



Adição 1,4 Estereosseletiva a Nitrocromenos: Desenvolvimento de uma Estratégia Sintética Versátil para Moléculas Quirais Polifuncionalizadas.

François R. Macena (G)^{1*}, Ericke C. Oliveira (G)¹, Jefferson L. Princival (PQ)², Mariane C. S. Villar (PQ)¹, José Augusto F. P. Villar (PQ)¹,

¹Laboratório de Síntese Orgânica e NanoEstruturas – LABSONE, ²Laboratório de Catálise Orgânica, Universidade Federal de São João del Rei, campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis, MG, CEP: 35.501-296.Brasil.

*eng.francois.rm@aluno.ufsj.edu.br

RESUMO

Neste trabalho, são apresentados os resultados do preparo de uma série de nitrocromenos e da reação de adição estereosseletiva de dimedona e ciclohexanona a diferentes nitrocromenos. A adição da dimedona se mostrou altamente estereosseletiva e a adição da ciclohexanona mostrou ser capaz de realizar a resolução cinética do racemato em 40% de e.e. Alguns compostos sintetizados foram avaliados quanto à atividade antimicrobiana e se mostraram moderadamente ativos.

Palavras-chave: adição, quiral, antimicrobiano

Introdução

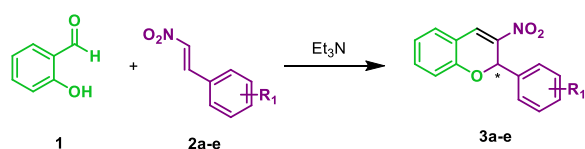
Compostos α,β -insaturados, especialmente os β -nitroestirenos, constituem uma classe de blocos estruturais de elevado valor na síntese orgânica (1). Dentre eles, os nitrocromenos destacam-se como uma subclasse relevante, normalmente obtidos por meio de uma reação tendem intramolecular *oxa*-Michael/aldólica (2). Esses derivados têm se mostrado excelentes esqueletos para a construção de moléculas polifuncionalizadas com propriedades biológicas (3).

A resolução cinética (KR) é uma estratégia consolidada para a obtenção de compostos enantio enriquecidos a partir de misturas racêmicas. Este processo, em geral, emprega um catalisador quiral capaz de promover seletivamente a reação de um dos enantiômeros, explorando as diferenças nas suas velocidades de reação (4).

Neste trabalho, descrevemos uma adição de Michael organocatalítica entre ciclohexanona (5) ou dimedona (4) a nitrocromenos racêmicos (3a-e), empregando L-prolina como catalisador quiral. A metodologia desenvolvida permite acessar cromanos quirais polifuncionalizados de forma eficiente, com potencial aplicação no desenvolvimento de novos compostos bioativos. O objetivo deste trabalho foi estudar a adição dos nucleófilos dimedona e ciclohexanona via de Michael, visando à obtenção de compostos polifuncionalizados quirais de fácil preparação.

Experimental

Os nitrocromenos foram preparados em duas etapas, conforme esquema 1 e está detalhado logo em seguida.



Esquema 1. Preparo dos nitrocromenos

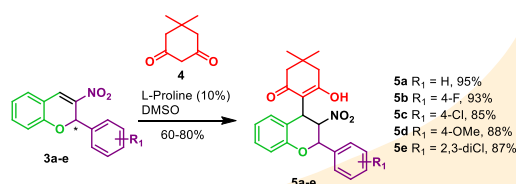
3a R₁ = H, 82%
3b R₁ = 4-F, 91%
3c R₁ = 4-Cl, 82%
3d R₁ = 4-OMe, 54%
3e R₁ = 2,3-diCl, 30%

Na primeira etapa os nitroestirenos (2a-e) foram preparados através da reação de Henry entre o aldeído apropriado e nitrometano utilizando metanol como solvente e NaOH como base.

Na etapa seguinte os nitroestirenos (2a-e) foram submetidos a reação com salicilaldeído, ausente de solvente, e quantidade catalítica de trietilamina (Et₃N). As reações organocatalisadas foram conduzidas em DMSO como solvente nas reações com dimedona (4), metanol ou sem solvente nas reações com ciclohexanona (5). Todos os produtos foram purificados em coluna cromatográfica em sílica e caracterizados através de análises de RMN, IV e Massas.

Resultados e Discussão

Considerando que os nitrocromenos (3a-e) sintetizados possuem um centro quiral na posição C2 a adição conjugada na posição C4 leva a formação de mais 2 centros quirais. Tendo em vista a adição, no caso da dimedona não leva a formação de um centro quiral o que não gera dificuldade adicional. A adição da dimedona 4 aos nitrocromenos (3a-e) foi realizada empregando-se as reações organocatalisadas por L-prolina (Esquema 2), que foram extremamente limpas, rápida e fornecendo apenas o racemato (2 estereoisômeros dos 8 possíveis) e ainda foi observado que em solução a forma enólica foi a predominante, conforme espectro da figura 1.



Esquema 2. Adição da dimedona (4) aos nitrocromenos 3a-e.

