

USO DE LAWSONA NA SÍNTESE DE HETEROCICLOS

Andreia Ribeiro dos Santos*¹ (PG), Luciana Machado Ramos (PQ)²

andreia_ribeiro24@hotmail.com

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

Universidade Estadual de Goiás –Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas. BR 153, nº 3105, Fazenda Barreiro do Meio, CEP: 75132-400 –Anápolis –GO. Fone: (62) 3328-1139.

Resumo: Estudos envolvendo os compostos sintéticos quinonas, dentre estes a naftoquinona lawsona, são de grande importância, sobretudo, devido a sua aplicabilidade farmacológica. Esses compostos orgânicos apresentam diversas aplicabilidades biológicas, tais como: antifúngica, antitumoral, anti-inflamatória, anticancerígenas, entre outras. Associada a química das quinonas, reporta-se na literatura a condensação de núcleos benzoxantenos para a síntese de derivados heterocíclicos. Os benzoxantenos são estruturas atraentes em síntese de compostos bioativos, por serem constituídos através de heterociclos com estruturas rígidas e bem definidos. Priorizando produtos com bons rendimentos que favoreçam uma diminuição dos impactos ambientais, tem-se como metodologia sintética as reações multicomponentes (RMC), as quais apresentam dentre as demais, melhor flexibilidade para produção de grupos funcionais. Com isso, o presente trabalho tem por objetivo a síntese de benzoxantenos derivados da lawsona. Ao fim pretende-se verificar as possíveis atividades biológicas dos benzoxantenos derivados da lawsona. O procedimento metodológico foi delimitado a partir do emprego de diferentes catalisadores líquidos iônicos e heteropoliácidos, previamente sintetizados em laboratório, obtendo-se rendimentos variados desde 36 a 60%, sendo fixando como meio catalítico o líquido iônico MAICl, sendo verificado a elucidação estrutural do composto por ressonância magnética nuclear (RMN ¹H, RMN ¹³C).

Palavras-chave: naftoquinonas, líquidos iônicos, benzoxanteno.

Introdução

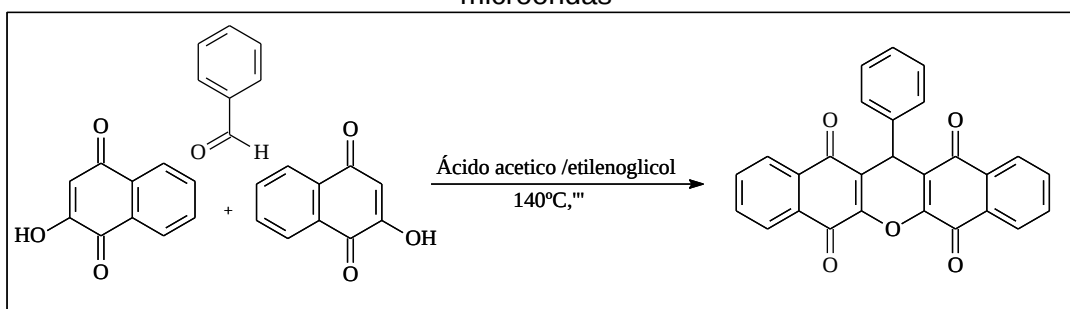
A classe das quinonas compõem uma série de compostos heterociclos amplamente distribuídos na natureza. Eles possuem uma íntima relação com os processos bioativos das células, contribuindo para sua ampla exploração na síntese de compostos com atividades biológicas como antitumoral, antiparasita, antiinflamatório e antifúngico (JORDÃO et al., 2015).

Entre as espécies mais analisadas de quinonas, está a naftoquinona lawsona ou 2-hidro-1,4-naftoquinona, a qual é um constituinte da planta Henna (*Lawsonia* spp., Família Lythraceae). Sua estrutura é muito utilizada, como material de partida na preparação de outras moléculas com bioatividade comprovada. Apresenta inúmeras propriedades biológicas incluindo, antioxidante, antiinflamatória, antibacterianas, anticancerígena; entre outras (MAHAL et al 2017).

Associada a química das quinonas, na literatura são descritos procedimentos decorrentes da condensação com núcleos de Xantonas para a síntese de novos

compostos heterocíclicos derivados benzoxantenos a partir da irradiação por microondas (Esquema 1), utilizando como solvente uma solução de ácido acético e etileno glicol, onde foram obtidos rendimentos satisfatórios (CHEN et al., 2008).

