

Obtenção de 3,4-dihidropirimidinonas via reação de Biginelli sob catálise com um ácido de Lewis

Karina Micaelle de Oliveira^{1*} (IC), Luciana Machado Ramos¹ (PQ).

*email: karinamicaelle@gmail.com

¹Universidade Estadual de Goiás - Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas, Henrique Santillo/ Curso Química Industrial/ Laboratório de Química Orgânica - CCET.

Resumo

A síntese de 3,4-dihidropirimidinonas (DHPMs) tem sido bastante investigada nos últimos anos, devido à sua ampla gama de atividades biológicas. Esse derivado é obtido através da reação multicomponente de Biginelli. A reação clássica proposta em 1893 é realizada em condições drásticas, catalisada por HCl durante um longo período reacional obtendo-se o produto com baixos rendimentos. Nesse contexto novas rotas sintéticas surgiram a fim de aprimorar o método clássico, proporcionando melhores condições reacionais e empregando os conceitos da química verde, a fim de minimizar o impacto ambiental. Associadas à todas essas observações, o presente trabalho visa o estudo sintético das DHPMs utilizando um ácido de Lewis como catalisador $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ respeitando-se os conceitos da química verde. A obtenção da 3,4-dihidropirimidinonas foi concebida de rendimentos entre 32% à 94%.

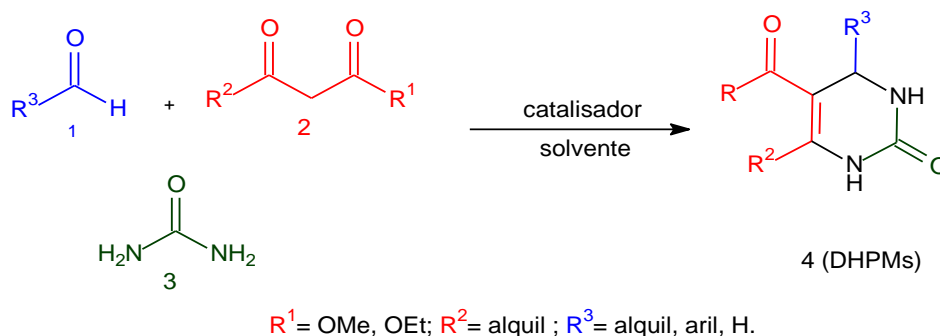
Palavra chave: Biginelli. DHPMs. $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Química Verde.

Introdução

As reações multicomponentes (RMC) são caracterizadas como reações convergentes, onde três ou mais matérias de partida reagem para a formação de único produto, onde a síntese é realizada em único recipiente (*one pot*), podendo-se obter um amplo espectro produtos funcionalizados variando apenas um dos materiais de partidas. Nesses últimos anos as RMC se tornou alvo de investigação por muitos cientistas, devido a sua grande importância em novos protocolos, na Síntese Orgânica, em processos mais limpos e resultando em uma alta eficiência atômica. Além de ser amplamente investigada na Química Medicinal, sendo bastante eficaz na descoberta de novas drogas, onde podem obter compostos heterocíclicos simples e os mais complexos policíclicos heteroaromáticos (XIAO-HUA et al., 2006; BATALHA 2012).

Uma importante classe de compostos heterocíclicos é obtidos via reações multicomponentes, destacando-se à reação de Biginelli. Em 1893 Pietro Biginelli propôs a síntese de 3,4-dihidropirimidinonas, através de uma ciclocondensação entre um aldeído aromático, ureia e um β -cetoéster, sob refluxo em solvente polar, na presença de HCl como catalisador, conforme apresenta a Esquema 1 (GODOI, et al., 2005).

Esquema 1. Esquema geral de obtenção de 3,4-dihidropirimidinonas (DHPMs) via Reação de Biginelli



Há essa classe de compostos DHPMs apresentam diversas atividades biológicas já reportadas na literatura tais como: antiviral, antitumoral, anti-inflamatórios, antibacterianos, antifúngicos, antiepiléticos, antimalária, bloqueadores do canal de cálcio, agentes anti-hipertensivos e agentes antioxidantes (FÁTIMA et al., 2015).

