

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, BrasilSíntese do ácido cumarino-3-carboxílico **9a** empregando aquecimento por micro-ondas

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foram adicionados 1,1 mmol de salicilaldeído e 1,0 mmol do ácido de Meldrum e 4 mL de água. A mistura foi submetida a aquecimento em reator de micro-ondas, nas condições especificadas na Tabela 1S, até consumo total do ácido de Meldrum, verificado através de análise por CCD. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, sendo o sólido branco formado filtrado.

Síntese do Ácido de Meldrum **8**¹

Em um balão de 500 mL foram adicionados 100,1222 g (0,9622 mol) de ácido malônico e em seguida 116 mL de anidrido acético. A suspensão obtida foi levada à temperatura de 0°C e então adicionados 2,9 mL de ácido sulfúrico concentrado sob forte agitação magnética. Após a mistura reacional alcançar a temperatura de 15-17 °C, adicionou-se cuidadosamente 77 mL de acetona gota-a-gota. Ao final da adição, a mistura reacional foi aquecida à temperatura de 25 °C por 15 minutos sob agitação magnética e por fim mantida sob repouso em freezer por 16 h. Os cristais obtidos foram coletados por filtração a vácuo e lavados com pequenas porções de acetona gelada e posteriormente água gelada. O filtrado foi novamente levado ao freezer por 8 h e os cristais resultantes foram tratados com mesmo procedimento. Todos os sólidos obtidos destas operações foram reunidos, secos sob pressão reduzida e mecanicamente homogeneizados (80,9543 g) apresentando o PF 80,7-83,3 °C. Este sólido foi purificado por recristalização fracionada com uma mistura de acetona/éter etílico/éter de petróleo e resfriado no freezer para fornecer 75,2230 g de um sólido cristalino com forma de agulhas incolores de PF 93,0-95,5 °C caracterizado como o ácido de Meldrum em 54% de rendimento.

Síntese do 5-cloro-salicilaldeído (**1b**)²

Uma suspensão do salicilaldeído (**1a**) (1,22 g, 10 mmol) e de **15** (0,79 g, 3,6 mmol) em 4 mL de H₂SO₄ e mantidos sob agitação por 48 h na temperatura ambiente. Após este período, o meio reacional foi vertido em 40 mL de água gelada, neutralizado com NaHCO₃ e

extraído com 3 × 30 mL de DCM. O resíduo da evaporação do DCM foi purificado por coluna cromatográfica, tendo como eluente uma mistura de hexano/acetato (4/1). O 5-cloro-salicilaldeído (**1b**) foi obtido em 0,5 g (32% de rendimento). P.F. 98-99 °C (lit. 100-102 °C).

Síntese do 5-bromo-salicilaldeído (**1c**)³

A uma suspensão do salicilaldeído (**1a**) (2,0 g, 16 mmol) em 20 mL de CCl₄, foram adicionados 0,022 g de CAN, sílica (4 g) e 0,9 mL de bromo (2,62 g, 16 mmol). Após 16 h de reação, o meio reacional foi diluído com 30 mL de DCM, lavado com 30 mL de solução diluída de tiosulfato de sódio e depois com água. Depois de evaporada, a fase orgânica forneceu um sólido impuro, que foi recristalizado com DCM e hexano, para fornecer 5-bromo-salicilaldeído (**1c**) em 63% de rendimento (2,1 g). P.F. 101-103 °C (lit. 102-106 °C)

Síntese do 5-nitro-salicilaldeído (**1d**)⁴

A uma solução, resfriada a 0 °C, de **1a** (2,33 g, 19,1 mmol) em 13 mL de ácido acético, foram adicionados lentamente 1,72 mL de HNO₃ (65%). Após a adição do ácido, a reação foi aquecida a 50 °C por 30 minutos. Em seguida adicionou-se gelo picado ao meio e o precipitado foi filtrado e redissolvido em solução fervente de NaOH (1 mol L⁻¹). Depois de resfriada na geladeira, houve formação de um sólido que foi filtrado, acidificado com HCl (20%) e posteriormente, recristalizado em AcOH (20%) para fornecer o 5-nitro-salicilaldeído (**1d**) em 1,3 g (41% de rendimento). P.F. 124-125 °C (lit. 125-126 °C).

REFERÊNCIAS

- Davidson, D.; Bernhard, S. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3426.
- Mendonça, G.; Magalhaes, R.; Mattos, M.; Esteves, C.; Pierre, M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 4, 695.
- Wang, L.; Jing, H.; Bu, X.; Chang, T.; Jin, L.; Liang Y.; *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 80.
- Bieniek, M.; Michrowska, A.; Gulajski, L.; Grela, K.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 58757.

Tabela 1S. Condições empregadas na síntese da 3-carboxicumarina **9a**

Entrada ^a	Aldeído (mg)	Acido de Meldrum (mg)	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Massa 9a (mg)	Rendimento (%)
1	135,3	144,2	80	10	121,4	64
2	135,7	144,1	100	2	57,1	30
3	135,8	144,2	140	2	19,6	10

^aO reator de micro-ondas dedicado empregado foi o modelo Discover da marca CEM, a 200 W e agitação forte.

*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.

