.3**.

¹⁹⁶ Vanchura II, B. A.; Preshlock, S. M.; Roosen, P. C.; Kallepalli, V. A.; Staples, R. J. Maleczka Jr., R. E.; Singleton, D. A.; Smith III, M. R. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7724.

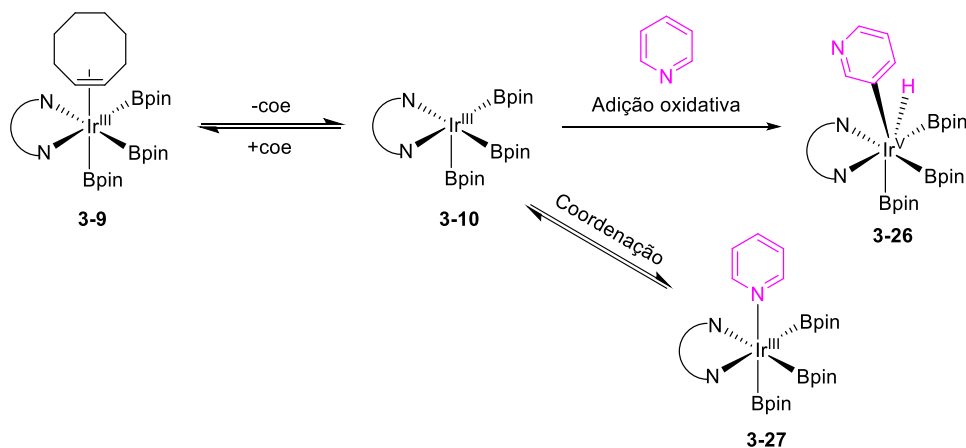
¹⁹⁷ Sadler, S. A.; Tajuddin, H.; Mkhaliid, I. A. I.; Batsanov, A. S.; Albesa-Jove, D.; Cheung, M. S.; Maxwell, A. C.; Shukla, L.; Roberts, B.; Blakemore, D. C.; Lin, Z.; Marder, T. B.; Steel, P. G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7318.



Esquema 65. Borilação C–H da 2-fenilpiridina catalisada por irídio com seletividade no heterociclo.

1.1.3. Borilação C–H de heterociclos catalisada por irídio e sua regioseletividade

Uma predição generalizada da influência do efeito eletrônico na regioseletividade da reação de borilação C–H catalisada por irídio de heterociclos é dificultada em razão da variedade estrutural e das diferentes posições que os heteroátomos podem se localizar, conseqüentemente alterando a distribuição de densidade eletrônica em cada estrutura. Além disso, a depender da basicidade do par de elétrons não ligante do heteroátomo, existe a possibilidade de desativação do catalisador através da interação do átomo básico com o sítio de coordenação vago do catalisador de irídio **3-10**, formando o complexo **3-27** ilustrado no **Esquema 66**, tendo a piridina como exemplo de heterociclo com átomo de nitrogênio básico.¹⁹⁸ Tal modo de coordenação pode afetar a reação de borilação diminuindo sua velocidade quando a formação do complexo **3-27** é predominante, ou até mesmo inibindo completamente a reação caso a constante de ligação do heterociclo seja alta o suficiente para formação irreversível de **3-27**.



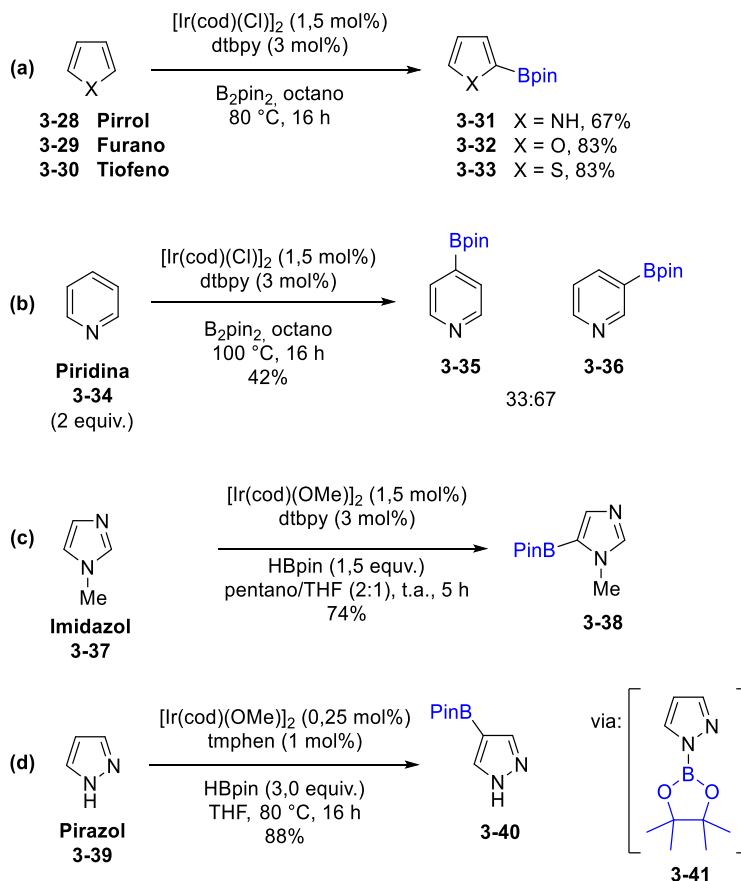
Esquema 66. Modos de coordenação da piridina no catalisador de irídio.

Ao analisar o efeito eletrônico da reação de borilação com outros heteroarenos, observa-se que com o pirrol **3-28**, o tiofeno **3-29** e o furano **3-30**, a ativação ocorre na ligação C–H α ao heteroátomo, sendo esse o sítio mais ácido nesses heterociclos (**Esquema 67a**).¹⁹⁹ No caso de

¹⁹⁸ Larsen, M. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4287.

¹⁹⁹ Takagi, J.; Sato, K.; Hartwig, J. F.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5649.

heterociclos que contêm um nitrogênio básico, como a piridina **3-34**,¹⁹⁹ o imidazol **3-37**²⁰⁰ e o pirazol **3-39**,²⁰¹ a borilação tende a ocorrer na posição β ou γ ao nitrogênio básico, evitando-se a posição α ao heteroátomo (**Esquema 67b-d**). Além disso, a posição α ao grupo NH do pirazol **3-39** apresenta um impedimento estérico devido à formação do aduto N-Bpin **3-41**, o que garante a ativação preferencial no sítio C-4 (**Esquema 67d**).



Esquema 67. Reação de borilação com diferentes *N*-heterociclos.

A piridina **3-34** é um substrato pouco reativo, necessitando altas temperaturas para reação ocorrer, obtendo-se uma mistura dos ésteres borônicos nas posições β e γ com baixo rendimento, não sendo observado o éster borônico na posição α . Esse baixo rendimento pode ser inferido pela possível inativação do catalisador através da interação do nitrogênio básico com o irídio, como mostrado no **Esquema 66**.

Cálculos computacionais e estudos experimentais foram realizados por Larsen e colaboradores para entender a ausência de borilação α ao nitrogênio básico da piridina. Por cálculos de DFT (do inglês, *density functional theory*), consideraram o progresso da reação de borilação ocorrendo nas posições C-2, C-3 e C-4, observando discretas diferenças de energia durante seus progressos, observando-se uma maior diferença na etapa de eliminação redutiva,

²⁰⁰ Smith, M. R.; Maleczka, R. E.; Venkata Jr, A. K.; Onyeozili, E. *Process for Producing Oxazole, Imidazole, Pyrazole Boryl Compounds*, **2008**, 0091027.

²⁰¹ Preshlock, S. M.; Plattner, D. L.; Maligres, P. E.; Krska, S. W.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12915.

de aproximadamente 5 kcal/mol, entre o estado de transição V^\ddagger da borilação em C-2 em relação aos outros sítios.¹⁹⁸

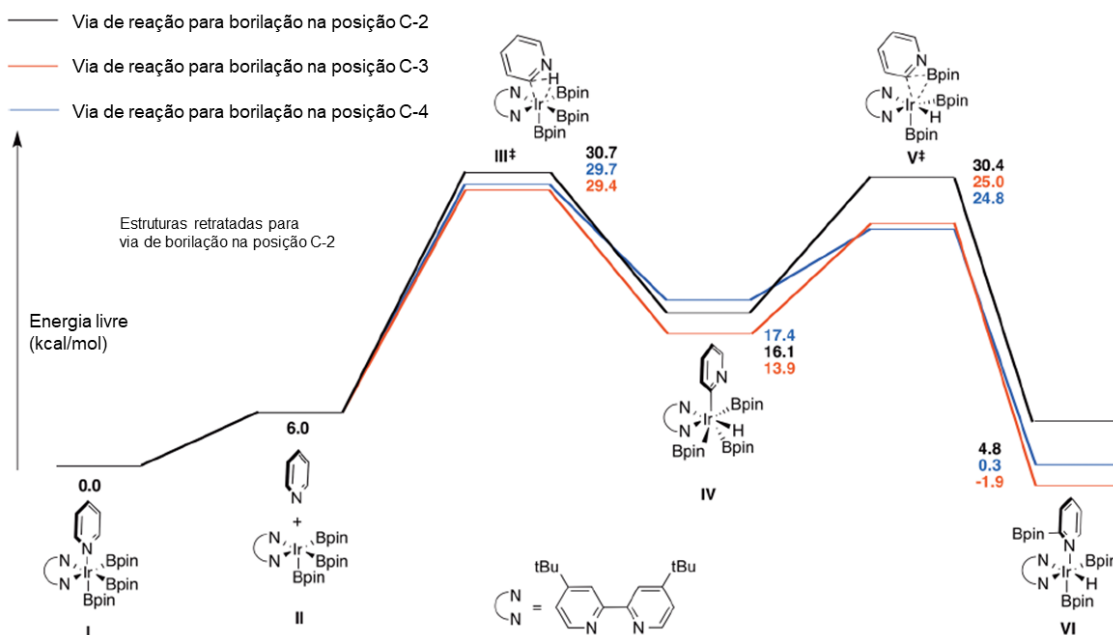
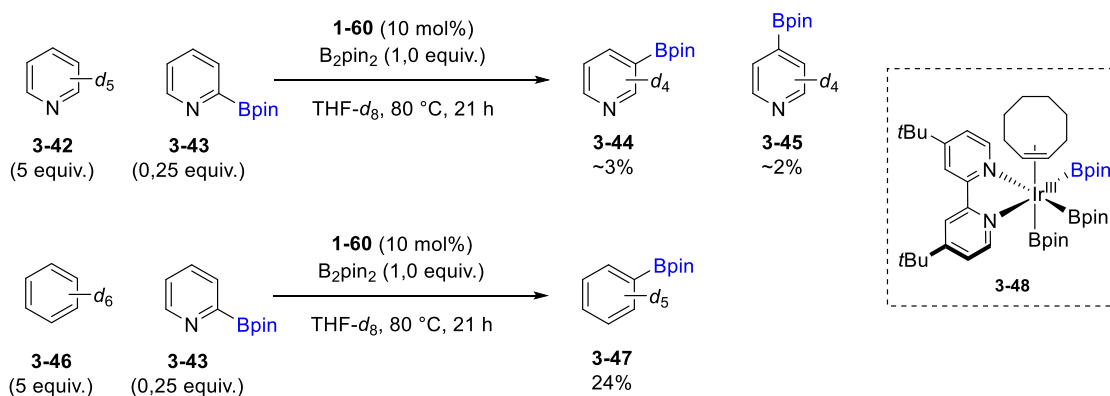


Figura 85. Perfil energético das vias de reação de borilação da piridina em diferentes posições.

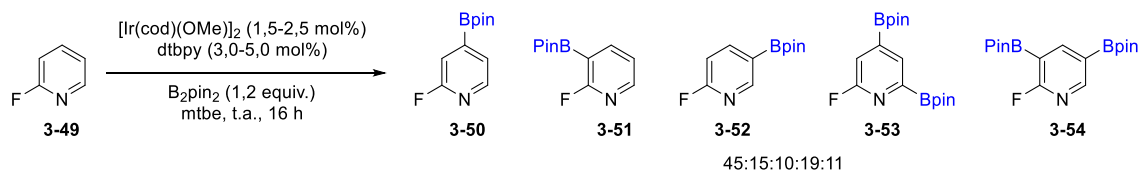
Experimentalmente, ao realizarem a reação de borilação da piridina- d_5 **3-42**, na presença do éster borônico em C-2 **3-43**, observaram a rápida decomposição do éster borônico inicial, obtendo-se apenas os produtos de borilação de **3-42**. Esse comportamento também observado ao realizar a borilação do benzeno- d_6 **3-46**, na presença de **3-43** (**Esquema 68**). Dessa forma, observaram que a ausência do éster borônico na posição α ao nitrogênio básico pode ser devida tanto a uma via de maior energia para borilação nessa posição em relação aos outros sítios, indicada pelos cálculos teóricos, como a uma instabilidade do produto de borilação α ao nitrogênio básico nas condições de reação utilizadas.¹⁹⁸



Esquema 68. Decomposição da 2-borilpiridina durante borilação de piridina- d_5 e benzeno- d_6 .

Essa baixa reatividade de C–H vizinho ao nitrogênio da piridina pode ser modulada pela diminuição da basicidade desse nitrogênio, proporcionada pela presença de grupos retiradores de elétrons nesse heterociclo, como observado na borilação da 2-fluoropiridina **3-49**. Com esse

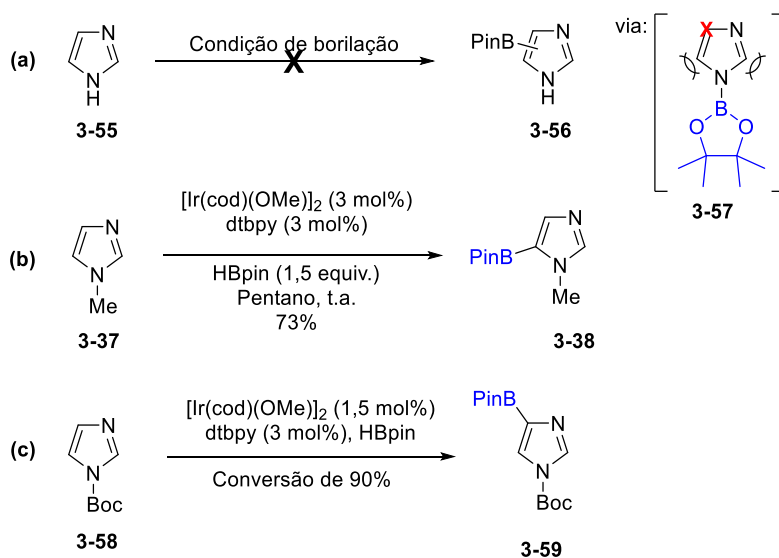
substrato, a reação ocorre em condições mais brandas (temperatura ambiente) que a piridina **3-34** (100 °C), apresentando uma discreta reatividade na posição α ao nitrogênio básico ao formar o bisboronato **3-53** (Esquema 69).¹⁹⁷



Esquema 69. Reação de borilação da 2-fluoropiridina e os ésteres borônicos formados.

1.1.3.1. Regiosseletividade da borilação de derivados de imidazol e pirazol

A borilação acontecendo distante do nitrogênio básico é um fenômeno também observado na borilação de *N*-heterociclos de 5 membros com 2 átomos de nitrogênio, o imidazol e o pirazol.¹⁸⁸ De maneira geral, esses heterociclos apresentam alta reatividade, porém, o imidazol **3-55** não sofre reação de borilação, devido à rápida borilação N–H e formação do aduto NBpin **3-57**, o qual bloqueia os sítios adjacentes, deixando livre apenas a posição α ao nitrogênio básico (Esquema 70a).¹⁸⁸

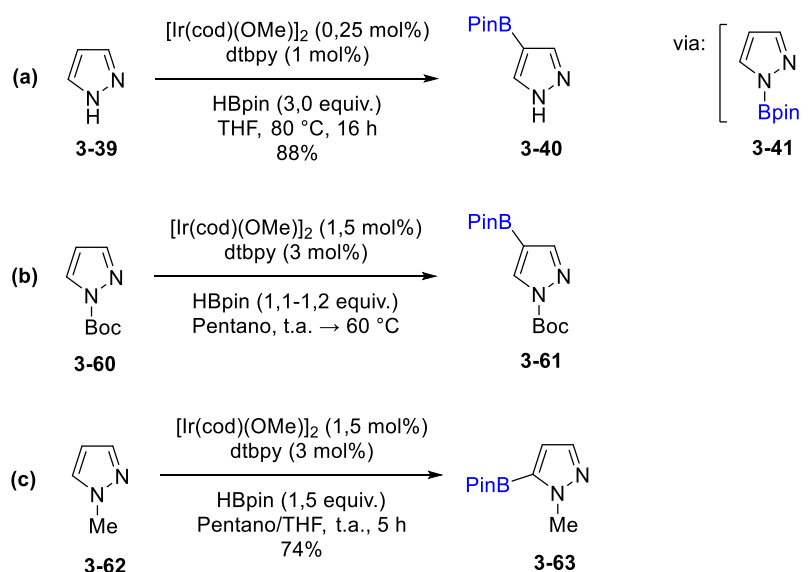


Esquema 70. Regiosseletividade da reação de borilação com derivados de imidazol.

Quando a ligação N–H está protegida da borilação, como em 1-metilimidazol **3-58**, a borilação C–H ocorre de maneira eficiente na posição adjacente a N–Me, evitando as posições α ao nitrogênio básico (Esquema 70b).²⁰⁰ Em geral, anéis de 5 membros possuem um efeito estérico menos pronunciado diante da maior distância entre seus substituintes, tendo uma relação menos populosa, permitindo borilação na posição α ao grupo N–R. Contudo, na presença de grupos mais volumosos, como no 1-(Boc)imidazol **3-58**, o impedimento estérico se torna relevante e bloqueia seus sítios C–H adjacentes. Devido ao caráter retirador do grupo Boc, a

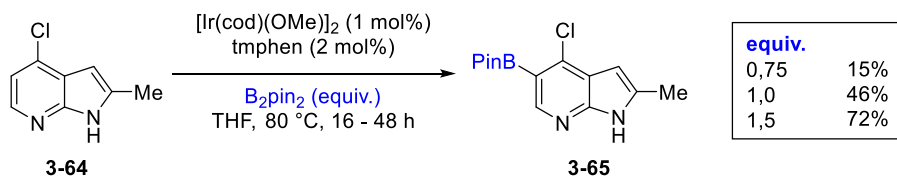
redução da densidade eletrônica no núcleo de imidazol viabiliza a borilação C–H α ao nitrogênio básico, formando o éster **3-59 (Esquema 70c)**.²⁰²

Diferentemente do imidazol, o pirazol não substituído **3-39** sofre reação de borilação C–H com seletividade na posição mais afastada dos átomos de nitrogênio (**Esquema 71a**). Esta seletividade pode ser explicada pelo impedimento estérico do aduto NBpin **3-41**, que é formado rapidamente,¹⁹⁸ corroborada com a relação estérica semelhante do 1-(Boc)pirazol **3-60** que apresenta a mesma seletividade (**Esquema 71b**).²⁰² Ao bloquear a formação de NBpin com um grupo menos volumoso, como no 1-(metil)pirazol **3-62**, observa-se que a borilação ocorre na posição α a N–Me, mesmo a temperatura ambiente, uma seletividade que pode ser inferida pela maior acidez de C–H nesta posição (**Esquema 71c**).²⁰³



Esquema 71. Regiosseletividade da reação de borilação com derivados de pirazol.

Pelas reações acima, observa-se que na presença da ligação N–H (**Esquema 71a**) foi necessário um maior excesso de HBpin (3,0 equivalentes), isso se deve à rápida formação do aduto NBpin **3-41**, requerendo uma maior quantidade do reagente de boro para garantir que a borilação da ligação C–H ocorra. A influência da quantidade do reagente de boro pode ser observada na borilação da pirrolo[2,3-*b*]piridina **3-64**, em que diante do aumento de equivalentes de B₂pin₂ o rendimento também aumentou (**Esquema 72**).¹⁹⁸

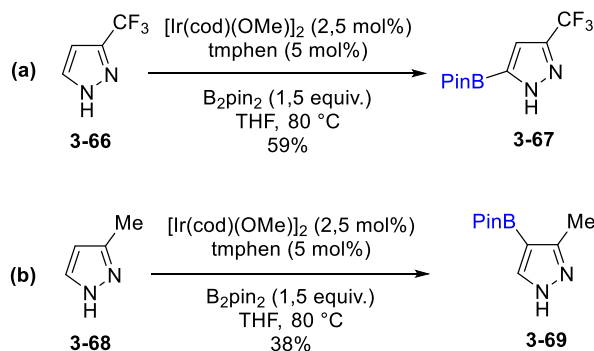


Esquema 72. Efeito da quantidade de B₂pin₂ na reação de borilação.

²⁰² Kallepalli, V. A.; Shi, F.; Paul, S.; Onyeozili, E. N.; Maleczka Jr., R. E.; Smith III, M. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9199.

²⁰³ Smith III, M. R.; Maleczka Jr., R. E.; Venkata, A. K.; Onyeozili, E. *Process for Producing Oxazole, Imidazole, Pyrazole Boryl Compounds*, US Pat. 7,709,654B2, **2008**.

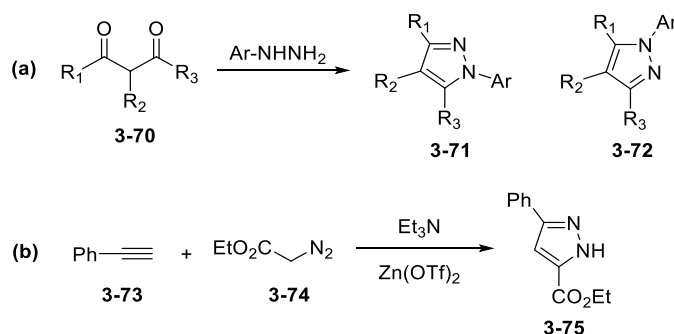
A borilação do pirazol **3-39** e do 1-(Boc)pirazol **3-60** (**Esquema 71**) apresentou uma seletividade em C-4 (β ao nitrogênio básico e ao grupo NH), essa tendência seletividade pode ser modulada por efeitos eletrônicos. Com um grupo retirador como o CF_3 , em **3-66**, observa-se que a reação ocorre no sítio adjacente a N–H (**Esquema 73a**), enquanto que na presença do grupo metila (de volume semelhante mas característica eletrônica distinta do CF_3), em **3-68**, a seletividade em C-4 é mantida (**Esquema 73b**), indicando que o perfil eletrônico dos substituintes pode modular a seletividade da reação de borilação.¹⁹⁸



Esquema 73. Efeito eletrônico do substituinte na regioseletividade com derivados de pirazol substituídos.

1.2. Funcionalização em estágio avançado de derivados de aminopirazol

Pirazol é um sistema heterocíclico de 5 membros rico em elétrons, contendo 2 átomos de nitrogênios adjacentes, em que um possui seu par de elétrons não ligantes conjugado com o sistema aromático e o outro se caracteriza por sua basicidade. Derivados de pirazol podem ser obtidos por diferentes metodologias, tendo como exemplos clássicos a condensação entre hidrazina e compostos 1,3-dieletróficos e a cicloadição de diazo compostos com alcinos, exemplificados no **Esquema 74**.²⁰⁴



Esquema 74. Síntese de derivados de pirazol por cicloadição.

²⁰⁴ Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.

A diversidade estrutural de moléculas que contêm o núcleo pirazólico é refletida na variedade de atividades biológicas e farmacológicas que apresentam. Exemplos representativos incluem a fezolamina, um pirazol 3,4-substituído, e o celecoxibe, um pirazol 3,5-substituído, além da dipirona que apresenta um núcleo de pirazol-5-ona (**Figura 86**).²⁰⁵ Adicionalmente, os derivados de aminopirazol também se destacam no contexto do desenvolvimento de agentes terapêuticos e agroquímicos, como exemplificado pelos compostos BMS-911543, Difenamizol e Fipronil apresentados na **Figura 86**.

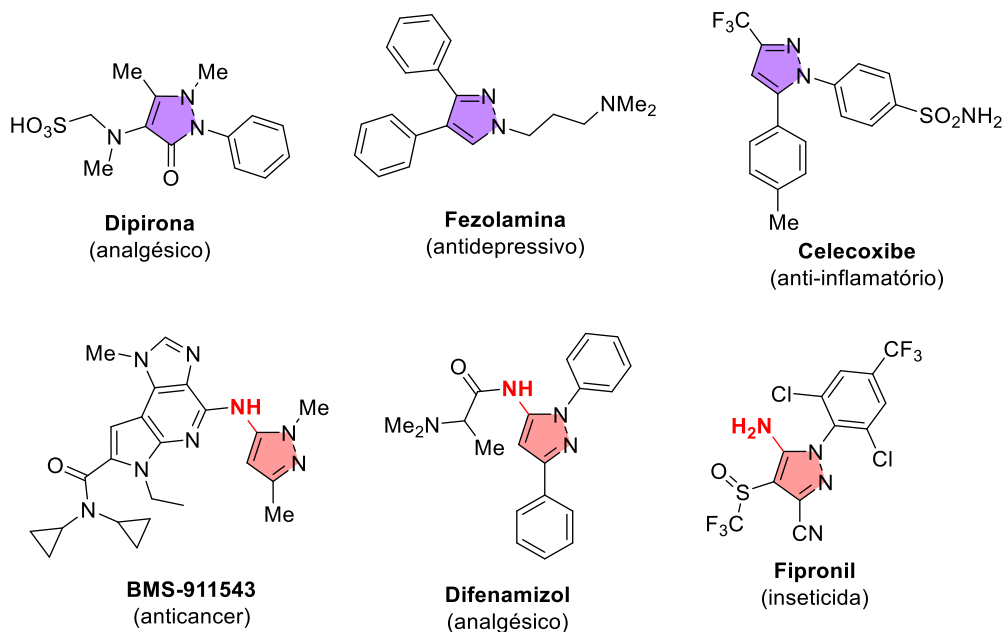


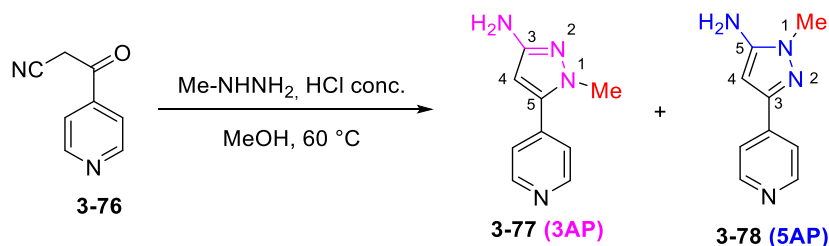
Figura 86. Compostos contendo núcleo de pirazol e suas propriedades terapêuticas.

Convencionalmente, derivados de aminopirazol são obtidos a partir de hidrazinas e nitrilas conjugadas, como exemplificado no **Esquema 75**.^{206,207} Esse tipo de metodologia envolve algumas dificuldades, como padrão de substituição determinado pela metodologia de ciclização, geração de isômeros de posição, de difícil tratamento, ao se utilizar hidrazinas substituídas (**3-77** e **3-78**, no **Esquema 75**), além de baixa tolerância a grupos funcionais nas condições experimentais. Assim, a obtenção de análogos estruturalmente diversificados depende de novos materiais de partida e revisão da sequência sintética.

²⁰⁵ Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Al-aizari, F. A.; Ansar, M. *Molecules* **2018**, *23*, 134.

²⁰⁶ Yu, M.; Lizarzaburu, M.; Motani, A.; Fu, Z.; Du, X.; Liu, J.; Jiao, X.; Lai, S.; Fan, P.; Fu, A. et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 829.

²⁰⁷ Wright, J. S. *Iridium-Catalysed Borylation of Heteroaromatic C-H Bonds*. **2019**. PhD Thesis – Chemistry Department, Durham University, Durham, United Kingdom.



Esquema 75. Síntese de derivados de aminopirazol por cicloadição.

Dessa forma, a funcionalização em estágio avançado (LSF) se torna uma estratégia relevante para síntese desses derivados de aminopirazol, possibilitando uma construção rápida de análogos a partir da modificação do heterociclo sem necessidade de sua reconstrução. Algumas metodologias de funcionalização C–H em aminopirazóis envolvem catalisadores de Pd e Cu/Fe,^{208,209} além de metodologia via radical.²¹⁰ Contudo, esses métodos geralmente toleram uma gama restrita de agentes de acoplamento, assim como os reagentes e condições utilizados tornam a regioseletividade um desafio.

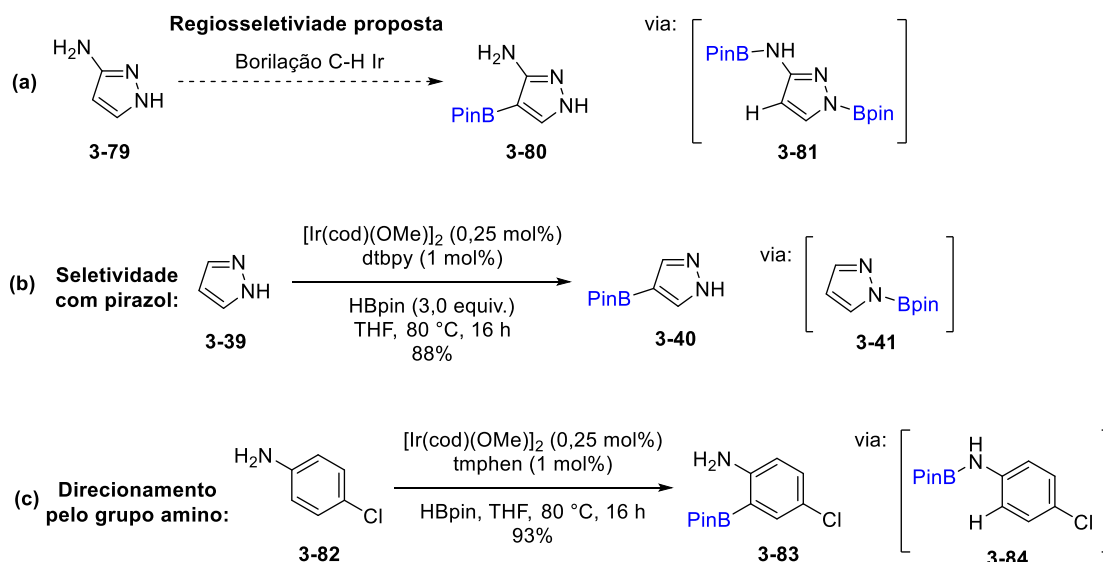
1.2.1. Reação de borilação C–H de derivados de aminopirazol

No grupo de pesquisa do Prof. Patrick G. Steel (Durham University), a reação de borilação C–H de aminopirazóis foi investigada em estudos preliminares. Inicialmente, a regioseletividade foi prevista com base na formação do aduto NBpin **3-81** (**Esquema 76a**), fundamentando-se na regioseletividade observada com o pirazol **3-39**, na posição β ao nitrogênio básico (**Esquema 76b**), e na assistência do grupo amigo na borilação *orto* ao grupo NHBpin formado em **3-84**, caso observado em amins aromáticas como a 4-cloroanilida **3-82** (**Esquema 76c**).²⁰⁷

²⁰⁸ Derridj, F.; Roger, J.; Djebbar, S.; Doucet, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 747.

²⁰⁹ Rastogi, G. K.; Saikia, B.-S.; Pahari, P.; Deb, M. L.; Baruah, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1189.

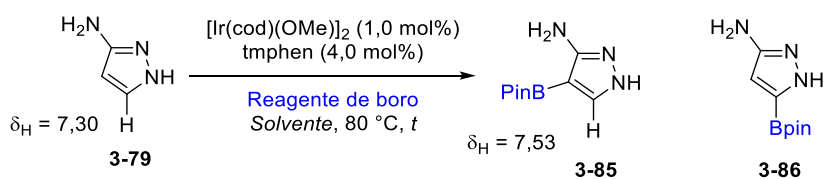
²¹⁰ O'Brien, A. G.; Maruyama, A.; Inokuma, Y.; Fujita, M.; Baran, P. S.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11868.



Esquema 76. Racionalização da proposta de seletividade C-4 da borilação de aminopirazol.

A reação de borilação do aminopirazol **3-79** teve como sistema catalítico $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$, como pré-catalisador, tmphen, como ligante e HBpin ou B_2pin_2 , como reagentes de boro, variando-se o tempo reacional e solvente e acompanhando a reação por RMN de ^1H (Tabela 24). Com excesso de B_2pin_2 , previsto para garantir a borilação C–H frente aos sítios N–H, não houve consumo do substrato após 1 ou 16 horas (Entradas 1 e 2, respectivamente). Em ambos os casos, a solução catalítica com substrato, tradicionalmente de cor escura, tornou-se vermelho clara durante o progresso da reação, um fenômeno que sugere a decomposição do catalisador.²⁰⁷

Tabela 24. Condições experimentais testadas para borilação do aminopirazol.



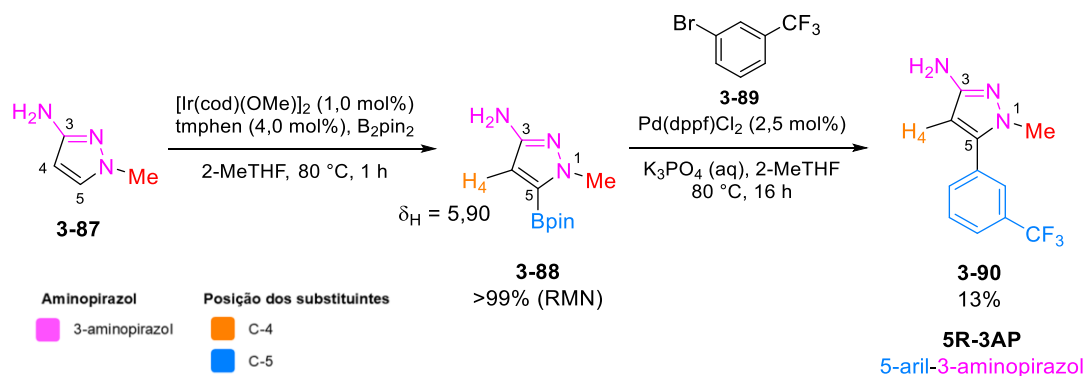
Entrada	Reagente de boro (equiv.)	Solvente	t (h)	Rendimento	
				3-85 (%)	3-86 (%)
1	B_2pin_2 (2,2)	THF	1	-	-
2	B_2pin_2 (2,2)	THF	16	-	-
3	HBpin (4,0)	2-MeTHF	1	-	-
4	HBpin (3,0)	2-MeTHF	1	10*	0

* Adição do substrato à solução catalítica a 80 °C seguido de diminuição para t.a.

Ao utilizar HBpin, o substrato sofreu decomposição para subprodutos não caracterizados após 1 hora de reação (Entrada 3). Uma alteração no processo de montagem da reação foi

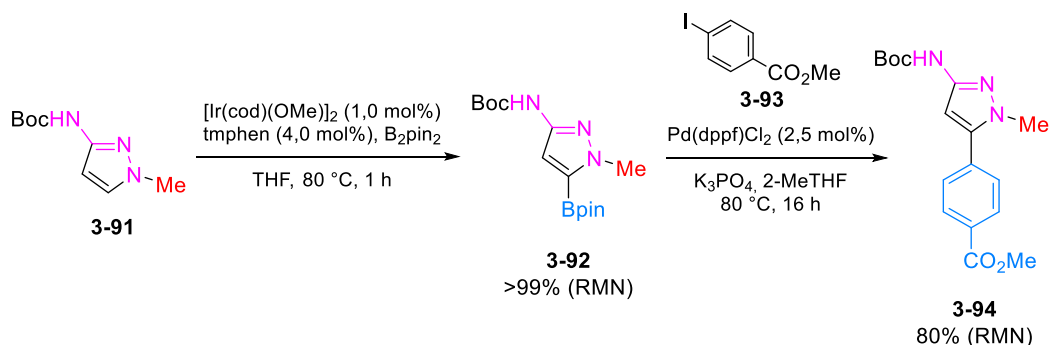
realizada, em que o substrato **3-79** foi adicionado à solução catalítica previamente aquecida a 80 °C, com subsequente redução para temperatura ambiente, mantendo a reação sob agitação magnética por 1 hora (Entrada 4). Após esse tempo reacional, foi possível observar o produto **3-85** formado discretamente, com rendimento de 10% determinado por RMN de ^1H , a partir do simpleto em 7,53 ppm atribuído ao H-5, que apresenta um deslocamento para campo baixo em relação ao sinal parental em 7,30 ppm. Esse deslocamento é característico da desblindagem causada pelo grupo Bpin ao próton *orto*, de cerca de 0,1 – 0,5 ppm. Por volta de 50% do material de partida se decompôs, formando subprodutos não identificados. Além disso, tentativas de isolar **3-85** por coluna cromatográfica em sílica gel foram ineficazes, podendo-se atribuir tal fracasso pela afinidade das ligações N–H com a fase estacionária.²⁰⁷

Devido às dificuldades apresentadas para borilação do aminopirazol **3-79**, derivados substituídos foram submetidos à reação de borilação. A borilação do 1-metil-3-aminopirazol **3-87** (**3AP**) foi realizada com as condições experimentais da Entrada 1, **Tabela 24**, e após o tempo reacional de 1 hora, foi possível observar a formação seletiva do éster borônico na posição C-5, α ao grupo N–Me, seletividade inferida pela acidez da ligação C–H (**Esquema 77**). A formação do éster borônico **3-88** foi observada por RMN de ^1H , através do surgimento do simpleto em 5,90 ppm atribuído ao H-4. O bruto da reação de borilação foi submetido ao acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, sem purificação prévia, obtendo-se o produto de arilação na posição C-5 **3-90** (do tipo 5-aril-3-aminopirazol, codificado como **5R-3AP**) com 13% de rendimento.²⁰⁷



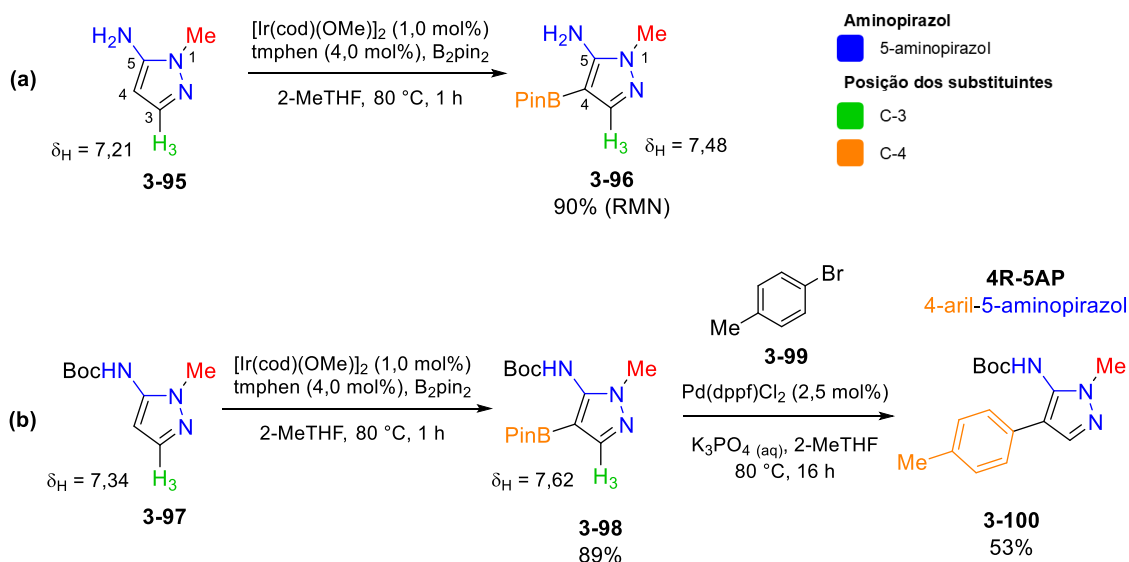
Esquema 77. Seletividade intrínseca da reação de borilação do 1-metil-3-aminopirazol para subsequente formação de 5-aril-3-aminopirazol.

O baixo rendimento da reação de acoplamento cruzado foi atribuído ao processo de protodeborilação do boronato **3-88**, uma reação lateral de conversão da ligação C–B para C–H, que diminui a concentração de éster borônico suscetível à reação de acoplamento cruzado. Além disso, a presença de contaminantes derivados de pinacolato-boril (como HOBpin), que pode interagir com a amina livre, promove a formação de uma mistura de difícil purificação. Para evitar a interferência dos contaminantes, o grupo amino foi protegido com Boc e a sequência de reações borilação-acoplamento cruzado foi realizada (**Esquema 78**). O derivado com NHBoc **3-91** apresentou a mesma seletividade que o 3-aminopirazol **3-87**, exibindo uma eficácia maior na reação de acoplamento cruzado, indicando uma vantagem ao proteger o grupo amino ao diminuir a concentração do éster borônico.²⁰⁷



Esquema 78. Reação de borilação do 3-(Boc)aminopirazol para subsequente formação do 5-aryl-3-(Boc)aminopirazol.

No caso do 1-metil-5-aminopirazol **3-95** (**5AP**), a borilação ocorreu seletivamente na posição C-4, possivelmente devido a uma combinação de efeito eletrônico, que inibe o sítio α ao nitrogênio básico, e de uma assistência do aduto NHBpin direcionando a borilação *orto* (**Esquema 79a**). A formação do éster borônico **3-96** foi observada por RMN de ^1H , através do simpleto em 7,48 ppm atribuído ao H-3. Tentativas de submeter o bruto de reação de borilação à reação de acoplamento cruzado ou mesmo de isolar o éster borônico **3-96** causaram sua decomposição em subprodutos não identificados. A estratégia de proteção do grupo amino com Boc em **3-97** viabilizou a obtenção e o isolamento do éster borônico **3-98**, com 89% de rendimento. O acoplamento cruzado subsequente com o 4-bromotolueno **3-99** formou produto de arilação em C-4 **3-100** (do tipo 4-aryl-5-aminopirazol: **4R-5AP**) com 53% de rendimento (**Esquema 79b**).²⁰⁷



Esquema 79. Seletividade intrínseca da reação de borilação de derivados de 1-metil-5-aminopirazol.

1.2.2. Funcionalização por seletividade complementar

A partir da seletividade intrínseca da reação de borilação C–H dos derivados de aminopirazol *N*-substituídos, **3AP** e **5AP**, são obtidos determinados isômeros de posição, na posição C-5 e C-4, respectivamente, enquanto que a obtenção de seus pares isoméricos é inviabilizada pela reatividade baixa ou nula nas posições complementares (C-4 e C-3, respectivamente). Além da LSF, a possibilidade de vetorizar a funcionalização de aminopirazóis, através de metodologias específicas para cada sítio C–H, torna-se relevante para obtenção de diferentes análogos, algo significativo para estudos de relação estrutura-atividade.

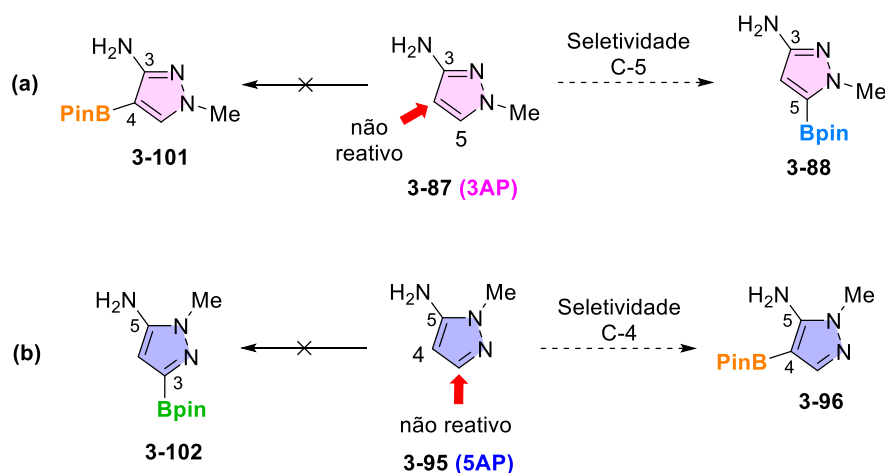
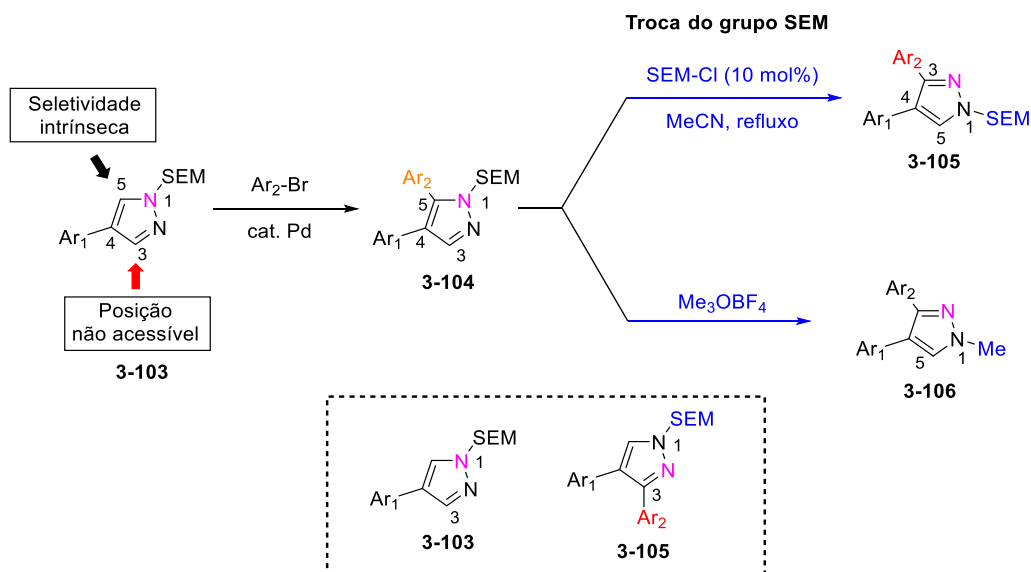


Figura 87. Seletividade intrínseca dos derivados de 3-aminopirazol e 5-aminopirazol e posições complementares não reativas.

