

Aplicação do heteropoliácidos $H_3PW_{12}O_{40}$ em síntese de β -aminocarbonílico via reação de Mannich.

Anielle Fernandes bernardes*¹ (IC), Luciana Machado Ramos¹(PQ)

*anielle.quimica@gmail.com

¹Química Licenciatura, UEG-CCET, Anápolis-Goiás, Brasil

Resumo: A busca por compostos que apresentam atividade biológica e que sua metodologia que se enquadre nos princípios da química verde, vem crescendo na atualidade. Nesse contexto destacam-se as reações multicomponentes (RMC) que exibem vantagens específicas quando comparadas as reações lineares, como grande economia atômica e não necessidade de isolamento de intermediário. Como exemplo de RMC, uma atenção especial é dada à reação de Mannich que é uma aminoalquilação útil na preparação de β -aminocompostos. O mecanismo que rege esta reação desperta interesse científico, pois os produtos provenientes dessas reações são formados tanto por catálise ácida ou básica. No âmbito medicinal, a reação de Mannich dispõe de inúmeros benefícios para construção de compostos que apresenta biatividade. Desta forma o trabalho terá como metodologia a reação de Mannich que permite a formação de produtos que podem ter atividade biológica. As condições reacionais foram analisadas através de um estudo sistemático de diferentes catalisadores, dentre eles o heteropoliácido que é um ácido de Bronsted-lowry altamente forte e reutilizável atendendo aos parâmetros da química verde. Obtendo-se rendimentos que variou entre 4% e 76%. Posteriormente foi realizado as caracterizações confirmando o composto obtido 1,3-difenil-3-(fenilamino)-1-Propanona via reação Mannich, para o estudo de toxicidade frente ao composto.

Palavras-chave: Reações multicomponentes, Mannich, Química verde

Introdução

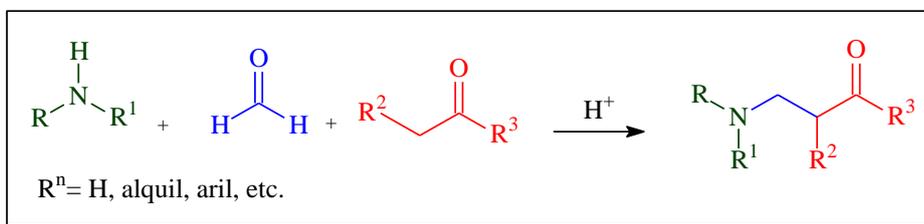
Atualmente a uma crescente busca por novos fármacos que sejam eficientes e trazem alívio e cura de diversas patologias, deste modo o objetivo de muitas pesquisas científicas é a construção de compostos que tenham eficácia farmacológica e gerem menos resíduos ao ambiente (XING-HUA, et al., 2013).

Nessa perspectiva destacam-se as reações multicomponentes (RMC) que são reações convergentes onde se combinam três ou mais reagentes em uma única etapa, promovendo a formação de moléculas com maior economia atômica, flexibilidade em gerar compostos com variedades de grupos funcionais e não há necessidade de isolamento de intermediário (MAO; WAN; PAN, 2009; BATALHA, 2012; TIETZE 1996).

Deste modo as RMC apresentam metodologia se enquadra nos princípios da química verde, os quais visam a prevenção, economia de átomos, síntese de produtos menos perigosos, diminuição de formação de derivados, uso de fontes renováveis de matéria-prima entre outros (FARIAS; FÁVARO, 2011; DINANATH, 2013).

Na RMC de Mannich é uma aminoalquilação (Esquema 1) que pode ocorrer tanto em meio ácido ou básico (ROGERIO, VITÓRIO, KUMMERLE, 2016).

Esquema 1. Síntese de β -amino cetonas a partir da reação de Mannich.



Fonte: Adaptado de MARQUES, et al., 2012.

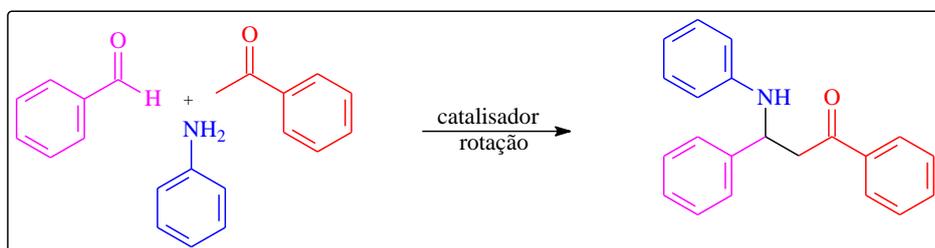
Os adutos de Mannich apresentam grande potencial farmacológico, pois exibem atividade biológica tais como; antifúngica, antitumoral, anti-inflamatório, analgésico, anticonvulsivo, entre outros (ROMAN, 2015).

