



Universidade de Aveiro Departamento de Química
2017

Hélio Miguel Teixeira
Albuquerque

**REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO E ADIÇÃO
CONJUGADA DE CROMONAS SUBSTITUÍDAS EM
C-2 COM SISTEMAS INSATURADOS**



Hélio Miguel Teixeira
Albuquerque

REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO E ADIÇÃO CONJUGADA DE CROMONAS SUBSTITUÍDAS EM C-2 COM SISTEMAS INSATURADOS

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica dos Professores Doutores Artur Manuel Soares da Silva e José Abrunheiro da Silva Cavaleiro, Professores Catedráticos do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, e da Doutora Clementina Maria Moreira dos Santos, Professora Adjunta do Instituto Politécnico de Bragança.

Apoio financeiro do POCH no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.



Apoio financeiro da FCT e do FSE no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.



Fundação para a Ciência e a Tecnologia
MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E ENSINO SUPERIOR



GOVERNO DE
PORTUGAL



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Social Europeu

o júri

presidente

Prof. Doutor Carlos Alberto Diogo Soares Borrego
Professor Catedrático da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Carlos Alberto Mateus Afonso
Professor Catedrático da Universidade de Lisboa

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva
Professor Catedrático da Universidade de Aveiro (orientador)

Doutora Maria do Sameiro Torres Gonçalves
Professora Auxiliar da Universidade do Minho

Doutora Maria Luísa Cardoso do Vale
Professora Auxiliar da Universidade do Porto

Doutor Samuel Jacques André Guieu
Investigador em Pós-doutoramento da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Este trabalho só foi possível devido à contribuição de várias pessoas e gostaria de lhes agradecer por tudo o que fizeram tanto a nível profissional como pessoal.

Em primeiro lugar, o meu sincero agradecimento ao Prof. Doutor Artur Silva pela sua orientação e por todo o apoio prestado ao longo deste Doutoramento. Agradeço-lhe os sábios ensinamentos que me permitiram crescer enquanto Químico Orgânico, mas também como pessoa. A única coisa que não agradeço são as “caneladas” que às vezes levei no futebol à sexta-feira.

À Doutora Clementina Santos, coorientadora desta dissertação, gostaria de agradecer toda ajuda e apoio prestados durante a realização e organização deste trabalho, os quais foram imprescindíveis nesta caminhada.

Ao Prof. Doutor José Cavaleiro, gostaria de agradecer o facto de ter aceite fazer parte deste trabalho, o que permitiu a obtenção da minha bolsa de doutoramento.

Aos Doutores Carlos Lima e Luís Santos da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, agradeço a colaboração nos estudos computacionais do terceiro capítulo desta dissertação.

Ao Doutor Mannix Balanay da Universidade de Nazarbayev (Cazaquistão), agradeço a colaboração nos estudos computacionais do quarto capítulo desta dissertação.

Ao Dr. Hilário Tavares, agradeço a disponibilidade e o contributo prestados na obtenção dos espectros de RMN.

À Fundação para a Ciência e Tecnologia, agradeço a bolsa de Doutoramento (SFRH/BD/86277/2012) que permitiu a realização deste trabalho.

Aos amigos que fiz na Orgânica, Djeny e Oualid “Teló”, agradeço a boa disposição e bons momentos que passamos juntos e que animaram o ambiente no laboratório.

A todos os meus amigos, muitos de longa data, agradeço a presença constante na minha vida e os bons momentos que sempre passamos.

À minha família, em especial a minha mãe, pai e irmão, por estarem sempre lá para mim, nos bons e maus momentos, e partilharem todos os meus sucessos e insucessos pessoais e profissionais.

Last but not least, muito agradeço à Joana a paciência para todos os desabafos, frustrações e maus humores, e especialmente a sua perspicácia com que sempre pude contar ao longo da realização deste trabalho. A nível pessoal, ela foi sempre o meu ponto de equilíbrio, estabilidade, amor e carinho.

palavras-chave

Reação de Diels-Alder, cicloadição 1,3-dipolar, adição conjugada, radiação micro-ondas (MW), cromonas, heterociclos oxigenados e nitrogenados, espectroscopia de ressonância magnética nuclear

resumo

O presente trabalho teve como principal objetivo estudar a reatividade de (*E*)-2-(4-arilbut-1-en-3-in-1-il)-4*H*-cromen-4-onas e 2-[(1*E*,3*E*)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas em reações de cicloadição e adição conjugada.

Sintetizaram-se díades do tipo xantona-1,2,3-triazol por duas rotas diferentes, partindo de (*E*)-2-(4-arilbut-1-en-3-in-1-il)-4*H*-cromen-4-onas. Na rota A, o núcleo de xantona foi sintetizado por reação de Diels-Alder (DA) das referidas cromonas com *N*-metilmaleimida (NMM), sob radiação micro-ondas (MW, do inglês *microwaves*), seguida de aromatização dos cicloadutos obtidos com 2,3-diciano-5,6-dicloro-1,4-benzoquinona (DDQ). O anel de 1,2,3-triazol foi incorporado através da reação de cicloadição 1,3-dipolar do alcino com azida de sódio, originando as díades xantona-1,2,3-triazol pretendidas. Por sua vez, a rota B envolveu a reação de cicloadição 1,3-dipolar das referidas cromonas com azida de sódio, seguida de metilação do grupo NH do triazol. A etapa seguinte consistiu na reação de DA, sob radiação MW, das díades 2-vinilcromona-1,2,3-triazol com a NMM, seguida de aromatização dos cicloadutos, originando as díades xantona-1,2,3-triazol desejadas.

Estudou-se também a reatividade das 2-[(1*E*,3*E*)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas como dienos em reações de DA com dienófilos pobres e ricos em elétrons, sob radiação MW. As melhores condições de reação foram obtidas usando a NMM como dienófilo, na presença de triflato de escândio, em condições de ausência de solvente. A presença deste ácido de Lewis melhorou os rendimentos da reação, na medida em que evita a ocorrência de uma segunda reação de DA nos cicloadutos obtidos. O dieno- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ das 2-[(1*E*,3*E*)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas mostrou ser o mais reativo, sendo este facto confirmado pelos estudos computacionais. Estes estudos explicaram ainda a inesperada falta de reatividade de alguns dienófilos. Os cicloadutos obtidos por reação com a NMM foram aromatizados a compostos do tipo arilflavona, usando DDQ como agente oxidante.

A reatividade das 2-[(1*E*,3*E*)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas foi também testada em reações de adição conjugada com nucleófilos de carbono. A reação de nitrometano com as referidas cromonas catalisada por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) originou β -(nitrometil)cromonas como produtos majoritários. Isolaram-se também (*E*)-5'-(nitrometil)-3'-estiril-[1,1'-bifenil]-2-óis e 3'-aril-2'-nitro-5'-(nitrometil)espiro[cromano-2,1'-ciclo-hexan]-4-onas como produtos minoritários, os quais resultam da adição de uma segunda molécula de nitrometano, por processos *tandem*. As adições de malononitrilo, acetilacetona, malonato de dietilo e cianoacetato de etilo originaram os respectivos produtos de adição conjugada 1,6, e no caso do malonato de dietilo, isolou-se um produto minoritário resultante de adições conjugadas 1,8/1,6. Estudos computacionais ajudaram a explicar a reatividade dos diferentes nucleófilos nas reações de adição às 2-[(1*E*,3*E*)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas. A funcionalização de alguns produtos de adição levou à síntese de estirilpirrolidinas e novos derivados de pirazol e bis-pirazol.

Finalmente, a reação de DA intramolecular, sob radiação MW monomodo, de (*E*)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4*H*-cromen-4-onas e 2-[(1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas originou 6*H*,8*H*-cromeno[3,4-*b*]xanten-8-onas e 2-(6*H*-benzo[*c*]cromen-8-il)-4*H*-cromen-4-onas, respetivamente.

Todos os compostos sintetizados, intermediários e produtos finais, foram caracterizados por diversas técnicas analíticas, sobretudo por estudos espectroscópicos de ressonância magnética nuclear (RMN), incluindo espectros de ¹H e ¹³C e bidimensionais de correlação espectroscópica homo e heteronuclear e de efeito nuclear de *Overhauser* (NOESY).

keywords

Diels-Alder reaction, 1,3-dipolar cycloaddition, conjugate addition, MW irradiation, chromone, oxygen and nitrogen heterocycles, nuclear magnetic resonance spectroscopy

abstract

The main goal of the present work was to study the reactivity of (*E*)-2-(4-arylbut-1-en-3-yn-1-yl)-4*H*-chromen-4-ones and 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-yl]-4*H*-chromen-4-ones in cycloaddition and conjugate addition reactions.

Xanthone-1,2,3-triazole dyads have been synthesized by two different approaches, both starting from (*E*)-2-(4-arylbut-1-en-3-yn-1-yl)-4*H*-chromen-4-ones. In the first one (route A), the xanthone moiety was built by Diels-Alder (DA) reaction of the referred unsaturated chromones with *N*-methylmaleimide (NMM) under microwave irradiation, followed by oxidation of the obtained adducts with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), whereas the 1,2,3-triazole ring results from the cycloaddition reaction of the acetylene moiety with sodium azide. In turn, the second strategy (route B) involved firstly the cycloaddition reaction with sodium azide to provide the 1,2,3-triazole ring, followed by methylation of the triazole NH group prior to DA reaction with NMM. The last step in this synthesis of novel xanthone-1,2,3-triazole dyads entailed the cycloadducts oxidation by DDQ.

The reactivity of 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-yl]-4*H*-chromen-4-ones as dienes in DA reactions with several electron-poor and electron-rich dienophiles under microwave irradiation was studied. The optimized reaction conditions were achieved with NMM as dienophile and scandium triflate as Lewis acid, under microwave-assisted and solvent-free conditions. The Lewis acid improved the reaction yields by preventing the adducts obtained to undergo a second DA reaction. Computational studies confirmed the experimental findings that the $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diene of the starting chromones was the most reactive one. Theoretical calculations also provided a rationale for the unexpected lack of reactivity shown by some dienophiles. The adducts prepared with NMM were dehydrogenated to arylflavone derivatives with DDQ as oxidizing agent. The reactivity of 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-yl]-4*H*-chromen-4-ones in conjugate additions with carbon nucleophiles was also studied. The 1,6-conjugate addition of nitromethane to 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-yl]-4*H*-chromen-4-ones was accomplished, leading mainly to the corresponding β -(nitromethyl)chromones. (*E*)-5'-(Nitromethyl)-3'-styryl-[1,1'-biphenyl]-2-ol and 3'-aryl-2'-nitro-5'-(nitromethyl)spiro[chromane-2,1'-cyclohexan]-4-one derivatives were also isolated as minor products, which result from the addition of a second molecule of nitromethane, in tandem processes.

The nucleophile scope with malononitrile, acetylacetone, ethyl cyanoacetate and diethyl malonate gave the expected 1,6-addition products, being also possible to isolate in the latest case, a minor product formed *via* 1,8-/1,6-addition sequence. Computational calculations provided a rationale for the experimental reactivity of carbon nucleophiles with 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-yl]-4*H*-chromen-4-ones. Further functionalizations of some adducts allowed the preparation of new nitrogen-containing heterocyclic compounds, such as novel styrylpyrrolidines and new pyrazole and bis-pyrazole derivatives. Finally, the intramolecular DA reaction of (*E*)-2-(2-(prop-2-yn-1-yloxy)styryl)-4*H*-chromen-4-ones and 2-[(1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]buta-1,3-dien-1-yl]-4*H*-chromen-4-ones, under MW irradiation, gave the desired 6*H*,8*H*-chromeno[3,4-*b*]xanthen-8-ones and 2-(6*H*-benzo[*c*]chromen-8-yl)-4*H*-chromen-4-ones, respectively. All the synthesized compounds, intermediates and final products, were characterized by several analytical techniques, especially by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy studies, including ¹H and ¹³C, two-dimensional homo and heteronuclear correlated spectroscopy and nuclear Overhauser effect (NOESY) experiments.

Índice

Símbolos e abreviaturas	xix
1. INTRODUÇÃO GERAL	1
1.1. REAÇÃO DE DIELS-ALDER	3
1.1.1. Reação de Diels-Alder – o dieno	4
1.1.2. Reação de Diels-Alder – o dienófilo	4
1.1.3. Mecanismo da reação de Diels-Alder	5
1.1.4. Estereoquímica da reação de Diels-Alder	6
1.1.5. Ácidos de Lewis como catalisadores da reação de Diels-Alder	7
1.2. DERIVADOS DE 2- E 3-ESTIRILCROMONA EM REAÇÕES DE DIELS-ALDER COMO DIENOS E COMO DIENÓFILOS	8
1.2.1. Derivados de 2- e 3-estirilcromona como dienos	8
1.2.2. Derivados de 2-estirilcromona como dienófilos	11
1.3. RADIAÇÃO MICRO-ONDAS COMO MÉTODO DE AQUECIMENTO	12
1.3.1. Radiação micro-ondas em síntese orgânica	12
1.4. REAÇÕES DE ADIÇÃO CONJUGADA	14
1.4.1. Adição de Michael	14
1.4.2. Adições conjugadas 1,6 e 1,8	16
1.4.3. Derivados de cromona em reações de adição conjugada	17
1.5. OBJETIVOS GERAIS DESTE TRABALHO	21
1.6. SÍNTESE DE COMPOSTOS DE PARTIDA	24
1.6.1. Síntese de 2-metilcromonas	25
1.6.2. Síntese de aldeídos arilpropargílicos	26
1.6.3. Síntese de cinamaldeídos	27
1.6.4. Síntese e caracterização estrutural por RMN de (<i>E</i>)-2-(4-arilbut-1-en-3-in-1-il)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas e 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	28
1.6.4.1. Síntese de (<i>E</i>)-2-(4-arilbut-1-en-3-in-1-il)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas e 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	28
1.6.4.2. Caracterização de (<i>E</i>)-2-(4-arilbut-1-en-3-in-1-il)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas e 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	29
2. SÍNTESE DE DÍADES DO TIPO XANTONA-1,2,3-TRIAZOL	37
2.1. XANTONAS	39
2.1.1. Ocorrência natural de xantonas	39
2.1.2. Propriedades biológicas de xantonas	40
2.1.3. Métodos de síntese de xantonas	41
2.2. 1,2,3-TRIAZÓIS	43
2.2.1. Propriedades biológicas de 1,2,3-triazóis	43
2.2.2. Métodos de síntese de 1,2,3-triazóis	44
2.2.2.1. Cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos	45
2.2.2.2. Derivados de cromona como dipolarófilos	46
2.3. DÍADES DO TIPO XANTONA-1,2,3-TRIAZOL	47
2.4. ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE DE DÍADES DO TIPO XANTONA-1,2,3-TRIAZOL	48
2.4.1. Rota A	50

2.4.2. Rota B	53
2.5. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL POR RMN DE DERIVADOS DE XANTONA E DÍADES CROMONA- E XANTONA-1,2,3-TRIAZOL	56
2.5.1. Caracterização de 4-(ariletinil)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2 <i>H</i>)-trionas	56
2.5.2. Caracterização de 4-(ariletinil)-2-metilcromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2 <i>H</i>)-trionas	61
2.5.3. Caracterização de 4-(4-aril-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)-2-metilcromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2 <i>H</i>)-trionas	64
2.5.4. Caracterização de (<i>E</i>)-2-[2-(4-aril-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	67
2.5.5. Caracterização de (<i>E</i>)-2-[2-(4-aril-2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas, (<i>E</i>)-2-[2-(4-aril-3-metil-3 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas e (<i>E</i>)-2-[2-(4-aril-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	70
2.5.6. Caracterização de 4-(4-aril-2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2 <i>H</i>)-trionas	75
2.5.7. Caracterização de 4-(5-aril-2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-2-metilcromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2 <i>H</i>)-trionas	78
3. ESTUDOS DE REATIVIDADE DE 2-[(1<i>E</i>,3<i>E</i>)-4-ARILBUTA-1,3-DIEN-1-IL]-4<i>H</i>-CROMEN-4-ONAS EM REAÇÕES DE DIELS-ALDER	83
3.1. REAÇÕES DE DIELS-ALDER DE 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-ARILBUTA-1,3-DIEN-1-IL]-4 <i>H</i> -CROMEN-4-ONAS	85
3.1.1. Otimização da reação de Diels-Alder das 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas com <i>N</i> -metilmaleimida	86
3.1.2. Reações de Diels-Alder de dienófilos pobres e ricos em elétrons com a 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-ona	92
3.1.3. Aromatização dos cicloadutos obtidos nas reações de Diels-Alder	95
3.1.4. Estudos computacionais de viabilidade das reações de Diels-Alder	98
3.2. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL POR RMN DE DERIVADOS POLICÍCLICOS DE FLAVONA E XANTONA	101
3.2.1. Caracterização da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1 <i>H</i> -isoindol-1,3(2 <i>H</i>)-diona, de 4-aril-2-metil-7-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1 <i>H</i> -isoindol-1,3(2 <i>H</i>)-dionas e da (<i>E</i>)-2-metil-4-(4-metoxiestiril)-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2 <i>H</i>)-triona	101
3.2.2. Caracterização da 2,7-dimetil-4-(4-metoxifenil)-3a,4,5,5a,5b,8a,14b,14c-octa-hidro-1 <i>H</i> -cromeno[3,2-e]isoindolo[4,5-g]isoindol-1,3,6,8,9(2 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-pentaona	110
3.2.3. Caracterização da 2-fenil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1 <i>H</i> -isoindol-1,3(2 <i>H</i>)-diona	113
3.2.4. Caracterização de 4'-metoxi-4-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-[1,1'-bifenil]-2,3-dicarboxilatos de dialquilo	115
3.2.5. Caracterização de 3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-3,6-dihidropiridazina-1,2-dicarboxilatos de dialquilo e 4-[1,2-bis(etoxicarbonil)-hidrazinil]-3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-3,4-dihidropiridazina-1,2-dicarboxilato de dietilo	118

3.2.6. Caracterização de 7-aril-2-metil-4-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)isoindolina-1,3-dionas e da 2-fenil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)isoindolina-1,3-diona	123
3.2.7. Caracterização da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-3a,7a-di-hidro-1 <i>H</i> -isoindol-1,3(2 <i>H</i>)-diona	127
3.2.8. Caracterização do [(1 <i>Z</i> ,3 <i>Z</i>)-1-(4-metoxifenil)-4-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)buta-1,3-dieno-1,4-di-il]dicarbamato de di-isopropilo	128
4. ESTUDOS DE REATIVIDADE DE 2-[(1<i>E</i>,3<i>E</i>)-4-ARILBUTA-1,3-DIEN-1-IL]-4<i>H</i>-CROMEN-4-ONAS EM REAÇÕES DE ADIÇÃO CONJUGADA	131
4.1. REAÇÕES DE ADIÇÃO CONJUGADA DE NUCLEÓFILOS DE CARBONO A 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-ARILBUTA-1,3-DIEN-1-IL]-4 <i>H</i> -CROMEN-4-ONAS	133
4.1.1. Adição conjugada de nitrometano a 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	133
4.1.2. Adição conjugada de nucleófilos de carbono à 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-ona	138
4.1.3. Estudos computacionais de viabilidade das reações de adição conjugada	140
4.1.4. Funcionalização dos produtos resultantes da reação de adição conjugada 1,6 de nucleófilos de carbono à 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-ona	144
4.2. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL POR RMN DOS COMPOSTOS OBTIDOS POR ADIÇÃO CONJUGADA E SUAS FUNCIONALIZAÇÕES	147
4.2.1. Caracterização de (<i>E</i>)-2-[4-aril-2-(nitrometil)but-3-en-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	147
4.2.2. Caracterização de (<i>E</i>)-3'-estiril-5'-(nitrometil)-[1,1'-bifenil]-2-óis	150
4.2.3. Caracterização de 3'-aril-2'-nitro-5'-(nitrometil)espiro[cromano-2,1'-ciclohexan]-4-onas	154
4.2.4. Caracterização dos produtos resultantes da reação de adição conjugada 1,6 de nucleófilos de carbono à 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-ona	157
4.2.5. Caracterização do 2-(4-metoxifenil)-4-[(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)metil]pentano-1,1,5,5-tetracarboxilato de tetraetilo	162
4.2.6. Caracterização da mistura de isômeros de (<i>Z</i>)-2-{1-hidroxi-4-[(<i>E</i>)-4-metoxiestiril]pirrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona e 1-óxido de (<i>E</i>)-5-[2-(2-hidroxifenil)-2-oxoetil]-3-(4-metoxiestiril)-3,4-di-hidro-2 <i>H</i> -pirrol	164
4.2.7. Caracterização de (<i>Z</i>)-2-{4-[(<i>E</i>)-estiril]pirrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-onas	165
4.2.8. Caracterização da (<i>E</i>)-2-[2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-ona e do (<i>E</i>)-3-(2-hidroxifenil)-5-[2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-1 <i>H</i> -pirazol	169
4.2.9. Caracterização do (<i>E</i>)-{4'-(4-metoxiestiril)-3',4',5',6'-tetra-hidroespiro[cromeno-2,2'-piran]-5'-il}metanol	172
5. REAÇÕES DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR EM DERIVADOS DE CROMONA O-PROPARGILADOS	175
5.1. COMPOSTOS CONTENDO UNIDADES DO TIPO CROMENO	177

5.2. SÍNTESE DE (<i>E</i>)-2-[2-(PROP-2-IN-1-ILOXI)ESTIRIL]-4 <i>H</i> -CROMEN-4-ONAS E 2- {(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-[2-(PROP-2-IN-1-ILOXI)FENIL]BUTA-1,3-DIEN-1-IL}-4 <i>H</i> -CROMEN-4- ONAS	178
5.3. SÍNTESE DE 6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -CROMENO[3,4- <i>b</i>]XANTEN-8-ONAS E 2-(6 <i>H</i> - BENZO[<i>c</i>]CROMEN-8-IL)-4 <i>H</i> -CROMEN-4-ONAS POR REAÇÃO DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR	180
5.4. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL POR RMN DE CROMONAS O-PROPARGILADAS E PRODUTOS DE REAÇÃO DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR	183
5.4.1. Caracterização de (<i>E</i>)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	183
5.4.2. Caracterização de 2-{(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien- 1-il}-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	186
5.4.3. Caracterização de 6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -cromeno[3,4- <i>b</i>]xanten-8-onas	191
5.4.4. Caracterização de 2-(6 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]cromen-8-il)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	194
6. CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS	199
6.1. CONCLUSÕES	201
6.2. PERSPETIVAS FUTURAS	203
7. PARTE EXPERIMENTAL	205
7.1. REAGENTES, SOLVENTES, SÍLICAS E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS	207
7.2. SÍNTESE DOS REAGENTES DE PARTIDA	208
7.2.1. Proteção de grupos hidroxilo de 2'-hidroxiacetofenonas	208
7.2.2. Síntese de 2-metilcromonas	209
7.2.3. Síntese de aldeídos arilpropargílicos	210
7.2.4. Síntese de cinamaldeídos	212
7.2.5. Síntese de (<i>E</i>)-4-aril-2-(but-1-en-3-in-1-il)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	212
7.2.6. Síntese de 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	214
7.3. SÍNTESE DE DÍADES DO TIPO XANTONA-1,2,3-TRIAZOL – ROTA A	217
7.3.1. Síntese de 4-(ariletinil)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2- e]isoindol-1,3,11(2 <i>H</i>)-trionas	217
7.3.2. Síntese de 4-(ariletinil)-2-metilcromeno[3,2- <i>e</i>]isoindol-1,3,11(2 <i>H</i>)-trionas	220
7.3.3. Síntese de 4-(4-aril-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)-2-metilcromeno[3,2- <i>e</i>]isoindol- 1,3,11(2 <i>H</i>)-trionas	222
7.4. SÍNTESE DE DÍADES DO TIPO XANTONA-1,2,3-TRIAZOL – ROTA B	224
7.4.1. Síntese de (<i>E</i>)-2-[2-(4-aril-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	224
7.4.2. Síntese de (<i>E</i>)-2-[2-(4-aril-2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4 <i>H</i> -cromen- 4-onas, (<i>E</i>)-2-[2-(4-aril-3-metil-3 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4 <i>H</i> -cromen-4- onas e (<i>E</i>)-2-[2-(4-aril-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4 <i>H</i> -cromen-4- onas	226
7.4.3. Síntese de 4-(4-aril-2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)-2-metil-3a,4,5,11b- tetra-hidrocromeno[3,2- <i>e</i>]isoindol-1,3,11(2 <i>H</i>)-trionas	230
7.4.4. Síntese de 4-(5-aril-2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-2-metilcromeno[3,2- <i>e</i>]isoindol-1,3,11(2 <i>H</i>)-trionas	233
7.5. REAÇÃO DE DIELS-ALDER EM 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-ARILBUTA-1,3-DIEN-1-IL]-4 <i>H</i> - CROMEN-4-ONAS	235
7.5.1. Síntese da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-3a,4,7,7a- tetra-hidro-1 <i>H</i> -isoindol-1,3(2 <i>H</i>)-diona	235

7.5.2. Síntese de 4-aryl-2-metil-7-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1 <i>H</i> -isoindol-1,3(2 <i>H</i>)-dionas	235
7.5.3. Síntese da (<i>E</i>)-2-metil-4-(4-metoxiestiril)-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2- <i>e</i>]isoindol-1,3,11(2 <i>H</i>)-triona	238
7.5.4. Síntese da mistura de diastereómeros da 2,7-dimetil-4-(4-metoxifenil)-3a,4,5,5a,5b,8a,14b,14c-octa-hidro-1 <i>H</i> -cromeno[3,2- <i>e</i>]isoindolo[4,5- <i>g</i>]isoindol-1,3,6,8,9(2 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-pentaona	239
7.5.5. Síntese da 2-fenil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1 <i>H</i> -isoindol-1,3(2 <i>H</i>)-diona	240
7.5.6. Síntese de 4'-metoxi-4-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-[1,1'-bifenil]-2,3-dicarboxilatos de dialquilo	241
7.5.7. Síntese de 3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-3,6-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilatos de dialquilo	242
7.5.8. Síntese do 4-[1,2-bis(etoxicarbonil)-hidrazinil]-3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-3,4-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilato de dietilo	243
7.5.9. Síntese de 7-aryl-4-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)isoindolina-1,3-dionas	244
7.5.10. Síntese da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)-3a,7a-di-hidro-1 <i>H</i> -isoindol-1,3(2 <i>H</i>)-diona	247
7.5.11. Síntese da 2-fenil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)isoindolina-1,3-diona	247
7.5.12. Síntese do [(1 <i>Z</i> ,3 <i>Z</i>)-1-(4-metoxifenil)-4-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)buta-1,3-dieno-1,4-di-il]dicarbamato de di-isopropilo	248
7.6. REAÇÕES DE ADIÇÃO CONJUGADA DE NUCLEÓFILOS DE CARBONO A 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-ARILBUTA-1,3-DIEN-1-IL]-4 <i>H</i> -CROMEN-4-ONAS	249
7.6.1. Síntese de (<i>E</i>)-2-[4-aryl-2-(nitrometil)but-3-en-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas, (<i>E</i>)-3'-estiril-5'-(nitrometil)-[1,1'-bifenil]-2-óis e 3'-aryl-2'-nitro-5'-(nitrometil)-espiro[cromano-2,1'-ciclo-hexan]-4-onas	249
7.6.2. Síntese do (<i>E</i>)-2-[4-(4-metoxifenil)-1-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)but-3-en-2-il]malononitrilo	255
7.6.3. Síntese da (<i>E</i>)-3-[4-(4-metoxifenil)-1-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)but-3-en-2-il]pentano-2,4-diona	255
7.6.4. Síntese do (<i>E</i>)-2-[4-(4-metoxifenil)-1-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)but-3-en-2-il]malonato de dietilo	256
7.6.5. Síntese do 2-ciano-5-(4-metoxifenil)-3-[(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-2-il)metil]pent-4-enoato de etilo	258
7.6.6. Síntese da mistura de (<i>Z</i>)-2-{1-hidroxi-4-[(<i>E</i>)-4-metoxiestiril]pirrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona e 1-óxido de (<i>E</i>)-5-[2-(2-hidroxifenil)-2-oxoetil]-3-(4-metoxiestiril)-3,4-di-hidro-2 <i>H</i> -pirrol	260
7.6.7. Síntese de (<i>Z</i>)-2-{4-[(<i>E</i>)-estiril]pirrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-onas	261
7.6.8. Síntese da (<i>E</i>)-2-[2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-ona	263
7.6.9. Síntese do (<i>E</i>)-3-(2-hidroxifenil)-5-[2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-1 <i>H</i> -pirazol	263
7.6.10. Síntese do (<i>E</i>)-{4'-(4-metoxiestiril)-3',4',5',6'-tetra-hidroespiro[cromeno-2,2'-piran]-5'-il}metanol	264
7.7. REAÇÕES DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR EM DERIVADOS DE CROMONA O-PROPARGILADOS	265

7.7.1. Síntese do 2-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído	265
7.7.2. Síntese de (<i>E</i>)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	265
7.7.3. Síntese da 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(2-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-ona	267
7.7.4. Síntese do (<i>E</i>)-2-(benziloxi)cinamaldeído	268
7.7.5. Síntese de 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-[2-(benziloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	269
7.7.6. Síntese da 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il]-4 <i>H</i> -cromen-4-ona	271
7.7.7. Síntese de 2-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il]-metoxi-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	272
7.7.8. Síntese de 6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -cromeno[3,4- <i>b</i>]xanten-8-onas	274
7.7.9. Síntese de 2-(6 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]cromen-8-il)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	276
8. BIBLIOGRAFIA	279

Símbolos e abreviaturas

δ	Desvio químico (em ppm)
$\Delta\delta$	Diferença de desvios químicos (em ppm)
η	Rendimento de reação química (em %)
λ	Comprimento de onda (em nm)
2-EC	2-Estirilcromona
3-EC	3-Estirilcromona
4-PPy	4-Pirrolidinopiridina
AA'BB'	Sistema AA'BB'
AB	Sistema AB
Ac	Acetilo
ACN	Acetonitrilo
Ar	Arilo
Bn	Benzilo
Bu	Butilo
cat.	Catalítico
d	Dupleto
DA	Diels-Alder
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
dd	Duplo duplete
ddd	Duplo duplete de dupletos
DDQ	2,3-Diciano-5,6-dicloro-1,4-benzoquinona
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo (do inglês, <i>Diethyl azodicarboxylate</i>)
DIAD	Azodicarboxilato de di-isopropilo (do inglês, <i>Diisopropyl azodicarboxylate</i>)
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Duplo tripleto
EI	Impacto eletrônico (do inglês, <i>electron impact</i>)
EM	Espectrometria de massa
EMAR	Espectrometria de massa de alta resolução
equiv	Equivalente molar
EDG	Grupo dador de elétrons (do inglês, <i>electron donating group</i>)
ESI	Ionização por <i>electrospray</i> (do inglês, <i>electrospray ionization</i>)
Et	Etilo
EWG	Grupo sacador de elétrons (do inglês, <i>electron withdrawing group</i>)
FMO	Orbitais moleculares de fronteira (do inglês, <i>frontier molecular orbitals</i>)
HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN (do inglês, <i>heteronuclear multiple bond coherence</i>)
HOMO	Orbital molecular ocupada de maior energia (do inglês, <i>highest occupied molecular orbital</i>)

HSQC	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN (do inglês, <i>heteronuclear single quantum coherence</i>)
ⁱ Pr	Isopropilo
<i>J</i>	Constante de acoplamento (em Hz)
LA	Ácido de Lewis (do inglês, <i>Lewis acid</i>)
Lit.	Literatura
LUMO	Orbital molecular desocupada de menor energia (do inglês, <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
<i>m</i>	Multiplete
<i>m/z</i>	Razão massa/carga (espectrometria de massa)
Me	Metilo
MIRC	Fecho de anel iniciado por adição de Michael (do inglês, <i>Michael-initiated ring-closure</i>)
MW	Micro-ondas (do inglês, <i>microwaves</i>)
NMM	<i>N</i> -Metilmaleimida
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
NOE	Efeito nuclear de <i>Overhauser</i> (do inglês, <i>nuclear Overhauser effect</i>)
NOESY	Espectroscopia de efeito nuclear de <i>Overhauser</i> (do inglês, <i>nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>)
Nu	Nucleófilo
<i>o</i> -	<i>orto</i> -
<i>p</i> -	<i>para</i> -
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenilo
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico (do inglês, <i>p</i> -toluenesulfonic acid)
PTAD	4-Fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona (do inglês, <i>4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione</i>)
Recup.	Recuperado/a
<i>R_f</i>	Fator de retenção
RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear
RMN de ¹ H	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton
RMN de ¹³ C	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13
<i>s</i>	Singuleto
S _N 2	Substituição nucleofílica bimolecular
T	Temperatura
t. a.	Temperatura ambiente
TBAB	Brometo de tetra- <i>n</i> -butilamônio (do inglês, <i>tetra-n-butylammonium bromide</i>)
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
TCB	1,2,4-Triclorobenzeno
TFA	Ácido trifluoroacético (do inglês, <i>Trifluoroacetic acid</i>)
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia de camada fina (do inglês, <i>thin layer chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

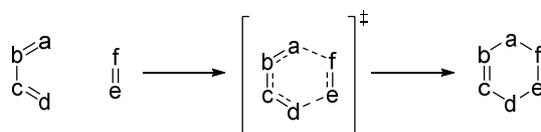
CAPÍTULO 1

Introdução geral

No capítulo introdutório desta dissertação apresentar-se-á uma descrição genérica das principais reações químicas envolvidas neste trabalho – reações de Diels-Alder (DA) e de adição conjugada. No âmbito deste tipo de reações, irão apresentar-se alguns exemplos de compostos derivados de cromona envolvidos em reações de DA e adição conjugada. Ao nível dos equipamentos utilizados, irá fazer-se uma breve descrição da radiação micro-ondas (MW, do inglês *microwaves*) como método alternativo de aquecimento, e por fim, descrever-se-á a síntese dos compostos de partida necessários para o desenvolvimento do presente trabalho.

1.1. Reação de Diels-Alder

A grande maioria das reações orgânicas são iónicas e envolvem movimento de eletrões de um átomo rico em eletrões para um átomo pobre em eletrões. No entanto, no que respeita à reação de DA, esta insere-se num tipo de reação diferente, na qual os eletrões se movem sem que haja cargas ou intermediários envolvidos – reação pericíclica. A reação de DA é uma reação de cicloadição que envolve a adição de um componente 2π , o dienófilo, e um componente 4π , o dieno, e normalmente necessita apenas de energia térmica para ocorrer. Esta reação ocorre num só passo, havendo apenas um estado de transição em que os seis eletrões π se encontram deslocalizados pelos seis átomos que formam o novo anel (Esquema 1). Neste tipo de reação são formadas duas ligações σ e uma ligação π a partir das três ligações π existentes, duas do dieno e uma do dienófilo (reação de cicloadição [4+2]).^{1,2}



Esquema 1

Uma das razões pela qual a reação de DA ocorre de forma favorável é que, o seu estado de transição apresenta seis eletrões π deslocalizados, aproximando-o do carácter aromático. A reação de DA só se tornou conhecida em 1928, quando Otto Diels e o seu aluno Kurt Alder identificaram os adutos resultantes da reação entre o ciclopentadieno e a *p*-benzoquinona. Desde a sua descoberta, a reação de DA tem despertado grande interesse ao nível da síntese orgânica, devido à sua grande versatilidade e facilidade na

construção de anéis de seis lados. Estas reações podem ser inter ou intramoleculares e podem ser usados dienos de vários tipos dando origem a reações de homo- e hetero-DA. Geralmente, estas reações necessitam apenas de ativação térmica, contudo a presença de ácidos de Lewis (LA, do inglês *Lewis acid*) pode ser benéfica, aumentando a regioseletividade das reações.^{2,3}

1.1.1. Reação de Diels-Alder – o dieno

O dieno envolvido em reações de DA pode ser de cadeia aberta ou cíclica e pode ter vários tipos de substituintes. A única limitação do dieno para que possa ocorrer reação de DA é que, este tem de apresentar, ou ter a capacidade de adotar, uma conformação *s-cis*, ou seja, a ligação σ do dieno tem de estar na conformação *cis*, com as duas ligações π orientadas para o mesmo lado. Por exemplo, o butadieno normalmente prefere a conformação *s-trans* por razões estéricas. No entanto, a barreira energética de rotação da ligação σ é relativamente pequena ($\sim 30 \text{ kJ mol}^{-1}$) à temperatura ambiente, e por isso, a rotação para a conformação *s-cis* é rápida (Figura 1).²

Os dienos cíclicos que se encontram permanentemente em *s-cis* são dienos muito reativos em reações de DA. No entanto, os dienos que se encontram permanentemente em *s-trans*, e não têm a capacidade de adotar a conformação *s-cis*, não reagem em reações de DA (Figura 1).²



Figura 1. Conformações *s-trans* e *s-cis* de dienos.

1.1.2. Reação de Diels-Alder – o dienófilo

Tal como o dieno, o dienófilo também pode ser de cadeia aberta ou cíclica e pode apresentar vários substituintes. A característica mais comum do dienófilo é a presença de substituintes sacadores de elétrons como por exemplo, grupos carbonilo, grupos nitro, nitrilo, sulfona, entre outros (Figura 2).⁴

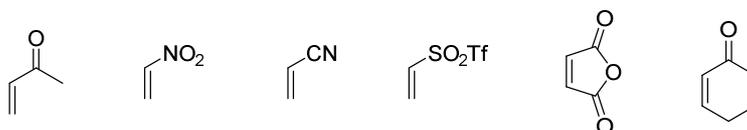


Figura 2. Exemplos de dienófilos com grupos sacadores de elétrons.

A presença deste tipo de substituintes é de particular importância, uma vez que estes, na maioria das vezes, ativam o dienófilo. De facto, as reações de DA com alcenos simples (sem substituintes sacadores de eletrões) tendem a não ocorrer, ou então, a ocorrer em pequena extensão.²

1.1.3. Mecanismo da reação de Diels-Alder

Sendo a reação de DA uma reação pericíclica, o seu mecanismo deverá ocorrer num só passo, não se verificando a formação de espécies intermediárias, com um estado de transição em que os seis eletrões π se encontram deslocalizados pelos seis átomos que formam o anel – reação concertada. Este mecanismo concertado pode ser explicado através do princípio da conservação da simetria de orbital, o qual prevê que algumas reações químicas são permitidas e outras proibidas por simetria. Para aplicar o princípio da simetria de orbital às reações de cicloadição recorre-se geralmente à teoria das orbitais moleculares de fronteira (FMO, do inglês *frontier molecular orbitals*).⁵ A teoria FMO considera que a reação ocorre através da sobreposição da orbital molecular ocupada de maior energia (HOMO, do inglês *highest occupied molecular orbital*) de um dos reagentes com a orbital molecular desocupada de menor energia (LUMO, do inglês *lowest unoccupied molecular orbital*) do outro reagente. A cinética de reação de DA é governada pela diferença de energia entre as orbitais HOMO e LUMO dos reagentes, sendo que a menor diferença entre estas duas orbitais origina reações mais rápidas. Na reação de DA há duas possibilidades de interação entre as orbitais moleculares: a HOMO do dieno pode sobrepor-se com a LUMO do dienófilo (DA *normal*) ou a LUMO do dieno pode sobrepor-se com a HOMO do dienófilo (DA *inversa*) (Figura 3). De maneira geral, a maioria das reações de DA ocorre por sobreposição entre a HOMO do dieno e a LUMO do dienófilo (DA *normal*), sendo que a presença de substituintes dadores de eletrões no dieno provoca um aumento da energia da orbital HOMO, enquanto a presença de substituintes sacadores de eletrões no dienófilo diminui a energia da LUMO. Assim sendo, a diferença de energias das orbitais HOMO e LUMO diminui, favorecendo a reação de DA (Figura 3). Inversamente, a sobreposição da orbital LUMO do dieno e da orbital HOMO do dienófilo também pode ocorrer, todavia é menos comum. Este tipo de interação é favorecido por substituintes sacadores de eletrões no dieno, os quais diminuem a energia da LUMO, e substituintes dadores de eletrões no dienófilo, os quais aumentam a energia da HOMO (Figura 3).²

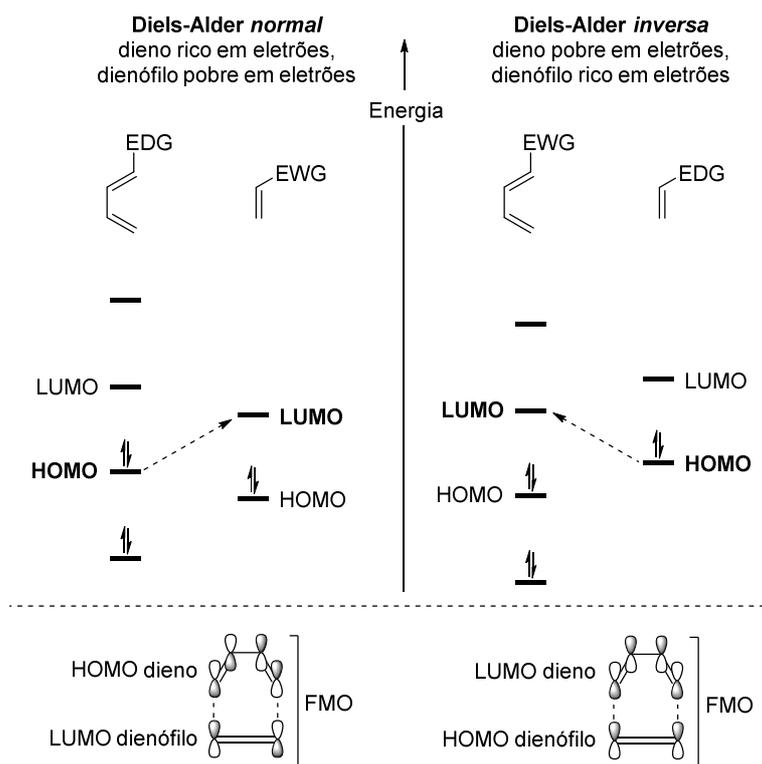


Figura 3. Diagrama de correlação de orbitais moleculares em reações de DA *normal* e *inversa*.

1.1.4. Estereoquímica da reação de Diels-Alder

A reação de DA é uma reação de adição *syn* estereoespecífica em relação ao diene e ao dienófilo e, portanto, a estereoquímica dos reagentes é reproduzida fielmente no produto formado (Figura 4).

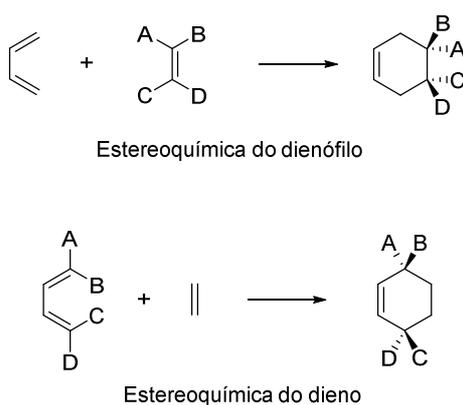
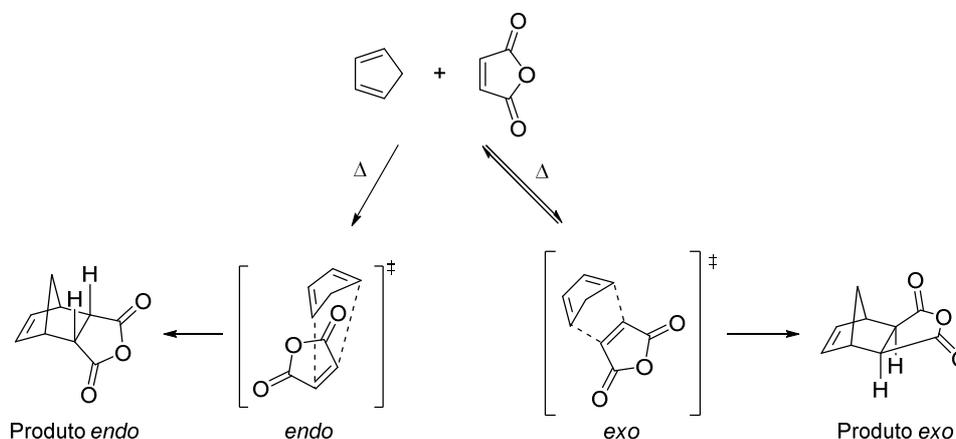


Figura 4. Representação esquemática da estereoespecificidade na reação de DA.

Na Figura 4 apresenta-se a estereoquímica da reação de DA nos casos em que só um dos reagentes (diene ou dienófilo) apresenta estereoquímica. No entanto, nos casos em que o diene e o dienófilo apresentam estereoquímica, a reação de DA pode originar os

produtos *endo* ou *exo* (Esquema 2). Usando como exemplo a reação de DA entre o ciclopentadieno e o anidrido maleico, verifica-se que, no estado de transição, o dienófilo pode estar orientado na direção das orbitais π do dieno, orientação *endo*, ou pode estar orientado no sentido oposto deste sistema π , orientação *exo* (Esquema 2).



Esquema 2

A adição *endo* é preferencial relativamente à *exo*, geralmente quando os substituintes do dienófilo são grupos sacadores de elétrons e as reações são irreversíveis, visto que, no caso de serem reversíveis, obtém-se o produto *exo* termodinamicamente mais estável. A teoria da simetria de orbital ajuda a explicar a preferência pelo produto *endo*, pelo facto do estado de transição *endo* ser estabilizado pelas interações secundárias entre as orbitais dos substituintes do dienófilo e a nova ligação π que se forma no dieno.²

1.1.5. Ácidos de Lewis como catalisadores da reação de Diels-Alder

Os ácidos de Lewis, tais como o cloreto de zinco, trifluoreto de boro, tetracloreto de titânio ou cloreto de alumínio, são muitas vezes usados para aumentar a velocidade de reações de DA *normal* e *inversa*, e também melhorar a sua regio-, diastereo- e enantiosseletividade.^{6,7} No caso da reação de DA *normal*, estes compostos complexam com o dienófilo, promovendo a reação através da diminuição da diferença entre a orbital LUMO do dienófilo e a HOMO do dieno, diminuindo assim a energia de ativação necessária para iniciar a reação de cicloadição (Figura 5).^{2,6}

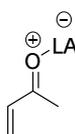


Figura 5. Complexação de um ácido de Lewis com um dienófilo.

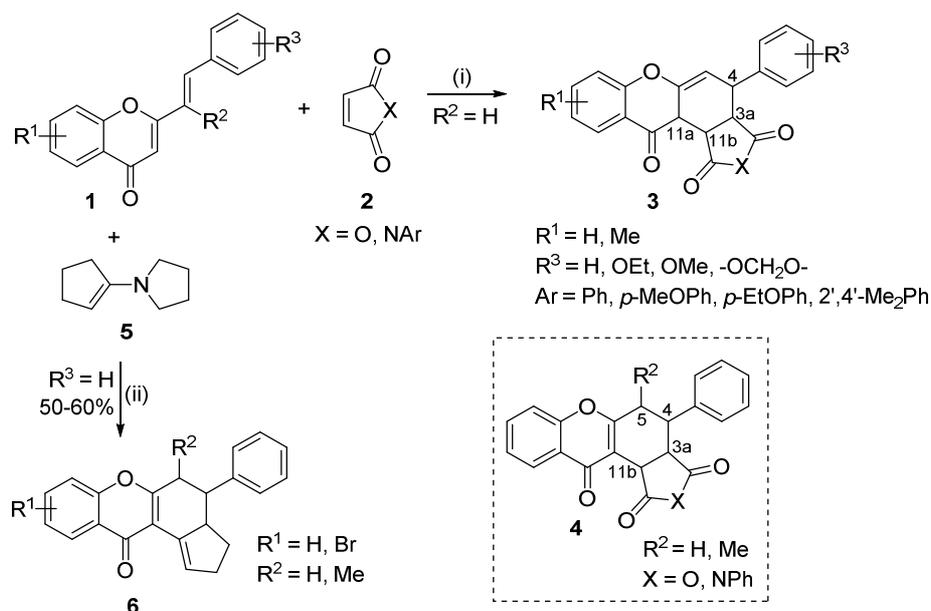
Os ácidos de Lewis também podem intervir na estabilização do estado de transição *endo* através do aumento das interações secundárias das orbitais do dieno e dienófilo. Tal facto não se verifica no estado de transição *exo*, e assim sendo, os ácidos de Lewis são muitas vezes utilizados para aumentar a razão *endo/exo* de diversas reações de DA.^{6,8}

1.2. Derivados de 2- e 3-estirilcromona em reações de Diels-Alder como dienos e como dienófilos

Alguns derivados de cromona, nomeadamente as 2- e 3-estirilcromonas (2- e 3-ECs), têm sido usados ao longo dos anos como substratos em reações de cicloadição, em particular reações de DA, como dienos ou dienófilos. Os trabalhos reportados na literatura envolvendo derivados de 2-EC em reações de cicloadição foram recentemente objeto de revisão por Santos e Silva.⁹

1.2.1. Derivados de 2- e 3-estirilcromona como dienos

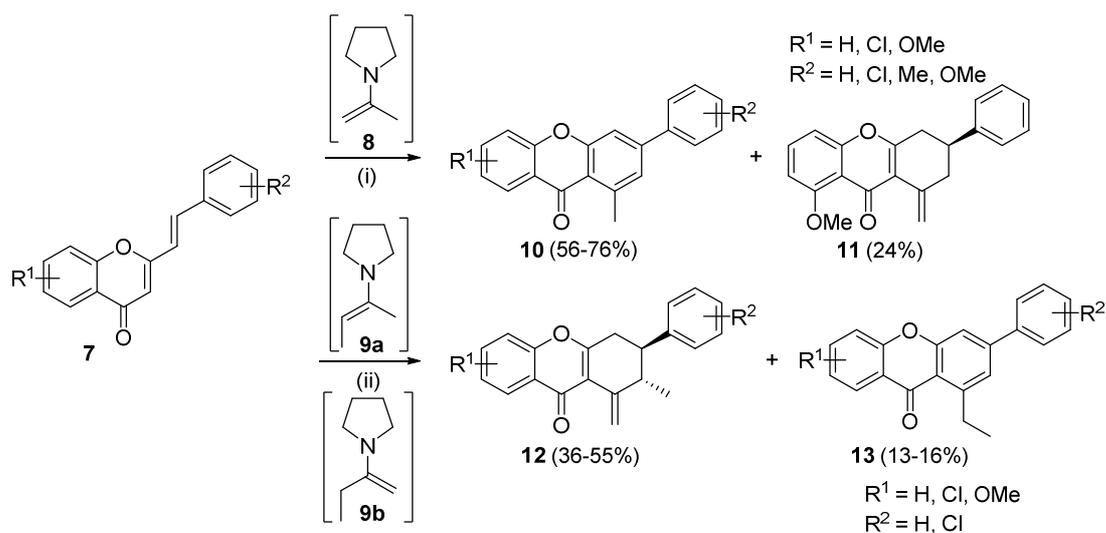
O primeiro exemplo de derivados de cromona como dienos em reações de DA foi reportado em 1954, no qual os derivados de 2-EC **1** reagiram com o anidrido maleico (**2**, X = O), originando os cicloadutos **3** (Esquema 3).¹⁰ Desde então foram reportadas na literatura reações similares usando *N*-arilmaleimidias (Esquema 3, **2**, X = NAr),¹¹ dibenzoiletlenos¹² e benzoquinonas^{13,14} como dienófilos. Os cicloadutos **3** obtidos eram assumidos como sendo baseados na estrutura de 3a,4,11a,11b-tetra-hidro-9*H*-xanten-9-ona. No entanto, anos mais tarde, Letcher e Yue, através de uma cuidadosa caracterização dos produtos obtidos na reação de DA de 2-ECs com o anidrido maleico e a *N*-metilmaleimida (NMM) concluíram que os adutos obtidos eram na realidade as 3a,4,5,11b-tetra-hidro-9*H*-xanten-9-onas **4** (Esquema 3).^{15,16} Os compostos **4** resultam da migração [1,3] do protão H-11a dos adutos **3**, de forma a que o núcleo de cromona recupere a sua estabilidade intrínseca. Os mesmos autores também estudaram a reatividade de 2-ECs com a enamina **5** como dienófilo, tendo obtido os cicloadutos **6** (Esquema 3).¹⁷



Reagentes e condições: (i) xileno, refluxo; (ii) EtOH (95%), refluxo.

Esquema 3

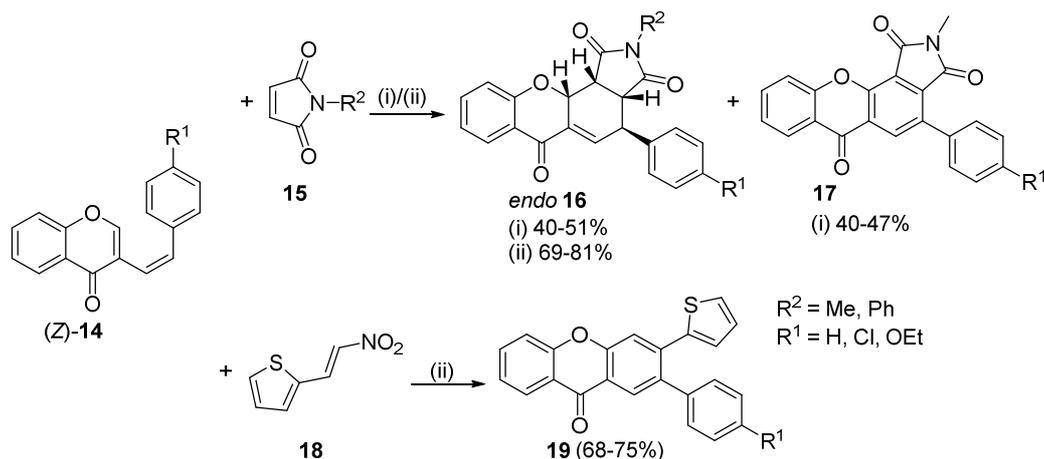
A reatividade das enaminas **8** e **9**, geradas *in situ* a partir de acetona e butanona, respectivamente na presença de pirrolidina, foi também estudada usando as 2-ECs **7** como dienos. Da reação com a enamina **8**, as 3-aryl-1-metil-9*H*-xanteno-9-onas **10** foram obtidas como produtos maioritários, tendo sido isolada também a 8-metoxi-1-metilideno-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidro-9*H*-xanteno-9-ona **11** como produto minoritário (Esquema 4).¹⁸ Quando se utilizou a enamina **9a**, obtiveram-se as 3-aryl-2-metil-1-metilideno-1,2,3,4-tetra-hidro-9*H*-xanteno-9-onas **12** e no caso da enamina **9b**, as 3-aryl-1-etil-9*H*-xanteno-9-onas **13** (Esquema 4).¹⁸



Reagentes e condições: (i) acetona, pirrolidina, refluxo, 2-28 h;
 (ii) butan-2-ona, pirrolidina, refluxo, 70 min-3 dias.

Esquema 4

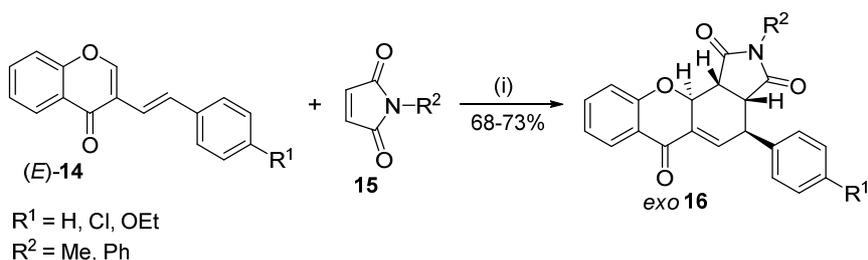
O nosso grupo de investigação também se tem vindo a dedicar ao estudo da reatividade de derivados de 3-estirilcromona em reações de DA. Em 2005, Pinto *et al.* estudaram a reatividade dos derivados de (*Z*)-3-EC **14** em reações de DA com as maleimidias **15** em aquecimento clássico e sob radiação MW, tendo obtido os adutos *endo* **16** juntamente com os derivados de xantona **17** (Esquema 5).¹⁹ Adicionalmente, também foi estudada a reatividade das (*Z*)-3-ECs **14** com o 2-(2-nitrovinil)tiofeno **18** como dienófilo em reações de DA, das quais se obtiveram os derivados de xantona **19** (Esquema 5).¹⁹



Reagentes e condições: (i) TCB, refluxo, 18-48 h;
(ii) MW multimodo (270 W), 30 min.

Esquema 5

A reação de cicloadição com as maleimidias **15** foi estendida às (*E*)-3-ECs **14** originando, neste caso, os adutos *exo* **16** em bons rendimentos (Esquema 6).



Reagentes e condições: (i) MW multimodo (270 W), 30 min.

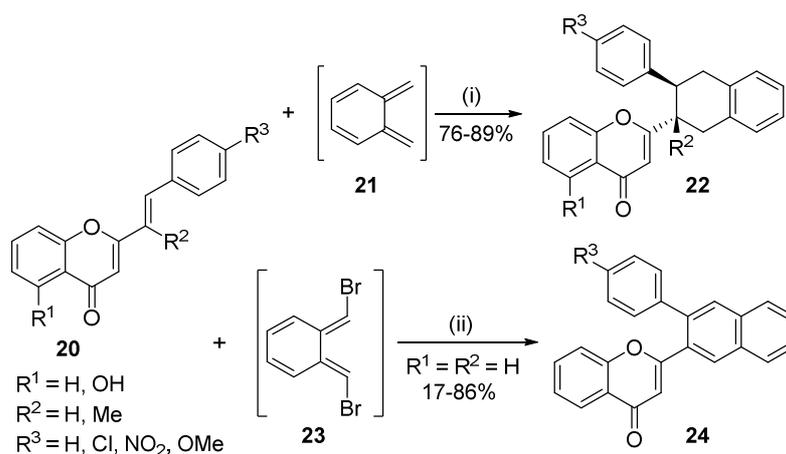
Esquema 6

As reações de DA referidas acima (Esquema 5) foram testadas em aquecimento clássico (banho de óleo) e sob radiação MW. Em todos os casos, o aquecimento sob radiação MW mostrou ser mais eficiente que o aquecimento clássico como fonte de energia, tendo os respetivos adutos sido obtidos em melhores rendimentos e em tempos

de reação muito inferiores. O efeito da radiação MW como fonte alternativa de aquecimento em reações químicas será discutido mais à frente nesta dissertação.

1.2.2. Derivados de 2-estirilcromona como dienófilos

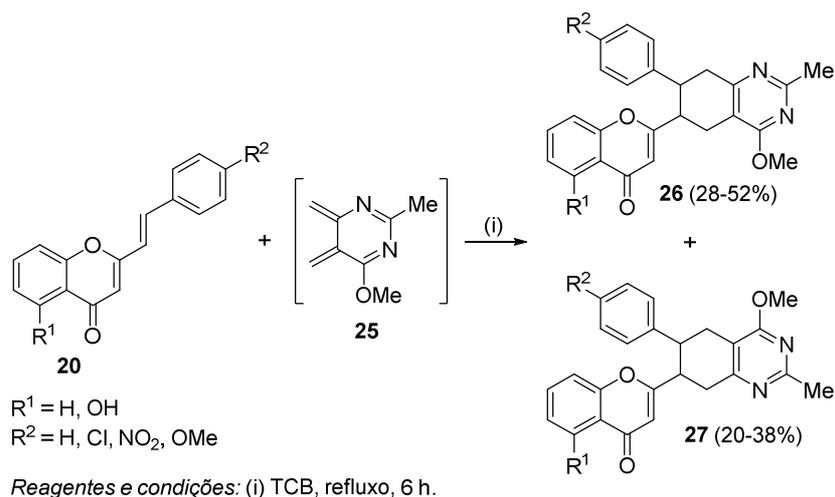
A ligação dupla $C\alpha=C\beta$ de derivados de 2-EC pode ser usada em reações de DA como dienófilo. O nosso grupo de investigação também tem vindo a desenvolver trabalhos de investigação neste âmbito, os quais serão resumidamente apresentados de seguida. Em 1999, Silva *et al.* usaram os derivados de 2-EC **20** como dienófilos na reação de DA com o *o*-benzoquinodimetano (**21**, gerado *in situ* através da extrusão térmica de dióxido de enxofre do 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno), dando origem às 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaft-2-il)cromonas **22** (Esquema 7).^{20,21} Os mesmos autores também testaram a reatividade do *o*-benzoquinodibromodimetano (**23**), gerado *in situ* a partir de α,α',α' -tetrabromo-*o*-xileno, na reação de DA com as 2-ECs **20** obtendo as naftilcromonas **24** (Esquema 7).²⁰



Reagentes e condições: (i) TCB, refluxo, 8-15 h;
(ii) NaI, DMF seca, refluxo, 16 h.

Esquema 7

Alguns anos mais tarde, o nosso grupo de investigação reportou a reação de DA das 2-ECs **20** com o *o*-quinodimetano não simétrico **25** (gerado *in situ* através da extrusão térmica de dióxido de enxofre do 6,6-dióxido de 4-metoxi-2-metil-5,7-di-hidrotieno[3,4-*d*]pirimidina), a qual originou misturas regioisoméricas dos derivados **26** e **27**, tendo os derivados **26** sido isolados como produtos maioritários (Esquema 8).²²



Esquema 8

1.3. Radiação micro-ondas como método de aquecimento

Desde a invenção do bico de Bunsen que as reações químicas passaram a receber energia a partir desta fonte de calor. Com o passar dos anos, devido às conseqüentes implicações de segurança, o bico de Bunsen foi substituído por outros métodos de aquecimento, tais como o banho de óleo e a manta de aquecimento, conhecidos como métodos clássicos.

O efeito de aquecimento específico de um feixe de MW de alta potência foi descoberto acidentalmente em 1945, e desde então, a tecnologia de MW foi sendo desenvolvida e aplicada em primeiro lugar em processos alimentares de cozedura de alimentos e apenas quatro décadas depois, em 1986, Gedye e Giguere realizaram as primeiras experiências em síntese química assistida por radiação MW.^{23,24} Ao longo destas três décadas decorridas desde a primeira utilização de radiação MW em reações químicas, a utilização deste método de aquecimento tem ganho cada vez mais aceitação na comunidade científica, como mostra o crescimento das publicações relacionadas com MW, em particular desde a disponibilidade generalizada de aparelhos de MW para uso laboratorial.

1.3.1. Radiação micro-ondas em síntese orgânica

O aquecimento através de radiação MW difere dos métodos de aquecimento clássicos (manta de aquecimento ou banho de óleo) pelo uso da radiação MW com uma frequência de 2,45 GHz, a qual é convertida em calor através de dois mecanismos

principais: polarização dipolar e condução iônica. Assim sendo, uma substância com elevada constante dielétrica irá absorver a radiação com alta eficiência e, por conseguinte, aquecer mais rapidamente. Geralmente, solventes mais polares, tais como álcoois, ácidos, DMF ou DMSO, possuem constantes dielétricas elevadas pelo que são considerados bons solventes para usar no aquecimento com radiação MW, enquanto solventes não-polares, tais como hexano e tolueno têm constantes dielétricas muito baixas e, portanto, são considerados transparentes a este tipo de radiação.²⁵

No que respeita ao *design* dos aparelhos MW, estes podem ser do tipo multimodo ou monomodo. Em aparelhos multimodo, a radiação MW é refletida nas paredes da cavidade do forno e a existência de um suporte giratório permite que a distribuição do campo seja o mais homogênea possível. No caso dos aparelhos monomodo, a radiação MW é focada diretamente sobre um balastro montado a uma distância fixa da fonte de radiação (Figura 6).²⁶

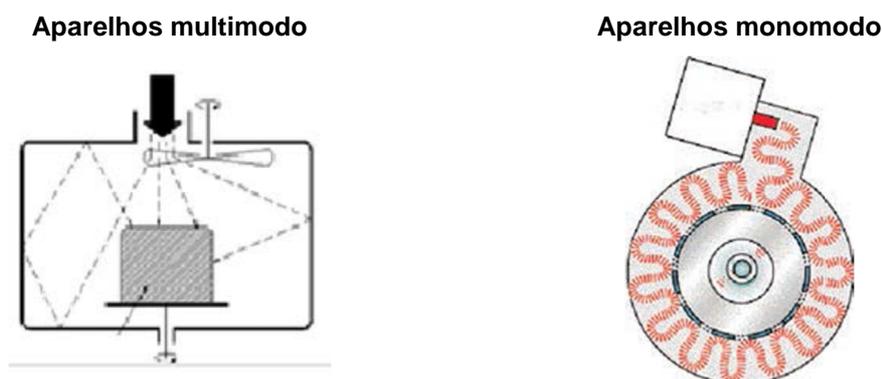


Figura 6. Aparelhos MW multimodo e monomodo.²⁶

As grandes vantagens da radiação MW como método alternativo de aquecimento advêm da possibilidade de se utilizarem condições de reação mais suaves, tempos de reação mais curtos, rendimentos mais elevados e de se obterem menos subprodutos.^{26,27} De facto, alguns autores reportaram o sucesso de reações recorrendo à radiação MW, as quais não ocorriam sob condições de aquecimento clássico, ou até mesmo a possibilidade de modelação da seletividade (químio-, regio- e estereosseletividade) da transformação.²⁷ O efeito da radiação MW em síntese orgânica é uma combinação de efeitos térmicos, os quais resultam da maior velocidade de aquecimento, sobreaquecimento ou “hot spots” e a absorção seletiva de radiação pelas substâncias polares.²⁷⁻²⁹ Tais fenómenos não se verificam no aquecimento clássico. A existência de efeitos não-térmicos da radiação altamente polarizante (o chamado “efeito específico micro-ondas”) ainda suscita uma grande controvérsia no seio da comunidade científica. Contudo, no domínio da química orgânica, os cientistas afirmam convictamente a

existência de efeitos não-térmicos no aquecimento por MW. Estes efeitos têm sido postulados como resultantes da interação direta, muitas vezes estabilizadora, do campo eletromagnético com moléculas específicas, intermediários, ou mesmo estados de transição no meio reacional, os quais não se refletem numa alteração macroscópica da temperatura de reação.²⁸ Os efeitos específicos MW são causados pela singularidade dos mecanismos de aquecimento dielétrico e incluem, por exemplo: i) o sobreaquecimento dos solventes à pressão atmosférica; ii) o aquecimento seletivo, por exemplo, de catalisadores heterogêneos ou reagentes absorventes de radiação MW num meio reacional pouco polar; e iii) a formação de “radiadores moleculares” por acoplamento direto da radiação MW com reagentes específicos em solução homogênea (“hot spots” microscópicos).²⁸ Todas estas características do aquecimento por radiação MW têm levado à sua aplicação em áreas como a química medicinal ou combinatória,²⁶ particularmente, em reações levadas a cabo na ausência de solvente (onde o efeito da radiação MW é mais pronunciado)³⁰ e reações de cicloadição.³⁰

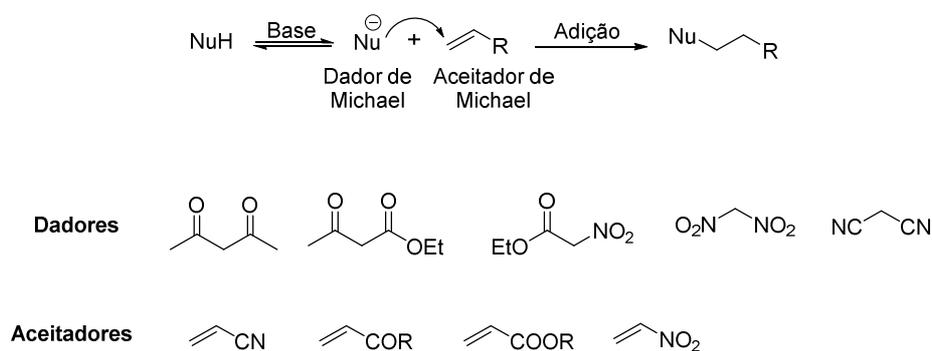
1.4. Reações de adição conjugada

As reações de adição conjugada de nucleófilos de carbono a alcenos pobres em elétrons constituem um dos métodos mais usados na formação de ligações C-C. O principal problema associado a este tipo de reações são as questões de regioseletividade (adição 1,2 *versus* 1,4 para sistemas α,β -insaturados) e estereosseletividade (formação assimétrica de novas ligações C-C). No entanto, ao longo dos anos, têm vindo a ser desenvolvidas metodologias organocatalíticas e catalisadas por metais de transição capazes de lidar de forma eficiente com este tipo de questões.^{31,32} No que respeita às reações de adição conjugada a sistemas conjugados mais extensos (adição 1,6 ou 1,8), a dificuldade em controlar a regioseletividade aumenta consideravelmente, devido à presença de três ou mais locais eletrofílicos. Apesar de as adições conjugadas 1,6 ou 1,8 estarem menos desenvolvidas que as adições 1,4, constituem um tópico de grande interesse sintético, começando a surgir cada vez mais abordagens tentando ultrapassar estas limitações.³¹

1.4.1. Adição de Michael

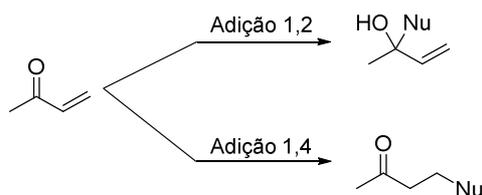
A adição de Michael, ou adição conjugada 1,4, consiste na adição de nucleófilos a alcenos ativados, tais como compostos carbonílicos α,β -insaturados, geralmente

catalisada por bases. No Esquema 9 apresenta-se uma reação de adição de Michael genérica, na qual o nucleófilo (Nu^-) de carbono, designado por dador de Michael, pode ser um carbanião resultante da desprotonação promovida por uma base. Compostos que contenham grupos metilénicos ativados são muito utilizados como dadores de Michael. Estes podem ser transformados em carbaníons reativos dependendo do carácter sacador de eletrões dos respetivos substituintes, tais como grupos nitro e ciano, tornando o protão ácido muito lábil e de fácil remoção por bases. O substituinte R no alceno ativado denomina-se aceitador de Michael e é geralmente um grupo carbonilo, ciano ou nitro.



Esquema 9

No caso de se estar na presença de compostos carbonílicos α,β -insaturados, a adição de nucleófilos pode ocorrer por adição conjugada à ligação dupla $\text{C}\alpha=\text{C}\beta$ (adição 1,4) ou por adição direta ao grupo carbonilo $\text{C}=\text{O}$ (adição 1,2) (Esquema 10). O modo como cada dienófilo reage depende das condições de reação, da natureza dos compostos carbonílicos α,β -insaturados e do tipo de nucleófilo. No que respeita às condições de reação, a adição direta ao grupo carbonilo é controlada cineticamente, e portanto, tempos de reação curtos e baixas temperaturas favorecem a reação de adição 1,2. No que respeita à natureza dos compostos carbonílicos α,β -insaturados, compostos com ésteres ou amidas resultam no produto de adição 1,4, enquanto que aldeídos ou cloretos de acilo sofrem geralmente adição direta ao grupo carbonilo. Finalmente, relativamente ao tipo de nucleófilo, nucleófilos de carbono “moles” (tais como malonatos) tendem a reagir em C- β , originando o produto de adição conjugada 1,4, enquanto que nucleófilos “duros” (tais como reagentes organometálicos) tendem a reagir por adição direta ao grupo carbonilo.² Nos últimos cinquenta anos, os reagentes de organocobre ou reagentes organometálicos na presença de Cu(I) catalítico têm vindo a ser amplamente utilizados para evitar a adição direta ao grupo carbonilo (adição 1,2), promovendo a reação de adição conjugada 1,4.^{33,34}

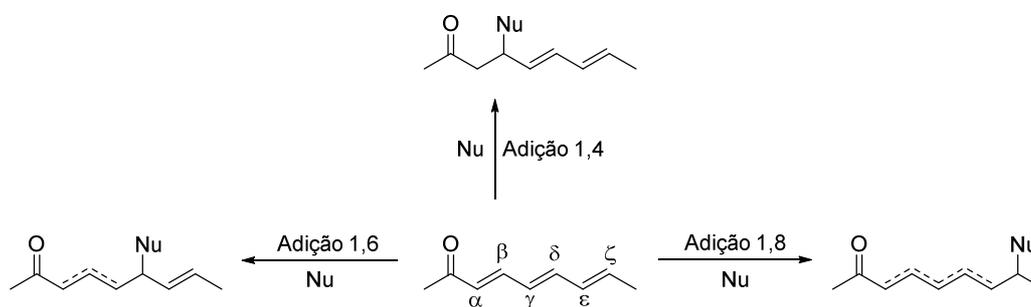


Esquema 10

A reação de adição de Michael também tem as suas variações oxa-, aza- e tio-, sempre que se utilizam nucleófilos de oxigénio, nitrogénio e enxofre, respetivamente.³⁵⁻³⁷

1.4.2. Adições conjugadas 1,6 e 1,8

Tal como referido anteriormente, as reações de adição conjugada 1,6 e 1,8 encontram-se bastante menos exploradas que as suas homologas 1,4 devendo-se em grande parte, à dificuldade inerente ao controlo da regioselectividade de adição a sistemas π -insaturados mais extensos. Esta dificuldade deve-se à maior reatividade da posição β em comparação com a posição δ , que deriva provavelmente da fraca propagação dos efeitos eletrónicos através dos sistemas conjugados $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturado e $\alpha,\beta,\gamma,\delta,\epsilon,\zeta$ -tri-insaturado. De acordo com o princípio da vinilogia, a propagação dos efeitos eletrónicos exercida por um grupo funcional ocorre através do sistema conjugado, tipicamente uma ligação dupla. Assim sendo, no que respeita às reações de adição conjugada 1,6 e 1,8, a propagação dos efeitos eletrónicos de um grupo funcional específico não se limita a uma única insaturação. A presença de mais do que uma insaturação, entendendo o sistema π , deve, em teoria, criar novos locais de possível ataque nucleofílico, nas posições δ (adição conjugada 1,6) e ζ (adição conjugada 1,8) (Esquema 11).^{31,32}



Esquema 11

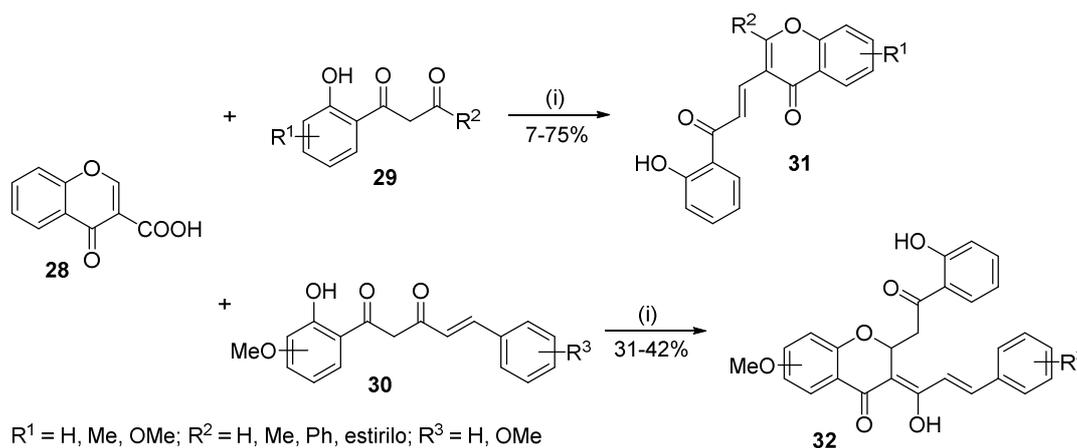
O grande interesse na química de adições conjugadas reside na definição clara dos fatores responsáveis pela seleção de um local de ataque em detrimento de outro, especialmente quando ocorre adição 1,6 ou 1,8 preferencialmente à mais comum adição

1,4. Não obstante a dificuldade em definir claramente quais os fatores que favorecem adições 1,6 ou 1,8, em qualquer sistema π -conjugado, parecem estar envolvidos três fatores principais: efeitos estéricos, eletrônicos e a natureza do nucleófilo, sendo que cada um deles pode predominar no controlo do curso da reação.³²

1.4.3. Derivados de cromona em reações de adição conjugada

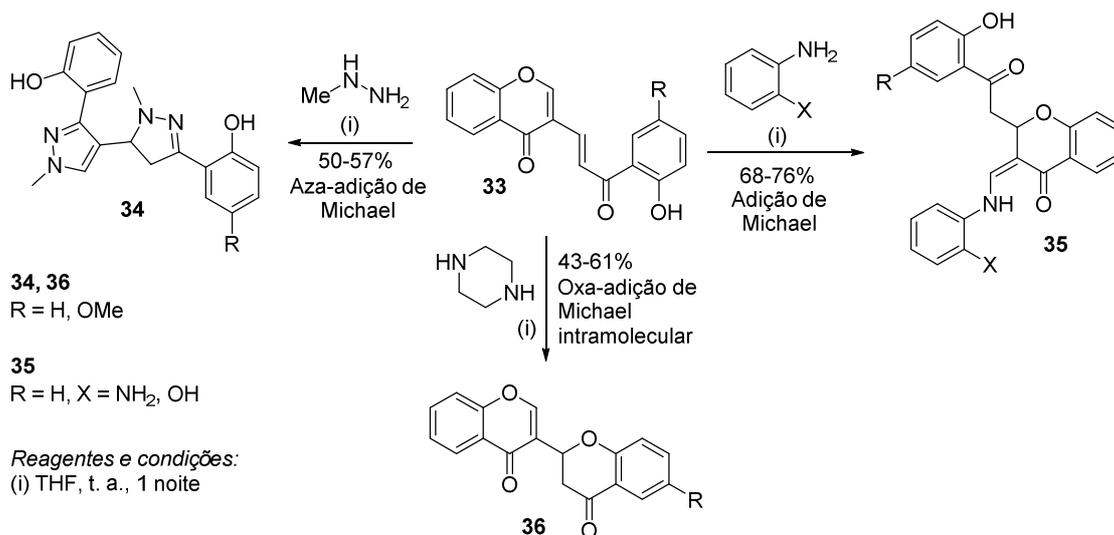
O nosso grupo de investigação tem vindo a estudar a reatividade de derivados de cromona em reações de adição conjugada. Existem já alguns trabalhos resultantes desse estudo, os quais serão apresentados de seguida.

Em 2016, Talhi *et al.* descreveram a síntese num só passo de novas benzopirano-4-onas **31** e **32**, resultantes da adição de Michael dos compostos 1,3-dicarbonilo **29** e **30** ao ácido cromona-3-carboxílico **28**, catalisada por 4-pirrolidinopiridina (4-PPy) (Esquema 12).³⁸



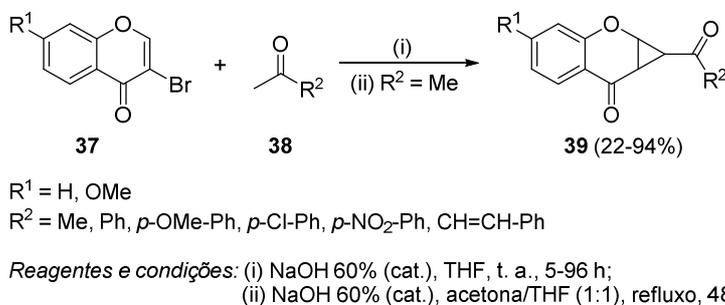
Esquema 12

Hassaine *et al.* reportaram a transformação das (*E*)-3-[3-(2-hidroxiaril)-3-oxoprop-1-en-1-il]cromonas **33** em diferentes compostos heterocíclicos através de adições de Michael de metil-hidrazina e bisnucleófilos aromáticos (Esquema 13). Em geral, estas reações levaram à transformação do anel de cromona, via abertura do anel de pirona, ou heterociclização, originando novos diazóis **34** e (*Z*)-3-aminometilencromanonas **35**, respetivamente. As díades do tipo cromona-cromanona **36** foram obtidas através do fecho intramolecular do anel de cromanona do composto **33** (Esquema 13).³⁹



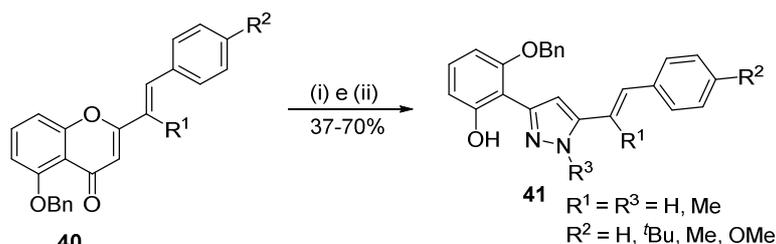
Esquema 13

Sousa *et al.* descreveram a síntese das ciclopropa[*b*]cromanonas **39** através da reação de 3-bromocromonas **37** com metilcetonas ativadas **38**, catalisada por hidróxido de sódio (Esquema 14). O mecanismo da reação envolve adição de Michael das metilcetonas **38** ao sistema carbonílico α,β -insaturado das 3-bromocromonas **37**, seguida de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) intramolecular do 3-bromo dando origem ao fecho do anel de ciclopropano.⁴⁰



Esquema 14

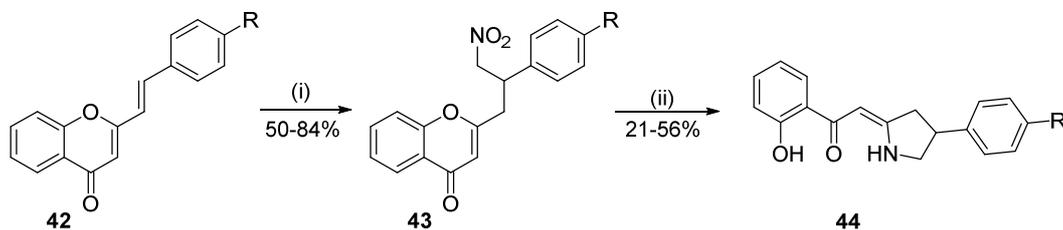
Os derivados de 2-EC podem ser transformados em derivados de pirazol, através de adição de Michael com hidrazinas. O nosso grupo de investigação descreveu a síntese dos pirazóis **41** partindo das 2-ECs **40**, por reação com hidrato de hidrazina ou metilhidrazina a refluxo de metanol (Esquema 15).^{41,42} O mecanismo proposto para a formação dos pirazóis **41** envolve adição de Michael ao carbono C-2 das 2-ECs **40** acompanha de abertura de anel, seguida de formação de hidrazona intramolecular.



Reagentes e condições: (i) NH_2NHMe , MeOH, refluxo, 24 h;
(ii) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH, refluxo, 24 h.

Esquema 15

Os primeiros trabalhos de adição conjugada 1,6 de nucleófilos de carbono a derivados de 2-EC foram descritos pelo nosso grupo de investigação.^{43,44} Em 2011, Silva *et al.* descreveram a adição conjugada 1,6 de nitrometano às (*E*)-2-ECs *p*-substituídas **42**, catalisada por DBU [Esquema 16, (i)]. Da reação resultaram exclusivamente as β -(nitrometil)cromonas **43** (produto de adição conjugada 1,6), as quais foram posteriormente transformadas nos derivados de 4-ariltetra-hidropirrol **44**, através da redução do grupo nitro das β -(nitrometil)cromonas seguida de adição 1,4 intramolecular da amina primária a C-2 da cromona, com consequente abertura de anel heterocíclico **43** [Esquema 16, (ii)].⁴³



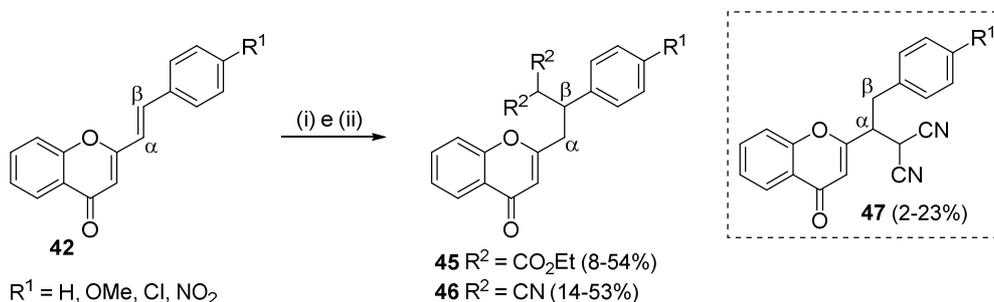
$R = \text{H, OMe, Cl, NO}_2$

Reagentes e condições: (i) MeNO_2 , DBU;
(ii) Sn, HCl 37%, CHCl_3 , t. a., 2 h.

Esquema 16

Na sequência deste trabalho, os mesmos autores reportaram em 2013, a reação de adição conjugada de nucleófilos de carbono (malononitrilo e malonato de dietilo) às 2-ECs **42** (Esquema 17). A reação de malonato de dietilo com as 2-ECs **42** foi feita na presença de uma quantidade catalítica de etóxido de sódio como base, originando os produtos adição conjugada 1,6 **45**. No caso da adição conjugada 1,6 de malononitrilo, esta realizou-se na presença de uma quantidade catalítica de piperidina como base. Obtiveram-se como produtos maioritários os compostos **46**, juntamente com os produtos minoritários **47**, os quais resultam de adição de malononitrilo ao C- α das 2-ECs **42**. A formação destes produtos só foi detetada no caso do malononitrilo como

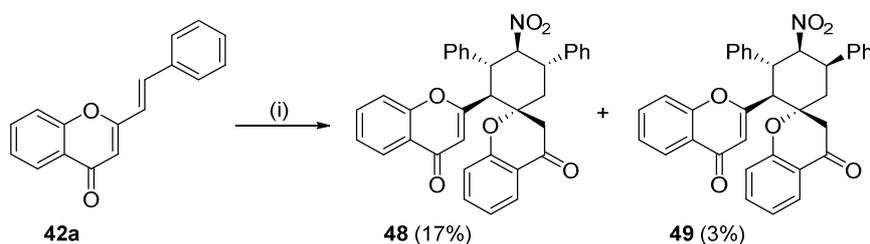
nucleófilo, o que mostrou que, nas condições a que se realizou a reação, ocorreu uma fraca propagação dos efeitos eletrônicos do grupo carbonilo, resultando em deslocalização de carga nos carbonos α e β .⁴⁴



Reagentes e condições: (i) malonato de dietilo, NaOEt, EtOH, t. a., 2-4 dias;
(ii) malononitrilo, piperidina (cat.), EtOH, refluxo, 3-4 dias.

Esquema 17

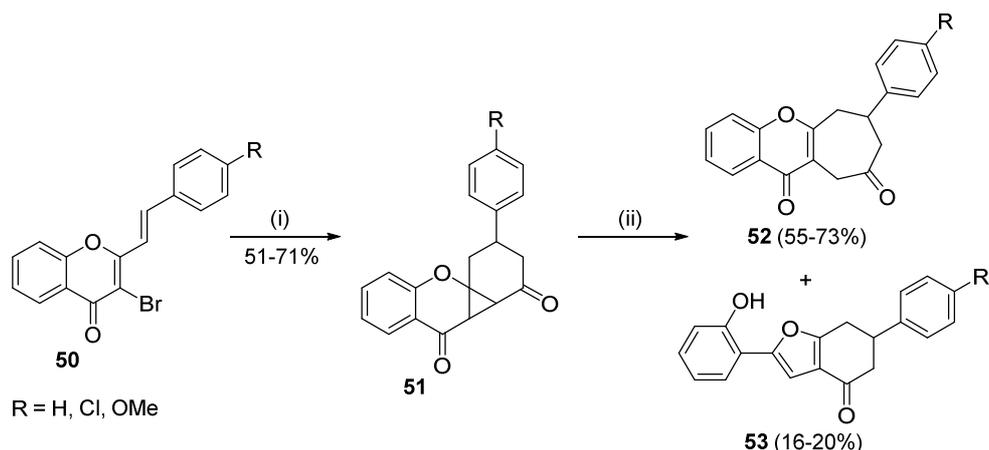
Neste trabalho, os autores estudaram também a reação de adição de nitrometano à 2-EC **42a** em condições catalíticas de transferência de fase, a qual resultou na formação dos espirociclo-hexanos **48** e **49** (Esquema 18). Os seus mecanismos de formação envolvem reações dominó multicomponente de adições conjugadas 1,6/1,6/1,4.⁴⁴



Reagentes e condições: (i) MeNO₂, Cs₂CO₃, TBAB, ACN, t. a., 6 dias.

Esquema 18

Recentemente, Sousa *et al.* reportaram a síntese de benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **51** por reação dos derivados de 3-bromo-2-EC **50** com a 1-(prop-1-en-2-il)pirrolidina (gerada *in situ* através da reação de pirrolidina com acetona), sob radiação MW através de um processo *tandem* envolvendo adição conjugada 1,6/MIRC (*Michael-initiated ring closure*)/hidrólise de imina. A subsequente reação de expansão do anel de ciclopropano catalisada por ácido, deu origem às ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas **52** como produtos maioritários e às benzofuran-4(5*H*)-onas **53** como produtos minoritários (Esquema 19).⁴⁵



Reagentes e condições: (i) pirrolidina, acetona, MW monomodo, 100 °C, 20 min;
(ii) H₂SO₄, AcOH glacial, refluxo, 2 h.

Esquema 19

1.5. Objetivos gerais deste trabalho

Os compostos heterocíclicos, em particular os derivados de cromona, constituem estruturas importantes para a elaboração e o aumento da diversidade molecular de potenciais fármacos, uma vez que estão presentes em muitos produtos naturais e são os constituintes de vários agentes terapêuticos. Tendo em consideração o interesse do nosso grupo de investigação no estudo da reatividade de derivados de cromona para estabelecer novas metodologias de síntese de novos compostos heterocíclicos de oxigénio e nitrogénio, no presente trabalho estudou-se a reatividade de (*E*)-2-(4-arylbut-1-en-3-in-1-il)-4*H*-cromen-4-onas **54** e 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas **55** (Figura 7) em reações de cicloadição e adição conjugada.

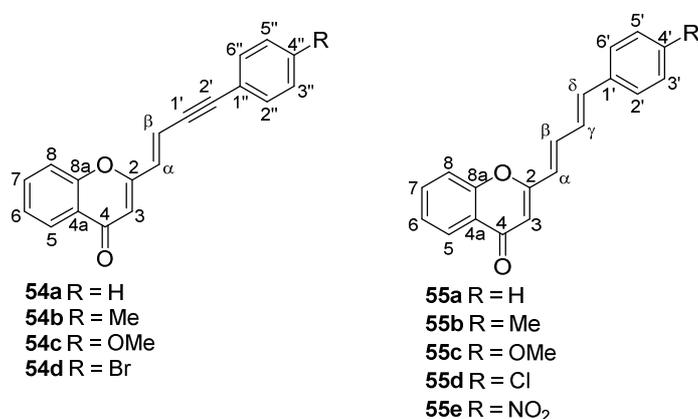
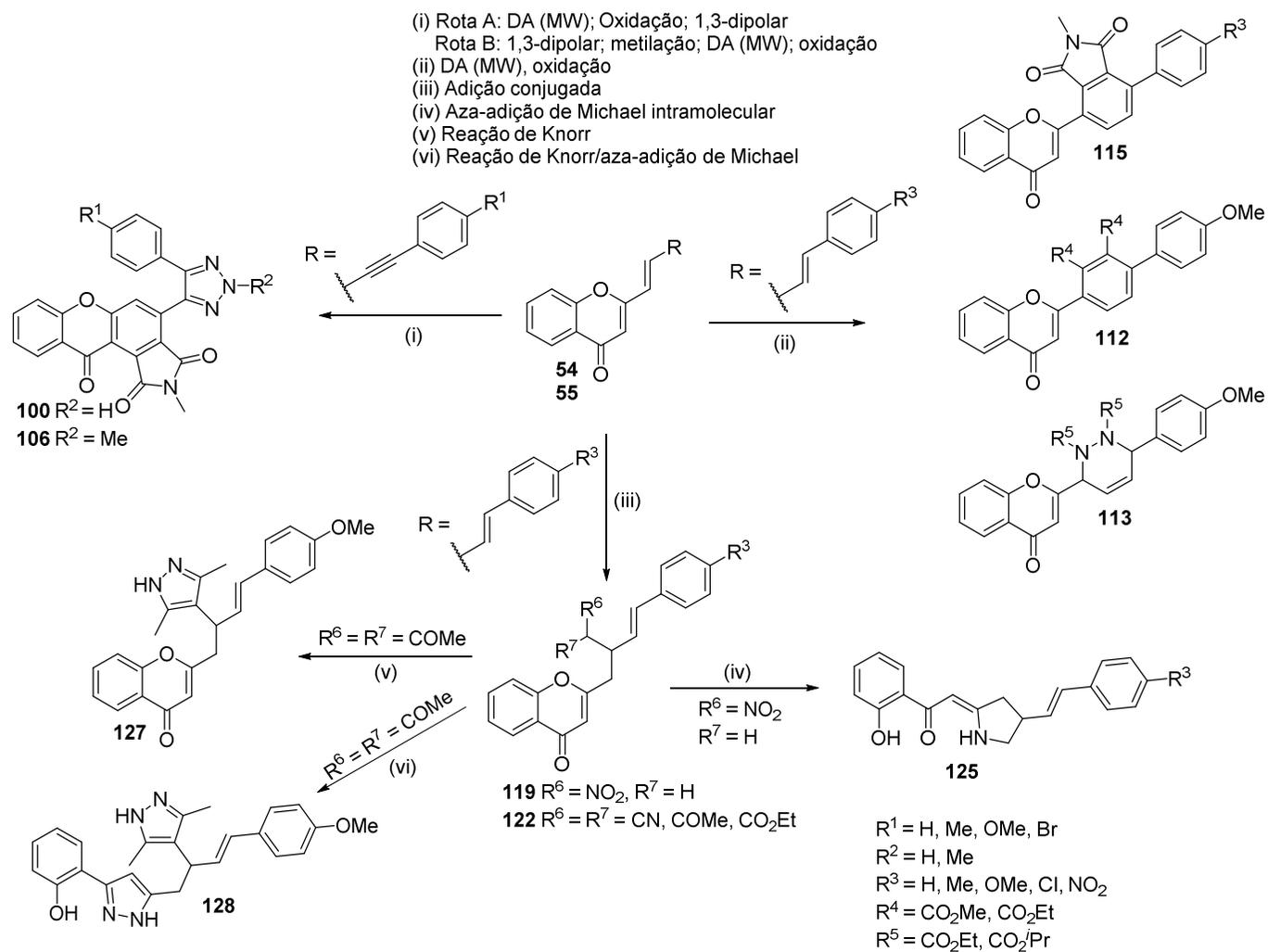


Figura 7. Estruturas e respetiva numeração dos derivados de cromona **54** e **55**.

Para o efeito, sintetizaram-se os referidos dois tipos de cromonas substituídas em C-2 **54** e **55**, as quais possuem dois sistemas insaturados distintos cuja reatividade pode ser explorada de diferentes formas para se obterem novas estruturas funcionalizadas do tipo xantona, flavona, triazol, pirrol e pirazol (Esquema 20).

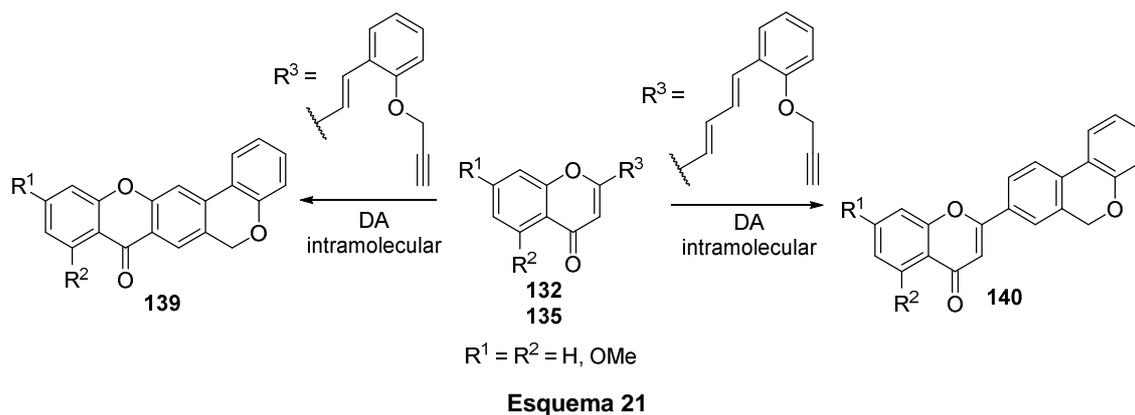
No segundo capítulo desta dissertação explorou-se a reatividade dos dois sistemas insaturados (dieno e alcino) presentes nos derivados de cromona **54**, em reações de DA e cicloadição 1,3-dipolar, para se obterem as díades do tipo xantona-1,2,3-triazol **100** e **106**, por duas rotas distintas [Esquema 20, (i)]. No terceiro capítulo, estudou-se a reatividade dos dois dienos presentes nos derivados de cromona **55** em reações de DA, com dienófilos pobres e ricos em eletrões [Esquema 20, (ii)]. Os estudos experimentais foram complementados por estudos computacionais de estabilidade e viabilidade termodinâmica das reações. A reatividade do sistema π -insaturado das cromonas **55** foi também estudada em reações de adição conjugada, com nucleófilos de carbono [Esquema 20, (iii)]. Os produtos de adição conjugada 1,6 **119** e **122** foram posteriormente funcionalizados obtendo-se os compostos heterocíclicos de nitrogénio **125**, **127** e **128** [Esquema 20, (iv) e (v)]. A regioselectividade das reações de adição conjugada foi explicada através de estudos teóricos de viabilidade cinética e termodinâmica das reações e dos produtos obtidos.

Todas as reações de DA realizadas neste trabalho foram efetuadas sob radiação MW com e sem solvente, aproveitando as vantagens deste método alternativo de aquecimento em relação ao aquecimento clássico.



Esquema 20

Na sequência dos resultados obtidos nos capítulos 2 e 3 desta dissertação, achou-se interessante sintetizar os derivados de cromona *O*-propargilados **132** e **135** para serem usados como substratos em reações de DA intramoleculares. Através desta reação foi possível sintetizar as *6H,8H*-cromeno[3,4-*b*]xanten-8-onas **139** e as 2-(6*H*-benzo[*c*]cromen-8-il)-4*H*-cromen-4-onas **140** (Esquema 21). Esta é a primeira vez em que, do nosso conhecimento, derivados de cromona foram envolvidos em reações de DA intramoleculares.



1.6. Síntese de compostos de partida

As cromonas são compostos heterocíclicos de oxigênio constituídos por um esqueleto de 4*H*-benzopirano-4-ona (Figura 8). Compostos contendo o núcleo de cromona são abundantes na Natureza, em particular nas plantas, podendo apresentar-se na sua forma livre ou associada a diferentes tipos de substituintes, entre os quais o grupo arilo na posição 2 (reconhecido pela família das flavonas) ou na posição 3 da cromona (reconhecido pela família das isoflavonas) (Figura 8).^{46,47}

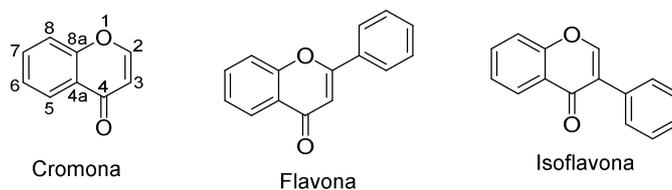


Figura 8. Estruturas de cromona, flavona e isoflavona.

O grande interesse de investigação no campo das cromonas e dos seus derivados, advém do facto de serem importantes farmacóforos e estruturas privilegiadas em química medicinal, comprovado pelas atividades biológicas que apresentam, tais como antibacteriana, antifúngica, anticancerígena, antioxidante, anti-inflamatória, anti-VIH, entre muitas outras.^{46,47} Todavia, existem apenas alguns derivados de cromona que já foram ou são usados como agentes terapêuticos na atualidade. Um exemplo de um agente terapêutico contendo o núcleo de cromona é o Pranlukast[®], o qual é usado como antagonista do recetor do leucotrieno (Figura 9). Geralmente, este medicamento é utilizado como coadjuvante em terapias para o tratamento da asma.⁴⁸

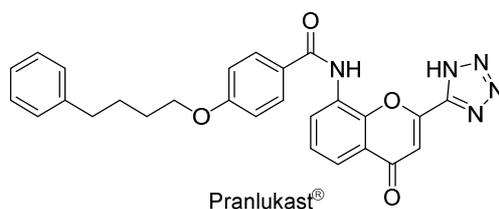
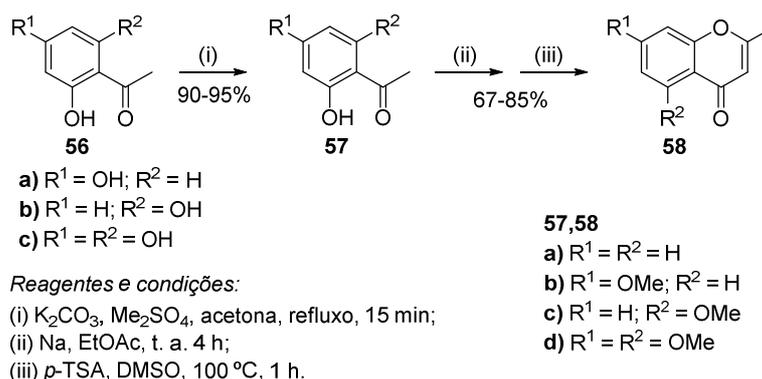


Figura 9. Estrutura química do Pranlukast[®].

No que respeita à sua síntese, os derivados de cromona podem ser preparados por diversos métodos, como por exemplo a estratégia de Allan-Robinson, reação de Wittig, condensação aldólica/oxidação, entre outros. Um dos métodos mais comuns envolve o rearranjo de Baker-Venkataraman, partindo de *o*-hidroxiacetofenonas e cloretos de ácido.⁴⁷

1.6.1. Síntese de 2-metilcromonas

De forma a sintetizar derivados de 2-metil-4*H*-cromen-4-ona (designada vulgarmente como 2-metilcromonas) com diferentes padrões de substituição no anel A, efetuou-se a metilação dos grupos hidroxilo de 2'-hidroxiacetofenonas através de uma metodologia descrita na literatura e muito usada no nosso grupo de investigação.⁴⁹ Para o efeito usou-se sulfato de dimetilo como agente metilante na presença de carbonato de potássio [Esquema 22, (i)] e obtiveram-se as 2'-hidroxiacetofenonas metiladas **57** em excelentes rendimentos.

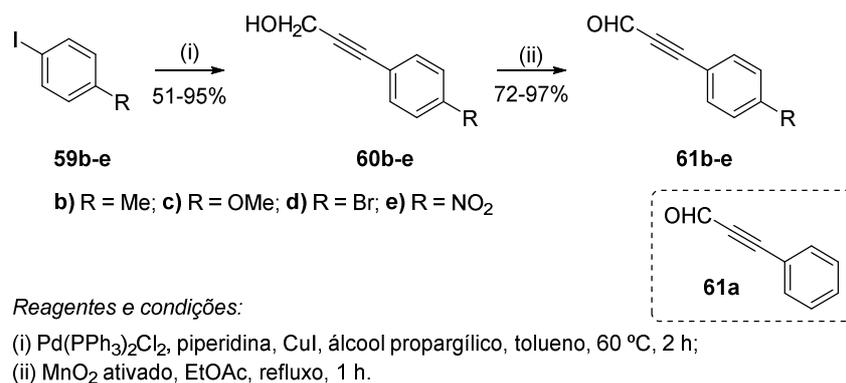


Esquema 22

O passo seguinte da síntese das 2-metilcromonas **58** pretendidas envolveu a reação das 2'-hidroxiacetofenonas **57** com acetato de etilo (usado como reagente e solvente) na presença de sódio metálico e subsequente, tratamento do resíduo obtido com ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TSA) em DMSO, a 100 °C [Esquema 22, (ii) e (iii)], utilizando uma metodologia adaptada da literatura.⁵⁰ Desta forma sintetizaram-se as 2-metilcromonas **58** com um rendimento global dos dois passos de 65-85%.

1.6.2. Síntese de aldeídos arilpropargílicos

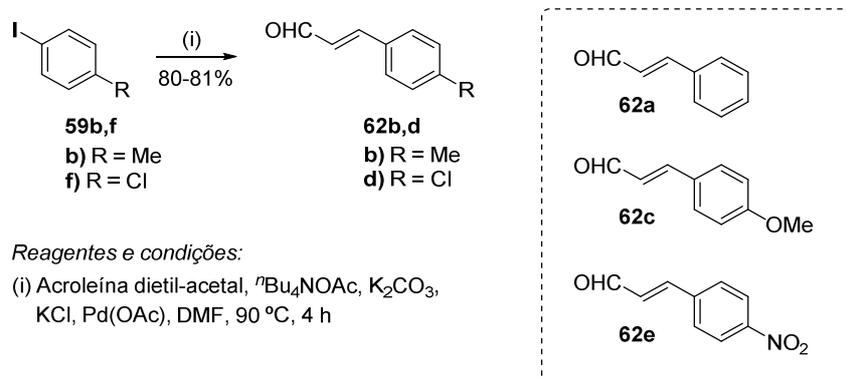
Os aldeídos arilpropargílicos **61** não se encontram disponíveis comercialmente, com exceção do aldeído fenilpropargílico **61a**, pelo que, foi necessário sintetizá-los. Para o efeito, utilizou-se uma metodologia adaptada da literatura que envolve dois passos de reação. O primeiro passo consistiu na reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio dos iodetos de arilo **59b-e** com o álcool propargílico [Esquema 23, (i)], originando os respetivos álcoois arilpropargílicos **60b-e** em bons rendimentos.⁵¹ O segundo passo envolveu a oxidação dos álcoois **60b-e** com dióxido de manganês ativado, obtendo-se os aldeídos arilpropargílicos desejados **61b-e** em rendimentos bons a excelentes [Esquema 23, (ii)].



Esquema 23

1.6.3. Síntese de cinamaldeídos

Os cinamaldeídos **62a,c,e** são compostos comerciais, todavia os cinamaldeídos **62b,d** não estão disponíveis comercialmente e portanto, tiveram de ser sintetizados. A sua síntese efetuou-se bons rendimentos (80-81%), recorrendo à reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio dos 4-iodobenzenos **59b,d** com acroleína dietil-acetal (Esquema 24) de acordo com o procedimento descrito na literatura.⁵²

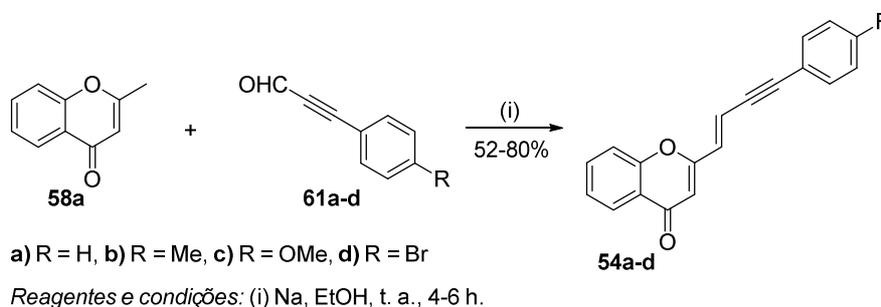


Esquema 24

1.6.4. Síntese e caracterização estrutural por RMN de (*E*)-2-(4-arilbut-1-en-3-in-1-il)-4*H*-cromen-4-onas e 2-[(1*E*,3*E*)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas

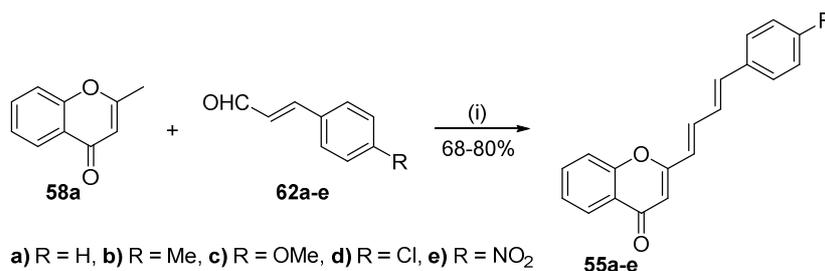
1.6.4.1. Síntese de (*E*)-2-(4-arilbut-1-en-3-in-1-il)-4*H*-cromen-4-onas e 2-[(1*E*,3*E*)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas

A metodologia usada para a síntese das (*E*)-2-(4-arilbut-1-en-3-in-1-il)-4*H*-cromen-4-onas **54** consistiu na condensação aldólica em meio básico da 2-metilcromona **58a** com os aldeídos arilpropargílicos **61** (Esquema 25). As melhores condições de reação foram alcançadas usando etanol como solvente, na presença de etóxido de sódio (gerado *in situ*) (4 equiv) e controlando a evolução da reação por TLC até consumo completo da 2-metilcromona **58a** de partida. A reação de condensação da 2-metilcromona **58a** com o aldeído (4-nitrofenil)propargílico **61e** originou uma grande quantidade de produtos de degradação tornando difícil o isolamento da (*E*)-2-[4-(4-nitrofenil)but-1-en-3-in-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**54e**) desejada. A variação do número de equivalentes de base bem como dos tempos de reação não conduziram a melhores resultados nesta reação de condensação para a síntese da cromona **54e**.



Esquema 25

As 2-[(1*E*,3*E*)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas **55** foram sintetizadas em bons rendimentos (68-80%) (Esquema 26) utilizando uma metodologia descrita na literatura idêntica à referida anteriormente para as (*E*)-2-(4-arilbut-1-en-3-in-1-il)-4*H*-cromen-4-onas **54**, partindo da 2-metilcromona **58a** e dos cinamaldeídos **62a-e**.⁵³



Reagentes e condições: (i) Na, EtOH, t. a., 4-6 h.

Esquema 26

1.6.4.2. Caracterização de (*E*)-2-(4-arylbut-1-en-3-ylidene)-4*H*-cromen-4-onas e 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-yl]-4*H*-cromen-4-onas

A atribuição das ressonâncias de próton e carbono-13 dos derivados de cromona sintetizados **54** e **55** foi feita com base em experiências de RMN mono (¹H e ¹³C) e bidimensional (HSQC, HMBC e NOESY).

As principais características dos espectros de RMN de ¹H das cromonas **54** (na Figura 10 apresenta-se como espectro modelo o da cromona **54b**, Tabela 1) são: i) a presença de dois dupletos a δ 6,66-6,71 e 6,89-6,93 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons vinílicos H- α e H- β , respectivamente, em configuração *trans* (³J _{α - β 15-16 Hz); e ii) a presença de um singuleto a δ 6,26-6,28 ppm correspondente à ressonância do próton H-3.}

Nos espectros de RMN de ¹³C das cromonas **54** (na Figura 11 apresenta-se como espectro modelo o da cromona **54b**, Tabela 2) foi possível identificar inequivocamente os sinais de todos os carbonos, com particular relevância para os correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-1' e C-2' a δ 86,7-88,4 e 96,5-98,4 ppm, respectivamente, o que confirma a presença de uma ligação tripla entre C-1' e C-2'.

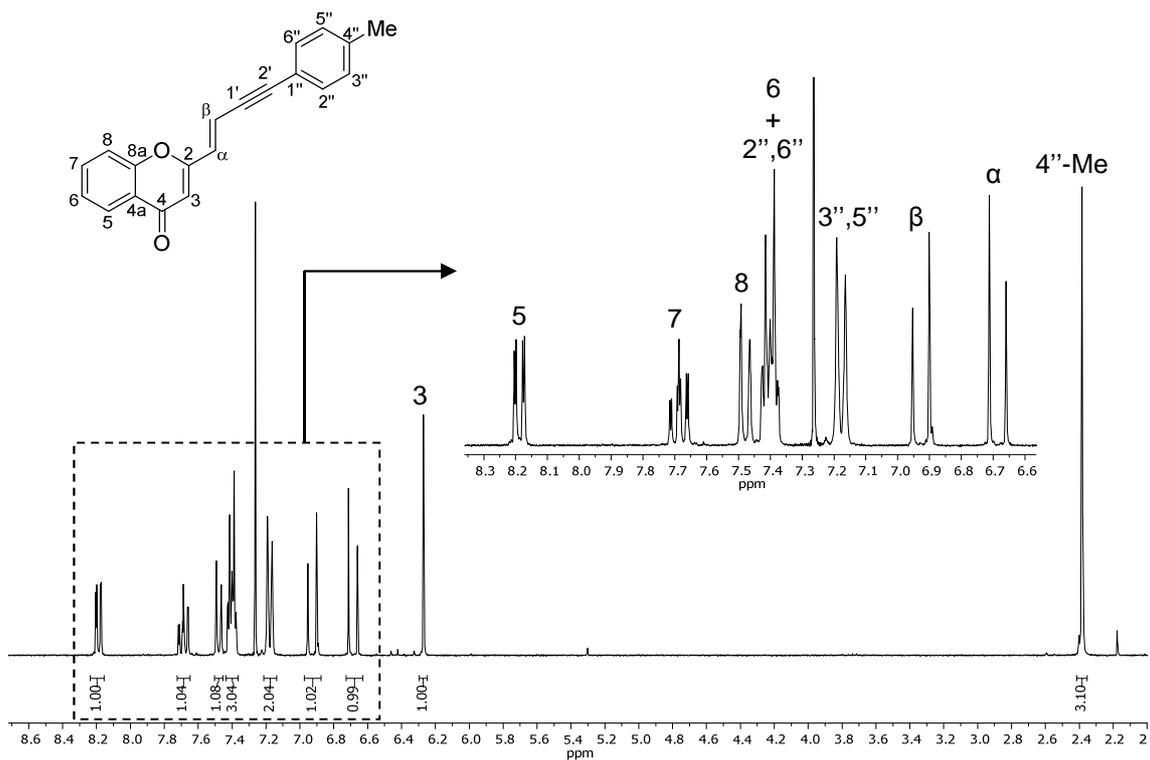


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H da *(E)*-2-[4-(4-metilfenil)but-1-en-3-in-1-il]-4H-cromen-4-ona (54b).

