

SÍNTESE DE DERIVADOS 4-ARIL-3,4-DI-HIDROCUMARÍNICOS CATALISADA POR NbCl<sub>5</sub>

Willian Henrique dos Santos, Mayara de Souza Siqueira e Luiz Carlos da Silva-Filho\*

Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 17033-360 Bauru – SP, Brasil

Recebido em 29/1/13; aceito em 17/6/13; publicado na web em 2/8/13

SYNTHESIS OF 4-ARYL-3,4-DIHYDROCUMARIN DERIVATIVES CATALYZED BY NbCl<sub>5</sub>. Multicomponent reactions between phenols, β-diesters and benzaldehydes for the synthesis of 4-aryl-3,4-dihydrocoumarin derivatives were carried out under mild conditions (room temperature) and presented moderate yields (38-88%) and reasonable reaction times (2-4 days), using niobium pentachloride as a catalyst.

Keywords: niobium pentachloride; multicomponent reaction; coumarin derivatives.

INTRODUÇÃO

As cumarinas foram isoladas pela primeira vez por Vogel, em 1820, de flores de trevo (*Melilotus Officinalis*) e de sementes de Cumaru. Atualmente, mais de 1400 tipos de cumarinas já foram descobertas e caracterizadas. São encontradas em diversas famílias do reino vegetal, como na *Papilionaceae* (*Fabaceae*), *Lamiaceae*, *Asteraceae*, *Solanaceae*, *Poaceae*, *Umbelliferae* e principalmente na *Apiaceae* e *Rutaceae*, nas quais são mais abundantes.<sup>1,2</sup> Sua concentração é maior em frutos, sementes e raízes.<sup>1</sup>

A cumarina é um princípio ativo natural que pode ser encontrado em diversas plantas e frutas, como no agrião, guaco, canela, chicória, cumaru, emburana, sucupira, chambá, carapiá, ipeca, cereja, morango, framboesa e damasco. Seu aroma é semelhante ao da baunilha.<sup>1</sup> As cumarinas possuem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anticoagulantes, antibióticas, imunomodulatórias, antimicrobianas, antiviral e broncodilatadoras, sendo assim amplamente aplicadas na medicina no tratamento de linfodemas, câncer, queimaduras, varizes e doenças reumáticas.<sup>3</sup> Na indústria alimentícia, as cumarinas são utilizadas como corantes e essências, e em bebidas alcoólicas. Na indústria de cosméticos, como fixador de perfumes e em pasta de dentes. As cumarinas também apresentam diversas aplicações em diferentes áreas, sendo encontradas em borrachas sintéticas, materiais plásticos, inseticidas, detergentes, cigarros, tintas e sprays.<sup>4</sup>

Mais recentemente os compostos cumarínicos e seus derivados têm despertado o interesse de um grande número de grupos de pesquisa, na área de novos materiais, pela possibilidade de seu uso

como corantes sensibilizadores em células solares (DSSC) e lasers. As cumarinas absorvem fortemente na região do visível, por isso elas têm grande possibilidade de serem bons sensibilizadores para semicondutores com grande *band gap*, outro fator que favorece a utilização dos derivados cumarínicos é devido a estes compostos apresentarem um elevado rendimento quântico de fluorescência.<sup>5</sup>

Dentre os métodos mais conhecidos para a síntese de derivados cumarínicos descritos na literatura podemos citar as reações de Knoevenagel, Pechmann, Perkin, entre outras.<sup>6</sup>

Os derivados de 4-aril-3,4-di-hidroacumarinas, pertencentes à classe dos neoflavonóides,<sup>7</sup> podem ser encontrados nas mais diversas classes de plantas, dentre estes podemos citar os derivados de **1**, **2** e **3**, isolados respectivamente da *Vaccinium myrtillus L.*, *Aloe vera* e *Gnetum cleistostachyum* apresentando atividades anti-inflamatórias e antioxidantes.<sup>8</sup> (Figura 1)

Outras atividades biológicas atribuídas aos derivados de 4-aril-3,4-di-hidroacumarinas são: moderada atividade estrogênica, inibição de proteínas quinase e aldose redutase, atividade anti-herpética, piscicida e moluscicida.<sup>8,9</sup>

Os métodos mais conhecidos para a síntese de derivados de 3,4-di-hidroacumarinas são através da hidroarilação de derivados do ácido cinâmico com diferentes tipos de fenóis e hidrogenação catalítica de cumarinas.<sup>9</sup> Entretanto, nosso grupo de pesquisa desenvolveu recentemente um novo método de síntese de diferentes derivados de 4-aril-3,4-di-hidroacumarinas através da reação multicomponente entre 3,5-dimetoxifenol (**4**), malonato de dimetila (**5**) e diferentes aldeídos aromáticos na presença de pentacloroeto de nióbio, como ácido de Lewis (Esquema 1).<sup>10</sup>

