



SÍNTESE DE DERIVADOS CUMÁRICOS VIA REAÇÃO DE BIGINELLI-LIKE

Juliane Rosa dos Santos (PIBIC UEG)*¹. Luciana Machado Ramos (PQ)¹. Sara de carvalho Ferreira (PIBIC UEG)¹

Julianesantos205@gmail.com

¹UEG-CCET, Anápolis-Goiás, Brasil.

Resumo: A reação multicomponente de Biginelli ganhou sua devida importância na química orgânica e medicinal devido à ampla variedade de atividade biológica exercida por seus produtos, as Dihidropirimidinonas (DHPM's). Apesar da síntese viabilizar a obtenção de moléculas promissoras, os rendimentos eram muito baixos e o tempo reacional longo. Visando melhorar essa rota sintética surge uma metodologia que ficou conhecida como Biginelli-Like, onde se emprega cetonas cíclicas e compostos carbonilados para a obtenção das Diarilpirimidinonas (DAP's). As DAP's são compostos heterociclos dotados de atividades biológicas que incluem: antifúngica, antibacteriana, antitumoral, anti-inflamatória, antiviral, analgésica e moduladores do canal de cálcio. Visando otimizar essa nova metodologia e deixá-la mais condizente com os princípios da química verde, fez-se uso de Líquidos iônicos (LI's) como catalisadores permitindo alcançar um rendimento de 69%. Na avaliação do efeito do solvente, temperatura e tempo reacional, obteve-se rendimentos satisfatórios de até 89 %. Diferentes derivados usando variados aldeídos e ureia/tiouréia os rendimentos variaram de 14% à 56%. Os derivados obtidos terão sua toxicidade e capacidade mínima inibitória (CMI) avaliada.

Palavras-chave: Biginelli-Like. Química verde. Líquidos iônicos.

Introdução

A preocupação com o desenvolvimento de rotas sintéticas menos poluentes fez com que a química orgânica adotasse princípios em conformidade com a química verde. O emprego de reagentes não nocivos, bem como de catalisadores atóxicos, têm sido um considerável ponto de partida para o desenvolvimento de metodologias mais sustentáveis (KHOSROPOUR et al., 2006).

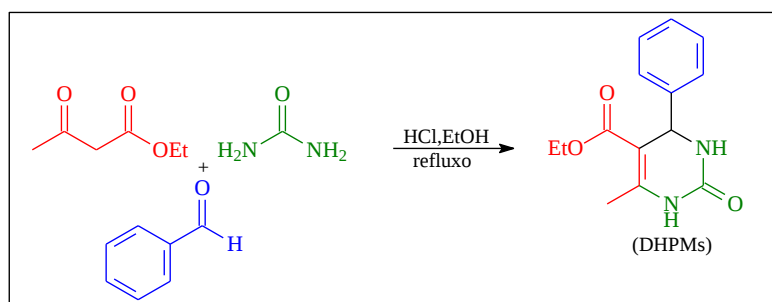
As reações multicomponentes (RMC) se encontram entre os métodos que respeitam os princípios da química verde. Elas são assim chamadas por partirem de três ou mais reagentes que reagem entre si e propiciam a formação de um único produto final por meio de uma só etapa. Além disso, possui a vantagem de promover uma economia atômica por utilizar uma menor quantidade de reagentes. Quando comparada às reações lineares, demonstram maior eficiência nos processos de isolamento e purificação do produto (ROGERIO et al., 2016).

