

Síntese de cumarinas oxigenadas a partir da reação de fenóis com propiolato de etila na presença de cloreto de zinco

Marcella C. B. de C. Pedro(IC), Paula F. Moraes(IC), Nathalia, V. Salles (IC), Raquel A. C. Leão(PQ), Paulo R. R. Costa(PQ)*

prrcosta@ism.com.br

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Centro de Ciências da Saúde, Bloco H, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21.941-590 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Palavras Chave: Cumarina, fenóis.

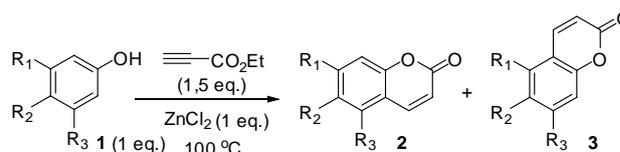
Introdução

As cumarinas são produtos naturais que apresentam propriedades biológicas diversas.¹ Algumas destas substâncias são de uso terapêutico.¹ As sínteses de cumarinas envolvem as reações de Perkin, Pechmann e de Knoevenagel.² Como essas metodologias apresentam baixos rendimentos e as cumarinas resultantes são de difícil purificação, outras abordagens têm sido descritas,² incluindo o emprego de catálise por ácidos de Lewis, o uso de microondas e líquidos iônicos.² Fenóis também são importantes precursores de cumarinas e a reação dessas substâncias com propiolato de etila vem sendo usada para preparar essas espécies. Essas reações têm sido feitas na presença de reagentes de paládio e se mostrou eficiente para a síntese de uma série de cumarinas.³ Um único relato empregando o $ZnCl_2$ como catalisador foi descrito na literatura.⁴ Neste trabalho estudamos o escopo desta reação empregando os fenóis **1a-i** como substratos.

Resultados e Discussão

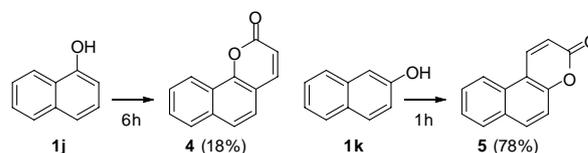
A reação do fluoroglucinol (**1a**) com o propiolato de etila na presença de 1 eq. de $ZnCl_2$ levou à cumarina **2a**, conforme descrito na literatura (Tabela 1, ent. 1).⁴ Da mesma forma, este procedimento permitiu a conversão de **1b** à cumarina **2b** em bom rendimento (ent. 2). As reações do resorsinol (**1c**) e do sesamol (**1d**) forneceram as correspondentes cumarinas **2c** e **2d** de forma regioseletiva em altos rendimentos (ent. 3 e 4). Ao contrário do observado a partir de **1d**, as reações dos fenóis não simétricos **1e** e **1f** mostram baixas regioseletividades e levaram a formação de misturas de **2e** + **3e** e de **2f** + **3f** em baixos rendimentos (ent. 5 e 6). As reações dos fenóis **1g-i** menos ativados para reações de substituição eletrofílica aromática, mostram-se sensivelmente mais lentas e de êxito limitado para os acessos às cumarinas **2g-i** e **3g-i** (ent. 7-9). Empregando este procedimento, o α -naftol (**1j**) e o β -naftol (**1k**) levaram a formação das correspondentes cumarinas **4** e **5** (Esquema 1).

Tabela 1. Preparação das cumarinas 2 e 3.



ent.	1	R ₁	R ₂	R ₃	t(h)	2(%)	3(%)
1	a	OH	H	OH	1	85	-
2	b	OMe	H	OMe	1	73	-
3	c	OH	H	H	1	83	-
4	d	OCH ₂ O		H	1	70	-
5	e	OMe	H	H	12	15	10
6	f	OBn	H	H	12	7	5
7	g	H	H	H	12	40	-
8	h	H	H	Me	12	ND	-
9	i	H	Cl	H	18	-	-

ND: não determinado (em fase de purificação)



Esquema 1. Cumarinas a partir de naftóis.

Conclusões

A reação entre fenóis e o propiolato de etila na presença de $ZnCl_2$ é um método tão eficiente quanto o método descrito por Trost e col.. Entretanto o $ZnCl_2$ é um reagente mais barato que os reagentes de paládio.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPERJ, CNPq e CAPES pelas bolsas de IC e PD (Raquel Ana C. Leão).

¹ (a) Staunton, J. *Comprehensive Organic Chemistry*; Sammes, P. G., Ed.; Pergamon: Oxford, 1976; Vol. 4, pp 651-653. (b) Matern, U.; Lier, P.; Kreuzsch, D. *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Sankawa, U., Ed.; Pergamon: Oxford, 1999; Vol. 1, pp 623-635.

² Borges, F.; Roleira, F.; Milhazes, N.; Santana, L. e Uriarte, E. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 887.

³ Trost, B. M.; Toste, F. D.; Greenman, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4518.

⁴ (a) Kaufmann, K. D.; Kelly, R-C. *J. Het. Chem.* **1965**, *2*, 91. (b) Chang, C-F. *et al. Tetrahedron.* **2008**, *64*, 3661.