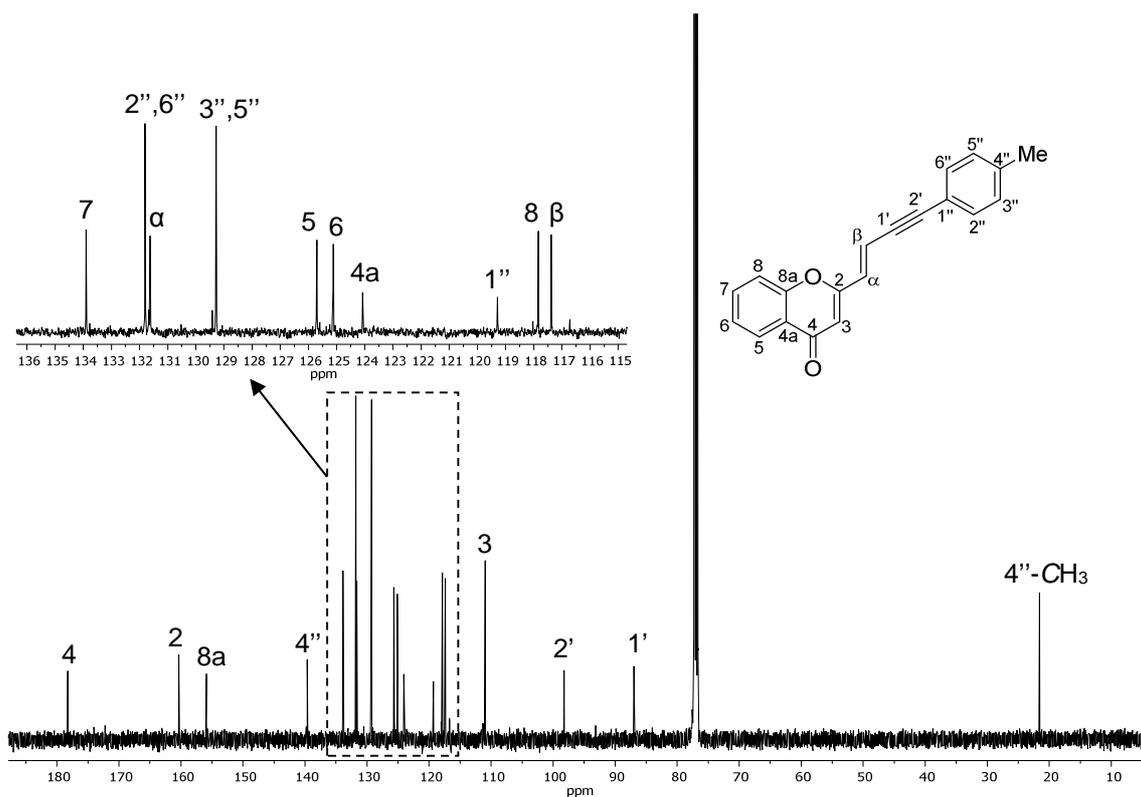


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C da *(E)*-2-[4-(4-metilfenil)but-1-en-3-in-1-il]-4H-cromen-4-ona (54b).

Tabela 1. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H das (*E*)-2-(4-*aril*but-1-en-3-in-1-il)-4*H*-cromen-4-onas **54**.

Composto	54a	54b	54c	54d
Sinal				
4''-OCH ₃	–	–	3,85; s	–
4''-CH ₃	–	2,38; s	–	–
H-3	6,28; s	6,27; s	6,26; s	6,28; s
H-5	8,19; dd <i>J</i> 7,9; 1,7 Hz	8,19; dd <i>J</i> 7,6; 1,7 Hz	8,19; dd <i>J</i> 7,9; 1,6 Hz	8,19; dd <i>J</i> 7,8; 1,7 Hz
H-6	7,35-7,43; m	7,400; ddd <i>J</i> 7,6; 7,5; 1,0 Hz	7,40; dd <i>J</i> 7,9; 7,8 Hz	7,40; dt <i>J</i> 7,8; 0,9 Hz
H-7	7,69; dt <i>J</i> 7,7; 1,7 Hz	7,69; ddd <i>J</i> 7,9; 7,6; 1,7 Hz	7,69; ddd <i>J</i> 7,8; 7,6; 1,6 Hz	7,69; ddd <i>J</i> 8,7; 7,8; 1,7 Hz
H-8	7,48; d <i>J</i> 7,7 Hz	7,48; dd <i>J</i> 7,9; 1,0 Hz	7,48; d <i>J</i> 7,6 Hz	7,48; dd <i>J</i> 8,7; 0,9 Hz
H-α	6,71; d <i>J</i> 15,7 Hz	6,69; d <i>J</i> 15,8 Hz	6,66; d <i>J</i> 15,7 Hz	6,71; d <i>J</i> 15,8 Hz
H-β	6,93; d <i>J</i> 15,7 Hz	6,93; d <i>J</i> 15,8 Hz	6,93; d <i>J</i> 15,7 Hz	6,89; d <i>J</i> 15,8 Hz
H-2'',6''	7,48-7,52; m	7,402; d <i>J</i> 8,1 Hz	7,45; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,36; d <i>J</i> 8,6 Hz
H-3'',5''	7,35-7,43; m	7,18; d <i>J</i> 8,1 Hz	6,89; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,51; d <i>J</i> 8,6 Hz
H-4''	7,35-7,43; m	–	–	–

Tabela 2. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ¹³C das (*E*)-2-(4-*aril*but-1-en-3-in-1-il)-4*H*-cromen-4-onas **54**.

Composto	54a	54b	54c	54d
Sinal				
4''-OCH ₃	–	–	55,4	–
4''-CH ₃	–	21,6	–	–
C-2	160,2	160,4	160,5	160,0
C-3	111,1	111,0	110,8	111,3
C-4	178,3	178,3	178,3	178,3
C-4a	124,1	124,1	124,1	124,1
C-5	125,7	125,7	125,7	125,7
C-6	125,2	125,1	125,1	125,2
C-7	134,0	133,9	133,9	134,0
C-8	117,9	117,9	117,8	117,8
C-8a	155,9	155,9	155,9	155,9
C-α	132,1	131,6	131,1	132,5
C-β	117,2	117,4	117,5	116,7
C-1'	87,4	87,0	86,7	88,4
C-2'	97,8	98,3	98,4	96,5
C-1''	122,4	119,3	114,4	121,3
C-2'',6''	131,9	131,8	133,5	133,2
C-3'',5''	128,5	129,3	114,2	131,8
C-4''	129,2	139,6	160,4	123,6

Nos espectros de NOESY das cromonas **54** foi possível observar proximidade espacial entre os seguintes prótons: H-3 \leftrightarrow H- α e H- β , o que permite concluir que existe rotação livre em torno da ligação C2-C α . Por conseguinte, as cromonas **54** interconvertem-se entre a conformação *s-trans* e *s-cis* (Figura 12).

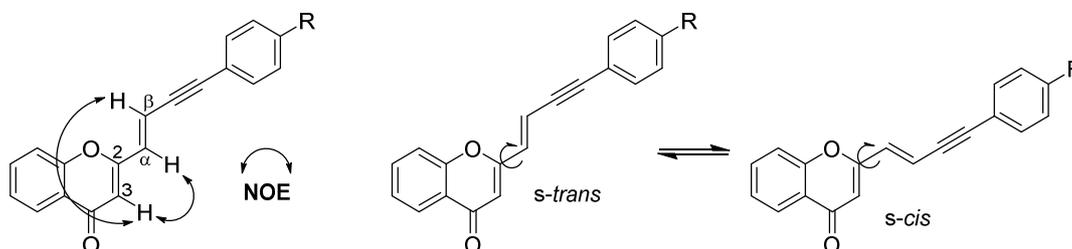


Figura 12. Efeitos NOE observados no espectro de NOESY das cromonas **54** e sua interconversão *s-trans* e *s-cis*.

No que respeita à caracterização estrutural das cromonas **55**, os seus espectros de RMN de ^1H (na Figura 13 apresenta-se como exemplo o do derivado **55e**) apresentam como aspetos mais relevantes a presença de um singuleto a δ 6,24-6,32 ppm correspondente à ressonância do próton H-3; bem como de um duplete a δ 6,32-6,51 ppm com constante de acoplamento $^3J_{\alpha-\beta}$ 15,2-15,3 Hz correspondente à ressonância do próton H- α , indicando uma configuração *trans* dos prótons vinílicos H- α e H- β . Os sinais a δ 7,31-7,48; 6,86-7,03 e 6,84-7,03 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H- β , H- γ e H- δ , respetivamente, surgem na forma de multipletos para os derivados **55a-d**. No caso do derivado **55e**, os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H- γ e H- δ surgem na forma de duplo duplete e duplete a δ 7,11 e 6,98 ppm, respetivamente. A constante de acoplamento $^3J_{\gamma-\delta}$ 15,5 Hz indica uma configuração *trans* dos prótons H- γ e H- δ (Tabela 3).

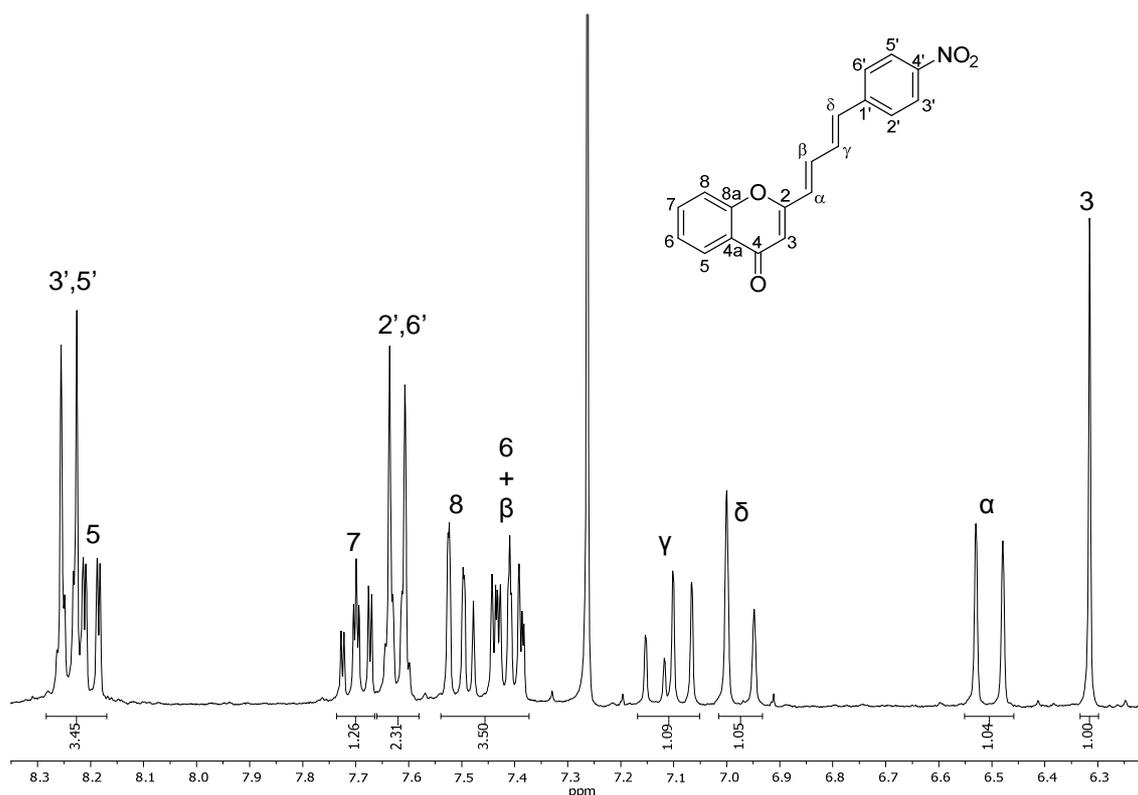


Figura 13. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da 2-[(1*E*,3*E*)-4-(4-nitrofenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**55e**).

Os espectros de NOESY confirmaram a configuração dos prótons H- γ e H- δ , nos quais foi possível observar proximidade espacial entre os prótons H-3 \leftrightarrow H- α \leftrightarrow H- γ e H- β \leftrightarrow H- δ , o que indica que os prótons H- γ e H- δ também se encontram em configuração *trans* (Figura 14).

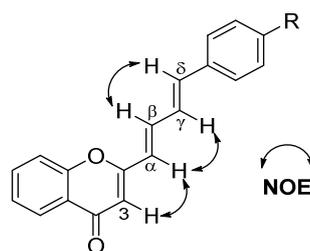


Figura 14. Efeitos NOE observados no espectro de NOESY das cromonas **55**.

A deslocalização do sistema carbonílico insaturado C2=C3, C α =C β e C γ =C δ implica que as ligações C2-C α e C β - γ apresentem um caráter intermédio entre ligação simples e dupla, fazendo com que não haja rotação livre nestas ligações e que só sejam observadas as conformações *s-trans*.

Nos espectros de RMN de ^{13}C das cromonas **55** foi possível identificar os sinais de todos os carbonos, em particular os correspondentes às ressonâncias carbonos C- α , C- β , C-

γ e C- δ a δ 122,3-126,5; 135,89-137,8; 125,0-131,2 e 135,89-139,2 ppm, respectivamente, (Tabela 4) do sistema π -insaturado (na Figura 15 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^{13}C da cromona **55d**).

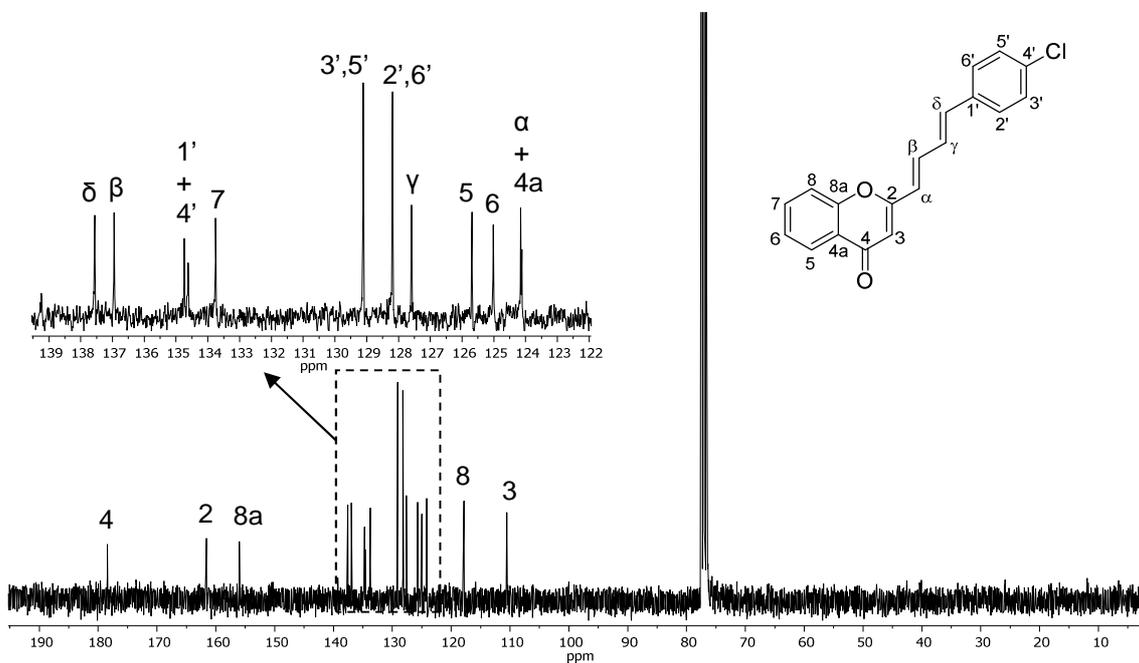


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C da 2-[(1*E*,3*E*)-4-(4-clorofenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona **55d**.

Tabela 3. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (J , Hz) de RMN de ^1H das 2-[(1*E*,3*E*)-4-irilbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas **55**.

Composto	55a	55b	55c	55d	55e
Sinal					
4'-OCH₃	–	–	3,84; s	–	–
4'-CH₃	–	2,37; s	–	–	–
H-3	6,27; s	6,25; s	6,24; s	6,27; s	6,32; s
H-5	8,19; dd J 7,9; 1,7 Hz	8,19; dd J 8,0; 1,6 Hz	8,18; dd J 8,2; 1,7 Hz	8,19; dd J 7,9; 1,7 Hz	8,20; dd J 7,9; 1,7 Hz
H-6	7,31-7,45; m	7,36-7,46; m	7,38; ddd J 8,2; 7,1; 0,9 Hz	7,34-7,48; m	7,38-7,48; m
H-7	7,68; ddd J 8,6; 7,1; 1,7 Hz	7,67; ddd J 8,5; 7,1; 1,6 Hz	7,67; ddd J 8,1; 7,1; 1,7 Hz	7,68; ddd J 8,5; 7,1; 1,7 Hz	7,70; ddd J 8,7; 7,1; 1,7 Hz
H-8	7,48-7,51; m	7,49; dd J 8,5; 1,0 Hz	7,49; d J 8,1 Hz	7,50; dd J 8,5; 1,1 Hz	7,51; dd J 8,7; 1,0 Hz
H-α	6,38; d J 15,3 Hz	6,35; d J 15,2 Hz	6,32; d J 15,3 Hz	6,39; d J 15,2 Hz	6,51; d J 15,2 Hz
H-β	7,31-7,45; m	7,36-7,46; m	7,41-7,44; m	7,34-7,48; m	7,38-7,48; m
H-γ	6,91-7,03; m	6,88-6,99; m	6,90-6,96; m	6,86-6,99; m	7,11; dd J 15,5; 10,7 Hz
H-δ	6,91-7,03; m	6,88-6,99; m	6,84-6,87; m	6,86-6,99; m	6,98; d J 15,5 Hz
H-2',6'	7,52; d J 8,5 Hz	7,39; d J 8,0 Hz	7,43; d J 8,8 Hz	7,42; d J 8,6 Hz	7,62; d J 8,8 Hz
H-3',5'	7,31-7,45; m	7,19; d J 8,0 Hz	6,90; d J 8,8 Hz	7,34; d J 8,6 Hz	8,24; d J 8,8 Hz
H-4'	7,31-7,45; m	–	–	–	–

Tabela 4. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 2-[(1*E*,3*E*)-4-*aril*buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas **55**.

Sinal	Composto	55a	55b	55c	55d	55e
4'-OCH ₃		---	---	55,3	---	---
4'-CH ₃		---	21,4	---	---	---
C-2		161,8	161,9	162,0	161,6	161,0
C-3		110,3	110,1	109,9	110,5	111,3
C-4		178,4	178,4	178,4	178,4	178,5
C-4a		124,1	124,1	124,1	124,1	124,1
C-5		125,7	125,7	125,5	125,7	125,8
C-6		125,0	124,9	124,8	125,0	125,2
C-7		133,7	133,6	133,6	133,8	133,9
C-8		117,8	117,8	117,7	117,8	117,8
C-8a		156,0	156,0	140,4	156,0	156,0
C-α		123,6	123,0	122,3	124,2	126,5
C-β		137,4	137,7	137,8	137,0	135,89 ou 135,94
C-γ		127,1	126,2	125,0	127,6	131,2
C-δ		139,1	139,2	138,9	137,6	135,89 ou 135,94
C-1'		136,3	133,5	128,6	134,6 ou 134,7	142,5
C-2',6'		127,1	127,1	128,5	128,2	127,4
C-3',5'		128,9	129,6	114,3	129,1	124,3
C-4'		129,0	139,2	160,3	134,6 ou 134,7	147,4

CAPÍTULO 2

Síntese de díades do tipo xantona-1,2,3-triazol

2.1. Xantonas

2.1.1. Ocorrência natural de xantonas

As xantonas são compostos heterocíclicos oxigenados que têm por base o núcleo de dibenzo- γ -pirona (Figura 16).⁵⁴ Na Natureza, este tipo de compostos ocorre na sua maioria em duas famílias de plantas superiores: *Guttiferae* e *Gentianaceae*,⁵⁵ mas também podem ser encontrados em fungos, líquenes e bactérias como metabolitos secundários.⁵⁶

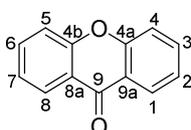


Figura 16. Núcleo de xantona e respetivo sistema de numeração.

A xantona não substituída não foi ainda reportada na literatura como produto natural. No entanto, em 2002, Oldenburg *et al.* descreveram a ocorrência desta xantona em petróleos extraídos em águas norueguesas.⁵⁷ Os autores sugeriram que este derivado se poderia formar por oxidação do xanteno na jazida ou poderia ser gerado por geossíntese de precursores aromáticos. As xantonas ocorrem frequentemente na natureza como derivados substituídos com grupos metoxilo, hidroxilo, alquilo, isopentenilo e glicosilo, na sua forma monomérica **63**,⁵⁸ dimérica **64**,⁵⁹ policíclica **65**⁶⁰ ou na forma de xantonolignóide **66** (Figura 17).⁶¹

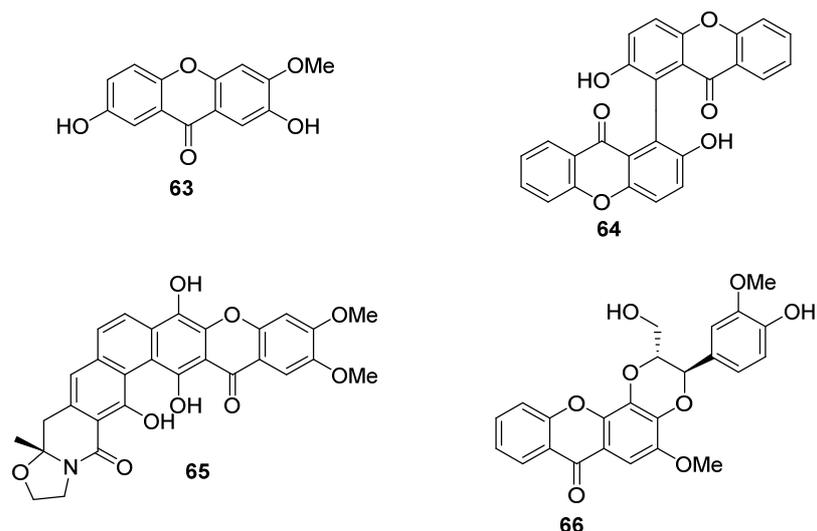


Figura 17. Derivados de xantona de ocorrência natural.

2.1.2. Propriedades biológicas de xantonas

Ao longo das últimas duas décadas, estruturas heterocíclicas do tipo xantona tem despertado interesse no campo da química medicinal devido às propriedades biológicas e farmacológicas apresentadas pelos seus derivados naturais e sintéticos.^{56,62} O núcleo xantona pode ser encontrado em compostos com atividade anticancerígena **67**,⁶³ antimicrobiana **68**,⁶⁴ antimalárica **69**,⁶⁵ anticolinesterase **70**,⁶⁶ antioxidante **71**,⁶⁷ anti-inflamatória **72**,⁶⁸ entre muitas outras (Figura 18).⁶²

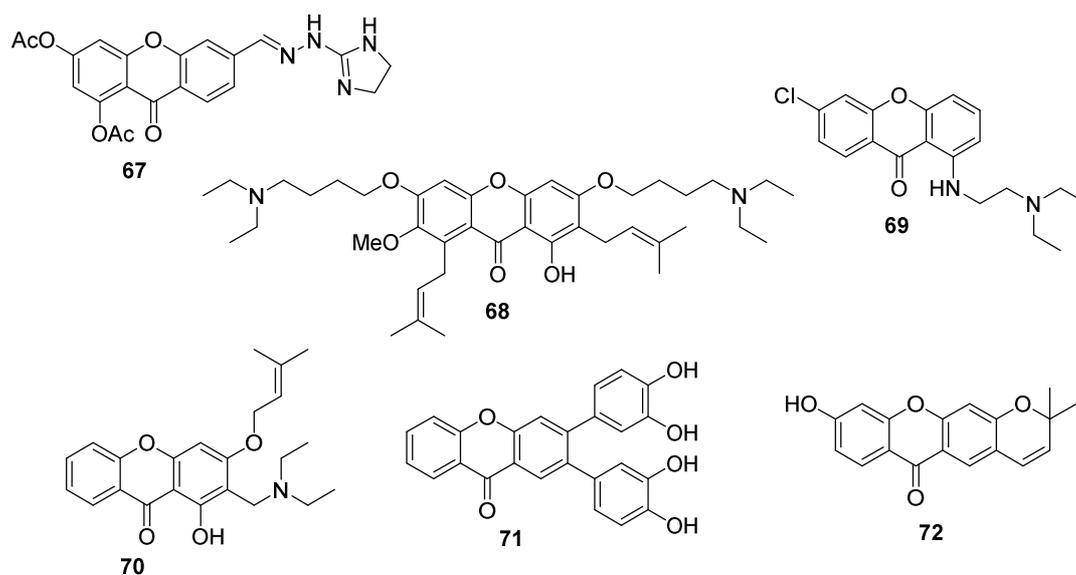
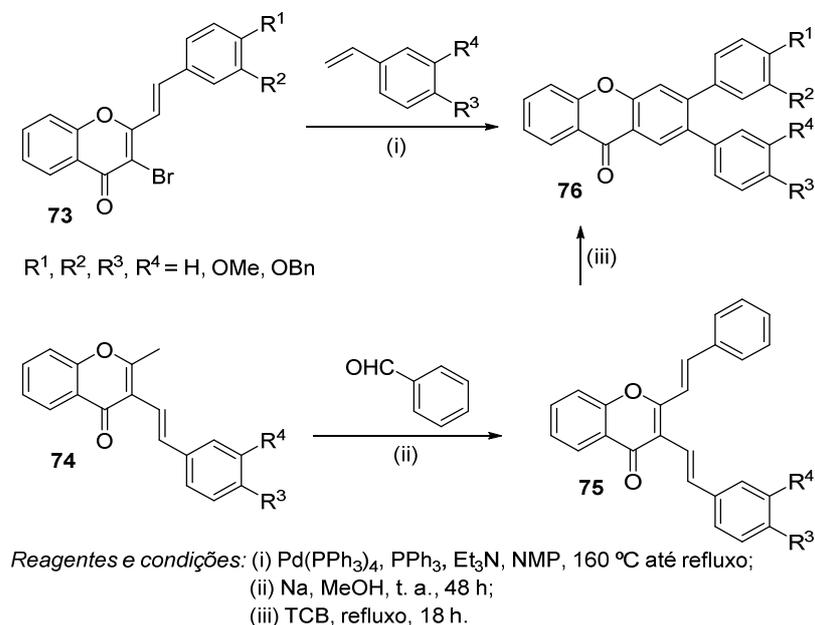


Figura 18. Exemplos de xantonas com potencial biológico.

2.1.3. Métodos de síntese de xantonas

Existem várias metodologias descritas na literatura para a síntese de xantonas, como por exemplo o método desenvolvido por Grover, Shah e Shah,^{69,70} a acilação de Friedel-Crafts⁷⁰⁻⁷³ e a condensação de Ullmann.^{74,75} Estes são exemplos das metodologias clássicas de síntese de xantonas, contudo, têm vindo a ser desenvolvidas outras estratégias que envolvem a modificação dos métodos clássicos e a utilização de reagentes de partida diferentes para a síntese de estruturas mais complexas que incluem o núcleo de xantona.^{70,76}

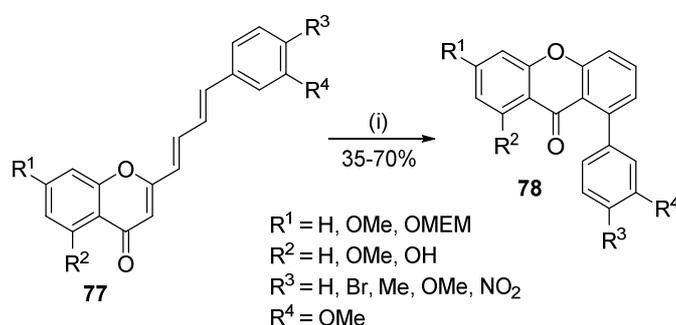
O nosso grupo de investigação tem vindo a dedicar-se ao desenvolvimento de novos métodos de síntese de xantonas, os quais envolvem derivados de cromona como substratos. Um exemplo desses métodos foi reportado por Santos *et al.*,⁷⁷ e envolve uma reação de acoplamento cruzado (reação de Heck) entre as 3-bromo-2-estirilcromonas **73** e estirenos substituídos, seguida de eletrociclicização/oxidação para se obter as di-arilxantonas **76** [Esquema 27, (i)]. Uma variante desta metodologia envolve a condensação aldólica de 2-metil-3-estirilcromonas **74** com o benzaldeído, seguida de eletrociclicização/oxidação das di-estirilcromonas **75** [Esquema 27, (ii) e (iii)].



Esquema 27

A estratégia de eletrociclicização/oxidação de derivados de cromona com sistemas π -insaturados foi também aplicada à síntese dos derivados de 1-arilxantona **78**. Esta metodologia envolve a síntese de derivados de 2-[(1*E*,3*E*)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-

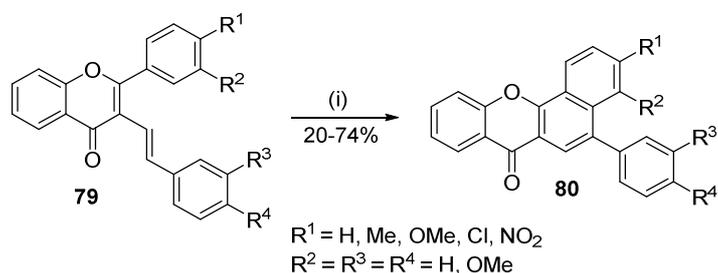
cromen-4-ona **77** e sua subsequente electrociclização/oxidação na presença de I₂, como catalisador (Esquema 28).^{53,78}



Reagentes e condições: (i) I₂ (cat.), TCB, refluxo, 48 h.

Esquema 28

O nosso grupo de investigação desenvolveu também uma estratégia de síntese de derivados de xantona semelhante às anteriores, mas que neste caso envolve a electrociclização fotoinduzida das (*E*)-3-estirilflavonas **79**, seguida de oxidação *in situ*, tendo-se obtido as 5-arylbenzo[*c*]xantonas **80** (Esquema 29).⁷⁹



Reagentes e condições: (i) I₂ (cat.), TCB, hv, 3-7 dias

Esquema 29

Um outro método desenvolvido também no nosso grupo de investigação, utiliza derivados de 3-estirilcromona em reações de DA com a NMM, em condições de aquecimento clássico e sob radiação MW na ausência de solvente (este método já foi descrito no capítulo introdutório desta dissertação [Esquema 5 e 6]).¹⁹

2.2. 1,2,3-Triazóis

Os 1,2,3-triazóis constituem uma importante classe de compostos heterocíclicos nitrogenados de cinco membros contendo três átomos de nitrogénio adjacentes. Os derivados não substituídos nos átomos de nitrogénio podem apresentar três estruturas tautoméricas (Figura 19). De salientar que, os *1H*- e *2H*-1,2,3-triazóis são estruturas heteroaromáticas, apresentando seis eletrões π , enquanto que os *4H*-1,2,3-triazóis não o são. Este facto é claramente evidenciado pela abundância na literatura de exemplos de estruturas do tipo *1H*- e *2H*-1,2,3-triazóis e pela escassez de estruturas do tipo *4H*-1,2,3-triazol.⁸⁰

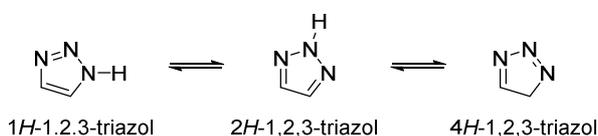


Figura 19. Tautomerismo nos 1,2,3-triazóis.

Estes compostos encontram importantes aplicações na indústria como corantes, foto-estabilizadores de polímeros, inibidores da corrosão entre outras.⁸⁰ Por outro lado, as inúmeras atividades biológicas dos 1,2,3-triazóis fazem com que estes heterociclos tenham vindo a ser cada vez mais usados em campos como a medicina ou a agroquímica.⁸⁰

2.2.1. Propriedades biológicas de 1,2,3-triazóis

O núcleo de 1,2,3-triazol tem evidenciado ser estável em reações de hidrólise básica e ácida bem como em reações de oxidação e redução. Esta estabilidade é atribuída à sua elevada estabilização aromática o que torna os 1,2,3-triazóis relativamente resistentes à degradação metabólica.⁸¹ Para além disso, estes compostos possuem um elevado momento dipolar e participam ativamente na formação de ligações de hidrogénio bem como em interações dipolo-dipolo o que pode aumentar a sua afinidade para alvos biomoleculares e também melhorar a sua solubilidade.⁸¹ Nos últimos anos, os 1,2,3-triazóis têm revelado uma crescente importância também no campo da investigação peptídica como bioisósteros da ligação amida.⁸² Assim sendo, o núcleo de 1,2,3-triazol é considerado um farmacóforo essencial incorporado em agentes terapêuticos (Figura 20), como por exemplo os antibióticos Tazobactam[®] **81** e Cefatrizine[®] **82** e o carboxi-

amidotriazol **83**, um bloqueador dos canais de cálcio com atividade antitumoral, analgésica e anti-inflamatória.

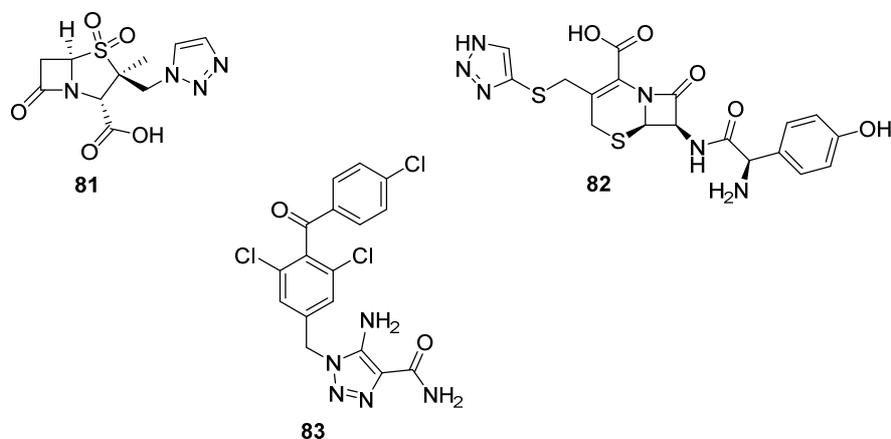


Figura 20. Exemplos de agentes terapêuticos contendo o núcleo de 1,2,3-triazol.

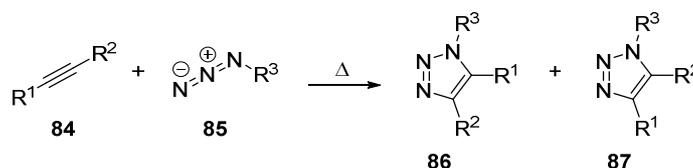
Devido às comprovadas propriedades biológicas de compostos contendo o núcleo de 1,2,3-triazol, são vários os exemplos descritos na literatura de novas moléculas contendo estes heterociclos e a sua avaliação como potenciais agentes anti-HIV,⁸³ anticancerígenos,⁸⁴⁻⁸⁷ anti-inflamatórios,⁸⁶ antibacterianos^{87,88}, antifúngicos,⁸⁸ entre outros.⁸⁹

2.2.2. Métodos de síntese de 1,2,3-triazóis

A síntese de derivados do tipo 1,2,3-triazol pode fazer-se recorrendo a inúmeras metodologias que utilizam os mais variados reagentes de partida. Muitos destes métodos apresentam variações no que respeita não somente aos reagentes usados, mas também ao tipo de reação envolvida na metodologia de síntese.⁹⁰ Todavia, de uma forma geral, a grande maioria dos derivados de 1,2,3-triazol são obtidos através de reações de cicloadição 1,3-dipolar ou via “click-chemistry”. Uma grande parte das metodologias de síntese de 1,2,3-triazóis descritas na literatura envolve a catálise por Cu(I) (“click-chemistry”), a qual não apresenta as limitações demonstradas pelas cicloadições 1,3-dipolar térmicas.⁹⁰ No entanto, no presente documento apenas se descreverá a cicloadição 1,3-dipolar térmica como método de síntese de 1,2,3-triazóis, pelo facto de ter sido a metodologia usada para sintetizar os compostos do tipo 1,2,3-triazol neste trabalho.

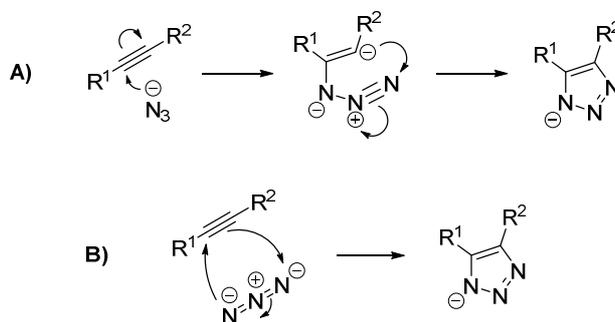
2.2.2.1. Cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos

A reação de cicloadição 1,3-dipolar é uma transformação química em que dois compostos orgânicos, o 1,3-dipolo e o dipolarófilo se combinam para originar um anel heterocíclico de cinco membros.⁹¹ Um caso particular de reação 1,3-dipolar é a reação entre azidas **85** (dipolo) e alcinos **84** (dipolarófilo). Contudo, esta reação exige temperaturas elevadas, podendo originar a decomposição das azidas e, no caso de se utilizarem acetilenos assimétricos ($R^1 \neq R^2$), obter-se dois isómeros **86** e **87** (Esquema 30).



Esquema 30

Os reagentes mais utilizados como dipolos para a formação de 1H-1,2,3-triazóis são a azida de trimetilsililo, a azida de sódio e o ácido hidrazóico. Na síntese de triazóis com grupos substituintes nos átomos de nitrogénio são utilizadas azidas *N*-substituídas. Quando se utiliza a azida de sódio como dipolo, apenas é possível obter 1H-1,2,3-triazóis em bons rendimentos com acetilenos substituídos com grupos sacadores de elétrões. O mecanismo mais provável para as reações de adição do ião azida com acetilenos pode ser descrito de duas formas distintas: i) adição nucleofílica à ligação tripla seguida de ciclização 1,5-dipolar (Esquema 31, A), ou ii) cicloadição 1,3-dipolar concertada do ião azida à ligação tripla do acetileno (Esquema 31, B).^{91,92}



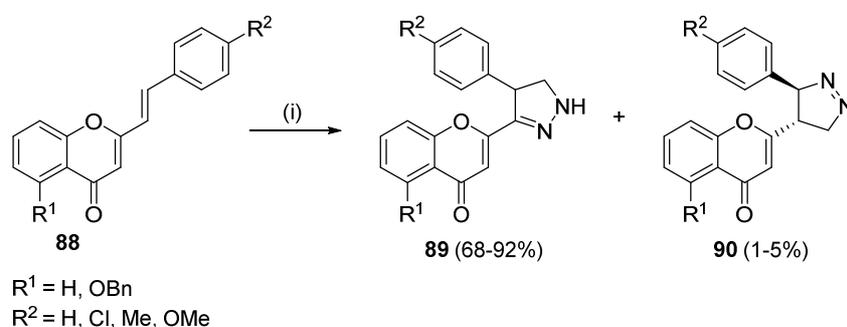
Esquema 31

A condição para que a reação ocorra baseia-se na similaridade entre as orbitais HOMO e LUMO, dependendo das energias relativas das orbitais do 1,3-dipolo e do dipolarófilo. Grupos sacadores de elétrões no dipolarófilo normalmente favorecem a interação da

orbital LUMO do dipolarófilo com a orbital HOMO do 1,3-dipolo, enquanto grupos dadores de elétrons no dipolarófilo normalmente favorecem o inverso da referida interação.^{91,92}

2.2.2.2. Derivados de cromona como dipolarófilos

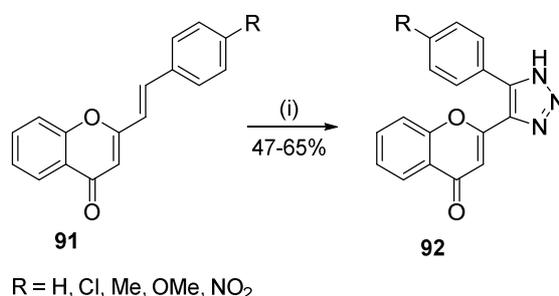
A presença da ligação dupla $C\alpha=C\beta$ em derivados de 2-EC pode ser usada como dipolarófilo em reações de cicloadição 1,3-dipolar com diazometano ou azida de sódio, de forma a obter compostos heterocíclicos de oxigénio e nitrogénio. Em 1998, Pinto *et al.* estudaram a reatividade das 2-EC **88** em reações de cicloadição com o diazometano. Esta reação deu origem aos regioisómeros 4-aryl-3-(cromon-2-il)-2-pirazolina **89** e 3-aryl-4-(cromon-2-il)-1-pirazolina **90** (Esquema 32).⁹³



Reagentes e condições: (i) CH₂N₂, CHCl₃/éter etílico (1:3), t. a.

Esquema 32

Anos mais tarde, Silva *et al.* reportaram a reação de cicloadição 1,3-dipolar das 2-ECs **91** com a azida de sódio, a qual originou as díades cromona-1,2,3-triazol **92** (Esquema 33).⁹⁴



Reagentes e condições: (i) NaN₃, DMF, 120 °C.

Esquema 33

2.3. Díades do tipo xantona-1,2,3-triazol

Uma díade (ou molécula híbrida) consiste numa entidade química que incorpora dois ou mais farmacóforos com funções biológicas distintas.^{95,96} Este conceito tem vindo a ser aplicado ao *design* de novos fármacos, como forma de evitar os problemas de toxicidade associados às terapias combinatórias que usam *cocktails* de fármacos. Estas moléculas híbridas são, geralmente, concebidas através de hibridização molecular de forma a interagirem com múltiplos alvos (doenças multifatoriais, ex. Alzheimer ou cancro) e desta forma melhorarem a sua eficácia ou contrabalançarem os efeitos secundários associados a uma das partes da molécula.⁹⁷

Um exemplo deste tipo de estratégia foi descrito por Zou *et al.*,⁹⁸ que sintetizaram novos derivados de xantona contendo um núcleo de 1,2,3-triazol dissubstituído **93** (Figura 21). A maioria dos compostos sintetizados demonstrou possuir uma boa atividade inibitória *in vitro* de dois tipos distintos de linhas celulares (HeLa e Bel-7402) de carcinomas (carcinoma cervical humano e carcinoma hepático).

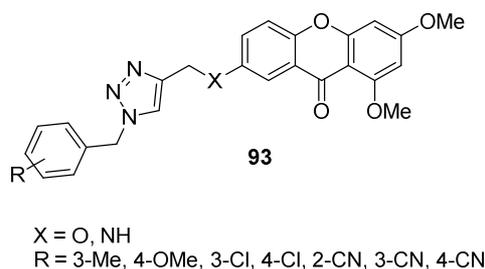


Figura 21. Díades do tipo xantona-1,2,3-triazol com potencial antitumoral.

Nos estudos conduzidos por Li *et al.*, as díades do tipo xantona-1,2,3-triazol **94** e **95** (Figura 22) foram obtidas através cicloadição 1,3-dipolar em derivados de xantona,⁹⁹ as quais demonstraram possuir propriedades fluoróforas melhoradas em relação às xantonas isoladas, podendo ter aplicações importantes nos campos da bioconjugação e bioimagem.

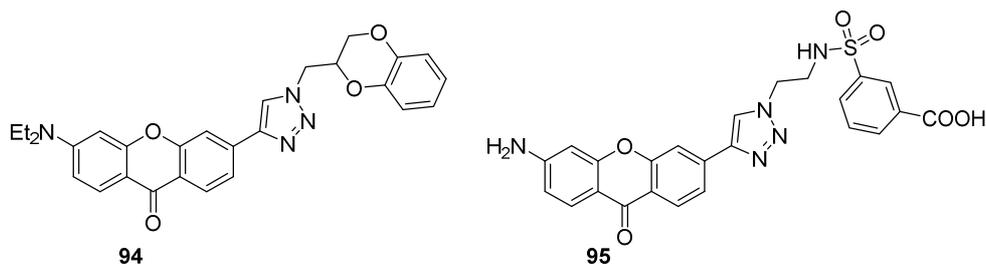


Figura 22. Díades do tipo xantona-1,2,3-triazol com propriedades fluoróforas.

Uma estratégia semelhante foi também usada por Ghosh *et al.*,¹⁰⁰ de forma a preparar uma biblioteca de xantonas e de díades xantona-1,2,3-triazol para aplicação em sondas fluorescentes de células estaminais. Os autores concluíram que os mais de oitenta compostos sintetizados demonstraram a sua biocompatibilidade em termos de penetração celular e toxicidade. A díade xantona-1,2,3-triazol **96** foi o composto que emergiu como sendo uma nova sonda fluorescente de células estaminais embrionárias (Figura 23).

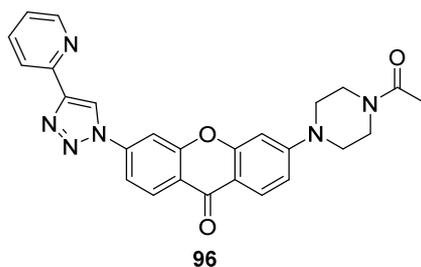


Figura 23. Díade xantona-1,2,3-triazol com aplicação como sonda em deteção de células estaminais.

Mais recentemente, Hasantabar *et al.*¹⁰¹ preparam nanocompósitos baseados no monómero xantona-1,2,3-triazol **97** (Figura 24), o que resultou numa melhoria significativa nas suas propriedades antioxidantes e antibacterianas. Os nanocompósitos sintetizados poderão ter aplicações biomédicas ou de tratamento de águas residuais.

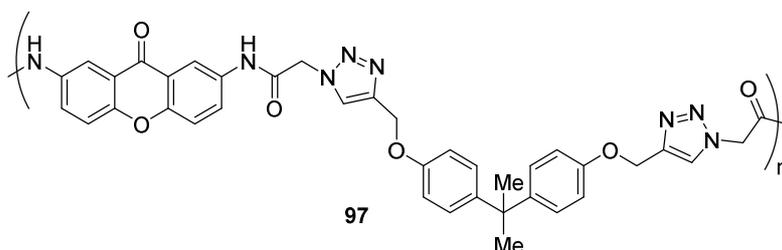


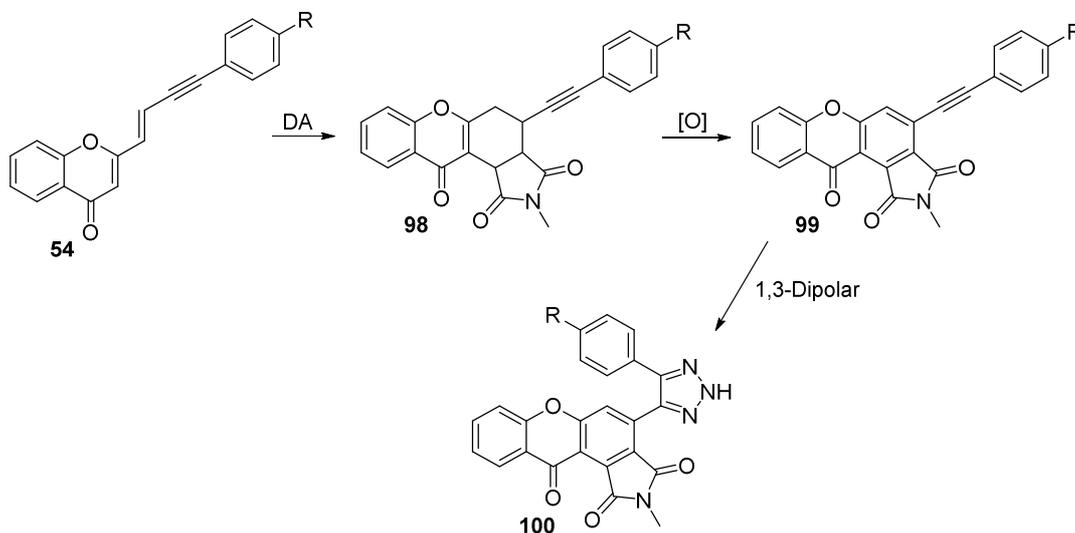
Figura 24. Monómero do tipo xantona-1,2,3-triazol.

2.4. Estratégias de síntese de díades do tipo xantona-1,2,3-triazol

Como foi evidenciado no subcapítulo anterior, as díades do tipo xantona-1,2,3-triazol, para além de apresentarem propriedades melhoradas em relação aos seus compostos parentais, também possuem algumas aplicações importantes nos campos da química medicinal, biomedicina ou mesmo ao nível ambiental. Assim sendo, o objetivo deste trabalho consistiu em desenvolver um novo método de síntese de díades xantona-1,2,3-

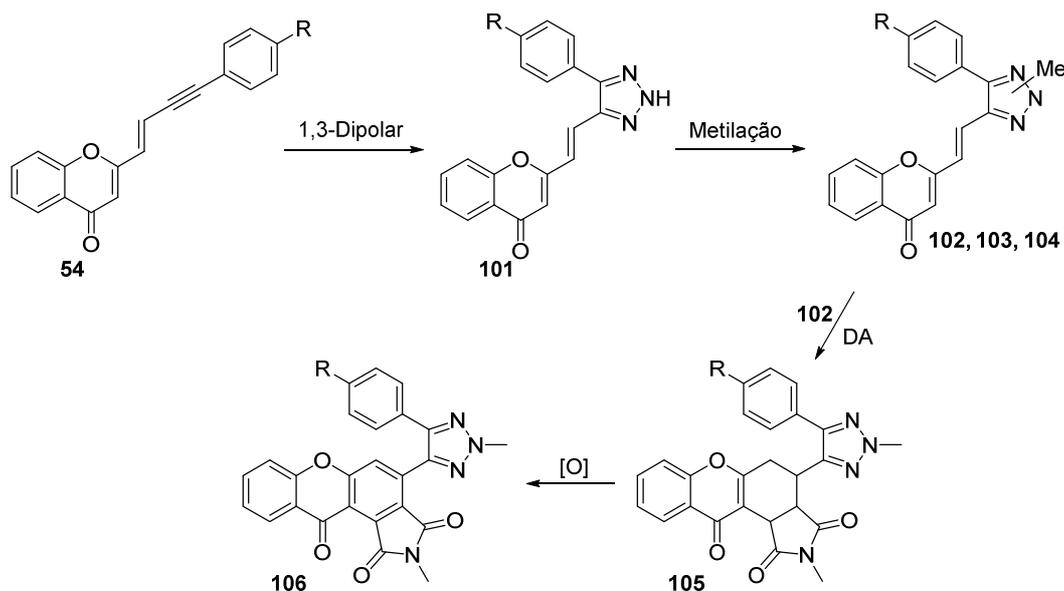
triazol, partindo de derivados de cromona **54** que apresentam dois sistemas insaturados distintos, um dieno e um alcino, os quais podem ser intervenientes em reações de cicloadição. Adicionalmente, o dienófilo de referência usado neste trabalho, a NMM, permite incorporar nas díades xantona-1,2,3-triazol o núcleo de isoindol-1,3-diona, o qual tem demonstrado ser uma estrutura promissora no tratamento de doenças como cancro¹⁰² ou Alzheimer.^{103,104}

Para o efeito, estabeleceram-se duas rotas distintas: a rota A iniciou-se com a reação de DA entre as cromonas **54** e a NMM seguida de aromatização dos cicloadutos obtidos **98**, originando as xantonas **99**. Por fim, a reação de cicloadição 1,3-dipolar destes derivados com azida de sódio permitiu sintetizar as díades desejadas **100** (Esquema 34).



Esquema 34. Rota A.

Na rota B, a reação 1,3-dipolar entre as cromonas **54** e azida de sódio levou à síntese dos triazóis **101** que, por sua vez, foram metilados originando os triazóis **102**, **103** e **104**. De seguida, obtiveram-se os cicloadutos **105** através da reação de DA entre os triazóis **102**, isolados a partir da mistura anterior, e a NMM, os quais foram aromatizados para sintetizar as díades desejadas **106** (Esquema 35).



Esquema 35. Rota B.

2.4.1. Rota A

O primeiro passo reacional da rota A envolveu a reação de DA entre o dieno presente nas cromonas **54** e a NMM como dienófilo. Nas primeiras experiências testou-se a reação de DA das cromonas **54a** e **54c** e a NMM, em condições de aquecimento clássico, a refluxo de 1,2,4-triclorobenzeno (TCB) (Tabela 5, entradas 1 e 2), contudo a reação de DA não ocorreu, observando-se a decomposição dos reagentes de partida. Na tentativa de minimizar a decomposição das cromonas de partida, testou-se a reação em condições menos energéticas, a refluxo de DMF. Mais uma vez, não ocorreu reação de DA, mesmo com a inclusão de triflato de escândio como catalisador (Tabela 5, entradas 3 e 4). A ausência de reação em condições de aquecimento clássico, levou a testar a reação utilizando radiação de MW multimodo como método alternativo de aquecimento. Realizaram-se várias experiências nas quais se variaram a temperatura, o tempo de reação, a quantidade de dienófilo, os ácidos de Lewis e as potências utilizadas (Tabela 5, entradas 5-14). Obtiveram-se as melhores condições de reação para o cicloaduto **98c** em 20 minutos de irradiação com MW multimodo, a 160 °C e usando DMF como solvente – Método 1 (Tabela 5, entrada 8). Testou-se também a reatividade de outros dienófilos pobres (*N*-fenilmaleimida e acetilenodicarboxilato de dimetilo) e ricos em elétrons (di-hidropirano) (Tabela 5, entradas 15-17), tendo ocorrido reação de DA apenas no caso da *N*-fenilmaleimida (Tabela 5, entrada 17). As melhores condições de reação obtidas para o cicloaduto **98c** foram extrapoladas para os restantes derivados, obtendo-se os cicloadutos **98** desejados em baixos rendimentos (20-30%)

[Tabela 6, Esquema 36 (i)]. Estes cicloadutos são obtidos por migração [1,3] de próton *in situ* dos adutos de DA intermediários (Esquema 36).

A reação de DA entre as cromonas **54** e a NMM foi também testada na ausência de solvente, sob radiação de MW monomodo, a 200 °C, tendo-se obtido os cicloadutos **98** em 31-45% de rendimento após 10 minutos de reação – Método 2 [Tabela 6, Esquema 36 (ii)]. Como se pode verificar pela análise da Tabela 6, os cicloadutos **98** foram obtidos em rendimentos baixos (20-45%) por ambos os métodos utilizados e que foi possível recuperar quantidades significativas de cromona de partida (42-70%). Isto sugere que pode ocorrer competição entre as reações de DA e de retro-DA (favorecida a temperatura elevada)¹⁰⁵ o que, conseqüentemente, baixa o rendimento dos cicloadutos. Para além disso, o dieno presente nas cromonas **54** sofre o efeito do grupo carbonilo, diminuindo a densidade eletrónica do dieno, o que dificulta a ocorrência de reação DA com dienófilos pobres em eletrões.

Tabela 5. Otimização da reação de DA entre as cromonas **54** e dienófilos pobres e ricos em eletrões.

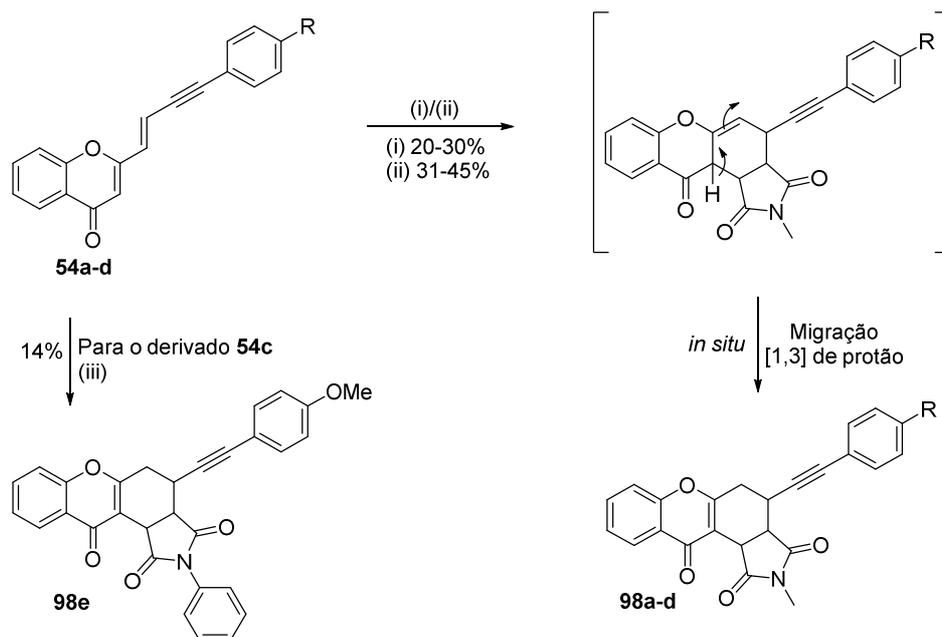
Entrada	Método de aquecimento	Cromona	Solvente	Tempo	T (°C)	η (%) ^[a]	54 recup. (%) ^[a]
1 ^[b]	banho de óleo	54a	TCB	7 dias	refluxo	–	–
2 ^[b]	banho de óleo	54c	TCB	7 dias	refluxo	–	–
3 ^{[b],[c]}	banho de óleo	54c	DMF	48 h	refluxo	–	–
4	banho de óleo	54c	DMF	48 h	refluxo	–	–
5	MW (800 W)	54c	DMF	40 min	160	30	67
6 ^[d]	MW (800 W)	54c	DMF	40 min	160	30	65
7 ^[c]	MW (800 W)	54c	DMF	40 min	160	30	66
8	MW (800 W)	54c	DMF	20 min	160	30	68
9	MW (800 W)	54c	DMF	10 min	160	14	76
10	MW (800 W)	54c	NMP	40 min	160	–	–
11	MW (600 W)	54c	NMP	40 min	150	5	70
12 ^[e]	MW (600 W)	54c	NMP	40 min	150	–	–
13 ^[e]	MW (600 W)	54c	DMF	40 min	150	–	–
14	MW (800 W)	54c	DMF	40 min	100	1	80
15 ^[f]	banho de óleo	54b	–	24 h	80	–	–
16 ^[g]	MW (800 W)	54c	DMF	40 min	160	–	–
17 ^[h]	MW (800 W)	54c	DMF	40 min	160	14	10

Reagentes e condições: 0,18 mmol de cromona **54c** com 5 equiv de NMM em 5 µL de solvente; ^[a] rendimento isolado; ^[b] 0,18 mmol de cromona **54c** com 5 equiv de NMM em 10 mL de solvente; ^[c] Sc(OTf)₃; ^[d] AlCl₃; ^[e] 0,18 mmol de cromona **54c** com 10 equiv de NMM em 5 mL de solvente; ^[f] Di-hidropirano usado como reagente e solvente; ^[g] Acetilenodicarboxilato de dimetilo; ^[h] 0,18 mmol de cromona **54c** com 5 equiv de *N*-fenilmaleimida em 5 µL de DMF.

Tabela 6. Rendimentos dos cicloadutos **98** obtidos pelos métodos 1 e 2.

Método 1 ^[a]			Método 2 ^[b]		
98 η (%) ^[c]	98 η (%) ^[d]	54 Recup. (%) ^[c]	98 η (%) ^[c]	98 η (%) ^[d]	54 Recup. (%) ^[c]
98a 28	81	54a 66	98a 36	70	54a 48
98b 20	65	54b 70	98b 42	72	54b 42
98c 30	92	54c 68	98c 31	56	54c 45
98d 30	86	54d 65	98d 45	84	54d 47

^[a] Cromonas **54** com 5 equiv de NMM em DMF, MW multimodo, 160 °C, 20 min; ^[b] Cromonas **54** com 5 equiv de NMM, MW monomodo, 200 °C, 10 min; ^[c] Rendimento isolado; ^[d] Rendimento calculado tendo em conta a quantidade molar de cromona recuperada.



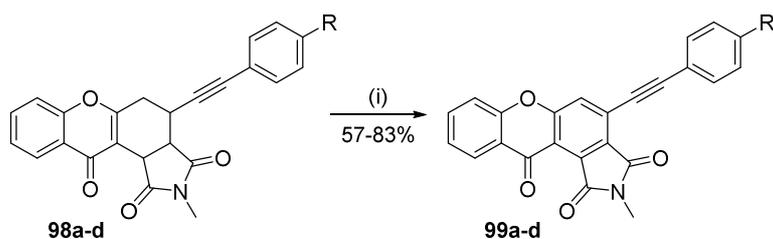
a) R = H, b) R = Me, c) R = OMe, d) R = Br

Reagentes e condições: (i) Método 1: NMM, DMF, MW multimodo, 160 °C, 20 min;
(ii) Método 2: NMM, MW monomodo, 200 °C, 10 min;
(iii) *N*-fenilmaleimida, DMF, MW multimodo, 160 °C, 40 min.

Esquema 36

Após otimização da reação de DA e obtenção dos cicloadutos **98**, o passo seguinte da rota A consistiu na sua oxidação/aromatização com vista à preparação de derivados de xantona. Este tipo de reação é geralmente feito recorrendo a quinonas ou derivados de quinona, tais como 2,3,5,6-tetracloro-1,4-benzoquinona (cloranil) ou 2,3-diciano-5,6-dicloro-1,4-benzoquinona (DDQ).¹⁰⁶

Desta forma, testou-se a aromatização do cicloaduto **98c** com 3 equiv molares de cloranil em tolueno, a 100 °C, não tendo ocorrido reação. Utilizando as mesmas condições de temperatura e solvente, mas com 3 equiv de DDQ, obteve-se o derivado de xantona **99c** em 83% de rendimento. Estas condições de reação foram aplicadas aos restantes cicloadutos, tendo-se obtido os derivados de xantona **99** em rendimentos moderados a bons (Esquema 37).

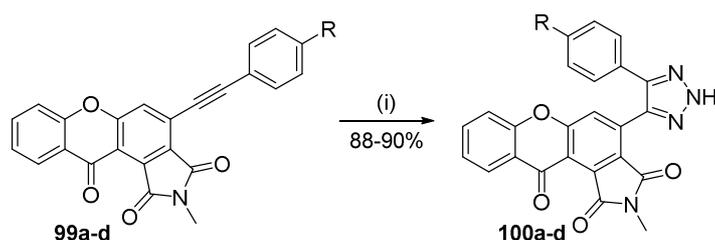


a) R = H, b) R = Me, c) R = OMe, d) R = Br

Reagentes e condições: (i) DDQ, tolueno, 100 °C, 1 h

Esquema 37

O último passo da rota A consistiu na reação de cicloadição 1,3-dipolar com azida de sódio dos derivados de xantona **99**. Para tal, usou-se uma metodologia descrita na literatura para a síntese de 1,2,3-triazóis a partir de 2-estirilcromonas.⁹⁴ Desta forma, as díades do tipo xantona-1,2,3-triazol **100** foram obtidas em muito bom rendimento através da reação entre os derivados de xantona **99** com 5 equiv molares de azida de sódio, a refluxo de DMF (Esquema 38).



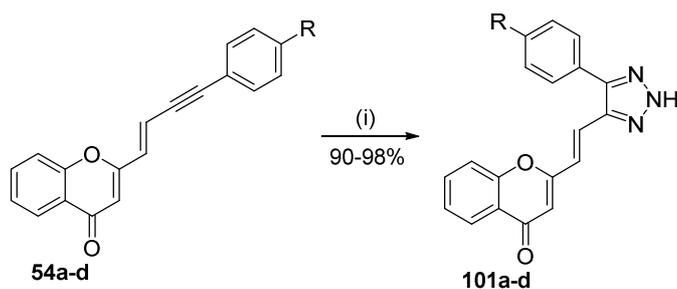
a) R = H, b) R = Me, c) R = OMe, d) R = Br

Reagentes e condições: (i) NaN₃, DMF seca, refluxo, 1 h

Esquema 38

2.4.2. Rota B

A rota B iniciou-se com a síntese dos derivados de cromona-1,2,3-triazol **101** através da reação 1,3-dipolar das cromonas **54** com azida de sódio, utilizando a mesma metodologia descrita na síntese dos derivados de xantona-1,2,3-triazol **100**. Obtiveram-se os derivados de cromona-1,2,3-triazol **101** desejados em excelentes rendimentos, usando 5 equiv molares de azida de sódio, a refluxo de DMF (Esquema 39).⁹⁴

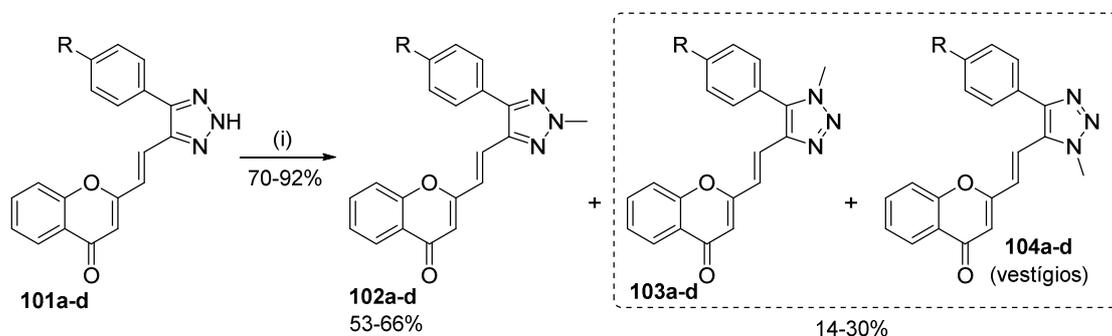


a) R = H, b) R = Me, c) R = OMe, d) R = Br

Reagentes e condições: (i) NaN_3 , DMF seca, refluxo, 1 h

Esquema 39

Uma vez obtidos os derivados de crotona-1,2,3-triazol **101**, o passo seguinte seria a reação de DA com a NMM de forma a incorporar o esqueleto de tetra-hidroxanteno na molécula. Todavia, o grupo NH do 1,2,3-triazol reage com a NMM via adição de Michael¹⁰⁷, pelo que foi necessário proteger os derivados de crotona-1,2,3-triazol **101** de forma a evitar esta reação indesejada. Para o efeito, procedeu-se à metilação do 1,2,3-triazol adaptando a metodologia para metilação de 2'-hidroxiacetofenonas,⁴⁹ usando sulfato de dimetilo como agente metilante na presença de carbonato de potássio (Esquema 40).



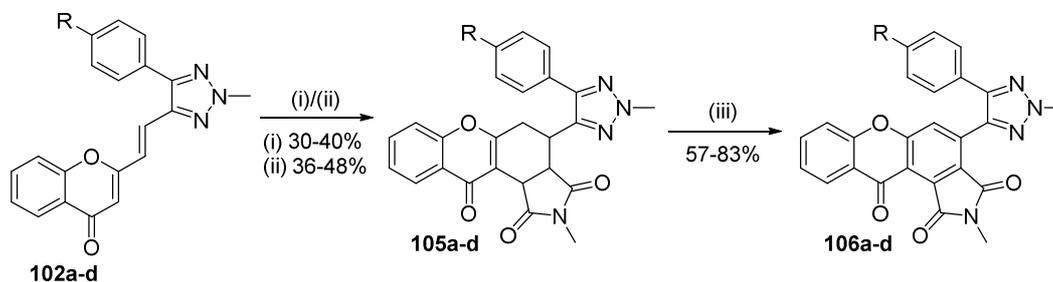
a) R = H, b) R = Me, c) R = OMe, d) R = Br

Reagentes e condições: (i) K_2CO_3 , Me_2SO_4 , acetona, refluxo, 1 h

Esquema 40

A metilação do 1,2,3-triazol dos derivados **101** originou os três isómeros possíveis **102-104** em bons rendimentos globais. Os derivados 2'- NCH_3 **102** foram isolados como isómeros maioritários de R_f superior, enquanto os isómeros **103** e **104**, 3'- NCH_3 e 1'- NCH_3 , respetivamente, foram isolados como uma mistura inseparável de compostos. De salientar que os isómeros **104** apenas foram detetados em quantidades vestigiais por análise de espectros de RMN de ^1H da mistura (ver discussão de RMN no subcapítulo seguinte).

O passo seguinte da rota B consistiu na reação de DA dos derivados de cromona-1,2,3-triazol **102** com a NMM [Esquema 41 (i)/(ii)], utilizando as condições otimizadas para os dois métodos descritos no subcapítulo anterior (método 1 e método 2).



a) R = H, b) R = Me, c) R = OMe, d) R = Br

Reagentes e condições: (i) Método 1: NMM, DMF seca, MW multimodo, 160 °C, 20 min;
(ii) Método 2: NMM, MW monomodo, 200 °C, 10 min;
(iii) DDQ, tolueno, 100 °C, 1 h.

Esquema 41

Desta forma obtiveram-se os cicloadutos **105** (resultantes de migração [1,3] de próton do aduto de DA) em rendimentos baixos (30-48%), tendo-se recuperado 37-64% das cromonas de partida (Tabela 7). A ausência de produtos secundários de reação e a recuperação de quantidades significativas de cromona de partida pode ser explicada pela competição da reação de retro-DA com a reação de DA, que se traduz nos baixos rendimentos obtidos para os cicloadutos **105**.

Tabela 7. Rendimentos dos cicloadutos **105** obtidos pelos métodos 1 e 2

Método 1 ^[a]			Método 2 ^[b]		
105 η (%) ^[c]	105 η (%) ^[d]	102 Recup. (%) ^[c]	105 η (%) ^[c]	105 η (%) ^[d]	102 Recup. (%) ^[c]
105a 37	73	102a 50	105a 36	72	102a 51
105b 33	92	102b 64	105b 48	76	102b 37
105c 40	96	102c 58	105c 40	66	102c 39
105d 30	64	102d 53	105d 38	63	102d 41

^[a] Cromonas **102** com 5 equiv de NMM em DMF, MW multimodo, 160 °C, 20 min; ^[b] Cromonas **102** com 5 equiv de NMM, MW monomodo, 200 °C, 10 min. ^[c] Rendimento isolado; ^[d] Rendimento calculado tendo em conta a quantidade molar de cromona recuperada.

Após a obtenção dos cicloadutos **105**, procedeu-se à sua oxidação/aromatização a derivados de xantona. Para tal, usou-se DDQ como agente oxidante nas condições de reação otimizadas para a aromatização dos derivados **99**, tendo-se obtido as díades do tipo xantona-1,2,3-triazol **106** desejadas em rendimentos moderados a bons [Esquema 41 (iii)].

2.5. Caracterização estrutural por RMN de derivados de xantona e díades cromona- e xantona-1,2,3-triazol

As estruturas de todos os compostos obtidos no presente capítulo foram determinadas através de técnicas de RMN monodimensional (^1H e ^{13}C) e bidimensional (HSQC, HMBC e NOESY).

2.5.1. Caracterização de 4-(ariletinil)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-trionas

A principal característica dos espectros de RMN de ^1H das tetra-hidroxantonas **98** (na Figura 25 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **98d**) é a presença de sinais na região alifática: i) um singuleto a δ 2,96-2,98 ppm correspondente à ressonância dos prótons 2-NCH_3 ; ii) um duplo duplete a δ 3,27-3,30 ppm correspondente à ressonância do próton H-3a; iii) um duplete a δ 4,37-4,39 ppm correspondente à ressonância do próton H-11b; iv) um multiplete a δ 3,72-3,77 ppm correspondente à ressonância do próton H-4. Os sinais correspondentes às ressonâncias dos dois prótons H-5 surgem a desvios químicos distintos sob a forma de multiplete a δ 2,97-3,05 ppm (para os derivados **98a-c**) ou duplo duplete para o derivado **98d** a δ 3,01 ppm (J 17,5; 3,5 Hz) e de duplo duplete de dupletos a δ 3,08-3,10 ppm (Figura 25, Tabela 8).

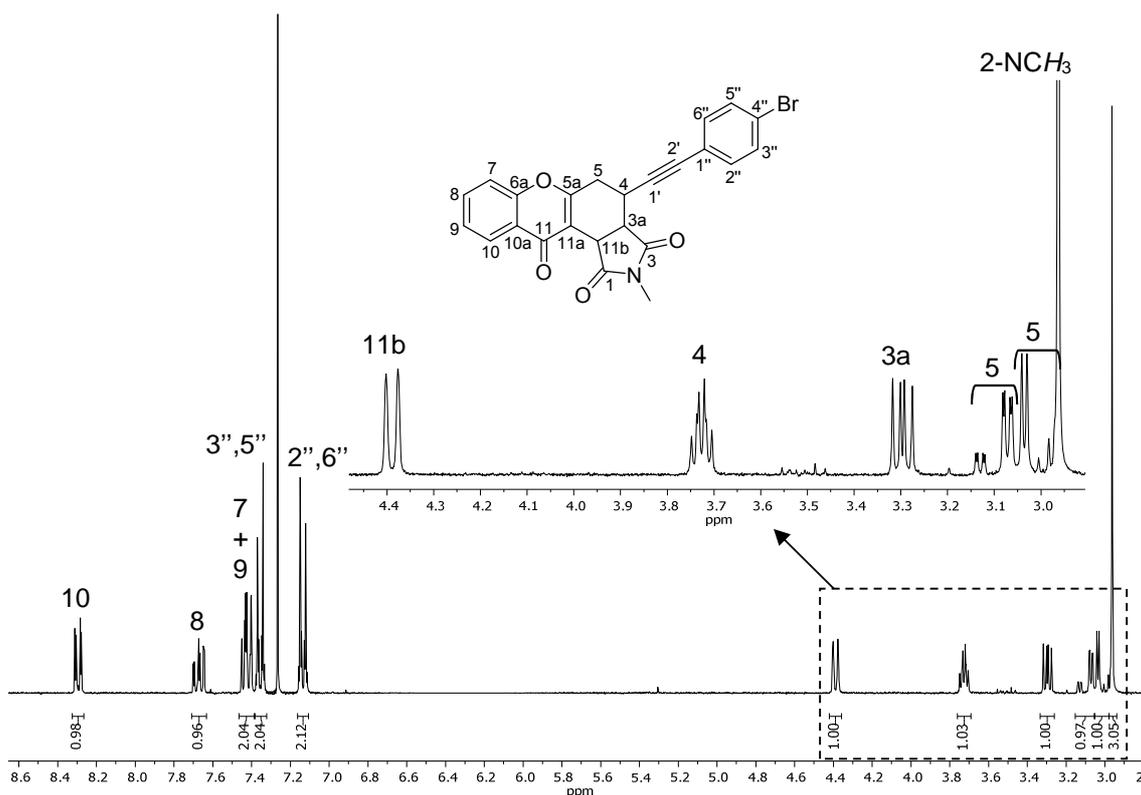


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H da 4-[(4-bromofenil)etnil]-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoidol-1,3,11(2H)-triona (**98d**).

A análise de espectros bidimensionais de HSQC e HMBC permitiu o assinalamento inequívoco dos sinais correspondentes às ressonâncias de todos os carbonos das tetra-hidroxantonas **98** (Tabela 9, na Figura 26 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ¹³C do derivado **98d**). É de assinalar o facto dos sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos protonados C-3a, C-4, C-5 e C-11b surgirem a valores de frequência baixos, a δ 43,2-43,3; 27,8; 33,0-33,3 e 37,7-37,8 ppm, respetivamente. É também possível observar a presença dos sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos da ligação tripla C-1' e C-2' a 83,3-84,8 e 85,7-86,0 ppm, respetivamente.

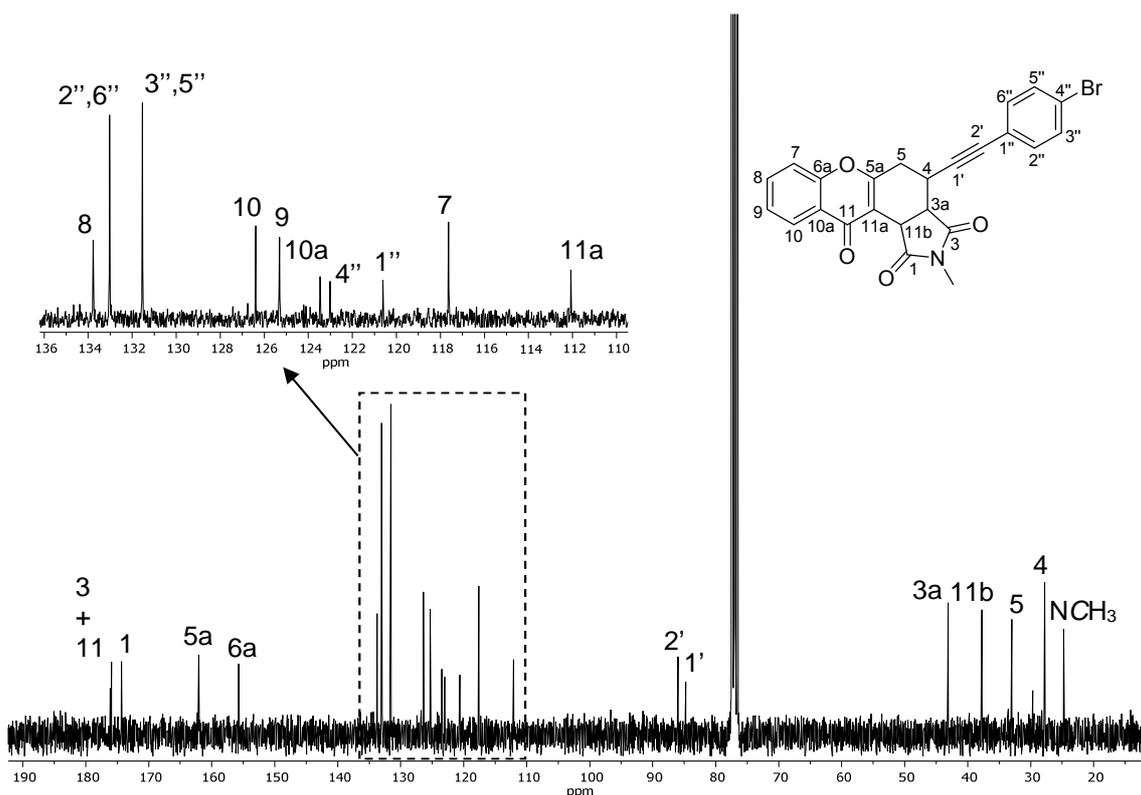


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C da 4-[(4-bromofenil)etnil]-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona (**98d**).

O sinal dos carbonos C-2' das tetra-hidroxantonas **98** sofreu desvios ($\Delta\delta \sim -12$ ppm) para menores valores de frequência em relação ao sinal dos carbonos C-2' das cromonas de partida **54**. Tal facto deve-se à ausência do efeito sacador de eletrões do grupo carbonilo que se faz sentir fortemente no carbono C- β e que é responsável pela desproteção do carbono C-2' das cromonas **54** relativamente ao das tetra-hidroxantonas **98**.

A estereoquímica relativa das tetra-hidroxantonas **98** foi determinada recorrendo à análise de espectros de NOESY. Na Figura 27 apresenta-se como exemplo o espectro de NOESY do derivado **98d**, no qual foi possível observar proximidade espacial dos prótons H-3a com os prótons H-4 e H-11b. Desta forma, pode concluir-se que as tetra-hidroxantonas **98** são o produto *endo* da reação de DA entre as cromonas **54** e a NMM.

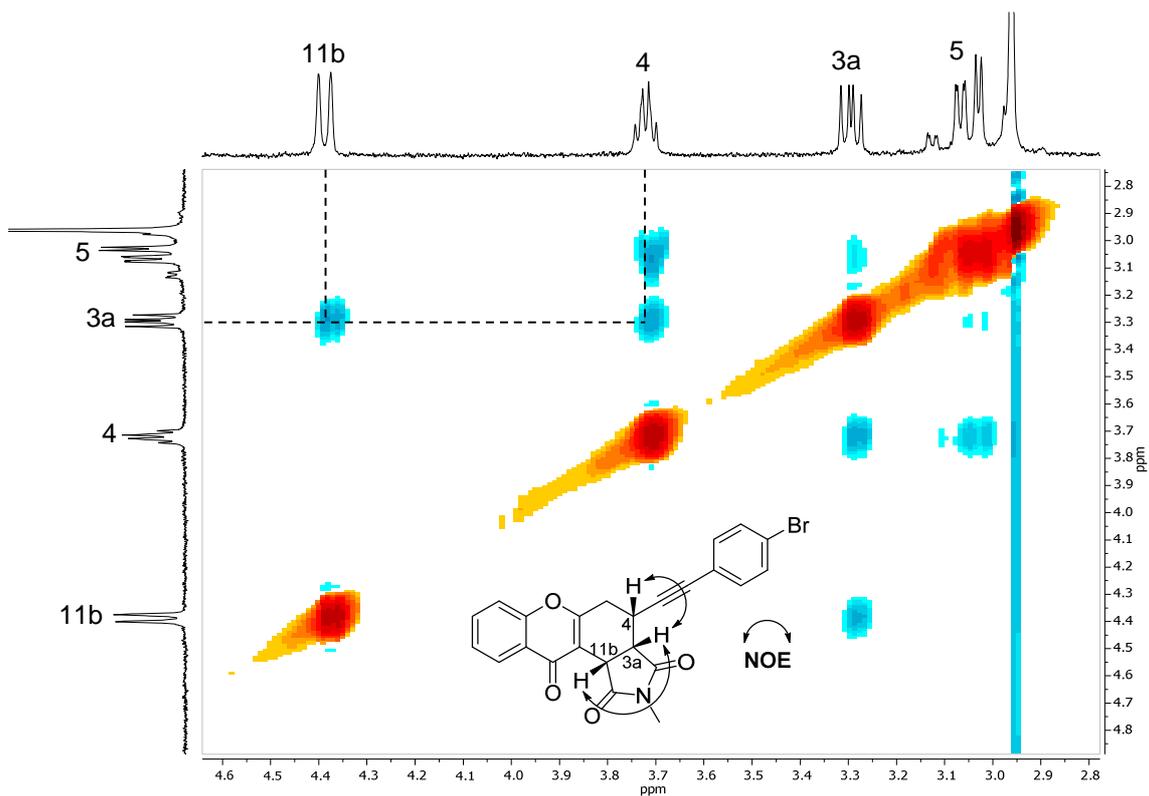


Figura 27. Ampliação do espectro de NOESY e efeitos NOE observados para a 4-[(4-bromofenil)etnil]-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona (**98d**).

Tabela 8. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H das 4-(ariletinil)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas **98**.

Composto	98a	98b	98c	98d	98e
Sinal					
4''-OCH₃	–	–	3,75; s	–	3,71; s
4''-CH₃	–	2,28; s	–	–	–
2-NCH₃	2,98; s	2,97; s	2,97; s	2,96; s	–
H-3a	3,29; dd <i>J</i> 7,6; 5,0 Hz	3,28; dd <i>J</i> 7,6; 5,0 Hz	3,27; dd <i>J</i> 7,5; 5,0 Hz	3,30; dd <i>J</i> 7,6; 5,0 Hz	3,37; dd <i>J</i> 7,7; 4,9 Hz
H-4	3,73-3,77; m	3,72-3,76; m	3,71-3,75; m	3,70-3,75; m	3,87-3,90; m
H-5	2,98-3,05; m 3,10; ddd <i>J</i> 17,4; 4,6; 1,1 Hz	2,97-3,04; m 3,09; ddd <i>J</i> 17,4; 4,6; 1,1 Hz	2,97-3,03; m 3,08; ddd <i>J</i> 17,4; 4,6; 1,2 Hz	3,01; dd <i>J</i> 17,5; 3,5 Hz 3,10; ddd <i>J</i> 17,5; 4,7; 1,3 Hz	3,10-3,13; m
H-7	7,39-7,45; m	7,39-7,44; m	7,39-7,44; m	7,40-7,45; m	7,43; d <i>J</i> 7,7 Hz
H-8	7,67; ddd <i>J</i> 8,6; 7,1; 1,7 Hz	7,66; ddd <i>J</i> 8,5; 7,1; 1,7 Hz	7,66; ddd <i>J</i> 8,6; 7,1; 1,7 Hz	7,67; ddd <i>J</i> 8,5; 7,1; 1,6 Hz	7,66; ddd <i>J</i> 7,8; 7,7; 1,6 Hz
H-9	7,39-7,45; m	7,39-7,44; m	7,39-7,44; m	7,40-7,45; m	7,39-7,43; m
H-10	8,29; dd <i>J</i> 8,2; 1,7 Hz	8,29; dd <i>J</i> 8,2; 1,7 Hz	8,29; dd <i>J</i> 8,2; 1,7 Hz	8,29; dd <i>J</i> 8,2; 1,6 Hz	8,28; dd <i>J</i> 8,3; 1,6 Hz
H-11b	4,39; d <i>J</i> 7,6 Hz	4,37; d <i>J</i> 7,6 Hz	4,37; d <i>J</i> 7,5 Hz	4,39; d <i>J</i> 7,6 Hz	4,56; d <i>J</i> 7,7 Hz
H-2'',6''	7,21-7,28; m	7,16; d <i>J</i> 8,1 Hz	7,20; d <i>J</i> 8,9 Hz	7,14; d <i>J</i> 8,5 Hz	7,08; d <i>J</i> 8,8 Hz
H-3'',5''	7,21-7,28; m	7,01; d <i>J</i> 8,1 Hz	6,73; d <i>J</i> 8,9 Hz	7,36; d <i>J</i> 8,5 Hz	6,64; d <i>J</i> 8,8 Hz
H-4''	7,21-7,28; m	–	–	–	–
2-NC₆H₅	–	–	–	–	7,27-7,34; m

Tabela 9. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 4-(ariletinil)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas **98**.

Sinal	Composto	98a	98b	98c	98d	98e
4''-OCH ₃		–	–	55,2	–	55,2
4''-CH ₃		–	21,4	–	–	–
2-NCH ₃		24,8	24,8	24,7	24,8	–
C-1		176,1	174,3	174,3	176,1	175,3
C-3		174,2	176,2	176,2	174,3	173,0
C-3a		43,2	43,3	43,3	43,2	43,0
C-4		27,8	27,8	27,8	27,8	27,9
C-5		33,2	33,2	33,3	33,0	33,8
C-5a		162,1	162,2	162,3	162,3	162,4
C-6a		155,7	155,7	155,7	155,7	155,8
C-7		117,6	117,6	117,6	117,6	117,7
C-8		133,7	133,7	133,7	133,8	133,7
C-9		125,2	125,2	125,2	125,3	125,3
C-10		126,4	126,4	126,4	126,4	126,4
C-10a		123,5	123,5	123,5	123,8	123,6
C-11		174,2	176,2	176,2	176,0	176,2
C-11a		112,1	112,1	112,1	112,1	112,0
C-11b		37,8	37,7	37,7	37,8	38,1
C-1'		84,7	84,0	83,3	84,8	83,5
C-2'		85,8	85,9	85,7	86,0	86,5
C-1''		121,7	118,6	113,7	120,6	113,66
C-2'',6''		128,2	131,4	133,0	133,0	133,3
C-3'',5''		131,6	129,0	113,8	131,5	113,73
C-4''		128,6	138,8	159,7	123,0	159,7
2-NC ₆ H ₅		–	–	–	–	126,6; 128,4; 128,9; 131,8

2.5.2. Caracterização de 4-(ariletinil)-2-metilcromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas

Os espectros de RMN de ^1H das xantonas **99** (na Figura 28 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **99c**) revelaram o desaparecimento dos sinais da região alifática referidos anteriormente para as tetra-hidroxantonas **98**. Para além disso, surge um novo sinal na forma de singuleto a δ 7,85-7,89 ppm, correspondente à ressonância do protão H-5 (Tabela 10).

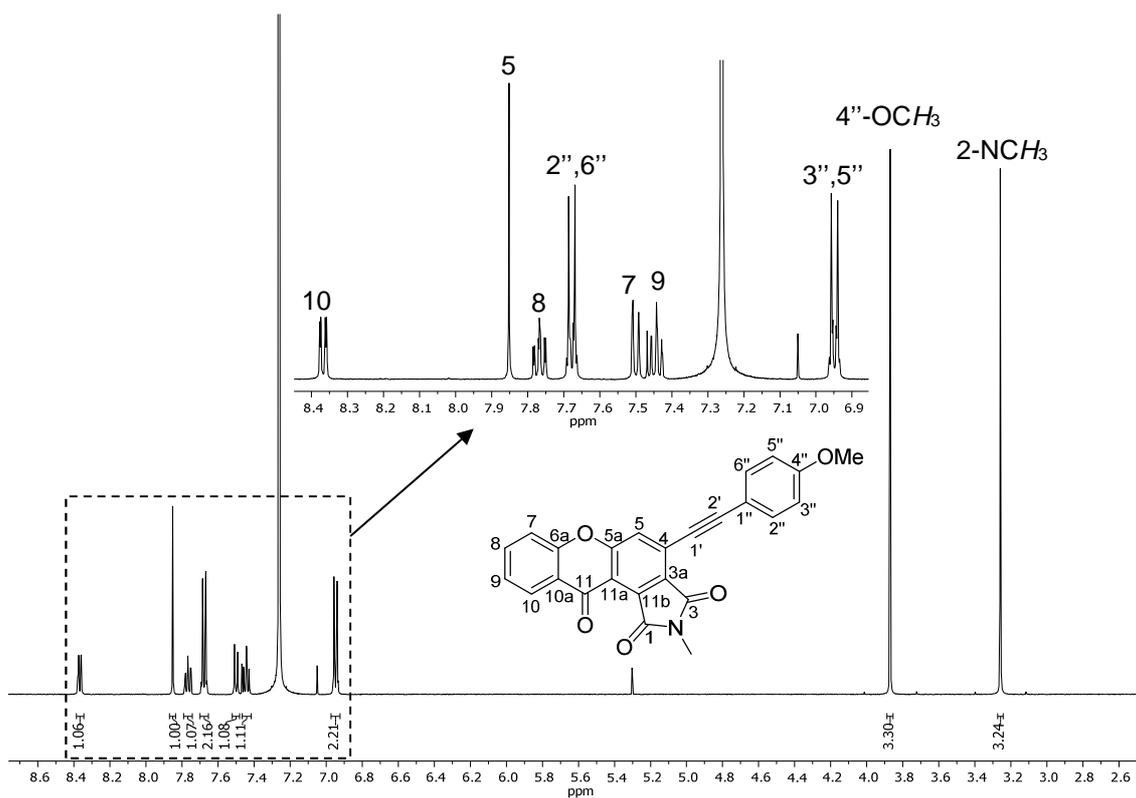


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H da 2-metil-4-[(4-metoxifenil)etnil]cromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona (**99c**).

A presença de substituintes na posição 4'' facilita o assinalamento inequívoco dos sinais dos protões deste anel. Assim, os sinais correspondentes às ressonâncias dos protões H-2'',6'' e H-3'',5'' das xantonas **99a-c** surgem sob a forma de dupletos a δ 7,62-7,68 e 6,95-7,24 ppm, respetivamente. No caso do derivado **99d**, os sinais correspondentes às ressonâncias dos referidos protões surgem sob a forma de um sistema AA'BB' a δ 7,57 e 7,58 ppm, respetivamente (Figura 29). Tal facto deve-se ao efeito desprotetor do átomo de bromo que se faz sentir nos protões H-3'',5'', desviando-os para um valor de frequência muito semelhante ao dos protões H-2'',6''.

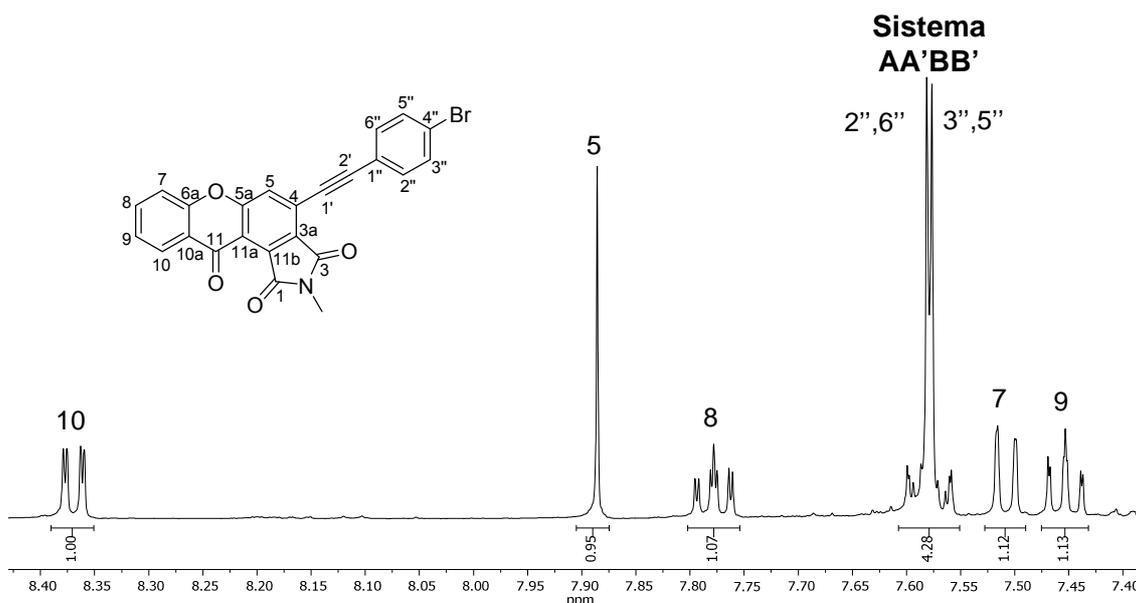


Figura 29. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da 4-[(4-bromofenil)etnil]-2-metilcromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (**99d**).

Os espectros de RMN de ^{13}C das xantonas **99** apresentam uma característica importante que reside nos sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-1' e C-2' a δ 83,4-85,0 e 99,0-101,2 ppm, respetivamente (Tabela 11). O sinal do carbono C-2' sofreu desvios ($\Delta\delta \sim +15$ ppm) para valores de frequência mais elevados quando comparado com o sinal do mesmo carbono nas tetra-hidroxantonas **98**. Tal facto deve-se ao efeito sacador dos grupos carbonilo do núcleo de isoindol-1,3-diona que se faz sentir fortemente no carbono C-2' dos derivados de xantona **99**.

Tabela 10. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (J , Hz) de RMN de ^1H das 4-(ariletinil)-2-metilcromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-trionas **99**.

Composto	99a	99b	99c	99d
Sinal				
4''-OCH₃	–	–	3,87; s	–
4''-CH₃	–	2,41; s	–	–
2-NCH₃	3,26; s	3,26; s	3,26; s	3,26; s
H-5	7,89; s	7,88; s	7,85; s	7,88; s
H-7	7,50; dd J 8,3; 0,6 Hz	7,50; d J 8,3 Hz	7,50; dd J 8,4; 1,0 Hz	7,51; d J 8,2 Hz
H-8	7,77; ddd J 8,3; 7,1; 1,6 Hz	7,77; ddd J 8,3; 7,8; 1,5 Hz	7,77; ddd J 8,4; 7,3; 1,6 Hz	7,78; ddd J 8,2; 7,1; 1,6 Hz
H-9	7,42-7,47; m	7,45; t J 7,8 Hz	7,44; ddd J 7,8; 7,3; 1,0 Hz	7,45; ddd J 8,0; 7,1; 0,9 Hz
H-10	8,36; dd J 8,0; 1,6 Hz	8,37; dd J 7,8; 1,5 Hz	8,37; dd J 7,8; 1,6 Hz	8,37; dd J 8,0; 1,6 Hz
H-2'',6''	7,71-7,73; m	7,62; d J 8,0 Hz	7,68; d J 8,9 Hz	7,57; AA'BB' J 8,9 Hz
H-3'',5''	7,42-7,47; m	7,24; d J 8,0 Hz	6,95; d J 8,9 Hz	7,58; AA'BB' J 8,9 Hz
H-4''	7,42-7,47; m	–	–	–

Tabela 11. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 4-(ariletinil)-2-metilcromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas **99**.

Composto	99a	99b	99c	99d
Sinal				
4''-OCH ₃	–	–	55,4	–
4''-CH ₃	–	21,8	–	–
2-NCH ₃	24,5	24,5	24,5	24,5
C-1	164,1	164,1	164,2	164,1
C-3	165,9	166,0	166,1	166,2
C-3a	128,8	128,7	128,5	128,8
C-4	121,8 ou 124,8	125,07 ou 133,6	125,3 ou 133,6	124,3 ou 124,5
C-5	127,0	126,8	126,5	126,9
C-5a	159,6	159,7	159,7	159,7
C-6a	155,0	155,0	155,0	155,0
C-7	117,6	117,6	117,6	117,6
C-8	135,5	135,4	135,4	135,5
C-9	125,1	125,12	125,1	125,2
C-10	127,4	127,4	127,4	127,5
C-10a	123,0	123,0	123,0	123,0
C-11	174,0	174,1	174,1	174,0
C-11a	118,9	118,8	118,6	119,1
C-11b	121,8 ou 124,8	125,07 ou 133,6	125,3 ou 133,6	124,3 ou 124,5
C-1'	84,0	83,7	83,4	85,0
C-2'	100,4	100,9	101,2	99,0
C-1''	133,6	118,7	113,8	120,7
C-2'',6''	132,4	132,3	134,2	133,7
C-3'',5''	128,6	129,4	114,3	132,0
C-4''	129,9	140,5	161,0	133,5

2.5.3. Caracterização de 4-(4-*aril-2H*-1,2,3-triazol-5-il)-2-metilcromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas

Devido ao fenómeno de prototropia do protão *NH* do núcleo de 1,2,3-triazol presente nas díades **100**, a sua caracterização por RMN foi feita com adição de gotas de ácido trifluoroacético (TFA). Os espectros de RMN de ^1H das díades **100** (Tabela 12) são muito semelhantes aos das suas precursoras xantonas **99**. Na zona aromática é possível identificar os sinais correspondentes às ressonâncias dos protões H-5, H-7, H-8, H-9, H-10 do núcleo de xantona, bem como os sinais dos protões H-2'',6'' e H-3'',5'' no anel *p*-substituído (na Figura 30 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H da díade **100b**).

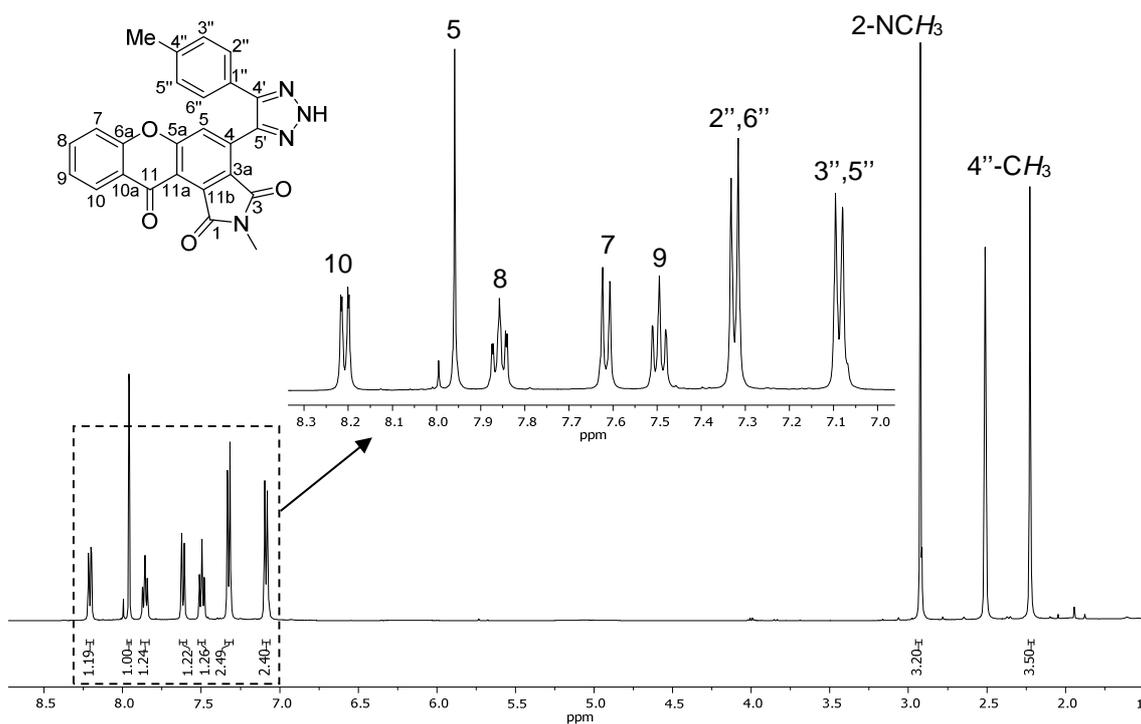


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H da 2-metil-4-[4-(4-metilfenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]cromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (**100b**).

A característica estrutural mais importante das díades xantona-1,2,3-triazol **100** surge nos seus espectros de RMN de ^{13}C e envolve o desvio químico dos carbonos C-4' e C-5' (Tabela 13), os quais foram inequivocamente assinalados recorrendo à análise de espectros bidimensionais de HMBC (na Figura 31 apresenta-se como exemplo o espectro de HMBC da díade **100b**). Assim, observam-se as correlações dos sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-4' e C-5' a δ 142,1-142,7 e 136,3-139,3 ppm, respetivamente, com os sinais dos prótons H-2'',6'' e H-5, respetivamente. Os sinais destes carbonos sofreram variação dos seus desvios químicos para valores de frequência mais elevados ($\Delta\delta \sim + 40\text{-}50$ ppm) quando comparados com os seus análogos C-2' e C-1' das xantonas **99**, indicando a mudança de ambiente químico dos carbonos da ligação tripla C-1' e C-2' nas xantonas **99** para carbonos de núcleo de 1,2,3-triazol nas díades **100**.

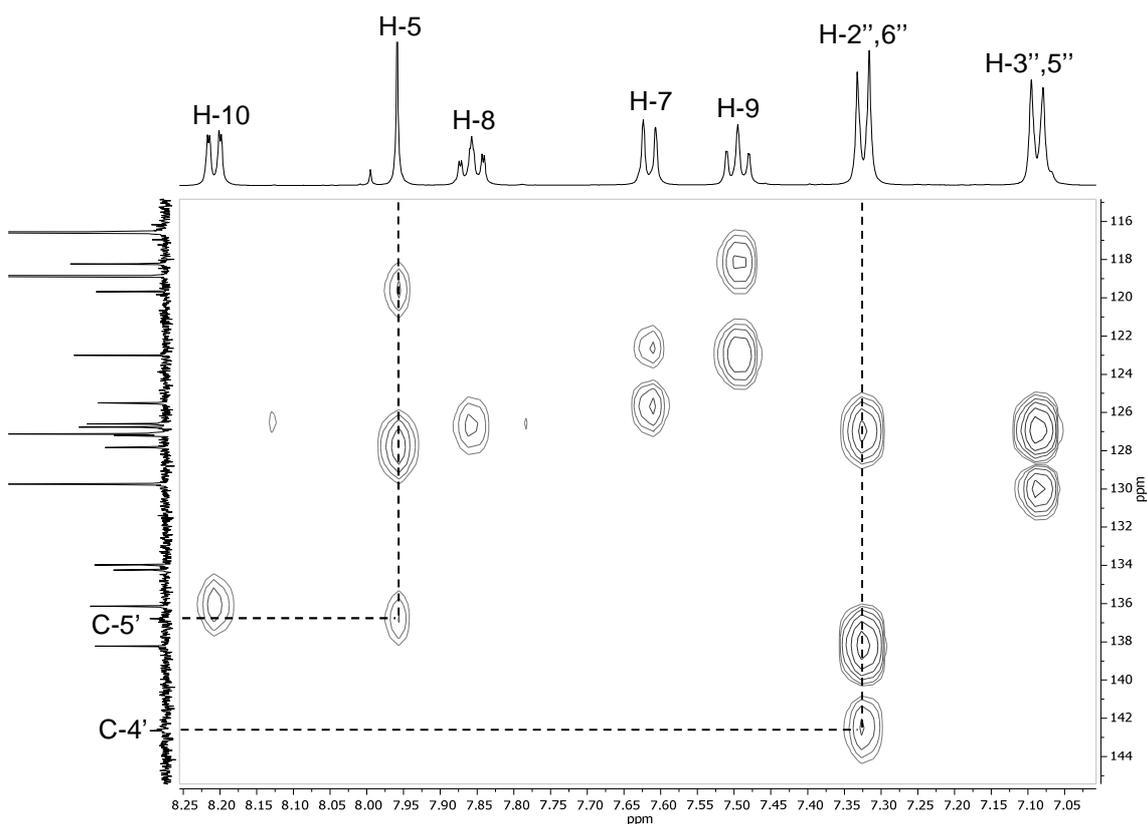


Figura 31. Ampliação do espectro de HMBC da 2-metil-4-[4-(4-metilfenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]cromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (**100b**).

Tabela 12. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (J , Hz) de RMN de ^1H das 4-(4-aril-2H-1,2,3-triazol-5-il)-2-metilcromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-trionas **100**.

Composto	100a	100b	100c	100d
Sinal				
4''-OCH₃	–	–	3,69; s	–
4''-CH₃	–	2,23; s	–	–
2-NCH₃	2,94; s	2,92; s	2,93; s	2,92; s
H-5	8,04; s	7,96; s	7,97; s	8,02; s
H-7	7,68; d J 8,4 Hz	7,61; d J 8,0 Hz	7,63; d J 8,3 Hz	7,64; dd J 8,2; 0,9 Hz
H-8	7,91; ddd J 8,4; 7,3; 1,5 Hz	7,86; ddd J 8,0; 7,6; 1,6 Hz	7,87; ddd J 8,3; 7,3; 1,5 Hz	7,88; ddd J 8,2; 7,3; 1,6 Hz
H-9	7,55; ddd J 7,7; 7,3; 0,9 Hz	7,49; t J 7,6 Hz	7,50; ddd J 7,8; 7,3; 0,8 Hz	7,51; ddd J 7,8; 7,3; 0,9 Hz
H-10	8,24; dd J 7,7; 1,5 Hz	8,21; dd J 7,6; 1,6 Hz	8,22; dd J 7,8; 1,5 Hz	8,22; dd J 7,8; 1,6 Hz
H-2'',6''	7,47; dd J 7,8; 1,7 Hz	7,32; d J 8,1 Hz	7,36; d J 8,9 Hz	7,39; d J 8,7 Hz
H-3'',5''	7,30-7,34; m	7,09; d J 8,1 Hz	6,84; d J 8,9 Hz	7,47; d J 8,7 Hz
H-4''	7,30-7,34; m	–	–	–

Tabela 13. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 4-(4-*aril-2H-1,2,3-triazol-5-il*)-2-metilcromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas **100**.

Composto	100a	100b	100c	100d
Sinal				
4''-OCH ₃	–	–	55,2	–
4''-CH ₃	–	20,9	–	–
2-NCH ₃	24,2	24,3	24,2	24,3
C-1	163,9	164,2	164,1	164,1
C-3	165,4	165,7	165,6	165,7
C-3a	127,5	127,8	127,7	127,6
C-4	133,7 ou 133,8	134,0 ou 134,2	133,8 ou 134,2	133,5 ou 134,0
C-5	126,4	126,6	126,5	126,6
C-5a	159,5	159,8	159,7	159,8
C-6a	154,8	155,1	154,9	155,0
C-7	118,0	118,2	118,1	118,2
C-8	136,0	136,1	136,1	136,2
C-9	125,3	125,5	125,4	125,5
C-10	126,5	126,8	126,6	126,7
C-10a	122,7	123,0	122,9	122,9
C-11	173,6	173,9	173,8	173,8
C-11a	119,4	119,7	119,5	119,7
C-11b	133,7 ou 133,8	134,0 ou 134,2	133,8 ou 134,2	133,5 ou 134,0
C-4'	142,7	142,6	142,1	142,5
C-5'	136,8	136,8	136,3	136,8
C-1''	129,9	127,2	122,2	129,7
C-2'',6''	126,9	127,1	128,4	129,0
C-3'',5''	128,9	129,7	114,5	132,1
C-4''	128,4	138,2	159,6	121,9

2.5.4. Caracterização de (*E*)-2-[2-(4-*aril-2H-1,2,3-triazol-5-il*)vinil]-4*H*-cromen-4-onas

Tal como no caso anterior, a prototropia do grupo 1,2,3-triazol levou a que a caracterização por RMN de ^1H (Tabela 14) e de ^{13}C (Tabela 15) destes compostos fosse feita com adição de TFA às amostras a analisar.

Nos espectros de RMN de ^1H das díades cromona-1,2,3-triazol **101** (na Figura 32 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **101c**) podem observar-se as seguintes características: i) a presença de dois dupletos a δ 7,30-7,35 e δ 7,61-7,68 ppm, correspondentes às ressonâncias dos prótons vinílicos H- α e H- β , respetivamente, numa configuração *trans* ($^3J_{\alpha-\beta}$ 15,8 Hz); e ii) a presença de um singuleto a δ 6,57-6,60 ppm correspondente à ressonância do próton H-3.

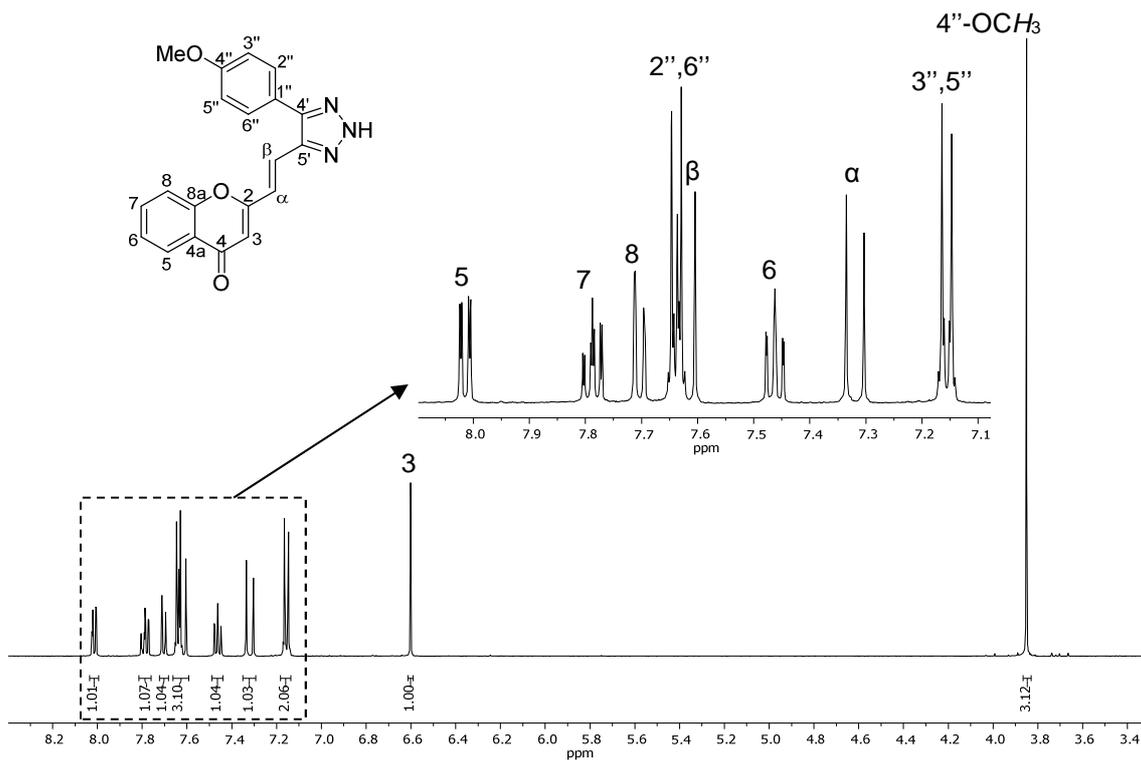


Figura 32. Espectro de RMN de ¹H da (*E*)-2-[2-[4-(4-metoxifenil)-2*H*-1,2,3-triazol-5-il]vinil]-4*H*-cromen-4-ona (**101c**).

Os espectros de RMN de ¹³C apresentam como característica principal dois sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-4' e C-5' a δ 141,8-145,1 e 137,6-138,3 ppm (Tabela 15). O seu assinalamento inequívoco foi feito através da análise de espectros de HMBC das díades cromona-1,2,3-triazol **101**, onde se observam correlações dos carbonos C-4' e C-5' com os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2'',6'' e H-α/H-β, respetivamente (Figura 33).

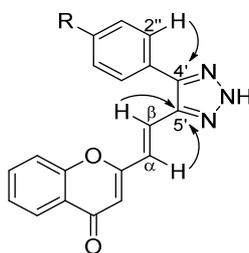


Figura 33. Conectividades HMBC mais importantes das (*E*)-2-[2-(4-*aril*-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4*H*-cromen-4-onas **101**.

Nos espectros de NOESY das díades cromona-1,2,3-triazol **101** observa-se proximidade espacial do sinal do próton H-3 com os sinais dos prótons H- α e H- β , indicando rotação livre em torno da ligação simples entre os carbonos C-2 e C- α . Desta forma, existe interconversão entre as conformações *s-trans* e *s-cis* das díades cromona-1,2,3-triazol **101** (Figura 34).

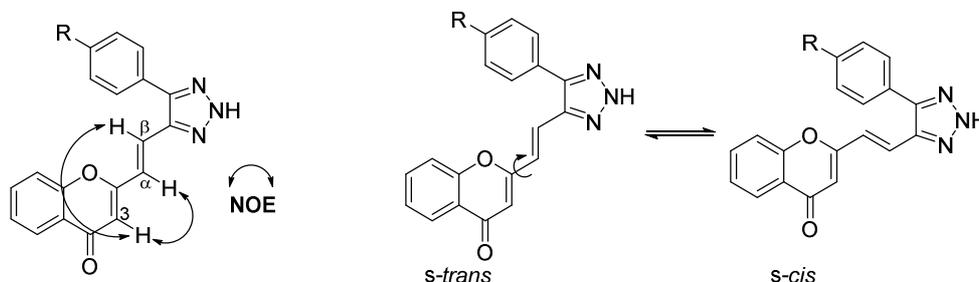


Figura 34. Efeitos NOE observados nos espectros de NOESY das (*E*)-2-[2-(4-*aril-2H*-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4*H*-cromen-4-onas **101** e sua interconversão *s-trans* e *s-cis*.

Tabela 14. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ^1H das (*E*)-2-[2-(4-*aril-2H*-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4*H*-cromen-4-onas **101**.