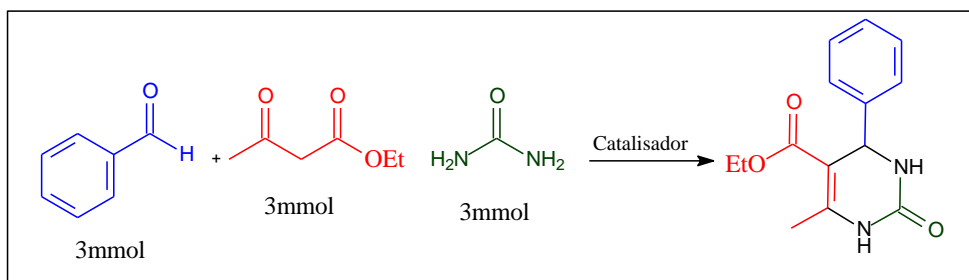
Diversos tipos de técnicas e catalisadores já foram empregados na síntese, como ácido ou base Bronsted, ácido de Lewis, líquidos iônicos, biocatalisadores, organocatalisadores e recentemente a utilização da irradiação por micro-ondas. Essas novas alternativas surgem a fim de aprimorar o método clássico devido à reação apresentar condições drásticas e baixos rendimentos, sendo assim, novas rotas sintéticas são desenvolvidas empregando os conceitos da química verde numa metodologia com uma menor geração de resíduos e a utilização de catalisadores e solventes menos tóxicos e mais baratos (SANDHU, et al., 2011; MARQUES et al., 2012).

O presente trabalho visa à obtenção de adutos de Biginelli, através da otimização das condições de reacionais, avaliando os efeitos dos catalisadores, temperaturas, solventes, concentrações dos reagentes e variação dos aldeídos.

Material e métodos

Em um balão de fundo redondo adaptado em um sistema de refluxo, foram adicionados 3 mmol benzaldeído, 3 mmol de ureia e 3 mmol acetoacetato de etila sob agitação constante por 2 horas a uma temperatura de 80°C.

Esquema 2: Esquema da síntese 3,4-dihidropirimidinonas



A princípio foi avaliada a eficiência do catalisador no meio reacional, após a escolha do mesmo, realizou-se a variação da quantidade, em seguida a temperatura, solventes, concentração dos reagentes e variação dos aldeídos. Após o término de cada reação foi tratada com a filtração a vácuo lavando-se com etanol gelado. O produto foi elucidado por IV, RMN e medido o ponto de fusão.

Resultados e Discussão

Utilizando-se uma quantidade pré-definida de 50 mg de catalisador numa temperatura de 80°C, o ácido de Lewis $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (75%) promoveu uma maior eficiência ao se comparar com os outros catalisadores testados Diácido imidazol (12%) e PEI+LI (36%). Sendo então, o ácido de Lewis foi adotado para catálise da reação. Em seguida analisou-se a influencia da quantidade de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ na síntese (Tabela 1).

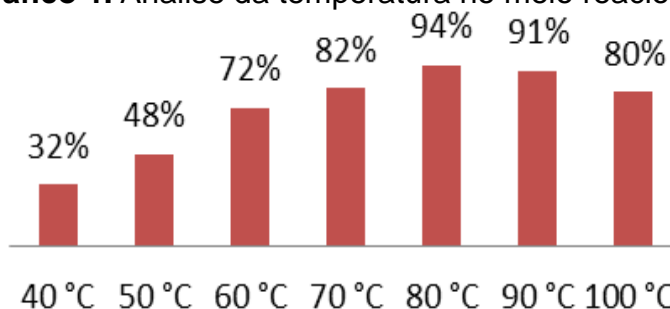
Tabela 1. Avaliação da quantidade do $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Entrada	Quantidade do catalisador	Rendimento
1	20mg	61%
2	50mg	62%
3	60mg	94%
4	70mg	71%
5	100mg	71%

A concentração de 60mg promoveu uma conversão do produto. Com o aumento na quantidade nota-se um decréscimo no rendimento.

Com a quantidade de catalisador estabelecida, verificou o comportamento da temperatura no meio reacional gráfico 1.

Gráfico 1. Análise da temperatura no meio reacional



Analisando o gráfico 1, verifica-se que o fornecimento de energia é primordial para uma boa conversão do produto. Tendo-se a temperatura adotada para a síntese de 80 °C, pode observar também que temperatura acima de 80 °C ocorre um decréscimo no rendimento, isso, é devido à instabilidade na formação dos intermediários no estado de transição.

