

## SÍNTESE TOTAL E MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL DE PRODUTOS NATURAIS COM POTENCIAL FARMACOLÓGICO: HÍBRIDOS CUMARINICOS

Ricardo Cruz Nascimento<sup>2</sup>, Leonardo de Oliveira Aguiar<sup>3</sup>.

### RESUMO

As cumarinas são uma classe de substâncias comuns em diversas plantas, atuando como metabólitos especializados que se destacam por apresentar grande variedade de atividades biológicas, e a síntese de compostos híbridos com fragmentos bioativos tem despertado interesse pela possibilidade de gerar moléculas inéditas com maior atividade biológica que seus precursores. O presente trabalho tem o objetivo de descrever as metodologias aplicadas na síntese de híbridos entre hidroxycumarinas e outros grupos farmacóforos e mostrar os resultados obtidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Atividade biológica, cumarinas, eugenol, mentol, síntese de Williamson, timol.

### TOTAL SYNTHESIS AND STRUCTURAL MODIFICATION OF NATURAL PRODUCTS WITH PHARMACOLOGIC POTENTIAL: COUMARIN HYBRIDES

### ABSTRACT

Coumarins are a class of substances commonly found in various plants, acting as specialized metabolites distinguished by a wide range of biological activities. The synthesis of hybrid compounds with bioactive fragments has attracted interest due to the potential to generate novel molecules with enhanced biological activity compared to their precursors. The present work aims to describe the methodologies applied in the synthesis of hybrids between hydroxycoumarins and other pharmacophoric groups, as well as to present the results obtained.

**KEYWORDS:** Biological activity, Coumarins, eugenol, menthol, thymol, Williamson synthesis.

### INTRODUÇÃO

As cumarinas constituem uma classe de compostos orgânicos que apresentam uma estrutura composta por um anel pirano fundido a um anel benzênico, sendo comumente encontradas em plantas, mais de mil derivados cumarínicos naturais já foram isolados e caracterizados, gerando grande interesse devido suas propriedades biológicas, como atividade anticâncer, antimicrobiana, antifúngica, etc (CARNEIRO et al., 2020).

Essa classe possui estrutura molecular simples e de fácil obtenção em larga escala via síntese química, conferindo às metodologias sintéticas pronunciada vantagem, em comparação com os procedimentos de isolamento a partir de fontes

naturais. As cumarinas podem ser sintetizadas através de várias metodologias, dentre as quais está a condensação de Pechmann (LONČARIĆ et al., 2020).

Outros compostos com atividade antifúngica são facilmente obtidos a partir de óleos essenciais, como o eugenol extraído do cravo da Índia (*Syzygium Aromaticum*), o mentol obtido a partir da hortelã (*Mentha spicata*) e timol do orégano (*Origanum vulgare*) (JÚNIOR et al., 2025; SILVA et al., 2012; SOFÍA et al., 2015).

A síntese de híbridos cumarínicos constitui uma área de pesquisa promissora, sendo assim, foram planejadas rotas sintéticas a fim de obter-se substâncias inéditas (ou pouco estudadas) com potenciais aplicações farmacológicas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Os solventes e reagentes foram obtidos comercialmente, respectivamente das marcas Synth e Sigma-Aldrich. O progresso das reações foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) e, após conclusão, os solventes foram removidos em rotaevaporador e em seguida os produtos foram separados por cromatografia em coluna, utilizando sílica como fase estacionária e hexano/acetato de etila como fase móvel e então caracterizados por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Foram planejadas as sínteses de três hidroxycumarinas baseadas na condensação de Pechmann, onde a reação entre um fenol e um  $\beta$ -cetoéster é catalisada por um ácido de Lewis para formar a cumarina correspondente. Primeiramente, para obter a 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona, foram adicionados a um balão de reação resorcinol, acetoacetato de etila e ácido sulfúrico resfriado, que foram submetidos a agitação constante por 2h (NUNEZ, 2019). Para a obtenção da 6-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona e da 8-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona utilizou-se hidroquinona e catecol respectivamente, acetoacetato de etila, cloreto de ferro(III) hexahidratado e tolueno (solvente) que foram adicionados a um balão de reação e aquecidos sob refluxo e agitação constante por um período de 16h (PRATEEPTONGKUM; DUANGDEE; THONGYOO, 2015).

A partir das cumarinas sintetizadas e da umbeliferona comercial, fez-se a inserção de uma cadeia carbônica à hidroxila livre (síntese de Williamson). Para cada reação, adicionou-se respectiva cumarina, 1,4-dibromobutano, carbonato de potássio e butanona (solvente) em um balão de reação. As misturas reacionais foram submetidas a aquecimento sob refluxo e agitação constante por 12h.

