



UnB

**Universidade de Brasília
Instituto de Química**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**EFEITO DO SOLVENTE NA SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE
PIRANOCUMARINAS**

ARTHUR GUEDES LEITÃO

Orientador

Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto

BRASÍLIA, DF.
2022



UnB

**Universidade de Brasília
Instituto de Química**

ARTHUR GUEDES LEITÃO

**EFEITO DO SOLVENTE NA SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE
PIRANOCUMARINAS**

Trabalho de conclusão do curso de Bacharelado em Química apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília como requisito parcial de obtenção do título de bacharel em Química.

Orientador

Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto

BRASÍLIA, DF.
2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, José e Darlene, por todo o apoio durante minha formação acadêmica e pela minha formação pessoal, por todo o incentivo e suporte necessários para que me preocupasse apenas com os estudos.

Agradeço ao Instituto de Química da UnB por proporcionar toda a estrutura necessária para minha graduação, bem todos os professores que fizeram parte da minha formação na universidade, em especial ao professor Brenno por me orientar nesse trabalho, dedicar seu tempo a corrigir, apoiar e me incentivar para que esse trabalho fosse o melhor possível. Agradeço também ao CNPq pelo auxílio financeiro durante meus projetos de iniciação científica que contribuíram tanto para minha formação quanto para esse TCC de forma direta.

Agradeço ao meu companheiro de laboratório Pedro, por me ajudar e dar suporte em todas as técnicas laboratoriais necessárias, na escrita e pesquisa deste trabalho. Agradeço também aos meus amigos que me acompanharam por toda a jornada desse curso na UnB, que estiveram ao meu lado desde o primeiro semestre até agora. Reconhecimento especial ao meu amigo Matheus Gurgel, por me ajudar nesse TCC desde a escolha do orientador até a confecção desse agradecimento, me auxiliando sempre que precisei.

RESUMO

Reações multicomponente (RMC) são uma excelente alternativa para síntese de moléculas complexas de forma eficiente, sustentável e de acordo com os princípios da Química Verde. Estudos dessas reações são de extrema importância, devido a seu uso na síntese de moléculas com aplicações farmacológicas, como é no caso das Piranocumarinas. Para o desenvolvimento de sínteses mais eficientes e sustentáveis é de suma importância entender aspectos básicos da reação, como o efeito do solvente. Este trabalho teve como objetivo estudar os efeitos do solvente no rendimento e no mecanismo da síntese da 2,4-difenil-4H-pirano[3,2-c]cromen-5-ona (**DPC-01**) de forma quantitativa a partir dos parâmetros de Kamlet-Taft (KT), que quantificam acidez (α), basicidade (β) e polaridade/polarizabilidade (π^*) de um solvente. Foi constatada a impossibilidade da síntese desse produto através dos métodos de RMC encontrados na literatura para essa molécula, evidenciando que o que ocorre é a formação do subproduto 3,3'-fenilmetilenobis-(4-hidroxi-2H-1-benzopiran-2-ona) (**Dicumarol-01**) tanto nesse trabalho quanto na literatura, evidenciado pelos espectros de RMN e outros métodos de caracterização de tal produto. Por também se tratar de um produto com potencial biológico e farmacológico foi realizado o estudo do efeito do solvente na síntese do **Dicumarol-01**, utilizando vários solventes diferentes. A partir dos dados obtidos determinamos que os parâmetros α e π^* se relacionam linearmente com a produtividade da reação, que é favorecida por solventes com altos valores para os mesmos. Chegamos à conclusão de que a água é o solvente ideal para essa reação, devido a seus altos valores de α e π^* , além de baixíssimo custo e perigos para as pessoas e o meio ambiente, indo de acordo com os princípios da química verde. Para testar a metodologia obtida, empregamos o método na síntese de produtos derivados do **Dicumarol-01**, também com potencial farmacológico, obtendo resultados muito satisfatórios.

ABSTRACT

Multicomponent reactions (MCR) are a great alternative for efficient and sustainable complex molecules synthesis, according to the principles of Green Chemistry. Studies on these reactions are extremely important, due to its usage on the synthesis of molecules with pharmacological applications, like the pyranocoumarins, that have multiple pharmacological activities such as anti-inflammatory, anti-HIV-1, anti-cancer, anti-hepatitis B virus, antimicrobial and antiproliferative. For the development of new more efficient and sustainable syntheses it is important to understand basic aspects of the reaction, such as the solvent effect. This work's goal is to study the solvent effects on the yield and mechanism of the synthesis of 2,4-diphenyl-4H-pyran[3,2-c]chromen-5-one (**DPC-01**) quantitatively from the Kamlet-Taft (KT) parameters, that quantifies a solvent's acidity (α), basicity (β) and polarity/polarizability (π^*). It was found the impossibility to synthesize this product through MCR methods found on literature for this specific molecule, evidencing that what happens is the formation of the subproduct 3,3'-phenylmethylenebis-(4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one) (**Dicumarol-01**) both on this work and on literature, noticed by the NMR spectrums and other characterization methods of the mentioned product. Because of the fact that it is also a product with biological and pharmacological potential, it was performed the study on the solvent effects in the **Dicumarol-01** synthesis, using several different solvents. Through the obtained data we could determinate that the α and π^* parameters relate linearly with the reaction's productivity, which is supported by solvents with high values of them. We've reached to the conclusion that water is the ideal solvent for this reaction, duo to its high values of α and π^* , besides its very low price and hazards for people and the environment, in agreement with the green chemistry principles. To test de methodology obtained, we've used the method in the synthesis of **Dicumarol-01** derivatives, also with pharmacological potential, obtaining satisfactory results.

ÍNDICE

| | |
|--|-------------|
| LISTA DE ABREVIATURAS E ACRONIMOS | vii |
| Índice de Figuras | viii |
| Índice de Esquemas | x |
| Índice de Tabelas | xi |
| 1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 1 |
| 1.1. Efeito de Solvente..... | 1 |
| 1.2. Reações Multicomponente (RMCs) | 3 |
| 1.3. Química Verde..... | 5 |
| 1.4. Piranocumarinas..... | 7 |
| 1.5. Síntese de pirano[3,2-c]cromen-5(4H)-onas..... | 9 |
| 1.6. Parâmetros de Kamlet-Taft..... | 12 |
| 2. Objetivos | 16 |
| 3. Materiais e métodos..... | 16 |
| 3.1. Síntese e Optimização da Síntese da DPC-01 | 16 |
| 3.2. Síntese do Dicumarol-01 | 17 |
| 3.5. Equipamentos e Softwares..... | 18 |
| 3.6. Dicumaróis sintetizados, atribuições e propriedades..... | 19 |
| 4. Resultados e discussões | 20 |
| 4.1. Sínteses multicomponente da DPC-01 descritas na literatura..... | 20 |
| 4.2. Efeito do solvente no rendimento da síntese do Dicumarol-01..... | 36 |
| 4.3. Correlação entre os parâmetros de KT e a produtividade da reação | 38 |
| 4.4. Síntese de derivados do Dicumarol-01..... | 40 |
| 5. Conclusões e perspectivas | 42 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 43 |

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRONIMOS

| | |
|------|-------------------------------|
| DMF | Dimetilformamida |
| RMC | Reação Multicomponente |
| DHPM | Dihidropiridinona |
| THF | Tetraidrofurano |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| MWI | Irradiação de Microondas |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Número de artigos publicados envolvendo Química Verde ao longo dos anos de 2004 a 2021 no Brasil em verde e no mundo em azul. Pesquisas realizadas no <i>Web of Science</i> com a palavra-chave " <i>Green Chemistry</i> " na data de 21/03/2022. | 7 |
| Figura 2. Moléculas de Clausenidin (10-(1,1-dimetilalil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-3H-pirano[3,2-g]cromeno-4,8-diona) e de Seselin (8,8-dimetil-2H,8H-pirano[2,3-]cromen-2-ona). ^{17,20} | 8 |
| Figura 3. Estrutura base das pirano[3,2-c]cromen-5(4H)-onas ou pirano[3,2-c]-cumarinas. ¹² | 9 |
| Figura 4. Estruturas dos corantes solvatocrômicos utilizados na determinação do parâmetro π^* | 14 |
| Figura 5. Estruturas dos corantes solvatocrômicos utilizados na determinação do parâmetro α | 15 |
| Figura 6. Estruturas dos corantes solvatocrômicos utilizados na determinação do parâmetro β | 15 |
| Figura 7. Estrutura do catalisador (MSI) ₃ PW. | 22 |
| Figura 8. Espectro de ¹³ C RMN de um dos artigos que alega ter sintetizado a DPC-01 por RMC (100 MHz, CDCl ₃). ²² | 29 |
| Figura 9. Espectro de ¹³ C RMN da DPC-01 disponível na literatura, sintetizado a partir de uma reação bimolecular (100 MHz, CDCl ₃). ⁴³ | 31 |
| Figura 10. Espectro de ¹³ C RMN do Dicumarol-01 sintetizado nesse trabalho (150 MHz, CDCl ₃). | 31 |
| Figura 11. ESI(+)-MS em alta resolução do composto Dicumarol-01 sintetizado a partir da tentativa de sintetizar a DPC-01 por RMC. HRMS [ESI] m/z: [M + H] ⁺ calculado para [C ₂₅ H ₁₆ O ₆ +H] ⁺ 413,1020; encontrado 413,1012; erro de -1,9 ppm. | 32 |
| Figura 12. ESI(+)-MS/MS do composto Dicumarol-01 sintetizado a partir da tentativa de sintetizar a DPC-01 por RMC. | 32 |
| Figura 13. Espectro de Infravermelho do Dicumarol-01 | 33 |

| | |
|--|----|
| Figura 14. Raios-X de monocristal do Dicumarol-01 obtido a partir da tentativa de sintetizar a DPC-01 através da metodologia multicomponente proposta nesse trabalho..... | 34 |
| Figura 15. ESI(+)-MS em alta resolução supostamente da DPC-01 fornecido por um dos artigos que realizou a síntese através de uma RMC. HRMS [ESI] m/z: [M + H] ⁺ calculado para [C ₂₄ H ₁₆ O ₃ +H] ⁺ 353,1173; encontrado 353,1645; erro de 133.7 ppm. ²² | 35 |
| Figura 16. Gráfico de Ln(P) em função do parâmetro α para a síntese do Dicumarol-01 | 38 |
| Figura 17. Gráfico de Ln(P) em função do parâmetro β para a síntese do Dicumarol-01 | 39 |
| Figura 18. Gráfico de Ln(P) em função do parâmetro π^* para a síntese do Dicumarol-01 | 39 |

ÍNDICE DE ESQUEMAS

| | |
|--|----|
| Esquema 1. Reação clássica de Biginelli | 1 |
| Esquema 2. Síntese de indolizinas e chalconas catalisada por CuNPs/C com e sem solvente. ³⁴ | 2 |
| Esquema 3. Reações multicomponente clássicas. ¹⁰ | 4 |
| Esquema 4. Síntese multicomponente de 2,4-difenil-4H-pirano[3,2-c]cromen-5-onas sob catálise ácida. | 9 |
| Esquema 5. Mecanismos propostos para a síntese das 2,4-difenil-4H-pirano[3,2-c]cromen-5-onas sob catálise ácida. Mecanismo 1 começando no composto 2, seguindo de cima para baixo e Mecanismo 2 começando no composto 1 e seguindo de baixo para cima. | 11 |
| Esquema 6. Síntese multicomponente da DPC-01 sob catálise ácida. | 17 |
| Esquema 7. Síntese do Dicumarol-01 | 17 |
| Esquema 8. Síntese de outros dicumaróis. | 18 |
| Esquema 9. Mecanismo plausível para a reação de síntese do Dicumarol-01 | 21 |
| Esquema 10. Sínteses da DPC-01 por métodos de reação bimolecular. ^{57,58,59} | 25 |
| Esquema 11. Mecanismo proposto para as fragmentações do Dicumarol-01 observadas na caracterização estrutural por MS/MS. | 33 |
| Esquema 12. Estruturas e rendimentos obtidos para as sínteses dos derivados de dicumarol. | 40 |

ÍNDICE DE TABELAS

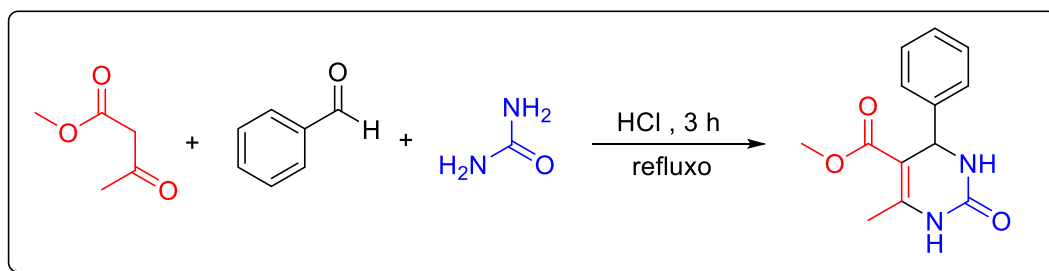
| | |
|---|----|
| Tabela 1. Relação entre solventes utilizados, sua polaridade e o rendimento obtido na reação de Biginelli. ³⁰ | 1 |
| Tabela 2. Valores dos parâmetros KT dos solventes aplicados do trabalho. ^{23,24,38} | 13 |
| Tabela 3. Variação de condições de reação na tentativa de sintetizar o produto DPC-01 | 22 |
| Tabela 4. Comparação de sinais característicos dos espectros de ¹ H RMN da DPC-01 sintetizada por uma reação bimolecular, ⁴¹ da suposta DPC-01 sintetizada por uma metodologia multicomponente, ¹² do Dicumarol-01 previamente descrito ³⁵ e do produto sintetizado nesse trabalho. Todos os espectros foram obtidos em DMSO-d ₆ | 25 |
| Tabela 5. Comparação de sinais característicos (δ ppm) dos espectros de ¹ H RMN entre o Dicumarol-01 e de supostas moléculas sintetizadas com 4-hidroxycumarina e benzaldeído entre seus reagentes com metodologias multicomponentes. | 26 |
| Tabela 6. Comparação de sinais (δ ppm) dos espectros de ¹³ C RMN da DPC-01 sintetizada por uma reação bimolecular, ⁴³ da suposta DPC-01 sintetizada por uma metodologia multicomponente, ²² o Dicumarol-01 previamente descrito ⁴⁴ e o produto sintetizado nesse trabalho. Todos os espectros foram obtidos em CDCl ₃ | 28 |
| Tabela 7. Análise de sinais dos espectros de ¹³ C RMN do Dicumarol-01 sintetizado nesse trabalho em CDCl ₃ e DMSO-d ₆ | 30 |
| Tabela 8. Análise elementar encontrada em artigos que alegam ter sintetizado a DPC-01 e derivados por uma metodologia de RMC. ^{12,21,22,42} | 34 |
| Tabela 9. Dados de rendimento referentes a reação de síntese do Dicumarol-01 com diferentes solventes..... | 37 |
| Tabela 10. Comparação dos sinais característicos dos espectros de ¹ H RMN entre derivados do dicumarol e produtos de artigos que alegam ter sintetizado derivados da DPC por RMC. ²¹ | 41 |

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. Efeito de Solvente

Assim como qualquer síntese, para maior eficiência é necessária a otimização dela a partir de diversos parâmetros como tempo de reação, temperatura, solvente e catálise. Tudo isso não só visando um rendimento maior, mas também maior economia e métodos não agressivos ao meio ambiente.³⁰

Já é constatado por diversos artigos publicados como os solventes e suas propriedades podem influenciar diretamente no rendimento de uma reação, como é o caso de uma reação de Biginelli (Esquema 1), cujo rendimento é maior quando utilizados solventes menos polares, e é prejudicado quando utilizados solventes ácidos (Tabela 1). Tudo isso pela influência dos solventes no tautomerismo ceto-enol do metil acetoacetato.³⁰



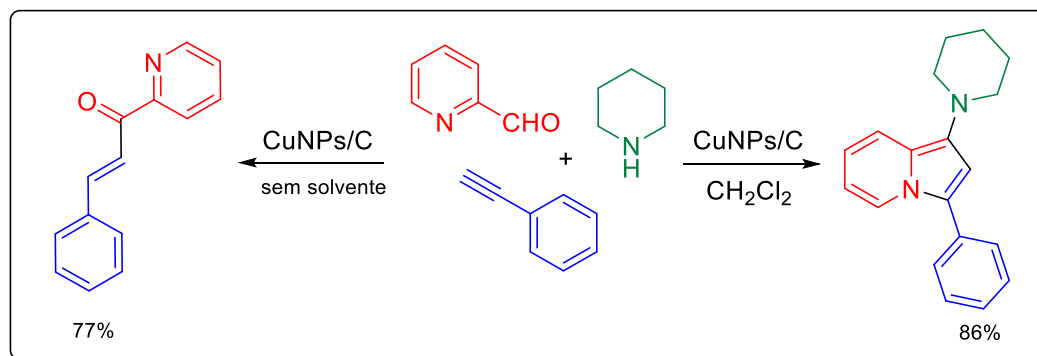
Esquema 1. Reação de Biginelli estudada no artigo.³⁰

Tabela 1. Relação entre solventes utilizados, sua polaridade e o rendimento obtido na reação de Biginelli.³⁰

| Solvente | Rendimento | π^* |
|------------------|------------|---------|
| Tolueno | 59% | 0,50 |
| Etanol | 56% | 0,62 |
| Terc-butanol | 55% | 0,58 |
| Acetato de etila | 51% | 0,54 |
| 1,2-dicloroetano | 44% | 0,76 |
| Etileno glicol | 38% | 1,01 |
| DMF | 37% | 0,88 |
| Ácido acético | 35% | 0,60 |

O efeito do solvente também pode ir além do rendimento de uma reação, influenciando seu mecanismo, como no caso da síntese de indolizinas

catalisada por CuNPs/C, reação que na ausência de solvente se desenvolve por outro mecanismo e forma chalconas, mesmo partindo dos mesmos reagentes e mesmo catalizador (Esquema 2).³⁴



Esquema 2. Síntese de indolizinas e chalconas catalisada por CuNPs/C com e sem solvente.³⁴

Embora exista um grande foco de estudos na aplicação de novos métodos, catalisadores e solventes para tornar eficientes, rápidas, baratas e sustentáveis, o real entendimento do efeito do solvente acaba sendo deixado de lado. A falta de compreensão de um fator tão importante como o solvente gera desentendimento da totalidade da reação. É de suma importância para a elaboração de novos métodos com novos solventes, ou até mesmo sem solvente, a real compreensão de como cada tipo de solvente afeta a síntese em questão, já que não podemos compreender uma reação química sem compreender o meio em que ela é realizada.^{26,31,32}

Apesar de existir um grande número de artigos sobre efeitos de solvente, encontrando mais de 140 mil na coleção do *Web of Science* pesquisando a palavra-chave “*solvent effect*”, a quantidade de artigos que quantifica esse efeito em reações multicomponentes (RMCs) é de apenas quatro.³⁰⁻³³ O primeiro desses trabalhos foi feito em 2013 com o objetivo de avaliar o efeito de catálise e solvente na reação de Biginelli.^{30,33}

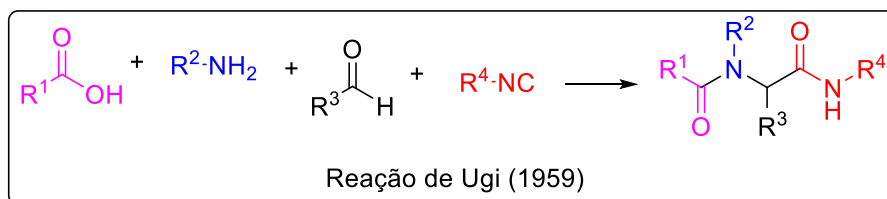
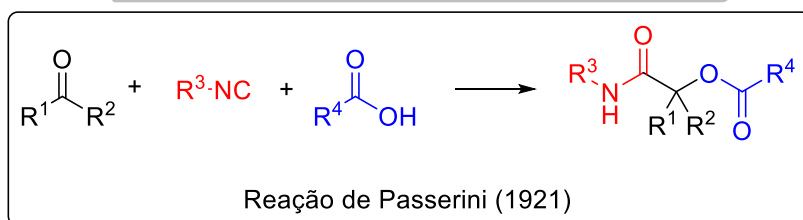
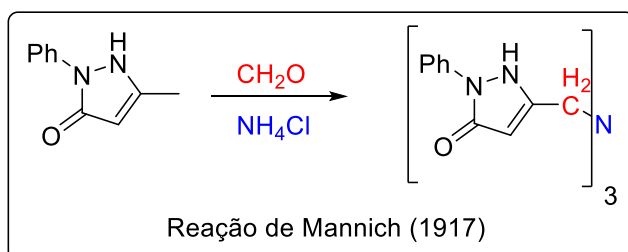
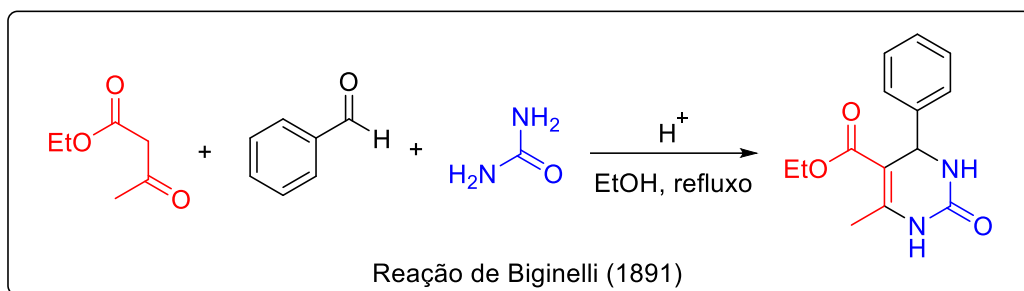
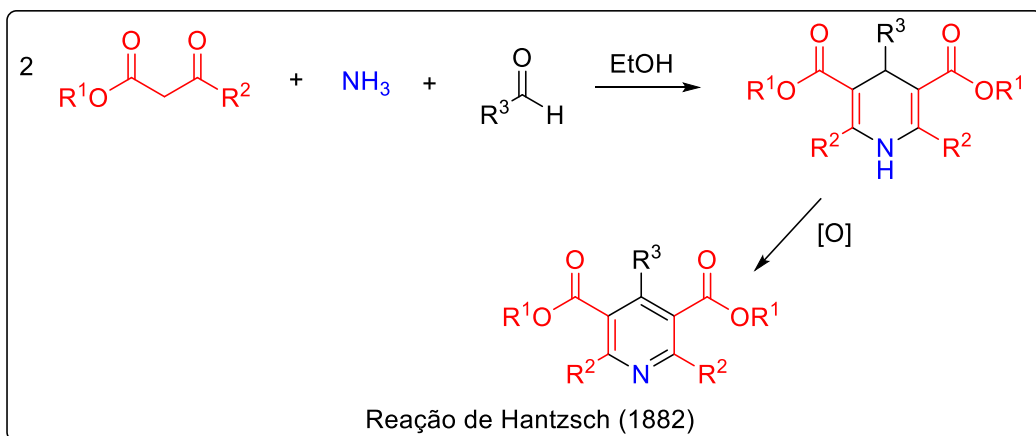
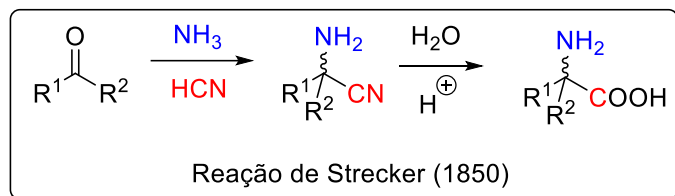
O Laboratório de Química Medicinal e Tecnológica (IQ-UnB) vem realizando o estudo do efeito de solvente em reações multicomponente, sendo autor de dois^{31,32} dos quatro artigos com esse tema.³⁰⁻³³ A princípio foram realizados estudos também em reações do tipo Biginelli e recentemente tem se expandido para outras reações multicomponentes.^{31,32}

1.2. Reações Multicomponente (RMCs)

As RMCs são reações em que 3 ou mais reagentes são adicionados em um único recipiente reacional, simultaneamente ou não, gerando um produto cuja estrutura é composta preferencialmente de todos ou a maioria dos átomos presentes nos reagentes.⁸ Reações lineares de múltiplas etapas para moléculas complexas envolvem diversas etapas com diferentes rendimentos, múltiplos produtos, com múltiplas purificações e caracterizações, que reduzem o rendimento global, além de gerar um grande gasto de tempo, energia, dinheiro e recursos em geral, produzindo uma grande quantidade de resíduos. Já as RMCs são realizadas de maneira muito mais simples, já que se tratam de apenas uma reação, com menos produtos a serem purificados e caracterizados, cortando drasticamente todos os gastos experimentais e a geração de resíduos, além de uma altíssima economia atômica (que pode ser calculada pela Equação 1).⁹

$$\% \text{ de economia atômica} = \frac{\text{Massa molar do produto}}{\text{Soma da massa molar dos reagentes utilizados}} \times 100\% \quad (1)$$

Com a atual busca de reações mais eficientes e de acordo com a química verde, as RMCs se tornam um método de síntese mais sustentável, especialmente a nível industrial, já que devido a sua simplicidade experimental, possuem maior possibilidade de automação. Elas surgiram em 1850 com a reação de Strecker,²⁹ e ao longo dos anos suas reações mais importantes foram reportadas, sendo elas a de Strecker, Hantzsch, Biginelli, Mannich, Passerini e Ugi (Esquema 3).¹⁰



Esquema 3. Reações multicomponente clássicas.¹⁰

Dentre as qualidades das RMCs estão a prevenção de resíduos, economia atômica e diminuição de etapas, pilares importantes na química verde, um tema que ganha cada dia mais importância à medida que a química avança.⁷

1.3. Química Verde

Em 1998, Paul Anastas e John Warner nos trouxeram os 12 princípios da Química Verde e junto a vários outros autores ao longo dos anos, construíram o alicerce do que conhecemos por Química Verde.¹ A Química Verde pode ser definida como “a invenção, design e aplicação de processos e produtos químicos para reduzir ou eliminar o uso e geração de substâncias perigosas”, ou seja, não se trata da simples redução de poluentes, e sim da redefinição de procedimentos tornando-os mais sustentáveis e menos nocivos em todas as suas etapas.²

Os 12 princípios da química verde, além de serem os moldes dela também promovem e explicam sua ideologia, e são eles:

1. **Prevenção:** prevenir resíduos é mais eficiente do que os tratar depois de formados.
2. **Economia Atômica:** métodos de síntese devem ser desenvolvidos para maximizar a incorporação de todos os materiais usados no produto final.
3. **Minimização de Produtos Perigosos:** sempre que possível, sínteses devem ser desenvolvidas para utilizar e produzir substâncias que possuem baixa ou nenhuma toxicidade.
4. **Desenvolvendo Produtos Seguros:** produtos devem ser desenvolvidos para preservar sua eficiência e função além de reduzir sua toxicidade.
5. **Solventes e Auxiliares Inofensivos:** uso de solventes, agentes de separação e etc, devem ser evitados sempre que possível, e quando utilizados devem ser inofensivos para humanos e para o meio ambiente.