A tabela 2 abaixo mostra a influência de solventes (polar ou apolar) na obtenção da 3,4-dihidropirimidinonas.

Tabela 2. Avaliação do solvente

Entrada	Solvente	Rendimento
1	-	94%
2	Etanol	55%
3	CH_3CN	39%
4	Acetona	38%
5	Hexano	63%
6	Benzeno	80%

Nota-se que o composto obtido tem uma maior afinidade por solvente apolar, onde conferiu o maior rendimento entre os solventes testados. Mas a utilização do mesmo na síntese não é favorável, além de ser não um método ecologicamente correto, apresentou-se um menor rendimento em relação no meio ausente de solvente em que obteve um rendimento de 94%. Portanto, o meio ausente de solvente além de contribuir com a química verde, promove uma maior conversão do produto.

Foi investigada também a influência das concentrações dos reagentes no meio reacional (tabela 3).

Tabela 3. Avaliação das concentrações dos reagentes

Entrada	Ureia	Benzaldeído	Acetoacetato de etila	Rendimento
1	3mmol	3mmol	3mmol	94%
2	3mmol	6mmol	3mmol	78%
3	3mmol	9mmol	3mmol	76%
4	3mmol	3mmol	6mmol	80%
5	3mmol	3mmol	9mmol	74%
6	6mmol	3mmol	3mmol	80%
7	9mmol	3mmol	3mmol	68%

Após a definição de toda a cinética da reação realizou-se a síntese de derivados de Biginelli, a fim de obter possíveis compostos que apresenta atividades biológicas (tabela 4).

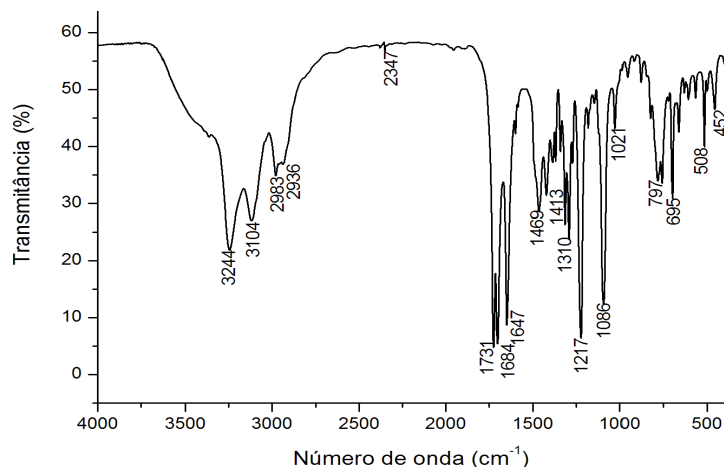
Tabela 4. Variação do aldeído aromático

Entrada	Aldeídos	Rendimentos
1	2-nitrobenzaldeído	40%
2	3-nitrobenzaldeído	53%
3	4-nitrobenzaldeído	27%
4	2-hidroxibenzaldeído	54%
5	4-clorobenzaldeído	57%
6	Vanilina	64%
7	Furfuraldeído	28%
8	4-dimetilaminobenzaldeído	70%
9	Anisaldeído	51%
10	p-formaldeído	43%

Os produtos foram obtidos na forma sólida apresentando uma coloração branca. Tendo seus pontos de fusão entre as faixas de 212°C- 214°C conferindo com os valores da literatura (Ramos et, al., 2012)

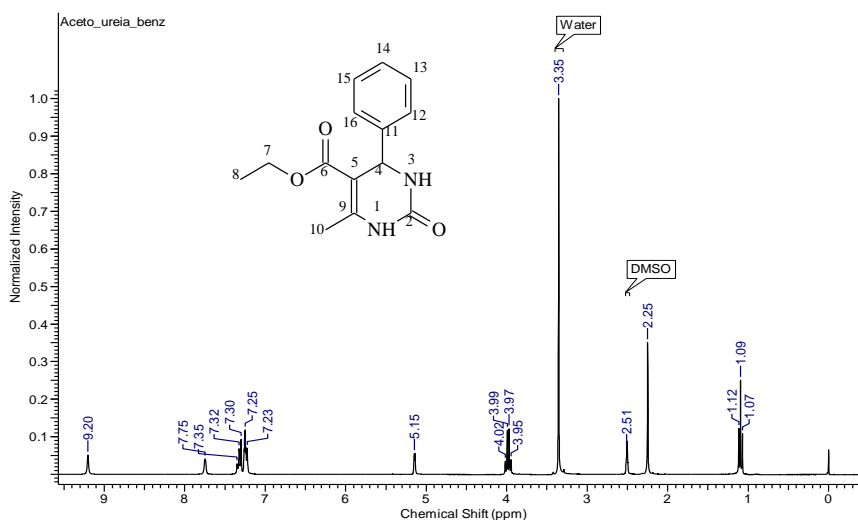
A caracterização do produto foi realizada também através de espectroscopia IV, RMN¹H, RMN¹³C e APT (Espectros 1, 2,3 e 4) que confirmaram a estrutura da DHPMs.