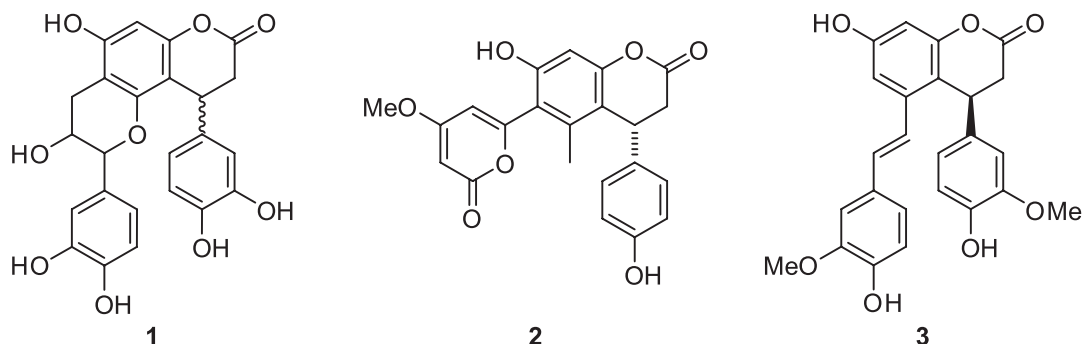
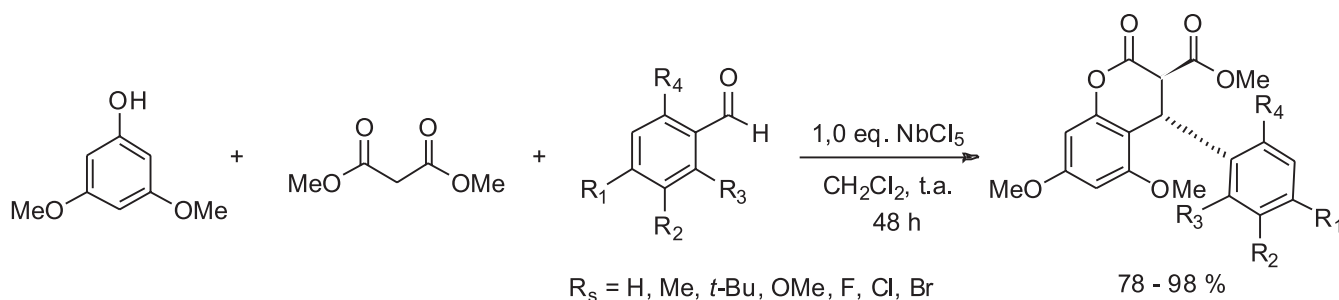


Figura 1. Exemplos de 3,4-di-hidroacumarinas naturais

\*e-mail: lcsilva@fc.unesp.br



**Esquema 1.** Sínteses de derivados de 4-aryl-3,4-dihydrocumarinas promovidas pelo  $\text{NbCl}_5$

O pentacloro de nióbio tem mostrado ser um poderoso agente ativante em várias reações orgânicas. Este reagente oxofílico é um bom ácido de Lewis e tem recebido grande atenção por diversos grupos de pesquisa nos últimos anos.<sup>11,12</sup>

Com base nestas informações, neste trabalho relatamos a continuidade dos estudos sobre o desenvolvimento deste novo método de síntese de derivados de 4-aryl-3,4-dihydrocumarinas na presença do pentacloro de nióbio, verificando qual é o efeito da variação na substituição no anel fenólico e no tipo de  $\beta$ -diéster utilizado.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Verificou-se inicialmente qual é o efeito causado pelo tipo de substituição presente no derivado fenólico, para isso as reações multicomponentes para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-dihydrocumarinas foram realizadas sob atmosfera inerte de  $\text{N}_2$ , à temperatura ambiente e utilizando diclorometano anidro como solvente. Para cada um dos testes reacionais foram utilizados a proporção de 1,0 mmol do derivado fenólico (**4 a-f**), 1,1 mmol do malonato de dimetila (**5**) e 1,1 mmol do derivado de benzaldeído (**6**). A proporção de  $\text{NbCl}_5$  utilizada nos testes reacionais foi de 1,0 equivalente para cada mol de derivado fenólico utilizado. Os resultados obtidos para essas reações estão mostrados no Esquema 2 e na Tabela 1. Os produtos obtidos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel e caracterizados por métodos espectroscópicos e espectrométricos.

Analisando os dados da Tabela 1, a primeira conclusão que se obtém é que a presença do  $\text{NbCl}_5$  e de grupos OMe no composto fenólico utilizado é necessária para que ocorra formação dos derivados cumarínicos através da RMC, pois, quando foram utilizados os derivados fenólicos **4c a 4g** não foi verificada a formação das cumarinas esperadas mesmo com altos tempos reacionais.

