

SÍNTESE DE ENAMINONAS INTERMEDIÁRIAS NA SÍNTESE DO 1,2,3-TRIAZOL COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

Flávio Mota Melo^{*}

Júlio Onésio Ferreira Melo^{**}

Cláudio Donnici^{***}

Rodinei August^{***}

Resumo: Neste trabalho de iniciação científica investigou-se a síntese de quatro enaminonas (3-metilamino-2-butenato de etila; 3-(*t*-butilamino)-2-butenato de etila; 4-metilamino-3-penteno-2-ona e 4-(*t*-butilamino)-3-penteno-2-ona), para posterior preparação de 1,2,3-triazóis com potencial atividade antifúngica através da transferência de grupo diazo ou condensação das correspondentes enaminonas com 5,7-dinitro-3-diazo-1,3-di-hidro-2*H*-indol-2-ona, ou 5,7-dinitro-3-diazo-isatina.

Palavras-chave: Síntese. Enaminonas. Triazol. Antifúngico.

Abstract: In this work thesis it was investigated the synthesis of four enamines (3-methylamino-2-butenenoate; 3-(*t*-butylamino)-2-ethylbutenenoato; 4-methylamino-pent-3-en-2-one e 4-*t*-butylamino-pent-3-en-2-one for preparation 1,2,3-triazoles. antifungus activity synthesized by a diazo-transfer from 5,7-dinitro-3-diazo-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one (5,7-dinitro-3-diazo-isatin) to enamines.

Key Words: Synthesis. Enamines. Triazoles. Antifungus.

* Aluno do Curso de Farmácia e bolsista de iniciação científica do V PIBIC.

** Professor adjunto do Centro Universitário de Patos de Minas e orientador da pesquisa.

*** Colaboradores Departamento de Química Universidade Federal de Minas Gerais da pesquisa.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a importância dos compostos heterociclos é incontestável, particularmente no que se refere ao seu uso como medicamento. Dentre os compostos com atividade biológica (futuros agentes farmacêuticos), 62% referem-se a heterociclos, sendo que 91% destes contêm nitrogênio, 24% contêm enxofre e 6,5% contêm oxigênio no seu núcleo base (ROTH et al., 1988).

Alguns compostos heterociclos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades anti-hipertensiva (losartan, **1**); antiviral (ribavirina, **2**); antitumoral (carbamato de fluorouracila, **3**); antifúngica (fluconazol, **4**); antiinflamatória e analgésica (dipirona, **5**); antiprotozoária (metronidazol, **6**); inibidora da β -lactamase (tazobactama sódica, **7**) e antimicrobiana (benzilpenicilina, **8**) (Figura 1) (TAVARES et. al., 1996; SILVA, 2002).