Espectro 1. Espectro no IV do Acetato de 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato



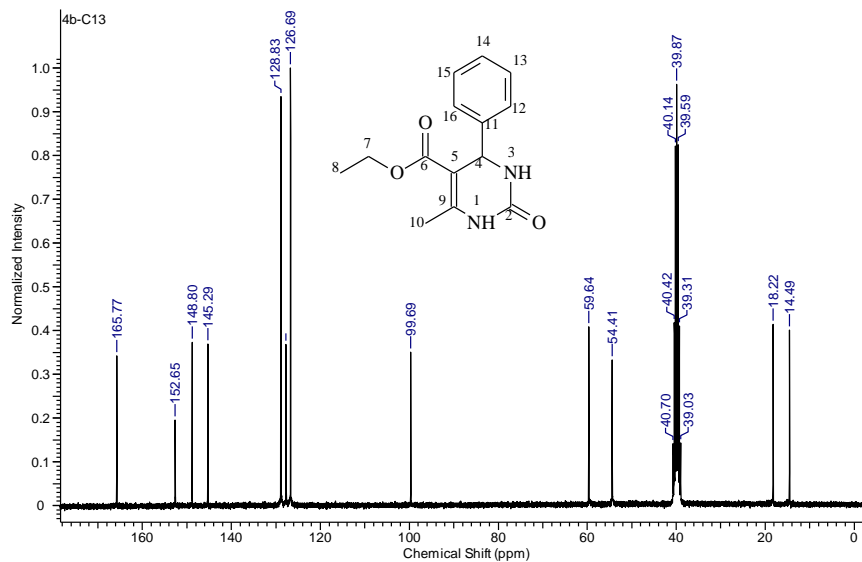
No espectro no IV do composto foi observado: 1684 cm⁻¹ (C=O amida), 1731 cm⁻¹ (C=O éster), 1217 cm⁻¹ (C-O), 2936 cm⁻¹ (C-H sp³), 2983 cm⁻¹ (C-H sp²), 1647 cm⁻¹, 1469 cm⁻¹ e 1413 cm⁻¹ (C=C de aromático e/ou alceno), 3244 cm⁻¹ e 3104 cm⁻¹ (N-H) e 1310 cm⁻¹ (C-N).

Espectro 2. Espectro no RMN ¹H do Acetato de 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato



