

Síntese de derivados Xantônicos visando à obtenção de compostos bioativos

Raphael Aquino Ferreira¹ (IC)*, Luciana Machado Ramos² (PQ)

raphaelaquinoferreira@bol.com.br

¹UEG-CCET, Anápolis-Goiás

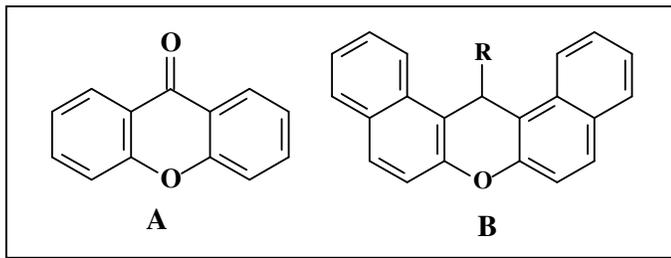
Resumo: Os compostos xantônicos, sobretudo os derivados benzoxantênicos despertam muito o interesse da química orgânica e da química medicinal, devido a sua gama de propriedades terapêuticas, podendo assim, ser utilizado a fim de tratar várias patologias. Várias mudanças estruturais podem ser feitas em seu núcleo principal e vários catalisadores podem ser empregados para a síntese dos benzoxantenos proporcionando rendimentos variados. Os benzoxantenos são utilizados também como corantes em terapias fotodinâmicas. A química verde pode ser utilizada para a sua síntese, diminuindo assim, a geração de resíduos que podem ser tóxicos ao meio ambiente. Dado a importância das atividades biológicas, o presente estudo tem como objetivo propor rotas reacionais plausíveis para a síntese desses compostos. Através de um reagente de partida, o β -Naftol, reagindo com o Benzaldeído com o uso de vários catalisadores como: FeCl_3 , CuCl_2 , MAlCl e Diácido, um derivado xantônico foi obtido, o 14-aril-14H-dibenzo [a,j]-xanteno, com rendimentos de 90% (utilizando um catalisador de FeCl_3). Foi possível definir as melhores condições reacionais empregando uma metodologia dentro dos parâmetros da química verde.

Palavras-chave: Xantônicos. Química Verde. Química Medicinal.

Introdução

As Xantonas são por natureza compostos de coloração amarelada. São heterocíclicos oxigenados formados a partir de dois anéis benzênicos e uma γ -pirona central. Grande parte das Xantonas são provenientes de plantas, ou seja, fontes naturais. São encontrados também, Xantonas em algumas famílias de líquens e fungos. Pode-se adicionar e/ou substituir em seu esqueleto diversos grupos como hidroxil, metil, epóxidos, dihidropiridina, dentre outros, gerando assim, diversos derivados xantônicos, como por exemplo, os benzoxanteno (Figura 1) (CORRÊA, 2009).

Figura 1: Xantona (A) e Núcleo de um benzoxanteno (B)



A síntese desses benzoxantenos é de grande importância para química orgânica e química medicinal devido a gama de propriedades terapêuticas e biológicas, como: atividades antivirais, antibacteriana, antiinflamatória, antichagásico e antitumorais. Segundo KUMAR et. al. esses compostos são utilizados também em tratamentos fotodinâmicos. Atuam como sensibilizadores em terapias fotodinâmicas, sendo utilizados como corantes para identificação de moléculas biológicas, podendo assim, serem utilizados em tecnologia a laser (ZIARANI et al, 2004).

Foi proposta uma rota sintética para a formação do benzoxanteno através da condensação de aldeídos com β -Naftol na presença de vários catalisadores como líquidos iônicos, iodo, LiBr, MeSO_3H e vários outros, obtendo o autor rendimentos satisfatórios (KUMAR et. AL, 2009).

Uma vez que as Xantonas possuem diversas propriedades biológicas importantes em diversas terapêuticas e pequenas quantidades estão disponíveis na natureza a síntese orgânica dessas moléculas é vista como alternativa para obtenção desses produtos, viabilizando assim estudos a cerca desses compostos.

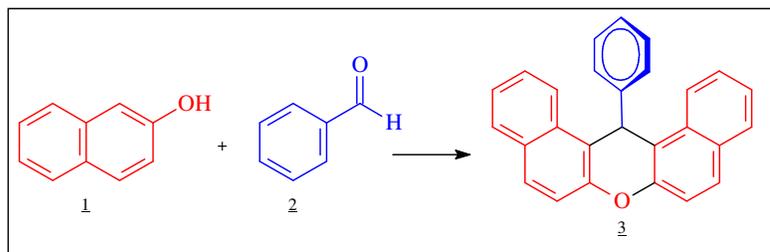
Diversos catalisadores são reportados na literatura para a síntese desses derivados: MeSO_3H ; NHSO_4 ; $\text{Fe}(\text{HSO}_4)_3$; PTC; H_2SO_4 ; INCl_3 ; líquidos iônicos, dentre outros. Em desvantagem, o emprego de algum desses catalisadores está no baixo rendimento, utilização de solventes tóxicos e tempo de reação prolongado (KUMAR et al, 2009).

