



## Avaliação sintética de derivados de cumarina 3-carboxi-hidrazina obtidos via reação multicomponente não clássica

Eduarda Silva Ferreira (IC)\*, Luciana Machado Ramos (PQ)

\*silvaeduarda127@gmail.com

Universidade Estadual de Goiás Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas – Henrique Santillo, Anápolis – GO, 75132-903

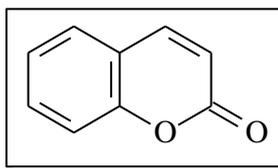
Resumo: As cumarinas vêm sendo amplamente utilizadas por conter propriedades farmacológicas como ação anti-inflamatória, antibacteriana antifúngica, anticancerígena e anti-HIV. Podendo ser utilizadas na produção de corantes, resinas, inseticidas, aromatizantes na indústria alimentícia, farmacológica e de perfumaria e cosméticos. A partir disso este trabalho se propõe a estudar a síntese e otimização de sistemas heterocíclicos cumarínicos. A síntese foi feita a partir dos reagentes salicilaldeído, fenil hidrazina e dietil malonato em meio alcoólico à 50 °C por 4 horas em um sistema de refluxo para avaliar o catalisador mais eficaz. Os precipitados foram filtrados à frio, pesados e medido o seu ponto de fusão e calculado o seu rendimento, e posteriormente foram feitas análises de infravermelho para verificar a formação dos produtos. Os dados obtidos até o momento indicam que o catalisador PEI.Li é o mais indicado para essa reação. A otimização da reação requer mais tempo de estudo, do qual não foi possível a realização devido a situação nacional.

Palavras-chave: Salicilaldeído. Dietil malonato. Fenil hidrazina. Química verde.

### Introdução

As cumarinas (Figura 1) apresentam diversas características vantajosas para a indústria e aplicação tecnológica como a fluorescência, boa solubilidade em compostos polares e importantes propriedades farmacológicas, além de serem importantes compostos heterocíclicos amplamente estudados (GHOUILI *et al*, 2014).

**Figura 1.** Estrutura química da cumarina



Essa classe está presente em plantas como guaco, chicória, agrião, cumaru, ereja, canela, morango, entre outras (SANTOS, 2013).





As cumarinas podem ser aplicadas na produção de corantes, lasers de corante (KOVAC; NOVAC, 2002), resinas, inseticidas, aromatizadores na indústria alimentícia, farmacológica e de perfumaria e cosméticos (SOUZA, 2005).

Algumas atividades biológicas também podem ser conferidas aos derivados cumarínicos como atividades anti-herpéticas, atividades estrogênicas (SANTOS, 2013), imunomoduladoras (EGAN *et al.*, 1990), broncodilatadora (LEAL *et al.*, 2000), entre outras.

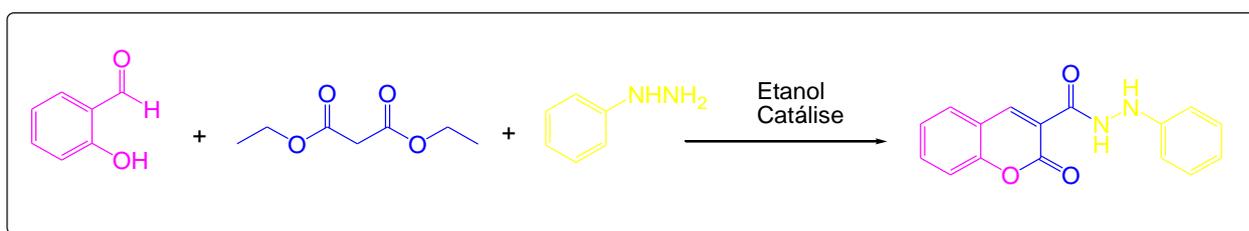
Tendo em vista alguns princípios da química verde, a síntese de compostos derivados da cumarina por reação multicomponente (RMC) é um método viável por formar poucos resíduos e subprodutos indesejáveis. Nas reações multicomponentes, três ou mais reagentes são misturados em *one-pot* para formar o produto desejado.

As vantagens das RMCs em relação às sínteses lineares incluem: geração de poucos resíduos, redução no número de etapas, especificamente o isolamento do intermediário, melhor manuseio, e produtos com grande variedade de formas estruturais (HORVÁTH, 2007). A versatilidade das reações multicomponentes é de grande interesse para a indústria farmacêutica, visto que podem ser submetidas às reações com diversos grupos funcionais e gerar desde produtos simples às estruturas complexas (BATALHA, 2012). Tendo em vista esses princípios o presente trabalho propõe a síntese e otimização de sistemas heterocíclicos cumarínicos.

## Material e Métodos

Foi adicionado em um balão de fundo redondo de 25 mL, 1 mmol de salicilaldeído, 1 mmol de dietil malonato, 1 mmol de fenil hidrazina e o catalisador de estudo, para testar sua eficácia, em meio alcoólico à 50 °C por 4 horas em um sistema de refluxo (Esquema 1).

**Esquema 1.** Síntese de derivados 3-carboxihidrazido cumarina.





Após o período de reação, esta foi transferida para um béquer e levado à geladeira para que ocorresse a precipitação do produto. Os precipitados foram filtrados à vácuo e pesados, no qual posteriormente foi medido o seu ponto de fusão e calculado o seu rendimento.

## Resultados e Discussão

Neste trabalho, para a síntese de compostos derivados de cumarina obteve-se os resultados apresentados na tabela 1.

