



**Universidade de Évora**

Departamento de Química  
Curso de Mestrado em Química  
(Especialidade em Química Orgânica)

# **Síntese de derivados 3-substituídos de coumarinas**

Dissertação de Mestrado

**Orientador:**

Professor Doutor António M. D. R. L. Pereira

**Realizado por:**

Sérgio Miguel Amaral Martins nº 5928

**Évora, 18 de Novembro de 2010**

**Universidade de Évora**

Departamento de Química  
Curso de Mestrado em Química  
(Especialidade em Química Orgânica)

**Síntese de derivados  
3-substituídos  
de coumarinas**



**Orientador:**

Professor Doutor António M. D. R. L. Pereira

**Realizado por:**

Sérgio Miguel Amaral Martins nº 5928

## **AGRADECIMENTOS**

Este espaço é dedicado àqueles que deram a sua contribuição para que esta dissertação fosse realizada. A todos eles deixo aqui o meu sincero agradecimento.

Em primeiro lugar, agradeço ao Professor António Pereira, a quem devoto a mais sincera e efusiva admiração, que sempre demonstrou acreditar no meu potencial, pela oportunidade oferecida, pela orientação e pela confiança, dedicação, competência e excelente orientação prestada durante o meu estágio.

Agradeço aos Laboratórios de RMN e de Análise de Espectrometria de Massa, da UNL/FCT pela disponibilidade na realização dos respectivos espectros de RMN e Massa.

Deixo também uma palavra de agradecimento Professor António Teixeira e ao Professor Paulo Mendes, sempre colaboradores e atenciosos no decorrer do trabalho laboratorial.

Aos meus colegas e vizinhos de Laboratório, Gonçalo Palmeiro, Nuno Mota, Luis Dias e Elisabete pelo convívio e troca de informações.

Aos meus amigos Carlos Laginhas, Sara Valadas, Pedro Barrulas, Carolina Marques e a todos aqueles que aqui não são mencionados mas que de uma forma ou de outra também contribuíram tanto para o meu trabalho, como para um saudável e recomendável convívio em Évora

Ao André Ferreira, e João Damásio pelo companheirismo vivido em Évora.

Aos meus amigos de Idanha-a-Nova, que de uma forma ou de outra, contribuíram com a sua amizade e com sugestões efectivas para a realização deste trabalho, a estes gostaria de expressar minha profunda gratidão.

Por fim, o meu maior agradecimento é dirigido aos meus pais, pelo incansável apoio que me prestaram durante todos estes anos, pela confiança e carinho que depositaram em mim e por acreditarem devotamente nas minhas capacidades.

Finalmente agradeço as oportunidades concedidas pelo projecto:  
**FCOMP-01-0124-FEDER-007448.**

A todos o meu **Muito Obrigado!**

## RESUMO

Este trabalho descreve a síntese de novos derivados de coumarinas 3-substituídas por grupos arilo, etenilarilo e etenil-organometálicos, através de novas metodologias via reacções de Heck e de metátese (Grubbs), com controlo da regioquímica e com significativos rendimentos reaccionais.

A aplicação destas metodologias permitiu a síntese dos derivados, 3-fenilcoumarina (**131**), 3-(4-bromofenil)coumarina, (**132**), 3-(4-iodofenil)coumarina (**134**), 3-(4-nitrofenil)coumarina (**136**), 3-(4-etilfenil)coumarina (**133**), 4-(coumarin-3-il)benzaldeído (**135**), 3-(4-metoxifenil)coumarina (**137**), (*E*)-3-acrilato-[4-(coumarin-3-il)fenil] de metilo (**138**), 6,7-metilenodioxi-[3-(*E*)-2'-feniletetil]coumarina (**145**), 6,7-dimetoxi-[-(*E*)-2'-feniletetil]coumarina (**146**), 6,7-dimetoxi-[3-(*E*)-2'-(6'-nitrofenil)etenil]coumarina (**147**), 4-[2-(*E*)-(6,7-dimetoxicoumarin-3-il)etenil]benzaldeído (**148**) e 6,7-dimetoxi-[3-(*E*)-2'-ferroceniletetil]coumarina (**149**), dos quais os últimos nove, são compostos novos, identificados e caracterizados pela primeira vez.

A deslocalização do sistema de electrões  $\pi$  conjugados, induzida pelos diversos substituintes das coumarinas, foi igualmente avaliada através da espectroscopia de UV/Vis.

De referir que parte deste trabalho foi publicado como: "New Methodology for the Synthesis of 3-Substituted Coumarins via Pd-Catalyzed Site-Selective Cross-Coupling Reactions", Sérgio Martins, Paula S. Branco, María C. de la Torre, Miguel A. Sierra e António Pereira, *Synlett*, **2010** (<https://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/synlett/doi/10.1055/s-0030-1259014>).



## ABSTRACT

This work describes the synthesis of new 3-aryl, ethenylaryl and ethenyl-organometallics coumarin derivatives, using a new methodology via Heck and metathesis (Grubbs) reactions, with regiochemistry control and significant reaction yields.

The application of these methodologies allowed the synthesis of derivatives, 3-phenylcoumarin (**131**), 3-(4-bromophenyl)coumarin (**132**), 3-(4-iodophenyl)coumarin (**134**), 3-(4-nitrophenyl)coumarin (**136**), 3-(4-ethylphenyl)coumarin (**133**), 4-(coumarin-3-yl)benzaldehyde (**135**), 3-(4-methoxyphenyl)coumarin (**137**), (*E*)-ethyl 3-[4(coumarin-3-yl)phenyl]-acrylate (**138**), 6,7-methylenedioxy-[3-(*E*)-2'-phenylethenyl]coumarin (**145**), 6,7-dimethoxy-[3-(*E*)-2'-phenylethenyl]coumarin (**146**), 6,7-dimethoxy-[3-(*E*)-2'-(6'-nitrophenyl)ethenyl]coumarin (**147**), 4-[2-(*E*)-(6,7-dimethoxycoumarin-3-yl)ethenyl]benzaldehyde (**148**) e 6,7-dimethoxy-[3-(*E*)-2'-(ferrocene)ethenyl]coumarin (**149**), the last nine of these are new compounds, identified and characterized for the first time.

The delocalization of conjugated  $\pi$ -electron system, induced by different substituents of coumarins, was also assessed by spectroscopy UV/Vis.

Part of this work was published at: "New Methodology for the Synthesis of 3-Substituted Coumarins via Pd-Catalyzed Site-Selective Cross-Coupling Reactions", Sérgio Martins, Paula S. Branco, María C. de la Torre, Miguel A. Sierra e António Pereira, *Synlett*, **2010** (<https://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/synlett/doi/10.1055/s-0030-1259014>).



## ABREVIATURAS

Ac	acetato
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
[bmim]Cl.2AlCl <sub>3</sub>	cloroaluminato de 1-butil-3-metilimidazole
[bmin][PF <sub>6</sub> ]	hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazole
[bmim]OH	hidróxido de 1-butil-3-metilimidazole
Bn	benzilo
Bu	butilo
c	concentração em g/100 mL
Cat.	catalisador
ccd	cromatografia em camada delgada
ccp	cromatografia em camada preparativa
CF	cromatografia de "flash"
<sup>13</sup> C-RMN	ressonância magnética nuclear de <sup>13</sup> C
Cupy <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	cloreto de cobre de dipiridina
[C <sub>6</sub> py]Cl	cloreto de <i>N</i> -hexilpiridina
d	duplete
dd	duplo duplete
ddd	duplo duplo duplete
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2.]octano
DEPT	"distortioneless enhancement by polarization transfer"
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	dimetilformamida
dppb	1,4-bis(difenilfosfina) de butano
dppe	1,2-bis(difenilfosfina) de etano
dppf	1,1'-bis(difenilfosfina) de ferroceno
dppm	1,1-bis(difenilfosfina) de metano
dppp	1,3-bis(difenilfosfina) de propano
Et	etilo
eq	equivalente
[emim]BF <sub>4</sub>	tetrafluoroborato de 1-etil-3- metilimidazole
ε <sub>max</sub>	absortividade molar

$^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY	espectroscopia de correlação prótão-prótão
HMQC	"heteronuclear multiple quantum correlation"
HMBC	"heteronuclear multiple bond correlation"
$^1\text{H}$ -RMN	ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$
Hz	hertz
IV	infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento em Hz
$\lambda$	comprimento de onda em nm
$\lambda_{\text{max}}$	comprimento de onda máximo em nm
Lit.	literatura
m	multiplete
Me	metilo
MHz	mega hertz
MW	microondas
NEt <sub>3</sub>	trietilamina
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidinona
OTf	triflato
OTs	toluenossulfonilo
Pd(dba) <sub>2</sub>	bis(dibenzilidenoacetona) de paládio (0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paládio (II)
PdCl <sub>2</sub>	cloreto de paládio (II)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetraquistrifenilfosfina de paládio (0)
Ph	fenil
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
PMP	1,2,2,6,6-pentametilpiperidina
[pmim]Cl	cloreto de 1-pentil-3-metilimidazólio
P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub>	tri- <i>o</i> -toluidinafosfina
PhOTf	triflato de fenil
ppm	partes por milhão
pg.	página
Py	piridina
q	quadruplete
RP	fase reversa
s	singuleto
sl	singuleto largo

---

Sol.	solvente
t	triplete
t. a.	temperatura ambiente
Temp.	temperatura
T. Reac.	tempo reaccional
TMS	tetrametilsilano
THF	tetra-hidrofurano
TFA	ácido trifluoracético
UV/IV	ultravioleta/visível
$\delta$	deslocamento químico em ppm
$\Delta$	aquecimento



**ÍNDICE**

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	iii
<b>RESUMO</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
<b>ABREVIATURAS</b> .....	ix
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	xxiii
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b> .....	xxvii
<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	1
I.1 – Coumarinas .....	7
I.1.1 – Propriedades e aplicações das coumarinas e seus derivados.....	12
I.1.1.1 – Actividade biológica e aplicações terapêuticas/clínicas.....	12
I.1.1.2 – Aplicações industriais .....	14
I.1.1.3 – Propriedades Fluorescentes e aplicações em tecnologia LASER .....	15
I.1.1.4 – Aplicações em sistemas colectores solares .....	17
I.1.1.5 – Aplicações em sondas químicas .....	18
I.1.2 – Caracterização e identificação de coumarinas por $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ -RMN.....	24
I.2 – Síntese de derivados de coumarinas .....	29
I.3 – Reacção de Heck.....	41
I.3.1 – Mecanismo tradicional .....	43
I.3.2 – Desenvolvimentos mecanísticos.....	46
I.3.3 – Regioquímica da reacção de Heck .....	48
I.3.4 – Limitações da reacção de Heck .....	52
I.3.4.1 – A força da ligação C-X .....	52
I.3.4.2 – A divagem da ligação P-C e a decomposição catalítica.....	53
I.3.5 - Reactividade.....	55
I.3.6 – Condições reaccionais.....	57

I.3.6.1 – Ligandos.....	57
I.3.6.2 – Bases.....	59
I.3.6.3 – Solventes .....	60
I.3.6.4 – Temperatura .....	62
I.4 - Reacção de metátese de Olefinas .....	65
I.5 - Reacções de Vinilação .....	71
I.6 - Metilenação de Aldeídos.....	73
<b>II. DISCUSSÃO .....</b>	<b>75</b>
II.1 – Identificação e caracterização dos compostos isolados.....	77
II.1.1 – Derivados da coumarina .....	77
II.1.1.1 – 3-fenilcoumarina ( <b>131</b> ).....	77
II.1.1.2 – 3-(4-bromofenil)coumarina ( <b>132</b> ) .....	79
II.1.1.3 – 3-(4-etilfenil)coumarina ( <b>133</b> ) .....	81
II.1.1.4 – 3-(4-iodofenil)coumarina ( <b>134</b> ) .....	83
II.1.1.5 – 4-(coumarin-3-il)benzaldeído ( <b>135</b> ) .....	84
II.1.1.6 – 3-(4-nitrofenil)coumarina ( <b>136</b> ).....	85
II.1.1.7 – 3-(4-metoxifenil)coumarina ( <b>137</b> ).....	87
II.1.1.8 – ( <i>E</i> )-3-acrilato-[4-(coumarin-3-il)fenil] de metilo ( <b>138</b> ) .....	88
II.1.2 – Derivados da 6,7-di-hidroxicoumarina .....	91
II.1.2.1 - 6,7-metilenodioxicoumarina ( <b>139</b> ).....	91
II.1.2.2 - 6,7-dimetoxicoumarina ( <b>140</b> ) .....	92
II.1.2.3 - 3-bromo-6,7-metilenodioxicoumarina ( <b>141</b> ) .....	93
II.1.2.4 - 3-bromo-6,7-dimetoxicoumarina ( <b>142</b> ) .....	94
II.1.2.5 - 3-etenil-6,7-metilenodioxicoumarina ( <b>143</b> ).....	95
II.1.2.6 - 3-etenil-6,7-dimetoxicoumarina ( <b>144</b> ) .....	96
II.1.2.7 - 6,7-metilenodioxi-[3-( <i>E</i> )-2'-feniletenil]coumarina ( <b>145</b> ) .....	97
II.1.2.8 - 6,7-dimetoxi-[3-( <i>E</i> )-2'-feniletenil]coumarina ( <b>146</b> ).....	98
II.1.2.9 - 6,7-dimetoxi-[3-( <i>E</i> )-2'-(6'-nitrofenil)etenil]coumarina ( <b>147</b> ) .....	99

II.1.2.10 - 4-[2-( <i>E</i> )-(6,7-dimetoxicoumarin-3-il)etenil]benzaldeído ( <b>148</b> ).....	101
II.1.2.11 - 6,7-dimetoxi-[3-( <i>E</i> )-2'-ferroceniletetil]coumarina ( <b>149</b> ).....	102
II.1.3 - Outros compostos.....	104
II.1.3.1 - ( <i>2E</i> )-3-fenil-2-propenoato de metilo ( <b>150</b> ) .....	104
II.1.3.2 - 3,3-difenilacrilato de metilo ( <b>151</b> ) .....	105
II.1.3.3 - ( <i>2E</i> )-3-(2-metoxifenil)-2-propenoato de metilo ( <b>152</b> ) .....	105
II.1.3.4 - ( <i>2E</i> )-3-(2'-metoxifenil)-3-fenil-2-propenoato de metilo ( <b>153</b> ) .....	106
II.1.3.5 - ( <i>2Z</i> )-3-(2'-metoxifenil)-2-propenoato de metilo ( <b>154</b> ).....	107
II.1.3.6 - ( <i>2Z</i> )-3-(2'-metoxifenil)-3-fenil-2-propenoato de metilo ( <b>155</b> ).....	108
II.1.3.7 -( <i>2Z</i> )-3-(2'-metoxifenil)-2-fenil-2-propenoato de metilo ( <b>156</b> ).....	109
II.1.3.8 - 4,4'-dibromobifenil ( <b>157</b> ) .....	110
II.1.3.9 - 4,4'-dinitrobifenil ( <b>158</b> ) .....	110
II.1.3.10 - 2,2'-bitiofeno ( <b>159</b> ) .....	111
II.1.3.11 - 2,2':5',2''-tritiofeno ( <b>160</b> ) .....	111
II.2 - Síntese de coumarinas 3-substituídas por grupos arilo e heteroaromáticos, através de reacções de Heck.....	113
II.2.1 - Estequiometria .....	113
II.2.2 - Catalisador .....	115
II.2.3 - Ligandos e Aditivos .....	116
II.2.4 - Solvente.....	117
II.2.5 - Base .....	117
II.2.6 - Temperatura .....	118
II.2.7 - Tempo de reacção .....	119
II.2.8 - Iodetos de arilo .....	119
II.2.9 - Regioquímica .....	121
II.3 - Síntese de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil organometálicos, através de reacções de Heck e de metátese .....	123
II.3.1 - Precursores das reacções de Heck e de metátese.....	124
II.3.2 - Reacções de Heck .....	125

II.3.2.1 – Reacções de Heck a partir de 3-bromocoumarinas .....	126
II.3.2.2 – Reacções de Heck a partir de 3-vinilcoumarinas .....	127
II.3.3 - Reacções de Metátese.....	127
II.4 - Espectroscopia de UV/Vis dos derivados 3-substituídos da coumarina .....	129
II.4.1 - Coumarinas 3-substituídas por grupos arilo. ....	129
II.4.2 - Coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil- organometálicos.....	131
II.5 – Conclusões .....	135
<b>III. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>137</b>
III.1 – Aparelhagem e condições experimentais .....	139
III.2 – Reacções de Heck.....	143
III.2.1. - Reacção entre a coumarina e iodobenzeno com Pd(OAc) <sub>2</sub> na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	143
III.2.2. - Reacção entre a coumarina e iodobenzeno com Pd(OAc) <sub>2</sub> na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	143
III.2.3. - Reacção entre a coumarina e iodobenzeno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na em DMF .....	145
III.2.4 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodo-benzeno com Pd(dba) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	145
III.2.5 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(dba) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na, em DMF .....	146
III.2.6 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	147
III.2.7 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	148
III.2.8 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	149
III.2.9 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	150
III.2.10 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	151

III.2.11 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e de Bu <sub>4</sub> NBr, em DMF .....	152
III.2.12 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	152
III.2.13 - Reacção entre a coumarina e iodobenzeno com PdCl <sub>2</sub> na presença de NaHCO <sub>3</sub> , PPh <sub>3</sub> e CuI, em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	153
III.2.14 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de NEt <sub>3</sub> em DMF .....	154
III.2.15 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de NEt <sub>3</sub> , em DMF .....	154
III.2.16 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	155
III.2.17 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	156
III.2.18 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	156
III.2.19 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	157
III.2.20 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	157
III.2.21 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na, em DMF .....	158
III.2.22 – Reacção entre a coumarina e iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	159
III.2.23 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	159
III.2.24 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	160
III.2.25 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	161
III.2.26 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAC) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	161

III.2.27 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	162
III.2.28 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	163
III.2.29 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF.....	163
III.2.30 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF.....	164
III.2.31 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF.....	165
III.2.32 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF.....	166
III.2.33 – Reacção entre a 3-(4-bromofenil)coumarina e acrilato de metilo com Pd(OAc) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF.....	166
III.2.34 – Reacção entre a 3-(4-bromofenil)coumarina e acrilato de metilo com Pd(OAc) <sub>2</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	167
III.2.35 – Reacção entre a 3-(4-iodofenil)coumarina e acrilato de metilo com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	169
III.2.36 – Reacção entre a coumarina e 4-iodoanilina com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	169
III.2.37 – Reacção entre a coumarina e 4-iodofenol com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	170
III.2.38 – Reacção entre a coumarina e 4-etiliodobenzeno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF. ....	171
III.2.39 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	172
III.2.40 – Reacção entre a coumarina e iodobenzeno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	173
III.2.41 – Reacção entre a coumarina e 4-iodonitrobenzono com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	173
III.2.42 – Reacção entre a coumarina e 3-iodotiofeno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag e PPh <sub>3</sub> , em DMF .....	175

III.2.43 – Reacção entre a coumarina e 1,4-diiodobenzeno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	176
III.2.44 – Reacção entre a coumarina e 4-iodobenzaldeído com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	177
III.2.45 – Reacção entre a coumarina e 1-iodo-4-metoxibenzeno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	178
III.2.46 - Reacção entre o (2 <i>E</i> )-cinamato de metilo e iodo-benzeno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	179
III.2.47 - Reacção entre o 2'-metoxi-(2 <i>E</i> )-cinamato de metilo e iodobenzeno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	179
III.2.48 - Reacção entre o 2'-metoxi-(2 <i>Z</i> )-cinamato de metilo e iodobenzeno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	180
III.2.49 - Reacção entre a 3-bromo-6,7-dimetoxicoumarina e estireno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na, em DMF .....	181
III.2.50 - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e 4-iodobenzaldeído com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF .....	182
III.2.51 - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e 1-Iodo-4-nitrobenzeno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	183
III.2.52 - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e 1-Iodo-4-nitrobenzeno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em THF .....	184
III.2.53 - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e 1-Iodo-4-nitrobenzeno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, em DMF.....	185
III.2.54 - Reacção entre a 3-bromo-6,7-metilenodioxycoumarina e estireno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na, em DMF .....	186
III.2.55 - Reacção entre a 3-bromo-6,7-metilenodioxycoumarina e estireno com Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , na presença de CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na, em DMF .....	187
III.3. - Reacções de metilenação .....	189
III.3.1 - Metilenação (Lebel) do ferrocenocarboxaldeído, com RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> na presença TMSCHN <sub>2</sub> (2.0 M em éter dietílico), PPh <sub>3</sub> e 2-propanol, em THF .....	189
III.3.2 - Metilenação da 6,7-di-hidroxycoumarina.....	190
III.4 – Reacções de metilação .....	191
III.4.1 – Metilação do ácido cinâmico.....	191

III.4.2 – Metilação do ácido 2'-metoxi-(2 <i>E</i> )-cinâmico .....	192
III.4.3 – Metilação do ácido 2-( <i>Z</i> )-metoxicinâmico .....	192
III.4.4 - Metilação da 6,7-di-hidroxycoumarina .....	193
III.5 - Reacções de Formilação (Vilsmeier-Haack) .....	195
III.5.1 - Formilação do ferroceno na presença POCl <sub>3</sub> , em <i>N</i> -metilformanilida.....	195
III.5.2 - Formilação da 6,7-metilenodioxycoumarina na presença POCl <sub>3</sub> , em DMF .....	196
III.5.3 - Formilação da 6,7-metilenodioxycoumarina na presença POCl <sub>3</sub> e <i>N</i> -metilformanilida, em DMF .....	196
III.5.4 - Formilação da 6,7-metilenodioxycoumarina na presença POCl <sub>3</sub> , em <i>N</i> -metilformanilida.....	197
III.6 - Reacções de Bromação .....	199
III.6.1 - Bromação da 6,7-metilenodioxycoumarina na presença de Oxone <sup>®</sup> , HBr e NEt <sub>3</sub> , em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	199
III.6.2 - Bromação da 6,7-dimetoxycoumarina na presença de Oxone <sup>®</sup> , HBr e NEt <sub>3</sub> , em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	200
III.7 - Reacções de vinilação (Suzuki) .....	201
III.7.1 - Vinilação da 3-bromo-6,7-metilenodioxycoumarina com Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> .CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> na presença de viniltrifluoroborato de potássio e NEt <sub>3</sub> , em <i>n</i> -propanol .....	201
III.7.2 - Vinilação da 3-bromo-6,7-dimetoxycoumarina com Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> .CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> na presença de viniltrifluoroborato de potássio e NEt <sub>3</sub> , em <i>n</i> -propanol.....	202
III.7.3 – Vinilação da 3-bromo-6,7-dimetoxycoumarina com Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> .CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> na presença de viniltrifluoroborato de potássio e NEt <sub>3</sub> , em 2-propanol.....	203
III.7.4 - Vinilação 4-bromobenzaldeído com Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> .CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> na presença de viniltrifluoroborato de potássio e NEt <sub>3</sub> , em 2-propanol.....	204
III.7.5 - Vinilação 4-bromobenzaldeído com Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> .CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> na presença de viniltrifluoroborato de potássio e NEt <sub>3</sub> , em <i>n</i> -propanol.....	204
III.8 - Reacções de Metátese .....	207
III.8.1 - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e vinilferroceno com catalisador de Grubbs (2 <sup>a</sup> geração), em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	207
III.8.2 - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e vinilferroceno com catalisador de Grubbs (2 <sup>a</sup> geração), em THF.....	208

---

III.8.3 - Reacção entre 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e vinilbenzaldeído com catalisador de Grubbs (2ª geração), em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	209
III.8.4. - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e vinilbenzaldeído com catalisador de Grubbs, em THF .....	209
<b>IV. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>211</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura I.1** – Síntese de derivados de coumarinas através da reacção de Heck..... 5
- Figura I.2** – Síntese de derivados de coumarinas através da reacção de Heck e de metátese. .... 5
- Figura I.3** – Exemplos de coumarinas simples (**1 a 8, 10 e 12 a 14**), coumarinas substituídas no anel  $\alpha$ -pirona (**9 e 11**), furanocoumarinas (**15 a 19, 23, 24, 26 e 27**), piranocoumarinas (**20 a 22, 25**), linhanocoumarinas (**28**), dicoumarinas (**29**) e tricoumarinas (**30**)..... 8
- Figura I.4** – Sonda química de elevada sensibilidade para detecção de  $Mg^{2+}$  .....20
- Figura I.5** – Estruturas químicas de coumarinas e seus derivados. ....25
- Figura I.6** – Síntese de derivados de coumarinas (**48-62**), via anelação carbonilativa de alcinos internos com *o*-iodofenóis. ....29
- Figura I.7** – Síntese de derivados de 4-metilcoumarinas (**9, 45 e 63-69**), via condensação de Pechmann de fenóis com acetoacetato de etilo, usando o líquido iónico, [bmim]Cl.2AlCl<sub>3</sub>, como catalisador ácido de Lewis.....30
- Figura I.8** – Síntese de derivados de 4-metilcoumarinas (**9, 45 e 64-68**), por reacção de condensação de Pechmann de fenóis com acetoacetato de etilo, por irradiação com microondas.....31
- Figura I.9** – Síntese de 4-metilcoumarinas substituídas (**9, 45 e 68-71**). ....32
- Figura I.10** – Síntese de derivados de coumarinas (**72-82**) a partir da condensação de Knoevenagel. ....33
- Figura I.11** – Síntese de coumarina (**1**), 3-metilcoumarina (**44**), 3,4-dimetilcoumarina (**83**) e 4-metilcoumarina (**45**) através do fecho do anel via metátese (RCM).....34
- Figura I.12** – Síntese de derivados de coumarinas (**44 e 84 a 106**) através da reacção de Baylis-Hillman.....35
- Figura I.13** – Síntese directa de derivados de coumarinas (**101-107**) através da reacção de Baylis-Hillman. ....36
- Figura I.14** – Síntese de 3-aroilcoumarinas (**108-122**). ....37
- Figura I.15** – Síntese de 4-carbaldeídocoumarinas (**69, 70 e 123 a 127**).....38

<b>Figura I.16</b> – Síntese de derivados de coumarinas substituídos na posição 4 ( <b>128</b> , <b>129</b> e <b>130</b> ). .....	39
<b>Figura I.17</b> – Esquema simplificado da reacção de Heck ( $R_1$ = grupo arilo, alcenilo, estirilo, alilo, alcinilo ou benzilo; X= haleto ou triflato; $R_2$ = grupo alquilo, alcenilo, arilo, $CO_2R$ , OR, $SiR_3$ ). .....	41
<b>Figura I.18</b> – Ciclo catalítico tradicional da reacção de Heck, utilizando complexos neutros de paládio ( $R_1$ = arilo ou vinilo; $R_2$ = preferencialmente um grupo electroatractor; L= ligando; X= I, Br).....	43
<b>Figura I.19</b> – Ciclo catalítico tradicional da reacção de Heck, utilizando complexos catiónicos de paládio ( $R_1$ = arilo ou vinilo; $R_2$ = preferencialmente um grupo electroatractor; L= ligando; X= I, Br).....	44
<b>Figura I.20</b> – Esquema da rotação da ligação C-C do alceno na reacção de Heck.	45
<b>Figura I.21</b> – Esquema de formação de espécies de paládio negro. ....	45
<b>Figura I.22</b> – Formação de espécies activas catalíticas do ciclo de Heck. ....	46
<b>Figura I.23</b> – Mecanismo para o ciclo catalítico $Pd(OAc)_2 + n PPh_3$ proposto por Amatore e Jutand. ....	47
<b>Figura I.24</b> – Regioquímica da adição e posições preferenciais de formação da ligação com o grupo arilo, utilizando complexos neutros de paládio. ....	48
<b>Figura I.25</b> – Regioquímica da adição e posições preferenciais de formação da ligação com o grupo arilo, utilizando complexos catiónicos de paládio. ....	49
<b>Figura I.26</b> – Reacção de Heck com alcenos dissubstituídos que apresentam hidrogénios $\beta$ e $\beta'$ .....	49
<b>Figura I.27</b> – Mecanismo geral da reacção de Heck com alcenos dissubstituídos que apresentam hidrogénios $\beta$ e $\beta'$ .....	50
<b>Figura I.28</b> – Molécula de 4-cloroanisol.....	53
<b>Figura I.29</b> – Mecanismo da clivagem da ligação P-C.....	54
<b>Figura I.30</b> – Processo de inserção migratória em complexos de paládio e formação do alceno substituído ( $R_1$ = arilo ou vinilo; $R_2$ = grupo electroatractor; L= ligando; X= bom grupo de saída). ....	56
<b>Figura I.31</b> – Reacção de arilação de Heck com fosfinas mono e bidentadas.....	59

<b>Figura I.32</b> – Efeito directo da base utilizada na formação do produto de arilação de Heck. ....	60
<b>Figura I.33</b> – Efeito da base na estereoquímica do produto. ....	60
<b>Figura I.34</b> – Efeito do solvente na formação do produto da vinilação intramolecular de Heck. ....	61
<b>Figura I.35</b> – Reacções de Heck, de haletos de arilo e anidridos, em líquidos iónicos. ....	61
<b>Figura I. 36</b> – Esquema da metátese de olefinas. ....	65
<b>Figura I. 37</b> - Ciclo catalítico da metátese de olefinas. ....	66
<b>Figura I.38</b> – Reacções típicas de metátese de olefinas. ....	66
<b>Figura I.39</b> - Primeiro complexo de ruténio alquilideno por metátese activa bem definido. ....	68
<b>Figura I.40</b> - Catalisadores de ruténio de primeira e segunda geração para reacções de metátese. ....	69
<b>Figura I.41</b> – Sistema catalítico de vinilação com trifluoroboratos de alquenilo. ....	72
<b>Figura I.42</b> - Sistema catalítico de metilenação de aldeídos com trimetilsilildiazometano. ....	73
<b>Figura II.1</b> - Espectro de $^1\text{H}$ -RMN de <b>131</b> ( $\text{CDCl}_3$ ). ....	78
<b>Figura II.2</b> – Espectro de $^1\text{H}$ -RMN de <b>131</b> ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ). ....	78
<b>Figura II.3</b> – Espectro de $^1\text{H}$ -RMN de <b>132</b> ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ). ....	80
<b>Figura II.4</b> – Espectro de $^1\text{H}$ -RMN de <b>138</b> ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ). ....	89
<b>Figura II.5</b> – Espectro de COSY de <b>138</b> ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ). ....	90
<b>Figura II.6</b> – Síntese de coumarinas 3-aril substituídas através da reacção de Heck. ....	113
<b>Figura II.7</b> - Mecanismo proposto para a síntese de coumarinas 3-substituídas. ....	121
<b>Figura II.8</b> - Reacções de Heck com derivados do ácido cinâmico e iodobenzeno. ....	122
<b>Figura II.9</b> – Deslocalização electrónica induzida pelos grupos hidroxilo na 6- e 7-hidroxicoumarina. ....	123
<b>Figura II.10</b> – Reacções de síntese dos derivados da 6,7-di-hidroxicoumarina. ....	124
<b>Figura II.11</b> – Reacção de síntese do vinilferroceno. ....	125

**Figura II.12** - Reacção de síntese do 4-vinilbenzaldeído. .... 125

**Figura II.13** - Espectros de UV/Vis dos derivados de coumarinas 3-substituídas por grupos arilo ..... 129

**Figura II.14** -Espectros de UV/Vis dos derivados de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil organometálicos ( $5.0 \times 10^{-5}$  M)..... 131

**Figura II.15** -Espectros de UV/Vis dos derivados de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo ( $5.0 \times 10^{-5}$  M). ..... 132

## ÍNDICE DE TABELAS

- Tabela I.1** –  $^1\text{H}$ -RMN das coumarinas **1, 2, 3, 4, 6, 7 e 37 a 41**. Desvios químicos em ppm e respectivas constantes de acoplamento  $J$  (Hz). a) 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; b) Valores obtidos por simulação através do software ACD/HNMR versão 2.51; c) 300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ; d) 400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ; e) 90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; f) 300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ; g) 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; h) 300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ; i) 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; j) 200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ; k) 400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ . .....26
- Tabela I.2** –  $^{13}\text{C}$ - RMN das coumarinas **1, 2, 3, 4, 6, 7 e 37 a 41**. Desvios químicos em ppm. a) 15 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; b) Valores obtidos por simulação através do software ACD/HNMR versão 2.51; c) 75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ; d) 22.5 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ; e) 22.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; f) 75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ; g) 50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$  h) 15 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ . .....27
- Tabela I.3** – Razão molar entre o ligando e o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , na arilação de Heck com diferentes ligandos. ....58
- Tabela I.4** – Reacção de arilação do acrilato de metilo em água, sem solventes orgânicos e catalizada por Pd. Efeitos da variação da base, dos sais de tetraalquilamónio (QX), da temperatura e do tempo no rendimento da reacção. ....62
- Tabela II.1** - Reacção de Heck entre a coumarina e iodetos de arilo na presença de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , em DMF ..... 114
- Tabela II.2** - Reacção de Heck entre a coumarina e iodetos de arilo na presença de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ , em DMF. .... 115
- Tabela II.3** – Reacções entre a 3-(4-bromofenil)coumarina e a 3-(4-iodofenil)-coumarina com o acrilato de metilo. .... 120
- Tabela II.4** – Reacções de Heck a partir de 3-bromocoumarinas. .... 126
- Tabela II.5** – Reacções de Heck a partir de 3-vinilcoumarinas. .... 127
- Tabela II.6** – Reacções de Metátese. .... 128
- Tabela II.7** – Valores de UV/vis referentes aos comprimentos de onda máximos ( $\lambda_{\text{max}}$ ) de coumarinas 3-substituídas por grupos arilo. .... 130
- Tabela II.8** – Valores de UV/vis referentes aos comprimentos de onda máximos ( $\lambda_{\text{max}}$ ) e absorvidade molar ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil organometálicos. .... 133



## I. INTRODUÇÃO



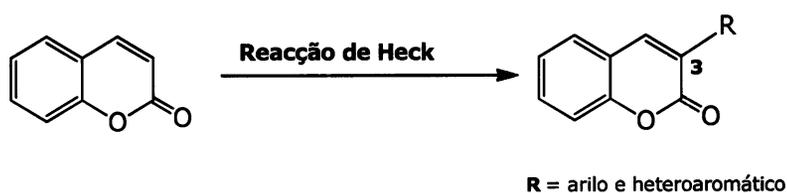
As coumarinas compreendem uma vasta família de compostos abundantes em plantas, e que apresentam uma grande variedade de actividades biológicas, com aplicações terapêuticas e farmacológicas, tais como: actividades anticoagulante, vasodilatadora, estrogénica, foto-sensibilizadora dérmica, antimicrobiana, anti-helmíntica, moluscicida, sedativa e hipnótica, analgésica e antipirética, as quais dependem do seu padrão de substituição.<sup>[1]</sup>

As coumarinas constituem igualmente uma das classes mais significativas de materiais orgânicos fluorescentes, revelando importância vital nos dispositivos electroluminescentes e de electropolarografia. Os derivados das coumarinas têm vindo a tornar-se num dos grupos de materiais orgânicos fluorescentes mais investigados e com crescente importância comercial.<sup>[2-6]</sup>

Um dos principais problemas na expansão das aplicações dos derivados das coumarinas reside no seu espectro de cores e na intensidade das suas bandas espectroscópicas. Uma das soluções consiste no aumento da deslocalização do sistema de electrões  $\pi$  conjugados para a obtenção de derivados de coumarinas com bandas de absorção a maiores comprimentos de onda e com maior intensidade.<sup>[2]</sup>

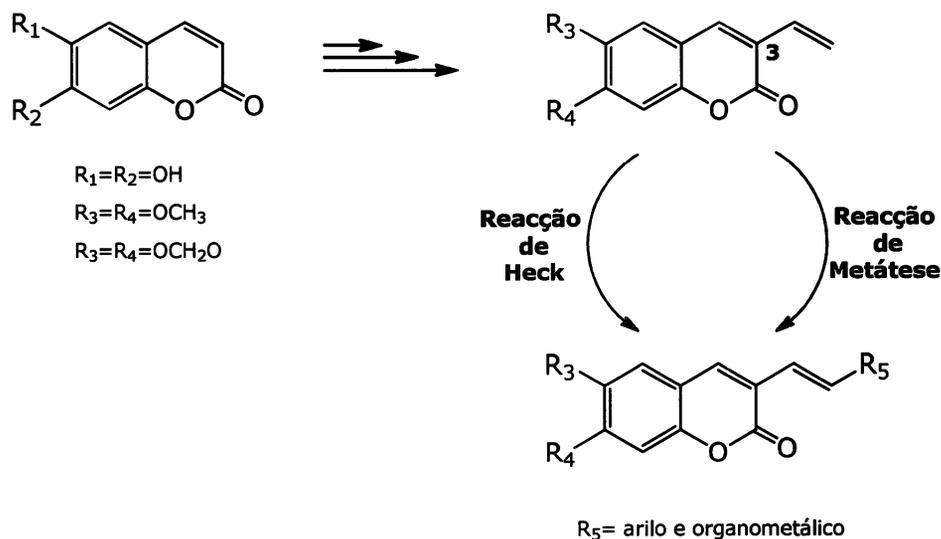


O objectivo geral deste trabalho consiste na síntese de novos derivados de coumarinas com potenciais aplicações industriais, nomeadamente como antioxidantes e corantes fluorescentes, através de estratégias de síntese simples e eficientes. Assim com este trabalho propõe-se a síntese de novos derivados de coumarinas 3-substituídas por grupos arilo e heteroaromáticos, usando uma nova metodologia, envolvendo a reacção de Heck, a partir da estrutura-base da coumarina (figura I.1).



**Figura I.1** – Síntese de derivados de coumarinas através da reacção de Heck.

Com o mesmo propósito, pretende-se sintetizar novos derivados de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil-organometálicos, usando reacções de Heck e de metátese (figura I.2).



**Figura I.2** – Síntese de derivados de coumarinas através da reacção de Heck e de metátese.

O capítulo I desta dissertação começa por descrever as coumarinas e os seus derivados, com referências à sua actividade biológica e possíveis aplicações, assim como à sua síntese, seguindo-se uma breve revisão da sua caracterização por  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN. Na continuação deste capítulo, descreve-se a reacção de Heck, numa perspectiva mecanística, com especial ênfase no que respeita à regioquímica e avaliação das potenciais condições reaccionais. As reacções de metátese (Grubbs), de vinilação (Suzuki) e de metilenação de aldeídos (Lebel), serão igualmente abordadas neste capítulo.

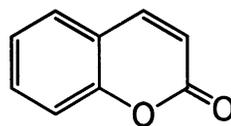
O capítulo II trata da identificação e caracterização estrutural dos compostos isolados, da avaliação qualitativa e quantitativa dos resultados experimentais obtidos a partir das reacções de Heck, de metátese (Grubbs), de vinilação (Suzuki) e de metilenação de aldeídos (Lebel), e da análise dos espectros de UV/Vis das coumarinas e respectivos derivados 3-substituídos.

O capítulo III inclui os resultados experimentais, com a descrição dos métodos de síntese e isolamento, condições reaccionais e características espectroscópicas dos compostos obtidos.

No final da dissertação é apresentada a bibliografia nela referida.

## I.1 – Coumarinas

As coumarinas constituem uma classe química, cujo nome se deve a “coumarou”, nome vernacular do feijão de tonka (*Dipteryx odorata* Willd. [*Coumarona odorata*], Fabaceae) do qual foi isolado o seu primeiro representante em 1820 por Vogel, a 2H-cromen-2-ona, vulgo coumarina **(1)**.<sup>[7,8]</sup>



**(1)**

As coumarinas pertencem a uma grande classe de substâncias fenólicas encontradas nas plantas, conhecidas como benzopironas, em que todas elas apresentam um anel benzénico ligado a uma  $\alpha$ -pirona. A coumarina **(1)** e os seus derivados são benzo- $\alpha$ -pironas, enquanto que outros membros do grupo benzopirona, os flavonóides, contêm o grupo  $\gamma$ -pirona<sup>[1,7]</sup>. Estes compostos podem igualmente ser encontrados na natureza combinados com açúcares, na forma de glicósidos. As coumarinas, das quais se apresentam alguns exemplos na figura I.3, podem de uma forma simplista ser categorizadas da seguinte forma:<sup>[7]</sup>

**Coumarinas simples** – derivados hidroxilados, alcoxilados e aquilados da coumarina, assim como os seus respectivos glicósidos;<sup>[7]</sup>

**Coumarinas** substituídas no anel  $\alpha$ -pirona;<sup>[7]</sup>

**Furanocoumarinas** – compostos que apresentam um anel furano, ligado ao núcleo da coumarina, dividido entre os tipos linear e angular, com os substituintes numa ou em ambas as posições disponíveis do anel benzénico;<sup>[7]</sup>

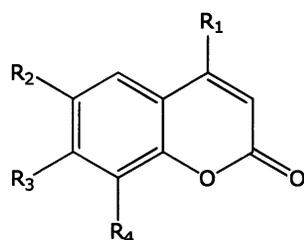
**Piranocoumarinas** – os membros deste grupo são análogos das furanocoumarinas, mas com um anel de 6 membros;<sup>[7]</sup>

**Linhanocoumarinas**<sup>[8]</sup>

**Dicoumarinas**<sup>[8]</sup>

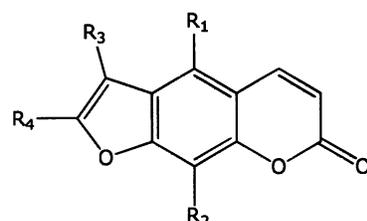
**Tricoumarinas**<sup>[8]</sup>

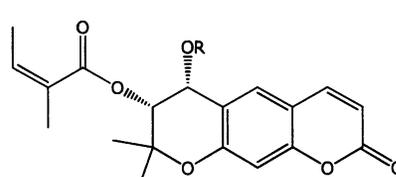
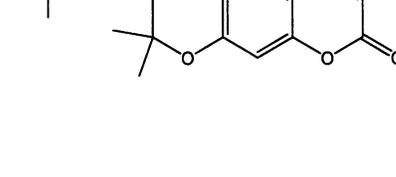
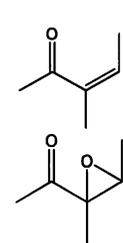
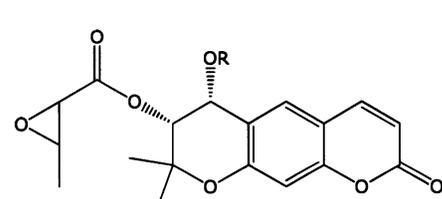
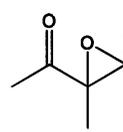
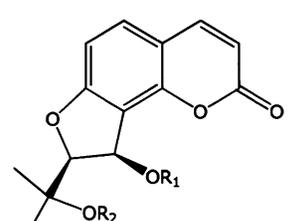
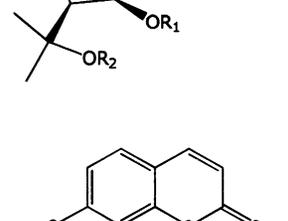
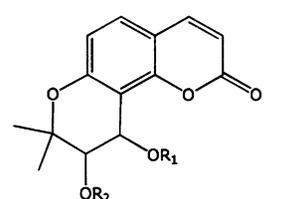
As estruturas de algumas coumarinas apresentadas revelam que a substituição pode ocorrer em várias posições, e que as várias combinações possíveis, decorrentes das substituições e respectivas conjugações, explicam porque é que muitas destas substâncias ocorrem naturalmente.<sup>[1]</sup>



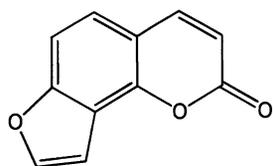
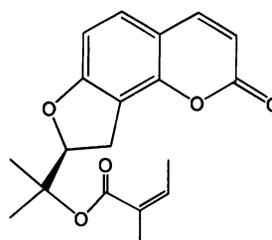
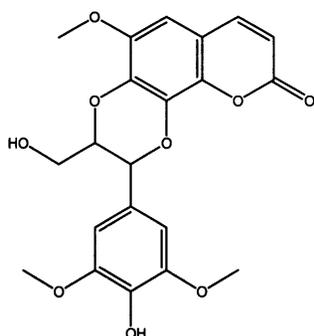
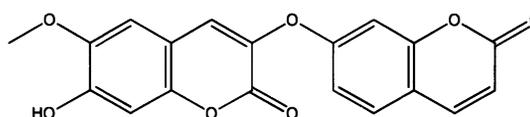
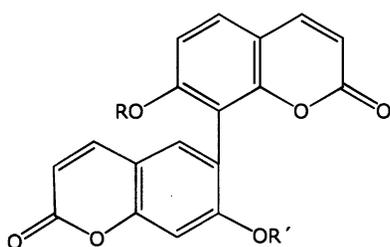
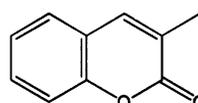
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
<b>Coumarina (1)</b>	H	H	H	H
<b>6-hidroxicoumarina (2)</b>	H	OH	H	H
<b>7-hidroxicoumarina (3)</b> (umbeliferona)	H	H	OH	H
<b>6,7-di-hidroxicoumarina (4)</b> (esculetina)	H	OH	OH	H
<b>6-glicosil-7-hidroxicoumarina (5)</b> (esculina)	H	Glu	OH	H
<b>7-metoxicoumarina (6)</b> (herniarina)	H	H	OCH <sub>3</sub>	H
<b>7-hidroxi-6-metoxicoumarina (7)</b> (escopoletina)	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H
<b>6,7-dimetoxicoumarina (8)</b> (escoparona)	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
<b>7-hidroxi-4-metilcoumarina (9)</b> (metilumbeliferona)	CH <sub>3</sub>	H	OH	H
<b>7,8-di-hidroxicoumarina (10)</b> (dafnetina)	H	H	OH	OH
<b>7,8-di-hidroxi-4-metilcoumarina (11)</b> (4-metildafnetina)	CH <sub>3</sub>	H	OH	H
<b>Ostrutina (12)</b>	H		OH	H
<b>Ostenol (13)</b>	H	H	OH	
<b>Ostol (14)</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	

**Figura I.3** – Exemplos de coumarinas simples (1 a 8, 10 e 12 a 14), coumarinas substituídas no anel  $\alpha$ -pirona (9 e 11), furanocoumarinas (15 a 19, 23, 24, 26 e 27), piranocoumarinas (20 a 22, 25), linhanocoumarinas (28), dicoumarinas (29) e tricoumarinas (30).

	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>4</sub></b>
<b>Bergapteno (15)</b>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
<b>5,8-dimetoxipsoraleno (16)</b> (isopimpinelina)	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H
<b>Peucedanina (17)</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>Psoraleno (18)</b>	H	H	H	H
<b>Xantotoxina (19)</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H

	<b>Xantalina (20)</b>	<b>R</b>
	<b>Peuarenarina (21)</b>	
	<b>Peuarenina (22)</b>	
	<b>Apterina (23)</b>	<b>R<sub>1</sub></b> H
	<b>Atamantina (24)</b>	<b>R<sub>2</sub></b> β-glicosil
	<b>Anomalina (25)</b>	<b>R<sub>1</sub></b> iso-valeril
		<b>R<sub>2</sub></b> valeril

**Figura I.3 (cont.)** – Exemplos de coumarinas simples (1 a 8, 10 e 12 a 14), coumarinas substituídas no anel α-pirona (9 e 11), furanocoumarinas (15 a 19, 23, 24, 26 e 27), piranocoumarinas (20 a 22, 25), linhanocoumarinas (28), dicoumarinas (29) e tricoumarinas (30).

**Angelicina (26)****Columbianadina (27)****Aquiloquina (28)****Dafnoretina (29)****Viquestrosina (30)****R ou R'**

**Figura I.3 (cont.)** – Exemplos de coumarinas simples (1 a 8, 10 e 12 a 14), coumarinas substituídas no anel  $\alpha$ -pirona (9 e 11), furanocoumarinas (15 a 19, 23, 24, 26 e 27), piranocoumarinas (20 a 22, 25), linhanocoumarinas (28), dicoumarinas (29) e tricoumarinas (30).

As coumarinas constituem um grupo numeroso de metabolitos secundários das plantas, estando presentes em diferentes partes destas, em que as mais abundantes são a umbeliferona (3), a esculetina (4) e a escopoletina (7).<sup>[8-10]</sup>

Estes metabolitos são principalmente biossintetizadas nas folhas jovens de crescimento rápido, ocorrendo também em níveis elevados nas flores, nos frutos, nas raízes e nos caules. É importante referir que a sua presença pode ser afectada por alterações sazonais e por condições ambientais.<sup>[7,8]</sup>

As coumarinas podem ser encontradas na sua forma livre ou na forma de heterósidos em muitas dicotiledónias, incluindo as Apiaceae, Asteraceae, Fabiaceae, Moraceae, Rosaceae, Rubiaceae, Rutaceae e Solanaceae. Por sua vez, também muitas monotiledónias, especialmente as Gramineae e as orquídeas, contêm elevadas quantidades de coumarinas.<sup>[7]</sup>

Como anteriormente referido, a biossíntese das coumarinas parece ocorrer maioritariamente nas folhas, com o caule e as raízes a desempenharem um papel secundário. De qualquer modo, não se pode descurar a possibilidade de variação de espécies e compostos, como o caso das furanocoumarinas da *Pastinaca sativa* que são biossintetizadas e acumuladas nos frutos e as furanocoumarinas da *Angelica archangelica* que são formadas nas folhas, à excepção do ostenol (**13**), uma coumarina simples que provavelmente é biossintetizada nas raízes.<sup>[7]</sup>

As coumarinas segregadas pelas raízes de algumas plantas, como o caso da aveia selvagem, são libertadas para o solo onde funcionam como agentes de defesa contra microrganismos patogénicos. De facto, a distribuição de coumarinas biologicamente activas num vasto leque de plantas, parece estar relacionada com a sua capacidade para actuar como fitoalexinas (do grego *phyton* = planta e *alexin* = composto que repele). A biossíntese destes metabolitos ocorre muitas vezes em plantas doentes, como resposta a uma lesão traumática ou a condições de seca, acumulando-se preferencialmente na superfície das folhas, dos frutos e sementes, inibindo o crescimento de fungos patogénicos e repelindo invertebrados terrestres, como os escaravelhos.<sup>[7]</sup>

As coumarinas possuem também actividade reguladora no crescimento das plantas, após aplicação exógena, assumindo-se assim como inibidoras nativas. A aplicação directa de coumarinas em alguns sistemas modelo com órgãos de plantas (ou enxertos), permitiu verificar que estas inibem o crescimento induzido por axinas no crescimento de plantas germinadas a partir de sementes intactas, diminuindo o crescimento das raízes e a elasticidade das paredes celulares.<sup>[11]</sup>

Num estudo com o intuito de correlacionar a estrutura química com a actividade fisiológica verificou-se que a coumarina (**1**), a 8-metilcoumarina, a dafnetina (**10**) e a 4-metildafnetina (**11**) inibiam o crescimento das raízes da aveia, enquanto que a 3-, 4-, 5-, 6- e 7-metilcoumarina, a umbeliferona (**3**), a esculetina (**4**), a herniarina (**6**) e a escopoletina (**7**) apresentavam um efeito

inibidor menos eficaz. Por outro lado, a metoxilação das posições 4 e 8 da coumarina não alteraram a actividade inibidora na germinação das sementes. Por último, verificou-se que a hidroxilação e outras substituições, geralmente reduzem a actividade inibidora de forma acentuada.<sup>[11]</sup>

A multiplicidade de actividades biológicas das coumarinas naturais nas plantas e nos animais, aliados ao seu baixo custo e diminuta toxicidade, e a sua presença na dieta alimentar (em frutos e vegetais) como também em vários fármacos, são motivos mais do que suficientes para avaliar todas as suas propriedades e possíveis aplicações.<sup>[7]</sup>

### **I.1.1 – Propriedades e aplicações das coumarinas e seus derivados**

#### **I.1.1.1 – Actividade biológica e aplicações terapêuticas/clínicas**

As coumarinas e os seus derivados são considerados, hoje em dia, um importante grupo de compostos orgânicos, devido ao seu largo espectro de actividades biológicas e aplicações terapêuticas. Concretamente, muitos destes compostos apresentam actividade anticoagulante, antibacteriana, antiviral, antifúngica, anti-helmíntica, moluscicida, sedativa, hipnótica, analgésica, antipirética, anti-inflamatória, vasodilatadora, estrogénica, dérmica, foto-sensibilizadora, além de propriedades hipotermias e antitumorais.<sup>[4,5,7,12-15]</sup>

Furanocoumarinas, como a xantotoxina (**19**) e o bergapteno (**15**), cujo precursor biogenético é a umbeliferona (**3**), são vastamente aplicadas em tratamentos médicos, como estimulantes da repigmentação da pele no caso de leucodermas e psoríase, e também no tratamento de queimaduras e doenças reumáticas.<sup>[9]</sup>

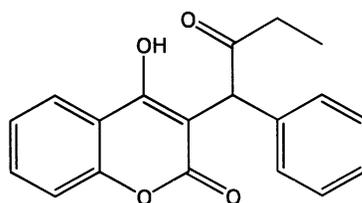
A potenciação (até dez vezes) do efeito dos fármacos redutores do colesterol administrados por via oral, após a ingestão de sumo de toranja, é elucidativa da actividade biológica das furanocoumarinas, já que a sua presença no sumo provoca a inibição de uma enzima do intestino que

decompõe os medicamentos antes de estes serem absorvidos. No caso dos sumos de toranja comerciais, o efeito pode ainda ser superior pois estes podem conter níveis mais elevados de furanocoumarinas do que os sumos naturais, já que muitos fabricantes adicionam óleo de toranja rico neste tipo de coumarinas, para intensificar o sabor.<sup>[16]</sup>

A presença do grupo hidroxilo nas 6-hidroxicoumarinas é factor determinante na actividade antifúngica das coumarinas, enquanto que o grupo hidroxilo das 7-hidroxicoumarinas revelou ser importante para a respectiva actividade antibacteriana.<sup>[7]</sup>

A coumarina (**1**) é administrada clinicamente no tratamento de certos linfodemas e tumores malignos em humanos, contudo o seu uso prolongado permitiu estudar o seu metabolismo nos seres humanos e em roedores, devido aos seus possíveis efeitos tóxicos e carcinogénicos. O seu efeito adverso em humanos é raro, mas as coumarinas são hepatotóxicas para os ratos, causando nestes a formação de tumores nos rins, fígado e pulmões.<sup>[17]</sup>

A constatação de que as hemorragias provocadas nos animais após a ingestão de trevo amarelo (*Melilotus officinalis*) eram devidas à presença da varfarina (**31**) nesta planta, permitiram compreender que esta actua como antagonista da vitamina K, sendo por isso um anticoagulante e antitrombótico clinicamente útil, além de também ser vastamente empregue como raticida. Para além das actividades descritas anteriormente, a varfarina apresenta igualmente actividade anti-VIH.<sup>[7,10,11,18,19]</sup>



(**31**)

Neste contexto, estudos efectuados com moléculas de baixo peso molecular como os derivados de 4-hidroxicoumarinas, dos quais faz parte a varfarina, têm sido efectuados na tentativa de descobrir uma estratégia para controlar a infecção do vírus da imunodeficiência humana (VIH) por inibição da VIH protease, que desempenha um papel importante na maturação viral.