6. Eficiência Energética: a energia necessária deve ser reconhecida pelo seu impacto ambiental e econômico, e então minimizada. Deve-se ter preferência por sínteses a temperatura ambiente e pressão padrão.
7. Uso de Matérias-Primas Renováveis: a matéria-prima utilizada deve ser renovável sempre que possível tecnicamente e economicamente.
8. Diminuição de Etapas: derivatizações desnecessárias como grupos de proteção/desproteção e outros modificadores devem ser evitadas ou reduzidas sempre que possível.
9. Uso de Catalisadores: o uso de catalisadores aumenta substancialmente o rendimento de reações sem que sejam consumidos ou inseridos no produto final.
10. Desenvolvimento de Produtos Degradáveis: produtos devem ser desenvolvidos para que depois de cumprirem sua função não persistam no ambiente e se degradem facilmente.
11. Análises em Tempo Real para Evitar Contaminação: metodologias analíticas devem ser desenvolvidas para monitoramento em tempo real de processos para controle prévio da formação de substâncias perigosas.
12. Prevenção de Acidentes: substâncias utilizadas em processos químicos e suas formas devem ser escolhidas para que que minimizem o potencial de acidentes.³⁻⁵

No Brasil diversas atividades baseadas em conceitos da química verde foram realizadas desde os anos 90, ganhando mais força nos anos 2000, com a publicação do livro *Green Chemistry in Latin America* em 2004, contendo 18 capítulos escritos por grupos de pesquisa de diversos países da América Latina, como Argentina, Brasil, Uruguai e Venezuela. Desde então a química verde se disseminou rapidamente tanto na academia, quanto no governo e nos setores industriais (Figura 1). De acordo com o *Web of Science*, mais de 3600 artigos com a palavra-chave “*Green Chemistry*” foram publicados no Brasil entre 2004 e 2021, mais de 70 deles sendo da Universidade de Brasília.⁶

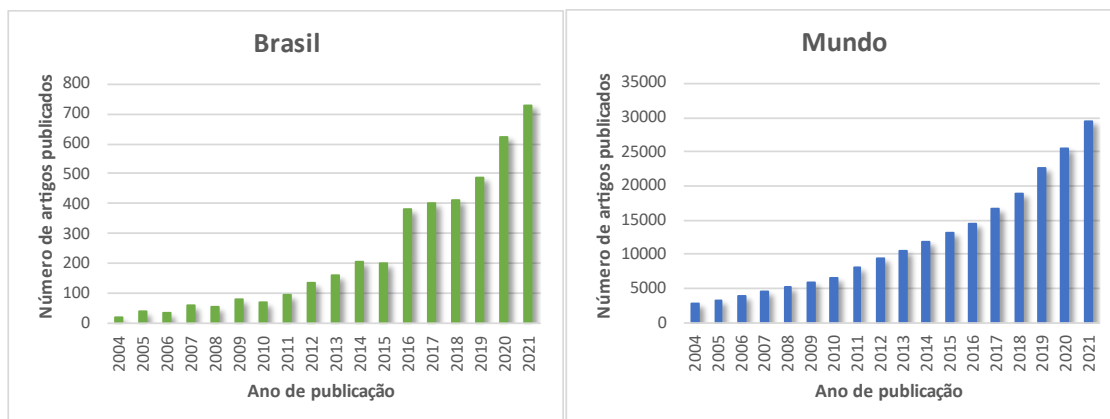


Figura 1. Número de artigos publicados envolvendo Química Verde ao longo dos anos de 2004 a 2021 no Brasil em verde e no mundo em azul. Pesquisas realizadas no *Web of Science* com a palavra-chave "*Green Chemistry*" na data de 21/03/2022.

Dentre as contribuições de publicações brasileiras estão pesquisas sobre uso de fontes de energia alternativas em processos químicos laboratoriais, química de fluxo contínuo, catálise, educação, biomassa, biocombustível e solventes alternativos.⁶

1.4. Piranocumarinas

Algumas RMCs são importantes por sintetizarem produtos com propriedades farmacológicas, como no caso da reação de Biginelli que forma DHPMs (3,4-dihidropiridin-2(1H)-onas), substâncias com propriedades antivirais, antibacterianas, anti-inflamatórias e etc. A reação utilizada nesse trabalho se trata de uma condensação seguida de uma adição de Michael e uma ciclização intramolecular, muito similar a reação de Biginelli, mas seus mecanismos se diferem pela falta da ureia como reagente. Em compensação tem como produto piranocumarinas, que também possuem alto potencial farmacológico.¹¹

Cumarinas fazem parte de um grupo molecular importante, com derivados encontrados naturalmente em diversas plantas e outros sintetizados em laboratório, todos com importantes propriedades biológicas e farmacológicas. Estão presentes em fármacos com aplicações antimicrobiana, anti-inflamatória, anticoagulante, anticâncer, antiviral e antioxidante. Mas seu potencial farmacológico pode ser expandido através de sua hibridização com outras moléculas, como é o caso das piranocumarinas.^{13,14}

Piranocumarinas são formadas a partir da junção de cumarinas e piranos, outro sistema heterocíclico com grande importância medicinal. As piranocumarinas também possuem uma imensa variedade de atividades farmacológicas, como o Clausenidin, com ação anti-HIV-1, e o Seselin com ação anti-inflamatória, antinoceptiva e utilizado como droga fotoativa para tratamento fotoquímico de pele, no tratamento de vitiligo e para prevenção de queimaduras de sol (Figura 2).¹⁷⁻²⁰ Além de outros fármacos com ação anti-câncer, anti-virus da hepatite B, antimicrobiana e antiproliferativa.^{15,16}

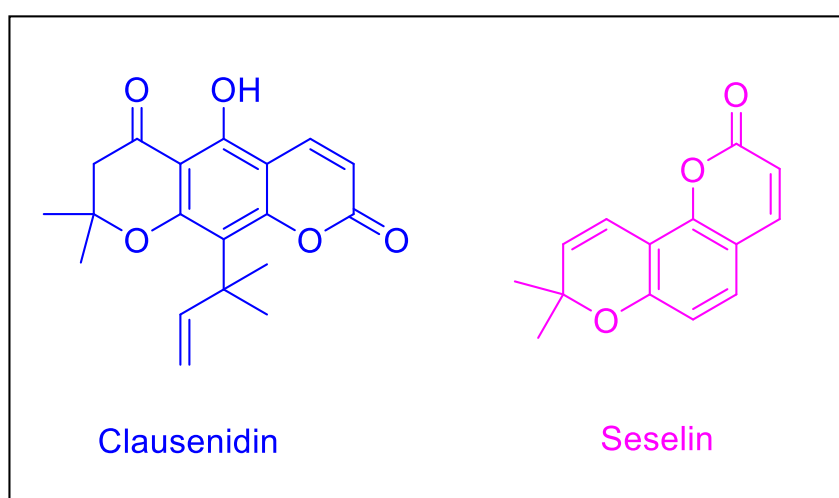


Figura 2. Moléculas de Clausenidin (10-(1,1-dimetilalil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-3H-pirano[3,2-g]cromeno-4,8-diona) e de Seselin (8,8-dimetil-2H,8H-pirano[2,3-]cromen-2-ona).^{17,20}

Dentre as possíveis estruturas de piranocumarinas, as pirano[3,2-c]cumarinas ou pirano[3,2-c]cromen-5(4H)-onas (Figura 3) são um alvo importante para síntese química atual, com um enorme potencial farmacológico. Diversas sínteses são propostas atualmente, utilizando diferentes reações, solventes e catalizadores, e a síntese multicomponente dessa classe de moléculas será o alvo deste trabalho.²¹

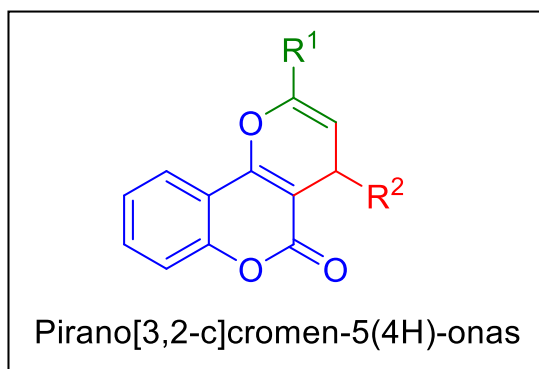
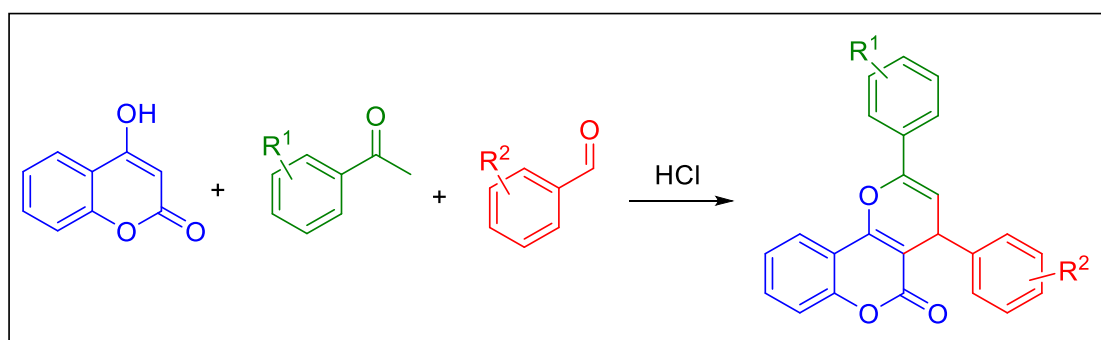


Figura 3. Estrutura base das pirano[3,2-c]cromen-5(4H)-onas ou pirano[3,2-c]-cumarinas.¹²

1.5. Síntese de pirano[3,2-c]cromen-5(4H)-onas

A síntese proposta para as pirano[3,2-c]cromen-5(4H)-onas, mais especificamente as 2,4-difenil-4H-pirano[3,2-c]cromen-5-onas, será utilizando uma RMC a partir de benzaldeídos, acetofenonas e 4-hidroxicumarina com catálise ácida (Esquema 4).

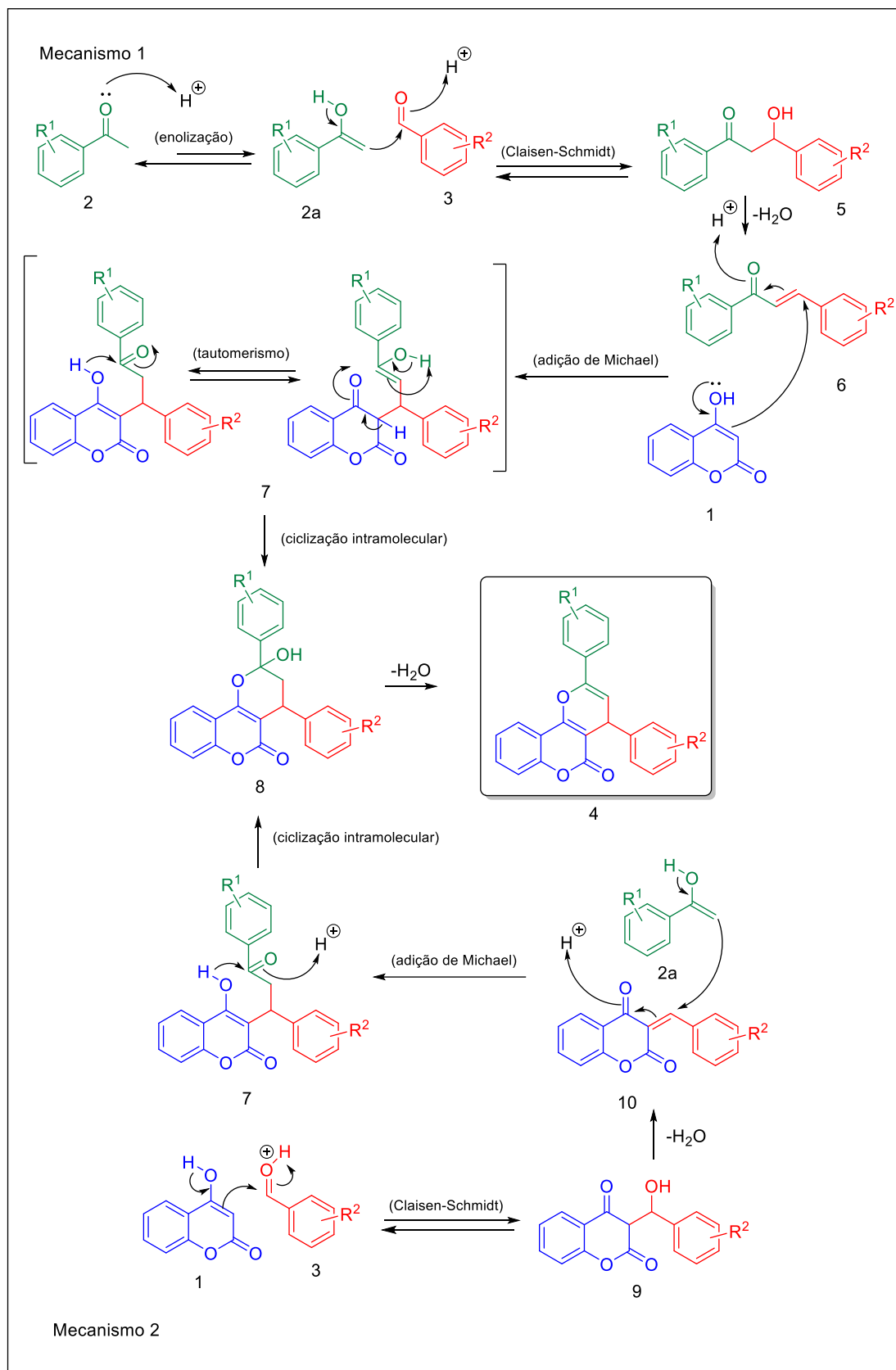


Esquema 4. Síntese multicomponente de 2,4-difenil-4H-pirano[3,2-c]cromen-5-onas sob catálise ácida.

Foram propostos dois mecanismos para essa reação (Esquema 5). O primeiro mecanismo, equivalente ao mecanismo do imínio de reações do tipo Biginelli, parte de uma condensação de Claisen-Schmidt da forma enólica da acetofenona (2a) com o benzaldeído (3) para a formação do intermediário aldol (5), seguido da perda de água para formar a chalcona (6). Em seguida uma adição de Michael da 4-hidroxicumarina (1) formando o aduto 7, uma ciclização intramolecular formando a molécula 8 e a perda de água para formar o produto (4).^{21,22}

O segundo mecanismo proposto, equivalente ao mecanismo de Knoevenagel, parte de uma condensação de Claisen-Schmidt da 4-hidroxicumarina (1) com o benzaldeído (3) para formar o intermediário aldol (9), seguido da perda de água para formar o híbrido de cumarina e chalcona (10). Em seguida uma adição de Michael da forma enólica da acetofenona (2a) formando o aduto 7, uma ciclização intramolecular formando a molécula 8 e a perda de água para formar o produto (4).

Assim como qualquer síntese, para maior eficiência é necessária a otimização dela a partir de diversos parâmetros como tempo de reação, temperatura, solvente e catálise. Tudo isso não só visando um rendimento maior, mas também maior economia e métodos de acordo com a química verde. Cada parâmetro costuma ser avaliado e/ou previsto de formas diferentes, no caso do solvente podemos fazer isso a partir dos parâmetros de Kamlet-Taft (KT).



Esquema 5. Mecanismos propostos para a síntese das 2,4-difenil-4H-pirano[3,2-c]cromen-5-onas sob catálise ácida. Mecanismo 1 começando no composto 2, seguindo de cima para baixo e Mecanismo 2 começando no composto 1 e seguindo de baixo para cima.

1.6. Parâmetros de Kamlet-Taft

Os parâmetros KT são três, sendo eles α , β e π^* , e são os parâmetros mais abrangentes e frequentemente utilizados para quantificar propriedades de solventes. O parâmetro α mede a acidez do solvente, ou seja, sua capacidade de doar próton em ligações de hidrogênio entre soluto e solvente. O parâmetro β mede a basicidade, que é a capacidade de receber um próton em ligações de hidrogênio com o soluto. Por último temos o parâmetro π^* , que é referente à polaridade e polarizabilidade, ou seja, a capacidade de estabilizar a carga ou dipolo a partir do efeito dielétrico.^{23,24}

Os valores dos parâmetros KT variam de 0 à 1 a partir de dois solventes de referência, que representam esse 0 e 1, no caso do π^* por exemplo, utiliza-se o ciclohexano para o 0 e o DMSO para o 1. Para determinar esses parâmetros são utilizados corantes solvatocrômicos, que são corantes que mudam de cor dependendo do solvente em que é solubilizado, a partir dos efeitos de acidez (α), basicidade (β), polaridade e polarizabilidade (π^*). Os valores de KT para alguns solventes podem ser encontrados na Tabela 2.²⁶

Tabela 2. Valores dos parâmetros KT dos solventes aplicados do trabalho.^{23,24,38}

| Solvente | α | β | π^* |
|---------------------|----------|---------|---------|
| Água | 1,17 | 0,47 | 1,09 |
| Etanol | 0,83 | 0,75 | 0,51 |
| Tolueno | 0,00 | 0,11 | 0,54 |
| Acetato de Etila | 0,00 | 0,45 | 0,55 |
| Diclorometano | 0,04 | -0,01 | 0,79 |
| Acetonitrila | 0,19 | 0,31 | 0,75 |
| Hexano | -0,08 | 0,00 | 0,00 |
| Octanol | 0,77 | 0,81 | 0,40 |
| Metanol | 0,93 | 0,66 | 0,58 |
| BMI.BF ₄ | 0,63 | 0,38 | 1,04 |
| BMI.PF ₆ | 0,63 | 0,19 | 1,02 |
| t-Butanol | 0,68 | 0,93 | 0,41 |
| THF | 0,00 | 0,55 | 0,58 |
| Dioxano | 0,00 | 0,37 | 0,55 |
| Trietilamina | 0,00 | 0,71 | 0,14 |
| Ciclohexano | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Trifluoretanol | 1,51 | 0,00 | 0,73 |
| Acetona | 0,08 | 0,48 | 0,71 |
| Clorofórmio | 0,44 | 0,00 | 0,58 |
| p-Cimeno | 0,00 | 0,13 | 0,39 |
| Limoneno | 0,00 | 0,00 | 0,16 |

O π^* é a base para os outros parâmetros, por se tratar da propriedade mais básica, e possui esse nome por derivar e se correlacionar melhor com os efeitos solvatocrômicos das transições eletrônicas $n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$. A determinação é feita utilizando 5 corantes solvatocrômicos, sendo eles 4-nitroanisol, *N,N*-dietil-3-nitroanilina, 4-metoxi- β -nitroestireno, 1-etil-4-nitrobenzeno e *N*-metil-2-nitro-*p*-toluidina (Figura 4).²⁵

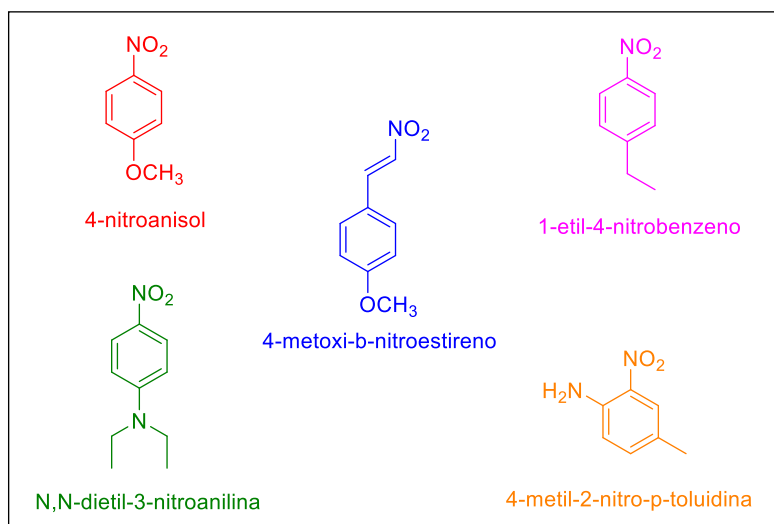


Figura 4. Estruturas dos corantes solvatocrômicos utilizados na determinação do parâmetro π^* .