Esquema 1. Reação geral para síntese dos derivados Benzoxantenos com irradiação de microondas



Fonte: Adaptado de CHEN et al., 2008

Para otimização da reação entre quinonas e núcleos xantenos, tem-se como metodologia sintética o emprego de reações multicomponentes (RMC), decorrentes da combinação entre três ou mais componentes em um mesmo meio reacional. O interesse no emprego destas reações, está em sua vasta aplicabilidade na síntese de compostos heterocíclicos, resultando em uma diminuição do número de etapas reacionais e obtenção de bons rendimentos (ROGERIO et al 2016).

Além da aplicação de métodos sintéticos como RMC, na literatura são reportados o uso de catalisadores líquidos iônicos, se apresenta como uma proposta interessante, por estes proporcionarem um ambiente único, devido suas características distintas como boa estabilidade térmica, não volatilidade e por serem reutilizáveis (KHURANA et al., 2013).

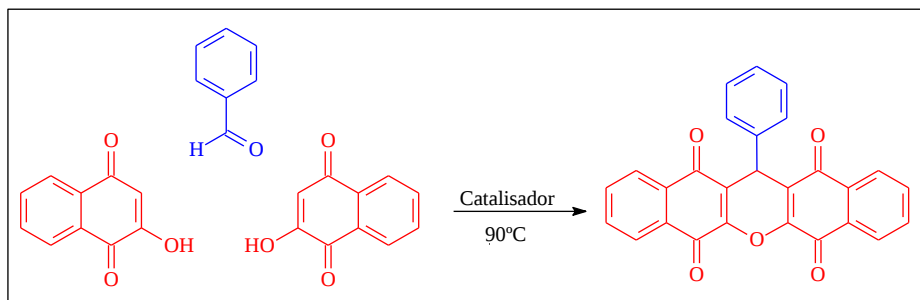
O presente trabalho tem por finalidade o desenvolvimento e modificação estrutural e análise da atividade biológica de novos compostos derivados de benzoxantenos, empregando como reagente de partida a lawsona. Visando o estudo e desenvolvimento de novos compostos bioativos, correlacionando com a grande demanda na pesquisa de novos fármacos.

Material e Métodos

A avaliadas condições reacionais através da variação do catalisador (ácidos e básicos), para posteriormente sintetizar vários derivados xantônicos.

Em um balão de fundo redondo adaptado com refluxo, serão reagidos 2 equivalentes de Lawsona para 1 equivalente de benzaldeído (Esquema 2) sob constante agitação e aquecimento:

Esquema 2. Síntese geral para síntese de derivados benzoxantenos.



Realizou-se o teste com catalisador, através da utilização de sistemas em mesmas condições reacionais, diferenciando apenas a origem dos meios catalíticos utilizados sendo estes: MAI.Fe₂Cl₇, MAI.Cl⁻, Diácido de Imidazol, CuCl₂ e PEI. Sendo os produtos sintetizados, submetidos a recristalização e medição do ponto de fusão.

Resultados e Discussão

Inicialmente procedeu-se a síntese dos catalisadores de LI com base na literatura: MAI.Cl⁻ (RAMOS et al., 2013), MSI (ALVIM et al., 2013) e MAI.Fe₂Cl₇ (RAMOS et al., 2013).

Verificou-se a análise de diversos meios catalíticos, sendo observado uma maior eficiência, o uso do composto líquido iônico, o qual promoveu um melhor rendimento reacional (Tabela 1).

Tabela 01: Relação de rendimentos dos produtos em função de cada catalisador.

Entrada	Catalisadores	Rendimento%*
1	MAI.Fe ₂ Cl ₇	36
2	MSI	43
3	Diácido de Imidazol	48
4	MAI.Cl ⁻	60
5	CuCl ₂	45
6	PEI	58

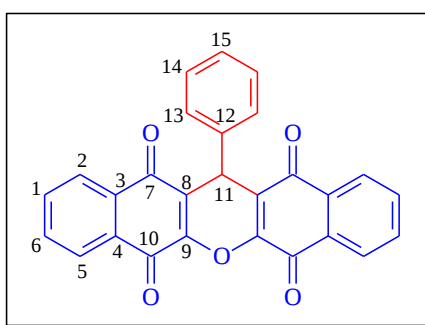
Condições: *90°C, refluxo, 2h, 20% do catalisador, 2 mmol de Lawsona, 1 mmol de Benzaldeído e 1mL de solvente THF.