Alguns destes derivados revelaram resultados surpreendentes, como agentes quimioterapêuticos anti-VIH, impedindo a replicação viral.<sup>[18,20]</sup>

Actualmente, as principais actividades dos derivados da coumarina mais investigadas são as suas actividades anti-inflamatórias e anticancerígenas <sup>[19]</sup> No que diz respeito ao tratamento de células cancerígenas de pequenas dimensões nos pulmões, o uso da varfarina em conjugação com a quimioterapia clássica, produz uma taxa de resposta mais elevada, do que a verificada apenas com a quimioterapia.<sup>[7]</sup>

### **I.1.1.2 – Aplicações industriais**

A coumarina (**1**) apresenta uma grande multiplicidade de aplicações na indústria, devido principalmente ao seu forte odor característico a baunilha, sendo utilizada na preparação de odores e fragrâncias, encontrando-se em 57% dos 73 desodorizantes no mercado europeu de acordo com um estudo publicado em 1998.<sup>[1,7,10]</sup> As primeiras aplicações da coumarina (**1**), referem-na como aditivo para melhorar e estabilizar as fragrâncias de cosméticos e agentes de limpeza,<sup>[17]</sup> para aumentar a qualidade de óleos naturais como a lavanda, para estabilizar o odor e sabor do tabaco, para camuflar odores em tintas e borrachas, em processos de electroplatinagem para reduzir a porosidade e aumentar o brilho de vários depósitos, como o níquel e ainda como aditivo alimentar combinado com a vanilina.<sup>[7]</sup>

Coumarinas, como a 6-metilcoumarina e a 7-hidroxycoumarina, são também utilizadas, respectivamente como aditivo alimentar para a intensificação de sabor e em protectores solares.<sup>[7,10]</sup>

Outras coumarinas simples, também possuem odores característicos, mas estes são perdidos se as moléculas forem conjugadas com açúcares ou com ácidos, algo que acontece com frequência na natureza.<sup>[1]</sup>

### I.1.1.3 – Propriedades Fluorescentes e aplicações em tecnologia LASER

As coumarinas constituem uma das mais importantes classes de materiais orgânicos fluorescentes, devido à sua eficiente propriedade de emissão de luz, à sua razoável estabilidade e à sua relativa simplicidade de síntese, revelando um papel vital nos dispositivos electroluminescentes e de electropolarografia. As coumarinas fluorescentes mais frequentemente encontradas, tanto absorvem na região do UV, emitindo luz azul, ou são corantes amarelos emitindo um verde fluorescente. No entanto, são conhecidos derivados que absorvem e emitem a comprimentos de onda maiores.<sup>[3-6,21]</sup>

Os derivados das coumarinas têm assim vindo a tornar-se num dos grupos de materiais orgânicos fluorescentes mais investigados e com crescente importância comercial. Com o desenvolvimento da ciência dos materiais, os materiais orgânicos luminescentes, semi-condutores e condutores, têm mostrado um crescente potencial como componentes activos aplicáveis a um vasto leque de aparelhos electrónicos e optoelectrónicos. A preparação de oligómeros e de compostos orgânicos de menores dimensões, com sistemas  $\pi$ -conjugados, tornou-se recentemente num campo importante da química orgânica. Estilbenos e compostos contendo unidades estilbeno, têm sido referenciados como materiais fotoeléctricos importantes.<sup>[3]</sup>

Um dos principais problemas na expansão das aplicações dos derivados das coumarinas reside no seu espectro de cores e na intensidade das suas bandas espectroscópicas. Uma das soluções consiste no aumento da deslocalização do sistema conjugado de electrões  $\pi$  através da introdução de um sistema cromóforo na coumarina ou de substituintes com um sistema complexo de electrões  $\pi$  (produzindo desvios batocrómicos e hipercrómicos), com vista à obtenção de derivados de coumarinas com bandas de absorção a maiores comprimentos de onda e com maior intensidade.<sup>[4]</sup>

A actividade óptica e eléctrica destes materiais está dependente da sua capacidade de transportar cargas eléctricas através da estrutura molecular, no entanto a correlação entre propriedades ópticas e estrutura molecular só pode

ser descrita empiricamente, uma vez que não existe ainda a possibilidade de qualquer previsão teórica detalhada.<sup>[2,3]</sup>

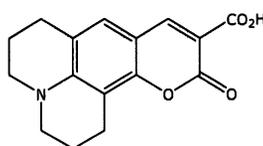
No caso das coumarinas verificou-se que o acentuado aumento do rendimento fluorescente está directamente relacionado com a configuração de transferência electrónica do grupo estirilo para o grupo oxicarbonilo. Este factor é um dos mais importantes no controlo das propriedades fluorescentes das coumarinas substituídas na posição 7, que apresentam elevada fotoestabilidade e excelentes aplicabilidades na tecnologia LASER.<sup>[3]</sup>

As 7-hidroxycoumarinas apresentam fluorescência máxima a valores de pH superiores ao pKa do protão fenólico, o que significa que substituições que diminuam o valor do pKa permitem uma gama fluorescente de elevada intensidade utilizável a valores de pH mais baixos.<sup>[22]</sup> Muitas 7-hidroxycoumarinas substituídas na posição 3 situam-se entre os corantes fotoestáveis de LASER mais eficientes, emitindo na região do espectro visível entre o azul e o verde. Quando o substituinte da posição 3 é um grupo funcional heterocíclico a gama espectral aumenta consideravelmente, tornando-se importante o desenho e a síntese de 7-hidroxycoumarinas com diferentes grupos heterocíclicos na posição 3, com o intuito de obter novos corantes LASER fotoestáveis, que possuam estruturas rígidas ajustáveis aos diversos comprimentos de onda no espectro visível. A introdução de heterocíclis biologicamente activos na posição 3 das 7-hidroxycoumarinas poderá conduzir compostos fluorescentes e activos fisiologicamente com potencial interesse biológico e analítico.<sup>[23]</sup>

As 7-aminocoumarinas com extensos grupos vinílicos aceitadores de electrões na posição 3 podem ser convenientemente consideradas como corantes estirilo, em que o grupo vinílico está incluído num anel de 6 membros de uma lactona. Os efeitos desta rigidez a valores máximos de comprimento de onda ( $\lambda_{max}$ ), é relativamente pequena, mas existe um pronunciado aumento na eficiência fluorescente. O comprimento da banda de absorção é também pequeno e mesmo assim estas coumarinas são corantes intrinsecamente brilhantes mesmo sem o efeito fluorescente adicionado.<sup>[24,25]</sup>

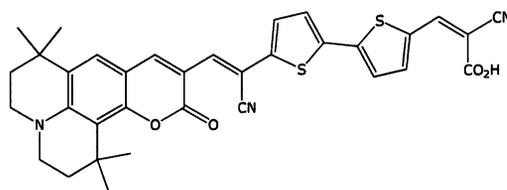
### I.1.1.4 – Aplicações em sistemas colectores solares

A aplicabilidade de derivados de coumarinas como corantes sensíveis de células solares (DSSC's) para sistemas colectores solares também tem sido referenciada. Derivados de coumarinas como a coumarina 343 (**32**), são considerados bons corantes orgânicos fotossensíveis, pois disponibilizam efectivamente electrões para a banda de condução dos semicondutores.<sup>[26]</sup>



(32)

Considerando a fotossensibilidade dos corantes orgânicos, têm sido desenvolvidos novos derivados de coumarinas contendo grupos tiofeno, na tentativa de melhorar a performance fotovoltaica de células solares sensíveis de TiO<sub>2</sub> nanocristalino. O aumento da fotossensibilidade dos DSSCs, induzido por complexos de ruténio, tem sido intensivamente estudado devido à sua elevada performance e baixo custo em células solares pouco convencionais. Recentemente, o desempenho dos DSSCs essencialmente orgânicos tem sido significativamente melhorado, como por exemplo, os diversos derivados de coumarinas que têm sido utilizados com sucesso como corantes orgânicos fotossensíveis, apesar de ser ainda necessário melhorar o seu desenho molecular. Desta forma, na tentativa de aumentar a estabilidade da molécula corante e a extensão da conjugação do sistema  $\pi$  têm-se introduzido grupos  $\pi$ -conjugados como o tiofeno na cadeia carbonada de unidades vinilo (-CH=CH-) da posição 3 das coumarinas, como é o caso da coumarina NKX-2593 (**33**). Esta alternativa melhorou significativamente a performance das células solares.<sup>[27,28]</sup>



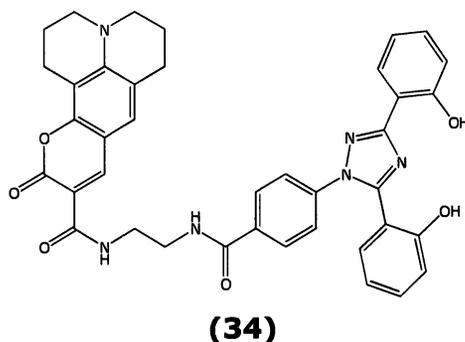
(33)

### I.1.1.5 – Aplicações em sondas químicas

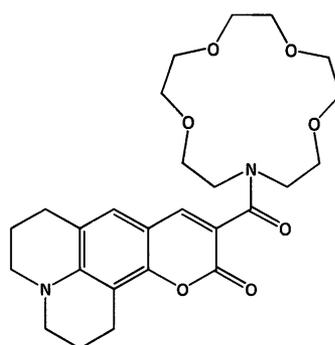
O desenvolvimento de sondas químicas fluorescentes, estruturalmente simples e que facilmente assinalem a sua complexação, providenciando um método sensível e selectivo capaz de reconhecer e avaliar a concentração de diferentes substratos, tem vindo a ter cada vez mais interesse. O desenho de cada sonda química apresenta o problema da sua implementação para um eficiente mecanismo de tradução, pois a sua ligação a um substrato deverá provocar uma modificação da emissão da fluorescência da sonda. Alguns mecanismos de tradução de sinal são já conhecidos, mas implicam a interacção directa entre a ligação do substrato e o sistema electrónico conjugado do fluoróforo. Esta estratégia embora bastante empregue na preparação de sondas químicas, está longe de ser ideal, pois implica não só a trivial transformação de um corante fluorescente num ligando selectivo para o substrato, como por outro lado não permite prever as desejadas propriedades fotofísicas que encorajem a sua síntese.<sup>[29]</sup>

Neste contexto, os derivados de coumarinas são frequentemente encontrados como unidades geradoras de sinal em sondas e em sofisticados sistemas fotofísicos.<sup>[30-33]</sup>

O composto **34**, um derivado da coumarina 343 (**32**) é um bom exemplo da nova e promissora estratégia de desenvolvimento de sondas químicas altamente selectivas para  $Al^{3+}$ . Neste caso um ligando selectivo com fracas propriedades sensitivas, o 3,5-bis(*o*-hidroxifenil)-1,2,4-triazole, foi convertido numa eficiente sonda química pela amplificação do sinal produzido por transferência da energia de ressonância de fluorescência (FRET).<sup>[29]</sup>

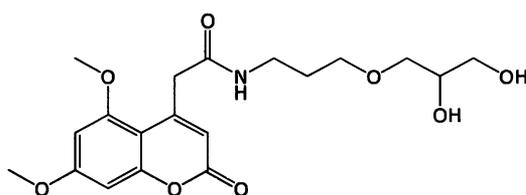


A síntese de compostos de coroa (**35**) com a já referida coumarina 343 (**32**), considerada um excelente fluoróforo, permitiu o desenvolvimento de sondas para detecção de cátions ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{Ca}^{2+}$ ). Neste sistema o grupo doador de electrões da posição 7 está conjugado com o carbonilo da lactona que actua como aceitador de electrões, e que aliado ao éter de coroa, também participa na complexação dos cátions metálicos, alterando as propriedades fotofísicas da coumarina original.<sup>[34]</sup>



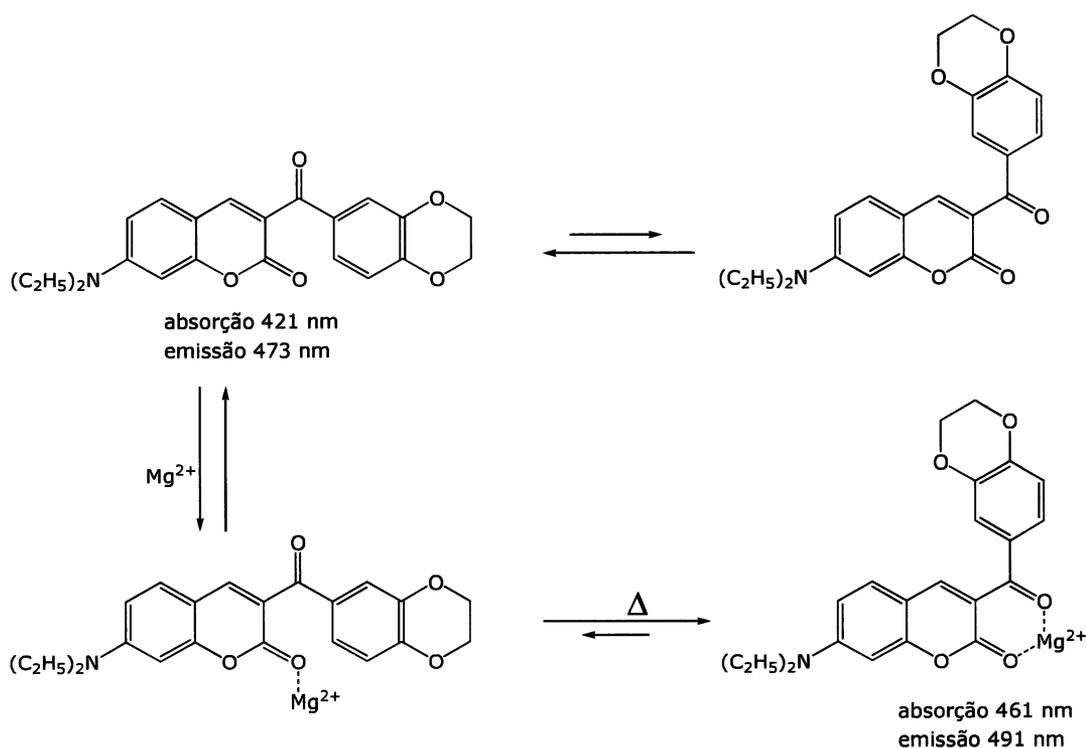
(35)

Outros tipos de derivados coumarinas, como por exemplo o composto **36**, têm sido sintetizados como sondas fluorescentes para o estudo de oligonucleotídeos, revelando-se uma ferramenta útil na biologia molecular, na medicina e no desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico.<sup>[21,35]</sup>



(36)

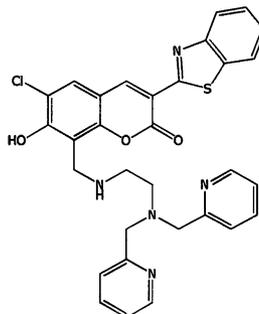
Para a detecção de  $Mg^{2+}$  em águas naturais e em bebidas comerciais foram desenvolvidas sondas químicas de elevada sensibilidade devida à extrema compatibilidade entre o tamanho e densidade de carga do magnésio com as formas de ressonância do estado excitado da coumarina (figura I.4).<sup>[36]</sup>



**Figura I.4** – Sonda química de elevada sensibilidade para detecção de  $Mg^{2+}$ .

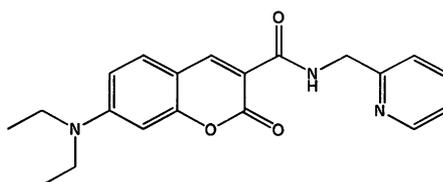
O zinco é um dos metais mais estudados na área da biologia, e os principais estudos foram centrados nas suas funções bioquímicas, quer como elemento estrutural dos enzimas e dos factores de transcrição, quer como elemento catalisador da actividade enzimática. As funções fisiológicas do  $Zn^{2+}$  livre têm recentemente atraído grande atenção, principalmente na área da neurologia. Geralmente, para estudar o papel fisiológico de biomoléculas na vida das células ou tecidos, é bastante útil visualizá-las através de microscópios, onde os sensores fluorescentes são uma ferramenta bastante útil. A capacidade doadora de electrões do grupo 7-hidroxi e os espectros de excitação das 7-hidroxycoumarinas permitiram o desenvolvimento de sensores fluorescentes selectivos ao  $Zn^{2+}$ , para uso prático, baseadas na estrutura da 7-hidroxycoumarina.

Como resultado, algumas das sondas sintetizadas demonstraram elevada sensibilidade ao  $Zn^{2+}$ . Dos sensores desenvolvidos, o composto **37** permeou a membrana de células vivas, permitindo monitorizar a concentração intracelular de  $Zn^{2+}$  através de microscopia de fluorescência proporcional. [37]



(37)

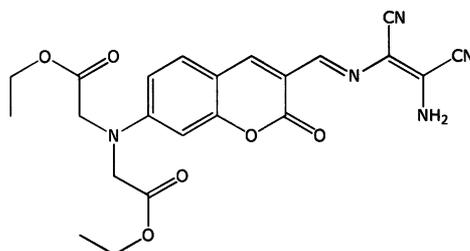
O cobre é amplamente utilizado na indústria, e o seu catião é tóxico em elevadas concentrações, estando envolvido em doenças cerebrais, como a Alzheimer e Parkinson. [38] Desempenha um papel importante em vários processos biológicos, no entanto, a exposição a um elevado nível de cobre, mesmo durante um curto período de tempo pode causar distúrbios gastrointestinais, enquanto a longo prazo a exposição pode causar lesões no fígado e nos rins, que podem ser irreversíveis. A Agência de Protecção Ambiental (EPA) dos Estados Unidos fixou o limite de cobre em água potável a 1,3 ppm (~ 20 mM). Além disso, a média de concentração de cobre no sangue normal é entre 100-150 mg/dl (15,7-23,6 mM). Derivados de coumarinas, como o composto **38**, têm sido desenvolvidos como sensores químicos fluorescentes para a detecção selectiva de Cu (II) e têm sido utilizadas com sucesso em diversas aplicações biológicas. [39]



(38)

Recentemente, foi desenvolvido um "kit" colorimétrico, com uma solução da coumarina **39**, para a detecção rápida de  $Cu^{2+}$ . Apresenta boa sensibilidade e selectividade para o catião de cobre em solução aquosa, na presença de outros catiões, tais como  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  e  $Ag^{+}$ .

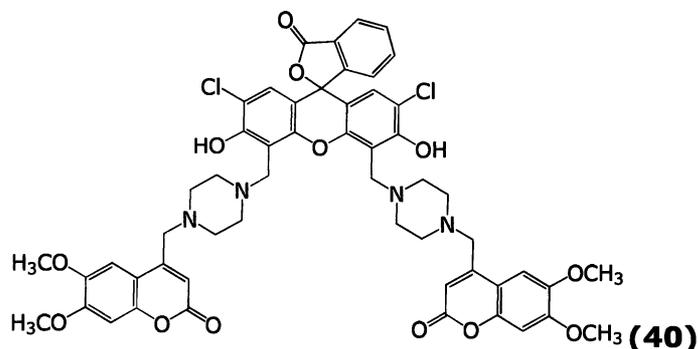
A mudança de cor é facilmente detectada a olho nu na presença de cationes  $\text{Cu}^{2+}$ , enquanto que a presença dos outros metais não provoca qualquer alteração da cor da solução. [38]



(39)

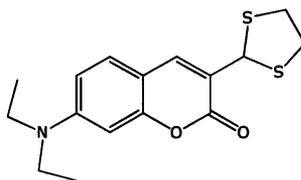
A detecção selectiva e eficaz de  $\text{Hg}^{2+}$  é um propósito importante, tendo em conta o impacto do mercúrio na saúde pública e nos ecossistemas. A fluoresceína e os seus derivados têm atraído interesse de pesquisa para a construção de muitos e interessantes sistemas supramoleculares que actuam como sensores químicos e na visualização molecular dos sistemas biológicos. Um novo sensor químico (40) selectivo a  $\text{Hg}^{2+}$  foi sintetizado via reacção de Mannich com diclorofluoresceína. Os derivados coumarinicos apresentaram um comportamento selectivo, indicado por uma coloração verde que altera gradualmente para cor-de-rosa em solução, através de sinalização fluorescente.

A selectividade do sensor químico não foi significativamente afectada pela presença de iões metálicos comuns. O limite de detecção do derivado coumarinico da diclorofluoresceína (40) para a determinação de iões  $\text{Hg}^{2+}$  foi de  $4,3 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  podendo ser usado como um sensor para análise de cationes  $\text{Hg}^{2+}$  em ambientes aquosos. [40]



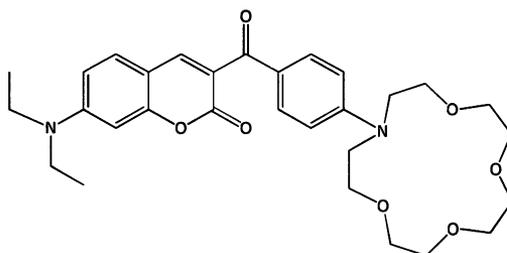
Outros autores desenvolveram uma sonda química para  $\text{Hg}^{2+}$  a partir igualmente de derivados coumarinicos (41). Foi observada uma resposta

selectiva ao  $\text{Hg}^{2+}$  em tampão aquoso, assim como no plasma de sangue humano.<sup>[41]</sup>



(41)

O  $\text{Pb}^{2+}$  é um ião metálico prejudicial que causa adversos problemas ambientais e de saúde pública. Uma grande variedade de problemas de saúde, que incluem perda de memória, irritabilidade, anemia, paralisia muscular e atrasos mentais, é atribuída à intoxicação por chumbo, sugerindo que este afecta múltiplos alvos no organismo. O desenvolvimento de sensores fluorescentes ao chumbo permitiria esclarecer o papel celular dos catiões de chumbo *in vivo*, bem como a monitorização da concentração de  $\text{Pb}^{2+}$  nas fontes contaminadas. Apesar de muitos e eficazes sensores fluorescentes terem sido desenvolvidos com sucesso para metais alcalino-terrosos, poucos têm sido explorados para o  $\text{Pb}^{2+}$ . Neste contexto foi sintetizado um sensor derivado da 7-dietilaminocoumarina (42), com uma eficaz detecção de  $\text{Pb}^{2+}$ .<sup>[42]</sup>



(42)

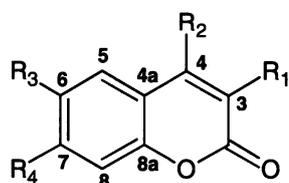
### I.1.2 – Caracterização e identificação de coumarinas por $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ -RMN

A caracterização de coumarinas e respectivos derivados por  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN, é imprescindível para a identificação e caracterização destas moléculas. No caso dos derivados de coumarinas substituídos nas posições 3 ou 4, estas técnicas permitem atribuir de uma forma inequívoca a correcta posição de substituição.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de coumarinas, sem substituintes nas posições 3 e 4, apresenta sinais característicos e inequívocos, pois o H-3 gera um duplete ( $J = 9\text{-}10\text{ Hz}$ ) com um desvio químico entre 6.0 a 6.5 ppm, enquanto que o H-4, com a mesma multiplicidade e constante de acoplamento de H-3, gera um duplete entre 7.5 a 7.9 ppm. O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN apresenta igualmente sinais característicos para os dois carbonos envolvidos, em que o C-3 surge a campo mais alto, entre 110 e 120 ppm, enquanto o C-4 gera um sinal entre 140 e 150 ppm.

As coumarinas substituídas em C-4, apresentam no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, um singuleto característico gerado por H-3 a campo mais alto ( $\approx 0.5$  a  $1.0\text{ ppm}$ ) quando comparado com o duplete gerado por este protão na coumarina sem substituintes nas posições 3 e 4. No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, o C-4 sofre um desvio para campo baixo ( $\approx 5 - 10\text{ ppm}$ ) devido a esta substituição. As coumarinas substituídas em C-3 apresentam no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, um singuleto característico gerado por H-4 com um desvio químico semelhante ao do duplete gerado por este protão na coumarina sem substituintes nas posições 3 e 4. Na situação em que as coumarinas apresentam substituintes arilos a identificação inequívoca deste sinal torna-se obviamente difícil, senão impossível, devido à elevada sobreposição de sinais. No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN o C-3 sofre igualmente um desvio para campo baixo, de menor amplitude ( $\approx 5\text{ ppm}$ ) quando comparado com C-4, devido a esta substituição.

Os dados espectroscópicos ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN) de algumas coumarinas, apresentados na figura I.5 e nas tabelas I.1. e I.2, permitem constatar o anteriormente referido.



	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>4</sub></b>
<b>Coumarina (1)</b>	H	H	H	H
<b>6-hidroxicoumarina (2)</b>	H	H	OH	H
<b>7-hidroxicoumarina (3)</b>	H	H	H	OH
<b>6,7-di-hidroxicoumarina (4)</b>	H	H	OH	OH
<b>7-metoxicoumarina (6)</b>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>
<b>7-hidroxi-6-metoxicoumarina (7)</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OH
<b>6-hidroxi-7-metoxicoumarina (37)</b>	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>
<b>3-metilcoumarina (38)</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H
<b>4-metilcoumarina (39)</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
<b>3-hidroxicoumarina (40)</b>	OH	H	H	H
<b>4-hidroxicoumarina (41)</b>	H	OH	H	H

**Figura I.5** – Estruturas químicas de coumarinas e seus derivados.

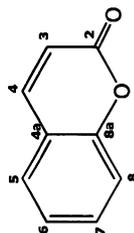
UNIVERSIDADE DE ÉVORA

**Tabela I.1** –  $^1\text{H}$ -RMN das coumarinas **1**, **2**, **3**, **4**, **6**, **7** e **37** a **41**. Desvios químicos em ppm e respectivas constantes de acoplamento  $J$  (Hz). a) 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $^{143}\text{J}$  b) Valores obtidos através do software ACD/HNMR versão 2.51; c) 300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $^{144}\text{J}$  d) 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $^{143}\text{J}$  e) 90 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $^{143}\text{J}$  f) 300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ,  $^{145}\text{J}$  g) 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $^{145}\text{J}$  h) 300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ,  $^{143}\text{J}$  i) 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $^{143}\text{J}$  j) 200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $^{147}\text{J}$  k) 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $^{143}\text{J}$



H	1 a)	2 b)	3 c)	4 d)	6 e)	7 f)	37 g)	38 h)	39 i)	40 j)	41 k)
3	6.42	6.30 (9.5)	6.22	6.22 (9.5)	6.25 (9.5)	6.20 (9.5)	6.16 (9.6)	2.11 ( $\text{CH}_3$ )	6.18	10.15 (OH)	5.64
4	7.73	7.64 (9.5)	7.95	7.82 (9.5)	7.65 (9.5)	7.85 (9.5)	7.83 (9.6)	7.63	2.40 ( $\text{CH}_3$ )	7.11	12.60 (OH)
5	7.50	7.01	7.55	6.79	7.37	6.84	6.89	7.49	7.57	7.42	7.85
6	7.29	-	6.82	-	6.83	3.86 ( $\text{OCH}_3$ )	-	7.24	7.26	7.25	7.37
7	7.53	6.31	-	-	3.87 ( $\text{OCH}_3$ )	-	3.86 ( $\text{OCH}_3$ )	7.47	7.48	7.38	7.66
8	7.32	7.10	6.75	6.97	6.80	6.59	6.78	7.23	7.25	7.27	7.40

**Tabela I.2** –  $^{13}\text{C}$ -RMN das coumarinas **1**, **2**, **3**, **4**, **6**, **7** e **37** a **41**. Desvios químicos em ppm. a) 15 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $^{143}\text{I}$  b) Valores obtidos por simulação através do software ACD/HNMR versão 2.51; c) 75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ;  $^{143}\text{I}$  d) 22.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ;  $^{143}\text{I}$  e) 22.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $^{143}\text{I}$  f) 75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ;  $^{143}\text{I}$  g) 50 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ;  $^{143}\text{I}$  h) 15 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ;  $^{143}\text{I}$



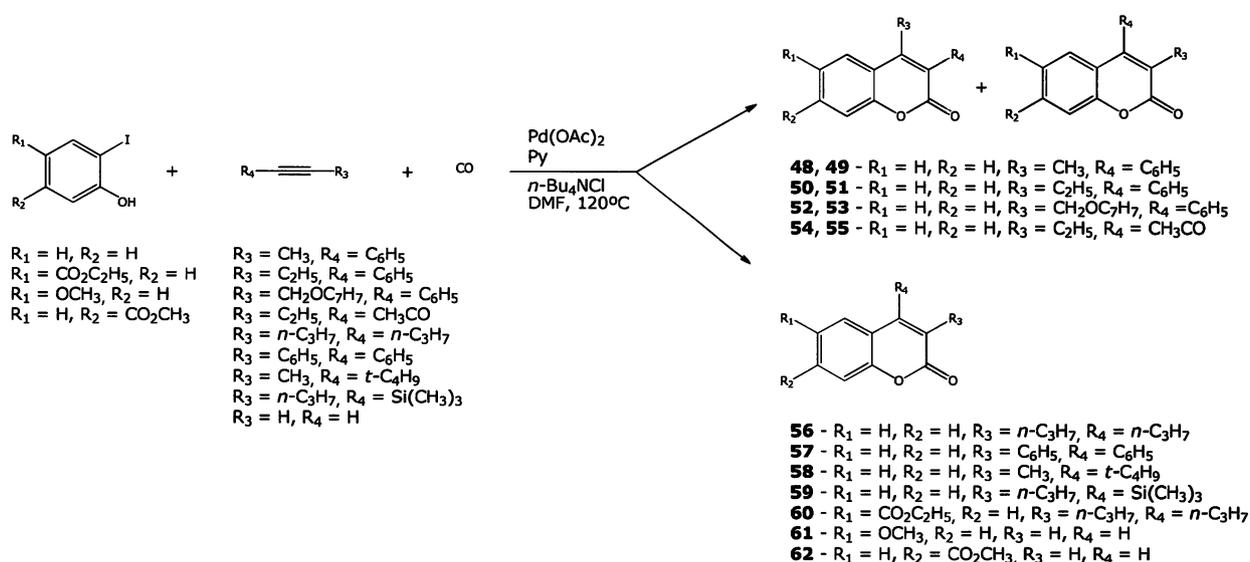
C	1 a)	2 b)	3 c)	4 d)	6 e)	7 f)	37 b)	38 a)	39 b)	40 g)	41 h)
<b>2</b>	160.63	159.95	161.20	160.72	161.17	160.90	160.40	161.92	159.90	158.50	165.58
<b>3</b>	116.56	113.70	111.20	111.48	113.07	113.30	113.70	125.63	112.40	141.80	91.01
<b>4</b>	143.48	144.00	144.30	144.28	143.44	144.60	144.00	139.37	152.70	115.00	161.83
<b>4<sup>a</sup></b>	118.81	122.16	111.20	110.76	112.56	109.70	116.45	119.57	120.28	120.70	115.80
<b>5</b>	127.95	115.49	129.50	112.37	128.80	112.00	118.32	127.05	128.37	126.30	123.16
<b>6</b>	124.43	152.26	113.00	142.83	112.56	151.90	144.32	124.23	122.71	124.50	123.81
<b>7</b>	131.79	120.04	160.30	150.33	162.89	145.60	149.90	130.40	124.37	127.50	132.58
<b>8</b>	116.70	115.60	102.10	102.64	100.90	103.70	101.24	116.19	119.33	115.60	116.29
<b>8<sup>a</sup></b>	153.99	144.73	155.40	148.50	155.94	151.80	147.70	153.18	155.23	149.20	153.51
$\text{OCH}_3$	-	-	-	-	55.77	56.70	-	-	-	-	-
$\text{CH}_3$	-	-	-	-	-	-	56.16	17.03	18.10	-	-



## I.2 – Síntese de derivados de coumarinas

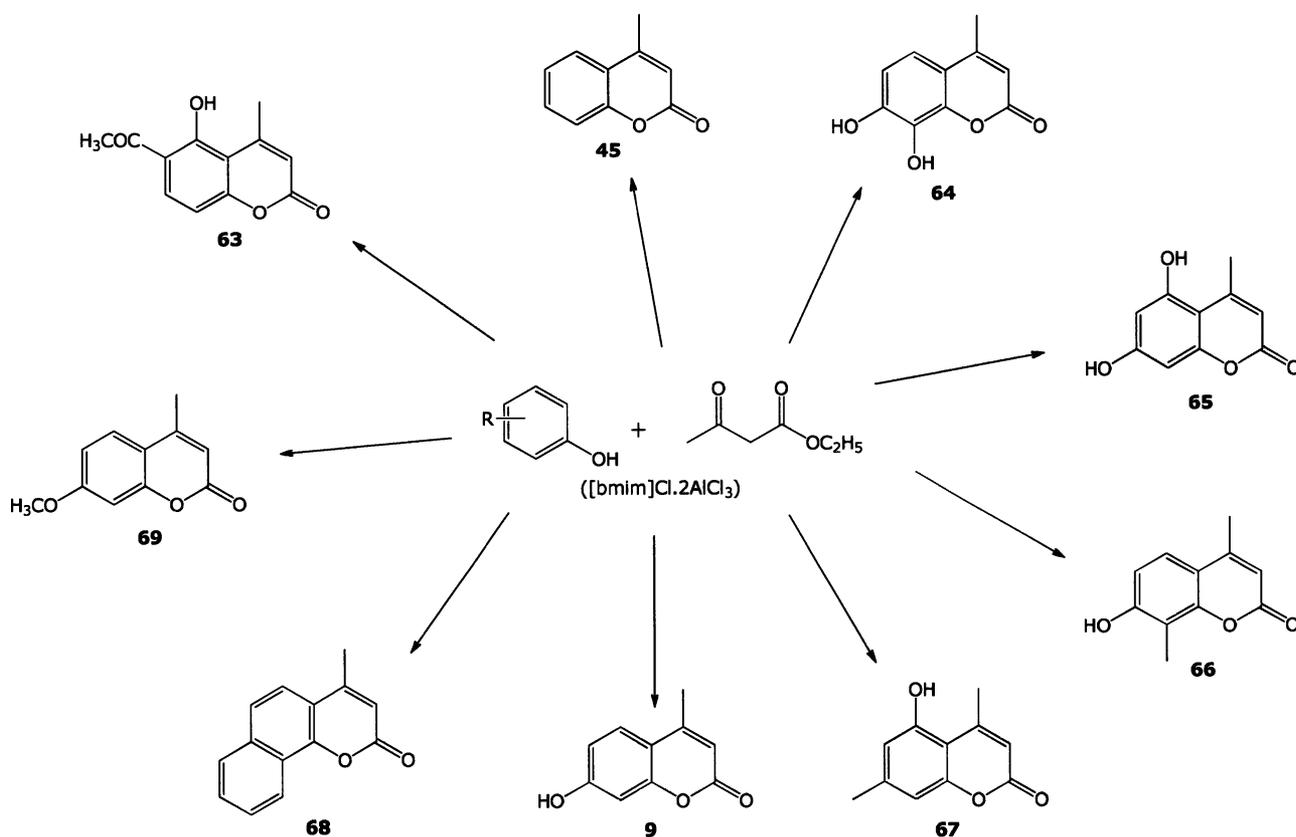
A síntese de derivados de coumarinas, com substituições específicas, pode ser efectuada essencialmente de duas formas distintas. A primeira consiste na realização de reacções no próprio esqueleto da coumarina, com a possível obtenção de multiderivados 3 a 8 substituídos. A segunda via implica a previsível substituição, aquando da construção do esqueleto da coumarina, com as limitações inerentes a todo esse processo, como se pode facilmente constatar através dos exemplos seguidamente apresentados.

A síntese de derivados de coumarinas (**48-62**) foi efectuada com bons rendimentos, via anelação carbonilativa de alcinos internos com *o*-iodofenóis, na presença de paládio como catalisador em atmosfera de monóxido de carbono (1 atm).<sup>[48]</sup>



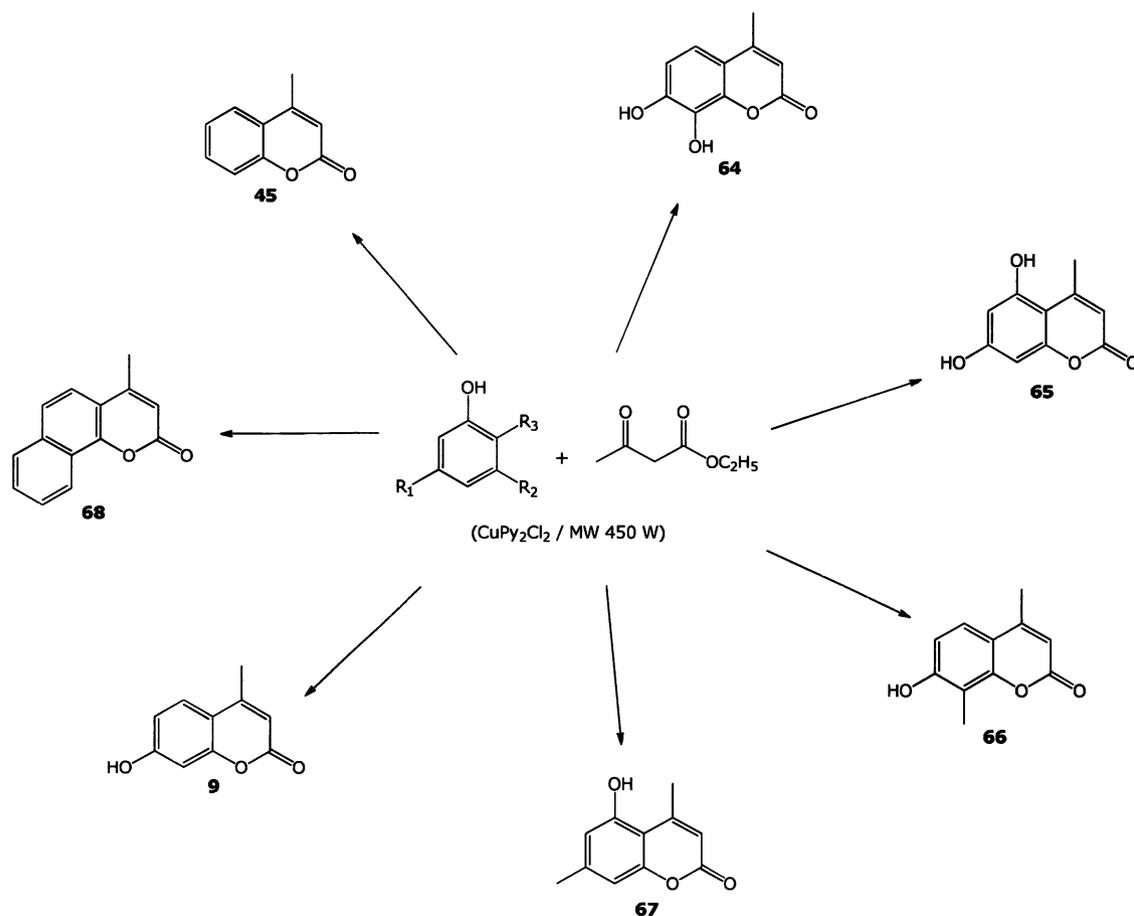
**Figura I.6** – Síntese de derivados de coumarinas (**48-62**), via anelação carbonilativa de alcinos internos com *o*-iodofenóis.

A síntese de derivados de 4-metilcoumarinas (**9**, **45** e **63-69**), efectuadas por M. Salunkle e colaboradores, foram conseguidas via condensação de Pechmann de fenóis com acetoacetato de etilo, usando o líquido iónico,  $[\text{bmim}]\text{Cl} \cdot 2\text{AlCl}_3$ , como catalisador ácido de Lewis.<sup>[49]</sup>



**Figura I.7** – Síntese de derivados de 4-metilcoumarinas (**9**, **45** e **63-69**), via condensação de Pechmann de fenóis com acetoacetato de etilo, usando o líquido iónico,  $[\text{bmim}]\text{Cl} \cdot 2\text{AlCl}_3$ , como catalisador ácido de Lewis.

Uma outra estratégia para a síntese de derivados de 4-metilcoumarinas (**9**, **45** e **64-68**) delineada por B. Rajitha e colaboradores consistiu na reacção de condensação de Pechmann de fenóis com acetoacetato de etilo, por irradiação com microondas, na presença de cloreto de cobre de dipiridina ( $\text{CuPy}_2\text{Cl}_2$ ) como catalisador.<sup>[50]</sup>



**Figura I.8** – Síntese de derivados de 4-metilcoumarinas (**9**, **45** e **64-68**), por reacção de condensação de Pechmann de fenóis com acetoacetato de etilo, por irradiação com microondas.

A síntese de 4-metilcoumarinas substituídas (**9**, **45** e **68-71**), sem solventes, foi também efectuada com excelentes rendimentos, através da condensação Pechmann de fenóis com acetoacetato de etilo, na presença de cloreto de bismuto.<sup>[51]</sup>

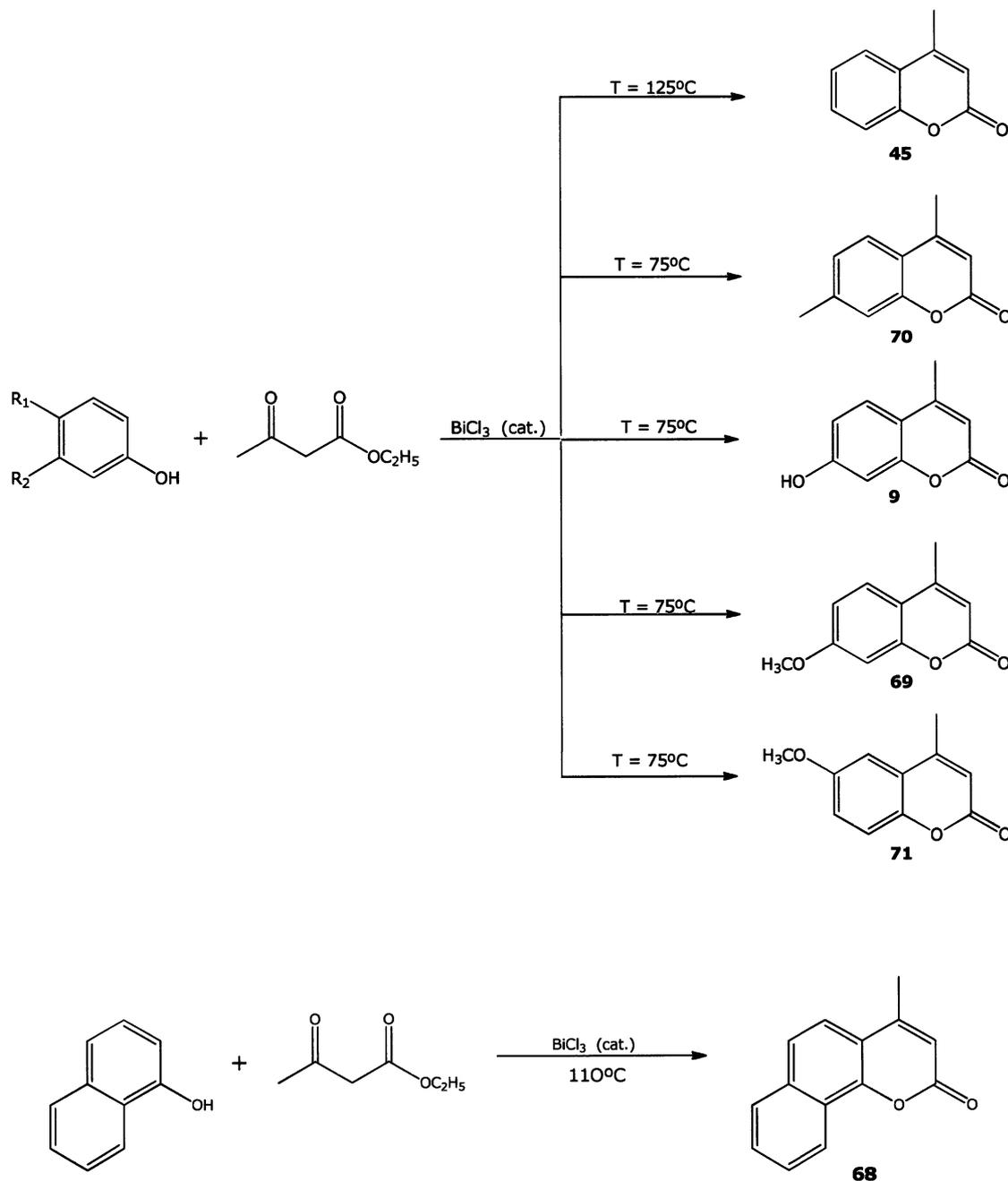
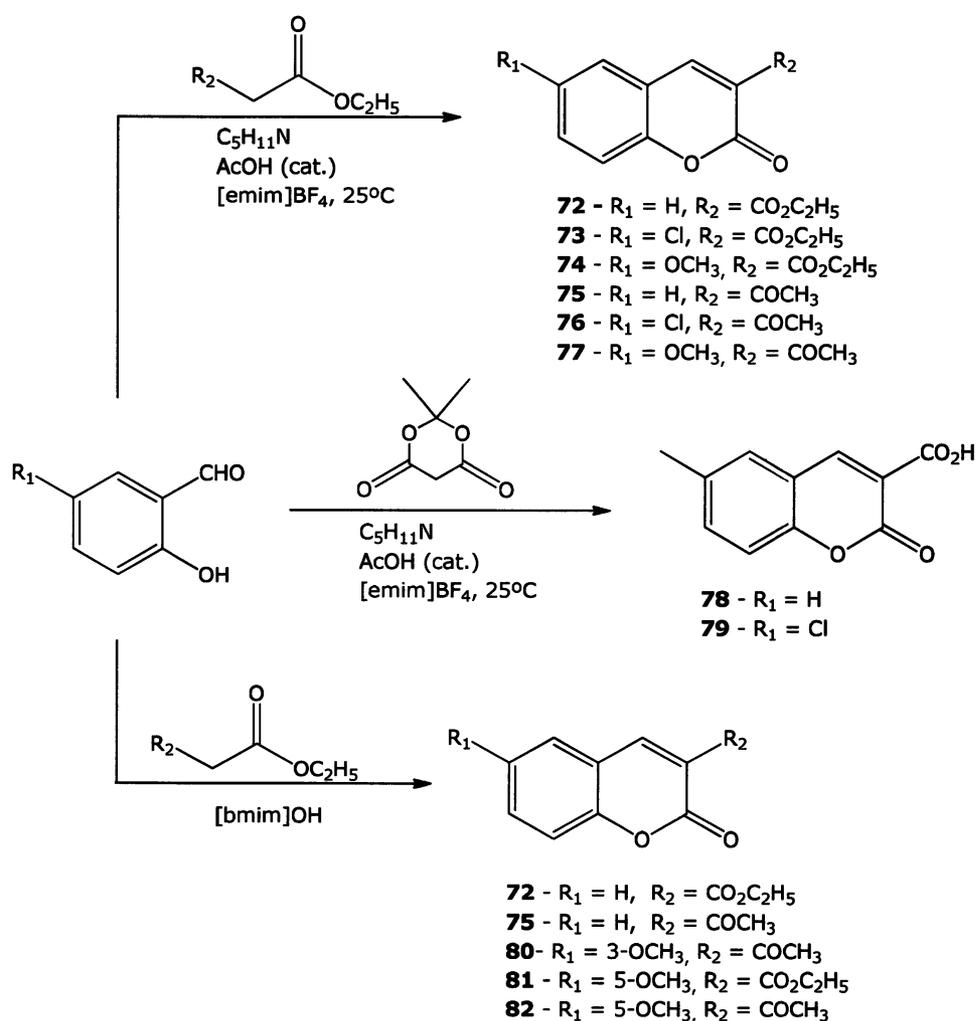


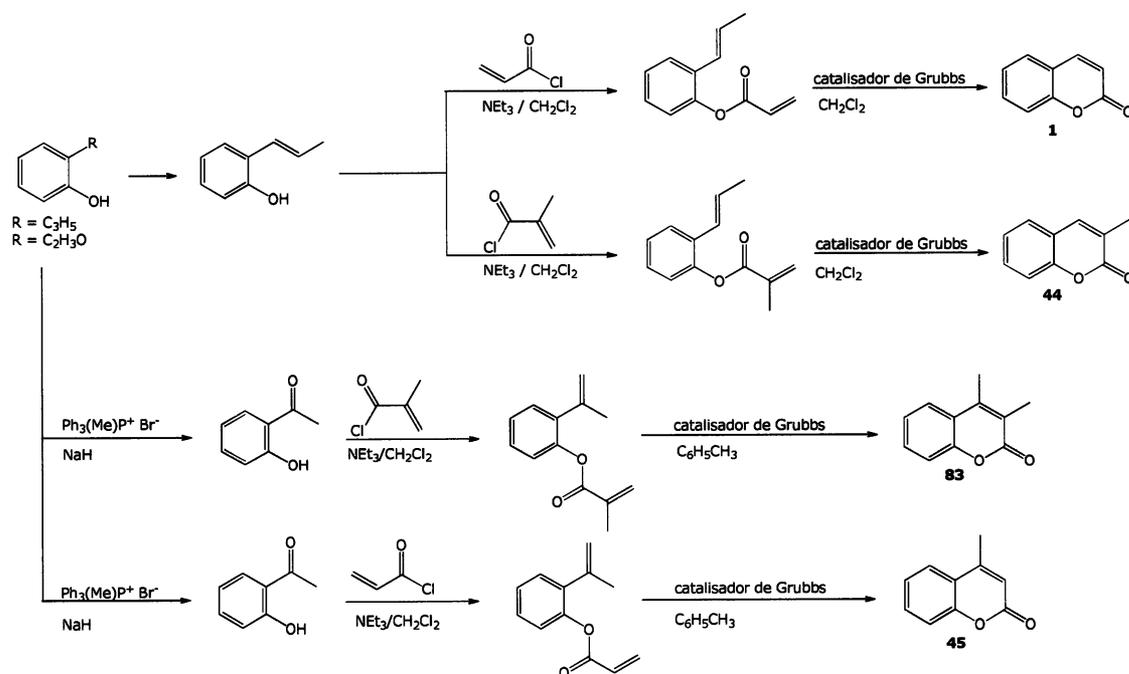
Figura I.9 – Síntese de 4-metilcoumarinas substituídas (**9**, **45** e **68-71**).

Através de uma outra abordagem, a síntese de derivados de coumarinas (**72-82**) foi efectuada a partir da condensação de Knoevenagel, de 2-hidroxi-*o*-arilaldeídos com compostos  $\beta$ -dicarbonílicos, na presença de líquidos iónicos.<sup>[52,53]</sup>



**Figura I.10** – Síntese de derivados de coumarinas (**72-82**) a partir da condensação de Knoevenagel.

Grubbs *et al.*, sintetizaram a coumarina (**1**), a 3-metilcoumarina (**44**), a 3,4-dimetilcoumarina (**83**) e a 4-metilcoumarina (**45**) através do fecho do anel via metátese (RCM) dos intermediários  $\beta$ -cetoésteres, obtidos por acilação simples do 2-propenilfenol e da 2-hidroxiacetofenona com o cloreto de acrólio ou com cloreto de metacróilo.<sup>[54]</sup>



**Figura I.11** - Síntese de coumarina (**1**), 3-metilcoumarina (**44**), 3,4-dimetilcoumarina (**83**) e 4-metilcoumarina (**45**) através do fecho do anel via metátese (RCM).

A síntese de derivados de coumarinas (**44** e **84** a **106**) também foi efectuada através da reacção de Baylis-Hillman entre aldeídos e alcenos activados. A chave deste processo consiste na formação dos intermediários **A** e **B**. A desprotecção do intermediário **B** (grupo benzilo) proporciona os derivados das coumarinas **44** e **84** a **94**, enquanto que essa desprotecção no intermediário **A**, com ácidos halogenados (HI e HCl), originou 3-halogenometilcoumarinas (**95** a **100** e **101** a **106**).<sup>[55]</sup>

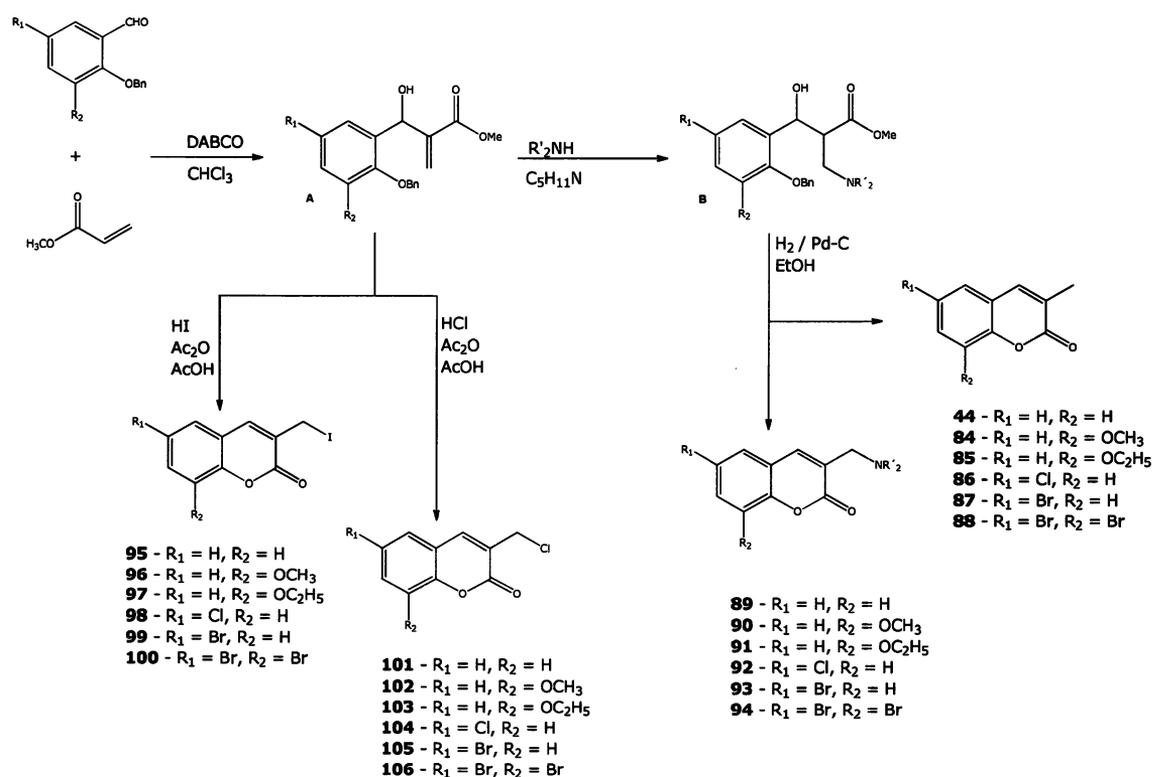
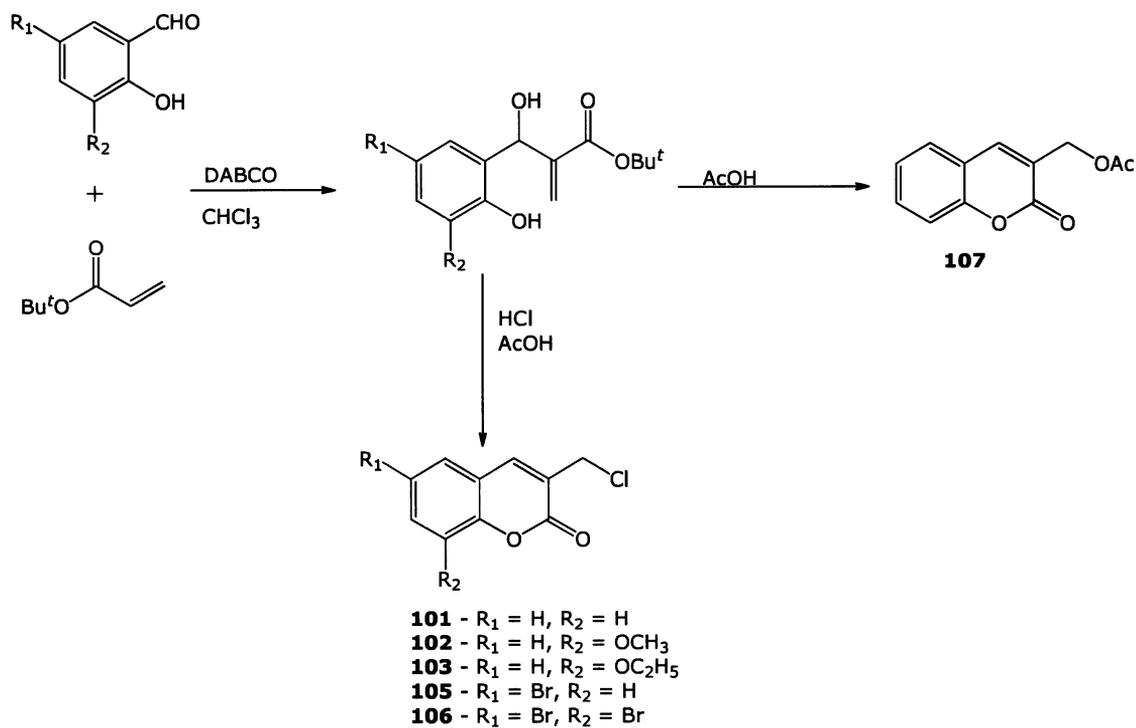


Figura I.12 – Síntese de derivados de coumarinas (**44** e **84** a **106**) através da reacção de Baylis-Hillman.

Uma abordagem ainda mais simples da reacção anterior, consiste no uso de acrilato de *t*-butilo como alceno activado para a síntese directa de derivados de coumarinas (**101-107**).<sup>[55]</sup>



**Figura I.13** – Síntese directa de derivados de coumarinas (**101-107**) através da reacção de Baylis-Hillman.

3-aroilcumarinas (**108-122**) foram sintetizadas, em condições suaves, por Rão e Sivakumar, através de reacções de condensação de  $\alpha$ -aroilcetenoditioacetais com 2-hidroxiarilaldeídos, em THF a refluxo, na presença de piperidina como catalisador.<sup>[56]</sup>

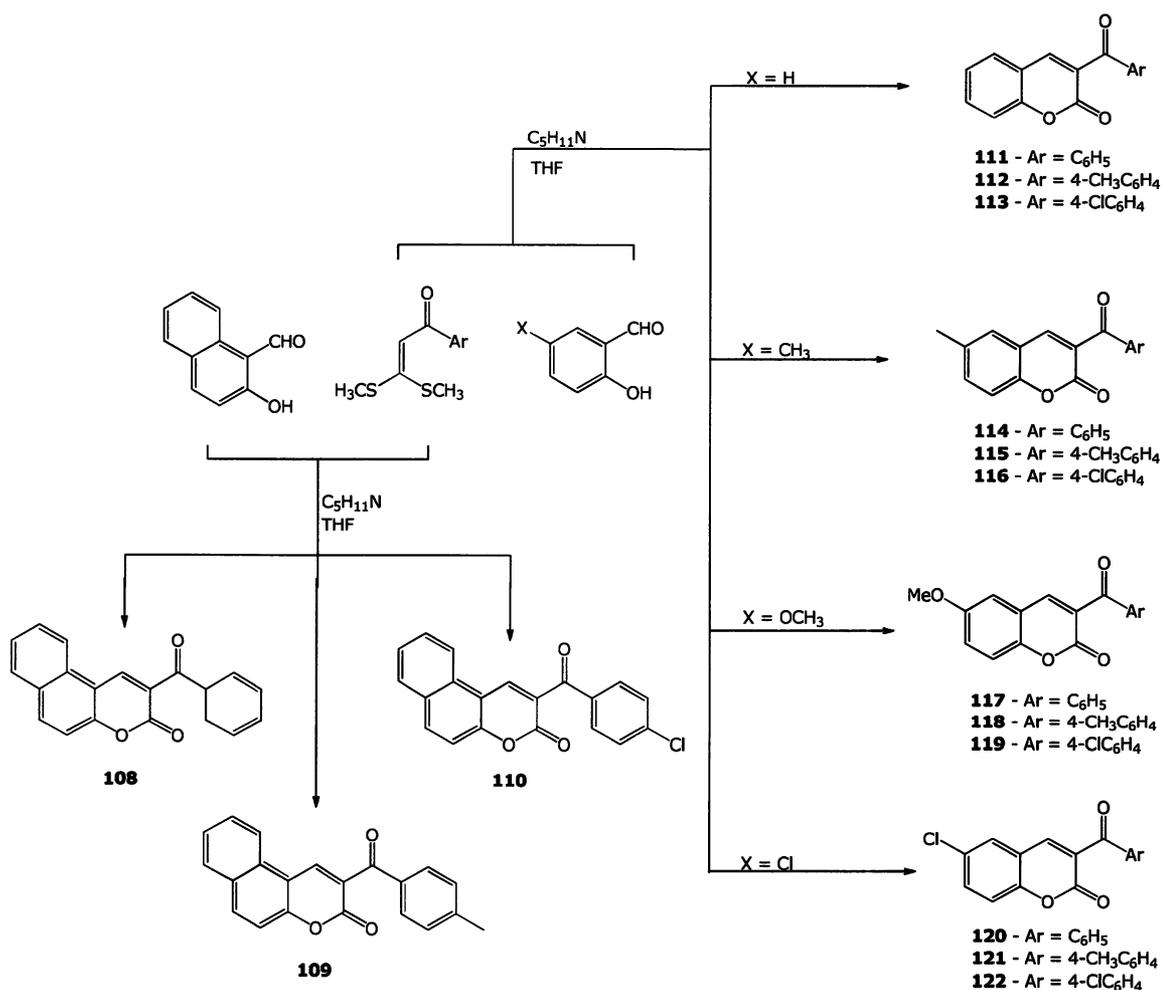


Figura I.14 – Síntese de 3-aroilcumarinas (**108-122**).