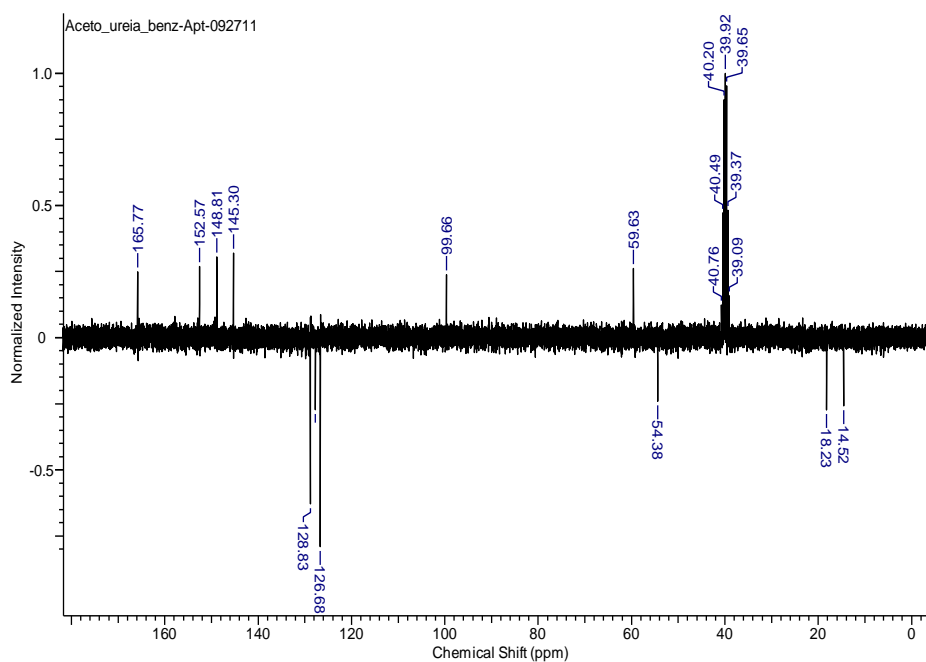
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ em ppm): 9,20 (s,1H, NH), 7.75- 7.23 (m, 5H aromático), 5.15 (s,1H, CH), 3.98 (q, 2H, 7.5Hz,CH $_2$), 2,25 (s, 3H, CH $_3$) e 1.09 (t, 3H,CH $_3$).

Espectro 3. Espectro no RMN ^{13}C do Acetato de 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato



RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ em ppm): 165.8, 152.7, 148.8, 145.3, 128.8, 126.7, 99.7, 59.6, 54.4, 18.2 e 14.5.

Espectro 4. Espectro APT do Acetato de 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato



A técnica de RMN APT é uma análise complementar de carbonos. No espectro, fornecido por esta técnica, acima do eixo encontram-se os picos dos carbonos quaternários e CH_2 , e abaixo os carbonos com ligações CH_3 e CH . É possível distinguir no espectro o pico dos carbonos quaternários e CH_2 , pois os sinais emitidos pelos carbonos quaternários são menores que os dos CH_2 e se localizam mais a esquerda, mas não há distinções claras entre os carbonos do CH_3 e CH , dependendo de sua posição na molécula.

Considerações Finais

Neste trabalho, foi possível investigar a cinética da reação de Biginelli promovida por um ácido de Lewis na síntese de 3,4-dihidropirimidinonas, onde confere á este composto uma importante classe compostos heterocíclicos em que apresenta um amplo espectro atividade biológicas. Até presente momento obteve-se resultados satisfatórios, utilizando uma metodologia ecologicamente correta, respeitando os princípios da química verde.

Agradecimentos

UEG pela Bolsa PBIC/UEG

Referências Bibliográficas

BATALHA, P. N. Recentes Avanços em Reações Multicomponentes: Uma Perspectiva Entre os Anos de 2008 e 2011, **Revista Virtual Química**, Vol. 4, nº1, p.13-45, 2012.

GODOI, M. N.; COSTENARO S. H.; KRAMER, E.; MACHADO, S. P.; D'OCA, M. G. M.; RUSSOWSKY, D. Síntese do monastrol e novos compostos de Biginelli promovida por $\text{In}(\text{OTf})_3$, **Química Nova**, Vol. 28, nº 6, p. 1010-1013, 2005.

FÁTIMA, Â; BRAGA, T. C.; NETO, L. S.; TERRA, B. S.; OLIVEIRA, B. G. F.; SILVA, D. L.; MODOLO, L. V. A mini-review on Biginelli adducts with notable

pharmacological properties, **Journal of Advanced Research**, Vol. 6, n°3, p. 363 – 373, 2015.

MARQUES, M. V.; BISOL, T. B.; SÁ, M. M. Reações multicomponentes de Biginelli e de Mannich nas aulas de química orgânica experimental. Uma abordagem didática de conceitos da química verde, **Química Nova**, Vol. 35, n°8, p. 1696-1699, 2012.

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 Organic Chemistry**, Vol. 77, n°1, p.10184-10193, 2012.

SANDHU, S. J.; SURESH; Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective, **Reviews and Accounts**, Vol. 2012, n°1, p.63-133, 2011.

XIAO-HUA, C.; XIAO-YING, X.; HUA, L.; LIN-FENG, C.; LIU-ZHU, G. Highly Enantioselective Organocatalytic Biginelli Reaction, **Journal of the American Chemical Society**, Vol.128, n°1, p.14802-14803, 2006.