

SÍNTESE DE 3-ARILCUMARINAS POR ARILAÇÃO FOTOREDOX COM [RU(BPY)₃]²⁺

Aluno: Yanne Szirovicza Chagas Lopes

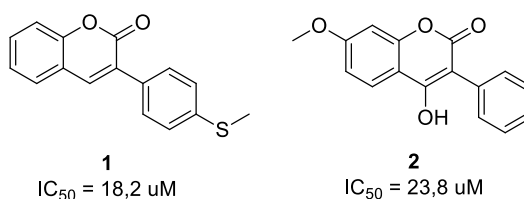
Orientadora: Camilla Djenne Buarque

Introdução

A catálise fotoredox refere-se à ocorrência da transferência de elétrons fotoinduzidos em reações de redução ou oxidação, onde o fotocatalisador excitado pela luz é capaz de doar ou receber elétrons, promovendo assim reações de oxirredução. Essa descoberta permitiu a formação de ligações não tradicionais em reações orgânicas.^[1] Os fotocatalisadores usualmente usados em síntese orgânica são, geralmente, compostos de coordenação polipiridínicos de rutênio e irídio. Enfim, a busca por novas aplicações de catálise fotoredox tornou-se um dos principais focos para a obtenção de metodologias inovadoras na área de Síntese Orgânica.^[2]

A formação de ligações C-C sp² são de grande importância na química orgânica. Uma das maneiras de realizar arilações é a reação de Meerwein, onde ocorre o acoplamento entre um sal de diazônio catalisado por cobre e compostos insaturado. A variação deste método é conhecida como Reação de Pschorr, onde o mecanismo radicalar é discutido para esses dois casos por oxidação de cobre(I) em cobre(II). Porém, esta reação apresenta desvantagens, dentre as quais podem-se citar o baixo rendimento e a formação de produtos secundários.^[3] Outro método para a obtenção de radicais aril é por meio da fotoindução, que possibilita iniciar transformações orgânicas com alta seletividade, como demonstrado por MacMillan. Esses radicais arílicos se ligam a ligações C=C via mecanismo de transferência de um elétron.^[4]

Nesse trabalho, escolheu-se utilizar esse tipo de catálise para obtenção de aril-cumarinas substituídas de interesse farmacológico. Estas aril-cumarinas são fortes candidatos a farmacos aintiviral, uma vez que algumas já existem relatos de ação anti- HIV e anti-HCV associada a estes compostos. No Esquema 1 são apresentados dois exemplos de 3-arilcumarinas com potencial ação anti-HIV.^[5]



Esquema 1

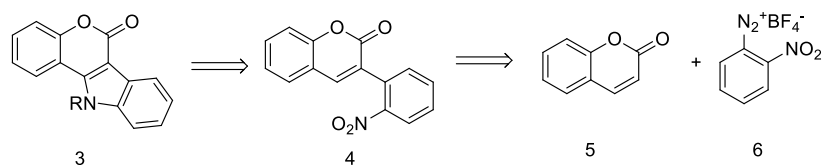
Objetivos

Realizar a síntese de 3-arilcumarinas através de arilações fotoredox de cumarinas com o fotocatalisador [Ru(bpy)₃]²⁺. Os intermediários aril-cumarinas serão também aplicados à síntese de azacumestanos.

Metodologia

A obtenção dos azacumestanos foi planejada em uma rota de duas etapas empregando a catálise fotoredox na etapa chave para a ligação C-C (Esquema 2). Na primeira etapa, a arilação das cumarinas será realizada pela catálise fotoredox utilizando sais de diazônio com

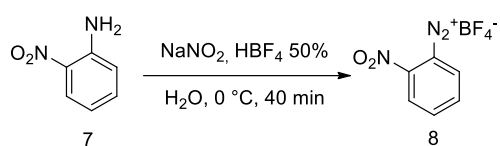
grupos nitro na posição 2. Após a ciclização reductiva via reação de Candogan-Sundberg, obteremos finalmente, os azacumestanos **3**.



Esquema 2

Resultados Parciais

A primeira etapa do trabalho foi a otimização da reação da cumarina **5** como sal de diazônio **8**. Primeiramente foi sintetizado **8** a partir da anilina **7**, disponível comercialmente (Esquema 3).



Esquema 3

A tabela de otimização (Tabela 1) foi baseada na metodologia proposta por Schroll et al (2012).^[4] Em condições anidra, foram escolhidos três solventes polares, sendo que o DMSO foi o que obteve melhor resultado. Em seguida foi realizada a otimização da concentração de fotocatalisador, sendo observado que 2 mol% é aquela que confere o melhor rendimento. O aumento da concentração para 4 mol% não surtiu efeito no rendimento, indicando que altas concentrações podem vir a prejudicar a reação. Por fim, foi constatado que a reação com apenas 1 hora de duração atinge o rendimento de 62%.

Tabela 1: Otimização da arilação fotoredox da cumarina.

Entrada	Solvente	Catalisador (mol%)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	DMF	4	24	Traço
2	CH ₃ CN	4	24	51
3	DMSO	4	24	53
4	DMSO	2	24	62
5	DMSO	1	24	40
6	DMSO	2	1	62

^a Rendimento purificado determinado após coluna cromatográfica.

Referências

- [1] Tucker, J.W. e Stephenson, C.R., *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1617-1622.
- [2] Romero, N.A. e Nicewicz, D.A., *Chem. Rev.* **2016**, 116(17), 10075-10166.
- [3] Ghosh, I. et al., *Accounts of Chemical.* **2016**, 49, 1566-1577.
- [4] Schroll, P. et al. *ChemistryOpen*, **2012**, 1, 130-133.
- [5] Keri, R.S. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 100, 257-269.