

REAÇÃO DE β -ENAMINODICETONAS COM O-FENILENODIAMINA: UMA SIMPLES E EFICIENTE METODOLOGIA PARA SÍNTESE DO SISTEMA TRICÍCLICO BENZIMIDAZOL-PIRROLIDINONA

Thauan de Souza Marques (PIBIC/UEM), Michael Jackson Vieira da Silva (Coorientador), Fernanda Andreia Rosa (Orientadora), e-mail: farosa@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Exatas/Maringá, PR.

Ciências Exatas e da Terra, Química.

Palavras-chave: β -enaminodicetona, benzimidazol, pirrolidinona

Resumo:

Compostos contendo o sistema benzimidazol-pirrolidinona correspondem a uma interessante classe de derivados aza-heterocíclicos fundidos, sobretudo, decorrente da pronunciada atividade anticonvulsivante atribuída a inúmeros derivados análogos descritos na literatura. Dessa forma, a obtenção desse sistema é bastante requerida, considerando o desenvolvimento de novos fármacos. Dentre as principais metodologias descritas na literatura para síntese desses compostos, as mais comuns empregam catalisadores metálicos de alto custo, solventes bastante tóxicos, além de apresentarem um escopo de reação bastante limitado. Nesse contexto, foi desenvolvido neste projeto uma nova estratégia sintética, simples, eficiente e que dispensa a utilização de catalisadores metálicos, para a obtenção de derivados benzimidazol-pirrolidinona a partir da reação de β -enaminodicetonas com o-fenilenodiamina em presença do ácido *p*-toluenossulfônico. Empregando essa metodologia foi possível preparar três novos derivados benzimidazol-pirrolidinona (**5a-c**), os quais foram obtidos com bons rendimentos (78-82%).

Introdução

Compostos aza-heterocíclicos, sistemas contendo no mínimo um heteroátomo de nitrogênio, correspondem a uma importante e abrangente classe dentro da química orgânica e com ampla aplicação na química medicinal. A título de exemplo, cabe destacar que mais de 90% dos fármacos de origem sintética contem pelo menos um anel heterocíclico em sua estrutura,¹ sendo os compostos heterocíclicos nitrogenados os mais comuns. Dentre os diversos sistemas aza-heterocíclicos descritos na literatura, vale destacar o benzimidazol, visto que se faz presente na estrutura química de compostos com as mais distintas atividades farmacológicas,² como, anticâncer, antibacteriano, anticonvulsivante, antiviral, anti-alzheimer, etc.

Decorrente dessas evidências, o núcleo benzimidazólico é considerado um importante farmacóforo e uma estrutura privilegiada na química medicinal, sendo objetivo de constante estudo nos últimos anos para a síntese de novos compostos de interesse farmacológico. Para isso, a hibridação, ou mesmo fusão molecular de fragmentos bioativos em uma única estrutura molecular, é uma estratégia a ser explorada para a síntese de derivados benzimidazólicos. Dentre eles o híbrido benzimidazol-pirrolidinona, sistema tricíclico constituído pelos núcleos 2,3-diidrobenzimidazol e 2-pirrolidinona, é um interessante derivado, sobretudo, devido seu princípio ativo anticonvulsivante.³

Referente a síntese dos derivados fundidos benzimidazol-pirrolidinona, de modo geral, as principais metodologias recorrentes na literatura se baseiam em reações que necessitam de condições bem limitadas, como a utilização de catalisadores metálicos de alto custo e solventes altamente tóxicos, como tolueno e benzeno, além do escopo limitado dos substratos obtidos por esses métodos.^{3,4} Dessa forma, este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de uma nova rota sintética, dispensando as condições citadas, para o preparo de novos derivados fundidos benzimidazol-pirrolidinona altamente funcionalizados, a partir da reação entre β -enaminodicetonas e o-fenilenodiamina.

Materiais e métodos

Os materiais e métodos propostos para a síntese dos compostos deste trabalho são apresentados no **Esquema 1**.

Esquema 1. Metodologia de síntese.

Para obtenção dos produtos desejados (**5a-c**), os substratos β -enaminodicetonas (**1a-c**) e (**2a-c**) foram preparados de acordo com metodologia descrita na literatura (**Esquema 1**),^{8,9} sendo ambos obtidos com rendimentos semelhantes aos relatados.

Os produtos desejados (**5a-c**), os quais são inéditos, foram obtidos diretamente a partir da reação do substrato β -enaminodicetonas (**2a-c**) com *o*-fenilenodiamina (1,1 equivalente) em presença do ácido *p*-toluenossulfônico (TsOH) (2,2 equivalente), sob refluxo de etanol, por 12h (**Esquema 1**), tais produtos foram isolados com elevada pureza mediante precipitação no próprio solvente reacional, induzida pelo resfriamento do sistema (banho de gelo), filtração, lavagem com etanol gelado, e secagem a vácuo do sólido formado.

