

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PPGQ – PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**TESE DE DOUTORADO**

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTITUMORAL DE  
DERIVADOS DI-IDROPIRIMIDINONAS E IMIDAZOPIRIDINAS  
DERIVADAS DE 3-CETO-CUMARINAS SUBSTITUÍDAS**

Felipe Vitório Ribeiro

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PPGQ – PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTITUMORAL DE  
DERIVADOS DI-IDROPIRIMIDINONAS E IMIDAZOPIRIDINAS  
DERIVADAS DE 3-CETO-CUMARINAS SUBSTITUÍDAS**

**FELIPE VITÓRIO RIBEIRO**

*Sob Orientação do Professor*  
**Dr. Arthur Eugen Kümmerle**

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Química**, no Programa de Pós- Graduação em Química, Área de Concentração em Química.

Seropédica, RJ  
Março de 2020

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

R484p      Ribeiro, Felipe Vitório , 1990-  
             PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTITUMORAL DE  
DERIVADOS DI-IDROPIRIMIDINONAS E IMIDAZOPIRIDINAS  
DERIVADAS DE 3-CETO-CUMARINAS SUBSTITUÍDAS / Felipe  
Vitório Ribeiro. - Seropédica, 2020.  
             252 f.

             Orientador: Arthur Eugen Kümmerle.  
Tese(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio  
de Janeiro, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA, 2020.

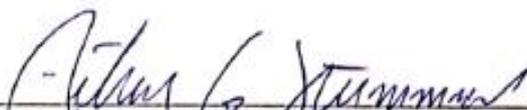
             1. Câncer. 2. DHPM. 3. mecanismo reacional. 4.  
novobiocin. 5. reação multicomponente. I. Kümmerle,  
Arthur Eugen, 1979-, orient. II Universidade Federal  
Rural do Rio de Janeiro. PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
QUÍMICA III. Título.

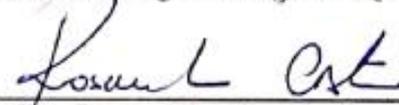
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

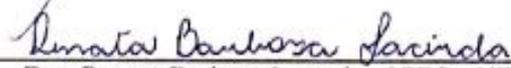
FELIPE VITÓRIO RIBEIRO

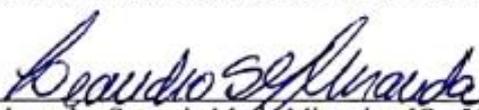
Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Química**, no Programa de Pós- Graduação em Química, Área de Concentração em Química.

APROVADA EM 06/03/2020.

  
Dr. Arthur Eugen Kummerle - IQ - UFRRJ

  
Dra. Rosane Nora Castro - IQ - UFRRJ

  
Dra. Renata Barbosa Lacerda - ICBS - UFRRJ

  
Dr. Leandro Soter de Matiz Miranda - IQ - UFRJ

  
Dr. Daniel Pais Pires Vieira - IFRJ - Campus Maracanã

\_\_\_\_\_  
Dr. Cedric Stephan Graebin - IQ - UFRRJ (Suplente)

\_\_\_\_\_  
Dr. Bruno Almeida Cotrim - IFRJ - Campus Maracanã (Suplente)

Ao Deus incrível que me transformou e abriu os olhos ao mundo, às pessoas e à sociedade.

Aos meus pais, Moisés e Neuza, por me educarem e me incentivarem a estudar sempre.

À minha esposa Luana que me ajudou e compreendeu durante a maior parte da minha vida acadêmica.

Aos presidentes Lula e Dilma e ao ministro da Educação Haddad pelo incentivo a pesquisa e educação no Brasil.

## AGRADECIMENTOS

Desde a minha monografia ele era o centro, a razão de continuar vivendo e acreditando na vida. Agradeço em primeiro lugar a Deus que me dá vida, forças e tantas alegrias. Ele que me resgatou de uma religião vazia e egoísta, sim o mesmo Deus da minha infância, porque? Eu não sei, só sei que nada do que vivia antes faz mais sentido. Deus é amor, de muitas formas, ainda não descobri todas. Deus é paz, e não guerras ou armas. Deus é bom, e não há um líder religioso, por mais perverso que seja, que me faça pensar o contrário. Deus está sempre comigo, mesmo com minhas imperfeições. Deus criador dos céus, que faz milagres incríveis, que ama a todo ser humano, obrigado pela fé em você que é capaz de me sustentar e não me deixar enlouquecer nesse mundo cruel!

Ao seu Moisés e dona Neuza pelo carinho, cuidado, broncas, superproteção, etc. Pai e mãe tenho muito orgulho de ser seu filho e de ser o primeiro doutor da família em muitas gerações. Esse título também é de vocês. Sem vocês e todo o incentivo eu não teria conseguido. O trabalho da costureira e do eletricitista gerou um resultado lindo!

À minha amada esposa Luana que me atura, que me compreende e fica louca com a injustiças da vida junto comigo. Somos um par imperfeito, mas com tantas perfeições. Obrigado pela paciência, pelo companheirismo e pela sua amizade. Obrigado pela dedicação para que nossa vida dê certo, nosso amor, nossos pets, nossa casa. Seria impossível encontrar outra pessoa com tanto amor e carinho como você!

Ao querido orientador Dr. Arthur Kümmerle, primeiramente peço desculpas por todo transtorno acadêmico que causei em sua vida. Sei que não fui o melhor orientado do mundo, mas reconheço todo o profissionalismo, paciência e carinho que teve comigo. Obrigado por não abrir mão de mim.

Aos colegas de Laboratório que realmente se importaram com meus problemas de final de tese e não viraram as costas nos momentos difíceis. Em especial aos meus amigos Gleyton Leonel e Paula Nascimento que me incentivaram e arregaçaram as mangas para me ajudar na reta final sem querer nada em troca. Ao Henrique Arruda e Larissa Ferreira que foram de grande importância do meio pro final do trabalho com uma parceria muito

produtiva. E a todos os colegas do laboratório mais agitado do PQ, Daiana, Luciana, Thiago, Larissa, Nathalia, Lucas, Marcos e Marina.

Ao Laboratório de Oncologia Experimental (UFC) e ao Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (FIOCRUZ-BA) pelas análises biológicas. Ao professor Guilherme Guedes da UFF pela cristalografia de raio-X. E em especial ao professor Fábio Miranda da UFF pelas análises de intercalação de DNA, pelo apoio em me agregar mais conhecimento.

À Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro e aos professores do PPGQ pelo ensino público, gratuito e de qualidade.

Aos presidentes Luiz Inácio Lula da Silva e Dilma Rousseff pelo incentivo em pesquisa no Brasil. Ao ministro de educação petista Fernando Haddad por ajudar a abrir 18 IFs e UFs por todos os cantos do país. Não gostaria de agradecer ao atual presidente do Brasil, senhor Inominável 1, pois amigos tiveram bolsas de pós-graduação cortadas e suas pesquisas diretamente afetadas de forma negativa. Ao péssimo ministro da educação Inominável 2 por dificultar o acesso à educação pública, gratuita, LAICA e de qualidade a mais de 55 milhões brasileiros pobres.

A todos aqueles que participaram deste trabalho e contribuíram direta ou indiretamente para minha formação profissional.

“O bem, quando amadurece, se mostra cada vez mais diferente, não só do mal, mas de qualquer outro bem. O mal pode ser desfeito, mas não pode "transformar-se" em bem. Quando se trata de conhecer a Deus, toda a iniciativa depende dEle. Se Ele não se quiser revelar, nada do que façamos nos permitirá encontrá-lo.”

C. S. Lewis

## RESUMO

RIBEIRO, Felipe Vitório. **Planejamento, Síntese e Avaliação antitumoral de derivados di-idropirimidinonas e imidazopiridinas derivadas de 3-ceto-cumarinas substituídas**. 2020. 252 p. Tese (Doutorado em Química). Instituto de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2020.

Câncer é um termo usado para doenças em que células anormais se dividem sem controle e são capazes de invadir outros tecidos, podendo se espalhar para lugares distantes no corpo através dos sistemas sanguíneos e linfáticos por um processo conhecido como metástase, sendo considerado pela Organização Mundial da Saúde um dos maiores problemas de saúde enfrentados pela humanidade neste século. Dentre as várias classes terapêuticas para o tratamento do câncer se encontram as cumarinas e imidazopiridinas, que são alvos de contínuas investigações de interesse biológico devido às suas propriedades farmacológicas e diferentes mecanismos de ação. Dessa forma, a presente tese propõe o planejamento, a síntese de uma série de análogos di-idropirimidinônicos ao monastrol, a determinação da via mecanística reacional, visto que sua obtenção passa por uma reação tricomponente de Biginelli, e sua avaliação biológica. O planejamento, síntese, caracterização e avaliação antiproliferativa de novas imidazopirinas também é foco deste trabalho. As séries aqui descritas foram planejadas através de hibridação molecular do núcleo di-idropirimidinona ou imidazopirina com a subunidade cumarínica. Ambos os núcleos são comprovadamente ativos sobre linhagens de células tumorais. Portanto este trabalho tem como objetivo estudar o processo de síntese das séries planejadas, seu escopo reacional e avaliar suas propriedades antiproliferativas. As séries foram sintetizadas através de reações clássicas de química orgânica. Todas as séries foram caracterizadas por métodos físicos e químicos de análise. Este é o primeiro relato provando por EM-IE e cálculos teóricos que o núcleo cumarínico e o seu mecanismo reacional multicomponente curiosamente passa através de um intermediário de Knoevenagel, que foi considerado improvável pela literatura. As bibliotecas de novos compostos foram obtidas com rendimentos de baixos a excelentes (23-96%), tendo sua estrutura final confirmada, também, por estudos de difração de raios-X. Dentre as di-idropirimidinonas as que se mostram mais ativas frente a célula tumoral PC-3 foram as que possuem um grupo dietilamino da posição 7 da cumarina ( $CI_{50} = 3,28 \mu M$ ) e as com mais semelhança estrutural com o monastrol ( $CI_{50} = 8,89 \mu M$ ), a maioria das substâncias testadas foram mais ativas que o monastrol ( $CI_{50} = 22,02 \mu M$ ). E dentre as imidazopiridinas esse perfil de substituição também é o mais ativo ( $CI_{50} = 2,07 \mu M$  frente a célula B16-F10), sendo dez vezes mais seletiva para a referida célula em comparação a células saudáveis. Pode-se observar então uma análise de relação estrutura atividade muito interessante e compostos promissores em potência e seletividade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer, DHPM, mecanismo reacional, novobiocin, reação multicomponente.

## ABSTRACT

RIBEIRO, Felipe Vitório. **Planning, Synthesis and Antitumor evaluation of derivatives dihydropyrimidinone and imidazopyridine derived from substituted 3-keto-coumarins.**

2020. 252p. Thesis (Doctor in Chemistry) Chemistry Institute, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2020.

Cancer is a term used for diseases in which abnormal cells divide without control and are able to invade other tissues, and can spread to distant places in the body through the blood and lymphatic systems through a process known as metastasis, being considered by the World Health Organization. One of the biggest health problems facing humanity in this century. Among the various therapeutic classes for the treatment of cancer are coumarins and imidazopyridines, which are the target of continuous investigations of biological interest due to their pharmaceutical properties and different mechanisms of action. Thus, the present thesis proposes the planning, the synthesis of a series of dihydropyrimidinonic analogues to monastrol, the determination of the mechanistic reaction pathway, since its attainment goes through a Biginelli three-component reaction, and its biological evaluation. The planning, synthesis, characterization and antiproliferative evaluation of new imidazopyridines is also a focus of this work. The series described here were planned through molecular hybridization of the dihydropyrimidinone or imidazopyridine nucleus with the coumarin subunit. Both nuclei are proven to be active on tumor cell lines. Therefore, this work aims to study the synthesis process of the planned series, its reaction scope and to evaluate its antiproliferative properties. The series were synthesized through classic reactions of organic chemistry. All series were characterized by physical and chemical methods of analysis. This is the first report proving by MS-ESI and theoretical calculations that the coumarin nucleus and its multicomponent reaction mechanism curiously passes through a Knoevenagel intermediate, which was considered unlikely in the literature. The libraries of new compounds were obtained with low to excellent yields (23-96%), and their final structure was also confirmed by X-ray diffraction studies. Among the dihydropyrimidinones the ones that are most active against the PC-3 tumor cell were those that have a coumarin position 7 diethylamino ( $IC_{50} = 3.28 \mu M$ ) and those with more structural similarity to monastrol ( $IC_{50} = 8, 89 \mu M$ ), most of the tested substances were more active than monastrol ( $IC_{50} = 22.02 \mu M$ ). And among imidazopyridines, this substitution profile is also the most active ( $IC_{50} = 2.07 \mu M$  for cell B16-F10), being ten times more selective for that cell compared to healthy cells. You can then see a very interesting structure-to-activity analysis and promising compounds in potency and selectivity.

**KEYWORDS:** Cancer, coumarins, DHPM, reaction mechanism, monastrol, novobiocin, multicomponent reaction.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Desenvolvimento do câncer: células normais que após alterações genéticas perdem o controle proliferativo e invadem tecidos e órgãos. Adaptado de HARBER, 2000 .....  | 20 |
| Figura 2. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma* .....  | 22 |
| Figura 3. Principais produtos naturais usados na clínica .....   | 24 |
| Figura 4. Estrutura química da cumarinas e a numeração de seu esqueleto de acordo com a IUPAC .....  | 25 |
| Figura 5. Pesquisa na base de dados Scopus, palavra-chave: coumarin (data) .....   | 26 |
| Figura 6. Derivados de cumarinas usados clinicamente (SANDHU <i>et al.</i> , 2014) .....   | 53 |
| Figura 7. Atribuição dos principais sinais do composto 4-(3-bromopropoxi)-2-hidroxibenzaldeído ( <b>168</b> ) nos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ .....  | 62 |
| Figura 8. Estrutura química do composto 2-hidroxi-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)benzaldeído ( <b>19h</b> ) e principais sinais nos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ .....   | 64 |
| Figura 9. Atribuição dos principais sinais dos compostos BCE na forma ceto ( <b>67a-i</b> ) nos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ ou $\text{CDCl}_3$ .....  | 67 |
| Figura 10. Atribuição dos principais sinais dos compostos BCE em forma ceto e enol nos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ , e espectro ilustrativo de $^1\text{H}$ das formas em equilíbrio em $\text{CDCl}_3$ (composto <b>67e</b> ) ..... | 68 |
| Figura 11. Atribuição dos principais sinais do composto biscumarínico ( <b>181</b> ) nos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ , e espectro de $^1\text{H}$ ilustrativo em $\text{CDCl}_3$ .....   | 72 |
| Figura 12. Atribuição dos principais sinais do composto pré-ciclização ( <b>188</b> ) no espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ .....   | 73 |
| Figura 13. Atribuição dos principais sinais do betacetoéster ( <b>67i</b> ) nos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ .....   | 74 |
| Figura 14a. Análise por CLAE-DAD em fase reversa da Reação de Biginelli com catálise de HCl. A – 2h; B – 4h; C – 10h; D – 24h .....  | 79 |
| Figura 14b. Análise por CLAE-DAD em fase reversa da Reação de Biginelli com catálise de AcOH: A – 1h; B – 3h; C – 6h; Após a adição de 12,5 $\mu\text{L}$ de HCl: D – 1h; E – 6h; F – 24h .....  | 80 |
| Figura 15. Análise por ESI-MS da Reação de Biginelli após 30 minutos da adição do HCl. A - ESI(-)-MS. B - ESI(+)-MS .....  | 82 |

|   |     |
|---|-----|
| Figura 16. Espectros de ESI(-)-MS da reação analisada. A – 8 horas de reação. B - 21 horas de reação. C – 26 horas de reação .....  | 83  |
| Figura 17. Espectros de ESI(-)-MS da reação catalisada com ácido acético. A - 1 hora de reação. B - 6 horas de reação. C - ESI(+)-MS, 1 hora de reação .....  | 85  |
| Figura 18. Espectro de ESI(-)-MS da reação catalisada por ácido acético após a adição de HCl. A - 1 hora após a adição. B - 21 horas após a adição .....  | 87  |
| Figura 19. Diagrama de energia com correção de ponto zero dos caminhos completos utilizando IEFPCM .....  | 92  |
| Figura 20. Diagrama de energia livre de Gibbs da fase condensada .....  | 93  |
| Figura 21. Atribuição dos principais sinais da di-idropirimidinona ( <b>165a</b> ) nos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ , e espectro de $^1\text{H}$ ilustrativo de <b>165a</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....                                     | 95  |
| Figura 22. Espectro de RMN bidimensional COSY para o produto <b>165j</b> . Acoplamento entre hidrogênios próximos. Ampliação na região de 4,90 – 8,00 ppm no espectro 1D de $^1\text{H}$ em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....   | 96  |
| Figura 23. Espectro de RMN bidimensional HSQC para o produto <b>165j</b> DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . Acoplamento entre carbonos e hidrogênios através de uma ligação covalente, $J^1$ .....   | 97  |
| Figura 24. Atribuição dos principais sinais dos compostos 3-acetil-cumarina ( <b>69a-i</b> ) nos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em CDCl <sub>3</sub> , e espectro ilustrativo de <b>69i</b> .....  | 101 |
| Figura 25. Atribuição dos principais sinais dos compostos imidazopiridínicos-9'-carboxilato de etila ( <b>166a-n</b> ) nos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ , e espectro de $^1\text{H}$ ilustrativo de <b>166c</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ..... | 106 |
| Figura 26. Espectro de RMN bidimensional COSY para o produto <b>166c</b> . Acoplamento entre hidrogênios próximos. Ampliação na região de 6,00 – 8,00 ppm no espectro 1D de $^1\text{H}$ em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....   | 107 |
| Figura 27. Espectro de RMN bidimensional HSQC para o produto <b>166c</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . Acoplamento entre carbonos e hidrogênios dos sistemas aromáticos através de uma ligação covalente, $J^1$ .....  | 108 |
| Figura 28. Estrutura molecular do composto <b>166a</b> . Elipsóides térmicos são desenhados a 40% de probabilidade. A cristalização da molécula de solvente foi omitida por razões de clareza .....   | 109 |
| Figura 29. Atribuição dos principais sinais dos compostos imidazopiridínicos-9'-H ( <b>166o-x</b> ) nos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ , e espectro de $^1\text{H}$ ilustrativo de <b>166w</b> em CDCl <sub>3</sub> .....                              | 112 |

|   |     |
|---|-----|
| Figura 30. Espectro de RMN bidimensional COSY para o produto <b>166s</b> em CDCl <sub>3</sub> . Acoplamento entre hidrogênios próximos. Ampliação na região de 6,00 – 9,50 ppm no espectro 1D de <sup>1</sup> H. .... | 113 |
| Figura 31. Espectro de RMN bidimensional HSQC para o produto <b>166s</b> em CDCl <sub>3</sub> . Acoplamento entre carbonos e hidrogênios através de uma ligação covalente, J <sup>1</sup> .....                       | 113 |
| Figura 32. Variação de substituintes na cumarina e os diferentes valores de CI <sub>50</sub> observados (165g, e, a, respectivamente) .....   | 117 |
| Figura 33. Variação da atividade dos compostos segundo sua substituição na subunidade diidropiridinona ( <b>165i-k, o-p</b> , respectivamente) .....  | 117 |
| Figura 34. Atividades de análogos diretos do monastrol o oxo-monastrol ( <b>165t-u, 221</b> , respectivamente) .....  | 118 |
| Figura 35. Variação de substituintes na cumarina e os diferentes valores de CI <sub>50</sub> observados ( <b>166a, i, o, w</b> , respectivamente) .....   | 120 |

## LISTA DE ESQUEMAS

|   |    |
|---|----|
| Esquema 1. Proposta da rota biossintética da cumarina e umbeliferona pela via do ácido chiquímico Esquema 1. PAL (fenilalanila amônia-liase); C2'H (cinamato 2'-hidroxilase); C4'H (cinamato 4'-hidroxilase) (Adaptado de PEREIRA <i>et al.</i> , 2018) ..... | 27 |
| Esquema 2. Rotas sintéticas clássicas para obtenção de cumarinas .....  | 28 |
| Esquema 3. Reação de Perkin .....   | 29 |
| Esquema 4. Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Perkin .....  | 30 |
| Esquema 5. Síntese da 3-carbonitrila-cumarina catalisada por T3P .....  | 30 |
| Esquema 6. Síntese da 8-metoxi-3-carbonitrila-cumarina ( <b>42</b> ) catalisada por L-prolina .....   | 31 |
| Esquema 7. Reação de Pechmann para a síntese da 4-metil-cumarina ( <b>45</b> ) .....  | 31 |
| Esquema 8. Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Pechmann .....  | 32 |
| Esquema 9. Reação de formação da umbeliferona usando micro-ondas caseiro .....  | 33 |
| Esquema 10. Reação de Knoevenagel .....   | 34 |
| Esquema 11. Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Knoevenagel .....  | 35 |
| Esquema 12. Obtenção de novas cumarinas sintetizadas via reação de Knoevenagel .....  | 36 |
| Esquema 13. Reação geral de Houben-Hoesch .....   | 36 |

|  |    |
|--|----|
| Esquema 14. Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Houben-Hoesch .....   | 37 |
| Esquema 15. Síntese de 4-arilcumarinas através da reação de Houben-Hoesch .....  | 38 |
| Esquema 16. Primeira cumarinas sintetizada através da reação de Ponndorf em 1921 .....   | 38 |
| Esquema 17. Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Ponndorf .....  | 39 |
| Esquema 18. Primeiras cumarinas sintetizadas através da reação de Claisen em 1971 .....  | 40 |
| Esquema 19. Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Claisen .....   | 40 |
| Esquema 20. Rearranjo de Claisen na síntese do Xanthoxol .....   | 41 |
| Esquema 21. Reação de Wittig para na síntese de cumarinas .....  | 41 |
| Esquema 22. Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Wittig na formação de cumarinas .....                           | 42 |
| Esquema 23. Reação em cascata Wittig-Claisen-Cope para a síntese da graveliferona .....  | 43 |
| Esquema 24. Reação de Baylis-Hillman na síntese de cumarinas .....   | 44 |
| Esquema 25. Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Baylis-Hillman na formação de cumarinas .....                   | 45 |
| Esquema 26. Reação de Baylis-Hillman na síntese de cumarinas 3-susbtituídas .....  | 45 |
| Esquema 27. Reações usando catálise de FeCl <sub>3</sub> em ultrassom e CuFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> em água .....                       | 46 |
| Esquema 28. Reação e esquema de intermediários de síntese fotocatalítica proposto para obtenção de cumarinas .....                           | 48 |
| Esquema 29. Reação de Biginelli na síntese de di-idropirimidinonas cumarínicas .....   | 49 |
| Esquema 30. Reação de síntese de N-acilhidrazonas cumarínicas .....  | 49 |
| Esquema 31. Reação de síntese da 3-bromo-4-Se-fenil cumarina .....   | 50 |
| Esquema 32. Reação e mecanismo proposto de síntese de Suzuki .....   | 52 |
| Esquema 33. Possíveis mecanismos de ação de cumarinas antitumorais adaptado de SINGH <i>et al.</i> , 2019 .....                              | 54 |
| Esquema 34. Cumarinas e seus respectivos alvos terapêuticos relacionados ao câncer .....   | 55 |
| Esquema 36. Planejamento sintético das di-idropirimidinonas e imidazopiridinas para a obtenção dos compostos com atividade antitumoral ..... | 57 |
| Esquema 37. Análise retrossintética para obtenção da quimioteca de Di-idropirimidinonas de Biginelli ( <b>165a-u</b> ) .....                 | 59 |
| Esquema 38. Síntese do intermediário 2-hidroxi-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)benzaldeído ( <b>19h</b> ) .....                                 | 60 |
| Esquema 39. Mecanismo proposto para a formação do 4-(3-bromopropoxi)-2-hidroxibenzaldeído ( <b>168</b> ) .....                               | 61 |

|  |     |
|--|-----|
| Esquema 40. Mecanismo proposto para a formação do 2-hidroxi-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)benzaldeído ( <b>19h</b> ) .....  | 63  |
| Esquema 41. Esquema de síntese dos intermediários Betacetoésteres ( <b>67a-h</b> ) .....                                   | 64  |
| Esquema 42. Mecanismo proposto para formação dos beta-cetoésteres ( <b>67a-h</b> ) (VITÓRIO <i>et al.</i> , 2015) .....    | 66  |
| Esquema 43. Equilíbrio tautomérico que os betacetoésteres podem sofrer na dependência do solvente .....                    | 69  |
| Esquema 44. Mecanismo proposto para a formação da biscumarina <b>181</b> .....   | 71  |
| Esquema 45. Mecanismo proposto para a formação do intermediário pré-ciclização ( <b>188</b> ) .....                        | 72  |
| Esquema 46. Esquema de síntese das di-idropirimidinonas ( <b>165a-u</b> ) .....  | 75  |
| Esquema 47. Primeira reação de Biginelli, escopo geral .....   | 76  |
| Esquema 48. Condições reacionais para a reação de Biginelli .....  | 78  |
| Esquema 49. Proposta de intermediários de reação para a reação de Biginelli a partir de beta-cetoéster cumarínicos .....   | 89  |
| Esquema 50. Esquema de reação das vias da reação de Biginelli para o nosso escopo .....                                    | 90  |
| Esquema 51. Mecanismo proposto para a reação de Biginelli usando o núcleo cumarínico .....                                 | 94  |
| Esquema 52. Análise retrossintética para obtenção da quimioteca de Imidazopiridinas Cumarínicas ( <b>166a-r</b> ) .....    | 98  |
| Esquema 53. Síntese das cetonas cumarínicas ( <b>69a-i</b> ) .....   | 99  |
| Esquema 54. Mecanismo proposto para a formação das 3-acetil-cumarinas .....  | 100 |
| Esquema 55. Esquema de síntese das Imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas-3'-carboxilato de etila ( <b>166a-n</b> ) .....        | 102 |
| Esquema 56. Mecanismo proposto para formação dos compostos ( <b>166a-n</b> ; Adaptado de HUO, 2016) .....                  | 105 |
| Esquema 57. Esquema de síntese dos Imidazopirinas 9'-H ( <b>166o-x</b> ) .....   | 109 |
| Esquema 58. Mecanismo proposto para formação dos compostos ( <b>166o-x</b> ; Adaptado de GHOSH <i>et al.</i> , 2018) ..... | 111 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Características físicas, rendimento da síntese e ponto de fusão dos betacetoésteres ( <b>67a-b</b> ) .....       | 65 |
| Tabela 2. Características físicas, rendimento da síntese e ponto de fusão das di-idropirimidinonas ( <b>165a-u</b> ) ..... | 75 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 3. Valores (em kcal.mol <sup>-1</sup> ) das barreiras das etapas da primeira parte da reação de Biginelli ..... | 91  |
| Tabela 4. Principais acoplamentos (C-H) apresentados no espectro HSQC (J <sup>1</sup> ) de <b>165j</b> .....           | 97  |
| Tabela 5. Características físicas, rendimento da síntese e ponto de fusão das cetonas ( <b>69a-i</b> ) .....           | 102 |
| Tabela 6. Características físicas, rendimento da síntese e ponto de fusão dos compostos ( <b>166a-n</b> ) .....        | 103 |
| Tabela 7. Principais acoplamentos (C-H) apresentados no espectro HSQC (J <sup>1</sup> ) de <b>166c</b> ....            | 108 |
| Tabela 8. Características físicas, rendimento da síntese e ponto de fusão dos compostos ( <b>166o-x</b> ) .....        | 110 |
| Tabela 9. Principais acoplamentos (C-H) apresentados no espectro HSQC (J <sup>1</sup> ) de <b>166s</b> .....           | 114 |
| Tabela 10. Atividade citotóxica/citoestática do monastrol e seus análogos sintéticos .....                             | 115 |
| Tabela 11. Valores de CI <sub>50</sub> de monastrol e seus análogos cumarínicos .....                                  | 116 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|  |   |
|--|---|
| 5-ARHT – Antagonista do receptor de serotonina                         | C4'H – enzima cinamato 4'-hidroxilase                                 |
| Abl – proteína tirosina kinase retificada pelo oncogene Abl            | CCD – cromatografia em camada delgada                                 |
| AChE – enzima acetil colinesterase                                     | CDCl <sub>3</sub> – clorofórmio deuterado                             |
| ACN – acetonitrila   | CI <sub>50</sub> – concentração para 50% de inibição                  |
| AcOH – ácido acético   | CLAE – cromatografia de alta eficiência                               |
| ADMET - absorption, distribution, metabolism, and excretion – toxicity | COSY – <i>correlation spectroscopy</i> (espectroscopia de correlação) |
| ADP – adenosina difosfato  | Cys – aminoácido cisteína   |
| ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária                      | DABCO – 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano                                 |
| Apy – aminopiridina  | DCM – diclorometano   |
| ATP – Adenosina Trifosfato   | DEA – N,N-dietilanilina   |
| B16-F10 – linhagem celular proveniente de melanoma murinho             | DHPM – 3,4-di-idropirimidin-2(1H)-ona                                 |
| BCE – betacetoéster  | DMSO – dimetilsulfóxido   |
| BuChE – enzima butiril colinesterase                                   | DNA – ácido desoxirribonucleico                                       |
| C2'H – enzima cinamato 2'-hidroxilase                                  | DSMO – dimetilsulfóxido   |
|  | EM – espectrometria de massas   |
|  | ESI – <i>Electrospray ionization</i> (ionização por eletrosspray)     |
|  | EtOH – etanol   |

FDA – Food and Drug Administration  
FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz  
HCT-116 – linhagem celular proveniente de carcinoma de cólon humano  
HepG2 – linhagem celular proveniente de carcinoma hepatocelular humano  
HIV – *Human Immunodeficiency Virus* (vírus da imunodeficiência humana)  
HMBC – *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*  
HSP – *Heat shock protein* (proteínas de choque térmico)  
HSQC – *Heteronuclear Single-Quantum Correlation*  
INCA – Instituto Nacional do Câncer  
IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry  
J – constante de acoplamento  
JAK – proteína tirosina kinase Janus  
LaDMol-QM – Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal  
m/z – razão massa carga  
MCF-7 – linhagem celular proveniente de carcinoma de mama humano  
MeOH – metanol  
MRC-5 – linhagem celular proveniente de fibroblasto de pulmão humano  
MTT – sal 3- (4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazólio  
MW – micro-ondas  
NaOAc – acetato de sódio

NOESY – *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*  
NRTKs – proteínas tirosina kinases não receptoras  
P.F. – ponto de fusão  
PAL – enzima Fenilalanina Amônio Liase  
PC-3 – linhagem celular proveniente de carcinoma de próstata humana  
PDB – *Protein Data Bank*  
PPGQ – Programa de Pós-Graduação em Química  
ppm – partes por milhão  
PTKs – proteínas tirosina kinase  
p-TsOH – ácido paratolueno sulfônico  
RMCs – reações multicomponentes (*MCR - multicomponent reactions*)  
RMN – ressonância magnética nuclear  
RNA – ácido ribonucleico (*ribonucleic acid*)  
SF-295 – linhagem celular proveniente de glioblastoma - câncer cerebral  
S<sub>N</sub>2 – substituição nucleofílica bimolecular  
SNB-19 – glioblastoma humano  
T3P – anidrido propanofosfônico  
TEA – trietilamina  
TKis – inibidores de tirosina quinase  
TLC – cromatografia de camada fina  
TsCl – cloreto de tosila  
UFC – Universidade Federal do Ceará  
UFF – Universidade Federal Fluminense  
UV – Ultravioleta

## SUMÁRIO

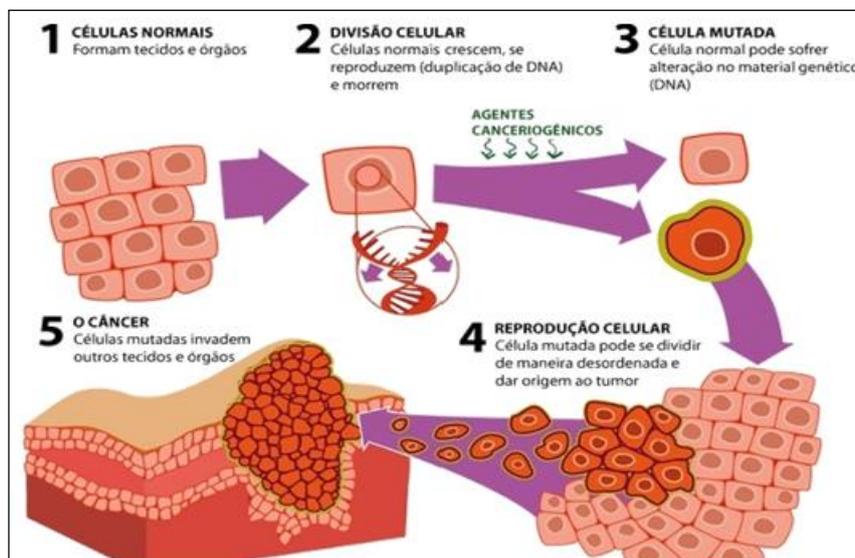
|   |    |
|---|----|
| 1. Introdução .....   | 20 |
| 1.1 O câncer .....  | 20 |
| 1.2 Produtos naturais no tratamento do câncer .....   | 22 |
| 1.3 Cumarinas – Estrutura base .....  | 25 |
| 1.4 Biogênese das cumarinas .....   | 26 |
| 1.5 Rotas Sintéticas para obtenção de cumarinas .....   | 28 |
| 1.5.1. Reações Clássicas .....  | 28 |
| 1.5.1.1. Reação de Perkin .....   | 29 |
| 1.5.1.2. Reação de Pechmann .....   | 31 |
| 1.5.1.3. Reação de Knoevenagel .....  | 33 |
| 1.5.1.4. Reação de Houben-Hoesch .....  | 36 |
| 1.5.1.5. Reação de Ponndorf .....   | 38 |
| 1.5.1.6. Reação de Claisen.....   | 39 |
| 1.5.1.7. Reação de Wittig .....   | 41 |
| 1.5.1.8. Reação de Baylis-Hillman.....  | 43 |
| 1.5.2. Reações Não Clássicas na formação de derivados cumarínicos .....                                   | 46 |
| 1.6 Espectro biológico das cumarinas .....  | 52 |
| 1.7 Derivados cumarínicos no tratamento do câncer e seus mecanismos de ação .....                         | 54 |
| 2 Objetivos .....   | 56 |
| 3 Resultados e Discussão .....  | 58 |
| 3.1 Planejamento sintético e obtenção da quimioteca novas di-idropirimidinonas ( <b>165a-u</b> )<br>..... | 58 |
| 3.2 Síntese do intermediário 2-hidroxi-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)benzaldeído ( <b>19h</b> )<br>.....   | 60 |
| 3.3 Síntese dos betacetoésteres ( <b>67a-h</b> ) .....  | 64 |
| 3.3.1 Síntese do 3-oxo-3-(2-oxo-2H-cromen-3-il)propanoato de etila ( <b>67i</b> ) .....                   | 70 |

|       |   |         |
|-------|---|---------|
| 3.4   | Síntese das di-idropirimidinoas ( <b>165a-u</b> ) .....   | 74      |
| 3.4.1 | Investigação mecanística da reação de Biginelli .....   | 76      |
| 3.4.2 | Caraterização da série de Biginelli .....   | 93      |
| 3.5   | Planejamento sintético e obtenção da quimioteca novas imidazopiridinas ( <b>166a-x</b> )<br>..... | 98      |
| 3.6   | Síntese das cetonas ( <b>69a-i</b> ) .....  | 99      |
| 3.7   | Síntese das Imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas-3'-carboxilato de etila ( <b>166a-n</b> ) .....      | 102     |
| 3.8   | Síntese das imidazopiridinas 9'-H ( <b>166o-x</b> ) .....   | 109     |
| 3.9   | Avaliação antiproliferativa dos novos compostos .....   | 114     |
| 4     | Conclusões e Perspectivas .....   | 121     |
| 5     | Materiais e Métodos .....   | 123     |
| 6     | Referências Bibliográficas .....  | 170     |
| 7     | Anexos .....  | 181-252 |

## 1. Introdução

### 1.1. O câncer

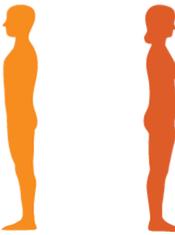
Câncer é o nome dado a um conjunto de doenças relacionadas entre si. Em todos os tipos de câncer, algumas das células do corpo começam a se dividir de forma desordenada e se espalham pelos tecidos adjacentes. O câncer pode começar em qualquer lugar do corpo humano, que é composto de trilhões de células. Normalmente, as células humanas crescem e se dividem para formar novas células. Quando as células envelhecem ou ficam danificadas, elas morrem e novas células tomam o seu lugar (KATZUNG, 1994). Quando o câncer se desenvolve, no entanto, esse processo ordenado se altera. À medida que as células se tornam cada vez mais anormais, células velhas ou danificadas sobrevivem quando deveriam morrer, e novas células se formam quando não são necessárias. Essas células extras podem se dividir sem parar e podem formar massas teciduais chamadas de tumores (Figura 1). Muitos tipos de câncer formam tumores sólidos, que são massas de tecido, enquanto cânceres no sangue, como as leucemias, geralmente não formam tumores sólidos (JAIN, 1994).



**Figura 1.** Desenvolvimento do câncer: células normais que após alterações genéticas perdem o controle proliferativo e invadem tecidos e órgãos. Adaptado de HARBER, 2000.

Existem mais de 100 tipos de câncer sendo geralmente nomeados de acordo com os órgãos ou tecidos onde se formam. Os cânceres também podem ser descritos pelo tipo de célula que os formou, como uma célula epitelial ou uma célula escamosa. Os tipos de câncer mais comuns são carcinoma (células epiteliais), sarcoma (células da mesoderme – ossos, cartilagem), leucemia (medula óssea), linfoma (sistema linfático), mieloma múltiplo (células plasmáticas - plasma), melanoma (melanócitos - pele), tumores cerebrais e da medula espinhal (células nervosas), tumores de células germinativas (espermatozoides ou óvulos), tumores neuroendócrinos (células que liberam hormônios) e tumores carcinoides (sistema gastrointestinal) (INCA, 2017). As causas do câncer são as mais variadas, sendo tanto relacionadas a problemas genéticos quanto a fatores externos como maus hábitos sociais. Alguns destes fatores de risco são: tabagismo, hábitos alimentares, alcoolismo, fatores ocupacionais, radiação solar, entre outros (HEJMADI, 2010).

No Brasil, a estimativa para o biênio 2018-2019, aponta para a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos), ocorrerão 420 mil casos novos de câncer. Os cânceres de próstata (68 mil) em homens e mama (60 mil) em mulheres serão os mais frequentes. À exceção do câncer de pele não melanoma, os tipos de câncer mais incidentes em homens serão próstata (31,7%), pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4,0%) figurarão entre os principais (Figura 2). É incontestável que o câncer é hoje, no Brasil, um problema de saúde pública, cujo controle e prevenção deverão ser priorizados em todas as regiões, desde as mais desenvolvidas até às menos desenvolvidas (INCA, 2017).

| Localização Primária        | Casos  | %     |  |                 | Localização Primária        | Casos  | %     |
|-----------------------------|--------|-------|--|-----------------|-----------------------------|--------|-------|
| Próstata                    | 68.220 | 31,7% | <b>Homens</b><br> | <b>Mulheres</b> | Mama Feminina               | 59.700 | 29,5% |
| Traqueia, Brônquio e Pulmão | 18.740 | 8,7%  |  |                 | Cólon e Reto                | 18.980 | 9,4%  |
| Cólon e Reto                | 17.380 | 8,1%  |  |                 | Colo do Útero               | 16.370 | 8,1%  |
| Estômago                    | 13.540 | 6,3%  |  |                 | Traqueia, Brônquio e Pulmão | 12.530 | 6,2%  |
| Cavidade Oral               | 11.200 | 5,2%  |  |                 | Glândula Tireoide           | 8.040  | 4,0%  |
| Esôfago                     | 8.240  | 3,8%  |  |                 | Estômago                    | 7.750  | 3,8%  |
| Bexiga                      | 6.690  | 3,1%  |  |                 | Corpo do Útero              | 6.600  | 3,3%  |
| Laringe                     | 6.390  | 3,0%  |  |                 | Ovário                      | 6.150  | 3,0%  |
| Leucemias                   | 5.940  | 2,8%  |  |                 | Sistema Nervoso Central     | 5.510  | 2,7%  |
| Sistema Nervoso Central     | 5.810  | 2,7%  |  |                 | Leucemias                   | 4.860  | 2,4%  |

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

**Figura 2.** Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma\* .

## 1.2. Produtos naturais no tratamento do câncer

Os produtos naturais são uma fonte inestimável de novas estruturas com possíveis propriedades farmacológicas. Eles são de suma importância na medicina, uma vez que têm sido usados na forma de extratos, misturas, e partes de plantas, provavelmente desde os primeiros dias da humanidade. Os primeiros registros históricos são relatados da antiga Índia e da Suméria, Egito e China e, a partir de então, registros escritos podem ser encontrados em todas as culturas (BORCHARDT 2002; SONNENDECKER & KREMERS 1986). O tratamento do câncer com produtos naturais também remonta aos primórdios, embora a definição do câncer seja difícil de rastrear nos registros históricos. Com o início da química medicinal, as tentativas de encontrar uma cura para o câncer têm sido uma busca contínua nessa área de pesquisa. Desde então, surgiu uma incrível cena rica e vívida, com uma enorme variedade de abordagens, ideias e, em alguns casos, soluções. No entanto, até hoje não foi encontrada nenhuma cura totalmente efetiva para o câncer (KOEHN, 2010). Os principais produtos naturais usados na clínica serão descritos a seguir (Figura 3).

O Taxol (nome comercial paclitaxel, **1**) é um medicamento estabilizador de microtúbulos aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de câncer de ovário, mama e pulmão, bem como o sarcoma de Kaposi. Tem uso “off-label” para

<sup>1</sup> O medicamento chamado off-label é aquele cuja indicação do profissional assistente diverge do que consta na bula.

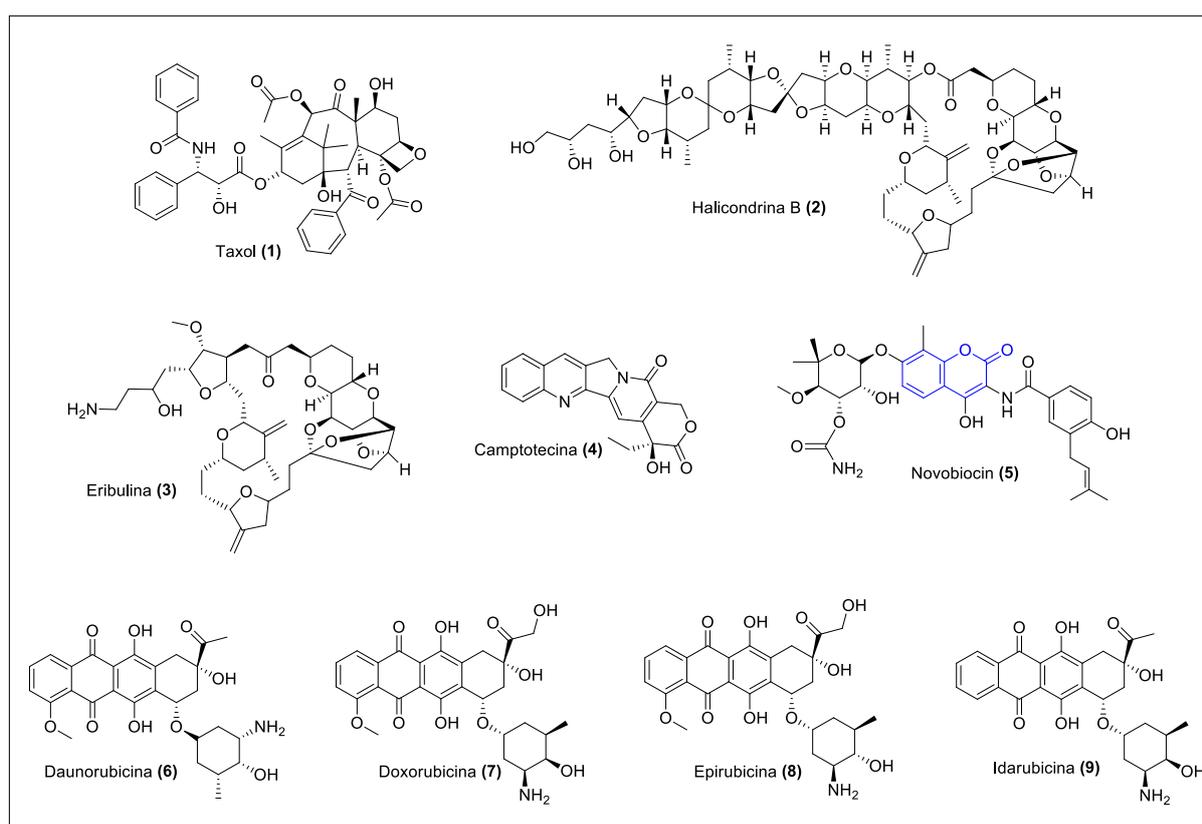
tratar cânceres gastroesofágicos, endometriais, cervicais, próstata, cabeça e pescoço, além de sarcoma, linfoma e leucemia. O paclitaxel há muito tempo é reconhecido como indutor de parada mitótica, o que leva à morte celular. Este produto natural é obtido da casca do Teixo (*Taxus brevifolia*), onde a extração varia entre 40 a 165 mg/kg. Para se obter 1 kg de taxol, é necessária, em média, 3 mil árvores. Por este motivo, há necessidade de obtenção laboratorial através de síntese e semi-síntese (WEAVER, 2014).

As antraciclina (6-9) são substâncias antineoplásicas amplamente utilizadas e eficazes. Embora sejam ativas contra uma ampla variedade de tumores sólidos e malignidades hematológicas, seu uso clínico é dificultado pela resistência do tumor e pela toxicidade para o tecido saudável. A modificação da estrutura geral do anel de antraciclina resulta em análogos com perfis antitumor e tolerabilidade diferentes, mas sobrepostos. A atividade das antraciclina está relacionada com a inibição da topoisomerase II, que ocorre como resultado da intercalação de antraciclina entre pares de bases de DNA adjacentes (MCGOWAN *et al.*, 2017).

A halicondrina B (2) é um macrólido poliéter complexo e natural derivado de esponjas marinhas. A eribulina (3) é um análogo de cetonas macrocíclicas sintéticas e estruturalmente simplificadas da halicondrina B. A Eribulina foi aprovada pela Food and Drug Administration nos Estados Unidos em 2010 como uma terapia de terceira linha para pacientes com câncer de mama metastático que foram tratados anteriormente com uma antraciclina e um taxano. Estudos de Fase III foram concluídos ou estão em andamento no câncer de mama, sarcoma de partes moles e câncer de pulmão. Estudos de Fase I e II em vários tipos de câncer e várias combinações estão em andamento (SWAMI *et al.*, 2015).

A camptotecina (4) é um alcalóide pentacíclico de quinoleína de ocorrência natural que possui alta atividade citotóxica em uma variedade de linhas celulares. As principais limitações do medicamento, incluindo baixa solubilidade e inatividade em condições fisiológicas, impedem a utilização clínica completa. A camptotecina permanece em equilíbrio em uma forma de lactona ativa e forma de carboxilato hidrolisada inativa. A lactona ativa se liga ao complexo de clivagem da topoisomerase I do DNA, que se acredita ser o único sítio de atividade que inibe a religação do DNA, resultando em apoptose (VENDITTO & SIMANEK, 2010).

O Novobiocin (**5**) é uma cumarina membro da mesma família de antibióticos a qual pertencem a cumermicina e o clorobiocin, e que manifesta uma forte atividade antimicrobiana através da inibição da DNA girase B, mediada pela hidrólise de ATP (LEWIS *et al.*, 1996). Estes antibióticos são isolados a partir de várias espécies de *Streptomyces* e todos possuem uma estrutura comum, a 3-amido-4-hidroxycumarina (BERGER & BATCHO, 1978; LANOOT *et al.*, 2002). Devido ao fato do novobiocin atuar sobre o domínio de ligação do ATP da DNA girase B da mesma forma que a geldanamicina e o radicicol, dois antibióticos inibidores da Hsp90, um dos alvos para o tratamento do câncer, Marcu e colaboradores (2000) também relataram que o novobiocin atua sobre esta chaperona (MARCU *et al.*, 2000).



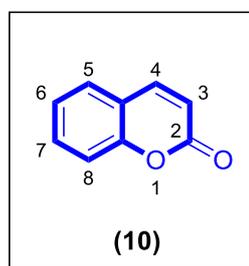
**Figura 3.** Principais produtos naturais usados na clínica.

A partir da descoberta do Novobiocin como antitumoral, as cumarinas têm se destacado como um núcleo oriundo de produtos naturais importante na terapia contra o câncer e outras enfermidades. A busca de novas cumarinas naturais ou sintéticas tem ganhado grande

espaço na química medicinal (PEREIRA *et al.*, 2018) e este núcleo receberá especial destaque a seguir neste trabalho.

### 1.3. Cumarinas – Estrutura base

As cumarinas, também conhecidas como benzopiran-2-onas, formam uma classe de privilegiados compostos naturais que possuem perspectivas terapêuticas promissoras. Devido à diversidade estrutural, estes compostos variam de cumarinas simples substituídas a cumarinas policíclicas/fundidas polissubstituídas (BORGES *et al.*, 2005; 2008). Os compostos cumarínicos pertencem a uma classe de lactonas com uma estrutura fundida de um anel benzênico e uma  $\alpha$ -pirona (Figura 4), que contém um sistema de elétrons  $\pi$  conjugados com boas propriedades de transporte de carga (MIRUNALINI *et al.*, 2011; KONTOGIORGIS *et al.*, 2012; BAIRAGI *et al.*, 2012).



**Figura 4.** Estrutura química da cumarinas e a numeração de seu esqueleto de acordo com a IUPAC.

Este tipo de heterociclo, além de utilizado em sua forma com simples substituições, também vêm sendo estudado no planejamento de compostos híbridos, com amplo espectro de aplicação em áreas como: agroindústria de alimentos, materiais e química supramolecular, bem como química medicinal, que será destacada neste trabalho. Especialmente, os compostos cumarínicos candidatos a fármacos têm atraído cada vez mais interesse devido às suas possíveis contribuições na prevenção e tratamento de doenças (PENG *et al.*, 2013). A importância deste núcleo pode ser medida pelo crescimento do desenvolvimento de pesquisas em síntese e isolamento de cumarinas bioativas nos últimos anos, como ilustrado na Figura 5 -

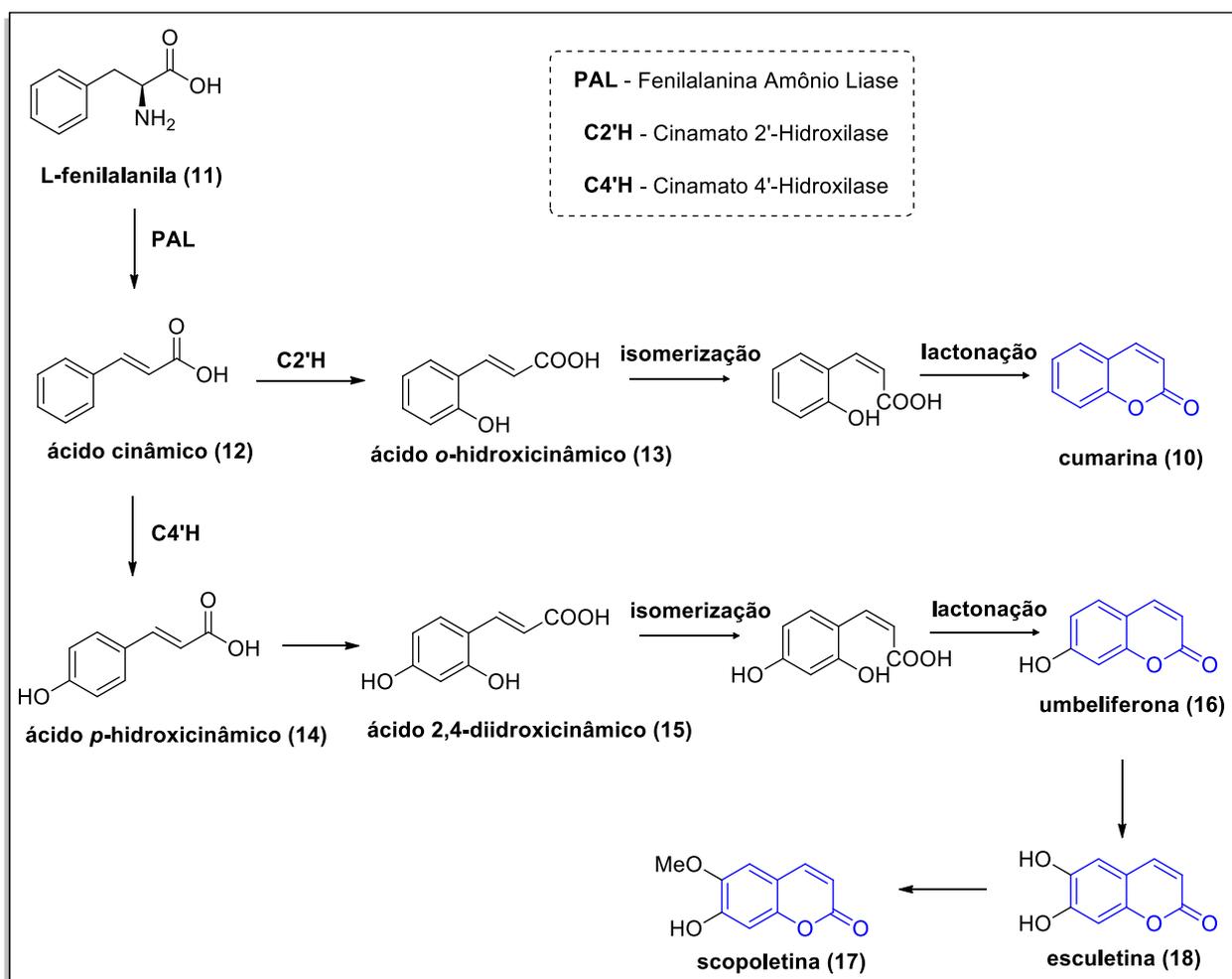
dados gráficos extraídos da base de dados Scopus utilizando-se a como palavra chave “coumarin” no título e abstract (SCOPUS, 2019).



**Figura 5.** Pesquisa na base de dados Scopus, palavra-chave: coumarin (data).

#### 1.4. Biogênese das cumarinas

A principal via de biossíntese de cumarinas ocorre pela rota do ácido chiquímico, via ácido cinâmico, através do metabolismo da fenilalanina (Esquema 1). Nesta via, a L-fenilalanina (**11**) sofre desaminação pela enzima Fenilalanina Amônio Liase (PAL), produzindo o ácido *trans*cinâmico (**12**). Em seguida, ocorre *orto/para* hidroxilação do ácido *trans*cinâmico, realizada pelas enzimas cinamato 2'-hidroxilase (C2'H) e cinamato 4'-hidroxilase (C4'H), respectivamente, que geram o ácido 4-hidroxicinâmico (**14**), 2-hidroxicinâmico (**13**) e 2,4-diidroxicinâmico (**15**), respectivamente. Após a hidroxilação, os ácidos cinâmicos sofrem isomerização *E/Z* da dupla ligação da cadeia lateral, seguida de lactonização, formando a cumarina (**10**). A partir desta biossíntese, podem ser obtidas cumarinas com outros substituintes adicionais de oxigênio ao anel da umbeliferona (**16**), como, por exemplo, a esculetina (**18**) e scopoletina (**17**, Esquema 1). A umbeliferona (**16**), esculetina (**18**) e scopoletina (**17**) são as cumarinas mais comuns na natureza (PEREIRA *et al.*, 2018).



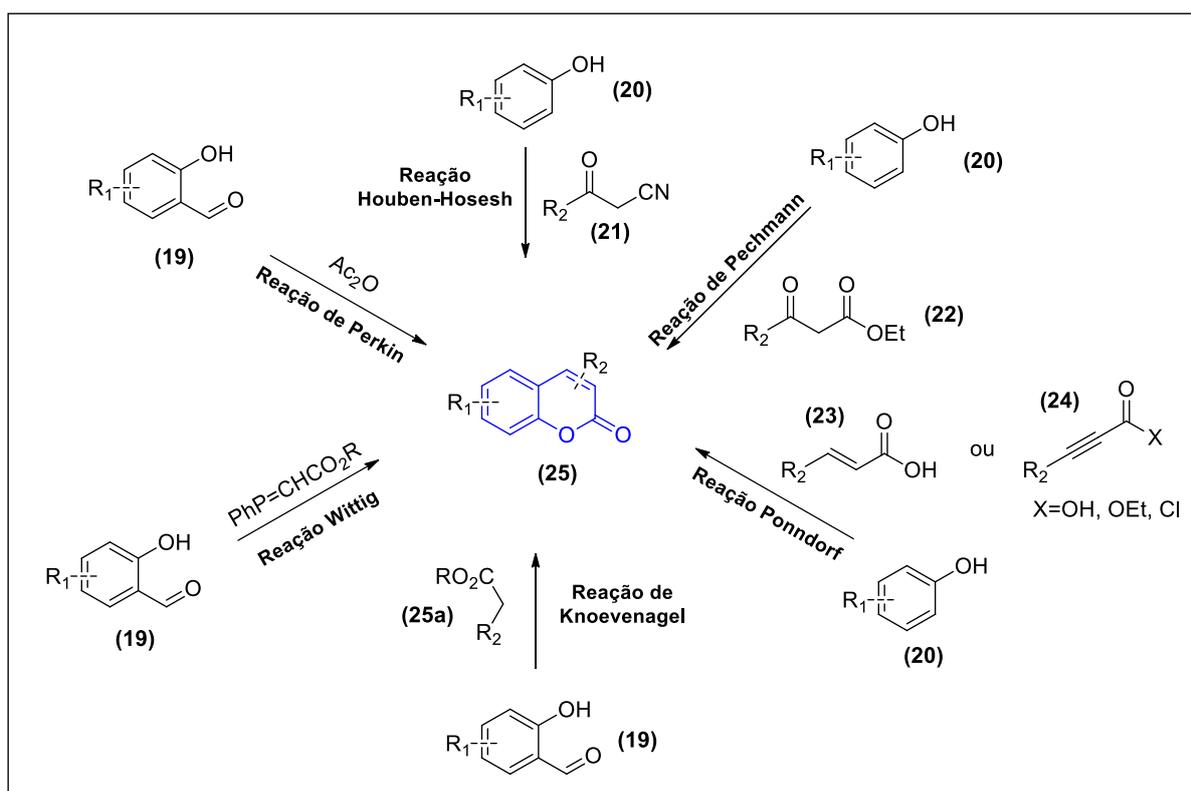
**Esquema 1.** Proposta da rota biossintética da cumarina e umbeliferona pela via do ácido chiquímico. PAL (fenilalanina amônia-liase); C2'H (cinamato 2'-hidroxilase); C4'H (cinamato 4'-hidroxilase) (Adaptado de PEREIRA *et al.*, 2018).

As cumarinas possuem um importante efeito na fisiologia das plantas, atuando como antioxidantes e inibidoras enzimáticas. Essa classe de substâncias está envolvida no controle do crescimento das plantas, na respiração, fotossíntese e na defesa contra infecções (KOSTOVA, 2006). As interessantes propriedades biológicas das cumarinas fizeram com que esta classe de compostos despertasse a atenção para a síntese orgânica (MEDINA *et al.*, 2015), a qual possibilitaria a obtenção dos compostos conhecidos em maior escala e a obtenção de novos derivados com propriedades biológicas e industriais (PEREIRA *et al.*, 2018).

## 1.5. Rotas Sintéticas para obtenção de cumarinas

### 1.5.1. Reações Clássicas

Dentre as reações clássicas na obtenção de cumarinas se apresentam em linha do tempo (Esquema 2): Perkin – 1868 (PERKIN, 1868); Pechmann – 1884 (PECHMANN, 1884); Knoevenagel – 1898 (KNOEVENAGEL, 1898); Houben-Hoesch – 1904 (HOUBEN, 1904; HOESCH, 1915); Ponndorf – 1921 (PONNDORF, 1921); Claisen – 1971 (BALLANTYNE *et al.*, 1971); Wittig – 1977 (MALI *et al.*, 1977) e Balys-Hillman – 1993 (DREWES *et al.*, 1993).

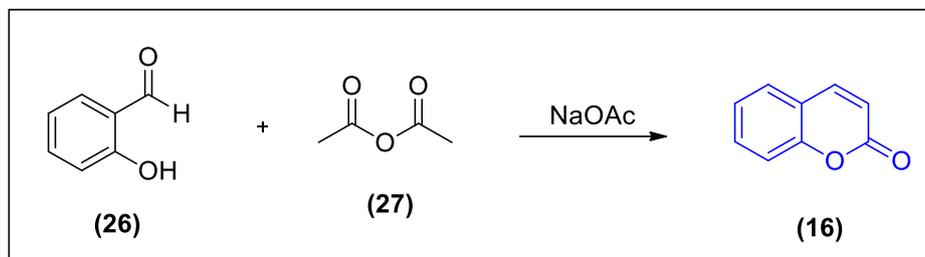


Esquema 2. Rotas sintéticas clássicas para obtenção de cumarinas.

Com base nas estratégias principais acima mencionadas, várias rotas sintéticas foram desenvolvidas para a obtenção de compostos cumarínicos. As rotas sintéticas clássicas seguem abordagens bastante similares, e essas serão mencionadas individualmente ao longo do trabalho.

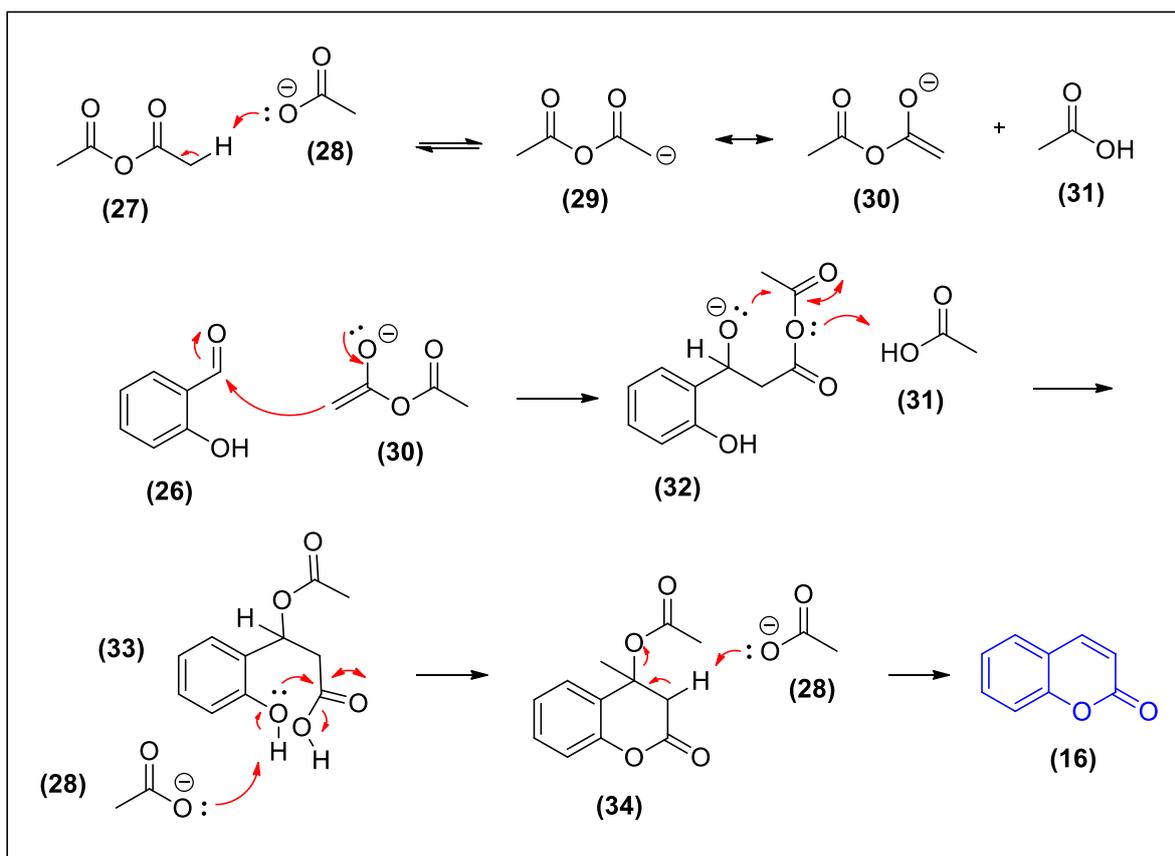
### 1.5.1.1. Reação de Perkin

O primeiro relato sintético para obtenção de cumarinas foi publicado pelo químico britânico Willian Henry Perkin em 1868 (PERKIN, 1868). A reação de Perkin, como ficou conhecida, consiste na obtenção de cumarinas pela condensação aldólica de um *o*-hidroxialdeído (**26**) e anidrido acético (**27**), em presença de acetato de sódio, conforme ilustrado no Esquema 3 (MURRAY, 1995).



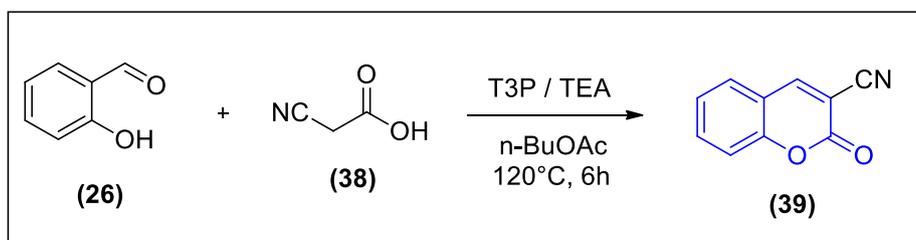
**Esquema 3.** Reação de Perkin.

O mecanismo mais aceito para a reação de Perkin é mostrado no Esquema 4. Primeiramente acontece uma desprotonação do acetoacetato de etila (**27**) por um íon acetato (**28**) disponível no meio reacional, para a formação do intermediário **29**, que está em equilíbrio com **30**, e ácido acético (**31**). Este intermediário **30** ataca a carboníla do salicilaldeído **26**, gerando **32**. O intermediário **32** sofre um ataque intramolecular, levando a formação de **33**, que por sua vez sofre uma ciclização intermolecular formando **34**. Este intermediário **34** tem um próton abstraído por um íon acetato, elimina um íon acetato e por fim leva a formação do produto final cumarínico (**16**).



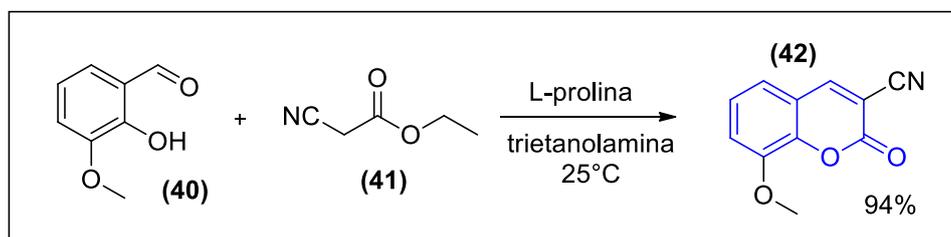
**Esquema 4.** Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Perkin.

A síntese de cumarinas através da reação de Perkin tem sido adaptada para obtenção de quimiotecas de substâncias mais complexas, e que tenham aplicação biológica (SALEM *et al.*, 2018). Uma síntese de cumarinas via reação de Perkin e mediada pelo agente de acoplamento anidrido propanofosfônico (T3P) foi reportada na literatura com bons rendimentos reacionais. O protocolo de síntese emprega, além do agente de acoplamento, salicilaldeídos ou 2-hidroxiarilcetonas e derivados de ácido acético, dando acesso a uma grande variedade de cumarinas substituídas (Esquema 5). O protocolo de reação utiliza condições reacionais brandas e é capaz de tolerar grupos funcionais com maior sensibilidade (AUGUSTINE *et al.*, 2012).



**Esquema 5.** Síntese da 3-carbonitrila-cumarina catalisada por T3P.

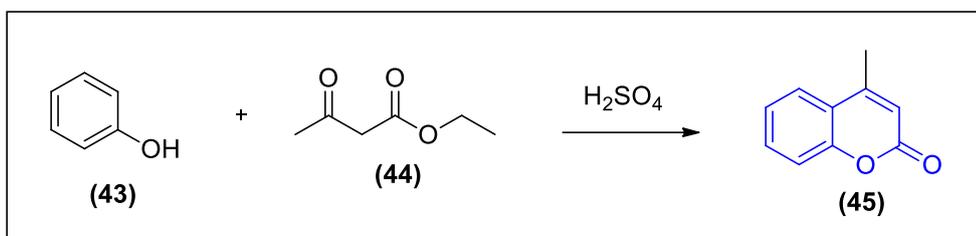
Outra aplicação sintética interessante foi desenvolvida por Srikrishna e colaboradores (Esquema 6) para obtenção de cumarinas com alto rendimento, 94%, através da reação entre a *ortovanilina* (40) e o cianoacetato de etila (41) na presença de L-prolina em trietanolamina a temperatura ambiente (SRIKRISHNA *et al.*, 2014).



**Esquema 6.** Síntese da 8-metoxi-3-carbonitrila-cumarina (42) catalisada por L-prolina.

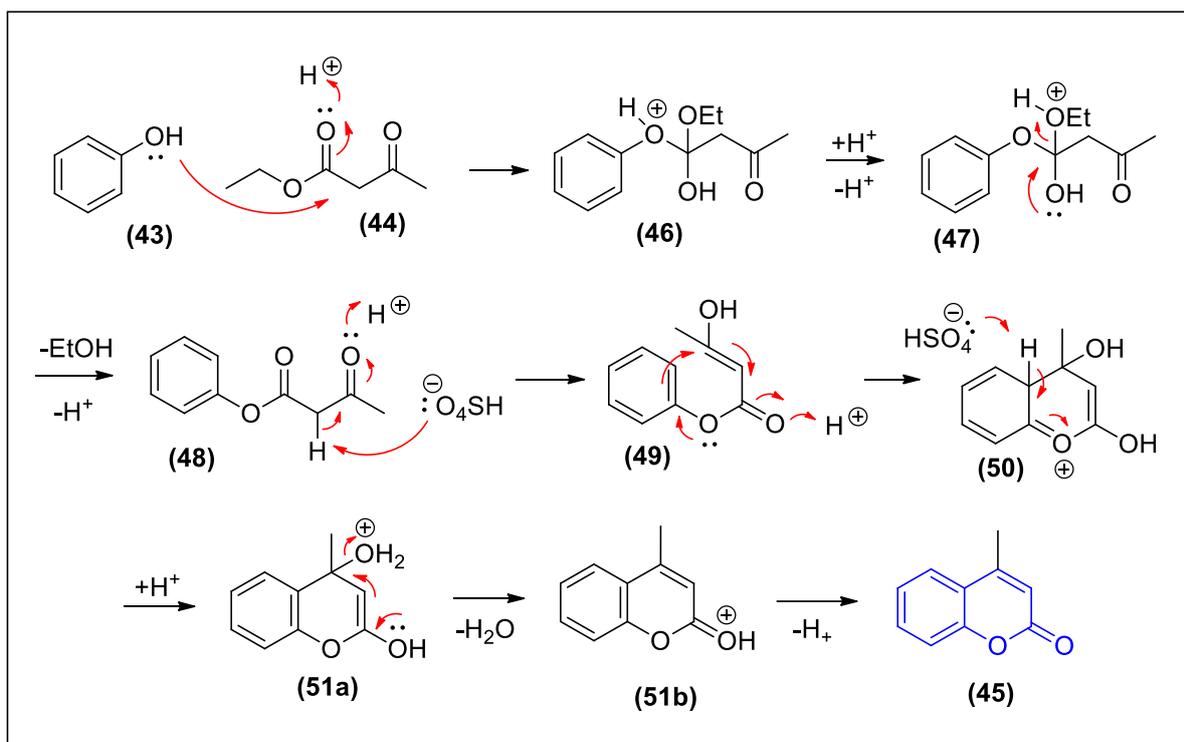
### 1.5.1.2. Reação de Pechmann

A reação de condensação de Pechmann foi relatada pela primeira vez pelo alemão Hans von Pechmann em 1884 (PECHMANN, 1884). Ela tem sido amplamente empregada para a síntese de cumarinas devido à sua simplicidade química e por necessitar de materiais de baixo custo. Este método envolve a reação entre um fenol (43) e um beta-cetoéster (acetoacetato de etila, 44) na presença de ácido sulfúrico como catalisador, como ilustrado no Esquema 7 (SÁNCHEZ *et al.*, 2009).



**Esquema 7.** Reação de Pechmann para a síntese da 4-metil-cumarina (45).

O esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Perkin é mostrado no Esquema 8. Na primeira etapa há protonação do acetoacetato de etila (44) devido ao meio reacional fortemente ácido, seguida com ataque nucleofílico de um par de elétrons do anel aromático do fenol (43) formando o intermediário 46. Na etapa seguinte após uma troca de prótons há formação de 47. Após eliminação de etanol é gerado o intermediário 48 que, sofrendo uma abstração de seu hidrogênio alfa carbonílico por um ânion bissulfato, gera 49. Este intermediário 49 sofre uma Substituição Eletrofílica Aromática (SEAr), levando a formação de 50, que rapidamente tem a aromaticidade do anel restaurada após abstração de um próton, gerando 51a. Na última etapa, protonação da hidroxila em 51b leva a sua eliminação na forma de água e a formação do produto, 4-metil-cumarina (45).

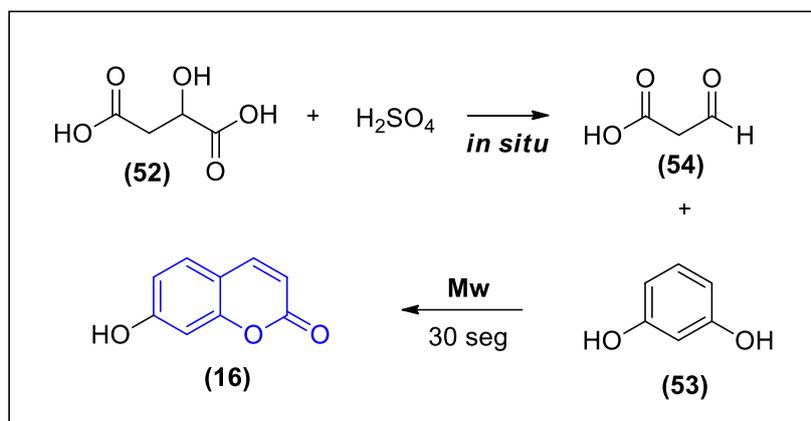


**Esquema 8.** Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Pechmann.

Várias modificações na catálise foram feitas com sucesso, permitindo o uso de condições reacionais moderadas para a reação de Pechmann, incluindo o ácido metano sulfônico (SUGINO *et al.*, 2001), p-TsOH (PANDHARPATTE *et al.*, 2011), Amberlyst-15 (HUSSIEN *et al.*, 2016), [Msim]HSO<sub>4</sub> (KHALIGH *et al.*, 2012), FeF<sub>3</sub> (VAHID *et al.*, 2014), ácido glutâmico (SABETPOOR *et al.*, 2014), poli-(4-vinilpiridina)-CuI (JALAL *et al.*, 2013) e nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-IM (SHAHBAZI *et al.*, 2018).

Uma das cumarinas mais relatadas na literatura é a umbeliferona (7-hidroxi-cumarina; **16**), que é tradicionalmente sintetizada pela condensação de Pechmann (SÁNCHEZ *et al.*, 2009). A metodologia de síntese tradicional deste composto utiliza ácido málico (**52**), resorcinol (**53**), ácido sulfúrico como catalisador e etanol como solvente a 120°C, por aproximadamente 4 horas (BULUT & ERK, 1996). No entanto, Pereira e colaboradores desenvolveram uma metodologia alternativa, usando os mesmos reagentes e radiação de micro-ondas caseiro durante apenas 30 segundos e rendimento de 92% (Esquema 9). A reação ocorre basicamente em duas etapas: Na primeira etapa o ácido málico (**52**) reage com o ácido

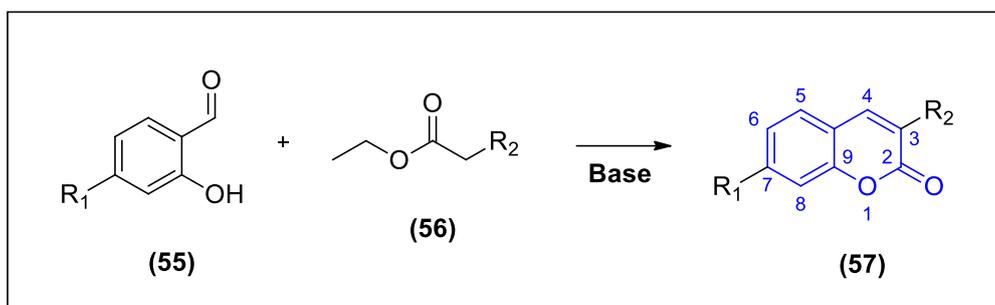
sulfúrico e gera ácido formilacético (**54**) *in situ*, que na etapa seguinte atuará como eletrófilo. A produção de ácido formilacético (**54**) gera liberação de H<sub>2</sub>O e CO. Na etapa seguinte o ácido formilacético sofre ataque nucleofílico do resorcinol (**53**) gerando a umbeliferona, **16** (PEREIRA *et al.*, 2018).



**Esquema 9.** Reação de formação da umbeliferona usando micro-ondas caseiro.

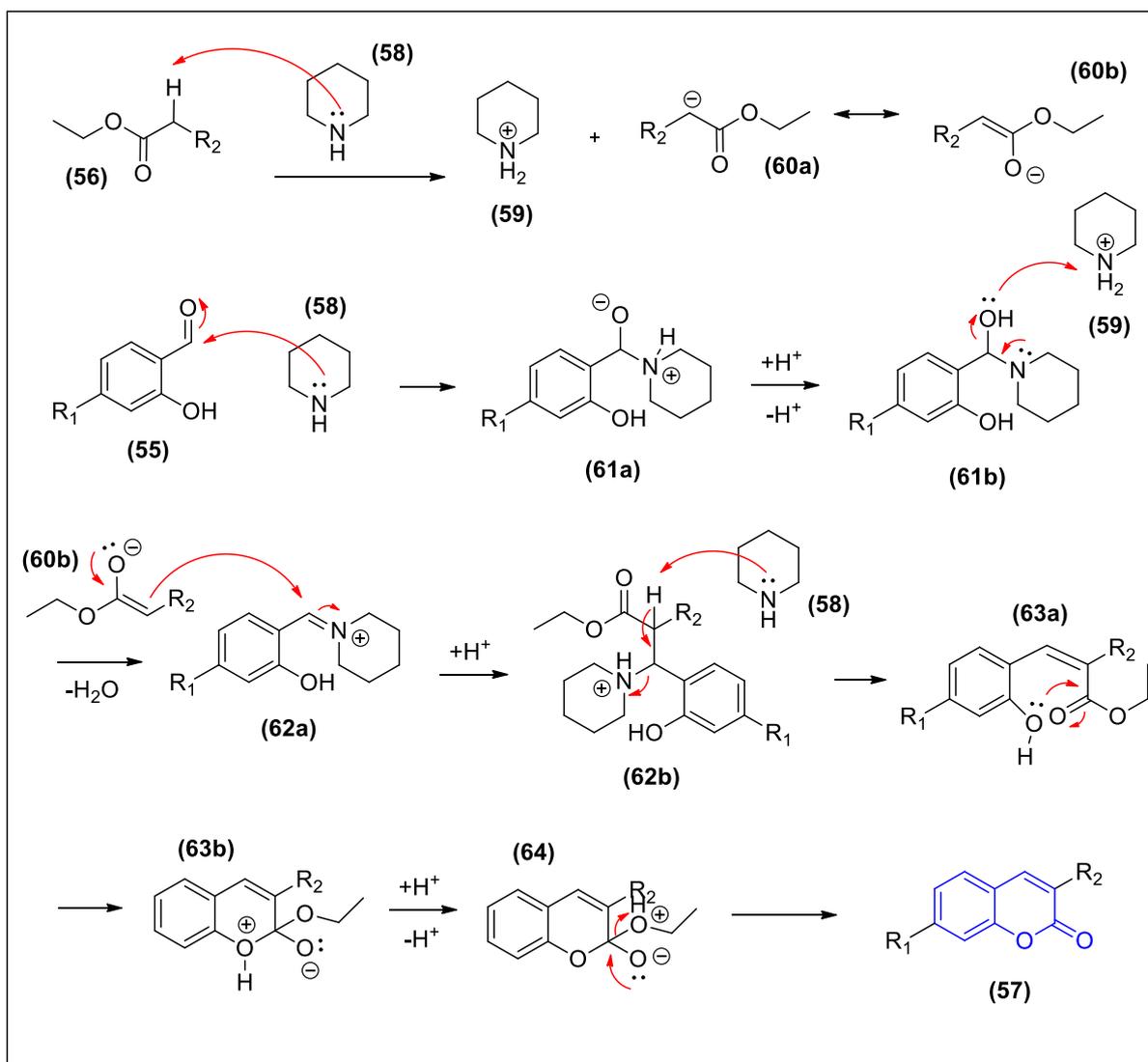
### 1.5.1.3. Reação de Knoevenagel

As 3-acetilcumarinas ou 3-carboxilcumarinas podem ser preparadas a partir de salicilaldeídos através da condensação de Knoevenagel (Esquema 10), por ciclização intramolecular com acetoacetato de etila ou malonatos de dialquila que contenham um grupo metileno ativo, em meio levemente básico como piperidina ou em alguns casos combinações de ácidos carboxílicos ou de Lewis com aminas (KNOEVENAGEL, 1898). Um grande número de derivados cumarínicos foram sintetizados por esta metodologia, principalmente derivados substituídos na posição 3 e 7 do anel cumarínico (TRKOVNIK & IVEZI, 2000; PEREIRA *et al.*, 2016).



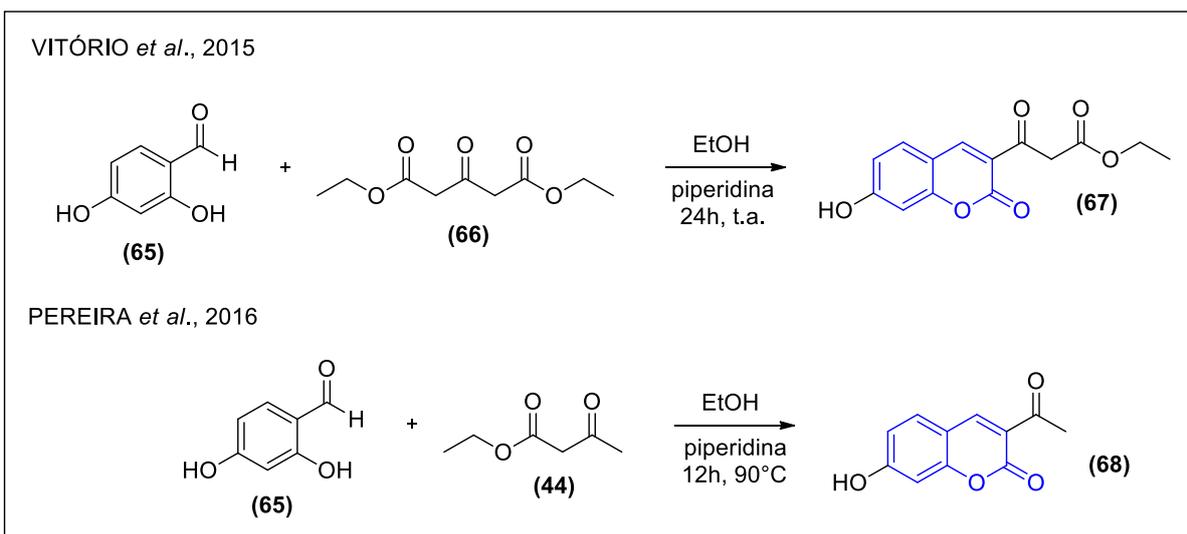
**Esquema 10.** Reação de Knoevenagel.

Na primeira etapa do esquema de intermediários para o mecanismo proposto ocorre a desprotonação de (56) por uma molécula de piperidina (58), gerando 60a que está em equilíbrio com 60b. Outra molécula de piperidina pode também atacar a carbonila do salicilaldeído (55), formando 61a, seguindo de prototropismo forma 61b, que desidrata para formar o íon imínio (62a). Este 62a reage com 60b gerando o intermediário 62b, que perde um próton e elimina uma molécula de piperidina formando 63a. Por sua vez 63a sofre uma substituição nucleofílica intramolecular acíclica que gera 63b, após prototropismo gera 64, que por fim gera o produto final cumarínico (Esquema 11).



**Esquema 11.** Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Knoevenagel.

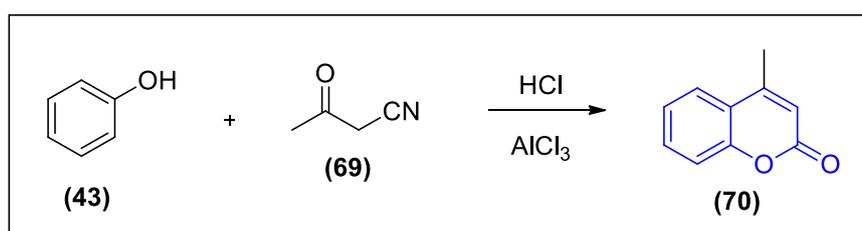
A reação de Knoevenagel ainda tem sido muito utilizada nos últimos anos na síntese de cumarinas com potencial uso terapêutico, como mostram os trabalhos do Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM). Os artigos descrevem a síntese de beta-cetoésteres cumarínicos e 3-acetilcumarinas, blocos de construção importantes para a reação de Biginelli (VITÓRIO *et al.*, 2015), e para a química da *N*-acilhidrazonas (PEREIRA *et al.*, 2016) contendo cumarinas (Esquema 12).



**Esquema 12.** Obtenção de novas cumarinas sintetizadas via reação de Knoevenagel.

#### 1.5.1.4. Reação de Houben-Hoesch

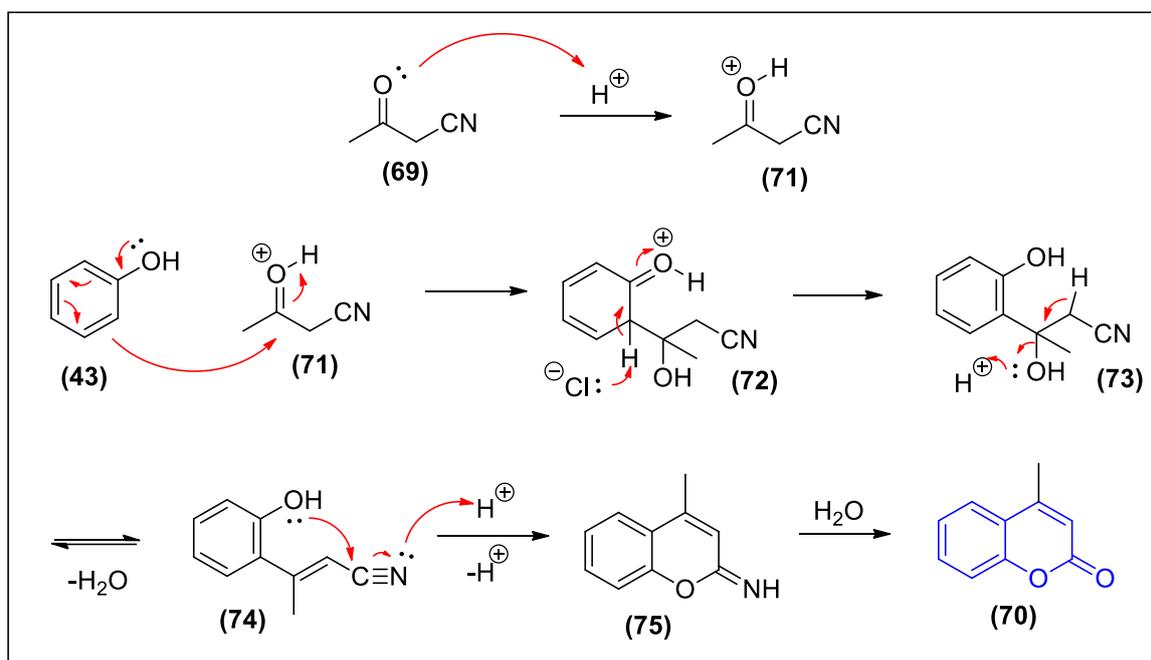
A reação de Houben-Hoesch é uma reação na qual um grupo nitrila ou ácido carboxílico reage com um areno para formar uma arilcetona (Esquema 13). A reação é um tipo de acilação de Friedel-Crafts com cloreto de hidrogênio e um catalisador de ácido de Lewis (HOUBEN, 1904; HOESCH, 1915).



**Esquema 13.** Reação geral de Houben-Hoesch.

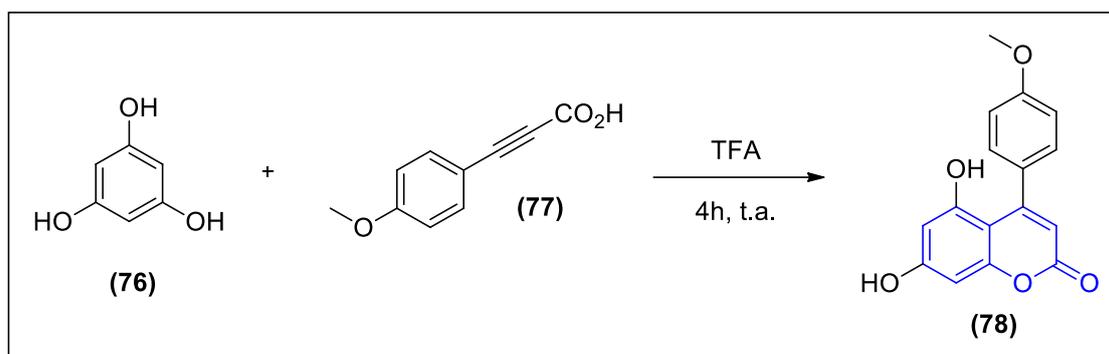
O esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Houben-Hoesch é mostrado no Esquema 14. Na primeira etapa acontece a protonação da 3-oxobutanonitrila (69) que por sua vez sofre um ataque nucleofílico do anel aromático do fenol gerando o intermediário 72, que após restauração da aromaticidade do anel fenólico forma 73. Este 73 é

então desidratado via um mecanismo E<sub>1</sub> formando o intermediário **74**, que é então ciclizado pelo ataque nucleofílico da hidroxila fenólica levando a formação do intermediário imina **75**. Este por fim, sofre uma reação de hidrólise devido ao meio levando ao produto cumarínico (**70**).



**Esquema 14.** Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Houben-Hoesch.

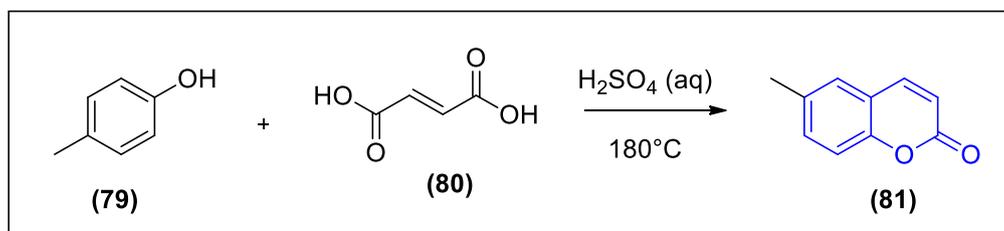
Atualmente existem pouquíssimos relatos do uso desta via para síntese de cumarinas. O último relato encontrado em busca nas bases de dados Google Acadêmico, Scopus e Sciencedirect, foi relatado por Sun e colaboradores em 2011 (SUN *et al.*, 2011). Este trabalho descreve a síntese de derivados de 4-arilcumarinas através da reação de Houben-Hoesch com rendimento de até 91% (Esquema 15).



**Esquema 15.** Síntese de 4-arilcumarinas através da reação de Houben-Hoesch.

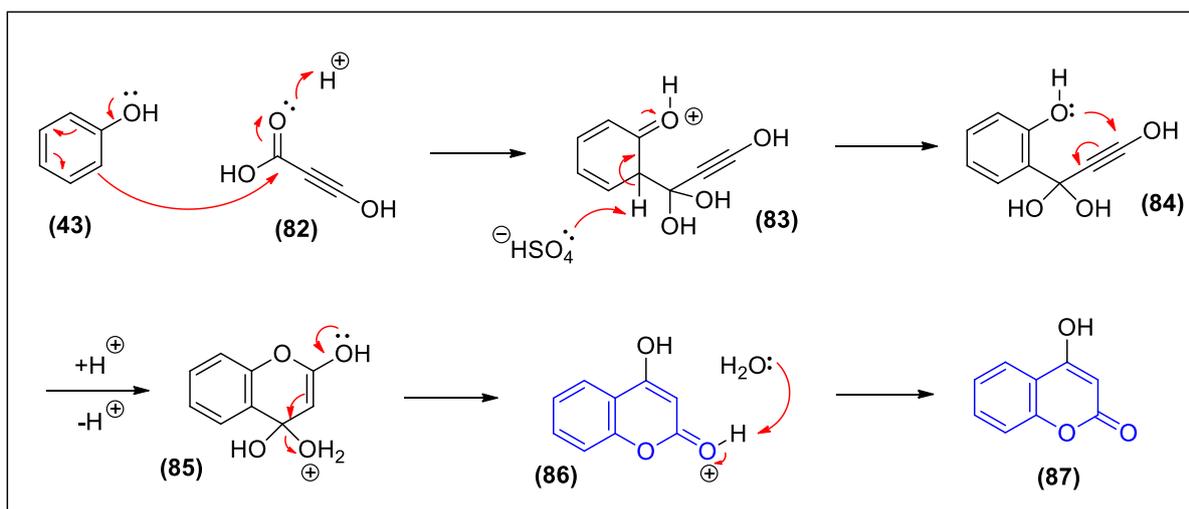
### 1.5.1.5. Reação de Ponndorf

Em 1921 Wolfgang Ponndorf descreveu a condensação entre ácidos fumárico (**80**) e *p*-cresol (**79**) na presença de ácido sulfúrico aquoso, gerando a 6-metilcumarina (**81**) com rendimento de 50% (Esquema 16). Inicialmente, o uso de cloreto de zinco e ácido sulfúrico alcoólico foram menos satisfatórios como catalisadores desta condensação (Ponndorf, 1921).



**Esquema 16.** Primeira cumarina sintetizada através da reação de Ponndorf em 1921.

O mecanismo simplificado proposto para a reação de Ponndorf é mostrado no Esquema 17. Na primeira etapa há um ataque dos elétrons  $\pi$  do anel aromático do fenol (**43**) a carbonila do ácido carboxílico (**82**) usado na reação, gerando o intermediário **83**, que após restauração da aromaticidade do anel fenólico em **84**, e troca de prótons temos o intermediário **85**. Este **85** após desidratação intramolecular é gerado o núcleo cumarínico protonado (**86**), que seguido de perda de próton na carbonila lactônica o produto cumarínico 4-substituído (**87**) é gerado.

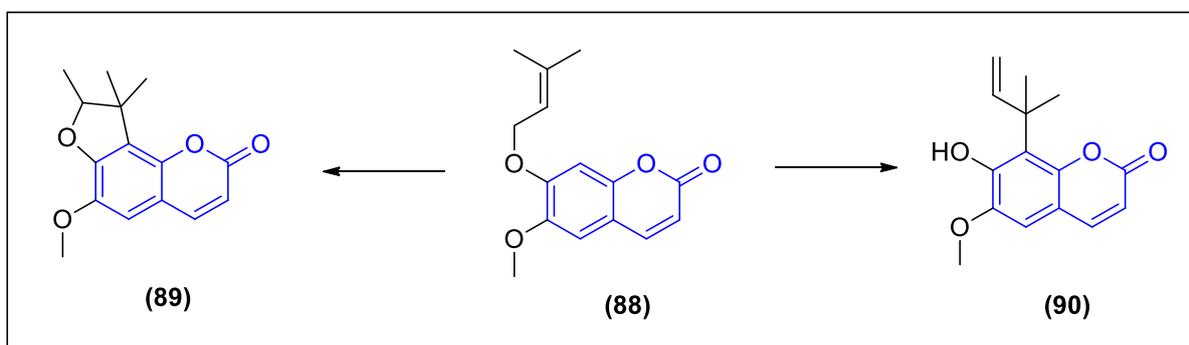


**Esquema 17.** Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Ponnendorf.

Não há relatos após o ano 2000 de cumarinas sintetizadas através da reação de Ponnendorf, provavelmente pela substituição por metodologias menos drásticas de obtenção deste núcleo em temperaturas mais baixas.

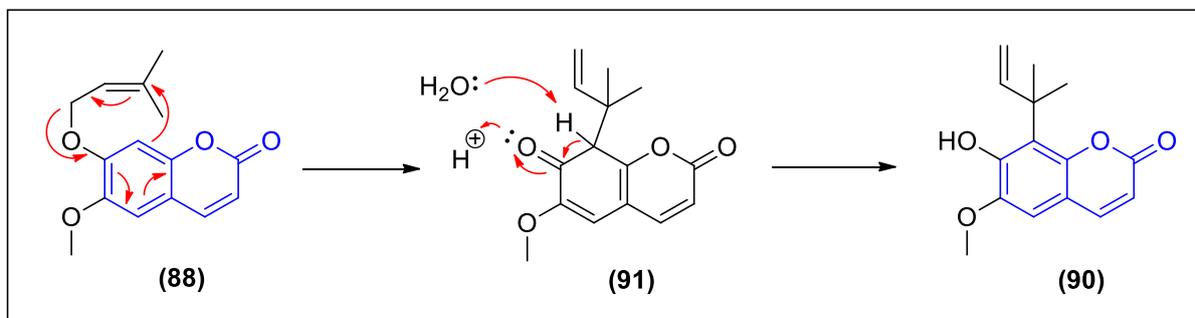
#### 1.5.1.6. Reação de Claisen

A reação de Claisen ou rearranjo de Claisen pode ser útil na modificação estrutural de cumarinas obtidas de fontes naturais através de calor ou luz (Esquema 18). Desta forma Ballantyne e colaboradores sintetizaram as cumarinas nishoutina (89) e obliquetina (90) a partir de 88 (BALLANTYNE *et al.*, 1971).



**Esquema 18.** Primeiras cumarinas sintetizadas através da reação de Claisen em 1971.

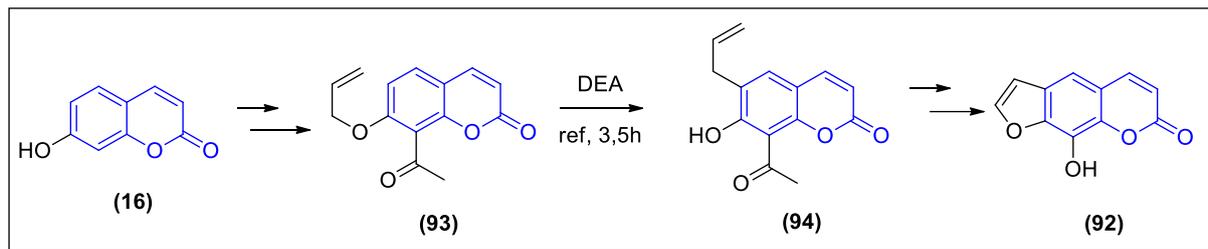
O esquema de intermediários proposto é bem simples para esta reação (Esquema 19). A primeira etapa envolve o ataque dos pares de elétrons do anel aromático cumarínico ao éter alílico de **88**, gerando o intermediário não aromático **91**. A segunda etapa é rápida devido a restauração da aromaticidade do sistema cumarínico, onde há perda de próton e formação de fenol no lugar do éter alílico, formando o produto final **90**.



**Esquema 19.** Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Claisen.

O Xanthotoxol (**92**) é uma cumarina natural que exibe atividade antioxidante e efeito 5-ARHT (NG *et al.*, 2000). He e colaboradores relataram a síntese total de Xanthotoxol (**92**) em seis etapas, incluindo o rearranjo de Claisen, como uma etapa chave (HE *et al.*, 2007). A 8-acetil-7-O-alil-cumarina (**93**) foi preparada a partir da 7-hidroxi-cumarina (**16**). O éter alílico (**93**) foi submetido a um rearranjo de Claisen aromático usando *N,N*-dietilanilina (DEA) durante 3,5 h para fornecer o composto (**94**) com rendimento de 73%. O composto

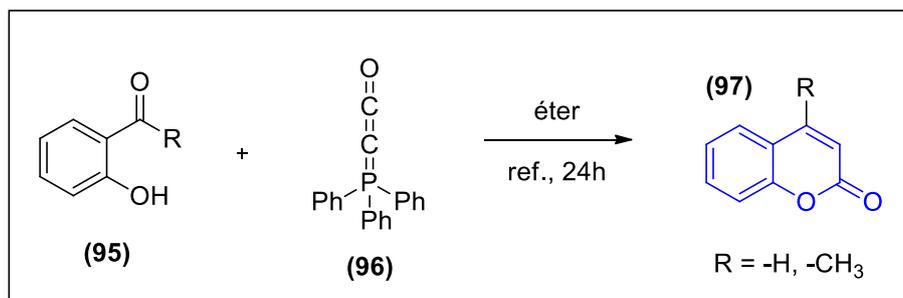
(94) depois de algumas etapas forneceu o produto natural Xanthoxol (92) com rendimento global de 29% (Esquema 20).



**Esquema 20.** Rearranjo de Claisen na síntese do Xanthoxol (92).

### 1.5.1.7. Reação de Wittig

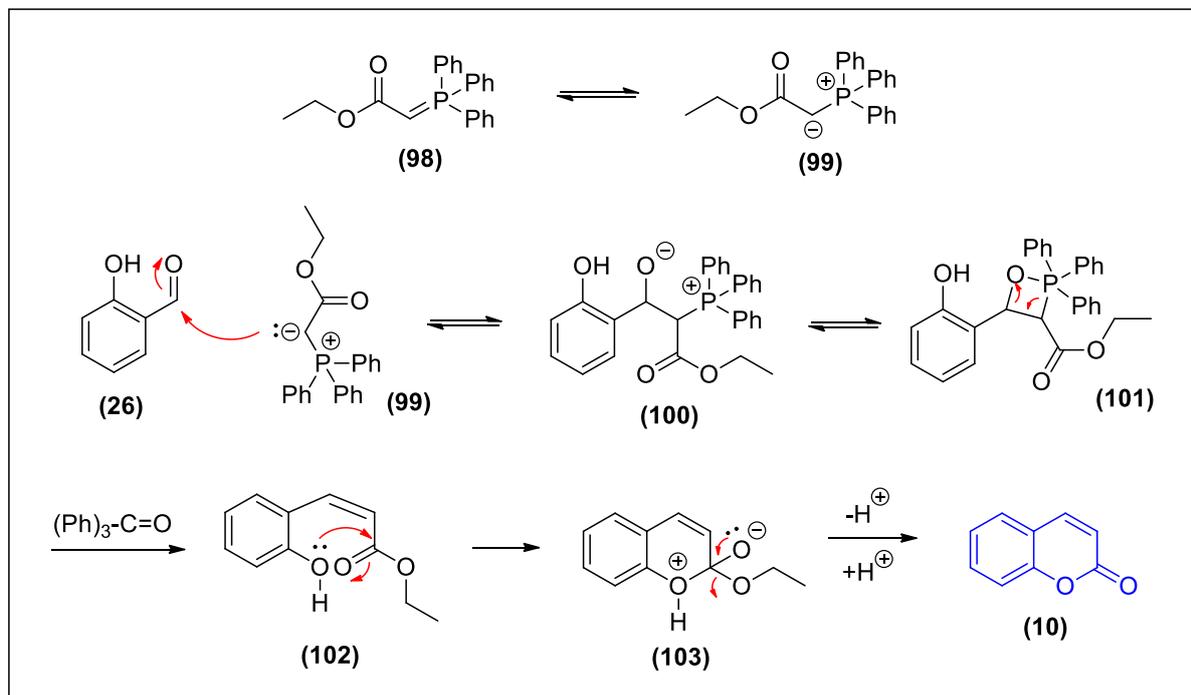
A reação de Wittig foi utilizada pela primeira vez na síntese de cumarinas por Bestmann e colaboradores em 1976 (BESTMANN, 1976; MALI & YADAV, 1977). Os reagentes principais eram salicilaldeídos ou *orto*-hidroxi-acetofenonas (95) diversas e um fosforano (96), a reação se procedia com éter etílico como solvente com tempo médio de 24h em refluxo. (Esquema 21).



**Esquema 21.** Reação de Wittig para a síntese de cumarinas.

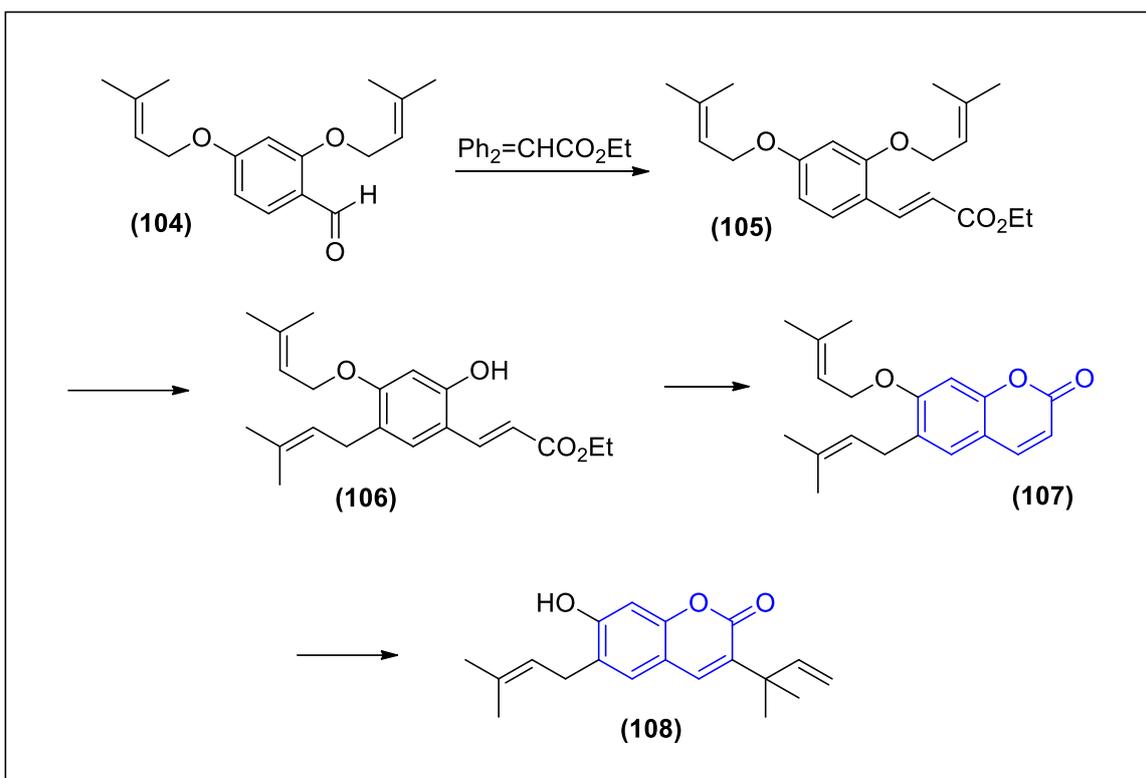
O esquema de intermediários proposto para esta reação está descrito do Esquema 22. Na primeira etapa temos o equilíbrio entre as formas 98 e 99. O par de elétrons do carbânion de 99 ataca a carbonila do aldeído do salicilaldeído (26) formando o intermediário 100, que está em equilíbrio com sua forma cíclica (101), oriundo da ligação O-P. Por sua vez o intermediário cíclico 101 elimina óxido de trifenilfosfina, formando 102, que é um

intermediário chave para a formação das cumarinas, possui configuração *Z* que é necessária para a ciclização do núcleo em **103**. Este após a eliminação de etanol forma o núcleo cumarínico (**10**).



**Esquema 22.** Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Wittig na formação de cumarinas.

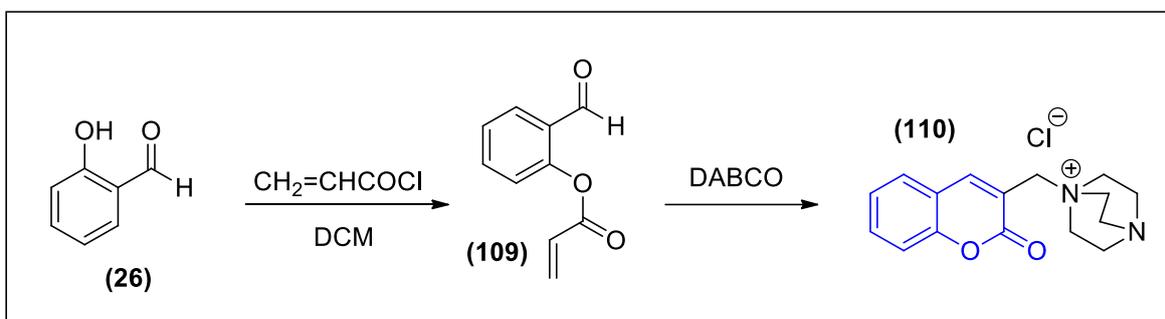
Patre e colaboradores publicaram em 2009 a reação de síntese *one-pot* da graveliferona, uma importante cumarina encontrada em plantas medicinais (PATRE *et al.*, 2009). Esta reação é classificada com reação em cascata, inicialmente se comportando como uma reação de Wittig e seguindo por dois rearranjos, de Claisen e de Cope, respectivamente (Esquema 23).



**Esquema 23.** Reação em cascata Wittig-Claisen-Cope para a síntese da graveliferona.

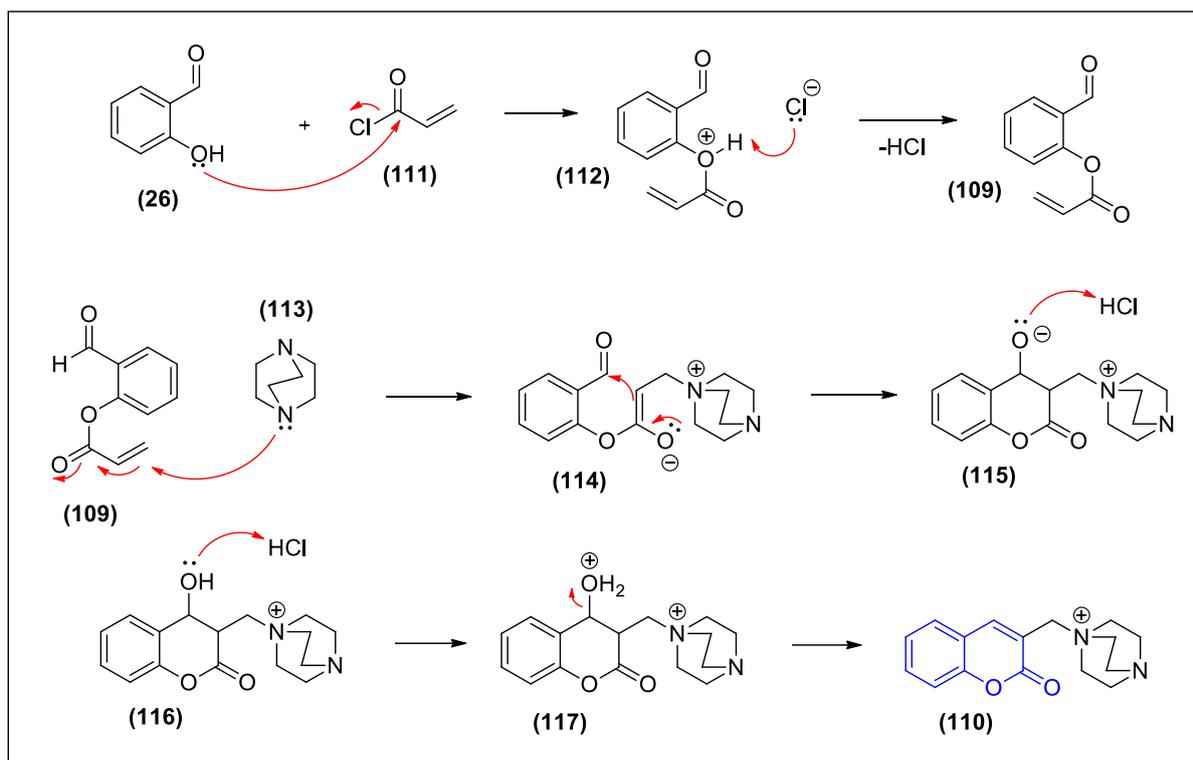
#### 1.5.1.8. Reação de Baylis-Hillman

A reação de Baylis-Hillman foi utilizada pela primeira vez na síntese de cumarinas por Drewes e colaboradores em 1993 (DREWES *et al.*, 1993). O éster acrilato (**109**) do salicilaldeído, na presença de DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), fornece um sal cristalino de cumarina, **110**. A formação deste derivado confirma a presença do intermediário primordial (**114**) no mecanismo desta reação (Esquema 24).



