

SÍNTESE DE ÁCIDOS CUMARINO-3-CARBOXÍLICOS E SUA APLICAÇÃO NA SÍNTESE TOTAL DA AIAPINA, CUMARINA E UMBELIFERONA[#]Silvio Cunha^{a,b,*}, Carlos Eduardo Martins Iunes^{a,b}, Caio Costa Oliveira^{a,b} e Lourenço Luis Botelho de Santana^{a,b}^aInstituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Campus de Ondina, 40170-290 Salvador – BA, Brasil^bInstituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Energia e Ambiente, Universidade Federal da Bahia, Campus de Ondina, 40170-290 Salvador – BA, Brasil

Recebido em 22/01/2015; aceito em 01/04/2015; publicado na web em 29/05/2015

SYNTHESIS OF 3-CUMARIN-CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR APPLICATION IN THE TOTAL SYNTHESIS OF AIAPIN, CUMARIN, AND UMBELIFERONE. The synthesis of 3-coumarin-carboxylic acids and their application to the total synthesis of the natural products ayapin, coumarin, and umbeliferone in undergraduate organic chemistry experiments is described herein. The synthetic approach consists of a one-pot cyclization between salicylaldehydes and Meldrum's acid in water to produce the above mentioned acids, followed by decarboxylation under basic or radical conditions.

Keywords: Green Chemistry; Meldrum's acid; undergraduate organic chemistry experiment; heterocycles synthesis.

INTRODUÇÃO

As substâncias heterocíclicas têm uma grande importância na vida em geral e predominam entre as substâncias que têm ação terapêutica.^{1,2} Apesar destes aspectos, o ensino da química dos heterociclos na graduação ainda não recebe ênfase correspondente à importância desta classe de substâncias.³ Salvo melhor juízo, o primeiro livro genuinamente brasileiro devotado aos aspectos teóricos do tema, de autoria de Stefani, foi publicado apenas em 2009.⁴

A inserção da química dos compostos heterocíclicos é ainda mais incipiente nos cursos experimentais, e quando a síntese de heterociclos é encontrada em manuais práticos, o procedimento empregado é aquele clássico.⁵⁻⁹ Em alguns casos sequer consta a preparação de heterociclo.¹⁰ Afortunadamente, é possível lançar mão de publicações recentes em Química Nova que têm contribuído para sanar estas lacunas.¹¹⁻¹⁵

Em função dos aspectos supracitados e do nosso envolvimento com o desenvolvimento de aulas experimentais para o ensino de Química Orgânica,¹⁵⁻¹⁹ descrevemos uma abordagem de síntese de cumarinas que permite relacionar a química de heterociclos, tanto como experimento isolado para um curso experimental básico quanto em disciplina que contemple a execução de miniprojetos de síntese orgânica, com a síntese total de produtos naturais contendo o núcleo cumarínico.

A seleção de cumarinas como tema de aula foi motivada em função da ocorrência natural dessas substâncias e da sua relevância biológica, Figura 1,²⁰ que pode ser empregado como argumento motivacional para os estudantes e permite explorar aspectos interdisciplinares.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

São escassas as propostas de síntese de cumarinas descritas em manuais experimentais de química na graduação da segunda metade

*e-mail: silviode@ufba.br

[#]Dedicado ao Professor Angelo da Cunha Pinto, do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, por suas valiosas contribuições à Química Brasileira, em particular no desenvolvimento de experimentos para o ensino de Química Orgânica e formação dos profissionais da Química.

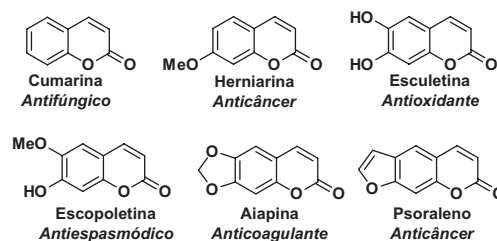


Figura 1. Exemplos de cumarinas boativas

do século XX. Nos raros casos onde se encontra a preparação de cumarinas, os procedimentos e os exemplos são sempre os mesmos, inclusive nos livros lançados no início do século XXI.^{9,10}

Os métodos clássicos de síntese para preparação de cumarinas estão indicados na Figura 2 e empregam como reagentes fenóis ativadas e beta-cetoésteres na reação de Pechmann, 2-carboxifenóis com anidrido acético ou com compostos contendo o grupo metileno ativado, como nas condensações de Perkin e Knoevenagel, respectivamente.⁴

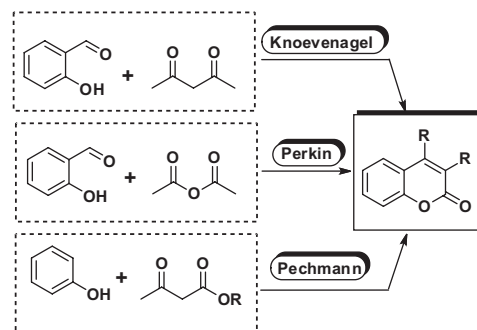


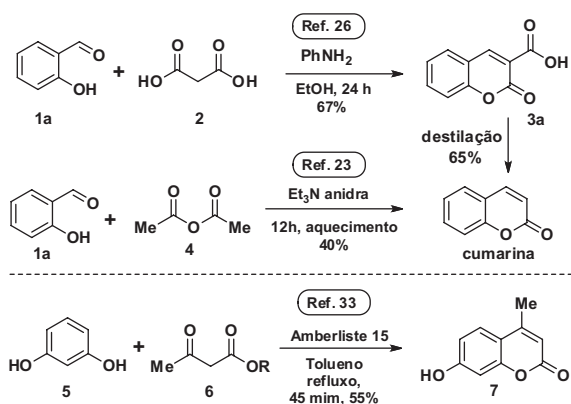
Figura 2. Métodos clássicos de síntese de cumarinas