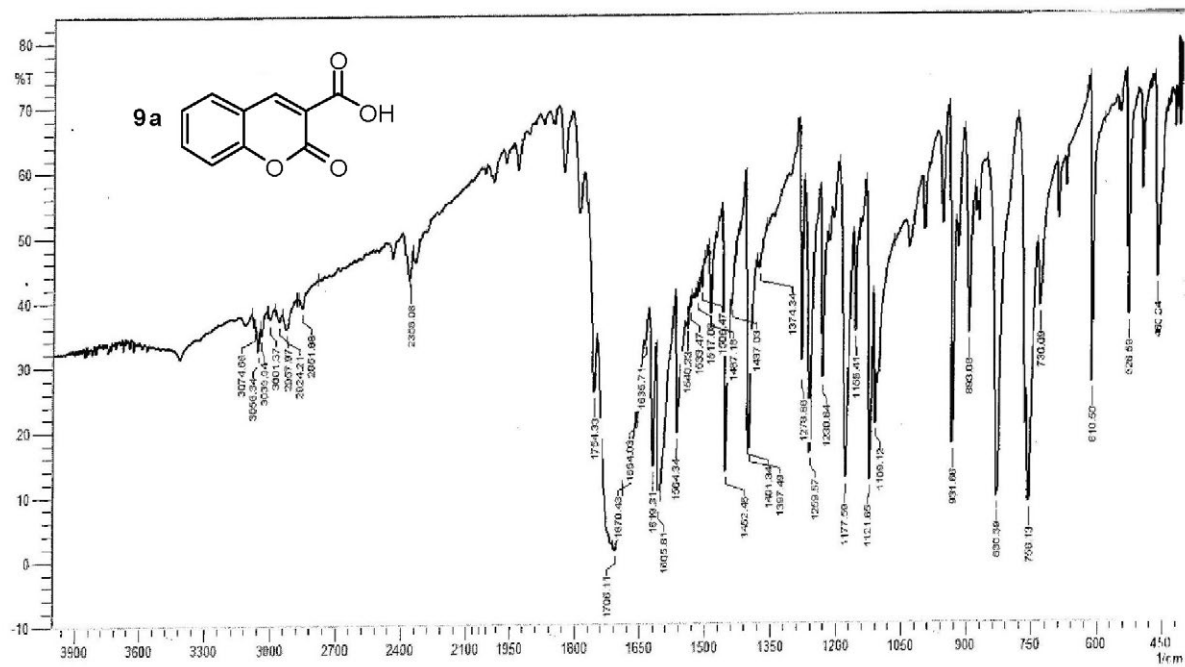


Figura 1S. Espectro de infravermelho (KBr) de 9a

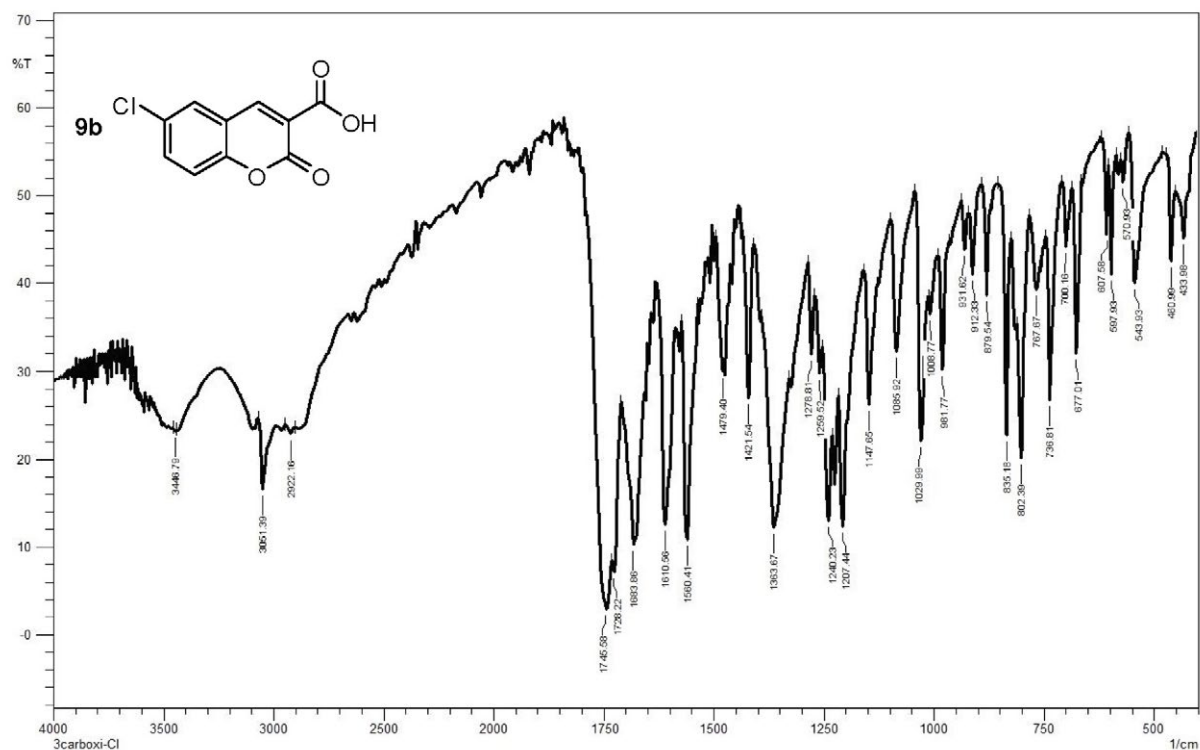


Figura 2S. Espectro de infravermelho (KBr) de 9b

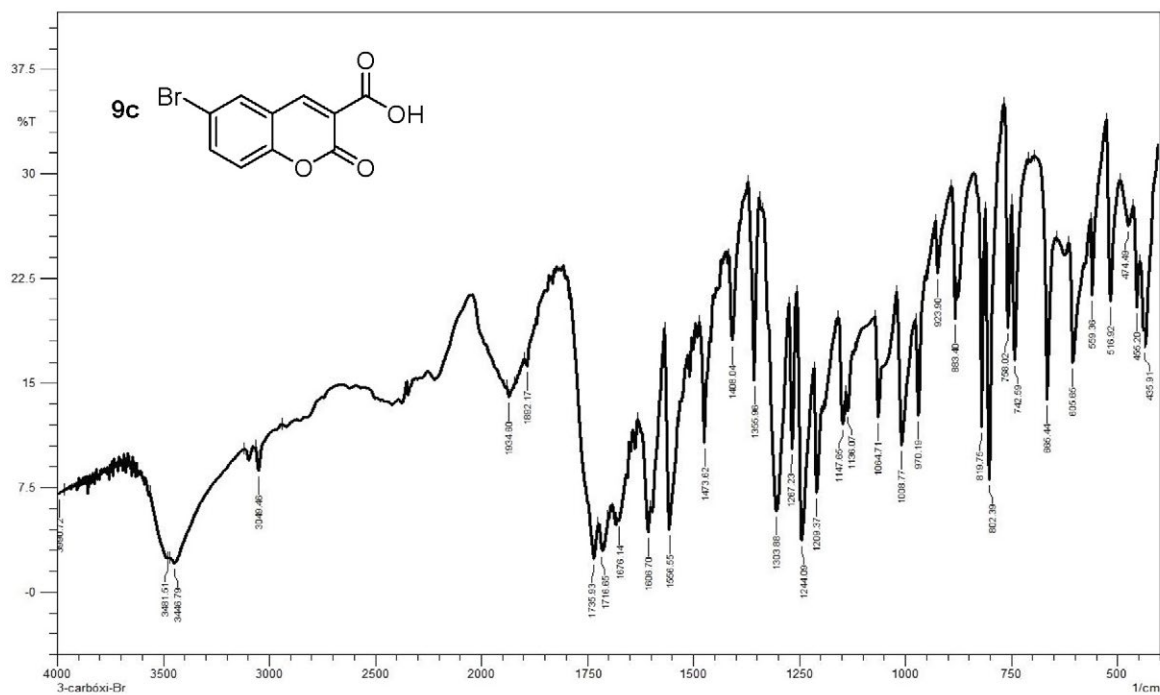


Figura 3S. Espectro de infravermelho (KBr) de 9c

