

Aplicação de Líquido iônico na síntese de um composto β -aminocarbonilado derivado de cumarina via reações de Mannich

Alexandre Santiago Silva Cardoso¹ (IC), Luciana Machado Ramos¹ (PQ)

Alexandresscardoso@hotmail.com

¹ Farmácia, UEG-CCET, Anápolis-Goiás, Brasil

Cumarinas são metabolitos secundários amplamente difundidos na natureza e que possuem uma grande variedade de atividades biológicas, elas podem ser obtidas na sua forma natural extraídas de plantas ou na sua forma sintéticas através de mecanismos da química orgânica. Esses compostos também podem ser utilizados como precursores na síntese de outros derivados bioativos, sendo empregadas assim em diversas reações entre elas as reações de mannich. A reação de Mannich é um dos métodos mais eficazes na formação de compostos β -aminocarbonilados, permitindo a obtenção de diversos derivados cumaríneos. O presente trabalho tem por objetivo o planejamento, a determinação das melhores condições reacionais, a elucidação estrutural e a avaliação biológica de derivados cumaríneos obtidos a partir da reação de Mannich. Até o presente momento foi realizado a síntese de uma cumarina acetilada, a análise do catalisador e a síntese de um catalisador de líquido iônico que se mostrou eficaz adaptando a metodologia aos parâmetros da Química Verde.

Palavras-chave: Reações de Mannich. Cumarinas. Química Verde(

Introdução

As cumarinas representam uma classe de metabólitos secundários presentes em diversas famílias botânicas como: famílias Asteraceae, Fabaceae, Oleaceae, Moraceae, Thymeleaceae, Apiaceae e Rutaceae. Além de serem obtidas em fontes naturais, as cumarinas também podem ser obtidas através de rotas sintéticas tais como Pechmann, Perkin, de Knoevenagel, Reformatsky, Witting, de Claisen (BENJARAN et al., 2009).

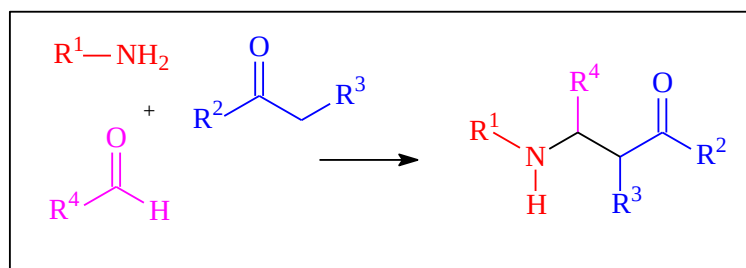
A estas moléculas são atribuídas diversas atividades biológicas como atividade antibacteriana, antifúngica, anti-oxidante, anti-inflamatória, analgésica, anti-câncer, anti-helmíntica e anticonvulsivante (KENCHAPPA et al., 2013, HERAVI et al., 2009).

Cumarinas são compostos versáteis que podem ser utilizadas como materiais de partida em diversas reações para a formação de moléculas mais complexas, um exemplo destas metodologias são as reações de Mannich (KENCHAPPA et al., 2013).

Reações de Mannich (Esquema 1) são excelentes alternativas para a síntese de composto β -aminocarbonilados que apresentam atividades biológicas tais como

antibacteriana, antiviral, antifúngica, antitumoral, antimalárica, antimicobacteriano, anti-inflamatória, antioxidante, analgésica, anticonvulsiva, inibidores enzimáticos e se ligam a diversos receptores (ROMAN, 2015. KENCHAPPA et al., 2013).