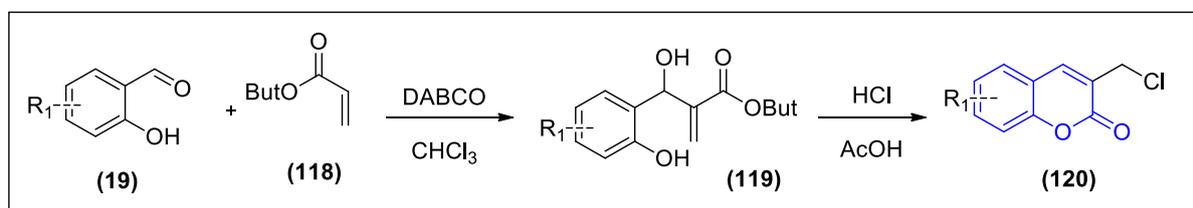
**Esquema 24.** Reação de Baylis-Hillman na síntese de cumarinas.

O esquema de intermediários simplificado proposto para a síntese de cumarinas a partir da reação de Baylis-Hillman envolve inicialmente a reação da hidroxila fenólica (**26**) com o acrilato (**111**) formando o intermediário **112**, que é desprotonado logo em seguida gerando o éster **109**. Este éster **109** reage com o DABCO (**113**) através de uma adição cruzada, formando o intermediário **114**, que se condensa ao aldeído gerando **115**, que é prontamente protonado duas vezes seguidas pelo meio reacional (**115** e **116**), desidratado (**117**) gerando por fim o núcleo cumarínico **110** (Esquema 25).



**Esquema 25.** Esquema de intermediários simplificado proposto para a reação de Baylis-Hillman na formação de cumarinas.

Faridoon e colaboradores em 2015, relataram a síntese de cumarinas e cromenos através da reação de Baylis-Hillman usando os mesmos adutos (FARIDOOON *et al.*, 2015). A reação levou a obtenção de cumarinas 3-subsituídas que podem servir de bloco de construção de novos derivados com potencial terapêutico (Esquema 26).

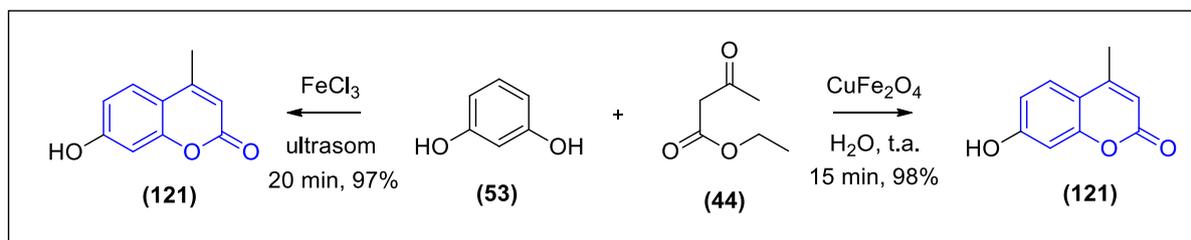


**Esquema 26.** Reação de Baylis-Hillman na síntese de cumarinas 3-subsituídas.

### 1.5.2. Reações Não Clássicas na formação de derivados cumarínicos

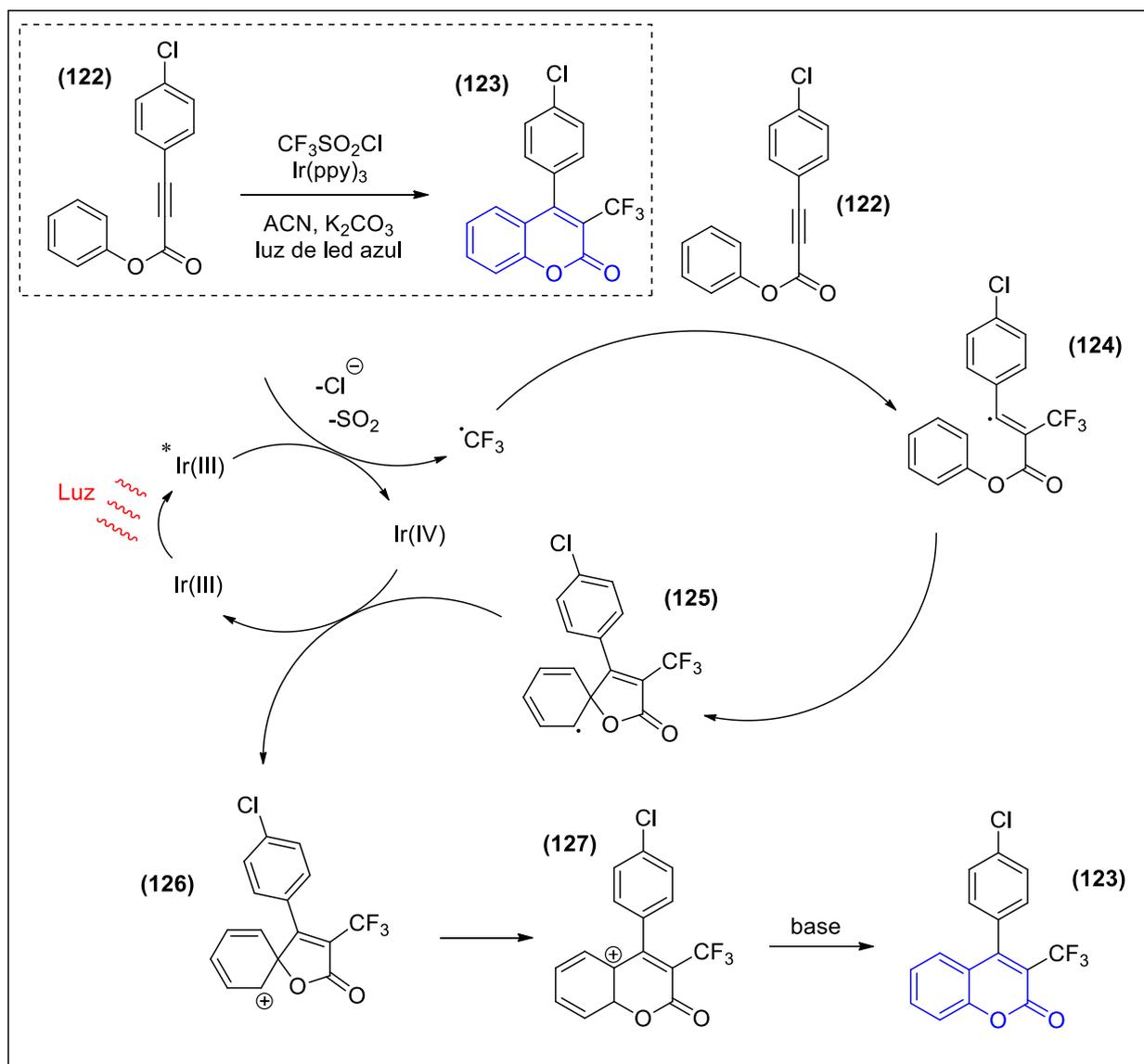
A busca por novos derivados cumarínicos com perfil biológico relevante tem sido um dos grandes enfoques da química medicinal nas últimas décadas (HWU *et al.*, 2019; SINGH *et al.*, 2019). As novas metodologias publicadas recentemente mostram adaptações nas rotas clássicas e descobertas de novas rotas importantes para a síntese de núcleos ainda não construídos (THAKUR *et al.*, 2015; SALEM *et al.*, 2018). As alterações podem ser dar na temperatura, catálise, solvente, e reagentes utilizados nas reações. Além das novas rotas que são descobertas ao acaso ou com planejamento sintético apurado (SALEM *et al.*, 2018; GRAEBIN *et al.*, 2019).

Dentre as modificações citadas anteriormente, pode-se destacar o trabalho de Prousis e colaboradores que investigaram a atividade catalítica do  $\text{FeCl}_3$  para a síntese de uma variedade de cumarinas 4-substituídas usando a técnica de alta energia ultrassônica (Esquema 27). As condições assistidas por ultrassom proporcionam um complemento útil à reação de Pechmann, levando a derivados de cumarina em excelentes rendimentos, sob condições isentas de solvente, em tempos de reação curtos utilizando como catalisador um ácido de Lewis barato e brando (PROUSIS *et al.*, 2014). Destaca-se também a síntese destes mesmos derivados usando nanopartículas de  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  como catalisadores em água à temperatura ambiente (Esquema 27). A metodologia possui várias vantagens, como o uso de água como solvente, altas taxas de conversão, excelentes rendimentos, simplicidade na extração do produto, catalisadores magneticamente separáveis e eliminação da filtração do catalisador após a conclusão da reação (BAGHBANIAN & FARHANG, 2014).



**Esquema 27.** Reações usando catálise de  $\text{FeCl}_3$  em ultrassom e  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  em água.

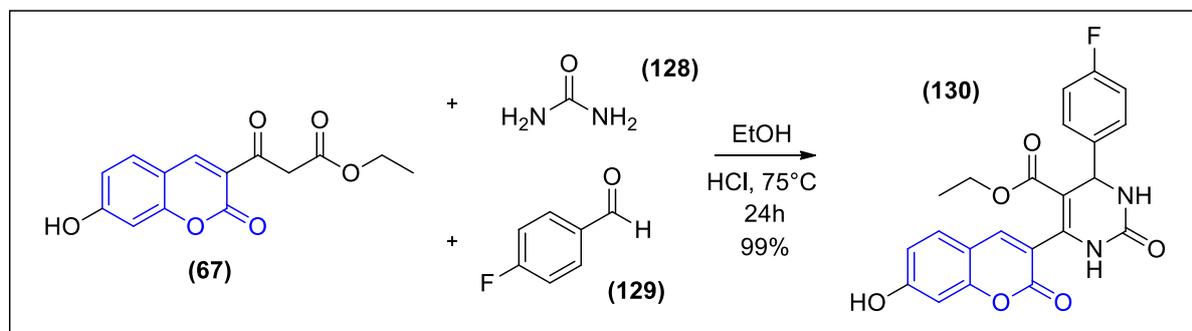
Uma estratégia para a síntese de derivados cumarínicos através de catálise fotoredox de luz visível foi desenvolvida por Bu e colaboradores usando *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> como fotocatalisador sob condições suaves (Esquema 28). O cloreto de trifluorometanossulfonila, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, é utilizado como o reagente de trifluorometilação, que é de baixo custo e prontamente disponível. Os alquinoatos de arila são trifluorometilados, depois sofrem uma ciclização radicalar e uma migração de éster em cascata para gerar produtos alvo. O fotocatalisador Ir(ppy)<sub>3</sub> é ativado por luz visível para o estado excitado e é oxidado pelo CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl. O radical trifluorometila é formado após a liberação de Cl<sup>-</sup> e SO<sub>2</sub>. A adição do radical CF<sub>3</sub> ao alquinoato de arila **122** fornece o radical alquenila **124**, que sofre uma espirociclicização intramolecular radical para formar o intermediário cíclico **125**. A oxidação de um único elétron do radical **124** por Ir(IV) leva ao cátion **125**. A espécie de Ir(IV) é reduzida a Ir(III), e isso completa o ciclo fotocatalítico. O intermediário **126** foi produzido pela migração 1,2 da lactona e a desprotonação de **127** finalmente proporciona o derivado de cumarina **123** (BU *et al.*, 2018).



**Esquema 28.** Reação e esquema de intermediários de síntese fotocatalítica proposto para obtenção de cumarinas.

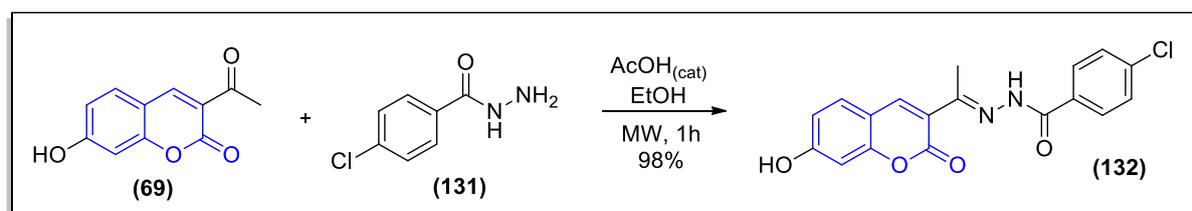
As reações multicomponentes têm ganhado bastante espaço tanto na síntese orgânica quanto na química medicinal (GRAEBIN *et al.*, 2019). Reações multicomponentes (RMCs) são, por definição, reações convergentes onde três ou mais reagentes de partida se organizam quimicamente para formar apenas um único produto que contém basicamente a maioria dos átomos das espécies reagentes. Estes tipos de reações podem gerar moléculas contendo uma variedade de grupos funcionais, além de permitir a criação de novas estruturas através de uma variação sistemática de reagentes, possibilitando produzir bibliotecas de moléculas

diversificadas e estruturalmente distintas, as quais podem apresentar atividade biológica ou serem modificadas para tal fim (ROGERIO *et al.*, 2016). É interessante destacar o trabalho de Vitório e colaboradores, que otimizaram o protocolo da Reação Multicomponente de Biginelli para obtenção, em bons rendimentos, de uma coleção de 3,4-di-idropirimidina-2-(1*H*)-ona/tionas (Esquema 29), com propriedades de absorção UV e azul fluorescente, a partir de derivados sintéticos de beta-cetoéster cumarínicos. Este foi o primeiro relato de adutos de Biginelli contendo um núcleo de cumarina oriundo do beta-cetoéster (VITÓRIO *et al.*, 2015).



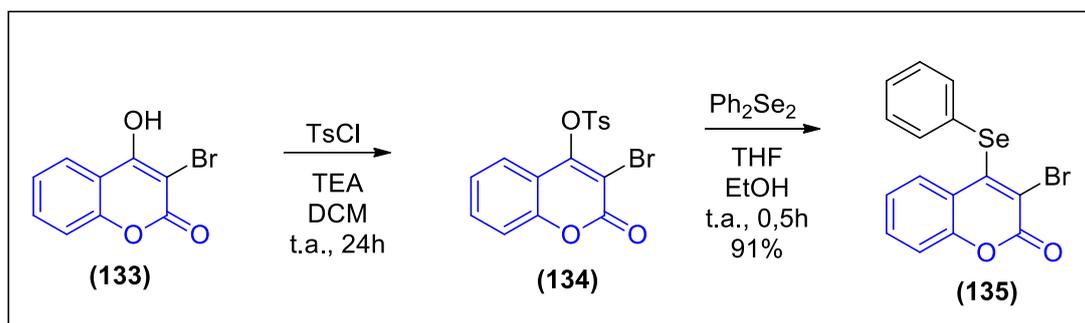
**Esquema 29.** Reação de Biginelli na síntese de di-idropirimidinonas cumarínicas.

Pereira e colaboradores descreveram uma síntese assistida por micro-ondas de novos derivados de *N*-acil-hidrazona e semicacbazona-7-hidroxi-cumarinas, partindo de 3-acetil-7-hidroxi-2*H*-cromen-2-ona (Esquema 30). Este protocolo otimizado levou a maiores rendimentos e redução considerável no tempo de reação de 24 horas para 1 hora. As soluções aquosas destes compostos revelaram uma emissão de azul brilhante para ciano e rendimentos quânticos máximos de 0,244. Os compostos sintetizados apresentaram variação na luminescência dependendo da polaridade do meio, devido a uma melhor ou pior estabilização dos conformeros *syn-anti* (PEREIRA *et al.*, 2016).



**Esquema 30.** Reação de síntese de *N*-acilhidrazonas cumarínicas.

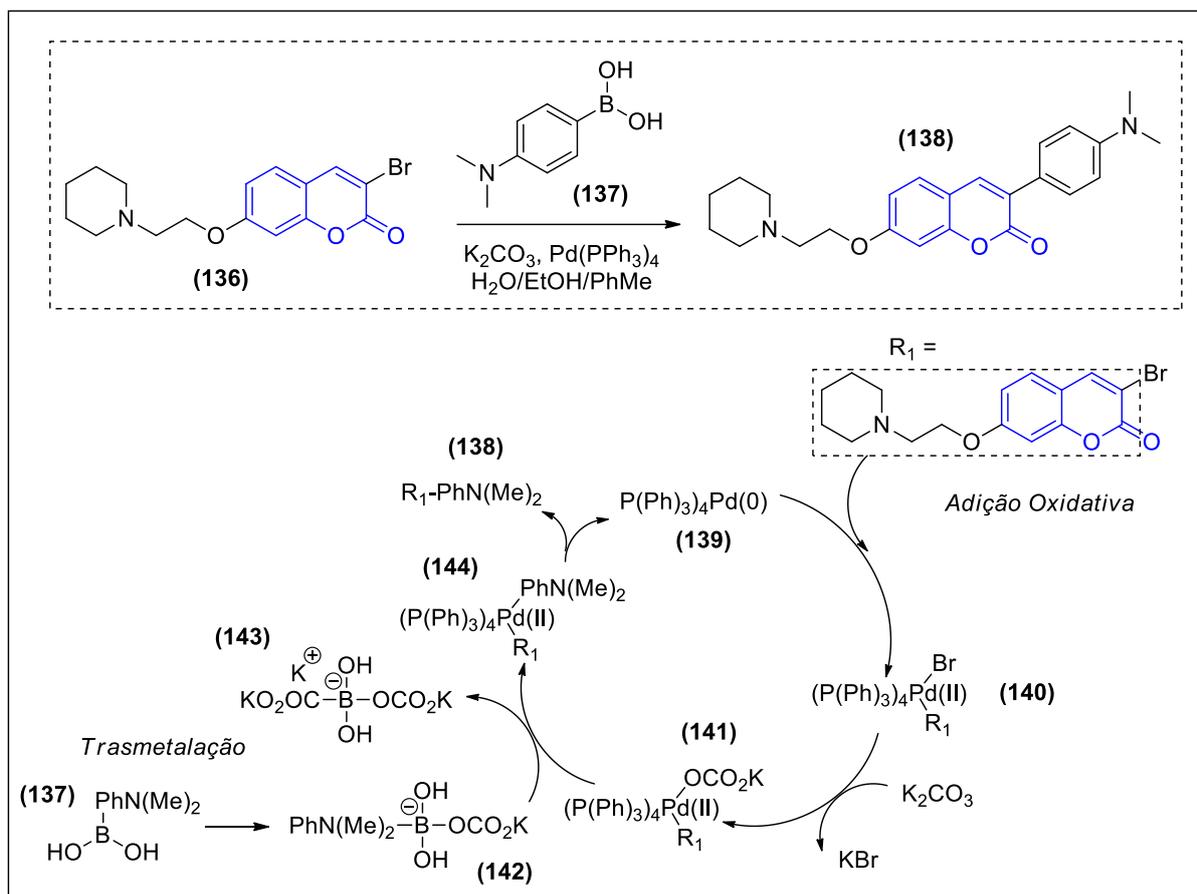
A química dos organosselênicos emergiu como uma área de destaque nos últimos anos devido ao seu papel essencial na síntese de muitos compostos biologicamente ativos. O planejamento e a síntese de compostos organosselênicos com atividade biológica tem se tornado uma área promissora de pesquisa em química medicinal (SPENGLER *et al.*, 2019). Uma abordagem concisa e eficiente para a obtenção de derivados de 4-organosselenil-cumarínicos, a partir de 4-hidroxicumarinas, foi relatado por Padilha e colaboradores (Esquema 31). A síntese foi baseada na ativação do grupo 4-hidroxi pelo grupo tosilato seguida por uma reação tandem chamada de adição selênio-Michael /  $\beta$ -eliminação de ânions de aril-/benzil-selenolatos. Os ânions selenetos foram convenientemente gerados *in situ* por exposição dos diselenídeos correspondentes à  $\text{NaBH}_4$ . Compostos selecionados demonstraram exibir propriedades antioxidantes no córtex e no hipocampo de camundongos (PADILHA *et al.*, 2017).



**Esquema 31.** Reação de síntese da 3-bromo-4-*Se*-fenil cumarina.

Inúmeras abordagens sintéticas foram relatadas para a síntese de derivados cumarínicos. Métodos sintéticos clássicos podem estar associados a certas limitações, como a exigência de grandes quantidades de produtos químicos corrosivos por exemplo. Em muitos casos, são processos de várias etapas ou demorados que não possuem estereosseletividade. Estes problemas são parcialmente resolvidos por reações de acoplamento intermolecular ou intramolecular catalisadas por metais. Os metais relatados para a síntese de cumarinas incluem paládio, ouro, cobre, prata, platina, ferro, cobalto, ródio, gálio, níquel e zinco (BHATIA *et al.*, 2018).

Uma série de 7-amino-alcoxi-cumarinas substituídas na posição 3 foi desenhada e avaliada como inibidores de colinesterases e antioxidantes por De Souza e colaboradores (Esquema 32). Todos os compostos foram eficazes na inibição da AChE com potências na faixa nanomolar, 3-(4-(dimetilamino)fenil)-7-aminoetoxi-cumarina **138**, ( $CI_{50} = 20nM$ ) e seletividade ( $CI_{50} \text{ BuChE/AChE} = 354$ ), bastante semelhante ao fármaco de referência, donepezila ( $CI_{50} = 6 \text{ nM}$ ;  $CI_{50} \text{ BuChE/AChE} = 365$ ), também apresentando propriedades antioxidantes, baixa citotoxicidade e boas propriedades do ADMET (DE SOUZA *et al.*, 2019). Os compostos foram sintetizados via reação de acoplamento de Suzuki. Esta reação foi realizada a partir dos ácidos fenilborônicos devidamente substituídos e dos respectivos derivados 3-bromo-7-aminoalcoxi-cumarínicos. O mecanismo da reação de Suzuki é melhor visualizado a partir da perspectiva do catalisador de paládio (**139**). A reação inicia-se com o processo de adição oxidativa dos respectivos composto cumarínico ao paládio para formar a espécie de organopaládio **140**. Em seguida, a reação entre o intermediário **140** e o carbonato, dá origem ao intermediário **141**, que via transmetalção com o complexo de boronato (**142**; **143**) (produzido pela reação do ácido 4-dimetilamino-fenilborônico com o carbonato) forma a espécie de organopaládio **144**. Por fim, ocorre o processo de eliminação reductiva do respectivo produto desejado (**138**), restaurando o catalisador de paládio original (**139**), o qual completa o ciclo catalítico, conforme demonstrado no Esquema 32 (MIYAURA & SUZUKI, 1995).



**Esquema 32.** Reação e mecanismo proposto de síntese de Suzuki.

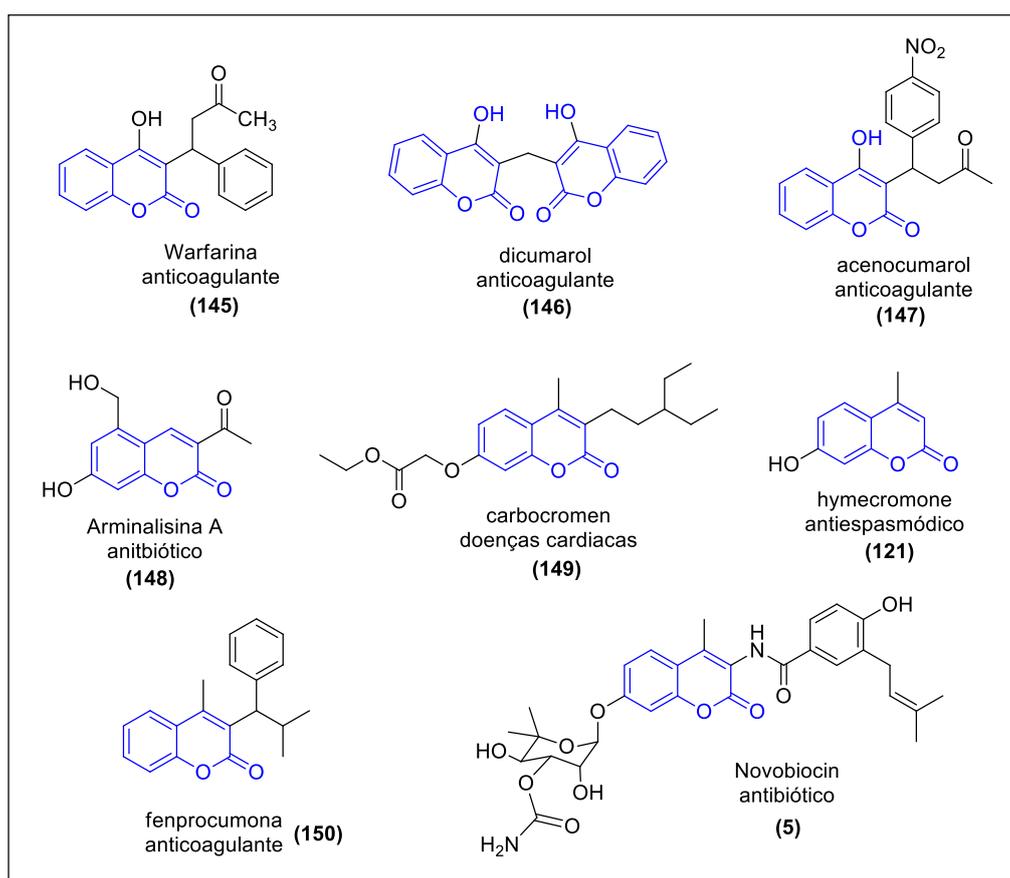
### 1.6. Espectro Biológico das cumarinas

Como demonstrado no último exemplo do escopo reacional acima, as cumarinas possuem grande contribuição na prevenção e tratamento de doenças devido à capacidade de exercer interações não covalentes (ligação de hidrogênio, interações eletrostáticas, coordenação a metais, interações de Van de Waals entre outras.) com muitos sítios de interação no organismo, possuindo um amplo espectro de atividades biológicas como anticoagulante, antioxidante, anticâncer, antimicrobiana e antineurodegenerativa (PEREIRA *et al.*, 2018).

A Figura 6 exibe algumas estruturas de derivados cumarínicos que são ou já foram clinicamente utilizados. Por exemplo, a Warfarina (**145**) e a Fenprocumona (**150**) são fármacos já registrados tanto pela ANVISA quanto pela FDA e são usados como agentes

anticoagulantes principalmente no tratamento e prevenção de doenças tromboembólicas (FDA, 2019; ANVISA, 2019).

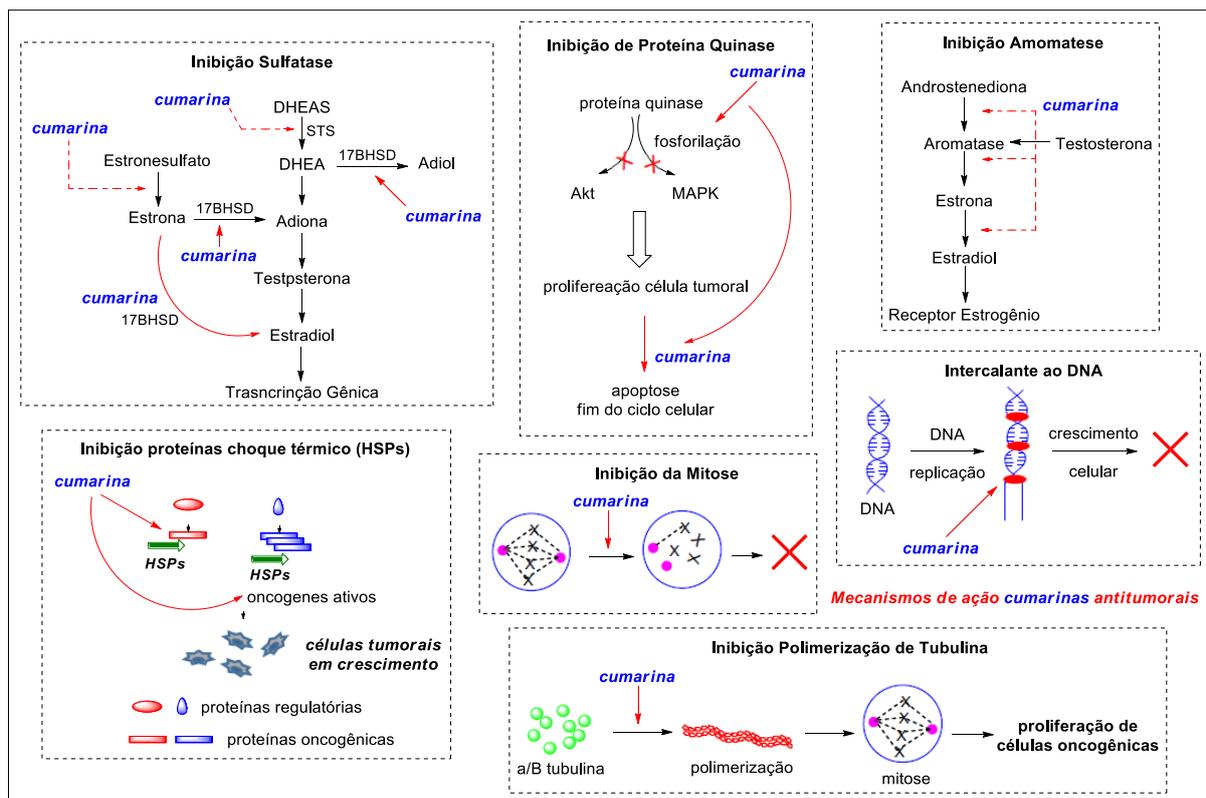
O novobiocin (**5**), também registrado pela FDA, é um 7-O-glicosídeo-cumarina de grande destaque. Esta molécula apresenta atividade antibiótica por ser um potente inibidor da DNA girase bacteriana e é isolada a partir da bactéria *Streptomyces niveus* (SANDHU *et al.*, 2014), além disso, o novobiocin foi identificado como o primeiro inibidor C-terminal da Hsp90 junto com a clorobiocina, a coumermicina, e outros derivados cumarínicos para uso como antitumorais (MARCUS *et al.*, 2000). Deste então, os derivados cumarínicos têm ganhado destaque no planejamento e síntese de compostos antitumorais.



**Figura 6.** Derivados de cumarinas usados clinicamente (SANDHU *et al.*, 2014).

## 1.7. Derivados cumarínicos no tratamento do câncer e seus mecanismos de ação

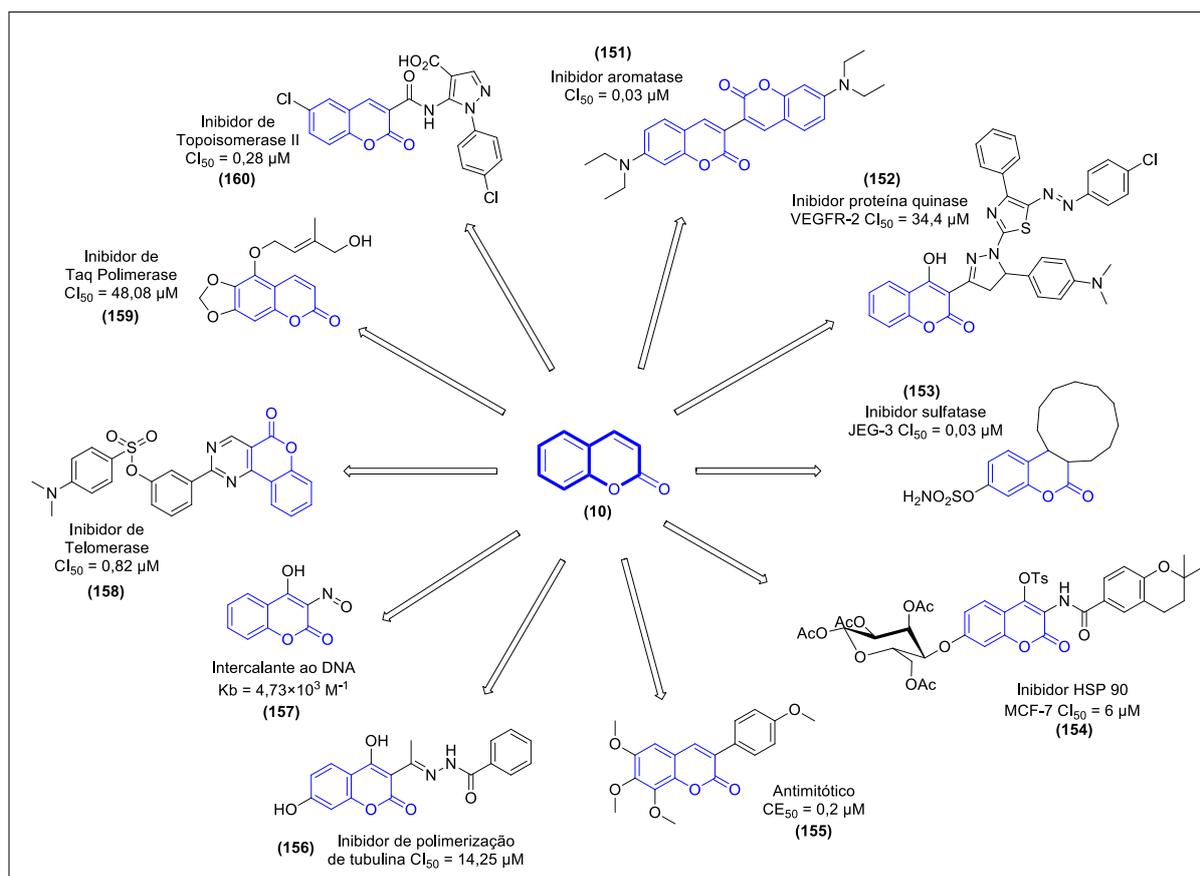
Os derivados cumarínicos seguem uma série de caminhos complexos em diversos alvos para a quimioterapia do câncer. A descrição detalhada é mostrada no Esquema 33. Para o tratamento do câncer, em geral, os derivados de cumarina, direta ou indiretamente, podem inibir o processo de polimerização da tubulina, a mitose, a replicação do DNA, e inibindo várias enzimas como proteínas quinases, sulfatases, aromatase, caspases e proteínas de choque térmico (BAILLY *et al.*, 2003; GANINA *et al.*, 2008; CHEN *et al.*, 2013).



**Esquema 33.** Possíveis mecanismos de ação de cumarinas antitumorais adaptado de SINGH *et al.*, 2019.

A descoberta de novos agentes quimioterápicos cumarínicos ainda continua despertando o interesse da comunidade científica. DNA polimerases e topoisomerases atuam no metabolismo de ácidos nucleicos modulando diferentes processos como replicação, mitose,

reparo de danos, topologia de DNA e transcrição. Tem sido amplamente documentado que as polimerases servem como alvos moleculares para a quimioterapia antiviral e antitumoral. Além disso, a telomerase é uma ribonucleoproteína com atividade exacerbada na maioria das linhagens tumorais, tornando-se um alvo emergente no tratamento do câncer (PUNGITORE, 2008; GARRO & PUNGITORE, 2019). O Esquema 34 ilustra algumas cumarinas descritas e seus alvos de ação (MOHAMED *et al.*, 2019; YAMAGUCHI *et al.*, 2017; WOO *et al.*, 2011; AUDISIO *et al.*, 2014; KIM *et al.*, 2012; GOVINDAIAH *et al.*, 2019; ROY *et al.*, 2019; LV *et al.*, 2017; GARRO *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2018).



**Esquema 34.** Cumarinas e seus respectivos alvos terapêuticos relacionados ao câncer.

De acordo com este levantamento resumido, fica demonstrado a importância da classe das cumarinas no combate ao câncer e, desta forma, este trabalho de tese se baseará na síntese e avaliação biológicas de novos derivados de cumarina frente a células tumorais, como descrito a seguir.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo Geral

Baseado em uma das linhas de pesquisa de nosso laboratório (LaDMol-QM – Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal) que visa a identificação de novos candidatos a fármacos antitumorais temos como objetivo neste trabalho a ampliação de uma quimioteca de *Di-idropirimidinonas* e a construção de novas *Imidazopiridinas*, explorando a reatividade de cetonas e beta-cetoésteres na posição 3 do núcleo cumarínico.

### 2.2. Objetivos Específicos

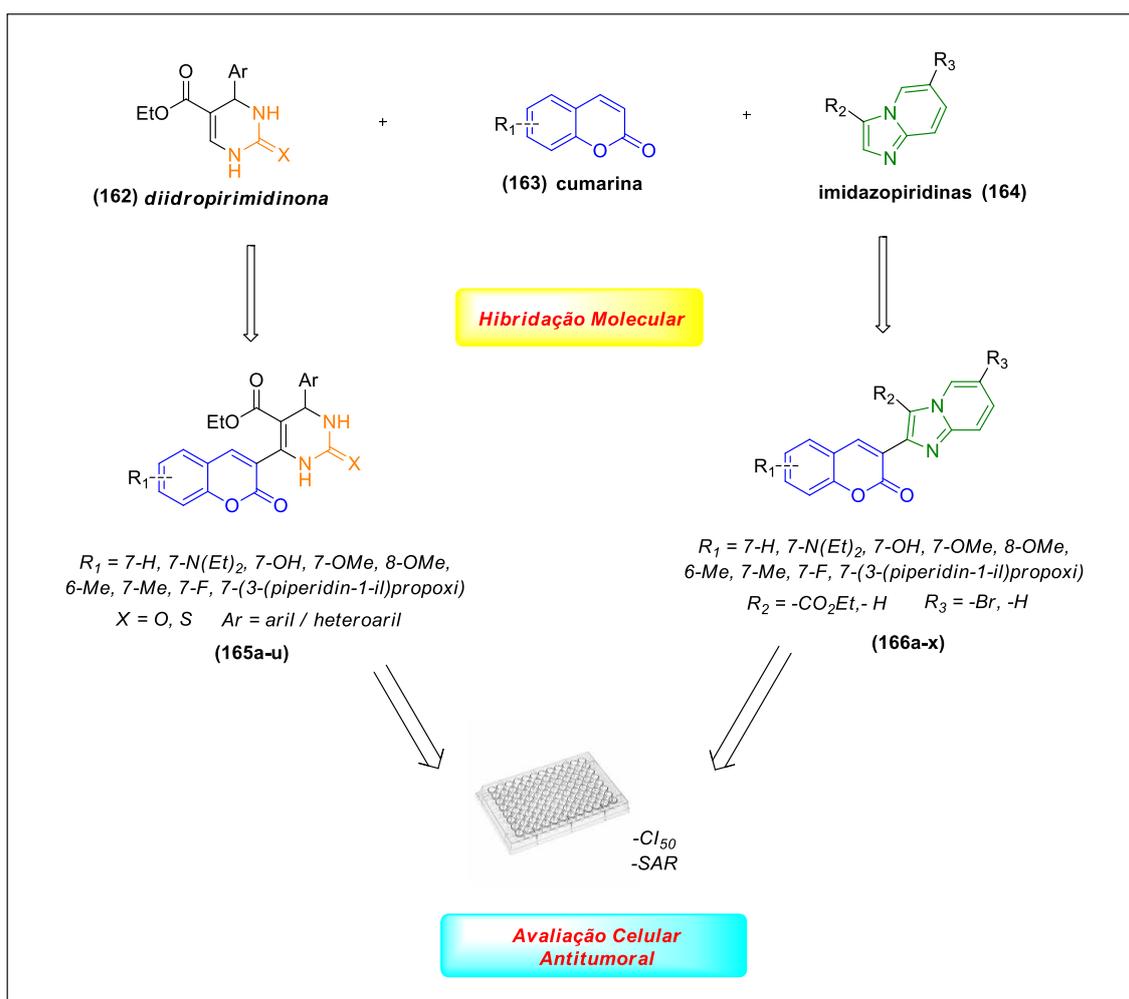
- Sintetizar, purificar e ampliar uma quimioteca de di-idropirimidinonas com resultados biológicos preliminares;
- Estudar o mecanismo de formação destes compostos a partir da reação multicomponente de Biginelli;
- Sintetizar e purificar uma quimioteca de imidazopiridinas inéditas;
- Avaliar a atividade antiproliferativa dos compostos sintetizados preliminarmente e inéditos frente a diferentes células tumorais;

### 2.3. Planejamento Estrutural

O planejamento estrutural das séries de *Di-idropirimidinonas* e *Imidazopiridinas* foi baseado na técnica de hibridação molecular. A hibridação dos grupos baseou-se em dados da literatura que demonstram perfil antitumoral, para estes núcleos em estudos farmacológicos *in vivo* e *in vitro* (GUGGILAPU *et al.*, 2016; MOSTAFA *et al.*, 2018; SUNKARI *et al.*, 2019; MOHAN *et al.*, 2019).

Neste contexto, pretendeu-se realizar o estudo de identificação de novos candidatos a fármacos anti-tumorais a partir da ampliação de uma quimioteca de 17 *di-idropirimidinonas* cumarínicas sintetizadas em um trabalho anterior, para 35 compostos, e 24 *imidazopiridinas* com substituintes diversos, variando-se a natureza dos anéis aromáticos ligados às subunidades *di-idropirimidinona*, *imidazopiridina* e cumarina (Esquema 36). Particularmente

o perfil dos substituintes ligados à cumarina nas *di-idropirimidinonas* demonstrou grande influência sobre a atividade citotóxica em resultados prévios do nosso grupo: compostos 7-hidroxicumarínicos não apresentaram atividade considerável, com inibição do crescimento celular inferior a 50% (a 25 µg/mL) em todas as células testadas, HCT-116 (câncer colorretal), PC3 (câncer de próstata) e SF-295 (glioblastoma – câncer cerebral). No entanto, os compostos 7-dietilamino apresentaram boa atividade citotóxica, com inibição do crescimento celular variando de 56 a 62%, na mesma concentração. Assim, o planejamento estrutural destas séries visou a modificações dos substituintes do anel cumarina nas posições 6, 7 e 8, assim como no perfil de substituição dos grupos ligados à cumarina.



**Esquema 36.** Planejamento estrutural das *di-idropirimidinonas* e *imidazopiridinas* para a obtenção dos compostos com atividade antitumoral.

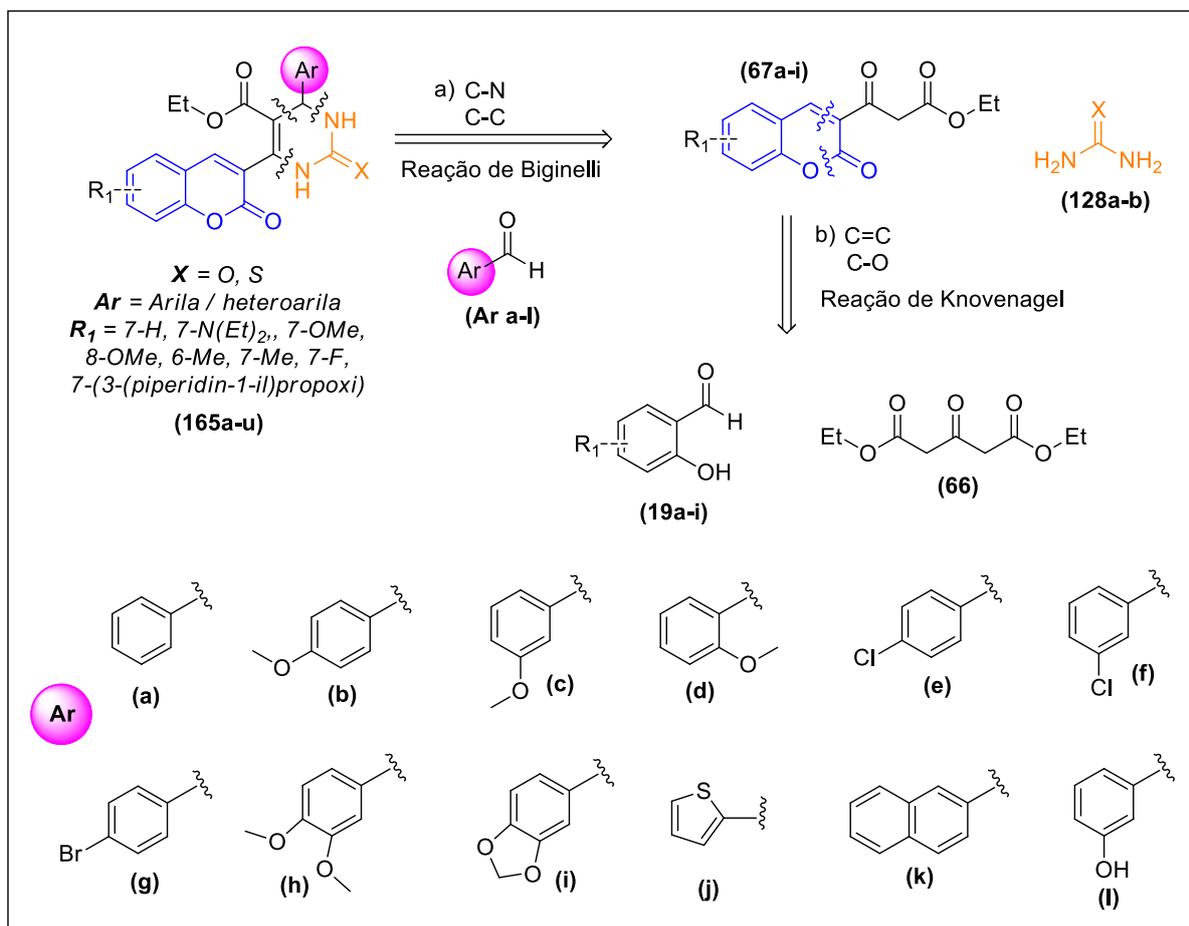
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Planejamento Sintético e Obtenção da Quimioteca de novas Di-idropirimidinonas (165a-u)

A síntese dos 21 novos compostos da quimioteca de di-idropirimidinonas de Biginelli (165a-u) foi baseada na análise retrossintética ilustrada no Esquema 37.

A análise retrossintética, através de duas desconexões C-N (etapa **a**) e uma desconexão (C-C), permitiu identificar os precursores aldeídos (**Ar a-l**), beta-cetoésteres (67a-i) e (tio)uréias (128a-b) como compostos-chave para a síntese da quimioteca de di-idropirimidinonas (165a-u), explorando a condensação ácido-catalisada de aldeídos aromáticos funcionalizados em Ar, (tio)ureias e betacetoésteres cumarínico numa reação tricomponente de Biginelli.

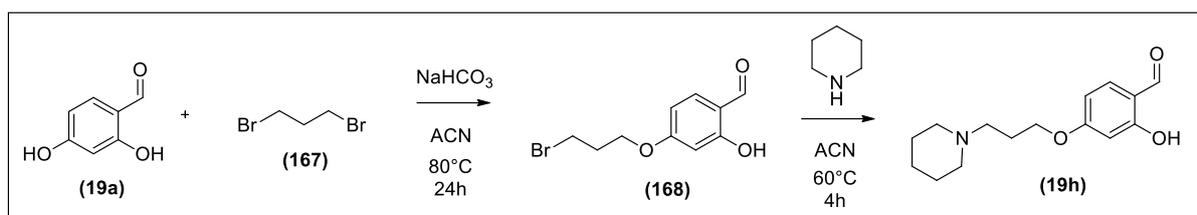
Os aldeídos (**Ar a-l**) e as (tio)uréias (128a-b) selecionados para esta síntese puderam ser adquiridos comercialmente. Por sua vez, os betacetoésteres cumarínicos (67a-i), que não são comerciais, foram sintetizados. Através da análise retrossintética destes composto podemos observar na etapa **b** uma desconexão C=C e uma C-O, que permitiu identificar como precursores seus salicilaldeídos correspondentes (19a-i), o que após uma reação de Knoevenagel com 3-oxopentanodioato de dietila (66), explorando a substituição nucleofílica à carbonila com catálise básica, originaram os betacetoésteres pretendidos. O único salicilaldeído indisponível comercialmente é o **19i**, que foi sintetizado.



**Esquema 37.** Análise retróssintética para obtenção da quimioteca de Di-idropirimidinonas de Biginelli (**165a-u**)

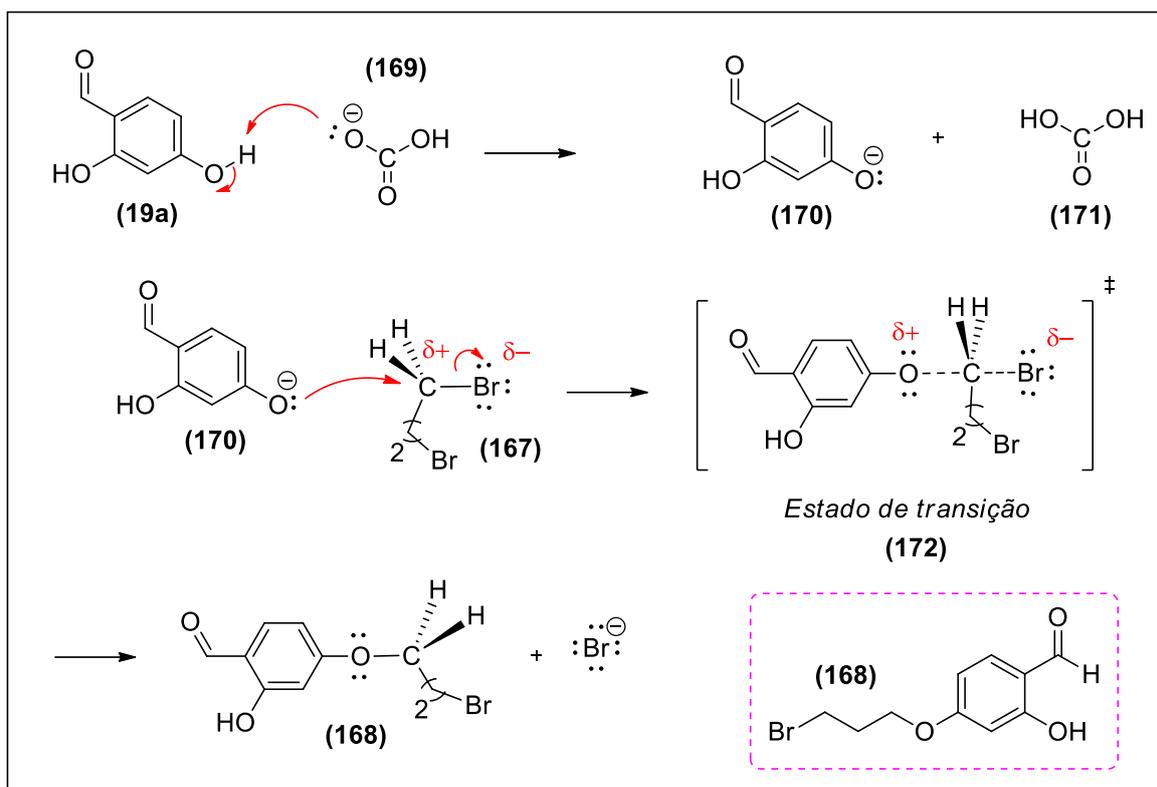
### 3.2. Síntese do 2-hidroxi-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)benzaldeído (19h)

O composto (**19h**) é preparado em duas etapas. O intermediário 4-(3-bromopropoxi)-2-hidroxibenzaldeído (**168**) foi sintetizado via reação de *O*-alquilação regioseletiva (primeira etapa, Esquema 38), seguindo o protocolo adaptado de reação descrito na literatura por De Souza e colaboradores, com rendimento reacional de 66% a partir do 2,4-diidroxibenzaldeído (**19a**), bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) e dibromopropano (**167**) em ACN como solvente (DE SOUZA *et al.*, 2019).



**Esquema 38.** Síntese do salicilaldeído 2-hidroxi-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)benzaldeído (**19h**).

Esta reação ocorre via mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2) dependente da concentração do nucleófilo e do substrato. Inicialmente, o bicarbonato de sódio abstrai o próton da hidroxila fenólica (posição *para*) do 2,4-diidroxibenzaldeído (**19a**), permitindo maior disponibilidade do par de elétrons livres da hidroxila para realizar ataque, gerando ácido carbônico e o fenóxido correspondente (**170**). Em seguida, ocorre a substituição nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2), onde o fenóxido atua como nucleófilo e ataca o carbono ligado ao bromo. O ataque ocorre em oposição à posição da ligação do grupo abandonador ao carbono que sofre o ataque pelo nucleófilo, gerando um estado de transição com geometria de bipirâmide de base trigonal. De maneira concertada, a ligação nucleófilo-carbono vai se formando, enquanto a ligação C-Br vai se rompendo, até a liberação do brometo, gerando o produto alquilado final (**168**) como descrito no Esquema 39 (SOLOMONS & FRYHLE 2008; CAREY & SUNDBERG, 2008).

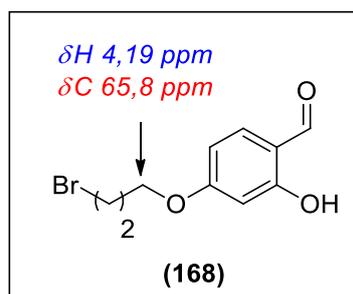


**Esquema 39.** Mecanismo proposto para a formação do 4-(3-bromopropoxi)-2-hidroxibenzaldeído (**168**).

Por se tratar de um mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular, o meio (solvente) e o impedimento estérico são determinantes para a eficiência do ataque nucleofílico. Baseado nesses preceitos, experimentalmente a reação mostrou-se extremamente seletiva para solventes polares e apróticos, em especial a ACN. As reações de substituição nucleofílica bimolecular são melhor estabilizadas por solventes polares, já que no estado de transição, o nucleófilo e o grupo abandonador são polares. A necessidade de o solvente ser aprótico ocorre já que o nucleófilo possui um sítio básico e poderia ser protonado, prejudicando o ataque nucleofílico (CAREY & SUNDBERG, 2008).

Para avaliar a formação do 4-(3-bromopropoxi)-2-hidroxibenzaldeído (**168**) foram realizados experimentos de determinação estrutural de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Os principais indicativos no espectro de RMN <sup>1</sup>H foram a presença dos sinais de hidrogênio ligado a carbono sp<sup>3</sup>, dos quais o mais característico foi a presença de um tripleto na região de 4,19 ppm com integração igual a dois, referente aos hidrogênios metilênicos ligados ao carbono oxigenado. No espectro de RMN <sup>13</sup>C a formação do produto foi evidenciada pela presença

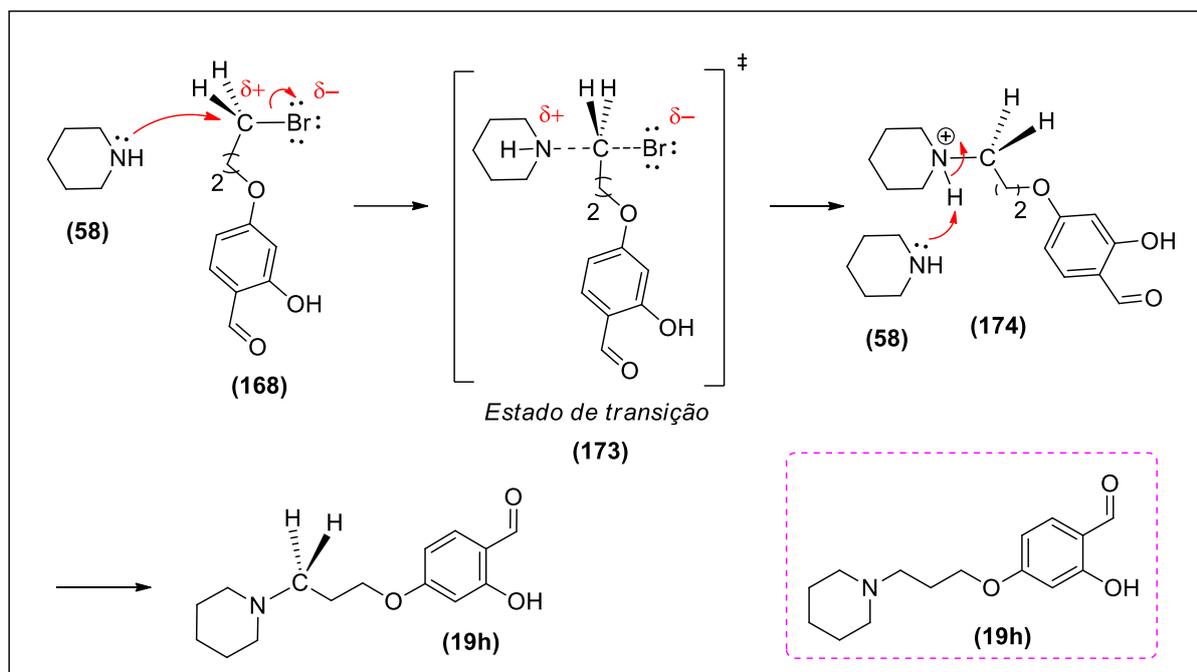
dos sinais de carbono na região de carbono  $sp^3$ , dos quais os mais característicos foi o sinal metilênico na região de 65,8 ppm referentes ao carbono ligado ao oxigênio (Figura 7).



**Figura 7.** Atribuição dos principais sinais do composto 4-(3-bromopropoxi)-2-hidroxibenzaldeído (**168**) nos espectros de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$ .

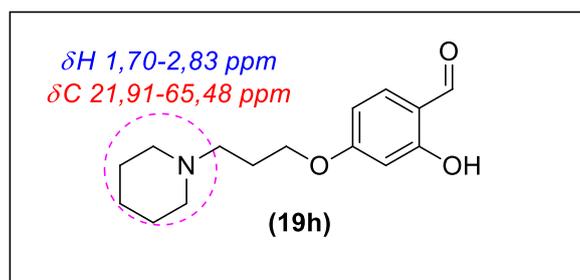
Por fim o composto 2-hidroxi-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)benzaldeído (**19h**) foi sintetizado segundo a metodologia descrita por De Souza e colaboradores, com 93% de rendimento reacional, a partir da piperidina e do derivados alquilado, em ACN como solvente e sob aquecimento a  $60^\circ C$ , como descrito no Esquema 38 (DE SOUZA *et al.*, 2019).

Esta reação passa novamente por um mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ), no qual, a piperidina atua como nucleófilo e o derivado alquilado (**168**) como eletrófilo. Os elétrons não ligantes do nitrogênio promovem um ataque nucleofílico ao carbono ligado ao bromo e, de maneira concertada, a ligação nucleófilo-carbono se forma, enquanto a ligação C-Br se rompe, até o brometo ser liberado e resultar na formação do intermediário protonado (**174**). Em seguida, outra molécula de piperidina abstrai o próton ligado ao nitrogênio, formando, assim, o respectivo composto desejado (**19h**, Esquema 40, SOLOMONS & FRYHLE 2008; CAREY & SUNDBERG, 2008).



**Esquema 40.** Mecanismo proposto para a formação do 2-hidroxi-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)benzaldeído (**19h**).

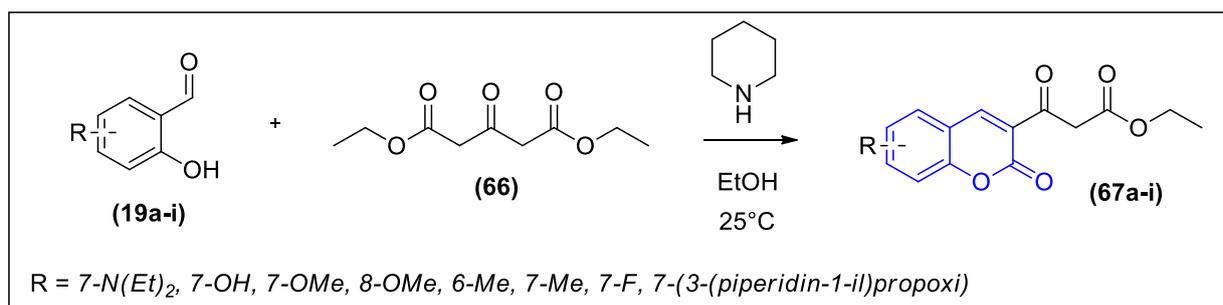
O principal indicativo da formação destes compostos no espectro de RMN  $^1\text{H}$  foi a presença dos sinais de hidrogênio ligados a carbono  $\text{sp}^3$  do anel piperidínico, dos quais se destacam os multipletos na faixa de 1,70-2,83 com integração para 10 hidrogênios. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a formação do produto foi evidenciada pela presença dos sinais de carbono na região de carbono  $\text{sp}^3$ , dos quais os mais característicos foram os sinais metilênicos na região de 21,91-65,48, que evidenciou a presença de 5 metilenos. Adicionalmente, é importante ressaltar que não há evidências o suficiente para afirmar a qual hidrogênio cada sinal se refere, já que a cadeia alquílica e o anel piperidínico podem assumir diferentes conformações (Figura 8).



**Figura 8.** Estrutura química do composto 2-hidroxi-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)benzaldeído (**19h**) e principais sinais nos espectros de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$  em  $CDCl_3$ .

### 3.3. Síntese dos Beta-cetoésteres (**67a-h**)

Os compostos (**67a-h**) foram sintetizados pela condensação de Knoevenagel, a qual consiste na reação entre um composto carbonílico e outro contendo um grupo metileno com hidrogênios ácidos, resultando na formação do aduto com uma ligação dupla carbono-carbono. (CUNHA, 2011). A reação utilizada está descrita no Esquema 41, no qual foram utilizados diferentes salicilaldeídos (**19a-h**) que reagiram com o dietilacetoadicarbóxilato de etila em meio catalisado por piperidina. Os compostos obtidos estão descritos na Tabela 1, assim como suas propriedades físico-químicas.

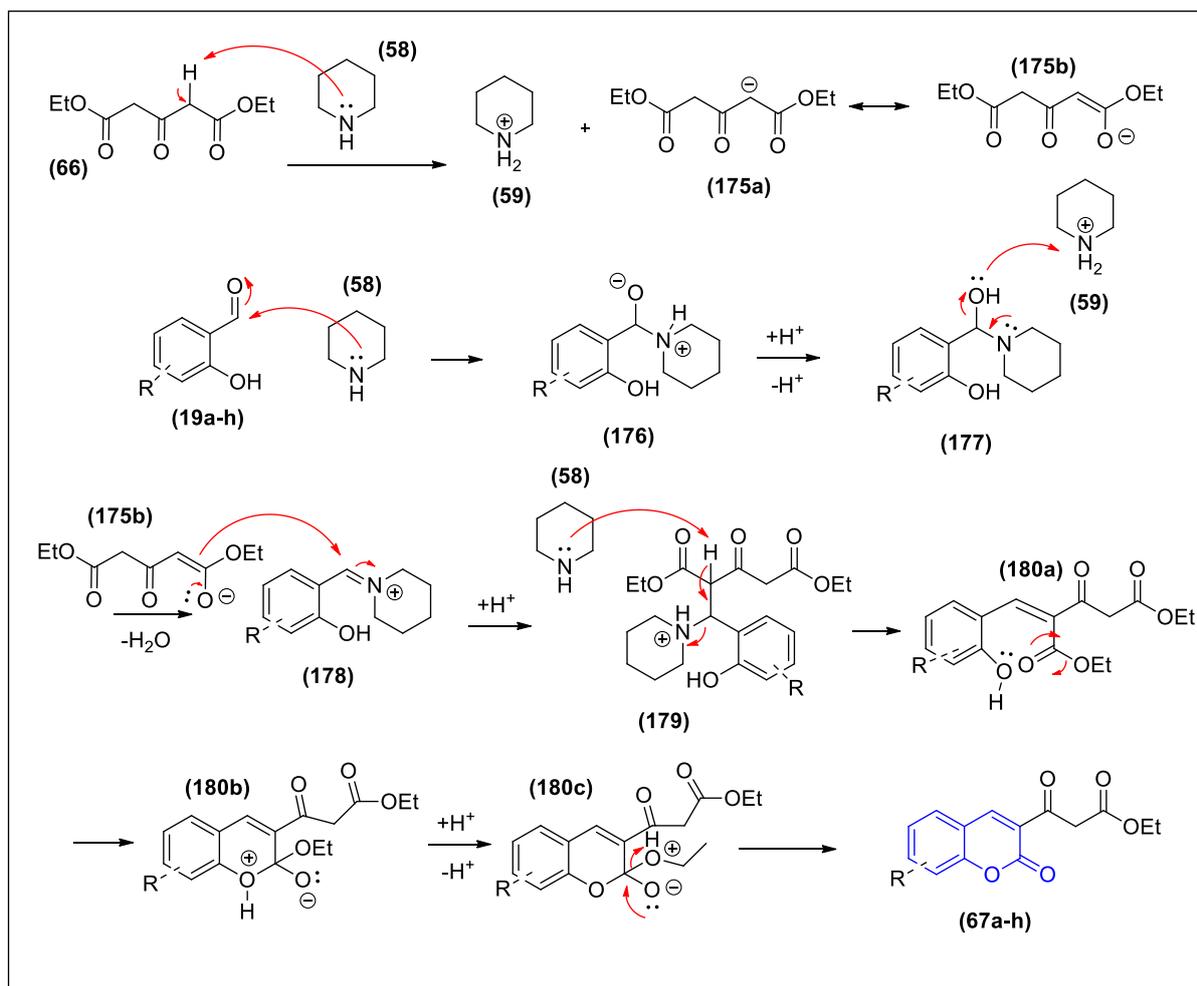


**Esquema 41.** Esquema de síntese dos intermediários Betacetoésteres (**67a-h**)

**Tabela 1.** Características físicas, rendimento da síntese e ponto de fusão dos betacetoesteres (67a-h).

| Compostos  | R <sub>1</sub>                | Caraterísticas físicas | Rendimento (%) | PF (°C) |
|------------|-------------------------------|------------------------|----------------|---------|
| <b>67a</b> | 7-OH                          | Sólido amarelo         | 86             | 143     |
| <b>67b</b> | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | Sólido laranja         | 66             | 110     |
| <b>67c</b> | 7-OMe                         | Sólido esverdeado      | 70             | 145     |
| <b>67d</b> | 8-OMe                         | Sólido esverdeado      | 50             | 192     |
| <b>67e</b> | 6-Me                          | Sólido esverdeado      | 43             | 130     |
| <b>67f</b> | 7-Me                          | Sólido esverdeado      | 86             | 143     |
| <b>67g</b> | 7-F                           | Sólido amarelo         | 51             | 115     |
| <b>67h</b> | 7-(3-(piperidin-1-il)propoxi) | Sólido amarelo         | 80             | 220     |

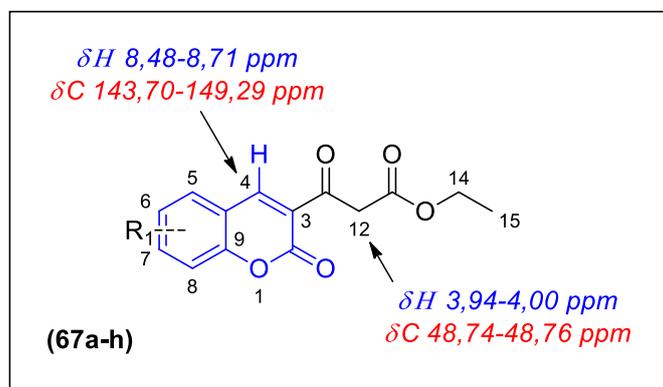
Na primeira etapa do esquema de intermediários para o mecanismo proposto ocorre a desprotonação de (66) por uma molécula de piperidina (58), gerando 175a que está em equilíbrio com 175b. Outra molécula de piperidina pode também atacar a carbonila do salicilaldeído (19a-h), formando 176, seguindo de prototropismo forma 177, que desidrata para formar o íon imínio (178). Este 178 reage com 175b gerando o intermediário 179, que perde um próton e elimina uma molécula de piperidina formando 180a, que é um intermediário pré-ciclização importante neste mecanismo. Por sua vez 180a sofre uma substituição nucleofílica intramolecular acíclica que gera 180b, após prototropismo gera 180c, elimina uma molécula de etanol e por fim gera os produtos finais cumarínicos, 67a-h (Esquema 42).



**Esquema 42.** Mecanismo proposto para formação dos betacetoésteres (**67a-h**) (VITÓRIO *et al.*, 2015).

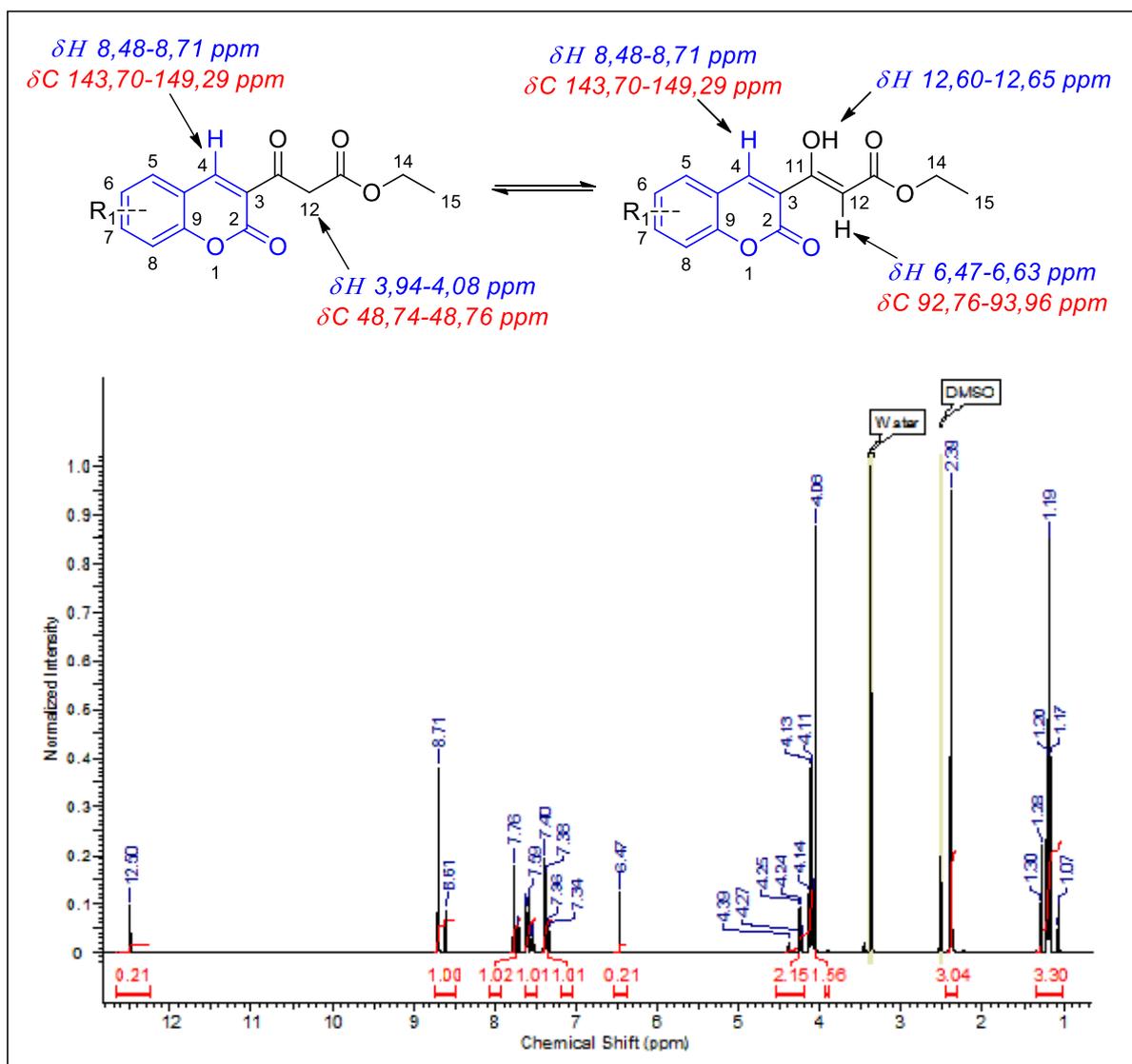
Para confirmação da formação dos intermediários betacetoésteres desejados (**67a-h**) foram realizados experimentos de determinação estrutural como RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em DMSO- $d_6$  ou em  $\text{CDCl}_3$  (Anexo). Alguns sinais característicos comprovam a formação desses compostos, como presença de um sinal simpleto, de 8,48 a 8,71 ppm, variando de acordo com substituinte, com integração referente a um hidrogênio, correspondendo ao hidrogênio da subunidade cromenona, que é o principal indicativo da formação de uma ligação  $\text{C}=\text{C}$  que não existia nesta posição em nenhum dos reagentes de partida. Ademais, seu deslocamento para campo mais baixo se destaca em relação aos outros sinais da cromenona e é característico devido à proximidade de duas carbonilas. O deslocamento químico no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  mostra um sinal referente a este CH numa faixa entre 143,70 a 149,29 ppm.

Também podemos destacar os sinais simpletos com integração para dois hidrogênios variando entre 3,94 e 4,00 ppm, e nos espectros de  $^{13}\text{C}$  apresenta sinais na faixa de 48,73 a 48,76 ppm, referente efeito de anisotropia no metileno alfa-dicarbonílico presentes na subunidade ceto-éster, confirmando a obtenção da molécula **67a-h** (Figura 9).



**Figura 9.** Atribuição dos principais sinais dos compostos BCE na forma ceto (**67a-h**) nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em DMSO-*d*6 ou  $\text{CDCl}_3$ .

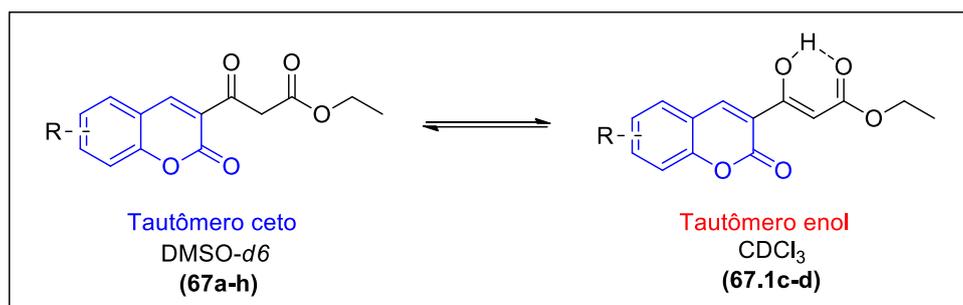
Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos (**67c-d**) foram realizados em  $\text{CDCl}_3$ , sendo necessário diferentes atribuições em relação ao metileno  $\alpha$ -dicarbonílico, devido ao tautomerismo gerado referente ao equilíbrio ceto-enólico, podendo coexistir as duas espécies em equilíbrio ou em diferentes proporções, como no caso do composto **67c** que prevalece na forma enol, apresentando os sinais em 12,65 e em 6,63 referente aos hidrogênios do enol, deslocando para campos mais baixos devido ao efeito de anisotropia local. Adicionalmente, o RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta sinal de C-H em 92,76 altamente deslocado para campo mais baixo devido a desproteção gerada pela diferença de hibridização das ligações. Já no composto **67d** as duas espécies estão em equilíbrio, apresentando os sinais provenientes tanto da forma ceto quando da forma enol (Figura 10).



**Figura 10.** Atribuição dos principais sinais dos compostos BCE em forma ceto e enol nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e espectro ilustrativo de  $^1\text{H}$  das formas em equilíbrio em DMSO- $d_6$  (composto **67e**).

Existem vários fatores que influenciam o fenômeno do tautomerismo ceto-enólico, que podem ser identificados pela espectroscopia de RMN. As diferentes proporções geradas no tautomerismo ceto-enólico podem estar relacionados aos substituintes presentes em sua cadeia ou próximos que geram efeitos estéricos e indutivos que diminuem o percentual de uma forma ou de outra como também a característica (polaridade, prótico ou aprótico) dos solventes (LAURELLA, 2012).

Como os betacetoésteres sintetizados apresentam grupos alcoxila e anel aromático proveniente da cumarina, estes favorecem a forma enol no tautomerismo ceto-enólico. Entretanto, o efeito do solvente interferiu diretamente nas proporções. O DMSO que é um solvente polar aprótico que possui grande quantidade de água, dificultou a formação da forma enol por favorecer ligações de hidrogênio intermolecular do solvente com a molécula. Desta forma os compostos **67a,b** foram observados apenas na forma ceto. Já em CDCl<sub>3</sub> por ser um solvente apolar aprótico e apresentar alta quantidade de água, houve maior formação do equilíbrio ceto-enólico e a forma enol mostrou-se em maior percentual (Esquema 43).



**Esquema 43.** Equilíbrio tautomérico que os betacetoésteres podem sofrer na dependência do solvente.

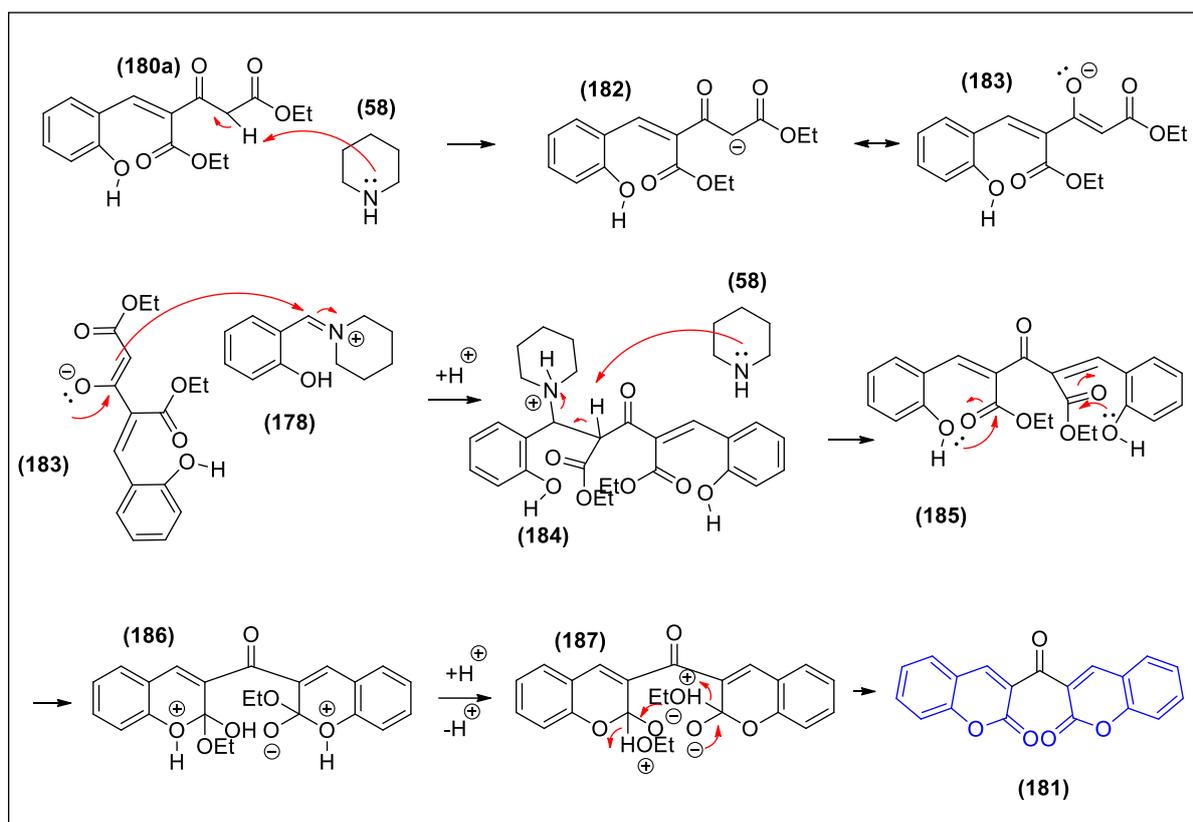
A diferença entre os compostos **67c** e **67e**, é que o substituinte metoxila na posição 7 (**67c**) facilita a atuação do grupo como doador de elétrons por ressonância, favorecendo a formação da forma enol, que por esse motivo se mostrou como forma majoritária. Já na posição 8 (**67d**), com grupo metoxila, isso ocorre com menos intensidade, apresentando, então, a forma enol e a forma ceto em equilíbrio. O composto **67e** também apresentou a forma enol em menor proporção, apesar do espectro ter sido feito em DMSO, o que pode ser justificado pela maior concentração de água no meio, o que dificultaria a ligação de hidrogênio intermolecular, ou pela polaridade do meio que pode estar estabilizando essa espécie.

### 3.3.1. Síntese do 3-oxo-3-(2-oxo-2H-cromen-3-il)propanoato de etila (**67i**)

A síntese do 3-oxo-3-(2-oxo-2H-cromen-3-il)propanoato de etila (**67i**), que é o derivado betacetoéster sem substituintes na subunidade cumarínica, não se procedeu como os relatos da literatura. Os estudos mostram que a reação pode se proceder de duas formas: em etanol como solvente em refluxo por duas horas (SPECHT *et al.*, 1982); e na ausência de solvente e maceração dos reagentes sem aquecimento (SUGINO & TANAKA, 2001). Em ambas as metodologias citadas usa-se piperidina como catalisador básico. Foi observado que a reação não se procedia como o esperado pela literatura, muito provavelmente devido à falta de grupos doadores de elétrons no anel aromático do salicilaldeído.

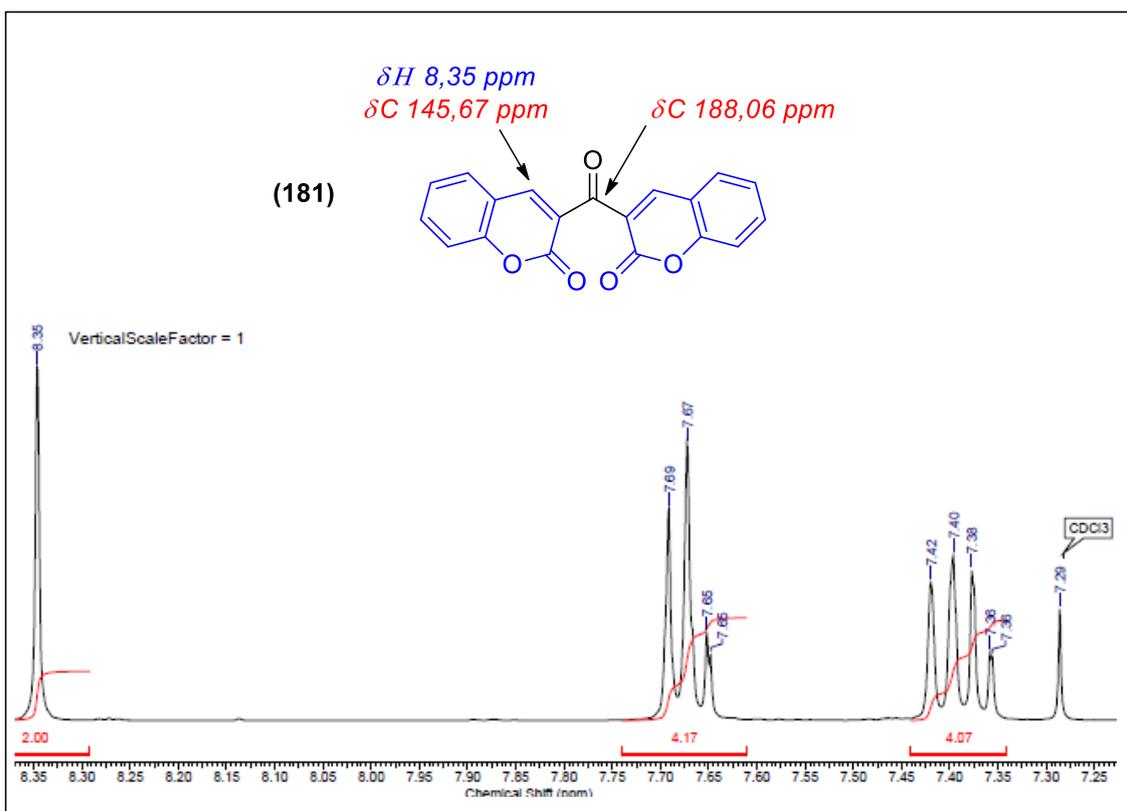
Foram feitos vários testes, como os descritos na literatura para o salicilaldeído sem substituinte e adaptações na metodologia de aldeídos salicílicos substituídos. Primeiramente testou-se a metodologia geral para a síntese dos betacetoésteres substituídos que é a mistura e agitação de todos os reagentes a temperatura ambiente que foi utilizada na síntese de todos os outros derivados de betacetoésteres (SPECHT *et al.*, 1982; VITÓRIO *et al.*, 2015). Conduzindo-se a reação neste escopo há a formação de um dímero de cumarina, a biscumarina (Esquema 44). Reações teste foram conduzidas sob temperatura ambiente, sob aquecimento convencional, aquecimento em reator reacional de micro-ondas, aquecimento em micro-ondas caseiro, maceração de reagentes a temperatura ambiente com e sem solvente. Todos os testes feitos levaram ao mesmo produto biscumarínico (**181**).

O mecanismo proposto para a formação da biscumarina **181**, tem as três primeiras etapas exatamente iguais para formação dos beta-cetoésteres: onde há formação do **66** desprotonado (**175b**) e do íon imínio (**178**), que reagem entre si para formar o intermediário pré-ciclização **180a**. Este **180a** pode ter seu hidrogênio alfa-carbonílico abstraído por uma molécula de piperidina (**58**) para formar **182** que está em equilíbrio com a espécie **183**, que ataca outro íon imínio (**178**) presente no meio reacional gerando **184**. Por sua vez, **184** tem seu último hidrogênio alfa-carbonílico disponível abstraído por uma molécula de piperina, formando o intermediário **185**, que possui duas hidroxilas fenólicas que podem fazer dois ataques nucleofílicos acílicos aos ésteres presentes gerando **186**. Após prototropismo, **186** dá lugar a **187** que perde duas moléculas de etanol gerando o produto biscumarínico **181** (Esquema 44).



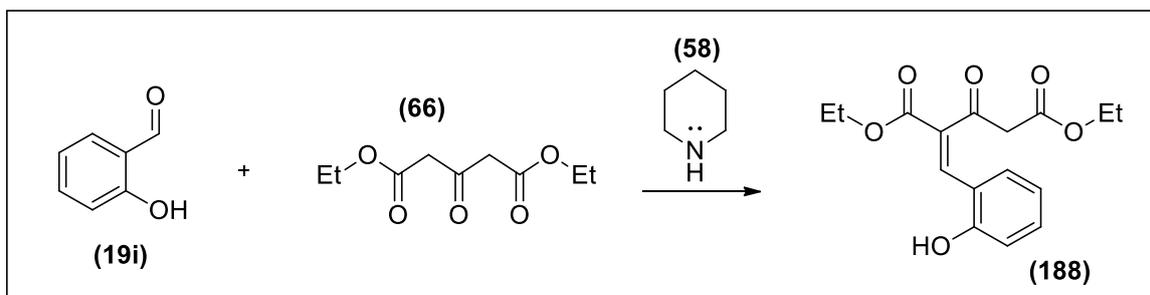
**Esquema 44.** Mecanismo proposto para a formação da biscumarina **181**.

Este produto foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  onde foi possível observar apenas sinais correspondentes à cumarina, como o sinal de hidrogênio em 8,35 ppm referente ao hidrogênio da posição 4 das duas cromenonas. Por outro lado, nenhum sinal referente ao éster foi observado. No espectro de carbono, observou-se o sinal em 188,06 ppm era referente a uma carbonila de cetona que não pertencia ao núcleo cumarínico, o que nos levou a propor que esta unia dois núcleos cumarínicos, oriundo de uma bis adição do salicilaldeído/imínio conforme proposto no Esquema 44 (Figura 11).



**Figura 11.** Atribuição dos principais sinais do composto biscumarínico (**181**) nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e espectro de  $^1\text{H}$  ilustrativo em  $\text{CDCl}_3$ .

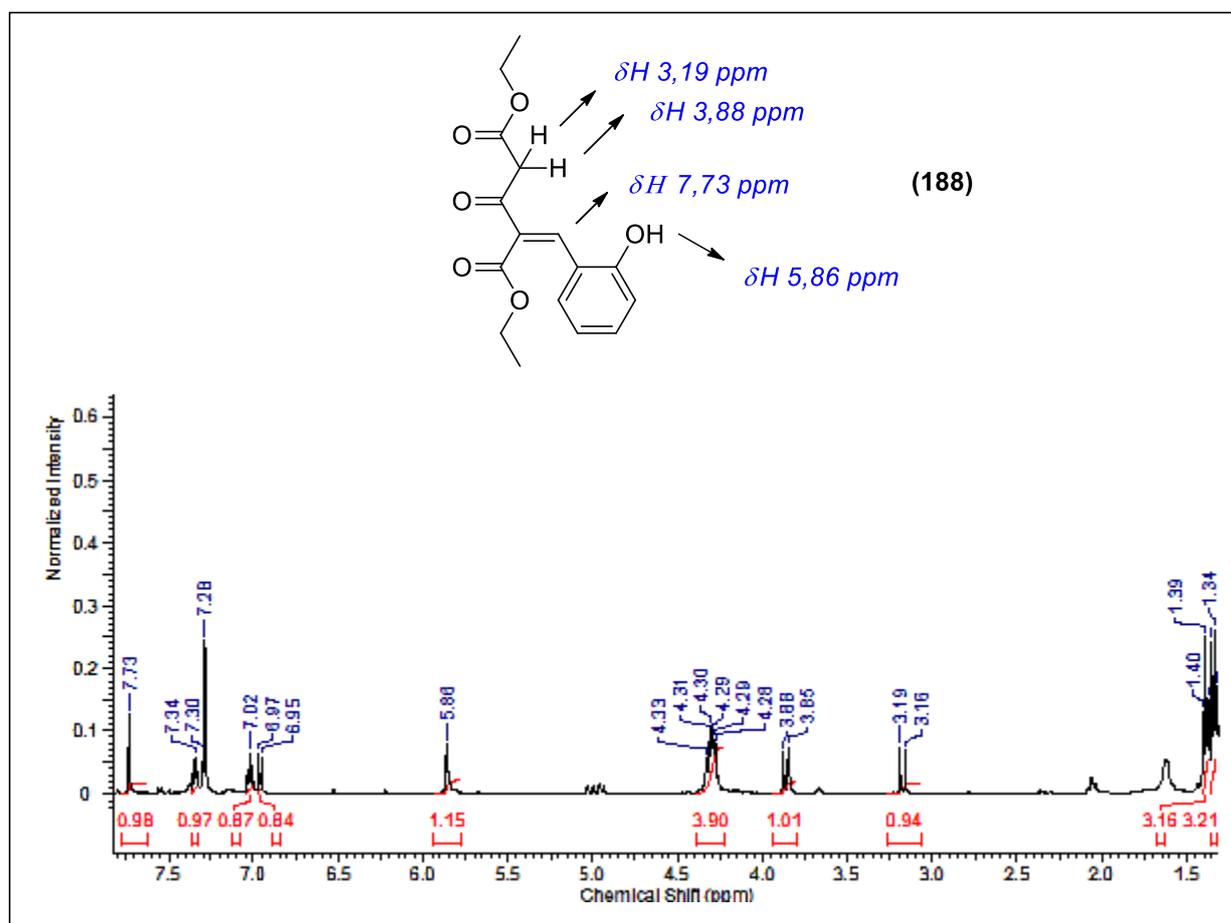
Devido a bis-adição do salicilaldeído, testou-se então a adição do salicilaldeído sobre a mistura do derivado tricarbonílico e piperidina, fazendo com que houvesse um consumo gradual de salicilaldeído sem que este ficasse em excesso no meio. Este procedimento levou a formação de um novo produto, que entretanto tratava-se de um intermediário de pré-ciclicização da lactona cumarínica, **188** (Esquema 45).



**Esquema 45.** Esquema reacional para a formação do intermediário pré-ciclicização (**188**).

O mecanismo proposto para a formação de **188**, é semelhante ao descrito no Esquema 42, sem, entretanto, haver ciclização intramolecular mediada pelo ataque nucleofílico da hidroxila fenólica de **177** à carbonila do éster etílico.

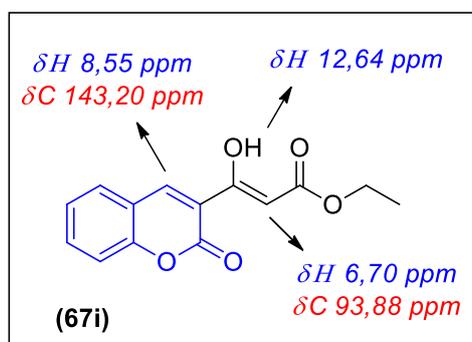
A caracterização de **188**, se deu através da espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  demonstrando os principais sinais (Figura 12): em 7,73 ppm referente a hidrogênio benzilideno vizinho ao anel aromático (simpleto), em 5,86 ppm referente ao hidrogênio fenólico (absorção característica em clorofórmio deuterado); em 3,88 ppm e 3,19 ppm dois dupletos com integração para um hidrogênio cada mostrando que estes hidrogênios, apesar de enantiotópicos, aparentemente estão em ambientes químicos distintos oriundos, por exemplo, de uma ligação de hidrogênio intramolecular forçando a permanência de cada próton em ambiente distinto. Entretanto não temos dados para propor uma teoria.



**Figura 12.** Atribuição dos principais sinais do composto pré-ciclização (**188**) no espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$ .

Em uma tentativa de forçar a reação de ciclização deste intermediário **188**, uma reação foi feita com o mesmo isolado sob aquecimento e não gerou o produto beta-cetoéster cumarínico desejado. Baseado em metodologias para ciclização de cumarinas sob luz solar (MALI *et al.*, 1987; NICOLAIDES, *et al.*, 1998), o intermediário **188**, que tem aspecto oleoso amarelo, foi deixado sob a incidência de luz natural num frasco de vidro transparente. Percebeu-se que cristais brancos foram se depositando com o passar do tempo dentro do vidro. Estes cristais apresentaram um fator de retenção em CCFA diferente do intermediário e do produto biscumarina e o mesmo foi isolado e caracterizado.

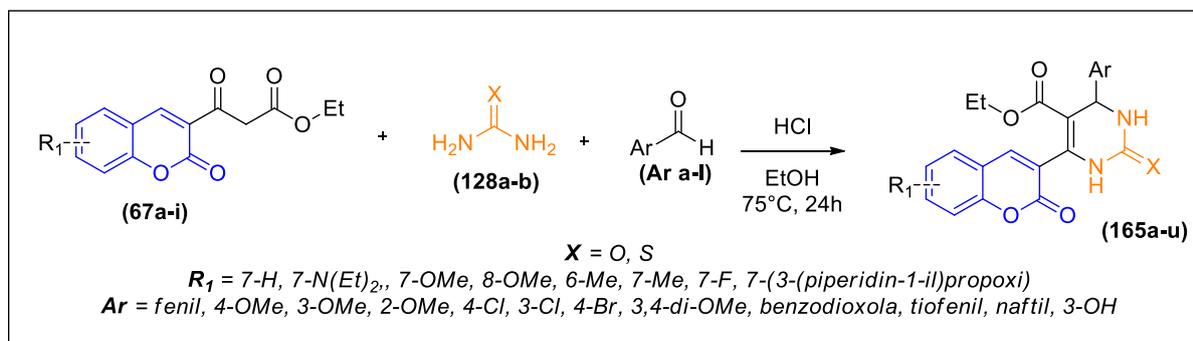
Os principais sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  mostraram enfim a formação do beta-cetoéster desejado (**67i**), sem substituintes no anel aromático da cumarina. Na Figura 13 estão listados os sinais mais importantes para a caracterização, como o sinal na cromenona em 8,55 ppm no espectro de RMN  $^1\text{H}$  e em 143,20 ppm no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . Os espectros em  $\text{CDCl}_3$  mostram a que o produto final se encontra em sua forma predominantemente enólica, com absorções em 12,64 ppm ( $^1\text{H}$ ) referente a hidroxila enólica, 6,70 ppm ( $^1\text{H}$ ) e 93,88 ppm ( $^{13}\text{C}$ ) referente ao CH enólico.



**Figura 13.** Atribuição dos principais sinais do betacetoéster (**67i**) nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$ .

#### 3.4. Síntese das Di-idropirimidinonas (165a-u)

Com os beta-cetoésteres em mãos (**67a-i**) foi possível então a síntese através da reação tricomponente de Biginelli, a qual consiste na reação entre um composto dicarbonílico (cetoéster), (tio)uréia e aldeídos diversos, sob catálise ácida, levando aos adutos di-idropirimidinonas (VITÓRIO *et al.*, 2015). A reação utilizada está descrita no Esquema 46. Os compostos obtidos estão descritos na Tabela 3, assim como suas propriedades físico-químicas.



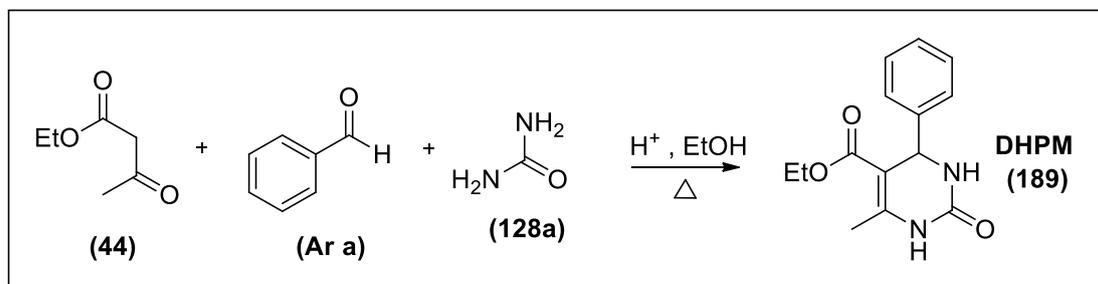
**Esquema 46.** Esquema de síntese das di-idropirimidinonas (**165a-u**).

**Tabela 2.** Características físicas, rendimento da síntese e ponto de fusão das di-idropirimidinonas (**165a-u**).

| Compostos   | X | R <sub>1</sub>                | Ar           | Caraterísticas físicas | Rendimento (%) | PF (°C) |
|-------------|---|-------------------------------|--------------|------------------------|----------------|---------|
| <b>165a</b> | O | 7-OMe                         | Fenil        | Sólido bege            | 52             | 156     |
| <b>165b</b> | O | 8-OMe                         | Fenil        | Sólido bege            | 52             | 185     |
| <b>165c</b> | O | 6-Me                          | Fenil        | Sólido bege            | 51             | 147     |
| <b>165d</b> | O | 7-Me                          | Fenil        | Sólido bege            | 70             | 133     |
| <b>165e</b> | O | 7-F                           | Fenil        | Sólido amarelo         | 40             | 100     |
| <b>165f</b> | O | 7-(3-(piperidin-1-il)propoxi) | Fenil        | Sólido marrom          | 60             | 110     |
| <b>165g</b> | O | 7-H                           | Fenil        | Sólido bege            | 59             | 207     |
| <b>165h</b> | O | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | Fenil        | Sólido laranja         | 65             | 156     |
| <b>165i</b> | O | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | 4-OMe        | Sólido laranja         | 64             | 177     |
| <b>165j</b> | O | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | 3-OMe        | Sólido laranja         | 62             | 167     |
| <b>165k</b> | O | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | 2-OMe        | Sólido laranja         | 57             | 159     |
| <b>165l</b> | O | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | 4-Cl         | Sólido laranja         | 58             | 96      |
| <b>165m</b> | O | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | 3-Cl         | Sólido laranja         | 50             | 101     |
| <b>165n</b> | O | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | 4-Br         | Sólido laranja         | 67             | 109     |
| <b>165o</b> | O | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | 3,4-di-OMe   | Sólido laranja         | 85             | 155     |
| <b>165p</b> | O | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | benzodioxola | Sólido laranja         | 82             | 148     |
| <b>165q</b> | O | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | tiofenil     | Sólido laranja         | 44             | 120     |
| <b>165r</b> | O | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | Naftil       | Sólido laranja         | 47             | 180     |
| <b>165s</b> | S | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | Fenil        | Sólido laranja         | 55             | 260     |
| <b>165t</b> | S | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | 3-OH         | Sólido laranja         | 62             | 256     |
| <b>165u</b> | O | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | 3-OH         | Sólido laranja         | 72             | 196     |

### 3.4.1. Investigação Mecanística da reação de Biginelli

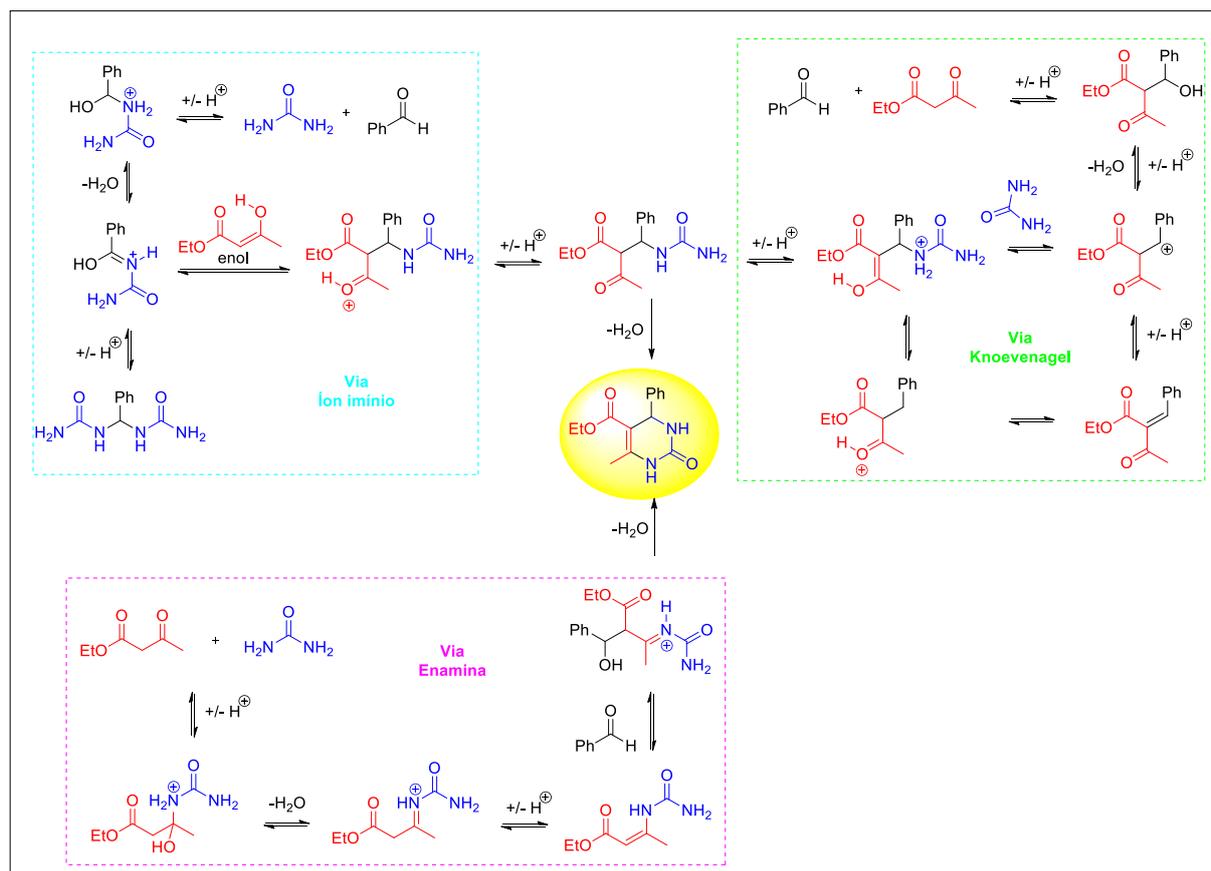
A reação multicomponente (MCR) de Biginelli é uma reação de três componentes muito versátil e útil, descoberta em 1893 por Pietro Biginelli, pois pode ser realizada com muitas variações químicas nos três principais componentes, beta-cetoéster, aldeído e uréia ou tioureia (BIGINELLI, 1893), levando a uma miríade de di-idropirimidinonas/tonas (DHPM, Esquema 47 (KAPPE *et al.*, 1989; KAPPE, 2003; DALLINGER *et al.*, 2004). Essas reações podem ser realizadas sob uma variedade de condições experimentais e inúmeras melhorias foram relatadas nos últimos anos (KUZNETSOVA *et al.*, 1992; HERAVI *et al.*, 2013; PARASKAR *et al.*, 2003; PENG *et al.*, 2001; KAPPE *et al.*, 1999; WIPF *et al.*, 1995; PALANIAPPAN *et al.*, 2005; DONDONI *et al.*, 2006). Geralmente, os derivados 3,4-di-idropirimidin-2(1*H*)-ona/tona (adutos de Biginelli) são obtidos com rendimentos bons a excelentes com boa complexidade estrutural, o que atraiu a atenção devido às suas aplicações como *scaffolds* úteis para o desenvolvimento de novos produtos químicos e entidades com atividades terapêuticas e biológicas (SOSNICKI *et al.*, 2014; JETTI *et al.*, 2014; MOHAMED *et al.*, 2012; LLOYD *et al.*, 2010).



**Esquema 47.** Primeira reação de Biginelli, escopo geral.

Desde o seu primeiro relato, vários mecanismos foram estudados e propostos para esta reação multicomponente, são eles, mecanismos via intermediário imínio, enamina ou Knoevenagel (Esquema 47a). Durante a década de 1930, Folkers e Johnson propuseram um intermediário de enamina (FOLKERS & JOHNSON, 1933). Em 1973, Sweet e Fissekis propuseram um mecanismo mais detalhado, que ficou conhecido como o mecanismo de Knoevenagel (SWEET & FISSEKIS, 1973). Mais recentemente, Kappe e De Souza, usando RMN (KAPPE, 1997) e espectrometria de massas (DE SOUZA *et al.*, 2009) com ionização

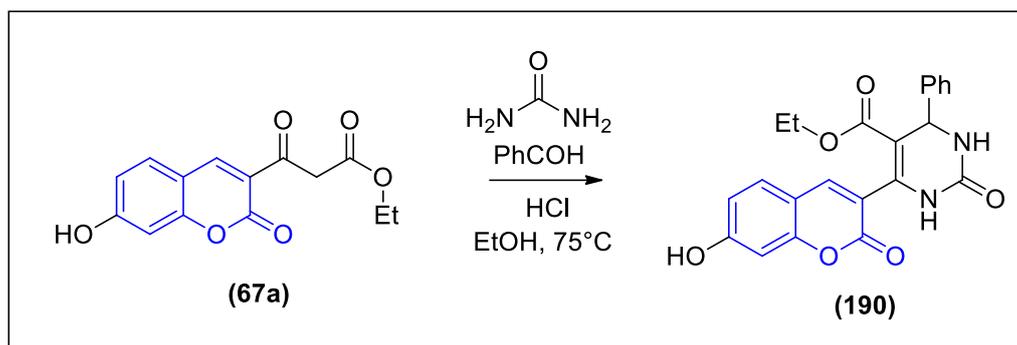
electrospray (ESI-MS), propuseram fortes evidências de um mecanismo de imínio (Esquema 47a).



**Esquema 47a.** Esquema de reação das vias da reação de Biginelli.

Todas as evidências na literatura apontam firmemente para o mecanismo via imínio e descartam as vias de Knoevenagel e enamina sob as condições clássicas de catálise ácida (RAMOS *et al.*, 2012; ALVIM *et al.*, 2013; RAMOS *et al.*, 2013; CLARK *et al.*, 2013; ALVIM *et al.*, 2014). Cálculos de DFT (incluindo efeitos de solvente) também indicaram que o mecanismo via imínio é o mecanismo cinético e termodinamicamente preferido e as vias de enamina e Knoevenagel poderiam ser descartadas cineticamente (CLARK *et al.*, 2013). No entanto, a literatura sempre estudou o escopo da reação de Biginelli apenas para sistemas envolvendo beta-cetoésteres alifáticos e aromáticos sem substituintes. A reação de Biginelli descrita nessa Tese que foi recentemente publicada pelo nosso grupo estabeleceu um protocolo sintético utilizando a reação de Biginelli na obtenção de novas cumarina-3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-ona/tiona, com o núcleo cumarínico oriundo do beta-cetoéster, sendo

esta a primeira descrição de um beta-cetoéster cumarínico utilizado para esse fim (Esquema 48; VITÓRIO *et al.*, 2015).

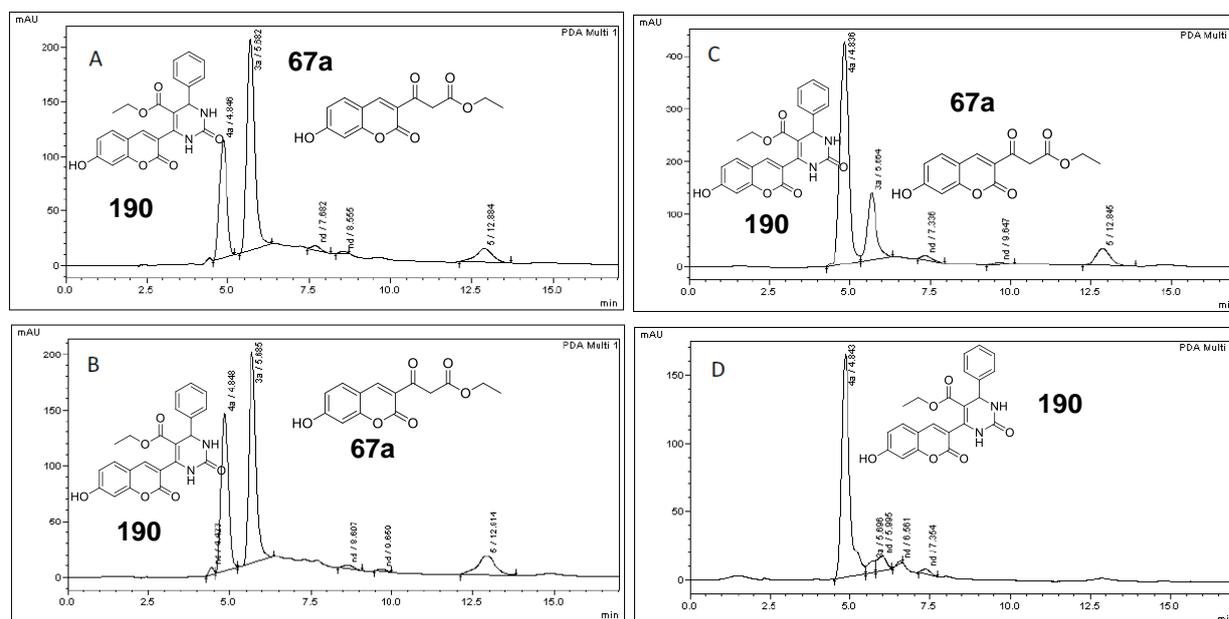


**Esquema 48.** Condições reacionais para a reação de Biginelli.

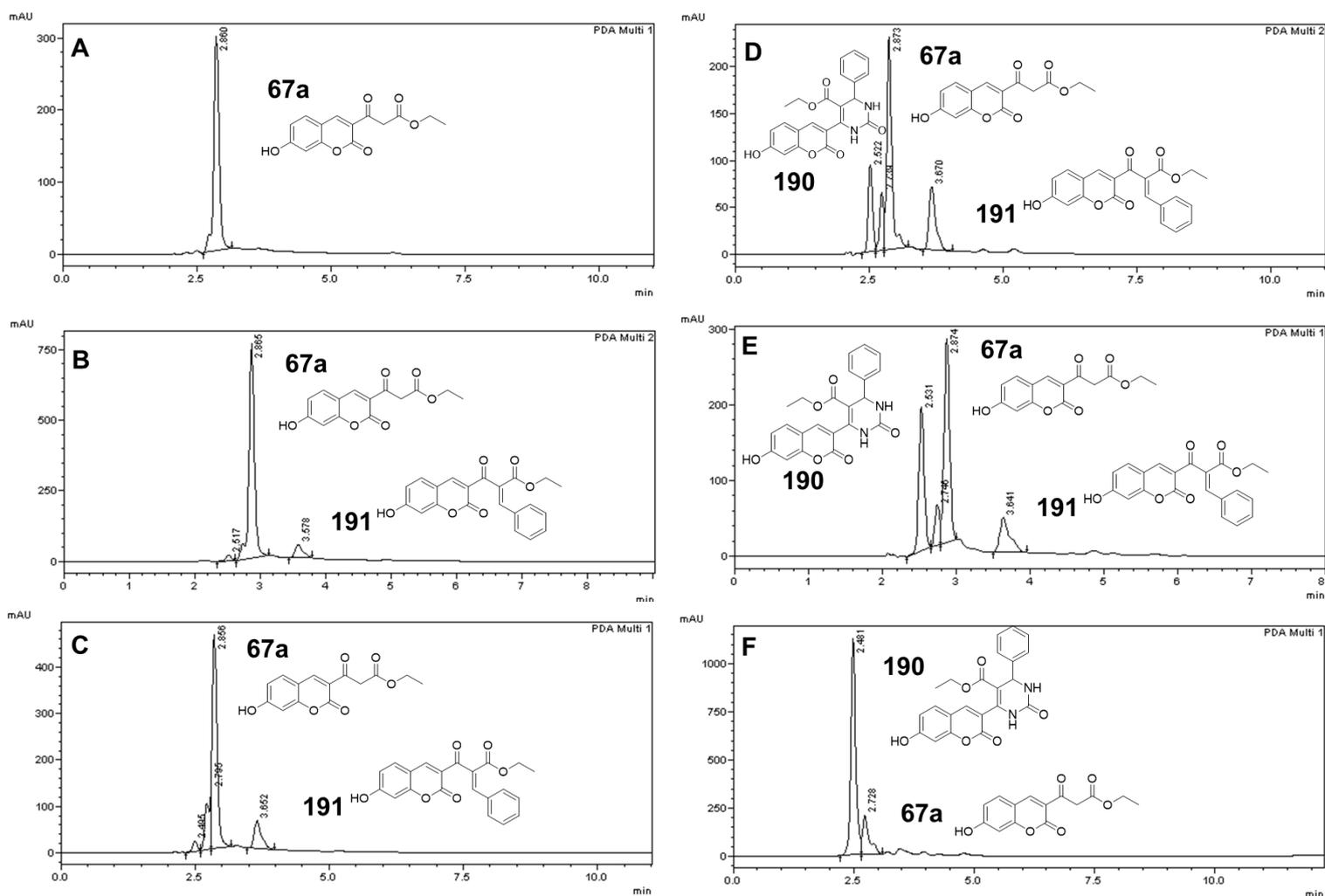
O melhor protocolo obtido para o beta-cetoéster cumarínico **67a** (7-OH) usava um catalisador clássico, HCl, um ácido de Brønsted-Lowry forte. Curiosamente, ácidos de Bronsted fracos, catalisadores básicos e ácidos de Lewis não levavam às cumarinas-di-idropirimidinonas desejadas, diferentes de muitos outros exemplos descritos na literatura. Em muitos destes processos de síntese, pudemos observar uma quantidade considerável de um produto proveniente da condensação de Knoevenagel, que nas reações catalisadas por ácido de Bronsted forte era totalmente convertido em di-idropirimidinonas. Propusemos este produto de Knoevenagel como um intermediário importante em nossas reações, ao contrário de descrições anteriores para a síntese de Biginelli. Recentemente, a espectrometria de massa com ionização por electrospray (ESI-MS) e sua versão em Tandem foram incorporadas para estudos mecanísticos da reação de Biginelli (FERREIRA *et al.*, 2017). Desta forma, em nossos estudos, utilizamos acompanhamento de consumo dos reagentes e formação do produto por CLAE-DAD com fase reversa e também utilizamos a ferramenta ESI-MS/MS Tandem, fazendo quatro tipos de reação para monitoramento:

- reação de Biginelli com o núcleo da cumarina e catálise com HCl;
- reação de Biginelli com o núcleo da cumarina e ácido acético como catalisador;
- reação de Biginelli com o núcleo da cumarina e ácido acético como catalisador, seguido de adição de HCl;
- reação do intermediário de Knoevenagel isolado e ureia.

