



Avaliação catalítica, entendimento da estrutura e reatividade química por DFT de derivados *bis*-cumáricos

Felipe Alves da Rocha (IC)*¹, Luciano Ribeiro (PQ), Luciana Machado Ramos (PQ)

*felipealvesdarocho@outlook.com.

UEG-CET, Anápolis-Goiás

Resumo: Síntese de compostos biologicamente ativos tem grande relevância e possibilita o desenvolvimento de novas metodologia reacionais para a obtenção de produtos seguindo modelo “*one-pot*”, a cumarina então se torna alvo de estudos por ser uma espécie com propriedades bioativas, assim neste trabalho utilizamos a *bis*-cumarina como foco na estrutura e reatividade química.

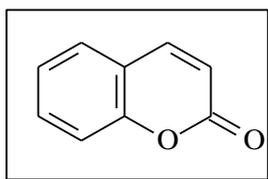
Palavras-chave: Bioativas. Metodologias. *One-pot*. *Bis*-cumarina, DFT

Introdução

O uso metodologias que diminuem o impacto ambiental contemplam conceitos da química verde (LENARDAO, 2003). Assim tendo em visto que a química verde preza a diminuição de reações prejudiciais para o meio ambiente em “n” fatores as reações de multicomponentes estão sendo fundamentais em sínteses orgânicas, pois são consideradas uma forma ideal de síntese onde podem conter três ou mais componentes reagem em um único sistema até a obtenção do produto final, de maneira *one-pot* (ROGERIO et al., 2016).

A cumarina pertencente à classe das benzopironas (Figura 1), que contém uma grande quantidade de derivados que possuem atividade biológica ativa, seu uso se destina a diferentes tipos de doenças (MATOS et al. 2015) com funções desde antibacteriana, anticoagulante e anti-HIV (CHEN, ZHU, SU, 2011).

Figura 1. Núcleo de cumarina



Fonte: adaptado de Rajan (2020).

Neste presente trabalho tem como base a obtenção de derivados da cumarina utilizando a 4-hidroxycumarina por meio da testes para melhoramento de condições



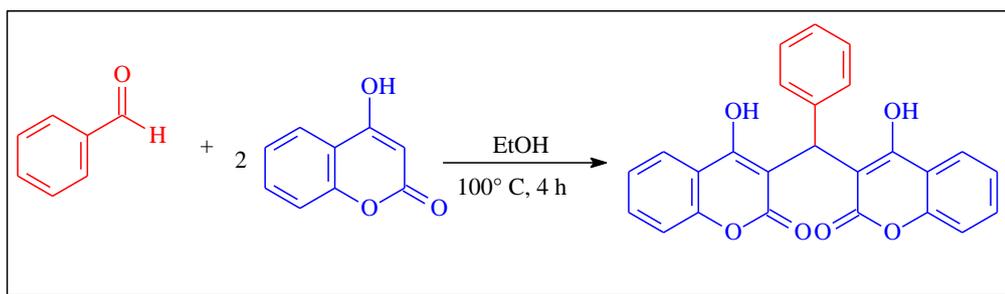


de reacionais, avaliando os efeitos dos catalisadores. E um estudo de estrutura eletrônica e reatividade química, por meio da teoria do funcional de densidade (do inglês *Density Functional Theory* – DFT). Essa teoria surgiu como uma alternativa ao método *ab initio*. Os seus resultados são de igual qualidade ou até mesmo melhores que o anterior. Tendo em vista que na DFT tem-se resultados com menor tempo computacional. A DFT usa uma densidade eletrônica, $\rho(r)$, em contraste com a função de onda do modelo *ab initio* Hartree-Fock-Roothaan obtido pela resolução da equação de Schrödinger.

Material e Métodos

Em um balão de fundo redondo adaptado com refluxo, 1 mmol de aldeído, 2 mmol de 4-hidroxi-cumarina e 5 mL de EtOH foram mantidas sob constante agitação por 4 horas a 80° C sob um sistema de refluxo. O mecanismo realizado está representado no Esquema 1.

Esquema 1: reação para obtenção de derivados da bis-cumarina.



A reação foi mantida em agitação e refluxo e foram avaliadas as melhores condições reacionais a fim de avaliar o meio catalítico usando diversos catalisadores (MAI.Cl, p-TSOH, Diácido imidazol, Diácido HPW e PEI.LI.PW).

Os derivados *bis*-cumaricos obtidos foram filtrados à vácuo com etanol gelado, recristalizado com etanol. A caracterização dos compostos foi feita por meio de espectroscopia Infravermelho e ressonância magnética RMN, CCD e ponto de fusão.

