

DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE 2-PIRIDONAS TRISSUBSTITUÍDAS A PARTIR DA REAÇÃO DE β -ENAMINODICETONA COM MALONONITRILA

Paula de Almeida Simon (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Davana Silva Gonçalves (PG), Fernanda Andreia Rosa (Orientador), e-mail: farosa@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Departamento de Química / Maringá, PR.
Ciências exatas e da Terra, Química

Palavras-chave: 2-piridona substituída, β -enaminodicetonas, malononitrila

Resumo:

Os núcleos heterocíclicos são muito importantes, pois estão presentes em diversos compostos que apresentam inúmeras atividades farmacológicas. Assim, torna-se importante o desenvolvimento de novos compostos com potencial atividade, através de estratégias de síntese orgânica. A utilização de blocos precursores funcionalizados é um método bastante viável na obtenção desses núcleos, devido à fácil aquisição dos materiais de partida e o uso de metodologias simples. Assim, esse trabalho teve como objetivo o estudo de metodologias para a síntese regioseletiva da 2-piridona trissubstituída a partir da reação de β -enaminodicetona com malononitrila utilizando diferentes solventes e temperaturas. Tal reação levou à formação do heterociclo 2-piridona na forma de sal com dimetilamina com rendimento de 94%. A 2-piridona trissubstituída foi obtida através da reação do sal isolado com 20 eq. de HCl em H₂O e também foi obtida sem isolar o sal, através da reação da β -enaminodicetona e malononitrila com a adição de 20 eq. de HCl ao final da reação, sempre de forma regioseletiva.

Introdução

Os núcleos heterocíclicos estão presentes em diversos compostos biologicamente ativos e muitos deles possuem apenas átomos de carbono e nitrogênio em sua estrutura denominados aza-heterociclos. Entre estes encontra-se as 2-piridonas, conhecidas por apresentar importantes atividades farmacológicas e serem utilizadas no tratamento de doenças como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e insuficiência cardíaca, além de serem relatadas por possuir atividade antitumoral e antibacteriana.

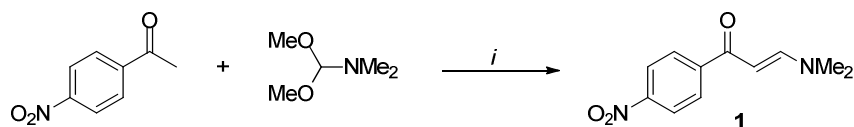
As β -enaminodicetonas são atrativas para serem utilizadas como bloco precursor 1,3-dielctrofilico por possuírem diferentes centros eletrofilicos que podem levar à formação de produtos regioisômericos. Alguns estudos presentes na literatura mostram que a regioquímica das reações de compostos 1,3-dicarbonílicos com malononitrila e análogos depende das condições reacionais empregadas. (ABU-SHANAB, 2007).

Dessa forma, o presente projeto teve como objetivo o desenvolvimento de metodologia para a síntese regioseletiva da 2-piridona trissubstituída a partir da reação da β -enaminodicetona com malononitrila.

Materiais e métodos

Síntese da enaminona 1

A enaminona **1** foi sintetizada a partir da reação de condensação entre *p*-nitroacetofenona e DMFDMA (N,N-Dimetilformamidimetilacetal) (ELASSAR, 2003), conforme **Esquema 1**.

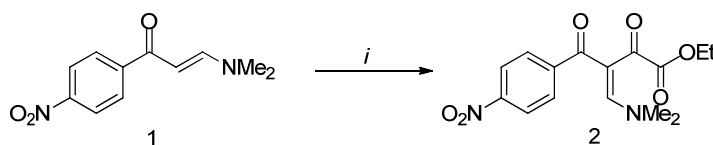


i = BF₃·OEt₂, tolueno, refluxo, 24 horas

Esquema 1

Síntese da β-enaminodiketona 2

A β-enaminodiketona **2** usada como bloco precursor para a síntese da 2-piridona, foi obtida pela reação de C-actilação da enaminona **1** com cloreto de etil oxalila (ROSA, 2007), conforme **Esquema 2**.

