



Síntese e caracterização de derivados Cumarínicos-4H-pirano conjugados via Reações Multicomponentes (RMCs).

Lucas Reginaldo da Silva¹ (IC)*, Luciana Machado Ramos (PQ).

*¹lucasvghigor16@gmail.com

Br 153, Nº 3105, UEG-CET, Anápolis-GO, 75132-400.

Resumo: Cumarinas e moléculas hibridizadas com anéis 2-amino-3-ciano-4H-piranos, vem ganhando atenção por parte da química medicinal e síntese orgânica, devido suas interessantes aplicabilidades industriais e biológicas, sobretudo aquelas associadas com a obtenção de novos protótipos farmacológicos. Diferentemente do processo sintético tradicional de cumarinas, a sinergia das RMCs em conjunto com as diretrizes da química verde, atuam como uma estratégia benéfica e sustentável, possibilitando a alta eficiência reacional e obtenção de produtos com grande pureza e diversidade estrutural. Nesse contexto, esse trabalho objetiva a aplicabilidade de modificações metodológicas pré-existentes, voltadas para a síntese, purificação e caracterização de cumarinas-4H-pirano conjugadas, utilizando a via sintética das RMCs e líquidos iônicos como catalisadores.

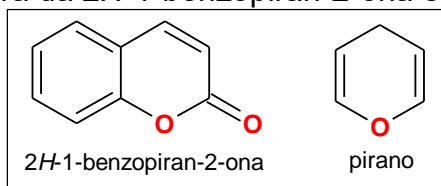
Palavras-chave: Cumarinas. Piranos. Reações multicomponentes. Líquidos iônicos.

Introdução

Compostos sintéticos contendo em suas estruturas, núcleos heterocíclicos de oxigênio e nitrogênio, vem atraindo a atenção das comunidades científicas, considerando a possibilidade da obtenção de moléculas com promissoras propriedades biológicas e aplicabilidades industriais (ZAREI *et al.*, 2020).

As cumarinas constituídas de um esqueleto 2H-1-benzopirano-2-ona ou mesmo compostos conjugados com anéis piranos (Figura 1) podem apresentar diversas atividades farmacológicas como: antioxidante, anticoagulante, antimicrobiana, antifúngica, antiviral, anti-inflamatória e antitumoral, além de finalidades voltadas para a indústria de alimentos e bens materiais, tais como a produção de corantes, flavorizantes, desodorantes, sensores e sondas fluorescentes (FRANCO *et al.*, 2021; OSHIRO, 2019).

Figura 1. Estrutura da 2H-1-benzopirano-2-ona e anel pirano.



Fonte: Adaptado de FRANCO *et al.*, 2021





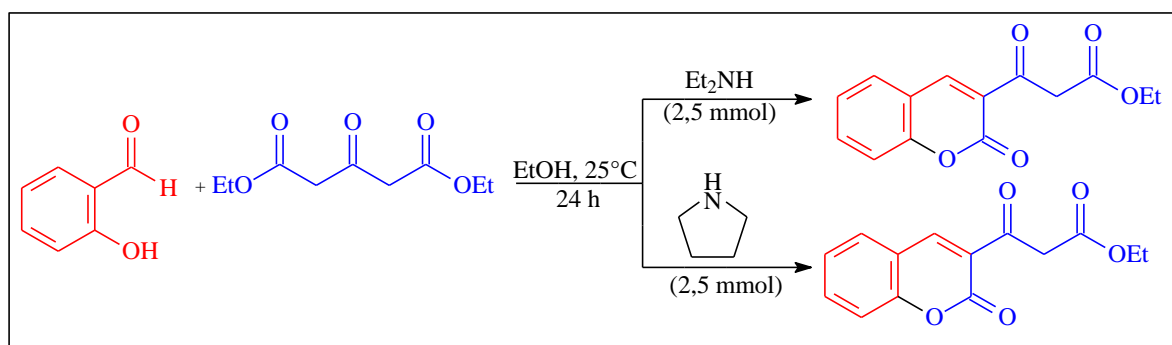
A necessidade de metodologias sintéticas sustentáveis para híbridos de cumarinas que se aproximem do conceito de “síntese ideal” e priorizem a aplicabilidade dos critérios da química verde, são amplamente requisitadas (CIOCC, RUIJTER, ORRU, 2014). Nesse sentido, as reações multicomponentes definidas como um conjunto de sínteses convergentes, possibilitam a obtenção de produtos com alta pureza e rendimentos experimentais, redução do número de etapas, processos de purificação e geração de resíduos, alta seletividade além da incorporação de solventes e catalisadores verdes (ROGERIO, *et al.*, 2016).

