



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE DE CROMONAS VIA CICLIZAÇÃO DE  
ENAMINONAS CATALISADA POR OXALATO AMONIACAL  
DE NIÓBIO(V): UMA ABORDAGEM AMBIENTALMENTE  
AMIGÁVEL**

**SYMARA DE MELO SILVA**

Florianópolis  
Novembro/2017

**Symara de Melo Silva**

**SÍNTESE DE CROMONAS VIA CICLIZAÇÃO DE ENAMINONAS  
CATALISADA POR OXALATO AMONIACAL DE NIÓBIO(V): UMA  
ABORDAGEM AMBIENTALMENTE AMIGÁVEL**

Relatório apresentado ao Departamento de Química  
da Universidade Federal de Santa Catarina,  
como requisito parcial da disciplina de  
Estágio II (QMC 5512)

---

**Prof. Dr. Antonio Luiz Braga**

---

**Dr. Jamal Rafique Khan**

Florianópolis  
Novembro/2017

*Com carinho, às minhas duas mães.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Prof. Braga pela oportunidade de trabalhar no LabSelen e pelos ensinamentos transmitidos.

Ao Dr. Jamal, pela disponibilidade em me coorientar.

Aos amigos do LabSelen, por tornarem o laboratório um ambiente agradável, favorável à troca de conhecimento e divertido de se trabalhar. À Luana Bettanin, em especial, por toda ajuda ao longo desse ano.

Às minhas duas mães, Soré e Biá, por absolutamente tudo o que sou e tenho hoje. Por me incentivarem a estudar e a seguir meus sonhos. Por entenderem a minha decisão de deixar Belém para estudar em Florianópolis. Amo vocês!

Ao meu amigo e namorado Gustavo, por todo o carinho e companheirismo. Por acreditar no meu potencial, me inspirar a crescer e sempre ver o melhor de mim. *Hold me closer tiny dancer...*

À Dona Denise e ao Geraldo, por terem me recebido com tanto carinho em sua família. E também por aquela tainha de sábado!

À Prof. Osasere Evbuomwan, pela orientação e amizade. Por todos ensinamentos transmitidos, tanto de química quanto da vida.

À minha amiga Jéssica Teixeira, por todas as conversas, conselhos e parcerias em aulas de laboratório.

Aos professores inspiradores cujas aulas me incentivaram a estudar no presente e ensinar no futuro. À UFSC pelo ensino de qualidade, à Capes pela bolsa de graduação sanduíche no exterior, ao CNPq pela bolsa de iniciação científica, ao INCT-Catálise e à FAPESP pelo apoio financeiro.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1 IMPORTÂNCIA E APLICAÇÕES DAS CROMONAS</b> .....	<b>13</b>
<b>2.2 METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE DE CROMONAS</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2.1 Síntese via condensação de Claisen</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2.2 Síntese via sal de benzopirílio</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2.3 Síntese via reação de Vilsmeier-Haack</b> .....	<b>16</b>
<b>2.4 A INSERÇÃO DOS PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE À SÍNTESE DE CROMONAS</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3 CATALISADORES DE NIÓBIO E SUAS APLICAÇÕES EM SÍNTESE ORGÂNICA</b> .....	<b>19</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1 OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>20</b>
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>20</b>
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>21</b>
<b>4.1 SOLVENTES, REAGENTES E EQUIPAMENTOS</b> .....	<b>21</b>
<b>4.2 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR</b> .....	<b>21</b>
<b>4.3 ESPECTROMETRIA DE MASSAS</b> .....	<b>22</b>
<b>4.6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS</b> .....	<b>22</b>
<b>4.6.1 Síntese de Materiais de Partida</b> .....	<b>22</b>
<b>4.6.2 Procedimento Geral Otimizado para a Síntese de Cromonas</b> .....	<b>24</b>
<b>4.6.3 Caracterização das Cromonas Sintetizadas</b> .....	<b>25</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>28</b>
<b>5.1 DETERMINAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS</b> .....	<b>28</b>
<b>5.2 ESTUDO DO ESCOPO REACIONAL</b> .....	<b>35</b>
<b>5.3 SÍNTESE ONE-POT DO NÚCLEO 4H-CROMEN-4-TIONA</b> .....	<b>38</b>
<b>5.4 AUMENTO DE ESCALA DA REAÇÃO</b> .....	<b>39</b>
<b>5.5 ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA DA 6-METIL-4H-CROMEN-4-ONA (10B)</b> .....	<b>40</b>
<b>5.5.1 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 6-Metil-4H-cromen-4-ona (10b)</b> .....	<b>40</b>
<b>5.5.2 Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da 6-Metil-4H-cromen-4-ona (10b)</b> .....	<b>41</b>

<b>5.5 MECANISMO PROPOSTO PARA A SÍNTESE DE CROMONAS CATALISADA POR OXALATO AMONICAL DE NIÓBIO(V)</b> .....	<b>42</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>42</b>
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>44</b>
<b>8 ESPECTROS SELECIONADOS</b> .....	<b>I</b>

## LISTA DE FIGURAS

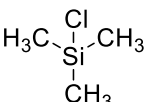
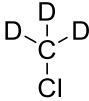
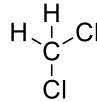
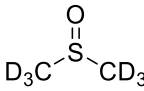
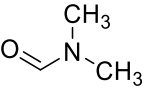
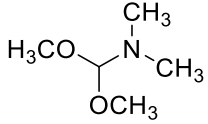
<b>Figura 1.</b> O núcleo cromona (1), derivados com atividades anti-Parkinson (2), anti-Alzheimer (3), anti-obesidade (5) e potenciais radiomarcadores (4).....	<b>13</b>
<b>Figura 2.</b> Síntese de cromonas via condensação de Claisen clássica.....	<b>14</b>
<b>Figura 3.</b> Mecanismo proposto para a síntese de cromonas via Rearranjo de Baker-Venkatamaran.....	<b>15</b>
<b>Figura 4.</b> Esquema da reação de Kostanecki-Robinson.....	<b>15</b>
<b>Figura 5.</b> Esquema da reação de síntese de cromonas via sal de benzopirílio.....	<b>16</b>
<b>Figura 6.</b> Possível mecanismo para a síntese de cromonas via reação de Vilsmeier-Haack modificada proposta por Föhlisch.....	<b>17</b>
<b>Figura 7.</b> Estrutura da (E)-3-(dimetilamino)-1-(2-hidróxifenil)-2-propen-1-ona.....	<b>18</b>
<b>Figura 8.</b> Estrutura do oxalato amoniacal de nióbio(V).....	<b>20</b>
<b>Figura 9.</b> Esquema da reação teste para o estudo das condições reacionais.....	<b>28</b>
<b>Figura 10.</b> Síntese <i>one-pot</i> do núcleo 4 <i>H</i> -Cromen-4-tiona.....	<b>38</b>
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 6-Metil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	<b>40</b>
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da 6-Metil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona em CDCl <sub>3</sub> a 101 MHz.....	<b>41</b>
<b>Figura 13.</b> Mecanismo proposto para a síntese de cromonas catalisada por ANO.....	<b>42</b>

## LISTA DE TABELAS

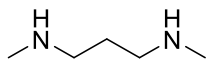
<b>Tabela 1.</b> Otimização do catalisador.....	<b>28</b>
<b>Tabela 2.</b> Otimização do catalisador com variação do tempo reacional.....	<b>30</b>
<b>Tabela 3.</b> Otimização da quantidade de catalisador com variação do tempo reacional.....	<b>31</b>
<b>Tabela 4.</b> Otimização da quantidade de catalisador com variação da temperatura e do tempo reacional.....	<b>32</b>
<b>Tabela 5.</b> Otimização do aditivo.....	<b>33</b>
<b>Tabela 6.</b> Otimização final da quantidade de catalisador.....	<b>34</b>
<b>Tabela 7.</b> Cromonas sintetizadas via ciclização de enaminonas catalisada por ANO.....	<b>35</b>
<b>Tabela 8.</b> Aumento de escala da reação.....	<b>39</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HCl		Ácido clorídrico
HI		Ácido iodídrico
HClO <sub>4</sub>		Ácido perclórico
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>		Ácido sulfúrico
CCD		Cromatografia em camada delgada
TMSCl		Cloreto de trimetilsilano
CDCl <sub>3</sub> deuterado		Clorofórmio
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		Diclorometano
DMSO-d <sub>6</sub>		Dimetilsulfóxido deuterado
d		Dupleto
dd		Duplo dupleto
ddd		Duplo duplo dupleto
ddt		Duplo duplo tripleto
HRMS		Espectrometria de massas de alta resolução
Equiv.		Equivalente(s)
NaH		Hidreto de sódio
KIO <sub>3</sub>		Iodato de potássio
CuI		Iodeto de cobre(I)
ZnI		Iodeto de zinco(I)
m		Multiplete
DMF		N,N'-Dimetilformamida
DMF-DMA		N,N'-Dimetilformamida dimetilacetil

DMPA



N,N'-Dimetil-1,3-propanodiamina

CuO nanop.

Óxido de cobre(II) nanoparticulado

CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanop.

Óxido de cobre(II) e ferro(II, III) nanoparticulado

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanop.

Óxido de ferro(II, III) nanoparticulado

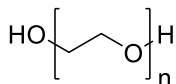
ZnO nanop.

Óxido de zinco(II) nanoparticulado

ANO

Oxalato amoniacal de nióbio(V)

PEG-400



Polietilenoglicol 400

qua

Quarteto

qui

Quinteto

m/z

Razão massa carga

Rend.

Rendimento

<sup>1</sup>H NMR

Ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H

<sup>13</sup>C NMR

Ressonância magnética nuclear de <sup>13</sup>C

s

Simpleto

sl

Simpleto largo

sext

Sexteto

THF



Tetrahidrofurano

t

Tripleto

UV

Ultravioleta

## RESUMO

Cromonas são compostos heterocíclicos onipresentes na natureza e seus derivados são alvo de grande interesse sintético em razão das potenciais atividades biológicas e farmacológicas que apresentam. No entanto, os métodos encontrados na literatura para a preparação desse núcleo não seguem adequadamente os princípios da química verde, pois empregam ácidos minerais e solventes orgânicos não verdes. Neste contexto, no presente trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia ambientalmente mais amigável para a preparação de cromonas. Utilizando *o*-hidróxi-*o*-aril-enaminonas como substratos, oxalato amoniacal de nióbio(V) como catalisador em pequena quantidade e lactato de etila como aditivo biodegradável não tóxico, foram preparadas diversas cromonas simples em rendimentos de até 99%. O método desenvolvido é atraente pois emprega um catalisador barato e estável, minimiza a geração de resíduos, elimina o uso de solventes orgânicos e possui boa eficiência energética.

*Palavras-chave: cromonas, oxalato amoniacal de nióbio(V), química verde, enaminonas*

## 1 INTRODUÇÃO

As propriedades terapêuticas de cromonas são conhecidas há muitos anos. São compostos encontrados extensamente em plantas e fungos, sendo utilizados principalmente como agentes farmacológicos – tanto na medicina tradicional quanto na popular – devido à variedade de atividades biológicas que apresentam. Atualmente, alguns derivados de cromonas estão disponíveis comercialmente no Brasil como os princípios ativos dos fármacos Cromolerg® e Tilade® – ambos utilizados no tratamento da asma e da rinite alérgica – e, além disso, inúmeros outros têm sido testados como potenciais agentes contra doenças neurodegenerativas, diabetes melito e câncer.

O núcleo cromona constitui uma estrutura privilegiada, a qual pode ser utilizada como esqueleto para a construção de derivados com vasta diversidade estrutural. Dessa forma, há um grande interesse na síntese de novos derivados e no estudo de suas potenciais atividades biológicas. Além disso, é possível que as propriedades terapêuticas desses compostos sejam potencializadas pela preparação de novos complexos metálicos, cujas atividades biológicas podem ser investigadas. Por fim, é importante salientar que o uso de cromonas também abrange a medicina diagnóstica, onde encontram aplicações como biomarcadores devido à sua notória luminescência.

Os métodos de preparação de cromonas foram revisados extensivamente e ainda são muito utilizados por sua eficiência, particularmente o rearranjo de Baker-Venkatamaran e a reação de Kostanecki-Robinson. Estudos de novas metodologias buscam encontrar condições reacionais mais brandas, porém ainda são poucos os que empregam metodologias ambientalmente amigáveis. Em geral são utilizados solventes orgânicos clássicos ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , por exemplo) e ácidos minerais ( $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HClO}_4$ ) na etapa de ciclização, o que leva à necessidade de encontrar condições reacionais mais brandas e limpas para a síntese desses compostos.

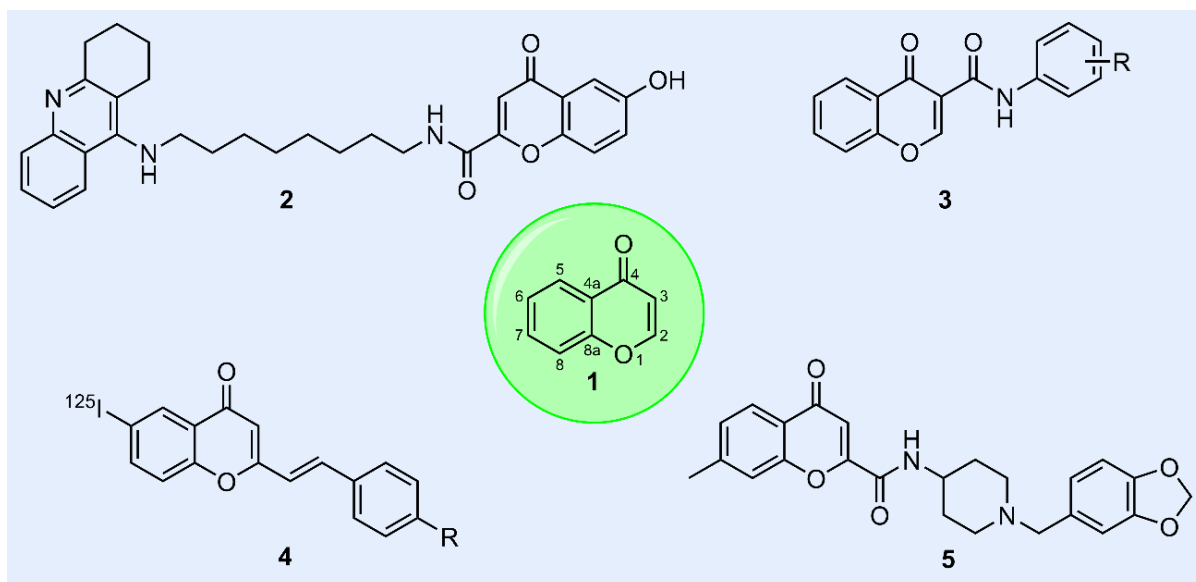
## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Importância e aplicações das cromonas

Cromonas (4*H*-1-benzopirano-4-onas) são compostos heterocíclicos formados por um anel benzênico fundido a um anel 4-pirona (**1**). Seus derivados estão presentes na natureza em plantas e várias outras espécies, constituindo uma área de grande interesse sintético devido à diversidade de atividades biológicas que apresentam. Numerosos estudos conferem a estes compostos atividades anti-inflamatória, antimicrobiana, antiplaquetária, anticâncer, antioxidante, antiviral, anti-Parkinson (**2**), anti-Alzheimer (**3**) e anti-obesidade (**5**).<sup>1</sup>

Outros estudos, sumarizados por Grazul e Budzisz,<sup>2</sup> indicam que a atividade de complexos metálicos (Fe<sup>3+</sup> e Cu<sup>2+</sup>) de cromonas, flavonas e cumarinas contra infecções bacterianas, câncer e outras patologias é mais efetiva que as atividades dos próprios ligantes. Além disso, alguns derivados de cromonas foram desenvolvidos como potenciais radiomarcadores para detecção de placas β-amilóides no cérebro (**4**, Figura 1), um dos principais indicadores da doença de Alzheimer.<sup>3a-b</sup>

**Figura 1.** O núcleo cromona (**1**), derivados com atividades anti-Parkinson (**2**), anti-Alzheimer (**3**), anti-obesidade (**5**) e potenciais radiomarcadores (**4**).



Dessa forma, é evidente que o núcleo cromona constitui uma estrutura privilegiada, a qual pode ser utilizada como estrutura base para a preparação de derivados com vasta diversidade estrutural e potenciais atividades biológicas.

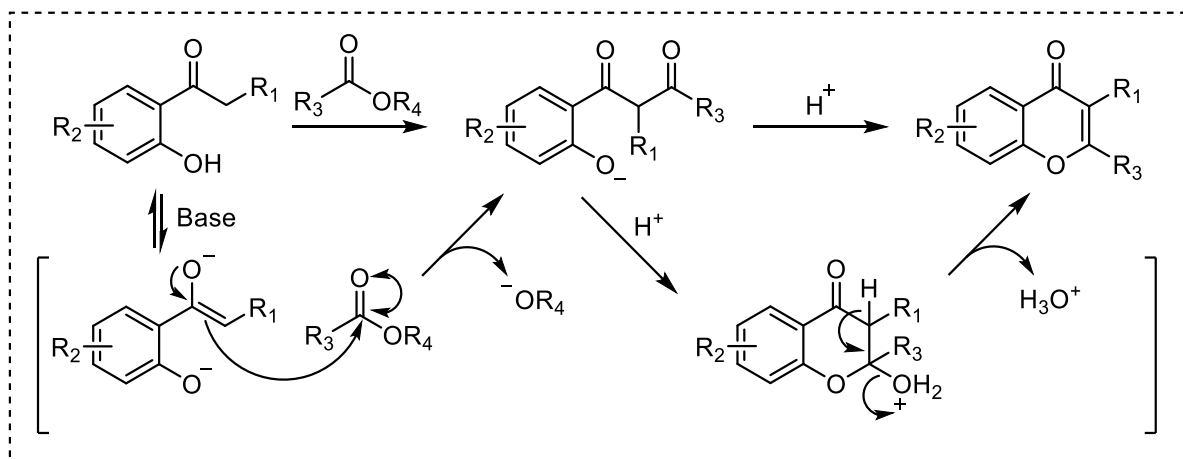
## 2.2 Metodologias para a síntese de cromonas

A síntese de cromonas simples pode ser realizada a partir de diferentes substratos como fenol, fenóis *o*-substituídos, *o*-hidróxi-aril-alkil-cetonas e aldeídos salicílicos.<sup>1, 4</sup> Neste trabalho será dada ênfase aos métodos sintéticos que partem de *o*-hidróxi-aril-alkil-cetonas, visto que estes serão os reagentes utilizados como materiais de partida. A síntese de cromonas a partir de *o*-hidróxi-aril-alkil-cetonas pode ser realizada de três modos: via condensação de Claisen, sais de benzopirílio e reação de Vilsmeier-Haack.<sup>1, 4</sup>

### 2.2.1 Síntese via condensação de Claisen

A síntese de cromonas através da condensação de Claisen envolve a desprotonação de uma *o*-hidróxi-aril-alkil-cetona com uma base forte (NaH, por exemplo) para a geração do respectivo enolato e o posterior ataque deste a um éster, formando um intermediário 1,3-dicarbonilado, que sofre ciclização em meio ácido sob aquecimento (Figura 2).

**Figura 2.** Síntese de cromonas via condensação de Claisen clássica.

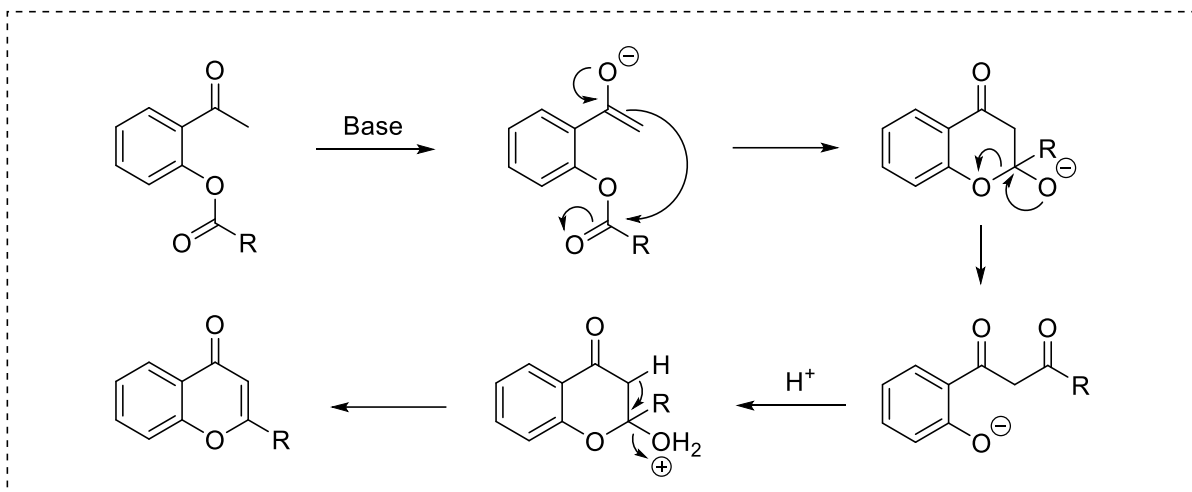


Este método foi inicialmente proposto em 1901 por Kostanecki, Paul e Tambor<sup>5</sup> para a síntese de 7-etóxi-2-carbóxi-cromonas a partir da 4-etóxi-3-hidróxi-acetofenona e sódio metálico, utilizando HCl na etapa de ciclização. Vários outros ácidos inorgânicos (HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e orgânicos têm sido utilizados nesta etapa.<sup>4</sup>

Foram propostas variações da condensação de Claisen aplicada à síntese de cromonas, como o rearranjo de Baker-Venkatamaran<sup>6a-c</sup> e a reação de Kostanecki-Robinson.<sup>7</sup> O rearranjo de Baker-Venkatamaran (Figura 3) envolve a *o*-acilação de

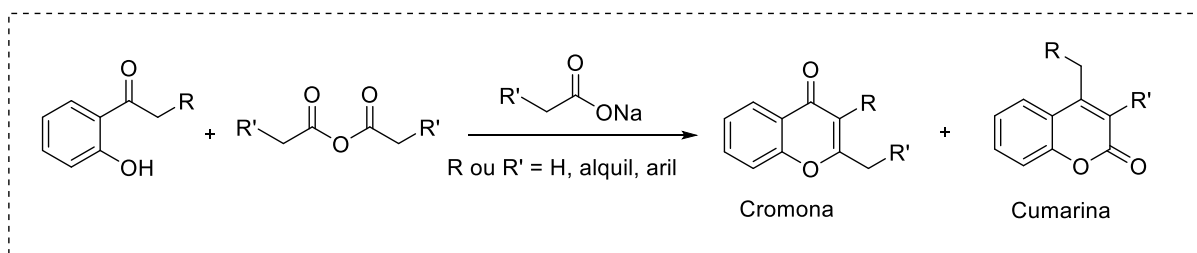
uma *o*-hidróxi-aril-cetona com um cloreto de ácido para a geração de um éster, seguida pelo rearranjo do grupo acil em condições básicas. O intermediário 1,3-dicarbonilado formado sofre ciclização em condições ácidas severas para levar à obtenção da cromona desejada.<sup>8</sup>

**Figura 3.** Mecanismo proposto para a síntese de cromonas via Rearranjo de Baker-Venkatamaran.<sup>8</sup>



A reação de Kostanecki-Robinson (Figura 4) envolve a *o*-acilação de uma *o*-hidróxi-aril-cetona com um anidrido ácido na presença do sal alifático correspondente, seguido por condensação aldólica intramolecular para levar à formação tanto de cromonas como de cumarinas.<sup>9</sup> Por evitar a etapa de acidificação, este método é um dos mais utilizados na preparação de cromonas; no entanto, como diferentes produtos podem ser obtidos, as condições reacionais devem ser escolhidas cuidadosamente para maior quimiosseletividade.