Em geral, o tempo de reação para a síntese de Biginelli é de cerca de 1-2 horas (BIGINELLI, 1893) e os estudos de De Souza enfatizam esse tempo de reação (DE SOUZA *et al.*, 2009), mas em nosso primeiro estudo sobre as reações de Biginelli com o núcleo da cumarina, percebemos através do monitoramento de reação por CLAE-DAD que o tempo alocado para a literatura seria muito maior no nosso caso (Figura 14a). Nas condições aplicadas, o consumo total de todos os reagentes e/ou intermediários foi observado somente após 24 horas.



**Figura 14a.** Análise por CLAE-DAD em fase reversa da Reação de Biginelli com catálise de HCl. A – 2h; B – 4h; C – 10h; D – 24h.

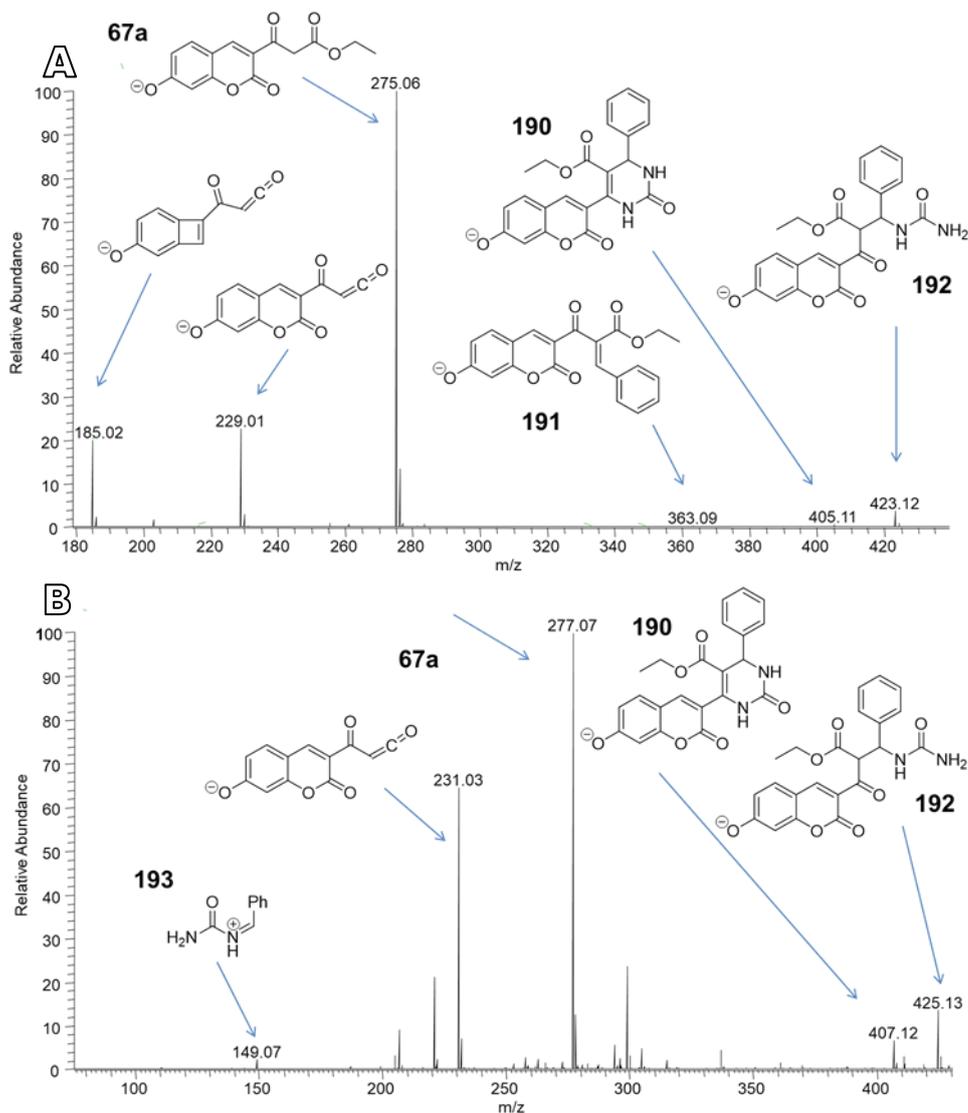


**Figura 14b.** Análise por CLAE-DAD em fase reversa da Reação de Biginelli com catalise de AcOH: A – 1h; B – 3h; C – 6h; Após a adição de 12,5  $\mu$ L de HCl: D – 1h; E – 6h; F – 24h.

Adicionalmente, podemos observar na Figura 14b, na parte A que a em condições clássicas usando ácido acético como catalisador em até 1h de reação, não funciona da mesma maneira, pois não se observa consumo do reagente dicarboxílico e não há formação de quaisquer produtos detectáveis por CLAE-DAD. Na parte B e C da Figura 14b verificou-se a formação do intermediário de Knoevenagel (**191**) que não é consumido para formação do produto de Biginelli (**190**) em até 6h, corroborando com nossa hipótese mecanística. Na Figura 14b.D é clara a formação do aduto de Biginelli (**190**) após 1h da adição de HCl, um ácido forte, aparentemente necessário para formação do mesmo. Nos cromatogramas E (6h) até F (24h) da Figura 14b, observou-se um aumento da formação do intermediário de

Knoevenagel (**191**), consumo do reagente beta-cetoéster (**67a**), e finalmente a formação majoritária do produto final di-idropirimidinona (**190**) e consumo total de intermediário (**191**).

Baseado nos resultados em CLAE-DAD, a primeira reação monitorada por ESI-MS foi a síntese multicomponente de Biginelli com o núcleo da cumarina e a catálise com HCl. O protocolo reacional se baseou em uma mistura de benzaldeído (1 mmol), beta-cetoéster (**67a**, 1 mmol) e ureia (2 mmol) na presença de uma quantidade catalítica de HCl (12,5 µL) em etanol (2 mL). Nos primeiros 30 minutos de reação, em modo negativo [ESI (-)], pudemos observar a formação do produto de Knoevenagel **191** (m/z 363.09), do produto final de Biginelli **190** (m/z 405.11) e também uma formação de um intermediário da di-idropirimidinona não ciclizada **192** (m/z 423.12). No modo positivo, foi detectado o íon imínio (**193**), como em outros estudos, o intermediário da di-idropirimidinona não ciclizada **192** (m/z 425.13), comum nas rotas de Knoevenagel **191** e imínio **193** (Figura 15) e o produto final **190**.

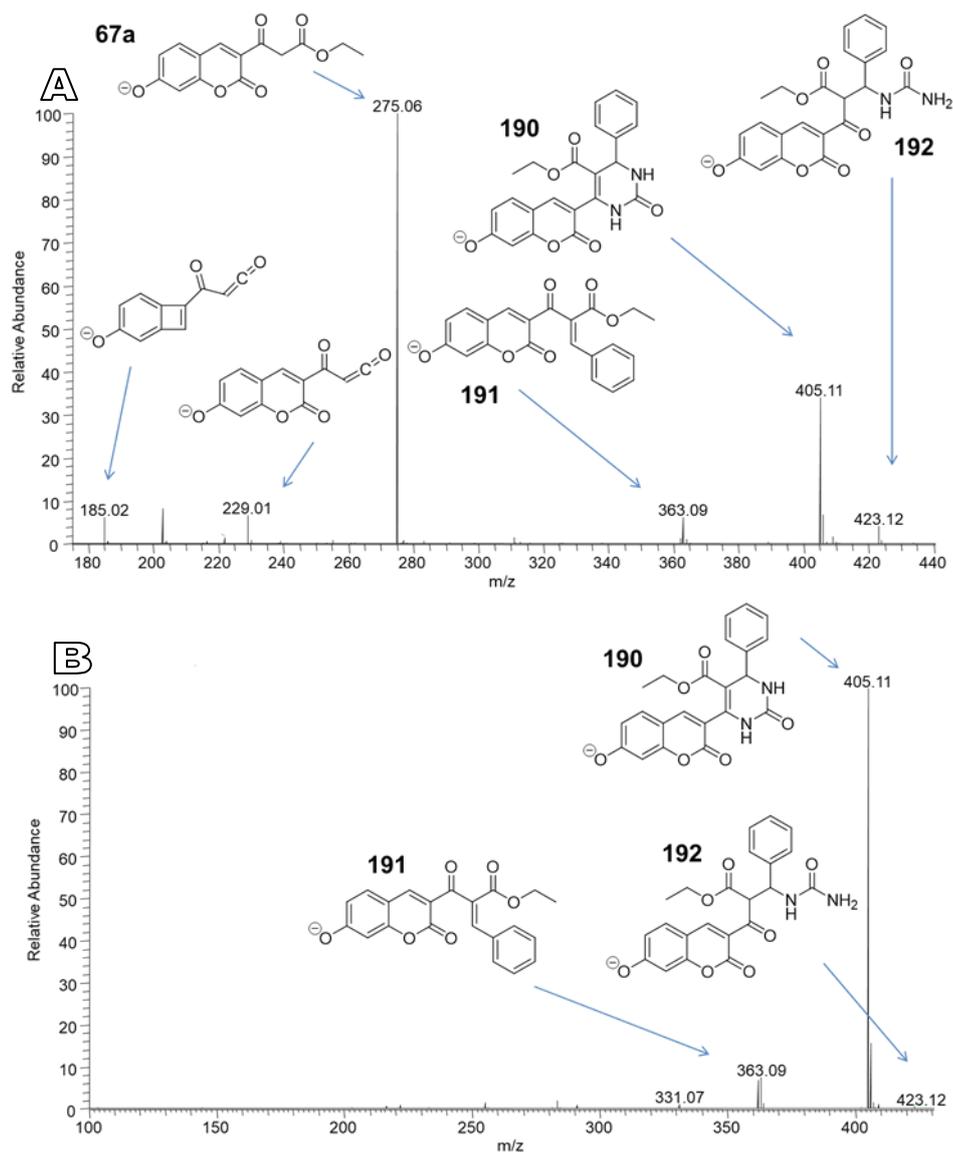


**Figura 15.** Análise por ESI-MS da Reação de Biginelli após 30 minutos da adição do HCl. A - ESI(-)-MS. B - ESI(+)-MS.

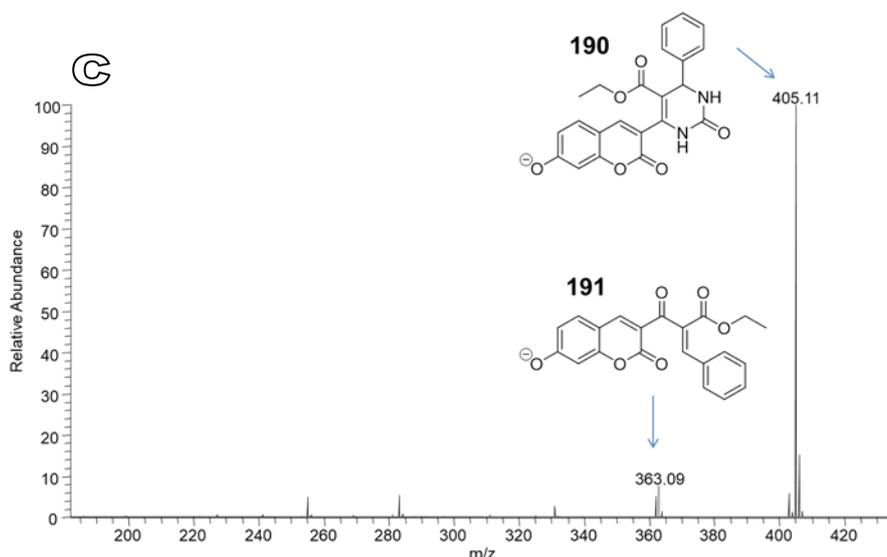
Como é possível observar, cada modo de detecção permitiu a identificação de diferentes intermediários e a literatura sempre demonstrou o monitoramento desta reação em modo positivo, onde, no presente trabalho, não foi possível visualizar o intermediário de Knoevenagel **191** em pouco tempo reacional, 30 minutos. Por outro lado, o modo negativo levou a identificação de **191** já na primeira análise.

Após as primeiras 8 horas de reação, foi possível detectar uma grande formação do produto de Biginelli, ainda existindo o beta-cetoéster (**67a**) de partida e o intermediário (**191**). Com 21h de reação houve predominância do produto de Biginelli (**190**), porém ainda restava

algum traço de intermediário (**191**), e o beta-cetoéster (**67a**) desapareceu, dando origem ao intermediário **192** que continua posteriormente com o mecanismo em direção aos produtos. O intermediário **192** ( $m/z$  423.12) também parece ser consumido no sentido de produtos e não é mais observado após 26 horas de reação (Figura 16a-b).

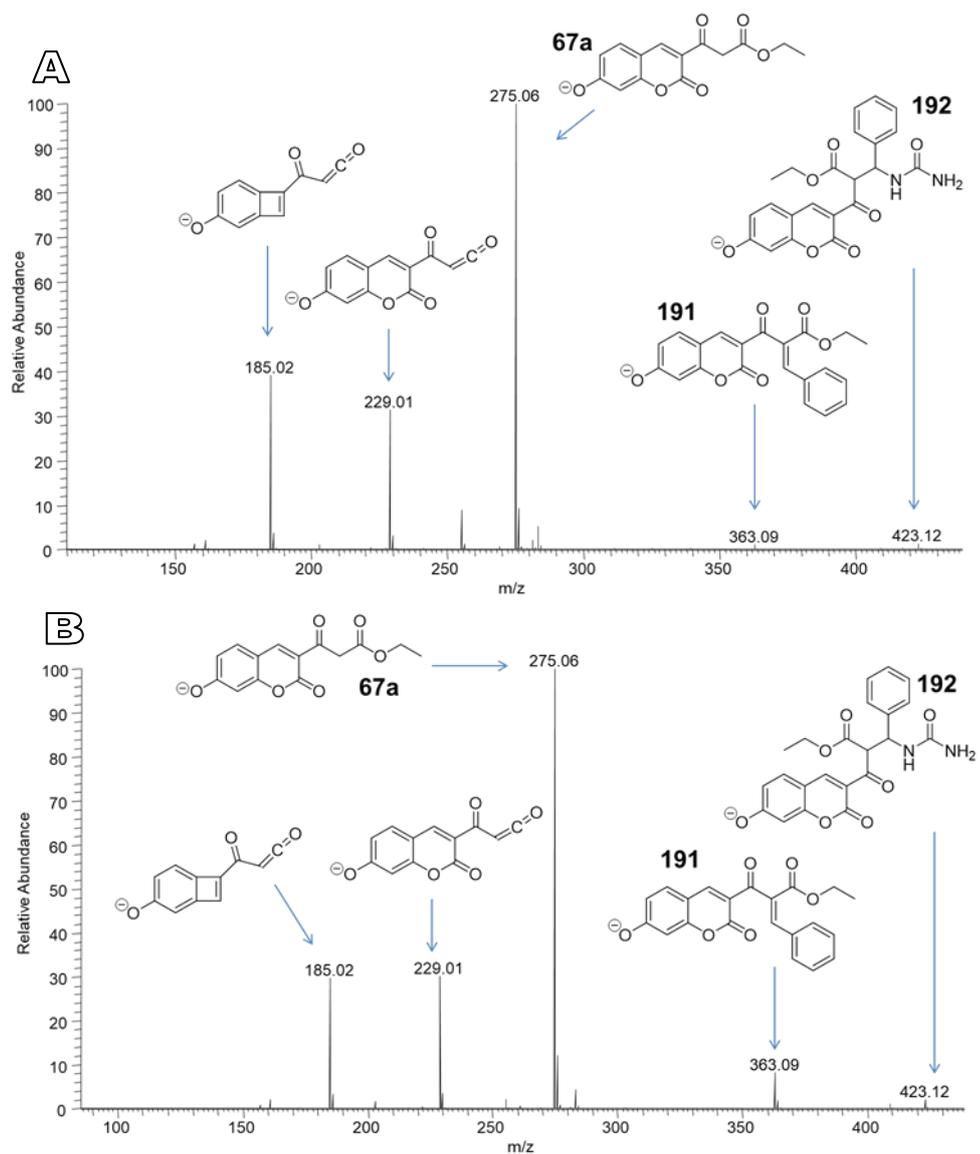


**Figura 16a.** Espectros de ESI(-)-MS da reação analisada. A – 8 horas de reação. B - 21 horas de reação. C – 26 horas de reação.

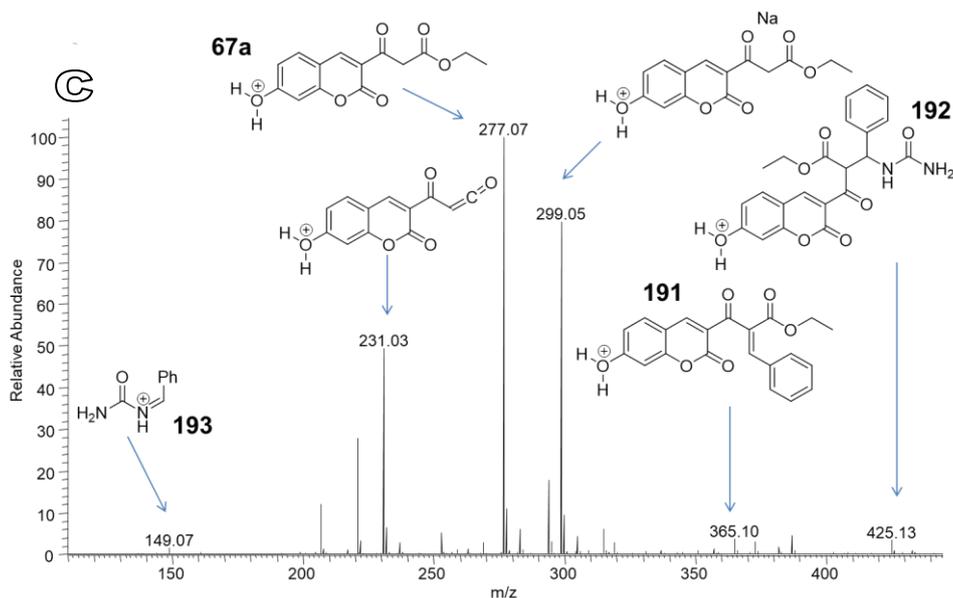


**Figura 16b.** C – 26 horas de reação.

A segunda reação monitorada foi a síntese multicomponente de Biginelli com o núcleo de cumarina e ácido acético como catalisador. Utilizou-se as mesmas condições descritas para a reação com HCl. O uso deste ácido orgânico de Brönsted-Lowry fraco como catalisador teve como objetivo uma comparação direta com a literatura que utiliza ácido fórmico na reação Biginelli usando o tandem ESI-MS/MS. Enquanto De Souza observou que o caminho de formação do produto final para esta reação foi via a formação do íon imínio, sem qualquer observação do intermediário de Knoevenagel (DE SOUZA *et al.*, 2009), nesse trabalho, a reação com o substrato beta-cetoéster cumarínico (**67a**) não gerou qualquer quantidade detectável do produto final em até 6 h de reação. Com o uso de ácido acético e o beta-cetoéster cumarínico, a reação para na formação dos intermediário de Knoevenagel (**191**) [ESI(-)-MS], imínio (**193**) [ESI(+)-MS] e intermediário da di-idropirimidinona não ciclizada **192** [ESI(- e +)-MS]. Por algum motivo, a ciclização de **192** parece estar ligada à força do ácido usado para a catálise. Esta foi a primeira vez em que se observou o acúmulo do intermediário Knoevenagel (**191**) e do intermediário não ciclizado **192** (Figura 17), e a análise por CLAE-DAD mostrou que esse perfil de reação não muda mesmo após 24 horas de reação, como mostrado na Figura 17a-b.

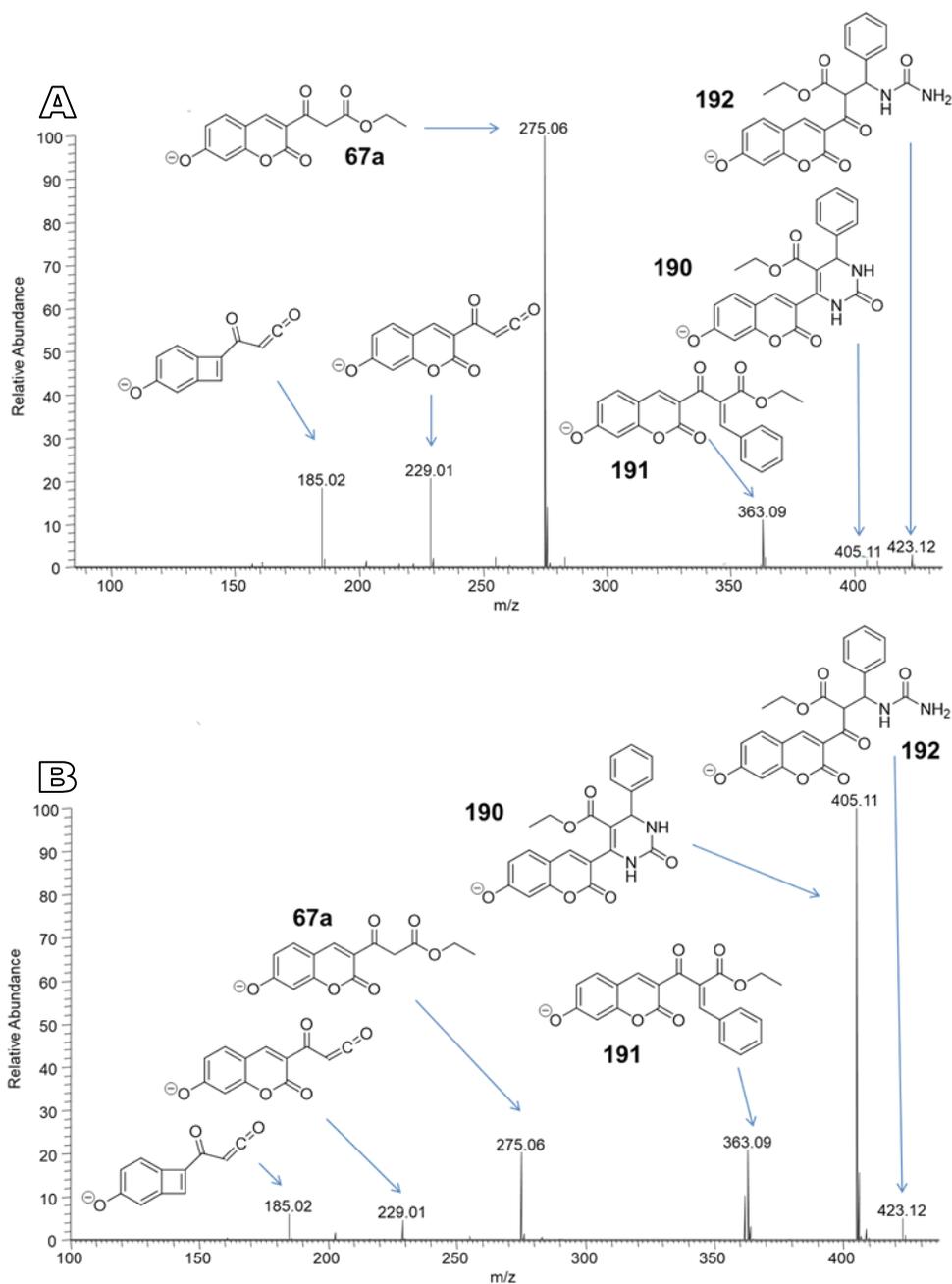


**Figura 17a.** Espectros de ESI(-)-MS da reação catalisada com ácido acético. A - 1 hora de reação. B - 6 horas de reação. C - ESI(+)-MS, 1 hora de reação.



**Figura 17. C - ESI(+)-MS, 1 hora de reação.**

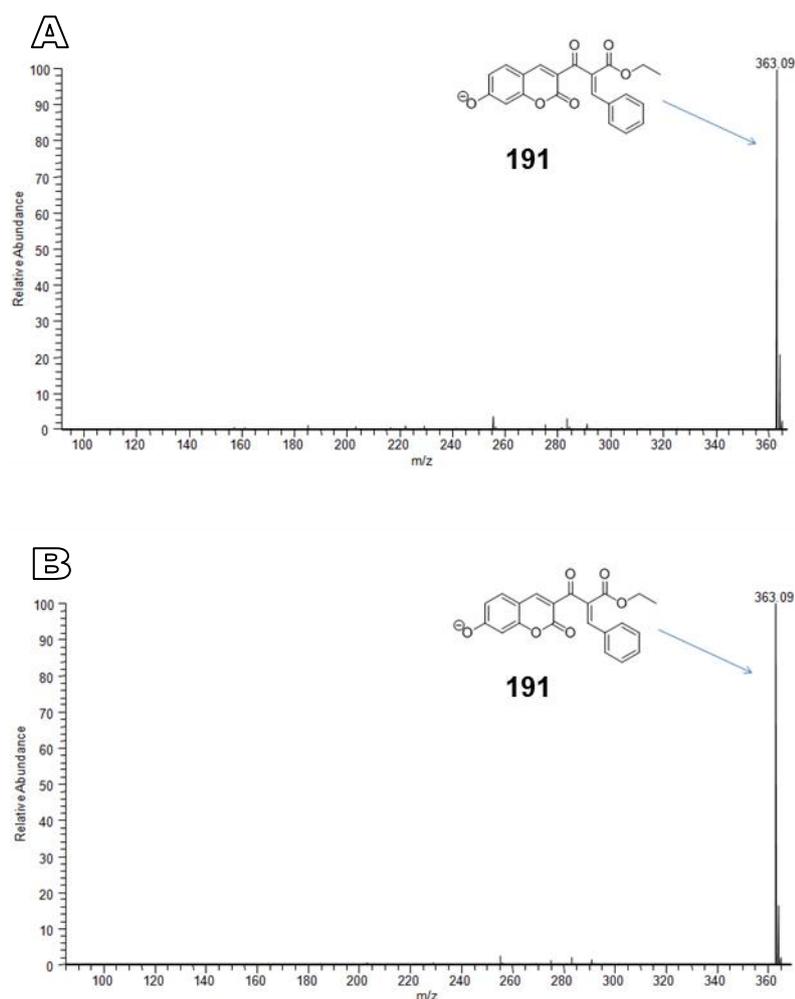
Como visto nas análises de CLAE-DAD, a adição de HCl à reação com AcOH imediatamente levou a formação do produto di-idropirimidinona final. Da mesma forma, à esta reação catalisada por AcOH foi adicionada uma quantidade catalítica de HCl (12,5  $\mu$ L). Como pode ser observado, a partir de 1h após a adição do HCl observou-se e a formação do aduto de Biginelli (**190**) já na primeira análise após uma hora da adição de HCl [ESI(-)-MS], com um acréscimo gradual de **190** até o último ponto analisado após 21 horas (Figura 18a).



**Figura 18a.** Espectro de ESI(-)-MS da reação catalisada por ácido acético após a adição de HCl. A - 1 hora após a adição. B - 21 horas após a adição.

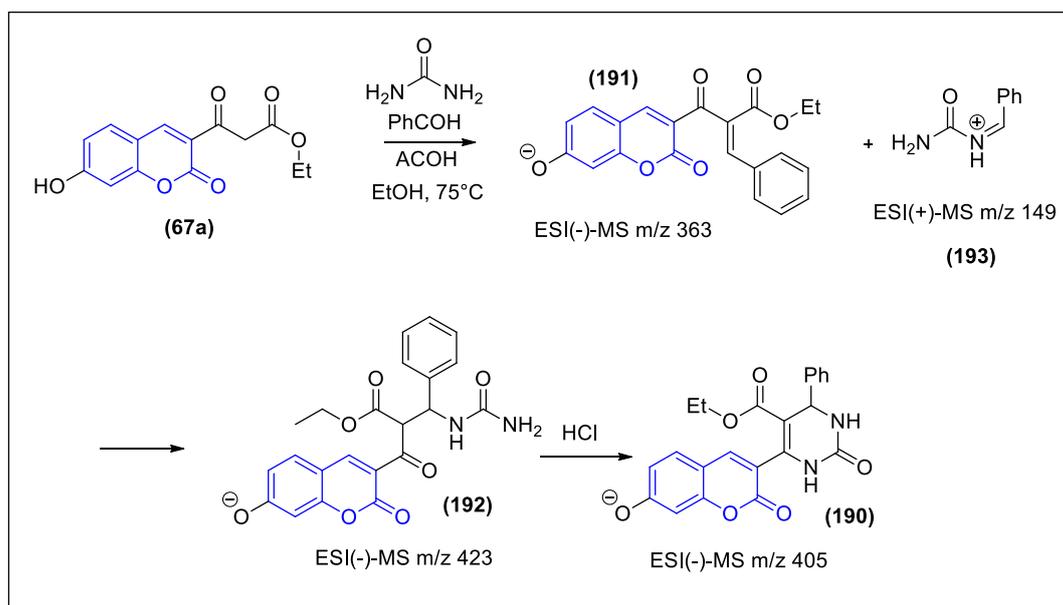
Por fim para verificar a possível reversibilidade da reação utilizamos o intermediário de Knoevenagel isolado (**191**, 1 mmol) e uréia (2 mmol) que estavam na presença de uma quantidade catalítica de HCl (12,5  $\mu$ L) em etanol (2 mL). O teste foi realizado para mostrar que o intermediário não retorna aos materiais de partida originais na reação de Biginelli

mesmo após uma hora de reação, não se observam os picos característicos do material de partida (Figura 18b).



**Figura 18b.** Análise por ESI(-)-MS da reação entre o intermediário de Knoevenagel isolado e ureia. A - 30 minutos de reação. B – 1h de reação.

Esses resultados em conjunto mostram que o uso de beta-cetoésteres cumarínicos pode levar a mudanças na rota mecanística de formação dos produtos de Biginelli. Se o íon imínio não pode ser excluído como intermediário devido a sua detecção, certamente a rota pela via de Knoevenagel possui grande importância na reação discutida nesta Tese dado a detecção do intermediário **191** sob diversas situações (Esquema 49).



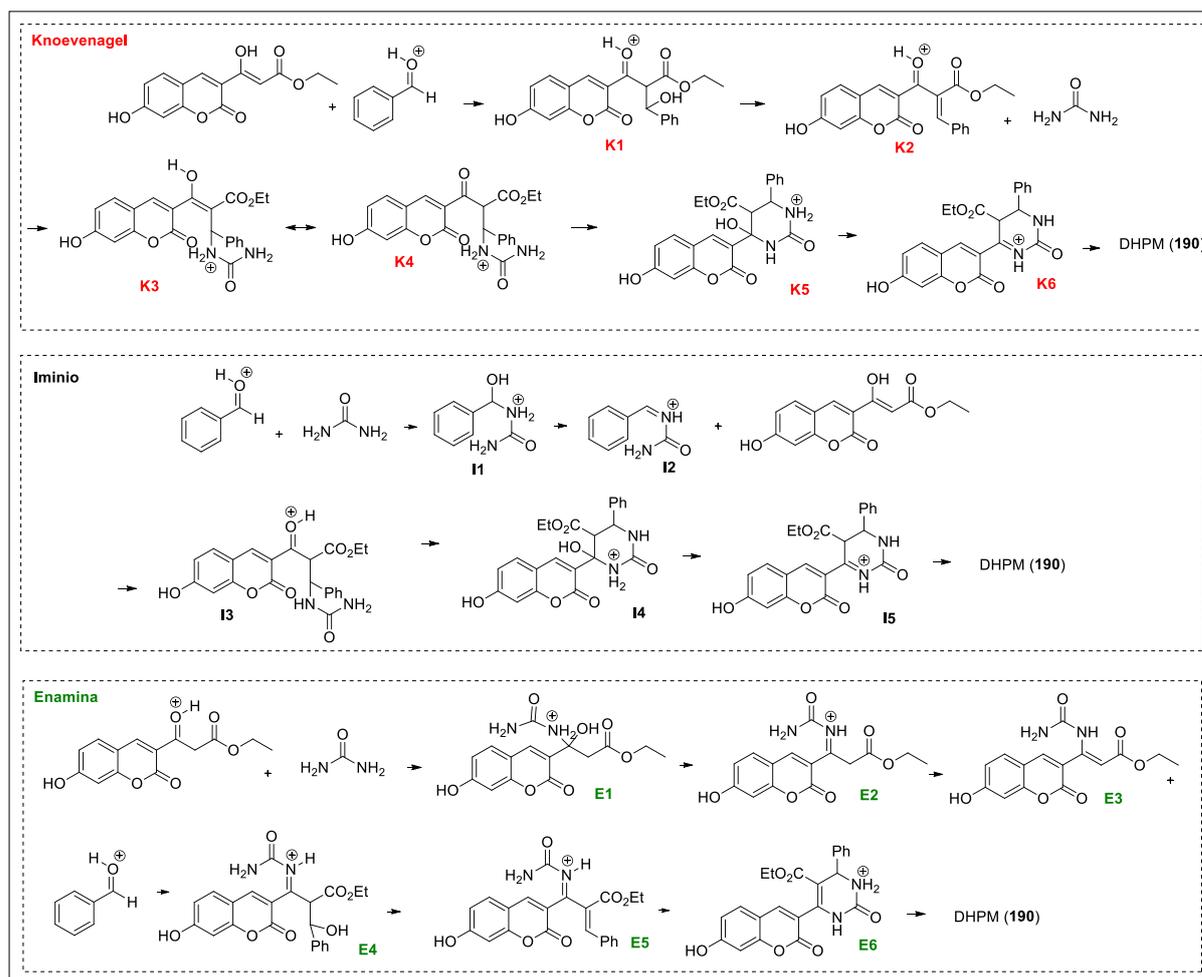
**Esquema 49.** Proposta de intermediários de reação para a reação de Biginelli a partir de beta-cetoéster cumarínicos.

Em parceria com o Laboratório de Cinética Química (LCQ-UFRRJ) foram realizados cálculos teóricos para que fossem localizadas todas as etapas que compõem as três vias da reação de Biginelli (Knoevenagel, íon imínio e enamina) com o intuito de entender se de fato o mecanismo de Knoevenagel seria permitido em nosso caso. Foram realizados cálculos teóricos utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) em nível M06-2x com a base 6-31+G(d,p) e o efeito do solvente foi incluído a partir de cálculos IEFPCM adotando raios de Bondi.

Neste estudo, a rota de Knoevenagel inicia-se pela reação entre o beta-cetoéster e o aldeído protonado formando o primeiro produto de adição (**K1**) que sofre uma desidratação formando o intermediário Knoevenagel (**K2**) que então reage com a ureia formando o segundo produto de adição (**K3**) que então passa por uma rotação e fechamento do anel (**K4-6**) seguido de uma desidratação chegando ao produto protonado (Esquema 50).

A rota do íon imínio inicia-se pela reação entre a ureia e o aldeído protonado formando o primeiro produto de adição (**I1**) que sofre uma desidratação formando o intermediário íon imínio (**I2**) que então reage com a beta-cetoéster formando o segundo produto de adição (**I3**) que então passa por uma desidratação seguida de uma rotação e fechamento do anel (**I4-5**) chegando ao produto protonado (Esquema 50).

A rota do enamina inicia-se pela reação entre a ureia e o beta-cetoester protonado formando o primeiro produto de adição (**E1**) que sofre uma desidratação formando o intermediário enamina protonado (**E2**), sendo que este necessita de passar pela etapa de desprotonação (**E3**) para então reagir com o aldeído protonado formando o segundo produto de adição (**E4**) que então passa por uma desidratação seguida de uma rotação e fechamento do anel (**E5-6**) chegando ao produto protonado. Este produto protonado é o mesmo para todas as vias e resultara na DHPM (Esquema 50).



**Esquema 50.** Esquema de reação das vias da reação de Biginelli para nosso escopo.

O ponto zero de cada reação foi atribuído aos reagentes em suas formas reativas (**K1-6** para as vias de Knoevenagel, **I1-5** do íon imínio e **E1-6** para a via de enamina) ao invés de suas formas neutras. Os diagramas de energia são apresentados na Figura 19 (em termos da

energia, corrigida pela energia de ponto zero) e Figura 20 (em termos da energia livre de Gibbs). A linha tracejada vertical nos diagramas de energia marca a adição do terceiro componente em todas as vias (adição da ureia ao intermediário Knoevenagel, beta-cetoéster ao intermediário íon imínio e benzaldeído ao intermediário enamina).

As alturas das barreiras formadas na primeira parte das vias (reação de adição, desidratação, para as vias de Knoevenagel, íon imínio e enamina, e desprotonação, presente somente para via de enamina) estão descritas na Tabela 3. A partir destes valores é possível fazer as seguintes observações: A via da enamina utilizando beta-cetoéster derivado de cumarina é endotérmica desde a formação do primeiro produto de adição, com barreiras superiores as demais vias e a elevada energia na etapa de formação de seu intermediário (desprotonação do produto da primeira adição desidratado) desfavorece ainda mais esta via. E a competição ocorre entre as vias de Knoevenagel e íon imínio, sendo que a via do íon imínio apresenta barreira de energia menor na primeira etapa (etapa de reação entre o benzaldeído e a ureia) porém esta é uma etapa reversível logo o produto de adição pode retornar aos reagentes. E sendo as barreiras de desidratação do produto de adição (que leva a formação do intermediário) e da segunda adição menores na via de Knoevenagel, esta será a via favorecida. Esta observação não é encontrada em outros trabalhos descritos na literatura.

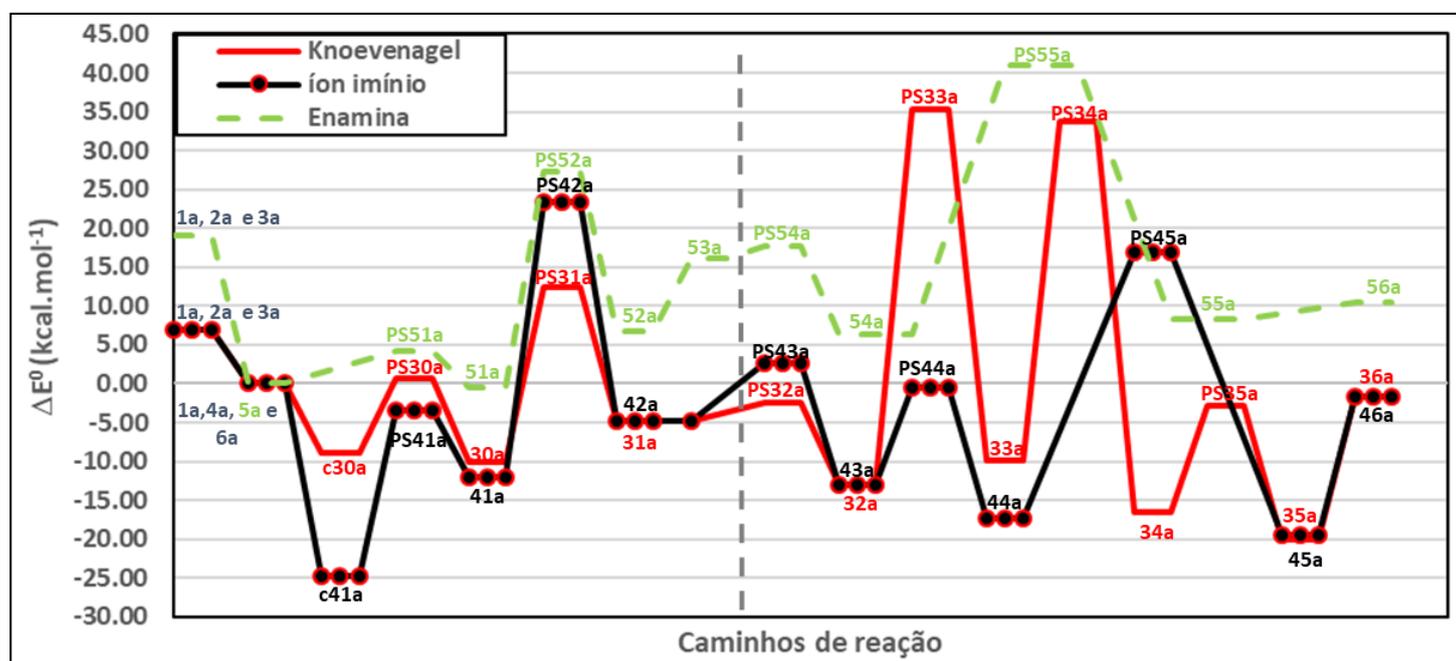
**Tabela 3.** Valores (em kcal.mol<sup>-1</sup>) das barreiras das etapas da primeira parte da reação de Biginelli.

|                                       | $\Delta E^0$ |             |         | $\Delta G^0$ |             |         |
|---------------------------------------|--------------|-------------|---------|--------------|-------------|---------|
|                                       | íon imínio   | Knoevenagel | enamina | íon imínio   | Knoevenagel | Enamina |
| Primeira adição                       | -3.37        | 0.60        | 4.21    | 9.04         | 15.21       | 17.47   |
| Desidratação do produto de adição     | 23.34        | 12.39       | 27.22   | 36.06        | 26.29       | 40.04   |
| Desprotonação do produto desidratado* | -            | -           | 16.08   | -            | -           | 17.21   |

\*esta etapa é presente somente na via de enamina sendo que não possui ponto de sela.

As barreiras PS33a e PS34a, presentes na segunda parte da reação seguindo pela via de Knoevenagel, são ponto em que há transferência de hidrogênio, por isso estão muito altas. É

provável que isto sofra efeito direto do meio, para isto seria necessários cálculos envolvendo o efeito da micro-solvatação, o que traria uma baixa de energia para estas barreiras. Infelizmente, tentativa de localização de pontos de sela envolvendo a participação explícita do solvente não foram bem-sucedidas. Essa análise será refeita para verificar os valores reais de energia desse sistema e fazer uma comparação mais inequívoca.



**Figura 19.** Diagrama de energia com correção de ponto zero dos caminhos completo utilizando IEFPCM.

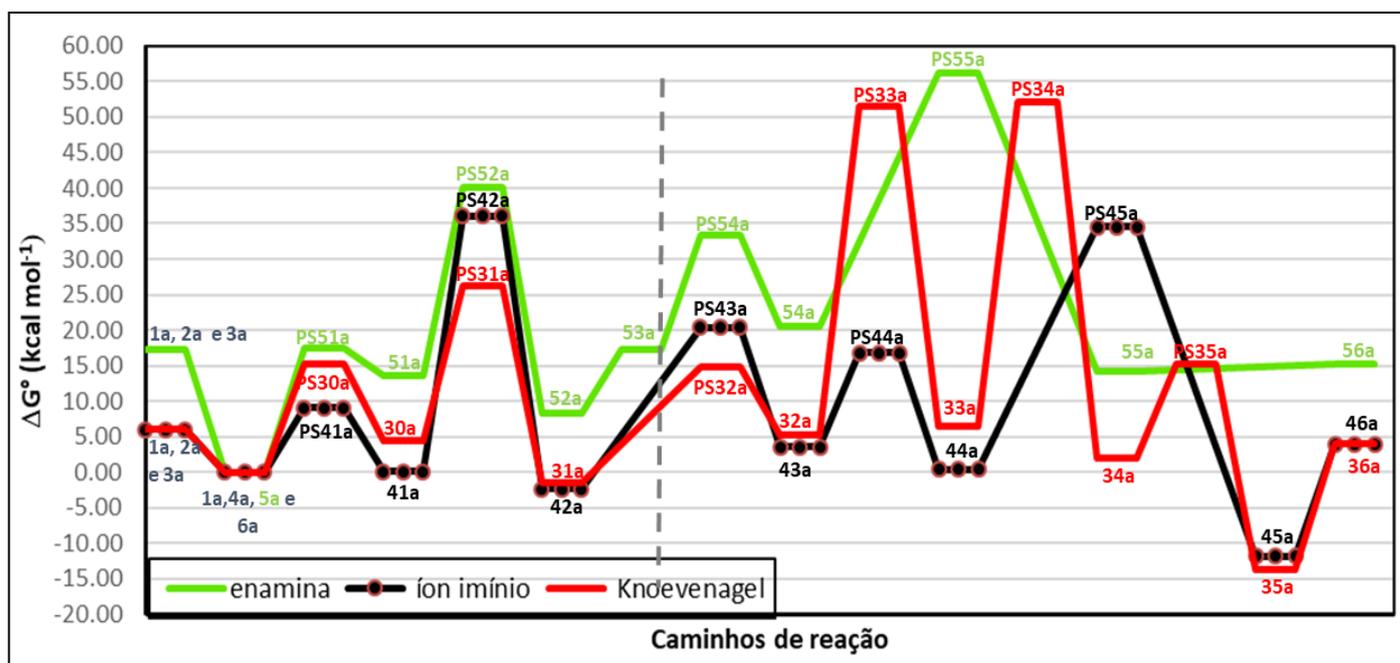
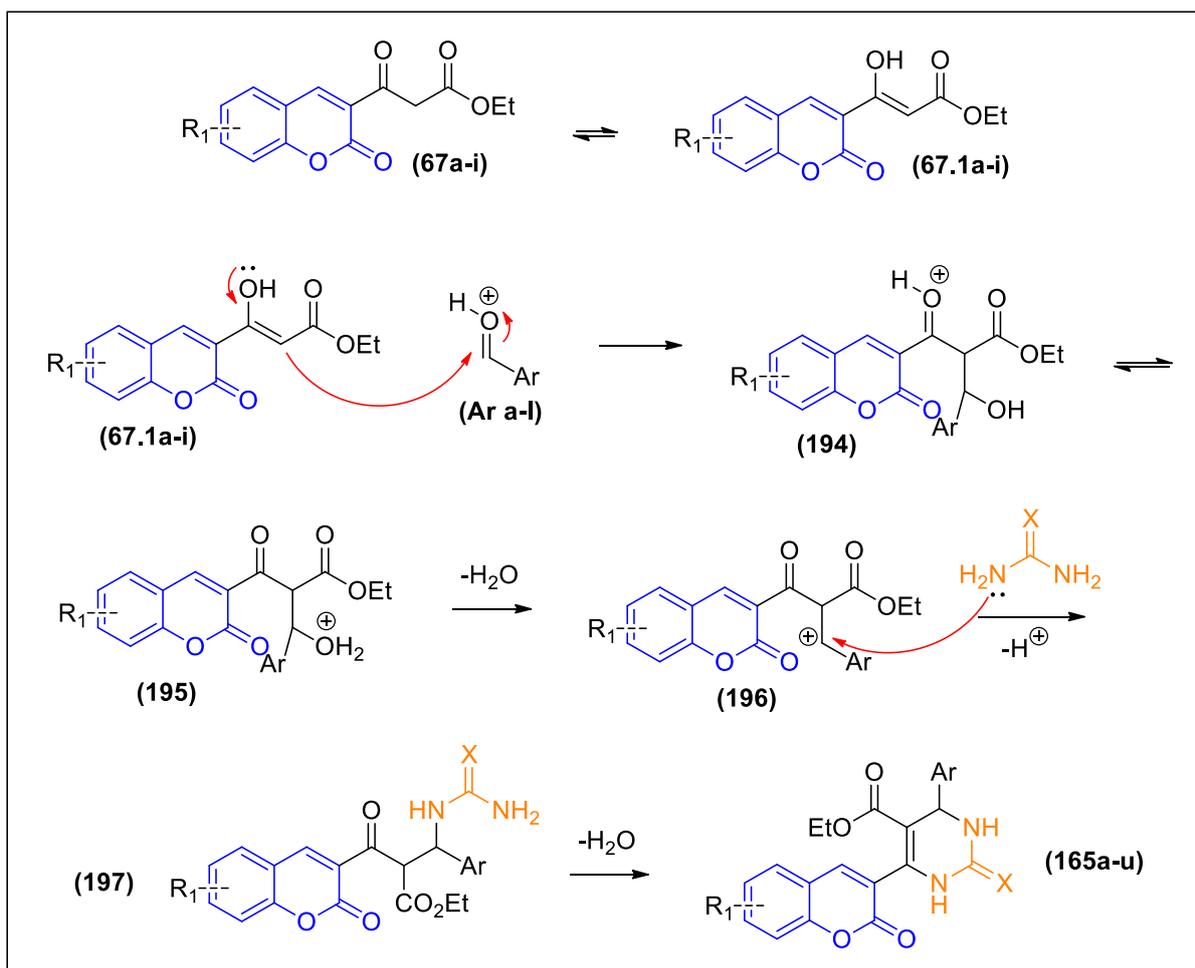


Figura 20. Diagrama de energia livre de Gibbs da fase condensada.

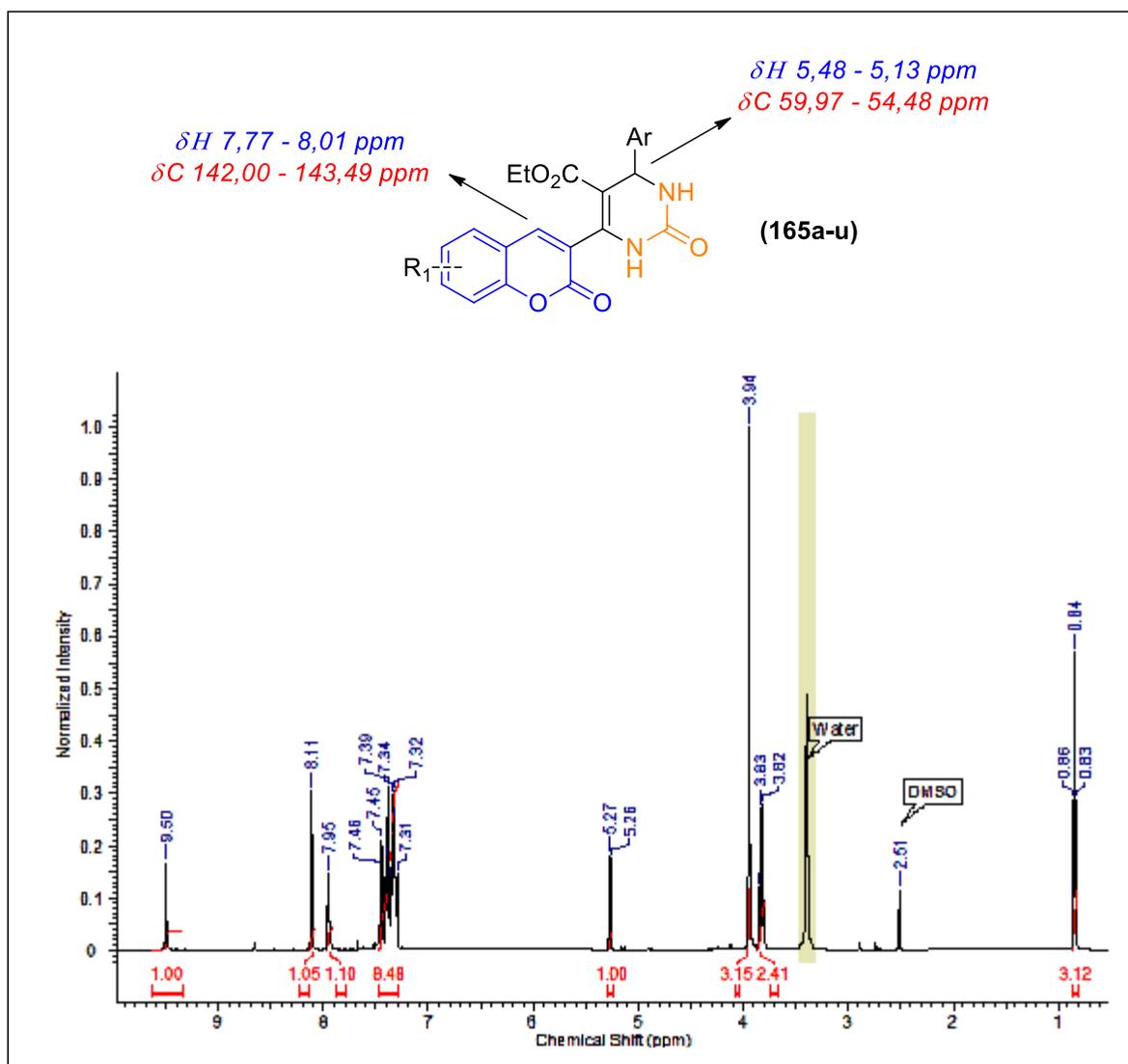
### 3.4.2. Caracterização da série de Biginelli

O mecanismo proposto para reação de Biginelli fazendo o uso do núcleo cumarínico, pode passar então por uma reação de Knoevenagel (VITÓRIO *et al.*, 2015). Primeiramente há um equilíbrio tautomérico entre a forma ceto (**67a-i**) e enol (**67.1a-i**) do beta-cetoéster. A forma enol através do seu par de elétrons ataca o aldeído (**Ar a-l**) já protonado pelo meio ácido, formando a espécie **194**, que por sua vez é desidratada a **196**. Após a formação do intermediário carbocatiônico (**196**), há então o ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio da uréia (**128a-b**) formando **197**, que após uma desidratação, e eliminação de água, gera finalmente o produto de Biginelli, **195a-u** (Esquema 51).



**Esquema 51.** Mecanismo proposto para a reação de Biginelli usando o núcleo cumarínico.

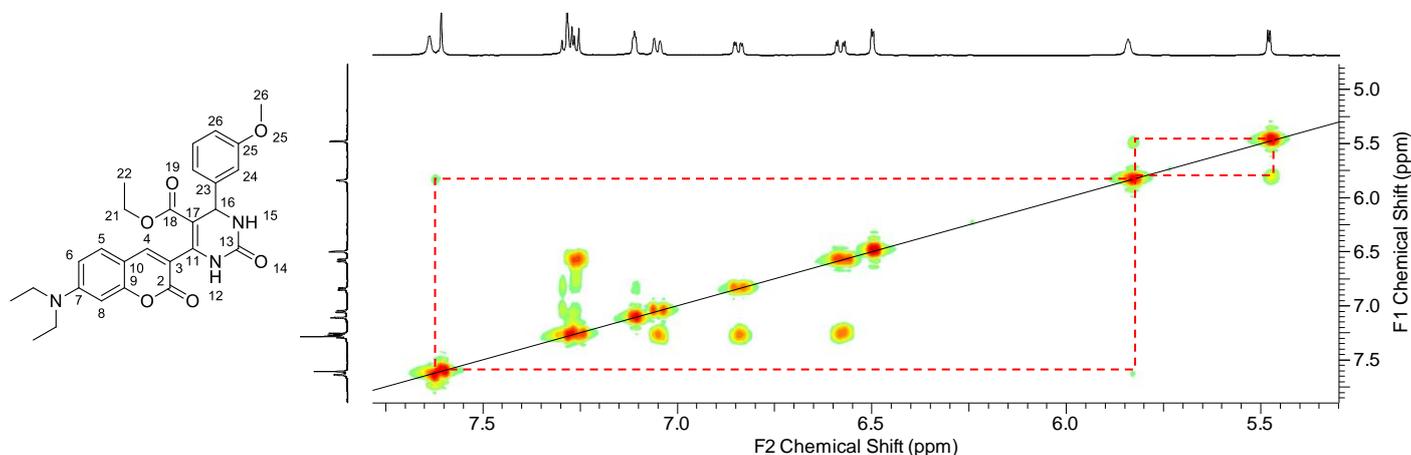
Os principais sinais nos espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C mostraram enfim a formação dos compostos **165a-u** desejados. Na Figura 21 estão listados os sinais mais importantes para a caracterização da série, como o sinal na cromenona em 7,77-8,01 ppm no espectro de RMN <sup>1</sup>H e em 142,00-143,49 ppm no espectro de RMN <sup>13</sup>C que são deslocados para campo baixo em comparação com os beta-cetoésteres de partida, comprovando a formação de um novo núcleo. Outro sinal importante a se observar é o sinal de CH simpleto absorvendo em 5,13-5,48 ppm no espectro de RMN <sup>1</sup>H e em 54,48-59,97 ppm no espectro de RMN <sup>13</sup>C, característico da formação de di-idropirimidinonas (VITÓRIO *et al.*, 2015).



**Figura 21.** Atribuição dos principais sinais da di-idropirimidinona (**165a**) nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e espectro de  $^1\text{H}$  ilustrativo de **165a** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

Visto que os produtos di-idropirimidinônicos possuem mais do que um sistema aromático em sua estrutura, a determinação estrutural da série apresentou complexidade na elucidação e atribuição inequívoca de todos os sinais de hidrogênio e carbono. Frente a isso, foram realizados espectros de RMN de correlação bidimensionais para correta atribuição dos sinais observados nos espectros unidimensionais. Os espectros foram obtidos a partir da estrutura **165j**, devido à sua maior disponibilidade quantitativa e igualdade dos núcleos da série.

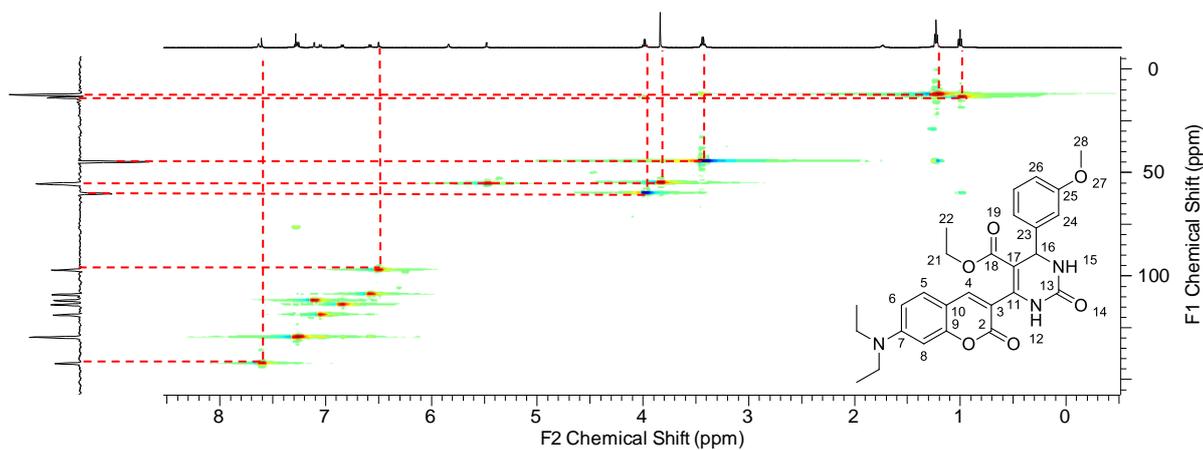
Com o propósito de se determinar acoplamentos de hidrogênios próximos foi realizado em espectro de RMN COSY (SILVERSTEIN *et al.*, 2007) do produto **165j** (Figura 22). Através deste, pôde-se verificar a interação entre o H16 e o NH15 (5,48 ppm – 5,84 ppm) mostrando então o deslocamento específico deste NH, fazendo distinção do NH12 que não interage com o H16, e que pôde apenas fazer um acoplamento em “W” com o próprio NH15 (5,84 ppm – 7,64 ppm).



**Figura 22.** Espectro de RMN bidimensional COSY para o produto **165j**. Acoplamento entre hidrogênios próximos. Ampliação na região de 4,90 – 8,00 ppm no espectro 1D de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$ .

Através da atribuição dos sinais no espectro de hidrogênio descritos anteriormente foi possível determinar, no espectro de carbono, os sinais correspondentes aos carbonos ligados a esses hidrogênios através de um experimento de HSQC. Este visualiza o acoplamento entre os núcleos de carbono e de hidrogênio presentes na estrutura do produto através de uma ligação covalente,  $J^1$  (SILVERSTEIN *et al.*, 2007).

A Figura 23 demonstra o espectro de HSQC para o hidrogênio no eixo horizontal, e para o espectro de carbono no eixo vertical. Os acoplamentos do tipo  $J^1$  observados entre os hidrogênios e carbonos são descritos na Tabela 4.



**Figura 23.** Espectro de RMN bidimensional HSQC para o produto **165j** em DMSO-*d*<sub>6</sub>. Acoplamento entre carbonos e hidrogênios através de uma ligação covalente, J<sup>1</sup>.

**Tabela 4.** Principais acoplamentos (C-H) apresentados no espectro HSQC (J<sup>1</sup>) de **165j**.

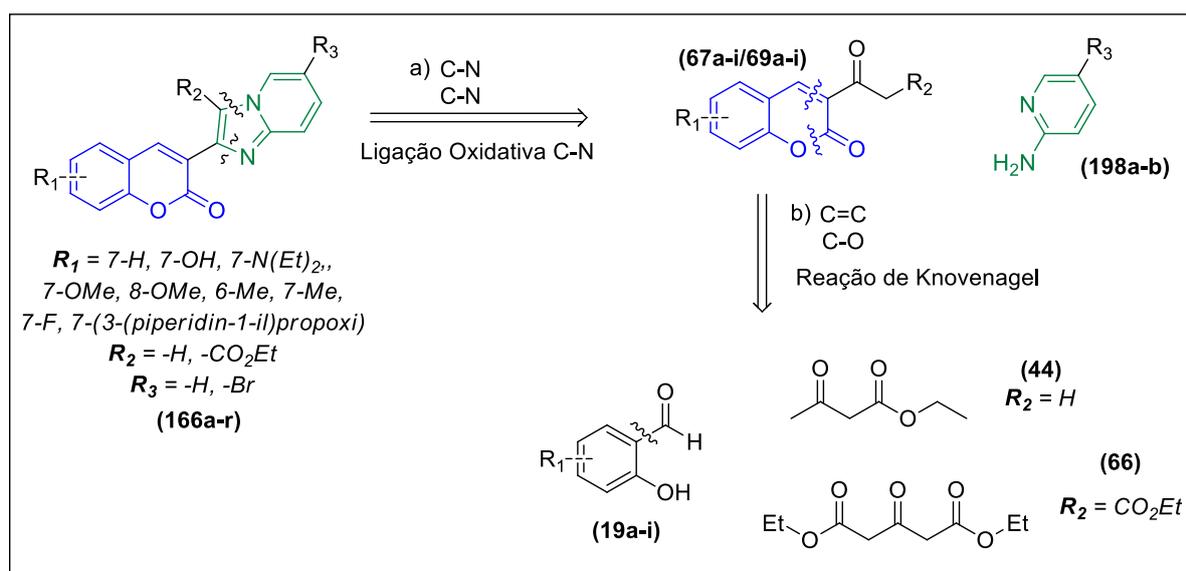
| Acoplamento C-H | $\delta^1\text{H}$ (ppm) | $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) |
|-----------------|--------------------------|-----------------------------|
| C22-H22         | 1,00                     | 12,32                       |
| C21-H21         | 3,44                     | 55,74                       |
| C16-H16         | 5,36                     | 55,38                       |
| C8-H8           | 6,56                     | 112,01                      |
| C6-H6           | 6,66                     | 113,98                      |
| C4-H4           | 7,61                     | 142,32                      |

### 3.5. Planejamento Sintético e Obtenção da Quimioteca novas Imidazopiridinas (166a-x)

A síntese dos compostos da quimioteca de imidazopiridinas (**166a-x**) foi baseada na análise retrossintética ilustrada no Esquema 52.

A análise retrossintética, através de duas desconexões C-N (etapa **a**) permitiu identificar os precursores 2-aminopiridinas (**198a-b**) e beta-cetoésteres/cetonas cumarínicas (**67a-i/69a-i**) como compostos-chave para a síntese desta quimioteca (**166a-x**), explorando a condensação ácido-catalisada de 2-aminopiridinas funcionalizadas e betacetoésteres/cetonas cumarínicas numa reação de ligação oxidativa C-N na presença de tetrabromometano para betacetoésteres ou iodo para cetonas.

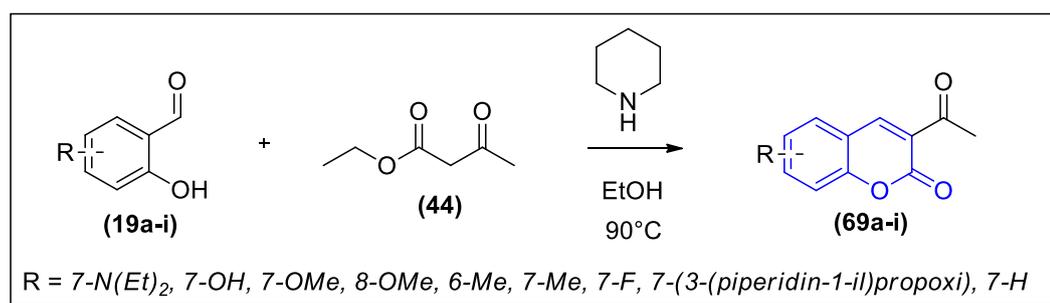
As 2-aminopiridinas (**198a-b**) selecionadas para esta síntese puderam ser adquiridas comercialmente. Por sua vez, os betacetoésteres e cetonas cumarínicas (**67a-i/69a-i**), que não são comerciais, foram sintetizados. Através da análise retrossintética do composto **67a-i/69a-i** podemos observar na etapa **b** uma desconexão C=C e uma C-O, que permitiu identificar como precursores seus salicilaldeídos correspondentes (**19a-i**), que após uma reação de Knoevenagel com 3-oxopentanodioato de dietila (**66**), para os betacetoésteres, e, acetoacetato de etila (**44**), para as cetonas. Explorando a substituição nucleofílica à carbonila com catálise básica, originaram os compostos cumarínicos pretendidos.



**Esquema 52.** Análise retrossintética para obtenção da quimioteca de Imidazopiridinas Cumarínicas (**166a-r**).

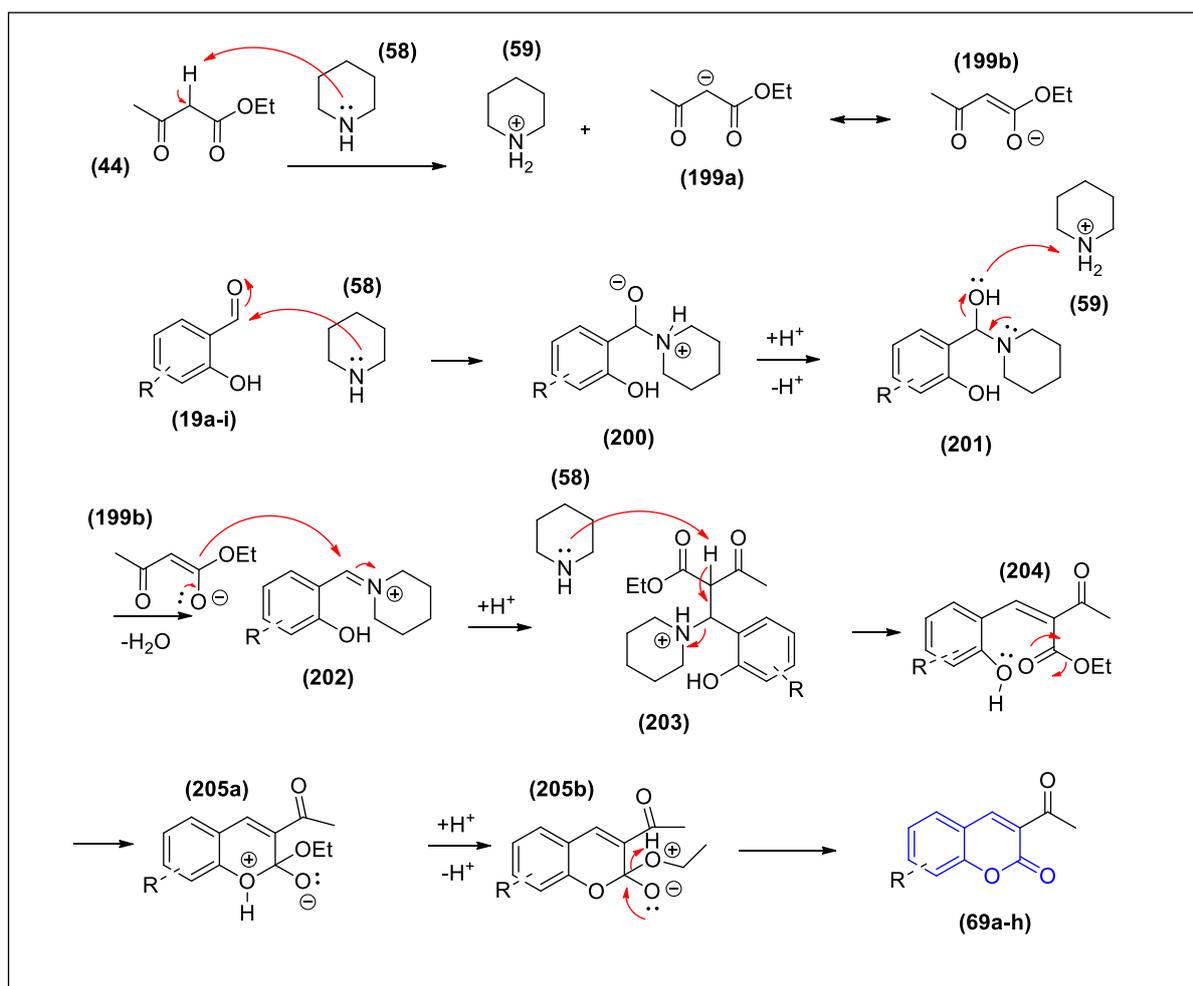
### 3.6. Síntese das Cetonas (69a-i)

O emprego de metodologia descrita por Pereira e colaboradores nos permitiu obter as cetonas (**69a-i**), em 66-86% de rendimento isolado, diretamente a partir dos precursores aldeídicos correspondentes (**19a-i**), como mostrado no Esquema 53 (adaptado de PERREIRA *et al.*, 2016). Normalmente esta reação se procede com o uso de salicilaldeídos, acetoacetato de etila (**44**) e uma base orgânica, utilizando-se etanol como solvente, passando por um mecanismo do tipo Knoevenagel e em seguida uma ciclização intramolecular (PERREIRA *et al.*, 2016). Os compostos obtidos estão descritos na Tabela 5, assim como suas propriedades físico-químicas.



Esquema 53. Síntese das cetonas cumarínicas (**69a-i**).

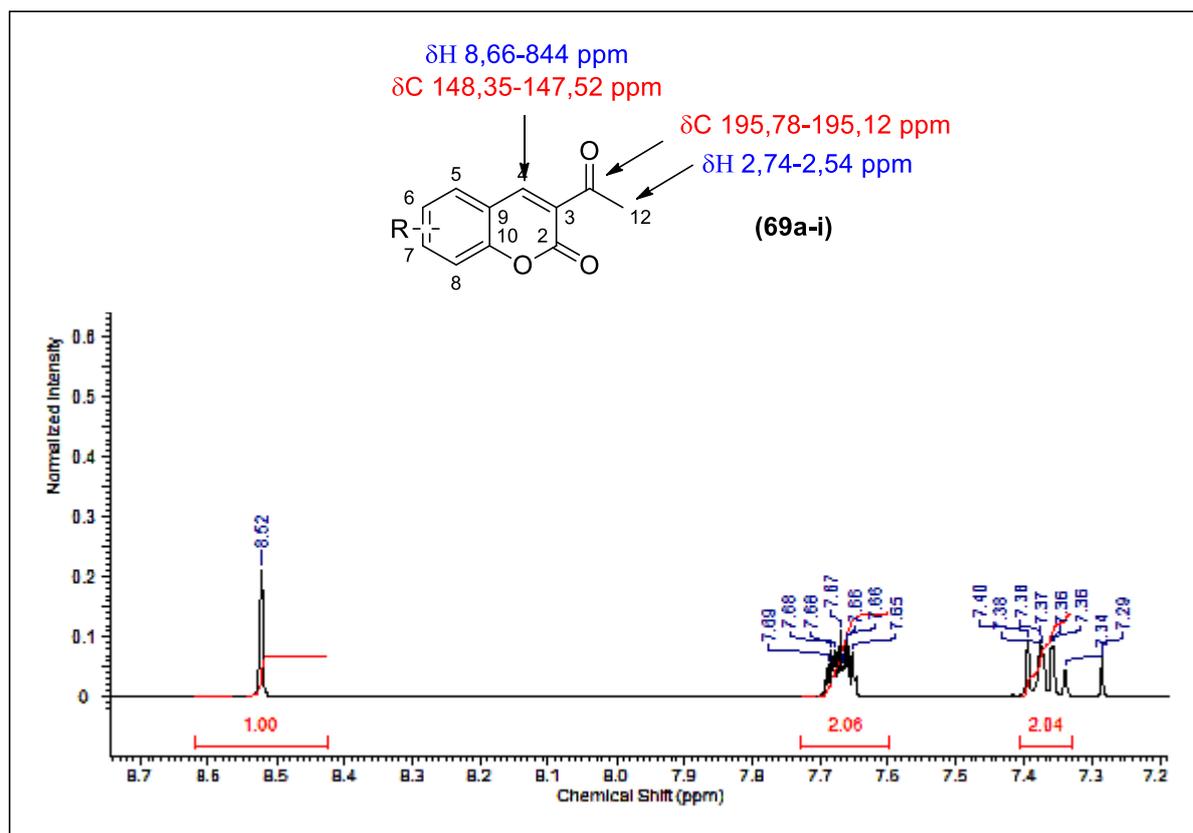
Na primeira etapa do esquema de intermediários para o mecanismo proposto ocorre a desprotonação de (**44**) por uma molécula de piperidina (**58**), gerando **199a** que está em equilíbrio com **199b**. Outra molécula de piperidina pode também atacar a carbonila do salicilaldeído (**19a-i**), formando **200**, seguindo de prototropismo forma **201**, que desidrata para formar o íon imínio (**202**). Este **202** reage com **199b** gerando o intermediário **203**, que perde um próton e elimina uma molécula de piperidina formando **204**, que é um intermediário pré-ciclização importante neste mecanismo. Por sua vez **204** sofre uma substituição nucleofílica intramolecular acíclica que gera **205a**, após prototropismo gera **205b**, elimina uma molécula de etanol e por fim gera os produtos finais cumarínicos, **69a-h** (Esquema 54).



**Esquema 54.** Mecanismo proposto para a formação das 3-acetil-cumarinas.

As 3-acetil-cumarinas (**69a-i**) foram caracterizadas por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . A análise dos espectros confirmou a formação dos derivados cumarínicos. A presença de um simpleto nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  na faixa de 8,66-8,44ppm, com integração referente a um hidrogênio, correspondente ao hidrogênio  $\text{H}_4$  da cromenona, que é o principal indicativo da formação da ligação  $\text{C}=\text{C}$  que não existia em nenhum dos reagentes. O seu deslocamento para regiões de campo mais baixo é atribuído ao efeito anisotrópico criado pelos elétrons  $\pi$  do carbono  $\text{sp}^2$ . O alto valor de deslocamento químico para um hidrogênio ligado a um carbono  $\text{sp}^2$  pode ser explicado pelo efeito  $\beta$  carboxílico de desproteção causada pelo efeito mesomérico entre a ligação dupla  $\text{C}=\text{C}$  e a carboxila do anel. O deslocamento químico no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  mostra um sinal referente a  $\underline{\text{C}}\text{H}$  da cromenona na faixa de 148,35-147,52 ppm. Adicionalmente, podemos destacar o sinal referente ao  $\text{CH}_3$  da cetona na faixa de 2,74-2,54

ppm em RMN  $^1\text{H}$  e a confirmação da presença da carbonila de cetona em RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  195,78-195,12 ppm (Figura 24).



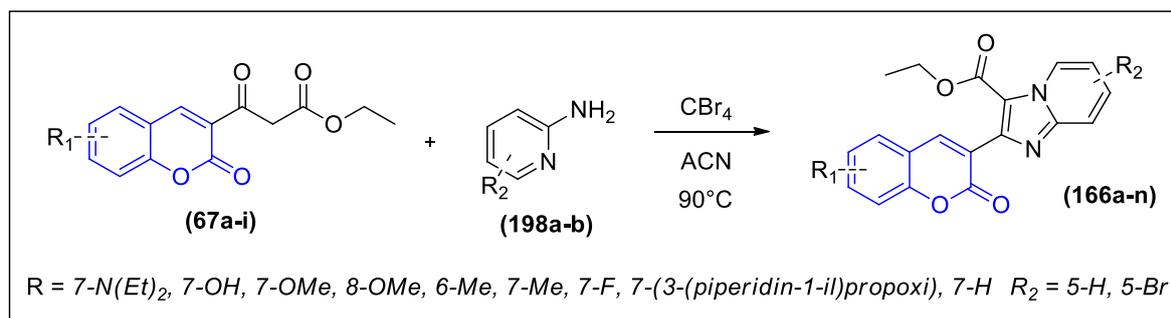
**Figura 24.** Atribuição dos principais sinais dos compostos 3-acetil-cumarina (**69a-i**) nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$ , e espectro ilustrativo de **69i**.

**Tabela 5.** Características físicas, rendimento da síntese e ponto de fusão das cetonas (**69a-i**).

| Compostos  | R <sub>1</sub>                | Caraterísticas físicas | Rendimento (%) | PF (°C) |
|------------|-------------------------------|------------------------|----------------|---------|
| <b>69a</b> | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | Sólido laranja         | 63             | 224     |
| <b>69b</b> | 7-OH                          | Sólido laranja escuro  | 64             | 238     |
| <b>69c</b> | 7-OMe                         | Sólido esverdeado      | 90             | 205     |
| <b>69d</b> | 8-OMe                         | Sólido esverdeado      | 83             | 233     |
| <b>69e</b> | 6-Me                          | Sólido esverdeado      | 69             | 213     |
| <b>69f</b> | 7-Me                          | Sólido esverdeado      | 64             | 208     |
| <b>69g</b> | 7-F                           | Sólido amarelo         | 45             | 200     |
| <b>69h</b> | 7-(3-(piperidin-1-il)propoxi) | Sólido bege            | 69             | 120     |
| <b>69i</b> | 7-H                           | Sólido bege            | 77             | 240     |

### 3.7. Síntese das Imidazo[1,2-*a*]piridinas-3'-carboxilato de etila (**166a-n**)

Os compostos (**166a-n**) foram sintetizados de acordo com o Esquema 55, através de uma ligação oxidativa C-N na presença do tetrabromometano e aminopiridina originando os produtos apresentados na Tabela 6.



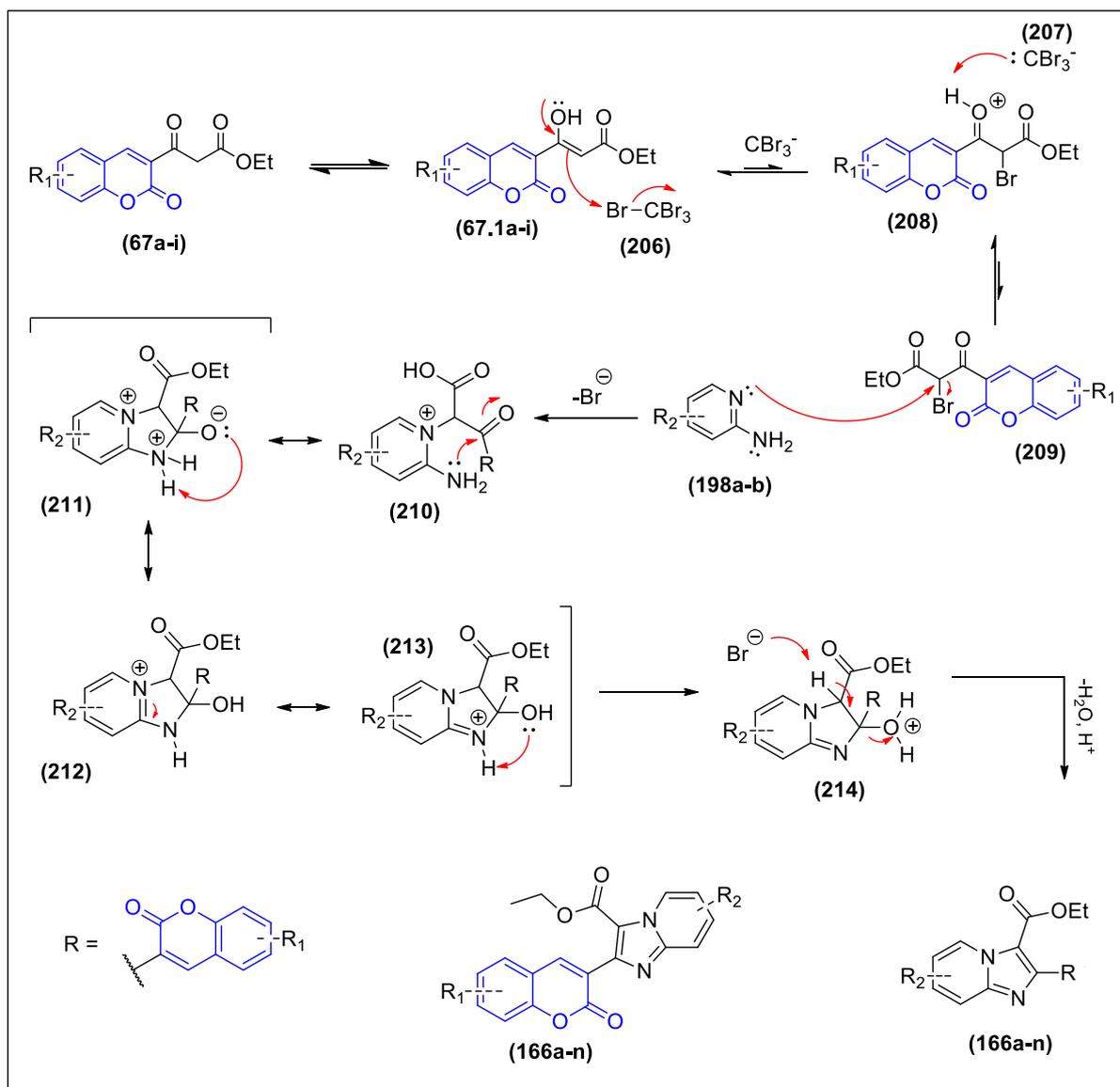
**Esquema 55.** Esquema de síntese das Imidazo[1,2-*a*]piridinas-3'-carboxilato de etila (**166a-n**).

**Tabela 6.** Características físicas, rendimento da síntese e ponto de fusão dos compostos (166a-n).

| Compostos   | R <sub>1</sub>                | R <sub>2</sub> | Caraterísticas físicas | Rendimento (%) | PF (°C) |
|-------------|-------------------------------|----------------|------------------------|----------------|---------|
| <b>166a</b> | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | H              | Sólido marrom          | 90             | >260    |
| <b>166b</b> | 7-OH                          | H              | Sólido marrom          | 63             | 200     |
| <b>166c</b> | 7-OMe                         | H              | Sólido marrom          | 79             | >260    |
| <b>166d</b> | 8-OMe                         | H              | Sólido marrom          | 64             | 178     |
| <b>166e</b> | 6-Me                          | H              | Sólido bege            | 56             | 240     |
| <b>166f</b> | 7-Me                          | H              | Sólido branco          | 70             | 180     |
| <b>166g</b> | 7-F                           | H              | Sólido amarelo         | 40             | 100     |
| <b>166h</b> | 7-(3-(piperidin-1-il)propoxi) | H              | Sólido marrom          | 75             | 195     |
| <b>166i</b> | 7-H                           | H              | Sólido branco          | 60             | 170     |
| <b>166j</b> | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | Br             | Sólido marrom          | 86             | 175     |
| <b>166k</b> | 7-OH                          | Br             | Sólido marrom          | 46             | 180     |
| <b>166l</b> | 7-OMe                         | Br             | Sólido branco          | 50             | 176     |
| <b>166m</b> | 8-OMe                         | Br             | Sólido branco          | 50             | 189     |
| <b>166n</b> | 6-Me                          | Br             | Sólido marrom          | 45             | 175     |

Na proposta de mecanismo representado pelo Esquema 56, inicialmente ocorre o equilíbrio ceto-enólico do betacetoéster (**67a-i**), sendo sua forma enólica (**67.1a-i**) o nucleófilo para reação de bromação ocorrendo a adição de bromo do tetrabrometo de carbono (**206**), no carbono  $\alpha$ -carbonílico gerando o intermediário **208**, que é desprotonado pelo íon tribromometano (**207**), formando o intermediário **209** que reage com a aminopiridina **128a-b** por uma segunda substituição nucleofílica entre o bromo e o nitrogênio piridínico formando o intermediário **210**. Em seguida ocorre uma adição nucleofílica acíclica da amina primária ligada ao anel piridínico, através de um ataque nucleofílico ao carbono eletrofílico da cumarína formando o intermediário tetraédrico **211**, seguido de transferência de prótons da amina para oxigênio da carbonila formando os intermediários de ressonância, a carbinolamina neutra **212** e o íon imínio **213**. Por fim, ocorre uma transferência de prótons para a hidroxila gerando o intermediário **214**, seguida de eliminação de uma molécula de água, ocorre então a formação da ligação dupla carbono-carbono do composto **166a-n**.

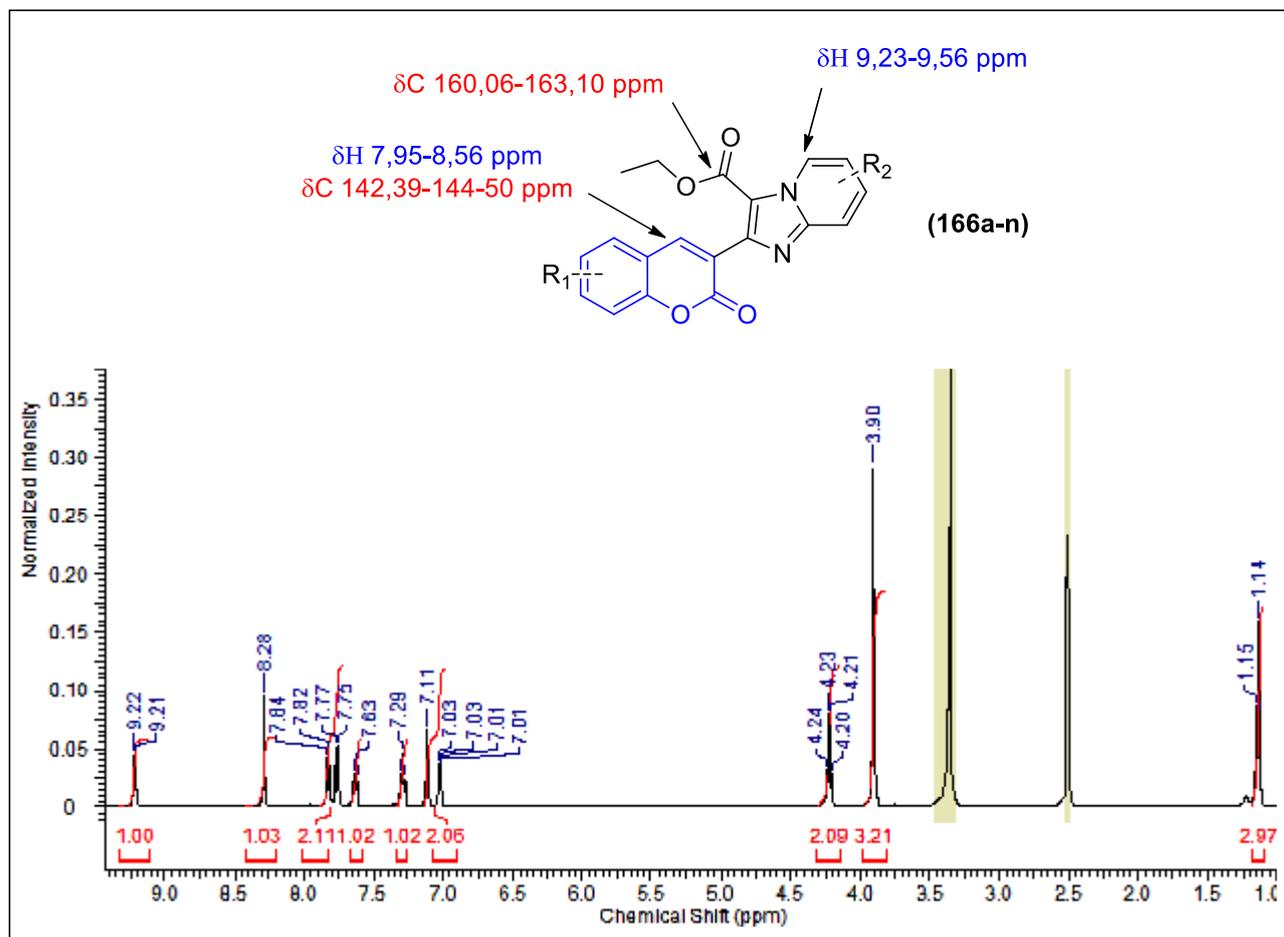
A reação se mostrou dependente da reatividade da 2-aminopiridina (**128a-b**), de acordo com os substituintes do anel heteroarômático. A 2-aminopiridina sem grupo substituinte, proporcionou maiores rendimentos para a formação das imidazopiridinas. Por outro lado, com grupos retiradores de elétrons, como o bromo, os rendimentos tornaram-se menores (HUO *et al.*, 2016). Isso ocorre porque grupos retiradores de elétrons atuam desestabilizando o intermediário *aminopiridinium* (**210**), dificultando a formação dos produtos desejados. O que não ocorre quando não há substituintes ou há presença de grupos doadores de elétrons que aumentam a densidade eletrônica do anel heteroarômático, estabilizando o intermediário e diminuindo a energia de ativação para formação dos produtos (MCMURRY, 2012).



**Esquema 56.** Mecanismo proposto para formação dos compostos **(166a-n)**; Adaptado de HUO, 2016).

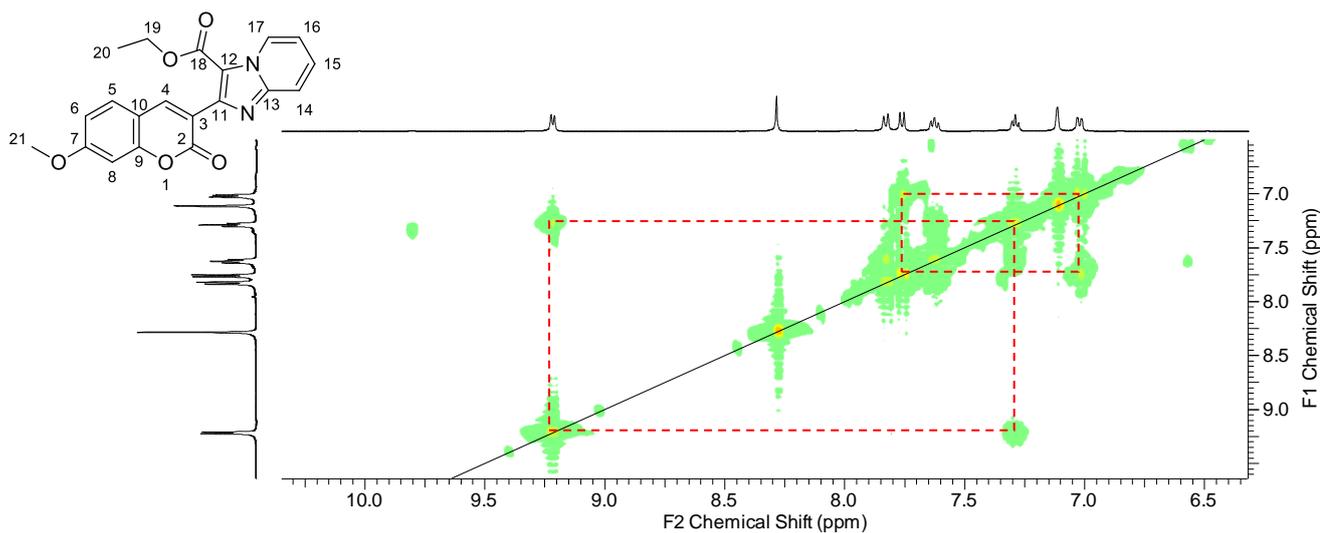
Para confirmação dos produtos desejados **(166a-n)** foram realizados experimentos de determinação estrutural como RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Anexos). A comprovação da formação do produto final foi feita por correlação com os intermediários beta-cetoésteres. No espectro destas imidazopiridinas não se observou o sinal correspondente ao metileno alfa-dicarbonílico variando de 3,90- 4,00 ppm. O hidrogênio da cromenona tornou-se mais protegido, devido a presença do anel piridínico no lugar da carbonila cetônica, podendo ser observado na faixa de 7,95-8,56 ppm no espectro de RMN  $^1\text{H}$  e no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 142,39-144,50 ppm.

Houve também a identificação de um sinal na faixa de 9,23-9,56 referente ao hidrogênio *ortopiridínico*, o que comprovou a ciclização e formação no núcleo imidazopiridínico (Figura 25).



**Figura 25.** Atribuição dos principais sinais dos compostos imidazopiridínicos-9'-carboxilato de etila (**166a-n**) nos espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e espectro de <sup>1</sup>H ilustrativo de **166c** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

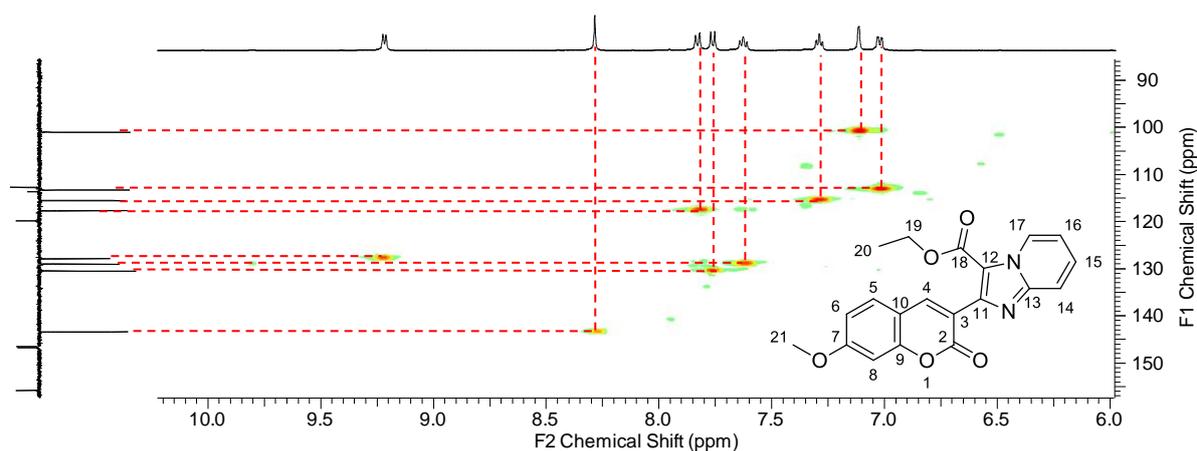
Com o propósito de se determinar acoplamentos de hidrogênios próximos foi realizado em espectro de RMN COSY (SILVERSTEIN *et al.*, 2007) do produto **166c** (Figura 26). Através deste, pôde-se verificar a interação entre o H16 e o H17 (7,63 ppm – 9,22 ppm) em um acoplamento em “W”, além da interação dos hidrogênios vizinhos H5 e H6 (7,84 ppm – 7,03 ppm).



**Figura 26.** Espectro de RMN bidimensional COSY para o produto **166c**. Acoplamento entre hidrogênios próximos. Ampliação na região de 6,00 – 8,00 ppm no espectro 1D de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$ .

Através da atribuição dos sinais no espectro de hidrogênio descritos anteriormente foi possível determinar, no espectro de carbono, os sinais correspondentes aos carbonos ligados a esses hidrogênios através de um experimento de HSQC. Este visualiza o acoplamento entre os núcleos de carbono e de hidrogênio presentes na estrutura do produto através de uma ligação covalente,  $J^1$  (SILVERSTEIN et al., 2007).

A Figura 27 demonstra o espectro de HSQC para o espectro de hidrogênio no eixo horizontal, e para o espectro de carbono no eixo vertical. Os acoplamentos do tipo  $J^1$  observados entre os hidrogênios e carbonos são descritos na Tabela 7.

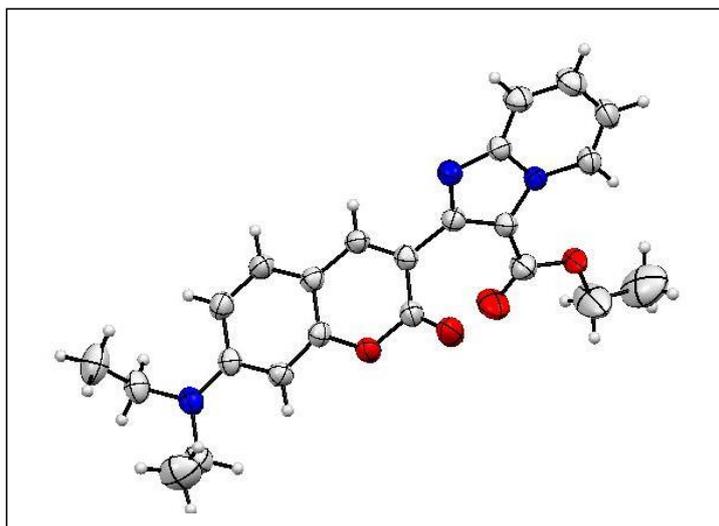


**Figura 27.** Espectro de RMN bidimensional HSQC para o produto **166c** em DMSO-*d*<sub>6</sub>. Acoplamento entre carbonos e hidrogênios dos sistemas aromáticos através de uma ligação covalente, J<sup>1</sup>.

**Tabela 7.** Principais acoplamentos (C-H) apresentados no espectro HSQC (J<sup>1</sup>) de **166c** DMSO-*d*<sub>6</sub>.

| Acoplamento C-H | δ <sup>1</sup> H (ppm) | δ <sup>13</sup> C (ppm) |
|-----------------|------------------------|-------------------------|
| C4-H4           | 8,28                   | 143,44                  |
| C5-H5           | 7,84                   | 129,03                  |
| C6-H6           | 7,03                   | 101,32                  |
| C8-H8           | 7,12                   | 113,30                  |
| C14-H14         | 7,77                   | 127,90                  |
| C15-H15         | 7,29                   | 115,54                  |
| C16-H16         | 7,63                   | 117,69                  |
| C17-H17         | 9,22                   | 130,49                  |

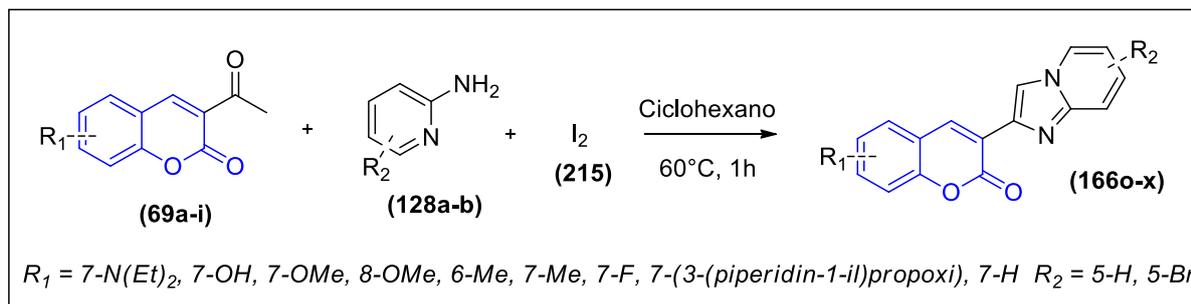
Além disso, cristais prismáticos laranjas do derivado **166a** adequados para difração de raios-X foram obtidos por meio de evaporação lenta de uma solução em mistura de hexano:acetato de etila à temperatura ambiente e confirmou a formação do núcleo imidazopirimidina e sua regioquímica. O composto **166a** cristaliza num grupo espacial P-1 triclinico e a estrutura molecular é mostrada na Figura 28.



**Figura 28.** Estrutura molecular do composto **166a**. Elipsóides térmicos são desenhados a 40% de probabilidade. A cristalização da molécula de solvente foi omitida por razões de clareza.

### 3.8. Síntese das Imidazopiridinas 9'-H (**166o-x**)

Os compostos (**166o-x**) foram sintetizados de acordo com o Esquema 57, através de uma ligação oxidativa C-N na presença do iodo molecular e aminopiridina em ciclohexano originando os produtos apresentados na Tabela 8.

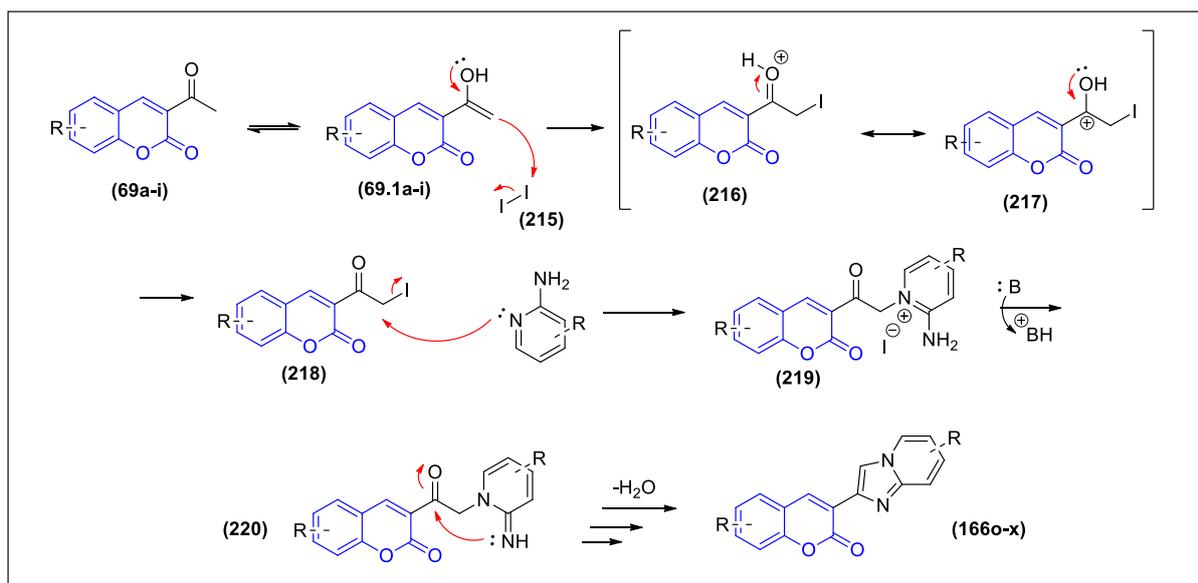


**Esquema 57.** Esquema de síntese dos Imidazopirinas 9'-H (**166o-x**).

**Tabela 8.** Características físicas, rendimento da síntese e ponto de fusão dos compostos (166o-x).

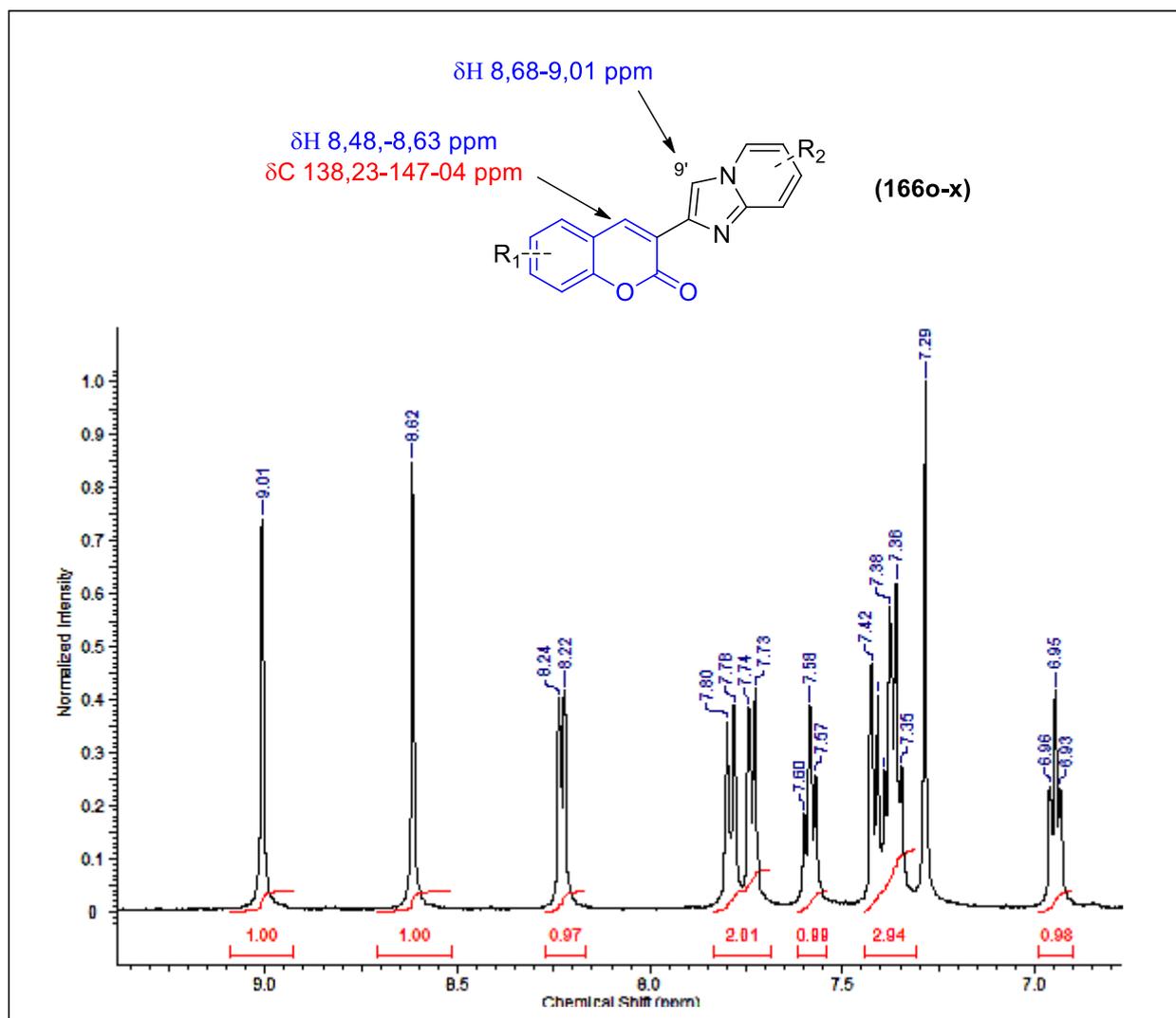
| Compostos   | R <sub>1</sub>                | R <sub>2</sub> | Caraterísticas físicas | Rendimento (%) | PF (°C) |
|-------------|-------------------------------|----------------|------------------------|----------------|---------|
| <b>166o</b> | 7-N(Et) <sub>2</sub>          | H              | Sólido laranja         | 34             | 188     |
| <b>166p</b> | 7-OH                          | H              | Sólido marrom          | 69             | 210     |
| <b>166q</b> | 7-OMe                         | H              | Sólido marrom          | 44             | 199     |
| <b>166r</b> | 8-OMe                         | H              | Sólido marrom          | 64             | 178     |
| <b>166s</b> | 6-Me                          | H              | Sólido bege            | 69             | 161     |
| <b>166t</b> | 7-Me                          | H              | Sólido branco          | 80             | 190     |
| <b>166u</b> | 7-F                           | H              | Sólido laranja         | 78             | 156     |
| <b>166v</b> | 7-(3-(piperidin-1-il)propoxi) | H              | Sólido marrom          | 60             | 210     |
| <b>166w</b> | 7-H                           | H              | Sólido branco          | 80             | 125     |
| <b>166x</b> | 7-OMe                         | Br             | Sólido marrom          | 68             | 181     |

Na proposta de mecanismo representado pelo Esquema 58, inicialmente ocorre a tautomerização da cetona (**69a-i**) em sua forma enólica (**69.1a-i**) para então ocorrer o ataque do iodo molecular (**215**) formando uma  $\alpha$ -iodocetona **216** e **217**. Após perda de próton **218**, sofre um ataque nucleofílico intermolecular pela aminipiridina **128a-b**, gerando um intermediário na forma de sal piridínico **219**. Este **219** é falcimente isomerizado e se converte em **220**, que por sua vez sofre uma ciclização intramolecular levando ao produto final desejado **166o-x**.



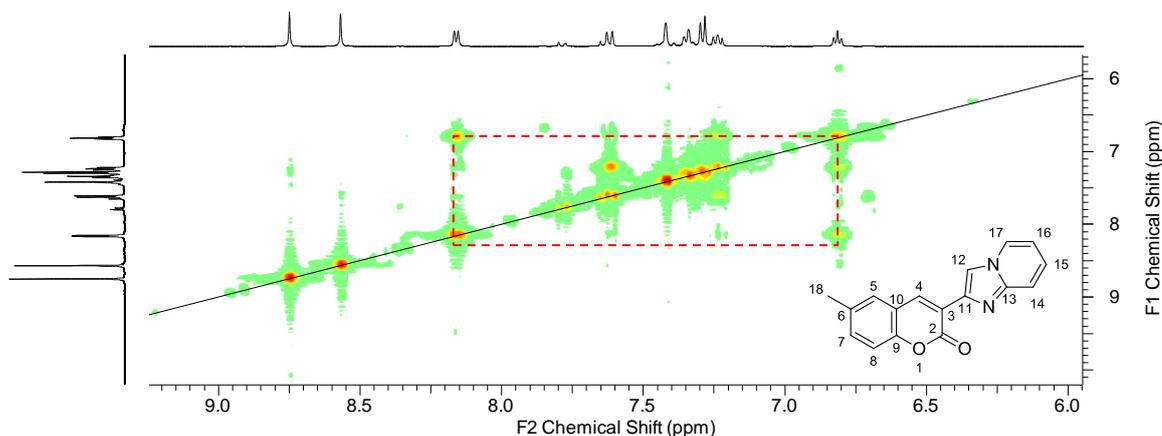
**Esquema 58.** Mecanismo proposto para formação dos compostos **(166o-x)**; Adaptado de GHOSH *et al.*, 2018).

Para confirmação dos produtos desejados **(166o-x)** foram realizados experimentos de determinação estrutural como RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (Anexos). A comprovação da formação do produto final foi feita por correlação com os intermediários cumarínicos-cetonas. No espectro destas imidazopiridinas não se observou o sinal correspondente ao metileno alfa-carbonílico variando de 2,59-2,74 ppm. O hidrogênio da cromenona tornou-se mais desprotegido, podendo ser observado na faixa de 8,48-8,63 ppm no espectro de RMN <sup>1</sup>H e no espectro de RMN <sup>13</sup>C de 138,23-147,04 ppm. Houve também a identificação de um sinal na faixa de 8,68-9,01 referente ao hidrogênio 9', o que comprovou a ciclização e formação no núcleo imidazopiridínico (Figura 29).



**Figura 29.** Atribuição dos principais sinais dos compostos imidazopiridínicos-9'-H (**166o-x**) nos espectros de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$ , e espectro de  $^1H$  ilustrativo de **166w** em  $CDCl_3$ .