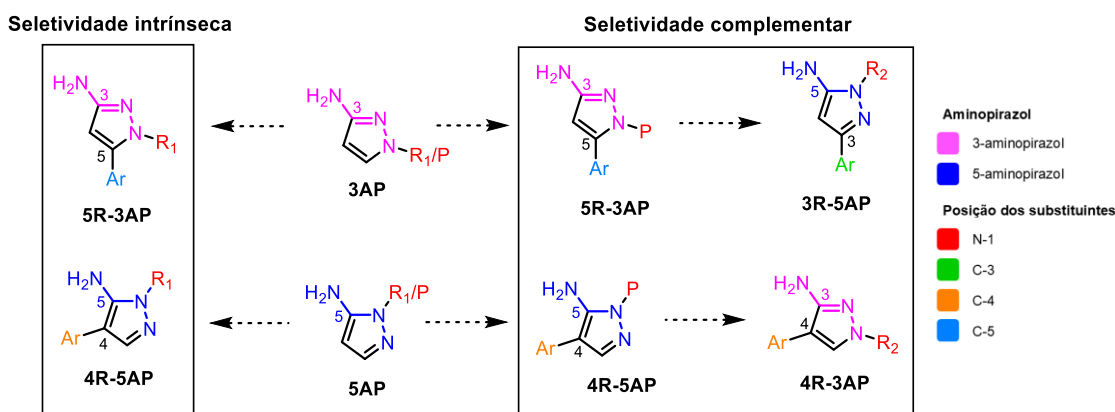
A funcionalização dessas posições intrinsecamente inertes pode ser realizada através da estratégia de seletividade complementar desenvolvida por Sames e colaboradores, que se baseia na simetria C_{2v} do pirazol.²¹¹ Essa abordagem se baseou na troca do grupo de proteção SEM (2-(trimetilsilil)etoximetil), que ocorre tanto por uma troca controlada desse grupo quanto por *N*-alquilação, em que ambas desencadeiam a quebra do grupo de proteção original, conduzindo à formação do isômero de posição alternativo (**Esquema 80**). A arilação do pirazol **3-103** ocorre de forma seletiva na posição C-5, originando o composto 1-SEM-4,5-diarilpirazol **3-104** enquanto que a posição C-3 permanece inerte. Entretanto, mediante à troca do grupo de proteção, torna-se possível acessar o isômero 1-SEM-3,4-diarilpirazol **3-105**, no qual o grupo arila ocupa a posição C-3, produto que não seria obtido a partir da reatividade intrínseca do pirazol parental **3-103**. A mesma estratégia foi utilizada na obtenção do 1-metil-3,4-arilpirazol **3-106** através da metilação do nitrogênio adjacente e quebra do grupo SEM.

²¹¹ Goikhman, R.; Jacques, T. L.; Sames, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3042.



Esquema 80. Estratégia da troca do grupo de proteção para acesso de arilação na posição α ao nitrogênio básico.

No caso dos aminopirazóis, a estratégia de seletividade complementar, baseada na troca do grupo de proteção, permitiria contornar a falta de reatividade nos sítios inertes de cada isômero, viabilizando a obtenção de derivados de aminopirazol substituídos em ambos os sítios C–H. Ao considerar a funcionalização por arilação, via acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com haletos de arila, torna-se viável a obtenção dos aminopirazóis arilados 3-aryl-5-aminopirazol **3R-5AP** e o 4-aryl-3-aminopirazol **4R-3AP** (**Esquema 81**).



Esquema 81. Racional para obtenção de derivados de aminopirazol arilados através da seletividade intrínseca e complementar.

No decorrer do doutorado de Jay Wright, estudos da reação de borilação C–H de derivados de aminopirazol, com diferentes grupos de proteção no grupo N–H do heterociclo e no grupo amino, foram realizados (**Figura 88**), listando-se alguns resultados acerca da regioseletividade de:²⁰⁷

- I. 1-Boc-3-aminopirazol apresentou \rightarrow que formaria o isômero **4R-5AP**, que pode ser obtido pela seletividade intrínseca de **5AP** seletividade C-4

- II. 1-THP-5-aminopirazol apresentou seletividade C-4 → que formaria o isômero **5R-3AP**, que pode ser obtido pela seletividade intrínseca de **3AP**
- III. 1-SEM- e 1-THP-3-aminopirazol apresentaram seletividade C-5 → permitindo a formação do isômero de interesse **3R-5AP**
- IV. 1-SEM-5-aminopirazol apresentou seletividade para C-4 → com potencial formação de **4R-3AP**, mas apresentou baixa eficácia
- V. 1-PMB-5-aminopirazol apresentou seletividade C-4 → com moderada eficiência, mas com potencial formação de **4R-3AP**. Além disso, o produto apresentou borilação adicional no grupo fenila
- VI. 1-Boc-5-aminopirazol apresentou apenas borilação da ligação N–H

No caso do 1-THP-5-aminopirazol²¹² III, tentativas de arilação em sequência ou proteção do grupo amino com Boc₂O ou Ac₂O geraram mistura de produtos de difícil tratamento. O produto de proteção do grupo amino de IV com anidrido 2,2-dimetilsuccínico diminuiu a eficiência da seletividade C-4. Além disso, foi observado que a melhor estratégia de proteção do grupo amino era com dupla proteção, viabilizando a etapa de alquilação e desproteção.

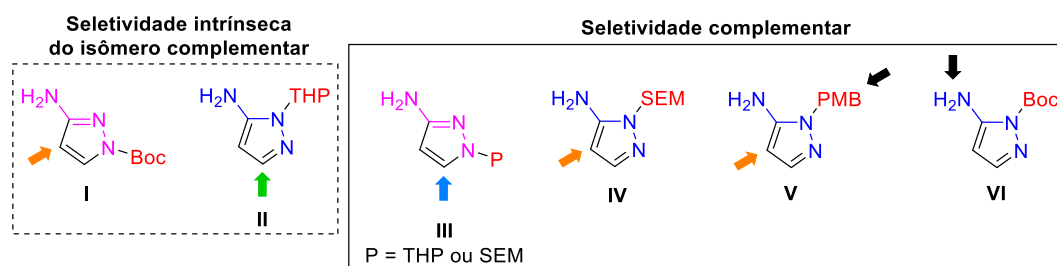


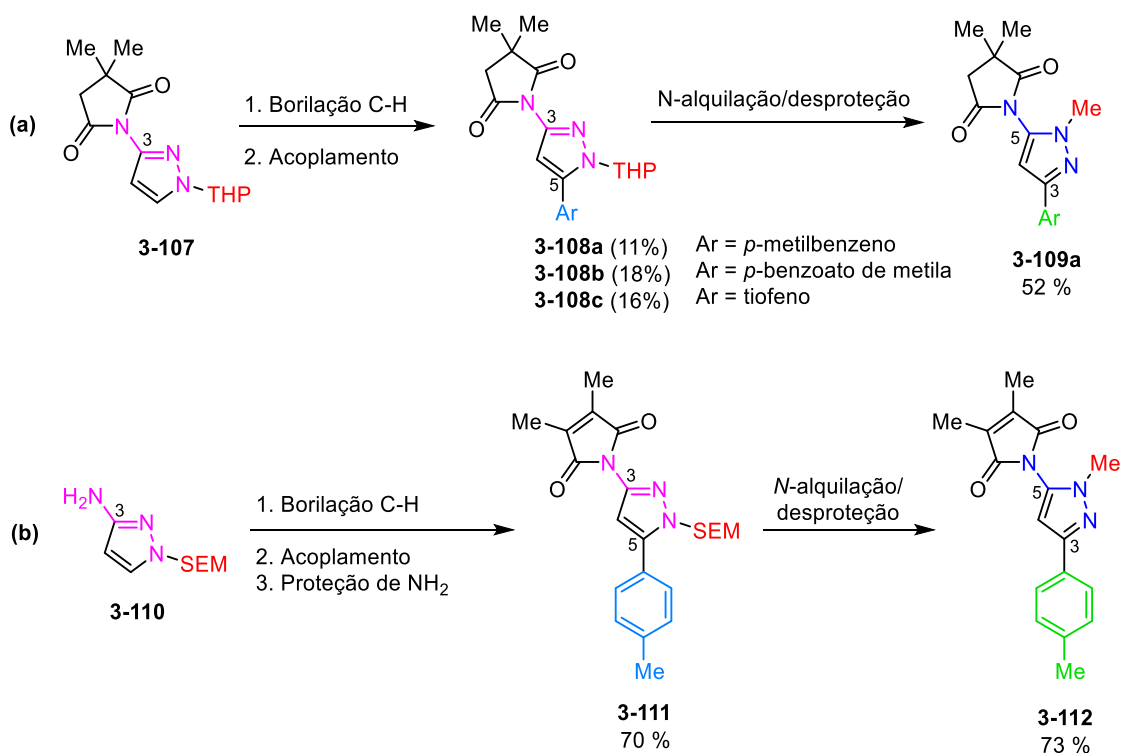
Figura 88. Seletividade dos derivados de aminopirazol de acordo com o grupo de proteção.

Em estudos anteriores, a borilação de 1-THP-3-(succinimida)pirazol²¹³ **3-107** apresentou boa seletividade em C-5, porém baixos rendimentos para os produtos de arilação **3-118** (**Esquema 82a**), enquanto que a partir do 1-SEM-3-aminopirazol²¹⁴ **3-110**, com mesma seletividade de borilação, obteve-se o produto de arilação com melhor (**Esquema 82b**), porém apenas uma reação representativa foi realizada.²⁰⁷ Com base na seletividade C-5 desses derivados de **3AP**, foi possível obter derivados de 3-aryl-5-aminopirazol **3R-5AP** a partir da estratégia de seletividade complementar **3AP**, estabelecendo-se uma sequência de reações de borilação - acoplamento - troca do grupo de proteção, necessitando otimizações para estabelecer uma condição reproduzível.

²¹² Nome simplificado da 3,3-dimetil-1-(1-(tetrahidropiran-2-il)pirazol-5-il)pirrolidin-2,5-diona

²¹³ Nome simplificado da 3,3-dimetil-1-(1-(tetrahidropiran-2-il)pirazol-3-il)pirrolidin-2,5-diona

²¹⁴ Nome simplificado da 1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)pirazol-3-amina



Esquema 82. Estudos preliminares para síntese de derivados de 3-aril-5-aminopirazol.

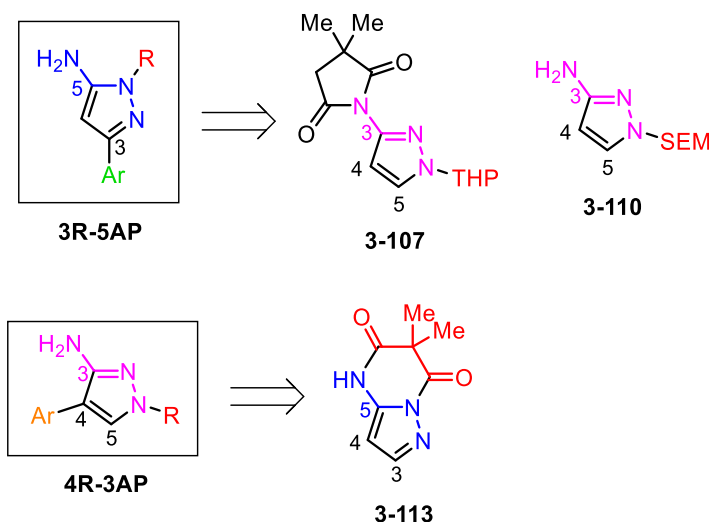
2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Este projeto teve como objetivo geral o desenvolvimento de rotas sintéticas para síntese de derivados de aminopirazol funcionalizados, o 3-aryl-5-aminopirazol **3R-5AP** e de 4-aryl-3-aminopirazol **4R-3AP**, através da funcionalização em estágio avançado. Essa abordagem teve como base a reação de borilação C–H, catalisada por irídio, com subsequente acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, utilizando uma estratégia de seletividade complementar para acesso a sítios não reativos intrinsecamente, baseado na troca do grupo de proteção.

2.2. Objetivos específicos

- ▶ Otimização de uma rota sintética de derivados de 3-aryl-5-aminopirazol **3R-5AP**, tendo como base os resultados preliminares obtidos com derivados de 3-aminopirazol **3-107** e **3-110** (**Esquema 83**);
- ▶ Desenvolvimento de uma rota sintética para derivados de 4-aryl-3-aminopirazol **4R-3AP** a partir da 6,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona **3-113** (**Esquema 83**);
- ▶ Estudo metodológico da síntese do substrato 6,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona **3-113**.



Esquema 83. Retrossíntese dos derivados de aminopirazol dos tipos **3R-5AP** e **4R-3AP** por estratégia de seletividade complementar com isômeros de posição.

3. Resultados e discussão

3.1. Síntese de derivados de 3-aryl-5-aminopirazol (3R-5AP) por seletividade complementar de 3-aminopirazol (3AP)

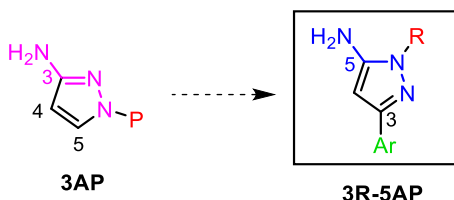
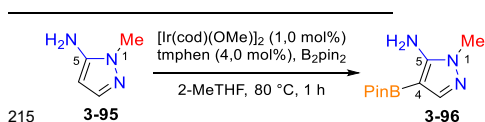


Figura 89. Formação de 3R-5AP pela seletividade complementar de 3AP.

A falta de reatividade da posição C-3 do 1-metil-5-aminopirazol **3-106**²¹⁵ pode se dar pela dificuldade em se formar o éster borônico na posição α ao nitrogênio básico, fundamentada por extrapolação da explicação desse comportamento com a piridina, podendo ocorrer por barreira energética maior para a eliminação reductiva e/ou instabilidade desse organoborano. Dessa forma, a seletividade complementar de **3AP** se torna uma abordagem sintética para funcionalização nesse sítio C–H inerte. Por estudos preliminares, sabe-se que a seletividade em C-5 com **3AP** (posição correspondente a C-3 em **5AP**) ocorre quando se tem o tetraidropiranyl (THP) ou o 2-(trimetilsilil)etoximetil (SEM) como grupo de proteção (P) (Figura 89).

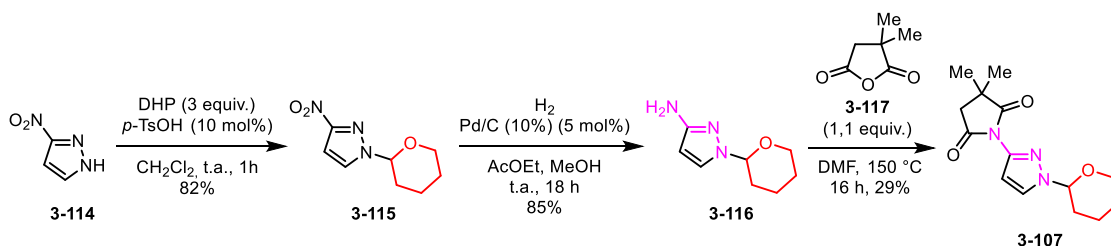
3.1.1. Síntese a partir de 1-THP-3-(succinimida)pirazol

Devido aos baixos rendimentos obtidos por Wright, a rota sintética para obtenção de **3R-5AP** a partir do 1-THP-3-(succinimida)pirazol **3-107** foi revisitada com o intuito de melhorar a eficiência do sistema reacional. Para isso, o reagente de partida **3-107** foi obtido a partir de uma sequência de 3 reações (Esquema 84). Essa sequência foi iniciada pela proteção seletiva do nitrogênio β ao grupo nitro do 3-nitropirazol **3-114** com 3,4-diidropirano (DHP), de acordo com o procedimento reportado em patente e citado por Wright:²¹⁶ uma solução de 3-nitropirazol **3-114**, DHP (3 equiv.) e ácido *p*-toluenossulfônico (10 mol%) em CH_2Cl_2 foi mantida sob agitação por 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi finalizada com concentração a vácuo, seguida de purificação por coluna cromatográfica *flash* (0 → 100% AcOEt em hexano), obtendo-se o 3-nitro-1-THP-pirazol²¹⁷ **3-115**, como um óleo incolor, com 82% de rendimento.



²¹⁶ Sanofi; D'Agostino, L. A.; Sjin, R T. T.; Niu, D.; McDonald, J. J.; Zhu, Z.; Liu, H.; Mazdiyansi, H.; Petter, R. C.; Singh, J.; Barrague, M.; Gross, A.; Munson, M.; Harvey, D. *Celgene Avilomics Research Inc. US Pat*, **2014**, 144737. *Apud* Wright, J. S. *Iridium-Catalysed Borylation of Heteroaromatic C-H Bonds*. **2009**. PhD Thesis – Chemistry Department, Durham University, Durham, United Kingdom.

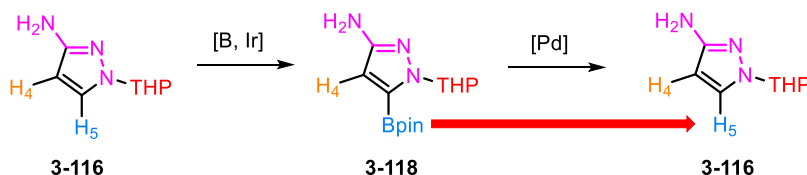
²¹⁷ Nome simplificado do 3-nitro-1-(tetraidropiran-2-il)pirazol



Esquema 84. Rota sintética de 1-THP-3-(succinimida)pirazol.

Em seguida, o grupo nitro de **3-115** foi reduzido para grupo amino por reação de hidrogenação catalisada por paládio, utilizando-se balões de H₂ e catalisador de paládio (10% seco) suportado em carbono (5 mol%), em uma mistura de MeOH e AcOEt (o último utilizado como cossolvente para homogeneização do substrato em metanol). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente e, após 18 horas, filtrada sob Celite® e concentrada a vácuo. O óleo obtido foi solubilizado em AcOEt (1% Et₃N) e filtrado através de uma fina camada de SiO₂. O composto 1-THP-3-aminopirazol²¹⁸ **3-116** foi obtido com 85% de rendimento sem purificação, como um óleo amarelado.

Por estudos preliminares, sabe-se que a reação de borilação do 1-THP-3-aminopirazol **3-116** possui seletividade na posição C-5, porém, o éster borônico formado sofre protodeborilação, que deve ocorrer ou na purificação ou na reação de acoplamento cruzado subsequente (**Esquema 85**). Diante da hipótese de que o grupo amino contribui com esse processo de decomposição, tal grupo foi protegido com 3,3-dimetiloxolan-2,5-diona (ou anidrido 2,2-dimetilsuccínico) **3-117**, estratégia que se mostrou eficiente para contornar o problema, como será relatado a seguir. Além de auxiliar na etapa de acoplamento cruzado, estudos do grupo de pesquisa mostraram que tal grupo protetor também auxilia na troca do grupo de proteção por alquilação, etapa que não ocorria com o grupo amino mono protegido com grupos acetila ou Boc.



Esquema 85. Protodeborilação do éster borônico **3-118** nas condições de acoplamento cruzado.

A proteção do grupo amino foi realizada com adição de 1,1 equiv. de anidrido 2,2-dimetilsuccínico **3-117** a uma solução de **3-116** em DMF (0,22 M), deixando a mistura reacional sob agitação a 150 °C por 16 horas. O composto 1-THP-3-(succinimida)pirazol **3-107** foi obtido como um óleo amarelado viscoso com 29% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica *flash* (0 → 100% acetona em hexano).

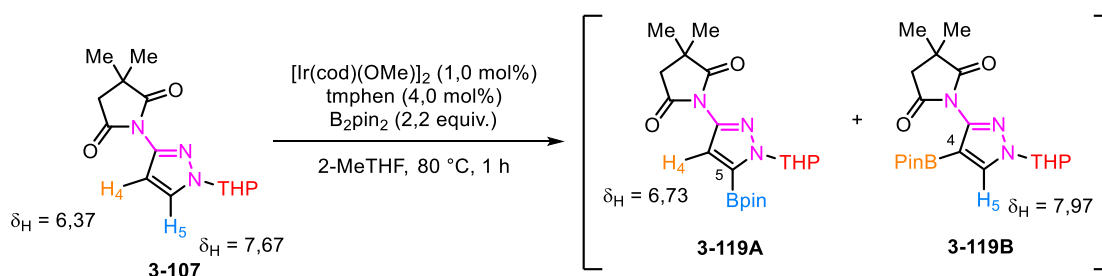
Para a reação de borilação C–H catalisada por irídio de **3-107**, o sistema catalisador teve como pré-catalisador o [Ir(cod)(OMe)]₂, como ligante a 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina

²¹⁸ Nome simplificado da 1-(tetrahidropiran-2-il)pirazol-3-amina

(tmphen) e o B₂pin₂ como reagente fonte de boro, em solvente seco e previamente degaseificado com argônio ou nitrogênio.

O processo geral de montagem da reação de borilação envolve a adição do substrato em um frasco selado e o sistema catalisador em um outro. Ambos os frascos são purgados com N₂ seco em uma sequência de evacuação/preenchimento por 3 vezes. O solvente seco e degaseificado é adicionado ao frasco contendo o sistema catalisador, produzindo uma solução verde escura que na sequência é transferida para o frasco contendo o substrato e, então, a solução resultante é submetida às condições de aquecimento e ao tempo reacional determinados, podendo-se observar a mudança na coloração da mistura inicial de verde escura para um avermelhado escuro quando o processo foi realizado corretamente.

A reação de borilação de **3-107** foi então montada de acordo com o procedimento geral, utilizando 2-MeTHF como solvente, mantendo sob agitação a 80 °C por 1 hora, com aquecimento obtido por refluxo em banho de óleo. Após esse tempo, a mistura reacional foi concentrada a vácuo e analisada por RMN de ¹H (**Esquema 86**).



Esquema 86. Reação de borilação C–H do 1-THP-3-(succinimida)pirazol.

A partir do espectro de RMN de ¹H do bruto da reação de borilação, foi observada uma baixa conversão do material de partida **3-107** (**Figura 90**). Além disso, foi observada a presença de simpletos desblindados (H_A e H_B) cerca de 0,1 – 0,5 ppm em relação aos dupletos parentais (H-4 e H-5), característico do efeito do boro vizinho, atribuindo-se a formação dos ésteres borônicos na posição C-5 (**3-119A**) e na posição C-4 (**3-119B**). O isômero **3-119A** foi formado majoritariamente, corroborando a seletividade C-5 intrínseca a esse sistema, apresentando o simpleto em 6,73 ppm, referente ao hidrogênio H-4. O isômero **3-119B** apresentou simpleto em 7,97 ppm, atribuído ao H-5. Baseando-se nos valores de integral dos sinais de ¹H pirazólico foi possível estipular uma razão entre os ésteres borônicos (em C-5 e C-4) e o material de partida de 25:4:71 (**119A/119B/107**) em que foi possível observar, qualitativamente, a baixa conversão dessa reação de borilação.

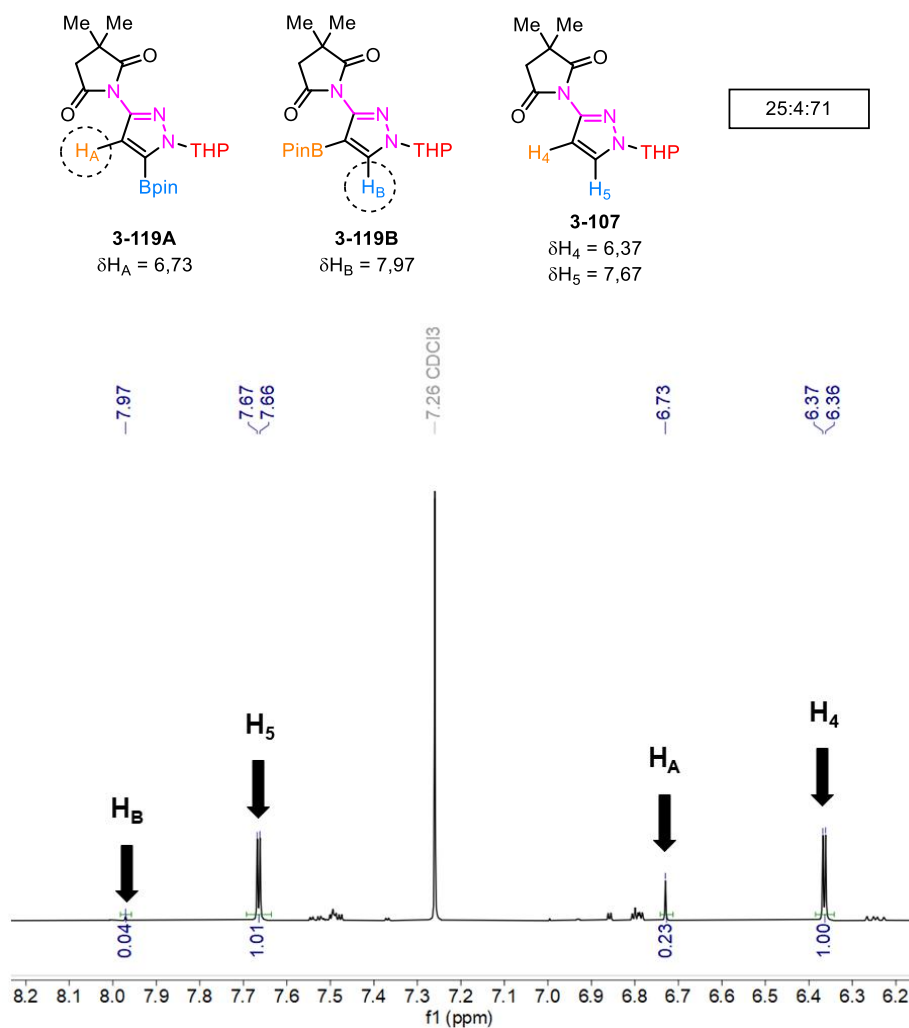
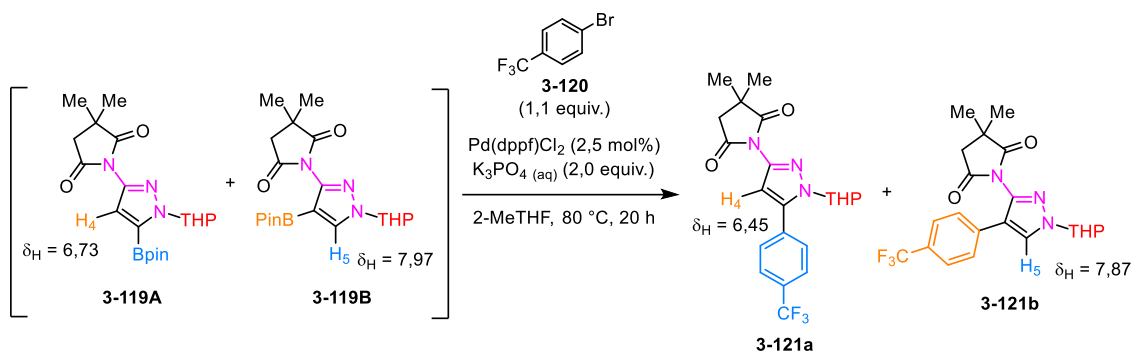


Figura 90. Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de borilação de 1-THP-3-(succinimida)pirazol.

O bruto da reação de borilação foi submetido à reação de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura utilizando 1-bromo-4-trifluorometilbenzeno **3-120**, Pd(dppf)Cl₂ como catalisador, K₃PO₄ como base e 2-MeTHF e H₂O como solventes, mantendo-a sob agitação a 80 °C por 20 horas (**Esquema 87**). A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo sólido analisado por RMN de ^1H (**Figura 91**). Pelo respectivo espectro, foi observada a formação dos produtos de arilação em ambos os sítios C–B, com o simpleto em 6,45 ppm atribuído ao isômero 1-THP-5-aryl-3-(succinimida)pirazol **3-121a** e o simpleto em 7,87 ppm atribuído ao isômero 1-THP-4-aryl-3-(succinimida)pirazol **3-121b**, além do material de partida remanescente da etapa anterior. A razão estipulada dessas espécies foi de 45:24:31 (**131a/131b/117**), observando uma maior proporção do derivado 4-substituído **3-121b** em relação a **3-121a** que nos respectivos ésteres borônicos precursores, o que pode indicar uma maior estabilidade do éster borônico na posição C-4. O rendimento da reação não foi determinado devido à co-eluição dos compostos presentes no bruto da reação durante o processo de purificação por coluna cromatográfica.



Esquema 87. Reação de acoplamento cruzado dos ésteres borônicos **3-129**.

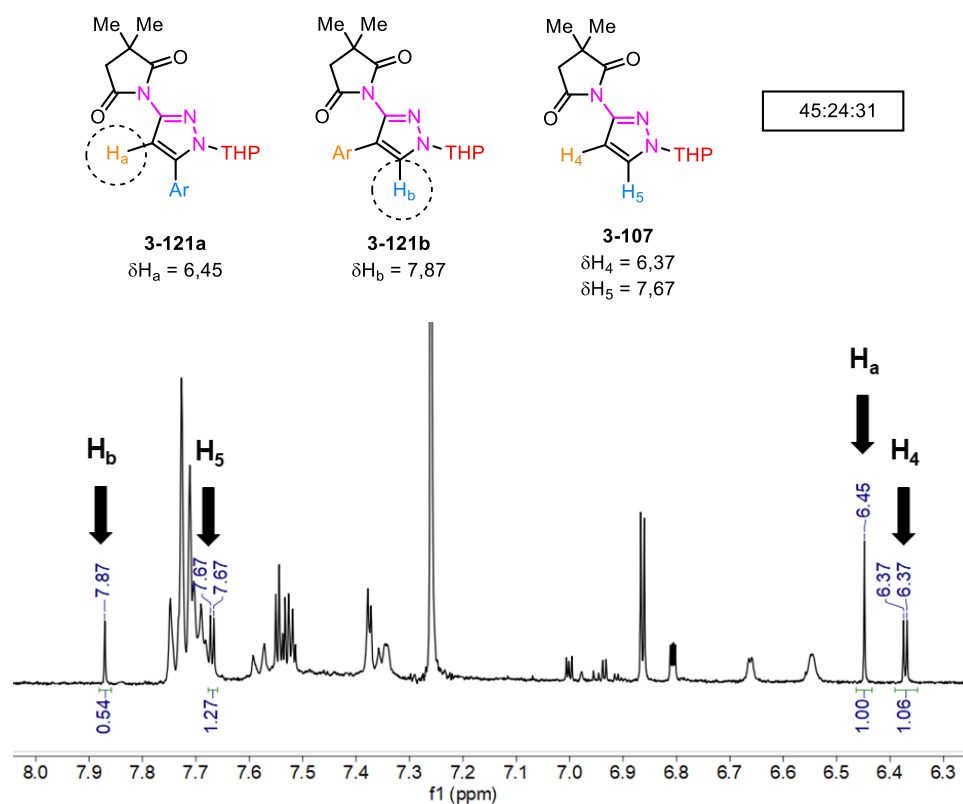
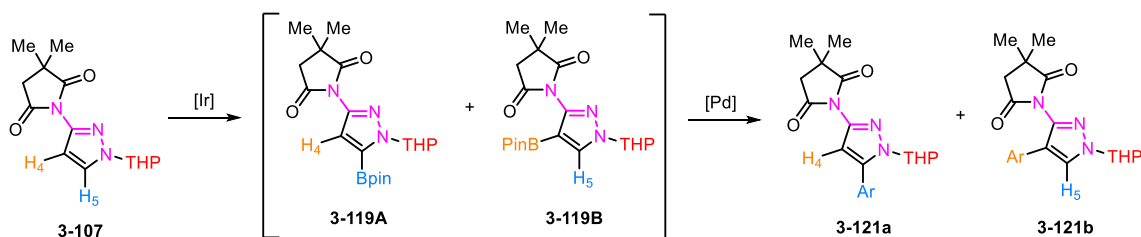


Figura 91. Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de acoplamento cruzado de **3-119**.

Com o intuito de melhorar a conversão da etapa de borilação, foi empregada irradiação de micro-ondas para promover o aquecimento do meio reacional, observando consumo completo do material de partida **3-107** e uma melhora significativa na formação majoritária do éster **3-119A** (7 vezes a mais que **3-119B**) (Entrada 2, **Tabela 25**), estipulada pelo espectro de RMN de ^1H do bruto de reação. As condições da Entrada 1 são respectivas à borilação do **Esquema 86**. Reação de borilação C–H do 1-THP-3-(succinimida)pirazol. **Esquema 86** e ao acoplamento cruzado do **Esquema 87**.

Tabela 25. Estudo metodológico para otimização da rota sintética de 1-THP-5-aril-3-(succinimida)pirazol.

Entrada	Borilação		Acoplamento cruzado		
	Aquecimento	Razão (119A:121B:107)	Condição	Razão (121a:121b:107)	3-121a (%)
1	Refluxo	25:4:71	A	45:24:31	-
2	MO	88:12:0	A	30:17:53	-
3	MO	93:7:0	B	3:8:89	14
4	MO	93:7:0	C	27:15:58	2

Condição A: Pd(dppf)Cl₂ (2,5 mol%), K₃PO₄ (2,0 equiv.), 2-MeTHF, H₂O, 80 °C, 20 h

Condição B: Pd(dppf)Cl₂ (10 mol%), TBAB (10 mol%), Na₂CO₃ (2,0 equiv.), PhMe, H₂O, 110 °C, 1 h

Condição C: Pd(dppf)Cl₂ (10 mol%), TBAB (10 mol%), Na₂CO₃ (2,0 equiv.), PhMe, H₂O, 110 °C, MO, 1 h

A Condição A de acoplamento cruzado foi utilizada novamente, e, pelo espectro de RMN de ¹H do bruto da reação, foi observado uma taxa de protodeborilação significativa, formando o material de partida **3-107** e obtendo o produto de arilação **3-121a** em baixa proporção em relação ao seu boronato precursor (Entrada 2). A purificação desta reação não foi realizada por problemas no equipamento de coluna cromatográfica, que resultaram na perda do resíduo bruto adicionado.

Em busca de melhorar a eficiência da etapa de acoplamento cruzado, testou-se uma condição alternativa utilizando o mesmo catalisador de paládio (Pd(dppf)Cl₂) em maior quantidade (10 mol%), tendo um catalisador de transferência de fase, o TBAB (brometo de tetrabutilamônio), Na₂CO₃ como base e tolueno e água como solventes (Entrada 3 e 4, **Tabela 25**). A mistura reacional foi aquecida a 110 °C e mantida sob agitação por 1 hora, variando-se a fonte de aquecimento: refluxo convencional (Condição B, Entrada 3) e irradiação de micro-ondas (Condição C, Entrada 4). Ambas condições de acoplamento apresentaram significativa taxa de protodeborilação, obtendo-se o produto 1-THP-4-aril-3-(succinimida)pirazol ²¹⁹ **3-121a** com baixos rendimentos.

Ao considerar a etapa de borilação eficiente, quando empregada a irradiação de micro-ondas, o baixo rendimento de **3-121a** foi atribuído à etapa de acoplamento cruzado, onde considerável protodeborilação ocorre. Como os resultados obtidos por Wright também foram

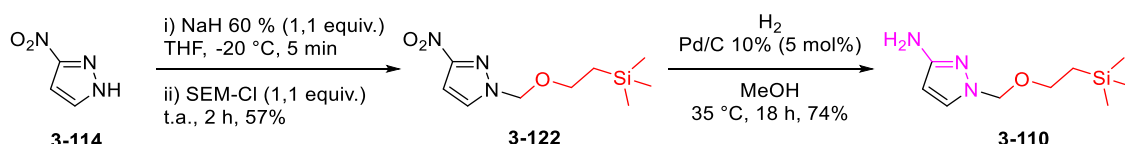
²¹⁹ Nome simplificado da 3,3-dimetil-1-(1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2,5-diona

insatisfatórios com 1-THP-3-(succinimida)pirazol **3-107**, os estudos metodológicos de obtenção de **3R-5AP** a partir desse substrato foram interrompidos.

3.1.2. Síntese a partir de 1-SEM-3-aminopirazol

Em estudos preliminares, foi observado que a reação de borilação do composto 1-SEM-3-aminopirazol²²⁰ **3-110** também apresentou regioselectividade na posição C-5, assim como o 1-THP-3-(succinimida)pirazol **3-107**. Nesses estudos, a rota sintética foi utilizada na obtenção de apenas um exemplar de 1-metil-3-aryl-5-aminopirazol **3R-5AP** (**Esquema 82**, página 289). Ao reproduzir a metodologia previamente estabelecida, encontrou-se dificuldade em obter resultados semelhantes, o que motivou a realização de modificações para o desenvolvimento de uma rota sintética reprodutível, tendo o composto **3-110** como material de partida.

A síntese de 1-SEM-3-aminopirazol **3-110** se inicia com o nitropirazol **3-114**, realizando-se uma proteção seletiva do nitrogênio β ao grupo nitro via reação de S_N2 com o cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (SEM-Cl) (**Esquema 88**). Essa etapa de proteção foi realizada de acordo com o procedimento descrito por Spring e colaboradores:²²¹ sob atmosfera de N_2 , uma solução de 3-nitropirazol **3-114**, em THF anidro, foi adicionada à uma suspensão de hidreto de sódio (NaH), também em THF anidro, a $-20\text{ }^\circ\text{C}$; após 5 min sob agitação, o SEM-Cl foi adicionado à mistura reacional e o banho criogênico removido, mantendo a reação sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e, após purificação por coluna cromatográfica *flash* (10 \rightarrow 40% Et_2O em éter de petróleo), o produto 1-SEM-3-nitropirazol²²² **3-122** foi obtido como sólido branco com 57% de rendimento.



Esquema 88. Rota sintética do 1-SEM-3-aminopirazol.

Na sequência, o grupo nitro foi reduzido por hidrogenação catalisada por paládio em carbono, utilizando balões de H_2 para saturação do meio reacional, MeOH como solvente e aquecimento brando a $35\text{ }^\circ\text{C}$, mantendo a reação sob agitação por 18 horas. A reação foi finalizada com filtração sobre Celite® e a solução resultante concentrada a vácuo. O resíduo sólido foi solubilizado em AcOEt (1% Et_3N) e filtrado através de uma fina camada de SiO_2 . O sólido obtido foi recristalizado em éter de petróleo, obtendo o composto 1-SEM-3-aminopirazol **3-110** como um sólido branco com 74% de rendimento.

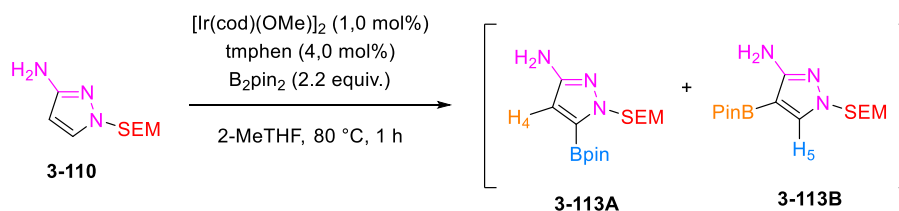
A reação de borilação de **3-110** foi realizada de acordo com o procedimento pré-estabelecido, utilizando 2-MeTHF como solvente, aquecimento convencional a $80\text{ }^\circ\text{C}$, sob

²²⁰ Nome simplificado da 1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)pirazol-3-amina

²²¹ Twigg, D. G.; Kondo, N.; Mitchell, S. L.; Galloway, W. R. J. D.; Sore, H. F.; Madin, A.; Spring, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12479.

²²² Nome simplificado do 3-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazol

agitação por 1 hora (**Esquema 89**). A eficácia da metodologia foi confirmada pelo espectro de RMN de ^1H adquirido do bruto da reação, não sendo observados os dupletos característicos do material de partida em 7,28 e 5,67 ppm (**Figura 92**).



Esquema 89. Etapa de borilação de 1-SEM-3-aminopirazol.

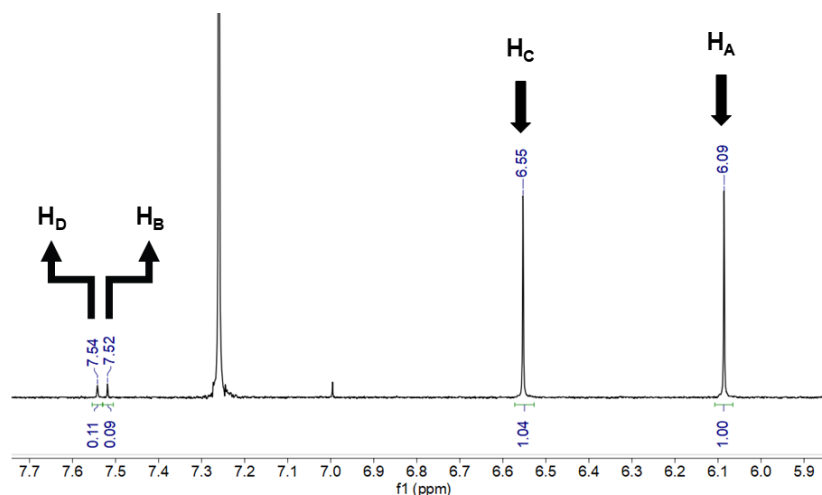


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H do bruto de reação de borilação de 1-SEM-3-aminopirazol.

A formação do éster borônico se mostrou regioseletiva na posição C-5, observando-se o simpleto em 6,09 ppm atribuído ao H-4 de **3-123A**. Além disso, foi constatado um simpleto em 6,55 ppm que foi atribuído ao produto de borilação adicional na ligação N–H **3-123C**. A borilação na posição C-4 (**3-123B**) foi observada de maneira discreta, com seu simpleto característico em 7,52 ppm e outro em 7,54 ppm atribuído ao produto de dupla borilação **3-123D**. A razão estipulada qualitativamente, entre as espécies boriladas em C-5 e C-4, foi de 94:6, indicando a alta seletividade da metodologia.

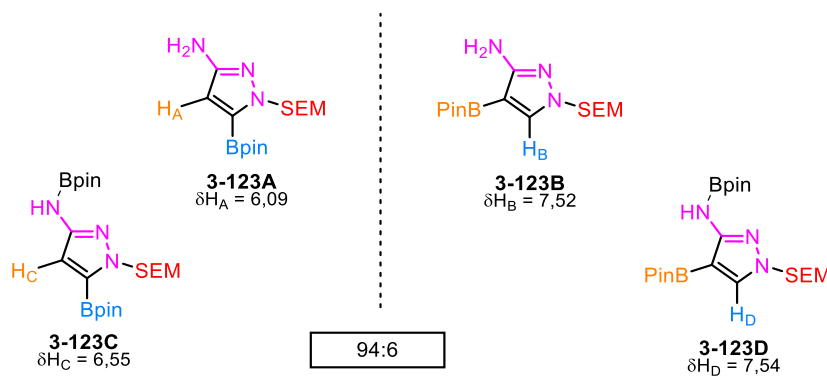
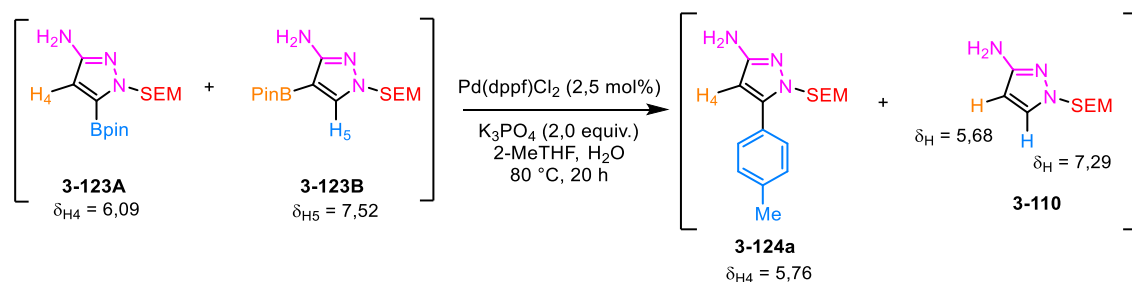


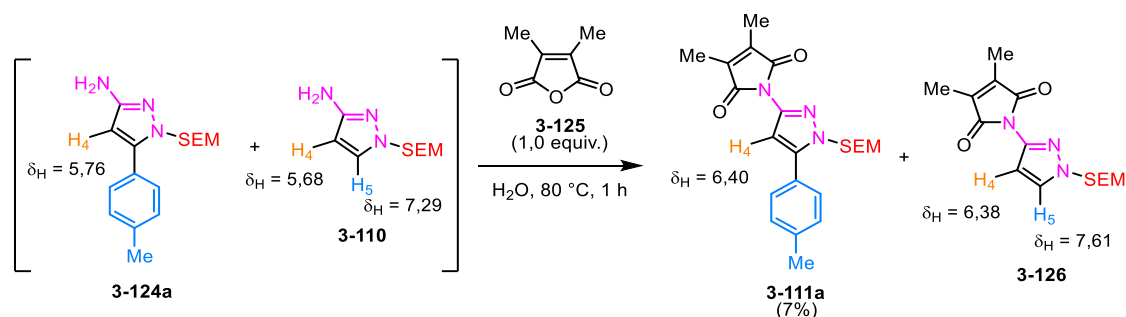
Figura 93. Produtos de borilação do 1-SEM-3-aminopirazol e razão entre os ésteres borônicos formados na posição C-5 e C-4.

O bruto da reação de borilação foi submetido à reação de acoplamento cruzado utilizando a condição citada anteriormente com Pd(dppf)Cl₂ e K₃PO₄ em 2-MeTHF e H₂O, utilizando o 4-bromotolueno como haleto de arila, mantendo a reação sob agitação a 80 °C por 16 horas (**Esquema 90**). Retirando uma alíquota da solução reacional e analisando-a por ESI-LCMS foi possível observar a formação do produto de arilação, o composto 5-(*p*-tolil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-3-amina **3-124a**, pelo sinal de 304 m/z correspondente ao íon [M+H]⁺. A reação foi finalizada por concentração a vácuo, sem análise adicional por RMN de ¹H, o que inviabilizou verificar a eficiência dessa etapa, além da presença de outros compostos. Dessa forma, o bruto de arilação foi submetido à reação de proteção da amina sem purificação prévia.



Esquema 90. Etapa de acoplamento cruzado dos ésteres borônicos **3-123**.

A reação de proteção utilizando a 3,4-dimetilfuran-2,5-diona (ou anidrido 2,3-dimetilmaleico) **3-125** foi realizada de acordo com a literatura.²⁰⁷ O resíduo bruto da reação de arilação foi suspenso em água, seguido de adição de 1,0 equivalente de **3-125**, mantendo a reação sob agitação a 80 °C por 1 hora (**Esquema 91**). A formação do produto de proteção foi confirmada por ESI-LCMS de uma alíquota da mistura reacional, apresentando sinal de 412 m/z, correspondente a [M+H]⁺ do produto **3-111a**. Além disso, sinais adicionais foram observados, correspondentes ao substrato inicial **3-110**, ao produto de arilação **3-124a** e ao produto de proteção do substrato inicial, a 3,4-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrol-2,5-diona, **3-126**.



Esquema 91. Etapa de proteção do grupo amino com anidrido 2,3-dimetilmaleico.