Esquema 1. Modelo reacional de Mannich

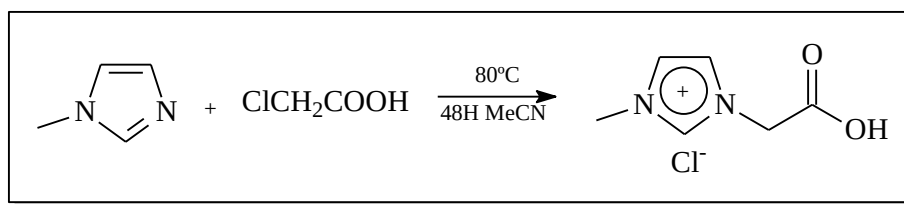


Devido a versatilidade e importância biológica de derivados cumarínicos, o presente estudo objetiva determinar um meio catalítico utilizando cumarinas em reações de Mannich. Neste trabalho foi empregado um líquido iônico como catalisador uma vez que esse tipo de catalisador leva a rendimentos satisfatórios e é uma metodologia que se insere nos requisitos da química verde

Material e Métodos

Inicialmente foi sintetizado um catalisador de Líquido iônico que posteriormente comparou-se sua eficiência em relação a catalisadores clássicos do tipo ácido e base de Lewis e Bronsted-Lowry. Realizou-se a síntese do MAI.Cl⁻, seguindo a metodologia de RAMOS e colaboradores (2013) conforme esquema 2.

Esquema 2. Síntese do MAI.Cl⁻

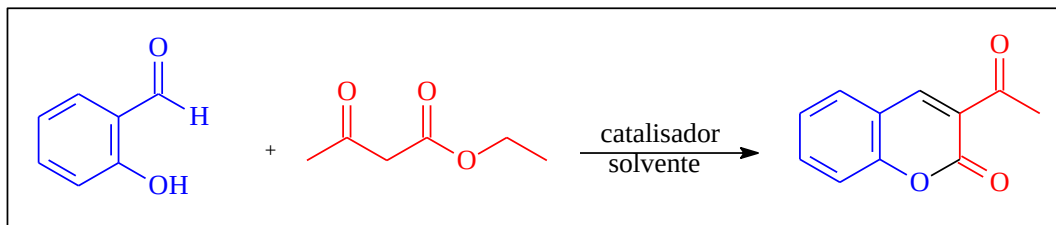


Em um balão de 2 bocas, sob cloroacético solubilizado em acetonitrila, (MeCN). Foram gotejadas lentamente com auxílio de funil de adição 16 mL de metilimidazol solubilizado em acetonitrila, por 48h a 80°C sob refluxo e agitação..

Retirou-se todo o solvente, transferindo-o para um erlemeyer. Lavou-se com AcOEt até o solvente de lavagem ficar totalmente translúcido e posteriormente lavou-se e filtrou-se o produto em funil de vidro com MeCN.

Sintetizado o catalisador o mesmo foi reservado e procedeu-se a síntese de um dos reagentes principais, a cumarina acetilada (Esquema 3).

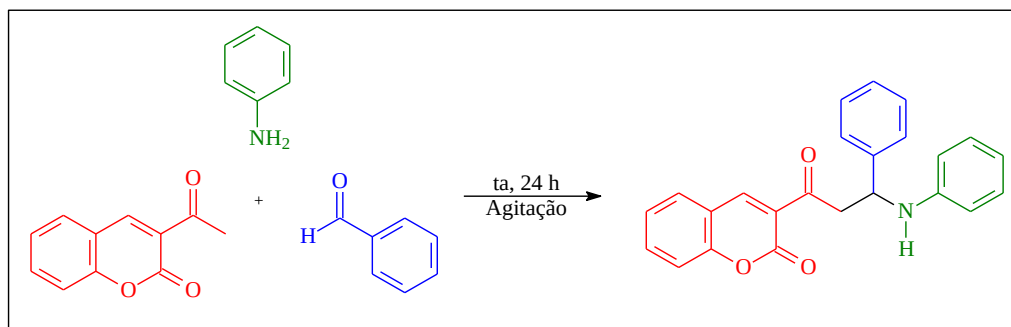
Esquema 3 . Síntese da 3-Acetil-2H-1-benzopiran-2-ona



Foram adicionados em um balão de fundo redondo adaptado com refluxo 0,17616g de salicialdeído (1 mmol), 0,144 g de acetoacetato de etila (1 mmol) e 50 mg de dietilamina(catalisador) e etanol como solvente. A mistura foi submetida a agitação por 1 h a 50°C. Transcorrido esse tempo a amostra foi lavada com etanol P.A e levada para a estufa a 60°C, após seca a amostra foi pesada e o seu rendimento foi calculado.