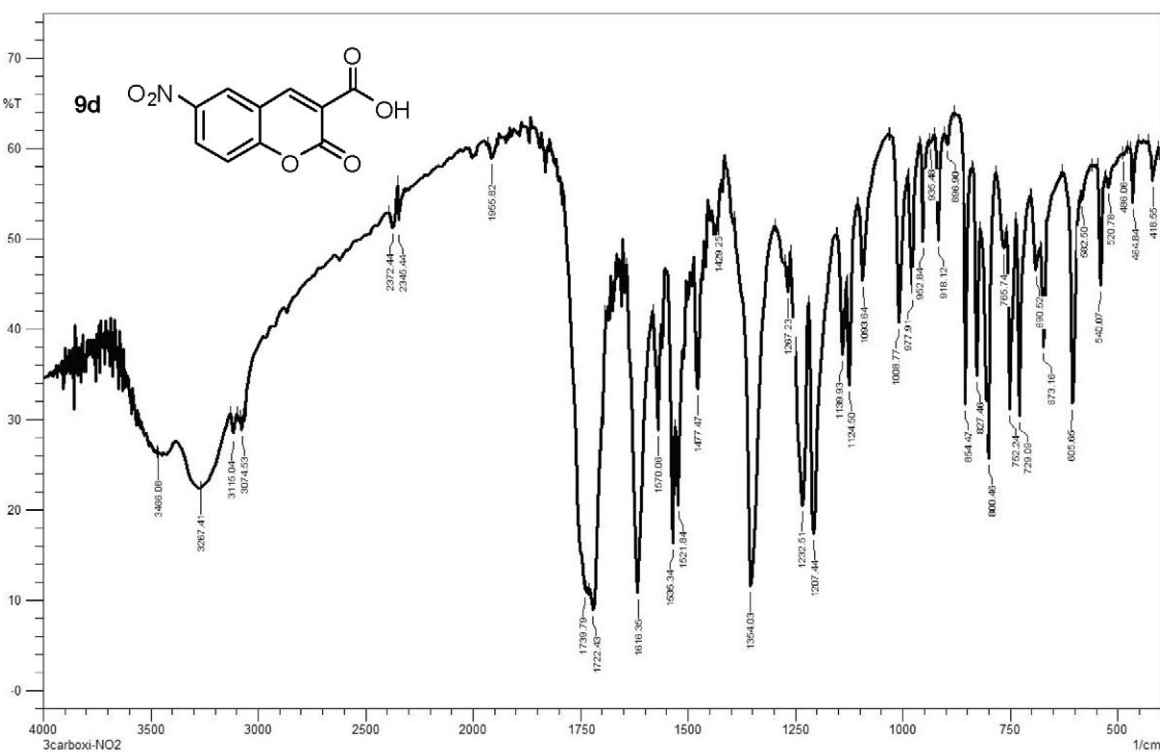


Figura 4S. Espectro de infravermelho (KBr) de 9d

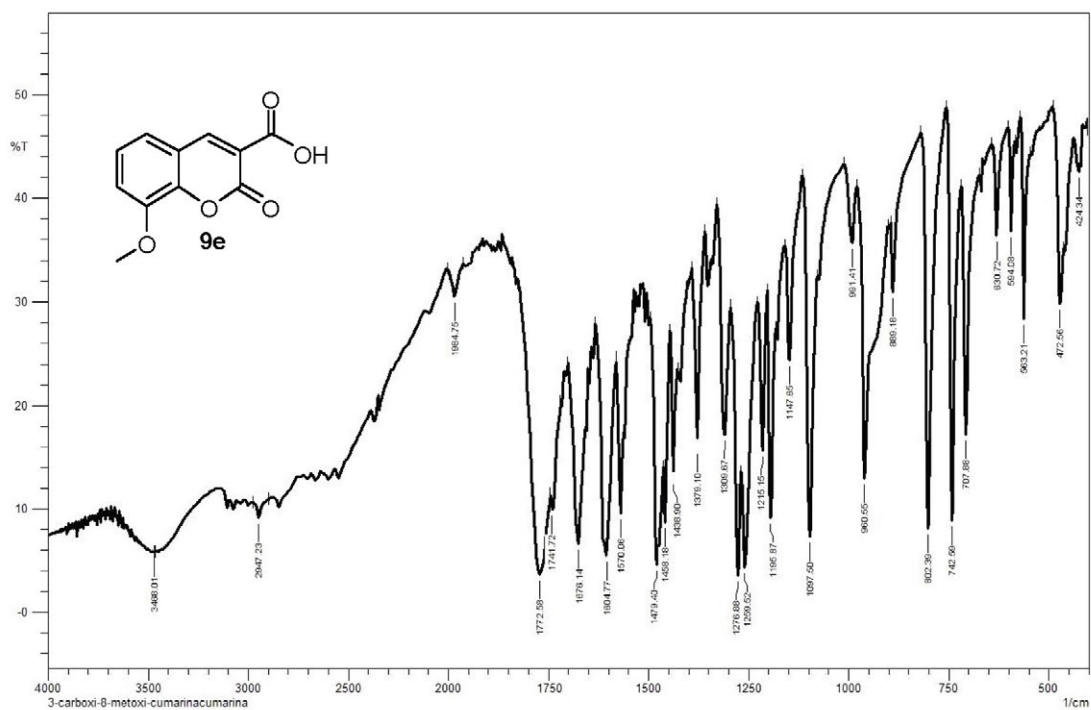


Figura 5S. Espectro de infravermelho (KBr) de **9e**

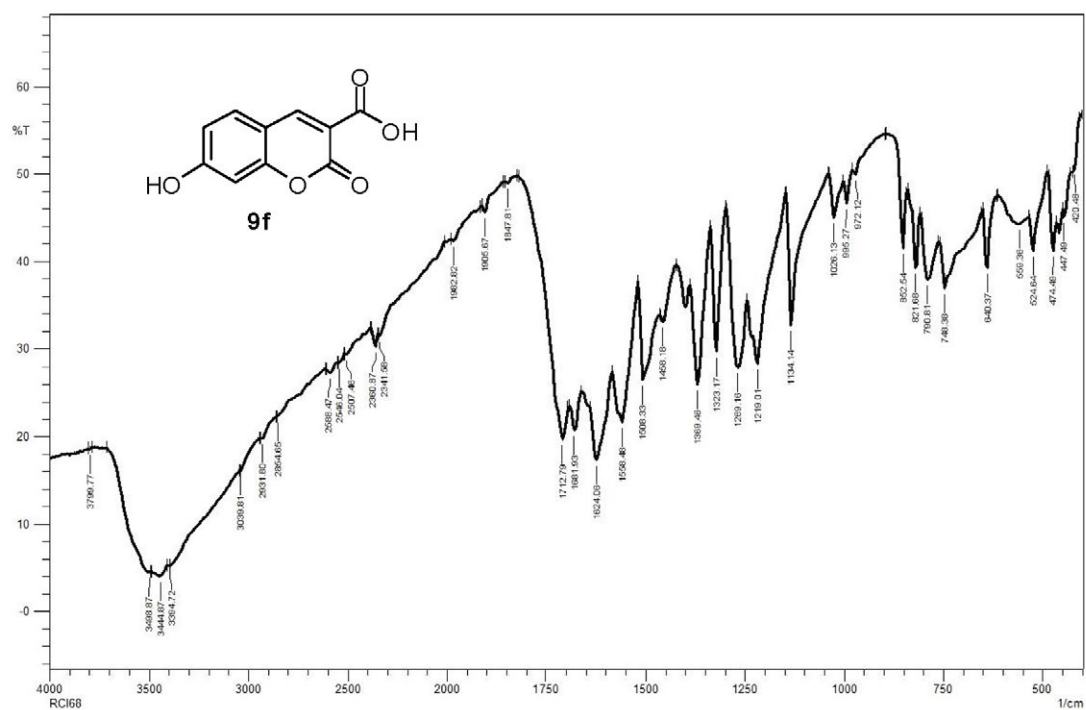