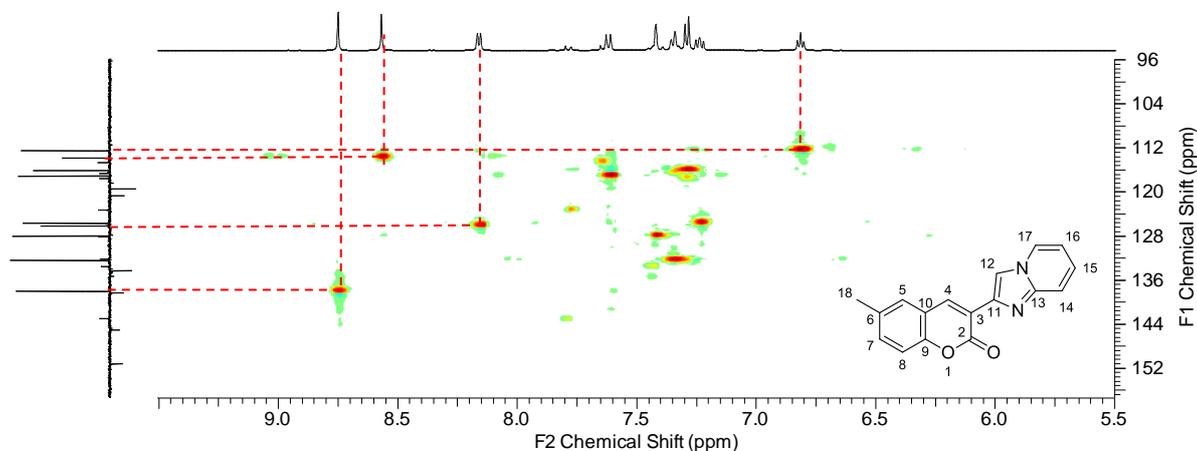
Com o propósito de se determinar acoplamentos de hidrogênios próximos foi realizado em espectro de RMN COSY (SILVERSTEIN *et al.*, 2007) do produto **166s** (Figura 30). Através deste, pôde-se verificar a interação entre o H16 e o H17 (7,24 ppm – 8,17 ppm) em um acoplamento em “W”.



**Figura 30.** Espectro de RMN bidimensional COSY para o produto **166s** em  $\text{CDCl}_3$ . Acoplamento entre hidrogênios próximos. Ampliação na região de 6,00 – 9,50 ppm no espectro 1D de  $^1\text{H}$ .

Através da atribuição dos sinais no espectro de hidrogênio descritos anteriormente foi possível determinar, no espectro de carbono, os sinais correspondentes aos carbonos ligados a esses hidrogênios através de um experimento de HSQC. Este visualiza o acoplamento entre os núcleos de carbono e de hidrogênio presentes na estrutura do produto através de uma ligação covalente,  $J^1$  (SILVERSTEIN et al., 2007).

A Figura 31 demonstra o espectro de HSQC para o espectro de hidrogênio no eixo horizontal, e para o espectro de carbono no eixo vertical. Os acoplamentos do tipo  $J^1$  observados entre os hidrogênios e carbonos são descritos na Tabela 9.



**Figura 31.** Espectro de RMN bidimensional HSQC para o produto **166s** em  $\text{CDCl}_3$ . Acoplamento entre carbonos e hidrogênios através de uma ligação covalente,  $J^1$ .

**Tabela 9.** Principais acoplamentos (C-H) apresentados no espectro HSQC ( $J^1$ ) de **166s**.

| Acoplamento C-H | $\delta^1\text{H}$ (ppm) | $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) |
|-----------------|--------------------------|-----------------------------|
| H4-C4           | 8,57                     | 132,44                      |
| H5-C5           | 7,63                     | 126,16                      |
| H7-C7           | 7,42                     | 125,70                      |
| H8-C8           | 7,34                     | 117,10                      |
| H12-C12         | 8,75                     | 138,07                      |
| H14-C14         | 7,30                     | 113,82                      |
| H15-C15         | 6,81                     | 112,52                      |
| H16-C16         | 7,24                     | 116,10                      |
| H17-C17         | 8,17                     | 128,00                      |

### 3.9. Avaliação Antiproliferativa dos novos compostos

#### 3.9.1. Di-idropirimidinonas

Este estudo foi realizado em colaboração com o grupo de pesquisa da professora Dr. Claudia do Ó Pessoa do Laboratório de Oncologia Experimental – UFC.

Os derivados di-idropirimidinônicos (**165a-u**) tiveram suas citotoxicidades testadas frente às linhagens tumorais humanas PC-3 (próstata), HCT-116 (cólon) e SNB-19 (glioblastoma) *in vitro* através do método MTT, que consiste em uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3- (4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-*H*-brometo de tetrazólio (MTT) para formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas. O monastrol foi utilizado como referência devido a sua semelhança estrutural com os compostos avaliados.

Primeiramente foi determinado o percentual de inibição de crescimento celular na concentração máxima de 10 $\mu\text{g/mL}$  nas três linhagens avaliadas. Com esses valores, foi determinado quais substâncias possuíam maior percentual de inibição relativo em comparação com o composto considerado padrão, o monastrol.

**Tabela 10.** Atividade citotóxica/citoestática do monastrol e seus análogos sintéticos.

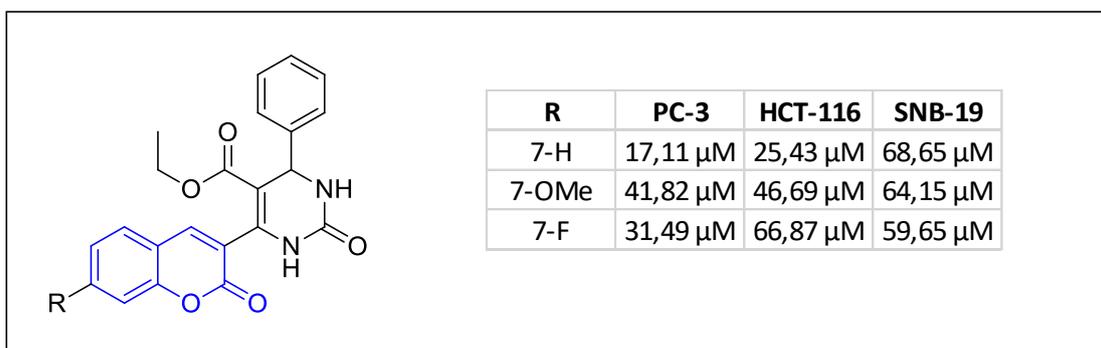
| Código      | Porcentagem de inibição (%) |        |         | Porcentagem de inibição comparada com o Monastrol (%) |        |         |
|-------------|-----------------------------|--------|---------|---|--------|---------|
|             | PC-3                        | SNB-19 | HCT-116 | PC-3  | SNB-19 | HCT-116 |
| <b>165a</b> | 23.1                        | 2.0    | 31.5    | 62.6  | 18.0   | 85.7    |
| <b>165b</b> | 10.9                        | 0.0    | 20.1    | 29.5  | 0.0    | 54.7    |
| <b>165d</b> | 5.9                         | 5.3    | 0.6     | 16.1  | 48.5   | 1.5     |
| <b>165e</b> | 26.5                        | 13.0   | 19.3    | 71.9  | 118.9  | 52.7    |
| <b>165f</b> | 17.2                        | 4.4    | 17.4    | 46.7  | 40.1   | 47.3    |
| <b>165g</b> | 26.0                        | 7.8    | 26.7    | 70.4  | 71.1   | 72.8    |
| <b>165h</b> | 14.4                        | 15.1   | 0.0     | 38.9  | 137.8  | 0.0     |
| <b>165i</b> | 19.1                        | 14.6   | 28.9    | 51.8  | 133.1  | 78.8    |
| <b>165j</b> | 25.1                        | 7.2    | 33.2    | 67.9  | 65.3   | 90.3    |
| <b>165k</b> | 29.0                        | 20.5   | 33.2    | 78.4  | 186.7  | 90.3    |
| <b>165l</b> | 23.0                        | 19.9   | 22.9    | 62.3  | 181.5  | 62.3    |
| <b>165m</b> | 24.9                        | 21.5   | 31.2    | 67.5  | 196.2  | 85.0    |
| <b>165n</b> | 11.2                        | 6.7    | 20.7    | 30.4  | 61.1   | 56.5    |
| <b>165o</b> | 39.3                        | 28.1   | 28.7    | 106.4   | 256.6  | 78.1    |
| <b>165p</b> | 34.1                        | 42.5   | 45.6    | 92.3  | 387.5  | 124.1   |
| <b>165q</b> | 26.9                        | 15.3   | 42.2    | 72.8  | 139.9  | 114.9   |
| <b>165r</b> | 24.0                        | 6.8    | 39.9    | 65.0  | 61.6   | 108.6   |
| <b>165s</b> | 28.7                        | 2.8    | 31.0    | 77.7  | 25.9   | 84.5    |
| <b>165t</b> | 45.0                        | 14.8   | 50.0    | 121.9   | 134.7  | 136.1   |
| <b>165u</b> | 23.3                        | 9.7    | 33.4    | 63.1  | 88.4   | 91.0    |
| <b>221</b>  | 36.9                        | 11.0   | 36.7    | 100.0   | 100.0  | 100.0   |

Foram então selecionados 12 compostos para que fosse determinado o valor de  $CI_{50}$  de cada um nas linhagens avaliadas. Os análogos selecionados são os de código: **165a, e, g, i-m, o-u**, além do próprio monastrol (**221**), utilizado como controle. O processo de escolha dos compostos teve como premissa a porcentagem de inibição comparada com o monastrol promovido nas linhagens, onde seriam excluídos os compostos que não promovessem atividade relativa percentual próxima ou maior que 100% em pelo menos uma das linhagens celulares. Os valores de  $CI_{50}$  dos compostos selecionados estão descritos na Tabela 11.

**Tabela 11.** Valores de  $CI_{50}$  de monastrol e seus análogos cumarínicos.

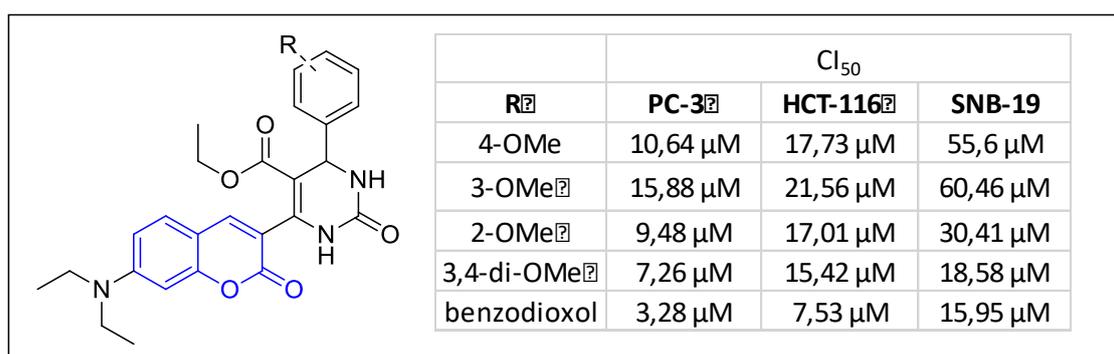
| Código | $CI_{50}$ ( $\mu M$ ) |                       |                       |
|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|        | PC-3                  | SNB-19                | HCT-116               |
| 165a   | 41,82 (38,51 - 45,41) | 64,15 (55,71 - 73,88) | 46,69 (38,56 - 59,73) |
| 165e   | 31,49 (26,25 - 37,78) | 59,65 (53,43 - 66,58) | 66,87 (60,51 - 73,90) |
| 165g   | 17,11 (13,45 - 21,78) | 68,65 (60,91 - 77,36) | 25,43 (18,50 - 34,97) |
| 165i   | 10,64 (8,942 - 12,67) | 55,60 (50,33 - 61,42) | 17,73 (15,67 - 20,05) |
| 165j   | 15,88 (12,62 - 19,98) | 60,46 (52,02 - 70,29) | 21,56 (19,16 - 24,26) |
| 165k   | 9,489 (7,562 - 11,91) | 30,41 (24,92 - 37,15) | 17,01 (14,44 - 20,03) |
| 165l   | 20,07 (22,07 - 30,46) | 24,44 (20,69 - 28,87) | 36,35 (32,95 - 40,10) |
| 165m   | 12,63 (10,06 - 15,85) | 55,89 (50,05 - 62,45) | 22,27 (19,41 - 25,55) |
| 165o   | 7,263 (6,401 - 8,241) | 18,58 (14,82 - 23,30) | 15,42 (12,89 - 18,44) |
| 165p   | 3,281 (2,851 - 3,776) | 15,95 (12,99 - 19,59) | 7,538 (6,181 - 9,193) |
| 165q   | 18,57 (15,58 - 22,14) | 35,63 (29,77 - 42,67) | 34,26 (27,46 - 42,37) |
| 165r   | 12,48 (10,74 - 14,51) | 59,29 (52,95 - 66,36) | 21,73 (17,81 - 26,51) |
| 165s   | 32,76 (30,26 - 35,74) | 57,23 (49,88 - 65,66) | 30,13 (22,11 - 41,69) |
| 165t   | 8,89 (6,90 - 11,44)   | 22,53 (18,16 - 27,98) | 48,38 (39,31 - 59,57) |
| 165u   | 8,33 (7,70 - 9,01)    | 28,06 (22,30 - 35,31) | 33,95 (30,32 - 38,03) |
| 221    | 22,02 (15,19 - 31,92) | 43,20 (35,57 - 52,47) | 80,79 (75,46 - 86,47) |

A maioria dos compostos analisados foi mais potente que o monastrol, a diidropirimidinona de referência. Isso corrobora com a ideia de que o núcleo cumarínico pode ser muito importante para este estudo. Pode-se destacar ainda que previamente se verificou a importância do substituinte 7-dietilamino quando comparado ao 7-hidroxi na subunidade cumarínica (resultados não demonstrados). Outras modificações na cumarina levaram a diferentes perfis de atividade, onde o composto sem substituição na cumarina também se mostrou interessante para atividade citotóxica frente a linhagem PC-3 (Figura 32), sendo a ampliação desta série não substituída uma das perspectivas deste trabalho.



**Figura 32.** Variação de substituintes na cumarina e os diferentes valores de  $\text{CI}_{50}$  observados (**165g, e, a**, respectivamente).

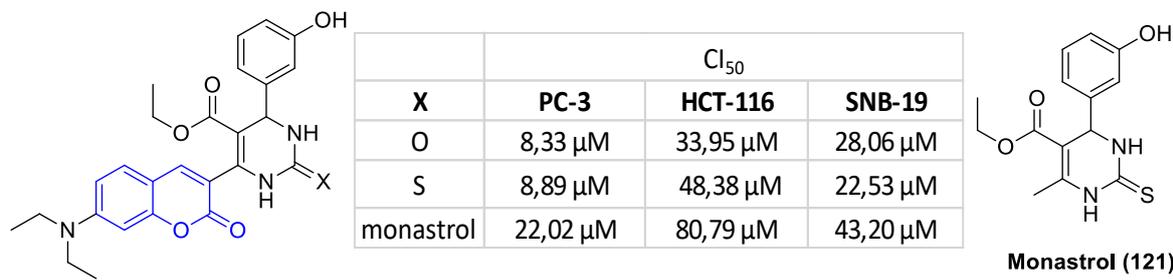
O melhor perfil de bioatividade para esta série foi encontrada nos compostos 7-dietilamino-cumarinas com substituintes oxigenados no anel aromático da diidropirimidinona, os quais demonstram valores de  $\text{CI}_{50}$  interessantes que variavam de acordo com posição de substituição no anel aromático. Compostos com padrão de substituição orto se mostraram mais potentes que os para e meta monosubstituídos. Entretanto, os compostos dissustituídos se mostraram os melhores da série, com destaque para o substituinte benzodioxola que apresentou a melhor potência nas três células avaliadas (Figura 33).



**Figura 33.** Variação da atividade dos compostos segundo sua substituição na subunidade diidropirimidinona (**165i-k, o-p**, respectivamente).

Análogos cumarínicos com perfil de substituição da di-idropirimidinona diretamente correlacionado ao monastrol (3-OH-fenila) demonstraram que a introdução do grupo cumarina potencializou suas ações como demonstrado na Figura 34. Assim, outra perspectiva

do trabalho seria a síntese de uma série análoga ao monastrol com diferentes substituintes na cumarina e o mesmo padrão de substituição na subunidade di-idropirimidinônica (3-OH).



| X         | CI <sub>50</sub> |          |          |
|-----------|------------------|----------|----------|
|           | PC-3             | HCT-116  | SNB-19   |
| O         | 8,33 μM          | 33,95 μM | 28,06 μM |
| S         | 8,89 μM          | 48,38 μM | 22,53 μM |
| monastrol | 22,02 μM         | 80,79 μM | 43,20 μM |

**Monastrol (121)**

**Figura 34.** Atividades de análogos diretos do monastrol o oxo-monastrol (**165t-u**, **221**, respectivamente).

### 3.9.2. Imidazopiridinas

Este estudo foi realizado em colaboração com o grupo de pesquisa do professor Dr. Daniel Pereira Bezerra do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – FIOCRUZ/BA.

Os derivados imidazopiridínicos (**166a-x**) tiveram suas citotoxicidades testadas frente às linhagens tumorais humanas HCT-116 (carcinoma de cólon humano), HepG2 (carcinoma hepatocelular humano) e B16-F10 (melanoma murino) *in vitro* através do ensaio Alamar Blue que foi realizado após 72 horas de exposição com as substâncias teste. As imidazopiridinas também foram testadas frente a linhagem de célula não tumoral MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano) para avaliar a seletividade destes compostos. O padrão usado para este teste é a Doxirrubicina (**7**)

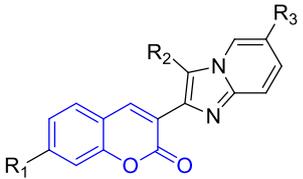
Dos 24 compostos inéditos testados, apenas 9 apresentaram atividade biológica e tiveram determinada sua Concentração Inibitória (CI<sub>50</sub>), conforme descrito na Tabela 12.

**Tabela 12.** Valores de  $CI_{50}$  das imidazopiridinas cumarínicas (**166a-x**).

| Código      | Célula - Valor $CI_{50}$ médio ( $\mu M$ ) |                        |                        |                       |
|-------------|--|------------------------|------------------------|-----------------------|
|             | HCT116                                     | HepG2                  | B16-F10                | MRC-5                 |
| <b>166a</b> | 53,72 (36,43 – 79,25)                      | 14,13 (7,94 – 25,13)   | 2,072 (1,57 – 2,73)    | 21,29 (17,43 – 26,02) |
| <b>166b</b> | ND   | 33,46 (26,83 – 41,73)  | 56,84 (42,79 – 75,53)  | 48,55 (30,48 – 77,36) |
| <b>166c</b> | ND   | 46,57 (31,91 – 68,00)  | 51,18 (38,66 – 67,75)  | ND                    |
| <b>166d</b> | 64,49 (49,36 – 84,24)                      | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166e</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166f</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166g</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166h</b> | ND   | 47,36 (26,28 – 64,28)  | ND                     | ND                    |
| <b>166i</b> | ND   | 71,79 (55,51 – 111,84) | 43,97 (36,01 – 50,52)  | ND                    |
| <b>166j</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166k</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166l</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166m</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166n</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166o</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166p</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166q</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166r</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166s</b> | 72,89 (59,71 – 95,76)                      | 82,81 (58,19 – 103,36) | ND                     | ND                    |
| <b>166t</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166u</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166v</b> | ND   | ND                     | ND                     | ND                    |
| <b>166w</b> | 22,12 (16,81 – 29,09)                      | 25,81 (19,67 – 33,89)  | 85,75 (53,57 – 137,19) | ND                    |
| <b>166x</b> | 44,58 (33,70 – 58,95)                      | 32,67 (18,22 – 58,49)  | ND                     | ND                    |
| <b>7</b>    | 1,067 (0,79 – 1,45)                        | 0,092 (0,07 – 0,12)    | 0,405 (0,36 – 0,45)    | 5,851 (5,02 – 6,80)   |

Nos resultados pode ser observado que a presença ou não do éster ligado a imidazopirina muda consideravelmente o perfil de bioatividade. Enquanto na série com éster, o substituinte 7-dietilamino (**166a**) foi mais ativo que o não substituído (**166i**), na série sem o éster observamos o inverso, sendo **166w** (não substituída) ativa, enquanto **166o** (7-

dietilamino) não apresentou qualquer atividade. Essas comparações do perfil de substituição da cumarina são importantes nessa série, pois de fato o único composto com destacada atividade foi **166a**, que além de ser a mais potente da série frente às células HepG2 (14,13  $\mu\text{M}$ ) e B16-F10 (2,02  $\mu\text{M}$ ), esta é dez vezes mais seletiva frente a linhagem não tumoral MRC-5. Curiosamente, como destacado acima, esta substância apresenta novamente o grupo dietilamino na posição 7 da cumarina e permite agora a criação de novos compostos combinando essa substituição ao éster na imidazopiridina, buscando compostos mais potentes e ainda mais seletivos (Figura 35).

|  | <b>R<sub>1</sub></b> | <b>R<sub>2</sub></b> | <b>R<sub>3</sub></b> | <b>CI<sub>50</sub></b> |                     |                     |                     |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|   |                      |                      |                      | <b>HCT-116</b>         | <b>HepG2</b>        | <b>B16-F10</b>      | <b>MRC-5</b>        |
|   | 7-H                  | CO <sub>2</sub> Et   | H                    | -                      | 71,79 $\mu\text{M}$ | 43,97 $\mu\text{M}$ | -                   |
|   | 7-N(Et) <sub>2</sub> | CO <sub>2</sub> Et   | H                    | 53,72 $\mu\text{M}$    | 14,13 $\mu\text{M}$ | 2,02 $\mu\text{M}$  | 21,29 $\mu\text{M}$ |
|   | 7-H                  | H                    | H                    | 22,12 $\mu\text{M}$    | 25,81 $\mu\text{M}$ | -                   | -                   |
|   | 7-N(Et) <sub>2</sub> | H                    | H                    | -                      | -                   | -                   | -                   |

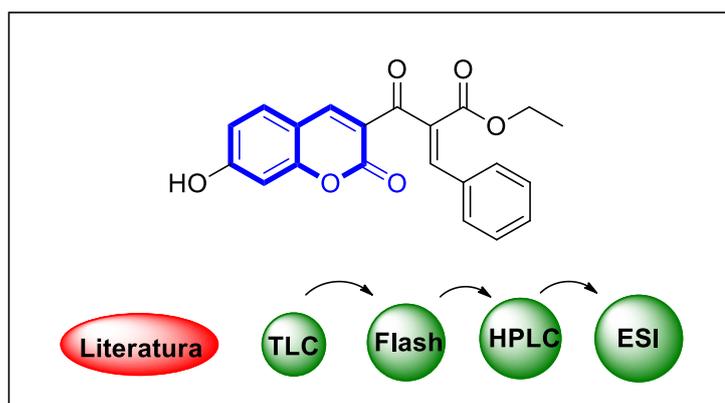
**Figura 35.** Variação de substituintes na cumarina e os diferentes valores de CI<sub>50</sub> observados (**166a**, **i**, **o**, **w**, respectivamente).

#### 4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

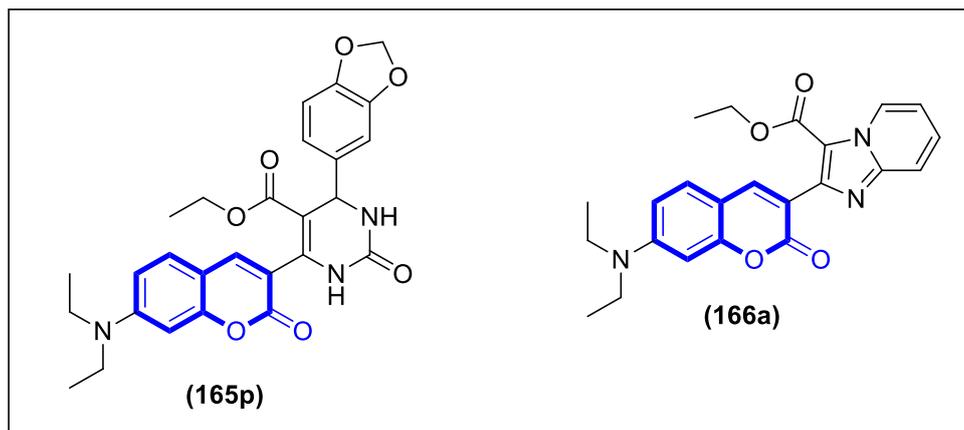
A metodologia de construção das quimiotecas de di-idropirimidinonas e imidazopiridinas mostraram-se reprodutíveis, levando a obtenção de 21 novos compostos de Biginelli (**165a-u**) e 24 novas imidazopiridinas (**166a-x**), totalizando 45 substâncias sintetizadas, além dos intermediários reacionais encontrados e blocos de construção obtidos.

Os protocolos reacionais foram realizados com sucesso e algumas importantes adaptações sintéticas foram feitas como, por exemplo, a síntese do beta-cetoéster sem substituintes na cumarina.

A investigação mecanística da reação de Biginelli levando em consideração um núcleo até então não estudado para este fim, as cumarinas, resultou em descobertas interessantes. O isolamento de um intermediário de Knoevenagel, além de estudos mais aprofundados de CLAE-DAD (HPLC), ESI-MS e modelagem molecular fundamentaram que a via de Knoevenagel não pode ser descartada na reação multicomponente de Biginelli, como a literatura atual diz. Aparentemente o perfil de substituição do beta-cetoéster pode determinar quais rotas mecanísticas podem ocorrer.



Por fim os testes biológicos de atividade antiproliferativa para os compostos sintetizados revelaram substâncias com potenciais interessantes. A substância mais ativa da série das di-idropirimidinonas foi a **165p** exibindo um  $CI_{50}$  de 3,28  $\mu$ M frente a célula PC-3. E a substância mais ativa da série das imidazopiridinas foi a **166a** com  $CI_{50}$  médio de 2,07  $\mu$ M frente a célula B16-F10, sendo dez vezes mais seletiva para esta célula tumoral do que para a célula saudável testada.



Podemos concluir que, diante dos compostos **165p** e **166a**, o substituinte dietilamino na posição 7 da cumarina possui grande influência na potência antitumoral desses compostos. Desta forma, temos como perspectivas a síntese de novas séries baseadas nesse perfil estrutural, assim como o aprofundamento do mecanismo de ação dos compostos ativos encontrados nesse trabalho.

## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1. Ensaio Biológicos – MTT

#### 5.2.1. Di-idropirimidinonas

As linhagens tumorais utilizadas, PC-3 (próstata - humano), HCT-116 (cólon - humano) e SNB-19 (glioblastoma – humano), foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA), tendo sido cultivadas em meio RPMI, suplementados com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos. Foi utilizada como célula não tumoral a linhagem L929 (fibroblasto – murinho) com meio DMEM, suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos. Todas as linhagens foram mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO<sub>2</sub>.

Foram testados monastrol (controle positivo) e análogos sintéticos. As amostras foram dissolvidas em dimetil-sulfóxido (DMSO) para 1mg/mL.

Análise de citotoxicidade pelo método do MTT vem sendo utilizada no programa de *screening* do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos (NCI), que testa mais de 10.000 amostras a cada ano (SKEHAN *et al.*, 1990). É um método rápido, sensível e barato. Foi descrita primeiramente por Mosman (1983), tendo a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula. É uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas. O estudo citotóxico pelo método do MTT permite definir facilmente a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação (BERRIDGE *et al.*, 1996).

As células foram plaqueadas na concentração de  $0,1 \times 10^6$  cél/mL para a linhagem SNB-19 e PC-3 e  $0,7 \times 10^5$  cél/mL para a linhagem HCT-116. A concentração de plaqueamento de células da linhagem L929 é  $0,7 \times 10^5$  cél/mL. As substâncias previamente diluídas em DMSO foram diluídas seriadamente em meio RPMI para obtenção das concentrações finais (até 34,2 µM, a depender da massa molecular de cada composto) e adicionadas em placa de 96 poços. Após um período de incubação de 72h, as placas foram retiradas e centrifugadas a 1500 rpm / 15 minutos. O sobrenadante foi aspirado e foi adicionado 150 µL de solução de MTT 10% em RPMI (ou DMEM, no caso da linhagem L929), sendo a placa colocada na estufa a 5% de CO<sub>2</sub> por 3h. Em seguida, as placas foram

novamente centrifugadas a 3000 rpm / 10 minutos, tendo o sobrenadante aspirado e seu precipitado ressuspendido em 150 µL de DMSO e agitado por 10 minutos, até completa dissolução dos cristais de formazan. As placas foram lidas no espectrofotômetro da placa em um comprimento de onda de 550 nm.

Os resultados foram analisados segundo suas médias e respectivos erros-padrões. O cálculo das  $CI_{50}$  (concentração inibitória média capaz de provocar 50% do efeito máximo) e seus respectivos desvios foram realizados a partir da regressão não-linear no programa *Graph Prism* (versão 6.01).

### **5.1.2. Imidazopiridinas**

As amostras foram diluídas em DMSO puro estéril na concentração de 5 mg/mL (para compostos puros). As amostras foram testadas em concentrações que variaram de 0,39-25 µg/mL.

Foram utilizadas células HCT116 (carcinoma de cólon humano), HepG2 (carcinoma hepatocelular humano), B16-F10 (melanoma murino) e MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano) obtidas da ATCC. As células foram cultivadas em garrafas para cultura de células (75 cm<sup>3</sup>, volume de 250 mL), os meios utilizados foram RPMI 1640 e suplementados com 10% de soro bovino fetal. As células foram mantidas em incubadoras com atmosfera de 5 % de CO<sub>2</sub> a 37°C. Diariamente acompanhava-se o crescimento celular com a utilização de microscópio de inversão. O meio foi trocado sempre que o crescimento celular atingia confluência necessária para renovação de nutrientes. Para a manutenção de células aderidas utilizou-se tripsina (0,25%) para que as células se despregassem das paredes das garrafas. As culturas de células apresentavam negativas para micoplasma, conforme avaliado pela colocação com Hoechst (Mycoplasma Stain Kit, Cat. MYC1, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA).

Para avaliar a citotoxicidade das substâncias, o ensaio do alamar blue foi realizado após 72 horas de exposição com as substâncias teste. O alamar blue, identificado como resazurina (O'BRIEN et al., 2000), é um indicador fluorescente/colorimétrico com propriedades redox. Como com os sais de tetrazólio, o alamar blue é reduzido em células em proliferação. A forma oxidada é azul (não fluorecente/célula não viável) e a forma reduzida é

rósea (fluorescente/célula viável). A redução do alamar blue reflete a proliferação celular. Este foi inicialmente utilizado para indicar crescimento e/ou viabilidade celular no monitoramento de proliferação de linfócitos (AHMED et al., 1994) e atualmente apresenta várias aplicações.

Inicialmente, as células foram plaqueadas em placas de 96 cavidades (100 µL/poço de uma solução de  $0,3 \times 10^6$  células/mL para células em suspensão e  $0,7 \times 10^5$  células/mL para células aderidas). Após 24 horas de incubação, as substâncias testes dissolvidas em DMSO foram adicionadas em cada poço e incubadas por 72 horas. A doxorrubicina foi utilizada como controle positivo. O controle negativo recebeu a mesma quantidade de DMSO. Quatro horas (vinte e quatro horas para o PBMC) antes do final do período de incubação, 20 µL da solução estoque (0,312 mg/mL) de alamar blue (resazurina) foram adicionados a cada poço. As absorbâncias foram mensuradas nos comprimentos de onda de 570 nm (reduzido) e 595 nm (oxidado) utilizando uma leitora de placa (AHMED et al., 1994). A porcentagem de inibição foi calculada e registrada a porcentagem de inibição x log da concentração e determinado suas  $IC_{50}$  realizado a partir de regressão não-linear utilizando o programa Prisma versão 5.0 (GraphPad Software).

## **5.2. Metodologias de Síntese**

O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia de camada fina analítica (CCFA) em placas de alumínio Kieselgel 60 (Merck) com indicador de fluoresceína com 0,2 mm de espessura. A visualização das substâncias em CCFA foi realizada em lâmpada ultravioleta (254 e 365nm).

A purificação dos compostos foi realizada a partir da técnica de cromatografia líquida de adsorção em coluna flash, Isolera Biotage®, modelo ISO-4SV (IQ-UFRRJ). Para as colunas de fase normal, utilizou-se a coluna Biotage® SNAP Ultra, que contém sílica como fase estacionária e, como fase móvel, foram utilizados hexano e acetato de etila em diferentes proporções de acordo com as propriedades físico-químicas de cada composto.

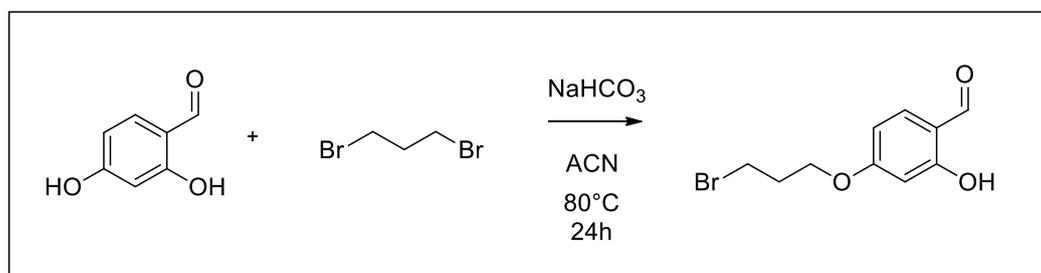
Os experimentos de CLAE-DAD foram realizados em equipamento Shimadzu com coluna C18 Thermo Betasil (25 X 4.5mm X 5µM), em um método isocrático que utilizou acetonitrila e água (80%) com 1% de ácido acético como fase móvel. O fluxo utilizado foi de 1,0mL/min, com pressão de 53kgf/cm e temperatura de 35°C. A detecção das amostras foi realizada através de espectrometria de absorvância no UV-visível na faixa de 200-500nm. Parceria com a professora Dra. Rosane Nora Castro.

A fase orgânica das reações foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório IKA (modelo RV 10 digital) com banho IKA (modelo HB 10 digital).

A determinação dos pontos de fusão foi realizada em aparelho Aaker modelo PFM - II.

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram obtidos em aparelhos Bruker Avance-500 e Bruker Avance-400 (IQ-UFRRJ), operando a 500MHz e 400MHz, respectivamente para hidrogênio e 125MHz e 100MHz, respectivamente para carbono. As amostras foram dissolvidas em CDCl<sub>3</sub> ou DMSO-*d*<sub>6</sub>, contendo tetrametilsilano (TMS) como referência interna e colocadas em tubos de 5 mm de diâmetro. As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica e sua multiplicidade descrita com: s-simpleto / d-duplo / t-triplo / q-quadruplo / quin-quinteto / m-multiplo / dd-duplo duplo / sl-simpleto largo.

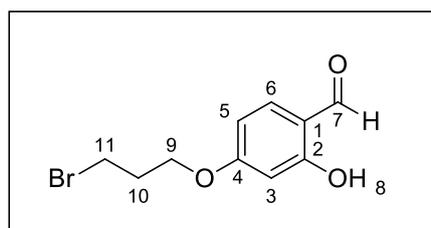
### 5.2.1. Reação de *O*-alquilação do 2,4-diidroxisalicilaldeído (Adaptado de DE SOUZA *et al.*, 2019)



Em um béquer (25 mL) foram solubilizados 2,5 mmol de 2,4-diidroxisalicilaldeído (**19a**) em 8 mL de acetonitrile (ACN). Em paralelo, foram adicionados a um tubo de reação de

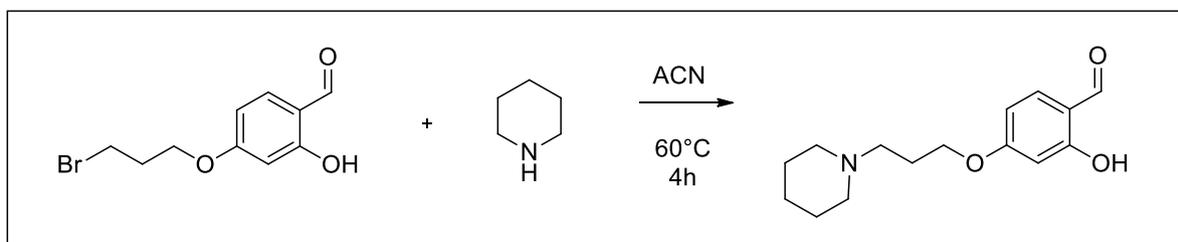
borosilicato (25 mL), 2 mL de ACN, 10 mmol de dibromopropano e 5,0 mmol de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>). Em seguida, a mistura contida no tubo foi submetida a agitação magnética e adicionou-se gota-a-gota a solução do aldeído. Ao fim da adição, o tubo de reação foi selado e a mistura foi submetida a aquecimento a 80°C por 24h. A mistura reacional foi pastilhada e cromatografada em coluna de sílica gel (Isolera) e gradiente hexano:acetato de etila como eluente. A evaporação do solvente sob pressão reduzida levou ao produto final.

### 3-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (168)



O composto foi obtido como um sólido branco em 66% de rendimento e com ponto de fusão de 112°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ -ppm):** H7=11,49 (1H, s), H8=9,74, H6=7,47 (1H), H3=6,57 (1H, s), H5=6,46 (1H, d), H9=4,19 (2H, t), H11=3,61 (2H, t) H15=2,36 (2H, m). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 194,42; 165,85; 164,47; 135,34; 115,33; 108,55; 101,28; 65,80; 31,92; 29,49.

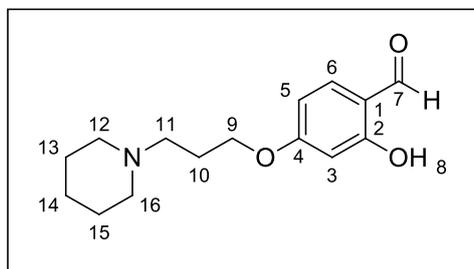
#### 5.2.2. Reação de Alquil Aminoação (Adaptado de DE SOUZA *et al.*, 2019)



Em um tubo de reação de borosilicato (25 mL), foram adicionados 1,3 mmol de (**168**), 2,6 mmol de piperidina (**58**) e 8 mL de acetonitrila (ACN). Após a adição dos reagentes, o tubo foi selado e a mistura foi submetida a agitação magnética e aquecimento a 60°C por 4h,

monitorada por CCD. Por fim, a mistura reacional foi purificada no equipamento Isolera com fase estacionária sílica e fase móvel mistura de diclorometano : metanol em gradiente de concentração de 0-25% do solvente mais polar.

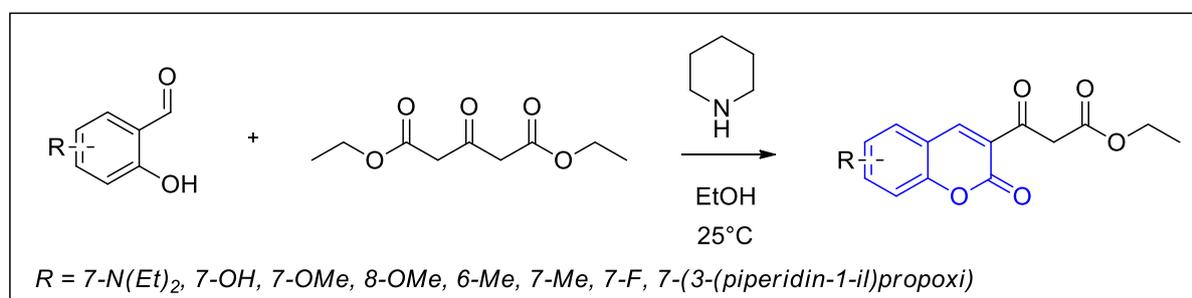
### 3-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (19h)



O composto foi obtido como um sólido roxo em 93% de rendimento e com ponto de fusão de 200°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ -ppm):** H7=11,40 (1H, s), H8=9,70, H6=7,43 (1H, d), H3=6,51 (1H, s), H5=6,37 (1H, d), H9=4,13 (2H, t), H11=3,63 (2H, s), H10=3,24 (2H, s) H12=2,83 (2H, s), H16=2,48 (2H, s), H13=2,26 (2H, s), H15=1,90 (2H, s), H14=1,70 (2H, s). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 194,53; 165,28; 164,22; 135,52; 115,52; 108,11; 101,46; 65,48; 54,98; 53,52; 51,79; 25,49; 23,63; 21,91.

## 5.2.3. Síntese dos betacetoésteres, substratos das séries Di-idropirimidinona e 9'-carboxil-imidazopiridinas.

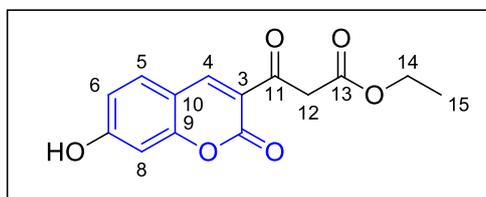
### 5.2.3.1. Síntese Geral para os betacetoésteres (Vitório *et al.*, 2015)



A uma solução de 3,1 mmol do respectivo aldeído em 10 mL de etanol, mantida à 25°C, adicionou-se em seguida, 1,0 mmol de oxopentanodiato de dietila e 0,7 mmol de piperidina. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina e após 24h foi

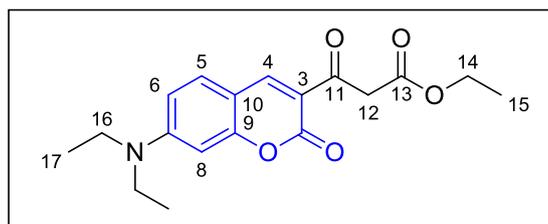
evidenciado o total consumo do produto de partida. A purificação do produto precipitado no meio reacional foi através de uma filtração em funil de Büchner com lavagem de 90 ml de etanol gelado.

### 3-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (67a)



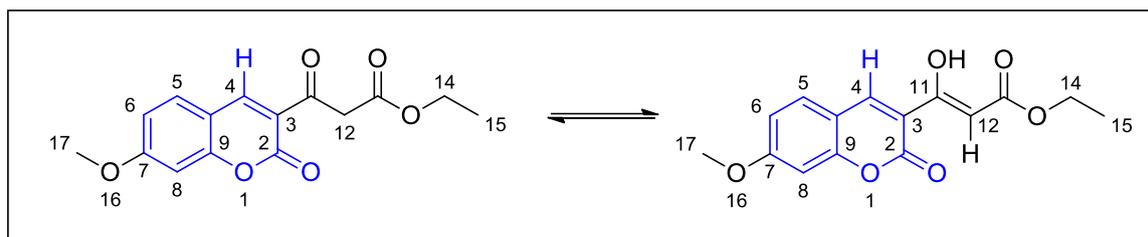
O composto foi obtido como um sólido amarelo em 86% de rendimento e com ponto de fusão de 143°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** OH7=11,31 (1H, s), H4=8,71 (1H, s), H5=7,84 (1H, d, J 8,5 Hz), H6=6,88 (1H, d, J 8,2 Hz), H8=6,78 (1H, s), H14=4,12 (2H, q), H12=4,00 (2H, s), H15=1,18 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ - ppm):** 190,34; 168,14; 165,17; 159,72; 157,89; 149,29; 133,57; 118,44, 114,99; 111,31; 102,32; 60,89; 48,74; 14,47.

### 3-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (67b)



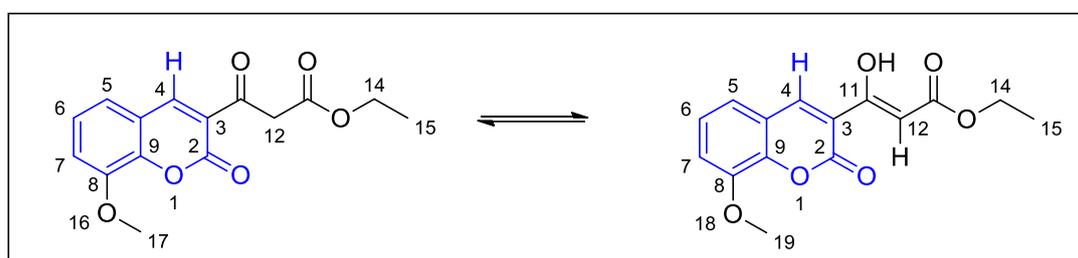
O composto foi obtido como um sólido laranja em 66% de rendimento e com ponto de fusão de 110°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ -ppm):** H4=8,56 (1H, s), H5=7,69 (1H, d, J 8,8 Hz), H6=6,82 (1H, d, J 9,1 Hz), H8=6,59 (1H, d), H14=4,10 (2H, q), H12=3,94 (2H, s), H16=3,51 (4H, q) H 15 e H17=1,16 (9H, m). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 189,82; 168,40; 160,54; 158,87; 153,80; 148,70; 133,23; 114,03; 110,90; 108,12; 96,31; 60,75; 48,76; 44,97; 14,49; 12,80.

### 3-(7-(metoxi)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (67c)



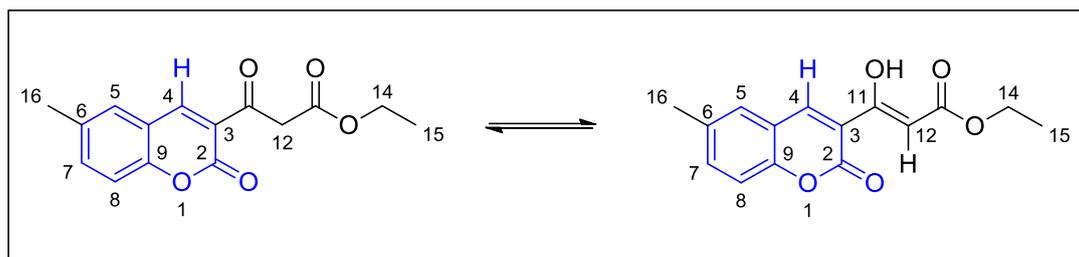
O composto foi obtido como um sólido esverdeado em 70% de rendimento e com ponto de fusão de 145°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H<sub>O-H</sub> = 12,65 (1H, s); H4 = 8,48 (1H, s); H5 = 7,52 (1H, d, <sup>3</sup>J = 8,94Hz); H6 = 6,92 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 8,63Hz, <sup>4</sup>J = 2 Hz); H8 = 6,83 (1H, d, <sup>4</sup>J = 2 Hz); H12 (enol) = 6,63 (1H, s), H14 = 4,28 (2H, q); H16 = 3,92 (3H, s); H15 = 1,35 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 173,70; 164,39; 163,93; 158,19; 156,11; 143,28; 133,23; 115,89; 113,58; 112,31; 100,18; 92,73; 55,96; 60,59; 14,24.

### 3-(8-(metoxi)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (67d)



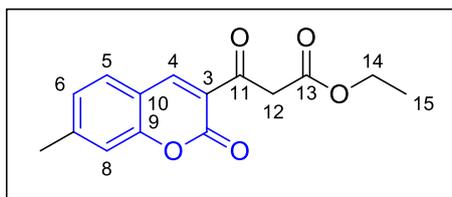
O composto foi obtido como um sólido esverdeado em 50% de rendimento e com ponto de fusão de 192°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H<sub>O-H</sub> (enol) = 12,62 (0,45 H, s); H4 = 8,59 (ceto) e 8,52 (enol) (1H, s); H5,6,7 = 7,21-7,28 (3H, m); H12 (enol) = 6,63 (0,49 H, s); H14 = 4,27 (ceto) e 4,20 (enol) (2H, q); H12 (ceto) = 4,15 (1H, s); H16 = 4,00 (3H, s); H15 = 1,29 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 190,40; 173,54; 167,80; 163,22; 158,88; 157,22; 148,70; 147,10; 146,04; 145,07; 143,059; 143,38; 127,02; 124,09; 120,48; 121,52; 114,91; 116,25; 93,96; 61,30; 60,72; 56,38; 56,29; 48,79; 14,21; 14,21.

### 3-(6-(metil)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (67e)



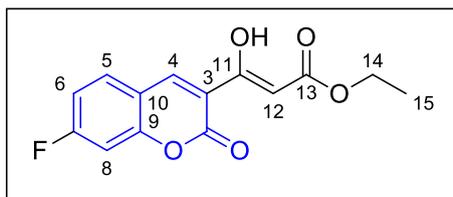
O composto foi obtido como um sólido esverdeado em 43% de rendimento e com ponto de fusão de 130°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-d<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** H<sub>O-H</sub> (enol) = 12,50; H4 (ceto) = 8,76 (1H, s); H4 (enol) = 8,61 (0,28 H, s); H5 = 7,76 (1H, d, 1 Hz); H6 = 7,61 (1H, d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, <sup>4</sup>J = 2 Hz); H8 = 6,78 (1H, s); H14 = 4,12 (2H, q); H12 = 4,00 (2H, s); H16 = 2,39 (3H, s); H15 = 1,18 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 190,70; 173,05; 167,96; 164,12; 158,25; 157,88; 153,36; 152,12; 148,52; 144,37; 136,46; 135,51; 134,96; 134,75; 130,93; 130,02; 123,44; 118,43; 118,28; 92,93; 61,11; 60,95; 20,96; 20,65; 14,50; 14,45.

### 3-(7-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (67f)



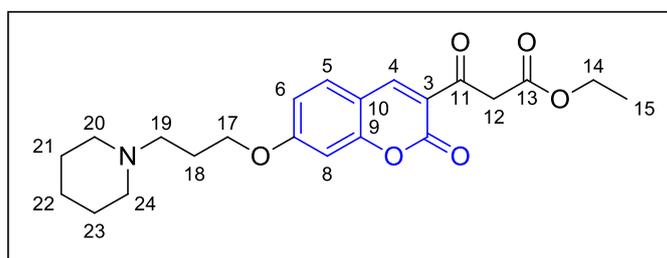
O composto foi obtido como um sólido bege em 86% de rendimento e com ponto de fusão de 143°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H<sub>O-H</sub> (enol) = 12,64; H4 (ceto) = 8,61 (1H, s); H4 (enol) = 8,51 (0,56 H, s); H5 = 7,58 (1,5H, d, 1 Hz); H6 e H8 = 7,20 (3H, m); H14 = 4,25 (3H, m); H12 = 4,13 (2H, s); H16 = 2,51 (4H, d); H15 = 1,33 (4,5H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ -ppm):** 190,33; 173,64; 167,89; 163,60; 159,68; 158,12; 155,65; 154,13; 148,59; 147,07; 145,27; 143,23; 130,18; 128,95; 126,18; 122,02; 118,37; 115,23; 116,61; 115,97; 93,40; 61,27; 60,66; 48,81; 22,09; 14,47.

### 3-(7-fluor-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (67g)



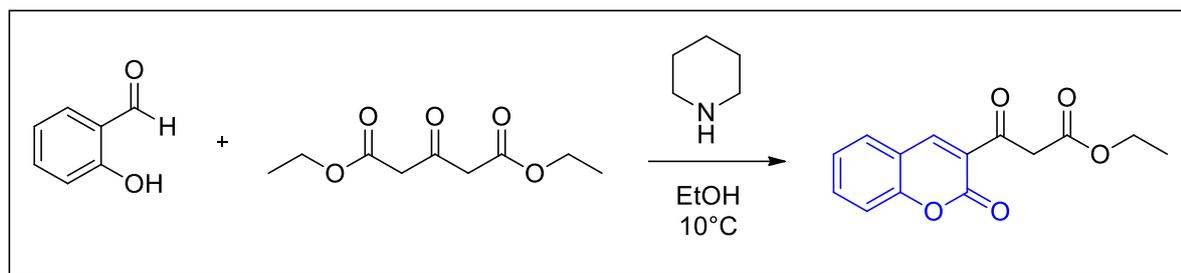
O composto foi obtido como um sólido amarelo em 51% de rendimento e com ponto de fusão de 115°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H<sub>O-H</sub> (enol) = 12,64; H4 (enol) = 8,51 (1H, s); H5 = 7,64 (1H, d, 1 Hz); H6 e H8 = 7,10 (2H, m); H12 = 6,65 (2H, s); H14 = 4,30 (3H, m); H15 = 1,36 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ -ppm):** 173,50; 166,57; 164,64; 163,03; 157,38; 155,15; 142,53; 130,99; 113,42, 104,28; 93,80; 60,79; 48,67; 47,86; 33,46; 14,21.

### 3-oxo-3-(2-oxo-7-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-2H-cromen-3-il)propanoato de etila (67h)



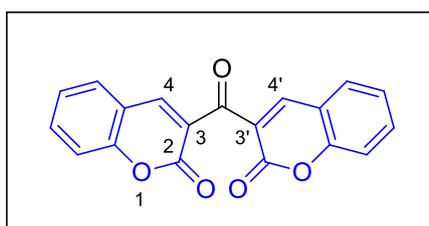
O composto foi obtido como um sólido bege em 80% de rendimento e com ponto de fusão de 220°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H<sub>O-H</sub> (enol) = 12,65; H4 (ceto) = 8,59 (1H, s); H4 (enol) = 8,48 (0,39 H, s); H5 = 7,59 (1H, d); H6 e H8 = 6,86 (2H, m); H14 e 17 = 4,23 (4H, m); H12 = 4,11 (1H, s); H20 e 24 = 3,67 (4H, m); H19 = 3,25 (2H, m); H21-23 = 2,59 (6H, m); H18 = 1,95 (2H, m); H15 = 1,29 (3H, m). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ -ppm):** 198,13; 188,80; 175,30; 164,13; 159,22; 148,53; 132,71; 132,04; 113,58; 112,58; 101,37; 70,56; 66,02; 61,26; 55,07; 53,68; 48,76; 23,62; 22,52; 22,06; 14,12.

**5.2.4. Síntese 7-H-betacetoéster** (adaptado de Vitório *et al.*, 2015; MALI *et al.*, 1987; NICOLAIDES, *et al.*, 1998)



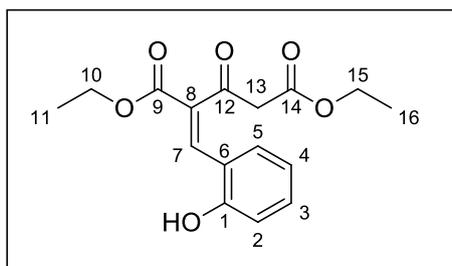
Em um becher de 3,1 mmol de salicilaldeído em 5 mL de etanol, mantida à 10°C, adicionou-se uma solução de 1,0 mmol de oxopentano-diato de dietila e 0,7 mmol de piperidina em 5 mL de etanol, gota-a-gota, gerando o intermediário pré-ciclização. Purificou-se o produto através de coluna cromatográfica de fase normal, utilizando hexano e acetato de etila 30% como eluente. Após o isolamento deste intermediário na forma de óleo amarelo, o mesmo foi colocado em um frasco de vidro transparente e colocado em contato com a luz do sol. Após uma semana percebeu-se a formação de cristais brancos. Os cristais foram lavados com hexano e caracterizados.

**3,3'-carbonilbis(2H-cromen-2-ona) (181)**



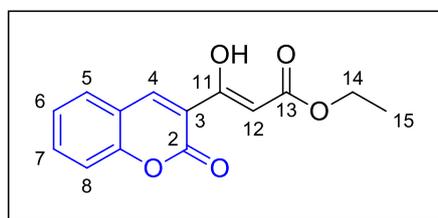
O composto foi obtido como um sólido branco em 76%. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H4 e 4' = 8,35 (2H, s); H5,7 e H5',7' = 7,67 (4H, m); H6,8 e H6',8' = 7,40 (4H, m). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 188,06; 159,23; 155,04; 145,67; 134,07; 129,86; 127,10; 125,03; 118,49; 117,03.

**(E)-2-(2-hidroxibenzilideno)-3-oxopentanoato de dietila (182)**



O composto foi obtido como um óleo amarelo em 60%. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H7 = 7,73 (1H, s); H3 = 7,34 (1H, t); H5 = 7,30 (1H, d); H4 = 7,02 (1H, t); H2 = 6,96 (1H, d); OH = 5,86 (1H, s); H10 e 15 = 4,30 (4H, m); H13a = 3,88 (1H, d); H13b = 3,19 (1H, d); H11 e 16 = 1,34 (6H, m).

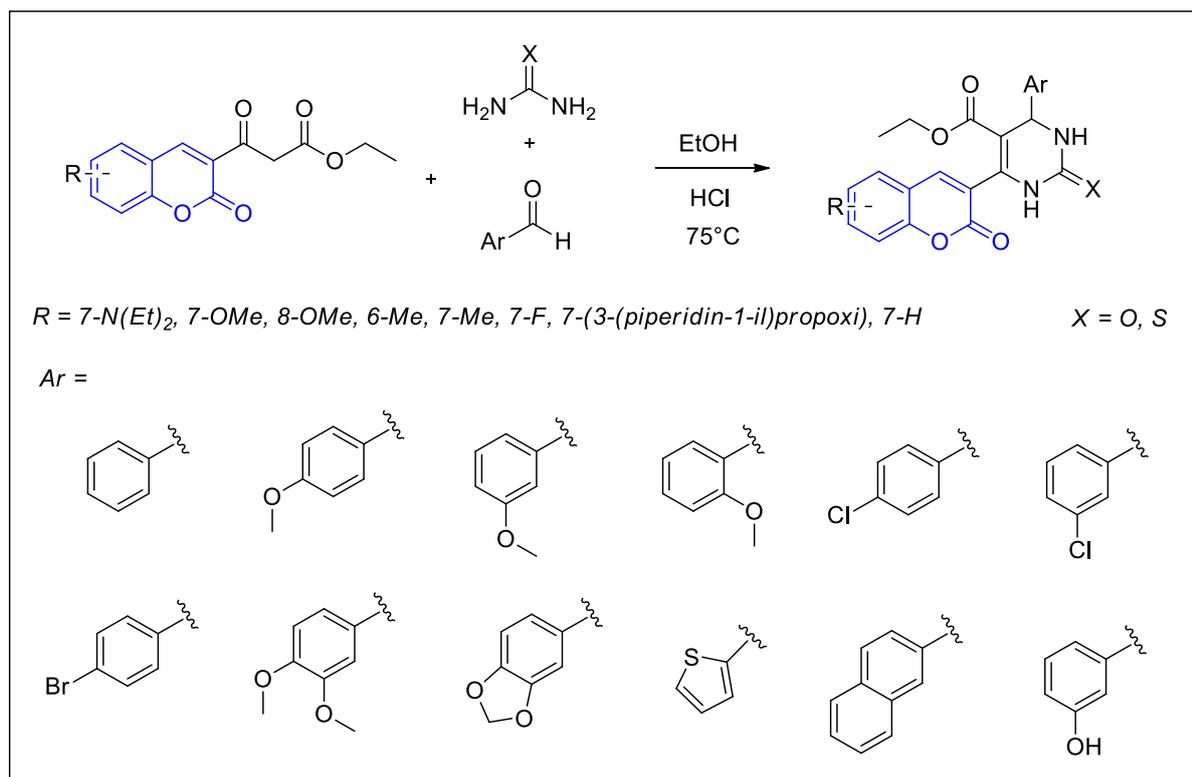
**3-oxo-3-(2-oxo-2H-cromen-3-il) propanoato de etila (67i)**



O composto foi obtido como um sólido branco em 67% e com ponto de fusão de 107°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H<sub>O-H</sub> = 12,64; H<sub>4</sub> = 8,55 (1H, s); H<sub>5,7</sub> = 7,64 (2H, m); H<sub>6,8</sub> = 7,37 (2H, m); H<sub>12</sub> = 6,70 (1H, s); H<sub>14</sub> = 4,30 (2H, q); H<sub>15</sub> = 1,36 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 190,28; 173,54; 167,82; 163,26; 159,39; 157,86; 155,41; 153,96; 148,48; 143,20; 134,82; 133,44; 130,46; 129,25; 125,17; 124,85; 123,30; 119,65; 118,57; 118,26; 116,80; 116,52; 93,88; 61,32; 60,73; 48,77; 14,22.

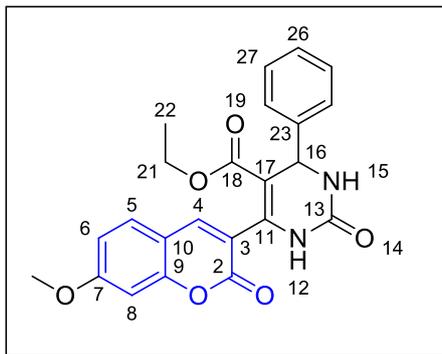
## 5.2.5. Síntese dos produtos de Biginelli (Vitório *et al.*, 2015)

### 5.2.5.1. Síntese das di-idropirimidinonas cumarínicas



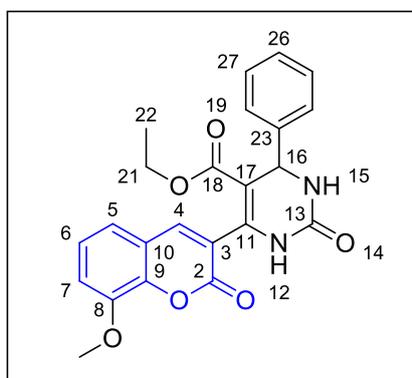
A uma solução de 0,3 mmol de betacetoéster em 2 mL de EtOH, 0,35 mmol de uréia ou tiouréia, 0,5 mmol de aldeídos Aromáticos correspondentes e 12,5 uL de HCl à 37% como catalisador. Após agitação a 75°C por 24h, a mistura foi pastilhada e cromatografada em coluna de sílica gel e hexano:acetato de etila como eluente. A evaporação do solvente sob pressão reduzida levou aos produtos de Biginelli.

**6-(7-metoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165a)**



O composto foi obtido como um sólido laranja em 52% de rendimento e com ponto de fusão de 156°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** NH12 = 9,46 (1H, s), NH15 = 7,93 (1H, s), H4 = 8,03 (1H, s), H5 = 7,69 (1H, d, J 8,80 Hz), H24-28 = 7,38 (1H, t), H6 = 7,08 (1H, dd), H8 = 6,99 (1H, d), H16 = 5,36 (1H, d, J 2,84 Hz), OCH<sub>3</sub> = 3,87 (3H, s), H21 = 3,82 (2H, q), H22 = 0,84 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 168,13; 165,77; 164,86; 163,27; 159,09; 155,58; 152,47; 149,08; 144,38; 143,49; 142,05; 132,99; 130,29; 129,00; 127,05; 120,54; 114,28; 113,22; 112,48; 100,97; 60,02; 56,46; 54,59; 48,71; 14,02.

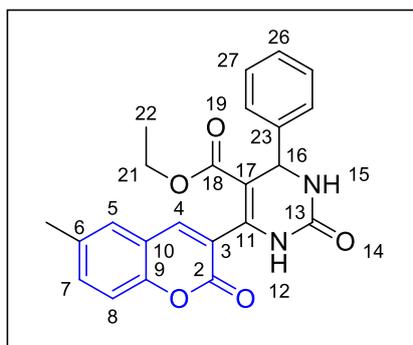
**6-(8-metoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165b)**



O composto foi obtido como um sólido laranja em 52% de rendimento e com ponto de fusão de 185°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** NH12 = 9,50 (1H, s), NH15 =

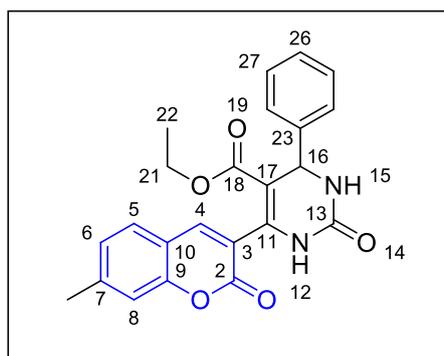
8,11 (1H, s), H4 = 7,95 (1H, s), H5-7 e H24-28 = 7,34 (8H, m), H16 = 5,27 (1H, d, J 2,84 Hz), OCH<sub>3</sub> = 3,94 (3H, s), H21 = 3,83 (2H, q), H22= 0,84 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 164,73; 158,48; 152,32; 146;86; 144,40; 143,26; 142,84; 142,00; 129,02; 128,07; 127,08; 125,26; 120,28; 119,58; 115,02; 60,02; 56,60; 54,64; 14,08.

**6-(6-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165c)**



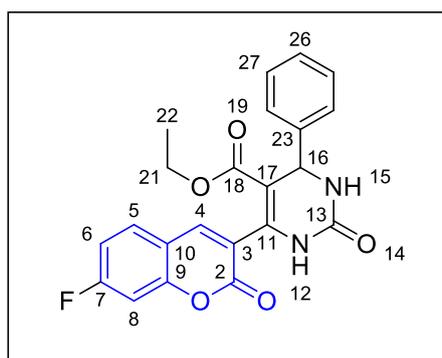
O composto foi obtido como um sólido laranja em 51% de rendimento e com ponto de fusão de 147°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** NH12 = 9,49 (1H, s), NH15 = 7,94 (1H, s), H4 = 8,05 (1H, s), H5,6,8,H24-28 = 7,39 (8H, m), H16 = 5,67 (1H, d, J 3,00 Hz), CH<sub>3</sub> = 2,38 (3H, s), H21 = 3,82 (2H, q), H22= 0,83 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 164,76; 158,91; 152,31; 151,76; 144,39; 143,35; 141,63; 134,57; 133,69; 129,00; 127,08; 124,24; 118,78; 116,37; 60,02; 54,63; 20,74; 14,04.

**6-(7-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165d)**



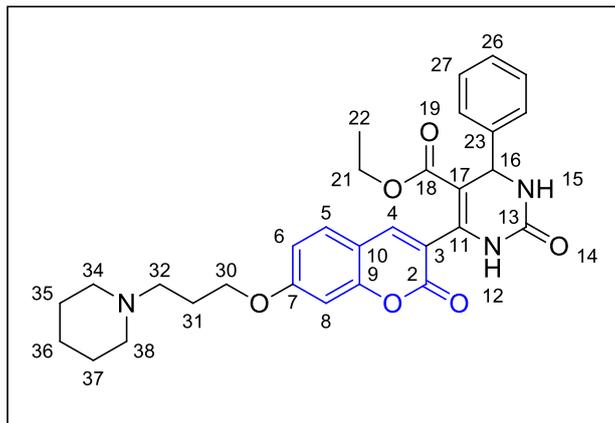
O composto foi obtido como um sólido laranja em 70% de rendimento e com ponto de fusão de 133°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** NH12 = 9,58 (1H, s), NH15 = 8,68 (1H, s), H4 = 8,06 (1H, s), H5,6,8,H24-28 = 7,50 (8H, m), H16 = 5,25 (1H, d, J 3,00 Hz), H21 = 3,80 (2H, q), CH3 = 2,43 (3H, s), H22= 0,82 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 168,10; 164,79; 160,49; 153,71; 152,54; 143,88; 143,33; 141,82; 133,32; 129,79; 129,03; 129,01; 126,43; 122,97; 116,62; 116,58; 60,03; 54,55; 21,75; 14,05.

**6-(7-fluor-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165e)**



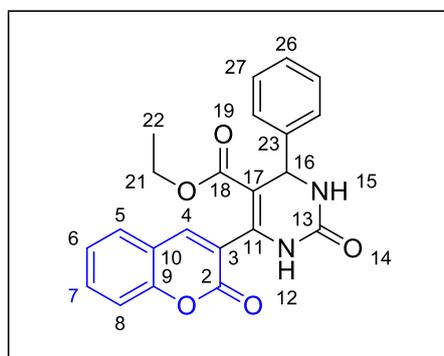
O composto foi obtido como um sólido laranja em 40% de rendimento e com ponto de fusão de 100°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** NH12 = 8,83 (1H, s), NH15 = 8,53 (1H, s), H4 = 7,92 (1H, s), H5,6,8,H24-28 = 7,38 (8H, m), H16 = 5,54 (1H, d, J 3,00 Hz), H21 = 3,98 (2H, q), H22= 0,90 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 168,37; 164,62; 162,13; 153,52; 151,83; 142,23; 140,70; 139,30; 129,03; 127,58; 126,84; 124,48; 123,99; 121,84; 118,09; 115,99; 114,07; 60,47; 53,90; 14,13.

**6-(7-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165f)**



O composto foi obtido como um sólido marrom em 60% de rendimento e com ponto de fusão de 110°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** NH12 = 9,47 (1H, s), NH15 = 8,05 (1H, s), H4 = 7,94 (1H, s), H5,6,8,H24-28 = 7,38 (8H, m), H16 = 5,24 (1H, d, J 3,00 Hz), H30 = 4,21 (2H, d), H21 = 3,83 (2H, q), H31-37 = 3,01 (14H, m), H22 = 0,85 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 168,84; 166,02; 165,68; 163,51; 159,39; 146,96; 145,83; 133,64; 132,71; 132,02; 130,69; 117,01; 116,37; 108,09; 105,36; 73,98; 69,50; 69,09; 65,06; 64,42; 59,38; 58,64; 57,40; 48,55; 33,55; 27,62; 26,70; 25,65; 17,54.

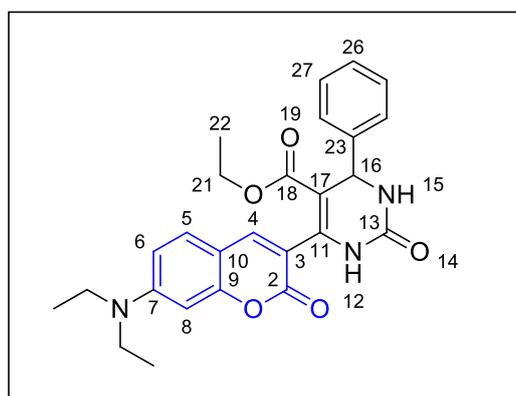
**2-oxo-6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-fenil-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165g)**



O composto foi obtido como um sólido branco em 59% de rendimento e com ponto de fusão de 207°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** NH12 = 8,48 (1H, s), H4 = 7,73

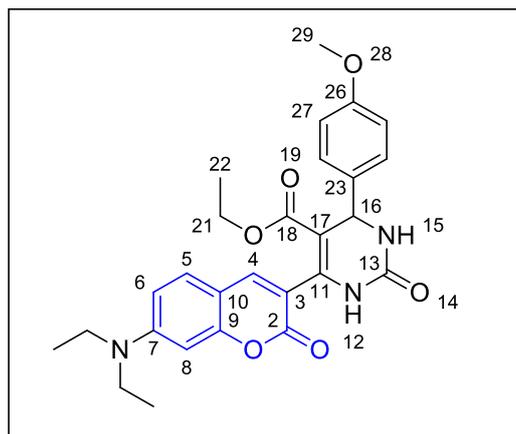
(1H, s), H5-8 e H24-28 = 7,57-7,27 (9H, m), NH15 = 5,98 (1H, s), H16 = 5,48 (1H, d, J 1,58 Hz), H21 = 3,95 (2H, q), H22 = 0,96 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 164,42; 158,58; 153,88; 153,05; 142,67; 141,34; 140,20; 132,46; 128,97; 128,45; 128,27, 126,87; 124,70; 123,83; 118,36; 116,78; 114,08; 104,57; 60,53; 55,93; 29,70; 13,73.

**6-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165h)**



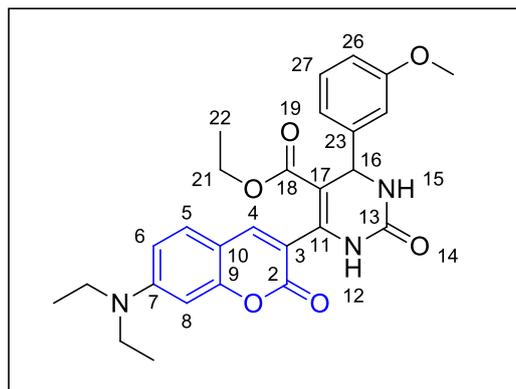
O composto foi obtido como um sólido laranja em 65% de rendimento e com ponto de fusão de 156°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** NH12 = 9,35 (1H, s), NH15 = 7,87 (1H, m), H4 = 7,83 (1H, s), H5 = 7,49 (1H, d, J 8,8 Hz), H24-28 = 7,38 (5H, m), H6 = 6,73 (1H, d, J 8,8 Hz), H8 = 6,58 (1H, d), H16 = 5,22 (1H, d, J 3,5 Hz), H21 = 3,83 (2H, q), 2(CH<sub>2</sub>)7 = 3,46 (4H, q), 2(CH<sub>3</sub>)7 = 1,14 (6H, t), H22 = 0,88 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** C18=165,07; C7=159,61; C13=156,60; C9=152,66; C2=151,26; C23 = 144,55; C11 = 144,23; C4 = 142,56; C5= 130,22; C25 e C27 = 128,83; C26 = 127,94; C24 e C28 = 127,05; C3 = 116,11; C6 = 109,50; C10 = 107,75; C8 = 96,75; C21 = 59,83; C16 = 54,51; 2(CH<sub>2</sub>)7 = 44,52; C22 = 14,18; 2(CH<sub>3</sub>)7 = 12,79.

**6-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165i)**



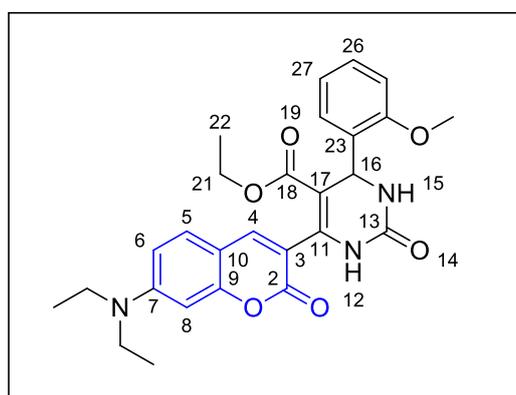
O composto foi obtido como um sólido laranja em 64% de rendimento e com ponto de fusão de 177°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** NH12 = 9,31 (1H, s), H4 = 7,82 (1H, s), NH15 = 7,80 (1H, s), H5 = 7,49 (1H, d, J 8,8 Hz), H24 e H28 = 7,36 (2H, m, J 8,8 Hz), H25 = 6,93 (2H, d, J 8,5 Hz), H6 = 6,74 (1H, d, J 8,8 Hz), H8 = 6,58 (1H, d), H16 = 5,17 (1H, d, J 3,1 Hz), H21 = 3,84 (2H, q), (OCH<sub>3</sub>)27 = 3,75 (3H, s), 2(CH<sub>2</sub>)7 = 3,46 (4H, q), 2(CH<sub>3</sub>)7 = 1,14 (6H, t), H22 = 0,89 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** C18 = 165,09; C13 = 159,94; C7 = 159,63; C9 = 156,59; C26 = 152,67; C2 = 151,24; C11 = 143,93; C4 = 142,49; C23 = 136,72; C5 = 130,19; C24 e C28 = 128,22; C3 = 116,20; C25 e C27 = 114,23; C6 = 109,50; C10 = 107,76; C8 = 96,76; C21 = 59,79; (OCH<sub>3</sub>)26 = 55,55; C16 = 53,67; 2(CH<sub>2</sub>)7 = 44,55; C22 = 14,21; 2(CH<sub>3</sub>)7 = 12,79.

**6-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-(3-metoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165j)**



O composto foi obtido como um sólido laranja em 62% de rendimento e com ponto de fusão de 167°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 7,83 (1H, s); 7,61 (1H, s); 7,28 (3H, m); 7,10 (2H, m); 6,85 (1H, d); 6,60 (2H, m); 5,95 (1H, d); 5,48 (1H, d); 3,98 (2H, q); 3,83 (3H, s); 3,44 (4H, q); 1,23 (6H, t); 1,00 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 164,83; 160,02; 159,68; 156,63; 152,93; 144,37; 142,32; 141,51; 129,92; 129,67; 119,02; 113,98; 112,01; 103,67; 60,38; 55,74; 55,38; 13,90; 12,32.

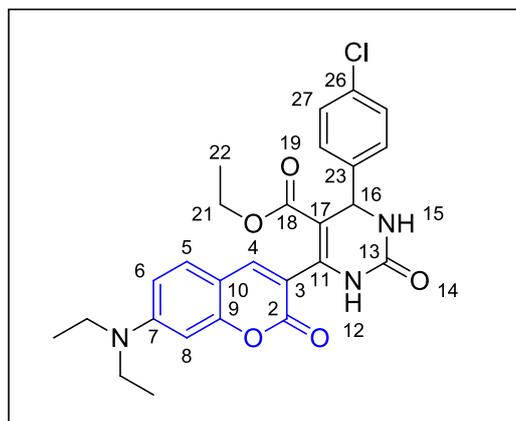
**6-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165k)**



O composto foi obtido como um sólido laranja em 67% de rendimento e com ponto de fusão de 159°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 9,30 (1H, s); 7,87 (1H, s); 7,52 (2H, d); 7,38 (1H, s); 7,29 (1H, m); 7,05 (1H, d); 6,92 (2H, m); 6,60 (1H, d); 5,57 (1H, d); 3,70 (2H, q); 3,47 (4H, q); 3,36 (1H, s); 1,16 (6H, t); 0,87 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz)**

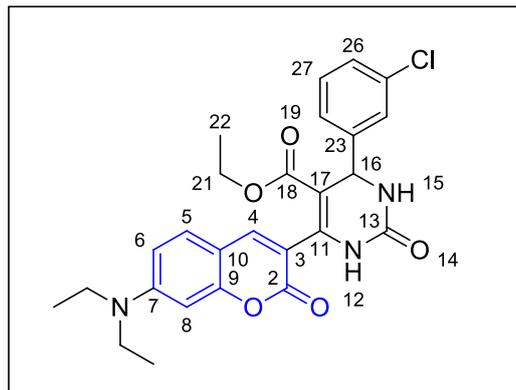
**DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 165,00; 159,73; 157,09; 156,60; 152,80; 151,26; 144,80; 142,43; 131,22; 130,21; 129,35; 127,75; 120,68; 116,40; 111,49; 109,52; 107,81; 100,48; 96,79; 59,69; 55,85; 49,39; 44,57; 14,18; 12,81.

**6-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165I)**



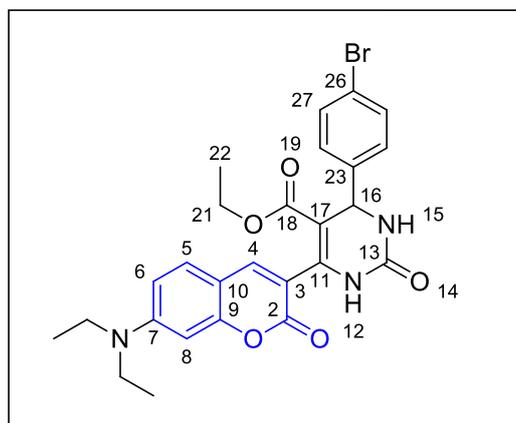
O composto foi obtido como um sólido laranja em 58% de rendimento e com ponto de fusão de 96°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** NH12 = 8,15 (1H, s), H4 = 7,58 (1H, s), H25 e H27 = 7,42 (2H, d, J 8,5 Hz), H24 e H28 = 7,32 (2H, d, J 8,2 Hz), H5 = 7,29 (1H, d, J 8,8 Hz), H6 = 6,58 (1H, d, J 8,2 Hz), H8 = 6,48 (1H, s), NH15 = 6,35 (1H, s), H16 = 5,44 (1H, s, J 2,5 Hz), H21 = 3,97 (2H, q), 2(CH<sub>2</sub>)7 = 3,42 (4H, q), 2(CH<sub>3</sub>)7 = 1,22 (6H, t), H22 = 0,99 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** C18 = 164,56; C7 e C13 = 159,85; C9 = 156,75; C2 = 153,21; C3 = 142,57; C11 = 141,72; C23 = 133,72; H5 = 129,88; C24 e C28 = 128,99; C25 e C27 = 128,33; C26 = 127,79; C3 = 113,92; C8 = 109,23; C10 = 103,43; C17 = 97,21; C21 = 60,44; C16 = 55,11; 2(CH<sub>2</sub>)7 = 44,97; C22 = 13,88; 2(CH<sub>3</sub>)7 = 12,45.

**6-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-(3-clorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165m)**



O composto foi obtido como um sólido laranja em 50% de rendimento e com ponto de fusão de 101°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 7,63 (1H, s); 7,47 (2H, m); 7,29 (3H, s); 6,72 (1H, d); 6,60 (1H, s); 6,03 (1H, s); 5,57 (1H, d); 3,99 (2H, q); 3,45 (4H, q); 1,24 (6H, t); 1,02 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 164,64; 159,54; 156,59; 152,78; 144,84; 142,47; 141,67; 134,56; 130,34; 129,75; 128,31; 127,13; 125,08; 103,44; 60,54; 55,47; 13,88; 12,24.

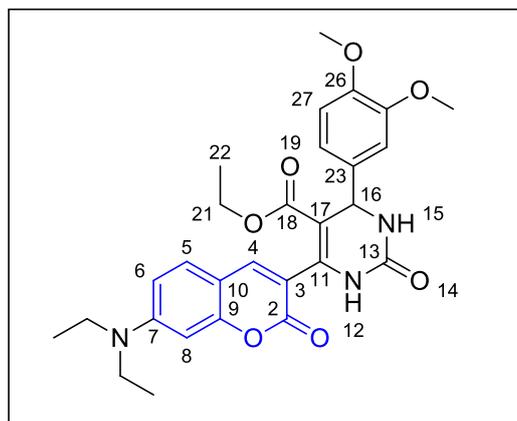
**6-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-(4-bromofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165n)**



O composto foi obtido como um sólido laranja em 67% de rendimento e com ponto de fusão de 109°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 9,41 (1H, s); 7,91 (1H, s); 7,83 (1H, s); 7,58 (2H); 7,45 (3H, m); 6,74 (1H, d); 6,58 (1H, s); 5,27 (1H, d); 3,84 (2H, q); 3,45

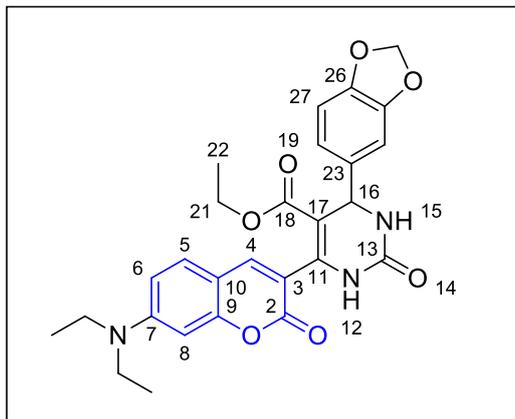
(4H, q); 1,14 (6H, t); 0,88 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 165,00; 159,61; 156,62; 152,51; 151,33; 144,46; 143,94; 142,65; 131,85; 129,30; 121,03; 115,88; 109,55; 107,72; 96,76; 59,91; 53,97; 44,56; 14,18; 12,79.

**6-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165o)**



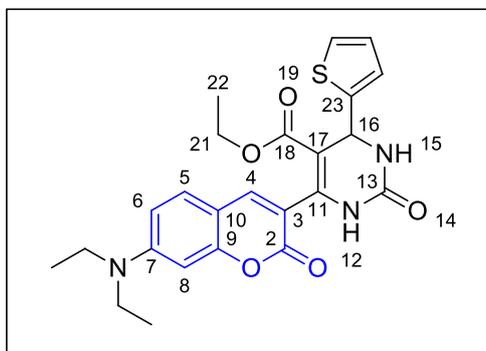
O composto foi obtido como um sólido laranja em 85% de rendimento e com ponto de fusão de 155°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 9,32 (1H, s); 7,81 (2H, m); 7,49 (1H, d); 7,10 (1H, s); 6,94 (2H, m); 6,58 (1H, s); 5,17 (1H, d); 3,84 (2H, q); 3,77 (3H, s); 3,46 (4H, q); 3,35 (3H, s); 1,14 (6H, t); 0,90 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 165,09; 159,74; 156,57; 152,66; 151,27; 149,07; 148,57; 144,09; 142,39; 136,90; 130,21; 118,96; 116,29; 112,15; 110,96; 109,51; 96,76; 59,78; 54,02; 44,56; 14,25; 12,78.

**6-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165p)**



O composto foi obtido como um sólido laranja em 82% de rendimento e com ponto de fusão de 148°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 9,34 (1H, s); 7,82 (2H, m); 7,49 (1H, d); 6,99 (1H, s); 6,90 (2H, m); 6,73 (1H, d); 6,59 (1H, d); 6,01 (2H, s); 5,15 (1H, d); 3,84 (2H, q); 3,45 (4H, q); 1,14 (6H, t); 0,89 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 165,04; 159,70; 156,58; 152,56; 151,29; 147,79; 146,96; 144,15; 142,51; 138,50; 130,22; 120,32; 116,12; 109,52; 108,54; 107,76; 107,44; 101,41; 96,76; 59,82; 54,17; 44,55; 14,21; 12,79;

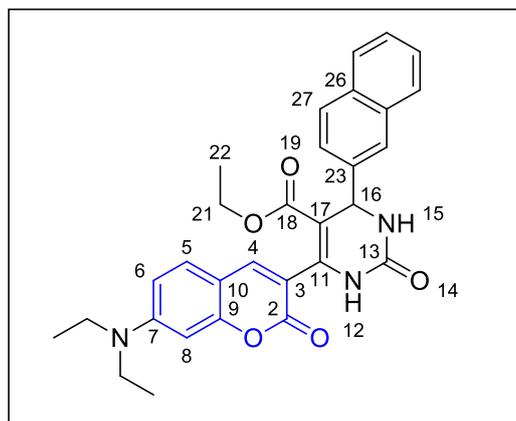
**6-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-(thiophen-2-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165q)**



O composto foi obtido como um sólido laranja em 44% de rendimento e com ponto de fusão de 120°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 9,46 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,77 (1H, s); 7,50 (1H, d); 7,44 (1H,d); 7,01 (1H, d); 6,99 (1H, d); 6,58 (1H, d); 5,47 (1H, d); 3,90

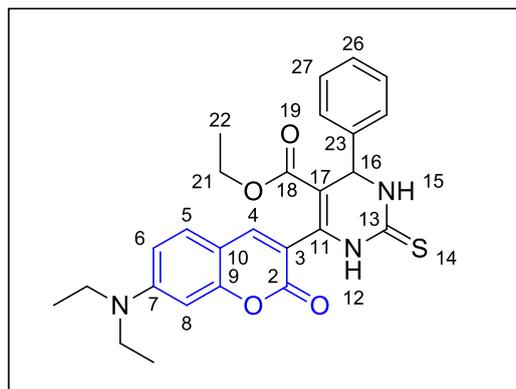
(2H, q); 3,45 (4H, q); 1,14 (6H, t); 0,94 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 164,81; 159,44; 156,66; 152,75; 151,34; 148,39; 144,31; 142,74; 130,29; 127,17; 124,59; 115,69; 109,52; 107,70; 102,44; 96,74; 59,97; 49,91; 44,56; 14,25; 12,79.

**6-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-(naftalen-2-yl)-2-oxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165r)**



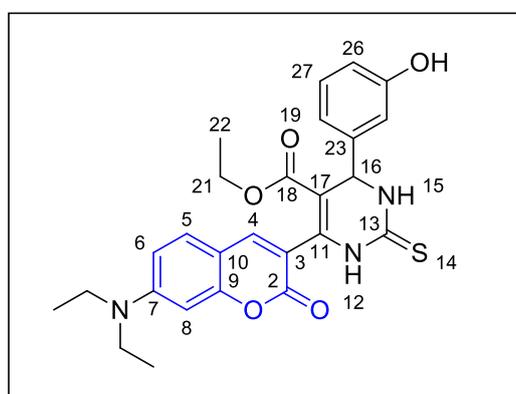
O composto foi obtido como um sólido laranja em 47% de rendimento e com ponto de fusão de 180°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 9,41 (1H, s); 8,32 (1H, s); 7,90 (7H, m); 7,54 (3H, m); 7,44 (1H,d); 6,74 (1H, d); 6,58 (1H, d); 5,40 (1H, d); 3,83 (2H, q); 3,46 (4H, q); 1,14 (6H, t); 0,87 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 165,09; 159,66; 156,62; 152,61; 151,29; 144,37; 142,60; 141,85; 133,22; 132,90; 130,23; 128,82; 128,37; 127,98; 126,74; 126,45; 125,62; 125,36; 116,12; 109,53; 107,76; 96,76; 54,77; 44,55; 40,39; 40,22; 14,18; 12,78.

**6-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165s)**



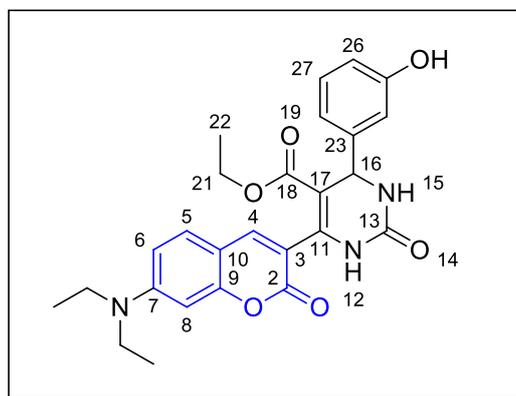
O composto foi obtido como um sólido laranja em 55% de rendimento e com ponto de fusão de 260°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** NH12 = 10,53 (1H, s), NH15 = 9,77 (1H, s), H4 = 7,85 (1H, s), H5 = 7,52 (1H, d, J 8,78 Hz), H24-28 = 7,43 (5H, m), H6 = 6,74 (1H, d, J 8,78 Hz), H8 = 6,60 (1H, d), H16 = 5,27 (1H, d, J 3,51 Hz), H21 = 3,85 (2H, q), 2(CH<sub>2</sub>)7 = 3,45 (4H, q), 2(CH<sub>3</sub>)7 = 1,15 (6H, t), H22 = 0,90 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 174,81; 164,88; 159,73; 156,70; 151,37; 143,26; 143,20; 141,21; 130,31; 129,10; 127,22; 115,04; 109,55; 107,79; 103,31; 96,76; 60,21; 54,63; 44,58; 14,15; 12,81.

**6-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-(3-hidroxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165t)**



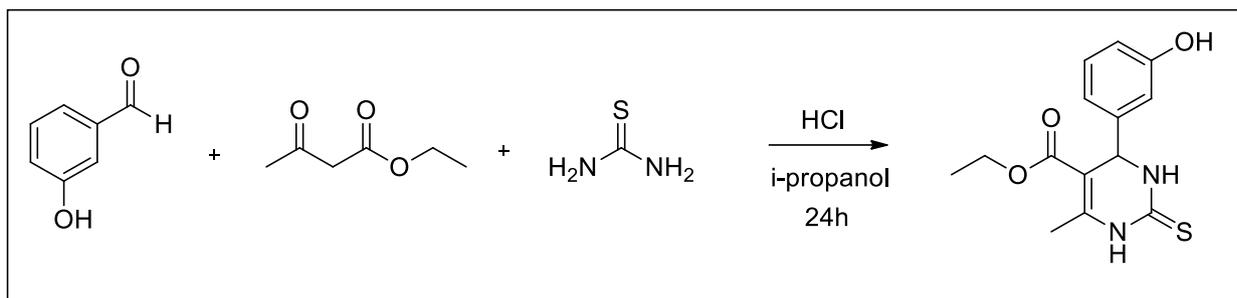
O composto foi obtido como um sólido laranja em 62% de rendimento e com ponto de fusão de 256°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** NH12 = 10,46 (1H, s), NH15 = 9,77 (1H, s), OH25 = 9,50, H4 = 7,79 (1H, s), H5 = 7,50 (1H, d, J 8,80 Hz), H27 = 7,17 (1H, t), H24 = 6,85 (1H, d), H26 = 6,82 (1H, m), H26, H6 = 6,71, H16 = 5,17 (1H, d, J 3,78 Hz), H21 = 3,857(2H, q), 2(CH<sub>2</sub>)7 = 3,45 (4H, q), 2(CH<sub>3</sub>)7 = 1,14 (6H, t), H22= 0,90 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 174,80; 164,91; 159,62; 157,96; 156,69; 151,35; 144,70; 143,14; 140,95; 130,27; 130,00; 117,69; 115,23; 115,08; 109,52; 107,77; 103,54; 96,75; 60,19; 54,61; 44,56; 14,16; 12,80.

**6-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-(3-hidroxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidinona-5-carboxilato de etila (165u)**



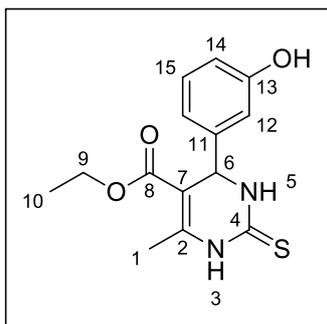
O composto foi obtido como um sólido laranja em 72% de rendimento e com ponto de fusão de 196°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** NH12 = 9,41 (1H, s), NH15 = 9,29 (1H, s), OH25 = 7,79, H4 = 7,77 (1H, s), H5 = 7,48 (1H, d, J 8,80 Hz), H27 = 7,14 (1H, t), H26 = 6,86 (1H, d), H24 = 6,83 (1H, m), H28 = 6,70, (1H, dd), H6 = 6,68 (1H, dd), H16 = 5,14 (1H, d, J 3,15 Hz), H21 = 3,84 (2H, q), 2(CH<sub>2</sub>)7 = 3,45 (4H, q), 2(CH<sub>3</sub>)7 = 1,14 (6H, t), H22= 0,90 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 165,10; 159,51; 157,85; 156,60; 152,77; 151,25; 146,03; 143,92; 142,47; 130,16; 129,80; 117,56; 114,78; 113,98; 109,46; 107,74; 96,74; 59,81; 54,48; 44,54; 14,14; 12,73.

### 5.2.6. Síntese do Monastrol (adaptado de GODOI *et al.*, 2005)



A uma solução de 0,3 mmol de acetoacetato de etila em 2 mL de isopropanol, 0,4 mmol de tiouréia, 0,3 mmol de 3-hidroxi-benzaldeído e 3 gotas de HCl à 37% como catalisador. Após agitação a 85°C por 24h, a mistura foi pastilhada e cromatografada em coluna de sílica gel e hexano:acetato de etila como eluente. A evaporação do solvente sob pressão reduzida levou ao monastrol puro.

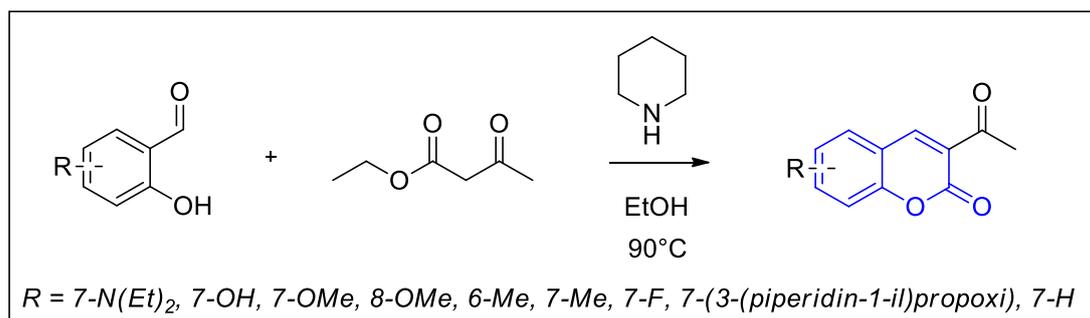
### 4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetra-idropirimidina-5-carboxilato de etila (221)



O composto foi obtido como um sólido laranja em 77% de rendimento e com ponto de fusão de 185°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** OH = 10,30 (1H, s); NH<sub>3</sub> = 9,61 (1H, s), NH<sub>5</sub> = 9,46 (1H, s), H<sub>12</sub> = 7,12 (1H, t, J 7,88 Hz), H<sub>14-16</sub> = 6,65 (1H, sl), H<sub>6</sub> = 5,09 (1H, d, J 2,84 Hz), H<sub>9</sub> = 4,01 (2H, q), H<sub>1</sub> = 2,28 (3H, s), H<sub>10</sub> = 1,18 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 174,61; 165,64; 157,90; 145,27; 129,95; 117,45; 115,06; 113,68; 101,22; 60,06; 54,38; 17,61; 14,50.

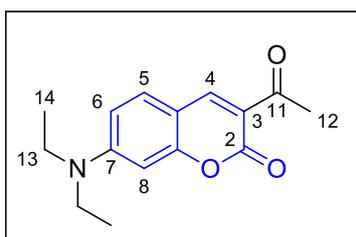
## 5.2.7. Síntese das imidazopiridinas cumarínicas

### 5.2.7.1. Síntese Geral para as cetonas (Pereira *et al.*, 2016)



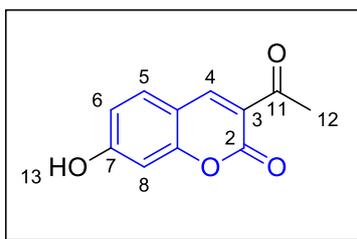
A uma solução de 14.48 mmol do respectivo salicilaldeído em 40 mL de etanol, foram adicionados 14.48 mmol de acetoacetato de etila e 2.17 mmol de piperidina, em um tubo reacional de 10 mL. A solução foi mantida a 90°C por 24h. Após esse período, a maior parte do solvente foi evaporado e o sólido formado foi filtrado para fornecer o produto puro.

### 3-acetil-7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona (69a)



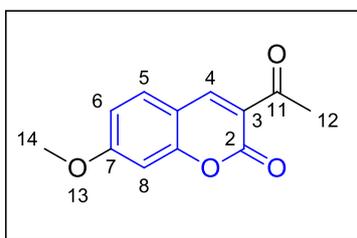
O composto foi obtido como um sólido laranja em 63% de rendimento e com ponto de fusão de 224°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) / TMS (δ-ppm):** H14 = 8,44 (s, 1H); H5 = 7,40 (d, J= 8.50Hz, 1H); H6 = 6,64 (d, J= 8.50Hz, 1H); H8 = 6.47 (s, 1H); H13,15 = 3,47 (d, 4H); H12 = 2,54 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); H14,16 = 1,25 (t, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) / TMS (δ-ppm):** C11 = 195,78; C2 = 160,91; C9 = 158,77; C7 = 153,02; C4 = 147,90; C5 = 131,92; C3 = 116,10; C6 = 109,86; C10 = 108,17; C8 = 96,57; C13,15 = 45,16; C12 = 30,64; C14,16 = 12,45.

### 3-acetil-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona (69b)



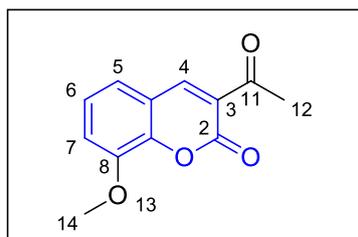
O composto foi obtido como um sólido marrom em 64% de rendimento e com ponto de fusão de 238°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) / TMS (δ-ppm):** H14 = 8,57 (s, 1H); H5 = 7,77 (d, J= 8.51Hz, 1H); H6 = 6,83 (d, J= 8.51Hz, 1H); H8 = 6.73 (s, 1H); H12 = 2,54 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) / TMS (δ-ppm):** C11 = 195,1; C2 = 165,0; C7 = 159,6; C9 = 157,8; C4 = 148,4; C5 = 133,2; C3 = 119,4; C6 = 114,8; C10 = 111,1; C8 = 102,2; C12 = 30,6.

### 3-acetil-7-metoxi-2H-cromen-2-ona (69c)



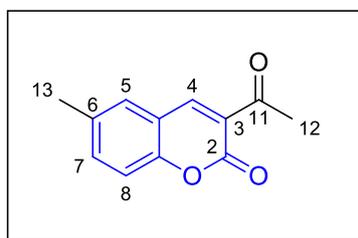
O composto foi obtido como um sólido esverdeado em 90% de rendimento e com ponto de fusão de 205°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) / TMS (δ-ppm):** H4 = 8,51 (s, 1H); H5 = 7,56 (d, J= 8.50Hz, 1H); H6 = 6,92 (d, J= 8.51Hz, 1H); H8 = 6.85 (s, 1H); H14 = 3,93 (s, 3H); H12 = 2,72 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) / TMS (δ-ppm):** C11 = 195,57; C2,7 = 158,90; C9 = 155,06; C4 = 147,52; C5 = 131,24; C3 = 124,88; C6 = 125,40; C10 = 118,63; C8 = 116,58; C12 = 30,53.

### 3-acetil-8-metoxi-2H-cromen-2-ona (69d)



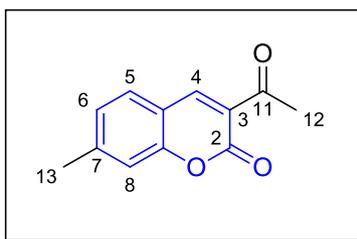
O composto foi obtido como um sólido esverdeado em 83% de rendimento e com ponto de fusão de 233°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) / TMS (δ-ppm):** H4 = 8,64 (s, 1H); H5 = 7,49 (t, J= 8.50Hz, 1H); H6 = 7,43 (t, J= 8.50Hz, 1H); H7 = 7,34 (t, 1H); H14 = 3,93 (s, 1H); H12 = 2,59 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) / TMS (δ-ppm):** C11 = 195,62; C2 = 158,53; C8 = 146,71; C4 = 147,75; C6 = 125,33; C3 = 125,00; C5 = 122,13; C10 = 118,16; C7 = 116,89; C9 = 95,58; C14 = 56,67; C12 = 30,53.

### 3-acetil-6-metil-2H-cromen-2-ona (69e)



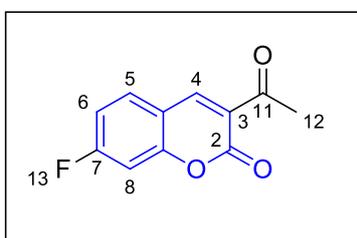
O composto foi obtido como um sólido bege em 69% de rendimento e com ponto de fusão de 213°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDC<sub>3</sub>) / TMS (δ-ppm):** H4 = 8,48 (s, 1H); H8 = 7,47 (dd, J= 8.50Hz, 1H); H5 = 7,44 (s, 1H); H7 = 7,28 (t, 1H); H12 = 2,74 (s, 3H); H13 = 2,45 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDC<sub>3</sub>) / TMS (δ-ppm):** C11 = 195,71; C2 = 159,52; C9 = 153,54; C4 = 147,55; C5 = 135,64; C6 = 134,84; C7 = 129,82; C3 = 124,35; C10 = 118,02; C8 = 116,42; C12 = 30,64; C13 = 20,73.

### 3-acetil-7-metil-2H-cromen-2-ona (69f)



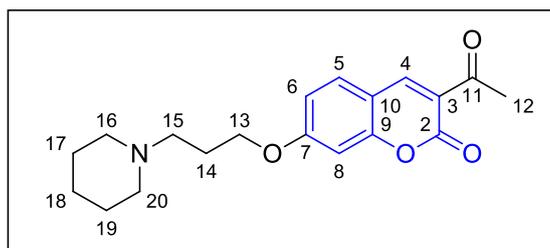
O composto foi obtido como um sólido bege em 64% de rendimento e com ponto de fusão de 208°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) / TMS (δ-ppm):** H4 = 8,51 (s, 1H); H5 = 7,55 (d, 1H); H6 e 8 = 7,19 (m, 2H); H12 = 2,73 (s, 3H); H13 = 2,51 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) / TMS (δ-ppm):** 195,64; 159, 57; 155,56, 147,60; 146,51; 129,95; 126,35; 123,26; 116,83; 115,95; 30,61; 22,19.

### 3-acetil-7-fluor-2H-cromen-2-ona (69g)



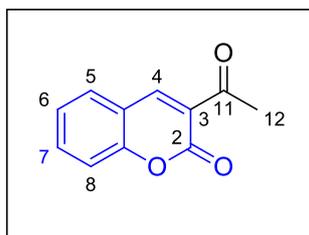
O composto foi obtido como um sólido amarelo em 45% de rendimento e com ponto de fusão de 200°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) / TMS (δ-ppm):** H4 = 8,52 (s, 1H); H5 = 7,69 (d, 1H); H6 e 8 = 7,12 (m, 2H); H12 = 2,74 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) / TMS (δ-ppm):** 195,15; 167,23; 165,17; 158,82; 146,98; 132,19; 123,17; 115,04; 113,67; 104,50; 30,55.

### 3-acetil-7-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-2H-cromen-2-ona (69h)



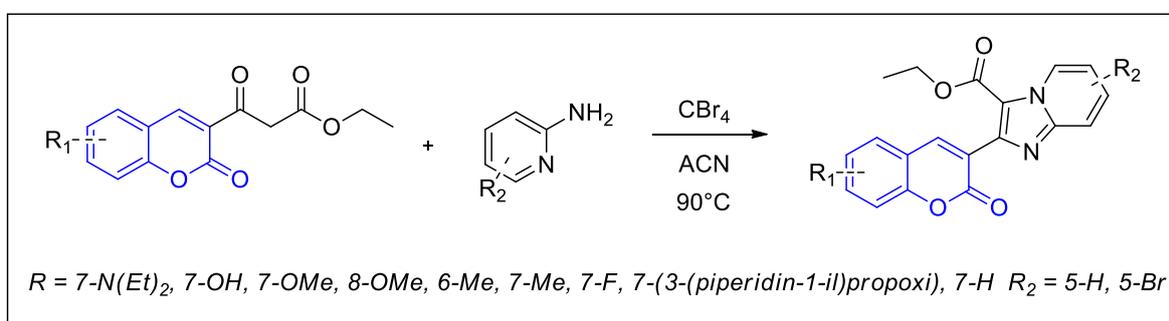
O composto foi obtido como um sólido amarelo em 69% de rendimento e com ponto de fusão de 120°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) / TMS (δ-ppm):** H4 = 8,86 (s, 1H); H5 = 7,88 (d, 1H); H6 e 8 = 7,06 (m, 2H); H13 = 4,18 (sl, 2H); H12 = 2,58 (s, 3H); H14 = 1,96 (sl, 2H); H15-20 = 1,55 (m, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) / TMS (δ-ppm):** 195,22; 164,86; 159,38; 157,58; 148,13; 132,71; 120,76; 114,27; 112,24; 101,12; 67,46; 55,10; 54,27; 30,57; 26,03; 25,60; 24,13.

### 3-acetil-2H-cromen-2-ona (69i)



O composto foi obtido como um sólido marrom em 64% de rendimento e com ponto de fusão de 238°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) / TMS (δ-ppm):** H4 = 8,66 (s, 1H); H5 = 7,94 (d, J= 8.50Hz, 1H); H7 = 7,75 (t, J= 8.51Hz, 1H); H6,8 = 7,46 (t, 2H); H12 = 2,59 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) / TMS (δ-ppm):** C11 = 195,56; C2 = 159,28; C9 = 155,32; C4 = 147,55; C7 = 134,45; C5 = 130,26; C6 = 125,01; C6 = 124,47; C10 = 118,24; C8 = 116,70; C12 = 30,61.

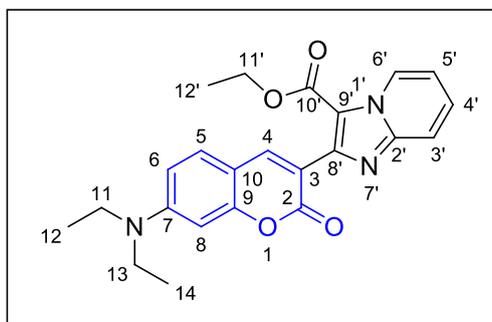
### 5.2.7.2. Síntese das imidazopiridinas 9'-carboxilato de etila



Em um tubo de reação de 10 mL, foram adicionados 1,5 mmol de betacetoéster que foram solubilizados em 2 mL de acetonitrila, em seguida adicionou-se 1 mmol de tetrabromometano e 0,5 mmol de 2-aminopiridina. A mistura reagiu em refluxo por 24h. A

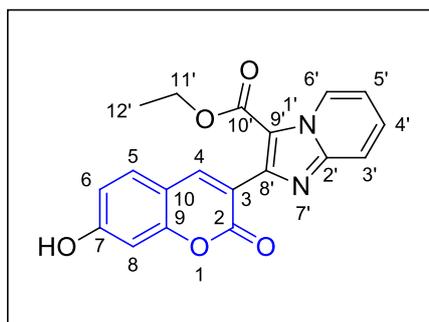
reação foi monitorada por CCFA. A purificação dos compostos foi realizada a partir da técnica de cromatografias líquida de adsorção em coluna flash, Isolera Biotage. Como fase móvel, foram utilizadas mistura solventes hexano/acetato de etila 30%.

**2-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166a)**



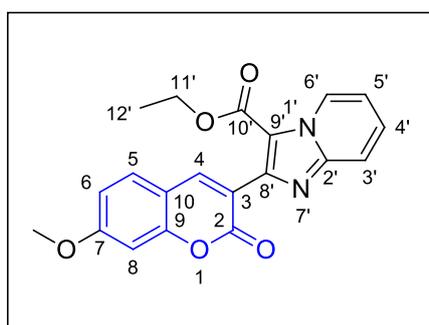
O composto foi obtido como um sólido marrom em 90% de rendimento e com ponto de fusão de 260°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,35 (1H, d, 4J = 1Hz, 3J = 7,08); H4 = 7,95 (1H, s); H3' = 7,73 (1H, d, 3J = 9,14 Hz); H4' = 7,45 (1H,dt); H5 = 7,35 (1H, d, J = 9,14 Hz); H5' = 7,05 (1H, d, 3J = 7,08 Hz, 4J = 1 Hz); H6 = 6,63 (1H, d, 3J = 9,14Hz, 4J = 2,35); H8 =6,58 (1H, d, J = 2,4); H11' = 4,35 (2H, q); H11 e13 = 3,46 (4H, q); H12,14 e 12'=1,28 (9H, m). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** C10' = 160,89; C2 = 156,85; C7 = 151,00; C9 = 147,20; C2' = 147,20; C4 = 143,18; C5 = 140,36; C6' = 129,46; C3' = 127,91; C6 = 127,74; C8 = 96,31; C4' =117,38; C9' = 116,07; C10 = 113,77; C3 e 8' = 108,44; C8 = 97,14; C11' = 60,72; C11 e 13 = 44,81; C12' = 14,15; C12 e 14 = 12,55.

## 2-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166b)



O composto foi obtido como um sólido marrom em 63% de rendimento e com ponto de fusão de 200°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** HO-H = 10,77; H6' = 9,23 (1H, d, j = 7,18Hz); H4 = 8,24 (1H, s); H3' = 7,84 (1H, d, J = 9,37Hz); H5 e 4' = 7,68 (2H, d, J = 8,8 Hz); H5' = 7,30 (1H, m); H6 = 6,88 (1H, d, 3J = 8,55 Hz, 4J = 2 Hz); H8 = 6,83 (2H, d, J = 2Hz); H11' = 4,23 (2H, q); H11 e H13 = 3,46 (4H, q); H12' = 1,15 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** C10' = 162,30; C2 = 160,46; C7 = 159,82,00; C9 = 155,91; C2' = 146,70; C4 = 143,70; C5 = 130,83; C6' = 129,03; C3' = 127,90; C9' = 118,78; C4' = 117,68; C5' e 8' = 115,54; C6 = 114,03; C3 e 11' = 111,69; C8 = 102,45; C11' = 60,81; C12' = 14,24.

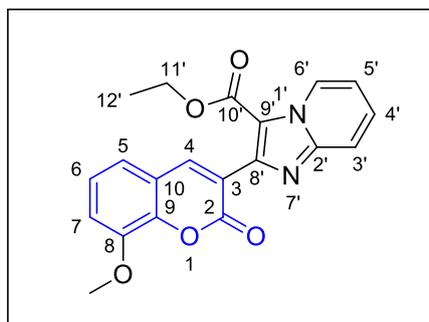
## 2-(7-metoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166c)



O composto foi obtido como um sólido marrom em 79% de rendimento e com ponto de fusão de 260°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,35 (1H, d, J = 6,81Hz); H4 = 8,01 (1H, s), H3' = 7,76 (1H, d, J 8,82Hz); H4' = 7,47 (2H, t); H5 = 7,40 (1H, d, J = 8,27); H8 = 7,36 (1H, s); H6 = 7,32 (1H, d, J = 7,89 Hz); H5' = 7,08 (1H, t); H11' = 4,34 (2H, q);

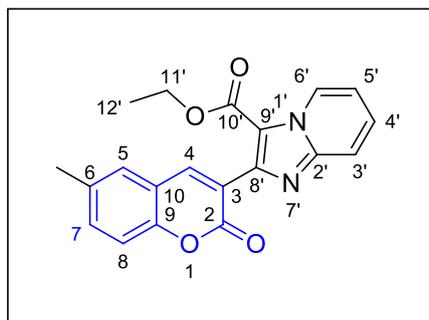
H11 = 3,92 (3H, s); H12' = 1,27 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** C10' = 163,10; C2 = 160,46; C7 = 160,06; C9 = 155,93; C2' = 147,70; C9' = 146,33; C4 = 142,60; C5 = 129,33; C6' = 127,94; C3 e 8' = 120,37; C4' e 5 = 117,54; C3' = 114,44; C6 = 112,88; C8 = 100,65; C11' = 60,83; C11 = 55,84; C12' = 14,06.

