

Síntese e caracterização estrutural de derivados cumáricos

Juliana Gonzaga de Moraes^{*1} (PG); Luciana Machado Ramos¹ (PQ).

*julianamoraism@gmail.com

¹Mestrado em Ciências Moleculares, UEG-CCET, Anápolis.

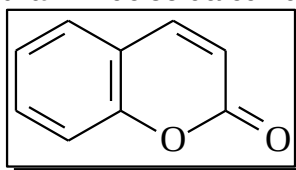
Resumo: A cumarina (1,2-benzopirona) é um composto aromático encontrado naturalmente como metabólito secundário presente em diversas espécies vegetais. Estruturalmente é composta por um anel de lactonas fundido em um núcleo de benzeno, podendo apresentar diferentes substituintes, que é favorecido por seu arranjo estrutural, justificando a ocorrência de diversos derivados sintéticos. Apresenta importantes propriedades farmacológicas, como: anti-inflamatória, antibiótica, anticoagulante, antitumoral, analgésico, sendo amplamente empregada na química medicinal devido sua bioatividade, e utilizadas em fragrâncias, cosméticos e em menores quantidades em produtos alimentares. São desenvolvidos métodos capazes de potencializar suas propriedades gerando novos compostos farmacológicos com a adição de substituintes que apresentam os benefícios desejados. Diante disso, foram sintetizados dois derivados de cumarinas por meio de condensação de Knoevenagel, o Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico com melhor rendimento de 24% e Etil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxilato com rendimento de 51% e elucidados por métodos espectroscópicos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H, ¹³C) e espectroscopia na região do Infravermelho (IV). A realização das sínteses possibilitou otimizar as condições de reações, avaliando as metodologias empregas e obtendo compostos com diferentes rendimentos. As análises espectroscópicas permitiram a caracterização desses compostos.

Palavras-chave: Heterocíclicos. Knoevenagel. Bioatividade.

Introdução

A cumarina (1,2-benzopirona) é um composto aromático, estruturalmente constituído por um anel de lactonas fundido em um núcleo de benzeno, como ilustrado na Figura 1 (AJANI; NWINYIB, 2010).

Figura 1: Núcleo da cumarina



Fonte: Adaptado de AJANI; NWINYIB, 2010

Os compostos heterocíclicos contendo o núcleo cumárico tem atraído interesse na área medicinal devido às suas propriedades farmacológicas, tais como: anti-inflamatórias, antibióticas, anticoagulantes, analgésicas e além disso, são utilizados como aromatizantes em alimentos e na indústria de cosméticos e perfumaria (AJANI; NWINYIB, 2010).

Devido as atividades biológicas das cumarinas e seus derivados, e a busca de melhores condições reacionais e maiores rendimentos, são utilizadas as reações clássicas, como as reações de Perkin, Pechmann, Reformatsky, Knoevenagel, Witting, comumente empregadas para obtenção das cumarinas e utilizadas conforme o padrão de substituição desejado (BORGES et al., 2005).

Por apresentar diversas propriedades e aplicações, as cumarinas se destacam como precursoras para síntese de novos produtos mais potentes, gerando novos compostos farmacológicos com a adição de substituintes que apresentam os benefícios desejados e são alvos de estudos (TSAY et al., 2013).

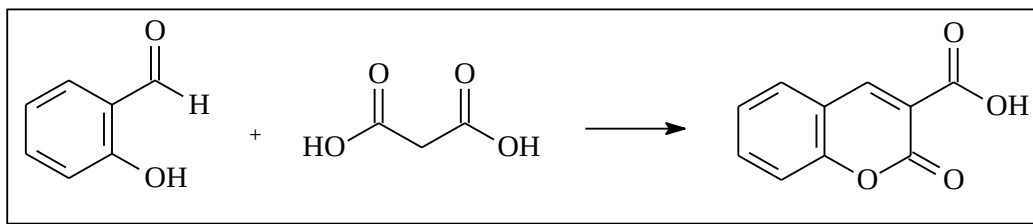
Dessa forma, devido a bioatividade das cumarinas, o presente trabalho propõe a síntese de derivados cumarínicos, buscando melhores rendimentos e resultados satisfatórios para a realização futura de testes biológicos.