REALIZAÇÃO



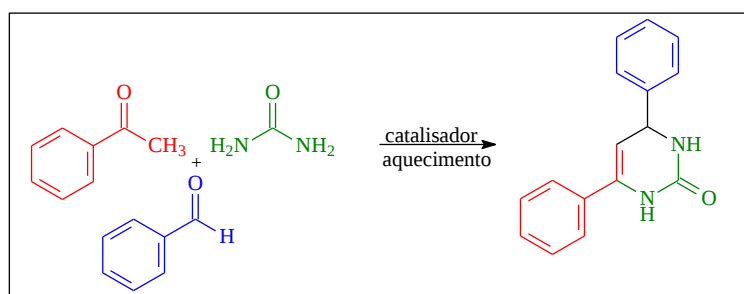
A reação desenvolvida por Pietro Biginelli (esquema 1) em 1893 é uma RMC de destaque na química orgânica e medicinal. Seus produtos, as Dihidropirimidinonas (DHPM's), são dotadas de uma ampla variedade de atividades biológicas, como: antifúngica, antibacteriana, antitumoral, anti-inflamatória, antiviral, analgésica e moduladores do canal de cálcio (ROGERIO et al., 2016).

Esquema 1. Síntese proposta por Pietro Biginelli.



Apesar da importância biológica das moléculas obtidas por Biginelli, sua via sintética era demorada e não conduzia a bons rendimentos. Visando otimizar as condições reacionais surgiram adaptações a essa metodologia, que após ser aperfeiçoada ficou conhecida como Biginelli-Like (esquema 2). Nela são utilizadas cetonas cíclicas e compostos carbonilados para a formação das diarilpirimidinas (DAPM's) (PHUKAN et al., 2010).

Esquema 2. Reação de Biginelli Like.



As DAPM's são compostos heterociclos dotados de diversas atividades biológicas semelhantes às DHPM's e por isso o crescente interesse na aprimoração desta via, que visa elucidar derivados com diferentes potenciais biológicos (WANG et al., 2004).

A otimização deste método reacional visa também se adequar aos princípios da química verde e contribuir para uma menor geração de resíduos. Um dos

diferenciais desta adequação é utilizar Líquidos Iônicos (LI) como catalisadores, uma vez que são reutilizáveis e atóxicos (RAMOS et al, 2012).

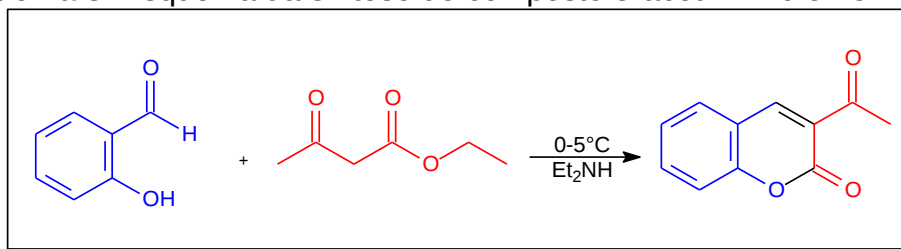
Diante disso, o presente trabalho teve por objetivo promover a otimização da reação de Biginelli-Like levando em consideração os princípios da química verde e avaliar as melhores condições reacionais para elucidação de compostos com diferentes núcleos ativos.

Material e Métodos

Metodologia de síntese da acetil cumarina

Para a elucidação de derivados distintos de DAP's empregou-se a 3acetilcumarina (esquema 3), um composto carbonilado, como um dos reagentes de partida na síntese via reação de Biginelli-Like.

Esquema 3. Esquema da síntese do composto 3-acetil-2H-cromen-2-ona.

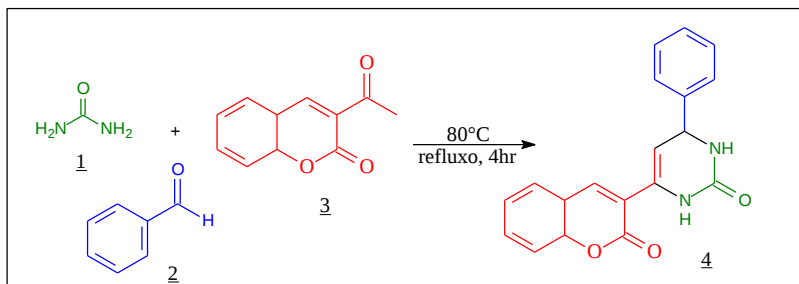


Foram adicionados á um balão de fundo redondo salicialdeído (0,204mol) e acetoacetato de etila (0,255mol). Em banho de gelo, a mistura foi mantida em temperatura entre 0° e 5°C e após 10 minutos de agitação adicionou-se 5mL de dietilamina, gota a gota, sob agitação constante. A mistura permaneceu em agitação por aproximadamente 30 minutos, posteriormente o produto foi recristalizado com etanol.