Após a realização desta etapa utilizou-se o produto obtido como intermediário para realização da Síntese da 3-[3-fenil-3-(fenil amino) propanoil]-2H-cromen-2-ona, esta que e uma cumarina substituída no carbono adjacente ao grupo cetônico (Esquema 4).

Esquema 4. Síntese da 3-[3-fenil-3-(fenil amino) propanoil]-2H-cromen-2-ona



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,188 g de 3-Acetil-2H-1-benzopiran-2-ona (1mmol), 0,093g de anilina recém destilada (1mmol) e 0,104 g de bezaldeído (1mmol) e 1 mL de etanol, esta reação ocorreu na ausência de um catalisador. A mistura foi submetida a agitação durante 24 horas a uma temperatura ambiente (ta). Transcorrido este tempo o produto da reação foi lavada com etanol gelado e seu produto foi secado, pesado e seu rendimento foi calculado.

Após a realização desta reação inicial, foram avaliados as condições reacionais onde se precedeu inicialmente através da escolha do catalisador.

Após a síntese de cada produto em questão o mesmo foi caracterizado.

Resultados e Discussão

Utilizou-se diversos tipos de catalisadores para aplicação da acetil cumarina em reações de Mannich como: MAI.Cl^- , HCl , FeCl_3 , CuCl_2 . Produtos com rendimentos variados foram obtidos (tabela 1).

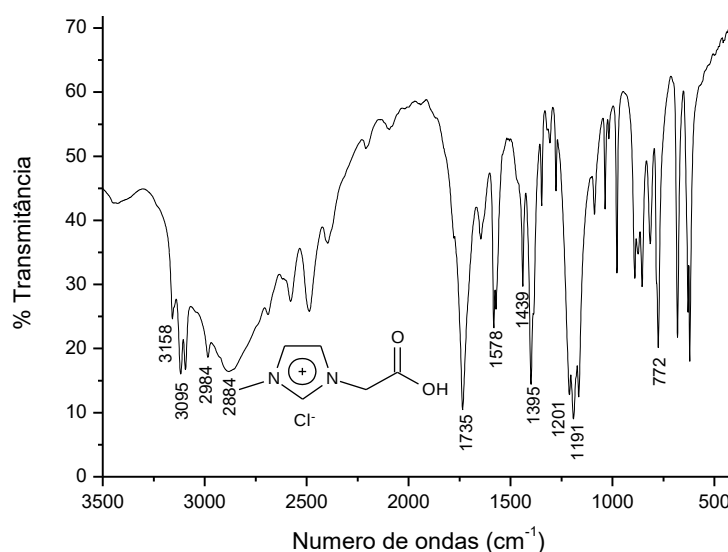
Tabela 1. Análise dos Catalisadores na reação de obtenção de M01

Entrada	Catalisador	Rendimento
1	Sem catalisador	-
2	FeCl_3	-
3	CuCl_2	-
4	HCl	45%
5	MAI.Cl^-	85%

*24h de reação, 1mmol benzaldeído, 1mmol Cumarina, 1mmol anilina, TA, 1mL etanol.