Após lavagem da mistura reacional com CH₂Cl₂ e concentração da fase orgânica sob vácuo, o bruto da reação foi analisado por RMN de ¹H para verificar a proporção do produto e

dos subprodutos formados (**Figura 94**). O simpleto em 6,40 ppm foi atribuído ao produto de arilação **3-111a**, porém, diante dos demais sinais observados, entendeu-se que sua formação não foi majoritária. Após isolamento por coluna cromatográfica *flash* (60 → 100% CH₂Cl₂ em éter de petróleo), constatou-se a formação do produto **3-111a**, um sólido branco, com 7% de rendimento.

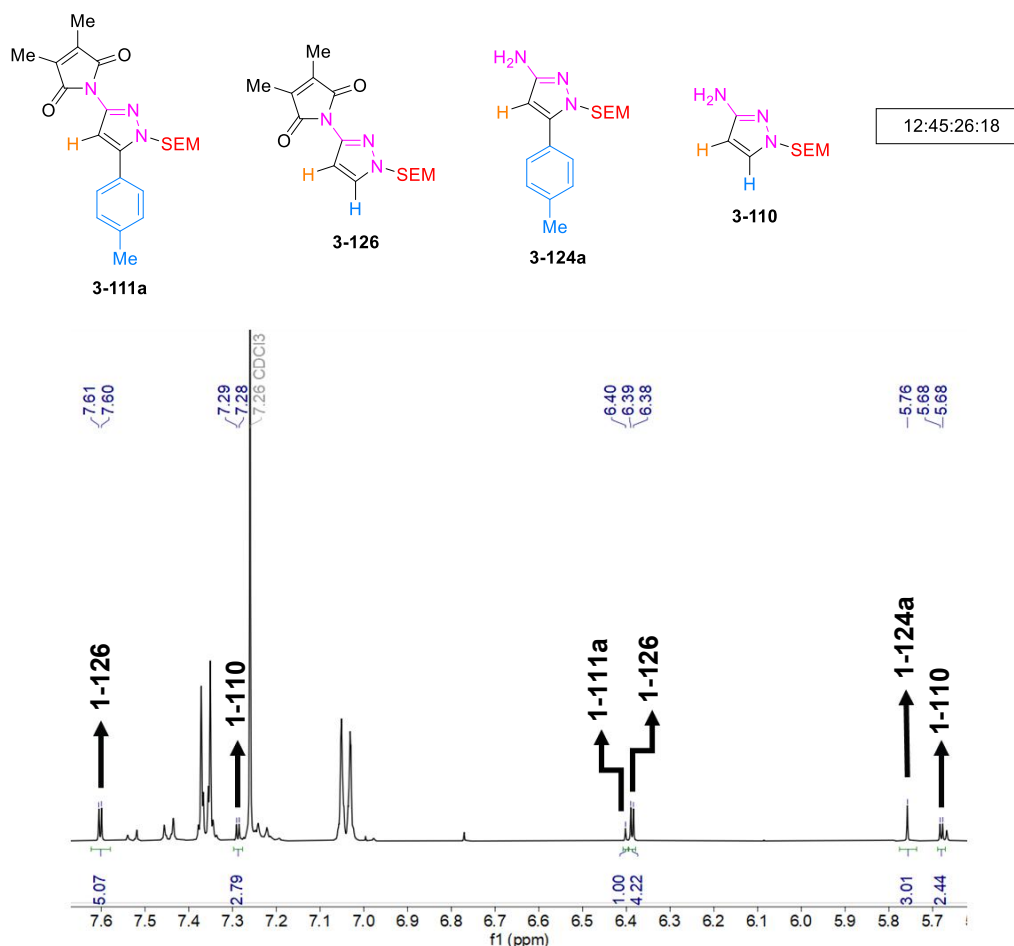


Figura 94. Espectro de RMN de ¹H do bruto final após sequência de reações a partir de 1-SEM-3-aminopirazol.

Destaca-se a presença de espécies com grupo amino desprotegido, o produto de arilação **3-124a**, com simpleto em 5,76 ppm, e o substrato inicial **3-110** proveniente de protodeborilação, indicando a ineficiência da reação de proteção com o anidrido 2,3-dimetilmaleico. Os dupletos em 7,61 e 6,38 ppm foram atribuídos ao produto de proteção do substrato inicial **3-126**. Ao estipular uma razão entre as espécies protegidas (**3-121a** e **3-126**: PROT) e as espécies não protegidas (**3-124a** e **3-110**: NH₂), obteve-se a razão de 57:43 (PROT:NH₂) (**Tabela 26**, Entrada 1), indicando de forma qualitativa a baixa eficiência da reação.

Tabela 26. Otimização da etapa de proteção para obtenção de **3-121a**.

Entrada	Borilação (123A:123B)	Acoplamento (124a:110)	Condição da proteção*	Eficiência da proteção (PROT:NH2)	3-121a (%)
1	94:6	-	Sem aditivo, 1 h	57:43	7
2	94:6	73:27	Sem aditivo, 1 h	38:62	8
3	95:5	40:60	Sem aditivo, 18 h	58:42	9
4	94:6	75:25	MeOH, 2 h	9:91	0

* Anidrido 2,3-dimetilmaleico (1,0 equiv.), H₂O (0,2 M), 80 °C.

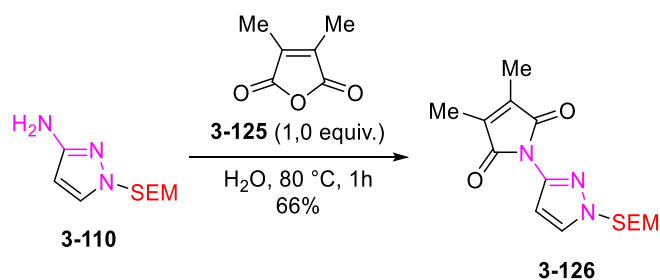
A rota sintética foi realizada mais uma vez, sem alterações, para verificação da etapa de acoplamento cruzado por análise de RMN de ¹H do bruto da reação (Entrada 2, **Tabela 26**), quando foi possível observar uma leve decomposição do éster borônico e restituição do substrato inicial **3-110**, com razão estipulada de 73:27 entre **3-124a:3-110**. Para esse sistema, a eficiência da etapa de proteção se mostrou pior, com maior quantidade de espécies desprotegidas, com razão de 38:62 (PROT:NH₂). O produto final **3-121a** foi obtido com 8% de rendimento após purificação.

Mesmo aumentando o tempo reacional da etapa de proteção, de 1 para 18 horas, a ineficiência da reação se manteve semelhante a reproduções anteriores (Entrada 3, **Tabela 26**), obtendo-se **3-121a** com 9% de rendimento.

Levantou-se a hipótese que a imiscibilidade do bruto da reação de arilação em água, solvente da reação de proteção, podia contribuir para a baixa eficiência dessa etapa. Dessa forma, em uma nova reprodução da sequência de reações, na etapa de proteção, foi empregado o metanol como cossolvente para auxiliar na homogeneidade da mistura reacional (Entrada 4, **Tabela 26**). Pela análise de RMN de ¹H de uma alíquota da reação, coletada após 2 horas, observou-se maior quantidade de espécies desprotegidas em relação às condições anteriores – 9:91 (PROT:NH₂).

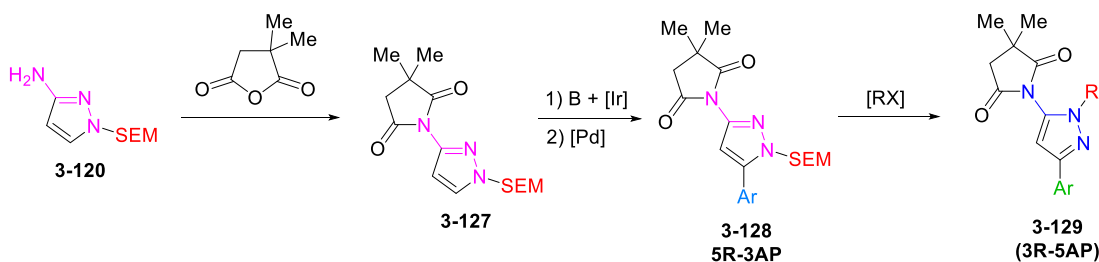
Diante da complexidade do meio reacional submetido à reação de proteção, considerando os diferentes resíduos formados nas etapas de borilação e acoplamento cruzado, reproduziu-se a reação de proteção com o substrato **3-110** puro (**Esquema 92**). Após 1 hora de reação, uma alíquota foi coletada e analisada por RMN de ¹H, sendo possível observar um consumo quantitativo do material de partida e a formação do 1-SEM-3-(maleimida)pirazol²²³ **3-126**, corroborada pelos dupletos em 7,61 e 6,38 ppm. O produto foi obtido com 66% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica *flash* (60 → 100% CH₂Cl₂ em éter de petróleo).

²²³ Nome simplificado da 3,4-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona



Esquema 92. Reação de proteção do 1-SEM-3-aminopirazol.

Diante da dificuldade em obter o produto final **3-121a**, em bom rendimento, para prosseguimento com a etapa de troca do grupo de proteção e obtenção de compostos **3R-5AP**, uma nova rota sintética foi proposta. Alterou-se a ordem das reações, protegendo o grupo amina antes da sequência de borilação e acoplamento cruzado, formando, inicialmente, o 1-SEM-3-(succinimida)pirazol²²⁴ **3-127** (**Esquema 93**). A utilização da succinimida como grupo de dupla proteção da amina, no lugar da maleimida, foi necessária pois uma reação paralela de redução do alceno da maleimida ocorre nas condições de borilação.

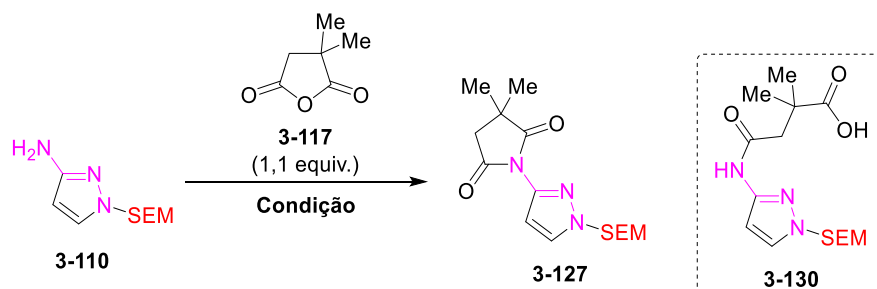


Esquema 93. Rota sintética alternativa para obtenção de **3R-5AP** baseado no 1-SEM-3-(succinimida)pirazol **3-127**.

A reação de proteção foi realizada utilizando 1,2 equiv. do anidrido 2,2-dimetilsuccínico **3-117**, de acordo com o procedimento da literatura,²⁰⁷ em que esse foi adicionado a uma solução de **3-110** em tolueno e Et₃N, mantendo a solução sob agitação a 100 °C por 1 hora (Entrada 1, **Tabela 27**). Por análise de RMN de ¹H do bruto da reação, foi observada a presença de duas espécies formadas: a succinimida **3-127**, com dupletos em 7,64 e 6,41 ppm, e o ácido γ -carboxiamida **3-130**, com dupletos em 7,41 e 6,84 ppm, apresentando uma razão estipulada de 30:70 (**3-137**:**3-130**) (**Figura 95a**). A formação dessas espécies foi confirmada por ESI-LCMS, apresentando as massas correspondentes ao [M+H]⁺ de **3-127** igual a 324 m/z e de **3-130** igual a 342 m/z. Para contribuir com a ciclização do ácido γ -carboxiamida **3-130**, o resíduo bruto foi ressolubilizado em tolueno e a solução mantida sob agitação a 120 °C por 18 horas. A eficácia desse procedimento foi constatada pelo espectro de RMN de ¹H que apresentou apenas a espécie de succinimida **3-127** (**Figura 95b**), que foi obtida como um óleo amarelado em 26% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica *flash* (0 → 100% AcOEt em éter de petróleo).

²²⁴ Nome simplificado da 3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-2,5-diona

Tabela 27. Condições experimentais para reação de proteção do grupo amino com anidrido 2,2-dimetilsuccínico.



Entrada	Condição experimental	3-127 (%)
1	Et ₃ N, PhMe, 100 °C, 1 h* (+PhMe, 120 °C, 16 h)	26
2	PhMe, 120 °C, 16 h	86

* A mistura reacional foi concentrada após 1 h, e após observar a presença de ácido γ -carboxamida **3-130**, PhMe foi adicionado e a reação agitada por 16 h a 120 °C.

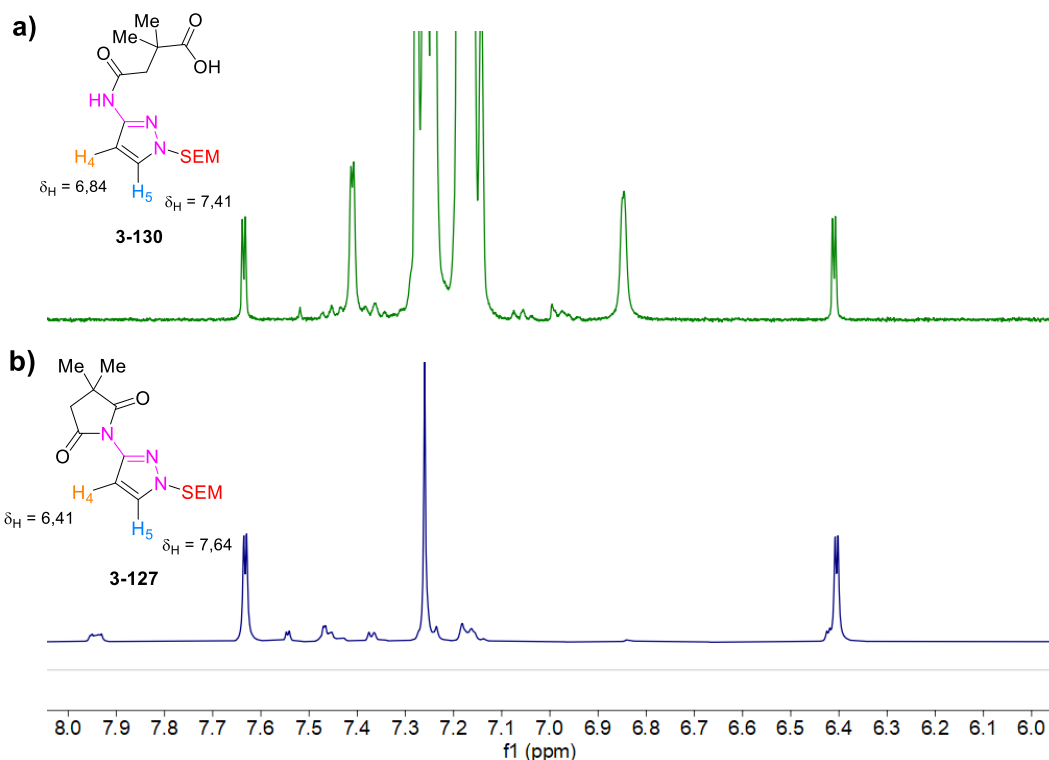
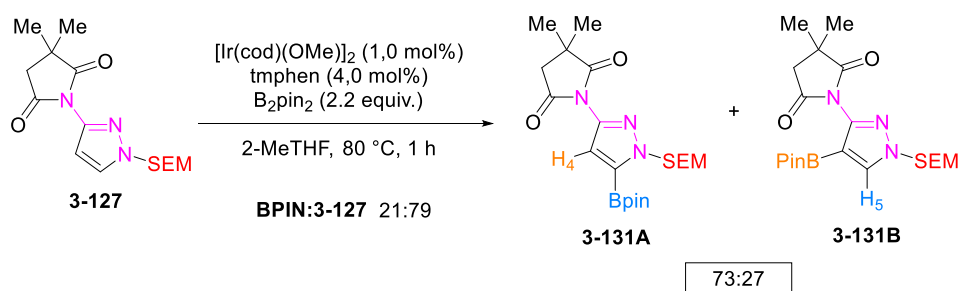


Figura 95. Espectros de RMN de ¹H do bruto da reação de proteção com anidrido 2,2-dimetilsuccínico (a) após 1 hora com Et₃N e PhMe a 100 °C e (b) após completar a ciclização em tolueno por 16 horas.

A condição experimental de ciclização, com tolueno como solvente e aquecimento a 120 °C por 16 horas foi reproduzida com **3-110**, obtendo o produto **3-127** com 86% de rendimento após coluna cromatográfica *flash* (0 → 100% AcOEt em éter de petróleo). O longo tempo

reacional se mostrou necessário após análises de ESI-LCMS, realizadas após 1 e 3 horas de reação, indicarem presença do ácido γ -carboxamida **3-130**.

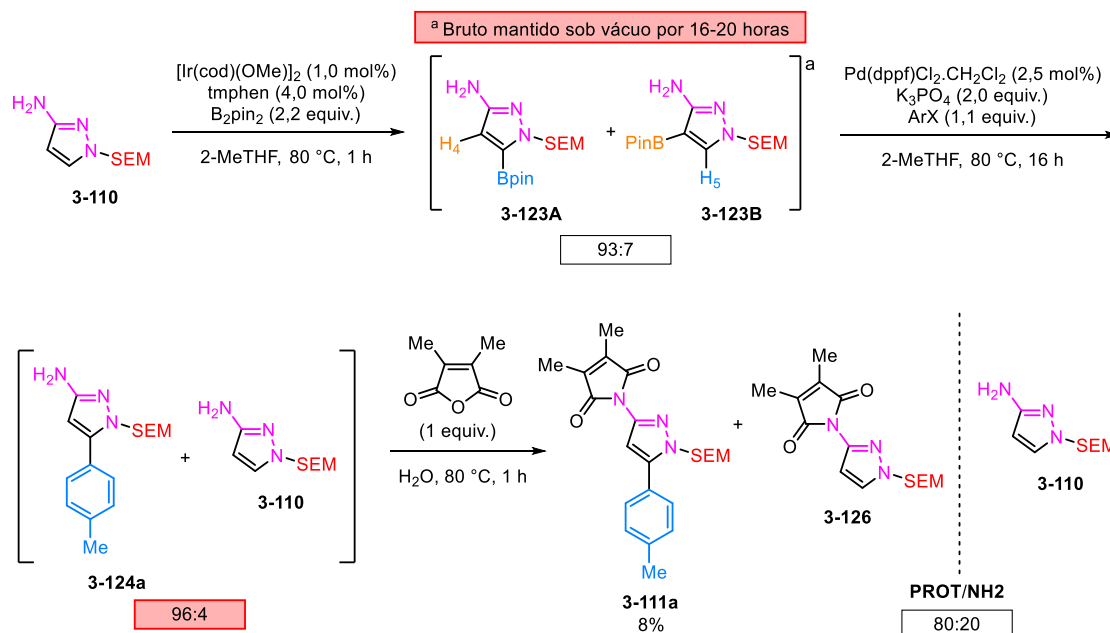
Na sequência, o composto **3-127** foi submetido à reação de borilação (**Esquema 94**). Analisando o bruto da reação por RMN de ^1H , observou-se o baixo consumo do material de partida, estipulando uma razão de 21:79 entre os ésteres borônicos (BPIN) e o material de partida (**BPIN:3-127**). Além disso, a regioseletividade da reação com **3-127** se mostrou inferior à observada com **3-110**, com formação mais significativa do éster borônico na posição C-4 (**3-131B**), com razão estipulada de 73:27 (**3-131A:3-131B**). Com base nesses resultados, o estudo com a rota sintética tendo **3-127** como material de partida foi finalizado, com intuito de contornar as dificuldades na proteção do grupo amina na sequência de reações anterior com **3-110**.



Esquema 94. Reação de borilação de 1-SEM-3-(succinimida)pirazol.

Em contato com o antigo aluno de doutorado que trabalhou nessa linha de pesquisa, foi explicado que o bruto da reação de borilação, após concentração a vácuo, precisava permanecer sob vácuo durante longos intervalos de tempo antes de submetê-lo à etapa de acoplamento cruzado, para garantir a remoção do excesso do subproduto HOBpin, que influencia a eficiência da etapa seguinte.

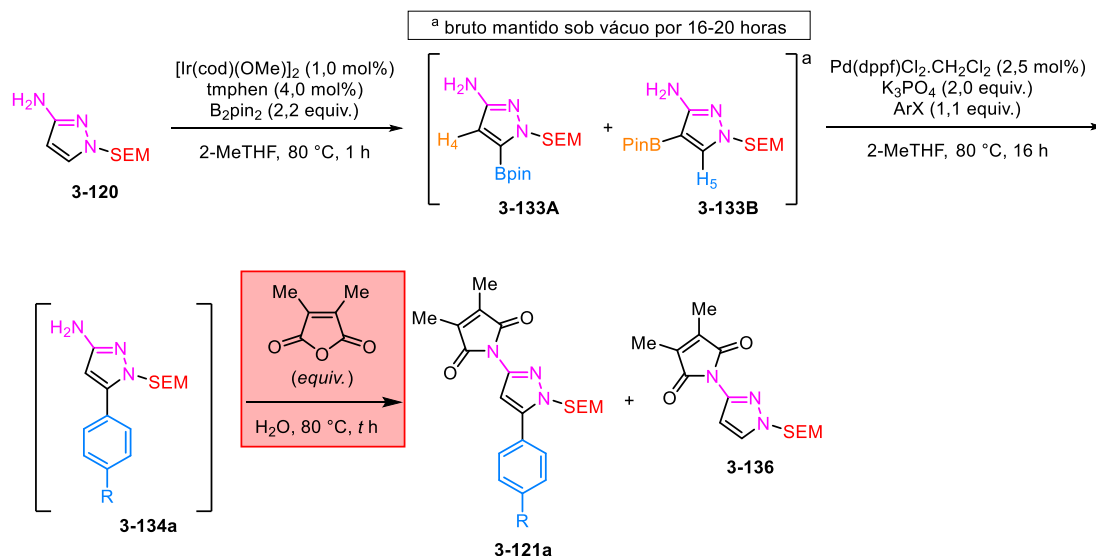
Incorporando tal procedimento à sequência de reação com **3-110** foi possível observar a diminuição do processo de protodeborilação na reação de acoplamento cruzado e, assim, uma formação mais eficaz do produto de arilação **3-124a**, estipulando uma razão de 96:4 (**3-124a:3-110**) pelo espectro de RMN de ^1H , de acordo com a eficiência da borilação (**Esquema 95**). Além disso, não foram observados os produtos com borilação adicional na ligação N–H, considerando-se a quebra da ligação N–B sob o procedimento de remoção de HOBpin. A etapa de proteção também apresentou uma melhora na eficiência, obtendo-se uma razão de 80:20 PROT:NH2 (PROT: espécies protegidas **3-111a** e **3-126**, e NH2: espécies não protegidas **3-124a** e **3-110**), sendo **3-111a** a espécie protegida majoritária. Tal resultado pode indicar que o excesso de HOBpin poderia influenciar até mesmo reação de proteção. Mesmo com a melhora na eficiência da proteção, infelizmente, o produto **3-111a** foi isolado com baixo rendimento de 8%, no patamar dos exemplos anteriores.



Esquema 95. Rota sintética para obtenção de **3-111a** com processo de remoção do HOBpin após borilação.

Com os ótimos resultados apresentados nas etapas de borilação e acoplamento cruzado, tentativas de melhorar a etapa de proteção foram realizadas. Pela presença de espécies desprotegidas ao final da sequência reacional, inferiu-se que a quantidade de anidrido 2,3-dimetilmaleico **3-125** poderia ser insuficiente, na hipótese de que seu 1,0 equivalente estaria sendo consumido por vias alternativas em detrimento da reação de proteção do grupo amino.

Para investigar essa hipótese, a reação foi mantida sob agitação por 3 horas, analisando-a por ESI-LCMS em intervalos de 1 hora, e adicionando 1,0 equivalente de **3-125** após cada análise, totalizando 3,0 equivalente (Entrada 1, **Tabela 28**). Após a primeira hora de reação, observou-se os picos correspondentes ao produto **3-111a** ($M+H]^+ = 412$ m/z) e à espécie desprotegida **3-124a** ($M+H]^+ = 304$ m/z). Com a adição de mais 1,0 equivalente de **3-125** e mais 1 hora de reação, observou-se uma diminuição do pico atribuído a **3-124a**. Após a adição do terceiro equivalente de **3-125** e terceira hora de reação, o pico do composto **3-111a** se mostrou como o mais intenso no cromatograma. Após extração com CH_2Cl_2 da mistura reacional, a fase orgânica foi concentrada sob vácuo e analisada por RMN de ^1H e as espécies contendo grupo amino livre não foram observadas. Dentre as espécies protegidas, observou-se uma razão de 96:4 de **3-111a**:**3-136**. Contudo, após purificação por coluna cromatográfica *flash* (60 → 100 CH_2Cl_2 em éter de petróleo), o produto **3-111a** foi isolado com 7% de rendimento.

Tabela 28. Rota sintética dos derivados 1-SEM-5-aryl-3-(maleimida)pirazol e otimização da reação de proteção.

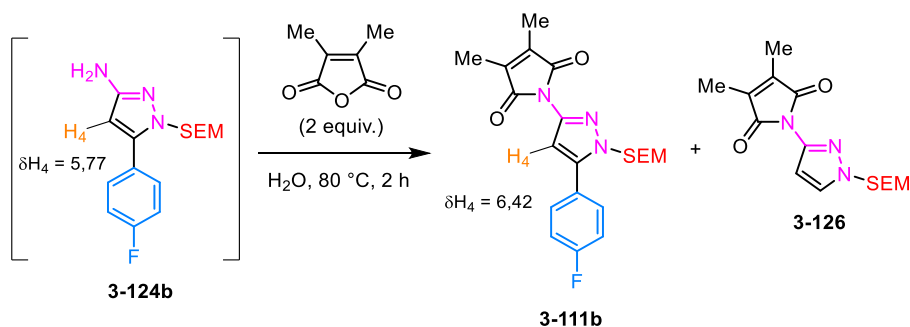
Entrada	Borilação (123A:123B)	R	Acoplamento (124a:110)	Condição da proteção	Proteção (111:126)	3-111 (%)
1	95:5	Me	96:4	3 equiv., 3 h	96:4	7
2	92:8	F	96:4	2 equiv., 2 h	94:6	39
3	96:4	H	96:4	2 equiv., 1 h	96:4	20
4	95:5	F	84:16	1 equiv., 1h ^a	80:20	39 ^b
5	93:7	CF ₃	95:5	1 equiv., 1h ^a	97:3	39 ^c

a) Filtração sobre Celite® prévia à reação de proteção;

b) Rendimento após dois processos de purificação por coluna cromatográfica;

c) Produto obtido após purificação por coluna cromatográfica (60 → 100% CH₂Cl₂ em éter de petróleo, seguido de 0 → 5% MeOH em CH₂Cl₂).

Considerando a melhor eficiência da proteção do grupo amino com mais equivalentes de **3-125**, foram utilizados 2,0 equivalentes, divididos em duas adições de 1,0 equivalente e com agitação de 1 hora após cada adição, utilizando o 1-bromo-4-fluorobenzeno, para obtenção de um outro exemplo de derivado de 1-SEM-5-aryl-3-(maleimida)pirazol (Entrada 2, **Tabela 28**). Após a primeira hora de reação, por análise de ESI-LCMS, observou-se a presença do produto desejado **3-111b** ($M+H$)⁺ = 416 m/z) e da amina desprotegida **3-124b** ($M+H$)⁺ = 308 m/z). Ao final das 2 horas de reação, o resíduo bruto foi analisado por RMN de ¹H, não sendo observado o sinal característico do composto desprotegido **3-124b** em 5,77 ppm, constando-se a presença do simpleto em 6,42 ppm referente a **3-111b** e os dupletos referentes à 1-SEM-3-(maleimida)pirazol **3-126**, com razão de 94:6 (**3-111b**:**3-136**) (**Esquema 96**). Após purificação por coluna cromatográfica (60 → 100 CH₂Cl₂ em éter de petróleo), o produto **3-111b** foi obtido com 39% de rendimento.

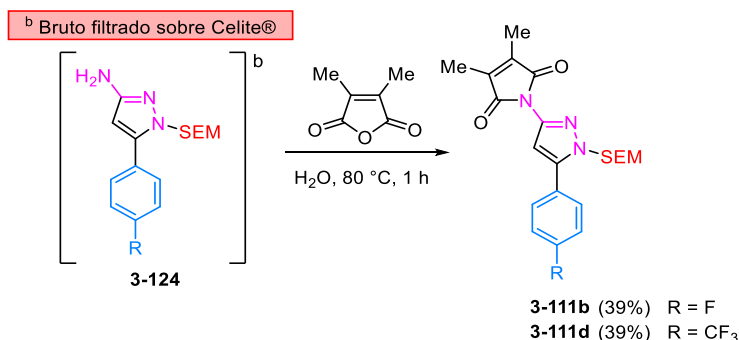


Esquema 96. Reação de proteção do grupo amino de **3-124b**.

Ao utilizar 2,0 equivalentes de **3-125**, mantendo a reação sob agitação por 1 hora, com o derivado de benzenil, foram observados bons resultados (Entrada 3). Por ESI-LCMS, foi observada a presença tanto do produto desejado **3-111c** ($M+H]^+ = 398$ m/z) quanto do produto lateral **3-126** ($M+H]^+ = 322$ m/z). O resíduo bruto da reação foi analisado por RMN de ¹H, observando-se as espécies protegidas numa razão de 96:4 (**3-111b**:**3-136**) e obtendo o produto **3-111b** com 20% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica *flash* (60 → 100 CH₂Cl₂ em éter de petróleo).

Diante da hipótese de que o anidrido 2,3-dimetilmaleico **3-125** estaria sendo consumido por vias alternativas em detrimento da reação de proteção do grupo amino, considerou-se que sua decomposição no meio reacional poderia estar ocorrendo na mistura complexa resultante das reações de borilação e acoplamento cruzado, que utilizam catalisadores de metais de transição, dentre outros compostos inorgânicos, sem remoção dos subprodutos antes da proteção do grupo amino.

Dessa forma, adicionou-se um processo de filtração sobre Celite® após a etapa de acoplamento cruzado, com o intuito de remover o excesso de resíduos das reações anteriores, tendo o derivado de 4-fluorobenzenil na Entrada 4, **Tabela 28**. O resíduo obtido após filtração foi suspenso em água e 1,0 equivalente de **3-125** foi adicionado, mantendo a reação sob agitação por 1 hora (**Esquema 97**). A análise de ESI-LCMS apresentou apenas os compostos protegidos, o 1-SEM-5-aryl-3-(maleimida)pirazol **3-111b** e o subproduto **3-126**, indicando uma maior eficiência da proteção dos grupos amino mesmo utilizando 1,0 equivalente do reagente protetor com 1 hora de reação. Pelo espectro de RMN de ¹H desse bruto, foi possível estipular a razão de 80:20 (**3-111b**:**3-136**).



Esquema 97. Reação de proteção com procedimento prévio de filtração sobre Celite® do bruto de acoplamento cruzado.

O bruto da reação de proteção foi submetido a purificação por coluna cromatográfica *flash*, inicialmente com gradiente de 60 → 100% CH₂Cl₂ em éter de petróleo. Diante da baixa recuperação de massa de produto em relação à eficiência da formação de **3-111b**, constatada por RMN de ¹H, prosseguiu-se a purificação aumentando a polaridade do eluente, utilizando um novo gradiente de 0 → 10% MeOH em CH₂Cl₂, com o intuito remover compostos que se mantinham retidos na coluna cromatográfica com o sistema de solventes inicial. Ao verificar o cromatograma da purificação, na **Figura 96**, observou-se um pico intenso em aproximadamente 5% de MeOH, cuja fração foi concentrada e correspondendo a 1/3 da massa de amostra aplicada no cromatógrafo, indicando que o sistema eluente utilizado até o momento era ineficiente para essas amostras. A análise dessa fração por RMN de ¹H indicou a coeluição de dois compostos, o produto **3-111b** e do subproduto **3-126**, presentes numa razão de 72:28 (**3-111b**:**3-126**), indicando que grande parte do produto de interesse ficava retida no sistema de purificação, explicando-se os baixos rendimentos obtidos anteriormente. Essa fração foi submetida à uma nova purificação por coluna cromatográfica com gradiente de 0 → 2% MeOH em CH₂Cl₂, notando-se que em baixa concentração de MeOH parte do produto foi isolado, porém, ainda houve coeluição dos compostos **3-111c** e **3-126**, obtendo-se uma fração com mistura dos dois compostos na razão 35:65 (**3-111b**:**3-126**).

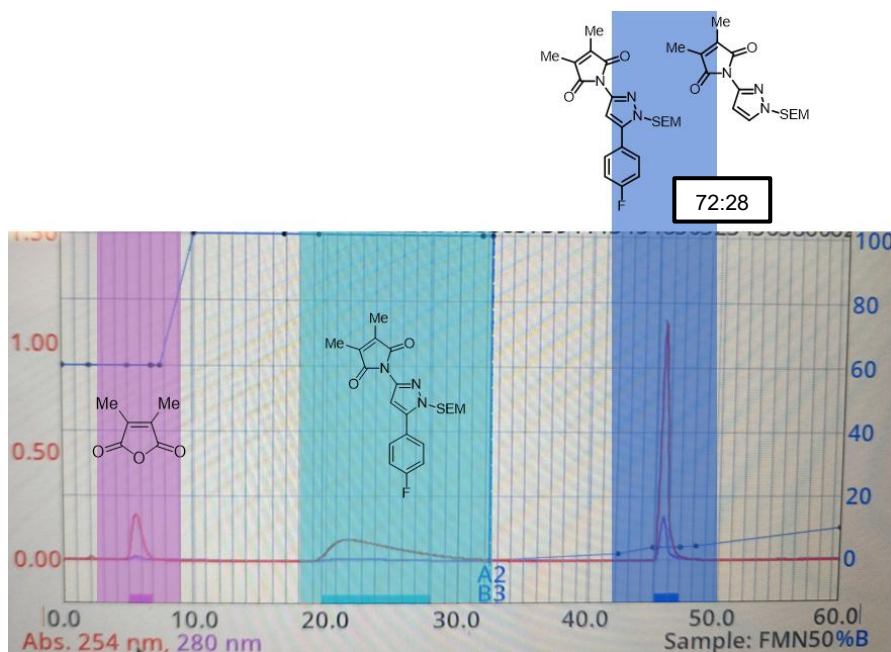


Figura 96. Cromatograma da purificação de **3-111b** com combinação de diferentes misturas de solvente.

A purificação com a combinação de sistemas de solventes com gradiente de 60 → 100% CH₂Cl₂ em éter de petróleo seguido de 0 → 5% MeOH em CH₂Cl₂ foi utilizada para isolamento do derivado de 4-(trifluoreometil)benzenil **3-111d**, mostrando-se um sistema eficaz ao isolar esse composto com 39% de rendimento (**Esquema 97**).

Como o processo de purificação se mostrou ineficiente com o sistema de solventes original, investigou-se outros sistemas para garantir um isolamento mais eficiente dos produtos 1-SEM-5-aryl-3-(maleimida)pirazol **3-111**. Esse estudo foi realizado tendo o bruto de uma reação para formação do **3-111a** como exemplar, o qual apresentou uma razão de 93:7 entre **3-111a**:**3-126** ao final da reação de proteção. Considerando a migração dos componentes presentes mesmo em baixa concentração de MeOH em CH₂Cl₂, utilizou-se um método isocrático de 0,2% MeOH em CH₂Cl₂ com uma amostra bruta de 103 mg, sendo recuperados 62 mg (Entrada 1, **Tabela 29**), divididos em duas frações isoladas: (1) uma de 27 mg com o produto **3-111a** e com o anidrido 2,3-dimetilmaleico **3-125**, numa razão de 91:9 (**3-111a**:**3-125**), e (2) outra de 35 mg contendo apenas o composto **3-111a**. O subproduto **3-126** não foi observado nas frações isoladas pela condição isocrática.

Tabela 29. Otimização do método de purificação de **3-111a**.

Entrada	m _{amostra bruta} (mg)	Método de purificação	m _{recuperada} (mg)	m _{produto puro} (mg)
1	103	Isocrático 0,2 % MeOH em CH ₂ Cl ₂	62	35
2	101	Gradiente 0 → 10 % MeOH em CH ₂ Cl ₂	65 ^a	-

3	298	Gradiente 0 → 10 % MeOH em CH ₂ Cl ₂	238	24 ^b
4	214 ^c	Gradiente 0 → 50 % acetona em éter de petróleo	94	94
5	229	Gradiente 0 → 50 % acetona em éter de petróleo	123	123 ^d

a) Mistura contendo **3-126**
b) Produto obtido em uma mistura de **111a:126** (91:9), em 214 mg;
c) Amostra bruta obtida após purificação da Entrada 3, contendo mistura de **111a:126** (91:9);
d) Produto obtido em uma mistura de **111a:125** (90:10).

Com uma amostra bruta de 101 mg foi utilizado um gradiente de 0 → 10% MeOH em CH₂Cl₂, recuperando-se 65 mg ao final, constando-se uma fração com mistura de **3-111a** e **3-126** na razão de 96:4 (Entrada 2), não sendo obtido o produto de forma completamente isolada.

Como o método isocrático apresentou melhor separação entre **3-121a** e **3-126**, o mesmo foi aplicado a uma nova amostra de bruto (298 mg), porém, após um tempo considerável com sistema eluente de 0,2% MeOH em CH₂Cl₂ o produto se manteve retido na coluna cromatográfica. Foi aplicado, então, um gradiente de 0,2 → 10% MeOH em CH₂Cl₂, obtendo-se o produto puro em 24 mg, além de uma fração de 214 mg contendo uma mistura de **3-111a:3-126** na razão de 91:9 (Entrada 3). Concluiu-se, para esse sistema de solventes (MeOH-CH₂Cl₂), que o método isocrático não se mostrou reprodutível para amostras de uma mesma reação, enquanto que o gradiente desses solventes não apresentou boa separação entre **3-111a** e **3-126**.

Dessa forma, testou-se um sistema com solventes diferentes, acetona em éter de petróleo. Inicialmente, esse teste foi realizado com a amostra recuperada da Entrada 3, de 214 mg, com mistura de mistura de **3-111a:3-126** (91:9) (Entrada 4). Utilizando um gradiente de 0 → 50% acetona em éter de petróleo foi observado que na cauda do pico, à direita, no cromatograma possíveis impurezas estavam coelindo junto ao composto principal (**Figura 97**). De qualquer forma, foi possível isolar o produto **3-111a** das impurezas, com conferência de cada tubo coletado por CCD para concentração do produto **3-111a** de forma pura, obtendo-o em 94 mg.

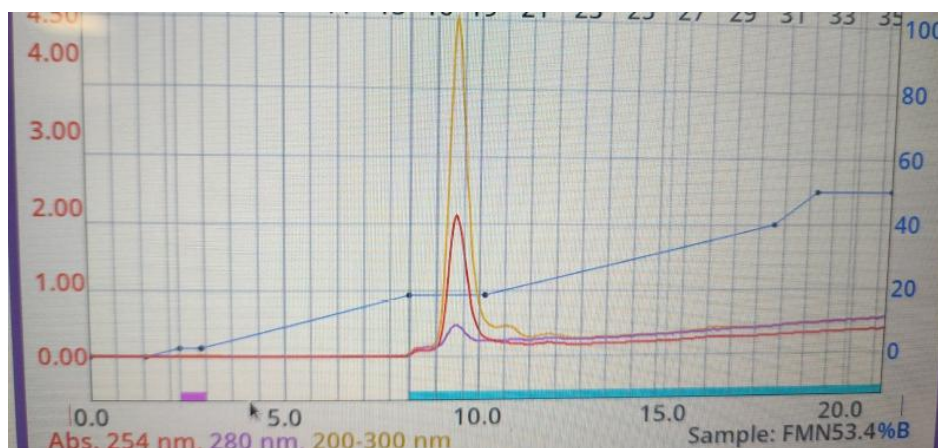
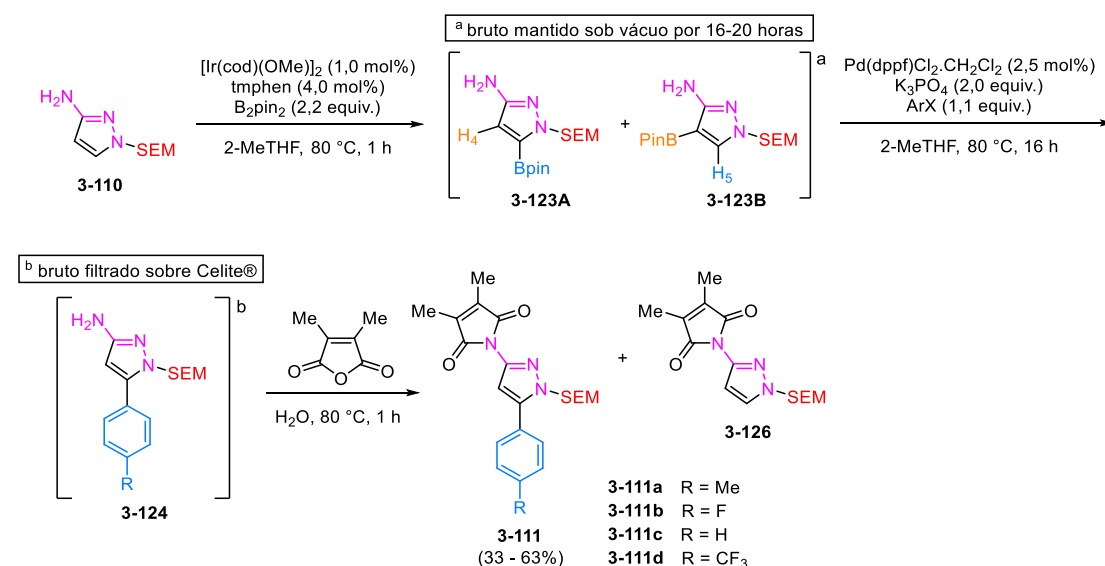


Figura 97. Cromatograma da purificação de **3-111b** com gradiente de 0 → 50% acetona em éter de petróleo.

Como a purificação anterior foi testada com uma amostra previamente purificada, esse mesmo sistema foi testado diretamente com um bruto de reação, de 223 mg com razão de 96:4 (**3-121a:3-126**) (Entrada 5). Mesmo com retenção próxima entre os compostos, foi possível isolar o produto **3-111a** do subproduto **3-126**, porém, foi observado que o anidrido 2,3-dimetilmaleico **3-125** residual coeluiu com o produto, coletando-se uma fração de 123 mg com mistura de **3-111a:3-125** na razão de 90:10.

Diante do exposto, observa-se que as condições de purificação testadas não foram eficientes no isolamento do produto, apresentando como impurezas o subproduto **3-126** ou o anidrido residual **3-125**. Considerando-se a etapa de alquilação a ser realizada na sequência, para a troca do grupo de proteção SEM, esperar-se-ia que o produto final do tipo **3R-5AP** deve exibir um tempo de retenção diferente que o do anidrido 2,3-dimetilmaleico **3-125**, possibilitando sua eliminação após purificação da etapa final mais facilmente do que o possível produto de alquilação do subproduto **3-126**. Dessa forma, optou-se por utilizar o sistema de solventes acetona em éter de petróleo na purificação compostos 1-SEM-5-aryl-3-(maleimida)pirazol **3-111** (Tabela 30).

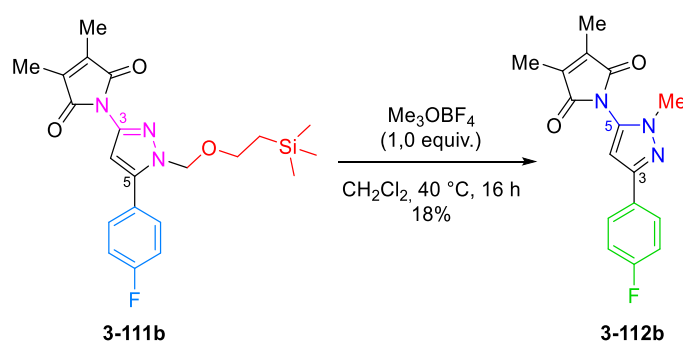
Tabela 30. Resultados obtidos na rota sintética dos derivados de 1-SEM-5-aryl-3-(maleimida)pirazol.



Composto	Borilação (123A:123B)	R	Acoplamento (124:110)	Proteção (111:126)	3-111 (%)	Razão 111:125
3-111a	98:2	Me	98:2	96:4	63	90:10
3-111b	98:2	F	85:15	84:16	33	93:7
3-111c	98:2	H	95:5	95:5	55	91:9
3-111d	93:7	CF ₃	98:2	97:3	54	96:4

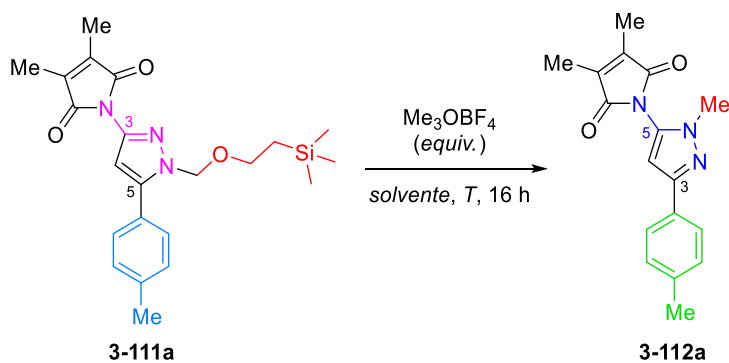
Com o estabelecimento de uma metodologia reprodutível para obtenção dos derivados de 1-SEM-5-aryl-3-(maleimida)pirazol **3-111**, prosseguiu-se com a sequência de reações, tendo a etapa de troca do grupo de proteção a partir de uma reação de alquilação e concomitante desproteção do grupo SEM, para formação dos compostos 1-metil-3-aryl-5-(maleimida)pirazol **3-112**, do tipo **3R-5AP**.

A reação de alquilação foi realizada de acordo com o procedimento descrito na literatura,²⁰⁷ utilizando o composto **3-111b** como substrato representativo (**Esquema 98**). Previamente à montagem da reação, o reagente de metilação, tetrafluoroborato de trimetiloxônio (Me_3OBF_4), foi tratado com Et_2O para remover traços de MeOH e HBF_4 formados por sua decomposição. Para esse tratamento, o reagente sólido foi colocado em um frasco selado, submetendo-o a uma sequência de evacuação/reenchimento de N_2 por 3 vezes, para, então, realizar a lavagem do sólido com Et_2O anidro 3 vezes com auxílio de seringa e agulha, deixando o frasco selado sob vácuo por uma noite para que garantir a remoção do solvente. Ao frasco contendo Me_3OBF_4 tratado, uma solução de **3-111b** em CH_2Cl_2 foi adicionada, mantendo a mistura resultante sob agitação a $40\text{ }^\circ\text{C}$ por 16 horas. A formação do produto **3-112b** foi confirmada por ESI-LCMS de uma alíquota da reação, observando-se um pico correspondente ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ de 300 m/z. O produto **3-112b** foi obtido em 18% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica *flash* (10 → 20% AcOEt em PhMe), notando-se que esse método de purificação foi eficiente para separar o produto **3-112b** do anidrido 2,3-dimetilmaleico **3-125** residual da etapa sintética anterior.