Portanto a pesquisa teve como objetivo a síntese de compostos bioativos que agregara grande relevância científica nas pesquisas referentes aos produtos de Mannich, visando melhores condições reacionais e adotando os parâmetros da química verde.

Material e Métodos

Em um balão de fundo redondo foram adicionados: 50 mg de catalisador, 3 mmol de acetofenona, 3 mmol de benzaldeído e 3 mmol de anilina, deixando sob agitação e em temperatura ambiente por 24h, conforme esquema 2 abaixo:

Esquema 2. Reação de Mannich usada no experimento



Os catalisadores que foram avaliados são ácidos e bases de Lewis e Bronsted: HPW, líquido iônico, Nitrato cerium amoniacal, FeCl_3 , CuCl_2 , Dietilamina, Diácido imidazol, $\text{MAI} \cdot \text{Cl}^-$ e diácido de HPW (híbrido de HPA com líquido iônico).

Posteriormente o produto formado foi purificado, verificado o rendimento e a aferição do ponto de fusão, além da caracterização.

Resultados e Discussão

A primeira etapa caracterizou-se pela escolha do catalisador, deste modo montou-se sistemas com a mesma quantidade dos reagentes de partida e diferentes catalisadores, conforme a tabela 1.

Tabela 1. Rendimentos em função dos catalisadores.

Entrada	Catalisadores	Rendimento (%)*
1	HPW	76
2	Diácido imidazol	20
3	Nitrato cerium amoniacal	54
4	FeCl ₃	71
5	CuCl ₂	10
6	Dietilamina	4
7	MAI.Cl ⁻	37
8	Diácido de HPW	31

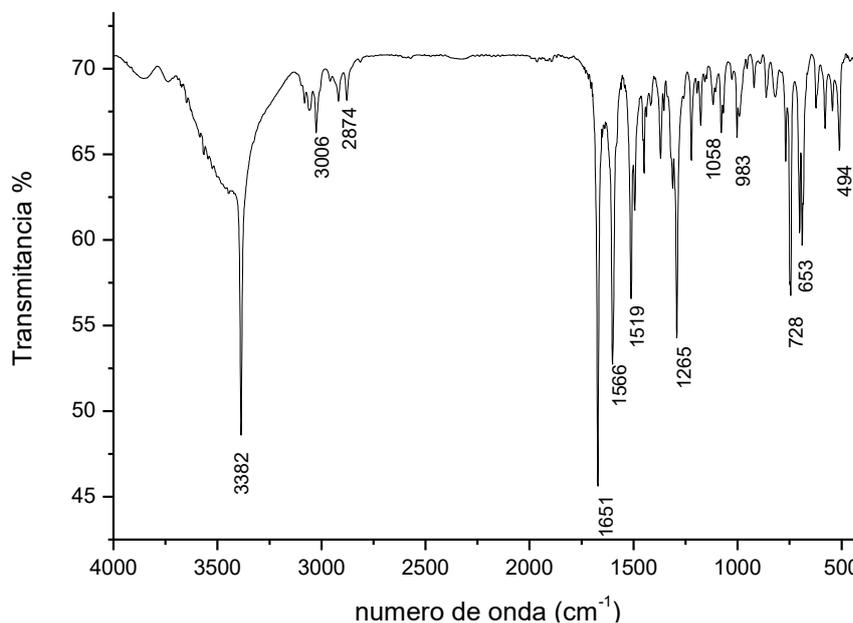
* Condições: 3mmol acetofenona, 3mmol benzaldeido, 3mmol anilina, sob agitação em temperatura ambiente por 24h.

A partir das análises realizadas ficou evidenciado que o melhor catalisador para reação de Mannich foi o HPW com rendimento de 76%. Esse alto rendimento é devido há algumas propriedades do HPW, pois é um heteropoliácido (HPA) do tipo Keggin e esses catalisadores possui algumas vantagens quando comparados aos tradicionais ácidos inorgânicos.

Os HPAs são ácidos de Bronsted-lowry altamente forte o que promove um maior rendimento quando usados como catalisadores, são considerados como aliados na proposta em síntese limpa, por serem reutilizáveis.