Composto	101a	101b	101c	101d
Sinal				
4''-OCH ₃	–	–	3,85; s	–
4''-CH ₃	–	2,39; s	–	–
H-3	6,58; s	6,57; s	6,60; s	6,58; s
H-5	8,06; dd <i>J</i> 7,6; 1,5 Hz	8,01; dd <i>J</i> 7,9; 1,6 Hz	8,01; dd <i>J</i> 7,7; 1,6 Hz	8,00; dd <i>J</i> 7,7; 1,3 Hz
H-6	7,46; t <i>J</i> 7,6 Hz	7,44; ddd <i>J</i> 7,9; 7,1; 1,1 Hz	7,46; ddd <i>J</i> 7,7; 7,2; 1,0 Hz	7,42; ddd <i>J</i> 7,7; 7,4; 1,3 Hz
H-7	7,77; ddd <i>J</i> 8,1; 7,6; 1,5 Hz	7,76; ddd <i>J</i> 8,6; 7,1; 1,6 Hz	7,79; ddd <i>J</i> 8,1; 7,2; 1,6 Hz	7,73-7,78; m
H-8	7,65; d <i>J</i> 8,1 Hz	7,67; dd <i>J</i> 8,6; 1,1 Hz	7,70; d <i>J</i> 8,1 Hz	7,68; d <i>J</i> 7,8 Hz
H- α	7,35; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,31; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,32; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,30; d <i>J</i> 15,8 Hz
H- β	7,68; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,63; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,62; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,61; d <i>J</i> 15,8 Hz
H-2'',6''	7,74; d <i>J</i> 7,5 Hz	7,58; d <i>J</i> 7,9 Hz	7,64; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,64; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-3'',5''	7,61; t <i>J</i> 7,5 Hz	7,38; d <i>J</i> 7,9 Hz	7,16; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,75; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-4''	7,53; t <i>J</i> 7,5 Hz	–	–	–

Tabela 15. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-[2-(4-*aril-2H*-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4*H*-cromen-4-onas **101**.

Sinal	Composto	101a	101b	101c	101d
4''-OCH ₃		–	–	55,4	–
4''-CH ₃		–	21,0	–	–
C-2		161,5	161,1	161,2	161,2
C-3		111,1	110,7	110,6	111,1
C-4		177,7	177,3	177,2	177,6
C-4a		123,9	123,8	123,6	123,9
C-5		125,3	124,9	124,9	125,1
C-6		125,6	125,4	125,4	125,6
C-7		134,5	134,3	134,3	134,5
C-8		118,7	118,5	118,5	118,8
C-8a		156,0	155,5	155,5	155,8
C- α		123,1	122,4	122,2	123,5
C- β		124,0	123,6	123,9	123,5
C-4'		142,6	141,8	145,1	142,2
C-5'		138,3	137,8	137,6	138,2
C-1''		129,3	125,7	120,7	128,7
C-2'',6''		128,5	128,1	129,6	130,3
C-3'',5''		129,6	129,9	114,8	132,5
C-4''		129,4	138,8	160,1	122,8

2.5.5. Caracterização de (*E*)-2-[2-(4-*aril-2-metil-2H*-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4*H*-cromen-4-onas, (*E*)-2-[2-(4-*aril-3-metil-3H*-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4*H*-cromen-4-onas e (*E*)-2-[2-(4-*aril-1-metil-1H*-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4*H*-cromen-4-onas

Os espectros de RMN de ^1H das díades cromona-1,2,3-triazol **102** (na Figura 35 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **102c**) apresentam características muito semelhantes às dos espectros das díades cromona-1,2,3-triazol **101** descritas e discutidas no subcapítulo anterior. O aspeto diferenciador reside na presença de um singuleto correspondente à ressonância dos prótons 2'-NCH₃ a δ 4,28-4,29 ppm (Tabela 16).

Os espectros RMN de ^1H dos isómeros **103** (isómeros maioritários) (Tabela 18) apresentam características similares às das díades cromona-1,2,3-triazol **102**, sendo facilmente identificados os seus desvios químicos (na Figura 36 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H da mistura de isómeros **103c** e **104c**). No que respeita aos sinais dos isómeros **104** (isómeros minoritários), apenas se observam os correspondentes às ressonâncias dos prótons 1'-NCH₃ e H-3, com menor intensidade

Nos espectros de RMN de ^{13}C das díades cromona-1,2,3-triazol **102** observam-se na região alifática a presença dos sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos $2'\text{-NCH}_3$ a δ 42,1-42,2 ppm (Tabela 17). A posição do grupo metilo no núcleo de 1,2,3-triazol foi determinada através da análise dos espectros de HMBC, nos quais não se observa correlação de nenhum dos carbonos C-4' e C-5' do núcleo de 1,2,3-triazol com os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons $2'\text{-NCH}_3$.

Relativamente à análise dos espectros de HMBC da mistura de isômeros **103** e **104** foi possível determinar a posição do grupo metilo no núcleo de 1,2,3-triazol dos isômeros maioritários **103**. Desta forma, podem observar-se as correlações do sinal correspondente ao carbono C-4' com os sinais correspondentes aos prótons H-2'',6'' e $3'\text{-NCH}_3$ (na Figura 37 apresenta-se como exemplo o espectro de HMBC da mistura de isômeros **103c** e **104c**). Daqui conclui-se que o grupo metilo se encontra na posição 3' do núcleo do 1,2,3-triazol nos isômeros **103**. No caso dos isômeros **104**, por exclusão de partes, infere-se que o grupo metilo deverá estar na posição 1' do núcleo de 1,2,3-triazol.

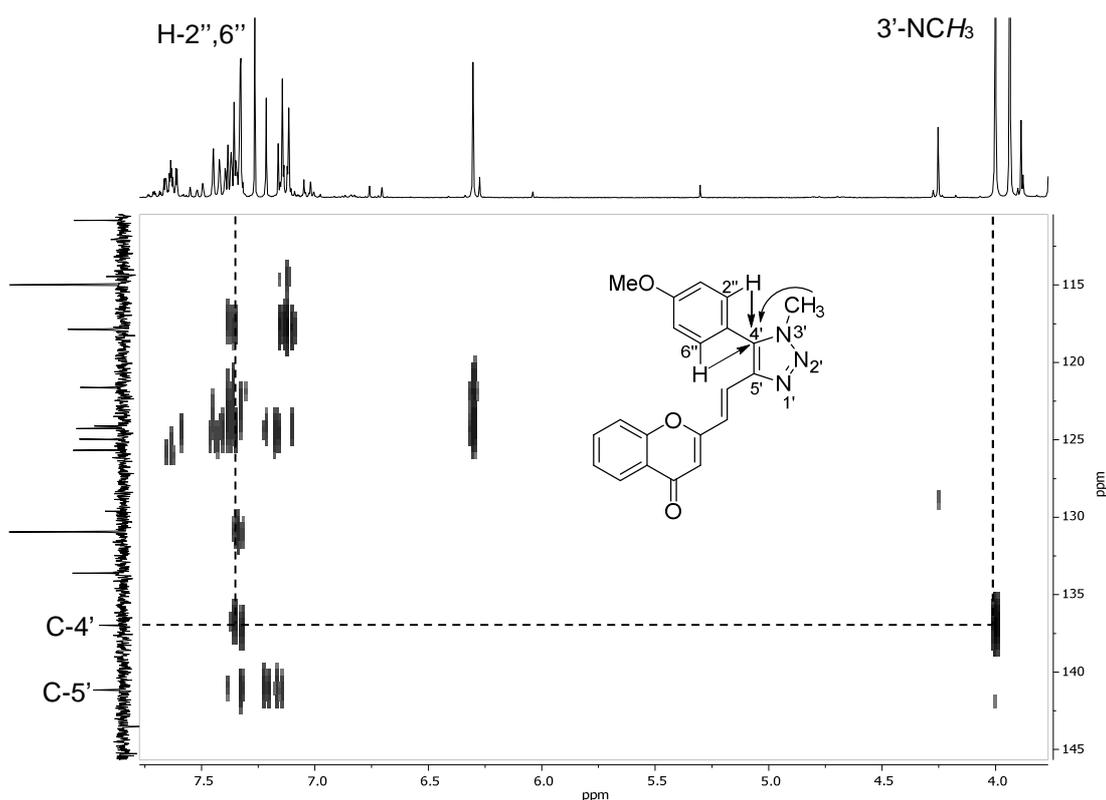


Figura 37. Ampliação do espectro de HMBC da mistura de isômeros **103c** e **104c**.

Tabela 16. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H das (*E*)-2-[2-(4-*aril*-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4*H*-cromen-4-onas **102**.

Composto	102a	102b	102c	102d
Sinal				
4''-OCH ₃	–	–	3,90; s	–
4''-CH ₃	–	2,46; s	–	–
2'-NCH ₃	4,29; s	4,29; s	4,28; s	4,29; s
H-3	6,34; s	6,49; s	6,34; s	6,50; s
H-5	8,19; dd <i>J</i> 8,0; 1,5 Hz	8,21; dd <i>J</i> 7,7; 1,6 Hz	8,20; dd <i>J</i> 7,7; 1,6 Hz	8,21; dd <i>J</i> 8,0; 1,6 Hz
H-6	7,39; ddd <i>J</i> 8,0; 7,1; 0,8 Hz	7,42; ddd <i>J</i> 7,7; 7,4; 1,1 Hz	7,40; ddd <i>J</i> 7,7; 7,3; 1,1 Hz	7,40; ddd <i>J</i> 8,0; 7,1; 1,0 Hz
H-7	7,64-7,70; m	7,70; ddd <i>J</i> 8,4; 7,4; 1,6 Hz	7,67; ddd <i>J</i> 8,2; 7,3; 1,6 Hz	7,68-7,74; m
H-8	7,47; dd <i>J</i> 8,2; 0,8 Hz	7,50; dd <i>J</i> 8,4; 1,1 Hz	7,48; d <i>J</i> 8,2 Hz	7,52; dd <i>J</i> 7,6; 0,8 Hz
H-α	7,12; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,13; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,10; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,15; d <i>J</i> 15,8 Hz
H-β	7,61; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,64; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,59; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,58; d <i>J</i> 15,8 Hz
H-2'',6''	7,64-7,70; m	7,55; d <i>J</i> 8,0 Hz	7,59; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,54; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-3'',5''	7,48-7,57; m	7,34; d <i>J</i> 8,0 Hz	7,06; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,67; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-4''	7,48-7,57; m	–	–	–

Tabela 17. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ¹³C das (*E*)-2-[2-(4-*aril*-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4*H*-cromen-4-onas **102**.

Composto	102a	102b	102c	102d
Sinal				
4''-OCH ₃	–	–	55,4	–
4''-CH ₃	–	21,4	–	–
2'-NCH ₃	42,2	42,2	42,1	42,2
C-2	161,1	161,9	161,1	160,9
C-3	111,3	110,8	111,1	111,1
C-4	178,5	178,5	178,5	178,5
C-4a	124,1	123,6	124,1	124,1
C-5	125,7	125,7	125,7	125,7
C-6	125,1	125,3	125,0	125,2
C-7	133,8	134,1	133,7	133,9
C-8	117,9	118,0	117,9	117,9
C-8a	155,9	156,0	155,9	155,9
C-α	123,2	122,7	122,9	123,7
C-β	124,0	124,9	124,2	123,5
C-4'	147,4	139,1	147,3	146,3
C-5'	140,5	140,3	140,2	140,5
C-1''	130,1	127,1	122,5	129,1
C-2'',6''	128,3	128,2	129,6	129,8
C-3'',5''	129,0	129,8	114,4	132,2
C-4''	128,9	147,7	160,2	123,3

Tabela 18. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H das (*E*)-2-[2-(4-aril-3-metil-3*H*-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4*H*-cromen-4-onas **103**.

Composto	103a	103b	103c	103d
Sinal				
4''-OCH ₃	–	–	3,94; s	–
4''-CH ₃	–	2,51; s	–	–
3'-NCH ₃	4,02; s	4,01; s	4,00; s	4,02; s
H-3	6,30; s	6,31; s	6,30; s	6,33; s
H-5	8,17; dd <i>J</i> 7,5; 1,5 Hz	8,17; dd <i>J</i> 7,9; 1,6 Hz	8,16; dd <i>J</i> 7,9; 1,6 Hz	8,18; dd <i>J</i> 7,9; 1,6 Hz
H-6	7,38; ddd <i>J</i> 7,7; 7,5; 1,0 Hz	7,32-7,38; m	7,33-7,40; m	7,38; ddd <i>J</i> 7,9; 7,1; 0,7 Hz
H-7	7,61-7,65; m	7,64; ddd <i>J</i> 8,5; 7,1; 1,6 Hz	7,64; ddd <i>J</i> 8,5; 7,0; 1,6 Hz	7,65; ddd <i>J</i> 8,5; 7,1; 1,6 Hz
H-8	7,41-7,43; m	7,41-7,45; m	7,43; dd <i>J</i> 8,5; 0,6 Hz	7,45; dd <i>J</i> 8,5; 0,7 Hz
H-α	7,21; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,20; d <i>J</i> 15,9 Hz	7,19; d <i>J</i> 15,9 Hz	7,26-7,31; m
H-β	7,36; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,37; d <i>J</i> 15,9 Hz	7,33-7,40; m	7,26-7,31; m
H-2'',6''	7,41-7,43; m	7,30; d <i>J</i> 8,1 Hz	7,33-7,40; m	7,30; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-3'',5''	7,61-7,65; m	7,41-7,45; m	7,13; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,77; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-4''	7,61-7,65; m	–	–	–

Tabela 19. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ¹³C dos (*E*)-2-[2-(4-aril-3-metil-3*H*-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4*H*-cromen-4-onas **103**.

Composto	103a	103b	103c	103d
Sinal				
4''-OCH ₃	–	–	55,5	–
4''-CH ₃	–	21,5	–	–
3'-NCH ₃	35,5	35,5	35,4	35,5
C-2	161,4	161,6	161,5	161,2
C-3	110,9	110,8	110,8	111,2
C-4	178,5	178,5	178,5	178,4
C-4a	124,1	123,0	124,1	124,1
C-5	125,7	125,7	125,7	125,7
C-6	125,0	125,0	125,0	125,1
C-7	133,6	133,7	133,6	133,7
C-8	117,9	117,9	117,87	117,9
C-8a	155,9	155,9	155,9	155,9
C-α	122,0	121,8	121,6	122,5
C-β	124,0	124,3	124,3	123,3
C-4'	137,0	137,2	137,0	135,9
C-5'	141,3	141,1	141,2	141,5
C-1''	126,1	124,0	117,90	125,0
C-2'',6''	129,5	129,4	130,9	131,1
C-3'',5''	129,6	130,2	115,0	132,9
C-4''	130,2	140,6	161,0	124,9

2.5.6. Caracterização de 4-(4-*l*-bromofenil)-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas

A principal característica dos espectros de RMN de ^1H das díades tetra-hidroxantona-1,2,3-triazol **105** (na Figura 38 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H da díade **105d**) é a presença de sinais na região alifática: i) dois duplos dupletos a δ 3,01-3,03 e 3,20-3,21 ppm correspondentes às ressonâncias dos dois prótons H-5, e um duplo duplete a δ 3,46-3,48 ppm correspondente à ressonância do próton H-3a; ii) um duplete a δ 4,64-4,65 ppm correspondente à ressonância do próton H-11b; iii) um multipletto a δ 3,79-3,91 ppm correspondente à ressonância do próton H-4; e iv) dois singuletos a δ 2,81-2,82 e 4,16-4,18 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons 2- NCH_3 e 2'- NCH_3 (Tabela 20).

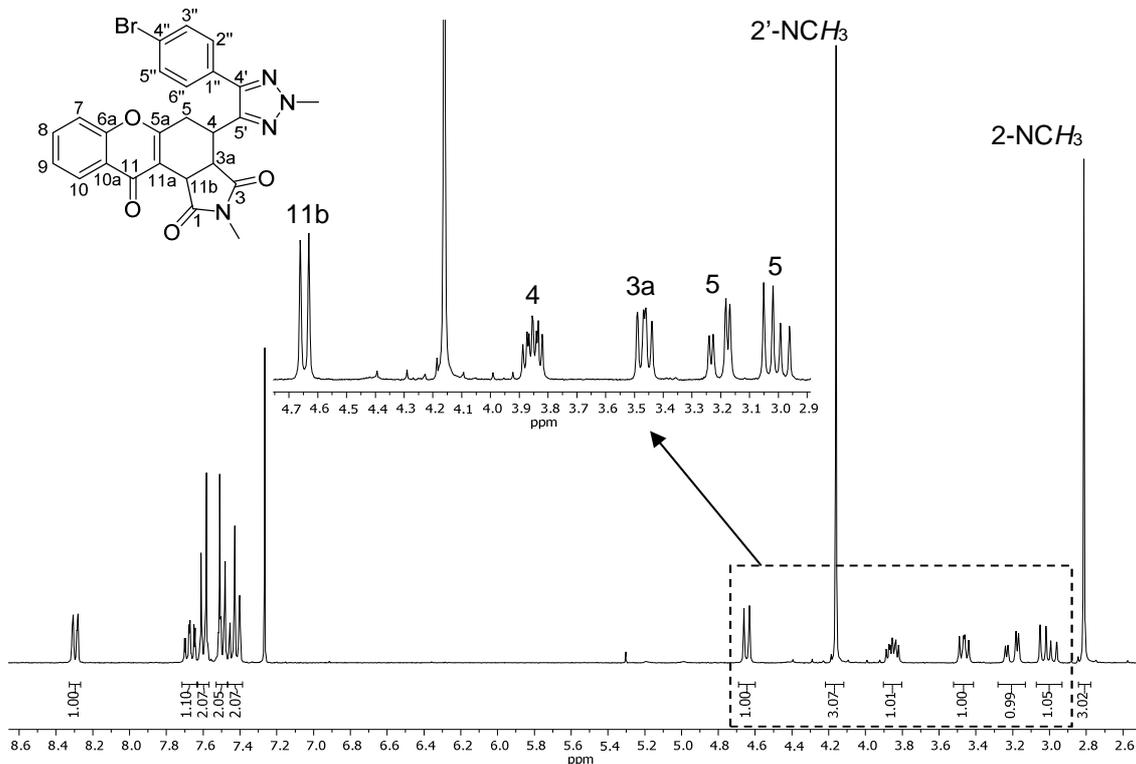


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H da 4-[4-(4-bromofenil)-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-5-il]-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona **105d**.

A análise dos espectros de NOESY das díades tetra-hidroxantona-1,2,3-triazol **105** (na Figura 39 apresenta-se como exemplo o espectro de NOESY da díade **105b**) possibilitou a determinação da estereoquímica relativa destes cicloadutos. Nestes espectros observam-se efeitos NOE do próton H-3a com os prótons H-4 e H-11b,

indicando que da reação de DA entre as díades cromona-1,2,3-triazol **102** e a NMM resultou o produto *endo*.

A análise de espectros de HSQC e de HMBC permitiu assinalar inequivocamente todos os carbonos das díades tetra-hidroxantona-1,2,3-triazol **105** (Tabela 21).

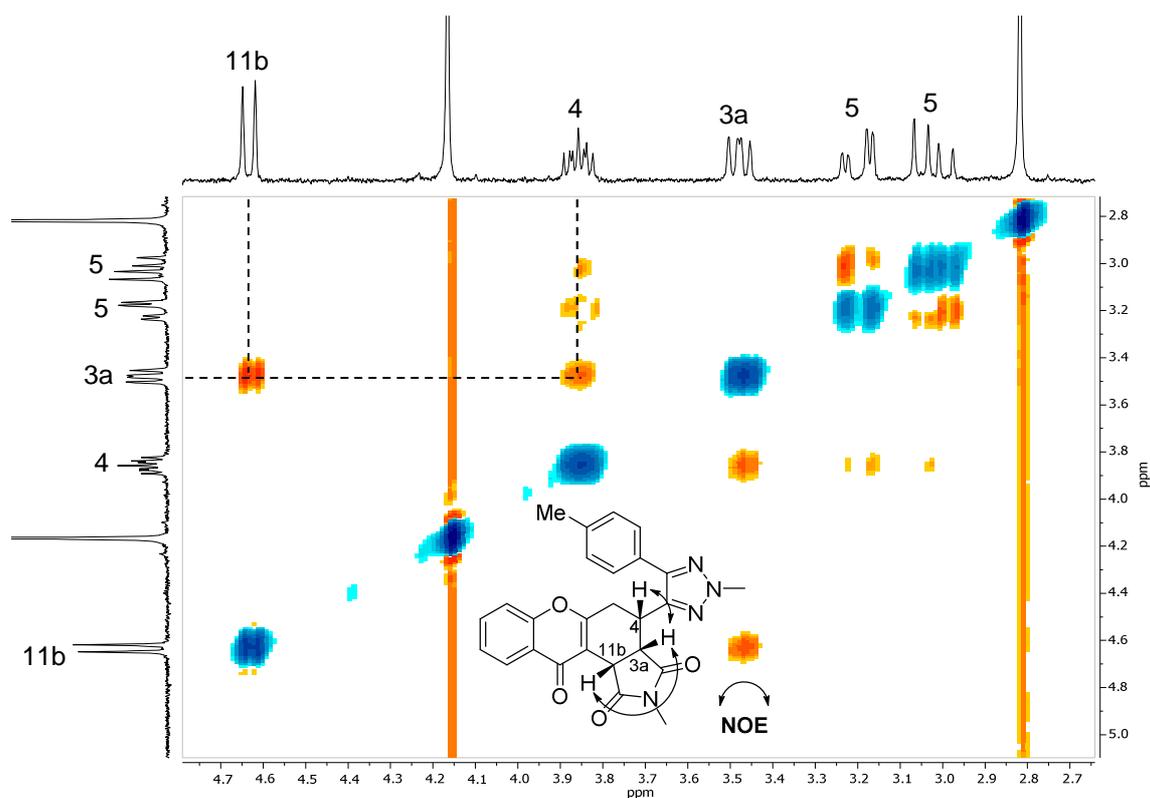


Figura 39. Ampliação do espectro de NOESY e efeitos NOE observados para a 2-metil-4-[2-metil-4-(4-metilfenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (**105b**).

Tabela 20. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H das 4-(4-*aril*-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas **105**.

Composto	105a	105b	105c	105d
Sinal				
4''-OCH₃	–	–	3,85; s	–
4''-CH₃	–	2,40; s	–	–
2'-NCH₃	4,18; s	4,17; s	4,16; s	4,16; s
2-NCH₃	2,82; s	2,82; s	2,82; s	2,81; s
H-3a	3,47; dd <i>J</i> 8,8; 6,4 Hz	3,48; dd <i>J</i> 8,8; 6,2 Hz	3,48; dd <i>J</i> 8,9; 6,2 Hz	3,46; dd <i>J</i> 8,8; 6,3 Hz
H-4	3,84-3,91; m	3,82-3,89; m	3,79-3,90; m	3,82-3,88; m
H-5	3,03; dd <i>J</i> 17,2; 10,3 Hz 3,21; dd <i>J</i> 17,2; 4,5 Hz	3,02; dd <i>J</i> 17,4; 9,8 Hz 3,20; dd <i>J</i> 17,4; 3,7 Hz	3,01; dd <i>J</i> 17,4; 10,0 Hz 3,20; dd <i>J</i> 17,4; 4,3 Hz	3,01; dd <i>J</i> 17,4; 9,5 Hz 3,20; dd <i>J</i> 17,4; 4,2 Hz
H-7	7,40-7,49; m	7,41; d <i>J</i> 8,2 Hz	7,41; d <i>J</i> 8,2 Hz	7,41; d <i>J</i> 8,1 Hz
H-8	7,67; ddd <i>J</i> 8,5; 7,1; 1,6 Hz	7,67; ddd <i>J</i> 8,2; 7,2; 1,5 Hz	7,67; ddd <i>J</i> 8,2; 7,1; 1,6 Hz	7,67; ddd <i>J</i> 8,1; 7,2; 1,6 Hz
H-9	7,40-7,49; m	7,40-7,45; m	7,40-7,45; m	7,40-7,45; m
H-10	8,30; dd <i>J</i> 8,4; 1,6 Hz	8,29; dd <i>J</i> 8,2; 1,5 Hz	8,29; dd <i>J</i> 8,4; 1,6 Hz	8,29; dd <i>J</i> 8,2; 1,6 Hz
H-11b	4,64; d <i>J</i> 8,8 Hz	4,64; d <i>J</i> 8,8 Hz	4,64; d <i>J</i> 8,9 Hz	4,65; d <i>J</i> 8,8 Hz
H-2'',6''	7,61; dd <i>J</i> 8,1; 1,5 Hz	7,49; d <i>J</i> 8,0 Hz	7,53; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,49; d <i>J</i> 8,6 Hz
H-3'',5''	7,40-7,49; m	7,26; d <i>J</i> 8,0 Hz	6,98; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,59; d <i>J</i> 8,6 Hz
H-4''	7,40-7,49; m	---	---	---

Tabela 21. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 4-(4-*aril*-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas **105**.

Sinal	Composto	105a	105b	105c	105d
4''-OCH ₃		–	–	55,3	–
4''-CH ₃		–	21,3	–	–
2'-NCH ₃		41,7	41,7	41,7	41,8
2-NCH ₃		24,9	24,9	24,9	24,9
C-1		175,2	175,2	175,2	175,2
C-3		174,7	174,8	174,7	174,6
C-3a		41,2	41,1	41,2	41,2
C-4		32,4	32,4	32,4	32,3
C-5		30,6	30,5	30,6	30,7
C-5a		164,1	164,2	164,1	163,8
C-6a		155,7	155,7	155,7	155,7
C-7		117,7	117,7	117,7	117,7
C-8		133,7	133,7	133,7	133,8
C-9		125,3	125,3	125,3	125,4
C-10		126,4	126,4	126,4	126,4
C-10a		123,7	123,7	123,6	123,6
C-11		176,1	176,0	176,0	175,9
C-11a		113,3	113,3	113,3	113,3
C-11b		37,9	37,9	37,9	37,9
C-4'		145,1	145,1	145,0	144,1
C-5'		142,3	142,2	142,0	142,4
C-1''		130,9	127,9	123,2	129,8
C-2'',6''		127,7	127,5	129,0	129,3
C-3'',5''		129,0	129,7	114,4	132,2
C-4''		128,6	138,6	159,9	122,9

2.5.7. Caracterização de 4-(5-*aril*-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilcromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas

A principal característica presente nos espectros de RMN de ^1H das díades **106** (na Figura 40 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H da díade **106c**) surge na região aromática sob a forma de um singuleto a δ 7,83-7,85 ppm correspondente à ressonância do próton H-5 (Tabela 22). Nestes espectros também se observa a ausência dos sinais dos prótons H-3a, H-4, H-5 e H-11b descritos para as díades tetra-hidroxantona-1,2,3-triazol **105** no subcapítulo anterior.

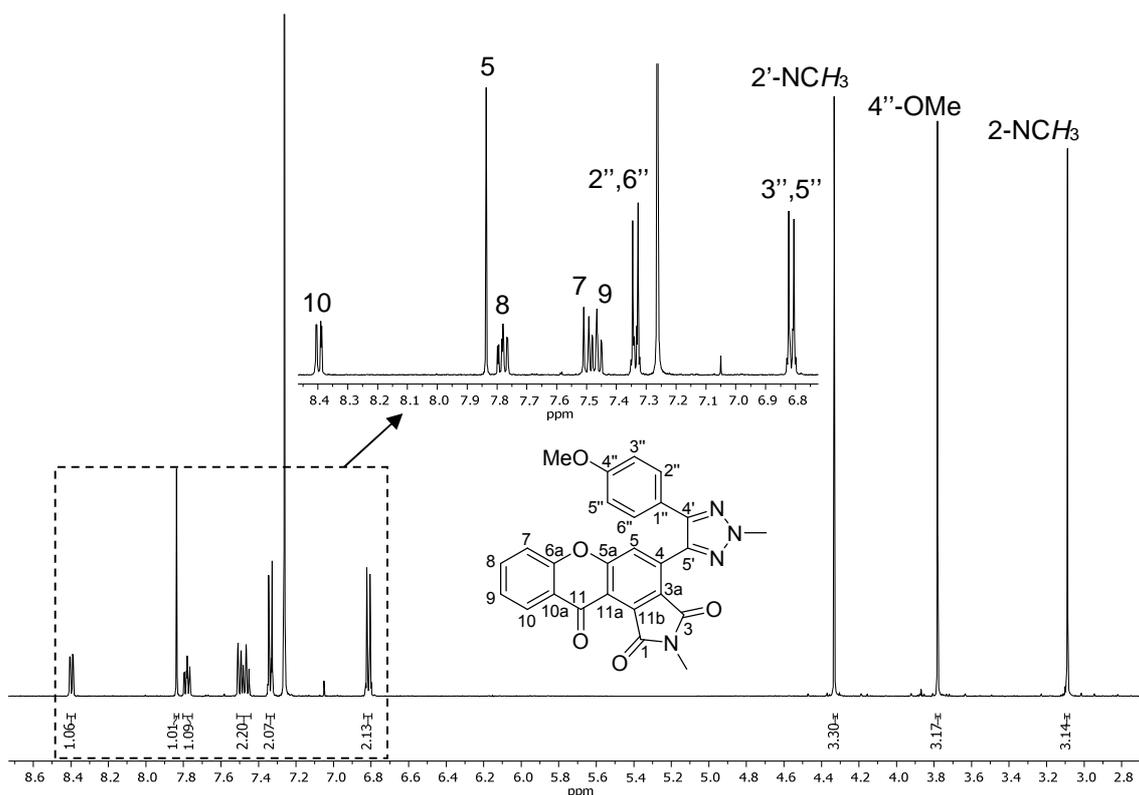


Figura 40. Espectro de RMN de ¹H da 2-metil-4-[2-metil-4-(4-metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-5-
il]cromeno[3,2- e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (**106c**).

A análise de espectros de HMBC permitiu o assinalamento inequívoco de todos os carbonos não protonados das díades xantona-1,2,3-triazol **106** (Tabela 23). Exemplificando com as conectividades observadas no espectro de HMBC da xantona-1,2,3-triazol **106c** (Figura 41), assinalaram-se os seguintes carbonos:

- C-3a e C-5a a δ 127,4 e 159,75 ppm, respetivamente, através das suas conectividades com o protão H-5;
- C-6a a δ 155,0 ppm através das suas conectividades com os protões H-7, H-8 e H-10;
- C-10a a δ 123,0 ppm através das suas conectividades com os protões H-7 e H-9;
- C-11 a δ 174,3 ppm através da sua conectividade com o protão H-10;
- C-11a a δ 119,6 ppm através da sua conectividade com o protão H-5;
- C-4' a δ 146,3 ppm através da sua conectividade com os protões H-2'', 6'';
- C-5' a δ 138,1 ppm através da sua conectividade com o protão H-5;
- C-1'' a δ 122,8 ppm através da sua conectividade com os protões H-3'', 5'';
- C-4'' a δ 159,76 ppm através das suas conectividades com os protões H-2'', 6'' e H-3'', 5'';
- C-4 e C-11b a δ 134,1 ou 134,4 ppm, respetivamente, por não apresentarem conectividade com nenhum protão.

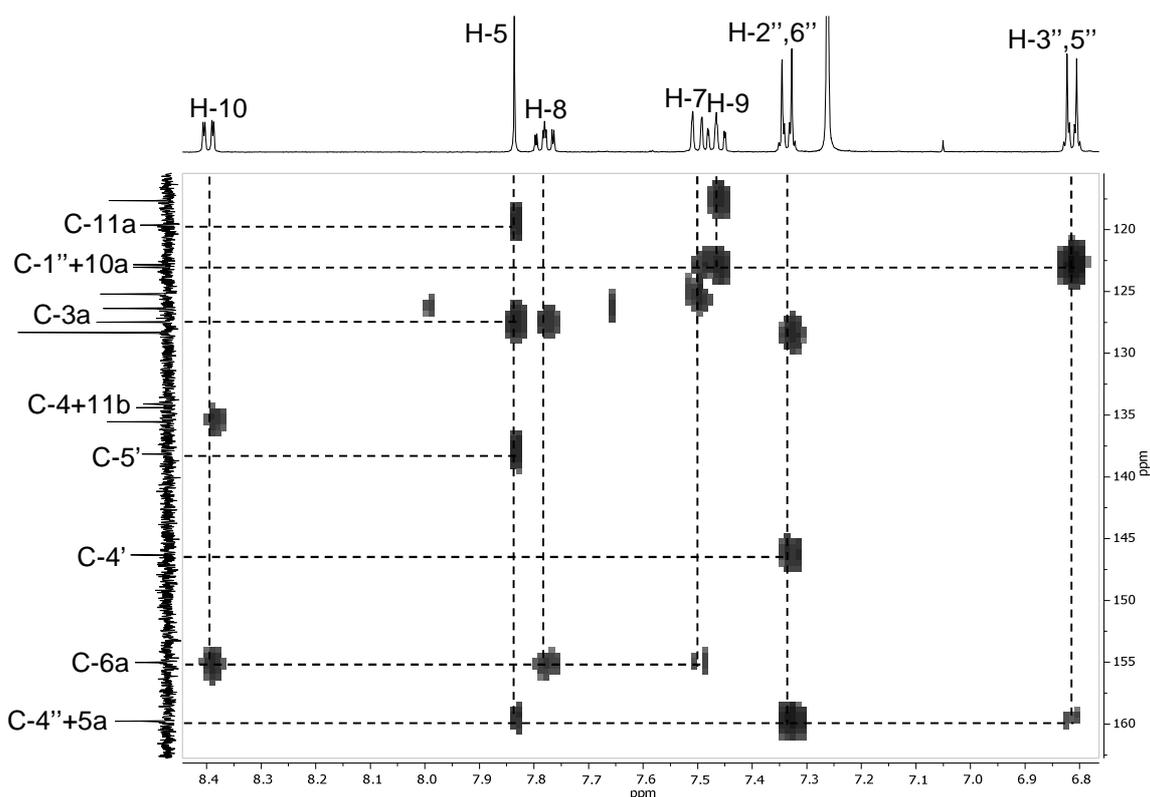


Figura 41. Ampliação do espectro de HMBC da 2-metil-4-[2-metil-4-(4-metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]cromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (**106c**).

Tabela 22. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (J , Hz) de RMN de ^1H das 4-(5-aryl-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilcromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-trionas

106.

Composto	106a	106b	106c	106d
Sinal				
4''-OCH ₃	–	–	3,78; s	–
4''-CH ₃	–	2,31; s	–	–
2'-NCH ₃	4,35; s	4,34; s	4,33; s	4,34; s
2-NCH ₃	3,07; s	3,08; s	3,09; s	3,09; s
H-5	7,85; s	7,83; s	7,84; s	7,84; s
H-7	7,50; d J 7,3 Hz	7,50; d J 7,3 Hz	7,50; dd J 8,3; 0,7 Hz	7,51; dd J 8,3; 0,7 Hz
H-8	7,78; ddd J 8,6; 7,3; 1,6 Hz	7,78; ddd J 8,5; 7,3; 1,6 Hz	7,78; ddd J 8,3; 7,1; 1,6 Hz	7,79; ddd J 8,3; 7,1; 1,6 Hz
H-9	7,44-7,49; m	7,44-7,49; m	7,46; ddd J 8,0; 7,1; 0,7 Hz	7,47; ddd J 8,0; 7,1; 0,7 Hz
H-10	8,40; dd J 8,0; 1,6 Hz	8,39; dd J 8,0; 1,6 Hz	8,40; dd J 8,0; 1,6 Hz	8,40; dd J 8,0; 1,6 Hz
H-2'',6''	7,39-7,43; m	7,29; d J 8,1 Hz	7,34; d J 8,9 Hz	7,29; d J 8,6 Hz
H-3'',5''	7,28-7,31; m	7,09; d J 8,1 Hz	6,81; d J 8,9 Hz	7,42; d J 8,6 Hz
H-4''	7,28-7,31; m	---	---	---

Tabela 23. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 4-(5-*aril*-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-*il*)-2-metilcromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas **106**.

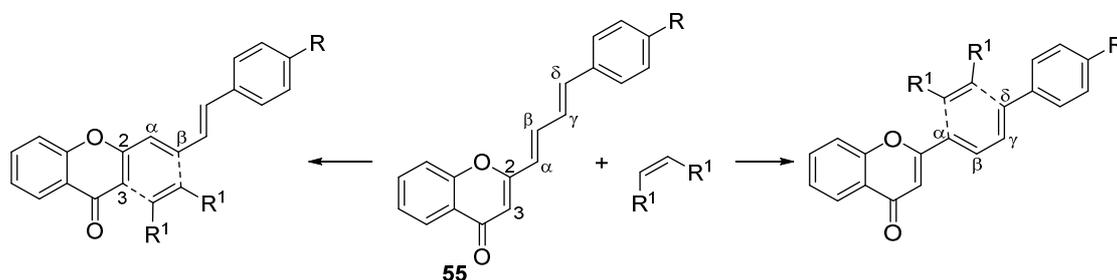
Composto	106a	106b	106c	106d
Sinal				
4''-OCH ₃	–	–	55,3	–
4''-CH ₃	–	21,3	–	–
2'-NCH ₃	42,1	42,1	42,1	42,2
2-NCH ₃	24,4	24,4	24,4	24,5
C-1	164,4 ou 165,4	164,3 ou 165,5	164,3 ou 165,4	164,1 ou 165,4
C-3	164,4 ou 165,4	164,3 ou 165,5	164,3 ou 165,4	164,1 ou 165,4
C-3a	127,4	127,4	127,4	127,2
C-4	134,1 ou 134,2	134,1 ou 134,4	134,1 ou 134,4	133,8 ou 134,1
C-5	126,3	126,4	126,4	126,3
C-5a	159,7	159,7	159,75	159,8
C-6a	155,0	155,0	155,0	155,0
C-7	117,6	117,6	117,6	117,6
C-8	135,5	135,5	135,5	135,6
C-9	125,2	125,2	125,2	125,3
C-10	127,5	127,5	127,5	127,5
C-10a	123,0	123,0	123,0	123,0
C-11	174,3	174,2	174,3	174,1
C-11a	119,7	119,7	119,6	119,8
C-11b	134,1 ou 134,2	134,1 ou 134,4	134,1 ou 134,4	133,8 ou 134,1
C-4'	146,5	146,5	146,3	145,5
C-5'	138,7	138,4	138,1	138,7
C-1''	130,3	138,5	122,8	129,4
C-2'',6''	127,0	126,9	128,3	128,4
C-3'',5''	128,8	129,5	114,3	132,0
C-4''	128,5	138,5	159,76	122,7

CAPÍTULO 3

**Estudos de reatividade de
2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-
il]-4*H*-cromen-4-onas em
reações de Diels-Alder**

3.1. Reações de Diels-Alder de 2-[(1E,3E)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-onas

No capítulo anterior desta dissertação usaram-se derivados de cromona, os quais apresentam apenas um sistema diénico, em reações de DA. Contudo, esta reação de DA mostrou ser pouco eficiente pelo facto do dieno presente nas cromonas **54** se encontrar conjugado com o grupo carbonilo do núcleo de cromona. Perante a fraca reatividade deste dieno é de particular interesse estudar a reatividade dos derivados de cromona **55**, os quais possuem dois sistemas diénicos adjacentes (Esquema 42) em reações de DA com dienófilos pobres e ricos em eletrões, e assim, verificar se o efeito sacador de eletrões do grupo carbonilo se estende ao longo da cadeia $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturada. Para o efeito, realizaram-se estudos experimentais de reatividade sob radiação MW multimodo e monomodo, os quais foram complementados com estudos computacionais. Estes estudos computacionais foram realizados em colaboração com um grupo de investigação da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto.



R, R' = grupo sacador de eletrões (EWG) ou grupo dador de eletrões (EDG).

Esquema 42. Dienos presentes nas cromonas **55** e respetivas reações de DA possíveis.

Dependendo da reatividade de cada um dos sistemas diénicos presentes nas cromonas **55**, será possível sintetizar novos derivados de estilixantona (reação no dieno-3,2: α,β) ou de arilflavona (reação no dieno- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$), compostos estes que poderão ser interessantes do ponto de vista biológico. Tal como foi apresentado no capítulo anterior, o núcleo de xantona apresenta uma grande variedade de propriedades biológicas e por outro lado, os derivados de flavona, uma importante subclasse da família dos flavonoides, são igualmente reconhecidos pelo seu potencial antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral, entre outros.¹⁰⁸ Mais ainda, quando se utiliza *N*-metil- ou *N*-fenilmaleimida como dienófilos, introduz-se na respetiva molécula o núcleo isoindol-1,3-

diona, que representa um importante farmacóforo no tratamento de patologias como o cancro¹⁰² ou a doença de Alzheimer.^{103,104}

3.1.1. Otimização da reação de Diels-Alder das 2-[(1*E*,3*E*)-4-*aryl*buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas com *N*-metilmaleimida

A primeira abordagem aos estudos de reatividade das cromonas **55** em reações de DA (Esquema 43) surge no seguimento da síntese de díades xantona-1,2,3-triazol descritas no capítulo anterior desta dissertação. Estes estudos iniciaram-se com a cromona **55c** e quantidades crescentes de NMM em DMF, durante 40 minutos, a 160 °C, sob radiação MW multimodo (Tabela 24, entradas 1-3). Obteve-se o cicloaduto **108c** como produto maioritário (com R_f inferior ao da cromona de partida), o que significa que a reação de DA ocorreu no dieno- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ da cromona **55c**. Este composto resulta da migração [1,3] de protão do aduto de DA **107**, o qual foi também isolado quando se testou a reação a 130 °C (Tabela 24, entrada 10).

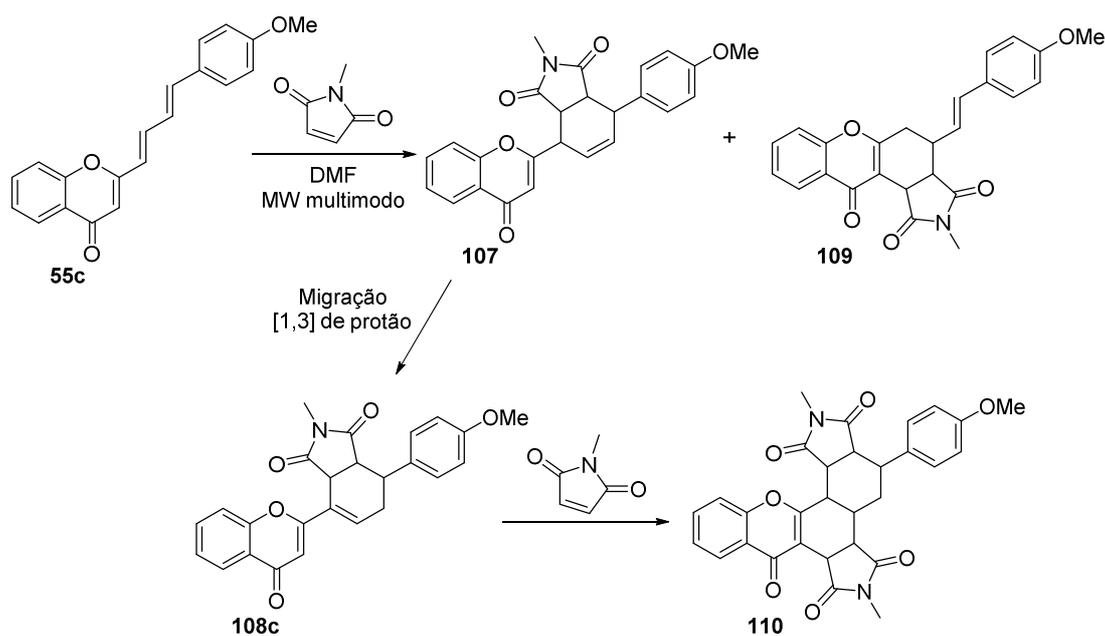
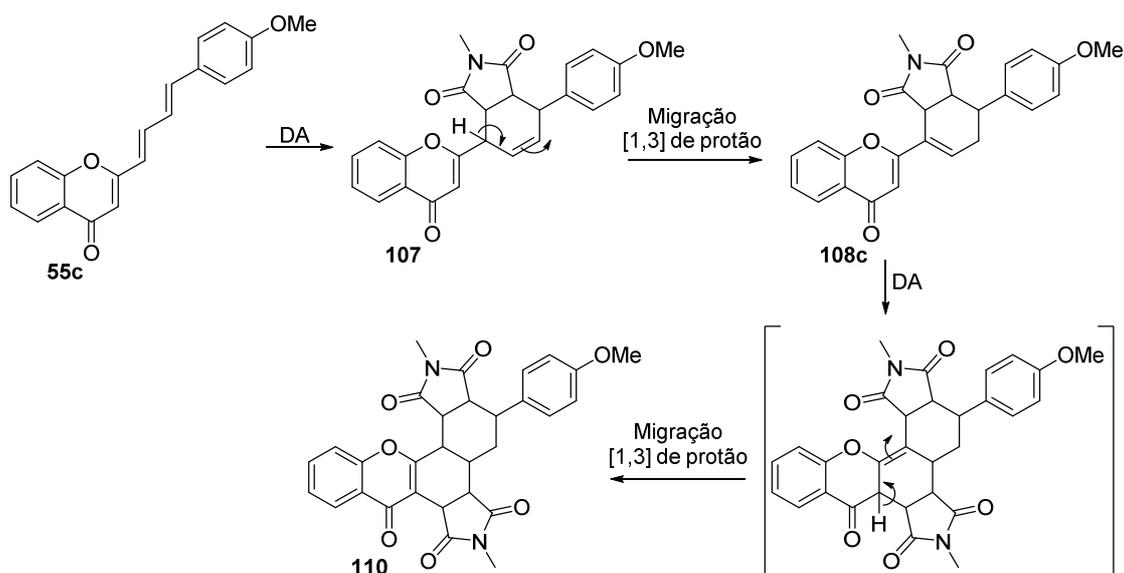


Tabela 24. Otimização da reação de DA entre a 2-[(1E,3E)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona **55c** e a NMM sob radiação MW multimodo, em DMF.

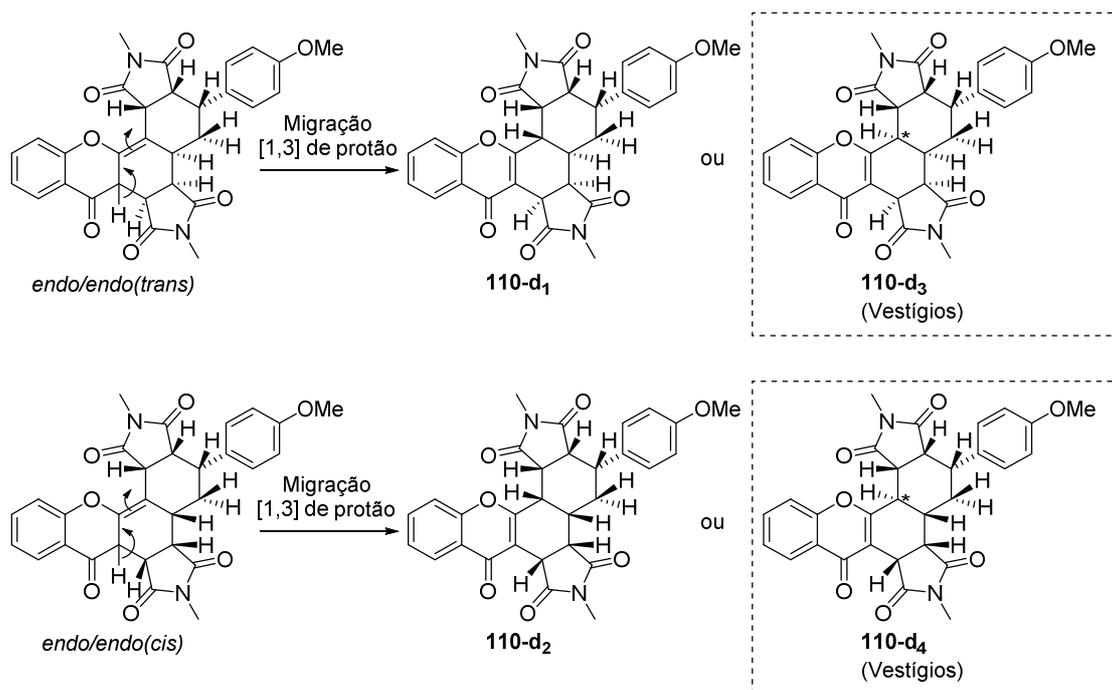
Entrada	NMM (equiv)	T (°C)	Tempo (min)	108c η (%) ^[a]	110 η (%) ^[b]	55c Recup. (%) ^[a]
1	1	160	40	31	–	10
2	3	160	40	30	–	–
3	5	160	40	30	7	–
4	5	160	20	35	25	–
5 ^[c]	5	160	10	22	vestígios	vestígios
6	10	160	10	48	28	–
7	15	160	20	21	31	–
8	10	160	40	21	21	–
9	10	100	20	25	17	vestígios
10 ^[d]	10	130	10	30	vestígios	vestígios

^[a] rendimento isolado; ^[b] rendimento isolado de uma mistura de diastereómeros; ^[c] derivado **109** isolado em 6% de rendimento; ^[d] derivado **107** isolado em 8% de rendimento.

Aumentou-se a quantidade molar de NMM e variaram-se os tempos de reação de forma a tentar aumentar o rendimento do cicloaduto **108c** (Tabela 24, entradas 4-9). Contudo, não se conseguiu aumentar significativamente o rendimento do cicloaduto **108c**, e obteve-se ainda o bis-cicloaduto **110** sob a forma de mistura de diastereómeros [dois maioritários (**d**₁ e **d**₂) e vestígios dos outros dois (**d**₃ e **d**₄), ver caracterização estrutural por RMN] em 17-31% de rendimento. O seu mecanismo de formação envolve reações de DA e migrações [1,3] de protão consecutivas: i) reação de DA no dieno- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ da cromona **55c**, que resulta no intermediário **107**, o qual após migração [1,3] de protão dá origem ao cicloaduto **108c**; e ii) o dieno presente no cicloaduto **108c** formado sofre nova reação de DA, que após migração [1,3] de protão dá origem ao bis-cicloaduto **110** (Esquema 44).

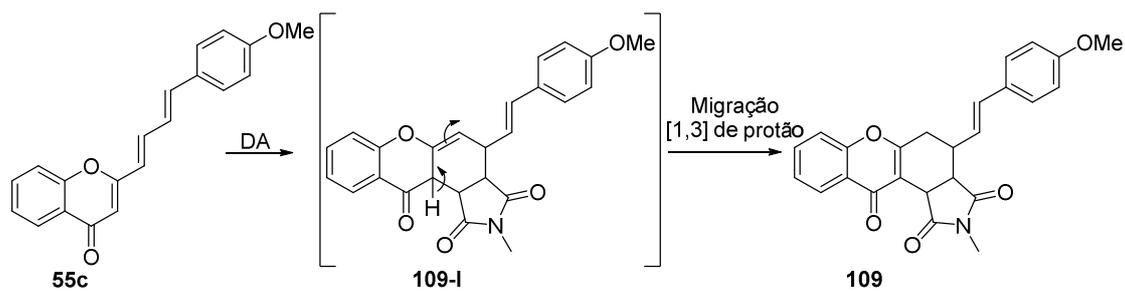


Da mistura de diastereómeros foi possível isolar o diastereómero **110-d₁**. A sua estereoquímica relativa mostrou que ambas as reações de DA originaram o produto *endo*. Todavia, a segunda reação de DA pode ocorrer do mesmo lado da primeira dando origem ao produto *endo/endo(cis)* ou do lado oposto originando o produto *endo/endo(trans)*. De seguida, a migração [1,3] de protão em cada um destes diastereómeros origina dois diastereómeros (**d₁ + d₃** e **d₂ + d₄**) (Esquema 45).



Esquema 45. Estereoquímica da migração [1,3] de protão dos produtos **110** *endo/endo(trans)* e *endo/endo(cis)*.

De salientar ainda que, fazendo a reação com 5 equiv de NMM durante 10 minutos foi possível isolar o cicloaduto **109** em 6% de rendimento (Tabela 24, entrada 5), o qual resulta da reação de DA seguida de migração [1,3] de protão do intermediário **109-I** (Esquema 46). Neste caso, a reação de DA ocorreu no dieno-3,2; α,β resultando numa estrutura do tipo tetra-hidroxantona. Baixando a temperatura para 130 °C, foi possível isolar o composto **107** em 8% de rendimento, o que vem confirmar que o cicloaduto mais estável **108c** resulta de migração [1,3] de protão do aduto de DA **107** (Tabela 24, entrada 10).



Esquema 46

Na tentativa de aumentar o rendimento do cicloaduto **108c** testou-se a reação de DA entre a cromona **55c** e NMM sob radiação MW monomodo, na de ausência de solvente, variando as quantidades de dienófilo e o tempo de reação (Tabela 25, entradas 1-5). O melhor rendimento para o cicloaduto **108c** (47%) foi obtido em 10 minutos de reação com 2 equiv molares de NMM (Tabela 25, entrada 3). Aumentando a quantidade de NMM para 5 equiv molares, o rendimento do cicloaduto **108c** baixou para 25% e obteve-se o bis-cicloaduto **110** com um rendimento de 25% (Tabela 25, entrada 5). Operando a temperaturas mais baixas, verificou-se uma diminuição do rendimento do cicloaduto **108c** e um aumento da quantidade de cromona de partida recuperada (Tabela 25, entradas 6 e 7).

Tabela 25. Otimização da reação de DA entre a 2-[(1E,3E)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona **55c** e a NMM sob radiação MW monomodo, na de ausência de solvente.

Entrada	NMM (equiv)	T (°C)	Tempo (min)	Ácido de Lewis	108c η (%) ^[a]	55c Recup. (%) ^[a]
1	1	165	15	–	37	33
2	2	165	15	–	44	–
3	2	165	10	–	47	5
4	2	165	5	–	45	26
5 ^[b]	5	165	15	–	25	–
6	2	130	15	–	40	37
7	2	100	15	–	20	66
8	2	165	10	AlCl ₃	29	45
9	2	130	15	AlCl ₃	27	57
10	2	165	10	Sc(OTf) ₃	62	21
11	3	165	10	Sc(OTf) ₃	67	5
12	4	165	10	Sc(OTf) ₃	67	8
13 ^[c]	3	165	10	Sc(OTf) ₃	37	–
14	2	165	15	Sc(OTf) ₃	59	26
15	2	130	15	Sc(OTf) ₃	47	17

^[a] Rendimento isolado. ^[b] bis-cicloaduto **110** obtido em 25% de rendimento. ^[c] reação com 0,3 equiv molares de Sc(OTf)₃.

A influência de ácidos de Lewis no rendimento da reação de DA foi também testada. Quando se utilizou cloreto de alumínio como ácido de Lewis, o rendimento do cicloaduto **108c** diminuiu para 27-29%, tendo-se recuperado 45-57% de cromona de partida (Tabela 25, entradas 8 e 9). Seguidamente testou-se o triflato de escândio como ácido de Lewis e variou-se a quantidade de dienófilo, bem como a temperatura e o tempo de reação (Tabela 25, entradas 10-15). Os melhores resultados foram alcançados com 3 equiv molares de NMM em 10 minutos a 165 °C, na presença de 1 equiv molar de triflato de escândio, tendo sido o cicloaduto **108c** obtido com um rendimento de 67% (Tabela 25, entrada 11). Testaram-se as mesmas condições de reação na presença de 0,3 equiv molares de triflato de escândio, todavia o rendimento do cicloaduto **108c** diminuiu para 37% (Tabela 25, entrada 13). Tal facto sugere que o efeito do triflato de escândio é estequiométrico e não catalítico. Neste caso particular, o triflato de escândio pode complexar com os grupos carbonilo da NMM ou da cromona **55c**. A complexação com a NMM faz com que este dienófilo se torne ainda mais pobre em eletrões e, conseqüentemente, a reação de DA é favorecida num dieno rico em eletrões. Adicionalmente, a complexação do triflato de escândio com o grupo carbonilo da cromona **55c** torna o dieno-3,2:α,β ainda mais pobre em eletrões, desfavorecendo a reação de DA neste dieno (Figura 42, A). A complexação do triflato de escândio com o grupo carbonilo do cicloaduto **108c**, uma vez mais, faz com que o dieno presente neste composto fique mais pobre em eletrões, desfavorecendo a segunda reação de DA, evitando a formação do bis-cicloaduto **110** (Figura 42, B).

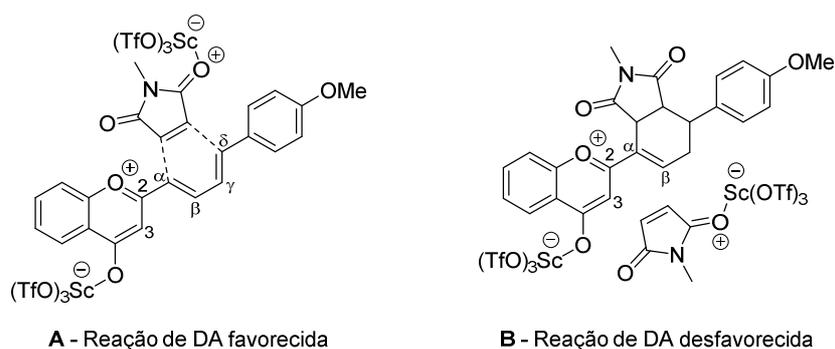
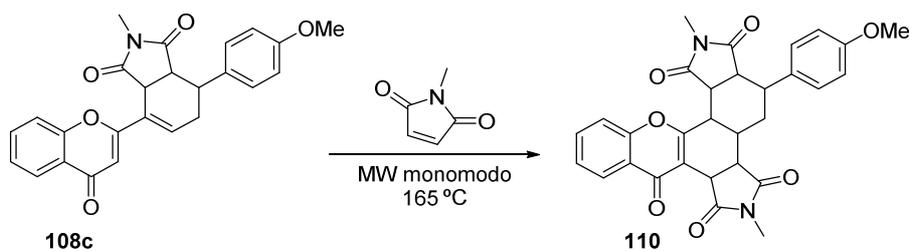


Figura 42. Efeito do $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ na reação de DA. (A) Complexação com a cromona **55c** e com a NMM. (B) Complexação com o cicloaduto **108c** e com a NMM.

De forma a obter evidências experimentais para estas considerações teóricas, realizaram-se experiências envolvendo a reação de DA do cicloaduto **108c** com a NMM na presença e ausência de triflato de escândio (Esquema 47 e Tabela 26). Nas duas experiências efetuadas na ausência de triflato de escândio obteve-se uma mistura de diastereómeros do bis-cicloaduto **110** em 48 e 60% de rendimento, recuperando 37 e

20% do composto de partida, respetivamente (Tabela 26, entradas 1 e 2). Inversamente, quando se efetuou a reação de DA na presença de 1 equiv molar de triflato de escândio verificou-se que o rendimento da mistura de diastereómeros do bis-cicloaduto **110** foi apenas de 15%, recuperando-se 75% do composto de partida (Tabela 26, entrada 3). Estes resultados experimentais confirmam que o triflato de escândio torna o dieno-3,2:α,β mais pobre em eletrões direcionando a reação de DA para o cicloaduto **108c**.



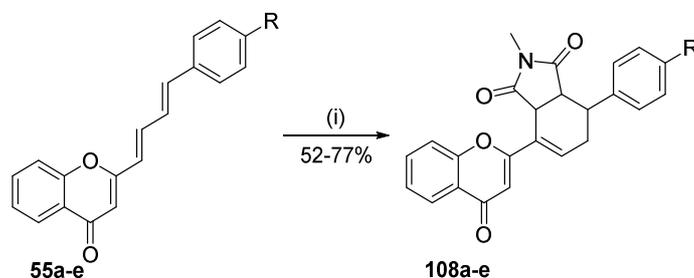
Esquema 47

Tabela 26. Reação de DA entre o cicloaduto **108c** e a NMM (6 equiv) na presença e ausência de Sc(OTf)₃, sob radiação MW monomodo, em condições de ausência de solvente.

Entrada	Tempo (min)	Ácido de Lewis	110 η (%) ^[a]	108c Recup. (%) ^[b]
1	20	–	48	37
2	30	–	60	20
3 ^[c]	20	Sc(OTf) ₃	15	75

^[a] Rendimento isolado de uma mistura de diastereómeros; ^[b] rendimento isolado; ^[c] 1 equiv molar de Sc(OTf)₃.

As melhores condições de reação para a obtenção do cicloaduto **108c** foram aplicadas aos restantes derivados de cromona **55a,b,d,e** (Esquema 48) tendo-se obtido os respetivos cicloadutos **108** em 52-77% de rendimento, com recuperação de 14 e 25% das cromonas de partida nos casos dos derivados **55d** e **55e**, respetivamente (Tabela 27).



a) R = H, b) R = Me, c) R = OMe, d) R = Cl, e) R = NO₂

Reagentes e condições: (i) NMM, Sc(OTf)₃, MW monomodo, 165 °C, 10 min.

Esquema 48

Tabela 27. Rendimentos obtidos na reação de DA entre as 2-((1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas **55** e a NMM.

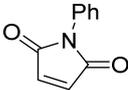
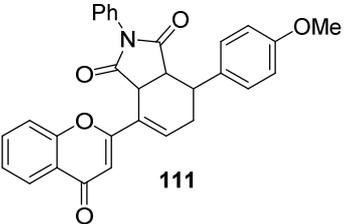
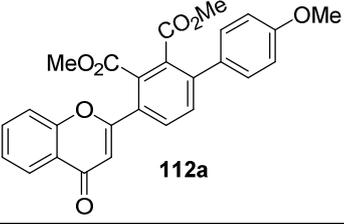
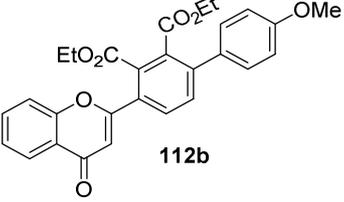
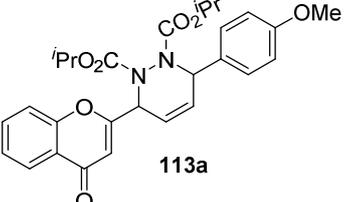
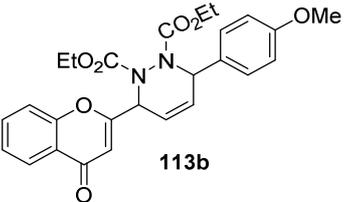
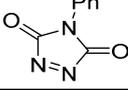
Entrada	R	108 η (%) ^[a]	55 Recup. (%) ^[a]
1	H	108a 77	–
2	Me	108b 71	–
3	OMe	108c 67	–
4	Cl	108d 55	14
5	NO ₂	108e 52	25

Reagentes e condições: cromonas **55** (0,098 mmol) com NMM (0,29 mmol) na presença de 1 equiv molar de Sc(OTf)₃, em condições de ausência de solvente, MW monomodo, 165 °C, 10 min; ^[a] rendimento isolado.

3.1.2. Reações de Diels-Alder de dienófilos pobres e ricos em elétrons com a 2-[(1*E*,3*E*)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona

Tendo-se otimizado as condições de reação de DA usando a NMM como dienófilo, estendeu-se o âmbito da reação da cromona **55c** a outros dienófilos pobres e ricos em elétrons (Tabela 28). Aplicando as melhores condições de reação obtidas para a NMM (3 equiv) obteve-se o cicloaduto **111** em 66% de rendimento quando se usou a *N*-fenilmaleimida como dienófilo (Tabela 28, entrada 1).

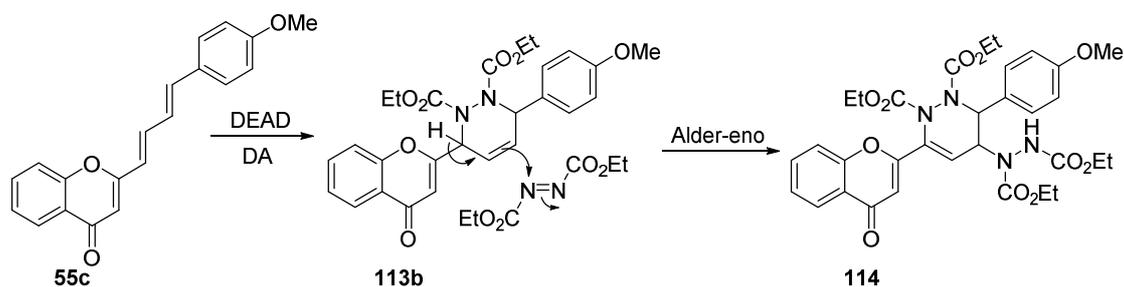
Tabela 28. Reações de DA entre a 2-[(1E,3E)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona (**55c**) e dienófilos pobres e ricos em eletrões.

Entrada	Dienófilo	T (°C)	Tempo (min)	Produto	η (%) ^[a]	55c Recup. (%) ^[a]
1 ^[b]		165	10	 111	66	–
2	MeO ₂ C—≡—CO ₂ Me	130	15	 112a	30	33
3		165	15		35	–
4	EtO ₂ C—≡—CO ₂ Et	165	15	 112b	45	–
5	ⁱ PrO ₂ C—N=N—CO ₂ ⁱ Pr	165	10	 113a	57	–
6 ^[e]	EtO ₂ C—N=N—CO ₂ Et	165	15	 113b	22	–
7		165	10	[d]	–	63
8 ^[c]		130	10	[d]	–	40
9 ^[c]		165	10	[d]	–	–
10	EtO ₂ C—CH=CH—CO ₂ Et	130	10	Não ocorreu reação	–	90
11	EtO ₂ C—CH=CH—CO ₂ Et	165	10	Não ocorreu reação	–	90
12	EtO ₂ C—CH=CH—CO ₂ Et	165	40	[d]	–	60
13	EtO ₂ C—CH=CH—CO ₂ Et	200	40	[d]	–	50
14		100	15	Não ocorreu reação	–	90
15		165	15	Não ocorreu reação	–	90

^[a] Rendimento isolado; ^[b] adição de 1 equiv molar de Sc(OTf)₃; ^[c] reação em 0,1 mL de DMF; ^[d] produtos não identificados; ^[e] obteve-se o sub-produto **114** num processo *tandem*.

Quando se utilizaram os acetilenodocarboxilatos de dimetilo e de dietilo como dienófilos, obtiveram-se os produtos resultantes da aromatização *in situ* dos adutos de DA **112a,b** em 30-45% de rendimento (Tabela 28, entradas 2-4).

A reação de DA com azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD) e dietilo (DEAD) foi também testada, tendo-se obtido os respetivos adutos de DA **113a** e **113b** em 57 e 22% de rendimento, respetivamente (Tabela 28, entradas 5 e 6). O baixo rendimento da reação de DA com o DEAD deveu-se à formação do sub-produto **114** em 22% de rendimento, resultante de uma reação de Alder-eno do aduto **113b** através de um processo *tandem* (Esquema 49).



Esquema 49

De forma a tentar evitar a formação do derivado **114**, testou-se a reação de DA a temperaturas mais baixas (80, 100 e 130 °C) durante 10 min. Todavia, a 80 e 100 °C não ocorreu reação de DA, sendo que a 130 °C foi possível obter o aduto de DA **113b** em quantidades vestigiais, juntamente com o produto de Alder-eno **114** em 30% de rendimento.

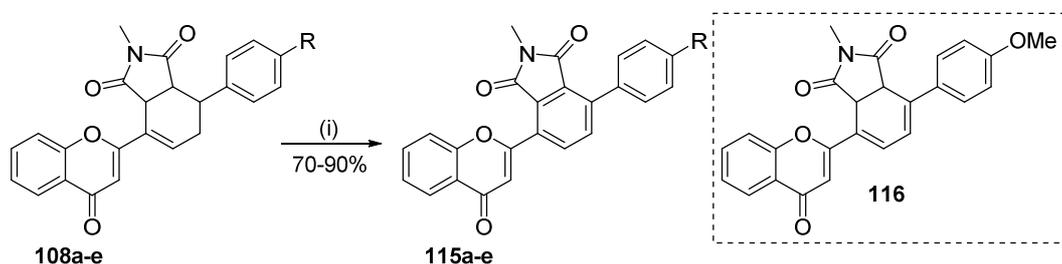
No caso da 4-fenil-3*H*-1,2,4-triazol-3,5(4*H*)-diona (PTAD) como dienófilo, seria de esperar uma reatividade semelhante às *N*-metil e *N*-fenilmaleimida. No entanto, não se conseguiu identificar produtos de DA a diferentes temperaturas e condições de reação (Tabela 28, entradas 7-9). Tal facto poderá dever-se à reação de dimerização da PTAD que compete com a reação de DA na gama de temperaturas testadas.¹⁰⁹

Com dienófilos pobres em eletrões como o fumarato e o maleato de dietilo não ocorreu reação de DA, mesmo em condições de temperatura elevadas e tempos de reação mais longos (Tabela 28, entradas 10-13).

No caso do di-hidropirano como dienófilo rico em eletrões, mais uma vez não se verificou ocorrência de reação de DA (Tabela 28, entradas 14 e 15).

3.1.3. Aromatização dos cicloadutos obtidos nas reações de Diels-Alder

Uma vez obtidos os cicloadutos **108**, procedeu-se à sua oxidação/aromatização de forma a obter novos derivados de flavona (Esquema 50). Para o efeito utilizou-se a metodologia descrita nesta dissertação, usando DDQ como agente oxidante, em tolueno, a 100 °C, para a aromatização do cicloaduto **108c** (Tabela 29, entrada 1). O composto oxidado **115c** foi obtido em 34% de rendimento juntamente com o produto semi-oxidado **116** em 60% de rendimento. Efetuaram-se variações na quantidade de DDQ, no solvente, na temperatura e no tempo de reação, todavia o rendimento do produto oxidado **115c** não ultrapassou os 38% (Tabela 29, entradas 2 e 3). O dieno conjugado presente no produto semi-oxidado **116** confere-lhe uma certa estabilidade, a qual poderá ter dificultado a oxidação completa do cicloaduto **115c**. Por outro lado, os tempos de reação relativamente longos e as temperaturas elevadas poderão resultar na decomposição do cicloaduto de partida diminuindo o rendimento da oxidação. Assim sendo, recorreu-se à radiação MW monomodo na oxidação do cicloaduto **108c** em TCB a 165 °C durante 25 minutos, tendo-se obtido o produto oxidado **115c** em 90% de rendimento como único produto da reação (Tabela 29, entrada 4).



a) R = H, b) R = Me, c) R = OMe, d) R = Cl, e) R = NO₂

Reagentes e condições: (i) DDQ, TCB, MW monomodo, 165 °C, 25 min.

Esquema 50

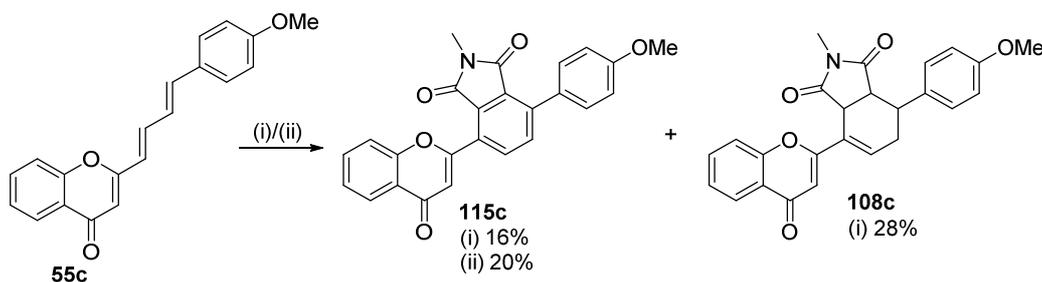
Tabela 29. Otimização da aromatização das 4-aryl-2-metil-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoidol-1,3(2H)-dionas **108**.

Entrada	Cicloaduto	DDQ (equiv)	Método de aquecimento	Solvente	T (°C)	Tempo	116 η (%) ^[a]	115 η (%) ^[a]
1	108c	3	Banho de óleo	Tolueno	100	4 h	60	34
2	108c	5	Banho de óleo	Dioxano	100	4 h	52	–
3	108c	3	Banho de óleo	TCB	190	24 h	15	38
4	108c	4	MW ^[b]	TCB	165	25 min	–	90
5	108a	4	MW ^[b]	TCB	165	25 min	–	85
6	108b	4	MW ^[b]	TCB	165	25 min	–	80
7	108d	4	MW ^[b]	TCB	165	25 min	–	75
8	108e	4	MW ^[b]	TCB	165	25 min	–	70

^[a] Rendimento isolado; ^[b] MW monomodo.

As melhores condições de reação para o cicloaduto **108c** foram aplicadas aos restantes cicloadutos **108**, obtendo-se os respectivos derivados de arilflavona **115** em 70-90% de rendimento (Tabela 29, entradas 4-8).

Os derivados de flavona **115** foram obtidos em dois passos reacionais através da reação de DA das cromonas **55** com NMM e aromatização dos cicloadutos obtidos com DDQ. Na tentativa de melhorar o rendimento global dos dois passos de reação, testou-se uma metodologia que envolve a reação de DA seguida de oxidação sem isolamento do cicloaduto obtido, na presença e ausência de triflato de escândio. Verificou-se que fazendo a reação de DA entre a cromona **55c** e a NMM na presença de triflato de escândio [Esquema 51, (i) A] seguida de oxidação com DDQ em TCB, a 165 °C, durante 25 minutos [Esquema 51, (i) B], obteve-se a flavona **115c** juntamente com o cicloaduto **108c** em 16 e 28% de rendimento, respetivamente [Esquema 51, (i)]. O baixo rendimento com que se obteve a flavona **115c** pode ser explicado pela complexação do triflato de escândio com o grupo carbonilo do cicloaduto **108c**, o qual torna o anel de ciclo-hexeno deficiente em elétrons por conjugação, dificultando a remoção de hidreto pela DDQ.



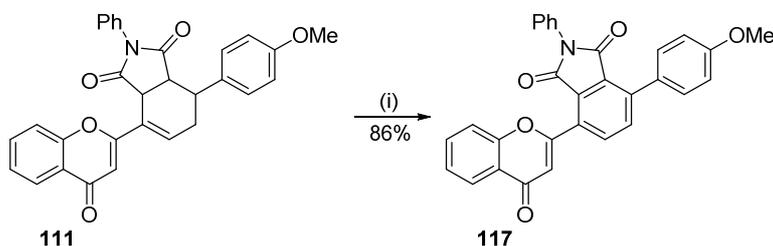
Reagentes e condições: (i) A. NMM, Sc(OTf)₃, MW monomodo, 165 °C, 10 min;
B. DDQ, TCB, MW monomodo, 165 °C, 25 min.
(ii) A. NMM, MW monomodo, 165 °C, 10 min;
B. DDQ, TCB, MW monomodo, 165 °C, 25 min.

Esquema 51

Utilizando a mesma metodologia de reação, mas sem a presença de triflato de escândio, obteve-se apenas a flavona **115c** em 20% de rendimento [Esquema 51, (ii)]. Na ausência de triflato de escândio a reação produziu alguns subprodutos incluindo o bis-cicloaduto **110**, podendo ser esta a razão para o baixo rendimento obtido. Assim sendo, verificou-se que a metodologia de um só passo de reação, sem isolamento do cicloaduto, é muito menos eficiente que a metodologia de dois passos.

Os cicloadutos obtidos por reação de DA com outros dienófilos também foram objeto de estudos de aromatização. Assim sendo, obteve-se o derivado de flavona **117** em 86%

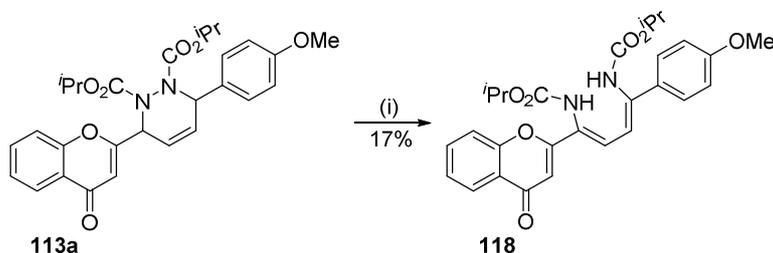
de rendimento aplicando as mesmas condições de reação usadas na aromatização dos cicloadutos **108** (Esquema 52).



Reagentes e condições: (i) DDQ, TCB, MW monomodo, 165 °C, 25 min.

Esquema 52

Na que respeita à reação de aromatização dos aza-cicloadutos **113**, as condições de reação usadas devem ser mais suaves, devido ao facto de as ligações C-N serem facilmente quebráveis. Assim sendo, as condições de oxidação iniciais do aza-cicloaduto **113b** envolveram a DDQ como agente oxidante, em 1,4-dioxano, a 100 °C. Ao fim de 24 horas não se observaram produtos de oxidação e recuperou-se 72% do aza-cicloaduto de partida. Perante isto, testou-se a reação de oxidação com DDQ, em TCB, a 165 °C sob radiação MW monomodo, tendo-se obtido vários produtos de decomposição não identificados e nenhum produto de oxidação do aza-cicloaduto **113b**, não se tendo recuperado também nenhum reagente de partida. Apesar do insucesso na oxidação do aza-cicloaduto **113b**, em ambas as condições de reação, tentou-se igualmente a oxidação do aza-cicloaduto **113a**. Pelo facto de não ter ocorrido reação no aza-cicloaduto **113b** em condições de reação mais suaves, optou-se por testar a oxidação do aza-cicloaduto **113a** com DDQ em TCB sob radiação MW monomodo, tendo-se obtido apenas o derivado **118** em 17% de rendimento, juntamente com vários produtos de decomposição não identificados (Esquema 53).



Reagentes e condições: (i) DDQ, TCB, MW monomodo, 165 °C, 25 min.

Esquema 53

3.1.4. Estudos computacionais de viabilidade das reações de Diels-Alder

Os estudos computacionais que irão ser discutidos ao longo deste subcapítulo foram realizados por um grupo de investigação da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, com o qual existe colaboração científica.

Os resultados experimentais discutidos no subcapítulo anterior, indicam que o dieno mais reativo presente nas cromonas **55** é o dieno- $\alpha,\beta:\gamma,\delta$, ou, pelo menos, dá origem ao produto de DA termodinamicamente mais estável. De forma a explicar o comportamento das cromonas **55** na reação de DA, avaliou-se a sua viabilidade termodinâmica através de métodos computacionais usando o nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p). Estes estudos iniciaram-se com a análise conformacional das cromonas de partida **55a-c** e **55e**, pelo facto de só as conformações *s-cis* serem reativas em reações de DA. Os resultados indicaram que as conformações *s-trans* são a espécie mais abundante com uma fração molar de 0,89, a 160 °C (temperatura à qual a maioria das reações de DA foram realizadas). As espécies com conformações *s-cis* apresentaram uma fração molar menor que 0,01 e podem, em princípio, ser ignoradas. Os dois conformémeros reativos dieno-*cis*-3,2: α,β (que resulta no aduto de DA **109-I**) e dieno-*cis*- $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ (que resulta no aduto de DA **107**) estão presentes em pequenas quantidades de cerca de 0,08 e 0,02, respetivamente. Contudo, a conversão entre estes isómeros é bastante rápida a temperaturas elevadas e, portanto, estas quantidades deverão ser suficientes para que as respetivas reações de DA ocorram.^{110,111} No que respeita ao grupo substituinte R no anel B, os resultados mostraram que a sua influência na distribuição conformacional não é significativa. Os níveis de energia calculados das orbitais moleculares HOMO/LUMO confirmaram a viabilidade cinética da reação de DA através da sua comparação com as orbitais HOMO e LUMO calculadas da NMM, os quais apresentam variações pouco significativas com o grupo substituinte.

Estes resultados sugerem que a influência do grupo substituinte na reatividade termodinâmica e cinética intrínseca da reação de DA das cromonas **55** é pouco significativa, o que está de acordo com a distância relativamente grande do substituinte para os dienos envolvidos nas reações. Assim sendo, de forma a aumentar a rapidez dos cálculos teóricos, apenas se considerou a cromona **55a** (R = H) nos estudos computacionais subsequentes. De seguida, foram avaliadas cada uma das possíveis reações de DA entre a cromona **55a** e a NMM separadamente, que resultam nos adutos **107a**, **108a**, **109a** e **110a**. Pelo facto dos adutos **107a**, **108a** e **109a** serem isómeros, a comparação direta entre as suas energias dá informações sobre a via reacional termodinamicamente mais viável. A análise das suas energias mostrou que as estabilidades dos adutos **108a** e **109a** são muito semelhantes, $\Delta H_{298K}(\mathbf{108a} \rightarrow \mathbf{109a}) \approx 0$

kJ mol^{-1} ($H_{298\text{K}}$ é a entalpia calculada a 298,15 K). Todavia, a diferença de energia entre os seus precursores **107a** e **109a-I**, respetivamente, os quais são formados por reação de DA e antes da ocorrência de migração [1,3] de protão, é muito mais significativa, $\Delta H_{298\text{K}}(\mathbf{107a} \rightarrow \mathbf{109a-I}) \approx 29 \text{ kJ mol}^{-1}$. Os valores calculados de $\Delta H_{298\text{K}}$ para as migrações olefínicas **107**→**108** e **109-I**→**109** foram -27 kJ mol^{-1} e -57 kJ mol^{-1} , respetivamente. Os resultados computacionais também mostraram que as reações de DA com a NMM (**55**→**107**, **55**→**109** e **108**→**110**) são energeticamente favoráveis com valores calculados de $\Delta_r H_{298\text{K}}$ entre -120 e -150 kJ mol^{-1} (Figura 43).

Estes resultados teóricos suportam os resultados experimentais indicando que: i) o cicloaduto **109** deverá ser um produto minoritário da reação de DA; ii) o mecanismo preferencial para a formação do bis-cicloaduto **110** deverá envolver uma segunda reação de DA no cicloaduto **108**; e iii) a migração [1,3] de protão dos adutos de DA deverá ser um processo termodinamicamente espontâneo.

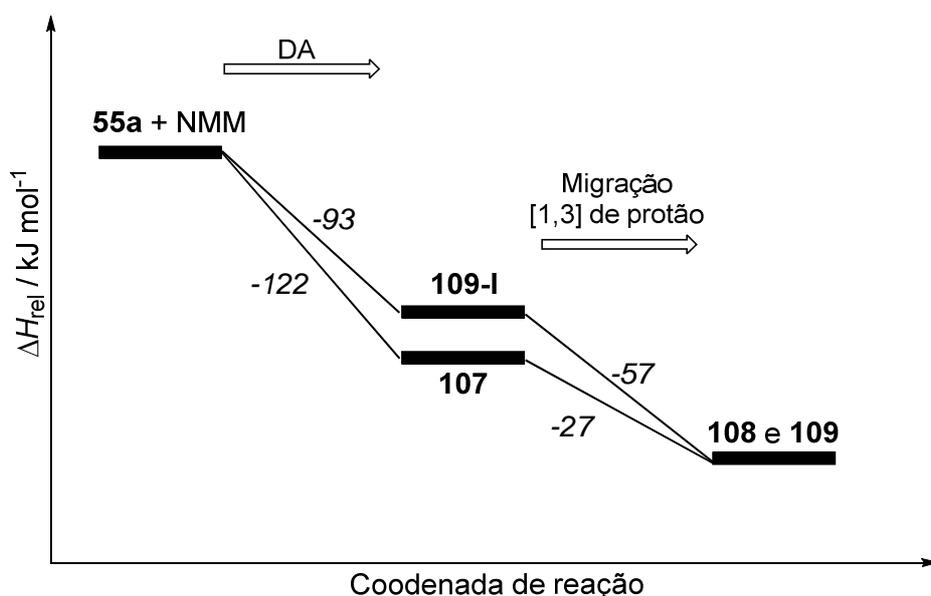


Figura 43. Diagrama de entalpia (a 298,15 K) versus coordenada de reação da reação de DA entre a 2-[(1E,3E)-4-fenilbuta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona **55a** e a NMM, calculada através do nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

O efeito da complexação do triflato de escândio foi também avaliado através de química computacional no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p). Os resultados teóricos mostraram que o triflato de escândio deverá ligar-se preferencialmente ao grupo carbonilo do núcleo de cromona, e que a complexação com outros grupos ou átomos do dieno ou dienófilo pode ser desprezada. A complexação com este ácido de Lewis não altera significativamente a forma das orbitais HOMO e LUMO da cromona **55a** e do cicloaduto **108a**. No entanto, os resultados computacionais sugeriram que a quelação

reduz significativamente a reatividade dos dienos na reação de DA devido: i) ao aumento do intervalo de energias HOMO/LUMO entre o dieno e o dienófilo (diminuindo a energia da orbital HOMO do dieno); e ii) à diminuição do caráter de ligação dupla no núcleo da cromona, diminuindo a reatividade do dieno-3,2:α,β. Assim sendo, com base nas evidências experimentais e computacionais, a causa mais provável para o aumento do rendimento dos cicloadutos **108** na presença de triflato de escândio é que a complexação com o grupo carbonilo reduz a sua reatividade numa segunda reação de DA.

A reatividade dos dienófilos utilizados neste trabalho foi também avaliada por métodos de química computacional. De uma forma geral, a reatividade relativa dos dienófilos foi medida com exatidão pelos intervalos de energia calculados das orbitais HOMO(dieno)/LUMO(dienófilo), havendo tendência para se obterem melhores rendimentos para menores intervalos de energia HOMO/LUMO. Por exemplo, o maior intervalo de energias HOMO/LUMO foi observado para o di-hidropirano (Tabela 28, entradas 14 e 15), o que pode explicar a não ocorrência de DA para este dienófilo. Todavia, o comportamento de alguns dienófilos desvia-se deste tipo de análise. Nos casos da PTAD e do maleato de dietilo (Tabela 28, entradas 7-9 e 12-13), apesar dos intervalos de energia HOMO/LUMO calculados serem um pouco maiores do que os calculados para os dienófilos mais reativos, a ausência de DA deve-se essencialmente à decomposição do dienófilo no meio reacional. A não ocorrência de DA no caso do fumarato de dietilo (Tabela 28, entradas 10 e 11) é mais difícil de explicar pelo facto do intervalo de energias HOMO/LUMO ser comparável ao dos dienófilos mais reativos, de não se detetarem subprodutos de reação e de se recuperar a quase totalidade da cromona de partida. Todavia, a geometria otimizada do produto de DA análogo aos cicloadutos **108**, evidenciou a existência de repulsões estéricas entre os grupos éster e os anéis da cromona e do grupo fenilo. Desta forma, a $\Delta_r H_{298K}$ calculada para a reação de DA entre a cromona **55a** e o fumarato de dietilo aumenta em cerca de 10 e 40 kJ mol⁻¹ relativamente à reação da cromona **55a** com a NMM para dar o cicloaduto **108a** e as suas análogas, envolvendo os dienófilos da Tabela 28, entradas 5 e 6, respetivamente. Nestes últimos casos, a geometria dos átomos de nitrogénio nos produtos de DA diminui significativamente as repulsões estéricas favorecendo as reações. Esta análise computacional sugere que a reação de DA entre as cromonas **55** e os dienófilos da Tabela 28, entradas 10-13 é termodinâmica e cineticamente menos favorável, devido a repulsões estéricas intramoleculares nos produtos análogos aos cicloadutos **107** e **108**.

A análise do espectro de NOESY do aduto **107** permitiu determinar a sua estereoquímica relativa através da proximidade espacial do próton H-3a com os prótons H-4 e H-7a e da proximidade espacial do próton H-7a com os prótons H-7 e H-3a. Desta forma, concluiu-se que o aduto **107** é o produto *endo* da reação de DA da cromona **53c** com a NMM (Figura 45).

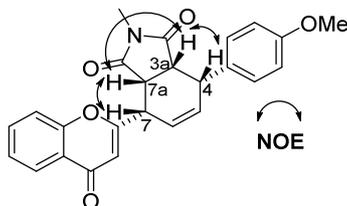


Figura 45. Efeitos NOE observados no espectro de NOESY da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (**107**).

Nos espectros de RMN de ^1H dos cicloadutos **108** (na Figura 46 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **108c**) podem observar-se como características principais a presença de: i) quatro sinais na região alifática a δ 3,55-3,71; 3,42-3,49; 2,68-2,82 e 4,12-4,31 ppm, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3a, H-4, H-5 e H-7a; e ii) um sinal a δ 7,20-7,33 ppm correspondente à ressonância do próton H-6. Aqui reside a principal diferença em relação ao espectro de RMN de ^1H do aduto **107**. Assim, no aduto **107** podem observar-se dois sinais a δ 6,14 e 6,33 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-6 e H-5, respetivamente. No caso dos cicloadutos **108** apenas se observa um sinal a 7,20-7,33 ppm correspondente à ressonância do próton H-6 (Tabela 30). Deste modo, pode deduzir-se a ocorrência de migração [1,3] de próton nos adutos **107** para dar origem aos cicloadutos **108**.

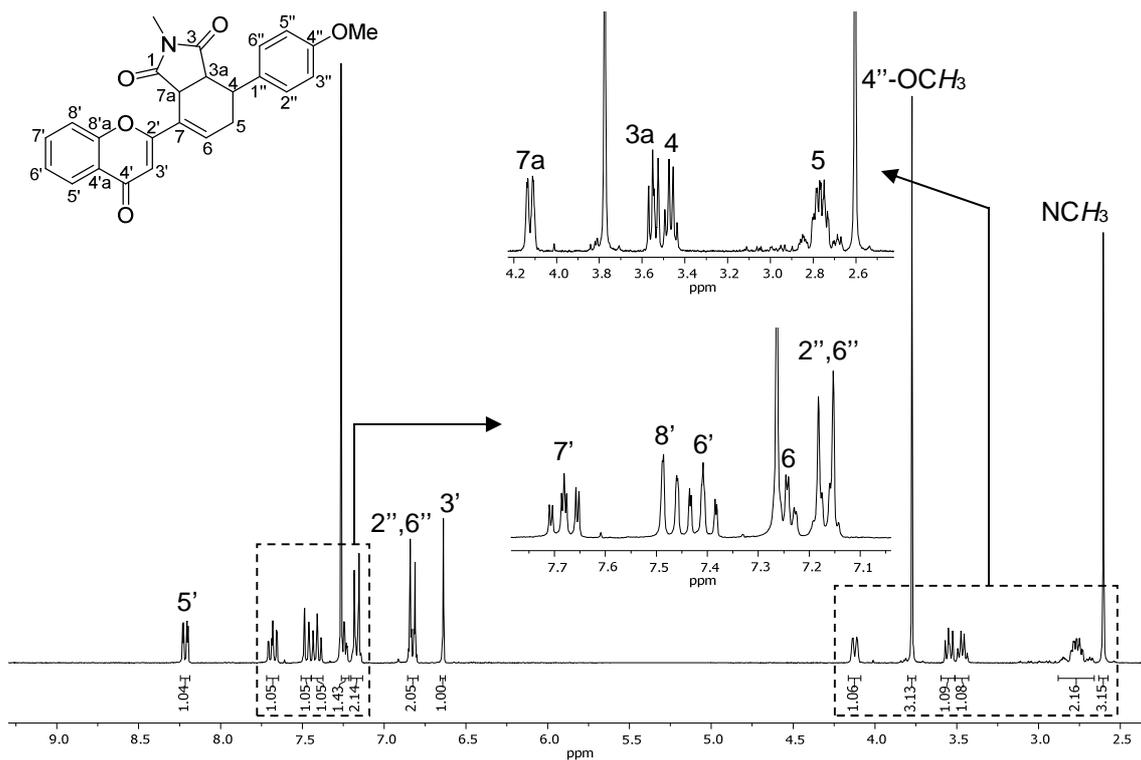


Figura 46. Espectro de RMN de ¹H da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (**108c**).

Os espectros de NOESY dos cicloadutos **108** (na Figura 47 apresenta-se como exemplo o espectro de NOESY do derivado **108e**) apresentaram efeitos NOE do próton H-3a com os prótons H-4 e H-7a. Esta característica vem confirmar que os cicloadutos **108** são os produtos *endo* da reação de DA, após migração [1,3] de próton dos adutos **107**.

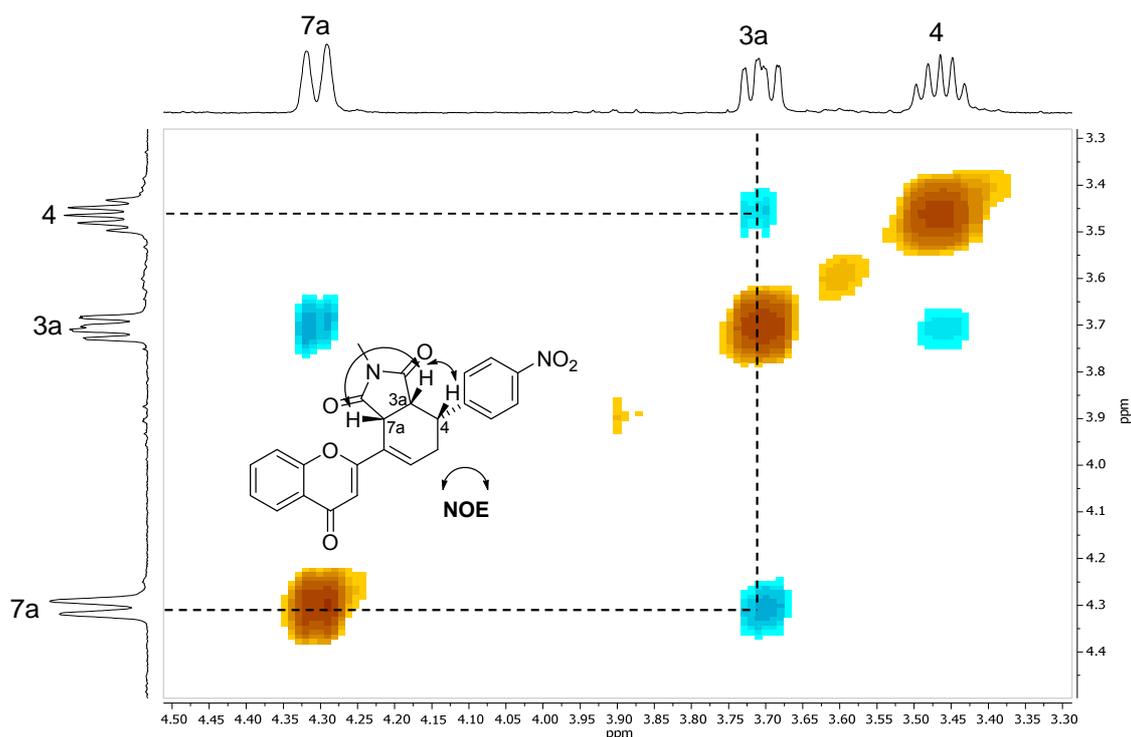


Figura 47. Ampliação do espectro de NOESY e efeitos NOE observados para 2-metil-4-(4-nitrofenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (**108e**).

O assinalamento inequívoco de todos os carbonos dos cicloadutos **108** (Tabela 31) foi feito através da análise de espectros de HSQC e HMBC. Em particular, o assinalamento dos carbonos na região alifática C-3a, C-7a, C-4 e C-5 a δ 45,0-45,2; 40,4-41,6; 37,5-38,5 e 26,9-29,0 ppm, respetivamente, através das suas conectividades HSQC com os seus respetivos prótons (na Figura 48 apresenta-se como exemplo a ampliação do espectro de HSQC do cicloaduto **108c**).

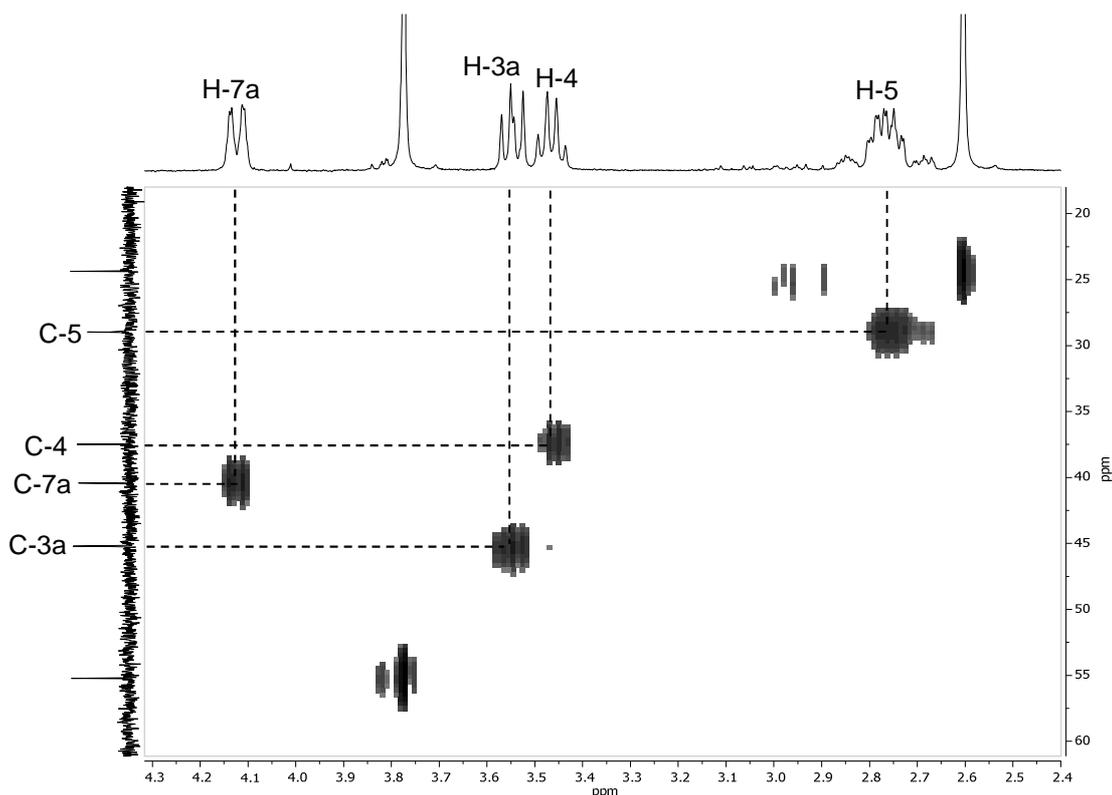


Figura 48. Ampliação do espectro de HSQC da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (**108c**).

O assinalamento inequívoco do carbono não protonado C-7 a δ 126,7-127,5 ppm foi feito através da sua conectividade HMBC com o próton H-3'. Através da conectividade HMBC do sinal do próton H-6 com o sinal do carbono C-2' foi possível determinar inequivocamente a migração da ligação dupla de C5=C6 no aduto **107** para C6=C7 nos cicloadutos **108** (na Figura 49 apresenta-se como exemplo a ampliação do espectro de HMBC do cicloaduto **108c**).

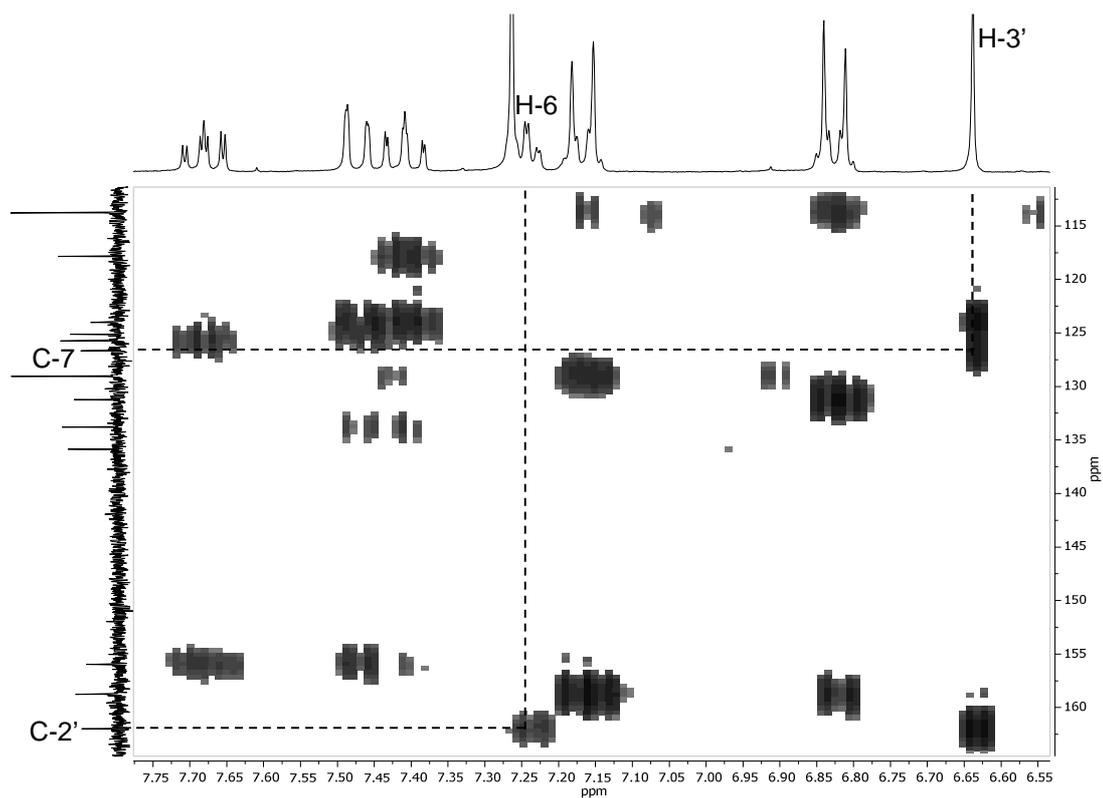


Figura 49. Ampliação do espectro de HMBC da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-3*a*,4,5,7*a*-tetra-hidro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (**108c**).

Tabela 30. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H das 4-aryl-2-metil-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-dionas **108**.

Composto	108a	108b	108c	108d	108e
Sinal					
4''-OCH₃	–	–	3,77; s	–	–
4''-CH₃	–	2,31; s	–	–	–
2-NCH₃	2,59; s	2,61; s	2,60; s	2,68; s	2,78; s
H-3a	3,60; dd <i>J</i> 7,9; 5,8 Hz	3,57; dd <i>J</i> 7,9; 5,7 Hz	3,55; dd <i>J</i> 7,8; 5,7 Hz	3,59; dd <i>J</i> 8,1; 5,4 Hz	3,71; ddd <i>J</i> 8,1; 5,1; 1,3 Hz
H-4	3,49; q <i>J</i> 5,8 Hz	3,45; q <i>J</i> 5,7 Hz	3,46; q <i>J</i> 5,7 Hz	3,42; dt <i>J</i> 7,8; 5,4 Hz	3,46; dt <i>J</i> 9,8; 5,1 Hz
H-5	2,76-2,82; m	2,73-2,80; m	2,73-2,80; m	2,68-2,79; m	2,73-2,82; m
H-6	7,24-7,33; m	7,23-7,26; m	7,24; dt <i>J</i> 4,8; 1,4 Hz	7,20-7,24; m	7,23; ddd <i>J</i> 6,3; 3,5; 1,1 Hz
H-7a	4,15; dd <i>J</i> 7,9; 1,5 Hz	4,14; dd <i>J</i> 7,9; 1,4 Hz	4,12; dd <i>J</i> 7,8; 1,4 Hz	4,19; dd <i>J</i> 8,1; 1,7 Hz	4,31; d <i>J</i> 8,1 Hz
H-3'	6,65; s	6,65; s	6,63; s	6,65; s	6,70; s
H-5'	8,21; dd <i>J</i> 8,0; 1,6 Hz	8,21; dd <i>J</i> 7,7; 1,6 Hz	8,21; dd <i>J</i> 7,7; 1,6 Hz	8,22; dd <i>J</i> 8,0; 1,7 Hz	8,20-8,23; m
H-6'	7,41; ddd <i>J</i> 8,0; 7,1; 0,8 Hz	7,41; ddd <i>J</i> 7,7; 7,3; 1,0 Hz	7,40; ddd <i>J</i> 7,7; 7,3; 0,8 Hz	7,41; ddd <i>J</i> 8,0; 7,1; 1,0 Hz	7,42; ddd <i>J</i> 8,1; 7,1; 1,1 Hz
H-7'	7,68; ddd <i>J</i> 8,5; 7,1; 1,6 Hz	7,68; ddd <i>J</i> 8,2; 7,3; 1,6 Hz	7,68; ddd <i>J</i> 8,3; 7,3; 1,6 Hz	7,69; ddd <i>J</i> 8,5; 7,1; 1,7 Hz	7,70; ddd <i>J</i> 8,7; 7,1; 1,7 Hz
H-8'	7,48; dd <i>J</i> 8,5; 0,8 Hz	7,47; dd <i>J</i> 8,2; 1,0 Hz	7,47; dd <i>J</i> 8,3; 0,8 Hz	7,47; dd <i>J</i> 8,5; 1,0 Hz	7,44-7,49; m
H-2'',6''	7,24-7,33; m	7,15; AA'BB' <i>J</i> 8,5 Hz	7,17; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,29; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,50; d <i>J</i> 8,6 Hz
H-3'',5''	7,24-7,33; m	7,10; AA'BB' <i>J</i> 8,5 Hz	6,82; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,21; d <i>J</i> 8,6 Hz	8,22; d <i>J</i> 8,6 Hz
H-4''	7,24-7,33; m	–	–	–	–

Tabela 31. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 4-aryl-2-metil-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-dionas **108**.

Composto	108a	108b	108c	108d	108e
Sinal					
4''-OCH ₃	–	–	55,2	–	–
4''-CH ₃	–	21,0	–	–	–
2-NCH ₃	24,3	24,4	24,4	24,5	24,8
C-1	174,0	174,1	174,1	173,9	173,6
C-3	176,3	176,3	176,5	176,0	175,5
C-3a	45,1	45,2	45,2	45,0	45,0
C-4	38,2	37,9	37,5	37,8	38,5
C-5	28,5	28,5	29,0	28,1	26,9
C-6	125,0	136,0	135,9	135,5	135,0
C-7	127,5	126,7	126,7	127,0	127,5
C-7a	40,6	40,6	40,4	40,9	41,6
C-2'	161,9	162,0	162,0	161,6	161,1
C-3'	109,0	109,0	109,0	109,2	109,4
C-4'	178,5	178,5	178,5	178,4	178,4
C-4'a	124,0	124,0	124,0	124,0	123,9
C-5'	125,7	125,7	125,7	125,8	125,8
C-6'	125,2	125,1	125,1	125,2	125,3
C-7'	133,8	133,8	133,8	133,9	134,0
C-8'	117,9	117,9	117,9	117,8	117,8
C-8'a	156,0	156,0	156,0	156,0	155,9
C-1''	139,4	136,3	131,2	133,3	147,4
C-2'',6''	128,0	127,8	129,1	128,6	128,8
C-3'',5''	128,5	129,1	113,8	129,3	123,6
C-4''	135,9	137,1	158,8	138,0	147,1

O cicloaduto **109** apresenta no seu espectro de RMN de ^1H as seguintes características principais: i) dois sinais na forma de duplo duplete a δ 2,73 e 2,95 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-5; ii) um sinal na forma de duplo duplete a δ 3,37 ppm correspondente à ressonância do próton H-3a; iii) um sinal na forma de duplete a δ 4,55 ppm correspondente à ressonância do próton H-11b; iv) um multiplete a δ 3,11-3,16 ppm correspondente à ressonância do próton H-4; e v) dois sinais sob a forma de duplete e duplo duplete a 6,49 e 6,19 ppm, correspondentes aos prótons vinílicos H- β e H- α , respetivamente, numa configuração *trans* ($^3J_{\alpha-\beta} = 15,7$ Hz) (Figura 50).

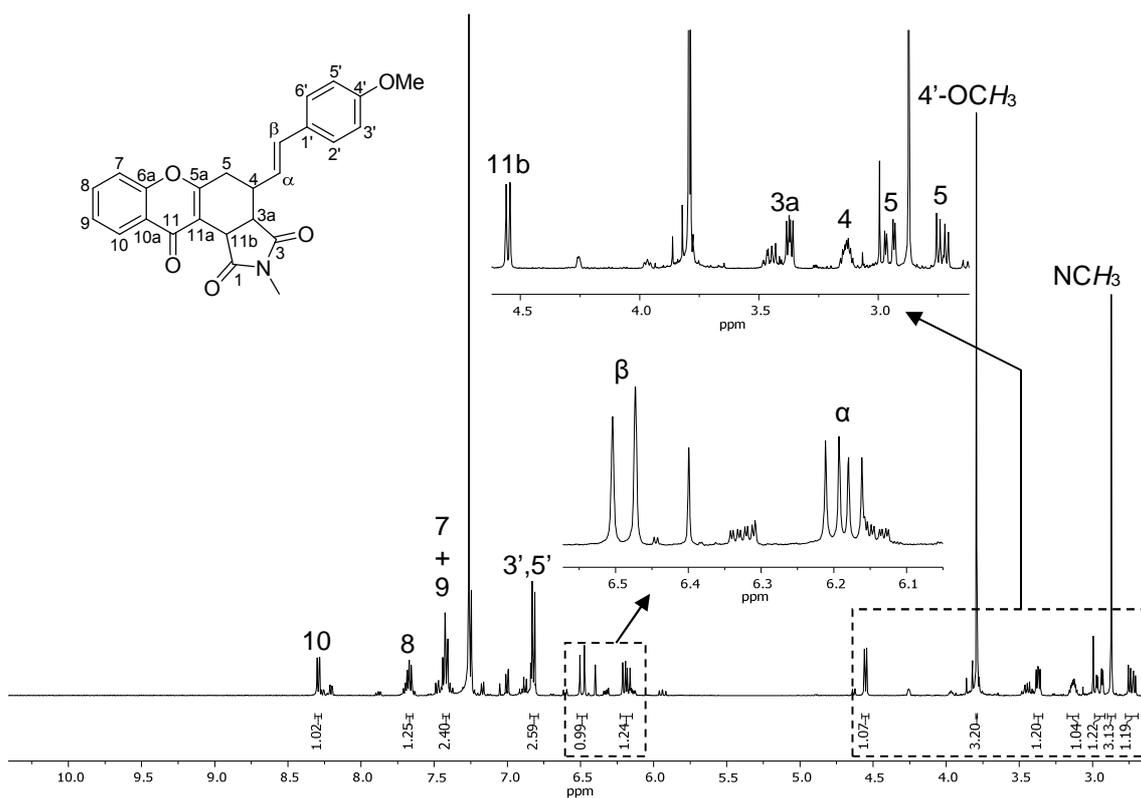


Figura 50. Espectro de RMN de ¹H da (*E*)-2-metil-4-(4-metoxiestiril)-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona (**109**).

Através da análise de espectros do espectro de HSQC e HMBC foi possível fazer o assinalamento inequívoco de todos os carbonos do cicloaduto **109** (Figura 51). Em particular, podem observar-se no espectro de RMN de ¹³C, os sinais na região alifática a δ 32,5; 38,1; 39,0 e 44,5 ppm correspondentes às ressonâncias dos carbonos alifáticos C-5, C-11b, C-4 e C-3a, respetivamente (Figura 51).

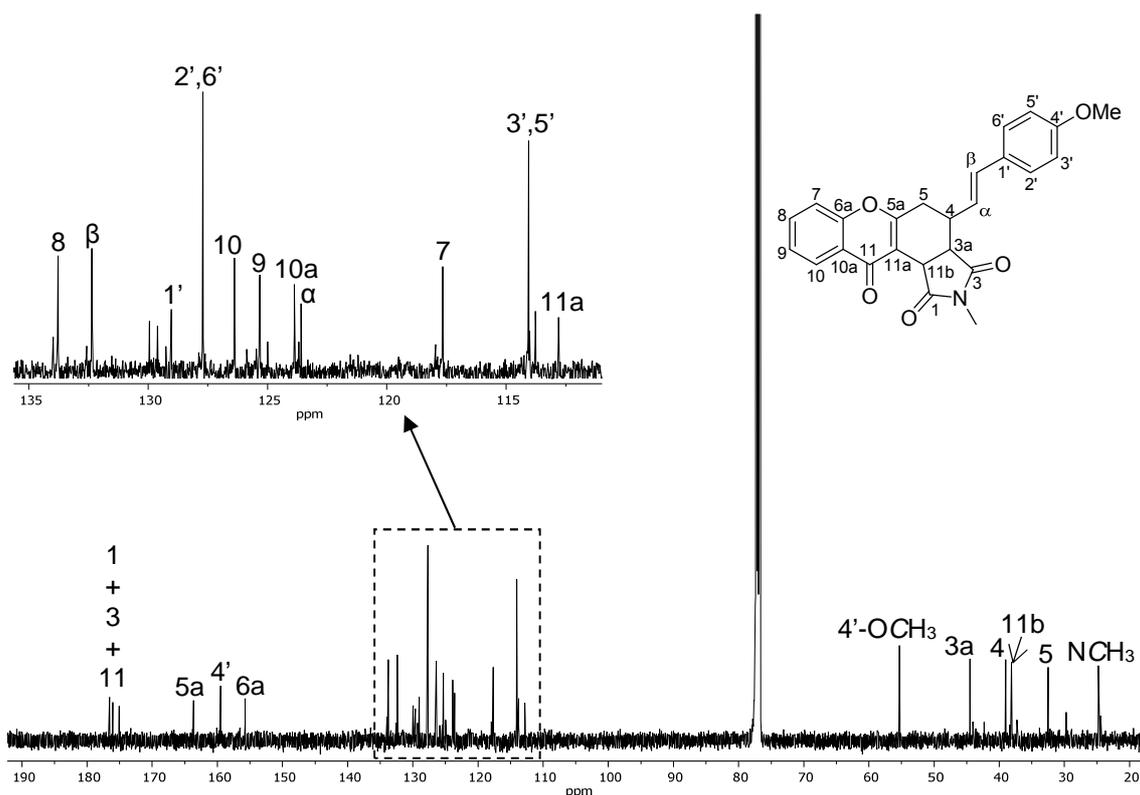


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-2-metil-4-(4-metoxiestiril)-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona (**109**).

3.2.2. Caracterização da 2,7-dimetil-4-(4-metoxifenil)-3a,4,5,5a,5b,8a,14b,14c-octa-hidro-1*H*-cromeno[3,2-*e*]isoindolo[4,5-*g*]isoindol-1,3,6,8,9(2*H*,7*H*)-pentaona

O cicloaduto **110** foi obtido sob a forma de uma mistura de dois diastereómeros maioritários (**d**₁ e **d**₂) numa proporção de 52:48%, e vestígios de outros dois diastereómeros em quantidades vestigiais (Figura 54). No entanto foi possível isolar um dos diastereómeros maioritários (**d**₁) e caracterizá-lo por RMN de ^1H e ^{13}C . O espectro de RMN de ^1H do cicloaduto **110-d**₁ (Figura 52) apresenta como características principais: i) quatro sinais sob a forma de duplo duplete a δ 3,36; 3,49; 4,14 e 4,72 ppm, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-5b, H-3a, H-14c e H-8a, respetivamente; ii) um duplo duplete de dupletos a δ 3,24 ppm, correspondente à ressonância do próton H-14b; iii) quatro multipletos a δ 1,98-2,11 e 2,79-2,84; 2,25-2,36; e 3,61-3,69 ppm, correspondentes às ressonâncias dos prótons dois prótons H-5, do próton H-5a e do próton H-4, respetivamente; e iv) dois singletos de grande intensidade a δ 2,93 e 2,94 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons 2- e 7- NCH_3 .