Figura 6S. Espectro de infravermelho (KBr) de **9f**

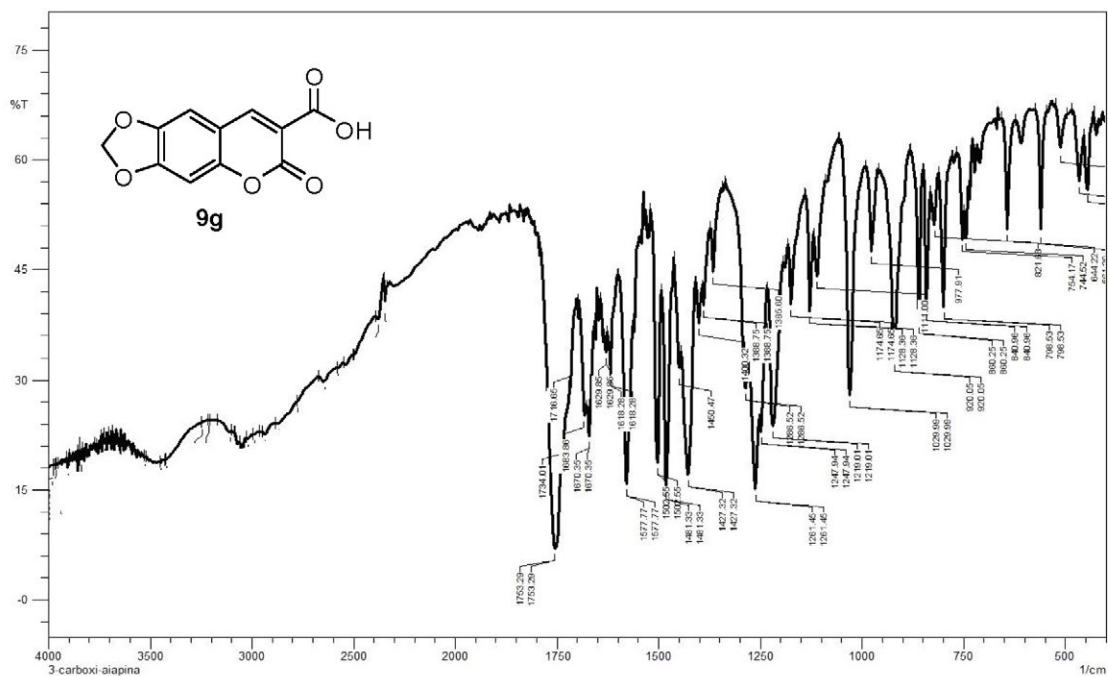


Figura 7S. Espectro de infravermelho (KBr) de 9g

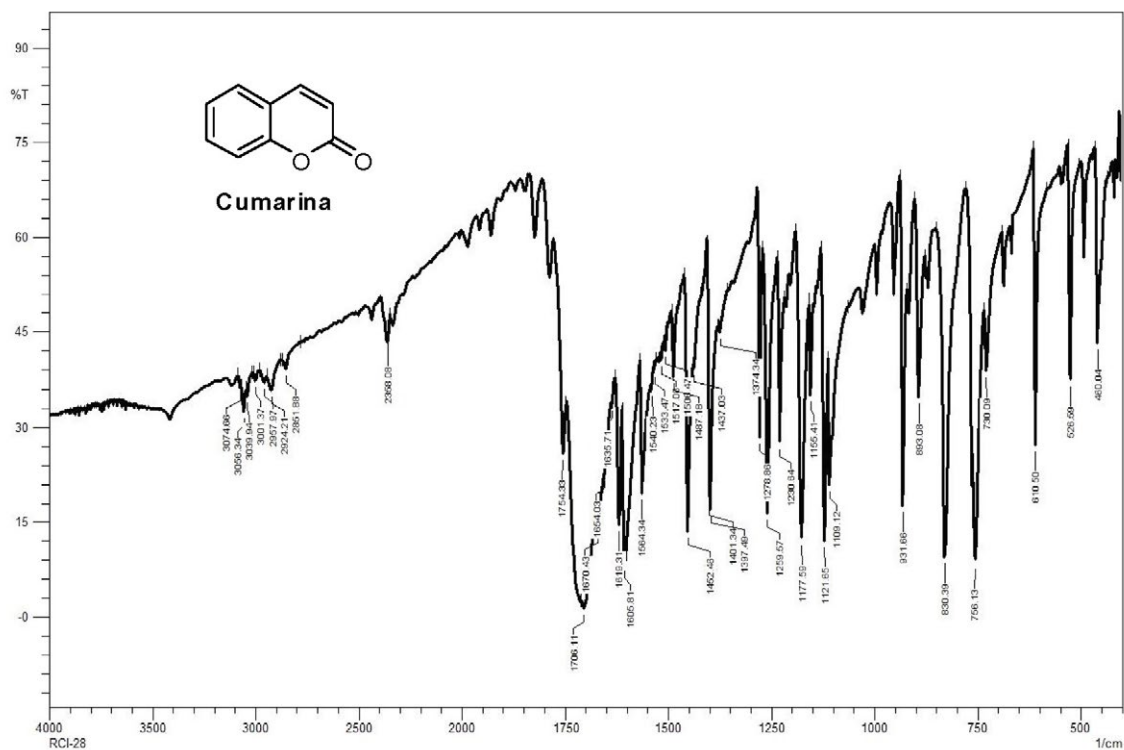


Figura 8S. Espectro de infravermelho (KBr) da cumarina