Síntese dos ácidos cumarino-3-carboxílicos

Nos raros exemplos das preparações de cumarinas encontradas em manuais experimentais de química orgânica, representadas no Esquema 1, os procedimentos empregados envolvem longos tempos reacionais e/ou solventes que requerem cuidados na sua manipulação por estudantes ainda inexperientes, tanto na etapa de síntese quanto na purificação.^{6,9} Por exemplo, na síntese da 4-metilcumarina via reação

de Pechmann, apesar do emprego de uma resina ácida reutilizável, a reação usa tolueno como solvente e, na etapa de purificação, é empregado metanol.^{21,22}

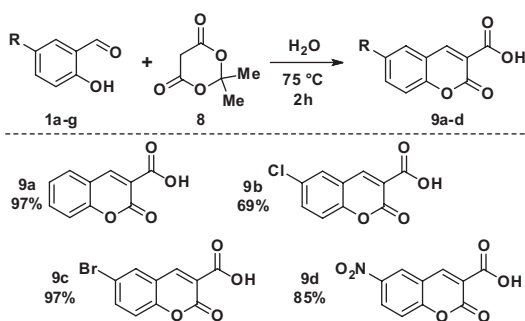
Para as sínteses das cumarinas aqui apresentadas, selecionamos o procedimento que emprega água como solvente e tem como reagentes o ácido de Meldrum **8** e o salicilaldeído **1a**, que leva à formação do ácido cumarino-3-carboxílico **9a** por meio de uma reação de condensação de Knoevenagel, Esquema 2.^{23,24} Para tentar diminuir o tempo de reação e inserir o uso de reação orgânica assistida por micro-ondas, a síntese de **9a** foi avaliada empregando um reator dedicado. Quantidades equimolares do aldeído **1a** e do ácido de Meldrum **8** foram aquecidos em água pelo tempo indicado a 80 °C (2 min), 100 °C (2 min) e 140 °C (10 min) até consumo total de **8**, resultando em rendimentos de 10%, 30% e 64% de **9a**, respectivamente. Apesar de diminuir o tempo para o consumo de **8**, o rendimento não foi maior que o obtido pelo método que emprega aquecimento convencional (97%).



Esquema 1. Sínteses de cumarinas descritas em manuais de laboratório com rendimentos típicos obtidos por estudantes

Podem ser empregados vários 2-hidroxi-benzaldeídos substituídos com grupos retiradores de elétrons, fornecendo os correspondentes ácidos cumarino-3-carboxílicos **9b-d** em ótimos rendimentos (a reação funciona também com aldeídos com substituintes doadores de elétrons, como será visto adiante), superiores ao que são tipicamente obtidos pelos métodos tradicionais (comparar os Esquemas 1 e 2).

A versatilidade do método permite empregar o aldeído mais disponível no laboratório de graduação, ou mesmo inserir a síntese do 2-hidroxi-benzaldeído **1b-c** como uma das etapas da aula, uma vez que alguns destes aldeídos são também propostas de aulas experimentais,²⁵⁻²⁷ assim como o ácido de Meldrum **8** (mas todos reagentes são disponíveis comercialmente).⁸



Esquema 2. Síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos

A reatividade especial do ácido de Meldrum propicia condições reacionais brandas e o emprego de água como solvente, e não

necessita catalisador, solvente orgânico ou outros aditivos. O isolamento do produto ocorre de forma muito prática, pois o heterociclo precipita do meio reacional à medida que é formado, sendo isolado por uma filtração, com pureza adequada para a caracterização posterior, Esquema 2.

A síntese dos ácidos cumarino-3-carboxílicos pode ser aplicada numa aula semanal de quatro horas de duração, pois o tempo reacional é relativamente curto e todas as operações unitárias podem ser realizadas nesta primeira aula e a caracterização na aula seguinte. Assim, o instrutor pode aplicar a proposta de aula aqui apresentada em cursos básicos da graduação ou, se o projeto pedagógico do curso permitir, empregar os produtos obtidos nesta aula em miniprojetos de síntese orgânica, como descrito a seguir.

Síntese total da aiapina, cumarina e umbeliferona

Entre os graduandos dos cursos de química, mesmo os mais experientes, a percepção é de que a síntese total de um produto natural é tarefa muito complexa e que não pode ser executada em aulas experimentais. Alguns cientistas brasileiros têm apresentado alternativas a este cenário.²⁸ Pinto e colaboradores têm contribuído com uma série de sínteses de produtos naturais em aulas experimentais de graduação como, por exemplo, a síntese em uma etapa de aromas de frutas²⁹ e a conversão de borneol à cânfora.³⁰

A síntese total de um produto natural envolvendo a formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo raramente é realizada em cursos de graduação, pois geralmente envolvem várias etapas, reagentes complexos ou condições de reações sofisticadas. A síntese do alcaloide convolutamida A é um dos poucos experimentos de síntese total para a graduação descrito na primeira década do século XXI por Pinto e colaboradores em Química Nova.³¹

Para contribuir com a formação em síntese total em cursos experimentais, elaboramos um plano sintético para a síntese de três produtos naturais que contêm o núcleo cumarínico: aiapina, cumarina e umbeliferona. Como estratégia, desenvolvemos uma rota alternativa de síntese de cumarinas funcionalizadas, empregando os ácidos cumarino-3-carboxílicos como intermediários, passível de execução por estudantes inseridos em uma disciplina de projeto em química. Todavia, a aplicação da estratégia aqui apresentada foi mais adequada para a síntese da aiapina e da cumarina.