Wu *et al.*, sintetizaram 4-carbaldeídocoumarinas (**69**, **70** e **123** a **127**) com excelentes rendimentos, através de uma reacção de condensação de fenóis e acetoacetato de etilo.<sup>[57]</sup>

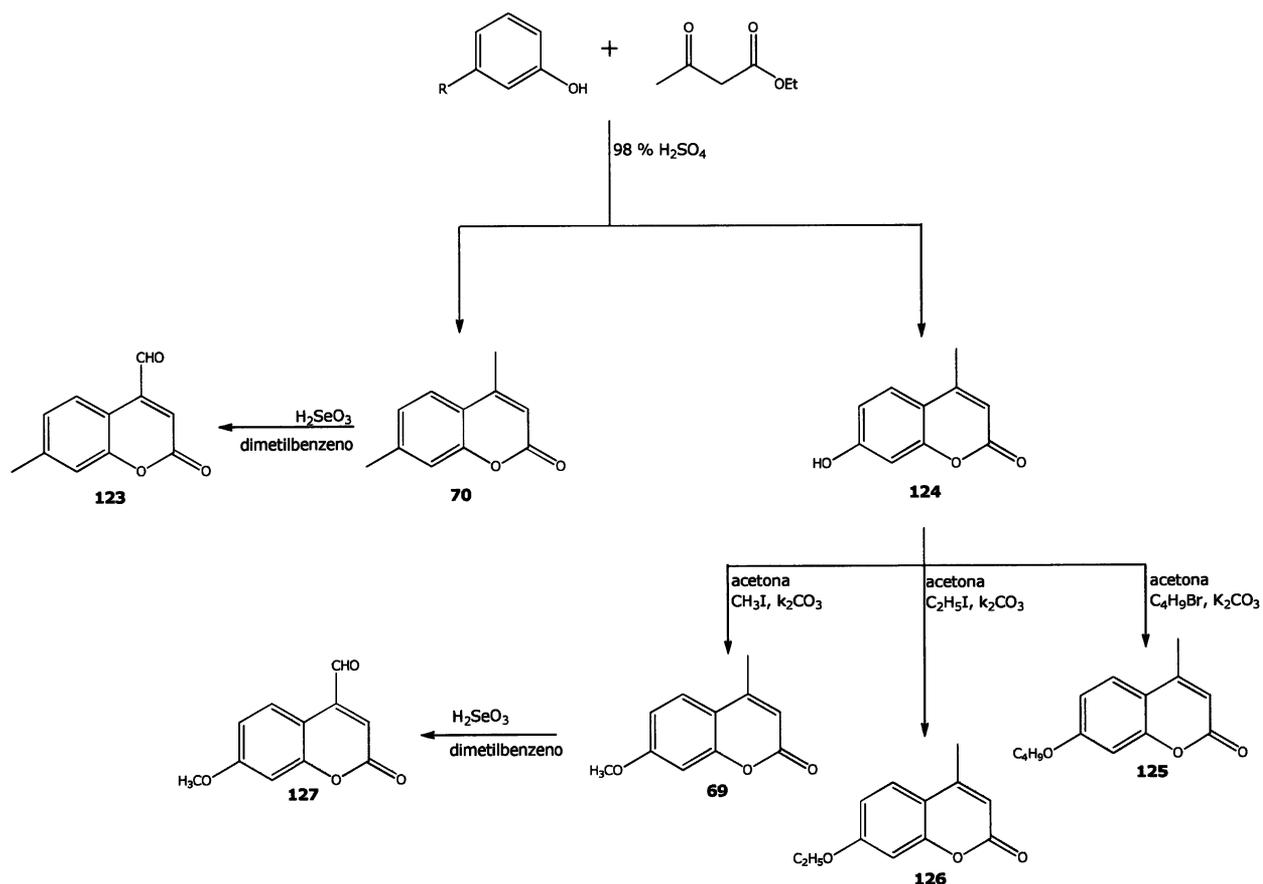


Figura I.15 – Síntese de 4-carbaldeídocoumarinas (**69**, **70** e **123** a **127**).

Os derivados de coumarinas substituídos na posição 4 (**128**, **129** e **130**), foram sintetizados por Tunge *et al.*, a partir do 4-*t*-butilfenil-3-(4-bromofenil)propiolato através de reacções de hidroarilação/aminação de Hartwig-Buchwald, hidroarilação/acoplamento de Heck, hidroarilação/acoplamento de Sonogashira, respectivamente.<sup>[58]</sup>

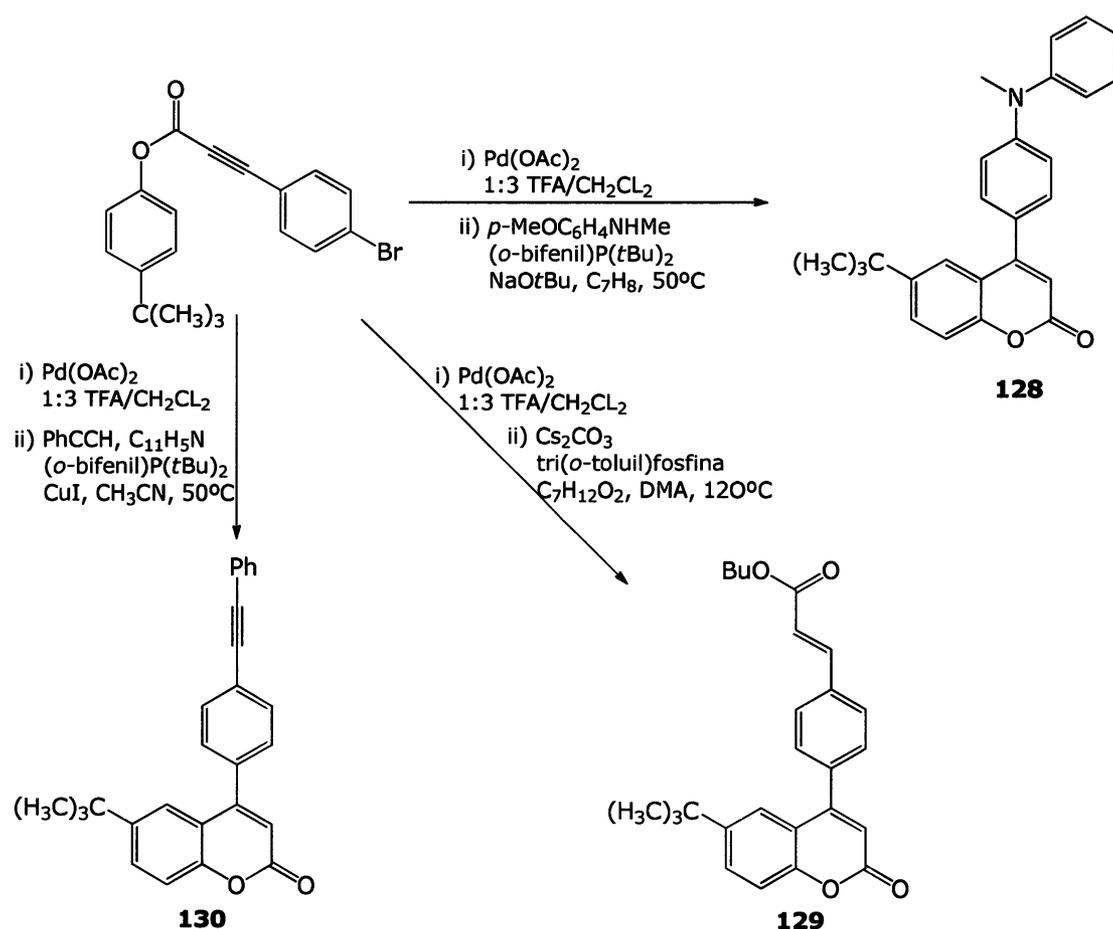


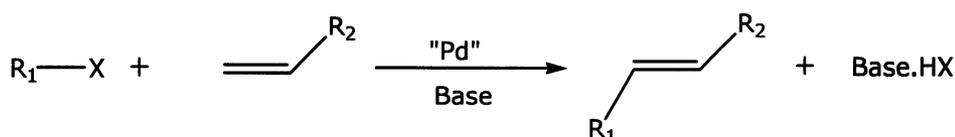
Figura I.16 – Síntese de derivados de coumarinas substituídos na posição 4 (**128**, **129** e **130**).



### I.3 – Reacção de Heck

A reacção de Heck é geralmente conhecida como a reacção de arilação ou vinilação de alcenos catalizada por Pd. Esta reacção foi referida pela primeira vez nos finais dos anos de 1960 por dois grupos de investigação independentes, o grupo liderado Mizoroki e o grupo liderado por Heck. Contudo, nos últimos anos o interesse manifestado por esta reacção tem aumentado drasticamente, dado que esta oferece um método versátil para a formação de novas ligações C-C.<sup>[59-66]</sup>

A reacção clássica de Heck (figura I.17) envolve a formação de uma ligação entre dois centros  $sp^2$  do carbono pela substituição total da ligação C-H de um alceno, por  $R_1$  do substrato  $R_1X$  ( $R_1$ = grupo arilo, alcenilo, alilo, estirilo, alcinilo ou benzilo; X= haleto ou triflato;  $R_2$ = grupo aceitador de electrões ou grupo de saída), em condições básicas.<sup>[60, 63, 65; 67-70]</sup>



**Figura I.17** – Esquema simplificado da reacção de Heck ( $R_1$ = grupo arilo, alcenilo, estirilo, alilo, alcinilo ou benzilo; X= haleto ou triflato;  $R_2$ = grupo alquilo, alcenilo, arilo,  $CO_2R$ , OR,  $SiR_3$ ).

Desde a sua descoberta, que esta metodologia tem demonstrado grande versatilidade e aplicabilidade a um vasto leque de espécies arilo Ar-X, (X= Cl, Br, I, OTf (triflato), OTs (toluenossulfonilo) e  $N_2^+$ ) e a um grande número de alcenos. É importante salientar os avanços referentes às reacções de acoplamento de Heck usando brometos e cloretos de arilo, em alternativa aos iodetos de arilo. Os referidos cloretos e brometos são mais relutantes a submeterem-se a reacções catalíticas, devido à forte ligação C-X, podendo esta situação agravar-se quando o grupo arilo possuiu substituintes doadores de electrões. O seu baixo custo e disponibilidade, fazem dos cloretos e brometos de arilo, substratos muito mais úteis na síntese química. Estes progressos permitem alargar o leque de opções de substratos disponíveis para a química da reacção de Heck.<sup>[63; 71; 72]</sup>

Apesar das muitas vantagens usualmente associadas às reacções mediadas por Pd, o interesse na reacção de Heck tem sido esporádico, principalmente devido a problemas de regioselectividade, no caso de substratos de alcenos assimétricos, e a uma incompleta compreensão do mecanismo da reacção.<sup>[62,63]</sup>

Contudo, nos últimos anos o interesse manifestado por esta reacção tem aumentado significativamente e talvez o desenvolvimento mais importante até à data tenha sido a sua aplicação em reacções de enantioselectividade variável.<sup>[62,66]</sup>

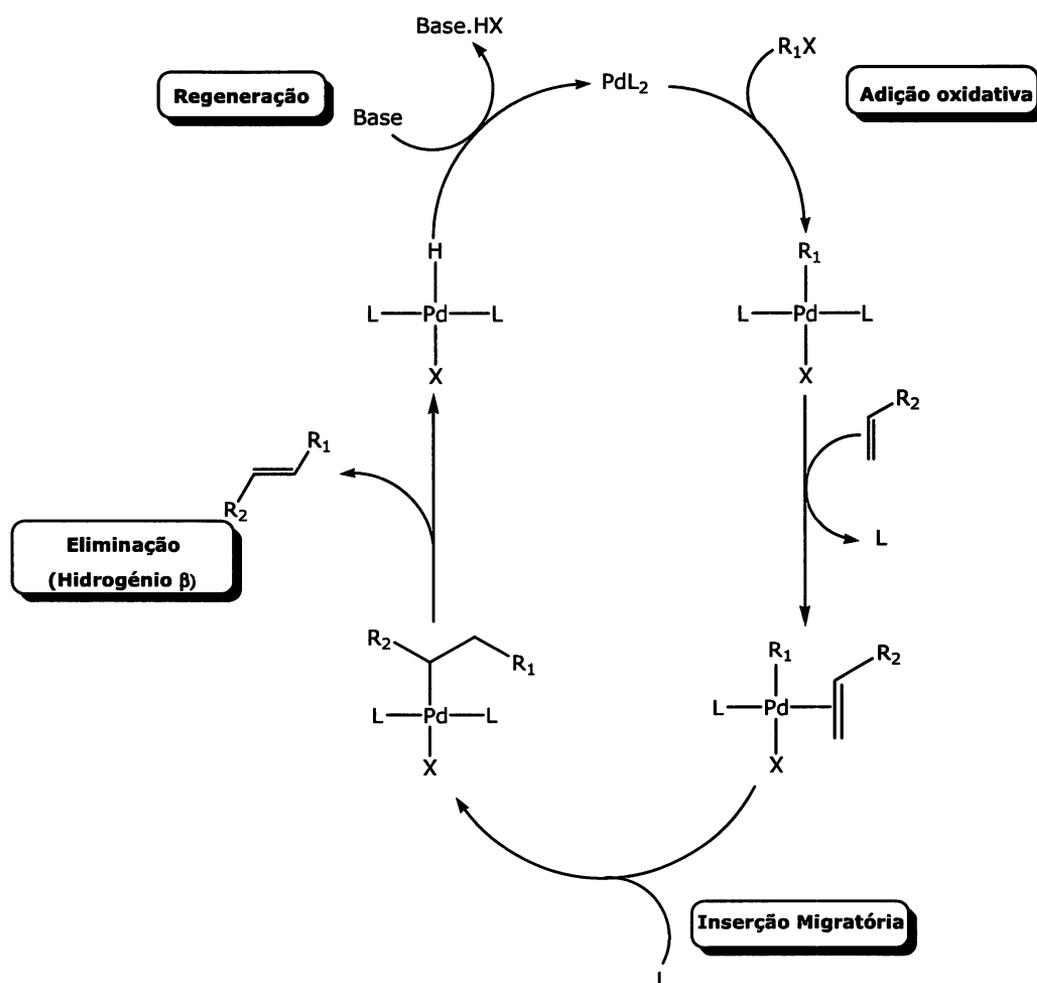
O facto mais surpreendente prende-se com o facto que desde o início dos anos 70 se conhecerem um elevado número de ligandos de fosfina quirais, e que a reacção de Heck, mediada por fosfinas, não tenha sido aplicada a tentativas de assimetização até ao final dos anos 80, embora este tipo de reacção não tenha sido idealizada para gerar centros estereogénicos, uma vez que durante muitos anos as difosfinas quelantes, na generalidade, eram consideradas catalisadores inadequados.<sup>[62,66]</sup>

Exemplos bem sucedidos da reacção de Heck assimétrica foram entretanto publicados nos finais dos anos 80, tendo os desenvolvimentos posteriores ao nível da enantioselectividade permitido a obtenção de centros quirais, tanto em carbonos quaternários como em terciários, com excessos enantioméricos superiores a 80%.<sup>[62,66]</sup> A publicação de um elevado número de artigos de revisão a partir da última metade dos anos 90 é um forte indicador da importância crescente da reacção de Heck assimétrica, e permitiu o desenvolvimento de novos ligandos e a sua aplicação na síntese de produtos naturais.<sup>[62,63]</sup>

A maior parte dos exemplos referenciados envolvem reacções intramoleculares que têm a vantagem de permitirem um controlo relativamente mais fácil da regioquímica no alceno e da geometria do produto, além de tolerarem substratos de alcenos menos reactivos. Pelo contrário, as reacções intermoleculares bem sucedidas, têm sido limitadas até muito recentemente, a substratos muito reactivos, principalmente heterociclos de azoto e de oxigénio, e à formação de centros terciários nos átomos de carbono do anel, o que uma vez mais simplifica a questão da regioquímica dos alcenos.<sup>[62,66,73]</sup>

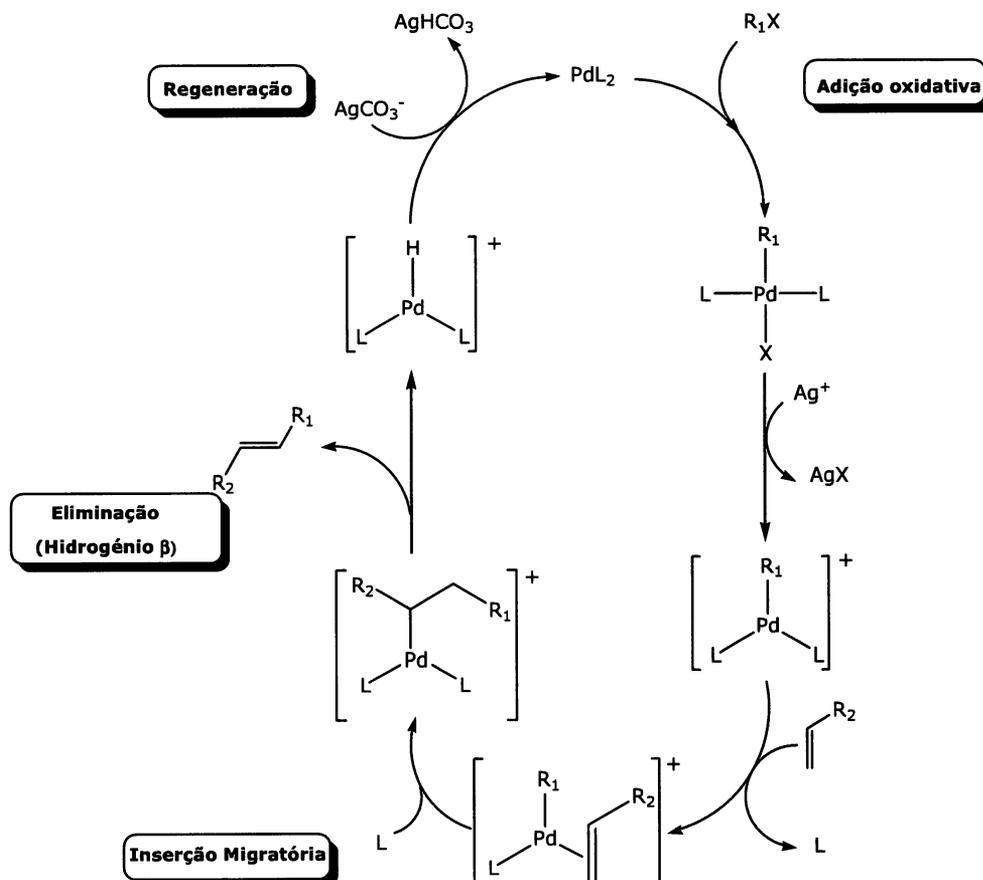
### I.3.1 – Mecanismo tradicional

Na reacção de Heck os sais de paládio ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2$ ) podem ser utilizados sem a adição de certos ligandos (L), embora a sua adição melhore a eficiência da reacção. Os precursores dos catalisadores de paládio ( $\text{PdL}_2$ ) são espécies de 14-electrões coordenativamente insaturadas. Estas espécies de paládio ricas em electrões, com carácter essencialmente nucleofílico, possuem também lugares vagos na sua esfera de coordenação aos quais se podem ligar as espécies electrófilas do tipo  $\text{R}_1\text{X}$  por adição oxidativa (figura I.18).<sup>[63,69,74]</sup>



**Figura I.18** - Ciclo catalítico tradicional da reacção de Heck, utilizando complexos neutros de paládio ( $\text{R}_1$ = arilo ou vinilo;  $\text{R}_2$ = preferencialmente um grupo electroatractor; L= ligando; X= I, Br).

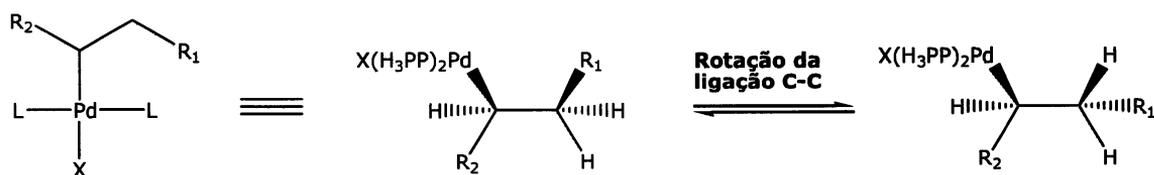
O ciclo catalítico proposto para espécies catiónicas de paládio (figura I.19), apresenta algumas diferenças pontuais quando comparado com o ciclo anterior.<sup>[69,70]</sup>



**Figura I.19** – Ciclo catalítico tradicional da reação de Heck, utilizando complexos catiónicos de paládio ( $R_1$ = arilo ou vinilo;  $R_2$ = preferencialmente um grupo electroattractor; L= ligando; X= I, Br).

A adição oxidativa de  $R_1X$  ocorre para gerar espécies *cis*- $R_1PdXL_2$ , que conseqüentemente isomerizam para um estado termodinamicamente mais estável de configuração *trans*. Para permitir a inserção do alceno no complexo é necessário um local de coordenação livre, que é geralmente aceite como sendo gerado pela saída de um ligando sem carga (por exemplo a fosfina), originando um complexo neutro de paládio ao qual o alceno se vai coordenar. A formação da ligação C-C ocorre por adição *syn* do grupo  $R_1$  ao alceno coordenado, formando um complexo instável ligado ao Pd(II) por uma ligação  $\sigma$ . Este complexo sofre posteriormente rotação em torno da ligação

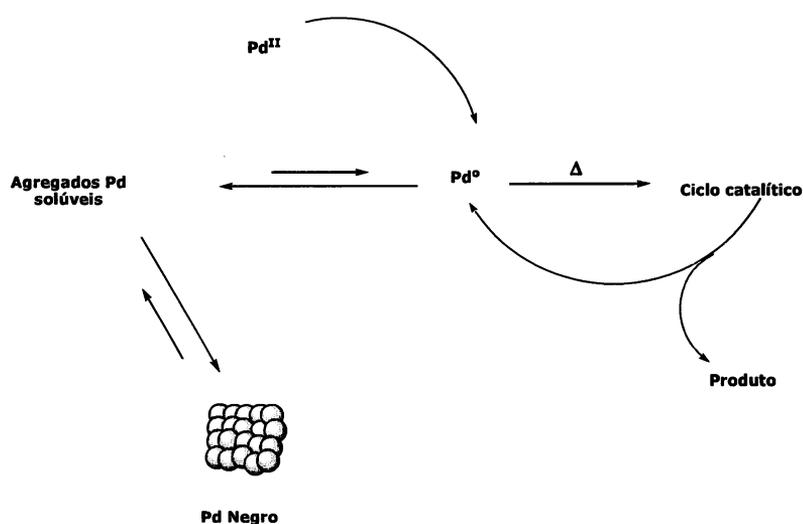
C-C de modo a permitir que o hidrogénio  $\beta$  e o Pd(II) fiquem numa posição coplanar (figura I.20).<sup>[63,69,70,74]</sup>



**Figura I.20** – Esquema da rotação da ligação C-C do alceno na reacção de Heck.

Assim, é possível que ocorra a eliminação *syn* do hidrogénio  $\beta$ , originando um alceno substituído de configuração *trans* (que é posteriormente eliminado do sistema) e a espécie inactiva de Pd(II), ou seja,  $\text{HPdXL}_2$ . De modo a que o ciclo continue, a regeneração da espécie catalítica activa  $\text{PdL}_2$  é efectuada pela adição de uma base, normalmente aminas terciárias (por exemplo:  $\text{NEt}_3$ ) ou sais inorgânicos (por exemplo:  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), para remover o  $\text{HX}$  do complexo inactivo  $\text{HPdXL}_2$  permitindo assim que o ciclo catalítico se repita.<sup>[63]</sup>

Nesta fase o catalisador pode entrar novamente no ciclo catalítico ou agregar-se para formar “clusters” de paládio solúvel, que posteriormente formam indesejáveis precipitados de espécies de paládio negro. Este último processo é auto catalisado e retira rapidamente do sistema todo o paládio disponível, inviabilizando posteriores ciclos catalíticos (figura I.21).<sup>[64,75,76]</sup>



**Figura I.21** – Esquema de formação de espécies de paládio negro.

### I.3.2 – Desenvolvimentos mecanísticos

Recentemente, têm sido desenvolvidos diversos trabalhos de investigação, incluindo estudos teóricos para a completa elucidação do mecanismo da reacção de Heck, principalmente no que concerne ao passo de inserção do alceno. A tarefa é colossal, considerando as inúmeras possibilidades de condições reaccionais, de substratos e reagentes, assim como a elevada sensibilidade desta reacção a pequenas alterações nas condições reaccionais. Muitas das investigações realizadas sobre estes processos mecanísticos são efectuadas a baixas temperaturas, o que pode excluir a observação de intermediários de elevada energia envolvidos na catálise a temperaturas reaccionais convencionais (normalmente cerca de 140°C).<sup>[63]</sup>

Usando técnicas electroquímicas, Amatore e Jutand contribuíram de forma significativa para a elucidação mecanística, através da identificação de precursores catalíticos efectivos e dos seus intermediários.<sup>[63,77]</sup> Estes investigadores foram os primeiros a revelar o mecanismo de Heck baseado no sistema  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2 + n \text{PPh}_3]$ , que se verificou mais complexo do que se pensara inicialmente. Assim, propuseram que o complexo formado inicialmente da mistura de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  com  $n$  equivalentes de  $\text{PPh}_3$  (onde  $n \geq 2$ ), gera a espécie instável **A** ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ ), como se pode observar nas figuras I.22 e I.23.<sup>[63]</sup>

A trifenilfosfina ligada ao paládio provoca a redução intramolecular do complexo, gerando uma espécie de curto tempo de vida  $\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)(\text{OAc})^-$ , que após coordenação com outra molécula de trifenilfosfina resulta na formação da espécie activada **B** (figura I.22 e I.23), com a qual se inicia o ciclo catalítico de Heck.<sup>[63]</sup>

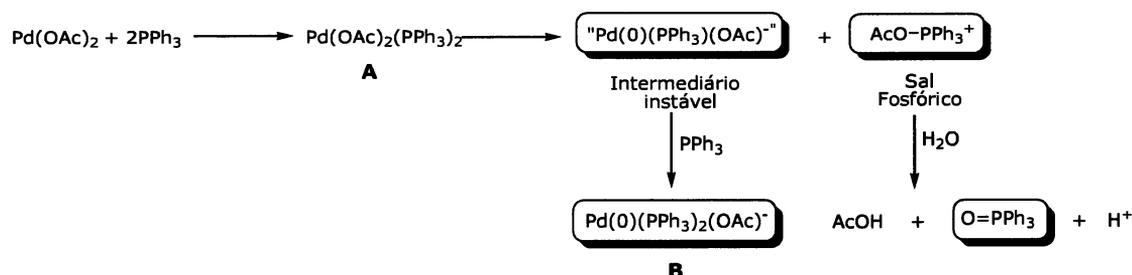
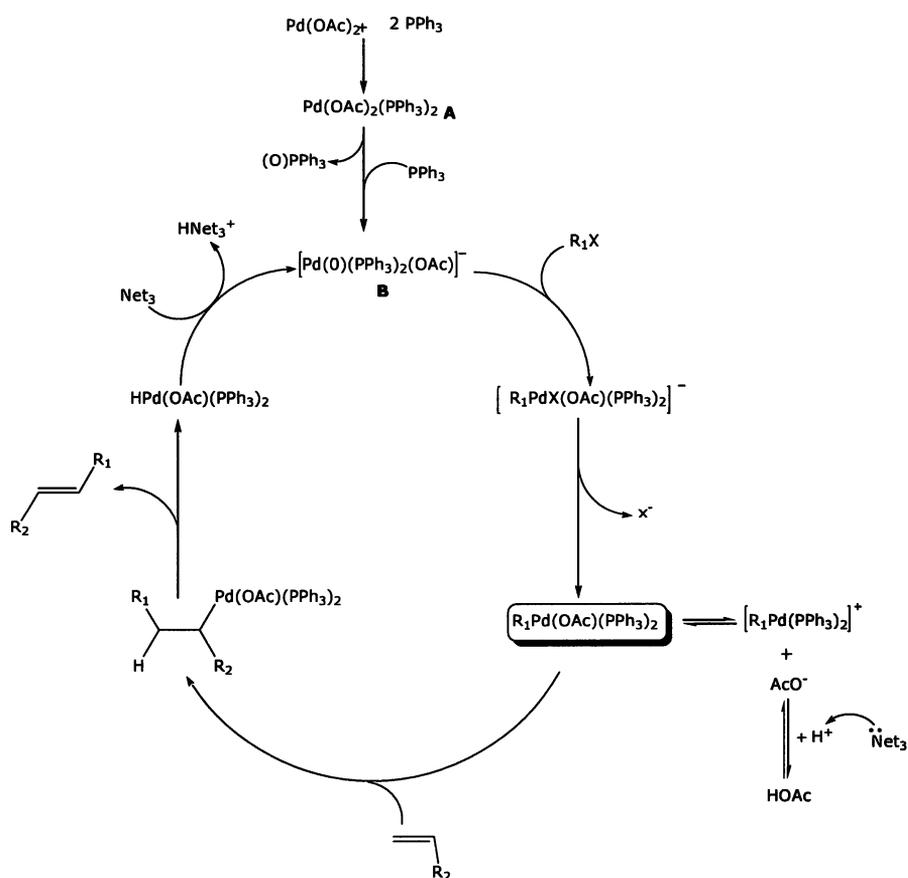


Figura I.22 – Formação de espécies activas catalíticas do ciclo de Heck.

A trifenilfosfina reduzida forma sais fosfóricos e a presença extrínseca de água resulta na formação de ácido acético, óxido de trifenilfosfina e protões.<sup>[63]</sup>

A adição oxidativa de  $R_1X$  no complexo aniónico **B**, processa-se rapidamente para dar um complexo aniónico pentacoordenado de transição. Após a perda do haleto  $X^-$ , é formado o intermediário reactivo chave, ou seja, a espécie neutra  $trans-R_1Pd(OAc)(PPh_3)_2$ . Este intermediário é muito diferente do que era proposto pelo mecanismo tradicional, onde o complexo resultante da adição oxidativa era o  $trans-R_1PdXL_2$ .<sup>[63]</sup>



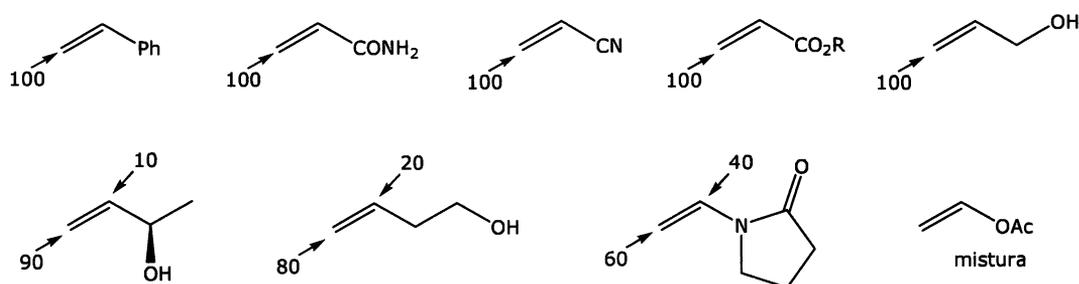
**Figura I.23** – Mecanismo para o ciclo catalítico  $Pd(OAc)_2 + n PPh_3$  proposto por Amatore e Jutand.

Diferentes intermediários podem ser formados nas reacções de Heck quando se usam brometos e cloretos de arilo, uma vez que o tipo de anião ( $X^-$ ) envolvido desempenha um papel importante na definição da estrutura e reactividade dos intermediários resultantes da reacção.<sup>[63]</sup>

Têm também sido efectuados estudos com outros catalisadores de paládio, como por exemplo o  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  e o  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , verificando-se que a reactividade e selectividade do catalisador não pode ser descrita adequadamente através de um diagrama simples. Em cada exemplo, é claramente observado que os intermediários da reacção e as suas subseqüentes reactividades estão intimamente associadas com o catalisador, substratos, aditivos e condições reaccionais. Assim, da descoberta de novos sistemas catalíticos ao longo dos últimos anos, têm resultado diversas hipóteses mecanísticas, que têm sido submetidas a inúmeros debates e especulações.<sup>[63]</sup>

### I.3.3 – Regioquímica da reacção de Heck

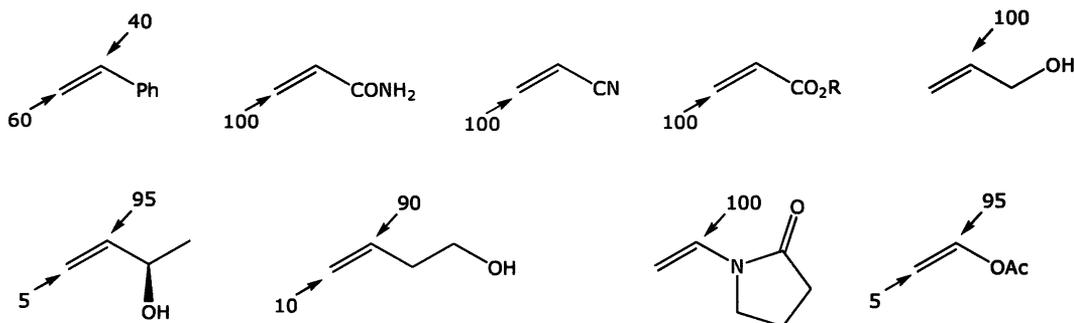
A regioquímica da reacção de Heck é normalmente determinada pela estereoquímica e natureza do grupo R do alceno. Grupos electroaceitadores ligados ao alceno, conduzem quase exclusivamente a produtos  $\beta$  arilados, enquanto substituintes electrodoadores promovem um aumento da proporção de produtos  $\alpha$  arilados (figura I.24).<sup>[69,70,78]</sup>



**Figura I.24** – Regioquímica da adição e posições preferenciais de formação da ligação com o grupo arilo, utilizando complexos neutros de paládio.

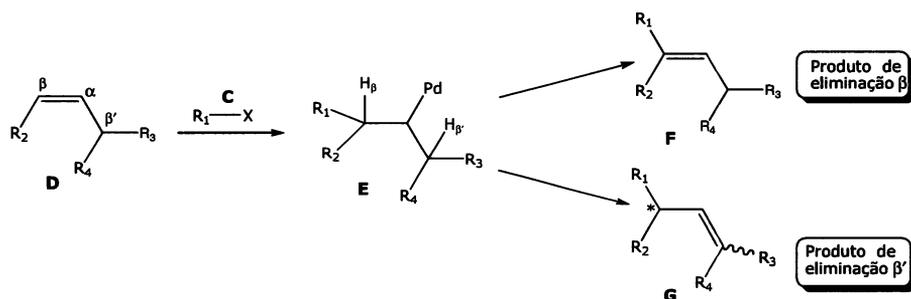
No caso dos complexos Pd catiónicos, a regioquímica é afectada pelos sistemas electrónicos dos substituintes dos alcenos. Os complexos de paládio catiónicos aumentam a polarização dos alcenos favorecendo a transferência

electrónica do grupo vinilo ou arilo para o lado de menor densidade electrónica (figura I.25).<sup>[69,70]</sup>



**Figura I.25** – Regioquímica da adição e posições preferenciais de formação da ligação com o grupo arilo, utilizando complexos catiónicos de paládio.

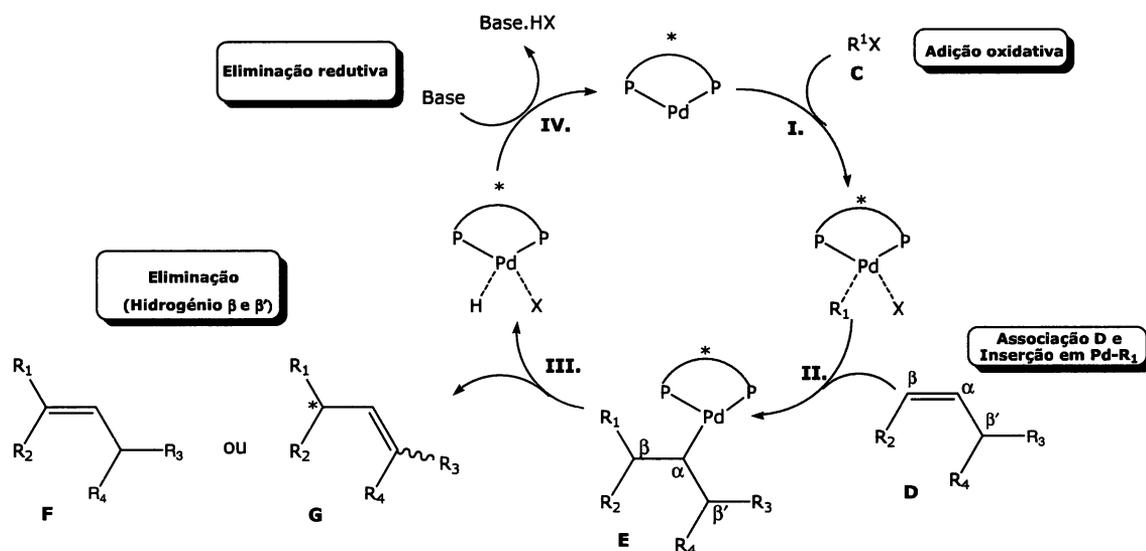
No passo de inserção migratória na reacção de Heck intermolecular (figura I.18, pg. 35), a regioquímica é dependente dos efeitos electrónicos e impedimento estereoquímico do substrato, do que pode resultar uma fraca regioselectividade da reacção. Desta forma, este passo tem sido reconhecido como o principal responsável pela estereoquímica e regioquímica do produto final. O passo de eliminação reductiva do ciclo catalítico, promove a formação do alceno via eliminação de hidrogénio  $\beta$ . Este passo catalítico é dificultado quando o alceno possuiu dois hidrogénios  $\beta$  ( $\beta$  e  $\beta'$ ), tornando-se mais evidente quando se tem um alceno não terminal. Nestes casos, o alceno pode ser eliminado do complexo de paládio para formar dois produtos diferentes (figura I.26).<sup>[62,79,80]</sup>



**Figura I.26** – Reacção de Heck com alcenos dissustituídos que apresentam hidrogénios  $\beta$  e  $\beta'$ .

O mecanismo da reacção de Heck (figura I.27) com ligandos fosfina bidentados é geralmente aceite como um ciclo catalítico de quatro etapas individuais:<sup>[62,66,80]</sup>

- I.** Adição oxidativa de **C** ( haleto de arilo ou vinilo ou triflato) a um complexo de Pd(0), resultando um complexo de Pd(II);
- II.** Coordenação e *syn*-inserção de um substracto alceno **D** na ligação Pd-R<sub>1</sub> do complexo de Pd (II), do qual resulta **E**;
- III.** Eliminação do hidrogénio β ou β' de **E** para originar **F** ou **G**;
- IV.** Regeneração, sob a influência da base, do complexo de Pd(0) por eliminação reductiva de HX do complexo de Pd(II).



**Figura I.27** – Mecanismo geral da reacção de Heck com alcenos dissustituídos que apresentam hidrogénios β e β'.

Assim, podem considerar-se três grandes factores que determinam a selectividade da reacção de Heck:

- I.** A regioselectividade da formação da ligação Pd-R<sub>1</sub> no passo de adição oxidativa, para alcenos assimétricos, é fortemente dependente da natureza do ambiente estereoquímico e electrónico induzido por R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub>. A falta de selectividade, que de alguma forma limita a eficiência da reacção, pode ser superada pela escolha apropriada de ligandos quirais e de condições reaccionais adequadas.<sup>[62,66]</sup>

- II.** O problema da eliminação do hidrogénio  $\beta$  e  $\beta'$ , no passo de eliminação redutiva, complica o problema da regioselectividade. Desta forma, na maioria das reacções de Heck referenciadas, a solução do problema da regioselectividade é efectuada através do uso de substratos simples de alcenos monossustituídos e acentuadamente assimétricos quer a nível estereoquímico, quer a nível electrónico, como por exemplo os ésteres de acrilatos  $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{R}$ . No entanto, apesar de constituir um método relativamente eficiente para a síntese de acrilatos  $\beta$ -substituídos, a possibilidade de formação de um centro quiral terciário é perdida pela impossibilidade de eliminação do hidrogénio  $\beta'$ .<sup>[62,66]</sup>
- III.** O controlo da regioselectividade no passo de eliminação redutiva, não impede o mecanismo de reversibilidade, do qual resulta a reinserção do alceno **G** na espécie Pd-H, regenerando o complexo **E** ou gerando um regioisómero de **E** com o paládio ligado ao mesmo carbono que  $\text{R}_3$  e  $\text{R}_4$ . No entanto, têm sido desenvolvidas algumas metodologias para evitar este problema, envolvendo a adição de sais de tálio ou de prata à mistura reaccional. Os sais de prata são normalmente preferidos devido à sua baixa toxicidade e à possibilidade de aumentarem a enantioselectividade.<sup>[62,66]</sup>

A formação preferencial de **G** e não de **F** é essencial para que ocorra a reacção assimétrica de Heck. Desta forma, a análise dos factores que controlam o processo de eliminação redutiva do hidrogénio  $\beta$  ou  $\beta'$  e os consequentes pré-requisitos para assegurar a predominância da via sintética desejada, têm sido frequentemente investigados.<sup>[62,66]</sup>

Outras metodologias para o controlo da regioselectividade no passo de eliminação redutiva, no ciclo catalítico, envolvem a escolha de radicais (R) adequados para controlar a relativa estabilidade termodinâmica dos possíveis produtos. A estratégia mais frequente consiste em utilizar como  $\text{R}_3$  ou  $\text{R}_4$  grupos OH ou OR, gerando assim um enol que na maioria dos casos tautomeriza para formar o respectivo aldeído, cetona ou enol éter. Uma estratégia também utilizada, reside na escolha para  $\text{R}_3$  ou  $\text{R}_4$  de um grupo alcenilo, que resulta na formação de um dieno conjugado como produto. Os problemas de regioselectividade devidos à isomerização do alceno, também podem ser ultrapassados através do desenvolvimento de uma nova geração

de ligandos que se dissociem mais rapidamente dos produtos, de modo a melhorar tanto a enantioselectividade como o controlo da regioselectividade, e assim aumentar a potencialidade da reacção. Qualquer das metodologias referidas, para além da escolha de um substrato cíclico, pode ser interpretada como um meio para deslocar a reacção no sentido dos produtos ("driving force").<sup>[62,66]</sup>

Simplificando, pode concluir-se que os factores chave para o uso da reacção de Heck com sucesso na síntese química, residem na identificação do tipo de alceno (electroaceitador ou electrodoador) e do tipo de electrófilo (labilidade do grupo de saída) envolvidos, de forma a permitir a escolha das condições reaccionais apropriadas para maximizar a conversão no produto final pretendido.<sup>[81]</sup>

### **I.3.4 – Limitações da reacção de Heck**

#### **I.3.4.1 – A força da ligação C-X**

A adição oxidativa de Ar-X para gerar a espécie de paládio(0), tem sido o passo mais bem estudado da reacção de Heck, uma vez que é uma etapa inicial comum para muitas reacções catalizadas por este metal, envolvendo substratos de halogenetos de arilo. A força da ligação destes halogenetos segue a ordem  $\text{Ar-Cl} > \text{Ar-Br} > \text{Ar-I}$ , o que corresponde ao observado experimentalmente para as energias de dissociação da ligação Ar-X com valores de 96, 81 e 65 kcal/mol, respectivamente. Esta tendência reflecte-se igualmente na capacidade dos halogenetos de arilo sofrerem reacções de adição oxidativa com complexos de paládio(0), seguindo a ordem:  $\text{ArCl} < \text{ArBr} < \text{ArI}$ . Os halogenetos de arilo com substituintes electrodoadores dificultam a adição oxidativa pelo que são designados como "reagentes desactivados", em contraste com os halogenetos de arilo deficientes em electrões referidos como "reagentes activados".<sup>[63]</sup> Baseado nestes pressupostos, não é surpreendente que as condições reaccionais desenvolvidas para as reacções de Heck incidam no uso de iodetos de arilo como substratos. Existem contudo um certo número de vantagens no

desenvolvimento de metodologias, para aumentar a eficiência do uso de brometos de arilo e os sinteticamente mais interessantes cloretos de arilo:<sup>[63]</sup>

- a. Os iodetos de arilo são frequentemente mais caros que os respectivos cloretos e brometos, sendo também dos menos usados em termos de economia de átomos,<sup>[63]</sup>
- b. Os cloretos de arilo estão mais disponíveis,<sup>[63]</sup>
- c. Os cloretos de arilo são inerentemente mais “robustos” e toleraram um vasto leque de protocolos reaccionais.<sup>[63]</sup>

Assim, um dos principais desafios da química das reacções de Heck passa pelo desenvolvimento de sistemas eficientes que possam atingir elevados rendimentos em cloretos de arilo desactivados como por exemplo o 4-cloroanisol (figura I.28).<sup>[63]</sup>

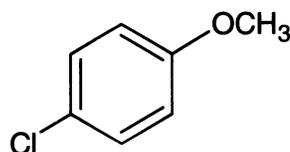


Figura I.28 – Molécula de 4-cloroanisol.

#### I.3.4.2 – A clivagem da ligação P-C e a decomposição catalítica

Os cloretos e brometos de arilo em condições reaccionais moderadas, são frequentemente muito pouco reactivos para reacções de adição oxidativa, obrigando ao uso de temperaturas mais elevadas que as usadas para os iodetos de arilo. Os ligandos de triarilfosfinas têm sido tradicionalmente utilizados na reacção de Heck, para promover o aumento do tempo de vida útil do catalisador, embora temperaturas superiores a 120°C conduzam frequentemente à degradação competitiva deste e à formação de produtos secundários indesejados, por clivagem térmica da ligação P-C de um ligando de fosfina coordenado. A clivagem da ligação P-C foi pela primeira vez observada a 60°C, em complexos de  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{Ph})(\text{I})$ , sendo sub-

sequentemente identificada para os cloretos e brometos activados ou desactivados, mas a temperaturas mais elevadas (figura I.29).<sup>[63, 69]</sup>

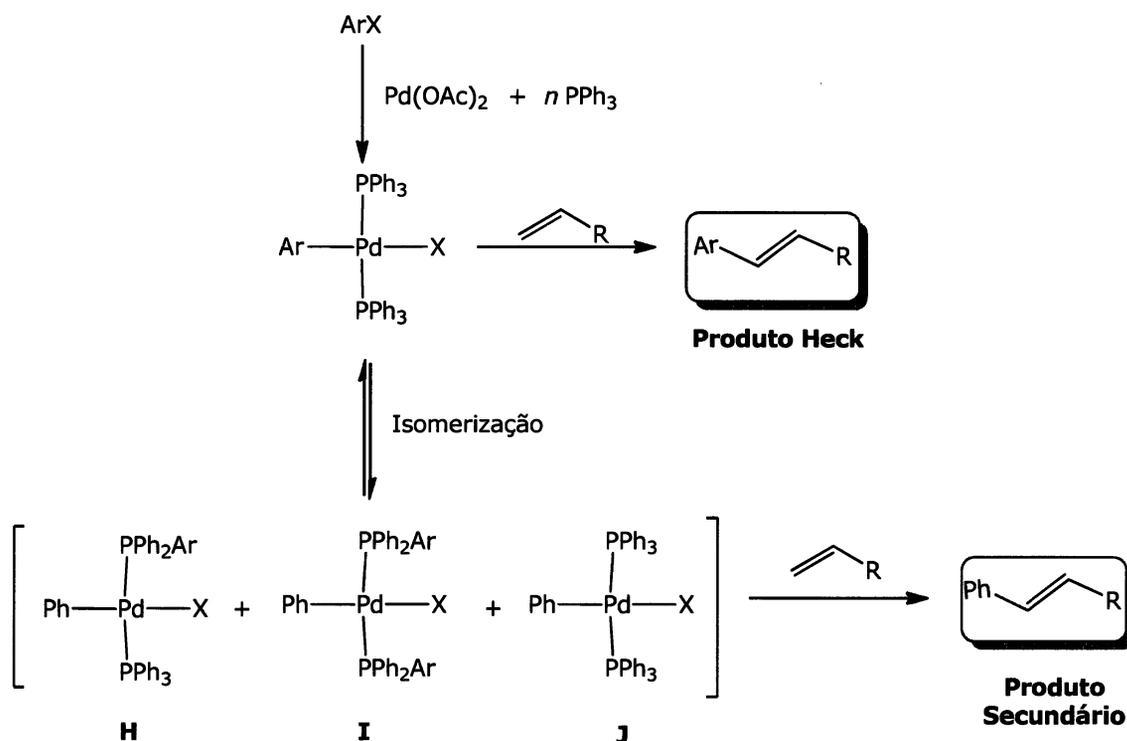


Figura I.29 – Mecanismo da clivagem da ligação P-C.

A adição oxidativa de  $\text{ArX}$  ( $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$ ) origina o intermediário  $\text{trans-ArPdX(PPh}_3)_2$ , que pode reagir com o alceno  $\text{H}_2\text{C=CHR}$  para formar o produto de Heck esperado. Este complexo além de estar sujeito à clivagem da ligação P-C e à possível reacção com um grupo arilo, pode ainda originar o intermediário isomerizado **H** (dados experimentais demonstram que podem ser clivados até um máximo de dois grupos fenil por ligando de fosfina). Subsequentemente, o rearranjo intramolecular da fosfina em **H**, conduz à formação de **I** e **J**, podendo estes posteriormente reagir com o alceno para originar produtos secundários indesejáveis.<sup>[63]</sup>

A estabilidade térmica dos complexo do tipo  $[\text{Pd(PPh}_3)_2(\text{Ph})(\text{X})]$  ( $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$  e  $\text{I}$ ) tem sido estudada com detalhe, verificando-se que o rearranjo do grupo arilo nos complexos de iodeto de arilo, é mais provável que o dos seus análogos brometos e cloretos. Pelo contrário, a presença de grupos

aceitadores de electrões, quer no ligando de fosfina, quer nos grupos arilo ligados ao paládio, impede o indesejável rearranjo do grupo arilo.<sup>[63]</sup>

Desta forma, diversos mecanismos têm sido propostos para a reacção de clivagem da ligação Pd-C nos sistemas de  $[Pd(OAc)_2 + PPh_3 + alceno]$ , os quais incluem a migração nucleofílica 1,2 do grupo fenil da fosfina para o átomo de paládio e a adição oxidativa numa ligação P-Ph para as espécies de paládio(0). Uma das vias alternativas envolve a adição reversível e eliminação de sais fosfónios quaternários  $Ar^1Ar^2_3P^+X^-$  dos complexos de arilo paládio(II).<sup>[63]</sup> A clivagem da ligação P-C é também vista como o principal factor para a decomposição das espécies catalíticas, pela formação de complexos subcoordenados instáveis que promovem a precipitação na solução de paládio negro.<sup>[63,76]</sup>

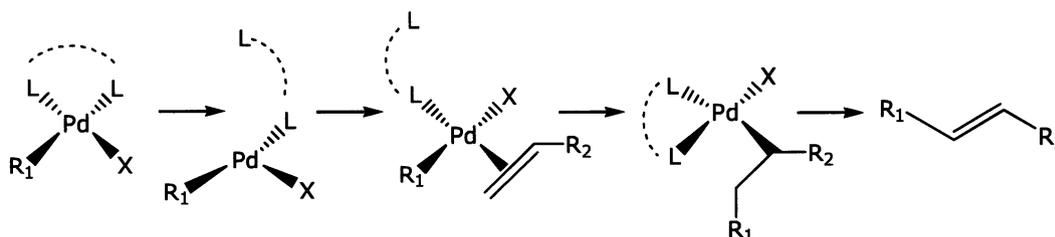
Simplificando, pode dizer-se que a presença dos ligandos permite a estabilização das espécies de paládio no ciclo catalítico, de forma a prevenir a desactivação do catalisador. Um procedimento lógico para o desenvolvimento de métodos para activar brometos e cloretos de arilo para a química das reacções de Heck, poderá passar eventualmente pela modificação dos ligandos existentes ou aplicar os já conhecidos de uma nova forma. Contudo, segundo alguns autores, é impossível prever com precisão a qualidade dos ligandos, pelo que os avanços até à data são na sua maioria devido a tentativas e erros.<sup>[63,82]</sup>

### 1.3.5 - Reactividade

A velocidade da reacção de Heck é predominantemente determinada pela natureza do grupo de saída X ( $X=N_2>I>>OTf>Br>>Cl$ ), no passo de adição oxidativa.<sup>[83]</sup>

Para os reactivos iodetos é necessário pouca energia de activação, não sendo necessário a adição de ligandos para a reacção de adição oxidativa. Apesar de apresentarem algumas desvantagens em comparação com os seus homólogos brometos e cloretos, os iodetos são mais adequados para a reacção tradicional de Heck, devido ao forte efeito *trans* do átomo de iodo

(I>Br>Cl) que enfraquece a ligação Pd-L.<sup>[83]</sup> Como já foi referido os halogenetos de arilo deficitários em electrões submetem-se mais facilmente às condições de Heck, que os seus congéneres ricos em electrões, promovendo o aumento da velocidade da reacção de adição oxidativa, pelo enfraquecimento da ligação Ar-X.<sup>[63,83]</sup> Esta tendência também é observada em cloretos e brometos de arilo.<sup>[63]</sup> É também importante referir que ligandos doadores ligados à fosfina, facilitam a adição Ar-X em espécies de paládio(0) ricas em electrões.<sup>[83]</sup> No entanto, em sistemas com bons grupos de saída, é sugerido que a inserção migratória seja o passo limitante da velocidade da reacção. Investigações, usando dois alcenos terminais como o acrilato de metilo pobre em electrões e o éter butil-vinílico rico em electrões, demonstraram que complexos neutros de paládio reagem mais facilmente com alcenos pobres em electrões (bons aceitadores  $\pi$  e pobres doadores  $\sigma$ ), para a obtenção do produto final (figura I.30).<sup>[83]</sup>



**Figura I.30** – Processo de inserção migratória em complexos de paládio e formação do alceno substituído ( $R_1$ = arilo ou vinilo;  $R_2$ = grupo electroattractor; L= ligando; X= bom grupo de saída).