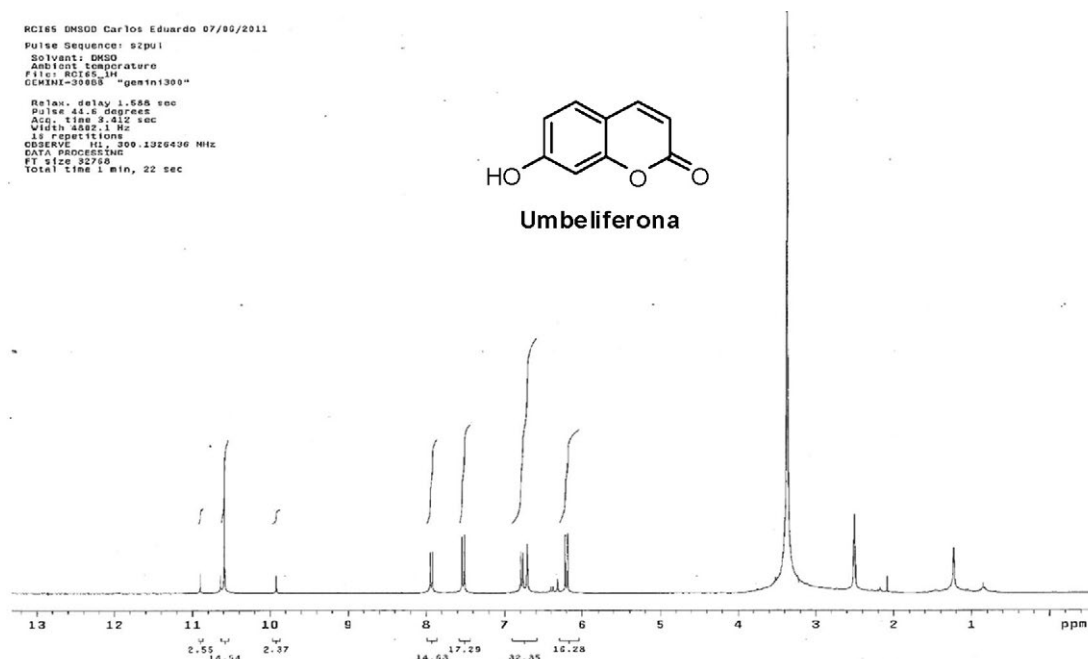


Figura 9S. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da umbeliferona

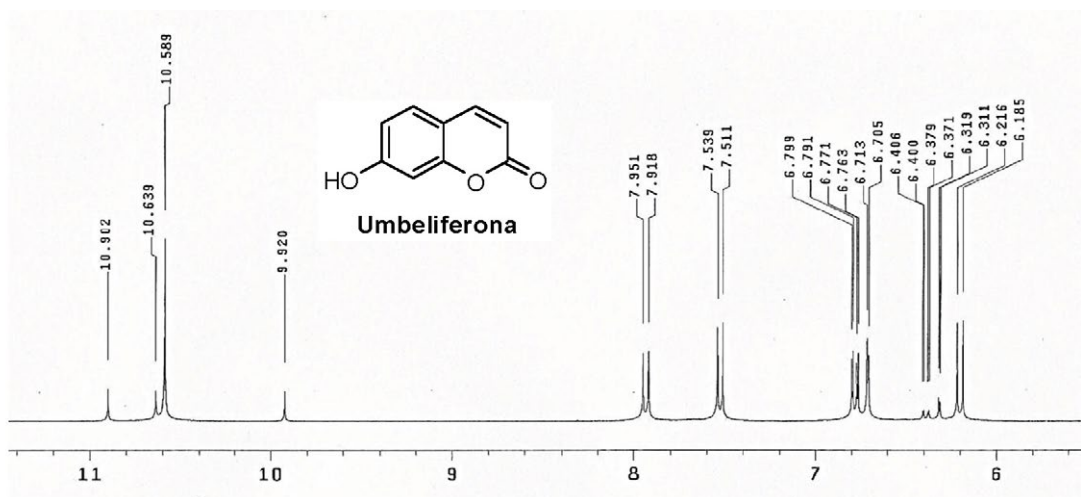


Figura 10S. Expansão do espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da umbeliferona