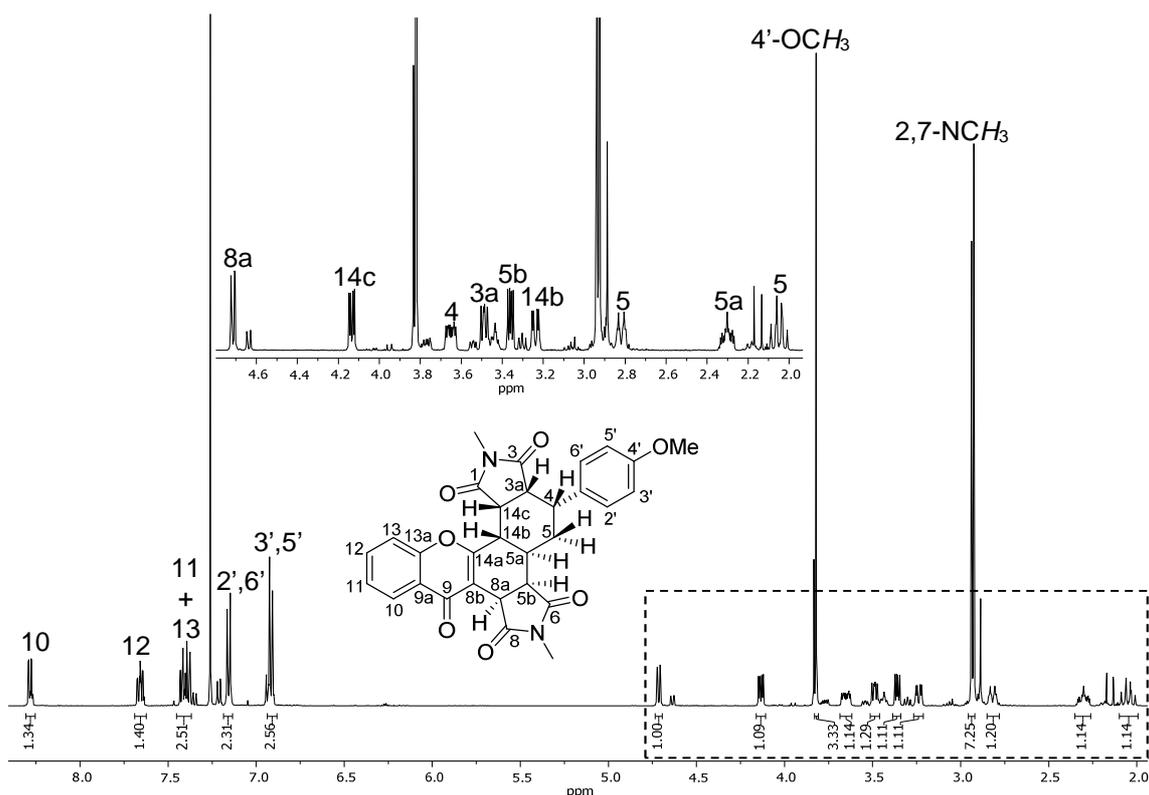


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H da *rel*-(3*a**R*,4*R*,5*a**R*,5*b**R*,8*a**R*,14*b**S*,14*c**S*)-2,7-dimetil-4-(4-metoxifenil)-3*a*,4,5,5*a*,5*b*,8*a*,14*b*,14*c*-octa-hidro-1*H*-cromeno[3,2-*e*]isoindolo[4,5-*g*]isoindol-1,3,6,8,9(2*H*,7*H*)-pentaona (**110-d₁**).

O espectro de NOESY do diastereómero **110-d₁** permitiu determinar a sua estereoquímica relativa através dos efeitos NOE observados: i) do próton H-14c com os prótons H-14b e H-3a; ii) do próton H-4 com os prótons H-3a e H-5 e iii) do próton H-5b com os prótons H-5a e H-8a, bem como ausência de efeito NOE dos prótons H-5a e H-14b (Figura 53). Desta forma, o diastereómero **110-d₁** representa o produto *endo/endo(trans)* da dupla reação de DA que origina o bis-cicloaduto **110**.

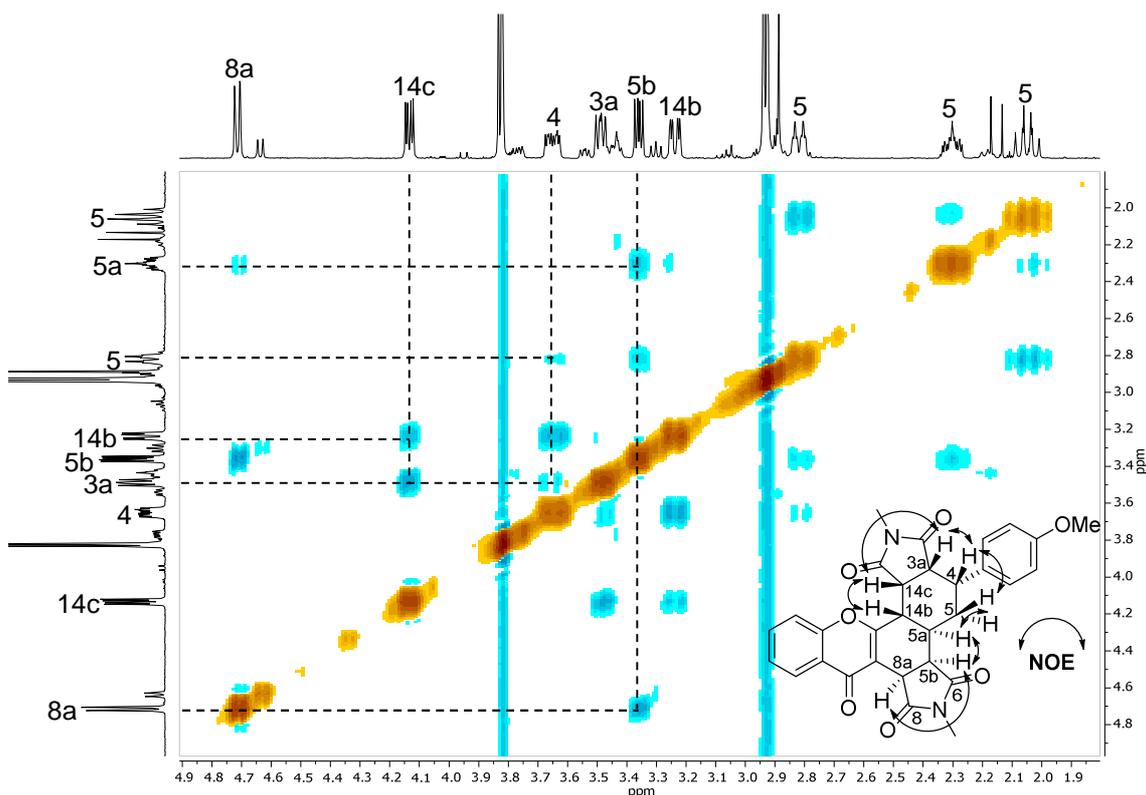


Figura 53. Ampliação do espectro de NOESY e efeitos NOE observados para a *rel*-(3aR,4R,5aR,5bR,8aR,14bS,14cS)-2,7-dimetil-4-(4-metoxifenil)-3a,4,5,5a,5b,8a,14b,14c-octa-hidro-1H-cromeno[3,2-e]isoindolo[4,5-g]isoindol-1,3,6,8,9(2H,7H)-pentaona (**110-d₁**).

A caracterização do outro diastereómero maioritário do bis-cicloaduto **110 (d₂)** foi feita através da análise do espectro de RMN de ¹H da mistura de diastereómeros. Na Figura 54 podem observar-se as diferenças nos desvios químicos dos sinais do diastereómero **110-d₂** em relação aos sinais do diastereómero **110-d₁**. Assim sendo, no espectro de RMN de ¹H da mistura de diastereómeros podem observar-se os sinais de **110-d₂**: i) dois duplos dupletos a δ 3,55 e 4,64 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3a e H-8a, respetivamente; ii) um triplete a δ 3,30 ppm correspondente à ressonância do próton H-5b; iii) multipletos a δ 2,17-2,20; 2,89-2,94 e 3,74-3,79 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-5, H-5a e H-14c, respetivamente; iv) um multipletos a 3,41-3,52 ppm correspondente às ressonâncias dos prótons H-4, H-5 e H-14b; e v) dois singletos a δ 2,89 e 2,93 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons 2- e 7-NCH₃. Nos espectros de RMN de ¹H da mistura de diastereómeros, para além dos sinais correspondentes aos diastereómeros **110-d₁** e **110-d₂**, também se pode observar a presença de sinais correspondentes as ressonâncias do próton H-8a, dos prótons OCH₃ e NCH₃ de dois outros diastereómeros **110-d₃** e **110-d₄**.

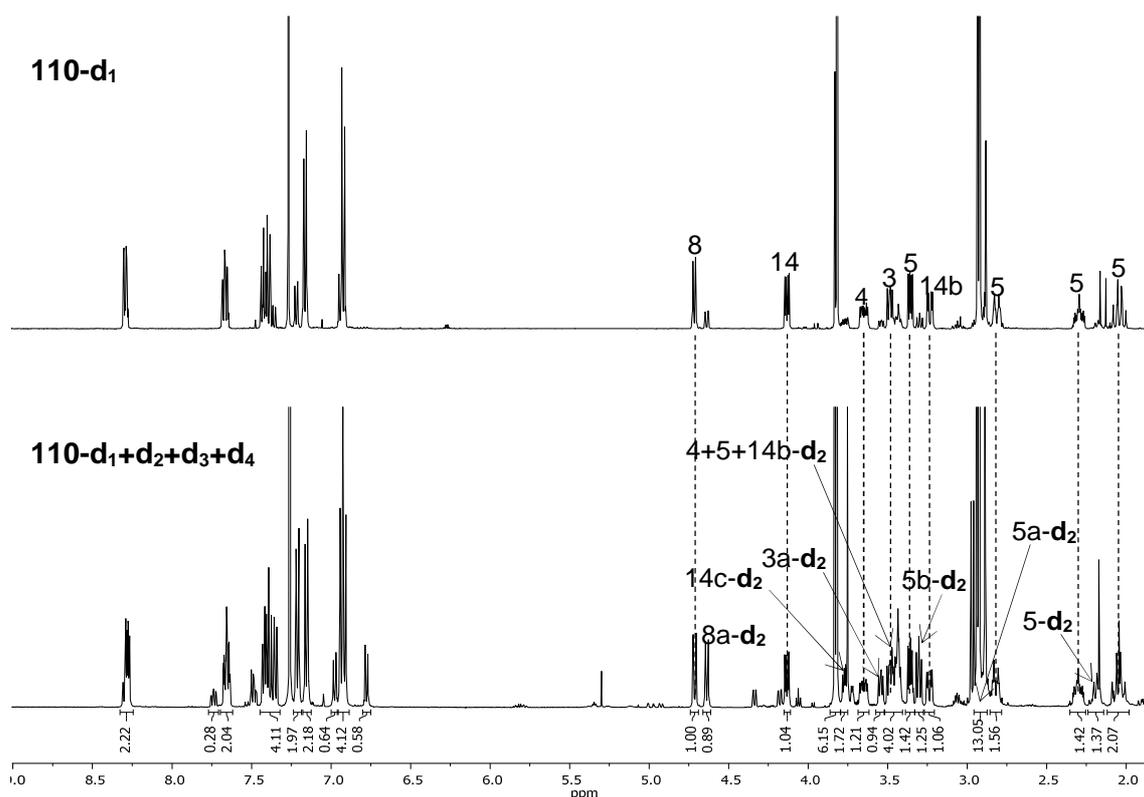


Figura 54. Espectros de RMN de ^1H dos diastereómeros da 2,7-dimetil-4-(4-metoxifenil)-3a,4,5,5a,5b,8a,14b,14c-octa-hidro-1H-cromeno[3,2-e]isoindolo[4,5-g]isoindol-1,3,6,8,9(2H,7H)-pentaona (**110**).

No espectro de NOESY da mistura de diastereómeros do bis-cicloaduto **110**, podem observa-se efeitos NOE do próton H-5a com os prótons H-5b e H-14b, bem como do próton H-5b com o próton H-8a. Desta forma, determinou-se uma estereoquímica *endo/endo(cis)* para o diastereómero **110-d₂** (Figura 55).

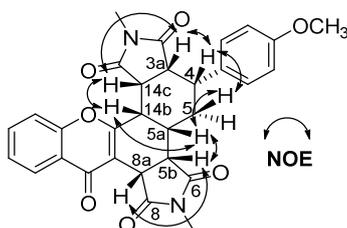


Figura 55. Efeitos NOE observados para o diastereómero **110-d₂**.

3.2.3. Caracterização da 2-fenil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

O espectro de RMN de ^1H do cicloaduto **111** (Figura 56) apresenta características semelhantes aos espectros dos cicloadutos **108**. Todavia, os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3a e H-4 surgem neste caso sob a forma de um multipletto

a δ 3,54-3,74 ppm. Tal facto deve-se ao desvio para valores de frequência mais altos ($\Delta\delta \sim +0,18$ ppm) do sinal do protão H-4, em relação ao seu análogo do cicloaduto **102c**. O mesmo efeito também se fez sentir no desvio químico do protão H-7a que surge a valores de frequência mais altos ($\Delta\delta \sim +0,16$ ppm) em relação ao seu análogo do cicloaduto **108c**. Pode também observar-se na região alifática o sinal a δ 2,73-2,80 ppm correspondente à ressonância dos protões H-5. Na região aromática observam-se os sinais correspondentes às ressonâncias dos protões H-2''',3''',4''', 5''',6''' do núcleo da *N*-fenilmaleimida.

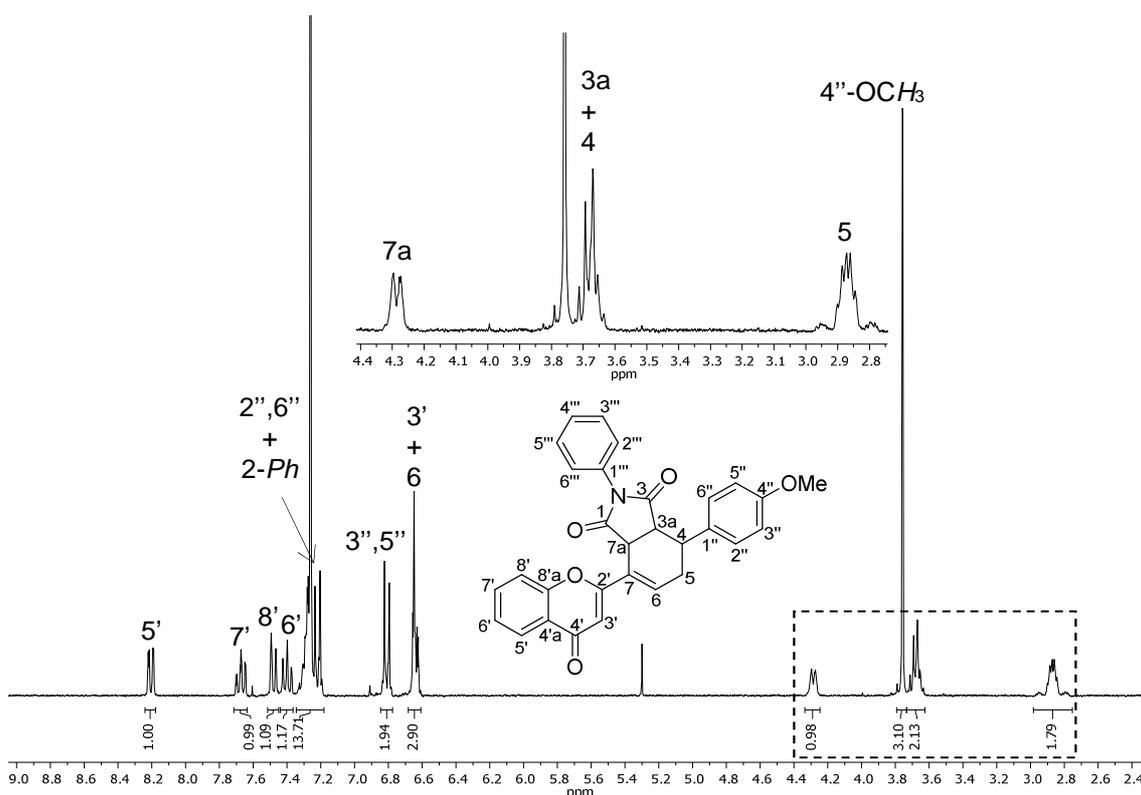


Figura 56. Espectro de RMN de ¹H da 2-fenil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (**111**).

No caso do cicloaduto **111**, a análise do seu espectro de NOESY não possibilitou a determinação da sua estereoquímica relativa, pelo facto dos sinais relativos aos protões H-3a e H-4 surgirem sobrepostos sob a forma de multiplete. Todavia, por analogia com os cicloadutos **108**, pode deduzir-se que o cicloaduto **111** apresente uma estereoquímica *endo*.

3.2.4. Caracterização de 4'-metoxi-4-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-[1,1'-bifenil]-2,3-dicarboxilatos de dialquila

Os espectros de RMN de ^1H das arilflavonas **112** (na Figura 57 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **112a**) apresentam como característica principal a presença de dois dupletos a δ 7,72-7,74 e 7,58-7,60 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-5 e H-6, respetivamente. Nestes espectros podem também observar-se sinais na forma de singuleto na região alifática: i) a δ 3,69 e 3,76 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons metílicos CO_2CH_3 (**112a**); ii) a δ 1,078 e 1,083 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons metílicos $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (**112b**); e iii) a δ 4,14 e 4,21 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons metilénicos 2- e 3- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, respetivamente (**112b**) (Tabela 32).

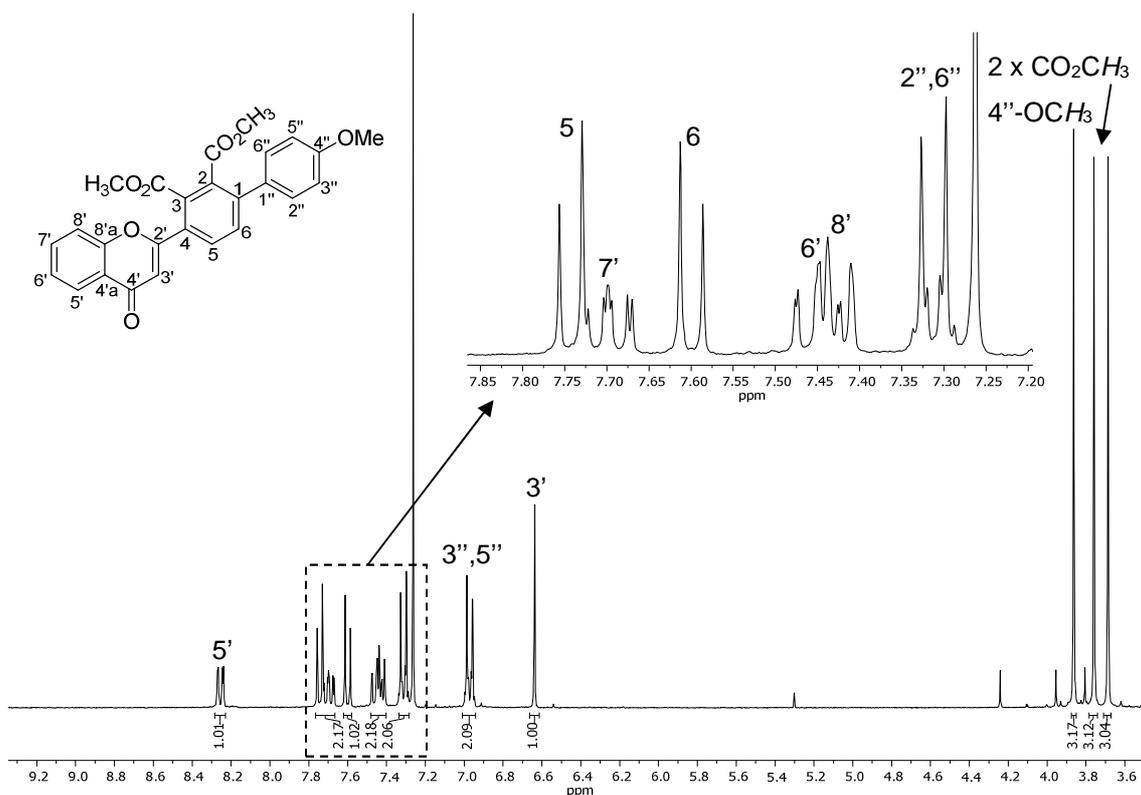


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do 4'-metoxi-4-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-[1,1'-bifenil]-2,3-dicarboxilato de dimetilo (**112a**).

O assinalamento inequívoco de todos os carbonos fez-se recorrendo à análise de espectros de HSQC, HMBC (Tabela 33). Em particular, os carbonos não protonados C-1, C-2, C-3 e C-4 foi feito através da análise de espectros de HMBC. Exemplificando com as conetividades observadas no espectro de HMBC do derivado **112a** (Figura 58), assinalaram-se os carbonos:

- C-1 a 143,2 ppm através das conetividades com os protões H-5 e H-2'',6'';
- C-2 a 133,3 ppm através da conetividade com o protão H-6;
- C-3 a 131,4 ppm através da conetividade com o protão H-5;
- C-4 a 130,4 ppm através das conetividades com os protões H-6 e H-3'.

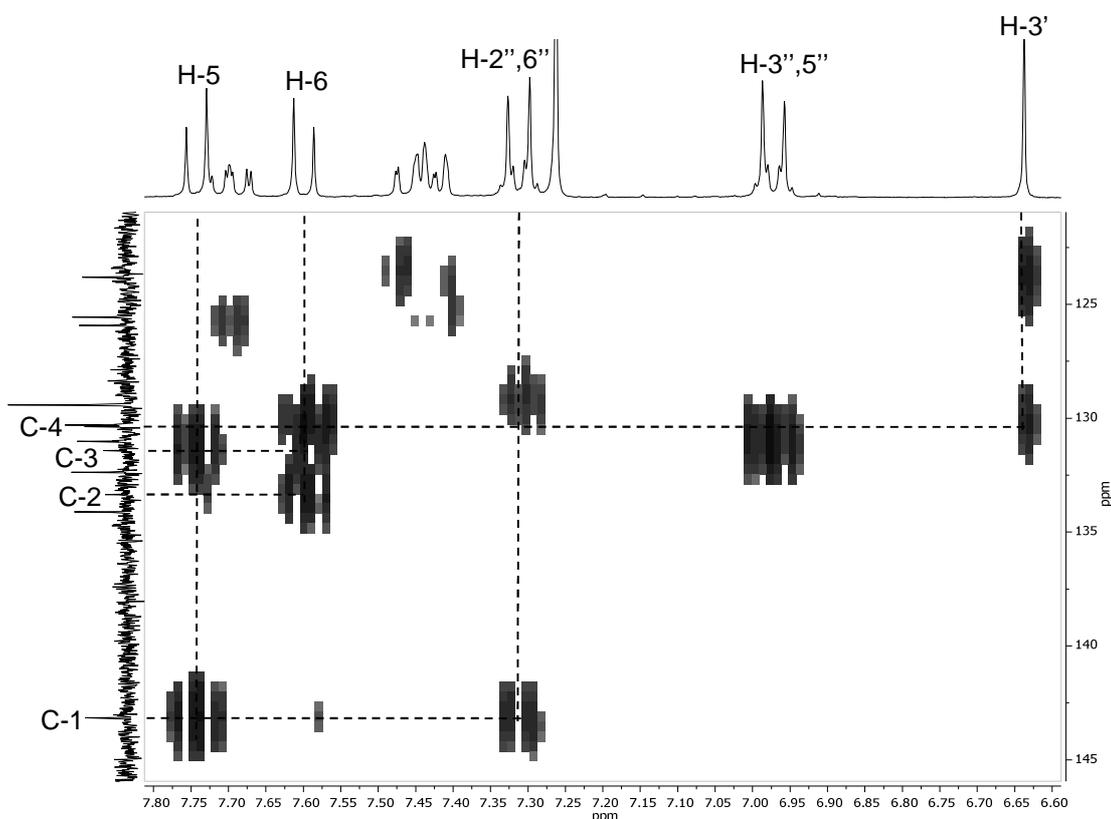


Figura 58. Ampliação do espectro de HMBC do 4'-metoxi-4-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-[1,1'-bifenil]-2,3-dicarboxilato de dimetilo (**112a**).

Tabela 32. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H dos 4'-metoxi-4-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-[1,1'-bifenil]-2,3-dicarboxilatos de dialquilo **112**.

Composto	112a	112b
Sinal		
4''-OCH₃	3,86; s	3,86; s
2,3-CO₂CH₃	3,69; s 3,76; s	-
2,3-CO₂CH₂CH₃	-	1,078; t <i>J</i> 7,2 Hz 1,083; t <i>J</i> 7,2 Hz
2-CO₂CH₂CH₃	-	4,14; q <i>J</i> 7,2 Hz
3-CO₂CH₂CH₃	-	4,21; q <i>J</i> 7,2 Hz
H-5	7,74; d <i>J</i> 8,1 Hz	7,72; d <i>J</i> 8,0 Hz
H-6	7,60; d <i>J</i> 8,1 Hz	7,58; d <i>J</i> 8,0 Hz
H-3'	6,64; s	6,63; s
H-5'	8,25; dd <i>J</i> 8,1; 1,5 Hz	8,26; dd <i>J</i> 8,0; 1,7 Hz
H-6'	7,45; dt <i>J</i> 7,7; 1,0 Hz	7,45; ddd <i>J</i> 8,0; 7,2; 1,2 Hz
H-7'	7,67- 7,73; m	7,70; ddd <i>J</i> 8,4; 7,2; 1,7 Hz
H-8'	7,42; d <i>J</i> 8,1 Hz	7,42; d <i>J</i> 8,4 Hz
H-2'',6''	7,31; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,32; d <i>J</i> 8,7 Hz
H-3'',5''	6,97; d <i>J</i> 8,7 Hz	6,96; d <i>J</i> 8,7 Hz

Tabela 33. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ¹³C dos 4'-metoxi-4-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-[1,1'-bifenil]-2,3-dicarboxilatos de dialquilo **112**.

Composto	112a	112b
Sinal		
4''-OCH₃	55,3	55,4
2,3-CO₂CH₃	52,7 e 53,1	-
2,3-CO₂CH₂CH₃	167,6 e 168,2	-
2,3-CO₂CH₂CH₃	-	13,7 e 13,8
2-CO₂CH₂CH₃	-	61,8
3-CO₂CH₂CH₃	-	62,3
2-CO₂CH₂CH₃	-	167,7
3-CO₂CH₂CH₃	-	167,0
C-1	143,2	143,2
C-2	133,3	133,8
C-3	131,4	131,5
C-4	130,4	130,5
C-5	130,3	130,2
C-6	132,4	132,3
C-2'	163,6	163,9
C-3'	110,9	111,0
C-4'	178,0	178,0
C-4'a	123,8	123,8
C-5'	125,9	125,9
C-6'	125,6	125,5
C-7'	134,1	134,1
C-8'	117,7	117,8
C-8'a	156,3	156,3
C-1''	131,0	131,2
C-2'',6''	129,4	129,5
C-3'',5''	114,1	114,0
C-4''	159,8	159,8

3.2.5. Caracterização de 3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3,6-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilatos de dialquilo e 4-[1,2-bis(etoxicarbonil)-hidrazinil]-3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3,4-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilato de dietilo

Os espectros de RMN de ^1H dos adutos **113** (na Figura 59 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **113a**) apresentam como características principais a presença de: i) dois sinais a δ 6,22-6,23 e 6,29-6,30 ppm na forma de duplo duplete de dupletos, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-5 e H-4, respetivamente; ii) um multipletto a δ 5,87-5,92 ppm correspondente às ressonâncias dos prótons H-3 e H-6 (Tabela 34).

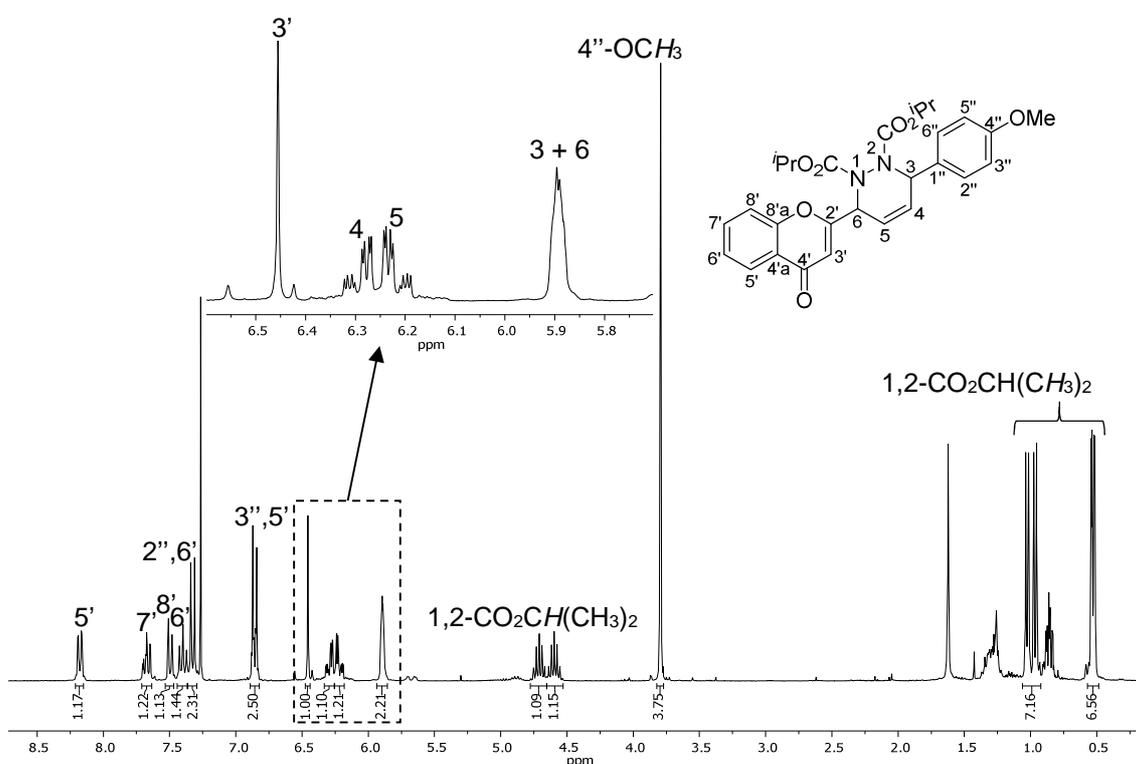


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do 3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3,6-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilato de di-isopropilo (**113a**).

A atribuição inequívoca dos sinais correspondentes aos prótons H-4 e H-5 foi feita com recurso à análise dos espectros de NOESY dos adutos **113**. Exemplificando para o aduto **113a** (Figura 60), no seu espectro de NOESY observa-se proximidade espacial do próton H-4 com os prótons H-2'', 6'' e do próton H-5 com o próton H-3'.

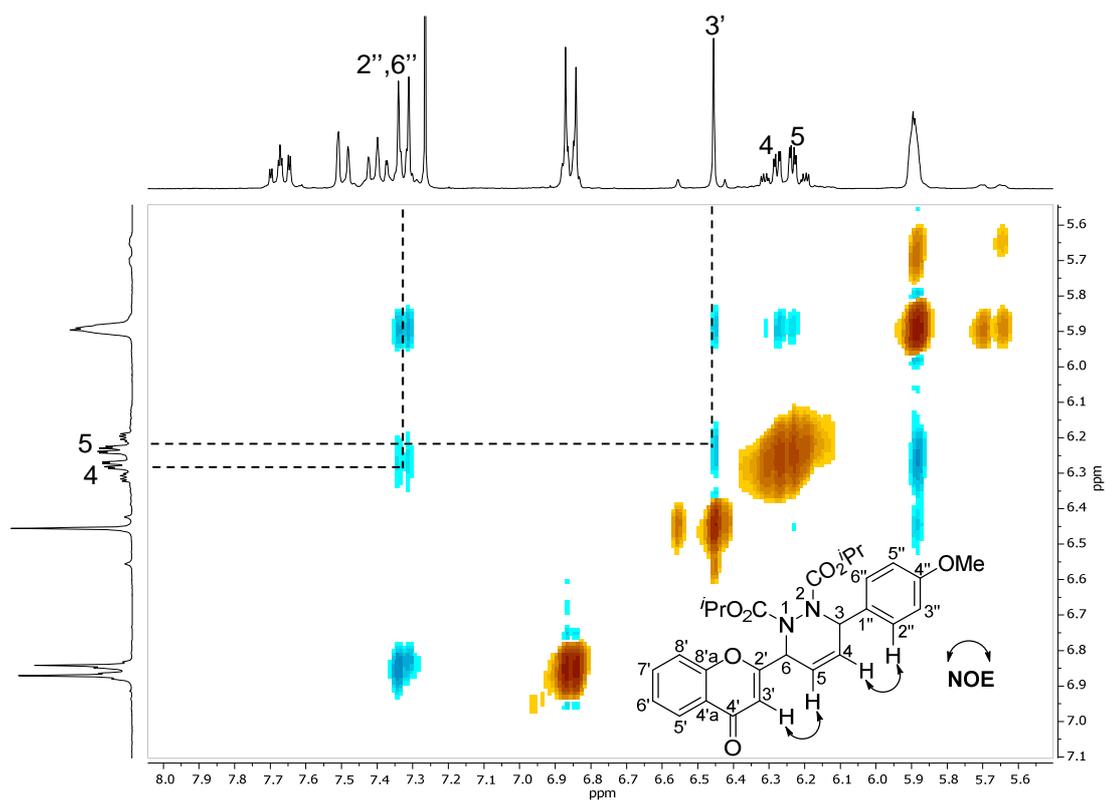


Figura 60. Ampliação do espectro de NOESY e efeitos NOE observados para o 3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3,6-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilato de di-isopropilo (**113a**).

Tabela 34. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (J , Hz) de RMN de ^1H dos 3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-3,6-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilatos de dialquilo **113**.

Composto	113a	113b
Sinal		
4''-OCH ₃	3,79; s	3,80; s
1,2-CO ₂ CH ₂ CH ₃	–	0,71-0,77; m
1,2-CO ₂ CH ₂ CH ₃	–	3,56-3,95; m
1,2-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	0,530; 0,531; 0,97; 1,03; 4d J 6,2 Hz	–
1,2-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	4,60; 4,71; 2hept J 6,2 Hz	–
H-3	5,87-5,92; m	5,87-5,90; m
H-4	6,29; ddd J 10,3; 4,3; 1,6 Hz	6,30; ddd J 10,2; 4,4; 1,8 Hz
H-5	6,22; ddd J 10,3; 4,3; 1,8 Hz	6,23; ddd J 10,2; 4,3; 1,7 Hz
H-6	5,87-5,92; m	5,87-5,90; m
H-3'	6,45; s	6,45; s
H-5'	8,18; dd J 8,0; 1,7 Hz	8,18; dd J 8,0; 1,7 Hz
H-6'	7,40; ddd J 8,0; 7,1; 1,0 Hz	7,40; ddd J 8,0; 7,1; 1,1 Hz
H-7'	7,67; ddd J 8,6; 7,1; 1,7 Hz	7,67; ddd J 8,3; 7,1; 1,7 Hz
H-8'	7,50; dd J 8,6; 1,0 Hz	7,49; d J 8,3 Hz
H-2'',6''	7,33; d J 8,7 Hz	7,32; d J 8,6 Hz
H-3'',5''	6,86; d J 8,7 Hz	6,86; d J 8,6 Hz

A atribuição inequívoca de todos os carbonos dos adutos **113** (Tabela 35) foram feitas com recurso a análise de espectros bidimensionais de HSQC e de HMBC. Nomeadamente, os carbonos alifáticos C-3 a δ 54,5-54,8 ppm e C-6 a δ 53,5-53,8 ppm, foram assinalados através das suas conetividades com os prótons H-2'',6'' e H-3', respetivamente (Figura 61).

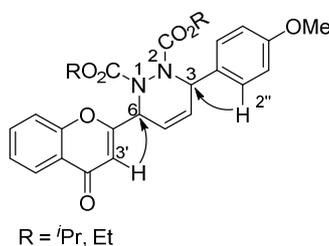


Figura 61. Conetividades HMBC mais importantes dos 3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-3,6-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilatos de dialquilo **113**.

Tabela 35. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C dos 3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3,6-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilatos de dialquilo **113**.

Sinal	Composto	113a	113b
4''-OCH ₃		55,4	55,4
1,2-CO ₂ CH ₂ CH ₃		–	13,8 e 13,9
1,2-CO ₂ CH ₂ CH ₃		–	62,3 e 62,5
1,2-CO ₂ CH ₂ CH ₃		–	154,9 e 155,5
1,2-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	20,9; 21,2; 21,81 e 21,83	–	–
1,2-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	69,9 e 70,3	–	–
1,2-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	154,4 e 154,8	–	–
C-3		54,5	54,8
C-4		129,6	129,5
C-5		121,8	121,9
C-6		53,5	53,8
C-2'		163,9	163,8
C-3'		111,2	111,1
C-4'		178,2	178,2
C-4'a		123,9	123,8
C-5'		125,6	125,7
C-6'		125,3	125,3
C-7'		133,9	133,9
C-8'		118,3	118,2
C-8'a		156,4	156,4
C-1''		129,7	129,4
C-2'',6''		129,8	129,8
C-3'',5''		113,8	113,8
C-4''		159,7	159,7

O assinalamento inequívoco dos prótons e carbonos do produto de reação de Alder-eno **114**, só foi possível através da análise dos seus espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , HSQC e HMBC, adquiridos em DMSO- d_6 , à temperatura de 80 °C. As características principais que se podem observar no espectro de RMN de ^1H do composto **114** (Figura 62) são: i) três singletos largos a δ 5,07; 5,70 e 6,53 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3, H-4 e H-5, respetivamente; ii) um singuleto largo a δ 9,07 ppm correspondente à ressonância do próton NH; e iii) sinais na região alifática na forma de tripletos e multipletos correspondentes às ressonâncias dos prótons CO₂CH₂CH₃ e CO₂CH₂CH₃, respetivamente.

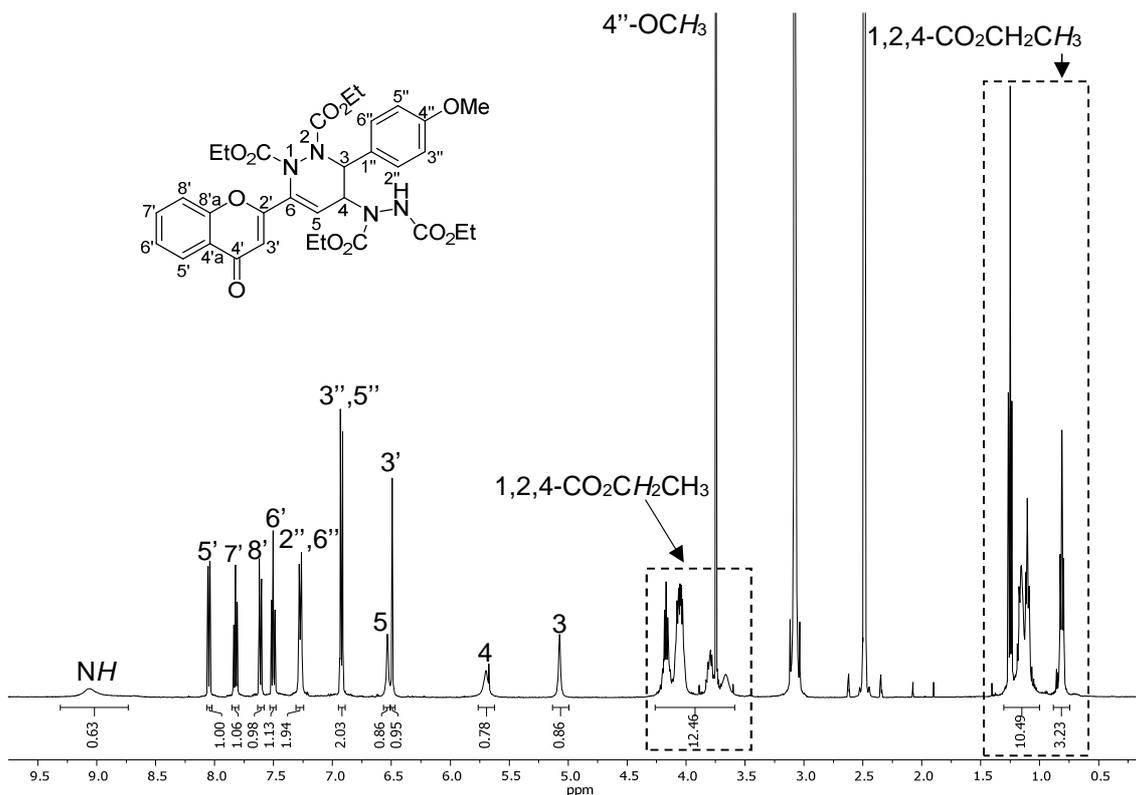


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H do 4-[1,2-bis(etoxicarbonil)-hidrazinil]-3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-3,4-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (**114**).

A estereoquímica relativa do composto **114** (Figura 63) foi determinada através do seu espectro de NOESY, no qual se podem observar efeitos NOE do próton H-3 com o próton H-4.

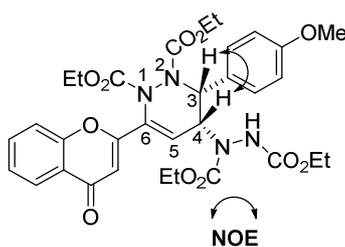


Figura 63. Efeitos NOE observados para a determinação da estereoquímica relativa do 4-[1,2-bis(etoxicarbonil)-hidrazinil]-3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-3,4-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (**114**).

A atribuição inequívoca dos carbonos protonados C-3, C-4 e C-5 a δ 54,9; 62,2 e 121,2 ppm foi efetuada com o auxílio do espectro de HSQC do composto **114**. No que respeita ao carbono não protonado C-6 a δ 136,0 ppm, o seu assinalamento inequívoco foi feito

com recurso à análise do espectro de HMBC, através da sua conetividade com protão H-3'.

3.2.6. Caracterização de 7-aryl-2-metil-4-(4-oxo-4H-cromen-2-il)isoindolina-1,3-dionas e da 2-fenil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)isoindolina-1,3-diona

O aspeto mais relevante presente nos espectros de RMN de ^1H das arilflavonas **115** e **117** (na Figura 64 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H da arilflavona **115c**) é a presença de dois dupletos a δ 7,74-7,84 e 7,90-8,01 ppm correspondentes às ressonâncias dos protões H-5 e H-6, respetivamente (Tabela 36), bem como o desaparecimento dos sinais na região alifática correspondentes aos protões H-3a, H-7a, H-4 e H-5 presentes nos espectros de RMN de ^1H dos seus precursores **108** e **111**. Nos espectros de RMN de ^1H das arilflavonas **115** surge também um sinal na forma de singuleto a δ 3,15-3,17 ppm correspondente à ressonância dos protões NCH_3 , o qual não aparece no espectro da arilflavona **117**.

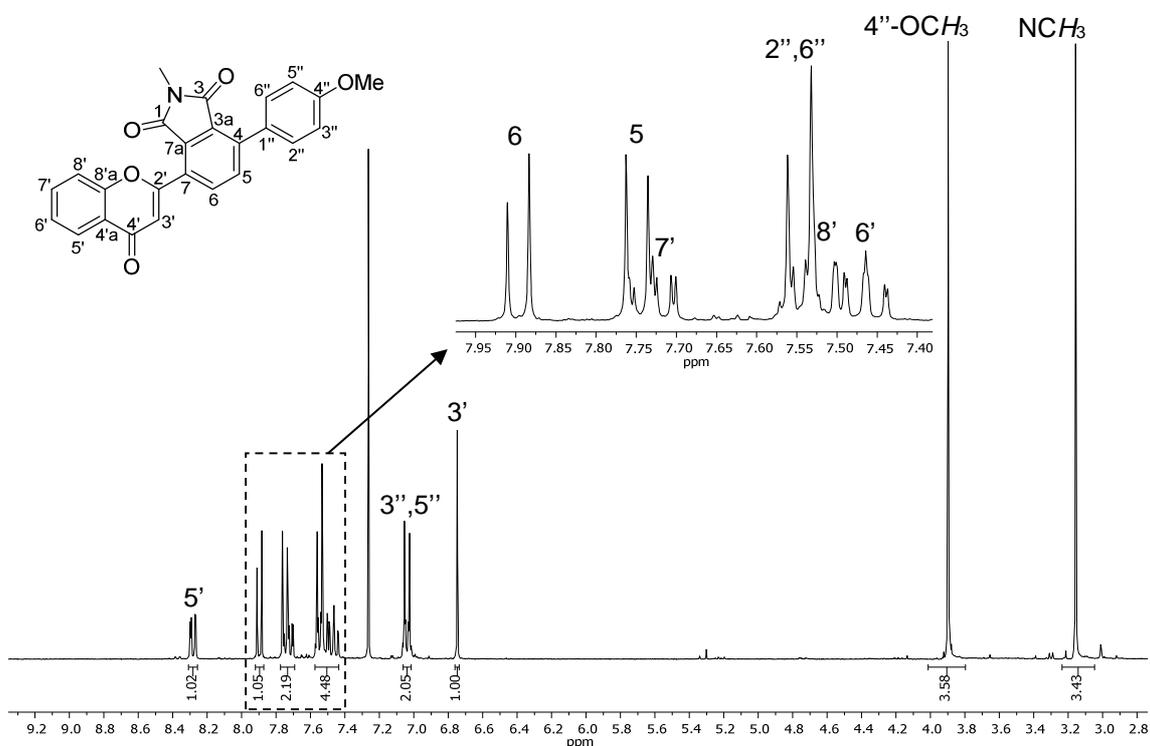


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)isoindolina-1,3-diona (**115c**).

O assinalamento inequívoco de todos os carbonos feito através da análise de espectros de HSQC e de HMBC (Tabela 37). Em particular, o assinalamento inequívoco dos carbonos não protonados C-3a, C-4, C-7 e C-7a fez-se através das suas conetividades de HMBC. Usando como exemplo as conetividades observadas no espectro de HMBC da arilflavona **115c** (Figura 65), assinalaram-se os carbonos:

- C-3a a δ 128,6 ppm através da conetividade com o protão H-5;
- C-4 a δ 142,9 ppm através das conetividades com os protões H-6 e H-2'',6'';
- C-7 a δ 128,8 ppm através das conetividades com os protões H-5 e H-3';
- C-7a a δ 130,7 ppm através da conetividade com o protão H-6.

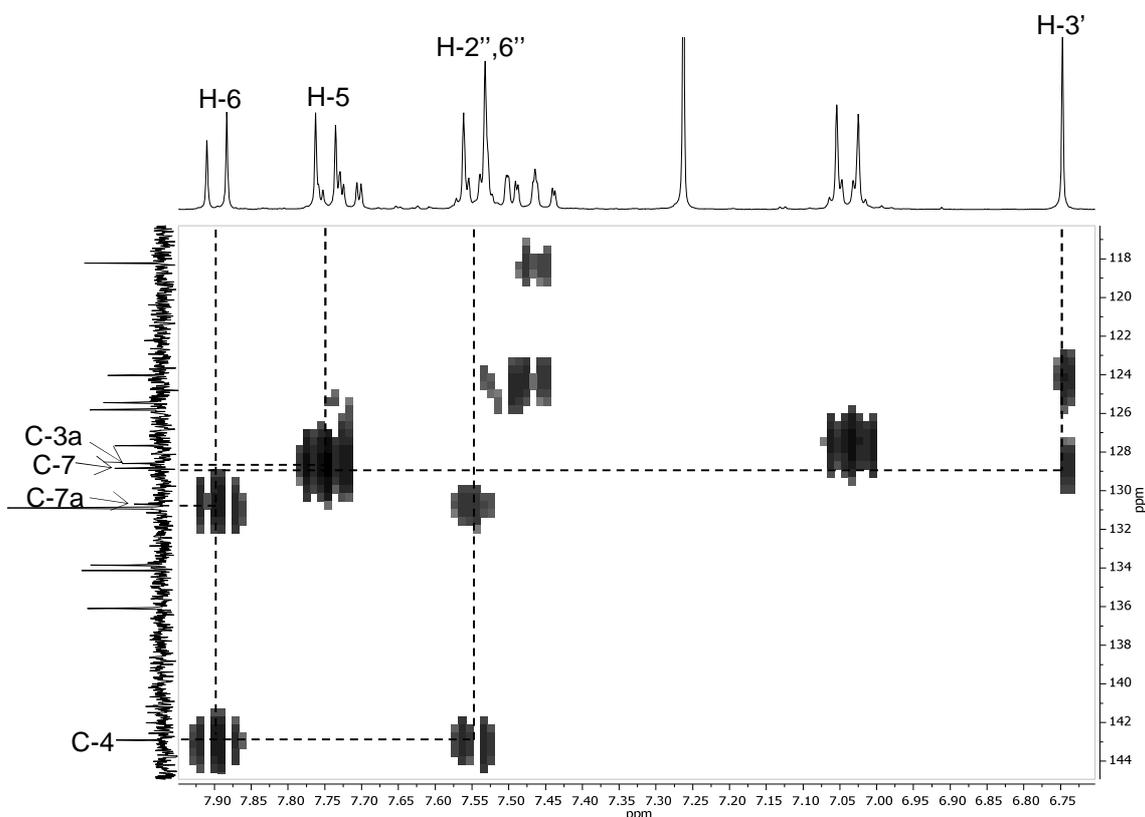


Figura 65. Ampliação do espectro de HMBC da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)isoindolina-1,3-diona (**115c**).

Tabela 36. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H das 7-iril-4-(4-oxo-4H-cromen-2-il)isindolina-1,3-dionas **115** e **117**.

Composto	115a	115b	115c	115d	115e	117
Sinal						
4''-OCH₃	–	–	3,90; s	–	–	3,88; s
4''-CH₃	–	2,45; s	–	–	–	–
2-NCH₃	3,15; s	3,15; s	3,16; s	3,16; s	3,17; s	–
H-5	7,77; d <i>J</i> 8,0 Hz	7,75; d <i>J</i> 8,0 Hz	7,75; d <i>J</i> 8,1 Hz	7,74; d <i>J</i> 8,0 Hz	7,78; d <i>J</i> 8,0 Hz	7,84; d <i>J</i> 8,1 Hz
H-6	7,93; d <i>J</i> 8,0 Hz	7,91; d <i>J</i> 8,0 Hz	7,90; d <i>J</i> 8,1 Hz	7,94; d <i>J</i> 8,0 Hz	8,01; d <i>J</i> 8,0 Hz	7,96; d <i>J</i> 8,1 Hz
H-3'	6,76; s	6,75; s	6,75; s	6,75; s	6,78; s	6,75; s
H-5'	8,29; dd <i>J</i> 8,0; 1,7 Hz	8,28; dd <i>J</i> 7,9; 1,5 Hz	8,28; dd <i>J</i> 7,7; 1,6 Hz	8,28; dd <i>J</i> 8,0; 1,7 Hz	8,29; dd <i>J</i> 8,0; 1,2 Hz	8,27; dd <i>J</i> 8,0; 1,4 Hz
H-6'	7,47; ddd <i>J</i> 8,0; 7,0; 1,0 Hz	7,44-7,50; m	7,46; dt <i>J</i> 7,7; 1,0 Hz	7,44-7,55; m	7,48; ddd <i>J</i> 8,0; 7,1; 1,0 Hz	7,39-7,48; m
H-7'	7,73; ddd <i>J</i> 8,5; 7,0; 1,7 Hz	7,73; ddd <i>J</i> 8,8; 7,1; 1,5 Hz	7,70-7,76; m	7,73; ddd <i>J</i> 8,6; 7,1; 1,7 Hz	7,72-7,78; m	7,70; ddd <i>J</i> 8,4; 7,2; 1,4 Hz
H-8'	7,49-7,59; m	7,52; dd <i>J</i> 8,8; 1,0 Hz	7,50-7,52; m	7,44-7,55; m	7,52; d <i>J</i> 7,0 Hz	7,50; dd <i>J</i> 8,4; 0,6 Hz
H-2'',6''	7,49-7,59; m	7,48; d <i>J</i> 8,0 Hz	7,55; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,44-7,55; m	7,74; d <i>J</i> 8,9 Hz	7,59; d <i>J</i> 8,8 Hz
H-3'',5''	7,49-7,59; m	7,32; d <i>J</i> 8,0 Hz	7,04; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,44-7,55; m	8,38; d <i>J</i> 8,9 Hz	7,03; d <i>J</i> 8,8 Hz
H-4''	7,49-7,59; m	–	–	–	–	–
H-2''',6'''	–	–	–	–	–	7,39-7,48; m
H-3''',5'''	–	–	–	–	–	7,39-7,48; m
H-4'''	–	–	–	–	–	7,35-7,38; m

Tabela 37. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 7-aril-4-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)isoindolina-1,3-dionas **115** e **117**.

Composto	115a	115b	115c	115d	115e	117
Sinal						
4''-OCH ₃	–	–	55,4	–	–	55,4
4''-CH ₃	–	21,4	–	–	–	–
2-NCH ₃	24,1	24,1	24,1	24,2	24,3	–
C-1	165,9 ou 166,9	166,0 ou 167,0	166,0 ou 167,1	165,8 ou 166,8	165,5 ou 165,6	164,9 ou 166,1
C-3	165,9 ou 166,9	166,0 ou 167,0	166,0 ou 167,1	165,8 ou 166,8	165,5 ou 165,6	164,9 ou 166,1
C-3a	129,0	128,9	128,6	129,0	129,5	128,0
C-4	143,1	143,2	142,9	141,7	140,1	143,5
C-5	136,2	136,2	136,1	136,0	135,7	136,6
C-6	133,9	133,9	133,9	134,2	134,3	134,5
C-7	129,4	129,1	128,8	129,7	130,67 ou 130,71	129,3
C-7a	130,6	130,6	130,7	130,6	130,67 ou 130,71	130,3
C-2'	160,9	161,0	161,0	160,7	160,2	161,2
C-3'	112,7	112,7	112,6	112,8	113,0	112,7
C-4'	178,1	178,1	178,1	178,0	177,9	178,1
C-4'a	124,0	124,0	124,0	124,0	124,0	124,0
C-5'	125,8	125,8	125,8	125,8	125,9	125,8
C-6'	125,5	125,5	125,4	125,5	125,6	125,5
C-7'	134,2	134,1	134,1	134,1	134,3	134,1
C-8'	118,2	118,2	118,2	118,2	118,2	118,3
C-8'a	156,6	156,6	156,6	156,6	156,6	156,7
C-1''	135,5	132,6	127,7	135,6	141,9	127,6
C-2'',6''	128,2	129,3	130,9	130,7	130,5	131,0
C-3'',5''	129,4	129,0	113,7	128,5	123,4	113,7
C-4''	129,2	139,4	160,5	133,9	148,2	160,6
C-1'''	–	–	–	–	–	131,3
C-2''',6'''	–	–	–	–	–	126,7
C-3''',5'''	–	–	–	–	–	129,0
C-4'''	–	–	–	–	–	128,3

3.2.7. Caracterização da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,7a-di-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A principal característica do espectro de RMN de ^1H do composto **116** (Figura 66) é a presença de: i) dois dupletos a δ 4,44 e 4,61 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-7a e H-3a, respectivamente; ii) um duplo duplete a δ 6,45 ppm correspondente à ressonância do próton H-5; e iii) um duplete a δ 7,14 ppm correspondente à ressonância do próton H-6.

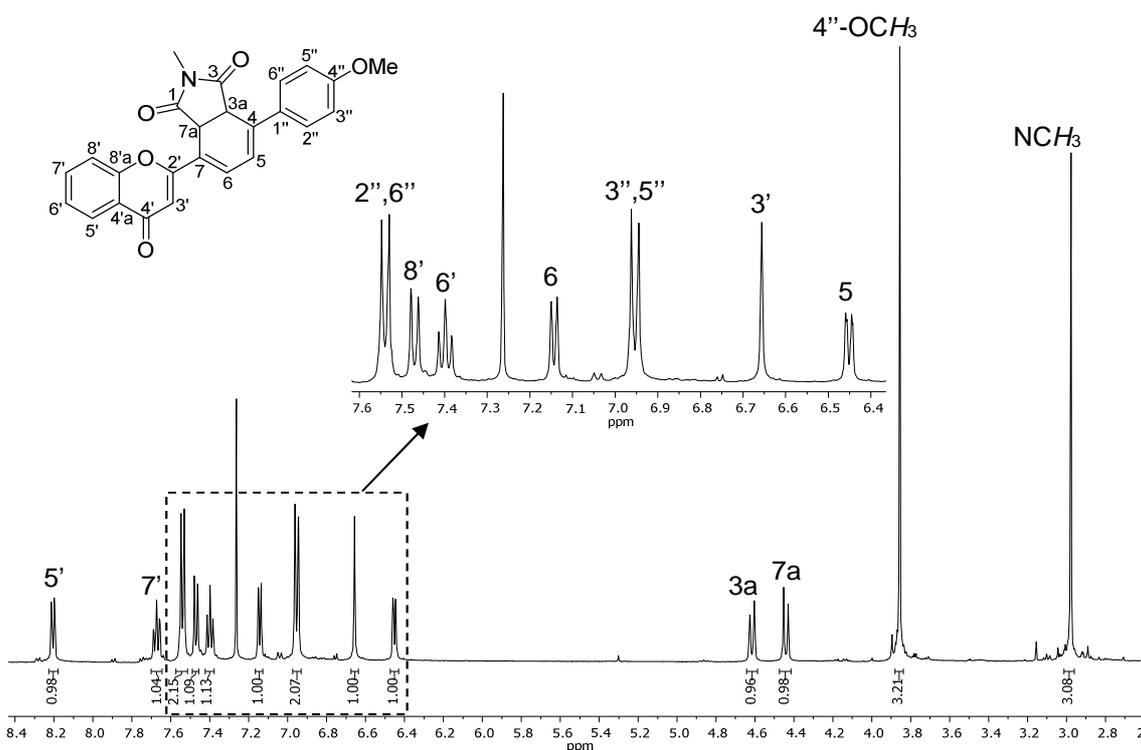


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,7a-di-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (**116**).

Os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3a, H-7a, H-5 e H-6 foram atribuídos inequivocamente através da análise do espectro de HMBC do composto **116** (Figura 67). Assim sendo, assinalaram-se os prótons:

- H-3a a δ 4,61 ppm através das suas conetividades com os carbonos C-5, C-1'' e C-4;
- H-7a a δ 4,44 ppm através das suas conetividades com os carbonos C-4, C-6 e C-2';
- H-5 a δ 6,45 ppm através das suas conetividades com os carbonos C-7 e C-1'';
- H-6 a δ 7,14 ppm através das suas conetividades com os carbonos C-4 e C-2'.

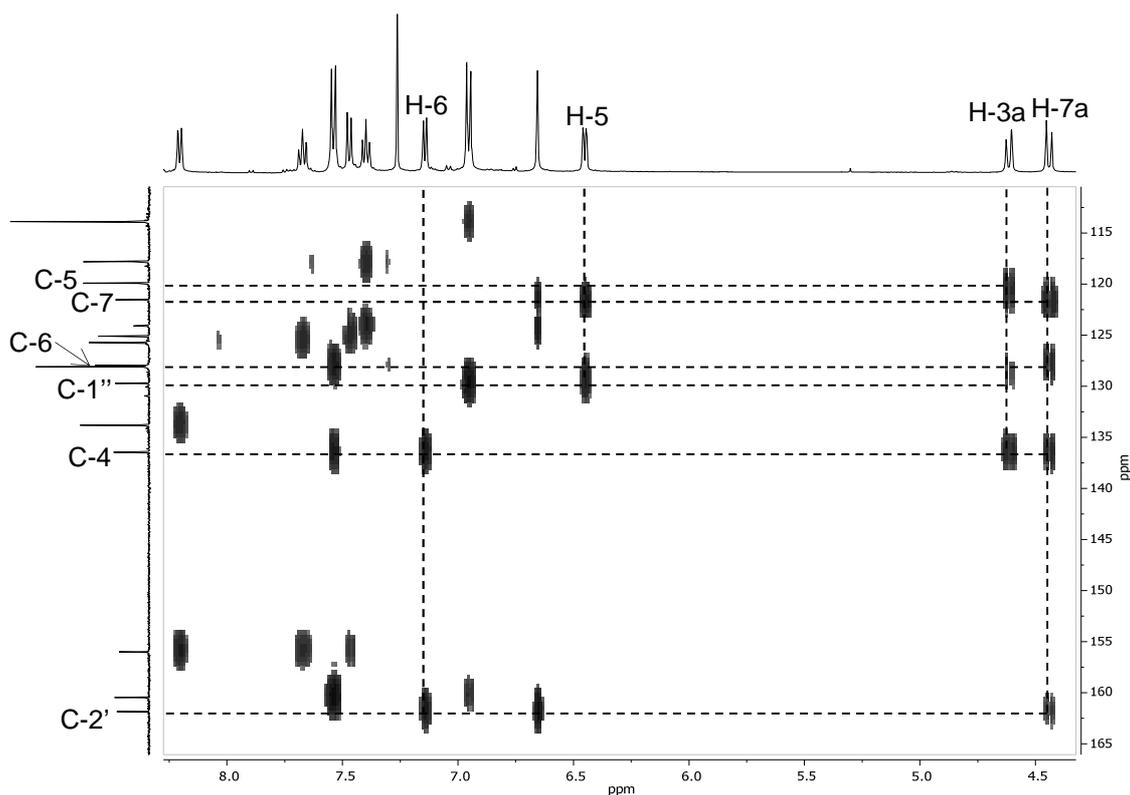


Figura 67. Ampliação do espectro de HMBC da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-3a,7a-di-hidro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (**116**).

3.2.8. Caracterização do [(1*Z*,3*Z*)-1-(4-metoxifenil)-4-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)buta-1,3-dieno-1,4-di-il]dicarbamato de di-isopropilo

A caracterização do composto **118** foi feita em $\text{DMSO-}d_6$, à temperatura de 75 °C (RMN de ^1H , de ^{13}C , HSQC, HMBC e NOESY). No espectro de RMN de ^1H deste composto (Figura 68) observam-se: i) dois dupletos a δ 6,05 e 6,26 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2 e H-3, respectivamente; ii) dois singletos a δ 6,07 e 7,88 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons 1-NH e 4-NH, respectivamente; iii) quatro dupletos na região alifática a 0,82; 0,94; 1,20 e 1,25 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons metílicos $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; e iv) dois heptetos a δ 4,60 e 4,84 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons metínicos $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

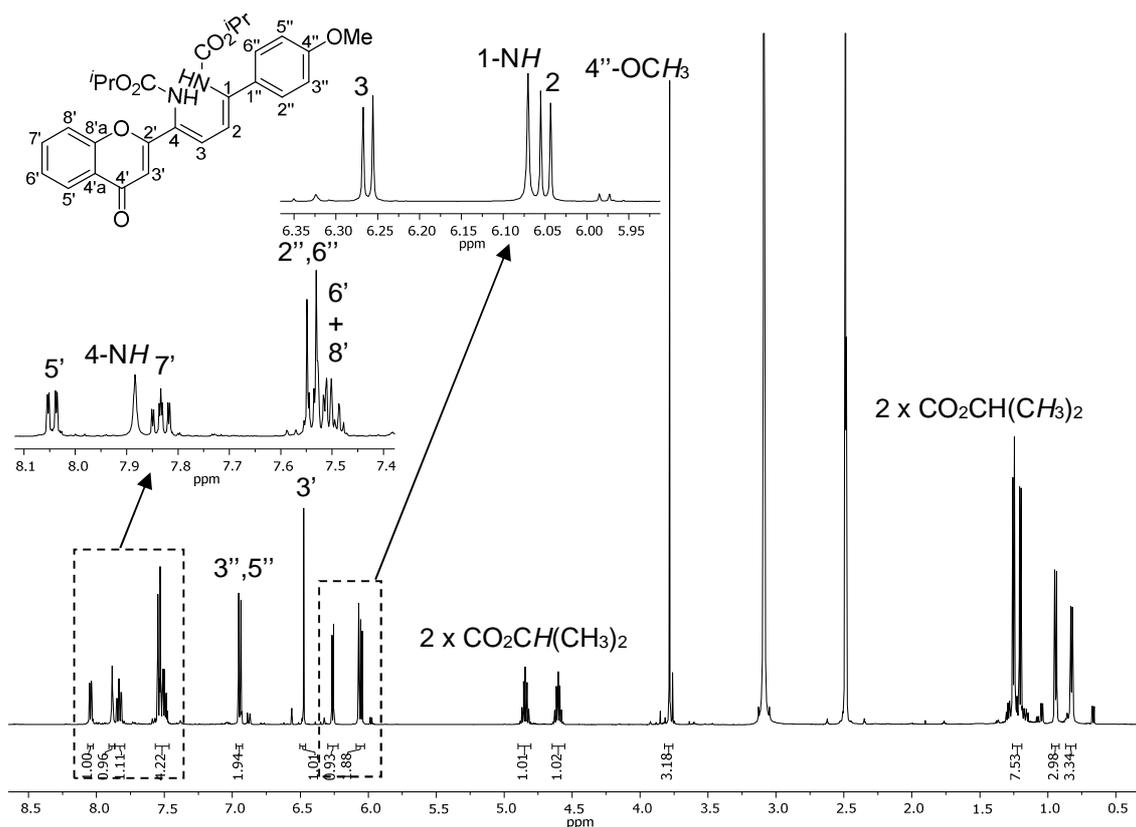


Figura 68. Espectro de RMN de ^1H do [(1Z,3Z)-1-(4-metoxifenil)-4-(4-oxo-4H-cromen-2-il)buta-1,3-dieno-1,4-di-il]dicarbamato de di-isopropilo (**118**).

Os sinais dos prótons H-2, H-3, 1-NH e 4-NH foram inequivocamente atribuídos por análise do espectro de NOESY onde se podem observar efeitos NOE do próton H-3' com o próton 4-NH, e do próton H-3' com o próton H-3. Observam-se também efeitos NOE dos prótons H-2 e 1-NH com os prótons H-2'',6'' (Figura 69).

A atribuição inequívoca dos carbonos não protonados C-1 e C-4 foi efetuada através da análise do espectro de HMBC (Figura 70), no qual se observam as seguintes conetividades:

- C-1 a δ 94,3 ppm através das suas conetividades com os prótons H-2, H-3 e H-2'',6'';
- C-4 a δ 79,7 ppm através das suas conetividades com os prótons H-2, H-3 e H-3'.

No espectro de RMN de ^{13}C do derivado **118** foi possível fazer o assinalamento inequívoco dos carbonos C-2 e C-3 a δ 136,6 e 127,6 ppm, respetivamente. Comparando os desvios destes carbonos com os seus análogos C-4 e C-5 a δ 129,6 e 121,8 ppm, respetivamente, do aduto precursor **113a**, verifica-se uma variação para valores de frequência mais elevados ($\Delta\delta \sim +6-7$ ppm) dos sinais de C-2 e C-3 no derivado **118**.

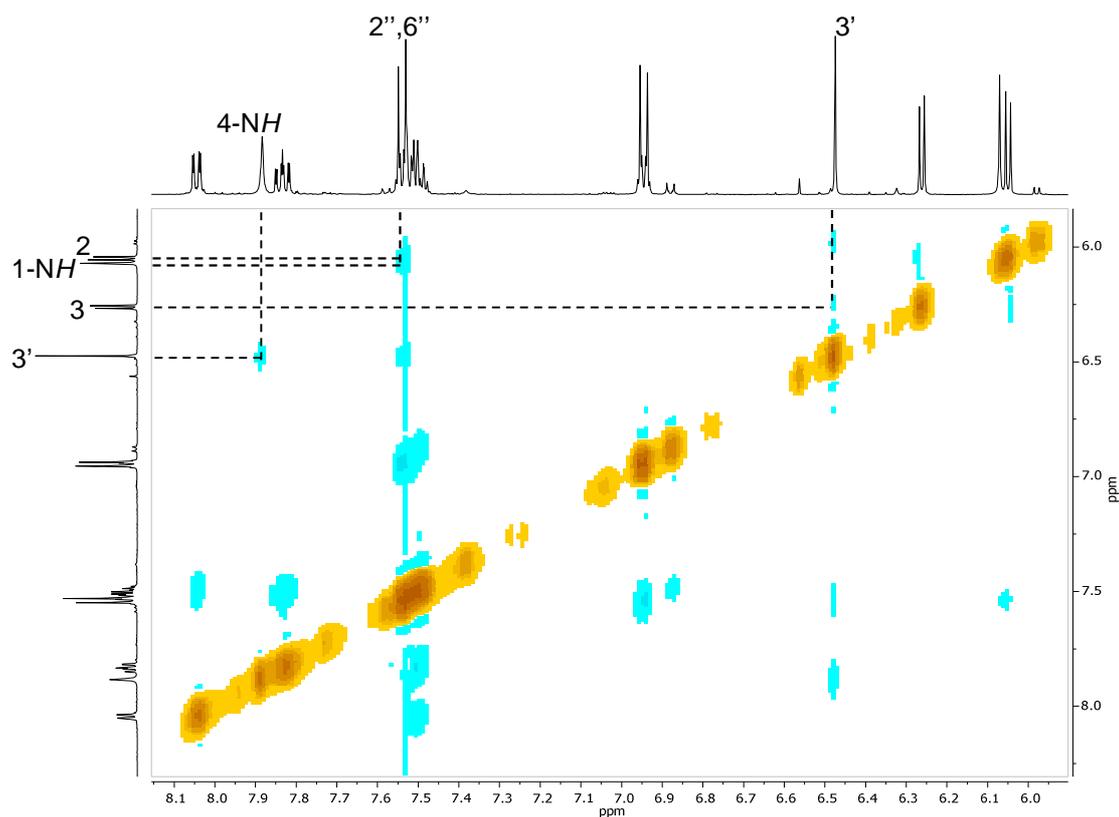


Figura 69. Ampliação do espectro de NOESY do [(1*Z*,3*Z*)-1-(4-metoxifenil)-4-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)buta-1,3-dieno-1,4-di-il]dicarbamato de di-isopropilo (**118**).

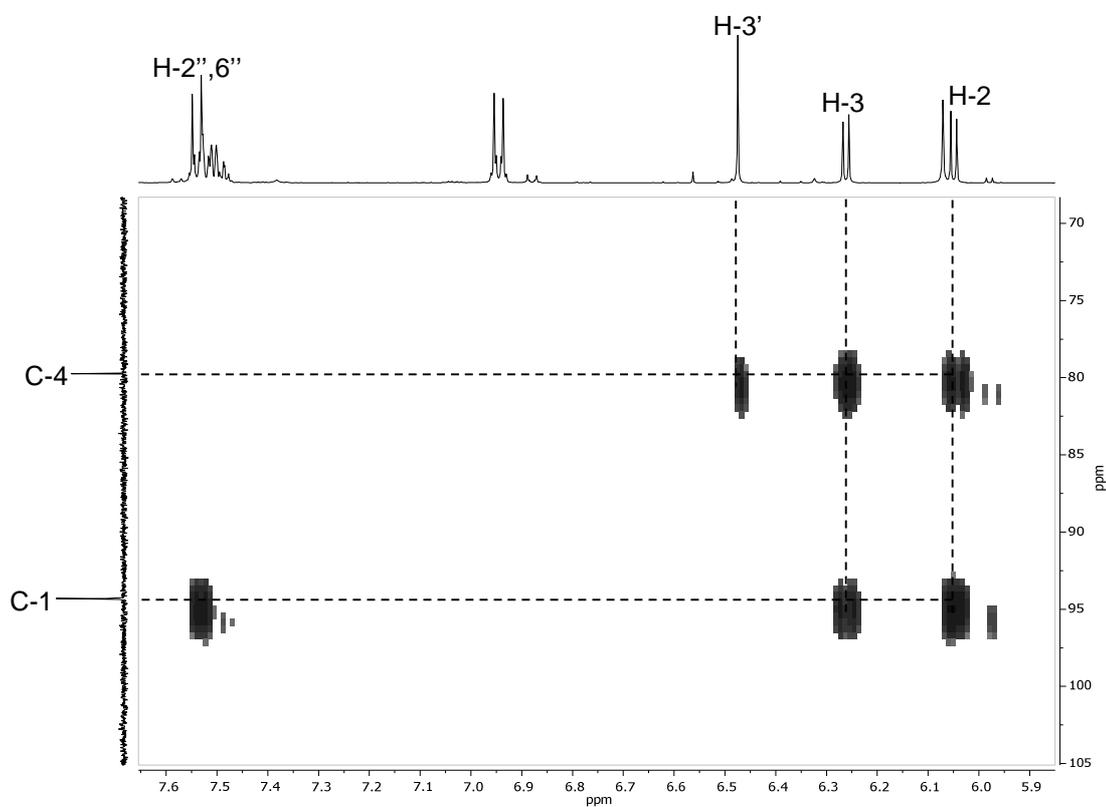


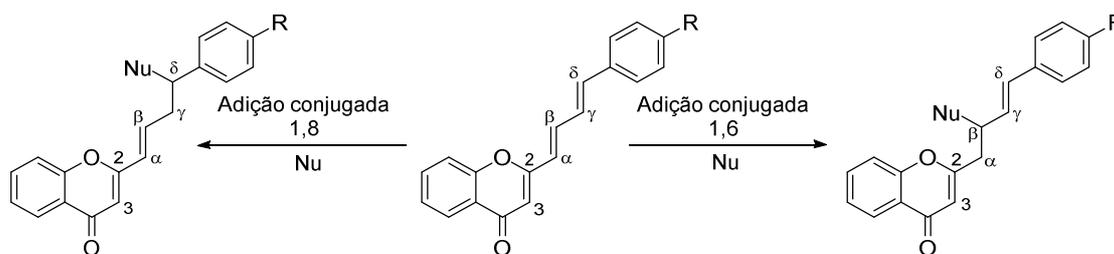
Figura 70. Ampliação do espectro de HMBC do [(1*Z*,3*Z*)-1-(4-metoxifenil)-4-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)buta-1,3-dieno-1,4-di-il]dicarbamato de di-isopropilo (**118**).

CAPÍTULO 4

**Estudos de reatividade de
2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-
il]-4*H*-cromen-4-onas em
reações de adição conjugada**

4.1. Reações de adição conjugada de nucleófilos de carbono a 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas

Na sequência de trabalhos anteriores do nosso grupo de investigação em adições conjugadas usando 2-estirilcromonas como substratos,^{43,44} o objetivo do presente trabalho foi estudar a reatividade do sistema 3,2:α,β:γ,δ-tri-insaturado de 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas nestas reações. Em comparação com a estrutura de 2-estirilcromonas, a presença de uma terceira insaturação estende o sistema π das 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas, a qual acrescenta um novo local de possível ataque nucleofílico (C-δ), possibilitando reações de adição conjugada 1,8 (Esquema 54).



Esquema 54. Locais de possível reação de adição conjugada nas 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas

As reações de adição conjugada de vários nucleófilos de carbono às 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas abre novas possibilidades na síntese de derivados heterocíclicos polissubstituídos com novos estereocentros, bem como a sua posterior funcionalização de forma a obter outros sistemas heterocíclicos com potenciais propriedades biológicas.

4.1.1. Adição conjugada de nitrometano a 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas

As primeiras abordagens à reação de adição do nitrometano às cromonas **55** tiveram por base os resultados anteriormente obtidos pelo nosso grupo de investigação, que envolveram a reação de adição conjugada 1,6 de nitrometano, catalisada por DBU, usando 2-estirilcromonas como substratos. Assim sendo, nas primeiras experiências realizadas para a otimização das condições de reação entre a cromona **55c** (usada

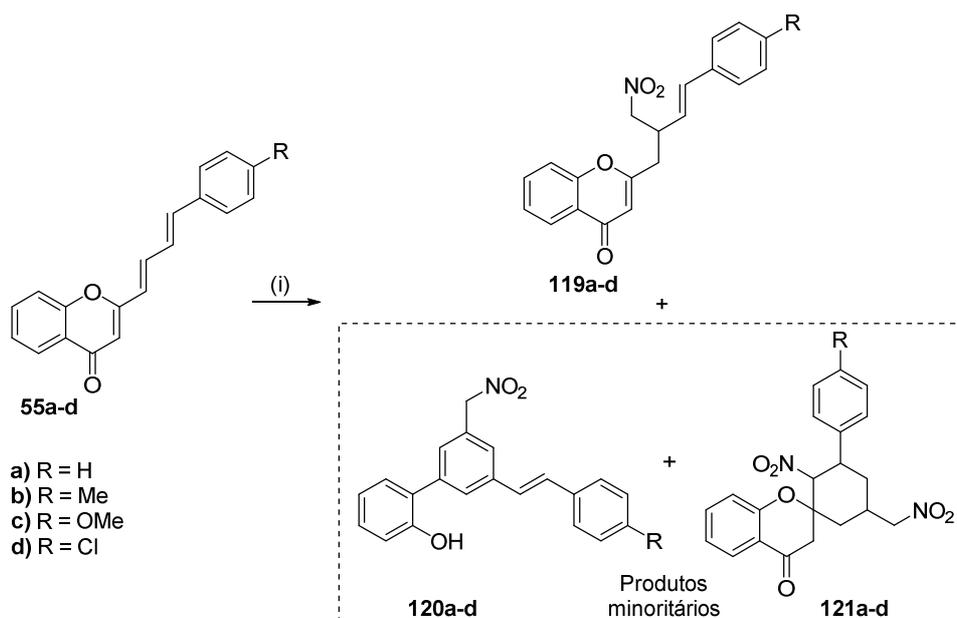
como substrato modelo) e o nitrometano, usado como reagente e solvente, utilizou-se a DBU como base em 0,2 e 0,6 equiv molares (Tabela 38, entradas 1 e 2). Todavia, não ocorreu reação de adição e, ao fim de 24 horas, recuperou-se 85-95% da cromona de partida.

Tabela 38. Otimização da reação de adição conjugada de nitrometano à 2-[(1*E*,3*E*)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**55c**).

Entrada	Base (equiv)	Solvente	T (°C)	Tempo	119c η (%) ^[a]	120c η (%) ^[a]	121c η (%) ^[a]	55c Recup. (%) ^[a]
1	DBU (0,2)	<i>neat</i>	t.a.	24 h	–	–	–	95
2	DBU (0,6)	<i>neat</i>	t.a.	24 h	–	–	–	85
3	DBU (0,2)	<i>neat</i>	65	24 h	41	–	–	–
4 ^[b]	DBU (0,2)	<i>neat</i>	65	24 h	18	–	–	62
5	DBU (0,2)	<i>neat</i>	100	24 h	40	–	–	–
6	DBU (1)	<i>neat</i>	t.a.	15 min	25	–	–	37
7	DBU (1)	<i>neat</i>	t.a.	30 min	44	13	7	20
8	DBU (1)	<i>neat</i>	t.a.	1 h	52	18	12	–
9	DBU (1)	<i>neat</i>	t.a.	4 h	30	30	8	–
10	DBU (1)	<i>neat</i>	t.a.	24 h	12	22	7	–
11	TBD (1)	<i>neat</i>	t.a.	6 dias	–	–	–	90
12	DBN (1)	<i>neat</i>	t.a.	2 h	30	–	–	vestígios
13	Cs ₂ CO ₃ (1)	<i>neat</i>	t.a.	72 h	–	–	–	80
14 ^{[c],[d]}	Cs ₂ CO ₃ (1,2)	ACN	t.a.	96 h	–	–	–	90
15 ^[d]	DBU (1)	ACN	t.a.	24 h	–	–	–	95
16 ^[d]	DBU (1)	DMF	t.a.	1 h	50	15	11	–
17 ^[d]	DBU (0,2)	THF	refluxo	24 h	10	–	–	67
18 ^[d]	DBU (0,2)	EtOH	refluxo	24 h	18	–	–	50
19 ^[d]	DBU (1,5)	EtOH	refluxo	5 h	20	–	–	–

Reagentes e condições: cromona **55c** (30,4 mg, 0,1 mmol) em 0,4 mL de nitrometano; ^[a] Rendimento isolado; ^[b] Adição de 0,3 equiv molares de Sc(OTf)₃. ^[c] Adição de 0,5 equiv molares de TBAB; ^[d] Reações usando a cromona **55c** (30,4 mg, 0,1 mmol), com 0,4 mL de nitrometano em 0,5 mL de solvente. *Neat* – termo inglês usado para referir condições de reação em que um dos reagentes funciona como reagente e solvente.

Aumentando a temperatura para 65 e 100 °C obteve-se a β -(nitrometil)cromona **119c** (produto de adição conjugada 1,6) em cerca de 40% de rendimento. Na presença de triflato de escândio, o rendimento baixou para 18%, tendo-se recuperado 62% da cromona de partida (Tabela 38, entradas 3-5). Decidiu-se então aumentar a quantidade de DBU para 1 equiv molar e variar os tempos de reação (Tabela 38, entradas 6-10). Os melhores resultados foram obtidos com 1 hora de reação, isolando-se a β -(nitrometil)cromona **119c** como produto maioritário, em 52% de rendimento, juntamente com os derivados **120c** e **121c** como produtos minoritários, em 18 e 12% de rendimento, respectivamente (Esquema 55 e Tabela 38, entrada 8).

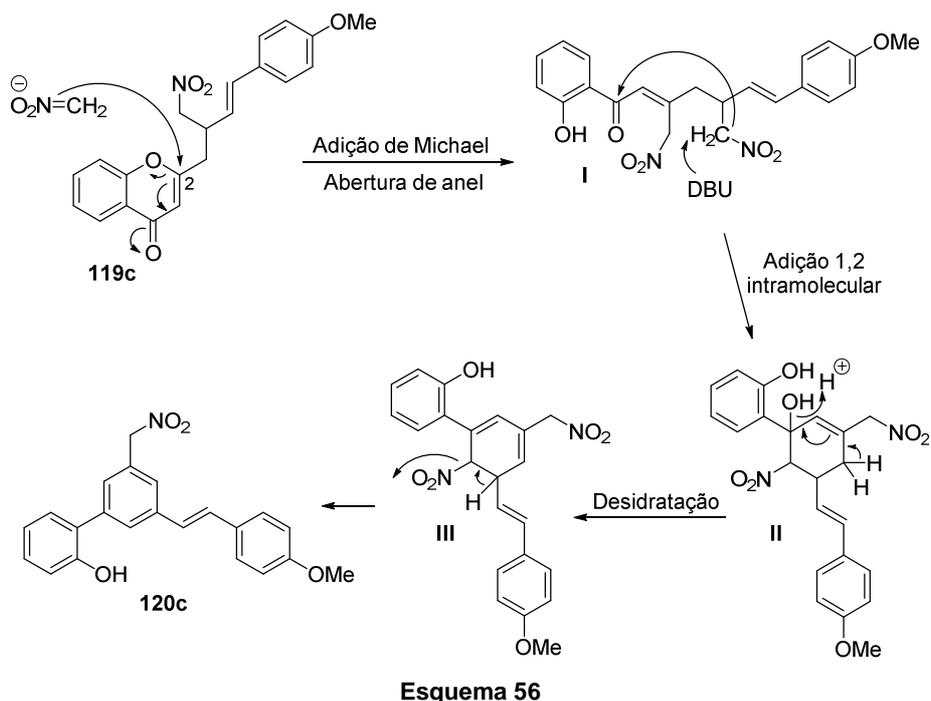


Reagentes e condições: (i) MeNO₂, DBU, t. a., 1 h.

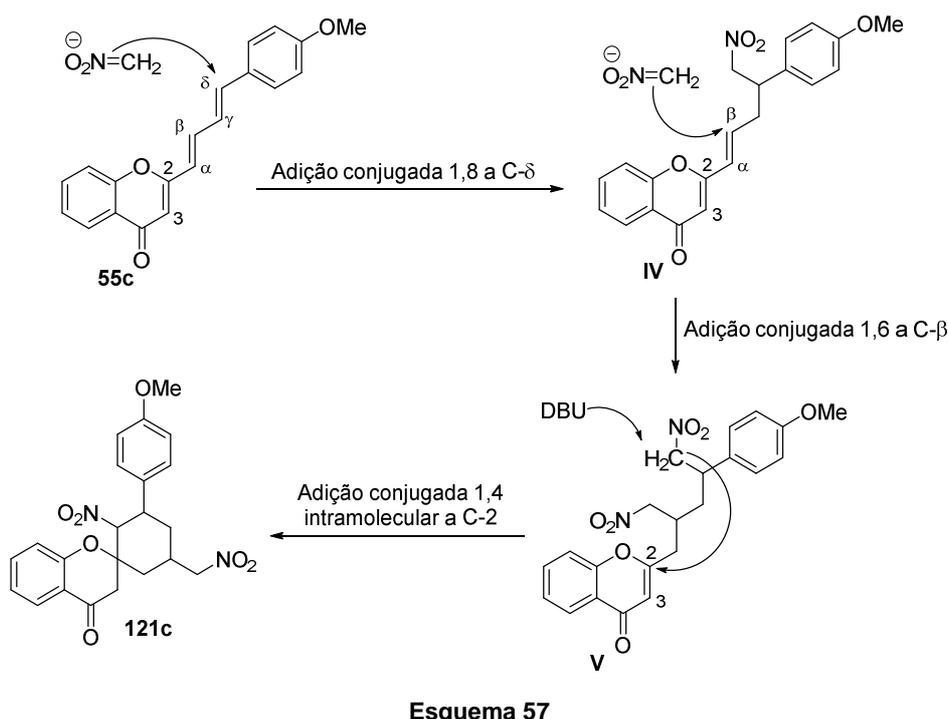
Esquema 55

A eficiência de outras bases orgânicas e inorgânicas foi também avaliada (Tabela 38, entradas 11-13). No entanto, apenas ocorreu reação na presença de 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), obtendo-se a β -(nitrometil)cromona **119c** em rendimento inferior (30%) do que no caso da DBU. A utilização de diversos solventes tais como ACN, DMF, THF e EtOH foi também avaliada (Tabela 38, entradas 14-19). Quando se testou a reação em DMF obtiveram-se resultados semelhantes aos obtidos usando o nitrometano como reagente e solvente, tendo-se isolado a β -(nitrometil)cromona **119c** em 50% de rendimento, juntamente com os subprodutos **120c** e **121c** em 15 e 11% de rendimento, respetivamente (Tabela 38, entradas 8 e 16).

O mecanismo proposto para a formação do derivado **120c** envolve os seguintes passos: i) adição de Michael do anião de nitrometano ao C-2 da β -(nitrometil)cromona **119c**, seguida de abertura do anel de cromona, originando o intermediário I; ii) adição 1,2 intramolecular catalisada por DBU, que leva à formação do intermediário II; iii) desidratação do intermediário II, originando o intermediário III, o qual dá origem ao produto **120c** por eliminação de HNO₂ (Esquema 56).



Por sua vez, o mecanismo proposto para a formação do derivado **121c** envolve os seguintes passos: i) adição conjugada 1,8 de um anião de nitrometano ao C- δ da cromona **55c**, que resulta no intermediário **IV**; ii) adição conjugada 1,6 de um segundo anião de nitrometano ao C- β do intermediário **IV**, que origina o intermediário **V**; iii) adição conjugada 1,4 intramolecular ao carbono C-2 da cromona, catalisada por DBU, levando à formação do espiro ciclo-hexano trissubstituído **121c** (Esquema 57).



Neste ponto da otimização das condições de reação, a adição de nitrometano à cromona **55c** ocorreu com bons rendimentos globais (**119c** + **120c** + **121c**), quer em condições *neat* quer em DMF, usando 1 equiv molar de DBU. Todavia, não foi possível controlar a regioselectividade da reação de adição, o que levou à formação dos produtos secundários **120c** e **121c**. Na tentativa de evitar a formação destes produtos secundários, limitou-se a quantidade de nitrometano disponível no meio reacional (Tabela 39).

Tabela 39. Influência da quantidade de nitrometano usada na reação de adição à 2-[(1E,3E)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona (**55c**).

Entrada	MeNO ₂ (equiv)	Tempo (h)	119c η (%) ^[a]	55c Recup. (%) ^[a]
1	1	1	25	31
2	1	8	6	25
3	3	4	13	21
4	5	2	45	vestígios

Reagentes e condições: cromona **55c** (30,4 mg, 0,1 mmol) em 0,5 mL de DMF com 1 equiv molar de DBU, t. a.; ^[a] Rendimento isolado.

Quando se usou 1 equiv molar de nitrometano obteve-se a β-(nitrometil)cromona **119c** em 25% de rendimento e recuperou-se 31% da cromona de partida, ao fim de 1 hora de reação (Tabela 39, entrada 1). Aumentando o tempo de reação para 8 horas, verificou-se uma diminuição do rendimento da β-(nitrometil)cromona **119c**, recuperando-se 25% da cromona de partida (Tabela 39, entrada 2). Em ambas as experiências não se observou a formação dos produtos secundários **120c** e **121c**, o que sugere que a β-(nitrometil)cromona **119c** pode sofrer decomposição. Por outro lado, foram recuperadas quantidades significativas de cromona de partida, indicando que é necessária uma maior quantidade molar de nitrometano para consumir toda a cromona de partida. Assim sendo, realizaram-se duas reações com 3 e 5 equiv molares de nitrometano (Tabela 39, entradas 3 e 4). O melhor rendimento para a β-(nitrometil)cromona **119c** (45%) foi obtido na presença de 5 equiv molares de nitrometano e não se verificou formação dos subprodutos **120c** e **121c** (Tabela 39, entrada 4). Conclui-se que a reação evolui mais rapidamente e com menor decomposição quando se utilizam 5 equiv molares de nitrometano. Todavia, o rendimento global da reação (**119c**) apenas atinge 45%, enquanto que em condições *neat* (Tabela 38, entrada 8) ou em DMF (Tabela 38, entrada 16) com grande excesso de nitrometano, o rendimento global (**119c** + **120c** + **121c**) atinge 82 e 76%, respetivamente. As condições *neat* otimizadas para a cromona **53c** foram aplicadas às cromonas **55a**, **55b** e **55d** (Esquema 55 e Tabela 40), tendo-se obtido as β-(nitrometil)cromonas correspondentes **119** e os produtos **120** e **121** em 38-52%, 3-18% e 6-12% de rendimento, respetivamente.

Tabela 40. Rendimentos obtidos na reação de adição conjugada de nitrometano às 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas **55a-d**.

Entrada	R	119 η (%) ^[a]	120 η (%) ^[a]	121 η (%) ^[a]
1	H	119a 40	120a 7	121a 6
2	Me	119b 40	120b 3	121b 8
3	OMe	119c 52	120c 18	121c 12
4	Cl	119d 38	120d 15	121d 10

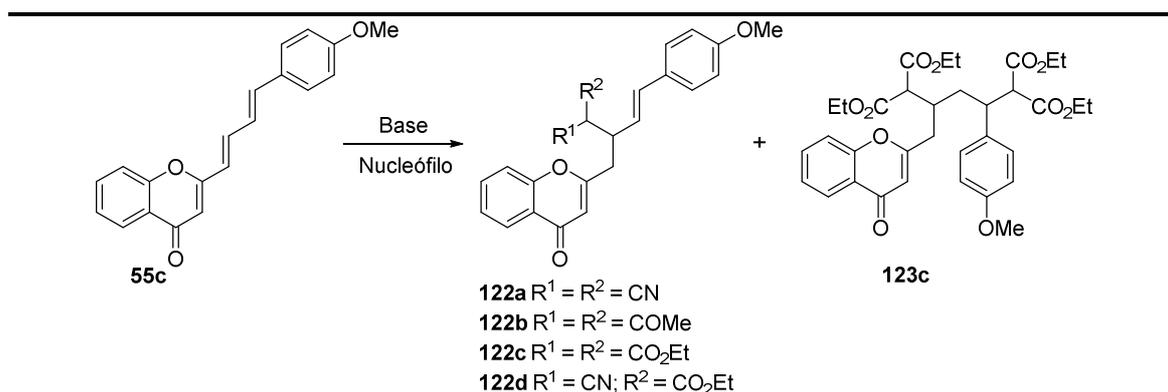
Reagentes e condições: cromonas **55a-d** (0,1 mmol), DBU (15 μL, 0,1 mmol) em 0,4 mL de nitrometano, à t. a., durante 1 h; ^[a] Rendimento isolado.

4.1.2. Adição conjugada de nucleófilos de carbono à 2-[(1*E*,3*E*)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona

Uma vez obtidas as condições otimizadas para a adição conjugada de nitrometano às cromonas **55a-d**, estendeu-se esta reação a outros nucleófilos de carbono, usando a cromona **55c** como substrato modelo (Tabela 41). A primeira abordagem à adição conjugada de malononitrilo envolveu a variação do número de equivalentes de nucleófilo, na presença de 1 equiv molar de DBU (Tabela 41, entradas 1 e 2), resultando ambas as experiências numa mistura de produtos de degradação não identificados. Reduziu-se então a quantidade de DBU para 0,5 equiv molares e variou-se a quantidade molar de malononitrilo, obtendo-se o produto de adição conjugada 1,6 **122a** em baixos rendimentos (23-28%), tendo-se recuperado 26-37% da cromona de partida (Tabela 41, entradas 3-5).

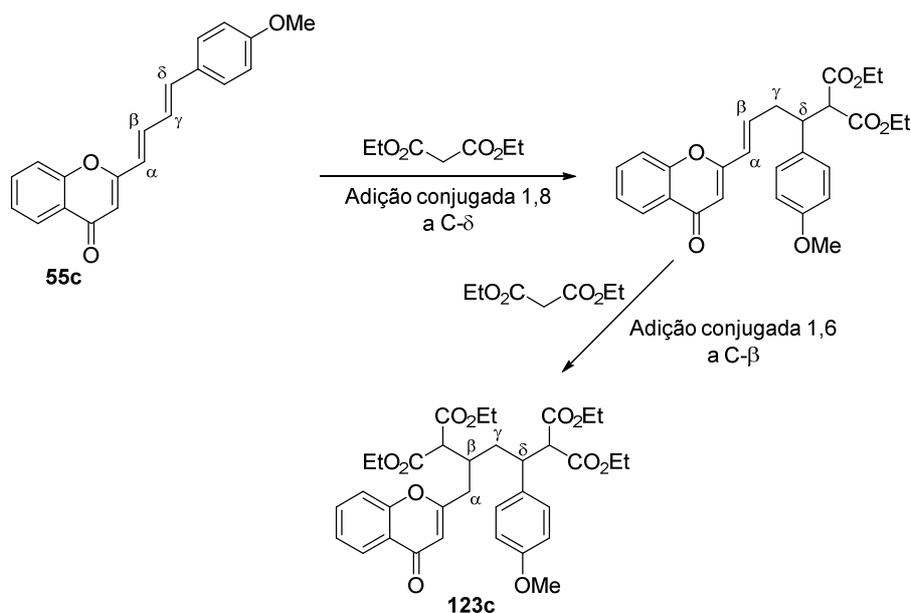
Na tentativa de melhorar o rendimento da reação testaram-se outras bases orgânicas, no entanto, o rendimento do produto **122a** não melhorou em nenhum dos casos (Tabela 41, entradas 6-8). Quando se utilizou a acetilacetona como nucleófilo, em condições *neat*, obteve-se o produto de adição 1,6 **122b** em 60% de rendimento (Tabela 41, entrada 9). Testou-se também a reação usando o malonato de dietilo como nucleófilo, em condições *neat* e em DMF como solvente, obtendo-se o produto de adição 1,6 **122c** em 51 e 60% de rendimento, respetivamente, como produto maioritário (Tabela 41, entradas 10 e 11). Nestas duas experiências, isolou-se também o derivado **123c** em 18 e 15% de rendimento, respetivamente, sob a forma de mistura inseparável de diastereómeros (ver caracterização estrutural por RMN). O derivado **123c** resulta da adição conjugada 1,8 de uma molécula de malonato de dietilo no carbono C-δ, seguida de adição conjugada 1,6 de uma nova molécula de malonato de dietilo no carbono C-β (Esquema 58).

Tabela 41. Reações de adição conjugada de nucleófilos de carbono à 2-[(1E,3E)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona (**55c**).



Entrada	Base (equiv)	Nucleófilo (equiv)	Solvente	Tempo	122 η (%) ^[d]	123c η (%) ^[d]	55c Recup. (%)
1 ^[a]	DBU (1)	Malononitrilo (3)	DMF	16 h		[e]	
2 ^[a]	DBU (1)	Malononitrilo (6)	DMF	16 h		[e]	
3 ^[a]	DBU (0,5)	Malononitrilo (1)	DMF	16 h	122a 23	–	33
4 ^[a]	DBU (0,5)	Malononitrilo (3)	DMF	16 h	122a 28	–	26
5 ^[a]	DBU (0,5)	Malononitrilo (6)	DMF	16 h	122a 26	–	37
6 ^[a]	DBN (0,5)	Malononitrilo (3)	DMF	24 h	122a 21	–	33
7 ^[a]	TBD (0,5)	Malononitrilo (3)	DMF	24 h	122a 19	–	28
8 ^[a]	DABCO (0,5)	Malononitrilo (3)	DMF	72 h	122a 10	–	37
9 ^[b]	DBU (1)	Acetilacetona	<i>neat</i>	48 h	122b 60	–	vestígios
10 ^[b]	DBU (1)	Malonato de dietilo	<i>neat</i>	24 h	122c 51	18 ^[f]	vestígios
11 ^[c]	DBU (1)	Malonato de dietilo	DMF	24 h	122c 60	15 ^[f]	vestígios
12 ^[b]	DBU (1)	Cianoacetato de etilo	<i>neat</i>	24 h	122d 70 ^[f]	–	vestígios

^[a] Reagentes e condições: cromona **55c** (30,4 mg, 0,1 mmol) em 0,4 mL de DMF; ^[b] Reagentes e condições: cromona **55c** (30,4 mg, 0,1 mmol) em 0,5 mL de nucleófilo; ^[c] Reagentes e condições: cromona **55c** (30,4 mg, 0,1 mmol) em 0,6 mL de DMF com 0,4 mL de malonato de dietilo; ^[d] Rendimento isolado; ^[e] Produtos de degradação não identificados. ^[f] Mistura inseparável de dois diastereómeros. *Neat* – termo inglês usado para referir condições de reação em que um dos reagentes funciona como reagente e solvente.



Por fim, quando se usou cianoacetato de etilo como nucleófilo, obteve-se o produto de adição conjugada 1,6 **122d** em 70% de rendimento (Tabela 41, entrada 12), sob a forma de uma mistura inseparável de diastereómeros (ver caracterização estrutural por RMN).

4.1.3. Estudos computacionais de viabilidade das reações de adição conjugada

Os estudos computacionais que irão ser discutidos neste subcapítulo foram realizados por um grupo de investigação do Departamento de Química da Universidade de Nazarbayev, Cazaquistão.

De forma a explicar melhor a reatividade apresentada pelos nucleófilos utilizados em reações de adição conjugada com as cromonas **55**, fizeram-se alguns estudos computacionais usando a teoria do funcional de densidade e o M06-2X como funcional de correlação e permuta com o conjunto de funções de base 6-31G(d,p) no vácuo e sem restrições de simetria. Os cálculos de energias e frequências foram realizados com o 6-311+G(d,p) com o mesmo funcional de correlação e permuta. Inicialmente, testaram-se os efeitos do solvente e do substituinte metoxilo, em algumas estruturas, os quais mostraram ser desprezáveis. Assim sendo, e de forma a simplificar os cálculos teóricos, no cálculo da energia livre de Gibbs utilizou-se a estrutura base das cromonas **55** (Figura 71) sem qualquer efeito de solvente. Na Figura 71 apresentam-se os três possíveis locais da estrutura das cromonas **55** (C-2, C- β e C- δ) onde pode ocorrer reação de adição conjugada. Os cálculos teóricos mostraram que C- β e C- δ são os locais onde a probabilidade de ocorrência de reação é maior, enquanto que, o ataque em C-2

resultaria de um tipo de reação endotérmica com elevada energia de ativação e, conseqüentemente, desfavorável. Assim sendo, apenas serão discutidas as possíveis reações em C- β e C- δ .

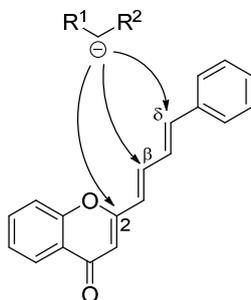


Figura 71. Locais de possível adição conjugada nas 2-[(1E,3E)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-onas **55**.

A Figura 72 mostra de energia livre de Gibbs para a formação dos produtos **122b** e **122c** através de adição conjugada 1,6 em C- β . Como se pode observar na Figura 72, a formação dos intermediários **I(122c)** e **I(122b)** é o passo determinante da reação, visto que o passo de protonação foi calculado como sendo um passo sem barreira energética. Comparando os rendimentos dos derivados **122b** (60%) (Tabela 41, entrada 9) e **122c** (51%) (Tabela 41, entrada 10), apesar do derivado **122c** ser 7,3 kJ mol⁻¹ termodinamicamente mais estável do que o derivado **122b**, as energias dos seus respectivos intermediários é inversa [**I(122b)** 6,0 kJ mol⁻¹ mais estável do que **I(122c)**]. As referidas evidências pressupõem que a reação deverá ser controlada cineticamente.

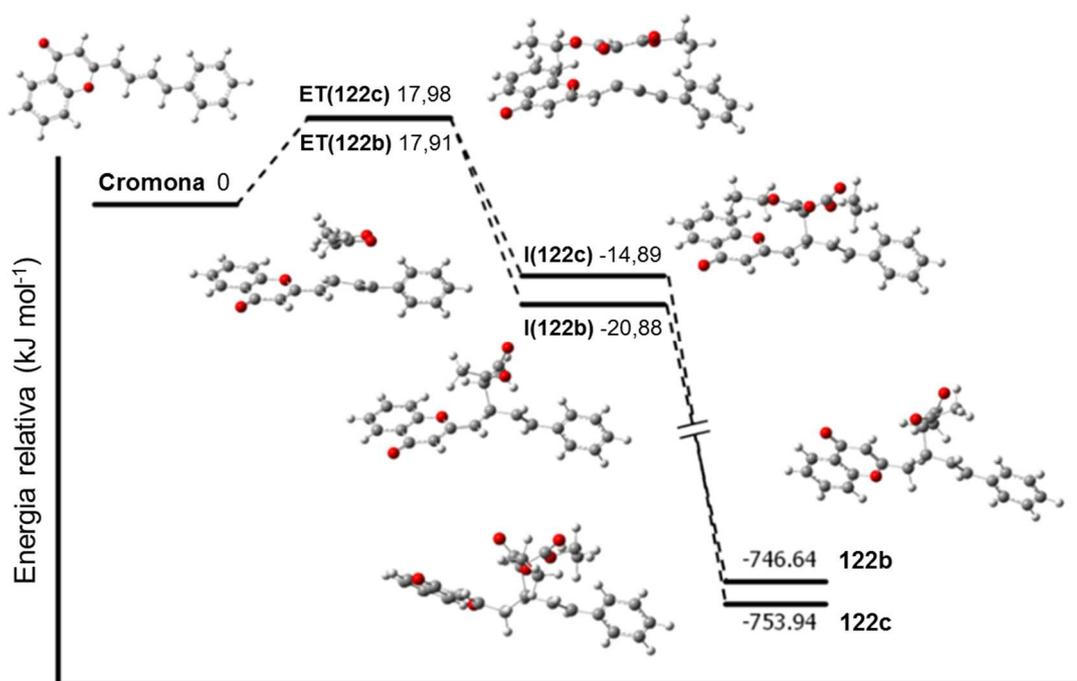


Figura 72. Energia livre de Gibbs *versus* coordenada de reação de adição em C- β para formar **122b** e **122c**. ET – estado de transição; I – estrutura intermediária.

A formação do derivado **123c** inicia-se com adição conjugada em C- δ , seguida de adição conjugada em C- β . Analisando o diagrama de energia livre de Gibbs *versus* coordenada de reação para a possível formação dos derivados **123b** e **123c**, apresentado na Figura 73, constata-se que a barreira energética do estado de transição do passo determinante da velocidade da reação em C- β é significativamente inferior ao da reação em C- δ . Assim sendo, pelo facto de a reação ser controlada cineticamente, o produto de adição predominante será o que resulta do ataque em C- β . A formação dos derivados **123** pode ser explicada, basicamente, como um processo controlado termodinamicamente. Neste processo, o derivado **123c** foi considerado o produto mais estável, devido à formação do segundo intermediário **I2(123c)**, o qual difere em mais de 10 kJ mol⁻¹ do intermediário **I2(123b)**.

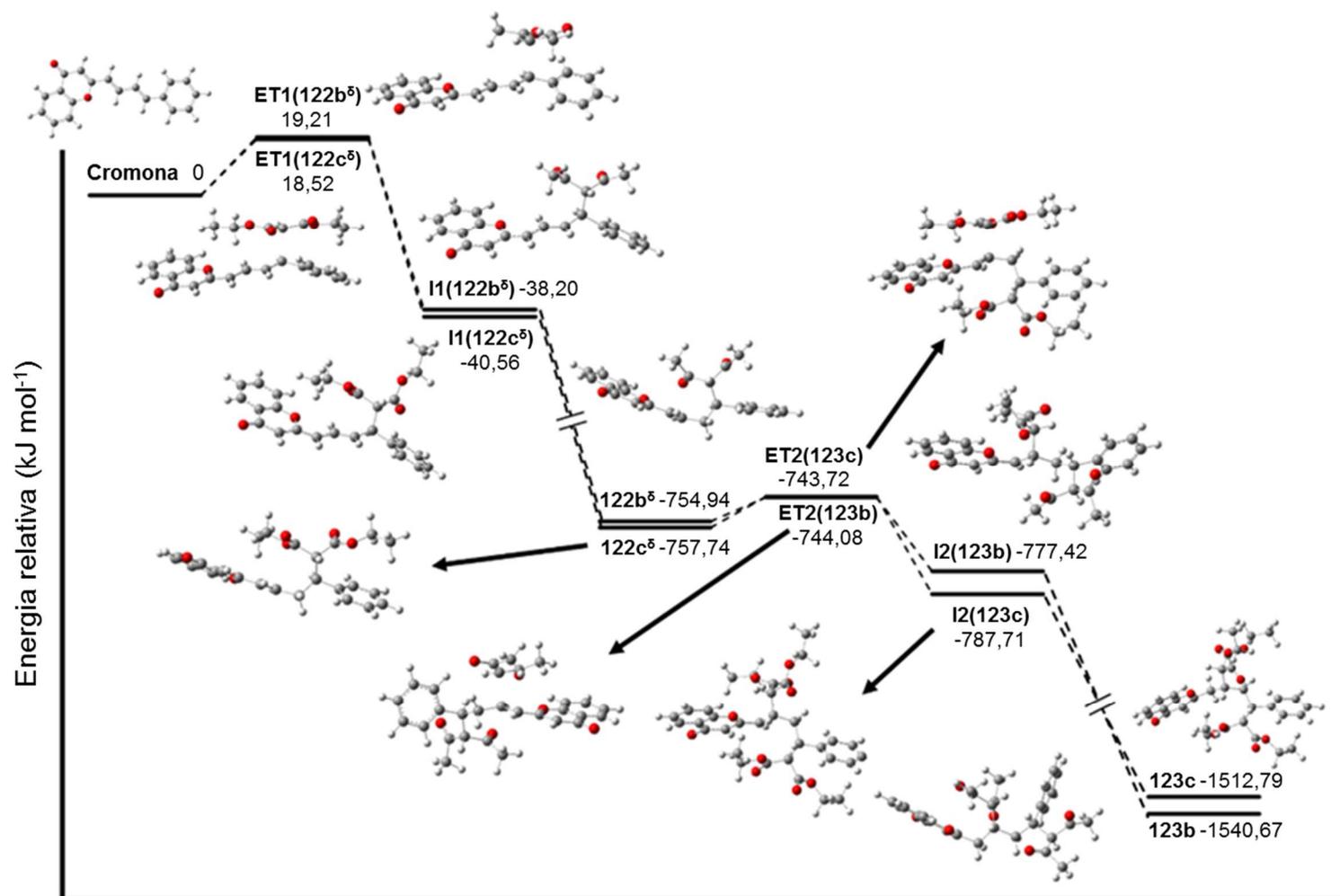
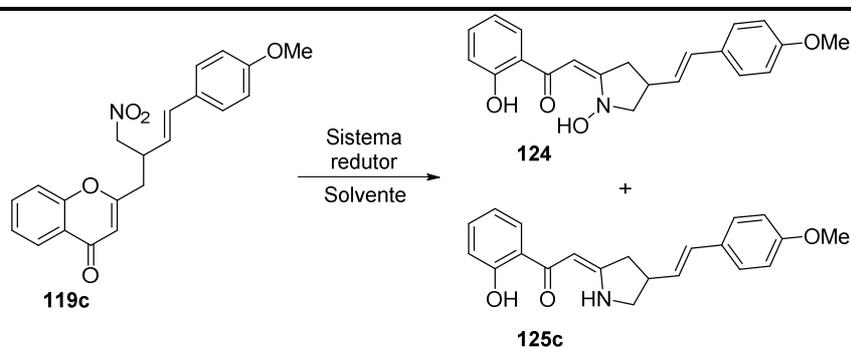


Figura 73. Energia livre de Gibbs *versus* coordenada de reação de adição em C- δ e C- β para formar 122b^δ, 122c^δ, 123b e 123c. ET – estado de transição; I – estrutura intermediária.

4.1.4. Funcionalização dos produtos resultantes da reação de adição conjugada 1,6 de nucleófilos de carbono à 2-[(1*E*,3*E*)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona

Os produtos de adição conjugada de nitrometano são muitas vezes usados como substratos na preparação de compostos heterocíclicos de nitrogênio, tais como espiro- γ -lactamos,^{112,113} pirrolidinas,¹¹⁴ diarilpirrolinas¹¹⁵ ou os seus isómeros *N*-óxidos.¹¹⁵ Assim sendo, efetuaram-se estudos de redução do grupo nitro das β -(nitrometil)cromonas **119** de forma a sintetizar derivados de amins primárias. Estes estudos iniciaram-se usando a β -(nitrometil)cromona **119c** como substrato modelo, estando como agente redutor e ácido clorídrico (37%) como fonte de prótons, numa mistura de etanol/diclorometano (1:1), adaptando uma metodologia descrita na literatura.⁴³ Após o consumo completo da β -(nitrometil)cromona de partida, isolou-se a hidroxilamina **124** em 35% de rendimento (Tabela 42, entrada 1). O mecanismo de formação deste derivado envolve a redução do grupo nitro da β -(nitrometil)cromona de partida a hidroxilamina, o qual reage via aza-adição de Michael intramolecular no sistema α,β -insaturado do núcleo da cromona, acompanhado de abertura de anel.^{115,116}

Tabela 42. Otimização da reação de redução do grupo nitro da (*E*)-2-[4-(4-metoxifenil)-2-(nitrometil)but-3-en-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**119c**).



Entrada	Sistema redutor (equiv)	Tempo	125c η (%) ^[b]	124 η (%) ^[b]
1 ^[c]	Sn (5)/HCl (5)	6 h	–	35
2	Sn (10)/NH ₄ OAc (10)	24 h	–	–
3 ^[d]	Sn (10)/NH ₄ OAc (10)	24 h	–	–
4	Zn (5)/NH ₄ OAc (5)	4 h	16	25
5	Zn (10)/NH ₄ OAc (10)	2 h	64	–
6	Zn (15)/NH ₄ OAc (15)	30 min	75	–

^[a] Reagentes e condições: β -(nitrometil)cromona **119c** (50,0 mg, 0,137 mmol) em 5 mL de uma mistura de MeOH/DCM (1:1), t. a.; ^[b] Rendimento isolado; ^[c] Reação em 5 mL de uma mistura de EtOH/DCM (1:1), t. a. ^[d] Sn ativado com HCl 37%.

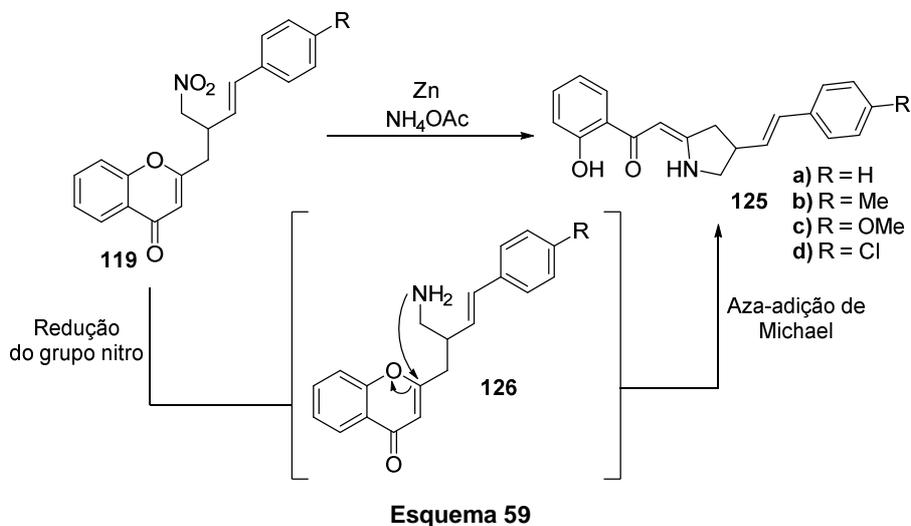
A mudança de fonte de prótons para acetato de amônio assim como a utilização de estanho previamente ativado com ácido clorídrico (37%), mostraram ser ineficientes na redução do grupo nitro (Tabela 42, entradas 2 e 3). Considerou-se então a utilização de zinco como agente redutor, o qual já foi usado com sucesso na redução de nitrocalconas.¹¹⁷ Variou-se a quantidade molar de zinco e de acetato de amônio assim como o tempo de reação (Tabela 42, entradas 4-6). Os melhores resultados foram alcançados usando 15 equiv molares de zinco e acetato de amônio, após 30 minutos de reação, tendo-se obtido a estirilpirrolidina **125c** em 75% de rendimento (Tabela 42, entrada 6). Estas condições de reação foram aplicadas às restantes β -(nitrometil)cromonas **119a**, **119b** e **119d**, obtendo-se as estirilpirrolidinas **125** em bons rendimentos (Tabela 43).

Tabela 43. Rendimentos obtidos na reação de redução do grupo nitro das (*E*)-2-[4-*aril*-2-(nitrometil)but-3-en-1-il]-4H-cromen-4-onas **119**.