Outro resultado interessante observado na Tabela 1 é que a presença do grupo OMe em *para* ao grupo hidroxila do 3,4,5-trimetoxifenol (**4b**) promove a desativação da posição em *orto* ao grupo hidroxila, aumentando consideravelmente o tempo reacional e diminuindo o rendimento obtido para os derivados de 4-aryl-3,4-dihydrocumarinas.<sup>10</sup>

Dando continuidade aos estudos sobre a utilização do pentacloro de nióbio em reações multicomponentes para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-dihydrocumarinas, foram realizadas reações alterando o  $\beta$ -diéster utilizado, nas mesmas condições desenvolvidas em estudos

**Tabela 1.** Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-dihydrocumarinas na presença de  $\text{NbCl}_5$  com diferentes derivados fenólicos

Fenol	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Tempo (h)	Rendimento (%)
<b>4a</b>	OMe	H	OMe	150	0 ( <b>7a</b> )*
<b>4a</b>	OMe	H	OMe	48	88 ( <b>7a</b> )
<b>4b</b>	OMe	OMe	OMe	96	74 ( <b>7b</b> )
<b>4c</b>	Cl	H	Cl	168	0 ( <b>7c</b> )
<b>4d</b>	Br	H	Br	168	0 ( <b>7d</b> )
<b>4e</b>	$\text{NO}_2$	H	H	168	0 ( <b>7e</b> )
<b>4f</b>	$\text{NO}_2$	H	$\text{NO}_2$	168	0 ( <b>7f</b> )
<b>4g</b>	Me	H	Me	168	0 ( <b>7g</b> )

\*Experimento realizado sem a presença de  $\text{NbCl}_5$ .

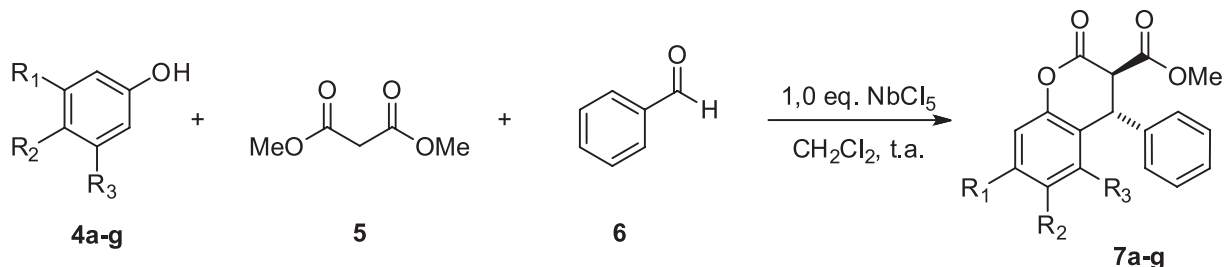
anteriores,<sup>10</sup> sob atmosfera inerte de  $\text{N}_2$ , à temperatura ambiente e utilizando diclorometano anidro como solvente e com tempo reacional de 48 horas. Para cada um dos testes reacionais foi utilizado a proporção de 1,0 mmol do 3,5-dimetoxifenol (**4a**), 1,1 mmol do malonato de dietila (**8**) e 1,1 mmol do derivado de benzaldeído (**6 a-k**). (Esquema 3).

Os rendimentos das reações multicomponentes entre o 3,5-dimetoxifenol (**4a**), malonato de dietila (**8**) e os derivados de anilina (**6 a-k**), catalisadas pelo  $\text{NbCl}_5$ , estão mostrados na Tabela 2.

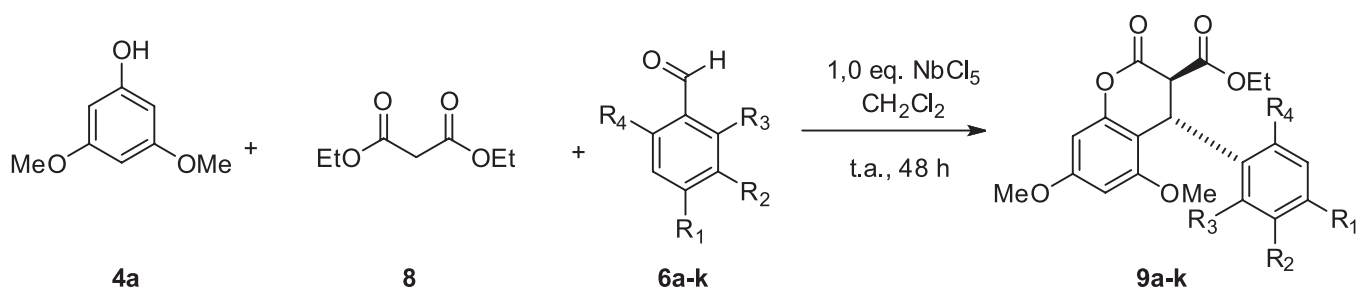
Os dados mostrados da Tabela 2 indicam que a presença do grupo etoxila no derivado de  $\beta$ -diéster promove uma diminuição do rendimento reacional, se compararmos esses resultados com os obtidos quando se utiliza o malonato de dimetila (**5**).<sup>10</sup>

