



SÍNTESE DE DIIDROPIRIMIDONAS VIA REAÇÃO DE BIGINELLI

JOSÉ BRUNO ZACARIAS DOS SANTOS¹

¹ Graduando em Farmácia, Universidade Estadual de Goiás- CCET-Anápolis (GO),
brunozacarias0001@gmail.com

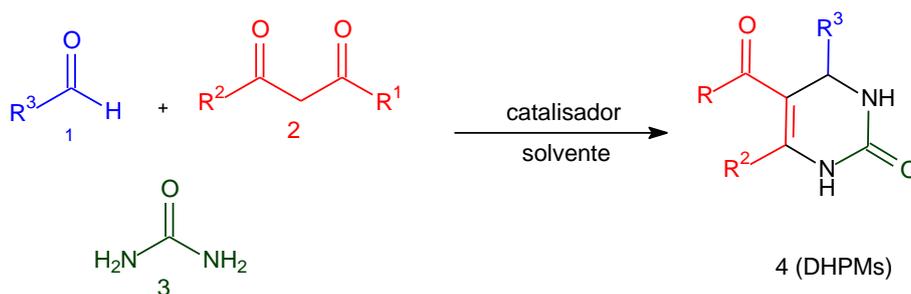
LUCIANA MACHADO RAMOS¹

² Docente, Universidade Estadual de Goiás- CCET-Anápolis (GO), luciana.ramos@ueg.br

INTRODUÇÃO

Em 1983 Pietro Biginelli desenvolveu uma metodologia simples e direta na qual foi possível a obtenção de heterocíclicos nitrogenados. Essa síntese (Esquema 1) ocorreu em uma única etapa, levando a ciclo condensação de benzaldeído **1**, acetato de etila **2** e ureia **3**, sob catálise ácida durante 18 horas de reação, levando à síntese da 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (DHPMs, **4**). (GODOI, 2005).

Esquema 1. Proposta sintética de uma diidropiridinona



R¹ = OMe, OEt; R² = alquil ; R³ = alquil, aril, H.

A síntese de compostos via reação de Biginelli, leva a formação de DHPMs multifuncionalizadas (4), onde tais compostos têm uma grande similaridade estrutural com as diidropiridinas (DHP) (5), substâncias estas, conhecidas como moduladores do canal iônico de cálcio (MARQUES, 2010).

Pirenópolis – Goiás – Brasil

20 a 22 de outubro de 2015



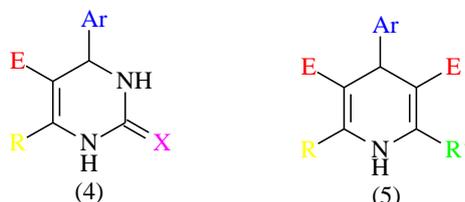
**II CONGRESSO DE ENSINO,
PESQUISA E EXTENSÃO DA UEG**

20 a 22 de Outubro de 2015
Local: Câmpus – Pirenópolis

*Interdisciplinaridade e currículo:
uma construção coletiva*



Figura 1. Nucleo de uma Dihidropirimidinona (4) e Dihidroropirimidia (5)



Ar = arila; E = grupo retirador de elétrons; R, R' = alquila, H; X = O, S.

As DPHMs são conhecidas por apresentar uma ampla variedade de atividades biológicas tais como: antifúngica, antitumoral, moduladores de canais de cálcio, antioxidante e antibacteriana. Este largo espectro de atividade biológica faz com que as DHPMs sejam alvos de interesse sintético (CHHILLAR et al, 2006; RUSSOWSKY et al.; 2006; KAPPE et al. 1997 e KAPPE, 2000; RAMOS et al, 2013; RAMOS et al., 2012).

Diante das várias atividades biológicas apresentadas pelas DHPMs, o presente estudo tem como objetivo propor melhores condições reacionais para a síntese de DHPMs através da análise de melhores condições reacionais empregando uma metodologia mais direta e menos poluente.