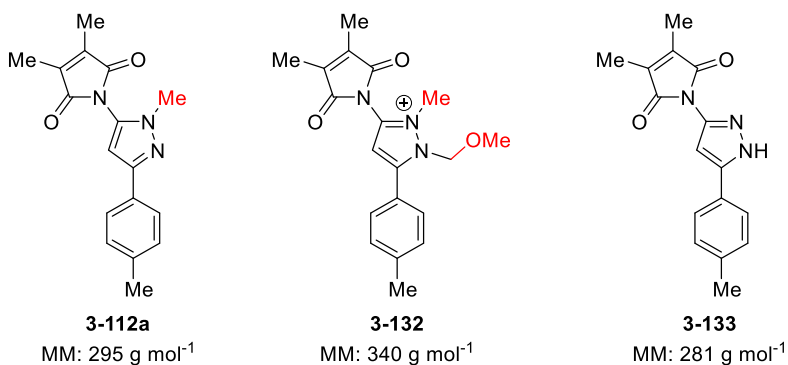


Esquema 98. Reação de metilação-desproteção do grupo SEM do **3-111b**.

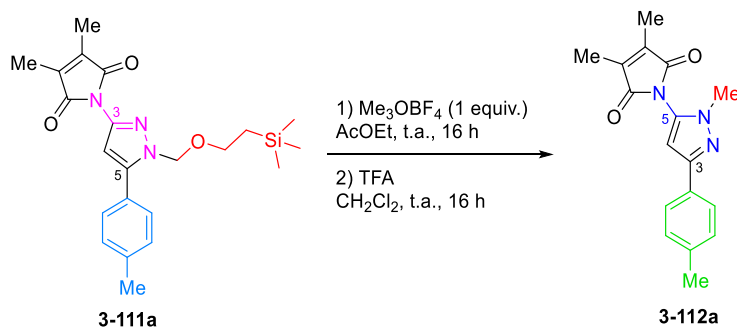
A condição experimental e o sistema de purificação foram reproduzidos com **3-111a**, obtendo-se o produto **3-112a** foi obtido em 20% de rendimento (**Tabela 31**, Entrada 1). Com as frações obtidas dessa purificação, foram realizadas análises de ESI-LCMS com o intuito de verificar a presença de subprodutos e entender a baixa eficiência dessa reação. Foi possível observar três principais espécies, coletadas em diferentes frações: o produto **3-112a** ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 296\text{ m/z}$), um subproduto atribuído à clivagem parcial do grupo SEM **3-132** ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 340\text{ m/z}$) e um subproduto atribuído à clivagem do grupo SEM prévia à metilação (**3-133**) ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 282\text{ m/z}$) (**Figura 98**). Tais estruturas foram corroboradas pelos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H de cada fração.

Tabela 31. Condições experimentais para reação de metilação-desproteção do grupo SEM.


Entrada	Condição experimental	3-112a (%)
1	Me ₃ OBF ₄ (1 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , refluxo, 16 h	20
2	Me ₃ OBF ₄ (1 equiv.), AcOEt, t.a., 16 h	32
3	Me ₃ OBF ₄ (1,5 equiv.), AcOEt, t.a., 16 h	50


Figura 98. Subprodutos observados após reação de metilação de **3-111a**, em CH₂Cl₂ a 40 °C.

Para reduzir a taxa de clivagem do grupo SEM antes da metilação, tomou-se uma metodologia mais branda, utilizada no grupo de pesquisa em outra classe de *N*-heterociclo, que divide a troca do grupo de proteção em duas etapas, (1) metilação e (2) desproteção. Por essa metodologia, a metilação ocorre a temperatura ambiente, em AcOEt, removendo o solvente antes da etapa seguinte de desproteção, que ocorre pela adição de CH₂Cl₂ e TFA, mantendo a reação sob agitação por 16 horas a temperatura ambiente (**Esquema 99**).

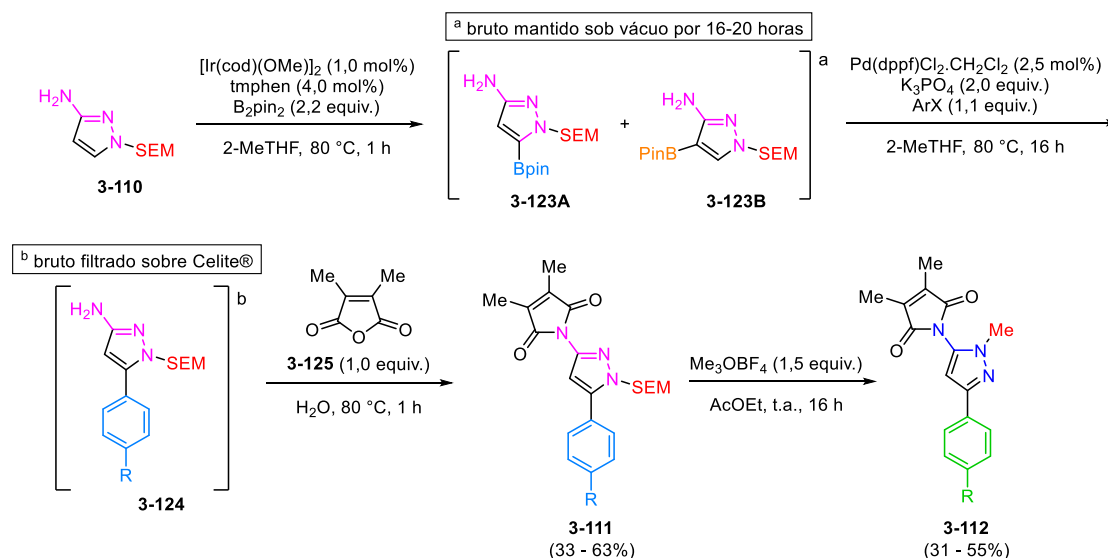


Esquema 99. Condição experimental de alquilação e desproteção do grupo SEM em etapas distintas.

Inicialmente, na montagem da reação, foi observado que o Me_3OBF_4 apresentou melhor solubilidade em AcOEt do que em CH_2Cl_2 . Essa primeira etapa foi acompanhada por ESI-LCMS e após 2 horas foi possível observar a formação do produto de metilação/desproteção **3-112a**, tornando desnecessária a segunda etapa prevista, porém constatou-se a presença de material de partida **3-111a** não consumido. Para verificar se o consumo poderia aumentar com o tempo, manteve-se a reação sob agitação por mais 3 horas, sem alteração expressiva do consumo de **3-111a**, decidindo por manter a reação sob agitação por mais 11 horas, totalizando 16 horas de reação. Ao fim do tempo reacional, o material de partida ainda foi observado por ESI-LCMS e no espectro de RMN de ^1H . A reação foi finalizada por concentração a vácuo e o resíduo bruto foi submetido a purificação por coluna cromatográfica *flash* (0 → 20% AcOEt em CHCl_3), obtendo-se o produto **3-112a** com 32% de rendimento. O sistema de solventes utilizado inicialmente de AcOEt em PhMe foi alterado para AcOEt em CHCl_3 devido à dificuldade de remover o PhMe do produto purificado.

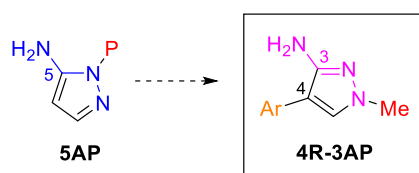
Considerando o baixo consumo do material de partida **3-111a** observado no bruto da reação mesmo após 16 horas, decidiu-se por aumentar a quantidade de Me_3OBF_4 para 1,5 equivalente. Após 3 horas de reação, a presença do material de partida foi observada por ESI-LCMS, de forma discreta, mantendo a reação sob agitação por 16 horas no total. A purificação desta reação foi realizada em gradiente de 0 → 5 AcOEt em CHCl_3 , pois na purificação anterior foi observado que um gradiente mais estreito era o suficiente para coletar o produto, obtendo o produto **3-112a** com 50% de rendimento.

Com a otimização da metodologia de troca do grupo de proteção, via metilação-desproteção, completou-se uma sequência de reações de 4 etapas para obtenção de 1-metil-3-aryl-5-(maleimida)pirazol **3-112**. As metodologias otimizadas foram, então, utilizadas para obtenção dos demais derivados de 1-metil-3-aryl-5-(maleimida)pirazol **3-112a-d**, os quais foram obtidos com rendimentos de moderados a bons (**Tabela 32**). Dessa forma, foi possível obter derivados de 5-aminopirazol **5AP** funcionalizados em sítio intrinsecamente inerte, derivados do tipo **3R-5AP**, a partir da seletividade complementar de derivados de 3-aminopirazol **3AP**.

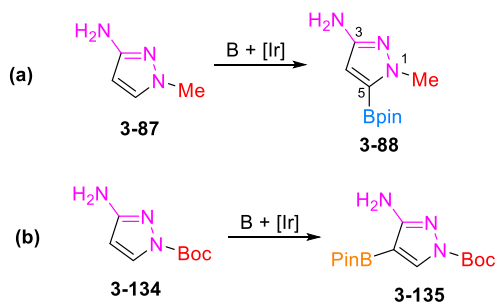
Tabela 32. Rota sintética desenvolvida para obtenção de derivados de 1-metil-3-aryl-5-(maleimida)pirazol.


Composto	Borilação (123A:123B)	R	Acoplamento (124:110)	Proteção (111:125)	3-111 (%)	3-112 (%)
3-112a	98:2	Me	98:2	96:4	63	50
3-112b	98:2	F	85:15	84:16	33	46
3-112c	98:2	H	95:5	95:5	55	55
3-112d	93:7	CF ₃	98:2	97:3	54	31

3.2. Estudo metodológico para síntese de 4-aryl-3-aminopirazol (4R-3AP) por seletividade complementar de 5-aminopirazol (5AP)

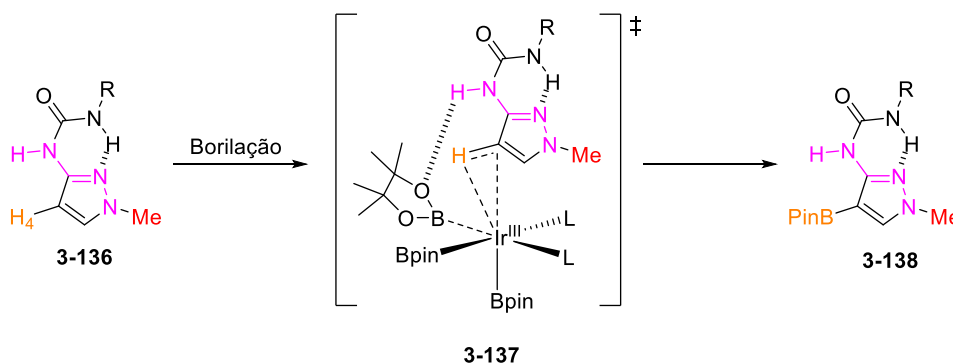

Figura 99. Formação de **4R-3AP** pela seletividade complementar de **5AP**.

A reação de borilação C–H do 1-metil-3-aminopirazol **3-87** (**3AP**) apresenta regioseletividade intrínseca em C-5, que pode ser atribuída à maior acidez dessa ligação C–H, podendo-se funcionalizar essa posição formando um composto **5R-3AP** (**Esquema 100a**). Em exemplos anteriores, a seletividade em C-4 de **3AP** foi possível com grupo volumoso (Boc) no nitrogênio azol **3-134**, o que limita a N-funcionalização (**Esquema 100b**). Dessa forma, o acesso ao sítio não reativo C-4 de um **3AP** se torna viável pela seletividade complementar de derivados de 5-aminopirazol **5AP**, podendo-se obter compostos do tipo **4R-3AP**.



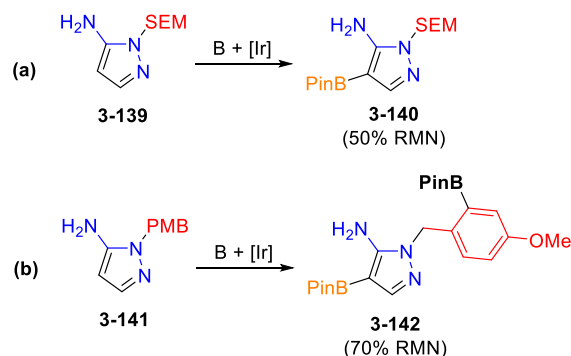
Esquema 100. Regioseletividade da borilação de derivados de 3-aminopirazol.

Em estudos com derivados de 3-ureiapirazol **3-136**, foi observada a formação de éster borônico na posição C-4 (**3-138**), mesmo sem grupo volumoso causando impedimento estérico nesse sítio, porém ocorreu de maneira pouco seletiva (razão de 2:3, C-4/C-5). O acesso à essa posição foi atribuído a formação do confôrmero representado em **3-136**, favorecido pela ligação de hidrogênio do grupo N–H da ureia com o nitrogênio básico do pirazol, que possibilita o direcionamento da borilação em C-4 pelo estado de transição proposto **3-137** (**Esquema 101**). A relevância dessa ligação de hidrogênio havia sido investigada com derivados de ureia *N*-metilados, com os quais a borilação foi seletiva em C-5, indicando a importância da interação intramolecular no direcionamento para a reatividade em C-4. Diante da baixa seletividade em C-4 e, principalmente, na dificuldade em remover o grupo ureia ao final da sequência de reações, não se prosseguiu com os estudos com derivados de ureia.



Esquema 101. Modelo proposto para acesso à posição C-4 de derivados 3-ureiapirazol.

Visando obter compostos **4R-3AP** por seletividade complementar, estudos preliminares apresentaram derivados de **5AP** em que a reação ocorreu em C-4, os quais tinham como grupo de proteção do grupo N–H azol o SEM **3-139** ou o *p*-metoxibenzil (PMB) **3-141** (**Esquema 102**), porém a eficiência da borilação do primeiro foi moderada, com formação estipulada em 50% por RMN de, enquanto que o segundo teve uma eficiência um pouco melhor, porém houve borilação adicional no grupo PMB, formando o éster borônico **3-142**.



Esquema 102. Regiosseletividade da borilação de derivados de 5-aminopirazol

Baseando-se no direcionamento da borilação em C-4 do derivado de ureia **3-136** e na sua similaridade conformacional com a pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona **3-143** (**Figura 100**), reagente comercial, foi sugerido que o grupo N–H poderia agir como direcionador. Focando no núcleo pirazólico de **3-143**, o mesmo foi referido como um 5-aminopirazol **5AP**, o qual foi tomado como material de partida para estudos de obtenção dos compostos do tipo **4R-3AP** (**Esquema 103**).

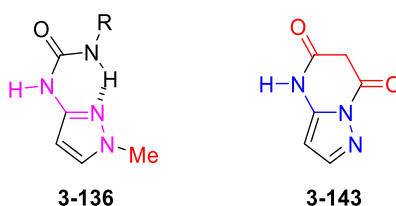
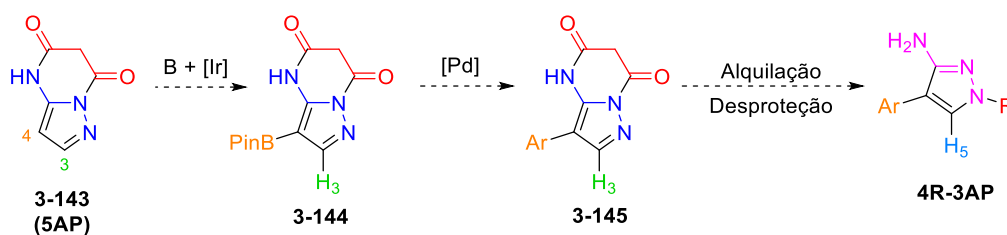
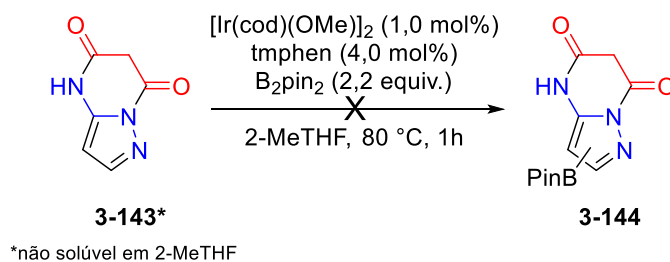


Figura 100. Similaridade estrutural entre o confôrmero **3-136** e a pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona.



Esquema 103. Rota sintética proposta para os derivados 4-aryl-3-aminopirazol por seletividade complementar .

Na tentativa de realizar o procedimento geral da reação de borilação, previamente descrito, foi observado que o reagente comercial **3-143** não foi solúvel em 2-MeTHF, tanto a temperatura ambiente quanto sob aquecimento a 80 °C, mesmo após 1 hora de aquecimento (**Esquema 104**).



Esquema 104. Condição de borilação com a pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona.

Diante desse inconveniente, realizou-se um teste de solubilidade do reagente comercial **3-143** com solventes tipicamente utilizados na reação de borilação (THF, 1,4-dioxano e hexano), porém, o composto permaneceu insolúvel, apresentando uma pequena solubilidade em 1,4-dioxano. Para verificar a estrutura do composto por análises de RMN de, a solubilidade também foi testada em diferentes solventes deuterados, mas a insolubilidade foi observada em todos.

A suspensão de **3-143** obtida com DMSO- d_6 foi analisada por RMN de ^1H , observando excesso de sinais, incompatível com o composto puro (**Figura 101a**). A ligeira solubilidade em 1,4-dioxano não foi observada ao preparar a amostra de RMN de em dioxano- d_8 , contudo, submeteu-se a suspensão de **3-143** para análise mesmo assim, observando um espectro menos populoso de sinais, com sinais atribuíveis ao composto, porém a baixa solubilidade pode levar a interpretação equivocada da composição do reagente comercial (**Figura 101b**).

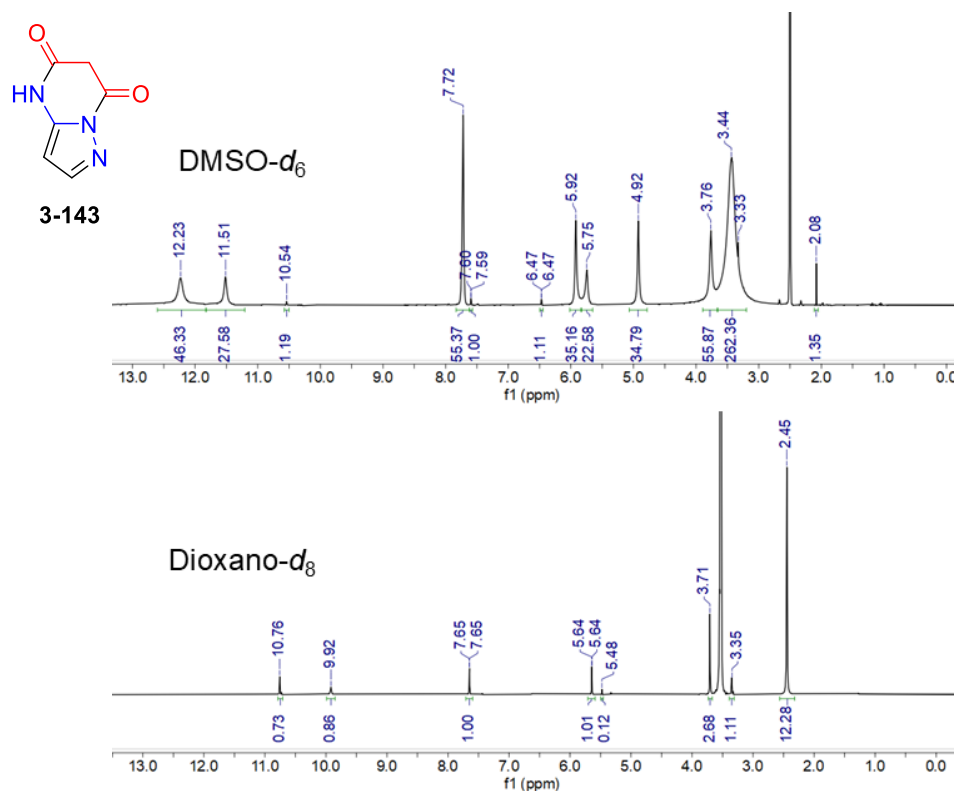


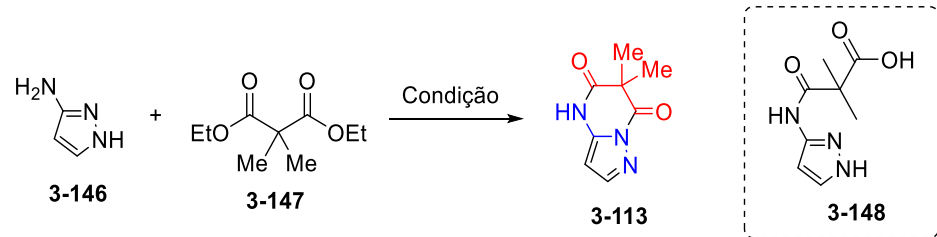
Figura 101. Espectro de RMN de ^1H de pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona, comercial, em (a) DMSO- d_6 e (b) 1,4-dioxano- d_8 .

Como o reagente comercial **3-143** apresentou baixa solubilidade em diversos solventes, sugeriu-se a síntese de um derivado *gem*-metilado, que deve apresentar melhor solubilidade e não é enolizável, da pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona: a 6,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona **3-113**, com proposta de síntese a partir da ciclização do 3-aminopirazol **3-156** com compostos 2,2-dimetil-1,3-dicarbonílicos.

3.2.1. Síntese da 6,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona

Inicialmente, a síntese da 6,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona **3-113** foi baseada na ciclização do 3-amino-1*H*-pirazol **3-146** com o 2,2-dimetilmalonato de dietila **3-147**, em condição básica (**Tabela 33**). A metodologia descrita por Liu e colaboradores foi utilizada,²²⁵ pela qual os reagentes foram adicionados a uma solução de etóxido de sódio recém preparada, agitando a solução resultante a 80 °C por 16 horas. Após o tempo reacional, a solução foi concentrada a vácuo e o resíduo sólido foi solubilizado em água. A solução aquosa foi acidificada a pH 2 com HCl concentrado, em banho de gelo, sendo extraída com CH₂Cl₂, seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo sólido obtido foi analisado por RMN de ¹H, sendo observado apenas os substratos da reação.

Tabela 33. Condições experimentais testadas para reação de ciclização.



Entrada	Condição experimental	3-113 (%)
1	Na, EtOH, 80 °C, 16 h	-
2	DBU, PhMe, 120 °C, 16 h	-
3	NaH, PhMe, 120 °C, 16 h	-*

* Evidência da formação de **3-148**.

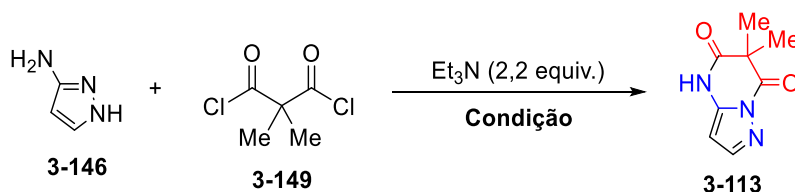
Uma metodologia alternativa foi utilizada, tendo como base o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) e o tolueno como solvente, mantendo a reação sob agitação a 120 °C por 16 horas. Após esse tempo, uma alíquota do meio reacional foi analisada por ESILCMS e se verificou que o produto não havia sido formado, notando-se picos referentes ao malonato de dietila **3-147** e ao DBU (Entrada 2). Por outra metodologia, trocou-se a base por NaH, finalizando a reação foi finalizada com adição de água e extração da solução aquosa com

²²⁵ Tian, Y.; Du, D.; Rai, D.; Wang, L.; Zhan, P.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Liu, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2052.

CH₂Cl₂. Analisando o bruto da reação por ESI-LCMS, notou-se a presença do reagente **3-147** não consumido, além disso, ao analisar a fase aquosa, constatou-se a presença o produto do ataque nucleofílico em uma das carbonilas, sem completar a ciclização, o composto **3-148**.

Como as condições reacionais utilizando o diéster **3-147** se mostraram ineficientes para ciclização, optou-se por utilizar um reagente mais reativo: o dicloreto de 2,2-dimetilmalonila **3-149** (Tabela 34). Assim, a síntese de **3-113** foi testada de acordo com o procedimento descrito por Bielawski e colaboradores,²²⁶ utilizando Et₃N como base em CH₂Cl₂ (0,15 M), adicionando o dicloreto de ácido a 0 °C, mantendo esta temperatura por 1 hora de agitação (Entrada 1). Após o tempo reacional, a solução foi concentrada a vácuo e o resíduo obtido analisado por ESI-LCMS e RMN de ¹H. Por ESI-LCMS foi possível encontrar uma pequena evidência de que o produto havia sido formado, observando-se um pico em 212 m/z atribuído ao aduto [M+H+MeOH]⁺. A complexidade do espectro de RMN de ¹H, contendo vários dupletos na região de 8,30 – 5,80 ppm, com intensidades parecidas e com valores de integral similares, tornou difícil a identificação do produto formado por essa técnica.

Tabela 34. Condições experimentais testadas para ciclização com dicloreto de 2,2-dimalonila e Et₃N como base.



Entrada	Solvente ^a	Temperatura	Tempo (h)	3-113 (%)
1	DCM	0 °C	1	- ^c
2	MeCN ^b	0 °C → t.a.	16	- ^c
3	MeCN ^b	t.a. → 80 °C	3	- ^c
4	MeCN	t.a. → 80 °C	3	- ^c

a) Concentração da reação: 0,15 M

b) Concentração da reação: 0,015 M

c) Evidências de formação do produto por ESI-LCMS ou ESI-GCMS

Uma nova metodologia foi testada, utilizando Et₃N como base em MeCN (0,015 M), adicionando-se o cloreto de ácido a 0 °C, mantendo a reação sob agitação à temperatura ambiente por 16 horas (Entrada 2). A análise de ESI-LCMS do bruto da reação apresentou o pico de 212 m/z atribuído ao aduto [M+H+MeOH]⁺. A atribuição do produto pela massa do aduto com MeOH foi corroborada a partir de uma nova análise preparada em MeCN, a partir da qual foi possível observar um pico de 180 m/z referente ao íon molecular [M+H]⁺ do produto desejado **3-113**. O espectro de RMN de ¹H obtido a partir do bruto se mostrou complexo, com vários sinais entre 5,80 – 8,50 ppm. Diante do caráter polar do produto, uma tentativa de purificar o bruto da

²²⁶ Hudnall, T. W.; Moerdyk, J. P.; Bielawski, C. W. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4288.

reação por coluna cromatográfica de fase reversa foi realizada, utilizando gradiente de 10 → 100% MeCN em H₂O, porém, ao analisar as frações separadas por ESI-LCMS não foi possível evidenciar uma fração referente ao produto.

Alterando a temperatura de reação, adicionou-se o cloreto de ácido **3-149**, a temperatura ambiente, à solução do aminopirazol **3-146** e Et₃N, mantendo a reação sob agitação a 80 °C por 3 horas (Entrada 3). Evidências da formação de **3-113** foram observadas por ESI-LCMS, enquanto que pelo espectro de RMN de ¹H não foi possível corroborar tal formação.

Diante desses resultados, inferiu-se que a baixa concentração do material de partida na mistura reacional poderia facilitar a formação de subprodutos através de aglomeração de subunidades de (1,3-dioxo)-aminopirazol. Assim, testou-se a metodologia da Entrada 3 com uma concentração 10 vezes mais concentrada de **3-146** (0,15 M) (Entrada 4). A formação do produto foi observada por ESI-LCMS do bruto da reação, o qual foi purificado por coluna cromatográfica com gradiente de 0 → 50% AcOEt em éter de petróleo. A fração isolada contendo o produto (observado por ESI-LCMS) continha, pelo menos, outros 4 compostos, baseado nos dupletos observados entre 8,25 – 6,25 ppm como mostrado no espectro de RMN de ¹H na **Figura 102**.

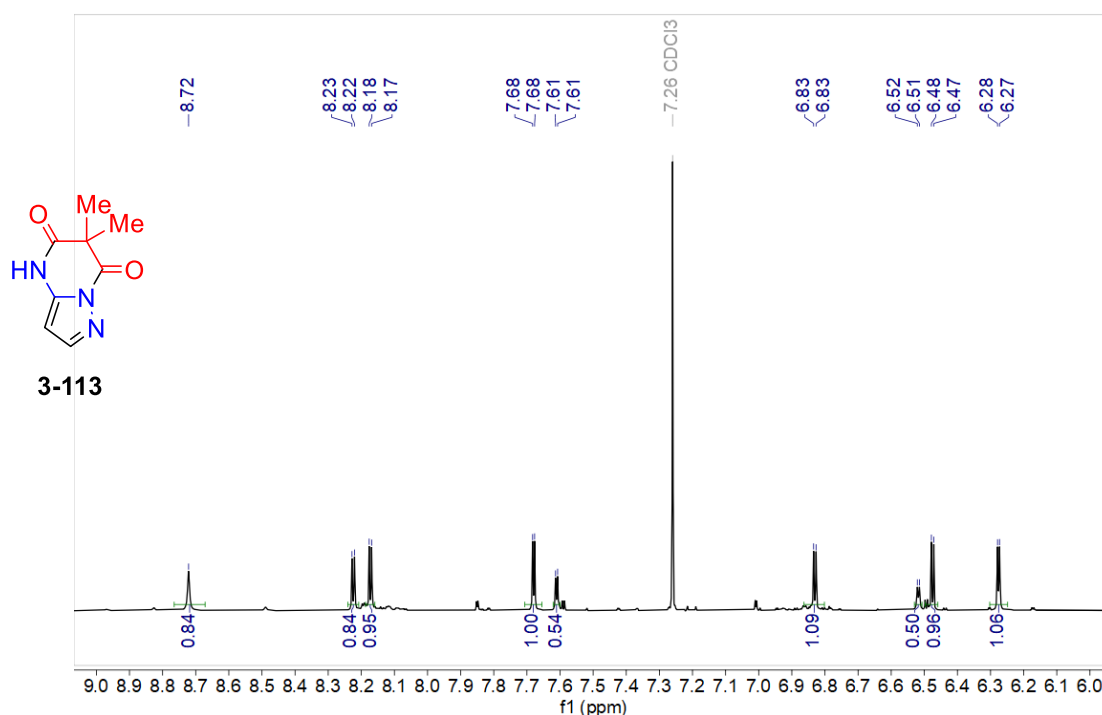
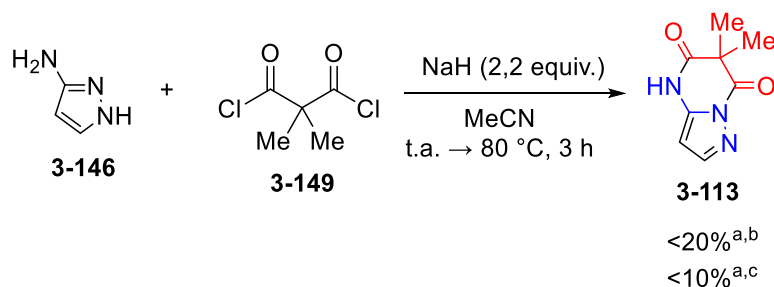


Figura 102. Espectro de RMN de ¹H da fração contendo **3-113**, após reação em MeCN (0,15 M) e purificação por coluna cromatográfica em gradiente de 0 → 50% AcOEt em éter de petróleo.

Considerando a alta reatividade de um cloreto de acila **3-149**, inferiu-se que a baixa eficiência da reação se relacionava com outro componente da reação, a base utilizada. Dessa forma, manteve-se os parâmetros da condição da Entrada 4, **Tabela 34**, tendo-se uma solução de 3-aminopirazol **3-146** em MeCN sendo adicionada à uma suspensão de uma base mais forte, o NaH em MeCN, sob atmosfera de N₂ e a temperatura ambiente, mantendo a solução sob agitação por 10 min, antes da adição do cloreto de acila **3-149**. A reação foi mantida sob agitação a 80 °C por 3 horas (**Esquema 105**). A reação foi finalizada com adição de solução saturada de

NH₄Cl, tendo parte dos voláteis removida a vácuo e a solução resultante sendo extraída com CH₂Cl₂.



- a) Rendimento aproximado, produto com impurezas
 b) Purificação por coluna cromatográfica de fase reversa (10 → 100% MeCN em H₂O)
 c) Purificação por coluna cromatográfica (0 → 50% AcOEt em éter de petróleo)

Esquema 105. Reação de ciclização e formação de **3-113** em MeCN com NaH como base.

O resíduo bruto obtido após concentração a vácuo apresentou baixa solubilidade em CDCl₃, analisando-o por RMN de ¹H em MeOD-*d*₄ (**Figura 103**). O espectro de RMN de ¹H do bruto indicou a formação majoritária do produto **3-113**, apresentando dupletos em 7,76 e 5,85 ppm, ambos correspondentes a 1H cada, característicos do núcleo de pirazol, além de um simpleto em 1,56 ppm, correspondente a 6H, atribuído às duas metilas.

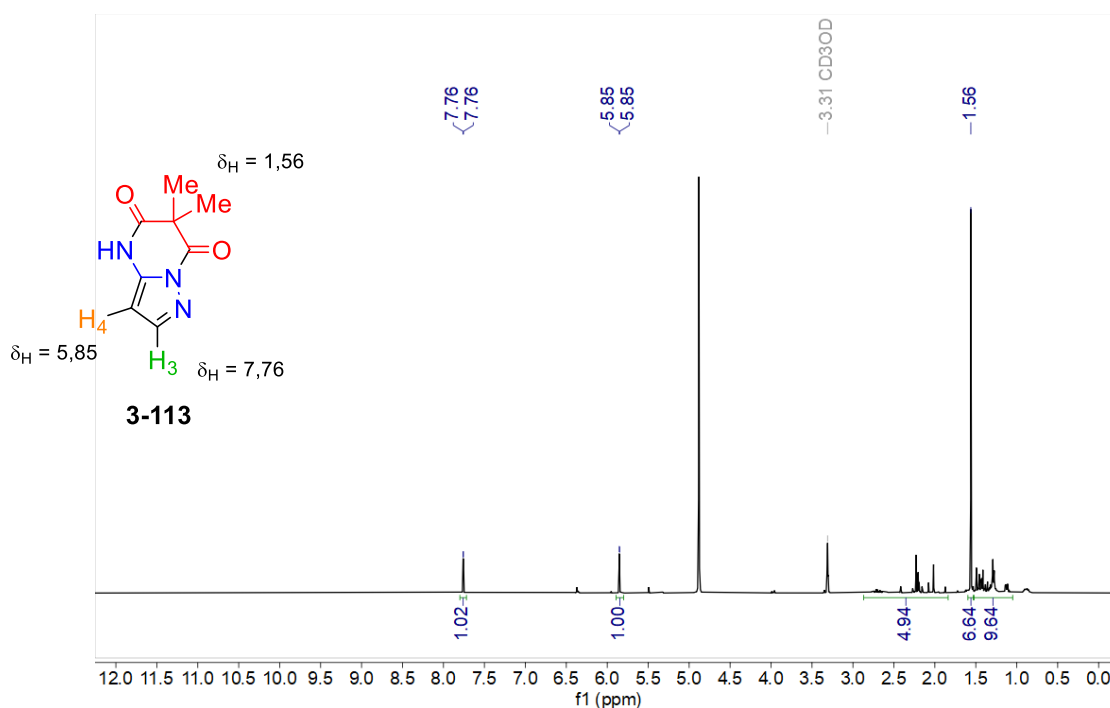


Figura 103. Espectro de RMN de ¹H do bruto da síntese de **3-113** com NaH em MeCN.

A maior parte das impurezas observadas no espectro possuía sinais entre 2,80 – 0,80 ppm. Dessa forma, o resíduo bruto foi submetido a purificação por coluna cromatográfica de fase reversa (gradiente de 10 → 100% MeCN em H₂O), porém ela não foi eficaz na remoção dessas impurezas. O produto foi recuperado, com rendimento inferior a 20%, valor atribuído devido às impurezas ainda presente na amostra de produto isolada pós purificação.

O espectro da fração isolada pela purificação apresentou sinais em 7,54 e 6,49 ppm e 7,52 e 6,50 ppm, que foram atribuídos aos produtos de abertura do anel pirimidínico **3-150** e **3-151**, formados pela hidrólise causada pela água presente no processo de purificação, ou mesmo no solvente deuterado, e pela esterificação ocasionada pelo MeOD- d_4 (**Figura 104**). Esses produtos foram indicados pela análise de ESI-LCMS, que continha um pico de 198 m/z referente ao íon molecular $[M+H]^+$ de **3-150** e outro de 215 m/z, referente ao **3-151** (massa calculada de $C_9H_{11}D_3N_3O_3$ igual a 215 m/z).

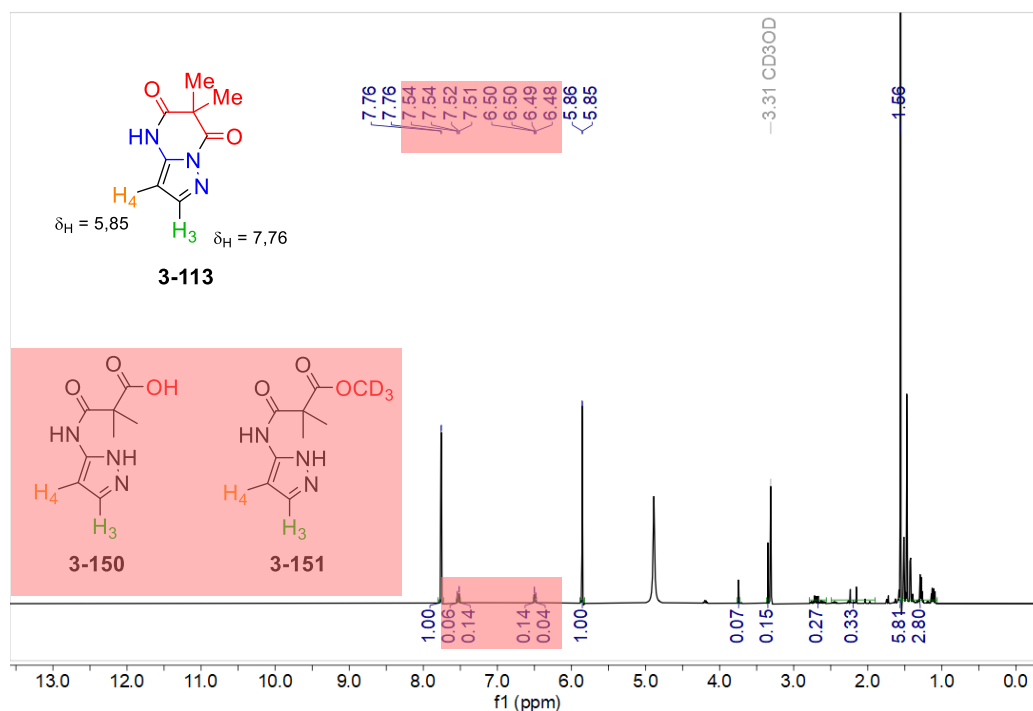


Figura 104. Espectro de RMN de 1H do produto **3-113** e os subprodutos de abertura do anel pirimidínico **3-150** e **3-151**, após coluna cromatográfica e em solução de MeOD- d_4 .

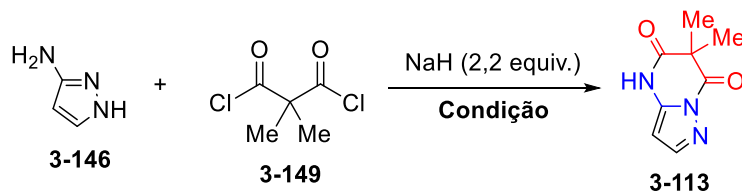
Como o composto **3-113** foi idealizado para ser solúvel nos solventes utilizados na reação de borilação, e considerando a presença majoritária dele na amostra obtida anteriormente, a mesma foi suspensa em THF, 2-MeTHF, 1,4-dioxano e hexano, antes de prosseguir com esforços para otimizar a metodologia de síntese de **3-113**. Dentre os solventes testados, satisfatoriamente, **3-113** apresentou boa solubilidade em THF, quando aquecido.

Diante da eficiência da metodologia de síntese de **3-113**, essa condição foi utilizada novamente para se obter um resíduo bruto e poder testar a purificação por coluna cromatográfica em fase normal (0 → 50% AcOEt em éter de petróleo) e verificar se esse sistema seria melhor que em fase reversa (**Esquema 105**). Ao analisar a fração que continha o produto isolado por RMN de 1H , foi observado as impurezas relacionadas anteriormente, indicando a ineficiência desse sistema de purificação. Dessa forma, por conta das impurezas presentes, o produto **3-113** foi obtido com rendimento inferior a 10%.

A metodologia com NaH em MeCN apresentou boa eficácia na obtenção de **3-113** de forma majoritária, porém sua baixa eficiência foi atribuída ao baixo balanço de massas quando obtido o resíduo bruto. Com isso, buscou-se novas condições experimentais, alterando o

solvente de MeCN para DMF, PhMe e THF, avaliando a influência do solvente na reação. A utilização de DMF e PhMe foi baseada nas maiores temperaturas de refluxo que a reação poderia alcançar, em relação a MeCN, enquanto que o uso do THF foi baseado no procedimento que utiliza o dicloreto de 2,2-dimetilmalonato **3-149** encontrado na literatura (**Tabela 35**).²²⁷

Tabela 35. Condições experimentais testadas para ciclização com dicloreto de 2,2-dimalonila e NaH como base.



Entrada	Solvente	Temperatura	Tempo (h)	3-113 (%)
1	MeCN	t.a. → 80 °C	3	<20 ^{a,c}
2	MeCN	t.a. → 80 °C	3	<10 ^{a,d}
3	DMF	t.a. → 100 °C	3	-
4	PhMe ^e	t.a. → 110 °C	3	<26 ^b
5	THF	t.a. → 70 °C	1	<15 ^{a,d}
6	THF	t.a. → 70 °C	16	<34 ^{a,d}
7	THF	t.a. → 70 °C	16	18^f

- a) Rendimento aproximado, produto com impurezas
 b) Evidências de formação do produto por ESI-LCMS ou ESI-GCMS
 c) Purificação por coluna cromatográfica de fase reversa (10 → 100% MeCN em H₂O)
 d) Purificação por coluna cromatográfica (0 → 50% AcOEt em éter de petróleo)
 e) Foi necessário adicionar MeCN como cossolvente para solubilizar aminopirazol
 f) Recristalização em acetona

Utilizando DMF como solvente, a reação foi mantida sob agitação por 3 horas a 100 °C (Entrada 3, **Tabela 35**). A reação foi suprimida com solução de NH₄Cl e, na sequência, teve parte dos voláteis removida a vácuo. A solução aquosa resultante foi extraída com CH₂Cl₂, com lavagem da fase orgânica com água várias vezes para garantir a remoção do DMF residual. Após concentração a vácuo, o resíduo bruto foi analisado por RMN de ¹H, sendo observada apenas a formação majoritária de um outro composto, cuja estrutura não foi elucidada.

Com PhMe como solvente, foi necessário a utilização de MeCN como cossolvente para solubilização do aminopirazol **3-146**, mantendo-se a reação sob agitação por 3 horas a 120 °C, com a finalização descrita anteriormente (Entrada 4). O resíduo bruto obtido foi analisado por RMN de ¹H, constatando a formação majoritária de **3-113**, podendo considerar um rendimento inferior a 26% devido as impurezas presentes. Para as duas condições com solventes

²²⁷ Dong, Y.; Guo, Y.; Liu, J.; Zheng, G.; Wang, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 797.

alternativos e altas temperaturas, não foi observada melhora no balanço de massas para o resíduo bruto da reação.

O balanço de massas apresentou uma melhora quando se utilizou THF como solvente, com temperatura de refluxo de 70 °C, com duração de 1 hora (Entrada 5, **Tabela 35**). A reação foi acompanhada por ESI-GCMS, técnica pela qual a formação do produto foi observada mais facilmente, notando-se a formação de **3-113** com 10 min de reação pelo pico em 179 m/z referente ao íon molecular $[M]^+$. O solvente de extração foi alterado de CH_2Cl_2 para AcOEt, considerando a maior afinidade que o produto poderia ter com o AcOEt, fator que pode ter contribuído para o melhor balanço de massas. O resíduo bruto foi submetido à purificação por coluna cromatográfica (0 → 100% AcOEt em éter de petróleo), obtendo-se **3-113** com rendimento menor que 15%, diante das impurezas que continuaram coelindo com o produto.

Com o intuito de melhorar o rendimento da reação, as condições experimentais do exemplo anterior foram utilizadas, aumentando o tempo reacional para 16 horas (Entrada 6), obtendo-se o produto **3-113** com melhor rendimento, inferior a 34%, mantendo-se a presença das impurezas após purificação.

Considerando que o composto majoritariamente formado era o produto desejado **3-113**, aumentou-se a escala de reação para se obter material suficiente para realizar o estudo metodológico da reação de borilação. Dessa forma, com o intuito de evitar interpretações equivocadas nos resultados da reação de borilação, testou-se um método alternativo de purificação, viabilizado pela maior quantidade de produto: uma recristalização em acetona (Entrada 7). Tal método de purificação se mostrou eficiente na remoção das impurezas, obtendo-se o produto **3-113** com 18% de rendimento (**Figura 105**).