## CONCLUSÃO

O desenvolvimento de novas rotas sintéticas para a obtenção de derivados cumarínicos é de fundamental importância para ciência, tendo como base a vasta aplicação destes compostos no dia a dia das pessoas, que vai desde a utilização como fármacos e perfumes, até a utilização como corantes para células solares. Os resultados mostrados neste trabalho mostram que o pentacloro de nióbio promove a ocorrência das reações multicomponentes entre derivados fenólicos



**Esquema 2.** RMCs para a síntese de derivados de 4-aryl-3,4-dihydrocumarinas na presença de  $\text{NbCl}_5$  com diferentes derivados fenólicos



Esquema 3. RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas na presença de NbCl<sub>5</sub>

Tabela 2. Dados obtidos nas RMCs para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas na presença de NbCl<sub>5</sub>

Aldeído	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Rendimento (%)
6a	H	H	H	H	63 (9a)
6b	Me	H	H	H	45 (9b)
6c	H	Me	H	H	46 (9c)
6d	H	H	Me	H	50 (9d)
6e	Me	H	Me	Me	45 (9e)
6f	<i>t</i> -But	H	H	H	71 (9f)
6g	H	OMe	H	H	47 (9g)
6h	H	H	OMe	H	76 (9h)
6i	F	H	H	H	61 (9i)
6j	Cl	H	H	H	53 (9j)
6k	Br	H	H	H	38 (9k)

metoxilados, β-diésteres e derivados de benzaldeído para a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas com bons rendimentos e bons tempos reacionais, em condições brandas de temperatura e pressão.

A presença de grupos metoxila nos derivados fenólicos utilizados nesta síntese é de extrema importância para a ocorrência da reação multicomponente, pois, quando se utiliza derivados não metoxilados não se verifica a formação dos produtos de interesse, mesmo com longos tempos reacionais. Outro resultado interessante obtido neste trabalho diz respeito ao tipo de β-diéster utilizado, pois, dependendo da natureza do grupo-que-sai a reação ocorre com rendimentos menores.

## PARTE EXPERIMENTAL

Todas as reações foram realizadas sob atmosfera de N<sub>2</sub>, à temperatura ambiente, utilizando diclorometano anidro como solvente. Todos os reagentes comercialmente disponíveis foram utilizados sem purificação adicional. O NbCl<sub>5</sub> utilizado foi recristalizado por sublimação conforme procedimento descrito na literatura.<sup>13</sup>

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas com placas de sílica gel 60 da Aldrich® e foram visualizadas com uma solução de vanilina / metanol / água / ácido sulfúrico. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 (70-230 mesh) da Aldrich®.

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H de 300 MHz e de RMN <sup>13</sup>C de 75 MHz foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX-300, os espectros de RMN <sup>1</sup>H de 400 MHz e de RMN <sup>13</sup>C de 100 MHz em um espectrômetro Bruker DRX-400 e os espectros de RMN <sup>1</sup>H de 500 MHz e de RMN <sup>13</sup>C de 125 MHz em um espectrômetro Bruker DRX-500. Os deslocamentos químicos (*d*) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado

como padrão interno, ou ao pico residual do solvente deuterado utilizado (CDCl<sub>3</sub>).

Os espectros de absorção no IV foram registrados em um espectrômetro Perkin-Elmer Sistema RX-FTIR e as análises de massas de alta resolução foram realizadas em um espectrômetro de massas micrOTOF (Bruker).

## Procedimento

Para uma solução de pentacloro de nióbio (1,0 mmol) em 2,0 mL de diclorometano anidro, mantida a temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionada uma solução de malonato de dimetila (5) ou dietila (8) (1,1 mmol), o derivado fenólico (4a-g) (1,0 mmol) e o respectivo derivado de benzaldeído (6a-k) (1,1 mmol) em 5,0 mL de diclorometano anidro. Após a completa adição, a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente. A mistura reacional foi cessada com adição de (3,0 mL) de água destilada. A amostra foi extraída com diclorometano (3 x 10,0 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturada (3 x 10,0 mL) e com uma solução de NaCl saturada (2 x 10,0 mL). Em seguida a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a vácuo e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila (7,0:3,0) como eluente.

(±) 5,7-dimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de metila (7a): IV (cm<sup>-1</sup>): 1778, 1737, 1627, 1595, 1502, 1454, 1437, 1423, 1319, 1255, 1215, 1157, 1134, 1097. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,28-7,22 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,97 (sl, 1H), 3,95 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 167,3, 163,7, 161,0, 157,8, 152,6, 139,7, 128,9, 128,9, 126,8, 103,6, 95,4, 93,8, 55,8, 55,5, 54,4, 53,2, 38,8. IES-EMAR: *m/z* calculado C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 343,11816; encontrado 343,1145.