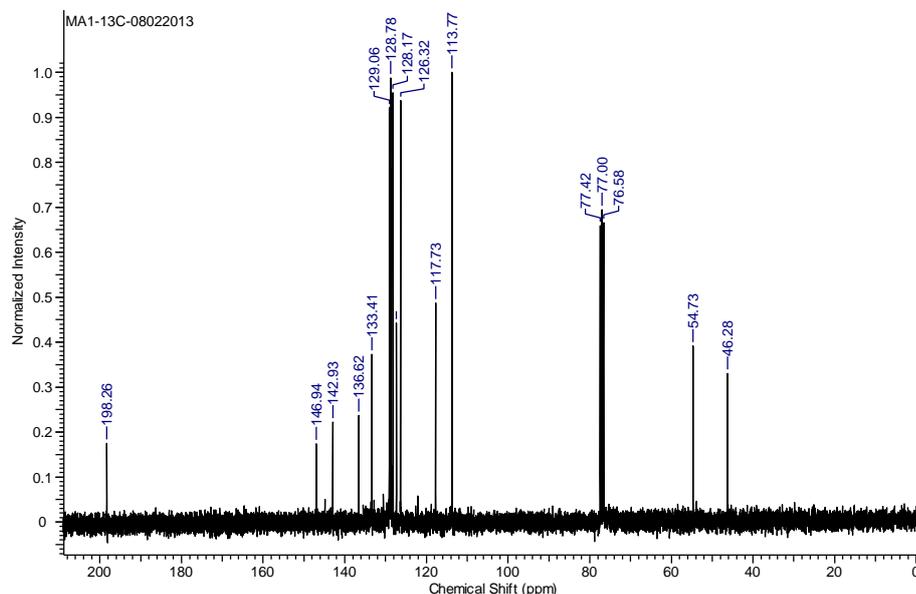
O espectro de infravermelho abaixo na (Figura 1) apresenta em 3385 estiramento de NH, em 302 cm⁻¹ c estiramento de HC sp², em 2865 cm⁻¹ estiramento de HC sp³, em 1662 cm⁻¹ estiramento de C=O de cetona, em 1591 cm⁻¹, 1499 cm⁻¹, 1448 cm⁻¹, três bandas características de C=C de aromático, em 1285 cm⁻¹ CN, em 775 cm⁻¹ deformação de HC aromático.

Figura 1. Espectro de infravermelho do composto 1,3-difenil-3-(fenilamino)-1-Propanona.



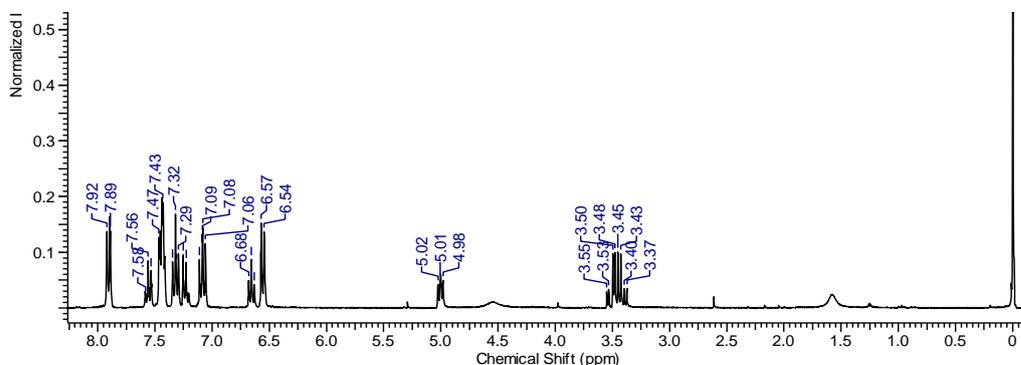
O espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) abaixo (Figura 2), apresenta quinze picos característicos de Carbonos do composto 1,3-difenil-3-(fenilamino)-1-Propanona e um pico em 77.00ppm característico do solvente utilizado na análise. Os valores de deslocamento em ppm foram: 198.26 (C3), 146.94 (C8), 142.93 (C12), 136.62 (C4), 133.41 (C7), 129.06 (C10), 128.78 (C5, C6 e C14), 128.17 (C13), 126.32 (C15), 117.73 (C11), 113.77 (C9), 54.73 (C2) e 46.28 (C1).