Preocupados com a geração de resíduos tóxicos ao meio ambiente, a Química verde está sendo empregada no seguinte trabalho, esta que estipula princípios que visam tornar o meio reacional mais sustentável com custo benefício reduzido uma vez que são usados reagentes mais baratos e menos tóxicos e catalisadores recicláveis (PRADO, 2003).

Material e métodos

Em balão de fundo redondo adaptado com refluxo e agitação constante foram adicionados aproximadamente β -Naftol 1 (0,28834g, 2mmol), benzaldeído 2 (0,10612g, 1mmol) na presença de diversos catalisadores e 1mL de Etanol como solvente, formando o benzoxanteno 3 como produto.

Esquema 1. Reação geral de um benzoxanteno.



Foi realizado a avaliação do tempo reacional. Depois o tempo reacional estipulado, a reação foi lavada e filtrada com Etanol gelado e o produto foi seco e calculado o seu rendimento. Após a realização desta reação modelo, foram avaliados as condições reacionais através da escolha do catalisador e o solvente.

Resultados e Discussão

Utilizando diversos tipos de catalisadores foram obtidos os seguintes resultados. (tabela 1).

Tabela 1: Variação do Catalisador.

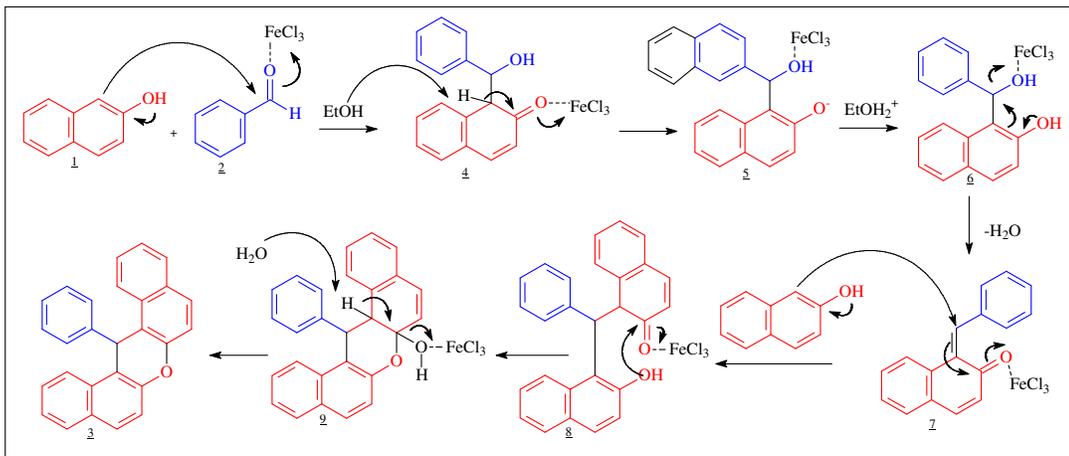
Entrada	Catalisador	Rendimento
1	Diácido	4%
2	MAI.Cl ⁻	27%
3	FeCl ₃	90%
4	CuCl ₂	54%
5	prolina	-
6	ZnCl ₂	-

*80°C, 2 mmol β -naftol, 1 mmol benzaldeído, 1mL etanol e 50 mg catalisador

No teste de catalisadores foram utilizados diversos tipos dentre eles os ácidos de Lewis (FeCl_3) Base de Bronstend (Prolina) líquidos iônicos (MAI.Cl^+). Uma vez que a formação de xantonas é favorecida através de catálise ácida, verificou-se que FeCl_3 , este que é um ácido de Lewis, propiciou a formação do produto com melhores rendimentos.

Um possível mecanismo para a reação de condensação do β -naftol com o benzaldeído é apresentado no esquema dois.

Esquema 2: Provável mecanismo de catálise do FeCl_3 na formação de benzoxantenos.



Inicialmente, o benzaldeído é ativado por FeCl_3 via reação ácido-base entre o oxigênio da carbonila e os orbitais vazios do Ferro. Em seguida, a carbonila ativada do benzaldeído é atacado por 2-naftol, produzindo o intermediário 4. Após sucessivas reações e eliminação de uma molécula de água, o intermediário 7 é ativado por FeCl_3 e ocorre a adição de Michael. Finalmente, após eliminação de uma molécula de água a partir 8, os dibenzoxantenos 3 são formados.