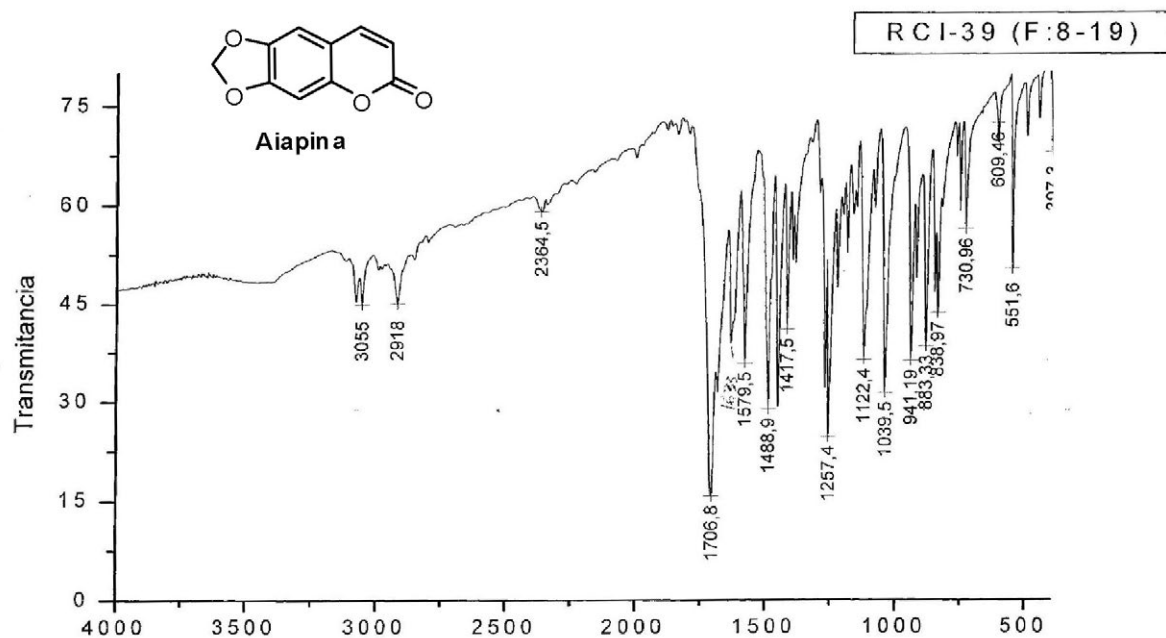


Figura 11S. Espectro de infravermelho (KBr) da aiapina

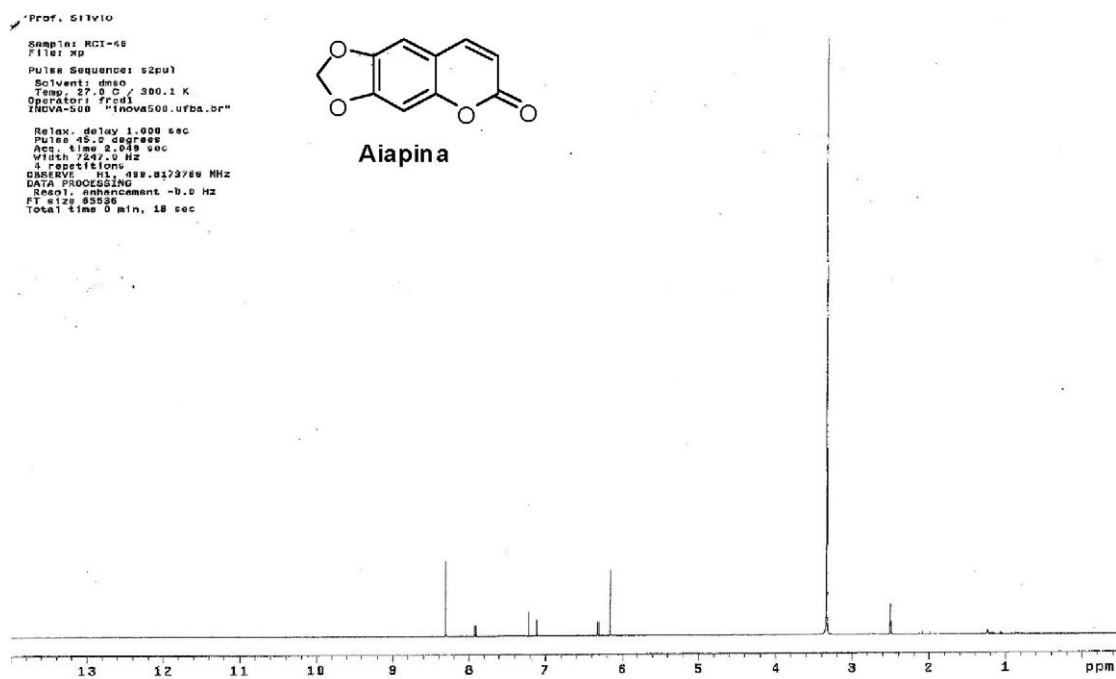


Figura 12S. Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) da aiapina

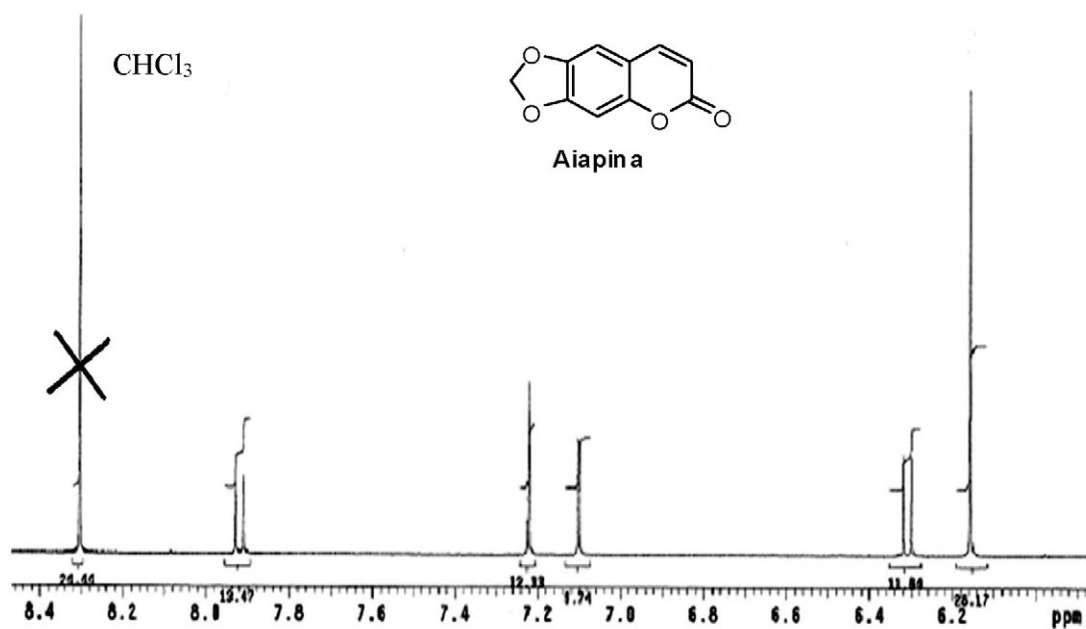