Resultados e Discussão

Para a obtenção dos *bis*-cumarina foi necessário a variação dos catalisadores que por meio de testes a PEI.Li apresentou-se em destaque em relação aos demais, onde teve bom rendimento, visto na Tabela 1.

Tabela 1. Avaliação do catalisador





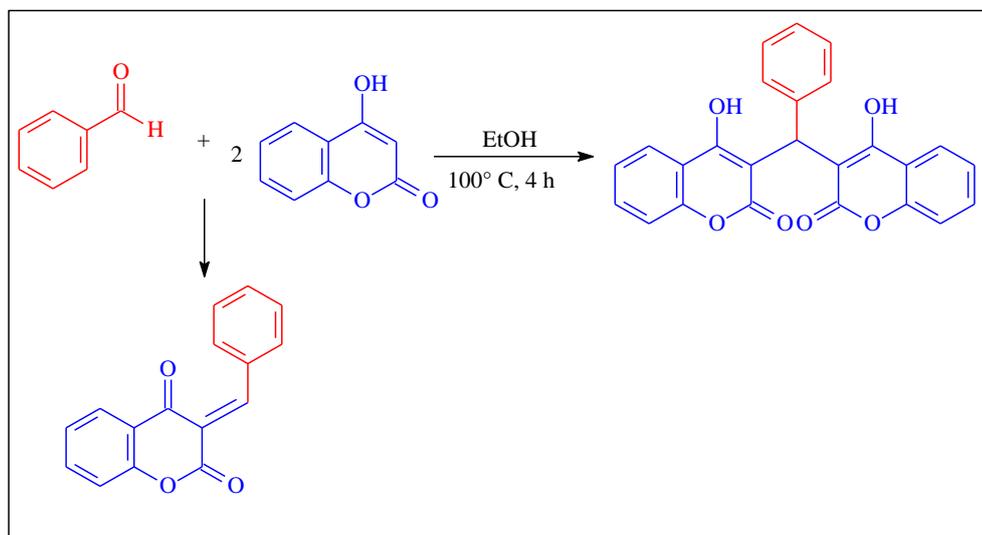
Entrada	catalisador	Rendimento (%)	Ponto de fusão(°C)
1	MAI.Cl ⁻	61	210 – 214
2	Diácido Imidazol	62	231 – 235
3	PEI.LI	75	225 – 230

Condições: 2mmol 4-hidroxi-cumarina, 1 mmol benzaldeído, 80°C, 4 horas, 3 mL etanol.

A partir desta variação de catalisadores dentre eles de caráter ácido ou básico, e os líquidos iônicos, o rendimento que se destacou dentre os outros foi o que ocorreu por meio de catalise básica sendo assim escolhido como uma das condições reacionais do sistema, a catalise básica neste meio reacional além de proporcionar um aumento na cinética de reação o catalisador foi consumido no meio sem interferência com os reagentes em que este resultou em um rendimento promissor, e apresentou semelhanças de ponto fusão com a literatura, e confirmou-se pela cromatografia de camada delgada, espectroscopia de RMN e infravermelho.

O sistema reacional apresentou duas rotas para formação de produtos cumaricos, sendo eles a bis-cumarina e o aldol substituída no anel da lactona.

Esquema 2. Prováveis rotas de síntese

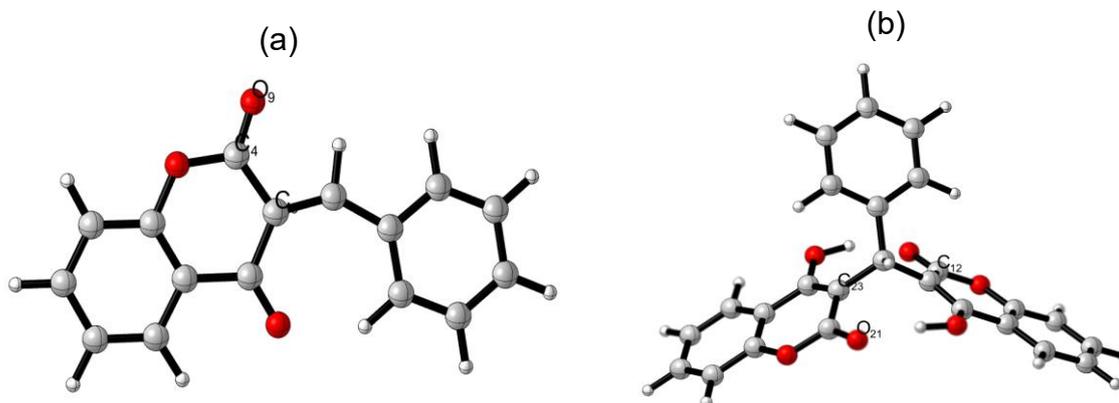


Fonte: arquivo pessoal.