OBJETIVO(S)

OBJETIVO GERAL:

Síntese de derivados de dihidropirimidonas via reação de Biginelli.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Adequar condições mais favoráveis para a síntese de DHPMs;
- Determinar as estruturas químicas dos compostos sintetizados;

METODOLOGIA

Em um balão de fundo redondo de 25mL adaptado com refluxo, foram adicionados: benzaldeído (1mmol), acetilcetona (1mmol) e ureia (1mmol). Avaliou-se condições de temperatura, catalisador, concentração do catalisador, solvente, objetivando-se, as melhores condições reacionais. O sistema foi mantido sob agitação magnética e refluxo, os métodos de purificação usados foram



ponto de fusão e infravermelho.

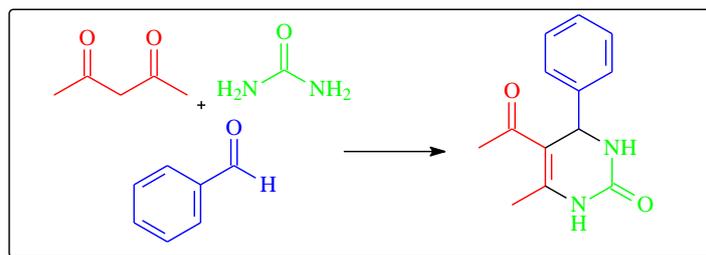
Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos com equipamento Perkin Elmer modelo Spectrum Frontier, com varredura na região entre 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} , e as frequências de absorção são expressas em cm^{-1} . Os compostos foram analisados em pastilhas de KBr. O processamento dos espectros obtidos foi realizado com o auxílio do programa Origin (versão 8.0) e considerou a delimitação da janela espectral de interesse ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$).

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram registrados em de RMN - Varian Mercury plus 7.05 T. Os solventes indicados foram usados como padrões internos de alta resolução. Deslocamento químico (δ) é referida em termos de ppm, constantes de acoplamento (J) são dadas em hertz. Seguintes abreviaturas para multiplicidade: s= singlete, d= duplete, t= triplete, q = quarteto, m= multiplete ou não resolvido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise das melhores condições reacionais foram executadas a partir de uma reação modelo, com reação de acetilcetona, uréia e benzaldeído levando a formação da 5-acetil-4-fenil-6-metil-3,4-diidro-Pirimidina-2(1H)-ona (derivado de DHPMs), conforme mostrado no esquema 2:

Esquema 2. Reação modelo da metodologia adotada.



Inicialmente analisou-se o melhor catalisador de ácido de Lewis nesse meio reacional, onde 50mg de catalisador (Tabela 1) foi adicionado à mistura de 1mmol de benzaldeído, 1mmol de acetilcetona e 1mmol de ureia. A mistura reacional permaneceu por 20 min. a uma temperatura de 60°C e na ausência de solvente. Após o fim da reação o produto foi lavado, filtrado e o sólido

Pirenópolis – Goiás – Brasil

20 a 22 de outubro de 2015



submetido a análise de ponto de fusão.

Tabela 1. Rendimento das reações com e sem catalisador.

Entrada	Catalisador	Rendimento
1	Sem catalisador	3%
2	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	24%
3	FeCl_3	7%
4	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	27%
5	CuCl_2	18%
6	$\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	13%

Após a síntese o produto foi obtido como um sólido branco e apresentou temperatura de fusão entre 236-238 °C (Literatura 234-236 °C; GODOI, 2005).

De acordo com os resultados apresentados na tabela 1, o catalisador que apresentou melhor rendimento, foi o cloreto de estanho di-idratado. Mas optou-se pelo segundo catalisador que apresentou melhor rendimento (cloreto de cobalto hexaidratado), pois tal catalisador adequava-se melhor frente às condições reacionais propostas.

Tendo em vista a importância da solvatação no meio reacional, a análise do solvente também foi importante. Analisando o efeito de solventes apolares, polares próticos e polares apróticos, definiu-se que o solvente etanol, foi o que promoveu o melhor rendimento do produto, sendo que tais reações foram feitas à 60°C e com a concentração do catalisador em 50mg(Tabela 2).

Tabela 2. Rendimento das reações de acordo com a variação do solvente.

