

Síntese e formulação de Fenóis polifuncionalizados altamente conjugados.

Geisa Elisabete Camaliente¹;

Rene Marins dos Santos²;

Claudete J. Valduga³

Área do Conhecimento: Ciências da vida

Palavras-chaves: Hidrólise; Vilsmeier-Haack; Condensação Knoevenagel.

INTRODUÇÃO

Muitos dos compostos utilizados na terapêutica são de origem natural ou derivados destes e, na maioria das vezes, são modificados para viabilizar seu uso na clínica. Entre eles, podemos citar derivados de compostos extraídos da própolis que, dentre outras, destacam-se em sua atividade antifúngica, antitumoral e antiparasitária.

OBJETIVOS

As reações de Vilsmeier Haack e Knoevenagel são duas metodologias muito utilizadas em síntese orgânica, principalmente quando se deseja aumentar a cadeia carbônica e introduzir funcionalidades. Utilizando-se destas técnicas, este trabalho visa aumentar a conjugação eletrônica dos compostos análogos ao princípio ativo Q-40, com a finalidade de melhorar a ação biológica e/ou a lipofilia dos compostos.

METODOLOGIA

Síntese de clorovinilaldeídos através da reação de Vilsmeier-Haack

A reação de Vilsmeier-Haack tem sido amplamente utilizada para obter estruturas conjugadas. Os clorovinilaldeídos **2a-e** (Figura 1) foram obtidos a partir dos compostos **1a e b**, e o- e p-bromoacetofenona, dimetilformamida (DMF) e oxicloreto de fósforo em meio anidro, utilizando a própria DMF como solvente.

Condensação Knoevenagel

Nesta reação, a malononitrila, que possui um CH-ácido formou um carbânion em presença de acetato de amônio, por isso, atacou nucleofílicamente a carbonila do correspondente aldeído, centro de baixa densidade eletrônica, gerando os compostos **3a-e**, com elevada conjugação eletrônica. Os produtos foram obtidos com

rendimentos moderados, à exceção do produto **3d**, que foi obtido com bom rendimento e do **3c**, cujo isolamento não foi possível.

Hidrólise

A hidrólise do grupo benzoíla do composto **2a** foi realizada com hidróxido de potássio em metanol, à temperatura ambiente, com o objetivo de, posteriormente, sintetizar o respectivo sal sódico. A reação deu origem ao 3-Cloro-3-(2-hidroxi-fenil)propenal (**2e**).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos com substituintes em *para* (**2b** e **2d**) (Figura 1) foram obtidos com maior pureza em relação aos compostos com substituintes em *orto* (**2a** e **2c**). O produto com substituinte bromo na posição *para* precipitou ao se adicionar solução acetato de sódio, sendo assim facilmente isolado. O rendimento dos produtos com substituintes em *para* foi elevado, já para os *orto* foi mais baixo devido à perda de produto durante a extração, para separação de impurezas, que não foram identificadas. Provavelmente, a formação de subprodutos se deve ao fato de que o substituinte na posição *orto* influencia eletronicamente o centro reativo da carbonila da cetona mais do que o substituinte na posição *para*. Além disso, ele pode ter também influência estérica durante alguma etapa do mecanismo da reação, o que afeta o rendimento final do produto.

A reação de condensação Knoevenagel foi empregada para obter compostos com cadeias carbônicas maiores e também com maior conjugação eletrônica, característica estrutural importante, que pode aumentar a

¹Estudante do Curso de Licenciatura em Química; e-mail:gcamaliente@yahoo.com.br¹

²Estudante do Curso de Licenciatura em Química; e-mail:renemarins@yahoo.com.br²

³Professor da Universidade Bandeirante de São Paulo; e-mail:cvalduga@yahoo.com.br³

bioatividade destes compostos. Para esta reação, foram utilizados os compostos **2a-e** (Figura 1), acetato de amônio, malononitrila e ácido acético como solvente. Nesta reação, a malononitrila, que possui um CH-ácido, forma um carbânion em presença de acetato de amônio, por isso é capaz de atacar nucleofilicamente a carbonila do correspondente aldeído, centro de baixa densidade eletrônica, gerando os compostos **3a-e** (Figura 1), com elevada conjugação eletrônica. Os produtos foram obtidos com rendimentos moderados, à exceção do produto **3d**, que foi obtido com bom rendimento e do **3c**, cujo isolamento não foi possível.

A hidrólise do grupo benzoíla do composto **2a** (Figura 1) para produzir o composto **2e** deu origem a quatro produtos isoméricos diferentes. Os produtos obtidos foram analisados por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), em coluna de fase reversa C18, utilizando como fase móvel água:acetonitrila:ácido acético e metanol (4:3,8:0,2:2), a 1,0 ml/min. e analisador ultravioleta a 230 nm. O composto **2a** já apresentava os isômeros *cis* e *trans* numa proporção de 1,99/1.