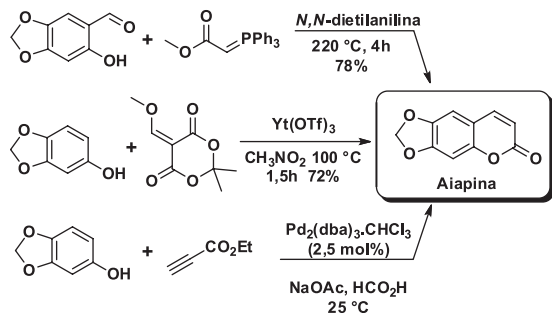
A aiapina é uma cumarina de origem natural produzida por diversas espécies de plantas, isolada pela primeira vez em 1936 de uma planta da região amazônica conhecida como aiapana (*Eupatorium ayapana*), que é utilizada por povos indígenas para o tratamento de *Amburana cearensis* A. C. Smith (Fabaceae), outra planta típica do Brasil que ocorre no sertão do Nordeste.³³

A substância natural cumarina é o membro mais simples desta classe de heterociclos e seu nome coincide com o nome desta família de compostos; a umbeliferona é o derivado hidroxilado na posição 7.²¹

Diversas rotas para a síntese da aiapina estão descritas na literatura.³⁴⁻³⁶ Destacamos aqui três sínteses recentes que empregam como reagentes substâncias estruturalmente semelhantes àqueles selecionadas na nossa rota de síntese, o aldeído **1g** e um derivado do ácido de Meldrum, Esquema 4. Dessa forma, Maes e colaboradores sintetizaram a aiapina por meio da reação entre 4,5-metilenodióxi-2-hidroxibenzaldeído e um ílide de fósforo (reação de Wittig).³⁴ Já Fillion e colaboradores sintetizaram a aiapina, entre outras cumarinas, por meio de reações de fenóis (no caso da aiapina, o sesamol) e alquilidenos do ácido de Meldrum em nitrometano, catalisadas por triflato de itérbio.³⁵ Adicionalmente, Trost reportou uma ciclização mediada por paládio baseada na hidroarilação de butinoatos com fenóis ricos em elétrons. Apesar da abordagem elegante e da alta

economia atômica, o experimental laborioso, aliado aos longos tempos reacionais, inviabilizam o uso desta metodologia como um experimento de aula prática.³⁶

Duas sínteses da cumarina em aulas de graduação estão apresentadas no Esquema 1, em duas etapas com 44% ou em etapa única e 40% de rendimento global. Para a umbeliferona não há descrição de síntese destinada a experimentos de graduação.



Esquema 3. Sínteses recentes da aiapina

Os ácidos cumarino-3-carboxílicos são intermediários versáteis para a síntese de outras substâncias com atividade biológica relevante e de cumarinas naturais.^{37,38} Dessa forma, em cursos nos quais projetos de síntese podem ser incorporados, desenvolvemos uma rota que emprega estes intermediários na síntese total de cumarinas. Os alvos selecionados foram o heterociclo mais simples da família, que recebe o próprio nome de cumarina, e os derivados oxigenados umbeliferona e aiapina. Para este objetivo, os ácidos cumarino-3-carboxílicos **9a** (Esquema 2) e **9e-g**, Esquema 4, foram preparados a partir do *orto*-hidroxi-benzaldeído correspondente em rendimentos superiores a 80%. Na síntese dos ácidos **9a**, **9e** e **9f** foram empregados aldeídos disponíveis comercialmente. Para completar a síntese dos produtos naturais, estes ácidos foram submetidos à reação de descarboxilação. São diversos os métodos de descarboxilação disponíveis. Para a aula, foi selecionado o método da descarboxilação que emprega água como solvente, Esquema 4.³⁹

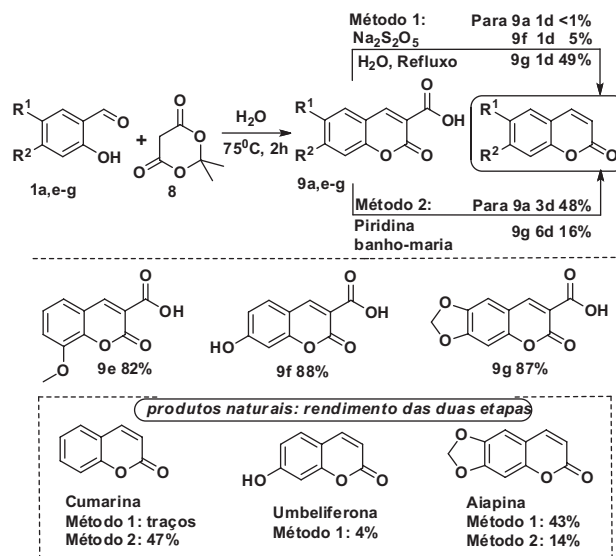
O método de descarboxilação que utiliza o metabissulfito de sódio em água mostrou-se limitado pois, quando aplicado aos ácidos **9a-d**, forneceu baixíssimo rendimento (**9a**) ou misturas complexas com os ácidos **9b-d** contendo grupos retiradores de elétrons. Mesmo com o ácido **9e**, contendo o grupo metoxila, não foi efetivo. Para contornar esta limitação foram testados outros métodos clássicos de descarboxilação, empregando-se o mais simples dos ácidos **9a** para otimizar a condição experimental. Todavia, apenas o método que utiliza piridina³⁸ como solvente e aquecimento a 90-95 °C promoveu a descarboxilação em rendimento ainda adequado para uma aula experimental (48%). Assim, a síntese da cumarina natural mais simples foi alcançada em 47% de rendimento global, Esquema 4.

A síntese total da aiapina foi realizada em duas etapas, sendo a primeira uma condensação de Knoevenagel entre o 6-hidróxi-piperonal **1g** e o ácido de Meldrum **8**, seguida da descarboxilação do ácido **9g** utilizando o metabissulfito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). O rendimento total da síntese foi de 43%, Esquema 4.