Entrada	Solvente	Rendimento
1	Etanol	45%
2	Metanol	35%
3	Acetonitrila	27%
4	Tolueno	12%
5	Diclorometano	----

No teste do tempo reacional procedeu-se variação de 1 a 6 horas como mostrado na tabela 3, com o objetivo de verificar em qual tempo reacional o composto de referência apresenta rendimento considerável.



Tabela 3. Rendimento das reações de acordo com a variação do tempo reacional.

Entrada	Tempo (h)	Rendimento
1	1	20%
2	2	57%
3	3	42%
4	4	33%
5	5	15%
6	6	21%

De acordo com os resultados apresentados na tabela 3, observou-se que, o tempo reacional que apresentou melhor rendimento foi em 2 horas, sendo que temperaturas superiores, não implica em melhores rendimentos para a síntese do composto de referência.

Na avaliação da temperatura a ser adotada na síntese reacional, foram realizadas as variações de 30 a 80°C, adotando a mesma concentração do catalisador em sínteses anteriores (50mg) e os parâmetros objetivados. Os valores encontrados foram descritos na tabela 4.

Tabela 4. Rendimento das reações de acordo com a variação da temperatura.

Entrada	Temperatura	Rendimento
1	30°C	-
2	40°C	22%
3	50°C	28%
4	60°C	45%
5	70°C	57%
6	80°C	46%

Como observado no gráfico 3, o melhor rendimento foi alcançado à 70°C, sendo que na temperatura de 30 °C não houve formação do produto e em temperaturas superiores à 80 °C observou-se escurecimento do produto, sendo que maiores volumes de solventes eram utilizados para a purificação do produto.

Após a escolha da temperatura foram realizados os testes das concentrações do catalisador (cloreto de cobalto hexaidratado) (tabela 5) de 10 miligramas a 80 mg.



Tabela 5. Rendimento das reações de acordo com a concentração do catalisador.

Entrada	Concentração	Rendimento
1	10mg	40%
2	20mg	55%
3	30mg	54%
4	40mg	57%
5	50mg	57%
6	60mg	44%
7	70mg	44%

Observou-se que na concentração de 40 miligramas e de 50mg, o rendimento se manteve constante, sendo adotada a concentração de 40mg para sínteses futuras, pois gasta-se uma concentração menor de catalisador. Foi observado também, que a concentração de 40mg levou o mesmo rendimento dos parâmetros anteriores escolhidos e aplicados em sínteses subsequentes.

No teste da variação da concentração dos reagentes, variou-se as concentrações de 1 a 3 mmol dos reagentes, a fim de verificar qual reagente em excesso leva ao melhor como mostrado na tabela 6.

Tabela 6. Rendimento das reações de acordo com a concentração do catalisador.

Entrada	Benzaldeído	Acetilcetona	Uréia	Rendimento (%)
1	1mmol	1mmol	1mmol	57
2	2mmol	1mmol	1mmol	58
3	3mmol	1mmol	1mmol	65
4	1mmol	2mmol	1mmol	40
5	1mmol	3mmol	1mmol	41
6	1mmol	1mmol	2mmol	38
7	1mmol	1mmol	3mmol	60

De acordo com os resultados apresentados na tabela 6, observou-se que o reagente em excesso que otimizou o melhor rendimento da síntese em questão, foi o benzaldeído em 3mmol e os reagentes restantes em 1mmol, verificando também que, estudos posteriores devem ser realizados para verificar qual rota sintética possa vir a explicar o uso excessivo do benzaldeído.

O produto isolado foi submetido a análise de ponto de fusão e seus dados foram comparados com os valores da literatura. Para análise do produto, foi realizado uma análise de infravermelho (IV) e ^1H RMN e ^{13}C RMN



II CONGRESSO DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO DA UEG

20 a 22 de Outubro de 2015
Local: Câmpus – Pirenópolis

Interdisciplinaridade e currículo:
uma construção coletiva



RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 9.19 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.32-7.22 (m, 5H), 5.25 (s, 1H), 3.43 (q, *J*=6.2 Hz) e 1.06 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 194.7, 152.6, 148.6, 144.6, 128.9, 128.8, 110.0, 56.5, 30.7 e 19.3.