Material e Métodos

A fim de obter cumarinas via rotas sintéticas mais eficazes, para que possam ser utilizadas como precursoras para síntese de derivados de cadeias maiores e com potencial a fármacos, algumas metodologias foram abordadas.

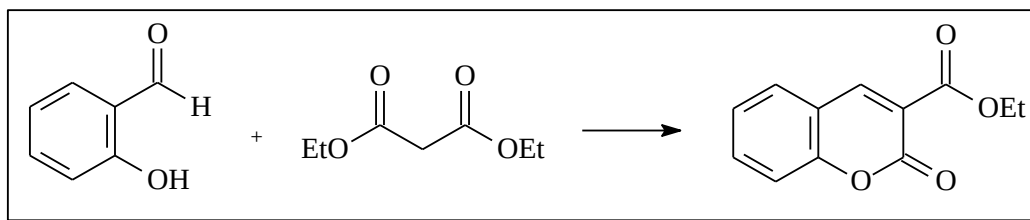
Síntese do Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico: Em um balão de fundo redondo adaptado com refluxo foram adicionados 2 mmol de salicilaldeído (0,2442 g) e 2 mmol de ácido malônico (0,2081 g), dissolvidos em 5 mL de etanol na presença de diversos catalisadores: L-prolina, dietilamina, DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2] octano) e DMAP (4-dimetilamino piridina), a reação foi submetida a agitação por 2 horas à 60°C. Em seguida, o produto foi filtrado e lavado com etanol gelado, seco em estufa a 60°C, e realizado o cálculo do rendimento e a medição do ponto de fusão (Esquema 1).

Esquema 1: Síntese do Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico



Síntese do Etil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxilato: Em um balão de fundo redondo foram adicionados 10 mmol de salicilaldeído (1,221 g) e 10 mmol de dietil malonato (1,6017 g), catalisados por 2 mL de dietilamina e 15 mL de solvente: etanol e hexano. Deixou-se a reação agitando em sistemas variados, banho de gelo e refluxo à 80°C, por 15 horas. Após o fim da reação, o produto foi filtrado e lavado com etanol gelado, seco em estufa a 60°C, e realizado o cálculo do rendimento e a medição do ponto de fusão (Esquema 2).

Esquema 2: Síntese do Etil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxilato



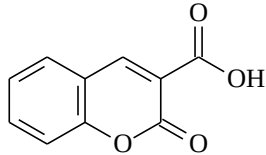
As cumarinas obtidas na primeira etapa, foram submetidas a análises espectroscópicas de Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H , ^{13}C).

Resultados e Discussão

As cumarinas foram obtidas através de metodologias simples, em que foi observado diversos resultados através da otimização das reações.

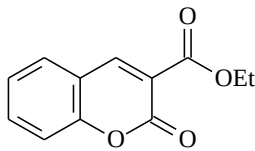
Na primeira síntese, foi realizado a variação de catalisador, em que os resultados (Tabela 1) demonstraram baixos rendimentos.

Tabela 1: Resultados obtidos para cumarina Ácido 2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxílico

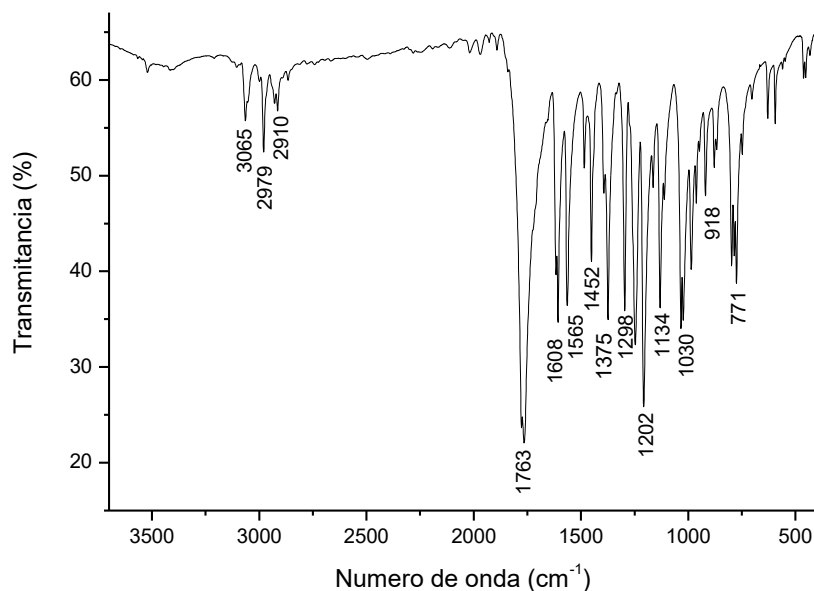
Cumarina	Catalisador	Rendimento	Ponto de Fusão
	L-prolina	5%	187 – 189°C
	Dietilamina	-	-
	DABCO	24%	130 – 132°C
	DMAP	-	-

Na segunda proposta, realizou-se a variação de sistema reacional e solvente. Os resultados, representados na Tabela 2, demonstram que o uso do hexano em banho de gelo proporcionaram melhores rendimentos.

Tabela 2: Resultados obtidos para cumarina Etil-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxilato

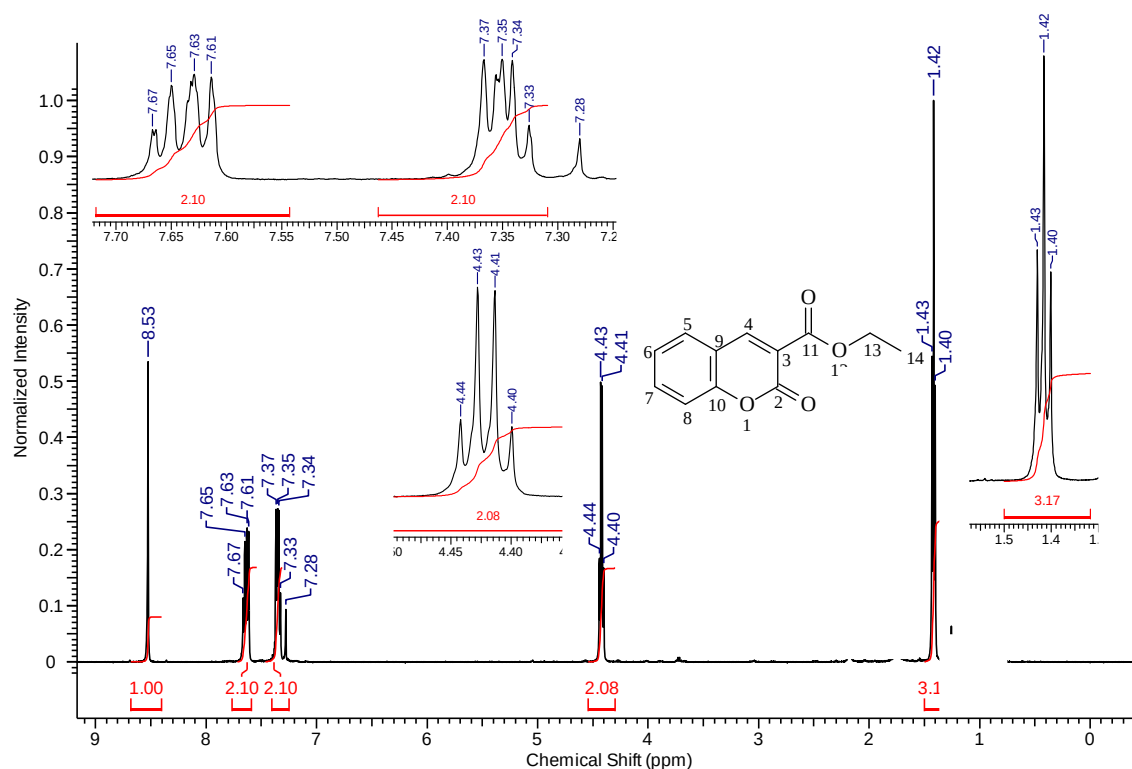
Cumarina	Sistema Reacional	Rendimento	Ponto de Fusão
	Refluxo em Etanol	44%	156 – 158°C
	Refluxo em Hexano	31%	166 – 170°C
	Banho de gelo em Etanol	26%	74 – 75°C
	Banho de gelo em Hexano	51%	94 – 95°C