(±) 5,6,7-trimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de metila (7b): IV (cm<sup>-1</sup>): 1789, 1735, 1630, 1599, 1498, 1454, 1433, 1424, 1316, 1261, 1132, 1090. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,29-7,26 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,97 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,9, 163,3, 158,9, 154,2, 147,0, 138,2, 133,6, 132,1, 129,3, 128,3, 108,2, 96,7, 61,1, 61,0, 56,1, 54,1, 53,4, 38,9. IES-EMAR: *m/z* calculado C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 373,12837; encontrado 373,1290.

(±) 5,7-dimetoxi-4-fenil-3,4-di-hidrocumarina-3-carboxilato de etila (9a): IV (cm<sup>-1</sup>): 3004, 2954, 2927, 2842, 1776, 1739, 1620, 1593, 1506, 1454, 1425, 1330, 1280, 1267, 1222, 1205, 1195, 1132, 1099. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,29-7,23 (m, 3H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,99 (sl, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,95 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,8, 163,9, 160,9, 157,7, 152,7, 139,6, 129,0, 127,5, 126,9, 103,7, 95,3,

93,7, 62,3, 55,9, 55,6, 54,6, 38,9, 13,9. IES-EMAR:  $m/z$  calculado  $C_{20}H_{20}O_6$  [M + H]<sup>+</sup>: 357,13382; encontrado 357,1330.

(±) *5,7-dimetoxi-4-(4-metilfenil)-3,4-di-hidrocurmarina-3-carboxilato de etila (9b)*: IV (cm<sup>-1</sup>): 3000, 2950, 2869, 2848, 1774, 1745, 1625, 1591, 1500, 1461, 1434, 1421, 1359, 1319, 1296, 1257, 1234, 1215, 1201, 1159, 1141, 1122, 1093. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,10 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,07 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 6,35 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,27 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 4,94 (sl, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,92 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,16 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,9, 164,0, 160,9, 157,8, 152,8, 137,2, 136,6, 129,7, 126,7, 103,9, 95,3, 93,7, 62,2, 55,8, 55,5, 54,7, 38,5, 20,9, 13,8. IES-EMAR:  $m/z$  calculado  $C_{21}H_{23}O_6$  [M + H]<sup>+</sup>: 371,14372; encontrado 371,1488.

(±) *5,7-dimetoxi-4-(3-metilfenil)-3,4-di-hidrocurmarina-3-carboxilato de etila (9c)*: IV (cm<sup>-1</sup>): 3087, 3000, 2968, 2935, 2840, 1772, 1722, 1623, 1593, 1502, 1463, 1421, 1388, 1367, 1324, 1292, 1267, 1236, 1216, 1189, 1161, 1137, 1095. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,16 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,36 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,28 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 4,94 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,93 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,13 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,9, 164,1, 160,1, 157,8, 152,8, 139,5, 138,7, 128,9, 128,4, 127,6, 123,9, 103,7, 95,3, 93,7, 62,3, 55,9, 55,5, 54,7, 38,8, 21,5, 13,9. IES-EMAR:  $m/z$  calculado  $C_{21}H_{23}O_6$  [M + H]<sup>+</sup>: 371,14372; encontrado 371,1491.

(±) *5,7-dimetoxi-4-(2-metilfenil)-3,4-di-hidrocurmarina-3-carboxilato de etila (9d)*: IV (cm<sup>-1</sup>): 3000, 2954, 2927, 2850, 1770, 1737, 1625, 1591, 1502, 1488, 1461, 1431, 1319, 1294, 1257, 1205, 1189, 1161, 1137, 1095. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,22 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,16 (dt,  $J_1 = J_2 = 7,3$  Hz e  $J_3 = 1,2$  Hz, 1H), 7,03 (dt,  $J_1 = J_2 = 7,3$  Hz e  $J_3 = 1,2$  Hz, 1H), 6,73 (dd,  $J_1 = 7,3$  e  $J_2 = 1,2$  Hz, 1H), 6,39 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,26 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 5,16 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,15 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 167,0, 166,6, 163,7, 161,0, 157,6, 153,3, 137,7, 135,3, 130,9, 127,5, 126,7, 126,2, 103,8, 95,4, 93,6, 61,4, 55,9, 55,6, 53,3, 41,7, 19,2, 13,8. IES-EMAR:  $m/z$  calculado  $C_{21}H_{23}O_6$  [M + H]<sup>+</sup>: 371,14372; encontrado 371,1491.