**2-(8-metoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166d)**



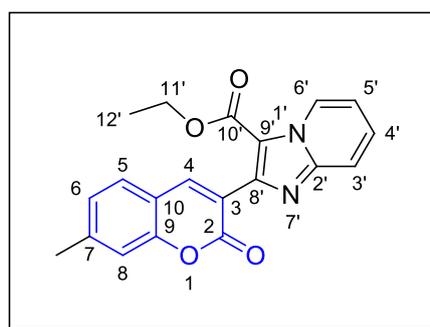
O composto foi obtido como um sólido marrom em 64% de rendimento e com ponto de fusão de 178°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,34 (1H, d, J = 6,90Hz); H4 = 8,05 (1H, s); H3' = 7,73 (1H, d, J 9,10Hz); H4' = 7,47 (2H, t); H6 = 7,29 (1H, t); H5 e 7 = 7,15 (2H, d); H5' = 7,08 (1H, t); H6 e 8 = 6,8 (1H, d, J = 6,68Hz). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** C10' = 160,50; C2 = 159,20; C8 = 147,14; C9 = 147; C2' = 145,85; C4 = 142,60; C6' = 127,01; C3 e 8' = 128,01; C6 e 4' = 124,43; C9' = 124,29; C5 = 119,72; C10 = 119,66; C7 = 114,55; C3' e 5' = 113,91; C11' = 60,90; C11 = 56,29; C12' = 14,11.

**2-(6-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166e)**



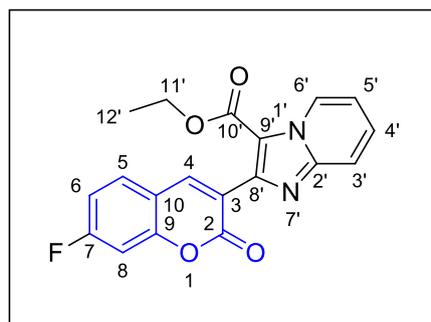
O composto foi obtido como um sólido marrom em 56% de rendimento e com ponto de fusão de 240°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,35 (1H, d); H4 = 8,01 (1H, s); H3' = 7,74 (1H, d, J = 8,80Hz); H5' = 7,48 (2H, t); H7 = 7,39 (1H, d, J = 7,39 Hz); H5 = 7,36(1H, s); H8 = 7,32 (1H, d, J = 8,6 Hz); H5'= 7,09(2H, dt); H11'= 4,34 (2H, q); H11 = 2,35 (3H, s); H12' = 1,25 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** C10' = 160,49; C2 = 160,01; C9 = 152,17; C2' = 143,03; C6 = 146,12; C4 = 142,39; C8' = 134,31; C3 = 123,91; C9' = 118,79; C10 = 114,12; C6' = 133,09; C7 = 128,05; C5 = 127,97; C4' = 117,62; C3' e 5' = 114,52; C11' = 60,48; C11 = 20,81; C12' = 14,02.

**2-(7-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166f)**



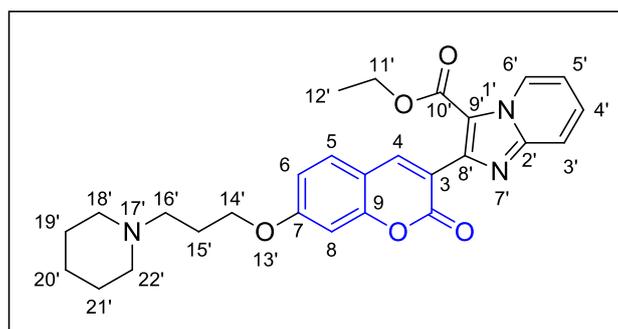
O composto foi obtido como um sólido branco em 70% de rendimento e com ponto de fusão de 180°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,36 (1H, d); H4 = 8,04 (1H, s); H5 = 7,77 (1H, d); H3' = 7,47 (1H, dd); H8,6 e H5',4' = 7,20 (4H, m); H11'= 4,35 (2H, q); H12' = 1,26 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 160,55; 160,03; 159,48; 155,24; 154,18; 147,02; 146,15; 145,92; 145,64; 143,45; 142,49; 129,51; 128,04; 127,94; 128,09; 126,28; 126,08; 125,84; 122,74; 117,59; 117,16; 116,85; 116,66; 116,21; 114,53; 114,08; 60,86; 21,92; 14,03.

## 2-(7-fluor-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166g)



O composto foi obtido como um sólido amarelo em 40% de rendimento e com ponto de fusão de 100°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,35 (1H, d); H4 = 8,00 (1H, s); H5 = 7,77 (1H, d); H3' = 7,57 (1H, dd); H8,6 e H5',4' = 7,15 (4H, m); H11' = 4,34 (2H, q); H12' = 1,26 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 160,40; 159,32; 158,10; 155,21; 147,02; 146,30; 145,63; 138,50; 129,98; 127,91; 122,73; 117,59; 115,73; 114,68; 114,07; 113,60; 104,25; 60,95; 14,03.

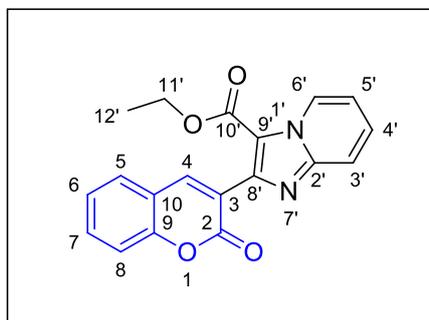
## 2-(7-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166h)



O composto foi obtido como um sólido marrom em 75% de rendimento e com ponto de fusão de 195°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,23 (1H, d); H4 = 8,31 (1H, s); H5 = 7,92 (1H, d); H3' = 7,81 (1H, dd); H4' = 7,66 (1H, m); H6 = 7,30 (1H, d); H8 = 7,13 (1H, s); H5' = 7,04 (1H, t); H11' e H14' = 4,23 (2H, q); H15' - H22' = 3,01 (14H, m), H12' = 1,14 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 162,26; 160,38; 159,65; 157,05; 155,74; 143,44; 141,87; 141,26; 130,60; 129,14; 127,92; 119,98; 117,70; 115,64; 113,64;

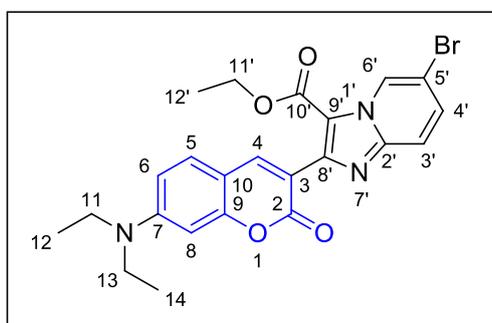
112,93; 112,42; 11,34; 101,52; 70,24; 66,26; 60,82; 53,74; 52,69; 44,17; 29,47; 23,73; 23,07; 22,64; 21,75; 14,23.

### 2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166i)



O composto foi obtido como um sólido branco em 60% de rendimento e com ponto de fusão de 170°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,35 (1H, d); H4 = 8,08 (1H, s); H5 = 7,77 (1H, d); H8 e 3' = 7,60 (2H, m); H7 = 7,48 (1H, t); H6 = 7,43 (1H, d); H4' = 7,34 (1H, t); H5' = 7,10 (1H, t); H11' = 4,35 (2H, q); H12' = 1,25 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 160,47; 159,79; 154,03; 147,02; 145,87; 142,47; 132,06; 128,37; 128,09; 127,94; 124,62; 123,97; 119,04; 117,61; 116,67; 114,62; 114,07; 60,92; 14,03.

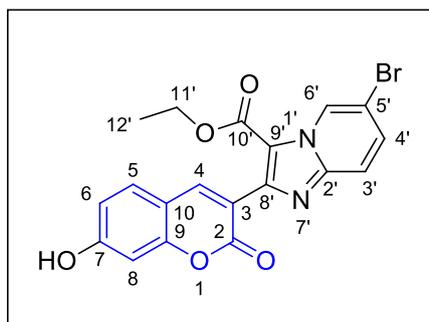
### 6-Bromo-2-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166j)



O composto foi obtido como um sólido marrom em 86% de rendimento e com ponto de fusão de 175°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,53 (1H, s); H4 = 7,95 (1H,

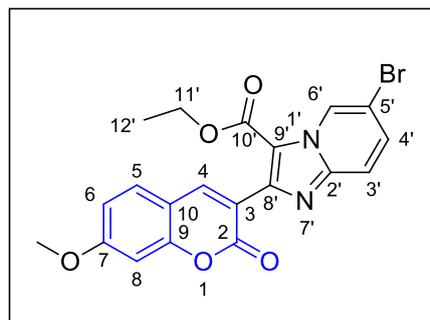
s); H3' = 7,63 (1H, d, J = 9,34 Hz); H4' = 7,50 (1H, d, 3J = 9,45Hz, 4J = 1,85 Hz); H5 = 7,35 (1H, d, J = 8,86 Hz); H8 = 6,67 (H, d, J = 2,0 Hz); H6 = 6,63 (H, d, 3J = 8,82, 4J = 2,21 Hz); H11' = 4,35 (2H, q); H11 e 13 = 3,47 (4H, q); H12,14 e 12' = 1,28 (9H, m). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** C10' = 160,69; C2 = 156,92; C9 = 151,13; C2' = 145,23; C4 = 148,38; C6' = 131,18; C3, 5 e 8' = 129,53; C9' = 115,85; C5' = 109,06; C10 = 108,36; C11' = 60,01; C11 e 14 = 44,89; C12' = 14,10; C12 e 14 = 12,49.

**6-Bromo-2-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166k)**



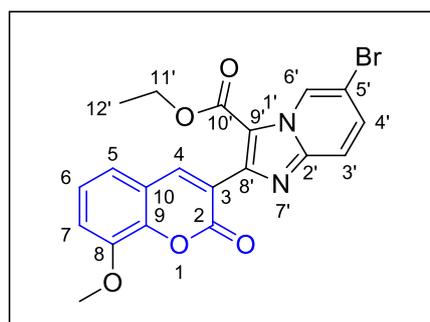
O composto foi obtido como um sólido marrom em 46% de rendimento e com ponto de fusão de 180°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,56 (1H, s); H4 = 8,30 (1H, s); H5 = 7,67 (1H, s); H3' = 7,61 (1H, d); H4' = 7,24(1H, d); H6 e 8 = 6,77(2H, d); H11' = 4,35 (2H, q); H12' = 1,26 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** C10' = 160,37; C2 = 159,76; C7 = 158,33; C9 = 156,75; C2' = 146,96; C4 = 143,21; C8' = 134,57; C3 = 134,02; C5 = 131,89; C4' = 128,13; C3' e 5' = 117,74; C6 = 114,05; C8 = 103,57; C10 = 10,71; C11' = 61,28; C12' = 14,01.

**6-Bromo-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166l)**



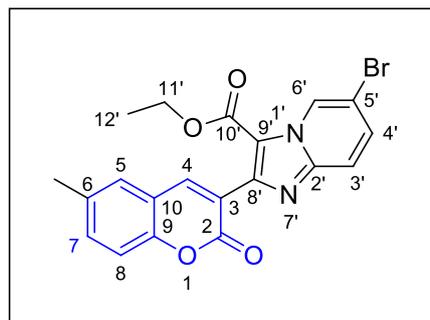
O composto foi obtido como um sólido branco em 50% de rendimento e com ponto de fusão de 176°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,32 (1H, s); H4 = 8,30 (1H, s); H5, H3' e H4' = 7,80 (3H, m); H6 e H8 = 7,05(2H, m); H11' = 4,24 (2H, q); H13' = 3,90 (3H, s); H12' = 1,14 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 163,53; 160,30; 159,58; 155,89; 146,54; 145,17; 143,80; 131,90; 130,61; 127,62; 119,20; 118,79; 114,07; 113,42; 112,66; 109,35; 100,99; 61,13; 56,54; 14,19,

**6-Bromo-2-(8-metoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166m)**



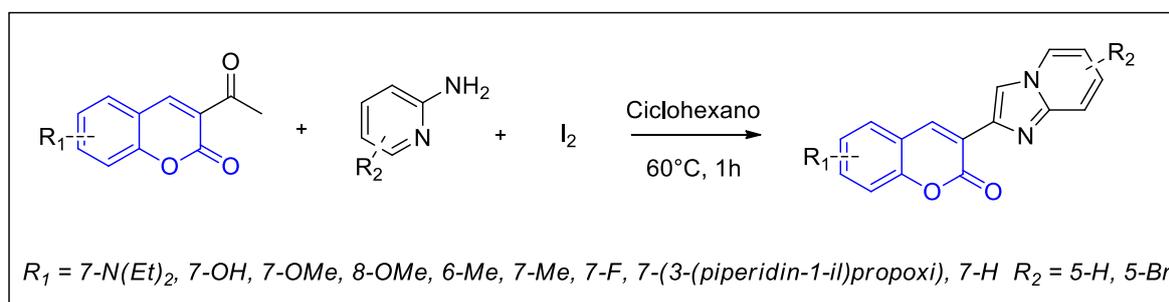
O composto foi obtido como um sólido branco em 50% de rendimento e com ponto de fusão de 189°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,32 (1H, s); H4 = 8,35 (1H, s); H5 e H3' = 7,82 (2H, m); H6, H7 e H4' = 7,38 (3H, m); H11' = 4,24 (2H, q); H13' = 3,96 (3H, s); H12' = 1,12 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 160,17; 159,04; 146,87; 146,10; 145,22; 143,89; 143,16; 132,02; 127,66; 125,33; 123,10; 120,57; 119,65; 118,88; 115,31; 114,25; 109,50; 61,20; 56,63; 14,20.

**6-Bromo-2-(6-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila (166n)**



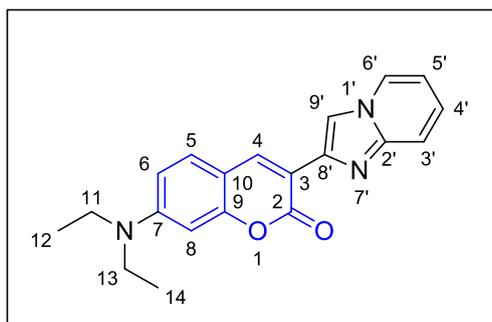
O composto foi obtido como um sólido marrom em 45% de rendimento e com ponto de fusão de 175°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,55 (1H, s); H4 = 8,05(1H, s); H3' = 7,70 (1H, d, J = 9,6Hz); H7 = 7,60 (1H, d); H8 = 7,41(1H, d); H6 = 7,38(1H, d); H4' = 7,32 (1H, d, j Hz); H11' = 4,35 (2H, q); H11 = 2,45 (3H, s); H12' = 1,26 (3H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** C10' = 160,06; C2 = 159,64; C9 = 152,27; C3' = 144,50; C4 = 143,30; C6' = 134,75, C6 = 134,61; C3e 2' = 134,5; C9' = 118,00; C4' = 117,62; C3' = 116,44; C8 = 115,60; C10 = 114,47; C5' = 110,13; C11' = 60,43; C11 = 20,97; C12' = 13,97.

**5.2.8. Síntese das imidazopiridinas 9'-H** (adaptado de Ghosh *et al.*, 2018)



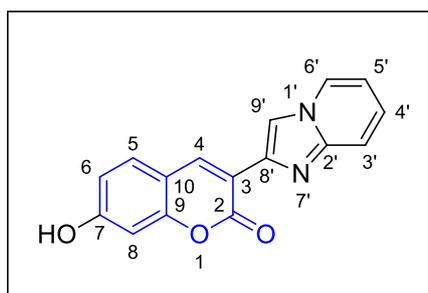
Uma solução de 0,25 mmol de 2-aminopiridina, 0,25 mmol de cetocumarina e 20% mol de iodo em 5 mL de EtOH, foi aquecida a 60°C por 1h. A reação foi monitorada por CCFA. A purificação dos compostos foi realizada a partir da técnica de cromatografias líquida de adsorção em coluna flash, Isolera Biotage. Como fase móvel, foram utilizadas mistura solventes hexano/acetato de etila 30%.

### 7-(dietilamino)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona (166o)



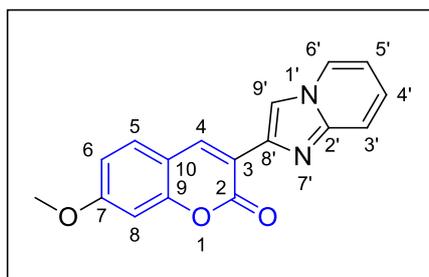
O composto foi obtido como um sólido laranja em 34% de rendimento e com ponto de fusão de 188°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H9' = 8,68 (1H, s); H4 = 8,48 (1H, s); H6' = 8,15 (1H, d); H5 = 7,60 (1H,d); H4' = 7,45 (1H, d); H3' = 7,20 (1H, t); H5' = 6,80 (1H, d); H6 = 6,66 (1H, d); H8 = 6,58 (1H, d); H11 e 13 = 3,46 (4H, q); H12 e 14 = 1,25 (6H, t). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 161,12; 155,94; 150,63; 144,92; 139,55; 139,09; 129,45; 125,96; 125,14; 116,74; 113,64; 112,31; 112,14; 109,26; 109,13; 97,02; 44,89; 12,51.

### 7-(hidroxi)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona (166p)



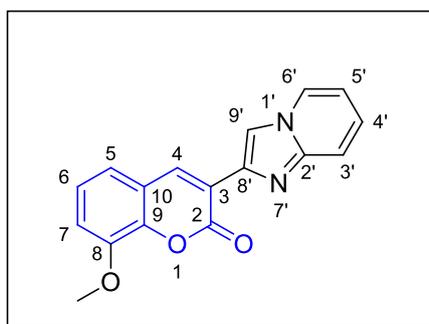
O composto foi obtido como um sólido bege em 69% de rendimento e com ponto de fusão de 210°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** -OH = 10,68; H9' = 8,78 (1H, s); H4 = 8,64 (1H, s); H6' = 8,56 (1H, d); H5 = 7,77 (1H,d); H3' = 7,56 (1H, d); H4' = 7,30 (1H, t); H5' = 6,91 (1H, t) e H6 = 6,86 (1H, d); H8 = 6,80 (1H, s). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 161,80; 159,78; 155,02; 144,63; 139,14; 138,40; 130,71; 127,80; 126,32; 116,55; 116,35; 114,10; 113,07; 112,60; 112,30; 102,27.

### 7-(metoxi)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona (166q)



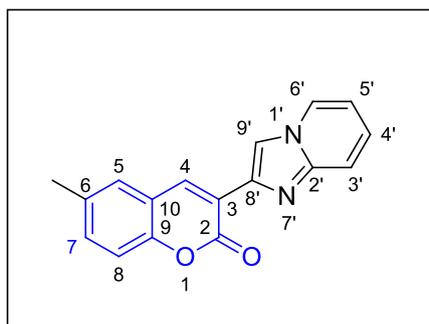
O composto foi obtido como um sólido marrom em 44% de rendimento e com ponto de fusão de 199°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H<sub>9'</sub> = 8,76 (1H, s); H<sub>4</sub> = 8,52 (1H, s); H<sub>6'</sub> = 8,16 (1H, d); H<sub>5</sub> = 7,60 (1H,d); H<sub>4'</sub> = 7,55 (1H, d); H<sub>3'</sub> = 7,23 (1H, t); H<sub>5'</sub> e H<sub>6</sub> = 6,91 (2H, m); H<sub>8</sub> = 6,81 (1H, t); OCH<sub>3</sub> = 3,91 (3H, s). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 160,33; 158,20; 154,91; 145,06; 138,61; 138,22; 129,32; 126,12; 125,58; 117,50; 116,97; 113,79; 113,39; 112,44; 109,06; 100,40; 55,83.

### 8-(metoxi)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona (166r)



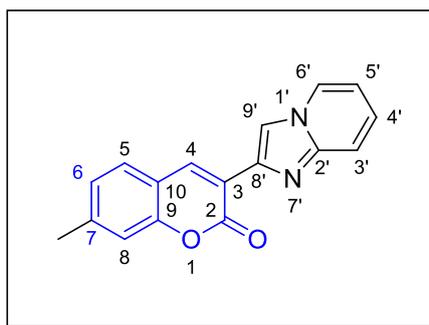
O composto foi obtido como um sólido marrom em 64% de rendimento e com ponto de fusão de 178°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H<sub>9'</sub> = 8,81 (1H, s); H<sub>4</sub> = 8,61 (1H, s); H<sub>6'</sub> = 8,18 (1H, d); H<sub>5</sub> = 7,85 (1H, d); H<sub>4'</sub> e H<sub>3'</sub> = 7,66 (1H, t); H<sub>7</sub> = 6,94 (1H, d); H<sub>5'</sub> = 6,84 (1H, t); H<sub>6</sub> = 6,76 (1H, t); OCH<sub>3</sub> = 4,02 (3H, s). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 169,18; 159,41; 155,88; 146,96; 141,78; 139,30; 138,87; 138,32; 125,94; 124,52; 120,32; 117,05; 114,07; 113,03; 112,62; 110,89; 56,30.

**6-(metil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona (166s)**



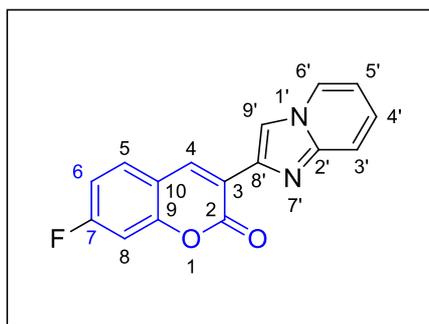
O composto foi obtido como um sólido bege em 69% de rendimento e com ponto de fusão de 161°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*6 / TMS (δ-ppm):** H6' = 8,78 (1H, s); H4 e H9' = 8,64 (2H, d); H5 = 7,70 (1H, s); H3' = 7,58 (1H, d, J = 9,14 Hz); H8 = 7,44 (1H, d, J = 8,83 Hz); H7 = 7,34 (1H, d, J = 8,20 Hz); H4' = 7,31 (1H, t); H5' = 6,92 (1H, d); H11 = 2,39 (3H, s); **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*6 / TMS (δ-ppm):** 159,53; 151,14; 144,79; 138,23; 137,99; 134,42; 133,00; 128,85; 127,90; 126,50; 120,83; 119,51; 116,79; 116,15; 114,03; 114,03; 112,72; 20,82.

**7-(metil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona (166t)**



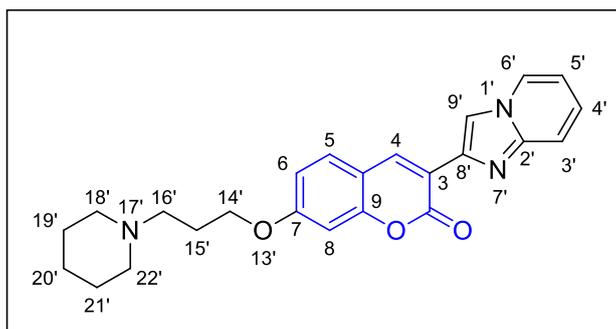
O composto foi obtido como um sólido branco em 80% de rendimento e com ponto de fusão de 190°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H9' = 8,91 (1H, s); H4 = 8,57 (1H, s); H6' = 8,21 (1H, d); H5 = 7,74 (1H, d); H3' = 7,59 (1H, d); H4' = 7,33 (1H, t), H8 = 7,20 (1H, s), H6 = 7,16 (1H, t); H5' = 6,90 (1H, t); -CH<sub>3</sub> = 2,49 (3H, s). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 159,98; 153,27; 144,28; 143,21; 139,21; 137,26; 128,35; 126,88; 126,33; 126,06; 118,40; 117,11; 116,47; 113,61; 113,33; 21,94.

### 7-(fluor)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona (166u)



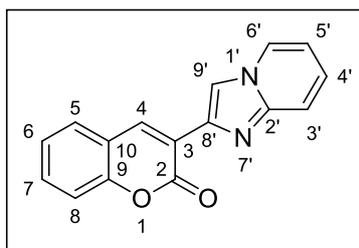
O composto foi obtido como um sólido laranja em 78% de rendimento e com ponto de fusão de 156°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H9' = 8,91 (1H, s); H4 = 8,57 (1H, s); H6' = 8,21 (1H, d); H5 = 7,74 (1H, d); H3' = 7,59 (1H, d); H4' = 7,33 (1H, t), H8 = 7,20 (1H, s), H6 = 7,16 (1H, t); H5' = 6,90 (1H, t); -CH<sub>3</sub> = 2,49 (3H, s). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 159,98; 153,27; 144,28; 143,21; 139,21; 137,26; 128,35; 126,88; 126,33; 126,06; 118,40; 117,11; 116,47; 113,61; 113,33; 21,94.

### 7-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona (166v)



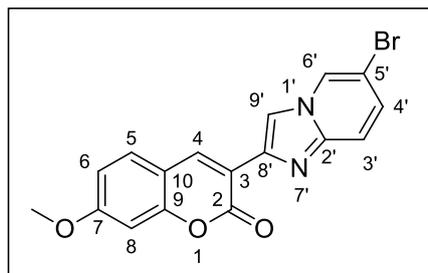
O composto foi obtido como um sólido marrom em 60% de rendimento e com ponto de fusão de 210°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H9' e H4 = 11,44 (2H, sl); H6' e H5 = 8,63 (2H, s); H3' e H4' = 7,62 (2H, m); H5', H6 e H8 = 6,90 (3H, m); H14'-22' = 2,60 (16H, m); **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 161,28; 160,02; 155,30; 145,11; 129,75; 129,49; 126,27; 124,69; 116,64; 113,40; 112,72; 110,49; 101,30; 70,55; 65,66; 58,48; 55,23; 53,61; 29,71; 23,71; 22,59; 2216.

### 3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona (166w)



O composto foi obtido como um sólido bege em 80% de rendimento e com ponto de fusão de 125°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** H6' = 9,01 (1H, d); H4 = 8,62 (1H, s); H5 = 8,24 (1H, d, J = 6,62 Hz); H8 = 7,79 (1H, d); H3' = 7,74 (1H, d, J = 7,57 Hz); H7 = 7,58 (1H, t); H6, H9'e H4' = 7,38 (3H, m); H5 = 6,95 (1H, m); **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) CDCl<sub>3</sub> / TMS (δ-ppm):** 159,69; 153,15; 152,23; 151,98; 144,14; 139,30; 131,86; 128,73; 127,29; 126,41; 124,84; 119,45; 116,43; 113,90; 113,61.

### 3-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(metoxi)-2H-cromen-2-ona (166x)



O composto foi obtido como um sólido marrom em 68% de rendimento e com ponto de fusão de 181°C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** H9' = 8,81 (1H, s); H6' = 8,83 (1H, d, J = 6,62 Hz); H4 = 8,56 (1H, s); H3' = 7,84 (1H, d, J = 8,51 Hz); H5 = 7,55 (1H, d, J = 9,14 Hz); H4' = 7,29 (1H, t); H8 = 7,00 (1H, d); H6 = 6,90 (1H, d); H11 = 3,88 (3H, s); **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz) DMSO-*d*<sub>6</sub> / TMS (δ-ppm):** 162,85; 159,67; 154,87; 144,70; 138,74; 138,30; 130,39; 127,80; 126,31; 117,39; 116,64; 113,35; 113,28; 112,59; 110,73; 56,44.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=22353>>. Acessado em 28 jul. 2018.

ALVIM, H. G. O.; DE LIMA, T. B.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; GOZZO, F. C.; DE MACEDO, J. L.; ABDELNUR, P. V.; SILVA, W. A.; NETO, B. A. D. Ionic Liquid Effect over the Biginelli Reaction under Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *ACS Catalysis*, v. 3, p. 1420-1430, 2013.

ALVIM, H. G. O.; JÚNIOR, E. N. S.; NETO, B. A. D. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. *RSC Advances*, v. 4, p. 54282-54283, 2014.

AUDISIO, D.; METHY-GONNOT, D.; RADANYI, C.; RENOIR, J.; DENIS, S.; SAUVAGE, F.; VERGNAUD-GAUDUCHON, J.; BRION, J.; MESSAOUDI, S.; ALAMI, M. Synthesis and antiproliferative activity of novobiocin analogues as potential hsp90 inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 83, p. 498-507, 2014.

AUGUSTINE, J. K.; BOMBRUN, A.; RAMAPPA, B.; BOODAPPA, C. An efficient one-pot synthesis of coumarins mediated by propylphosphonic anhydride (T3P) via the Perkin condensation. *Tetrahedron Lett.*, v. 53 p. 4422-4425, 2012.

BAILLY, C.; BAL, C.; BARBIER, P.; COMBES, S.; FINET, J. P.; HILDEBRAND, M. P. Synthesis and biological evaluation of 4-arylcoumarin analogues of combretastatins. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 46, p. 5437-5444, 2003.

BAIRAGI, S. H.; SALASKAR, P. P.; LOKE, S. D.; SURVE, N. N.; TANDEL, D. V.; DUSARA, M. D. Medicinal significance of coumarins. *International Journal of Pharmaceutical Research*, v. 4, p. 16-19, 2012.

BALLANTYNE, M. M.; MCCABE, P. H.; MURRAY, R. D. H. Claisen rearrangements—II: Synthesis of six natural coumarins, *Tetrahedron*, v. 27, p. 871-877, 1971.

BERGER, J.; BATCHO, A. D. Coumarin - Glycoside Antibiotics. *Journal of Chromatography Library*, v. 15, p. 101, 1978.

BESTMANN, H. J.; SCHMID, G.; SANDMEIER, D. Kumulierte Ylide als Bausteine zur Synthese von Heterocyclen. *Angewandte Chemie*, v. 88, p. 92-93, 1976.

BHATIA, R.; PATHANIA, S.; SINGH, V.; RAWAL, R. K. Metal-catalyzed synthetic strategies toward coumarin derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, v. 54, p. 280, 2018.

BIGINELLI, P. Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones. *Chimica Italiana*, v. 23, p. 360-416, 1893.

BORCHARDT, J. K. The Beginnings of Drug Therapy: Ancient Mesopotamian Medicine. *Drug News Perspect*, v. 15, p. 187, 2002.

BORGES, F.; ROLEIRA, F.; MILHAZES, N.; SANTANA, L.; URIARTE, E. Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: occurrence, synthesis and biological activity. *Current Medicinal Chemistry*, v. 12, p. 887, 2005.

BORGES, M. F. M.; ROLEIRA, F. M. F.; VILLARES, E. U.; PENIN, L. S. In *Frontiers in Medicinal Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Reitz, A. B., Choudhary, M. I., Eds.; Bentam Science Publishers Ltd., v. 4, p. 23-85, 2008.

BU, M.; LU, G.; CAI, C. Visible-light photoredox catalyzed cyclization of aryl alkynoates for the synthesis of trifluoromethylated coumarins, *Catalysis Communications*, v. 114, p. 70-74, 2018.

BULUT, M.; ERK, C. Improved Synthesis of Some Hydroxycoumarins. *Dyes Pigments*. v. 30, p. 99-104, 1996.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms* 2008.

CHEN, H.; LI, S.; YAO, Y.; ZHOU, L.; ZHAO, J.; GU, Y. Design, synthesis, and anti-tumor activities of novel triphenylethylenecoumarin hybrids, and their interactions with Ct-DNA. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 23, p. 4785-4789, 2013.

CLARK, J. H.; MACQUARRIE, D. J.; SHERWOOD, J. The Combined Role of Catalysis and Solvent Effects on the Biginelli Reaction: Improving Efficiency and Sustainability. *Chemistry - A European Journal*, v. 19, p. 5174-5182, 2013.

DALLINGER, D.; STADLER, A.; KAPPE, C. O. Solid- and solution-phase synthesis of bioactive dihydropyrimidines. *Pure and Applied Chemistry*, v. 76, p. 1017-1024, 2004.

DE SOUZA, G. A.; DA SILVA, S. J.; DEL CISTIA, C. N.; PITASSE-SANTOS, P.; PIRES, L. O.; PASSOS, Y. M.; CORDEIRO, Y.; CARDOSO, C. M.; CASTRO, R. N.; SANT'ANNA, C. M. R.; KÜMMERLE, A. E. Discovery of novel dual-active 3-(4-(dimethylamino)phenyl)-7-aminoalkoxy-coumarin as potent and selective acetylcholinesterase inhibitor and antioxidant. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 34, p. 631-637, 2019.

DE SOUZA, R.; DA PENHA, E. T.; MILAGRE, H. M. S.; GARDEN, S. J.; ESTEVES, P. M.; EBERLIN, M. N.; ANTUNE, O. A. C. The Three-Component Biginelli Reaction: A Combined Experimental and Theoretical Mechanistic Investigation. *Chemistry – A European Journal*, v. 15, p. 9799-9804, 2009.

DONDONI, A.; MASSI, A. Design and Synthesis of New Classes of Heterocyclic C-Glycoconjugates and Carbon-Linked Sugar and Heterocyclic Amino Acids by Asymmetric Multicomponent Reactions (AMCRs). *Accounts of Chemical Research*, v. 39, p. 451-463, 2006.

DREWES, S. E.; NJAMELA, O. L.; EMSLIE, N. D.; RAMESAR, N.; FIELD, J. S. Intramolecular Baylis-Hillman Reaction: A Pathway to Substituted Coumarins. *Synthetic Communications*, v. 23, p. 2807-2815, 1993.

FARIDOON, O. T. O.; TUKULULA, M.; KLEIN, R.; KAYE, P. T. Strong base- or acid-mediated chemoselectivity shifts in the synthesis of 2H-chromene or coumarin derivatives from common Baylis-Hillman adducts. *Tetrahedron*, v. 71, p. 4868-4873, 2015.

FERREIRA, B. R. V.; CORREA, D. N.; EBERLIN, M. N.; VENDRAMINI, P. H. Fragmentation Reactions of Rhodamine B and 6G as Revealed by High Accuracy Orbitrap Tandem Mass Spectrometry. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 28, p. 136-142, 2017.

FOLKERS, K.; JOHNSON, T. B. Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction. *Journal of American Chemical Society*, v. 55, p. 3784-3791, 1933.

Food and Drugs Administration. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>> Acessado em: 28 jul. 2019.

GANINA, O.G.; DARAS, E.; BOURGAREL-REY, V.; PEYROT, V.; ANDRESYUK, A. N.; FINET, J. P. Synthesis and biological evaluation of polymethoxylated 4-heteroaryl coumarins as tubulin assembly inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 16, p. 8806-8812, 2008.

GARRO, H. A., MANZUR, J. M.; CIUFFO, G. M., TONN, C. E.; PUNGITORE, C. R. Inhibition of reverse transcriptase and Taq DNA polymerase by compounds possessing the coumarin framework. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 24, p. 760-764, 2014.

GARRO, H. A.; PUNGITORE, C. R. DNA Related Enzymes as Molecular Targets for Antiviral and Antitumoral Chemotherapy. *Current Drug Targets*, v. 20, p. 70-80, 2019.

GHOSH, P.; GANGULY, B.; KAR, B.; DWIVEDI, S.; DAS, S.. Green procedure for highly efficient, rapid synthesis of imidazo[1,2-a]pyridine and its late stage functionalization. *Synthetic Communications*, v. 48, p. 1076-1084, 2018.

GHULAM, R. A Concise Introduction of Perkin Reaction. *Organic Chemistry Current Research*, v. 7, p. 2, 2018.

GOVINDAIAH, P.; DUMALA, N.; MATTAN, I.; GROVER, P.; PRAKASH, M. J. Design, synthesis, biological and in silico evaluation of coumarin-hydrazone derivatives as tubulin targeted antiproliferative agents. *Bioorganic Chemistry*, v. 91, p. 103143, 2019.

GRAEBIN, C. S.; VITÓRIO, F.; ROGÉRIO, K. R.; KUMMERLE, A. E. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Bioactive Compounds: A Review. *Current Organic Synthesis*, v. 16, p. 855-899, 2019.

GUGGILAPU, S. D.; PRAJAPTI, S. K.; NAGARSENKAR, A.; LALITA, G.; NAIDU VEGI, G. M.; BABU, B. N. MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> catalyzed efficient synthesis of functionalized 3,4-

dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones and polyhydroquinolines: recyclability, fluorescence and biological studies. *New Journal of Chemistry*, v. 40, p. 838-843, 2016.

HAO, S.; FENG, S.; WANG, X.; WANG, Z.; CHEN, S.; HUI, L. Novel conjugates of podophyllotoxin and coumarin: Synthesis, cytotoxicities, cell cycle arrest, binding CT DNA and inhibition of Topo II $\beta$ . *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 29, p. 2129-2135, 2019.

HARBER, D. Roads leading to breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 343, p. 1566-1568, 2000.

HE, W.; ZHANG, B. L.; ZHOU, S. Y.; SUN, X. L.; ZHANG, S. Y. Facile Total Synthesis of Xanthotoxol. *Synthetic Communications*, v. 37, p. 361, 2007.

HEJMADI, M. *Introduction to Cancer Biology*. 2<sup>a</sup> ed. Bath BookBoon. 2010. 48 p. ISBN 978-87-7681-478-6.

HERAVI, M. M.; ASADI, S.; LASHKARIANI, B. M. Recent progress in asymmetric Biginelli reaction. *Molecular Diversity*, v. 17, p. 389-407, 2013.

HOESCH, K. A new synthesis of aromatic ketones. I. Preparation of some phenol ketones. *Chemische Berichte*, v. 48, p. 1122, 1915.

HOUBEN, J. Action of organomagnesium on lactones. *Chemische Berichte*, v. 37, p. 489-502, 1904.

HUO, C.; TANG, J.; XIE, H.; WANG, Y.; DONG, J. CBr<sub>4</sub> Mediated Oxidative C–N Bond Formation: Applied in the Synthesis of Imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridines and Imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyrimidines. *Organic Letters*, v. 18, p. 1016-1019, 2016.

HUSSIEN, F. A.; KESHE, M.; ALZOBAR, K.; MERZA, J.; KARAM, A. Synthesis and Nitration of 7-Hydroxy-4-Methyl Coumarin via Pechmann Condensation Using Eco-Friendly Medias. *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, v. 69, p. 66-73, 2016.

HWU, J. R.; HUANG, W. C.; LIN, S. Y.; TAN, K. T.; HU, Y. C.; SHIEH, F. K.; TSAY, S. C. Chikungunya virus inhibition by synthetic Coumarin–Guanosine conjugates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 166, p. 136-143, 2019.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

JADOO, B.; BOOYSEN, I. N.; AKERMAN, M. P.; RHYMAN, L.; RAMASAMI, P. Novel coumarin rhenium (I) and (V) complexes: Formation, DFT and DNA binding studies. *Polyhedron*, v. 144, p. 107-118, 2018.

JAIN, R. K. Barriers to Drug Delivery in Solid Tumors. *Scientific American*, v. 271, p. 58, 1994.

JALAL, A.; FARHAD, S.; JAFAR, A.; NEZAM, A.; TAYEBEH, M. C. R. A green, efficient and recyclable poly(4-vinylpyridine)-supported copper iodide catalyst for the synthesis of

coumarin derivatives under solvent-free conditions. *Comptes Rendus Chimie*, v. 16, p. 407-411, 2013.

JETTI, S. R.; UPADHYAYA, A.; JAIN, S. 3,4-Hydropyrimidin-2-(1H)one derivatives: solid silica-based sulfonic acid catalyzed microwave-assisted synthesis and their biological evaluation as antihypertensive and calcium channel blocking agents. *Medicinal Chemistry Research*, v. 23, p. 4356-4366, 2014.

KAPPE, C. O. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate. *Journal of Organic Chemistry*, v. 62, p. 7201-7204

KAPPE, C. O. The Generation of Dihydropyrimidine Libraries Utilizing Biginelli Multicomponent Chemistry. *QSAR Combinatorial Science*, v. 22, p. 630-645, 2003.

KAPPE, C. O.; KUMAR, D.; VARMA, R. S. Microwave-Assisted High-Speed Parallel Synthesis of 4-Aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones using a Solventless Biginelli Condensation Protocol. *Synthesis*, v. 10, p. 1799-1803, 1999.

KAPPE, C. O.; ROSCHGER, P. Synthesis and reactions of "biginelli-compounds". Part I. *Journal of Heterocycle Chemistry*, v. 26, p. 55-64, 1989.

KATZUNG, B. B. *Farmacologia Básica e Clínica*. 1ª Ed., Guanabara Koogan, 1994.

KHALIGH, N. G. Synthesis of coumarins via Pechmann reaction catalyzed by 3-methyl-1-sulfonic acid imidazolium hydrogen sulfate as an efficient, halogen-free and reusable acidic ionic liquid. *Catalysis Science & Technology*, v. 2, p. 1633-1636, 2012.

KIM, N. H.; KIM, S. N.; OH, J. S.; LEE, S.; KIM, Y. K. Anti-mitotic potential of 7-diethylamino-3 (2'-benzoxazolyl)-coumarin in 5-fluorouracil-resistant human gastric cancer cell line SNU620/5-FU, *Biochemistry and Biophysics Research Communications*, v. 418, p. 616-621, 2012.

KNOEVENAGEL, E. Condensation von Malonsäure mit aromatischen Aldehyden durch Ammoniak und Amine. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, v. 31, p. 2596-2619, 1898.

KOEHN, F. *Cancer Drug Discovery and Development*. Springer, New York, NY, 2010.

KONTOGIORGIS, C.; DETSI, A.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. Coumarin-based drugs: a patent review (2008-present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, v. 22, p. 437-454, 2012.

KOSTOVA, I. Synthetic and Natural Coumarins as Antioxidants. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 6, p. 365-374, 2006.

KUZNETSOVA, N. A.; KALIYA, O. L. The photochemistry of coumarin. *Russian Chemical Reviews*, v. 61, p. 683-696, 1992.

LANOOT, B.; VANCANNEYT, M.; CLEENWERCK, I.; WANG, L.; LI, W.; LIU, Z.; SWINGS, J. The search for synonyms among streptomycetes by using SDS-PAGE of whole-

cell proteins. Emendation of the species *Streptomyces aurantiacus*, *Streptomyces cacaoi* subsp. *cacaoi*, *Streptomyces caeruleus* and *Streptomyces violaceus*. *International Journal of systematic and evolutionary microbiology.*, v. 52, p. 823-829, 2002.

LEWIS, R. J.; TSAI, F. T.; WIGLEY, D. B. Molecular mechanisms of drug inhibition of DNA gyrase. *BioEssays*, v. 18, p. 661-671, 1996.

LI, J. J. *Name Reaction*. 4th Ed Springer, Berlin, p. 424, 2009

LIU, H.; REN, X.; WANG, W.; GONG, J.; CHU, M.; MA, Q.; WANG, J.; LV, X.. Novel coumarin-pyrazole carboxamide derivatives as potential topoisomerase II inhibitors: Design, synthesis and antibacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 157, p. 81-87, 2018.

LLOYD, J.; FINLAY, H. J.; VACARRO, W.; HYUNH, T.; KOVER, A.; BHANDARU, R.; YAN, L.; ATWAL, K.; CONDER, M. L.; JENKINS-WEST, T.; SHI, H.; HUANG, C.; LI, D.; SUN, H.; LEVESQUE, P. Pyrrolidine amides of pyrazolodihydropyrimidines as potent and selective KV1.5 blockers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 20, p. 1436-1439, 2010.

LV, N.; SUN, M.; LIU, C.; LI, J.. Design and synthesis of 2-phenylpyrimidine coumarin derivatives as anticancer agentes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 27, p. 4578-4581, 2017.

MALI, R. S.; TILVE, S. G; YEOLA, S. N.; MANEKAR. A. R. A convenient two-step synthesis of fallylcourarins and their benzoderivatives. *Heterocycles*, v. 26, 1987.

MALI, R. S.; YADAV, V. J. Convenient Synthesis of Naturally Occurring Coumarins, (2-Oxo-2H-benzopyrans) and 4-Methylcoumarins (4-Methyl-2-oxo-2H-benzopyrans). *Synthesis*, v. 07, p. 464–465, 1977.

MARCU, M. G.; CHADLI, A.; BOUHOUCHE, I.; CATELLI, M.; NECKERS, L. M. The Heat Shock Protein 90 Antagonist Novobiocin Interacts with a Previously Unrecognized ATP-binding Domain in the Carboxyl Terminus of the Chaperone. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 275, p. 37181-37816, 2000.

MARCU, M. G.; SCHULTE, T. W.; NECKERS, L. Novobiocin and Related Coumarins and Depletion of Heat Shock Protein 90-Dependent Signaling Proteins. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 92, p. 242-248, 2000.

MCGOWAN, J. V.; CHUNG, R.; MAULIK, A.; PIOTROWSKA, I.; WALKER, J. M.; YELLON, D. M. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, v. 31, p. 63-75, 2017.

MEDEIROS, G. A.; DA SILVA, W. A.; BATAGLION, G. A.; FERREIRA, D. A. C.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; EBERLIN, M. N.; NETO, B. A. D. Probing the mechanism of the Ugi four-component reaction with charge-tagged reagents by ESI-MS(/MS). *Chemical Communications*, v. 50, p. 338-340, 2014.

MEDINA, F. G.; MARRERO, J. G.; MACÍAS-ALONSO, M.; GONZALES, M. C.; CÓRDOVA-GUERRERO, I.; GARCIA, A. G. T.; OSEGUEDA-ROBLES, S. Coumarin heretocyclic derivative: chemical synthesis and biological activity. *Natural Products Reports*, v. 32, p. 1472-1507, 2015.

MIRUNALINI, S.; KRISHNAVENI, M. Coumarin: a plant derived polyphenol with wide biomedical applications. *International Journal of PharmTech Research*, v. 3, p. 1693-1696, 2011.

MIYAURA, N.; SUZUKI, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chemical reviews*, v. 95, p. 2457-2483, 1995.

MOHAMED, M. S.; AWAD, S. M.; ZOHNY, Y. M.; MOHAMED, Z. M. New theopyrimidine derivatives of expected antiinflammatory activity. *Pharmacophore*, v. 3, p. 62-75, 2012.

MOHAMED, T. K.; BATRAN, R. Z.; ELSEGINY, S. A.; ALI, M. M.; MAHMOUD, A. E. Synthesis, anticancer effect and molecular modeling of new thiazolylpyrazolyl coumarin derivatives targeting VEGFR-2 kinase and inducing cell cycle arrest and apoptosis. *Bioorganic Chemistry*, v. 85, p. 253-273, 2019.

MOHAN, S.; RANGAPPA, S.; ANILKUMAR, B. A. D.; FUCHS, J. E.; BASAPPA, A. B.; RANGAPPA, J. E.; BHATNAGAR, R. Sulfated Ceria Catalyzed Synthesis of Imidazopyridines and Their Implementation as DNA Minor Groove Binders. *Chem Biodivers*, v. 16, e1800435, 2019.

MOSTAFA, A. S.; KHALID, B. Selim, Synthesis and anticancer activity of new dihydropyrimidinone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 156, p. 304-315, 2018.

MURRAY, R. D. H. Coumarins. *Natural Products Reports*, v. 12, p. 477-505, 1995.

NG, T. B.; LIU, F.; WANG, Z. T. Antioxidative activity of natural products from plants. *Life Sciences*, v. 66, p. 709, 2000.

NICOLAIDES, D. N.; FYLAKTAKIDOU, K. C.; LITINAS, K. E.; ADAMOPOULOS, S. G. The synthesis of some pyrano[2,3-g]chromene-2,7-diones and furo[2,3-g]chromen-6-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 35, p. 91-96, 1998.

PADILHA, G.; BIRMANN, P. T.; DOMINGUES, M.; KAUFMAN, T. S.; SAVEGNAGO, L.; SILVEIRA, C. C. Convenient Michael addition/ $\beta$ -elimination approach to the synthesis of 4-benzyl- and 4-aryl-selenyl coumarins using diselenides as selenium sources, *Tetrahedron Letters*, v. 58, p. 985-990, 2017.

PALANIAPPAN, S.; JOHN, A. A novel polyaniline-fluoroboric acid-dodecylhydrogensulfate salt: versatile reusable polymer based solid acid catalyst for organic transformations. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v. 233, p. 9-15, 2005.

PANDHARPATTE, M.; MOHAMMED, N. G. *International Journal of Synthesis Character*, v. 4, p. 69-73, 2011.

PARASKAR, A. S.; DEWKAR, G. K.; SUDALAI, A. *Cu(OTf)<sub>2</sub>: a reusable catalyst for high-yield synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones*. *Tetrahedron Letters*, v. 44, p. 3305-3308, 2003.

PATRE, R. E.; SHET, J. B.; PARAMESWARAN, P. S.; TILVE, S. G. *Cascade Wittig reaction-double Claisen and Cope rearrangements: one-pot synthesis of diprenylated coumarins gravelliferone, balsamiferone, and 6,8-diprenylumbelliferone*. *Tetrahedron Letters*, v. 50, p. 6488-6490, 2009.

PECHMANN, H. *Neue Bildungsweise der Cumarine. Synthese des Daphnetins. I*. *Chemische Berichte*, v.17, p. 929-936, 1884.

PENG, J.; DENG, Y. *Ionic liquids catalyzed Biginelli reaction under solvent-free conditions*. *Tetrahedron Letter*, v. 42, p. 5917-5919, 2001.

PENG, X.; DAMU, G. L. V.; ZHOU, C. *Current Developments of Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry*. *Current Pharmaceutical Design*, v. 19, p.3884-3930, 2013.

PEREIRA, T. M.; FRANCO, D. F. P.; VITÓRIO, F.; AMARAL, R. C.; PONZONI, A. C.; KÜMMERLE, A. E. *Microwave-Assisted Synthesis And Pka Determination Of Umbelliferone: An Experiment For The Undergraduate Organic Chemistry Laboratory*. *Química Nova*, v. 41, p. 1205-1208, 2018.

PEREIRA, T. M.; FRANCO, D. P.; VITÓRIO, F.; KUMMERLE, A. E. *Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry: Some Important Examples from the Last Years*. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 18, p. 124-148, 2018.

PEREIRA, T. M.; VITÓRIO, F.; AMARAL, R. C.; ZANONI, K. P. S.; IHA, N. Y. M.; KUMMERLE, A. E. *Microwave-assisted synthesis and photophysical studies of novel fluorescent N-acylhydrazone and semicarbazone-7-OH-coumarin dyes*. *New Journal of Chemistry*, v. 40, p. 8846-8854, 2016.

PERKIN, W. H. *On the hydride of aceto-salicyl*. *Journal of the Chemical Society*, v. 21, p. 181-185, 1868.

PONNDORF, W. *German Pat*, v. 338, p. 737, 1921.

PUNGITORE, C. R. *Natural Products as Inhibitors of DNA Related Enzymes*. *Current Enzyme Inhibition*, v. 4, p. 194-215, 2008.

RAMOS, L. M.; GUIDO, B. C.; NOBREGA, C. C.; CORREA, J. R.; SILVA, R. G.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; GOMES, A. F.; GOZZO, F. C.; NETO, B. A. D. *The Biginelli reaction with an imidazolium-tagged recyclable iron catalyst: kinetics, mechanism, and antitumoral activity*. *Chemistry - A European Journal*, v. 19, p. 4156-4168, 2013.

RAMOS, L. M.; TOBIO, A.; DOS SANTOS, M. R.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; GOMES, A. F.; GOZZO, F. C.; DE OLIVEIRA, A. L.; NETO, B. A. D. Mechanistic Studies on Lewis Acid Catalyzed Biginelli Reactions in Ionic Liquids: Evidence for the Reactive Intermediates and the Role of the Reagents. *Journal of Organic Chemistry*, v. 77, p. 10184-10193, 2012.

ROGERIO, K. R.; VITÓRIO, F.; KÜMMERLE, A. E.; GRAEBIN, C. S. Multicomponent Reactions: A Brief History and their Versatility for the Synthesis of Biologically Active Molecules. *Revista Virtual de Química*, v. 8, p. 1934-1962, 2016.

ROY, D.; HAQUE, L.; DAS, S.; CHAKRABORTY, A.; GHOSH, R. Metal ion sensing ability and photo-physical properties of 4-hydroxy-3-nitroso-2H-chromen-2-one: Interaction studies with calf thymus-DNA. *Journal of Luminescence*, v. 206, p. 474-485, 2019.

SABETPOOR, S.; HATAMJAFARI, F. Synthesis of Coumarin Derivatives Using Glutamic Acid Under Solvent-Free Conditions. *Oriental Journal of Chemistry*, v. 30, p. 863-865, 2014.

SALEM, M. A.; HELAL, M. H.; GOUDA, M. A.; AMMAR, Y. A.; EL-GABY, M. S. A.; ABBAS, S. Y. An overview on synthetic strategies to coumarins. *Synthetic Communications*, v. 48, p. 1534-1550, 2018.

SÁNCHEZ, C. G.; CASILDA, V. C.; MAYORAL, E. P.; ARANDA, R. M. M.; PEINADO, A. J. L.; BEJBLOVÁ, M.; CEJKA, J. Coumarins Preparation by Pechmann Reaction Under Ultrasound Irradiation. Synthesis of Hymecromone as Insecticide. *Intermediate. Catalysis Letters*, v. 128, p. 318-322, 2009.

SANDHU, S.; BANSAL, Y.; SILAKARI, O.; BANSAL, G. Coumarin Hybrids as Novel Therapeutic Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 22, p. 3806-3814, 2014.

Scopus Data Base. Disponível em <[www.scopus.com](http://www.scopus.com)>. Acessado em 20 jan. 2020.

SHAHBAZI, R.; BABAZADEH, M.; AFZALI, E. Surface modification of silica-coated on the magnetic nanoparticles with covalently immobilized between imidazolium cation and silane groups for potential application as a green catalyst. *Bioorganic & Organic Chemistry*, v. 2, p. 1-7, 2018.

SINGH, H.; SINGH, J. V.; BHAGAT, K.; GULATI, H. K.; SANDUJA, M.; KUMAR, N.; KINARIVALA, N.; SHARMA, S. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for therapeutic coumarin hybrids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 27, p. 3477-3510, 2019.

SINGH, H.; VIR SINGH, J.; BHAGAT, K.; KAUR GULATI, H.; SANDUJA, M.; KUMAR, N.; KINARIVALA, N.; SHARMA, S. Rational Approaches, Design Strategies, Structure Activity Relationship and Mechanistic Insights for Therapeutic Coumarin Hybrids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 27, p. 3477-3510, 2019.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. *Química Orgânica*. v. 2, 2008.

SONNENDECKER, G.; KREMERS, E. Urdang's history of pharmacy. *American Institute of the History of Pharmacy*, Madison, p. 17, 1986.

SOSNICKI, J. G.; STRUK, L.; KURZAWSKI, M.; PERUZYNSKA, M.; MACIEJEWSKAC, G.; DROZDZIK, M. regioselective synthesis of novel 4,5-diaryl functionalized 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thiones via a non-Biginelli-type approach and evaluation of their in vitro anticancer activity. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 12, p. 3427-3440, 2014.

SPENGLER, G.; GAJDÁCS, M.; MARĆ, M.A.; DOMÍNGUEZ-ÁLVAREZ, E.; SANMARTÍN, C. Organoselenium Compounds as Novel Adjuvants of Chemotherapy Drugs—A Promising Approach to Fight Cancer Drug Resistance. *Molecules*, v. 24, p. 336-348, 2019.

SRIKRISHNA, D.; TASQEERUDDIN, S.; DUBEY, P. K. Synthesis of 3-substituted Coumarins: An Efficient Green Approach Using L-proline as Catalyst in Triethanolamine Medium. *Letters in Organic Chemistry*, v. 11, p. 556-563, 2014.

SUGINO, T.; TANAKA, K. Solvent-Free Coumarin Synthesis. *Chemistry Letters*, v. 30, p. 110-111, 2001.

SUN, J.; DING, W. X.; ZHANG, K. Y.; ZO, Y. Efficient synthesis and biological evaluation of 4-arylcoumarin derivatives. *Chinese Chemical Letters*, v. 22, p. 667-670, 2011.

SUNKARI, S.; BONAM, S. R.; RAO, A. V. S.; RIYAZ, S. D.; NAYAK, V. L.; KUMAR, KAMAL, H. S. M. A.; BABU, B. N. Synthesis and biological evaluation of new bisindole-imidazopyridine hybrids as apoptosis inducers. *Bioorganic Chemistry*, v. 87, p. 484-494, 2019.

SWAMI, U.; SHAH, U.; GOEL, S. Eribulin in Cancer Treatment. *Marine Drugs*, v. 13, p.5016-5058, 2015.

SWEET, F.; FISSEKIS, J. D. Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction. *Journal of American Chemical Society*, v. 95, p. 8741-8749, 1973.

THAKUR, A.; SINGLA, R.; JAITAK, V. Coumarins as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies, *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 101, p. 476-495, 2015.

TRKOVNIK, M.; IVEZI, Z. J. Syntheses of some new coumarin-quinolone carboxylic acids. *J. Heterocyclic Chem.*, v. 37, p. 137-141, 2000.

VAHID, V.; FARHAD, H. Microwave Assisted Convenient One-Pot Synthesis of Coumarin Derivatives via Pechmann Condensation Catalyzed by FeF<sub>3</sub> under Solvent-Free Conditions and Antimicrobial Activities of the Products. *Molecules*, v. 19, p. 13093, 2014.

VENDITTO, V. J.; SIMANEK, E. E. Cancer Therapies Utilizing the Camptothecins: A Review of in Vivo Literature. *Molecular Pharmaceutics*, v. 7, p. 307-349, 2010.

VITÓRIO, F.; PEREIRA, T. M.; CASTRO, R. N.; GUEDES, G. P.; GRAEBIN, C. S.; KUMMERLE, A. E. Synthesis and mechanism of novel fluorescent coumarin-

dihydropyrimidinone dyads obtained by the Biginelli multicomponent reaction. *New Journal of Chemistry*, v. 39, p. 2323-2332, 2015.

WEAVER, B. A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Molecular Biology of the Cell*, v. 25, p. 2677-2681, 2014.

WIPF, P.; CUNNINGHAM, A. A solid phase protocol of the biginelli dihydropyrimidine synthesis suitable for combinatorial chemistry. *Tetrahedron Letters*, v. 36, p. 7819-7822, 1995.

WOO, L.; GANESHAPILLAI, D.; THOMAS, M. P.; SUTCLIFFE, O. B.; MALINI, B.; MAHON, M. F.; PUROHIT, A.; POTTER, B. V. Structure–Activity Relationship for the First-in-Class Clinical Steroid Sulfatase Inhibitor Irosustat (STX64, BN83495), *ChemMedChem*, v. 6, p. 2019-2024, 2011.

YAMAGUCHI, Y.; NISHIZONO, N.; KOBAYASHI, D.; YOSHIMURA, T.; WADA, K.; ODA, K. Evaluation of synthesized coumarin derivatives on aromatase inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 27, p. 2645-2649, 2017.

## 7. ANEXOS

Fig. S1-S134 – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN.

Fig. S135-142 – Artigos Publicados

Fig. S1 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **168** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

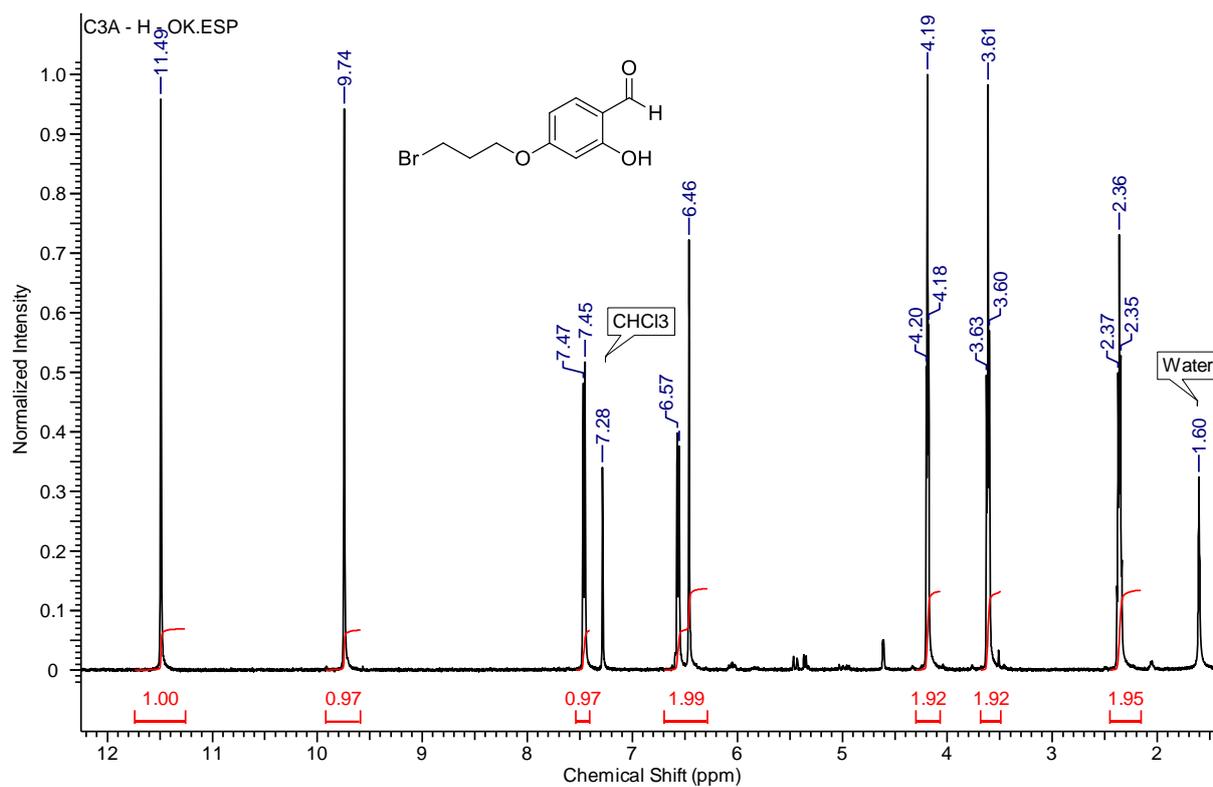


Fig. S2 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **168** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

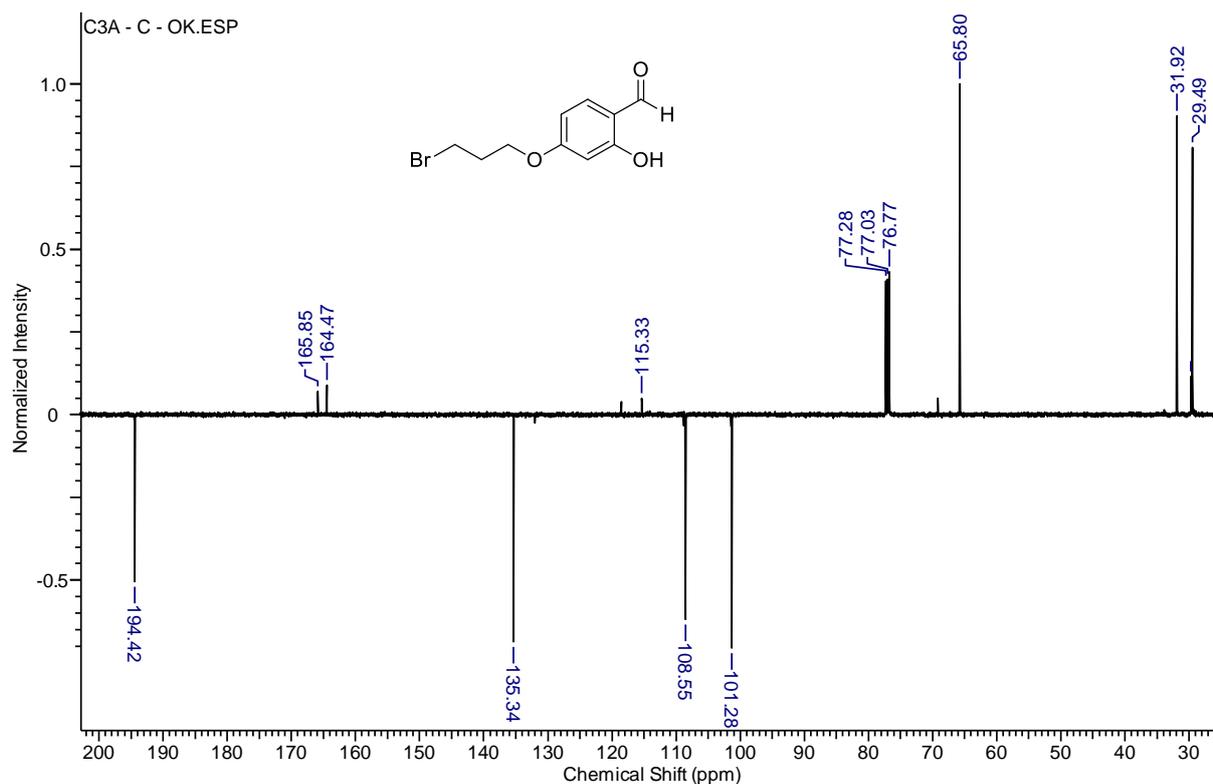


Fig. S3 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **19h** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

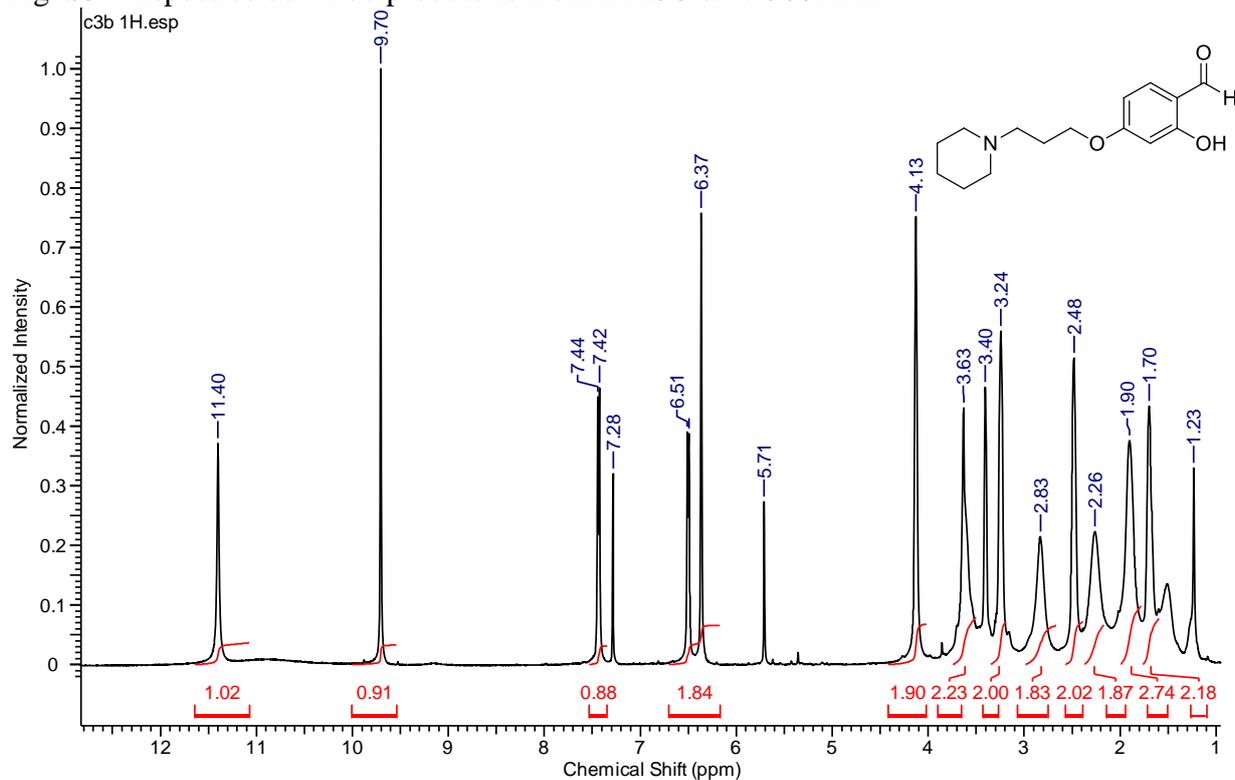


Fig. S4 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **19h** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

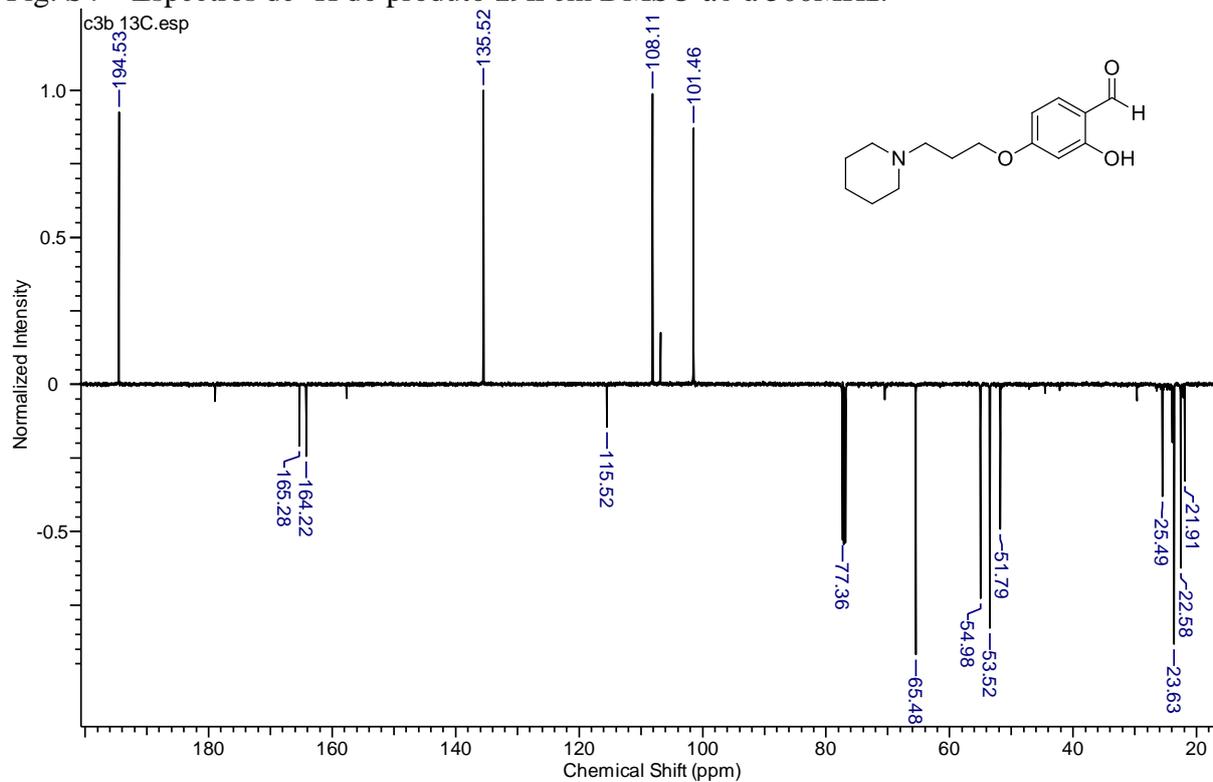


Fig. S5 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **67a** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

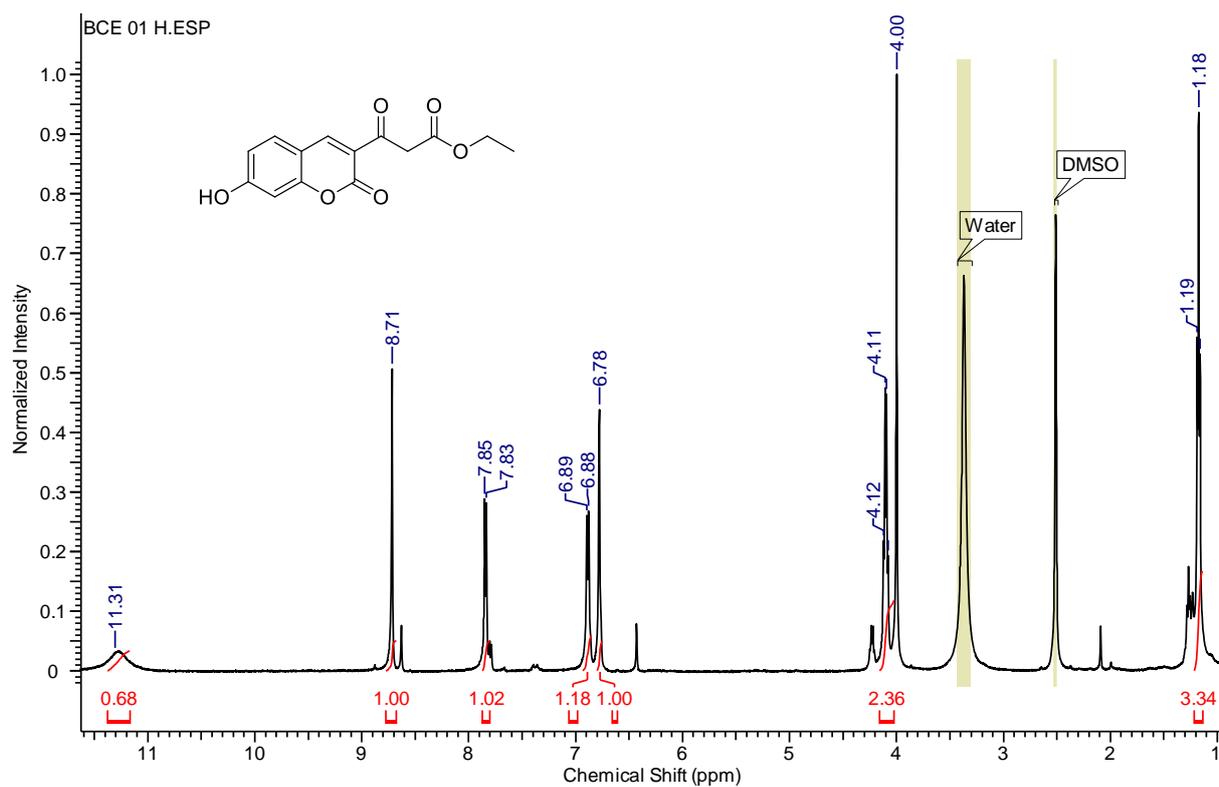


Fig. S6 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **67a** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

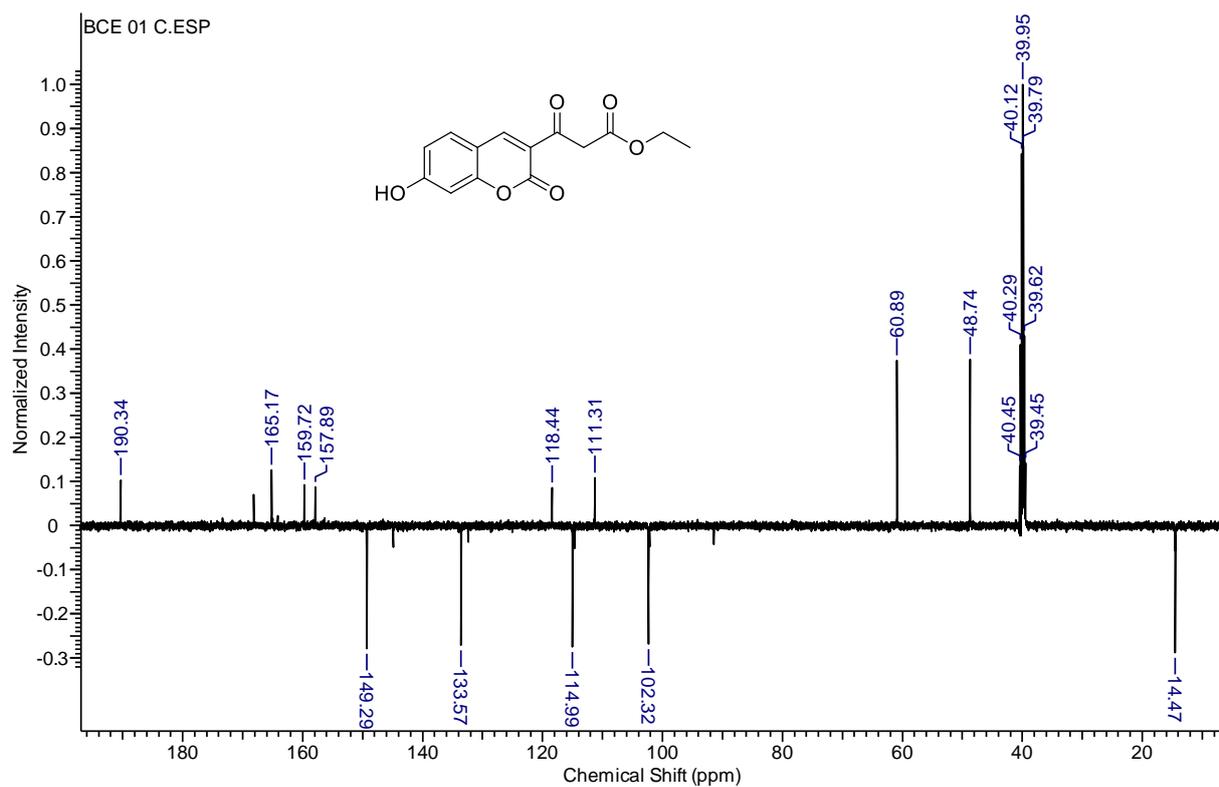


Fig. S7 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **67b** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

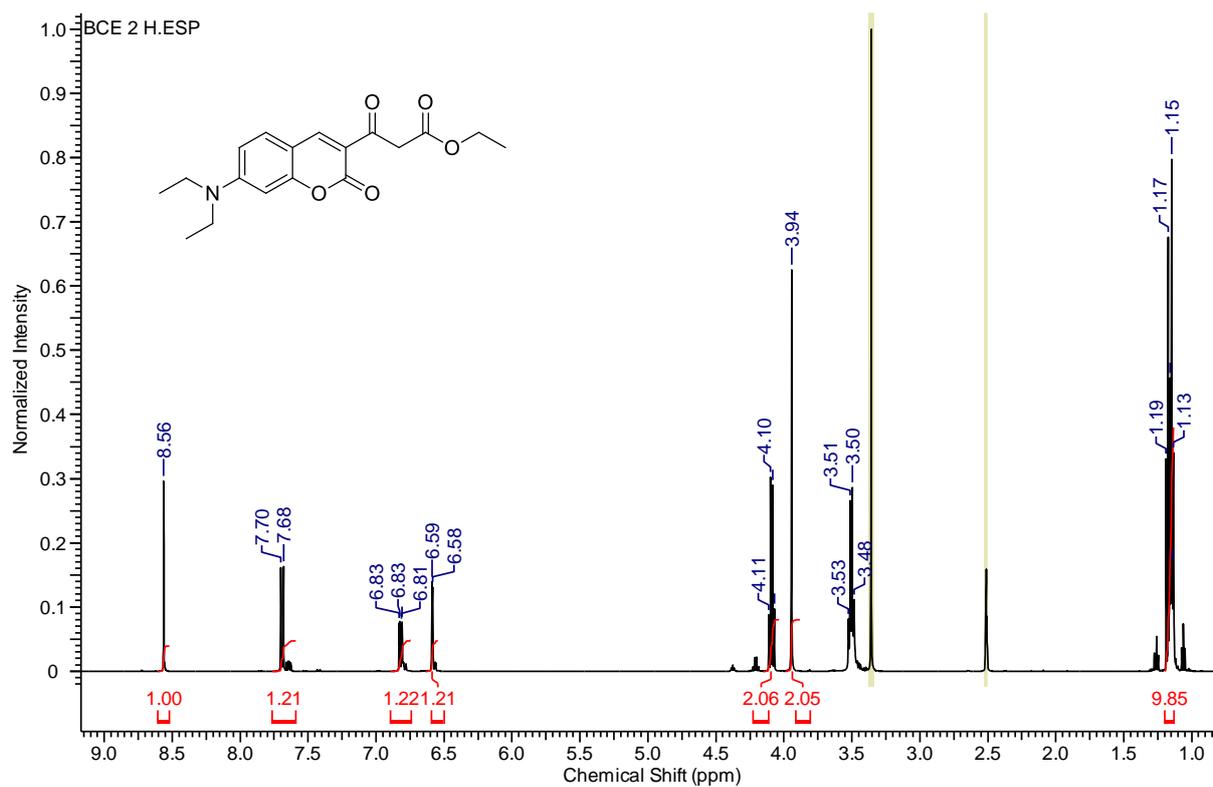


Fig. S8 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **67b** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

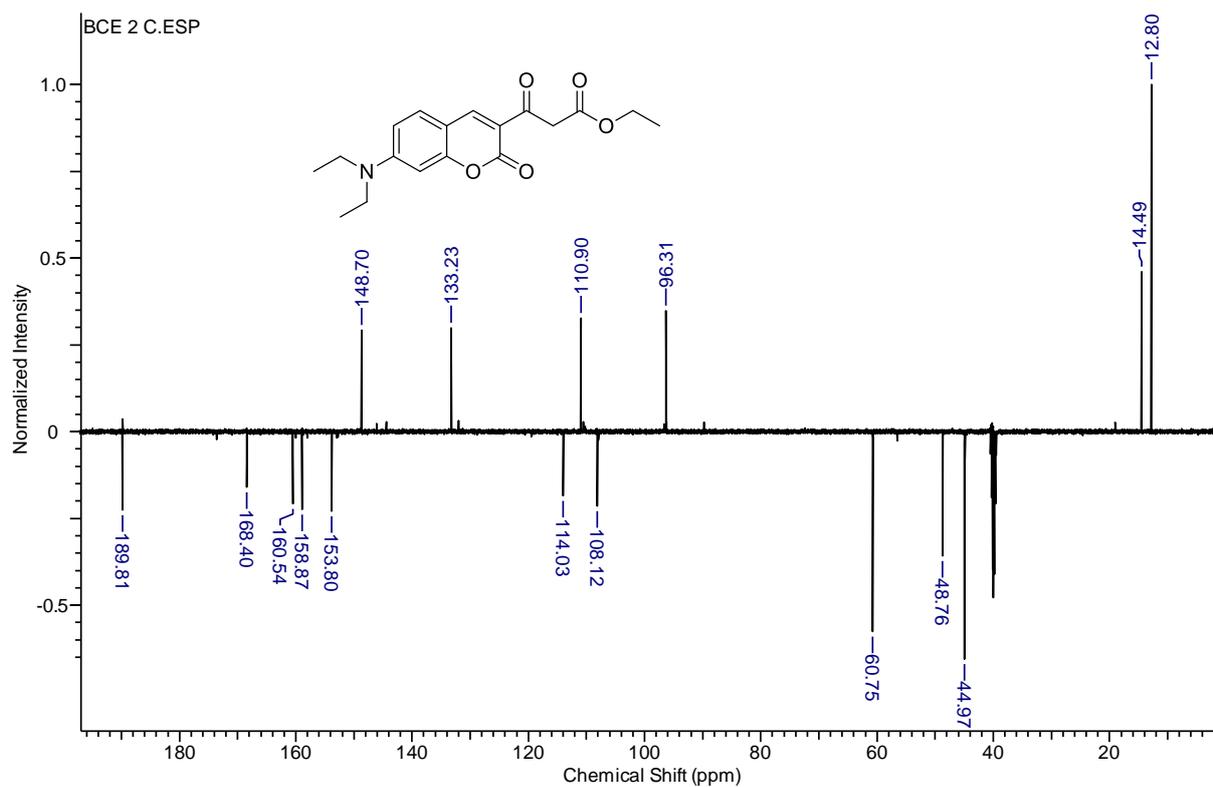


Fig. S9 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **67c** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

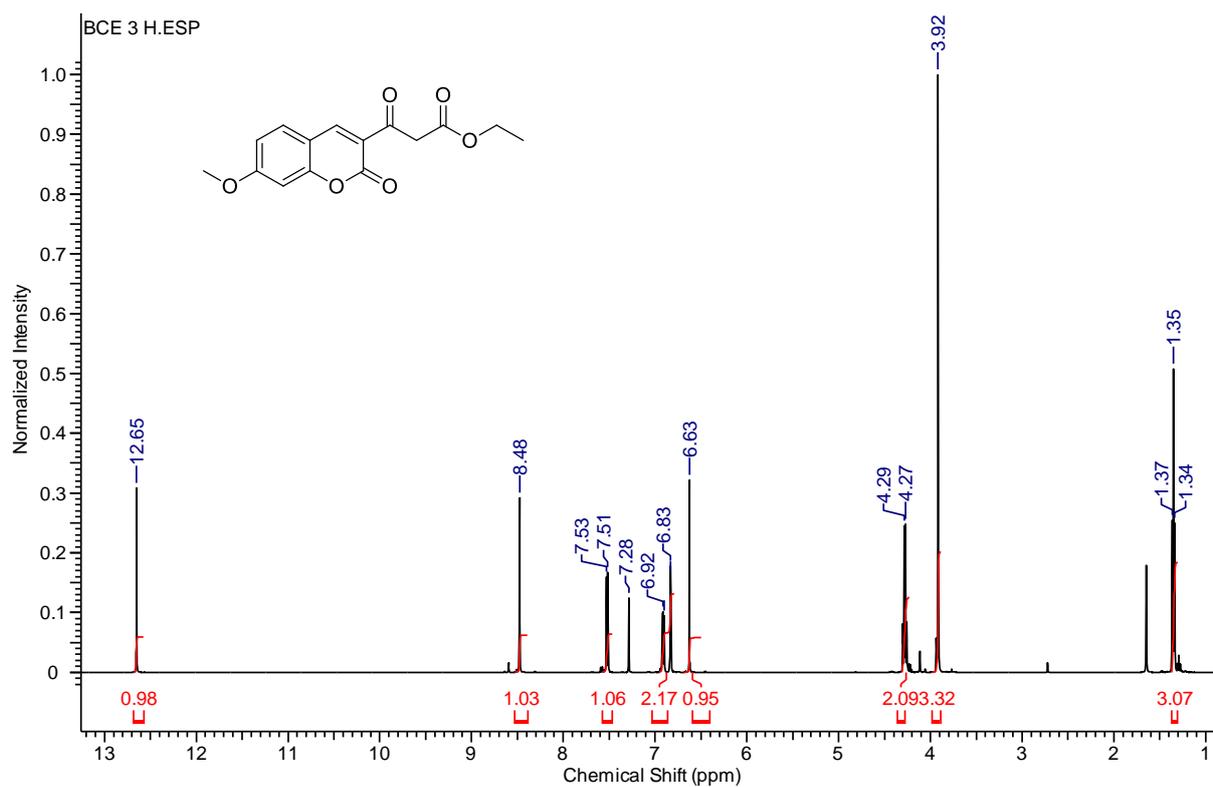


Fig. S10 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **67c** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

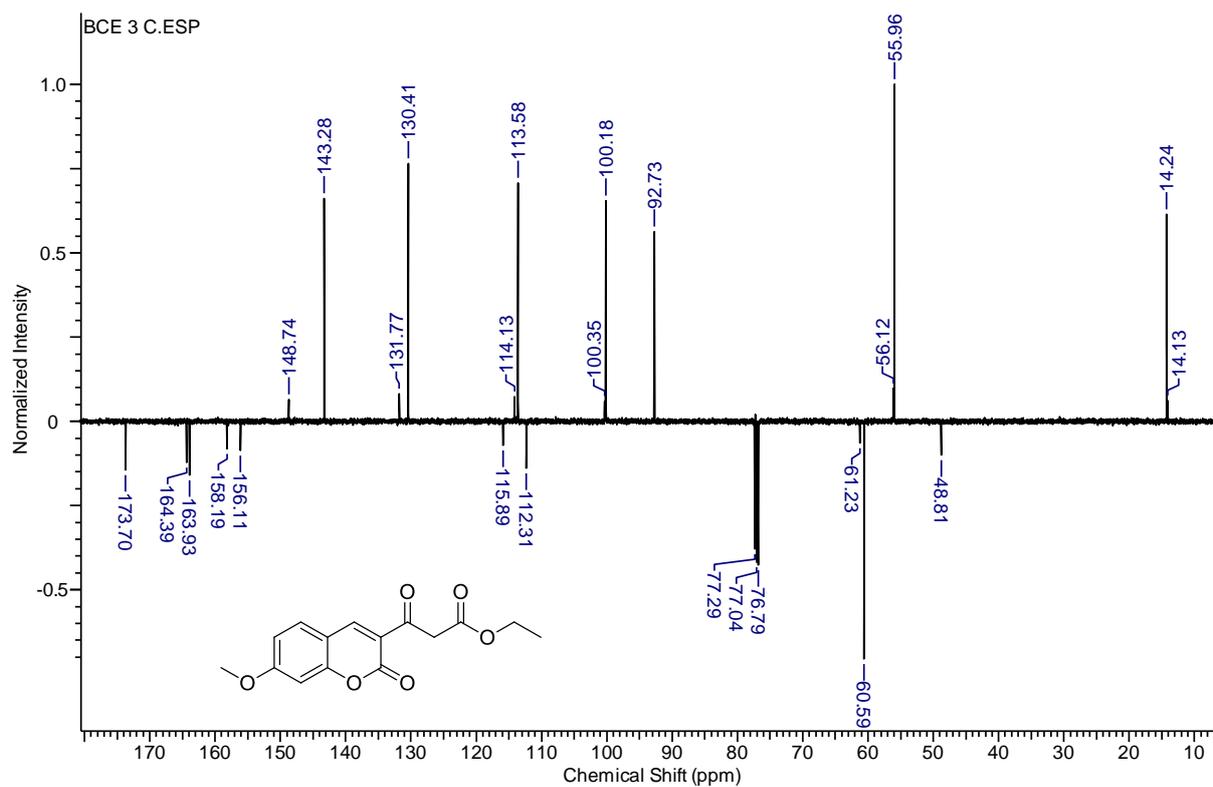


Fig. S11 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **67d** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

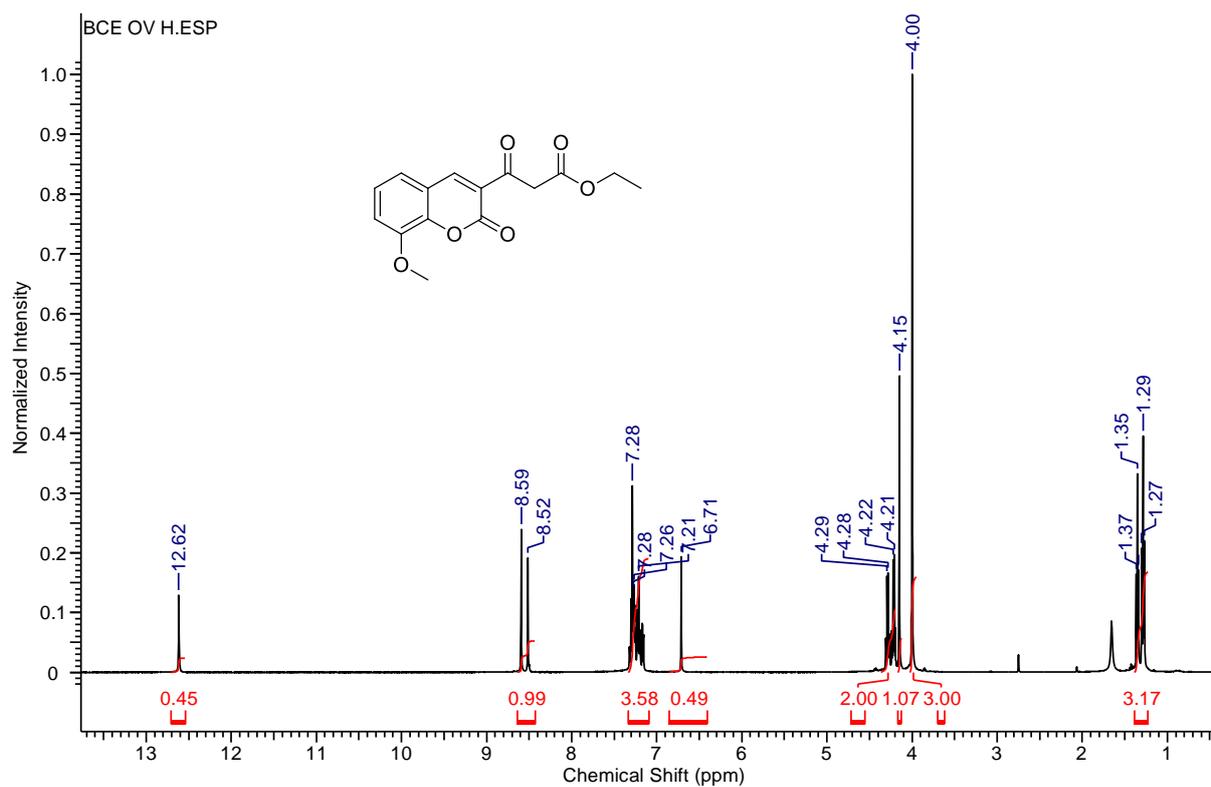


Fig. S12 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **67d** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

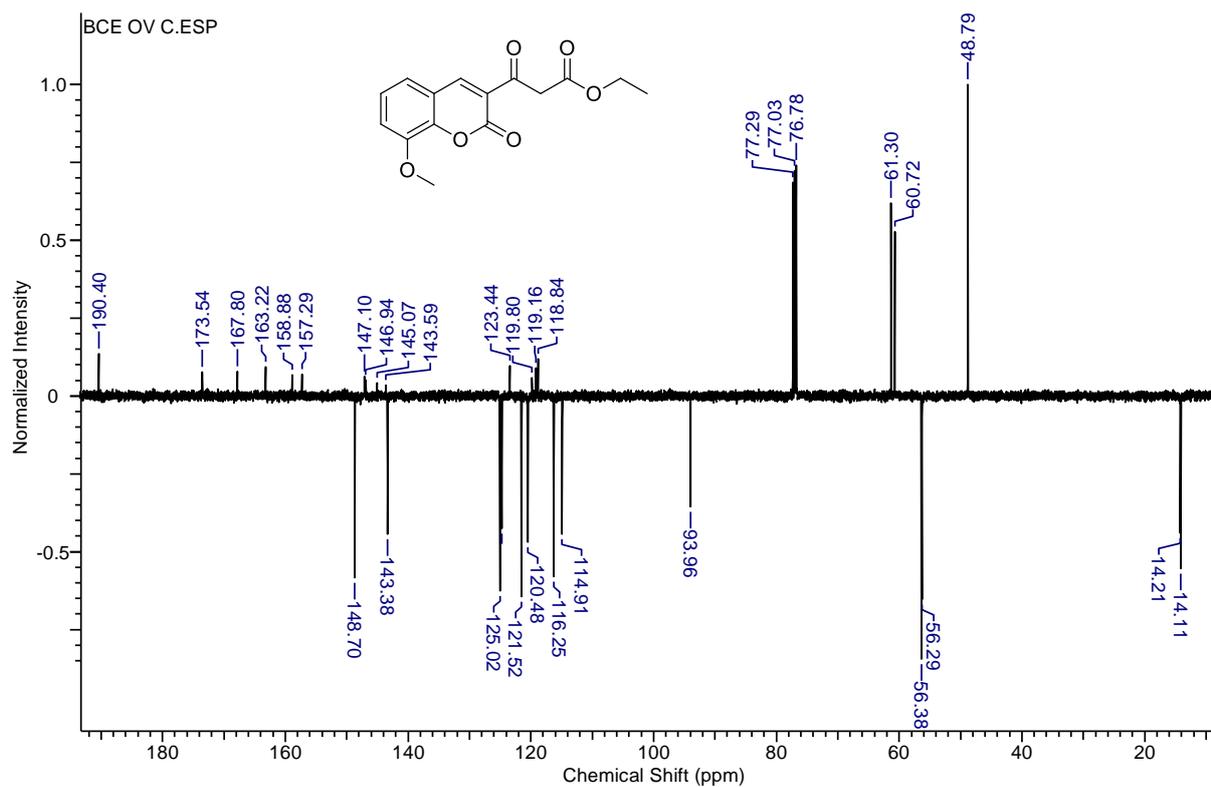


Fig. S13 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **67e** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

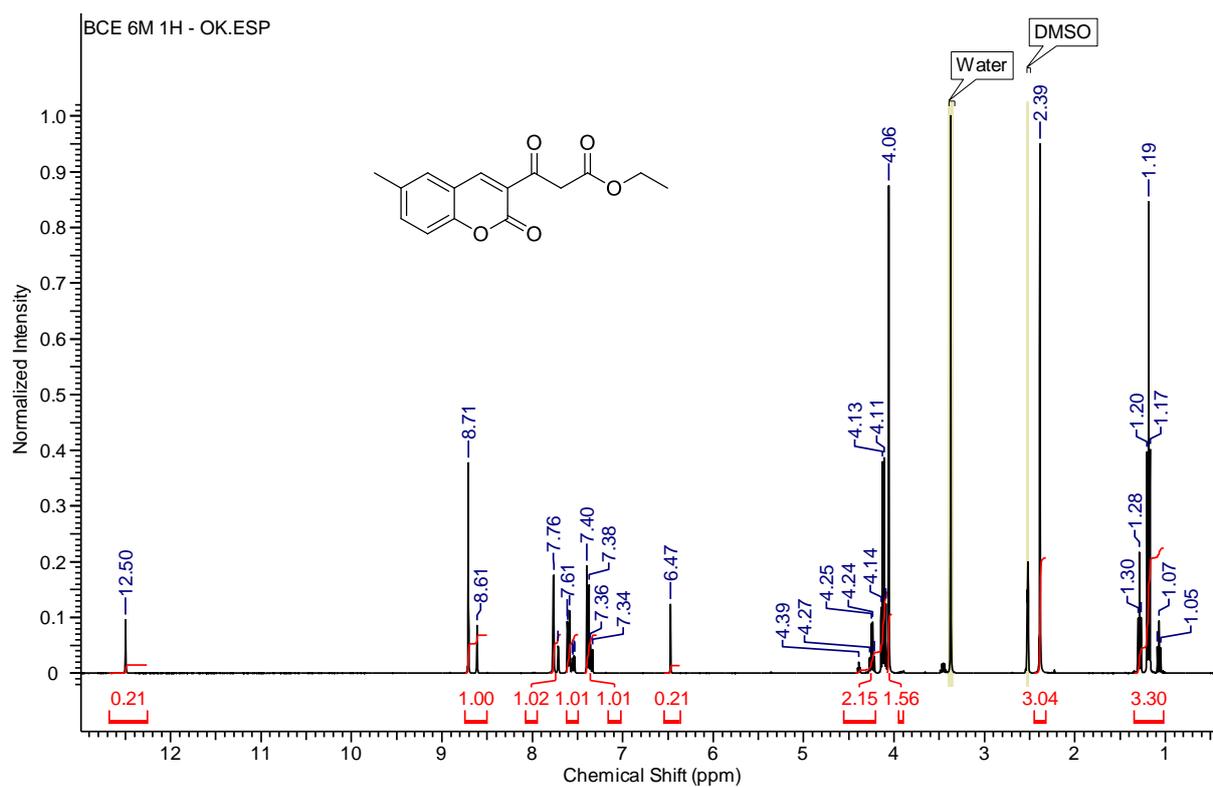


Fig. S14 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **67e** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

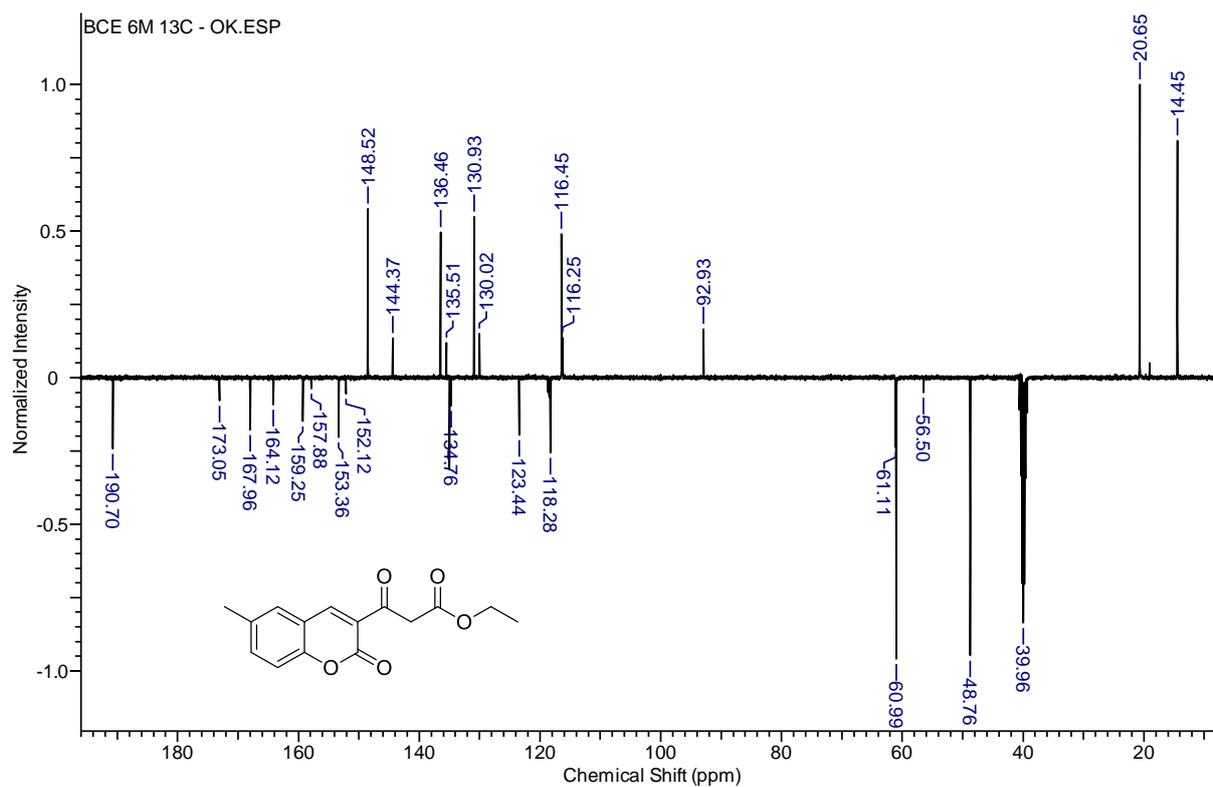


Fig. S15 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **67f** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

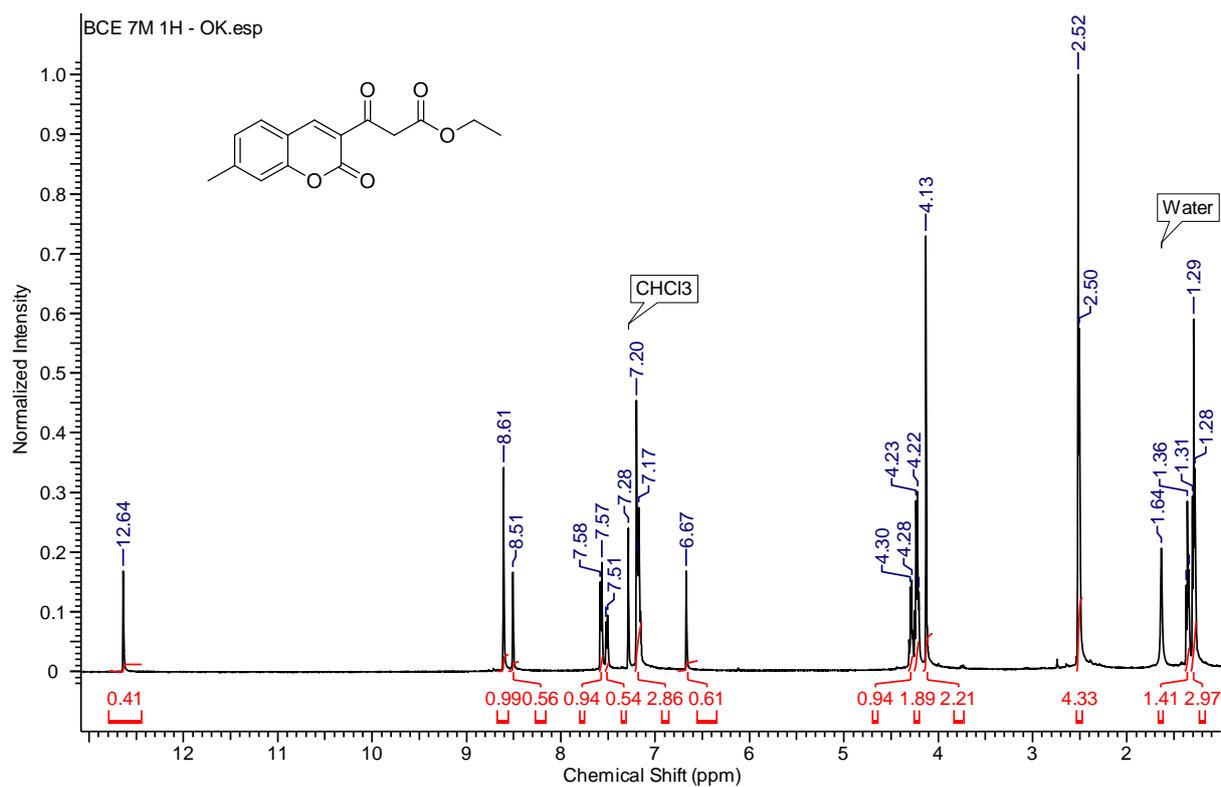


Fig. S16 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **67f** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

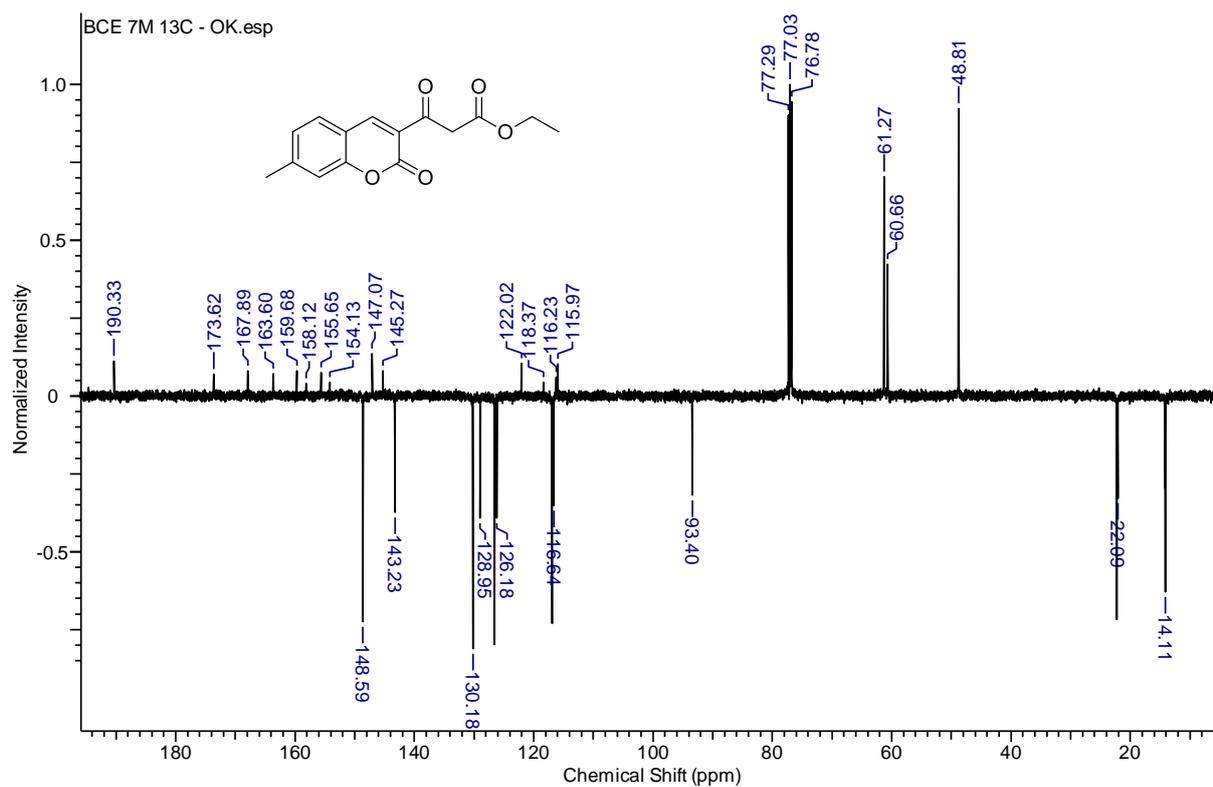


Fig. S17 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **67g** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

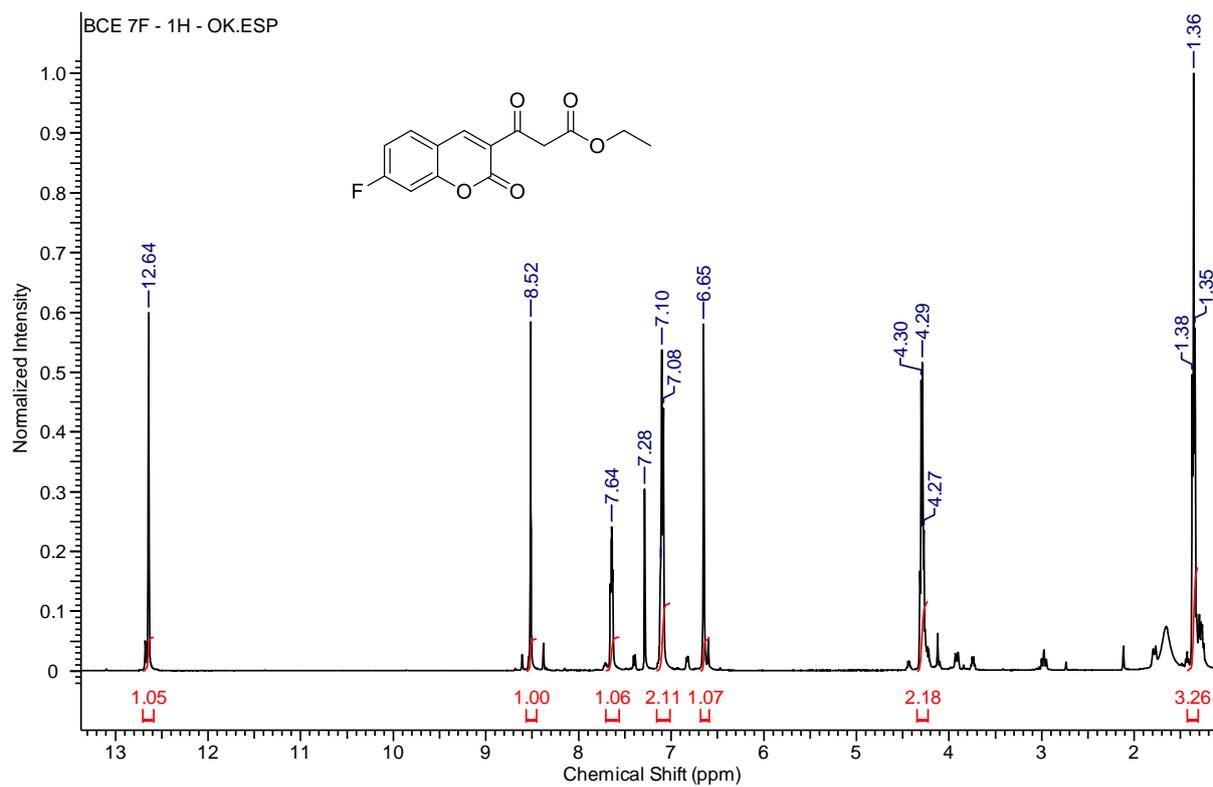


Fig. S18 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **67g** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

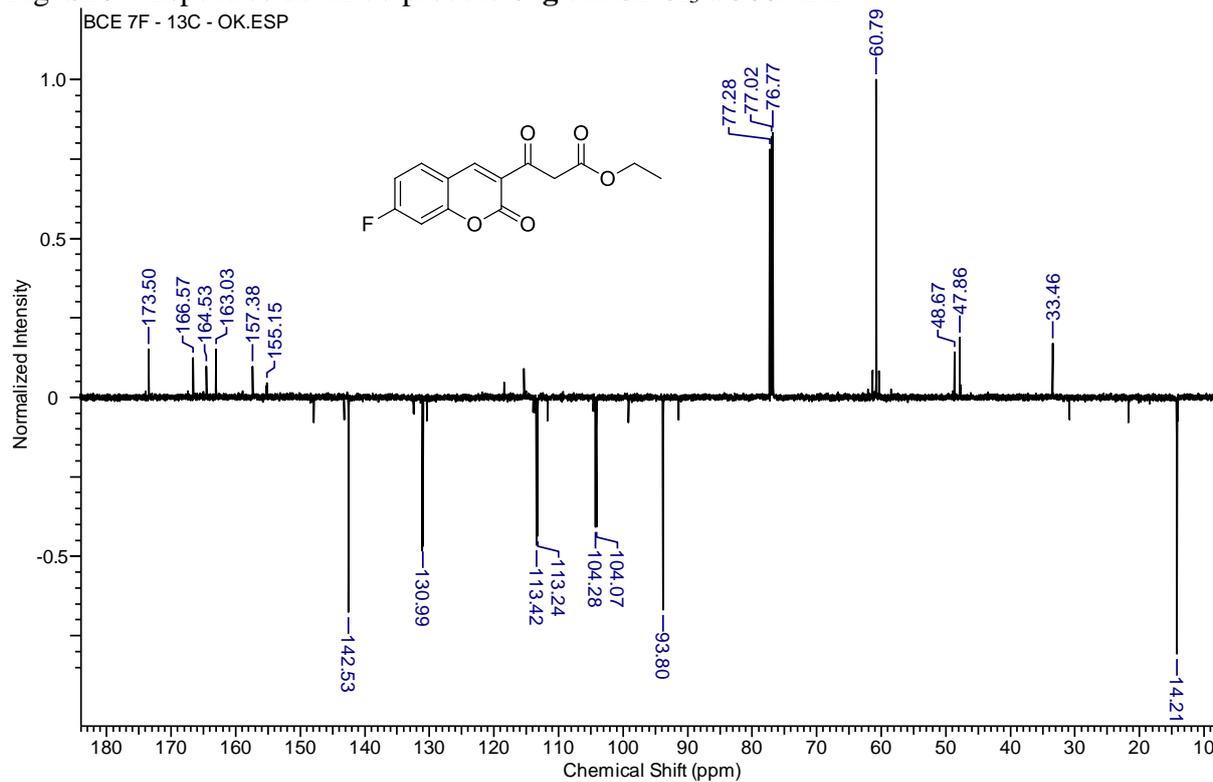


Fig. S19 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **67h** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

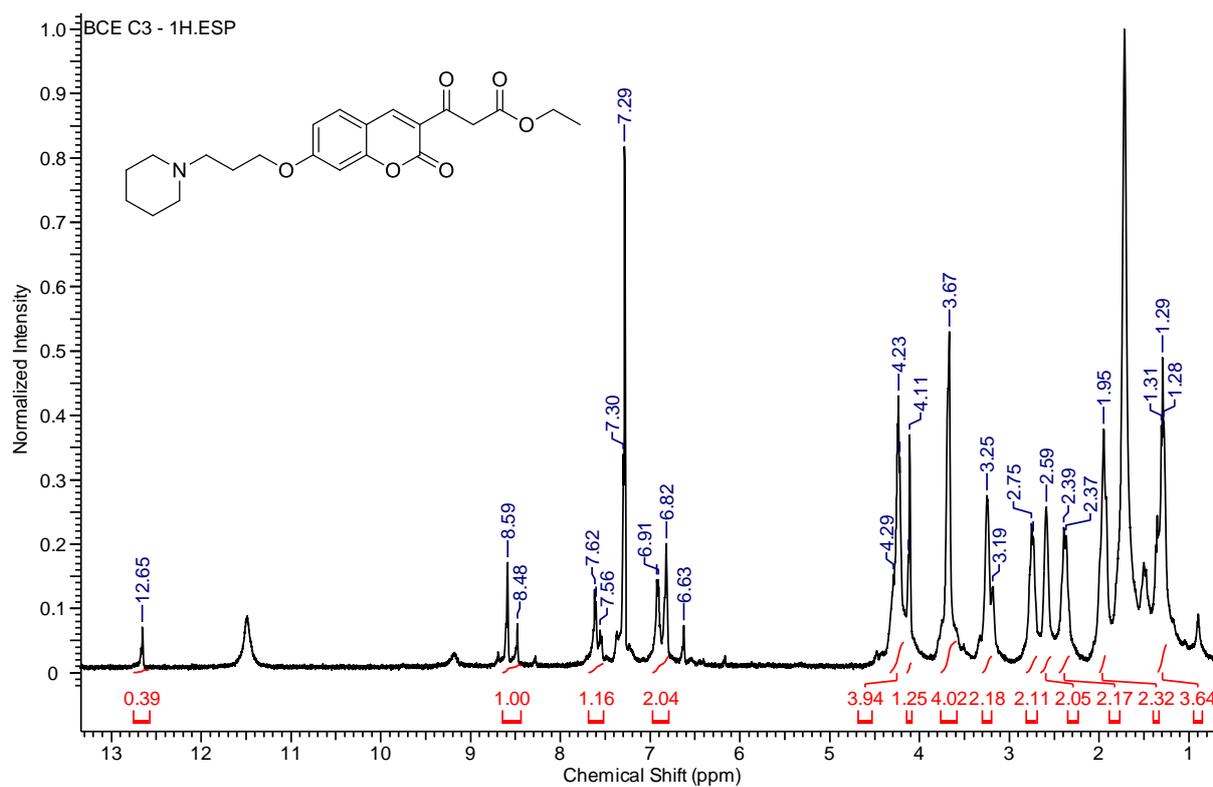


Fig. S20 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **67h** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

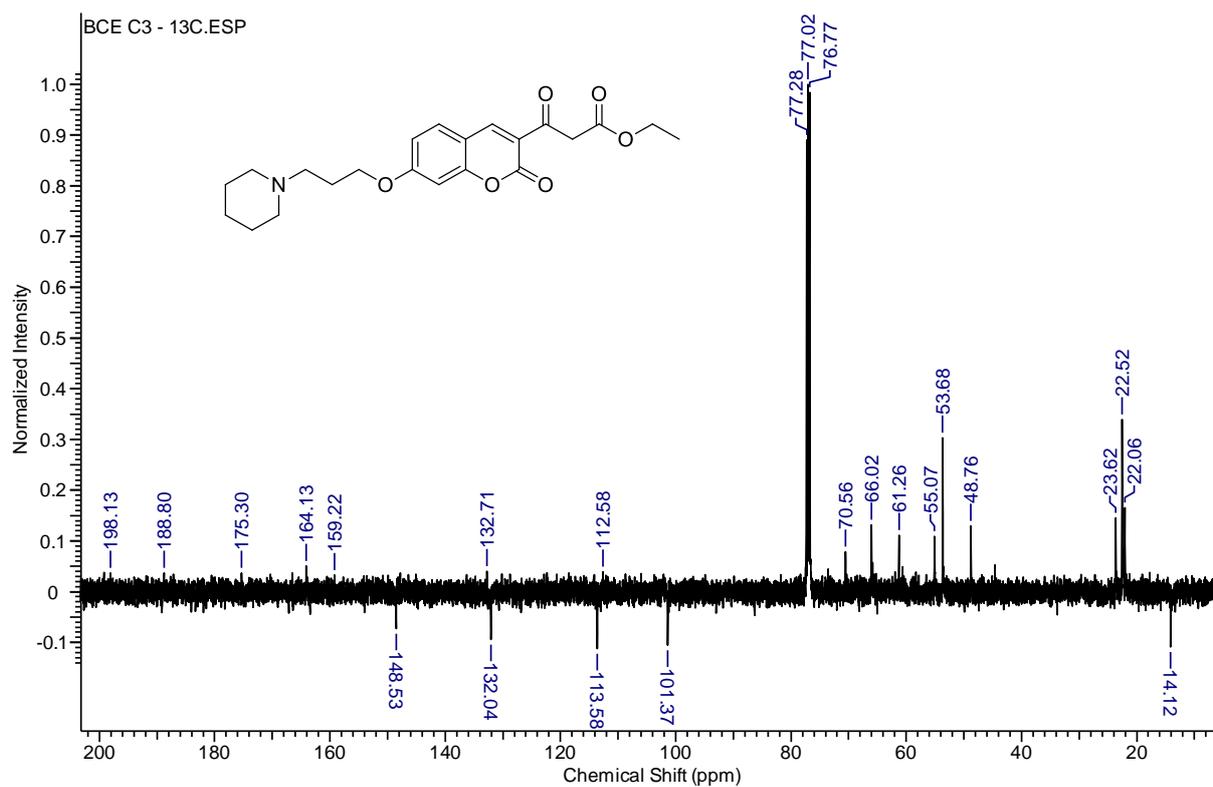


Fig. S21 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **182** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

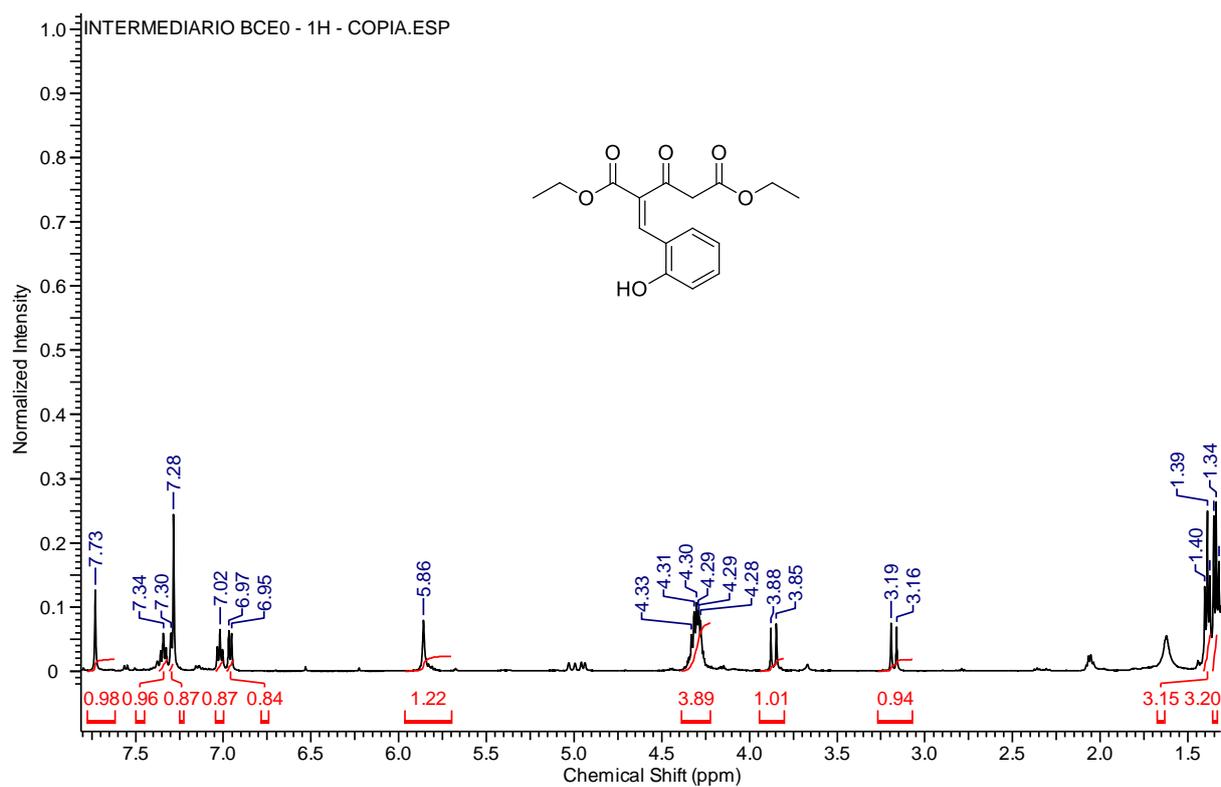


Fig. S22 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **181** em  $\text{CDCl}_3$  à 400MHz.