### I.3.6 – Condições reaccionais

A literatura existente sobre reacções de Heck, destaca como factores influentes na sua velocidade e selectividade, as alterações ao nível de ligandos, bases, contra-íões, substratos, alcenos, solventes e temperatura. Por outro lado, é importante referir que uma pequena variação na estrutura do substrato, na natureza da base, nos ligandos, na temperatura, etc..., conduz a resultados imprevisíveis. Assim, é importante realçar os efeitos resultantes, principalmente das alterações de ligandos, de bases, de solventes e da temperatura, na obtenção do produto final.<sup>[82-88]</sup>

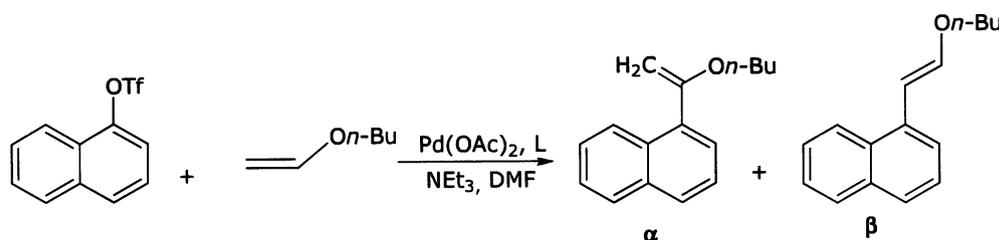
#### I.3.6.1 – Ligandos

A escolha de um ligando tem um efeito considerável na selectividade e reactividade da reacção de Heck. Os ligandos normalmente influenciam todos os passos do ciclo catalítico de Heck, e um óptimo ligando para a reacção de adição oxidativa, pode ter um efeito oposto no passo de inserção migratória. Para formar produtos lineares, são geralmente utilizados ligandos monodentados de fosfina para activar o complexo catalítico, como a trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) ou tri-*o*-toluidinafosfina ( $\text{P}(o\text{-tol})_3$ ), enquanto que ligandos bidentados de fosfinas, são utilizados na formação de produtos ramificados.<sup>[83]</sup> Uma combinação catalítica frequentemente utilizada é a de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  e 2 a 4 equivalentes de  $\text{PPh}_3$ .<sup>[81,89]</sup> Estudos recentes acerca da reacção estequiométrica entre o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  com a  $\text{PPh}_3$ , revelaram que ocorre uma rápida transformação em solventes polares como a dimetilformamida (DMF) com formação de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ .<sup>[81]</sup>

Em arilações com o éter butil-vinílico, substrato rico em electrões, foi claramente revelado que o ligando é fundamental na regioselectividade resultante (tabela I.3). Na ausência do ligando de fosfina, verifica-se um rendimento reaccional muito baixo e uma regioselectividade quase nula, enquanto que na presença de triarilfosfinas se observa a sua fraca coordenação ao paládio, resultando em reacções lentas e de baixa selectividade  $\alpha$  ( $\alpha/\beta=63/37$ ). Curiosamente, os ligandos monodentados mais

simples de alquilfosfinas, proporcionam uma elevada selectividade  $\alpha$ , embora a sua aplicabilidade seja condicionada pela sua sensibilidade ao ar. Resultados obtidos com ligandos bidentados mais fortemente coordenados, mostram que apenas se origina o produto resultante da forte selectividade  $\alpha$ , à excepção da 1,1-bis(difenilfosfina) de metano (dppm) que apresenta uma selectividade  $\beta$  bastante superior em relação aos outros ligandos de fosfina bidentados.<sup>[83]</sup>

**Tabela I.3** – Razão molar entre o ligando e o Pd(OAc)<sub>2</sub>, na arilação de Heck com diferentes ligandos.



<i>L</i> (L/Pd)	$\alpha/\beta$
Nenhum	55/45
Ph <sub>3</sub> (2)	63/37
P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> (2)	63/37
PCH <sub>3</sub> Ph <sub>2</sub> (3)	99/01
P(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph (3)	99/01
dppm (2)	80/20
dppe (2)	99/01
dppp (1.1)	99/01
dppb (2)	99/01
dppf (1.1)	99/01

A importância do ligando de fosfina na regioselectividade, é ainda mais evidente no exemplo da figura I.31, com a obtenção exclusiva de produtos em função do ligando usado.<sup>[90]</sup>

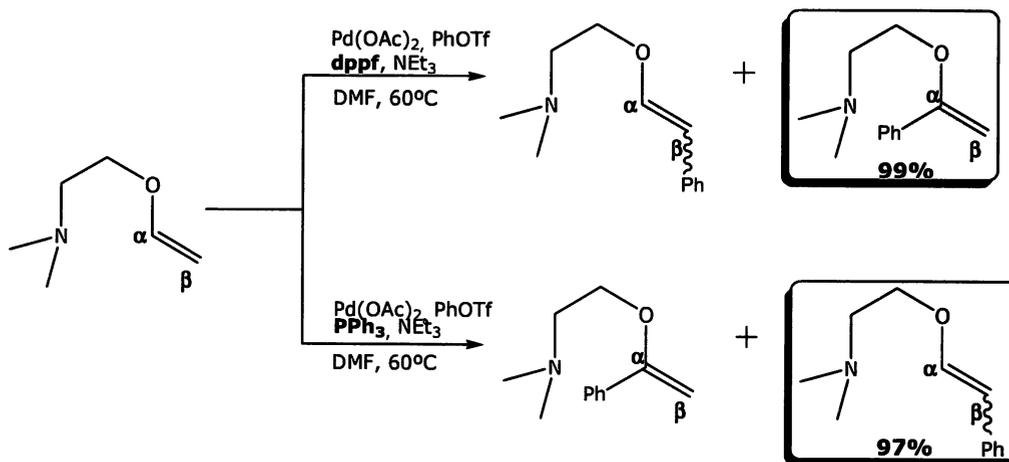
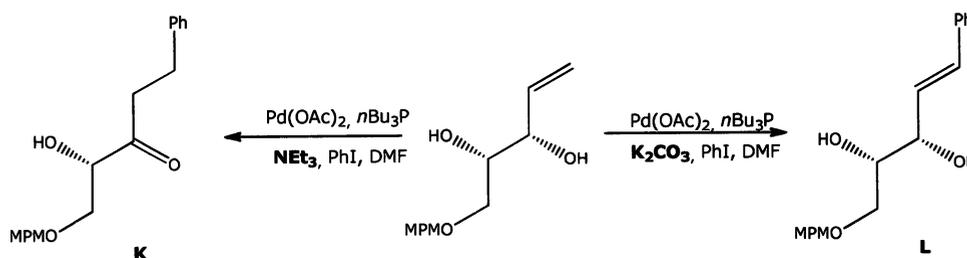


Figura I.31 – Reacção de arilação de Heck com fosfinas mono e bidentadas.

### I.3.6.2 – Bases

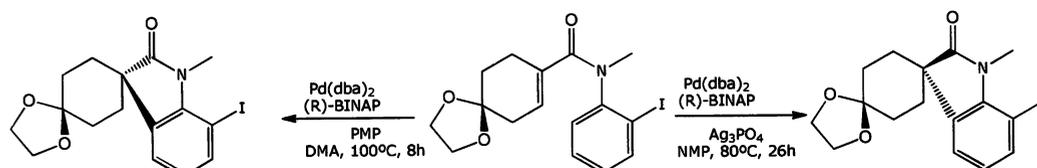
A função da base na reacção de Heck tem sido frequentemente discutida, pois geralmente assume-se que a principal função desta seja a regeneração da espécie catalítica activa PdL<sub>2</sub>, através da remoção de HX do complexo inactivo HPdXL<sub>2</sub>, permitindo que o ciclo catalítico se repita (figura I.18, pg. 43).<sup>[83,88]</sup> As bases mais frequentemente utilizadas são as aminas terciárias, particularmente a trietilamina (NEt<sub>3</sub>), apesar da base 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (PMP), mais estável e impedida estereoquimicamente, tenha sido utilizada com sucesso a temperaturas elevadas. Bases inorgânicas como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> e KOAc, também têm sido utilizadas regularmente na reacção de Heck.<sup>[83]</sup> Normalmente são utilizados entre 3 a 5 equivalentes de base, embora seja apenas necessário 1 equivalente.<sup>[88]</sup>

Em alguns sistemas, a mudança da base pode ter um efeito crucial no produto resultante, como foi verificado por Kang *et al.*, em que a alteração de  $\text{NEt}_3$  por  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , influenciou o passo de eliminação  $\beta$  favorecendo a formação do diol (**L**) em vez da cetona saturada (**K**) (figura I.32).<sup>[83]</sup>



**Figura I.32** – Efeito directo da base utilizada na formação do produto de arilação de Heck.

Um outro exemplo da influência da base no decurso da estereoquímica da reacção foi verificado por Overman (figura I.33).<sup>[70, 91]</sup>



**Figura I.33** – Efeito da base na estereoquímica do produto.

### I.3.6.3 – Solventes

Apesar de uma grande diversidade de solventes poderem ser utilizados nas reacções de Heck, os solventes polares apróticos como o solvente padrão DMF, os mais termoestáveis DMA e NMP e os solventes de baixo ponto de ebulição  $\text{CH}_3\text{CN}$  e THF, são os de maior aplicabilidade.<sup>[83,88]</sup> Estes solventes têm a particularidade de estabilizar os complexos de paládio por fraca coordenação. Em reacções de Heck assimétricas e regioselectivas, o DMSO melhora a selectividade e a reactividade. Também têm sido muito investigados

os solventes menos polares como o benzeno e o tolueno, por proporcionarem reactividades e selectividades nas reacções assimétricas de Heck.<sup>[83]</sup>

Sulikowski *et al.* observou que a selecção do solvente é fundamental para a ciclização enantioselectiva de Heck e consequente isomerização. Enquanto que a ciclização de Heck em DMF gera a enamida (**M**), o uso de THF como solvente conduz à indolizidina aquiral (**N**) (figura I.34).<sup>[83]</sup>

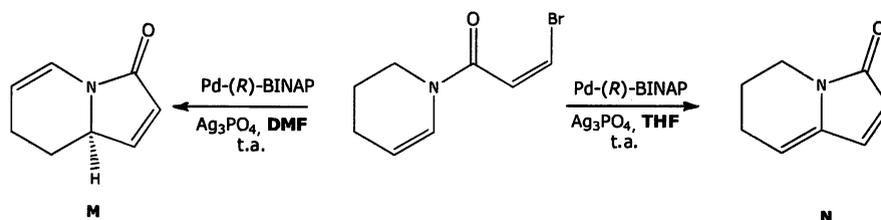


Figura I.34 – Efeito do solvente na formação do produto da vinilação intramolecular de Heck.

Recentemente têm sido usados líquidos iónicos, como por exemplo o [bmim][PF<sub>6</sub>], o [C<sub>6</sub>py][Cl] e o [pmim][Cl], como solventes nas reacções de Heck, com resultados promissores (figura I.35).<sup>[92, 93]</sup>

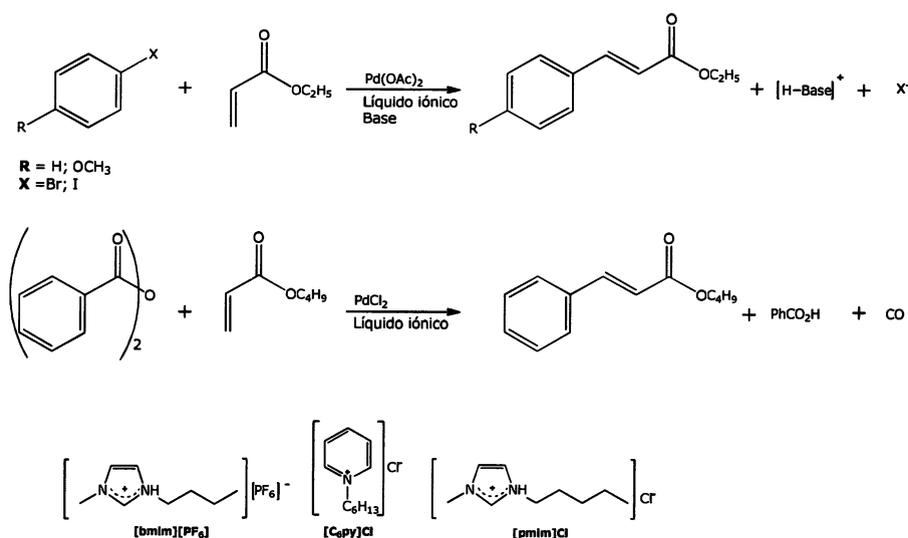
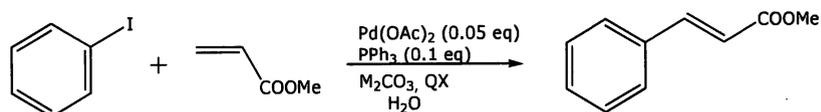


Figura I.35 – Reacções de Heck, de haletos de arilo e anidridos, em líquidos iónicos.

### I.3.6.4 – Temperatura

A reacção de Heck é realizada numa vasta gama de temperaturas que vão desde a temperatura ambiente aos 140°C.<sup>[69, 88, 94]</sup> Estudos efectuados, revelaram bons rendimentos nas reacções de arilação do acrilato de metilo realizadas à temperatura ambiente, apesar de geralmente a velocidade reaccional diminuir significativamente com a diminuição da temperatura (tabela I.4).<sup>[61]</sup>

**Tabela I.4** – Reacção de arilação do acrilato de metilo em água, sem solventes orgânicos e catalizada por Pd. Efeitos da variação da base, dos sais de tetraalquilamónio (QX), da temperatura e do tempo no rendimento da reacção.



Base	QX	Temperatura / Tempo	Rendimento (%)
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	50°C / 2h	5
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl	50°C / 2h	98
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBr	50°C / 2h	95
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ou Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub>	50°C / 2h	95 – 98
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl	25°C / 24h	98
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBr	25°C / 24h	80
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCISO <sub>4</sub>	25°C / 24h	98

Os brometos e os cloretos de arilo, devido ao facto de serem menos reactivos que os respectivos iodetos no passo de adição oxidativa, requerem temperaturas superiores para a reacção de Heck. No entanto, quando o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>\PPh<sub>3</sub> é utilizado a temperaturas elevadas, normalmente acima dos 100°C, o grupo fenilo é clivado do ligando de fosfina no complexo aril-paládio(II) formado no passo de adição oxidativa. Este problema, já referido, promove a decomposição prematura do catalisador de Pd, formando o designado paládio negro, conduzindo ao acoplamento do

grupo fenilo ao alceno e à conseqüente diminuição do produto pretendido.<sup>[75,81,95]</sup> Em condições de temperatura moderadas (60°C) e usando clorofórmio como solvente, verifica-se que os complexos de  $\text{ArPd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$  sofrem a clivagem do arilo da fosfina, conduzindo à contaminação do produto, o que resulta num obstáculo significativo ao uso de  $\text{PPh}_3$  com electrófilos pouco reactivos. O desenvolvimento de catalisadores e ligandos estáveis a temperaturas elevadas é um factor determinante para os pouco reactivos cloretos de arilo e também para os brometos com grupos doadores de electrões, já que a temperaturas abaixo dos 100°C, sofrem reacções de adição oxidativa a uma velocidade consideravelmente reduzida.<sup>[81]</sup>



## I.4 - Reacção de Metátese de Olefinas

A fascinante história da metátese de olefinas (ou alcenos) (figura I.36) teve início há quase cinco décadas, quando Anderson e Merckling descreveram a primeira reacção de rearranjo da ligação dupla carbono-carbono na polimerização do norborneno, catalisada por titânio. Em 1967, Calderon e os seus colaboradores classificaram esta redistribuição de ligações duplas carbono-carbono catalisada por metal, como metátese de olefinas, palavra de origem grega “μετάθεση”, que significa transposição. A metátese de olefinas é actualmente uma das mais importantes reacções na síntese química, atraindo um elevado interesse tanto a nível industrial como académico.<sup>[96]</sup>

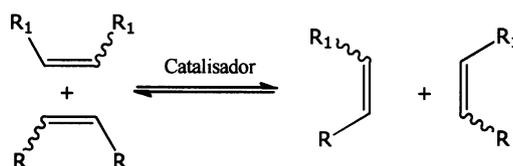


Figura I. 36 – Esquema da metátese de olefinas.

O mecanismo geralmente aceite para a metátese de olefinas foi originalmente proposto por Chauvin e Hérisson em 1970.<sup>[97]</sup> De acordo com este mecanismo, a metátese de olefinas ocorre através de intermediários metalociclobutano, gerados pela coordenação da(s) olefina(s) a um metal alquilideno através de uma série de cicloadições e cicloversões do tipo [2+2] alternadas (figura I.37). Devido à reversibilidade de todas as etapas individuais no ciclo catalítico, é obtida uma mistura em equilíbrio de olefinas. Para que a reacção de metátese seja produtiva e útil, é necessário alterar o equilíbrio numa única direcção. Muitas das explicações mecanicistas iniciais revelaram-se incipientes, e as sofisticadas tentativas usadas para sintetizar metais alquilidenos e metalociclobutanos, conduziram eventualmente à síntese dos primeiros catalisadores de metátese de olefinas. No entanto, vários detalhes do mecanismo de metátese de olefinas, permanecem ainda pouco claros.<sup>[96,98,99]</sup>

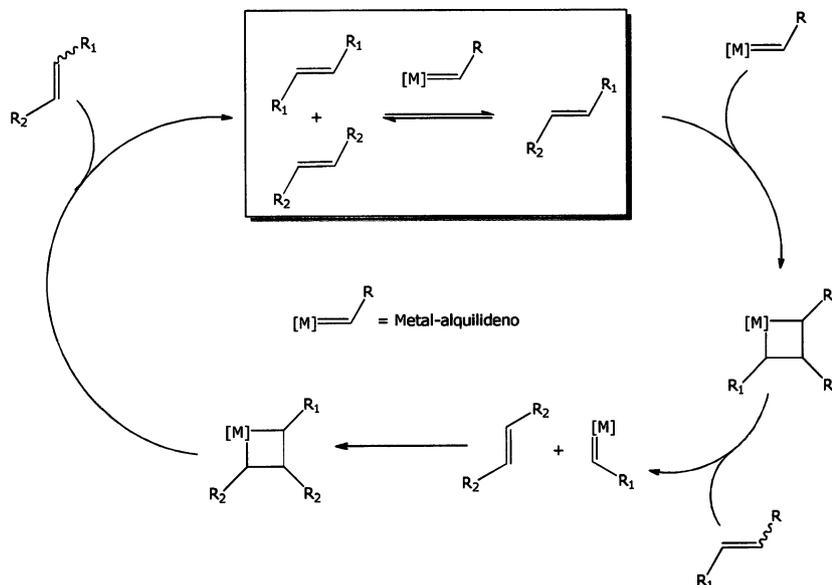


Figura I. 37 - Ciclo catalítico da metátese de olefinas.

Os subtipos mais importantes da metátese de olefinas estão descritos na figura I.38. A polimerização por metátese de abertura de anel (ROMP), de monómeros insaturados contendo anéis com elevada tensão, foi uma das primeiras aplicações comerciais da metátese de olefinas. A força motriz para a ROMP é a libertação da tensão do anel, que origina os produtos polimerizados.

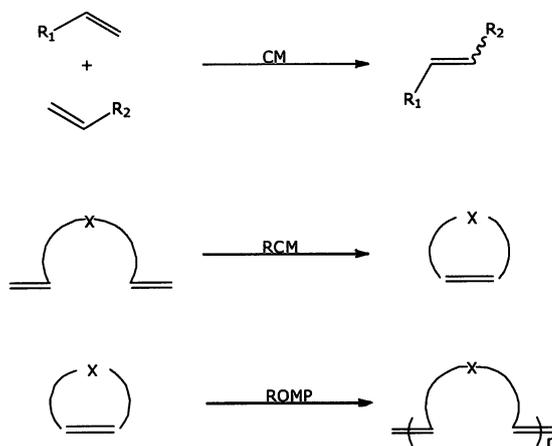


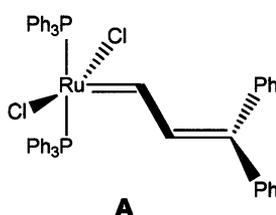
Figura I.38 - Reacções típicas de metátese de olefinas.

A libertação da tensão do anel também determina a natureza irreversível da ROMP, pois a reversibilidade envolveria uma barreira

termodinâmica significativa. Outra reacção deste tipo é a metátese de formação de anel (RCM), bastante utilizada na síntese orgânica. A força motriz para RCM é essencialmente entrópica, já que uma molécula de substrato origina duas moléculas de produto, e além disso, algumas moléculas libertadas nesta reacção são voláteis ou estão no estado gasoso. A RCM é praticamente irreversível e muitas vezes é uma reacção completa. Por outro lado, a metátese cruzada (CM) é uma reacção mais "desafiante" do que a RCM e a ROMP, pois falta-lhe a força motriz entrópica da RCM e a libertação da tensão do anel da ROMP, o que pode levar a rendimentos relativamente baixos do produto-cruzado desejado. Por estas razões, a CM foi uma reacção de metátese subutilizada. Outros tipos de reacções de metátese de olefinas incluem a polimerização por metátese de dienos acíclicos (ADMET), a abertura de anel da metátese cruzada (ROCM), rearranjo do anel da metátese (MRR), e etenólise (metátese cruzada de etileno com uma olefina interna).<sup>[96,98,99]</sup>

Os catalisadores iniciais utilizados na metátese foram sistemas de multicomponentes formados *in situ*, a partir de haletos de metais de transição e de co-catalisadores de metais ligados a grupos alquila. Alguns exemplos representativos incluem o  $WCl_6/EtAlCl_2$ , o  $WCl_6/BuSn_4$ , e o  $MoO_3/SiO_2$ . Ocasionalmente, era adicionado um terceiro componente ao sistema catalítico que funcionava como activador, como disso é exemplo o catalisador de Calderon ( $WCl_6/EtAlCl_2/EtOH$ ). No entanto, estes sistemas catalíticos foram de uso limitado em aplicações de síntese orgânica, principalmente devido às severas condições reaccionais de que necessitavam e dos seus prolongados períodos de iniciação. Além disso, a propagação das espécies não era quantitativa, nem uniforme, do que resultava uma elevada falta de controlo da reacção. Os primeiros catalisadores das reacções de metátese, de componente único, tiveram como base o titânio, o tântalo e o tungsténio, sendo que a síntese dos primeiros membros destas famílias de catalisadores foram descritas no final dos anos 70. Mais tarde, catalisadores bem definidos, baseados em *molibdénio* foram também sintetizados. Infelizmente, apesar da elevada actividade catalítica destes primeiros catalisadores de metais de transição, a sua tolerância algo limitada aos grupos funcionais e elevada sensibilidade ao oxigénio e à presença residual de água, tornaram difícil a sua utilização em muitos casos. Além da necessidade de manuseamento meticuloso, tinham de ser utilizadas estratégias para protecção de grupos

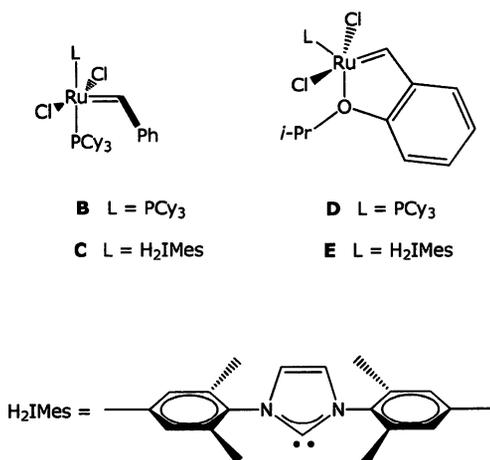
funcionais, que requerem tempo, quando os substratos eram álcoois ou aldeídos. Muitos dos problemas de tolerância a determinados grupos funcionais e ao oxigénio, nestes primeiros sistemas de metais de transição, foram resolvidos pelo desenvolvimento de catalisadores de ruténio. Embora os primeiros artigos sobre a ROMP com catalisadores de ruténio ( $\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})_n$ ), tenham sido publicados no início dos anos 60, este metal de transição “teve que aguardar” mais 20 anos até que no final dos anos 80, voltasse a ser testado em reacções de metátese. Ao contrário dos metais de transição iniciais, o ruténio foi extremamente tolerante ao oxigénio, à água e a grupos funcionais, pelo menos nestes primeiros sistemas. Além disso, uma das descobertas mais importantes nesses estudos foi a sugestão de que as espécies activas seriam os alquilidenos de ruténio. Com base nestes pressupostos, a síntese do primeiro complexo activo envolvido na reacção de metátese, o alquilideno de ruténio (**A**) (figura I.39) foi efectuada em 1992. No entanto, este catalisador revelou uma reactividade relativamente baixa e só foi eficaz no ROMP de olefinas com elevada tensão anelar. [96]



**Figura I.39** - Primeiro complexo de ruténio alquilideno por metátese activa bem definido.

Embora a estrutura básica dos catalisadores usados actualmente à base de ruténio, ainda se assemelhe à do complexo original, composto por um alquilideno de ruténio, juntamente com dois ligandos aniónicos e dois neutros, os catalisadores contemporâneos **B** a **E** (Figura I.40), são muito mais robustos e tolerantes a grupos funcionais. A substituição de um dos ligandos de triciclohexilfosfina, por um ligando carbeno *N*-heterocíclico (NHC), mais volumoso como o  $\text{H}_2\text{IMes}$ , produziu complexos de ruténio **C**, que apresentam melhor actividade catalítica, mantendo a elevada tolerância aos grupos funcionais e a estabilidade térmica de **B**. Além disso, a substituição do segundo ligando de

fosfina por um alquilideno bidentado (complexos **D** e **E**), originou catalisadores, com estabilidade térmica ainda mais elevada.<sup>[96,100]</sup>



**Figura I.40** - Catalisadores de ruténio de primeira e segunda geração para reacções de metátese.

Estudos mais recentes têm conduzido ao desenvolvimento de catalisadores de ruténio que, entre outras, iniciam reacções de metátese de olefinas assimétricas com aplicação em sistemas de solventes aquosos e próticos, ou até mesmo de realizar a exigente formação de ligações duplas de carbono-carbono a partir de carbonos tetrassubstituídos.<sup>[96]</sup>



## I.5 - Reacções de Vinilação

As reacções de acoplamento cruzado onde se aplicam metais de transição revolucionaram a área da síntese orgânica. Em muitas das reacções de acoplamento cruzado para formação de ligações carbono-carbono são usados derivados de estanho (acoplamento de Stille)<sup>[101]</sup> e de boro (acoplamento de Suzuki-Miyaura)<sup>[102]</sup> devido à sua fácil adaptação a uma vasta gama de grupos funcionais. O acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura é especialmente valorizado pois os compostos de boro apresentam muitas vantagens em relação a muitos outros compostos organometálicos, incluindo a facilidade de obtenção e isolamento dos produtos, e também toxicidade mínima, entre outros factores ambientais.

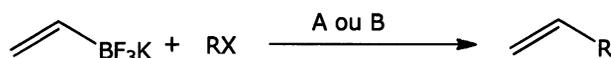
Diversos compostos organoborados têm sido utilizados de forma eficaz em reacções de acoplamento de Suzuki-Miyaura. Por exemplo, os alquenil-dialquilboranos são reagentes muito eficazes, mas que apresentam um peso molecular relativamente elevado produzindo uma elevada quantidade de resíduos, que no final têm de ser separados da mistura reaccional. Os ácidos borónicos e os ésteres borónicos também são muito aplicados em reacções de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura. O uso destes compostos apresenta também algumas desvantagens, pois os ácidos borónicos por vezes são difíceis de purificar porque formam trómeros cíclicos, com a perda de água, originando boroxinas. Os ácidos borónicos são difíceis de distinguir entre uma mistura de boroxinas e água, dificultando a sua determinação estequiométrica. Os ésteres borónicos são frequentemente utilizados como um meio para purificar estas espécies organoboradas, mas alguns desses ésteres são resistentes à hidrólise e/ou difíceis de manusear. Além disso, os di-alcoóis utilizados para originar estes derivados (por exemplo, catecol, pinacol ou dietanolamina) são consideravelmente dispendiosos para o processo global e, têm no final de ser separados do produto pretendido.

Existem também grandes problemas específicos para os ésteres e ácidos borónicos de alqueno no acoplamento de Suzuki-Miyaura, como é o caso do ácido vinilborónico que facilmente polimeriza e não pode ser isolado. Além disso, os ésteres vinilborónicos não apresentam selectividade nas reacções de acoplamento cruzado, originando misturas de produtos associados às reacções de Suzuki-Miyaura e de Heck.<sup>[103]</sup>

Os mais recentes desenvolvimentos neste tipo de reacção de acoplamento cruzado concentraram-se maioritariamente em sistemas catalíticos que facilitem o acoplamento cruzado e expandam a sua eficiência, relegando para segundo plano o aumento da gama de possíveis reagentes organoborados para o respectivo acoplamento.

No que respeita ao uso alternativo de outros derivados organoborados, foi demonstrado que os organotrifluoroboratos de potássio oferecem soluções para muitas das dificuldades que decorrem do uso de compostos organoborados semelhantes. Estes compostos são facilmente preparados pela adição de  $\text{KHF}_2$  a uma variedade de intermediários organoborados. Os compostos trifluoroboratos são sólidos cristalinos monoméricos, que são facilmente isolados e indefinidamente estáveis ao ar. Apesar das suas vantagens, em comparação com outras espécies organoboradas, os organotrifluoroboratos foram pouco utilizados em reacções de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.

Molander *et al*, obtiveram excelentes resultados em reacções de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, com trifluoroboratos de alqueno e haletos de arilo ou triflatos, com o catalisador  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , em THF/água ou *n*-PrOH, usando como base  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ou  $\text{NEt}_3$  (figura I.41).<sup>[103-105]</sup>



R = alqueno ou arilo

X = haleto

A =  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2%),  $\text{Et}_3\text{N}$ , *n*-PrOH

B =  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9%),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , THF- $\text{H}_2\text{O}$

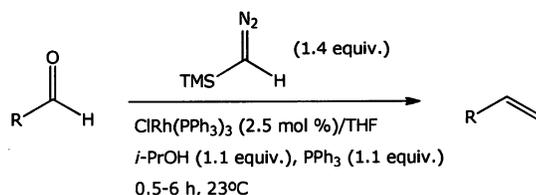
**Figura I.41** - Sistema catalítico de vinilação com trifluoroboratos de alqueno.

## I.6 - Metilenação de Aldeídos

A partir do trabalho pioneiro de Wittig<sup>[106]</sup> a síntese de alcenos por olefinação de compostos carbonílicos tem atingido uma considerável importância devido à simplicidade, conveniência e eficiência desta metodologia. Além dos clássicos íletos de fósforo, outros processos estequiométricos, envolvendo íletos de enxofre e de silício foram igualmente desenvolvidos. Sistemas com metais de transição, como o titânio e o crómio, foram também referenciados para a olefinação de derivados carbonílicos. Apesar das vantagens significativas, ou seja, o elevado rendimento, a selectividade, as condições suaves e a aplicabilidade a um amplo espectro de cetonas, existem vários inconvenientes que persistem nas olefinações, incluindo o uso de quantidades estequiométricas de metais dispendiosos e/ou tóxicos. Recentemente, algumas abordagens sobre olefinações catalisadas por metais de transição foram referenciadas. Vários metais de transição, incluindo Mo, Re, Fe e Ru catalisam a adição do diazoacetato de etilo a aldeídos na presença de trifenilfosfina ou fosfito de trietilo, levando à formação de (*E*)-ésteres conjugados.<sup>[107]</sup>

A extensão destas metodologias para outros reagentes diazo e seus precursores têm sido um grande desafio. O interesse na síntese de novos alcenos levou ao estudo da reactividade do trimetilsilildiazometano com compostos carbonílicos na presença de uma variedade de complexos de metais de transição.

Lebel *et al* obtiveram excelentes resultados na reacção de metilenação de aldeídos com trimetilsilildiazometano, usando como catalisador o complexo de Wilkinson's na presença de trifenilfosfina e 2-propanol. (figura I.42).<sup>[107,108]</sup>



**Figura I.42** - Sistema catalítico de metilenação de aldeídos com trimetilsilildiazometano.



## **II. DISCUSSÃO**

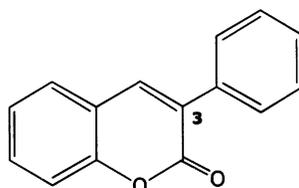


## II.1 – Identificação e caracterização dos compostos isolados

A identificação e caracterização dos produtos isolados foram maioritariamente efectuadas através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear monodimensional de protão e carbono ( $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN) e bidimensional ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HMQC, HMBC, ...).

### II.1.1 – Derivados da coumarina

#### II.1.1.1 – 3-fenilcoumarina (**131**)



O composto **131**, um sólido branco, foi isolado e/ou identificado nas reacções III.2.1 a III.2.3, III.2.22 e III.2.40 descritas na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5:5) como sistema de eluente.

O espectro de IV sugere a presença do composto **131**, com bandas características a 2921, 2852, 1608, 1453, 1117  $\text{cm}^{-1}$ , e a presença do carbonilo de um grupo  $\alpha$ -pirona a 1716  $\text{cm}^{-1}$ . Os valores de IV publicados para este composto (2927, 2855, 1720, 1612, 1454 e 1124  $\text{cm}^{-1}$ ) são concordantes com o anteriormente referido.<sup>[43]</sup>

Os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN revelam uma matriz característica de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.83 ppm no espectro de  $\text{CDCl}_3$  (figura II.1), e um singuleto a  $\delta$  8.13 ppm no espectro de  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$  (figura II.2), ambos correspondentes ao protão vinílico H-4;
- ✓ dois duplos dupletos a  $\delta$  7.30 e a 7.54 ppm no espectro de  $\text{CDCl}_3$  (figura II.1), e dois duplos dupletos a  $\delta$  7.36 e 7.61 ppm no espectro de  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$  (figura II.2), correspondentes aos protões aromáticos H-6 e H-7, respectivamente;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.38 e a 7.55 ppm no espectro de  $\text{CDCl}_3$  (figura II.1) correspondentes a dois protões aromáticos (H-8 e H-5,) e um duplete a  $\delta$  7.37 e um multiplete a 7.76 ppm no espectro de  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$  (figura II.2), correspondentes aos mesmos dois protões aromáticos;
- ✓ um duplete a  $\delta$  7.45 ppm e duplo duplete a  $\delta$  7.71 ppm no espectro de  $\text{CDCl}_3$  (figura II.1) correspondentes a dois protões aromáticos cada um (H-2' e H-6') e (H-3' e H-5') respectivamente, característicos de um sistema AA'BB';
- ✓ um multiplete entre  $\delta$  7.41 e 7.49 ppm no espectro de  $\text{CDCl}_3$  (figura II.1) característico do protão aromático H-4'.

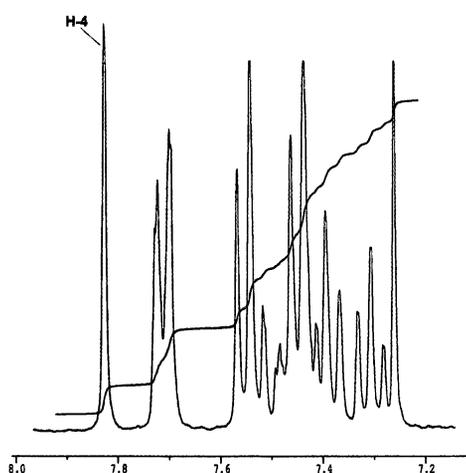


Figura II.1 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **131** ( $\text{CDCl}_3$ ).

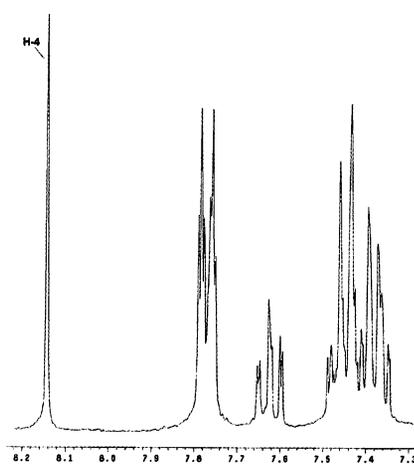


Figura II.2 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **131** ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ).

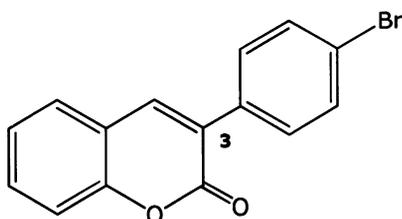
O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela igualmente a matriz de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  128.5 ppm correspondente a C-3, característico da substituição na posição 3, já que apresenta um desvio para campo baixo ( $\approx$  5 ppm) quando comparado com coumarinas não substituídas nesta posição;
- ✓ um carbono a  $\delta$  139.8 ppm correspondente a C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição.

O espectro de massa apresenta o pico molecular a  $m/z$  222, e um pico a  $m/z$  194, característico da fragmentação de coumarinas 3-substituídas por eliminação de monóxido de carbono com a consequente formação do radical catiónico benzo[*b*]furano, o que confirma a estrutura proposta.

Os valores de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN para este composto são concordantes com os publicados na literatura.<sup>[109]</sup>

#### II.1.1.2 – 3-(4-bromofenil)coumarina (132)



O composto **132**, um sólido branco, foi isolado e/ou identificado nas reacções III.2.4 a III.2.12, III.2.16 a III.2.21, III.2.23, III.2.26 a III.2.32 e III.2.39 descritas na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de IV sugere a presença do composto **132**, com bandas características a 2957, 2919, 2851, 1609, 1454, 1274, 1117, 750  $\text{cm}^{-1}$ , e a presença do carbonilo de um grupo  $\alpha$ -pirona a 1712  $\text{cm}^{-1}$ .

A fórmula molecular  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrO}_2$  foi estabelecida por espectrometria de massa de alta resolução (HRMSEI).

Os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN revelam uma matriz característica de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.82 ppm no espectro de  $\text{CDCl}_3$ , e um singuleto a  $\delta$  8.20 ppm no espectro de  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$  (figura II.3), ambos correspondentes ao protão vinílico H-4;
- ✓ multipletos a 7.35-7.79, a 7.61-7.67 e a 7.73-7.78 ppm no espectro de  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$  (figura II.3), correspondentes a quatro protões aromáticos (H-5 a H-8);
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.64 e a 7.75 ppm, correspondentes a dois protões aromáticos cada um, (H-2' e H-6') e (H-3' e H-5') respectivamente, característicos de um sistema AA'BB' (figura II.3).

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela igualmente a matriz de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  127.2 ppm correspondente a C-3, característico da substituição na posição 3;
- ✓ um carbono a  $\delta$  139.9 ppm correspondente a C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição.

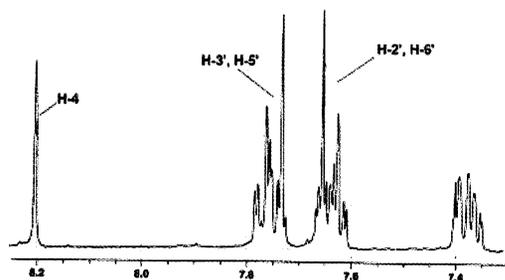
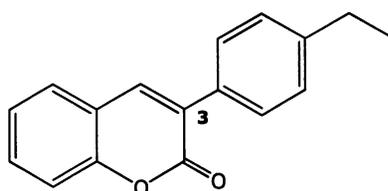


Figura II.3 – Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **132** ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ).

O espectro de massa apresenta o pico molecular a  $m/z$  301, e um pico a  $m/z$  273, característico da fragmentação de coumarinas 3-substituídas por eliminação de monóxido de carbono com a conseqüente formação do radical catiónico benzo[*b*]furano, o que confirma a estrutura proposta.

Os valores de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN para este composto são concordantes com os publicados na literatura.<sup>[110,111]</sup>

### II.1.1.3 – 3-(4-etilfenil)coumarina (133)



O composto **133**, um sólido branco, foi isolado e identificado na reacção III.2.38 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5:5) como sistema de eluente.

O espectro de IV, semelhante ao do composto **131**, sugere a presença do composto **133**, com bandas características a 2922, 1717, 1608, 1453, 1113  $\text{cm}^{-1}$ , e a presença do carbonilo de um grupo  $\alpha$ -pirona a 1717  $\text{cm}^{-1}$ .

A fórmula molecular  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$  foi estabelecida por espectrometria de massa de alta resolução (HRMSEI).

Os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN revelam uma matriz característica de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

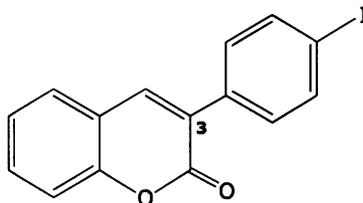
- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.80 ppm no espectro de  $\text{CDCl}_3$ , e um singuleto a  $\delta$  8.10 ppm no espectro de  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ , ambos correspondentes ao protão vinílico H-4;
- ✓ dois duplos dupletos a  $\delta$  7.30 e a 7.52 ppm no espectro de  $\text{CDCl}_3$ , correspondentes aos protões aromáticos H-6 e H-7, respectivamente;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.37 e 7.54 ppm, correspondentes aos protões aromáticos H-5 e H-8, respectivamente;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.63 e 7.29 ppm, correspondentes a dois protões aromáticos cada um, (H-2' e H-6') e (H-3' e H-5') respectivamente, característicos de um sistema AA'BB';
- ✓ um quadrupletos a  $\delta$  2.70 ppm ( $J = 7.6$  Hz), característico de um grupo metileno ligado a um grupo metilo;
- ✓ um triplete a  $\delta$  1.27 ppm ( $J = 7.6$  Hz) gerado pelo grupo metilo.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) revela igualmente a matriz de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  128.5 ppm correspondente a C-3, característico da substituição na posição 3;
- ✓ um carbono a  $\delta$  139.2 ppm correspondente a C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição.

O espectro de massa apresenta o pico molecular a  $m/z$  250, o pico base a  $m/z$  235  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  e um pico a  $m/z$  222, característico da fragmentação de coumarinas 3-substituídas por eliminação de monóxido de carbono com a consequente formação do radical catiónico benzo[*b*]furano, o que confirma a estrutura proposta.

### II.1.1.4 – 3-(4-iodofenil)coumarina (134)



O composto **134**, um sólido branco, foi isolado e identificado na reacção III.2.43 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

A fórmula molecular  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{IO}_2$  foi estabelecida por espectrometria de massa de alta resolução (HRMSEI).

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.82 ppm, correspondente ao protão vinílico H-4;
- ✓ um multiplete a  $\delta$  7.55-7.56 ppm, correspondente a dois protões aromáticos (H-5, H-7);
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.46 e a 7.79 ppm, correspondentes a dois protões aromáticos cada um, (H-2' e H-6') e (H-3' e H-5') respectivamente, característicos de um sistema AA'BB';
- ✓ um duplete a  $\delta$  7.37 ppm, correspondente ao protão aromático H-8;
- ✓ um duplo duplete a  $\delta$  7.71 ppm, correspondente ao protão aromático H-6.

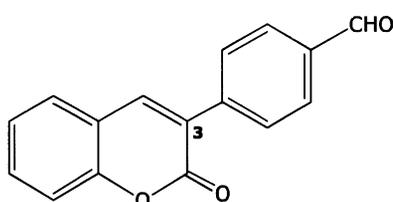
O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela igualmente a matriz de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  127.3 ppm correspondente a C-3, característico da substituição na posição 3;
- ✓ um carbono a  $\delta$  139.9 ppm correspondente a C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição.

O espectro de massa apresenta o pico molecular a  $m/z$  347, o que confirma a estrutura proposta.

Os valores de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN para este composto são concordantes com os publicados na literatura.<sup>[111,112]</sup>

### II.1.1.5 – 4-(coumarin-3-il)benzaldeído (135)



O composto **135**, um sólido branco, foi isolado e/ou identificado na reacção III.2.44 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando  $\text{CHCl}_3$  como sistema de eluente.

A fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_3$  foi estabelecida por espectrometria de massa de alta resolução (HRMSEI).

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN revela ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) uma matriz característica de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  8.31 ppm, correspondente ao protão vinílico, H-4;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  10.10 ppm, característico de um protão de um aldeído;
- ✓ um singuleto largo a  $\delta$  8.01 ppm, correspondente a quatro protões aromáticos (H-2', H-3', H-5', H-6');
- ✓ um multipletto a  $\delta$  7.40 ppm, correspondente aos protões aromáticos H-6 e H-8;
- ✓ um dupletto a  $\delta$  7.80 ppm, correspondente ao protão aromático H-5;

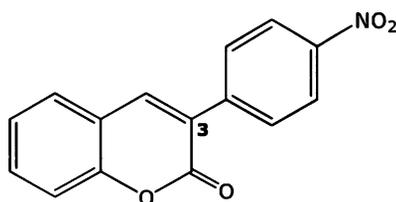
- ✓ um duplo duplete a  $\delta$  7.66 ppm, correspondente ao protão aromático H-7.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN revela igualmente a matriz de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  127.5 ppm correspondente a C-3, característico da substituição na posição 3;
- ✓ um carbono a  $\delta$  142.4 ppm correspondente a C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição;
- ✓ um carbono a  $\delta$  192.5 ppm característico de um aldeído.

O espectro de massa apresenta picos a  $m/z$  249  $[\text{M}-\text{H}]^+$  e a  $m/z$  220  $[\text{M}-\text{CHO}]^+$  reveladores da presença do grupo funcional aldeído. O pico a  $m/z$  221, característico da fragmentação de coumarinas 3-substituídas por eliminação de monóxido de carbono com a conseqüente formação do radical catiónico benzo[*b*]furano, o que confirma a estrutura proposta.

#### II.1.1.6 – 3-(4-nitrofenil)coumarina (136)



O composto **136**, um sólido branco, foi isolado e identificado na reacção III.2.41 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de IV sugere a presença do composto **136**, com bandas características a 2956, 2920, 2849, 1680, 1606, 1593, 1514, 1454, 1344, 1115, 755. $\text{cm}^{-1}$ , e a presença do carbonilo de um grupo  $\alpha$ -pirona a 1708  $\text{cm}^{-1}$ .

A fórmula molecular  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_4$  foi estabelecida por espectrometria de massa de alta resolução (HRMSEI).

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.95 ppm, correspondente ao protão vinílico H-4;
- ✓ dois duplos dupletos a  $\delta$  7.36 e a 7.61 ppm correspondentes aos protões aromático H-6 e H-7, respectivamente;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.41 e 7.60 ppm, correspondentes aos protões aromático H-8 e H-5, respectivamente;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.92 e 8.33 ppm, correspondentes a dois protões aromáticos cada um, (H-2' e H-6') e (H-3' e H-5') respectivamente, característicos de um sistema AA'BB'.

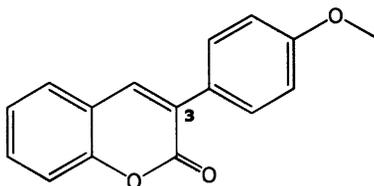
O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN revela igualmente a matriz de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  126.1 ppm correspondente a C-3, característico da substituição na posição 3;
- ✓ um carbono a  $\delta$  141.6 ppm correspondente a C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição.

O espectro de massa apresenta o pico molecular a  $m/z$  267, e um pico a  $m/z$  239, característico da fragmentação de coumarinas 3-substituídas por eliminação de monóxido de carbono com a consequente formação do radical catiónico benzo[*b*]furano, o que confirma a estrutura proposta.

Os valores de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN para este composto são concordantes com os publicados na literatura.<sup>[113]</sup>

### II.1.1.7 – 3-(4-metoxifenil)coumarina (137)



O composto **137**, um sólido branco, foi isolado e identificado na reacção III.2.45 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como sistema de eluente.

A fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$  foi estabelecida por espectrometria de massa de alta resolução (HRMSEI).

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) revela uma matriz característica de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

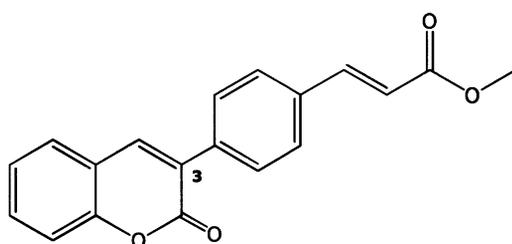
- ✓ um singuleto a  $\delta$  8.07 ppm, correspondente ao protão vinílico H-4;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  3.84 ppm, correspondente a três protões, característico de um grupo metoxi;
- ✓ dois multipletos a  $\delta$  7.36 e 7.75 ppm, correspondentes a cinco protões aromáticos (H-6, H-8) e (H-5, H-2', H-6'), respectivamente;
- ✓ um duplete a  $\delta$  7.01 ppm, correspondentes aos dois protões aromáticos H-3' e H-5';
- ✓ um duplo duplete a  $\delta$  7.59 ppm, correspondente ao protão aromático H-7.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN revela igualmente a matriz de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  126.0 ppm correspondente a C-3, característico da substituição na posição 3;
- ✓ um carbono a  $\delta$  139.4 ppm correspondente a C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição;
- ✓ um carbono a  $\delta$  55.6 ppm característico de um grupo metoxi.

O espectro de massa apresenta o pico molecular a  $m/z$  252, e um pico a  $m/z$  209, característico da fragmentação de coumarinas 3-substituídas por eliminação de monóxido de carbono e de um grupo metilo com a consequente formação do radical catiónico benzo[*b*]furano, o que confirma a estrutura proposta.

#### II.1.1.8 – (*E*)-3-acrilato-[4-(coumarin-3-il)fenil] de metilo (**138**)



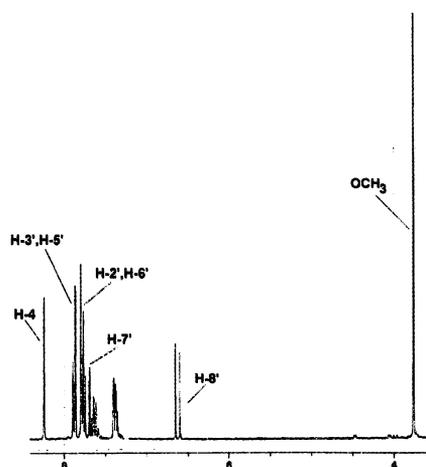
O composto **138**, um sólido branco, foi isolado e identificado nas reacções III.2.34 e III.2.35 descritas na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolíbico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

O espectro de IV sugere a presença do composto **138**, com bandas características a 3046, 2950, 2920, 2848, 1638, 1609, 1454, 1327, 1171, 750  $\text{cm}^{-1}$ , e a presença do carbonilo de um grupo  $\alpha$ -pirona a 1719  $\text{cm}^{-1}$ .

A fórmula molecular  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_4$  foi estabelecida por espectrometria de massa de alta resolução (HRMSEI).

Os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN revelam uma matriz característica de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.87 ppm no espectro de  $\text{CDCl}_3$ , e um singuleto a  $\delta$  8.24 ppm no espectro de  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$  (figura II.4), ambos correspondentes ao próton vinílico H-4;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  3.76 ppm, no espectro de  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ , correspondente a três prótons, característico de um grupo metoxi;
- ✓ multipletos a  $\delta$  7.36-7.41, a 7.62-7.64 e a 7.74-7.79 ppm no espectro de  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$  (figura II.4), correspondentes a quatro prótons aromáticos (H-5 a H-8);
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.78 e a 7.88 ppm, correspondentes a dois prótons aromáticos cada um, (H-2' e H-6') e (H-3' e H-5') respectivamente, característicos de um duplo sistema AA'BB';
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  6.62 e a 7.72 ppm, característicos de dois prótons vinílicos, H-8' e H-7' respectivamente, em posição *trans* ( $J = 16.1$  Hz).



**Figura II.4** – Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **138** ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ).

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN revela igualmente a matriz de uma coumarina substituída na posição 3, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  127.5 ppm no espectro de  $\text{CDCl}_3$ , e um carbono a  $\delta$  128.5 ppm no espectro de  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ , correspondentes ao C-3, característico da substituição na posição 3;

- ✓ um carbono a  $\delta$  140.1 ppm no espectro de  $\text{CDCl}_3$ , e um carbono a  $\delta$  142.2 ppm no espectro de  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ , correspondentes ao C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição;
- ✓ um carbono a  $\delta$  52.6 ppm, no espectro de  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ , característico de um grupo metoxi;
- ✓ dois carbonos vínlicos a  $\delta$  145.4 e a 168.2 ppm, no espectro de  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ , respectivamente C-8' e C-7', característicos de um éster  $\alpha, \beta$  insaturado.

A análise do espectro de COSY (figura II.5) permite verificar o acoplamento dos prótons vínlicos do referido éster  $\alpha, \beta$  insaturado.

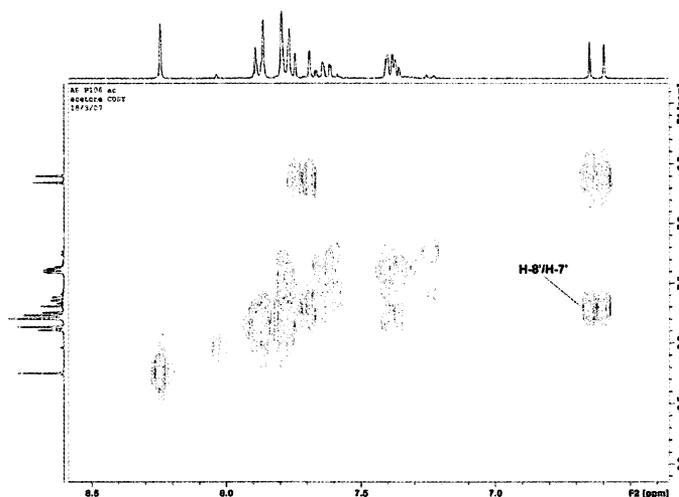
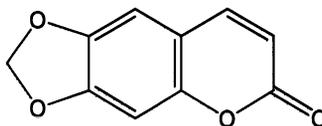


Figura II.5 - Espectro de COSY de **138** ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ).

O espectro de massa apresenta o pico molecular a  $m/z$  306, o que confirma a estrutura proposta.

## II.1.2 – Derivados da 6,7-di-hidroxicoumarina

### II.1.2.1 - 6,7-metilenodioxicoumarina (139)



O composto **139**, um sólido branco, foi isolado e identificado na reacção III.3.2 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-di-hidroxicoumarina, através dos seguintes sinais:

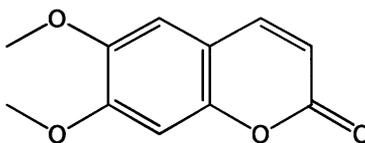
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  6.22 e a 7.84 ppm ( $J = 9.6$  Hz), correspondentes aos prótons H-3 e H-4, respectivamente;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  6.88 e a 7.09 ppm, correspondentes aos prótons H-8 e H-5, respectivamente;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  6.14 ppm correspondente aos dois prótons metilénicos do grupo metilenodioxi.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) revela igualmente a matriz característica de um derivado da 6,7-di-hidroxicoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ dois carbonos a  $\delta$  113.8 e a 144.6 ppm, característicos do C-3 e C-4 da coumarina;
- ✓ um carbono a  $\delta$  103.5 ppm correspondente a C-1', característico de um grupo metileno ligado a dois átomos de oxigénio.

O espectro de massa apresenta o pico molecular a  $m/z$  190, e um pico a  $m/z$  162, característico da fragmentação da coumarina por eliminação de monóxido de carbono com a consequente formação do radical catiónico benzo[*b*]furano, o que confirma a estrutura proposta.

### II.1.2.2 - 6,7-dimetoxicoumarina (140)



CAS [120-08-1]

O composto **140**, um sólido branco, também conhecido como escoparona, foi isolado e identificado na reacção III.4.4 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-di-hidroxycoumarina, através dos seguintes sinais:

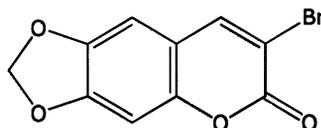
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  6.20 e a  $\delta$  7.85 ppm ( $J = 9.4$  Hz) característicos do H-3 e do H-4, respectivamente;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  6.93 e a  $\delta$  7.16 ppm correspondentes aos prótons aromáticos H-8 e H-5, respectivamente;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  3.84 e a  $\delta$  3.93 ppm, correspondentes a três prótons cada um, característicos de grupos metoxi aromáticos.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN revela igualmente a matriz característica de um derivado da 6,7-di-hidroxycoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ dois carbonos a  $\delta$  113.8 e a 144.5 ppm, característicos do C-3 e C-4 da coumarina;
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  56.5 ppm correspondentes aos grupos metoxi aromáticos.

Os valores de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN para este composto são concordantes com os publicados na literatura. <sup>[43]</sup>

### II.1.2.3 - 3-bromo-6,7-metilenodioxicomarina (141)



O composto **141**, um sólido branco, foi isolado e identificado na reacção III.6.1 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-metilenodioxicomarina, através dos seguintes sinais:

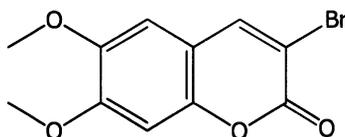
- ✓ um singuleto a  $\delta$  8.32 ppm correspondente ao protão vinílico H-4;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  6.95 e a 7.10 ppm, correspondentes aos protões H-8 e H-5, respectivamente;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  6.18 ppm correspondente aos dois protões metilénicos do grupo metilenodioxi.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) revela igualmente a matriz característica de um derivado da 6,7-metilenodioxicomarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  108.4 ppm correspondente a C-3;
- ✓ um carbono a  $\delta$  145.9 ppm correspondente a C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição.
- ✓ um carbono a  $\delta$  103.8 ppm correspondente a C-1', característico de um grupo metileno ligado a dois átomos de oxigénio.

O espectro de massa apresenta o pico molecular a  $m/z$  269, e um pico a  $m/z$  241, característico da fragmentação de coumarinas 3-substituídas por eliminação de monóxido de carbono com a consequente formação do radical catiónico benzo[*b*]furano, o que confirma a estrutura proposta.

### II.1.2.4 - 3-bromo-6,7-dimetoxicoumarina (142)



O composto **142**, um sólido branco, foi isolado e identificado na reacção III.6.2 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

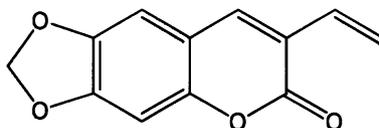
O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-dimetoxicoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  8.31 ppm correspondente ao protão vinílico H-4;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  6.99 e a 7.17 ppm, correspondentes aos protões H-8 e H-5, respectivamente;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  3.85 e a  $\delta$  3.95 ppm, correspondentes a três protões cada um, característicos de grupos metoxi aromáticos.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) revela igualmente a matriz característica de um derivado da 6,7-dimetoxicoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  112.8 ppm correspondente a C-3;
- ✓ um carbono a  $\delta$  145.7 ppm correspondente a C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição.
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  56.5 e 56.5 ppm correspondentes aos grupos metoxi aromáticos.