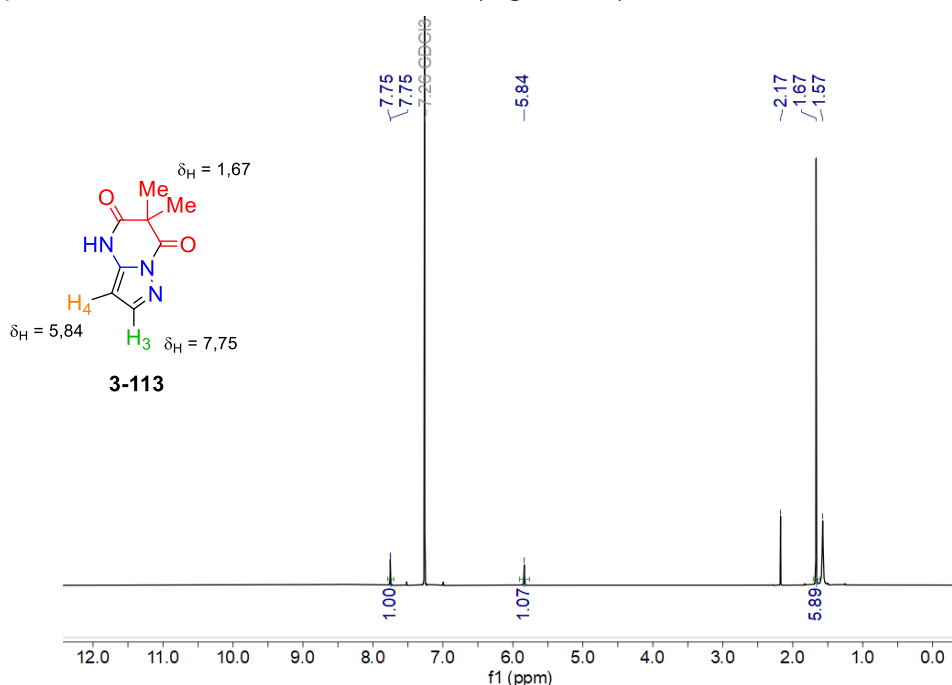
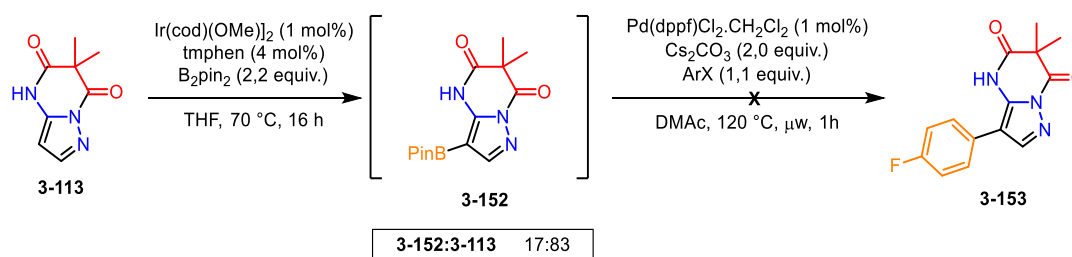


Figura 105. Espectro de RMN de ^1H de **3-113** purificado por recristalização em acetona.

3.2.2. Avaliação da borilação de 6,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona

Com o derivado 6,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona **3-113**, solúvel em THF aquecido, foi possível avaliar eficiência da reação de borilação C–H e sua seletividade. Enquanto não era obtido composto **3-113** puro, testes da reação de borilação foram realizados com o resíduo bruto da reação de ciclização, considerando que suas impurezas estavam presentes em pequenas quantidades. Para facilitar a comparação entre os resultados do derivado 6,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona **3-113** com os demais derivados pirazólicos submetidos à reação de borilação, sua numeração de foi baseada no 5-aminopirazol **5AP**.

A metodologia de borilação foi utilizada, tendo THF como solvente, mantendo a reação sob agitação por 16 horas com refluxo a 70 °C (**Esquema 106**). Ao final do tempo determinado, a mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo bruto foi analisado por RMN de ¹H. Pelo espectro foi observada uma baixa eficiência da reação, constatada pela intensidade dos sinais do substrato **3-113** em relação ao sinal em 8,20 ppm atribuído ao éster borônico formado na posição C-4, o **3-152** (**Figura 106**). Considerando a formação de **3-152**, estipulou-se a razão entre esse éster borônico e **3-113** como 17:83 (**3-152:3-113**). Vale ressaltar que o sinal correspondente ao éster borônico formado na posição C-3 não foi observado. Para corroborar a formação do éster borônico **3-152**, o bruto da reação de borilação foi submetido a reação de acoplamento cruzado, em condição anidra para evitar a abertura do anel pirimidínico, porém o produto de arilação **3-153** não foi observado por ESI-LCMS ou por RMN de ¹H.



Esquema 106. Rota sintética proposta para 3-(4-fluorofenil)-6,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona.

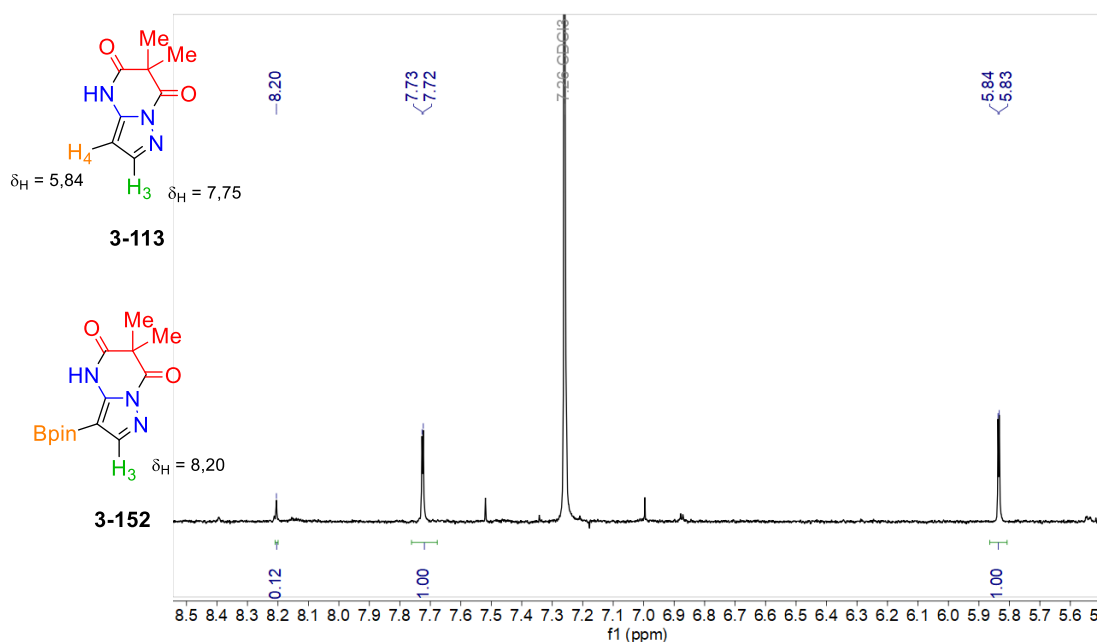
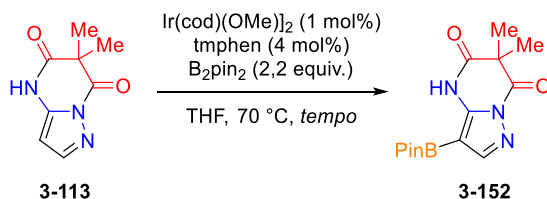


Figura 106. Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de borilação de **3-113**.

Em uma comparação do espectro de RMN de ^1H do substrato **3-113**, contendo impurezas, e o espectro do bruto da reação de borilação, verificou-se um duplete de baixa intensidade em 8,21 ppm, em $\text{MeOD-}d_4$, o que gerou dúvidas sobre a correta atribuição do sinal em 8,20 ppm ao éster borônico **3-152**, adquirido em CDCl_3 . Para a devida comparação entre os espectros, ambos obtidos no mesmo solvente, uma nova replicata foi realizada (Entrada 2, **Tabela 36**), adquirindo o espectro do bruto de borilação em $\text{MeOD-}d_4$ (**Figura 107**). Pelos espectros foi possível identificar como principal diferença entre os sinais em 8,20 ppm a multiplicidade, um duplete no material de partida e um simpleto no bruto da reação de borilação, considerando o simpleto no espectro da **Figura 107b** referente ao éster borônico C-4, com razão estipulada de 20:80 (**3-142:1-113**).

Tabela 36. Condições experimentais testadas para reação de borilação de 6,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona.



Entrada	Condição de aquecimento	Razão (3-152/3-113)
1	Refluxo, 16 h	17:83 ^a
2	Refluxo, 16 h	20:80 ^b
3	Refluxo, 16 h	- ^c
4	MO, 1 h	3:97 ^c

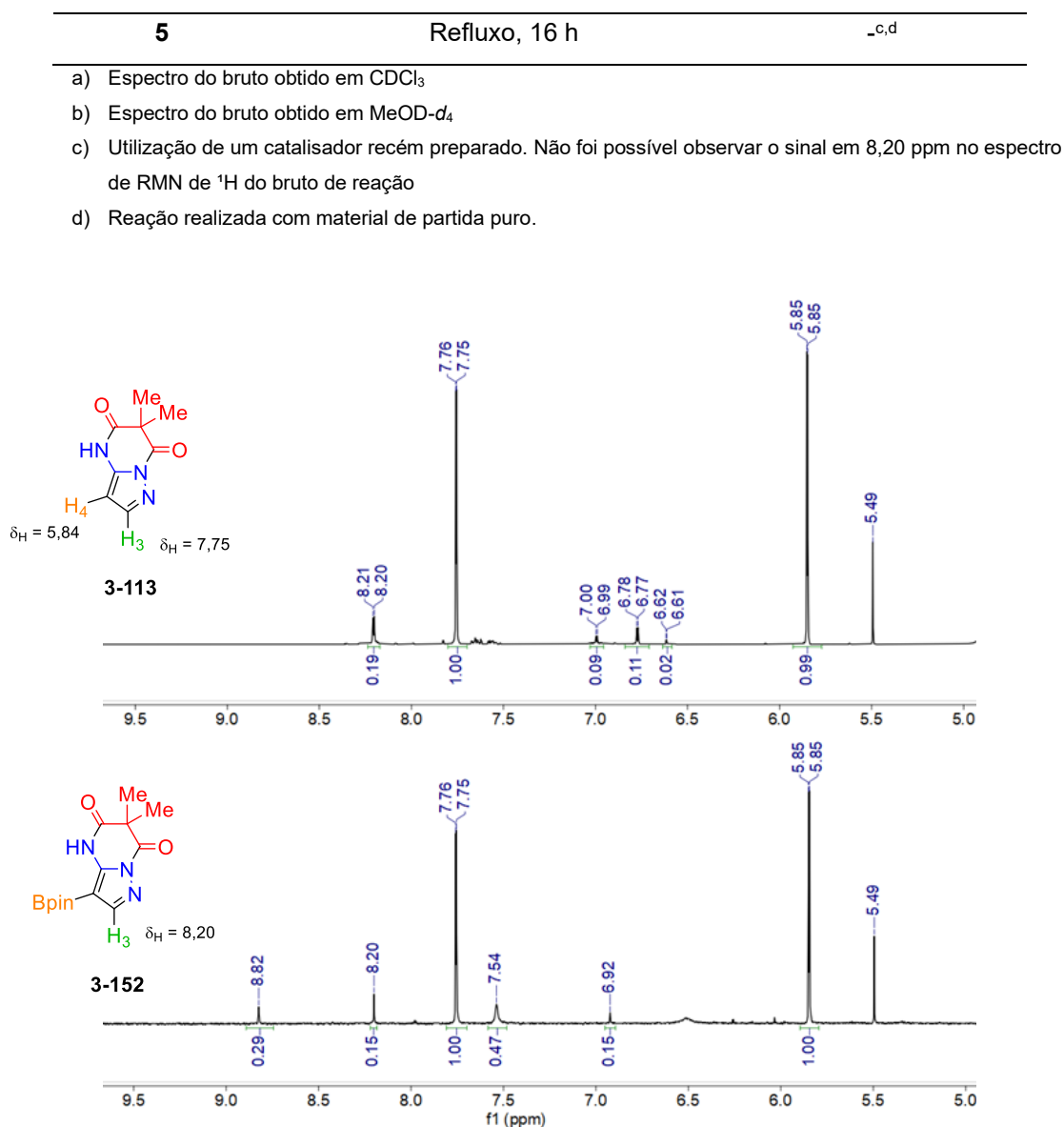
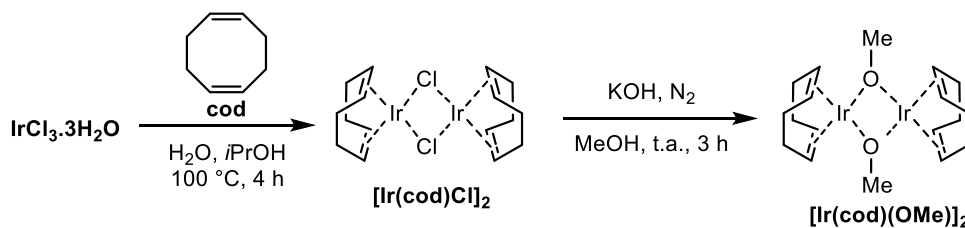


Figura 107. Espectros de RMN de ¹H do (a) material de partida **3-113** com impurezas e (b) bruto da reação de borilação.

Na época dessas reações, uma série de reações de borilação apresentaram baixa eficiência no laboratório, com diferentes materiais de partida e diferentes pessoas. Esses resultados foram atribuídos ao pré-catalisador utilizado, pois, ao preparar a solução catalisadora, observava-se a formação de soluções claras, alaranjadas e translúcidas, diferente da coloração verde escura característica da solução do catalisador. Dessa forma, considerando que a reação de borilação estava realmente acontecendo e que sua baixa eficiência era devido à ineficácia do catalisador, foi preparado um novo complexo de pré-catalisador [Ir(cod)(OMe)₂], seguindo o procedimento descrito por Tajuddin e colaboradores (**Esquema 107**).²²⁸

²²⁸ Tajuddin, H., Harrison, P., Bitterlich, B., Collings, J. C., Sim, N., Batsanov, A. S., Cheung, M. S., Kawamorita, S., Maxwell, A. C., Shukla, L., Morris, J., Lin, Z., Marder, T. B., & Steel, P. G. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3505.



Esquema 107. Síntese do pré-catalisador de irídio $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$.

Com um pré-catalisador novo, uma nova replicata da reação de borilação foi realizada, utilizando o material de partida **3-113** impuro, pois no período desse referido experimento, ainda não se havia determinado um método de purificação eficaz (Entrada 3, **Tabela 36**). O éster borônico **3-152** não foi observado por EI-GCMS e o espectro de RMN de ^1H não apresentou o simpleto em 8,20 ppm como nos casos anteriores.

Diante do resultado anterior negativo, testou-se a utilização do reator de micro-ondas, reduzindo o tempo reacional para 1 hora (Entrada 4), tendo o mesmo material de partida que da replicata anterior, contendo impurezas. Não foi possível confirmar a presença do éster borônico **3-152** no bruto da reação por EI-GCMS. Pelo espectro de RMN de ^1H foi possível observar um simpleto de baixa intensidade em 8,21 ppm, e, por essa evidência de formação de **3-152**, foi estipulada uma razão de 3:97 para **3-152:3-123**, indicando uma baixa taxa de conversão para essa reação.

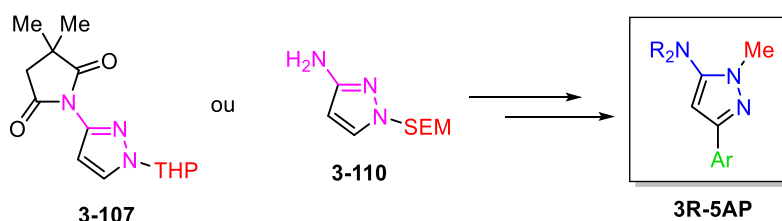
No momento em que **3-113** foi obtido puro por recristalização em acetona, a reação de borilação foi realizada com a condição experimental de refluxo em THF por 16 horas (Entrada 5). O resíduo bruto da reação foi analisado por EI-GCMS não sendo observado pico referente ao éster borônico **3-152**. Pelo espectro de RMN de ^1H , o simpleto em 8,20 ppm não foi observado, além de que vários sinais excedentes estavam presentes em diferentes regiões do espectro.

Com base nos resultados apresentados, não foi possível determinar que o éster borônico **3-152** foi formado nas condições experimentais testadas. Ao considerar sua formação pelo simpleto em 8,20 ppm nos espectros de RMN de ^1H , a regioseletividade da reação de borilação seria a desejada, porém, com uma eficiência muito baixa. Além dos infortúnios da reação de borilação de **3-113**, esse substrato foi obtido com baixo rendimento de 13%. Além disso, **3-113** apresenta sensibilidade diante de solventes, como água e metanol, que desencadeiam a abertura do anel pirimidínico. Diante dessas informações, o estudo metodológico de síntese de derivados de 4-aryl-3-aminopirazol **4R-3AP** a partir da 6,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona **3-113** foi finalizado.

4. Conclusões

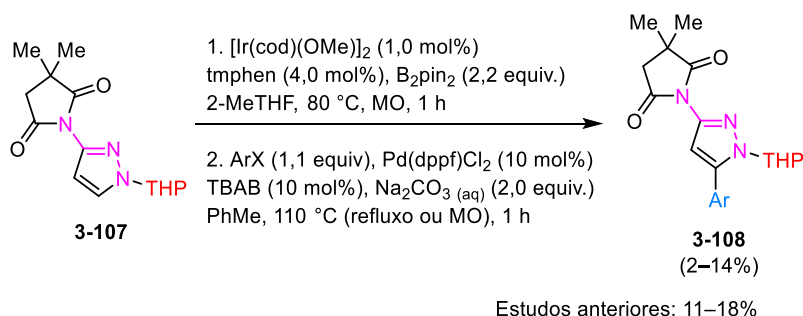
4.1 Síntese de derivados de 3-aryl-5-aminopirazol (3R-5AP)

A funcionalização de derivados de 5-aminopirazol na posição C-3 foi baseada na seletividade complementar de 3-aminopirazóis **3AP**, o 1-THP-3-(succinimida)pirazol **3-107** e outra, o 1-SEM-3-aminopirazol **3-110**. A estratégia se baseou na reação de borilação catalisada por irídio, acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura e troca do grupo de proteção, responsável pela obtenção do isômero de posição (**Esquema 108**).



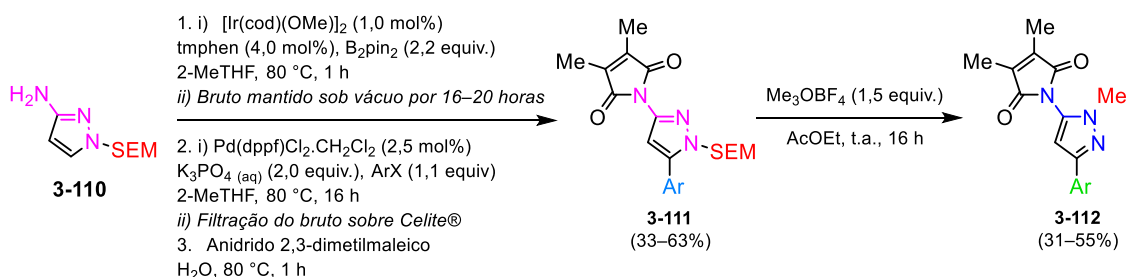
Esquema 108. Materiais de partida para síntese de derivados de 3-aryl-5-aminopirazol.

Iniciando a rota por 1-THP-3-(succinimida)pirazol **3-107**, ao alterar metodologia estipulada no grupo de pesquisa, não foi possível melhorar a eficiência da sequência de reações de borilação-acoplamento cruzado, devido à alta taxa de protodeborilação do éster borônico **3-119A** (**Esquema 109**), prosseguindo os estudos com a rota baseada no 3-aminopirazol **3-110**.



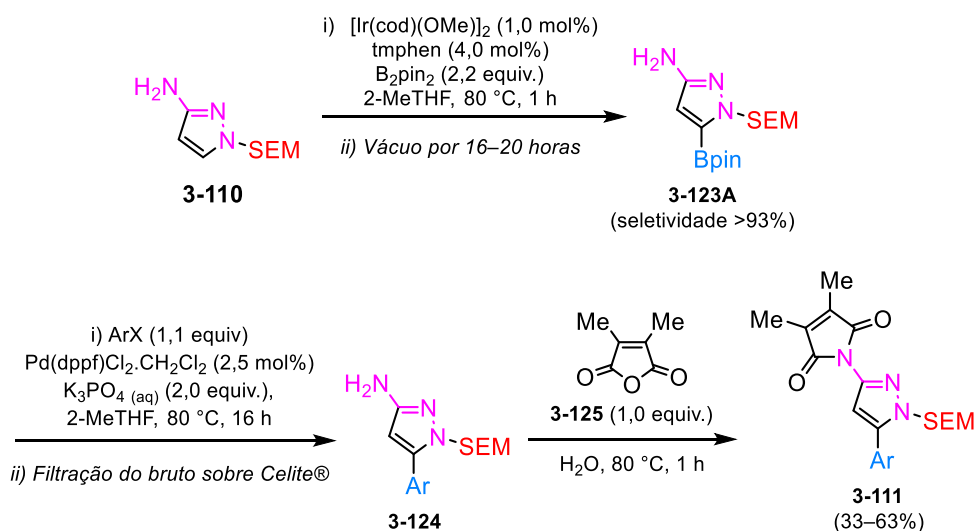
Esquema 109. Rota sintética de **3R-5AP** baseada no 1-THP-3-(succinimida)pirazol.

A rota sintética baseada no 1-SEM-3-aminopirazol **3-110** foi otimizada para ser reprodutível, necessitando de alterações nas etapas de borilação, proteção do grupo amino com o anidrido 2,3-dimetilmaleico **3-125** e troca do grupo de proteção através de *N*-metilação (**Esquema 110**).



Esquema 110. Rota sintética de **3R-5AP** baseada no 1-SEM-3-aminopirazol.

A reação de borilação se mostrou seletiva na posição C-5 e eficiente na formação do éster borônico **3-123A**, sob condição de refluxo em 2-MeTHF por 1 hora, enquanto que a etapa de acoplamento cruzado, inicialmente, apresentou eficiência de moderada a boa. A otimização para obtenção dos derivados de 1-SEM-5-aryl-3-aminopirazol **3-124** se baseou no procedimento de manter o bruto da reação de borilação sob vácuo por longo período de tempo, o que garantiu uma melhora na etapa de acoplamento cruzado, evitando alta taxa de protodeborilação, assim como na etapa de proteção do grupo amino (**Esquema 111**).



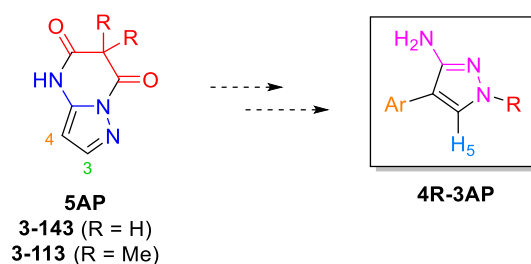
Esquema 111. Sequência de reações otimizadas de borilação, acoplamento cruzado e troca do grupo de proteção com 1-SEM-3-aminopirazol.

A reação de proteção do grupo amino de **3-124** com o anidrido 2,3-dimaleico **3-125** apresentava taxa de conversão relativamente boa, porém rendimentos baixos. Essa taxa de conversão foi melhorada, inicialmente, ao utilizar excesso de **3-125**, considerando a presença de grupo amino desprotegido ao final do tempo reacional. Outra forma de garantir a eficiência dessa metodologia foi adicionar um processo de filtração sobre Celite® do bruto da reação de acoplamento cruzado, o que garantiu a remoção de impurezas residuais da reação de borilação e acoplamento. Diante do baixo rendimento dos produtos **3-111**, mesmo com alta eficiência da reação, o método de purificação também foi otimizado, sendo determinado um sistema eluente com acetona em éter de petróleo, obtendo **3-111** com ótimos rendimentos (33 – 63%), contendo

ainda uma pequena porção do anidrido 2,3-dimetilmaleico **3-125** como impureza, que tem sua remoção garantida na etapa seguinte.

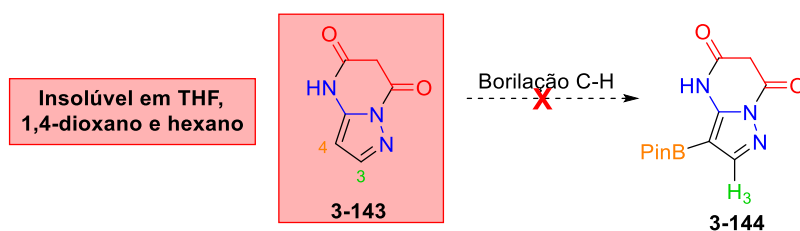
A troca do grupo de proteção com a reação de metilação de **3-111** com Me_3OBF_4 foi otimizada diante da baixa solubilidade do agente alquilante em CH_2Cl_2 , sendo esse trocado por AcOEt , e da formação de subprodutos por clivagem do grupo SEM previamente à alquilação, realizando a reação a temperatura ambiente para diminuir essa reação lateral. Além disso, foi necessário utilizar excesso de Me_3OBF_4 por notar a presença de material de partida não consumido ao final da reação, obtendo-se derivados de 3-aryl-5-(maleimida)pirazol **3-112** (**3R-5AP**) com bons rendimentos (31 – 55%), a partir da seletividade complementar de **3AP**.

4.2 Síntese de derivados de 4-aryl-3-aminopirazol (4R-3AP)



Esquema 112. Materiais de partida para síntese de derivados de 4-aryl-3-aminopirazol.

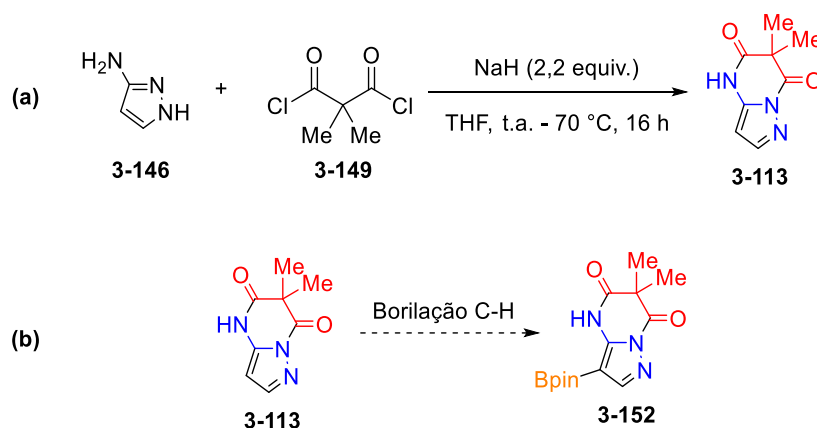
Com base na seletividade de outros derivados de aminopirazol, foi estimado que a pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona **3-143** poderia apresentar borilação na posição C-4, permitindo a obtenção de 3-aminopirazol funcionalizado na posição C-4 (**4R-3AP**), através de direcionamento pelo grupo N-H da porção pirimidina-5,7-diona (**Esquema 112**). Contudo, a insolubilidade desse material de partida, em solventes tradicionalmente utilizados para reação de borilação (THF, 1,4-dioxano e hexano), inviabilizou a reação de borilação, e conseqüentemente da continuação dos estudos a partir deste composto (**Esquema 113**).



Esquema 113. Insolubilidade da pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona nos solventes típicos de reação de borilação.

A 6,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona **3-113** foi proposta como um derivado que apresentaria melhor solubilidade do que **3-143**. O composto **3-113** foi obtido a partir da ciclização entre o 3-aminopirazol **3-146** e o dicloreto de 2,2-dimetilmalonila **3-149**, reação que necessitou de otimização, variando a concentração, a temperatura, a base e o solvente (**Esquema 114a**). Dentre os parâmetros otimizados, destacam-se a base, em que a utilização de NaH se mostrou mais eficiente que Et_3N , e o solvente, em que foi observada a formação majoritária do produto

em MeCN, PhMe e THF, porém o isolamento do produto por coluna cromatográfica não foi eficaz, tanto em fase normal quanto em fase reversa. O método de purificação que se mostrou eficaz foi a recristalização em acetona, que possibilitou a obtenção de **3-113** puro com 18% de rendimento.



Esquema 114. Síntese da 6,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona e seletividade da reação de borilação.

Como o material de partida da reação de borilação continha impurezas, as análises por RMN de ^1H foram de difícil interpretação, tornando a evidência de formação do éster borônico **3-152** de difícil confirmação. Contudo, com a reação de borilação com **3-113** puro não se obteve dados suficientemente evidentes para confirmar a formação de **3-152**.

Diante das dificuldades apresentadas para obter a 6,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diona **3-113** em bons rendimentos, além da dificuldade em formar o éster borônico (mesmo com o pré-catalisador de irídio recém preparado), o substrato **3-113** se mostrou ineficaz para o objetivo de se obter derivados de 4-*aril*-3-aminopirazol **4R-3AP** pela seletividade complementar desse derivado de **5AP** (**3-113**).

5. Parte experimental

5.1. Materiais e métodos

Reagentes: o complexo de $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$ foi sintetizado de acordo com a metodologia descrita na literatura,²²⁸ a partir do $\text{IrCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, adquirido de fornecedor comercial. Os demais reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais e foram utilizados sem purificação prévia.

Solventes: tetraidrofurano (THF), 2-metiltetraidrofurano (2-MeTHF) e dietil éter (Et_2O) anidros foram adquiridos de fornecedores comerciais e os demais solventes foram secos por um sistema de purificação de solvente e armazenados sob argônio. Os demais solventes utilizados foram adquiridos em grau analítico.

Métodos cromatográficos: o acompanhamento das reações por cromatografia em camada delgada foi realizado em folhas de alumínio revestidas com sílica gel 60 F₂₅₄ Merck, com métodos de visualização por luz UV (254 nm) ou por coloração em solução de permanganato de potássio. Quando necessário, a purificação dos compostos foi realizada por cromatografia em coluna *flash* em sistema *CombiFlash® da Teledyne Isco* equipado com um detector de luz UV usando cartuchos RediSep Rf de sílica pré-embalados com o gradiente de solvente indicado. Os brutos de reação a serem purificados foram carregados a seco em sílica antes de serem aplicados no sistema cromatográfico.

RMN de ^1H e de ^{13}C : os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em espectrômetro *Bruker Advance* 400 MHz, *Varian Inova* 600 MHz ou *Varian VNMRS* 700 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna os picos de solvente. Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN de ^1H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios). As abreviações das multiplicidades dos sinais nos espectros de RMN de ^1H foram utilizadas segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete) e dd (duplo duplete).

ESI-LCMS: as análises de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas foram conduzidas em cromatógrafo *Acquity UPLC*, usando uma coluna BEH C18 (2,1 mm × 50 mm, 1,7 μm), uma fonte de íons por eletrospray e detector *Waters SQD*. Os dados de absorvância foram adquiridos de 210 a 400 nm usando um detector de matriz de fotodiodos Acquity.

EI-GCMS: as análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas foram realizadas em equipamento *Shimadzu QP2010-Ultra* usando ionização eletrônica (EI), em gradiente de temperatura de 50 – 300 °C, utilizando uma coluna Rxi-17Sil MS (0,15 µm × 10 m × 0,15 mm).

EMAR: os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro de massa *Waters QToF Premier*, com uma fonte de íons de eletrospray.

FTIR: os espectros de infravermelho (IR) foram obtidos em um *espectrômetro Perkin-Elmer RX I FT-IR* por meio do uso de um acessório *Pike ATR* na faixa de 3500 – 600 cm⁻¹. Os picos atribuídos são relatados em números de onda (cm⁻¹).

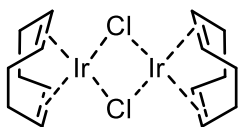
Ponto de fusão: os pontos de fusão foram medidos em tubos capilares abertos usando um *Thermo Scientific Electrothermal IA9100 Digital Melting Point*.

Reações em micro-ondas: as reações mediadas por micro-ondas foram realizadas em frascos selados contendo septo em um reator *Personal Chemistry Emrys Optimizer Automated Microwave Synthesizer*.

5.2. Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos

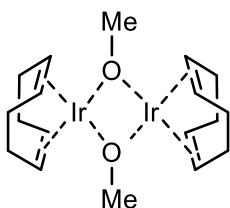
5.2.1. Síntese do complexo de irídio²²⁸

Dímero de cloreto de irídio ciclooctadieno – [Ir(cod)(Cl)]₂



Em um balão de fundo redondo de 1L e 2 bocas foi preparada uma solução de IrCl₃.3H₂O (5,06 g, 14,36 mmol) em água (130 mL) e propano-2-ol (215 mL), de cor roxo escura. A essa solução foi adicionado 1,5-ciclooctadieno (22 mL) em excesso. O balão foi equipado com condensador e aquecido a 100 °C, mantendo a solução em refluxo por 4 horas. Ao final do tempo reacional, a solução resultante, de coloração vermelho-alaranjada límpida, foi resfriada e equipada com aparelho de destilação para remoção de cerca de 200 mL de solvente. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente por 2 horas, tendo a formação do sólido cristalino vermelho. O complexo [Ir(cod)(Cl)]₂ (6,26 g) foi obtido com 44% de rendimento após filtração e lavagem com metanol frio (3 x 50 mL), seco sob pressão reduzida.

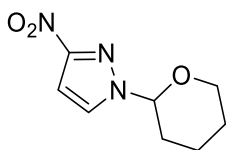
Dímero de metóxi de irídio ciclooctadieno – [Ir(cod)(OMe)]₂



Um balão de fundo redondo de 500 mL foi carregado com [Ir(cod)(Cl)]₂ (4,20 g, 7,44 mmol) e KOH (1,00 g, 17,8 mmol), purgando o sistema com nitrogênio e adicionando metanol degaseificado (125 mL). A reação foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas, borbulhando nitrogênio na solução em fluxo contínuo. Ao final do tempo reacional, observou-se a formação de sólido amarelo claro e foi adicionada água degaseificada (200 mL), resfriando a suspensão a 0 °C por 1 hora. O precipitado amarelo foi filtrado e lavado com água (6 x 50 mL) e metanol frio (3 x 25 mL) e o sólido resultante foi transferido para um balão de fundo redondo e seco sob pressão reduzida, aquecendo o frasco a 40 °C, em banho maria, por 2 horas, mantendo a pressão reduzida por mais 12 horas. O complexo [Ir(cod)(OMe)]₂ (3,58 g) foi obtido com 86% de rendimento como um pó amarelo fino.

5.2.2. Síntese de derivados pirazólicos

3-nitro-1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (3-115)

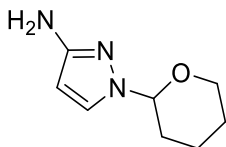


A uma solução de 3-nitro-1H-pirazol **3-114** (1,00 g; 8,84 mmol; 1,0 equiv.) e 3,4-diidro-2H-pirano (2,40 mL; 26,53 mmol, 3,0 equiv.) em CH₂Cl₂ (60 mL) foi adicionado *p*-TsOH (0,17 g; 0,84 mmol; 10 mol%). A reação foi agitada durante 1 h a temperatura ambiente. A mistura reacional foi vertida em NaHCO₃ (100 mL) e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). O composto **3-115** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica flash em SiO₂ (0 → 100% de AcOEt em hexano), como um óleo incolor (1,44 g; 7,30 mmol; 82%).

(E3.1.1) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 6,90 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 5,42 (dd, *J* = 9,0 e 2,8 Hz, 1H); 4,08 – 3,98 (m, 1H); 3,75 – 3,63 (m, 1H); 2,18 – 2,08 (m, 1H); 2,07 – 1,90 (m, 2H); 1,77 – 1,53 (m, 4H).

(E3.2.2) RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 155,7; 130,2; 103,0; 88,8; 67,9; 30,6; 24,7; 21,6.

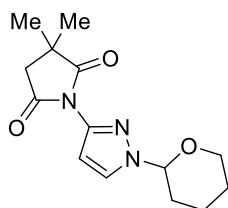
1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-amina (3-116)



Sob N₂, uma solução de 3-nitro-1-(oxan-2-il)-1H-pirazol **3-115** (1,39 g; 7,03 mmol; 1,0 equiv.) em AcOEt (5 mL) foi carregada com Pd (10 % seco) suportado em carbono (37 mg; 5 mol%) seguido por MeOH (30 mL). A mistura resultante foi saturada com H₂ (balão) e agitada por 18 h a temperatura ambiente. A suspensão reacional foi filtrada sob Celite®, lavada com AcOEt e concentrada a vácuo. O óleo obtido foi solubilizado em AcOEt (1% Et₃N) (100 mL) e filtrado através de uma fina camada de SiO₂ e lavada com AcOEt (1% Et₃N). O composto **3-116** foi obtido sem purificação, como um óleo amarelo (1,00 g; 5,99 mmol; 85%).

(E3.2.1) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (dd, *J* = 2,6, 0,9 Hz, 1H); 5,68 – 5,59 (m, 1H); 5,10 (dd, *J* = 10,3 e 2,3 Hz, 1H); 4,07 – 4,00 (m, 1H); 3,64 (qd, *J* = 10,3, 5,4 Hz, 3H); 2,15 – 2,04 (m, 1H); 2,02 – 1,90 (m, 2H); 1,69 – 1,59 (m, 2H); 1,56 – 1,50 (m, 1H).

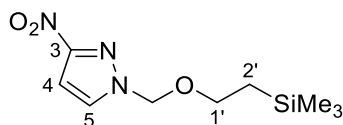
(E3.2.2) RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 154,8; 129,3; 94,2; 87,2; 67,9; 30,1; 25,0; 22,9.

3,3-dimetil-1-(1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2,5-diona (3-107)

A uma solução de 1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-amina **3-116** (1,00 g; 5,98 mmol; 1,0 equiv.) em DMF (25 mL) foi adicionado 3,3-dimetiloxolano-2,5-diona (0,84 g; 6,58 mmol; 1,1 equiv.). A reação foi aquecida a 150 °C e agitada por 16 h. A mistura reacional foi resfriada e diluída com AcOEt (100 mL) e H₂O (100 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (4x100 mL), seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O composto **3-107** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica flash em SiO₂ (0 → 100% de acetona em hexano), como um óleo amarelo viscoso (0,49 g; 1,76 mmol; 29%).

(E3.3.1) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 6,37 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 5,42 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H); 4,11 – 4,00 (m, 1H); 3,68 (td, *J* = 11,5, 3,0 Hz, 1H); 2,70 (s, 2H); 2,15 – 2,06 (m, 1H); 2,06 – 1,97 (m, 2H); 1,71 – 1,64 (m, 2H); 1,61 – 1,57 (m, 1H); 1,41 (s, 6H).

(E3.3.2) RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 181,53; 174,22; 140,63; 128,78; 103,22; 88,10; 67,82; 43,97; 40,37; 30,72; 25,91; 25,01; 22,26.

3-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol (3-122)

Sob N₂, uma solução de 3-nitro-1H-pirazol **3-114** (1,00 g; 8,84 mmol; 1,0 equiv.) em THF anidro (10 mL) foi adicionada a uma suspensão de 60 % NaH em óleo mineral (0,39 g; 9,73 mmol; 1,1 equiv.) em THF anidro (10 mL) a -20 °C. A solução resultante foi agitada por 5 min e, em seguida, adicionou-se o (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1,7 mL; 9,73 mmol; 1,1 equiv.). O banho de resfriamento foi retirado e a mistura reacional agitada a temperatura ambiente por 2 h. Após o tempo reacional, uma solução de NH₄Cl (20 mL) foi adicionada e cerca de 1/3 dos voláteis foi removida sob pressão reduzida. AcOEt (30 mL) e H₂O (20 mL) foram adicionados e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O composto **3-122** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica *flash* em SiO₂ gel (10 → 40% Et₂O em éter de petróleo), como um sólido branco (1,23 g; 5,07 mmol; 57%).

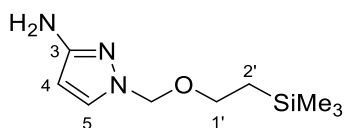
Ponto de fusão: 60–62 °C.

EMAR (ESI-TOF) *m/z* calculado para C₇H₁₂N₃O₃Si⁺: 214,0641 [M-C₂H₅]⁺; encontrado: 214,3171.

(E3.4.1) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (d; *J* = 2,6; 1H; 5-H); 6,98 (d; *J* = 2,6; 1H; 4-H); 5,50 (s; 2H; NCH₂); 3,63 – 3,59 (m; 2H; 1'-H); 0,94 – 0,90 (m; 2H; 2'-H); -0,02 (s; 9H; SiCH₃).

(E3.4.2) RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 156,2 (C-3); 131,8 (C-5); 104,0 (C-4); 81,9 (NCH₂); 68,0 (C-1'); 17,9 (C-2'); -1,3 (SiCH₃).

1-((2'-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-3-amina (3-110)



Sob N_2 , uma solução de 3-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol **3-122** (1,23 g; 5,06 mmol; 1,0 equiv.) em AcOEt (5 mL) foi carregada com Pd (10 % seco) suportado em carbono (27 mg; 5 mol%) seguido por MeOH (25 mL). A mistura resultante foi saturada com H_2 (balão) e agitada por 18 h a 35 °C. A suspensão reacional foi filtrada sob Celite® e concentrada sob vácuo, obtendo-se um resíduo líquido que após um tempo sob alto vácuo solidificava como sólido bege. O composto **3-110** foi obtido após recristalização em hexano, como um sólido branco lustroso (0,80 g; 3,76 mmol; 74%).

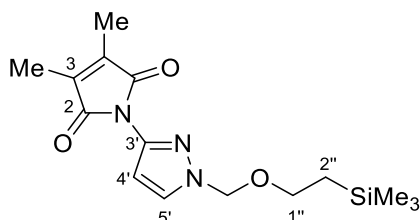
Ponto de fusão: 62–64 °C.

EMAR (ESI-TOF) m/z calculado $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OSi}$: 214,1370 [M+H]⁺; encontrado: 214,1387.

(E3.5.1) RMN de ^1H (700 MHz, CDCl_3): δ 7,28 (1H, d, $J = 2,5$ Hz, 5-H); 5,68 (1H, d, $J = 2,5$ Hz, 4-H); 5,20 (2H, s, NCH₂); 3,76 (2H, s br, NH₂); 3,55 – 3,52 (2H, m, 1'-H); 0,90 – 0,88 (2H, m, 2'-H); -0,03 (9H, s, SiCH₃).

(E3.5.2) RMN de ^{13}C (176 MHz, CDCl_3): δ 155,2 (C-3), 131,9 (C-5), 95,3 (C-4), 80,2 (NCH₂), 67,0 (C-1'), 18,4 (C-2'), -0,9 (SiCH₃).

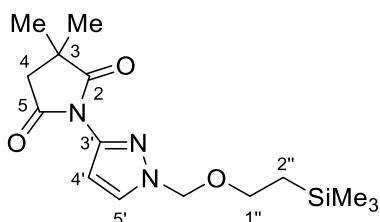
3,4-dimetil-1-(1-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona (3-126)



A uma solução de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina **3-110** (50 mg; 0,23 mmol; 1,0 equiv.) em água (1,2 mL) foi adicionado a 3,4-dimetilfuran-2,5-diona (29,6 mg; 0,23 mmol; 1,0 equiv.) e a reação foi agitada a 80 °C durante 1 h. A mistura reacional foi resfriada e diluída com CH_2Cl_2 (3 mL). A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) e a combinação das frações orgânicas foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O composto **3-126** foi obtido sem purificação, como um óleo incolor (55 mg; 0,15 mmol; 66%).

(E3.6.1) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, 5-H); 6,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, 4-H); 5,43 (s, 2H, NCH₂); 3,64 – 3,54 (m, 2H, 1''-H); 2,04 (s, 6H, 3-CH₃); 0,94 – 0,85 (m, 2H, 2''-H); -0,02 (s, 9H, SiCH₃);

(E3.6.1) RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 170,2 (C-1); 140,9 (C-3'); 138,0 (C-3); 130,8 (C-5'); 103,6 (C-4'); 80,9 (NCH₂); 67,2 (C-1''); 17,9 (C-2''); 9,1 (3-CH₃); -1,3 (SiCH₃).

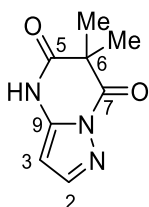
3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-2,5-diona (3-127)

A uma solução de 1-((2'-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina **3-110** (100 mg; 0,47 mmol; 1,0 equiv.) em PhMe (5 mL) foi adicionado a 3,3-dimetiloxolano-2,5-diona (72,1 mg; 0,47 mmol; 1,0 equiv.) e a reação foi agitada a 120 °C durante 16 h. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo. O composto **3-127** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica *flash* em SiO₂ gel (0 → 100% AcOEt em éter de petróleo), como um óleo amarelado (130 mg; 0,40 mmol; 86%).

EMAR (ESI-TOF) *m/z* calculado C₁₅H₂₆N₃O₃Si: 324,1738 [M+H]⁺; encontrado: 324,1742.

(E3.7.1) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, 5'-H); 6,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, 4'-H); 5,44 (s, 2H, NCH₂); 3,68 – 3,49 (m, 2H, 1''-H); 2,72 (s, 2H, 4-H); 1,42 (s, 6H, 3-CH₃); 0,96 – 0,81 (m, 2H, 2''-H); -0,02 (s, 9H, SiCH₃);

(E3.7.1) RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 181,4 (C-2); 174,1 (C-5); 140,8 (C-3'); 130,8 (C-5'); 104,1 (C-4'); 80,8 (NCH₂); 67,1 (C-1''); 43,8 (C-4); 40,3 (C-3); 25,8 (3-CH₃); 17,8 (C-2''); -1,4 (SiCH₃).

6,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7(4H,6H)-diona (3-113)

Sob N₂, uma solução de 3-amino-1H-pirazol **3-146** (0,23 g; 2,77 mmol; 1,0 equiv.) em THF anidro (10 mL) foi adicionada a uma suspensão de 60 % NaH em óleo mineral (0,24 g; 6,09 mmol; 2,2 equiv.) em THF anidro (10 mL) a temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 5 min e em seguida o dicloreto de 2,2-dimetilmalonila **3-149** (0,37 mL; 2,77 mmol; 1,0 equiv.) foi adicionado e a mistura reacional agitada a 70 °C por 16 h. Após o tempo reacional, uma solução de NH₄Cl (20 mL) e AcOEt (30 mL) foram adicionados e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O composto **3-113** foi obtido após purificação por recristalização em acetona, como um sólido branco (88 mg; 0,49 mmol; 18%).

Ponto de fusão: 212 – 232 °C.

EMAR (ESI-TOF) *m/z* calculado C₈H₁₀N₃O₂: 180,0769 [M+H]⁺; encontrado: 180,0770.

(E3.8.1) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (s, 1H, NH); 7,77 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, 2-H); 5,88 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, 3-H); 1,67 (s, 6H, 6-CH₃);

(E3.8.1) RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 172,19 (C=O); 167,00 (C=O); 146,75 (C-2); 139,71 (C-9); 91,88 (C-3); 48,79 (C-6); 24,52 (6- CH_3).

5.2.3. Borilação C–H e acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura de derivados amino pirazólicos

Procedimento Geral A para borilação C-H catalisada por Ir de derivados aminopirazólicos:

A um tubo de micro-ondas seco em estufa foi adicionado $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ (1,0 mol%), tmphen (4,0 mol%) e B_2pin_2 (2,2 equiv.), que em seguida foi selado e submetido a três ciclos de evacuação/reenchimento de N_2 . 2-MeTHF (0,4 M) anidro e degaseificado com Ar foi adicionado e a solução de catalisador ativo verde escuro foi transferida para um tubo selado contendo o substrato (1,0 equiv.), previamente submetido a três ciclos de evacuação/reenchimento de N_2 . A mistura reacional foi agitada a 80 °C por 1 h, seguida da remoção completa dos voláteis. O resíduo obtido foi submetido a evacuação durante 16 – 20 h. O éster borônico bruto foi então submetido à reação de acoplamento cruzado sem purificação prévia.