Como pode ser observado na (Tabela 1), os catalisadores que apresentaram um rendimento mais satisfatório em relação aos demais foram os líquidos iônicos MAICl⁻ (60%) e PEI (58%).

A catálise reacional feita pelo MAICl , se apresenta como uma abordagem interessante, devido este LI apresentar uma capacidade catalítica elevada, tornando a síntese mais sustentável, por ser um composto atóxico que permite sua reutilização, contribuindo para uma menor geração de resíduos.

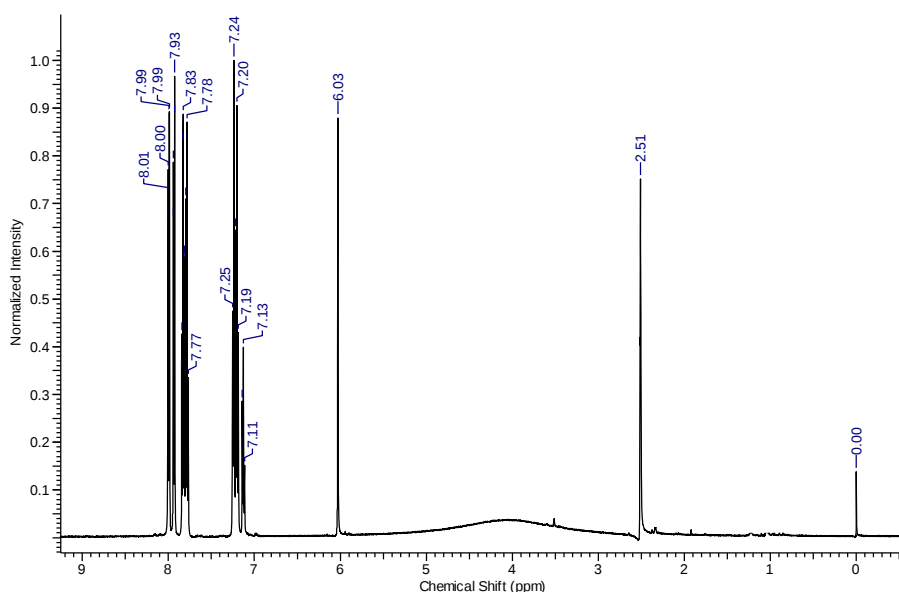
A elucidação estrutural do derivado benzoxanteno sintetizado, pode ser realizada por meio da análise espectroscópica por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , considerando a simetria da estrutura da molécula (Figura 1).

Figura 1: Derivado Benzoxanteno



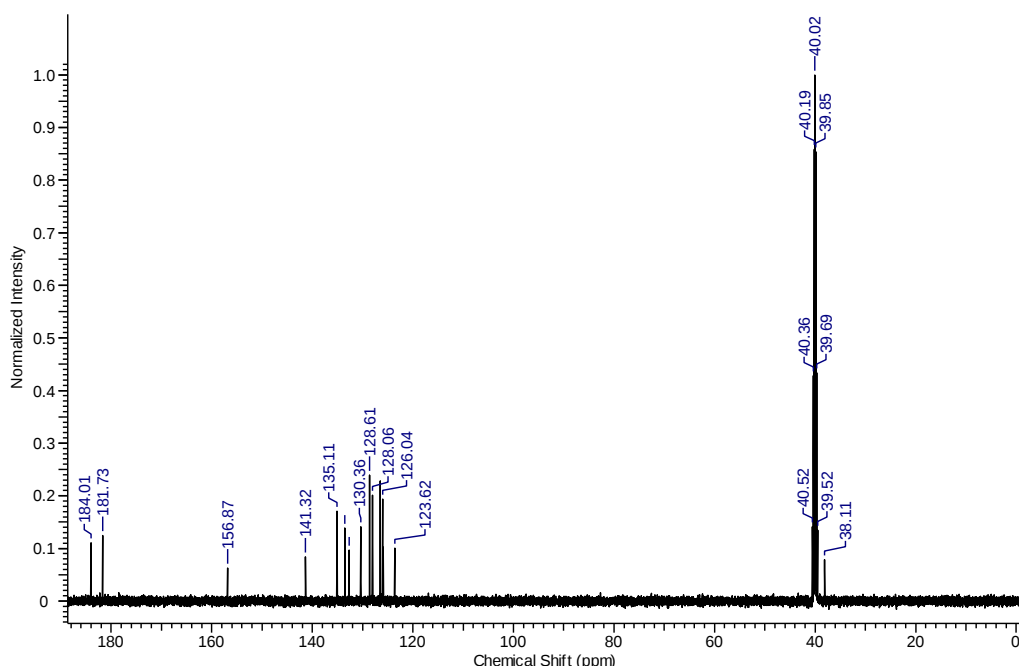
Considerando a simetria da molécula, pode-se realizar a análise espectrométrica por RMN do ^1H , de acordo com a Figura 2 abaixo.