Por fim, os produtos obtidos foram submetidos a outra reação de síntese de Williamson, com a mesma metodologia, na tentativa de adicionar eugenol, mentol e timol na outra extremidade do reagente halogenado.

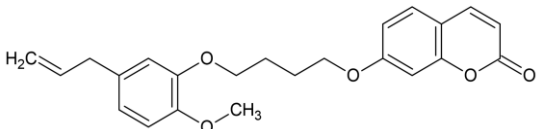
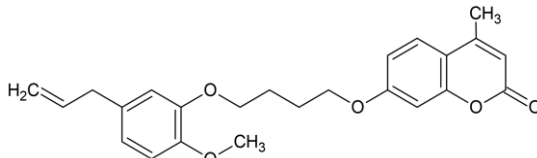
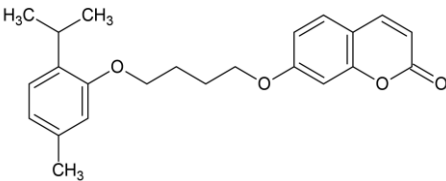
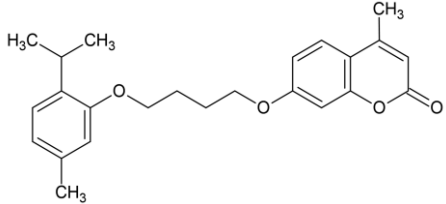
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das cumarinas preparadas a partir dos dihidroxifenóis apenas a 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona foi obtida com sucesso com rendimento de 74%, sendo confirmada pelo seu ponto de fusão, de aproximadamente 170 °C.

A cumarina sintetizada e a umbeliferona comercial foram alquiladas em suas hidroxilas, e os produtos confirmados por RMN de  $H^1$ . Obtiveram-se a 7-(4-(4-bromobutoxi)-4-metil-cromen-2-ona (67% de rendimento) e a 7-(4-(4-bromobutoxi)-2H-cromen-2-ona (89%).

A inserção do eugenol e do timol no local do bromo foram realizadas com sucesso, sendo comprovadas por espectroscopia de RMN de  $H^1$ , contudo, a inserção do mentol não foi concluída, sendo explicado pela sua estrutura, que não apresenta anel aromático, o que eleva seu pKa tornando-a menos suscetível à desprotonação.

**TABELA 1:** Produtos obtidos e rendimentos.

Estrutura do produto final	Nome	Rendimento
	7-(4-(4-álil-2-metoxifenoxi)butoxi)-2H-cromen-2-ona	50%
	7-(4-(4-álil-2-metoxifenoxi)butoxi)-4-metil-cromen-2-ona	40%
	7-(4-(2-isopropil-5-metilfenoxi)butoxi)-2H-cromen-2-ona	29%
	7-(4-(2-isopropil-5-metilfenoxi)butoxi)-4-metil-cromen-2-ona	20%

Fonte: elaborado pelos autores

## CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES

Foram sintetizados quatro compostos que serão submetidos a ensaios para testar possíveis atividades biológicas, em especial a capacidade antifúngica e, espera-se demonstrar que a síntese de híbridos cumarínicos representa uma via promissora para o desenvolvimento de novas substâncias com potencial farmacológico.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CARNEIRO, A. et al. Trending Topics on Coumarin and Its Derivatives in 2020. **Molecules**, Basel, v. 26, n. 2, p. 501, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26020501>.
2. JÚNIOR, J. K. et al. Antifungal effect of eugenol on *Candida parapsilosis* strains isolated from the oral cavity of healthy individuals. **Brazilian Journal of Biology**, São Carlos, v. 85, e286707, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.286707>.
3. LONČARIĆ, M. et al. Recent Advances in the Synthesis of Coumarin Derivatives from Different Starting Materials. **Biomolecules**, Basel, v. 10, n. 1, p. 141, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom10010151>.
4. NUNEZ, W. E. R. Estudo Mecanoquímico Da Reatividade Da 3 , 4- Estudo Mecanoquímico Da Reatividade Da 3,4-dibromofuran-2-(5H)-ona na síntese de homo-aldois e heteropoliciclos. 2019. 2019.
5. PRATEEPTONGKUM, S.; DUANGDEE, N.; THONGYOO, P. Facile Iron(III) Chloride Hexahydrate Catalyzed Synthesis of Coumarins. **Arkivoc**, Gainesville, p. 248-258, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.947>.
6. SILVA, F. et al. Evaluation of antifungal activity of essential oils against potentially mycotoxigenic *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 22, n.5, p. 1002-1010, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000052>.
7. SOFÍA, B. et al. Evaluación de timol para el control antifúngico sobre películas de pintura. **Revista Matéria**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 3, p. 699-704, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1517-707620150003.0073>.