Para evitar a interferência da acidez ou basicidade dos solventes na determinação de π^* , primeiramente foram testados os solventes não doadores e não receptores de ligações de hidrogênio, em seguida os solventes doadores de ligação de hidrogênio utilizando corantes não receptores e os solventes receptores de ligação de hidrogênio utilizando corantes não doadores. O cálculo então é feito a partir do deslocamento do comprimento de onda (λ) de máxima absorção do corante dissolvido no solvente analisado, utilizando a equação (2).²⁵

$$\pi^* = 14,75 - \frac{4270}{\lambda_{max}} \quad (2)$$

O parâmetro α pode ser determinado pela separação dos sinais do espectro C^{13} RMN do *N,N*-dimetilbenzamida ou pelo iodeto de 4-carbometoxi-1-etilpiridínio (Figura 5) através da equação (3). Foi estabelecido por Taft que o α é igual a 0 em hidrocarbonetos, éteres, ésteres, aminas terciárias e amidas *N,N*-disubstituídas.^{23,27}

$$\alpha = \left(\frac{1386,6635}{\lambda_{max}} \right) - 2,75 - 0,46\pi^* \quad (3)$$

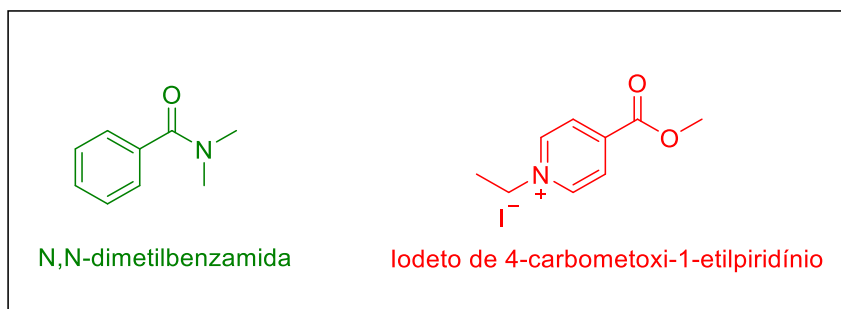


Figura 5. Estruturas dos corantes solvatocrômicos utilizados na determinação do parâmetro α

Já o parâmetro β é determinado pelos corantes 4-nitroanilina e 4-nitrofenol (Figura 6), utilizando as equações (4) e (5), onde δ igual a 1 para solventes aromáticos, 0.5 para solventes policlorados alifáticos e 0 para os outros solventes alifáticos.^{23 28}

$$\beta = 11,134 - \frac{3580}{\lambda_{max, NH_2}} - 1,25\pi^* \quad (4)$$

$$\beta = 12,126 - \frac{3460}{\lambda_{max, OH}} - 0,57\pi^* - 0,12\delta \quad (5)$$

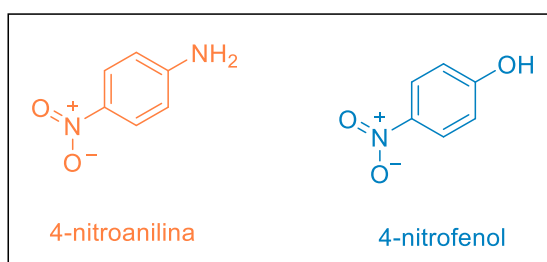


Figura 6. Estruturas dos corantes solvatocrômicos utilizados na determinação do parâmetro β .

2. OBJETIVOS

Sintetizar 2,4-difenil-4H-pirano[3,2-c]cromen-5-onas a partir de uma RMC utilizando solventes distintos, determinar experimentalmente as condições ideais de tempo e temperatura para a reação, correlacionar os solventes utilizados com a produtividade a partir dos parâmetros KT e realizar a análise dos efeitos do solvente na síntese e em seu mecanismo. Por fim, através da compreensão dos efeitos do solvente obter uma síntese com melhores condições reacionais e que reduza impactos ambientais, geração de resíduos, consumo de reagentes e energia a partir dos princípios da química verde.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

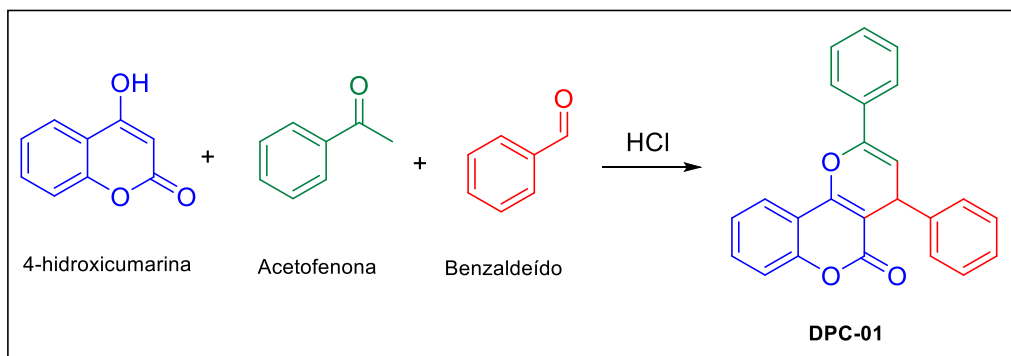
3.1. Síntese e Otimização da Síntese da DPC-01

Para realizar os testes e estudos do efeito dos solventes na síntese de piranocromenonas foi escolhida como base a síntese da 2,4-difenil-4H-pirano[3,2-c]cromen-5-ona (DPC-01 Esquema 6). Primeiramente foi realizada em tubos Schlenks com a adição de 1 mmol da 4-hidroxycumarina, 1 mmol de acetofenona, 1 mmol de benzaldeído, 10 mol% de HCl e 1 mL de diferentes solventes. A reação foi mantida por 30 minutos na temperatura de 40 °C, condições de baixa temperatura e tempo para evidenciar os solventes que exercem maiores efeitos sobre a produtividade da reação.

Após o término da reação, a purificação da DPC-01 foi realizada por filtração em um funil de Büchner com papel filtro, lavado com aproximadamente 10 mL de etanol/água (1:1) gelado. O produto foi seco em estufa a temperatura de 60 °C por 3 horas e ao ser caracterizado foi determinado que se tratava de um subproduto. Quando necessário, o produto foi recristalizado em acetonitrila. O produto foi caracterizado por ponto de fusão, ¹H RMN e ¹³C RMN, espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massas e espectrometria de raios-X. Quando necessário, a água mãe foi deixada em repouso para posterior recristalização ou foi vertida em água gelada, para recuperar o produto não adquirido no procedimento inicial.

Depois de determinar o melhor solvente nessas condições, a reação foi repetida variando seu tempo de 30 minutos até 48 horas, temperatura de 40 a

100°C e se utilizando um catalizador mais ácido, ou seja, o $(MSI)_3PW$ (catalizador superácido) ou uma base para comparação ($KOtBu$), afim de se obter o produto desejado e indicado pela literatura.

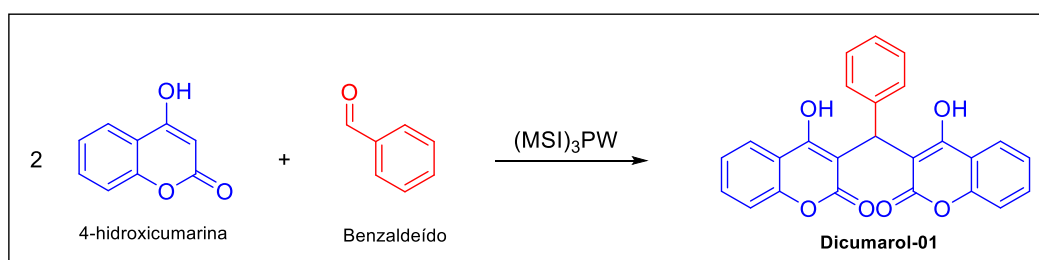


Esquema 6. Síntese multicomponente da DPC-01 sob catálise ácida.

3.2. Síntese do Dicumarol-01

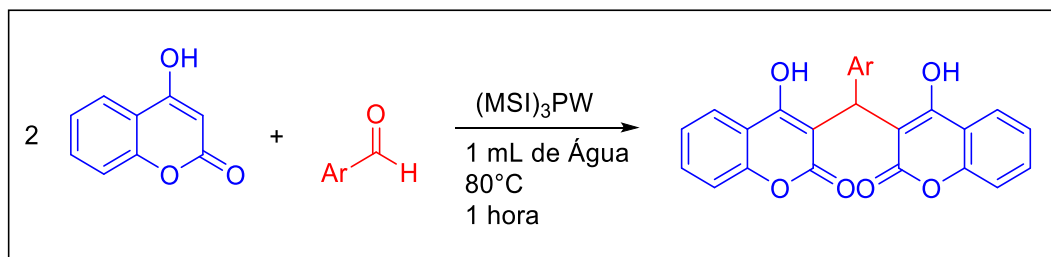
Para meios de comparação de resultados e estudo de solvente foi realizada a síntese da 3,3'-fenilmetilenobis-(4-hidroxi-2H-1-benzopiran-2-ona) (**Dicumarol-01**). A reação foi realizada em um tubo Schlenk com a adição de 2 mmol da 4-hidroxicumarina, 1 mmol de benzaldeído, 5 mol% do catalizador $(MSI)_3PW$ e 1 mL de água como solvente. A reação foi mantida por 1 hora na temperatura de 80°C (Esquema 7).

Após o término da reação, a purificação do dicumarol foi realizada por filtração em um funil de Büchner com papel filtro, lavado com aproximadamente 10 mL de etanol/água (1:1) gelado. O produto foi seco em estufa a temperatura de 60°C por 24 horas e recristalizado em metanol quando necessário. A caracterização foi feita por ponto de fusão, espectro de infravermelho, raios-X de monocristal, 1H RMN e ^{13}C RMN.



Esquema 7. Síntese do **Dicumarol-01**.

A reação então foi realizada variando o aldeído aromático a fim de obter diferentes dicumaróis. Utilizando o mesmo método, mas com os aldeídos p-anisalaldeído, piperonal, 4-bromobenzaldeído e p-dimetilaminobenzaldeído (Esquema 8).



Esquema 8. Síntese de outros dicumaróis.

3.5. Equipamentos e Softwares

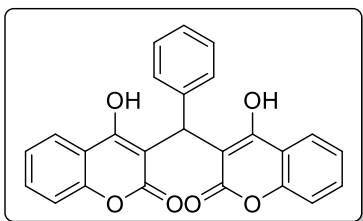
O ponto de fusão dos compostos foi medido pelo equipamento *Thomas Hoover 6427-h10 Capillary Melting Point Apparatus* da marca *Uni-melt*. Os dados dos espectros de ¹H e ¹³C dos RMNs de 600 MHz foram obtidos pelo equipamento de modelo *Magneto Ascend 600* da marca *Bruker*. O raios-X de monocristal foi obtido pelo difratômetro de raios-X de monocristal, *Smart Apex II* da marca *Bruker*. O espectro de massas foi obtido pelo cromatógrafo líquido acoplado a espectrômetro de massas (UHPLC-MS/MS) *Eksigent Ekspert 100-XL* da marca *AB Sciex*. Os espectros de infravermelho foram obtidos pelo espectrômetro de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) *640* da marca *Varian*.

As análises dos espectros de RMN foram realizadas no software *MestReNova* versão 6.0.2-5475. As análises dos espectros de massa foram realizadas no software *PeakView* versão 1.2. Os gráficos de Kamlet-Taft e espectros de infravermelho foram construídos no software *OriginPro* versão 8.5.

3.6. Dicumaróis sintetizados, atribuições e propriedades

Dicumarol-01:

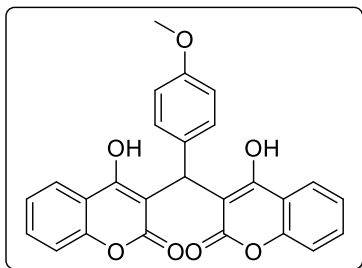
3,3'-fenilmetilenobis-(4-hidroxi-2H-1-benzopiran-2-ona)



423,8 mg (88%); sólido branco; PF: 231-233 °C (Lit.⁵³ 231-232 °C). IR (KBr) cm^{-1} 3060 (OH), 1654 (O=C), 1492 (OH). ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.94-7.91 (d, 2H), 7.62-7.59 (t, 2H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.24-7.16 (m, 5H), 6.41 (s, 1H). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.53 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.07-7.99 (dd, 2H), 7.63-7.60 (t, 2H), 7.40 (br s, 4H), 7.33-7.21 (m, 5H), 6.10 (s, 1H). ^{13}C RMN (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 164.9, 152.2, 139.4, 132.1, 128.2, 126.7, 125.7, 123.9, 117.5, 116.1, 104.3, 35.9. ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ ppm 164.7, 152.7, 152.4, 135.3, 133.0, 128.8, 127.0, 126.6, 125.0, 124.5, 117.1, 116.8, 116.6, 105.8, 104.0, 36.3.

Dicumarol-02:

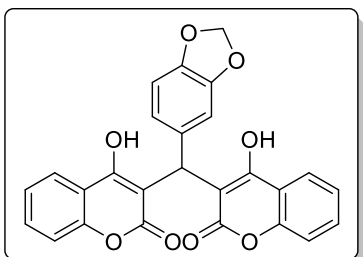
3,3'-[(4-Metoxifenil)metileno]bis[4-hidroxi-2H-1-benzopiran-2-ona]



403,4 mg (89%); sólido branco; PF: 247-248 °C (Lit.⁵⁴ 248-249 °C). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.51 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.06-8.00 (dd, 2H), 7.63-7.61 (t, 2H), 7.40 (br s, 4H), 7.13-7.12 (d, 2H), 6.86-6.84 (d, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ ppm 158.6, 133.0, 127.8, 127.1, 125.0, 124.5, 116.8, 114.2, 55.4, 35.7.

Dicumarol-03:

3,3'-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetileno)bis[4-hidroxi-2H-1-benzopiran-2-ona]

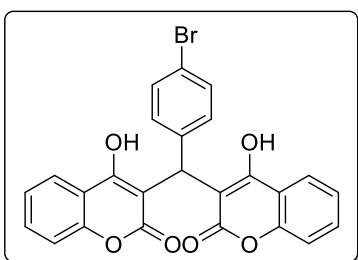


433,1 mg (89%); sólido amarelado; PF: 258-260 °C (Lit.⁵⁵ 262 °C). ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.92-7.90 (d, 2H), 7.60-7.58 (t, 2H), 7.37-7.31 (m, 4H), 6.76-6.71 (m, 2H), 6.63-6.61 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.94 (s, 2H). ^{13}C RMN (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ

ppm 165.2, 164.8, 152.2, 147.3, 145.3, 133.8, 132.0, 123.9, 123.8, 117.9, 116.0, 107.8, 107.5, 104.4, 100.8, 35.8.

Dicumarol-04:

3,3'-[(4-Clorofenil)metileno]bis[4-hidroxi-2H-1-benzopiran-2-ona]

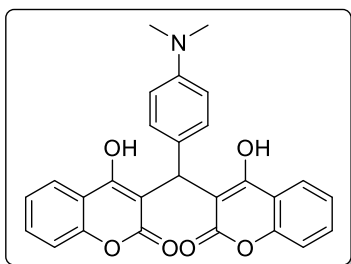


439,7 mg (89%); sólido branco; PF: 267-268 °C (Lit.⁵⁵ 267 °C). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.90-7.89 (d, 2H), 7.60-7.57 (t, 2H), 7.40-7.30 (m, 6H), 7.12-7.11 (d, 2H), 6.29 (s, 1H). ¹³C RMN (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 165.8, 164.7, 152.3, 140.1, 131.9, 130.9, 129.2, 124.0, 123.7, 118.5, 118.2,

116.0, 103.8, 35.8.

Dicumarol-05:

3,3'-[[4-(Dimetilamino)fenil]metileno]bis[4-hidroxi-2H-1-benzopiran-2-ona]



391,2 mg (85%); sólido rosa; PF: 200-201 °C (Lit.⁵⁶ 208-209 °C). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.83-7.81 (d, 2H), 7.53-7.51 (t, 2H), 7.44-7.42 (d, 2H), 7.29-7.23 (m, 6H), 6.30 (s, 1H), 3.15 (s, 6H). ¹³C RMN (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 167.5, 164.4,

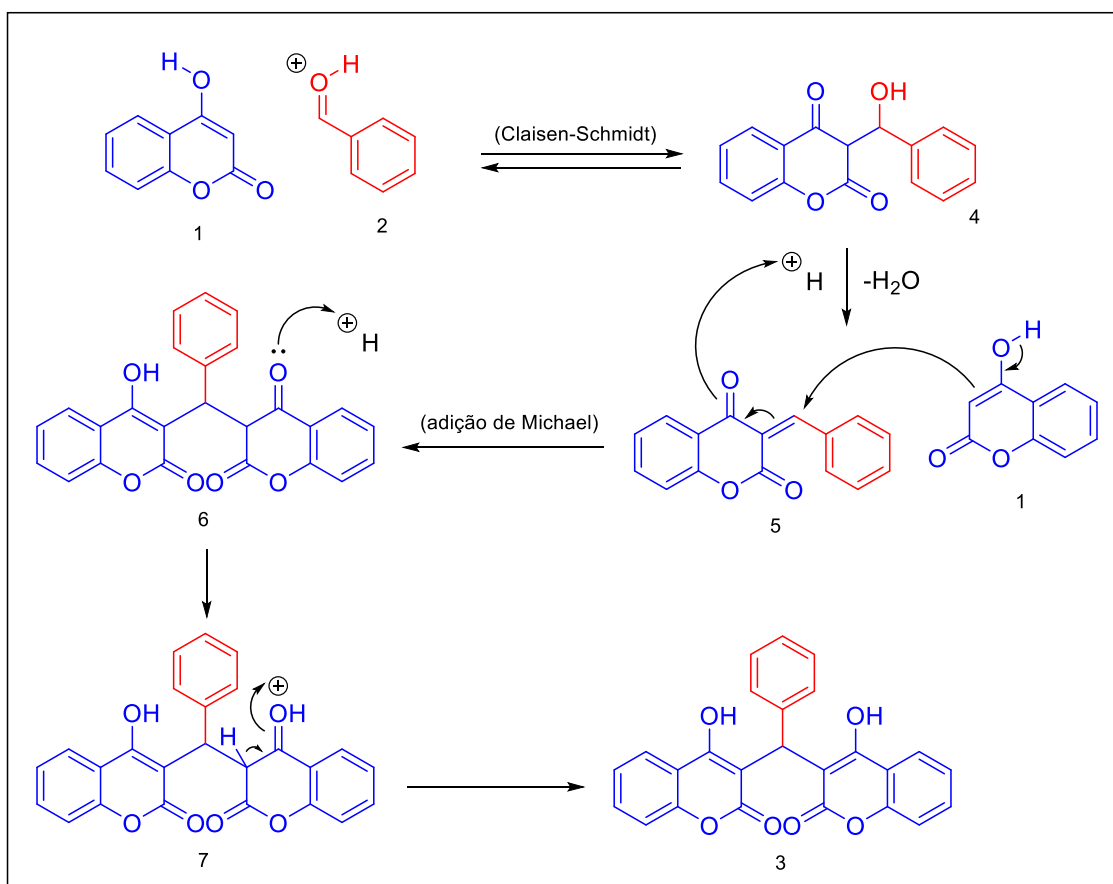
152.5, 131.1, 128.2, 124.1, 123.0, 119.6, 115.6, 103.0, 45.6, 35.9.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Sínteses multicomponente da DPC-01 descritas na literatura

A síntese realizada foi feita a partir de diversos artigos da literatura, todos propondo diferentes catalizadores, solventes e métodos para atingir rendimentos altos, mas após a realização de inúmeras tentativas de chegar à **DPC-01** a partir dos reagentes determinados (4-hidroxycumarina, acetofenona e benzaldeído) não foi obtido o produto esperado, e sim o subproduto **Dicumarol-01** (estrutura no Esquema 9). O provável mecanismo que se procede é similar ao mecanismo da síntese da **DPC-01**, mas como pode ser visto no Esquema 9, a 4-hidroxycumarina realiza uma segunda adição no aldeído, no lugar da acetofenona. Levando em conta que a acetofenona não

estava participando da reação foi testado o aumento da temperatura do meio reacional, bem como o aumento do tempo de reação. A reação também foi realizada utilizando outros catalizadores como o derivado de heteropoliácido $(MSI)_3PW$ (estrutura na Figura 7), que possui ótimos resultados em RMCs realizadas pelo grupo do LaQuiMeT, e o $KOtBu$, que poderia favorecer a reação da acetofenona para formar intermediário chalcona, já que a síntese da chalcona é favorecida por catálise básica. Na tentativa de favorecer a formação da chalcona, além da utilização de um catalizador básico testados solventes como o t-Butanol, que possui um alto valor de β , mas ainda assim o produto esperado não foi sintetizado, dando mais indícios de que havia algo de errado na reação. Testamos também métodos propostos pelos artigos consultados,^{21,42,12,22,11} como a utilização de irradiação de microondas, mas não conseguimos chegar no produto **DPC-01** (Tabela 3).



Esquema 9. Mecanismo plausível para a reação de síntese do **Dicumarol-01**.

O fato da 4-hidroxicumarina realizar uma bis-adição no benzaldeído enquanto a acetofenona não realiza sua adição pode ser compreendida e explicada por suas respectivas reatividades nessa reação. Para que a adição nucleofílica da acetofenona ocorra em qualquer um dos mecanismos propostos, seja na adição de Michael ou na Claisen-Schmidt é necessária sua tautomerização, saindo da sua forma de cetona para a forma enol bem menos estável.³⁷ Diferente de cetonas que possuem duas carbonilas, que podem estabilizar sua forma enólica intramolecularmente, cetonas como a acetofenona possuem em equilíbrio sua forma ceto em concentrações muito maiores, tornando a sua etapa de ataque nucleofílico extremamente lenta, diferente da 4-hidroxicumarina.³⁷

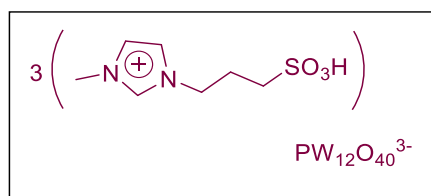


Figura 7. Estrutura do catalisador (MSI)₃PW.

A 4-hidroxicumarina possui uma estrutura que está sempre na forma enólica, não tendo sido observada em sua forma ceto por métodos espectrais ainda, cuja existência é desconsiderada em muitos estudos,³⁹ tudo isso contribui para que a 4-hidroxicumarina seja um nucleófilo extremamente reativo e realize duas adições no benzaldeído muito mais rápido que a acetofenona, formando muito rapidamente o **Dicumarol-01** mesmo utilizando métodos que favorecessem a adição da acetofenona.³⁹

Tabela 3. Variação de condições de reação na tentativa de sintetizar o produto **DPC-01**.