Figura 2. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1,3-difenil-3-(fenilamino)-1-Propanona



De acordo com o espectro de RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm) abaixo (Figura 3) há três sinais dupletos, sete tripletos e dois duplos dupletos do “C3”. Os sinais apresentados pelo espectro são: 3.41 (dd, 1H de CH₂ em C2, *J* = 7.5 Hz), 3.51 (dd, 1H de CH₂ em C2, *J* = 6.0 Hz), 5.00 (t, 1H de CH em C1, *J* = 6.0 Hz), 6.56 (d, 1H, CH em C9, *J* = 9,0 Hz), 6.65 (t, 1H de CH em C11, *J* = 7.5 Hz), 7.23 (t, 1H, CH em C10, *J* = 7.5 Hz), 7.31 (t, 1H de CH em C15, *J* = 7.5 Hz), 7.42-7.47 (m, 2H de CH em C13 e C14), 7.46 (t, 1H de CH em C6, *J* = 3.0 Hz), 7.56 (t, 1H de CH em C7, *J* = 7.5 Hz) e 7.91 (d, 1H de CH em C5, *J* = 6,0 Hz).

Figura 3: Espectro de RMN¹H do composto 1,3-difenil-3-(fenilamino)-1-Propanona.



Deste modo, através dos estudos com diferentes catalisadores foi possível realizar uma análise do composto obtido, via reação Mannich e fazer as confirmações por meio de caracterizações como as técnicas espectroscópicas, onde elucidou o produto 1,3-difenil-3-(fenilamino)-1-Propanona.

Com base nesses experimentos, foi possível promover a síntese do composto esperado com rendimento relativamente bom quando utilizado um catalisador heteropoliácido, especificamente o HPW, além disso a síntese é considerada ambientalmente correta.

Posteriormente, será analisada melhores condições reacionais para obtenção do produto com melhores rendimentos e execução dos testes de toxicidade.

Considerações Finais

Diante da importância das reações de Mannich, uma síntese com condições reacionais menos drásticas e poluentes é o foco principal. Dessa forma a química verde vem ganhando um espaço especial por apresentar metodologias limpas e menos poluentes, onde se emprega catalisadores menos tóxicos e recicláveis.

A partir dos resultados obtidos observou-se que o uso de heteropoliácidos como catalisadores na reação de Mannich se apresentam como uma alternativa interessante e eficiente, uma vez que além de promoverem rendimentos relativamente bons se enquadram aos parâmetros da química verde.

Portanto a metodologia empregada pode ser utilizada para síntese de novos compostos, alterando os reagentes de partida e elaborando a molécula com diferentes substituintes.

Agradecimentos

CAPES - FAPEG, CNPq, UEG, Bolsa BIP e Pró-projeto pesquisa edital 026/2016

Referências

BATALHA. N, P; **Recentes avanços em reações multicomponentes: Uma perspectiva entre os anos de 2008 e 2011**. Revista virtual da química. v.4, n.1, p.13-45, 2012.

DINANATH, P. D. **Green synthesis of beta acetamido ketones**. Unique Journal of Ayurvedic and Herbal medicines. v.1, n.3, p. 41-43, 2013.

FARIAS, L. A.; FÁVARO, D. I. T. **Vinte anos de química verde: Conquistas e Desafios**. Química Nova. v. 34, n. 6, p. 1089 - 1093, 2011.

MAO, H.; WAN, J.; PAN, Y. **Facile and diastereoselective synthesis of b-acetamido ketones and keto esters via direct Mannich-type reaction**. Tetrahedron. v. 65, n.5, p. 1026–1032, 2009.

MARQUES, M. V.; BISOL, T. B.; SÁ, M. M.; **Reações Multicomponentes de Biginelli e de Mannich nas aulas de química orgânica experimental. Uma abordagem didática de conceitos da química verde**. Química Nova. v. 35, n.8. São Paulo, 2012.

ROGERIO. K, R; VITÓRIO, F; KUMERLE. A,E; GRAEBIN. C,S; **Reações multicomponentes: Um breve histórico e versatilidade destas reações na síntese de molécula bioativas**. Revista virtual da química. v.8, n.6, p.1-473, 2016.

ROMAN, G. Mannich bases in medicinal chemistry and drug design. *European Journal Medicinal Chemistry*. v. 89, n.7, p. 743-816, 2015.

TIETZE, L. F. **Domino reactions in organic synthesis**. *Chemical reviews*, v. 96, n.1, p. 115136, 1996.

WENDLER E. P. Reações **Multicomponentes na preparação de compostos Nitrogenados polifuncionalizados**, 2010, p.15, Tese de Mestrado UFSCAR. São Carlos.

XING-HUA, Z.; JU-FANG, Y.; LI, F.; GONG-BAO, W.; DA- CHENG Y. **Synthesis and antidiabetic activity of β -acetamido ketones**, *Acta Pharmaceutica Sinica B*. v. 1, n. 2, p.