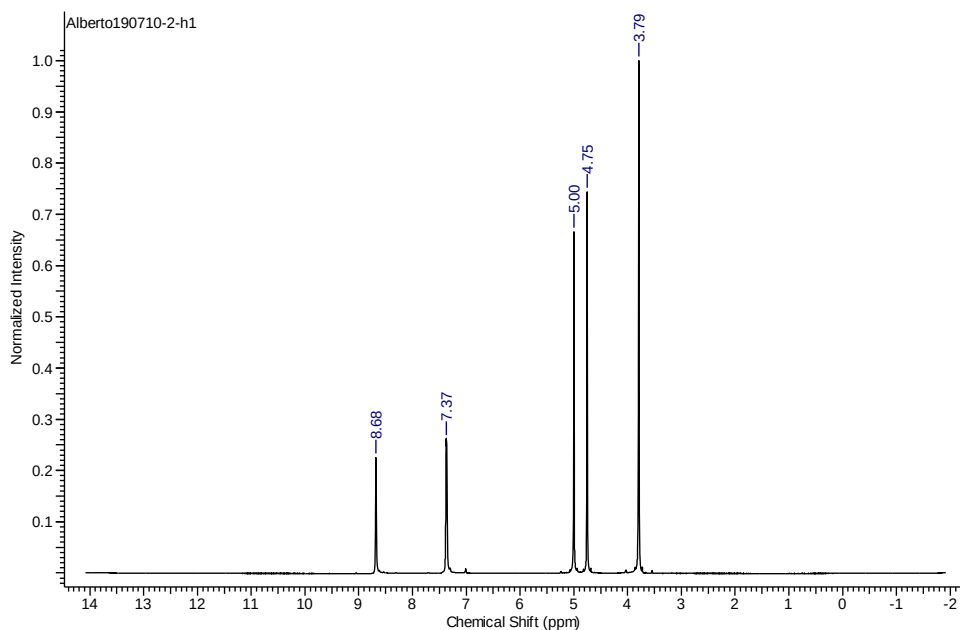
Utilizou-se diversos catalisadores a fim de verificar qual destes teriam o melhor comportamento frente ao sistema reacional, onde escolheu-se o MAI.Cl^- uma vez o mesmo apresentou o melhor rendimento (85%).

Figura 1: Espectro de infravermelho do MAI.Cl^-



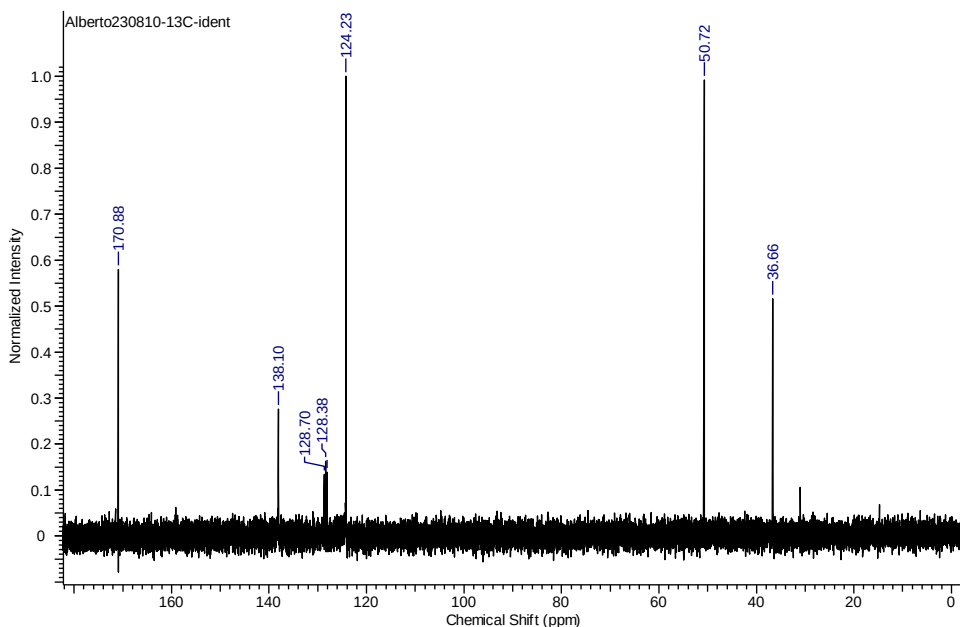
FT-IV (KBr, cm^{-1}): 3095(ν_{Csp^2}), 2984 (ν_{Csp^3}), 2884 (OH de ácido carboxílico) 1735($\nu_{\text{C=O}}$ de ácido carboxílico), 1578, 1439, 1395(C-N de amina terciária)..

