

# Exploração Sintética de 3-acetil, 3-acetato e 3-ácido carboxílico-cumarinas como intermediários de reação na preparação de compostos bioativos.

Maria Priscila dos S. Gomes<sup>1</sup>(IC)\*, Cleidijane R. de Oliveira<sup>1</sup>(IC), Lucas S. Costa<sup>1</sup>(IC), Renato W. da Silva<sup>1</sup>(IC), Sílvia H. Cardoso<sup>1</sup>(PQ).

1. Universidade Federal de Alagoas - Campus Arapiraca, Av. Manoel Severino Barbosa, S/N, Bom Sucesso, 57309-005, Arapiraca – AL.

\*priscila.ufal@gmail.com

Palavras Chave: Síntese, Cumarinas, Atividade Biológica.

## Introdução

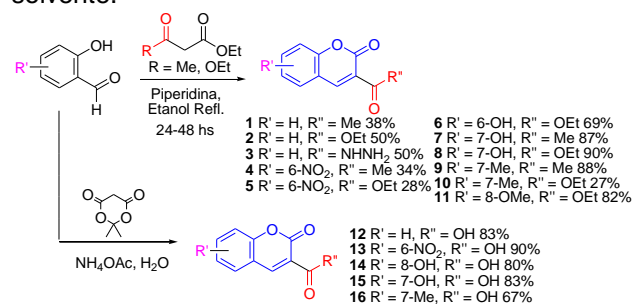
As cumarinas são substâncias de origem naturais encontradas em mais de 1300 espécies diferentes. São produzidas sob a forma de metabólitos secundários e desempenham importantes funções fisiológicas na planta. Por exemplo, a cumarina 2H-1-benzopirano-2-ona foi isolada pela primeira vez a partir do fruto da planta *Dipteryx odorata* Wild, em 1820, por Vogel e colaboradores e seu nome usual é derivado da planta *Coumarona odorata*<sup>1</sup>. Em 1868 Perkin realizou a primeira síntese de cumarinas, no entanto, hoje existem inúmeros métodos modernos de preparação de cumarinas sintéticas<sup>1,2</sup>.

As cumarinas são dotadas de extensa gama de aplicações biológicas e, tem sido relatado na literatura que inúmeros derivados cumarínicos apresentam aplicações farmacológicas importantes. O motivo 1,2-benzopirona (cumarina) pode ser encontrado como subunidade estrutural de muitos produtos naturais farmacologicamente ativos, incluindo o novobicin (antibiótico), a varfarina (anticoagulante), a fraxidina, a fraxetina e a esculetina (anti-adipogênicos) e o psoraleno e o bergapteno (antituberculares)<sup>2,3,4</sup>. Em virtude da relevância das cumarinas como agentes bioativos, o presente trabalho relata a exploração sintética de 3-acetil, 3-acetato e 3-ácido carboxílico-cumarinas substituídas como intermediários-chave para a preparação de compostos com potencial aplicação contra a tuberculose e o diabetes *mellitus*.

## Resultados e Discussão

A síntese dos compostos **1-16** foi realizada a partir da reação de 2-hidroxi aldeídos com compostos dicarbonílicos acetoacetato de etila, malonato de dietila e 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Esquema 1). Com o uso desta metodologia foi possível obter compostos substituídos na porção aromática com grupos eletrodadores e eletroretiradores **4-11** e **13-16** bem como análogos substituídos apenas na posição 3 do núcleo 1,2-pirona **1-3** e **12**. Os ésteres e cetonas cumarínicos foram preparados a partir da reação dos respectivos 2-hidroxi aldeídos (1,0 mmol) com malonato de dietila (1,2 mmol) ou acetoacetato

de dietila (1,2 mmol) em etanol sob refluxo utilizando-se piperidina como catalisador. Nas reações de síntese de **7** e **8** após a verificação do consumo do material de partida por CCF foram adicionados 5 mL de solução 1 mol/L de HCl. Os derivados 3-ácido carboxílico-cumarínicos **12-16** foram preparados a partir da reação dos 2-hidroxi aldeídos (1,0 mmol) com 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum, 1,2 mmol), acetato de amônio (0,5 mmol) utilizando-se água como solvente.



Esquema 1. Preparação dos compostos 1-16.

O derivado 3-acilidrazina **3** foi obtido a partir da reação do éster cumarínico simples (R' = H) com solução de hidrazina à temperatura ambiente por 2h<sup>4</sup>. Todos os compostos foram caracterizados através de FTIR, RMN <sup>1</sup>H e ponto de fusão. Os compostos **1-16** foram obtidos em rendimentos que variaram de satisfatórios a excelentes (27-90%).

## Conclusões

No momento, **1-16** estão sendo usados como material de partida para a preparação de outros compostos de interesse do grupo, bem como estão sendo avaliados quanto as suas propriedades como agentes anti-TB na FioCruz – Rio de Janeiro.

## Agradecimentos

CNPq, FAPEAL, UFAL.

<sup>1</sup>O. R. Gottlieb, K. Herrmann, R. D. H. Murray, G. Ohloff and G. Pattenden, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Springer-Verlag Wein, **1978**, 200.

<sup>2</sup>Venogopala, K.N.; Rashmi, V.; Odhav, B. *BioMed Res. Inter.* **2013**, 1.

<sup>3</sup>Borges, F.; Roleira, F. et al *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 887.

<sup>4</sup>Cardoso, S. H.; Barreto, M. B. et al. *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, 77, 489.