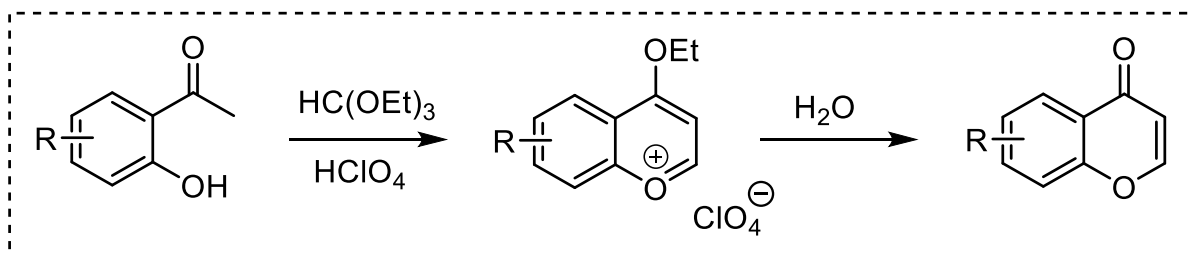
**Figura 4.** Esquema da reação de Kostanecki-Robinson.



### 2.2.2 Síntese via sal de benzopirílio

A síntese via sal de benzopirílio envolve a reação de uma *o*-hidróxi-aril-cetona com ortoformiato de trietila e ácido perclórico, formando o sal de benzopirílio como intermediário; este, ao ser aquecido em água, gera a cromona 3-substituída desejada (Figura 5).<sup>4, 10</sup>

**Figura 5.** Esquema da reação de síntese de cromonas via sal de benzopirílio.



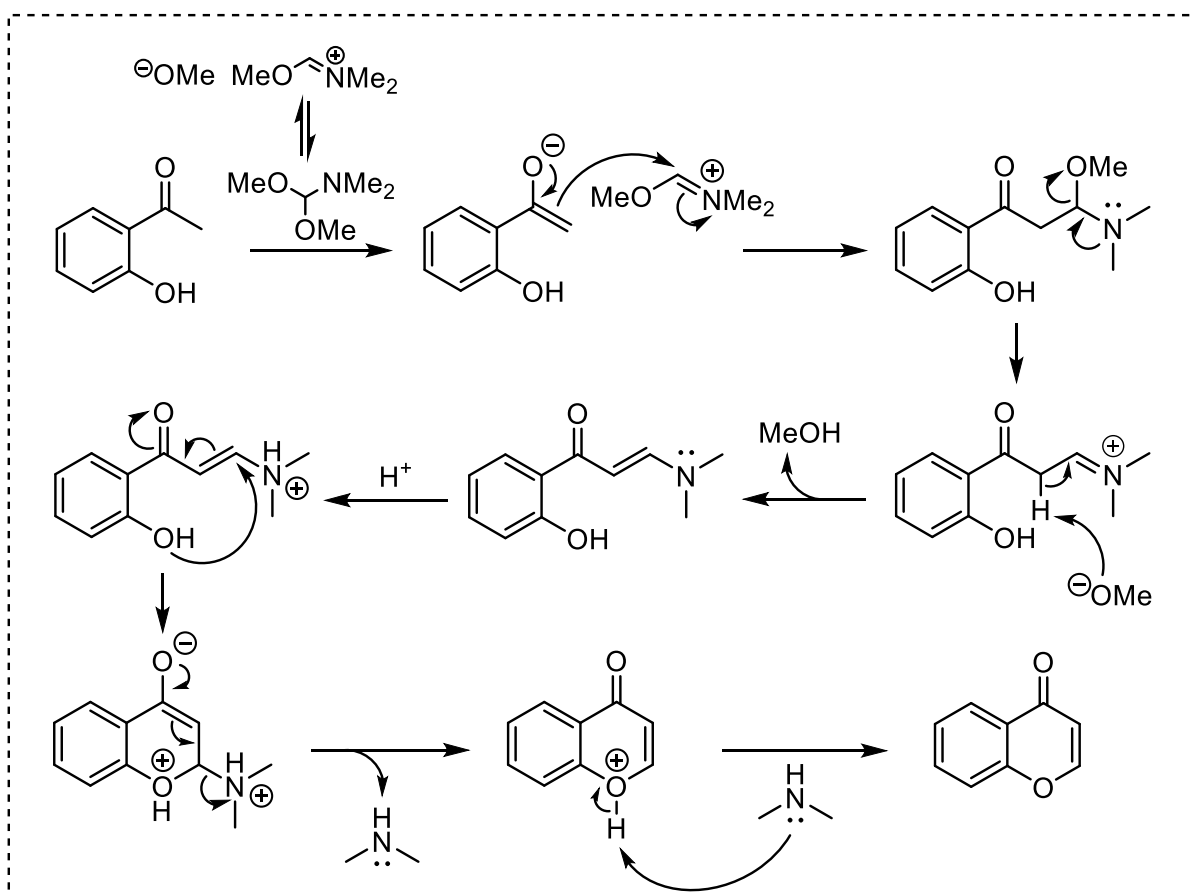
### 2.2.3 Síntese via reação de Vilsmeier-Haack

A síntese via reação de Vilsmeier-Haack envolve a reação do enolato de uma *o*-hidróxi-aril-alquil-cetona com o cátion cloroimínio (também conhecido como reagente de Vilsmeier-Haack), que é gerado *in situ* pela combinação da *N,N'*-dimetilformamida com cloreto de fosforila.<sup>11</sup> Este método tem sido muito utilizado na preparação de cromonas 3-substituídas.<sup>12</sup> Entretanto, as desvantagens a ele associadas (longo tempo reacional e baixos rendimentos) levaram à modificações, particularmente do agente formilante utilizado.

Neste contexto, Föhlisch<sup>13</sup> propôs o uso de DMF-DMA como uma alternativa ao reagente de Vilsmeier-Haack para a síntese da 3-(dimetilamino)-1-(2-hidróxifenil)-2-propen-1-ona em alto rendimento. Este intermediário sofre ciclização em ácido sulfúrico diluído, fornecendo o núcleo cromona desejado (Figura 6). Em geral, acetais de DMF são agentes formilantes úteis na preparação de enaminas, podendo também ser aplicados em vários outros substratos com grupos metileno ativados.<sup>14</sup> Seguindo a mesma rota, Gammil propôs em 1979 a síntese de 3-iodocromonas, porém substituindo o ácido sulfúrico por iodo molecular em clorofórmio ou metanol na etapa de ciclização.<sup>15</sup>



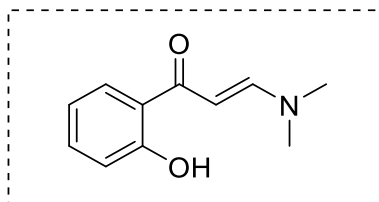
**Figura 6.** Possível mecanismo para a síntese de cromonas via reação de Vilsmeier-Haack modificada proposta por Föhlich.



Nos últimos anos, a síntese assistida por micro-ondas tem sido muito utilizada na preparação de compostos heterocíclicos. Neste contexto, Pleier *et al.*<sup>16</sup> realizou a síntese de *o*-hidróxi-aril-enaminonas, a partir da condensação de diversos acil aromáticos com DMF-DMA, sob irradiação de micro-ondas. O composto *o*-substituído assim obtido foi posteriormente ciclizado quando tratado com HCl/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sob aquecimento convencional, para levar à obtenção do núcleo cromona. Apesar da rapidez promovida pelo uso de radiação micro-ondas, o uso de ácidos concentrados e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na etapa de ciclização não é desejável. Uma outra modificação da reação de Vilsmeier-Haack emprega DMF/TMSCl sob argônio para a síntese de cromonas substituídas a partir de *o*-hidróxi-aril-enaminonas, que posteriormente são utilizadas como precursoras na preparação de piridinas fundidas.<sup>17</sup>

Neste trabalho, a reação de Vilsmeier-Haack modificada proposta por Föhlich será empregada na síntese de um substrato de partida, 3-(dimetilamino)-1-(2-hidróxifenil)-2-propen-1-ona (Figura 7), a partir da *o*-hidróxi-acetofenona.

**Figura 7.** Estrutura da (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(2-hidróxifenil)-2-propen-1-ona.



#### 2.4 A inserção dos princípios da química verde à síntese de cromonas

A química verde surgiu com o objetivo de substituir produtos e processos químicos que geram problemas à saúde humana e ao meio ambiente por produtos e processos mais seguros, eficientes, econômicos e renováveis.<sup>18, 19a</sup> É um conceito que redefiniu a questão de tratamento de resíduos – buscando evitar ou minimizar a geração desses ao invés de tratá-los – e cujo impacto ultrapassou o laboratório de pesquisa e a indústria, chegando nos últimos anos à sala de aula.<sup>19a</sup> Nos anos 1990, Paul Anastas e John Warner introduziram doze princípios para auxiliar cientistas e engenheiros no *design* sustentável de produtos e processos; entretanto, a obtenção de um produto ou processo que se adeque a todos os doze princípios é impraticável, de forma que procura-se seguir o máximo número possível.<sup>19b</sup>

Neste contexto, buscando seguir os princípios da química verde, químicos orgânicos têm desenvolvido rotas sintéticas alternativas para a obtenção de diversas moléculas e seus resultados podem ser encontrados em periódicos como *Green Chemistry*. No entanto, apesar de existir um grande interesse nas propriedades das cromonas, poucos estudos almejam desenvolver metodologias ambientalmente adequadas para sua preparação.<sup>20a-e</sup> Alguns trabalhos na área as utilizam apenas como materiais de partida para a obtenção de outros compostos.<sup>21a-f</sup>

Tendo em vista que os métodos utilizados para a obtenção de cromonas empregam solventes orgânicos e condições ácidas severas na etapa de ciclização intramolecular, há uma grande necessidade de se desenvolver rotas sintéticas mais

limpas e eficientes, de forma a evitar ou limitar o uso de solventes orgânicos e ácidos concentrados.

Considerando os princípios da química verde, uma rota alternativa poderia substituir os ácidos minerais por catalisadores mais brandos utilizados em menores quantidades. Além disso, poderia eliminar a necessidade do uso de solvente ou substituir os solventes orgânicos por outros de menor impacto ambiental. Temperaturas mais baixas e um curto tempo reacional também são favoráveis, visto que aumentam a eficiência energética da reação. Dessa forma, planejou-se testar vários catalisadores (principalmente ácidos de Lewis) e aditivos (em substituição aos solventes), assim como realizar a otimização das variáveis tempo, temperatura e quantidade de catalisador. O objetivo é encontrar as melhores condições que promovam uma reação mais limpa, eficiente e ambientalmente amigável, bem como levem à obtenção do produto em altos rendimentos.

### **2.3 Catalisadores de nióbio e suas aplicações em síntese orgânica**

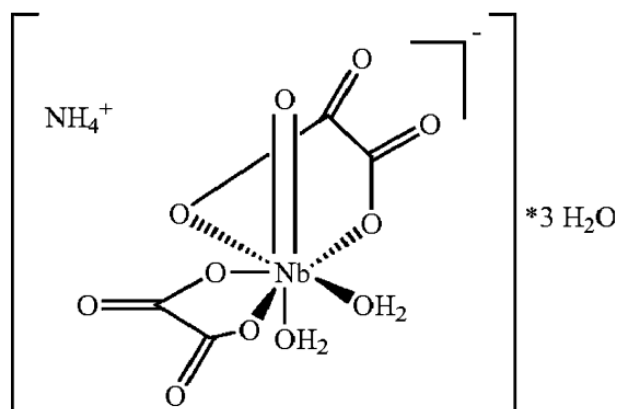
O nióbio é um metal da segunda série de transição com configuração eletrônica [Kr] 5d<sup>4</sup> 4s<sup>1</sup>. De coloração prateada, é encontrado na natureza juntamente com o tântalo na forma do mineral columbita (Fe, Mn)M<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M = Nb, Ta) e muito utilizado na fabricação de aço inoxidável e ímãs supercondutores.<sup>22</sup> Compostos de nióbio são predominantemente encontrados no estado de oxidação +5 e podem apresentar um número de coordenação alto – de oito a dez ligantes – devido ao grande raio do metal.<sup>23</sup> Como não possuem elétrons d, compostos de nióbio(V) podem atuar como ácidos de Lewis e mediar diversas reações orgânicas.

O pentacloreto de nióbio, por exemplo, tem sido utilizado como catalisador em diversas reações como a preparação de β-ceto ésteres<sup>24</sup> e a acetilação de aminas e tióis<sup>25</sup>. O oxalato amoniacal de nióbio(V) ou ANO, por sua vez, tem sido recentemente utilizado como catalisador em protocolos ambientalmente amigáveis para a síntese de heterociclos de interesse biológico. Neste contexto, Mendes *et al.* reportaram a síntese de bis(indolil)metanos via substituição eletrofílica de indóis catalisada por ANO em água ou glicerol.<sup>26</sup> Em seguida, o mesmo grupo de pesquisa reportou a síntese de benzotiazóis 2-substituídos e 1,4-benzoxazin-2-onas a partir do ácido α-arilglioílico catalisada por ANO e utilizando PEG-400 como solvente.<sup>27</sup> Com base nesses

trabalhos e nas características favoráveis do catalisador (baixo preço e estabilidade), o mesmo foi testado na reação de ciclização de enaminonas para a obtenção de cromonas junto a outros ácidos de Lewis.

O oxalato amoniacal de nióbio(V) possui fórmula molecular  $\text{NH}_4[\text{NbO}(\text{C}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$  e pode ser preparado a partir da adição de ácido nióbico e oxalato de amônio a uma solução aquosa de ácido oxálico.<sup>28</sup> O complexo isolado possui ligantes oxo, oxalato e aquo organizados em uma geometria bipiramidal pentagonal, na qual os sítios axiais são ocupados pelo ligante oxo e por uma molécula de água (Figura 8).

**Figura 8.** Estrutura do oxalato amoniacal de nióbio(V).



Fonte: Referência 28.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

O objetivo principal deste trabalho é o desenvolvimento de uma metodologia mais limpa e benigna ao ambiente para a preparação de cromonas simples. Esta metodologia alternativa envolverá a ciclização de *o*-hidróxi-aril-enaminonas na presença de um catalisador – ácidos de Lewis, principalmente –, para levar à obtenção das cromonas desejadas.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a atividade catalítica de diferentes catalisadores na reação de ciclização da (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(2-hidróxifenil)prop-2-en-1-ona;
- Otimizar variáveis reacionais como tempo, temperatura, quantidade de catalisador e aditivo;
- Sintetizar uma série de cromonas simples a partir das condições reacionais obtidas;
- Caracterizar os compostos sintetizados através da determinação de ponto de fusão e espectroscopias de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ ;
- Caracterizar compostos inéditos por espectrometria de massas de alta resolução;
- Verificar a reprodutibilidade da metodologia desenvolvida em grande escala.
- Apresentar o trabalho desenvolvido em congresso e publicar os resultados obtidos em uma revista científica relevante na área.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Solventes, Reagentes e Equipamentos**

Os substratos e demais reagentes utilizados foram obtidos de fontes comerciais (SIGMA ALDRICH, Brasil) ou preparados em laboratório a partir de reagentes obtidos de fontes comerciais. O oxalato amoniacal de nióbio(V) foi cedido pela Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração (CBMM). As reações foram realizadas sob aquecimento convencional com banhos de óleo, utilizando chapas de aquecimento RH Basic 2 (IKA, Alemanha). Todas as vidrarias utilizadas foram previamente secas em estufa a 60 °C.

Os solventes utilizados nas etapas de extração e purificação foram obtidos de fontes comerciais (QUIMIDROL, VETEC, Brasil) e posteriormente destilados. As purificações foram realizadas por cromatografia em coluna, utilizando como fase estacionária sílica gel 60 (MACHEREY-NAGEL, Alemanha) e como fase móvel uma mistura de acetato de etila e hexano. A identidade dos compostos nas frações isoladas por cromatografia em coluna foi determinada por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas de alumínio cobertas com sílica gel 0,063 – 0,2 mesh (MACHEREY-NAGEL, Alemanha) e câmara de luz UV (254 nm) para visualização das manchas.

Os rotaevaporadores utilizados para a remoção dos solventes são do modelo HB-140 (BUCHI, Alemanha). A linha de vácuo utilizada para a secagem dos produtos está equipada com uma bomba de alto vácuo modelo RD 4 (4,3 m<sup>3</sup>/h) (VACUUBRAND, Alemanha).

Os pontos de fusão dos compostos sintetizados foram medidos em um aparelho modelo MQRPF-301 (MICROQUÍMICA, Brasil), localizado no Laboratório 302 (MESOLab) do Departamento de Química da UFSC.

### **4.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance 200 (BRUKER, Massachusetts, EUA) e Varian AS-400 (VARIAN, Califórnia, EUA) operando em 200 e 400 MHz,

respectivamente. Ambos estão localizados na Central de Análiss do Departamento de Química da UFSC.

As amostras foram dissolvidas em  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{DMSO-d}_6$ , utilizando os próprios solventes como padrão interno. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram reportados em parte por milhão (ppm), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duplete, dd = duplo duplete, ddd = duplo duplo duplete, t = tripleto, ddt = duplo duplo tripleto, qua = quarteto, qui = quinteto, sext = sexteto, m = multiplete), a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios equivalentes ao sinal. Todos os espectros de RMN foram processados no software MestreNova (MESTRELAB RESEARCH, S.L., Espanha).

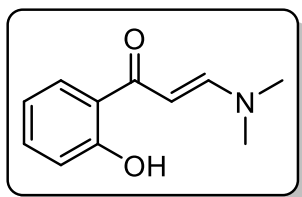
### 4.3 Espectrometria de Massas

As análises de HRMS foram realizadas em um espectrômetro de massas Bruker micrOTOF-QII™, localizado no Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME – UFSC). O espectrômetro foi operado em modo de íon positivo, empregando-se como modo de ionização a Fotoionização à Pressão Atmosférica (APPI, do inglês, *Atmospheric Pressure Photoionization*). As amostras foram inseridas com o auxílio de uma bomba de seringa automática, utilizando-se um fluxo constante de 1500  $\mu\text{L/h}$  de solvente (acetonitrila ou metanol grau MS). Os dados foram processados no software Bruker Data Analysis 4.0 e expressos como  $m/z$ .

### 4.6 Procedimentos Experimentais

#### 4.6.1 Síntese de Materiais de Partida

##### **(E)-3-(Dimetilamino)-1-(2-hidróxifenil)prop-2-en-1-ona (6)**

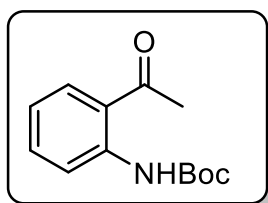


Este procedimento é uma modificação do método descrito por Xu *et al.*<sup>29</sup> O sistema reacional foi previamente seco e purgado com argônio. Em um balão de fundo redondo de 50 mL, 2'-hidróxiacetofenona (6,02 mL, 50 mmol) foi dissolvida em xileno seco (10 mL). Em seguida, DMF-DMA (6,64 mL, 50 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida sob refluxo por 16 h em atmosfera inerte. O balão foi posteriormente colocado em banho de gelo para induzir a precipitação de um sólido

amarelo, que foi filtrado e recristalizado em tolueno na forma de agulhas amarelas (6,9 g, 72%).  $R_f = 0,19$  (Acetato de etila:hexano, 3:7). P.F.: 138 - 139 °C.

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  13.98 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J = 8.6, 7.3, 1.6$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1H), 6.81 (ddd,  $J = 8.1, 7.3, 1.2$  Hz, 1H), 5.76 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.94 (s, 3H).  **$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  191.6, 163.0, 154.9, 134.0, 128.3, 120.4, 118.3, 118.1, 90.1, 45.5, 37.5.

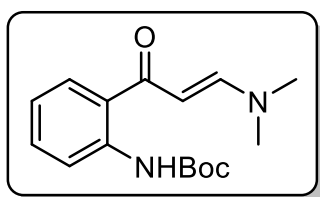
### **(2-Acetilfenil)carbamato de *terc*-butila (7)**



Este procedimento foi adaptado a partir do método descrito por Piovan *et al.*<sup>30</sup> Em um balão de fundo redondo de 100 mL, 2'-aminoacetofenona (0,678 mL, 5 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butila (3,29 g, 15 mmol) e DMPA (0,064 g, 0,5 mmol) foram dissolvidos em THF seco (50 mL). A mistura reacional foi mantida em refluxo por 14 h. O solvente foi removido à vácuo e o resíduo foi particionado entre uma solução aquosa de HCl (50 mL, 0,5 mol L<sup>-1</sup>) e acetato de etila (50 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL) e a fase orgânica combinada foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio (2 x 50 mL). Após secagem com sulfato de magnésio, o solvente da fase orgânica foi rotaevaporado e o óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (10% acetato de etila em hexano) para a obtenção do produto como um sólido branco (0,409 g, 35%).  $R_f = 0,74$  (Acetato de etila:hexano, 1:4).

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  10.94 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J = 8.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).  **$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  202.3, 153.3, 141.9, 135.0, 131.8, 121.5, 121.0, 119.3, 80.6, 28.7, 28.4.

### **(*E*)-(2-(3-(Dimetilamino)acrilóil)fenil)carbamato de *terc*-butila (8)**



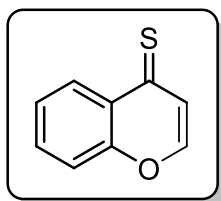
O sistema reacional foi previamente seco e a reação foi realizada sob argônio. Em um balão de duas bocas de 25 mL, (2-acetilfenil)carbamato de *terc*-butila (0,270 g, 1,17 mmol) foi dissolvido em tolueno seco (5 mL). Em seguida, foi



adicionado DMF-DMA (0,11 mL, 0,825 mmol) e a mistura reacional foi aquecida em refluxo por 18 h. A reação foi concentrada à vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (20% acetato de etila em hexano) com sílica gel previamente neutralizada com trietilamina (3% em hexano). O produto foi obtido como um sólido branco (0,035 g, 22%).  $R_f = 0,19$  (Acetato de etila:hexano, 1:4).

**$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  10.91 (s, 1H), 8.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J = 8.3, 7.0, 1.1$  Hz, 1H), 6.97 (ddd,  $J = 8.2, 7.3, 1.1$  Hz, 1H), 5.66 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).  **$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$**  189.1, 155.5, 152.3, 139.8, 131.7, 129.2, 124.9, 121.2, 118.3, 92.3, 79.4, 44.8, 37.3, 28.0.

#### **4H-Cromen-4-tiona (9)**



O sistema reacional foi previamente seco e purgado com argônio. Em um balão de duas bocas de 25 mL, a enaminona **6** (0,573 g, 3 mmol) e o reagente de Lawesson (0,728 g, 1,8 mmol) foram dissolvidos em tolueno seco (3 mL). A mistura foi mantida sob refluxo durante 1 h. Em seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (5% acetato de etila em hexano) para a obtenção de um sólido vermelho (0,290 g, 60%).  $R_f = 0,63$  (Acetato de etila:hexano, 1:4). P.F.: 90 - 92 °C.

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  8.58 – 8.54 (m, 1H), 7.70 (ddd,  $J = 8.6, 7.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (ddd,  $J = 8.2, 7.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  203.1, 151.6, 146.2, 134.4, 131.1, 128.8, 126.4, 125.0, 118.7.

#### **4.6.2 Procedimento Geral Otimizado para a Síntese de Cromonas**

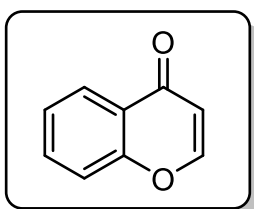
Em um tubo de ensaio com uma barra magnética, foram adicionados a enaminona desejada (0,5 mmol), o catalisador oxalato amoniacal de nióbio(V) (1 mol%, 0,005 mmol) e lactato de etila (0,287 mL, 2,5 mmol, 5 eq). A reação foi realizada a 100 °C durante 1 h, com variações nestes parâmetros para os substratos **6e**, **6f**, **6i** e **8**.

