

ESTUDO QUÍMICO DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E ANÁLISE DE SUAS POTENCIALIDADES BIOLÓGICAS.

Luciana M. Ramos (PQ),^{1*} Juliana G. de Moraes (PG),¹ Juliany F. da Silva (PG),¹ Yasmine B. Queiroz (PG),¹ Jhonathan Renner N. dos Santos (PG),¹ Cláudia Maria S. de Carles (IC),¹ Alexandre L. de Paula (IC),¹ Lucas Reginaldo da Silva (IC),¹ Felipe A. da Rochas (IC),¹ Victor M. dos Santos (IC).¹

*luciana.ramos@ueg.br

Universidade Estadual de Goiás (UEG)- Campos Central Sede: Anápolis (CCET), Laboratório de Química Medicinal e Síntese Orgânica (LaQuiMeSO).

Resumo: Os compostos heterocíclicos têm atraído atenção da comunidade científica. Os heterocíclicos constituem uma classe de compostos de grande importância para a vida, pois mais da metade de todos os compostos conhecidos são heterocíclicos, com destaque para os fármacos, vitaminas e princípios ativos em plantas e organismos marinhos. A busca crescente por novos compostos que possuem propriedade química, física e biológica de interesse científico e tecnológico, vem contribuindo significativamente para o avanço da síntese orgânica, uma vez que estruturas diferenciadas requerem reagentes mais versáteis e metodologias sintéticas cada vez mais eficiente. Nesse contexto, o desenvolvimento de novos sistemas catalíticos eficientes, seletivos, baratos e sustentáveis, ou seja, com uso de metodologias que não gere grande quantidade de resíduos, tornando-se um método ecologicamente viável e/ou alternativo de processos de produção mais limpa, é uma necessidade na síntese orgânica. O presente trabalho teve como proposta obter compostos com potencial farmacológico, aplicando os conceitos da química verde.

Palavras-chave: Heterociclos, síntese, bioatividade, catálise

Introdução

Os compostos heterocíclicos têm atraído atenção devido à suas amplas aplicações na química medicinal. Compostos heterocíclicos são ciclos que apresentam, pelo menos nitrogênio, oxigênio e enxofre (DOLPHIN, 2006).

Heterociclos estão em abundância na natureza e são muito significativos em nossas vidas devido sua existência em muitas moléculas que ocorrem naturalmente tais como hormônios, antibióticos, cafeína, etc (DOLPHIN, 2006).

Nos últimos anos a química verde tem influenciado diversas metodologias na síntese de novos compostos heterocíclicos, em decorrência dos benefícios alcançados nos processos de obtenção de produtos, tais como o uso de solventes verdes, recursos bio-renováveis e também o uso de catalisador sustentável,

contribuindo para a diminuição de resíduos, otimizando o tempo e o rendimento reacional (BHASKARUNI et al. 2017).

Neste contexto, a diversidade em protocolos alternativos em reações multicomponentes utilizando líquidos iônicos tornou-se uma metodologia dentro do contexto de química sustentável, a qual vem crescendo muito nos últimos anos e com inúmeras aplicações (RAMOS et al., 2013).

Diante do exposto, o desenvolvimento de novos sistemas catalíticos eficientes, seletivos, baratos e sustentáveis, ou seja, com uso de metodologias que não gere grande quantidade de resíduos, tornando-se um método ecologicamente viável e/ou alternativo de processos de produção mais limpa, para aplicação na síntese de diferentes heterociclos é o objetivo desse trabalho.

Material e Métodos

Diversos heterociclos foram sintetizados. Para traçar o perfil cinético das reações, foram avaliadas melhores quantidades de reagentes, tempo de reação, temperatura reacional e catalisador ácidos/básicos focando nos líquidos iônicos, o que permitiu uma variedade de classes seguindo as metodologias abaixo:

Metodologia 1 Síntese de isoxazolonas: Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1mmol de Benzaldeído, 1mmol Acetoacetato e 1mmol de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, estes componentes foram submetidos à agitação constante por 2 horas a 80°C sob um sistema de refluxo.

Metodologia 2 Síntese de piranos: Em um balão de fundo redondo de 25 mL adaptado com condensador para refluxo, em agitação magnética por 2 horas, a uma temperatura de 80°C , foram adicionados acetoacetato de etila /dimedna/ cumarina beta ceto ester ou 4-hidroxi-cumarina, malononitrila e aldeídos aromáticos (1 mmol), dissolvidos em etanol na presença de um catalisador.