Metodologia para síntese de DAP's usando acetil cumarina

À um balão de fundo redondo foram adicionados 1 mmol de ureia (1), 1mmol de benzaldeído (2) e 1mmol de cumarina (3) para formação da diarilpirimidiona (4). O balão foi acoplado à um sistema de refluxo com temperatura constante de 80 °C por 4 horas (esquema 4).

Esquema 4. Síntese do derivado de DHPM's via reação de Biginelli-Like.



As melhores condições reacionais foram obtidas por meio da execução de testes com diferentes catalisadores e solventes em temperaturas e tempos reacionais variados.

Após o término do tempo reacional, as reações foram deixadas na geladeira para formação de cristais. Depois de formados, foram filtrados à vácuo, lavados com etanol gelado e secos na estufa. Após esse procedimento os cristais foram submetidos a análise do ponto de fusão e análise no infra vermelho (IV).

Resultados e Discussão

O processo de síntese da acetil cumarina se mostrou eficaz e possibilitou a obtenção de 29,997g (53%) do produto, que foi empregado como reagente de partida na síntese de derivados de DAP's.

A primeira análise efetuada foi a de escolha do melhor catalisador. Para isso foram testados ácidos e bases de Bronsted Lowry e Lewis e LI (tabela 1) numa quantidade de 10mol% em cada reação.

Tabela 1. Rendimento em função do catalisador.

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)
1	TSOH	34
2	MAI.Cl ⁻	37
3	Diácido imidazol	62
4	Diácido. PW	29
5	MSI.Cl ⁻	51
6	MSI.PW	44

*80°C, 4hrs, refluxo, 1mmol ureia, 1mmol cumarina, 1mmol benzaldeído, 1mL de THF, 10 mol% de catalisador

Conforme demonstrado, o LI diácido de imidazol permitiu a obtenção de um maior rendimento. Por ser um líquido iônico, o diácido de imidazol foi escolhido para



as etapas subsequentes uma vez que, além de conduzir à rendimentos mais elevados, é atóxico e pode ser reutilizado.

As análises subsequentes foram feitas a procura de melhor solvatação, temperatura e tempo reacional. Para tal, variou-se um aspecto por vez para escolha da melhor condição, segundo os rendimentos obtidos. Assim, sendo encontrado como melhor solvente o EtOH (89%), como temperatura 80°C (89%) e tempo reacional de 2hrs (88%), essas foram as condições aplicadas nas outras etapas de análise.

Fez-se também a análise de acordo com a quantidade de cada reagente (tabela 2), variando cada um dos reagentes por vez em 1mmol, 2mmol e 3 mmol.

Tabela 2. Rendimento em função da quantidade de reagente.

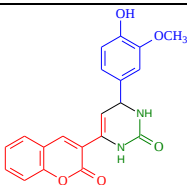
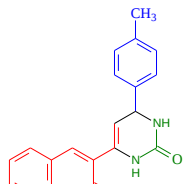
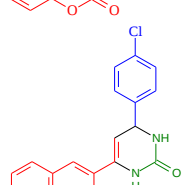
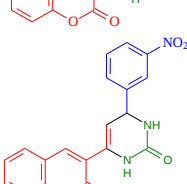
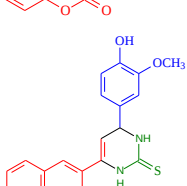
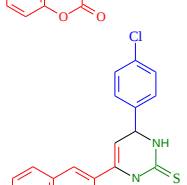
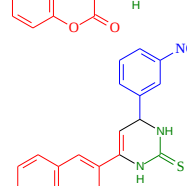
Entrada	Cumarina	ureia	benzaldeído	Rendimento (%)
1	1mmol	1mmol	1mmol	87
2	1mmol	2mmol	1mmol	70
3	1mmol	3mmol	1mmol	36
4	2mmol	1mmol	1mmol	86
5	3mmol	1mmol	1mmol	5
6	1mmol	1mmol	2mmol	27
7	1mmol	1mmol	3mmol	17