O *quench* da reação foi realizado com acetato de etila (10 mL) e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio (10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada à vácuo.

A purificação de todos os compostos foi realizada por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de acetato de etila e hexano como fase móvel em proporções adequadas para cada produto formado. As frações contendo os produtos desejados foram identificadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e concentradas à vácuo, levando à obtenção dos compostos desejados em alto grau de pureza.

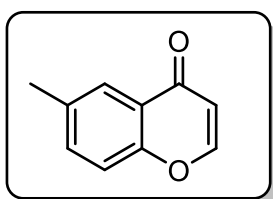
#### 4.6.3 Caracterização das Cromonas Sintetizadas

##### 4H-cromen-4-ona (10a)



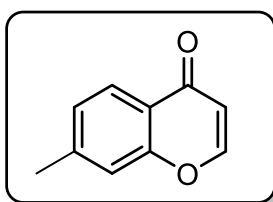
Sólido alaranjado pálido (0,070 g, 96%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (ddd,  $J = 8.0, 2.3, 1.1$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 6.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.64 (ddt,  $J = 8.8, 7.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 6.31 (dd,  $J = 6.0, 1.5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.7, 156.6, 155.4, 133.8, 125.8, 125.3, 125.0, 118.3, 113.0.  $R_f = 0,33$  (Acetato de etila:hexano, 3:7).

##### 6-metil-4H-cromen-4-ona (10b)



Sólido amarelo pálido (0,0767 g, 96%). P.F.: 87 - 88 °C.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 – 7.93 (m, 1H), 7.80 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.8, 155.3, 154.8, 135.3, 135.0, 125.2, 124.6, 118.0, 112.8, 21.0.  $R_f = 0,23$  (Acetato de etila:hexano, 1:4).

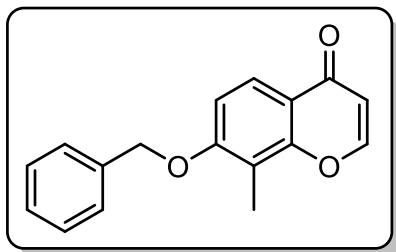
##### 7-metil-4H-cromen-4-ona (10c)



Sólido bege (0,0795 g, 99%). P.F.: 88 - 90 °C.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  .04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H),

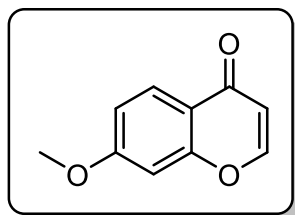
2.44 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.6, 156.7, 155.1, 145.2, 126.8, 125.6, 122.7, 117.9, 113.0, 21.9.  $R_f = 0,20$  (Acetato de etila:hexano, 1:4).

#### 7-(benzilóxi)-8-metil-4H-cromen-4-ona (10d)



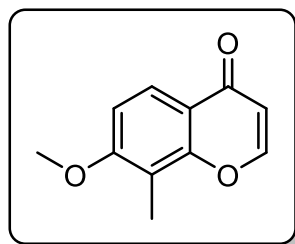
Sólido amarelo (0,1094 g, 86%). P.F.: 90 - 91 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.48 – 7.28 (m, 5H), 7.03 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.8, 160.6, 155.9, 155.2, 136.4, 128.8, 128.3, 127.3, 124.4, 119.1, 114.8, 112.4, 110.1, 70.7, 8.5.  $R_f = 0,23$  (Acetato de etila:hexano, 3:7).

#### 7-metóxi-4H-cromen-4-ona (10e)



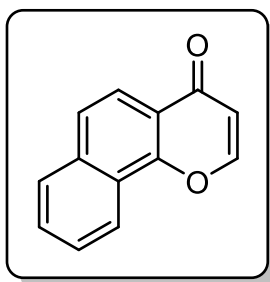
Sólido amarelo pálido (0,0783 g, 89%). P.F.: 93 - 97 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.26 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.1, 164.2, 158.4, 154.9, 127.3, 118.9, 114.6, 113.0, 100.5, 55.9.  $R_f = 0,16$  (Acetato de etila:hexano, 3:7).

#### 7-metóxi-8-metil-4H-cromen-4-ona (10f, Novo composto)



Sólido amarelo (0,0808 g, 85%). P.F.: 125 - 130 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.9, 161.5, 155.7, 155.2, 124.4, 118.8, 114.2, 112.3, 108.67, 56.1, 8.2. HRMS (APPI):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$ : 191.0708; found: 191.0702.  $R_f = 0,20$  (Acetato de etila:hexano, 3:7).

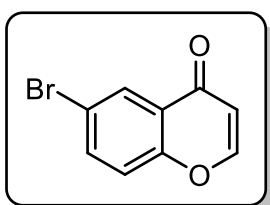
#### 4H-benzo[h]cromen-4-ona (10g)



Sólido ocre (0,0771 g, 79%). P.F.: 93 -98 °C.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 6.50 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.4, 154.5, 154.0, 135.8, 129.3, 128.1, 127.2, 125.4, 124.0, 122.3, 121.2, 120.7, 114.3.  $R_f$  = 0,36 (Acetato de

etila:hexano, 3:7).

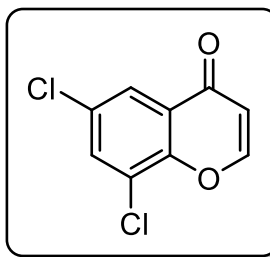
#### 6-bromo-4H-cromen-4-ona (10h)



Sólido bege pálido (0,0915 g, 82%). P.F.: 128 - 130 °C.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J$  = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.35 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.3, 155.6, 155.4, 136.9, 128.6, 126.3, 120.3, 118.9, 113.2.  $R_f$  = 0,20

(Acetato de etila:hexano, 1:4).

#### 6,8-dicloro-4H-cromen-4-ona (10i, Novo composto)



Sólido amarelo pálido (0,0376 g, 35%). P.F.: 122 - 125 °C.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.38 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.7, 155.5, 151.0, 134.1, 131.1, 126.7, 124.6, 124.1, 113.3. HRMS (APPI):  $m/z$  [M] $^+$

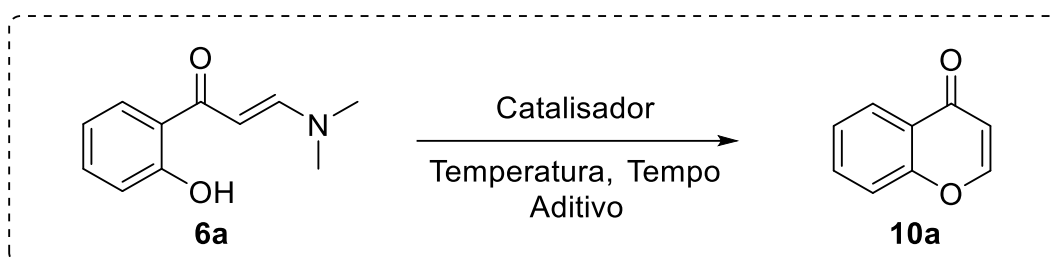
calculado para  $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}_2$ : 214.9667; encontrado: 214.9569.  $R_f$  = 0,43 (Acetato de etila:hexano, 1:4).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Determinação das Condições Reacionais

Com o objetivo de identificar as condições ideais e ambientalmente amigáveis para a preparação de cromonas a partir de enaminonas, foram realizadas várias reações utilizando como substrato modelo a enaminona **6a**. Primeiramente, a ciclização desta foi avaliada com diversos catalisadores em atmosfera aberta, sob temperatura constante de 120 °C, tempo reacional de 24 h e 5 equivalentes de aditivo. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 1.

**Figura 9.** Esquema da reação teste para o estudo das condições reacionais.



A reação foi inicialmente realizada apenas em glicerol, resultando em um rendimento de 7%, que pode ser atribuído a ausência de espécies ácidas capazes de catalisar a reação. Quando a reação foi realizada na presença de 20 mol% de  $\text{KIO}_3$ , apenas 34% de **10a** foram obtidos (Tabela 1, entrada 2). O aumento da quantidade de catalisador resultou na formação de apenas quantidades traço do produto (Tabela 1, entrada 3). Em seguida, iodo molecular foi testado em quantidades de 20 a 100 mol% (Tabela 1, entradas 4 a 11) e se mostrou particularmente efetivo quando utilizado em 50 mol% na presença de um aditivo polar prótico (entrada 5). Entre as demais espécies de iodo testadas,  $\text{ZnI}_2$  (Tabela 1, entrada 12) e  $\text{CuI}$  (Tabela 1, entrada 13) utilizados em 20 mol% forneceram o produto com rendimentos moderados.

**Tabela 1.** Otimização do catalisador.

Entrada	Catalisador (mol%)	Aditivo (5 eqv.)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	-	Glicerol	7
2	$\text{KIO}_3$ (20)	Glicerol	34
3	$\text{KIO}_3$ (100)	Glicerol	Traços
4	$\text{I}_2$ (50)	Glicerol	53

5	I <sub>2</sub> (50)	Glicerol	88
6	I <sub>2</sub> (20)	DMSO	43
7	I <sub>2</sub> (100)	DMSO	17
8	I <sub>2</sub> (100)	DMF	46
9	I <sub>2</sub> (100)	Etanol <sup>b</sup>	63
10	I <sub>2</sub> (100)	Lactato de etila	57
11	I <sub>2</sub> (20)	Glicerol, DMSO <sup>c</sup>	37
12	ZnI (20)	Glicerol	56
13	CuI (20)	Glicerol	60
14	CuO nanop. (20)	Glicerol	35
15	ZnO nanop. (20)	Glicerol	33
16	CuFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> nanop. (20)	Glicerol	19
17	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> nanop. (20)	Glicerol	30
18	FeCl <sub>2</sub> (20)	Glicerol	50
19	FeCl <sub>3</sub> (20)	Glicerol	58
20	AlCl <sub>3</sub> (20)	Glicerol	56
21	ZnCl <sub>2</sub> (20)	Glicerol	70
22	Nb <sub>2</sub> O <sub>5</sub> · H <sub>2</sub> O (20)	Glicerol	49
23	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (100)	Glicerol	49
24 <sup>d</sup>	ANO (20)	Glicerol	74

<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Utilizado em 0,5 mL. <sup>c</sup> Foram utilizados 5 equivalentes de cada. <sup>d</sup> A reação ocorreu durante 3 h.

Sais de metais de transição nanoparticulados (Tabela 1, entradas 14 a 17) não se mostraram efetivos, resultando em baixos rendimentos. No entanto, sais halogenados comuns de metais de transição (Tabela 1, entradas 18 a 21) forneceram o produto em rendimentos moderados, com destaque para o cloreto de zinco(II), que resultou no isolamento do produto em 70% de rendimento. Também foram testados óxido de nióbio hidratado em 20 mol% (Tabela 1, entrada 22) e alumina em 100 mol% (Tabela 1, entrada 23), ambos resultando na obtenção de **10a** com 49% de rendimento. Finalmente, foi testado oxalato amoniacal de nióbio(V) em 20 mol% (Tabela 1, entrada 24) resultando no produto obtido em 74% de rendimento.

Considerando os bons rendimentos obtidos com iodo molecular, cloreto de zinco (II) e oxalato amoniacal de nióbio(V) em glicerol, foram realizadas reações adicionais com estes catalisadores (Tabela 2) mantendo-se a temperatura de 120 °C e a quantidade de glicerol constantes (5 equivalentes). Com o objetivo de encontrar condições que promovessem bons rendimentos em tempos menores, o tempo reacional foi variado de 30 minutos a 20 h.

**Tabela 2.** Otimização do catalisador com variação do tempo reacional.

Entrada	Catalisador (mol%)	Tempo	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	I <sub>2</sub> (50)	2 h	70
2	I <sub>2</sub> (100)	4 h	60
3	NiCl <sub>2</sub> (20)	20 h	71
4	ANO (20)	2 h	70
5	ANO (20)	1 h	93
6	ANO (20)	30 min	68
7 <sup>b</sup>	ANO (20)	1 h	84
8	ANO (30)	1 h	64

<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Foram utilizados 20 equivalentes de glicerol.

Observando os dados apresentados na Tabela 2, verifica-se que a ciclização catalisada por iodo molecular realizada em 2 h resulta em um rendimento muito próximo do obtido em 24 h, o que indica que a reação provavelmente se completa em no máximo 3 h. O emprego de uma quantidade maior de iodo associado a um tempo reacional mais longo não aumenta o rendimento da reação (Tabela 2, entrada 2). A reação na presença de cloreto de níquel(II) (Tabela 2, entrada 3) forneceu um rendimento similar ao obtido com cloreto de zinco(II), porém em um tempo menor.

Considerando o alto rendimento obtido para a reação na presença de oxalato amoniacal de nióbio(V) em 3 h (Tabela 1, entrada 24), foram realizadas reações adicionais variando-se o tempo reacional entre 30 minutos e 2 h. Inicialmente, diminuiu-se o tempo reacional para 2 h e observou-se um rendimento de 70% (Tabela 2, entrada 4), uma mudança não muito significativa do rendimento de 74% obtido em 3 h. Ao ser executada em 1 h, o produto foi obtido – surpreendentemente – em 93%

de rendimento (Tabela 2, entrada 5). Foram observados decréscimos nos rendimentos das reações executadas em 30 minutos (Tabela 2, entrada 6), em 1 h com 20 equivalentes de aditivo (Tabela 2, entrada 7) e em 1 h com 30 mol% de catalisador (Tabela 2, entrada 8).

O excelente resultado obtido com oxalato amoniacal de nióbio(V) em apenas 1 h levou à escolha deste como catalisador da reação. No entanto, com objetivo minimizar a geração de resíduos, foram realizadas reações adicionais para encontrar condições reacionais que mantenham os altos rendimentos com a utilização de uma menor quantidade de catalisador (Tabela 3). A temperatura de 120 °C e a quantidade de glicerol (5 equivalentes) foram mantidas.

**Tabela 3.** Otimização da quantidade de catalisador com variação do tempo reacional.

Entrada	Catalisador (mol%)	Tempo	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	ANO (15)	1 h	81
2	ANO (10)	1 h	85
3	ANO (7,5)	1 h	69
4	ANO (5)	1 h	57
5	ANO (10)	30 min	73
6	ANO (10)	45 min	70
7 <sup>b</sup>	ANO (10)	1 h	52
8 <sup>c</sup>	ANO (10)	1 h	73

<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Foram utilizados 4 equivalentes de glicerol. <sup>c</sup> Foram utilizados 3 equivalentes de glicerol.

Ao realizar as reações variando-se a quantidade de catalisador de 15 a 5 mol% (Tabela 3, entradas 1 a 4), verificou-se que a diminuição da quantidade de catalisador resulta em rendimentos mais baixos. Na presença de 15 e 10 mol% de ANO, o produto foi obtido em 81% e 85% de rendimento, respectivamente. Mantendo-se a quantidade de catalisador em 10 mol% e diminuindo-se o tempo reacional (Tabela 3, entradas 5 e 6), foi observada uma ligeira queda no rendimento. Em seguida, a diminuição da quantidade de aditivo (Tabela 3, entradas 7 e 8) também resultou em rendimentos mais baixos.



Como pode ser observado na Tabela 3, o rendimento mais alto foi obtido na presença de 10 mol% de catalisador. Nas reações subsequentes, esta quantidade e o tempo reacional foram mantidos constantes, variando-se apenas a temperatura entre 100 e 140 °C. O rendimento mais alto foi obtido para as reações realizadas a 100 e 110 °C (Tabela 4, entradas 1 e 2) e foi observada uma queda no rendimento para a reação realizada a 140 °C. Considerando o alto rendimento obtido para a reação realizada a 100 °C, foram realizadas reações adicionais nesta temperatura, variando-se a quantidade de catalisador (Tabela 4, entradas 4 a 6). As reações realizadas na presença de 15 e 20 mol% de ANO levaram à obtenção do produto em 91 e 96% de rendimento respectivamente.

Quando a reação foi executada com 15 mol% de catalisador em um tempo reacional maior que 1 h (Tabela 4, entrada 7), houve uma queda no rendimento. Baixos rendimentos também foram observados para reações executadas na presença de 20 mol% de ANO a 80 °C (Tabela 4, entrada 8) e em tempos reacionais menores que 1 h (Tabela 4, entradas 9 e 10).

**Tabela 4.** Otimização da quantidade de catalisador com variação da temperatura e do tempo reacional.

Entrada	Catalisador (mol%)	Temperatura	Tempo	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	ANO (10)	100	1 h	88
2	ANO (10)	110	1 h	88
3	ANO (10)	140	1 h	73
4	ANO (12,5)	100	1 h	80
5	ANO (15)	100	1 h	91
6	ANO (20)	100	1 h	96
7	ANO (15)	100	90 min	80
8	ANO (20)	80	1 h	66
9	ANO (20)	100	30 min	70
10	ANO (20)	100	45 min	85

<sup>a</sup> Rendimento isolado.

Examinando a Tabela 4, verifica-se que para uma dada quantidade de catalisador, altas temperaturas e longos tempos reacionais promovem baixos rendimentos. Além disso, também pode-se constatar que tempos reacionais menores que 1 h não promovem bons rendimentos, mesmo na presença de grandes quantidades de catalisador. Conseqüentemente, o tempo reacional ótimo foi definido como 1 h e a temperatura ótima, 100 °C. Nestas condições, o uso de 20 mol% de catalisador resultou no mais alto rendimento (Tabela 4, entrada 6). No entanto, a quantidade de 15 mol% foi considerada ótima por ser a menor quantidade capaz de promover um alto rendimento (Tabela 4, entrada 5) sob as condições avaliadas.

Investigações adicionais acerca da identidade do aditivo foram realizadas e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 5. Cinco diferentes aditivos foram testados, mantendo-se a quantidade de catalisador constante. Primeiramente a reação foi testada em etilenoglicol e o produto foi isolado em 90% de rendimento (Tabela 5, entrada 1). Em seguida, a utilização de lactato de etila levou à obtenção do produto em rendimento quantitativo (Tabela 5, entrada 2). A utilização de DMSO (Tabela 5, entrada 3), PEG-400 (Tabela 5, entrada 4) e n-butanol (Tabela 5, entrada 5) também promoveram altos rendimentos, com destaque para o PEG-400. Em consequência dos altos rendimentos obtidos na presença de lactato de etila e PEG-400, a reação foi posteriormente testada com esses aditivos e menores quantidades de catalisador.

**Tabela 5.** Otimização do aditivo.

<b>Entrada</b>	<b>Catalisador (mol%)</b>	<b>Aditivo (5 equiv.)</b>	<b>Rendimento (%)<sup>a</sup></b>
1	ANO (15)	Etilenoglicol	90
2	ANO (15)	Lactato de etila	99
3	ANO (15)	DMSO	92
4	ANO (15)	PEG-400	97
5	ANO (15)	n-butanol	85
6	ANO (10)	Lactato de etila	95
7	ANO (10)	PEG-400	80
8	ANO (5)	PEG-400	76

<sup>a</sup> Rendimento isolado.

Apesar de ter sido observada uma queda no rendimento da reação em PEG-400 com a diminuição da quantidade de catalisador (Tabela 5, entradas 7 e 8), o rendimento da reação em lactato de etila se manteve alto na presença de apenas 10 mol% de ANO (Tabela 5, entrada 7). Dessa forma, o lactato de etila foi escolhido como aditivo ideal. Tendo em vista a utilização da menor quantidade possível de catalisador, a reação em lactato de etila foi subsequentemente executada na presença de 5, 1 e 0,5 mol% de ANO (Tabela 6). O produto foi isolado em 96% para a reação na presença de 5 e 1 mol% de catalisador (Tabela 6, entradas 1 e 2). Na presença de 0,5 mol% de ANO o rendimento caiu para 90% e na ausência de catalisador, foi verificado um rendimento de 81%.

**Tabela 6.** Otimização final da quantidade de catalisador.

<b>Entrada</b>	<b>Catalisador (mol%)</b>	<b>Rendimento (%)<sup>a</sup></b>
1	ANO (5)	96
2	ANO (1)	96
3	ANO (0,5)	90
4	-	81

<sup>a</sup> Rendimento isolado.

A obtenção de um bom rendimento sem a utilização do catalisador foi um resultado inusitado. Entretanto, este pode ser atribuído à presença de quantidades traço de ácido láctico no meio reacional, provenientes da hidrólise do lactato de etila. De fato, os altos rendimentos das reações catalisadas por ANO em lactato de etila podem ser atribuídos tanto à acidez de Lewis do catalisador como à presença de traços de ácido láctico – um ácido de Bronsted – proveniente da hidrólise do lactato de etila.

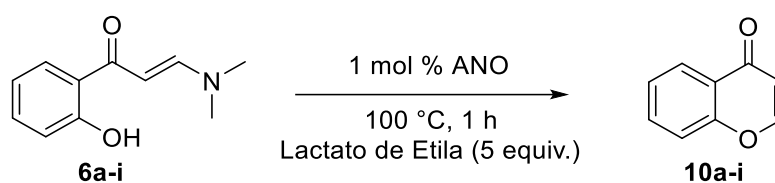
Apesar do bom rendimento obtido na ausência de catalisador, optou-se pelo uso de catalisador em razão do rendimento praticamente quantitativo obtido para a reação com o uso de apenas 1 mol% de ANO. Dessa forma, esta quantidade de catalisador foi escolhida como ideal, associada a 5 equivalentes de lactato de etila, à temperatura de 100 °C e ao tempo reacional de 1 h. A aplicabilidade desta

metodologia ambientalmente amigável frente à outras enaminonas e a realização da reação em grande escala serão discutidos nas próximas seções.

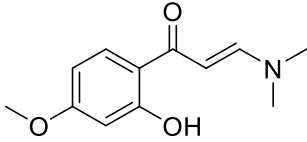
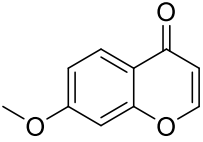
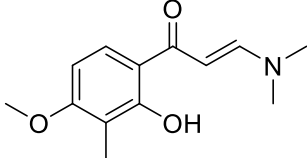
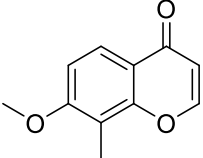
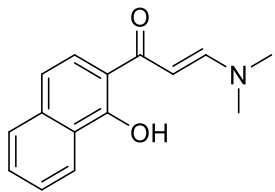
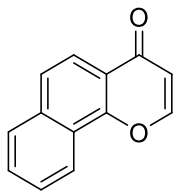
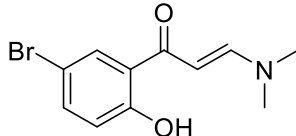
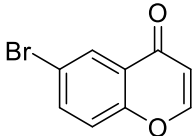
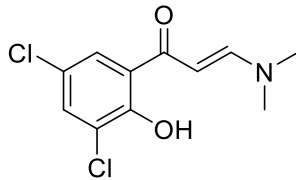
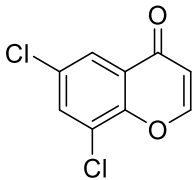
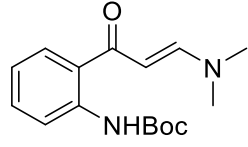
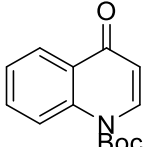
## 5.2 Estudo do Escopo Reacional

As condições reacionais ambientalmente amigáveis estabelecidas foram aplicadas na a síntese de várias cromonas simples (**10a-i**) a partir da ciclização de enaminonas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons (**6a-i**).