Entrada	119	125 η (%) ^[b]
1	119a	125a 71
2	119b	125b 66
3	119c	125c 75
4	119d	125d 66

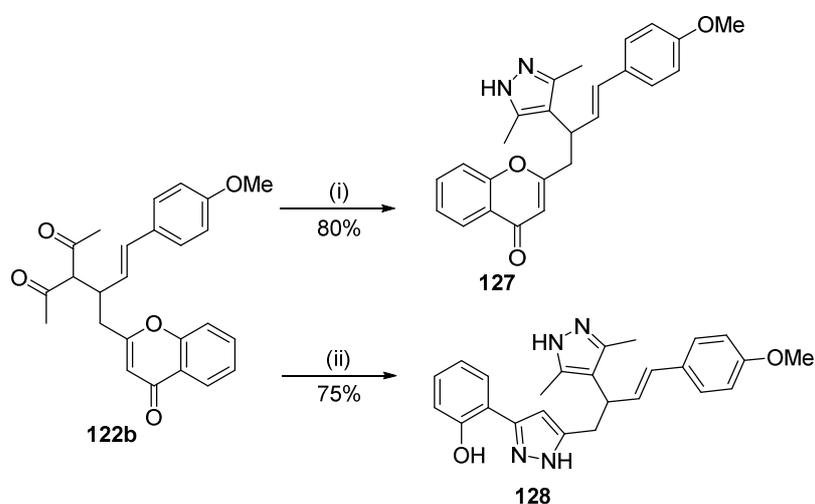
^[a] Reagentes e condições: β -(nitrometil)cromonas **119** (0,137 mmol) na presença de Zn (131 mg, 2 mmol) e NH₄OAc (154 mg, 2 mmol) em 5 mL de uma mistura de MeOH/DCM (1:1), t. a., 30 min; ^[b] Rendimento isolado.

A formação das estirilpirrolidinas **125** envolve a aza-adição de Michael do grupo amina ao carbono C-2 do núcleo de cromona dos intermediários **126**, acompanhada de abertura do anel heterocíclico de acordo com o mecanismo reportado na literatura⁴³ (Esquema 59).



A presença de uma unidade dicarbonílica no derivado **122b** permite a sua posterior funcionalização através condensação com derivados de hidrazina dando origem a pirazóis. Assim sendo, da reação entre o derivado dicarbonílico **122b** e 2 equiv molares de hidrato de hidrazina, em etanol à temperatura ambiente, resultou o derivado de pirazol **127** em 80% de rendimento [Esquema 60, (i)]. Por outro lado, usando 5 equiv molares de hidrazina, obteve-se o bis-pirazol **128** em 75% de rendimento [Esquema 60, (ii)]. A formação deste composto **128** implica a reação da hidrazina com o pirazol **127** através de um mecanismo reportado na literatura, o qual envolve uma aza-adição de Michael com abertura de anel, seguida de formação de hidrazona intramolecular.^{42,118-}

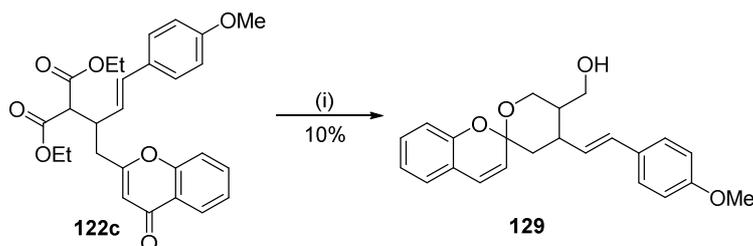
120



Reagentes e condições: (i) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv), EtOH, t. a., 1 h;
(ii) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 equiv), EtOH, t. a., 1 h.

Esquema 60

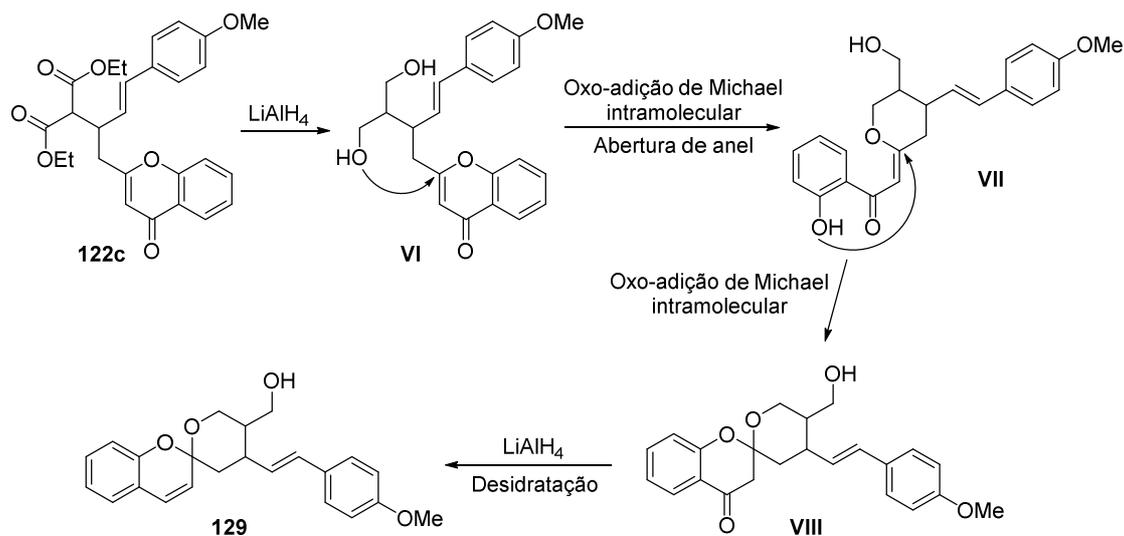
O derivado **122c** também permite posterior funcionalização através da redução do seu grupo malonato com tetra-hidreto de alumínio e lítio aos correspondentes álcoois primários. Desta reação resultaram vários produtos não identificados, contudo, foi possível isolar o derivado espiro **129** em 10% de rendimento (Esquema 61).



Reagentes e condições: (i) LiAlH_4 , THF seco, t. a., 1 h.

Esquema 61

O mecanismo proposto para a formação do derivado **129** envolve a redução dos grupos éster do composto **122c** aos respectivos álcoois primários, dando origem ao intermediário **VI** (Esquema 62). De seguida, ocorre uma oxo-adição de Michael intramolecular com abertura de anel do núcleo de cromona, que resulta no intermediário **VII**. Uma segunda oxo-adição de Michael intramolecular origina o intermediário espiro **VIII**, o qual após redução do grupo carbonilo, seguida de desidratação, forma o derivado **129** (Esquema 62).



Esquema 62

4.2. Caracterização estrutural por RMN dos compostos obtidos por adição conjugada e suas funcionalizações

As estruturas de todos os compostos sintetizados no presente capítulo foram elucidadas através de estudos de RMN de ^1H e ^{13}C , HSQC e HMBC, e quando necessário com o auxílio de espectros de NOESY.

4.2.1. Caracterização de (E)-2-[4-aryl-2-(nitrometil)but-3-en-1-il]-4H-cromen-4-onas

Os espectros de RMN de ^1H das β -(nitrometil)cromonas **119** (na Figura 74 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **119c**) apresentam como características principais a presença de: i) dois duplos dupletos a δ 2,84-2,85 e 2,92-2,93 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H- α , sendo que no caso do

derivado **119a**, o sinal destes prótons surge na forma de multipletos a δ 2,71-3,04 ppm; ii) um multipletos a δ 3,56-3,70 ppm correspondente à ressonância do próton H- β ; iii) dois duplos dupletos a δ 4,51-4,53 e 4,57-4,58 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons NO_2CH_2 , sendo que no caso do derivado **119d**, o sinal destes prótons surge na forma de multipletos a δ 4,49-4,62 ppm; e iv) dois sinais na forma de dupletos e duplo dupletos a δ 6,49-6,52 e 5,87-6,03 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H- δ e H- γ , respectivamente. No caso do derivado **119a**, o sinal do próton H- δ surge na forma de duplo dupletos a δ 6,55 ppm. A constante de acoplamento $^3J_{\gamma-\delta}$ de 15,7-15,8 Hz indica uma configuração *trans* da ligação dupla $\text{C}\gamma=\text{C}\delta$ (Tabela 44).

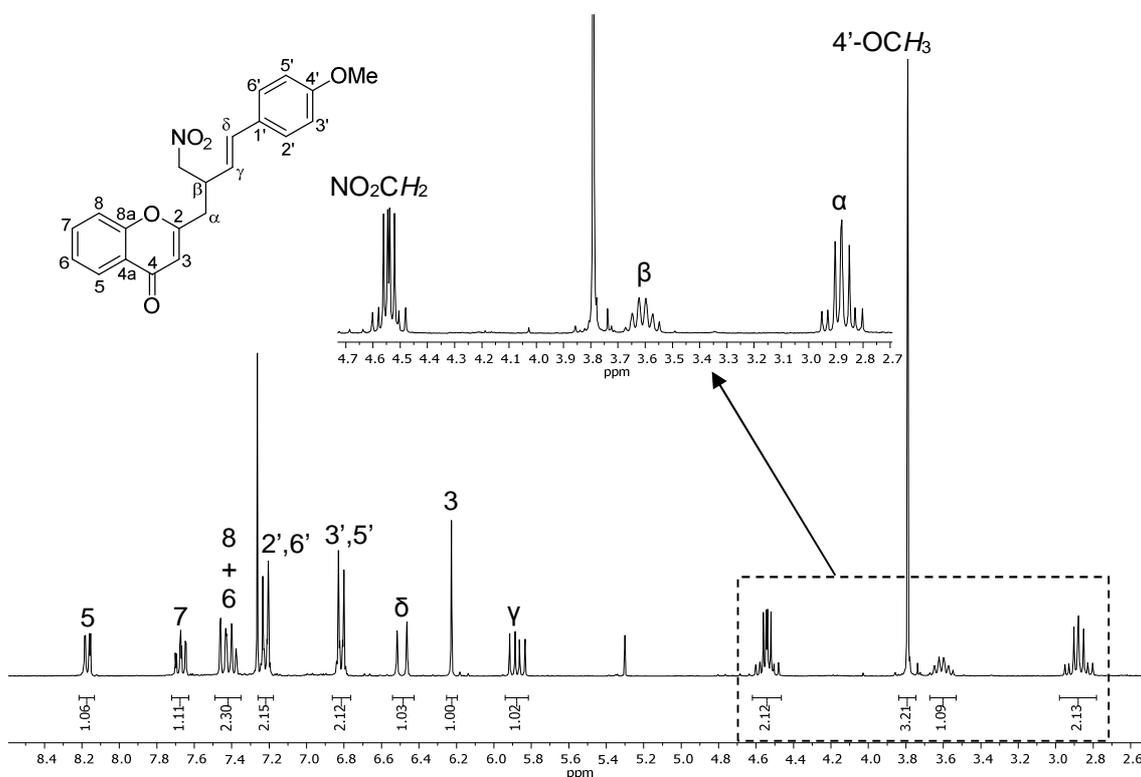


Figura 74. Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-2-[4-(4-metoxifenil)-2-(nitrometil)but-3-en-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**119c**).

A análise dos espectros de HSQC permitiu o assinalamento inequívoco dos carbonos C- α , C- β e NO_2CH_2 a δ 37,1-37,3; 39,8-39,9 e 78,6-78,9 ppm, respectivamente. De notar que os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C- γ e C- δ a δ 122,6-125,7 e 133,5-134,6 ppm, respectivamente, nas β -(nitrometil)cromonas **119**, sofreram desvios para menores valores de frequência ($\Delta\delta \sim -2$ ppm) em relação aos sinais dos mesmos carbonos nas cromonas precursoras **55**.

Tabela 44. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H das (*E*)-2-[4-aryl-2-(nitrometil)but-3-en-1-il]-4H-cromen-4-onas **119**.

Sinal	Composto	119a	119b	119c	119d
4'-CH ₃		–	2,31; s	–	–
4'-OCH ₃		–	–	3,79; s	–
NO ₂ CH ₂		4,53; dd	4,52; dd	4,51; dd	
		<i>J</i> 12,4; 7,5 Hz	<i>J</i> 12,3; 7,5 Hz	<i>J</i> 12,3; 7,5 Hz	4,49-4,62; m
		4,58; dd	4,57; dd	4,57; dd	
H-α		<i>J</i> 12,4; 6,7 Hz	<i>J</i> 12,3; 6,7 Hz	<i>J</i> 12,3; 6,7 Hz	
			2,84; dd	2,84; dd	2,85; dd
		2,71-3,04; m	<i>J</i> 14,5; 8,0 Hz	<i>J</i> 14,5; 8,0 Hz	<i>J</i> 14,5; 8,0 Hz
H-β			2,92; dd	2,92; dd	2,93; dd
			<i>J</i> 14,5; 6,6 Hz	<i>J</i> 14,5; 6,5 Hz	<i>J</i> 14,5; 6,4 Hz
		3,58-3,70; m	3,56-3,68; m	3,58-3,70; m	3,57-3,69; m
H-γ		6,03; dd	5,97; dd	5,87; dd	6,01; dd
		<i>J</i> 15,8; 8,8 Hz	<i>J</i> 15,8; 8,7 Hz	<i>J</i> 15,7; 8,8 Hz	<i>J</i> 15,8; 8,8 Hz
H-δ		6,55; dd	6,52; d	6,49; d	6,50; d
		<i>J</i> 15,8; 0,8 Hz	<i>J</i> 15,8 Hz	<i>J</i> 15,7 Hz	<i>J</i> 15,8 Hz
H-3		6,23; s	6,23; s	6,22; s	6,22; s
H-5		8,17; dd	8,17; dd	8,17; dd	8,17; dd
		<i>J</i> 8,0; 1,7 Hz	<i>J</i> 8,0; 1,7 Hz	<i>J</i> 8,0; 1,6 Hz	<i>J</i> 8,0; 1,7 Hz
H-6		7,40; ddd	7,40; ddd	7,40; ddd	7,41; ddd
		<i>J</i> 8,0; 7,1; 1,0 Hz	<i>J</i> 8,0; 7,1; 1,0 Hz	<i>J</i> 8,0; 7,1; 1,1 Hz	<i>J</i> 8,0; 7,1; 1,1 Hz
H-7		7,67; ddd	7,67; ddd	7,67; ddd	7,68; ddd
		<i>J</i> 8,6; 7,1; 1,7 Hz	<i>J</i> 8,5; 7,1; 1,7 Hz	<i>J</i> 8,7; 7,1; 1,6 Hz	<i>J</i> 8,7; 7,1; 1,7 Hz
H-8		7,45; dd	7,45; dd	7,45; dd	7,44; dd
		<i>J</i> 8,6; 1,0 Hz	<i>J</i> 8,5; 1,0 Hz	<i>J</i> 8,7; 1,1 Hz	<i>J</i> 8,7; 1,1 Hz
H-2',6'		7,23-7,31; m	7,18; d	7,22; d	7,20; d
			<i>J</i> 8,1 Hz	<i>J</i> 8,7 Hz	<i>J</i> 8,5 Hz
H-3',5'		7,23-7,31; m	7,09; d	6,82; d	7,26; d
			<i>J</i> 8,1 Hz	<i>J</i> 8,7 Hz	<i>J</i> 8,5 Hz
H-4'		7,23-7,31; m	–	–	–

Tabela 45. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-[4-aril-2-(nitrometil)but-3-en-1-il]-4*H*-cromen-4-onas **119**.

Sinal	Composto	119a	119b	119c	119d
4'-CH ₃		-	21,2	-	-
4'-OCH ₃		-	-	55,3	-
NO ₂ CH ₂		78,7	78,8	78,9	78,6
C-α		37,2	37,3	37,3	37,1
C-β		39,8	39,9	39,9	39,9
C-γ		125,0	123,9	122,6	125,7
C-δ		134,6	134,5	134,0	133,5
C-2		164,9	164,9	165,0	164,7
C-3		111,9	111,9	111,9	111,9
C-4		177,9	177,9	177,9	177,9
C-4a		123,6	123,7	123,7	123,6
C-5		125,8	125,8	125,8	125,8
C-6		125,4	125,4	125,4	125,5
C-7		133,9	133,9	133,9	133,9
C-8		117,8	117,8	117,8	117,8
C-8a		156,3	156,3	156,3	156,3
C-1'		135,7	132,9	128,5	134,0 ou 134,2
C-2',6'		126,5	126,4	127,7	127,7
C-3',5'		128,7	129,3	114,0	128,8
C-4'		128,3	138,3	159,7	134,0 ou 134,2

4.2.2. Caracterização de (*E*)-3'-estiril-5'-(nitrometil)-[1,1'-bifenil]-2-óis

As características principais observadas nos espectros de RMN de ^1H dos compostos **120** (na Figura 75 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **120c**) são: i) a presença de três sinais na forma de tripleto a δ 7,68-7,72; 7,58-7,61 e 7,44-7,49 ppm de constantes de acoplamento J 1,6-1,7 Hz, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2', H-4' e H-6', respetivamente; ii) dois sinais na forma de singuleto a δ 5,14-5,16 e 5,51-5,52 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons 2-OH e NO₂CH₂, respetivamente; e iii) dois dupletos de constante de acoplamento $^3J_{\alpha-\beta}$ 16,3 Hz a δ 7,00-7,09 e 7,15-7,17 ppm, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-α e H-β, respetivamente, numa configuração *trans*, no caso dos derivados **120b** e **120c** (Tabela 46). No caso dos derivados **120a** e **120d** (na Figura 76 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **120d**), os sinais dos prótons H-α e H-β surgem na forma de sistema AB de constante de acoplamento $^3J_{\alpha-\beta}$ 16,3 Hz a δ 7,10-7,14 e 7,15-7,20 ppm, respetivamente, numa configuração *trans* (Tabela 46).

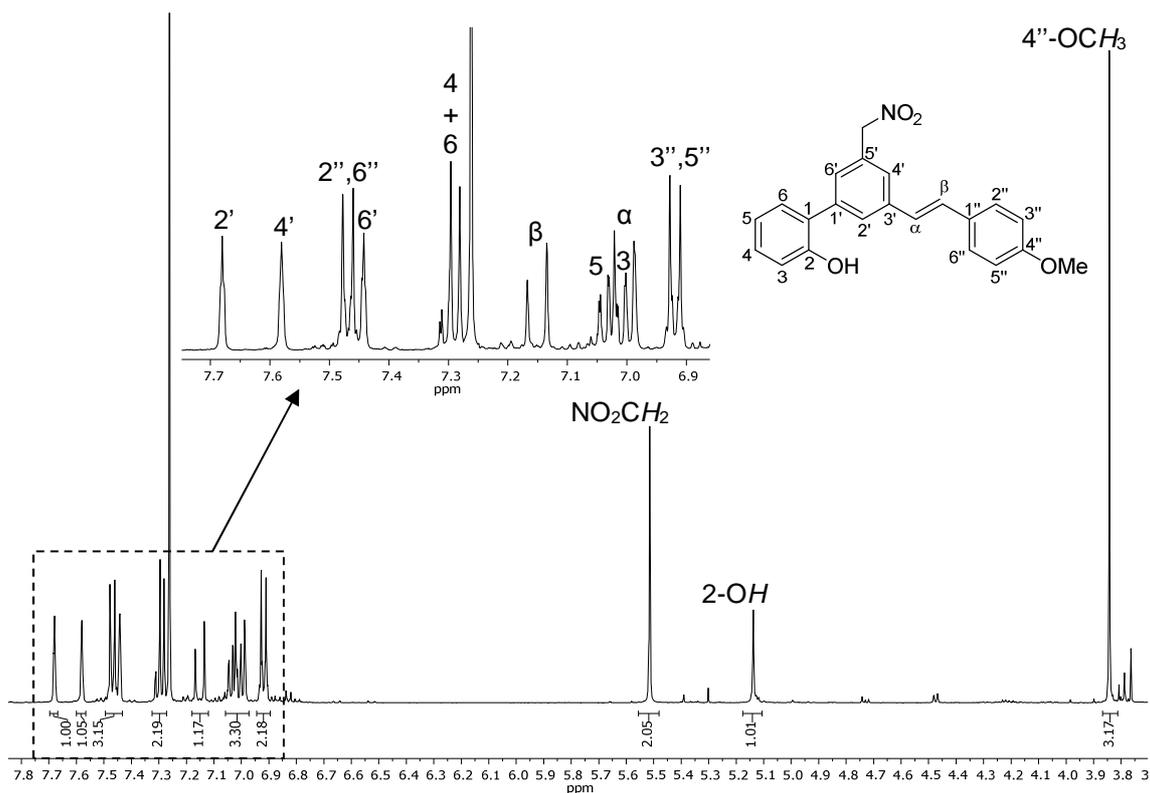


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H do (E) -3'-(4-metoxiestiril)-5'-(nitrometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol (**120c**).

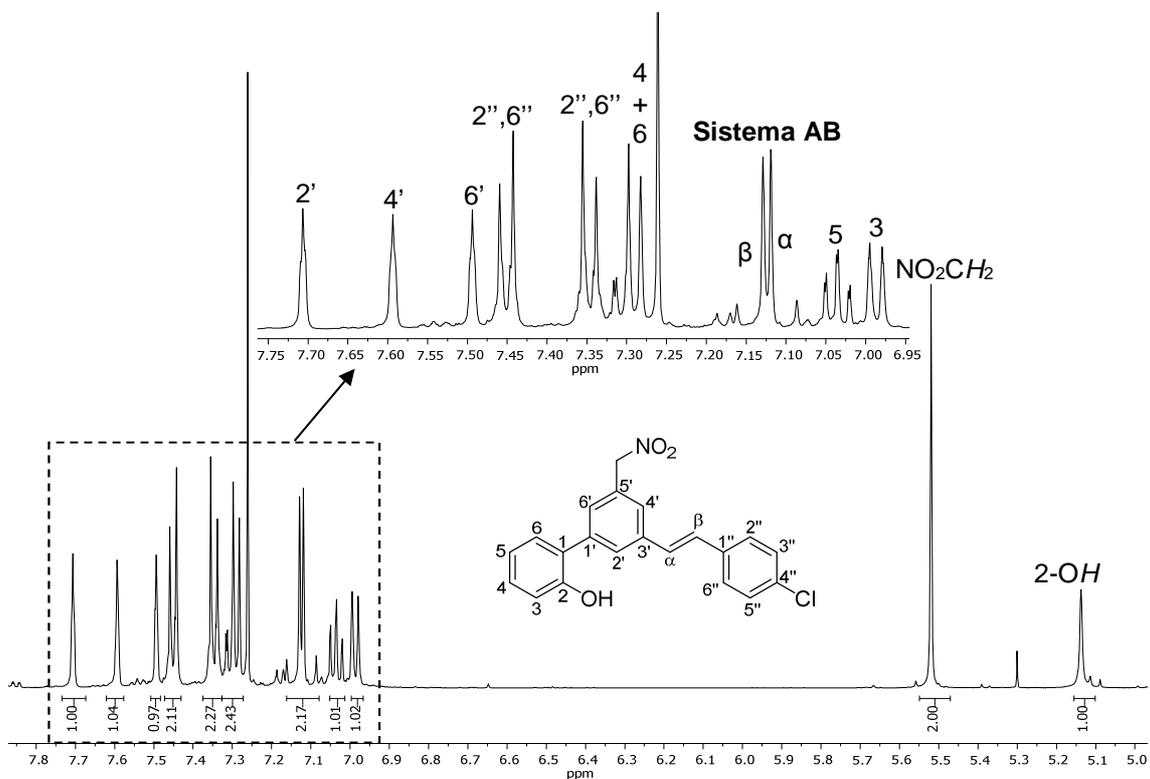


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H do (E) -3'-(4-cloroestiril)-5'-(nitrometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol (**120d**).

Os sinais dos carbonos não protonados C-1, C-2, C-1', C-3' e C-5' foram inequivocamente atribuídos por análise dos espectros de HMBC (Tabela 47). Exemplificando com as conetividades observadas no espectro de HMBC do derivado **120c** (Figura 77) assinalaram-se os carbonos:

- C-1 a δ 127,1 ppm através das suas conetividades com os prótons H-3, H-5, H-2', H-6' e 2-OH;
- C-2 a δ 152,4 ppm através das suas conetividades com os prótons H-4, H-6, H-3 e 2-OH;
- C-1' a δ 138,7 ppm através da sua conetividade com o próton H-6;
- C-3' a δ 139,6 ppm através das suas conetividades com os prótons H- α e H- β ;
- C-5' a δ 130,8 ppm através da sua conetividade com os prótons NO₂CH₂.

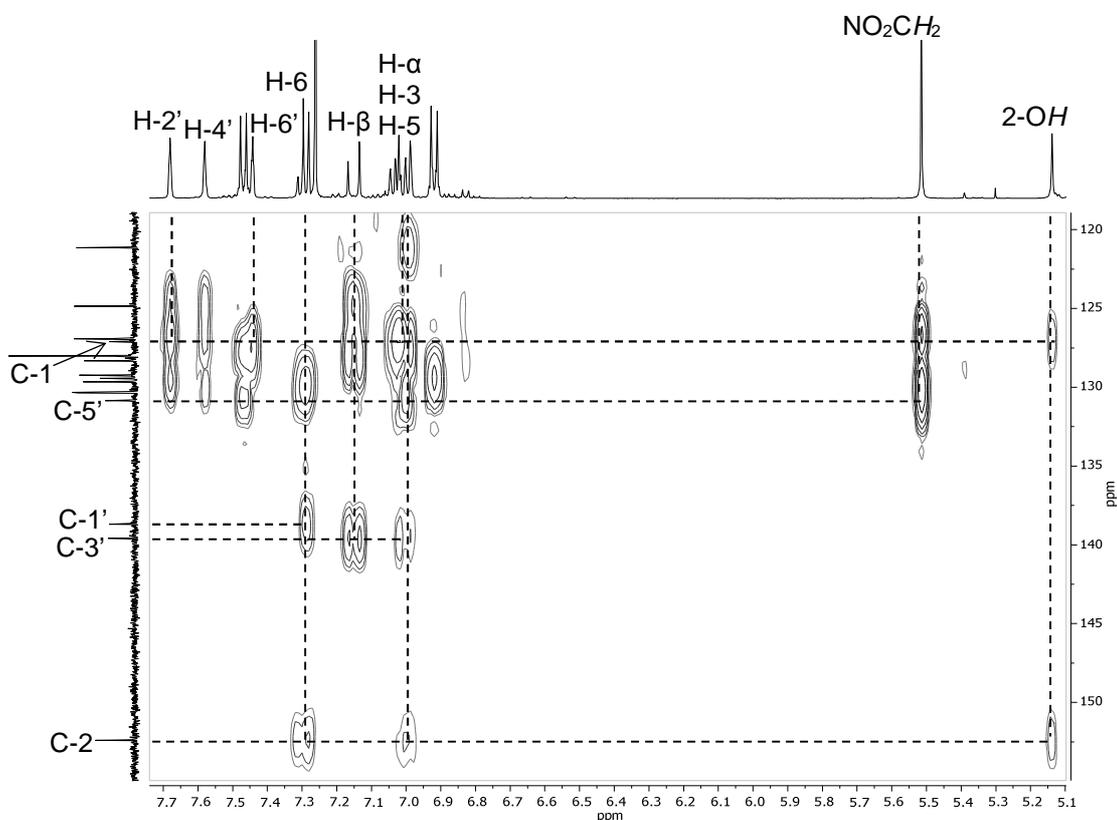


Figura 77. Ampliação do espectro de HMBC do (*E*)-3'-(4-metoxiestiril)-5'-(nitrometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol (**120c**).

Tabela 46. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H dos (*E*)-3'-estiril-5'-(nitrometil)-[1,1'-bifenil]-2-óis **120**.

Sinal	Composto	120a	120b	120c	120d
4''-CH ₃		–	2,37; s	–	–
4''-OCH ₃		–	–	3,84; s	–
NO ₂ CH ₂		5,52; s	5,51; s	5,51; s	5,52; s
2-OH		5,16; s	5,14; s	5,14; s	5,14; s
H-α		7,14; AB <i>J</i> 16,3 Hz	7,09; d <i>J</i> 16,3 Hz	7,00; d <i>J</i> 16,3 Hz	7,10; AB <i>J</i> 16,3 Hz
H-β		7,20; AB <i>J</i> 16,3 Hz	7,17; d <i>J</i> 16,3 Hz	7,15; d <i>J</i> 16,3 Hz	7,15; AB <i>J</i> 16,3 Hz
H-3		6,99; dd <i>J</i> 8,6; 1,1 Hz	6,99; dd <i>J</i> 8,5; 1,2 Hz	6,99; dd <i>J</i> 7,5; 1,0 Hz	6,99; dd <i>J</i> 7,6; 1,2 Hz
H-4		7,29-7,31; m	7,28-7,31; m	7,28-7,31; m	7,28-7,32; m
H-5		7,04; dt <i>J</i> 7,5; 1,1 Hz	7,03; dt <i>J</i> 7,5; 1,2 Hz	7,03; dt <i>J</i> 7,5; 1,0 Hz	7,04; dt <i>J</i> 7,5; 1,2 Hz
H-6		7,29-7,31; m	7,29; d <i>J</i> 7,5 Hz	7,29; d <i>J</i> 7,5 Hz	7,29; d <i>J</i> 7,5 Hz
H-2'		7,72; t <i>J</i> 1,6 Hz	7,70; t <i>J</i> 1,7 Hz	7,68; t <i>J</i> 1,6 Hz	7,71; t <i>J</i> 1,6 Hz
H-4'		7,61; t <i>J</i> 1,6 Hz	7,59; t <i>J</i> 1,7 Hz	7,58; t <i>J</i> 1,6 Hz	7,59; t <i>J</i> 1,6 Hz
H-6'		7,48; t <i>J</i> 1,6 Hz	7,46; t <i>J</i> 1,7 Hz	7,44; t <i>J</i> 1,6 Hz	7,49; t <i>J</i> 1,6 Hz
H-2'',6''		7,52-7,54; m	7,43; d <i>J</i> 8,0 Hz	7,47; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,45; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-3'',5''		7,38; t <i>J</i> 7,6 Hz	7,19; d <i>J</i> 8,0 Hz	6,92; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,35; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-4''		7,29-7,31; m	–	–	–

Tabela 47. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C dos (*E*)-3'-estiril-5'-(nitrometil)-[1,1'-bifenil]-2-óis **120**.

Composto	120a	120b	120c	120d
Sinal				
4''-CH ₃	–	21,3	–	–
4''-OCH ₃	–	–	55,4	–
NO ₂ CH ₂	79,9	79,9	79,9	79,9
C- α	127,0	126,0	124,8	127,7
C- β	130,80	130,3	130,33 ou 130,35	129,4
C-1	126,8	126,71	127,1	126,9
C-2	152,4	152,4	152,4	152,4
C-3	116,2	116,2	116,1	116,2
C-4	129,69 ou 129,70	129,7	129,6	129,7
C-5	121,2	121,2	121,1	121,2
C-6	130,4	130,7	130,33 ou 130,35	130,4
C-1'	138,8	138,7	138,7	138,8 ou 138,9
C-2'	128,6	128,5	128,3	128,7
C-3'	139,2	139,4	139,6	138,8 ou 138,9
C-4'	127,2	127,1	126,9	127,1
C-5'	130,85	130,8	130,8	130,9
C-6'	129,69 ou 129,70	129,4	129,2	129,9
C-1''	136,7	133,9	129,4	135,2
C-2'',6''	126,7	126,66	128,0	127,9
C-3'',5''	128,8	129,5	114,3	129,0
C-4''	128,2	138,3	159,8	133,8

4.2.3. Caracterização de 3'-aril-2'-nitro-5'-(nitrometil)espiro[cromano-2,1'-ciclohexan]-4-onas

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos **121** (na Figura 78 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **121c**) apresentam as seguintes características principais: i) um duplete a δ 4,73-4,81 ppm correspondente à ressonância do próton H-2'; ii) um duplo triplete a δ 4,06-4,12 ppm correspondentes à ressonância do próton H-3'; iii) um multiplete a δ 1,44-1,60 ppm e um duplo quarteto a δ 2,16-2,19 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-4'; iv) um multiplete a δ 2,66-2,80 ppm correspondente à ressonância do próton H-5'; v) um duplo duplete a δ 1,35-1,38 ppm e um duplo triplete a δ 2,52-2,53 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-6'; vi) dois dupletos a δ 2,71-2,73 e 3,13-3,15 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3; e vii) dois duplos dupletos a δ 4,18-4,21 e 4,24-4,25 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons NO₂CH₂ (Tabela 48).

Através da análise dos espectros de HSQC (na Figura 79 apresenta-se como exemplo o espectro de HSQC do derivado **121a**) foi possível assinalar inequivocamente os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos alifáticos: C-3 a δ 44,7-44,8 ppm; C-2' a δ 93,7-94,2 ppm; C-3' a δ 40,4-41,2 ppm; C-4' a δ 36,0-36,2 ppm; C-5' a δ 30,9-31,0 ppm; C-6' a δ 35,0 ppm; e NO₂CH₂ a δ 79,1-79,2 ppm (Tabela 49).

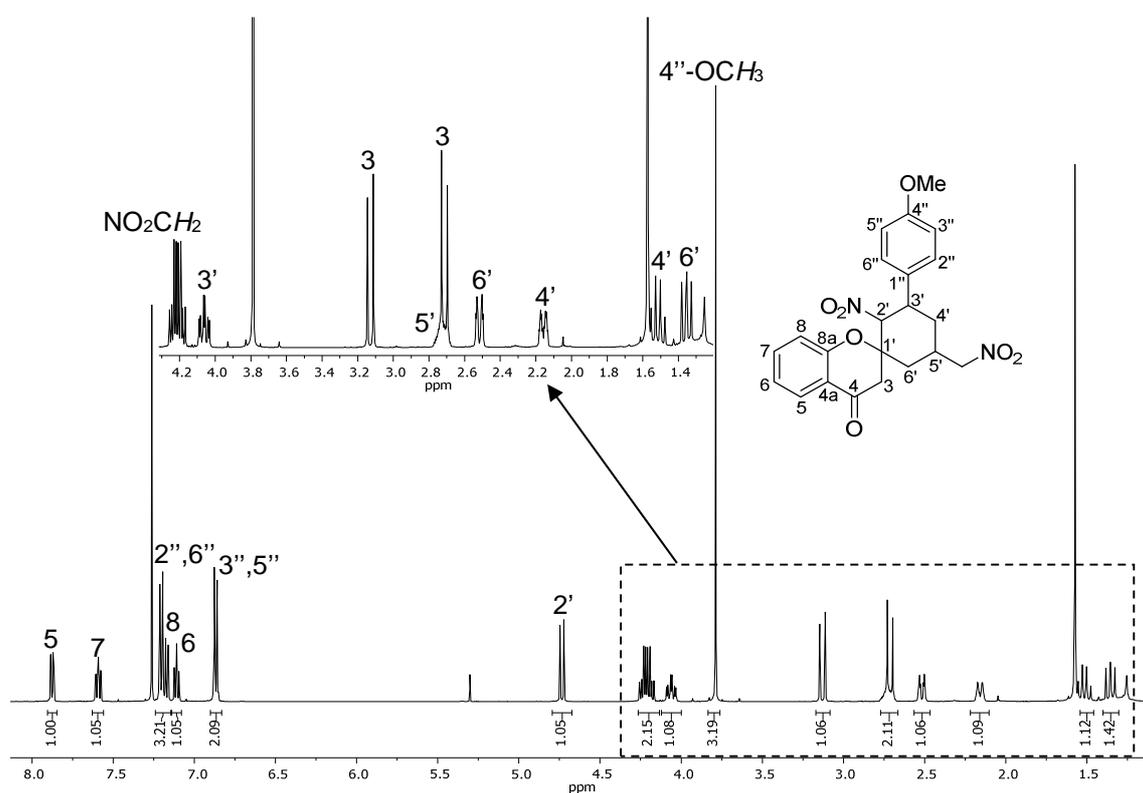


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H da 3'-(4-metoxifenil)-2'-nitro-5'-(nitrometil)espiro[cromano-2,1'-ciclohexano]-4-ona (**121c**).

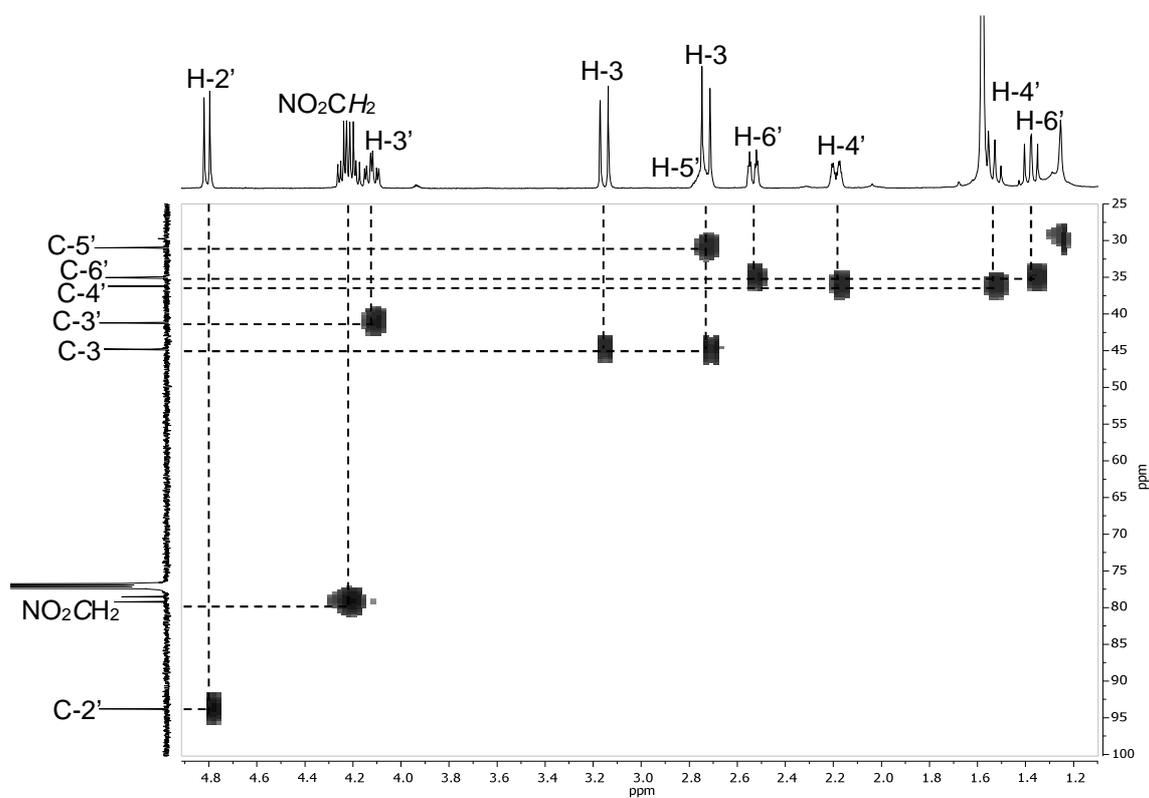


Figura 79. Ampliação do espectro de HSQC da 3'-fenil-2'-nitro-5'-(nitrometil)espiro[cromano-2,1'-ciclohexano]-4-ona (**121a**).

Tabela 48. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H das 3'-aril-2'-nitro-5'-(nitrometil)espiro[cromano-2,1'-ciclo-hexan]-4-onas **121**.

Sinal	Composto	121a	121b	121c	121d
4''-CH ₃		–	2,32; s	–	–
4''-OCH ₃		–	–	3,79; s	–
NO ₂ CH ₂		4,19; dd <i>J</i> 12,5; 7,4 Hz	4,18; dd <i>J</i> 12,3; 7,1 Hz	4,19; dd <i>J</i> 12,5; 7,4 Hz	4,21; dd <i>J</i> 12,7; 7,7 Hz
		4,24; dd <i>J</i> 12,5; 6,0 Hz	4,24; dd <i>J</i> 12,3; 6,1 Hz	4,24; dd <i>J</i> 12,5; 6,0 Hz	4,25; dd <i>J</i> 12,7; 6,2 Hz
		2,73; d <i>J</i> 16,7 Hz	2,72; d <i>J</i> 16,7 Hz	2,71; d <i>J</i> 16,7 Hz	2,72; d <i>J</i> 16,7 Hz
H-3		3,15; d <i>J</i> 16,7 Hz	3,14; d <i>J</i> 16,7 Hz	3,13; d <i>J</i> 16,7 Hz	3,14; d <i>J</i> 16,7 Hz
		7,88; dd <i>J</i> 7,8; 1,7 Hz	7,88; dd <i>J</i> 8,0; 1,7 Hz	7,88; dd <i>J</i> 7,9; 1,7 Hz	7,88; dd <i>J</i> 7,9; 1,8 Hz
		7,11; ddd <i>J</i> 7,8; 7,1; 1,0 Hz	7,11; ddd <i>J</i> 8,0; 7,2; 1,1 Hz	7,11; ddd <i>J</i> 7,9; 7,2; 1,0 Hz	7,12; ddd <i>J</i> 7,9; 7,3; 1,0 Hz
H-6		7,60; ddd <i>J</i> 8,2; 7,1; 1,7 Hz	7,59; ddd <i>J</i> 8,8; 7,2; 1,7 Hz	7,59; ddd <i>J</i> 8,4; 7,2; 1,7 Hz	7,60; ddd <i>J</i> 8,7; 7,3; 1,8 Hz
		7,18; dd <i>J</i> 8,2; 1,0 Hz	7,13-7,16; m	7,17; dd <i>J</i> 8,4; 1,0 Hz	7,16; dd <i>J</i> 8,7; 1,0 Hz
H-8		4,81; d <i>J</i> 12,2 Hz	4,78; d <i>J</i> 12,3 Hz	4,73; d <i>J</i> 12,2 Hz	4,75; d <i>J</i> 12,1 Hz
		4,12; dt <i>J</i> 12,2; 3,5 Hz	4,08; dt <i>J</i> 12,3; 3,7 Hz	4,06; dt <i>J</i> 12,2; 3,6 Hz	4,11; dt <i>J</i> 12,1; 3,5 Hz
H-2'		1,50-1,58; m	1,44-1,60; m	1,48-1,56; m	1,45-1,59; m
		2,19; dq <i>J</i> 13,6; 3,5 Hz	2,16; dq <i>J</i> 13,6; 3,7 Hz	2,16; dq <i>J</i> 13,8; 3,6 Hz	2,17; dq <i>J</i> 14,6; 3,5 Hz
		2,70-2,79; m	2,66-2,80; m	2,70-2,77; m	2,66-2,80; m
H-5'		1,38; dd <i>J</i> 14,5; 12,6 Hz	1,36; dd <i>J</i> 14,3; 12,6 Hz	1,35; dd <i>J</i> 14,4; 12,6 Hz	1,37; dd <i>J</i> 14,4; 12,7 Hz
		2,53; dt <i>J</i> 14,5; 3,5 Hz	2,52; dt <i>J</i> 14,3; 3,7	2,52; dt <i>J</i> 14,4; 3,6 Hz	2,53; dt <i>J</i> 14,4; 3,5 Hz
		7,28-7,30; m	7,18; AA'BB' <i>J</i> 8,5 Hz	7,21; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,23; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-2'',6''		7,33-7,36; m	7,14; AA'BB' <i>J</i> 8,5 Hz	6,87; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,33; d <i>J</i> 8,5 Hz
		7,28-7,30; m	–	–	–
H-3'',5''		–	–	–	–
H-4''		–	–	–	–

Tabela 49. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 3'-aryl-2'-nitro-5'-(nitrometil)espiro[cromano-2,1'-ciclo-hexan]-4-onas **121**.

Composto	121a	121b	121c	121d
Sinal				
4''-CH ₃	–	21,0	–	–
4''-OCH ₃	–	–	55,3	–
NO ₂ CH ₂	79,2	79,2	79,2	79,1
C-3	44,8	44,8	44,8	44,7
C-4	189,5	189,5	189,5	189,3
C-4a	119,9	119,9	119,9	119,9
C-5	126,8	126,8	126,8	126,9
C-6	122,5	122,5	122,5	122,6
C-7	137,1	137,0	137,0	137,10 ou 137,15
C-8	118,4	118,4	118,4	118,3
C-8a	157,2	157,3	157,3	157,1
C-1'	78,5	78,5	78,5	78,4
C-2'	93,8	94,0	94,2	93,7
C-3'	41,2	40,8	40,4	40,7
C-4'	36,2	36,2	36,2	36,0
C-5'	31,0	31,0	31,0	30,9
C-6'	35,0	35,0	35,0	35,0
C-1''	138,7	135,6	130,6	137,10 ou 137,15
C-2'',6''	127,2	127,0	128,3	128,6
C-3'',5''	129,2	129,8	114,5	129,4
C-4''	128,2	137,9	159,3	134,1

4.2.4. Caracterização dos produtos resultantes da reação de adição conjugada 1,6 de nucleófilos de carbono à 2-[(1E,3E)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona

O espectros de RMN de ^1H dos produtos de adição conjugada 1,6 **122a-c** (na Figura 80 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **122a**) apresenta como características principais a presença de: i) dois duplos dupletos a δ 2,63-3,02 e 2,28-3,12 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H- α ; ii) um multipletto a δ 3,38-3,54 ppm para os derivados **122a** e **122c**, e um duplo quarteto a δ 3,58 ppm para o derivado **122b**, correspondentes às ressonâncias do próton H- β ; iii) um duplo dupletto e um dupletto a δ 5,83-6,00 e 6,36-6,67 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H- γ e H- δ , respetivamente, numa configuração *trans* ($^3J_{\gamma-\delta}$ 15,6-15,8 Hz) (Tabela 50).

Com o auxílio de espectros de HSQC e HMBC, foi possível atribuir inequivocamente no espectro de RMN de ^{13}C , os sinais de todos os carbonos dos derivados **122a-c** (na Figura 81 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^{13}C do derivado **122a**). Em particular, observam-se na região alifática sinais a δ 37,2-38,2; 41,2-42,6; 119,8-124,8 e 132,9-136,8 ppm correspondentes às ressonâncias dos carbonos C- α , C- β , C- γ e C- δ , respetivamente (Tabela 51).

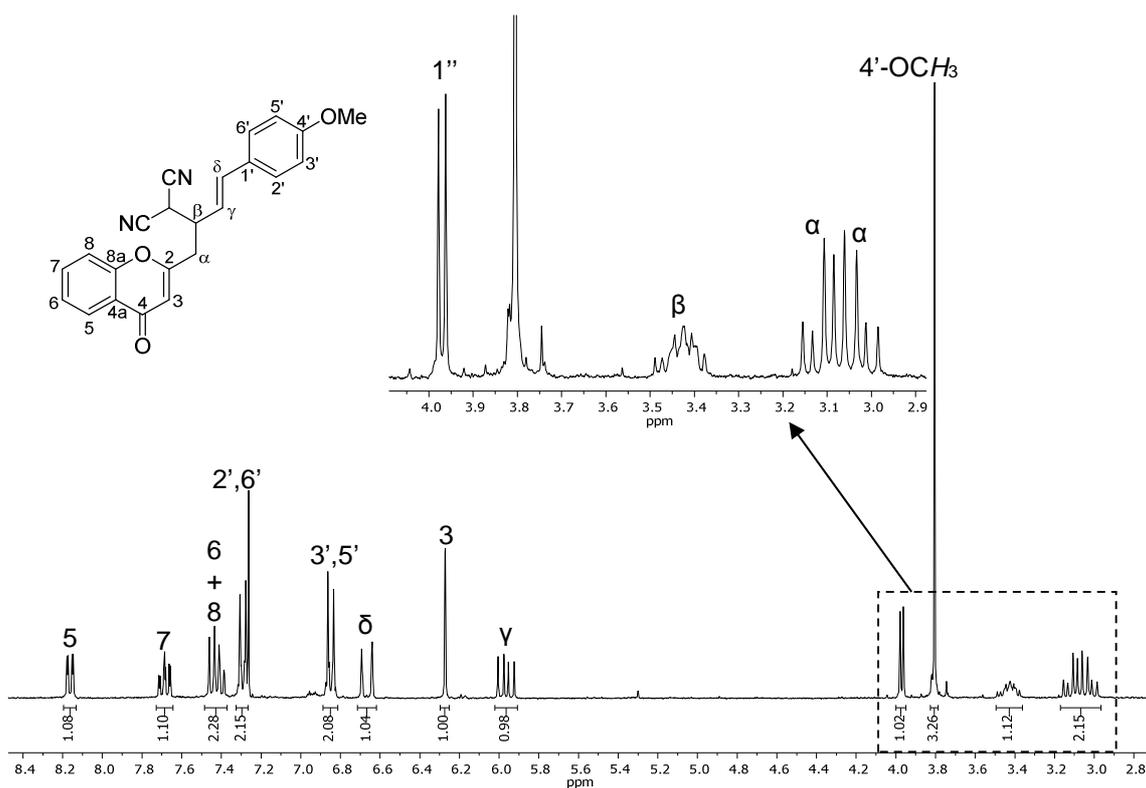


Figura 80. Espectro de RMN de ^1H do (E) -2-[4-(4-metoxifenil)-1-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)but-3-en-2-il]malononitrilo (122a).

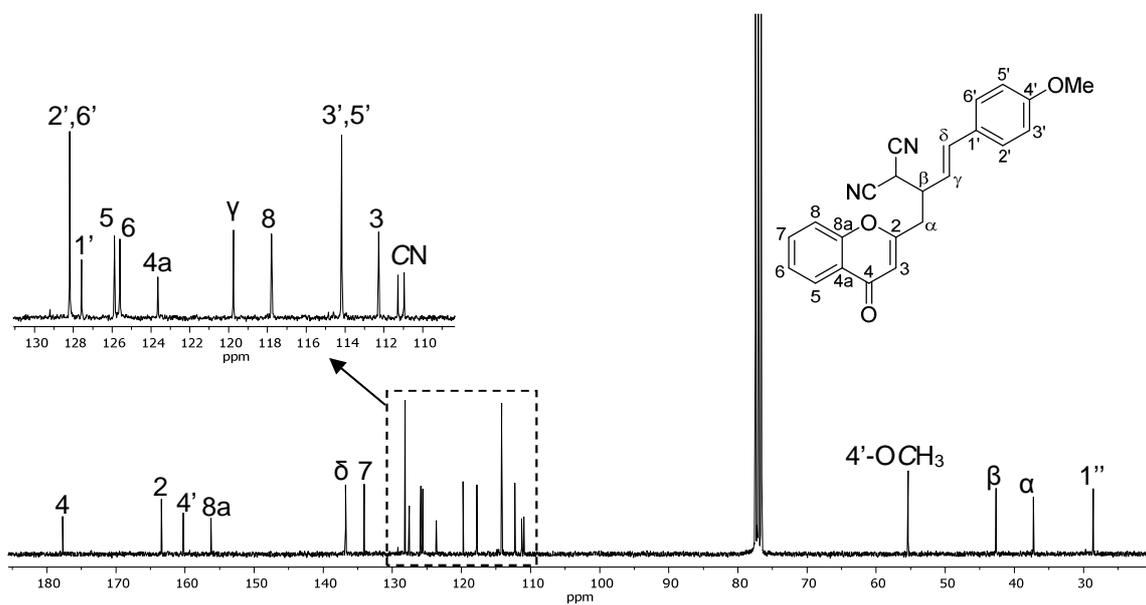


Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C do (E) -2-[4-(4-metoxifenil)-1-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)but-3-en-2-il]malononitrilo (122a).

O 2-ciano-5-(4-metoxifenil)-3-[(4-oxo-4H-cromen-2-il)metil]pent-4-enoato de etilo (**122d**) foi obtido como uma mistura inseparável de dois diastereómeros (**d₁** e **d₂**) na proporção de 68:32. No espectro de RMN de ¹H da mistura de diastereómeros (Figura 82) surgem as seguintes características principais: i) um duplete a δ 2,99 ppm (**d₁**) e dois duplos dupletos a δ 2,92 e 3,09 ppm (**d₂**) correspondentes às ressonâncias dos prótons H-α; ii) um multipletto a δ 3,48-3,54 ppm (**d₁** e **d₂**) correspondente à ressonância do próton H-β; iii) dois dupletos a δ 3,74 (**d₁**) e 3,70 ppm (**d₂**) correspondentes às ressonâncias do próton H-1''; iv) dois duplos dupletos a δ 6,00 (**d₁**) e 5,95 ppm (**d₂**) e um duplete a δ 6,50 ppm (**d₁** e **d₂**) correspondentes às ressonâncias dos prótons H-γ e H-δ, respectivamente, numa configuração *trans* (³J_{γ-δ} 15,7 Hz) (Tabela 50).

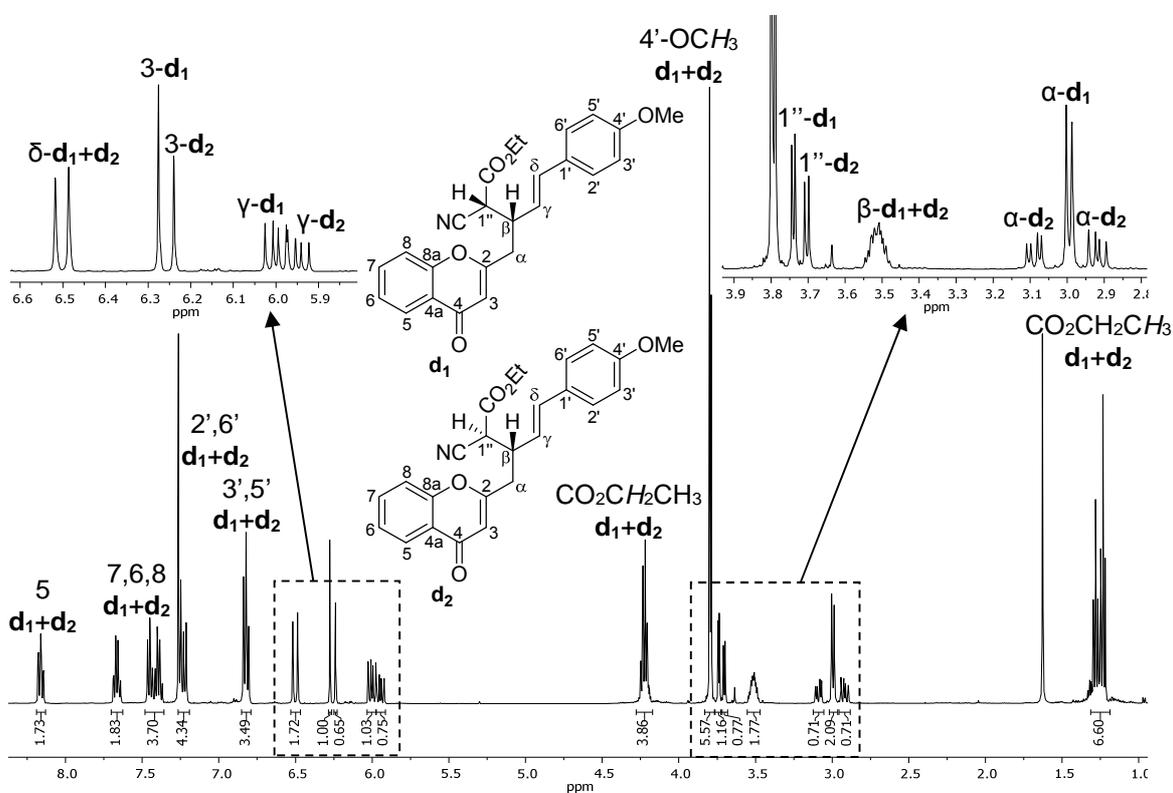


Figura 82. Espectro de RMN de ¹H da mistura de diastereómeros (**d₁** e **d₂**) do 2-ciano-5-(4-metoxifenil)-3-[(4-oxo-4H-cromen-2-il)metil]pent-4-enoato de etilo (**122d**).

A análise do espectro de NOESY da mistura de diastereómeros permitiu estabelecer a estereoquímica relativa de cada diastereómero (Figura 83). No espectro de NOESY observou-se proximidade espacial do próton H-1'' com H-β para **d₁**. A ausência de efeitos NOE entre H-1'' e H-β permitiu estabelecer a estereoquímica relativa de **d₂**.

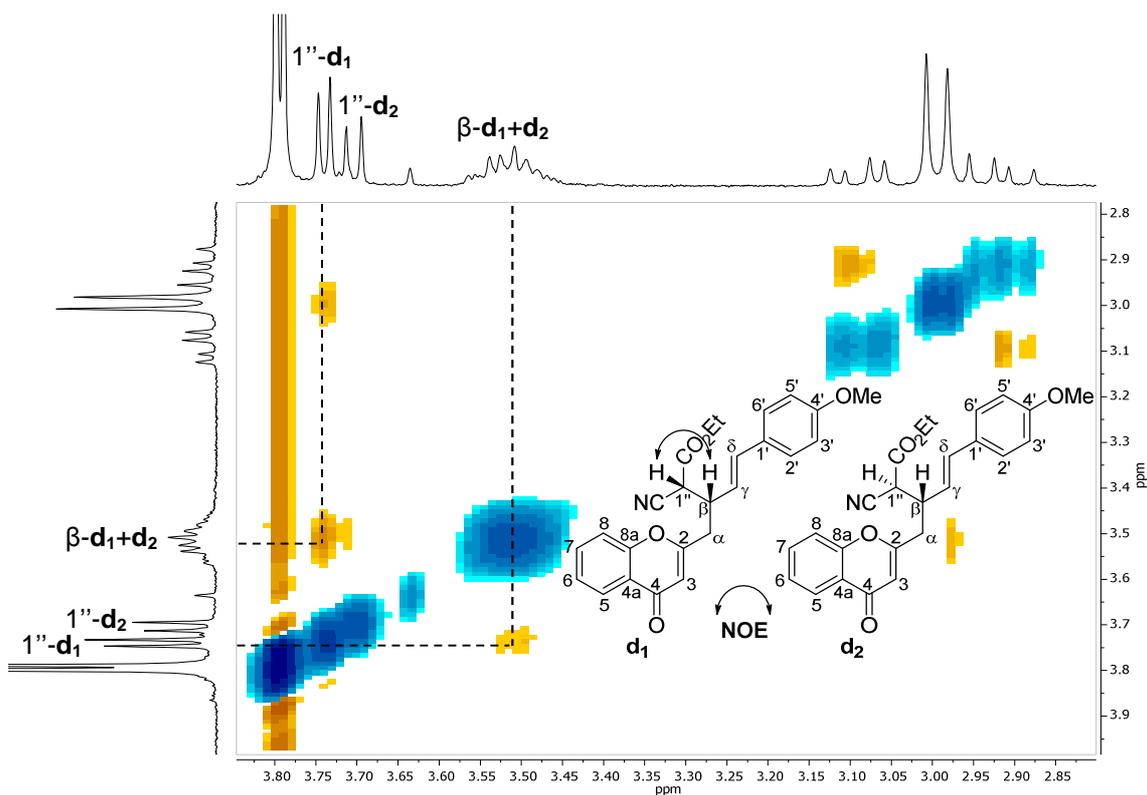


Figura 83. Ampliação do espectro de NOESY e efeitos NOE observados para a *rel*-(2*R*,3*S*,*E*) (**d₁**) e *rel*-(2*S*,3*S*,*E*)-2-ciano-5-(4-metoxifenil)-3-[(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)metil]pent-4-enoato de etilo (**d₂**) (**122d**).

No espectro de RMN de ^{13}C da mistura de diastereómeros do 2-ciano-5-(4-metoxifenil)-3-[(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)metil]pent-4-enoato de etilo (**122d**), os sinais aparecem duplicados, tendo o seu assinalamento inequívoco sido feito através da análise dos espectros bidimensionais de HSQC e HMBC (Tabela 51).

Tabela 50. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (J, Hz) de RMN de ¹H dos produtos de adição conjugada 1,6 **122**.

Sinal	Composto	122a	122b	122c	122d	
					d ₁	d ₂
4'-OCH ₃		3,80; s	3,77; s	3,77; s	3,80; s	3,79; s
COCH ₃		-	2,14; s 2,27; s	-	-	-
CO ₂ CH ₂ CH ₃		-	-	1,21 e 1,27; 2t J 7,1 Hz	1,23; t J 7,1 Hz	1,28; t J 7,2 Hz
CO ₂ CH ₂ CH ₃		-	-	4,16 e 4,22; 2dq J 7,1; 0,8 Hz	4,23; q J 7,1 Hz	4,19-4,23; m
H-α		3,02; dd; J 14,6; 8,3 Hz 3,12; dd; J 14,6; 6,5 Hz	2,63; dd; J 14,2; 9,5 Hz 2,82; dd; J 14,2; 4,3 Hz	2,82; dd; J 14,3; 8,7 Hz 3,02; dd; J 14,3; 4,8 Hz	2,99; d J 7,7 Hz	2,92; dd; J 14,4; 9,2 Hz 3,09; dd; J 14,4; 5,4 Hz
H-β		3,38-3,48; m	3,58; dq J 9,5; 4,3 Hz	3,44-3,54; m	3,48-3,54; m	3,48-3,54; m
H-γ		5,96; dd J 15,6; 9,1 Hz	5,83; dd J 15,8; 9,5 Hz	6,00; dd J 15,7; 9,0 Hz	6,00; dd J 15,7; 9,4 Hz	5,95; dd J 15,7; 9,1 Hz
H-δ		6,67; d J 15,6 Hz	6,36; d J 15,8 Hz	6,38; d J 15,7 Hz	6,50; d J 15,7 Hz	6,50; d J 15,7 Hz
H-3		6,27; s	6,15; s	6,19; s	6,27; s	6,24; s
H-5		8,16; dd J 7,9; 1,7 Hz	8,15; dd J 8,0; 1,7 Hz	8,15; dd J 8,0; 1,7 Hz	8,17; dd J 8,1; 1,5 Hz	8,15; dd J 8,6; 1,4 Hz
H-6		7,41; ddd J 7,9; 7,1; 0,9 Hz	7,38; ddd J 8,0; 7,1; 1,0 Hz	7,37; ddd J 8,0; 7,1; 1,1 Hz	7,37-7,42; m	7,37-7,42; m
H-7		7,69; ddd J 8,3; 7,1; 1,7 Hz	7,65; ddd J 8,5; 7,1; 1,7 Hz	7,64; ddd J 8,3; 7,1; 1,7 Hz	7,67; ddd J 8,0; 7,0; 1,5 Hz	7,64-7,67; m
H-8		7,45; d J 8,3 Hz	7,43; dd J 8,5; 1,0 Hz	7,43; dd J 8,3; 1,1 Hz	7,46; d J 8,0 Hz	7,44; d J 7,8 Hz
H-2',6'		7,29; d J 8,7 Hz	7,15; d J 8,7 Hz	7,18; d J 8,8 Hz	7,26; d J 8,8 Hz	7,22; d J 8,7 Hz
H-3',5'		6,85; d J 8,7 Hz	6,78; d J 8,7 Hz	6,78; d J 8,8 Hz	6,83; d J 8,8 Hz	6,81; d J 8,7 Hz
H-1''		3,97; d J 4,9 Hz	3,90; d J 9,5 Hz	3,56; d J 7,9 Hz	3,74; d J 4,2 Hz	3,70; d J 5,5 Hz

Tabela 51. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C dos produtos de adição conjugada 1,6 **122**.

Sinal	Composto	122a	122b	122c	122d	
					d ₁	d ₂
4'-OCH ₃		55,4	55,3	55,3	55,3	55,3
CN		111,0 e 111,3	–	–	114,6	115,0
COCH ₃		–	29,6 e 30,3	–	–	–
COCH ₃		–	202,6 e 202,7	–	–	–
CO ₂ CH ₂ CH ₃		–	–	14,1	14,1	14,0
CO ₂ CH ₂ CH ₃		–	–	61,6 e 61,7	63,2	63,3
CO ₂ CH ₂ CH ₃		–	–	167,7 e 167,9	164,6	165,0
C- α		37,2	38,2	37,9	38,2	37,1
C- β		42,6	41,2	41,4	41,94	41,86
C- γ		119,8	124,4	124,8	121,7	122,8
C- δ		136,8	133,2	132,9	134,9	134,3
C-2		163,4	166,2	166,6	164,72	164,71
C-3		112,3	111,8	111,6	111,9	112,0
C-4		177,7	178,0	178,1	177,88	177,92
C-4a		123,6	123,7	123,7	123,69	123,66
C-5		125,9	125,8	125,7	125,83	125,77
C-6		125,6	125,2	125,1	125,4	125,3
C-7		134,1	133,7	133,6	133,9	133,8
C-8		117,8	117,8	117,9	117,88	117,86
C-8a		156,3	156,4	156,4	156,39	156,36
C-1'		127,6	128,8	129,2	128,4	128,3
C-2',6'		128,2	127,6	127,5	127,9	127,8
C-3',5'		114,2	114,0	113,9	114,07	114,08
C-4'		160,2	159,5	159,3	159,8	159,8
C-1''		28,6	73,1	56,1	42,8	43,0

4.2.5. Caracterização do 2-(4-metoxifenil)-4-[(4-oxo-4H-cromen-2-il)metil]pentano-1,1,5,5-tetracarboxilato de tetraetilo

O 2-(4-metoxifenil)-4-[(4-oxo-4H-cromen-2-il)metil]pentano-1,1,5,5-tetracarboxilato de tetraetilo (**123c**) foi obtido como uma mistura inseparável de dois diastereómeros (**d**₁ e **d**₂) na proporção 70:30. No espectro de RMN de ^1H da mistura de diastereómeros (Figura 84) surgem como características principais: i) dois multipletos a δ 1,89-1,97 (**d**₁) e 1,66-1,74 ppm (**d**₂) correspondentes às ressonâncias dos prótons H- γ ; ii) um multipletto a δ 2,31-2,38 ppm (**d**₁ e **d**₂) correspondente à ressonância do próton H- β ; iii) quatro duplos dupletos a δ 2,73 e 3,01 ppm (**d**₁), 2,57 e 2,83 ppm (**d**₂) correspondentes às ressonâncias dos prótons H- α ; iv) dois multipletos a δ 3,47-3,54 (**d**₁) e 3,28-3,37 ppm (**d**₂) correspondentes às ressonâncias do próton H- δ ; v) dois dupletos a δ 3,34 (**d**₁) e 3,74 ppm (**d**₂) correspondentes às ressonâncias do próton H-1''; e vi) dois dupletos a δ 3,55 (**d**₁) e 3,45 ppm (**d**₂) correspondentes às ressonâncias do próton H-2''.

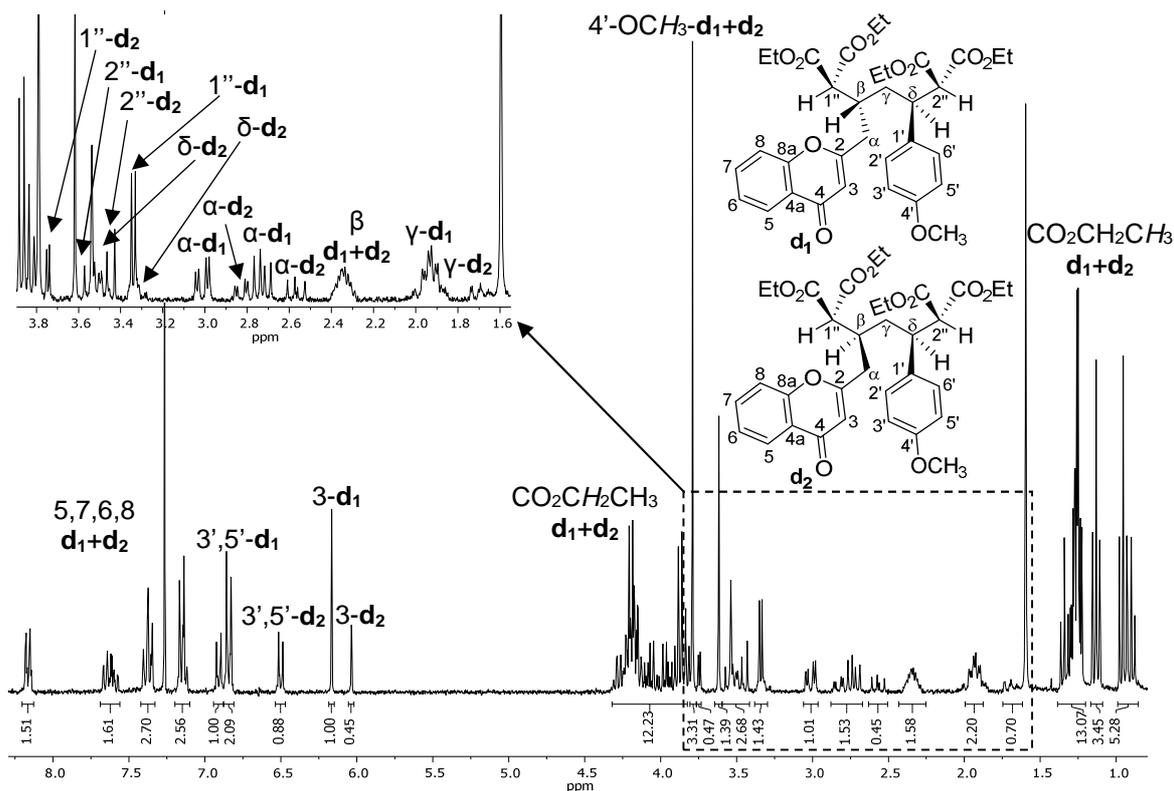


Figura 84. Espectro de RMN de ^1H da mistura de diastereómeros (\mathbf{d}_1 e \mathbf{d}_2) do 2-(4-metoxifenil)-4-[(4-oxo-4H-cromen-2-il)metil]pentano-1,1,5,5-tetracarboxilato de tetraetilo ($\mathbf{123c}$).

A estereoquímica relativa de cada diastereómero foi determinada através do espectro de NOESY da mistura de diastereómeros (\mathbf{d}_1 e \mathbf{d}_2). Assim, no espectro de NOESY observaram-se os seguintes efeitos NOE: do próton H- δ com os prótons H- α e H- γ (\mathbf{d}_1); e do próton H- δ com os prótons H- γ (\mathbf{d}_2) (Figura 85).

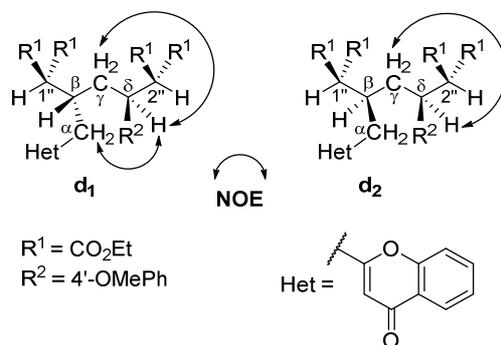


Figura 85. Efeitos NOE observados para ambos os diastereómeros do 2-(4-metoxifenil)-4-[(4-oxo-4H-cromen-2-il)metil]pentano-1,1,5,5-tetracarboxilato de tetraetilo ($\mathbf{123c}$).

4.2.6. Caracterização da mistura de isômeros de (Z)-2-{1-hidroxi-4-[(E)-4-metoxiestiril]pirrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona e 1-óxido de (E)-5-[2-(2-hidroxifenil)-2-oxoetil]-3-(4-metoxiestiril)-3,4-di-hidro-2H-pirrol

O espectro de RMN de ^1H do composto **124** (Figura 86) apresenta uma duplicação de sinais correspondentes a dois isômeros (I e II) (64:36). Assim sendo, identificaram-se as seguintes características principais no espectro de RMN de ^1H : i) dois duplos dupletos a δ 2,79 e 3,07 ppm (I), e dois multipletos a δ 2,71-2,76 e 3,08-3,13 ppm (II) correspondentes às ressonâncias dos prótons H-5'; ii) um multipletos a δ 3,37-3,43 ppm (I e II) correspondente às ressonâncias do próton H-4'; iii) um duplo dupletos a δ 3,89 ppm (I) e três multipletos a δ 4,10-4,17 (I), 3,95-4,00 e 4,23-4,27 ppm (II) correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3'; iv) dois singletos a δ 5,45 (I) e 4,25 ppm (II) correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2; e v) dois singletos a δ 11,90 e 15,73 ppm (I) correspondentes às ressonâncias dos prótons 2'''-OH e N-OH, respectivamente; um singletos a δ 11,83 ppm (II) correspondente à ressonância do próton 2'''-OH.

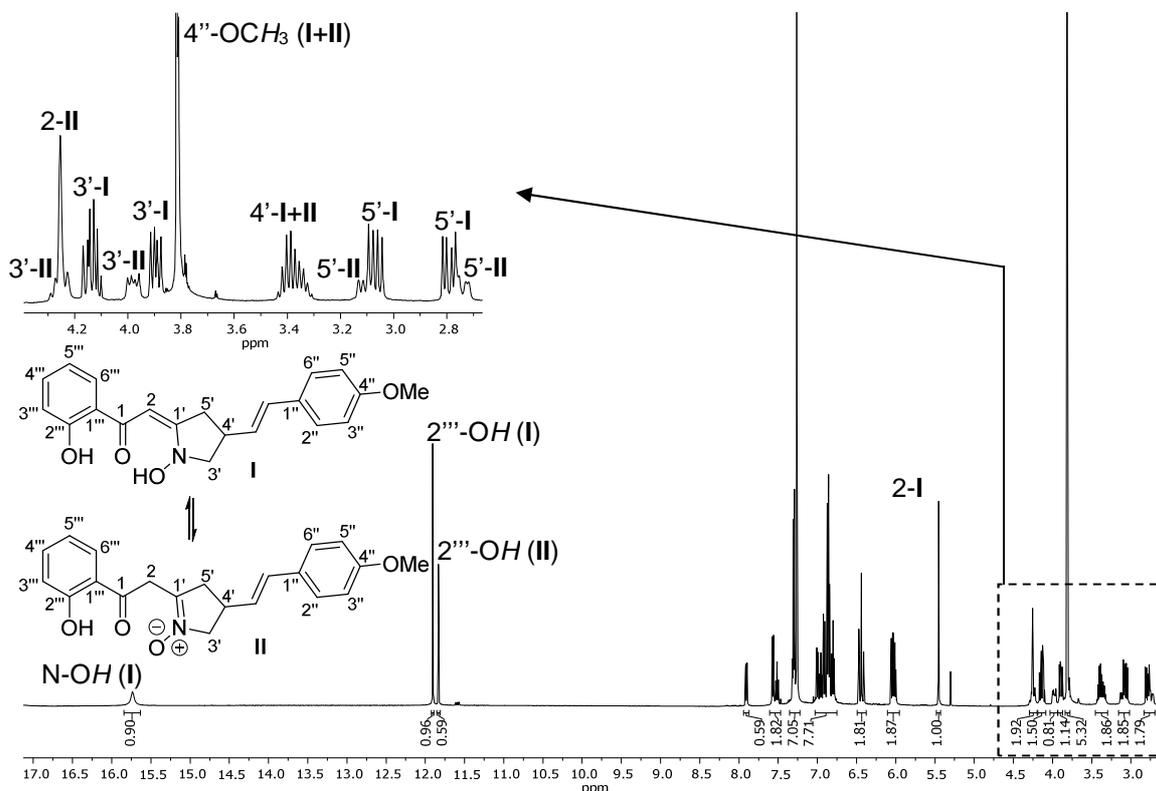


Figura 86. Espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros do composto **124**.

Os carbonos protonados C-2, C-3', C-4' e C-5' de ambos os isômeros, foram facilmente assinalados através das suas conexões HSQC com os prótons correspondentes (Figura 87).

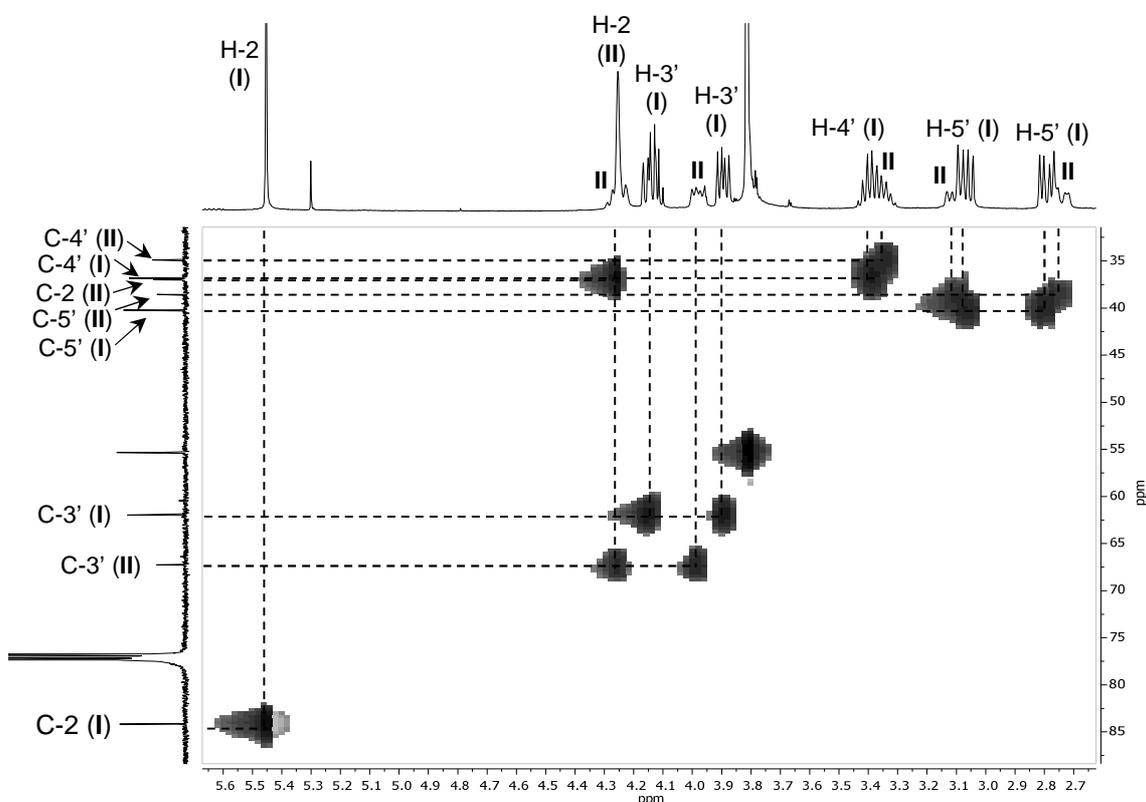


Figura 87. Ampliação do espectro de HSQC da mistura de isômeros do composto **124**.

4.2.7. Caracterização de (Z)-2-{4-[(E)-estiril]pirrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-onas

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos **125** (na Figura 88 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **125a**) apresentam as seguintes características principais: i) dois duplos dupletos a δ 2,70-2,73 e 2,98-3,00 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-5'; ii) um sexteto a δ 3,23-3,26 ppm correspondente à ressonância do próton H-4'; iii) um duplo duplete e um duplo duplete de dupletos, no caso dos derivados **125a-c**, e dois duplos dupletos, no caso do derivado **125d**, a δ 3,52-3,54 e 3,87-3,89 ppm, respetivamente, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3'; iv) um duplo duplete e um duplete a δ 6,05-6,20 e 6,46-6,52 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H- α e H- β , respetivamente, numa configuração trans ($^3J_{\alpha-\beta}$ 15,7-15,8 Hz); v) dois singletos a δ 9,86-9,88 e 13,75-13,78 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons NH e OH, respetivamente (Tabela 52).

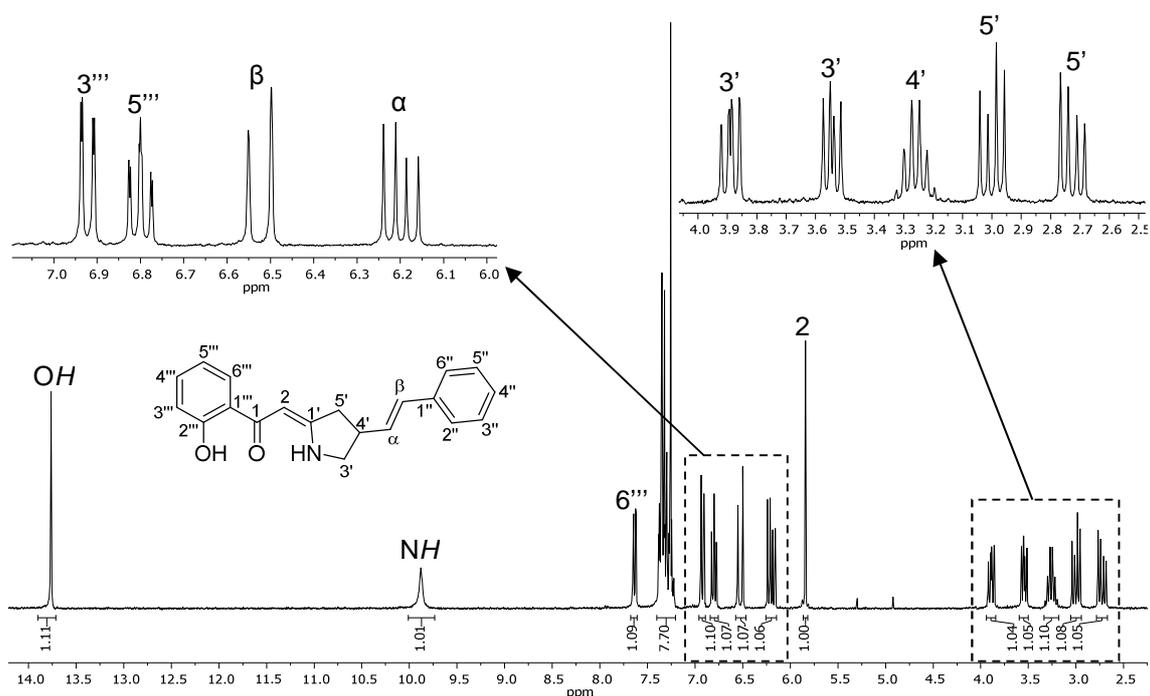


Figura 88. Espectro de RMN de ^1H da (*Z*)-2-[4-[(*E*)-estiril]pirrolidin-2-ilideno]-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (**125a**).

Pela análise dos espectros de HMBC dos compostos **125** atribuíram-se inequivocamente os sinais correspondentes aos carbonos não protonados C-1', C-1''' e C-2''' (Tabela 53). Exemplificando com as conectividades observadas no espectro de HMBC do derivado **125a** (Figura 89), assinalaram-se os carbonos:

- C-1' a δ 168,7 ppm através das suas conectividades com os prótons H-2, H-3' e H-5';
- C-1''' a δ 120,3 ppm através das suas conectividades com os prótons H-3''', H-5''' e OH;
- C-2''' a δ 162,4 ppm através das suas conectividades com os prótons H-4''', H-6''' e OH.

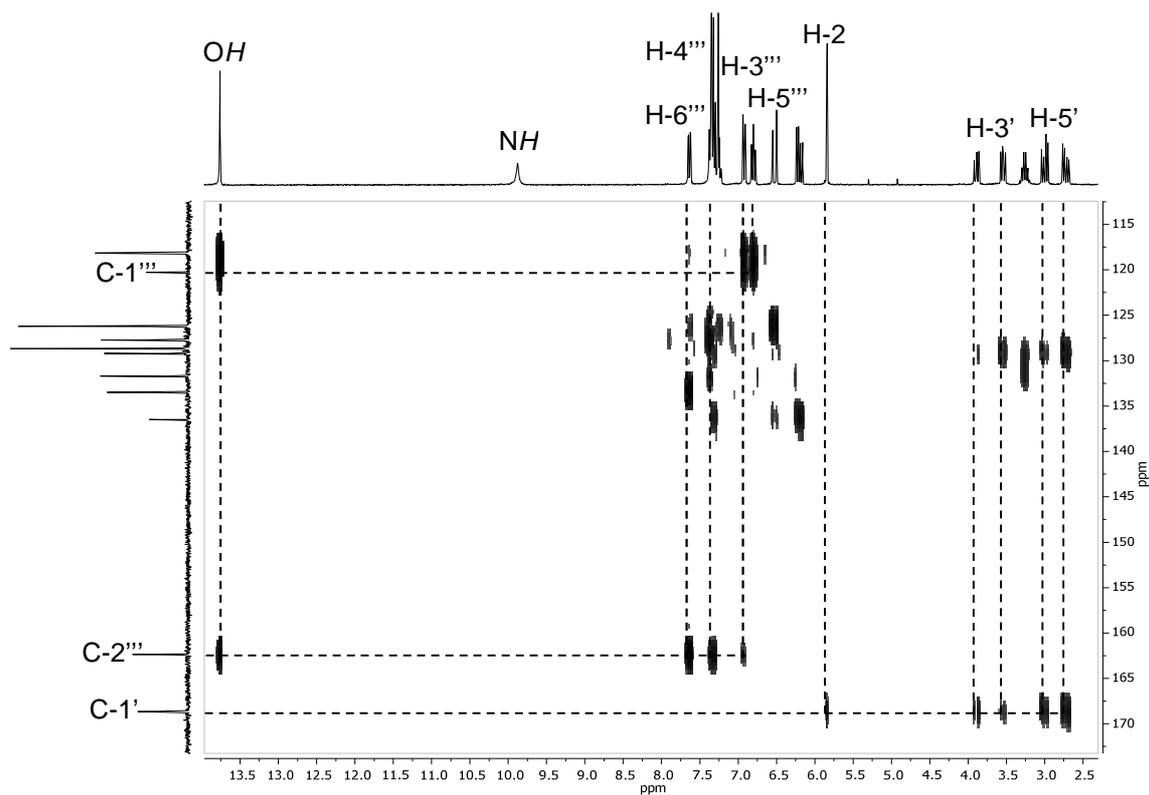


Figura 89. Ampliação do espectro de HMBC da (Z)-2-{4-[(E)-estiril]pirrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (125a).

Tabela 52. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (J , Hz) de RMN de ^1H das (*Z*)-2-{4-[(*E*)-estiril]pyrrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-onas **125**.

Composto	125a	125b	125c	125d
Sinal				
4''-CH₃	–	2,34; s	–	–
4''-OCH₃	–	–	3,81; s	–
NH	9,88; s	9,88; s	9,87; s	9,86; s
2'''-OH	13,76; s	13,77; s	13,78; s	13,75; s
H-2	5,84; s	5,83; s	5,83; s	5,83; s
H-α	6,20; dd J 15,8; 7,8 Hz	6,14; dd J 15,7; 7,9 Hz	6,05; dd J 15,7; 7,8 Hz	6,16; dd J 15,8; 7,7 Hz
H-β	6,52; d J 15,8 Hz	6,49; d J 15,7 Hz	6,46; d J 15,7 Hz	6,46; dd J 15,8; 0,9 Hz
H-3'	3,54; dd J 10,9; 7,8 Hz 3,89; ddd J 10,9; 7,8; 1,2 Hz	3,53; dd J 11,0; 7,9 Hz 3,88; ddd J 11,0; 7,9; 0,9 Hz	3,53; dd J 10,9; 7,8 Hz 3,87; ddd J 10,9; 7,8; 1,1 Hz	3,52; dd J 10,9; 7,7 Hz 3,87; dd J 10,9; 7,7 Hz
H-4'	3,26; sex J 7,8 Hz	3,25; sex J 7,9 Hz	3,23; sex J 7,8 Hz	3,23; sex J 7,7 Hz
H-5'	2,73; dd J 16,8; 7,8 Hz 3,00; dd J 16,8; 7,8 Hz	2,72; dd J 16,8; 7,9 Hz 2,99; dd J 16,8; 7,9 Hz	2,71; dd J 16,8; 7,8 Hz 2,98; dd J 16,8; 7,8 Hz	2,70; dd J 16,8; 7,7 Hz 2,98; dd J 16,8; 7,7 Hz
H-2'',6''	7,30-7,38; m	7,26; d J 8,0 Hz	7,30; d J 8,7 Hz	[a]
H-3'',5''	7,30-7,38; m	7,13; d J 8,0 Hz	6,86; d J 8,7 Hz	[a]
H-4''	7,22-7,27; m	–	–	–
H-3'''	6,92; dd J 8,3; 1,2 Hz	6,92; dd J 8,4; 1,2 Hz	6,92; dd J 8,3; 1,2 Hz	6,92; dd J 8,5; 1,2 Hz
H-4'''	7,30-7,38; m	7,32; ddd J 8,4; 7,2; 1,7 Hz	7,32; ddd J 8,3; 7,2; 1,6 Hz	7,32; ddd J 8,5; 7,2; 1,7 Hz
H-5'''	6,80; ddd J 8,1; 7,2; 1,2 Hz	6,78; ddd J 8,0; 7,2; 1,2 Hz	6,80; ddd J 8,1; 7,2; 1,2 Hz	6,80; ddd J 8,2; 7,2; 1,2 Hz
H-6'''	7,64; dd J 8,1; 1,7 Hz	7,63; dd J 8,0; 1,7 Hz	7,63; dd J 8,1; 1,6 Hz	7,63; dd J 8,2; 1,7 Hz

[a] Sobreposto com o sinal do solvente.

Tabela 53. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das (Z)-2-{4-[(E)-estiril]pirrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-onas **125**.

Composto	125a	125b	125c	125d
Sinal				
4''-CH ₃	–	21,2	–	–
4''-OCH ₃	–	–	55,3	–
C-α	129,2	128,1	127,0	129,9
C-β	131,7	131,6	131,1	130,5
C-1	191,2	191,2	191,1	191,2
C-2	85,5	85,5	85,5	85,6
C-1'	168,7	168,8	168,8	168,5
C-3'	53,4	53,5	53,6	53,3
C-4'	39,3	39,3	39,4	39,2
C-5'	40,0	40,1	40,1	39,9
C-1''	136,5	133,7	129,3	135,0
C-2'',6''	126,2	126,1	127,4	127,4
C-3'',5''	128,7	129,4	114,1	128,8
C-4''	127,7 ou 127,8	137,6	159,3	133,4
C-1'''	120,3	120,3	120,3	120,3
C-2'''	162,4	162,4	162,4	162,4
C-3'''	118,1 ou 118,2	118,1 ou 118,2	118,1 ou 118,2	118,17 ou 118,18
C-4'''	133,5	133,5	133,5	133,5
C-5'''	118,1 ou 118,2	118,1 ou 118,2	118,1 ou 118,2	118,17 ou 118,18
C-6'''	127,7 ou 127,8	127,7	127,7	127,7

4.2.8. Caracterização da (E)-2-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-4H-cromen-4-ona e do (E)-3-(2-hidroxifenil)-5-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol

O espectro de RMN de ^1H do composto **127** (Figura 90) apresenta as seguintes características principais: i) um singuleto a δ 2,21 ppm correspondente às ressonâncias dos prótons 3''- e 5''-CH₃; ii) dois duplos dupletos a δ 2,98 e 3,17 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-α; iii) um multipletos a δ 3,99-4,06 ppm correspondente à ressonância do próton H-β; e iv) um multipletos a δ 6,22-6,36 ppm correspondente às ressonâncias dos prótons H-γ e H-δ.

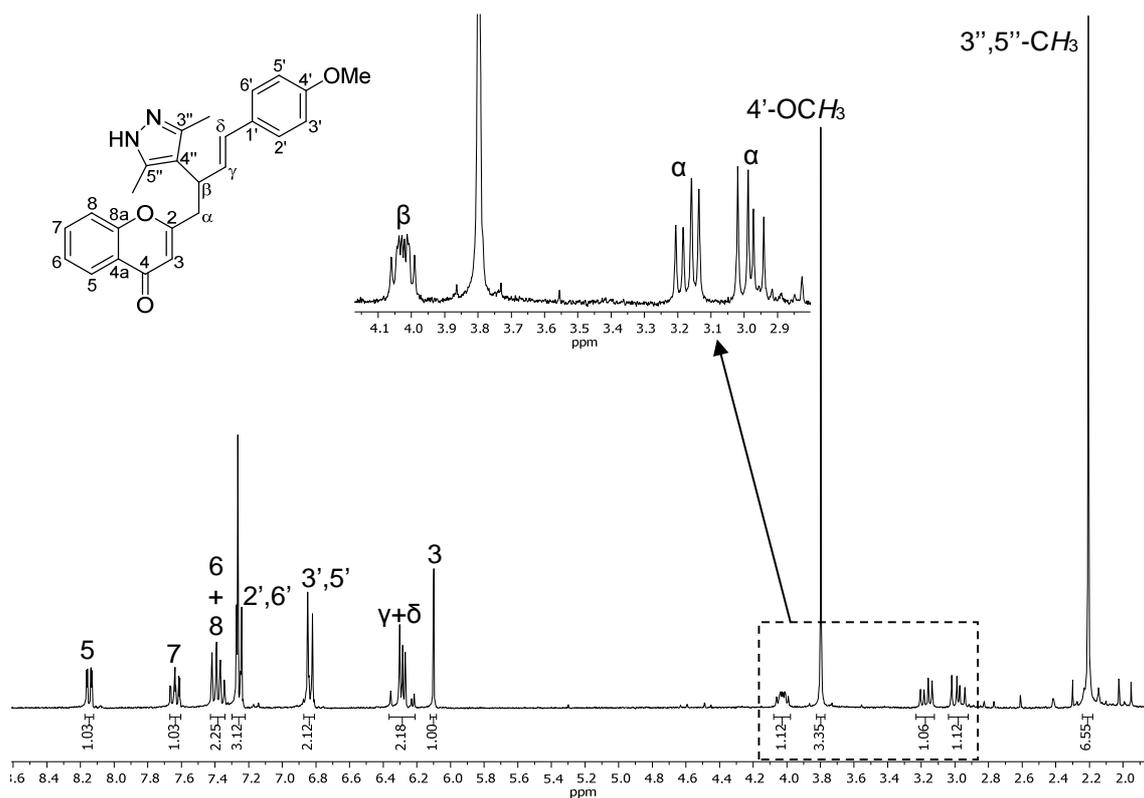


Figura 90. Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-2-[2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**127**).

O assinalamento inequívoco dos carbonos protonados fez-se através da análise do espectro de HSQC. No que respeita aos carbonos não protonados C-3'',5'' a δ 142,2 ppm e C-4'' a δ 114,7 ppm, o seu assinalamento fez-se recorrendo ao espectro de HMBC, onde se observam conetividades dos carbonos C-3'',5'' com os prótons 3'',5''-CH₃ e do carbono C-4'' com os prótons H- α e 3'',5''-CH₃ (Figura 91).

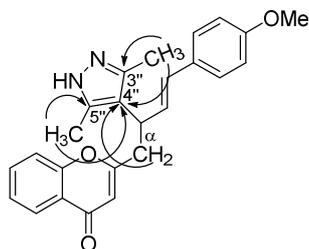


Figura 91. Principais conetividades observadas no espectro de HMBC da (*E*)-2-[2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**127**).

Devido ao fenómeno de prototropia dos prótons NH dos núcleos de pirazol presentes no composto **128**, a sua caracterização por RMN foi feita com adição de algumas gotas de TFA. O espectro de RMN de ^1H do derivado de bis-pirazol **128** (Figura 92) apresenta as seguintes características principais: i) um singuleto a δ 2,49 ppm correspondente às

ressonâncias dos prótons 3''- e 5''-CH₃; ii) dois duplos dupletos a δ 3,31 e 3,60 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H- α ; iii) um multipletto a δ 3,92-4,00 ppm correspondente à ressonância do próton H- β ; e iv) um dupletto e um duplo dupletto a δ 6,35 e 6,16 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H- δ e H- γ , respetivamente, numa configuração *trans* ($^3J_{\gamma-\delta} = 15,9$ Hz).

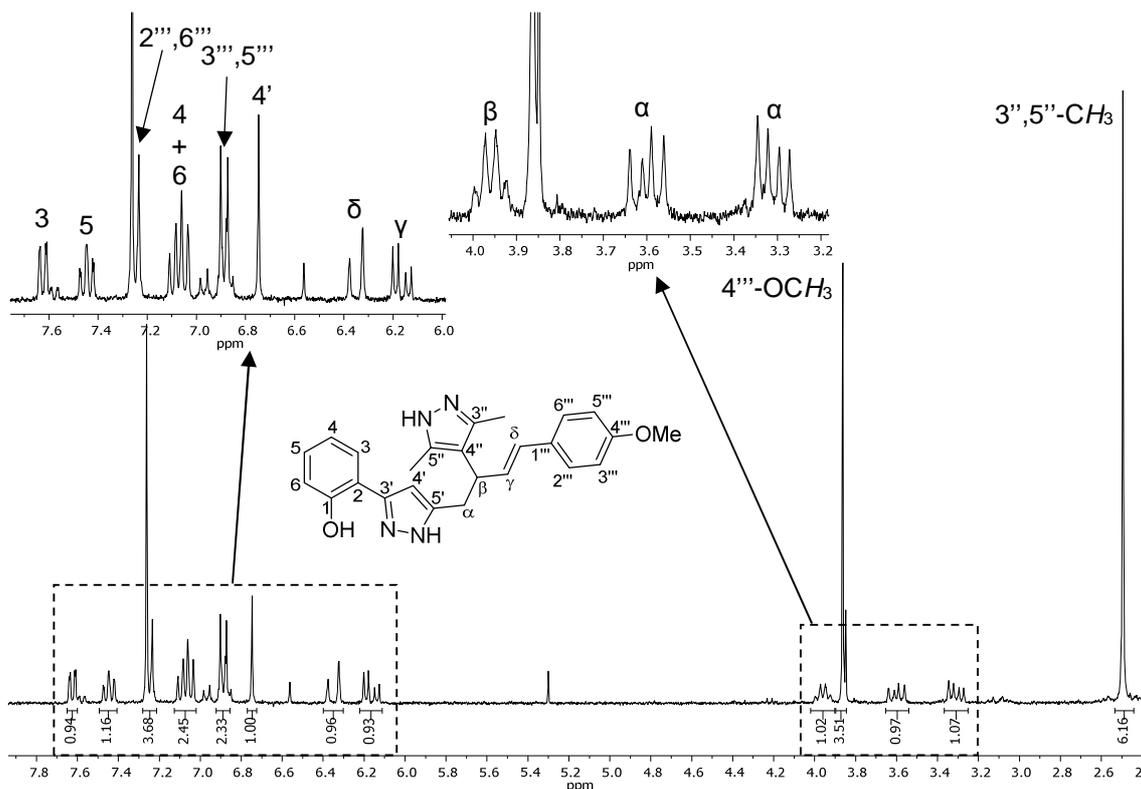


Figura 92. Espectro de RMN de ¹H do (*E*)-3-(2-hidroxifenil)-5-[2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-1*H*-pirazol (**128**).

O assinalamento inequívoco dos carbonos protonados fez-se através da análise do espectro bidimensional de HSQC. No que respeita ao assinalamento dos carbonos não protonados, o seu assinalamento inequívoco no espectro de RMN de ¹³C efetuou-se recorrendo à análise do espectro bidimensional de HMBC (Figura 93). Assim sendo, através das conetividades HMBC assinalaram-se os seguintes carbonos:

- C-2 a δ 111,3 ppm através das suas conetividades com os prótons H-4 e H-6;
- C-3' a δ 145,8 ppm através das conetividades com os prótons H-3 e H-4';
- C-5' a δ 146,0 ppm através das conetividades com prótons H-4' e H- α ;
- C-3'' e C-5'' a δ 143,8 ppm através das conetividades com os prótons H- β e 3'',5''-CH₃;
- C-4'' a δ 119,2 ppm através das conetividades com os prótons H- α , H- β , H- γ e 3'',5''-CH₃.

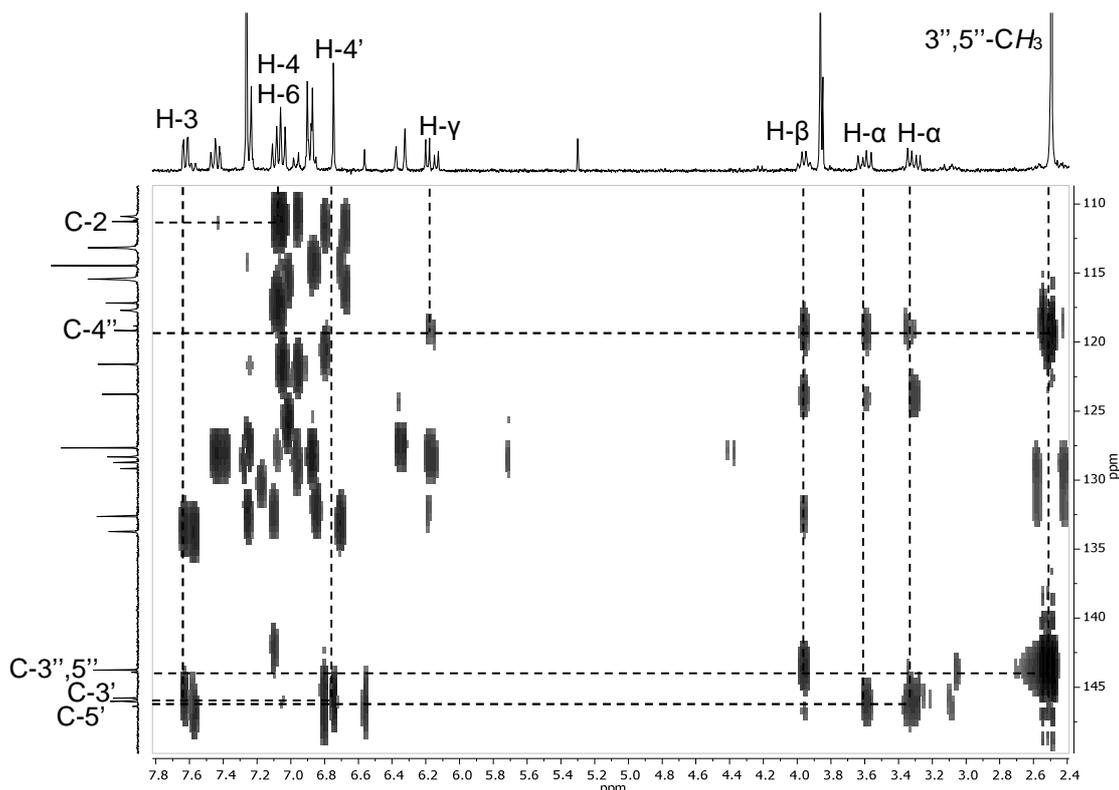


Figura 93. Ampliação do espectro de HMBC do (*E*)-2-[5-[2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-1*H*-pirazol-3-il]fenol (**128**).

4.2.9. Caracterização do (*E*)-{4'-(4-metoxiestiril)-3',4',5',6'-tetra-hidroespiro[cromeno-2,2'-piran]-5'-il}metanol

O espectro de RMN de ^1H do composto **129** (Figura 94) apresenta as seguintes características principais: i) dois duplos dupletos a δ 1,75 e 2,22 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3'; ii) dois multipletos a δ 1,81-1,88 e 2,89-2,97 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-5' e H-4', respectivamente; iii) dois multipletos a δ 3,57-3,60 e 3,78-3,83 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons CH_2OH e um próton H-6'; iv) um triplo a δ 3,90 ppm correspondente à ressonância de um próton H-6'; v) dois dupletos a δ 5,74 e 6,69 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3 e H-4; e vi) um duplo duplete e um duplete a δ 5,91 e 6,51 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H- α e H- β , respectivamente, numa configuração *trans* ($^3J_{\alpha-\beta} = 15,8$ Hz).

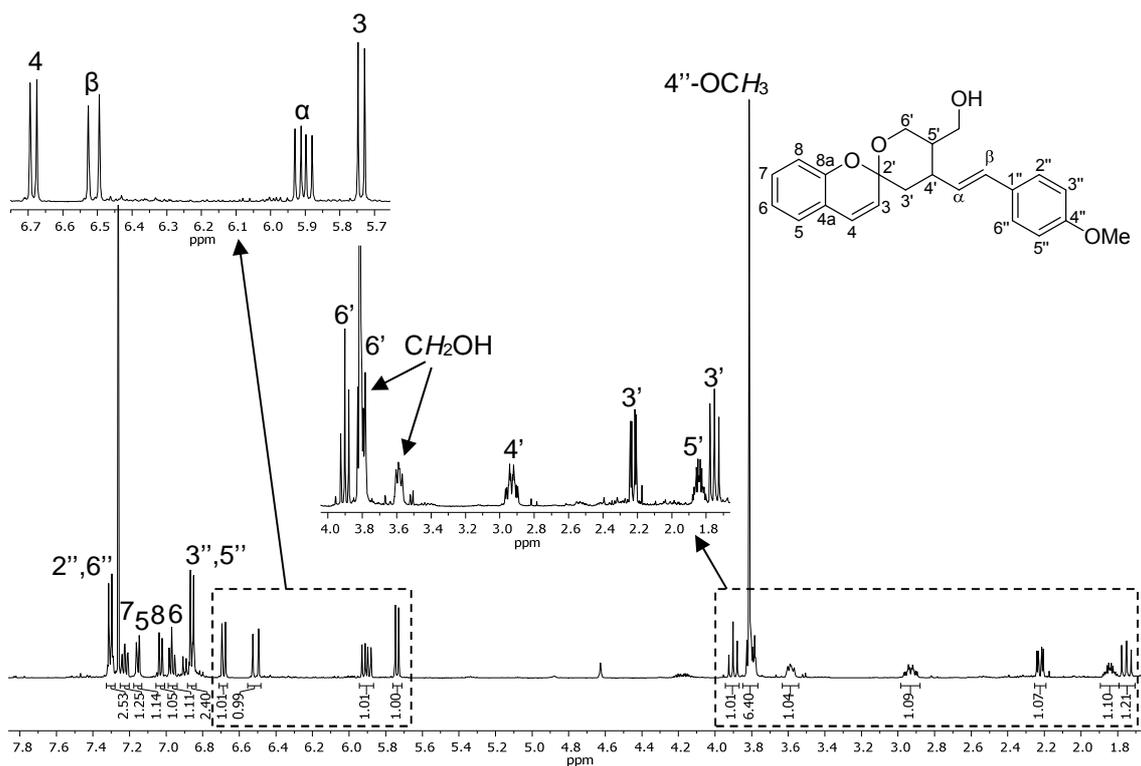


Figura 94. Espectro de RMN de ¹H do (*E*)-{4'-(4-metoxiestiril)-3',4',5',6'-tetra-hidroespiro[cromeno-2,2'-piran]-5'-il}metanol (**129**).

Os carbonos protonados C-3, C-4, C-3', C-4' C-5' e C-6' a δ 124,7; 126,5; 41,4; 36,9; 42,2 e 63,6 ppm, respetivamente, assim como o carbono CH₂OH a δ 63,1 ppm, foram facilmente assinalados através das suas conetividades HSQC com os seus protões correspondentes (Figura 95).

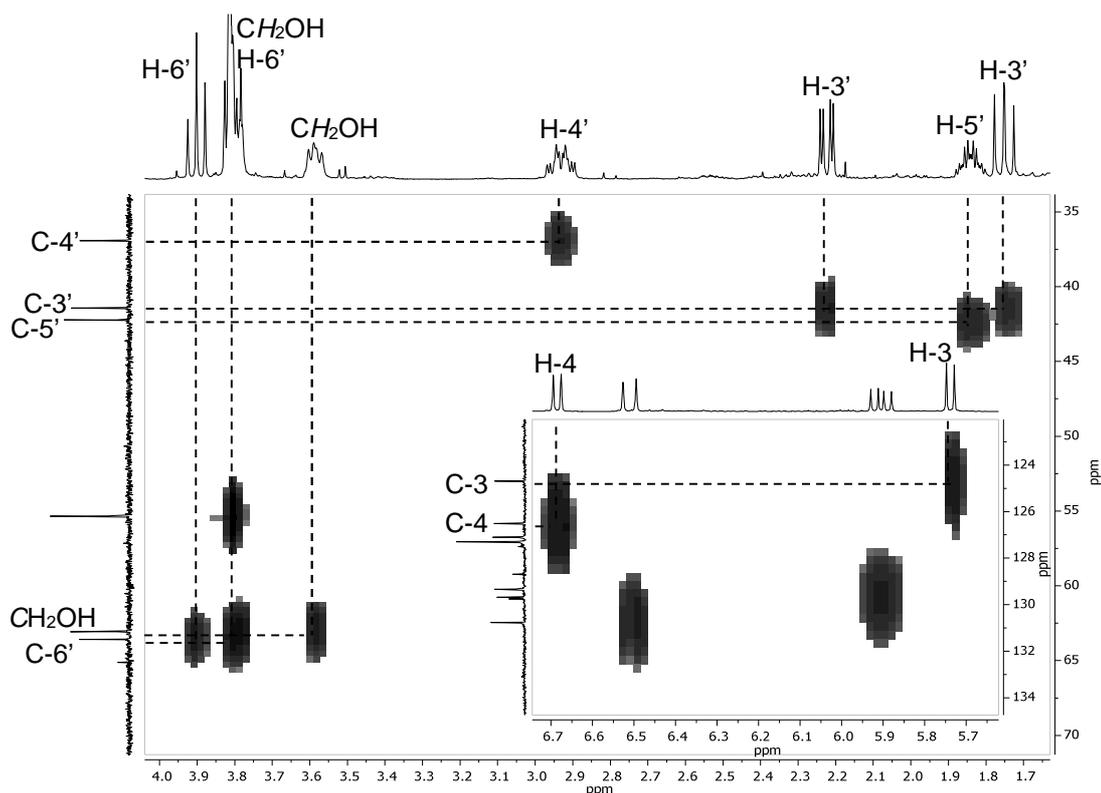


Figura 95. Ampliações do espectro de HSQC do (*E*)-{4'-(4-metoxiestiril)-3',4',5',6'-tetra-hidroespiro[cromeno-2,2'-piran]-5-il}metanol (**129**).

O assinalamento do carbono espiro C-2' a δ 95,4 ppm fez-se com o auxílio do espectro de HMBC, no qual se observam conetividades com os prótons H-3, H-4, H-6' e H-3' (Figura 96).

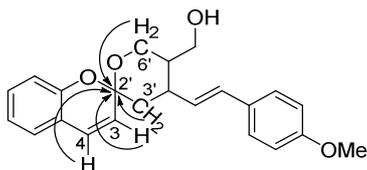


Figura 96. Principais conetividades observadas no espectro de HMBC do (*E*)-{4'-(4-metoxiestiril)-3',4',5',6'-tetra-hidroespiro[cromeno-2,2'-piran]-5-il}metanol (**129**).

CAPÍTULO 5

Reações de Diels-Alder intramolecular em derivados de cromona *O*-propargilados

5.1. Compostos contendo unidades do tipo cromeno

Os cromenos são compostos heterocíclicos que possuem um anel benzênico fundido com um núcleo de pirano. Estes compostos podem apresentar diversas estruturas isoméricas, nomeadamente os *2H*- e *4H*-cromenos, bem como os *1H*- e *3H*-isocromenos (Figura 97).

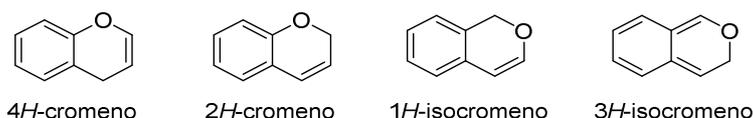


Figura 97. Isómeros de cromeno.

Este tipo de compostos encontra-se presente em diversos produtos naturais que apresentam um largo espectro de atividades biológicas.^{121,122} Em particular, os compostos do tipo *6H*-benzo[*c*]cromeno (Figura 98) constituem uma classe importante de cromenos, cujo exemplo mais relevante é o canabinol (Figura 98). Este composto faz parte da família dos canabinóides os quais são conhecidos por interagirem com os recetores celulares acoplados à proteína G CB1 e CB2, apresentando atividades biológicas antieméticas, analgésicas, anticonvulsivas, anticancerígenas, entre outras.^{123,124}

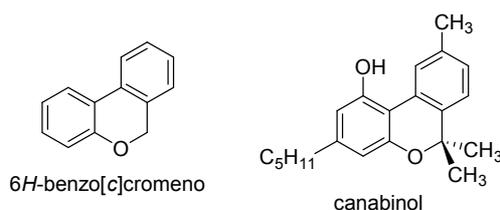
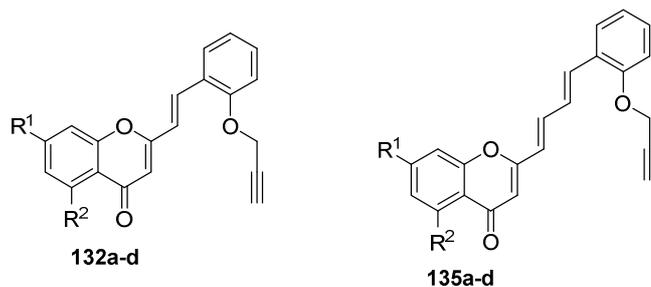


Figura 98. Estruturas químicas do *6H*-benzo[*c*]cromeno e do canabinol.

Tendo em consideração a importância biológica dos derivados de cromeno é de particular relevância o estabelecimento de novas metodologias simples para a sua síntese. Assim sendo, tendo por base a reatividade de derivados de cromona em reações de DA (Capítulos 2 e 3), sintetizaram-se os derivados de cromona **126** e **129**, incorporando um dieno e um dienófilo na mesma molécula (Figura 99). Estes compostos podem reagir por reação de DA intramolecular de forma a originar novos derivados de xantona fundidos com o núcleo de *2H*-cromeno e cromonas substituídas com o núcleo de *6H*-benzo[*c*]cromeno.

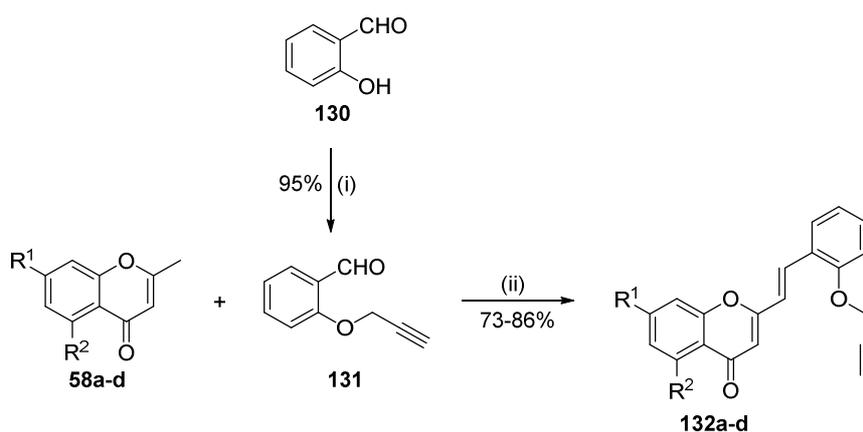


a) $R^1 = R^2 = H$; b) $R^1 = OMe, R^2 = H$; c) $R^1 = H, R^2 = OMe$; d) $R^1 = R^2 = OMe$

Figura 99. Estruturas de (*E*)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4*H*-cromen-4-onas **132** e 2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas **135**.