*80°C, refluxo, 2h, 1mmol ureia, 1mmol cumarina, 1mmol benzaldeído, 10mol% de diácido de imidazol, 1mL de etanol.

As quantidades utilizadas na entrada número 6 foram as mais satisfatórias, conduziram à formação do produto cristalino e com ponto de fusão condizente com os formados anteriormente. Assim determinou-se que o dobro de equivalente do benzaldeído era o mais adequado.

O produto formado na entrada de número 1 inviabilizava a aferição do ponto de fusão, nas entradas 2 e 3 a falta de coerência no ponto de fusão inviabilizou o emprego destas quantidades. Na entrada 4 não houve formação de um produto homogêneo e após sucessivas lavagens havia perda exacerbada do produto final. Já nas entradas 5 e 7 o critério de exclusão foi o fato de a entrada 6 apresentar rendimento mais elevado. A última etapa analisada foi a síntese de derivados (tabela 3), mantendo sua quantidade dobrada em relação aos demais reagentes e alternando o os aldeídos e ureia/tiouréia.

Tabela 3. Rendimento em função do produto.

Entrada	Produto	Rendimento (%)
1		55
2		23
3		56
4		35
5		29
6		14
7		30

*80°C, refluxo, 2h, 1mmol ureia/tioureia, 1mmol cumarina, 2mmol do aldeído, 10mol% de diácido de imidazol, 1mL de etanol.

Os derivados sintetizados possuem núcleos distintos, com potencial atividade biológica. Testes com *Artemia salina* e testes de concentração mínima inibitória (CMI) serão realizados a fim de se avaliar a toxicidade dos compostos elucidados, assim como o seu potencial para o desenvolvimento de novos fármacos.



Considerações Finais

As adaptações empregadas na reação de Biginelli-Like permitiram uma otimização do método demonstrada pelos resultados obtidos. Contudo, o feito maior está em fazer essa melhoria reacional em conformidade com a química verde. Essas adequações permitiram a síntese de moléculas, com possível potencial à novos fármacos, por meio de compostos e processos químicos que reduzem os resíduos e eliminam a geração de substâncias perigosas.

Agradecimentos

Bolsista PIBIC CNPq, BOLSA BIP

Referências

KHOSROPOUR, A. R.; MOHAMMADPOOR-BALTORK, I.; GHORBANKHANI, H. Bi(TFA)₃ immobilized in [nbpy]FeCl₄ : An efficient catalyst system for the one-pot synthesis of 4,6-diarylpyrimidin-2(1H)-ones. **Catalysis Communications**, v. 7, n. 9, p. 611-738, 2006.

PHUKAN, M.; KALITA, M. K.; BORAH, R. A new protocol for Biginelli (or like) reaction under solvent-free grinding method using Fe (NO₃)₃.9H₂O as catalyst. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 3, n. 4, p. 329-334, 2010.

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, R.; KÜMMERLE, A. E.; GRAEBIN, C. S. Reações Multicomponentes: Um Breve Histórico e a Versalidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n.6, p. 1934-1962, 2016.

WANG, Z. T.; XU, W. L.; XIA, C. G.; WANG, H. Q. Novel Biginelli- like three-component cyclocondensation reaction: efficient synthesis of 5-unsubstituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 42, p. 7951-7953, 2004.