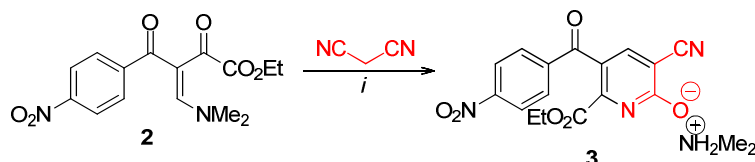


i = ClC(O)CO₂Et, Py, CH₂Cl₂, refluxo, 15 horas

Esquema 2

Síntese do intermediário 3

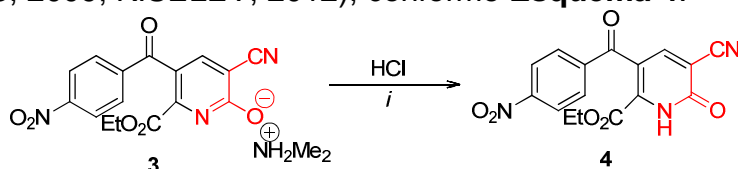
A reação de condensação da β-enaminodiketona **2** com malononitrila foi testada em diferentes condições reacionais (ABU-SHANAB, 2007) e levou a formação do sal da 2-piridona com dimetilamina, conforme **Esquema 3**.



Esquema 3

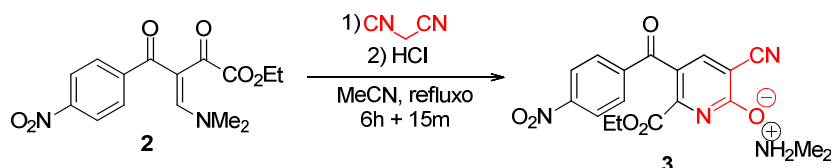
Síntese da 2-piridona trissubstituída

A 2-piridona **4** foi obtida através da liberação do sal da 2-piridona **3** utilizando HCl (HAVAS, 2009; KISELEV, 2012), conforme **Esquema 4**.



Esquema 4.

Também foi possível sua obtenção sem a necessidade de isolamento prévio de seu sal, conforme **Esquema 5**.



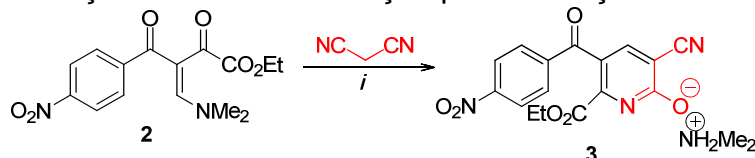
Esquema 5.

Resultados e Discussão

A β -enaminona **1** e a β -enaminodiketona **2** foram obtidas com rendimentos de 78% e 85%, respectivamente. E foram caracterizadas através dos dados de RMN de ^1H , apresentando padrões de sinais com deslocamentos químicos correspondentes aos relatados na literatura.

O produto obtido a partir da reação da β -enaminodiketona **2** com malononitrila foi o intermediário **3**, a 2-piridona na forma de sal com dimetilamina de forma regioseletiva. Inicialmente a reação foi testada com refluxo de EtOH por 3 horas, obtendo-se o produto com rendimento de 73% (**Entrada 1 – Tabela 1**). Aumentando-se o tempo reacional, o produto foi obtido com rendimento de 93% (**Entrada 2 – Tabela 1**). A melhor condição reacional testada foi utilizando refluxo MeCN por 6h (**Entrada 3 - Tabela 1**), onde obteve-se o produto com rendimento de 94%, assim como a utilização de MeCN tratada (**Entrada 5 – Tabela 1**). As demais condições testadas (**Entrada 4, 6, 7 e 8 – Tabela 1**) levaram à recuperação do material de partida (MP) ou à formação de subprodutos. O produto foi analisado pelas técnicas de RMN de ^1H , ^{13}C e análise de raio-x.

Tabela 1 – Condições testadas na reação para obtenção do intermediário.