### II.1.2.5 - 3-etenil-6,7-metilenodioxycoumarina (143)



O composto **143**, um sólido branco, foi isolado e identificado na reacção III.7.1 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-metilenodioxycoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.58 ppm, correspondente ao protão H-4;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  6.81 e a 6.83 ppm, correspondentes aos protões H-8 e H-5, respectivamente;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  5.42 ( $J = 11.4$  Hz) e a 6.12 ppm ( $J = 17.5$  Hz) e um duplo duplete a  $\delta$  6.67 ppm ( $J = 17.5, 11.4$  Hz), correspondentes aos três protões vinílicos H-2', H-2'' e H-1', respectivamente, característicos de um sistema AMX;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  6.06 ppm correspondente aos dois protões metilénicos do grupo metilenodioxi.

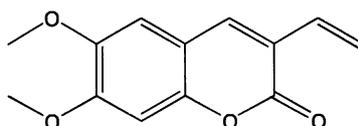
O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela igualmente a matriz característica de um derivado da 6,7-metilenodioxycoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  121.8 ppm, correspondente ao C-3, característico da substituição na posição 3;
- ✓ um carbono a  $\delta$  138.0 ppm, correspondente ao C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição;
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  118.5 e a 130.5 ppm, característicos do sistema vinílico;

- ✓ um carbono a  $\delta$  102.3 ppm, característico de um grupo metileno ligado a dois átomos de oxigénio.

O espectro de massa apresenta o pico molecular a  $m/z$  216 e um pico a  $m/z$  188, característico da fragmentação da coumarina por eliminação de monóxido de carbono com a consequente formação do radical catiónico benzo[*b*]furano, o que confirma a estrutura proposta.

### II.1.2.6 - 3-etenil-6,7-dimetoxicoumarina (144)



O composto **144**, um sólido branco, foi isolado e identificado nas reacções III.7.2 e III.7.3 descritas na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como sistema de eluente.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-dimetoxicoumarina, através dos seguintes sinais:

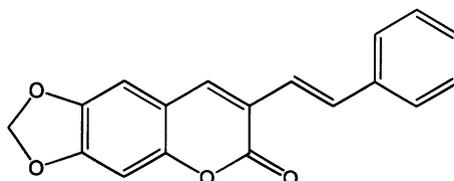
- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.63 ppm, correspondente ao protão H-4;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  6.82 e a 6.86 ppm, correspondentes aos protões H-8 e H-5, respectivamente;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  5.41 ( $J = 11.3$  Hz) e a 6.11 ppm ( $J = 17.6$  Hz) e um duplo duplete a  $\delta$  6.69 ppm ( $J = 17.6, 11.3$  Hz), correspondentes aos três protões vinílicos H-2', H-2'' e H-1', respectivamente, característicos de um sistema AMX;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  3.91 e a 3.94 ppm, correspondentes a três protões cada um, característicos de grupos metoxi aromáticos.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-dimetoxicoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  112.0 ppm correspondente ao C-3, característico da substituição na posição 3;
- ✓ um carbono a  $\delta$  137.7 ppm, correspondente ao C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição;
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  118.1 e a 130.7 ppm, característicos do sistema vínilico;
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  56.3 correspondentes aos grupos metoxi aromáticos.

O espectro de massa apresenta o pico molecular a  $m/z$  232, o que confirma a estrutura proposta.

### II.1.2.7 - 6,7-metilenodioxi-[3-(*E*)-2'-feniletetil]coumarina (145)



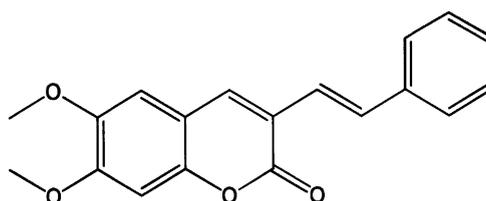
O composto **145**, um sólido branco, foi isolado e identificado nas reacções III.2.54 e III.2.55 descritas na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-metilenodioxycoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  8.05 ppm, correspondente ao protão H-4;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  6.92 e a 7.10 ppm, correspondentes aos protões H-8 e H-5, respectivamente;

- ✓ um singuleto a  $\delta$  6.16 ppm correspondente aos dois protões metilénicos do grupo metilenodioxi;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.17 e a 7.67 ppm ( $J = 16.3$  Hz), correspondentes aos dois protões vinílicos H-1' e H-2', respectivamente;
- ✓ um duplo duplete a  $\delta$  7.28 ppm, característico do protão aromático H-6';
- ✓ um duplo duplete a  $\delta$  7.38 ppm e um duplete a  $\delta$  7.56 ppm ( $J = 7.6$  Hz) correspondentes a dois protões aromáticos cada um (H-5' e H-7') e (H-4' e H-8') respectivamente, característicos de um sistema AA'BB';

#### II.1.2.8 - 6,7-dimetoxi-[3-(*E*)-2'-feniletetil]coumarina (146)



O composto **146**, um sólido branco, foi isolado e identificado na reacção III.2.49 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-dimetoxicoumarina, através dos seguintes sinais:

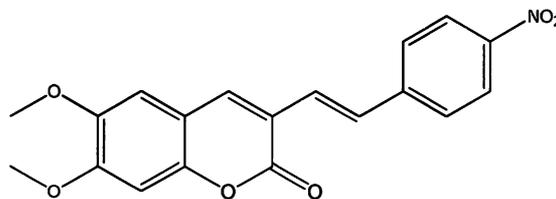
- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.73 ppm, correspondente ao protão H-4;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  6.85 e a 6.86 ppm, correspondentes aos protões H-8 e H-5, respectivamente;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  3.93 e a 3.95 ppm, correspondentes a três protões cada um, característicos de grupos metoxi aromáticos;

- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.10 e a 7.55 ppm ( $J = 16.3$  Hz), correspondentes aos dois prótons vinílicos H-1' e H-2', respectivamente;
- ✓ um multiplete a  $\delta$  7.36 ppm, característico do próton aromático H-6';
- ✓ dois mutiplete a  $\delta$  7.26 e a 7.53 ppm ( $J = 7.6$  Hz) correspondentes a dois prótons aromáticos cada um (H-5' e H-7') e (H-4' e H-8') respectivamente, característicos de um sistema AA'BB'.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-dimetoxicoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  122.0 ppm correspondente ao C-3, característico da substituição na posição 3;
- ✓ um carbono a  $\delta$  137.1 ppm, correspondente ao C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição;
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  122.4 e a 132.3 ppm, característicos do sistema vinílico;
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  56.3 correspondentes aos grupos metoxi aromáticos.

### II.1.2.9 - 6,7-dimetoxi-[3-(E)-2'-(6'-nitrofenil)etenil]coumarina (147)



O composto **147**, um sólido branco, foi isolado e identificado nas reacções III.2.52 e III.2.53 descritas na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

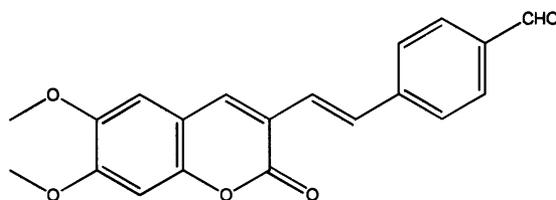
O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-dimetoxicoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.78 ppm, correspondente ao próton H-4;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  6.85 e a 6.90 ppm, correspondentes aos prótons H-8 e H-5, respectivamente;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.63 e a 8.20 ppm ( $J = 7.6$  Hz) correspondentes a dois prótons aromáticos cada um (H-4' e H-8') e (H-5' e H-7') respectivamente, característicos de um sistema AA'BB';
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.19 e a 7.69 ppm ( $J = 16.2$  Hz), correspondentes a dois prótons vinílicos H-1' e H-2' respectivamente;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  3.94 e a 3.96 ppm, correspondentes a três prótons cada um, característicos de grupos metoxi aromáticos.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-dimetoxicoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  147.0 ppm correspondente ao C-6', característico de um carbono aromático ligado ao grupo nitro;
- ✓ um carbono a  $\delta$  120.7 ppm correspondente ao C-3, característico da substituição na posição 3;
- ✓ um carbono a  $\delta$  139.7 ppm, correspondente ao C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição;
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  124.1 e a 130.0 ppm, característicos do sistema vinílico;
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  56.4 correspondentes aos grupos metoxi aromáticos.

### II.1.2.10 - 4-[2-(*E*)-(6,7-dimetoxicoumarin-3-il)etenil]benzal-deído (148)



O composto **148**, um sólido branco, foi isolado e identificado nas reacções III.2.50, III.8.3 e III.8.4 descritas na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de dinitrofenil-hidrazina, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-dimetoxicoumarina, através dos seguintes sinais:

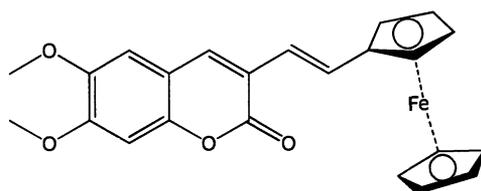
- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.78 ppm, correspondente ao protão H-4;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  9.99 ppm, característico de um protão de um aldeído;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  6.85 e a 6.90 ppm, correspondentes aos protões H-8 e H-5, respectivamente;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.66 e a 7.86 ppm ( $J = 7.2$  Hz) correspondentes a dois protões aromáticos cada um (H-4' e H-8') e (H-5' e H-7') respectivamente, característicos de um sistema AA'BB';
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.21 e a 7.65 ppm ( $J = 16.2$  Hz), correspondentes a dois protões vinílicos H-1' e H-2' respectivamente;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  3.94 e a 3.96 ppm, correspondentes a três protões cada um, característicos de grupos metoxi aromáticos.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-dimetoxicoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  191.6 ppm característico de um aldeído;
- ✓ um carbono a  $\delta$  121.1 ppm correspondente ao C-3, característico da substituição na posição 3;

- ✓ um carbono a  $\delta$  138.9 ppm, correspondente ao C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição;
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  125.5 e a 131.0 ppm, característicos do sistema vinílico;
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  56.4 correspondentes aos grupos metoxi aromáticos.

#### II.1.2.11 - 6,7-dimetoxi-[3-(*E*)-2'-ferrocenileténil]coumarina (149)



O composto **149**, um sólido vermelho, foi isolado e identificado nas reacções III.8.1 e III.8.2 descritas na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-dimetoxicoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.61 ppm, correspondente ao protão H-4;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  6.84 e a 6.87 ppm, correspondentes aos protões H-8 e H-5, respectivamente;
- ✓ dois singuletos a  $\delta$  3.93 e a 3.94 ppm, correspondentes a três protões cada um, característicos de grupos metoxi aromáticos;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  6.68 e a 7.36 ppm ( $J = 16.0$  Hz), correspondentes aos dois protões vinílicos H-1' e H-2', respectivamente;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  4.14 ppm, correspondente a cinco protões característicos do ciclopentadienilo do ferroceno (H-1'' a H-5'');

- ✓ dois singuletos a  $\delta$  4.32 e a 4.49 ppm, correspondentes a dois prótons cada um (H-4' e H-7') e (H-5' e H-6') do ciclopentadienilo substituído do ferroceno, respectivamente.

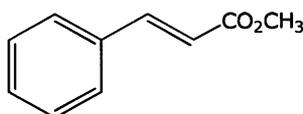
O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado da 6,7-dimetoxicoumarina, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  122.4 ppm correspondente ao C-3, característico da substituição na posição 3;
- ✓ um carbono a  $\delta$  135.2 ppm, correspondente ao C-4, característico de uma coumarina não substituída nesta posição;
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  56.4 correspondentes aos grupos metoxi aromáticos;
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  119.6 e a 122.4 ppm, característicos do sistema vínilico;
- ✓ dois carbonos a  $\delta$  67.2 ppm (C-4' e C-7') do ciclopentadienilo substituído do ferroceno;
- ✓ sete carbonos a  $\delta$  69.4 ppm (C-5', C-6', C-1'' a C-5'') dos ciclopentadienilos substituído e não substituído do ferroceno;
- ✓ um carbono a  $\delta$  82.9 ppm correspondente ao C-3' do ciclopentadienilo substituído do ferroceno.

O espectro de massa apresenta o pico molecular a  $m/z$  416, o que confirma a estrutura proposta.

## II.1.3 – Outros compostos

### II.1.3.1 – (2E)-3-fenil-2-propenoato de metilo (150)



O composto **150**, um óleo incolor, foi isolado e identificado na reacção III.4.1 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 nm (e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como sistema de eluente).

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado do ácido cinâmico, através dos seguintes sinais:

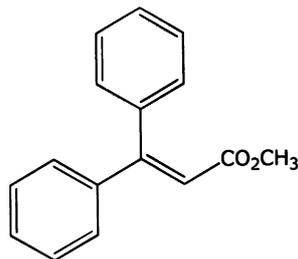
- ✓ um singuleto a  $\delta$  3.80 ppm, correspondente a três protões, característico de um grupo metoxi;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  6.44 e a 7.69 ppm, correspondentes aos protões vinílicos H-2 e H-3, respectivamente, em posição *trans* ( $J = 16.0$  Hz);
- ✓ um mutipletto entre  $\delta$  7.37 e 7.38 ppm correspondentes aos três protões aromáticos H-3', H-4' e H-5';
- ✓ um mutipletto entre  $\delta$  7.50 e 7.53 ppm relativo aos protões H-2' e H-6'.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela igualmente uma matriz característica de um derivado do ácido cinâmico, através dos seguintes sinais:

- ✓ um carbono a  $\delta$  51.6 ppm, característico do grupo metoxi;
- ✓ dois carbonos vinílicos a  $\delta$  117.7 e a 144.8 ppm respectivamente C-2 e C-3, característicos de um éster  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturado.

Os valores de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN para este composto são concordantes com os publicados na literatura.<sup>[43]</sup>

### II.1.3.2 – 3,3-difenilacrilato de metilo (151)



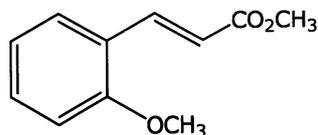
O composto **151**, um óleo incolor, foi isolado e identificado na reacção III.2.46 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 nm e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado do ácido cinâmico, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  6.39, correspondente ao protão vinílico H-2;
- ✓ um mutipletto entre  $\delta$  7.22 e 7.40 ppm correspondente a dez protões aromáticos (H-2' a H-5' e H-2'' a H-6'');
- ✓ um singuleto a  $\delta$  3.63 ppm, correspondente a três protões, característico de um grupo metoxi.

Os valores de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN para este composto são concordantes com os publicados na literatura.<sup>[114]</sup>

### II.1.3.3 – (2E)-3-(2-metoxifenil)-2-propenoato de metilo (152)



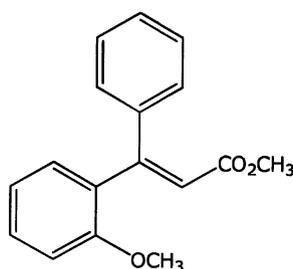
O composto **152**, um óleo incolor, foi isolado e identificado na reacção III.4.2, descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de

sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 nm e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como sistema de eluente.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado do ácido cinâmico, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  3.73 ppm, correspondente a três prótons, característico do grupo metoxi do grupo éster;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  3.90 ppm, correspondente a três prótons, característico do grupo metoxi aromático;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  6.56 e a 7.97 ppm, correspondentes aos prótons vinílicos H-2 e H-3, respectivamente, em posição *trans* ( $J = 16.2$  Hz);
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  7.05 e a 7.63 ppm, correspondentes aos prótons aromáticos H-3' e H-6', respectivamente;
- ✓ dois duplos dupletos a  $\delta$  6.98 e a 7.39 ppm, correspondentes aos prótons aromáticos H-5' e H-4', respectivamente.

#### II.1.3.4 - (2E)-3-(2'-metoxifenil)-3-fenil-2-propenoato de metilo (153)



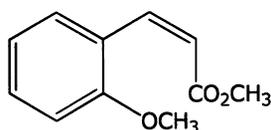
O composto **153**, um óleo incolor, foi isolado e identificado na reacção III.2.47 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 nm e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5:5) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como sistema de eluentes.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado do ácido cinâmico, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  6.44, correspondente ao protão vinílico H-2;
- ✓ um mutiplete entre  $\delta$  6.95 e 7.40 ppm correspondente a nove protões aromáticos (H-3' a H-6' e H-2'' a H-6'');
- ✓ um singuleto a  $\delta$  3.52 ppm, correspondente a três protões, característico do grupo metoxi do grupo éster;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  3.64 ppm, correspondente a três protões, característico do grupo metoxi aromático;

Os valores de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN para este composto são concordantes com os publicados na literatura.<sup>[115]</sup>

#### II.1.3.5 - (2Z)-3-(2'-metoxifenil)-2-propenoato de metilo (154)



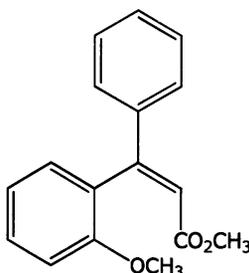
O composto **154**, um óleo incolor, foi isolado e identificado na reacção III.4.3 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 nm e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como sistema de eluente.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado do ácido cinâmico, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  3.62 ppm, correspondente a três protões, característico do grupo metoxi do grupo éster;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  3.82 ppm, correspondente a três protões, característico do grupo metoxi aromático;
- ✓ dois dupletos a  $\delta$  5.97 e a 7.15 ppm, correspondentes aos protões vinílicos H-2 e H-3, respectivamente, em posição *cis* ( $J = 12.6$  Hz);

- ✓ dois dupletos a  $\delta$  6.97 e a 7.57 ppm, correspondentes aos protões aromáticos H-3' e H-6', respectivamente;
- ✓ dois duplos dupletos a  $\delta$  6.91 e a 7.32 ppm, correspondentes aos protões aromáticos H-5' e H-4', respectivamente.

### II.1.3.6 - (2Z)-3-(2'-metoxifenil)-3-fenil-2-propenoato de metilo (155)



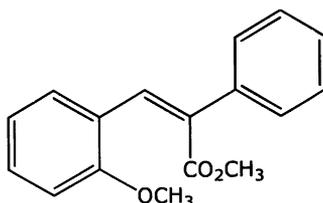
O composto **155**, um óleo incolor, foi isolado e identificado na reacção III.2.48 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 nm e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

O espectro de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) revela uma matriz característica de um derivado do ácido cinâmico, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  6.22, correspondente ao protão vinílico H-2;
- ✓ um mutipletto entre  $\delta$  6.89 e 7.33 ppm correspondente a nove protões aromáticos (H-3' a H-6' e H-2'' a H-6'');
- ✓ um singuleto a  $\delta$  3.55 ppm, correspondente a três protões, característico do grupo metoxi do grupo éster;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  3.63 ppm, correspondente a três protões, característico do grupo metoxi aromático.

Os valores de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN para este composto são concordantes com os publicados na literatura [115-117]

### II.1.3.7 –(2Z)-3-(2'-metoxifenil)-2-fenil-2-propenoato de metilo (156)



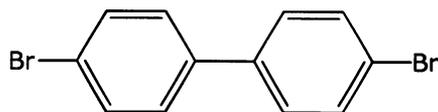
O composto **156**, um óleo incolor, foi isolado e identificado na reacção III.2.48 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 nm e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um derivado do ácido cinâmico, através dos seguintes sinais:

- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.95, correspondente ao protão vinílico H-3;
- ✓ um mutipletto entre  $\delta$  6.89 e 7.33 ppm correspondente a nove protões aromáticos (H-3' a H-6' e H-2'' a H-6'');
- ✓ um singuleto a  $\delta$  2.77 ppm, correspondente a três protões, característico do grupo metoxi do grupo éster;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  2.88 ppm, correspondente a três protões, característico do grupo metoxi aromático.

Os valores de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN para este composto são concordantes com os publicados na literatura [115,116,118]

### II.1.3.8 – 4,4'-dibromobifenil (157)

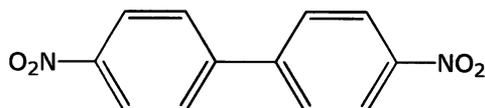


O composto **157**, um sólido, foi isolado e identificado na reacção III.2.6 descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e por "spray" de ácido fosfomolibdico, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um duplo sistema AA'BB', através dos seguintes sinais:

- ✓ um duplo duplo duplete a  $\delta$  7.63 ppm correspondente a quatro protões (H-2, H-6, H-2', H-6');
- ✓ um duplo duplo duplete a  $\delta$  7.62 ppm correspondente a quatro protões (H-3, H-5, H-3', H-5').

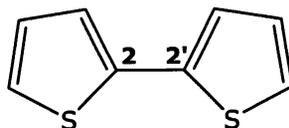
### II.1.3.9 – 4,4'-dinitrobifenil (158)



O composto **158**, um sólido, foi isolado e/ou identificado na reacção III.2.41. descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e por "spray" de ácido fosfomolibdico, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de um duplo sistema AA'BB', através dos seguintes sinais:

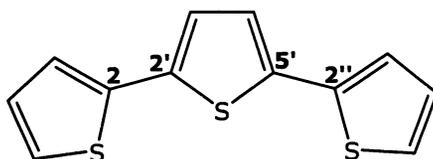
- ✓ um duplo duplo duplete a  $\delta$  8.37 ppm ( $J = 8.9, 2.4, 1.9$  Hz), correspondente a quatro protões (H-2, H-6, H-2', H-6');
- ✓ um duplo duplo duplete a  $\delta$  7.79 ppm ( $J = 8.9, 2.4, 1.9$  Hz), correspondente a quatro protões (H-3, H-5, H-3', H-5').

**II.1.3.10 – 2,2'-bitiofeno (159)**

O composto **159**, um sólido, foi isolado e/ou identificado na reacção III.2.42. descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de tiofenos substituídos na posição 2, constituída por três duplos dupletos:

- ✓ a  $\delta$  7.02 ppm ( $J = 5.1, 3.5$  Hz), correspondente a dois protões (H-4, H-4');
- ✓ a  $\delta$  7.18 ppm ( $J = 3.5, 0.8$  Hz), correspondente a dois protões (H-3, H-3');
- ✓ a  $\delta$  7.21 ppm ( $J = 5.1, 0.8$  Hz), correspondente a dois protões (H-5, H-5').

**II.1.3.11 – 2,2':5',2''-tritiofeno (160)**

O composto **160**, um sólido, foi isolado e/ou identificado na reacção III.2.42. descrita na parte experimental. A sua detecção em ccd de sílica-gel é efectuada por revelação a  $\lambda$  254 e 365 nm (cor azul intensa nos dois comprimentos de onda) e por "spray" de ácido fosfomolibdico ou em câmara de iodo, usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) revela uma matriz característica de tiofenos substituídos, através dos seguintes sinais:

- ✓ três duplos dupletos a  $\delta$  7.02 ( $J = 5.0, 3.7$  Hz, H-4, H-4''), a 7.18 ( $J = 3.7, 0.8$  Hz, H-3, H-3'') e a 7.22 ppm ( $J = 5.0, 0.8$  Hz, H-5, H-5'), cada um relativo a dois prótons;
- ✓ um singuleto a  $\delta$  7.08 ppm, correspondente aos prótons H-3' e H-4'.

## II.2 – Síntese de coumarinas 3-substituídas por grupos arilo e heteroaromáticos, através de reacções de Heck

Num estudo prévio realizado pelo nosso grupo de trabalho<sup>[119]</sup>, foram avaliados, qualitativa e quantitativamente, alguns dos factores influentes na química da reacção de Heck, nomeadamente a natureza do substrato, do catalisador, do solvente, da base, dos ligandos e aditivos, assim como o efeito da temperatura e tempo reaccional.

A repetição e a realização de novas reacções permitiram o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese de coumarinas 3-aryl substituídas através de reacções de Heck (figura II.6).

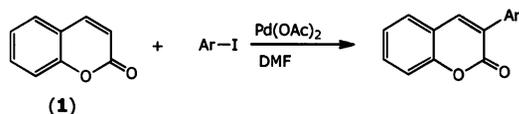


**Figura II.6** – Síntese de coumarinas 3-aryl substituídas através da reacção de Heck.

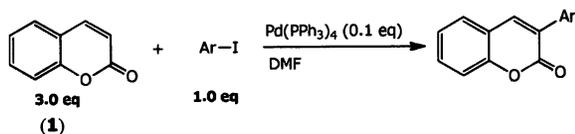
Nas tabelas II.1 e II.2, estão descritas algumas das reacções realizadas, que permitem uma avaliação global de todo o processo sintético.

### II.2.1 – Estequiometria

Dos diversos sistemas estudados com excessos estequiométricos de coumarina (1.0 a 3.0 eq), verificou-se que o uso de três equivalentes é o limite aceitável para um bom rendimento reaccional que permita o complexo isolamento e purificação do(s) produto(s), com factores de retenção ( $R_f$ ) muito próximos ( $\approx 10\%$ ) dos das respectivas coumarinas (tabela II.1).

**Tabela II.1** - Reacção de Heck entre a coumarina e iodetos de arilo na presença de Pd(OAc)<sub>2</sub>, em DMF.

Reacção	Coumarina (eq)	ArI (1.0 eq)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (eq)	Base (eq)	PPh <sub>3</sub> (eq)	Temp. (°C)	T. Reac. (h)	η (%)
III.2.1	1.0		0.1	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na (2.0)	0.4	60	24	vestigial
III.2.2			0.1	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na (2.0)			52	32
III.2.22	3.0		0.1	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	4.0	100	24	10
III.2.25			1.0	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)			24	0
III.2.20	3.0		0.1	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na (1.1)	0.4	100	24	vestigial
III.2.21				CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na (1.1)	--	100	24	vestigial
III.2.9				CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	2.0	100	24	vestigial
III.2.18				CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	--	100	24	vestigial
III.2.19	3.0		0.1	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	0.4	100	24	vestigial
III.2.23				CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	0.4	100	48	15
III.2.31				CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	0.4	80	48	21
III.2.26	1.1		0.1	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	0.4	100	24	vestigial
III.2.7	3.0		0.35	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (2.0)	0.8	100	22	33
III.2.8			1.0	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.2)	2.0	100	22	vestigial
III.2.10				CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	--	100	20	vestigial
III.2.12	3.0		1.0	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	--	100 t.a	13 17	vestigial
III.2.16				CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	--	100	24	vestigial
III.2.24				CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	4.0	100	24	0
III.2.17	3.0		0.5	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	--	100	24	vestigial
III.2.28				CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	1.05	100	24	12
III.2.27	3.0		0.2	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	0.42	100	24	11
III.2.29				CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	0.08	100	24	35
III.2.30	3.0		0.02	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	0.08	75	43	33
III.2.32				CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	0.08	80	48	13

**Tabela II.2:** Reacção de Heck entre a coumarina e iodetos de arilo na presença de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, em DMF.

Reacção	ArI (1.0 eq)	Base (eq)	Temp. (°C)	T. Reac. (h)	η (%)
III.2.3		CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na (4.0)	100	24	35
III.2.40		CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	80	72	52
III.2.36		CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	80	72	0
III.2.37		CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	80	72	0
III.2.38		CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	80	72	28
III.239		CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	80	72	66
III.2.41		CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	80	72	81
III.2.43		CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	80	72	54
III.2.44		CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	80	72	74
III.2.45		CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	80	72	12

## II.2.2 – Catalisador

O catalisador de paládio desempenha, obviamente, um papel fundamental na reacção de Heck, em que o seu estado de oxidação (Pd(0) ou Pd (II)) e a natureza dos respectivos ligandos, influencia claramente o desenvolvimento reaccional.

Dos catalisadores testados, o Pd(OAc)<sub>2</sub> (tabela II.1) e o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (tabela II.2), revelaram resultados satisfatórios, com a formação de produtos

com rendimentos até 81%, enquanto que nas reacções com  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (III.2.4 e III.2.5), houve a formação de um elevado numero de produtos secundários com a presença vestigial do produto da reacção. Em relação ao  $\text{PdCl}_2$  (III.2.13) não houve a formação de qualquer produto.

No caso do  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , dos vários equivalentes catalíticos testados (0.02, 0.1, 0.2, 0.35, 0.5 e 1.0 eq) para a obtenção de bons rendimentos reaccionais, há um facto a reter, pois o aumento de catalisador não é directamente proporcional à quantidade de produto formado. As reacções III.2.29 e III.2.16 (tabela II.1), podem ser consideradas como exemplos da extrema sensibilidade deste tipo de reacção, pois no primeiro caso é usada uma quantidade de catalisador reduzida (0.02 eq) com adição de trifenilfosfina (0.08 eq), enquanto no segundo caso é usada uma grande quantidade de catalisador (1.0 eq) sem adição de trifenilfosfina, para a obtenção de bons rendimentos reaccionais. As reacções III.2.24 e III.2.25 (tabela II.1), em que é usado 1.0 equivalente de catalisador com adição usual de 4.0 equivalentes de trifenilfosfina, não originaram a formação de qualquer produto. Este resultado anómalo parece dever-se apenas ao efeito de excessiva concentração reaccional.

No cômputo geral das reacções catalisadas por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , com ou sem adição do ligando trifenilfosfina, para a obtenção de bons rendimentos, parece haver uma forte dependência do binómio temperatura/tempo reaccional.

No caso do  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  a obtenção de rendimentos na ordem dos 12 a 81% é efectuada com quantidades catalíticas moderadas (0.1 eq), comparáveis às reacções catalisadas por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , mas a uma temperatura inferior (tabela II.2).

### II.2.3 – Ligandos e Aditivos

A escolha dos ligandos tem um efeito considerável na selectividade e reactividade da reacção de Heck.<sup>[83]</sup> Na reacção estequiométrica entre o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  com a  $\text{PPh}_3$ , ocorre uma rápida transformação, em solventes polares como a dimetilformamida (DMF), com a formação da espécie activa  $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ .<sup>[81]</sup>

A trifenilfosfina tem sido tradicionalmente utilizada na reacção de Heck, para promover o aumento do tempo de vida útil do catalisador, embora temperaturas superiores a 120°C conduzam frequentemente à degradação competitiva deste e à formação de produtos secundários indesejados, por clivagem térmica da ligação P-C de um ligando de fosfina coordenado.<sup>[63,69]</sup>

O uso de um catalisador de transferência de fase (brometo de tetrabutylamónio) na reacção III.2.11, com intuito de aumentar o rendimento reaccional, não conduziu aos resultados esperados, pois não houve formação de qualquer produto.

#### II.2.4 – Solvente

Reacções realizadas, pelo nosso grupo de trabalho, com solventes como o CH<sub>3</sub>CN e o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, conduziram apenas à formação de produtos em quantidades vestigiais.

A opção de utilizar dimetilformamida como solvente em todas as reacções deveu-se à sua elevada polaridade e constante dielétrica, que permitiu a solubilização de todas os compostos. O seu ponto de ebulição elevado (153°C), permitiu igualmente efectuar reacções numa gama de temperaturas ampla, além de ter a particularidade de estabilizar os complexos de paládio por coordenação fraca.

#### II.2.5 – Base

A principal função da base utilizada nas reacções de Heck consiste na regeneração da espécie catalítica activa PdL<sub>2</sub>, através da remoção de HX do complexo inactivo HPdXL<sub>2</sub>, permitindo que o ciclo catalítico se repita.<sup>[83,88]</sup> Das três bases testadas CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na e NEt<sub>3</sub>, apenas a primeira conduziu a resultados experimentais aceitáveis e reprodutíveis (tabelas II.1 e II.2). A utilização da base orgânica não conduziu à formação de qualquer produto

(reacções III.2.14 e III.2.15). Os resultados obtidos com a base  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Ag}$  podem ficar a dever-se à presença de sais de prata nestas reacções que provocam a abstracção irreversível do ião haleto do complexo de paládio formado após a adição oxidativa. A presença deste tipo de base induz a um mecanismo que envolve espécies catiónicas de paládio e em que o passo de eliminação redutiva é provavelmente irreversível.

A bibliografia existente sobre a reacção de Heck descreve a utilização de 3 a 5 equivalentes de base, embora seja apenas necessário 1 equivalente para a remoção de  $\text{HX}$ .<sup>[88]</sup> Nas reacções efectuadas, foram testados entre 1.1 a 3.0 equivalentes de base, verificando-se que o uso de apenas 1.1 equivalentes de base era condição necessária e suficiente, para a obtenção de resultados aceitáveis e reproduzíveis.

## II.2.6 – Temperatura

A reacção de Heck é realizada numa vasta gama de temperaturas que vão desde a temperatura ambiente aos  $140^\circ\text{C}$ .<sup>[69,88,94]</sup> De referir que temperaturas acima dos  $100^\circ\text{C}$  promovem a clivagem do grupo fenilo da trifenilfosfina, originando produtos secundários indesejáveis.<sup>[75,81,95]</sup>

A análise da tabela II.1 permite avaliar na generalidade o efeito da temperatura nas reacções efectuadas, pois temperaturas na ordem dos  $60\text{-}80^\circ\text{C}$  produziram melhores rendimentos do que as reacções, com resultados reaccionais finais mais complexos, efectuadas a  $100\text{-}140^\circ\text{C}$ . Nas reacções em que está presente a trifenilfosfina como ligando, o aumento de temperatura promove invariavelmente a uma menor formação de produto, o que se poderá dever à referida clivagem do grupo fenilo da trifenilfosfina, que origina a formação de produtos secundários.

As reacções a  $60^\circ\text{C}$  ou à temperatura ambiente originam bons rendimentos reaccionais, mas envolvem um tempo reaccional superior com a consequente decomposição do produto da reacção com formação de múltiplos produtos secundários.

A temperatura reaccional também parece estar relacionada com a natureza do catalisador (tabelas II.1 e II.2), pois para o mesmo rendimento reaccional, os sistemas catalisados por Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> parecem necessitar de uma temperatura inferior quando comparado com os de Pd(OAc)<sub>2</sub> e trifetilfosfina.

### II.2.7 – Tempo de reacção

As reacções foram continuamente monitorizadas através de ccd durante todo o desenvolvimento reaccional, que em determinados casos se prolongou por vários dias, o que permitiu uma melhor, mas não completa compreensão de todo o processo reaccional.

O tempo reaccional é directamente dependente de todos os factores anteriormente mencionados, e a sua optimização tem apenas como objectivo evitar a formação de quantidades excessivas de produtos secundários e de produtos de decomposição, permitindo o isolamento e purificação dos produtos desejados, já que o reagente limitante em alguns casos não é totalmente consumido. O rendimento reaccional pode assim em alguns casos, com o aumento do tempo de reacção, ter sido inadvertidamente reduzido nas diversas tentativas para promover o consumo total do reagente limitante.

### II.2.8 – Iodetos de arilo

A análise das tabelas II.1 e II.2, permite comprovar que o sistema reaccional constituído por coumarina (3.0 eq), iodeto de arilo (1.0 eq), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1 eq), CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag (1.1 eq), 80°C, 72h em DMF, é o mais eficaz para a obtenção de bons rendimentos reaccionais. Para demonstrar a generalidade desta estratégia, o método foi aplicado a outros iodetos de arilo.

A análise da tabela II.2, permite claramente verificar a influência dos substituintes nos iodetos de arilo na reacção de Heck, pois o rendimento reaccional está directamente relacionado com o efeito mesómero e indutivo dos substituintes em posição *para* relativamente ao iodo. Considerando o

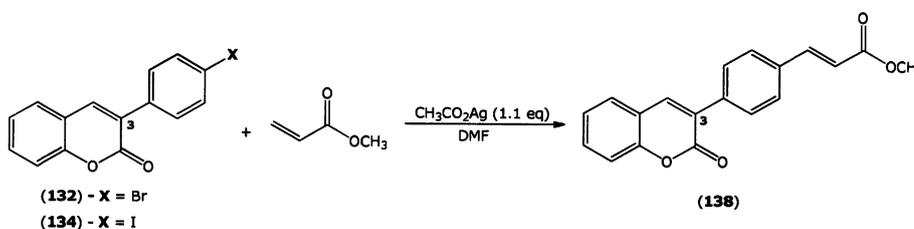
efeito mesómero, em campos opostos situam-se a 4-iodoanilina e o 4-iodonitrobenzeno, em que a influência dos substituintes na força da ligação C-I reflecte-se claramente nos rendimentos reaccionais. O efeito indutivo do grupo etil com o conseqüente aumento da força de ligação C-I, no 4-etiliodobenzeno, condiciona igualmente o rendimento reaccional. Estes resultados são concordantes com os parâmetros de Hammett.<sup>[120]</sup>

A elevada reactividade de alguns iodetos, aliada à diminuta reactividade das coumarinas, conduziu à formação, não quantificada, praticamente em todas as reacções efectuadas de diversos dímeros de arilos como o 4,4'-dibromobifenil (**157**, III.2.6) e o 4,4'-dinitrobifenil (**158**, III.2.41), que diminuem obviamente o rendimento reaccional.

Na reacção III.2.42 em que se utilizou como substrato o 3-iodotiofeno, apenas se verificou a formação de dímeros e trímeros de tiofeno (**159** e **160**).

O sucesso desta metodologia permitiu diversificar a síntese de derivados de coumarinas 3-substituídas. Na tabela II.3, podemos verificar que com o sistema reaccional supra citado para as coumarinas, se obtém um excelente rendimento reaccional para o produto do (*E*)-3-acrilato-[4-(coumarin-3-il)fenil] de metilo (**138**).

**Tabela II.3** – Reacções entre a 3-(4-bromofenil)coumarina e a 3-(4-iodofenil)coumarina com o acrilato de metilo.



Reacção	X (1.0 eq)	Alceno (eq)	Cat. (eq)	PPh <sub>3</sub> (eq)	Temp. (°C)	T. Reac. (h)	η (%)
III.2.33	Br	 3.0	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	0.4	60	24	0
III.2.34	Br	 9.0	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.55)	0.8	60 t.a.	44 42	55
III.2.35	I	 3.0	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1)	--	80	72	96

## II.2.9 – Regioquímica

Ao nível da regioquímica, a formação quase exclusiva de coumarinas 3-substituídas, parece dever-se ao sistema de deslocalização electrónica da coumarina. A semelhança do grupo  $\alpha$ -pirona da coumarina com o de um éster  $\alpha,\beta$ -insaturado, cuja regioquímica para as reacções de Heck é de 100% em posição  $\beta$  (figura I.24), vem reforçar o grande interesse deste tipo de reacção nas coumarinas.

A regioselectividade é um dos maiores problemas da reacção de Heck e está apenas relacionada com o passo reacional da inserção migratória.<sup>[70]</sup> O passo da inserção migratória que envolve a coordenação à olefina, na reacção de Heck, pode ocorrer por duas vias possíveis: uma por dissociação de um ligando neutro e a outra por dissociação de um ligando aniónico. Tendo em consideração que os melhores resultados foram obtidos quando os sais de prata foram usados como base, e que provocam a abstracção irreversível do anião haleto do complexo, a última via deverá ser a envolvida nestas reacções (figura II.7).

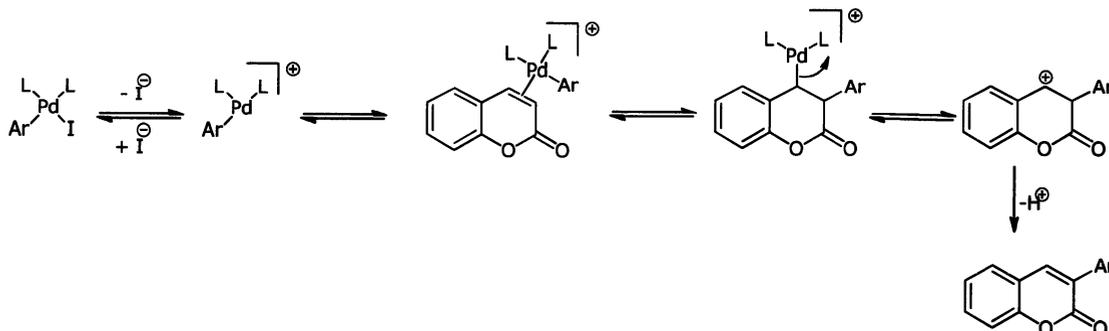


Figura II.7 - Mecanismo proposto para a síntese de coumarinas 3-substituídas.

Quando a reacção ocorre via dissociação do contra-íão, os factores electrónicos predominam. De facto a coordenação do complexo cationico ao sistema  $\pi$ , provoca um aumento da polarização e a consequente migração do grupo arilo para o carbono com a maior densidade electrónica. Em sistemas cíclicos, como é o caso da coumarina, um processo de dissociação-eliminação *syn* do hidrogénio  $\beta$  não pode ocorrer, pois não existe qualquer hidrogénio  $\beta$  e a rotação é impossível de ocorrer. A eficiência deste processo está relacionada

com a estabilização do carbocatião formado após a dissociação da espécie catalítica activa,  $L_2Pd(0)$ , um complexo de 14 electrões.

Para tentar avaliar a regioquímica deste tipo de reacções foram realizadas reacções de Heck, com derivados do ácido cinâmico e iodobenzeno (figura II.8). Quando as reacções são realizadas com os derivados *trans* dos metil cinamatos (**150** e **152**), é observada a formação exclusiva dos produtos 3-fenil substituídos **151** e **153**, com rendimentos reaccionais de 58 e 11%, respectivamente. A diferença de rendimento deverá estar relacionada com o impedimento estereoquímica da posição *orto* do composto **152**. Por outro lado, a reacção com o derivado *cis* (**154**), uma estrutura mimética do anel da coumarina originou uma mistura de produtos mono substituídos, 3-fenil (**155**) e 2-fenil (**156**) na proporção de 1 para 3, respectivamente. De acordo com estes resultados, as propriedades estéreo-electrónicas do "alceno do grupo éster" do anel da coumarina desempenham um papel preponderante no passo da inserção migratória deste tipo de reacção.

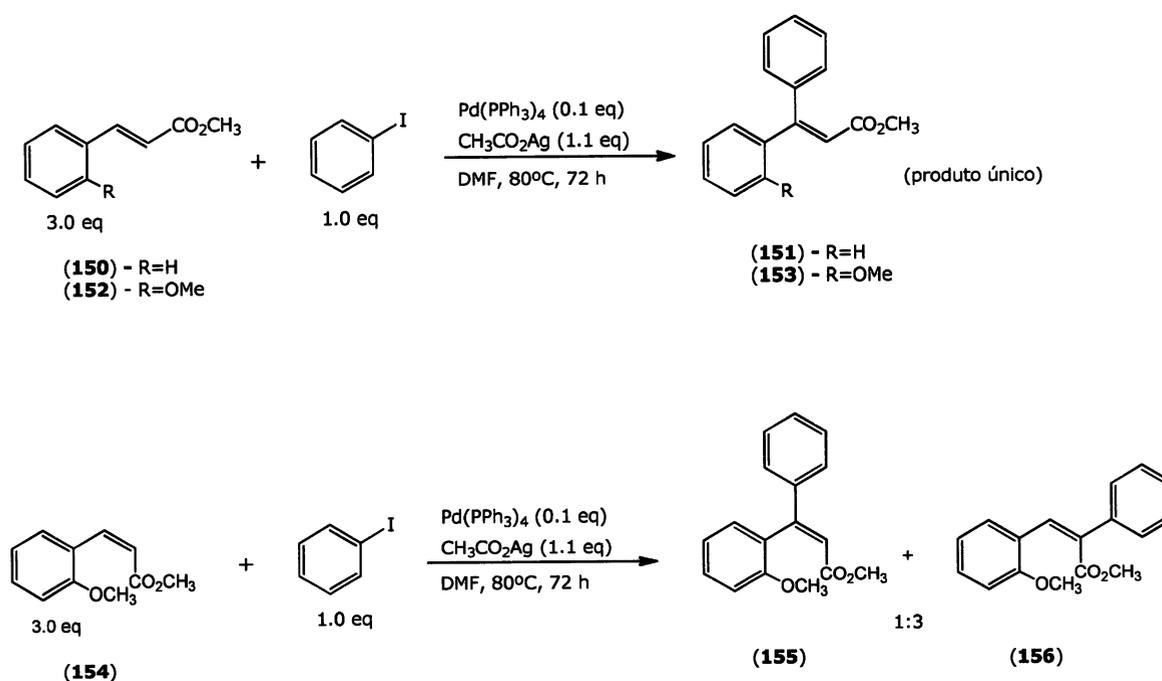


Figura II.8 - Reacções de Heck com derivados do ácido cinâmico e iodobenzeno.

### II.3 – Síntese de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil organometálicos, através de reacções de Heck e de metátese

A síntese de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil organometálicos foi idealizada com o propósito de promover o aumento da deslocalização do sistema de electrões  $\pi$  conjugados para a obtenção de derivados de coumarinas com bandas de absorção a maiores comprimentos de onda e com maior intensidade.

Considerando o sistema base das coumarinas, a presença de um grupo hidroxilo na posição 6 ou 7 afecta directamente a distribuição de cargas através da deslocalização electrónica induzida (figura II.9). No caso específico da 6,7-di-hidroxicoumarina este efeito será obviamente mais complexo e difícil de prever.



**Figura II.9** – Deslocalização electrónica induzida pelos grupos hidroxilo na 6- e 7-hidroxicoumarina.

A síntese de compostos que conjuguem a presença de substituintes hidroxilados nas posições 6 e 7 da coumarina, com grupos etenilarilo e etenil-organometálicos na posição 3, deverá potenciar o efeito acima descrito.

De referir que as diversas tentativas de síntese de derivados 3-substituídos de coumarinas, através de reacções de Heck, a partir de coumarinas hidroxiladas (6- e 7-hidroxicoumarina e 6,7-di-hidroxi-coumarina) se revelaram infrutíferas, promovendo a formação de misturas reaccionais complexas. <sup>[119]</sup>

### II.3.1 – Precursores das reacções de Heck e de metátese

A síntese da 6,7-metilenodioxocoumarina (**139**) e da 6,7-dimetoxicoumarina (**140**), com excelentes rendimentos reaccionais, possibilitou a obtenção de derivados da 6,7-di-hidroxycoumarina com uma maior gama de solubilidades e permitiu evitar a indesejável presença de grupos hidroxilo livres para as reacções de Heck e de metátese (figura II.10).

As tentativas de formilação de Vilsmeier-Haack<sup>[121]</sup> da 6,7-metilenodioxocoumarina (**139**), para posterior síntese do derivado vinilado **143**, não conduziram à formação de qualquer produto (III.5.2, III.5.3 e III.5.4).

De acordo com o anteriormente exposto, optou-se por uma diferente estratégia sintética para a obtenção dos respectivos produtos vinilados (**143** e **144**), que consistiu numa primeira fase na obtenção de derivados 3-bromados, com elevados rendimentos, e posterior vinilação de Suzuki-Miyaura.<sup>[103-105]</sup>

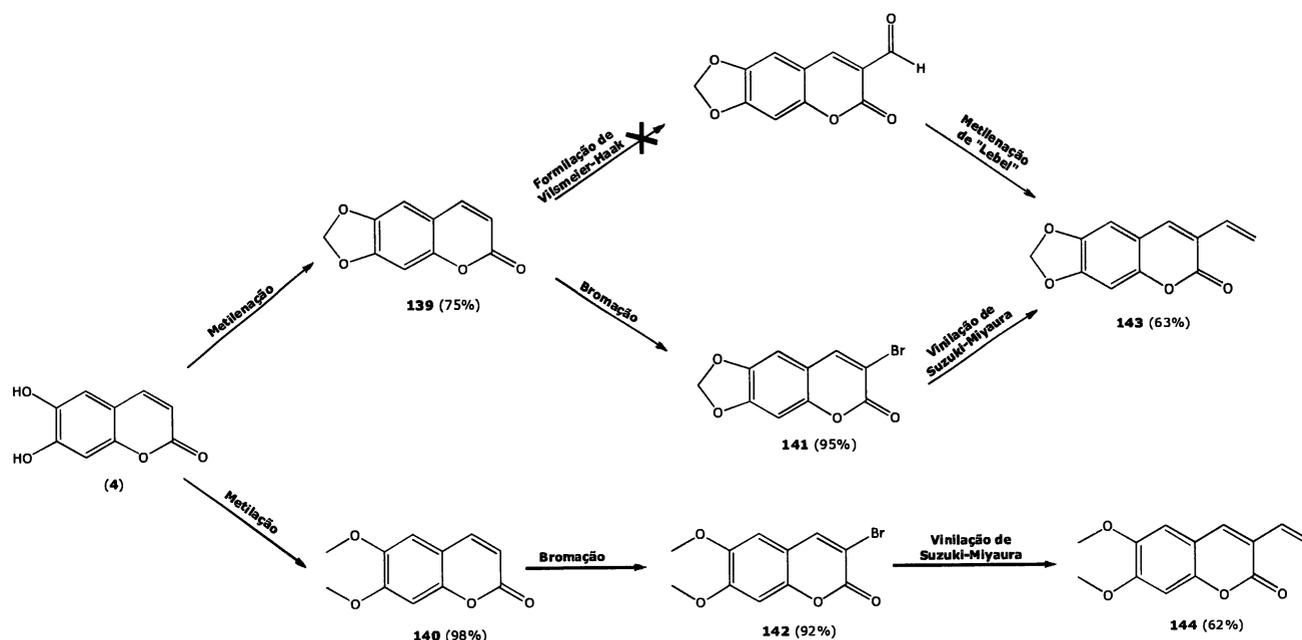
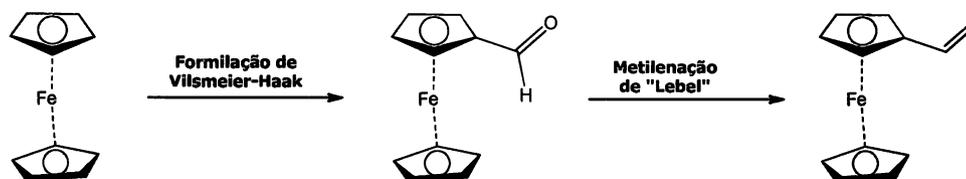


Figura II.10 – Reacções de síntese dos derivados da 6,7-di-hidroxycoumarina.

De referir que decorrem actualmente ensaios, com alterações na metodologia da vinilação dos respectivos derivados bromados, que permitem antever rendimentos reaccionais na ordem dos 85 a 90%.

O formilferroceno obtido a partir da formilação de Vilsmeier-Haack<sup>[121]</sup> do ferroceno, permitiu a obtenção, através de uma nova estratégia e com elevado rendimento (98%), do vinilferroceno através de uma reacção de metilenação de Lebel.<sup>[107, 108]</sup>



**Figura II.11** – Reacção de síntese do vinilferroceno.

A vinilação do 4-bromobenzaldeído através das reacções III.7.4 e III.7.5 de Suzuki-Miyaura,<sup>[103-105]</sup> permitiram a optimização de todo o processo sintético com a obtenção do 4-vinilbenzaldeído, com um rendimento de 85%.



**Figura II.12** - Reacção de síntese do 4-vinilbenzaldeído.

### II.3.2 - Reacções de Heck

A estratégia de síntese de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo através de reacções de Heck foi delineada por duas vias sintéticas distintas: uma em que a coumarina é a parte halogenada (II.3.2.1) e outra em que é o "alceno" (II.3.2.2), para este tipo de reacções.

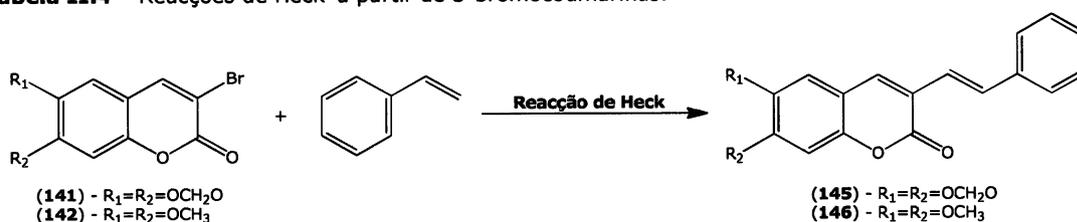
### II.3.2.1 – Reacções de Heck a partir de 3-bromocoumarinas

A análise dos resultados da tabela II.4, permite constatar que a natureza da base afecta directamente os rendimentos reaccionais. O uso numa primeira fase (III.2.49) do acetato de sódio, como base, deve-se exclusivamente à tentativa de controlo da regioquímica. Esta reacção seguiria um mecanismo com complexos neutros de paládio com a consequente formação exclusiva do derivado  $\beta$  do estireno. As reacções com complexos cationicos de paládio originam uma mistura indesejável de produtos  $\alpha$  e  $\beta$ .<sup>[69,70]</sup>

A reacção III.2.55, em que foi usado acetato de prata como base, vem refutar as anteriores premissas, pois além da obtenção exclusiva do derivado  $\beta$  do estireno, ainda se obteve um rendimento substancialmente superior.

As diferenças dos rendimentos reaccionais observadas nas reacções III.2.49 e III.2.54, sugerem que a presença de dois grupos metoxi nas posições 6 e 7 favorecem mais este tipo de reacção do que o grupo metilenodioxí na mesma posição, o que se pode dever essencialmente a diferenças de solubilidade.

**Tabela II.4** – Reacções de Heck a partir de 3-bromocoumarinas.



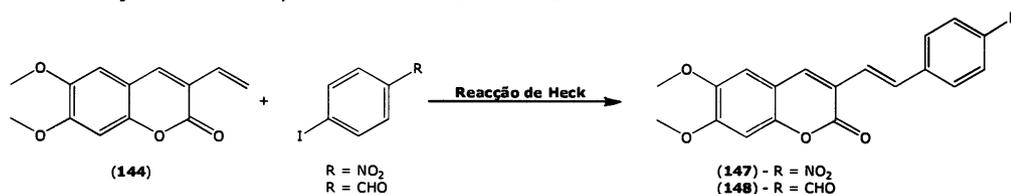
Reacção	3-bromocoumarina (eq)	ArCHCH <sub>2</sub> (eq)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (eq)	Base (eq)	Solvente	Temp. (°C)	T. Reac. (h)	$\eta$ (%)
III.2.49	 1.0	 1.0	0.1	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na (1.1)	DMF	80	72	80
III.2.54	 1.0	 3.0	0.05	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na (1.1)	DMF	80	24	23
III.2.55	 1.0	 3.0	0.1	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	DMF	80	72	79

### II.3.2.2 – Reacções de Heck a partir de 3-vinilcoumarinas

Os excelentes rendimentos reaccionais obtidos nas reacções III.2.50 e III.2.53, com o uso de diminuta quantidade de catalisador (5%) e com obtenção exclusiva do derivado  $\beta$  da coumarina, permite antever uma nova metodologia para a síntese deste tipo de compostos.

Os resultados obtidos nas reacções III.2.51, III.2.52 e III.2.53, permitem avaliar a importância dos solventes usados. O DMF com a sua elevada polaridade, constante dielétrica e ponto de ebulição, permite a obtenção de excepcional rendimento.

**Tabela II.5** – Reacções de Heck a partir de 3-vinilcoumarinas.



Reacção	3-vinilcoumarina (eq)	ArI (eq)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (eq)	Base (eq)	Solvente	Temp. (°C)	T. Reac. (h)	$\eta$ (%)
III.2.50	<chem>COC1=CC=C(C=C1OC)C=CC=C</chem> 1.5	<chem>Ic1ccc(C=O)cc1</chem> 1.0	0.05	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	DMF	80	28	82
III.2.51	<chem>COC1=CC=C(C=C1OC)C=CC=C</chem> 1.5	<chem>Ic1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem> 1.0			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	50	0
III.2.52	<chem>COC1=CC=C(C=C1OC)C=CC=C</chem> 1.5	<chem>Ic1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem> 1.0	0.05	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1)	THF	66	50	6
III.2.53					DMF	80	72	96

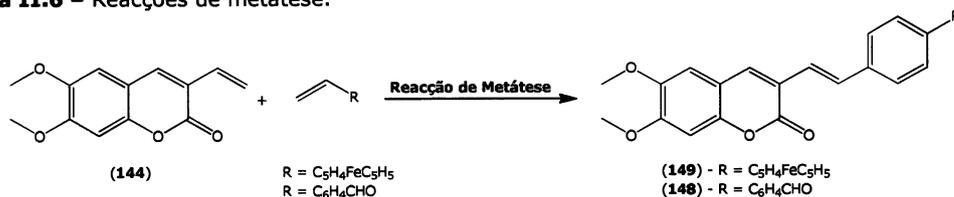
### II.3.3 – Reacções de Metátese

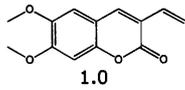
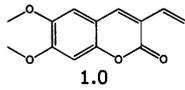
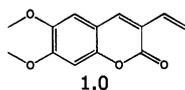
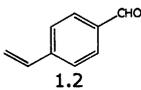
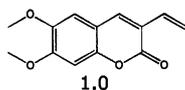
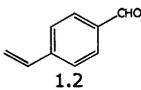
As reacções de metátese III.8.1 e III.8.2, permitiram a obtenção de um híbrido através de uma nova metodologia.

Os rendimentos reaccionais permitem facilmente constatar que o solvente desempenha um papel crucial neste tipo de reacções. A diferença do rendimento reaccional, para a síntese do 4-[2-(*E*)-(6,7-dimetoxicoumarin-

-3-il)etenil]-benzaldeído, obtido nas reacções III.8.4 e III.2.50 (tabela II.5) parece dever-se à natureza do solvente. Neste contexto estão actualmente a ser desenvolvidas novas condições reaccionais com outros solventes, nomeadamente  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  e  $\text{AcOEt}$ , que permitam realizar reacções a temperaturas superiores sem interacções indesejáveis com o catalisador de ruténio, com o intuito de optimização do rendimento reaccional.

Tabela II.6 – Reacções de metátese.



