

Estudo de metodologia alternativa para a síntese de uma coleção de piranocumarinas através do uso de micro-ondas em baixas temperaturas

Júlia L. Monteiro (PG)*, Alexander F. Torre (PG), Márcio W. Paixão (PQ), Arlene G. Corrêa (PQ)

Universidade Federal de São Carlos UFSCar SP, *ju.lammoglia@gmail.com

Palavras Chave: Piranocumarinas, Doença de Alzheimer, micro-ondas, coolmate.

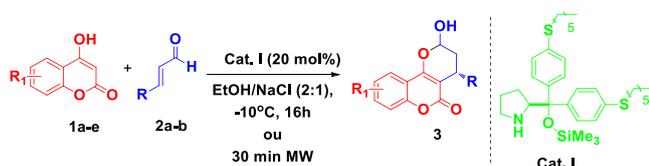
Introdução

O desenvolvimento de novas metodologias visando a obtenção de compostos biologicamente ativos de forma a minimizar os impactos ao meio ambiente é cada vez mais requerido no âmbito acadêmico e industrial. Rueping *et. al.* reportaram a síntese assimétrica de piranocumarinas utilizando um conhecido organocatalisador (20 mol%) em diclorometano a 10°C por 48-96 h, cujos rendimentos e excessos variaram entre 41-89% e 89-95% respectivamente.¹

Neste trabalho descrevemos a síntese de uma coleção de piranocumarinas empregando metodologias mais verdes.

Resultados e Discussão

Tabela 1. Síntese das piranocumarinas^a



Entrada	R ₁	R	Rend. ^b (%)	ee(%) ^c	t (h)
1	H	C ₇ H ₁₅	80	89	16
2	H	C ₉ H ₁₉	55	82	16
3	H	C ₅ H ₁₁	75	85	16
4	H	Ph	-	-	16
5	H	C ₆ H ₁₁	41	83	16
6	H	C ₈ H ₉ O	87	nd	16
7	H	C ₂ H ₅	99	87	16
8	H	C ₂ H ₅	95	96	0,5
9	5-Cl	C ₂ H ₅	69	86	0,5
10	5-Br	C ₂ H ₅	73	86	0,5
11	4-OEt	C ₂ H ₅	78	82	0,5
12	4-OMe	C ₂ H ₅	85	93	0,5
13	H	C ₇ H ₁₅	80	86	0,5
14	H	C ₆ H ₁₁	52	86	0,5

^a As reações foram realizadas com as hidroxycumarinas (**1a-e**) (1.0 equiv.), aldeídos (**2a-g**) (1.3 equiv.) e 20 mol% do catalisador. ^b Rendimentos após purificação por coluna cromatográfica. ^c Determinado por coluna quiral em HPLC.

A princípio estudou-se a formação das piranocumarinas utilizando solventes alternativos de modo convencional, com organocatalisadores desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa² (Tabela 1, entradas 1-7).

Com base em relatos da literatura sobre a utilização de micro-ondas e baixas temperaturas para a síntese de compostos orgânicos³, testou-se a reação utilizando um micro-ondas acoplado a um sistema de refrigeração (Tabela 1, entradas 8-14).

Obteve-se dessa forma uma coleção de piranocumarinas com bons rendimentos e excessos enantioméricos consideráveis, destacando-se as entradas 7 e 8 da Tabela 1.

Kim *et. al.* reportaram a atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase (AChE) pela piranocumarina decursina.⁴ Todos os compostos foram testados frente a enzima AChE imobilizada seguindo protocolo previamente descrito⁵, entretanto nenhum composto apresentou atividade significativa, sendo àquela referente a entrada 11 da Tabela 1, o mais ativo com 70% de inibição da AChE.

Conclusões

A partir das metodologias testadas foi possível a obtenção das piranocumarinas de forma eficiente, utilizando-se como solvente uma mistura de etanol e solução saturada de NaCl. O uso do micro-ondas acoplado a um sistema de refrigeração foi eficiente na síntese dos compostos, reduzindo consideravelmente o tempo reacional com aumento, em alguns casos, do excesso enantiomérico e do rendimento químico.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES.

¹ Rueping, M.; Merino, E.; Sugoio, E.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2127.

² Deobald, A. M.; Corrêa, A. G.; Rivera, D. G.; Paixão, M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7681.

³ Kurfurstova, J.; Hajek, M. *Res. Chem. Intermed.* **2004**, *30*, 673.

⁴ Han, J.; Lee, S.; Kim, H. M.; Shin, B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1572.

⁵ Vanzolini, K. L.; Vieira, L. C. C.; Corrêa A. G.; Cardoso, C. L.; Cass, Q. B. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2038.