Figura 13S. Expansão do espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) da aiapina

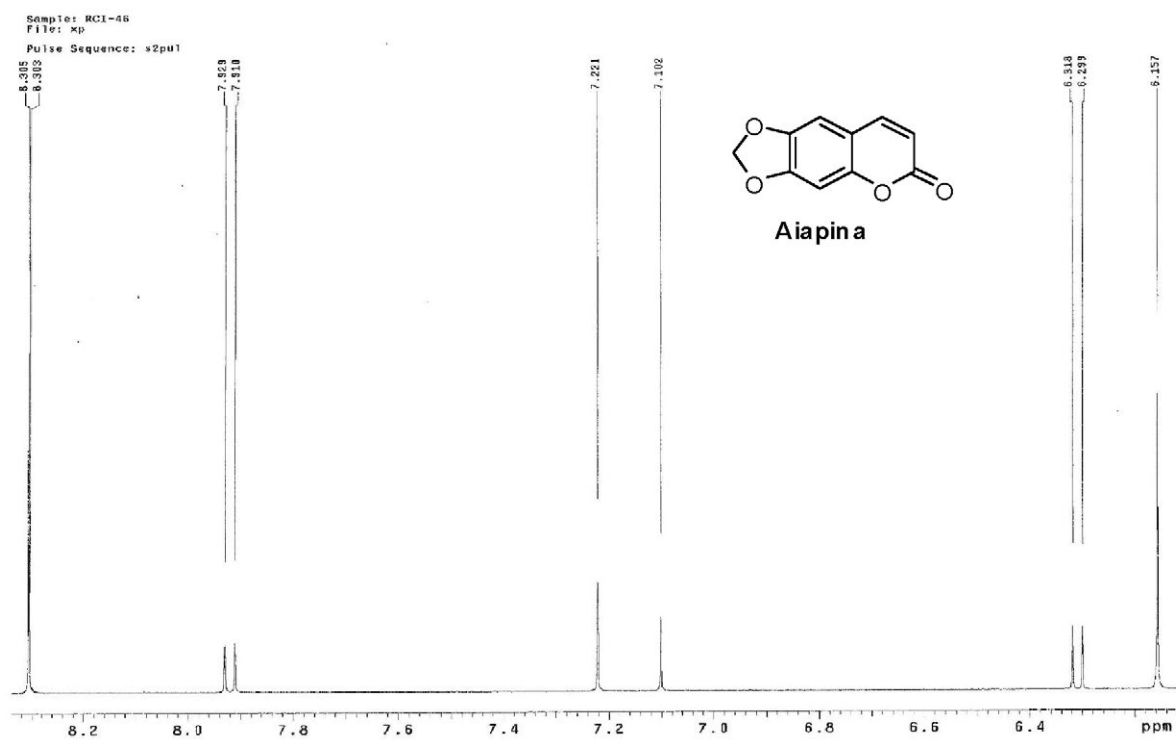


Figura 14S. Expansão do espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) aiapina

