

APLICAÇÃO DE UM LÍQUIDO IÔNICO COMO CATALISADOR PARA SÍNTESE DE DERIVADOS DE DIIDROPIRIMIDINONAS

Juliane Rosa dos Santos (PIBIC UEG)^{*1}, Luciana Machado Ramos (PQ)¹

*julianesantos205@gmail.com

¹ UEG-CCET, Anápolis-Goiás, Brasil

Resumo: A reação multicomponente de Biginelli vem sendo altamente explorada no ramo da química orgânica e medicinal devido aos seus produtos apresentarem uma vasta gama de atividade biológica, incluindo atividades como: antiviral, antitumoral, antibacteriana, analgésica, anti-inflamatória, anti-hipertensivos e antagonistas. Como a síntese original não conduzia a bons rendimentos, buscou-se de inúmeras formas otimizar a reação. O emprego de um líquido iônico (LI) como catalisador não só contribuiu para um aumento no rendimento, mas possibilitou uma síntese de acordo com os princípios da química verde. Por serem atóxicos, recicláveis e contribuírem para uma menor geração de resíduos os LI proporcionam uma síntese mais sustentável. Os diferentes compostos sintetizados partiram de variações nos aldeídos aromáticos e o uso de tiourea. Os rendimentos alcançados com essa variação foram de 23 - 71%, nas melhores condições reacionais previamente estabelecidas. Para os diferentes compostos sintetizados foi feito o teste frente à *Artemia Salina*. Alguns compostos apresentaram atividade toxicológica quando avaliados segundo DL50.

Palavras-chave: Biginelli, líquido iônico, química verde.

Introdução

As reações multicomponentes (RMC) se destacam, por apresentarem um menor número de etapas e geração de menores quantidades de resíduos. As RMCs envolvem três ou mais compostos que se combinam de modo “one-pot” ou seja ocorre uma série de reações em um único meio até que o produto final seja obtido, onde os intermediários formados são reativos frente aos outros componentes do meio reacional (PHUKAN et al., 2010; MISTRY e MAHERIA, 2012).

Devido à descoberta de atividades biológicas associadas aos produtos obtidos, as RMC ganharam uma maior atenção na síntese orgânica e medicinal. Em destaque está a metodologia proposta por Pietro Biginelli em 1893, a qual é uma reação tricomponente envolvendo 1,3-dicarbonilados, aldeídos aromáticos e ureia e/ou tiourea para a síntese do heterociclo Diidropirimidinonas (DHPMs) (ROGERIO et al., 2016; NANDI et al., 2010).

As DHPMs obtidas via reação de Biginelli apresentam uma vasta gama de atividade biológica e por isso novas rotas sintéticas estão sendo desenvolvidas visando melhores rendimentos, uma vez que, a síntese tradicional requer tempo

exaustivo de reação e rendimentos não satisfatórios. As atividades biológicas das DHPMs incluem: antiviral, antitumoral, antibacteriana, analgésica, anti-inflamatória, anti-hipertensivos e antagonistas (MATIAS et al., 2016; RAMOS et al., 2013)

As novas metodologias aplicadas na síntese de Diidropirimidinonas via reação de Biginelli visam atender aos princípios da química verde contribuindo para uma menor geração de resíduos. O emprego de líquidos iônicos (LI) como catalisadores se mostraram muito eficientes, pois além de aumentarem os rendimentos os LI não são tóxicos e como são recicláveis contribuem para uma menor geração de resíduos, tornando a síntese condizente com os princípios da química verde (RAMOS et al, 2012).

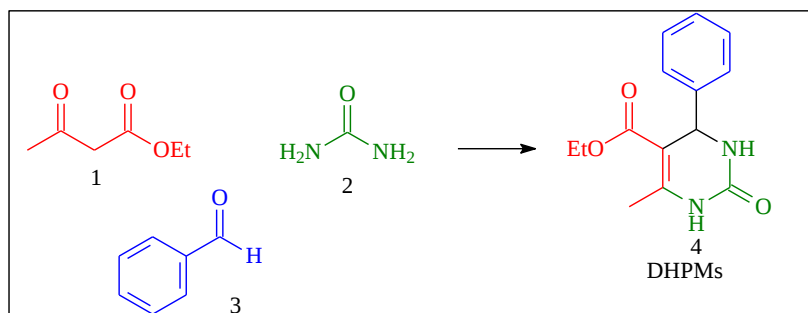
Para a avaliação de atividade biológica das DHPMs o teste com larvas de *Artemia salina* (TAS), permite uma avaliação preliminar de toxicidade. As amostras que apresentam alta toxicidade contra as *A. salina* sugerem alto potencial para desenvolvimento de atividades antibacteriana, antifúngica, parasiticida, larvicida e outras atividades biológicas, afirmando a utilidade e importância deste ensaio que contribui consideravelmente para o desenvolvimento de compostos bioativos. Além de se mostrar eficiente, o ensaio é rápido, confiável e de baixo custo (DOLABELA et al., 2009).