A Figura 2 apresenta as estruturas geométricas dos dois produtos otimizados, por meio do programa Gaussian 16, na teoria do funcional de densidade, usando o funcional híbrido M062X, tendo como função de base 6-311++G(d,p).

Figura 2. Estruturas otimizadas pela teoria de DFT/M062X/6-311++G(d,p), (a) a aldol e (b) a bis-cumarina. Na figura estão em destaque os sítios para um ataque nucleofílico, eletrofílico e radicalar.





No entendimento de avaliar a reatividade química, por DFT, as funções de Fukui têm fornecido informações preciosas, em relação a um ataque nucleofílico, eletrofílico ou radicalar.

Nesse sentido a partir da densidade eletrônica, $\rho(r)$ as funções de Fukui, $f(r)$ fornece indicadores muito importantes. O sítio para um ataque nucleofílico $f^+(r)$ é descrito pela Eq. 1

$$f_j^+ = Q_j(N + 1) - Q_j(N) \quad (1)$$

o sítio de um ataque eletrofílico $f^-(r)$, pela Eq 2,

$$f_j^- = Q_j(N) - Q_j(N - 1) \quad (2)$$

e a Eq 3, descrevem o ataque radicalar $f^0(r)$,

$$f_j^0 = \frac{1}{2} [Q_j(N + 1) - Q_j(N - 1)] \quad (3)$$

Nas Eqs 1-3, a quantidade Q_j é a carga atômica, calculada por NBO no sítio atômico j das estruturas químicas, quando está forem neutras (N), aniônicas ($N + 1$) e catiônicas ($N - 1$).

Para os compostos bis-cumarina e o aldol, os parâmetros do sítio atômico que descreve a reatividade mostram que O21 é o sítio mais reativo para nucleofílicos e radicais livres ataques, o C23, e o C12 para ataque eletrofílico. Para o composto aldol, O9 representa o local mais reativo para ataque nucleofílico, o C11 para o radical livre e eletrofílico está em C12.

Considerações Finais

Em conclusão, com base na teoria do funcional densidade M062X/ 6-311++G(d, p) os parâmetros geométricos foram otimizados. Os descritores locais têm sido





usados para investigar a reatividade de diferentes sítios catiônicos, aniônicos e radicais. Esses descritores obtidos também fornecem mais informações e podem contribuir para uma melhor compreensão da estrutura eletrônica desses compostos.

Além disso, os resultados teóricos de os descritores de reatividade para a biscumarina mostram maior reatividade no oxigênio, O12 para ataque nucleofílico, já no aldol esse mesmo sítio esteve no carbono 11.

Agradecimentos



Referências

CHEN, Z.; ZHU, Q.; SU, W.; A novel sulfonic acid functionalized ionic liquid catalyzed multicomponent synthesis of 10,11-dihydrochromeno[4,3-b]chromene-6,8(7H,9H)-dione derivatives in water. **ELSEVIER**, p. 1-3. 2011. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.03.059.

LENARDAO, E. J.; FREITAG, R.; DABDOUB, M.; FERREIRA, A.; CRUZ, C.; "Green chemistry": os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Quím. Nova**, v. 26, n. 1, p. 1-3, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000100020>.

MATOS, M. J., SANTANA, L., URIARTE, E., ABREU, O. A., MOLINA, E., & YORDI, E. G. Coumarins — An Important Class of Phytochemicals. In *Phytochemicals - Isolation, Characterisation and Role in Human Health*. **InTech**, p. 114,115, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/59982>.

PENTA, S; RAJESWER, V. R.; SATICH, G; SHARMA, A.; Advances in Structure and Activity Relationship of Coumarin Derivatives, Elsevier, 2015, p. 1-8 e 15-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2015-0-00450-6>.

RANJAN, C. S.; SAHOO, J.; MAHAPATRA, M.; LENKA, D.; KUMAR, P. S.; DEHURY, B.; NATH, Rabindra P.; KUMAR, Sudhir.; Coumarin derivatives as promising antibacterial agent(s), **Arabian Journal of Chemistry**, Saudi Arabia, v. 14, n. 2, p. 1-58, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.102922>.

ROGERIO, K. R.; VITÓRIO, F.; KÜMMERLE, A. E.; GRAEBIN, C. S. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas, **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1935-1936, 2016. DOI: 10.21577/1984-6835.20160132.