Procedimento Geral B para acoplamento cruzado dos aminopirazóis com haletos de arila:

A um tubo de micro-ondas seco em estufa foi adicionado $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,5 mol%) e K_3PO_4 (2,0 equiv.), sendo selado e submetido a três ciclos de evacuação/reenchimento de N_2 . O haleto de arila (1,1 equiv.) foi adicionado seguido pela adição de uma solução do éster borônico bruto em 2-MeTHF (0,4 M) degaseificado. A solução resultante foi resfriada a 0°C e H_2O degaseificada (1,5 M) foi adicionada gota a gota, na sequência sendo aquecida a 80 °C e agitada por 16 – 20 h. A mistura reacional foi resfriada, filtrada sob Celite® e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. Quando aplicável, o resíduo obtido foi submetido à reação de proteção da amina sem purificação prévia.

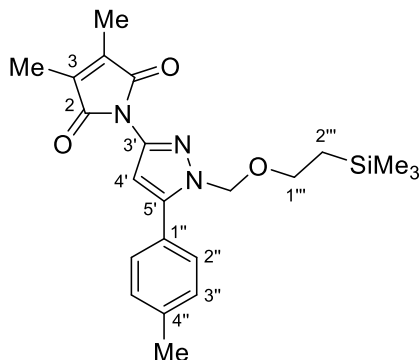
Procedimento Geral C para acoplamento cruzado dos aminopirazóis com haletos de arila:

A um tubo de micro-ondas seco em estufa foi adicionado $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 mol%), TBAB (10 mol%) e Na_2CO_3 (2,0 equiv.), sendo selado e submetido a três ciclos de evacuação/reenchimento de N_2 . O haleto de arila (1,1 equiv.) foi adicionado seguido pela adição de uma solução do bruto de éster borônico em tolueno (0,4 M) degaseificado. A solução resultante foi resfriada a 0°C e H_2O degaseificada (1,5 M) foi adicionada gota a gota, na sequência sendo aquecida a 110 °C e agitada por 1 h. A mistura reacional foi resfriada, diluída com AcOEt (5 mL) e H_2O (5 mL) e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 5 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna flash com o sistema de solventes apropriado.

Procedimento Geral D para proteção de amina com 3,4-dimetilfuran-2,5-diona: o bruto arilado de aminopirazol foi suspenso em H_2O (0,2 M) e 3,4-dimetilfuran-2,5-diona (1,0 equiv.) foi adicionada e a reação foi agitada a 80 °C por 1 h. A mistura reacional foi resfriada e diluída com CH_2Cl_2 (10 mL). A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (5 x 5 mL) e a combinação das frações

orgânicas foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna flash em SiO₂ gel (0 → 50% acetona em éter de petróleo).

3,4-dimetil-1-(5'-(4''-metilfenil)-1'-((2''''-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3'-il)-1H-pirrol-2,5-diona (3-111a)



Sintetizado a partir de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina (100 mg; 0,47 mmol; 1,0 equiv.) de acordo com o Procedimento Geral A, seguido pelo Procedimento Geral B, usando 4-bromotolueno (0,06 mL; 0,52 mmol; 1,10 equiv.) e depois seguido pelo Procedimento Geral C. O composto **3-111a** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna flash (0 → 50% acetona em éter de petróleo), como um óleo incolor (122,9 mg; 0,26 mmol; 63%).

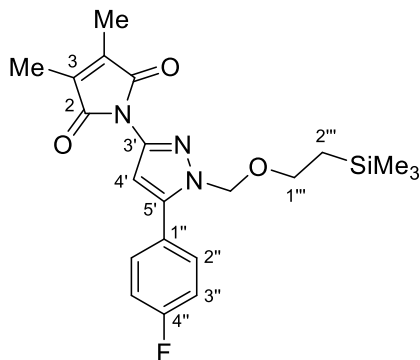
O produto isolado contém traços de 3,4-dimetilfuran-2,5-diona (**3-125**), com razão de 90:10 (**3-111a**:**3-125**).

EMAR (ESI-TOF) *m/z* calculado C₂₂H₃₀N₃O₃Si: 412,2051 [M+H]⁺; encontrado: 412,2068.

(E3.9.1) RMN de ¹H (599 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2''-H); 7,25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 3''-H); 6,40 (s, 1H, 4''-H); 5,41 (s, 2H, NCH₂); 3,84 – 3,71 (m, 2H, 1'''-H); 2,40 (s, 3H, 4''-CH₃); 2,05 (s, 6H); 0,96 – 0,92 (m, 2H, 2'''-H); -0,01 (s, 9H, SiCH₃).

(E3.9.2) RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 170,3 (C-2); 146,1 (C-5'); 140,2 (C-3'); 139,2 (C-4''); 138,1 (C-3); 129,6 (C-3''); 129,1 (C-2''); 126,8 (C-1''); 103,1 (C-4'); 78,4 (NCH₂); 67,2 (C-1'''); 21,5 (4''-CH₃); 18,1 (C-2'''); 9,1 (3-CH₃); -1,3 (SiCH₃).

3,4-dimetil-1-(5'-(4''-fluorofenil)-1'-((2''''-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3'-il)-1H-pirrol-2,5-diona (3-111b)



Sintetizado a partir de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina (200 mg; 0,94 mmol; 1,0 equiv.) de acordo com o Procedimento Geral A, seguido

pelo Procedimento Geral B, usando 1-bromo-4-fluorobenzeno (0,11 mL; 1,03 mmol; 1,10 equiv.) e depois seguido pelo Procedimento Geral C. O composto **3-111b** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna flash (0 → 50% acetona em éter de petróleo), como um óleo incolor (130,0 mg; 0,29 mmol; 33%).

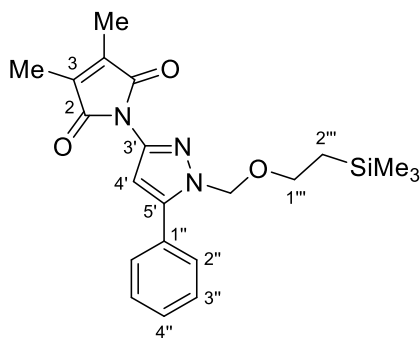
O produto isolado contém traços de 3,4-dimetilfuran-2,5-diona, com razão de 93:7 (**3-111b**:**3-125**).

EMAR (ESI-TOF) m/z calculado $C_{21}H_{27}FN_3O_3Si$: 416,1797 $[M+H]^+$; encontrado: 416,1800.

(E3.10.1) RMN de 1H (599 MHz, $CDCl_3$): δ 7,67 – 7,61 (m, 2H, 2''-H); 7,20 – 7,10 (m, 2H, 3''-H); 6,42 (s, 1H, 4'-H); 5,39 (s, 2H, NCH_2); 3,83 – 3,75 (m, 2H, 1'''-H); 2,06 (s, 6H, CH_3); 0,98 – 0,90 (m, 2H, 2'''-H); 0,00 (s, 9H, $SiCH_3$).

(E3.10.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 170,3 (C-2); 163,3 (d, $J = 247$ Hz, C-4''); 145,0 (C-5'); 140,3 (C-3'); 138,1 (C-3); 131,1 (d, $J = 8$ Hz, C-2''); 125,8 (d, $J = 3$ Hz, C-1''); 116,0 (d, $J = 22$ Hz, C-3''); 103,4 (C-4'); 78,4 (NCH_2); 67,3 (C-1'''); 18,1 (C-2'''); 9,1 (3- CH_3); -1,3 ($SiCH_3$).

3,4-dimetil-1-(5'-fenil-1'-((2'''-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3'-il)-1H-pirrol-2,5-diona (3-111c)



Sintetizado a partir de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-

pirazol-3-amina (200 mg; 0,94 mmol; 1,0 equiv.) de acordo com o Procedimento Geral A, seguido pelo Procedimento Geral B, usando iodobenzeno (0,12 mL; 1,03 mmol; 1,10 equiv.) e depois seguido pelo Procedimento Geral C. O composto **3-111c** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna flash (0 → 50% acetona em éter de petróleo), como um óleo amarelo (204,8 mg; 0,46 mmol; 55%).

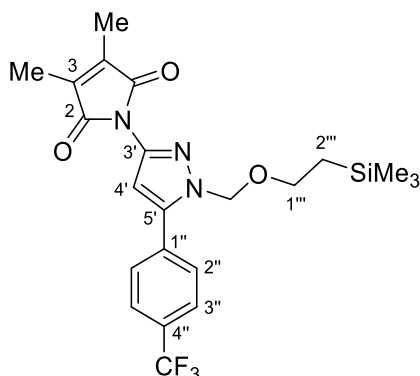
O produto isolado contém traços de 3,4-dimetilfuran-2,5-diona, com razão de 91:9 (**3-111c**:**3-125**).

EMAR (ESI-TOF) m/z calculado $C_{21}H_{28}N_3O_3Si$: 398,1894 $[M+H]^+$; encontrado: 398,1894.

(E3.11.1) RMN de 1H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 – 7,64 (m, 2H, 2''-H); 7,47 – 7,44 (m, 2H, 3''-H); 7,43 – 7,41 (m, 1H, 4''-H); 6,44 (s, 1H, 4'-H); 5,42 (s, 2H, NCH_2); 3,79 – 3,77 (m, 2H, 1'''-H); 2,06 (s, 6H, 3- CH_3); 0,95 – 0,93 (m, 2H, 2'''-H); -0,01 (s, 9H, $SiCH_3$).

(E3.11.2) RMN de ^{13}C (176 MHz, $CDCl_3$) δ 170,3 (C-2); 146,0 (C-5'); 140,2 (C-3'); 138,1 (C-3); 129,7 (C-1''); 129,2 (C-4''); 129,1 (C-2''); 128,9 (C-3''); 103,3 (C-4'); 78,4 (NCH_2); 67,2 (C-1'''); 18,1 (C-2'''); 9,1 (3- CH_3); -1,3 ($SiCH_3$).

3,4-dimetil-1-(5'-(4''-(trifluorometil)fenil)-1'-((2''''-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-3'-il)-1*H*-pirrol-2,5-diona (3-111d)



Sintetizado a partir de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-3-amina (200 mg; 0,94 mmol; 1,0 equiv.) de acordo com o Procedimento Geral A, seguido pelo Procedimento Geral B, usando 1-bromo-4-(trifluorometil)benzeno (0,11 mL; 1,03 mmol; 1,10 equiv.) e depois seguido pelo Procedimento Geral C. O composto **3-111d** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna flash (0 → 50% acetona em éter de petróleo), como um óleo incolor (237,0 mg; 0,49 mmol; 54%).

O produto isolado contém traços de 3,4-dimetilfuran-2,5-diona, com razão de 96:4 (**3-111d**:**3-125**).

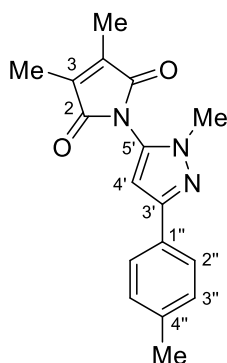
EMAR (ESI-TOF) m/z calculado $C_{22}H_{27}F_3N_3O_3Si$: 466,1768 $[M+H]^+$; encontrado: 466,1760.

(E3.12.1) RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-2''); 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3''); 6,52 (s, 1H, H-4'); 5,42 (s, 2H, NCH_2); 3,82 – 3,79 (m, 2H, H-1'''); 2,06 (s, 6H, 3- CH_3); 0,95 – 0,94 (m, 2H, H-2'''); 0,00 (s, 9H, $SiCH_3$).

(E3.12.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) δ 170,3 (C-2); 144,4 (C-5'); 140,5 (C-3'); 138,2 (C-3); 133,1 (C-4''); 131,1 (q, $J = 32$ Hz, C-1''); 129,4 (C-2''); 125,9 (q, $J = 4$ Hz, C-3''); 124,0 (q, $J = 272$ Hz, CF_3); 104,0 (C-4'); 78,6 (NCH_2); 67,5 (C-1'''); 18,1 (C-2'''); 9,1 (3- CH_3); -1,3 ($SiCH_3$).

5.2.4. Síntese dos derivados de 1-metil-3-aryl-5-(maleimida)pirazol

Procedimento Geral E para alquilação/desproteção dos derivados aminopirazólicos: a uma suspensão de Me_3OBF_4 (1,5 equiv.) em AcOEt (0,1 M) foi adicionada uma solução de pirazol (1,0 equiv.) em AcOEt (0,1 M). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 16 – 20 h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna flash em SiO_2 gel (0 → 5% AcOEt em $CHCl_3$).

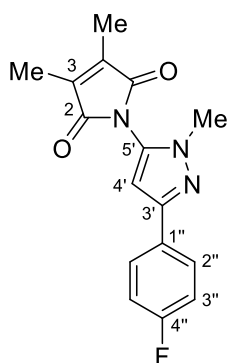
3,4-dimetil-1-(1'-metil-3'-(4''-metilfenil)-1H-pirazol-5'-il)-1H-pirrol-2,5-diona (3-112a)

Sintetizado a partir de 3,4-dimetil-1-(5'-(4''-metilfenil)-1'-((2'''-trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3'-il)-1H-pirrol-2,5-diona (38 mg; 0,09 mmol; 1,00 equiv.) de acordo com o Procedimento Geral E. O composto **3-112a** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna flash em SiO₂ gel (0 → 5% AcOEt em CHCl₃), como um óleo incolor (13,7 mg; 0,05 mmol; 50%).

EMAR (ESI-TOF) *m/z* calculado C₁₇H₁₈N₃O₂: 296,1394 [M+H]⁺; encontrado: 296,1413.

(E3.13.1) RMN de ¹H (599 MHz, CDCl₃) δ 7,68 – 7,62 (m, 2H, 2''-H); 7,23 – 7,16 (m, 2H, 3''-H); 6,46 (s, 1H, 4'-H); 3,75 (s, 3H, N-CH₃); 2,36 (s, 3H, 4''-CH₃); 2,09 (s, 6H, 3-CH₃).

(E3.13.2) RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 169,8 (C-2); 150,7 (C-3'); 138,9 (C-3); 137,7 (C-4''); 130,7 (C-5'); 130,4 (C-1''); 129,4 (C-3''); 125,5 (C-2''); 101,1 (C-4'); 36,5 (N-CH₃); 21,4 (4''-CH₃); 9,3 (3-CH₃).

3,4-dimetil-1-(1'-metil-3'-(4''-fluorofenil)-1H-pirazol-5'-il)-1H-pirrol-2,5-diona (3-112b)

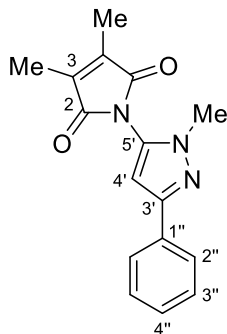
Sintetizado a partir de 3,4-dimetil-1-(5'-(4''-fluorofenil)-1'-((2'''-trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3'-il)-1H-pirrol-2,5-diona (70 mg; 0,16 mmol; 1,00 equiv.) de acordo com o Procedimento Geral E. O composto **3-112b** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna flash em SiO₂ gel (0 → 5% AcOEt em CHCl₃), como um óleo incolor (23,1 mg; 0,08 mmol; 46%).

EMAR (ESI-TOF) *m/z* calculado C₁₆H₁₅FN₃O₂: 300,1143 [M+H]⁺; encontrado: 300,1157.

(E3.14.1) RMN de ¹H (599 MHz, CDCl₃) δ 7,75 – 7,71 (m, 2H, 2''-H); 7,09 – 7,05 (m, 2H, 3''-H); 6,44 (s, 1H, 4'-H); 3,75 (s, 3H, N-CH₃); 2,09 (s, 6H, 3-CH₃).

(E3.14.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 169,7 (C-2); 162,8 (d, $J = 246$ Hz, C-4''); 149,7 (C-3'); 139,0 (C-3); 130,9 (C-5'); 129,5 (d, $J = 3$ Hz, C-1''); 127,3 (d, $J = 8$ Hz, C-2''); 115,7 (d, $J = 22$ Hz, C-3''); 101,2 (C-4'); 36,5 (N- CH_3); 9,3 (3- CH_3).

3,4-dimetil-1-(1'-metil-3'-fenil-1*H*-pirazol-5'-il)-1*H*-pirrol-2,5-diona (3-112c)



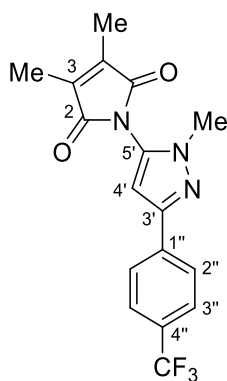
Sintetizado a partir de 3,4-dimetil-1-(5'-fenil-1'-((2''-trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-3'-il)-1*H*-pirrol-2,5-diona (75 mg; 0,19 mmol; 1,00 equiv.) de acordo com o Procedimento Geral E. O composto **3-112c** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna flash em SiO_2 gel (0 \rightarrow 5% AcOEt em CHCl_3), como um óleo incolor (29 mg; 0,10 mmol; 55%).

EMAR (ESI-TOF) m/z calculado $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$: 282,1237 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado: 282,1254.

(E3.15.1) RMN de ^1H (599 MHz, CDCl_3) δ 7,77 – 7,75 (m, 2H, 2''-H); 7,40 – 7,37 (m, 2H, 3''-H); 7,31 – 7,28 (m, 1H, 4''-H); 6,50 (s, 1H, 4'-H); 3,76 (s, 3H, N- CH_3); 2,08 (s, 6H, 3- CH_3).

(E3.15.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 169,7 (C-2); 150,6 (C-3'); 138,9 (C-3); 133,2 (C-1''); 130,8 (C-5'); 128,7 (C-3''); 128,0 (C-4''); 125,6 (C-2''); 101,3 (C-4'); 36,5 (N- CH_3); 9,2 (3- CH_3).

3,4-dimetil-1-(1'-metil-3'-(4''-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5'-il)-1*H*-pirrol-2,5-diona (3-112d)



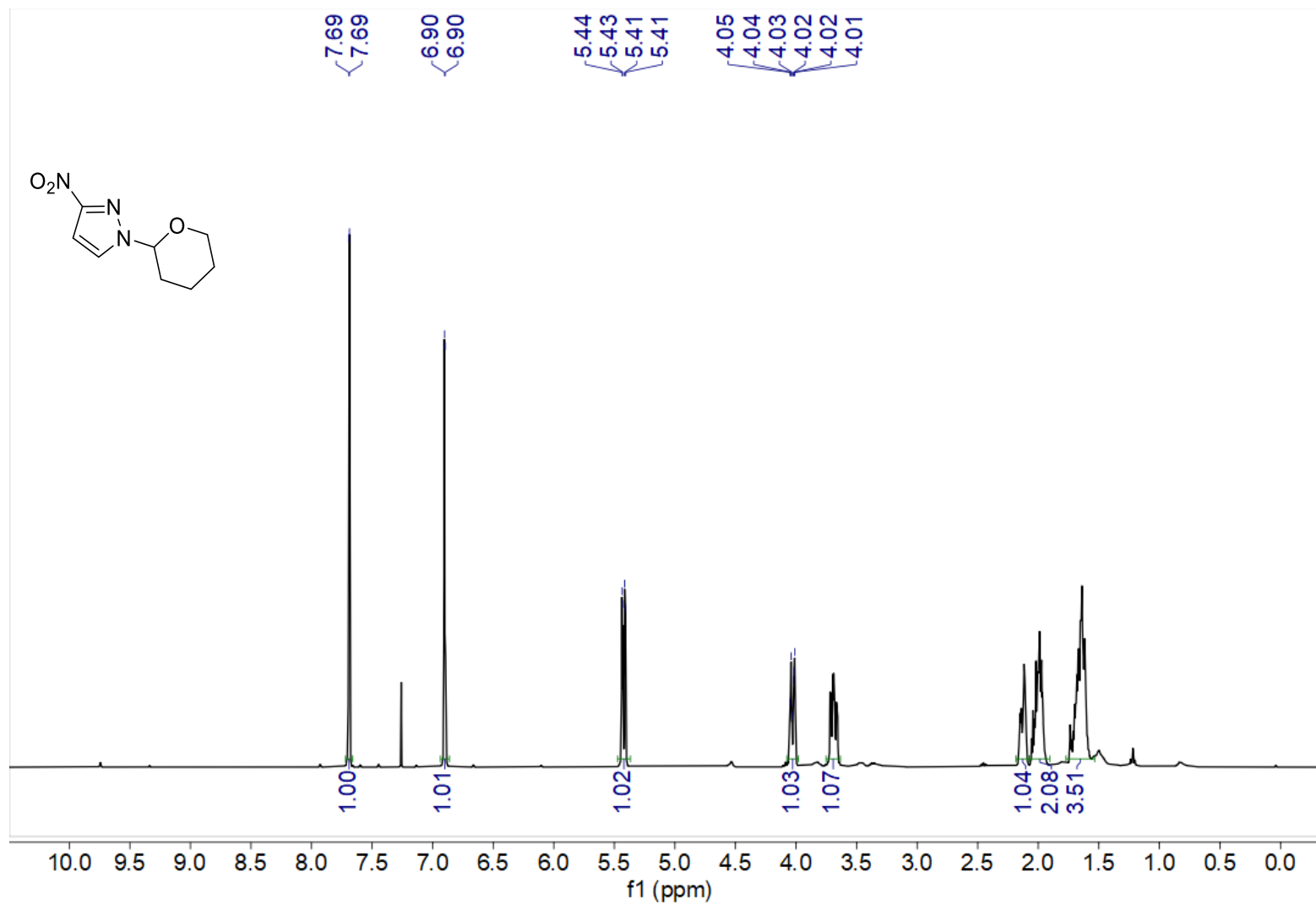
Sintetizado a partir de 3,4-dimetil-1-(5'-(4''-(trifluorometil)fenil)-1'-((2''-trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-3'-il)-1*H*-pirrol-2,5-diona (70 mg; 0,15 mmol; 1,00 equiv.) de acordo com o Procedimento Geral E. O composto **3-112d** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna flash em SiO_2 gel (0 \rightarrow 5% AcOEt em CHCl_3), como um óleo incolor (16,1 mg; 0,05 mmol; 31%).

EMAR (ESI-TOF) m/z calculado $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 350,1111 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado: 350,1133.

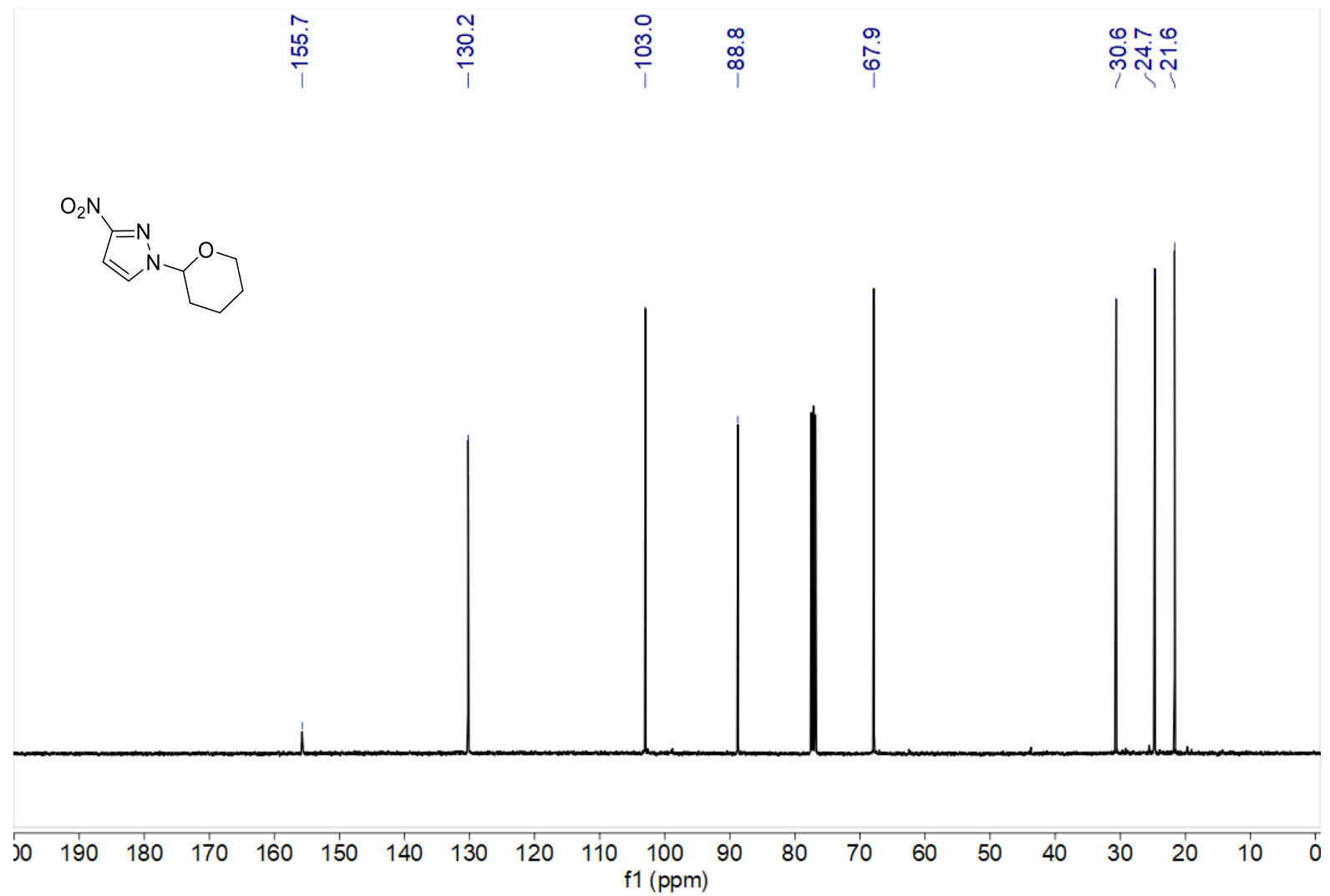
(E3.16.1) RMN de ^1H (599 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, 2''-H); 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, 3''-H); 6,54 (s, 1H, 4'-H); 3,77 (s, 3H, N- CH_3); 2,09 (s, 6H, 3- CH_3).

(E3.16.2) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 169,7 (C-2); 149,1 (C-3'); 139,0 (C-3); 136,6 (C-4''); 131,2 (C-5'); 129,8 (q, $J = 32$ Hz, C-1''); 125,7 (q, $J = 4$ Hz, C-3''); 125,7 (C-2''); 124,4 (q, $J = 271$ Hz, CF_3); 101,8 (C-4'); 36,7 (N- CH_3); 9,3 (3- CH_3).

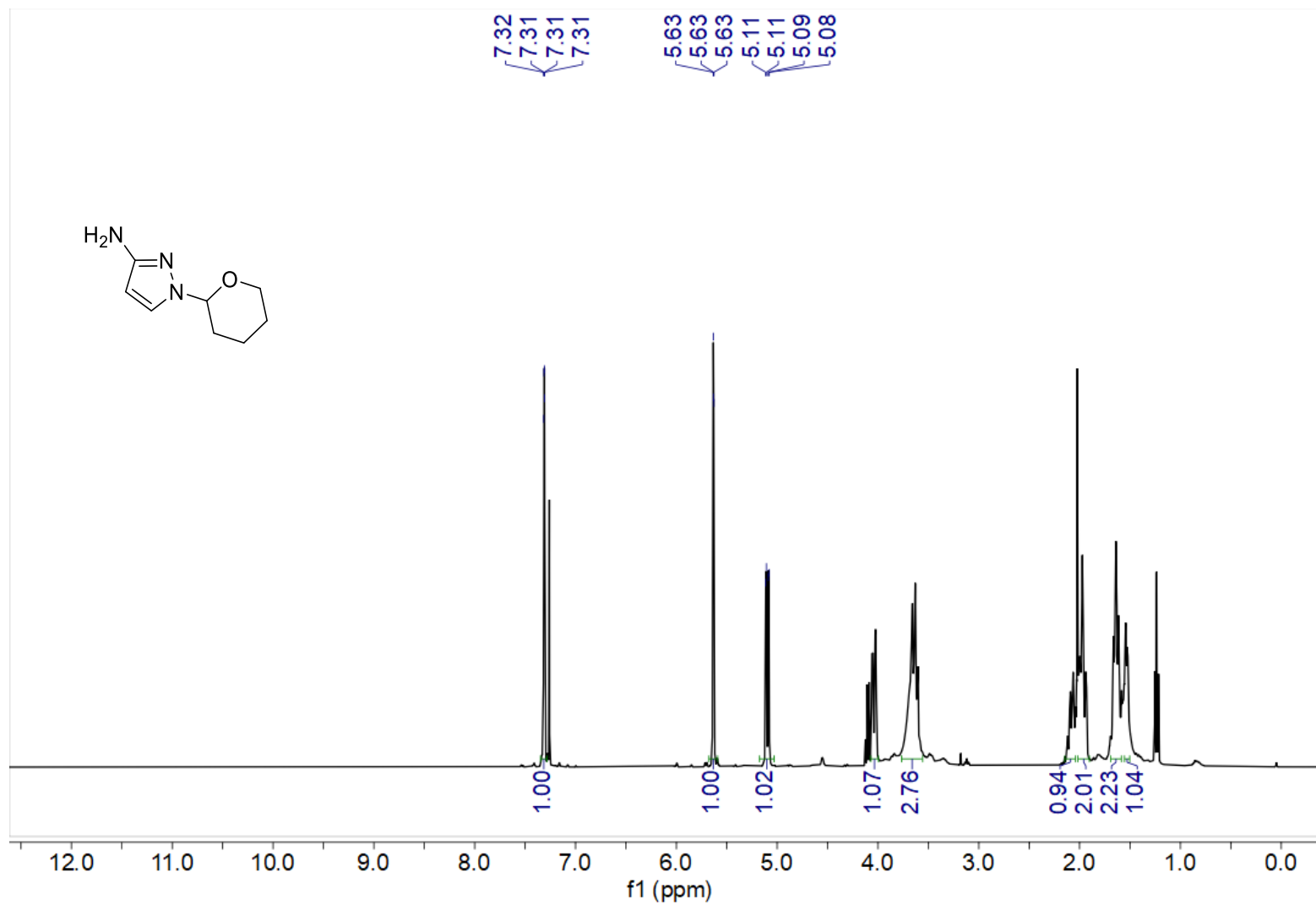
Anexos 3



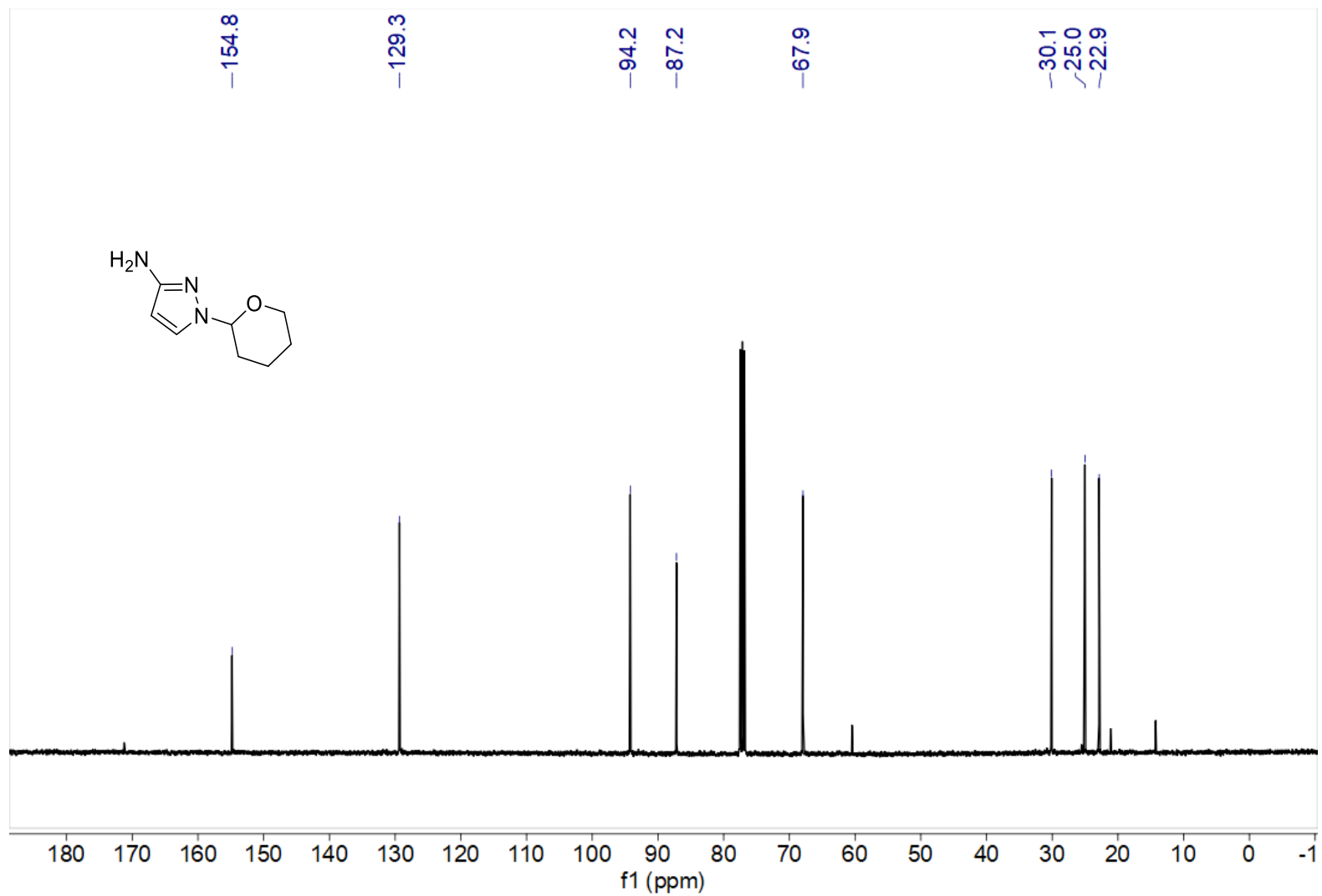
Espectro 3.1.1. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3-115**.



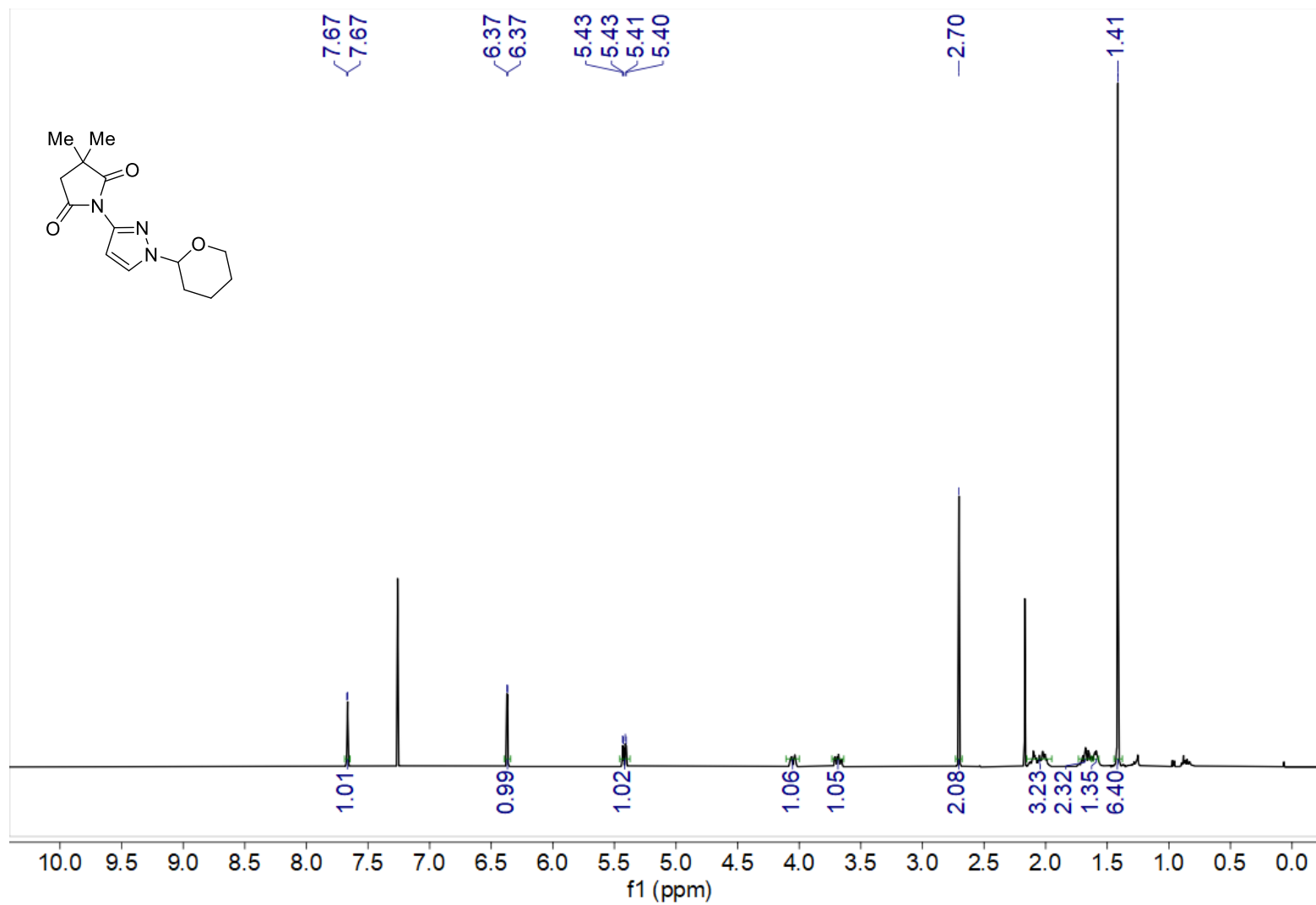
Espectro 3.1.2. Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto **3-115**.



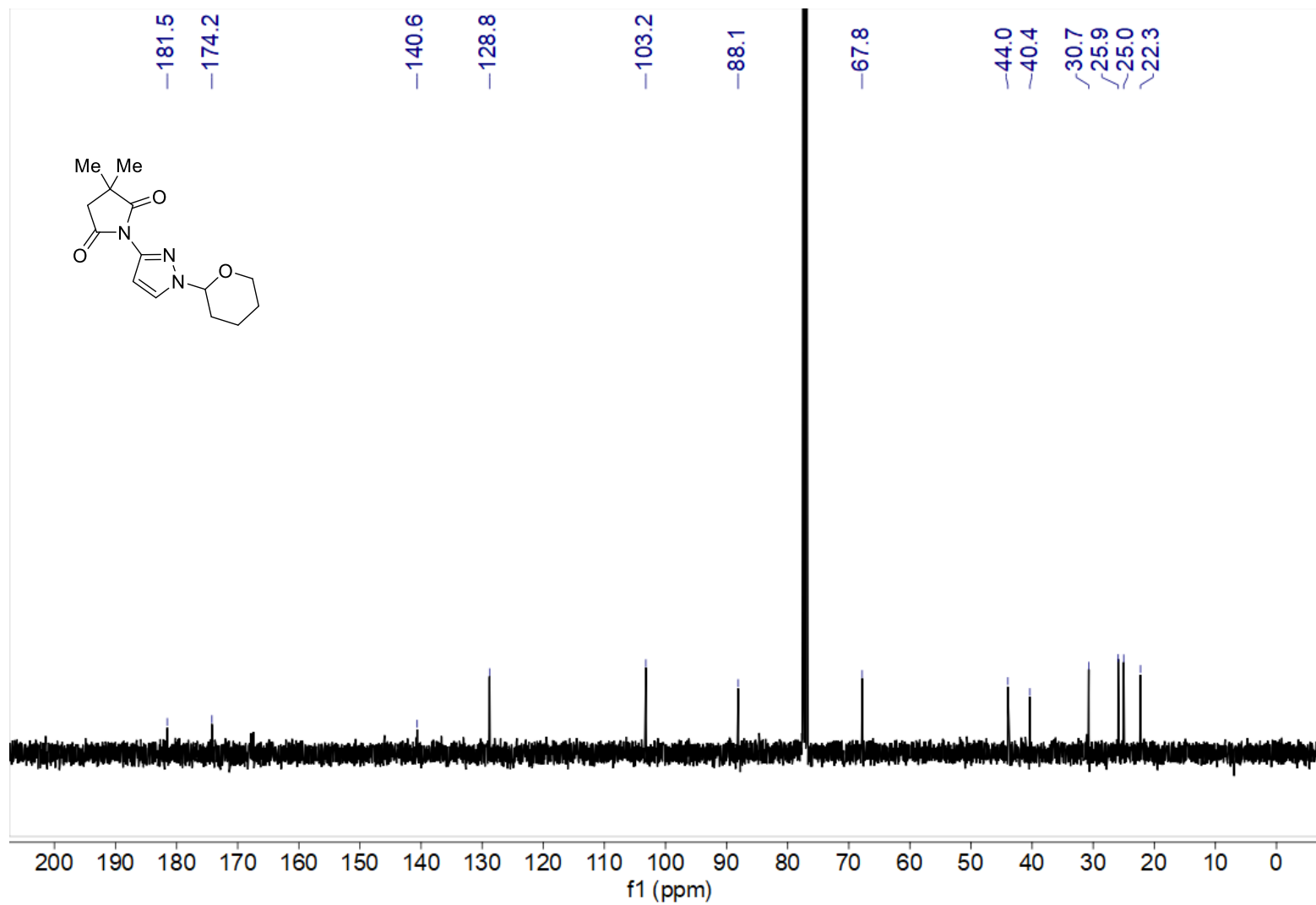
Espectro 3.2.1. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3-116.



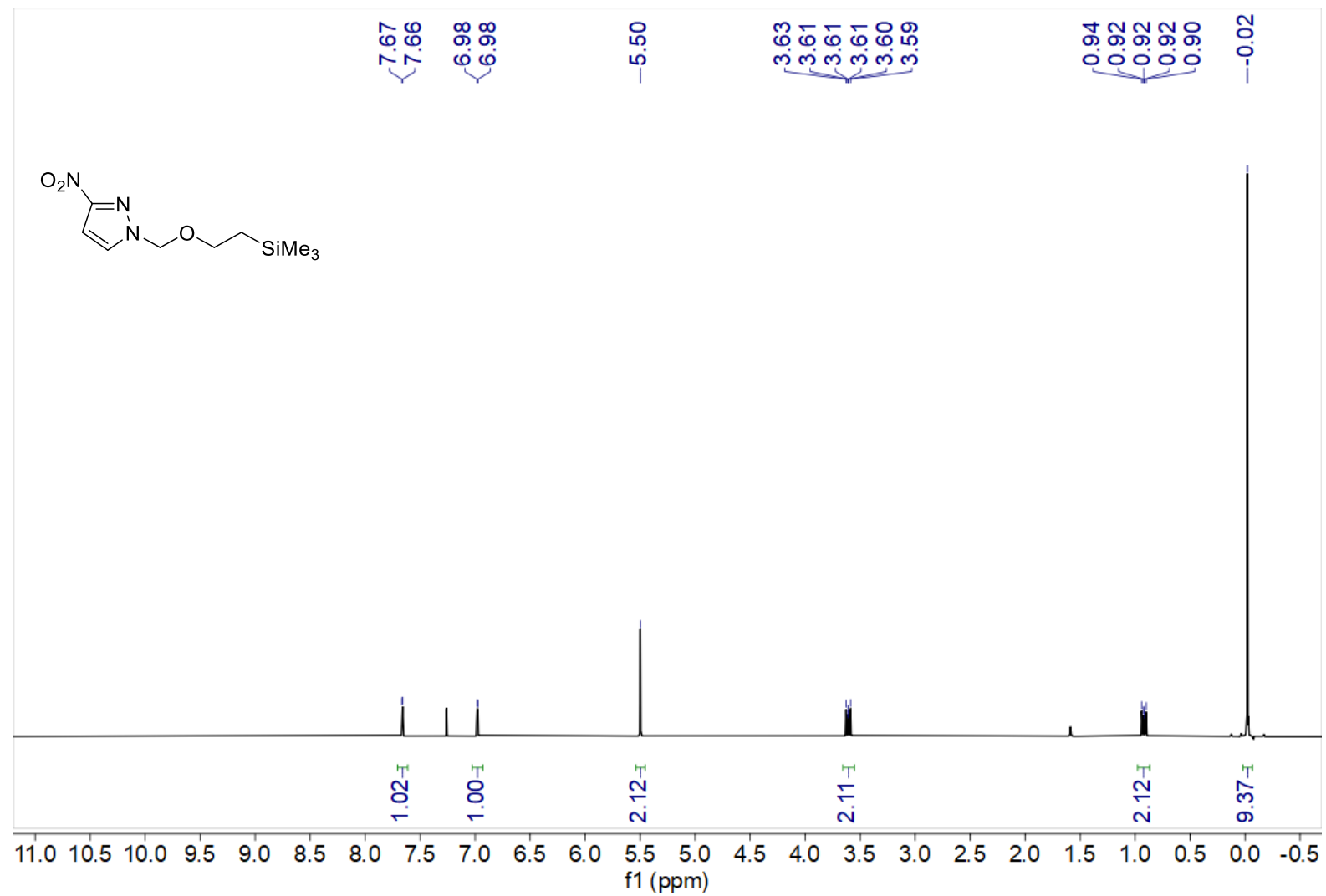
Espectro 3.2.2. Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto **3-116**.