(±) *5,7-dimetoxi-4-(2,4,6-trimetilfenil)-3,4-di-hidrocurmarina-3-carboxilato de etila (9e)*: IV (cm<sup>-1</sup>): 3012, 2968, 2935, 2840, 1768, 1737, 1621, 1593, 1504, 1452, 1421, 1390, 1367, 1328, 1261, 1218, 1191, 1162, 1143, 1130, 1097. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6,89 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,30 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,22 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 5,27 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 4,19 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 167,8, 164,5, 160,7, 158,4, 152,7, 136,4, 134,7, 131,3, 129,7, 103,5, 95,3, 93,5, 62,4, 55,9, 55,5, 52,2, 35,7, 20,6, 13,9. IES-EMAR:  $m/z$  calculado  $C_{23}H_{27}O_6$  [M + H]<sup>+</sup>: 399,18077; encontrado 399,1796.

(±) *5,7-dimetoxi-4-(4-*t*-butilfenil)-3,4-di-hidrocurmarina-3-carboxilato de etila (9f)*: IV (cm<sup>-1</sup>): 3108, 3012, 2960, 2946, 2862, 1768, 1741, 1729, 1625, 1594, 1502, 1465, 1421, 1367, 1330, 1296, 1272, 1259, 1238, 1213, 1191, 1159, 1137, 1099. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,29 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,06 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,35 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,27 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 4,96 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,95 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,12 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,9, 164,3, 160,8, 157,7, 152,7, 150,2, 136,4, 126,5, 125,9, 104,0, 95,3, 93,7, 62,3, 55,9, 55,6, 54,6, 38,4, 34,4, 31,2, 13,8. IES-EMAR:  $m/z$  calculado  $C_{24}H_{29}O_6$  [M + H]<sup>+</sup>: 413,19642; encontrado 413,1998.

(±) *5,7-dimetoxi-4-(3-metoxifenil)-3,4-di-hidrocurmarina-3-carboxilato de etila (9g)*: IV (cm<sup>-1</sup>): 3000, 2983, 2941, 2906, 2838,

1776, 1729, 1623, 1593, 1500, 1488, 1463, 1423, 1369, 1326, 1253, 1212, 1134, 1097. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,19 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,77 (dd,  $J_1 = 7,8$  e  $J_2 = 2,2$  Hz, 1H), 6,72 (dd,  $J_1 = 7,8$  e  $J_2 = 1,0$  Hz, 1H), 6,65 (sl, 1H), 6,34 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,27 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 4,94 (sl, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,94 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,13 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,8, 166,6, 163,9, 160,9, 159,8, 157,7, 152,7, 141,1, 130,0, 119,1, 113,1, 112,5, 103,5, 95,3, 93,7, 61,5, 55,9, 55,5, 55,2, 54,6, 38,8, 13,9. IES-EMAR:  $m/z$  calculado  $C_{21}H_{23}O_7$  [M + H]<sup>+</sup>: 387,14438; encontrado 387,1452.

(±) *5,7-dimetoxi-4-(2-metoxifenil)-3,4-di-hidrocurmarina-3-carboxilato de etila (9h)*: IV (cm<sup>-1</sup>): 2997, 2960, 2923, 2836, 1772, 1735, 1627, 1593, 1504, 1456, 1434, 1423, 1282, 1263, 1220, 1159, 1137, 1110, 1095. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,22 (ddd,  $J_1 = 8,2$ ,  $J_2 = 7,3$  e  $J_3 = 1,7$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,79 (dt,  $J_1 = J_2 = 7,3$  Hz e  $J_3 = 1,0$  Hz, 1H), 6,74 (dd,  $J_1 = 7,3$  e  $J_2 = 1,7$  Hz, 1H), 6,35 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,27 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 5,18 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,09 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,14 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 167,2, 164,0, 160,8, 157,9, 156,7, 153,2, 130,9, 128,8, 128,0, 126,9, 120,5, 110,4, 103,1, 95,3, 93,7, 55,8, 55,5, 55,1, 53,1, 51,9, 34,5, 13,8. IES-EMAR:  $m/z$  calculado  $C_{21}H_{23}O_7$  [M + H]<sup>+</sup>: 387,14438; encontrado 387,1450.

(±) *5,7-dimetoxi-4-(4-fluor-fenil)-3,4-di-hidrocurmarina-3-carboxilato de etila (9i)*: IV (cm<sup>-1</sup>): 3016, 2981, 2956, 2917, 2850, 1778, 1739, 1631, 1591, 1502, 1463, 1454, 1436, 1425, 1321, 1297, 1261, 1213, 1184, 1153, 1128, 1091. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,09 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,35 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,28 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 4,95 (sl, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,91 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,13 (t,  $J = 7,13$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,6, 163,8, 163,2, 161,1, 160,8, 157,68, 151,6, 135,2, 128,6, 115,9, 115,7, 103,5, 95,3, 93,7, 62,39, 55,8, 55,6, 54,6, 38,2, 13,8. IES-EMAR:  $m/z$  calculado  $C_{20}H_{20}FO_6$  [M + H]<sup>+</sup>: 375,12439; encontrado 375,1250.