5a R₁ = H, 95%
5b R₁ = 4-F, 93%
5c R₁ = 4-Cl, 85%
5d R₁ = 4-OMe, 88%
5e R₁ = 2,3-diCl, 87%

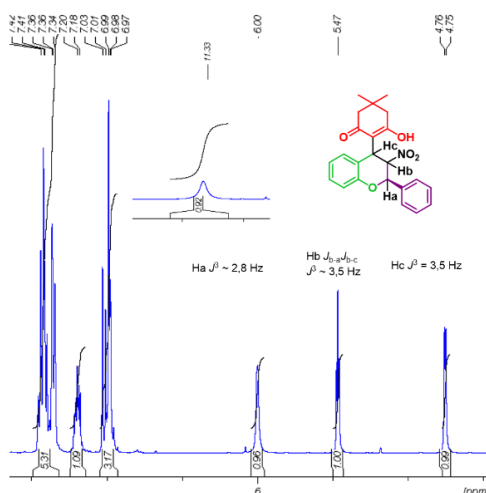
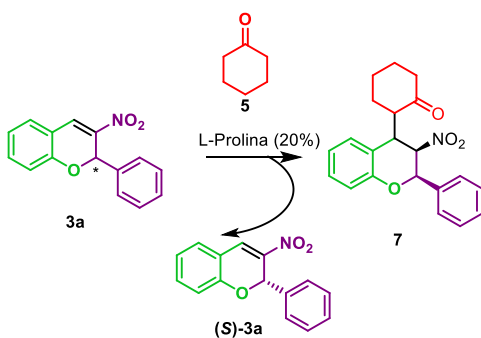


Figura 1. Porção do espectro de RMN de ^1H do produto **5a** de adição da dimedona ao nitrocromeno (**3a**).

Para a adição da ciclohexanona, um problema adicional com relação ao produto é evidente, pois é formado mais um centro quiral na molécula. Apesar desse apontamento, as primeiras reações realizadas se mostraram limpas em relação à formação dos diastereoisômeros. Sabendo disso e em relatos na literatura, a reação utilizando outros organocatalisadores foi explorada para a resolução cinética. Sabendo disso nosso intuito agora, além de explorar os produtos de adição, poderíamos ter acesso aos enantiômeros do nitrocromeno (**3a**), por exemplo, através desse método, visto que a reação oxa-Michael-aldol mostrada no esquema 1, não leva a resultados satisfatórios (2) na sua versão quiral.

Após a avaliação de diversas condições (não mencionadas neste resumo), observamos que o uso de ácido acético como aditivo, na ausência de solvente e com excesso de ciclohexanona (**5**) a 40°C durante 120 horas, foi a melhor condição para uma conversão estimada de aproximadamente 50% do rac-**3a** em (**7**), com recuperação de (*S*)-**3a** apresentando 40% de excesso enantiomérico (e.e.) (Esquema 3, Figura 2).



Esquema 3. Resolução via adição da ciclohexanona (**5**) ao nitrocromeno **3a**.

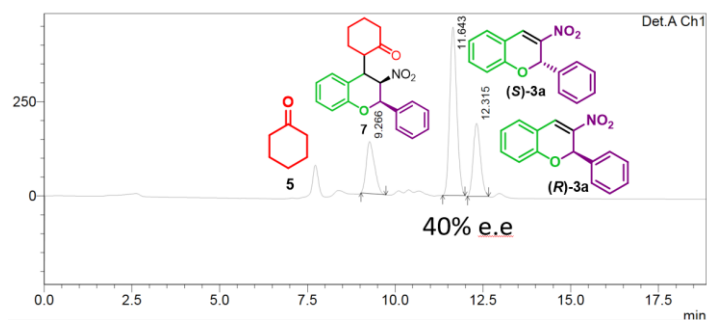


Figura 2. CLAE em coluna quiral da reação de adição da ciclohexanona (**5**) ao nitrocromeno (**3a**) visando a resolução cinética.

Alternativamente estamos trabalhando com a reação em metanol e utilizando o catalisador incorporado em matrizes em escala nanométrica. Os resultados até o momento mostraram-se eficazes, porém estão em fase de otimização.

O resultados da avaliação antimicrobiana mostraram que os compostos **5a-e** são relativamente ativos em comparação com para a cepa de *Candida* *Cruzei* e *Tropicalis*, porém estudos mais aprofundados com outras cepas de bactérias e fungos estão sendo realizados.

Tabela 1. Avaliação da atividade antimicrobiana em cepas de *Candida* (MIC)

Composto	<i>C. Tropicalis</i>	<i>C. Glabrata</i>	<i>C. Krusei</i>
5a	64	128	64
5b	64	128	32
5c	64	128	64
5d	64	128	64
5e	-	128	-
Fluconasol	128	32	128

Todos os resultados estão expressos em $\mu\text{g/mL}$

Conclusões

Os resultados até o momento são promissores do ponto de vista do entendimento da reação de adição estereosseletiva e resolução cinética.

Agradecimentos

FAPEMIG, CNPQ, UFSJ, LACCO-UFSJ, FINEP

Referências

- Rostami, H. and L. Shiri, *ChemistrySelect*, **2020**, 5, 11197.
- do Carmo, L.; Silva, S. C.; Machado, M. V.; Wisniewski, A. Jr.; Vidal, D. M. Villar, J.A.F.P. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2019**, 30, 893.
- Andrade, J. T.; Alves, S. G.; Lima, G. W.; Sousa, C. D. F.; Carmo, L. F.; Sa, N. P.; Morais, F. B.; Johann, S.; Villar, J. A. F. P.; Ferreira, J. M. S. *Folia Microbiologica*, **2020**, 65, 393.
- Keith, J. M.; Larrow, F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 5