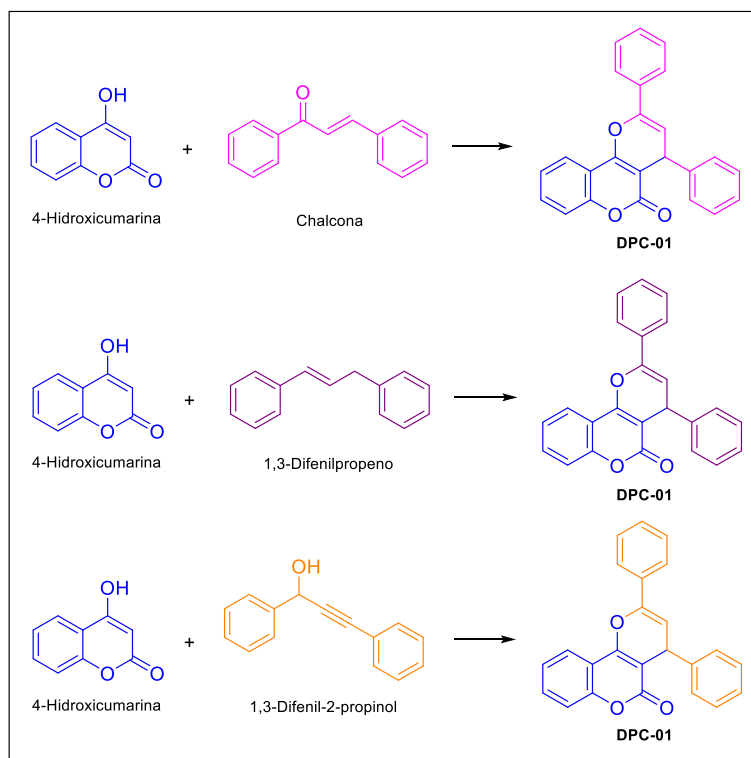
| Entrada | Solvente | Temperatura | Tempo | Catalisador | Produto | Rendimento |
|---------|----------|-------------|--------|-------------|--------------|------------|
| 1 | Etanol | 50°C | 30 min | HCl | Dicumarol-01 | 51% |
| 2 | Etanol | 60°C | 30 min | HCl | Dicumarol-01 | 53% |
| 3 | Etanol | 70°C | 30 min | HCl | Dicumarol-01 | 52% |

| | | | | | | |
|-----------|--------|-------|--------|-----------------------|--------------|-----|
| 4 | Etanol | 80°C | 30 min | HCl | Dicumarol-01 | 44% |
| 5 | Etanol | 90°C | 30 min | HCl | Dicumarol-01 | 48% |
| 6 | Etanol | 100°C | 30 min | HCl | Dicumarol-01 | 44% |
| 7 | Etanol | 60°C | 2 h | HCl | Dicumarol-01 | 47% |
| 8 | Etanol | 60°C | 3 h | HCl | Dicumarol-01 | 44% |
| 9 | Etanol | 60°C | 4 h | HCl | Dicumarol-01 | 44% |
| 10 | Etanol | 60°C | 5 h | HCl | Dicumarol-01 | 45% |
| 11 | Etanol | 60°C | 6 h | HCl | Dicumarol-01 | 48% |
| 12 | Etanol | 70°C | 6 h | HCl | Dicumarol-01 | 43% |
| 13 | Etanol | 80°C | 6 h | HCl | Dicumarol-01 | 42% |
| 14 | Etanol | 90°C | 6 h | HCl | Dicumarol-01 | 43% |
| 15 | Etanol | 100°C | 6 h | HCl | Dicumarol-01 | 47% |
| 16 | Etanol | 60°C | 24 h | HCl | Dicumarol-01 | 44% |
| 17 | Etanol | 100°C | 24 h | HCl | Dicumarol-01 | 38% |
| 18 | Etanol | 60°C | 48 h | HCl | Dicumarol-01 | 48% |
| 19 | Etanol | 100°C | 48 h | HCl | Dicumarol-01 | 38% |
| 20 | Etanol | 60°C | 30 min | (MSI) ₃ PW | Dicumarol-01 | 73% |
| 21 | Etanol | 60°C | 24 h | (MSI) ₃ PW | Dicumarol-01 | 81% |
| 22 | Etanol | 100°C | 30 min | (MSI) ₃ PW | Dicumarol-01 | 55% |
| 23 | Etanol | 100°C | 24 h | (MSI) ₃ PW | Dicumarol-01 | 88% |

| | | | | | | |
|----|--------------|------|--------|------------------|--------------|-----|
| 24 | Etanol | 60°C | 30 min | KOtBu | Dicumarol-01 | 65% |
| 25 | Etanol | 60°C | 24 h | KOtBu | Dicumarol-01 | 80% |
| 26 | t-Butanol | 60°C | 30 min | KOtBu | Dicumarol-01 | 66% |
| 27 | t-Butanol | 60°C | 24 h | KOtBu | Dicumarol-01 | 65% |
| 28 | Sem solvente | 60°C | 15 min | MWI ^a | Dicumarol-01 | 40% |

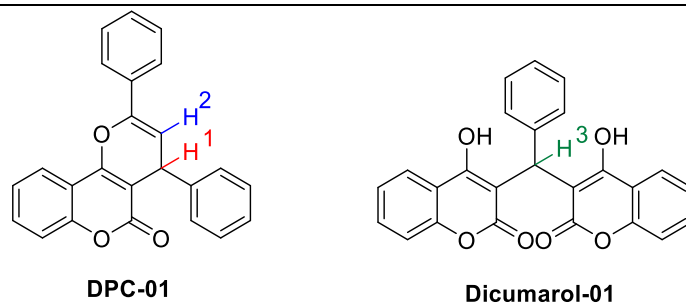
^a Irradiação de microondas (MWI).

Como a formação da **DPC-01** não ocorreu conforme esperado e, mesmo, conforme descrito na literatura,^{11,12,21,22,42} então foi realizada uma análise mais detalhada dos dados em todos os artigos que já descreveram a síntese da **DPC-01** por metodologias que empregavam RMCs. Nesta análise se constatou que em todos os artigos, e sem nenhuma exceção, tanto as descrições espectrais (por RMN e IV), bem como os espectros fornecidos por alguns, são as do **Dicumaol-01** e não do produto indicado como sendo a **DPC-01**. A **DPC-01** é um produto já relatado na literatura e que pode ser obtido por reações bimoleculares (Esquema 10). Desta forma é possível uma comparação inequívoca dos produtos. Um dos indicativos disso se encontra nos espectros de ¹H RMN que são diferentes dos espectros encontrados para o **DPC-01** e iguais aos espectros do **Dicumarol-01** (Tabela 4).



Esquema 10. Sínteses da **DPC-01** por métodos de reação bimolecular.^{57,58,59}

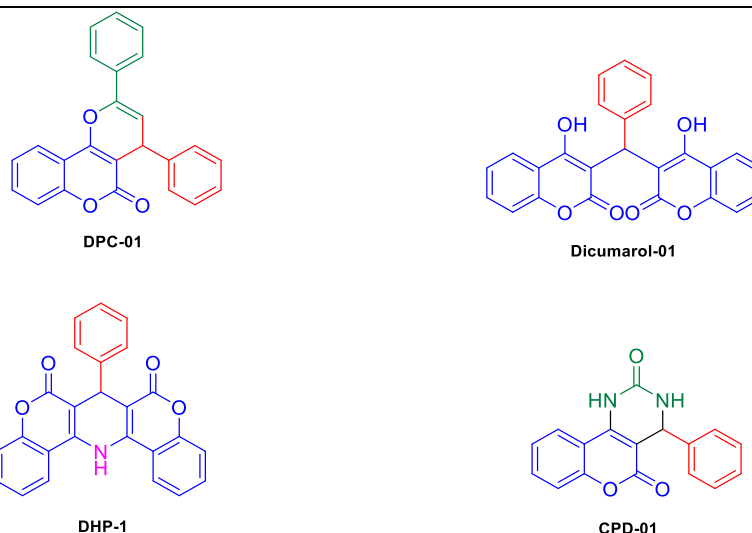
Tabela 4. Comparação de sinais característicos dos espectros de ¹H RMN da **DPC-01** sintetizada por uma reação bimolecular,⁴¹ da suposta **DPC-01** sintetizada por uma metodologia multicomponente,¹² do **Dicumarol-01** previamente descrito³⁵ e do produto sintetizado nesse trabalho. Todos os espectros foram obtidos em DMSO-*d*₆.



| Moléculas | δ ppm (desdobramento, integração) | | | |
|--|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| | H ¹ | H ² | H ³ | Aromáticos |
| DPC-01 (reação bimolecular) | 4.68 (d, 1H) | 5.85 (d, 1H) | - | 7.24-8.02 (m, 14H) |
| DPC-01 (reação multicomponente) | - | - | 5.41 (s, 1H) | 6.78-7.64 (m, 15H) |
| Dicumarol-01 (pseudomulticomponente) | - | - | 6.37 (s, 1H) | 7.11-7.92 (m, 13H) |
| Produto deste trabalho | - | - | 6.41 (s, 1H) | 7.16-7.94 (m, 13H) |

É possível observar que todos os espectros possuem sinais similares na região dos aromáticos, mas a **DPC-01** possui dois sinais bem distintos em torno de 5 ppm e 4 ppm, que se tratam dos hidrogênios vizinhos 1 e 2 vistos na estrutura da **DPC-01** na tabela 4, que geram um desdobramento de seus sinais e acoplamento entre si. Já o **Dicumarol-01** possui um sinal próximo a 6 ppm sem desdobramento algum, pertencente ao hidrogênio 3 visto em sua estrutura na tabela 4. A partir dessa análise é evidente que tanto a molécula do produto sintetizada nesse trabalho quanto a dos artigos que fizeram essa síntese por RMC (referências 12, 22 e 42) são o **Dicumarol-01**, já que todos eles possuem o mesmo espectro. Outros artigos que alegam realizar outras RMCs utilizando a 4-hidroxycumarina e o benzaldeído como reagentes para sintetizar a DHP-01 e a CPD-01, também possuem em seus supostos produtos o mesmo espectro de ^1H RMN do **Dicumarol-01**, como visto na Tabela 5.

Tabela 5. Comparação de sinais característicos (δ ppm) dos espectros de ^1H RMN entre o **Dicumarol-01** e de supostas moléculas sintetizadas com 4-hidroxycumarina e benzaldeído entre seus reagentes com metodologias multicomponentes.



| Suposta molécula | δ ppm (desdobramento, integração) | | Referência |
|---------------------------|--|--------------------|-----------------------|
| DPC-01^a | 5.41 (s, 1H) | 6.78-7.64 (m, 15H) | - [12] |
| DPC-01^a | 6.30 (s, 1H) | 7.07-7.84 (m, 15H) | - [22] |
| DPC-01^a | 5.41 (s, 1H) | 6.78-7.64 (m, 15H) | - [42] |
| DHP-1^a | 6.30 (s, 1H) | 7.01-7.38 (m, 10H) | - [47] |
| CPD-01^a | 6.34 (s, 1H) | 7.16-7.9 (m, 11H) | - [50] |
| CDP-01^a | 6.26 (s, 1H) | 6.95-7.81 (m, 11H) | - [52] |
| CPD-01^b | 6.12 (s, 1H) | 6.79-7.65 (m, 9H) | 11.53 (br.s, 2H) [49] |

| | | | | |
|---------------------------------|--------------|--------------------|---------------------|---------------|
| CPD-01^b | 6.10 (s, 1H) | 7.20-8.10 (m, 9H) | 11.50 (br.s, 2H) | [51] |
| Dicumarol-01^a | 6.41 (s, 1H) | 7.16-7.94 (m, 13H) | - | Este trabalho |
| Dicumarol-01^b | 6.10 (s, 1H) | 7.16-7.94 (m, 13H) | 11.30-11.53 (d, 2H) | Este trabalho |

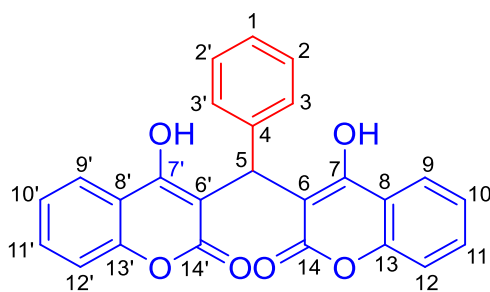
^a Solvente DMSO-*d*₆.

^b Solvente CDCl₃.

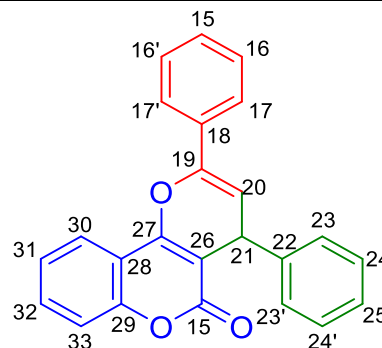
Podemos ver que a única diferença aparente nos espectros é a presença do sinal dos hidrogênios da hidroxila do **Dicumarol-01** em alguns dos espectros, visto por volta de 11.5 ppm, mas se dá pelo fato de que esses sinais estão presentes apenas quando utilizado o CDCl₃ como solvente, isso foi detectado nesse trabalho e pode ser visto na tabela. Isso evidencia mais uma vez a alta reatividade da 4-hidroxicumarina, que compete com outros reagentes e forma o **Dicumarol-01**, além da negligência de diversos artigos com relação a caracterização de seus respectivos produtos.

Analisando os espectros de ¹³C RMN (Tabela 6) é possível ver novamente uma certa semelhança entre eles, por se tratarem de estruturas similares, mas é visível a diferença entre **DPC-01** sintetizada por reação bimolecular e as outras. O espectro encontrado no artigo que alega ter sintetizado a **DPC-01** por RMC, é visivelmente diferente do que deveria ser o espectro da **DPC-01**, e inclusive possui um espectro muito difícil de se interpretar já que não está limpo (Figura 8) mas infelizmente é o único dentre os artigos similares que disponibilizou acesso ao espectro de ¹³C RMN da suposta **DPC-01** sintetizada²².

Tabela 6. Comparação de sinais (δ ppm) dos espectros de ^{13}C RMN da **DPC-01** sintetizada por uma reação bimolecular,⁴³ da suposta **DPC-01** sintetizada por uma metodologia multicomponente,²² o **Dicumarol-01** previamente descrito⁴⁴ e o produto sintetizado nesse trabalho. Todos os espectros foram obtidos em CDCl_3 .



Dicumarol-01



DPC-01

| DPC-01 (sintetizada por reação bimolecular) | Suposta DPC-01 (sintetizada por RMC) | Dicumarol-01 (literatura) | Produto deste trabalho |
|---|--------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| 36.7 (21) | - | 36.2 (5) | 36.3 (5) |
| - | 62.1 | - | - |
| 103.8 (20) | - | - | 104.0 (6') |
| 104.4 (26) | - | 105.7 (6) | 105.8 (6) |
| - | 110.7 | - | - |
| - | 111.0 | - | - |
| 114.6 (28) | - | 116.6 (12 e 8) | 116.6 (12) |
| 116.9 (33) | 116.7 | - | 116.8 (12') |
| - | - | - | 117.1 (8) |
| 122.8 (30) | 122.3 | 124.4 (9) | 124.5 (9) |
| - | 123.3 | - | - |
| - | 123.5 | 124.9 (9') | - |
| - | 124.1 | - | - |
| 124.3 (17) | 124.5 | - | - |
| 124.8 (31) | 125.1 | 126.5 (3) | 125.0 (3) |
| 127.3 (25) | - | 126.9 (1) | 126.6 (1) |
| 128.6 (23) | - | 128.6 (2) | 128.0 (2) |
| 128.7 (15) | 129.0 | - | 128.8 (2') |
| 128.8 (16) | 129.2 | - | - |
| 129.4 (32) | 129.5 | - | - |
| 132.1 (24) | 130.1 | 132.8 (11) | 133.0 (11) |
| 132.7 (18) | 132.6 | - | - |
| - | 138.2 | 135.2 (4) | 135.3 (4) |
| 143.6 (19) | 144.0 | - | - |

| | | | |
|------------|-------|------------|----------------|
| - | 144.2 | - | - |
| - | 144.5 | - | - |
| - | 144.7 | - | - |
| 147.0 (22) | | - | - |
| 152.8 (29) | 155.7 | 152.5 (13) | 152.4 (13) |
| 155.8 (27) | 155.9 | - | 152.7 (13') |
| 161.5 (15) | 168.9 | - | 164.7 (7 e 14) |

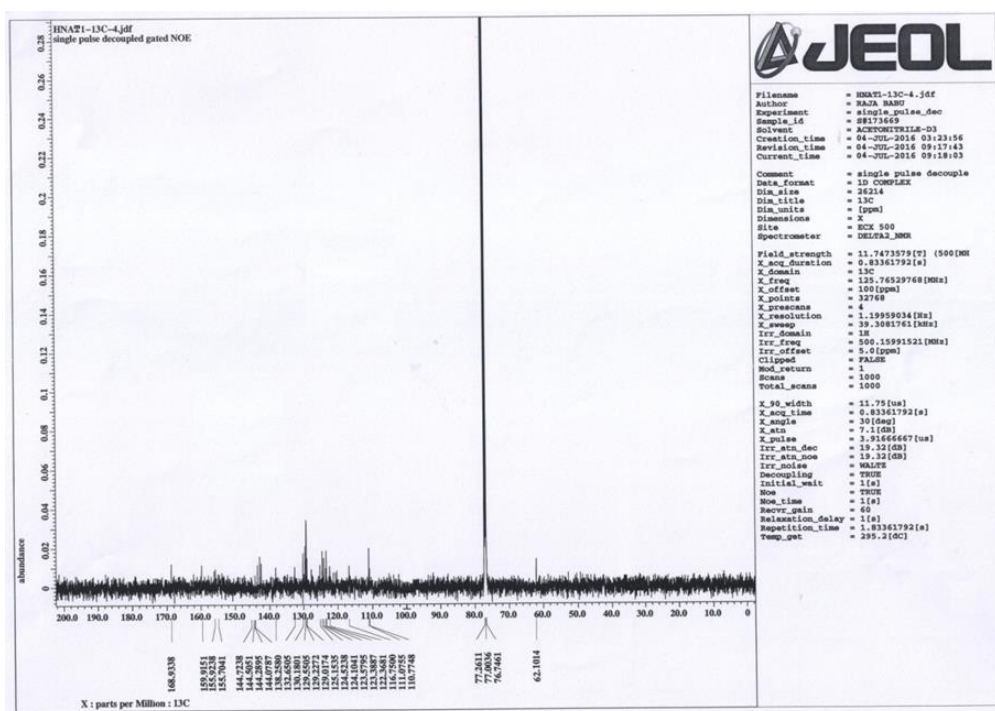
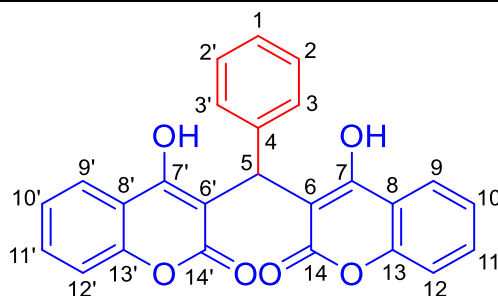


Figura 8. Espectro de ^{13}C RMN de um dos artigos que alega ter sintetizado a **DPC-01** por RMC (100 MHz, CDCl_3).²²

É possível ver também na Tabela 7 a comparação dos sinais obtidos nos espectros de carbono para o aduto sintetizado, comprovando mais uma vez que a RMC realizada não tem como produto a **DPC-01** e sim o **Dicumarol-01**. A diferença entre o espectro da **DPC-01** e do produto obtido são bem visíveis observando a Figura 9 e Figura 10.

Tabela 7. Análise de sinais dos espectros de ^{13}C RMN do **Dicumarol-01** sintetizado nesse trabalho em CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$.



| Espectro em CDCl_3 (δ ppm) | Espectro em $\text{DMSO}-d_6$ (δ ppm) | Carbono |
|--|--|---------|
| 36.3 | 35.9 | 5 |
| 104.0 | 104.3 | 6 |
| 105.8 | 104.3 | 6' |
| 116.6 | 116.1 | 12 |
| 116.8 | 116.1 | 12' |
| 117.1 | 117.5 | 8 |
| 124.5 | 123.9 | 9 |
| 124.5 | 123.9 | 10 |
| 125.0 | 125.7 | 3 |
| 126.6 | 126.7 | 1 |
| 128.0 | 128.2 | 2 |
| 128.8 | 128.2 | 2' |
| 133.0 | 132.1 | 11 |
| 135.3 | 139.4 | 4 |
| 152.4 | 152.2 | 13 |
| 152.7 | 152.2 | 13' |
| 164.7 | 164.9 | 7 |
| 164.7 | 164.9 | 14 |

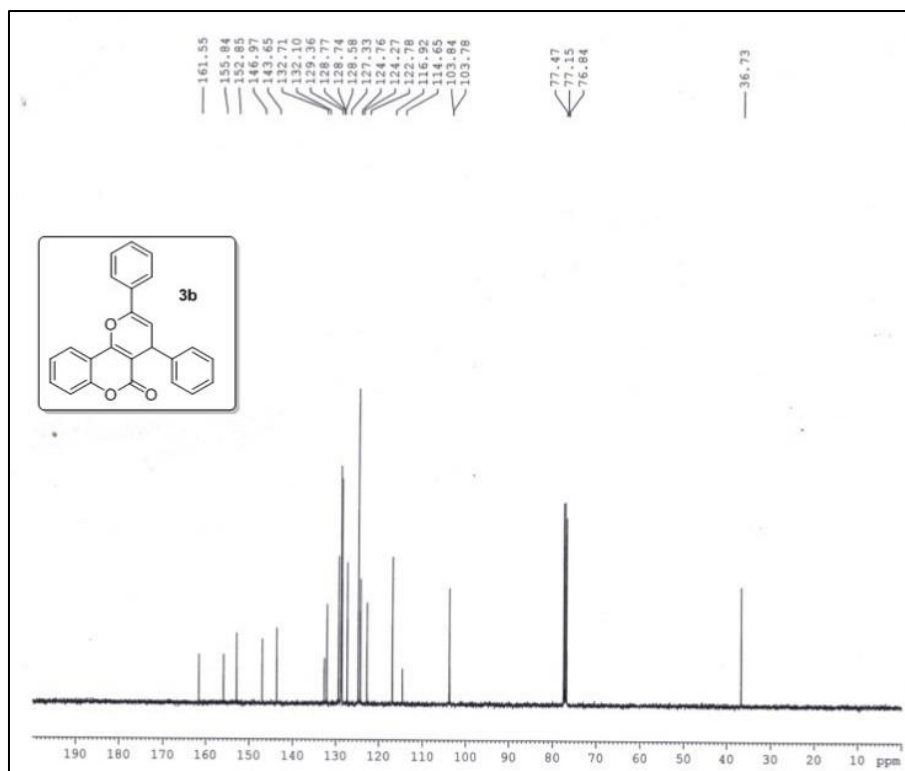


Figura 9. Espectro de ¹³C RMN da **DPC-01** disponível na literatura, sintetizado a partir de uma reação bimolecular (100 MHz, CDCl₃).⁴³

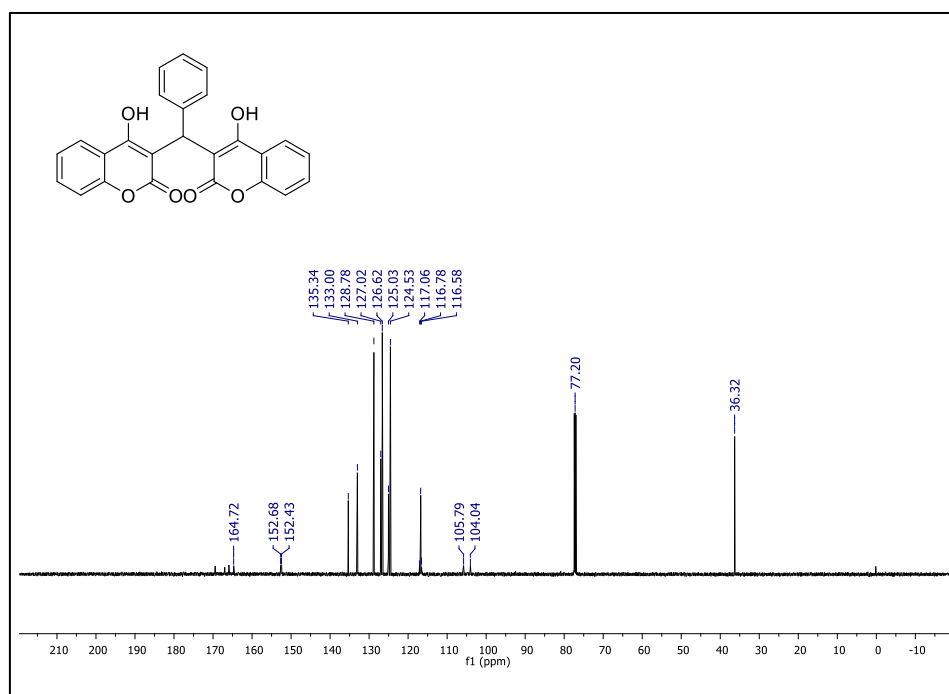


Figura 10. Espectro de ¹³C RMN do **Dicumarol-01** sintetizado nesse trabalho (150 MHz, CDCl₃).

Foram realizadas as análises de espectrometria de massas com ionização *electrospray* para identificar a massa do produto (Figura 11) e de suas fragmentações (Figura 12 e Esquema 11), além de espectrometria de infravermelho (Figura 13) e raios-X de monocristal (Figura 14), todas do produto obtido na tentativa de sintetizar a **DPC-01** através de uma RMC, comprovando mais uma vez que o produto dessa reação é o **Dicumarol-01**.