Figura 2: Espectro de RMN de ^1H do derivado Benzoxanteno



O espectro de RMN ^1H apresentou, um simpleto, dois dupletos e quatro tripletos. De acordo com o espectro acima do composto derivado benzoxanteno tem-se os dados de cada pico: 6.03 (s, 1H de CH em C11), 7.11-7.14 (t, 1H de CH em C15), 7.19-7.22 (t, 1H de CH em C1), 7.24-7.25 (d, 1H, CH em C2 e C5), 7.77-7.80 (t, 1 H de CH em C6), 7.82-7.85 (t, 1H de CH em C14), e 7.99-8.01 (d, 1H de CH em C13).

Figura 3: Espectro de RMN de ^{13}C do derivado Benzoxanteno



De acordo com o espectro de RMN ^{13}C do derivado benzoxanteno, os deslocamentos encontrados foram: 184.01 (C7), 181.73 (C10), 156.87 (C8), 141.32 (C13), 135.11 (C3), 133.54 (C4), 132.72 (C12) 130.36 (C14), 128.61 (C2), 128.06 (C5), 126.04 (C15), 125.91 (C1), 123.62 (C6), 40, 52 (C9), 40,02 (solvente) e 38.11 (C11).

Para uma análise mais detalhada da rota sintética, além destas, serão verificadas outras condições reacionais, além de testes biológicos, a fim de se verificar atividades biológicas dos derivados benzoxantenos.

Com isto, tem-se que, a síntese de derivados benzoxantenos através da utilização da lawsona a qual apresenta uma forma estrutural possibilitar a síntese de uma variedade de compostos bioativos como material de partida empregando catalisadores LIs via RMC se apresenta como uma proposta interessante do ponto de vista sintético.



Considerações Finais

O desenvolvimento de pesquisas para produção de novos compostos químicos candidatos a fármacos, apresentam grandes contribuições para avanços nos tratamentos de doenças diversas. Com isto, através do emprego rotas sintéticas como as reações multicomponentes associada ao uso de catalisadores renováveis e com baixa toxicidade, pode-se verificar rendimentos satisfatórios, para uma diminuição de impactos ambientais.

Agradecimentos

CAPES -FAPEG, CNPq, UEG, BolsaBIP e Pró-projeto pesquisa edital 026/2016.

Referências

ALVIM, H. G., BATAGLION, G. A., RAMOS, L. M., DE OLIVEIRA, A. L., DE OLIVEIRA, H. C., EBERLIN, M. N., NETO, B. A. Task-specific ionic liquid incorporating anionic heteropolyacid-catalyzed Hantzsch and Mannich multicomponent reactions. Ionic liquid effect probed by ESI-MS (/MS). **Tetrahedron**, v. 70, n. 20, p. 3306-3313, 2013.

CHEN, Y., WU, S., TU, S., LI, C., SHI, F. A simple procedure for the synthesis of benzoxanthene derivatives under microwave irradiation conditions. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 45, n. 3, p. 931-934, 2008.

JORDAO, A. K., VARGAS, M. D., PINTO, A. C., DA SILVA, F. D. C., FERREIRA, V. F. Lawsone in organic synthesis. **RSC Advances**, v. 5, n. 83, p. 67909-67943, 2015.

KHURANA, J. M., LUMB, A., CHAUDHARY, A., NAND, B. Efficient and green syntheses of 12-aryl-2, 3, 4, 12-tetrahydrobenzo [b] xanthene-1, 6, 11-triones in water and task-specific ionic liquid. **Synthetic Communications**, v. 43, n. 16, p. 2147-2154, 2013.

MAHAL, K., AHMAD, A., SCHMITT, F., LOCKHAUSERBÄUMER, J., STARZ, K., PRADHAN, R., ERSFELD, K. Improved anticancer and antiparasitic activity of new lawsone Mannich bases. **European journal of medicinal chemistry**, v. 126, p. 421-431, 2017.

RAMOS, L. M., GUIDO, B. C., NOBREGA, C. C., CORREA, J. R., SILVA, R. G., DE OLIVEIRA, H. C., NETO, B. A. 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.

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