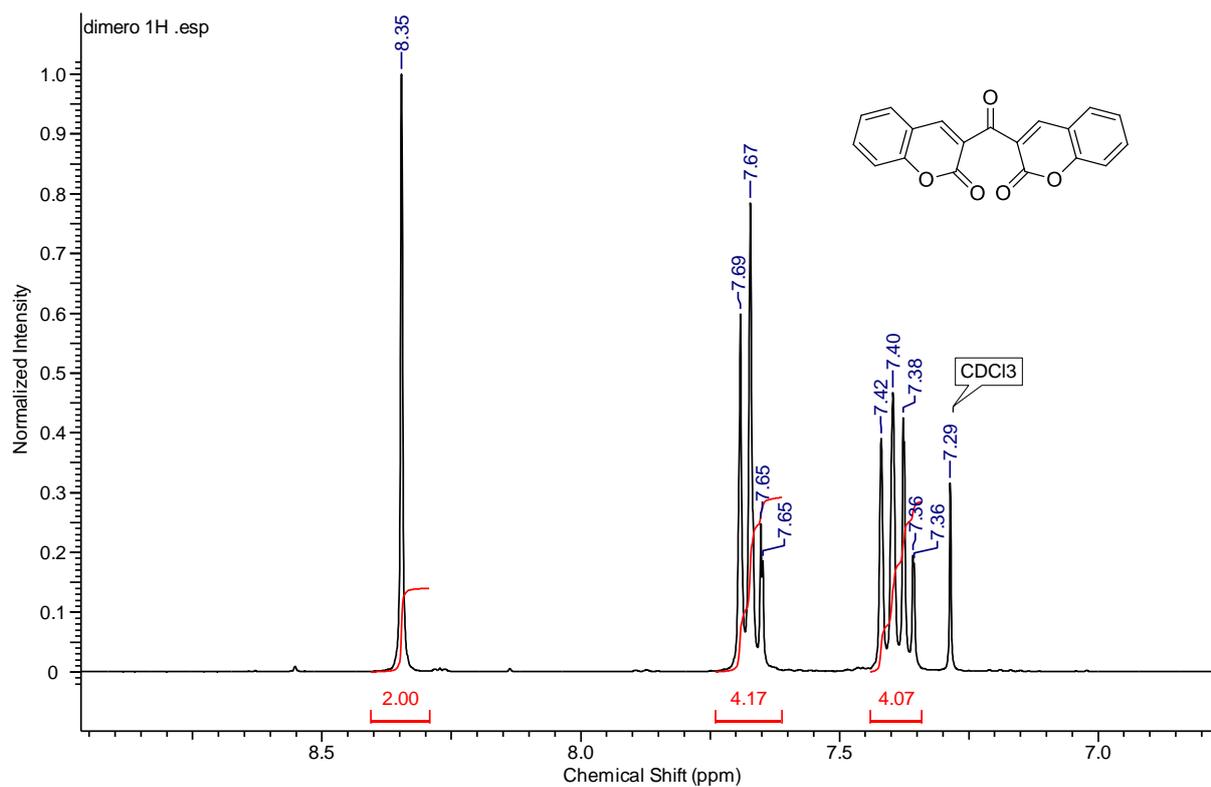


Fig. S23 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **67i** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

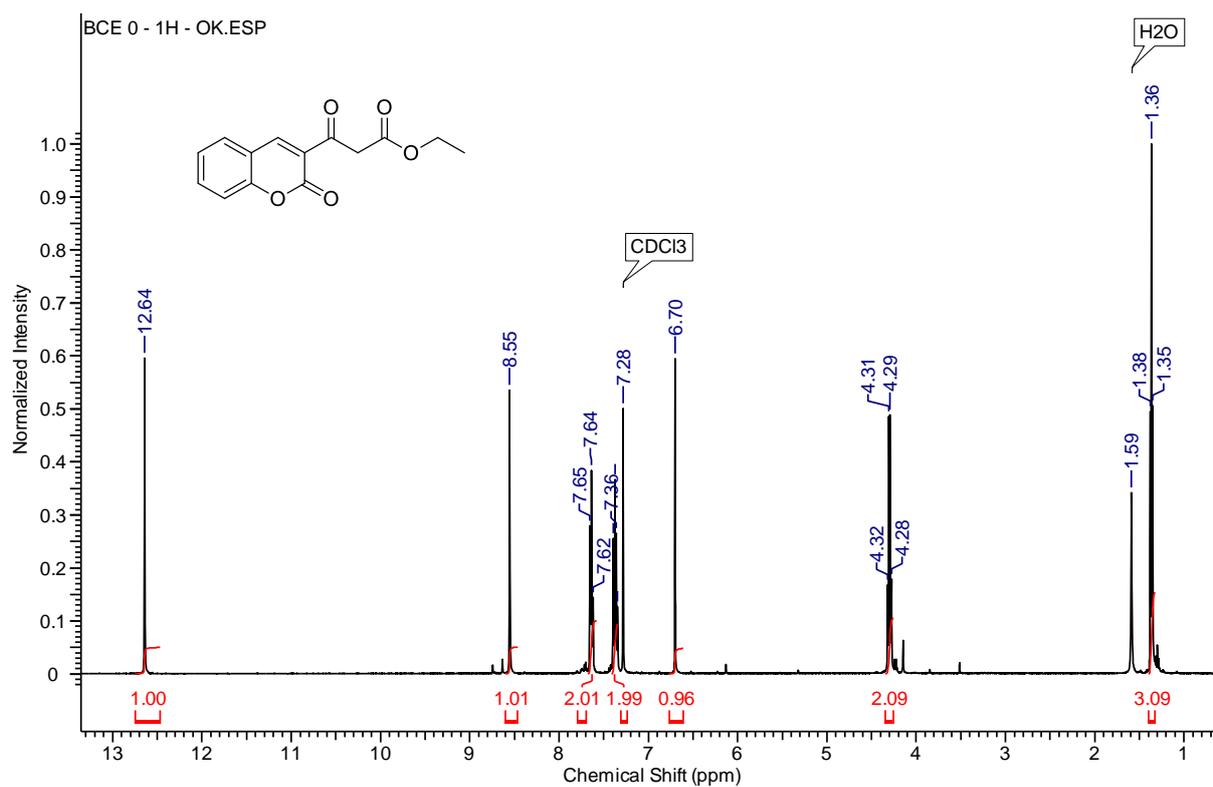


Fig. S24 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **67i** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

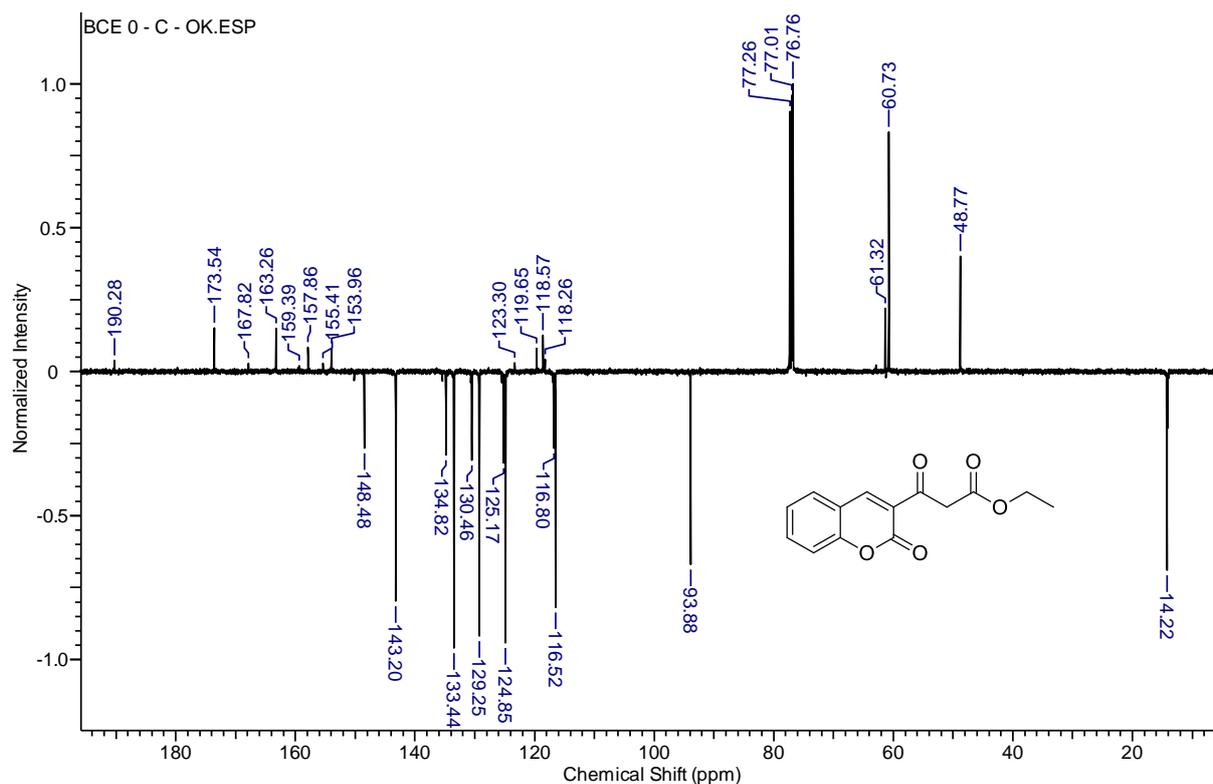


Fig. S25 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **69b** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

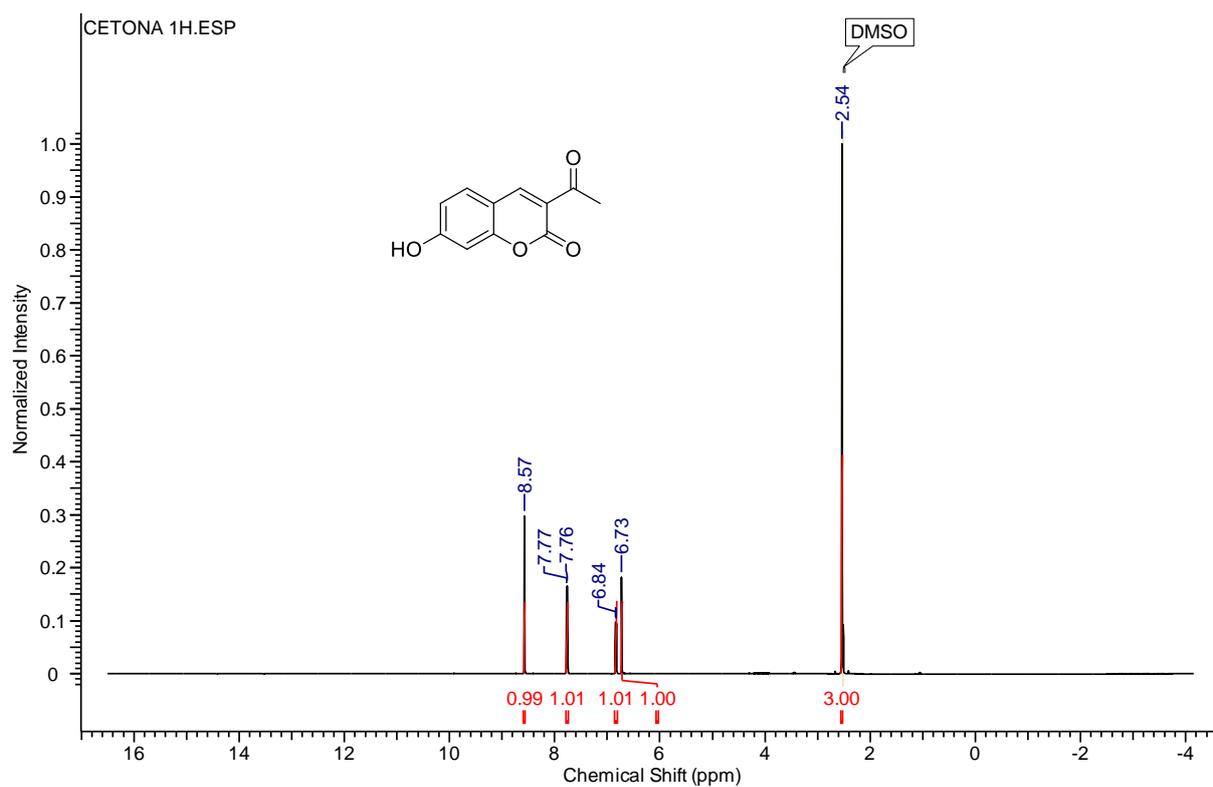


Fig. S26 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **69b** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

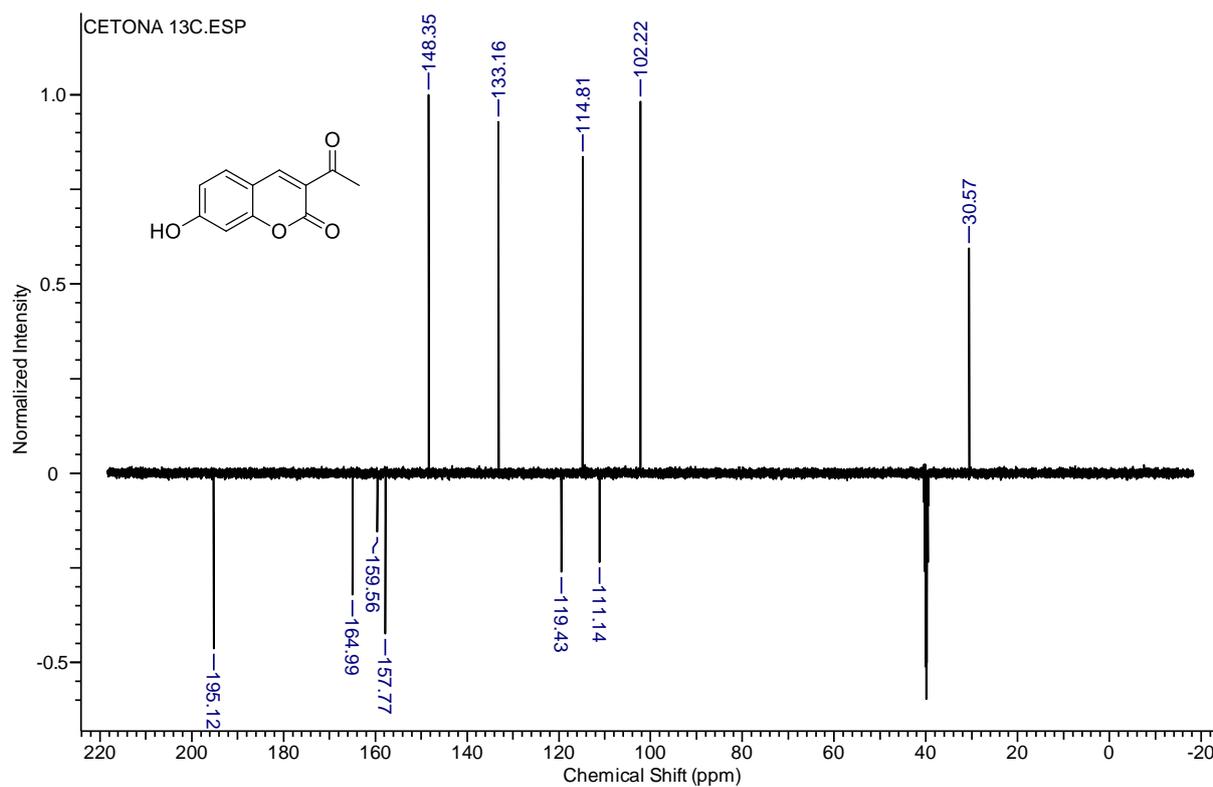


Fig. S27 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **69a** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

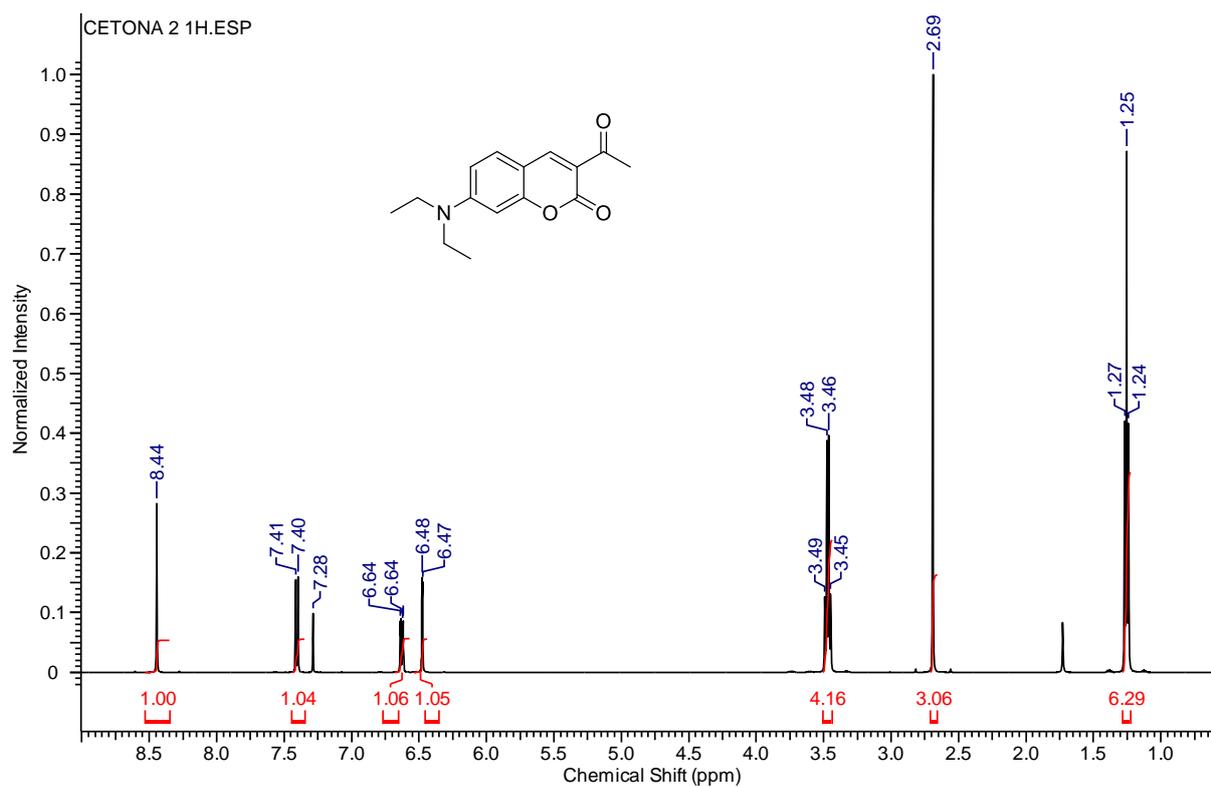


Fig. S28 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **69a** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

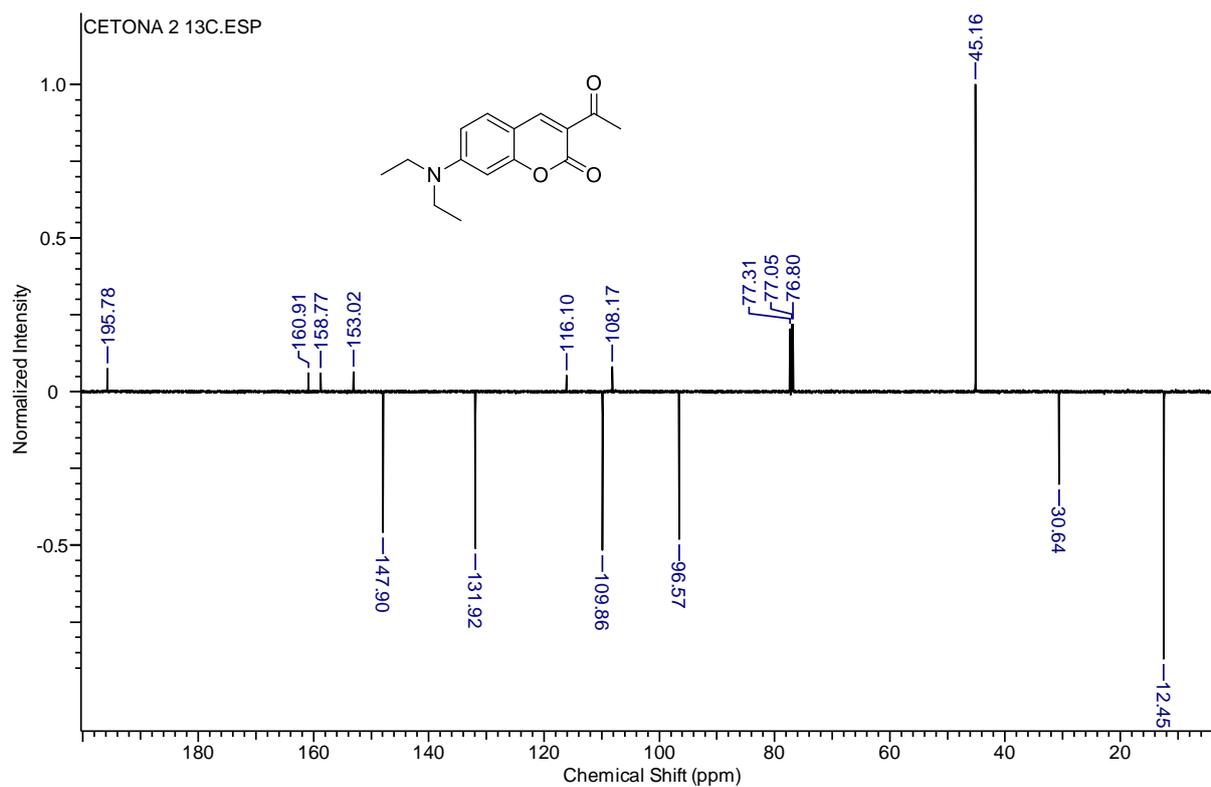


Fig. S29 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **69c** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

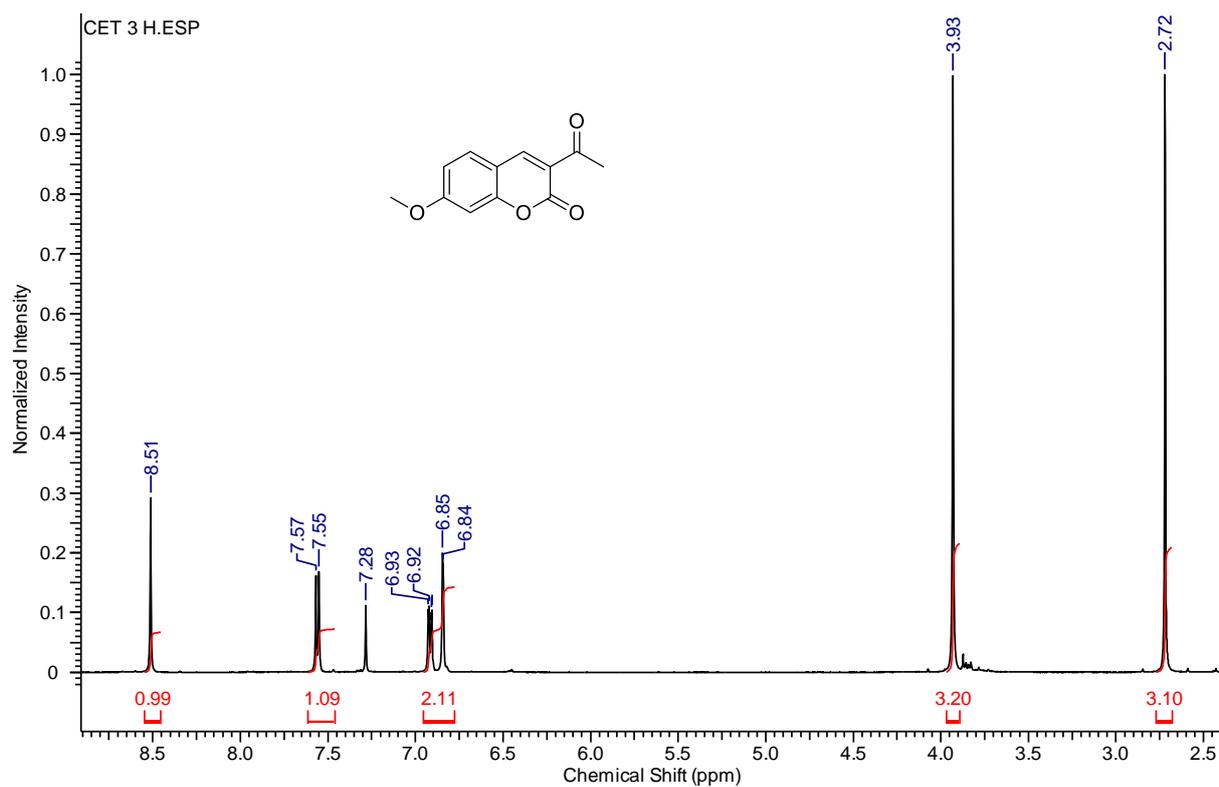


Fig. S30 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **69c** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

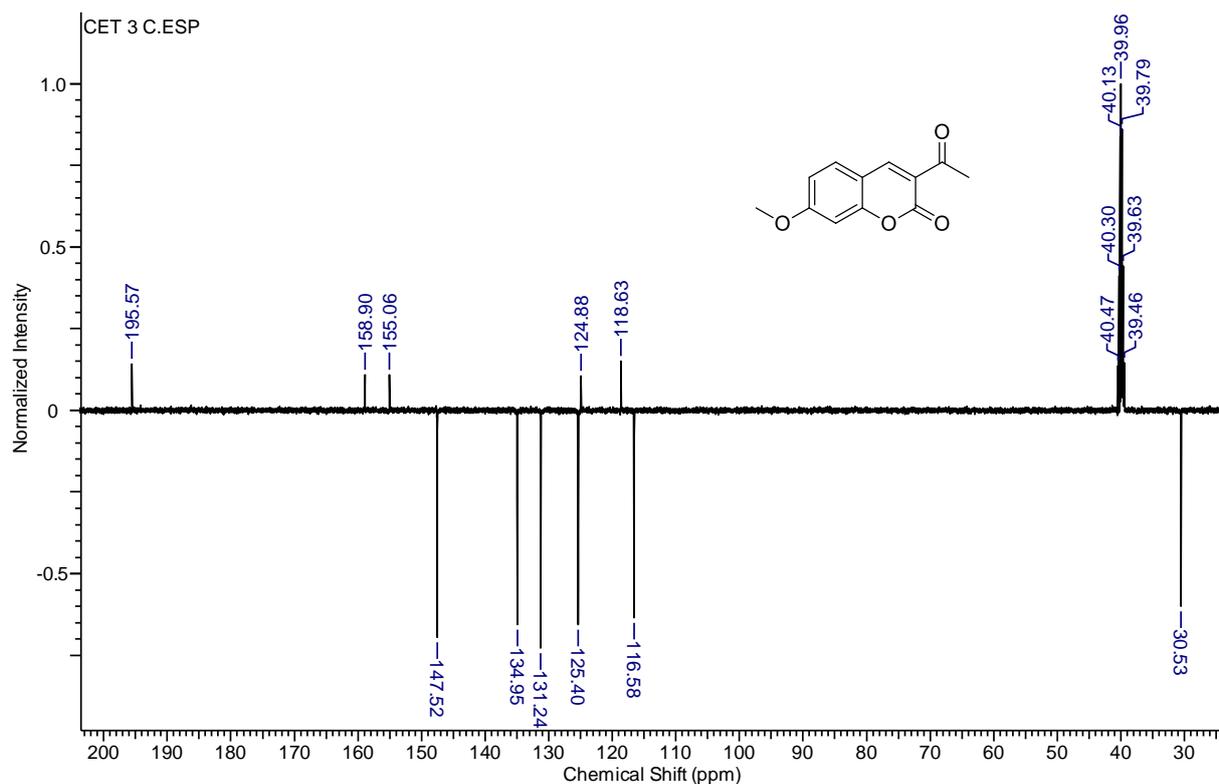


Fig. S31 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **69d** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

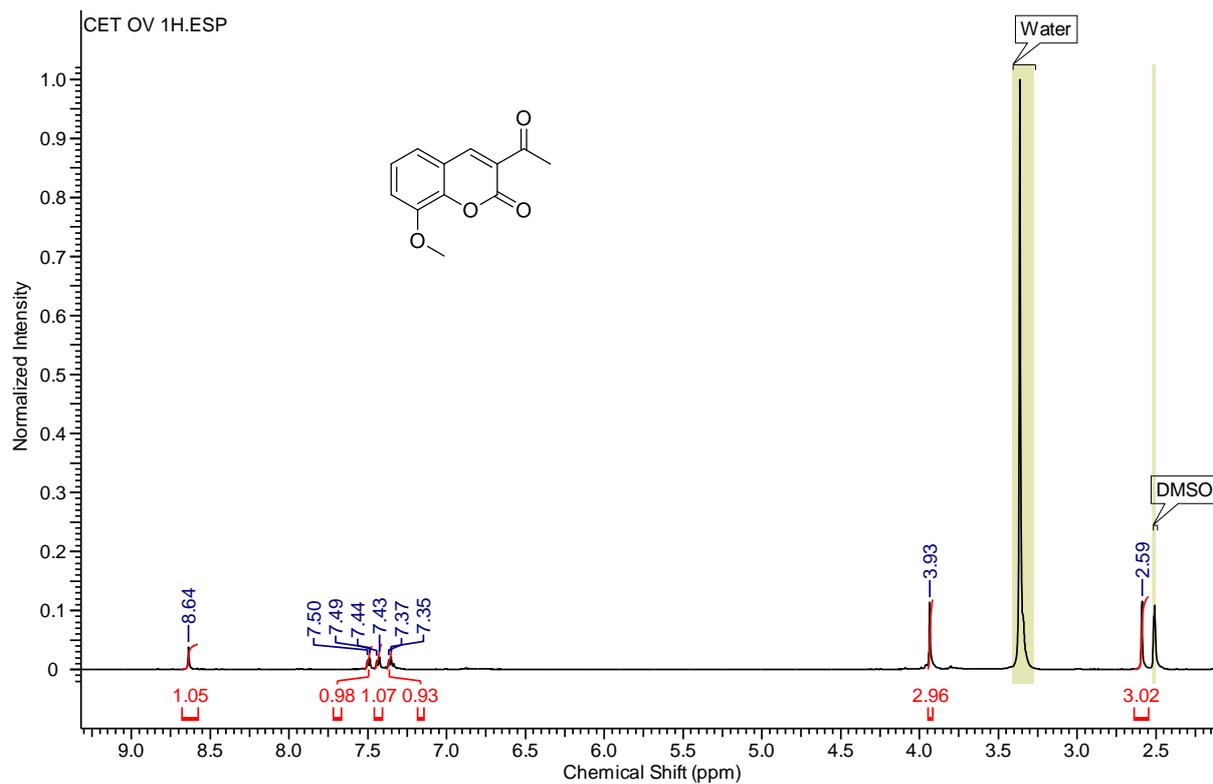


Fig. S32 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **69d** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

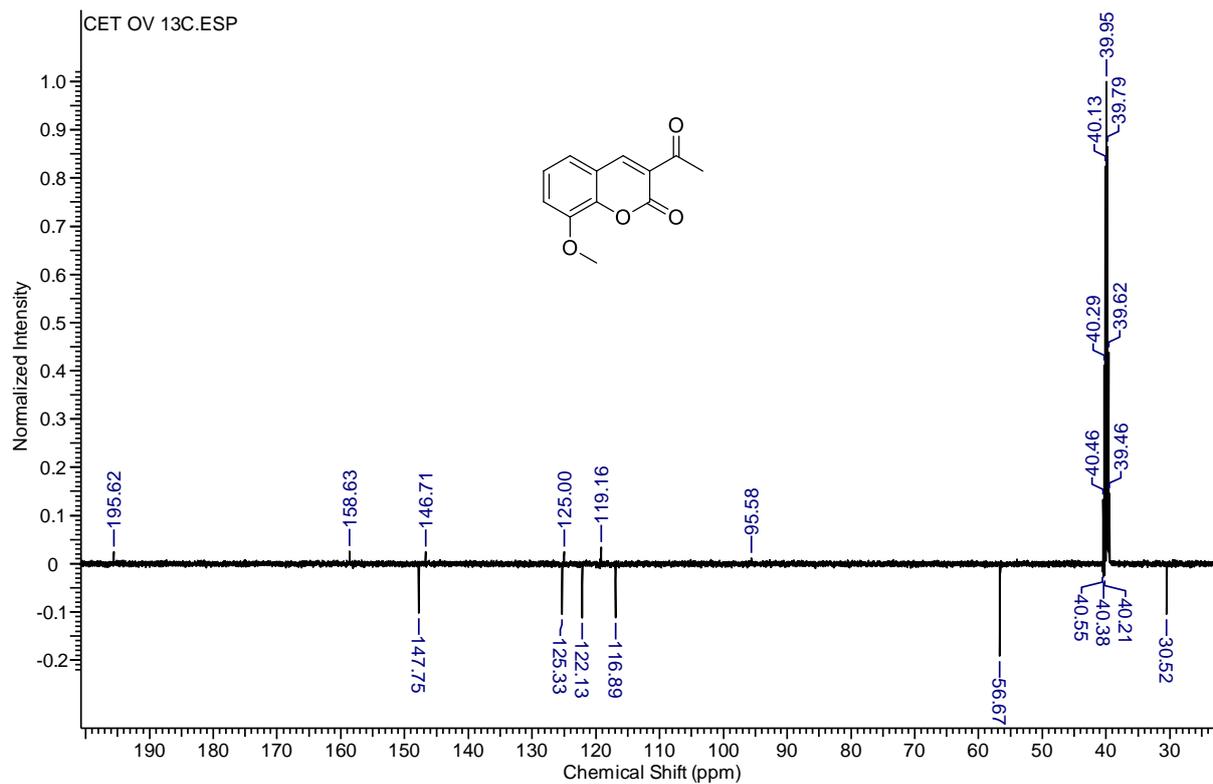


Fig. S33 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **69e** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

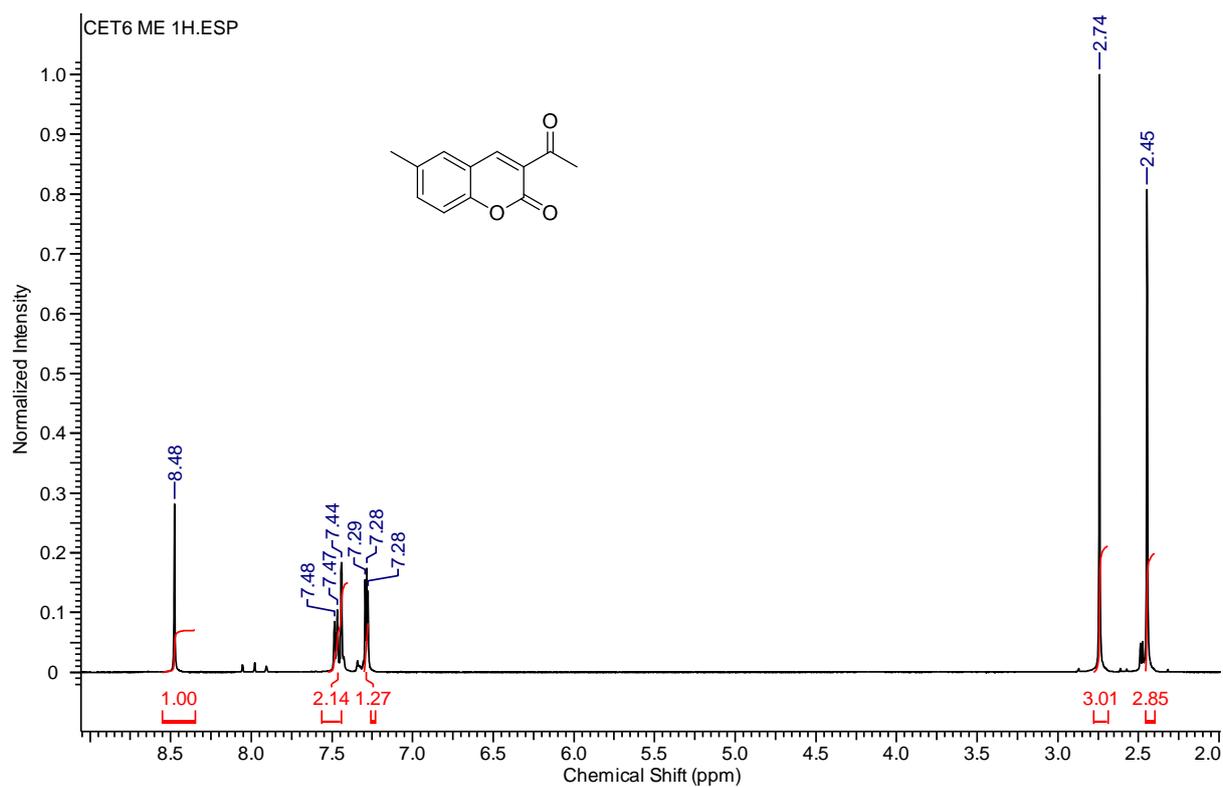


Fig. S34 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **69e** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

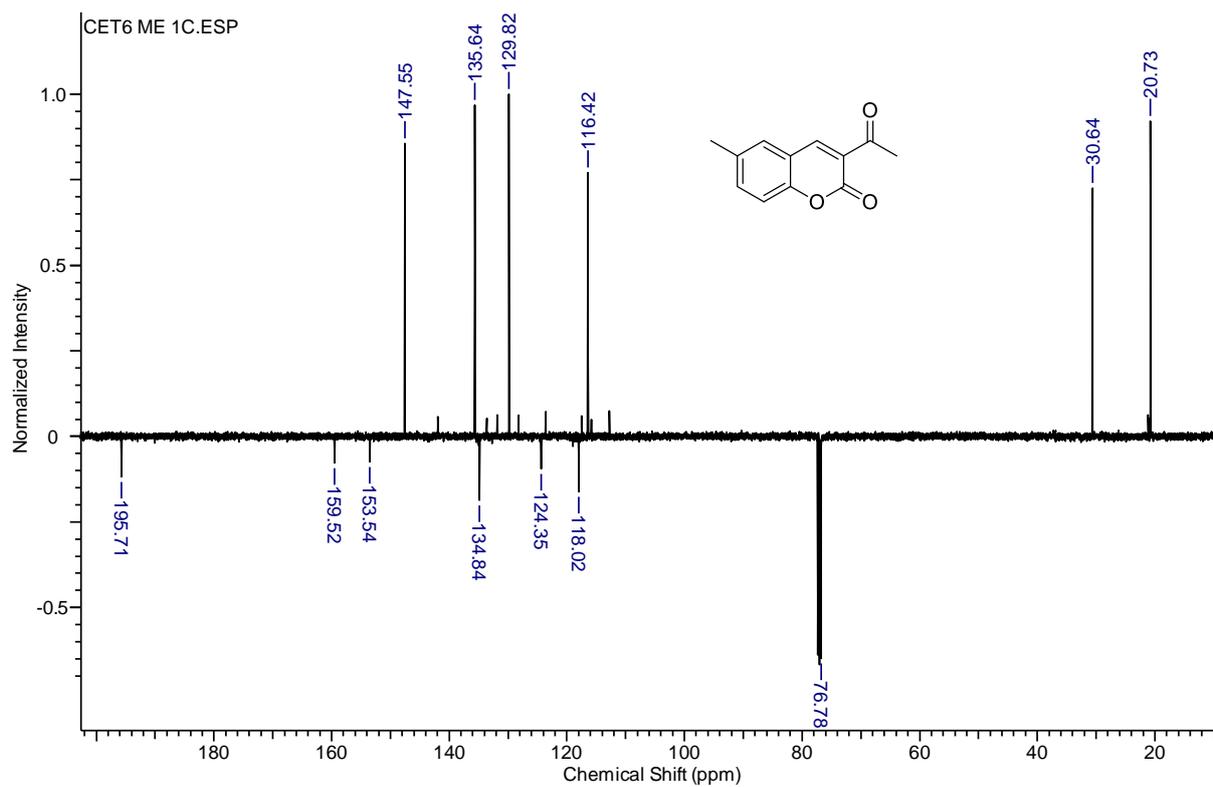


Fig. S35 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **69f** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

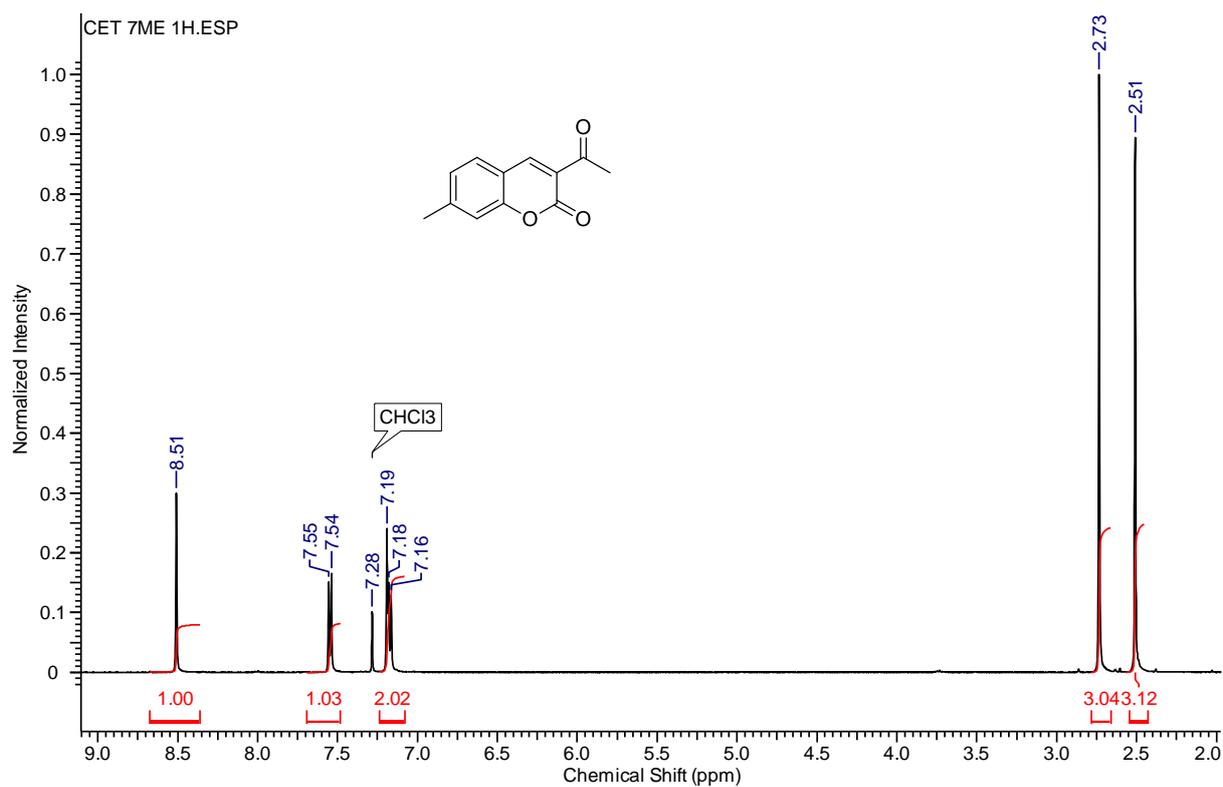


Fig. S36 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **69f** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

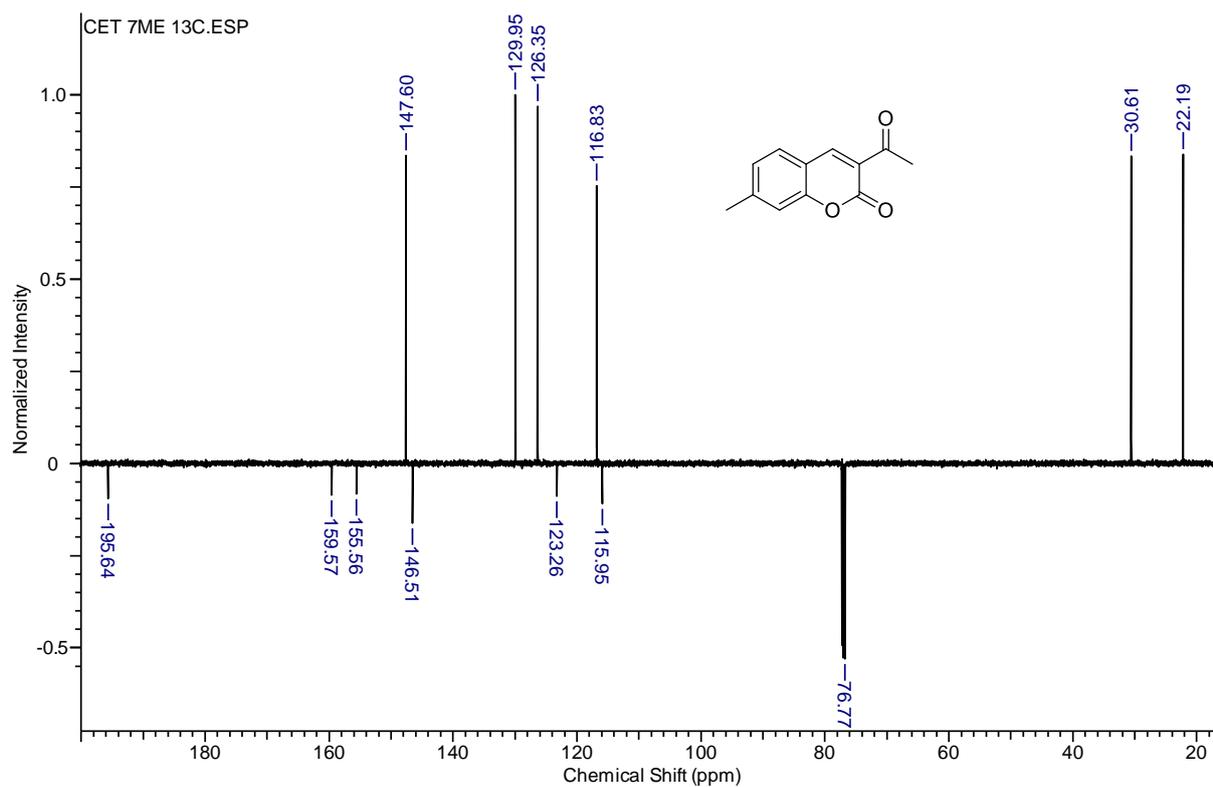


Fig. S37 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **69g** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

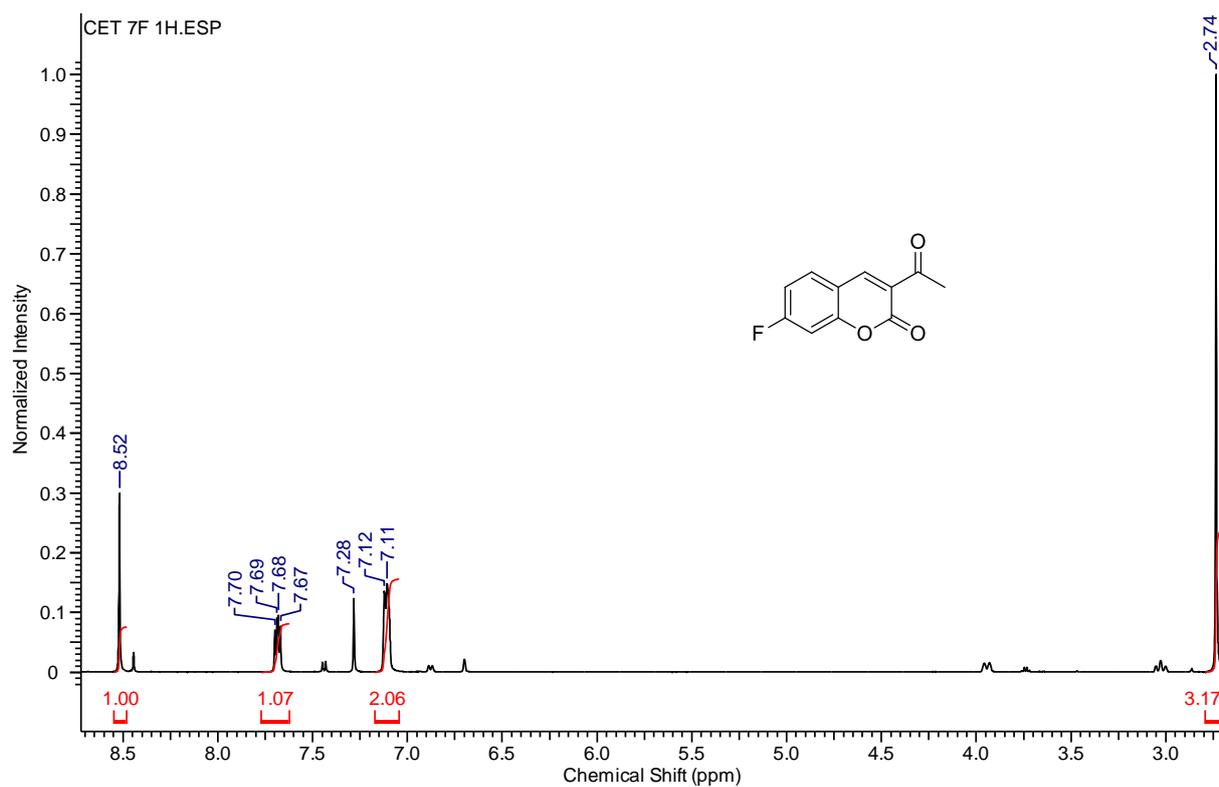


Fig. S38 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **69g** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

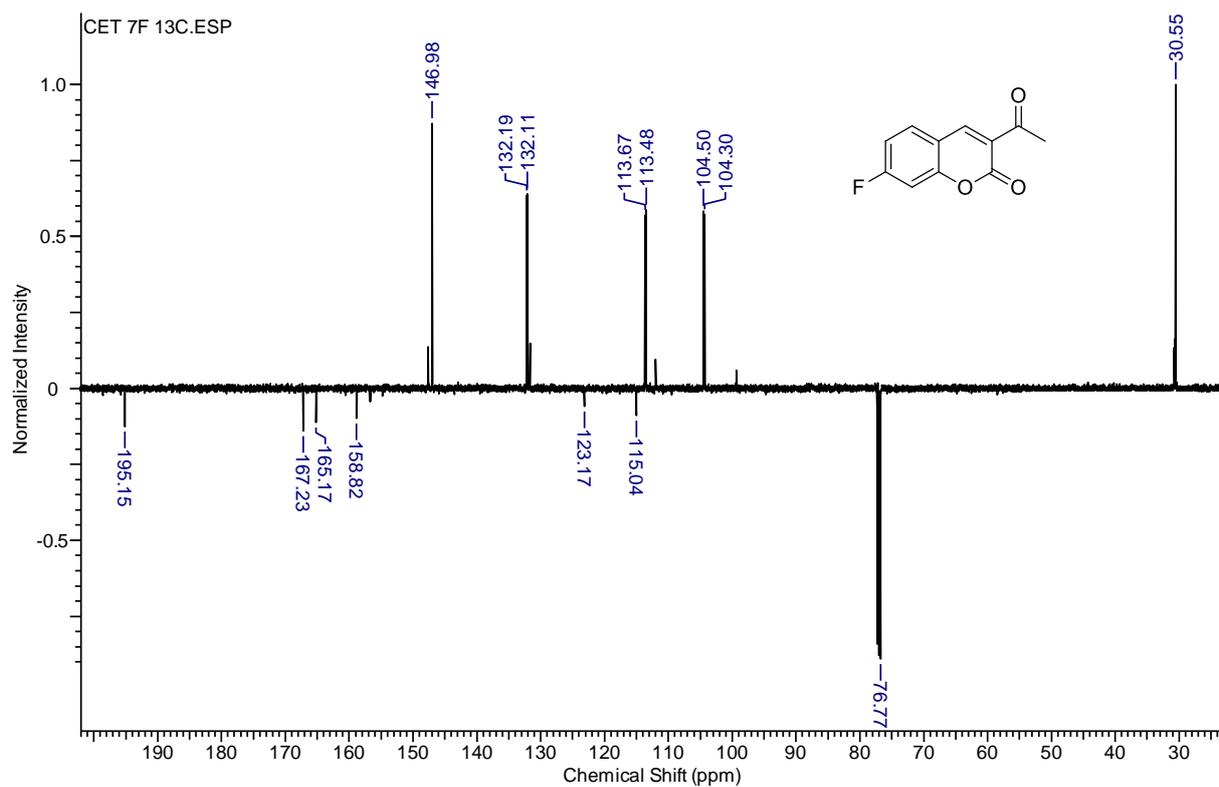


Fig. S39 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **69h** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

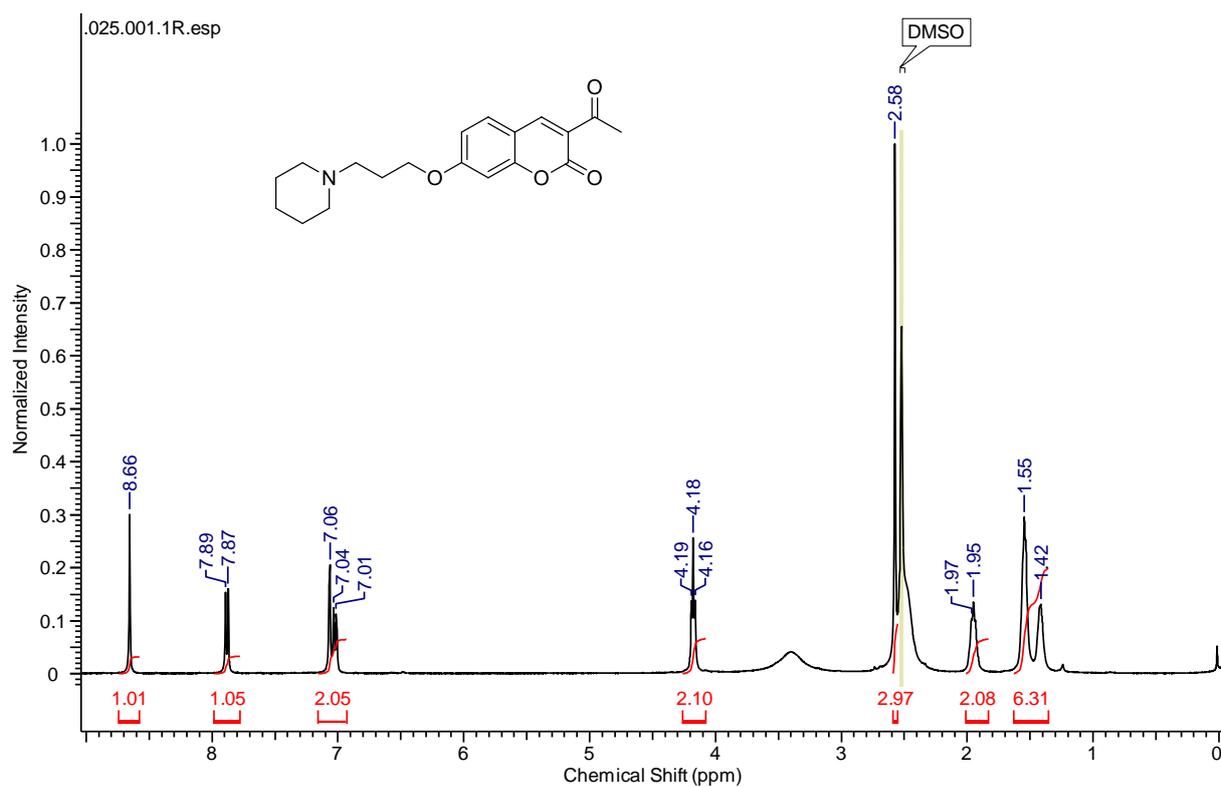


Fig. S40 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **69h** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

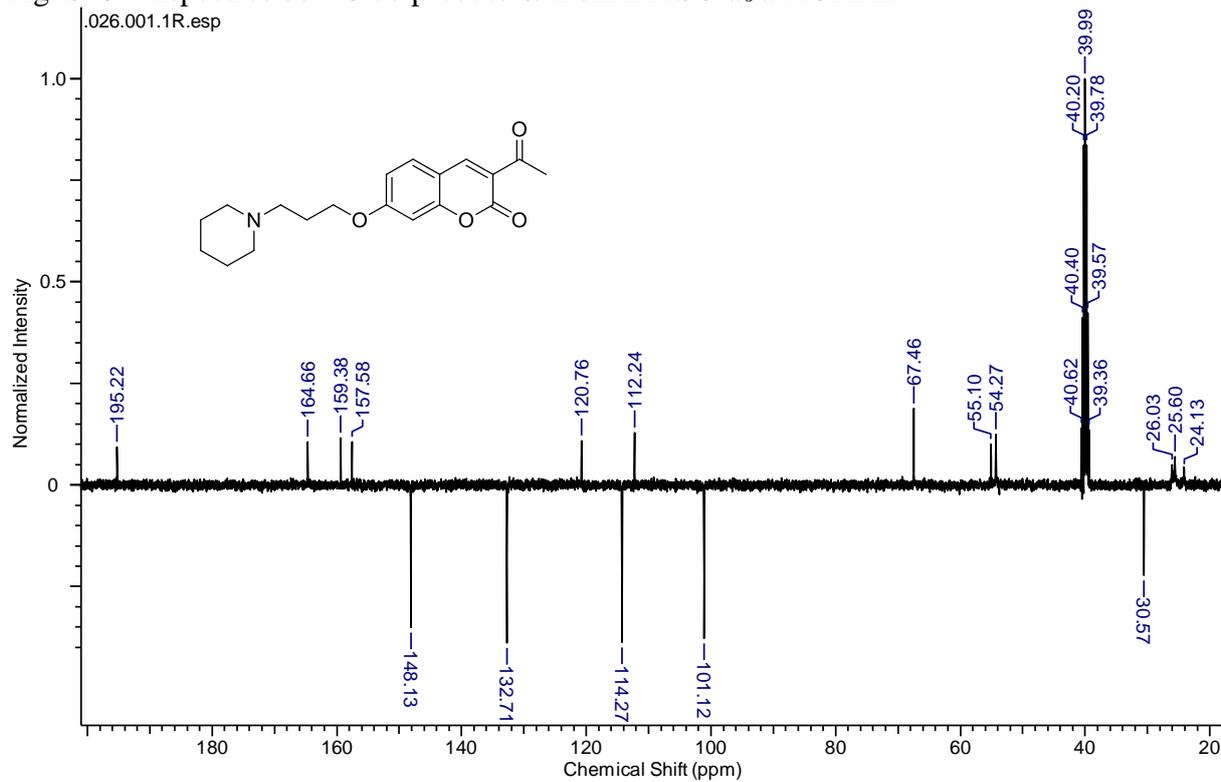


Fig. S41 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **69i** em  $\text{CDCl}_3$  à 400MHz.

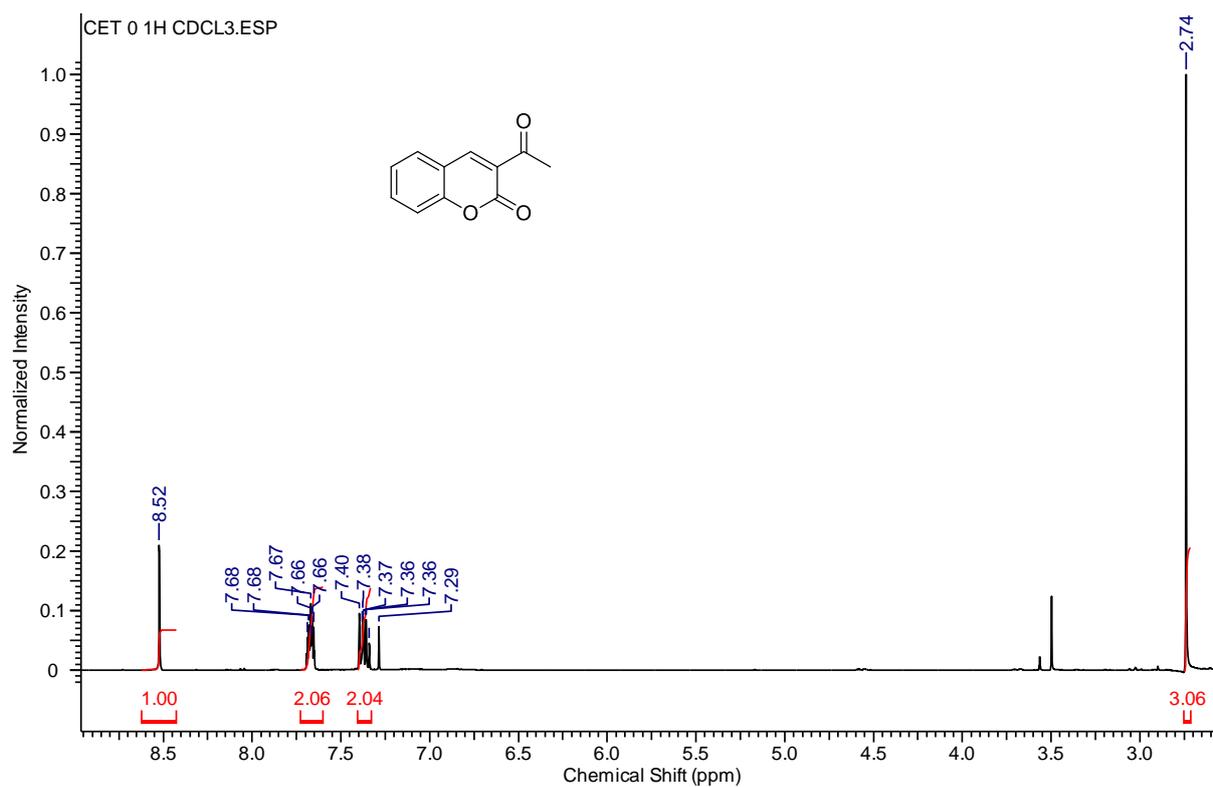


Fig. S42 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **69i** em  $\text{CDCl}_3$  à 100MHz.

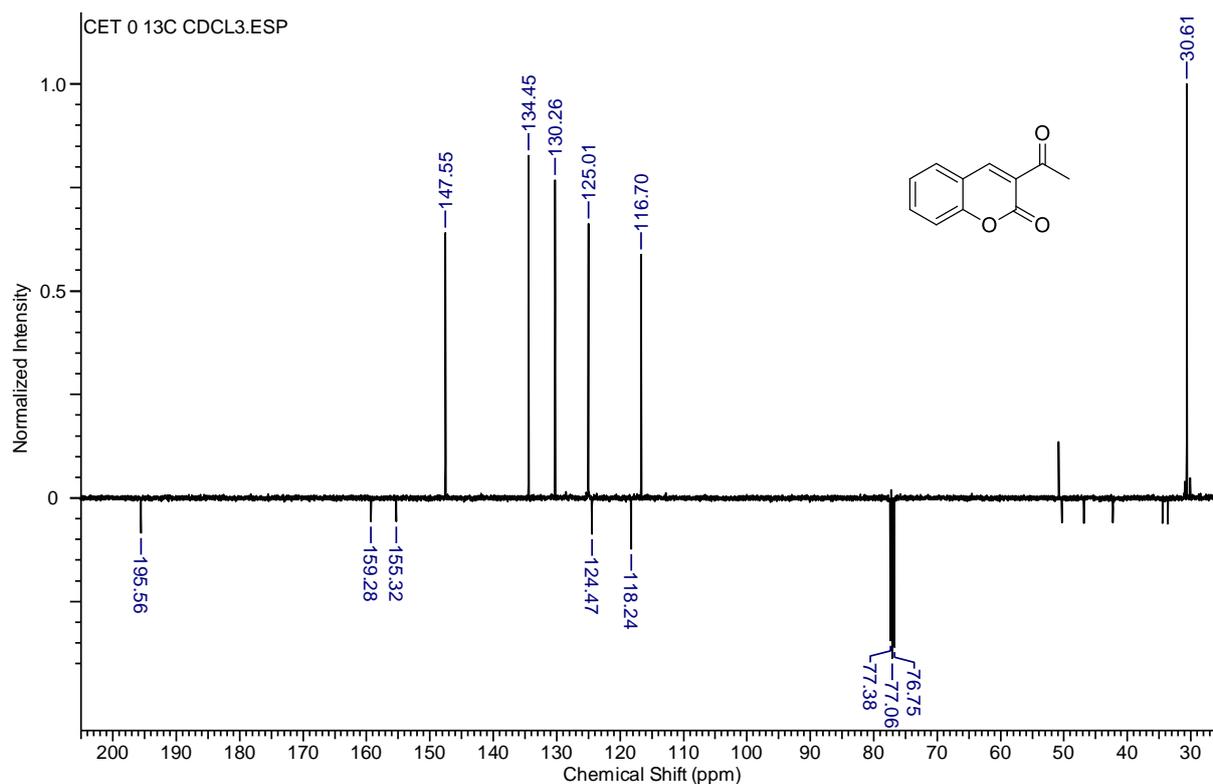




Fig. S73 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165b** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

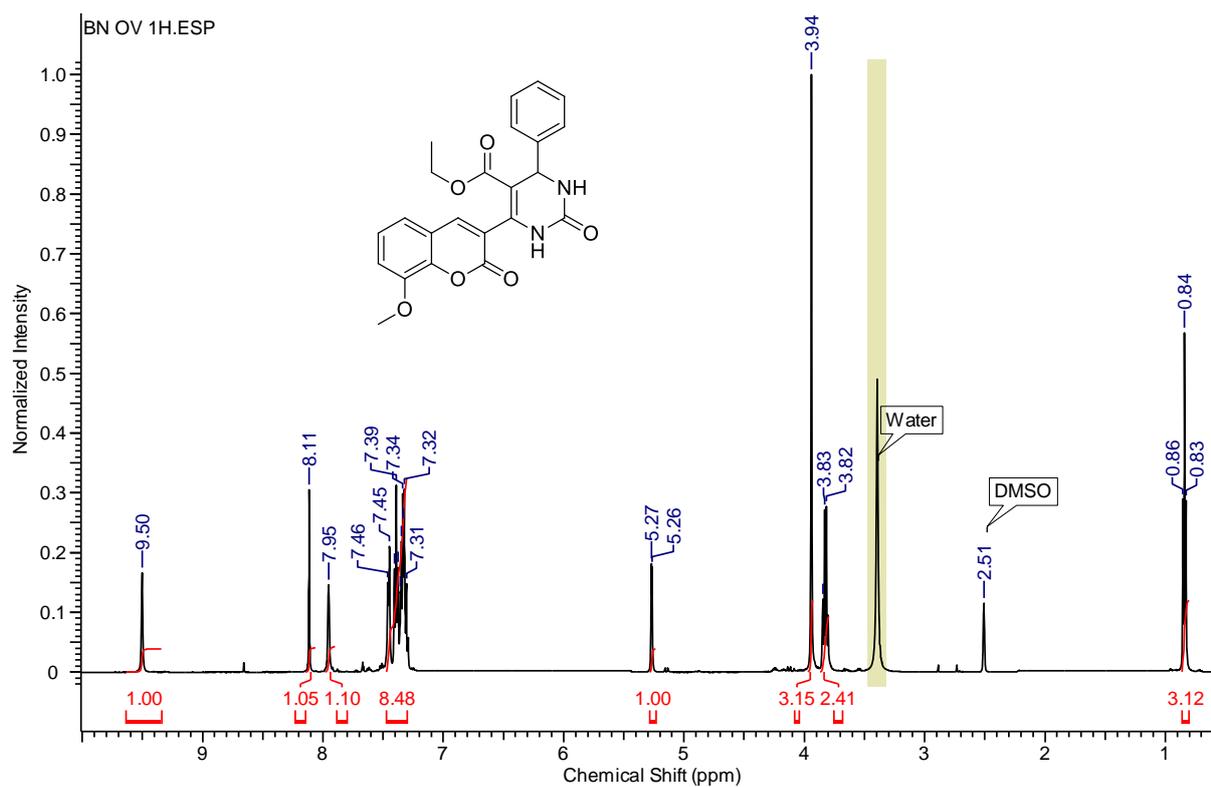


Fig. S74 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165b** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

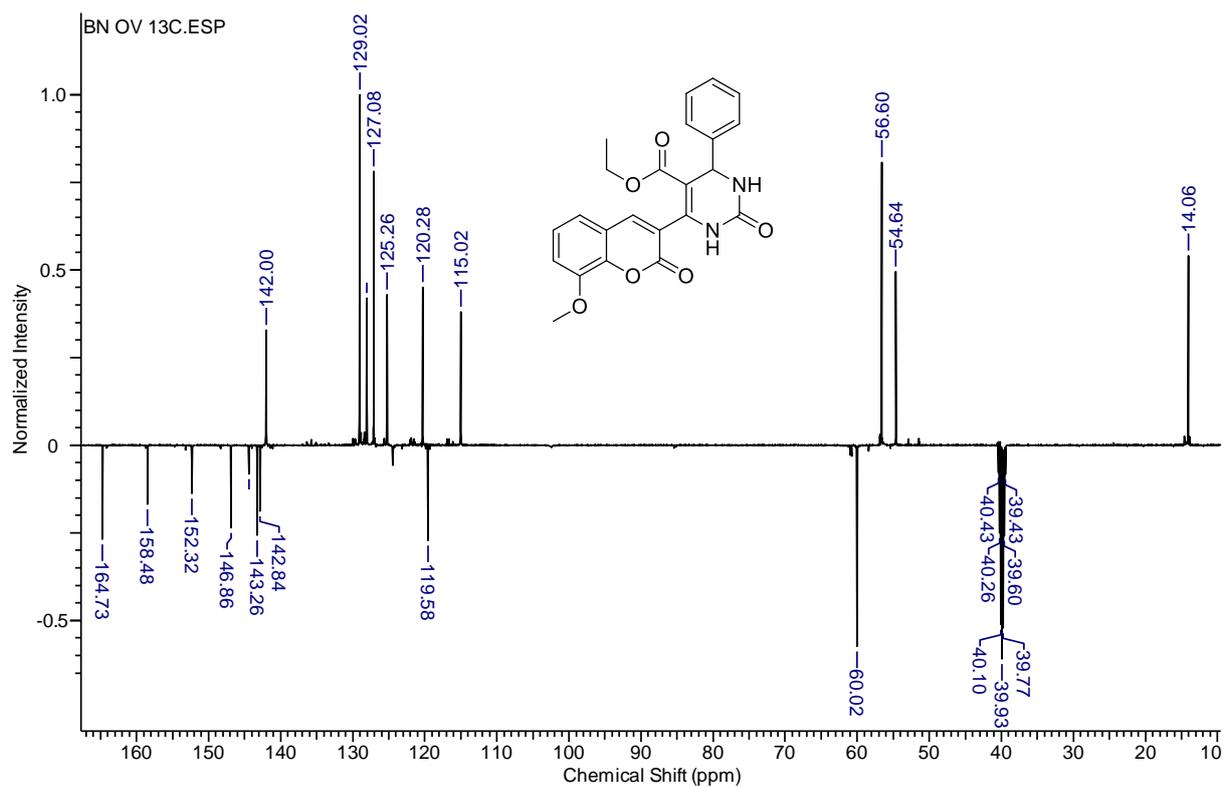


Fig. S75 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165c** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

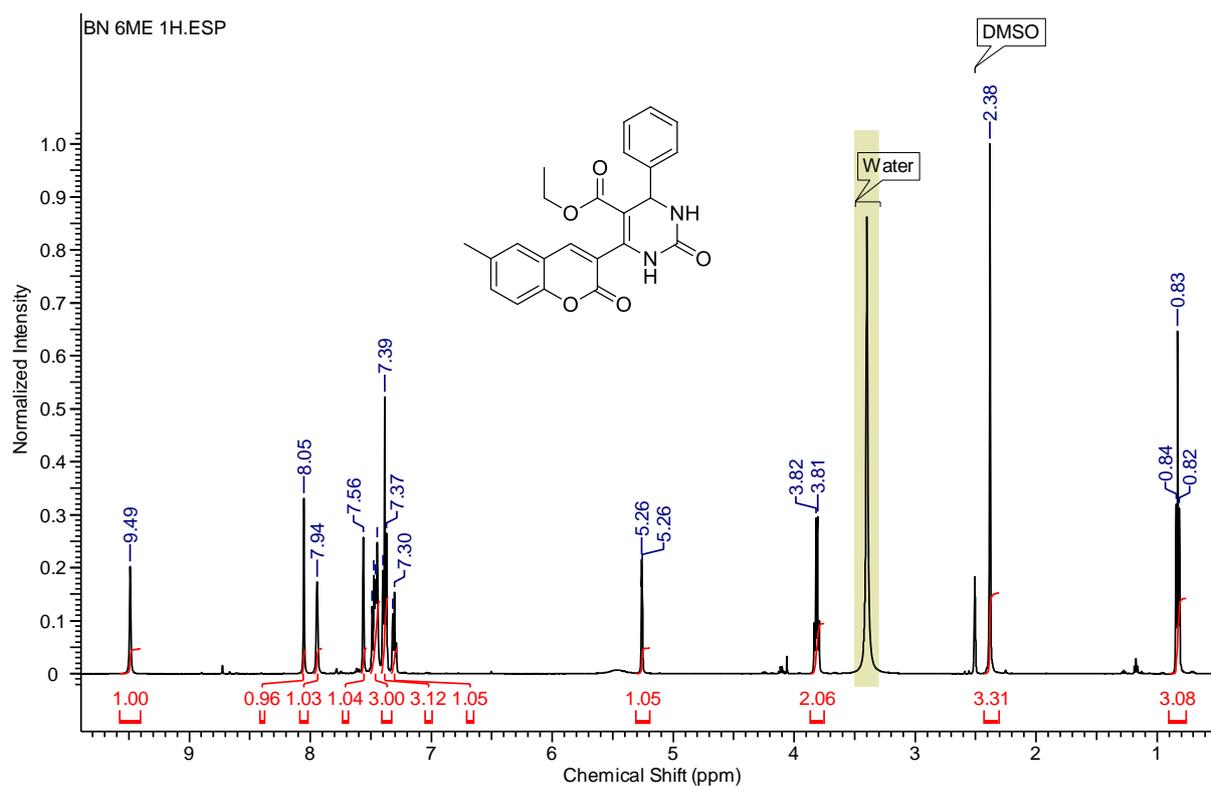


Fig. S76 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165c** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

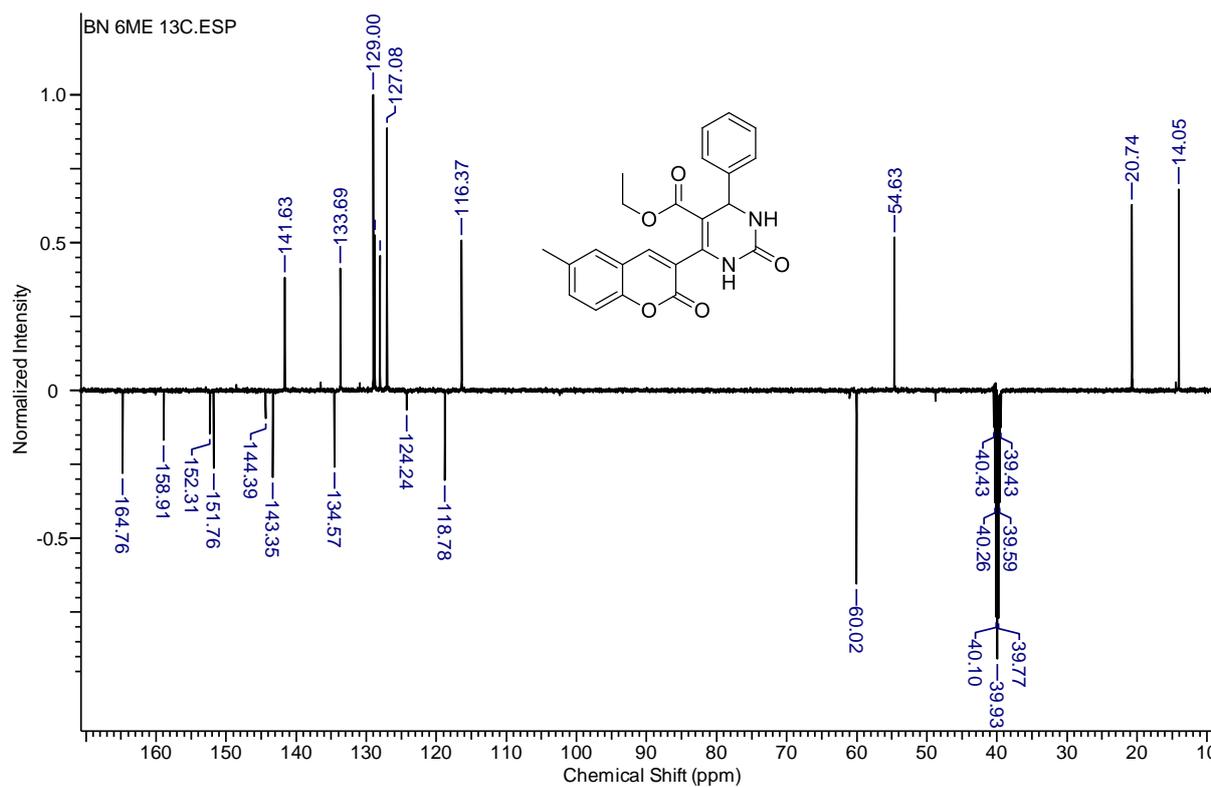


Fig. S77 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165d** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

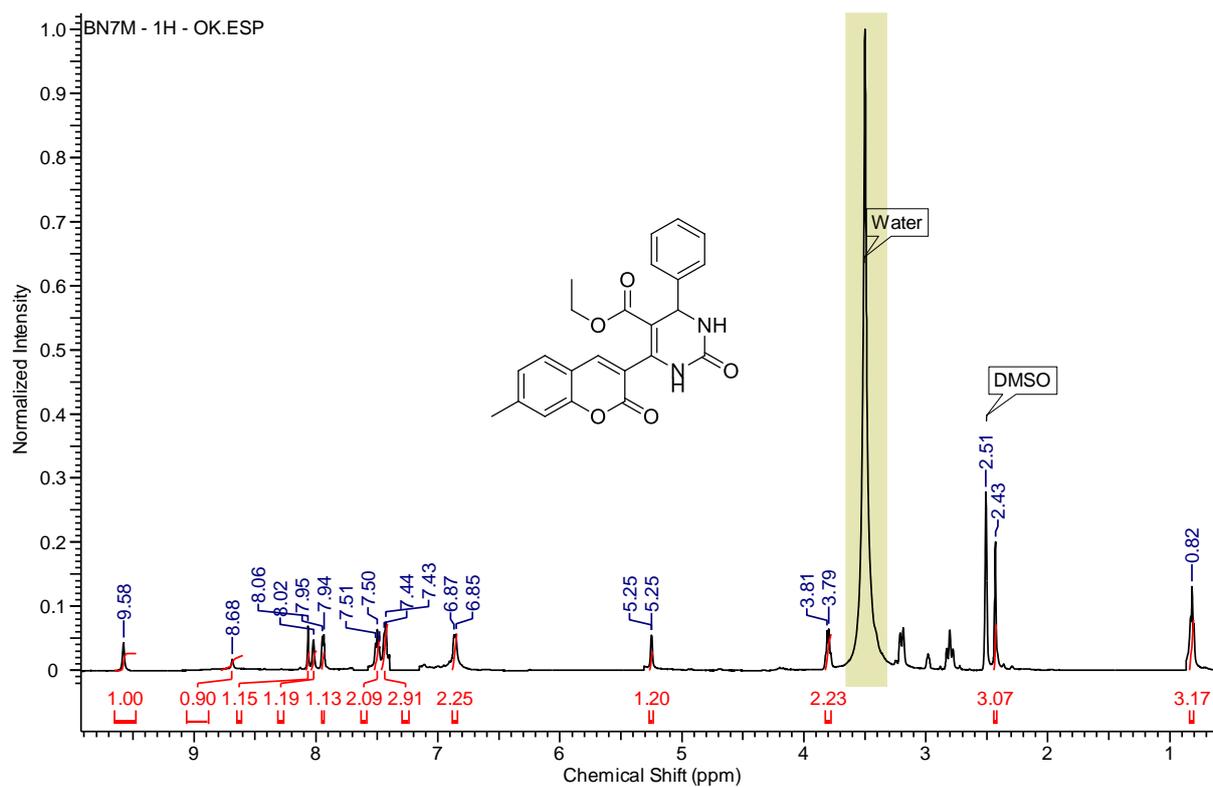


Fig. S78 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165d** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

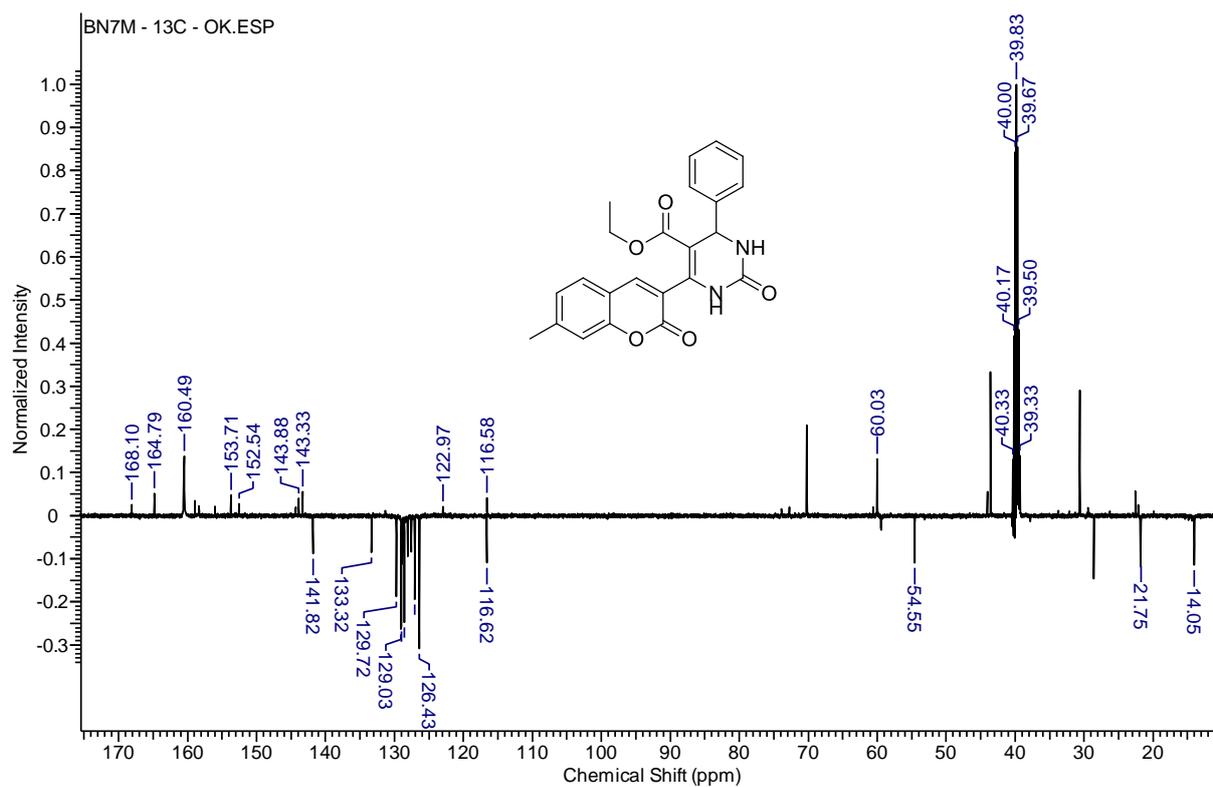


Fig. S79 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165e** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

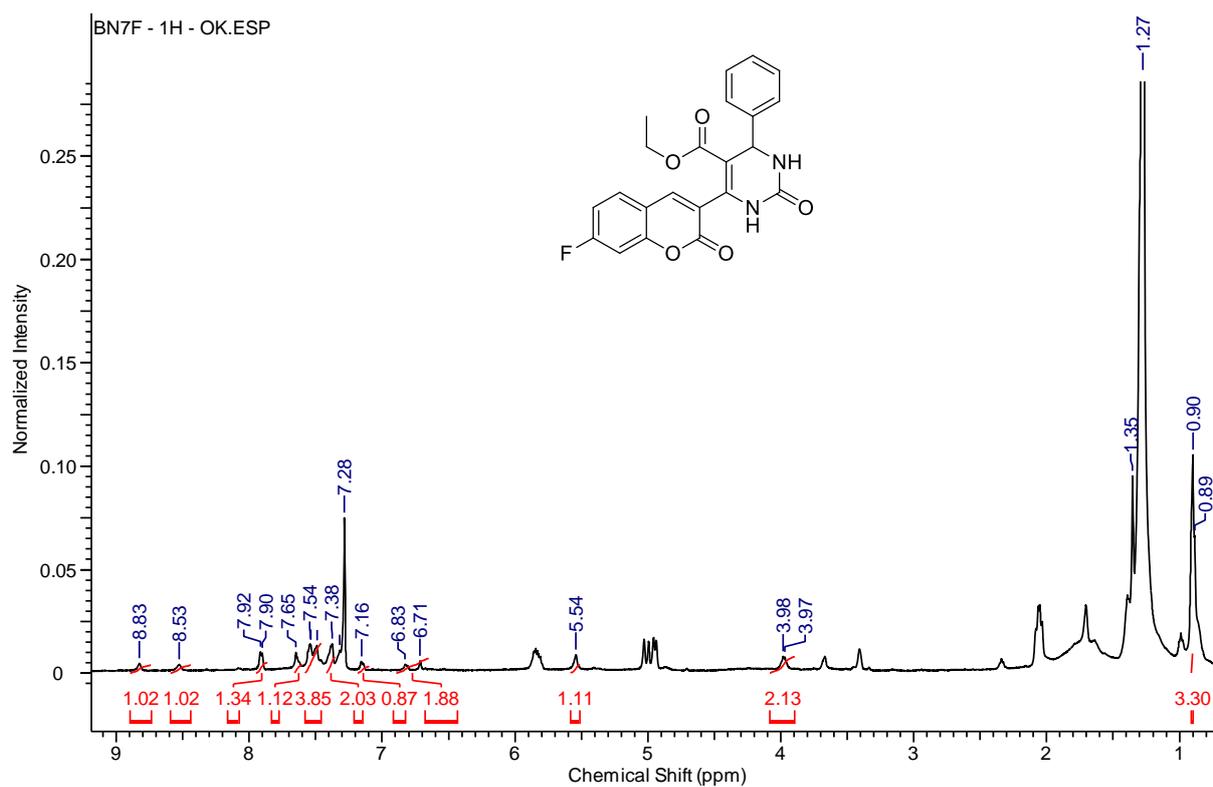


Fig. S80 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165e** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

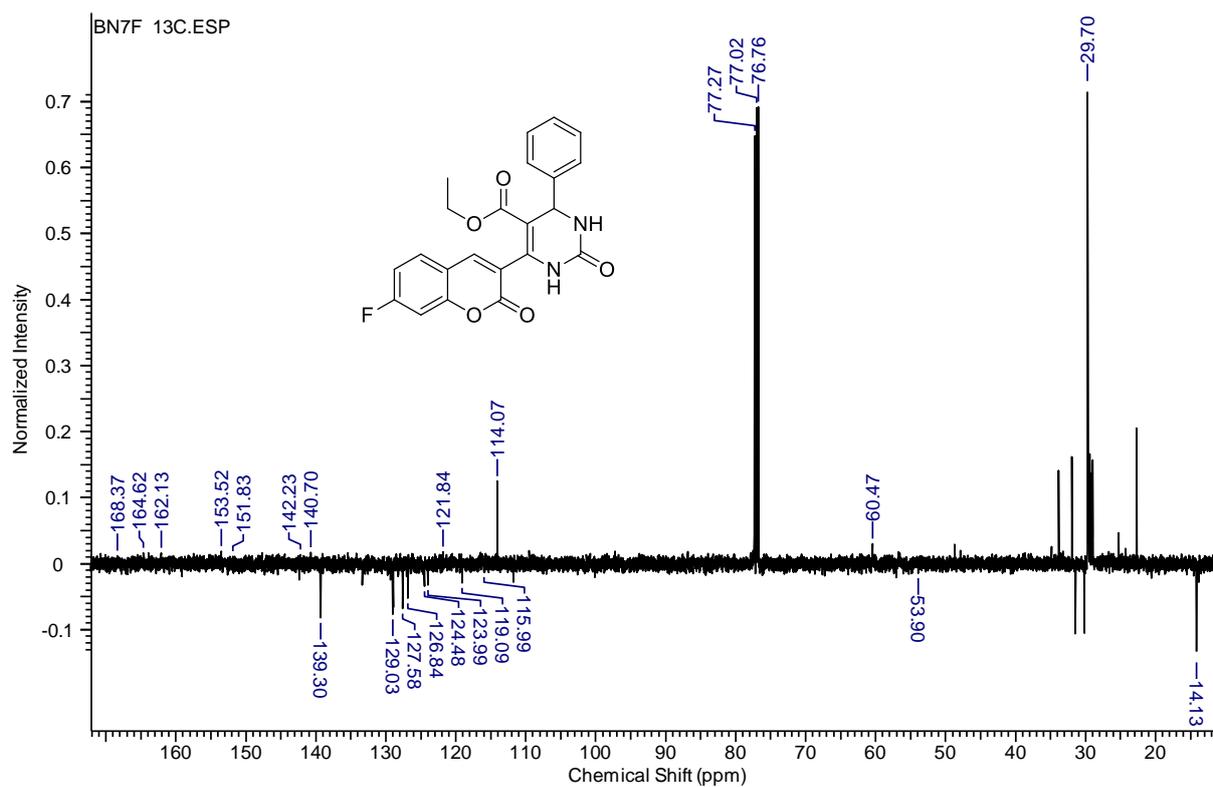


Fig. S81 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165f** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

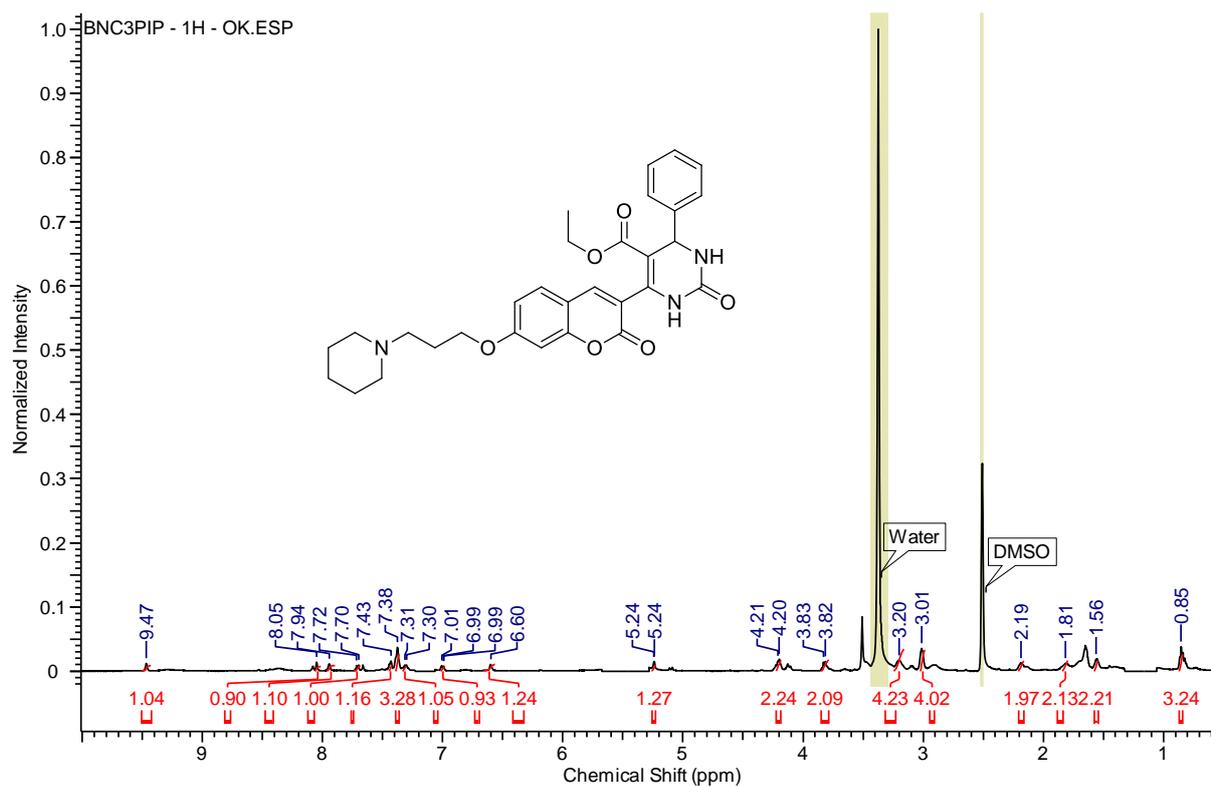


Fig. S82 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165f** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

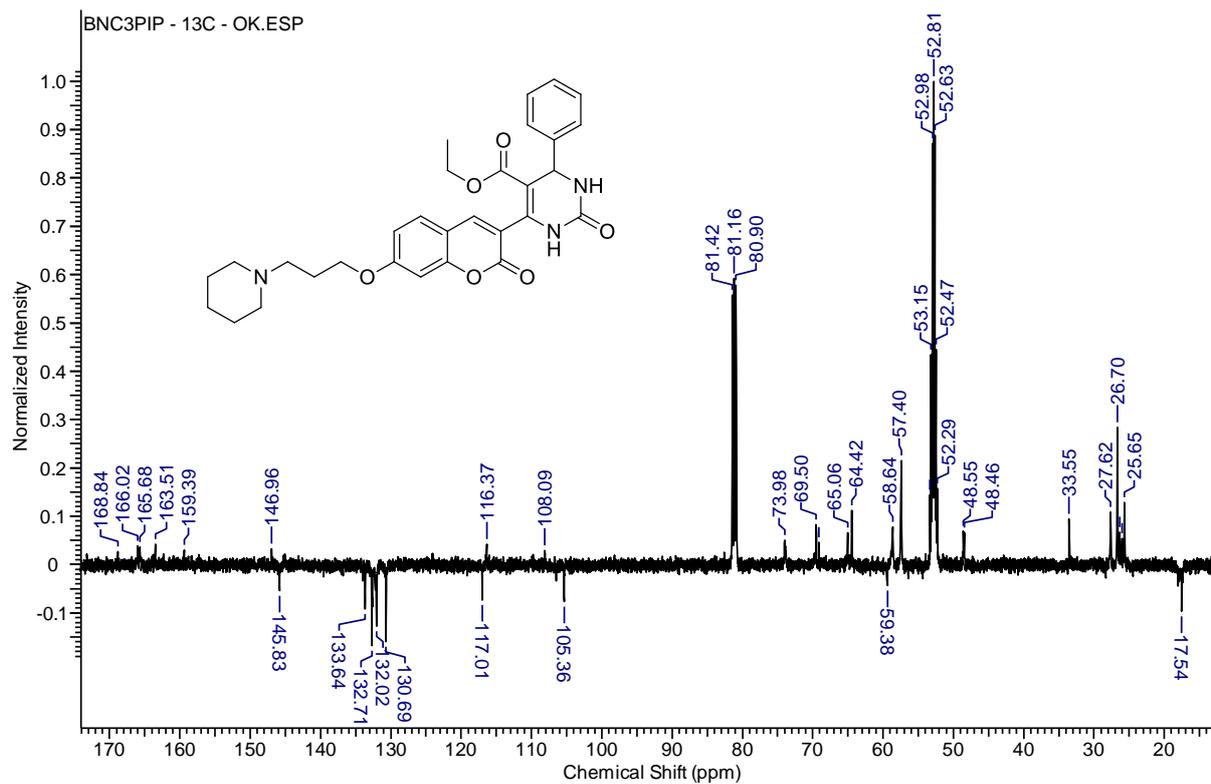


Fig. S83 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165g** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

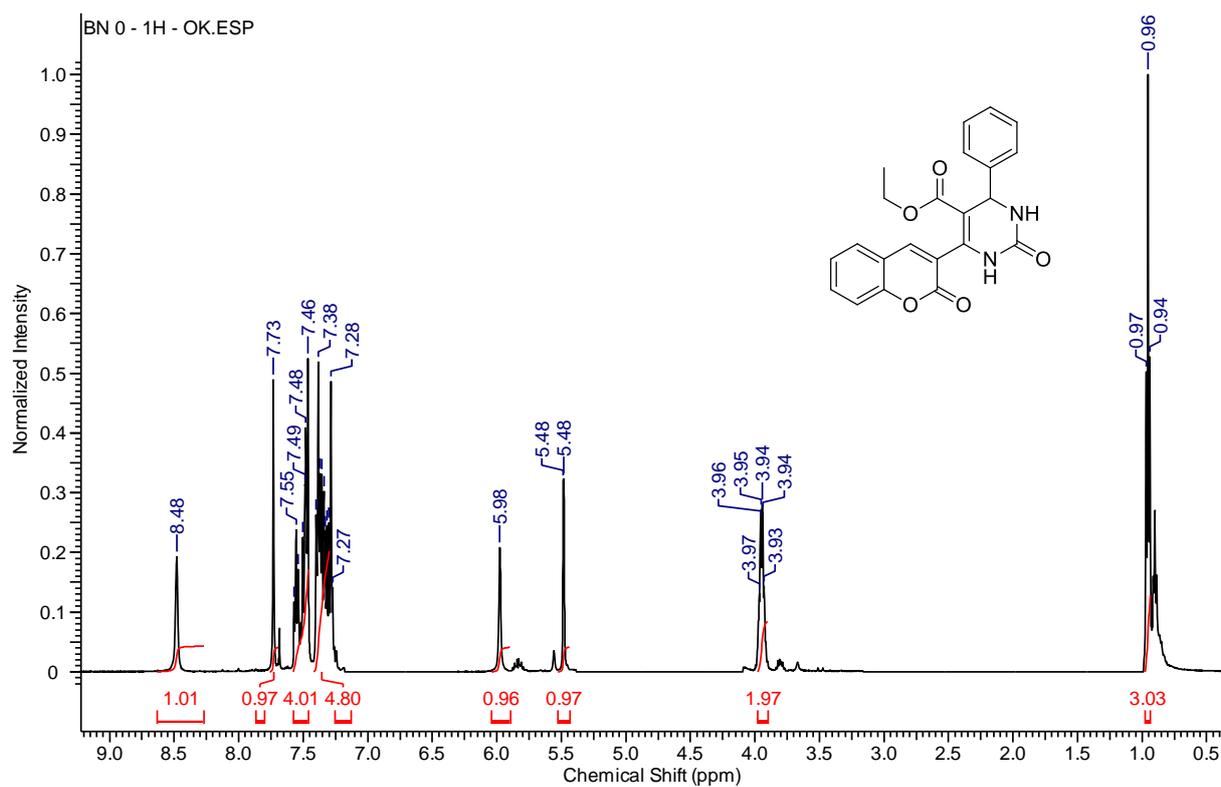


Fig. S84 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165g** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

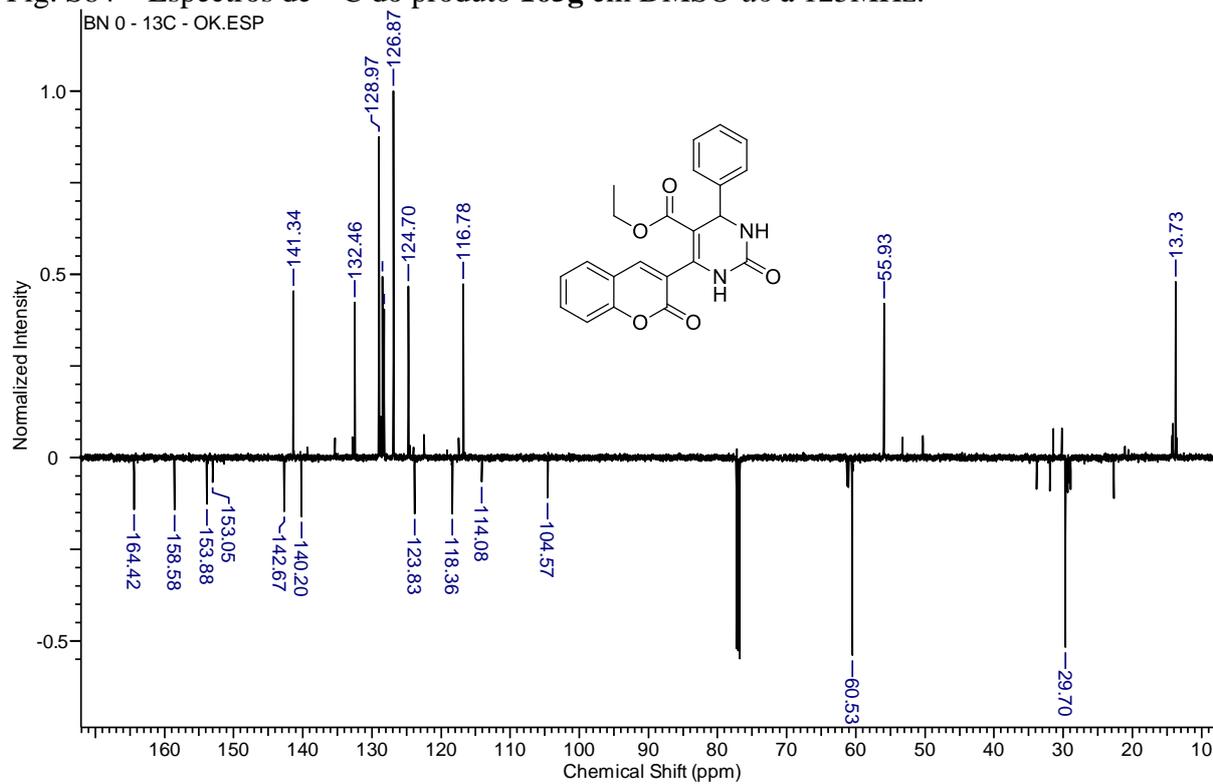


Fig. S43 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165h** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