O produto foi caracterizado posteriormente.

Figura 2: Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) da Etil-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxilato


IV (KBr) 3065 cm^{-1} ($\nu\text{C-H}$); 2979 cm^{-1} ($\nu\text{C-H}$); 1763 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$); 1608 cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$ de Ar); 1565 cm^{-1} e 1452 cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$ de ArH); 1375 cm^{-1} (γCH_3); 1202 cm^{-1} ($\nu\text{C-O}$); 771 cm^{-1} (δCH).

Figura 3: Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) da Etil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxilato

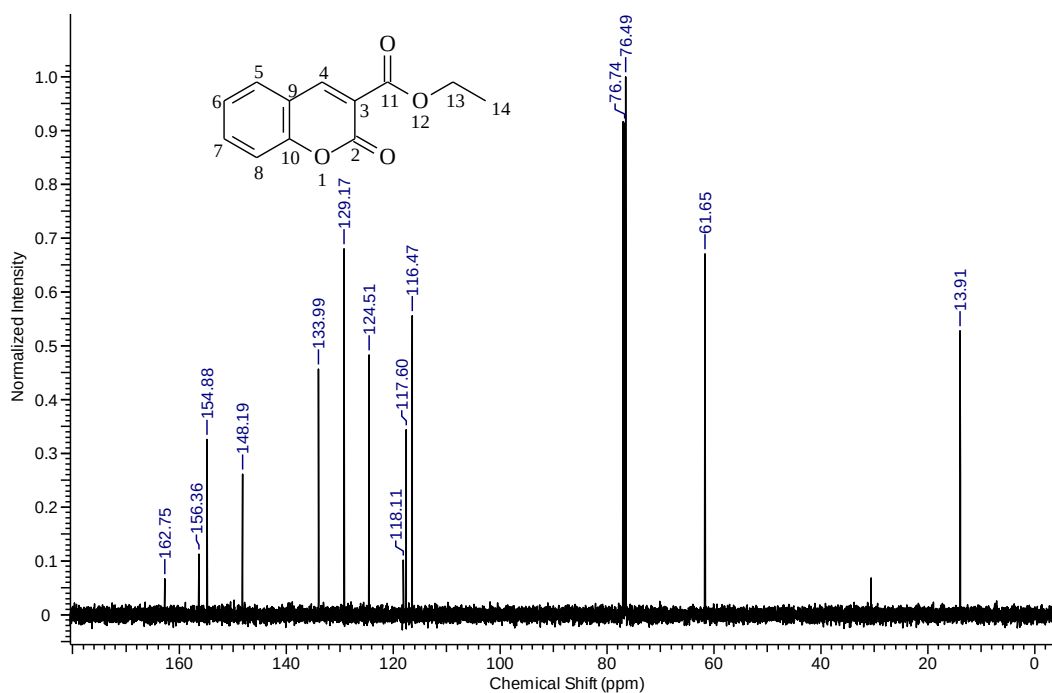


A Análise do espectro está disposto na tabela 3 e comparada com dados da literatura.