2. Espectro de RMN ^1H do $\text{MAI}.\text{Cl}^-$



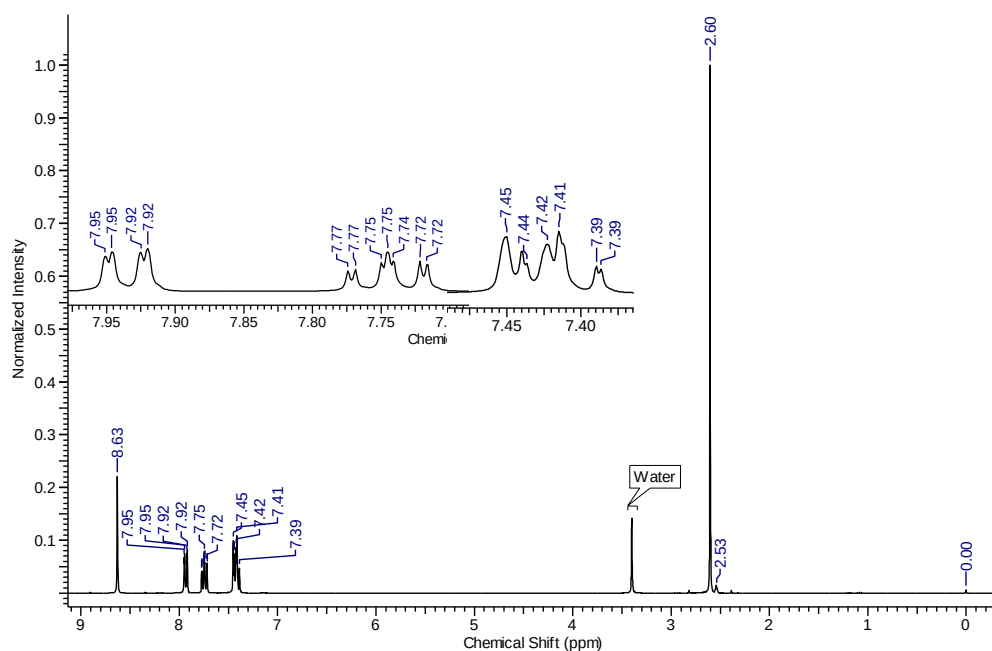
RMN ^1H (D_2O , 300 MHz, δ em ppm): 8,63 (s, 1H, CH-Ar), 7,37 (s, 2H, CH-Ar), 5,00 (s, 1H, CH_2COOH) e 3,79 (s, CH_3).

Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C do $\text{MAI}.\text{Cl}^-$