O método de descarboxilação com metabissulfito de sódio em água parece ser limitado aos ácidos cumarínicos muito ricos em elétrons, pois quando foi empregado na descarboxilação do ácido **9f** forneceu a umbeliferona em apenas 5% de rendimento, o que foi responsável pelo rendimento global de 4% deste produto natural, Esquema 4

Para comparar o método que emprega água como solvente com o que utiliza piridina, esta última condição reacional foi estendida para a síntese da aiapina. Entretanto, de forma contrária ao ácido **9a**,

o método de descarboxilação que utiliza piridina, quando aplicado ao ácido **9g**, promoveu a descarboxilação em 16% de rendimento, resultando em rendimento total da aiapina de 14%, muito menor do que com o metabissulfito de sódio, o que ratifica a importância e utilidade do método em água.

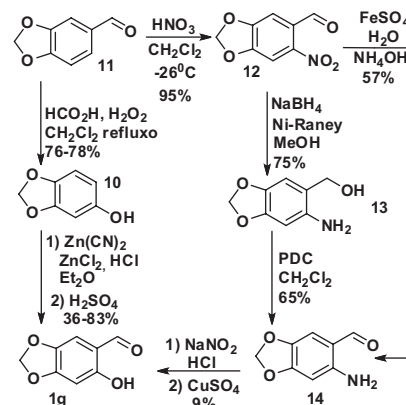


Esquema 4. Síntese total da aiapina, cumarina e umbeliferona

Síntese do 6-hidróxi-piperonal

Enquanto os aldeídos **1a** e **1f** empregados na síntese da cumarina e da umbeliferona são disponíveis comercialmente, o 6-hidróxi-piperonal **1g** precisa ser preparado. No contexto de um projeto de química orgânica na graduação esta etapa da síntese total pode ser parte integrante da tarefa do graduando, como pode também ser delegado como tarefa aos técnicos de laboratório que auxiliam as aulas práticas, supervisionada pelo instrutor do curso. A decisão é função, portanto, da infraestrutura disponível e da natureza do curso experimental.

Para a síntese de **1g**, duas rotas tradicionais são descritas na literatura partindo do sesamol **10**,³⁴ uma que emprega a formilação de Vilsmeier-Haack e outra que envolve a reação de Gatterman. Em função da disponibilidade dos reagentes, executamos esta última, Esquema 5.



Esquema 5. Síntese do 6-hidróxi-piperonal

O sesamol **10**, apesar de ser comercialmente disponível, foi obtido em escala multigramada pela reação de Dakin do piperonal **11** com H_2O_2 e ácido fórmico, Esquema 5.⁴⁰ A formilação de Gatterman do sesamol

para preparar o 6-hidróxi-piperonal **1g** requer assistência direta do professor, pois esta reação é perigosa, uma vez que gera HCN *in situ* durante 2 horas. Entretanto, esta reação de formilação foi realizada várias vezes por estudante experiente, sempre em capela típica de laboratório de ensino com boa ventilação, e várias medidas práticas foram adotadas para a obtenção de **1g** em rendimento satisfatório e com segurança (ver experimental). Sem estes cuidados houve várias tentativas sem sucesso.

Para contornar o emprego da reação de Gatterman elaboramos a rota descrita no Esquema 5, que emprega piperonal como reagente de partida e reações comuns em cursos experimentais de química orgânica. Assim, o 6-nitro-piperonal **12** foi obtido a partir da nitração do aldeído **11**.⁴¹ Redução com NaBH₄ na presença de níquel de Raney forneceu o amino-álcool **13**, cuja oxidação seletiva do álcool forneceu o amino-aldeído **14** em 46% global a partir do piperonal.⁴² Alternativamente, e de forma preferencial, foi possível preparar **14** em 54% de rendimento global a partir de **11**, com uma etapa reacional a menos e sem o emprego do reagente de cromo (PDC) e do níquel de Raney, por meio da redução seletiva do grupo nitro de **12** empregando-se uma mistura de NH₄OH e FeSO₄.⁴³ Apesar disso, a purificação do produto foi mais trabalhosa. Para a síntese do fenol **1g** via amina **14** foram avaliadas diversas tentativas de diazotização, sem sucesso. A única condição que forneceu o 6-hidróxi-piperonal **1g** foi a decomposição do sal de diazônio realizada em solução saturada de CuSO₄,⁴⁴ porém o baixo rendimento desta reação reduziu o rendimento global a 4%, muito inferior à rota via reação de Gatterman, que fornece **1g** entre 27-64% de rendimento total, Esquema 5.

CONCLUSÃO

As aulas propostas apresentam características multifacetadas, uma vez que tanto a síntese do núcleo heterocíclico das cumarinas foi obtida empregando procedimento rápido, simples e de fácil execução, vidrarias e equipamentos rotineiros, possibilitando a síntese de vários ácidos cumarino-3-carboxílicos, contextualizando o ensino da química de heterocíclicos em aulas experimentais de química orgânica logo nos estágios iniciais da formação dos futuros profissionais, pois a reação de síntese do núcleo heterocíclico emprega água como solvente. Dessa forma, a etapa de síntese dos ácidos cumarino-3-carboxílicos pode constituir uma aula isolada de curso experimental básico de Química Orgânica, pois uma série de salicilaldeídos pode ser empregada, podendo o instrutor lançar mão do reagente que estiver disponível ou inserir a síntese do salicilaldeído substituído como parte integrante da aula.

Adicionalmente, foi desenvolvida uma rota inédita de síntese total dos produtos naturais aipina, cumarina e umbeliferona, mais eficaz para as duas primeiras cumarinas quanto ao rendimento global, adequada para disciplinas avançadas de Química Orgânica experimental.