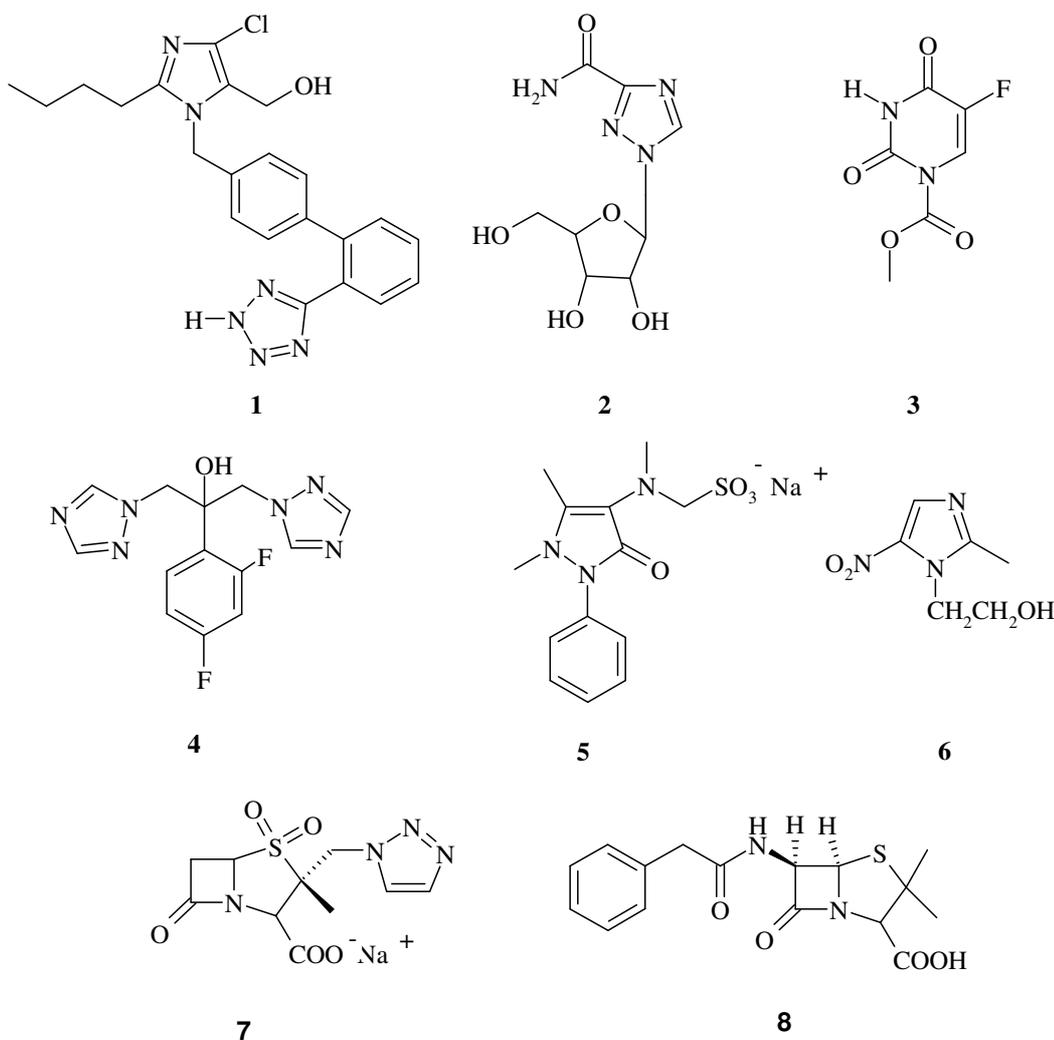


Figura 1: Alguns fármacos heterociclos

1.2 ASPECTOS HISTÓRICOS E QUÍMICOS DAS ENAMINONAS

O emprego sintético das enaminoxonas já era conhecido desde 1892 (CONBES et. al., 1992), mas suas propriedades e aplicações sintéticas têm sido estudadas extensivamente até os dias atuais. O termo enaminoxona foi introduzido por Greenhill, em 1977, indicando uma classe de compostos que contêm o sistema conjugado N—C=C—C=O. Outras designações são usadas, tais como, enaminoxetona ou cetona β -amino- α,β - insaturada. Usualmente, esses compostos demonstram propriedades físicas ou químicas associadas às cetonas análogas. Cabe ressaltar que esses compostos podem apresentar diversas conformações e configurações (Figura 2) (ZHUO, 1996; GARRO et. al., 2001).

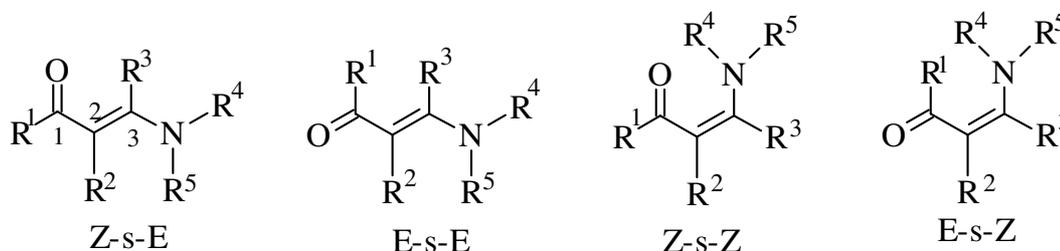


Figura II : Quatro conformações possíveis para as enaminoxonas

A diversidade da reatividade deste sistema está relacionada à existência de diferentes posições vulneráveis para reação: três ao ataque eletrofílico (O, C α , N) e duas ao ataque nucleofílico (C=O, C β) (Figura 3) (GREENHILL, 1977).

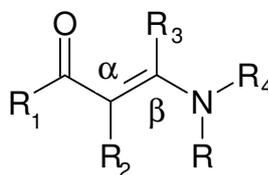


Figura III: Centros reativos de enaminoxonas sujeitos a ataques eletrofílicos e nucleofílicos

1.1.2 OBTENÇÃO DE ENAMINONAS A PARTIR DE CONDENAÇÃO DE AMINAS PRIMÁRIAS OU SECUNDÁRIAS COM 1,3-DICETONAS OU COM 3-CETOÉSTERES

O método geral mais utilizado para a síntese de enaminonas (enaminocetonas **10** e enaminoésteres **11**) envolve reações entre amônia ou uma amina **9** (primária ou secundária) com 1,3-dicetona **12** ou com 3-cetoésteres **13** (Figura 4) (DUDEK et. al., 1962; HOLTZCLAW et. al., 1958; LACEY, 1970 e SING et. al., 1970)