Diante disso, o presente trabalho objetivou aplicar um catalisador de LI na reação de Biginelli e fazer ensaio de toxicidade dos derivados sintetizados frente à *A. salina*.

Material e Métodos

Foram adicionados em um balão de fundo redondo os seguintes reagentes: acetoacetato de etila **1**, ureia **2** e benzaldeído **3**; ambos em quantidade de 3mmol para a síntese do produto **4** de interesse (Esquema 1).

Esquema 1. Síntese dos derivados de DHPM's via reação de Biginelli



Foram empregados 50 mg de diferentes catalisadores (bases e ácidos de Bronsted- Lowry e Lewis), com temperatura fixa e constante de 80 °C sob agitação por duas horas. Visando condições mais favoráveis para a síntese também foram avaliados: solvente, tempo reacional, excesso de reagentes e sua variação.

No final, os produtos foram recristalizados, filtrados a vácuo e secos em estufa. Posteriormente, medido ponto de fusão e elucidado por IV, RMN ¹H e ¹³C.

Resultados e Discussão

Buscou-se as melhores condições reacionais para a RMC de Biginelli fazendo uso de variações no meio reacional. A primeira etapa constituiu-se da variação dos catalisadores (Tabela 1). Os catalisadores utilizados eram ácidos e bases de Bronsted-Lowry e Lewis: HPW (ácido de Bronsted-Lowry), L-prolina (base), MAI.Cl⁻ (líquido iônico) e FeCl₃ (ácido de Lewis).

Tabela 1. Análise de catalisadores ácidos e bases

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)
1	HPW	11
2	L-Prolina	28
3	Imidazol	23
4	FeCl ₃	63
5	MAI.Cl ⁻	64

*3mmol benzaldeído, 3mmol ureia, 3mmol acetoacetato de etila 80°C, 50mg do catalisador ,2 horas.

O melhor resultado obtido foi com o emprego do MAI.Cl⁻ como catalisador, alcançando um rendimento de 64%. Apesar do FeCl₃ apresentar rendimento próximo, ele não foi utilizado pois o mesmo fica impregnado no produto, mesmo após sucessivas lavagens.

Tabela 2. Rendimento em função da variação da quantidade do catalisador

Entrada	Quantidade de catalisador (mg)	Rendimento (%)
1	10	52
2	30	56
3	40	57
4	50	57
5	60	54
6	80	52

*3mmol benzaldeído, 3mmol ureia, 3mmol acetoacetato de etila 80°C por 2 horas

Foi escolhido então 40mg, uma vez que em menor quantidade já era obtido a conversão ao produto. O uso de solventes também foi avaliado (Tabela 3).

Tabela 3. Rendimentos em função do solvente

Entrada	solvente	Rendimento (%)
1	Sem solvente	57
2	Etanol	35
3	THF	17
4	Tolueno	15
5	Acetonitrila	2
6	hexano	15

*3mmol benzaldeído, 3mmol ureia, 3mmol acetoacetato de etila 80°C, 2 horas, 40 mg catalisador

O uso de solvente não foi benéfico, resultado da solvatação do solvente pelo catalisador, tornando-o menos disponível no meio reacional.

Com essa avaliação optou-se por uma síntese sem o uso de solvente. Posterior a essa avaliação variou-se o tempo reacional (tabela 4).