Metodologia 3 Síntese de benzimidazol-cumarina: Em um tubo selado tipo Schlenk, adicionou-se 1 mmol da cumarina Etil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxilato, 1 mmol de o-fenilenodiamino, catalisador e solvente, para formação da cumarina-benzimidazol, sob agitação e refluxo por 4 horas.

Metodologia 4: Em balão de fundo redondo foi adicionado, respectivamente: catalisador, 1mmol de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona, 1mmol de ureia, 1mmol de Benzaldeído e 2 mL do solvente, refluxo por 2 horas.

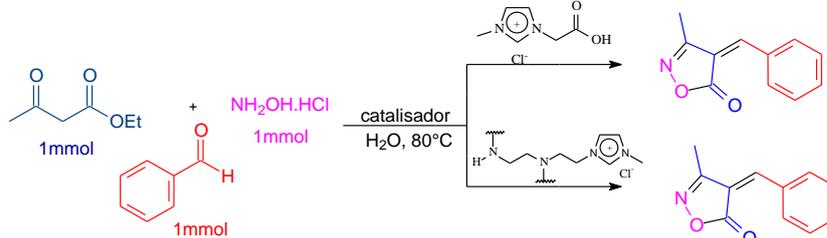
Outras classes também foram sintetizadas, usando a combinação de reagentes já mencionado acima.

Resultados e Discussão

As metodologias propostas possibilitaram sintetizar várias classes de heterociclos, destacando abaixo: isoxazolonas (Esquema 1), derivados de piranos (Esquema 2), derivados de cumarinas (Esquema 3) e derivados de Lausona (Esquema 4).

O isoxazol é um heterociclo que tem ocupado lugar privilegiado na síntese de novos compostos (Esquema 1). Atualmente diversos fármacos comercializados apresentam a porção isoxazólica em sua estrutura (BARMADÉ *et al.*, 2016).

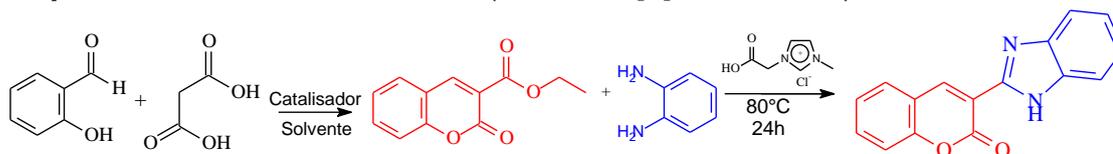
Esquema 1. Representação das condições de reação que serão aplicadas para a síntese de isoxazolonas



Foi possível a síntese de vários derivados de isoxazolonas.

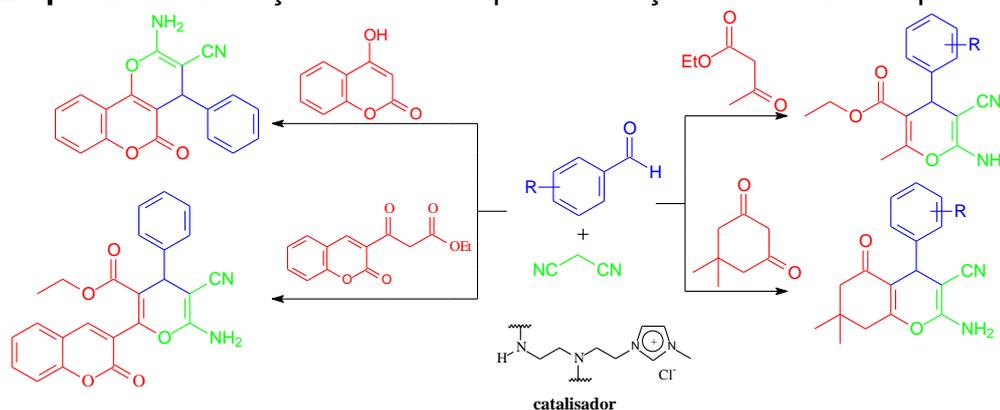
Os derivados do benzimidazol e benzotiazol são de interesse na busca de novos compostos bioativos para a indústria farmacêutica. Inúmeras propriedades biológicas estão relacionadas aos núcleos (MENTESE *et al.* 2015), o que motivou a síntese de derivados da classe (Esquema 2).