Material e Métodos

Síntese do reagente de partida (Cumarina β -cetoéster)

Em um balão de fundo redondo de 25mL, adicionou-se 10mmol de dietil-1,3-acetona dicarboxilato, 10mmol de salicilaldeído e 10mL de etanol. Em seguida, manteve-se a solução em agitação em banho de gelo por 30min. Posteriormente, adicionou-se 2,5mmol de dietilamina ou pirrolidina e acondicionou-se o recipiente em condição de agitação em TA por 24h (Esquema 1).

Esquema 1. Síntese do reagente de partida (Cumarina β -cetoéster)



Síntese da Cumarina-4H-pirano conjugada

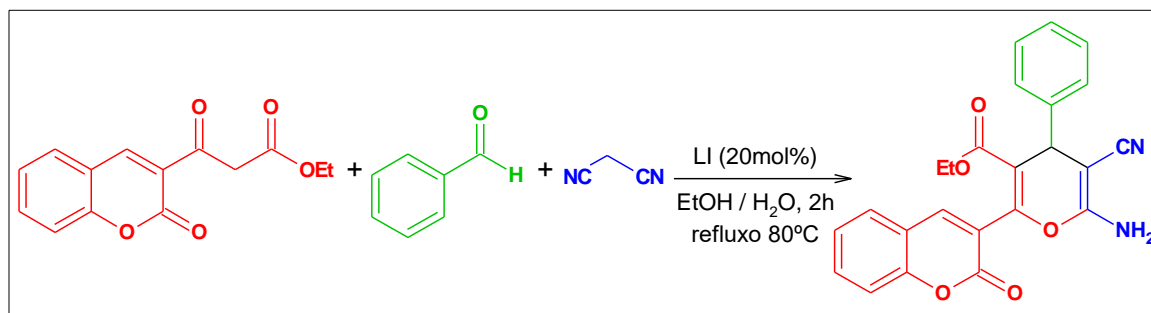
Em um balão de fundo redondo de 5mL, adicionou-se 20mol% de variáveis catalisadores líquidos iônicos (LI), 1mmol de malononitrila, 1mmol de 3-oxo-3-(2-





oxocromen-3-il)propanoato de etila, 1mmol de benzaldeído, mais 2 mL de solvente (Etanol PA ou água) em sistema de refluxo e agitação à 80°C por 2h (Esquema 2).

Esquema 2. Síntese dos derivados Cumarínicos-piranos conjugados.



Para a avaliação do produto de interesse, priorizou-se determinar as melhores condições reacionais, considerando a variação dos catalisadores e solventes. O produto foi lavado e precipitado em etanol e água gelada, filtrado, seco em estufa, quantificado pelo rendimento e apresentação visual, pureza (CCD), ponto de fusão e espectrometria de infravermelho (IV).

Resultados e Discussão

A síntese do 3-oxo-3-(2-oxocromen-3-il)propanoato de etila (cumarina β-cetoéster), utilizada como reagente de partida, foi realizada considerando o modelo sintético da condensação de Knoevenagel seguido de uma transesterificação. Dentre um total de quatro reações utilizando a dietilamina como catalisador, obteve-se precipitados de coloração amarelo esverdeado brilhante e odor adocicado, além de rendimentos e pontos de fusão variando de 33,6% à 40,9% e 179°C à 188°C, respectivamente.

Os Híbridos de cumarinas com piranos foram sintetizados por meio do emprego de cinco catalisadores líquidos iônicos e dois solventes, conforme a tabela 1. As entradas 1, 2 e 4 demonstraram os melhores rendimentos reacionais, tanto na presença de catalisador ácido (MAI.SiW₆), quanto básicos (PEI.Li e TEBAC).





Tabela 01. Avaliação da atividade do catalisador e solvente empregados na reação.