Mesmo com as limitações impostas por algumas etapas executadas, como observado para a síntese do 6-hidróxi-piperonal (precursor da aipina) e nas reações de descarboxilação, o estudante trava conhecimento com vários aspectos comuns à execução de projetos de síntese total de produtos naturais, como a limitação de uma reação em função dos substituintes do reagente de partida, rendimento limitado em uma etapa avançada da síntese, interconversão de grupo funcional, formação de ligação carbono-carbono e carbono-heteroátomo. Dessa forma, a execução do projeto de síntese aqui proposto não mascara a realidade da síntese orgânica, ao contrário, a proposta de síntese de cumarinas naturais, empregando uma rota exequível para disciplinas de projetos de química, proporciona a desmitificação da síntese orgânica na graduação, o que pode despertar vocações.

PARTE EXPERIMENTAL

Os aldeídos sólidos foram empregados nas reações sem tratamento prévio e os líquidos foram destilados antes do uso. Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho de placa aquecida Microquímica MQAPF 301 e não foram corrigidos. Os espectros na região do infravermelho foram obtidos na forma de discos de KBr em um aparelho SHIMADZU IR Affinity-1. Os espectros de RMN foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini 300 ou Varian Inova 500 e os deslocamentos químicos estão descritos em unidades de ppm a partir da referência (TMS).

Procedimento geral para a síntese dos ácidos cumarino-3-carboxílicos **9a-g**

A um balão de fundo redondo de 10 mL foram adicionados 2 mL de água destilada, 1,1 mmol do respectivo aldeído e 1 mmol de ácido de Meldrum. A mistura foi mantida sob agitação magnética e aquecimento a 75 °C até consumo total do ácido de Meldrum, observado por CCD. Após o tempo indicado para cada substrato, o meio reacional foi resfriado à temperatura ambiente, o sólido formado foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada. O sólido obtido foi colocado numa estufa a 100 °C durante 30 minutos para secar.

3-Carboxicumarina **9a**: 2h, sólido branco, 180,65 mg, 95%. Pf 188,0-188,8 °C (Lit.⁴⁵ 191-192 °C). IV (KBr) 3444, 1712, 1682, 1624, 1558, 1508, 1369, 1323, 1269, 1219, 1134, 1026, 996, 852, 821, 790, 748, 640, 560, 524, 474 cm⁻¹.

6-Cloro-3-carboxicumarina **9b**: 3h, sólido branco, 154,97 mg, 69%. Pf 197,4-198,3 °C (Lit.⁴⁵ 195 °C). IV (KBr) 3446, 3061, 1745, 1728, 1663, 1560, 1479, 1363, 1240, 1207, 1147, 1085, 1029, 961, 912, 879, 836, 802, 736, 677, 597, 543, 460, 433 cm⁻¹.

6-Bromo-3-carboxicumarina **9c**: 2h, sólido branco, 260,98 mg, 97%. Pf 209,1-201,2 °C (Lit.⁴⁶ 195-196 °C). IV (KBr) 0 3446, 1736, 1716, 1676, 1606, 1556, 1473, 1408, 1355, 1303, 1267, 1244, 1209, 1147, 1008, 970, 883, 819, 802, 758, 742, 665, 605, 559, 516, 455 cm⁻¹.

6-Nitro-3-carboxicumarina **9d**: 2h, sólido amarelo, 199,88 mg, 85%. Pf 235 °C (Lit.⁴⁶ 234-235 °C). IV (KBr) 3446, 3267, 1739, 1722, 1616, 1570, 1536, 1521, 1477, 1364, 1232, 1207, 1139, 1124, 1093, 1008, 977, 962, 916, 864, 627, 800, 762, 729, 673, 605, 540, 464 cm⁻¹.

8-Metóxi-3-carboxicumarina **9e**: 2h, sólido amarelo, 180,55 mg, 82%. Pf 217,8-218,3 °C (Lit.⁴⁵ 219 °C). IV (KBr) 3468, 1772, 1676, 1604, 1570, 1479, 1438, 1379, 1276, 1259, 1215, 1195, 1147, 1097, 960, 802, 742, 707, 630, 594, 569, 472, 424 cm⁻¹.

7-Hidróxi-3-carboxicumarina **9f**: 2h, sólido amarelo, 181,41 mg, 88%. Pf 261 °C (Lit.⁴⁶ 261-263 °C). IV (KBr) 3444, 1712, 1681, 1624, 1558, 1508, 1369, 1323, 1269, 1219, 1134, 1026, 852, 821, 790, 748, 640, 524, 474 cm⁻¹.

6,7-Metilenodióxi-3-carboxicumarina **9g**: 2h, sólido amarelo, 203,72 mg, 87%. Pf 276,5-277,0 °C (Lit.⁴⁷ 263-264 °C). IV (KBr) 3446, 1776, 1741, 1676, 1604, 1479, 1468, 1379, 1309, 1276, 1259, 1215, 1195, 1147, 1097, 960, 889, 802, 742, 707, 630, 594, 563, 472 cm⁻¹.

Síntese da cumarina

A um balão de fundo redondo de 5 mL foram adicionados 0,5 mL de piridina e 0,0514 g de **9a** (0,27 mmol). A mistura foi mantida

sob aquecimento a 90 °C. Após 72 h a análise por CCD mostrou que a reação estava em equilíbrio. Sendo assim, o solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente hexano/acetato de etila (4:1), levando a obtenção de 0,019 g da cumarina (47%) como um sólido branco. Pf 67 °C (Lit.⁴⁸ 68-71 °C). IV(KBr) 1754, 1706, 1670, 1605, 1564, 1517, 1452, 1401, 1397, 1278, 1259, 1177, 1121, 932, 893, 830, 756, 730, 610, 526, 460 cm⁻¹.