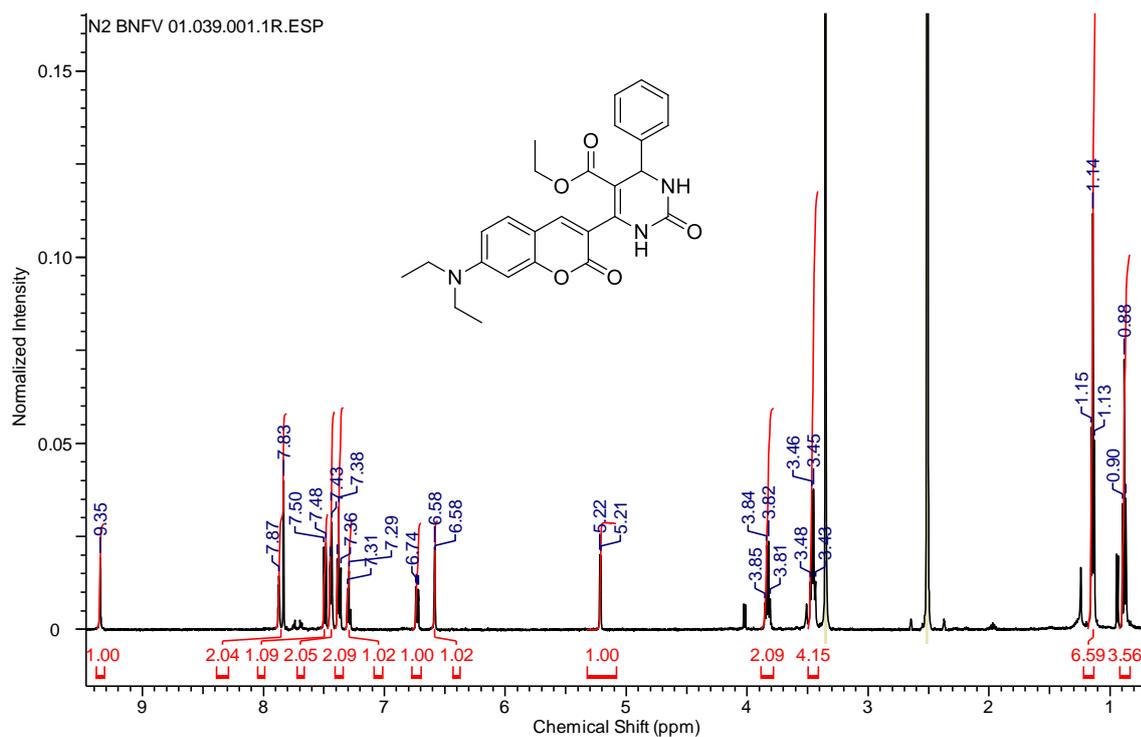


Fig. S44 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165h** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

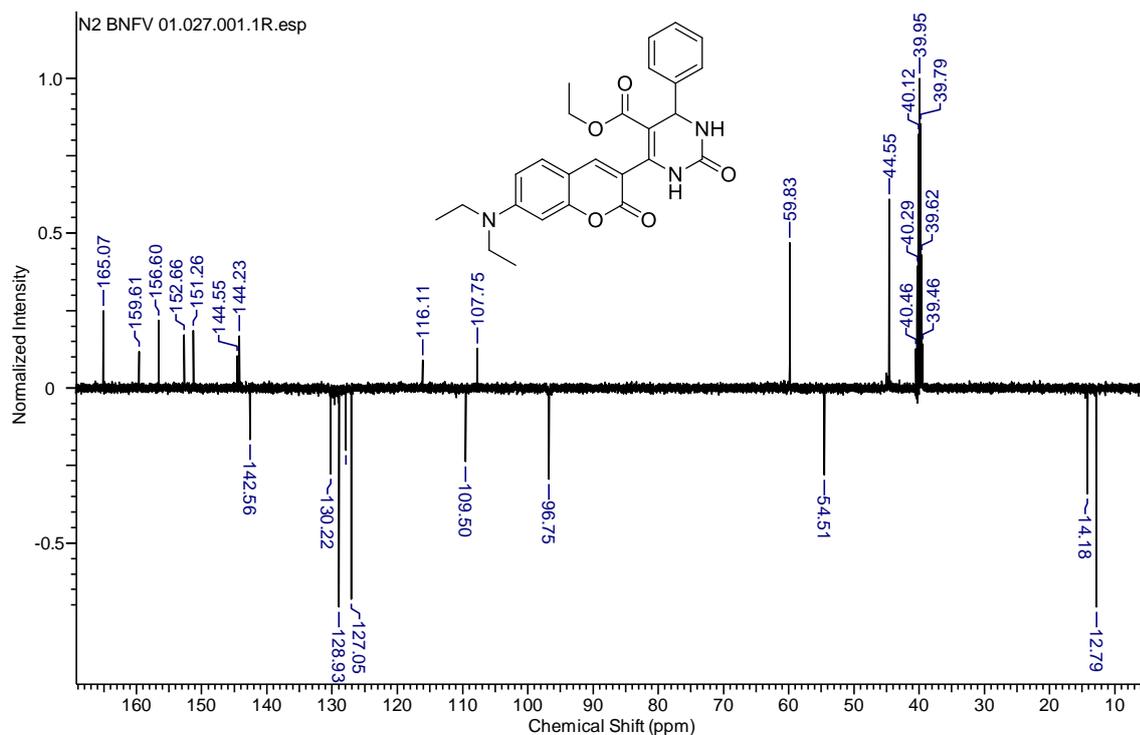




Fig. S47 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165j** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

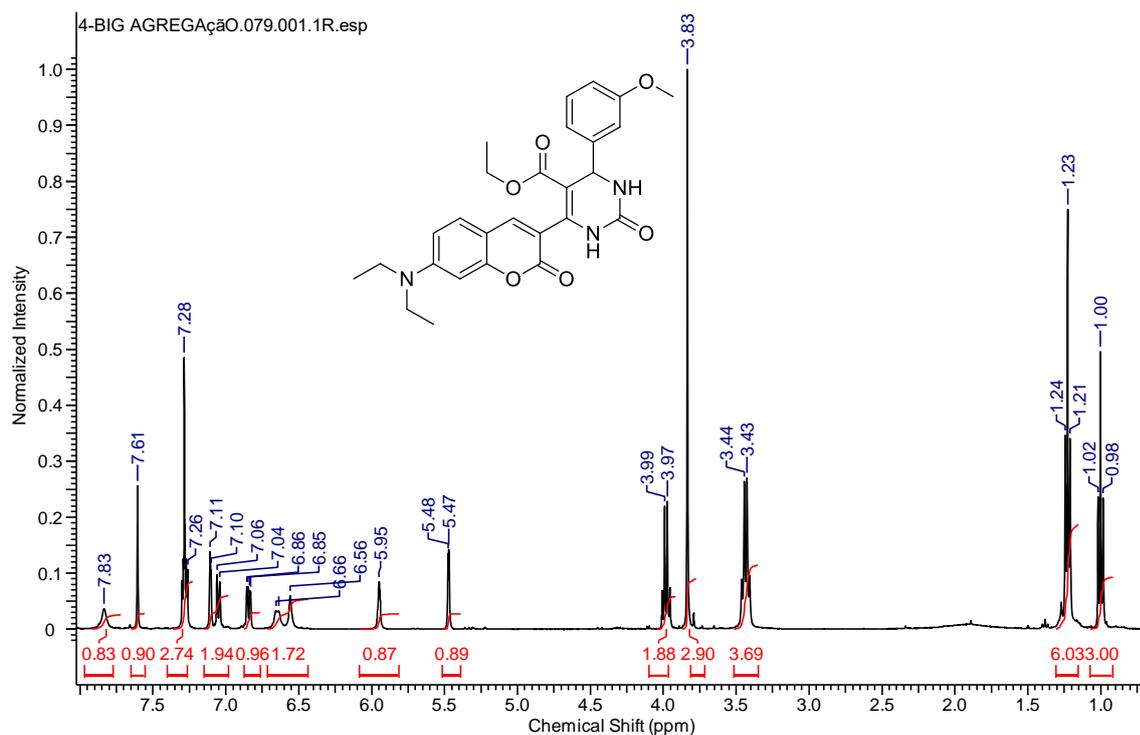


Fig. S48 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165j** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

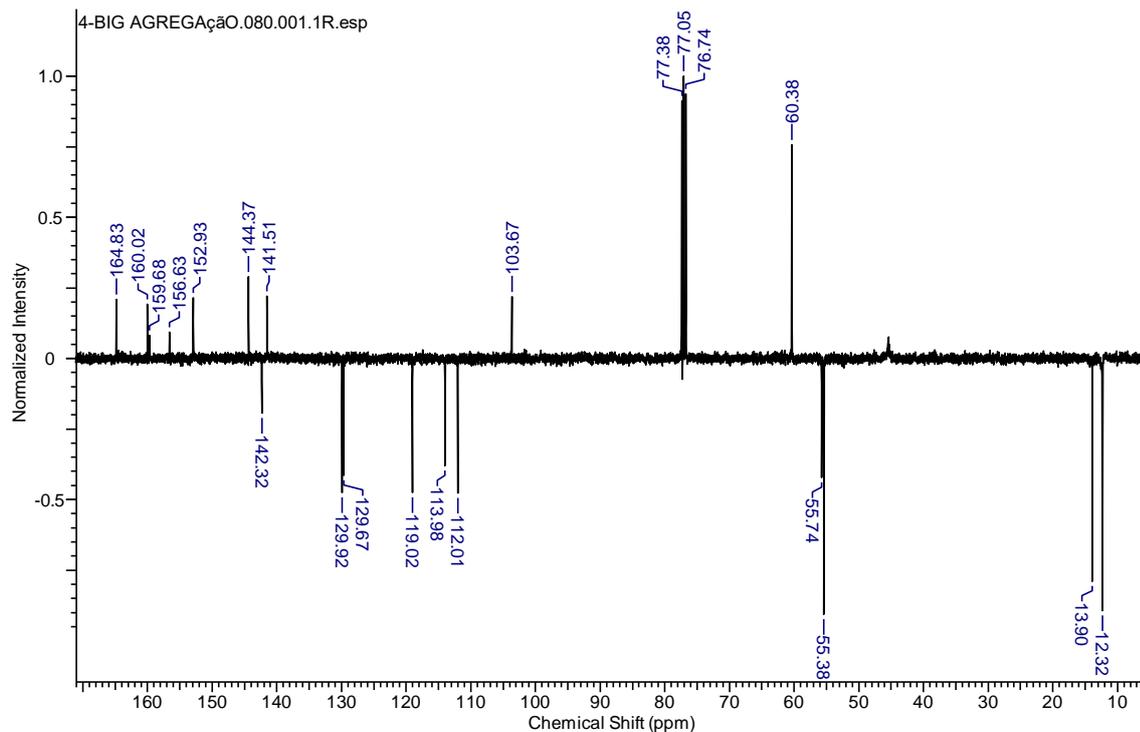


Fig. S49 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165k** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

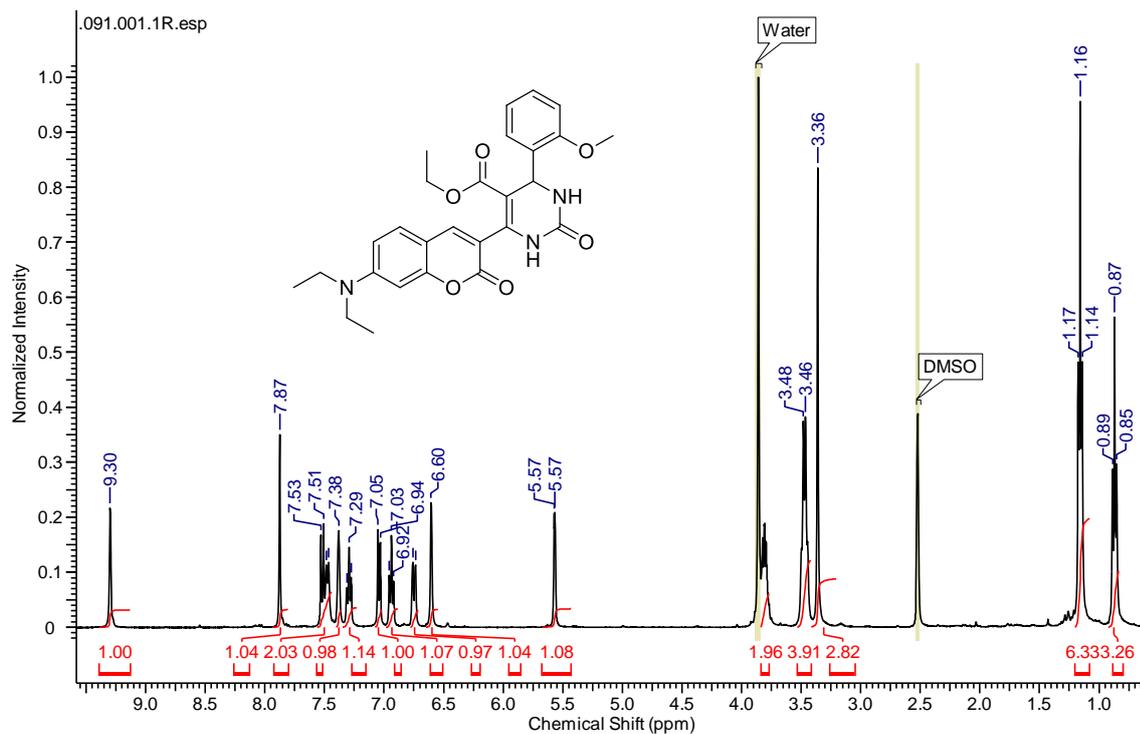


Fig. S50 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165k** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

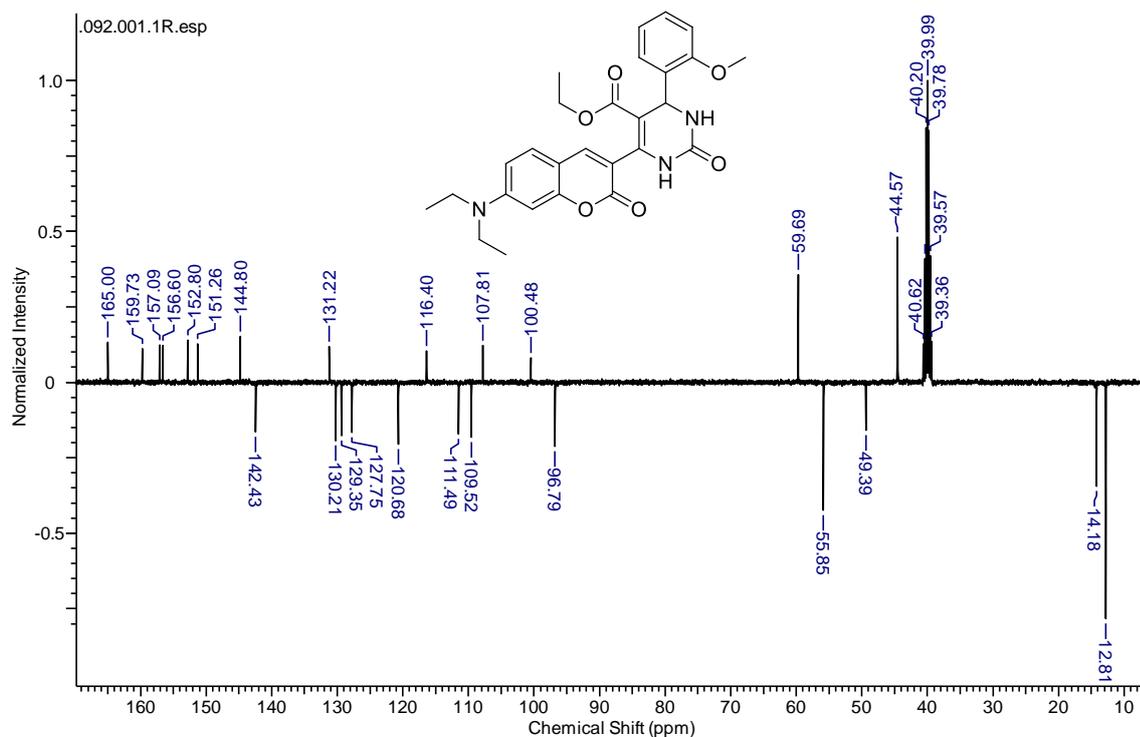


Fig. S51 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **1651** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

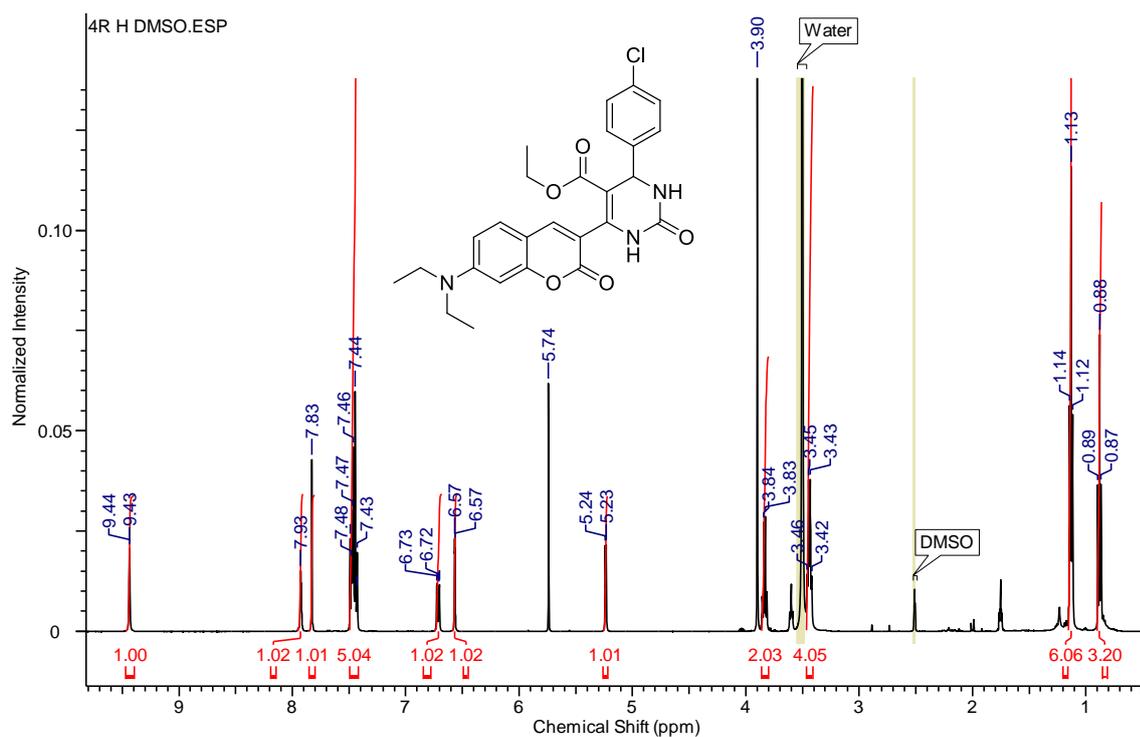


Fig. S52 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **1651** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

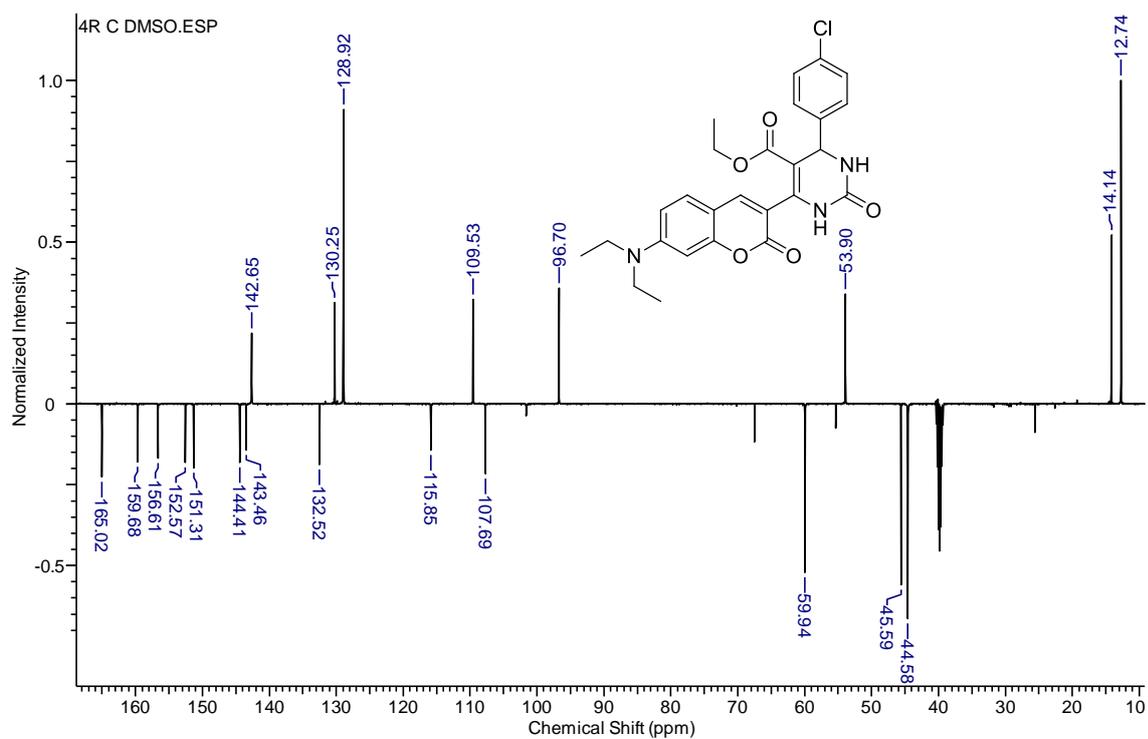


Fig. S53 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165m** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

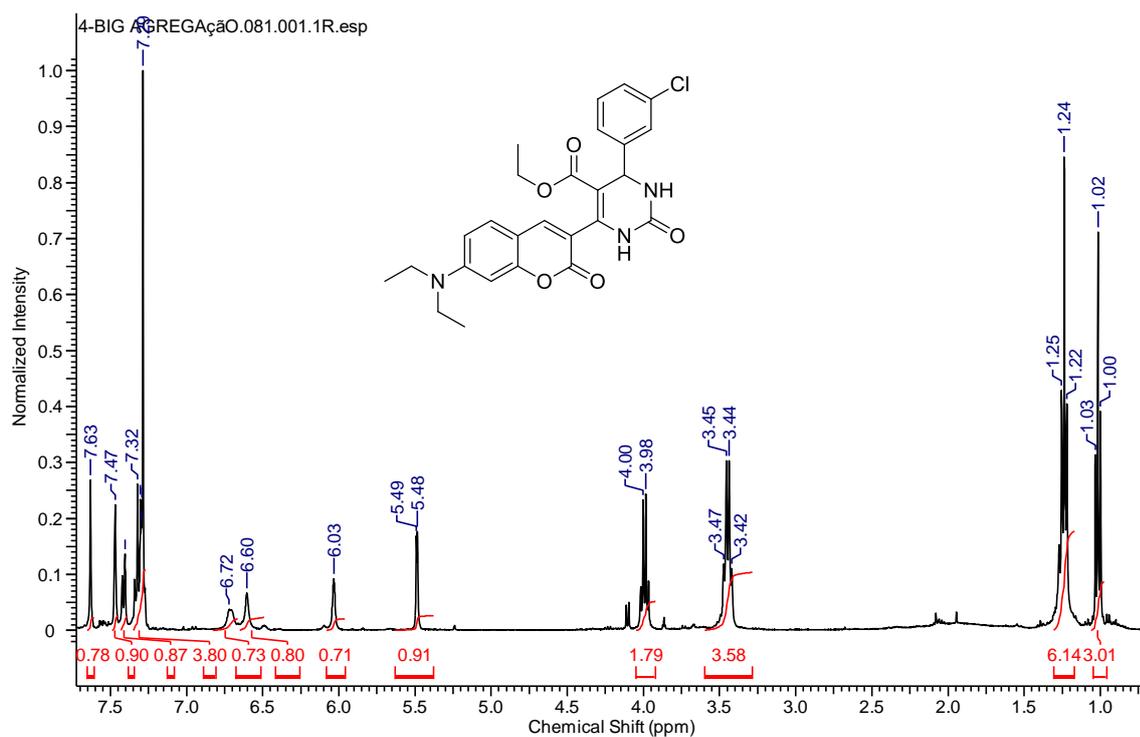


Fig. S54 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165m** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

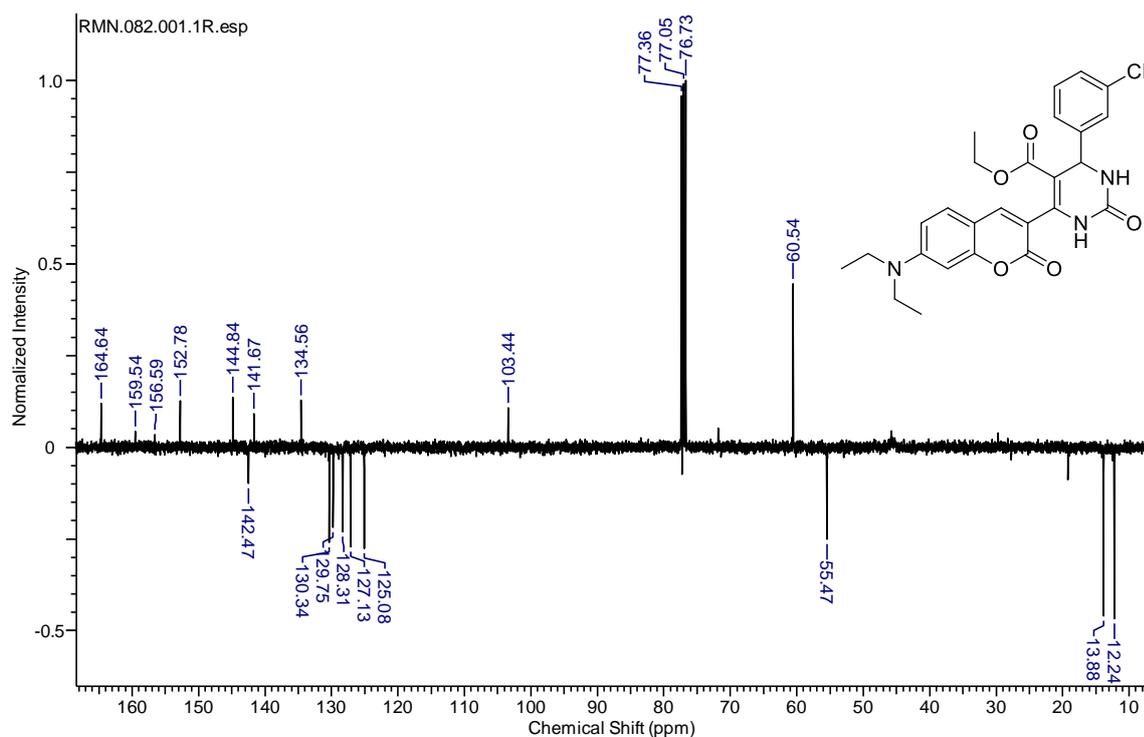


Fig. S55 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165n** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

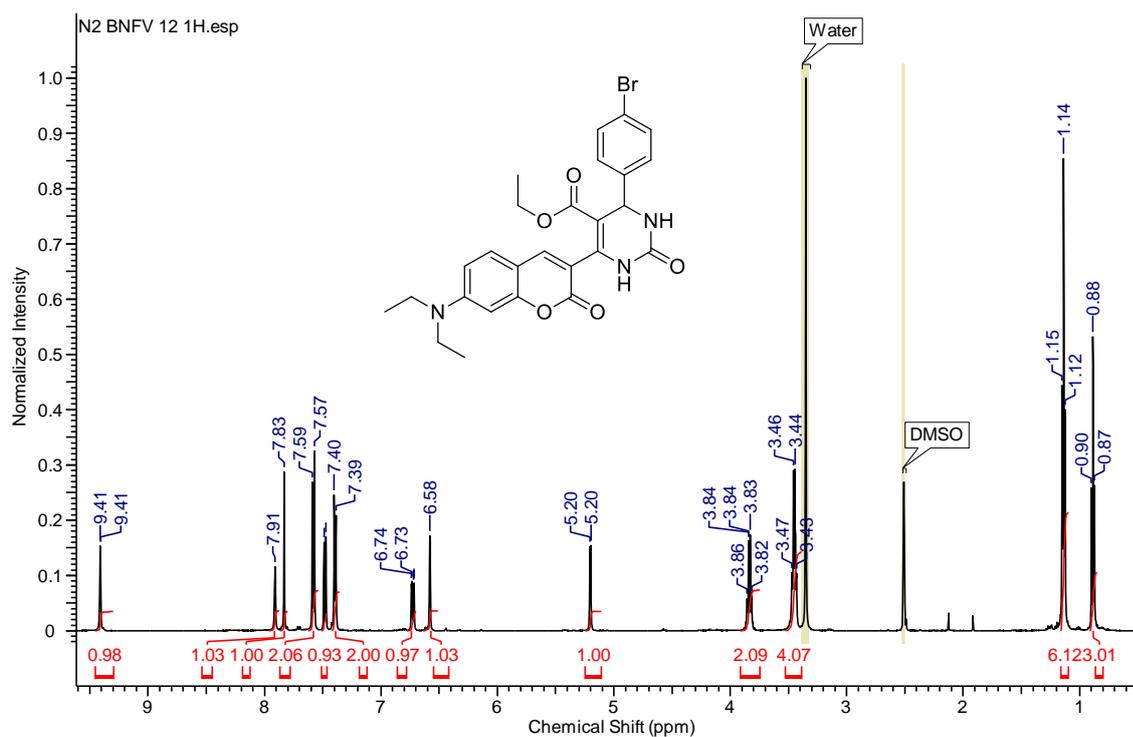


Fig. S56 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165n** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

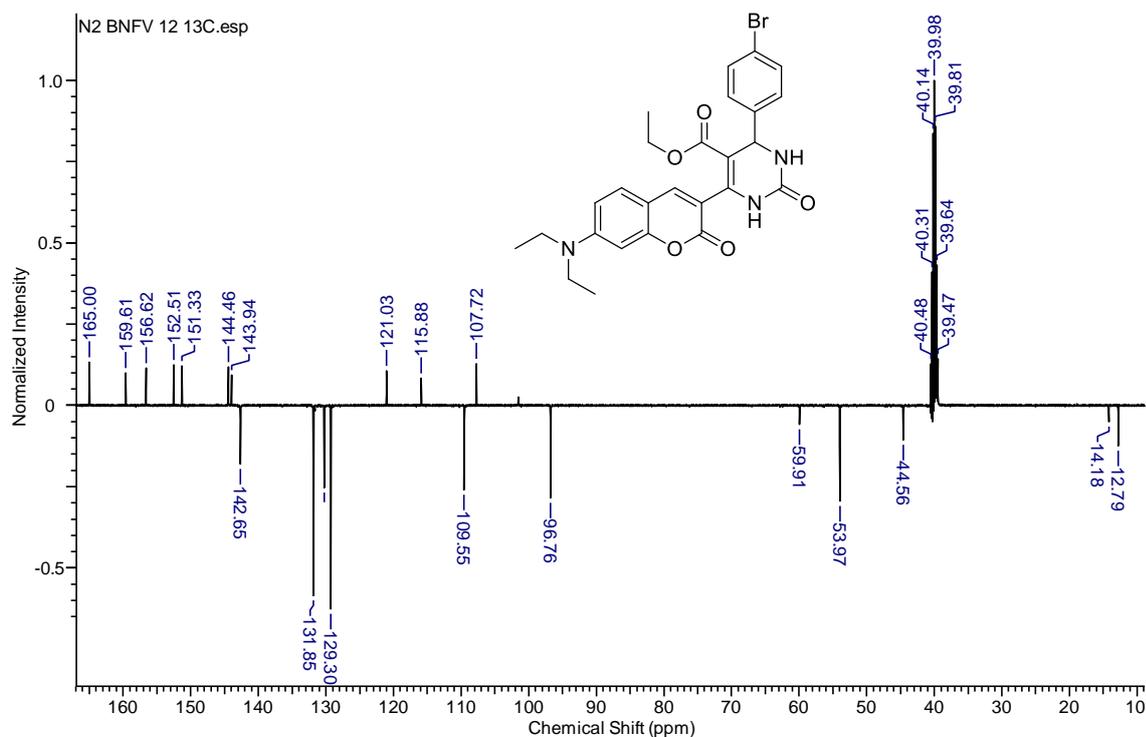


Fig. S57 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165o** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

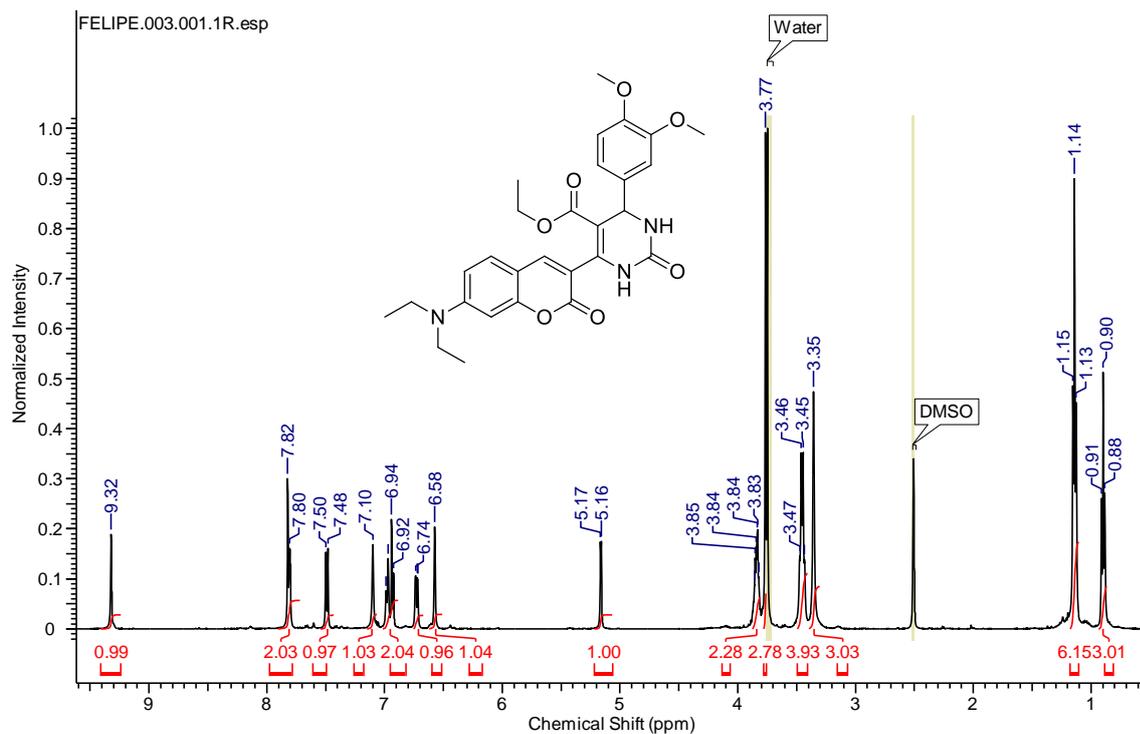


Fig. S58 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165o** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

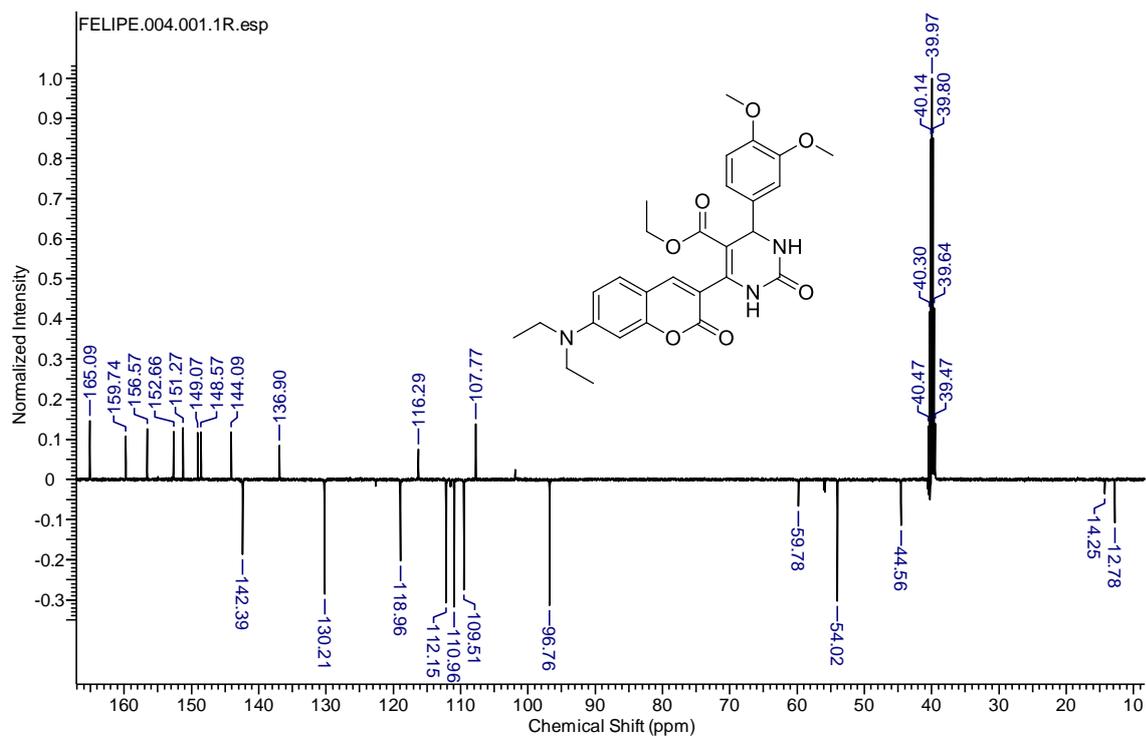




Fig. S61 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165q** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

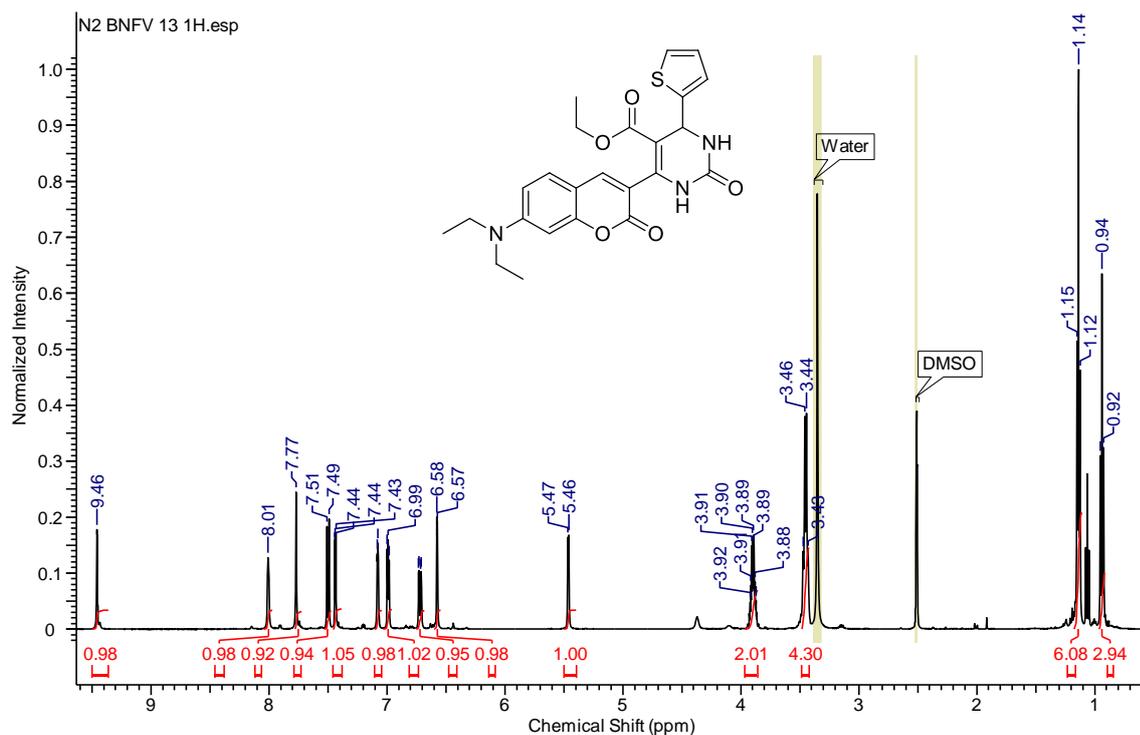


Fig. S62 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165q** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

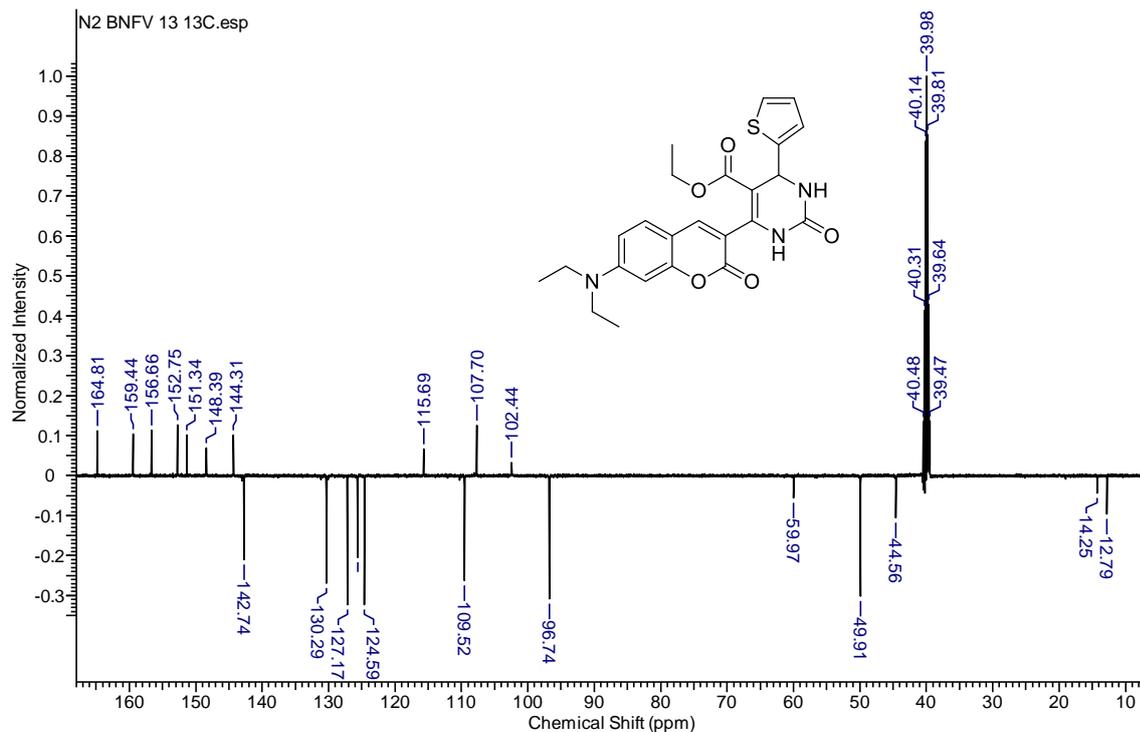


Fig. S63 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165r** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

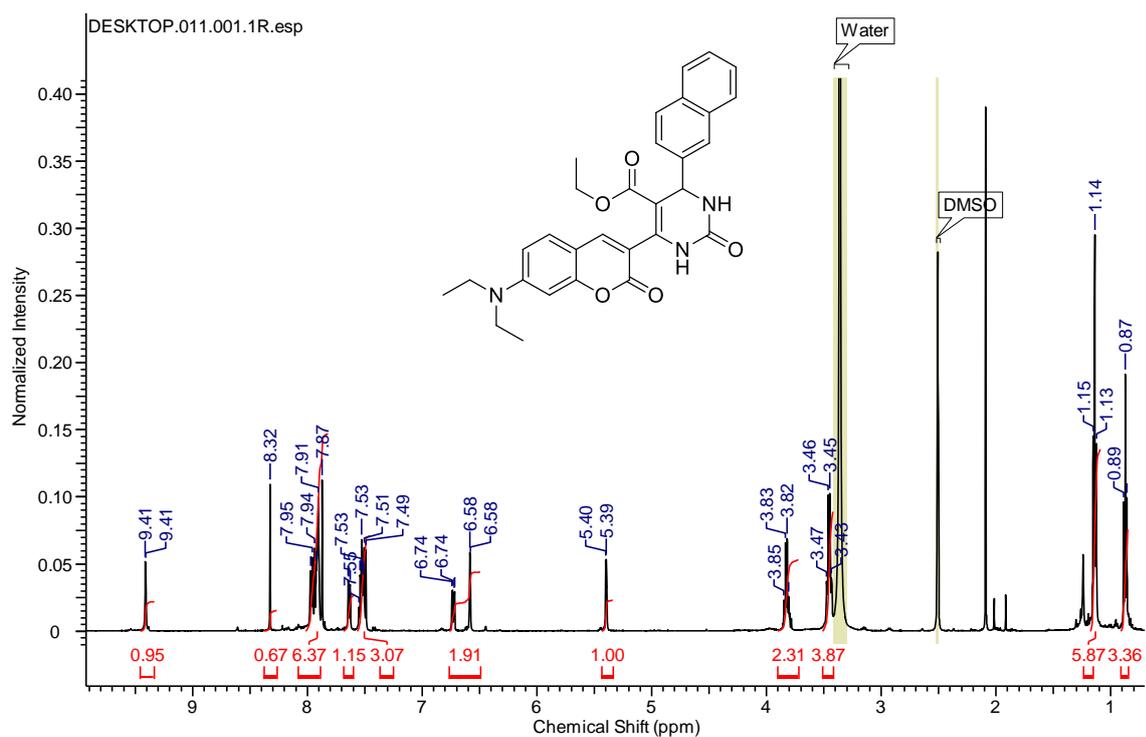


Fig. S64 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165r** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

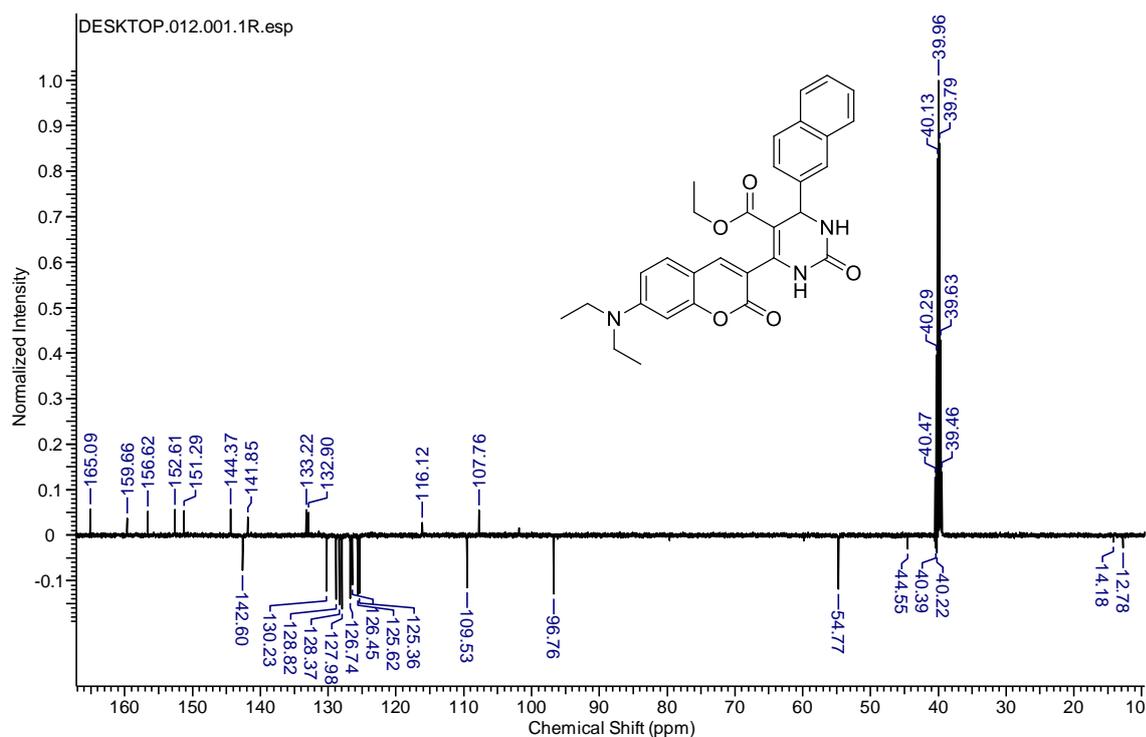




Fig. S67 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165t** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

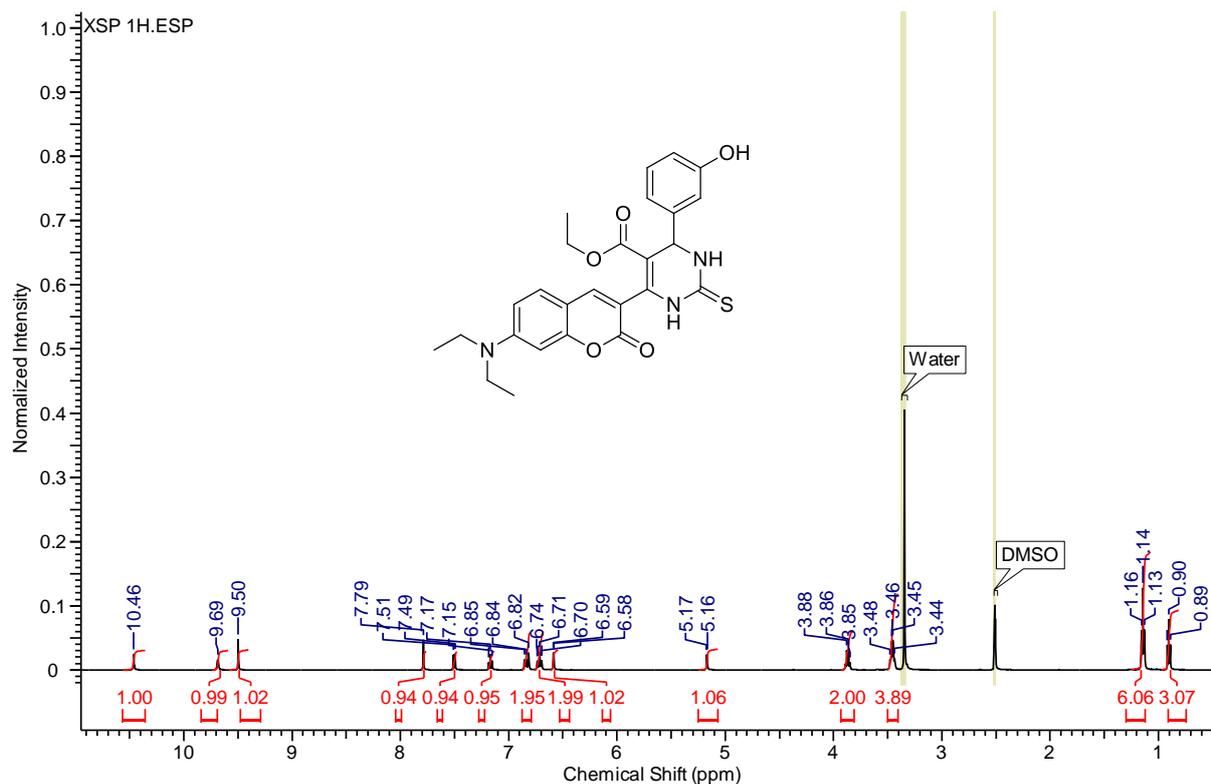


Fig. S68 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165t** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

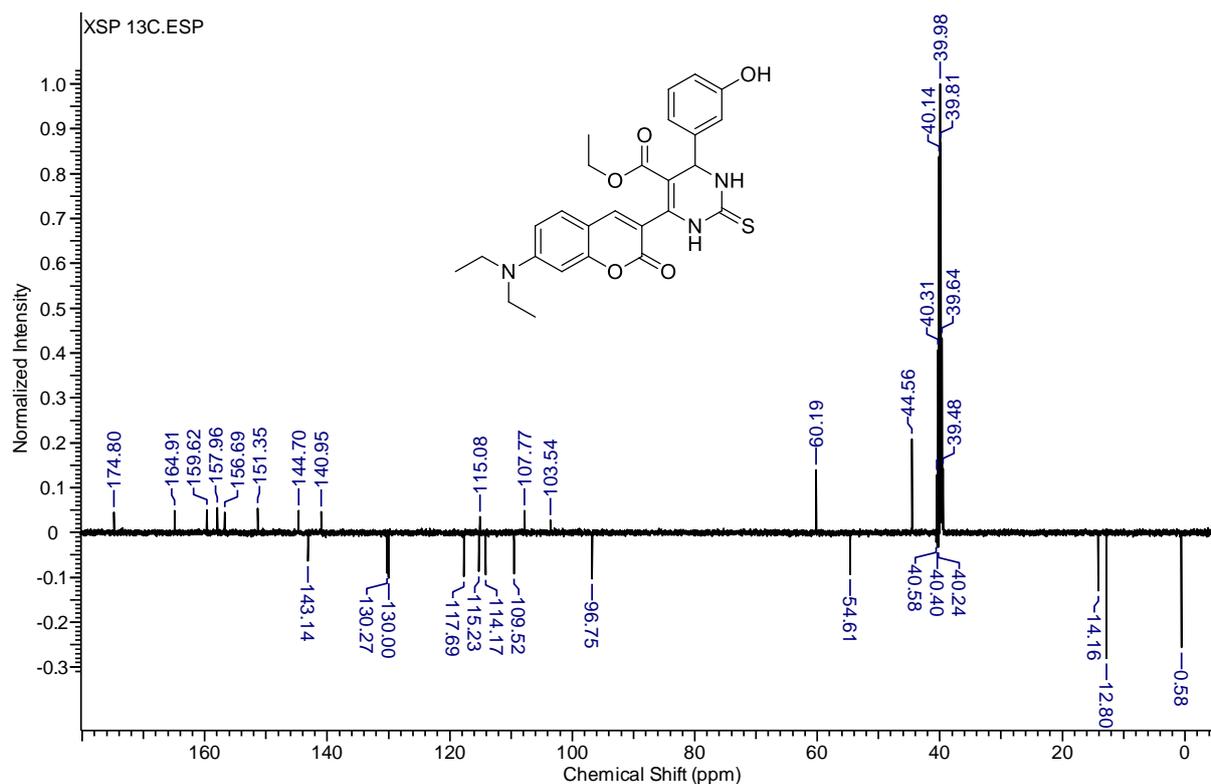


Fig. S69 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **165u** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

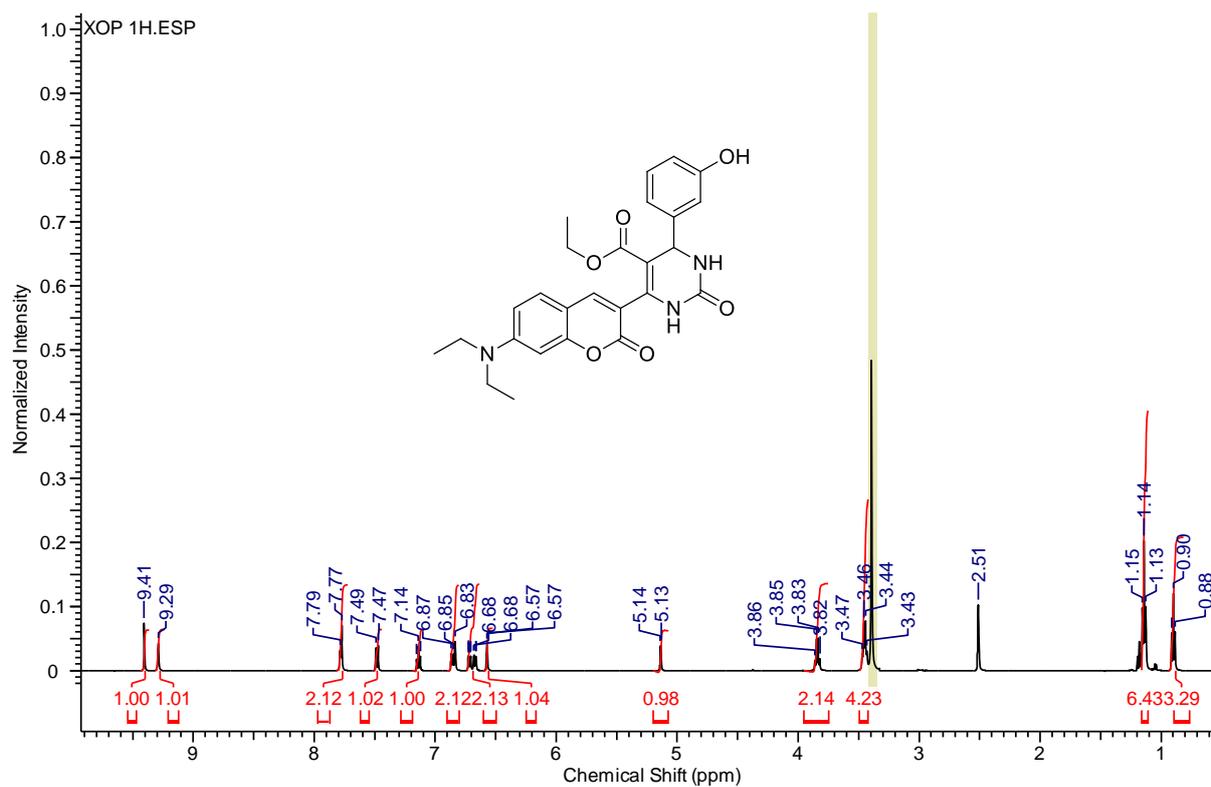


Fig. S70 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **165u** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

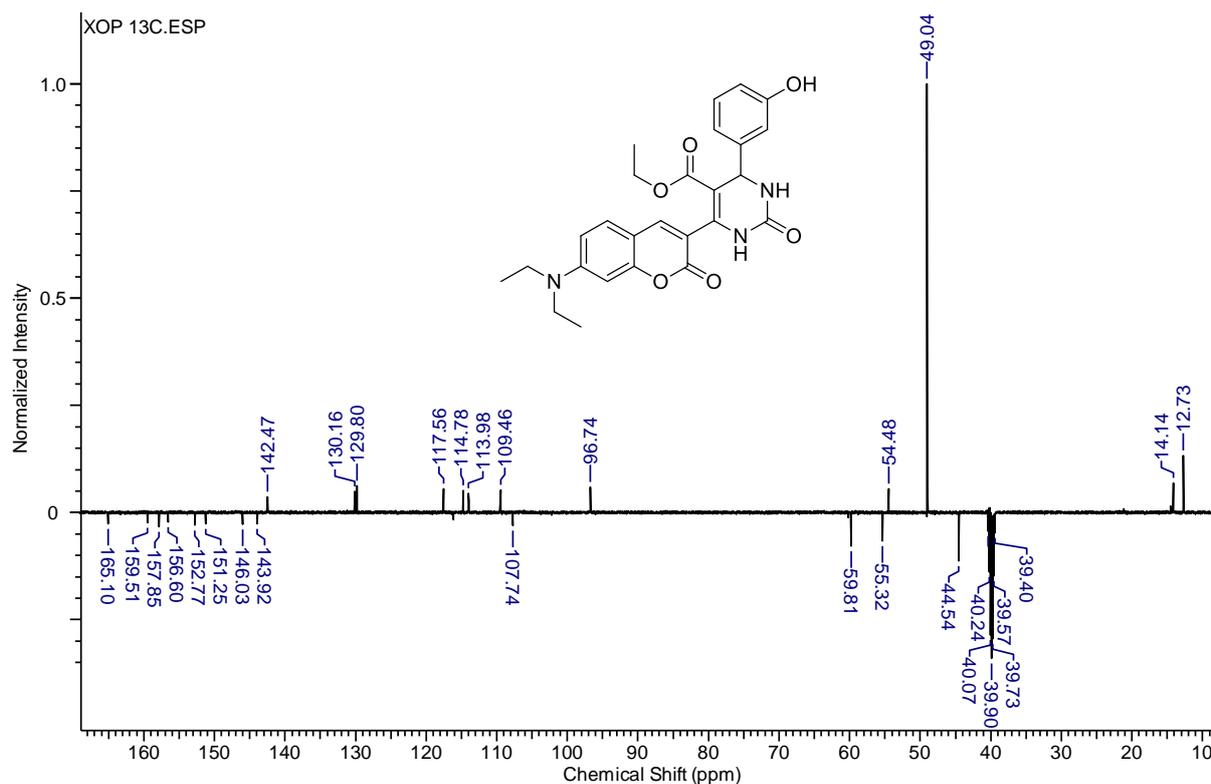


Fig. S85 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **221** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

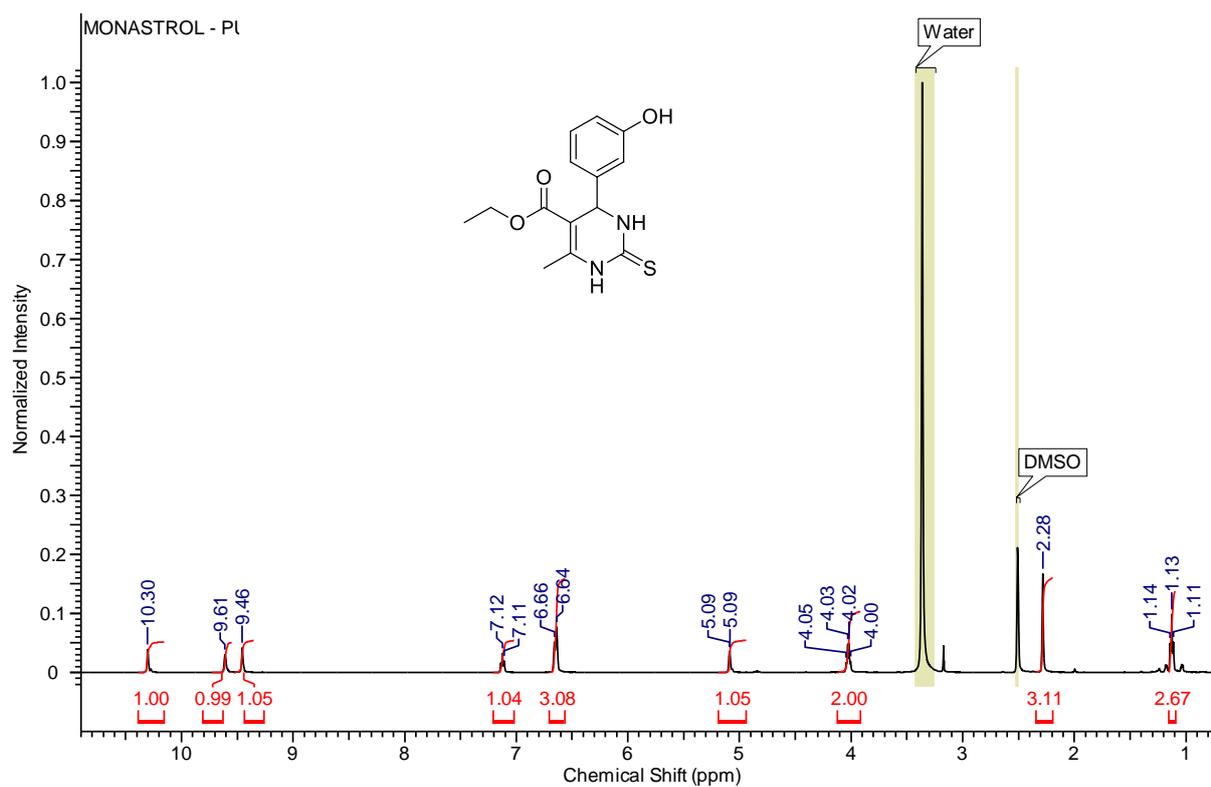


Fig. S86 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **221** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

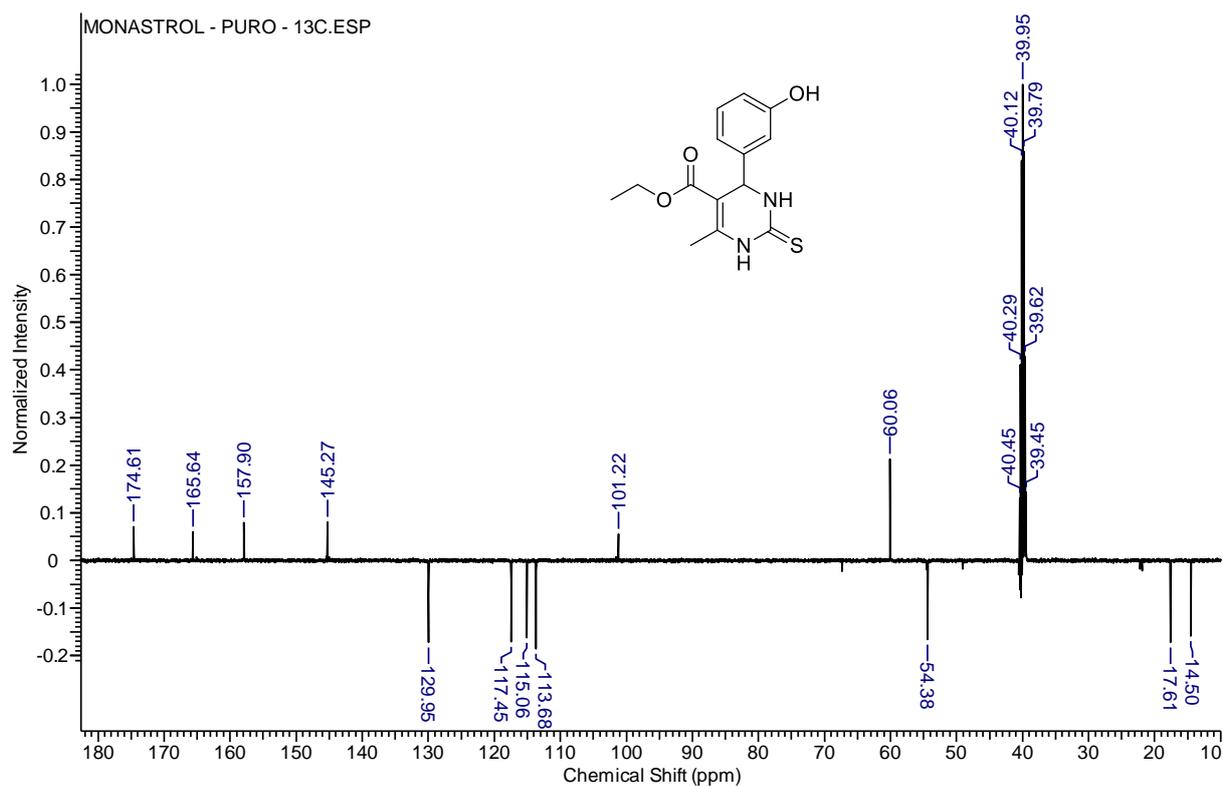


Fig. S87 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166a** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

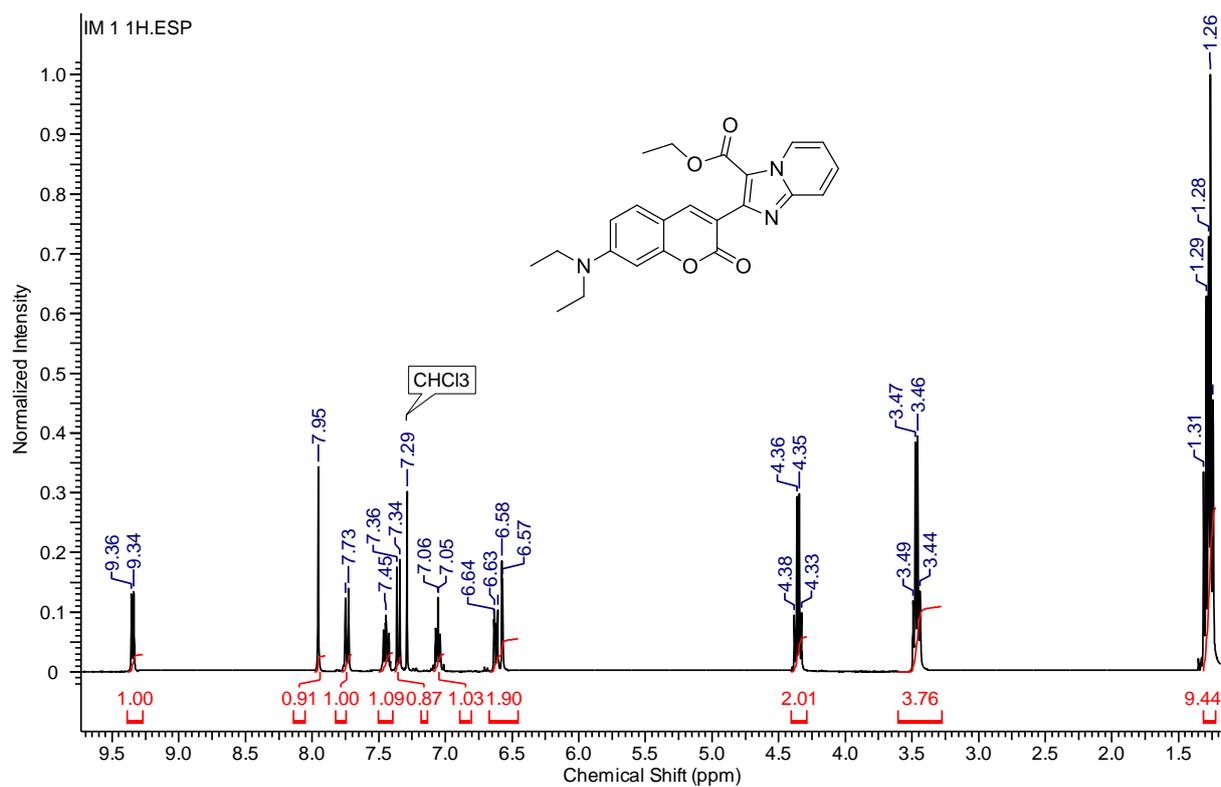


Fig. S88 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166a** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

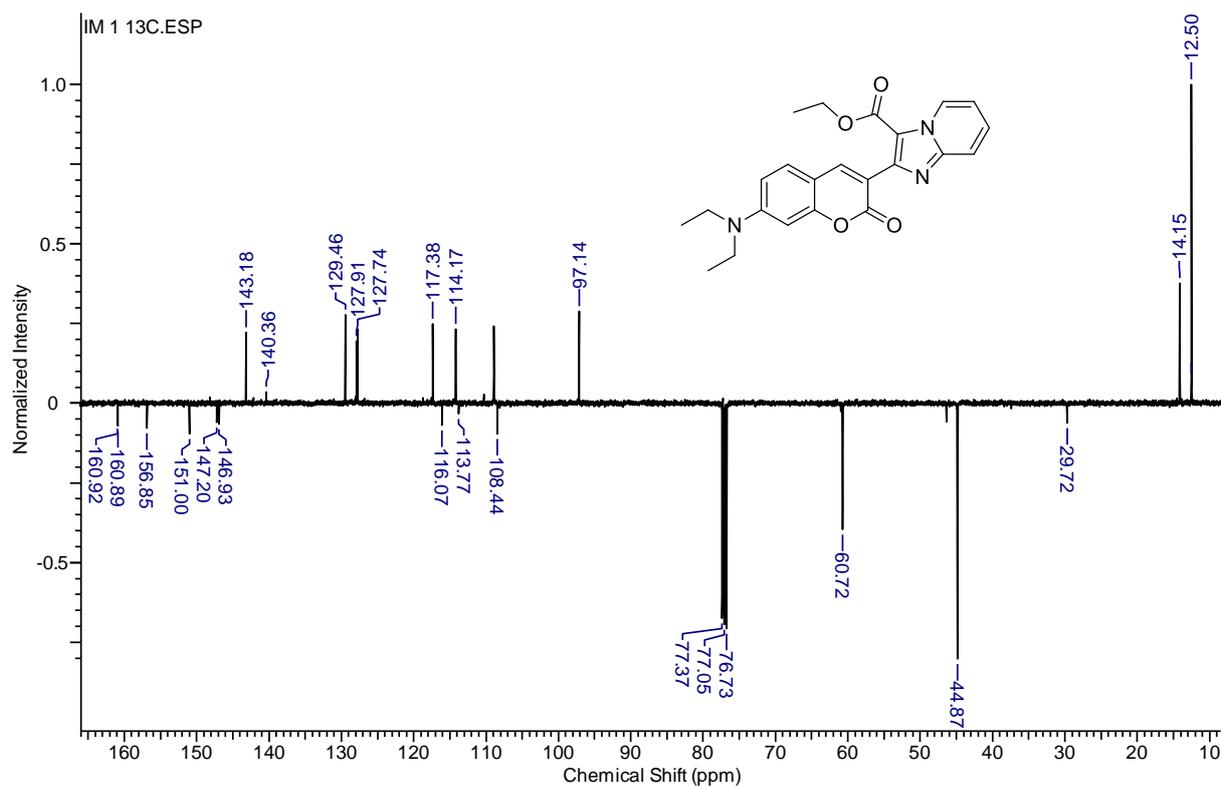


Fig. S89 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166b** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

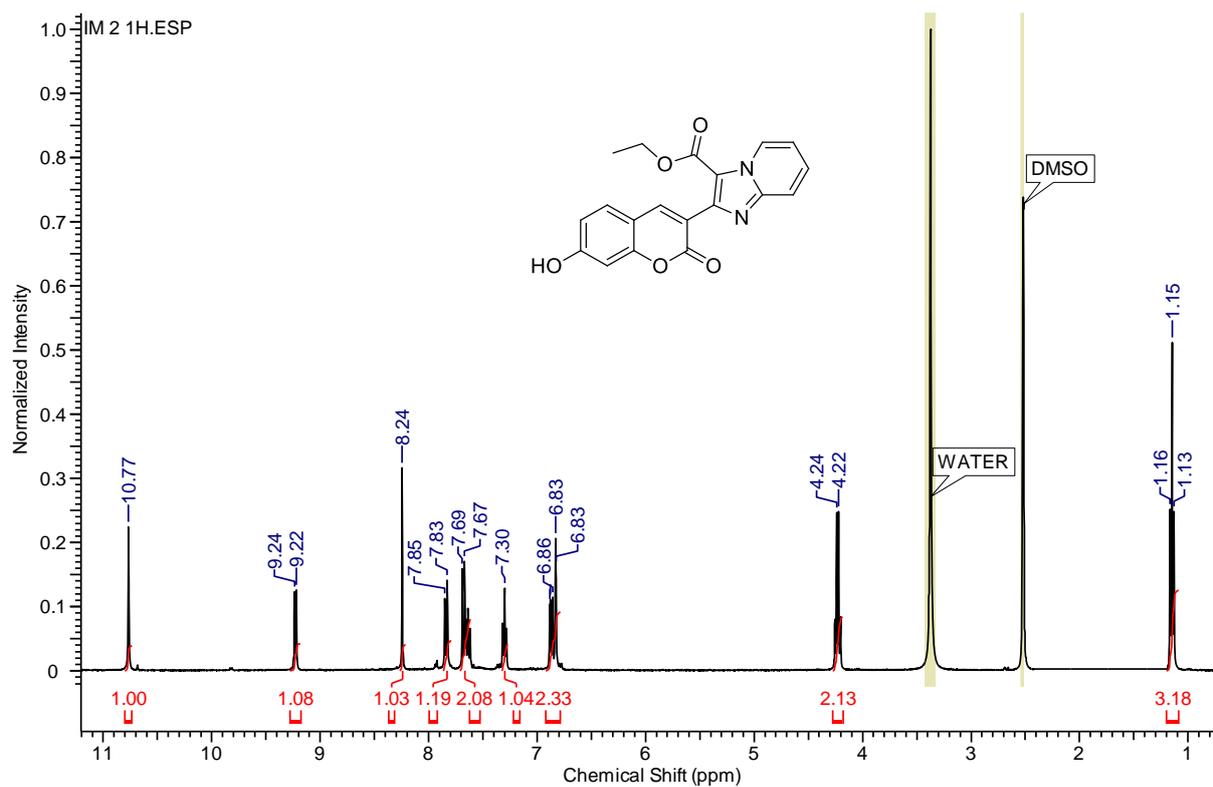


Fig. S90 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166b** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

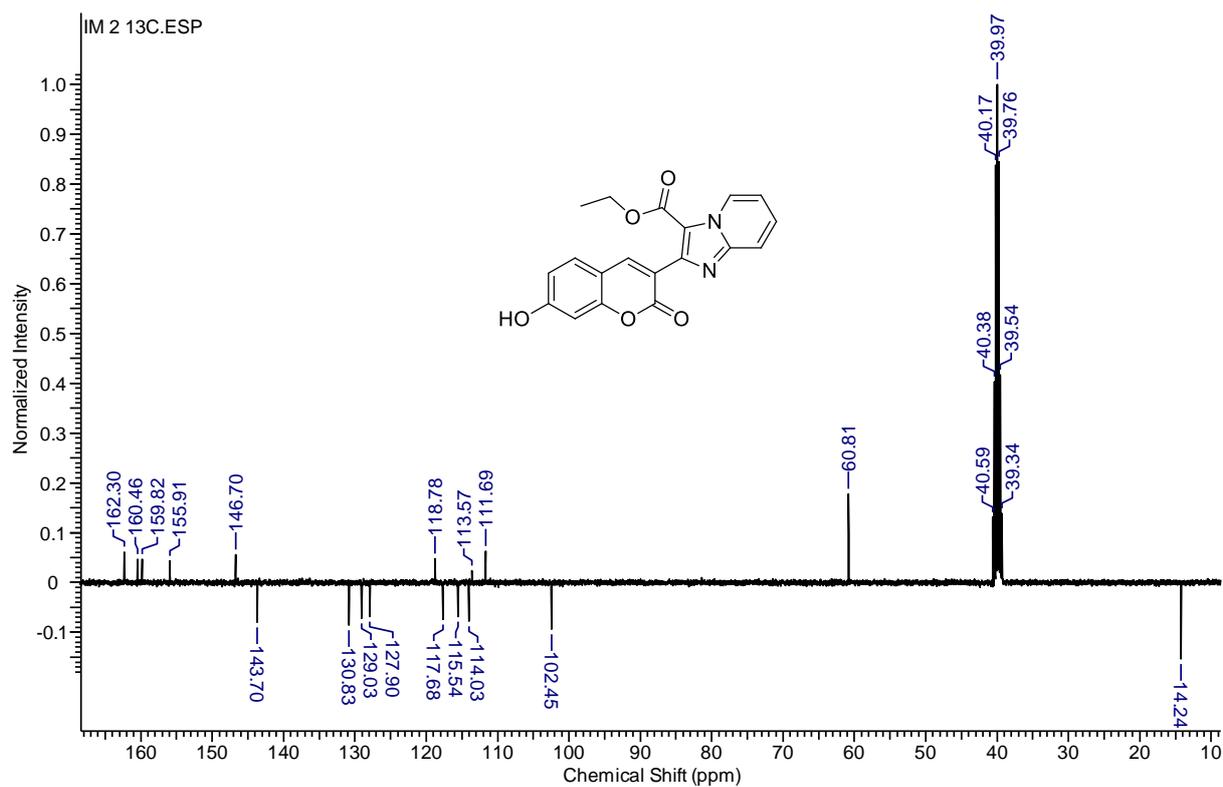


Fig. S91 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166c** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

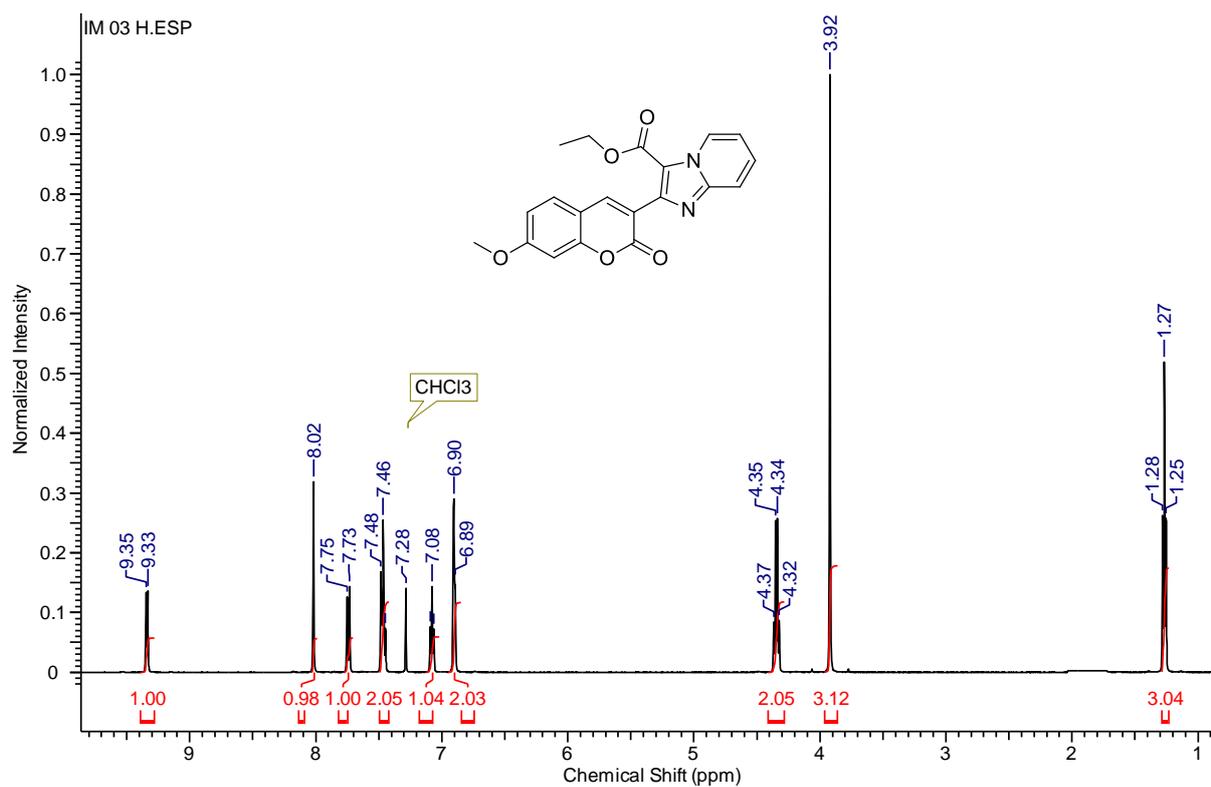


Fig. S92 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166c** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

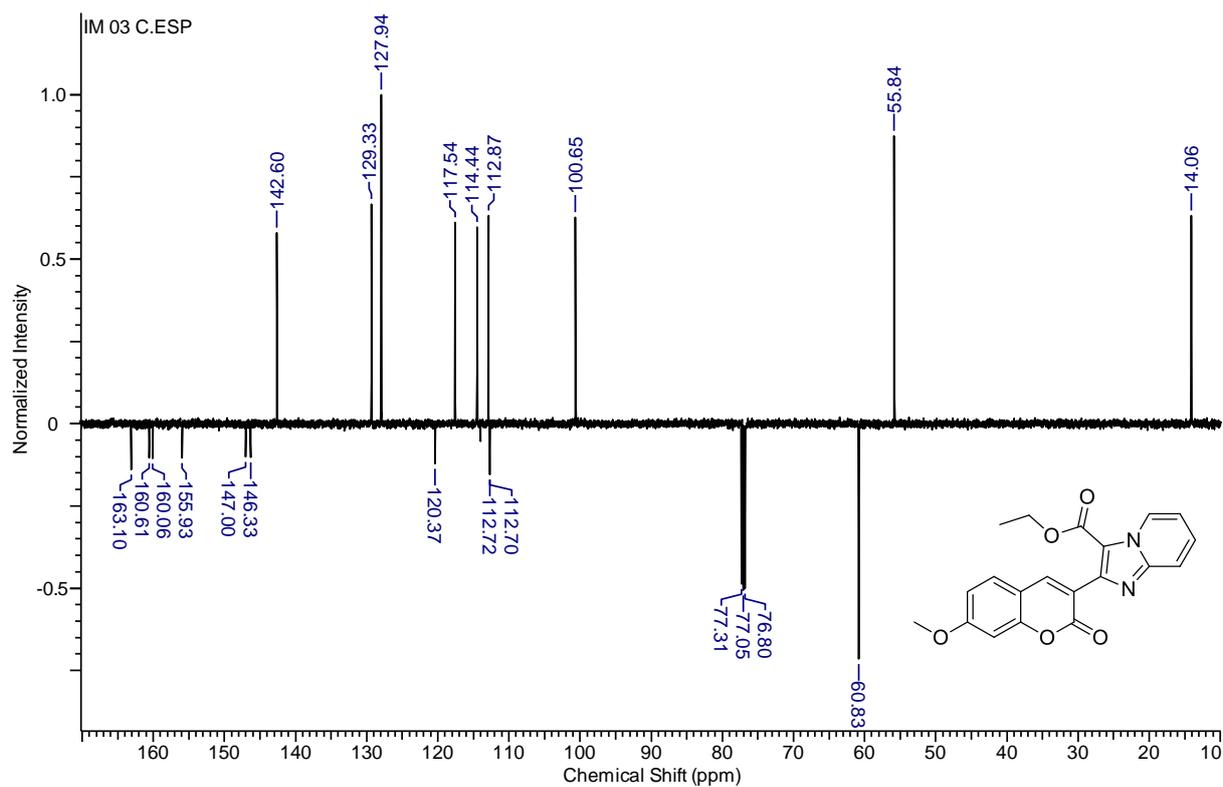


Fig. S93 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166d** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

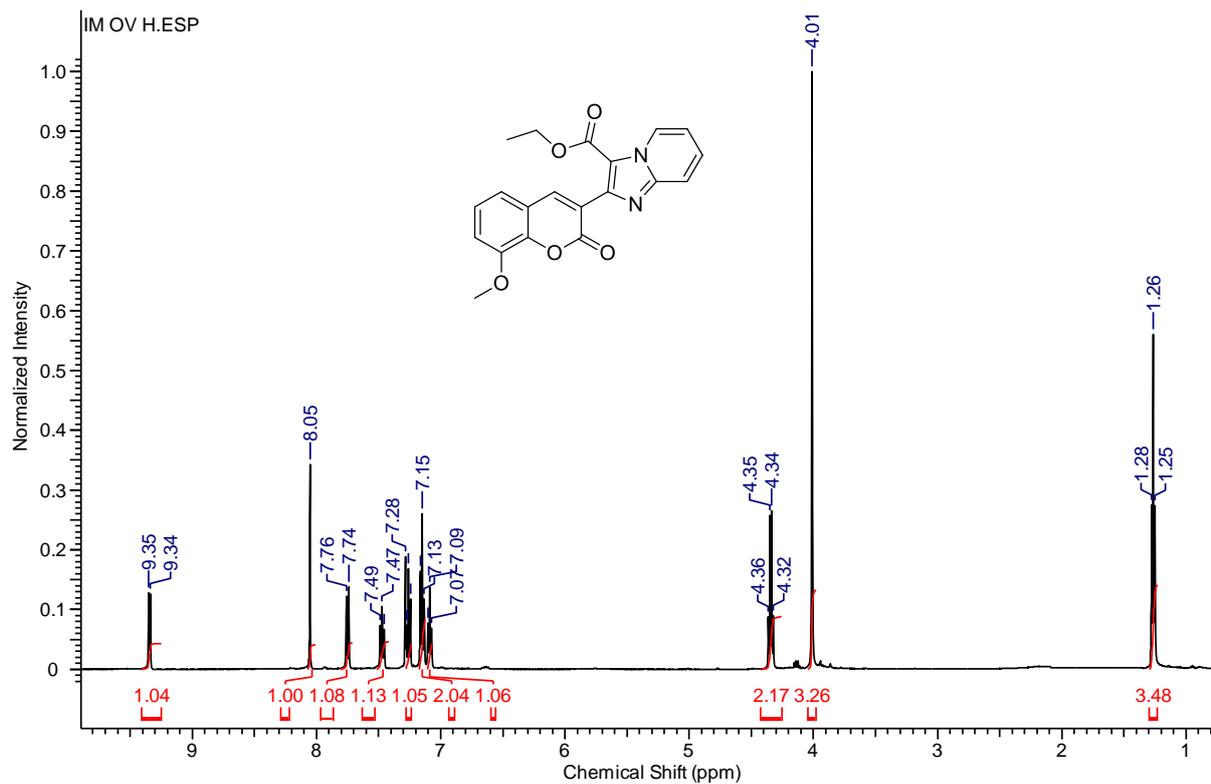


Fig. S94 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166d** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

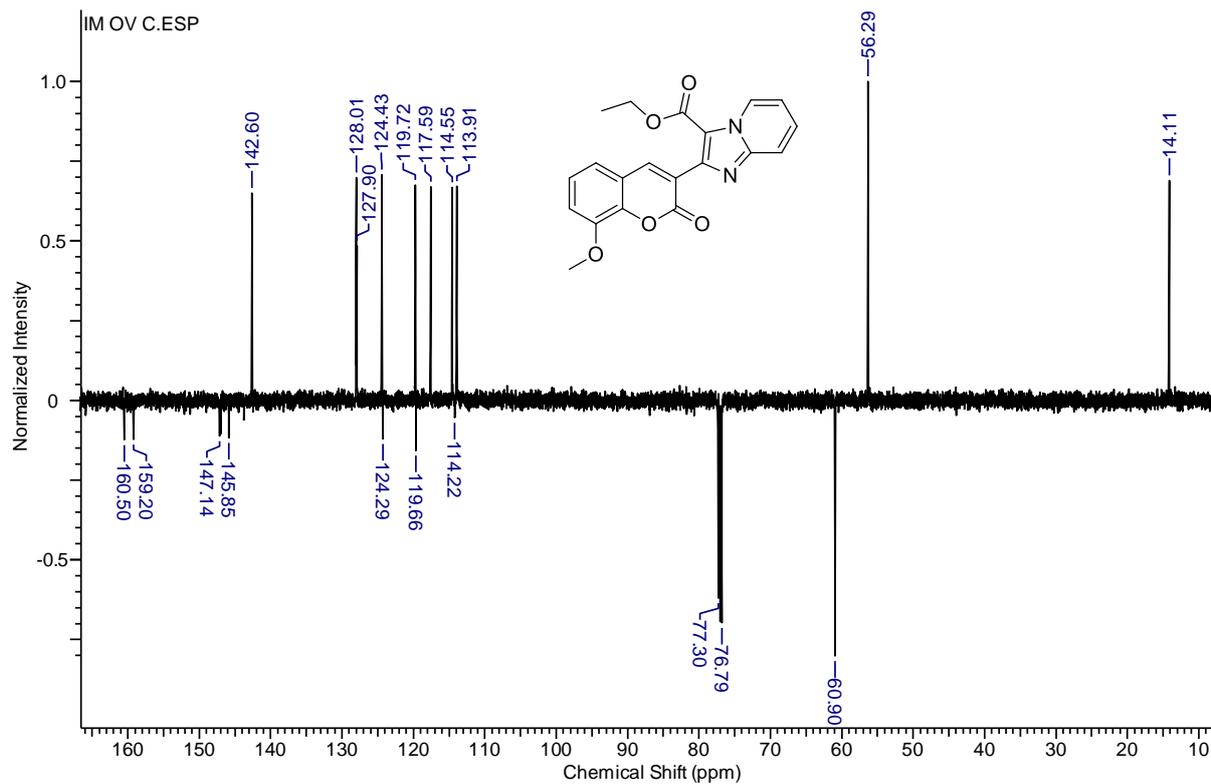


Fig. S95 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166e** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

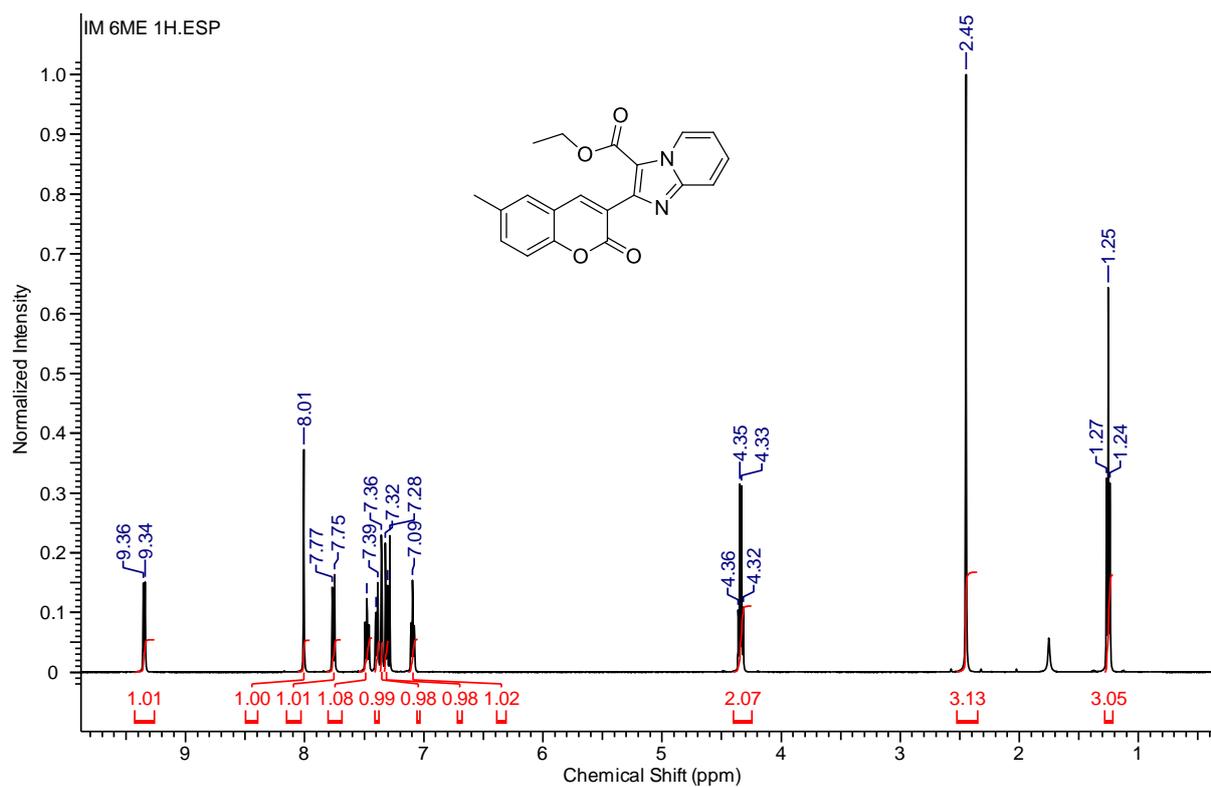


Fig. S96 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166e** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

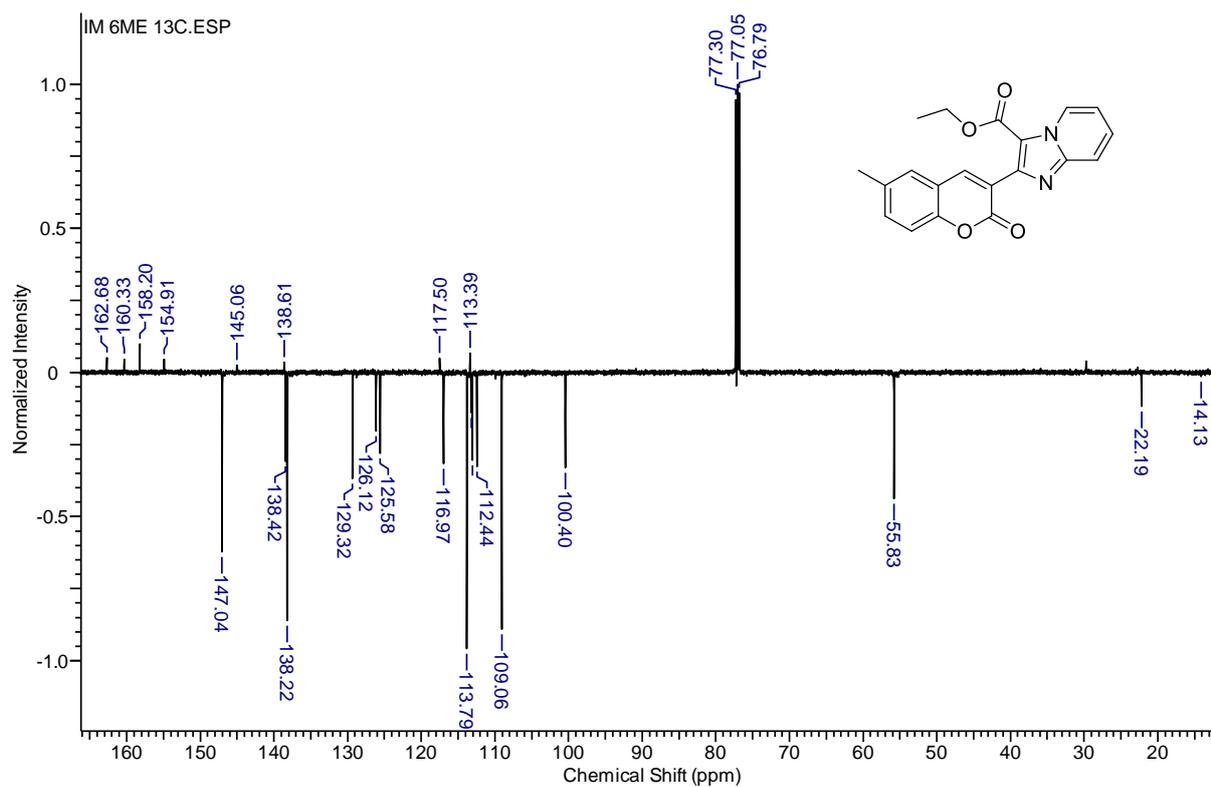


Fig. S97 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166f** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

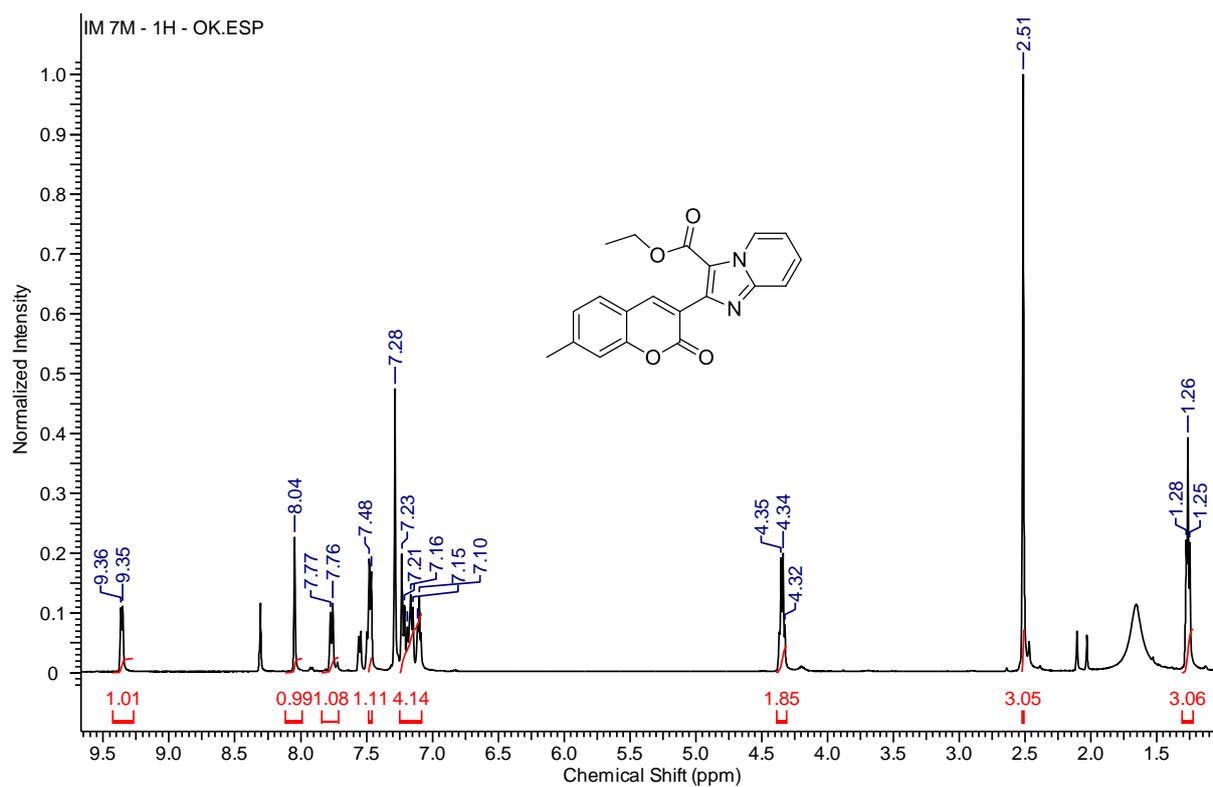


Fig. S98 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166f** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

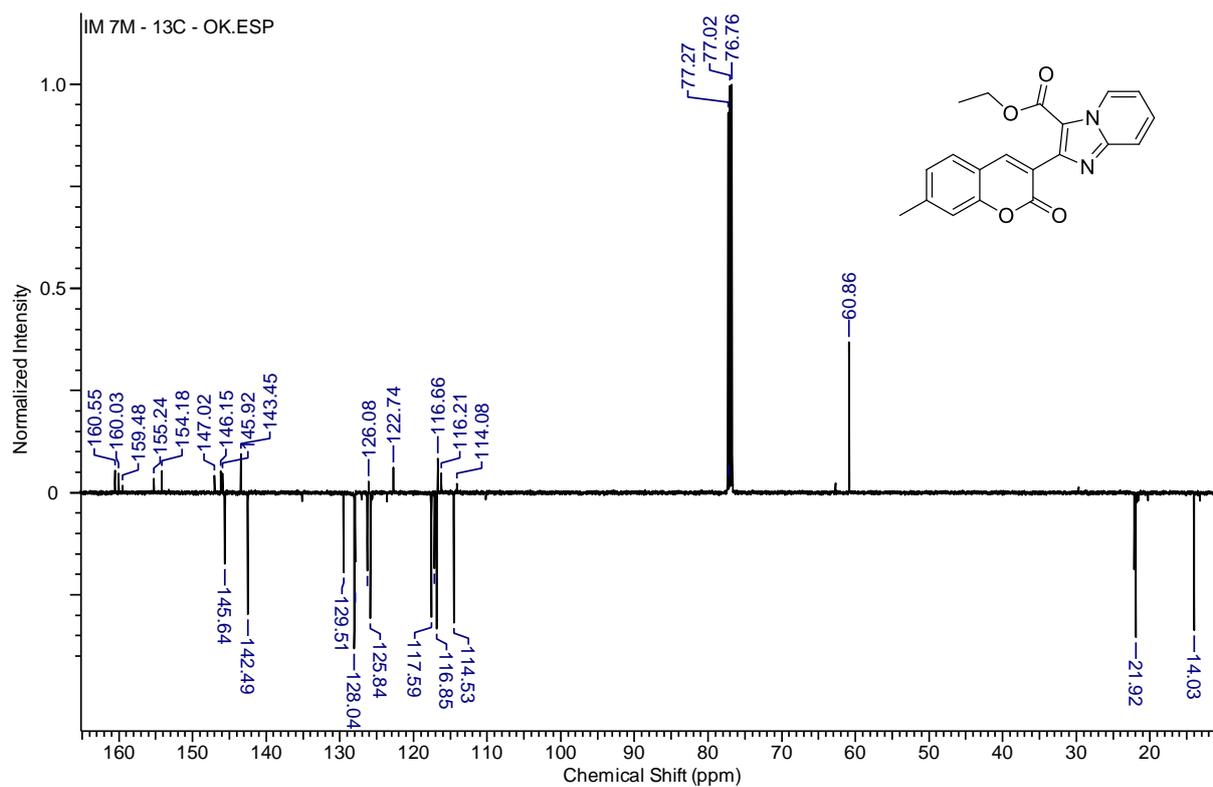


Fig. S99 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166g** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

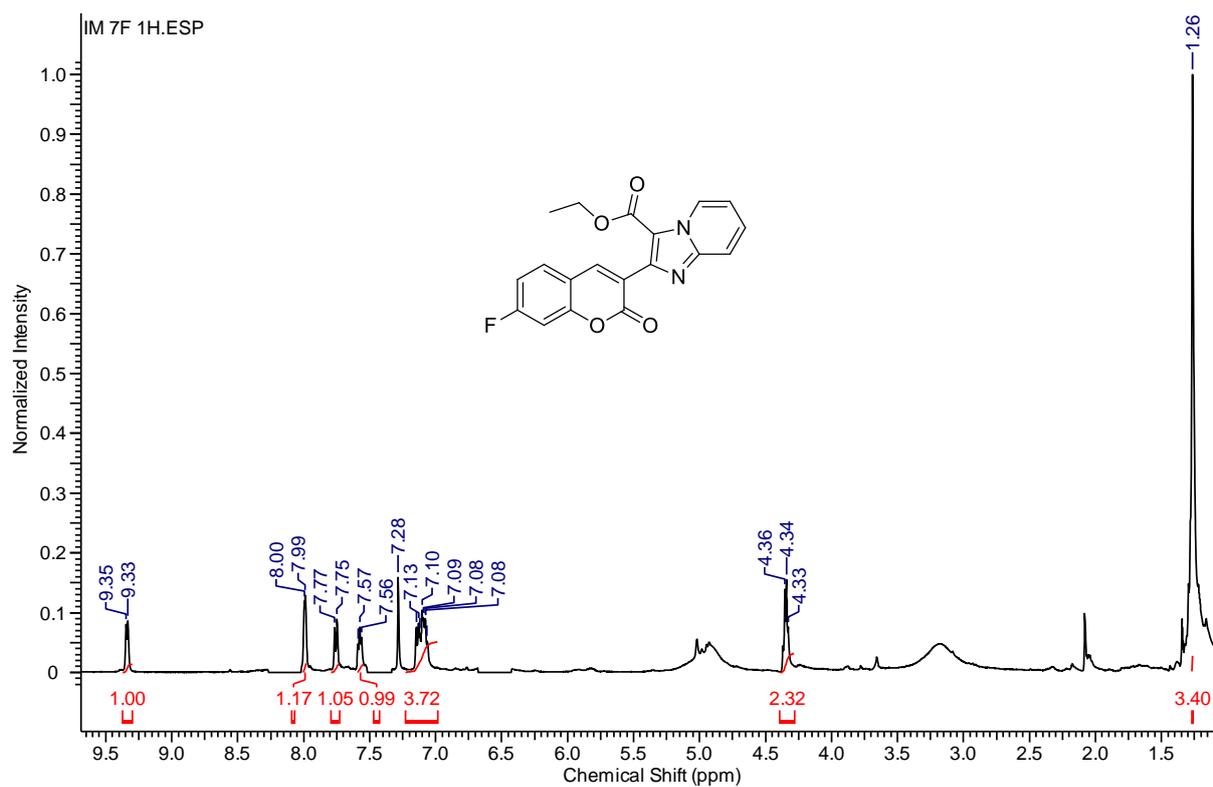


Fig. S100 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166g** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

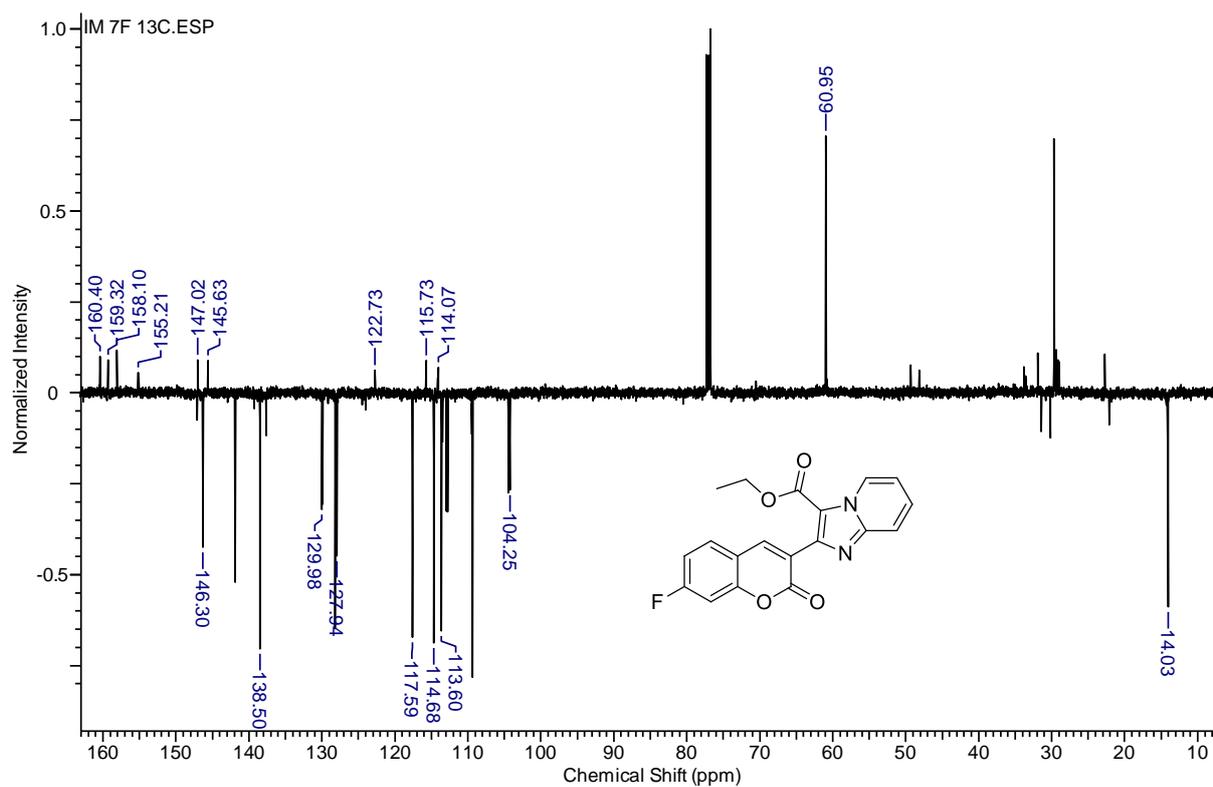


Fig. S101 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166h** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

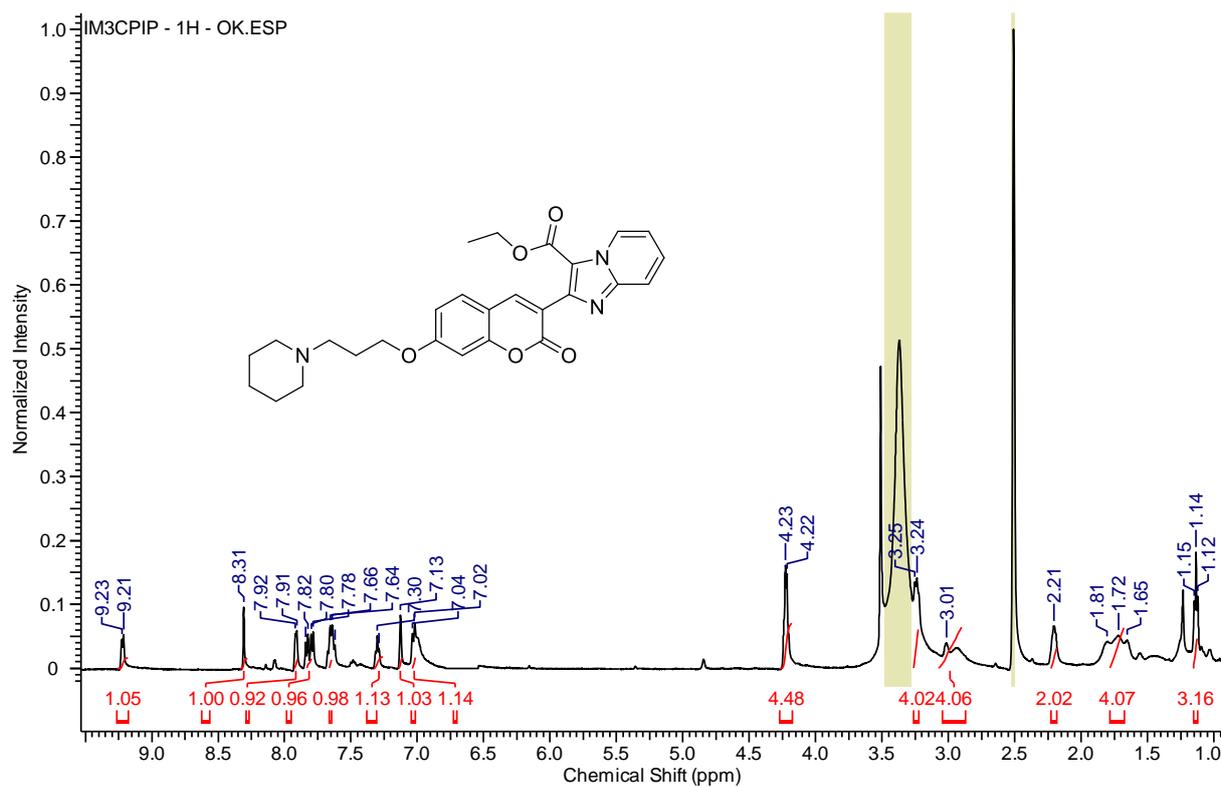


Fig. S102 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166h** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