**Tabela 7.** Cromonas sintetizadas via ciclização de enaminonas catalisada por ANO.



Entrada	Substrato	Produto	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	<p style="text-align: center;"><b>6a</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>10a</b></p>	96
2	<p style="text-align: center;"><b>6b</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>10b</b></p>	96
3	<p style="text-align: center;"><b>6c</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>10c</b></p>	99
4	<p style="text-align: center;"><b>6d</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>10d</b></p>	86

5 <sup>b</sup>	 <p><b>6e</b></p>	 <p><b>10e</b></p>	89
6 <sup>c</sup>	 <p><b>6f</b></p>	 <p><b>10f</b></p>	85
7	 <p><b>6g</b></p>	 <p><b>10g</b></p>	79
8	 <p><b>6h</b></p>	 <p><b>10h</b></p>	82
9 <sup>d</sup>	 <p><b>6i</b></p>	 <p><b>10i</b></p>	35
10 <sup>e</sup>	 <p><b>8</b></p>	 <p><b>10j</b></p>	Traços

<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> 120 °C, 3h. <sup>c</sup> 100 °C, 4h. <sup>d</sup> 120 °C, 2h. <sup>e</sup> Reação realizada com 5 mol% de ANO e 10 eq. de lactato de etila a 100 °C por 3 h; após 90 minutos foi adicionado 0,05 mL de água.

Utilizando substratos com substituintes variados no anel aromático, diversas cromonas simples foram preparadas e isoladas em bons rendimentos (35 a 99%). No final de cada reação restou apenas material de partida e não ocorreu a formação de subprodutos, com exceção da reação para a síntese de **10i**. Considerando o composto **6a**, a presença de substituintes metila ou nas posições 3 e 5 do anel favorece a ciclização. Isto ocorre pois o grupo –OH torna-se mais nucleofílico quando posicionado *orto* ou *para* ao grupo metila, em razão da maior densidade eletrônica nessas posições. É importante ressaltar que como o grupo metila doa densidade eletrônica indutivamente, o efeito eletrônico não é tão pronunciado. Conseqüentemente, não foram observadas variações significativas nos rendimentos das cromonas **10a**, **10b** e **10c**.

A presença de grupos doadores de elétrons na posição 4 (benzilóxi e metóxi) resulta na diminuição da velocidade da reação, em razão da maior densidade eletrônica no substituinte enaminona. Neste caso, o efeito eletrônico é pronunciado pois a doação ocorre por ressonância. Dessa forma, o rendimento obtido para as cromonas **10d**, **10f** e **10g** foi ligeiramente mais baixo em relação às cromonas com grupamentos metila. No caso das cromonas **10f** e **10g**, foi necessário aumentar a temperatura e o tempo reacional para a obtenção de bons rendimentos.

Em contrapartida, a presença de halogênios nas posições 3 e 5 do anel resulta em uma menor densidade eletrônica nas posições *orto* ou *para* a esses substituintes. A menor densidade de elétrons nessas posições afeta a nucleofilicidade do grupo –OH e conseqüentemente, a velocidade da reação. Isto explica o rendimento ligeiramente mais baixo obtido para o composto **10h** em relação aos compostos obtidos a partir de substratos com substituintes doadores. Além disso, sugere que a etapa determinante da reação é o ataque nucleofílico do grupo –OH ao carbono  $\beta$ -insaturado da enaminona.

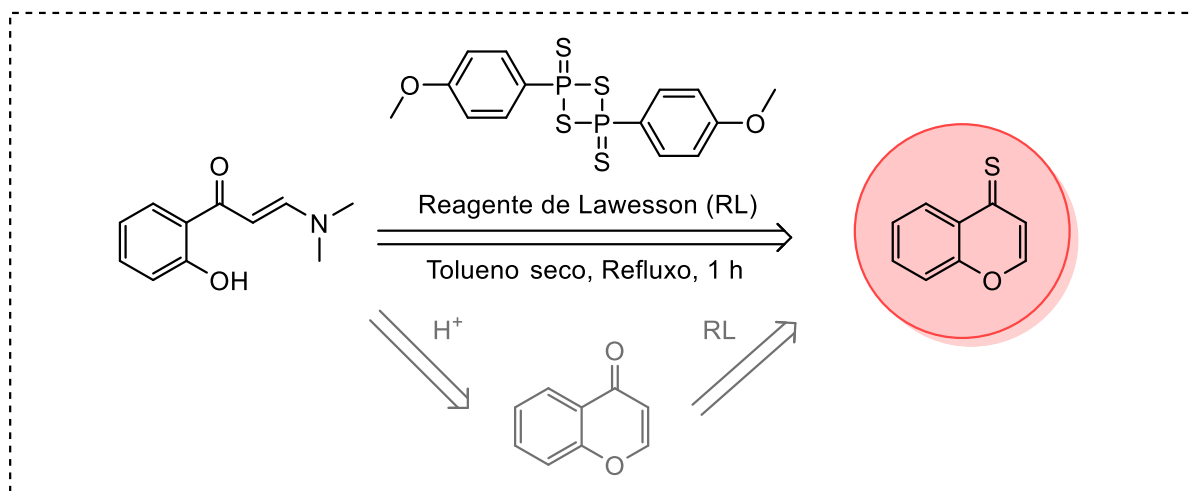
O rendimento mais baixo do escopo reacional foi observado para a cromona **10i**, justamente pela presença de substituintes cloro nas posições 3 e 5 do anel aromático. Para a obtenção deste produto foi necessário aumentar a temperatura e o tempo reacional para 120 °C e 2 h, respectivamente. Não foi possível executar a reação em um tempo reacional acima de 2 h devido à formação de subprodutos, observada por CCD.

Com objetivo da obtenção do núcleo quinolin-4(1*H*)-ona, a metodologia desenvolvida foi modificada e aplicada ao substrato **8**. A reação foi monitorada por CCD (20% acetato de etila em hexano) e foi observada a formação de uma pequena quantidade de quinolin-4(1*H*)-ona protegida **10j**, evidenciada pelo aparecimento de uma mancha fraca de  $R_f$  maior que o do material de partida. Entretanto, após a adição de água, verificou-se o consumo total do material de partida e o aparecimento de uma mancha na base da placa de CCD. É provável que a mancha corresponda a uma espécie com um grupo amina livre proveniente da hidrólise do material de partida. e consequente formação de uma espécie com um grupo amina livre. Apesar de possuir uma amina livre, espera-se que o núcleo quinolin-4(1*H*)-ona apareça acima da base da placa em razão do anel aromático na estrutura. Como as condições reacionais empregadas não se mostraram eficientes, planeja-se realizar a reação novamente em um tempo mais longo e sem a adição de água.

### 5.3 Síntese *One-pot* do Núcleo 4*H*-Cromen-4-tiona

Durante a síntese de materiais de partida, buscou-se ampliar o escopo reacional a partir da preparação da enaminona **6** tionada. Devido ao potencial terapêutico de compostos organossulfurados, esta seria posteriormente submetida à metodologia desenvolvida para levar à obtenção do núcleo 4*H*-cromen-4-tiona. Curiosamente, a reação da enaminona **6** com o reagente de Lawesson não resultou no isolamento do produto tionado; em vez disso, o heterociclo desejado foi obtido de maneira *one-pot* e isolado em 60% de rendimento.

**Figura 10.** Síntese *one-pot* do núcleo 4*H*-cromen-4-tiona.



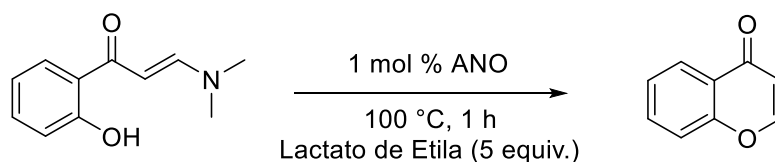
Em geral, os métodos disponíveis na literatura para a síntese do núcleo 4*H*-cromen-4-tiona são alicerçados na tionação de cromonas.<sup>31a-c</sup> A rota aqui discutida, por sua vez, envolve o tratamento de uma enaminona com o reagente de Lawesson para levar à obtenção do núcleo 4*H*-cromen-4-tiona em uma única etapa. Este método elimina a necessidade de sintetizar o núcleo cromona e posteriormente tiona-lo, caracterizando uma nova e mais eficiente rota sintética para a obtenção de 4*H*-cromen-4-tionas. Além disso, é possível que a utilização do reagente de Woollins venha a proporcionar, de maneira similar, a preparação *one-pot* de 4*H*-cromen-4-selenonas.

Apesar do resultado favorável, futuramente é necessário realizar a otimização de algumas variáveis da reação para torná-la mais ambientalmente amigável. Por exemplo, o tolueno seco empregado precisa ser substituído por um solvente menos tóxico. Além disso, é possível que a execução da reação em tempos reacionais mais longos promova rendimentos mais altos.

#### 5.4 Aumento de Escala da Reação

Tendo em vista que a metodologia foi desenvolvida em pequena escala (0,5 mmol), a aplicabilidade desta frente à maiores quantidades de substrato foi avaliada (Tabela 8). Surpreendentemente, o produto foi obtido em rendimentos quantitativos para ambas as quantidades de substrato utilizadas, mostrando que a reação é reproduzível em escala preparativa.

**Tabela 8.** Aumento de escala da reação.



Entrada	Quantidade de Substrato (mmol)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	2,5	Quantitativo
2	5,0	Quantitativo



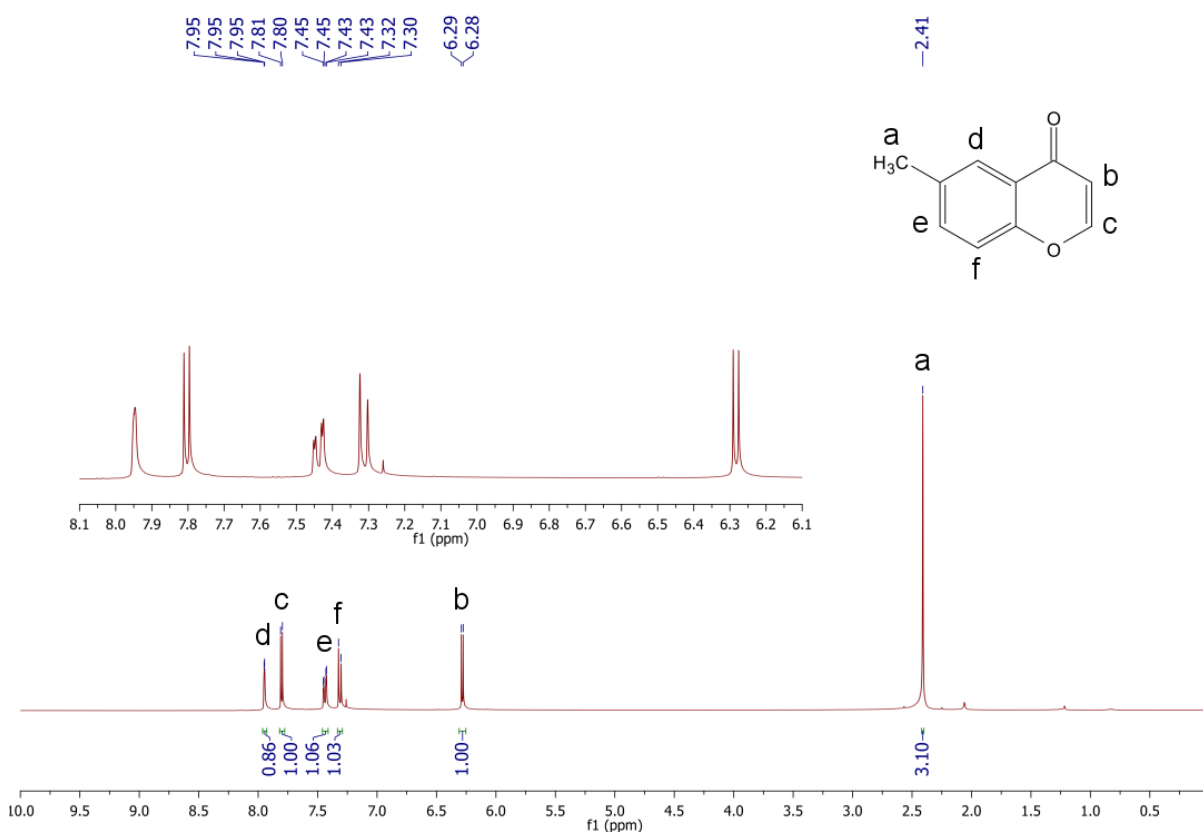
## 5.5 Análise Espectroscópica da 6-Metil-4*H*-cromen-4-ona (10b)

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da cromona **10b** (Figuras 11 e 12, respectivamente) serão discutidos a seguir. Ambos foram obtidos a partir de uma amostra do composto dissolvida em  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.5.1 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 6-Metil-4*H*-cromen-4-ona (10b)

Em 2,41 ppm pode ser observado um simpleto correspondente aos hidrogênios **a** do grupo metila presente no heterociclo. Como hidrogênios em carbonos adjacentes podem ser identificados por constantes de acoplamento idênticas, os dupletos em 6,28 e 7,80 ppm são atribuídos aos hidrogênios vinílicos **b** e **c**, respectivamente ( $J_{bc} = J_{cb} = 6,0$  Hz). As integrais relativas indicam a presença de 3 hidrogênios para o sinal **a** e 1 hidrogênio para cada um dos sinais **b** e **c**.

**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 6-metil-4*H*-cromen-4-ona em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



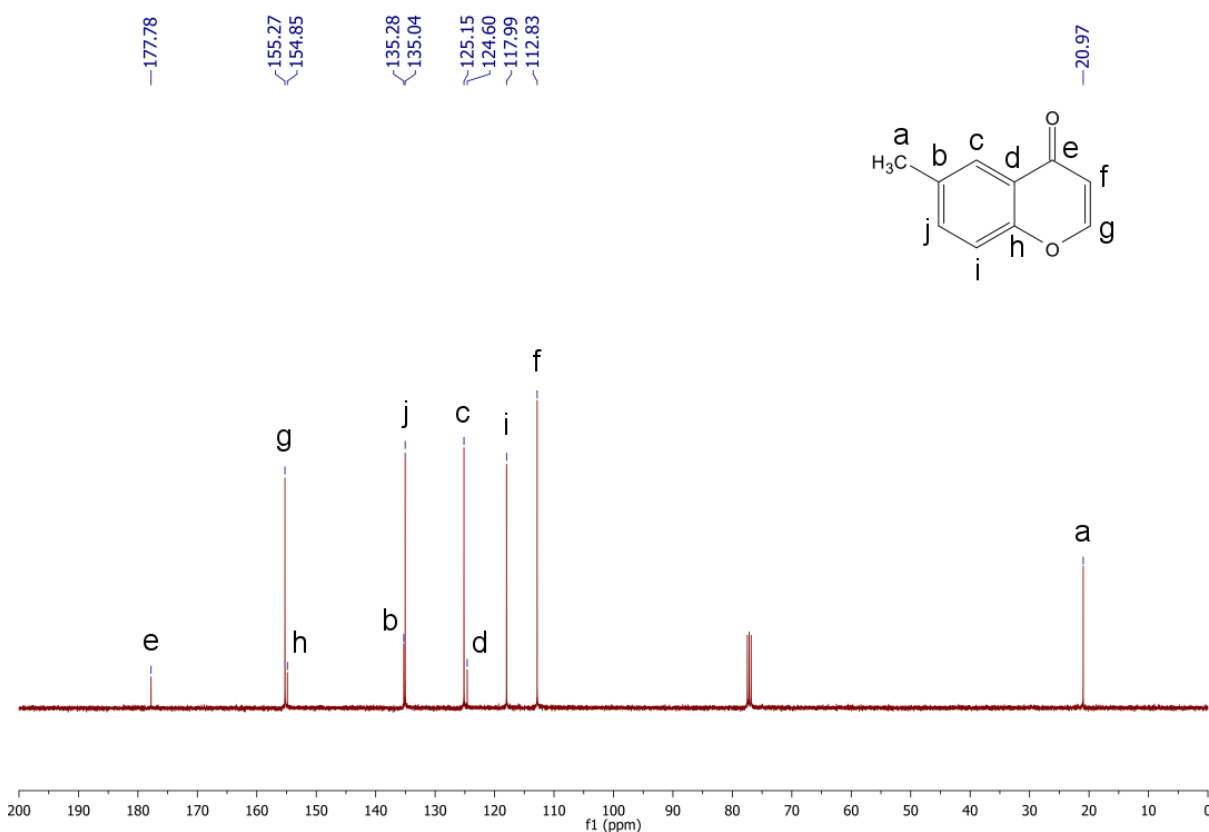
Em 7,31 ppm pode ser observado um duplete correspondente ao hidrogênio **f**, com  $J_{fe} = 8,6$  Hz. O duplo duplete observado em 7,44 ppm corresponde ao hidrogênio **e**, que está acoplado tanto ao hidrogênio *orto* **f** ( $J_{ef} = 8,6$  Hz) como ao hidrogênio *meta*

**d** ( $J_{ed} = 1,9$  Hz). O simpleto largo em 7,95 ppm corresponde ao hidrogênio **d**. As integrais relativas indicam a existência de 1 hidrogênio para cada um dos sinais **e**, **f** e **d**.

### 5.5.2 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 6-Metil-4*H*-cromen-4-ona (10b)

O composto **10b** possui dez carbonos distintos, sendo esperado portanto um espectro com dez sinais. O sinal em 20,97 ppm pode ser atribuído ao carbono  $\text{sp}^3$  da metila **a**. O sinal em 112,83 ppm corresponde ao carbono **f** e o sinal em 117,99 ppm pode ser atribuído ao carbono **i**.

**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 6-Metil-4*H*-cromen-4-ona em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



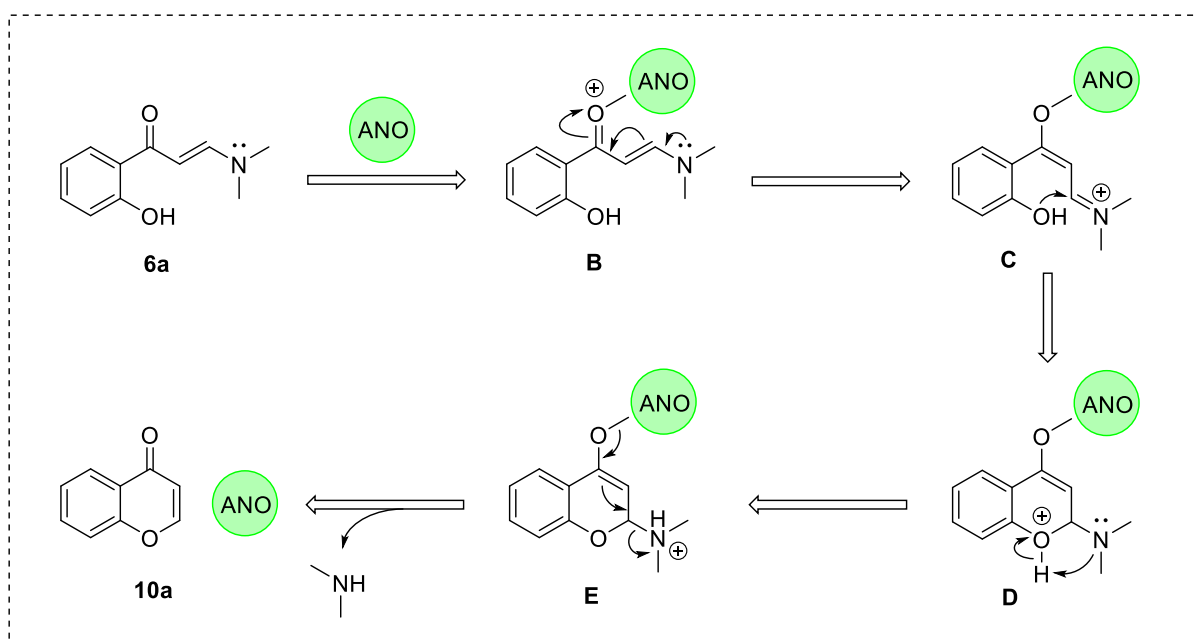
Os sinais de baixa intensidade correspondentes aos carbonos quaternários **d**, **b** e **h** podem ser encontrados em 126,60, 135,28 e 154,85 ppm, respectivamente. Estes deslocamentos químicos podem ser relacionados ao grau de blindagem dos carbonos correspondentes. O sinal do carbono **g** ligado ao oxigênio encontra-se em 155,27 ppm e o sinal em 177,78 ppm pode ser atribuído ao carbono carbonílico **e**. Os

sinais correspondentes aos carbonos **c** e **j** do anel aromático podem ser observados em 125,15 e 135,04 ppm, respectivamente.

### 5.5 Mecanismo Proposto para a Síntese de Cromonas Catalisada por Oxalato Amoniacal de Nióbio(V)

Um possível mecanismo para a metodologia desenvolvida neste trabalho é apresentado na Figura 13.

**Figura 13.** Mecanismo proposto para a síntese de cromonas catalisada por ANO.



No meio reacional, o ácido de Lewis (ANO) forma um aduto com a carbonila da enaminona, tornando-a ainda mais eletrofílica (**B**). Após uma breve redistribuição de carga na molécula, ocorre a formação do intermediário (**C**). Em **C**, o grupo -OH ataca intramolecularmente o carbono imínico para levar à formação do intermediário bicíclico **D**. No intermediário **D** ocorre prototropia, resultando na formação de um bom grupo de saída (dimetilamina). Na etapa seguinte, ocorre regeneração da carbonila – juntamente com a descomplexação do catalisador – seguida pela formação de uma dupla ligação no anel e a saída da dimetilamina. Ao final da reação, são obtidos a cromona desejada e o catalisador regenerado.

## 6 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia ambientalmente amigável para a preparação de cromonas a partir da ciclização de *o*-hidróxi-aril-enaminonas. A metodologia é simples, eficiente e aplicável a uma variedade de substratos. De modo geral, os substratos com substituintes doadores em posições *orto* ou *para* ao grupo hidróxi levaram à obtenção de cromonas com os maiores rendimentos observados. Em contrapartida, substratos com halogênios *orto* ou *para* ao grupo hidróxi levaram a rendimentos mais baixos em comparação aos demais. Apesar de terem sido efetuadas ligeiras modificações do método para alguns substratos, este se mostrou bastante abrangente. Além disso, a metodologia é reprodutível em grande escala, levando à obtenção do núcleo cromona em rendimento quantitativo.

Em conformidade com alguns princípios da química verde, o método emprega um catalisador barato e estável em apenas 1 mol%, o que minimiza a geração de resíduos. Além disso, como o único subproduto da reação é a dimetilamina, a reação apresenta uma alta economia atômica. Por sua vez, a utilização de lactato de etila como aditivo – um reagente considerado biodegradável e atóxico – torna a metodologia mais limpa e elimina a necessidade do uso de solvente. Apesar das vantagens citadas, a utilização de acetato de etila, hexano e colunas cromatográficas em sílica gel para o isolamento de produtos – tanto nas etapas de otimização como na preparação do escopo reacional – levanta questionamentos sobre a benignidade da metodologia desenvolvida. No entanto, esta ainda pode ser considerada mais limpa e superior aos métodos reportados na literatura, pois elimina o uso de ácidos minerais e solvente.

Como perspectivas futuras, serão testadas modificações da metodologia descrita para levar à obtenção do núcleo quinolin-4(1*H*)-ona protegido **10j**. Além disso, substratos adicionais serão submetidos à metodologia desenvolvida e caracterizados. É importante ressaltar que a obtenção do núcleo 4*H*-cromen-4-tiona a partir de uma enaminona foi uma agradável surpresa. Este núcleo ainda é muito pouco explorado na literatura e reação descrita neste trabalho é uma alternativa eficiente para sua preparação e a obtenção de inúmeros derivados com potencial atividade farmacológica. Finalmente, cabe ressaltar que os resultados aqui apresentados serão redigidos na forma de um artigo científico.