Reacção	Vinilcoumarina (eq)	$\text{ArCHCH}_2$ (eq)	Cat. de Grubbs (2ª geração) (eq)	Solvente	Temp. (°C)	T. Reac. (h)	$\eta$ (%)
III.8.1	 1.0	 1.0	0.05	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	40	116	20
III.8.2	 1.0	 1.2	0.10	THF	60	47	41
III.8.3	 1.0	 1.2	0.05	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	40	21	vestigial
III.8.4	 1.0	 1.2	0.05	THF	60	24	52

## II.4 - Espectroscopia de UV/Vis dos derivados 3-substituídos da coumarina

### II.4.1 - Coumarinas 3-substituídas por grupos arilo.

Os espectros de UV/Vis dos derivados da coumarina (figura II.13 e tabela II.7) revelam que a substituição na posição 3 por grupos arilo produz em todos os compostos um evidente efeito batocrómico, resultado de uma maior deslocalização electrónica induzida pelos diversos substituintes. As coumarinas com substituintes com grupos aceptadores de electrões, como a 3-(4-nitrofenil)coumarina (**136**) e a (*E*)-3-acrilato-[4-(coumarin-3-il)fenil] de metilo (**138**), são as que apresentam um efeito batocrómico mais pronunciado (28nm).

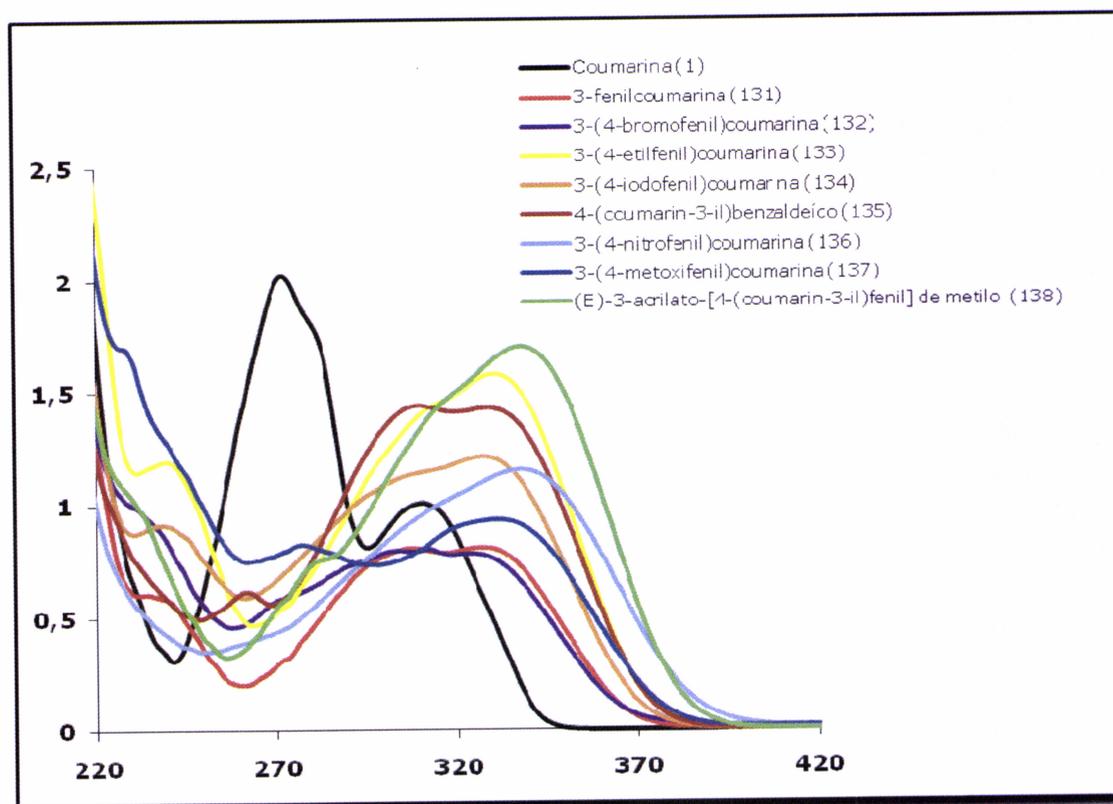
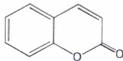
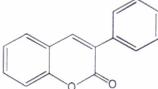
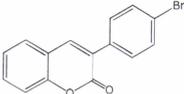
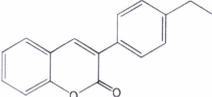
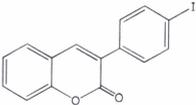
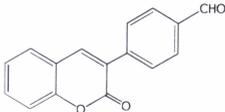
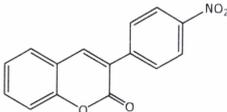
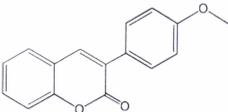
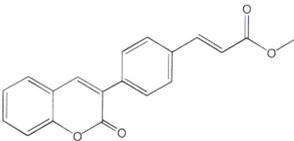


Figura II.13 – Espectros de UV/Vis dos derivados de coumarinas 3-substituídas por grupos arilo.

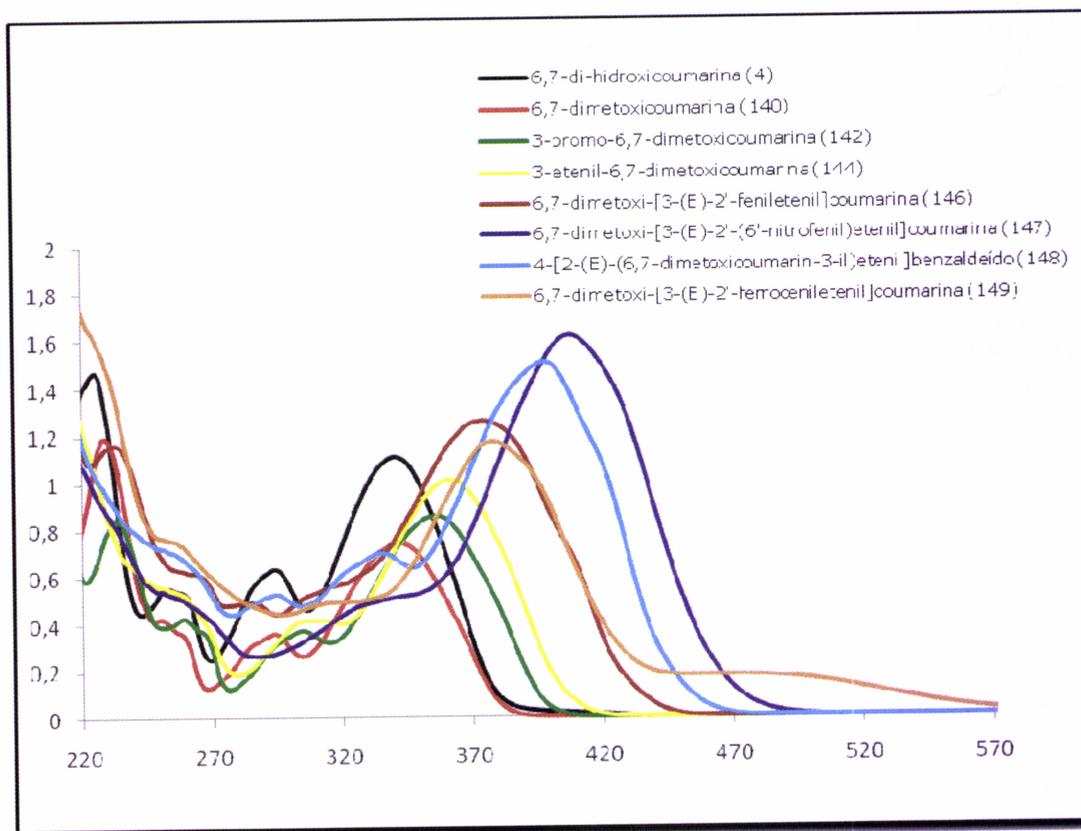
**Tabela II.7** – Valores de UV/vis referentes aos comprimentos de onda máximos ( $\lambda_{\max}$ ) de coumarinas 3-substituídas por grupos arilo.

Compostos	$\lambda_{\max}$ (nm)	Compostos	$\lambda_{\max}$ (nm)
 Coumarina <b>(1)</b>	310	 3-fenilcoumarina <b>(131)</b>	327
 3-(4-bromofenil)coumarina <b>(132)</b>	323	 3-(4-etilfenil)coumarina <b>(133)</b>	331
 3-(4-iodofenil)coumarina <b>(134)</b>	328	 4-(coumarin-3-il)benzaldeído <b>(135)</b>	330
 3-(4-nitrofenil)coumarina <b>(136)</b>	338	 3-(4-metoxifenil)coumarina <b>(137)</b>	331
 (E)-3-acrilato-[4-(coumarin-3-il)fenil] de metilo <b>(138)</b>	338		

## II.4.2 - Coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil-organometálicos.

A avaliação dos espectros de UV/Vis das coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil organometálicos permite verificar um evidente efeito batocrómico e hiperocrómico em todos estes compostos (**145** a **149**), quando comparados com os seus precursores.

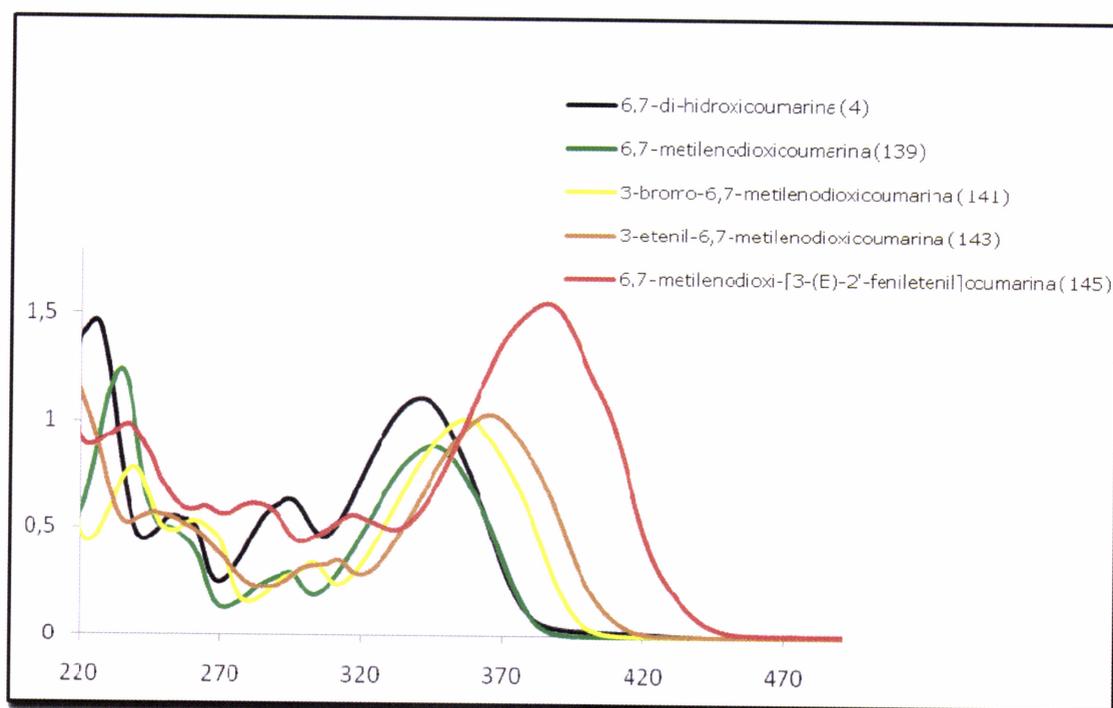
Os derivados da 6,7-di-metoxicoumarina com substituintes com grupos aceitadores de electrões, como a 7-dimetoxi-[3-(*E*)-2'-(6'-nitrofenil)etenil]-coumarina (**147**) e a 4-[2-(*E*)-(6,7-di-metoxicoumarin-3-il)etenil]benzaldeído (**148**), são as que apresentam um efeito batocrómico e hiperocrómico mais pronunciado. É importante ainda referir que o híbrido 6,7-dimetoxi-[3-(*E*)-2'-ferroceniletetil]coumarina (**149**) além de um desvio batocrómico de 36 nm, apresenta ainda uma banda a 488 nm característica do grupo ferroceno (figura II.14 e tabela II.8).



**Figura II.14** – Espectros de UV/Vis dos derivados de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil organometálicos ( $5.0 \times 10^{-5}$  M).

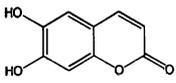
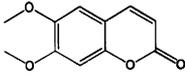
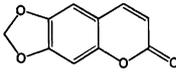
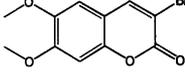
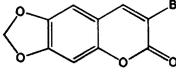
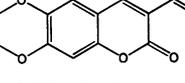
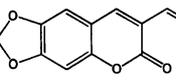
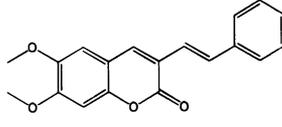
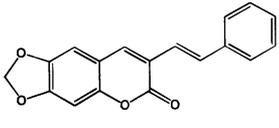
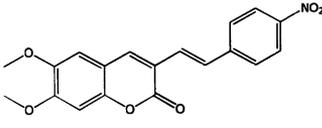
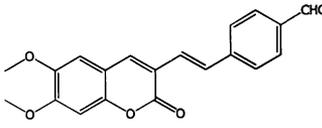
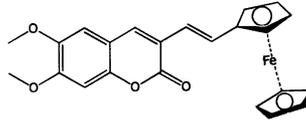
No caso dos derivados da 6,7-metilenodioxycoumarina também se verificam efeitos batocrómicos e hiperocrómicos acentuados, devidos à substituição na posição 3 (figura II.15 e tabela II.8).

Os derivados da 6,7-metilenodioxycoumarina apresentam, na generalidade, maiores desvios batocrómicos e hiperocrómicos, que os seus homólogos derivados da 6,7-di-metoxycoumarina, o que sugere que a deslocalização electrónica induzida pelo grupo metilenodioxi é superior à dos grupos metoxi.



**Figura II.15** – Espectros de UV/Vis dos derivados de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo ( $5.0 \times 10^{-5}$  M).

**Tabela II.8** - Valores de UV/vis referentes aos comprimentos de onda máximos ( $\lambda_{\max}$ ) e absorptividade molar ( $\epsilon_{\max}$ ) de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil organometálicos.

Compostos	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon_{\max}$	Compostos	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon_{\max}$
 6,7-di-hidroxicoumarina <b>(4)</b>	340	22180	 6,7-dimetoxicoumarina <b>(140)</b>	342	14870
 6,7-metilenodioxicoumarina <b>(139)</b>	344	17760	 3-bromo-6,7-dimetoxicoumarina <b>(142)</b>	356	17170
 3-bromo-6,7-metilenodioxicoumarina <b>(141)</b>	357	20240	 3-etenil-6,7-dimetoxicoumarina <b>(144)</b>	361	20190
 3-etenil-6,7-metilenodioxicoumarina <b>(143)</b>	365	20680	 6,7-dimetoxi-[3-( <i>E</i> )-2'-fenil-etenil]coumarina <b>(146)</b>	374	25160
 6,7-metilenodioxo-[3-( <i>E</i> )-2'-fenil-etenil]coumarina <b>(145)</b>	385	31040	 6,7-dimetoxi-[3-( <i>E</i> )-2'-(6'-nitro-fenil)etenil]coumarina <b>(147)</b>	408	32340
			 4-[2-( <i>E</i> )-(6,7-dimetoxicoumarin-3-il)etenil]benzaldeído <b>(148)</b>	398	30120
			 6,7-dimetoxi-[3-( <i>E</i> )-2'-ferrocenil etenil]coumarina <b>(149)</b>	378 (488)	23420 (3320)



## II.5 – Conclusões

O objectivo geral deste trabalho consistia na síntese de novos derivados de coumarinas com potenciais aplicações industriais, nomeadamente como antioxidantes e corantes fluorescentes, através de estratégias simples e eficientes. Este trabalho propunha a síntese de novos derivados de coumarinas 3-substituídas por grupos arilo e heteroaromáticos, a partir da estrutura base da coumarina e também de novos derivados de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil-organometálicos, a partir da 6,7-di-hidroxi-coumarina.

Com este trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia, simples, eficaz e precisa, para a síntese de derivados de coumarinas 3-substituídas por grupos arilo através da reacção de Heck.

O sistema constituído por **coumarina** (3.0 eq), **iodeto de arilo** (1.0 eq), **Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>** (0.1 eq), **CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag** (1.1 eq), **80°C**, **72h** em **DMF**, permitiu o controlo da regioquímica, com formação exclusiva de derivados 3-substituídos, com significativos rendimentos reaccionais.

A aplicação desta metodologia a diversos iodetos *para* substituídos, permitiu verificar que esta reacção apresenta resultados concordantes com os parâmetros de Hammett.

De referir que dos compostos sintetizados (3-fenilcoumarina (**131**), 3-(4-bromofenil)coumarina, (**132**), 3-(4-iodofenil)coumarina (**134**), 3-(4-nitrofenil)coumarina (**136**), 3-(4-etilfenil)coumarina (**133**), 4-(coumarin-3-il)benzaldeído (**135**), 3-(4-metoxifenil)coumarina(**137**), (*E*)-3-acrilato-[4-(coumarin-3-il)fenil] de metilo (**138**), os quatro últimos são compostos novos e foram identificados e caracterizados pela primeira vez, neste trabalho.

Um das estratégias para a síntese de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo envolvia a reacção de Heck, considerando duas vias sintéticas distintas. As reacções em que a coumarina era a "parte" halogenada além de possibilitarem o controlo da regioquímica com a síntese exclusiva dos derivados 3-substituídos, 6,7-metilenodioxo-[3-(*E*)-2'-fenil-etenil]coumarina (**145**) e 6,7-dimetoxi-[-(*E*)-2'-feniletetil]coumarina (**146**), permitiram a obtenção de excelentes rendimentos reaccionais.

As reacções com os derivados vinilados das coumarinas, considerados os "alcenos" neste tipo de reacções, originaram igualmente a formação exclusiva dos derivados 3-substituídos, 6,7-dimetoxi-[3-(*E*)-2'-(6'-nitrofenil)etenil]coumarina (**147**) e 4-[2-(*E*)-(6,7-dimetoxicoumarin-3-il)etenil]-benzaldeído (**148**), igualmente com excelentes rendimentos.

Uma outra estratégia para a síntese de derivados de coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil-organometálicos envolveu a reacção de metátese com o catalisador de Grubbs de 2ª geração. Esta reacção permitiu a síntese dos derivados 4-[2-(*E*)-(6,7-dimetoxicoumarin-3-il)etenil]-benzaldeído (**148**) e 6,7-dimetoxi-[3-(*E*)-2'-ferroceniletetil]coumarina (**149**), com bons rendimentos reaccionais. As condições reaccionais para este tipo de reacção, estão neste momento a ser desenvolvidas com o intuito de optimização dos rendimentos reaccionais.

Os derivados de coumarinas referidos anteriormente, **145** a **149**, assim como alguns dos seus precursores, são compostos novos que foram identificados e caracterizados pela primeira vez.

A avaliação dos espectros de UV/Vis permitiu verificar o efeito batocrómico produzido nas coumarinas 3-substituídas por grupos arilo, resultado de uma maior deslocalização electrónica induzida pelos diversos substituintes. As coumarinas com substituintes com grupos aceitadores de electrões, como a 3-(4-nitrofenil)coumarina (**136**) e a (*E*)-3-acrilato-[4-(coumarin-3-il)fenil] de metilo (**138**), são as que apresentaram um efeito batocrómico mais pronunciado.

No caso das coumarinas 3-substituídas por grupos etenilarilo e etenil-organometálicos a análise dos espectros de UV/Vis permite verificar um claro e evidente efeito batocrómico e hiperocrómico em todos os compostos. Estes resultados sugerem a existência de uma deslocalização electrónica mais pronunciada nestes compostos, devida à presença do grupo vinilo que permitirá uma superior coalescência das orbitais envolvidas.

### **III. PARTE EXPERIMENTAL**



### III.1 – Aparelhagem e condições experimentais

Os espectros de ressonância magnética nuclear de protão ( $^1\text{H}$ -RMN) e de carbono ( $^{13}\text{C}$ -RMN), mono e bidimensionais, foram registados a 300 e 400 MHz ( $^1\text{H}$ ) e a 75 e 100 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), em espectrómetros Bruker 300 e Varian U-300. O tetrametilsilano (TMS) foi utilizado como padrão interno (referência zero), salvo especificações contrárias apresentadas no texto. Os solventes usados foram o deuteroclorofórmio, o metanol deuterado e a hexadeuterodimetilcetona. Os dados obtidos são indicados em valores de desvio químico ( $\delta$ , em ppm); a intensidade relativa é indicada pelo número de prótons (H); as multiplicidades são indicadas por s (singuleto), sl (singuleto largo), d (duplete), dd (duplo duplete), ddd (duplo duplo duplete), t (triplete), q (quadruplete) e m (multiplete); as constantes de acoplamento são indicadas em Hertz (Hz).

Os espectros de massa por impacto electrónico (EIMS) foram realizados no Laboratório de Análises, do Serviço de Espectrometria de Massa da UNL/FCT do REQUIMTE.

Os espectros de massa HREIMS foram realizados na Unidade de espectrometria de Massa da Universidade de Santiago de Compostela, Espanha.

Os espectros de infravermelho (IV) foram registados num espectrómetro de infravermelho com transformada de Fourier, Perkin Elmer 157G, em pastilha de brometo de potássio (KBr) ou em filme (NaCl).

Os espectros de UV/Vis foram registados num espectrómetro Thermo Electron Corporation, modelo Nicolet Evolution 300, estando indicado em cada caso o solvente utilizado.

Na cromatografia em coluna de fase normal e de fase reversa, foi usada sílica gel 60 de 70–230 “mesh” (Merck e Macherey-Nagel) e Lichroprep RP-18 de 40–63  $\mu\text{m}$  (Merck), respectivamente.

A cromatografia de "flash" (CF) foi efectuada com sílica gel 60 de 230–400 "mesh" (Merck e Macherey-Nagel), salvo especificação em contrário.<sup>[122]</sup>

Na cromatografia de camada preparativa (ccp) utilizaram-se placas de sílica Merck 60 F<sub>245</sub> de 0.5, 1.0 e 2.0 mm de espessura.

Na cromatografia de camada delgada (ccd) utilizaram-se placas de sílica gel Merck 60 F<sub>245</sub> e Macherey-Nagel Sil-G UV 254 nm, ambas de 0.25 mm de espessura. A composição das fracções recolhidas em cromatografia e a evolução das reacções foi seguida por ccd, indicando-se os eluentes na proporção usada (v:v).

A revelação das placas de ccd foi efectuada por 'spray' de:

#### H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Mistura de partes iguais de ácido sulfúrico (95%) e metanol.

Revelação por aquecimento até visualização das manchas.

#### Iodo

O iodo é disperso em sílica gel num copo fechado onde são imersas as placas para revelação.

#### Ácido fosfomolibdico<sup>[123]</sup>

Solução de 10% de ácido fosfomolibdico em etanol.

Revelação por aquecimento até visualização das manchas.

#### Dragendorff<sup>[123]</sup>

Solução A: 1.7 g de nitrato de bismuto (III) e 20 g de ácido tartárico em 80 mL de água.

Solução B: 16 g iodeto de potássio em 40 mL de água.

Solução C: Mistura de igual volume da solução A e B.

Solução 'spray': 10 mL da solução C, numa solução de 10 g de ácido tartárico em 50 mL de água.

DNP (2,4-dinitrofenil-hidrazina) <sup>[123]</sup>

Solução 'spray': 1.0 g de 2,4-dinitrofenil-hidrazina, numa solução de 10 mL de HCl (37%) em 1000 mL de etanol.

Para a detecção específica de coumarinas a revelação das placas de ccd foi efectuada por "spray" de:

Hidróxido de potássio <sup>[123]</sup>

Solução de 5% de hidróxido de potássio em metanol.

Visualização do cromatograma à luz do dia e a 365 nm.

Vanilina <sup>[123]</sup>

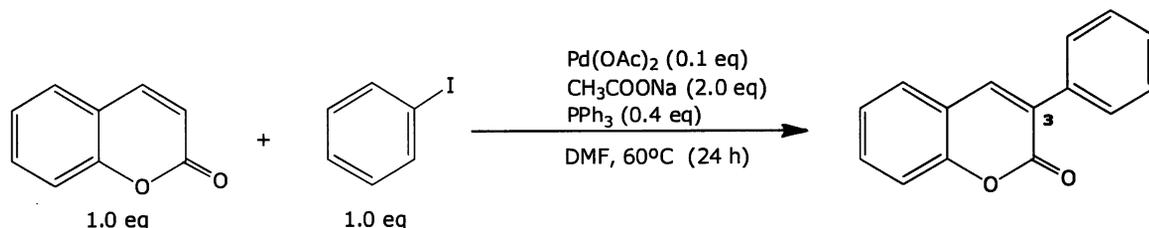
Solução de 1 g de vanilina em 100 mL de ácido sulfúrico (97%).

Revelação por aquecimento até visualização das manchas.



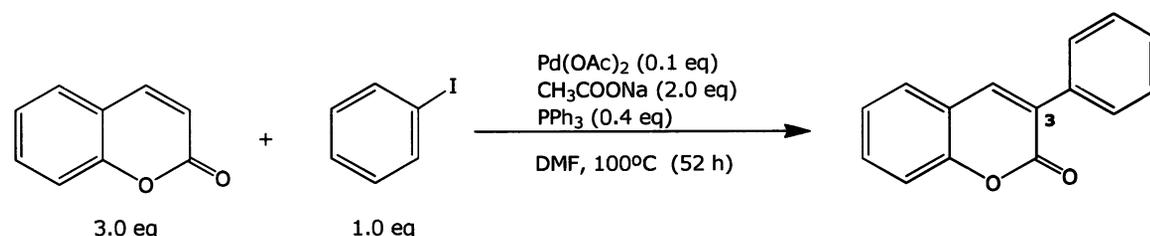
### III.2 – Reacções de Heck

#### III.2.1. - Reacção entre a coumarina e iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub> na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na e PPh<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo colocaram-se 13.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $0.058 \times 10^{-3}$  mol; 0.1 eq), 61.0  $\mu$ L de iodobenzeno ( $0.545 \times 10^{-3}$  mol; 1 eq), 89.0 mg de acetato de sódio ( $1.085 \times 10^{-3}$  mol; 2 eq), 80.0 mg de coumarina ( $0.545 \times 10^{-3}$  mol; 1 eq) e 58.0 mg de trifenilfosfina ( $0.221 \times 10^{-3}$  mol; 0.4 eq), em 1 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de 60°C durante 24 horas. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5), verificando-se apenas a presença vestigial do produto.

#### III.2.2. - Reacção entre a coumarina e iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub> na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na e PPh<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo colocaram-se 13.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $0.058 \times 10^{-3}$  mol; 0.1 eq), 61.0  $\mu$ L de iodobenzeno ( $0.545 \times 10^{-3}$  mol; 1 eq), 89.0 mg de acetato de sódio ( $1.085 \times 10^{-3}$  mol; 2 eq), 240.0 mg de coumarina ( $1.642 \times 10^{-3}$  mol; 3 eq) e 58.0 mg de trifenilfosfina ( $0.221 \times 10^{-3}$  mol;

0.4 eq), em 1 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de  $100^\circ C$  durante 52 horas. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano/AcOEt (8:2) como eluente. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes e com o mesmo tempo de retenção do composto obtido em III.2.1, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente hexano/ $CH_2Cl_2$  (5:5), tendo-se obtido 38.0 mg ( $\eta = 32\%$ ).

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.30 (1H, dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, H-6), 7.38 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, H-8), 7.41-7.49 (1H, m, H-4'), 7.45 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-2', H-6'), 7.54 (1H, dd,  $J = 8.2, 7.6$  Hz, H-7), 7.55 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-5), 7.71 (2H, dd,  $J = 8.2, 7.6$  Hz, H-3', H-5'), 7.83 (1H, s, H-4).

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CO(CD_3)_2$ )  $\delta$ : 7.36 (1H, dd,  $J = 7.6, 6.7$  Hz, H-6), 7.37 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-8), 7.41-7.47 (1H, m, H-4'), 7.44 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-2', H-6'), 7.61 (1H, dd,  $J = 7.6, 7.2$  Hz, H-7), 7.76 (3H, m, H-5, H-3', H-5'), 8.13 (1H, s, H-4).

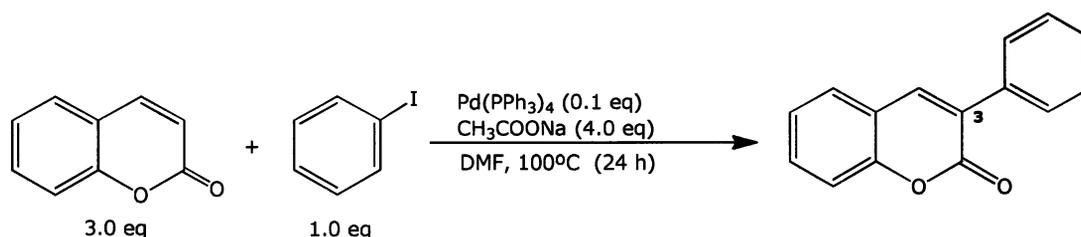
$^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 116.5 (C-8), 119.7 (C-4a), 124.5 (C-6), 127.9 (C-5), 128.5 (C-3, C-2', C-3', C-5', C-6'), 128.8 (C-4'), 131.4 (C-7), 134.7 (C-1'), 139.8 (C-4), 153.5 (C-8a), 160.6 (C-2).

MSEI(+)  $m/z$ : 222  $[M]^+$  (41), 194  $[M-CO]^+$  (37), 57  $[C_2HO_2]$  (96), 55  $[C_3H_3O]$  (100).

IV  $\nu_{\max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 2921, 2852, 1716, 1608, 1453, 1117.

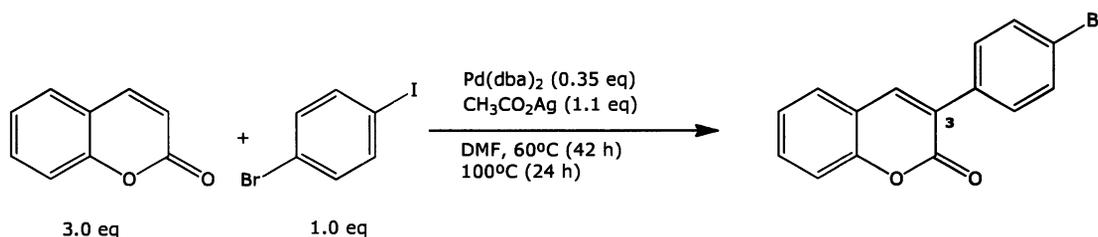
UV  $\lambda_{\max}^{CH_3CN}$  nm: 239, 307, 327.

### III.2.3. Reacção entre a coumarina e iodobenzeno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na em DMF



Num balão de fundo redondo colocaram-se 63.3 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.055 x 10<sup>-3</sup> mol; 0.1 eq), 61.0 μL de iodobenzeno (0.547 x 10<sup>-3</sup> mol; 1 eq), 179.6 mg de acetato de sódio (2.190 x 10<sup>-3</sup> mol; 4 eq), 240.0 mg de coumarina (1.642 x 10<sup>-3</sup> mol; 3 eq), em 1 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de 100°C durante 24 horas. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano/AcOEt (8:2) como eluente. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes e com o mesmo tempo de retenção do composto obtido em III.2.1, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5), tendo-se obtido 42.4 mg (η = 35%).

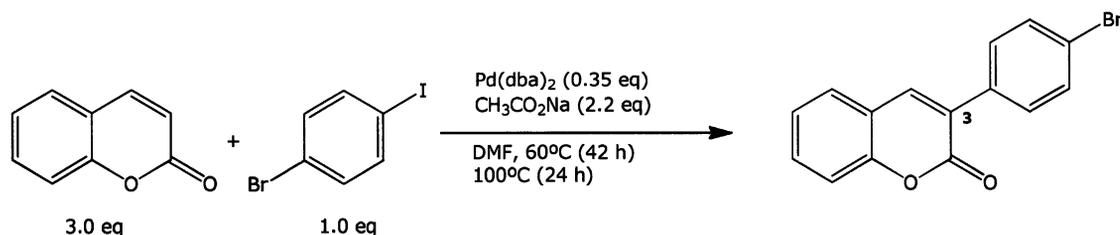
### III.2.4 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodo-benzeno com Pd(dba)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 41.0 mg de Pd(dba)<sub>2</sub> (7.07 x 10<sup>-5</sup> mol; 0.20 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno (3.53 x 10<sup>-4</sup> mol; 1 eq), 65.0 mg de acetato de prata (3.89 x 10<sup>-4</sup> mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina (1.06 x 10<sup>-3</sup> mol; 3 eq), em 1 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi

colocada sob agitação magnética e à uma temperatura de 60°C durante 42 horas, após o qual se adicionaram 30.5 mg de Pd(dba)<sub>2</sub> ( $5.30 \times 10^{-5}$  mol; 0.15 eq). Após esta adição a reacção foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de 100°C durante 24 horas, após o qual se adicionaram 1 mL de solução saturada de cloreto de amónio. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano, hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluentes. Colocou-se a mistura reaccional numa ampola de extracção e adicionou-se 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 15 mL de H<sub>2</sub>O, com o intuito de remover o DMF da fase orgânica. Voltou a extrair-se a fase aquosa com 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. A mistura reaccional foi avaliada através de ccd, utilizando-se como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:8), verificando-se apenas a presença vestigial do produto.

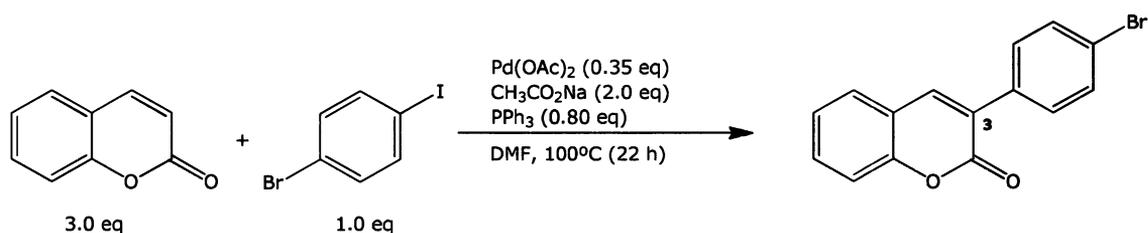
### III.2.5 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(dba)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 41.0 mg de Pd(dba)<sub>2</sub> ( $7.07 \times 10^{-5}$  mol; 0.20 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de sódio ( $7.77 \times 10^{-4}$  mol; 2.2 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 1 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de 60°C durante 42 horas, após o qual se adicionaram 30.5 mg de Pd(dba)<sub>2</sub> ( $5.30 \times 10^{-5}$  mol; 0.15 eq). Após esta adição a reacção foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de 100°C durante 24 horas, após o qual se adicionaram 1 mL de solução saturada de cloreto de amónio. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano, hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) e

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluentes. Colocou-se a mistura reaccional numa ampola de extracção e adicionou-se 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 15 mL de H<sub>2</sub>O, com o intuito de remover o DMF da fase orgânica. Voltou a extrair-se a fase aquosa com 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. A mistura reaccional foi avaliada através de ccd, utilizando-se como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:8), verificando-se apenas a presença vestigial do produto.

### III.2.6 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na e PPh<sub>3</sub>, em DMF

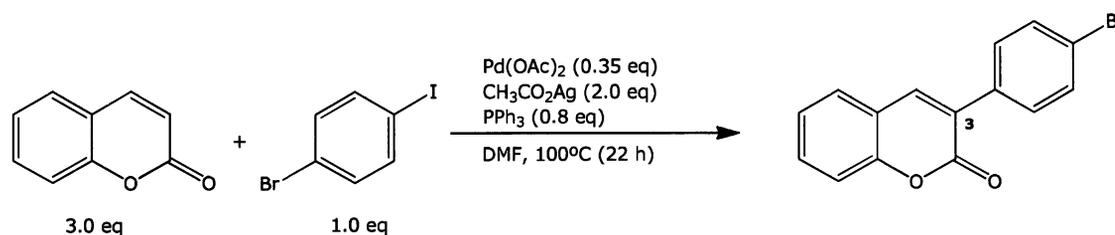


Num balão de fundo redondo, colocaram-se 28.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $1.24 \times 10^{-4}$  mol; 0.35 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 58.0 mg de acetato de sódio ( $7.07 \times 10^{-4}$  mol; 2.0 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3 eq) e 74.0 mg de trifenilfosfina ( $2.83 \times 10^{-4}$  mol; 0.8 eq), em 1 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de 100°C durante 22 horas, após o qual se adicionaram 1 mL de solução saturada de cloreto de amónio. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano, hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluentes. Colocou-se a mistura reaccional numa ampola de extracção e adicionou-se 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 15 mL de H<sub>2</sub>O, com o intuito de remover o DMF da fase orgânica. Voltou a extrair-se a fase aquosa com 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. A mistura reaccional foi avaliada através de ccd, utilizando-se como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:8), verificando-se apenas a presença vestigial do produto.

**Nota:** Nesta reacção verificou-se a formação de um produto de polaridade semelhante à do material de partida, 1-bromo-4-iodobenzeno. Este produto, não quantificado, foi isolado e caracterizado por RMN:

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$ : 7.62 (4H, ddd, H-3, H-5, H-3', H-5'), 7.63 (4H, ddd, H-2, H-6, H-2', H-6').

### III.2.7 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , na presença de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ e $\text{PPh}_3$ , em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 28.0 mg de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ( $1.24 \times 10^{-4}$  mol; 0.35 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 118.0 mg de acetato de prata ( $7.07 \times 10^{-4}$  mol; 2.0 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq) e 74.0 mg de trifetilfosfina ( $2.83 \times 10^{-4}$  mol; 0.8 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $\text{N}_2$ ), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de 100°C durante 22 horas, após o qual se adicionaram 1 mL de solução saturada de cloreto de amónio. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano, hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5:5) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluentes. Colocou-se a mistura reaccional numa ampola de extracção e adicionou-se 25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 15 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , com o intuito de remover o DMF da fase orgânica. Voltou a extrair-se a fase aquosa com 25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluentes, hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5:5) e hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2:8), tendo-se obtido 35.0 mg ( $\eta = 33\%$ ).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$ : 7.35-7.40 (2H, m, H-6, H-8), 7.60-7.78 (2H, m, H-5, H-7), 7.64 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-2', H-6'), 7.75 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-3', H-5'), 8.20 (1H, s, H-4).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.31 (1H, dd,  $J = 7.5, 7.4$  Hz, H-6), 7.37 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-8), 7.53-7.61 (6H, m, H-5, H-7, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.82 (1H, s, H-4)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 116.6 (C-8), 119.5 (C-4a), 123.2 (C-4'), 124.6 (C-6), 127.2 (C-3), 128.0 (C-5), 130.1 (C-2', C-6'), 131.7 (C-7, C-3', C-5'), 133.6 (C-1'), 139.9 (C-4), 153.6 (C-8a), 160.3 (C-2).

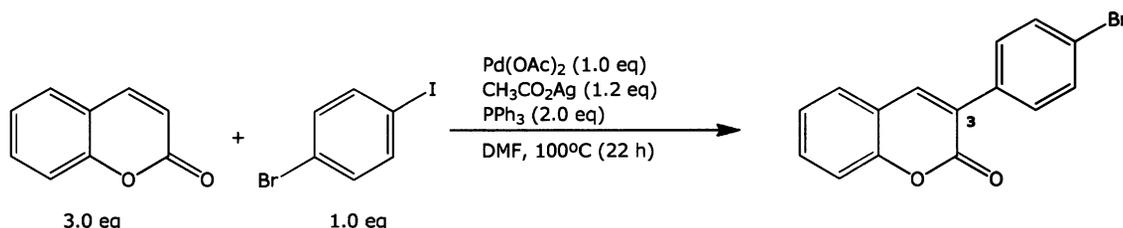
HRMSEI (+): 299.9790  $[\text{M}]^+$  (valor calculado 299.9786 para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrO}_2$ ).

MSEI(+)  $m/z$ : 301  $[\text{M}^{81}\text{Br-H}]^+$  (98.7), 299  $[\text{M}^{79}\text{Br-H}]^+$  (100), 273  $[\text{M}^{81}\text{Br-CO}]^+$  (71).

IV  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2957, 2919, 2851, 1712, 1609, 1454, 1274, 1117, 750.

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm: 233, 312, 323.

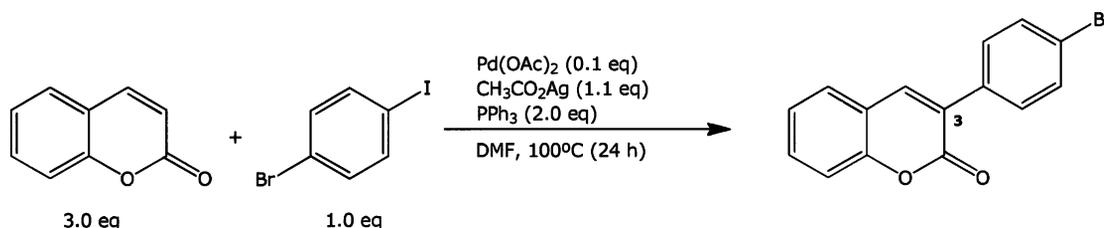
### III.2.8 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , na presença de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ e $\text{PPh}_3$ , em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 80.0 mg de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 71.0 mg de acetato de prata ( $4.24 \times 10^{-4}$  mol;

1.2 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq) e 185.0 mg de trifenilfosfina ( $7.07 \times 10^{-4}$  mol; 2.0 eq), em 1 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de  $100^\circ C$  durante 22 horas, após o qual se adicionaram 1 mL de solução saturada de cloreto de amónio. A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano/ $CH_2Cl_2$  (2:8) como eluente. Colocou-se a mistura reaccional numa ampola de extracção e adicionou-se 25 mL de  $CH_2Cl_2$  e 15 mL de  $H_2O$ , com o intuito de remover o DMF da fase orgânica. Voltou a extrair-se a fase aquosa com 25 mL de  $CH_2Cl_2$ . Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. A mistura reaccional foi avaliada através de ccd, utilizando-se como eluente hexano/ $CH_2Cl_2$  (2:8), verificando-se a presença do produto da reacção.

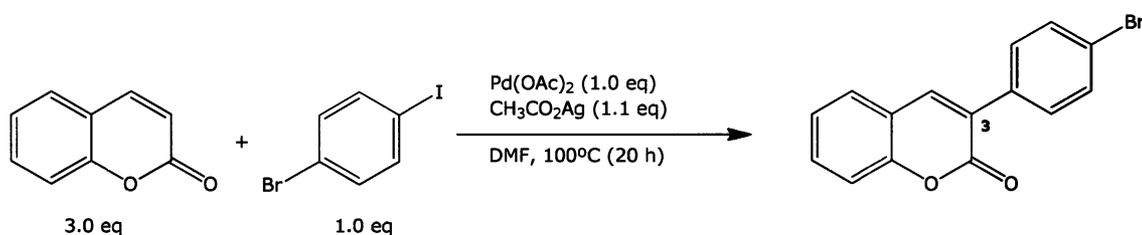
### III.2.9 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com $Pd(OAc)_2$ , na presença de $CH_3CO_2Ag$ e $PPh_3$ , em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 80.0 mg de  $Pd(OAc)_2$  ( $3.53 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 71.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3 eq) e 185.0 mg de trifenilfosfina ( $7.07 \times 10^{-4}$  mol; 2.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de  $100^\circ C$  durante 24 horas, após o qual se adicionaram 1 mL de solução saturada de cloreto de amónio. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/ $CH_2Cl_2$  (2:8) como eluentes. Colocou-se a mistura reaccional numa ampola de extracção e adicionou-se 25 mL de  $CH_2Cl_2$  e 15 mL de  $H_2O$ , com o

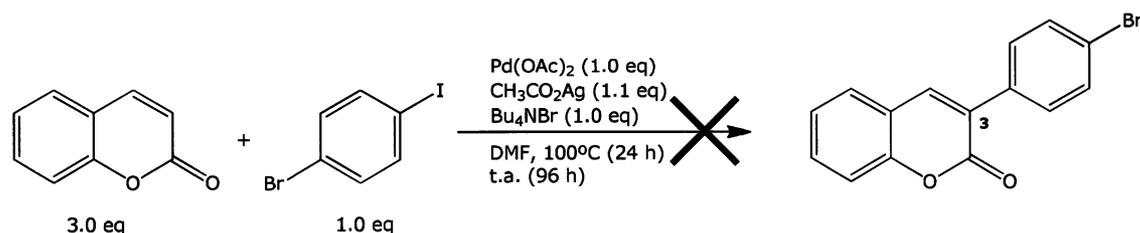
intuito de remover o DMF da fase orgânica. Voltou a extrair-se a fase aquosa com 25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. A mistura reaccional foi avaliada através de ccd, utilizando-se como eluente hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2:8), verificando-se a presença do produto da reacção.

### III.2.10 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , na presença de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ , em DMF



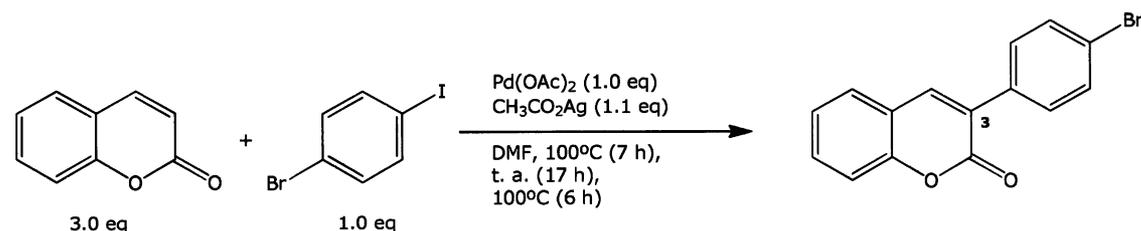
Num balão de fundo redondo, colocaram-se 80.0 mg de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $\text{N}_2$ ), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de 100°C durante 20 horas, após o qual se adicionaram 1 mL de solução saturada de cloreto de amónio. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2:8) como eluentes. Colocou-se a mistura reaccional numa ampola de extracção e adicionou-se 25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 15 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , com o intuito de remover o DMF da fase orgânica. Voltou a extrair-se a fase aquosa com 25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. A mistura reaccional foi avaliada através de ccd, utilizando-se como eluente hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2:8), verificando-se a presença do produto da reacção.

### III.2.11 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag e de Bu<sub>4</sub>NBr, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 80.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3 eq) e 114.0 mg de brometo de tetrabutilamónio ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 24 horas a uma temperatura de 100°C. Seguidamente, a reacção prosseguiu durante 96 horas à temperatura ambiente. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:8) como eluentes, verificando-se apenas a presença de material de partida.

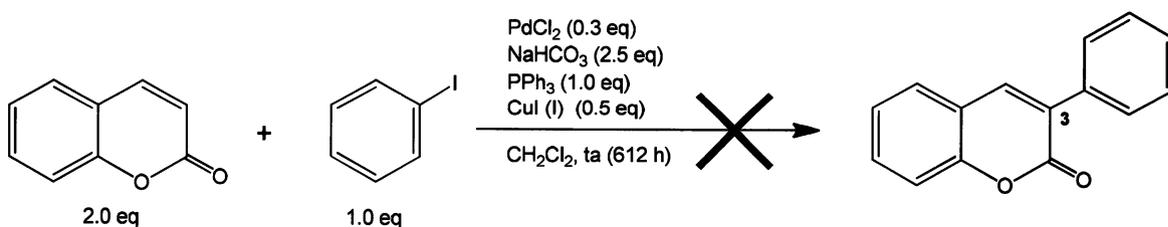
### III.2.12 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 80.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 7 horas a uma temperatura

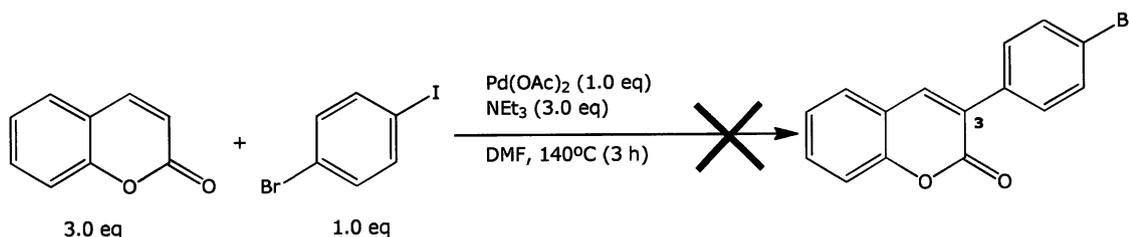
de 100°C. Seguidamente, a reacção prosseguiu durante 17 horas à temperatura ambiente. Posteriormente, a temperatura da reacção foi elevada para 100°C permanecendo assim durante 6 horas, após o qual se adicionaram 1 mL de solução saturada de cloreto de amónio. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:8) como eluentes. Colocou-se a mistura reaccional numa ampola de extracção e adicionou-se 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 15 mL de H<sub>2</sub>O, com o intuito de remover o DMF da fase orgânica. Voltou a extrair-se a fase aquosa com 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. A mistura reaccional foi avaliada através de ccd, utilizando-se como eluentes hexano, hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) e hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:8), verificando-se a presença do produto da reacção.

### III.2.13 - Reacção entre a coumarina e iodobenzeno com PdCl<sub>2</sub> na presença de NaHCO<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub> e CuI, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



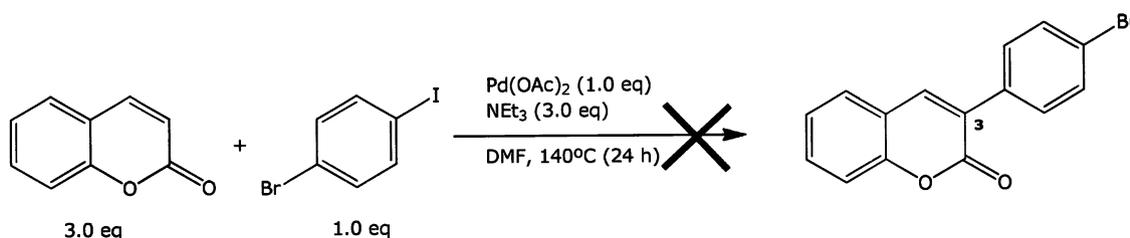
Num balão de fundo redondo contendo colocaram-se 21.8 mg de PdCl<sub>2</sub> ( $0.123 \times 10^{-3}$  mol; 0.3 eq) e 46.0  $\mu$ L de iodobenzeno ( $0.410 \times 10^{-3}$  mol; 1 eq), em 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (seco). A mistura foi colocada sob agitação magnética durante 15 minutos à temperatura ambiente. Seguidamente adicionaram-se 86.2 mg de hidrogenocarbonato de sódio ( $1.026 \times 10^{-3}$  mol; 2.5 eq), 120.0 mg de coumarina ( $0.821 \times 10^{-3}$  mol; 2 eq) e 10.8 mg de trifenilfosfina ( $0.041 \times 10^{-3}$  mol; 0.1 eq). A mistura reaccional permaneceu sob agitação magnética e à temperatura ambiente durante 36 horas, após o qual lhe foi adicionado 39.1 mg de iodeto de cobre (I) ( $0.205 \times 10^{-3}$  mol; 0.5 eq). A reacção, mantida nas mesmas condições reaccionais durante 24 dias, foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente, verificando-se apenas a presença de material de partida.

### III.2.14 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de NEt<sub>3</sub> em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 80.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 148.0  $\mu$ L de trietilamina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 1 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de 140°C durante 3 horas, após o qual se adicionaram 2 mL de solução saturada de cloreto de amónio. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano, hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7:3) e hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:8) como eluentes. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, sílica fase normal com sulfato de sódio, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. A mistura reaccional foi avaliada através de ccd, utilizando-se hexano, hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7:3) e hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:8) como eluentes, verificando-se a ausência do produto reaccional com a formação de múltiplos compostos secundários.

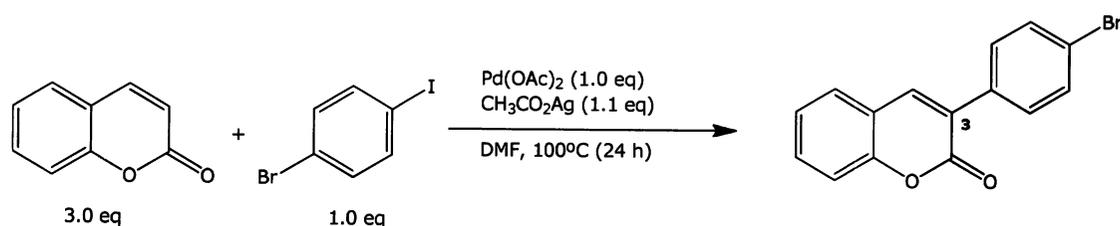
### III.2.15 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de NEt<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 80.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 148.0  $\mu$ L de trietilamina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq),

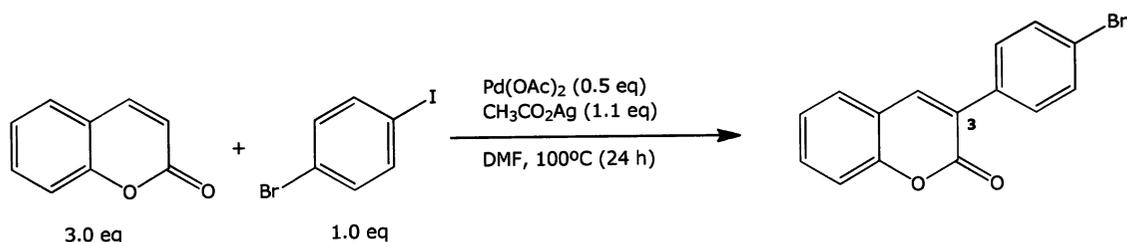
155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 1 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética e uma temperatura de  $140^\circ\text{C}$  durante 24 horas. A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano, hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5:5) como eluentes, verificando-se apenas a presença de material de partida.

### III.2.16 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , na presença de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ , em DMF



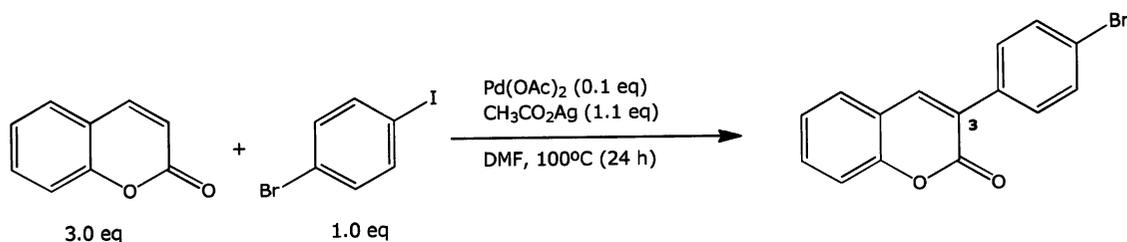
Num balão de fundo redondo, colocaram-se 80.0 mg de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 24 horas a uma temperatura de  $100^\circ\text{C}$ . A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5:5) como eluentes, verificando-se a presença do produto da reacção.

### III.2.17 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 40.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $1.77 \times 10^{-4}$  mol; 0.5 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 24 horas a uma temperatura de 100°C. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) como eluentes, verificando-se a presença do produto da reacção.

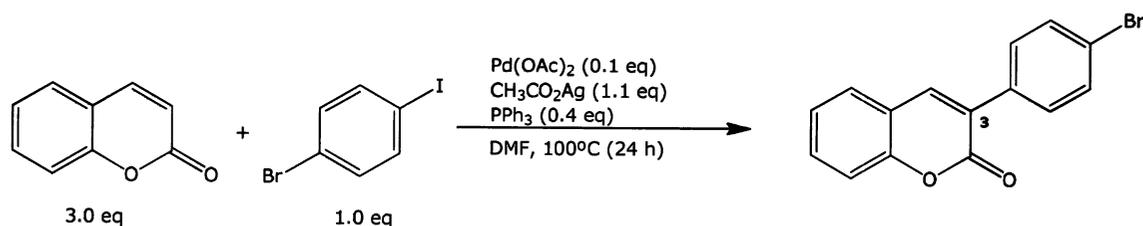
### III.2.18 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 8.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $3.53 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 24 horas a uma temperatura de 100°C. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd,

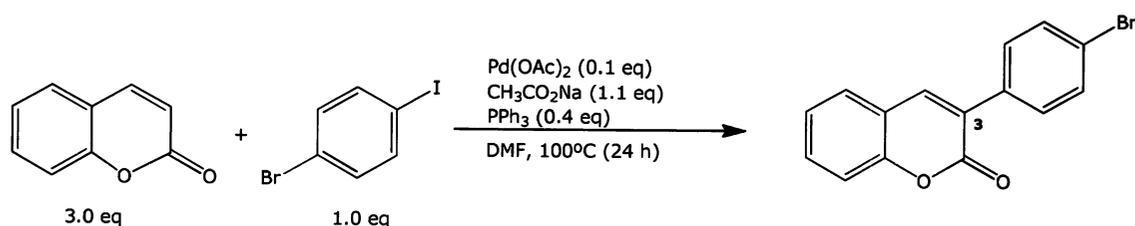
utilizando-se hexano e hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) como eluentes, verificando-se a presença do produto da reacção.

### III.2.19 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag e PPh<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 8.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $3.53 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq) e 37.0 mg de trifenilfosfina ( $1.41 \times 10^{-4}$  mol; 0.4 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de 100°C durante 24 horas, após o qual se adicionaram 1 mL de solução saturada de cloreto de amónio. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) como eluentes, verificando-se a presença do produto da reacção.

