

Síntese de *N*-aril-azacumestanos via arilação fotoredox de cumarinasLeonardo S. A. Carneiro¹ (PG), Yanne S. C. Lopes¹ (IC), Rachel C. V. Novas¹ (IC), Camilla D. Buarque^{1*} (PQ)¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, PUC-Rio. Departamento de Química. Rua Marques de São Vicente 225, Gávea, Rio de Janeiro.

* camilla-buarque@puc-rio.br

Palavras Chave: azacumestano, arilação, fotoredox, cumarina.

Introdução

Cumestanos são metabólitos secundários de plantas que possuem atividades biológicas tais como anti-inflamatória, anti-hemorrágica, antioxidante e antimicrobiana¹. Seu análogo de nitrogenado (Esquema 1), conhecido como azacumestano, mostrou inibição antitumoral da angiogênese e atividade estrogênica². Além desses estudos, poucos exemplos na literatura descrevem a síntese desse composto. O objetivo deste trabalho é descrever uma nova rota sintética para alcançar os azacumestanos através da catálise fotoredox como o passo chave.

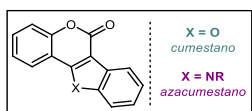


Figura 1. Estrutura do cumestano e azacumestano.

Resultados e Discussão

A síntese proposta parte da reação da 4-hidroxycumarina (**1**) e de diferentes anilinas (**2**) para obter 4-(aminofenil)-cumarinas (**3**) (Figura 2). Os compostos foram obtidos com rendimentos entre 45 a 91%. Em seguida, esses intermediários **3** foram submetidos a arilação fotoredox utilizando sais de diazônio (**4**) induzida por luz azul no carbono C3 com [Ru(bpy)₃]Cl₂·6H₂O e os produtos arilados (**5**) foram obtidos com rendimentos de até 95%. Finalmente, o anel indólico foi formado pela construção da ligação C-N a partir de amina oxidativa de **5a** empregando iodo hipervalente. Assim, o azacumestano **6** foi obtido em rendimento de 46%.

É descrito na literatura que sais de diazônio são reduzidos por fotocatalisadores na presença de luz visível gerando radicais fenila,³ e uma vez formados, podem ser adicionados ao carbono C3. O estudo dessa etapa via Teoria do Funcional da Densidade Conceitual (CDFT, em inglês) para verificar a

reatividade dos radicais e das cumarinas. A partir dos parâmetros de potencial químico (μ^0), eletrofilicidade (ω^0) e nucleofilicidade (N^0) globais (Tabela 1), foi possível observar que o fluxo da transferência de carga vai da cumarina para o radical fenila, sendo o primeiro atuando como espécie de nucleófilo e o segundo como eletrófilo. No caso do produto **5g** há inversão de μ^0 e o radical atua como nucleófilo. Ao analisar N^0 pode-se admitir que ele é um nucleófilo fraco, o que poderia explicar a reação não ter apresentado formação de produto.

Tabela 1. Parâmetros de reatividade para adição de radicais fenila a **3**. Nível de teoria: (U)B3LYP/6-31+G(d)

	μ^0 (eV)	ω^0 (eV)	N^0 (eV)
4	R ² = H	-4.24	2.02
	R ² = OMe	-4.29	2.06
	R ² = NO ₂	-4.96	2.75
		μ^0 (eV)	
3	R ¹ = H	-3.72	
	R ¹ = OMe	-3.52	
	R ¹ = NO ₂	-4.49	

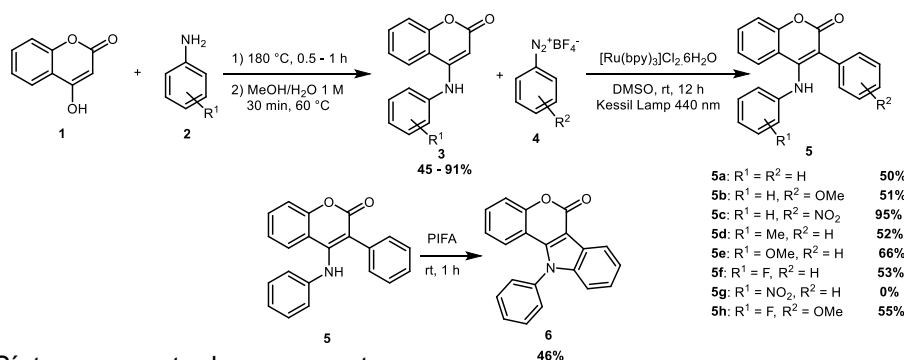
Conclusões

Através da rota proposta foi possível obter o azacumestano **6**, sendo a última etapa em trabalho atualmente de otimização. A CDFT pôde explicar alguns dos rendimentos obtidos na etapa de arilação fotoredox.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ e DQ/PUC-Rio.

¹ Nehybova, T.; Smarda, J.; Benes, P. *Anti-Cancer Agents ME*. **2014**, *14*, 1351; ² Cheng, C.; Chen, W.-W.; Xu, B.; Xu, M.-H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11501; ³ Hering, T.; Hari, D.P.; König, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*(22), 10347.



Esquema 1. Síntese proposta do azacumestano.