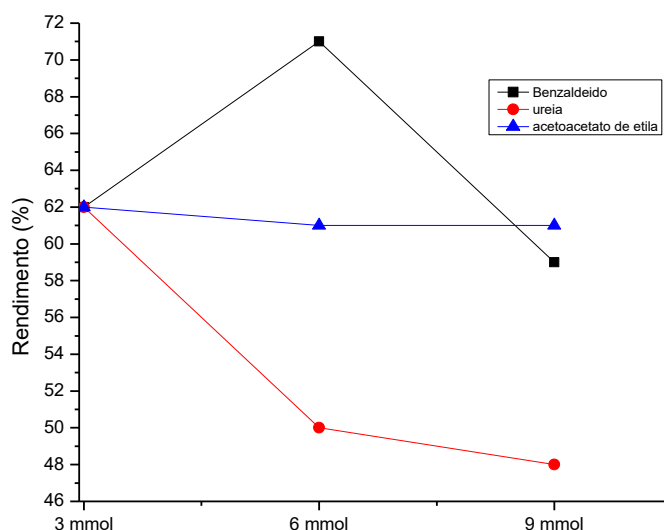
Tabela 4. Tempo de reação

Entrada	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	30min	21
2	1h	30
3	2 h	57
4	4h	59
5	6h	62
6	24h	60

*3mmol benzaldeído, 3mmol ureia, 3mmol acetoacetato de etila 80°C, 40 mg catalisador, sem solvente

A análise permite observar que o aumento do rendimento foi proporcional ao aumento do tempo reacional e em 6 horas de reação (62%) obteve-se o melhor rendimento.

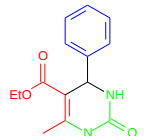
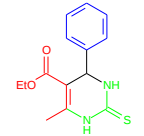
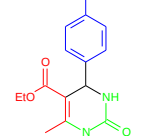
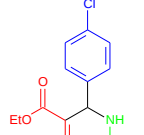
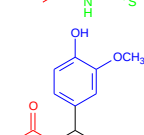
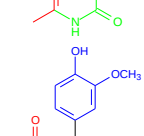
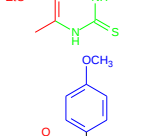
Diferentes quantidades dos reagentes também foram avaliados (Figura 1):

Figura 1. Gráfico excesso de reagentes no meio versus rendimento


Com a análise das variações nas quantidades de cada reagente foi possível notar que com o dobro de equivalente de benzaldeído proporcionavam melhores rendimentos, então foi estabelecida essa quantidade como padrão e mantendo fixa a quantidade dos demais reagentes.

A próxima etapa constituiu-se da variação do aldeído utilizado e alternância entre ureia e tioureia (conforme tabela 5).

Tabela 5. Rendimento em função do produto

Entrada	Produto	Rendimento%	P.F °C
1		71	205-205
2		62	203-204
3		34	200-201
4		23	193-194
5		37	230-230
6		30	218-219
7		60	204-204

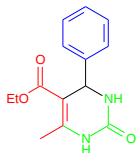
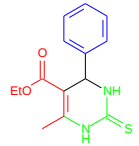
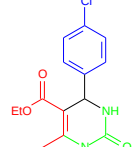
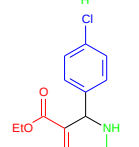
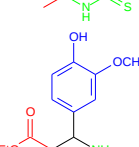
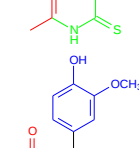
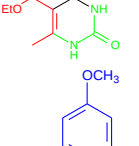
*80°C, 3mmol ureia ou tioureia, 6mmol aldeído, 3mmol acetoacetato de etila, refluxo, 6hrs, 40 mg catalisador

O maior rendimento obtido foi com o emprego de ureia, benzaldeído e acetoacetato de etila (71%). O impedimento estérico influencia no rendimento do produto, no uso de aldeídos com substituintes volumosos percebe-se um

decréscimo no rendimento,. Esse efeito estérico implica em uma maior dificuldade de ativação do nucleófilo para que ocorra o ataque na carbonila.

A variação dos reagentes permitiu a formação de produtos com diferentes núcleos e visando avaliar a toxicidade apresentada por cada DHPM obtida fez-se o teste em *Artemia salina* (tabela 6).

Tabela 06. Relação *Artemias salinas* mortas nas concentrações de 50, 25 e 12,5 µg/mL dos seguintes compostos:

Entrada	Composto	DL50 (µg/mL)	Toxicidade
1		>1000	atoxico
2		>1000	atoxico
3		126,61	toxicidade moderada
4		24,16	alta toxicidade
5		>1000	atoxico
6		632,65	baixa toxicidade
7		>1000	atoxico

*Obs: As soluções foram preparadas usando 5% de DMSO e solução salina.