Tabela 3: Dados de RMN ^1H da Etil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxilato

Hidrogênio	$\delta(\text{ppm})$, multiplicidade (SHANG et al., 2015)	$\delta(\text{ppm})$, multiplicidade (observado)
14	1,43 (t, 3H)	1,42 (t, 3H)
13	4,42 (q, 2H)	4,42 (q, 2H)
8 – 5	7,30 – 7,37 (m, 2H)	7,33 – 7,37 (m, 2H)
7 – 6	7,60 – 7,67 (m, 2H)	7,61 – 7,67 (dd, 2H)
4	8,52 (s, 1H)	8,52 (s, 1H)

Figura 4: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) da Etil-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxilato



A análise do espectro de ^{13}C está disposto na tabela 4 e comparada com dados da literatura.

Tabela 4: Dados de RMN ^{13}C da Etil-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxilato

Carbono	$\delta(\text{ppm})$ (SHANG et al., 2015)	$\delta(\text{ppm})$ (observado)
14	14,2	13,91
13	61,9	61,65
3	116,6	116,5
8	117,8	117,6
9	118,1	118,1
4	124,8	124,5
6	129,5	129,2
5	134,3	134,0
7	148,6	148,2
10	155,0	154,9
2	156,8	156,4



Assim, as análises espectroscópicas demonstram a formação do Etil-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxilato, sólido branco com 51% de rendimento e ponto de fusão 94 – 95°C. Literatura: P.F: 93°C (VERKADE; KISANGA; FEI, 2002). A condensação de Knoevengel se mostrou uma alternativa para a síntese de cumarinas.

Considerações Finais

As metodologias utilizadas para a síntese das cumarinas favoreceram a formação da cumarina Etil-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxilato com rendimentos satisfatórios. A análise espectroscópica, confirmou a formação do produto.

Serão avaliados posteriormente o uso das cumarinas sintetizadas como precursores para síntese de diversos heterocíclicos com potencial a fármacos, através de testes de toxicidade e os demais testes biológicos.

Agradecimentos

CAPES -FAPEG, CNPq, UEG, BolsaBIP e Pró-projeto pesquisa edital 026/2016.

Referências

AJANI, O. O.; NWINYIB, O. C. Microwave-Assisted Synthesis and Evaluation of Antimicrobial Activity of 3-{3-(*s*-Aryl and *s*-Heteroaromatic)acryloyl}-2*H*-chromen-2-one Derivatives. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 47, p. 179-180, 2010.

BORGES, F.; ROLEIRA, F.; MILHAZES, N.; SANTANA, L.; URIARTE, E. Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: occurrence, synthesis and biological activity. **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 8, p. 887-916, 2005.

SHANG, Y.; HE, X.; ZHOU, Y.; YU, Z.; HAN, G.; JIN, W.; CHEN, J. Synthesis of coumarin-3-carboxylic esters via FeCl₃-catalyzed multicomponent reaction of salicylaldehydes, Meldrum's acid and alcohols. **Tetrahedron**, v. 71, n. 5, p. 863-868, 2015.

TSAY, S. C.; HWU, J. R.; SINGHA, R.; HUANG, W. C.; CHANG, Y. H.; HSU, M. H.; SHIEH, F.; LIN, C. C.; HWANG, K. C.; HORNG, J. C.; CLERCQ, E. D.; VLIEGEN, I.; NEYTS, J. Coumarins hinged directly on benzimidazoles and their ribofuranosides to



inhibit hepatitis C virus. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, p. 290-298, 2013.

VERKADE, J.; KISANGA, P.; FEI, X. $P(RNCH_2CH_2)_3N$: An efficient promoter for the synthesis of 3-substituted coumarins. **Synthetic communications**, v. 32, n. 8, p. 1135-1144, 2002.