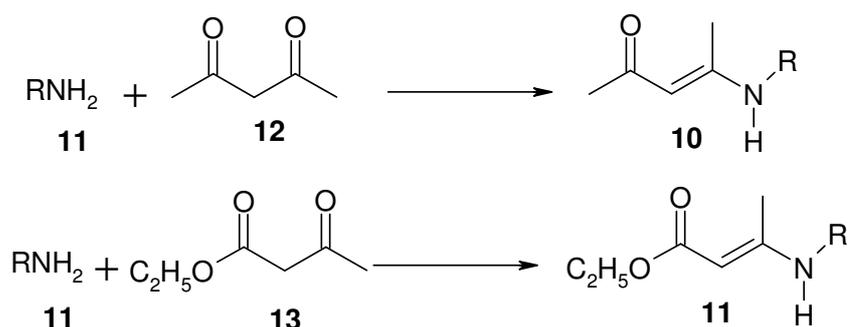


Figura IV: Síntese de enaminonas 10 e 11

Bilbao e col. relataram a síntese da quinazolinona **14**, substâncias antipsicóticas, pela reação da enaminona **12**, com a triazina **13** através de uma reação de cicloadição do tipo [4 + 2] (Figura 5).

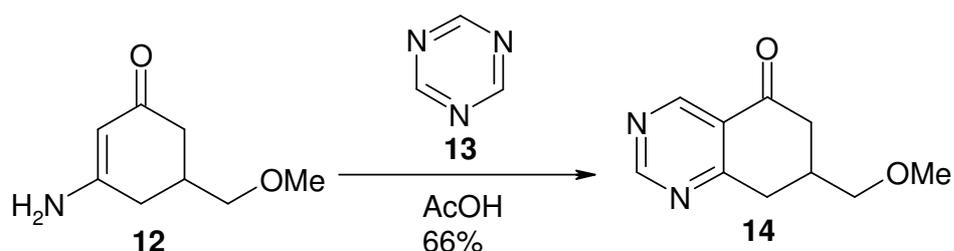


Figura V: Síntese da quinazolinona 14

Cabe reportar os estudos sintéticos com enaminonas quirais. Na verdade, as enaminonas cíclicas quirais têm apresentado aplicações principalmente na área farmacológica. Por exemplo, enaminonas derivadas da série 4-carbometoxi-5-metilcicloexano-1,3-diona, como o derivado DM5 (Figura 6), representam um novo grupo potencialmente ativo para o tratamento da epilepsia. Os enaminoésteres têm sido previamente avaliados como potentes compostos anti-convulsivantes.

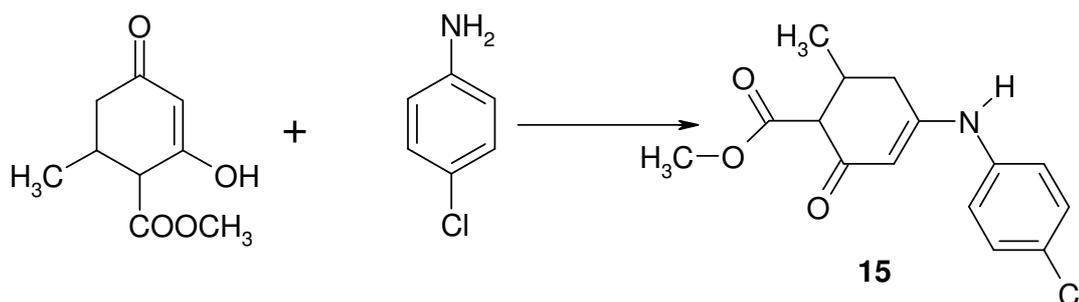
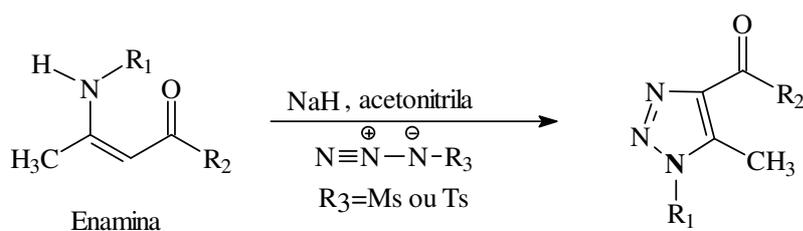