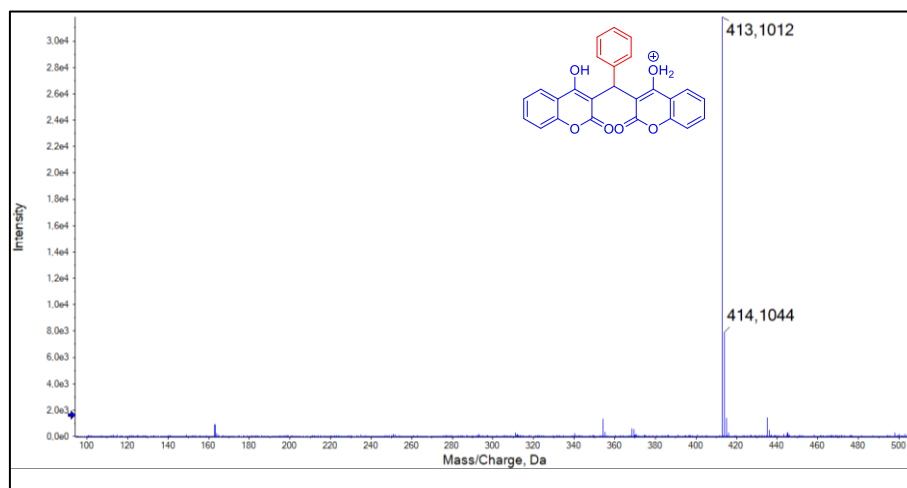


Figura 11. ESI(+)-MS em alta resolução do composto **Dicumarol-01** sintetizado a partir da tentativa de sintetizar a **DPC-01** por RMC. HRMS [ESI] m/z : $[M + H]^+$ calculado para $[C_{25}H_{16}O_6+H]^+$ 413,1020; encontrado 413,1012; erro de -1,9 ppm.

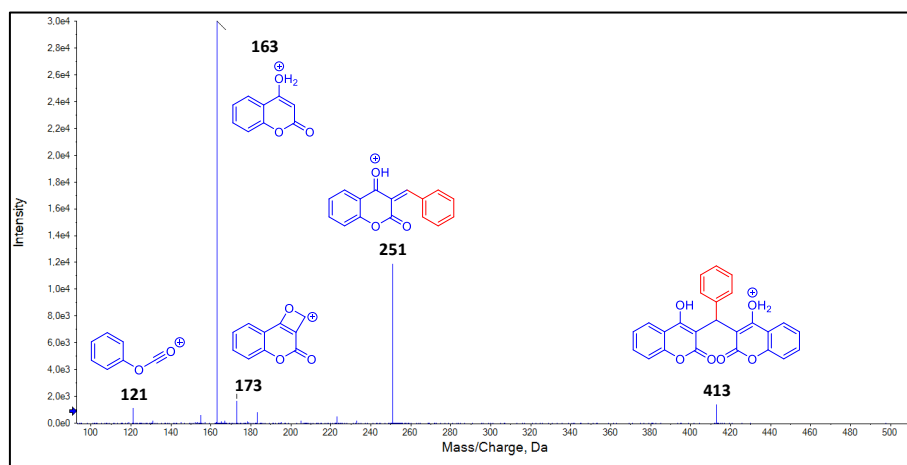
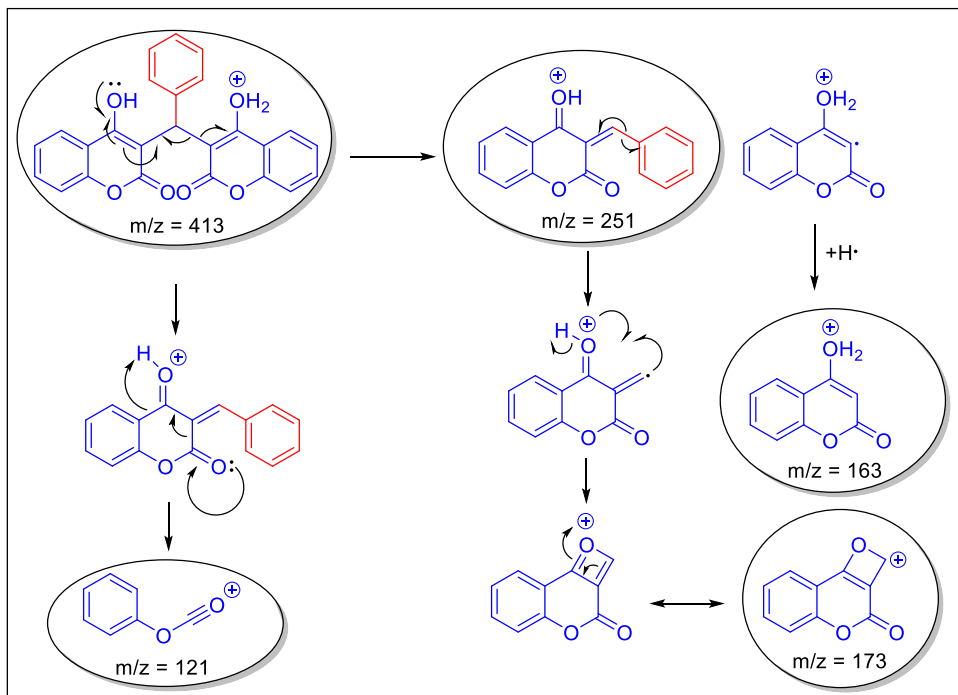


Figura 12. ESI(+)-MS/MS do composto **Dicumarol-01** sintetizado a partir da tentativa de sintetizar a **DPC-01** por RMC.



Esquema 11. Mecanismo proposto para as fragmentações do **Dicumarol-01** observadas na caracterização estrutural por MS/MS.

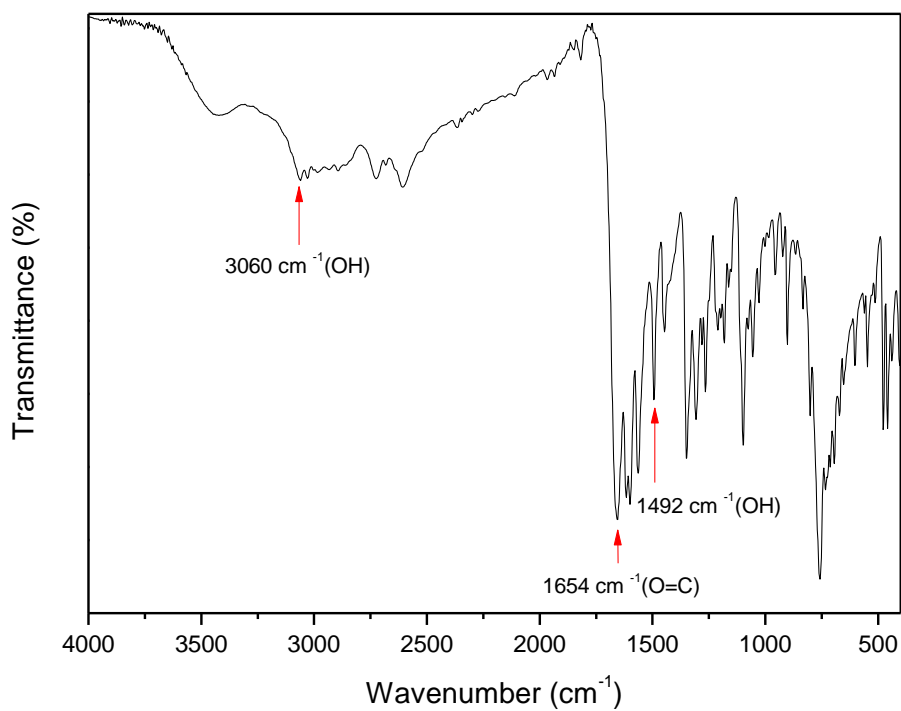


Figura 13. Espectro de Infravermelho do **Dicumarol-01**.

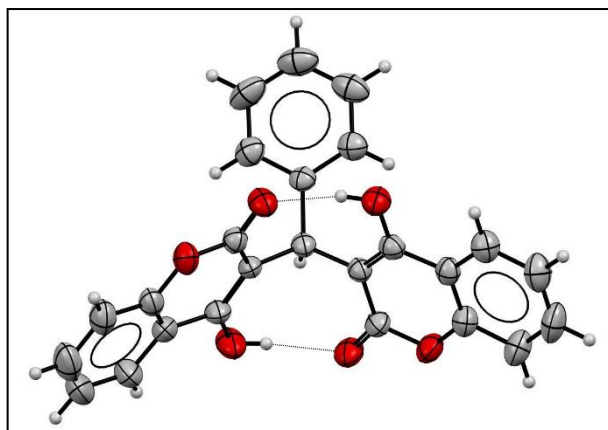


Figura 14. Raios-X de monocristal do **Dicumarol-01** obtido a partir da tentativa de sintetizar a **DPC-01** através da metodologia multicomponente proposta nesse trabalho.

Concluimos então que a **DPC-01** não pode ser sintetizada a partir da metodologia proposta originalmente neste trabalho e nem a partir dos métodos de RMC até hoje descritos na literatura.^{11,12,21,22,42} Não encontramos uma explicação técnica plausível para tais equívocos e nem para explicar os valores descritos de análise elementar relatadas nestes trabalhos questionados, as quais estão de acordo com a fórmula molecular correspondente a estrutura da **DPC-01** (Tabela 8).

Tabela 8. Análise elementar encontrada em artigos que alegam ter sintetizado a **DPC-01** e derivados por uma metodologia de RMC.^{12,21,22,42}

| Molécula | Calculado | Encontrado | Referência |
|---------------|--------------------------------|-------------------|------------|
| DPC-01 | C, 81.80; H, 4.58; O, 13.62 | C, 81.81; H, 4.56 | [12] |
| | | C, 81.60; H, 4.55 | [22] |
| | | C, 81.81; H, 4.56 | [42] |
| DPC-02 | C, 78.52; H, 4.74; O, 16.73 | C, 78.63; H, 4.76 | [21] |

Constatamos também que dos artigos questionados, apenas um deles disponibilizou seu espectro de massas de alta resolução (mostrado na Figura 15), mas identificamos não só a ausência do padrão isotópico do C^{13} , como um erro muito acima do que é aceitável na literatura, já que de acordo com o *Author Guidelines* da *ACS Publications* o erro deve estar na casa de ± 5 ppm.⁶⁰ Achemos curioso também o fato de dois artigos diferentes possuírem exatamente os mesmos resultados para sua análise elemental.^{12,42}

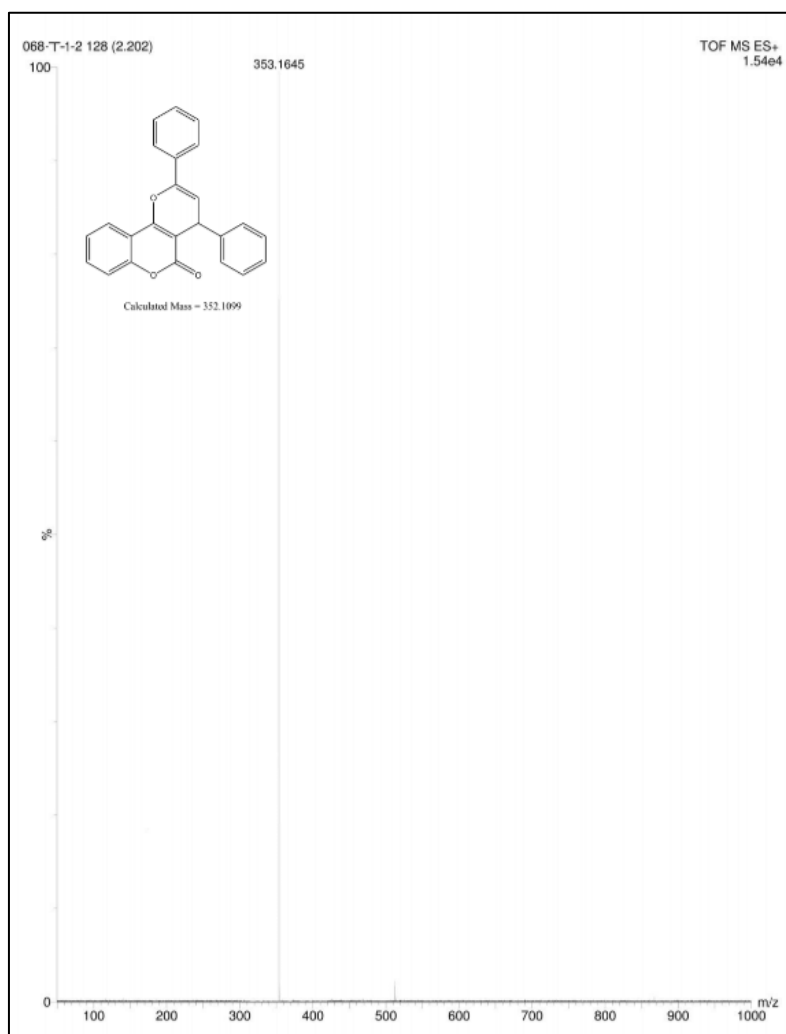


Figura 15. ESI(+)-MS em alta resolução supostamente da **DPC-01** fornecido por um dos artigos que realizou a síntese através de uma RMC. HRMS [ESI] m/z : $[M + H]^+$ calculado para $[C_{24}H_{16}O_3+H]^+$ 353,1173; encontrado 353,1645; erro de 133.7 ppm.²²

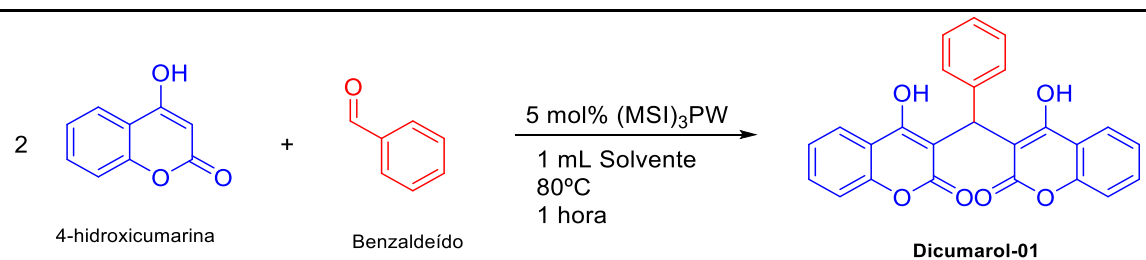
4.2. Efeito do solvente no rendimento da síntese do Dicumarol-01

Considerando-se que a metodologia descrita neste trabalho permite o acesso ao derivado **Dicumarol-01** em excelentes rendimentos, foi então realizado o estudo do efeito dos solventes em sua síntese, excluindo a acetofenona dos reagentes, já que a mesma não participa da reação, e utilizando as proporções corretas de cumarina e aldeído (2:1). As condições de temperatura e tempo foram determinadas experimentalmente, variando ambos até encontrar os melhores rendimentos. Utilizando a água como solvente e 80 °C de temperatura (escolhida com base na literatura),³⁶ a reação foi conduzida em diversos tempos reacionais, sendo o melhor o de 1 hora. Em seguida a temperatura foi variada entre 30 °C e 100 °C, tendo o maior rendimento em 80 °C.

Depois de obter as condições otimizadas a reação foi realizada com 21 solventes diferentes para o estudo de seus efeitos, 2 deles sendo líquidos iônicos (BMI.BF₄ e BMI.PF₆). Os líquidos iônicos possuem características interessantes como estabilidade térmica, pressão de vapor negligenciável, baixa volatilidade e possibilidade de reutilização e foram testados por serem boas alternativas para solventes orgânicos.⁴⁰ Os resultados de rendimento estão presentes na Tabela 9.

Podemos ver que a reação sem solvente já possui um rendimento alto, mas que com a simples troca do solvente utilizado podemos aumentar ainda mais esse rendimento ou diminuir bastante. São notáveis os rendimentos da água, etanol e p-cimeno, se tratando de solventes verdes, bem como o rendimento dos líquidos iônicos que como esperado trouxeram rendimentos altíssimos, sendo o BMI.BF₄ o único solvente com rendimento maior que 90%. O trifluoretanol, metanol, tolueno e clorofórmio também apresentaram alto rendimento, mas por possuírem um certo nível de toxicidade não condizem com os princípios da química verde.

Tabela 9. Dados de rendimento referentes a reação de síntese do **Dicumarol-01** com diferentes solventes.



| Entrada | Solvente | Rendimento |
|---------|------------------|------------|
| 1 | Água | 88% |
| 2 | Etanol | 86% |
| 3 | Metanol | 72% |
| 4 | Acetato de etila | 13% |
| 5 | terc-Butanol | 67% |
| 6 | Acetonitrila | 36% |
| 7 | Hexano | 14% |
| 8 | THF | 26% |
| 9 | Dioxano | 27% |
| 10 | Trietilamina | 26% |
| 11 | Ciclohexano | 11% |
| 12 | Octanol | 59% |
| 13 | Trifluoretanol | 87% |
| 14 | Acetona | 59% |
| 15 | Clorofórmio | 83% |
| 16 | Diclorometano | 27% |
| 17 | Tolueno | 76% |
| 18 | p-Cimeno | 78% |
| 19 | Limoneno | 13% |
| 20 | BMI.BF4 | 95% |
| 21 | BMI.PF6 | 85% |
| 22 | Sem solvente | 70% |

4.3. Correlação entre os parâmetros de KT e a produtividade da reação

A partir dos dados de rendimento da reação de síntese do **Dicumarol-01** com diferentes solventes, foi calculada a produtividade (P) de cada um dos solventes na reação utilizando a equação 6. Pode-se então correlacionar os dados de produtividade com os valores dos parâmetros de KT (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) para detectar qualquer tipo de influência dos parâmetros na reação. Os dados são correlacionados a partir de uma regressão linear entre o logaritmo natural de P e o valor para o parâmetro de KT analisado (Figura 16, Figura 17 e Figura 18).

$$\beta = \frac{n_{\text{Produto}}}{(1 - \% \text{Rendimento}) * n_{\text{Reagente}}} \quad (6)$$

Utilizando regressão linear é possível determinar a linearidade da relação entre produtividade e os parâmetros KT a partir do coeficiente de determinação (R^2), quanto mais próximo de 1 maior é a influência do parâmetro na reação.

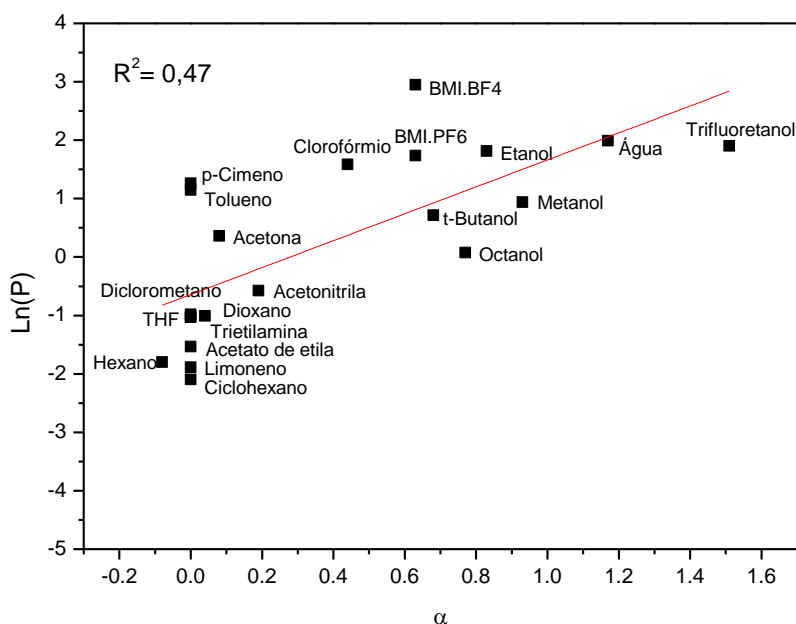


Figura 16. Gráfico de $\ln(P)$ em função do parâmetro α para a síntese do **Dicumarol-01**.

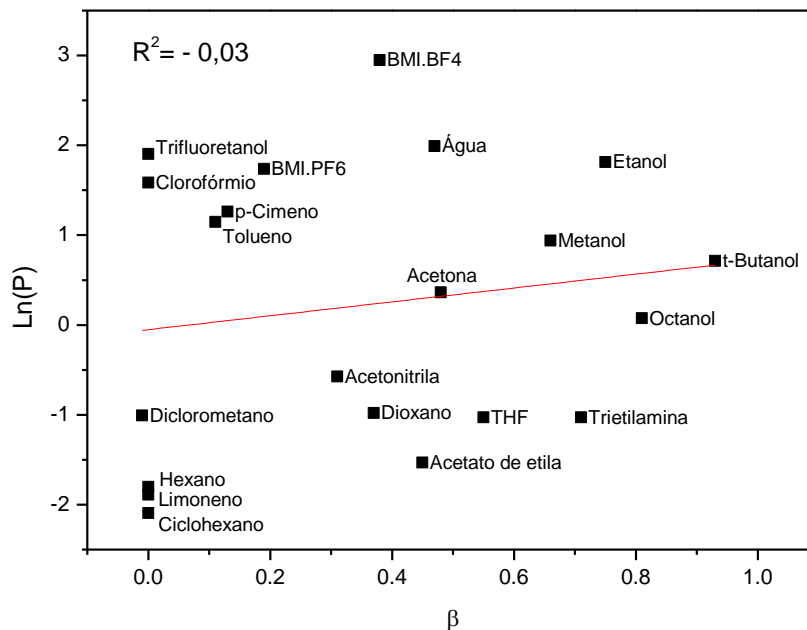


Figura 17. Gráfico de $\ln(P)$ em função do parâmetro β para a síntese do **Dicumarol-01**.

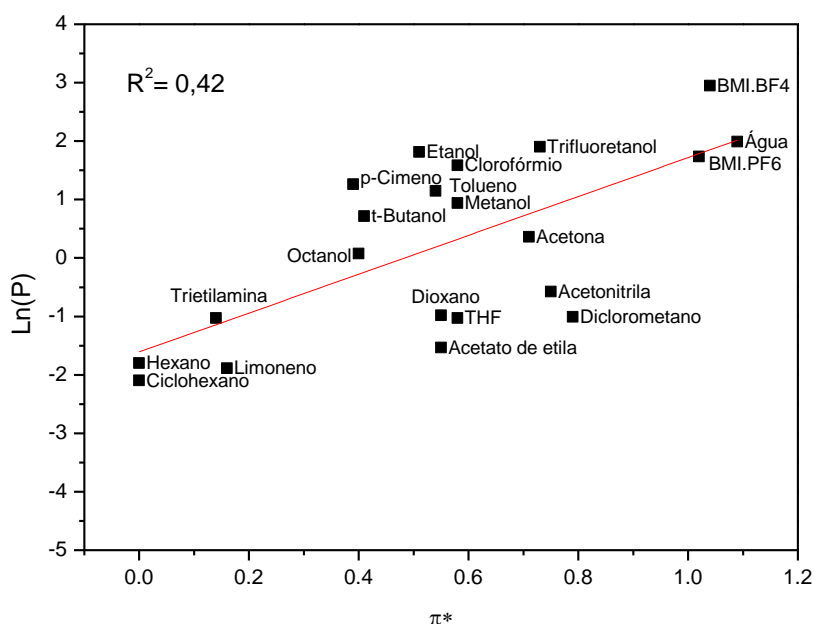


Figura 18. Gráfico de $\ln(P)$ em função do parâmetro π^* para a síntese do **Dicumarol-01**.