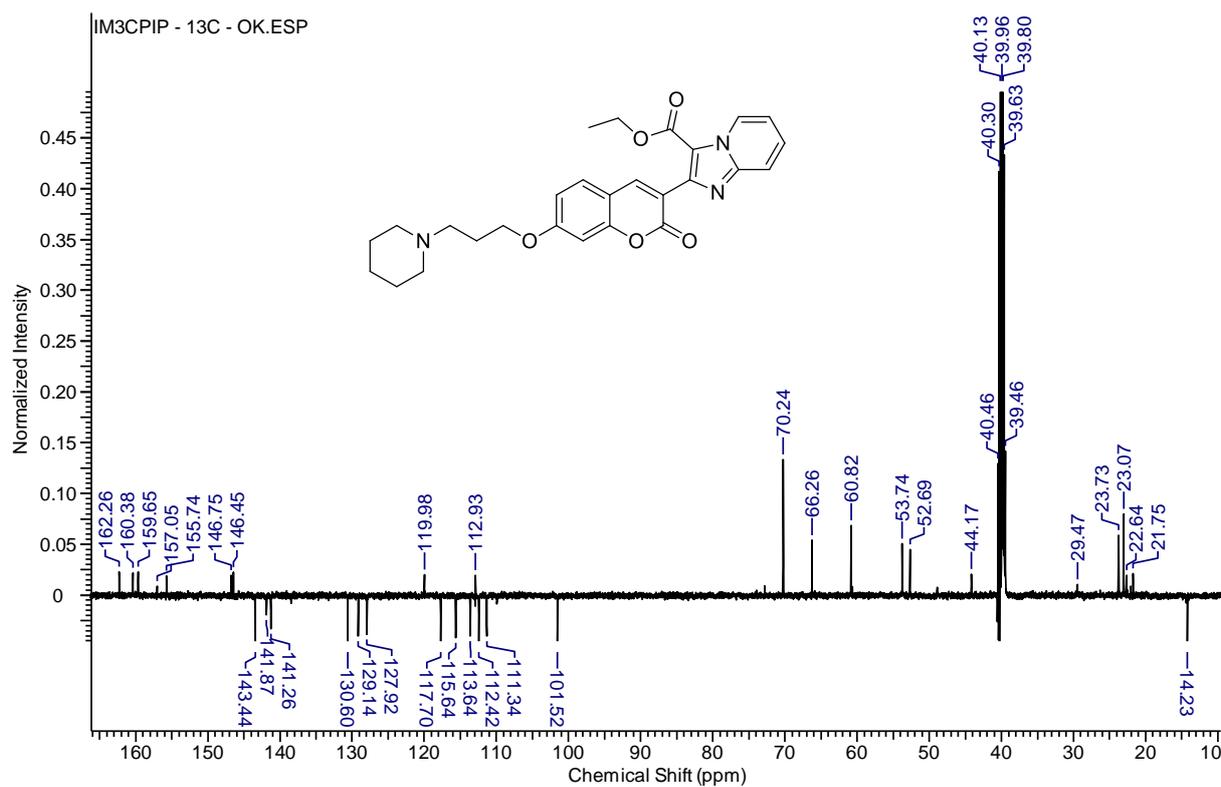


Fig. S103 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166i** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

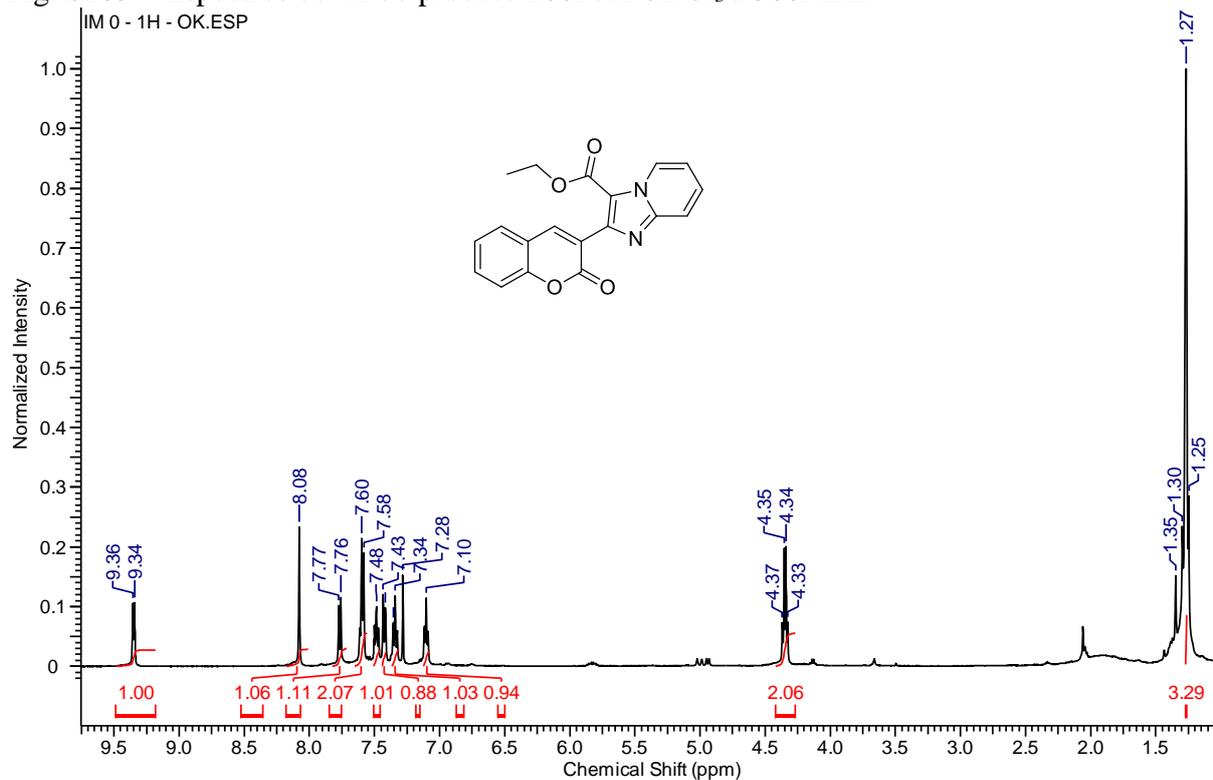


Fig. S104 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166i** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

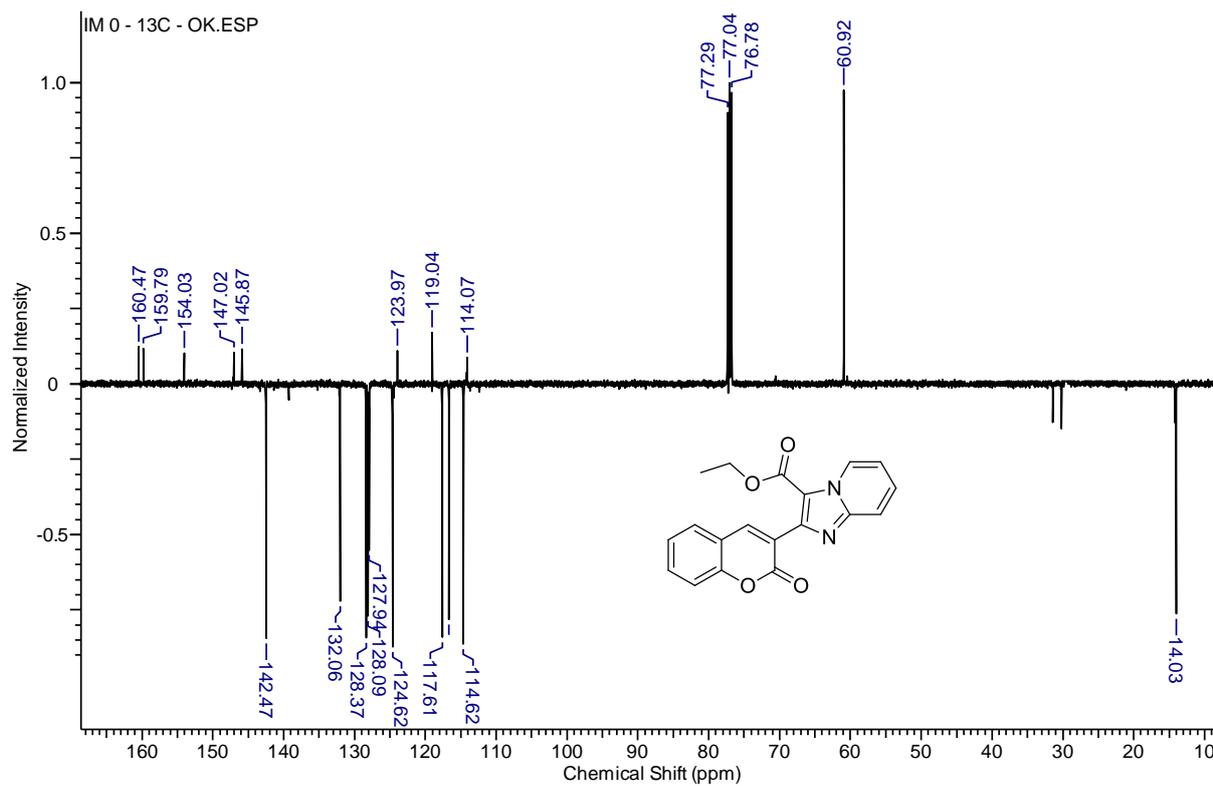


Fig. S105 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166j** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

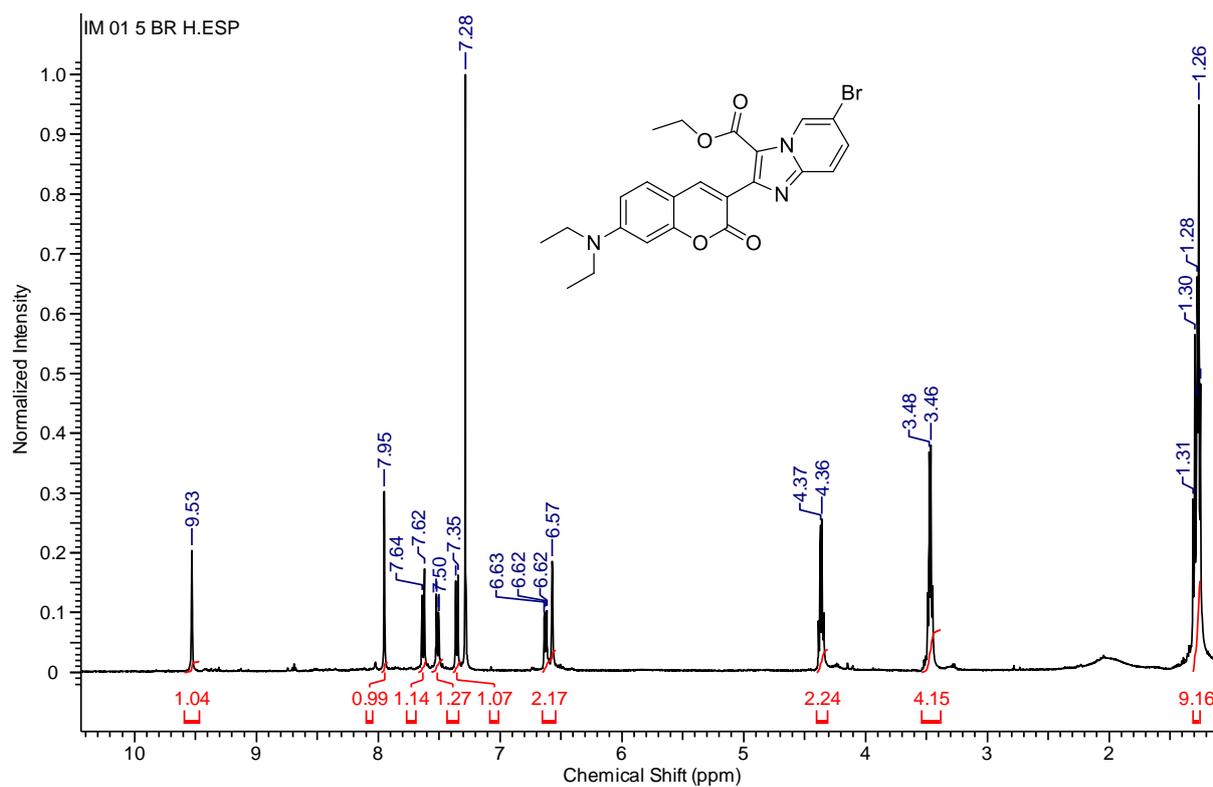


Fig. S106 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166j** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

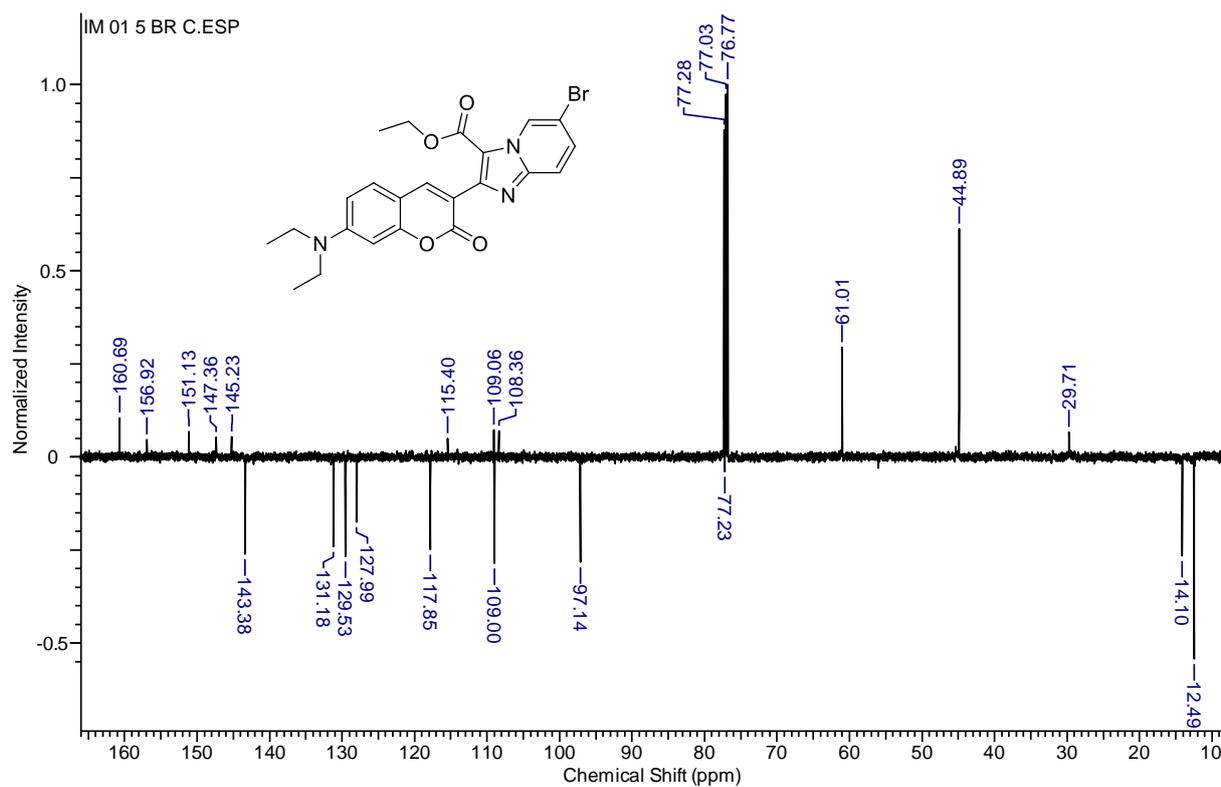


Fig. S107 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166k** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

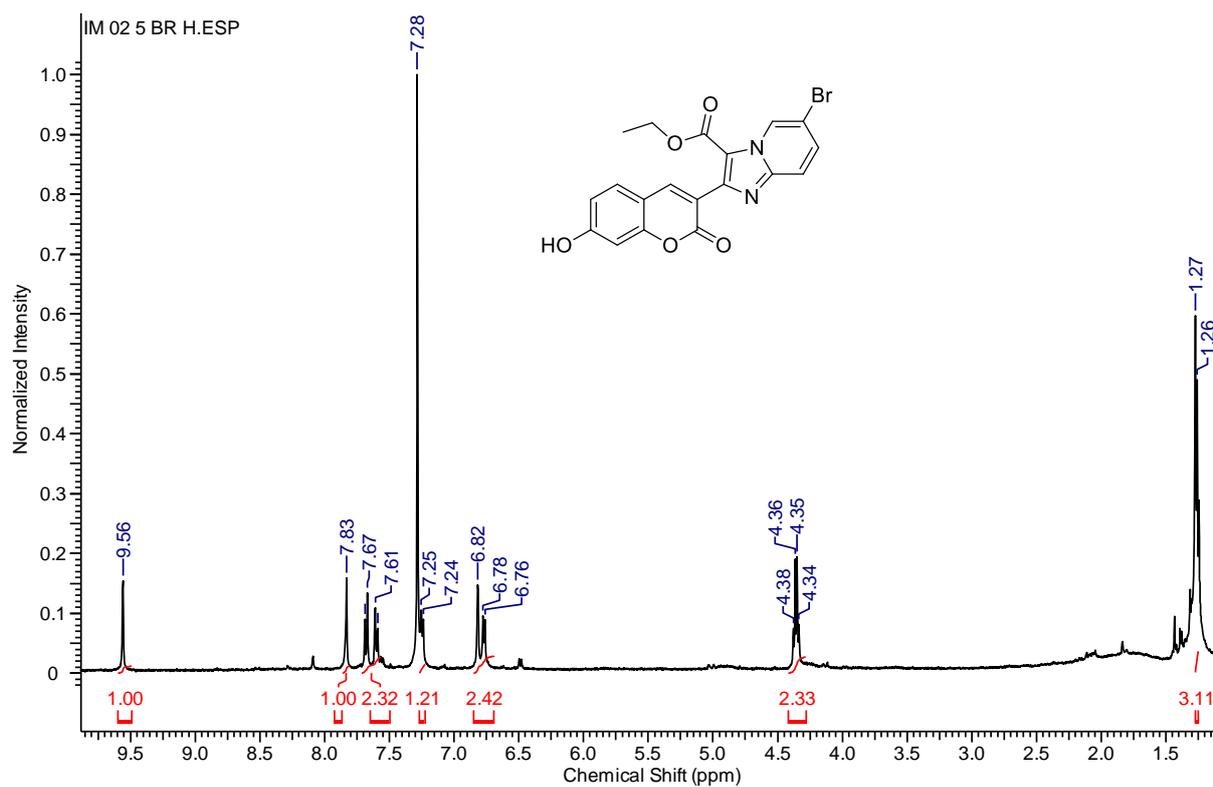


Fig. S108 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166k** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

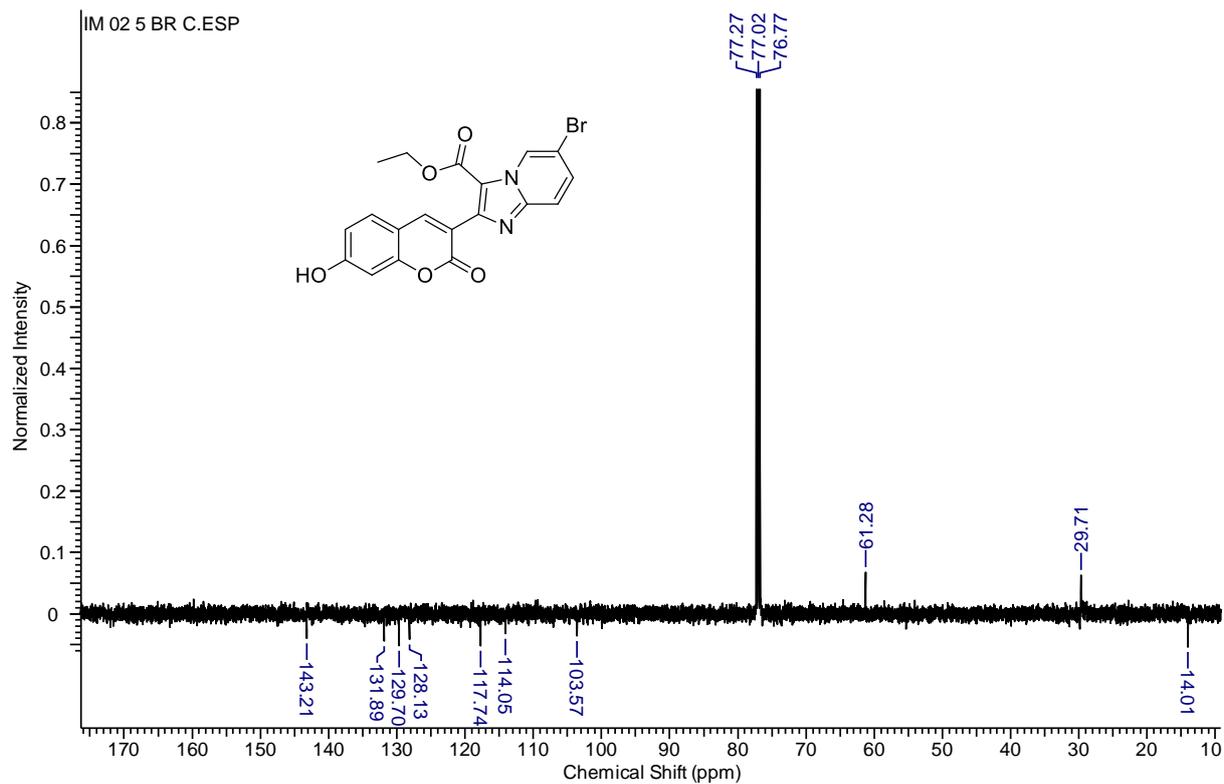


Fig. S109 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166l** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

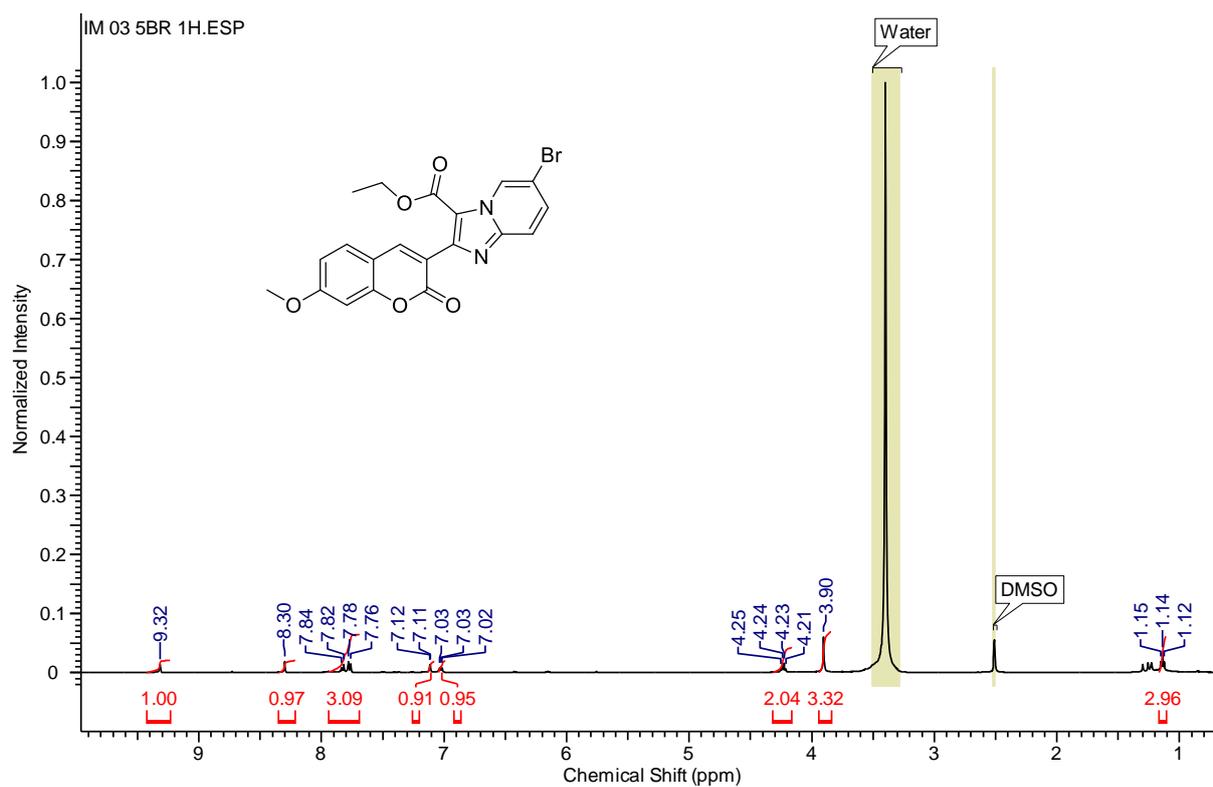


Fig. S110 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166l** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

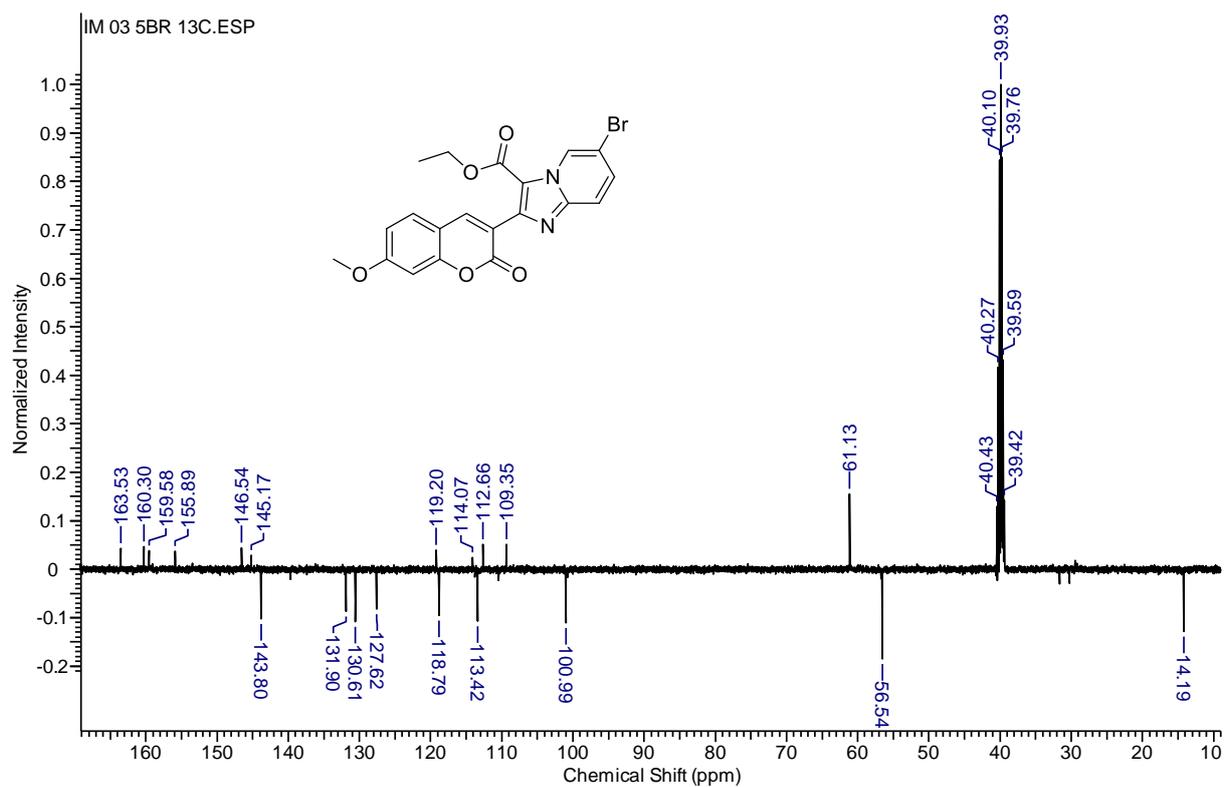


Fig. S111 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166m** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

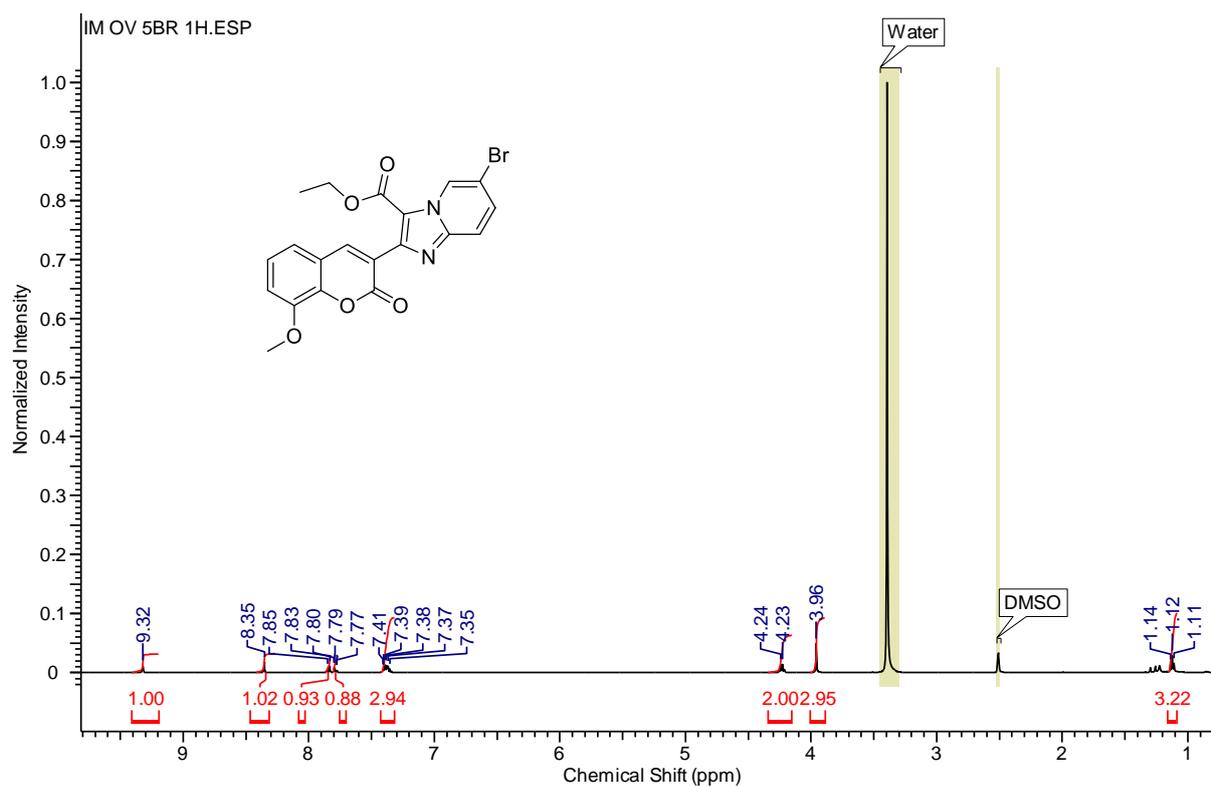


Fig. S112 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166m** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

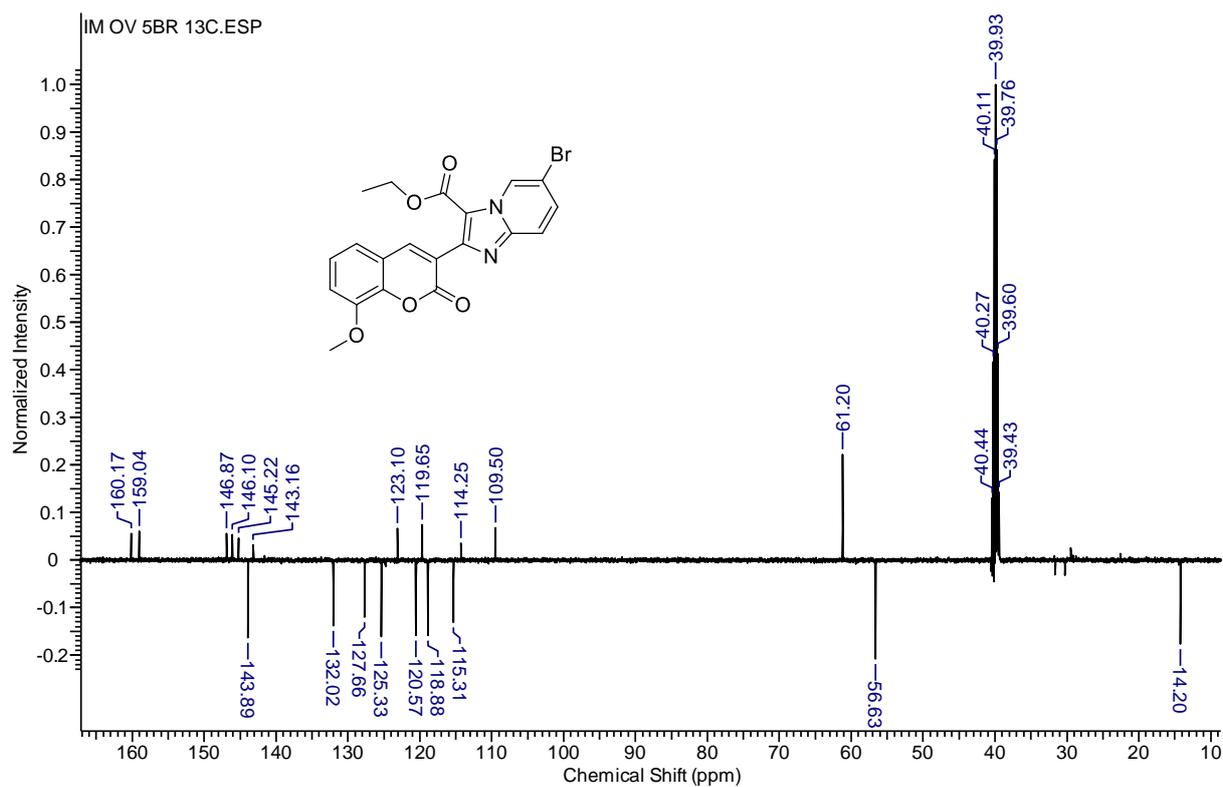


Fig. S113 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166n** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

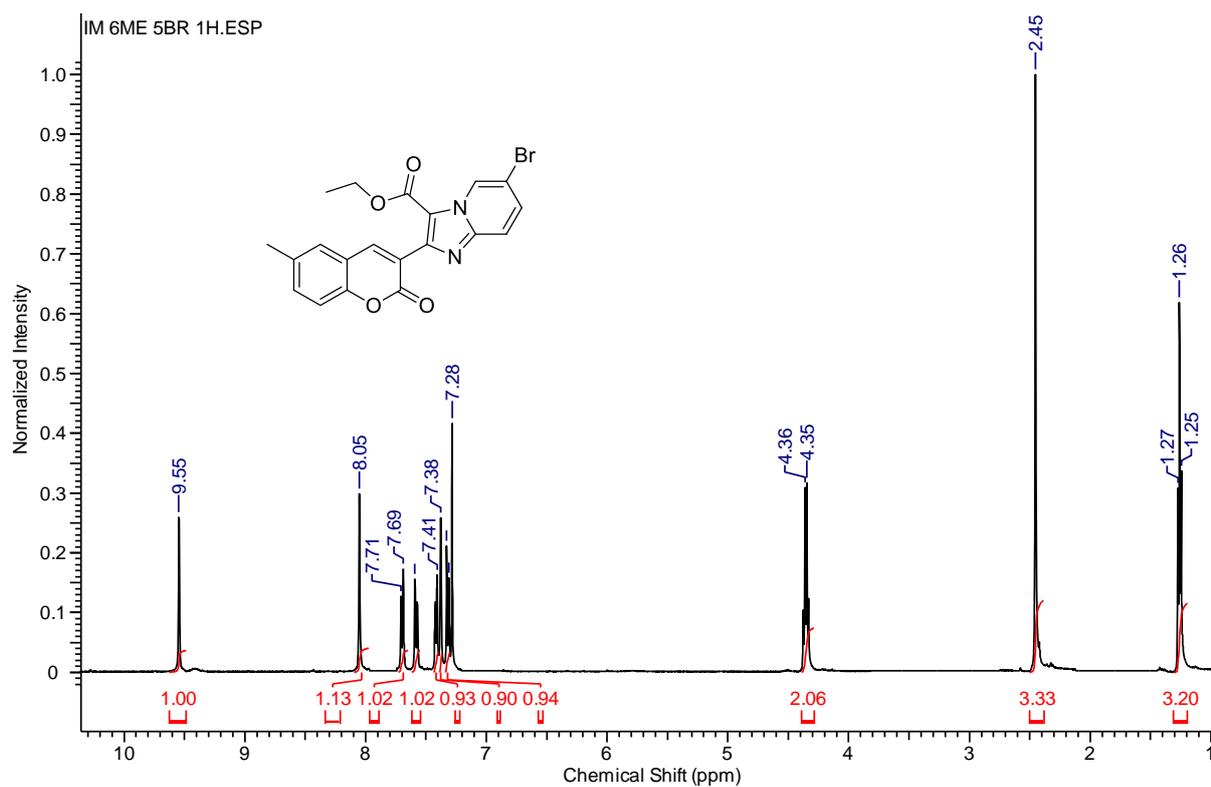


Fig. S114 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166n** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

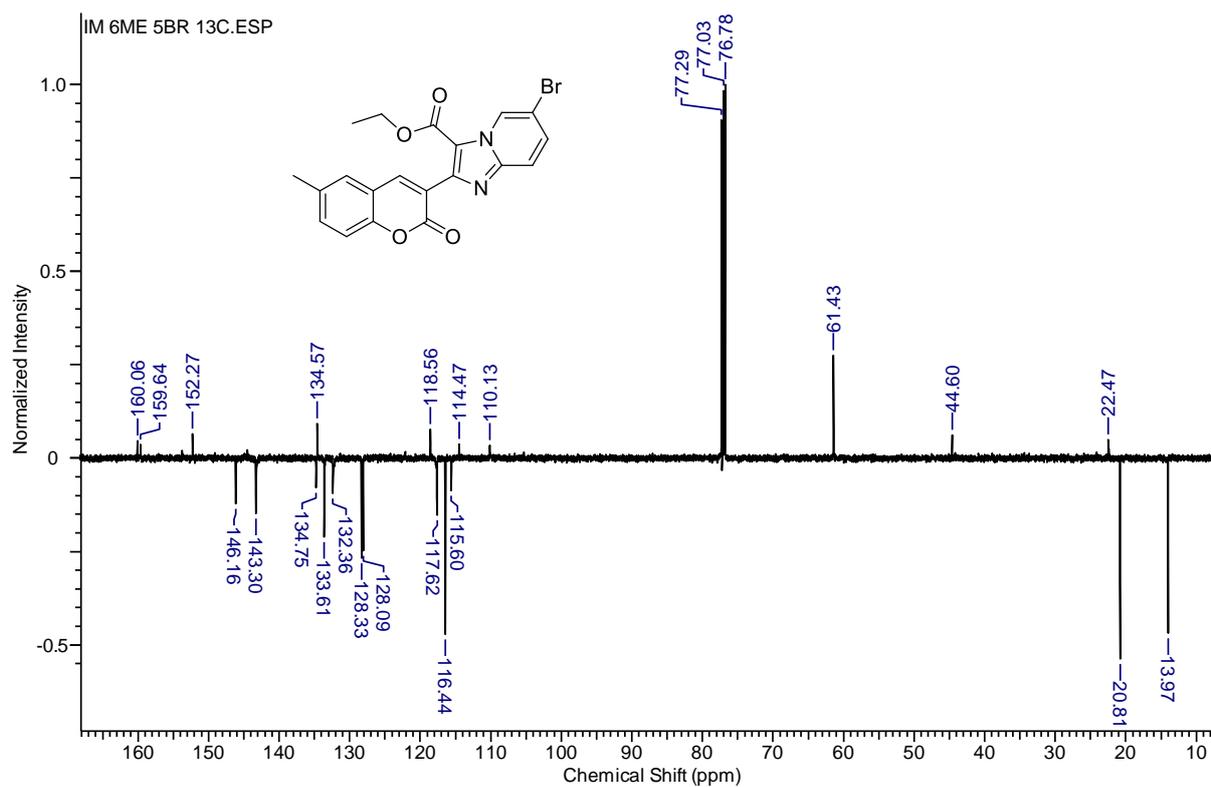


Fig. S115 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166o** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

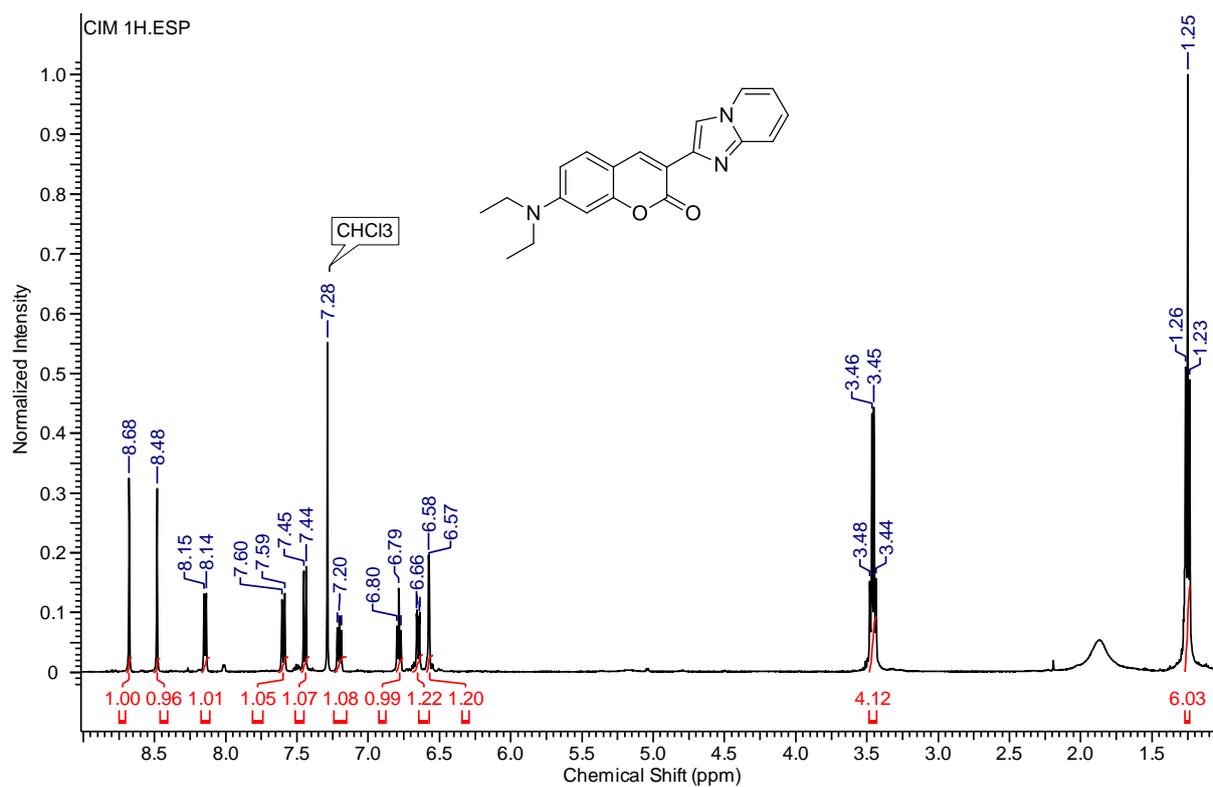


Fig. S116 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166o** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

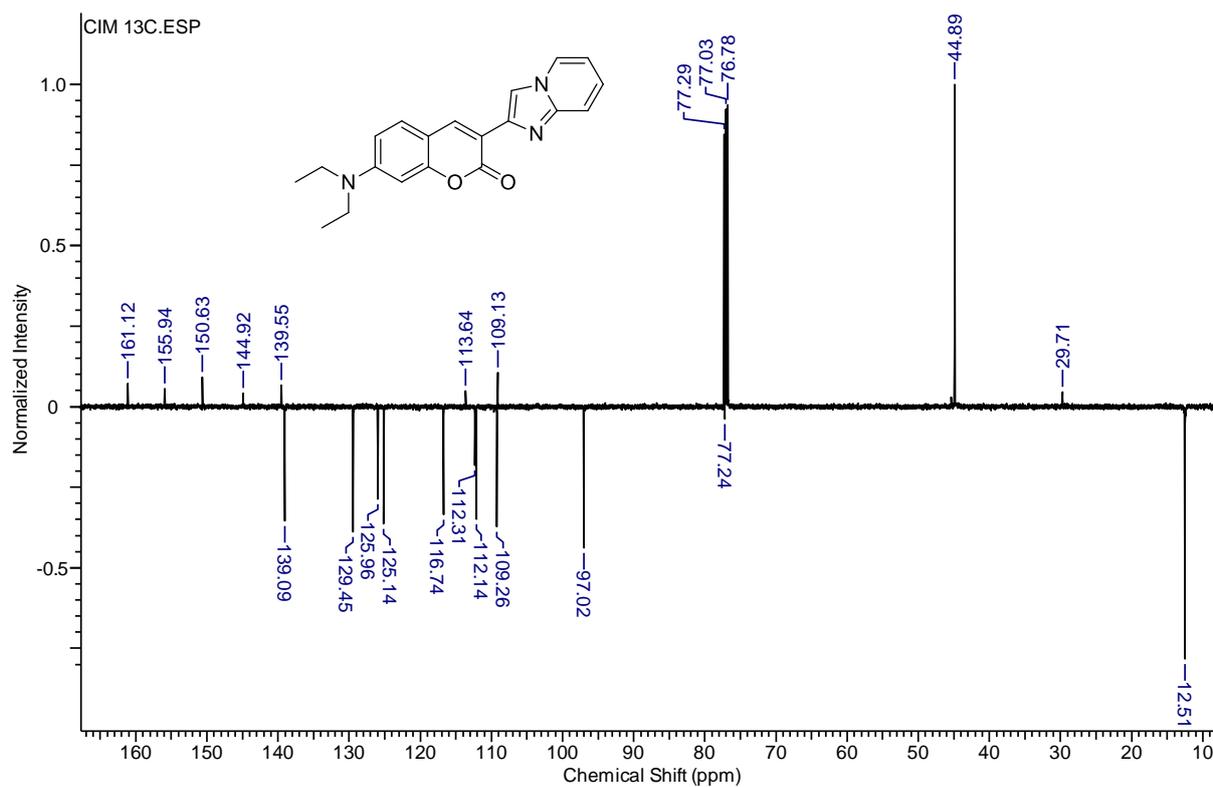


Fig. S117 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166p** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

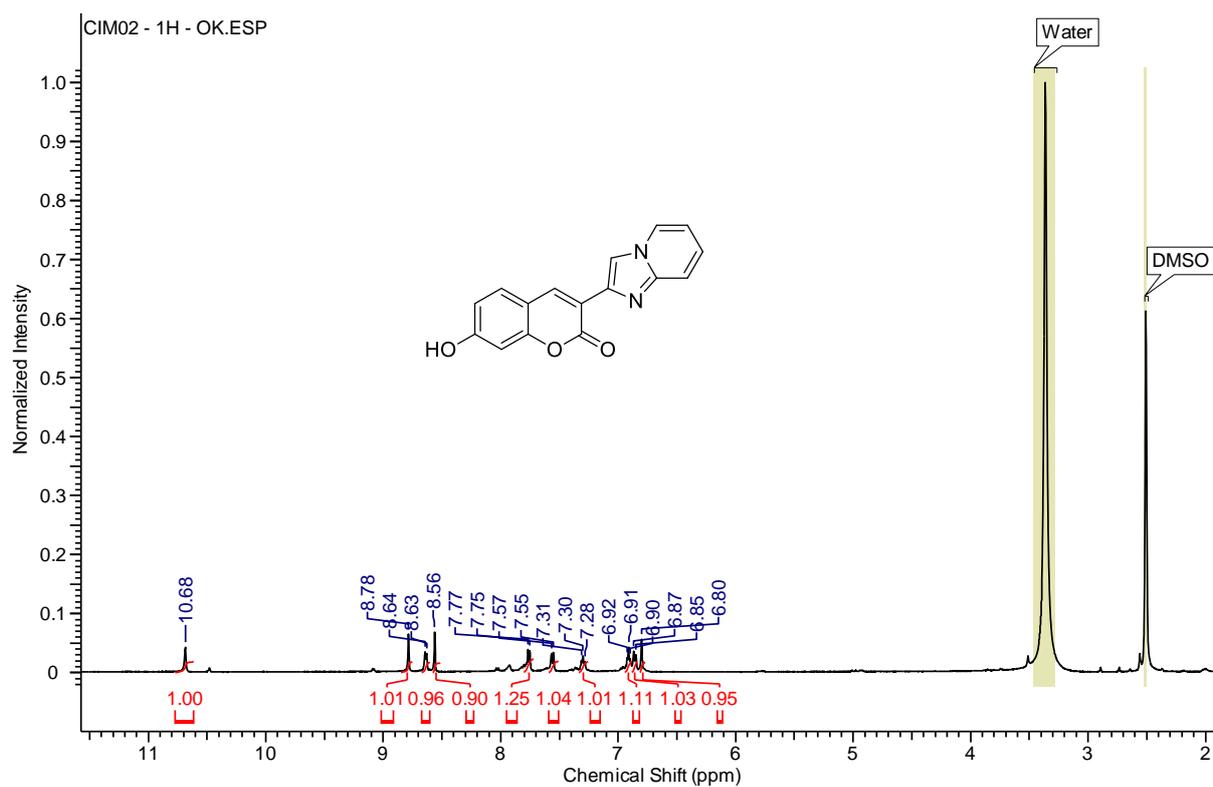


Fig. S118 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166p** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

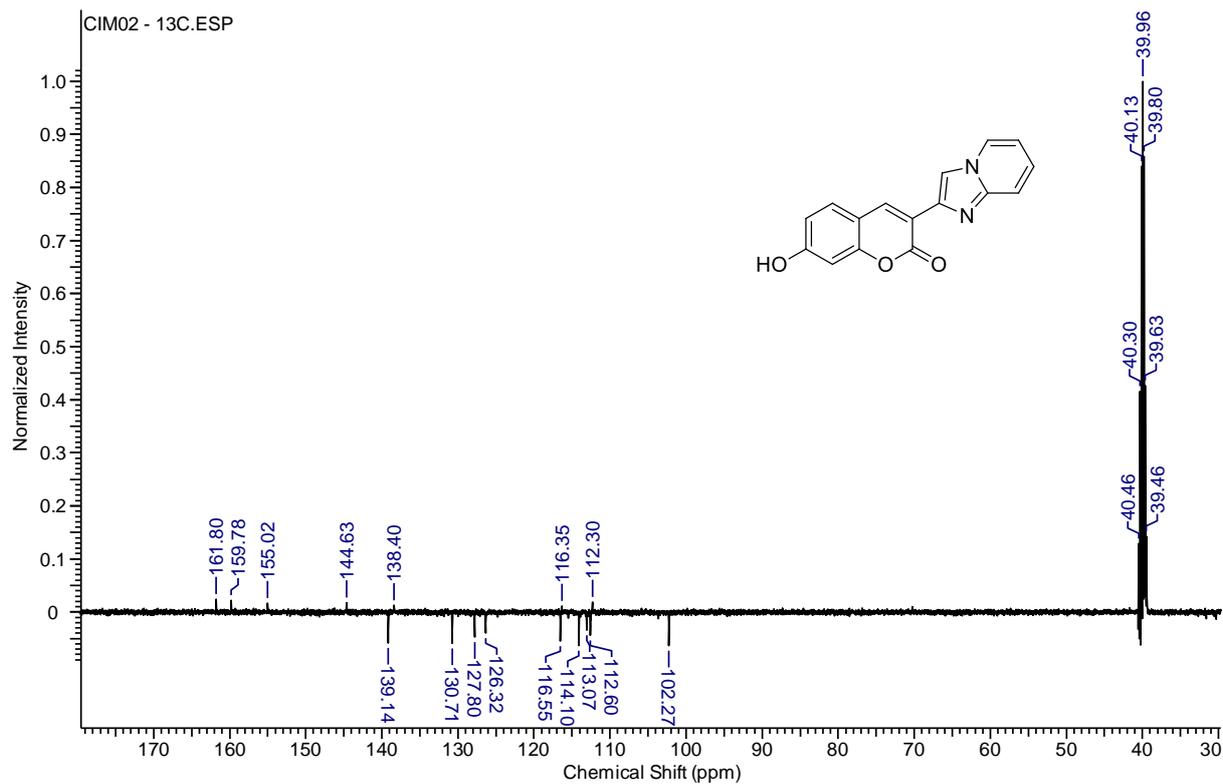


Fig. S119 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166q** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

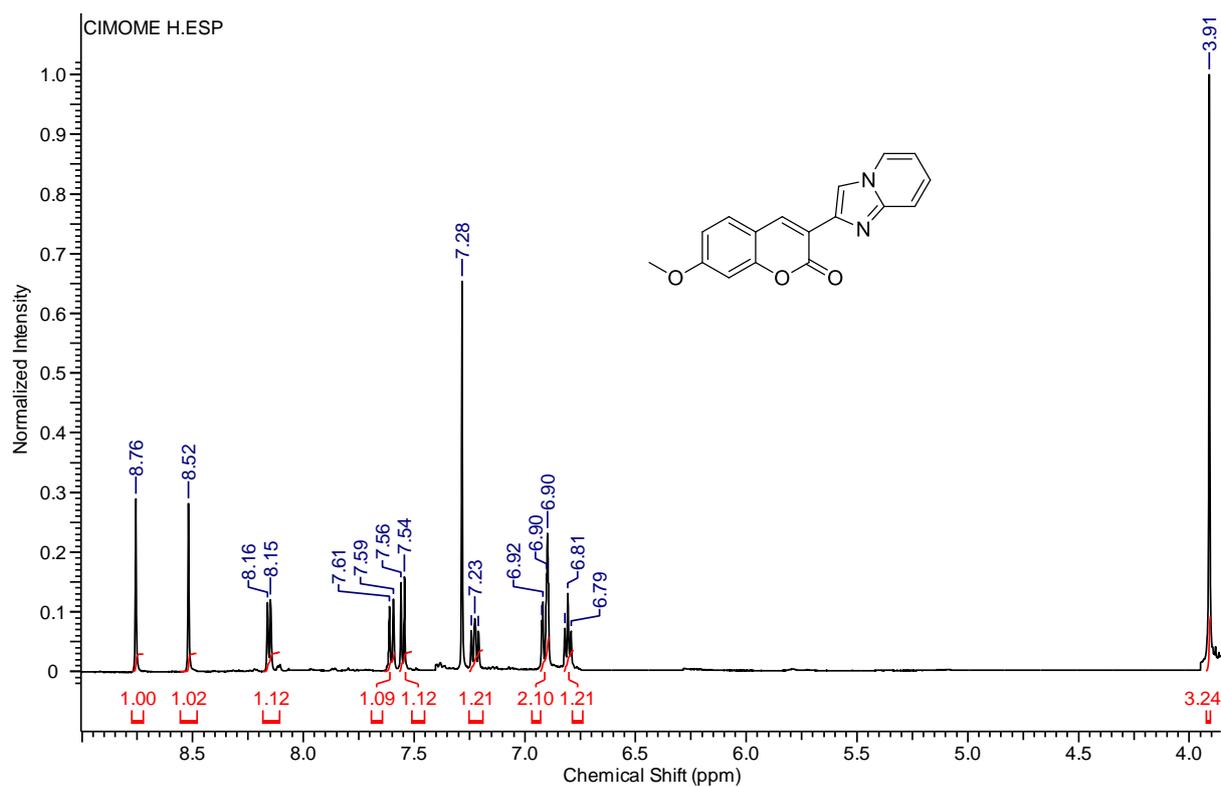


Fig. S120 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166q** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

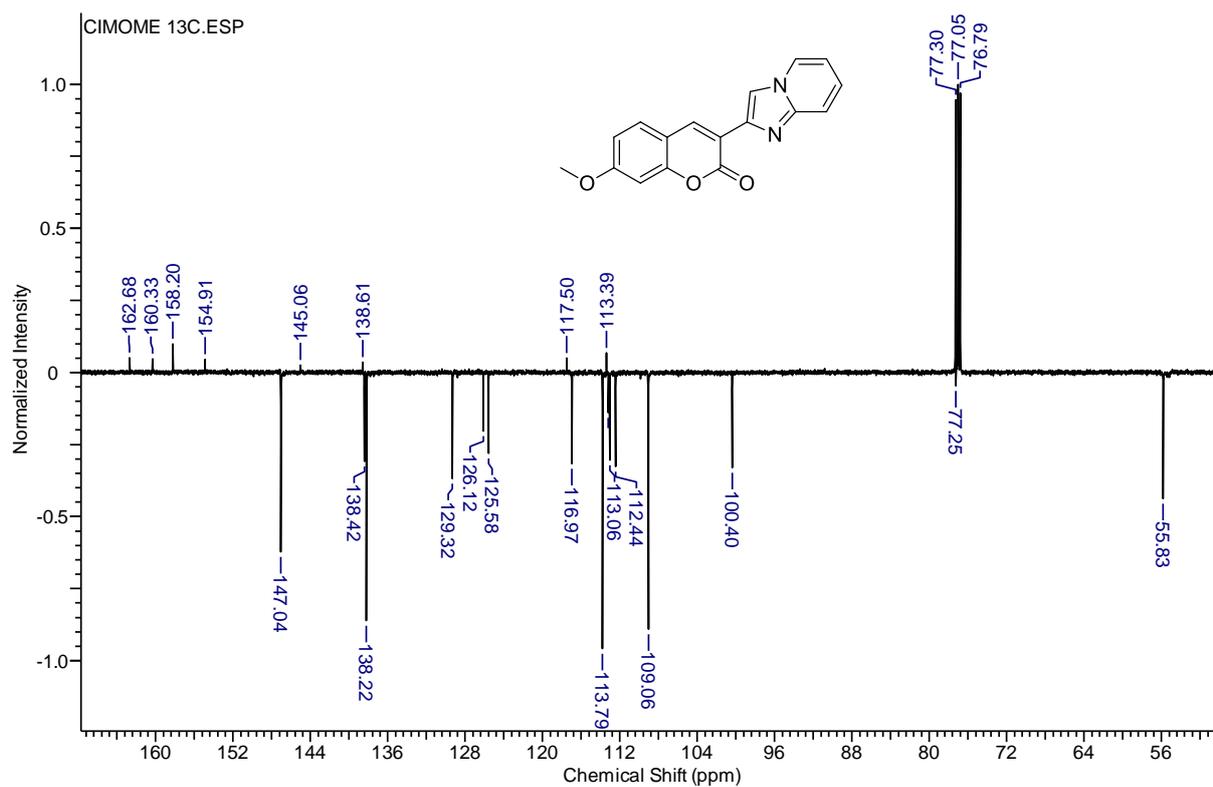


Fig. S121 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166r** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

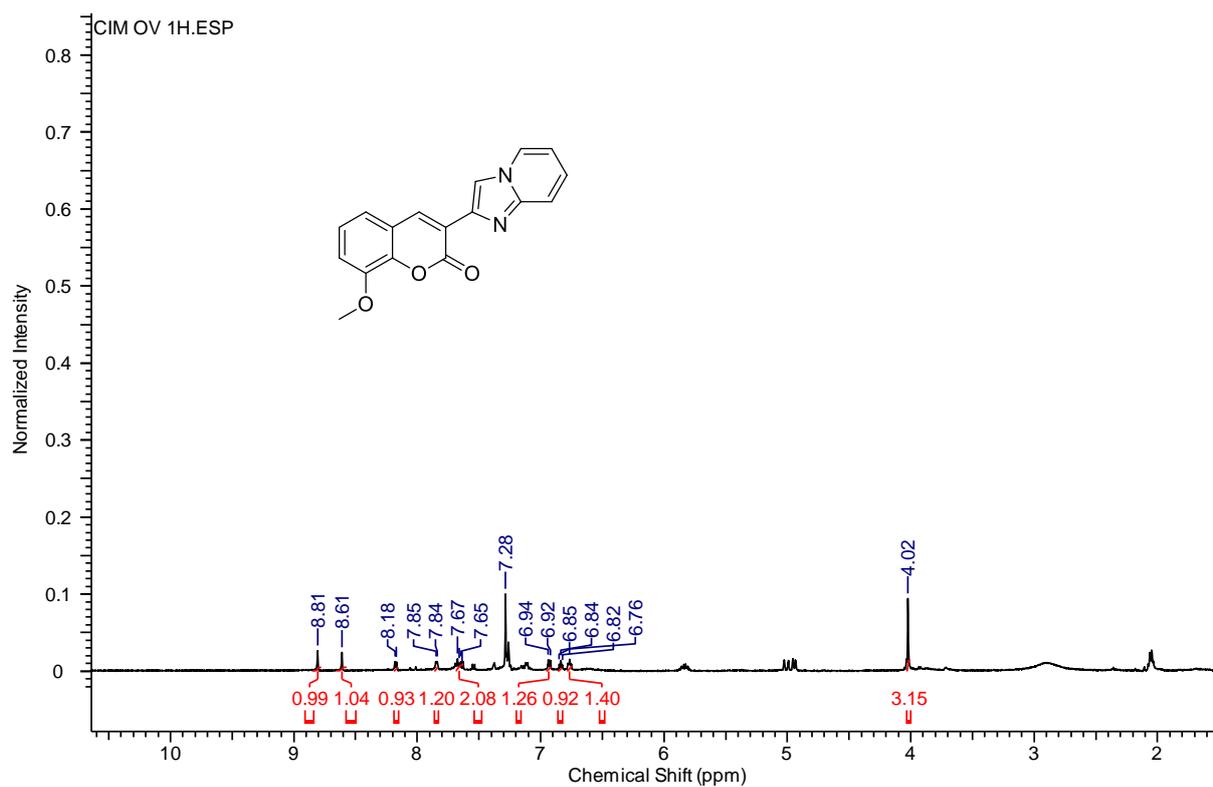


Fig. S122 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166r** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

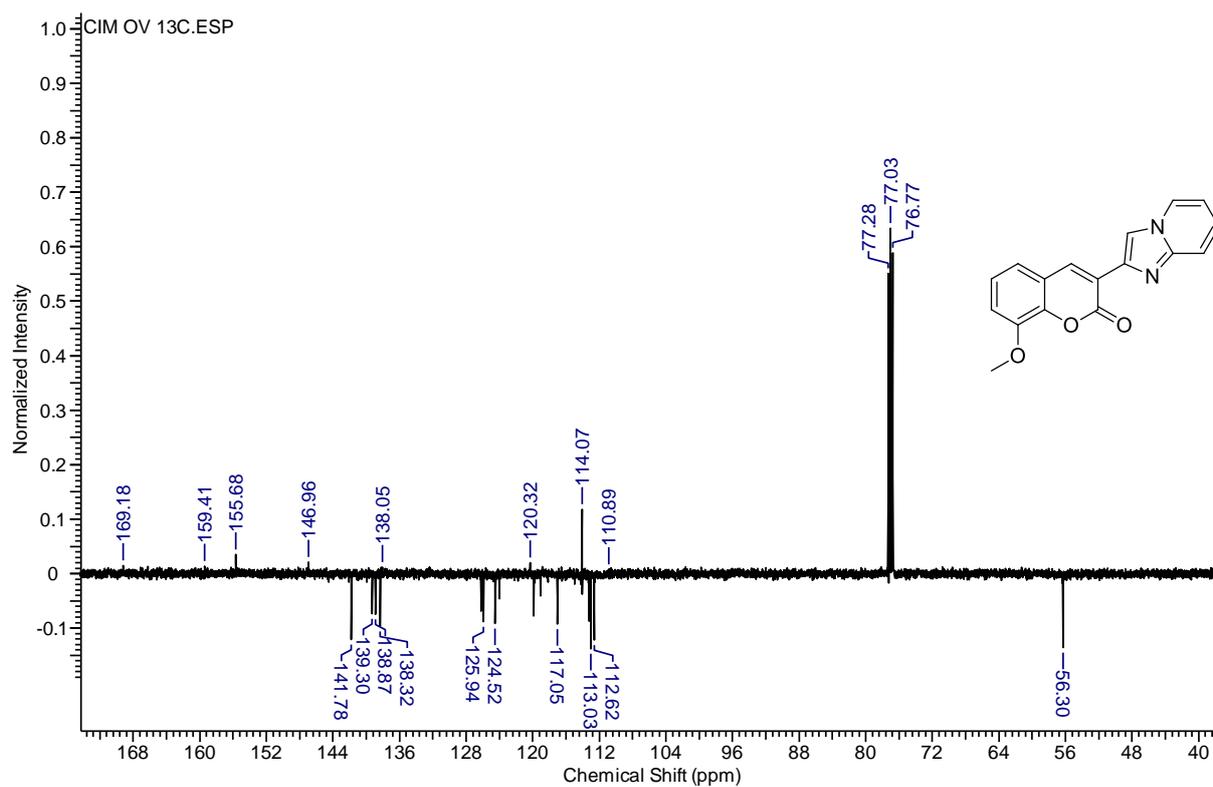


Fig. S123 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166s** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

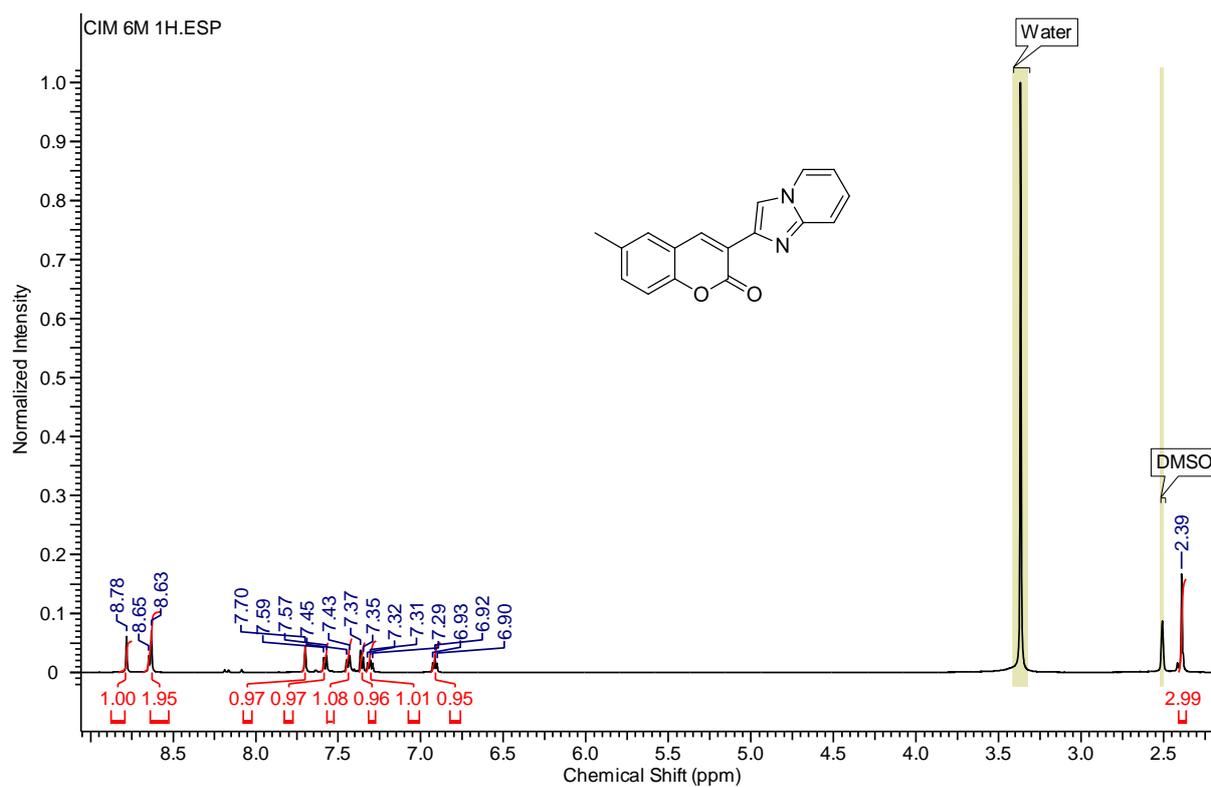


Fig. S124 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166s** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

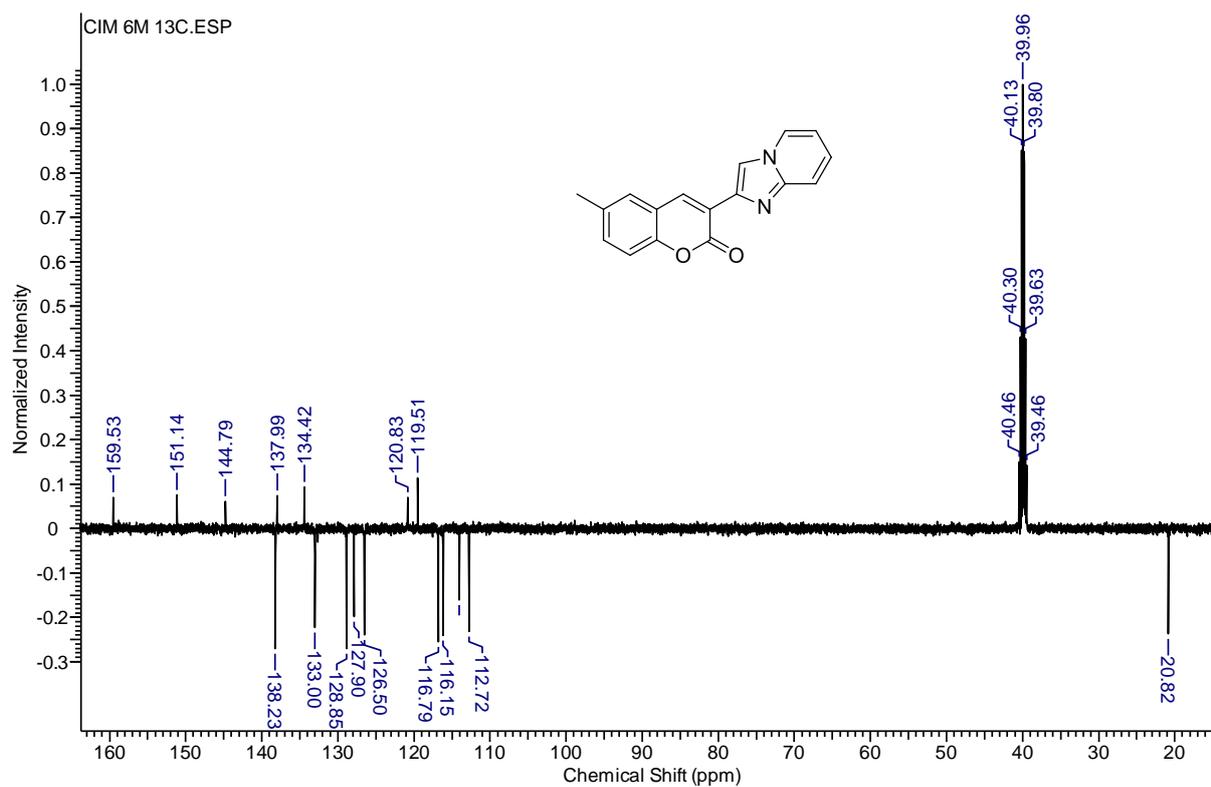


Fig. S125 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166t** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

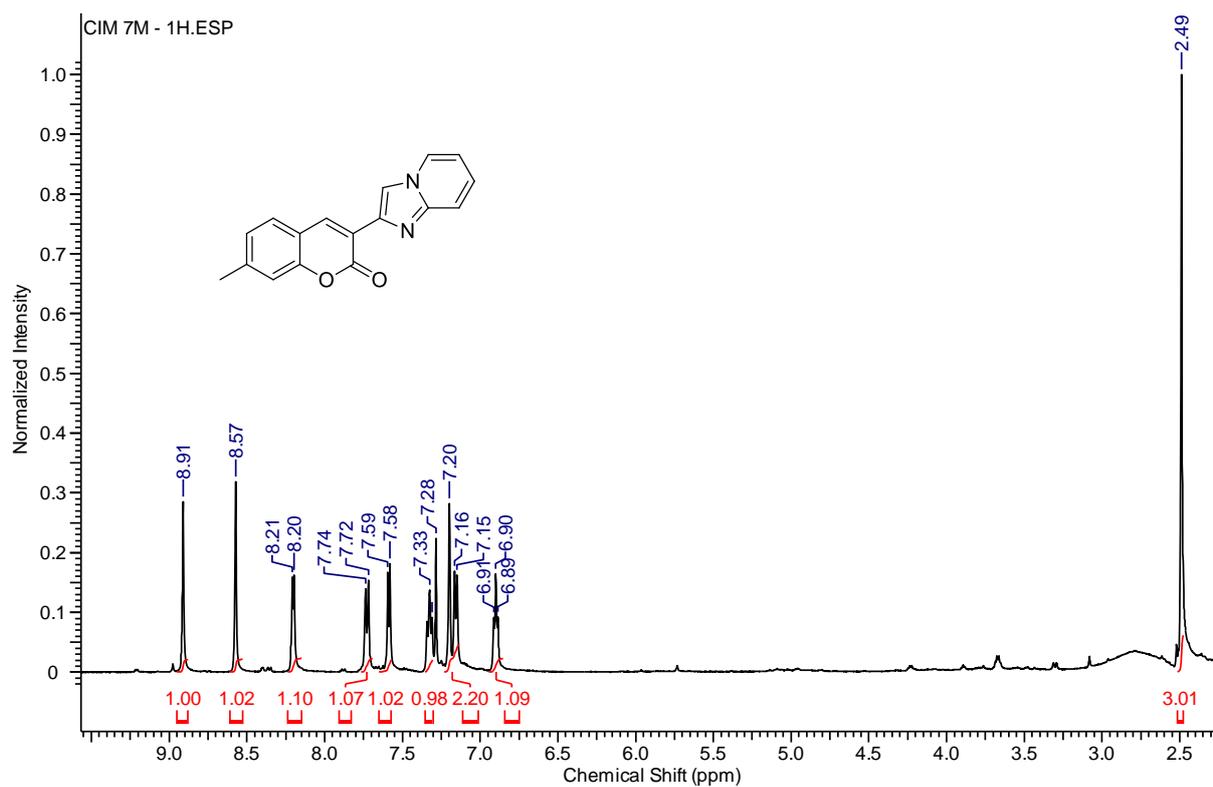


Fig. S126 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166t** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

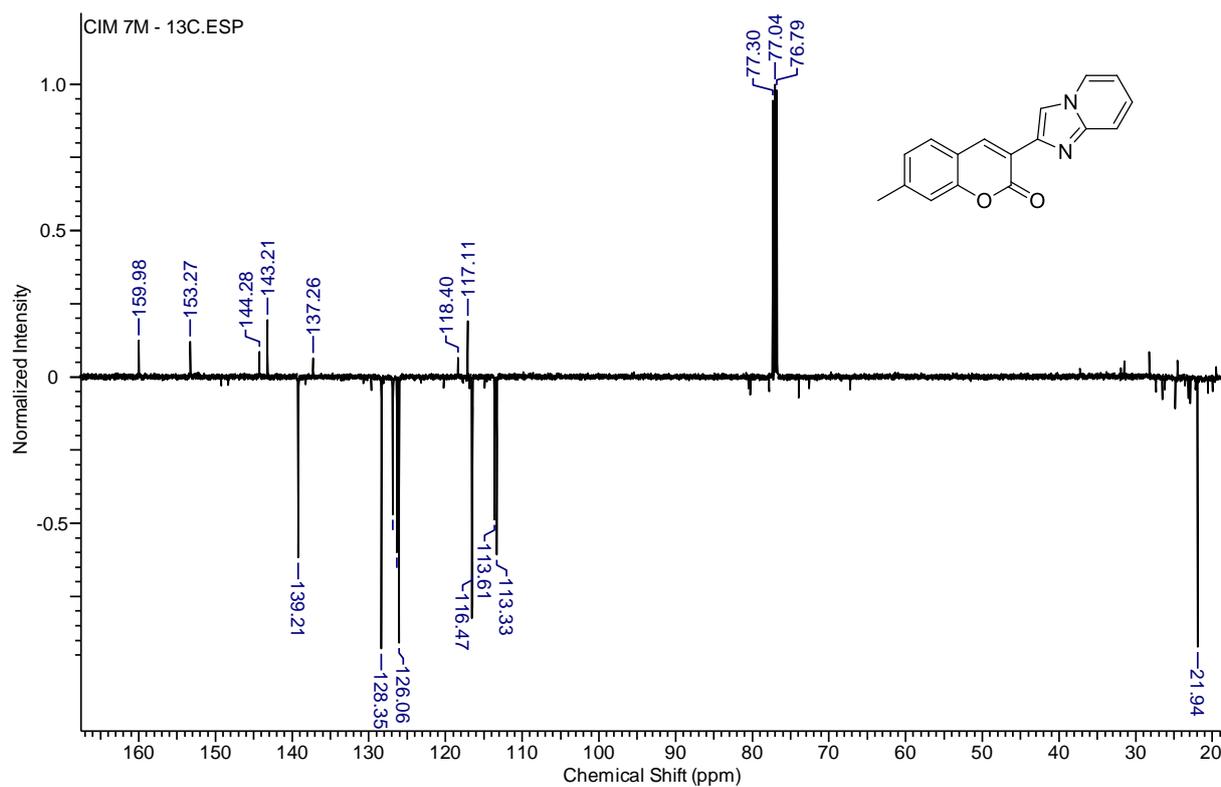


Fig. S127 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166u** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

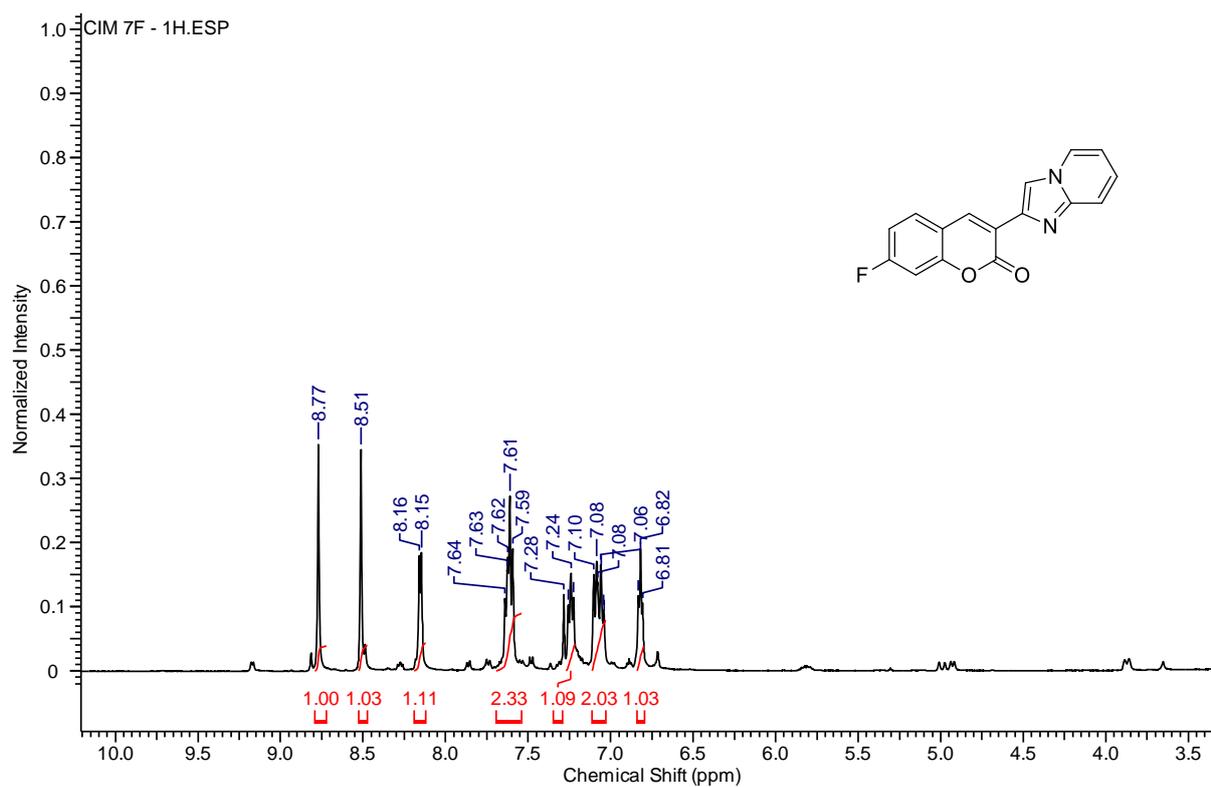


Fig. S128 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166u** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

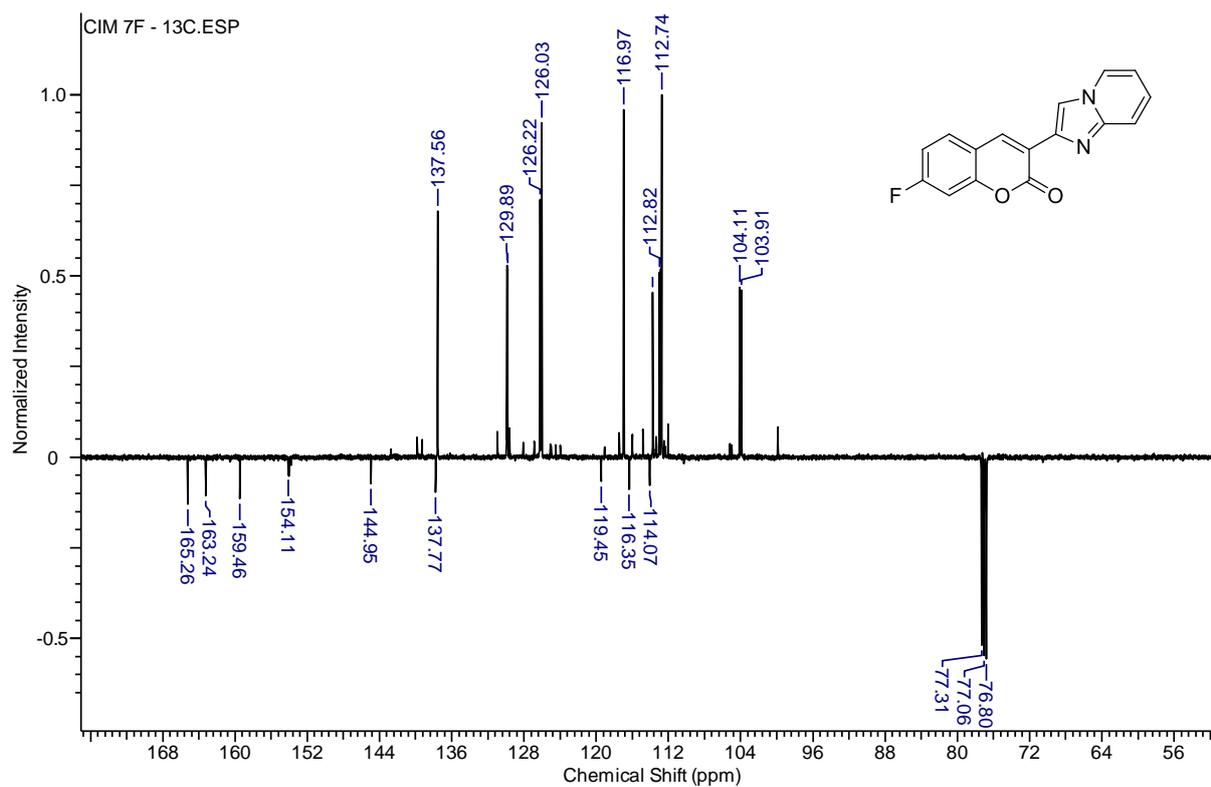


Fig. S129 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166v** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

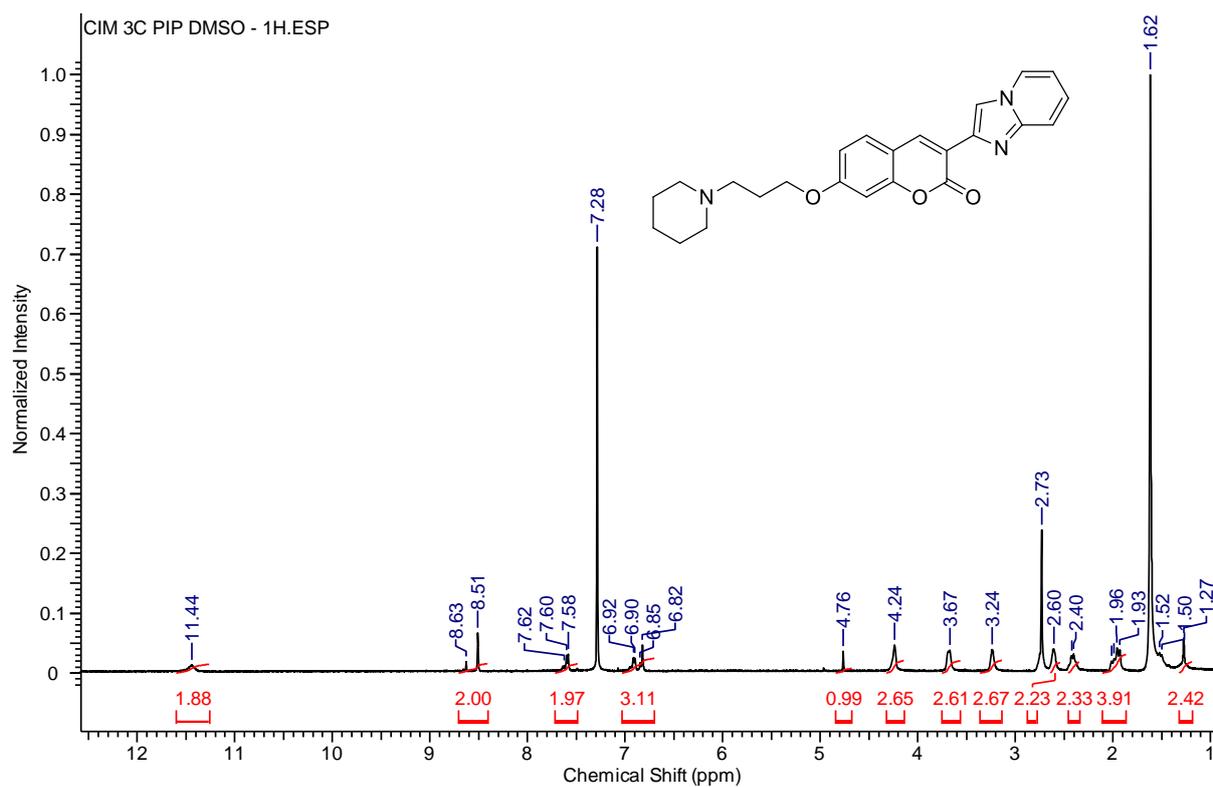


Fig. S130 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166v** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

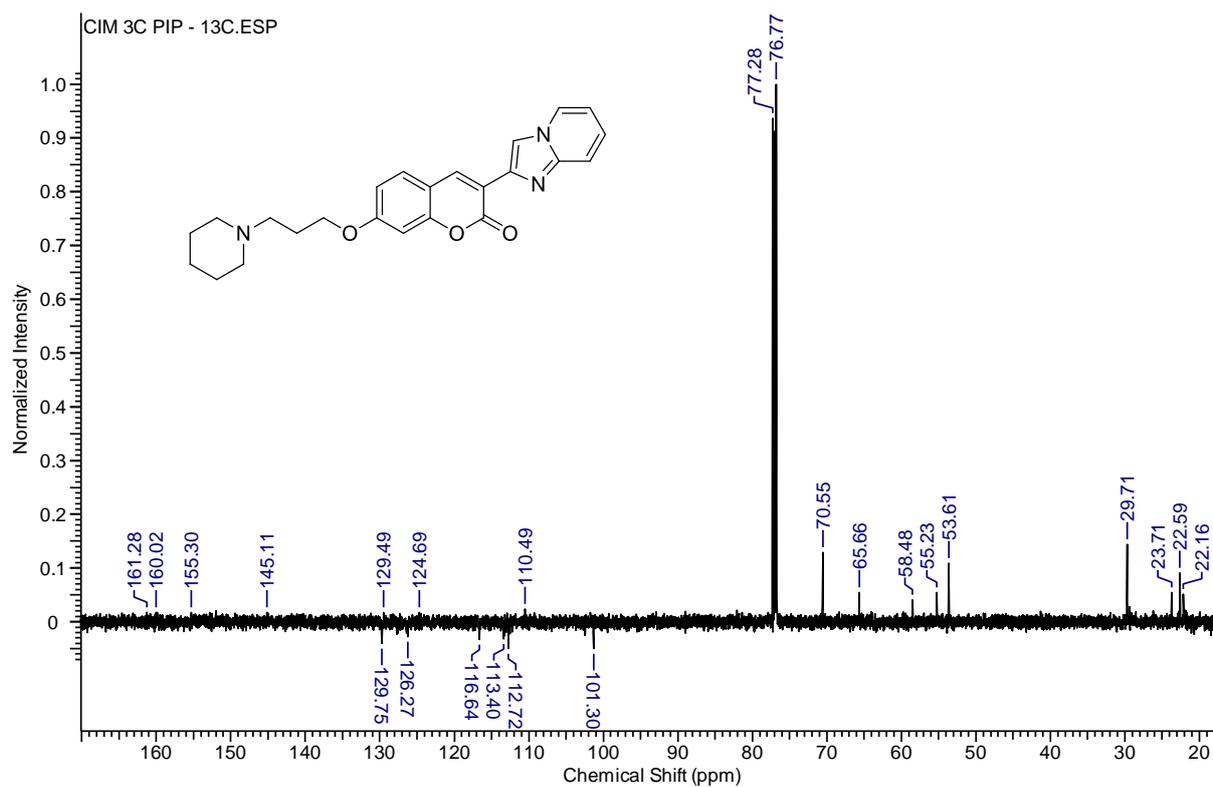


Fig. S131 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166w** em  $\text{CDCl}_3$  à 500MHz.

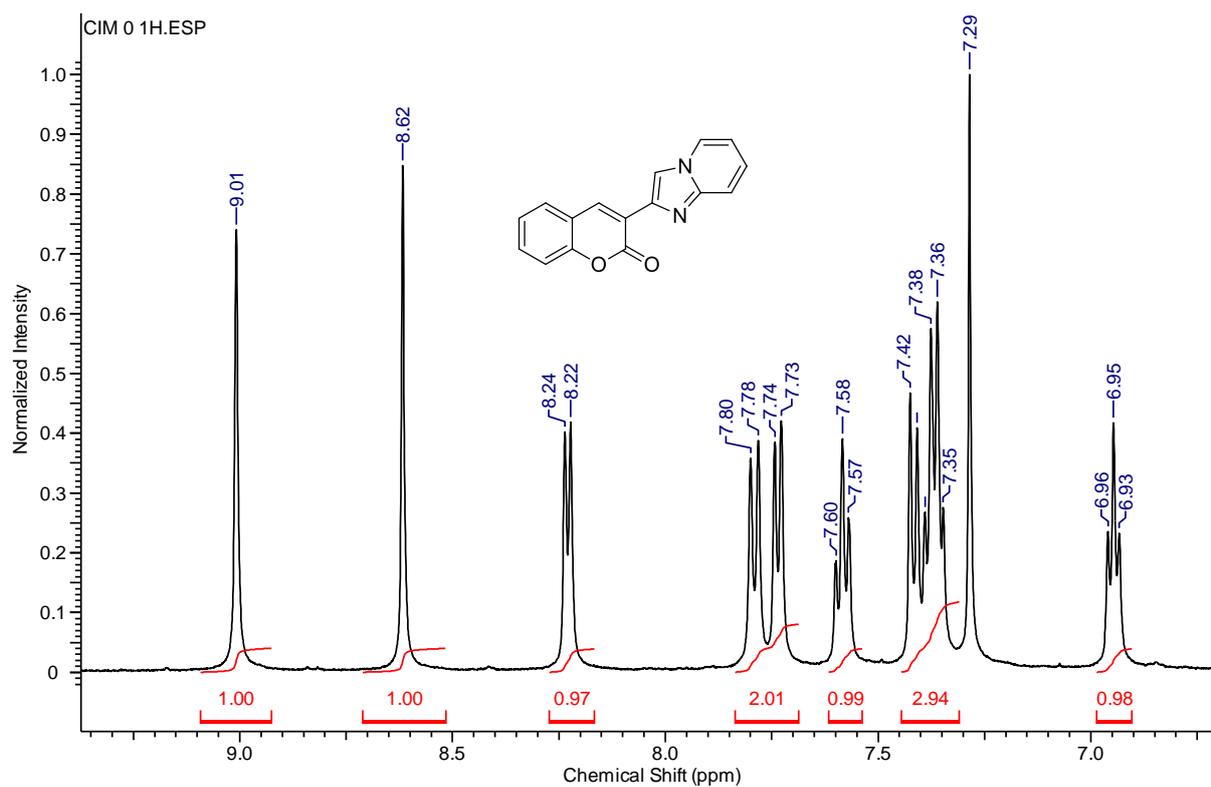


Fig. S132 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166w** em  $\text{CDCl}_3$  à 125MHz.

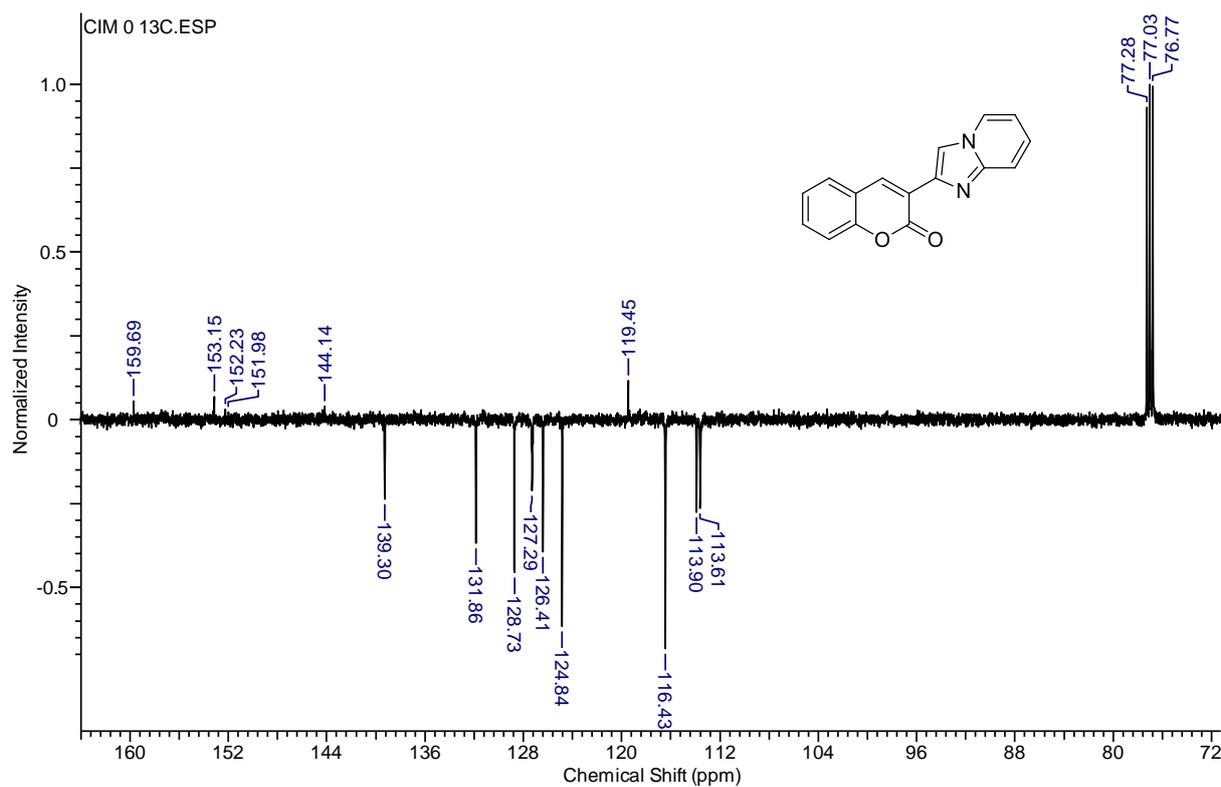


Fig. S133 – Espectros de  $^1\text{H}$  do produto **166x** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 500MHz.

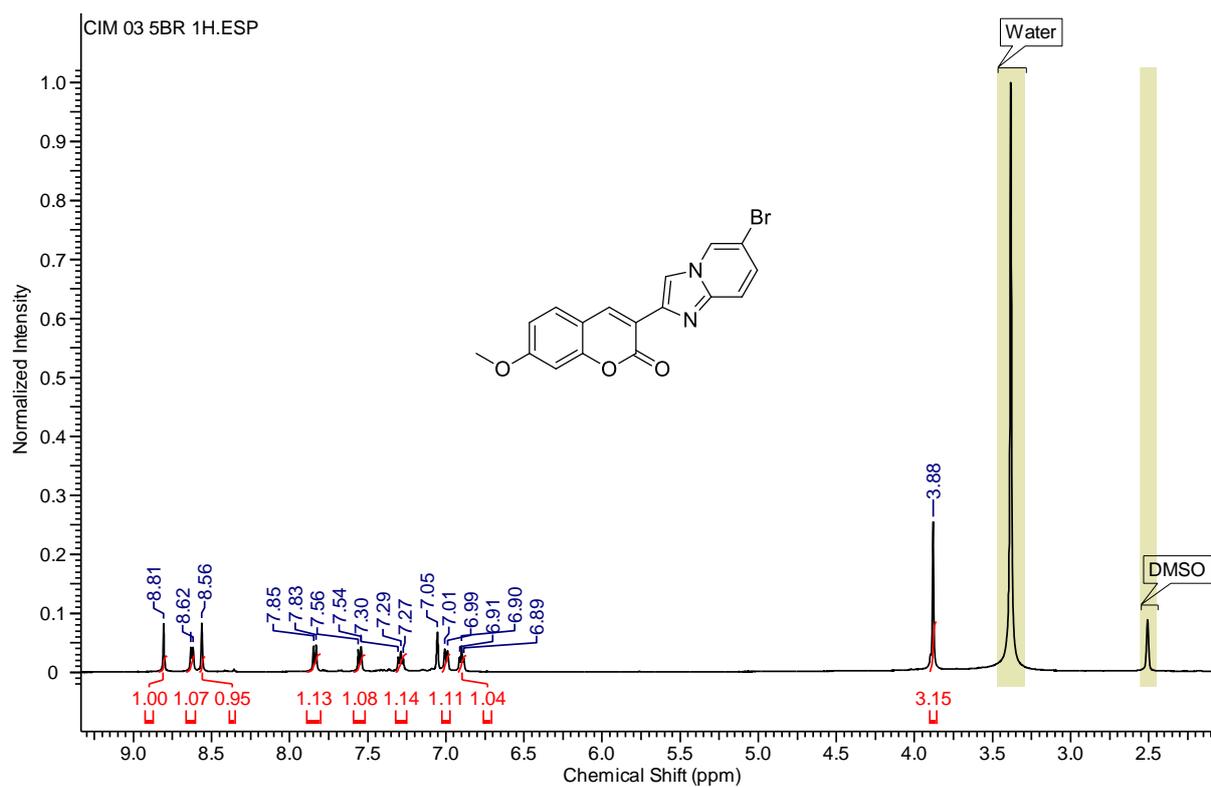


Fig. S134 – Espectros de  $^{13}\text{C}$  do produto **166x** em  $\text{DMSO-}d_6$  à 125MHz.

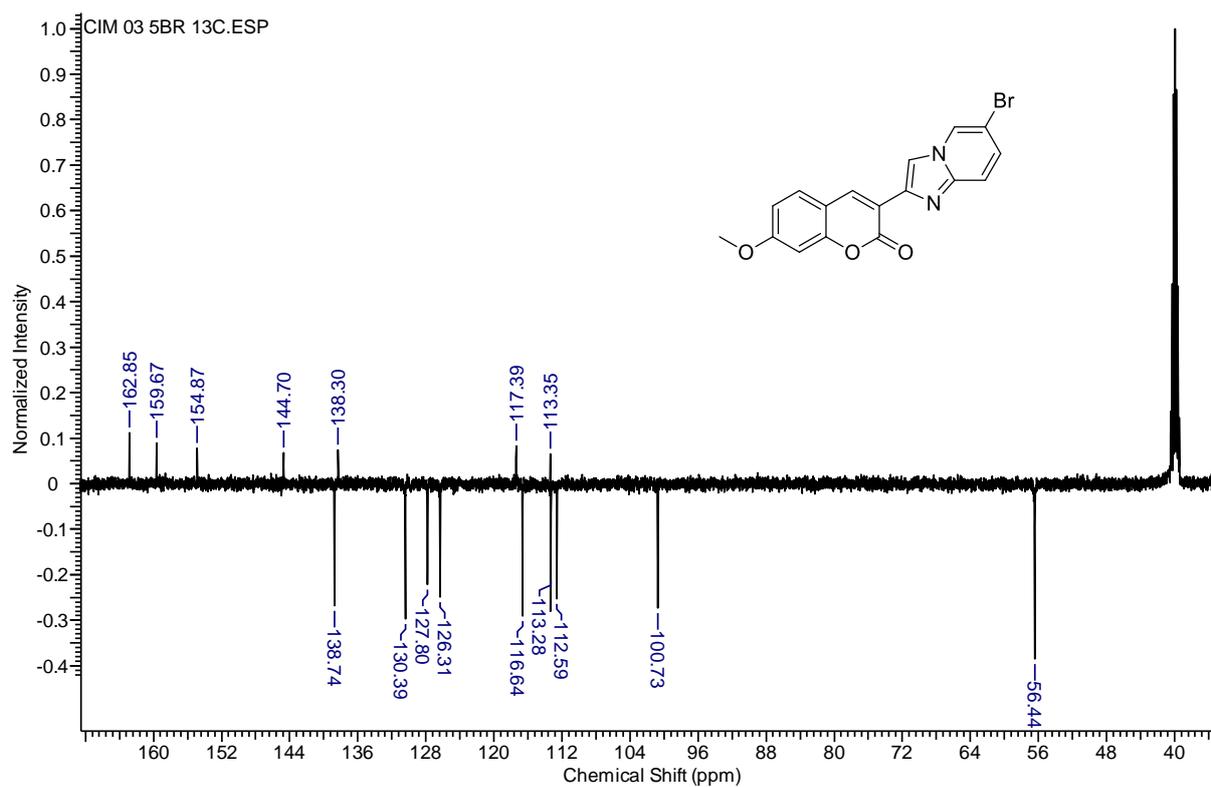


Fig. S135 – Artigo 1.

<http://rvq.sbg.org.br/imagebank/pdf/v8n6a14.pdf>



Artigo

## Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas

Rogério, K. R.; Vitória, F.; Kümmerle, A. E.,\* Graebin, C. S.\*

Rev. Virtual Quim., 2016, 8 (6), 1934-1962. Data de publicação na Web: 22 de dezembro de 2016

<http://rvq.sbg.org.br>

Fig. S136 – Artigo 2.

<http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/NJ/C6NJ01532H#!divCitation>

NJC



PAPER

View Article Online  
View Journal | View Issue



Cite this: *New J. Chem.*, 2016, 40, 8846

## Microwave-assisted synthesis and photophysical studies of novel fluorescent *N*-acylhydrazone and semicarbazone-7-OH-coumarin dyes†

Thiago Moreira Pereira,<sup>a</sup> Felipe Vitória,<sup>a</sup> Ronaldo Costa Amaral,<sup>b</sup> Kassio Papi Silva Zanoni,<sup>b</sup> Neyde Yukie Murakami Iha<sup>b</sup> and Arthur Eugen Kümmerle<sup>\*a</sup>

A microwave-assisted synthesis of novel *N*-acylhydrazone and semicarbazone-7-hydroxy-coumarins derivatives, starting from 3-acetyl-7-hydroxy-2*H*-chromen-2-one, is described. This optimized protocol led to higher yields and considerable reduction in reaction time from ~24 to ~1 hour. Aqueous solutions of these compounds showed bright blue to cyan emission and maximum quantum yields of 0.244. The stereoelectronic effects of the attached groups led to modulation of the spectral characteristics by favoring *syn* or *anti* amide conformers. The synthesized compounds showed pH dependent luminescence and a strong bathochromic shift up to 65 nm in a low polarity medium (methanol) due to a better

Received (in Montpellier, France)  
15th May 2016,  
Accepted 31st August 2016

DOI: 10.1039/c6nj01532h

Fig. S137 – Artigo 3.

<https://educacaopublica.cecierj.edu.br/artigos/17/16/dna-no-ensino-de-biologia-e-quimica>



## DNA no Ensino de Biologia e Química

Felipe Vitório  
*Doutorando em Química (UFRRJ), professor da rede pública do Estado do Rio de Janeiro*

O DNA (ácido desoxirribonucleico) é uma importante macromolécula orgânica que guarda todas as informações genéticas dos seres vivos (Moreira, 2003); é constituída pelas funções químicas: base nitrogenada, grupo fosfato e açúcar pentose que não possui em grupo hidroxila, dando o nome a este ácido nucleico. O ácido ribonucleico possui em sua pentose um grupo hidroxila e é comumente chamado por sua sigla RNA (Figura 1). O RNA é responsável pela síntese de proteínas da célula (Lehninger; Nelson; Cox, 2014).

Fig. S138 – Artigo 4.

<https://educacaopublica.cecierj.edu.br/artigos/18/6/a-quimica-das-drogas-uma-abordagem-didtica-para-o-ensino-de-funes-orgnicas>



## A química das drogas: uma abordagem didática para o ensino de funções orgânicas

Daiana de Fatima Portella Franco  
*Doutoranda em Química (UFRRJ)*

Rafaela Gomes Martins da Costa  
*Mestre em Química (PUC-Rio)*

Felipe Vitório  
*Doutorando em Química (UFRRJ), professor da Seeduc/RJ*

A humanidade, desde os tempos mais longínquos, faz uso de substâncias químicas exógenas, seja em rituais festivos, na cura de doenças e até mesmo como veneno. A título de exemplo, documentos antigos revelam a presença de bebidas fermentadas, como o



## REVIEW ARTICLE

## Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry: Some Important Examples from the Last Years

ral Chemistry

Thiago Moreira Pereira, Daiana Portella Franco, Felipe Vitorio, and Arthur Eugen Kümmerle\*

Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM, Molecular Diversity and Medicinal Chemistry Laboratory), Department of Chemistry, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, Rio de Janeiro, 239897-000, Brazil

## ARTICLE HISTORY

 Received: March 04, 2018  
 Revised: March 13, 2018  
 Accepted: March 15, 2018

 DOI:  
 10.2174/1568026618666180329115523

**Abstract:** Coumarins are natural products characterized as 1,2 benzopyrones widely distributed in plants, as well as, in many species of fungi and bacteria. Nowadays, many synthetic procedures allow the discovery of coumarins with expanded chemical space. The ability to exert noncovalent interactions with many enzymes and receptors in live organisms lead the coumarins to exhibit a wide range of biological activities and applications. Then, this manuscript provides an overview of the use of coumarins compounds in medicinal chemistry in treating many diseases. Important examples of the last years have been selected concerning the activities of coumarins as anticoagulant, anticancer, antioxidant, antiviral, anti-diabetics, anti-inflammatory, antibacterial, antifungal and anti-neurodegenerative agents. Additionally, it also includes applications of coumarins as fluorescent sensors for biological systems. Thus, this work aims to contribute to the development of new rational research projects for the treatment and diagnosis of pathologies using coumarin derivatives.

### MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS AND PKA DETERMINATION OF UMBELLIFERONE: AN EXPERIMENT FOR THE UNDERGRADUATE ORGANIC CHEMISTRY LABORATORY

 Thiago M. Pereira<sup>a</sup>, Daiana F. P. Franco<sup>a</sup>, Felipe Vítório<sup>a</sup>, Ronaldo C. Amaral<sup>b</sup>, Aparecida C. Ponzoni<sup>b</sup> and Arthur E. Kümmerle<sup>a,\*</sup>
<sup>a</sup>Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 23897-000 Seropédica, Rio de Janeiro – RJ, Brasil

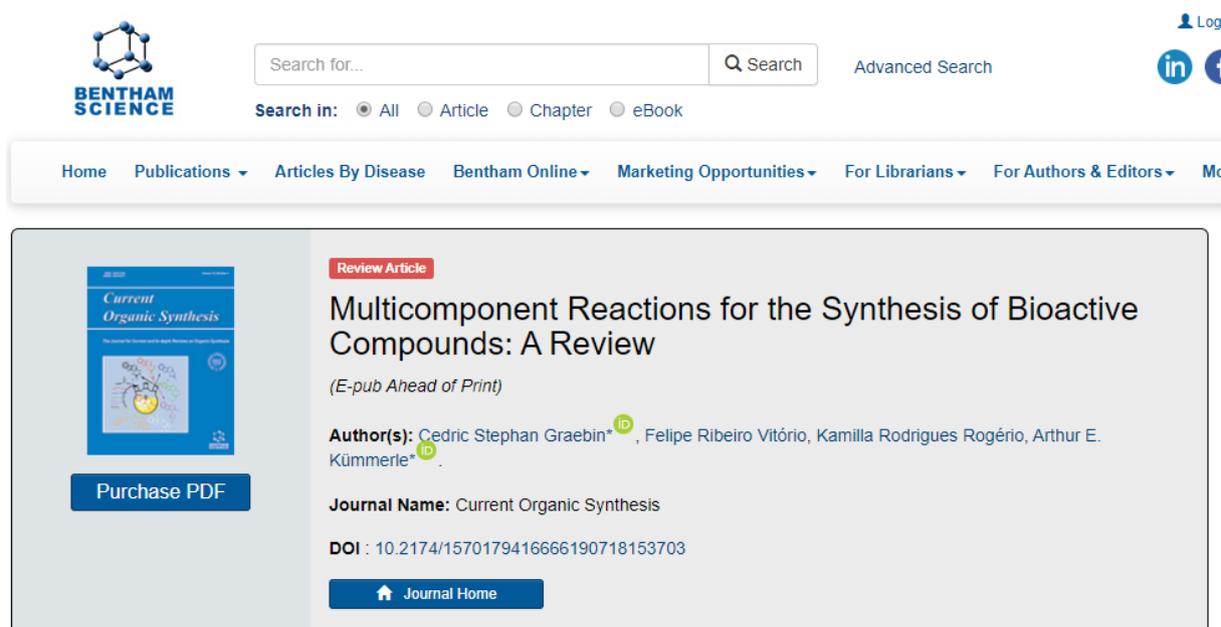
<sup>b</sup>Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo, Campus Sorocaba, 18095-410 Sorocaba – SP, Brasil

Recebido em 28/03/2018; aceito em 18/06/2018; publicado na web em 23/07/2018

A synthetic procedure for obtaining the fluorescent coumarin umbelliferone (7-hydroxycoumarin) and its spectral parameters were fully developed aiming at an undergraduate organic chemistry laboratory class. Umbelliferone is traditionally prepared via Pechmann condensation using malic acid, resorcinol and sulfuric acid as catalyst. The use of domestic microwave oven and the absence of solvent allow our methodology to be simple, fast and easy applied in obtaining umbelliferone at organic chemistry laboratory being greener than classical techniques of synthesis. In this class the student will learn how to measure the potency of a microwave oven, the applicability of this kind of irradiation in the organic synthesis of fluorescent compounds and how to determine the pKa of an organic compound through an UV/VIS spectrometric analysis. These experiments were designed to be suitable for a second and third year undergraduate curriculum.

Fig. S141 – Artigo 7.

<http://www.eurekaselect.com/173635/article>



The screenshot shows the top navigation bar of the Bentham Science website. It includes the logo, a search bar with a 'Search' button, and a 'Log' button. Below the search bar, there are radio buttons for 'All', 'Article', 'Chapter', and 'eBook'. The main navigation menu includes 'Home', 'Publications', 'Articles By Disease', 'Bentham Online', 'Marketing Opportunities', 'For Librarians', and 'For Authors & Editors'. The article preview features a cover image of 'Current Organic Synthesis', a 'Purchase PDF' button, and the following text: 'Review Article', 'Multicomponent Reactions for the Synthesis of Bioactive Compounds: A Review', '(E-pub Ahead of Print)', 'Author(s): Cedric Stephan Graebin\*, Felipe Ribeiro Vítório, Kamilla Rodrigues Rogério, Arthur E. Kümmerle\*', 'Journal Name: Current Organic Synthesis', and 'DOI: 10.2174/1570179416666190718153703'. A 'Journal Home' button is also present.

Fig. S142 – Artigo 8.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejic.201900734>



The banner features the ChemPubSoc Europe logo on the left, the DOI '10.1002/ejic.201900734' in the center, and the EurJIC logo (European Journal of Inorganic Chemistry) with 'Full Paper' text on the right.

## Prodrugs

### Redox-Activated Drug Delivery Properties and Cytotoxicity of Cobalt Complexes Based on a Fluorescent Coumarin- $\beta$ -Keto Ester Hybrid

Esther Saraiva Areas,<sup>[a]</sup> Jéssica Lohanne de Assunção Paiva,<sup>[a]</sup> Felipe Vítório Ribeiro,<sup>[a]</sup> Thiago Moreira Pereira,<sup>[a]</sup> Arthur Eugen Kummerle,<sup>[a]</sup> Heveline Silva,<sup>[b]</sup> Guilherme Pereira Guedes,<sup>[c]</sup> Ana Carolina Cellis do Nascimento,<sup>[c]</sup> Fabio da Silva Miranda,<sup>[c]</sup> and Amanda Porto Neves\*<sup>[a]</sup>