Figura VI: Enaminona quiral DM5 15

Um importante emprego das enaminonas é na síntese de 1,2,3-triazóis, que vem despertando um grande interesse dos pesquisadores, devido as suas promissoras atividades biológicas, sendo, assim, um dos mais recentes métodos para a síntese de triazóis 3-carbonilados, baseado na metodologia [2N + 1N] (ROMEIRO et. al., 1997 e AUGUSTI et. al., 1994). A modificação introduzida neste caso foi na ordem de introdução dos átomos de nitrogênio. Na metodologia de Wolf, ampliada por Arnold, o grupo diazo (2N) é introduzido inicialmente, seguindo-se da introdução do outro átomo de nitrogênio (1N). Nesta nova metodologia, o grupo diazo (2N) é transferido para uma enamina (1N), já previamente formada. Os agentes de transferência de diazo utilizados foram tosil e mesilazida, sendo que a mesilazida se mostrou superior para esta finalidade (Figura 7) (AUGUSTI et. al., 1993; MELO et. al., 2003 e MELO et. al., 2004).



$R_1 = \text{Bn}$, $R_2 = \text{CH}_3$, 97% (MsN_3)
$R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{CH}_3$, 40% (TsN_3)
$R_1 = n\text{-Bu}$, $R_2 = \text{CH}_3$, 79% (MsN_3)
$R_1 = p\text{-MePh}$, $R_2 = \text{CH}_3$, 37% (MsN_3)
$R_1 = n\text{ Decyl}$; $R_2 = \text{CH}_3$, 87% (MsN_3)
$R_1 = \text{Bn}$, $R_2 = \text{OEt}$, 72% (MsN_3)
$R_1 = n\text{-Bu}$, $R_2 = \text{OEt}$, 83% (MsN_3)

Figura VII: Síntese de 1,2,3-triazóis utilizando enaminonas como intermediárias

2 METODOLOGIA

A um balão de fundo redondo acoplado a um aparelho Dean-Stark com um condensador de refluxo, foi adicionado o acetato de etila em 50mL de benzeno. Sob agitação magnética, à temperatura ambiente, adicionou-se a amina em quantidades variáveis, conforme o caso. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação por 24 horas. A água foi removida, os solventes evaporados e os produtos purificados por destilação à pressão reduzida e/ou recristalizados.

Com todos os reagentes e solventes purificados necessários em mão, foi feita a síntese de cada enaminona separadamente. A cada síntese foi executado o processo de isolamento do produto, utilizando a cromatografia a líquido e, como auxiliar, empregou-se a cromatografia em camada delgada e a cromatografia a gás (CG). Também foram utilizados os recursos mais avançados na identificação de composições químicas no departamento de Química da UFMG.

3 DISCUSSÃO E RESULTADOS

Posteriormente à síntese, as enaminonas passaram por um processo de purificação feito pelo Departamento de Química ITEX da UFMG, onde foi realizada análise de infravermelho, ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C e espectrometria de massa. A partir de tais procedimentos, foi possível a identificação destes compostos químicos como sendo dois enaminoésteres (enaminonas), revelação inédita até então na literatura.

Foi calculado um rendimento e, após, as enaminonas foram embaladas, rotuladas e armazenadas adequadamente no laboratório de Química farmacêutica do UNIPAM, para depois serem utilizadas na síntese do 1,2,3-triazol com potencial atividade antifúngica.

A seguir, apresentam-se as tabelas de Infravermelho, de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C das enaminonas sintetizadas:

Tabela 1: Dados de espectros na região do Infravermelho relativos às principais absorções características das enaminonas sintetizadas

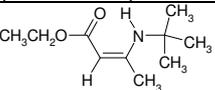
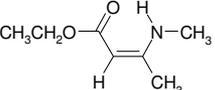
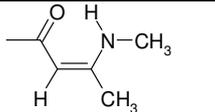
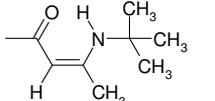
(KBr, cm^{-1}):	
	3340 (N-H), 2900 (C-H _{alifáticas}), 1650 (C=O _{éster}) e 1610 (C=C)
	3340 (N-H), 2900 (C-H _{alifáticas}), 1650 (C=O _{éster}) e 1620 (C=C)
	3340 (N-H), 3000 (C-H _{alifáticas}), 1625 (C=O _{cetona}) e 1580 (C=C)
	3360 (N-H), 2990 (C-H _{alifáticas}), 1610 (C=O _{cetona}) e 1600 (C=C)

Tabela.2: Dados selecionados dos espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) para as enaminonas monocíclicas sintetizadas