5.2. Síntese de (*E*)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4*H*-cromen-4-onas e 2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas

O benzaldeído *O*-propargilado **131**, necessário para a síntese dos derivados de 2-estirilcromona **132**, foi sintetizado por alquilação do salicilaldeído **130** com brometo de propargilo [Esquema 63, (i)], usando a metodologia referida anteriormente para a metilação de 2'-hidroxiacetofenonas.⁴⁹ A reação de condensação aldólica entre as 2-metilcromonas **58** e o benzaldeído *O*-propargilado **131** originou as (*E*)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4*H*-cromen-4-onas **132** desejadas em bons rendimentos [Esquema 63, (ii)].

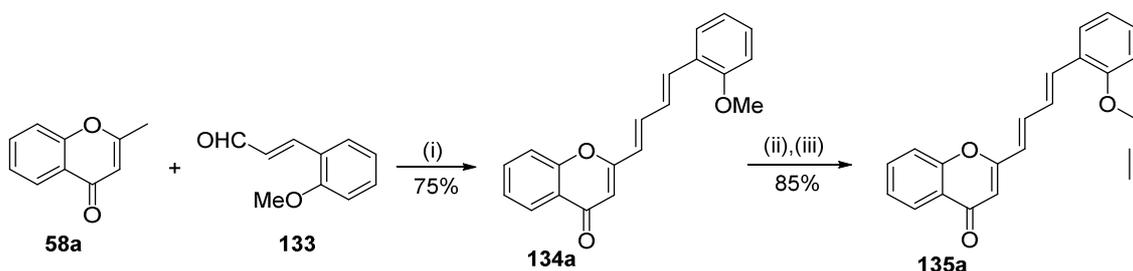


a) $R^1 = R^2 = H$; b) $R^1 = OMe, R^2 = H$; c) $R^1 = H, R^2 = OMe$; d) $R^1 = R^2 = OMe$

Reagentes e condições: (i) K_2CO_3 , brometo de propargilo, acetona, refluxo, 2 h;
(ii) Na, EtOH, t. a., 3-6 h

Esquema 63

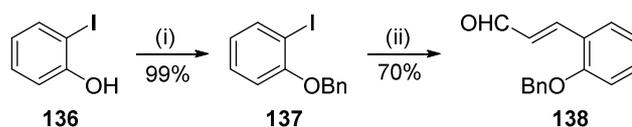
No que respeita às 2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas **135**, a sua síntese não foi tão expedita como no caso das (*E*)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4*H*-cromen-4-onas **132**. A primeira abordagem nesta síntese envolveu a reação de condensação aldólica entre a 2-metilcromona **58a** e o cinamaldeído comercial **133**, originando a cromona **134a** em 75% de rendimento [Esquema 64, (i)]. Procedeu-se então à clivagem do grupo metilo com BBr_3 , seguida de propargilação com brometo de propargilo, na presença de carbonato de potássio, tendo-se obtido a cromona O-propargilada **135a** com um rendimento global dos dois passos de 85% [Esquema 64, (ii) e (iii)].



Reagentes e condições: (i) Na, EtOH, t. a., 2 h;
(ii) BBr_3 , CH_2Cl_2 , t. a., 2 h;
(iii) K_2CO_3 , brometo de propargilo, acetona, refluxo, 5 h.

Esquema 64

A metodologia acima descrita foi aplicada à 2-metilcromona **58b**, todavia, o passo de clivagem do grupo metilo do anel B levou à clivagem indesejada do grupo metilo do núcleo de cromona. A análise do espectro de RMN de ^1H do composto obtido por clivagem com BBr_3 , revelou a existência de dois singletos correspondentes às ressonâncias dos prótons 2'-OH e 7-OH, bem como um singuleto correspondente aos prótons do grupo metoxilo 7-OCH₃. Consequentemente, a existência de um grupo hidroxilo livre na posição 7 da cromona impossibilita a propargilação seletiva do grupo 2'-OH, necessária para a realização da reação de DA intramolecular pretendida. De forma a evitar a utilização de BBr_3 , optou-se por sintetizar um cinamaldeído com um grupo protetor em posição *orto* suscetível de ser clivado seletivamente. Para o efeito, procedeu-se à benzilação do 2-iodofenol **136** com brometo de benzilo (BnBr) na presença de carbonato de potássio [Esquema 65, (i)]. O cinamaldeído **138** foi sintetizado em 70% de rendimento através da reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio do 1-(benziloxi)-2-iodobenzeno **137** com acroleína dietil-acetal, de acordo com o procedimento descrito na literatura [Esquema 65, (ii)].⁵²



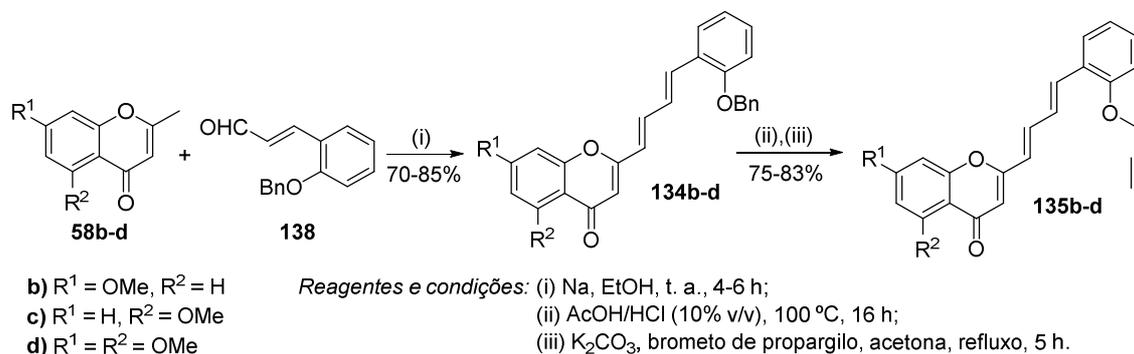
Reagentes e condições:

(i) K_2CO_3 , BnBr, acetona, refluxo, 16 h;

(ii) Acroleína dietil-acetal, nBu_4NOAc , K_2CO_3 , $Pd(OAc)_2$, DMF, 90 °C, 16 h.

Esquema 65

A condensação em meio básico das 2-metilcromonas **58b-d** com o cinnamaldeído **138**, utilizando as mesmas condições de reação da síntese das 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas **55**, originou as 2-[(1*E*,3*E*)-4-[2-(benziloxy)fenil]buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas **134b-d** em bons rendimentos [Esquema 66, (i)]. Uma vez obtidas as cromonas **134b-d**, procedeu-se à clivagem do grupo benzilo utilizando uma mistura de ácido acético/ácido clorídrico (10% v/v), seguida de propargilação com brometo de propargilo, na presença de carbonato de potássio, obtendo-se as 2-[(1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxy)fenil]buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas **135b-d** desejadas em bons rendimentos globais de dois passos [Esquema 66, (ii) e (iii)].



Esquema 66

5.3. Síntese de 6*H*,8*H*-cromeno[3,4-*b*]xanten-8-onas e 2-(6*H*-benzo[*c*]cromen-8-il)-4*H*-cromen-4-onas por reação de Diels-Alder intramolecular

A presença de um dieno e um dienófilo nas cromonas **132** e **135** permite a estes compostos reagirem através de reações de DA intramoleculares para formarem novos compostos heterocíclicos. Assim sendo, testou-se a reação de DA intramolecular na cromona **132a** sob radiação MW monomodo, a 165 °C, usando DMF com o solvente

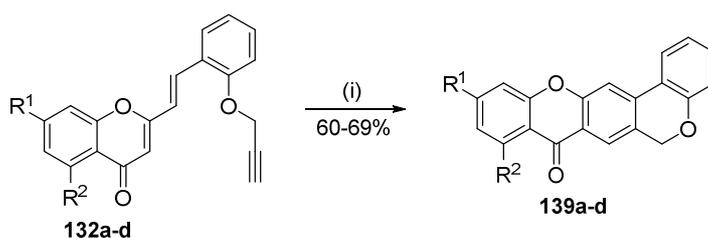
(Tabela 54, entrada 1). Obteve-se o derivado de xantona **139a** em 4% de rendimento, tendo-se recuperado 93% da cromona de partida.

Tabela 54. Reação de DA intramolecular das (*E*)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4*H*-cromen-4-onas **132** sob radiação MW monomodo.

Entrada	Derivado	Solvente	T (°C)	Tempo (min)	139 η (%) ^[a]	139 η (%) ^[b]	132 Recup. (%) ^[a]
1	132a	DMF	165	40	4	–	93
2	132a	–	200	40	29	–	51
3	132a	–	200	80	37	–	40
4	132a	DMF	200	80	39	65	40
6	132b	DMF	200	80	35	62	44
7	132c	DMF	200	80	41	69	41
8	132d	DMF	200	80	33	60	45

^[a] Rendimento isolado; ^[b] Rendimento calculado tendo em conta a quantidade molar de cromona recuperada.

Testou-se então a reação a 200 °C, em condições de ausência de solvente e em DMF, para diferentes tempos de reação (Tabela 54, entradas 2-4). Obteve-se o melhor rendimento para o derivado de xantona **139a** (39%) em 80 minutos, usando DMF como solvente, tendo-se recuperado 40% da cromona de partida (Tabela 54, entrada 4). As melhores condições de reação otimizadas para a cromona **132a** foram aplicadas aos restantes derivados, tendo-se obtido os respetivos derivados de xantona **139** em 60-69% de rendimento (calculado tendo em conta a quantidade molar de cromona que reagiu) e recuperando 40-45% das cromonas de partida (Esquema 67, Tabela 54, entradas 4-8).



a) R¹ = R² = H; b) R¹ = OMe, R² = H; c) R¹ = H, R² = OMe; d) R¹ = R² = OMe

Reagentes e condições: (i) DMF, MW monomodo, 200 °C, 80 min.

Esquema 67

No caso das 2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas **135**, para além da presença de um dienófilo, existem também dois dienos, o dieno-3,2:α,β e o dieno-α,β:γ,δ. Estes dois dienos podem estar envolvidos em reações de DA com reatividades muito distintas, como mostraram os resultados experimentais e

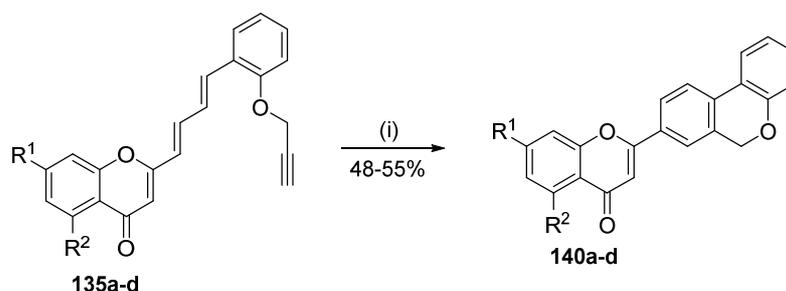
teóricos do capítulo 3, em que o dieno- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ se revelou como o mais reativo. Para além disso, concluiu-se também que a presença de triflato de escândio no meio reacional direcionou a reação de DA para o dieno- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$, evitando a formação de subprodutos. Tendo como base estes resultados experimentais e teóricos, testou-se a reatividade das cromonas **135** em reações de DA intramolecular, sob radiação MW monomodo, na presença e ausência de triflato de escândio (Tabela 55).

Tabela 55. Reação de DA intramolecular das 2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas **135** sob radiação MW monomodo.

Entrada	Derivado	Solvente	Ácido de Lewis	T (°C)	Tempo (min)	140 η (%) ^[b]	135 Recup. (%) ^[b]
1	135a	–	–	200	20	30	–
2	135a	DMF	–	200	10	30	–
3 ^[a]	135a	DMF	Sc(OTf) ₃	160	30	25	50
4 ^[a]	135a	DMF	Sc(OTf) ₃	200	30	55	–
6 ^[a]	135b	DMF	Sc(OTf) ₃	200	30	50	–
7 ^[a]	135c	DMF	Sc(OTf) ₃	200	30	48	–
8 ^[a]	135d	DMF	Sc(OTf) ₃	200	30	51	–

^[a] 1 equiv molar de Sc(OTf)₃; ^[b] Rendimento isolado.

Nas primeiras experiências de DA intramolecular utilizou-se a cromona **135a** como substrato modelo e estas foram realizadas na de ausência de solvente e em DMF, sob radiação MW monomodo, a 200 °C, durante 10 e 20 minutos (Tabela 55, entradas 1 e 2). Em ambas as experiências obteve-se o produto **140a** em 30% de rendimento, o qual resulta de reação de DA intramolecular no dieno- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$, seguida de aromatização *in situ*. Testou-se também a reação em DMF, a 160 °C, na presença de 1 equiv molar de triflato de escândio, tendo-se obtido o produto **140a** em 25% de rendimento e recuperando 50% da cromona de partida (Tabela 55, entrada 3). Aumentando a temperatura para 200 °C, obteve-se o produto de DA **140a** em 55% de rendimento (Tabela 55, entrada 4). Estas condições de reação foram aplicadas aos restantes derivados **135b-d**, tendo-se obtidos as 2-(6*H*-benzo[*c*]cromen-8-il)-4*H*-cromen-4-onas desejadas **140** em 48-55% de rendimento (Tabela 55, Esquema 68).



a) $R^1 = R^2 = H$; b) $R^1 = OMe, R^2 = H$; c) $R^1 = H, R^2 = OMe$; d) $R^1 = R^2 = OMe$

Reagentes e condições: (i) $Sc(OTf)_3$, DMF, MW monomodo, 200 °C, 30 min.

Esquema 68

5.4. Caracterização estrutural por RMN de cromonas O-propargiladas e produtos de reação de Diels-Alder intramolecular

5.4.1. Caracterização de (*E*)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4*H*-cromen-4-onas

A atribuição das ressonâncias de próton e carbono-13 das (*E*)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4*H*-cromen-4-onas **132** foi feita com base em experiências de RMN mono (1H e ^{13}C) e bidimensional (HSQC e HMBC).

Nos espectros de RMN de 1H dos compostos **132** (na Figura 100 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de 1H do derivado **132a**) foi possível identificar como características principais: i) a presença de dois dupletos a δ 6,81-6,91 e 7,81-7,94 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons vinílicos H- α e H- β , respectivamente, em configuração *trans* ($^3J_{\alpha-\beta} = 16,2$ Hz); ii) a presença de um singuleto a δ 6,19-6,35 ppm correspondente à ressonância do próton H-3 e iii) a presença de um duplete e um triplete a δ 4,83-4,85 e 2,58 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-1'' e H-3'', respectivamente (Tabela 56).

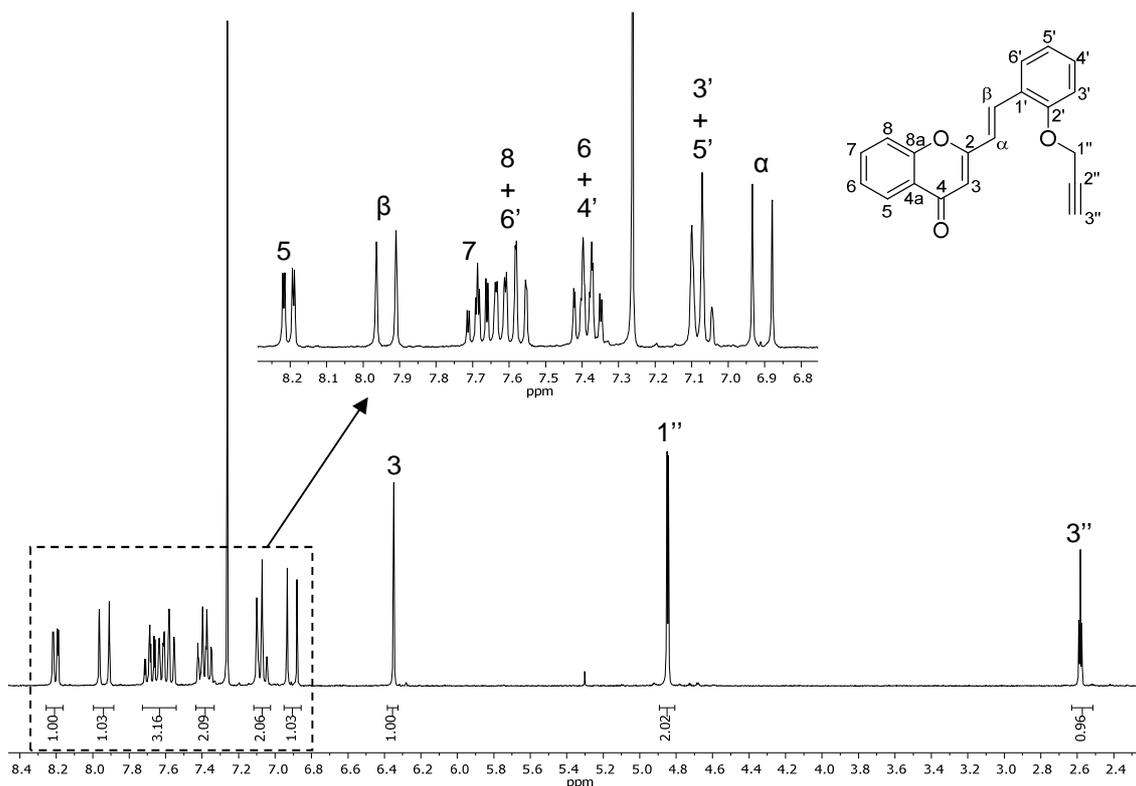


Figura 100. Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4*H*-cromen-4-ona (**132a**).

Os espectros de HSQC permitiram o assinalamento inequívoco dos carbonos protonados das cromonas **132** (Tabela 57). Através da análise dos espectros de HMBC dos compostos **132**, foi possível efetuar o assinalamento inequívoco das ressonâncias correspondentes aos seguintes carbonos não protonados (Figura 101):

- C-1' a δ 124,7-124,9 ppm através das suas conetividades com os protões H- α , H-3' e H-5';
- C-2' a δ 155,8-155,9 ppm através das suas conetividades com os protões H- β , H-4' e H-6';
- C-2'' a δ 78,2 ppm através das suas conetividades com os protões H-1'' e H-3''.

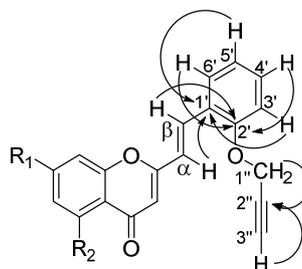


Figura 101. Principais conetividades observadas nos espectros de HMBC das (*E*)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4*H*-cromen-4-onas **132**.

Tabela 56. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H das (*E*)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4*H*-cromen-4-onas **132**.

Composto	132a	132b	132c	132d
Sinal				
5-OCH₃	–	–	3,99; s	3,95; s
7-OCH₃	–	3,95; s	---	3,93; s
H-α	6,91; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,88; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,83; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,81; d <i>J</i> 16,2 Hz
H-β	7,94; d <i>J</i> 16,2 Hz	7,89; d <i>J</i> 16,2 Hz	7,85; d <i>J</i> 16,2 Hz	7,81; d <i>J</i> 16,2 Hz
H-3	6,35; s	6,28; s	6,26; s	6,19; s
H-5	8,20; dd <i>J</i> 8,0; 1,7 Hz	8,10; d <i>J</i> 9,2 Hz	–	–
H-6	7,40; ddd <i>J</i> 8,0; 7,1; 1,1 Hz	6,95-6,98; m	6,80; d <i>J</i> 8,3 Hz	6,36; d <i>J</i> 2,3 Hz
H-7	7,69; ddd <i>J</i> 8,5; 7,1; 1,7 Hz	–	7,56; t <i>J</i> 8,3 Hz	–
H-8	7,57; dd <i>J</i> 8,5; 1,1 Hz	6,95-6,98; m	7,13; dd <i>J</i> 8,3; 0,9 Hz	6,58; d <i>J</i> 2,3 Hz
H-3'	7,09; dd <i>J</i> 8,6; 1,0 Hz	7,05-7,10; m	7,07; dd <i>J</i> 8,5; 0,9 Hz	7,08; dd <i>J</i> 8,4; 1,0 Hz
H-4'	7,37; ddd <i>J</i> 8,6; 7,4; 1,7 Hz	7,37; ddd <i>J</i> 8,3; 7,3; 1,7 Hz	7,36; ddd <i>J</i> 8,5; 7,5; 0,9 Hz	7,35; ddd <i>J</i> 8,4; 7,3; 1,7 Hz
H-5'	7,07; ddd <i>J</i> 7,6; 7,4; 1,0 Hz	7,05-7,10; m	7,06; dt <i>J</i> 7,5; 0,9 Hz	7,04-7,07; m
H-6'	7,62; dd <i>J</i> 7,6; 1,7 Hz	7,61; dd <i>J</i> 7,7; 1,7 Hz	7,59; dd <i>J</i> 7,5; 1,7 Hz	7,59; dd <i>J</i> 7,7; 1,7 Hz
H-1''	4,85; d <i>J</i> 2,4 Hz	4,85; d <i>J</i> 2,4 Hz	4,83; d <i>J</i> 2,3 Hz	4,84; d <i>J</i> 2,4 Hz
H-3''	2,58; t <i>J</i> 2,4 Hz	2,58; t <i>J</i> 2,4 Hz	2,58; t <i>J</i> 2,3 Hz	2,58; t <i>J</i> 2,4 Hz

Tabela 57. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4*H*-cromen-4-onas **132**.

Composto	132a	132b	132c	132d
Sinal				
5-OCH ₃	–	–	56,5	56,4
7-OCH ₃	–	56,3	–	55,8
C-2	162,3	161,9	160,1	159,6 ou 159,7
C-3	110,5	110,5	112,1	112,1
C-4	178,6	178,0	178,5	177,8
C-4a	124,2	118,1	114,8	109,8
C-5	125,7	127,0	159,7	160,9
C-6	124,9	114,1	106,2	96,0
C-7	133,7	164,1	133,6	164,0
C-8	118,0	100,4	110,2	92,9
C-8a	156,1	157,8	158,1	159,6 ou 159,7
C-α	121,2	121,3	120,9	121,9
C-β	132,0	131,4	131,4	130,8
C-1'	124,7	124,8	124,8	124,9
C-2'	155,9	155,8	155,8	155,8
C-3'	112,8	112,8	112,8	112,8
C-4'	130,9	130,7	130,6	130,5
C-5'	121,9	121,9	121,8	121,0
C-6'	128,3	128,2	128,2	128,2
C-1''	56,3	55,9	56,3	56,2
C-2''	78,2	78,2	78,2	78,2
C-3''	76,1	76,1	76,1	76,1

5.4.2. Caracterização de 2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas

Os espectros de RMN de ^1H dos derivados de cromona **134** e **135** apresentam características muito semelhantes. Assim sendo, neste subcapítulo apenas se discutirá a caracterização dos compostos **135**, no entanto, os desvios químicos de próton e carbono-13 dos derivados de cromona **134** podem ser consultados na Tabela 58 e Tabela 59, respetivamente.

Os espectros de RMN de ^1H das cromonas **135** (na Figura 102 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **135b**) apresentam as seguintes características principais: i) a presença de um duplete e um triplete a δ 4,78-4,80 e 2,56-2,57 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-1'' e H-3'', respetivamente; ii) um duplete a δ 6,27-6,36 ppm correspondente à ressonância do próton H-α, numa configuração *trans* ($^3J_{\alpha-\beta} = 15,2$ Hz); e iii) um duplete a δ 7,26-7,31 ppm correspondente à ressonância do próton H-δ, também numa configuração *trans* ($^3J_{\delta-\gamma} = 15,5-16,1$ Hz). Relativamente aos sinais correspondentes às ressonâncias do próton H-β, estes surgem na forma de duplo duplete de dupletos a δ 7,36-7,39 ppm para os derivados **135c** e

135d; e na forma de duplo duplete e multipletos a δ 7,43 e 7,43-7,52 ppm para os derivados **135b** e **135a**, respectivamente (Tabela 60).

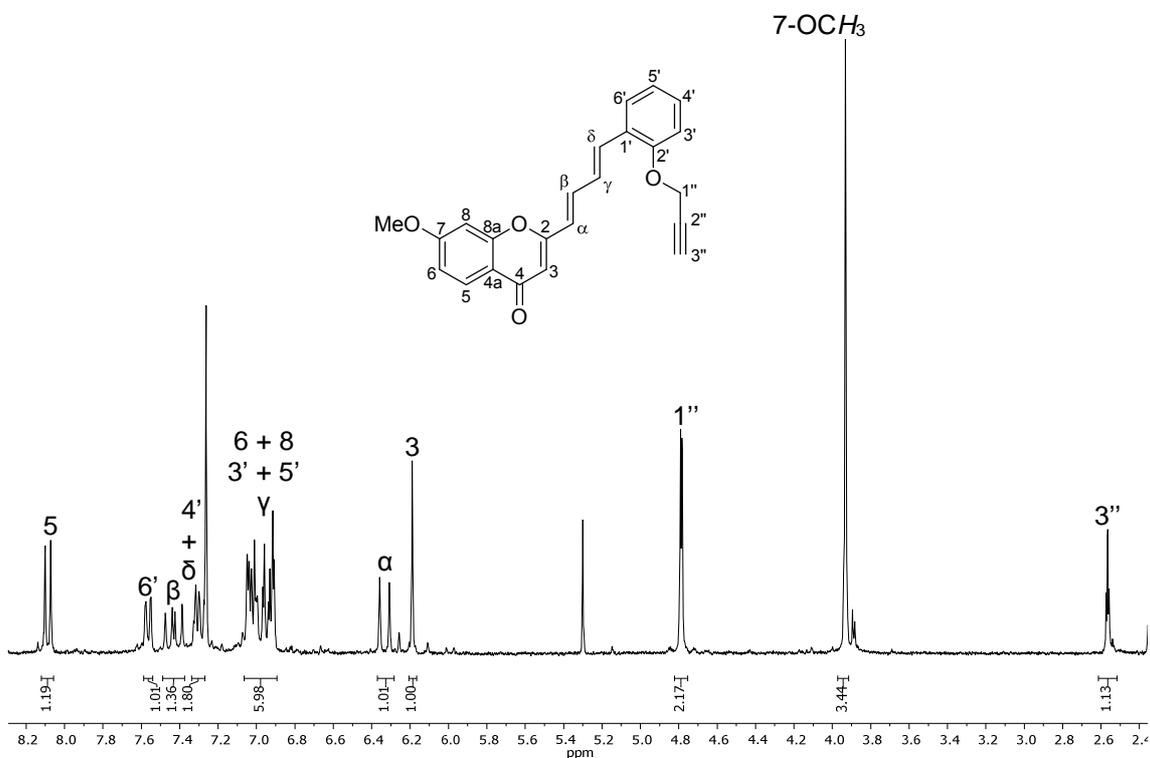


Figura 102. Espectro de RMN de ^1H da 7-metoxi-2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-ona (**135b**).

Recorrendo aos espectros de HSQC e HMBC foi possível fazer o assinalamento inequívoco de todos os carbonos dos derivados de cromona **135** (na Figura 103 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^{13}C do derivado **135b**). Nos espectros de RMN de ^{13}C destes compostos podem observar-se os sinais a δ 78,3-78,4 e 75,8-75,9 ppm correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-2'' e C-3'', respectivamente, indicando a presença de uma ligação tripla terminal (Tabela 61).

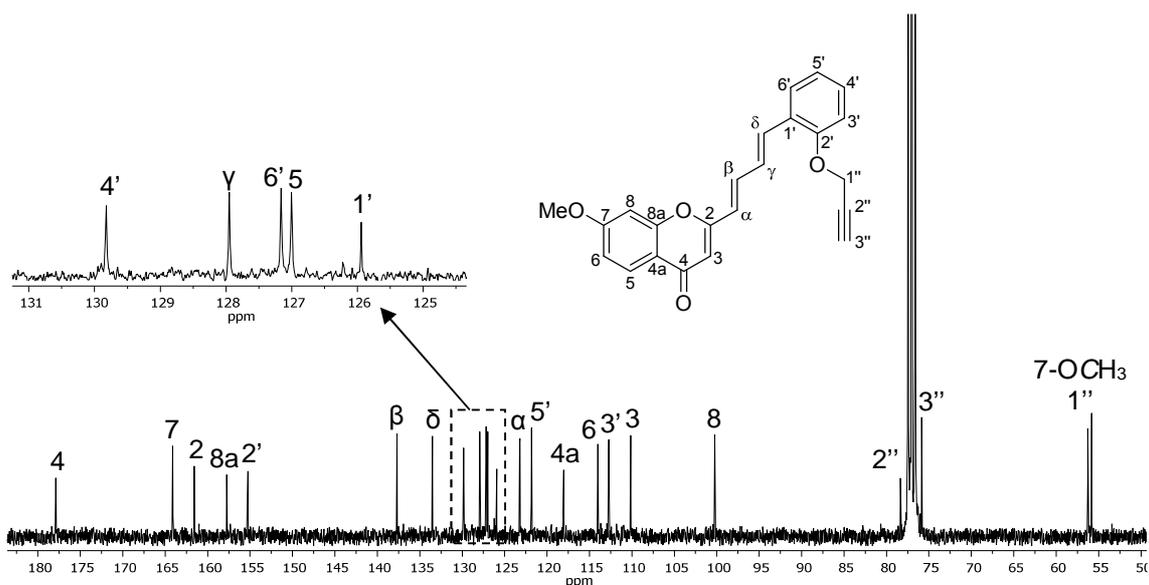


Figura 103. Espectro de RMN de ^{13}C da 7-metoxi-2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-ona (**135b**).

Tabela 58. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ^1H das 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas **134**.

Composto	134a	134b	134c	134d
Sinal				
2'-OCH ₃	3,91; s	–	–	–
5-OCH ₃	–	–	3,98; s	3,93; s
7-OCH ₃	–	3,91; s	–	3,90; s
2'-OCH ₂ Ph	–	5,14; s	5,15; s	5,14; s
2'-OCH ₂ Ph	–	7,37-7,49; m	7,34-7,49; m	7,33-7,49; m
H-α	6,35; d <i>J</i> 15,3 Hz	6,27; d <i>J</i> 15,2 Hz	6,23; d <i>J</i> 15,3 Hz	6,21; d <i>J</i> 15,3 Hz
H-β	7,42-7,51; m	7,37-7,49; m	7,34-7,49; m	7,33-7,49; m
H-γ	6,98-7,07; m	6,96-7,04; m	6,97-7,05; m	6,96-7,03; m
H-δ	7,27-7,32; m	7,32; d <i>J</i> 15,7 Hz	7,30; d <i>J</i> 15,7 Hz	7,29; d <i>J</i> 15,8 Hz
H-3	6,25; s	6,16; s	6,15; s	6,09; s
H-5	8,19; dd <i>J</i> 8,0; 1,7 Hz	8,08; d <i>J</i> 8,8 Hz	–	–
H-6	7,38; ddd <i>J</i> 8,0; 7,1; 1,1 Hz	6,93; dd <i>J</i> 8,8; 2,3 Hz	6,79; dd <i>J</i> 8,4; 0,9 Hz	6,34; d <i>J</i> 2,3 Hz
H-7	7,67; ddd <i>J</i> 8,7; 7,1; 1,7 Hz	–	7,53; t <i>J</i> 8,4 Hz	–
H-8	7,49; dd <i>J</i> 8,7; 1,1 Hz	6,90; d <i>J</i> 2,3 Hz	7,07; dd <i>J</i> 8,4; 0,9 Hz	6,52; d <i>J</i> 2,3 Hz
H-3'	6,92; dd <i>J</i> 8,3; 1,0 Hz	6,96-7,04; m	6,97; dd <i>J</i> 8,4; 1,0 Hz	6,96-7,03; m
H-4'	7,27-7,32; m	7,27; ddd <i>J</i> 8,2; 7,4; 1,6 Hz	7,25-7,28; m	7,25-7,28; m
H-5'	6,98; dt <i>J</i> 7,6; 1,0 Hz	6,96-7,04; m	6,97-7,05; m	6,96-7,03; m
H-6'	7,54; dd <i>J</i> 7,6; 1,7 Hz	7,57; dd <i>J</i> 7,7; 1,6 Hz	7,56; dd <i>J</i> 7,6; 1,5 Hz	7,56; dd <i>J</i> 7,7; 1,7 Hz

Tabela 59. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas **134**.

Sinal	Composto	134a	134b	134c	134d
2'-OCH ₃		55,5	–	–	–
5-OCH ₃		–	–	56,5	56,4
7-OCH ₃		–	55,9	–	55,8
2'-OCH ₂ Ph		–	70,4	70,4	70,4
C-1 de 2'-OCH ₂ C ₆ H ₅		–	136,8	136,8	136,8
C-2,6 de 2'-OCH ₂ C ₆ H ₅		–	127,6	127,6	127,6
C-3,5 de 2'-OCH ₂ C ₆ H ₅		–	128,7	128,7	128,7
C-4 de 2'-OCH ₂ C ₆ H ₅		–	128,2	128,1	128,2
C-α		122,9	123,1	122,6	122,7
C-β		138,5	137,8	137,8	137,2
C-γ		127,7	127,8	127,9	127,9
C-δ		134,4	133,7	133,6 ou 133,7	133,2
C-2		162,1	161,6	159,7 ou 159,9	159,4
C-3		110,1	110,1	111,7	111,8
C-4		178,4	177,9	178,4	177,7
C-4a		124,2	118,0	114,7	109,4
C-5		125,7	127,0	159,7 ou 159,9	160,9
C-6		124,9	114,1	106,2	96,0
C-7		133,6	164,1	133,6 ou 133,7	164,0
C-8		117,8	100,2	110,0	92,7
C-8a		156,0	157,8	158,1	159,7
C-1'		125,2	125,6	125,7	125,7
C-2'		157,4	156,5	156,5	156,5
C-3'		111,1	112,5	112,5	112,5
C-4'		130,1	130,0	129,9	129,9
C-5'		120,8	121,2	121,1	121,1
C-6'		127,3	127,1	127,2	127,1

Tabela 60. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H das 2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas **135**.

Sinal	Composto	135a	135b	135c	135d
5-OCH ₃		–	–	3,98; s	3,94; s
7-OCH ₃		–	3,93; s	–	3,92; s
H-α		6,36; d <i>J</i> 15,2 Hz	6,33; d <i>J</i> 15,2 Hz	6,29; d <i>J</i> 15,2 Hz	6,27; d <i>J</i> 15,2 Hz
H-β		7,43-7,52; m	7,43; dd <i>J</i> 15,2; 10,9 Hz	7,39; ddd <i>J</i> 15,2; 11,0; 0,9 Hz	7,36; ddd <i>J</i> 15,2; 11,0; 0,9 Hz
H-γ		6,97-7,06; m	6,91-7,05; m	6,97-7,04; m	6,96-7,02; m
H-δ		7,31; d <i>J</i> 15,7 Hz	7,29; d <i>J</i> 16,1 Hz	7,27; d <i>J</i> 15,5 Hz	7,26; d <i>J</i> 15,7 Hz
H-3		6,26; s	6,19; s	6,17; s	6,11; s
H-5		8,19; dd <i>J</i> 7,9; 1,7 Hz	8,09; d <i>J</i> 8,8 Hz	–	–
H-6		7,39; ddd <i>J</i> 7,9; 7,1; 0,8 Hz	6,91-7,05; m	6,80; dd <i>J</i> 8,4; 1,0 Hz	6,35; d <i>J</i> 2,3 Hz
H-7		7,68; ddd <i>J</i> 8,5; 7,1; 1,7 Hz	–	7,55; t <i>J</i> 8,4 Hz	–
H-8		7,51; dd <i>J</i> 8,5; 0,8 Hz	6,91-7,05; m	7,07; dd <i>J</i> 8,4; 1,0 Hz	6,52; d <i>J</i> 2,3 Hz
H-3'		6,97-7,06; m	6,91-7,05; m	6,97-7,04; m	6,96-7,02; m
H-4'		7,28-7,34; m	7,26-7,33; m	7,28-7,31; m	7,27-7,31; m
H-5'		6,97-7,06; m	6,91-7,05; m	6,97-7,04; m	6,96-7,02; m
H-6'		7,57; dd <i>J</i> 7,9; 1,6 Hz	7,56; dd <i>J</i> 7,9; 1,7 Hz	7,56; dd <i>J</i> 7,9; 1,7 Hz	7,56; dd <i>J</i> 8,0; 1,6 Hz
H-1''		4,80; d <i>J</i> 2,4 Hz	4,79; d <i>J</i> 2,4 Hz	4,79; d <i>J</i> 2,4 Hz	4,78; d <i>J</i> 2,4 Hz
H-3''		2,57; t <i>J</i> 2,4 Hz	2,57; t <i>J</i> 2,4 Hz	2,56; t <i>J</i> 2,4 Hz	2,56; t <i>J</i> 2,4 Hz

Tabela 61. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas **135**.

Sinal	Composto	135a	135b	135c	135d
5-OCH ₃		–	–	56,5	56,4
7-OCH ₃		–	55,8	–	55,8
C- α		123,2	123,2	122,8	122,9
C- β		138,3	137,7	137,6	137,1
C- γ		127,9	127,9	128,0	128,0
C- δ		133,9	133,5	133,3	133,0
C-2		162,0	161,6	159,8	159,3
C-3		110,2	110,2	111,8	111,8
C-4		178,5	177,9	178,4	177,7
C-4a		124,2	118,0	114,7	109,4
C-5		125,7	127,0	159,8	160,9
C-6		124,9	114,0	106,2	96,0
C-7		133,7	164,1	133,6	164,0
C-8		117,8	100,2	110,0	92,7
C-8a		156,0	157,7	158,1	159,7
C-1'		125,9	125,9	126,0	126,0
C-2'		155,3	155,3	155,2	155,2
C-3'		112,7	112,7	112,7	112,7
C-4'		129,9	129,8	129,8	129,7
C-5'		121,8	121,8	121,8	121,8
C-6'		127,2	127,2	127,2	127,1
C-1''		56,3	56,3	56,3	56,3
C-2''		78,3	78,4	78,4	78,4
C-3''		75,9	75,8	75,8	75,8

5.4.3. Caracterização de 6*H*,8*H*-cromeno[3,4-*b*]xanten-8-onas

As características principais que se observam nos espectros de RMN de ^1H dos derivados de xantona **139** (na Figura 104 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **139a**) são: i) dois singuletos a δ 8,04-8,12 e 7,61-7,76 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-7 e H-14, respetivamente; e ii) um singuleto a δ 5,20-5,23 ppm correspondentes à ressonância dos prótons H-6 (Tabela 62).

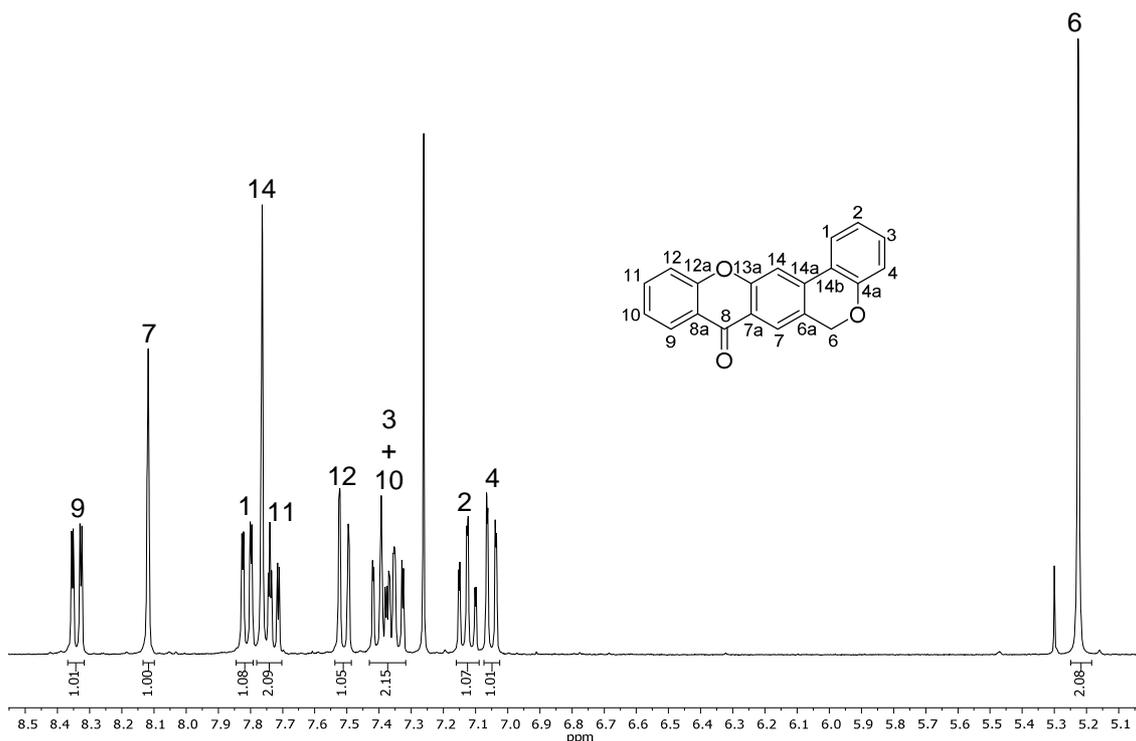


Figura 104. Espectro de RMN de ¹H da 6H,8H-cromeno[3,4-b]xanten-8-ona (**139a**).

Através da análise dos espectros bidimensionais de HSQC, foi possível fazer o assinalamento inequívoco nos espectros de RMN de ¹³C dos sinais correspondentes aos carbonos protonados das xantonas **139** (Tabela 63). No que respeita aos carbonos não protonados, o seu assinalamento fez-se recorrendo à análise dos espectros de HMBC. Exemplificando com as conetividades observadas no espectro de HMBC da xantona **139a** (Figura 105), assinalaram-se os seguintes carbonos:

- C-4a a δ 155,6 ppm através das suas conetividades com os prótons H-1, H-3, H-4 e H-6;
- C-6a a δ 127,6 ppm através das suas conetividades com os prótons H-6 e H-14;
- C-7a a δ 120,7 ppm através da sua conetividade com o próton H-14;
- C-13a a δ 156,5 ppm através das suas conetividades com os prótons H-7 e H-14;
- C-14a a δ 137,0 ppm através das suas conetividades com os prótons H-6, H-7 e H-14;
- C-14b a δ 121,4 ppm através das suas conetividades com os prótons H-2, e H-14.

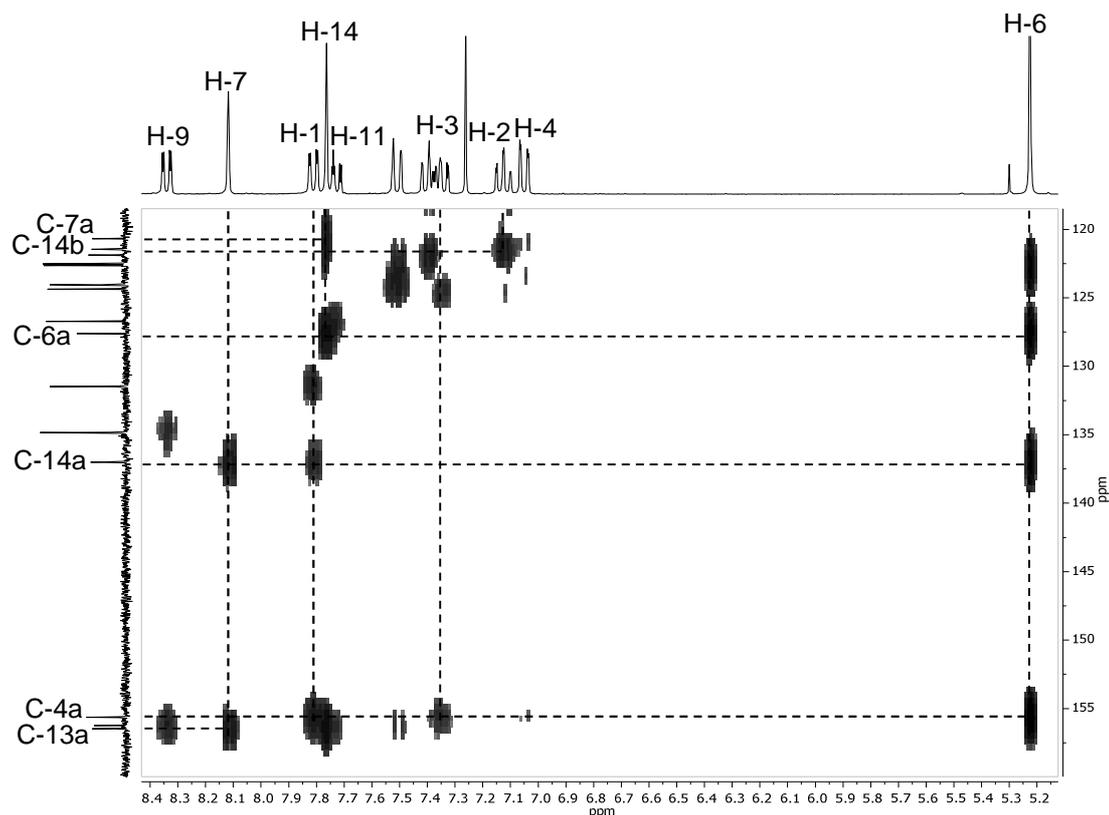

 Figura 105. Ampliação do espectro de HMBC da 6*H*,8*H*-cromeno[3,4-*b*]xanten-8-ona (**139a**).

 Tabela 62. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de ¹H das 6*H*,8*H*-cromeno[3,4-*b*]xanten-8-onas **139**.

Composto	139a	139b	139c	139d
Sinal				
9-OCH ₃	–	–	4,02; s	3,98; s
11-OCH ₃	–	3,95; s	–	3,92; s
H-1	7,81; dd <i>J</i> 7,7; 1,6 Hz	7,79; dd <i>J</i> 7,6; 1,6 Hz	7,77; dd <i>J</i> 7,5; 1,6 Hz	7,76; dd <i>J</i> 7,5; 1,6 Hz
H-2	7,13; dt <i>J</i> 7,7; 1,2 Hz	7,12; dt <i>J</i> 7,6; 1,2 Hz	7,10; dt <i>J</i> 7,5; 1,2 Hz	7,10; dt <i>J</i> 7,5; 1,2 Hz
H-3	7,35; ddd <i>J</i> 8,1; 7,7; 1,6 Hz	7,34; ddd <i>J</i> 8,2; 7,6; 1,6 Hz	7,33; ddd <i>J</i> 8,1; 7,5; 1,6 Hz	7,32; ddd <i>J</i> 8,2; 7,5; 1,6 Hz
H-4	7,05; dd <i>J</i> 8,1; 1,2 Hz	7,04; dd <i>J</i> 8,2; 1,2 Hz	7,03; dd <i>J</i> 8,1; 1,2 Hz	7,03; dd <i>J</i> 8,2; 1,2 Hz
H-6	5,23; s	5,21; s	5,20; s	5,20; s
H-7	8,12; s	8,09; s	8,06; s	8,04; s
H-9	8,24; dd <i>J</i> 8,0; 1,7 Hz	8,24; d <i>J</i> 8,9 Hz	–	–
H-10	7,39; ddd <i>J</i> 8,0; 7,1; 1,1 Hz	6,95; dd <i>J</i> 8,9; 2,4 Hz	6,80; dd <i>J</i> 8,3; 0,9 Hz	6,34; d <i>J</i> 2,3 Hz
H-11	7,74; ddd <i>J</i> 8,4; 7,1; 1,7 Hz	–	7,60; t <i>J</i> 8,3 Hz	–
H-12	7,51; dd <i>J</i> 8,4; 1,1 Hz	6,89; d <i>J</i> 2,4 Hz	7,06; dd <i>J</i> 8,3; 0,9 Hz	6,50; d <i>J</i> 2,3 Hz
H-14	7,76; s	7,71; s	7,66; s	7,61; s

Tabela 63. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 6*H*,8*H*-cromeno[3,4-*b*]xanten-8-onas **139**.

Sinal	Composto	139a	139b	139c	139d
9-OCH ₃		–	–	56,5	56,4
11-OCH ₃		–	55,9	–	55,8
C-1		124,4	124,3	124,3	124,2
C-2		122,5 ou 122,6	122,5 ou 122,6	122,4 ou 122,7	122,4 ou 122,7
C-3		131,5	131,3	131,2	131,1
C-4		117,9 ou 118,0	118,0	117,9	117,9
C-4a		155,6	155,6	155,6	155,5
C-6		68,0	68,0	68,0	68,0
C-6a		127,6	127,5	127,5	127,4
C-7		122,5 ou 122,6	122,5 ou 122,6	122,4 ou 122,7	122,4 ou 122,7
C-7a		120,7	121,5	121,9	122,0
C-8		176,6	175,7	175,9	174,8
C-8a		121,9	115,8	112,5	107,3
C-9		126,7	128,3	160,7	162,0
C-10		124,1	113,3	105,5	95,2
C-11		134,9	165,1	134,8	164,9
C-12		117,9 ou 118,0	100,3	110,0 ou 110,2	92,8
C-12a		156,2	158,1	158,2	159,8
C-13a		156,5	156,5	155,3	155,2
C-14		110,9	110,6	110,0 ou 110,2	109,9
C-14a		137,0	136,5	136,3	135,8
C-14b		121,4	120,8	121,5	121,6

5.4.4. Caracterização de 2-(6*H*-benzo[*c*]cromen-8-il)-4*H*-cromen-4-onas

Nos espectros de RMN de ^1H dos compostos **140** (na Figura 106 apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^1H do derivado **140a**) podem observar-se as seguintes características principais: i) um singuleto a δ 5,19-5,23 ppm correspondente às ressonâncias dos prótons H-10'; ii) um duplete a δ 7,78-7,84 ppm correspondente à ressonância do próton H-6'; e iii) um duplo duplete a δ 7,86-7,94 ppm correspondente à ressonância do próton H-7'. Relativamente ao sinal do próton H-9', este surge na forma de duplete a δ 7,66-7,71 ppm nos derivados **140b-d**, e na forma de multiplete a δ 7,69-7,75 ppm no derivado **140a** (Tabela 64).

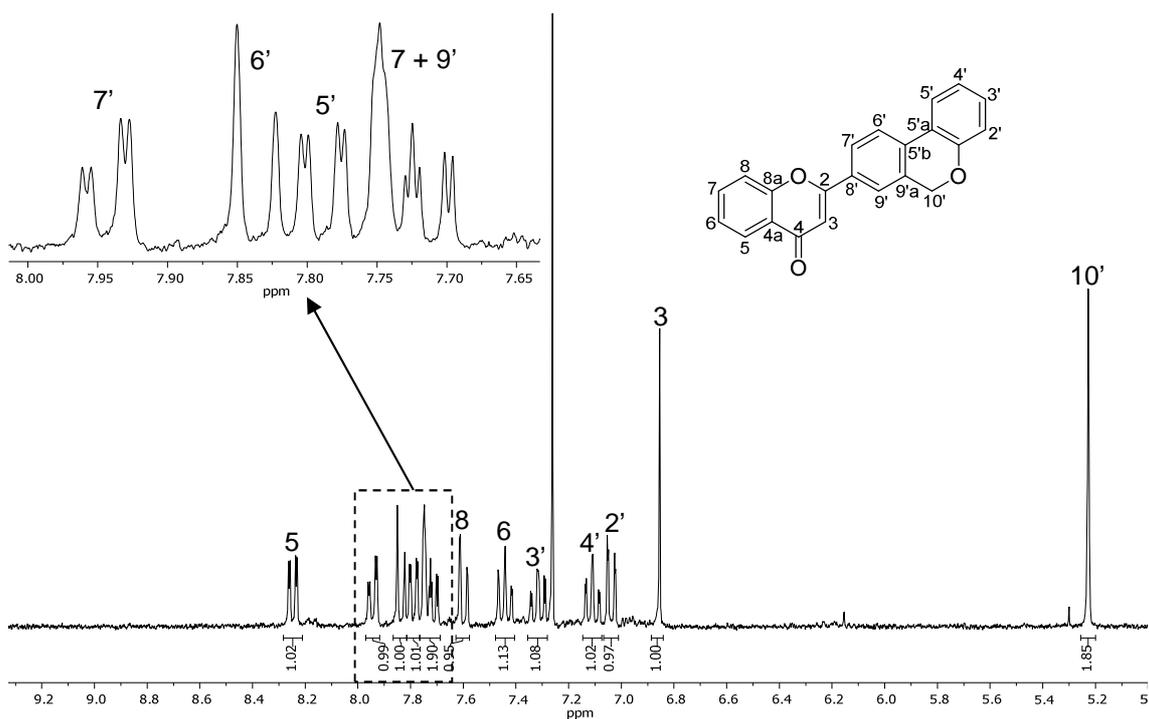


Figura 106. Espectro de RMN de ^1H da 2-(6*H*-benzo[*c*]cromen-8-il)-4*H*-cromen-4-ona (**140a**).

Os sinais carbonos não protonados nos espectros de RMN de ^{13}C foram inequivocamente assinalados recorrendo à análise de espectros de HMBC. A Figura 107 representa as conetividades HMBC principais que permitiram o assinalamento inequívoco dos carbonos não protonados C-1'a, C-5'a, C-5'b, C-8' e C-9'a (Tabela 65).

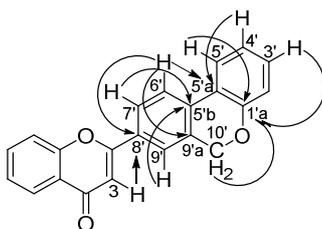


Figura 107. Principais conetividades observadas no espectro de HMBC da 2-(6*H*-benzo[*c*]cromen-8-il)-4*H*-cromen-4-ona (**140a**).

Tabela 64. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (J , Hz) de RMN de ^1H das 2-(6*H*-benzo[*c*]cromen-8-il)-4*H*-cromen-4-onas **140**.

Composto	140a	140b	140c	140d
Sinal				
5-OCH₃	–	–	4,00; s	3,96; s
7-OCH₃	–	3,95; s	–	3,93; s
H-3	6,85; s	6,78; s	6,75; s	6,69; s
H-5	8,25; dd J 8,0; 1,7 Hz	8,14; d J 9,5 Hz	–	–
H-6	7,44; ddd J 8,0; 7,1; 1,0 Hz	6,99-7,05; m	6,83; dd J 8,4; 0,9 Hz	6,38; d J 2,3 Hz
H-7	7,69-7,75; m	–	7,58; t J 8,4 Hz	–
H-8	7,60; dd J 8,7; 1,0 Hz	6,99-7,05; m	7,15; dd J 8,4; 0,9 Hz	6,59; d J 2,3 Hz
H-2'	7,04; dd J 8,1; 1,2 Hz	6,99-7,05; m	7,02; dd J 8,1; 1,2 Hz	7,02; dd J 8,1; 1,2 Hz
H-3'	7,32; ddd J 8,1; 7,6; 1,6 Hz	7,31; ddd J 8,1; 7,6; 1,6 Hz	7,27-7,33; m	7,27-7,33; m
H-4'	7,11; dt J 7,6; 1,2 Hz	7,10; dt J 7,6; 1,3 Hz	7,09; dt J 7,5; 1,2 Hz	7,09; dt J 7,7; 1,2 Hz
H-5'	7,79; dd J 7,6; 1,6 Hz	7,78; dd J 7,6; 1,6 Hz	7,75-7,81; m	7,76; dd J 7,7; 1,7 Hz
H-6'	7,84; d J 8,2 Hz	7,82; d J 8,2 Hz	7,79; d J 8,1 Hz	7,78; d J 8,2 Hz
H-7'	7,94; dd J 8,2; 2,0 Hz	7,91; dd J 8,2; 1,7 Hz	7,88; dd J 8,1; 1,9 Hz	7,86; dd J 8,2; 1,6 Hz
H-9'	7,69-7,75; m	7,71; d J 1,7 Hz	7,68; d J 1,9 Hz	7,66; d J 1,6 Hz
H-10'	5,23; s	5,22; s	5,20; s	5,19; s

Tabela 65. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 2-(6*H*-benzo[*c*]cromen-8-il)-4*H*-cromen-4-onas **140**.

Composto	140a	140b	140c	140d
Sinal				
5-OCH ₃	–	–	56,5	56,4
7-OCH ₃	–	55,9	–	55,8
C-2	162,8	162,3	160,5	159,8 ou 160,0
C-3	107,4	107,3	108,9	108,9
C-4	178,4	177,8	178,3	177,5
C-4a	124,0	117,9	114,6	109,3
C-5	125,8	127,1	159,8	160,9
C-6	125,3	114,5	106,5	96,2
C-7	133,9	164,2	133,8	164,1
C-8	118,1	100,4	110,1	92,8
C-8a	156,2	158,0	158,2	159,8 ou 160,0
C-1'a	155,2	155,1	155,1	155,1
C-2'	117,7	117,7	117,6	117,6
C-3'	130,716 ou 130,724	130,6	130,6	130,5 ou 130,6
C-4'	122,5 ou 122,6 ou 122,7	122,4 ou 122,5 ou 122,6	122,3 ou 122,4 ou 122,5	122,4 ou 122,5
C-5'	123,8	123,8	123,7	123,7
C-5'a	121,9	121,9	122,0	122,0
C-5'b	133,5	133,3	133,2	133,0
C-6'	122,5 ou 122,6 ou 122,7	122,4 ou 122,5 ou 122,6	122,3 ou 122,4 ou 122,5	122,4 ou 122,5
C-7'	126,4	126,3	126,2	126,0
C-8'	130,716 ou 130,724	130,8	130,4	130,5 ou 130,6
C-9'	122,5 ou 122,6 ou 122,7	122,4 ou 122,5 ou 122,6	122,3 ou 122,4 ou 122,5	122,2
C-9'a	132,0	132,0	131,9	131,9
C-10'	68,3	68,3	68,3	68,3

CAPÍTULO 6

Conclusões e perspectivas futuras

6.1. Conclusões

No segundo capítulo desta dissertação descreveu-se a preparação de díades do tipo xantona-1,2,3-triazol através de duas rotas sintéticas distintas – rotas A e B. A rota A envolveu a reação de DA de (*E*)-2-(4-irilbut-1-en-3-in-1-il)-4*H*-cromen-4-onas com a NMM, seguida de aromatização dos cicloadutos obtidos e de reação de cicloadição 1,3-dipolar com azida de sódio, obtendo-se as respetivas díades xantona-1,2,3-triazol. No que respeita à rota B, foi necessário um passo adicional de reação que envolveu a metilação do núcleo de 1,2,3-triazol de forma a evitar reações indesejadas. Assim, as (*E*)-2-(4-irilbut-1-en-3-in-1-il)-4*H*-cromen-4-onas reagiram com a azida de sódio, originando as díades cromona-1,2,3-triazol em excelentes rendimentos. De seguida, após metilação do grupo NH do triazol, a reação de DA com a NMM e subsequente aromatização dos cicloadutos obtidos com DDQ originou as díades xantona-1,2,3-triazol desejadas. As reações de DA foram realizadas sob radiação MW multimodo e monomodo, sendo que no segundo caso as reações ocorreram em condições de ausência de solvente e menores tempos de reação. Adicionalmente, os rendimentos dos cicloadutos em condições de ausência de solvente sob radiação MW monomodo foram ligeiramente superiores aos obtidos sob radiação MW multimodo. A rota A mostrou ser mais eficiente que a rota B pelo facto de envolver menos um passo de reação e de se obterem rendimentos globais ligeiramente superiores aos obtidos pela rota B.

No terceiro capítulo desta dissertação apresentaram-se estudos de reatividade de 2-[(1*E*,3*E*)-4-irilbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas em reações de DA com dienófilos pobres e ricos em eletrões sob radiação MW. O dieno- $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ mostrou ser o mais reativo em reações de DA com a NMM originando as 4-iril-2-metil-7-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionas, as quais resultam de migração [1,3] de protão *in situ* dos adutos de DA. Estes resultados experimentais foram confirmados por estudos computacionais que mostraram que o produto de reação de DA no dieno-3,2: α,β , seguida de migração [1,3] de protão, deverá ser um produto minoritário da reação de DA, pelo facto do cicloaduto resultante da reação de DA no dieno- $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ ser termodinamicamente mais estável. Quando se realizou a reação de DA em DMF com excesso de NMM foram detetados produtos secundários, sendo o mais relevante o bis-cicloaduto na forma de mistura de diastereómeros, o qual resulta de um processo *tandem* que envolve DA/migração [1,3] de protão/DA/migração [1,3] de protão. Evitou-se a formação deste produto através da utilização de triflato de escândio como ácido de

Lewis, em condições de ausência de solvente, o que conseqüentemente, aumentou os rendimentos dos cicloadutos resultantes de DA no dieno- $\alpha,\beta:\gamma,\delta$. A avaliação da reação de DA com vários dienófilos permitiu concluir que dienófilos pobres em eletrões são os mais reativos, e que na presença de dienófilos ricos em eletrões, não ocorre reação de DA. Os cicloadutos obtidos por reação com NMM foram aromatizados a derivados de arilflavona em bons rendimentos, utilizando DDQ como agente oxidante sob radiação MW monomodo. A aromatização dos aza-cicloadutos não foi eficiente pelo facto das ligação N-N serem facilmente quebráveis, levando à formação de produtos indesejados. De uma forma geral, a combinação dos resultados computacionais e experimentais indicam que as principais características das reações de DA estudadas estão de acordo com as estabilidades termodinâmicas dos intermediários e produtos obtidos, bem como com a avaliação HOMO/LUMO dos dienos e dienófilos.

No quarto capítulo desta dissertação, estudou-se a reatividade de 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas em reações de adição conjugada com nucleófilos de carbono. Obtiveram-se as β -(nitrometil)cromonas como produtos maioritários da adição conjugada de nitrometano assistida por quantidades estequiométricas de DBU. Esta reação originou nitrometilestirilbifenóis e espirociclo-hexanos como produtos minoritários, devido à competição entre as reações de adição conjugada 1,6 e 1,8 no sistema 3,2: $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -tri-insaturado das 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas. A reação de adição foi estendida a outros nucleófilos de carbono, tendo-se obtido como produtos maioritários os resultantes de adição conjugada 1,6 com malononitrilo, acetilacetona, malonato de dietilo e cianoacetato de etilo. Quando se utilizou malonato de dietilo obteve-se um produto minoritário resultante de reações de adição conjugada 1,8 e 1,6 consecutivas. Estudos computacionais mostraram que a reação é controlada cineticamente na direção dos produtos de adição conjugada 1,6, sendo que os produtos de adição conjugada 1,8 resultam de um processo controlado termodinamicamente. Através da redução do grupo nitro das β -(nitrometil)cromonas obtiveram-se derivados de amina primária, os quais originaram estirilpirrolidinas por aza-adição de Michael intramolecular. A funcionalização do produto de adição conjugada 1,6 de acetilacetona com hidrato de hidrazina originou derivados de pirazol e bis-pirazol, dependendo da quantidade de nucleófilo usada.

No quinto capítulo desta dissertação sintetizaram-se (*E*)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4*H*-cromen-4-onas e 2-[(1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas, as quais por reação de DA intramolecular sob radiação MW monomodo, deram origem a 6*H*,8*H*-cromeno[3,4-*b*]xanten-8-onas e 2-(6*H*-benzo[*c*]cromen-8-il)-4*H*-cromen-4-onas, respetivamente.

O trabalho apresentado nesta dissertação deu origem a quatro artigos científicos, dois dos quais já foram publicados em revistas de circulação internacional com arbitragem científica. O terceiro encontra-se submetido e o quarto encontra-se em fase de preparação para breve submissão:

- H. M. T. Albuquerque, C. M. M. Santos, J. A. S. Cavaleiro, A. M. S. Silva, “(E)-2-(4-Arylbuto-1-en-3-yn-1-yl)chromones as synthons for the synthesis of xanthone-1,2,3-triazole dyads”, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4732-4743.
- H. M. T. Albuquerque, C. M. M. Santos, C. F. R. A. C. Lima, L. M. N. B. F. Santos, J. A. S. Cavaleiro, A. M. S. Silva, “2-[(1E,3E)-4-Arylbuto-1,3-dien-1-yl]-4H-chromen-4-ones as dienes in Diels–Alder reactions – Experimental and computational studies”, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 87-101.
- H. M. T. Albuquerque, C. M. M. Santos, M. P. Balanay, J. A. S. Cavaleiro, A. M. S. Silva, “1,6-Conjugate addition of carbon nucleophiles to 2-[(1E,3E)-4-arylbuta-1,3-dien-1-yl]-4H-chromen-4-ones”, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, aceite para publicação.
- H. M. T. Albuquerque, C. M. M. Santos, J. A. S. Cavaleiro, A. M. S. Silva, “Intramolecular DA towards the synthesis of 6H,8H-chromeno[3,4-b]xanthen-8-ones and 2-(6H-benzo[c]chromen-8-yl)-4H-chromen-4-ones”, *Synthesis*, **2017**, em preparação.

6.2. Perspetivas futuras

As díades sintetizadas no segundo capítulo desta dissertação apresentam potencial aplicação biológica, nomeadamente na procura de novos fármacos híbridos, os quais podem ser alternativos às terapias atuais de tratamento de doenças multifatoriais (cancro ou doença de Alzheimer). Estes compostos apresentam ainda um grande potencial de funcionalização, em particular a partir do núcleo de 1,2,3-triazol, onde podem ser incorporados diversos substituintes e grupos funcionais, através de reações com azidas substituídas.

Futuramente, as reações de adição conjugada 1,6 de nitrometano às 2-[(1E,3E)-4-arylbuta-1,3-dien-1-yl]-4H-chromen-4-ones, pode ser estudada na sua vertente assimétrica utilizando metodologias organocatalíticas ou de catálise por metais de transição, e desta forma obter compostos de forma enantiosseletiva. Por exemplo, os derivados de estirilpirrolidina sintetizados no terceiro capítulo desta dissertação, quando obtidos enantiosseletivamente, podem ser usados como ligandos na complexação com

paládio, ródio e cobre para preparar novos catalisadores, ou com platina para serem usados como potenciais agentes anticancerígenos.

CAPÍTULO 7

Parte experimental

7.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamentos utilizados

- Os reagentes comerciais foram usados sem qualquer purificação prévia.
- Os solventes utilizados nas transformações e operações de purificação efetuadas eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação.
- Todos os solventes anidros utilizados nas reações foram secos com peneiros moleculares apropriados.
- A evolução das reações químicas foi controlada por cromatografia de camada fina (TLC), em folhas de alumínio revestidas de sílica gel 60 G/UV₂₅₄ da Macherey-Nagel.
- As purificações por cromatografia de camada fina preparativa foram efetuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas de uma camada de sílica gel 60 G/UV254 da Macherey-Nagel, com uma espessura de 0,5 mm. Após a eluição dos compostos, as placas foram observadas à luz ultravioleta a λ 254 e/ou 366 nm.
- As purificações por cromatografia em coluna foram efetuadas em colunas de sílica gel 60 (0,060-0,200 mm) da Acros Organics.
- Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho Buchi Melting Point B-540 e não foram corrigidos.
- Os espectros de massa por ionização de *electrospray* (EM-ESI) foram adquiridos num espectrómetro de massa Q-TOF 2 (Departamento de Química da Universidade de Aveiro) ou LTQ Orbitrap XL (Centro de Materiais da Universidade do Porto). Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são apresentados em termos de razão massa/carga (m/z) dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa.
- Os espectros de massa de alta resolução por impacto eletrónico (EMAR-EI) foram obtidos num espectrómetro VG Autospec M (CACTI, Universidade de Vigo) e por ionização de *electrospray* (EMAR-ESI) foram obtidos num espectrómetro de massa LTQ Orbitrap XL (Centro de Materiais da Universidade do Porto).
- Os espectros de RMN foram, na sua maioria, obtidos num aparelho Bruker Avance 300, operando a uma frequência de 300,13 MHz para ¹H e de 75,47 MHz para ¹³C. Os outros espectros foram obtidos num aparelho Bruker Avance 500, operando a uma frequência de 500,13 MHz para ¹H e de 125,77 para ¹³C. Como padrão interno utilizou-se o tetrametilsilano (TMS). Os desvios químicos (δ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos à temperatura ambiente e em solução de CDCl₃ ou

DMSO- d_6 . Os desvios químicos (δ , ppm) indicados de alguns compostos foram obtidos em solução de DMSO- d_6 com adição de TFA.

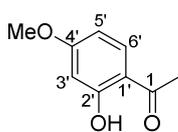
- O assinalamento inequívoco das ressonâncias dos prótons e carbonos foram realizados com recurso às técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC. A estereoquímica dos compostos foi determinada com recurso à técnica de NOESY.
- As reações sob irradiação com micro-ondas foram efetuadas em dois aparelhos: um aparelho de micro-ondas monomodo CEM Discover SP; e um aparelho de micro-ondas multimodo Milestone MicroSynth.

7.2. Síntese dos reagentes de partida

7.2.1. Proteção de grupos hidroxilo de 2'-hidroxiacetofenonas

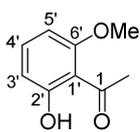
A uma solução da 2'-hidroxiacetofenona apropriada (33 mmol) em acetona (100 mL), adicionou-se carbonato de potássio (1,5 equiv por cada grupo hidroxilo a metilar) e sulfato de dimetilo (1,1 equiv por cada grupo hidroxilo a metilar). Manteve-se a mistura de reação em agitação, a refluxo durante 15 min. Após este período, verteu-se a mistura de reação sobre água (100 mL) e gelo (100 g) e ajustou-se o pH a 4 com ácido clorídrico diluído. Filtrou-se o precipitado resultante, e lavou-se com água (100 mL) e hexano (100 mL).

2'-Hidroxi-4'-metoxiacetofenona (57b): η 5,2 g (95%); p.f. 47-48 °C (Lit. ¹²⁵ 47-49 °C).



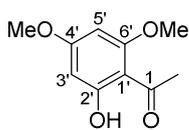
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,54 (s, 3H, 1- CH_3), 3,82 (s, 3H, 4'- OCH_3), 6,39-6,44 (m, 2H, H-5', H-6'), 7,61 (d, 1H, H-3', J 8,7 Hz), 12,75 (s, 1H, 2'-OH) ppm.

2'-Hidroxi-6'-metoxiacetofenona (57c): η 5,1 g (94%); p.f. 55-57 °C (Lit. ¹²⁶ 52-54 °C).



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,67 (s, 3H, 1- CH_3), 3,90 (s, 3H, 6'- OCH_3), 6,39 (dd, 1H, H-5', J 8,4; 0,9 Hz), 6,56 (d, 1H, H-3', J 8,4; 0,9 Hz), 7,34 (t, 1H, H-4', J 8,4 Hz), 13,3 (s, 1H, 2'-OH) ppm;

2'-Hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (57d): η 5,8 (90%); p.f. 78-80 °C (Lit. ¹²⁶ 77-79 °C)

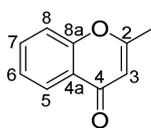


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,61 (s, 3H, 1-CH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 5,92 (d, 1H, *J* 2,4 Hz), 6,05 (d, 1H, *J* 2,4 Hz), 14,03 (s, 1H, OH) ppm.

7.2.2. Síntese de 2-metilcromonas

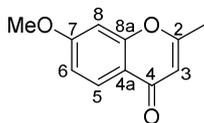
A uma solução da 2'-hidroxiacetofenona **57** apropriada (15 mmol) em acetato de etilo (40 mL) adicionou-se sódio metálico (2,07 g, 90 mmol). A mistura de reação foi mantida em agitação à temperatura ambiente durante 4 h. Após este período, verteu-se a mistura sobre gelo (50 g) e água (50 mL) e acidificou-se com ácido clorídrico diluído até pH ~ 4. Extraíu-se com diclorometano (3 x 100 mL), secou-se a fase orgânica através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à securo, obtendo-se o crude de dicetona. De seguida, dissolveu-se o crude em DMSO (10 mL) e adicionou-se *p*-TSA (1,29 g, 7,5 mmol). A mistura de reação foi mantida em agitação, a 100 °C durante 1 h. Após este período, verteu-se sobre gelo (50 g) e água (50 mL), extraíu-se com éter etílico (3 x 50 mL), secou-se a fase orgânica através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à securo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente.

2-Metil-4H-cromen-4-ona (58a): η 1,95 g (81%); p.f. 69-71 °C (Lit. ⁵⁰ 55-56 °C).



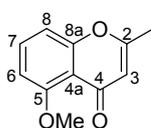
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (s, 3H, 2-CH₃), 6,18 (s, 1H, H-3), 7,36-7,44 (m, 2H, H-6, H-8), 7,65 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,6; 7,1; 1,6 Hz), 8,19 (dd, 1H, H-5, *J* 8,0; 1,6 Hz) ppm.

2-Metil-7-metoxi-4H-cromen-4-ona (58b): η 2,05 g (72%); p.f. 116-118 °C (Lit. ⁵⁰ 106-108 °C).



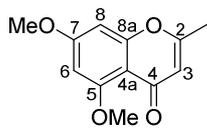
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,35 (s, 3H, 2-CH₃), 3,89 (s, 3H, 7-OCH₃), 6,10 (s, 1H, H-3), 6,81 (d, 1H, H-8, *J* 2,4 Hz), 6,94 (dd, 1H, H-6, *J* 8,8; 2,4 Hz), 8,08 (d, 1H, H-5, *J* 8,8 Hz) ppm.

2-Metil-5-metoxi-4H-cromen-4-ona (58c): η 2,42 g (85%); p.f. 88-89 °C (Lit. ⁵⁰ 97-98 °C).



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,30 (s, 3H, 2-CH₃), 3,96 (s, 3H, 5-OCH₃), 6,07 (s, 1H, H-3), 6,78 (dd, 1H, H-6, *J* 8,3; 0,6 Hz), 6,97 (dd, 1H, H-8, *J* 8,3; 0,6 Hz), 7,51 (t, 1H, H-7, *J* 8,3 Hz) ppm.

2-Metil-5,7-dimetoxi-4H-cromen-4-ona (58d): η 2,21 g (67%); p.f. 123-124 °C (Lit.⁵⁰ 120-121 °C).



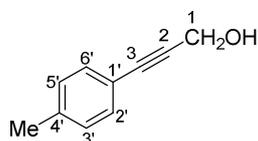
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,27 (s, 3H, 2-CH₃), 3,87 (s, 3H, 7-OCH₃), 3,93 (s, 3H, 5-OCH₃), 6,01 (s, 1H, H-3), 6,33 (d, 1H, H-6, *J* 2,3 Hz), 6,42 (d, 1H, H-8, *J* 2,3 Hz) ppm.

7.2.3. Síntese de aldeídos arilpropargílicos

Síntese dos álcoois arilpropargílicos 60b-e

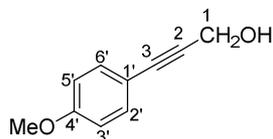
A uma solução do iodobenzeno **59b-e** apropriado (20 mmol), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (280 mg, 0.04 mmol), piperidina (3.96 mL, 40 mmol) e iodeto de cobre (114 mg, 0.6 mmol) em tolueno (10 mL) adicionou-se álcool propargílico (1.75 mL, 30 mmol). A mistura de reação foi mantida em agitação, a 60 °C durante 2 h. Após este período, filtrou-se a mistura através de Celite 345 e lavou-se com diclorometano (100 mL). Evaporou-se o solvente à secura e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente.

3-(4-Metilfenil)prop-2-in-1-ol (60b): η 2,31 g (79%); óleo laranja.



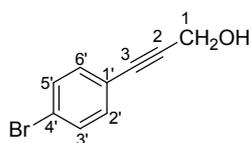
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,34 (s, 3H, 4'-CH₃), 4,48 (d, 2H, H-1, *J* 5,2 Hz), 7,11 (d, 2H, H-3',5', *J* 7,9 Hz), 7,33 (d, 2H, H-2',6', *J* 7,9 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 21,4 (4'-CH₃), 51,6 (C-1), 85,7 (C-3), 86,5 (C-2), 119,3 (C-1'), 129,0 (C-3',5'), 131,5 (C-2',6'), 138,6 (C-4') ppm. **EM-ESI *m/z* (%):** 147 ([M+H]⁺, 100), 315 ([2M+Na]⁺, 35). **EMAR-ESI *m/z*:** calculado para C₁₀H₁₁O [M + H]⁺: 147,0810; encontrado 147,0801.

3-(4-Metoxifenil)prop-2-in-1-ol (60c): η 2,56 g (79%); p.f. 63-66 °C (Lit.¹²⁷ 62,5-64,5 °C).



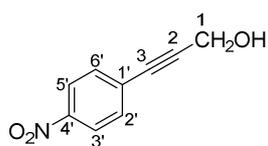
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H, 4'-OCH₃), 4,48 (s, 2H, H-1), 6,84 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,9 Hz), 7,38 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,9 Hz) ppm.

3-(4-Bromofenil)prop-2-in-1-ol (60d): η 4,01 g (95%); p.f. 67-70 °C (Lit.¹²⁸ 68-69 °C).



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,73 (s, 1H, CH₂OH), 4,48 (s, 2H, H-1), 7,29 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,4 Hz), 7,45 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,4 Hz) ppm.

3-(4-Nitrofenil)prop-2-in-1-ol (60e): η 1,81 g (51%); p.f. 95-98 °C (Lit. ¹²⁹ 97-98 °C).

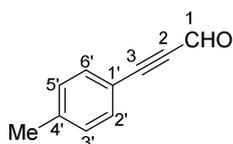


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,58 (s, 1H, CH₂OH), 4,54 (s, 2H, H-1), 7,58 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz), 8,19 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz) ppm.

Síntese dos aldeídos arilpropargílicos 61b-e

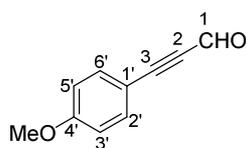
A uma solução do álcool arilpropargílico **60b-e** apropriado (16 mmol) em acetato de etilo (40 mL) adicionou-se MnO₂ ativado (6,95 g, 80 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, a refluxo durante 1 h. Após este período, filtrou-se a mistura através de Celite 345 e lavou-se com diclorometano (50 mL) e acetato de etilo (50 mL). Evaporou-se o solvente à secua e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente.

3-(4-Metilfenil)propargilaldeído (61b): η 1,98 g (86%); óleo amarelo.



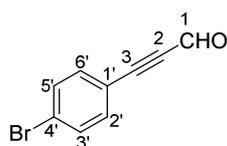
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (s, 3 H, 4'-CH₃), 7,22 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,0 Hz), 7,51 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,0 Hz), 9,41 (s, 1H, H-1) ppm. **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 21,8 (4'-CH₃), 88,4 (C-2), 96,0 (C-3), 116,3 (C-1'), 129,5 (C-3',5'), 133,3 (C-2',6'), 142,2 (C-4'), 176,9 (C-1) ppm. **EM-ESI *m/z* (%):** 189 ([M+2Na]⁺, 55), 145 ([M+H]⁺, 30). **EMAR-ESI *m/z*:** calculado para C₁₀H₉O [M+H]⁺: 145,0653; encontrado: 145,0644.

3-(Metoxifenil)propargilaldeído (61c): η 2,36 g (92%); p.f. 46-48 °C (Lit. ¹²⁷ 47-48,5 °C).



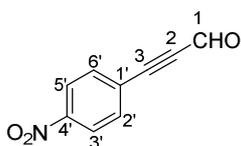
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,86 (s, 3H, 4'-OCH₃), 6,92 (d, 2H, H-3',5', *J* 9,1 Hz), 7,57 (d, 2H, H-2',6', *J* 9,1 Hz), 9,40 (s, 1H, H-1) ppm.

3-(4-Bromofenil)propargilaldeído (61d): η 3,24 g (97%); p.f. 55-57 °C (Lit. ¹²⁸ 54-55 °C).



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,7 Hz), 7,56 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,7 Hz), 9,41 (s, 1H, H-1) ppm.

3-(4-Nitrofenil)propargilaldeído (61e): η 2,02 g (72%); **p.f.** 122-125 °C (Lit. ¹²⁹ 123-123,5 °C).

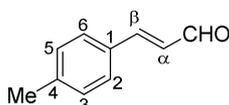


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,9 Hz), 8,28 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,9 Hz), 9,47 (s, 1H, H-1) ppm.

7.2.4. Síntese de cinamaldeídos

A uma solução do 4-iodobenzeno **59b,f** apropriado (9 mmol) em DMF (10 mL) foram adicionados os seguintes reagentes pela referida ordem: acroleína dietil-acetal (4,1 mL, 27 mmol), acetato de tetrabutilamónio (5,4 g, 18 mmol), carbonato de potássio (1,86 g, 13,5 mmol) e acetato de paládio(II) (61 mg, 0,27 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, a 90 °C durante 4 h. Após este período, verteu-se a mistura sobre gelo (50 g) e água (50 mL) e o pH foi ajustado a 1 com ácido clorídrico diluído e manteve-se esta mistura em agitação, à temperatura ambiente durante 15 min. Em seguida, esta solução aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 100 mL) e secou-se a fase orgânica através de sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à securo e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente.

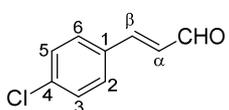
4-Metilcinamaldeído (62b): η 1,05 g (80%); **p.f.** 43-45 °C (Lit. ⁵² 42-43 °C).



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (s, 3H, 4-CH₃), 6,69 (dd, 1H, H- α , *J* 16,0; 7,7 Hz), 7,24 (d, 2H, H-3,5, *J* 7,8 Hz), 7,46 (d, 1H, H- β , *J* 16,0 Hz), 7,47 (d, 2H, H-2,6, *J* 7,8 Hz), 9,69 (d, 1H, CHO, *J* 7,7 Hz)

ppm.

4-Clorocinamaldeído (62d): η 1,21 g (81%); **p.f.** 58-60 °C (Lit. ⁵² 59-60 °C).



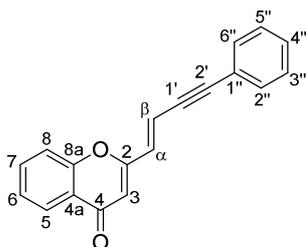
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,69 (dd, 1H, H- α , *J* 16,0; 7,6 Hz), 7,41 (d, 2H, H-2,6, *J* 8,5 Hz), 7,44 (d, 1H, H- β , *J* 16,0 Hz), 7,51 (d, 2H, H-3,5, *J* 8,5 Hz), 9,71 (d, 1H, CHO, *J* 7,6 Hz) ppm.

7.2.5. Síntese de (*E*)-4-aryl-2-(but-1-en-3-in-1-il)-4*H*-cromen-4-onas

Dissolveu-se sódio metálico (110 mg, 5 mmol) em etanol (5 mL), adicionou-se a 2-metilcromona **58a** (200 mg, 1,25 mmol) e o arilpropargilaldeído **61a-d** apropriado (1,87 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, à temperatura ambiente até ao consumo completo da 2-metilcromona de partida (4-6 h). De seguida, verteu-se a

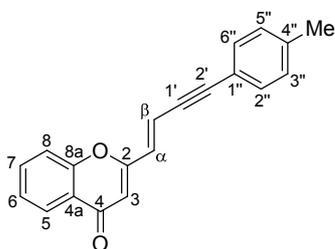
mistura de reação sobre gelo (20 g) e água (30 mL) e o pH foi ajustado a 4 com ácido clorídrico diluído. Filtrou-se o precipitado obtido, dissolveu-se em diclorometano (20 mL) e secou-se através de sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à secura e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente.

(E)-2-(4-Fenilbut-1-en-3-in-1-il)-4H-cromen-4-ona (54a): η 211 mg (62%); p.f. 127-128 °C.



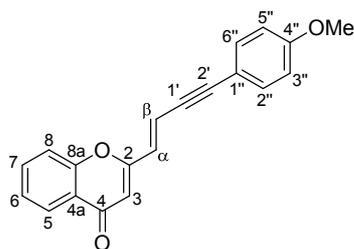
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,28 (s, 1H, H-3), 6,71 (d, 1H, H- α , J 15,7 Hz), 6,93 (d, 1H, H- β , J 15,7 Hz), 7,35-7,43 (m, 4H, H-6, H-3'', 4'', 5''), 7,48 (d, 1H, H-8, J 7,7 Hz), 7,48-7,52 (m, 2H, H-2'', 6''), 7,69 (dt, 1H, H-7, J 7,7; 1,7 Hz), 8,19 (dd, 1H, H-5, J 7,9; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 87,4 (C-1'), 97,8 (C-2'), 111,1 (C-3), 117,2 (C- β), 117,9 (C-8), 122,4 (C-1''), 124,1 (C-4a), 125,2 (C-6), 125,7 (C-5), 128,5 (C-3'', 5''), 129,2 (C-4''), 131,9 (C-2'', 6''), 132,1 (C- α), 134,0 (C-7), 155,9 (C-8a), 160,2 (C-2), 178,3 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 273 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 295 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 54). **Análise elementar:** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C 83,81%; H 4,44%; encontrado C 83,48%; H 4,40%.

(E)-2-[4-(4-Metilfenil)but-1-en-3-in-1-il]-4H-cromen-4-ona (54b): η 286 mg (80%); p.f. 148-150 °C.



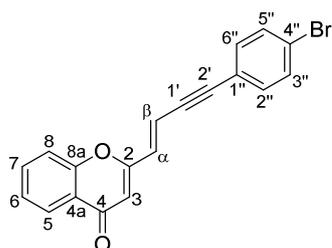
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,38 (s, 3H, 4''- CH_3), 6,27 (s, 1H, H-3), 6,69 (d, 1H, H- α , J 15,8 Hz), 6,93 (d, 1H, H- β , J 15,8 Hz), 7,18 (d, 2H, H-3'', 5'', J 8,1 Hz), 7,400 (ddd, 1H, H-6, J 7,6; 7,5; 1,0 Hz), 7,402 (d, 2H, H-2'', 6'', J 8,1 Hz), 7,48 (dd, 1H, H-8, J 7,9; 1,0 Hz), 7,69 (ddd, 1H, H-7, J 7,9; 7,6; 1,7 Hz), 8,19 (dd, 1H, H-5, J 7,6; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 21,6 (4''- CH_3), 87,0 (C-1'), 98,3 (C-2'), 111,0 (C-3), 117,4 (C- β), 117,9 (C-8), 119,3 (C-1''), 124,1 (C-4a), 125,1 (C-6), 125,7 (C-5), 129,3 (C-3'', 5''), 131,6 (C- α), 131,8 (C-2'', 6''), 133,9 (C-7), 139,6 (C-4''), 155,9 (C-8a), 160,4 (C-2), 178,3 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 287 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 325 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 12), 595 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 8). **Análise elementar:** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C 83,90%; H 4,93%; encontrado C 83,51%; H 4,91%.

(E)-2-[4-(4-Metoxifenil)but-1-en-3-in-1-il]-4H-cromen-4-ona (54c): η 302 mg (80%);
p.f. 162-163 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,85 (s, 3H, 4''-OCH₃), 6,26 (s, 1H, H-3), 6,66 (d, 1H, H- α , J 15,7 Hz), 6,89 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,6 Hz), 6,93 (d, 1H, H- β , J 15,7 Hz), 7,40 (dd, 1H, H-6, J 7,9; 7,8 Hz), 7,45 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,6 Hz), 7,48 (d, 1H, H-8, J 7,6 Hz), 7,69 (ddd, 1H, H-7, J 7,8; 7,6; 1,6 Hz), 8,19 (dd, 1H, H-5, J 7,9; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 55,4 (4''-OCH₃), 86,7 (C-1'), 98,4 (C-2'), 110,8 (C-3), 114,2 (C-3'',5''), 114,4 (C-1''), 117,5 (C- β), 117,8 (C-8), 124,1 (C-4a), 125,1 (C-6), 125,7 (C-5), 131,1 (C- α), 133,5 (C-2'',6''), 133,9 (C-7), 155,9 (C-8a), 160,4 (C-4''), 160,5 (C-2), 178,3 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 303 ([M+H]⁺, 86), 325 ([M+Na]⁺, 53), 627 ([2M+Na]⁺, 100). **Análise elementar:** calculado para C₂₀H₁₄O₃: C 79,46%; H 4,67%; encontrado C 79,61%; H 4,83%.

(E)-2-[4-(4-Bromofenil)but-1-en-3-in-1-il]-4H-cromen-4-ona (54d): η 228 mg (52%);
p.f. 164-166 °C.



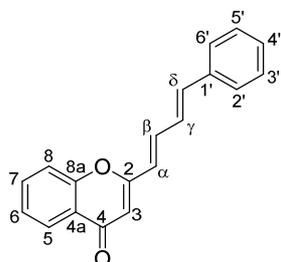
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,28 (s, 1H, H-3), 6,71 (d, 1H, H- α , J 15,8 Hz), 6,89 (d, 1H, H- β , J 15,8 Hz), 7,36 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,6 Hz), 7,40 (dt, 1H, H-6, J 7,8; 0,9 Hz), 7,48 (dd, 1H, H-8, J 8,7; 0,9 Hz), 7,51 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,6 Hz), 7,69 (ddd, 1H, H-7, J 8,7; 7,8; 1,7 Hz), 8,19 (dd, 1H, H-5, J 7,8; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 88,4 (C-1'), 96,5 (C-2'), 111,3 (C-3), 116,7 (C- β), 117,8 (C-8), 121,3 (C-1''), 123,6 (C-4''), 124,1 (C-4a), 125,2 (C-6), 125,7 (C-5), 131,8 (C-3'',5''), 132,5 (C- α), 133,2 (C-2'',6''), 134,0 (C-7), 155,9 (C-8a), 160,0 (C-2), 178,3 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 351 ([M+H]⁺, 39) (⁷⁹Br); 353 ([M+H]⁺, 37) (⁸¹Br). **Análise elementar:** calculado para C₁₉H₁₁BrO₂: C 64,98%; H 3,16%; encontrado C 64,71%; H 3,23%.

7.2.6. Síntese de 2-[(1E,3E)-4-irilbuta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-onas

Dissolveu-se sódio metálico (110 mg, 5 mmol) em etanol (5 mL), adicionou-se a 2-metilcromona **58a** (200 mg, 1,25 mmol) e o cinamaldeído **62** apropriado (1,56 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, à temperatura ambiente até ao consumo completo da 2-metilcromona de partida (4-6 h). De seguida, verteu-se a mistura de reação sobre gelo (20 g) e água (30 mL) e o pH foi ajustado a 4 com ácido clorídrico diluído. Filtrou-se o precipitado obtido, dissolveu-se em diclorometano (20 mL) e secou-

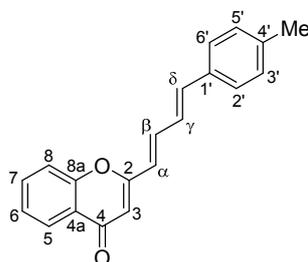
se através de sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à securo e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente.

2-[(1E,3E)-4-fenilbuta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona (55a): η 274 mg (80%); p.f. 144-146 °C.



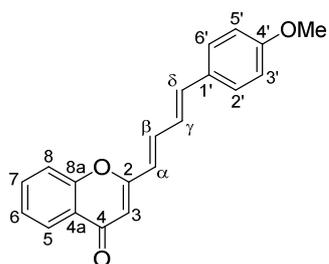
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,27 (s, 1H, H-3), 6,38 (d, 1H, H- α , J 15,3 Hz), 6,91-7,03 (m, 2H, H- γ , H- δ), 7,31-7,45 (m, H-6, H- β , H-3',4',5'), 7,48-7,51 (m, 1H, H-8), 7,52 (d, 2H, H-2',6', J 8,5 Hz), 7,68 (ddd, 1H, H-7, J 8,6; 7,1; 1,7 Hz), 8,19 (dd, 1H, H-5, J 7,9; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 110,3 (C-3), 117,8 (C-8), 123,6 (C- α), 124,1 (C-4a), 125,0 (C-6), 125,7 (C-5), 127,1 (C-2',6', C- γ), 128,9 (C-3',5'), 129,0 (C-4'), 133,7 (C-7), 136,3 (C-1'), 137,4 (C- β), 139,1 (C- δ), 156,0 (C-8a), 161,8 (C-2), 178,4 (C-4) ppm. **EM-EI m/z (%):** 274 (35) $[\text{M}]^+$, 273 (100) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 257 (26), 221 (24), 197 (48). **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 274,0994; encontrado: 274,0999.

2-[(1E,3E)-4-(4-metilfenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona (55b): η 277 mg (77%); p.f. 144-147 °C.



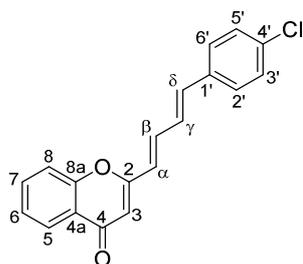
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,37 (s, 3H, 4'- CH_3), 6,25 (s, 1H, H-3), 6,35 (d, 1H, H- α , J 15,2 Hz), 6,88-6,99 (m, 2H, H- γ , H- δ), 7,19 (d, 2H, H-3',5', J 8,0 Hz), 7,36-7,46 (m, 2H, H- β , H-6), 7,39 (d, 2H, H-2',6', J 8,0 Hz), 7,49 (dd, 1H, H-8, J 8,5; 1,0 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7, J 8,5; 7,1; 1,6 Hz), 8,19 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 21,4 (4'- CH_3), 110,1 (C-3), 117,8 (C-8), 123,0 (C- α), 124,1 (C-4a), 124,9 (C-6), 125,7 (C-5), 126,2 (C- γ), 127,1 (C-2',6'), 129,6 (C-3',5'), 133,5 (C-1'), 133,6 (C-7), 137,7 (C- β), 139,2 (C- δ , C-4'), 156,0 (C-8a), 161,9 (C-2), 178,4 (C-4) ppm. **EM-EI m/z (%):** 288 (40) $[\text{M}]^+$, 287 (100) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 271 (22), 197 (33). **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 288,1150; encontrado: 288,1149.

2-[(1E,3E)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona (55c): η 304 mg (80%); p.f. 137-139 °C (Lit.⁵³ 137-139 °C).



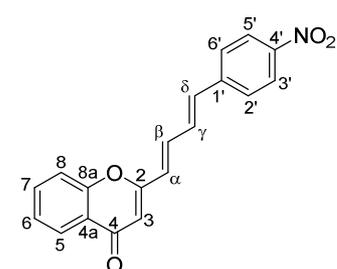
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,84 (s, 3H, 4'-OCH₃), 6,24 (s, 1H, H-3), 6,32 (d, 1H, H- α , *J* 15,3 Hz), 6,84-6,87 (m, 1H, H- δ), 6,90 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz), 6,90-6,96 (m, 1H, H- γ), 7,38 (ddd, 1H, H-6, *J* 8,2; 7,1; 0,9 Hz), 7,41-7,44 (m, 1H, H- β), 7,43 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz), 7,49 (d, 1H, H-8, *J* 8,1 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,1; 7,1; 1,7 Hz), 8,18 (dd, 1H, H-5, *J* 8,2; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 55,3 (4'-OCH₃), 109,9 (C-3), 114,3 (C-3',5'), 117,7 (C-8), 122,3 (C- α), 124,1 (C-4a), 124,8 (C-6), 125,0 (C- γ), 125,5 (C-5), 128,5 (C-2',6'), 128,6 (C-1'), 133,6 (C-7), 137,8 (C- β), 138,9 (C- δ), 140,4 (C-8a), 160,3 (C-4'), 162,0 (C-2), 178,4 (C-4) ppm. **EM-EI *m/z* (%):** 304 (68) [M]⁺, 303 (100) [M-H]⁺, 287 (27), 197 (23). **EMAR-EI *m/z*:** calculado para C₂₀H₁₆O₃ [M]⁺: 304,1099; encontrado: 304,1098.

2-[(1E,3E)-4-(4-clorofenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona (55d): η 270 mg (70%); p.f. 180-182 °C.



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,27 (s, 1H, H-3), 6,39 (d, 1H, H- α , *J* 15,2 Hz), 6,86-6,99 (m, 2H, H- γ , H- δ), 7,34 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,6 Hz), 7,34-7,48 (m, 2H, H- β , H-6), 7,42 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,6 Hz), 7,50 (dd, 1H, H-8, *J* 8,5; 1,1 Hz), 7,68 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,5; 7,1; 1,7 Hz), 8,19 (dd, 1H, H-5, *J* 7,9; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 110,5 (C-3), 117,8 (C-8), 124,1 (C-4a), 124,2 (C- α), 125,0 (C-6), 125,7 (C-5), 127,6 (C- γ), 128,2 (C-2',6'), 129,1 (C-3',5'), 133,8 (C-7), 134,6 e 134,7 (C-1' e C-4'), 137,0 (C- β), 137,6 (C- δ), 156,0 (C-8a), 161,6 (C-2), 178,4 (C-4) ppm. **EM-EI *m/z* (%):** 310 (³⁷Cl, 9) [M+H]⁺, 309 (³⁷Cl, 23) [M]⁺, 308 (³⁵Cl, 28) [M+H]⁺, 307 (³⁵Cl, 100) [M]⁺, 291 (20), 197 (35), 152 (24). **EMAR-EI *m/z*:** calculado para C₁₉H₁₂³⁵ClO₂ [M-H]⁺: 307,0526; encontrado: 307,0567.

2-[(1E,3E)-4-(4-Nitrofenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona (55e): η 271 mg (68%); p.f. 198-200 °C.



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,32 (s, 1H, H-3), 6,51 (d, 1H, H- α , *J* 15,2 Hz), 6,98 (d, 1H, H- δ , *J* 15,5 Hz), 7,11 (dd, 1H, H- γ , *J* 15,5; 10,7 Hz), 7,38-7,48 (m, 2H, H- β , H-6), 7,51 (dd, 1H, H-8, *J* 8,7; 1,0 Hz), 7,62 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz), 7,70 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,7; 7,1; 1,7 Hz), 8,20 (dd, 1H, H-5, *J* 7,9; 1,7 Hz), 8,24 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz) ppm. **RMN de ¹³C**

(75 MHz, CDCl₃): δ 111,3 (C-3), 117,8 (C-8), 124,1 (C-4a), 124,3 (C-3',5'), 125,2 (C-6), 125,8 (C-5), 126,5 (C-α), 127,4 (C-2',6'), 131,2 (C-γ), 133,9 (C-7), 135,89 e 135,94 (C-β e C-δ), 142,5 (C-1'), 147,4 (C-4'), 156,0 (C-8a), 161,0 (C-2), 178,5 (C-4) ppm. **EM-EI m/z (%)**: 319 (57) [M+H]⁺, 318 (100) [M]⁺, 289 (50), 288 (35), 272 (33), 197 (73), 152 (27). **EMAR-EI m/z**: calculado para C₁₉H₁₂NO₄ [M-H]⁺: 318,0766; encontrado: 318,0765.

7.3. Síntese de díades do tipo xantona-1,2,3-triazol – rota A

7.3.1. Síntese de 4-(ariletinil)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-trionas

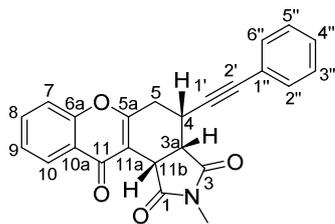
Método 1 – MW multimodo

A uma solução da (*E*)-2-(4-arilbut-1-en-3-in-1-il)cromona **54** apropriada (0,18 mmol) em DMF seca (5 µL) adicionou-se *N*-metilmaleimida (ou *N*-fenilmaleimida) (0,9 mmol). A mistura de reação foi irradiada com MW multimodo durante 20 min para a *N*-metilmaleimida ou 40 min para a *N*-fenilmaleimida, a 160 °C. Após este período, dissolveu-se a mistura resultante em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando diclorometano como eluente, obtendo-se os cicloadutos: **98a** η 19 mg (28%) (81%)*; **98b** η 14 mg (20%) (65%)*; **98c** η 22 mg (30%) (92%)*; **98d** η 25 mg (30%) (86%)*; **98e** η 12 mg (14%). *Considerando a quantidade de reagente de partida recuperado.

Método 2 – MW monomodo

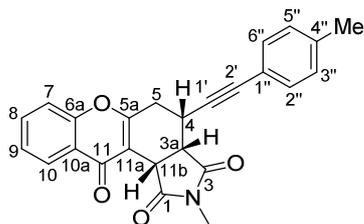
Num reator de vidro, misturou-se a (*E*)-2-(4-arilbut-1-en-3-in-1-il)cromona **54** apropriada (0,18 mmol) com a *N*-metilmaleimida (100 mg, 0,9 mmol) e irradiou-se a mistura com MW monomodo durante 10 min, a 200 °C. Após este período, dissolveu-se a mistura em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando diclorometano como eluente, obtendo-se os cicloadutos: **98a** η 25 mg (36%) (70%)*; **98b** η 30 mg (42%) (72%)*; **98c** η 23 mg (31%) (56%)*; **98d** η 37 mg (45%) (84%)*. *Considerando a quantidade de reagente de partida recuperado.

rel-(3aS, 4S, 11bS)-4-(Feniletinil)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (98a): p.f. 169-171 °C.



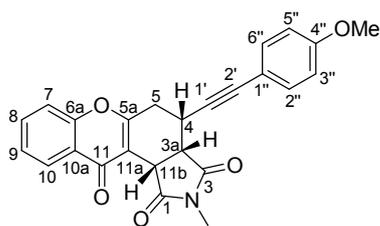
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,98 (s, 3H, 2- NCH_3), 2,98-3,05 (m, 1H, H-5), 3,10 (ddd, 1H, H-5, J 17,4; 4,6; 1,1 Hz), 3,29 (dd, 1H, H-3a, J 7,6; 5,0 Hz), 3,73-3,77 (m, 1H, H-4), 4,39 (d, 1H, H-11b, J 7,6 Hz), 7,21-7,28 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''), 7,39-7,45 (m, 2H, H-7, H-9), 7,67 (ddd, 1H, H-8, J 8,6; 7,1; 1,7 Hz), 8,29 (dd, 1H, H-10, J 8,2; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 24,8 (2- NCH_3), 27,8 (C-4), 33,2 (C-5), 37,8 (C-11b), 43,2 (C-3a), 84,7 (C-1'), 85,8 (C-2'), 112,1 (C-11a), 117,6 (C-7), 121,7 (C-1''), 123,5 (C-10a), 125,2 (C-9), 126,4 (C-10), 128,2 (C-2'',6''), 128,6 (C-4''), 131,6 (C-3'',5''), 133,7 (C-8), 155,7 (C-6a), 162,1 (C-5a), 174,3 (C-1), 176,2 (C-3, C-11) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 384 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 32), 406 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 94), 789 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100). **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384,1236; encontrado 384,1218.

rel-(3aS, 4S, 11bS)-2-Metil-4-[(4-metilfenil)etinil]-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (98b): p.f. 197-199 °C.



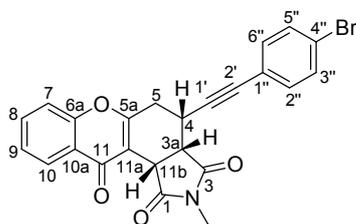
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,28 (s, 3H, 4''- CH_3), 2,97 (s, 3H, 2- NCH_3), 2,97-3,04 (m, 1H, H-5), 3,09 (ddd, 1H, H-5, J 17,4; 4,6; 1,1 Hz), 3,28 (dd, 1H, H-3a, J 7,6; 5,0 Hz), 3,72-3,76 (m, 1H, H-4), 4,37 (d, 1H, H-11b, J 7,6 Hz), 7,01 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,1 Hz), 7,16 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,1 Hz), 7,39-7,44 (m, 2H, H-7, H-9), 7,66 (ddd, 1H, H-8, J 8,5; 7,1; 1,7 Hz), 8,29 (dd, J 8,2; 1,7 Hz, 1H, H-10) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 21,4 (4''- CH_3), 24,8 (2- NCH_3), 27,8 (C-4), 33,2 (C-5), 37,7 (C-11b), 43,3 (C-3a), 84,0 (C-1'), 85,9 (C-2'), 112,1 (C-11a), 117,6 (C-7), 118,6 (C-1''), 123,5 (C-10a), 125,2 (C-9), 126,4 (C-10), 129,0 (C-3'',5''), 131,4 (C-2'',6''), 133,7 (C-8), 138,8 (C-4''), 155,7 (C-6a), 162,2 (C-5a), 174,3 (C-1), 176,2 (C-3, C-11) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 398 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 420 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 21), 817 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 27). **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 398,1392; encontrado 398,1372.

rel-(3aS, 4S, 11bS)-2-Metil-4-[(4-metoxifenil)etinil]-3a,4,5,11b-tetrahidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (98c): p.f. 203-204 °C.



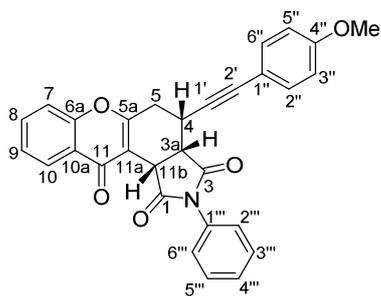
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,97 (s, 3H, 2- NCH_3), 2,97-3,03 (m, 1H, H-5), 3,08 (ddd, 1H, H-5, J 17,4; 4,6; 1,2 Hz), 3,27 (dd, 1H, H-3a, J 7,5; 5,0 Hz), 3,71-3,75 (m, 1H, H-4), 3,75 (s, 3H, 4''- OCH_3), 4,37 (d, 1H, H-11b, J 7,5 Hz), 6,73 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,9 Hz), 7,20 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,9 Hz), 7,39-7,44 (m, 2H, H-7, H-9), 7,66 (ddd, 1H, H-8, J 8,6; 7,1; 1,7 Hz), 8,29 (dd, 1H, H-10, J 8,2; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 24,7 (2- NCH_3), 27,8 (C-4), 33,3 (C-5), 37,7 (C-11b), 43,3 (C-3a), 55,2 (4''- OCH_3), 83,3 (C-1'), 85,7 (C-2'), 112,1 (C-11a), 113,7 (C-1''), 113,8 (C-3'',5''), 117,6 (C-7), 123,5 (C-10a), 125,2 (C-9), 126,4 (C-10), 133,0 (C-2'',6''), 133,7 (C-8), 155,7 (C-6a), 159,7 (C-4''), 162,3 (C-5a), 174,3 (C-1), 176,2 (C-3, C-11) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 414 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 22), 436 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 38), 849 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100). **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 414,1341; encontrado 414,1329.

rel-(3aS, 4S, 11bS)-4-[(4-Bromofenil)etinil]-2-metil-3a,4,5,11b-tetrahidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (98d): p.f. 214-215 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,96 (s, 3H, 2- NCH_3), 3,01 (dd, 1H, H-5, J 17,5; 3,5 Hz), 3,10 (ddd, 1H, H-5, J 17,5; 4,7; 1,3 Hz), 3,30 (dd, 1H, H-3a, J 7,6; 5,0 Hz), 3,70-3,75 (m, 1H, H-4), 4,39 (d, 1H, H-11b, J 7,6 Hz), 7,14 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,5 Hz), 7,36 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,5 Hz), 7,40-7,45 (m, 2H, H-7, H-9), 7,67 (ddd, 1H, H-8, J 8,5; 7,1; 1,6 Hz), 8,29 (dd, J 8,2; 1,6 Hz, 1H, H-10) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 24,8 (NCH_3), 27,8 (C-4), 33,0 (C-5), 37,8 (C-11b), 43,2 (C-3a), 84,8 (C-1'), 86,0 (C-2'), 112,1 (C-11a), 117,6 (C-7), 120,6 (C-1''), 123,0 (C-4''), 123,8 (C-10a), 125,3 (C-9), 126,4 (C-10), 131,5 (C-3'',5''), 133,0 (C-2'',6''), 133,8 (C-8), 155,7 (C-6a), 162,3 (C-5a), 176,1 (C-1), 174,3 (C-3), 175,9 (C-11) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 462 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 35), 947 ($[\text{2M}+\text{Na}+\text{2H}]^+$, 100). **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 462,0341; encontrado 462,0325; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}^{81}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 464,0320; encontrado 464,0302.

rel-(3aS, 4S, 11bS)-2-Fenil-4-[(4-metoxifenil)etnil]-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (98e): p.f. 164-166 °C.

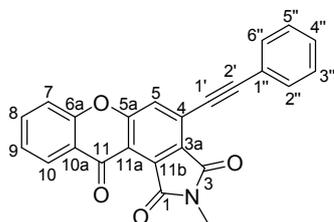


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,10-3,13 (m, 2H, H-5), 3,37 (dd, 1H, H-3a, J 7,7; 4,9 Hz), 3,71 (s, 3H, 4''- OCH_3), 3,87-3,90 (m, 1H, H-4), 4,56 (d, 1H, H-11b, J 7,7 Hz), 6,64 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,8 Hz), 7,08 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,8 Hz), 7,27-7,34 (m, 5H, 2- NC_6H_5), 7,39-7,43 (m, 1H, H-9), 7,43 (d, 1H, H-7, J 7,7 Hz), 7,66 (ddd, 1H, H-8, J 7,8; 7,7; 1,6 Hz), 8,28 (dd, 1H, H-10, J 8,3; 1,6 Hz) ppm; **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 27,9 (C-4), 33,8 (C-5), 38,1 (C-11b), 43,0 (C-3a), 55,2 (4''- OCH_3), 83,5 (C-1'), 86,5 (C-2'), 112,0 (C-11a), 113,66 (C-1''), 113,73 (C-3'',5''), 117,7 (C-7), 123,6 (C-10a), 125,3 (C-9), 126,4 (C-10), 126,6 (C-2'',6''), 128,4 (C-4''), 128,9 (C-3''',5'''), 131,8 (C-1'''), 133,3 (C-2'',6''), 133,7 (C-8), 155,8 (C-6a), 159,7 (C-4'), 162,4 (C-5a), 173,0 (C-3), 175,3 (C-1), 176,2 (C-11) ppm.

7.3.2. Síntese de 4-(ariletinil)-2-metilcromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-trionas

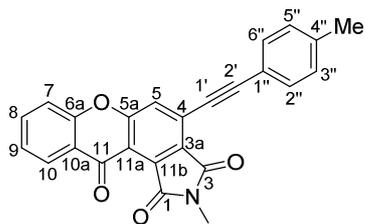
A uma solução da 4-(ariletinil)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona **98** apropriada (0,178 mmol) em tolueno (10 mL) adicionou-se DDQ (121 mg, 0,534 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, a 100 °C durante 1 h. Após este período, evaporou-se o solvente à securo, dissolveu-se o resíduo em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando diclorometano como eluente.

4-(Feniletinil)-2-metilcromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (99a): η 42 mg (63%); p.f. 273-274 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,26 (s, 3H, 2- NCH_3), 7,42-7,47 (m, 4H, H-3'',4'',5'', H-9), 7,50 (dd, 1H, H-7, J 8,3; 0,6 Hz), 7,71-7,73 (m, 2H, H-2'',6''), 7,77 (ddd, 1H, H-8, J 8,3; 7,1; 1,6 Hz), 7,89 (s, 1H, H-5), 8,36 (dd, 1H, H-10, J 8,0; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 24,5 (2- NCH_3), 84,0 (C-1'), 100,4 (C-2'), 117,6 (C-7), 118,9 (C-11a), 121,8 (C-11b ou C-4), 123,0 (C-10a), 124,8 (C-11b ou C-4), 125,1 (C-9), 127,0 (C-5), 127,4 (C-10), 128,6 (C-3'',5''), 128,8 (C-3a), 129,9 (C-4''), 132,4 (C-2'',6''), 133,6 (C-1''), 135,5 (C-8), 155,0 (C-6a), 159,6 (C-5a), 164,1 e 165,9 (C-1 e C-3), 174,0 (C-11) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 380 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 40), 402 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 21), 781 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100), 797 ($[\text{2M}+\text{K}]^+$, 27). **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 380,0923; encontrado 380,0907.

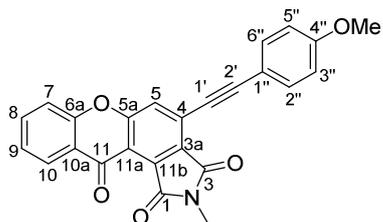
2-Metil-4-[(4-metilfenil)etnil]cromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (99b): η 54 mg (77%); p.f. 326-327 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,41 (s, 3H, 4''- CH_3), 3,26 (s, 3H, 2- NCH_3), 7,24 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,0 Hz), 7,45 (t, 1H, H-9, J 7,8 Hz), 7,50 (d, 1H, H-7, J 8,3 Hz), 7,62 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,0 Hz), 7,77 (ddd, 1H, H-8, J 8,3; 7,8; 1,5 Hz), 7,88 (s, 1H, H-5), 8,37 (dd, 1H, H-10, J 7,8; 1,5 Hz) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 21,8 (4''- CH_3), 24,5 (2- NCH_3), 83,7 (C-1'), 100,9 (C-2'), 117,6 (C-7), 118,7 (C-1''), 118,8 (C-11a), 123,0 (C-10a), 125,07 (C-11b ou C-4), 125,12 (C-9), 126,8 (C-5), 127,4 (C-10), 128,7 (C-3a), 129,4 (C-3'',5''), 132,3 (C-2'',6''), 133,6 (C-11b ou C-4), 135,4 (C-8), 140,5 (C-4''), 155,0 (C-6a), 159,7 (C-5a), 164,1 e 166,0 (C-1 e C-3), 174,1 (C-11) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 394 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 40), 416 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 72), 432 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 33), 809 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100), 825 ($[\text{2M}+\text{K}]^+$, 43). **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 394,1079; encontrado 394,1060.

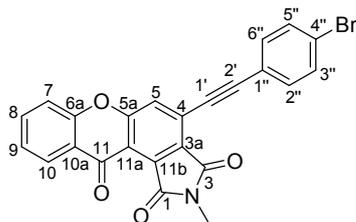
2-Metil-4-[(4-metoxifenil)etnil]cromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (99c): η 60 mg (83%); p.f. 295-297 °C.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3,26 (s, 3H, 2- NCH_3), 3,87 (s, 3H, 4''- OCH_3), 6,95 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,9 Hz), 7,44 (ddd, 1H, H-9, J 7,8; 7,3; 1,0 Hz), 7,50 (dd, 1H, H-7, J 8,4; 1,0 Hz), 7,68 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,9 Hz), 7,77 (ddd, 1H, H-8, J 8,4; 7,3; 1,6 Hz), 7,85 (s, 1H, H-5), 8,37 (dd,

1H, H-10, J 7,8; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 24,5 (2- NCH_3), 55,4 (4''- OCH_3), 83,4 (C-1'), 101,2 (C-2'), 113,8 (C-1''), 114,3 (C-3'',5''), 117,6 (C-7), 118,6 (C-11a), 123,0 (C-10a), 125,1 (C-9), 125,3 (C-11b ou C-4), 126,5 (C-5), 127,4 (C-10), 128,5 (C-3a), 133,6 (C-11b ou C-4), 134,2 (C-2'',6''), 135,4 (C-8), 155,0 (C-6a), 159,7 (C-5a), 161,0 (C-4''), 164,2 e 166,1 (C-1 e C-3), 174,1 (C-11) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 410 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 14), 432 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 30), 448 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 15), 841 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100), 857 ($[\text{2M}+\text{K}]^+$, 47). **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410,1028; encontrado 410,1007.