(±) *5,7-dimetoxi-4-(4-clorofenil)-3,4-di-hidrocurmarina-3-carboxilato de etila (9j)*: IV (cm<sup>-1</sup>): 3114, 3012, 2956, 2935, 2917, 2848, 1772, 1745, 1733, 1625, 1594, 1502, 1488, 1465, 1421, 1365, 1328, 1297, 1286, 1267, 1236, 1220, 1203, 1189, 1162, 1139, 1101. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,26-7,24 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,35 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,28 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 4,95 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,90 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,13 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,6, 163,6, 161,2, 157,4, 152,7, 138,2, 133,4, 129,2, 128,4, 103,3, 95,4, 93,8, 62,4, 55,8, 55,6, 55,4, 38,4, 13,8. IES-EMAR:  $m/z$  calculado  $C_{20}H_{20}ClO_6$  [M + H]<sup>+</sup>: 391,09484; encontrado 391,0940.

(±) *5,7-dimetoxi-4-(4-bromofenil)-3,4-di-hidrocurmarina-3-carboxilato de etila (9k)*: IV (cm<sup>-1</sup>): 3114, 3010, 2950, 2933, 2842, 1772, 1733, 1625, 1594, 1502, 1483, 1463, 1419, 1402, 1365, 1328, 1297, 1265, 1236, 1218, 1189, 1162, 1141, 1101. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,27-7,24 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,21 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,13 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 4,78 (d, 1,3 Hz, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,75 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,01 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,6, 163,7, 161,2, 157,7, 152,7, 138,7, 132,1, 128,7, 121,5, 103,1, 95,4, 93,7, 62,4, 55,9, 55,6, 54,4, 38,4, 13,8. IES-EMAR:  $m/z$  calculado  $C_{20}H_{20}BrO_6$  [M + H]<sup>+</sup>: 435,04433; encontrado 435,0435.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

O material suplementar, disponível em <http://quimicanova.sbq.org.br>, em arquivo PDF e com acesso livre, apresenta os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de todos os compostos sintetizados (**7a**, **7b** e **9a** a **9k**).

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES) e a Pró-Reitoria de Pesquisa da UNESP (PROPE-UNESP) pelo auxílio financeiro. Também agradecemos a CBMM – Companhia Brasileira de Mineralogia e Mineração pelo NbCl<sub>5</sub> fornecido, e a N. P. Lopes, A. E. M. Crotti e J. N. Mendonça da Universidade de São Paulo campus de Ribeirão Preto, pelas análises de massas de alta resolução.