**Tabela 1 – Avaliação de Catalisadores**

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)
1	PEI.Li	56	147,8 – 148,5
2	FeCl <sub>3</sub>	~1	142,0 – 144,4
3	MAI.Cl	-	-
4	CuCl <sub>2</sub>	~1	137,7 – 143,3
5	Diácido de HPW	30	147,1 – 149,2

**Condições Reacionais:** 1 mmol de salicilaldeído, 1 mmol de dietil malonato, 1 mmol de fenil hidrazina. ± 50°C, 4h de reação, 7 mL de etanol.

As amostras foram mantidas em repouso em geladeira e posteriormente realizada uma cromatografia em camada delgada (CCD) com MeOH e Hexano 1:1 (Figura 2) para verificar a formação do produto.

**Figura 2 – CCD: MeOH e hexano 1:1**



- 1 – Salicilaldeído
- 2 – Dietil malonato
- 3 – Fenil hidrazina
- 4 – Mistura reacional



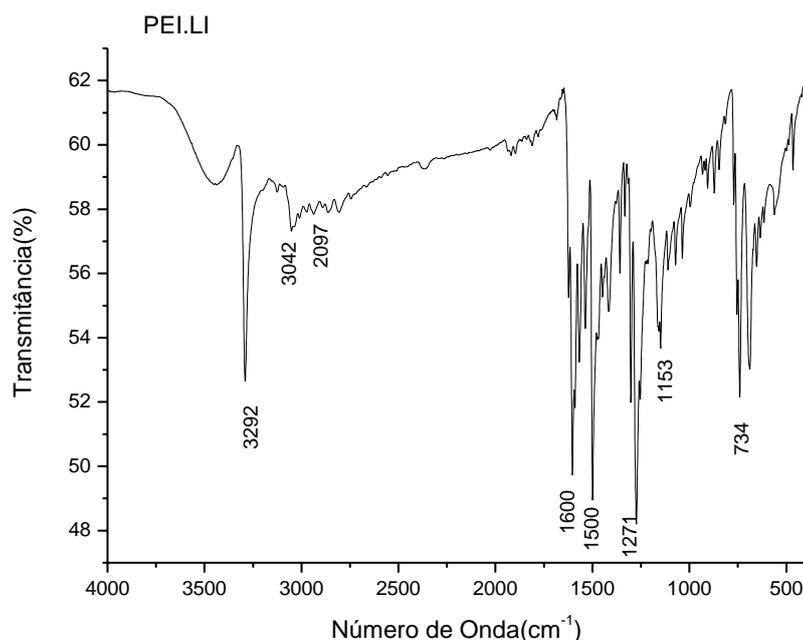


A amostra 4 possui um Rf (fator de retenção) diferente das amostras 1, 2 e 3 (reagentes de partida), evidenciando a formação de um produto. Posteriormente, a mistura reacional teve seu volume reduzido para forçar a precipitação.

Apenas a entrada 3 não formou precipitado. Os produtos foram lavados com etanol gelado e filtrados. Os rendimentos das reações foram calculados e os pontos de fusão foram medidos.

Foram feitas análises de infravermelho (IV) para verificar a formação dos produtos (Figura 3), exceto da entrada 4, que não havia sólido suficiente para a análise.

**Figura 3.** Espectro de IV



Foram observadas as seguintes bandas de estiramento: 3292 cm<sup>-1</sup> N-H, 3042 cm<sup>-1</sup> C-H sp<sup>2</sup>, 2097 cm<sup>-1</sup> C-H sp<sup>2</sup>, 1600 cm<sup>-1</sup> C-C aromático, 1500 cm<sup>-1</sup> C-C aromático, 1271 cm<sup>-1</sup> C-O éster ou C-N amina, 1153 cm<sup>-1</sup> C-O éster ou C-N amina, 734 cm<sup>-1</sup> C-H aromático. Analisando o espectro de IV é possível afirmar que, o composto apresenta as bandas do produto desejado.





## Considerações Finais

Após a avaliação do catalisador define-se que a PEI.Li, dentre os testados, é o mais indicado para essa reação, tendo um rendimento de 56,43%. Para otimizar a reação, deve-se avaliar outros fatores que afetam o rendimento como solvente, temperatura e tempo de reação, porém, devido a atual situação nacional, não foi possível concluir todas as etapas indicadas.

## Agradecimentos



## Referências

BATALHA, P. N. Recentes avanços em reações multicomponentes: uma perspectiva entre os anos de 2008 e 2011. **Revista Virtual de Química**, 2012.

EGAN, D., O'KENNED, Y. R., MORAN, E., *et al.*, The pharmacology, metabolism, analysis, and applications of coumarin and coumarin-related compounds. **Drug Metabolism Reviews**, 1990.

GHOULI, A.; DUSEK, M.; PETRICEK, V. *et al.* Synthesis, crystal structure and spectral characteristics of highly fluorescent chalcone-based coumarin in solution and in polymer matrix. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, 2014.

HORVÁTH, I. T.; ANASTAS, P. T.; Innovations and Green Chemistry. **Chemical Reviews** 2007.

KOVAC, B.; NOVAK, I. Electronic structure of coumarins. **Spectrochimica Acta Part A**, 2002.

LEAL, L. K. A. M.; FERREIRA, A.A.G.; BEZERRA, G.A., *et al.*, Antinociceptive, anti-inflammatory and bronchodilator activities of Brazilian medicinal plants containing coumarin: a comparative study, **Journal of Ethnopharmacology**, 2000.

SANTOS, W. H.; SIQUEIRA, M. S.; SILVA-FILHO, L. C. Síntese de derivados 4-aryl-3,4-di-hidrocumarínicos catalisada por NbCl<sub>5</sub>. Bauru, SP, **Química Nova**, 2013.

SOUZA, S. M. **Atividade antibacteriana de derivados cumarínicos naturais e derivados**. 2005. p. 81 – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 2005.