IR (FT-IR em cm⁻¹): 3377-3310, 3255, 2920, 1703, 1679, 1594 e 1471.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados alcançados no estudo, verificou-se que as melhores condições alcançadas para a síntese do composto foi a utilização do catalisador cloreto de cobalto hexaidratado na concentração de 40 mg, utilizando o etanol como solvente, com o tempo reacional de 2 horas sob a temperatura de 70 °C, na concentração dos reagentes de 3mmol de benzaldeído e dos demais reagentes em 1mmol.

Onde o estudo alcançou resultados satisfatórios utilizando tais parâmetros escolhidos, pois os materiais são consideravelmente baratos, recicláveis, com baixo nível de toxicidade, sendo utilizado tempo curto de reação e temperatura amena, sendo que, tal estudo vem a contribuir como uma alternativa menos poluente e direta para a obtenção dessa família de compostos que apresentam uma ampla atividade biológica.

AGRADECIMENTOS

CNPq pela bolsa de iniciação concedida.

REFERÊNCIAS

CHHILLAR, A. K.; ARYA, P.; MUKHERJEE, C.; KUMAR, P.; YADAV, Y.; SHARMA, A. K.; YADAV, V.; GUPTA, J.; DABUR, R.; JHA, H. N. WATTERSON, A.C.; PARMAR, V.S.; PRASAD, A. K.; SHARMA, G.L. Microwave-assisted synthesis of antimicrobial dihydropyridines and tetrahydropyrimidin-2-ones: Novel compounds against aspergillosis, *Bioorganic Medicinal Chemistry*, Vol.14, 973, 2006.

GODOI, M. N.; COSTENARO, H. S.; KRAMER, E.; MACHADO, P. S.; D'OCA, M. G. M.;

Pirenópolis – Goiás – Brasil

20 a 22 de outubro de 2015



**II CONGRESSO DE ENSINO,
PESQUISA E EXTENSÃO DA UEG**

20 a 22 de Outubro de 2015
Local: Câmpus – Pirenópolis

*Interdisciplinaridade e currículo:
uma construção coletiva*



Síntese do monastrol e novos compostos de Biginelli promovida por $\text{In}(\text{OTf})_3$. **Química Nova**, v. 28, n. 6 p. 1010-1013, 2005.

KAPPE, C. O. Biologically active Dihydropyrimidones of the Biginelli-type- a literature survey. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.35, n.12, p. 1043-1052, 2000.

KAPPE, C.O.; FABIAN, W. M. F.; SEMONE. M. A. Conformational Analysis of 4-Aryl-Dihydropyrimidine Calcium Channel Modulators. A Comparison of Ab Initio, Semiempirical and X-Ray Crystallographic Studies, *Tetrahedron*, Vol.53, p. 2803, 1997.

MARQUES, M. V.; RUSSOWSKY, D.; FONTOURA, L. A. M. Análise conformacional de compostos de Biginelli com atividade antineoplásica. **Eclética Química**, v.35, n. 4, p.35-4:33-38, 2010.

RAMOS, L.M; GUIDO B.C; NOBREGA, C.C; CORRÊA, J.R; SILVA, R.G; OLIVEIRA, H. C; GOMES, A.F; GOZZO, F.C; NETO, B.A.D. The Bignelli Reaction With and Imidazolium – Tagged Recyclable Iron Catalyst: Kinetics, Mechanism, and Antitumoral Activity. **Chemistry 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, *Journal Organic Chemistry*, Vol. 77, p. 10184–10193, 2012.

RUSSOWSKY, D.; CANTO, R. F. S.; SANCHES, S. A. A.; D’OCA, M. G. M.; DE FÁTIMA, A.; PILLI, R. A.; KOHN, L. K.; ANTÔNIO, M. A.; DE CARVALHO, J. E. Synthesis and differential antiproliferative activity of Biginelli compounds against cancer cell lines: Monastrol, oxo-monastrol and oxygenated analogues, *Bioorganic Chemistry*, V. 34, n. 4, p. 173-182, 2006.