## 7 REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> GASPAR, Alexandra *et al.* Chromone: A Valid Scaffold in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, 114(9), p. 4960–4992, 2014.
- <sup>2</sup> GRAZUL, M.; BUDZISZ, E. Biological activity of metal ions complexes of chromones, coumarins and flavones. **Coordination Chemistry Reviews**, 253(21–22), p. 2588–2598, 2009.
- <sup>3</sup> (a) ONO, Masahiro *et al.* Synthesis and characterization of styrylchromone derivatives as  $\beta$ -amyloid imaging agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 15(1), p. 444–450, 2007. (b) ONO, M.; SAJI, H. Recent advances in molecular imaging probes for  $\beta$ -amyloid plaques. **MedChemComm**, 6(3), p. 391–402, 2015.
- <sup>4</sup> ELLIS, G. P. General Methods of Preparing Chromones, *in*: **Chemistry of Heterocyclic Compounds**. John Wiley & Sons, Inc., p. 495–555, 1977.
- <sup>5</sup> V. KOSTANECKI, S.; PAUL, L.; TAMBOR, J., Synthese des 3-Oxychromons. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, 34(2), p. 2475–2479, 1901.
- <sup>6</sup> (a) BAKER, W. Molecular rearrangement of some o-acyloxyacetophenones and the mechanism of the production of 3-acylchromones. **Journal of the Chemical Society**, p. 1381–1389, 1933. (b) MAHAL, H. S., VENKATAMARAN, K. A synthesis of flavones at room temperature. **Current Science**, 4, p. 214–215, 1933. (c) MAHAL, H. S., VENKATAMARAN, K. The action of sodamide on 1-acyloxy-2-acetonaphthones. **Journal of the Chemical Society**, p. 1767, 1934.
- <sup>7</sup> V. KOSTANECKI, S.; ROZYCKI, A., Ueber eine Bildungsweise von Chromonderivaten. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, 34(1), p. 102–109, 1901.
- <sup>8</sup> WANG, Z. Baker-Venkataraman Rearrangement, *in*: **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- <sup>9</sup> WANG, Z. Kostanecki-Robinson Reaction, *in*: **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- <sup>10</sup> DOROFEENKO, G. N.; TKACHENKO, V. V. Synthesis of 4-alkoxybenzopyrylium salts and chromones. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, 8(8), p. 935–938, 1972.
- <sup>11</sup> CLAYDEN, J. J., GREEVES, N., WARREN, S., & WOTHERS, P. **Organic Chemistry**. Oxford: Oxford University Press, 2001.

- <sup>12</sup> NOHARA, A., UMETANI, T., & SANNO, Y. A facile synthesis of chromone-3-carboxaldehyde, chromone-3-carboxylic acid and 3-hydroxymethylchromone. **Tetrahedron Lett.**, 14(22), p. 1995–1998, 1973.
- <sup>13</sup> FÖHLISCH, B. Notiz über eine neue Chromon-Synthese. **Chemische Berichte**, 104(1), p. 348-349, 1971.
- <sup>14</sup> ABDULLA, R.F.; BRINKMEYER, R.S. The chemistry of formamide acetals. **Tetrahedron**, 35(14), p. 1675–1735, 1979.
- <sup>15</sup> GAMILL, R. B. A New and Efficient Synthesis of 3-Halogenated 4H-1-Benzopyran-4-ones. **Synthesis**, 11, p. 901–903, 1979.
- <sup>16</sup> PLEIER, Anna-Katharina *et al.* Microwave Assisted Synthesis of 1-Aryl-3-dimethylaminoprop-2-enones: A Simple and Rapid Access to 3(5)-Arylpyrazoles. **Synthesis**, 1, p. 55–62, 2001.
- <sup>17</sup> IAROSHENKO, Viktor O. *et al.* 2,3-Unsubstituted Chromones and Their Enaminone Precursors As Versatile Reagents for the Synthesis of Fused Pyridines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, 10(1), p. 890–894, 2012.
- <sup>18</sup> MOHRIG, J. R. *et al.* **Laboratory Techniques in Organic Chemistry**. W. H. Freeman, 2014.
- <sup>19</sup>(a) ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, 39(1), p. 301–312, 2010. (b) LENARDÃO, E. J. *et al.* “Green Chemistry” – Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Quím. Nova**, 26(1), 123-129, 2003.
- <sup>20</sup>(a) ZHAO, W. *et al.* Generation of ArS-substituted flavone derivatives using aryl thiols as sulfenylating agents. **RSC Advances**, 5(74), p. 59861–59864, 2015. (b) ZHONG, Shanshan *et al.* KIO<sub>3</sub>-Catalyzed Domino C(sp<sup>2</sup>)-H Bond Sulfenylation and C-N Bond Oxygenation of Enaminones toward the Synthesis of 3-Sulfenylated Chromones. **ChemCatChem**, 9(3), p. 465–468, 2017. (c) RAFIQUE, Jamal *et al.* Metal- and Solvent-Free Approach to Access 3-Se/S-Chromones from the Cyclization of Enaminones in the Presence of Dichalcogenides Catalyzed by KIO<sub>3</sub>. **ACS Omega**, 2(5), p. 2280–2290, 2017. (d) ZHAO, J.; ZHAO, Y.; FU, H. Transition-Metal-Free Intramolecular Ullmann-Type O-Arylation: Synthesis of Chromone Derivatives. **Angewandte Chemie International Edition**, 50(16), p. 3769–3773, 2011. (e) ZIMMERMAN, J. R.; MANPADI, M.; SPATNEY, R. Tin-free radical reactions under minimal solvent conditions for the synthesis of substituted chromones and coumarins. **Green Chemistry**, 13(11), p. 3103–3106, 2011.

- <sup>21</sup> (a) MUSTHAFA, T. N. M. *et al.* Microwave-assisted solvent-free synthesis of biologically active novel heterocycles from 3-formylchromones. **Medicinal Chemistry Research**, 20(9), p. 1473–1481, 2011. (b) CHEN, Hong *et al.* Domino Reaction to Functionalized 2-Hydroxybenzophenones from Electron-Deficient Chromones and 1,3-Dicarbonyl Compounds. **The Journal of Organic Chemistry**, 76(20), p. 8495–8500, 2011. (c) XIANG, Haoyue *et al.* Cascade synthesis of novel functionalized pyridine-fused coumarins in aqueous medium. **RSC Advances**, 4(31), p. 16132–16135, 2014. (d) BRAHMACHARI, G. Room Temperature One-Pot Green Synthesis of Coumarin-3-carboxylic Acids in Water: A Practical Method for the Large-Scale Synthesis. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, 3(9), p. 2350–2358, 2015. (e) CHEN, Liang *et al.* One-Pot Synthesis of Highly Functionalized Bicyclic Imidazopyridinium Derivatives in Ethanol. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, 5(2), p. 1899–1905, 2017. (f) POOMATHI, N.; PERUMAL, P. T.; RAMAKRISHNA, S. An efficient and eco-friendly synthesis of 2-pyridones and functionalized azaxanthone frameworks via indium triflate catalyzed domino reaction. **Green Chemistry**, 19(11), p. 2524–2529, 2017.
- <sup>22</sup> LEE, J. D. **Química inorgânica não tão concisa**. São Paulo: Edgard Blucher, 1999.
- <sup>23</sup> HUBERT-PFALZGRAF, L. G. Niobium & Tantalum: Inorganic & Coordination Chemistry. *In: Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. [s.l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
- <sup>24</sup> YADAV, J. S. *et al.* Niobium(V) chloride-catalyzed C–H insertion reactions of  $\alpha$ -diazoesters: synthesis of  $\beta$ -keto esters. **Tetrahedron**, v. 61, n. 4, p. 875–878, 2005.
- <sup>25</sup> YADAV, J. S. *et al.* Niobium pentachloride: An efficient catalyst for the selective acetylation of amines and thiols under mild conditions. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 255, n. 1, p. 78–80, 2006.
- <sup>26</sup> MENDES, S. R. *et al.* Synthesis of bis(indolyl)methanes using ammonium niobium oxalate (ANO) as an efficient and recyclable catalyst. **Green Chemistry**, v. 17, n. 8, p. 4334–4339, 2015.
- <sup>27</sup> PENTEADO, F. *et al.* Niobium-promoted reaction of  $\alpha$ -phenylglyoxylic acid with ortho-functionalized anilines: synthesis of 2-arylbenzothiazoles and 3-aryl-2H-benzo[b][1,4]benzoxazin-2-ones. **Green Chemistry**, v. 18, n. 24, p. 6675–6680, 2016.
- <sup>28</sup> SU, T. T. *et al.* Studies on the thermal decomposition kinetics and mechanism of ammonium niobium oxalate. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 98, n. 2, p. 449, 2009.
- <sup>29</sup> XU, R. *et al.* Facile Synthesis of 2-(Phenylthio)phenols by Copper(I)-Catalyzed Tandem Transformation of C–S Coupling/C–H Functionalization. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 44, p. 15531–15533, 2010.

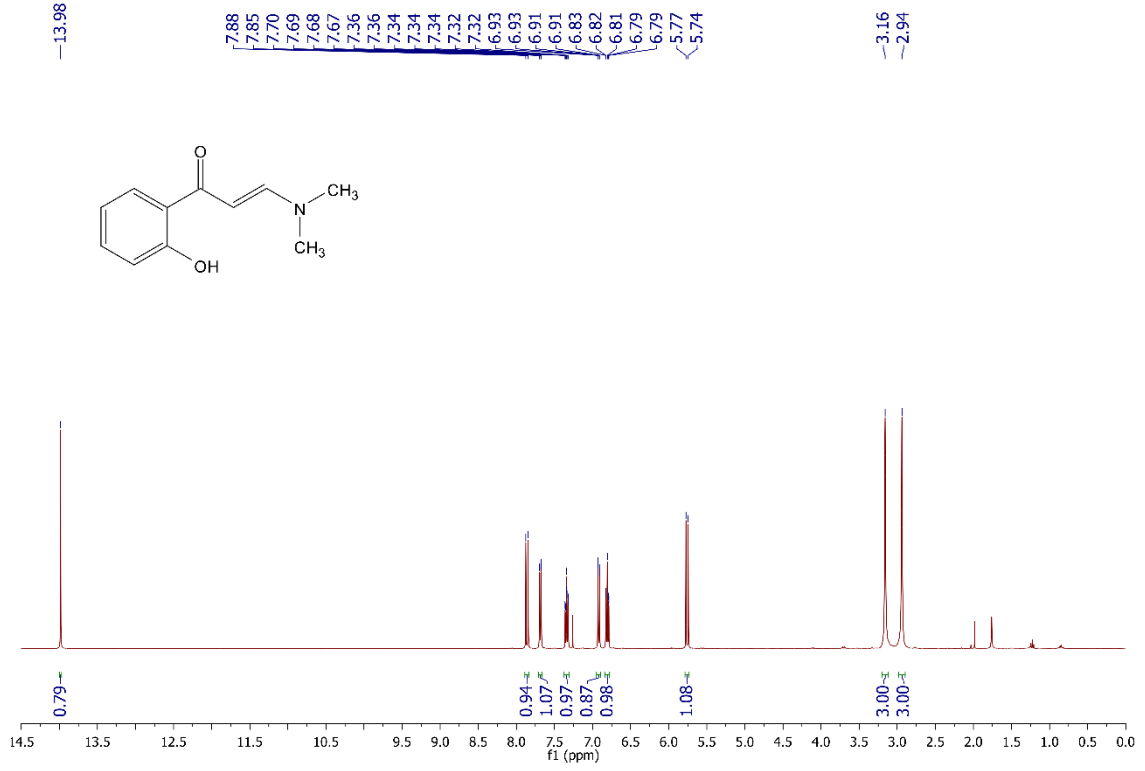
<sup>30</sup> PIOVAN, L., PASQUINI, M. D., ANDRADE, L. H. Enzymatic Kinetic Resolution of tert-Butyl 2-(1-Hydroxyethyl)phenylcarbamate, A Key Intermediate to Chiral Organoselenanes and Organotelluranes. **Molecules**, v. 16, n. 9, 2011.

<sup>31</sup> (a) BISHOP, M. J. *et al.*  $\alpha$ 1-Adrenoceptor Agonists: The Identification of Novel  $\alpha$ 1A Subtype Selective 2'-Heteroaryl-2-(phenoxyethyl)imidazolines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, n. 3, p. 471–475, 2002. (b) VARMA, R. S., KUMAR, D. Microwave-Accelerated Solvent-Free Synthesis of Thioketones, Thiolactones, Thioamides, Thionoesters, and Thioflavonoids. **Organic Letters**, v. 1, n. 5, p. 697–700, 1999. (c) BARUAH, A. K., PRAJAPATI, D., & SANDHU, J. Some novel aspects of regioselectivity in 1,3 dipolar cycloadditions of 4h-1-benzopyran-4-thione. **Tetrahedron**, v. 44, n. 19, p. 6137–6142, 1988.

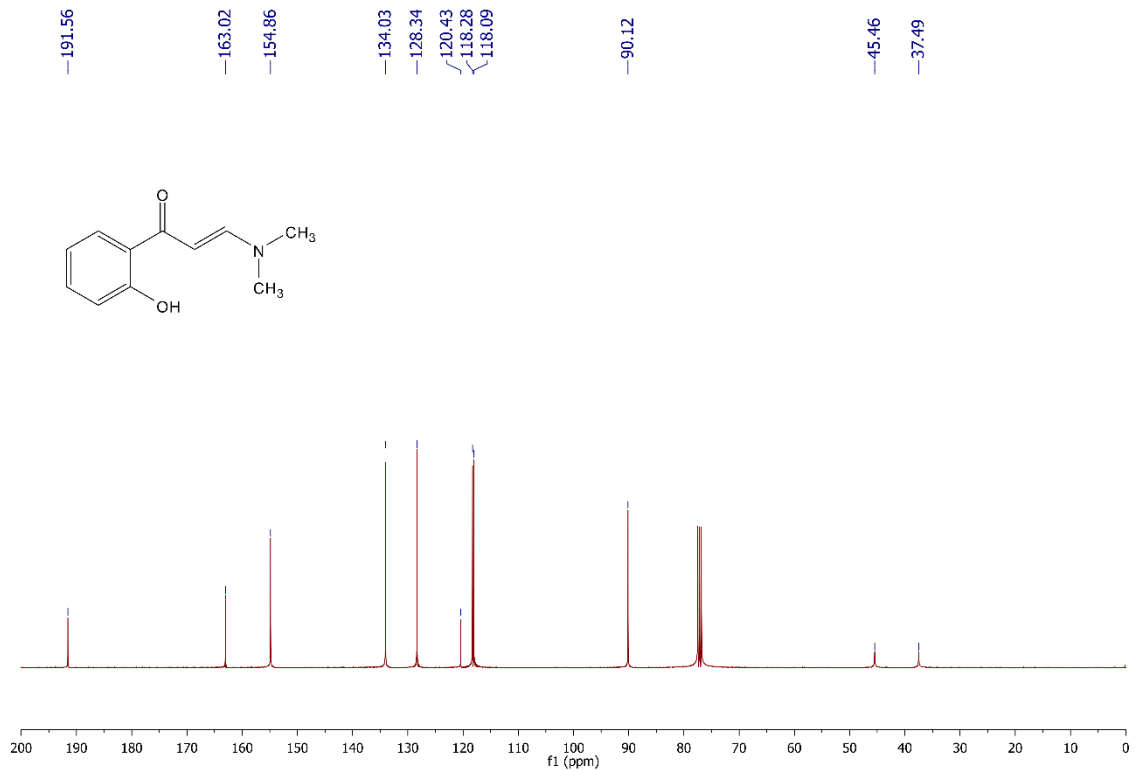


## 8 ESPECTROS SELECCIONADOS

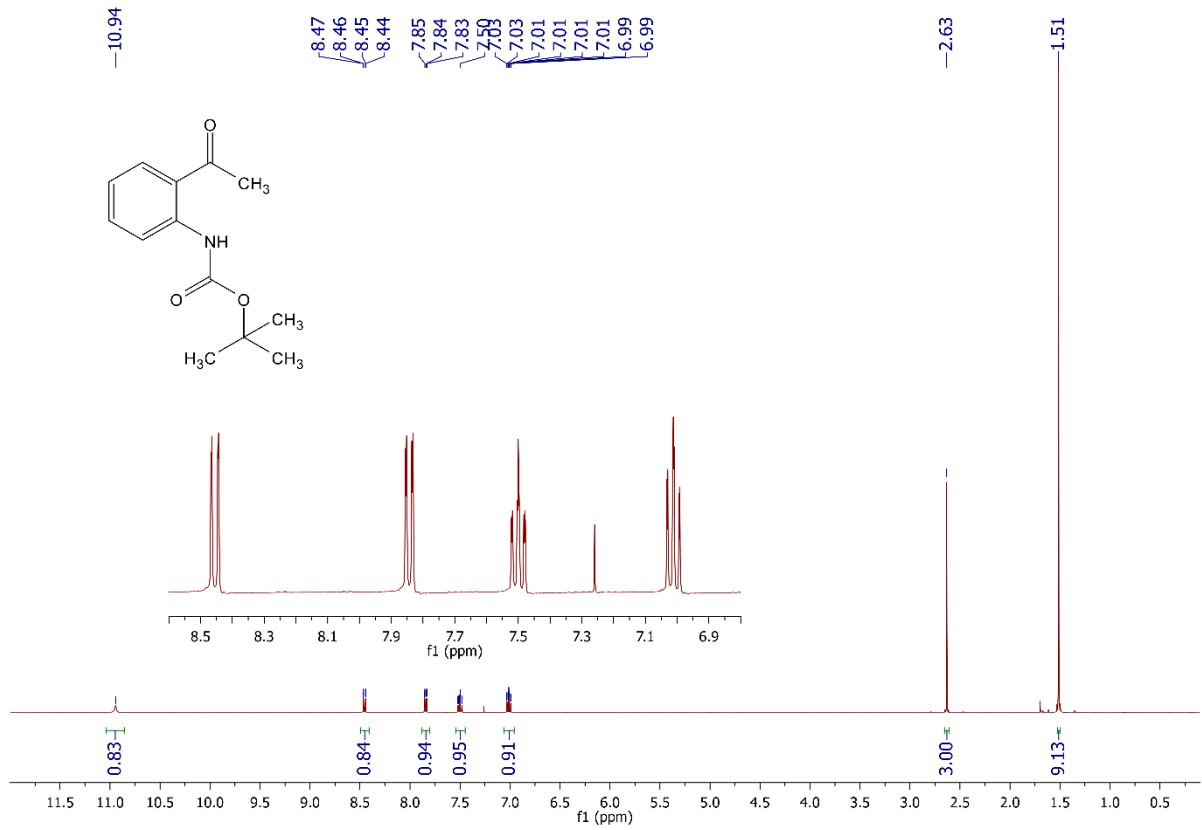
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



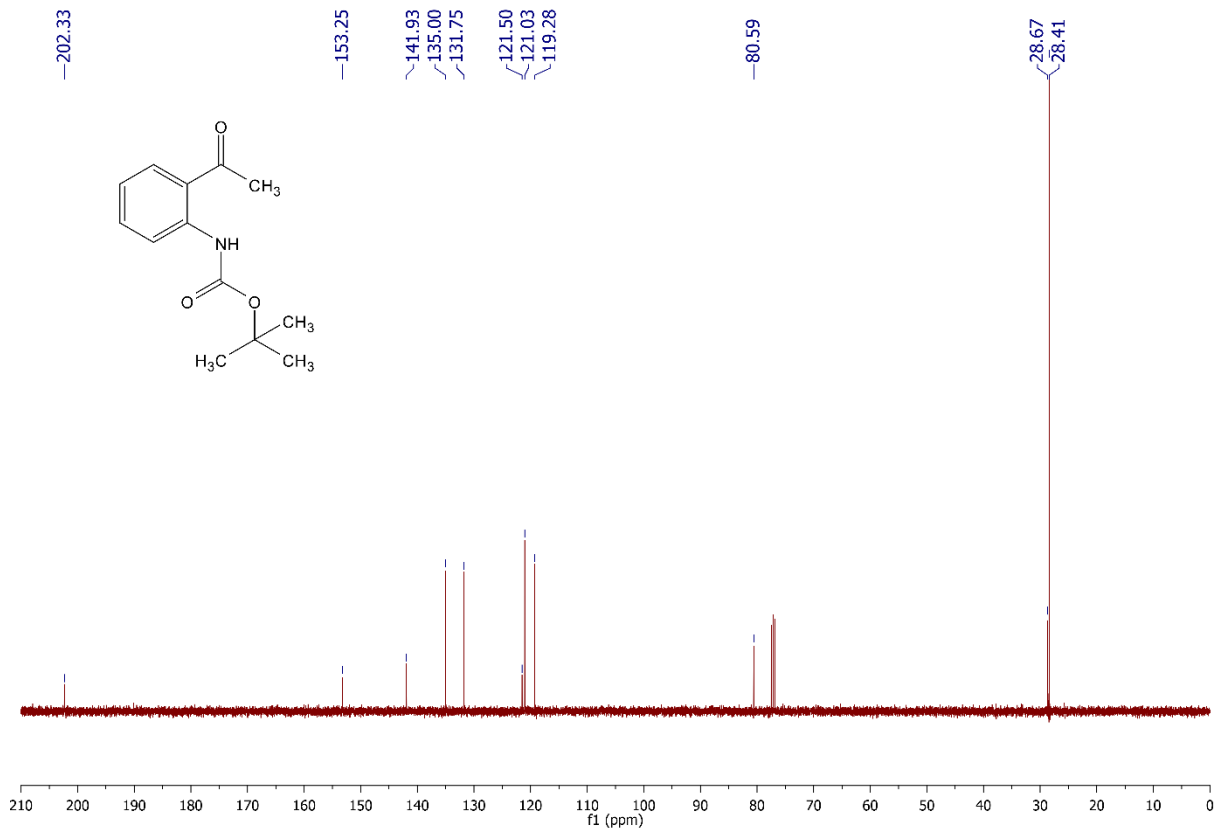
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