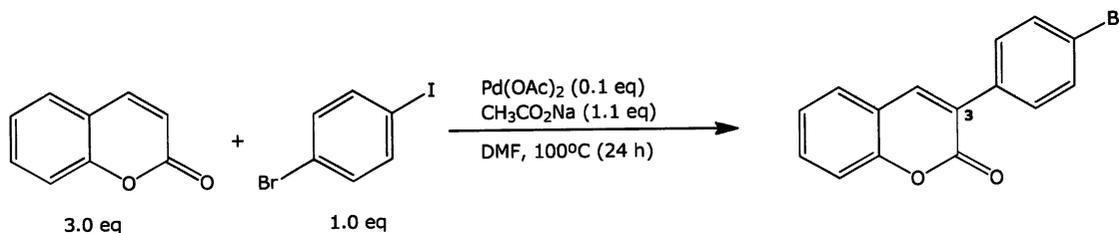
### III.2.20 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na e PPh<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 8.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $3.53 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno

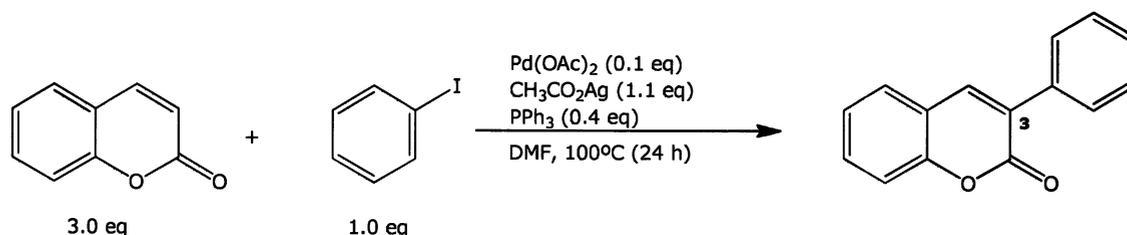
( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 32.0 mg de acetato de sódio ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq) e 37.0 mg de trifenilfosfina ( $1.41 \times 10^{-4}$  mol; 0.4 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética e uma temperatura de  $100^\circ C$  durante 24 horas. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/ $CH_2Cl_2$  (5:5) como eluentes, verificando-se a presença do produto da reacção.

### III.2.21 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com $Pd(OAc)_2$ , na presença de $CH_3CO_2Na$ , em DMF



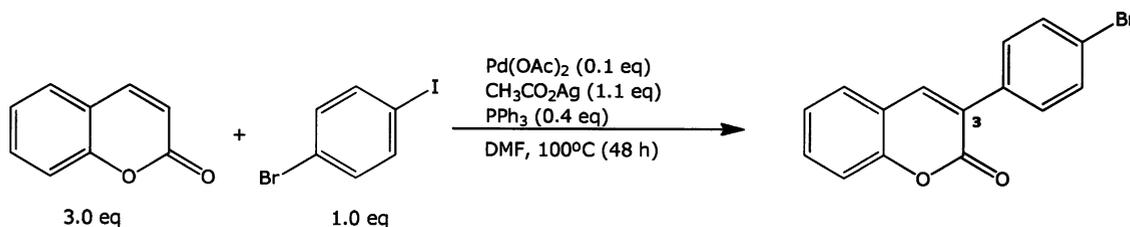
Num balão de fundo redondo, colocaram-se 8.0 mg de  $Pd(OAc)_2$  ( $3.53 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 32.0 mg de acetato de sódio ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética e uma temperatura de  $100^\circ C$  durante 24 horas. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/ $CH_2Cl_2$  (5:5) como eluentes, verificando-se a presença do produto da reacção.

### III.2.22 – Reacção entre a coumarina e iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag e PPh<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 8.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $3.53 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 40.0  $\mu$ L de iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq) e 37.0 mg de trifetilfosfina ( $1.41 \times 10^{-4}$  mol; 0.4 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 24 horas a uma temperatura de 100°C. A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) como eluente. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, sílica fase normal com sulfato de sódio, usando hexano e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluentes. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5), tendo-se obtido 7.4 mg ( $\eta = 10\%$ ).

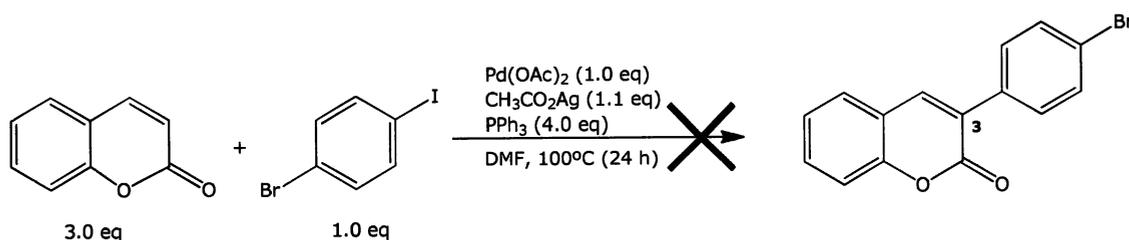
### III.2.23 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag e PPh<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 8.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $3.53 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno

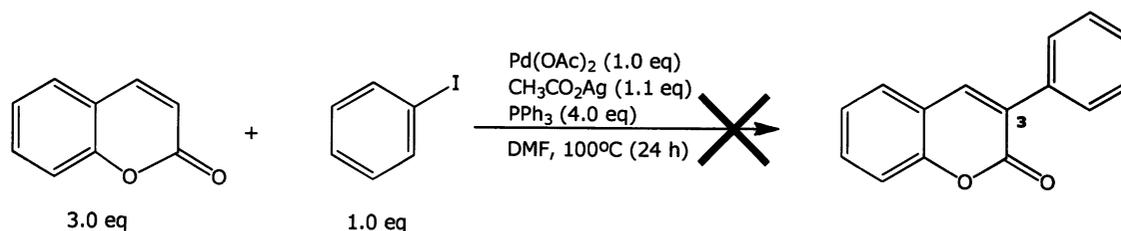
( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq) e 37.0 mg de trifetilfosfina ( $1.41 \times 10^{-4}$  mol; 0.4 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de  $100^\circ C$  durante 48 horas, após o qual se adicionaram 1 mL de solução saturada de cloreto de amónio. A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano/ $CH_2Cl_2$  (5:5) como eluente. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, sílica fase normal, usando  $CH_2Cl_2$  como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente hexano/ $CH_2Cl_2$  (5:5), tendo-se obtido 15.4 mg ( $\eta = 15\%$ ).

### III.2.24 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com $Pd(OAc)_2$ , na presença de $CH_3CO_2Ag$ e $PPh_3$ , em DMF



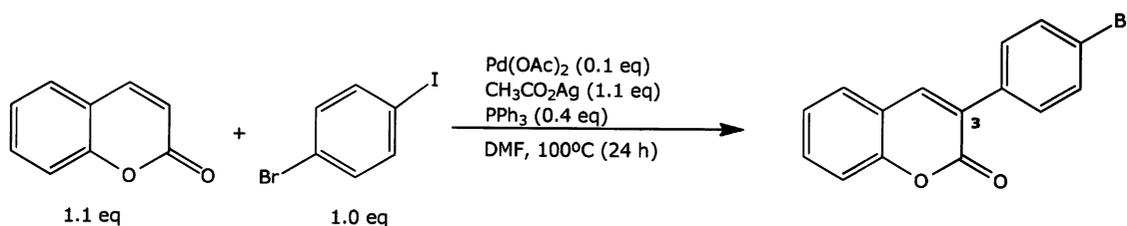
Num balão de fundo redondo, colocaram-se 80.0 mg de  $Pd(OAc)_2$  ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq) e 370.0 mg de trifetilfosfina ( $1.41 \times 10^{-3}$  mol; 4.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 24 horas a uma temperatura de  $100^\circ C$ . A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/ $CH_2Cl_2$  (5:5) como eluentes, verificando-se apenas a presença de material de partida.

### III.2.25 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag e PPh<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 80.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 100.0 mg de iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq) e 370.0 mg de trifetilfosfina ( $1.41 \times 10^{-3}$  mol; 4.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 24 horas a uma temperatura de 100°C. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) como eluentes, verificando-se apenas a presença de material de partida.

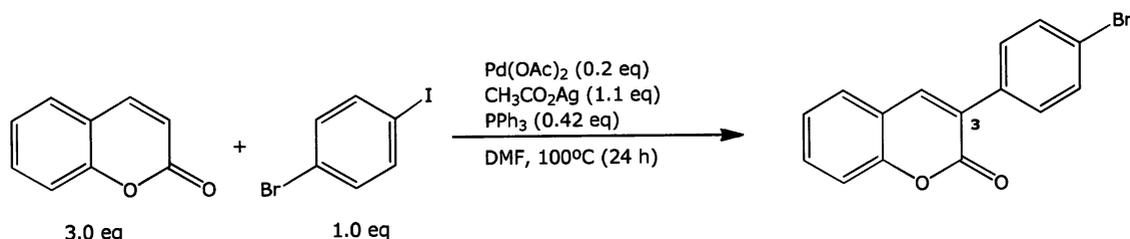
### III.2.26 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag e PPh<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 8.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $3.53 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 52.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq) e 37.0 mg de trifetilfosfina ( $1.41 \times 10^{-4}$  mol; 0.4 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação

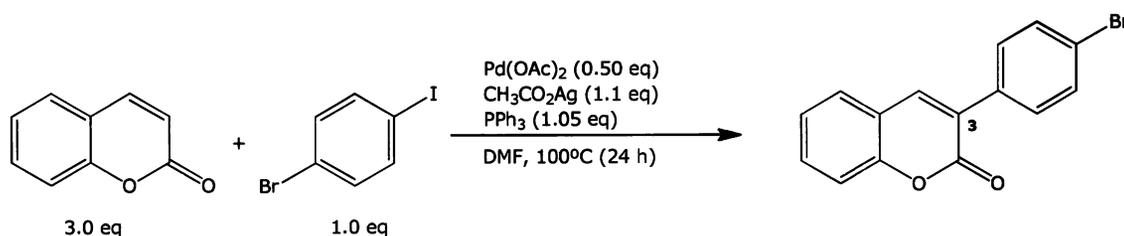
magnética, permanecendo 24 horas a uma temperatura de 100°C. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) como eluentes, verificando-se a presença do produto da reacção.

### III.2.27 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag e PPh<sub>3</sub>, em DMF



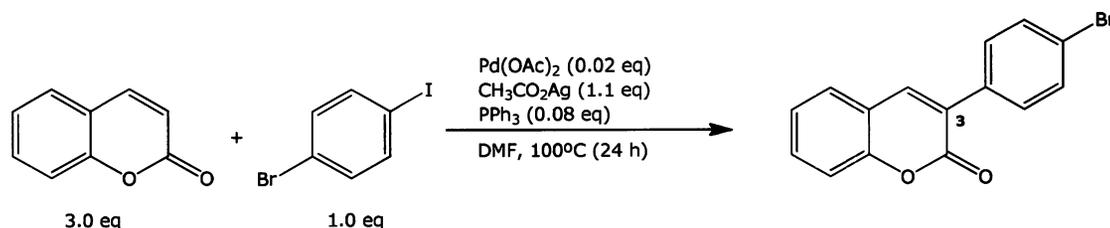
Num balão de fundo redondo, colocaram-se 16.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $7.07 \times 10^{-5}$  mol; 0.2 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq) e 39.0 mg de trifetilfosfina ( $1.48 \times 10^{-4}$  mol; 0.42 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 24 horas a uma temperatura de 100°C. A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) como eluente. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, sílica fase normal, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5), tendo-se obtido 12.0 mg ( $\eta = 11\%$ )

### III.2.28 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag e PPh<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 40.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $1.77 \times 10^{-4}$  mol; 0.50 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3 eq) e 97.0 mg de trifenilfosfina ( $3.71 \times 10^{-4}$  mol; 1.05 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 24 horas a uma temperatura de 100°C. A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) como eluente. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, sílica fase normal, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5), tendo-se obtido 12.5 mg ( $\eta = 12\%$ ).

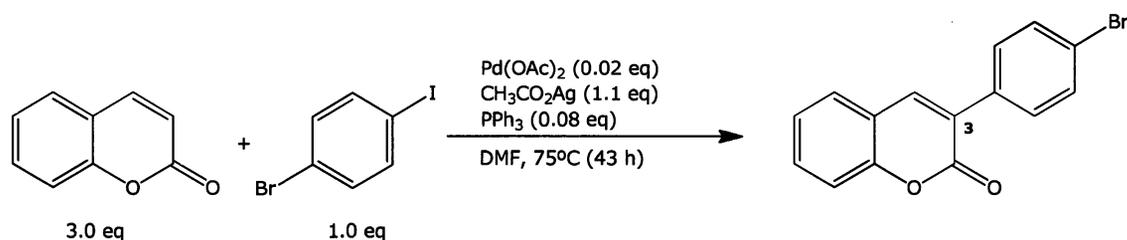
### III.2.29 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag e PPh<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 1.6 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $7.07 \times 10^{-6}$  mol; 0.02 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno

( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq) e 8.0 mg de trifetilfosfina ( $2.83 \times 10^{-5}$  mol; 0.08 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 24 horas a uma temperatura de  $100^\circ C$ . A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/ $CH_2Cl_2$  (5:5) como eluentes. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, sílica fase normal, usando  $CH_2Cl_2$  como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente hexano/ $CH_2Cl_2$  (5:5), tendo-se obtido 37.0 mg ( $\eta = 35\%$ )

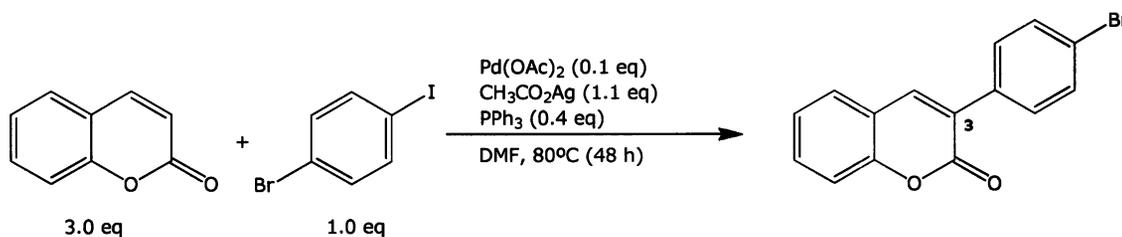
### III.2.30 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com $Pd(OAc)_2$ , na presença de $CH_3CO_2Ag$ e $PPh_3$ , em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 1.6 mg de  $Pd(OAc)_2$  ( $7.07 \times 10^{-6}$  mol; 0.02 eq), 100 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), e 8.0 mg de trifetilfosfina ( $2.83 \times 10^{-5}$  mol; 0.08 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 43 horas a uma temperatura de  $75^\circ C$ . A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano e hexano/ $CH_2Cl_2$  (5:5) como eluentes. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, celite, usando  $CH_2Cl_2$  como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O produto da reacção, de polaridade intermédia em

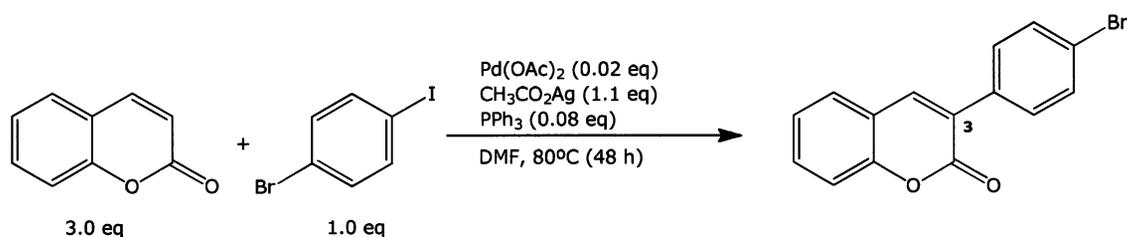
relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5), tendo-se obtido 35.0 mg ( $\eta = 33\%$ ).

### III.2.31 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag e PPh<sub>3</sub>, em DMF



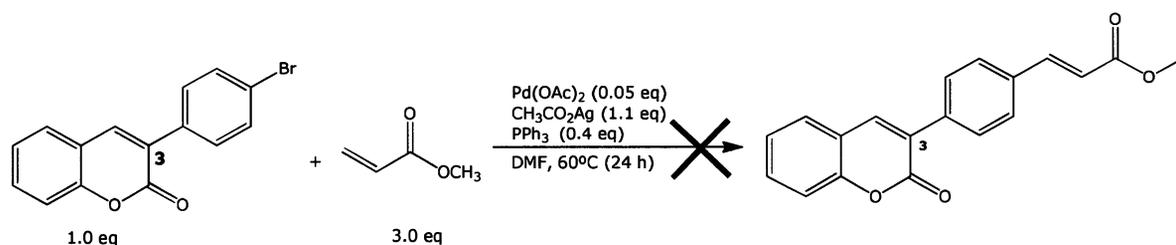
Num balão de fundo redondo, colocaram-se 8.0 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> ( $3.53 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno ( $3.53 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata ( $3.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina ( $1.06 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), e 37.0 mg de trifenilfosfina ( $1.41 \times 10^{-4}$  mol; 0.4 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 48 horas a uma temperatura de 80°C. A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) como eluente. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, celite, usando hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5), tendo-se obtido 22.0 mg ( $\eta = 21\%$ ).

### III.2.32 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag e PPh<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 1.6 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> (7.07 × 10<sup>-6</sup> mol; 0.02 eq), 100.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno (3.53 × 10<sup>-4</sup> mol; 1.0 eq), 65.0 mg de acetato de prata (3.89 × 10<sup>-4</sup> mol; 1.1 eq), 155.0 mg de coumarina (1.06 × 10<sup>-3</sup> mol; 3.0 eq), e 8.0 mg de trifetilfosfina (2.83 × 10<sup>-5</sup> mol; 0.08 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 48 horas a uma temperatura de 80°C. A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) como eluente. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, celite, usando hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5), tendo-se obtido 14.0 mg (η = 13 %).

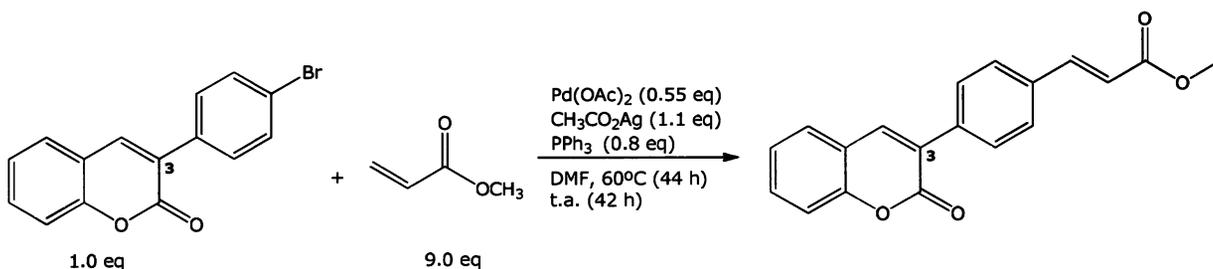
### III.2.33 – Reacção entre a 3-(4-bromofenil)coumarina e acrilato de metilo com Pd(OAc)<sub>2</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag e PPh<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 1.5 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> (6.64 × 10<sup>-6</sup> mol; 0.05 eq), 36.0 μL de acrilato de metilo (3.98 × 10<sup>-4</sup> mol;

3.0 eq), 24.4 mg de acetato de prata ( $1.46 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 40.0 mg de 3-(4-bromofenil)coumarina ( $1.33 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq) e 13.9 mg de trifetilfosfina ( $5.31 \times 10^{-5}$  mol; 0.4 eq), em 1 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética e uma temperatura de  $60^\circ C$  durante 24 horas. A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano/ $CH_2Cl_2$  (5:5) e hexano/ $CH_2Cl_2$  (2:8) como eluente. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, celite, usando  $CH_2Cl_2$  como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O possível produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluentes hexano/ $CH_2Cl_2$  (5:5) e hexano/ $CH_2Cl_2$  (2:8), verificando-se apenas a presença de material de partida.

### III.2.34 – Reacção entre a 3-(4-bromofenil)coumarina e acrilato de metilo com $Pd(OAc)_2$ , na presença de $CH_3CO_2Ag$ e $PPh_3$ , em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 1.5 mg de  $Pd(OAc)_2$  ( $6.64 \times 10^{-6}$  mol; 0.05 eq), 36.0  $\mu L$  de acrilato de metilo ( $3.98 \times 10^{-4}$ ; 3.0 eq), 24.4 mg de acetato de prata ( $1.46 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 40.0 mg de 3-(4-bromofenil)coumarina ( $1.33 \times 10^{-4}$  mol; 1 eq) e 13.9 mg de trifetilfosfina ( $5.31 \times 10^{-5}$  mol; 0.40 eq), em 1 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de  $140^\circ C$  durante 15 horas, após o qual se adicionaram 15.0 mg de  $Pd(OAc)_2$  ( $6.64 \times 10^{-5}$  mol; 0.5 eq), 72.0  $\mu L$  de acrilato de metilo ( $7.97 \times 10^{-4}$  mol; 6.0 eq) e 13.9 mg de trifetilfosfina

( $5.31 \times 10^{-5}$  mol; 0.4 eq). Após esta adição a reacção permaneceu sob agitação magnética e a uma temperatura de 140°C durante 29 horas. Seguidamente, a reacção prosseguiu durante 42 horas à temperatura ambiente. A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se  $\text{CHCl}_2$  como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tendo-se obtido 22.0 mg ( $\eta = 55\%$ ).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$ : 3.76 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.62 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, CHCHCO), 7.36-7.41 (2H, m, H-6, H-8), 7.59-7.69 (2H, m, H-5, H-7), 7.72 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, CHCHCO), 7.78 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-3', H-5'), 7.88 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-2', H-6'), 8.24 (1H, s, H-4).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.49 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, CHCHCO), 7.32 (1H, dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, H-6), 7.38 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-8), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.3, 7.6$  Hz, H-7), 7.56 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-5), 7.60 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-3', H-5'), 7.72 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, CHCHCO), 7.76 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-2', H-6'), 7.87 (1H, s, H-4).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 51.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 116.5 (C-8), 118.6 (CHCHCO), 119.5 (C-4a), 124.6 (C-6), 127.5 (C-3), 128.0 (C-5), 128.1 (C-3', C-5'), 129.0 (C-2', C-6'), 131.8 (C-7), 134.8 (C-4'), 136.5 (C-1'), 140.1 (C-4), 144.0 (CHCHCO), 153.6 (C-8a), 160.3 (C-2), 167.3 (CHCHCO).

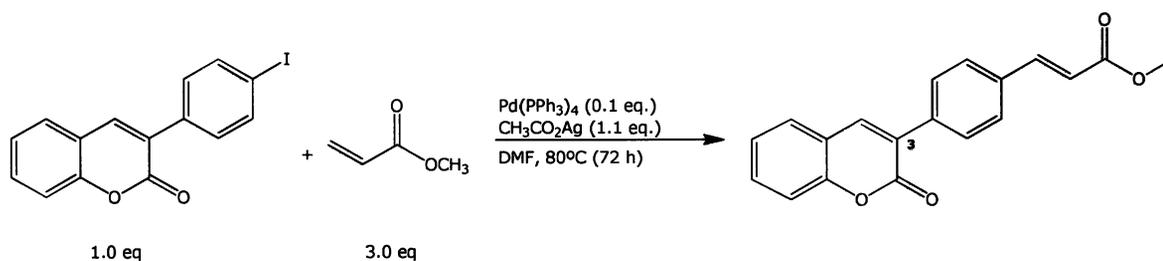
HRMSEI (+): 306.0896  $[\text{M}]^+$  (valor calculado 306.0892 para  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ).

MSEI(+)  $m/z$ : 306  $[\text{M}]^+$  (63.15).

IV  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3046, 2950, 2920, 2848, 1719, 1638, 1609, 1454, 1327, 1171, 750.

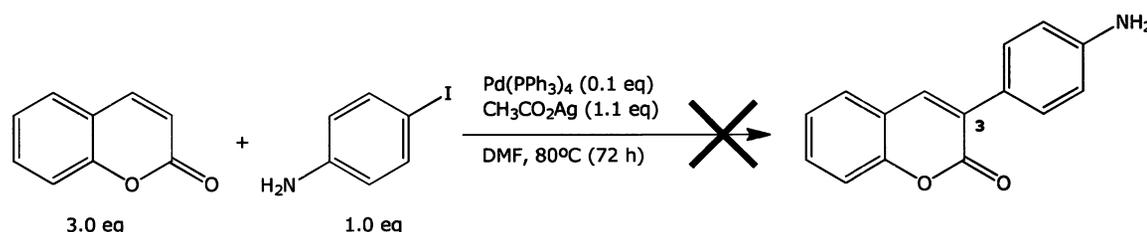
UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm: 228, 282, 338.

### III.2.35 – Reacção entre a 3-(4-iodofenil)coumarina e acrilato de metilo com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 7.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ( $5.74 \times 10^{-6}$  mol; 0.1 eq), 16.0  $\mu\text{L}$  de acrilato de metilo ( $1.72 \times 10^{-4}$  mol; 3.0 eq), 11.0 mg de acetato de prata ( $6.32 \times 10^{-5}$  mol; 1.1 eq), 20.0 mg de 3-(4-iodofenil)coumarina ( $5.74 \times 10^{-5}$ ; 1.0 eq), em 1 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de 80°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo algodão, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 16.9 mg ( $\eta = 96\%$ ).

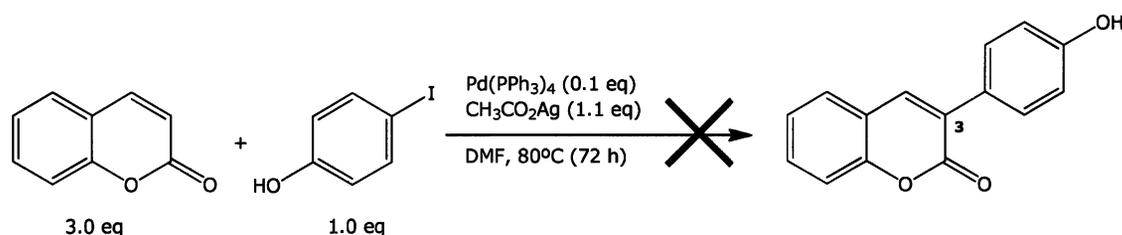
### III.2.36 – Reacção entre a coumarina e 4-iodoanilina com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 58.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ( $5.00 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 110.0 mg de 4-iodoanilina ( $5.00 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 92.0 mg de acetato de prata ( $5.50 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 219.0 mg de coumarina ( $1.50 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de 80 °C. A mistura

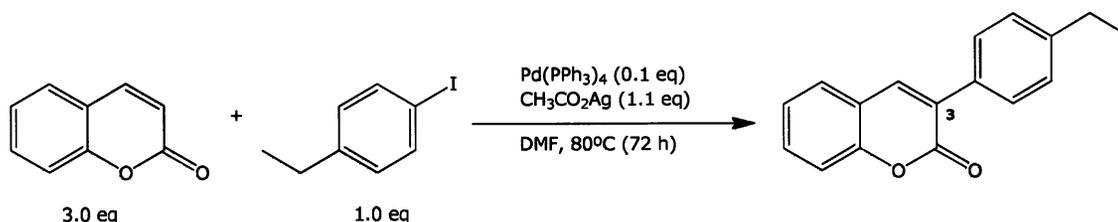
reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, algodão, usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente, verificando-se apenas a presença de material de partida.

### III.2.37 – Reacção entre a coumarina e 4-iodofenol com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , na presença de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ , em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 58.0 mg de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ( $5.00 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 120.0 mg de 4-iodofenol ( $5.00 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 92.0 mg de acetato de prata ( $5.50 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 219.0 mg de coumarina ( $1.50 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $\text{N}_2$ ), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de  $80^\circ\text{C}$ . A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, algodão, usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente, verificando-se apenas a presença de material de partida.

### III.2.38 – Reacção entre a coumarina e 4-etiliodobenzeno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF.



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 58.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.00 × 10<sup>-5</sup> mol; 0.1 eq), 73.0 μl de 4-etiliodobenzeno (5.00 × 10<sup>-4</sup> mol; 1.0 eq), 92.0 mg de acetato de prata (5.50 × 10<sup>-4</sup> mol; 1.1 eq), 219.0 mg de coumarina (1.50 × 10<sup>-3</sup> mol; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de 80°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, algodão, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5), tendo-se obtido 34.0 mg (η = 28 %).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.70 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.29 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H-3', H-5'), 7.30 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, H-6), 7.37 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-8), 7.52 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.7 Hz, H-7), 7.54 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H-5), 7.63 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H-2', H-6'), 7.80 (1H, s, H-4).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) δ: 1.24 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.68 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.29 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-3', H-5'), 7.36 (1H, dd, *J* = 7.6, 6.7 Hz, H-6), 7.37 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-8), 7.60 (1H, dd, *J* = 8.0, 6.7 Hz, H-7), 7.69 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-2', H-6'), 7.74 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H-5), 8.10 (1H, s, H-4).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 15.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 116.4 (C-8), 119.8 (C-4a), 124.4 (C-6), 127.8 (C-5), 128.0 (C-3', C-5'),

128.5 (C-3, C-2', C-6'), 131.2 (C-7), 132.0 (C-1'), 139.2 (C-4), 145.2 (C-4'), 153.4 (C-8a), 160.7 (C-2).

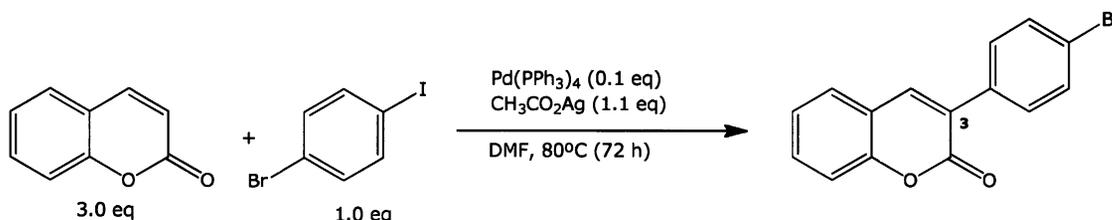
HRMSEI (+): 250.0993 [M]<sup>+</sup> (valor calculado 250.0994 para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>).

MSEI(+) m/z: 250 [M]<sup>+</sup> (99.5), 235 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100), 222 [M-CO]<sup>+</sup> (17.87), 207 [M-CO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> (77)

IV  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 2922, 1717, 1608, 1453, 1113.

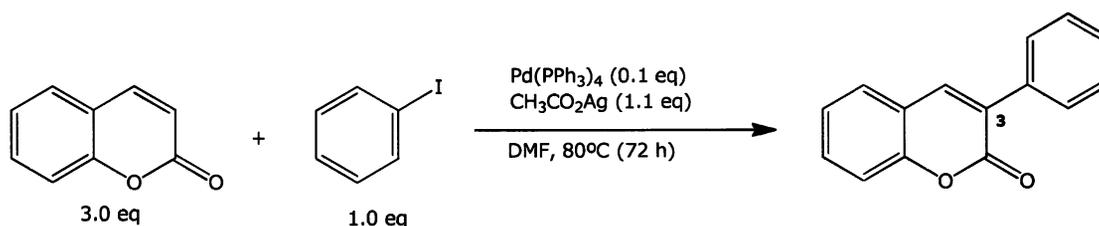
UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm: 239, 316, 331.

### III.2.39 – Reacção entre a coumarina e 1-bromo-4-iodobenzeno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



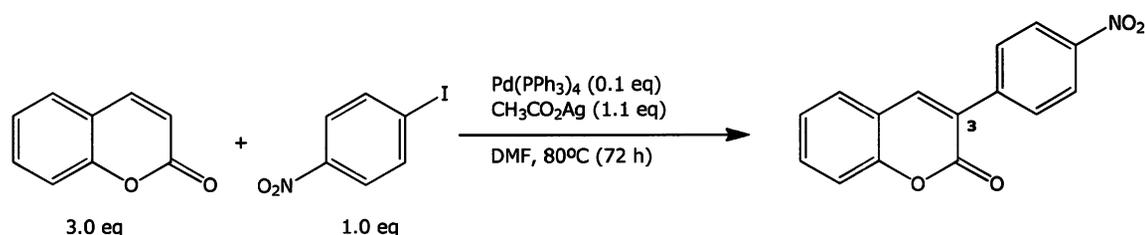
Num balão de fundo redondo, colocaram-se 58.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.00 × 10<sup>-5</sup> mol; 0.1 eq), 142.0 mg de 1-bromo-4-iodobenzeno (5.00 × 10<sup>-4</sup> mol; 1.0 eq), 92.0 mg de acetato de prata (5.50 × 10<sup>-4</sup> mol; 1 eq), 219.0 mg de coumarina (1.50 × 10<sup>-3</sup> mol; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de 80°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo algodão, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5), tendo-se obtido 63.5 mg (η = 66 %).

### III.2.40 – Reacção entre a coumarina e iodobenzeno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 58.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ( $5.00 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 57.0  $\mu$ L de iodobenzeno ( $5.00 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 92.0 mg de acetato de prata ( $5.50 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 219.0 mg de coumarina ( $1.50 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de 80°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, algodão, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5), tendo-se obtido 40.4 mg ( $\eta = 52\%$ ).

### III.2.41 – Reacção entre a coumarina e 4-iodonitrobenzeno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 58.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ( $5.00 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 123.0 mg de 4-iodonitrobenzeno ( $5.00 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 92.0 mg de acetato de prata ( $5.50 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 219.0 mg de coumarina ( $1.50 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A

mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de  $80^\circ C$ . A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, algodão, usando  $CH_2Cl_2$  como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/ $CH_2Cl_2$ , tendo-se obtido 108.0 mg ( $\eta = 81\%$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.36 (1H, dd,  $J = 7.6, 6.8$  Hz, H-6), 7.41 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, H-8), 7.60 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-5), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.2, 6.8$  Hz, H-7), 7.92 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-2', H-6'), 7.95 (1H, s, H-4), 8.33 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-3', H-5').

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 116.7 (C-8), 119.1 (C-4a), 123.7 (C-3', C-5'), 124.9 (C-6), 126.1 (C-3), 128.4 (C-5), 129.5 (C-2', C-6'), 132.6 (C-7), 141.0 (C-1'), 141.6 (C-4), 147.8 (C-4'), 153.9 (C-8a), 159.8 (C-2).

HRMSEI (+): 267.0533  $[M]^+$  (valor calculado 267.0532 para  $C_{15}H_9NO_4$ ).

MSEI(+)  $m/z$ : 267  $[M]^+$  (100), 239  $[M-CO]^+$  (17.4).

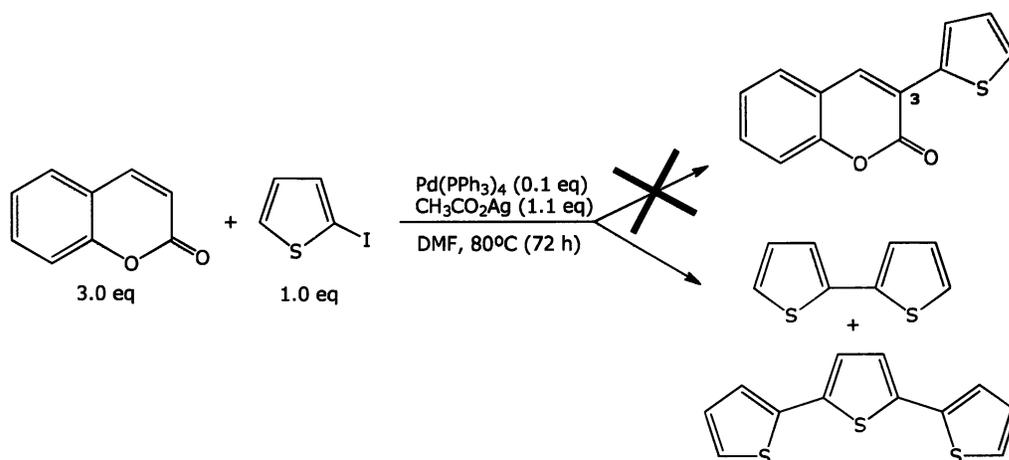
IV  $\nu_{\max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 2956, 2920, 2849, 1708, 1680, 1606, 1593, 1514, 1454, 1344, 1115, 755.

UV  $\lambda_{\max}^{CH_3CN}$  nm: 338.

**Nota:** Nesta reacção verificou-se a formação de um produto de polaridade semelhante à do material de partida, 4-iodonitrobenzeno. Este produto, não quantificado, foi isolado e caracterizado por RMN:

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.79 (4H, ddd,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, H-3, H-5, H-3', H-5'), 8.37 (4H, ddd,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, H-2, H-6, H-2', H-6').

### III.2.42 – Reacção entre a coumarina e 3-iodotiofeno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag e PPh<sub>3</sub>, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 58.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ( $5.00 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 55.0  $\mu$ L de 3-iodotiofeno ( $5.00 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 92.0 mg de acetato de prata ( $5.50 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 219.0 mg de coumarina ( $1.50 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de 80°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, algodão, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O DMF foi retirado da mistura reaccional por evaporação, após formação de um azeótropo com água. A mistura reaccional foi avaliada por ccd, usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, verificando-se a formação maioritária de dímeros e trímeros.

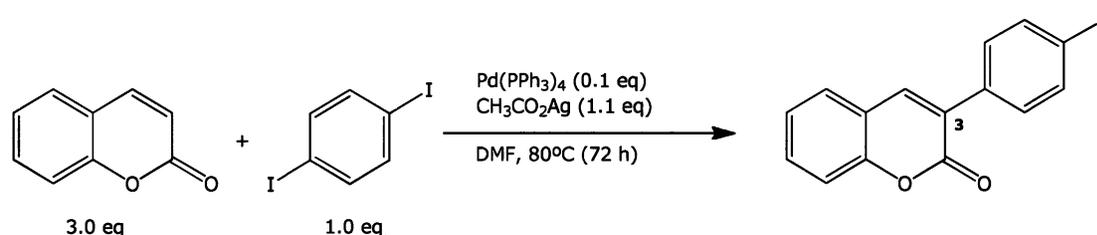
#### Dímero de tiofeno:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.02 (2H, dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, H-4, H-4'), 7.18 (2H, dd,  $J = 3.5, 0.8$  Hz, H-3, H-3'), 7.21 (2H, dd,  $J = 5.1, 0.8$  Hz, H-5, H-5').

#### Trímero de tiofeno:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.02 (2H, dd,  $J = 5.0, 3.7$  Hz, H-4, H-4''), 7.08 (2H, s, H-3', H-4'), 7.18 (2H, dd,  $J = 3.7, 0.8$  Hz, H-3, H-3''), 7.22 (2H, dd,  $J = 5.0, 0.8$  Hz, H-5, H-5')

### III.2.43 – Reacção entre a coumarina e 1,4-diiodobenzeno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 58.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.00 x 10<sup>-5</sup> mol; 0.1 eq), 165.0 mg de 1,4-diiodobenzeno (5.00 x 10<sup>-4</sup> mol; 1.0 eq), 92.0 mg de acetato de prata (5.50 x 10<sup>-3</sup> mol; 1.1 eq), 219 mg de coumarina (1.50 x 10<sup>-3</sup>; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de 80°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo algodão, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 94.0 mg (η= 54 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.31 (1H, dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, H-6), 7.37 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-8), 7.46 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, H-2', H-6'), 7.53-7.56 (2H, m, H-5, H-7), 7.79 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, H-3', H-5'), 7.82 (1H, s, H-4).

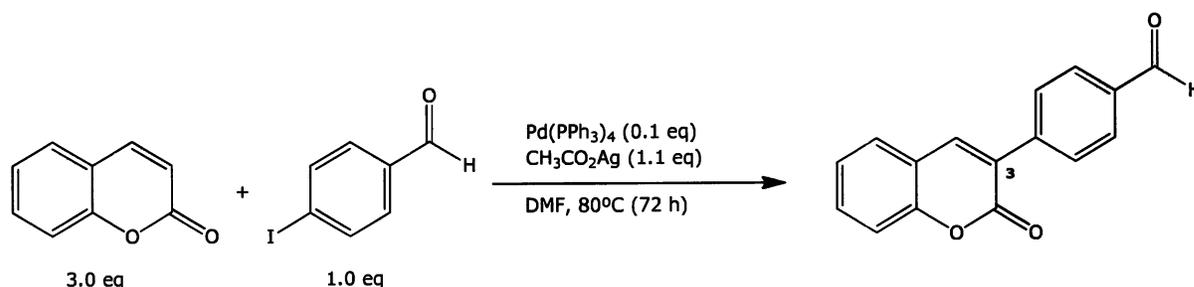
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 95.0 (C-4'), 116.5 (C-8), 119.5 (C-4a), 124.6 (C-6), 127.3 (C-3), 128.0 (C-5), 130.2 (C-2', C-6'), 131.7 (C-7), 134.2 (C-1'), 137.6 (C-3', C-5'), 139.9 (C-4), 153.6 (C-8a), 160.2 (C-2).

HRMSEI (+): 347.9645 [M]<sup>+</sup> (valor calculado 347.9647 para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>IO<sub>2</sub>).

MSEI(+) *m/z*: 347 [M]<sup>+</sup> (61), 57 [C<sub>2</sub>HO<sub>2</sub>] (100).

UV λ<sub>max</sub><sup>CH<sub>3</sub>CN</sup> nm: 239, 302, 328.

### III.2.44 – Reacção entre a coumarina e 4-iodobenzaldeído com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 58.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.00 x 10<sup>-5</sup> mol; 0.1 eq), 116.0 mg de 4-iodobenzaldeído (5.00 x 10<sup>-4</sup> mol; 1.0 eq), 92.0 mg de acetato de prata (5.50 x 10<sup>-3</sup> mol; 1.1 eq), 219 mg de coumarina (1.50 x 10<sup>-3</sup>; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de 80°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, algodão, usando CHCl<sub>3</sub>/MeOH (99:1) como eluente. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente CHCl<sub>3</sub>, tendo-se obtido 92.6 mg (η = 74 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) δ: 7.40 (2H, m, H-6, H-8), 7.67 (1H, dd, J = 7.2, 6.8 Hz, H-7), 7.80 (1H, d, J = 6.8 Hz, H-5), 8.02 (4H, bs, H-2', H-3', H-5', H-6'), 8.31 (1H, s, H-4), 10.10 (1H, s, CHO).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) δ: 116.9 (C-8), 120.5 (C-4a), 125.5 (C-6), 127.5 (C-3), 129.7 (C-5), 130.1 (C-2', C-6'), 130.2 (C-3', C-5'), 133.0 (C-7), 137.4 (C-4'), 141.8 (C-1'), 142.4 (C-4), 154.8 (C-8a), 160.2 (C-2), 192.5 (CHO).

HRMSEI (+): 250.0632 [M]<sup>+</sup> (valor calculado 250.0630 para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>).

MSEI(+) m/z: 249 [M-H]<sup>+</sup> (73.71), 221 [M-CO]<sup>+</sup> (14.6), 220 [M-CHO]<sup>+</sup> (17.9), 57 [C<sub>2</sub>HO<sub>2</sub>] (100).

UV λ<sub>max</sub><sup>CH<sub>3</sub>CN</sup> nm: 261, 309, 330.

### III.2.45 – Reacção entre a coumarina e 1-iodo-4-metoxibenzeno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 58.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.00 x 10<sup>-5</sup> mol; 0.1 eq), 117.0 mg de 1-iodo-4-metoxibenzeno (5.00 x 10<sup>-4</sup> mol; 1.0 eq), 92.0 mg de acetato de prata (5.50 x 10<sup>-3</sup> mol; 1.1 eq), 219 mg de coumarina (1.50 x 10<sup>-3</sup>; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de 80°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, algodão, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia de "flash", usando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 15.1 mg (η = 12 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) δ: 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.01 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-3', H-5'), 7.36 (2H, m, H-6, H-8), 7.59 (1H, dd, J = 7.8, 7.5 Hz, H-7), 7.75 (3H, m, H-5, H-2', H-6'), 8.07 (1H, s, H-4).

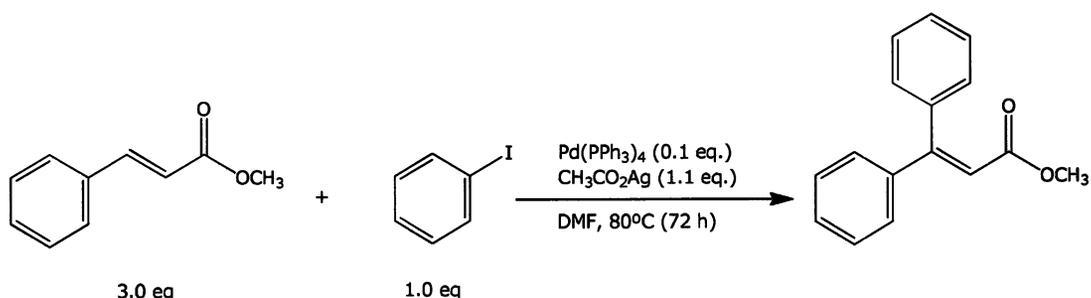
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) δ: 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 114.5 (C-3', C-5'), 116.7 (C-8), 120.9 (C-4a), 126.0 (C-6, C-3), 129.1 (C-5, C-1'), 130.7 (C-2', C-6'), 131.9 (C-7), 139.4 (C-4), 154.0 (C-8a), 160.5 (C-4'), 161.1 (C-2).

HRMSEI (+): 252.0785 [M]<sup>+</sup> (valor calculado 252.0786 para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>).

MSEI(+) m/z: 252 [M]<sup>+</sup> (100), 209 [M-CO+CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (53.2).

UV λ<sub>max</sub><sup>CH<sub>3</sub>CN</sup> nm: 277, 331.

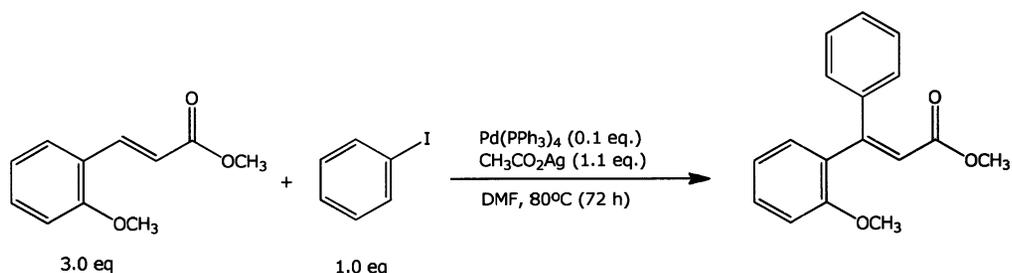
### III.2.46 - Reacção entre o (2E)-cinamato de metilo e iodobenzeno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 58.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.00 x 10<sup>-5</sup> mol; 0.1 eq), 56.0 μL de iodobenzeno (5.00 x 10<sup>-4</sup> mol; 1.0 eq), 92.0 mg de acetato de prata (5.50 x 10<sup>-4</sup> mol; 1.1 eq), 243.0 mg de (2E)-cinamato de metilo (1.50 x 10<sup>-3</sup>; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de 80°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, algodão, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 69.1 mg (η = 58 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.39 (s, 1H, CHCO), 7.22-7.40 (m, 10H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'').

### III.2.47 - Reacção entre o 2'-metoxi-(2E)-cinamato de metilo e iodobenzeno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF

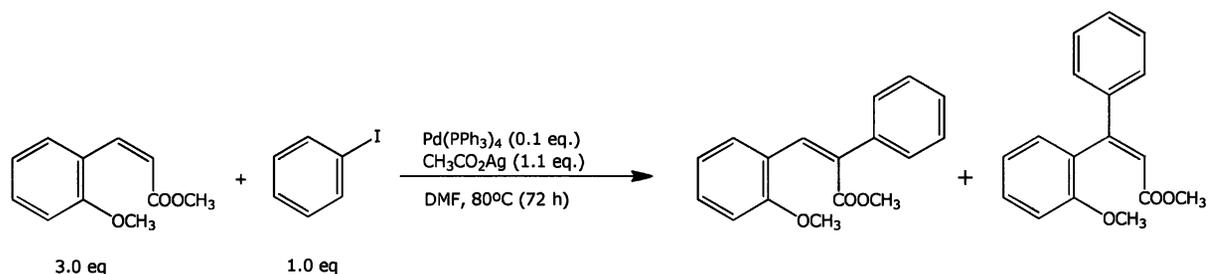


Num balão de fundo redondo, colocaram-se 48.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4.16 x 10<sup>-5</sup> mol; 0.1 eq), 56.0 μL de iodobenzeno (4.16 x 10<sup>-4</sup> mol; 1.0 eq),

76.0 mg de acetato de prata ( $4.58 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 240.0 mg de 2'-metoxi-(2*E*)-cinamato de metilo ( $1.25 \times 10^{-3}$ ; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de 80°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, algodão, usando  $CH_2Cl_2$  como eluente. O produto da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/ $CH_2Cl_2$ , tendo-se obtido 12.3 mg ( $\eta = 11\%$ ).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.52 (s, 3H,  $COOCH_3$ ), 3.64 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.44 (s, 1H,  $CHCO$ ), 6.95-7.40 (m, 9H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'').

### III.2.48 - Reacção entre o 2'-metoxi-(2*Z*)-cinamato de metilo e iodobenzeno com $Pd(PPh_3)_4$ , na presença de $CH_3CO_2Ag$ , em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 50.0 mg de  $Pd(PPh_3)_4$  ( $4.34 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 49.0  $\mu L$  de iodobenzeno ( $4.34 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 80.0 mg de acetato de prata ( $4.77 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 250.0 mg de 2'-metoxi-(2*Z*)-cinamato de metilo ( $1.30 \times 10^{-3}$ ; 3.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $N_2$ ), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de 80°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, algodão, usando  $CH_2Cl_2$  como eluente. Os dois produtos da reacção, de polaridade intermédia em relação aos reagentes, foram isolados por cromatografia de "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/ $CH_2Cl_2$ , tendo-se obtido

48.91 mg ( $\eta = 42\%$ ). Os produtos, 2'-metoxi-2-fenil-(2Z)-cinamato de metilo, foram obtidos na proporção de 3:1, respectivamente (quantificação por  $^1\text{H NMR}$ ).

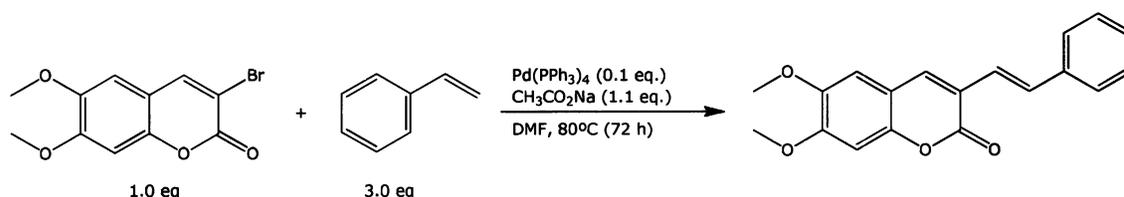
#### 2'-metoxi-2-fenil-(2Z)-cinamato de metilo

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.77 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 2.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.89-7.33 (m, 9H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 7.95 (s, 1H,  $\text{CHC}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

#### 2'-metoxi-3-fenil-(2Z)-cinamato de metilo

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.55 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.22 (s, 1H,  $\text{CHCO}$ ), 6.89-7.33 (m, 9H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'').

### III.2.49 - Reacção entre a 3-bromo-6,7-dimetoxicoumarina e estireno com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , na presença de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ , em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 121.0 mg de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ( $1.05 \times 10^{-4}$  mol; 0.1 eq), 362.0  $\mu\text{L}$  de estireno ( $3.16 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), 95.0 mg de acetato de sódio ( $1.16 \times 10^{-3}$  mol; 1.1 eq), 300.0 mg de 3-bromo-6,7-di-metoxicoumarina ( $1.05 \times 10^{-3}$  mol; 1.0 eq), em 3 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $\text{N}_2$ ), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de  $80^\circ\text{C}$ . Seguidamente procedeu-se à extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema  $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ . Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção,

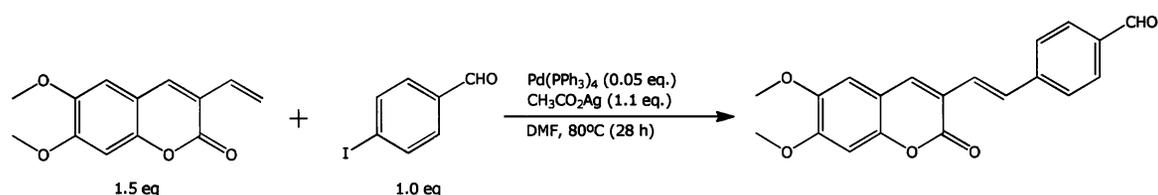
foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 259.0 mg ( $\eta$  = 80 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.93 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.85 (1H, s, H-8), 6.86 (1H, s, H-5), 7.10 (1H, d,  $J$  = 16.3 Hz, H-1'), 7.26 (2H, m, H-5', H-7'), 7.36 (1H, m, H-6'), 7.53 (2H, m, H-4', H-8'), 7.55 (1H, d,  $J$  = 16.3 Hz, H-2'), 7.73 (1H, s, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 99.6 (C-8), 107.7 (C-5), 112.3 (C-4a), 122.0 (C-3), 122.4 (C-1'), 126.8 (C-4', C-8'), 128.1 (C-6'), 128.7 (C-5', C-7'), 132.3 (C-2'), 137.1 (C-4, C-3'), 146.5 (C-6), 148.8 (C-8a), 152.5 (C-7), 160.8 (C-2).

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm: 232, 264, 285, 374.

### III.2.50 - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e 4-iodobenzaldeído com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 10.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ( $8.60 \times 10^{-6}$  mol; 0.05 eq), 40.0 mg de 4-iodobenzaldeído ( $1.72 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 32.0 mg de acetato de prata ( $1.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 60.0 mg de 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina ( $2.58 \times 10^{-4}$  mol; 1.5 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e monitorizada através de ccd, utilizando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, permanecendo 28 horas à temperatura de 80°C. Seguidamente procedeu-se à extracção líquido/líquido da mistura reaccional

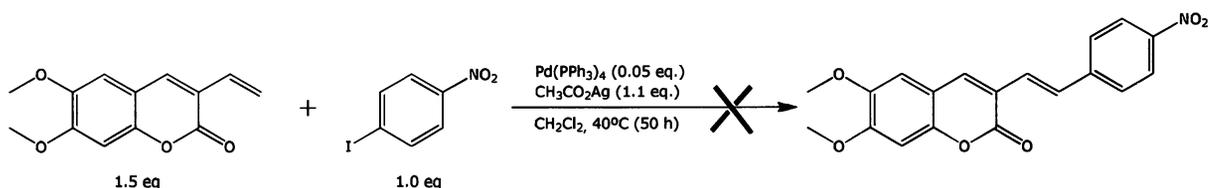
através sistema H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 47.4 mg ( $\eta$  = 82%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.85 (1H, s, H-8), 6.90 (1H, s, H-5), 7.21 (1H, d,  $J$  = 16.4 Hz, H-1'), 7.66 (2H, d,  $J$  = 7.2 Hz, H-4', H-8'), 7.65 (1H, d,  $J$  = 16.4 Hz, H-2'), 7.78 (1H, s, H-4), 7.86 (2H, d,  $J$  = 7.2 Hz, H-5', H-7'), 9.99 (CHO).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 99.6 (C-8), 107.8 (C-5), 112.1 (C-4a), 121.1 (C-3), 125.5 (C-1'), 126.0 (C-5', C-7'), 130.2 (C-4', C-8'), 131.0 (C-2'), 135.6 (C-6'), 138.9 (C-4), 143.2 (C-3'), 146.7 (C-6), 149.2 (C-8a), 153.1 (C-7), 160.4 (C-2), 191.6 (CHO).

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm: 247, 294, 334, 398.

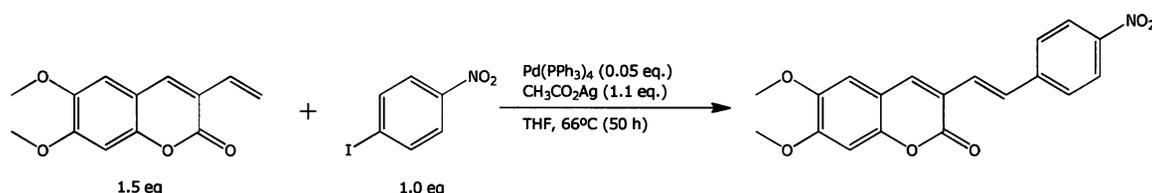
### III.2.51 - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e 1-Iodo-4-nitrobenzeno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 10.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ( $8.61 \times 10^{-6}$  mol; 0.05 eq), 43.0 mg de 1-iodo-4-nitrobenzeno ( $1.72 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 32.0 mg de acetato de prata ( $1.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 60.0 mg de 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina ( $2.58 \times 10^{-4}$  mol; 1.5 eq), em 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e monitorizada através de

ccd, utilizando como eluentes hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4:6) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, permanecendo 50 horas a uma temperatura de 40°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna, contendo algodão, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. A mistura reaccional foi avaliada através de ccd, utilizando-se como eluentes hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:8), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O e AcOEt, verificando-se apenas a presença de material de partida.