4-[(4-Bromofenil)etinil]-2-metilcromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona (99d): η 46 mg (57%); p.f. 332-333 °C.

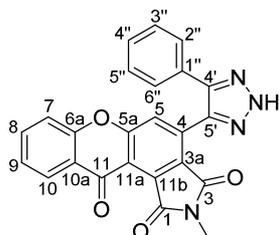


RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3,26 (s, 3H, 2- NCH_3), 7,45 (ddd, 1H, H-9, J 8,0; 7,1; 0,9 Hz), 7,51 (d, 1H, H-7, J 8,2 Hz), 7,57; 7,58 (AA'BB', 4H, H-2'',6''; H-3'',5'', J 8,9 Hz), 7,78 (ddd, 1H, H-8, J 8,2; 7,1; 1,6 Hz), 7,88 (s, 1H, H-5), 8,37 (dd, 1H, H-10, J 8,0; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 24,5 (2- NCH_3), 85,0 (C-1'), 99,0 (C-2'), 117,6 (C-7), 119,1 (C-11a), 120,7 (C-1''), 123,0 (C-10a), 124,3 e 124,5 (C-4 e C-11b), 125,2 (C-9), 126,9 (C-5), 127,5 (C-10), 128,8 (C-3a), 132,0 (C-3'',5''), 133,5 (C-4''), 133,7 (C-2'',6''), 135,5 (C-8), 155,0 (C-6a), 159,7 (C-5a), 164,1 e 166,2 (C-1 e C-3), 174,0 (C-11) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 480 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 23), 497 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 12), 939 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 19). **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{13}^{79}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 458,0028; encontrado 458,0006; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{13}^{81}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 460,0007; encontrado 459,9986.

7.3.3. Síntese de 4-(4-*aril-2H-1,2,3-triazol-5-il*)-2-metilcromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas

A uma solução da 4-(4-*aril-2H-1,2,3-triazol-5-il*)-2-metilcromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona **99** apropriada (0,132 mmol) em DMF seca (5 mL) adicionou-se azida de sódio (43 mg, 0,66 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, a refluxo durante 1 h. Após este período, verteu-se a mistura de reação sobre gelo (30g) e água (30 mL) e acidificou-se com ácido clorídrico diluído a pH 4. O sólido obtido foi filtrado, lavado com água (60 mL) e éter de petróleo (60 mL) e, finalmente, recristalizado em etanol.

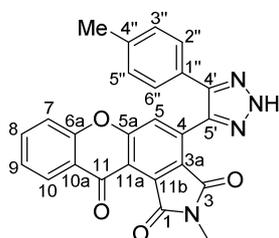
4-(4-Fenil-2*H-1,2,3-triazol-5-il*)-2-metilcromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona (100a): η 50 mg (89%); p.f. 304-306 °C.



RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ + TFA): δ 2,94 (s, 3H, 2- NCH_3), 7,30-7,34 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7,47 (dd, 2H, H-2'',6'', J 7,8; 1,7 Hz), 7,55 (ddd, 1H, H-9, J 7,7; 7,3; 0,9 Hz), 7,68 (d, 1H, H-7, J 8,4 Hz), 7,91 (ddd, 1H, H-8, J 8,4; 7,3; 1,5 Hz), 8,04 (s, 1H, H-5), 8,24 (dd, 1H, H-10, J 7,7; 1,5 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ + TFA):** δ 24,2 (2- NCH_3), 118,0 (C-7), 119,4 (C-11a), 122,7 (C-10a), 125,3 (C-9), 126,4 (C-5), 126,5 (C-10), 126,9 (C-2'',6''), 127,5 (C-3a), 128,4 (C-4''), 128,9 (C-3'',5''), 129,9 (C-1''), 133,7 e 133,8 (C-4 e C-11b), 136,0 (C-8), 136,8 (C-5'), 142,7 (C-4'), 154,8 (C-6a), 159,5 (C-5a), 163,9 e 165,4 (C-1 e C-3), 173,6 (C-11) ppm. **EM-ESI**

m/z* (%)**: 423 ($[M+H]^+$, 100), 445 ($[M+Na]^+$, 10). **EMAR-ESI *m/z: calculado para $C_{24}H_{15}N_4O_4$ $[M+H]^+$: 423,1093; encontrado 423,1076.

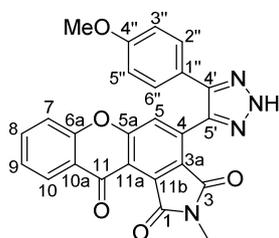
2-Metil-4-[4-(4-metilfenil)-2*H*-1,2,3-triazol-5-il]cromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona (100b): η 52 mg (90%); p.f. 318-320 °C.



RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ 2,23 (s, 3H, 4''-CH₃), 2,92 (s, 3H, 2-NCH₃), 7,09 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,1 Hz), 7,32 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,1 Hz), 7,49 (t, 1H, H-9, *J* 7,6 Hz), 7,61 (d, 1H, H-7, *J* 8,0 Hz), 7,86 (ddd, 1H, H-8, *J* 8,0; 7,6; 1,6 Hz), 7,96 (s, 1H, H-5), 8,21 (dd, 1H, H-10, *J* 7,6; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz,**

DMSO- d_6 + TFA): δ 20,9 (4''-CH₃), 24,3 (2-NCH₃), 118,2 (C-7), 119,7 (C-11a), 123,0 (C-10a), 125,5 (C-9), 126,6 (C-5), 126,8 (C-10), 127,1 (C-2'',6''), 127,2 (C-1''), 127,8 (C-3a), 129,7 (C-3'',5''), 134,0 e 134,2 (C-4 e C-11b), 136,1 (C-8), 136,8 (C-5'), 138,2 (C-4''), 142,6 (C-4'), 155,1 (C-6a), 159,8 (C-5a), 164,2 e 165,7 (C-1 e C-3), 173,9 (C-11) ppm. **EM-ESI *m/z* (%)**: 437 ($[M+H]^+$, 100), 459 ($[M+Na]^+$, 71), 475 ($[M+K]^+$, 38), 895 ($[2M+Na]^+$, 78). **EMAR-ESI *m/z***: calculado para $C_{25}H_{17}N_4O_4$ $[M+H]^+$: 437,1250; encontrado 437,1228.

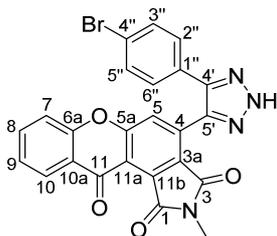
2-Metil-4-[4-(4-metoxifenil)-2*H*-1,2,3-triazol-5-il]cromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona (100c): η 52 mg (88%); p.f. 297-299 °C.



RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ 2,93 (s, 3H, 2-NCH₃), 3,69 (s, 3H, 4''-OCH₃), 6,84 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,9 Hz), 7,36 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,9 Hz), 7,50 (ddd, 1H, H-9, *J* 7,8; 7,3; 0,8 Hz), 7,63 (d, 1H, H-7, *J* 8,3 Hz), 7,87 (ddd, 1H, H-8, *J* 8,3; 7,3; 1,5 Hz), 7,97 (s, 1H, H-5), 8,22 (dd, 1H, H-10, *J* 7,8; 1,5 Hz) ppm.

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ 24,2 (2-NCH₃), 55,2 (4''-OCH₃), 114,5 (C-3'',5''), 118,1 (C-7), 119,5 (C-11a), 122,2 (C-1''), 122,9 (C-10a), 125,4 (C-9), 126,5 (C-5), 126,6 (C-10), 127,7 (C-3a), 128,4 (C-2'',6''), 133,8 e 134,2 (C-4 e C-11b), 136,1 (C-8), 136,3 (C-5'), 142,1 (C-4'), 154,9 (C-6a), 159,6 e 159,7 (C-4'' e C-5a), 164,1 e 165,6 (C-1 e C-3), 173,8 (C-11) ppm. **EM-ESI *m/z* (%)**: 437 ($[M-CH_3]^+$, 16), 453 ($[M+H]^+$, 100), 475 ($[M+Na]^+$, 77), 491 ($[M+K]^+$, 33), 927 ($[2M+Na]^+$, 64). **EMAR-ESI *m/z***: calculado para $C_{25}H_{17}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 453,1199; encontrado 453,1177.

4-[4-(4-Bromofenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]-2-metilcromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (100d): η 59 mg (90%); p.f. 319-320 °C.



RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ 2,92 (s, 3H, 2-NCH₃), 7,39 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,7 Hz), 7,47 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,7 Hz), 7,51 (ddd, 1H, H-9, J 7,8; 7,3; 0,9 Hz), 7,64 (dd, 1H, H-7, J 8,2; 0,9 Hz), 7,88 (ddd, 1H, H-8, J 8,2; 7,3; 1,6 Hz), 8,02 (s, 1H, H-5), 8,22 (dd, 1H, H-10, J 7,8; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz,**

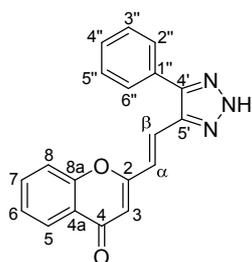
DMSO- d_6 + TFA): δ 24,3 (2-NCH₃), 118,2 (C-7), 119,7 (C-11a), 121,9 (C-4''), 122,9 (C-10a), 125,5 (C-9), 126,6 (C-5), 126,7 (C-10), 127,6 (C-3a), 129,0 (C-2'',6''), 129,7 (C-1''), 132,1 (C-3'',5''), 133,5 e 134,0 (C-4 e C-11b), 136,2 (C-8), 136,8 (C-5'), 142,5 (C-4'), 155,0 (C-6a), 159,8 (C-5a), 164,1 e 165,7 (C-1 e C-3), 173,8 (C-11) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 501 ([M+H]⁺, 100). **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₄H₁₄⁷⁹BrN₄O₄ [M+H]⁺: 501,0198; encontrado 501,0180; calculado para C₂₄H₁₄⁸¹BrN₄O₄ [M+H]⁺: 503,0178; encontrado 503,0155.

7.4. Síntese de díades do tipo xantona-1,2,3-triazol – rota B

7.4.1. Síntese de (*E*)-2-[2-(4-aryl-2H-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4H-cromen-4-onas

A uma solução da (*E*)-2-(4-arylbut-1-en-3-in-1-il)-4H-cromen-4-ona **54** apropriada (0,367 mmol) em DMF seca (5 mL) adicionou-se azida de sódio (119 mg, 1,835 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, a refluxo durante 1 h. Após este período, verteu-se a mistura sobre gelo (30 g) e água (30 mL) e acidificou-se com ácido clorídrico diluído a pH 4. Manteve-se a mistura aquosa em agitação durante 15 min, filtrou-se o precipitado e lavou-se com água (60 mL) e éter de petróleo (60 mL). O sólido obtido foi recristalizado em etanol.

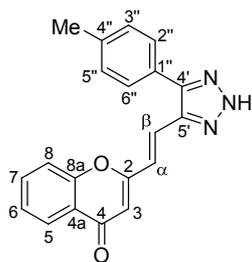
(*E*)-2-[2-(4-Fenil-2H-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4H-cromen-4-ona (101a): η 104 mg (90%); p.f. 240-241 °C.



RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ 6,58 (s, 1H, H-3), 7,35 (d, 1H, H- α , J 15,8 Hz), 7,46 (t, 1H, H-6, J 7,6 Hz), 7,53 (t, 1H, H-4'', J 7,5 Hz), 7,61 (t, 2H, H-3'',5'', J 7,5 Hz), 7,65 (d, 1H, H-8, J 8,1 Hz), 7,68 (d, 1H, H- β , J 15,8 Hz), 7,74 (d, 2H, H-2'',6'', J 7,5 Hz), 7,77 (ddd, 1H, H-7, J 8,1; 7,6; 1,5 Hz), 8,06 (dd, 1H, H-5, J 7,6; 1,5 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6 + TFA):** δ 111,1 (C-3),

118,7 (C-8), 123,1 (C- α), 123,9 (C-4a), 124,0 (C- β), 125,3 (C-5), 125,6 (C-6), 128,5 (C-2'',6''), 129,3 (C-1''), 129,4 (C-4''), 129,6 (C-3'',5''), 134,5 (C-7), 138,3 (C-5'), 142,6 (C-4'), 156,0 (C-8a), 161,5 (C-2), 177,7 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%)**: 316 ([M+H]⁺, 100), 653 ([2M+Na]⁺, 22). **EMAR-ESI m/z** : calculado para C₁₉H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺: 316,1086; encontrado 316,1075.

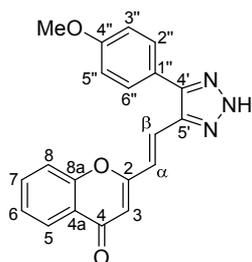
(E)-2-{2-[4-(4-Metilfenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]vinil}-4H-cromen-4-ona (101b): η 118 mg (98%); p.f. 239-240 °C.



RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆ + TFA): δ 2,39 (s, 3H, 4''-CH₃), 6,57 (s, 1H, H-3), 7,31 (d, 1H, H- α , *J* 15,8 Hz), 7,38 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 7,9 Hz), 7,44 (ddd, 1H, H-6, *J* 7,9; 7,1; 1,1 Hz), 7,58 (d, 2H, H-2'',6'' *J* 7,9 Hz), 7,63 (d, 1H, H- β , *J* 15,8 Hz), 7,67 (dd, 1H, H-8, *J* 8,6; 1,1 Hz), 7,76 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,6; 7,1; 1,6 Hz), 8,01 (dd, 1H, H-5, *J* 7,9; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆ + TFA)**:

δ 21,0 (4''-CH₃), 110,7 (C-3), 118,5 (C-8), 122,4 (C- α), 123,6 (C- β), 123,8 (C-4a), 124,9 (C-5), 125,4 (C-6), 125,7 (C-1''), 128,1 (C-2'',6''), 129,9 (C-3'',5''), 134,3 (C-7), 137,8 (C-5'), 138,8 (C-4''), 141,8 (C-4'), 155,5 (C-8a), 161,1 (C-2), 177,3 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%)**: 330 ([M+H]⁺, 100), 352 ([M+Na]⁺, 15). **EMAR-ESI m/z** : calculado para C₂₀H₁₅O₂N₃ [M]⁺: 329,1164; encontrado 329,1166.

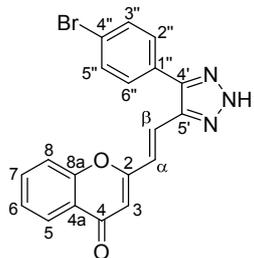
(E)-2-{2-[4-(4-Metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]vinil}-4H-cromen-4-ona (101c): η 124 mg (98%); p.f. 237-238 °C.



RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆ + TFA): δ 3,85 (s, 3H, 4''-OCH₃), 6,60 (s, 1H, H-3), 7,16 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,8 Hz), 7,32 (d, 1H, H- α , *J* 15,8 Hz), 7,46 (ddd, 1H, H-6, *J* 7,7; 7,2; 1,0 Hz), 7,62 (d, 1H, H- β , *J* 15,8 Hz), 7,64 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,8 Hz), 7,70 (d, 1H, H-8, *J* 8,1 Hz), 7,79 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,1; 7,2; 1,6 Hz), 8,01 (dd, 1H, H-5, *J* 7,7; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆ + TFA)**: δ

55,4 (4''-OCH₃), 110,6 (C-3), 114,8 (C-3'',5''), 118,5 (C-8), 120,7 (C-1''), 122,2 (C- α), 123,6 (C-4a), 123,9 (C- β), 124,9 (C-5), 125,4 (C-6), 129,6 (C-2'',6''), 134,3 (C-7), 137,6 (C-5'), 145,1 (C-4'), 155,5 (C-8a), 160,1 (C-4''), 161,2 (C-2), 177,2 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%)**: 346 ([M+H]⁺, 100), 368 ([M+Na]⁺, 15). **EMAR-ESI m/z** : calculado para C₂₀H₁₅O₃N₃ [M]⁺: 345,1113; encontrado 345,1116.

(E)-2-[2-[4-(4-Bromofenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]vinil]-4H-cromen-4-ona (101d): η 140 mg (97%); p.f. 293-294 °C.



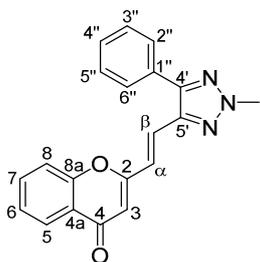
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ 6,58 (s, 1H, H-3), 7,30 (d, 1H, H- α , J 15,8 Hz), 7,42 (ddd, 1H, H-6, J 7,7; 7,4; 1,3 Hz), 7,61 (d, 1H, H- β , J 15,8 Hz), 7,64 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,5 Hz), 7,68 (d, 1H, H-8, J 7,8 Hz), 7,73-7,78 (m, 1H, H-7), 7,75 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,5 Hz), 8,00 (dd, 1H, H-5, J 7,7; 1,3 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 + TFA):** δ 111,1 (C-3), 118,8 (C-8), 122,8 (C-4''), 123,5 (C- α , C- β), 123,9 (C-4a), 125,1 (C-5), 125,6 (C-6), 128,7 (C-1''), 130,3 (C-2'',6''), 132,5 (C-3'',5''), 134,5 (C-7), 138,2 (C-5'), 142,2 (C-4'), 155,8 (C-8a), 161,2 (C-2), 177,6 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 394 ([M+H] $^+$, 39) (^{79}Br); (396 ([M+H] $^+$, 37) (^{81}Br). **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_3^{79}\text{Br}$ [M] $^+$: 393,0113; encontrado 393,0122; calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_3^{81}\text{Br}$ [M] $^+$: 395,0092; encontrado 395,0106.

7.4.2. Síntese de (E)-2-[2-(4-aryl-2-metil-2H-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4H-cromen-4-onas, (E)-2-[2-(4-aryl-3-metil-3H-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4H-cromen-4-onas ‡ e (E)-2-[2-(4-aryl-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4H-cromen-4-onas ‡

A uma solução da (E)-2-[2-(4-aryl-2H-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4H-cromen-4-ona **101** apropriada (1 mmol) em acetona (10 mL), na presença de carbonato de potássio (360 mg, 3 mmol), adicionou-se sulfato de dimetilo (0,1 mL, 1,1 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, a refluxo durante 1 h. Após este período, filtraram-se e lavaram-se os sais inorgânicos com acetona (60 mL). Evaporou-se o solvente à securo e purificou-se o resíduo por TLC preparativa usando diclorometano como eluente. Obtiveram-se duas frações: as (E)-2-[2-(4-aryl-2-metil-2H-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4H-cromen-4-onas **102** (R_f superior) e uma mistura inseparável de (E)-2-[2-(4-aryl-3-metil-2H-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4H-cromen-4-onas **103** e (E)-2-[2-(4-aryl-1-metil-2H-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4H-cromen-4-onas **104** (R_f inferior).

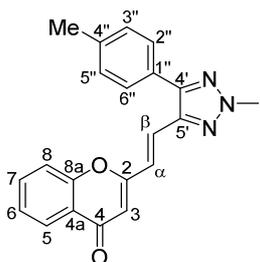
‡ A numeração destes compostos não está de acordo com a nomenclatura IUPAC recomendada. No entanto, optou-se por esta numeração para facilitar a discussão de RMN.

(E)-2-[2-(4-Fenil-2-metil-2H-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4H-cromen-4-ona (102a): η 204 mg (62%); p.f. 169-171 °C.



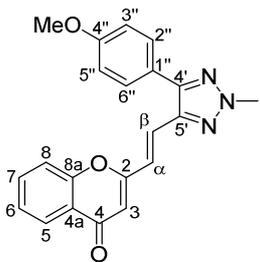
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 4,29 (s, 3H, 2-NCH₃), 6,34 (s, 1H, H-3), 7,12 (d, 1H, H- α , J 15,8 Hz), 7,39 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,1; 0,8 Hz), 7,47 (dd, 1H, H-8, J 8,2; 0,8 Hz), 7,48-7,57 (m, 3H, H-4'', H-3'',5''), 7,61 (d, 1H, H- β , J 15,8 Hz), 7,64-7,70 (m, 3H, H-7, H-2'',6''), 8,19 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,5 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 42,2 (2-NCH₃), 111,3 (C-3), 117,9 (C-8), 123,2 (C- α), 124,0 (C- β), 124,1 (C-4a), 125,1 (C-6), 125,7 (C-5), 128,3 (C-2'',6''), 128,9 (C-4''), 129,0 (C-3'',5''), 130,1 (C-1''), 133,8 (C-7), 140,5 (C-5'), 147,4 (C-4'), 155,9 (C-8a), 161,1 (C-2), 178,5 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 330 ([2M+H]⁺, 100), 659 ([2M+H]⁺, 7). **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₀H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺: 330,1243; encontrado 330,1231.

(E)-2-{2-[2-Metil-4-(4-metilfenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]vinil}-4H-cromen-4-ona (102b): η 182 mg (53%); p.f. 192-194 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,46 (s, 3H, 4''-CH₃), 4,29 (s, 3H, 2-NCH₃), 6,49 (s, 1H, H-3), 7,13 (d, 1H, H- α , J 15,8 Hz), 7,34 (d, 2H, H-3'',5''), J 8,0 Hz), 7,42 (ddd, 1H, H-6, J 7,7; 7,4; 1,1 Hz), 7,50 (dd, 1H, H-8, J 8,4; 1,1 Hz), 7,55 (d, 2H, H-2'',6''), J 8,0 Hz), 7,64 (d, 1H, H- β , J 15,8 Hz), 7,70 (ddd, 1H, H-7, J 8,4; 7,4; 1,6 Hz), 8,21 (dd, 1H, H-5, J 7,7; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 21,4 (4''-CH₃), 42,2 (2-NCH₃), 110,8 (C-3), 118,0 (C-8), 122,7 (C- α), 123,6 (C-4a), 124,9 (C- β), 125,3 (C-6), 125,7 (C-5), 127,1 (C-1''), 128,2 (C-2'',6''), 129,8 (C-3'',5''), 134,1 (C-7), 139,1 (C-4'), 140,3 (C-5'), 147,7 (C-4''), 156,0 (C-8a), 161,9 (C-2), 178,5 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 344 ([M+H]⁺, 100), 687 ([2M+H]⁺, 11). **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₁H₁₈N₃O₂ [M+H]⁺: 344,1399; encontrado 344,1381.

(E)-2-{2-[2-Metil-4-(4-metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]vinil}-4H-cromen-4-ona (102c): η 237 mg (66%); p.f. 186-187 °C.

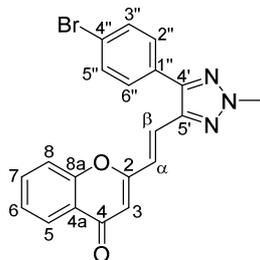


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H, 4''-OCH₃), 4,28 (s, 3H, 2-NCH₃), 6,34 (s, 1H, H-3), 7,06 (d, 2H, H-3'',5''), J 8,8 Hz), 7,10 (d, 1H, H- α , J 15,8 Hz), 7,40 (ddd, 1H, H-6, J 7,7; 7,3; 1,1 Hz), 7,48 (d, 1H, H-8, J 8,2 Hz), 7,59 (d, 1H, H- β , J 15,8 Hz), 7,59 (d, 2H, H-2'',6''), J 8,8 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7, J 8,2; 7,3; 1,6 Hz), 8,20 (dd, 1H, H-5, J 7,7; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 42,1 (2-NCH₃), 55,4 (4''-OCH₃), 111,1 (C-3), 114,4 (C-3'',5''), 117,9 (C-8), 122,5 (C-1''), 122,9 (C- α), 124,1 (C-4a), 124,2 (C- β), 125,0 (C-6), 125,7 (C-5), 129,6 (C-2'',6''), 133,7

(C-7), 140,2 (C-5'), 147,3 (C-4'), 155,9 (C-8a), 160,2 (C-4''), 161,1 (C-2), 178,5 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%)**: 344 ([M-CH₃]⁺, 4), 360 ([M+H]⁺, 100), 719 ([2M+H]⁺, 10). **EMAR-ESI m/z** : calculado para C₂₁H₁₈N₃O₃ [M+H]⁺: 360,1348; encontrado 360,1332.

(E)-2-[2-[4-(4-Bromofenil)-2-metil-2H-1,2,3-triazol-5-il]vinil]-4H-cromen-4-ona

(102d): η 261 mg (64%); p.f. 223-224 °C.

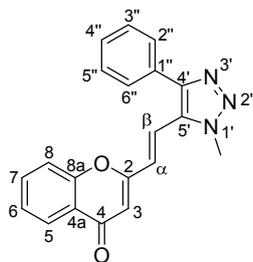
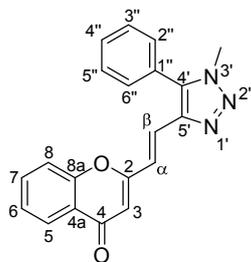


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,29 (s, 3H, 2-NCH₃), 6,50 (s, 1H, H-3), 7,15 (d, 1H, H-α, *J* 15,8 Hz), 7,40 (ddd, 1H, H-6, *J* 8,0; 7,1; 1,0 Hz), 7,52 (dd, 1H, H-8, *J* 7,6; 0,8 Hz), 7,54 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,5 Hz), 7,58 (d, 1H, H-β, *J* 15,8 Hz), 7,67 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,5 Hz), 7,68-7,74 (m, 1H, H-7), 8,21 (dd, 1H, H-5, *J* 8,0; 1,6 Hz) ppm.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 42,2 (2-NCH₃), 111,1 (C-3), 117,9 (C-8), 123,3 (C-4''), 123,5 (C-β), 123,7 (C-α), 124,1 (C-4a), 125,2 (C-6), 125,7 (C-5), 129,1 (C-1''), 129,8 (C-2'',6''), 132,2 (C-3'',5''), 133,9 (C-7), 140,5 (C-5'), 146,3 (C-4'), 155,9 (C-8a), 160,9 (C-2), 178,5 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%)**: 408 ([M+H]⁺, 100), 430 ([M+Na]⁺, 15). **EMAR-ESI m/z** : calculado para C₂₀H₁₅⁷⁹BrN₃O₂ [M+H]⁺: 408,0348; encontrado 408,0330; calculado para C₂₀H₁₅⁸¹BrN₃O₂ [M+H]⁺: 410,0327; encontrado 410,0306.

Mistura de 103a e 104a (86:14): η 99 mg (30%).

(E)-2-[2-(4-Fenil-3-metil-3H-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4H-cromen-4-ona (103a)



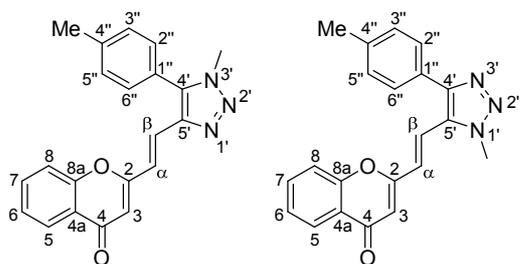
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,02 (s, 3H, 3'-NCH₃), 6,30 (s, 1H, H-3), 7,21 (d, 1H, H-α, *J* 15,8 Hz), 7,36 (d, 1H, H-β, *J* 15,8 Hz), 7,38 (ddd, 1H, H-6, *J* 7,7; 7,5; 1,0 Hz), 7,41-7,43 (m, 3H, H-8, H-2'',6''), 7,61-7,65 (m, 4H, H-7, H-3'',4'',5''), 8,17 (dd, 1H, H-5, *J* 7,5; 1,5 Hz)

ppm. **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃)**: δ 35,5 (3'-NCH₃), 110,9 (C-3), 117,9 (C-8), 122,0 (C-α), 124,0 (C-β), 124,1 (C-4a), 125,0 (C-6), 125,7 (C-5), 126,1 (C-1''), 129,5 (C-2'',6''), 129,6 (C-3'',5''), 130,2 (C-4''), 133,6 (C-7), 137,0 (C-4'), 141,3 (C-5'), 155,9 (C-8a), 161,4 (C-2), 178,5 (C-4) ppm.

(E)-2-[2-(4-Fenil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4H-cromen-4-ona (104a): **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)**: δ 4,27 (s, 3H, 1'-NCH₃), 6,27 (s, 1H, H-3) ppm.

Mistura de 103b e 104b (81:19): η 58 mg (17%).

(E)-2-{2-[3-Metil-4-(4-metilfenil)-3H-1,2,3-triazol-5-il]vinil}-4H-cromen-4-ona (103b)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,51 (s, 3H, 4''- CH_3), 4,01 (s, 3H, 3'- NCH_3), 6,31 (s, 1H, H-3), 7,20 (d, 1H, H- α , J 15,9 Hz), 7,30 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,1 Hz), 7,32-7,38 (m, 1H, H-6), 7,37 (d, 1H, H- β , J 15,9 Hz), 7,41-7,45 (m, 3H, H-8, H-3'',5''), 7,64 (ddd, 1H, H-7, J 8,5; 7,1;

1,6 Hz), 8,17 (dd, 1H, H-5, J 7,9; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 21,5 (4''- CH_3), 35,5 (3'- NCH_3), 110,8 (C-3), 117,9 (C-8), 121,8 (C- α), 123,0 (C-4a), 124,0 (C-1''), 124,3 (C- β), 125,0 (C-6), 125,7 (C-5), 129,4 (C-2'',6''), 130,2 (C-3'',5''), 133,7 (C-7), 137,2 (C-4'), 140,6 (C-4''), 141,1 (C-5'), 155,9 (C-8a), 161,6 (C-2), 178,5 (C-4) ppm.

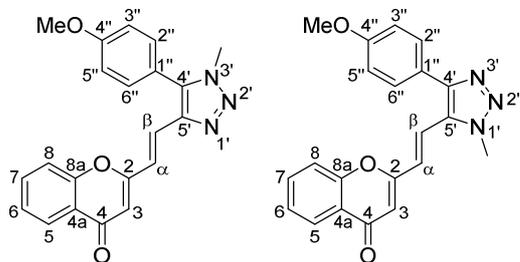
(E)-2-{2-[1-Metil-4-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]vinil}-4H-cromen-4-ona (104b):

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,2 (s, 3H, 4''- CH_3), 3,97 (s, 3H, 1'- NCH_3), 6,40 (s, 1H, H-3) ppm.

Mistura de 103c e 104c (87:13): η 68 mg (19%).

(E)-2-{2-[3-Metil-4-(4-metoxifenil)-3H-1,2,3-triazol-5-il]vinil}-4H-cromen-4-ona

(103c)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,94 (s, 3H, 4''- OCH_3), 4,00 (s, 3H, 3'- NCH_3), 6,30 (s, 1H, H-3), 7,13 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,8 Hz), 7,19 (d, 1H, H- α , J 15,9 Hz), 7,33-7,40 (m, 4H, H- β , H-6, H-2'',6''), 7,43 (dd, 1H, H-8, J 8,5; 0,6 Hz), 7,64 (ddd, 1H, H-7, J 8,5; 7,0; 1,6 Hz), 8,16

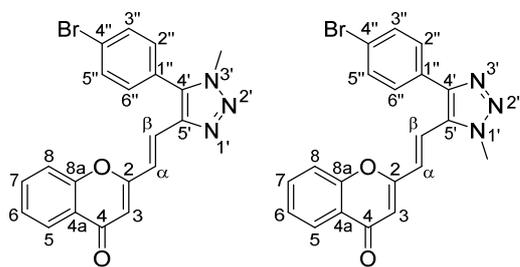
(dd, 1H, H-5, J 7,9; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 35,4 (3'- NCH_3), 55,5 (4''- OCH_3), 110,8 (C-3), 115,0 (C-3'',5''), 117,87 (C-8), 117,90 (C-1''), 121,6 (C- α), 124,1 (C-4a), 124,3 (C- β), 125,0 (C-6), 125,7 (C-5), 130,9 (C-2'',6''), 133,6 (C-7), 137,0 (C-4'), 141,2 (C-5'), 155,9 (C-8a), 161,0 (C-4''), 161,5 (C-2), 178,5 (C-4) ppm.

(E)-2-{2-[1-Metil-4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]vinil}-4H-cromen-4-ona

(104c): RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,88 (s, 3H, 4''- OCH_3), 4,25 (s, 3H, 1'- NCH_3), 6,27 (s, 1H, H-3) ppm.

Mistura de **103d** e **104d** (**93:7**): η 57 mg (14%).

(E)-2-{2-[4-(4-Bromofenil)-3-metil-3*H*-1,2,3-triazol-5-il]vinil}-4*H*-cromen-4-ona
(103d)



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 4,02 (s, 3H, 3'- NCH_3), 6,33 (s, 1H, H-3), 7,26-7,31 (m, 2H, H- α , H- β), 7,30 (d, 2H, H-2'', 6'', J 8,5 Hz), 7,38 (ddd, 1H, H-6, J 7,9; 7,1; 0,7 Hz), 7,45 (dd, 1H, H-8, J 8,5; 0,7 Hz), 7,65 (ddd, 1H, H-7, J 8,5; 7,1; 1,6 Hz), 7,77 (d, 2H, H-3'', 5'', J 8,5 Hz),

8,18 (dd, 1H, H-5, J 7,9; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 35,5 (3'- NCH_3), 111,2 (C-3), 117,9 (C-8), 122,5 (C- α), 123,3 (C- β), 124,1 (C-4a), 124,9 e 125,0 (C-1'' e C-4''), 125,1 (C-6), 125,7 (C-5), 131,1 (C-2'', 6''), 132,9 (C-3'', 5''), 133,7 (C-7), 135,9 (C-4'), 141,5 (C-5'), 155,9 (C-8a), 161,2 (C-2), 178,4 (C-4) ppm.

(E)-2-{2-[4-(4-Bromofenil)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]vinil}-4*H*-cromen-4-ona

(104d): RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 4,03 (s, 3H, 1'- NCH_3), 6,30 (s, 1H, H-3) ppm.

7.4.3. Síntese de 4-(4-aril-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)-2-metil-3a,4,5,11b-tetrahidrocromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas

Método 1 – MW multimodo

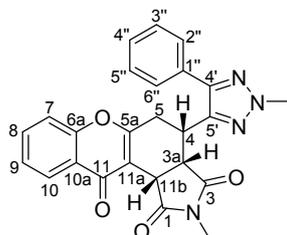
A uma solução da (*E*)-2-[2-(4-aril-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4*H*-cromen-4-ona **102** apropriada (0,18 mmol) em DMF seca (5 μL) adicionou-se *N*-metilmaleimida (100 mg, 0,9 mmol). A mistura de reação foi irradiada com MW multimodo durante 20 min, a 160 $^\circ\text{C}$. Após este período, dissolveu-se a mistura resultante em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando diclorometano/acetato de etilo (4:1) como eluente, obtendo-se os cicloadutos: **105a** η 29 mg (37%) (73%)*; **105b** η 27 mg (33%) (92%)*; **105c** η 34 mg (40%) (96%)*; **105d** η 28 mg (30%) (64%)*. *Considerando a quantidade de reagente de partida recuperado.

Método 2 – MW monomodo

Num reator de vidro, misturou-se *N*-metilmaleimida (100 mg, 0,9 mmol) com a (*E*)-2-[2-(4-aril-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)vinil]-4*H*-cromen-4-ona **102** apropriada (0,18 mmol) e irradiou-se a mistura com MW monomodo durante 10 min, a 200 $^\circ\text{C}$. Após este período, dissolveu-se a mistura em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando diclorometano/acetato de etilo (4:1) como eluente, obtendo-se os cicloadutos:

105a η 28 mg (36%) (72%)*; **105b** η 39 mg (48%) (76%)*; **105c** η 34 mg (40%) (66%)*; **105d** η 35 mg (38%) (63%)*. *Considerando a quantidade de reagente de partida recuperado.

rel-(3aS, 4S, 11bS)-4-(4-Fenil-2-metil-2H-1,2,3-triazol-5-il)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (105a): p.f. 152-153 °C.

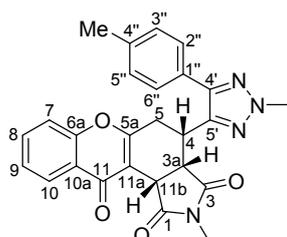


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,82 (s, 3H, 2-NCH₃), 3,03 (dd, 1H, H-5, *J* 17,2; 10,3 Hz), 3,21 (dd, 1H, H-5, *J* 17,2; 4,5 Hz), 3,47 (dd, 1H, H-3a, *J* 8,8; 6,4 Hz), 3,84-3,91 (m, 1H, H-4), 4,18 (s, 3H, 2'-NCH₃), 4,64 (d, 1H, H-11b, *J* 8,8 Hz), 7,40-7,49 (m, 5H, H-7, H-9, H-3'', 4'', 5''), 7,61 (dd, 2H, H-2'', 6'', *J* 8,1; 1,5 Hz), 7,67

(ddd, 1H, H-8, *J* 8,5; 7,1; 1,6 Hz), 8,30 (dd, 1H, H-10, *J* 8,4; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 24,9 (2-NCH₃), 30,6 (C-5), 32,4 (C-4), 37,9 (C-11b), 41,2 (C-3a), 41,7 (2'-NCH₃), 113,3 (C-11a), 117,7 (C-7), 123,7 (C-10a), 125,3 (C-9), 126,4 (C-10), 127,7 (C-2'', 6''), 128,6 (C-4''), 129,0 (C-3'', 5''), 130,9 (C-1''), 133,7 (C-8), 142,3 (C-5'), 145,1 (C-4'), 155,7 (C-6a), 164,1 (C-5a), 174,7 (C-3), 175,2 (C-1), 176,1 (C-11) ppm.

EM-ESI *m/z* (%): 441 ([M+H]⁺, 100), 463 ([M+Na]⁺, 17), 479 ([M+K]⁺, 10). **EMAR-ESI *m/z*:** calculado para C₂₅H₂₁N₄O₄ [M+H]⁺: 441,1563; encontrado 441,1539.

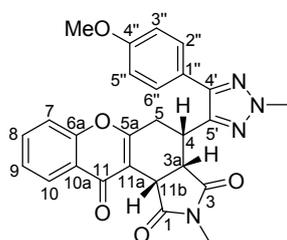
rel-(3aS, 4S, 11bS)-2-Metil-4-[2-metil-4-(4-metilfenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (105b): p.f. 143-145 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,40 (s, 3H, 4''-CH₃), 2,82 (s, 3H, 2-NCH₃), 3,02 (dd, 1H, H-5, *J* 17,4; 9,8 Hz), 3,20 (dd, 1H, H-5, *J* 17,4; 3,7 Hz), 3,48 (dd, 1H, H-3a, *J* 8,8; 6,2 Hz), 3,82-3,89 (m, 1H, H-4), 4,17 (s, 3H, 2'-NCH₃), 4,64 (d, 1H, H-11b, *J* 8,8 Hz), 7,26 (d, 2H, H-3'', 5'', *J* 8,0 Hz), 7,40-7,45 (m, 1H, H-9), 7,41

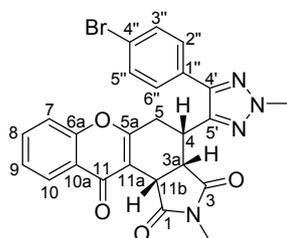
(d, 1H, H-7, *J* 8,2 Hz), 7,49 (d, 2H, H-2'', 6'', *J* 8,0 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-8, *J* 8,2; 7,2; 1,5 Hz), 8,29 (dd, 1H, H-10, *J* 8,2; 1,5 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 21,3 (4''-CH₃), 24,9 (2-NCH₃), 30,5 (C-5), 32,4 (C-4), 37,9 (C-11b), 41,1 (C-3a), 41,7 (2'-NCH₃), 113,3 (C-11a), 117,7 (C-7), 123,7 (C-10a), 125,3 (C-9), 126,4 (C-10), 127,5 (C-2'', 6''), 127,9 (C-1''), 129,7 (C-3'', 5''), 133,7 (C-8), 138,6 (C-4''), 142,2 (C-5'), 145,1 (C-4'), 155,7 (C-6a), 164,2 (C-5a), 174,8 (C-3), 175,2 (C-1), 176,0 (C-11) ppm. **EM-ESI *m/z* (%):** 455 ([M+H]⁺, 100), 477 ([M+Na]⁺, 26). **EMAR-ESI *m/z*:** calculado para C₂₆H₂₃N₄O₄ [M+H]⁺: 455,1719; encontrado 455,1699.

rel-(3aS, 4S, 11bS)-2-Metil-4-[2-metil-4-(4-metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-5-il]-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (105c): p.f. 167-169 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,82 (s, 3H, 2-NCH₃), 3,01 (dd, 1H, H-5, J 17,4; 10,0 Hz), 3,20 (dd, 1H, H-5, J 17,4; 4,3 Hz), 3,48 (dd, 1H, H-3a, J 8,9; 6,2 Hz), 3,79-3,90 (m, 1H, H-4), 3,85 (s, 3H, 4''-OCH₃), 4,16 (s, 3H, 2'-NCH₃), 4,64 (d, 1H, H-11b, J 8,9 Hz), 6,98 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,8 Hz), 7,41 (d, 1H, H-7, J 8,2 Hz), 7,40-7,45 (m, 1H, H-9), 7,53 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,8 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-8, J 8,2; 7,1; 1,6 Hz), 8,29 (dd, 1H, H-10, J 8,4; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 24,9 (2-NCH₃), 30,6 (C-5), 32,4 (C-4), 37,9 (C-11b), 41,2 (C-3a), 41,7 (2'-NCH₃), 55,3 (4''-OCH₃), 113,3 (C-11a), 114,4 (C-3'',5''), 117,7 (C-7), 123,2 (C-1''), 123,6 (C-10a), 125,3 (C-9), 126,4 (C-10), 129,0 (C-2'',6''), 133,7 (C-8), 142,0 (C-5'), 145,0 (C-4'), 155,7 (C-6a), 159,9 (C-4''), 164,1 (C-5a), 174,7 (C-3), 175,2 (C-1), 176,0 (C-11) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 471 ([M+H]⁺, 100), 493 ([M+Na]⁺, 8). **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₆H₂₃N₄O₅ [M+H]⁺: 471,1668; encontrado 471,1645.

rel-(3aS, 4S, 11bS)-4-[4-(4-Bromofenil)-2-metil-2H-1,2,3-triazol-5-il]-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoindol-1,3,11(2H)-triona (105d): p.f. 145-146 °C.

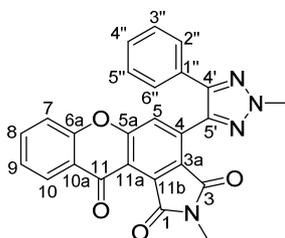


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,81 (s, 3H, 2-NCH₃), 3,01 (dd, 1H, H-5, J 17,4; 9,5 Hz), 3,20 (dd, 1H, H-5, J 17,4; 4,2 Hz), 3,46 (dd, 1H, H-3a, J 8,8; 6,3 Hz), 3,82-3,88 (m, 1H, H-4), 4,16 (s, 3H, 2'-NCH₃), 4,65 (d, 1H, H-11b, J 8,8 Hz), 7,40-7,45 (m, 1H, H-9), 7,41 (d, 1H, H-7, J 8,1 Hz), 7,49 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,6 Hz), 7,59 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,6 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-8, J 8,1; 7,2; 1,6 Hz), 8,29 (dd, 1H, H-10, J 8,2; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 24,9 (2-NCH₃), 30,7 (C-5), 32,3 (C-4), 37,9 (C-11b), 41,2 (C-3a), 41,8 (2'-NCH₃), 113,3 (C-11a), 117,7 (C-7), 122,9 (C-4''), 123,6 (C-10a), 125,4 (C-9), 126,4 (C-10), 129,3 (C-2'',6''), 129,8 (C-1''), 132,2 (C-3'',5''), 133,8 (C-8), 142,4 (C-5'), 144,1 (C-4'), 155,7 (C-6a), 163,8 (C-5a), 174,6 (C-3), 175,2 (C-1), 175,9 (C-11) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 519 ([M+H]⁺, 20), 541 ([M+Na]⁺, 15). **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₅H₂₀⁷⁹BrN₄O₄ [M+H]⁺: 519,0668; encontrado 519,0649; calculado para C₂₅H₂₀⁸¹BrN₄O₄ [M+H]⁺: 521,0647; encontrado 521,0627.

7.4.4. Síntese de 4-(5-*aryl*-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilcromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-trionas

A uma solução da 4-(4-*aryl*-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)-2-metil-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona **105** apropriada (0,178 mmol) em tolueno (10 mL) adicionou-se DDQ (121 mg, 0,534 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, a 100 °C durante 1 h. Após este período, evaporou-se o solvente à secura, dissolveu-se o resíduo em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando diclorometano como eluente.

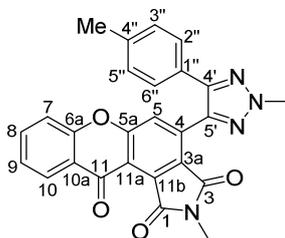
4-(4-Fenil-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)-2-metilcromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona (**106a**): η 57 mg (74%); p.f. 310-312 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,07 (s, 3H, 2- NCH_3), 4,35 (s, 3H, 2'- NCH_3), 7,28-7,31 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7,39-7,43 (m, 2H, H-2'',6''), 7,44-7,49 (m, 1H, H-9), 7,50 (d, 1H, H-7, J 7,3 Hz), 7,78 (ddd, 1H, H-8, J 8,6; 7,3; 1,6 Hz), 7,85 (s, 1H, H-5), 8,40 (dd, 1H, H-10, J 8,0; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):**

δ 24,4 (2- NCH_3), 42,1 (2'- NCH_3), 117,6 (C-7), 119,7 (C-11a), 123,0 (C-10a), 125,2 (C-9), 126,3 (C-5), 127,0 (C-2'',6''), 127,4 (C-3a), 127,5 (C-10), 128,5 (C-4''), 128,8 (C-3'',5''), 130,3 (C-1''), 134,1 e 134,2 (C-4 e C-11b), 135,5 (C-8), 138,7 (C-5'), 146,5 (C-4'), 155,0 (C-6a), 159,7 (C-5a), 164,4 e 165,4 (C-1 e C-3), 174,3 (C-11) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 895 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100), 437 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 88), 911 ($[\text{2M}+\text{K}]^+$, 35). **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 437,1250; encontrado 437,1229.

2-Metil-4-[2-metil-4-(4-metilfenil)-2*H*-1,2,3-triazol-5-il]cromeno[3,2-*e*]isoindol-1,3,11(2*H*)-triona (**106b**): η 64 mg (80%); p.f. 302-303 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,31 (s, 3H, 4''- CH_3), 3,08 (s, 3H, 2- NCH_3), 4,34 (s, 3H, 2'- NCH_3), 7,09 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,1 Hz), 7,29 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,1 Hz), 7,44-7,49 (m, 1H, H-9), 7,50 (d, 1H, H-7, J 7,3 Hz), 7,78 (ddd, 1H, H-8, J 8,5; 7,3; 1,6 Hz), 7,83 (s, 1H, H-5), 8,39 (dd, 1H, H-10, J 8,0; 1,6 Hz) ppm. **RMN**

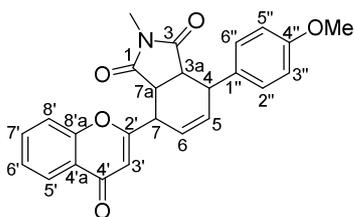
de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 21,3 (4''- CH_3), 24,4 (2- NCH_3), 42,1 (2'- NCH_3), 117,6 (C-7), 119,7 (C-11a), 123,0 (C-10a), 125,2 (C-9), 126,4 (C-5), 126,9 (C-2'',6''), 127,4 (C-3a), 127,5 (C-10), 129,5 (C-3'',5''), 134,1 e 134,4 (C-4 e C-11b), 135,5 (C-8), 138,4 (C-5'), 138,5 (C-1'', C-4''), 146,5 (C-4'), 155,0 (C-6a), 159,7 (C-5a), 164,3 e 165,5 (C-1 e C-3), 174,2 (C-11) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 451 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 489 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 63), 923 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$,

7.5. Reação de Diels-Alder em 2-[(1*E*,3*E*)-4-arylbuta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-onas

7.5.1. Síntese da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

A uma solução da 2-[(1*E*,3*E*)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**55c**) (37 mg, 0,121 mmol) em DMF seca (10 μ L) adicionou-se *N*-metilmaleimida (134 mg, 1,21 mmol). A mistura de reação foi irradiada com MW multimodo durante 10 min, a 130 $^{\circ}$ C. Após este período, dissolveu-se a mistura em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando uma mistura de hexano/acetato de etilo (1:1) como eluente.

2-Metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (**107**): η 4 mg (8%).



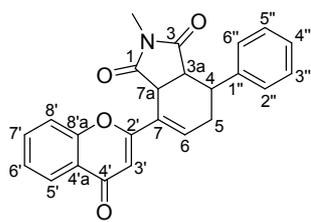
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,57 (s, 3H, NCH_3), 3,40-3,49 (m, 2H, H-3a, H-7a), 3,78 (s, 3H, $4''\text{-OCH}_3$), 3,95-3,99 (m, 1H, H-4), 4,25-4,27 (m, 1H, H-7), 6,14 (ddd, 1H, H-6, J 9,9; 4,4; 1,9 Hz), 6,33 (ddd, 1H, H-5, J 9,9; 5,0; 2,0 Hz), 6,40 (s, 1H, H-3'), 6,83 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,7 Hz), 7,00 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,7 Hz), 7,43 (ddd, 1H, H-6', J 8,0; 7,1; 1,1 Hz), 7,48 (dd, 1H, H-8', J 8,3; 1,1 Hz), 7,70 (ddd, 1H, H-7', J 8,3; 7,1; 1,7 Hz), 8,21 (dd, 1H, H-5', J 8,0; 1,7 Hz) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 24,4 (NCH_3), 37,3 (C-7), 39,0 (C-4), 42,3 (C-7a), 44,1 (C-3a), 55,2 ($4''\text{-OCH}_3$), 109,8 (C-3'), 113,8 (C-3'',5''), 117,9 (C-6'), 123,7 (C-4'a), 125,0 (C-6), 125,4 (C-6'), 125,9 (C-5'), 129,2 (C-1''), 129,9 (C-2'',6''), 132,6 (C-5), 133,9 (C-7'), 156,7 (C-8'a), 159,0 (C-4''), 167,9 (C-2'), 176,5 e 177,4 (C-1 e C-3), 178,2 (C-4') ppm.

7.5.2. Síntese de 4-aryl-2-metil-7-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dionas

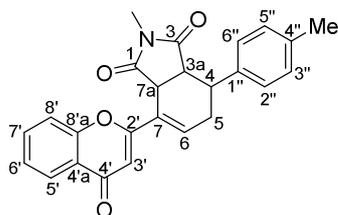
Num reator de vidro, misturaram-se a cromona **55** apropriada (0,121 mmol), triflato de escândio (59,5 mg, 0,121 mmol) e *N*-metilmaleimida (40,3 mg, 0,363 mmol). A mistura de reação foi irradiada com MW monomodo durante 10 min, a 165 $^{\circ}$ C. Após este período, dissolveu-se a mistura em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando uma mistura de hexano/acetato de etilo (1:1) como eluente.

4-Fenil-2-metil-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (108a): η 36 mg (77%); p.f. 220-223 °C.



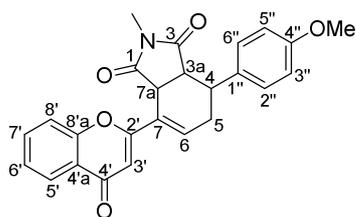
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,59 (s, 3H, NCH_3), 2,76-2,82 (m, 2H, H-5), 3,49 (q, 1H, H-4, J 5,8 Hz), 3,60 (dd, 1H, H-3a, J 7,9; 5,8 Hz), 4,15 (dd, 1H, H-7a, J 7,9; 1,5 Hz), 6,65 (s, 1H, H-3'), 7,24-7,33 (m, 5H, H-2'', 3'', 4'', 5'', 6'', H-6), 7,41 (ddd, 1H, H-6', J 8,0; 7,1; 0,8 Hz), 7,48 (dd, 1H, H-8', J 8,5; 0,8 Hz), 7,68 (ddd, 1H, H-7', J 8,5; 7,1; 1,6 Hz), 8,21 (dd, 1H, H-5', J 8,0; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 24,3 (NCH_3), 28,5 (C-5), 38,2 (C-4), 40,6 (C-7a), 45,1 (C-3a), 109,0 (C-3'), 117,9 (C-8'), 124,0 (C-4'a), 125,0 (C-6), 125,2 (C-6'), 125,7 (C-5'), 127,5 (C-7), 128,0 (C-2'',6''), 128,5 (C-3'',5''), 133,8 (C-7'), 135,9 (C-4''), 139,4 (C-1''), 156,0 (C-8'a), 161,9 (C-2'), 174,0 (C-1), 176,3 (C-3), 178,5 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%):** 386 (24) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 385 (100) $[\text{M}]^+$, 274 (21), 273 (34). **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 385,1314; encontrado 385,1319.

2-Metil-4-(4-metilfenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (108b): η 34 mg (71%); p.f. 223-225 °C.



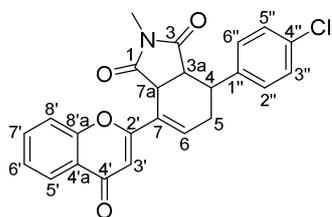
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,31 (s, 3H, 4''- CH_3), 2,61 (s, 3H, NCH_3), 2,73-2,80 (m, 2H, H-5), 3,45 (q, 1H, H-4, J 5,7 Hz), 3,57 (dd, 1H, H-3a, J 7,9; 5,7 Hz), 4,14 (dd, 1H, H-7a, J 7,9; 1,4 Hz), 6,65 (s, 1H, H-3'), 7,10 e 7,15 (AA'BB', 4H, H-3'',5''; H-2'',6'', J 8,5 Hz), 7,23-7,26 (m, 1H, H-6), 7,41 (ddd, 1H, H-6', J 7,7; 7,3; 1,0 Hz), 7,47 (dd, 1H, H-8', J 8,2; 1,0 Hz), 7,68 (ddd, 1H, H-7', J 8,2; 7,3; 1,6 Hz), 8,21 (dd, 1H, H-5', J 7,7; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 21,0 (4''- CH_3), 24,4 (NCH_3), 28,5 (C-5), 37,9 (C-4), 40,6 (C-7a), 45,2 (C-3a), 109,0 (C-3'), 117,9 (C-8'), 124,0 (C-4'a), 125,1 (C-6'), 125,7 (C-5'), 126,7 (C-7), 127,8 (C-2'',6''), 129,1 (C-3'',5''), 133,8 (C-7'), 136,0 (C-6), 136,3 (C-1''), 137,1 (C-4''), 156,0 (C-8'a), 162,0 (C-2'), 174,1 (C-1), 176,3 (C-3), 178,5 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%):** 400 (23) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 399 (100) $[\text{M}]^+$, 395 (26), 287 (32). **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 399,1471; encontrado 399,1476.

2-Metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (108c): η 34 mg (67%); p.f. 222-224 °C.



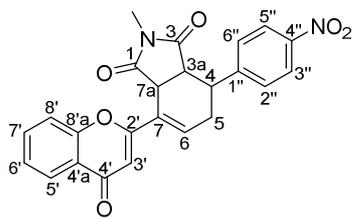
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,60 (s, 3H, NCH_3), 2,73-2,80 (m, 2H, H-5), 3,46 (q, 1H, H-4, J 5,7 Hz), 3,55 (dd, 1H, H-3a, J 7,8; 5,7 Hz), 3,77 (s, 3H, 4''- OCH_3), 4,12 (dd, 1H, H-7a, J 7,8; 1,4 Hz), 6,63 (s, 1H, H-3'), 6,82 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,7 Hz), 7,17 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,7 Hz), 7,24 (dt, 1H, H-6, J 4,8; 1,4 Hz), 7,40 (ddd, 1H, H-6', J 7,7; 7,3; 0,8 Hz), 7,47 (dd, 1H, H-8', J 8,3; 0,8 Hz), 7,68 (ddd, 1H, H-7', J 8,3; 7,3; 1,6 Hz), 8,21 (dd, 1H, H-5', J 7,7; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 24,4 (NCH_3), 29,0 (C-5), 37,5 (C-4), 40,4 (C-7a), 45,2 (C-3a), 55,2 (4''- OCH_3), 109,0 (C-3'), 113,8 (C-3'',5''), 117,9 (C-8'), 124,0 (C-4'a), 125,1 (C-6'), 125,7 (C-5'), 126,7 (C-7), 129,1 (C-2'',6''), 131,2 (C-1''), 133,8 (C-7'), 135,9 (C-6), 156,0 (C-8'a), 158,8 (C-4''), 162,0 (C-2'), 174,1 (C-1), 176,5 (C-3), 178,5 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%):** 415 (5) $[\text{M}]^+$, 385 (26), 381 (100), 353 (27), 352 (22). **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ $[\text{M}]^+$: 415,1420; encontrado 415,1427.

4-(4-Clorofenil)-2-metil-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (108d): η 28 mg (55%); p.f. 209-211 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,68 (s, 3H, NCH_3), 2,68-2,79 (m, 2H, H-5), 3,42 (dt, 1H, H-4, J 7,8; 5,4 Hz), 3,59 (dd, 1H, H-3a, J 8,1; 5,4 Hz), 4,19 (dd, 1H, H-7a, J 8,1; 1,7 Hz), 6,65 (s, 1H, H-3'), 7,20-7,24 (m, 1H, H-6), 7,21 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,6 Hz), 7,29 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,6 Hz), 7,41 (ddd, 1H, H-6', J 8,0; 7,1; 1,0 Hz), 7,47 (dd, 1H, H-8', J 8,5; 1,0 Hz), 7,69 (ddd, 1H, H-7', J 8,5; 7,1; 1,7 Hz), 8,22 (dd, 1H, H-5', J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 24,5 (NCH_3), 28,1 (C-5), 37,8 (C-4), 40,9 (C-7a), 45,0 (C-3a), 109,2 (C-3'), 117,8 (C-8'), 124,0 (C-4'a), 125,2 (C-6'), 125,8 (C-5'), 127,0 (C-7), 128,6 (C-2'',6''), 129,3 (C-3'',5''), 133,3 (C-1''), 133,9 (C-7'), 135,5 (C-6), 138,0 (C-4''), 156,0 (C-8'a), 161,6 (C-2'), 173,9 (C-3), 176,0 (C-1), 178,4 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%):** 421 (^{37}Cl , 23) $[\text{M}]^+$, 419 (^{35}Cl , 100) $[\text{M}]^+$. **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}^{35}\text{ClNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 419,0924; encontrado 419,0938; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}^{37}\text{ClNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 421,0895; encontrado 421,0876.

2-Metil-4-(4-nitrofenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoidol-1,3(2H)-diona (108e): η 27 mg (52%); p.f. 162-165 °C.

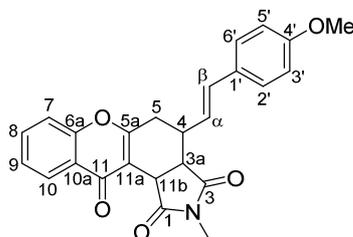


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,78 (s, 3H, NCH_3), 2,73-2,82 (m, 2H, H-5), 3,46 (dt, 1H, H-4, J 9,8; 5,1 Hz), 3,71 (ddd, 1H, H-3a, J 8,1; 5,1; 1,3 Hz), 4,31 (d, 1H, H-7a, J 8,1 Hz), 6,70 (s, 1H, H-3'), 7,23 (ddd, 1H, H-6, J 6,3; 3,5; 1,1 Hz), 7,42 (ddd, 1H, H-6', J 8,1; 7,1; 1,1 Hz), 7,44-7,49 (m, 1H, H-8'), 7,50 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,6 Hz), 7,70 (ddd, 1H, H-7', J 8,7; 7,1; 1,7 Hz), 8,20-8,23 (m, 1H, H-5'), 8,22 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 24,8 (NCH_3), 26,9 (C-5), 38,5 (C-4), 41,6 (C-7a), 45,0 (C-3a), 109,4 (C-3'), 117,8 (C-8'), 123,6 (C-3'',5''), 123,9 (C-4'a), 125,3 (C-6'), 125,8 (C-5'), 127,5 (C-7), 128,8 (C-2'',6''), 134,0 (C-7'), 135,0 (C-6), 147,1 (C-4''), 147,4 (C-1''), 155,9 (C-8'a), 161,1 (C-2'), 173,6 (C-1), 175,5 (C-3), 178,4 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%):** 430 (62) $[\text{M}]^+$, 400 (100), 396 (50), 383 (30), 368 (34). **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 430,1165; encontrado 430,1161.

7.5.3. Síntese da (E)-2-metil-4-(4-metoxiestiril)-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoidol-1,3,11(2H)-triona

A uma solução da 2-[(1*E*,3*E*)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**55c**) (37 mg, 0,121 mmol) em DMF seca (10 μL) adicionou-se *N*-metilmaleimida (67 mg, 0,605 mmol). A mistura de reação foi irradiada com MW multimodo durante 10 min, a 160 °C. Após este período, dissolveu-se a mistura em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando uma mistura de hexano/acetato de etilo (1:1) como eluente.

(E)-2-Metil-4-(4-metoxiestiril)-3a,4,5,11b-tetra-hidrocromeno[3,2-e]isoidol-1,3,11(2H)-triona (109): η 3 mg (6%).



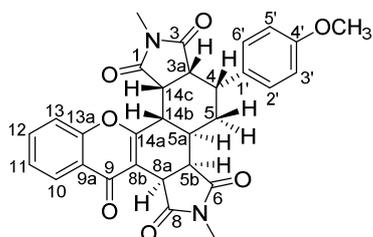
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,73 (dd, 1H, H-5, J 17,3; 7,4 Hz), 2,87 (s, 3H, NCH_3), 2,95 (dd, 1H, H-5, J 17,3; 4,2 Hz), 3,11-3,16 (m, 1H, H-4), 3,37 (dd, 1H, H-3a, J 8,2; 5,3 Hz), 3,79 (s, 3H, 4''- OCH_3), 4,55 (d, 1H, H-11b, J 8,2 Hz), 6,19 (dd, 1H, H- α , J 15,7; 9,3 Hz), 6,49 (d, 1H, H- β , J 15,7), 6,82 (d, 2H, H-3',5', J 8,6 Hz), 7,25 (d, 2H, H-2'6', J 8,6 Hz), 7,41-7,44 (m, 2H, H-7, H-9), 7,67 (ddd, 1H, H-8, J 8,2; 7,3; 1,4 Hz), 8,29 (dd, 1H, H-10, J 7,9; 1,4 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 24,8 (NCH_3), 32,5 (C-5), 38,1 (C-11b), 39,0 (C-4), 44,5 (C-3a), 55,3 (4''- OCH_3), 112,8 (C-11a), 114,1 (C-3',5'), 117,7 (C-7), 123,6 (C- α), 123,9 (C-

10a), 125,3 (C-9), 126,4 (C-10), 127,7 (C-2',6'), 129,0 (C-1'), 132,3 (C-β), 133,8 (C-8), 155,7 (C-6a), 159,5 (C-4'), 163,6 (C-5a), 175,1 (C-3), 176,0 (C-11), 176,5 (C-1) ppm.

7.5.4. Síntese da mistura de diastereómeros da 2,7-dimetil-4-(4-metoxifenil)-3a,4,5,5a,5b,8a,14b,14c-octa-hidro-1H-cromeno[3,2-e]isoindolo[4,5-g]isoindol-1,3,6,8,9(2H,7H)-pentaona

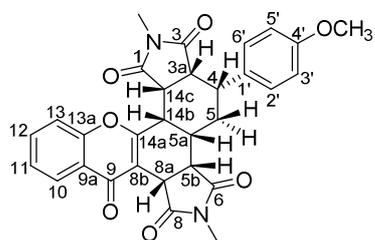
A 2,7-dimetil-4-(4-metoxifenil)-3a,4,5,5a,5b,8a,14b,14c-octa-hidro-1H-cromeno[3,2-e]isoindolo[4,5-g]isoindol-1,3,6,8,9(2H,7H)-pentaona (**110**) foi isolada sob a forma de mistura de diastereómeros, na reação da 2-[(1E,3E)-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona (**53c**) (37 mg, 0,121 mmol) com a N-metilmaleimida (202 mg, 1,815 mmol) em DMF seca (10 μL), sob radiação MW multimodo, a 160 °C. A mistura de reação foi dissolvida em diclorometano (5 mL) e purificada por TLC preparativa usando uma mistura de acetato de etilo/hexano (4:1) como eluente. O diastereómero **d**₁ foi posteriormente isolado por TLC preparativa usando uma mistura de diclorometano/acetato de etilo (5:1). O diastereómero **d**₂ foi caracterizado por RMN de ¹H e de ¹³C a partir da mistura de diastereómeros **d**₁ + **d**₂.

rel-(3aR,4R,5aR,5bR,8aR,14bS,14cS)-2,7-Dimetil-4-(4-metoxifenil)-3a,4,5,5a,5b,8a,14b,14c-octa-hidro-1H-cromeno[3,2-e]isoindolo[4,5-g]isoindol-1,3,6,8,9(2H,7H)-pentaona (**110-d**₁): p.f. 230-232 °C.



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,98-2,11 (m, 1H, H-5), 2,25-2,36 (m, 1H, H-5a), 2,79-2,84 (m, 1H, H-5), 2,93 e 2,94 (s, 3H, 2- e 7-NCH₃), 3,24 (ddd, 1H, H-14b, *J* 12,5; 4,0; 1,2 Hz), 3,36 (dd, 1H, H-5b, *J* 8,7; 4,9 Hz), 3,49 (dd, 1H, H-3a, *J* 9,3; 6,2 Hz), 3,61-3,69 (m, 1H, H-4), 3,82 (s, 3H, 4'-OCH₃), 4,14 (dd, 1H, H-14c, *J* 9,3; 4,0 Hz), 4,72 (dd, 1H, H-8a, *J* 8,7; 1,3 Hz), 6,92 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,6 Hz), 7,16 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,6 Hz), 7,39 (d, 1H, H-13, *J* 8,3 Hz), 7,39-7,44 (m, 1H, H-11), 7,66 (ddd, 1H, *J* 8,3; 7,2; 1,7 Hz), 8,29 (dd, 1H, H-10, *J* 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 24,8 e 25,1 (2- e 7-NCH₃), 25,5 (C-5), 31,6 (C-5a), 33,7 (C-14b), 37,0 (C-4), 39,3 (C-8a), 40,3 (C-14c), 43,3 (C-5b), 45,7 (C-3a), 55,2 (OCH₃), 113,7 (C-8b e C-3',5'), 117,5 (C-11), 123,4 (C-9a), 125,4 (C-13), 126,4 (C-10), 128,7 (C-2',6'), 131,4 (C-1'), 133,9 (C-12), 155,2 (C-13a), 158,6 (C-4'), 164,0 (C-14a), 174,7 e 177,0 (C-6 e C-8), 175,9 e 176,1 (C-1, C-3 e C-9) ppm. **EM-EI *m/z* (%):** 527 (26) [M + H]⁺, 526 (100) [M]⁺, 414 (39). **EMAR-EI *m/z*:** calculado para C₃₀H₂₆N₂O₇ [M]⁺: 526,1740; encontrado 526,1754.

rel-(3aR,4R,5aS,5bS,8aS,14bS,14cS)-2,7-Dimetil-4-(4-metoxifenil)-3a,4,5,5a,5b,8a,14b,14c-octa-hidro-1H-cromeno[3,2-e]isoindolo[4,5-g]isoindol-1,3,6,8,9(2H,7H)-pentaona (110-d₂).

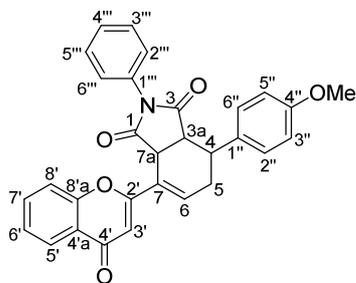


RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,17-2,20 (m, 1H, H-5), 2,89-2,94 (m, 1H, H-5a), 2,89 e 2,93 (s, 3H, 2- e 7-NCH₃), 3,30 (t, 1H, H-5b, *J* 8,3 Hz), 3,41-3,52 (m, 3H, H-5, H-4, H-14b), 3,55 (dd, 1H, H-3a, *J* 7,8; 5,9 Hz), 3,74-3,79 (m, 1H, H-14c), 3,83 (s, 3H, 4'-OCH₃), 4,64 (dd, 1H, H-8a, *J* 8,9; 1,2 Hz), 6,94 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz), 7,21 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz), 7,35 (d, 1H, H-13, *J* 7,9 Hz), 7,39-7,44 (m, 1H, H-11), 7,62-7,70 (m, 1H, H-12), 8,28 (dd, 1H, H-10, *J* 8,0; 1,3 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 23,8 (C-5), 25,1 e 25,3 (2- e 7-NCH₃), 31,7 (C-5a), 35,5 (C-3a), 38,3 (C-8a), 38,8 (C-4), 39,3 (C-5b), 40,7 (C-14c), 45,6 (C-14b), 55,2 (4'-OCH₃), 113,7 (C-3',5'), 114,8 (C-8b), 117,2 (C-11), 123,5 (C-9a), 125,2 (C-13), 126,6 (C-10), 128,8 (C-2',6'), 131,9 (C-1'), 133,9 (C-12), 155,4 (C-13a), 158,6 (C-4'), 161,6 (C-14a), 174,0 e 177,6 (C-6 e C-8), 175,8, 175,9 e 176,2 (C-1, C-3 e C-9) ppm.

7.5.5. Síntese da 2-fenil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Num reator de vidro, misturaram-se a cromona **55c** (36,8 mg, 0,121 mmol), triflato de escândio (59,5 mg, 0,121 mmol) e *N*-fenilmaleimida (62,8 mg, 0,363 mmol). A mistura de reação foi irradiada com MW monomodo durante 10 min, a 165 °C. Após este período, dissolveu-se a mistura em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando uma mistura de hexano/acetato de etilo (1:1) como eluente.

2-Fenil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (111): η 38 mg (66%); p.f. 212-214 °C.



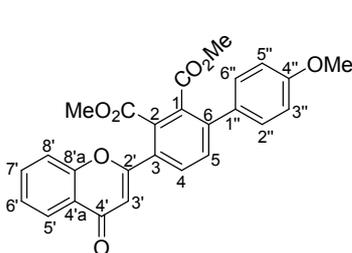
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,78-2,93 (m, 2H, H-5), 3,54-3,74 (m, 2H, H-3a, H-4), 3,75 (s, 3H, 4''-OCH₃), 4,28 (dd, 1H, H-7a, *J* 7,1; 1,7 Hz), 6,62-6,65 (m, 1H, H-6), 6,64 (s, 1H, H-3'), 6,81 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,7 Hz), 7,22 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,7 Hz), 7,24-7,30 (m, 5H, H-2''',3''',4''',5''',6'''), 7,39 (ddd, 1H, H-6', *J* 7,9; 7,1; 1,0 Hz), 7,47 (dd, 1H, H-8', *J* 8,6; 1,0 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7', *J* 8,6; 7,1; 1,7 Hz), 8,20 (dd, 1H, H-5', *J* 7,9; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 30,0 (C-5), 37,2 (C-4), 39,9 (C-7a), 44,8 (C-3a), 55,3 (4''-OCH₃), 108,9 (C-3'), 114,2 (C-3'',5''), 117,9 (C-8'), 124,0 (C-4'a), 125,1 (C-6'),

125,7 (C-5'), 126,2 (C-2''',6'''), 126,5 (C-6), 128,5 (C-7), 128,8 (C-3''',5'''), 129,5 (C-2'',6''), 131,0 (C-1'''), 131,3 (C-1''), 133,8 (C-7'), 135,8 (C-4'''), 156,0 (C-8'a), 159,2 (C-4''), 162,3 (C-2'), 173,0 (C-1), 175,6 (C-3), 178,4 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%)**: 478 (23) $[M+H]^+$, 477 (81) $[M]^+$, 474 (100), 473 (29), 445 (36), 444 (45), 305 (23). **EMAR-EI m/z** : calculado para $C_{30}H_{23}NO_5$ $[M]^+$: 477,1576; encontrado 477,1590.

7.5.6. Síntese de 4'-metoxi-4-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-[1,1'-bifenil]-2,3-dicarboxilatos de dialquilo

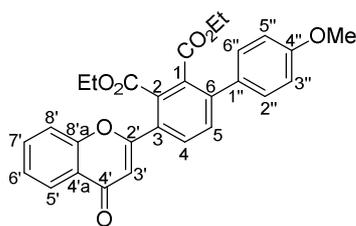
Num reator de vidro, misturou-se a cromona **55c** (36,8 mg, 0,121 mmol) com acetilodicarboxilato de dimetilo (44,6 μ L, 0,363 mmol) ou acetilodicarboxilato de dietilo (58,1 μ L, 0,363 mmol). A mistura de reação foi irradiada com MW monomodo durante 15 min, a 165 °C. Após este período, dissolveu-se a mistura de reação em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando uma mistura de hexano/acetato de etilo (1:1) como eluente.

4'-Metoxi-4-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-[1,1'-bifenil]-2,3-dicarboxilato de dimetilo (112a): η 16 mg (35%); p.f. 226-227 °C.



RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,69 e 3,76 (2s, 6H, 2,3- CO_2CH_3), 3,86 (s, 3H, 4''- OCH_3), 6,64 (s, 1H, H-3'), 6,97 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,7 Hz), 7,31 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,7 Hz), 7,42 (d, 1H, H-8', J 8,1 Hz), 7,45 (dt, 1H, H-6', J 7,7; 1,0 Hz), 7,60 (d, 1H, H-6, J 8,1 Hz), 7,67-7,73 (m, 1H, H-7'), 7,74 (d, 1H, H-5, J 8,1 Hz), 8,25 (dd, 1H, H-5', J 8,1; 1,5 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ 52,7 e 53,1 (2,3- CO_2CH_3), 55,3 (4''- OCH_3), 110,9 (C-3'), 114,1 (C-3'',5''), 117,7 (C-8'), 123,8 (C-4'a), 125,6 (C-6'), 125,9 (C-5'), 129,4 (C-2'',6''), 130,3 (C-5), 130,4 (C-4), 131,0 (C-1'''), 131,4 (C-3), 132,4 (C-6), 133,3 (C-2), 134,1 (C-7'), 143,2 (C-1), 156,3 (C-8'a), 159,8 (C-4''), 163,6 (C-2'), 167,6 e 168,2 (2,3- CO_2CH_3), 178,0 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%)**: 445 (20) $[M+H]^+$, 444 (100) $[M]^+$, 413 (36). **EMAR-EI m/z** : calculado para $C_{26}H_{20}O_7$ $[M]^+$: 444,1209; encontrado 444,1214.

4'-Metoxi-4-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-[1,1'-bifenil]-2,3-dicarboxilato de dietilo (112b): η 26 mg (45%); p.f. 170-172 °C.

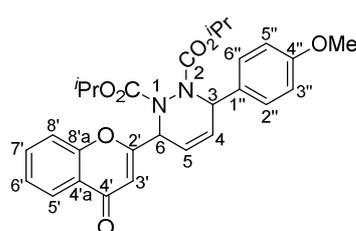


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,078 (t, 3H, 2- ou 3- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,2 Hz), 1,083 (t, 3H, 2- ou 3- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,2 Hz), 3,86 (s, 3H, 4''- OCH_3), 4,14 (q, 2H, 2- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,2 Hz), 4,21 (q, 2H, 3- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,2 Hz), 6,63 (s, 1H, H-3'), 6,96 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,7 Hz), 7,32 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,7 Hz), 7,42 (d, 1H, H-8', J 8,4 Hz), 7,45 (ddd, 1H, H-6', J 8,0; 7,2; 1,2 Hz), 7,58 (d, 1H, H-6, J 8,0 Hz), 7,70 (ddd, 1H, H-7', J 8,4; 7,2; 1,7 Hz), 7,72 (d, 1H, H-5, J 8,0 Hz), 8,26 (dd, 1H, H-5', J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 13,7 e 13,8 (2,3- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55,4 (4''- OCH_3), 61,8 (2- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 62,3 (3- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 111,0 (C-3'), 114,0 (C-3'',5''), 117,8 (C-8'), 123,8 (C-4'a), 125,5 (C-6'), 125,9 (C-5'), 129,5 (C-2'',6''), 130,2 (C-5), 130,5 (C-4), 131,2 (C-1''), 131,5 (C-3), 132,3 (C-6), 133,8 (C-2), 134,1 (C-7'), 143,2 (C-1), 156,3 (C-8'a), 159,8 (C-4''), 163,9 (C-2'), 167,0 (3- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 167,7 (2- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 178,0 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%):** 473 (20) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 472 (100) $[\text{M}]^+$, 399 (91), 327 (21). **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_7$ $[\text{M}]^+$: 472,1522; encontrado 472,1524.

7.5.7. Síntese de 3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3,6-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilatos de dialquilo

Num reator de vidro, misturou-se a cromona **55c** (36,8 mg, 0,121 mmol) com azodicarboxilato de di-isopropilo (71,5 μL , 0,363 mmol) ou azodicarboxilato de dietilo (solução 40% m/m em tolueno) (0,14 mL, 0,363 mmol). A mistura de reação foi irradiada com MW monomodo durante 10 e 15 min, respetivamente, a 165 °C. Após este período, dissolveu-se a mistura de reação em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando uma mistura de hexano/acetato de etilo (1:1) como eluente.

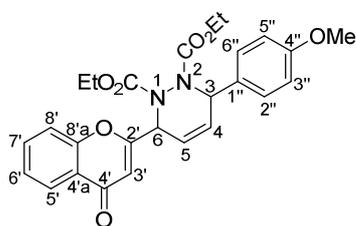
3-(4-Metoxifenil)-6-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3,6-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilato de di-isopropilo (113a): η 35 mg (57%); óleo amarelo.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,530; 0,531; 0,97 e 1,03 [4d, 12H, 1,2- $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6,2 Hz], 3,79 (s, 3H, 4''- OCH_3), 4,60 e 4,71 [2hept, 2H, 1,2- $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6,2 Hz], 5,87-5,92 (m, 2H, H-3, H-6), 6,22 (ddd, 1H, H-5, J 10,3; 4,3; 1,8 Hz), 6,29 (ddd, 1H, H-4, J 10,3; 4,3; 1,6 Hz), 6,45 (s, 1H, H-3'), 6,86 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,7 Hz), 7,33 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,7 Hz), 7,40 (ddd, 1H, H-6', J 8,0; 7,1; 1,0 Hz), 7,50 (dd, 1H, H-8', J 8,6; 1,0 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7',

J 8,6; 7,1; 1,7 Hz), 8,18 (dd, 1H, H-5', J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 20,9; 21,2; 21,81 e 21,83 [1,2- $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 53,5 (C-6), 54,5 (C-3), 55,4 (4''- OCH_3), 69,9 e 70,3 [1,2- $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 111,2 (C-3'), 113,8 (C-3'',5''), 118,3 (C-8'), 121,8 (C-5), 123,9 (C-4'a), 125,3 (C-6'), 125,6 (C-5'), 129,6 (C-4), 129,7 (C-1''), 129,8 (C-2'',6''), 133,9 (C-7'), 154,4 e 154,8 [1,2- $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 156,4 (C-8'a), 159,7 (C-4''), 163,9 (C-2'), 178,2 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%):** 506 (5) $[\text{M}]^+$, 420 (67), 403 (28), 333 (42), 318 (71), 317 (100), 316 (21), 305 (89), 303 (63), 302 (34), 197 (39). **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}]^+$: 506,2053; encontrado 506,2061.

3-(4-Metoxifenil)-6-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3,6-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (113b): η 13 mg (22%); óleo incolor.

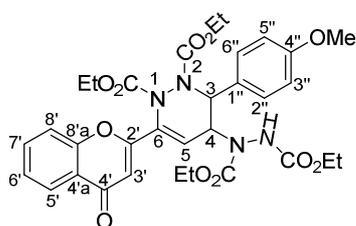


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,71-0,77 (m, 6H, 1,2- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,56-3,95 (m, 4H, 1,2- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,80 (s, 3H, 4''- OCH_3), 5,87-5,90 (m, 2H, H-3, H-6), 6,23 (ddd, 1H, H-5, J 10,2; 4,3; 1,7 Hz), 6,30 (ddd, 1H, H-4, J 10,2; 4,4; 1,8 Hz), 6,45 (s, 1H, H-3'), 6,86 (d, 2H, H-3'',5''), J 8,6 Hz), 7,32 (d, 2H, H-2'',6''), J 8,6 Hz), 7,40 (ddd, 1H, H-6', J 8,0; 7,1; 1,1 Hz), 7,49 (d, 1H, H-8', J 8,3 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7', J 8,3; 7,1; 1,7 Hz), 8,18 (dd, 1H, H-5', J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** 13,8 e 13,9 (1,2- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 53,8 (C-6), 54,8 (C-3), 55,4 (4''- OCH_3), 62,3 e 62,5 (1,2- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 111,1 (C-3'), 113,8 (C-3'',5''), 118,2 (C-8'), 121,9 (C-5), 123,8 (C-4'a), 125,3 (C-6'), 125,7 (C-5'), 129,4 (C-1''), 129,5 (C-4), 129,8 (C-2'',6''), 133,9 (C-7'), 154,9 e 155,5 (1,2- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 156,4 (C-8'a), 159,7 (C-4''), 163,8 (C-2'), 178,2 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%):** 478 (17) $[\text{M}]^+$, 405 (54), 390 (33), 389 (86), 318 (75), 317 (54), 303 (100), 197 (69). **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}]^+$: 478,1740; encontrado 478,1745.

7.5.8. Síntese do 4-[1,2-bis(etoxicarbonil)-hidrazinil]-3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3,4-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilato de dietilo

Num reator de vidro, misturou-se a cromona **55c** (36,8 mg, 0,121 mmol) com uma solução 40% m/m em tolueno de azodicarboxilato de dietilo (0,14 mL, 0,363 mmol). A mistura de reação foi irradiada com MW monomodo durante 10 min, a 130 °C. Após este período, dissolveu-se a mistura de reação em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando uma mistura de hexano/acetato de etilo (1:1) como eluente.

4-[1,2-Bis(etoxicarbonil)-hidrazinil]-3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3,4-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (114): η 24 mg (30%); p.f. 110-112 °C.

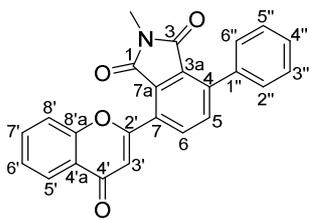


RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 0,81, 1,10 (2t, 6H, 2 x $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,0 Hz), 1,14–1,17 (m, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,25 (t, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,0 Hz), 3,66–3,83 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,75 (s, 3H, 4''- OCH_3), 4,01–4,09 (m, 4H, 2 x $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,13–4,20 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,07 (br s, 1H, H-3), 5,70 (br s, 1H, H-4), 6,49 (s, 1H, H-3'), 6,53 (br s, 1H, H-5), 6,92 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,5 Hz), 7,27 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,5 Hz), 7,50 (ddd, , 1H, H-6' J 8,0; 7,2; 1,0 Hz), 7,61 (dd, , 1H, H-8', J 8,0; 1,0 Hz), 7,82 (ddd, 1H, H-7', J 8,6; 7,2; 1,7 Hz), 8,05 (dd, 1H, H-5', J 8,0; 1,7 Hz), 9,07 (br s, 1H, NH) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C):** δ 13,2; 13,7; 13,81 e 13,83 (4 x $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 54,9 (4''- OCH_3 e C-3), 60,7; 61,8; 62,0 (3 x $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 62,2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e C-4), 107,9 (C-3'), 113,7 (C-3'',5''), 117,8 (C-8'), 121,2 (C-5), 123,1 (C-4'a), 124,5 (C-5'), 125,3 (C-6'), 128,5 (C-2'',6''), 129,4 (C-1''), 134,1 (C-7'), 136,0 (C-6), 152,4; 153,3; 154,3 e 154,4 (4 x $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 155,1 (C-8'a), 158,2 (C-2'), 159,0 (C-4''), 176,3 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%):** 652 (1) $[\text{M}]^+$, 405 (96), 372 (74), 359 (50), 331 (96), 225 (77), 208 (100). **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{11}$ $[\text{M}]^+$: 652,2381; encontrado 652,2386.

7.5.9. Síntese de 7-aryl-4-(4-oxo-4H-cromen-2-il)isoindolina-1,3-dionas

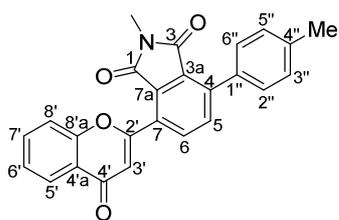
A uma solução da 4-aryl-2-metil-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona **108** apropriada (0,072 mmol) em TCB (0,5 mL), adicionou-se DDQ (65,4 mg, 0,288 mmol). A mistura de reação foi irradiada com MW monomodo durante 25 min, a 165 °C. Após este período, tratou-se a mistura de reação com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (20 mL) e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 50 mL). Secou-se a fase orgânica através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à securo. Dissolveu-se o resíduo resultante em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando hexano seguido de uma mistura de acetato de etilo/hexano (9:7) como eluentes.

7-Fenil-2-metil-4-(4-oxo-4H-cromen-2-il)isoindolina-1,3-diona (115a): η 23 mg (85%); p.f. 243-245 °C.



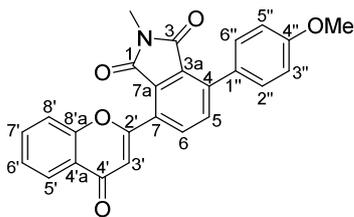
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,15 (s, 3H, NCH_3), 6,76 (s, 1H, H-3'), 7,47 (ddd, 1H, H-6', J 8,0; 7,0; 1,0 Hz), 7,49-7,59 (m, 6H, H-2'',3'',4'',5'',6''; H-8'), 7,73 (ddd, 1H, H-7', J 8,5; 7,0; 1,7 Hz), 7,77 (d, 1H, H-5, J 8,0 Hz), 7,93 (d, 1H, H-6, J 8,0), 8,29 (dd, 1H, H-5', J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 24,1 (NCH_3), 112,7 (C-3'), 118,2 (C-8'), 124,0 (C-4'a), 125,5 (C-6'), 125,8 (C-5'), 128,2 (C-2'',6''), 129,0 (C-3a), 129,2 (C-4''), 129,4 (C-3'',5'' e C-7), 130,6 (C-7a), 133,9 (C-6), 134,2 (C-7'), 135,5 (C-1''), 136,2 (C-5), 143,1 (C-4), 156,6 (C-8'a), 160,9 (C-2'), 165,9 e 166,9 (C-1 e C-3), 178,1 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%):** 382 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (21), 381 [M]⁺ (100), 353 (23), 325 (26). **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ [M]⁺: 381,1001; encontrado 381,1005.

2-Metil-7-(metilfenil)-4-(4-oxo-4H-cromen-2-il)isoindolina-1,3-diona (115b): η 23 mg (80%); p.f. 221-223 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,45 (s, 3H, 4''- CH_3), 3,15 (s, 3H, NCH_3), 6,75 (s, 1H, H-3'), 7,32 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,0 Hz), 7,44-7,50 (m, 1H, H-6'), 7,48 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,0 Hz), 7,52 (dd, 1H, H-8', J 8,8; 1,0 Hz), 7,73 (ddd, 1H, H-7', J 8,8; 7,1; 1,5 Hz), 7,75 (d, 1H, H-5, J 8,0 Hz), 7,91 (d, 1H, H-6, J 8,0 Hz), 8,28 (dd, 1H, H-5', J 7,9; 1,5 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 21,4 (4''- CH_3), 24,1 (NCH_3), 112,7 (C-3'), 118,2 (C-8'), 124,0 (C-4'a), 125,5 (C-6'), 125,8 (C-5'), 128,9 (C-3a), 129,0 (C-3'',5''), 129,1 (C-7), 129,3 (C-2'',6''), 130,6 (C-7a), 132,6 (C-1''), 133,9 (C-6), 134,1 (C-7'), 136,2 (C-5), 139,4 (C-4''), 143,2 (C-4), 156,6 (C-8'a), 161,0 (C-2'), 166,0 e 167,0 (C-1 e C-3), 178,1 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%):** 395 [M]⁺ (100). **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ [M]⁺: 395,1158; encontrado 395,1157.

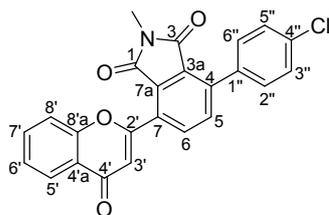
2-Metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)isoindolina-1,3-diona (115c): η 27 mg (90%); p.f. 217-219 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,16 (s, 3H, NCH_3), 3,90 (s, 3H, 4''- OCH_3), 6,75 (s, 1H, H-3'), 7,04 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,8 Hz), 7,46 (dt, 1H, H-6', J 7,7; 1,0 Hz), 7,50-7,52 (m, 1H, H-8'), 7,55 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,8 Hz), 7,70-7,76 (m, 1H, H-7'), 7,75 (d, 1H, H-5, J 8,1 Hz), 7,90 (d, 1H, H-6, J 8,1 Hz), 8,28 (dd, 1H, H-5', J 7,7; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 24,1 (NCH_3), 55,4 (4''- OCH_3), 112,6 (C-3'), 113,7 (C-3'',5''), 118,2 (C-8'), 124,0 (C-4'a), 125,4 (C-6'),

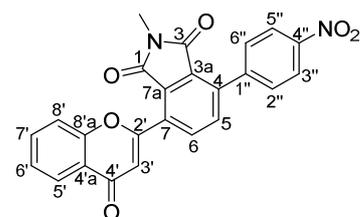
125,8 (C-5'), 127,7 (C-1''), 128,6 (C-3a), 128,8 (C-7), 130,7 (C-7a), 130,9 (C-2'',6''), 133,9 (C-6), 134,1 (C-7'), 136,1 (C-5), 142,9 (C-4), 156,6 (C-8'a), 160,5 (C-4''), 161,0 (C-2'), 166,0 e 167,1 (C-1 e C-3), 178,1 (C-4') ppm. **EM-EI *m/z* (%)**: 412 [M+H]⁺ (21), 411 [M]⁺ (100). **EMAR-EI *m/z***: calculado para C₂₅H₁₇NO₅ [M]⁺: 411,1107; encontrado 411,1106.

4-(4-Clorofenil)-2-metil-7-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)isoindolina-1,3-diona (115d): η 22 mg (75%); p.f. 214-216 °C.



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,16 (s, 3H, NCH₃), 6,75 (s, 1H, H-3'), 7,44-7,55 (m, 6H, H-6', H-8', H-2'',6'', H-3''5''), 7,73 (ddd, 1H, H-7', *J* 8,6; 7,1; 1,7 Hz), 7,74 (d, 1H, H-5, *J* 8,0 Hz), 7,94 (d, 1H, H-6, *J* 8,0 Hz), 8,28 (dd, 1H, H-5', *J* 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 24,2 (NCH₃), 112,8 (C-3'), 118,2 (C-8'), 124,0 (C-4'a), 125,5 (C-6'), 125,8 (C-5'), 128,5 (C-3'',5''), 129,0 (C-3a), 129,7 (C-7), 130,6 (C-7a), 130,7 (C-2'',6''), 133,9 (C-4''), 134,1 (C-7'), 134,2 (C-6), 135,6 (C-1''), 136,0 (C-5), 141,7 (C-4), 156,6 (C-8'a), 160,7 (C-2'), 165,8 e 166,8 (C-1 e C-3), 178,0 (C-4') ppm. **EM-EI *m/z* (%)**: 417 [M]⁺ (³⁷Cl, 24), 415 [M]⁺ (³⁵Cl, 100). **EMAR-EI *m/z***: calculado para C₂₄H₁₄³⁵ClNO₄ [M]⁺: 415,0611; encontrado 415,0624; calculado para C₂₄H₁₄³⁷ClNO₄ [M]⁺: 417,0582; encontrado 417,0597.

2-Metil-4-(4-nitrofenil)-7-(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)isoindolina-1,3-diona (115e): η 21 mg (70%); p.f. 266-269 °C.

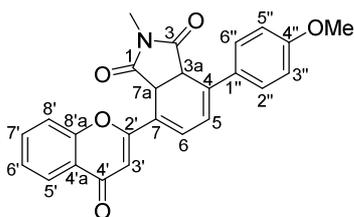


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,17 (s, 3H, NCH₃), 6,78 (s, 1H, H-3'), 7,48 (ddd, 1H, H-6', *J* 8,0; 7,1; 1,0 Hz), 7,52 (d, 1H, H-8', *J* 7,0 Hz), 7,72-7,78 (m, 1H, H-7'), 7,74 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,9 Hz), 7,78 (d, 1H, H-5, *J* 8,0 Hz), 8,01 (d, 1H, H-6, *J* 8,0 Hz), 8,29 (dd, 1H, H-5', *J* 8,0; 1,2 Hz), 8,38 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,9 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 24,3 (NCH₃), 113,0 (C-3'), 118,2 (C-8'), 123,4 (C-3'',5''), 124,0 (C-4'a), 125,6 (C-6'), 125,9 (C-5'), 129,5 (C-3a), 130,5 (C-2'',6''), 130,67 e 130,71 (C-7 e C-7a), 134,3 (C-7', C-6), 135,7 (C-5), 140,1 (C-4), 141,9 (C-1''), 148,2 (C-4''), 156,6 (C-8'a), 160,2 (C-2'), 165,5 e 165,6 (C-1 e C-3), 177,9 (C-4') ppm. **EM-EI *m/z* (%)**: 426 [M]⁺ (17), 396 (100). **EMAR-EI *m/z***: calculado para C₂₄H₁₄N₂O₆ [M]⁺: 426,0852; encontrado 426,0855.

7.5.10. Síntese da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,7a-di-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A uma solução da 2-metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (**108c**) (29,6 mg, 0,072 mmol) em tolueno (10 mL), adicionou-se DDQ (49,0 mg, 0,216 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação a 100 °C, durante 4 h. Após este período, tratou-se a mistura de reação com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (20 mL) e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 50 mL). Secou-se a fase orgânica através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à secura. Dissolveu-se o crude resultante em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando uma mistura de acetato de etilo/hexano (9:7) como eluente.

2-Metil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,7a-di-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (**116**): η 18 mg (60%); p.f. 214-216 °C.



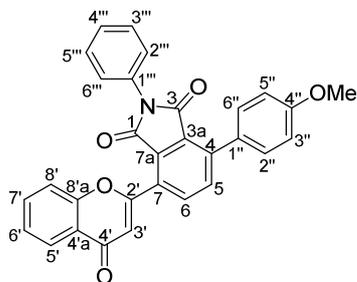
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,98 (NCH_3), 3,85 ($4''\text{-OCH}_3$), 4,44 (d, 1H, H-7a, J 11,6 Hz), 4,61 (d, 1H, H-3a, J 11,6 Hz), 6,45 (dd, 1H, H-5, J 6,9; 1,8 Hz), 6,65 (s, 1H, H-3'), 6,95 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,8 Hz), 7,14 (d, 1H, H-6, J 6,9 Hz), 7,40 (ddd, 1H, H-6', J 8,0; 7,1; 1,0 Hz), 7,47 (dd, 1H, H-8', J 8,5; 1,0 Hz), 7,54 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,8 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7', J 8,5; 7,1; 1,7 Hz), 8,20 (dd, 1H, H-5', J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 25,8 (NCH_3), 41,1 (C-7a), 43,7 (C-3a), 55,4 ($4''\text{-OCH}_3$), 108,8 (C-3'), 113,9 (C-3'',5''), 117,8 (C-8'), 119,9 (C-5), 121,5 (C-7), 124,1 (C-4'a), 125,1 (C-6'), 125,7 (C-5'), 127,9 (C-6), 128,1 (C-2'',6''), 129,7 (C-1''), 133,8 (C-7'), 136,4 (C-4), 156,0 (C-8'a), 160,5 (C-4''), 161,8 (C-2'), 175,1 e 175,3 (C-1 e C-3), 178,3 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%):** 414 (24) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 413 (100) $[\text{M}]^+$. **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ $[\text{M}]^+$: 413,1263; encontrado 413,1261.

7.5.11. Síntese da 2-fenil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)isoindolina-1,3-diona

A uma solução da 2-fenil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3a,4,5,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (**111**) (34,4 mg, 0,072 mmol) em TCB (0,5 mL), adicionou-se DDQ (65,4 mg, 0,288 mmol). A mistura de reação foi irradiada com MW monomodo durante 25 min, a 165 °C. Após este período, tratou-se a mistura de reação com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (20 mL) e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 50 mL). Secou-se a fase orgânica através de sulfato de sódio

anidro e evaporou-se o solvente à secura. Dissolveu-se o crude resultante em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando hexano seguido de uma mistura de acetato de etilo/hexano (9:7) como eluentes.

2-Fenil-4-(4-metoxifenil)-7-(4-oxo-4H-cromen-2-il)isoindolina-1,3-diona (117): η 29 mg (86%); p.f. 271-272 °C.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3,88 (s, 3H, 4''- OCH_3), 6,75 (s, 1H, H-3'), 7,03 (d, 2H, H-3'', 5'', J 8,8 Hz), 7,35-7,38 (m, 1H, H-4'''), 7,39-7,48 (m, 5H, H-6', H-2''', 6''', H-3''', 5'''), 7,50 (dd, 1H, H-8', J 8,4; 0,6 Hz), 7,59 (d, 2H, H-2'', 6'', J 8,8 Hz), 7,70 (ddd, 1H, H-7', J 8,4; 7,2; 1,4 Hz), 7,84 (d, 1H, H-5', J 8,1 Hz), 7,96 (d, 1H, H-6', J 8,1 Hz), 8,27 (dd,

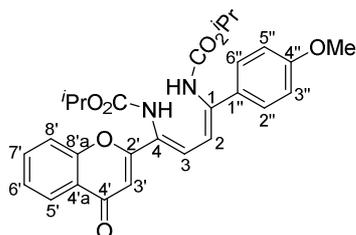
1H, H-5', J 8,0; 1,4 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 55,4 (4''- OCH_3), 112,7 (C-3'), 113,7 (C-3'', 5''), 118,3 (C-8'), 124,0 (C-4'a), 125,5 (C-6'), 125,8 (C-5'), 126,7 (C-2''', 6'''), 127,6 (C-1''), 128,0 (C-3a), 128,3 (C-4'''), 129,0 (C-3''', 5'''), 129,3 (C-7), 130,3 (C-7a), 131,0 (C-2'', 6''), 131,3 (C-1'''), 134,1 (C-7'), 134,5 (C-6), 136,6 (C-5), 143,5 (C-4), 156,7 (C-8'a), 160,6 (C-4''), 161,2 (C-2'), 164,9 e 166,1 (C-1 e C-3), 178,1 (C-4') ppm.

EM-EI m/z (%): 477 (100), 473 [$\text{M}]^+$ (95), 444 (54), 222 (77). **EMAR-EI m/z :** calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ [$\text{M}]^+$: 473,1263; encontrado 473,1277.

7.5.12. Síntese do [(1Z,3Z)-1-(4-metoxifenil)-4-(4-oxo-4H-cromen-2-il)buta-1,3-dieno-1,4-di-il]dicarbamato de di-isopropilo

A uma solução do 3-(4-metoxifenil)-6-(4-oxo-4H-cromen-2-il)-3,6-di-hidropiridazina-1,2-dicarboxilato de di-isopropilo (**113a**) (62,8 mg, 0,124 mmol) em TCB (0,5 mL), adicionou-se DDQ (56,3 mg, 0,248 mmol). A mistura de reação foi irradiada com MW monomodo durante 25 min, a 165 °C. Após este período, tratou-se a mistura de reação com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (20 mL) e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 50 mL). Secou-se a fase orgânica através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à secura. Dissolveu-se o crude resultante em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando hexano seguido de uma mistura de diclorometano/acetato de etilo (10:1) como eluentes.

[(1Z,3Z)-1-(4-Metoxifenil)-4-(4-oxo-4H-cromen-2-il)buta-1,3-dieno-1,4-di-il]dicarbamato de di-isopropilo (118): η 9 mg (17%); óleo amarelo.



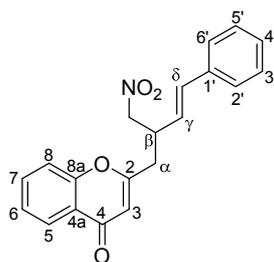
RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , 75 $^\circ\text{C}$): δ 0,82, 0,94, 1,20 e 1,25 [4d, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6,2 Hz], 3,78 (s, 3H, 4''-OCH₃), 4,60 e 4,84 [2hept, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6,2 Hz], 6,05 (d, 1H, H-2, J 5,9 Hz), 6,07 (s, 1H, 1-NH), 6,26 (d, 1H, H-3, J 5,9 Hz), 6,47 (s, 1H, H-3'), 6,95 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,9 Hz), 7,48-7,51 (m, 2H, H-6', H-8'), 7,54 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,9 Hz), 7,83 (ddd, 1H, H-7', J 8,7; 7,1; 1,7 Hz), 7,88 (br s, 1H, 4-NH), 8,04 (dd, 1H, H-5', J 7,9; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6 , 75 $^\circ\text{C}$):** δ 20,7; 20,9; 21,4 e 21,5 [1,4-NHCO₂CH(CH₃)₂], 54,9 (4''-OCH₃), 67,75 e 67,80 [1,4-NHCO₂CH(CH₃)₂], 79,7 (C-4), 94,3 (C-1), 108,8 (C-3'), 112,5 (C-3'',5''), 117,6 (C-8'), 122,8 (C-4'a), 124,5 (C-5'), 125,3 (C-6'), 127,3 (C-2'',6''), 127,6 (C-3), 133,1 (C-1''), 134,2 (C-7'), 136,7 (C-2), 150,5, 154,5 [1,4-NHCO₂CH(CH₃)₂], 155,2 (C-8'a), 158,5 (C-4''), 163,7 (C-2'), 176,6 (C-4') ppm. **EM-EI m/z (%):** 504 [M]⁺ (34), 418 (68), 377 (84), 358 (93), 332 (100). **EMAR-EI m/z :** calculado para C₂₈H₂₈N₂O₇ [M]⁺: 504,1897; encontrado 504,1898.

7.6. Reações de adição conjugada de nucleófilos de carbono a 2-[(1E,3E)-4-arilbuta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-onas

7.6.1. Síntese de (E)-2-[4-aril-2-(nitrometil)but-3-en-1-il]-4H-cromen-4-onas, (E)-3'-estiril-5'-(nitrometil)-[1,1'-bifenil]-2-óis e 3'-aril-2'-nitro-5'-(nitrometil)-espiro[cromano-2,1'-ciclo-hexan]-4-onas

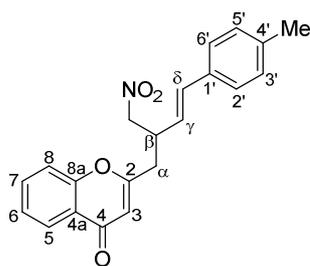
A uma mistura da cromona **55a-d** apropriada (0,1 mmol) e nitrometano (0,4 mL), adicionou-se DBU (14,9 μL , 0,1 mmol). Deixou-se a mistura resultante em agitação à temperatura ambiente durante 1 h. Após este período, verteu-se a mistura sobre água (5 mL) e ajustou-se o pH a 4 com ácido clorídrico diluído. Extraíu-se a mistura aquosa com diclorometano (3 x 5 mL) e secou-se a fase orgânica através de sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à secura e purificou-se o resíduo por TLC preparativa usando diclorometano como eluente, tendo-se isolado os derivados **119** (maior R_f), **120** e **121** (menor R_f).

(E)-2-[4-Fenil-2-(nitrometil)but-3-en-1-il]-4H-cromen-4-ona (119a): η 13,4 mg (40%); óleo incolor.



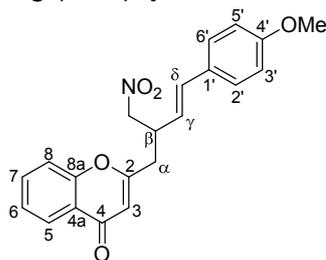
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,71-3,04 (m, 2H, H- α), 3,58-3,70 (m, 1H, H- β), 4,53 (dd, 1H, NO_2CH_2 , J 12,4; 7,5 Hz), 4,58 (dd, 1H, NO_2CH_2 , J 12,4; 6,7 Hz), 6,03 (dd, 1H, H- γ , J 15,8; 8,8 Hz), 6,23 (s, 1H, H-3), 6,55 (dd, 1H, H- δ , J 15,8; 0,8 Hz), 7,23-7,31 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'), 7,40 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,1; 1,0 Hz), 7,45 (dd, 1H, H-8, J 8,6; 1,0 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7, J 8,6; 7,1, 1,7 Hz), 8,17 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 37,2 (C- α), 39,8 (C- β), 78,7 (NO_2CH_2), 111,9 (C-3), 117,8 (C-8), 123,6 (C-4a), 125,0 (C- γ), 125,4 (C-6), 125,8 (C-5), 126,5 (C-2',6'), 128,3 (C-4'), 128,7 (C-3',5'), 133,9 (C-7), 134,6 (C- δ), 135,7 (C-1'), 156,3 (C-8a), 164,9 (C-2), 177,9 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 336,1236; encontrado 336,1226.

(E)-2-[4-(Metilfenil)-2-(nitrometil)but-3-en-1-il]-4H-cromen-4-ona (119b): η 14,0 mg (40%); p.f. 103-104 $^\circ\text{C}$.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,31 (s, 3H, 4'- CH_3), 2,84 (dd, 1H, H- α , J 14,5; 8,0 Hz), 2,92 (dd, 1H, H- α , J 14,5; 6,6 Hz), 3,56-3,68 (m, 1H, H- β), 4,52 (dd, 1H, NO_2CH_2 , J 12,3; 7,5 Hz), 4,57 (dd, 1H, NO_2CH_2 , J 12,3; 6,7 Hz), 5,97 (dd, 1H, H- γ , J 15,8; 8,7 Hz), 6,23 (s, 1H, H-3), 6,52 (d, 1H, H- δ , J 15,8 Hz), 7,09 (d, 2H, H-3',5', J 8,1 Hz), 7,18 (d, 2H, H-2',6', J 8,1 Hz), 7,40 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,1; 1,0 Hz), 7,45 (dd, 1H, H-8, J 8,5; 1,0 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7, J 8,5; 7,1; 1,7 Hz), 8,17 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 21,2 (4'- CH_3), 37,3 (C- α), 39,9 (C- β), 78,8 (NO_2CH_2), 111,9 (C-3), 117,8 (C-8), 123,7 (C-4a), 123,9 (C- γ), 125,4 (C-6), 125,8 (C-5), 126,4 (C-2',6'), 129,3 (C-3',5'), 132,9 (C-1'), 133,9 (C-7), 134,5 (C- δ), 138,3 (C-4'), 156,3 (C-8a), 164,9 (C-2), 177,9 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350,1392; encontrado 350,1385.

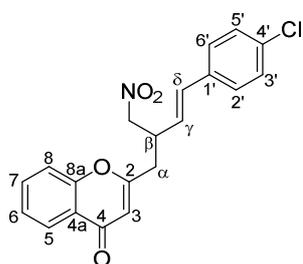
(E)-2-[4-(4-Metoxifenil)-2-(nitrometil)but-3-en-1-il]-4H-cromen-4-ona (119c): η 19,0 mg (52%); p.f. 139-141 $^\circ\text{C}$.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,84 (dd, 1H, H- α , J 14,5; 8,0 Hz), 2,92 (dd, 1H, H- α , J 14,5; 6,5 Hz), 3,58-3,70 (m, 1H, H- β), 3,79 (s, 3H, 4'- OCH_3), 4,51 (dd, 1H, NO_2CH_2 , J 12,3; 7,5 Hz), 4,57 (dd, 1H, NO_2CH_2 , J 12,3; 6,7 Hz), 5,87 (dd, 1H, H- γ , J 15,7; 8,8 Hz), 6,22 (s, 1H, H-3), 6,49 (d, 1H, H- δ , J 15,7

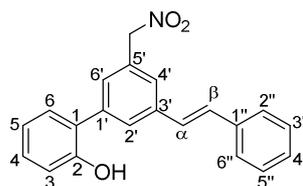
Hz), 6,82 (d, 2H, H-3',5', J 8,7 Hz), 7,22 (d, 2H, H-2',6', J 8,7 Hz), 7,40 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,1; 1,1 Hz), 7,45 (dd, 1H, H-8, J 8,7; 1,1 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7, J 8,7; 7,1; 1,6 Hz), 8,17 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 37,3 (C- α), 39,9 (C- β), 55,3 ($4'$ -OCH₃), 78,9 (NO₂CH₂), 111,9 (C-3), 114,0 (C-3',5'), 117,8 (C-8), 122,6 (C- γ), 123,7 (C-4a), 125,4 (C-6), 125,8 (C-5), 127,7 (C-2',6'), 128,5 (C-1'), 133,9 (C-7), 134,0 (C- δ), 156,3 (C-8a), 159,7 (C-4'), 165,0 (C-2), 177,9 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₁H₂₀NO₅ [M+H]⁺: 366,1341; encontrado 366,1330.

(E)-2-[4-(4-Clorofenil)-2-(nitrometil)but-3-en-1-il]-4H-cromen-4-ona (119d): η 14,0 mg (38%); óleo incolor.



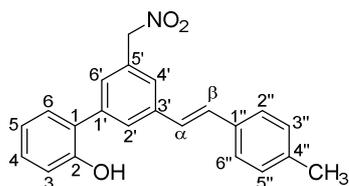
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,85 (dd, 1H, H- α , J 14,5; 8,0 Hz), 2,93 (dd, 1H, H- α , J 14,5; 6,4 Hz), 3,57-3,69 (m, 1H, H- β), 4,49-4,62 (m, 2H, NO₂CH₂), 6,01 (dd, 1H, H- γ , J 15,8; 8,8 Hz), 6,22 (s, 1H, H-3), 6,50 (d, 1H, H- δ , J 15,8 Hz), 7,20 (d, 2H, H-2',6', J 8,5 Hz), 7,26 (d, 2H, H-3',5', J 8,5 Hz), 7,41 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,1; 1,1 Hz), 7,44 (dd, 1H, H-8, J 8,7; 1,1 Hz), 7,68 (ddd, 1H, H-7, J 8,7; 7,1; 1,7 Hz), 8,17 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 37,1 (C- α), 39,9 (C- β), 78,6 (NO₂CH₂), 111,9 (C-3), 117,8 (C-8), 123,6 (C-4a), 125,5 (C-6), 125,7 (C- γ), 125,8 (C-5), 127,7 (C-2',6'), 128,8 (C-3',5'), 133,5 (C- δ), 133,9 (C-7), 134,0 e 134,2 (C-1' e C-4'), 156,3 (C-8a), 164,7 (C-2), 177,9 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₀H₁₇³⁵CINO₄ [M+H]⁺ 370,0846; encontrado 370,0836; calculado para C₂₀H₁₇³⁷CINO₄ [M+H]⁺ 372,0817; encontrado 372,0803.

(E)-3'-Estiril-5'-(nitrometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol (120a): η 2,3 mg (7%); óleo incolor.



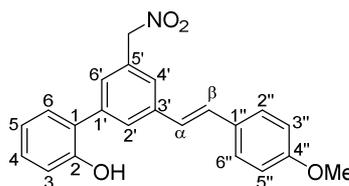
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 5,16 (s, 1H, OH), 5,52 (s, 2H, NO₂CH₂), 6,99 (dd, 1H, H-3, J 8,6; 1,1 Hz), 7,04 (dt, 1H, H-5, J 7,5; 1,1 Hz), 7,14 (AB, 1H, H- α , J 16,3 Hz), 7,20 (AB, 1H, H- β , J 16,3 Hz), 7,29-7,31 (m, 3H, H-4, H-6, H-4''), 7,38 (t, 2H, H-3'',5'', J 7,6 Hz), 7,48 (t, 1H, H-6', J 1,6 Hz), 7,52-7,54 (m, 2H, H-2'',6''), 7,61 (t, 1H, H-4', J 1,6 Hz), 7,72 (t, 1H, H-2', J 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 79,9 (NO₂CH₂), 116,2 (C-3), 121,2 (C-5), 126,7 (C-2'',6''), 126,8 (C-1), 127,0 (C- α), 127,2 (C-4'), 128,2 (C-4''), 128,6 (C-2'), 128,8 (C-3'',5''), 129,69 e 129,70 (C-4 e C-6'), 130,4 (C-6), 130,80 (C- β), 130,85 (C-5'), 136,7 (C-1''), 138,8 (C-1'), 139,2 (C-3'), 152,4 (C-2) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₁H₁₆NO₃ [M-H]⁻: 330,1130; encontrado 330,1133.

(E)-3'-(4-Metilestiril)-5'-(nitrometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol (120b): η 1,0 mg (3%); óleo incolor.



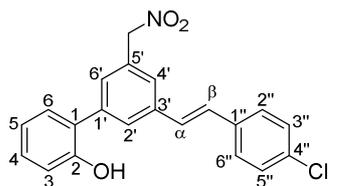
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,37 (s, 3H, 4''- CH_3), 5,14 (s, 1H, OH), 5,51 (s, 2H, NO_2CH_2), 6,99 (dd, 1H, H-3, J 8,5; 1,2 Hz), 7,03 (dt, 1H, H-5, J 7,5; 1,2 Hz), 7,09 (d, 1H, H- α , J 16,3 Hz), 7,17 (d, 1H, H- β , J 16,3 Hz), 7,19 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,0 Hz), 7,29 (d, 1H, H-6, J 7,5 Hz), 7,28-7,31 (m, 1H, H-4), 7,43 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,0 Hz), 7,46 (t, 1H, H-6', J 1,7 Hz), 7,59 (t, 1H, H-4', J 1,7 Hz), 7,70 (t, 1H, H-2', J 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 21,3 (4''- CH_3), 79,9 (NO_2CH_2), 116,2 (C-3), 121,2 (C-5), 126,0 (C- α), 126,66 (C-2'',6''), 126,71 (C-1), 127,1 (C-4'), 128,5 (C-2'), 129,4 (C-6'), 129,5 (C-3'',5''), 129,7 (C-4), 130,3 (C- β), 130,7 (C-6), 130,8 (C-5'), 133,9 (C-1''), 138,3 (C-4''), 138,7 (C-1'), 139,4 (C-3'), 152,4 (C-2) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ [M-H] $^-$: 344,1287; encontrado 344,1278.