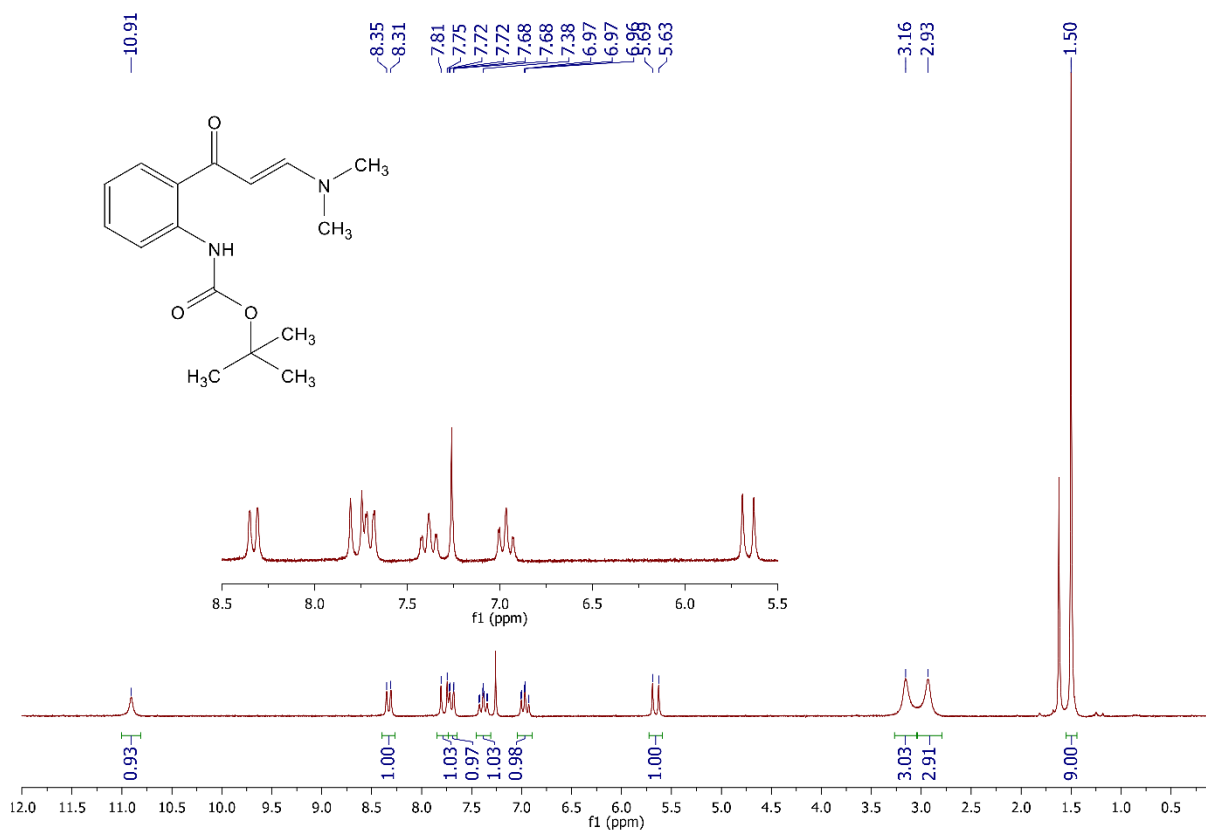
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



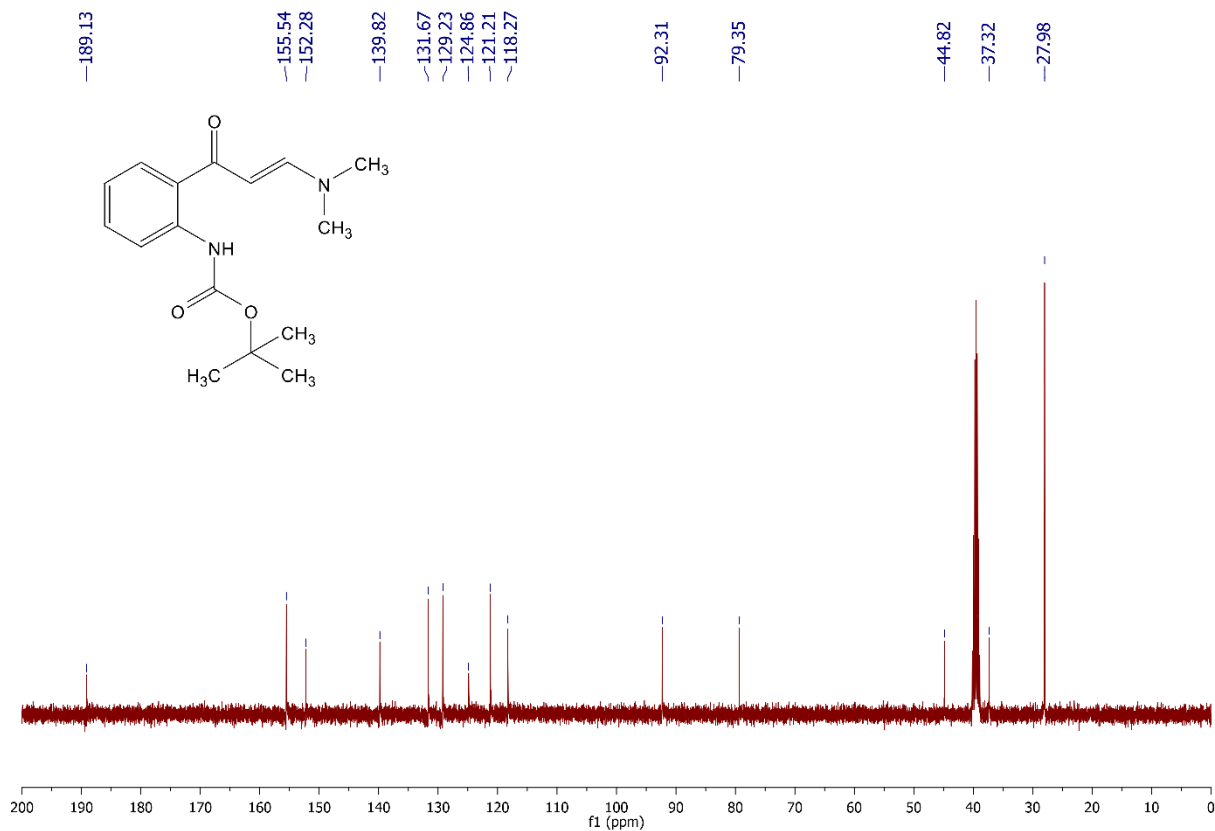
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



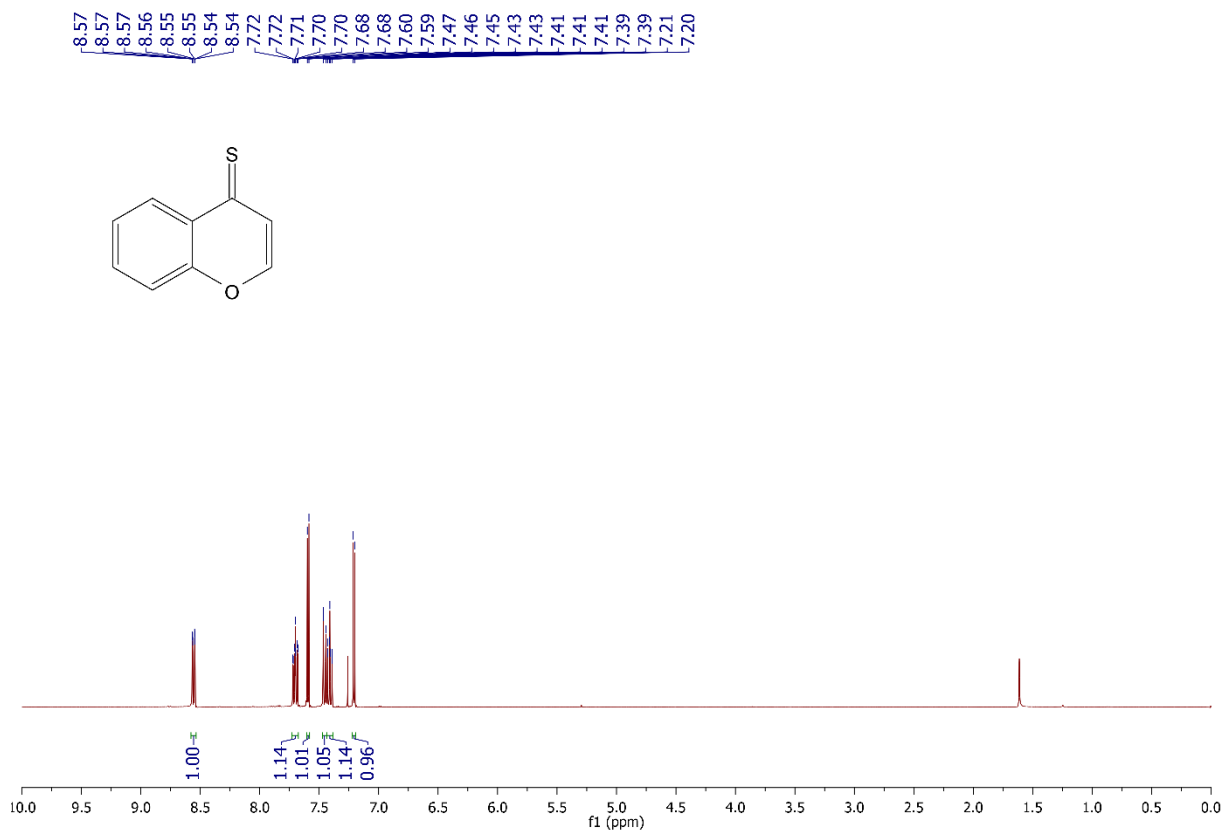
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



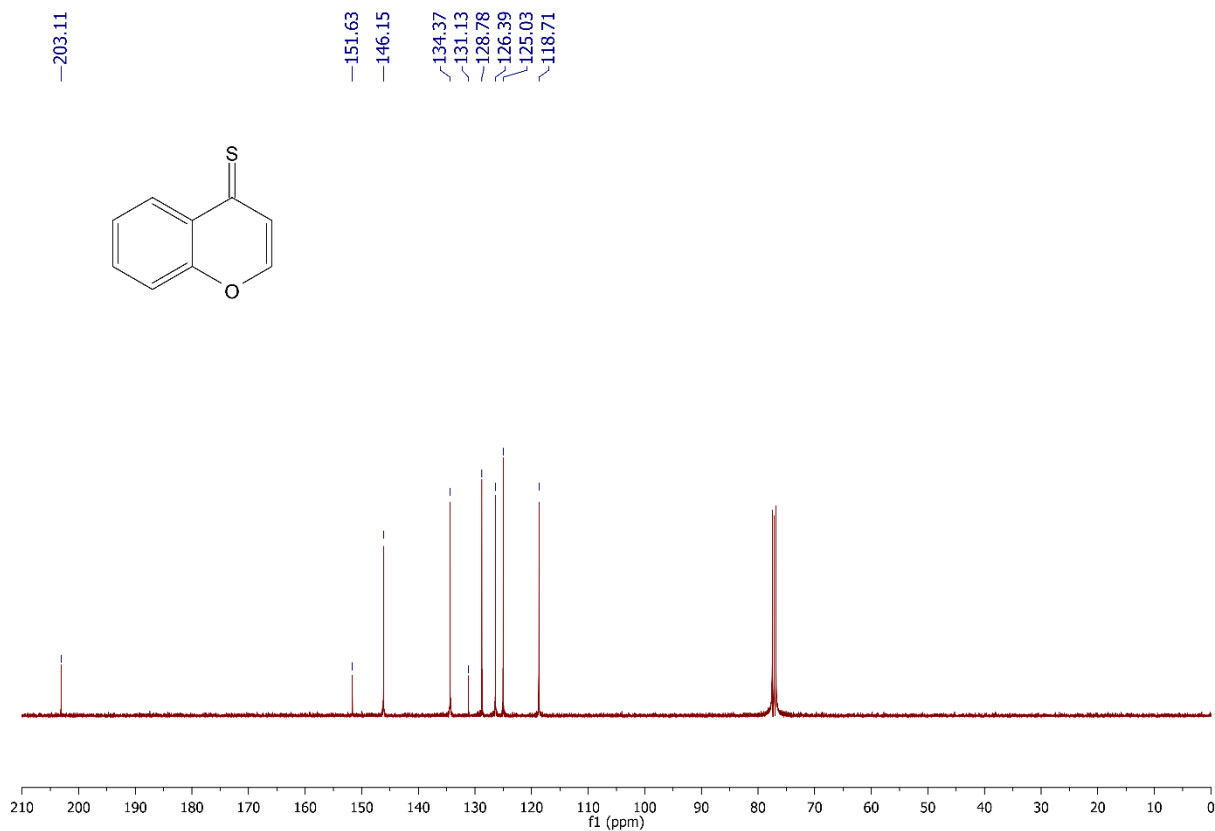
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 101 MHz.



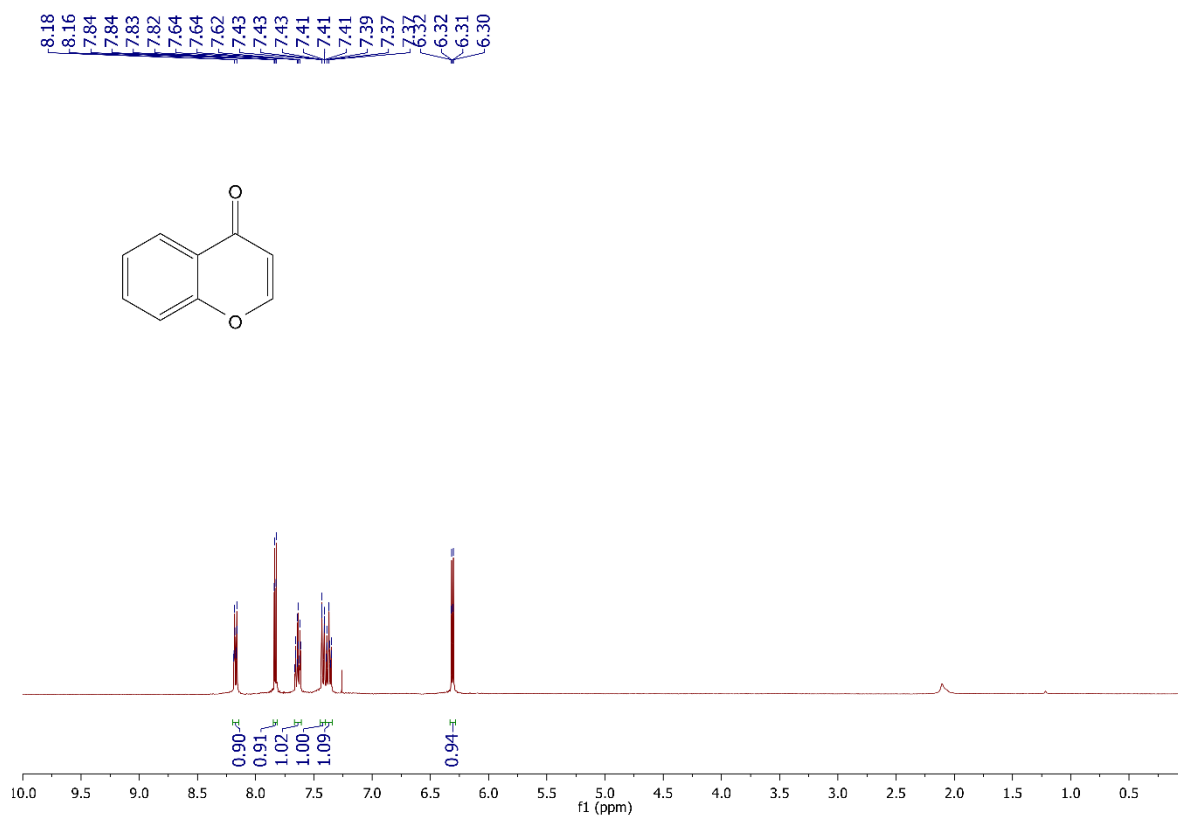
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **9** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



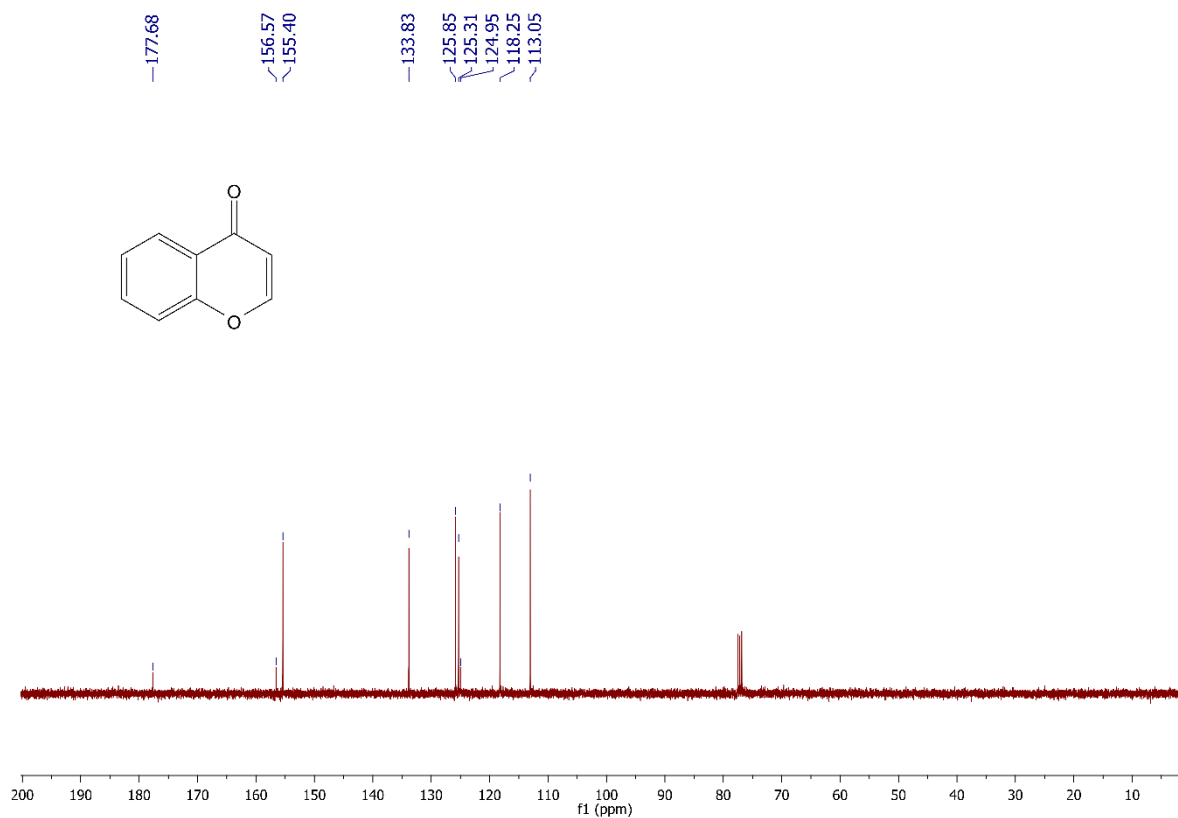
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **9** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



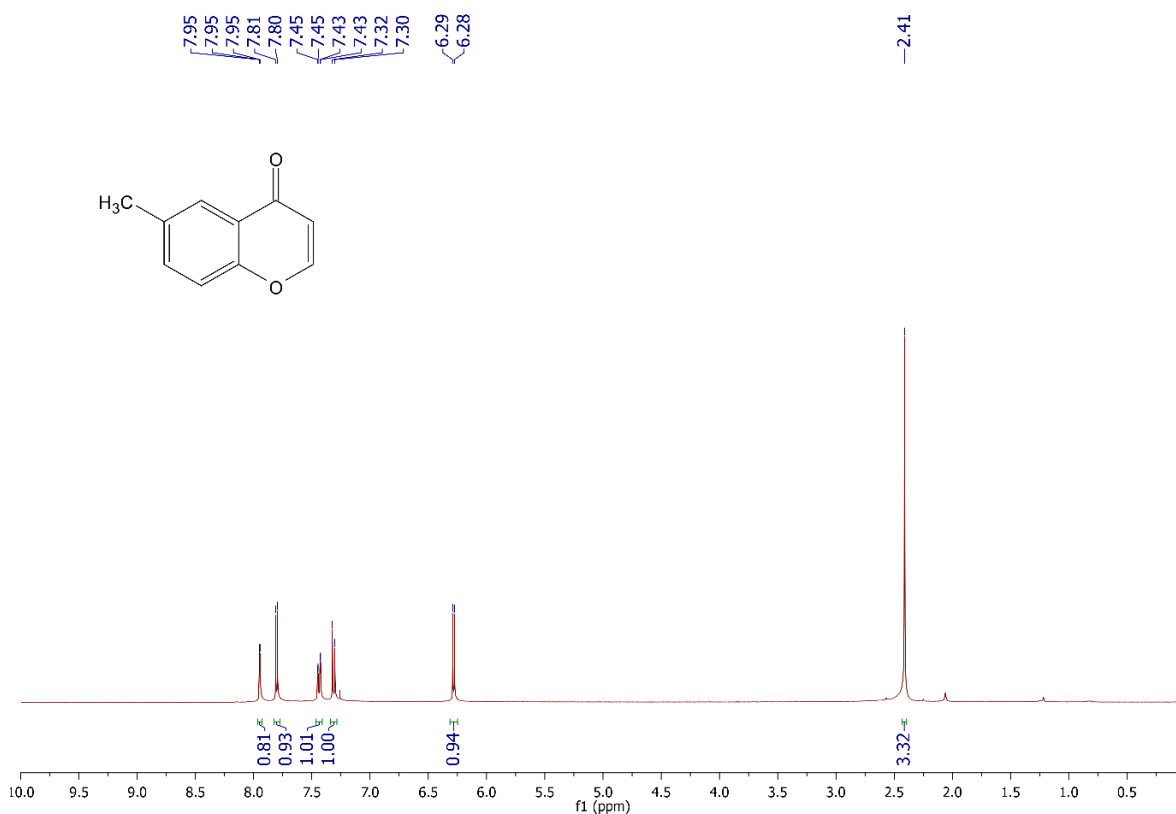
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



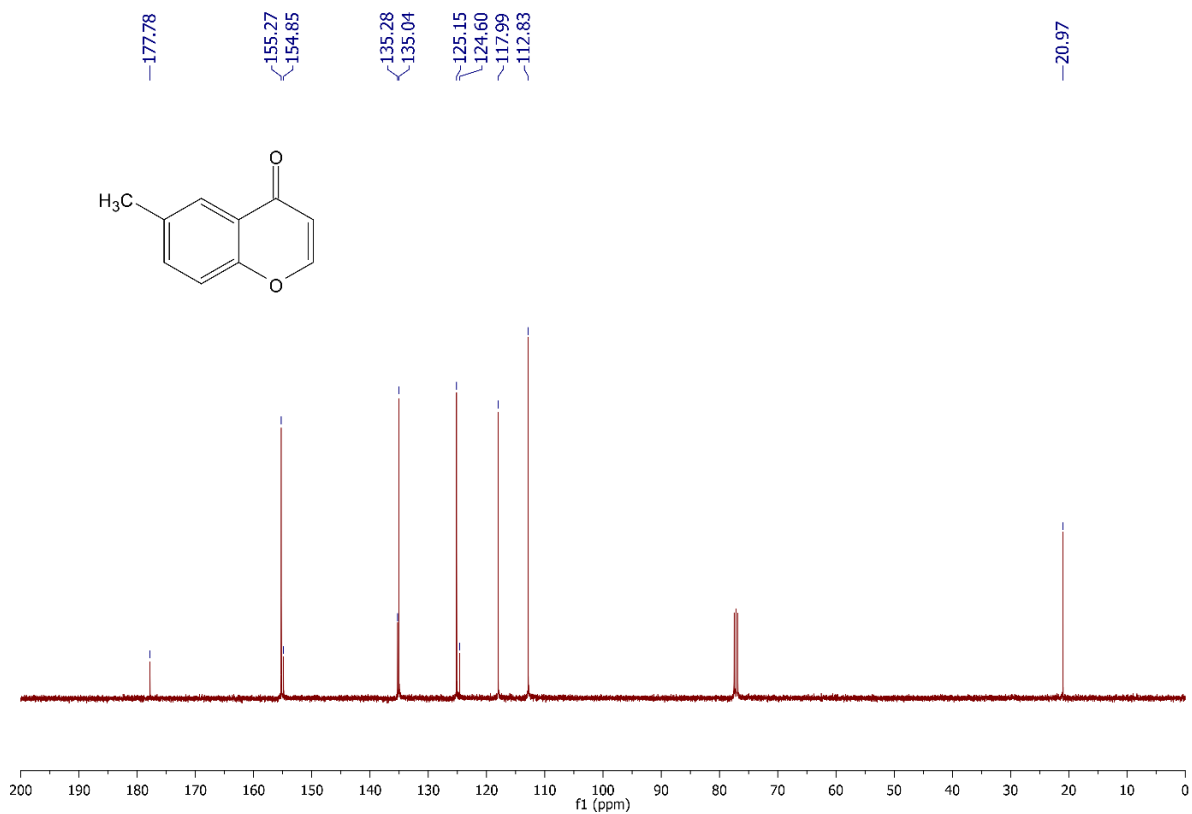
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10a** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