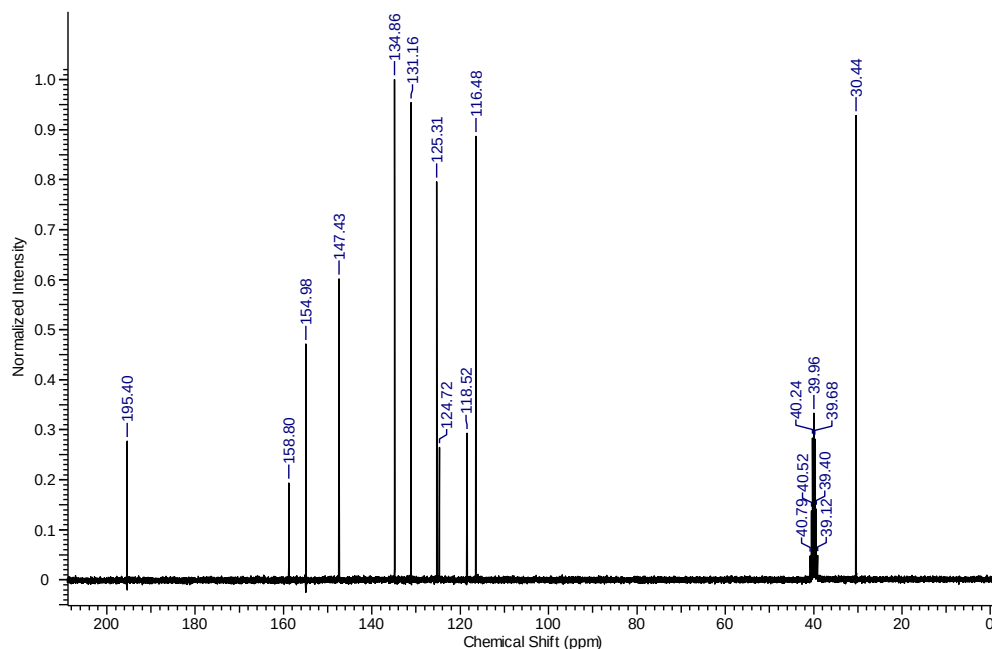
RMN ^{13}C (D_2O , 75 MHz, δ em ppm): 170,8 ($\text{C}=\text{O}$), 138,1 ($\text{C}-\text{Ar}$), 128,7 $\text{C}-\text{Ar}$, 128,3 $\text{C}-\text{Ar}$, 124,2 ($\text{C}-\text{Ar}$), 50,8 (CH_2COOH) e 36,6 (CH_3).

Figura 4. Espectro de RMN ^1H da 3-Acetil-2*H*-1-benzopirran-2-ona



RMN ^1H (300 MHz; DMSO-*d*₆, δ ppm): 2,53 (s, 3H, CH₃), 7,39–8,63 (m, 5H, Ar-H).

Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C da 3-Acetil-2*H*-1-benzopirran-2-ona



RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO-*d*₆, δ ppm): 30,44, 116,5, 1118,5, 124,12, 125,3, 131,2, 134,8, 147,4, 155,9, 158,8, 195,4.

Considerações Finais

Até o presente momento foi possível utilizar um catalisador de líquido iônico na síntese dos derivados de Mannich onde se obteve rendimentos satisfatórios, tornando assim a metodologia uma metodologia limpa e que se adeque aos princípios da química verde.

Após o término e determinação das melhores condições reacionais serão sintetizados diversos derivados de mannich onde posteriormente os mesmos serão submetidos a teste de citotoxicidade frente a *Artemia salina*.

Agradecimentos

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

Referências

BENJARAN, M. R.; BONINGARI, T.; MEGHSHYAM, K. P. One-Pot Synthesis os Substituted Coumarins Catalyzed by Silica Gel Supported sulfuric Acid Under Solvent-Free Conditions. **The open Catalysis Journal**, v. 8, n.2 p.33-39, 2009.

HERAVI, M. M., a POORMOHAMMAD.; BEHESHTIHA, N.; BAGHERNEJAD, Y. Sh.; MALAKOOTI, B. A New Strategy for the Synthesis of 3-Acyl-coumarin Using Mesoporous Molecular Sieve MCM-41 as a Novel and Efficient Catalyst. **Chinese Journal of Chemistry**, v.27 , n.5, p. 968-970, 2009.

KENCHAPPA,R; BODKE.D,Y; PEETHAMBAR,S.K; TELKAR,S; BHOVI,K,V; Synthesis of β -amino carbonyl derivatives of coumarin and benzofuran and evaluation of their biological activity, **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n.10, p.4787-4797, 2013.

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., The Biginelli Reaction with an Imidazolium–Tagged Recyclable Iron Catalyst: Kinetics, Mechanism, and Antitumoral Activity. **Chemistry a European Journal**, 2013, v.19, p. 4156 –4168.

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