Síntese da umbeliferona

A um balão de fundo redondo de 10 mL contendo 0,2498 g (1,21 mmol) de 3-carboxi-7-hidróxicumarina **9f** foram adicionados 7 mL de água destilada. O meio reacional foi aquecido a 90 °C e mantido sob agitação magnética. Após 2 minutos foram adicionados 1,1560 g (6,08 mmol) de metabissulfito de sódio. A reação permaneceu sob refluxo e agitação por 24 h. Após este tempo a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente clorofórmio/metanol (9:1). As frações que apresentaram a mancha fluorescente foram agrupadas e o solvente evaporado, resultando em 0,0113 g (4%) da umbeliferona como sólido amarelo. Pf 229-230 °C (Lit.⁴⁹ 230-231 °C). RMN de ¹H (DMSO-D₆): δ 10,58 (s, 1H); 7,93 (d, 1H, 9,6 Hz); 7,52 (d, 1H, 8,4 Hz); 6,78 (dd, 1H, 8,4 Hz, 2,4 Hz); 6,71 (d, 1H, 2,4 Hz); 6,20 (d, 1H, 9,6 Hz).

Síntese da aiapina

MÉTODO 1. A um balão de fundo redondo de 10 mL contendo 0,0556 g (0,2374 mmol) de 3-carboxi-6,7-metilenodioxícumarina **9g** foram adicionados 3 mL de água destilada. O meio reacional foi aquecido sob agitação magnética. Após 2 minutos, foram adicionados 0,2515 g (1,32 mmol) de metabissulfito de sódio e a reação permaneceu sob refluxo e agitação por 20 h, até consumo total do ácido de Meldrum. Após este tempo, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente hexano/éter etílico (1:1). As frações que apresentaram a mancha fluorescente foram unidas e o solvente evaporado, resultando 0,0221 g (49%) da aiapina como sólido incolor. Pf 222-223 °C (Lit.⁵⁰ 229-230 °C). IV(KBr) 3055, 2918, 1706, 1633, 1579, 1488, 1417, 1257, 1122, 1039, 941, 883, 838, 730, 609, 551. RMN de ¹H (DMSO-D₆, 500MHz): δ 7,91 (d, 1H, 9,5Hz); 7,22 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,31 (d, 1H, 9,5 Hz); 6,16 (s, 2H). RMN de ¹³C (DMSO-D₆, 125 MHz): δ 160,8; 151,4; 151,2; 144,9; 113,1; 112,9; 105,9; 102,9; 98,4; 79,6.

MÉTODO 2. A um balão contendo 0,0303 g (0,13 mmol) da 3-carboxi-6,7-metilenodioxícumarina **9g** foram adicionados 3 mL de piridina. A mistura foi mantida sob aquecimento a 100 °C. Após 5 dias a análise por CCD mostrou que a reação encontrava-se em equilíbrio. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente hexano/éter etílico (1:1). As frações que apresentaram a mancha fluorescente foram unidas e o solvente evaporado, resultando 0,0040 g (16%) da aiapina como um sólido amarelo. Pf 222-223 °C.

Síntese do sesamol **10**⁴⁰

A uma solução de 10 g (66,6 mmol) do piperonal **11** em 340 mL de DCM foram adicionados 16 mL de H₂O₂ e 9,4 mL de ácido fórmico. Esta mistura foi mantida sob refluxo por 20 horas. Após este tempo, a reação foi resfriada e foram adicionados 300 mL de NaOH 1,5 mol L⁻¹. A mistura foi agitada por 30 minutos. Em seguida, as fases foram separadas e a orgânica foi evaporada. Ao resíduo obtido

foram adicionados 230 mL de metanol e a fase aquosa alcalina. Esta solução foi aquecida por mais 30 minutos e após resfriamento, foi lavada duas vezes com 200 mL de DCM. A fase aquosa foi acidificada até pH 1 com HCl 37% e lavada três vezes com 300 mL de DCM. As fases de DCM foram combinadas e evaporadas, fornecendo 7,2 g (78%) do sesamol **10**, Pf 62-64 °C (Lit.⁴⁰ 62-65 °C).

Síntese do 6-hidróxi-piperonal **1g**⁴⁹

Em um balão de duas bocas de 150 mL acoplado a um condensador conectado a tubo de cloreto de cálcio e, na outra boca, conectado a um sistema de geração do gás HCl, uma mistura de 3,0 g (21,7 mmol) do sesamol **10**, 3,83 g (32,6 mmol) de Zn(CN)₂, 0,74 g (5,43 mmol) de ZnCl₂ e 10 mg de NaCl foi suspensa em 75 mL de éter anidro. A esta mistura foi borbulhado HCl seco por 2 horas. Após 20 minutos a solução ficou verde e houve formação de um sólido também verde. É possível visualizar o consumo do Zn(CN)₂ durante o curso da reação. Com aproximadamente 1 hora de adição de HCl, ocorre dissolução de todos os sólidos e um novo sólido verde é formado e o HCl é borbulhado ao meio por mais 1 hora. Após este período, o borbulhamento do gás é interrompido, o éter é decantado e o sólido é lavado duas vezes com 5 mL de éter. A este sólido são adicionados 50 mL de água (ocorre intenso desprendimento de gás) e 3 gotas de H₂SO₄ concentrado. Este sistema foi submetido a refluxo por 30 minutos. Ao final deste período, o sistema foi resfriado e o sólido filtrado. O sólido foi imediatamente transferido para um erlenmeyer e dissolvido em DCM. Esta solução foi seca com MgSO₄, e o agente secante foi separado por filtração e o líquido foi evaporado fornecendo 3,00 g (83%) do 6-hidróxi-piperonal **1g**. Pf 121-124 °C (Lit.⁴⁹ 121-124 °C).

NOTAS SOBRE ESTA SÍNTESE. 1) Realizar este procedimento em capela com forte exaustão. 2) O HCl seco foi gerado pela adição lenta de 200 mL de HCl (37%) em 200 g de CaCl₂ anidro, e antes de chegar ao meio reacional passou por um trap com H₂SO₄ (98%). 3) A ponta do borbulhador de HCl deve estar no meio da solução, pois o nível do éter diminui no decorrer da reação. 4) A agitação deve ser eficiente, pois o sólido formado na reação adere à bagueeta. 5) As mangueiras utilizadas para a passagem do HCl devem ser as menores possíveis e as conexões devem estar envoltas por fita veda-roscas. 6) Os reagentes sólidos devem estar secos e finamente particulados.