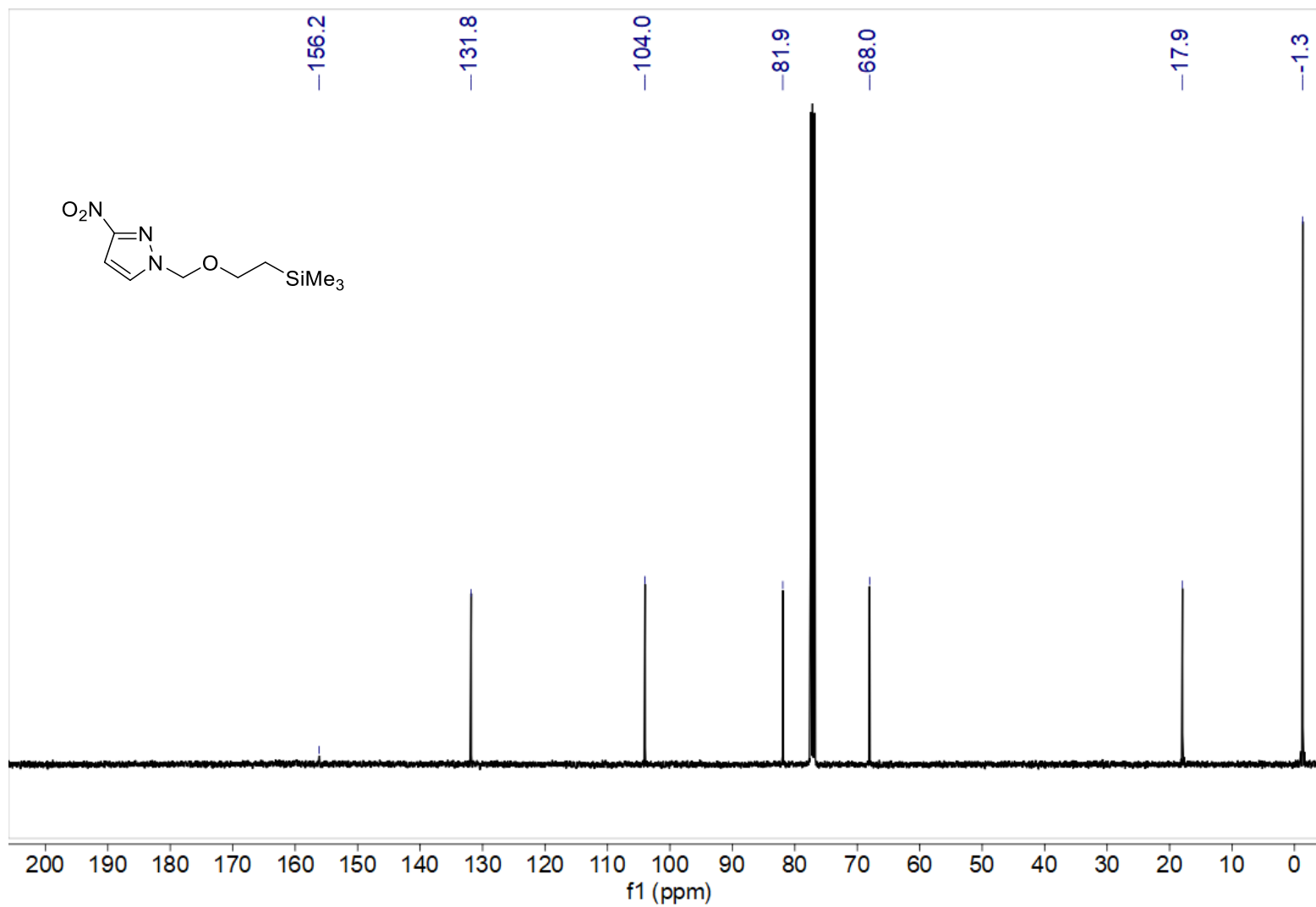
Espectro 3.3.1. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3-107**.



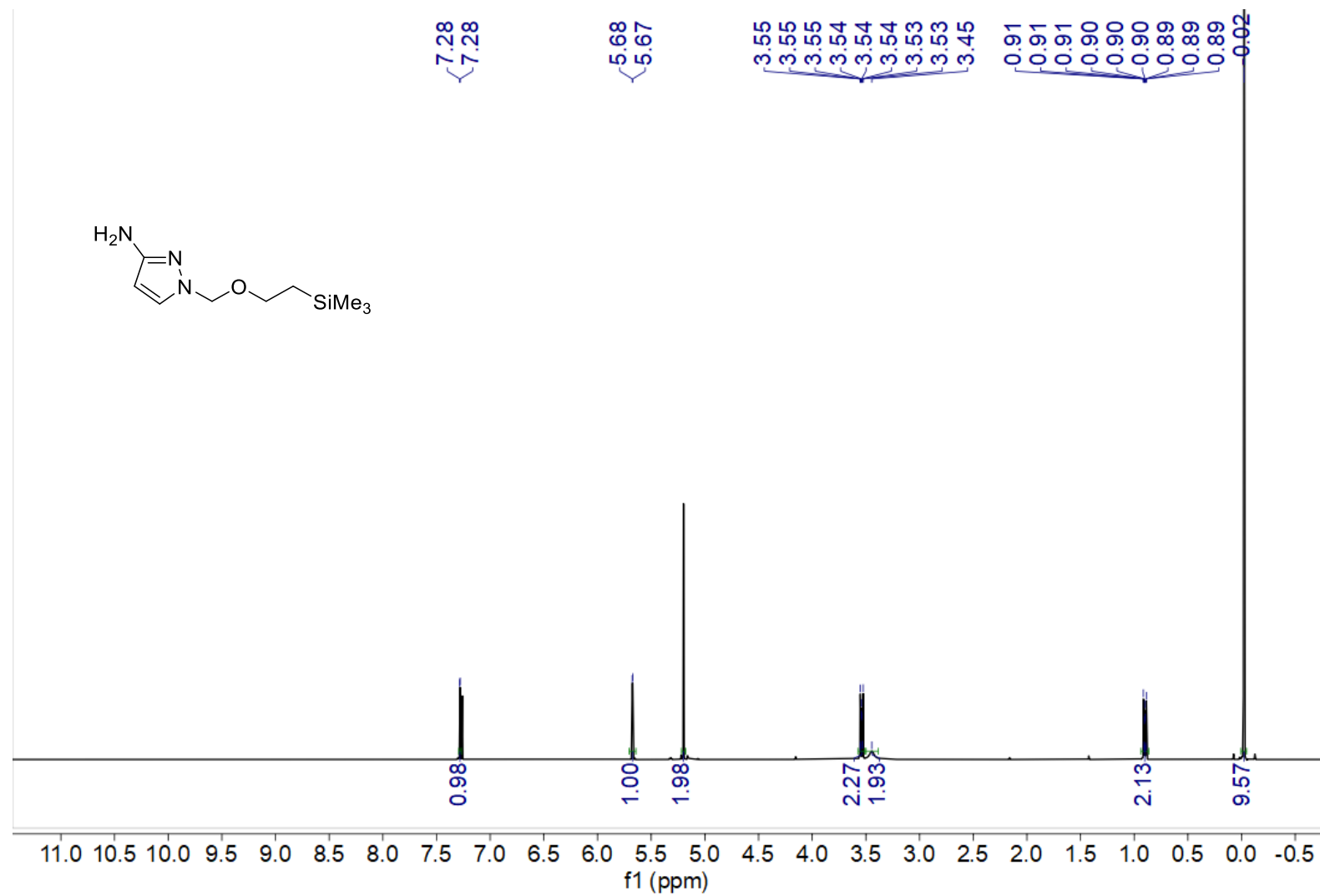
Espectro 3.3.2. Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto **3-107**.



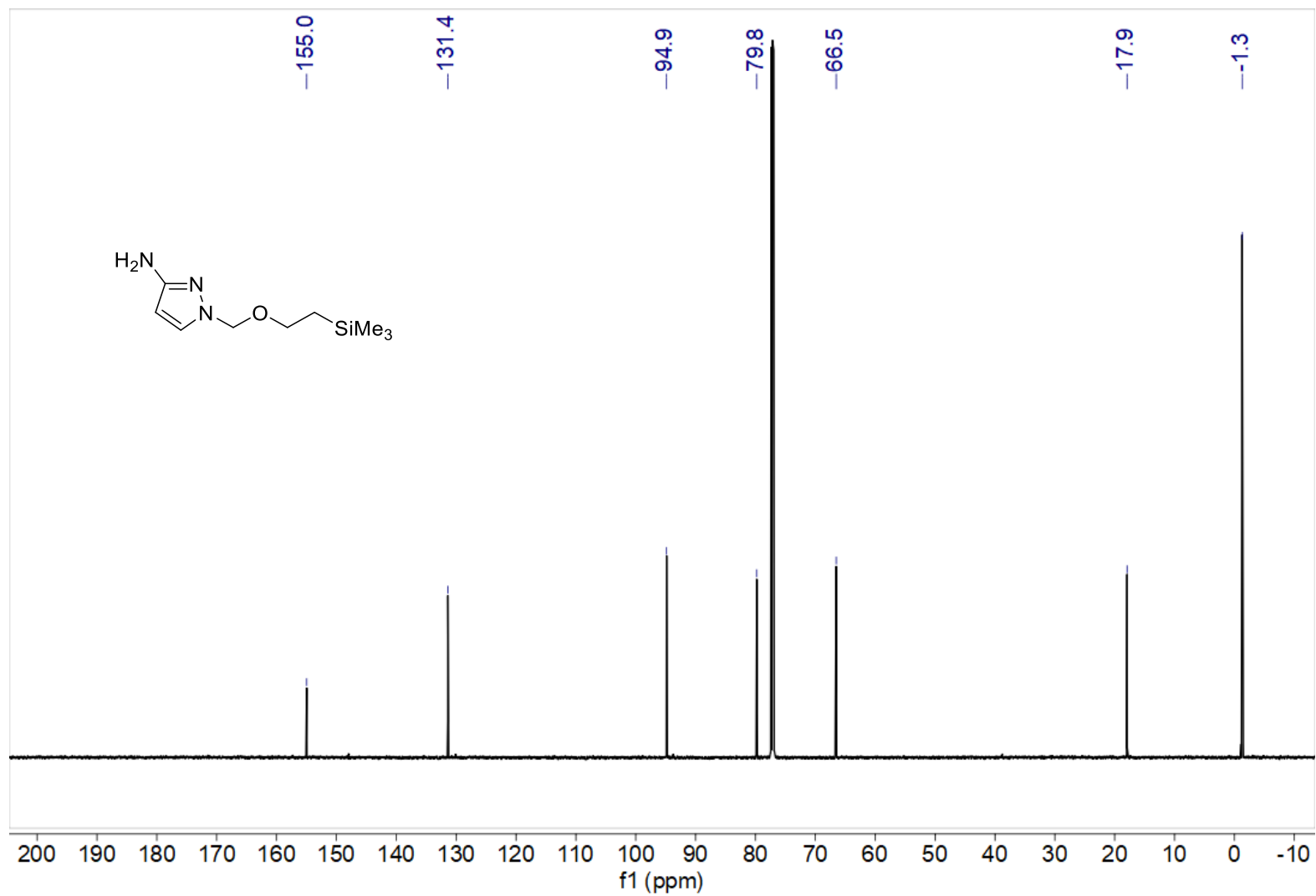
Espectro 3.4.1. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3-122**.



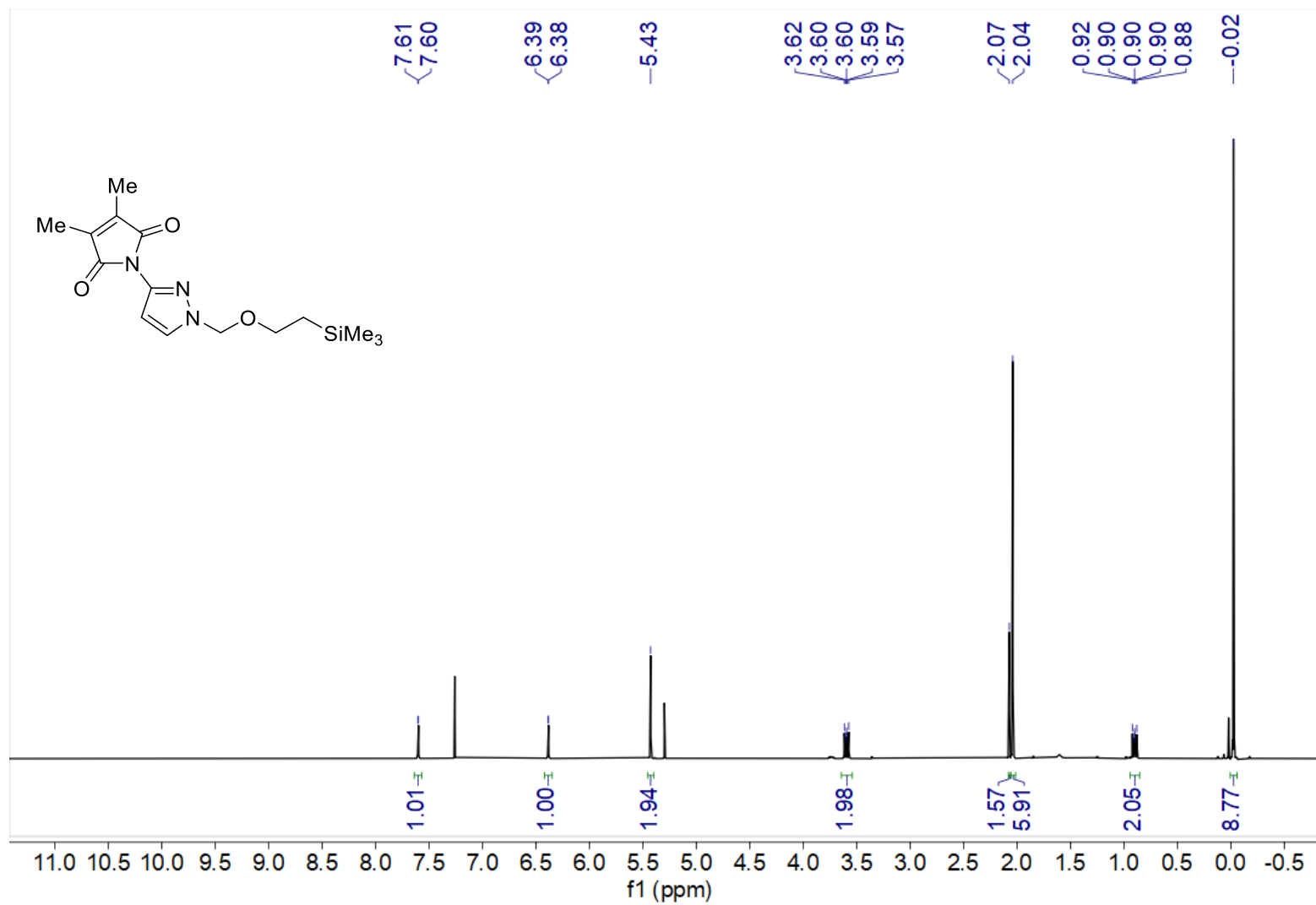
Espectro 3.4.2. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 3-122.



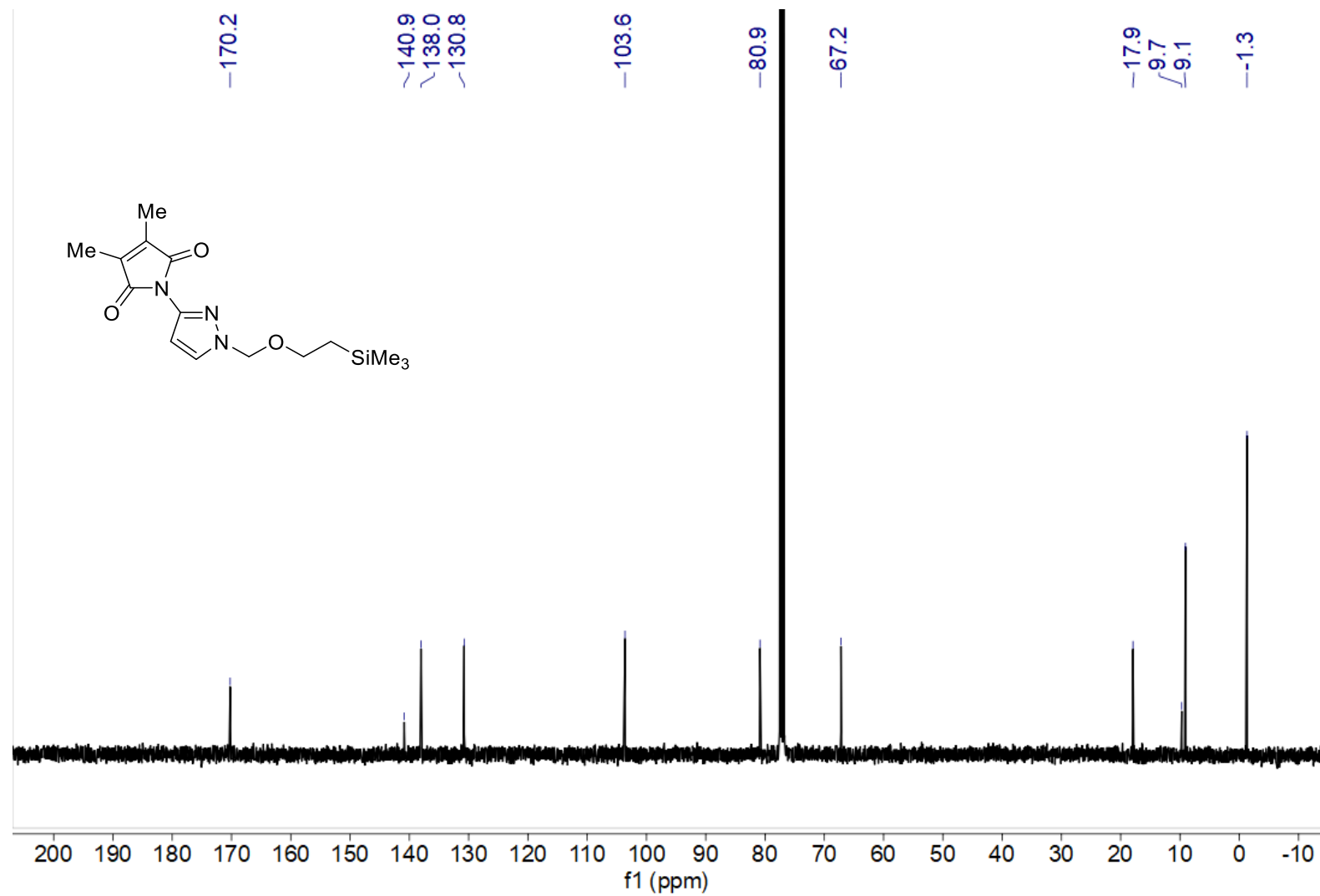
Espectro 3.5.1. Espectro de RMN de ^1H (700 MHz, CDCl_3) do composto **3-110**.



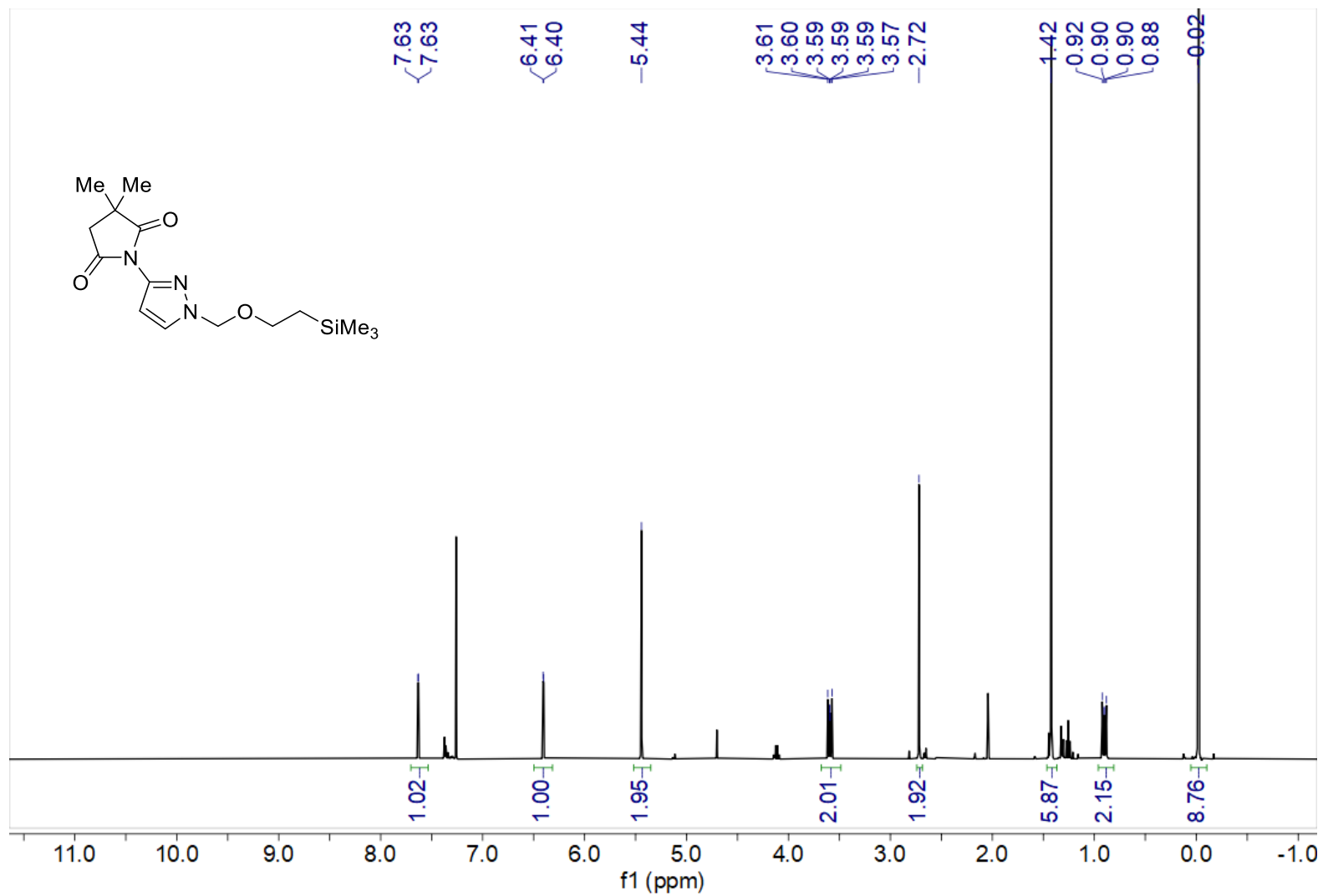
Espectro 3.5.2. Espectro de RMN de ^{13}C (176 MHz, CDCl_3) do composto **3-110**.



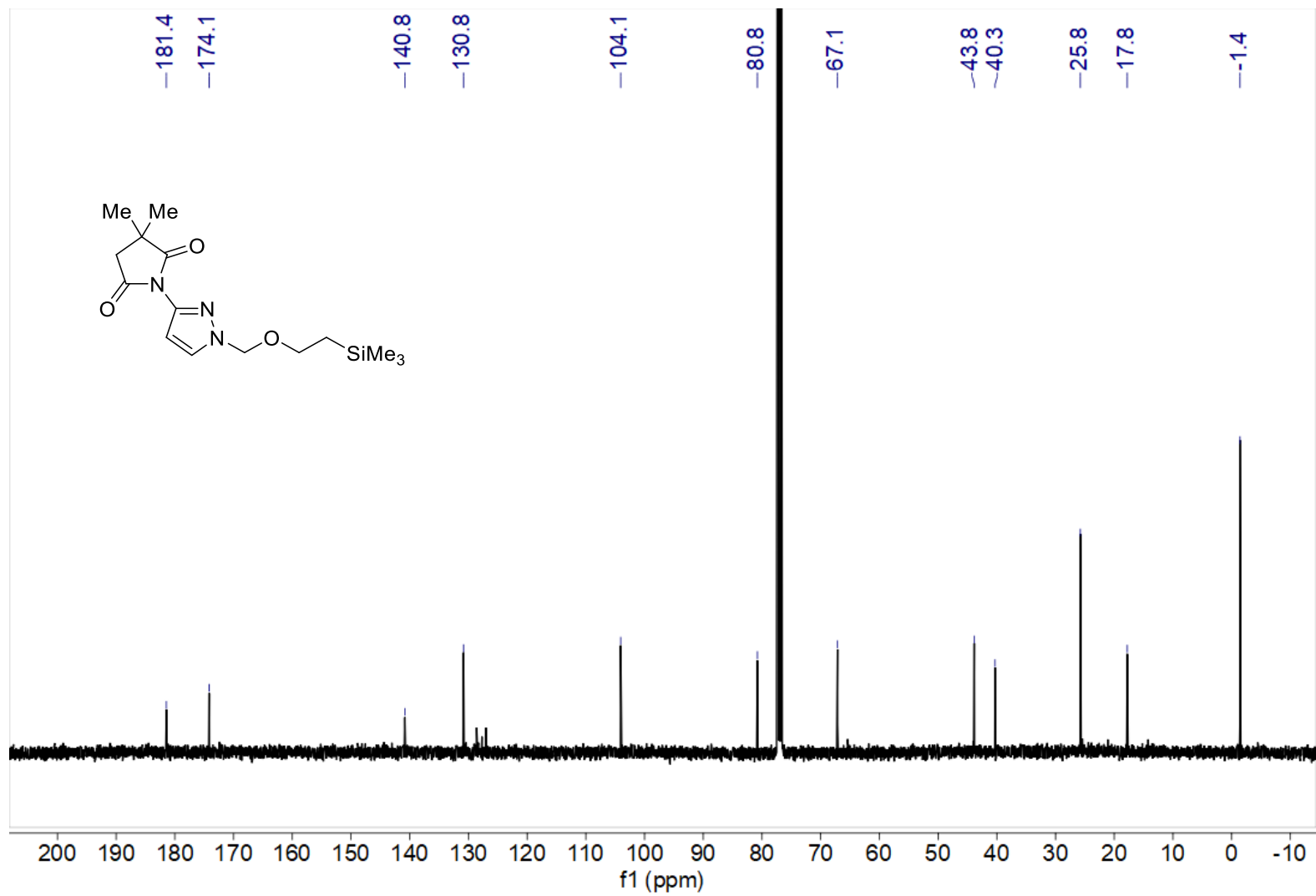
Espectro 3.6.1. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3-126**.



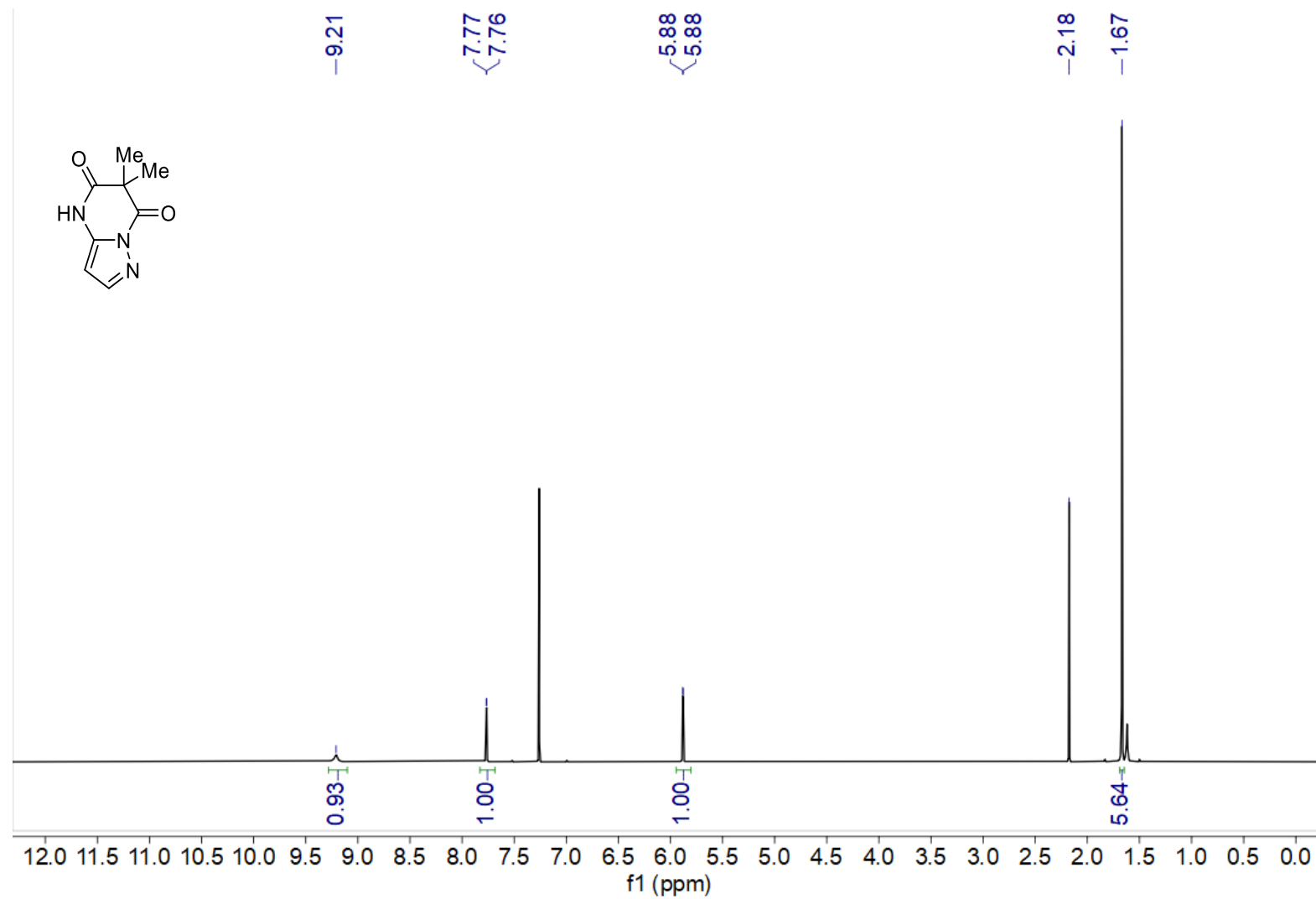
Espectro 3.6.2. Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto 3-126.



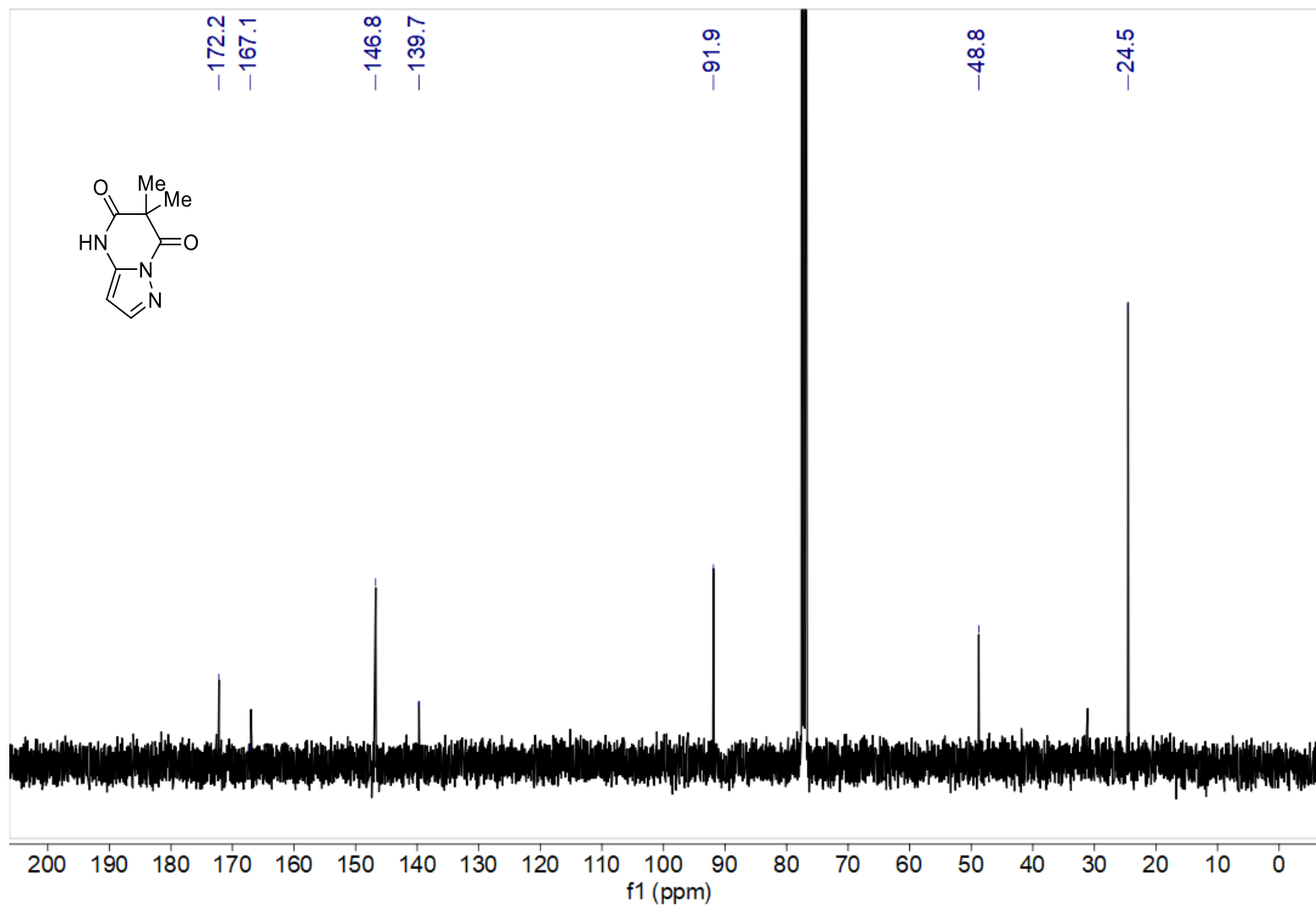
Espectro 3.7.1. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3-127**.



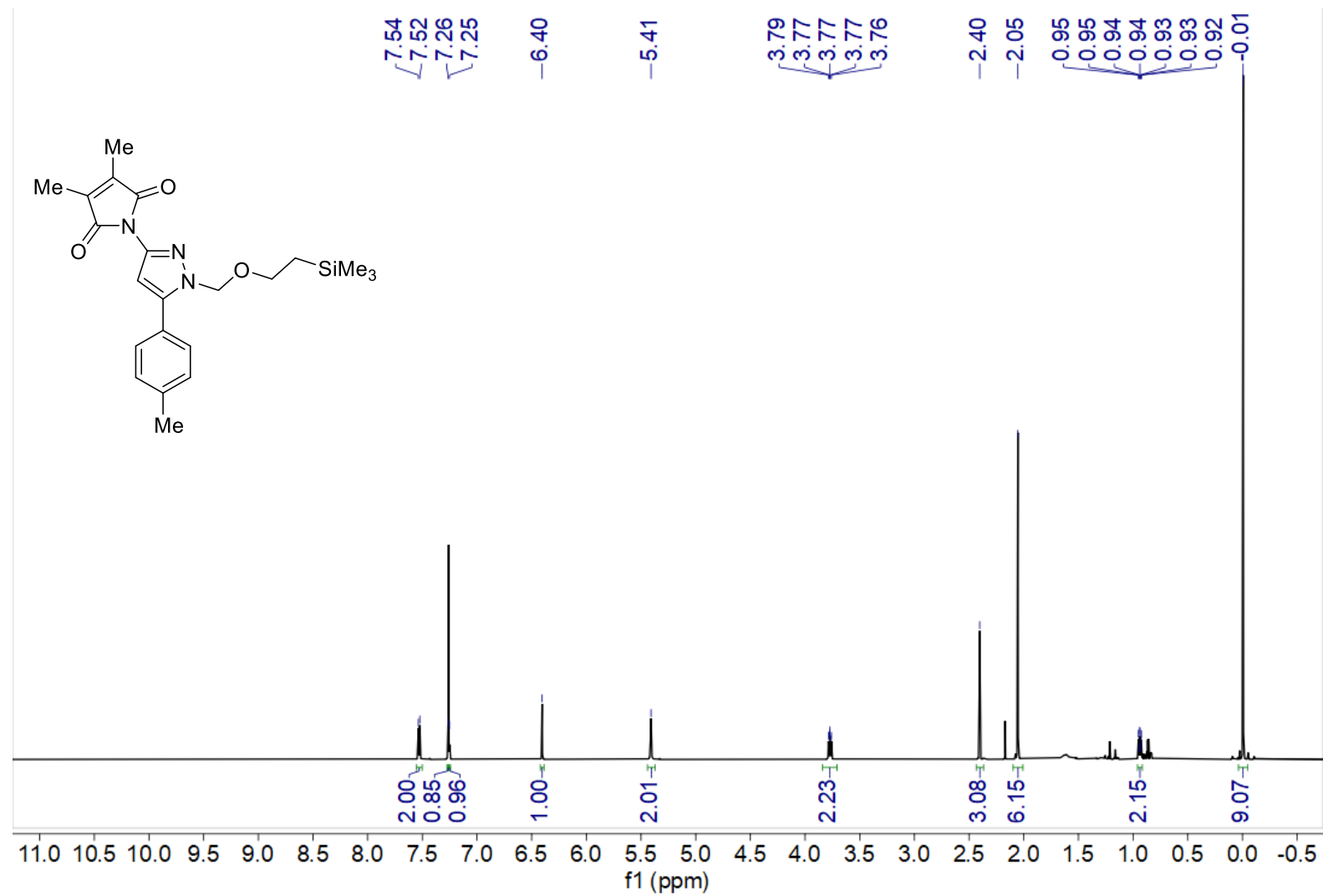
Espectro 3.7.2. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **3-127**.



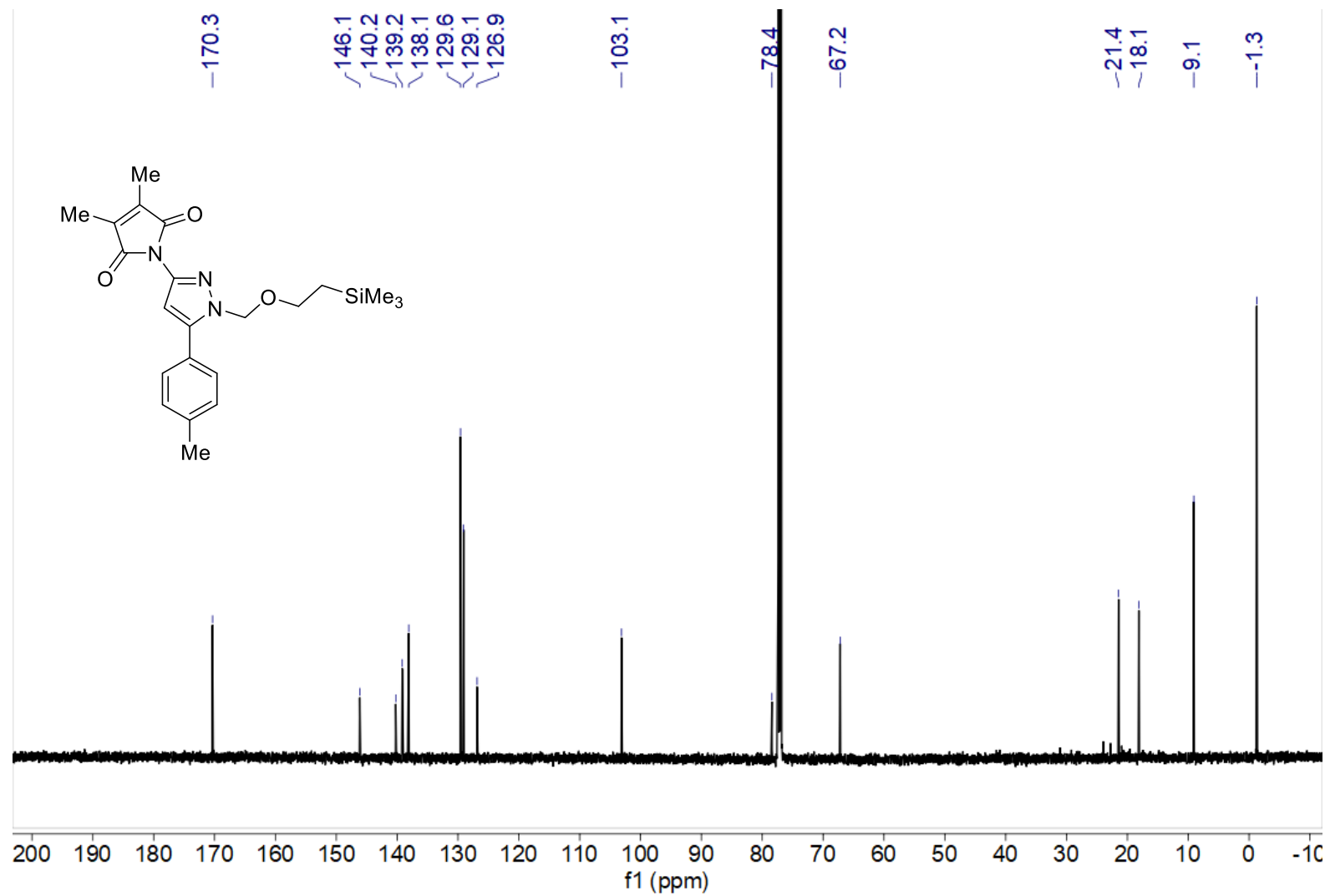
Espectro 3.8.1. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3-113**.



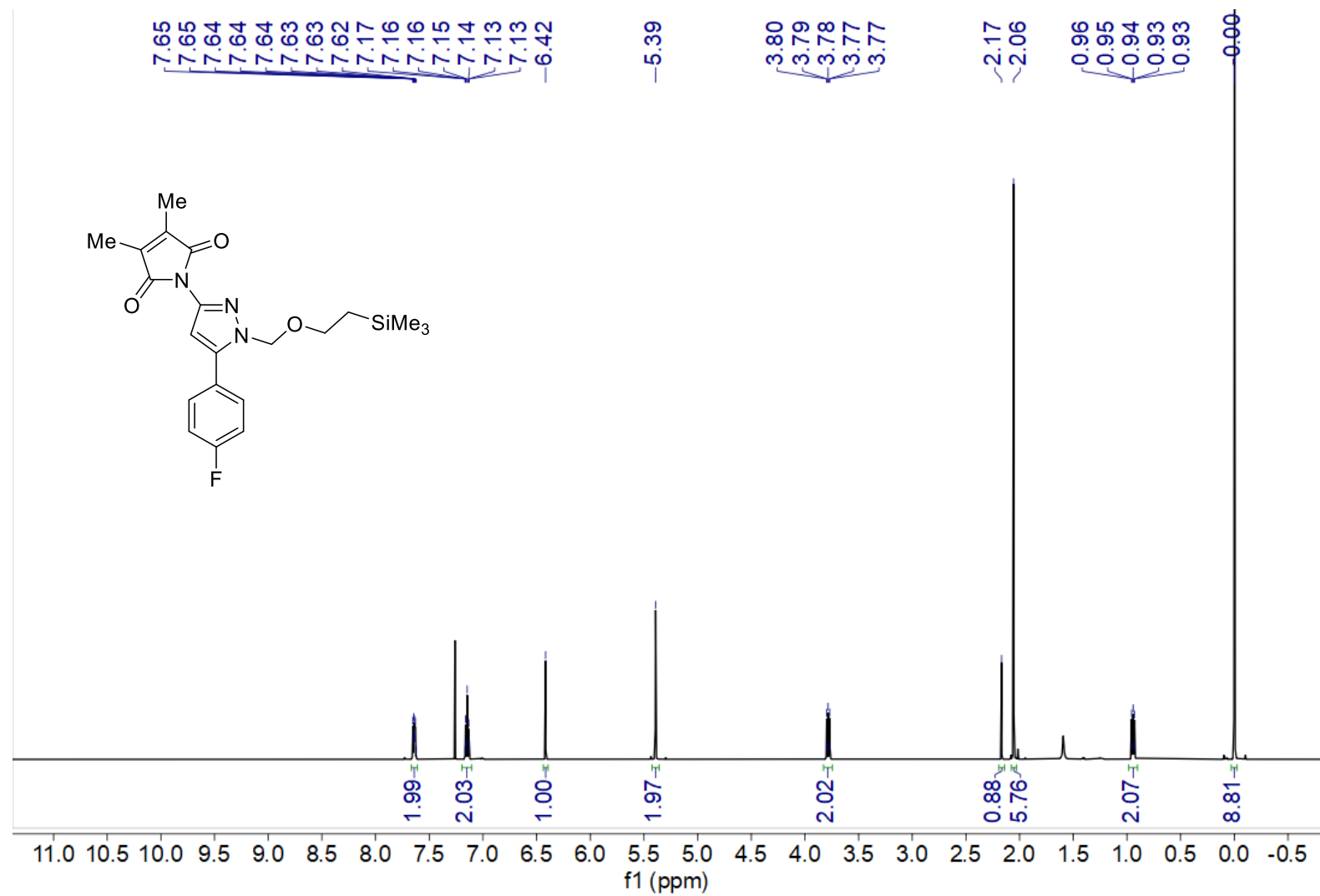
Espectro 3.8.2. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **3-113**.



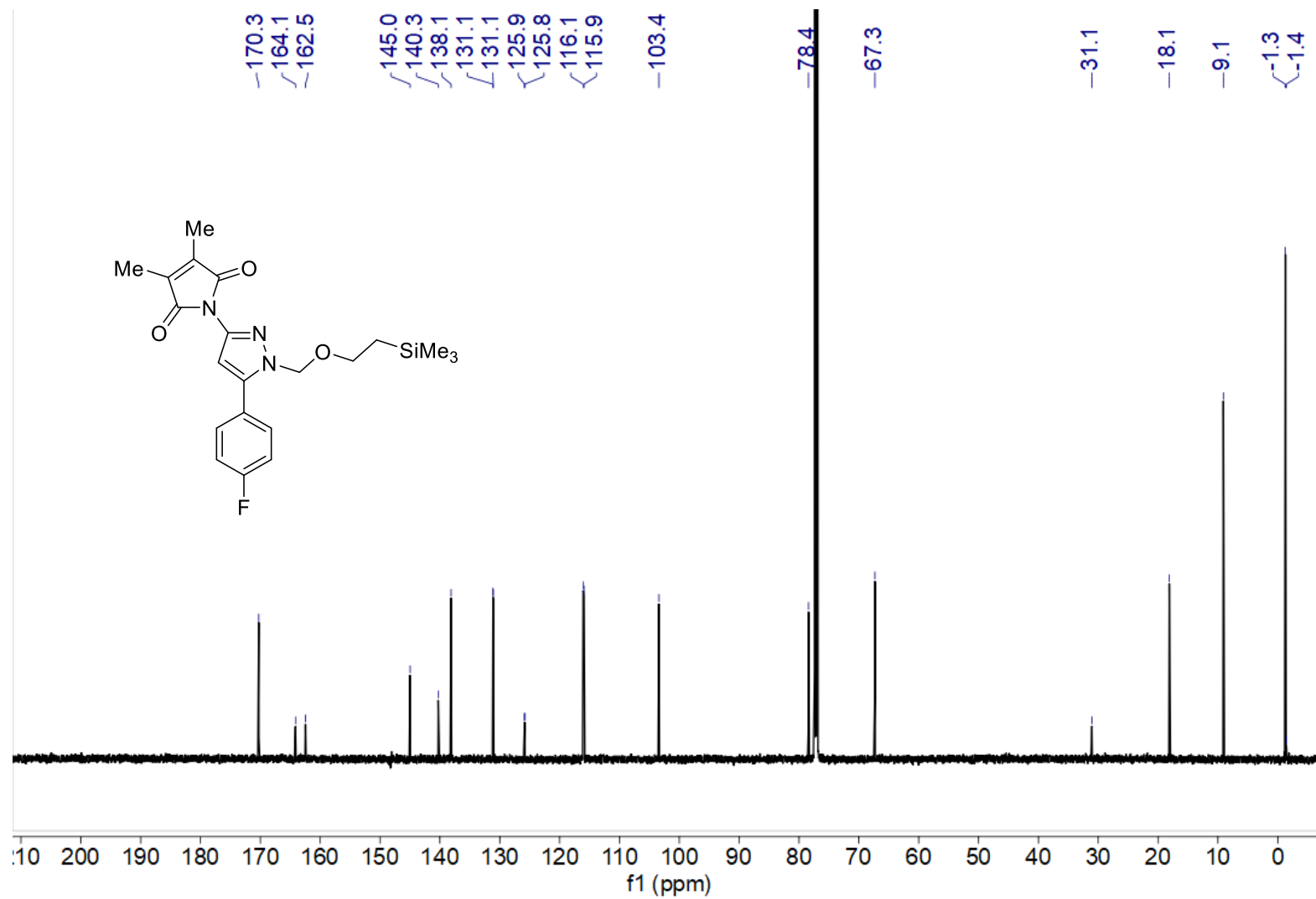
Espectro 3.9.1. Espectro de RMN de ¹H (599 MHz, CDCl₃) do composto **3-111a**.