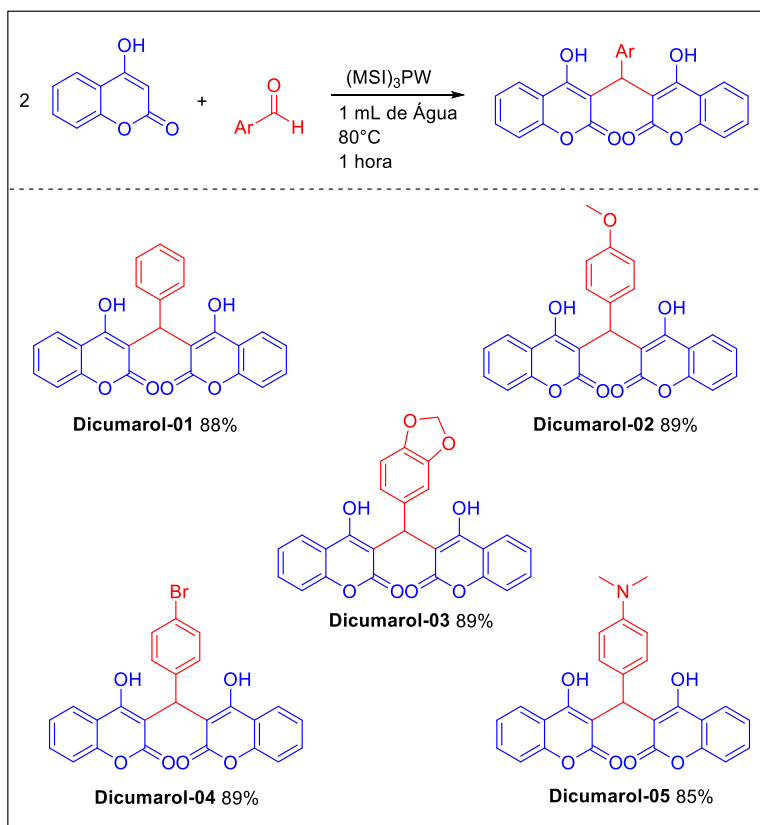
É possível observar no gráfico da Figura 16 uma boa correlação de α com a produtividade, obtendo um R^2 de 0,47, que indica que a reação é favorecida por solventes ácidos de forma linear. Já o gráfico da Figura 17 possui um R^2 de -0,03, que indica que não há relação direta entre o parâmetro β e a produtividade da reação. Por último, o gráfico da Figura 18, referente ao parâmetro π^* , possui um R^2 igual a 0,42, indicando também uma correlação

linear entre a polaridade/polarizabilidade dos solventes com a produtividade da reação. Concluiu-se que os parâmetros α e π^* estão se relacionam de forma linear com a produtividade da reação, de maneira que quanto maiores sejam, maior será a produtividade da síntese do **Dicumarol-01**.

4.4. Síntese de derivados do Dicumarol-01

O **Dicumarol-01** junto a seus derivados também possuem potencial de atividade biológica, inclusive já são alvos de estudo demonstrando capacidade de inibir a integrase do HIV-01 para tratamentos de AIDS,⁴⁵ atividade antimicrobial contra *Staphylococcus aureus* ATCC 6538,⁴⁸ antioxidante⁴⁸ e também potencial anticâncer, com destaque na molécula do Dicumarol-02 (estrutura no Esquema 12) que apresenta grande ação anticâncer em estudos preliminares.⁴⁶

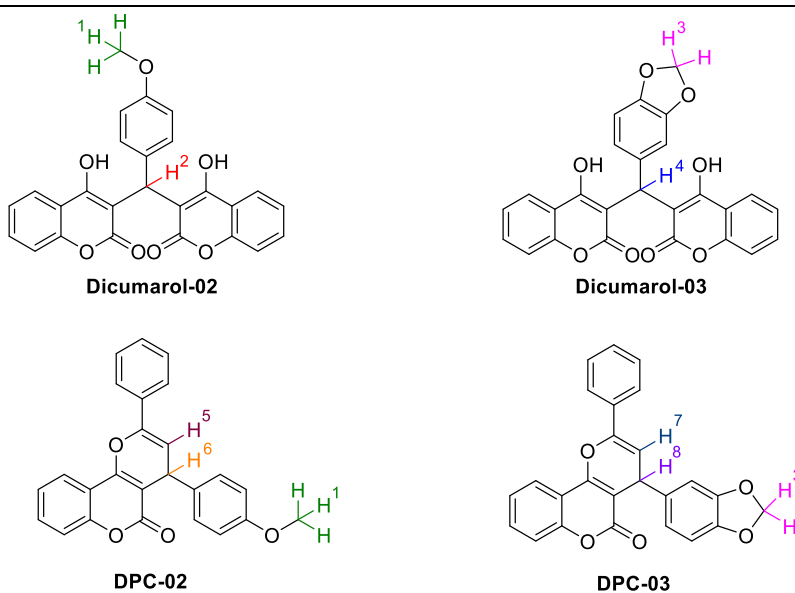
A partir das condições determinadas para a síntese do **Dicumarol-01** foram sintetizados outros 4 dicumaróis variando seu aldeído, cujos resultados se encontram o Esquema 12.



Esquema 12. Estruturas e rendimentos obtidos para as sínteses dos derivados de dicumarol.

Ao fazer a análise dos espectros desses derivados do **Dicumarol-01**, evidencia-se novamente erros nos artigos que alegam ter sintetizado derivados da **DPC-01** por RMC, já que seus espectros são iguais ao dos derivados do **Dicumarol-01** (Tabela 10).

Tabela 10. Comparação dos sinais característicos dos espectros de ^1H RMN entre derivados do dicumarol e produtos de artigos que alegam ter sintetizado derivados da **DPC** por RMC.²¹



| Suposta molécula | δ ppm (desdobramento, integração) | | | | Referência | |
|---------------------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|---------------|
| | H ¹ | H ² | H ³ | H ⁴ | | |
| | | | | | Aromáticos | |
| DPC-02^a | 3.69 (s, 3H) | 6.28 (s, 1H) | - | - | 6.78-7.88 (m, 12H) | [21] |
| DPC-03^a | - | - | 5.94 (s, 2H) | 6.23 (s, 1H) | 6.60-7.88 (m, 11H) | [21] |
| Dicumarol-02^b | 3.79 (s, 3H) | 6.05 (s, 1H) | - | - | 6.84-8.06 (m, 12H) | Este trabalho |
| Dicumarol-03^a | - | - | 5.94 (s, 2H) | 6.26 (s, 1H) | 6.61-7.92 (m, 11H) | Este trabalho |

^a Solvente DMSO-*d*₆.

^b Solvente CDCl₃.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A partir do estudo feito na síntese do **DPC-01**, produto de uma RMC variante de Biginelli, foi possível descobrir que os métodos propostos nesse trabalho e encontrados na literatura não funcionam, sintetizando na verdade o subproduto **Dicumarol-01**. Uma provável explicação para esse problema é a de que por se encontrar 100% em sua forma de enol, a 4-hidroxicumarina é muito mais reativa e um nucleófilo muito melhor do que a acetofenona, cuja forma de cetona é muito mais estável, portanto é encontrada em menor quantidade. A partir dessa maior reatividade, a 4-hidroxicumarina compete com a acetofenona e realiza 2 adições no benzaldeído, formando o **Dicumarol-01**.

Foram encontrados diversos artigos que alegam ter sintetizados diferentes outras moléculas, mas que ao comparar seus espectros de RMN chegamos à conclusão de que eles sintetizaram também o **Dicumarol-01** e seus derivados, indicando uma negligência nas caracterizações realizadas em seus respectivos produtos.

Ao chegar nesse impasse foi decidido realizar o estudo do efeito do solvente na síntese do **Dicumarol-01**, uma molécula também com alto potencial farmacológico e alvo de estudos relacionados a tais aplicações. A reação é rápida, atingindo seu pico de rendimento em apenas 1 hora e utilizando aquecimento de 80 °C, não se tratando de condições reacionais muito extremas, obtendo-se uma reação sem muitos perigos. Foi determinado que os parâmetros α e π^* possuem uma relação linear com a produtividade dessa reação, ou seja, quanto maior a acidez e/ou polaridade e polarizabilidade do solvente utilizado, maior será a produtividade da reação. A partir disso foi determinado que a água é o solvente ideal para a reação, com altos valores de α e π^* , obtivemos um dos mais altos rendimentos, além de se tratar de um solvente que vai de acordo com os princípios da química verde, com baixíssimo custo e perigo de uso e descarte.

Outro solvente que demonstrou um desempenho notável foi o líquido iônico BMI.BF₄, pois também é capaz de agir como catalizador da reação, atingindo o maior rendimento do estudo (95%), sendo também uma alternativa verde, principalmente pela possibilidade de reutilização, retirando-o do meio

reacional junto a água e em seguida evaporando-a para recuperar o líquido iônico.

Foi observada também a viabilidade e eficiência da metodologia de síntese do **Dicumarol-01** para produção de outros derivados complexos, obtendo rendimentos acima de 80%, de moléculas que também são alvos de estudos de seus potenciais biológicos e farmacológicos.

Este trabalho abre espaço para estudos mais profundos na síntese da **DPC-01**, para entender melhor a impossibilidade da síntese por RMC a partir dos métodos utilizados e a possível elaboração de um método de RMC que funcione.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] MESTRES, R. Green chemistry - Views and strategies. **Env. Sci. Poll. Res.**, v. 12, ed. 3, p. 128-132, 2005.
- [2] KIDWAI, M. Green chemistry trends toward sustainability. **Pure Appl. Chem.**, v. 78, ed. 11, p. 1983-1992, 2006.
- [3] DELIGEORGIEV, T.; GADJEV, N.; VASILEV, A.; KALOYANOVA, St.; VAQUERO, J. J.; ALVAREZ-BUILLA, J. Green Chemistry in Organic Synthesis. **Mini-Ver. Org. Chem.**, v. 7, p. 44-53, 2010.
- [4] TANG, S. L. Y.; SMITH, R. L.; POLIAKOFF, M. Principles of green chemistry: PRODUCTIVELY. **Green Chem.**, v. 7, p. 761-762, 2005.
- [5] LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F.; SILVEIRA, C. C. "Green Chemistry" - Os 12 Princípios da Química Verde e sua Inserção nas Atividades de Ensino e Pesquisa. **Quim. Nova**, v. 1, p.123-129, 2003.
- [6] CORRÊA, A. G.; ZUIN, V. G.; FERREIRA, V. F.; VAZQUEZ, P. G. Green chemistry in Brazil. **Pure Appl. Chem.**, v. 85, ed. 8, p. 1643-1653, 2013.

- [7] GARBARINO, S.; PROTTI, S.; ASSO, A. Toward a Green Atom Economy: Development of a Sustainable Multicomponent Reaction. **Synthesis-Stuttgart**, v. 47, ed. 16, p. 2385-2390, 2015.
- [8] SHAIKH, T. M.; NAGARAJAN, S.; KANDASAMY, E. One Pot Multicomponent Biginelli Reaction Employing Ionic Liquids as an Organocatalyst. **Current Organocatalysis**, v. 7, ed. 2, p. 96-107, 2020.
- [9] VAN DER HEIJDEN, G.; RUIJTER, E. ORRU, R. V. A. Efficiency, Diversity, and Complexity with Multicomponent Reactions. **Synlett**, v. 24, ed. 6, p. 666-685, 2013.
- [10] ROGERIO, K. R.; VITÓRIO, F.; KÜMMERLE, A. E.; GRAEBIN, C. S. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Rev. Virtual Quim.**, v. 8, ed. 6, p.1934-1962, 2016.
- [11] NAGARAJAIAH, H.; MUKHOPADHYAY, A.; MORRTHY, J. N. Biginelli reaction: an overview. **Tetrahedron Lett.**, v. 57, p. 5135-5149, 2016.
- [12] FEKRI, L. Z.; NIKPASSAND, M.; POURMIRZAJANI, S.; AGHAZADEH, B. Synthesis and characterization of aminoglucose-functionalized sílica-coated NiF₂O₄ nanoparticles: a heterogeneous, new and magnetically separable catalyst for the solvent-free synthesis of pyrano[3,2-c]chromen-5(4H)-ones. **RSC Adv.**, v. 8, p. 22313-22320, 2018.
- [13] KOSTOVA, I.; BHATIA, S.; GRIGOROV, P.; BALKANSKY, S.; PARMAR, V. S.; PRASAD, A. K.; SASO, L. Coumarins as Antioxidants. **Curr. Med. Chem.**, v. 18, p. 3929-3951, 2011.
- [14] AL-MAJEDY, T. K.; KADHUM, A. A. H.; AL-AMIERY, A. A.; MOHAMAD, A. B. Coumarins: The Antimicrobial agents. **Sys. Ver. Pharm.**, v. 8, ed. 1, p.62-70, 2017.

- [15] KHODABAKHSHI, S.; JAFARI, F.; MARAHEL, F.; BEGHERNEJAD, M. One-pot, three-component synthesis of pyranocoumarins containing an aroyl group. **Heterocycl. Commun.**, v. 20, ed. 5, p. 285-288, 2014.
- [16] AHADI, S.; ZOLGHADR, M.; KHAVASI, H. R.; BAZGIR, A. A diastereoselective synthesis of pyrano fused coumarins via organocatalytic three-component reaction. **Org. Biomol. Chem.**, v. 11, p. 279-286, 2013.
- [17] MISHRA, R.; CHOUDHURY, H. Catalyst-free microwave-assisted arylglyoxal-based multicomponent reactions for the synthesis of fused pyrans. **RSC Advances**, J.Name., v. 00, p. 1-3, 2013.
- [18] MALI, R. S.; PANDHARE, N. A.; SINDKHEDKAR, M. D. Convenient Two-step Syntheses of Seselin and Angelicin Derivatives. **Tetrahedron Lett.**, v. 36, ed. 39, p. 7109-7110, 1995.
- [19] FENG, L.; SUN, Y.; SONG, P.; XU, L.; WU, X.; WU, X.; SHEN, Y.; SUN, Y.; KONG, L.; WU, X.; XU, Q. Seselin ameliorates inflammation via targeting Jak2 to suppress the proinflammatory phenotype of macrophages. **Br. J. Pharmacol.**, v. 176, p. 317-333, 2019.
- [20] KONGKATHIP, B.; KONGKATHIP, N.; SUNTHITIKAWINSAKUL, A.; NAPASWAT, C.; YOOSOOK, C. Anti-HIV-1 Constituents from *Clausena excavata*: Part II. Carbazoles and a Pyranocoumarin. **Phytother. Res.**, v. 19, p. 728-731, 2005.
- [21] BRAHMACHARI, G.; NURJAMAL, K. Facile and Chemically Sustainable Catalyst-Free Synthesis of Diverse 2-Aryl-4-Alkyl/Aryl-Pyrano[3,2-c]chromen-5(4H)-Ones by One-Pot Multicomponent Reactions at Room Temperature. **ChemistrySelect**, v. 2, p. 3695-3702, 2017.

- [22] NADAF, A. N.; SHIVASHANKAR, K. CFL light promoted one-pot synthesis of pyrano[3,2-c]chromen-5(4H)-ones. **Synth. Commun.**, v. 48, ed. 7, p. 809-815, 2018.
- [23] JESSOP, P. G.; JESSOP, D. A.; FU, D.; PHAN, L. Solvatochromic parameters for solvents of interest in green chemistry. **Green Chem.**, v. 14, p. 1245-1259, 2012.
- [24] KAMLET, M. J.; ABBOUD, J. M.; AGRAHAM, M. H.; TAFT, R.W. Linear Solvation Energy Relationships. 23. A Comprehensive Collection of the Solvatochromic Parameters, π^* , α , and β , and Some Methods for Simplifying the Generalized Solvatochromic Equation. **J. Org. Chem.**, v. 48, p. 2877-2887, 1983.
- [25] KAMLET, M. J.; ABBOUD, J. L.; TAFT, R. W. The Solvatochromic Comparison Method. 6. The π^* Scale of Solvent Polarities. **J. Am. Chem. Soc.**, p. 6027-6038, 1977.
- [26] REICHARDT, C. Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators. **Chem. Rev.**, v. 94, ed. 8, p. 2319-2358, 1994.
- [27] KAMLET, M. J.; TAFT, R. W. The Solvatochromic Comparison Method. 2. The α -Scale of Solvent Hydrogen-Bond Donor (HBD) Acidities. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 98, ed. 10, p. 2886-2894, 1976.
- [28] KAMLET, M. J.; TAFT, R. W. The Solvatochromic Comparison Method. I. The β -Scale of Solvent Hydrogen-Bond Acceptor (HBA) Basicities. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 98, ed. 2, p. 377-383, 1976.
- [29] STRECKER, A. The artificial synthesis of lactic acid and a new homologue of glycine. **Justus Liebigs Ann. Chem.**, v. 75, ed. 27, 1850.

- [30] CLARK, J. H.; MACQUARRIE, D. J.; SHERWOOD, J. The Combined Role of Catalysis and Solvent Effects on the Biginelli Reaction: Improving Efficiency and Sustainability. **Chem. Eur. J.**, v. 19, p. 5174-5182, 2013.
- [31] ALVIM, H. G. O.; LIMA, T. B.; OLIVEIRA, A. L.; OLIVEIRA, H. C. B.; SILVA, F. M.; GOZZO, F. C.; SOUZA, R. Y.; SILVA, W. A.; NETO, B. A. D. Facts, Presumptions, and Myths on the Solvent-Free and Catalyst-Free Biginelli Reaction. What is Catalysis for?. **J. Org. Chem.**, v. 79, p. 3383-3397, 2014.
- [32] OLIVEIRA, G. H. C.; RAMOS, L. M.; PAIVA, R. K. C.; PASSOS, S. T. A.; SIMÕES, M. M.; MACHADO, F.; CORREA, J. R.; NETO, B. A. D. Synthetic enzyme-catalyzed multicomponent reaction for Isoxazol-5(4H)-one Syntheses, their properties and biological application; why should one study mechanisms?. **Org. Biomol. Chem.**, v. 19, p. 1514-1531, 2021.
- [33] NOPPAWAN, P.; SANGON, S.; SUPANCHAIYAMAT, N.; HUNT, A. J. Vegetable oil as highly effective 100% bio-based alternative solvent for the one-pot multicomponent Biginelli reaction. **Green Chem.**, v. 23, p. 5766-5774, 2021.
- [34] ALBALADEJO, M. J.; ALONSO, F.; GONZÁLEZ-SORIA, M. J. Synthetic and Mechanistic Studies on the Solvent-Dependent Copper-Catalyzed Formation of Indolizines and Chalcones. **ACS Catal.**, v. 5, p. 3446-3456, 2015.
- [35] KOSTOVA, I.; MANOLOV, I. MOMEKOV, G. Cytotoxic activity of new neodymium (III) complexes of bis-coumarins. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 39, p. 765-775, 2004.
- [36] REDDY, M. V.; KUMAR, B. S.; LIM, K. T.; CHO, G. B.; JEONG, Y. T. Microwave-promoted efficient synthesis of pyrano[3,2-c]chromen-5(4H)-

ones under catalyst and solvent-free conditions. **Tetrahedron Lett.**, v. 57, p. 476-478, 2016.

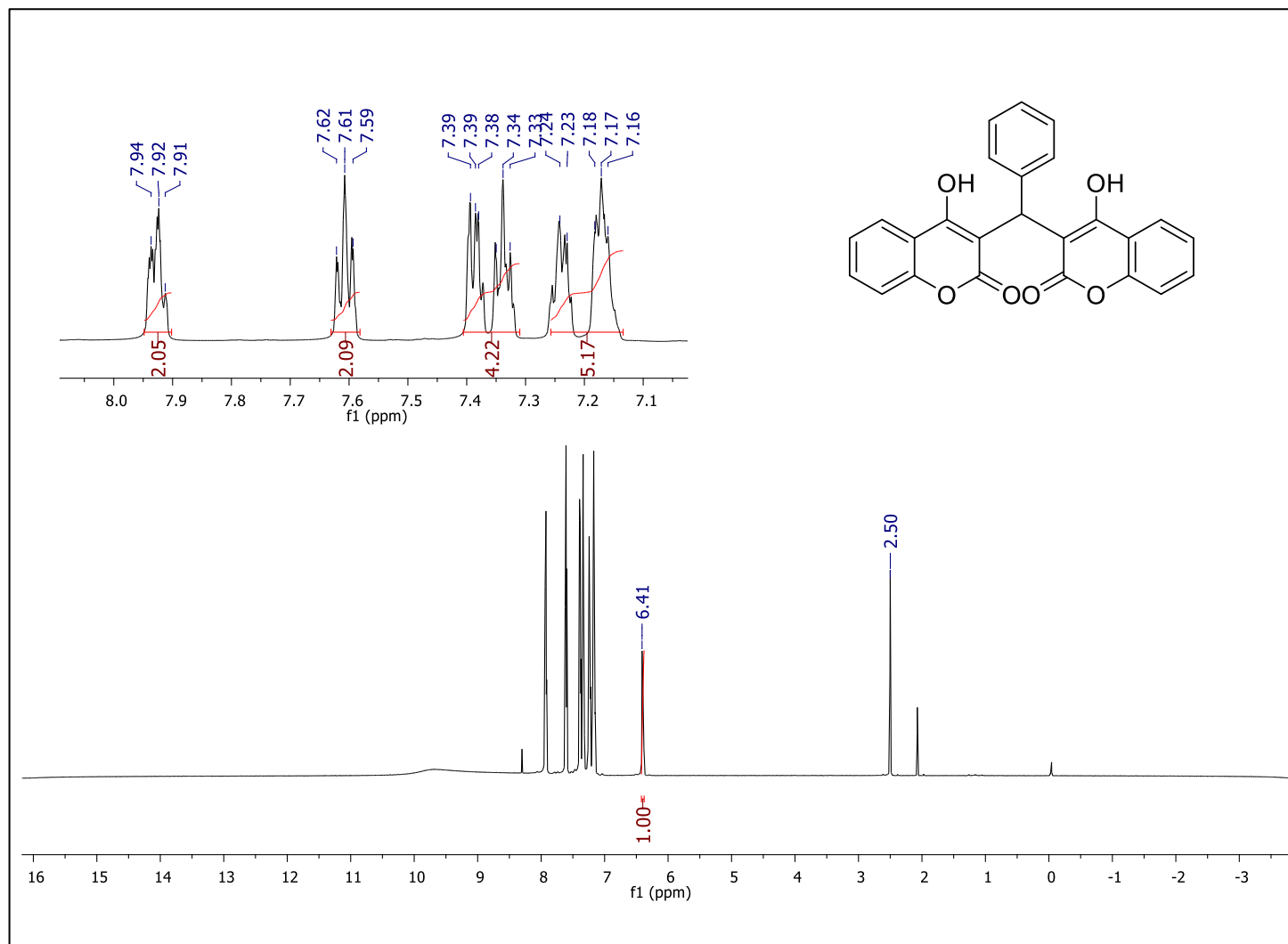
- [37] ATTIA, S.; SCHMIDT, M. C.; SCHRÖDER, C.; PESSIER, P.; SCHAUERMANN, S. Surface-Driven Keto-Enol Tautomerization: Atomistic Insights into Enol Formation and Stabilization Mechanisms. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 57, p. 16659-16664, 2018.
- [38] CLARK, J. H.; MACQUARRIE, D. J.; SHERWOOD, J. A quantitative comparison between conventional and bio-derived solvents from citrus waste in esterification and amidation kinetic studies. **Green Chem.**, v. 14, p. 90-93, 2012.
- [39] TRAVEN, V. F.; MANAEV, A. V.; SAFRONOVA, O. B.; CHIBISOVA, T. A. Hel photoelectron spectra and structure of 4-hydroxycoumarin. **Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena**, v. 122, p. 47-55, 2002.
- [40] GREER, A. J.; JACQUEMIN, J.; HARDACRE, C. Industrial Applications of Ionic Liquids. **Molecules**, v. 25, ed. 21, p. 5207, 2020.
- [41] LASHKARI, M.; GHASHANG, M.; ABEDI-MADISEH, A. Soluble Glass, na Efficient Promoter for the Cascade Addition-Cyclization Reaction of 4-Hydroxycoumarins to Chalcone Derivatives. **Org. Prep. Proced. Int.**, v. 53, ed. 1, p. 52-58, 2021.
- [42] FEKRI, L. Z.; NIKPASSAND, M.; POURMIRZAJANI, S. A New, Highly Efficient and Green Protocol for the Synthesis of Pyranochromenes. **Org. Prep. Proced. Int.**, v. 52, ed. 5, p. 396-401, 2020.
- [43] MAHATO, S.; SANTRA, S.; CHATTERJEE, R.; ZYRYANOV, G. V.; HAJRA, A.; MAJEE, A. Bronsted acidic ionic liquid-catalyzed tandem reaction: na efficient approach towards regioselective synthesis of pyrano[3,2-c]coumarins under solvent-free conditions bearing lower E-factors. **Green Chem.**, v. 19, p. 3282-3295, 2017.