Síntese do 6-nitro-piperonal **12**⁴¹

A uma solução, resfriada a -26 °C, do piperonal (**11**) em 5 mL de 1,2-dicloroetano, foram adicionados, lentamente, 2,5 mL de HNO₃ (90%). Após a adição, a reação foi mantida sob agitação por 6,5 horas a -15 °C. Ao final deste período, a reação foi vertida em 50 mL de água gelada e lavada três vezes com 20 mL de AcOEt. As fases orgânicas foram agrupadas, secas em MgSO₄ e evaporadas para fornecer **12** contaminado com piperonal (**11**). Após recristalização com CHCl₃/hexano foi obtido 1,48 g (95%) do 6-nitro-piperonal **12**. Pf 93-94 °C (Lit.⁴¹ 93-94 °C).

Síntese do amino-álcool **13**⁴²

A uma suspensão resfriada a 0 °C do nitro-piperonal **12** (0,43 g, 2,2 mmol) com 0,013 g de Ni-Raney em 8 mL de metanol, adicionou-se o NaBH₄ (0,2 g, 5,3 mmol) em pequenas porções. Após a adição do NaBH₄ a reação terminou em 10 minutos. O Ni-Raney foi filtrado do meio e a solução restante foi diluída com 20 mL de DCM e lavada três vezes com 5 mL de água. Depois de evaporada, a fase orgânica forneceu um sólido impuro, que após recristalização com DCM/hexano, forneceu 0,28 g (75%) de **13**. RMN de ¹H (DMSO-D₆):

δ 4,27 (d, 2H); 4,66 (s, 2H); 4,92 (t, 1H); 5,80 (s, 2H); 6,32 (s, 1H); 6,66 (s, 1H). RMN de ^{13}C (DMSO- D_6): δ 146,5; 141,3; 137,9; 117,6; 108,18; 99,83; 96,92; 60,74.

Síntese do 6-amino-piperonal **14**

MÉTODO 1. A uma solução de **13** (0,11 g, 0,67 mmol) foi adicionada, sob forte agitação, uma solução de PDC (0,353 g, 0,94 mmol) em 20 mL de DCM. Após 18 horas de reação, o meio reacional foi filtrado em celite e a solução obtida foi lavada três vezes com 10 mL de água. Depois de evaporada, a fase orgânica forneceu um sólido impuro, que foi recristalizado com DCM/hexano para fornecer 0,067 g (61%) do 6-amino-piperonal **14**.

MÉTODO 2.⁴³ A uma solução de FeSO_4 (3,6 g, 24,5 mmol) em 20 mL de água em ebulição foram adicionados 15 mL de solução aquosa fervente do 6-nitro-piperonal **12** (0,36 g, 1,86 mmol). Em seguida foram adicionados 4 mL de NH_4OH concentrado. O meio reacional tornou-se escuro e foi mantido sob aquecimento por 5 minutos. Em seguida, a reação foi filtrada sob vácuo e o resíduo lavado com 50 mL de água quente. Depois de resfriado, o combinado das fases aquosas foi lavado três vezes com 50 mL de DCM. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo recristalizado com DCM/hexano para fornecer 0,157 g (57%) do 6-amino-piperonal **14**. Pf 104-106 °C (Lit.⁴³ 103-105 °C).

Síntese do 6-hidróxi-piperonal **1g**⁴⁴

A uma suspensão do 6-amino-piperonal **14** (4,8 g, 29,1 mmol) em 140 mL de H_2O foram adicionados, sob forte agitação, 4,5 mL de H_2SO_4 80%. Em seguida, uma solução contendo 2,0 g de NaNO_2 em 20 mL de água foi adicionada lentamente. Após 30 minutos a solução foi filtrada e adicionada gota-a-gota em 50 mL de solução saturada fervente de CuSO_4 . Esta solução foi resfriada, o seu pH foi corrigido até 13 pela adição de NaOH 20% e lavada três vezes com 30 mL de DCM. Em seguida a fase aquosa foi acidificada até pH 1 e extraída três vezes com 30 mL de DCM. O combinado destas últimas frações orgânicas foi evaporado e forneceu 0,45 g (9%) do 6-hidróxi-piperonal **1g**.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Procedimentos selecionados e espectros representativos das substâncias estão disponíveis em <http://quimicanova.sbq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia – FAPESB. Também agradecemos à CAPES a bolsa de pós-doutorado de L. L. B. Santana, e ao CNPq a bolsa de mestrado de C. O. Costa, a bolsa PIBIC de C. E. M. Iunes e a bolsa de produtividade em pesquisa de S. Cunha.