Resultados e Discussão

Inicialmente, foram preparados os substratos β -enaminodicetonas (**2a-c**), conforme metodologia descrita na literatura^{8,9}, sendo obtidos com elevado rendimento (87-92%) e pureza. A seguir, em um primeiro teste foi avaliado a reação do substrato **2b** com *o*-fenilenodiamina (1,1 equivalente) em presença do ácido *p*-toluenossulfônico (TsOH) (1,1 equivalente), utilizando etanol como solvente, a temperatura ambiente, por 24h. O produto, um sólido de cor alaranjada, foi isolado e caracterizado como o composto final desejado **5b** (24%). A formação de **5b** diretamente a partir de **2b** e *o*-fenilenodiamina, indica possivelmente que os intermediários **3b** e **4b**, são gerados *in situ*, o que é altamente requerido, do ponto de vista econômico e ambiental, visto que dispensa o isolamento de intermediários, etapas adicionais de purificação e minimiza a formação de subprodutos, proporcionando a redução de resíduos, solventes, tempo, energia e custo.

Visando avaliar o efeito da temperatura e da quantidade de TsOH sobre a formação do produto **5b**, mediante processo de otimização, a melhor condição reacional encontrada, na qual foi alcançado um bom rendimento (80%), equivale a utilização de 2,2 equivalentes de TsOH, etanol como solvente, sob refluxo por 12h.

Objetivando a ampliação do escopo reacional, a melhor condição reacional estabelecida foi estendida para os substratos **2a,c** com variações nas propriedades eletrônicas dos substituintes no anel benzênico (Ar). Ambos os substratos testados, **2a,c**, foram obtidos com bons rendimentos (78-82%), evidenciando que a reação não se mostrou sensível aos efeitos eletrônicos.

No que se refere a caracterização estrutural dos compostos **5a-c** análises de RMN de hidrogênio (¹H) foram realizadas e indicam a possível formação destes compostos, devido aos padrões de sinais característicos, bem como os deslocamentos químicos observados, o que possivelmente concorda com as respectivas estruturas propostas. Vale ressaltar que análises adicionais de RMN (¹³C e análises bidimensionais) devem ser realizadas para confirmação das estruturas dos compostos obtidos, e estas já foram solicitadas, no entanto, em razão da suspensão das atividades

administrativas, o que afeta o funcionamento do laboratório de RMN, tais análises ainda não foram realizadas.

Conclusões

A partir dos resultados obtidos é possível concluir que esta nova metodologia sintética desenvolvida para o preparo dos derivados benzimidazol-pirrolidinona altamente funcionalizados (**5a-c**), possibilitou a obtenção destes produtos de maneira bastante simples e eficiente, em apenas uma etapa reacional dispensando isolamento e purificação de intermediários. Ademais, sem a utilização de catalisadores metálicos, condições extremamente drásticas e utilização de solventes com elevada toxicidade. Assim, essa nova metodologia é de grande importância e com potencial aplicabilidade, devido seu apelo econômico e ambiental.

Agradecimentos

Ao PIBIC, UEM.

Referências

1. DUA, R.; SHRIVASTAVA, S.; SONWANE, S. K.; SRIVASTAVA, S. K. Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review. **Advances in Biological Research**, v. 5, n. 3, p. 120-144, 2011.
2. BANSAL, Y.; SILAKARI, O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 6208-6236, 2012.
3. CHIMIRRI, A.; DE SARRO, A.; DE SARRO, G.; GITTO, R.; ZAPPALA, M. Synthesis and anticonvulsant properties of 2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-one derivatives. **Il Farmaco** v. 56, n. 11, p. 821-826, 2001.
4. PATIL, N. T.; MUTYALA, A. K.; LAKSHMI, P. G. V. V.; GAJULA, B.; POTTIREDDYGA, G. R.; RAO, T. P. Au(I)-Catalyzed Cascade Reaction Involving Formal Double Hydroamination of Alkynes Bearing Tethered Carboxylic Groups: An Easy Access to Fused Dihydrobenzimidazoles and Tetrahydroquinazolines. **Journal of Organic Chemistry** v. 75, n. 17 p. 5963-5975, 2010.
5. ROSA, F. A.; MACHADO, P.; ROSSATO, M.; VARGAS, S. P.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. N-and C-acylation in β -enamino ketones: Structural Effects on Regiocontrol, **Synlett**, n. 20, p. 3165-3171, 2007.