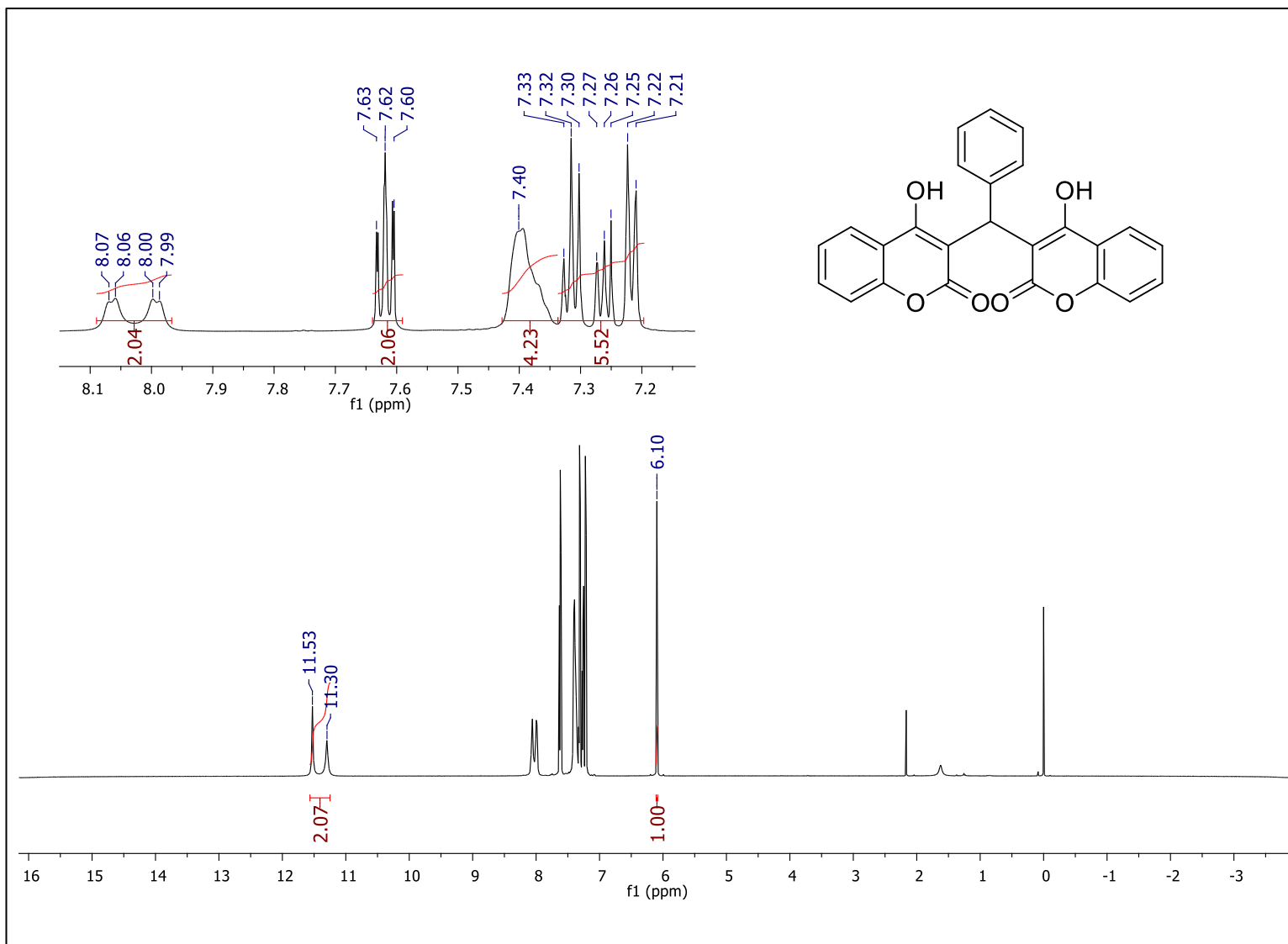
- [44] GONG, G. X.; ZHOU, J. F. AN, L. T.; DUAN, X. L.; JI, S. J. Catalyst-Free Synthesis of α,α -bis(4-Hydroxycoumarin-3-yl)toluene in Aqueous Media Under Microwave Irradiation. **Synth. Commun.**, v. 39, p. 497-505, 2009.
- [45] ZHAO, H.; NEAMATI, N.; HONG, H.; MAZUMDER, A.; WANG, S.; SUNDER, S.; MILNE, G. W. A.; POMMIER, Y.; BURKE, T. R. J. Coumarin-Based Inhibitors of HIV Integrase. **J. Med. Chem.**, v. 40, p. 242-249, 1997.
- [46] ZHOU, H.Y.; DONG, F.Q.; DU, X.L.; ZHOU, Z.K.; HUO, H.R.; WANG, W.H.; ZHAN, H.D.; DAI, Y.F.; MENG, J.; SUI, Y.P.; LI, J.; SUI, F.; ZHAI, Y.H. Antitumor activities of biscoumarin and dihydropyran derivatives. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 26, p. 3876–3880, 2016.
- [47] ZEYNIZADEH, B.; RAHMANI, S.; EGHBALI, E. Anchored sulfonic acid on silica-layered NiFe_2O_4 : A magnetically reusable nanocatalyst for Hantzsch synthesis of 1,4-dihydropyridines. **Polyhedron**, v. 168, p. 57-66, 2019.
- [48] HAMDY, N.; PUERTA, M. C.; VALERGA, P. Synthesis, structure, antimicrobial and antioxidant investigations of dicoumarol and related compounds. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 43, p. 2541-2548, 2008.
- [49] KIDWAI, M.; PRIYA; RASTOGI, S. Reaction of Coumarin Derivatives with Nucleophiles in Aqueous Medium. **Z. fur Naturforsch. - B J. Chem. Sci.**, v. 63, ed. 1, p. 71-76, 2008.
- [50] SHAIKH, Y. I.; SHAIKH, S. S.; AHMED, K.; NAZERUDDIN, G. M.; SHAIKH, V. S. A Facile and Efficient Tamarind Juice Catalyzed One-Pot Synthesis of Benzopyranopyrimidines in Aqueous Medium Just by Grinding: A Green Chemistry Approach. **Orient. J. Chem.**, v. 36, ed. 3, p. 415-418, 2020.

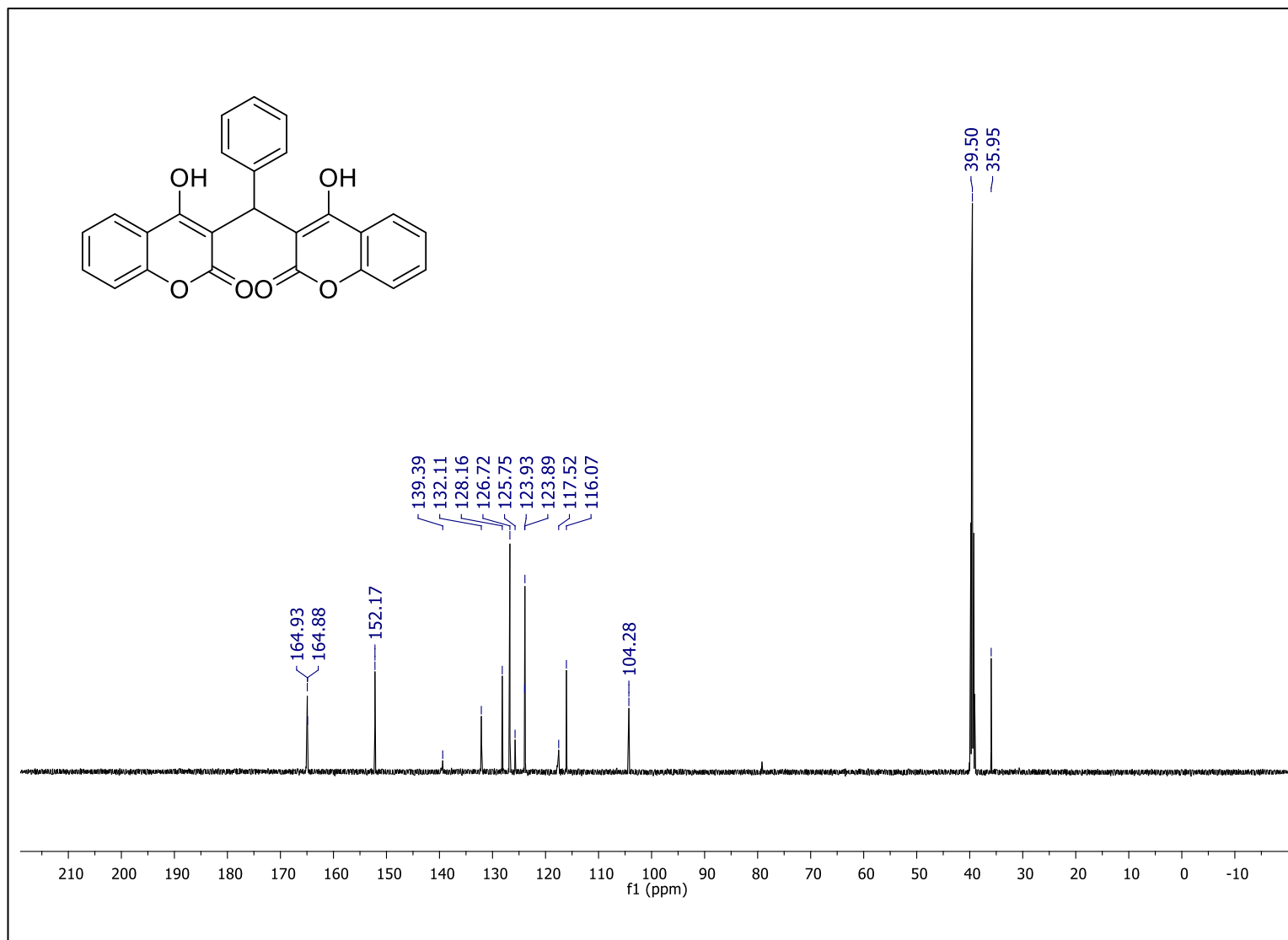
- [51] KIDWAI, M.; SAXENA, S.; MOHAN, R. Environmentally Benign Synthesis of Benzopyranopyrimidines. **Russ. J. Org. Chem.**, v. 42, ed. 1, p. 52-55, 2006.
- [52] MEHRABI, H.; BANIASAD-DASHTABI, M. One-pot synthesis of novel heterocyclic chromenopyrimidine-2,5-dione and thioxochromenopyrimidin-5-one derivatives. **J. Chem. Res.**, v. 39, p. 294-295, 2015.
- [53] MONTAGUT-ROMANS, A.; BOULVEN, M.; LEMAIRE, M. POPOWYCZ, F. Efficient C-3 reductive alkylation of 4-hydroxy-coumarin by dehydrogenative oxidation of benzylic alcohols through ruthenium catalysis. **New J. Chem.**, v. 38, p. 1794-1801, 2014.
- [54] RAZIKAZEMI, S.; RAD-MOGHADAM, K.; TOORCHI-ROUDSARI, S. Nano-Composite of Magnetite and Hot-Water-Soluble Starch: A Cooperation Resulting in an Amplified Catalytic Activity on Water. **New J. Chem.**, v. 0, p. 1-3, 2017.
- [55] KHATAB, T. K.; ABDELGHANY, A. M.; SOLIMAN, H. A. V₂O₅ based quadruple nano-perovskite as a new catalyst for the synthesis of bis and tetrakis heterocyclic compounds. **Appl. Organomet. Chem.**, v. 33, ed. 5, p. 1-8, 2019.
- [56] XIN, J.J.; LI, J.; ZHANG, Z.D.; HU, X.B., LI, M.K. Biscoumarin derivatives: Synthesis, crystal structure, theoretical studies and induced apoptosis activity on bladder urothelial cancer cell. **J. Mol. Struct.**, v. 1084, p. 200-206, 2015.
- [57] AHMED, N.; BABU, B. V. Efficient Route to Highly Functionalized Chalcone-Based Pyranocoumarins via Iodine-Promoted Michael Addition Followed by Cyclization of 4-Hydroxycoumarins. **Synth. Commun.**, v. 43, ed. 22, p. 3044-3053, 2013.

- [58] HE, Z.; LIN, X.; ZHU, Y.; WANG, Y. DDQ-Mediated Tandem Synthesis of Functionalized Pyranocoumarins from 4-Hydroxycoumarins and 1,3-Diarylallylic Compounds. **Heterocycles**, v. 81, ed. 4, p. 965-976, 2010.
- [59] REN, Q.; KANG, J.; LI, M.; YUAN, L.; CHEN, R.; WANG, L. Regioselective Access to Structurally Diverse Coumarin Analogues through Iron-Catalysed Annulation Reactions. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2017, ed. 37, p. 5566-5571, 2017.
- [60] ACS PUBLICATIONS. **Author Guidelines**. 2022. Disponível em: https://publish.acs.org/publish/author_guidelines?coden=joceah. Acesso em: 23 set. 2022.

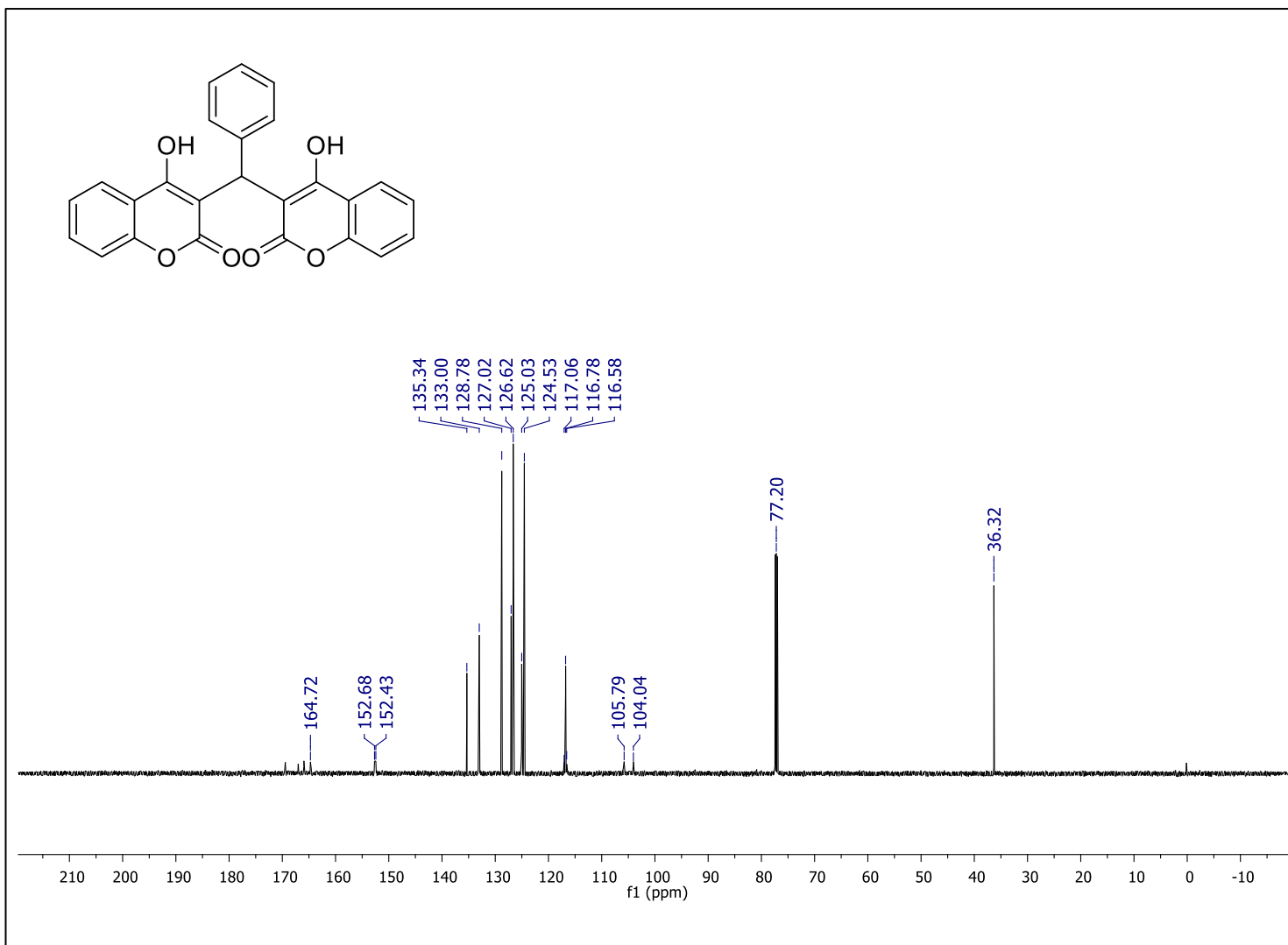
ANEXOS

Anexo 1. Espectro de ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) do Dicumarol-01.

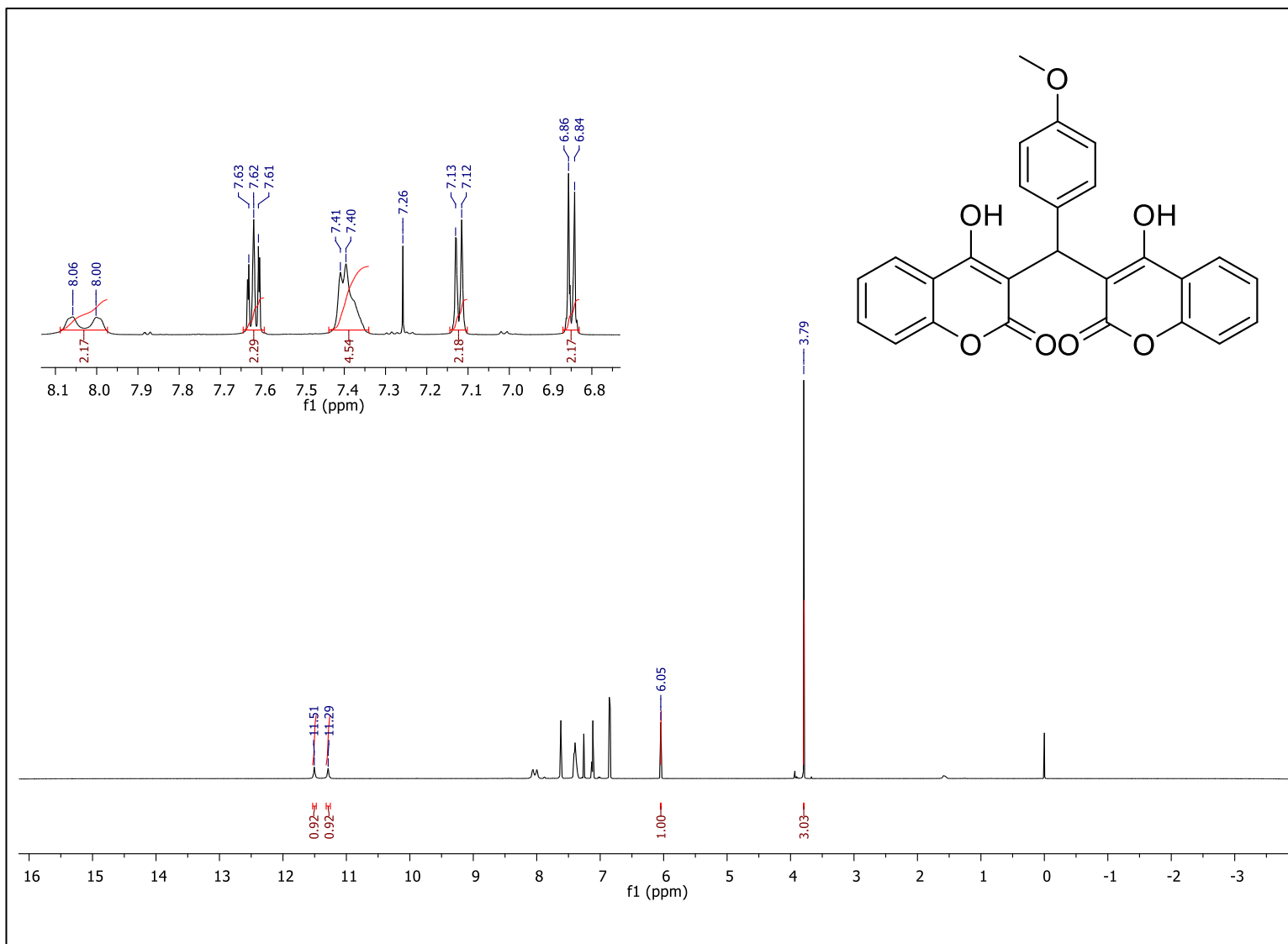
Anexo 2. Espectro de ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) do Dicumarol-01.



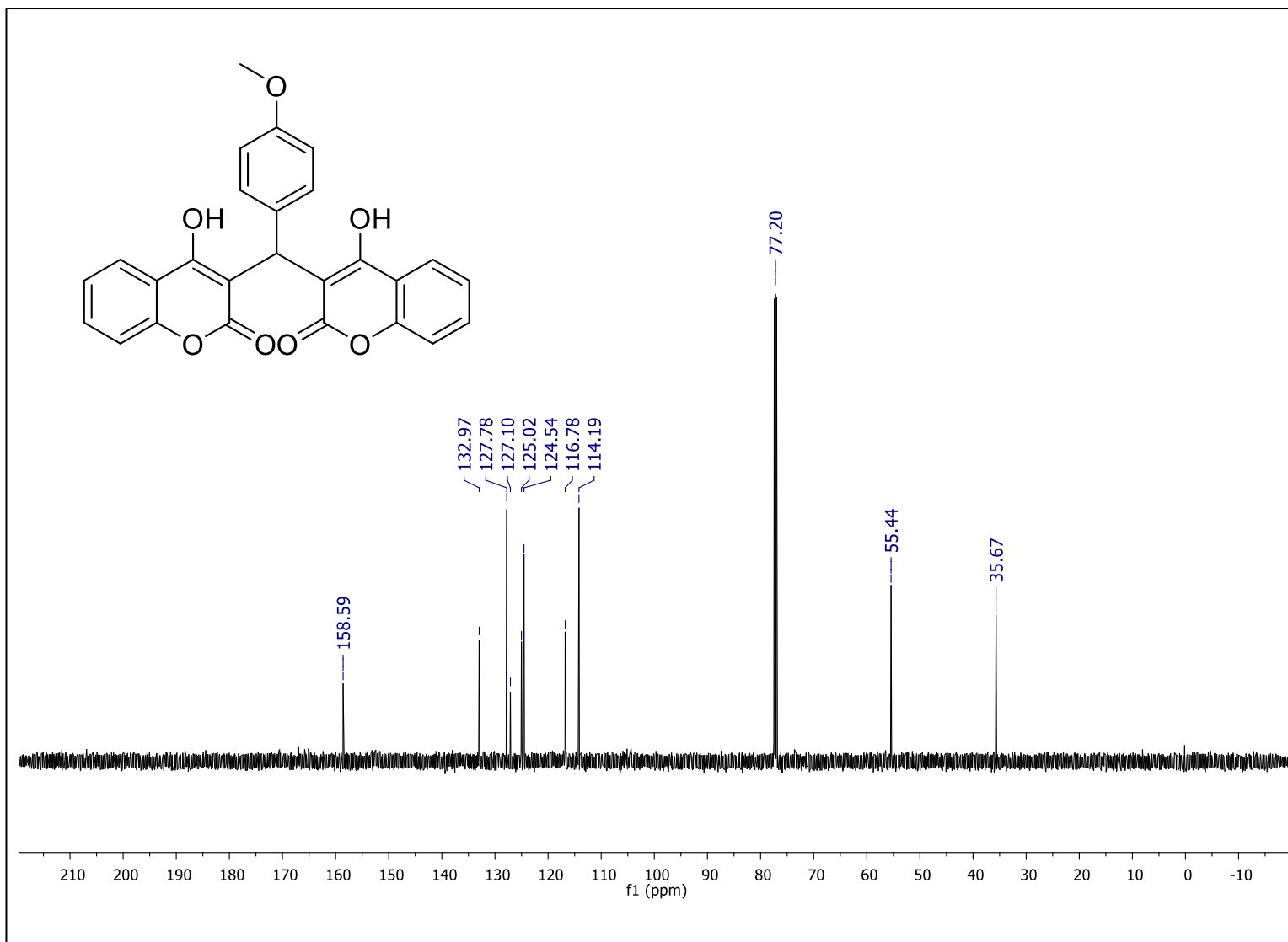
Anexo 3. Espectro de ^{13}C RMN (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do Dicumarol-01.