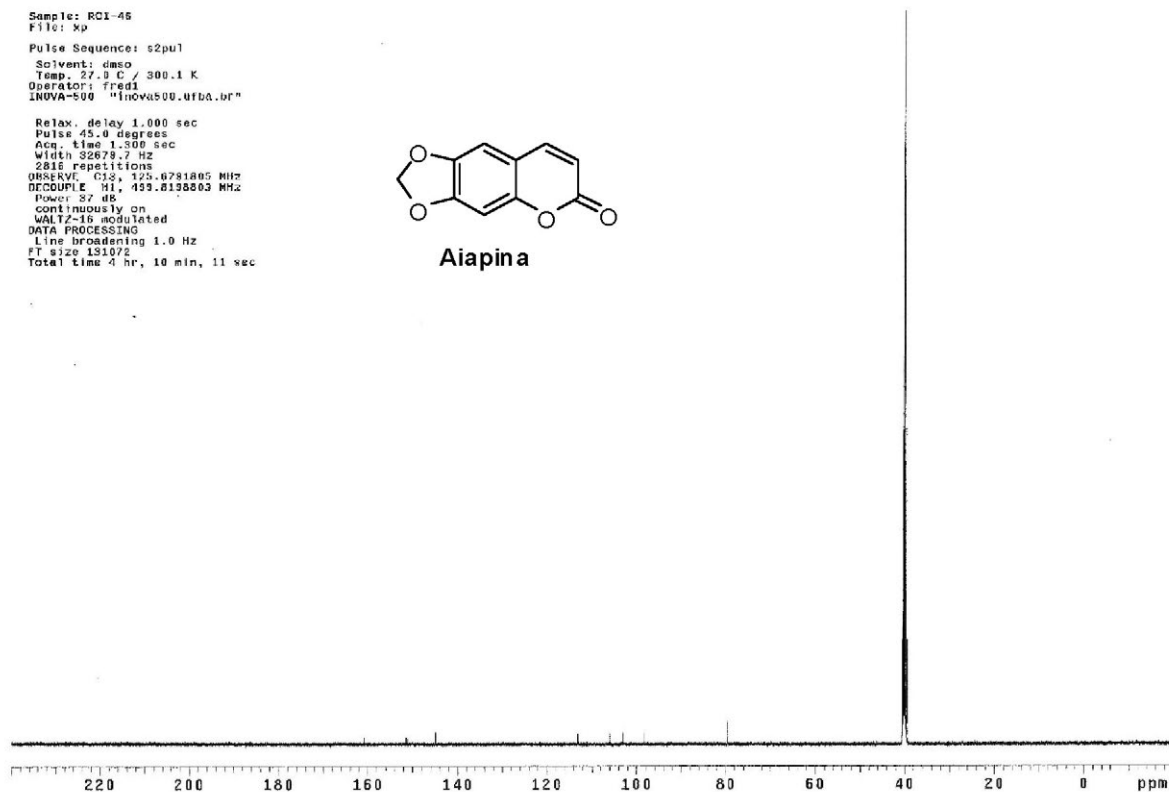


Figura 15S. Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) da aiapina

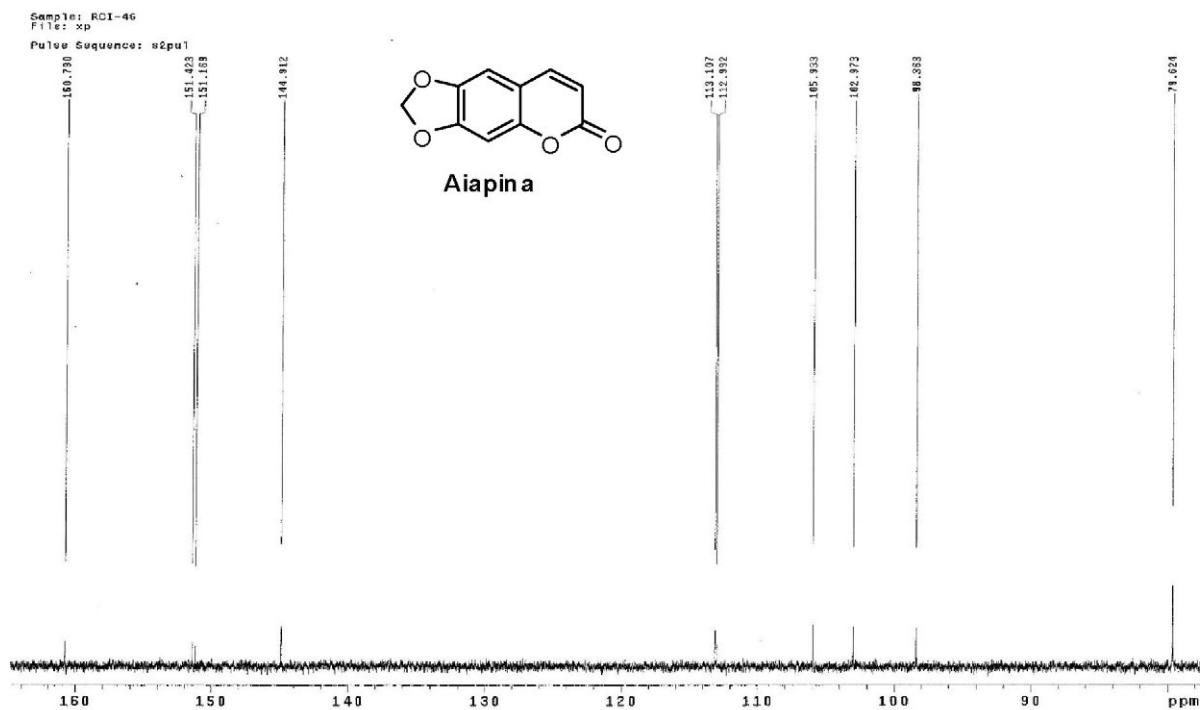


Figura 16S. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 500 MHz) da aiapina