Avaliado o melhor catalisador fez-se a avaliação dos solvente como visto na tabela 2.

Tabela 2: Variação do Solvente

Entrada	Solvente	Rendimento
1	Água	18%
2	THF	42%
3	Tolueno	56%
4	Etanol	90%

*50 mg FeCl₃, 2mmol β-naftol, 1 mmol benzaldeído, 80°C, 2 horas reação

Tendo em vista a importância da solvatação no meio reacional em questão optou-se em fazer a análise dos solventes, esta foi feita utilizando-se diversos tipos de solventes como os apolares, os polares próticos e os polares apróticos. Após o teste de solventes observou-se que o etanol, este que é prótico polar, foi o solvente no qual se obteve o melhor rendimento reacional(90%).

Esta solvatação é importante, pois o etanol se aproxima dos reagentes os estabilizando, possibilitando assim que suas interações aconteçam de forma mais efetiva viabilizando a formação do produto.

Fez-se então a Avaliação da temperatura (tabela 3).

Tabela 3: Variação de temperatura

Entrada	Temperatura	Rendimento
1	40 °C	-
2	50 °C	-
3	60 °C	15%
4	70 °C	16%
5	80 °C	68%
6	90 °C	62%
7	100 °C	90%

* 50 mg FeCl₃, 2 mmol β-naftol, 1 mmol benzaldeído, 1mL etanol, 2 horas reação

Com a avaliação da temperatura verificou-se que a melhor temperatura para que a reação ocorra é 100°C, isto se deve pelo fato do aumento da temperatura provocar uma elevação no grau de agitação das moléculas facilitando as colisões efetivas dos reagentes, nesse meio reacional em estudo, proporcionando a formação do produto desejado.

Por último fez-se a avaliação do tempo reacional (Tabela 4).

Tabela 4: Variação do tempo.

Entrada	Tempo	Rendimento
1	30 minutos	-
2	1 hora	-
3	2 horas	90%
4	6 horas	21%
5	24 horas	-

*50 mg FeCl₃, 2 mmol β-naftol, 1 mmol benzaldeído, 80 °C

Com a avaliação do tempo verificou-se que o melhor tempo reacional foi de 2 horas, este que é o tempo necessário para que quase todos os reagentes sejam consumidos. Após este tempo verificou-se que o rendimento caiu bruscamente o que pode ser explicado pelo fato de que após este tempo o produto possivelmente começasse a ser consumido formando um produto oriundo da degradação do composto desejado.

Após a análise dos parâmetros gerais foi possível determinar a reação modelo a qual consiste na utilização de um equivalente de β-naftol, um equivalente de benzaldeído na presença do FeCl₃, 1 ml de etanol durante duas horas a 100 °C. É importante observar que o condensador foi mantido sob circulação com água gelada a fim de não permitir a evaporação do etanol.

Como passo seguinte dessa etapa será realizado as elucidações por RMN ¹H e ¹³C, e Infravermelho. Será realizada também a variação dos reagentes para que uma gama de produtos xantônicos seja sintetizada.

Considerações Finais

Visto que os benzoxanthenos são de grande importância para a terapêutica de diversas doenças, a química orgânica vem como principal meio de obtenção desses produtos. A reação para obtenção desses compostos é favorecida pela catálise ácida, a partir de estudos realizados com diversos catalisadores observou-se que aquele que gerou melhores rendimentos foi o FeCl₃, que foi de 90% .

A metodologia adotada está de acordo com os parâmetros da química verde, utilizando solvente e catalisadores menos tóxicos. Posteriormente os derivados sintetizados serão submetidos a bioensaio com *Artemia salina* e o antibiograma será realizado.

Agradecimentos

UEG, Fapeg, CAPES, CNPQ.

Referências Bibliográficas

CORRÊA, R. S. Xantonas oxigenadas bioativas: cristalização, estrutura e suas interações intra e intermoleculares. 2009. 182 f. Dissertação (Mestrado em física). Instituto de física de São Carlos, São Carlos, 2009.

KUMAR, R.; NANDI, G. C.; VERMA, R. K.; SINGH, M. S. A facile approach for the synthesis of 14-aryl-or alkyl-14H-dibenzo[aj]xanthenes under solvent-free condition, **Tetrahedron Letters**, v. 51 n. 2, p. 442-445, 2009.

ZIARANI, G. M.; BADIEI, A. R.; AZIZI, M. The one-pot synthesis of 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthene derivatives using sulfonic acid functionalized silica (SiO₂-Pr-SO₃H) under solvent free conditions, **Scientia Iranica**, Vol.18, n° 3, p. 453-457 2010.

PRADO, Alexandre G. S. Química verde, os desafios da química do novo milênio. Instituto de química, Vol. 26, N° 5, p. 738-744, 2003.