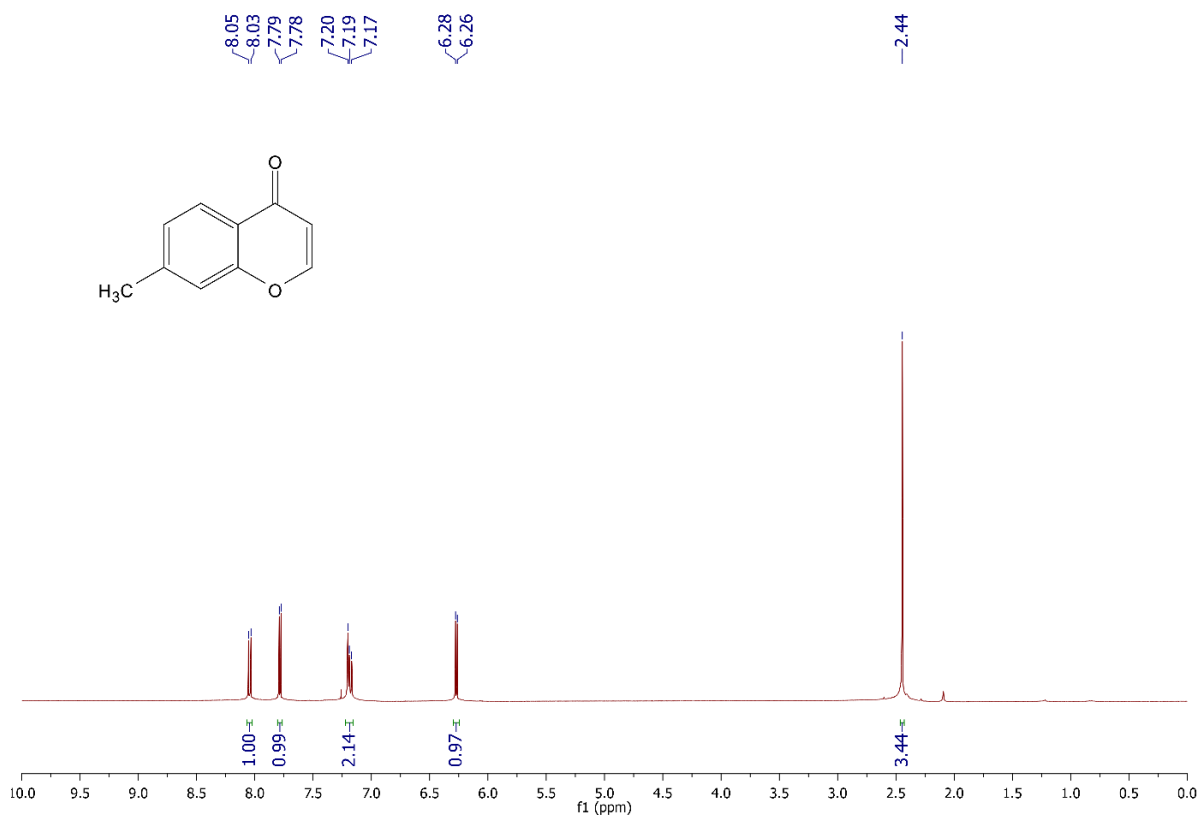
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



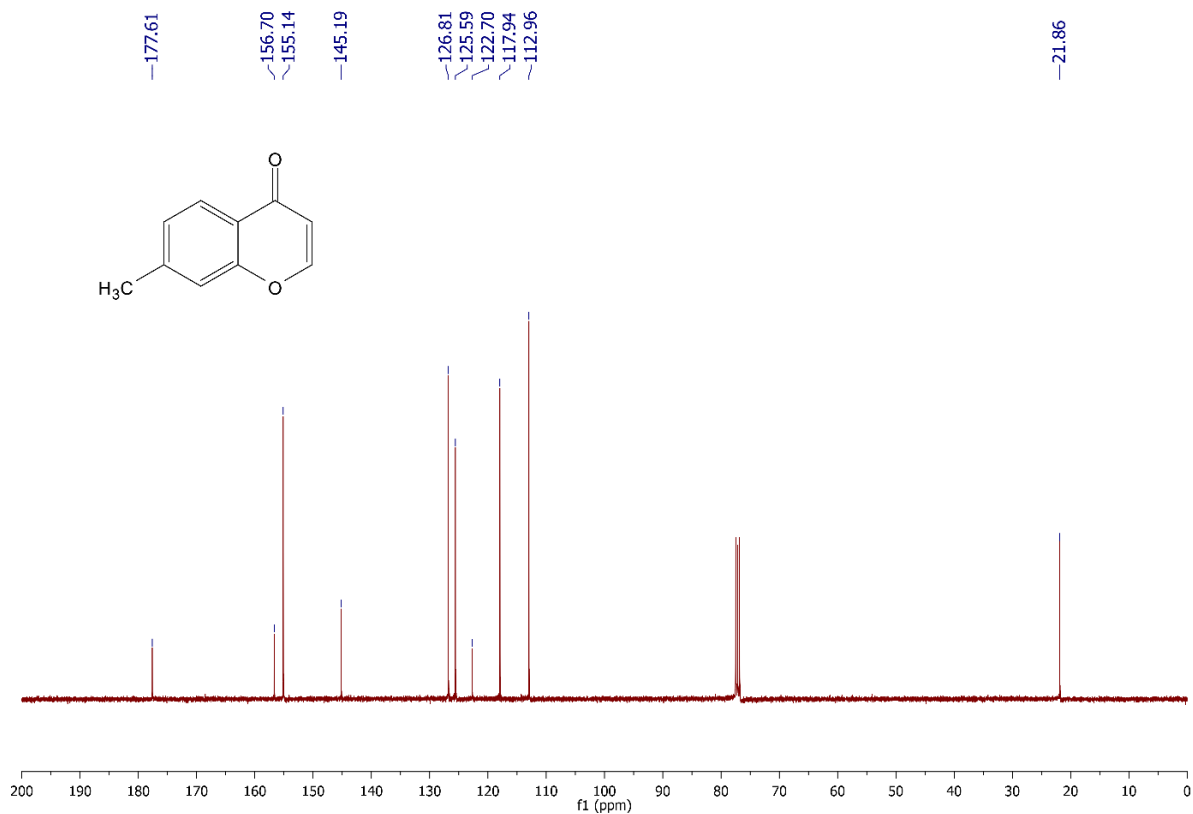
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10b** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



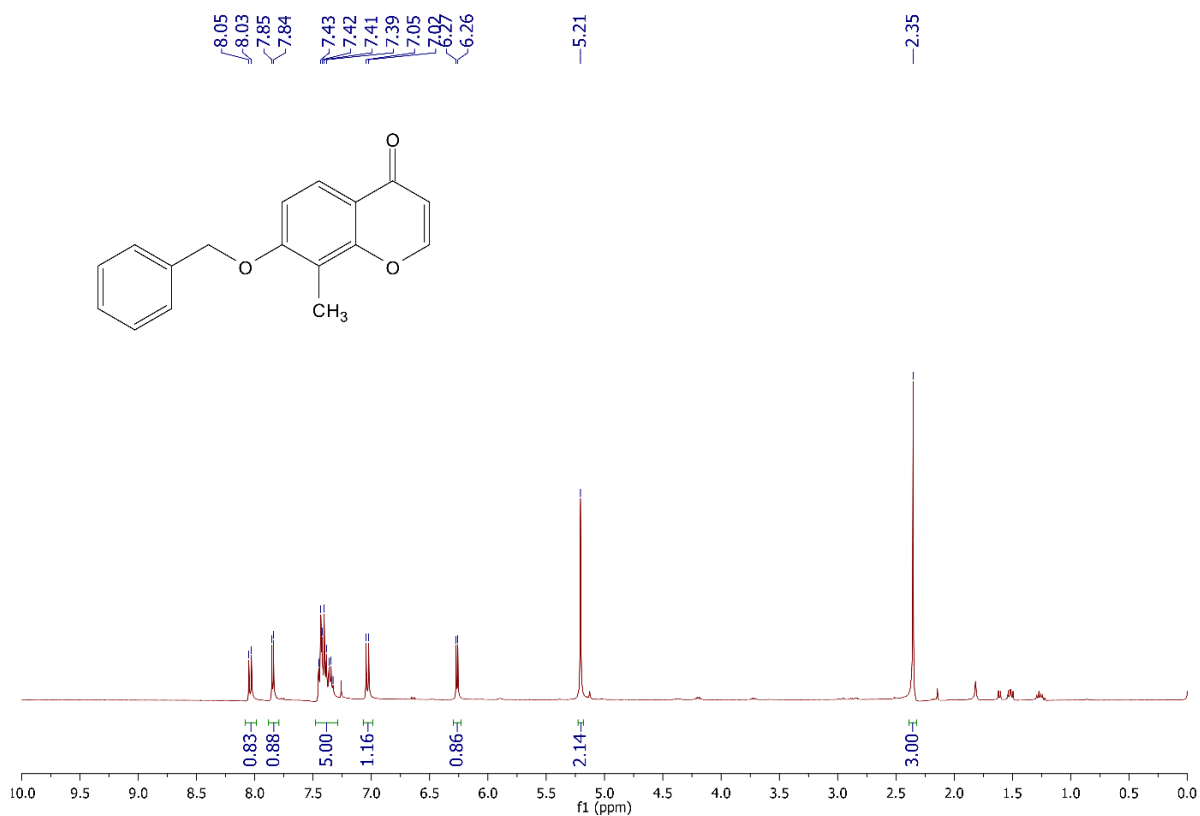
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



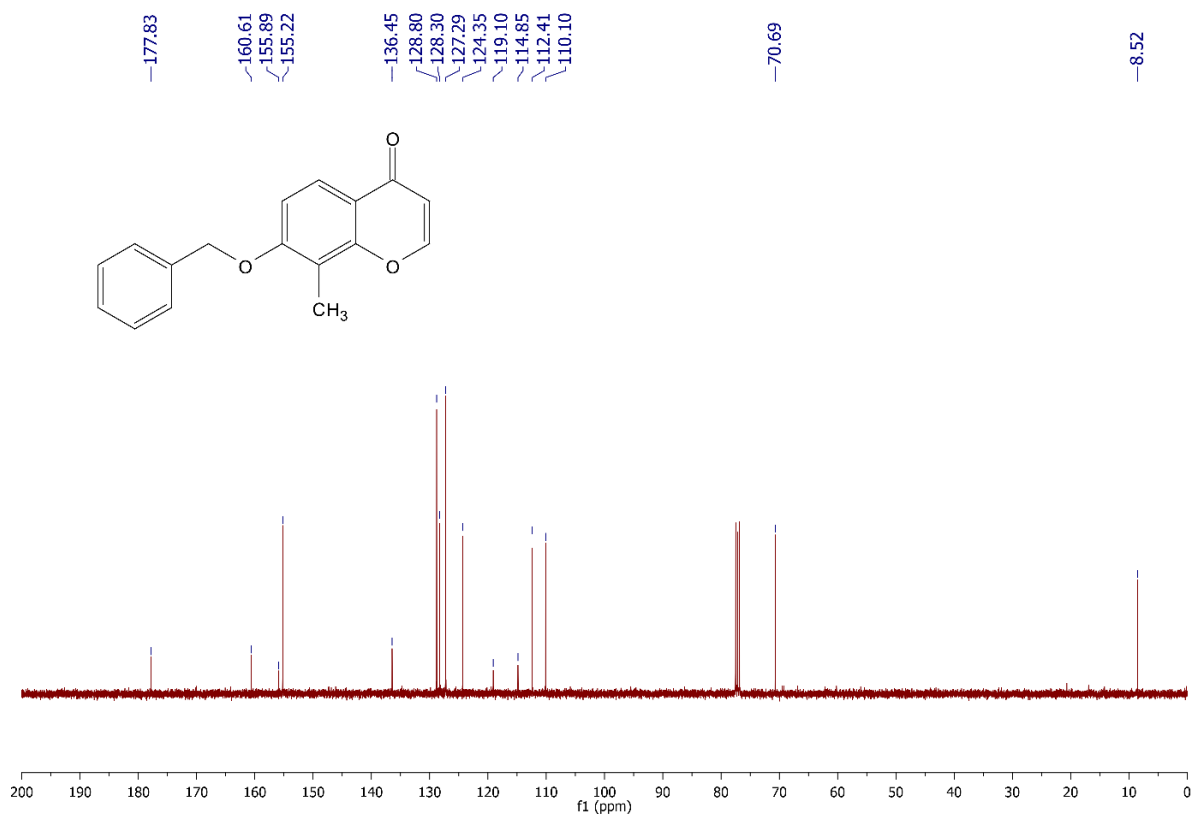
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10c** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

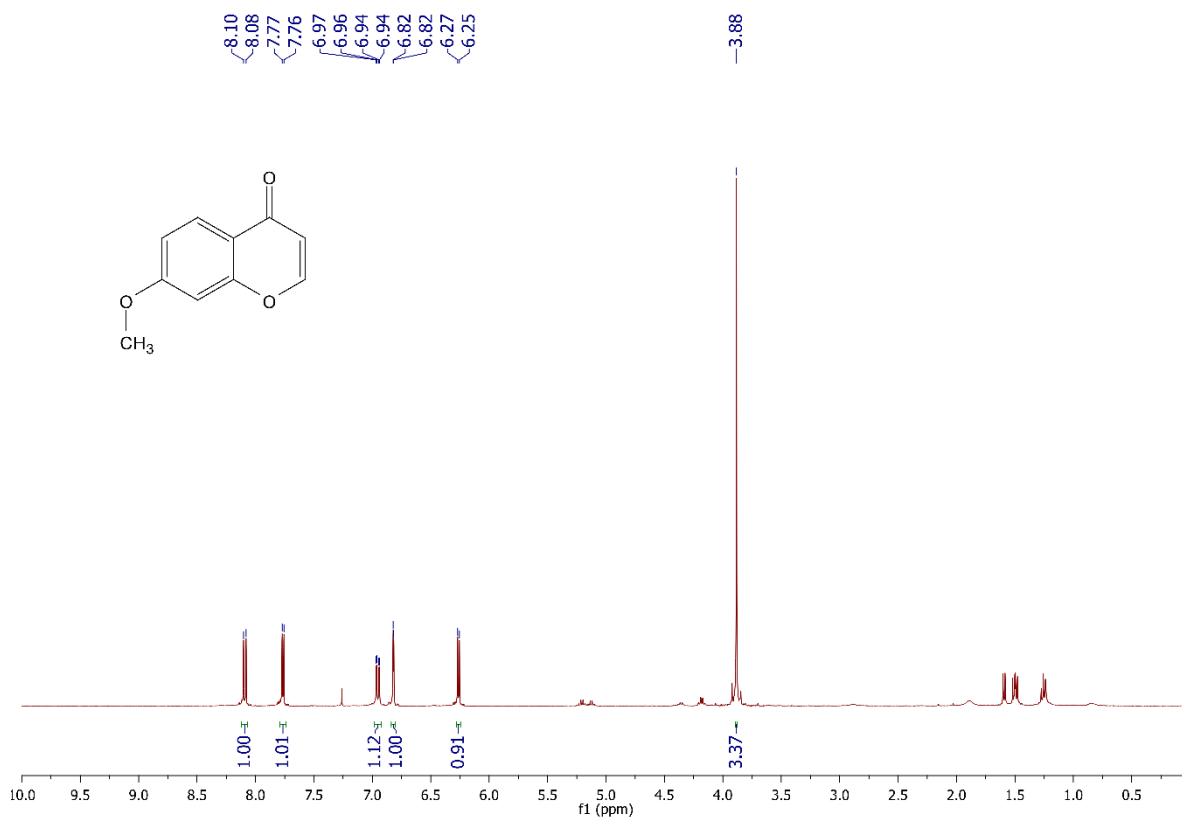


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10d** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.

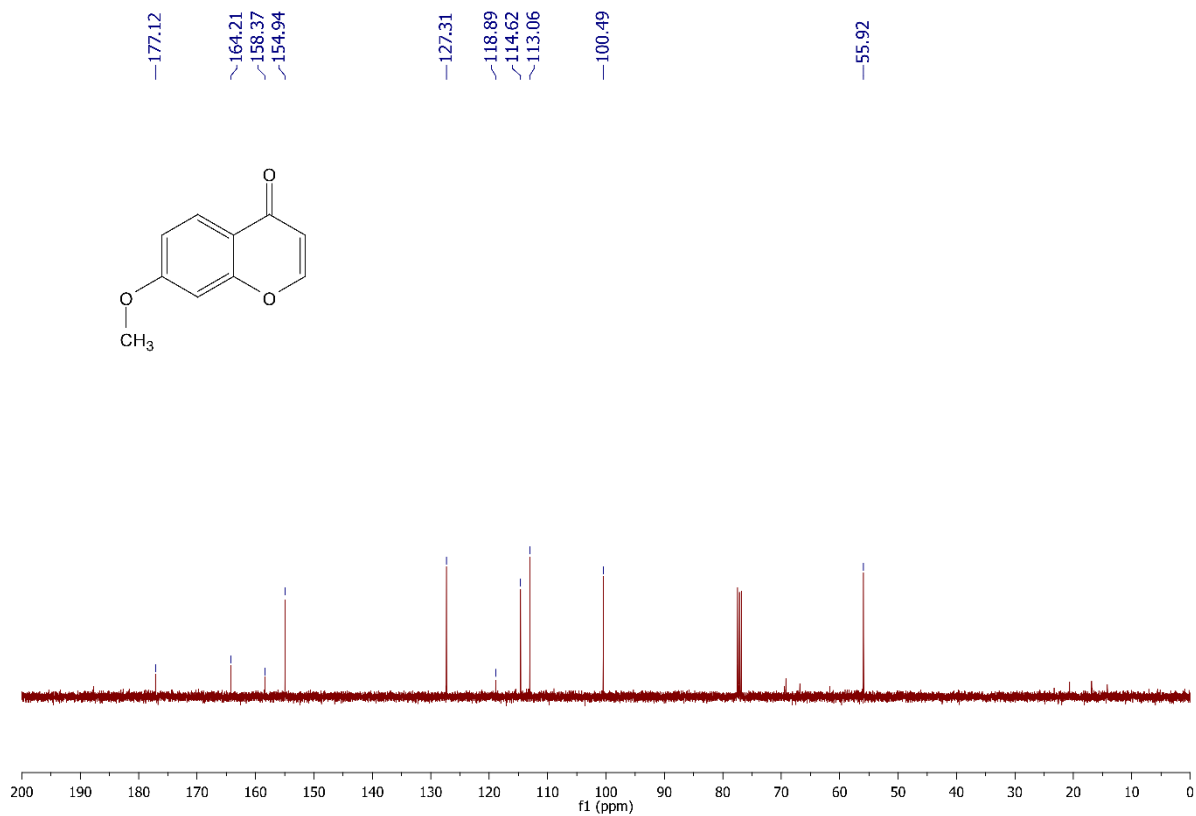




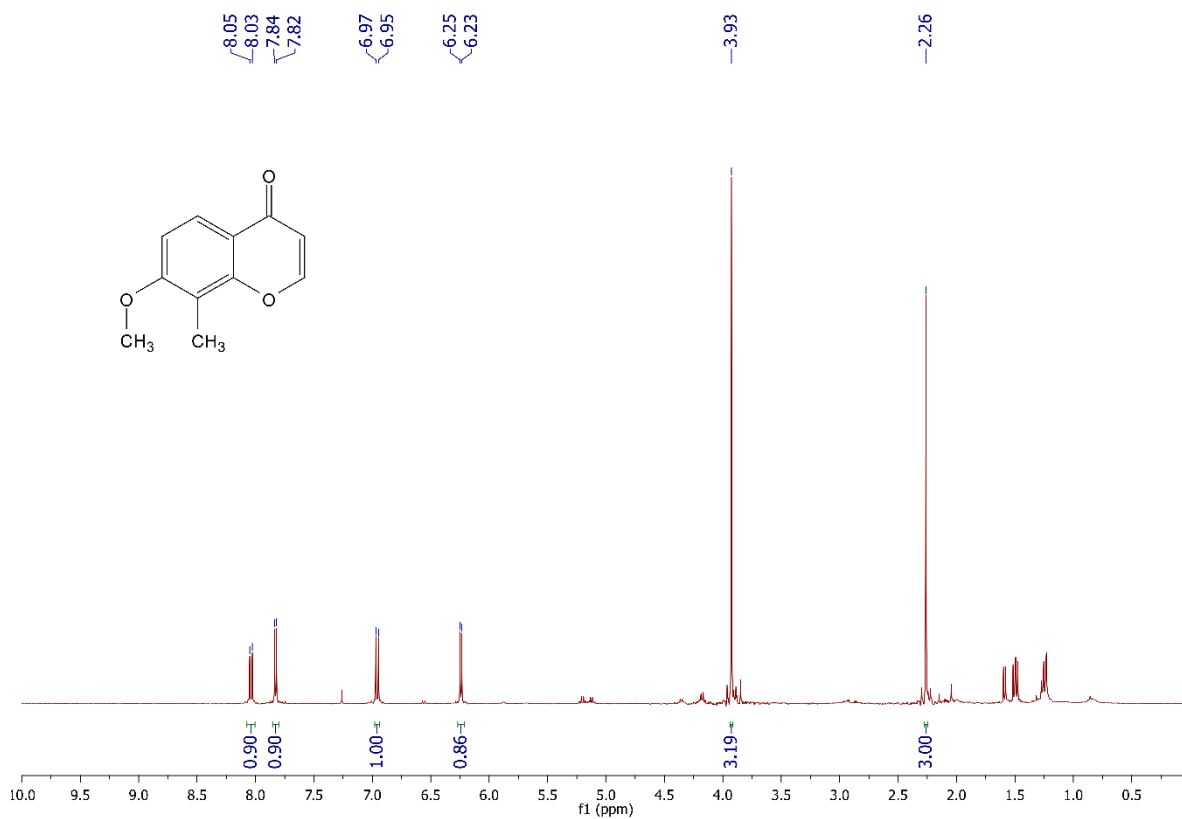
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



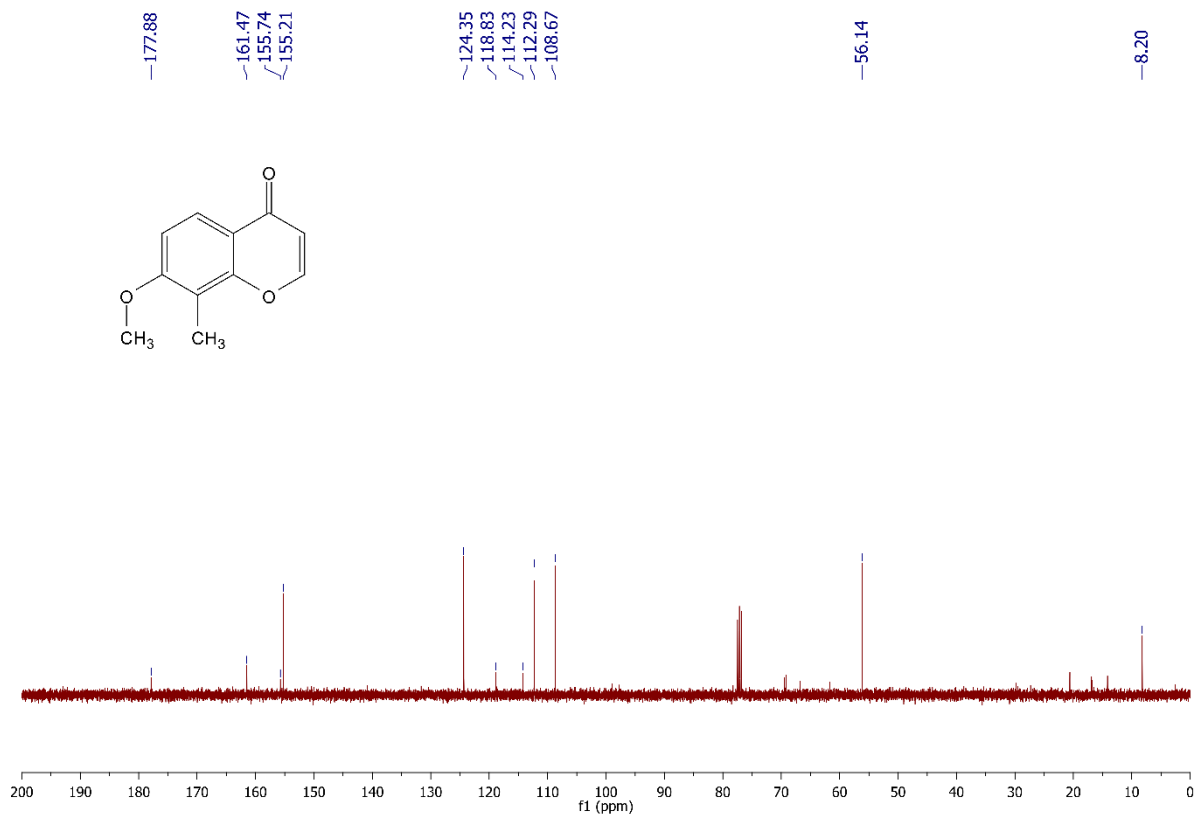
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10e** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