(E)-3'-(4-Metoxiestiril)-5'-(nitrometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol (120c): η 6,5 mg (18%); óleo amarelo.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3,84 (s, 3H, 4''- OCH_3), 5,14 (s, 1H, OH), 5,51 (s, 2H, NO_2CH_2), 6,92 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,7 Hz), 6,99 (dd, 1H, H-3, J 7,5; 1,0 Hz), 7,00 (d, 1H, H- α , J 16,3 Hz), 7,03 (dt, 1H, H-5, J 7,5; 1,0 Hz), 7,15 (d, 1H, H- β , J 16,3 Hz), 7,28-7,31 (m, 1H, H-4), 7,29 (d, 1H, H-6, J 7,5 Hz), 7,44 (t, 1H, H-6', J 1,6 Hz), 7,47 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,7 Hz), 7,58 (t, 1H, H-4', J 1,6 Hz), 7,68 (t, 1H, H-2', J 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 55,4 (4''- OCH_3), 79,9 (NO_2CH_2), 114,3 (C-3'',5''), 116,1 (C-3), 121,1 (C-5), 124,8 (C- α), 126,9 (C-4'), 127,1 (C-1), 128,0 (C-2'',6''), 128,3 (C-2'), 129,2 (C-6'), 129,4 (C-1''), 129,6 (C-4), 130,33 e 130,35 (C-6 e C- β), 130,8 (C-5'), 138,7 (C-1'), 139,6 (C-3'), 152,4 (C-2), 159,8 (C-4'') ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ [M-H] $^-$: 360,1236; encontrado 360,1236.

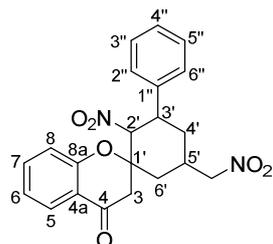
(E)-3'-(4-Cloroestiril)-5'-(nitrometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol (120d): η 5,5 mg (15%); óleo incolor.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 5,14 (s, 1H, OH), 5,52 (s, 2H, NO_2CH_2), 6,99 (dd, 1H, H-3, J 7,6; 1,2 Hz), 7,04 (dt, 1H, H-5, J 7,5; 1,2 Hz), 7,10 (AB, 1H, H- α , J 16,3 Hz), 7,15 (AB, 1H, H- β , J 16,3 Hz), 7,29 (d, 1H, H-6, J 7,5 Hz), 7,28-7,32 (m, 1H, H-4), 7,35 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,5 Hz), 7,45 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,5 Hz), 7,49 (t, 1H, H-6', J 1,6 Hz), 7,59 (t, 1H, H-4', J 1,6 Hz), 7,71 (t, 1H, H-2', J 1,6 Hz) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3):** δ 79,9 (NO_2CH_2), 116,2 (C-3), 121,2 (C-5), 126,9 (C-1), 127,1 (C-4'), 127,7

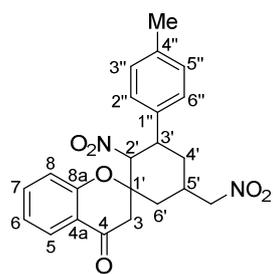
(C- α), 127,9 (C-2'',6''), 128,7 (C-2'), 129,0 (C-3'',5''), 129,4 (C- β), 129,7 (C-4), 129,9 (C-6'), 130,4 (C-6), 130,9 (C-5'), 133,8 (C-4''), 135,2 (C-1''), 138,8 e 138,9 (C-1' e C-3'), 152,4 (C-2) ppm. **EMAR-ESI m/z** : calculado para C₂₁H₁₅³⁵CINO₃ [M-H]⁻ 364,0740; encontrado 364,0748; calculado para C₂₁H₁₅³⁷CINO₃ [M-H]⁻ 366,0711; encontrado 366,0716.

3'-Fenil-2'-nitro-5'-(nitrometil)espiro[cromano-2,1'-ciclo-hexan]-4-ona (121a): η 2,4 mg (6%); óleo incolor.



RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,38 (dd, 1H, H-6', J 14,5; 12,6 Hz), 1,50-1,58 (m, 1H, H-4'), 2,19 (dq, 1H, H-4', J 13,6; 3,5 Hz), 2,53 (dt, 1H, H-6', J 14,5; 3,5 Hz), 2,70-2,79 (m, 1H, H-5'), 2,73 (d, 1H, H-3, J 16,7 Hz), 3,15 (d, 1H, H-3, J 16,7 Hz), 4,12 (dt, 1H, H-3', J 12,2; 3,5 Hz), 4,19 (dd, 1H, NO₂CH₂, J 12,5; 7,4 Hz), 4,24 (dd, 1H, NO₂CH₂, J 12,5; 6,0 Hz), 4,81 (d, 1H, H-2', J 12,2 Hz), 7,11 (ddd, 1H, H-6, J 7,8; 7,1; 1,0 Hz), 7,18 (dd, 1H, H-8, J 8,2; 1,0 Hz), 7,28-7,30 (m, 3H, H-2'',4'',6''), 7,33-7,36 (m, 2H, H-3'',5''), 7,60 (ddd, 1H, H-7, J 8,2; 7,1; 1,7 Hz), 7,88 (dd, 1H, H-5, J 7,8; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃)**: δ 31,0 (C-5'), 35,0 (C-6'), 36,2 (C-4'), 41,2 (C-3'), 44,8 (C-3), 78,5 (C-1'), 79,2 (NO₂CH₂), 93,8 (C-2'), 118,4 (C-8), 119,9 (C-4a), 122,5 (C-6), 126,8 (C-5), 127,2 (C-2'',6''), 128,2 (C-4''), 129,2 (C-3'',5''), 137,1 (C-7), 138,7 (C-1''), 157,2 (C-8a), 189,5 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z** : calculado para C₂₁H₂₁N₂O₆ [M+H]⁺: 397,1400; encontrado 397,1412.

3'-(4-Metilfenil)-2'-nitro-5'-(nitrometil)espiro[cromano-2,1'-ciclo-hexan]-4-ona (121b): η 3,3 mg (8%); óleo incolor.

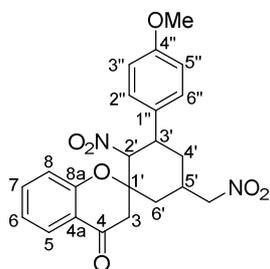


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (dd, 1H, H-6', J 14,3; 12,6 Hz), 1,44-1,60 (m, 1H, H-4'), 2,16 (dq, 1H, H-4', J 13,6; 3,7 Hz), 2,32 (s, 3H, 4''-CH₃), 2,52 (dt, 1H, H-6', J 14,3; 3,7 Hz), 2,66-2,80 (m, 1H, H-5'), 2,72 (d, 1H, H-3, J 16,7 Hz), 3,14 (d, 1H, H-3, J 16,7 Hz), 4,08 (dt, 1H, H-3', J 12,3; 3,7 Hz), 4,18 (dd, 1H, NO₂CH₂, J 12,3; 7,1 Hz), 4,24 (dd, 1H, NO₂CH₂, J 12,3; 6,1 Hz), 4,78 (d, 1H, H-2', J 12,3 Hz), 7,11 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,2; 1,1 Hz), 7,13-7,16 (m, 1H, H-8), 7,14 (AA'BB', 2H, H-3'',5''), 7,18 (AA'BB', 2H, H-2'',6''), 7,59 (ddd, 1H, H-7, J 8,8; 7,2; 1,7 Hz), 7,88 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 21,0 (4''-CH₃), 31,0 (C-5'), 35,0 (C-6'), 36,2 (C-4'), 40,8 (C-3'), 44,8 (C-3), 78,5 (C-1'), 79,2 (NO₂CH₂), 94,0 (C-2'), 118,4 (C-8), 119,9 (C-4a), 122,5 (C-6), 126,8 (C-5), 127,0 (C-2'',6''), 129,8 (C-3'',5''), 135,6 (C-1''), 137,0 (C-7), 137,9 (C-4''), 157,3 (C-8a),

189,5 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z** : calculado para $C_{22}H_{21}N_2O_6$ [M-H]⁻: 409,1400; encontrado 409,1402.

3'-(4-Metoxifenil)-2'-nitro-5'-(nitrometil)espiro[cromano-2,1'-ciclo-hexan]-4-ona

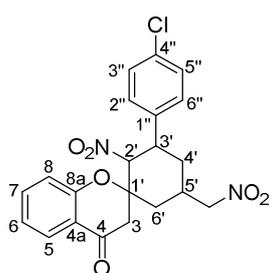
(121c); η 5,1 mg (12%); óleo incolor.



RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,35 (dd, 1H, H-6', J 14,4; 12,6 Hz), 1,48-1,56 (m, 1H, H-4'), 2,16 (dq, 1H, H-4', J 13,8; 3,6 Hz), 2,52 (dt, 1H, H-6', J 14,4; 3,6 Hz), 2,70-2,77 (m, 1H, H-5'), 2,71 (d, 1H, H-3, J 16,7 Hz), 3,13 (d, 1H, H-3, J 16,7 Hz), 3,79 (s, 3H, 4''-OCH₃), 4,06 (dt, 1H, H-3', J 12,2; 3,6 Hz), 4,19 (dd, 1H, NO₂CH₂, J 12,5; 7,4 Hz), 4,24 (dd, 1H, NO₂CH₂, J 12,5; 6,0 Hz), 4,73 (d, 1H, H-2', J 12,2 Hz), 6,87 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,7 Hz), 7,11 (ddd, 1H, H-6, J 7,9; 7,2; 1,0 Hz), 7,17 (dd, 1H, H-8, J 8,4; 1,0 Hz), 7,21 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,7 Hz), 7,59 (ddd, 1H, H-7, J 8,4; 7,2; 1,7 Hz), 7,88 (dd, 1H, H-5, J 7,9; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$)**: δ 31,0 (C-5'), 35,0 (C-6'), 36,2 (C-4'), 40,4 (C-3'), 44,8 (C-3), 55,3 (4''-OCH₃), 78,5 (C-1'), 79,2 (NO₂CH₂), 94,2 (C-2'), 114,5 (C-3'',5''), 118,4 (C-8), 119,9 (C-4a), 122,5 (C-6), 126,8 (C-5), 128,3 (C-2'',6''), 130,6 (C-1''), 137,0 (C-7), 157,3 (C-8a), 159,3 (C-4''), 189,5 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z** : calculado para $C_{22}H_{21}N_2O_7$ [M-H]⁻: 425,1349; encontrado 425,1356.

3'-(4-Clorofenil)-2'-nitro-5'-(nitrometil)espiro[cromano-2,1'-ciclo-hexan]-4-ona

(121d); η 4,3 mg (10%); óleo e incolor.

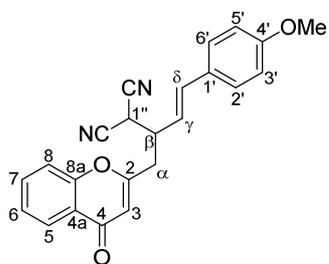


RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,37 (dd, 1H, H-6', J 14,4; 12,7 Hz), 1,45-1,59 (m, 1H, H-4'), 2,17 (dq, 1H, H-4', J 14,6; 3,5 Hz), 2,53 (dt, 1H, H-6', J 14,4; 3,5 Hz), 2,66-2,80 (m, 1H, H-5'), 2,72 (d, 1H, H-3, J 16,7 Hz), 3,14 (d, 1H, H-3, J 16,7 Hz), 4,11 (dt, 1H, H-3', J 12,1; 3,5 Hz), 4,21 (dd, 1H, NO₂CH₂, J 12,7; 7,7 Hz), 4,25 (dd, 1H, NO₂CH₂, J 12,7; 6,2 Hz), 4,75 (d, 1H, H-2', J 12,1 Hz), 7,12 (ddd, 1H, H-6, J 7,9; 7,3; 1,0 Hz), 7,16 (dd, 1H, H-8, J 8,7; 1,0 Hz), 7,23 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,5 Hz), 7,33 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,5 Hz), 7,60 (ddd, 1H, H-7, J 8,7; 7,3; 1,8 Hz), 7,88 (dd, 1H, H-5, J 7,9; 1,8 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ 30,9 (C-5'), 35,0 (C-6'), 36,0 (C-4'), 40,7 (C-3'), 44,7 (C-3), 78,4 (C-1'), 79,1 (NO₂CH₂), 93,7 (C-2'), 118,3 (C-8), 119,9 (C-4a), 122,6 (C-6), 126,9 (C-5), 128,6 (C-2'',6''), 129,4 (C-3'',5''), 134,1 (C-4''), 137,10 e 137,15 (C-7 e C-1''), 157,1 (C-8a), 189,3 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z** : calculado para $C_{21}H_{18}^{35}ClN_2O_6$ [M-H]⁻: 429,0853; encontrado 429,0860; calculado para $C_{21}H_{18}^{37}ClN_2O_6$ [M-H]⁻: 431,0824; encontrado 431,0830.

7.6.2. Síntese do (E)-2-[4-(4-metoxifenil)-1-(4-oxo-4H-cromen-2-il)but-3-en-2-il]malononitrilo

A uma solução da cromona **55c** (30 mg, 0,1 mmol) e malononitrilo (19,8 mg, 0,3 mmol) em DMF seca (0,4 mL), adicionou-se DBU (7,5 μ L, 0,05 mmol). Deixou-se a mistura de reação em agitação à temperatura ambiente durante 16 h. Após este período, verteu-se a mistura sobre água (5 mL) e ajustou-se o pH a 4 com ácido clorídrico diluído. Extraíu-se a mistura aquosa com diclorometano (3 x 5 mL), secou-se através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à secura. O resíduo foi purificado por TLC preparativa usando uma mistura de hexano/acetato de etilo (9:7) como eluente.

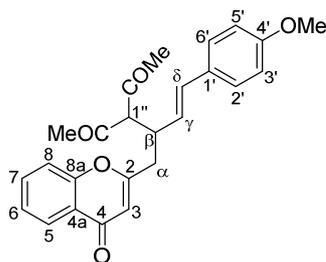
(E)-2-[4-(4-metoxifenil)-1-(4-oxo-4H-cromen-2-il)but-3-en-2-il]malononitrilo (122a):
 η 10,4 mg (28%); óleo castanho.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,02 (dd, 1H, H- α , J 14,6; 8,3 Hz), 3,12 (dd, 1H, H- α , J 14,6; 6,5 Hz), 3,38-3,48 (m, 1H, H- β), 3,80 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3,97 (d, 1H, H-1'', J 4,9 Hz), 5,96 (dd, 1H, H- γ , J 15,6; 9,1 Hz), 6,27 (s, 1H, H-3), 6,67 (d, 1H, H- δ , J 15,6 Hz), 6,85 (d, 2H, H-3',5', J 8,7 Hz), 7,29 (d, 2H, H-2',6', J 8,7 Hz), 7,41 (ddd, 1H, H-6, J 7,9; 7,1; 0,9 Hz), 7,45 (d, 1H, H-8, J 8,3 Hz), 7,69 (ddd, 1H, H-7, J 8,3; 7,1; 1,7 Hz), 8,16 (dd, 1H, H-5, J 7,9; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 28,6 (C-1''), 37,2 (C- α), 42,6 (C- β), 55,4 (4'- OCH_3), 111,0 e 111,3 (CN), 112,3 (C-3), 114,2 (C-3',5'), 117,8 (C-8), 119,8 (C- γ), 123,6 (C-4a), 125,6 (C-6), 125,9 (C-5), 127,6 (C-1'), 128,2 (C-2',6'), 134,1 (C-7), 136,8 (C- δ), 156,3 (C-8a), 160,2 (C-4'), 163,4 (C-2), 177,7 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 371 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 372 (25) $[\text{M}+2\text{H}]^+$. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371,1390; encontrado 371,1374.

7.6.3. Síntese da (E)-3-[4-(4-metoxifenil)-1-(4-oxo-4H-cromen-2-il)but-3-en-2-il]pentano-2,4-diona

A uma solução da cromona **55c** (30 mg, 0,1 mmol) em acetilacetona (0,5 mL), adicionou-se DBU (14,9 μ L, 0,1 mmol). Manteve-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 48 h. Após este período, verteu-se a mistura sobre água (5 mL) e ajustou-se o pH a 4 com ácido clorídrico diluído. Extraíu-se a mistura aquosa com diclorometano (3 x 5 mL), secou-se através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à secura. O resíduo foi purificado por TLC preparativa usando uma mistura de hexano/acetato de etilo (9:7) como eluente.

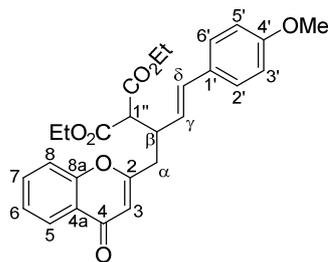
(E)-3-[4-(4-Metoxifenil)-1-(4-oxo-4H-cromen-2-il)but-3-en-2-il]pentano-2,4-diona**(122b):** η 24,3 mg (60%); óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,14 e 2,27 (2s, 3H, COCH_3), 2,63 (dd, 1H, H-α, J 14,2; 9,5 Hz), 2,82 (dd, 1H, H-α, J 14,2; 4,3 Hz), 3,58 (dq, 1H, H-β, J 9,5; 4,3 Hz), 3,77 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3,90 (d, 1H, H-1'', J 9,5 Hz), 5,83 (dd, 1H, H-γ, J 15,8; 9,5 Hz), 6,15 (s, 1H, H-3), 6,36 (d, 1H, H-δ, J 15,8 Hz), 6,78 (d, 2H, H-3',5', J 8,7 Hz), 7,15 (d, 2H, H-2',6', J 8,7 Hz), 7,38 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,1; 1,0 Hz), 7,43 (dd, 1H, H-8, J 8,5; 1,0 Hz), 7,65 (ddd, 1H, H-7, J 8,5; 7,1; 1,7 Hz), 8,15 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 29,6 e 30,3 (COCH_3), 38,2 (C-α), 41,2 (C-β), 55,3 (4'- OCH_3), 73,1 (C-1''), 111,8 (C-3), 114,0 (C-3',5'), 117,8 (C-8), 123,7 (C-4a), 124,4 (C-γ), 125,2 (C-6), 125,8 (C-5), 127,6 (C-2',6'), 128,8 (C-1'), 133,2 (C-δ), 133,7 (C-7), 156,4 (C-8a), 159,5 (C-4'), 166,2 (C-2), 178,0 (C-4), 202,6 e 202,7 (COCH_3) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 405 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 406 (28) $[\text{M}+2\text{H}]^+$. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 405,1697; encontrado 405,1682.

7.6.4. Síntese do (E)-2-[4-(4-metoxifenil)-1-(4-oxo-4H-cromen-2-il)but-3-en-2-il]malonato de dietilo

A uma solução da cromona **55c** (30 mg, 0,1 mmol) e malonato de dietilo (0,4 mL) em DMF seca (0,6 mL), adicionou-se DBU (14,9 μL, 0,1 mmol). Manteve-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 24 h. Após este período, verteu-se a mistura sobre água (5 mL) e ajustou-se o pH a 4 com ácido clorídrico diluído. Extraiu-se a mistura aquosa com diclorometano (3 x 5 mL), secou-se através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à secura. O resíduo foi purificado por TLC preparativa usando uma mistura de hexano/acetato de etilo (9:7) como eluente, tendo-se isolado o derivado **122c** (maior R_f) e o derivado **123c** (menor R_f) sob a forma de mistura inseparável de dois diastereómeros.

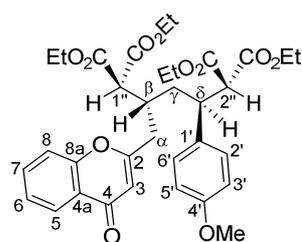
(E)-2-[4-(4-Metoxifenil)-1-(4-oxo-4H-cromen-2-il)but-3-en-2-il]malonato de dietilo (122c): η 27,9 mg (60%); óleo incolor.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,21 e 1,27 (2t, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Hz), 2,82 (dd, 1H, H- α , J 14,3; 8,7 Hz), 3,02 (dd, 1H, H- α , J 14,3; 4,8 Hz), 3,44-3,54 (m, 1H, H- β), 3,56 (d, 1H, H-1''), J 7,9 Hz), 3,77 (s, 3H, 4'- OCH_3), 4,16 e 4,22 (2dq, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1; 0,8 Hz), 6,00 (dd, 1H, H- γ , J 15,7; 9,0 Hz), 6,19 (s, 1H, H-3), 6,38 (d, 1H, H- δ , J 15,7 Hz), 6,78 (d, 2H, H-3',5', J 8,8 Hz), 7,18 (d, 2H, H-2',6', J 8,8 Hz), 7,37 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,1; 1,1 Hz), 7,43 (dd, 1H, H-8, J 8,3; 1,1 Hz), 7,64 (ddd, 1H, H-7, J 8,3; 7,1; 1,7 Hz), 8,15 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 14,1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 37,9 (C- α), 41,4 (C- β), 55,3 (4'- OCH_3), 56,1 (C-1''), 61,6 e 61,7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 111,6 (C-3), 113,9 (C-3',5'), 117,9 (C-8), 123,7 (C-4a), 124,8 (C- γ), 125,1 (C-6), 125,7 (C-5), 127,5 (C-2',6'), 129,2 (C-1'), 132,9 (C- δ), 133,6 (C-7), 156,4 (C-8a), 159,3 (C-4'), 166,6 (C-2), 167,7 e 167,9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 178,1 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 465 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 466 (30) $[\text{M}+2\text{H}]^+$. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 465,1908; encontrado 465,1891.

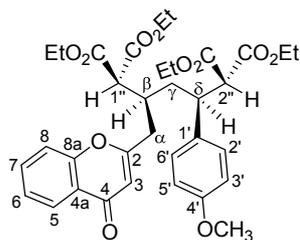
Mistura de diastereómeros d_1 e d_2 (70:30) do composto 123c: η 9,4 mg (15%); óleo incolor.

rel-(2S,4R)-2-(4-Metoxifenil)-4-[(4-oxo-4H-cromen-2-il)metil]pentano-1,1,5,5-tetracarboxilato de tetraetilo (d_1)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,95; 1,13; 1,25 e 1,26 (4t, 12H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Hz), 1,89-1,97 (m, 2H, H- γ), 2,31-2,38 (m, 1H, H- β), 2,73 (dd, 1H, H- α , J 14,9; 8,6 Hz), 3,01 (dd, 1H, H- α , J 14,9; 4,5 Hz), 3,34 (d, 1H, H-1''), J 5,3 Hz), 3,47-3,54 (m, 1H, H- δ), 3,55 (d, 1H, H-2''), J 10,6 Hz), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,87 (q, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Hz), 4,07-4,29 (m, 6H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,17 (s, 1H, H-3), 6,84 (d, 2H, H-3',5', J 8,7 Hz), 7,15 (d, 2H, H-2',6', J 8,7 Hz), 7,35-7,41 (m, 2H, H-6, H-8), 7,64 (ddd, 1H, H-7, J 8,4; 7,3; 1,8 Hz), 8,17 (dd, 1H, H-5, J 7,8; 1,8 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 13,71; 13,77; 13,90 e 14,09 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34,3 (C- β), 35,1 e 35,2 (C- α e C- γ), 42,6 (C- δ), 54,0 (C-1''), 55,2 (OCH_3), 59,1 (C-2''), 61,2; 61,45; 61,46 e 61,7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 111,7 (C-3), 113,9 (C-3',5'), 118,0 (C-8), 123,7 (C-4a), 125,1 (C-6), 125,6 (C-5), 129,7 (C-2',6'), 131,0 (C-1'), 133,5 (C-7), 156,4 (C-8a), 158,8 (C-4'), 167,0 (C-2), 167,6; 168,0; 168,14 e 168,16 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 178,0 (C-4) ppm. **EM-ESI m/z (%):** 625 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 626 (37) $[\text{M}+2\text{H}]^+$. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 625,2643; encontrado 625,2628.

rel-(2S,4S)-2-(4-Metoxifenil)-4-[(4-oxo-4H-cromen-2-il)metil]pentano-1,1,5,5-tetracarboxilato de tetraetilo (d₂)



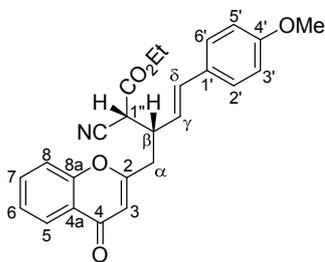
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (t, 3H, CO₂CH₂CH₃, *J* 7,1 Hz), 1,23-1,30 (m, 6H, CO₂CH₂CH₃), 1,34 (t, 3H, CO₂CH₂CH₃, *J* 7,1 Hz), 1,66-1,74 (m, 2H, H-γ), 2,31-2,38 (m, 1H, H-β), 2,57 (dd, 1H, H-α, *J* 14,4; 10,5 Hz), 2,83 (dd, 1H, H-α, *J* 14,4; 3,7 Hz), 3,28-3,37 (m, 1H, H-δ), 3,45 (d, 1H, H-2'', *J* 10,9 Hz), 3,62 (s, 3H, OCH₃), 3,74 (d, 1H, H-1'', *J* 3,9 Hz), 3,74-4,30 (m, 8H, CO₂CH₂CH₃), 6,04 (s, 1H, H-3), 6,50 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,6 Hz), 6,91 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,6 Hz), 7,12-7,14 (m, 1H, H-8), 7,35-7,41 (m, 1H, H-6), 7,58-7,64 (m, 1H, H-7), 8,15-8,18 (m, 1H, H-5) ppm. **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 13,71; 13,77; 13,90 e 14,09 (CO₂CH₂CH₃), 34,1 (C-β), 35,3 (C-γ), 36,6 (C-α), 42,8 (C-δ), 52,5 (C-1''), 55,0 (OCH₃), 58,6 (C-2''), 61,1; 61,52; 61,58 e 61,62 (CO₂CH₂CH₃), 111,6 (C-3), 113,7 (C-3',5'), 117,9 (C-8), 123,5 (C-4a), 124,9 (C-6), 125,5 (C-5), 129,1 (C-2',6'), 131,1 (C-1'), 133,3 (C-7), 156,3 (C-8a), 158,5 (C-4'), 167,1 (C-2), 167,5; 168,14; 168,16 e 168,7 (CO₂CH₂CH₃), 178,0 (C-4) ppm. **EM-ESI *m/z* (%):** 625 (100) [M+H]⁺, 626 (37) [M+2H]⁺. **EMAR-ESI *m/z*:** calculado para C₃₄H₄₁O₁₁ [M+H]⁺: 625,2643; encontrado 625,2628.

7.6.5. Síntese do 2-ciano-5-(4-metoxifenil)-3-[(4-oxo-4H-cromen-2-il)metil]pent-4-enoato de etilo

A uma mistura da cromona **55c** (30 mg, 0,1 mmol) e do cianoacetato de etilo (0,5 mL), adicionou-se DBU (14,9 µL, 0,1 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação à temperatura ambiente durante 24 h. Após este período, verteu-se a mistura sobre água (5 mL) e ajustou-se o pH a 4 com ácido clorídrico diluído. Extraíu-se a mistura aquosa com diclorometano (3 x 5 mL), secou-se através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à secra. O resíduo foi purificado por TLC preparativa usando uma mistura de hexano/acetato de etilo (9:7) como eluente, tendo-se obtido o produto pretendido sob a forma de mistura inseparável de dois diastereómeros.

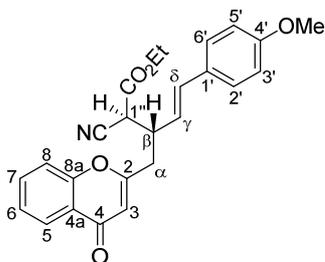
Mistura de diastereómeros d₁ e d₂ (62:38) do composto 122d: η 29,2 mg (70%); óleo incolor.

***rel*-(2*R*,3*S*,*E*)-2-Ciano-5-(4-metoxifenil)-3-[(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)metil]pent-4-enoato de etilo (d₁)**



RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,23 (t, 3H, CO₂CH₂CH₃, *J* 7,1 Hz), 2,99 (d, 2H, H- α , *J* 7,7 Hz), 3,48-3,54 (m, 1H, H- β), 3,74 (d, 1H, H-1'', *J* 4,2 Hz), 3,80 (s, 3H, 4'-OCH₃), 4,23 (q, 2H, CO₂CH₂CH₃, *J* 7,1 Hz), 6,00 (dd, 1H, H- γ , *J* 15,7; 9,4 Hz), 6,27 (s, 1H, H-3), 6,50 (d, 1H, H- δ , *J* 15,7 Hz), 6,83 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz), 7,26 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz), 7,37-7,42 (m, 1H, H-6), 7,46 (d, 1H, H-8, *J* 8,0 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,0; 7,0; 1,5 Hz), 8,17 (dd, 1H, H-5, *J* 8,1; 1,5 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 14,1 (CO₂CH₂CH₃), 38,2 (C- α), 41,94 (C- β), 42,8 (C-1''), 55,3 (4'-OCH₃), 63,2 (CO₂CH₂CH₃), 111,9 (C-3), 114,07 (C-3',5'), 114,6 (CN), 117,88 (C-8), 121,7 (C- γ), 123,69 (C-4a), 125,4 (C-6), 125,83 (C-5), 127,9 (C-2',6'), 128,4 (C-1'), 133,9 (C-7), 134,9 (C- δ), 156,39 (C-8a), 159,8 (C-4'), 164,6 (CO₂CH₂CH₃), 164,72 (C-2), 177,88 (C-4) ppm. **EM-ESI *m/z* (%):** 418 (100) [M+H]⁺, 419 (25) [M+2H]⁺. **EMAR-ESI *m/z*:** calculado para C₂₅H₂₄NO₅ [M+H]⁺: 418,1649; encontrado 418,1633.

***rel*-(2*S*,3*S*,*E*)-2-Ciano-5-(4-metoxifenil)-3-[(4-oxo-4*H*-cromen-2-il)metil]pent-4-enoato de etilo (d₂)**



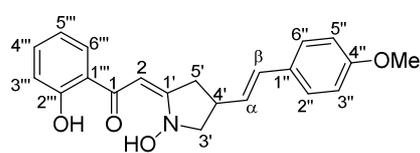
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (t, 3H, CO₂CH₂CH₃, *J* 7,2 Hz), 2,92 (dd, 1H, H- α , *J* 14,4; 9,2 Hz), 3,09 (dd, 1H, H- α , *J* 14,4; 5,4 Hz), 3,48-3,54 (m, 1H, H- β), 3,70 (d, 1H, H-1'', *J* 5,5 Hz), 3,79 (s, 3H, 4'-OCH₃), 4,19-4,23 (m, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5,95 (dd, 1H, H- γ , *J* 15,7; 9,1 Hz), 6,24 (s, 1H, H-3), 6,50 (d, 1H, H- δ , *J* 15,7 Hz), 6,81 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,7 Hz), 7,22 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,7 Hz), 7,37-7,42 (m, 1H, H-6), 7,44 (d, 1H, H-8, *J* 7,8 Hz), 7,64-7,67 (m, 1H, H-7), 8,15 (dd, 1H, H-5, *J* 8,6; 1,4 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 14,0 (CO₂CH₂CH₃), 37,1 (C- α), 41,86 (C- β), 43,0 (C-1''), 55,3 (4'-OCH₃), 63,3 (CO₂CH₂CH₃), 112,0 (C-3), 114,08 (C-3',5'), 115,0 (CN), 117,86 (C-8), 122,8 (C- γ), 123,66 (C-4a), 125,3 (C-6), 125,77 (C-5), 127,8 (C-2',6'), 128,3 (C-1'), 133,8 (C-7), 134,3 (C- δ), 156,36 (C-8a), 159,8 (C-4'), 164,71 (C-2), 165,0 (CO₂CH₂CH₃), 177,92 (C-4) ppm. **EM-ESI *m/z* (%):** 418 (100) [M+H]⁺, 419 (25) [M+2H]⁺. **EMAR-ESI *m/z*:** calculado para C₂₅H₂₄NO₅ [M+H]⁺: 418,1649; encontrado 418,1633.

7.6.6. Síntese da mistura de (*Z*)-2-{1-hidroxi-4-[(*E*)-4-metoxiestiril]pirrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona e 1-óxido de (*E*)-5-[2-(2-hidroxifenil)-2-oxoetil]-3-(4-metoxiestiril)-3,4-di-hidro-2*H*-pirrol

O composto **124** foi obtido como uma mistura de isómeros (**I** e **II**) na síntese dos compostos **125** quando se usaram 5 equiv molares de zinco e acetato de amónio ou 5 equiv molares de estanho e ácido clorídrico.

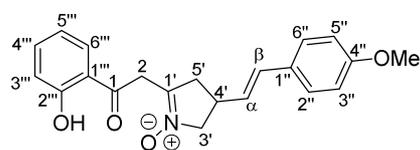
Mistura de isómeros I e II (64:36) do composto **124**

(*Z*)-2-{1-Hidroxi-4-[(*E*)-4-metoxiestiril]pirrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (isómero I)



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,79 (dd, 1H, H-5', J 16,9; 7,1 Hz), 3,07 (dd, 1H, H-5', J 16,9; 8,5 Hz), 3,37-3,43 (m, 1H, H-4'), 3,81 (s, 3H, 4''- OCH_3), 3,89 (dd, 1H, H-3', J 12,4; 7,2 Hz), 4,10-4,17 (m, 1H, H-3'), 5,45 (s, 1H, H-2), 6,03 (dd, 1H, H- α , J 15,7; 8,4 Hz), 6,45 (d, 1H, H- β , J 15,7 Hz), 6,80 (ddd, 1H, H-5''', J 8,1; 7,2; 1,2 Hz), 6,87 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,8 Hz), 6,91 (dd, 1H, H-3''', J 8,3; 1,2 Hz), 7,25-7,32 (m, 1H, H-4'''), 7,30 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, H-6''', J 8,1; 1,6 Hz), 11,90 (s, 1H, 2'''-OH), 15,73 (br s, 1H, N-OH) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 36,8 (C-4'), 40,2 (C-5'), 55,3 (4''- OCH_3), 61,9 (C-3'), 84,1 (C-2), 114,13 (C-3'',5''), 118,4 (C-3'''), 118,7 (C-5'''), 119,9 (C-1'''), 125,7 (C- α), 127,54 (C-2'',6''), 128,0 (C-6'''), 128,8 (C-1''), 131,8 (C- β), 133,1 (C-4'''), 155,2 (C-1'), 159,5 (C-4''), 160,6 (C-2'''), 180,7 (C-1) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 352,1549; encontrado 352,1547.

1-Óxido de (*E*)-5-[2-(2-hidroxifenil)-2-oxoetil]-3-(4-metoxiestiril)-3,4-di-hidro-2*H*-pirrol (isómero II)



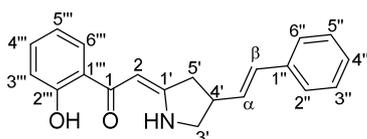
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,71-2,76 (m, 1H, H-5'), 3,08-3,13 (m, 1H, H-5'), 3,37-3,43 (m, 1H, H-4'), 3,82 (s, 3H, 4''- OCH_3), 3,95-4,00 (m, 1H, H-3'), 4,23-4,27 (m, 1H, H-3'), 4,25 (s, 2H, H-2), 6,02 (dd, 1H, H- α , J 15,7; 8,9 Hz), 6,42 (d, 1H, H- β , J 15,7 Hz), 6,85 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,7 Hz), 6,96 (ddd, 1H, H-5''', J 8,1; 7,2; 1,1 Hz), 7,00 (dd, 1H, H-3''', J 8,5; 1,1 Hz), 7,26 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,7 Hz), 7,52 (ddd, 1H, H-4''', J 8,5; 7,2; 1,6 Hz), 7,91 (dd, 1H, H-6''', J 8,1; 1,6 Hz), 11,83 (s, 1H, 2'''-OH) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 34,9 (C-4'), 37,0 (C-2), 38,6 (C-5'), 55,3 (4''- OCH_3), 67,2 (C-3'), 114,08 (C-3'',5''), 118,6 (C-3'''), 118,9 (C-1'''), 119,6 (C-5'''), 126,6 (C- α), 127,48 (C-2'',6''), 128,9 (C-1''), 130,4 (C-6'''), 131,3 (C- β), 137,3 (C-

4'''), 140,5 (C-1'), 159,4 (C-4''), 162,6 (C-2'''), 200,1 (C-1) ppm. **EMAR-ESI m/z:** calculado para C₂₁H₂₂NO₄ [M+H]⁺: 352,1549; encontrado 352,1547.

7.6.7. Síntese de (Z)-2-{4-[(E)-estiril]pirrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-onas

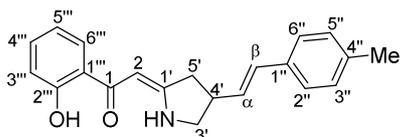
A uma solução da β-(nitrometil)cromona **119** apropriada (0,137 mmol) numa mistura de diclorometano/metanol (1:1) (5 mL), adicionou-se zinco (134 mg, 2,055 mmol) e acetato de amónio (158 mg, 2,055 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação à temperatura ambiente durante 30 min. Após este período, filtraram-se o sólido sobrenadante e evaporou-se o solvente à secura. O resíduo foi purificado por TLC preparativa usando diclorometano como eluente.

(Z)-2-{4-[(E)-Estiril]pirrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (125a): η 29,7 mg (71%); p.f. 128-130 °C.



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,73 (dd, 1H, H-5', *J* 16,8; 7,8 Hz), 3,00 (dd, 1H, H-5', *J* 16,8; 7,8 Hz), 3,26 (sex, 1H, H-4', *J* 7,8 Hz), 3,54 (dd, 1H, H-3', *J* 10,9; 7,8 Hz), 3,89 (ddd, 1H, H-3', *J* 10,9; 7,8; 1,2 Hz), 5,84 (s, 1H, H-2), 6,20 (dd, 1H, H-α, *J* 15,8; 7,8 Hz), 6,52 (d, 1H, H-β, *J* 15,8 Hz), 6,80 (ddd, 1H, H-5''', *J* 8,1; 7,2; 1,2 Hz), 6,92 (dd, 1H, H-3''', *J* 8,3; 1,2 Hz), 7,22-7,27 (m, 1H, H-4''), 7,30-7,38 (m, 5H, H-2'', 3'', 5'', 6'', 4'''), 7,64 (dd, 1H, H-6''', *J* 8,1; 1,7 Hz), 9,88 (br s, 1H, NH), 13,76 (s, 1H, 2''-OH) ppm. **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 39,3 (C-4'), 40,0 (C-5'), 53,4 (C-3'), 85,5 (C-2), 118,1 e 118,2 (C-3''' e C-5'''), 120,3 (C-1'''), 126,2 (C-2'', 6''), 127,7 e 127,8 (C-4'' e C-6'''), 128,7 (C-3'', 5''), 129,2 (C-α), 131,7 (C-β), 133,5 (C-4'''), 136,5 (C-1''), 162,4 (C-2'''), 168,7 (C-1'), 191,2 (C-1) ppm. **EMAR-ESI m/z:** calculado para C₂₀H₂₀NO₂ [M+H]⁺: 306,1494; encontrado 306,1490.

(Z)-1-(2-Hidroxifenil)-2-{4-[(E)-4-metilestiril]pirrolidin-2-ilideno}etan-1-ona (125b): η 28,9 mg (66%); p.f. 161-162 °C.

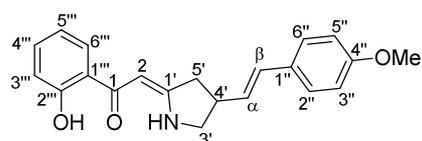


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,34 (s, 3H, 4''-CH₃), 2,72 (dd, 1H, H-5', *J* 16,8; 7,9 Hz), 2,99 (dd, 1H, H-5', *J* 16,8; 7,9 Hz), 3,25 (sex, 1H, H-4', *J* 7,9 Hz), 3,53 (dd, 1H, H-3', *J* 11,0; 7,9 Hz), 3,88 (ddd, 1H, H-3', *J* 11,0; 7,9; 0,9 Hz), 5,83 (s, 1H, H-2), 6,14 (dd, 1H, H-α, *J* 15,7; 7,9 Hz), 6,49 (d, 1H, H-β, *J* 15,7 Hz), 6,78 (ddd, 1H, H-5''', *J* 8,0; 7,2; 1,2 Hz), 6,92 (dd, 1H, H-3''', *J* 8,4; 1,2 Hz), 7,13 (d, 2H, H-3'', 5'', *J* 8,0 Hz), 7,26 (d, 1H, H-2'', 6'', *J* 8,0 Hz), 7,32 (ddd, 1H, H-4''', *J* 8,4; 7,2;

1,7 Hz), 7,63 (dd, 1H, H-6''', J 8,0; 1,7 Hz), 9,88 (br s, 1H, NH), 13,77 (br s, 1H, 2'''-OH) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):** δ 21,2 (4''-CH₃), 39,3 (C-4'), 40,1 (C-5'), 53,5 (C-3'), 85,5 (C-2), 118,1 e 118,2 (C-3''' e C-5'''), 120,3 (C-1'''), 126,1 (C-2'',6''), 127,7 (C-6'''), 128,1 (C- α), 129,4 (C-3'',5''), 131,6 (C- β), 133,5 (C-4'''), 133,7 (C-1''), 137,6 (C-4''), 162,4 (C-2'''), 168,8 (C-1'), 191,2 (C-1) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₁H₂₂NO₂ [M+H]⁺: 320,1651; encontrado 320,1642.

(Z)-1-(2-Hidroxifenil)-2-{4-[(E)-4-metoxiestiril]pirrolidin-2-ilideno}etan-1-ona

(125c): η 34,5 mg (75%); p.f. 161-163 °C.

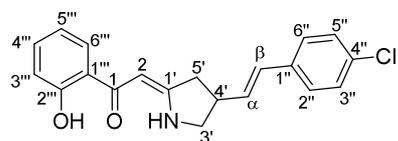


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,71 (dd, 1H, H-5', J 16,8; 7,8 Hz), 2,98 (dd, 1H, H-5', J 16,8; 7,8 Hz), 3,23 (sex, 1H, H-4', J 7,8 Hz), 3,53 (dd, 1H, H-3', J 10,9;

7,8 Hz), 3,81 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3,87 (ddd, 1H, H-3', J 10,9; 7,8; 1,1 Hz), 5,83 (s, 1H, H-2), 6,05 (dd, 1H, H- α , J 15,7; 7,8 Hz), 6,46 (d, 1H, H- β , J 15,7 Hz), 6,80 (ddd, 1H, H-5''', J 8,1; 7,2; 1,2 Hz), 6,86 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,7 Hz), 6,92 (dd, 1H, H-3''', J 8,3; 1,2 Hz), 7,30 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,7 Hz), 7,32 (ddd, 1H, H-4''', J 8,3; 7,2; 1,6 Hz), 7,63 (dd, 1H, H-6''', J 8,1; 1,6 Hz), 9,87 (br s, 1H, NH), 13,78 (s, 1H, 2'''-OH) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 39,4 (C-4'), 40,1 (C-5'), 53,6 (C-3'), 55,3 (4''-OCH₃), 85,5 (C-2), 114,1 (C-3'',5''), 118,1 e 118,2 (C-3''' e C-5'''), 120,3 (C-1'''), 127,0 (C- α), 127,4 (C-2'',6''), 127,7 (C-6'''), 129,3 (C-1''), 131,1 (C- β), 133,5 (C-4'''), 159,3 (C-4''), 162,4 (C-2'''), 168,8 (C-1'), 191,1 (C-1) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₁H₂₂NO₃ [M+H]⁺: 336,1600; encontrado 336,1598.

(Z)-2-{4-[(E)-4-Cloroestiril]pirrolidin-2-ilideno}-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (125d):

η 30,7 mg (66%); p.f. 147-148 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,70 (dd, 1H, H-5', J 16,8; 7,7 Hz), 2,98 (dd, 1H, H-5', J 16,8; 7,7 Hz), 3,23 (sex, 1H, H-4', J 7,7 Hz), 3,52 (dd, 1H, H-3', J 10,9; 7,7

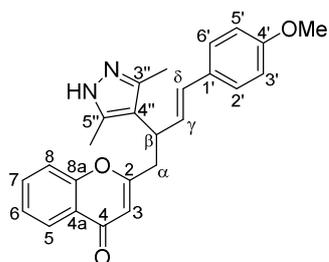
H_z), 3,87 (dd, 1H, H-3', J 10,9; 7,7 Hz), 5,83 (s, 1H, H-2), 6,16 (dd, 1H, H- α , J 15,8; 7,7 Hz), 6,46 (dd, 1H, H- β , J 15,8; 0,9 Hz), 6,80 (ddd, 1H, H-5''', J 8,2; 7,2; 1,2 Hz), 6,92 (dd, 1H, H-3''', J 8,5; 1,2 Hz), sobreposto com o sinal do solvente (H-2'',3'',5'',6''), 7,32 (ddd, 1H, H-4''', J 8,5; 7,2; 1,7 Hz), 7,63 (dd, 1H, H-6''', J 8,2; 1,7 Hz), 9,86 (br s, 1H, NH), 13,75 (s, 1H, 2'''-OH) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 39,2 (C-4'), 39,9 (C-5'), 53,3 (C-3'), 85,6 (C-2), 118,17 e 118,18 (C-3''' e C-5'''), 120,3 (C-1'''), 127,4 (C-2'',6''), 127,7 (C-6'''), 128,8 (C-3'',5''), 129,9 (C- α), 130,5 (C- β), 133,4 (C-4''), 133,5 (C-4'''), 135,0 (C-1''), 162,4 (C-2'''), 168,5 (C-1'), 191,2 (C-1) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para

$C_{20}H_{19}^{35}ClNO_2$ [M+H]⁺: 340,1104; encontrado 340,1095; . calculado para $C_{20}H_{19}^{37}ClNO_2$ [M+H]⁺: 342,1075; encontrado 342,1062.

7.6.8. Síntese da (E)-2-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-4H-cromen-4-ona

A uma solução do derivado **122b** (54,8 mg, 0,135 mmol) em etanol (4 mL), adicionou-se hidrato de hidrazina 50-60% (8,4 µL, 0,270 mmol). A mistura de reação foi mantida em agitação à temperatura ambiente durante 1 h. Após este período, o solvente foi evaporado à secura e o resíduo purificado por TLC preparativa usando uma mistura de acetato de etilo/diclorometano (2:1) como eluente.

(E)-2-[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-4H-cromen-4-ona (**127**): η 43,2 mg (80%); p.f. 93-96 °C.

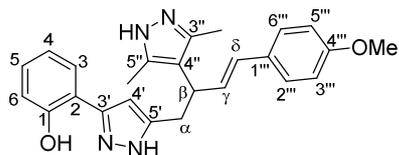


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,21 (s, 6H, 3'',5''-CH₃), 2,98 (dd, 1H, H-α, *J* 14,1; 9,4 Hz), 3,17 (dd, 1H, H-α, *J* 14,1; 6,8 Hz), 3,80 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3,99-4,06 (m, 1H, H-β), 6,10 (s, 1H, H-3), 6,22-6,36 (m, 2H, H-γ, H-δ), 6,83 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,7 Hz), 7,26 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,7 Hz), 7,39-7,42 (m, 2H, H-6, H-8), 7,64 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,6; 7,1; 1,6 Hz), 8,15 (dd, 1H, H-5, *J* 7,9; 1,6 Hz) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 11,7 (3'',5''-CH₃), 36,2 (C-β), 39,5 (C-α), 55,3 (OCH₃), 111,1 (C-3), 114,0 (C-3',5'), 114,7 (C-4''), 117,7 (C-8), 123,6 (C-4a), 125,1 (C-6), 125,8 (C-5), 127,3 (C-2',6'), 128,2 e 129,5 (C-γ e C-δ), 129,6 (C-1'), 133,6 (C-7), 142,2 (C-3'',5''), 156,3 (C-8a), 159,1 (C-4'), 167,4 (C-2), 178,1 (C-4) ppm. **EMAR-ESI *m/z*:** calculado para C₂₅H₂₅N₂O₃ [M+H]⁺: 401,1865; encontrado 401,1855.

7.6.9. Síntese do (E)-3-(2-hidroxifenil)-5-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol

A uma solução do derivado **122b** (54,8 mg, 0,135 mmol) em etanol (4 mL), adicionou-se hidrato de hidrazina 50-60% (0,02 mL, 0,677 mmol). A mistura de reação foi mantida em agitação à temperatura ambiente durante 1 h. Após este período, o solvente foi evaporado à secura e o resíduo purificado por TLC preparativa usando uma mistura de acetato de etilo/diclorometano (1:1) como eluente.

(E)-3-(2-Hidroxifenil)-5-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol (128): η 42,1 mg (75%); p.f. 229-231 °C.

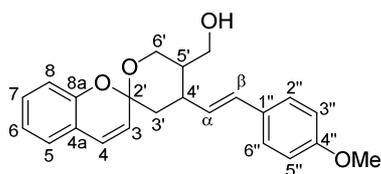


RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 + TFA): δ 2,49 (s, 6H, 3'',5''- CH_3), 3,31 (dd, 1H, H- α , J 14,8; 7,1 Hz), 3,60 (dd, 1H, H- α , J 14,8; 8,6 Hz), 3,86 (s, 3H, 4''- OCH_3), 3,92-4,00 (m, 1H, H- β), 6,16 (dd, 1H, H- γ , J 15,9; 6,8 Hz), 6,35 (d, 1H, H- δ , J 15,9 Hz), 6,75 (s, 1H, H-4'), 6,89 (d, 2H, H-3''',5''', J 8,8 Hz), 7,03-7,11 (m, 2H, H-4, H-6), 7,25 (d, 2H, H-2''',6''', J 8,8 Hz), 7,45 (ddd, 1H, H-5, J 8,3; 7,8; 1,5 Hz), 7,62 (dd, 1H, H-3, J 7,9; 1,5 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 + TFA):** δ 10,3 (3'',5''- CH_3), 30,0 (C- α), 37,8 (C- β), 55,7 (4''- OCH_3), 103,6 (C-4'), 111,3 (C-2), 114,5 (C-3''',5'''), 117,2 (C-6), 119,2 (C-4''), 121,6 (C-4), 123,8 (C- γ), 127,7 (C-2''',6'''), 128,3 (C-3), 128,7 (C-1'''), 132,6 (C- δ), 133,7 (C-5), 143,8 (C-3'' e C-5''), 145,8 (C-3'), 146,0 (C-5'), 154,1 (C-1), 159,1 (C-4''') ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 415,2134; encontrado 415,2132.

7.6.10. Síntese do (E)-{4'-(4-metoxiestiril)-3',4',5',6'-tetra-hidroespiro[cromeno-2,2'-piran]-5'-il}metanol

A uma solução em agitação sob atmosfera de nitrogénio do derivado **122c** (38,8 mg, 0,083 mmol) em THF seco (3 mL), adicionou-se gota-a-gota tetra-hidroaluminato de lítio (2,4 M em THF) (0,25 mL, 0,501 mmol). Manteve-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 1 h. Após este período, verteu-se a mistura sobre água (10 mL) e ajustou-se o pH a 6-7 com ácido clorídrico diluído. Extraíu-se a mistura aquosa com diclorometano (3 x 10 mL), secou-se através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à secura. O resíduo foi purificado por TLC preparativa usando uma mistura de hexano/acetato de etilo (9:7) como eluente.

(E)-{4'-(4-Metoxiestiril)-3',4',5',6'-tetra-hidro-espiro[cromeno-2,2'-piran]-5'-il}metanol (129): η 3mg (10%); óleo incolor.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,75 (dd, 1H, H-3', J 13,5; 12,3 Hz), 1,81-1,88 (m, 1H, H-5'), 2,22 (dd, 1H, H-3', J 13,5; 4,1 Hz), 2,89-2,97 (m, 1H, H-4'), 3,57-3,60 (m, 1H, CH_2OH), 3,78-3,83 (m, 2H, H-6', CH_2OH), 3,81 (s, 3H, 4''- OCH_3), 3,90 (t, 1H, H-6', J 11,4 Hz), 5,74 (d, 1H, H-3, J 9,6 Hz), 5,91 (dd, 1H, H- α , J 15,8; 9,1 Hz), 6,51 (d, 1H, H- β , J 15,8 Hz), 6,69 (d, 1H, H-4, J 9,6 Hz), 6,86 (d, 2H, H-3''',5''', J 8,7 Hz), 6,97 (dt, 1H, H-6, J 7,4; 1,1 Hz), 7,03 (d, 1H, H-8, J 8,0 Hz), 7,15 (dd, 1H, H-5, J 7,4; 1,6 Hz), 7,23 (ddd, 1H, H-7, J 8,0; 7,4; 1,6 Hz), 7,31 (d, 2H, H-2''',6''', J

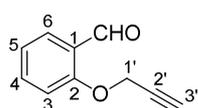
8,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 36,9 (C-4'), 41,4 (C-3'), 42,2 (C-5'), 55,3 (4''-OCH₃), 63,1 (CH₂OH), 63,6 (C-6'), 95,4 (C-2'), 114,0 (C-3'',5''), 116,5 (C-8), 121,0 (C4a), 121,6 (C-6), 124,7 (C-3), 126,5 (C-4), 127,1 (C-5), 127,3 (C-2'',6''), 129,3 (C-7), 129,68 (C- α), 129,74 (C-1''), 130,8 (C- β), 151,2 (C-8a), 159,1 (C-4'') ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₃H₂₅O₄ [M+H]⁺: 365,1753; encontrado 365,1742.

7.7. Reações de Diels-Alder intramolecular em derivados de cromona O-propargilados

7.7.1. Síntese do 2-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído

A uma solução de salicilaldeído (4,0 g, 33 mmol) em acetona (100 mL) adicionou-se carbonato de potássio (6,84 g, 49,5 mmol) e brometo de propargilo (3,22 mL, 36,3 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, a refluxo, durante 2 h. Após este período, verteu-se a mistura sobre gelo (100 g) a água (100 mL) e ajustou-se o pH a 4 com ácido clorídrico diluído. Filtrou-se o precipitado obtido e lavou-se com água (50 mL) e hexano (50 mL).

2-(Prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído (131): η 5,0 g (95%); p.f. 68-70 °C (Lit. ¹³⁰ 69-70 °C).



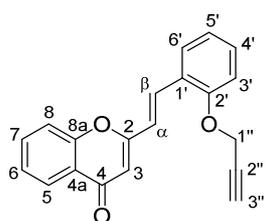
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,58 (t, 1H, H-3', J 2,4 Hz), 4,84 (d, 2H, H-1', J 2,4 Hz), 7,07-7,14 (m, 2H, H-3, H-5), 7,58 (ddd, 1H, H-4, J 8,3; 7,3; 1,8 Hz), 7,87 (dd, 1H, H-6, J 7,7; 1,8 Hz), 10,49 (s, 1H, CHO)

ppm.

7.7.2. Síntese de (E)-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4H-cromen-4-onas

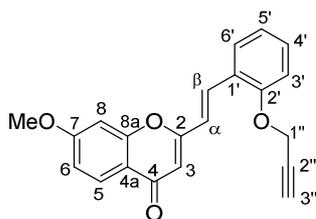
Dissolveu-se sódio metálico (110 mg, 5 mmol) em etanol (5 mL), adicionou-se a 2-metilcromona **58** apropriada (1,25 mmol) e o 2-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído **131** (250 mg, 1,56 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, à temperatura ambiente até ao consumo completo da 2-metilcromona de partida (TLC). De seguida, verteu-se a mistura de reação sobre gelo (20 g) e água (30 mL) e o pH foi ajustado a 4 com ácido clorídrico diluído. Filtrou-se o precipitado obtido, dissolveu-se em diclorometano (20 mL) e secou-se através de sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à secura e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente.

(E)-2-[2-(Prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4H-cromen-4-ona (132a): η 325 mg (86%); p.f. 137-138 °C.



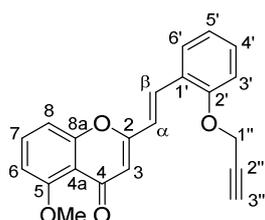
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,58 (t, 1H, H-3'', J 2,4 Hz), 4,85 (d, 2H, H-1'', J 2,4 Hz), 6,35 (s, 1H, H-3), 6,91 (d, 1H, H- α , J 16,2 Hz), 7,07 (ddd, 1H, H-5' J 7,6; 7,4; 1,0 Hz), 7,09 (dd, 1H, H-3', J 8,6; 1,0 Hz), 7,37 (ddd, 1H, H-4', J 8,6; 7,4; 1,7 Hz), 7,40 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,1; 1,1 Hz), 7,57 (dd, 1H, H-8, J 8,5; 1,1 Hz), 7,62 (dd, 1H, H-6', J 7,6; 1,7 Hz), 7,69 (ddd, 1H, H-7, J 8,5; 7,1; 1,7 Hz), 7,94 (d, 1H, H- β , J 16,2 Hz), 8,20 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 56,3 (C-1''), 76,1 (C-3''), 78,2 (C-2''), 110,5 (C-3), 112,8 (C-3'), 118,0 (C-8), 121,2 (C- α), 121,9 (C-5'), 124,2 (C-4a), 124,7 (C-1'), 124,9 (C-6), 125,7 (C-5), 128,3 (C-6'), 130,9 (C-4'), 132,0 (C- β), 133,7 (C-7), 155,9 (C-2'), 156,1 (C-8a), 162,3 (C-2), 178,6 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303,1021; encontrado 303,1011.

(E)-7-Metoxi-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4H-cromen-4-ona (132b): η 303 mg (73%); p.f. 151-153 °C.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,58 (t, 1H, H-3'', J 2,4 Hz), 3,95 (s, 3H, 7- OCH_3), 4,85 (d, 2H, H-1'', J 2,4 Hz), 6,28 (s, 1H, H-3), 6,88 (d, 1H, H- α , J 16,2 Hz), 6,95-6,98 (m, 2H, H-6, H-8), 7,05-7,10 (m, 2H, H-3', H-5'), 7,37 (ddd, 1H, H-4', J 8,3; 7,3; 1,7 Hz), 7,61 (dd, 1H, H-6', J 7,7; 1,7 Hz), 7,89 (d, 1H, H- β , J 16,2 Hz), 8,10 (d, 1H, H-5, J 9,2 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 55,9 (C-1''), 56,3 (7- OCH_3), 76,1 (C-3''), 78,2 (C-2''), 100,4 (C-8), 110,5 (C-3), 112,8 (C-3'), 114,1 (C-6), 118,1 (C-4a), 121,3 (C- α), 121,9 (C-5'), 124,8 (C-1'), 127,0 (C-5), 128,2 (C-6'), 130,7 (C-4'), 131,4 (C- β), 155,8 (C-2'), 157,8 (C-8a), 161,9 (C-2), 164,1 (C-7), 178,0 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333,1121; encontrado 333,1123.

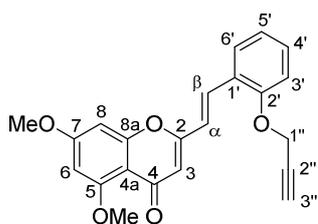
(E)-5-Metoxi-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4H-cromen-4-ona (132c): η 311 mg (75%); p.f. 180-182 °C.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,58 (t, 1H, H-3'', J 2,3 Hz), 3,99 (s, 3H, 5- OCH_3), 4,83 (d, 2H, H-1'', J 2,3 Hz), 6,26 (s, 1H, H-3), 6,80 (d, 1H, H-6, J 8,3 Hz), 6,83 (d, 1H, H- α , J 16,2 Hz), 7,06 (dt, 1H, H-5', J 7,5; 0,9 Hz), 7,07 (dd, 1H, H-3', J 8,5; 0,9 Hz), 7,13 (dd, 1H, H-8, J 8,3; 0,9 Hz), 7,36 (ddd, 1H, H-4', J 8,5; 7,5; 0,9 Hz), 7,56 (t, 1H, H-7, J 8,3 Hz), 7,59 (dd, 1H, H-6', J 7,5; 1,7 Hz), 7,85 (d, 1H, H- β , J 16,2 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 56,3 (C-1''), 56,5 (5- OCH_3), 76,1 (C-3''),

78,2 (C-2''), 106,2 (C-6), 110,2 (C-8), 112,1 (C-3), 112,8 (C-3'), 114,8 (C-4a), 120,9 (C- α), 121,8 (C-5'), 124,8 (C-1'), 128,2 (C-6'), 130,6 (C-4'), 131,4 (C- β), 133,6 (C-7), 155,8 (C-2'), 158,1 (C-8a), 159,7 (C-5), 160,1 (C-2), 178,5 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z** : calculado para $C_{21}H_{17}O_4$ $[M+H]^+$: 333,1121; encontrado 333,1129.

(E)-5,7-Dimetoxi-2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)estiril]-4H-cromen-4-ona (132d): η 331 mg (73%); p.f. 190-193 °C.

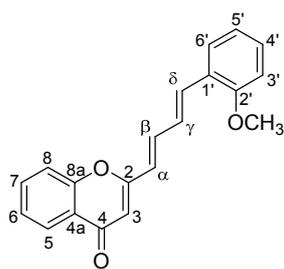


RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,58 (t, 1H, H-3'', J 2,4 Hz), 3,93 (s, 3H, 7- OCH_3), 3,95 (s, 3H, 5- OCH_3), 4,84 (d, 2H, H-1'', J 2,4 Hz), 6,19 (s, 1H, H-3), 6,36 (d, 1H, H-6, J 2,3 Hz), 6,58 (d, 1H, H-8, J 2,3 Hz), 6,81 (d, 1H, H- α , J 16,2 Hz), 7,04-7,07 (m, 1H, H-5'), 7,08 (dd, 1H, H-3', J 8,4; 1,0 Hz), 7,35 (ddd, 1H, H-4', J 8,4; 7,3; 1,7 Hz), 7,59 (dd, 1H, H-6', J 7,7; 1,7 Hz), 7,81 (d, 1H, H- β , J 16,2 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ 55,8 (7- OCH_3), 56,2 (C-1''), 56,4 (5- OCH_3), 76,1 (C-3''), 78,2 (C-2''), 92,9 (C-8), 96,0 (C-6), 109,8 (C-4a), 112,1 (C-3), 112,8 (C-3'), 121,0 (C-5'), 121,9 (C- α), 124,9 (C-1'), 128,2 (C-6'), 130,5 (C-4'), 130,8 (C- β), 155,8 (C-2'), 159,6 e 159,7 (C-2 e C-8a), 160,9 (C-5), 164,0 (C-7), 177,8 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z** : calculado para $C_{22}H_{19}O_5$ $[M+H]^+$: 363,1227; encontrado 363,1229.

7.7.3. Síntese da 2-[(1E,3E)-4-(2-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona

Dissolveu-se sódio metálico (110 mg, 5 mmol) em etanol (5 mL), adicionou-se a 2-metilcromona **58a** (200 mg, 1,25 mmol) e o (*E*)-2-metoxicinamaldeído **133** (253 mg, 1,56 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, à temperatura ambiente até ao consumo completo da 2-metilcromona de partida (TLC). De seguida, verteu-se a mistura de reação sobre gelo (20 g) e água (30 mL) e o pH foi ajustado a 4 com ácido clorídrico diluído. Filtrou-se o precipitado obtido, dissolveu-se em diclorometano (20 mL) e secou-se através de sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à securo e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente.

2-[(1*E*,3*E*)-4-(2-Metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (134a): η 285 mg (75%); p.f. 103-105 °C.



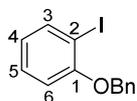
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,91 (s, 3H, 2'- OCH_3), 6,25 (s, 1H, H-3), 6,35 (d, 1H, H- α , J 15,3 Hz), 6,92 (dd, 1H, H-3', J 8,3; 1,0 Hz), 6,98 (dt, 1H, H-5', J 7,6; 1,0 Hz), 6,98-7,07 (m, 1H, H- γ), 7,27-7,32 (m, 2H, H-4', H- δ), 7,38 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,1; 1,1 Hz), 7,42-7,51 (m, 1H, H- β), 7,49 (dd, 1H, H-8, J 8,7; 1,1 Hz), 7,54 (dd, 1H, H-6', J 7,6; 1,7 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7, J 8,7; 7,1; 1,7 Hz), 8,19 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 55,5 (2'- OCH_3), 110,1 (C-3), 111,1 (C-3'), 117,8 (C-8), 120,8 (C-5'), 122,9 (C- α), 124,2 (C-4a), 124,9 (C-6), 125,2 (C-1'), 125,7 (C-5), 127,3 (C-6'), 127,7 (C- γ), 130,1 (C-4'), 133,6 (C-7), 134,4 (C- δ), 138,5 (C- β), 156,0 (C-8a), 157,4 (C-2'), 162,1 (C-2), 178,4 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 305,1178; encontrado 305,1170.

7.7.4. Síntese do (*E*)-2-(benziloxi)cinamaldeído

Síntese do 1-(benziloxi)-2-iodobenzeno

A uma solução de 2-iodofenol (2 g, 9,1 mmol) em acetona (100 mL) adicionou-se carbonato de potássio (1,89 g, 13,6 mmol) e brometo de benzilo (1,19 mL, 10,01 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, a refluxo, durante 16 h. Após este período, verteu-se a mistura sobre gelo (100 g) e água (100 mL) e ajustou-se o pH a 4 com ácido clorídrico diluído. Extraíu-se a mistura aquosa com diclorometano (3 x 100 mL), secou-se através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à secura.

1-(Benziloxi)-2-iodobenzeno (137): η 2,80 g (99%); óleo incolor.

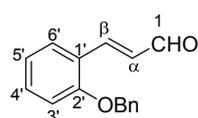


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 5,15 (s, 2H, 1- OCH_2Ph), 6,72 (dt, 1H, H-4, J 7,6; 1,4 Hz), 6,86 (dd, 1H, H-6, J 8,2; 1,4 Hz), 7,27 (ddd, 1H, H-5, J 8,2; 7,6; 1,6 Hz), 7,32-7,51 (m, 5H, 1- OCH_2Ph), 7,80 (dd, 1H, H-3, J 7,6; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** 70,8 (1- OCH_2Ph), 86,8 (C-2), 112,7 (C-6), 122,8 (C-4), 127,0 (C-2,6 de 1- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 127,9 (C-4 de 1- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 128,6 (C-3,5 de 1- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 129,4 (C-5), 136,5 (C-1 de 1- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 139,6 (C-3), 157,2 (C-1) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{IO}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 310,9933; encontrado 310,9938.

Síntese do (*E*)-2-(benziloxi)cinamaldeído

A uma solução do 1-(benziloxi)-2-iodobenzeno (**137**) (2,80 g, 9 mmol) em DMF (10 mL) foram adicionados os seguintes reagentes pela referida ordem: acroleína dietil-acetal (4,1 mL, 27 mmol), acetato de tetrabutilamónio (5,4 g, 18 mmol), carbonato de potássio (1,86 g, 13,5 mmol) e acetato de paládio(II) (61 mg, 0,27 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, a 90 °C durante 16 h. Após este período, verteu-se a mistura sobre gelo (50 g) e água (50 mL) e o pH foi ajustado a 1 com ácido clorídrico diluído e manteve-se esta mistura em agitação, à temperatura ambiente durante 15 min. Em seguida, esta solução aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 100 mL) e secou-se a fase orgânica através de sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à secura e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente.

(*E*)-2-(Benziloxi)cinamaldeído (138): η 1,50 g (70%); p.f. 56-58 °C.



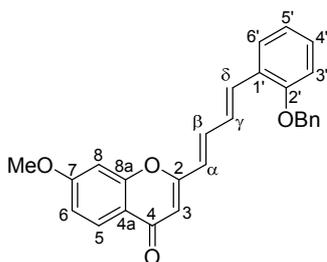
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,16 (s, 2H, 2-OCH₂Ph), 6,77 (dd, 1H, H- α , *J* 16,1; 7,9 Hz), 6,98-7,01 (m, 1H, H-5), 6,99 (d, 1H, H-3, *J* 7,9 Hz), 7,33-7,44 (m, 6H, 2-OCH₂Ph, H-4), 7,58 (dd, 1H, H-6, *J* 8,1; 1,7 Hz), 7,90 (d, 1H, H- β , *J* 16,1 Hz), 9,66 (d, 1H, CHO, *J* 7,9 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 70,6 (2-OCH₂Ph), 112,8 (C-3), 121,2 (C-5), 123,3 (C-1), 127,4 (C-2,6 de 2-OCH₂C₆H₅), 128,3 (C-4 de 2-OCH₂C₆H₅), 128,7 (C-6), 128,8 (C-3,5 de 2-OCH₂C₆H₅), 129,0 (C- α), 132,7 (C-4), 136,3 (C-1 de 2-OCH₂C₆H₅), 148,0 (C- β), 157,4 (C-2), 194,6 (CHO) ppm. **EMAR-ESI *m/z*:** calculado para C₁₆H₁₄O₂Na [M+Na]⁺: 261,0886; encontrado 261,0890.

7.7.5. Síntese de 2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(benziloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas

Dissolveu-se sódio metálico (110 mg, 5 mmol) em etanol (5 mL), adicionou-se a 2-metilcromona **58b-d** apropriada (1,25 mmol) e o (*E*)-2-(benziloxi)cinamaldeído **138** (372 mg, 1,56 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, à temperatura ambiente até ao consumo completo da 2-metilcromona de partida (TLC). De seguida, verteu-se a mistura de reação sobre gelo (20 g) e água (30 mL) e o pH foi ajustado a 4 com ácido clorídrico diluído. Filtrou-se o precipitado obtido, dissolveu-se em diclorometano (20 mL) e secou-se através de sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à secura e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente.

2-((1E,3E)-4-[2-(Benziloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-7-metoxi-4H-cromen-4-ona

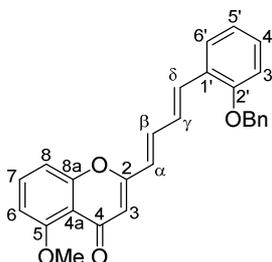
(134b): η 436 mg (85%); p.f. 139-142 °C.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3,91 (s, 3H, 7- OCH_3), 5,14 (s, 2H, 2'- OCH_2Ph), 6,16 (s, 1H, H-3), 6,27 (d, 1H, H- α , J 15,2 Hz), 6,90 (d, 1H, H-8, J 2,3 Hz), 6,93 (dd, 1H, H-6, J 8,8; 2,3 Hz), 6,96-7,04 (m, 3H, H- γ , H-3', H-5'), 7,27 (ddd, 1H, H-4', J 8,2; 7,4; 1,6 Hz), 7,32 (d, 1H, H- δ , J 15,7 Hz), 7,37-7,49 (m, 6H, H- β , 2'- OCH_2Ph), 7,57 (dd, 1H, H-6', J 7,7; 1,6 Hz), 8,08 (d, 1H, H-5, J 8,8 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 55,9 (7- OCH_3), 70,4 (2'- OCH_2Ph), 100,2 (C-8), 110,1 (C-3), 112,5 (C-3'), 114,1 (C-6), 118,0 (C-4a), 121,2 (C-5'), 123,1 (C- α), 125,6 (C-1'), 127,0 (C-5), 127,1 (C-6'), 127,6 (C-2,6 de 2'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 127,8 (C- γ), 128,2 (C-4 de 2'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 128,7 (C-3,5 de 2'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 130,0 (C-4'), 133,7 (C- δ), 136,8 (C-1 de 2'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 137,8 (C- β), 156,5 (C-2'), 157,8 (C-8a), 161,6 (C-2), 164,1 (C-7), 177,9 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411,1591; encontrado 411,1601.

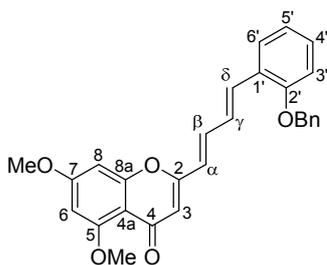
2-((1E,3E)-4-[2-(Benziloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-5-metoxi-4H-cromen-4-ona

(134c): η 410 mg (80%); p.f. 125-127 °C.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3,98 (s, 3H, 5- OCH_3), 5,15 (s, 2H, 2'- OCH_2Ph), 6,15 (s, 1H, H-3), 6,23 (d, 1H, H- α , J 15,3 Hz), 6,79 (dd, 1H, H-6, J 8,4; 0,9 Hz), 6,97 (dd, 1H, H-3', J 8,4; 1,0 Hz), 6,97-7,05 (m, 2H, H- γ , H-5'), 7,07 (d, 1H, H-8, J 8,4; 0,9 Hz), 7,25-7,28 (m, 1H, H-4'), 7,30 (d, 1H, H- δ , J 15,7 Hz), 7,34-7,49 (m, 6H, H- β , 2'- OCH_2Ph), 7,53 (t, 1H, H-7, J 8,4 Hz), 7,56 (dd, 1H, H-6', J 7,6; 1,5 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 56,5 (5- OCH_3), 70,4 (2'- OCH_2Ph), 106,2 (C-6), 110,0 (C-8), 111,7 (C-3), 112,5 (C-3'), 114,7 (C-4a), 121,1 (C-5'), 122,6 (C- α), 125,7 (C-1'), 127,2 (C-6'), 127,6 (C-2,6 de 2'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 127,9 (C- γ), 128,1 (C-4 de 2'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 128,7 (C-3,5 de 2'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 129,9 (C-4'), 133,6 e 133,7 (C- δ e C-7), 136,8 (C-1 de 2'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 137,8 (C- β), 156,5 (C-2'), 158,1 (C-8a), 159,7 e 159,9 (C-2 e C-5), 178,4 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411,1591; encontrado 411,1596.

2-((1E,3E)-4-[2-(Benziloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-5,7-dimetoxi-4H-cromen-4-ona
(134d): η 385 mg (70%); p.f. 180-183 °C.

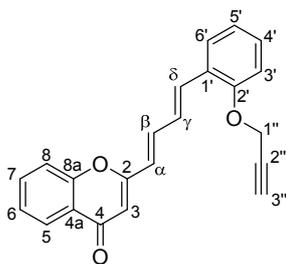


RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H, 7- OCH_3), 3,93 (s, 3H, 5- OCH_3), 5,14 (s, 2H, 2'- OCH_2Ph), 6,09 (s, 1H, H-3), 6,21 (d, 1H, H- α , J 15,3 Hz), 6,34 (d, 1H, H-6, J 2,3 Hz), 6,52 (d, 1H, H-8, J 2,3 Hz), 6,96-7,03 (m, 3H, H-3', H-5', H- γ), 7,25-7,28 (m, 1H, H-4'), 7,29 (d, 1H, H- δ , J 15,8 Hz), 7,33-7,49 (m, 6H, H- β , 2'- OCH_2Ph), 7,56 (dd, 1H, H-6', J 7,7; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 55,8 (7- OCH_3), 56,4 (5- OCH_3), 70,4 (2'- OCH_2Ph), 92,7 (C-8), 96,0 (C-6), 109,4 (C-4a), 111,8 (C-3), 112,5 (C-3'), 121,1 (C-5'), 122,7 (C- α), 125,7 (C-1'), 127,1 (C-6'), 127,6 (C-2,6 de 2'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 127,9 (C- γ), 128,2 (C-4 de 2'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 128,7 (C-3,5 de 2'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 129,9 (C-4'), 133,2 (C- δ), 136,8 (C-1 de 2'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 137,2 (C- β), 156,5 (C-2'), 159,4 (C-2), 159,7 (C-8a), 160,9 (C-5), 164,0 (C-7), 177,7 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441,1697; encontrado 441,1714.

7.7.6. Síntese da 2-((1E,3E)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4H-cromen-4-ona

A uma solução do derivado de cromona **134a** (200 mg, 0,657 mmol) em diclorometano (5 mL) adicionou-se uma solução de tribrometo de boro em diclorometano 1 M (1,64 mL; 1,64 mmol; 2,5 equiv). Manteve-se a mistura em agitação e sob atmosfera de nitrogénio, à temperatura ambiente durante 2 h. Após este período, verteu-se a mistura de reação sobre gelo (5 g) e água (15 mL), deixando-se em agitação até formação de um precipitado. Filtrou-se o sólido obtido e lavou-se com água (100 mL) e éter-etílico (50 mL). De seguida, a uma mistura do referido precipitado em acetona (30 mL), adicionou-se carbonato de potássio (136 mg; 1,5 equiv) e uma solução de brometo de propargilo 80% m/m em xileno (0,2 mL; 3 equiv). Manteve-se a mistura em agitação, a refluxo durante 5 h. Após este período, verteu-se a mistura de reação sobre gelo (5 g) e água (15 mL) e ajustou-se o pH a 4 com ácido clorídrico diluído. Extraíu-se a mistura aquosa com diclorometano (3 x 50 mL), secou-se através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à secura. O resíduo obtido foi purificado por TLC preparativa usando uma mistura de diclorometano/acetato de etilo (5:1) como eluente.

2-((1E,3E)-4-[2-(Prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4H-cromen-4-ona (135a):
 η 183 mg (85%); p.f. 160-162 °C.

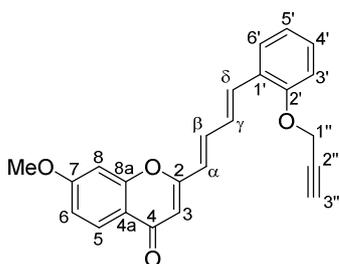


RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,57 (t, 1H, H-3'', *J* 2,4 Hz), 4,80 (d, 2H, H-1'', *J* 2,4 Hz), 6,26 (s, 1H, H-3), 6,36 (d, 1H, H-α, *J* 15,2 Hz), 6,97-7,06 (m, 3H, H-3', H-5', H-γ), 7,28-7,34 (m, 1H, H-4'), 7,31 (d, 1H, H-δ, *J* 15,7 Hz), 7,39 (ddd, 1H, H-6, *J* 7,9; 7,1; 0,8 Hz), 7,43-7,52 (m, 1H, H-β), 7,51 (dd, 1H, H-8, *J* 8,5; 0,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, H-6', *J* 7,9; 1,6 Hz), 7,68 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,5; 7,1; 1,7 Hz), 8,19 (dd, 1H, H-5, *J* 7,9; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 56,3 (C-1''), 75,9 (C-3''), 78,3 (C-2''), 110,2 (C-3), 112,7 (C-3'), 117,8 (C-8), 121,8 (C-5'), 123,2 (C-α), 124,2 (C-4a), 124,9 (C-6), 125,7 (C-5), 125,9 (C-1'), 127,2 (C-6'), 127,9 (C-γ), 129,9 (C-4'), 133,7 (C-7), 133,9 (C-δ), 138,3 (C-β), 155,3 (C-2'), 156,0 (C-8a), 162,0 (C-2), 178,5 (C-4) ppm. **EMAR-ESI *m/z*:** calculado para C₂₂H₁₇O₃ [M+H]⁺: 329,1172; encontrado 329,1175.

7.7.7. Síntese de 2-((1E,3E)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-metoxi-4H-cromen-4-onas

A uma mistura de ácido clorídrico (37%)/ácido acético (1:9) (10 mL) adicionou-se o derivado de cromona **134b-d** apropriado (0,487 mmol). A mistura de reação foi mantida em agitação, a refluxo durante 16 h. Após este período, verteu-se a mistura sobre gelo (5 g) e água (15 mL), extraiu-se com acetato de etilo (3 x 50 mL), secou-se através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à secura. O resíduo obtido foi colocado em acetona (30 mL), adicionou-se carbonato de potássio (101 mg; 1,5 equiv) e uma solução de brometo de propargilo 80% m/m em xileno (0,13 mL; 3 equiv). Manteve-se a mistura em agitação, a refluxo durante 5 h. Após este período, verteu-se a mistura de reação sobre gelo (5 g) e água (15 mL) e ajustou-se o pH a 4 com ácido clorídrico diluído. Extraíu-se a mistura aquosa com diclorometano (3 x 50 mL), secou-se através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à secura. O resíduo obtido foi purificado por TLC preparativa usando uma mistura de diclorometano/acetato de etilo (5:1) como eluente.

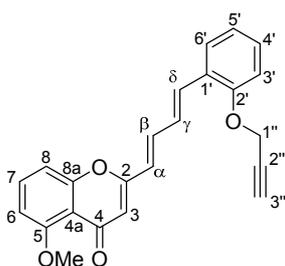
7-metoxi-2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-ona (135b): η 145 mg (83%); p.f. 137-139 °C.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,57 (t, 1H, H-3'', J 2,4 Hz), 3,93 (s, 3H, 7-OCH₃), 4,79 (d, 2H, H-1'', J 2,4 Hz), 6,19 (s, 1H, H-3), 6,33 (d, 1H, H- α , J 15,2 Hz), 6,91-7,05 (m, 5H, H-6, H-8, H-3', H-5', H- γ), 7,29 (d, 1H, H- δ , J 16,1 Hz), 7,26-7,33 (m, 1H, H-4'), 7,43 (dd, 1H, H- β , J 15,2; 10,9 Hz), 7,56 (dd, 1H, H-6', J 7,9; 1,7 Hz), 8,09 (d, 1H, H-5, J 8,8 Hz) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 55,8 (7-OCH₃), 56,3 (C-1''), 75,8 (C-3''), 78,4 (C-2''), 100,2 (C-8), 110,2 (C-3), 112,7 (C-3'), 114,0 (C-6), 118,0 (C-4a), 121,8 (C-5'), 123,2 (C- α), 125,9 (C-1'), 127,0 (C-5), 127,2 (C-6'), 127,9 (C- γ), 129,8 (C-4'), 133,5 (C- δ), 137,7 (C- β), 155,3 (C-2'), 157,7 (C-8a), 161,6 (C-2), 164,1 (C-7), 177,9 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₃H₁₉O₄ [M+H]⁺: 359,1278; encontrado 359,1285.

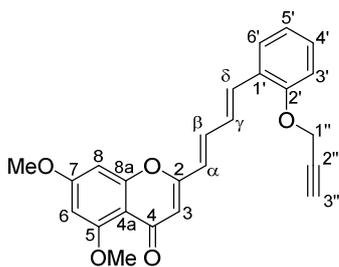
5-metoxi-2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-ona (135c): η 140 mg (80%); p.f. 103-105 °C.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,56 (t, 1H, H-3'', J 2,4 Hz), 3,98 (s, 3H, 5-OCH₃), 4,79 (d, 2H, H-1'', J 2,4 Hz), 6,17 (s, 1H, H-3), 6,29 (d, 1H, H- α , J 15,3 Hz), 6,80 (dd, 1H, H-6, J 8,4; 1,0 Hz), 6,97-7,04 (m, 3H, H-3', H-5', H- γ), 7,07 (dd, 1H, H-8, J 8,4; 1,0 Hz), 7,27 (d, 1H, H- δ , J 15,5 Hz), 7,28-7,31 (m, 1H, H-4'), 7,39 (ddd, 1H, H- β , J 15,2; 11,0; 0,9 Hz), 7,55 (t, 1H, H-7, J 8,4 Hz), 7,56 (dd, 1H, H-6', J 7,9; 1,7 Hz) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 56,3 (C-1''), 56,5 (5-OCH₃), 75,8 (C-3''), 78,4 (C-2''), 106,2 (C-6), 110,0 (C-8), 111,8 (C-3), 112,7 (C-3'), 114,7 (C-4a), 121,8 (C-5'), 122,8 (C- α), 126,0 (C-1'), 127,2 (C-6'), 128,0 (C- γ), 129,8 (C-4'), 133,3 (C- δ), 133,6 (C-7), 137,6 (C- β), 155,2 (C-2'), 158,1 (C-8a), 159,8 (C-2 e C-5), 178,4 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₃H₁₉O₄ [M+H]⁺: 359,1278; encontrado 359,1285.

5,7-Dimetoxi-2-((1*E*,3*E*)-4-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-ona (135d): η 142 mg (75%); p.f. 95-98 °C.

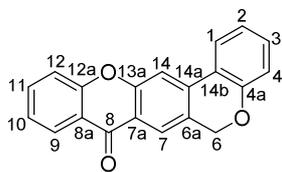


RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,56 (t, 1H, H-3'', J 2,4 Hz), 3,92 (s, 3H, 7-OCH₃), 3,94 (s, 3H, 5-OCH₃), 4,78 (d, 2H, H-1'', J 2,4 Hz), 6,11 (s, 1H, H-3), 6,27 (d, 1H, H- α , J 15,2 Hz), 6,35 (d, 1H, H-6, J 2,3 Hz), 6,52 (d, 1H, H-8, J 2,3 Hz), 6,96-7,02 (m, 3H, H-3', H-5', H- γ), 7,26 (d, 1H, H- δ , J 15,7 Hz), 7,27-7,31 (m, 1H, H-4'), 7,36 (ddd, 1H, H- β , J 15,2; 11,0; 0,9 Hz), 7,56 (dd, 1H, H-6', J 8,0; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 55,8 (7-OCH₃), 56,3 (C-1''), 56,4 (5-OCH₃), 75,8 (C-3''), 78,4 (C-2''), 92,7 (C-8), 96,0 (C-6), 109,4 (C-4a), 111,8 (C-3), 112,7 (C-3'), 121,8 (C-5'), 122,9 (C- α), 126,0 (C-1'), 127,1 (C-6'), 128,0 (C- γ), 129,7 (C-4'), 133,0 (C- δ), 137,1 (C- β), 155,2 (C-2'), 159,3 (C-2), 159,7 (C-8a), 160,9 (C-5), 164,0 (C-7), 177,7 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₄H₂₁O₅ [M+H]⁺: 389,1384; encontrado 389,1399.

7.7.8. Síntese de 6*H*,8*H*-cromeno[3,4-*b*]xanten-8-onas

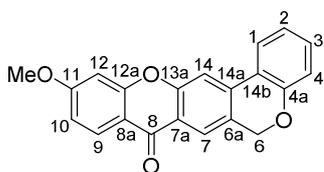
Num reator de vidro apropriado dissolveu-se a 2-estirilcromona **132** apropriada (0,116 mmol) em DMF (0,4 mL). Aqueceu-se a mistura de reação em MW monomodo, a 200 °C durante 80 min. Após este período, dissolveu-se a mistura resultante em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando diclorometano como eluente.

6*H*,8*H*-Cromeno[3,4-*b*]xanten-8-ona (139a): η 13,6 mg (39%) (65%, considerando a quantidade de reagente de partida recuperado); p.f. 209-211 °C.



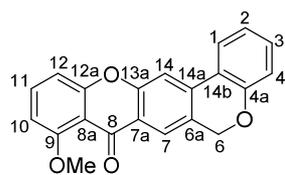
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 5,23 (s, 2H, H-6), 7,05 (dd, 1H, H-4, J 8,1; 1,2 Hz), 7,13 (dt, 1H, H-2, J 7,7; 1,2 Hz), 7,35 (ddd, 1H, H-3, J 8,1; 7,7; 1,6 Hz), 7,39 (ddd, 1H, H-10, J 8,0; 7,1; 1,1 Hz), 7,51 (dd, 1H, H-12, J 8,4; 1,1 Hz), 7,74 (ddd, 1H, H-11, J 8,4; 7,1; 1,7 Hz), 7,76 (s, 1H, H-14), 7,81 (dd, 1H, H-1, J 7,7; 1,6 Hz), 8,12 (s, 1H, H-7), 8,34 (dd, 1H, H-9, J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 68,0 (C-6), 110,9 (C-14), 117,9 e 118,0 (C-4 e C-12), 120,7 (C-7a), 121,4 (C-14b), 121,9 (C-8a), 122,5 e 122,6 (C-2 e C-7), 124,1 (C-10), 124,4 (C-1), 126,7 (C-9), 127,6 (C-6a), 131,5 (C-3), 134,9 (C-11), 137,0 (C-14a), 155,6 (C-4a), 156,2 (C-12a), 156,5 (C-13a), 176,6 (C-8) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para C₂₀H₁₃O₃ [M+H]⁺: 301,0859; encontrado 301,0864.

11-Metoxi-6H,8H-cromeno[3,4-b]xanten-8-ona (139b): η 13,4 mg (35%) (62%, considerando a quantidade de reagente de partida recuperado); **p.f.** 223-225 °C.



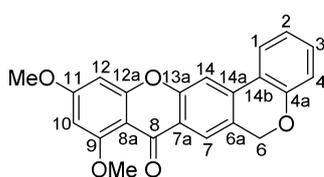
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3,95 (s, 3H, 11- OCH_3), 5,21 (s, 2H, H-6), 6,89 (d, 1H, H-12, J 2,4 Hz), 6,95 (dd, 1H, H-10, J 8,9; 2,4 Hz), 7,04 (dd, 1H, H-4, J 8,2; 1,2 Hz), 7,12 (dt, 1H, H-2, J 7,6; 1,2 Hz), 7,34 (ddd, 1H, H-3, J 8,2; 7,6; 1,6 Hz), 7,71 (s, 1H, H-14), 7,79 (dd, 1H, H-1, J 7,6; 1,6 Hz), 8,09 (s, 1H, H-7), 8,24 (d, 1H, H-9, J 8,9 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ 55,9 (11- OCH_3), 68,0 (C-6), 100,3 (C-12), 110,6 (C-14), 113,3 (C-10), 115,8 (C-8a), 118,0 (C-4), 120,8 (C-14b), 121,5 (C-7a), 122,5 e 122,6 (C-2 e C-7), 124,3 (C-1), 127,5 (C-6a), 128,3 (C-9), 131,3 (C-3), 136,5 (C-14a), 155,6 (C-4a), 156,5 (C-13a), 158,1 (C-12a), 165,1 (C-11), 175,7 (C-8) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 331,0965; encontrado 331,0971.

9-Metoxi-6H,8H-cromeno[3,4-b]xanten-8-ona (139c): η 15,7 mg (41%) (69%, considerando a quantidade de reagente de partida recuperado); **p.f.** 257-258 °C.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 4,02 (s, 3H, 9- OCH_3), 5,20 (s, 2H, H-6), 6,80 (dd, 1H, H-10, J 8,3; 0,9 Hz), 7,03 (dd, 1H, H-4, J 8,1; 1,2 Hz), 7,06 (dd, 1H, H-12, J 8,3; 0,9 Hz), 7,10 (dt, 1H, H-2, J 7,5; 1,2 Hz), 7,33 (ddd, 1H, H-3, J 8,1; 7,5; 1,6 Hz), 7,60 (t, 1H, H-11, J 8,3 Hz), 7,66 (s, 1H, H-14), 7,77 (dd, 1H, H-1, J 7,5; 1,6 Hz), 8,06 (s, 1H, H-7) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 56,5 (9- OCH_3), 68,0 (C-6), 105,5 (C-10), 110,0 e 110,2 (C-12 e C-14), 112,5 (C-8a), 117,9 (C-4), 121,5 (C-14b), 121,9 (C-7a), 122,4 e 122,7 (C-2 e C-7), 124,3 (C-1), 127,5 (C-6a), 131,2 (C-3), 134,8 (C-11), 136,3 (C-14a), 155,3 (C-13a), 155,6 (C-4a), 158,2 (C-12a), 160,7 (C-9), 175,9 (C-8) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 331,0965; encontrado 331,0971.

9,11-Dimetoxi-6H,8H-cromeno[3,4-b]xanten-8-ona (139d): η 13,8 mg (33%) (60%, considerando a quantidade de reagente de partida recuperado); **p.f.** 249-250 °C.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3,92 (s, 3H, 11- OCH_3), 3,98 (s, 3H, 9- OCH_3), 5,20 (s, 2H, H-6), 6,34 (d, 1H, H-10, J 2,3 Hz), 6,50 (d, 1H, H-12, J 2,3 Hz), 7,03 (dd, 1H, H-4, J 8,2; 1,2 Hz), 7,10 (dt, 1H, H-2, J 7,5; 1,2 Hz), 7,32 (ddd, 1H, H-3, J 8,2; 7,5; 1,6 Hz), 7,61 (s, 1H, H-14), 7,76 (dd, 1H, H-1, J 7,5; 1,6 Hz), 8,04 (s, 1H, H-7) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 55,8 (11- OCH_3), 56,4 (9- OCH_3), 68,0 (C-6), 92,8 (C-12), 95,2 (C-10), 107,3 (C-8a), 109,9 (C-14), 117,9 (C-4), 121,6 (C-14b), 122,0 (C-7a), 122,4 e 122,7 (C-2 e C-7), 124,2 (C-1), 127,4 (C-6a), 131,1 (C-3), 135,8 (C-14a),

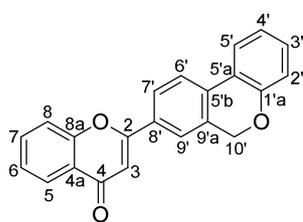
155,2 (C-13a), 155,5 (C-4a), 159,8 (C-12a), 162,0 (C-9), 164,9 (C-11), 174,8 (C-8) ppm.

EMAR-ESI m/z : calculado para $C_{22}H_{17}O_5$ $[M+H]^+$: 361,1071; encontrado 361,1076.

7.7.9. Síntese de 2-(6*H*-benzo[*c*]cromen-8-il)-4*H*-cromen-4-onas

Num reator de vidro apropriado, dissolveu-se o derivado de *O*-propargilcromona **135** apropriado (0,107 mmol) e triflato de escândio (52,7 mg; 0,107 mmol) em DMF (0,4 mL). Aqueceu-se a mistura de reação em MW monomodo, a 200 °C durante 30 min. Após este período, dissolveu-se a mistura resultante em diclorometano (5 mL) e purificou-se por TLC preparativa usando uma mistura de hexano/acetato de etilo (9:7) como eluente.

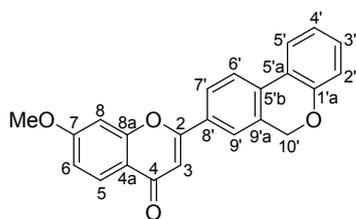
2-(6*H*-Benzo[*c*]cromen-8-il)-4*H*-cromen-4-ona (140a): η 19,2 mg (55%); p.f. 229-232 °C.



RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5,23 (s, 2H, H-10'), 6,85 (s, 1H, H-3), 7,04 (dd, 1H, H-2', J 8,1; 1,2 Hz), 7,11 (dt, 1H, H-4', J 7,6; 1,2 Hz), 7,32 (ddd, 1H, H-3', J 8,1; 7,6; 1,6 Hz), 7,44 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,1; 1,0 Hz), 7,60 (dd, 1H, H-8, J 8,7; 1,0 Hz), 7,69-7,75 (m, 2H, H-7, H-9'), 7,79 (dd, 1H, H-5', J 7,6; 1,6 Hz),

7,84 (d, 1H, H-6', J 8,2 Hz), 7,94 (dd, 1H, H-7', J 8,2; 2,0 Hz), 8,25 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 68,3 (C-10'), 107,4 (C-3), 117,7 (C-2'), 118,1 (C-8), 121,9 (C-5'a), 122,49, 122,58 e 122,65 (C-4', C-6' e C-9'), 123,8 (C-5'), 124,0 (C-4a), 125,3 (C-6), 125,8 (C-5), 126,4 (C-7'), 130,716 e 130,724 (C-3' e C-8'), 132,0 (C-9'a), 133,5 (C-5'b), 133,9 (C-7), 155,2 (C-1'a), 156,2 (C-8a), 162,8 (C-2), 178,4 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z :** calculado para $C_{22}H_{15}O_3$ $[M+H]^+$: 327,1016; encontrado 327,1019.

2-(6*H*-Benzo[*c*]cromen-8-il)-7-metoxi-4*H*-cromen-4-ona (140b): η 19,1 mg (50%); p.f. 184-187 °C.

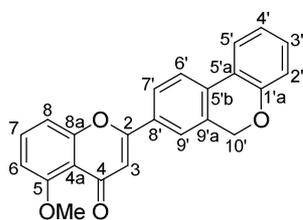


RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,95 (s, 3H, 7- OCH_3), 5,22 (s, 2H, H-10'), 6,78 (s, 1H, H-3), 6,99-7,05 (m, 3H, H-6, H-8, H-2'), 7,10 (dt, 1H, H-4', J 7,6; 1,3 Hz), 7,31 (ddd, 1H, H-3', J 8,1; 7,6; 1,6 Hz), 7,71 (d, 1H, H-9', J 1,7 Hz), 7,78 (dd, 1H, H-5', J 7,6; 1,6 Hz), 7,82 (d, 1H, H-6', J 8,2 Hz), 7,91

(dd, 1H, H-7', J 8,2; 1,7 Hz), 8,14 (d, 1H, H-5, J 9,5 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 55,9 (7- OCH_3), 68,3 (C-10'), 100,4 (C-8), 107,3 (C-3), 114,5 (C-6), 117,7 (C-2'), 117,9 (C-4a), 121,9 (C-5'a), 122,4; 122,5 e 122,6 (C-4', C-6' e C-9'), 123,8 (C-5'), 126,3 (C-7'), 127,1 (C-5), 130,6 (C-3'), 130,8 (C-8'), 132,0 (C-9'a), 133,3 (C-5'b), 155,1

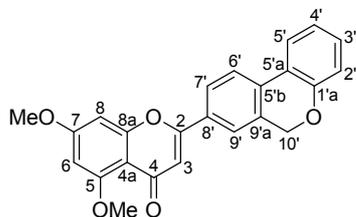
(C-1'a), 158,0 (C-8a), 162,3 (C-2), 164,2 (C-7), 177,8 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z** : calculado para $C_{23}H_{17}O_4$ $[M+H]^+$: 357,1121; encontrado 357,1127.

2-(6H-Benzo[c]cromen-8-il)-5-metoxi-4H-cromen-4-ona (140c): η 18,3 mg (48%); p.f. 227-229 °C.



RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,00 (s, 3H, 5- OCH_3), 5,20 (s, 2H, H-10'), 6,75 (s, 1H, H-3), 6,83 (dd, 1H, H-6, J 8,4; 0,9 Hz), 7,02 (dd, 1H, H-2', J 8,1; 1,2 Hz), 7,09 (dt, 1H, H-4', J 7,5; 1,2 Hz), 7,15 (dd, 1H, H-8, J 8,4; 0,9 Hz), 7,27-7,33 (m, 1H, H-3'), 7,58 (t, 1H, H-7, J 8,4 Hz), 7,68 (d, 1H, H-9', J 1,9 Hz), 7,75-7,81 (m, 1H, H-5'), 7,79 (d, 1H, H-6', J 8,1 Hz), 7,88 (dd, 1H, H-7', J 8,1; 1,9 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 56,5 (5- OCH_3), 68,3 (C-10'), 106,5 (C-6), 108,9 (C-3), 110,1 (C-8), 114,6 (C-4a), 117,6 (C-2'), 122,0 (C-5'a), 122,3; 122,4 e 122,5 (C-4', C-6' e C-9'), 123,7 (C-5'), 126,2 (C-7'), 130,4 (C-8'), 130,6 (C-3'), 131,9 (C-9'a), 133,2 (C-5'b), 133,8 (C-7), 155,1 (C-1'a), 158,2 (C-8a), 159,8 (C-5), 160,5 (C-2), 178,3 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z** : calculado para $C_{23}H_{17}O_4$ $[M+H]^+$: 357,1121; encontrado 357,1123.

2-(6H-Benzo[c]cromen-8-il)-5,7-dimetoxi-4H-cromen-4-ona (140d): η 21,1 mg (51%); p.f. 178-181 °C.



RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,93 (s, 3H, 7- OCH_3), 3,96 (s, 3H, 5- OCH_3), 5,19 (s, 2H, H-10'), 6,38 (d, 1H, H-6, J 2,3 Hz), 6,59 (d, 1H, H-8, J 2,3 Hz), 6,69 (s, 1H, H-3), 7,02 (dd, 1H, H-2', J 8,1; 1,2 Hz), 7,09 (dt, 1H, H-4', J 7,7; 1,2 Hz), 7,27-7,33 (m, 1H, H-3'), 7,66 (d, 1H, H-9', J 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, H-5', J 7,7; 1,7 Hz), 7,78 (d, 1H, H-6', J 8,2 Hz), 7,86 (dd, 1H, H-7', J 8,2, 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 55,8 (7- OCH_3), 56,4 (5- OCH_3), 68,3 (C-10'), 92,8 (C-8), 96,2 (C-6), 108,9 (C-3), 109,3 (C-4a), 117,6 (C-2'), 122,0 (C-5'a), 122,2 (C-9'), 122,4 e 122,5 (C-4' e C-6'), 123,7 (C-5'), 126,0 (C-7'), 130,5 e 130,6 (C-8' e C-3'), 131,9 (C-9'a), 133,0 (C-5'b), 155,1 (C-1'a), 159,8 e 160,0 (C-2 e C-8a), 160,9 (C-5), 164,1 (C-7), 177,5 (C-4) ppm. **EMAR-ESI m/z** : calculado para $C_{24}H_{19}O_5$ $[M+H]^+$: 387,1227; encontrado 387,1233.

CAPÍTULO 8

Bibliografía

- (1) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*; Springer US, **2007**.
- (2) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. G. *Organic Chemistry*, Oxford University Press: Oxford; New York, **2012**.
- (3) Fringuelli, F.; Girotti, R.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2487.
- (4) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*; Wiley, **2002**.
- (5) Rauk, A. *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*; Wiley, **2004**.
- (6) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis*; Springer US, **2010**.
- (7) Jiang, X.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5515.
- (8) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.
- (9) Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *in press*.
- (10) Schönberg, A.; Mustafa, A.; Aziz, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4576.
- (11) Mustafa, A.; Ali, M. I. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 849.
- (12) Aziz, G. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2954.
- (13) Elkashef, M. A.-F.; Abdel-Megeid, F. M. E.; Mokhart, K.-E. M.; Gad, F. A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1975**, *84*, 319.
- (14) Marona, H. *Pol. J. Chem.* **1979**, *53*, 1877.
- (15) Letcher, R. M.; Yue, T.-Y. *J. Chem. Res. Synop.* **1992**, 248.
- (16) Letcher, R. M.; Yue, T.-Y. *J. Chem. Res. Miniprint* **1992**, 2078.
- (17) Letcher, R. M.; Yue, T.-Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1310.
- (18) Kelkar, A. S.; Letcher, R. M.; Cheung, K.-K.; Chiu, K.-F.; Brown, G. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3732.
- (19) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Brito, C. M.; Sandulache, A.; Carrillo, J. R.; Prieto, P.; Díaz-Ortiz, A.; de la Hoz, A.; Cavaleiro, J. A. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2973.
- (20) S. Silva, A. M.; G. Silva, A. M.; Tomé, A. C.; S. Cavaleiro, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 135.
- (21) Patoilo, D. T.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1345.
- (22) Patoilo, D. T.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Santos, C. M. M.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2722.
- (23) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.
- (24) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.
- (25) de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Prieto, P. In *Alternative Energy Sources for Green Chemistry*; The Royal Society of Chemistry, **2016**.
- (26) Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dallinger, D.; Mannhold, R.; Kubinyi, H.; Folkers, G. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*; Wiley, **2013**.
- (27) de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.
- (28) Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088.
- (29) Dudley, G. B.; Richert, R.; Stiegman, A. E. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2144.
- (30) de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; Langa, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3659.
- (31) Csaky, A. G.; Herran, G. d. I.; Murcia, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4080.
- (32) Silva, E. M. P.; Silva, A. M. S. *Synthesis* **2012**, *44*, 3109.
- (33) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221.
- (34) Vuagnoux-d'Augustin, M.; Alexakis, A. *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13*, 9647.
- (35) Nising, C. F.; Brase, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 988.
- (36) Krishna, P. R.; Sreeshailam, A.; Srinivas, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9657.
- (37) Nair, D. P.; Podgórski, M.; Chatani, S.; Gong, T.; Xi, W.; Fenoli, C. R.; Bowman, C. N. *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 724.

- (38) Talhi, O.; Brodziak-Jarosz, L.; Panning, J.; Orlikova, B.; Zwergel, C.; Tzanova, T.; Philippot, S.; Pinto, D. C. G. A.; Paz, F. A. A.; Gerhäuser, C.; Dick, T. P.; Jacob, C.; Diederich, M.; Bagrel, D.; Kirsch, G.; Silva, A. M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 965.
- (39) Hassaine, R.; Talhi, O.; Taibi, N.; Almeida Paz, F. A.; Bensaid, O.; Bachari, K.; Silva, A. M. S. *Synlett* **2016**, 27, 465.
- (40) Sousa, J. L. C.; Talhi, O.; Mendes, R. F.; Almeida Paz, F. A.; Bachari, K.; Silva, A. M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3949.
- (41) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Heterocycl. Commun.* **1997**, 3, 433.
- (42) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1629.
- (43) Silva, E. M. P.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2011**, 2740.
- (44) Silva, E. M. P.; Grenda, K.; Cardoso, I. N.; Silva, A. M. S. *Synlett* **2013**, 24, 2375.
- (45) Sousa, J. L. C.; Silva, A. M. S. *Synlett* **2017**, 13, 316.
- (46) Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4960.
- (47) Keri, R. S.; Budagumpi, S.; Pai, R. K.; Balakrishna, R. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 78, 340.
- (48) Singh, R. K.; Tandon, R.; Dastidar, S. G.; Ray, A. *J. Asthma* **2013**, 50, 922.
- (49) Santos, C. M. M. Tese de Doutoramento, Universidade de Aveiro, **2007**.
- (50) Shaw, A. Y.; Chang, C.-Y.; Liau, H.-H.; Lu, P.-J.; Chen, H.-L.; Yang, C.-N.; Li, H.-Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2552.
- (51) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.
- (52) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 777.
- (53) Esteves, C. I. C.; Santos, C. M. M.; Brito, C. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2011**, 1403.
- (54) Roberts, J. C. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 591.
- (55) Bennett, G. J.; Lee, H.-H. *Phytochemistry* **1989**, 28, 967.
- (56) Masters, K.-S.; Bräse, S. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3717.
- (57) Oldenburg, T. B. P.; Wilkes, H.; Horsfield, B.; van Duin, A. C. T.; Stoddart, D.; Wilhelms, A. *Org. Geochem.* **2002**, 33, 595.
- (58) Sakai, S.-i.; Katsura, M.; Takayama, H.; Aimi, N.; Chokethaworn, N.; Suttajit, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 958.
- (59) Bennett, G. J.; Lee, H.-H.; Lowrey, T. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 751.
- (60) Lee, T. M.; Carter, G. T.; Borders, D. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1771.
- (61) Cardona, M. L.; Fernández, I.; Pedro, J. R.; Serrano, A. *Phytochemistry* **1990**, 29, 3003.
- (62) Shagufta; Ahmad, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 116, 267.
- (63) Varache-Lembège, M.; Moreau, S.; Larrouture, S.; Montaudon, D.; Robert, J.; Nuhlich, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1336.
- (64) Zou, H.; Koh, J.-J.; Li, J.; Qiu, S.; Aung, T. T.; Lin, H.; Lakshminarayanan, R.; Dai, X.; Tang, C.; Lim, F. H.; Zhou, L.; Tan, A. L.; Verma, C.; Tan, D. T. H.; Chan, H. S. O.; Saraswathi, P.; Cao, D.; Liu, S.; Beuerman, R. W. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 2359.
- (65) Portela, C.; Afonso, C. M. M.; Pinto, M. M. M.; Lopes, D.; Nogueira, F.; do Rosário, V. *Chem. Biodivers.* **2007**, 4, 1508.
- (66) Qin, J.; Lan, W.; Liu, Z.; Huang, J.; Tang, H.; Wang, H. *Chem. Central J.* **2013**, 7, 78.
- (67) Santos, C. M. M.; Freitas, M.; Ribeiro, D.; Gomes, A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Fernandes, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 6776.
- (68) Yen, C.-T.; Nakagawa-Goto, K.; Hwang, T.-L.; Morris-Natschke, S. L.; Bastow, K. F.; Wu, Y.-C.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4018.
- (69) Grover, P. K.; Shah, G. D.; Shah, R. C. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3982.

- (70) Sousa, M. E.; Pinto, M. M. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2447.
- (71) Finnegan, R. A.; Merkel, K. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2986.
- (72) Quillinan, A. J.; Scheinmann, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 1329.
- (73) Fonteneau, N.; Martin, P.; Mondon, M.; Ficheux, H.; Gesson, J.-P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9131.
- (74) Bacon, R. G. R.; Stewart, O. J. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4953.
- (75) Finnegan, R. A.; Bachman, P. L. *J. Pharm. Sci.* **1965**, *54*, 633.
- (76) Azevedo, C. M. G.; Afonso, C. M. M.; Pinto, M. M. M. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2818.
- (77) Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2642.
- (78) Proença, C.; Albuquerque, H. M. T.; Ribeiro, D.; Freitas, M.; Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Fernandes, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *115*, 381.
- (79) Rocha, D. H. A.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Patonay, T.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2012**, 559.
- (80) Rachwal, S.; Katritzky, A. R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Elsevier: Oxford, **2008**.
- (81) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128.
- (82) Valverde, I. E.; Bauman, A.; Kluba, C. A.; Vomstein, S.; Walter, M. A.; Mindt, T. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8957.
- (83) da Silva, F. d. C.; de Souza, M. C. B. V.; Frugulhetti, I. I. P.; Castro, H. C.; Souza, S. L. d. O.; de Souza, T. M. L.; Rodrigues, D. Q.; Souza, A. M. T.; Abreu, P. A.; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 373.
- (84) Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Devaiah, V.; Laxma Reddy, K.; Juvekar, A.; Sen, S.; Kurian, N.; Zingde, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1468.
- (85) da Silva, I. F.; Martins, P. R.; da Silva, E. G.; Ferreira, S. B.; Ferreira, V. F.; da Costa, K. R.; de Vasconcelos, M. C.; Lima, E. S.; da Silva Fde, C. *Med. Chem.* **2013**, *9*, 1085.
- (86) Sambasiva Rao, P.; Kurumurthy, C.; Veeraswamy, B.; Santhosh Kumar, G.; Poornachandra, Y.; Ganesh Kumar, C.; Vasamsetti, S. B.; Kotamraju, S.; Narsaiah, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 184.
- (87) Ruddaraju, R. R.; Murugulla, A. C.; Kotla, R.; Chandra Babu Tirumalasetty, M.; Wudayagiri, R.; Donthabakthuni, S.; Maroju, R.; Baburao, K.; Parasa, L. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 379.
- (88) Wang, X.-L.; Wan, K.; Zhou, C.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4631.
- (89) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696.
- (90) Liang, L.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933.
- (91) Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1603.
- (92) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 633.
- (93) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Almeida, L. M. P. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Lévai, A.; Patonay, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 217.
- (94) Silva, A. M. S.; Vieira, J. S.; Brito, C. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; Lévai, A.; Elguero, J. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 293.
- (95) Meunier, B. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 69.
- (96) Muregi, F. W.; Ishih, A. *Drug Dev. Res.* **2010**, *71*, 20.
- (97) Nepali, K.; Sharma, S.; Sharma, M.; Bedi, P. M.; Dhar, K. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 422.
- (98) Zou, Y.; Zhao, Q.; Hu, H.; Hu, L.; Yu, S.; Xu, M.; Wu, Q. *Arch. Pharm. Res.* **2012**, *35*, 2093.
- (99) Li, J.; Hu, M.; Yao, S. Q. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3008.
- (100) Ghosh, K. K.; Ha, H.-H.; Kang, N.-Y.; Chandran, Y.; Chang, Y.-T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7488.
- (101) Hasantabar, V.; Lakouraj, M. M.; Nazarzadeh Zare, E.; Mohseni, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 70186.

- (102) Zhao, P. L.; Ma, W. F.; Duan, A. N.; Zou, M.; Yan, Y. C.; You, W. W.; Wu, S. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 813.
- (103) Guzior, N.; Bajda, M.; Rakoczy, J.; Brus, B.; Gobec, S.; Malawska, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1629.
- (104) Guzior, N.; Bajda, M.; Skrok, M.; Kurpiewska, K.; Lewiński, K.; Brus, B.; Pišlar, A.; Kos, J.; Gobec, S.; Malawska, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 738.
- (105) Kotha, S.; Banerjee, S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 7642.
- (106) Wendlandt, A. E.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14638.
- (107) Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2006**, 1369.
- (108) Singh, M.; Kaur, M.; Silakari, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 206.
- (109) Borhani, D. W.; Greene, F. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1563.
- (110) Murcko, M. A.; Castejon, H.; Wiberg, K. B. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16162.
- (111) Herrebout, W. A.; van der Veken, B. J.; Wang, A.; Durig, J. R. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 578.
- (112) Matsuda, Y.; Koizumi, A.; Haraguchi, R.; Fukuzawa, S.-i. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7939.
- (113) Hajra, S.; Aziz, S. M.; Maji, R. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10185.
- (114) Guo, S.; Xie, Y.; Hu, X.; Huang, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5596.
- (115) Kawai, H.; Yuan, Z.; Kitayama, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5575.
- (116) Resende, D.; Guieu, S.; Oliva, C. G.; Silva, A. M. S. *Synlett* **2015**, *26*, 846.
- (117) Cardona, F.; Rocha, J.; Silva, A. M. S.; Guieu, S. *Dyes Pigm.* **2014**, *111*, 16.
- (118) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Heterocycl. Commun.* **1997**, *3*, 433.
- (119) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. S.; Foces-Foces, C.; Llamas-Saiz, A. L.; Jagerovic, N.; Elguero, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10187.
- (120) Ferreira, J. P. A.; Silva, V. L. M.; Elguero, J.; Silva, A. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5391.
- (121) Costa, M.; Dias, T. A.; Brito, A.; Proença, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 487.
- (122) Pratap, R.; Ram, V. J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10476.
- (123) Mechoulam, R. *Cannabinoids as Therapeutics*; Birkhäuser Basel, **2006**.
- (124) Javid, F. A.; Phillips, R. M.; Afshinjavid, S.; Verde, R.; Ligresti, A. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *775*, 1.
- (125) Silva, V. L. M. Tese de Doutoramento, Universidade de Aveiro, **2006**.
- (126) Silva, A. M. S. Tese de Doutoramento, Universidade de Aveiro, **1993**.
- (127) Wadsworth, D. H.; Geer, S. M.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3662.
- (128) Tretyakov, E. V.; Tkachev, A. V.; Rybalova, T. V.; Gatilov, Y. V.; Knight, D. W.; Vasilevsky, S. F. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10075.
- (129) Bumagin, N. A.; Ponomaryov, A. B.; Beletskaya, I. P. *Synthesis* **1984**, *1984*, 728.
- (130) Khoshkholgh, M. J.; Balalaie, S.; Bijanzadeh, H. R.; Gross, J. H. *Arkivoc* **2008**, *9*, 114.