A relação entre toxicidade e dose letal média, DL50, estabelecida por Dolabella (1997) denota que a toxicidade do composto frente à *Artemia salina* é classificada de

acordo com os níveis de DL50 em TAS: $DL50 < 80 \mu\text{g} / \text{mL}$, altamente tóxicos; entre $80 \mu\text{g} / \text{mL}$ e $250 \mu\text{g}/\text{mL}$, moderadamente tóxico; e $DL50 > 250 \mu\text{g} / \text{mL}$, com baixa toxicidade ou não tóxico, sendo considerado atóxicos valores acima $1000 \mu\text{g}/\text{mL}$.

Os compostos da entrada 3 e 4 apresentaram toxicidade moderada e alta toxicidade, respectivamente.

Os compostos que apresentaram toxicidade nesse teste tem potencial para serem utilizados no desenvolvimento de novos fármacos. Várias são as atividades biológicas associadas a eles que serão futuramente exploradas.

Considerações Finais

A rota sintética desenvolvida no decorrer deste trabalho se mostrou muito viável, uma vez que não emprega solventes no meio reacional, utiliza como catalisador um líquido iônico e os resultados alcançados foram satisfatórios. Esses fatores contribuíram muito para que os princípios da química verde fossem aplicados.

Os produtos sintetizados apresentaram toxidade frente à *Artemia salina*, e são compostos com potencial à fármacos. Esse interesse no desenvolvimento de novos fármacos faz com que novas metodologias sejam empregadas para que os produtos sintetizados apresentem maior rendimento e maior toxicidade.

Agradecimentos

Bolsista PIBIC UEG, CNPq, BOLSA BIP e pró-projeto pesquisa edital 026/2016.

Referências

DOLABELA, M. F.; COSTA, E. S. S.; PÓVOA, M. M.; OLIVEIRA, D. J.; MULLER, A. H. Estudos farmacognósticos, fitoquímicos, atividade antiplasmódica e toxicidade em *Artemia salina* de extrato etanólico de folhas de *Montrichardia linifera* (Arruda) Schott, Araceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.19, n. 4, p. 834-838, 2009.

MATIAS, M.; CAMPOS, G.; SANTOS, A. O.; FALCÃO, A.; SILVESTRE, S.; ALVES, G. Potential Antitumoral 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-ones : Synthesis, in Vitro Biological Evaluation and QSAR Studies. **Royal Society of Chemistry**, V. 6, n. 88 p. 84943-84958, 2016.

MISTRY, S. R.; MAHERIA, K. C. Synthesis of diarylpyrimidinones (DAPMs) using large pore zeolites. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**. v. 355, p. 210215, 2012.

NANDI, G. C.; SAMAI, S.; SINGHET, M. S. Biginelli and Hantzsch-Type Reactions Leading to Highly Functionalized Dihydropyrimidinone, Thiocoumarin, and Pyridopyrimidinone Frameworks via Ring Annulation with β -Oxodithioesters. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 22, p. 7785–7795, 2010.

PHUKAN, M.; KALITA, M. K.; BORAH, R. A new protocol for Biginelli (or like) reaction under solvent-free grinding method using $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ as catalyst. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 3, n. 4, p. 329-334, 2010.

RAMOS, L. M.; GUIDO, B. C.; NOBREGA, C. C.; CORRÊA, J. R.; SILVA, R. G., OLIVEIRA, H. C. B., GOMES, A. F., GOZZO, F. C., NETO B. A. D.; The Biginelli Reaction with an Imidazolium–Tagged Recyclable Iron Catalyst: Kinetics, Mechanism, and Antitumoral Activity. **Chemistry A European Journal**, V.19, n. 13, p. 4156–4168, 2013.

RAMOS, L. M.; TOBIO, A. Y. P. L.; SANTOS, M. R.; OLIVEIRA, H. C. B.; GOMES, A. F.; GOZZO, F. C.; OLIVEIRA, A. L.; NETO, B. A. D. Mechanistic Studies on Lewis Acid Catalyzed Biginelli Reactions in Ionic Liquids: Evidence for the Reactive Intermediates and the Role of the Reagents. **The Journal of Organic Chemistry**, V. 77, n.22, p.10184-10193, 2012.

ROGERIO, K. R.; VITÓRIO, F.; Kümmerle, A. E.; Graebin, C. S. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista Virtual de Química**, V.8, n.6, p. 1934-1962, 2016.