CONCLUSÕES

De um modo geral, as reações transcorreram muito bem, com exceção dos compostos substituídos em *orto*, que apresentaram menor rendimento e formação de isômeros, os quais — por sua vez — são difíceis de isolar e caracterizar. Mesmo alterando-se as condições reacionais, tais como aumento de um dos reagentes e tempo de reação, sempre foram obtidos isômeros. Isso ocorre porque os produtos substituídos em *orto* possuem interações

intramoleculares como pontes de hidrogênio. No caso dos produtos *o*-hidroxi, em meio alcalino, pode ocorrer o ataque do oxigênio fenólico ao carbono da carbonila da própria molécula, levando à substituição nucleofílica intramolecular, formando assim heterociclos não esperados e com seus grupos funcionais desativados pelo tal fenômeno. Novos métodos serão estudados e testados a fim de direcionar a formação dos isômeros separadamente, puros e com bom rendimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GÓMES, M., QUINCOES, J., MICHALIK, M., PESEKE, K. Synthesis of (metil-3-O-benzylidene-2-deoxy- α -D-altropyranosid-2-yl)thiophene derivatives as precursors of new iso-C-nucleoside analogues. *J. Carboh. Chem.*, 2003, 22, 171-178.

PESEKE, K., ZAHN, K., MICHALIK, M. Push-pull-butadienes. XIII. Reactions of 3-aryl-2-cyano-5,5-bis(methylthio)penta-2,4-dienenitriles with amines. *J. Praktische Chem. Chemiker-Zeitung*, 1994, 336, 357-60.

KHURANA, J. M., CHAUHAN, S., BANSAL, G. Facile Hydrolysis of Esters with KOH-Methanol at Ambient Temperature. *Monatshefte für Chemie*, 2004, 135, 83-87.

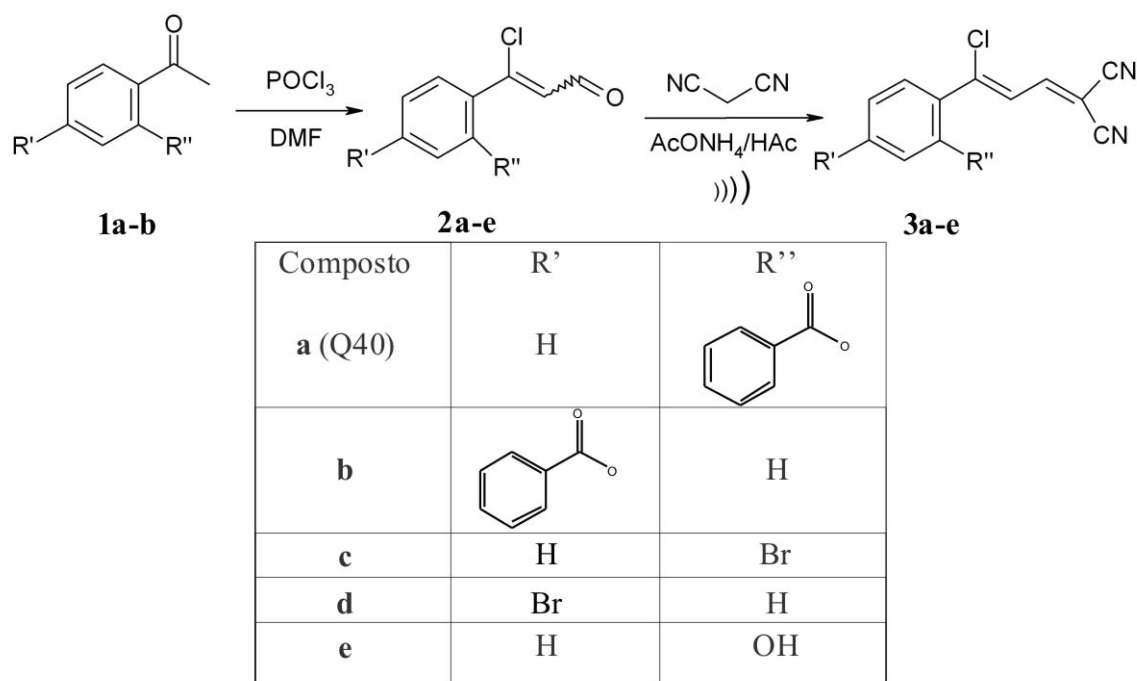


Figura 1. Esquema reacional para a obtenção dos derivados do Q40 *orto* e para substituídos.