REFERÊNCIAS

- Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A.; Katritzky, A. R.; *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry and Biochemistry and the Role of Heterocycles in Science, Technology, Medicine and Agriculture*, Wiley: Chichester, 1977.
- Barreiro, E. J.; *Quim. Nova* **1991**, *14*, 179.
- Menos de 10% dos procedimentos dos seguintes manuais, amplamente empregados na segunda metade do século XX, são dedicados à preparação de heterociclos: Mano, E. B.; Seabra, A. O.; *Práticas de Química Orgânica*, 3ª ed., Editora Edgard Blucher LTDA: São Paulo, 1987; Fieser, L. F.; *Experiments in Organic Chemistry*, 3ª ed., D. C. Heath and Company: Boston, 1955.
- Stefani, H. A. *Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos*, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2009.
- Soares, B. G.; Souza, N. A.; Pires, D. X.; *Química Orgânica: Teoria e Técnicas de Preparação, Purificação e Identificação de Compostos Orgânicos*, Ed. Guanabara S.A.: Rio de Janeiro, 1988.
- Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R.; *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5ª ed., Longman Scientific & Technical: Singapore, 1989.
- Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Engel, R. G.; *Introduction to Organic Laboratory Techniques: a Small Scale Approach*, Saunders College Publishing: Philadelphia, 1998.
- Tietze, L.-F.; Eicher, T.; *Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory*, University Science Books: Mill Valley, California, 1989.
- Dias, A. G.; da Costa, M. A.; Guimarães, P. I. C.; *Guia Prático de Química Orgânica, Vol 2, Síntese Orgânica: Executando Experimentos*, Editora Interciência, Rio de Janeiro, 2008.
- Marques, J. A.; Borges, C. P. F.; *Práticas de Química Orgânica*, 2ª ed., Editora Átomo: Campinas, 2012.
- Barbosa, T. P.; Diniz Neto, H.; *Quim. Nova* **2013**, *36*, 331.
- Konrath, E. L.; Piedade, M.; Eifler-Lima, V. L.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 1887.
- Bisol, T. B.; Marques, M. V.; Rossa, T. A.; Nascimento, M. G.; Sá, M. M.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 1260.
- Marques, M. V.; Bisol, T. B.; Sá, M. M.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 1696.
- Cunha, S.; Santos Filho, R. F.; Riatto, V. B.; Dourado, G. A. A.; *Quim. Nova* **2013**, *36*, 190.
- Cunha, S.; de Santana, L. L. B.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 642.
- Cunha, S.; Lustosa, D. M.; Conceição, N. D.; Fascio, M.; Magalhães, V.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 638.
- Cunha, S.; Beretta, M.; Fascio, M.; Santos, A. O.; Rodrigues Jr., M. T.; Bastos, R. M.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 364.
- Cunha, S.; Lião, L. M.; Bonfim, R. R.; Bastos, R. M.; Monteiro A. P. M.; Alencar, K. S.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 425.
- Venugopala, K. N.; Rashmi, V.; Odhav, B. *BioMed Research International* (2013), doi:10.1155/2013/963248.
- Holden, M. S.; Crouch, R. D.; *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1631. Ver também: Bayarri, N.; Estevez, C.; *Química Verde: Experimentos de Laboratorio para un Curso Universitario de Química*, American Chemical Society: Washington, 2003.
- John, E. V. O.; Israelstam, S. S.; *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 240.
- Deshmukh, M.; Burud, R.; Baldino, C.; Chan, P.; Liu, J.; *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3299.
- Maggi, R.; Bigi, F.; Carloni, S.; Mazzacani, A.; Sartori, G.; *Green Chem.* **2001**, *3*, 173.
- Teixeira, E. F.; dos Santos, A. P. B.; Bastos, R. S.; Pinto, A. C.; Kümmerle, A. E.; Coelho, R. R.; *Quim. Nova* **2010**, *33*, 1603.
- Mendonça, G. F.; Magalhaes, R. R.; Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 695.
- Wang, L.; Jing, H.; Bu, X.; Chang, T.; Jin, L.; Liang Y.; *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 80.
- Pinto, A. C.; Silva, B. V.; *A Química Perto de Você: Experimentos de Química Orgânica*, Sociedade Brasileira de Química: São Paulo, 2012. Este livro pode ser considerado como o primeiro livro brasileiro de experimentos de graduação totalmente dedicado à química verde.
- Oliveira, C. A.; Souza, A. C. J.; Santos, A. P. B.; Silva B. V.; Lachter, E. R.; Pinto, A. C.; *Rev. Virtual Quim.* **2014**, *6*, 73.

30. Santos, A. P. B.; Gonçalves, I. R. C.; Pais, K. C.; Martinez, S. T.; Lachter, E. R.; Pinto, A. C.; *Quim. Nova* **2009**, *32*, 1667.
31. Silva, R. B.; Torres, J. C.; Garden, S. J.; Violante, F. A.; Rezende, M. J. C.; da Silva B. V.; Pinto, A. C.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 924.
32. Bose, P.; Roy, A.; *J. Indian Chem. Soc.* **1936**, *13*, 586.
33. Canuto, K. C.; Silveira, e. R.; Bezerra, A. M. E.; *Quim. Nova* **2010**, *33*, 662.
34. Maes, D.; Vervisch, S.; Debenedetti, S.; Davio, C.; Mangelinckx, S.; Giubellina, N.; De Kimpe, N.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2505.
35. Fillion, E.; Dumas, A.; Kuropatwa, B.; Malhotra, N.; Sitler, T.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 409.
36. Trost, B. M.; Toste, F. D.; Greenman, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4518.
37. Jafarpour, F.; Jalalimanesh, N.; Olia, M. B. A.; Kashani, A. O.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9508.
38. Mahulikar, P. P.; Mane, R. B.; *J. Chem. Res.* **2006**, *12*.
39. Adams, R. Bockstahler, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5346.
40. Pansegrau; P. D.; Munson; B. P.; *US pat. 5,840,997* **1998**. (CA 129:343330)
41. Murphy, B. P.; *J. Org. Chem.* **1985**, vol. *50*, 5875.
42. Pogorelić, I.; Filipan-Litvić, M.; Merkaš, S.; Ljubić, G.; Capanec, I.; Litvić, M.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *202*.
43. Borgert, M. T.; Elder, F. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 532.
44. Arnold, R.; Bordwell, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2983.
45. Armstrong, V.; Soto, O.; Valderrama, J. A.; Tapia, R.; *Synth Commun.* **1988**, *18*, 717.
46. Song, A.; Wang, X.; Lam, K.S.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1775.
47. Kenji, F.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35*, 1321.
48. Dittmer, Donald C.; *J. Org. Chem.* **2006**, *70*, 4682.
49. Chatterjee, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 606
50. Demytcaere, J.; van Syngel, K.; Markusse, A. P.; Vervish, S.; Debenedetti, S.; De Kimpe, N.; *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 2163.