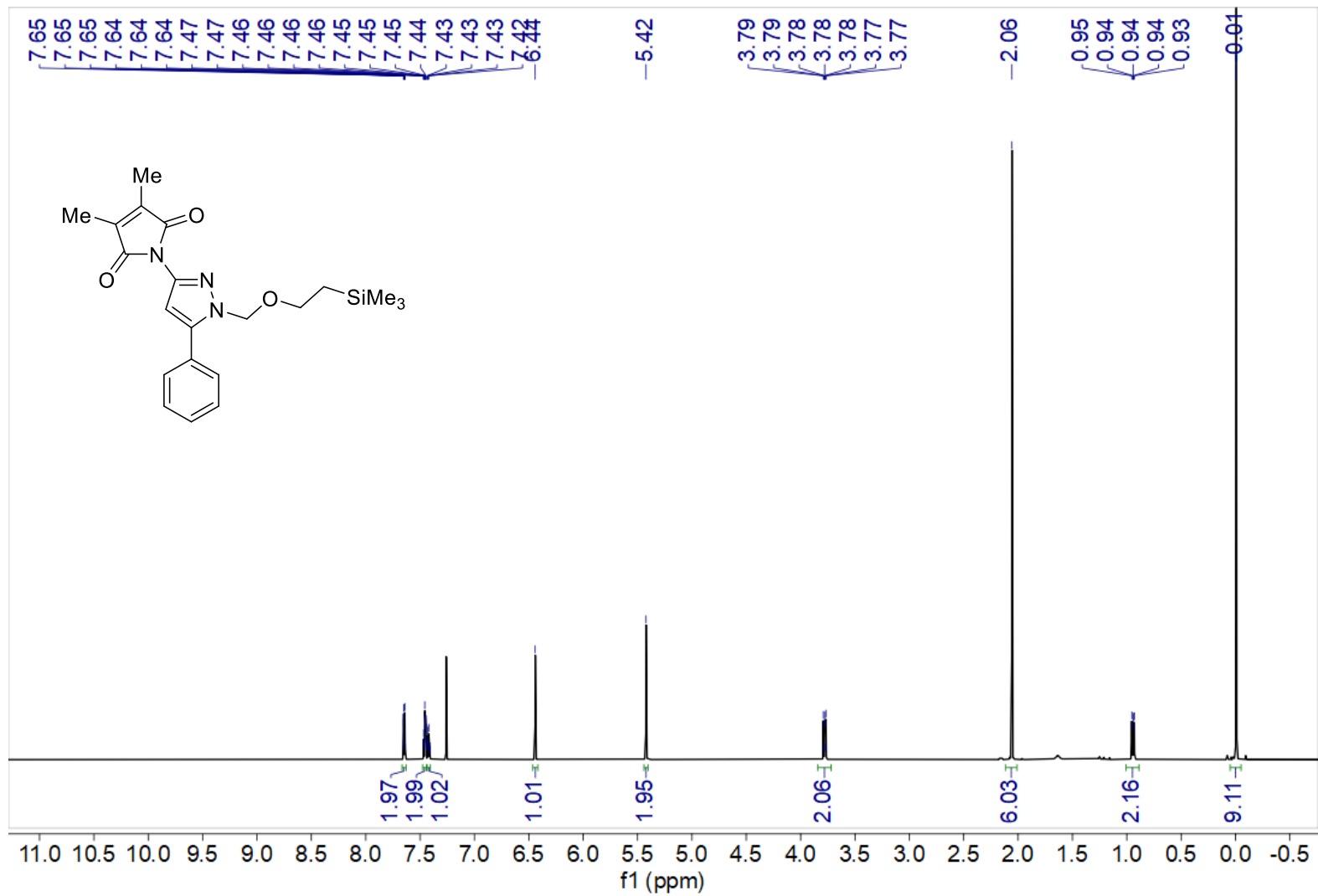
Espectro 3.9.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) do composto **3-111a**.



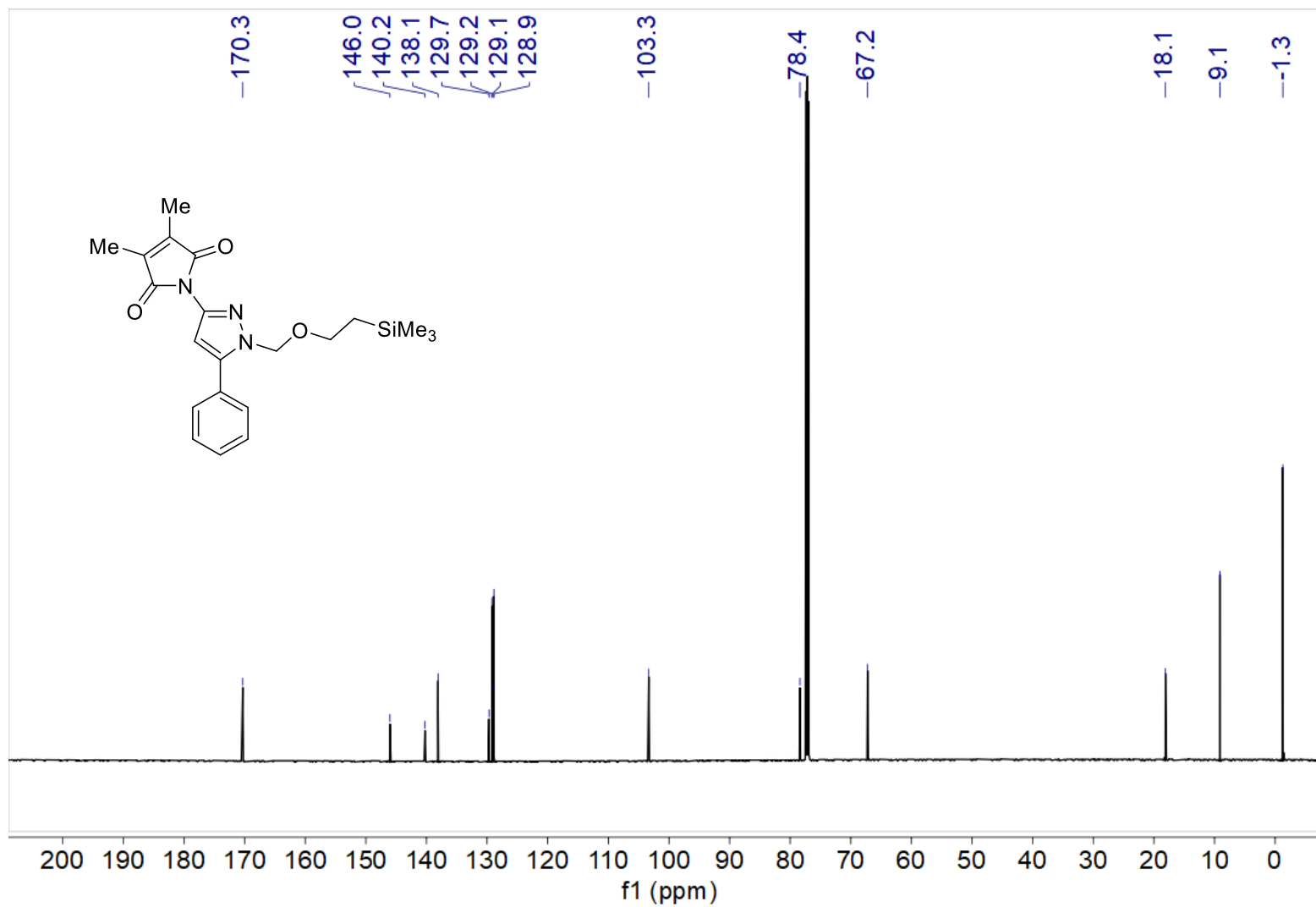
Espectro 3.10.1. Espectro de RMN de ^1H (599 MHz, CDCl_3) do composto **3-111b**.



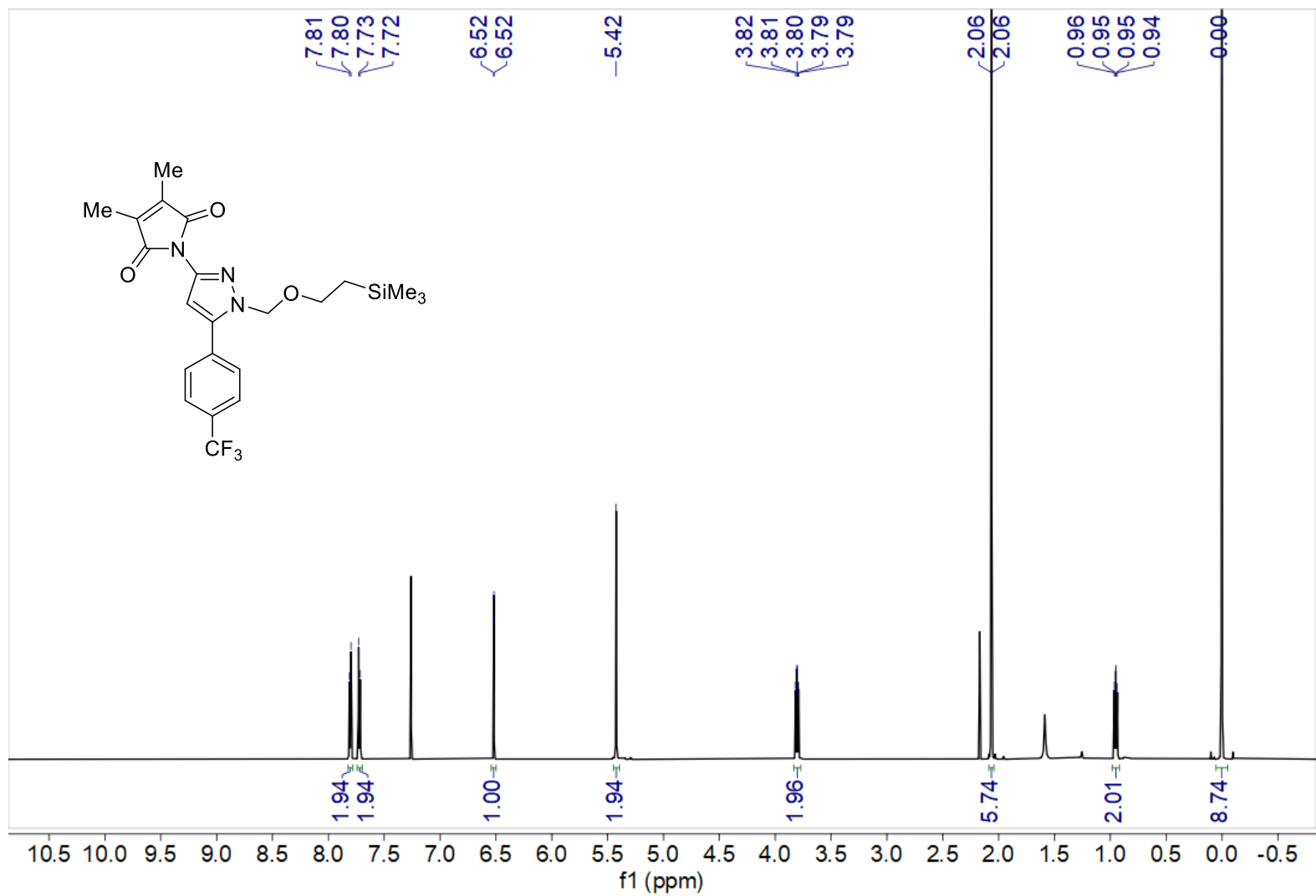
Espectro 3.10.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **3-111b**.



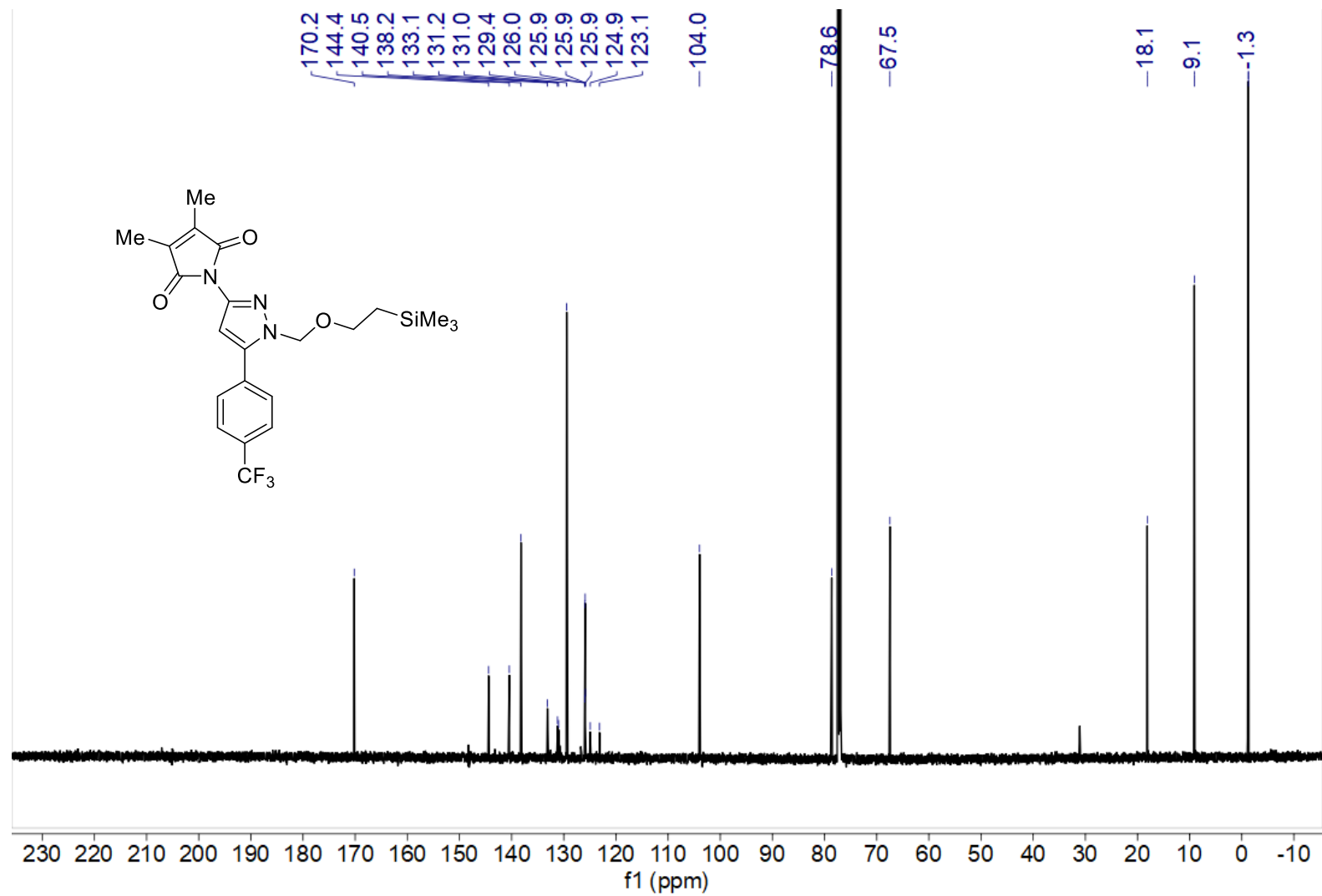
Espectro 3.11.1. Espectro de RMN de ¹H (700 MHz, CDCl₃) do composto **3-111c**.



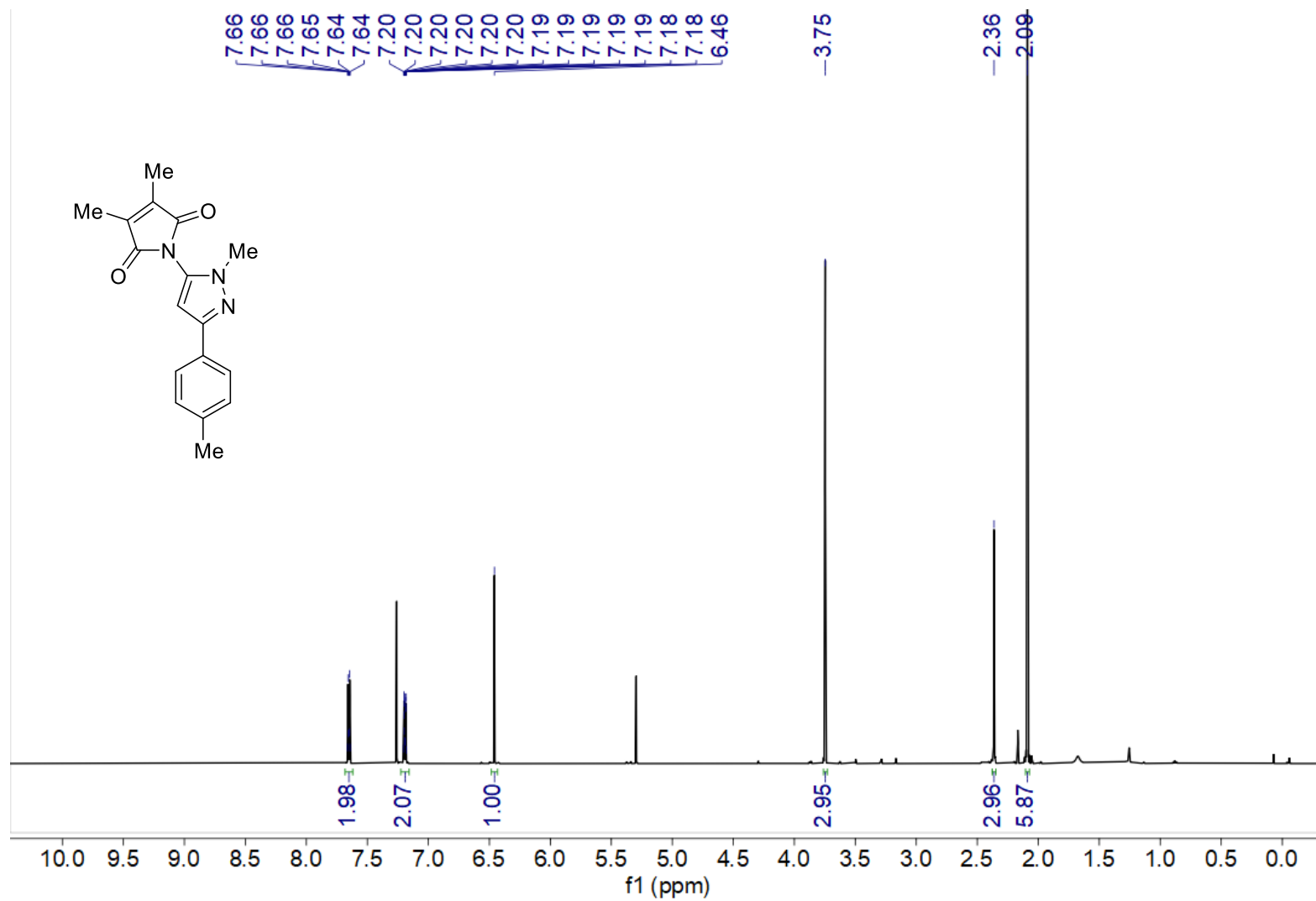
Espectro 3.11.2. Espectro de RMN de ^{13}C (176 MHz, CDCl_3) do composto **3-111c**.



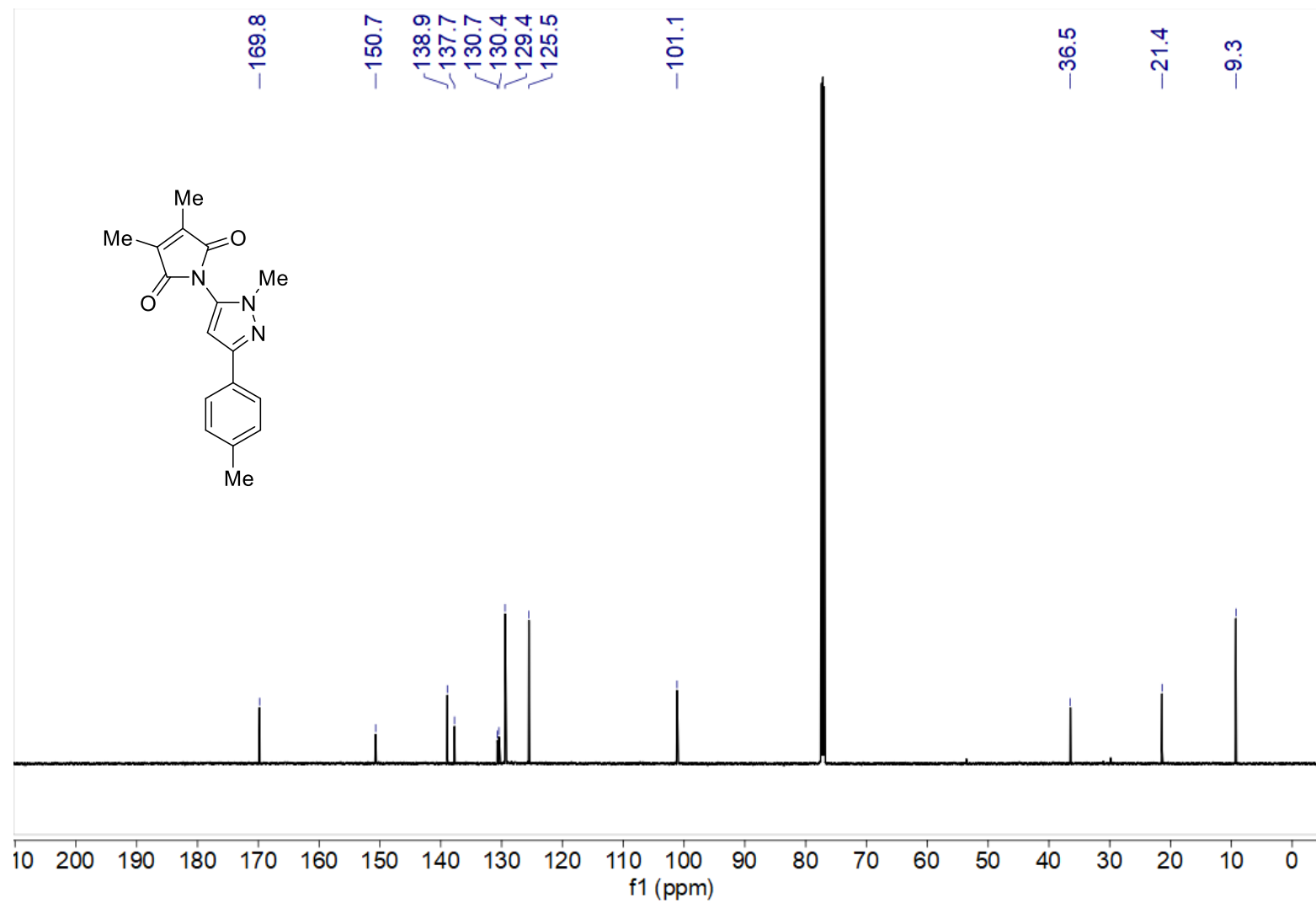
Espectro 3.12.1. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto 3-111d.



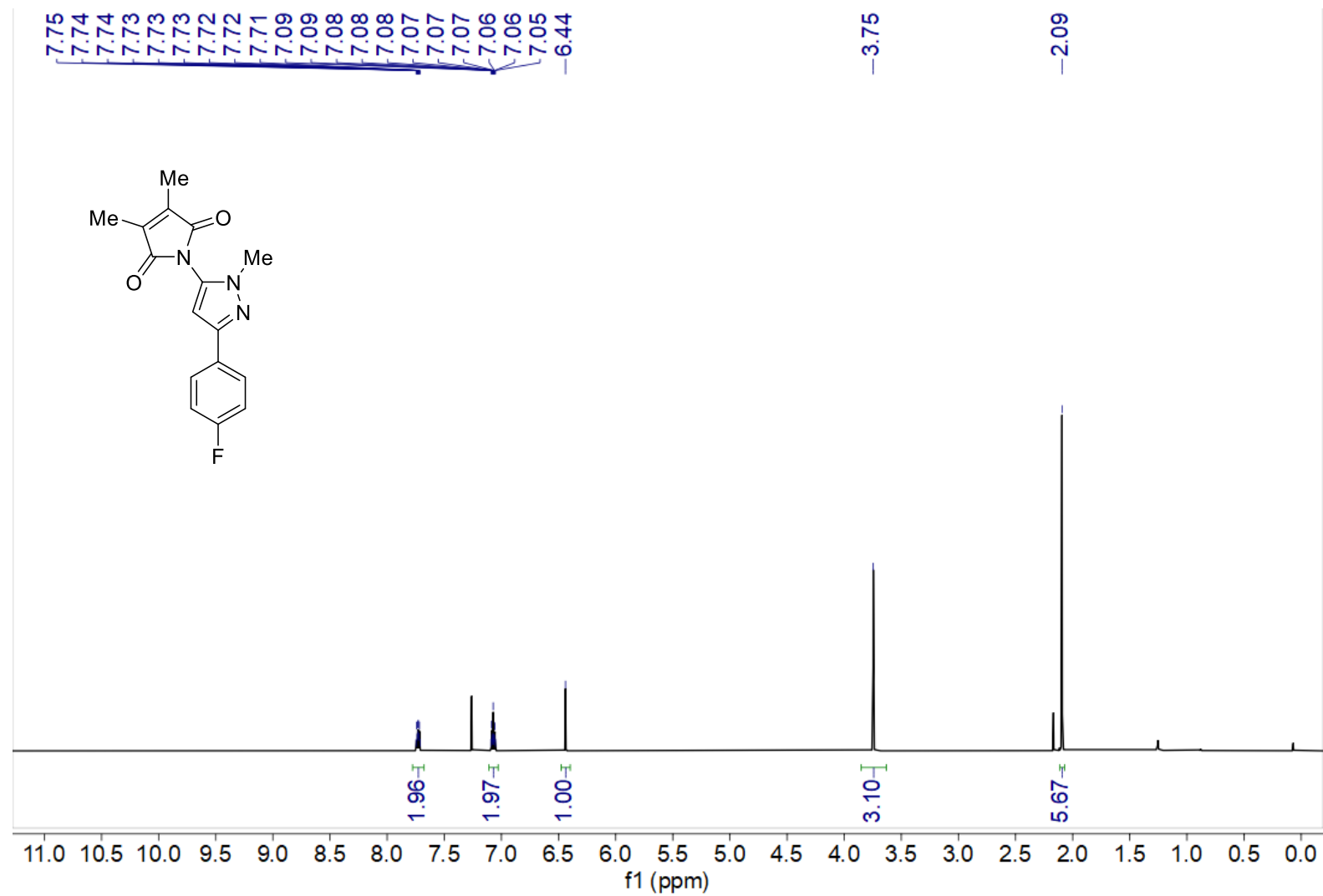
Espectro 3.12.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **3-111d**.



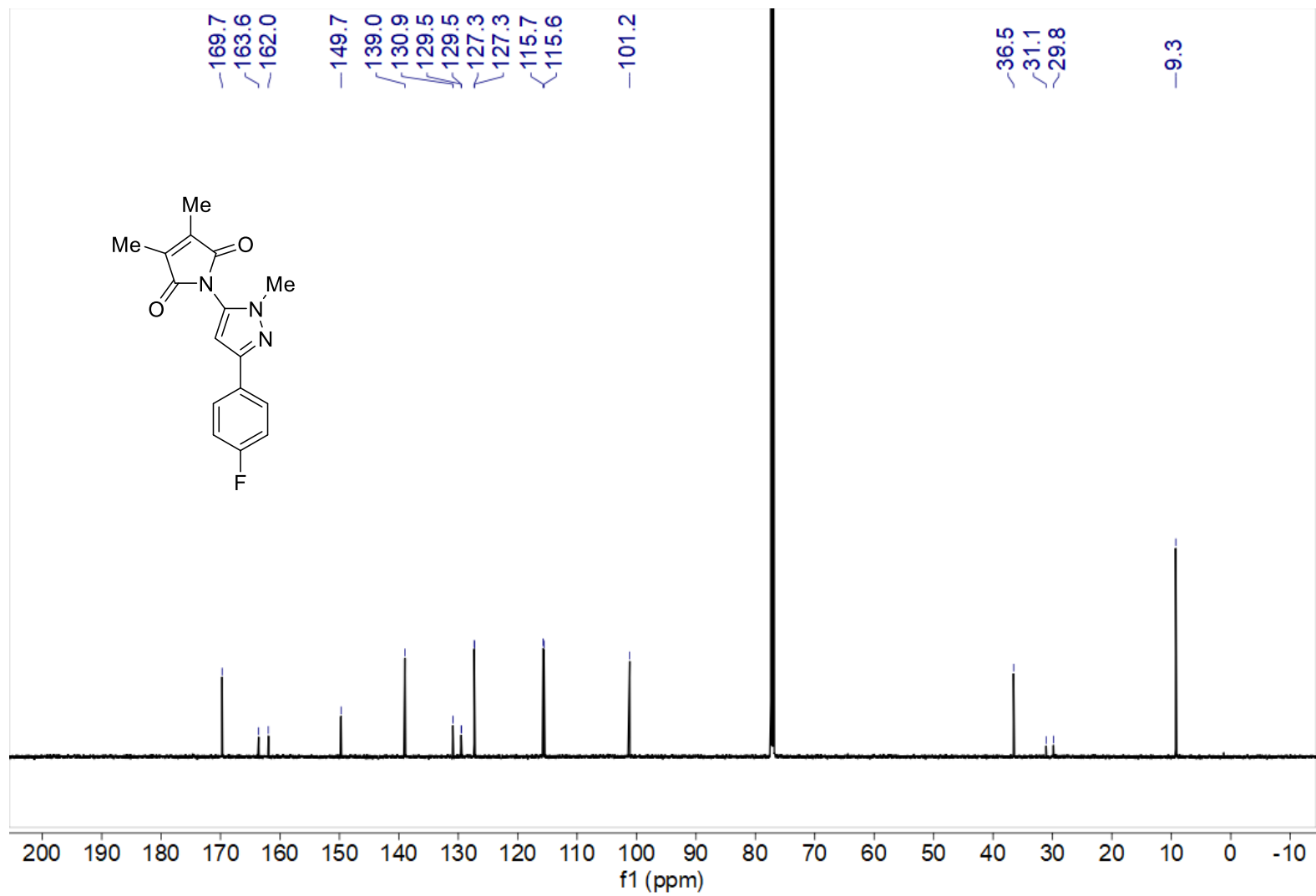
Espectro 3.13.1. Espectro de RMN de ^1H (599 MHz, CDCl_3) do composto **3-112a**.



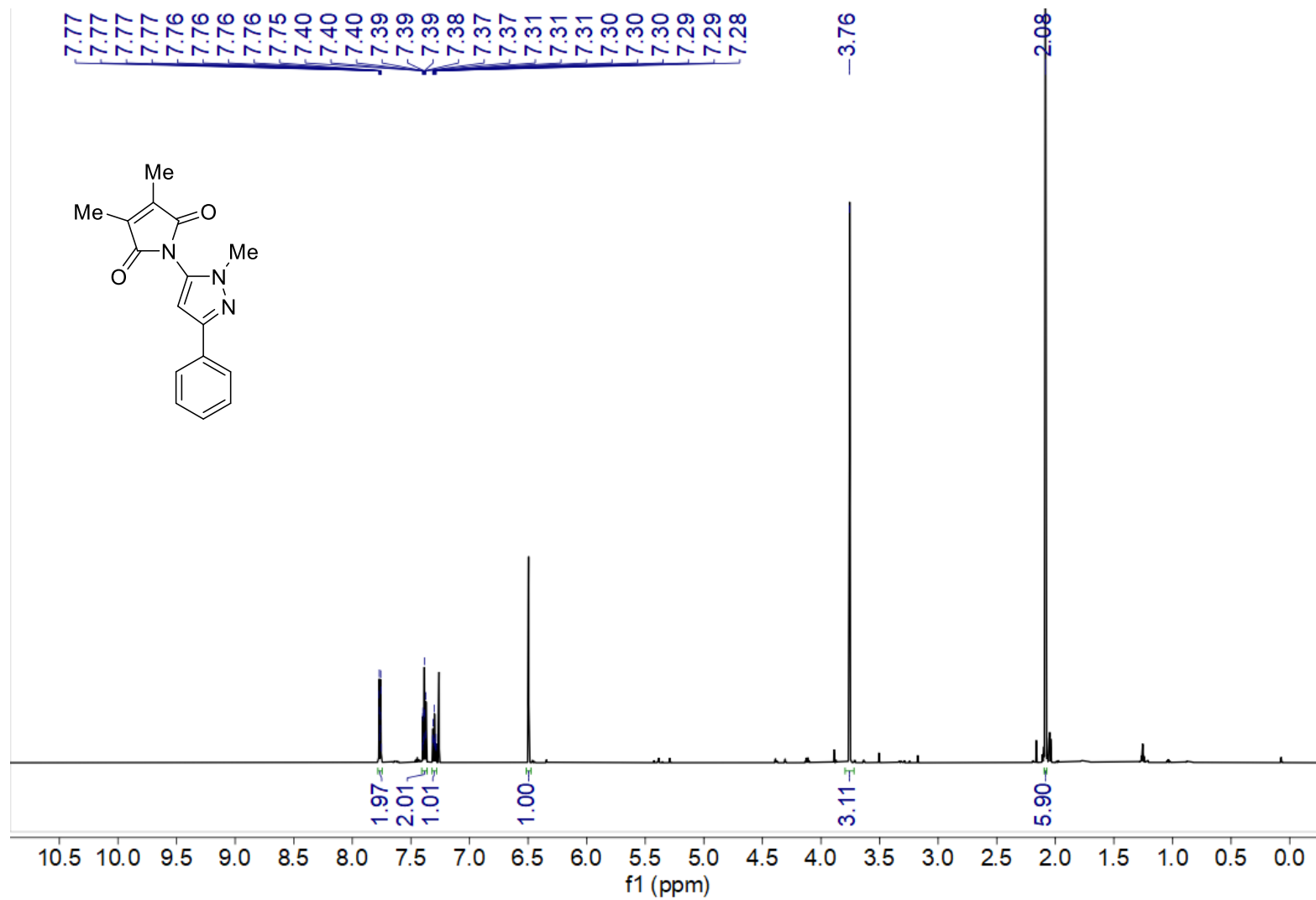
Espectro 3.13.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **3-112a**.



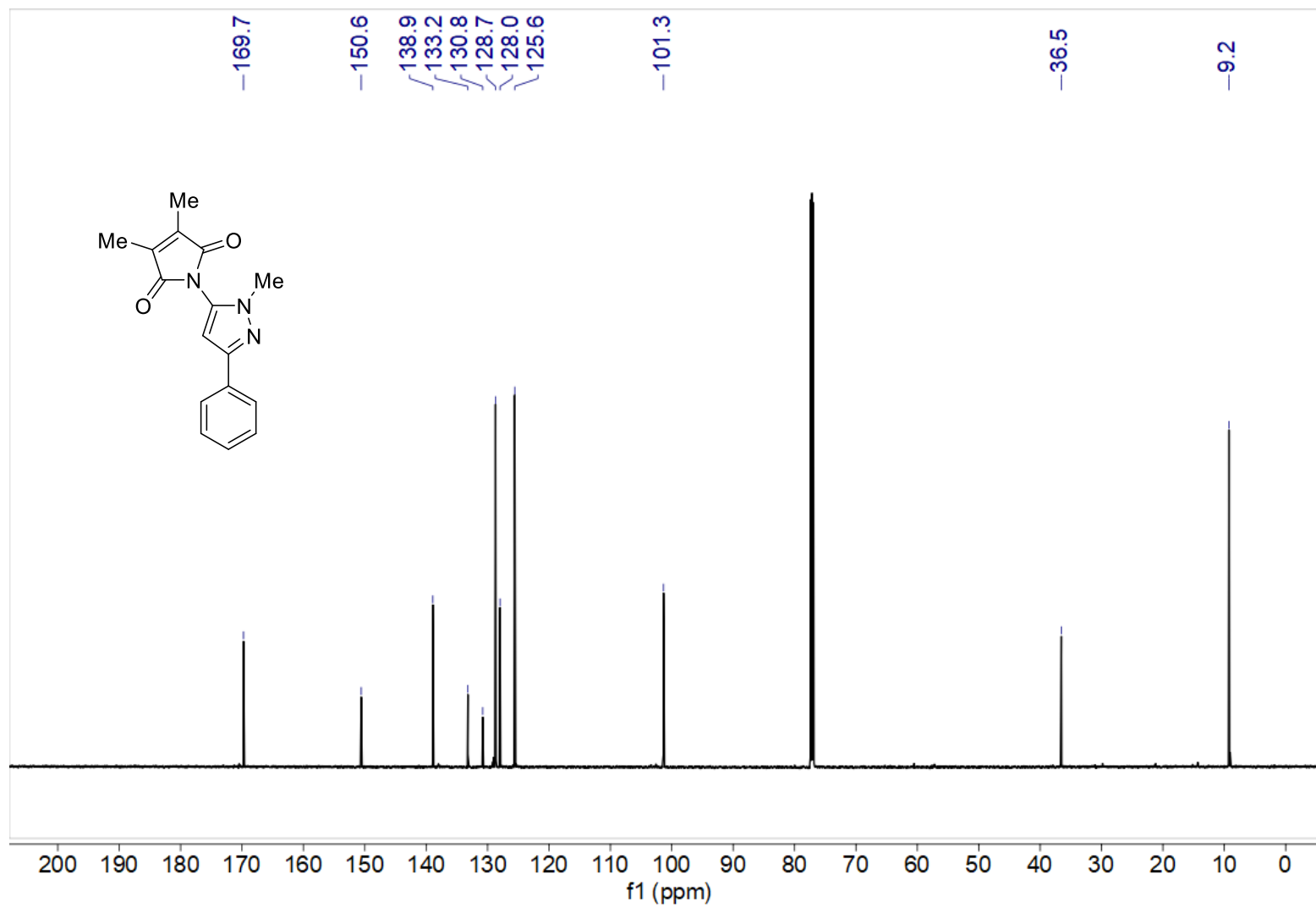
Espectro 3.14.1. Espectro de RMN de ¹H (599 MHz, CDCl₃) do composto **3-112b**.



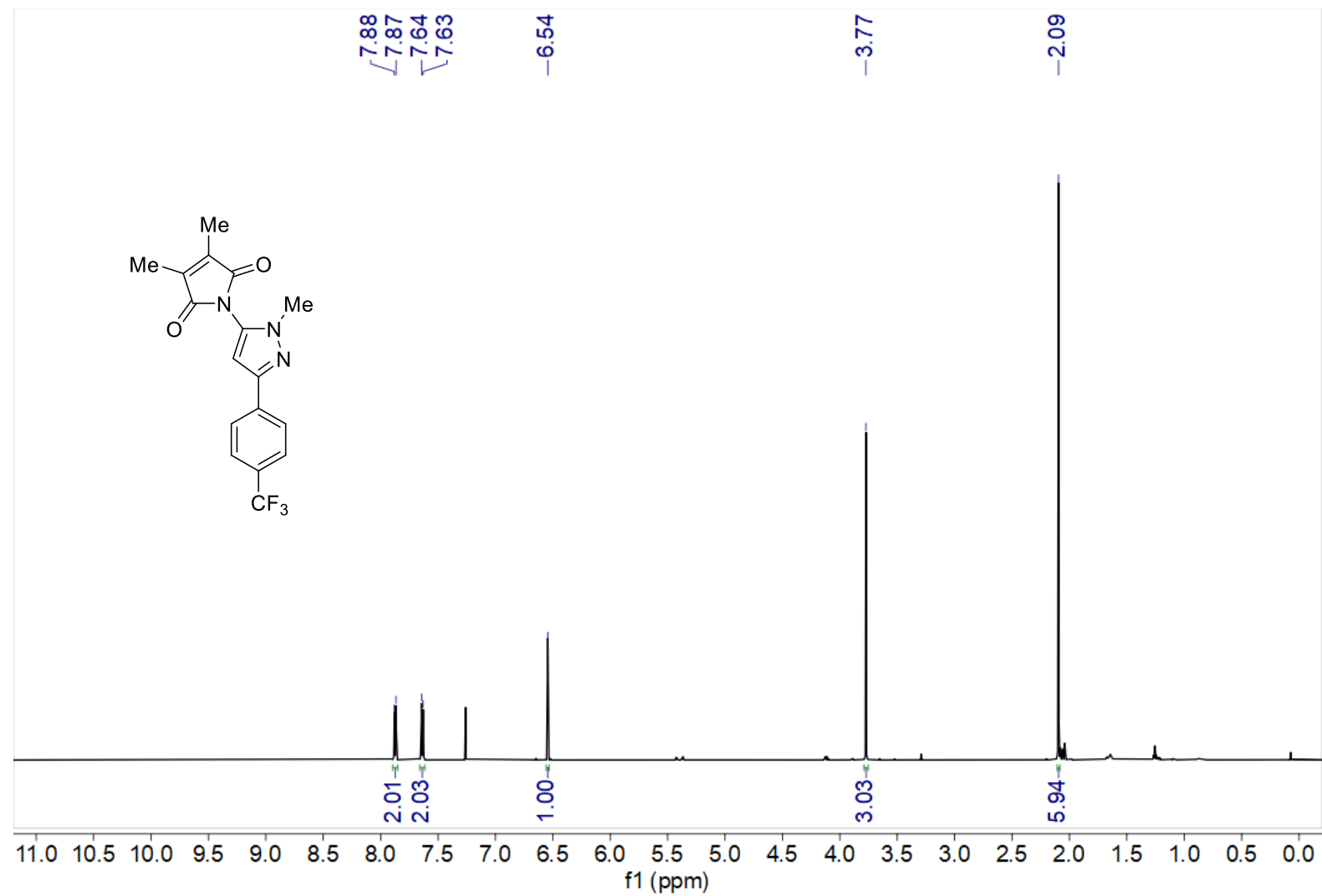
Espectro 3.14.2. Espectro de RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) do composto **3-112b**.



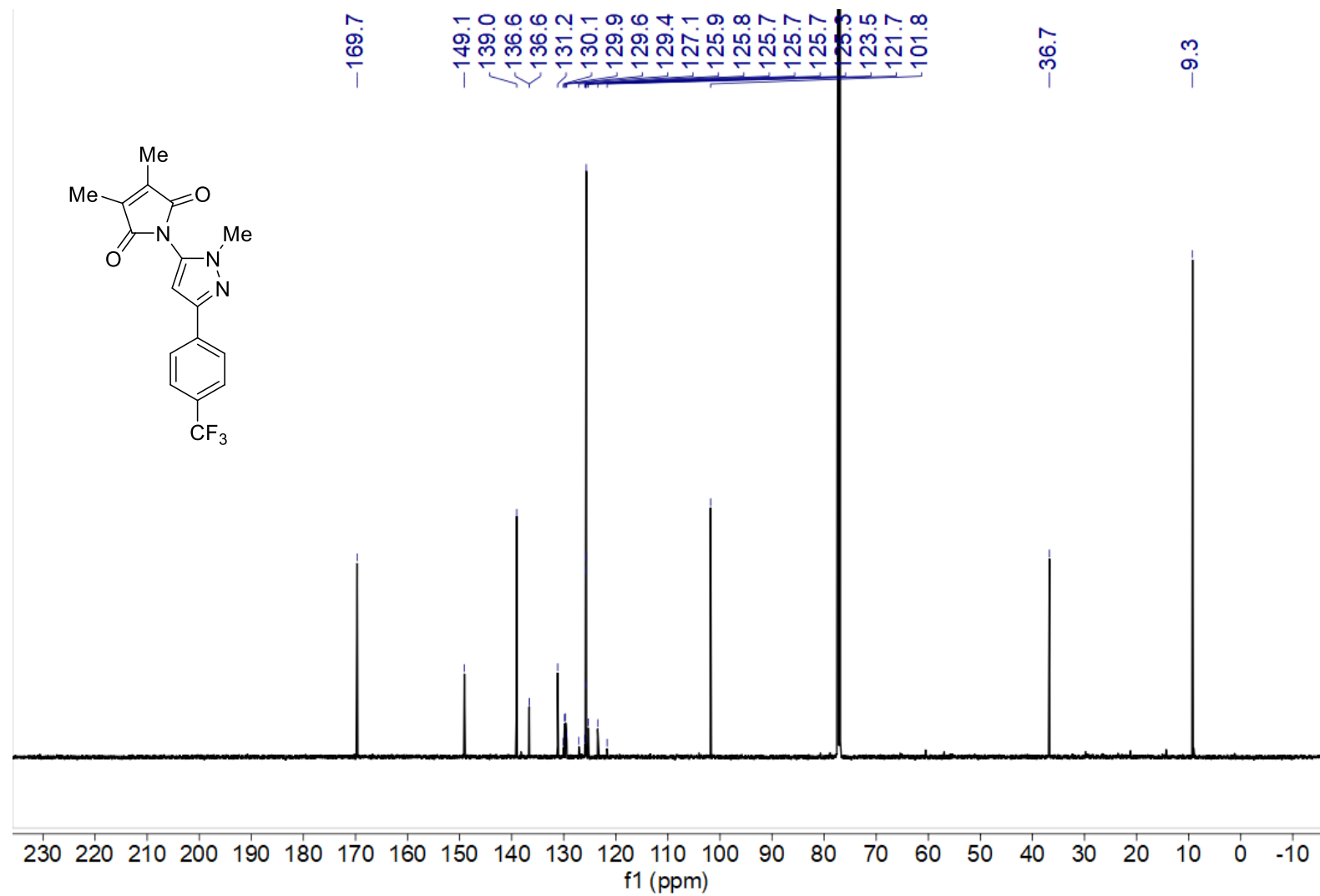
Espectro 3.15.1. Espectro de RMN de ^1H (599 MHz, CDCl_3) do composto **3-112c**.



Espectro 3.15.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **3-112c**.



Espectro 3.16.1. Espectro de RMN de ¹H (599 MHz, CDCl₃) do composto 3-112d.



Espectro 3.16.2. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **3-112d**.