Esquema 2. Síntese do híbrido 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2H-cromeno-2-ona



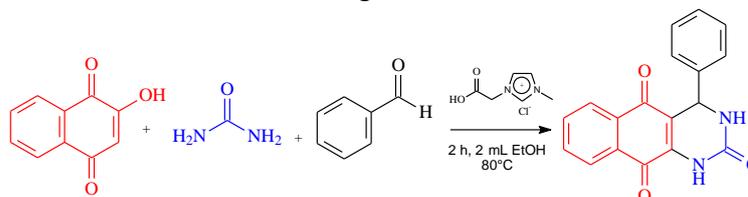
Durante os últimos anos os heterocíclicos 4H-piranos e seus derivados vêm sendo alvo de estudo principalmente pelo fato de apresentarem potencialidades biológicas e farmacológicas (AGHAJANI et al., 2020). Quatro variantes de piranos, gerando uma gama de derivados da classe foi possível ser sintetizado (Esquema 3).

Esquema 3. Avaliação da cinética para obtenção dos derivados piranos



As quinonas que possuem um anel aromático naftalênico, no qual se caracterizam por possuírem um ou vários grupos hidroxilas, podendo ser extraídas de plantas ou sintetizadas em laboratório, apresentando uma ampla gama de atividades biológicas (SAMANT, CHAKAINGESU 2013). A Lausona é umas das naftoquinonas de ocorrência natural e vem se destacando nas aplicações sintéticas (Esquema 4) (JORDÃO, et al., 2015).

Esquema 4. Síntese de Dihidropirimidinona derivado da Lausona via reação de Biginelli



Todas as classes aqui citadas, foram testadas frente a bactérias ATCC e também avaliadas suas propriedades antioxidantes.

Considerações Finais

A síntese dos heterociclos de interesse foram realizadas dentro dos princípios da química verde, com o uso de um catalisador líquido iônico que se destaca por ser menos tóxico, além de ser reciclável, diminuindo a quantidade de resíduos gerados.

As adaptações empregadas permitiram uma otimização do método demonstrada pelos resultados obtidos. Essas adequações permitiram a síntese de moléculas, com possível potencial à novos fármacos, por meio de compostos e processos químicos que reduzem os resíduos e eliminam a geração de substâncias perigosas.

Agradecimentos



Referências

AGHAJANI, M.; ASGHARI, S.; PASHA, G. F.; MOHSENI, M. Study of three-component reaction of α -ketoesters and active methylenes with OH-acids to synthesize new 2-amino-4*H*-pyran derivatives and evaluation of their antibacterial and antioxidant activities. **Research on Chemical Intermediates**, p. 1-15, 2020.

BARMADE, M.; R. MURUMKAR, P.; KUMAR SHARMA, M.; RAM YADAV, M. Medicinal Chemistry Perspective of Fused Isoxazole Derivatives. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 2863–2883, 2016.

BHASKARUNI, S. V. H. S.; MADDILA, S.; GANGU, K. K.; JONNALAGADDA, S. B. A review on multi-component green synthesis of N-containing heterocycles using mixed oxides as heterogeneous catalysts. **Arabian Journal of Chemistry**, 2017.

DOLPHIN, A. C. A short history of voltage-gated calcium channels, *British Journal of Pharmacology*, 147, S56–S62, 2006.

JORDÃO, A. K.; VARGAS, M. D.; PINTO, A. C.; DA SILVA, F. D. C.; FERREIRA, V. F. Lawsone in organic synthesis. **RSC Advances**, v. 5, n. 83, p. 67909-67943, 2015. DOI: 10.1039/C5RA12785H

MENTESE, E.; YILMAZ, F.; MUTLU, F.; KAHVECI, B. Synthesis of new coumarin containing benzimidazole derivatives. **Journal of Chemical Research**, v. 39, n. 11, 2015. DOI: 10.3184/174751915X14449030550960.

RAMOS, L. M.; GUIDO, B. C.; NOBREGA, C. C.; CORREA, J. R.; SILVA, R. G.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; GOMES, A. F.; GOZZO, F. C.; NETO, B. A. D. The Biginelli Reaction with an Imidazolium-Tagged Recyclable Iron Catalyst: Kinetics, Mechanism, and Antitumoral Activity, **Chemistry a European Journal**, Vol. 19, n° 13, p. 4156-4168, 2013.

SAMANT, B.S.; CHAKAINGESU, C. Novel naphthoquinone derivatives: Synthesis and activity against human African trypanosomiasis. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 23, n. 5, p. 1420-1423, 2013.