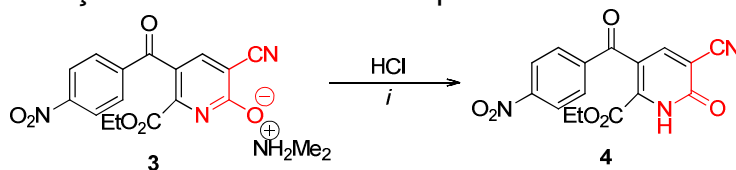


Entrada	<i>i</i>	Rendimento (%)
1	EtOH, refluxo, 3h	73
2	EtOH, refluxo, 6h	93
3	MeCN, refluxo, 6h	94
4	MeCN, t.a, 24h	MP
5	MeCN trat., refluxo, 6h	92
6	DMF, refluxo, 6h	-
7	THF trat., refluxo, 6h	MP
8	CH ₂ Cl ₂ , refluxo, 6h	-

Como o objetivo era a síntese da 2-piridona na forma livre, passou-se a tentativa de liberação da dimetilamina. Baseando-se na literatura, testou-se condições utilizando ácido clorídrico como mostra a **Tabela 2**.

A melhor condição reacional para essa reação foi a da **Entrada 1 (Tabela 2)**, onde utilizou-se H₂O em t.a. por 15 minutos, levando à 2-piridona **4** com 86% de rendimento.

Tabela 2 – Condições reacionais testadas para liberar o sal da 2-piridona.



Entrada	Quant HCl	<i>i</i>	Rendimento (%)
1	20 eq.	H ₂ O, t.a, 15 min	86
2	10 eq.	MeCN, refluxo-t.a, 15 min	55
3	20 eq.	MeCN, refluxo-t.a, 15 min	90
4	20 eq.	EtOH, refluxo-t.a, 15 min	88

Por fim, visando simplificar a metodologia, repetiu-se a reação da β -enaminodicetona **2** com malononitrila em refluxo de MeCN por 6h e adicionou-se 20 eq. de HCl ao final da reação deixando reagir por mais 15 minutos, obtendo-se a 2-piridona trissubstituída **4** de forma regioseletiva com rendimento de 86%. Os compostos foram caracterizados através de técnicas de RMN de ¹H e ¹³C, HSQC e HMBC.

Conclusões

A partir da reação entre a β -enaminodicetona **2** com malononitrila foi possível obter o sal do heterociclo 2-piridona trissubstituída **3** de forma regioseletiva. A liberação deste sal ocorreu de forma simples, quando utilizou-se H₂O e HCl à temperatura ambiente, levando ao heterociclo desejado 2-piridona trissubstituída **4**. Além disso, também foi possível obtê-lo sem a necessidade de isolar seu sal com dimetilamina.

Agradecimentos

UEM, CNPq, Fundação Araucária, Grupo SINTHET.

Referências

ABU-SHANAB, F. A.; et al. Dimethylformamide dimethyl acetal in heterocyclic synthesis: Synthesis of polyfunctionally substituted pyridine derivatives as precursors to bicycles and polycycles. **Journal of heterocyclic Chemistry**, Assiut, v. 44, p. 787-791, 2007.

ELASSAR, A. A.; et al. Recent Developments in the Chemistry of Enaminones. **Tetrahedron**, Cairo, v. 59; p. 8463-8477; 2003.

HAVAS, F.; et al. 6,6'-Dimethyl-2,2'-bipyridine-4-ester: A pivotal synthon for building tethered bipyridine ligands. **Tetrahedron**, Toulouse, v.65; 7673-7686; 2009.

KISELEV, E.; et al. Azaindenoisoquinolines as Topoisomerase I Inhibitors and Potential Anticancer Agents: A Systematic Study of Structure–Activity Relationships. **J. Med. Chem.**, Maryland, v. 55; p. 1682- 1697; 2012.

ROSA, F. A. et al. N- and C-Acylation in β -Enamino Ketones: Structural Effects on Regiocontrol. **Synlett**, Santa Maria, v. 20, p. 3165-3171, 2007.