### III.2.52 - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e 1-Iodo-4-nitrobenzeno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, em THF



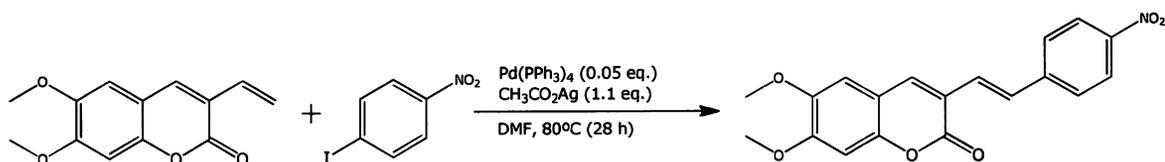
Num balão de fundo redondo, colocaram-se 10.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8.61 × 10<sup>-6</sup> mol; 0.05 eq), 43.0 mg de 1-iodo-4-nitrobenzeno (1.72 × 10<sup>-4</sup> mol; 1.0 eq), 32.0 mg de acetato de prata (1.89 × 10<sup>-4</sup> mol; 1.1 eq), 60.0 mg de 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina (2.58 × 10<sup>-4</sup> mol; 1.5 eq), em 10 mL de THF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e monitorizada através de ccd, utilizando como eluentes hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4:6) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, permanecendo 50 horas a uma temperatura de 66°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, algodão, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 3.9 mg (η = 6 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.85 (1H, s, H-8), 6.90 (1H, s, H-5), 7.19 (1H, d, J = 16.2 Hz, H-2'), 7.63 (2H, d, J = 7.6 Hz, H-4', H-8'), 7.69 (1H, d, J = 16.2 Hz, H-1'), 7.78 (1H, s, H-4), 8.20 (2H, d, J = 7.6 Hz, H-5', H-7').

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 99.7 (C-8), 107.8 (C-5), 112.0 (C-4a), 120.7 (C-3), 124.1 (C-1'), 127.1 (C-4', C-5', C-7', C-8'), 130.0 (C-2'), 139.7 (C-4), 143.7 (C-3'), 146.8 (C-6), 147.0 (C-6'), 149.3 (C-8a), 153.4 (C-7), 160.3 (C-2).

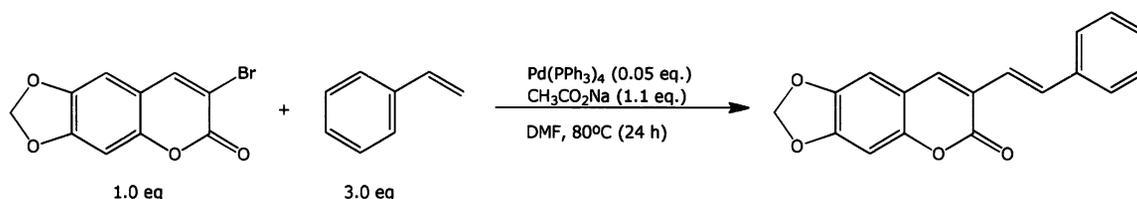
UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm: 260, 323, 408.

### III.2.53 - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e 1-Iodo-4-nitrobenzeno com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , na presença de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ , em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 10.0 mg de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ( $8.61 \times 10^{-6}$  mol; 0.05 eq), 43.0 mg de 1-iodo-4-nitrobenzeno ( $1.72 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 32.0 mg de acetato de prata ( $1.89 \times 10^{-4}$  mol; 1.1 eq), 60.0 mg de 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina ( $2.58 \times 10^{-4}$  mol; 1.5 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $\text{N}_2$ ), foi colocada sob agitação magnética e monitorizada através de ccd, utilizando como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , permanecendo 28 horas a uma temperatura de 80°C. Seguidamente procedeu-se à extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema  $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ . Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tendo-se obtido 58.5 mg ( $\eta = 96\%$ ).

### III.2.54 - Reacção entre a 3-bromo-6,7-metilenodioxiocoumarina e estireno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na, em DMF

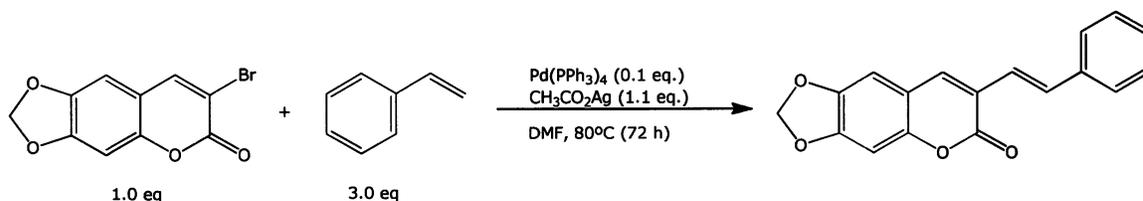


Num balão de fundo redondo, colocaram-se 11.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9.29 × 10<sup>-6</sup> mol; 0.05 eq), 64.0 μL de estireno (5.58 × 10<sup>-4</sup> mol; 3.0 eq), 17.0 mg de acetato de sódio (2.04 × 10<sup>-4</sup> mol; 1.1 eq), 50.0 mg de 3-bromo-6,7-metilenodioxiocoumarina (1.86 × 10<sup>-4</sup> mol; 1.0 eq), em 2 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e monitorizada através de ccd, utilizando como eluente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:8), permanecendo 24 horas à temperatura de 80°C. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna, contendo algodão, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 12.3 mg (η = 23%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) δ: 6.16 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 6.92 (1H, s, H-8), 7.10 (1H, s, H-5), 7.17 (1H, d, J = 16.3 Hz, H-1'), 7.28 (1H, dd, J = 7.4 Hz, 7.2, H-6'), 7.38 (2H, dd, J = 7.6, 7.4 Hz, H-5', H-7'), 7.56 (2H, d, J = 7.6 Hz, H-4', H-8'), 7.67 (1H, d, J = 16.3 Hz, H-2'), 8.05 (1H, s, H-4).

UV λ<sub>max</sub><sup>CH<sub>3</sub>CN</sup> nm: 236, 281, 317, 385.

### III.2.55 - Reacção entre a 3-bromo-6,7-metilenodioxiacoumarina e estireno com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, na presença de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na, em DMF

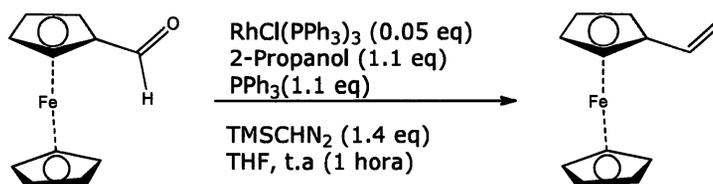


Num balão de fundo redondo, colocaram-se 107.0 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ( $9.29 \times 10^{-5}$  mol; 0.1 eq), 320.0  $\mu$ L de estireno ( $2.79 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), 84.0 mg de acetato de sódio ( $1.02 \times 10^{-3}$  mol; 1.1 eq), 250.0 mg de 3-bromo-6,7-metilenodioxiacoumarina ( $9.29 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), em 3 mL de DMF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 72 horas a uma temperatura de 80°C. Seguidamente procedeu-se à extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema H<sub>2</sub>O/AcOEt. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 214.4 mg ( $\eta = 79\%$ ).



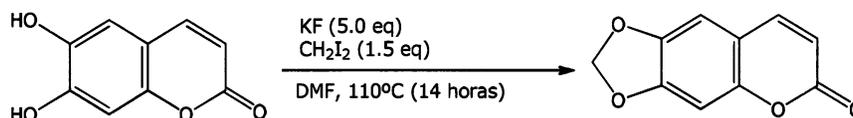
### III.3. - Reacções de metilenação

#### III.3.1 - Metilenação (Lebel) do ferrocenocarboxaldeído, com $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ na presença $\text{TMSCHN}_2$ (2.0 M em éter dietílico), $\text{PPh}_3$ e 2-propanol, em THF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 56.0 mg de  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  ( $6.05 \times 10^{-5}$  mol; 0.05 eq), 349.0 mg de trifenilfosfina, ( $1.33 \times 10^{-3}$  mol; 1.1 eq), 102.0  $\mu\text{L}$  de 2-propanol ( $1.33 \times 10^{-3}$  mol; 1.1 eq), em 14 mL de THF (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte ( $\text{N}_2$ ), foi colocada sob agitação magnética, alguns minutos à temperatura ambiente, após o qual se adicionaram 260.0 mg de ferrocenocarboxaldeído ( $1.21 \times 10^{-3}$  mol; 1.0 eq). Seguidamente, a reacção prosseguiu durante 10 minutos à temperatura ambiente, após o qual se adicionaram lentamente 847.0  $\mu\text{L}$   $\text{TMSCHN}_2$  (2.0 M em éter dietílico) ( $1.70 \times 10^{-3}$  mol; 1.4 eq), permanecendo em agitação durante 1 hora à temperatura ambiente. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7:3). Após o referido tempo adicionou-se 10.0 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , permanecendo em agitação à temperatura ambiente durante alguns minutos, seguindo-se a extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluentes hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7:3), tendo-se obtido 251.5 mg ( $\eta = 98\%$ ).

### III.3.2 - Metilenação da 6,7-di-hidroxicoumarina



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 326.0 mg de fluoreto de potássio ( $5.61 \times 10^{-3}$  mol; 5.0 eq), 135.0  $\mu\text{L}$  de diiodometano ( $1.68 \times 10^{-3}$  mol; 1.5 eq), 200.0 mg de 6,7-di-hidroxicoumarina ( $1.12 \times 10^{-3}$  mol; 1.0 eq), em 5 mL de DMF. A mistura reaccional, foi colocada sob agitação magnética e monitorizada através de ccd, utilizando como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , permanecendo 14 horas à temperatura de  $110^\circ\text{C}$ . Seguidamente procedeu-se à extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema  $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ . Colocou-se novamente a fase orgânica numa ampola de extracção e adicionou-se 40.0 ml de uma solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tendo-se obtido 160.0 mg ( $\eta = 75\%$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 6.14 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.22 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, H-3), 6.88 (1H, s, H-8), 7.09 (1H, s, H-5), 7.84 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, H-4).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.06 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.27 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, H-3), 6.81 (1H, s, H-8), 6.82 (1H, s, H-5), 7.57 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, H-4).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 98.6 (C-8), 103.5 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 106.2 (C-5), 113.6 (C-4a), 113.8 (C-3), 144.6 (C-4), 145.7 (C-6), 152.2 (C-7, C-8a), 161.0 (C-2).

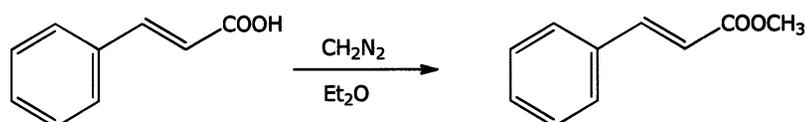
MSEI(+)  $m/z$ : 190  $[\text{M}]^+$  (100), 162  $[\text{M}-\text{CO}]^+$  (90).

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm: 234, 294, 344.

### III.4 – Reacções de metilação

O diazometano usado foi obtido por dissolução de 2.14 g de *N*-metil-*N*-nitroso-tolueno-*p*-sulfonamida em 30 mL de éter etílico, seguida da adição, em banho de gelo, duma solução de 0.4 g de hidróxido de potássio em 10 mL de etanol (96%). Após 5 minutos destila-se a mistura etérea que contém o diazometano.

#### III.4.1 – Metilação do ácido cinâmico

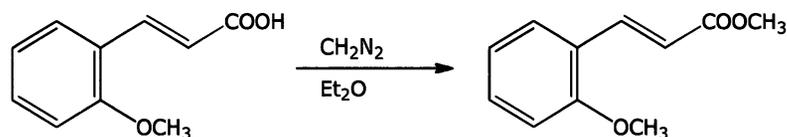


Num balão de fundo redondo, colocaram-se 500.0 mg de ácido cinâmico ( $3.37 \times 10^{-3}$  mol) em 4 mL de Et<sub>2</sub>O (seco). Em seguida adicionou-se diazometano até que termine a libertação gasosa e persista a coloração amarela. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução obtida foi evaporada à secura, a pressão reduzida. A purificação do produto foi efectuada por cromatografia "flash", usando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 536.0 mg ( $\eta = 98\%$ ).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.44 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CHCHCO), 7.37-7.38 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.50-7.53 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.69 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CHCHCO).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 51.6 (OCH<sub>3</sub>), 117.7 (C-2), 128.0 (C-2', C-6'), 128.8 (C-3', C-5'), 130.2 (C-4'), 134.3 (C-1'), 144.8 (C-3), 167.3 (C-1).

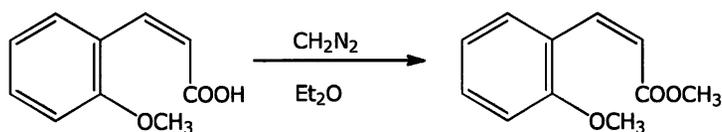
### III.4.2 – Metilação do ácido 2'-metoxi-(2E)-cinâmico



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 400.0 mg de ácido 2'-metoxi--(2E)-cinâmico ( $2.24 \times 10^{-3}$  mol) em 4 mL de Et<sub>2</sub>O (seco). Em seguida adicionou-se diazometano até que termine a libertação gasosa e persista a coloração amarela. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução obtida foi evaporada à secura, a pressão reduzida. A purificação do produto foi efectuada por cromatografia "flash", usando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 423.0 mg ( $\eta = 98\%$ ).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.73 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.56 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, CHCHCO), 6.98 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H, H-5'), 7.05 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-3'), 7.39 (dd,  $J = 8.3, 7.5$  Hz, 1H, H-4'), 7.63 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-6'), 7.97 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, CHCHCO).

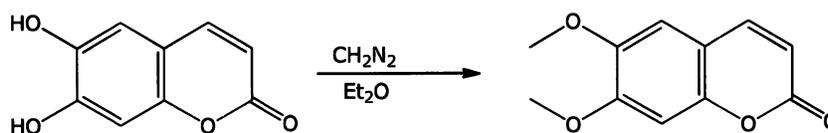
### III.4.3 – Metilação do ácido 2-(Z)-metoxicinâmico



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 400.0 mg de ácido 2-(Z)-metoxicinâmico ( $2.24 \times 10^{-3}$  mol) em 4 mL de Et<sub>2</sub>O (seco). Em seguida adicionou-se diazometano até que termine a libertação gasosa e persista a coloração amarela. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução obtida foi evaporada à secura, a pressão reduzida. A purificação do produto foi efectuada por cromatografia "flash", usando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 423.0 mg ( $\eta = 98\%$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.62 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.97 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H,  $\text{CHCHCO}$ ), 6.91 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H, H-5'), 6.97 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-3'), 7.32 (dd,  $J = 8.3, 7.5$  Hz, 1H, H-4'), 7.57 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-6'), 7.15 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H,  $\text{CHCHCO}$ ).

#### III.4.4 - Metilação da 6,7-di-hidroxicoumarina



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 2.60 g de 6,7-di-hidroxicoumarina ( $1.46 \times 10^{-2}$  mol) em 20 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  (seco). Em seguida adicionou-se diazometano até que termine a libertação gasosa e persista a coloração amarela. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  (65:10:1). A solução obtida foi evaporada à secura, a pressão reduzida. A purificação do produto foi efectuada por cromatografia de coluna de "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tendo-se obtido 2.95 g ( $\eta = 98\%$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.84 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.20 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz, H-3), 6.93 (1H, s, H-8), 7.16 (1H, s, H-5), 7.85 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz, H-4).

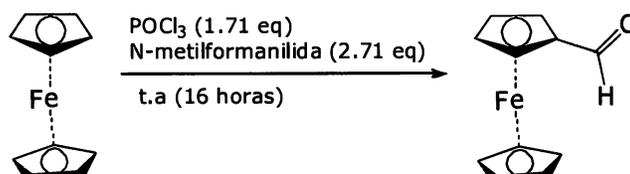
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 56.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 100.7 (C-8), 109.7 (C-5), 112.2 (C-4a), 113.8 (C-3), 144.5 (C-4), 147.4 (C-6), 150.9 (C-8a), 154.1 (C-7), 161.2 (C-2).

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm: 228, 250, 294, 342.



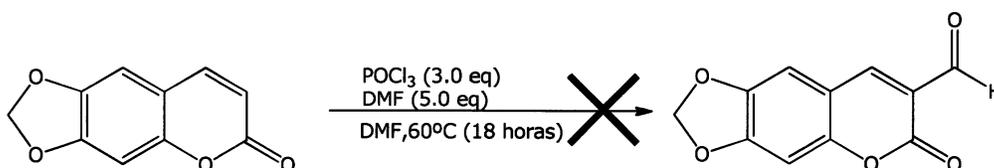
### III.5 - Reacções de Formilação (Vilsmeier-Haack)

#### III.5.1 - Formilação do ferroceno na presença $\text{POCl}_3$ , em *N*-metilformanilida



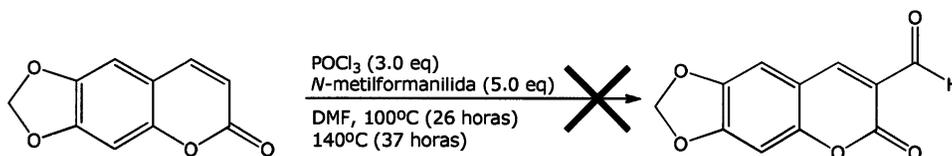
Num balão de fundo redondo, colocaram-se 300.0 mg de ferroceno ( $1.61 \times 10^{-3}$  mol; 1.0 eq), 252.0 de  $\mu\text{L}$  oxiclreto de fósforo ( $2.75 \times 10^{-3}$  mol; 1.71 eq). A mistura reaccional foi colocada sob agitação magnética, durante 30 minutos à temperatura ambiente, após o qual se adicionaram 538.0  $\mu\text{L}$  de *N*-metilformanilida ( $4.36 \times 10^{-3}$  mol; 2.71 eq). Seguidamente, a reacção prosseguiu durante 1 hora à temperatura ambiente. Posteriormente, a temperatura da reacção foi elevada para  $60^\circ\text{C}$  permanecendo assim durante 2 horas. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3:7) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluentes. Após o referido tempo adicionou-se à solução, 5 mL de uma solução saturada de acetato de sódio aquosa. A mistura anterior permaneceu em agitação forte durante 16 horas à temperatura ambiente. Seguidamente procedeu-se à extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tendo-se obtido 303.2 mg ( $\eta = 88\%$ ).

### III.5.2 - Formilação da 6,7-metilenodioxycoumarina na presença $\text{POCl}_3$ , em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 266.0  $\mu\text{L}$  de oxiclreto de fósforo. ( $2.91 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), 376.0  $\mu\text{L}$  de DMF ( $4.85 \times 10^{-3}$  mol; 5.0 eq). A mistura reaccional foi colocada, sob agitação magnética, durante 2 horas a uma temperatura de 60°C, após o qual se adicionaram 200.0 mg de 6,7-metilenodioxycoumarina ( $9.70 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), em 5 mL de DMF. Seguidamente, a reacção prosseguiu durante 16 horas a uma temperatura de 60°C após o qual se adicionaram lentamente, à solução em banho de gelo, 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  (gelada). A mistura anterior permaneceu em agitação durante alguns minutos à temperatura ambiente, seguindo-se a extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema  $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ . Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. A mistura reaccional foi avaliada através de ccd, utilizando-se como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , verificando-se apenas a presença de material de partida.

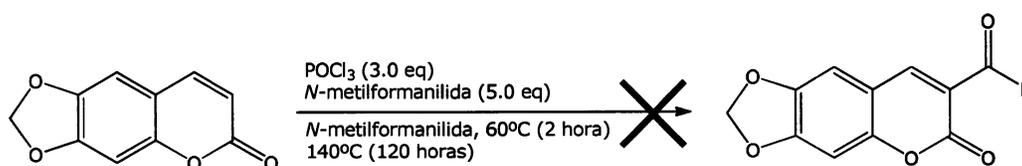
### III.5.3 - Formilação da 6,7-metilenodioxycoumarina na presença $\text{POCl}_3$ e *N*-metilformanilida, em DMF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 133.0  $\mu\text{L}$  oxiclreto de fósforo. ( $1.46 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq), 300.0  $\mu\text{L}$  de *N*-metilformanilida ( $2.43 \times 10^{-3}$  mol; 5.0 eq). A mistura reaccional, foi colocada sob agitação magnética, durante 2 horas a uma temperatura de 100°C, após o qual se

adicionaram 100.0 mg de 6,7-metilenodioxycoumarina ( $4.85 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), em 3 mL de DMF. Seguidamente, a reacção prosseguiu durante 24 horas a uma temperatura de 100°C. Posteriormente, a temperatura da reacção foi elevada para 140°C permanecendo assim durante 37 horas. A mistura reaccional foi avaliada através de ccd, utilizando-se como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , verificando-se apenas a presença de material de partida.

### III.5.4 - Formilação da 6,7-metilenodioxycoumarina na presença $\text{POCl}_3$ , em *N*-metilformanilida

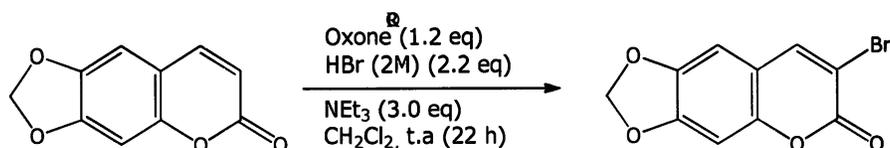


Num balão de fundo redondo, colocaram-se 305.0  $\mu\text{L}$  oxicloreto de fósforo ( $3.33 \times 10^{-3}$  mol, 3 eq), 684.0  $\mu\text{L}$  de *N*-metilformanilida ( $5.55 \times 10^{-3}$  mol; 5 eq). A mistura reaccional, foi colocada sob agitação magnética, durante 2 horas a uma temperatura de 60°C, após o qual se adicionaram 230.0 mg de 6,7-metilenodioxycoumarina ( $1.11 \times 10^{-3}$  mol; 1.0 eq), em 2 mL de *N*-metilformanilida. Posteriormente, a temperatura da reacção foi elevada para 140°C permanecendo assim durante 120 horas. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  (65:10:1) Seguidamente procedeu-se à extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema  $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ . Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. A mistura reaccional foi avaliada através de ccd, utilizando-se como usando como eluente um gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , verificando-se a ausência do produto reaccional e a formação de múltiplos produtos secundários.



### III.6 - Reacções de Bromação

#### III.6.1 - Bromação da 6,7-metilenodioxicomarina na presença de Oxone<sup>®</sup>, HBr e NEt<sub>3</sub>, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 4.0 g de 6,7-metilenodioxicomarina ( $2.10 \times 10^{-2}$  mol; 1.0 eq), 7.10 g de Oxone<sup>®</sup> ( $2.31 \times 10^{-2}$  mol; 1.1 eq), em 96.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Em seguida adicionou-se lentamente, à mistura reaccional 23.1 mL de HBr [2M] ( $4.62 \times 10^{-2}$  mol; 2.2 eq). Após 6 horas sob agitação magnética e à temperatura ambiente, foi adicionado, à mistura reaccional, 8.77 mL de NEt<sub>3</sub> ( $6.30 \times 10^{-2}$  mol; 3.0 eq). A mistura anterior permaneceu em agitação durante 16 horas, seguindo-se a extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 5.3674 g ( $\eta = 95\%$ ).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 6.18 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 6.95 (1H, s, H-8), 7.10 (1H, s, H-5), 8.32 (1H, s, H-4).

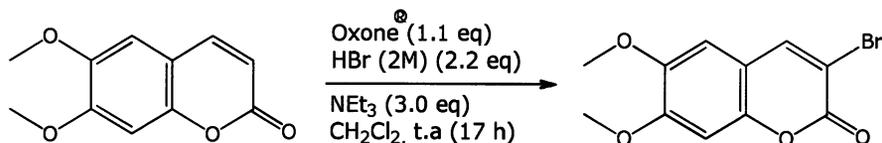
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.03 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 6.75 (1H, s, H-8), 6.76 (1H, s, H-5), 7.92 (1H, s, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 98.5 (C-8), 103.8 (OCH<sub>2</sub>O), 105.5 (C-5), 108.4 (C-3), 114.2 (C-4a), 145.9 (C-4), 146.2 (C-6), 151.5 (C-8a), 152.6 (C-7), 157.4 (C-2).

MSEI(+) m/z: 269 [ $M^{81}\text{Br}$ ]<sup>+</sup> (44), 267 [ $M^{79}\text{Br}$ ]<sup>+</sup> (43), 241 [ $M^{81}\text{-CO}$ ]<sup>+</sup> (14), 239 [ $M^{79}\text{-CO}$ ]<sup>+</sup> (14), 57 [ $\text{C}_2\text{HO}_2$ ] (92), 55 [ $\text{C}_3\text{H}_3\text{O}$ ] (100).

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm: 238, 260, 302, 357.

### III.6.2 - Bromação da 6,7-dimetoxicoumarina na presença de Oxone<sup>®</sup>, HBr e NEt<sub>3</sub>, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 270.0 mg de 6,7-dimetoxicoumarina ( $1.31 \times 10^{-3}$  mol; 1.0 eq), 443.0 mg de Oxone<sup>®</sup> ( $1.44 \times 10^{-3}$  mol; 1.1 eq), em 6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Em seguida adicionou-se lentamente, à mistura reaccional 1.44 mL de HBr [2M] ( $2.88 \times 10^{-3}$  mol; 2.2 eq). Após 16 horas sob agitação magnética e à temperatura ambiente, foi adicionado, à mistura reaccional, 547.0  $\mu\text{L}$  de NEt<sub>3</sub> ( $3.93 \times 10^{-3}$  mol; 3.0 eq). A mistura anterior permaneceu em agitação durante 1 hora, seguindo-se a extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 343.1 mg ( $\eta = 92\%$ ).

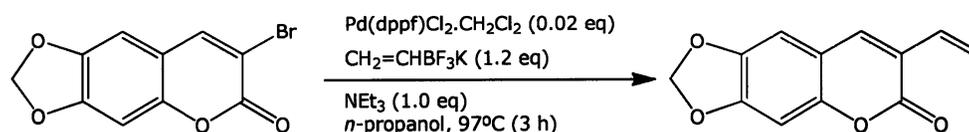
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.99 (1H, s, H-8), 7.17 (1H, s, H-5), 8.31 (1H, s, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 100.6 (C-8), 108.1 (C-4a), 108.9 (C-5), 112.8 (C-3), 145.7 (C-4), 147.8 (C-6), 150.3 (C-8a), 154.5 (C-7), 157.6 (C-2).

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm: 233, 255, 259, 305, 356.

### III.7 - Reacções de vinilação (Suzuki)

#### III.7.1 - Vinilação da 3-bromo-6,7-metilenodioxicoumarina com Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na presença de viniltrifluoroborato de potássio e NEt<sub>3</sub>, em *n*-propanol



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 6.0 mg de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.44 x 10<sup>-6</sup> mol; 0.02 eq), 60.0 mg de viniltrifluoroborato de potássio (4.46 x 10<sup>-4</sup> mol; 1.2 eq), 52.0 μL de NEt<sub>3</sub> (3.72 x 10<sup>-4</sup>; 1.0 eq), 100.0 mg de 3-bromo-6,7-metilenodioxicoumarina (3.72 x 10<sup>-4</sup>; 1.0 eq), em 6 mL de *n*-propanol (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e monitorizada através de ccd, utilizando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, permanecendo 3 horas a uma temperatura de 97°C. Após o referido tempo adicionou-se 6.0 mL de H<sub>2</sub>O, permanecendo em agitação à temperatura ambiente durante alguns minutos, seguindo-se a extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 50.2 mg (η = 63%).

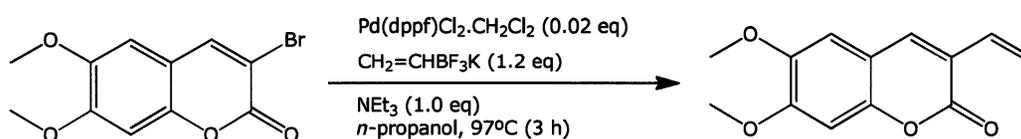
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.06 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 5.42 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, H-2'), 6.12 (1H, d, *J* = 17.5 Hz, H-2''), 6.67 (1H, dd, *J* = 17.5, 11.4 Hz, H-1'), 6.81 (1H, s, H-8), 6.83 (1H, s, H-5), 7.58 (1H, s, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 98.0 (C-8), 102.3 (OCH<sub>2</sub>O), 104.8 (C-5), 113.2 (C-4a), 118.5 (C-2'), 121.8 (C-3), 130.5 (C-1'), 138.0 (C-4), 145.0 (C-6), 150.2 (C-8a), 151.0 (C-7), 160.4 (C-2).

MSEI(+) m/z: 216 [M]<sup>+</sup> (100), 188 [M-CO]<sup>+</sup> (49).

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm: 246, 311, 365.

### III.7.2 - Vinilação da 3-bromo-6,7-dimetoxicoumarina com Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na presença de viniltrifluoroborato de potássio e NEt<sub>3</sub>, em *n*-propanol



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 29.0 mg de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.50 x 10<sup>-5</sup> mol; 0.02 eq), 281.0 mg de viniltrifluoroborato de potássio (2.1 x 10<sup>-3</sup> mol; 1.2 eq), 244.0 μL de NEt<sub>3</sub> (1.75 x 10<sup>-3</sup>; 1.0 eq), 500.0 mg de 3-bromo-6,7-dimetoxicoumarina (1.75 x 10<sup>-3</sup>; 1.0 eq), em 30 mL de *n*-propanol (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e monitorizada através de ccd, utilizando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, permanecendo 3 horas a uma temperatura de 97°C. Após o referido tempo adicionou-se 30.0 mL de H<sub>2</sub>O, permanecendo em agitação à temperatura ambiente durante alguns minutos, seguindo-se a extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema H<sub>2</sub>O/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 213.8 mg (η = 53%).

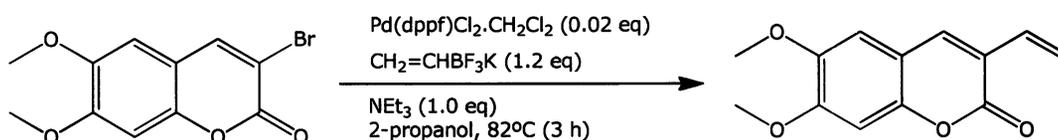
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.91 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.41 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, H-2'), 6.11 (1H, d, *J* = 17.6 Hz, H-2''), 6.69 (1H, dd, *J* = 17.6 Hz, 11.3, H-1'), 6.82 (1H, s, H-8), 6.86 (1H, s, H-5), 7.63 (1H, s, H-4).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 99.6 (C-8), 107.8 (C-5), 111.9 (C-4a), 118.1 (C-2'), 112.0 (C-3), 130.7 (C-1'), 137.7 (C-4), 146.4 (C-6), 149.1 (C-8a), 152.6 (C-7), 160.6 (C-2).

MSEI(+) m/z: 232 [M]<sup>+</sup> (100).

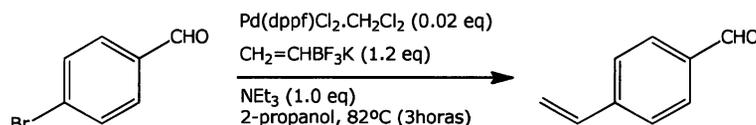
UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm: 258, 312, 361.

### III.7.3 - Vinilação da 3-bromo-6,7-dimetoxicoumarina com Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na presença de viniltrifluoroborato de potássio e NEt<sub>3</sub>, em 2-propanol



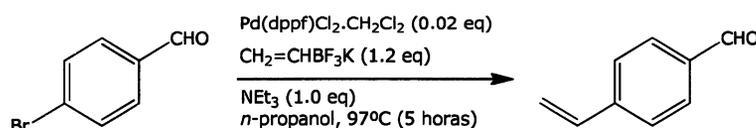
Num balão de fundo redondo, colocaram-se 6.0 mg de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.44 x 10<sup>-6</sup> mol; 0.02 eq), 60.0 mg de viniltrifluoroborato de potássio (4.46 x 10<sup>-4</sup> mol; 1.2 eq), 52.0  $\mu\text{L}$  de NEt<sub>3</sub> (3.72 x 10<sup>-4</sup>; 1.0 eq), 106.0 mg de 3-bromo-6,7-dimetoxicoumarina (3.72 x 10<sup>-4</sup>; 1.0 eq), em 6 mL de 2-propanol (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e monitorizada através de ccd, utilizando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, permanecendo 3 horas a uma temperatura de 82°C. Após o referido tempo adicionou-se 6.0 mL de H<sub>2</sub>O, permanecendo em agitação à temperatura ambiente durante alguns minutos, seguindo-se a extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 53.2 mg ( $\eta$ = 62 %).

### III.7.4 - Vinilação 4-bromobenzaldeído com Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na presença de viniltrifluoroborato de potássio e NEt<sub>3</sub>, em 2-propanol



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 17.0 mg de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $2.16 \times 10^{-5}$  mol; 0.02 eq), 174.0 mg de viniltrifluoroborato de potássio ( $1,30 \times 10^{-3}$  mol; 1.2 eq), 150.0  $\mu$ L de NEt<sub>3</sub> ( $1.08 \times 10^{-3}$ ; 1.0 eq), 200.0 mg de 4-bromobenzaldeído ( $1.08 \times 10^{-3}$ ; 1.0 eq), em 12 mL de 2-propanol (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e monitorizada através de ccd, utilizando como eluentes hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, permanecendo 3 horas a uma temperatura de 82°C. Após o referido tempo adicionou-se 20.0 mL de H<sub>2</sub>O, permanecendo em agitação à temperatura ambiente durante alguns minutos, seguindo-se a extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura no evaporador rotativo. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash" usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 51.9 mg ( $\eta = 36\%$ ).

### III.7.5 - Vinilação 4-bromobenzaldeído com Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na presença de viniltrifluoroborato de potássio e NEt<sub>3</sub>, em *n*-propanol



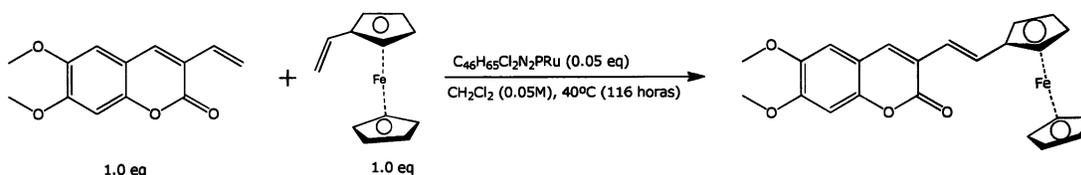
Num balão de fundo redondo, colocaram-se 17.0 mg de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $2.16 \times 10^{-5}$  mol; 0.02 eq), 174.0 mg de viniltrifluoroborato de potássio ( $1,30 \times 10^{-3}$  mol; 1.2 eq), 150.0  $\mu$ L de NEt<sub>3</sub> ( $1.08 \times 10^{-3}$ ; 1.0 eq), 200.0 mg de 4-bromobenzaldeído ( $1.08 \times 10^{-3}$ ; 1.0 eq), em 12 mL de

*n*-propanol (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e monitorizada através de ccd, utilizando como eluentes hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:7) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, permanecendo 5 horas a uma temperatura de 97°C. Após o referido tempo adicionou-se 15.0 mL de H<sub>2</sub>O, permanecendo em agitação à temperatura ambiente durante alguns minutos, seguindo-se a extracção líquido/líquido da mistura reaccional através sistema H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à securo no evaporador rotativo. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash" usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 121.3 mg ( $\eta$ = 85 %).



### III.8 - Reacções de Metátese

#### III.8.1 - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e vinilferroceno com catalisador de Grubbs (2ª geração), em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 64.0 mg de vinilferroceno ( $3.01 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 70.0 mg de 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina ( $3.01 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 13.0 mg de catalisador de Grubbs (2ª geração) ( $1.51 \times 10^{-5}$  mol; 0.05 eq), em 12 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,05M) (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de 40°C durante 24 horas, após o qual se adicionaram 8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [0,05M] (seco e desarejado). Após esta adição a reacção permaneceu sob agitação magnética e uma temperatura de 40°C durante 92 horas, no qual se foi adicionando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [0,05M] (seco e desarejado) ao longo dos dias (27 mL). A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano/CHCl<sub>2</sub> (7:3) e CHCl<sub>2</sub> como eluentes. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 25.2 mg ( $\eta = 20\%$ ).

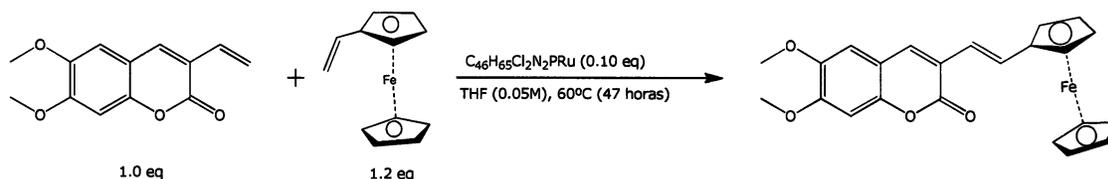
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.93 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.14 (5H, s, H-1'' a H-5''), 4.32 (2H, s, H-4', H-7'), 4.49 (2H, s, H-5', H-6'), 6.68 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, H-1'), 6.84 (1H, s, H-8), 6.87 (1H, s, H-5), 7.36 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, H-2'), 7.61 (1H, s, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 67.2 (C-4', C-7'), 69.4 (C-5', C-6', C-1'' a C-5''), 82.9 (C-3'), 99.7 (C-8), 107.4 (C-5), 112.6 (C-4a), 119.6 (C-1'), 122.4 (C-3), 131.8 (C-2'), 135.2 (C-4), 146.5 (C-6), 148.3 (C-8a), 152.0 (C-7), 160.8 (C-2).

MSEI(+) m/z: 416 [M]<sup>+</sup> (100).

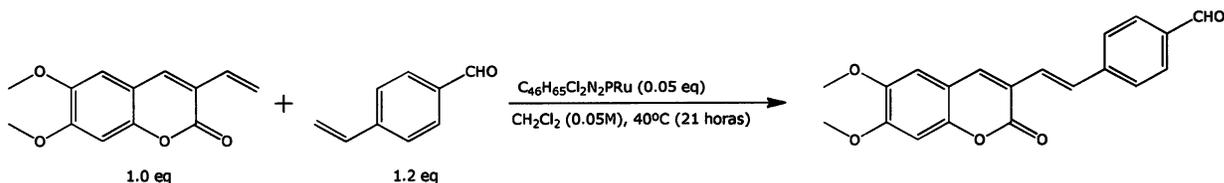
UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm: 228, 254, 319, 378, 488.

### III.8.2 - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e vinilferroceno com catalisador de Grubbs (2<sup>a</sup> geração), em THF



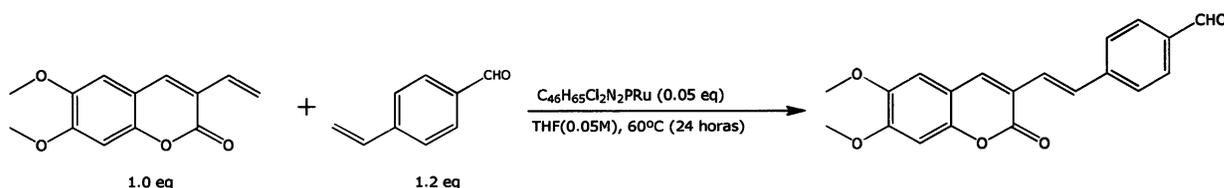
Num balão de fundo redondo, colocaram-se 25.0 mg de vinilferroceno ( $1.19 \times 10^{-4}$  mol; 1.2 eq), 23.0 mg de 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina ( $9.90 \times 10^{-5}$  mol; 1.0 eq), 42.0 mg de catalisador de Grubbs (2<sup>a</sup> geração) ( $4.95 \times 10^{-6}$  mol; 0.05 eq), em 4.5 mL de THF [0,05M] (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética e a uma temperatura de 60°C durante 24 horas, após o qual se adicionaram 42.0 mg de catalisador de Grubbs (2<sup>a</sup> geração) ( $5,0 \times 10^{-6}$  mol; 0.05 eq). Após esta adição a reacção permaneceu sob agitação magnética e a uma temperatura de 60°C durante 23 horas. A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se hexano/CHCl<sub>2</sub> (7:3), hexano/CHCl<sub>2</sub> (5:5) e CHCl<sub>2</sub> como eluentes. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo, algodão com sílica, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash", usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 17.2 mg ( $\eta = 41\%$ ).

### III.8.3 - Reacção entre 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e vinilbenzaldeído com catalisador de Grubbs (2ª geração), em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 57.0 mg de vinilbenzaldeído ( $4.34 \times 10^{-4}$  mol; 1.2 eq), 84.0 mg de 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina ( $3.62 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 15.0 mg de catalisador de Grubbs (2ª geração) ( $1.81 \times 10^{-5}$  mol; 0.05 eq), em 13 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [0,05M] (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 21 horas a uma temperatura de 40°C. A reacção foi continuamente monitorizada através de ccd, utilizando-se como eluentes hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, verificando-se apenas a presença vestigial do produto.

### III.8.4. - Reacção entre a 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina e vinilbenzaldeído com catalisador de Grubbs, em THF



Num balão de fundo redondo, colocaram-se 57.0 mg de vinilbenzaldeído ( $4.34 \times 10^{-4}$  mol; 1.2 eq), 84.0 mg de 6,7-dimetoxi-3-vinilcoumarina ( $3.62 \times 10^{-4}$  mol; 1.0 eq), 15.0 mg de catalisador de Grubbs (2ª geração) ( $1.81 \times 10^{-5}$  mol; 0.05 eq), em 13 mL de THF [0,05M] (seco e desarejado). A mistura reaccional, em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi colocada sob agitação magnética, permanecendo 24 horas a uma temperatura de 60°C. A reacção foi monitorizada através de ccd, utilizando-se CHCl<sub>2</sub> como eluente. A mistura reaccional foi filtrada através de uma coluna contendo algodão, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. O produto da reacção, foi isolado por cromatografia "flash",

usando como eluente um gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 63.4 mg ( $\eta$ = 52 %).

## **IV. BIBLIOGRAFIA**



- 1 - Hoult, J.; Payá, M., *Gen. Pharmac.*, **1996**, 27, 713-722.
- 2 - Schiedel, M.; Briehn, C.; Bäuerle, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 4677-4680.
- 3 - Zhang, Y.; Meng, X.; Wang, X.; Xu, L., *Dyes and Pigments*, **2003**, 56, 189-194.
- 4 - Kachkovski, O.; Tolmachev, O.; Kobryn, L.; Bila, E.; Ganushchak, M., *Dyes and Pigments*, **2004**, 63, 203-211.
- 5 - [www.usc.es/congresos/ecsoc/8/GOS/006/index.htm](http://www.usc.es/congresos/ecsoc/8/GOS/006/index.htm)
- 6 - <http://mmf.ruc.dk/energy/Osaka2003webRes.pdf>
- 7 - [ethesis.helsinki.fi/julkaisut/mat/farma/vk/ojala/biologic.pdf](http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/mat/farma/vk/ojala/biologic.pdf)
- 8 - Ribeiro, C.; Kaplan, M., *Quim. Nova*, **2002**, 25, 533-538.
- 9 - Kaminski, M.; Kartanowicz, R.; Kaminski, M.; Królicka, A.; Sidwa-Gorycka, M.; Lojkowska, E.; Gorzen, W., *J. Sep. Sci.*, **2003**, 26, 1287-1291.
- 10 - [ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_061.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_061.pdf)
- 11 - Alexieva, V.; Karanov, E.; Nikolova, R.; Bojilova, A., *Bulg. J. Plant. Physiol.*, **1995**, 21, 45-51.
- 12 - Nofal, Z.; El-Zahar, M.; El-Karim, S., *Molecules*, **2000**, 5, 99-113.
- 13 - Al-Haiza, M.; Mostafa, M.; El-Kady, M., *Molecules*, **2003**, 8, 275-286.
- 14 - Kostova, I.; Manolov, I.; Radulova, M., *Acta Pharm.*, **2004**, 54, 37-47.
- 15 - Al-Haiza, M.; Mostafa, M.; El-Kady, M., *Scientific Journal of King Faisal University*, **2005**, 6, 75-94.
- 16 - Widmer, W., *Journal of Food Science*, **2005**, 70, c419-c422.
- 17 - Born, S.; Rodriguez, P.; Eddy, C.; Lehman-Mckeeman, L., *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **1997**, 25, 1318-1323.
- 18 - Romines, K.; Morris, J.; Howe, W.; Tomich, P.; Horng, M.; Chong, K.; Hinshaw, R.; Anderson, D.; Strohbach, J.; Turner, S.; Mizsak, S., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 4125-4130.
- 19 - Han, S.; Zhou, V.; Pan, S.; Liu, Y.; Hornsby, M.; McMullan, D.; Klock, H.; Haugen, J.; Lesley, S.; Gray, N.; Caldwell, J.; Gu, X., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 5467-5473.
- 20 - "Biologically Active Natural Products: Pharmaceuticals: Agrochemicals" Ed. Cutler, S.; Cutler, H., CRC Press, Boca Raton, Florida, **2000**.

- 21** - Christie, R.; Lui, C., *Dyes and Pigments*, **1999**, 42, 85-93.
- 22** - Adamczyk, M.; Cornwell, M.; Huff, J.; Rege, S.; Rao, T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 1985-1988.
- 23** - Elnagdi, M.; Abdallah, S.; Ghoneim, K.; Ebied, E.; Kassab, K., *J. Chem. Research (S)*, **1997**, 44-45.
- 24** - Griffiths, J.; Millar, V., *Dyes and Pigments*, **1995**, 28, 327-339.
- 25** - Christie, R.; Morgan, K.; Islam, M., *Dyes and Pigments*, **2008**, 76, 741-747.
- 26** - Hara, K.; Sayama, K.; Ohga, Y.; Shinpo, A.; Suga, S.; Arakawa, H., *Chem. Commun.*, **2001**, 569-570.
- 27** - Hara, K.; Kurashige, M.; Dan-oh, Y.; Kasada, C.; Shinpo, A.; Suga, S.; Sayama, K.; Arakawa, H., *New J. Chem.*, **2003**, 27, 783-785.
- 28** - Wang, Z.; Cui, Y.; Hara, K.; Dan-oh, Y.; Kasada, C.; Shinpo, A., *Adv. Mater.*, **2007**, 19, 1138-1141.
- 29** - Arduini, M.; Felluga, F.; Mancin, F.; Rossi, P.; Tecilla, P.; Tonellato, U.; Valentinuzzi, N., *Chem. Commun.*, **2003**, 1606-1607.
- 30** - Ammar, H.; Fery-Forgues, S.; Gharbi, R., *Dyes and Pigments*, **2003**, 57, 259-265.
- 31** - Jiao, C.; Niu, C.; Chen, L.; Shen, G.; Yu, R., *Anal. Bioanal. Chem.*, **2003**, 392-398.
- 32** - Brites, M.; Santos, C.; Nascimento, S.; Gigante, B.; Berberan-Santos, M., *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 6927-6930.
- 33** - Brites, M.; Santos, C.; Nascimento, S.; Gigante, B.; Luftmann, H.; Fedorov, A.; Berberan-Santos, M., *New J. Chem.*, **2006**, 30, 1036-1045.
- 34** - Taziaux, D.; Soumillion, J.; Jiwan, J., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2004**, 162, 599-607.
- 35** - [www.usc.es/congresos/ecsoc/10/GOS/a027/a027.pdf](http://www.usc.es/congresos/ecsoc/10/GOS/a027/a027.pdf)
- 36** - Capitán-Vallvery, L.; Fernández-Ramos, M.; Lapresta-Fernández, A.; Brunet, E.; Rodríguez-Ubis, J.; Juanes, O., *Talanta*, **2006**, 68, 1663-1670.
- 37** - Mizukami, S.; Okada, S.; Kimura, S.; Kikuchi, K., *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, 7630-7638.
- 38** - Ruilong, S.; Pengfei, W.; Yunhua, G.; Yan, W.; Weimin, L.; Jingjin, M.; Huaping, L.; Shikang, W., *Organics Letters*, **2008**, 10, 5015-5018.
- 39** - Hyo, J.; Pil, S.; Jeong, L.; Jae, K.; Chang, H.; Jong, K.; Shihai, Y.; Jin, L.; Jung, L.; Taiha, J.; Jong, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 2008-2012.

- 40 - Hee, K.; Ji, P.; Myung, C.; Sangdoon, C., *Dyes and Pigments*, **2009**, *84*, 54-58.
- 41 - Ja, K.; Hyun, K.; Sang, K.; Jae, L.; Jung, D.; Hae, K.; Joung, L.; Jong, K., *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 5958-5961.
- 42 - Chao-Tsen C.; Wan-Pei, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6246-6247.
- 43 - [http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre\\_index.cgi?lang=eng](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=eng)
- 44 - Nath, M.; Jairath, R.; Eng, G.; Song, X.; Kumar, A., *Spectrochimica Acta Part A*, **2005**, *61*, 3155-3161.
- 45 - Kayser, O.; Kolodziej, H., *Phytochemistry*, **1995**, *39*, 1181-1185.
- 46 - Lee, C.; Lee, P.; Kuo, Y., *J. Chinese Chem. Soc.*, **2001**, *48*, 1053-1058.
- 47 - Bailly, F.; Maurin, C.; Teissier, E.; Vezin, H.; Cotelle, P., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2004**, *12*, 5611-5618.
- 48 - Kadnikov, D.; Larock, R., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3643-3646.
- 49 - Potdar, M.; Mohile, S.; Salunkhe, M., *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 9285-9287.
- 50 - Rajitha, B.; Kumar, V.; Someshwar, P.; Madhav, J.; Reddy, P.; Reddy, Y., *ARKIVOC (xii)*, **2006**, 23-27.
- 51 - De, S. K.; Gibbs, R. A., *Synthesis*, **2005**, *8*, 1231-1233.
- 52 - Bao, W.; Wang, Z.; Li, Y.; *J. Chem. Res., Synop.*, **2003**, *5*, 294-295.
- 53 - Ranu, B.; Jana, R., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3767-3770.
- 54 - Chatterjee, A.; Toste, F.; Goldberg, S.; Grubbs, R., *Pure Appl. Chem.*, **2003**, *75*, 421-425.
- 55 - Kaye, P., *South African Journal of Science*, **2004**, *100*, 545-548.
- 56 - Rao, H.; Sivakumar, S., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8715-8723.
- 57 - Wang, T.; Zhao, Y.; Shi, M.; Wu, F., *Dyes and Pigments*, **2007**, *75*, 104-110.
- 58 - Li, K.; Zeng, Y.; Neuenswander, B.; Tunge, J., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6515-6518.
- 59 - Hirota, K.; Kitade, Y.; Isobe, Y.; Maki, Y., *Heterocycles*, **1987**, *26*, 355-358.
- 60 - Larock, R.; Baker, B., *Tetrahedron Letters*, **1988**, *29*, 905-908.
- 61 - Jeffery, T., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10113-10130.
- 62 - Shibasaki, M.; Boden, C.; Kojima, A., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7371-7395.
- 63 - Whitcombe, N.; Hii, K.; Gibson, S., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7449-7476.

- 64 - Vries, A.; Parlevliet, F.; Vondervoort, L.; Mommers, J.; Henderickx, H.; Walet, M.; Vries, J., *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 996-1002.
- 65 - Schenck, H.; Akermark, B.; Svensson, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3503-3508.
- 66 - Shibasaki, M.; Vogl, E.; Ohshima, T., *Adv. Synth. Catal.*, 2004, *346*, 1533-1552.
- 67 - Heck, R.; Nolley, J., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320-2322.
- 68 - Clayden, J., Warren, S., Greeves, N., Wothers, P., "Organic Chemistry", Oxford Univ. Pr., New York, **2001**.
- 69 - [www.chem.harvard.edu/groups/myers/handouts/13\\_Heck.pdf](http://www.chem.harvard.edu/groups/myers/handouts/13_Heck.pdf)
- 70 - Cabri, W.; Candiani, I., *Accounts Chem. Res.*, **1995**, *28*, 2-7.
- 71 - Plevyak, J.; Dickerson, J.; Heck, R., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4078-4080.
- 72 - Sundberg, R.; Cherney, R., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 6028-6037
- 73 - Karminski-Zamola, G.; Dogan, J.; Bajic, M.; Blazevic, J.; Malesevic, M., *Heterocycles*, **1994**, *38*, 759-767.
- 74 - Hegedus, L.; Lipshutz, B.; Nozaki, H.; Reetz, M.; Rittmeyer, P.; Smith, K.; Totter, F.; Yamamoto, H., "Organometallics in Synthesis", Ed. Schlosser, M., J. Wiley & Sons, New York, **1994**.
- 75 - Zhao, F.; Bhanage, B.; Shirai, M.; Arai, M., *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 843-848.
- 76 - Vries, A.; Mulders, J.; Mommers, J.; Henderickx, H.; Vries, J., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3285-3288.
- 77 - Amatore, C.; Jutand, A., *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 314-321.
- 78 - Shenoy, R., "Technical Reports: 18th Conference on Catalysis of Organic Reactions", 2000, *4*, 47.
- 79 - [txspace.tamu.edu/bitstream/1969.1/1130/1/etd-tamu-2004C-CHEM-Evans-2.pdf](http://txspace.tamu.edu/bitstream/1969.1/1130/1/etd-tamu-2004C-CHEM-Evans-2.pdf)
- 80 - [dissertations.ub.rug.nl/FILES/faculties/science/2002/r.imbos/c6.pdf](http://dissertations.ub.rug.nl/FILES/faculties/science/2002/r.imbos/c6.pdf)
- 81 - Crisp, G., *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, *27*, 427-436.
- 82 - Beletskaya, I.; Cheprakov, A., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009-3066.
- 83 - Vallin, K., "Regioselective Heck Coupling Reactions", *Acta Universitatis Upsaliensis*, Uppsala, **2003**.
- 84 - Jeffery, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1287-1289.
- 85 - Perron, F.; Albizati, K., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4130-4133.
- 86 - McClure, K.; Danishefsky, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 6094-6100.

- 87** - Schkeryantz, J.; Danishefsky, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4722-4723.
- 88** - [bama.ua.edu/~chem/seminars/student\\_seminars/fall05/papers-f05/Clemens-sem.pdf](http://bama.ua.edu/~chem/seminars/student_seminars/fall05/papers-f05/Clemens-sem.pdf)
- 89** - Andersson, C.; Karabelas, K.; Hallberg, A., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3891-3895.
- 90** - Oestreich, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 783-792.
- 91** - Ashimori, A.; Bachand, B.; Overman, L.; Poon, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6477-6487
- 92** - Carmichael, A.; Earle, M.; Holbrey, J.; McCormac, P.; Seddon, K., *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 997-1000.
- 93** - Earle, M.; Seddon, K., *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 1391-1398.
- 94** - Qadir, M.; Möchel, T.; Hii, K., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7975-7979.
- 95** - Alper, H.; Arya, P.; Bourque, S.; Jefferson, G.; Manzer, L., *Can. J. Chem.*, **2000**, *78*, 920-924.
- 96** - Vougioukalakis, G.; Grubbs, R., *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1746-1787.
- 97** - Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.
- 98** - Fürstner, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3012-3040.
- 99** - Trnka, T.; Grubbs, R., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 18-29.
- 100** - Chatterjee, A.; Choi, T.-L.; Sanders, D.; Grubbs, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11360-11370.
- 101** - Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 508-524.
- 102** - Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 2457-2483.
- 103** - Molander, G.; Bernardi, C., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8424-8429.
- 104** - Molander, G.; Rivero, M., *Organic Letters*, **2002**, *4*, 107-109.
- 105** - Molander, G.; Figueroa, R., *Aldrichimica*, **2005**, *38*, 49-56.
- 106** - Wittig, G.; Geissler, G., *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57.
- 107** - Lebel, H.; Paquet, V., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 320-328.
- 108** - Lebel, H.; Paquet, V.; Proulx, C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*.
- 109** - Kabeya, L. M.; de Marchi, A. A.; Kanashiro, A.; Lopes, N. P.; da Silva, C.; Pupo, M. T.; Lucisano-Valima, Y. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1516.
- 110** - Vernin, G.; Coen, S.; Metzger, J.; Parkanyi, C., *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 97.

- 111** - Buuhoi, N. P.; Hoan, N.; Khenissi, M. R., *J. Chem. Soc.* **1951**, 2307.
- 112** - Chandra, V.; Srivasta, V. B., *J. Indian Chem. Soc.* **1969**, 46, 1102.
- 113** - Mashraqui, S. H.; Vashi, D.; Mistry, H. D., *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3129.
- 114** - Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1217.
- 115** - Stoermer, R.; Friderici, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 324.
- 116** - Felfoldi, K.; Sutyinszky, M.; Nagy, N.; Palinko, I., *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1543.
- 117** - Stoermer, R., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 637.
- 118** - Yu, W. F.; Tsoi, Y. T.; Zhou, Z. Y.; Chan, A. S. C., *Org. Lett.* **2009**, 11, 469.
- 119** - Martins, S., "Reacções de Heck com Coumarina", Tese de Licenciatura, Departamento de Química, Universidade de Évora, **2007**.
- 120** - Fristrup, P.; Quement, S.; Tanner, D; Norrby, P., *Organometallics*, **2004**, 23, 6160-6165.
- 121** - Jinzhen, L.; Baker, M.; Brown, D., *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, 359, 1299-1302.
- 122** - Still, W.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923-2925.
- 123** - "Dyeing Reagents for Thin Layer and Paper Chromatography", Reagents Merck, Darmstadt, Germany, **1978**.