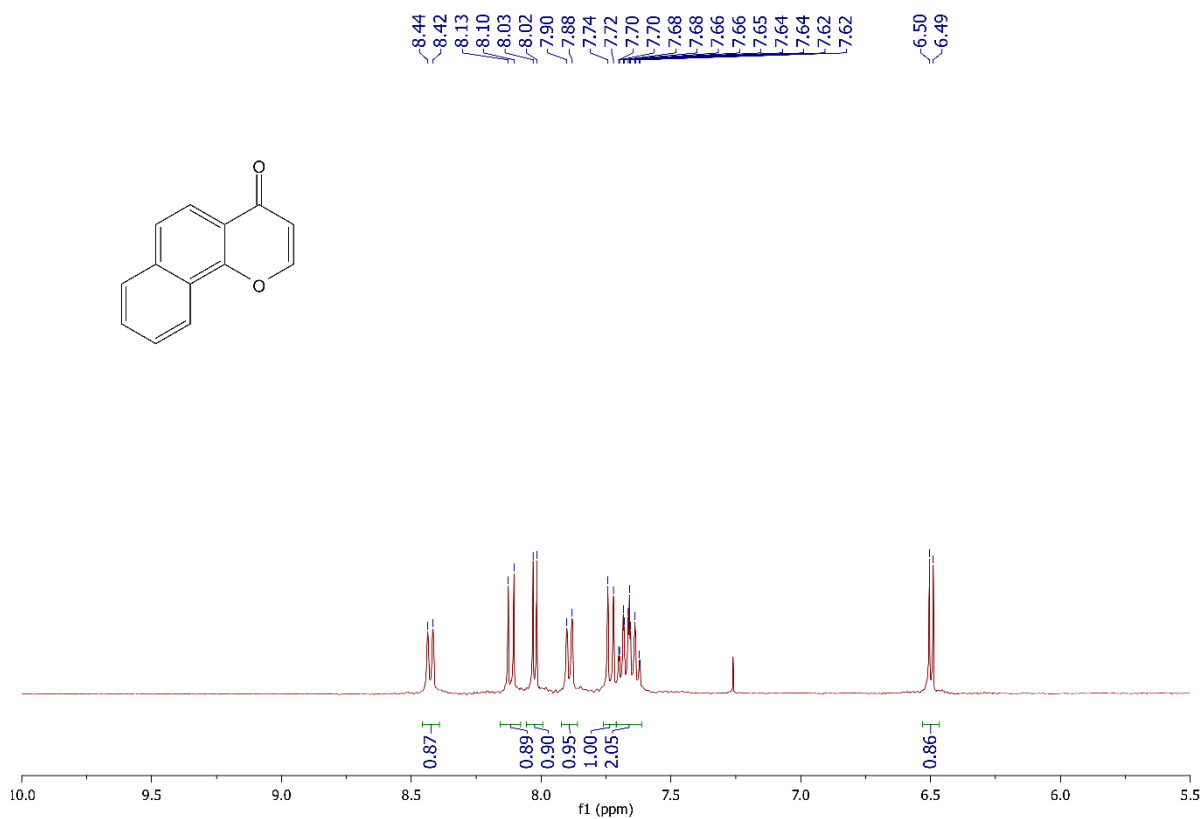
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



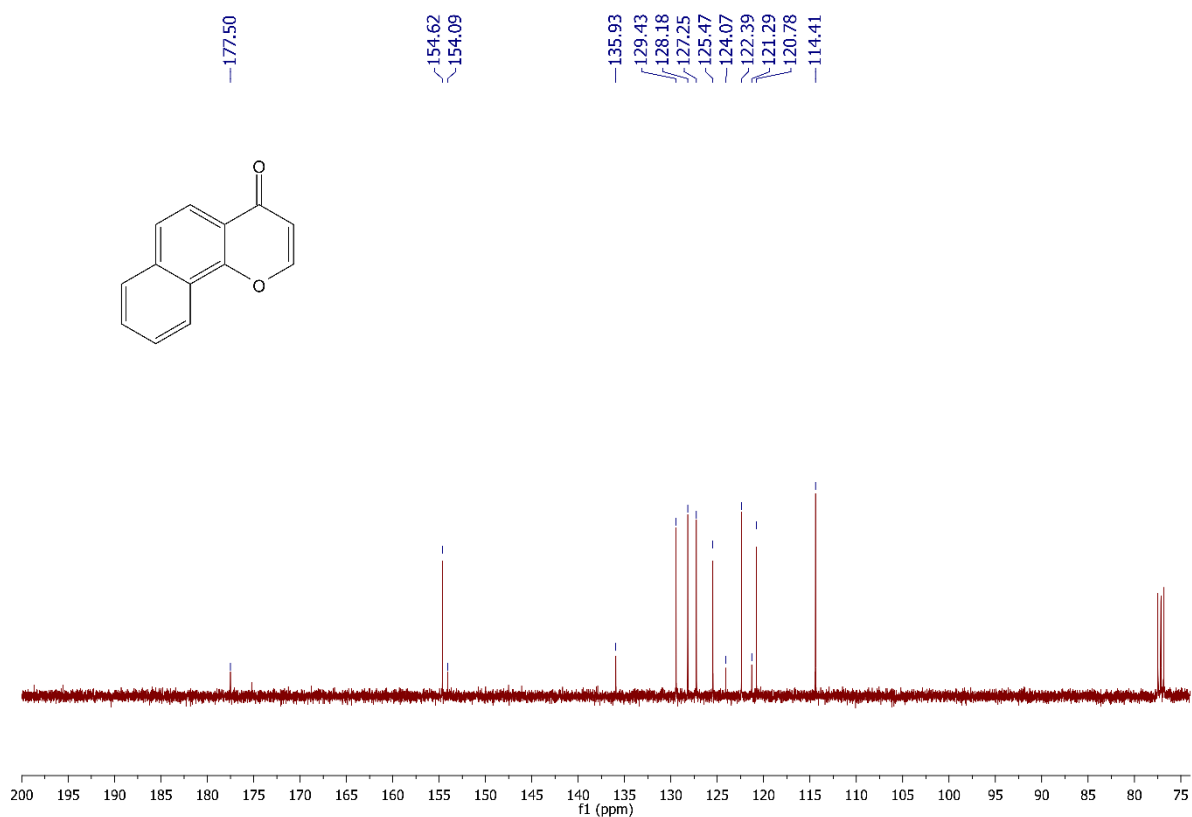
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10f** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



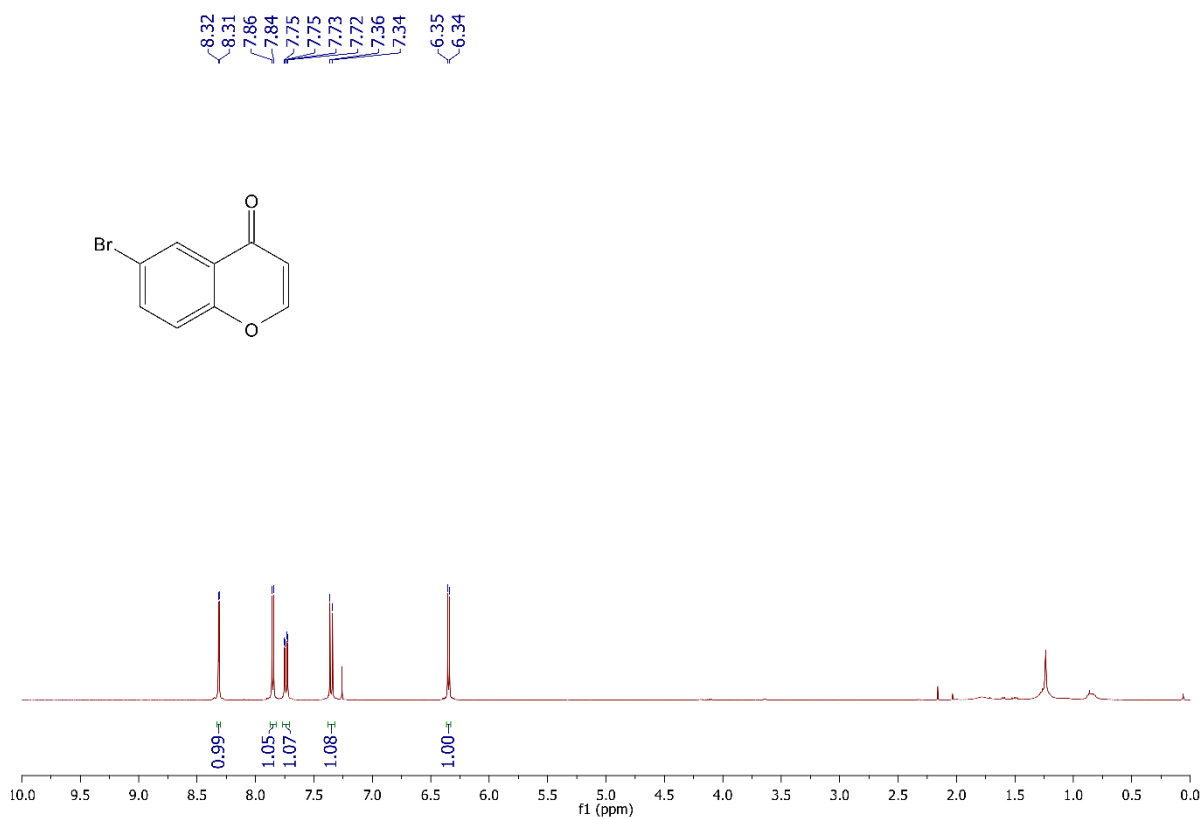
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



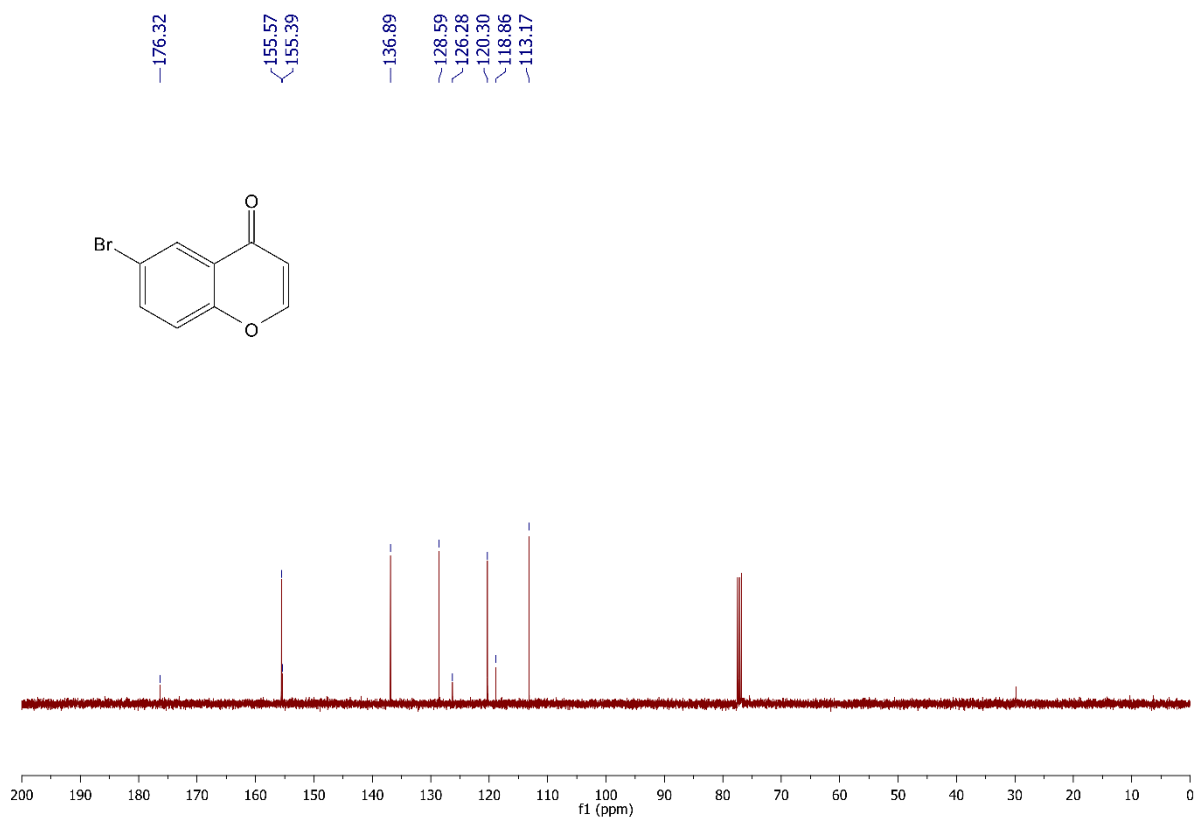
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10h** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



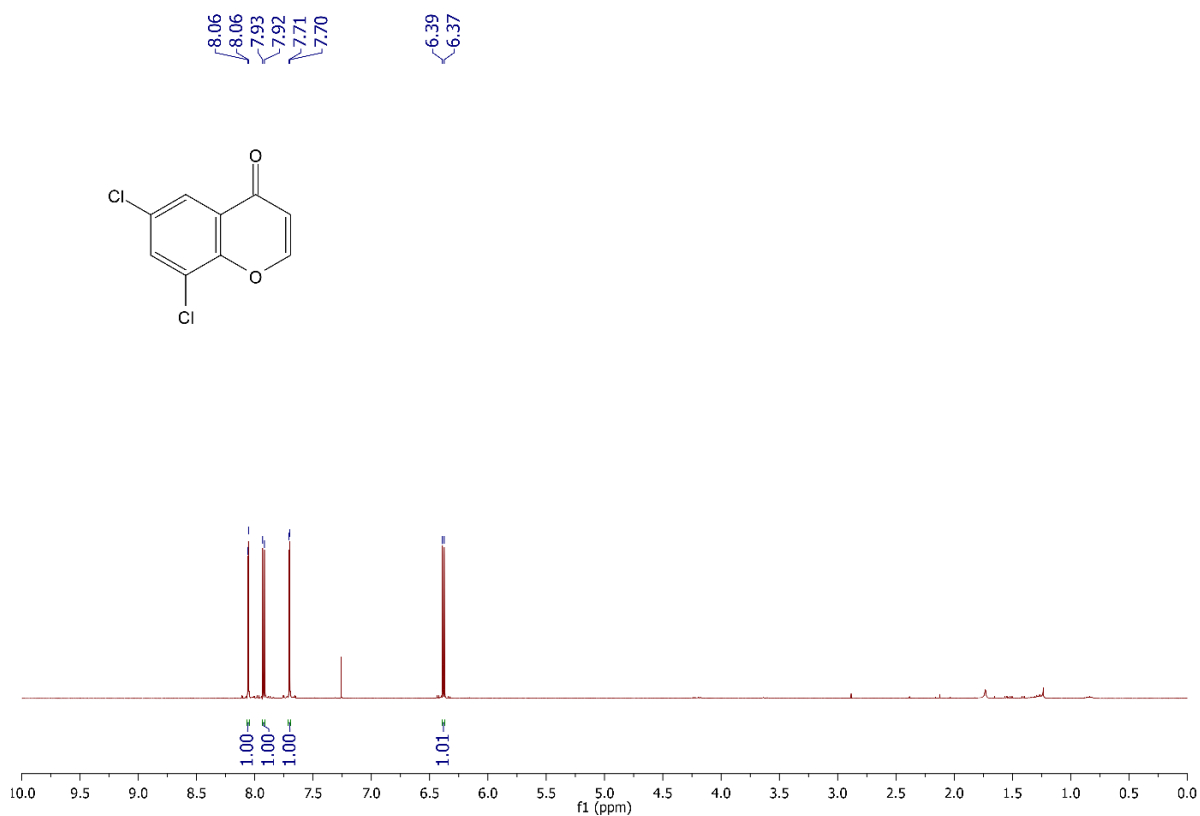
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



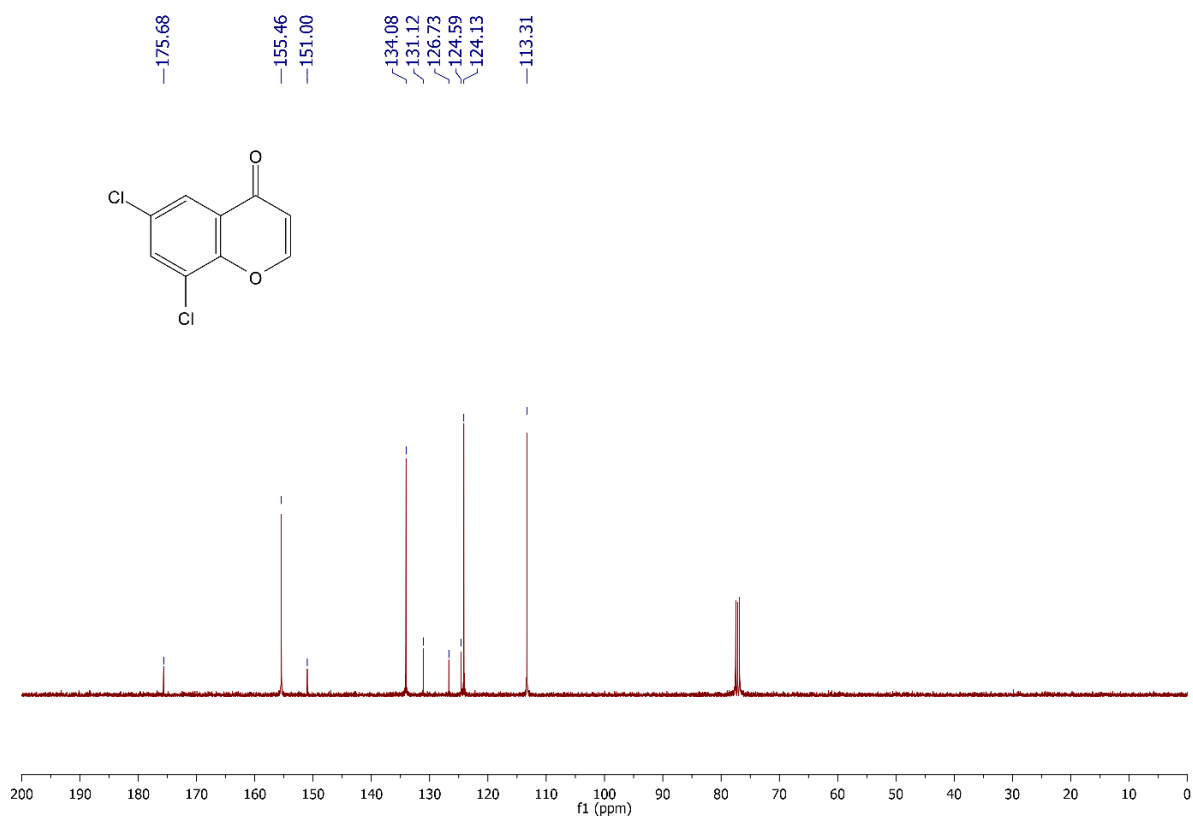
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10h** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10i** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



Espectro de massas de alta resolução do composto **10f**.

## Display Report

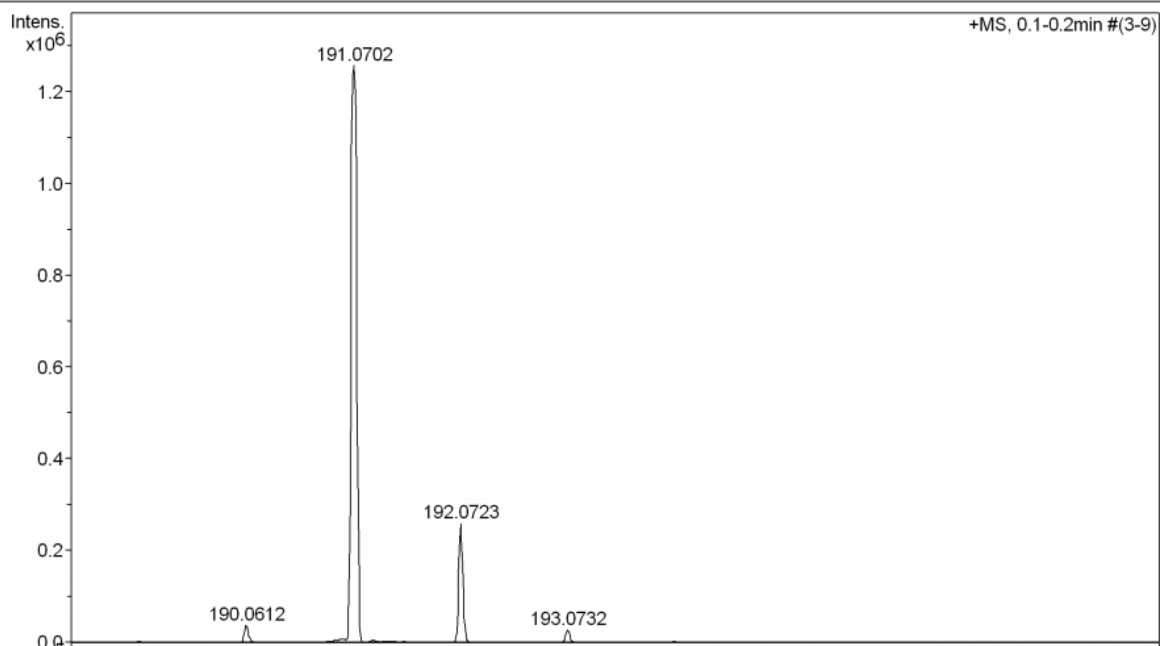
### Analysis Info

Analysis Name C:\Data\LabSelen 19.09\SC6000001.d  
Method tune\_low\_APPI\_Elis.m  
Sample Name SC6  
Comment

Acquisition Date 19/9/2017 15:14:24  
Operator Bruker  
Instrument micrOTOF-Q 10243

### Acquisition Parameter

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	1000 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	100.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



Espectro de massas de alta resolução do composto **10i**.

## Display Report

### Analysis Info

Analysis Name C:\Data\LabSelen 19.09\SC8000010.d  
Method tune\_low\_APPI\_Elis.m  
Sample Name SC8  
Comment

Acquisition Date 19/9/2017 15:49:03

Operator Bruker  
Instrument micrOTOF-Q 10243

### Acquisition Parameter

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	1500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	100.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