## REFERÊNCIAS

1. Ribeiro, C. V. C.; Kaplan, M. A. C.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 533.
2. Audisio, D.; Messaoudi, S.; Brion, J. D.; Alami, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1046; Trost, B. M.; Toste, F. D.; Greenman, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4518.
3. Jung, J.-C.; Park, O.-S.; *Molecules* **2009**, *14*, 4790; Hamdi, N.; Sauod, M.; Romerosa, A.; *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *11*, 283; Gudasi, K. B.; Patil, M. S.; Vadavi, R. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2436; Marcu, M. G.; Chadli, A.; Bouhouche, I.; Catelli, M.; Neckers, L. M.; *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 37181; Spino, C.; Dodier, M.; Theeswaran, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3475; Beckley-Kartey, S. A. J.; Hotchkiss, S. A. M.; Capel, M.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1997**, *145*, 34.
4. Pagona, G.; Katerinopoulos, H. E.; Tagmatarchis, N.; *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *516*, 76; Jacquemin, D.; Perpète, E. A.; Ciofini, I.; Adamo, C.; *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 326; Cho, Y. H.; Kim, J. H.; Park, S. M.; Lee, B. C.; Pyo, H. B.; Park, H. D.; *J. Cosmet. Sci.* **2006**, *57*, 11; Ammar, H.; Fery-Forgues, S.; Gharbi, R.; *Dyes and Pigments* **2003**, *57*, 259.
5. Liu, X.; Cole, J. M.; Waddell, P. G.; Lin, T.-C.; Radia, J.; Zeidler, A.; *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 3718; Hu, Y.; Zhong, Y.; Li, J.; Cai, L.; Li, H.; *Color. Technol.* **2011**, *127*, 335; Takizawa, S.; Pérez-Bolívar, C.; Anzenbacher Jr., P.; Murata, S.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3975; Barooh, N.; Mohanty, J.; Pal, H.; Bhasikuttan, A. C.; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5055; Sánchez-de-Armas, R.; San-Miguel, M. A.; Oviedo, J.; Sanz, J. F.; *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 194702; Ghatak, C.; Rao, V. G.; Mandal, S.; Sarkar, N.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 8925; Liu, B.; Wang, R.; Mi, W.; Li, X.; Yu, H.; *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 15379; Anufrik, S. S.; Tarkovsky, V. V.; Sazonko, G. G.; Asimov, M. M.; *J. Appl. Spectr.* **2012**, *46*, 79; Chen, L.; Hu, T.-S.; Yao, Z.-J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6175.
6. Gao, S.-T.; Li, C.; Wang, Y.; Ma, J.-J.; Wang, C.; Zhang, J.-W.; *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1486; Maheswara, M.; Siddaiah, V.; Damu, G. L. V.; Rao, Y. K.; Rao, C. V.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *255*, 49; Leelavathi, P.; Kumar, S. R.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *240*, 99; Valizadeh, H.; Shokravi, A.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3501; Sharma, G. V. M.; Reddy, J. J.; Lakshmi, P. S.; Krishna, P. R.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6119; Bahekar, S. S.; Shinde, D. B.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7999; Bose, D. S.; Rudradas, A. P.; Babu, M. H.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9195; Trost, B. M.; Toste, F. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6305; Sun, J.; Ding, W.-X.; Hong, X.-P.; Zhang, K.-Y.; Zou, Y.; *Chem. Nat. Comp.* **2012**, *48*, 16.
7. Donnelly, D. M. X.; Boland, G. M.; *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 321.
8. Zhang, X.-F.; Wang, H.-M.; Song, Y.-L.; Nie, L.-H.; Wang, L.-F.; Liu, B.; Shen, P.-P.; Liu, Y.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 949; Yao, C.-S.; Lin, M.; Wang, L.; *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1053; Hokkanen, J.; Mattila, S.; Jaakola, L.; Pirttila, A. M.; Tolonen, A.; *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 9437.
9. Dhooghe, L.; Maregesi, S.; Mincheva, I.; Ferreira, D.; Marais, J. P. J.; Lemièrre, F.; Matheeußen, A.; Cos, P.; Maes, L.; Vlietinck, A.; Apers, S.; Pieters, L.; *Phytochemistry* **2010**, *71*, 785; Tabanca, N.; Pawar, R. S.; Ferreira, D.; Marais, J. P. J.; Khan, S. I.; Joshi, V.; Wedge, D. E.; Khan, I. A.; *Planta Med.* **2007**, *73*, 1107; Rodrigues-Santos, C. E.; Echevarria, A.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4505; Roelens, F.; Huvaere, K.; Dhooghe, W.; Cleemput, M. V.; Comhaire, F.; Keukeleire, D. D.; *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1042; Yamamura, T.; Onishi, J.; Nishiyama, T.; *Arch. Dermatol. Res.* **2002**, *294*, 349; Raboin, J. C.; Beley, M.; Kirsch, G.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1175.
10. dos Santos, W. H.; da Silva-Filho, L. C.; *Synthesis* **2012**, *44*, 3361.
11. Lacerda Jr., V.; dos Santos, D. A.; da Silva-Filho, L. C.; Greco, S. J.; dos Santos, R. B.; *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 19; Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 271; Andrade, C. K. Z.; *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 333; Batista, C. M. S.; Melo, S. C. S.; Gelbard, G.; Lachter, E. R.; *J. Chem. Res.* **1997**, 92; Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; Aragão, V.; *Molecules* **2001**, *6*, 770; Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S.; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491; Hou, J.-T.; Liu, Y.-H.; Zhang, Z.-H.; *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 703; Hou, J.-T.; Gao, J.-W.; Zhang, Z.-H.; *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, *25*, 47; Hou, J.-T.; Gao, J.-W.; Zhang, Z.-H.; *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 495.
12. Polo, E. C.; da Silva-Filho, L. C.; da Silva, G. V. J.; Constantino, M. G.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 763; da Silva, B. H. S. T.; Martins, L. M.; da Silva-Filho, L. C.; *Synlett* **2012**, 23, 1973; Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; da Silva-Filho, L. C.; da Silva, G. V. J.; *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 360; Constantino, M. G.; da Silva-Filho, L. C.; Cunha Neto, A.; Heleno, V. C. G.; da Silva, G. V. J.; Lopes, J. L. C.; *Spectrochim. Acta, Part A* **2004**, *61*, 171; da Silva-Filho, L. C.; Lacerda Jr., V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.; Invernize, P. R.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 14; Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; Invernize, P. R.; da Silva-Filho, L. C.; da Silva, G. V. J.; *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3529; da Silva-Filho, L. C.; Lacerda Jr., V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.; *Synthesis* **2008**, *16*, 2527; Frenhe, M.; da Silva-Filho, L. C.; *Orbital Elec. J. Chem.* **2011**, *3*, 1.
13. Alves, O. L.; *Quim. Nova* **1986**, *9*, 276.