Entrada	Catalizador (LI)	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)	Cor do precipitado
1	PEI.Li	98	145,0 - 146,0	Alaranjado
2	TEBAC	86	147,0 - 150,0	Amarelo
3	DIÁCIDO DE IMIDAZOL	75	136,6 - 138,0	Alaranjado
4	MAI.SiW	81	144,0 - 150,0	Amarelo
5	MAI.CI	72	135,0 - 139,0	Vermelho

Condições: 1mmol Cumarina β -cetoéster, 1mmol benzaldeído, 1 mmol malononitrila, 50mg PEI.Li, MAI.SiW ou 20mol% TEBAC, DIÁCIDO DE IMIDAZOL, MAI.CI e 2ml EtOH.

Em se tratando da avaliação dos solventes, foi observado que o uso solvente polar prótico EtOH foi fator determinante do derivado. A execução de reações utilizando a H₂O como solvente e os catalisadores das entradas 1 e 5, não se mostraram satisfatórias, resultando em rendimentos inferiores e pontos de fusão idênticos ao da cumarina β -cetoéster (179°C à 188°C).

Os espectros de IV dos derivados cumarínicos sintetizados na presença de etanol se assemelham. Considerando como exemplo o espectro da entrada 1, observa-se os principais pontos: (3455cm⁻¹ ν N-H; 3065cm⁻¹ ν C-H sp³; 2986cm⁻¹ ν C-H sp²; 2191cm⁻¹ ν C \equiv N; 1726cm⁻¹ ν C=O (lactona); 1642-1602cm⁻¹ ν C=C(aromático); 1453cm⁻¹ δ CH₂; 1365cm⁻¹ δ CH₃; 1229cm⁻¹ ν C-O). Ao comparar tais valores com o espectro da mesma reação, executada essa na presença de H₂O, nota-se a ausência do estiramento da ligação C \equiv N e presença de um intenso ν O-H (típico de álcool ou ácido carboxílico), corroborando assim para a confirmação da hipótese anterior.

Embora os rendimentos obtidos se aproximem de 100%, em diversas reações foram detectadas impurezas em CDD, considerando o aparecimento de fluorescência e manchas do produto com R_f próximo aos dos reagentes.

Considerações Finais

No estudo em questão, as melhores condições reacionais dos derivados estão associadas diretamente com o emprego dos líquidos iônicos PEI.Li, TEBAC e





MAI.SiW, conjuntamente com o uso do solvente etanol. Embora a caracterização e rendimento dos produtos sejam relevantes, torna-se imprescindível o emprego de metodologias associadas com a purificação e recuperação do precipitado, aplicabilidade de uma otimização voltada para a avaliação do tempo e temperatura reacional, variação da proporção molar dos reagentes, emprego de outros solventes, além da testagem frente a atividade antibacteriana e antioxidante.

Agradecimentos



Referências

CIOC, R. C.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. **Green Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 2958-2975, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1039/C4GC00013G>.

FRANCO, D. P.; PEREIRA, T. M.; VITORIO, F.; NADUR, N. F.; LACERDA, R. B.; KÜMMERLE, A. E. A IMPORTÂNCIA DAS CUMARINAS PARA A QUÍMICA MEDICINAL E O DESENVOLVIMENTO DE COMPOSTOS BIOATIVOS NOS ÚLTIMOS ANOS. **Química Nova** [online] v. 44, n. 2, p. 180-197, 2021. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170654>.

OSHIRO, P. B. **Estudos sobre a utilização do pentacloro de nióbio na síntese de derivados cumarínicos com estrutura doador- π -aceptor com potencial aplicação como corantes sensibilizadores em dispositivos fotoeletroquímicos de Gratzel**. 2019. 67 f. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Materiais) – Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho”, Bauru, 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/182277>. Acesso em: 23 de mai. 2021.

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** [online], v. 8, n. 6, p. 1934-1962, 2016. DOI: <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20160132>.

ZAREI, A.; YARIE, M.; ZOLFIGOL, M. A.; NIKNAM, K. Synthesis of a novel bifunctional oxyammonium-based ionic liquid: Application for the synthesis of pyrano [4,3-*b*]pyrans and tetrahydrobenzo[*b*]pyrans. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 67, n. 6, p. 1120-1131, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/jccs.201800468>.