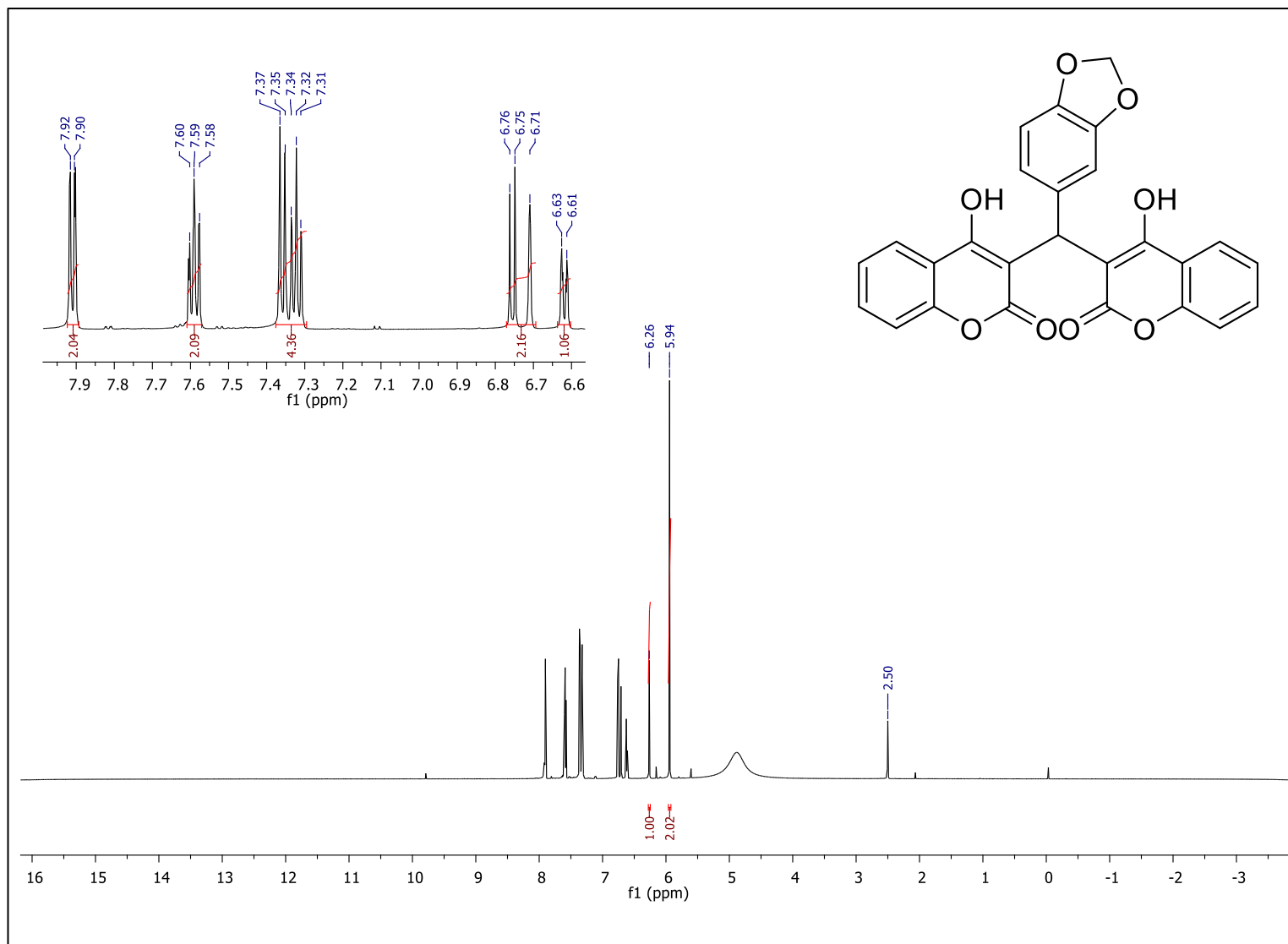
Anexo 4. Espectro de ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) do Dicumarol-01.



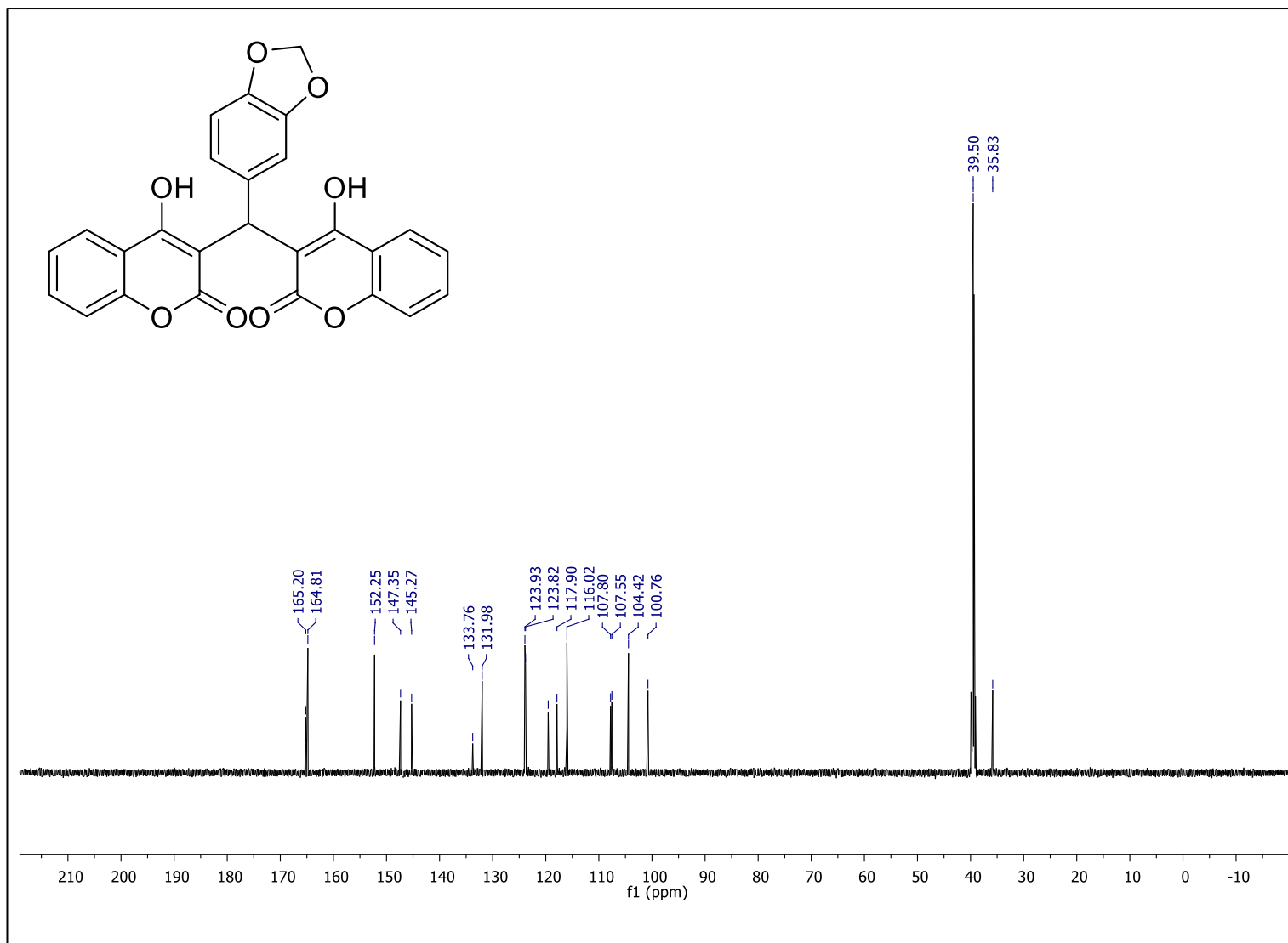
Anexo 5. Espectro de ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) do Dicumarol-02.



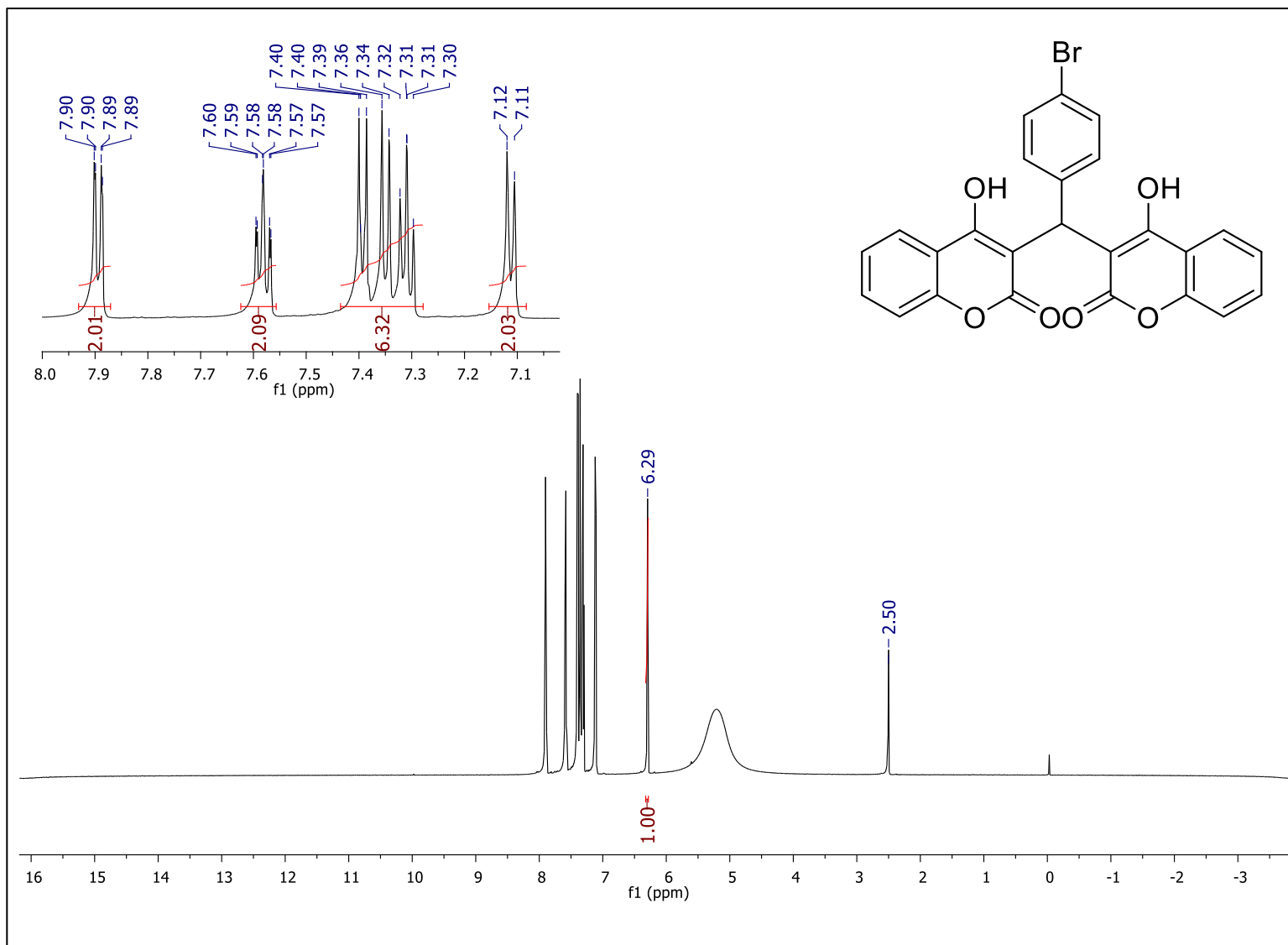
Anexo 6. Espectro de ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) do Dicumarol-02.



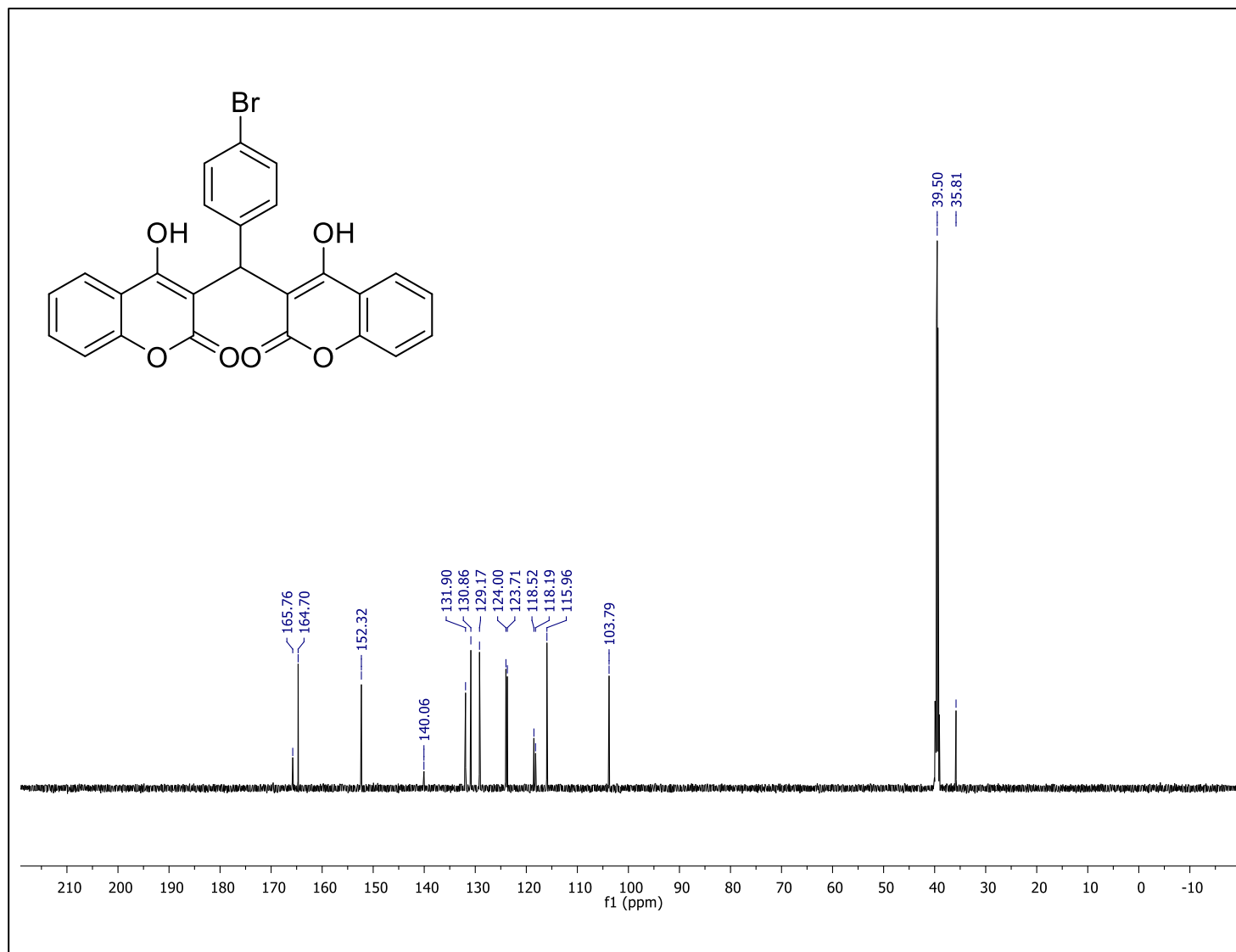
Anexo 7. Espectro de ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do Dicumarol-03.



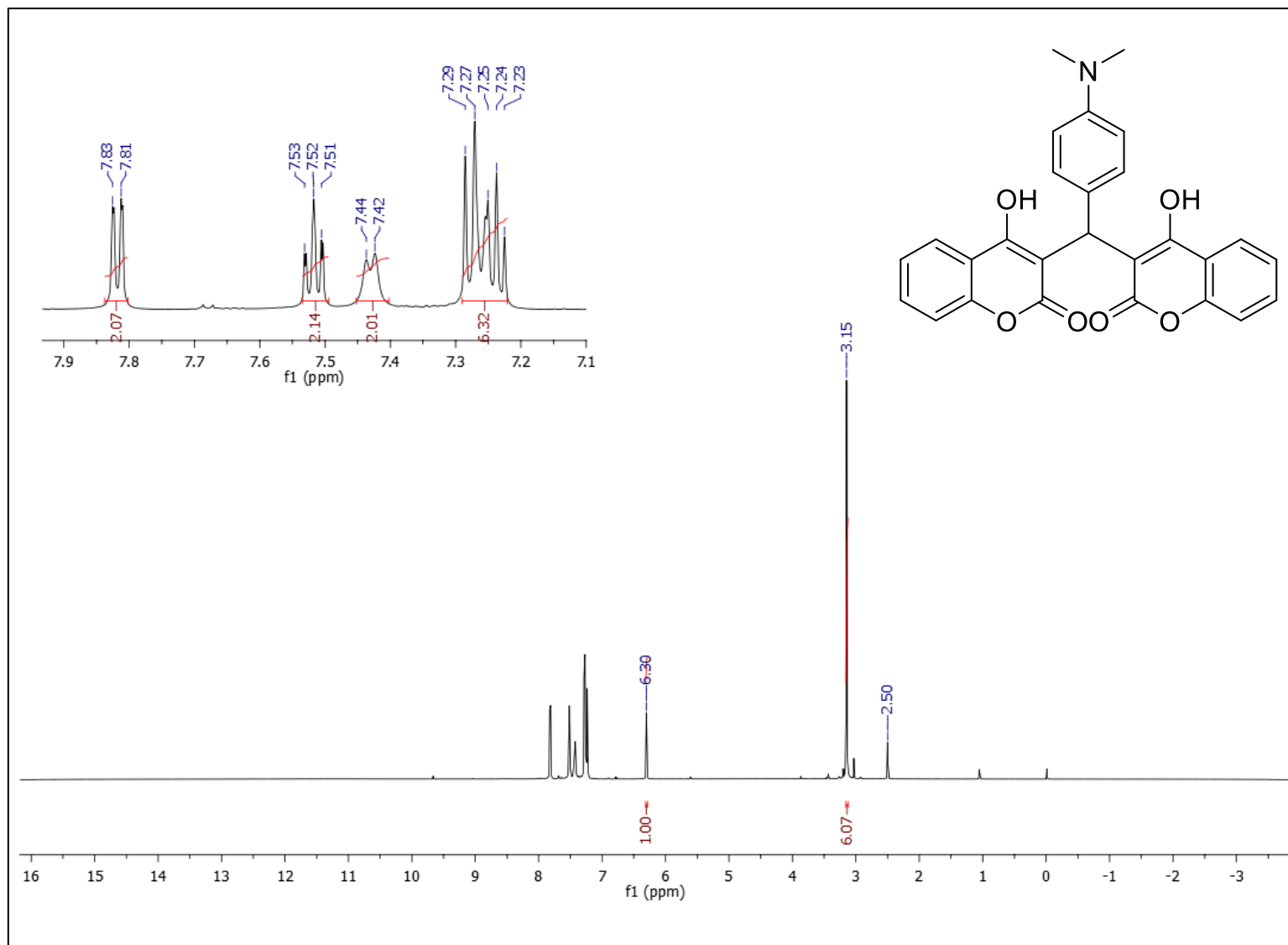
Anexo 8. Espectro de ^{13}C RMN (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do Dicumarol-03.



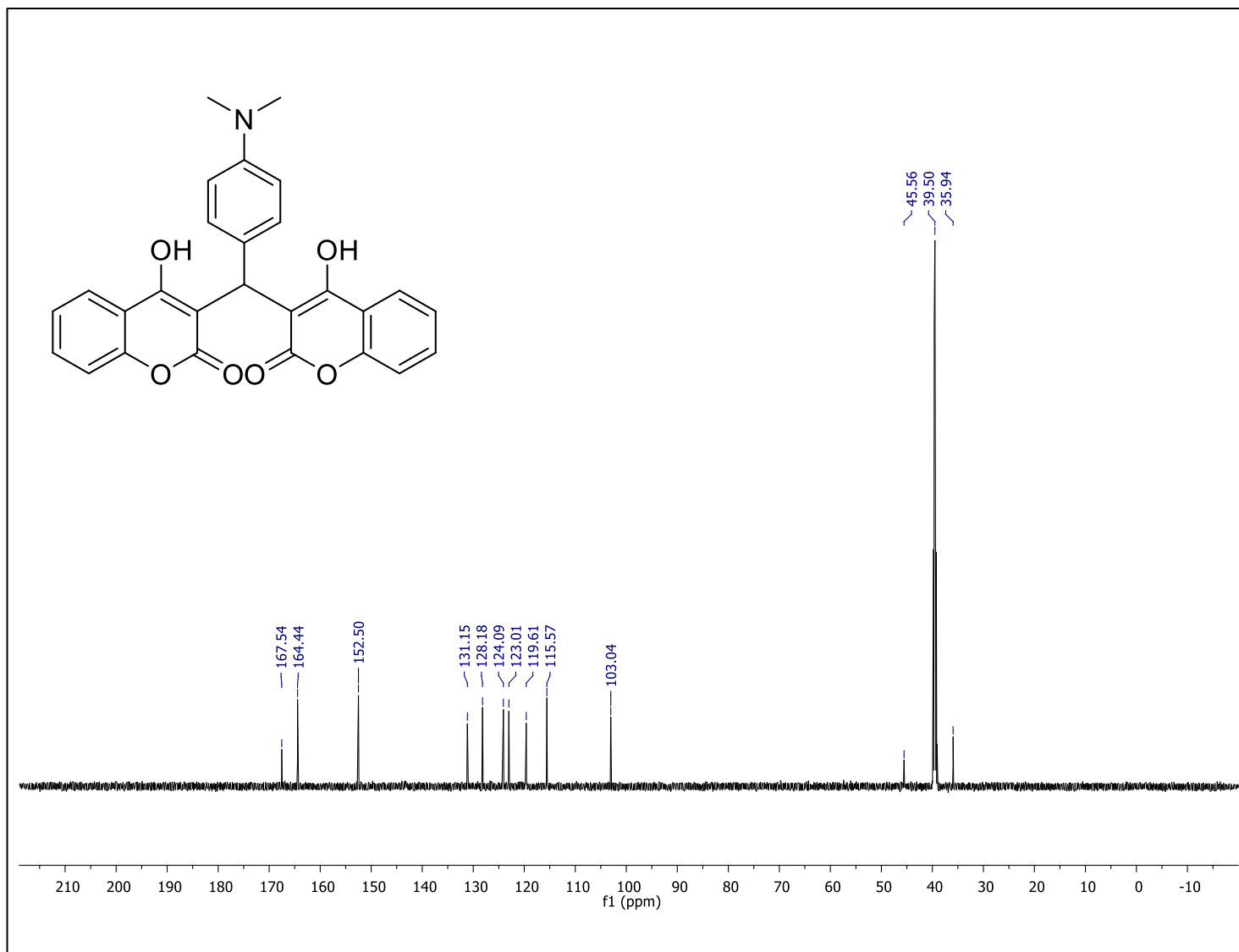
Anexo 9. Espectro de ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do Dicumarol-04.



Anexo 10. Espectro de ¹³C RMN (150 MHz, DMSO-d₆) do Dicumarol-04.



Anexo 11. Espectro de ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do Dicumarol-05.



Anexo 12. Espectro de ¹³C RMN (150 MHz, DMSO-*d*₆) do Dicumarol-05.