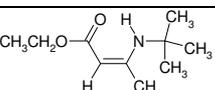
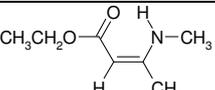
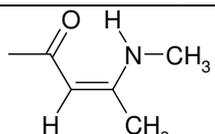
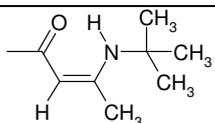
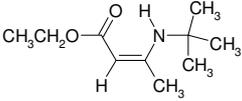
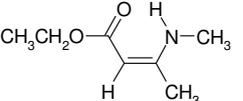
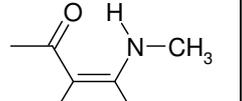
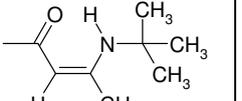
Enaminona	Atribuição (δ em ppm)					
	N-H	C-H _{alqueno}	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CO	CH ₃ C=C
	8,40(sl, 1H)	4,40(s, 1H)	4,00(q, 2H)	1,24(t, 3H)	-	1,90(s, 3H)
	8,45(sl, 1H)	4,38(s, 1H)	4,07(q, 2H)	1,24(t, 3H)	-	2,04(s, 3H)
	10,70(sl, 1H)	4,99(s, 1H)	-	-	1,99(s, 3H)	1,92(s, 3H)
	11,35(sl, 1H)	4,89(s, 1H)	-	-	2,05(s, 3H)	1,98(s, 9H)

Tabela .3: Atribuições em RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) para as enaminonas monocíclicas sintetizadas

Atribuição (δ em ppm)				
C=O	170,6	170,6	194,1	193,9
C- α	82,5	81,9	94,7	96,2
C- β	162,7	162,9	164,0	163,2
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	58,2	58,1	-	-
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	14,6	14,7	-	-
CH_3CO	-	-	29,9	28,6
C- β - CH_3	19,9	19,4	18,3	20,3
NH-C	30,0	51,7	28,2	

4 CONCLUSÃO

Obtivemos, então, 4 enaminonas que foram caracterizadas e purificadas e que serão utilizadas para síntese do 1,2,3-triazol, através da transferência do grupo diazo. Posteriormente, avaliaremos as atividades antifúngicas dos triazóis preparados.

5 REFERÊNCIAS

- 1- ROTH, H. J.; KLEEMANN, A; BEISSWENGER, T. *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*. Chichester, Ellis Harwood, , **1**, 15, 1988.
- 2- TAVARES. W. Belo Horizonte: Atheneu. 1996, 792.
- 3- SILVA, P. *Farmacologia*,:Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002,1374
- 4- COMBES, A .; COMBES, C. *Bull. Soc. Chim. France*, **7**, 3, 1992.
- 5- GREENHILL, J. V. *Chem. Soc. Rev.*, **6**, 277-294, 1977.
- 6- ZHUO. J. *Magn. Resonance Chem.*, **34**, 595-602, 1996.
- 7- GARRO, J. C.; MANZANARES, G. D.; ZAMARBIDE, G. N.; PONCE, C. A.; ESTRADA, M. R.; JÁUREGUI, E. A. *J. Molecular. Structure*, **545**, 17-27, 2001.
- 8- DUDEK, G. O.; HOLM, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2691-2696, 1962.
- 9- HOLTZCLAW, H. F.; COLLMAN, J. P.; ALIRE, R. M. *J. Am. Chem. Soc*, **80**, 1100-1103, 1958.
- 10- LACEY, M. J. *Aust. J. Chem.*, **23**, 841-842, 1970.
- 11- SINGH, R. V.; TANDON, J. .P. *J. Indian Chem. Soc.*, **LV**, 764-769, 1978.
- 12- SINGH, R. V.; TANDON, J.P. *J. Indian Chem. Soc.*, **LVII**, 864-867, 1980.

- 13- ROMEIRO, G. A. ; PEREIRA, L. O. R.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F.; CUNHA, A. C. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 29, 5103-5106, 1997.
- 14- AUGUSTI, R.; KASCHERES, C. *Tetrahedron*, **50**, n 23, 6723-6726, 1994.
- 15- AUGUSTI, R.; KASCHERES, C. *J. Org. Chem.*, **58**, 7079-7083, 1993.
- 16-MELO, J.O.F., DONNICI, C.L., AUGUSTI, R., LOPES, M.T.P., MIKHAILOVSKI, A.G. *Heterocyclic Communications, India*: v.9, n.3, p.215-238, 2003.
- 17-MELO, J.O.F., DONNICI, C.L., AUGUSTI, R., RATTON, P.M.. *Synthetic Communications. USA*: v34, n.2, p. 369-376, 2004.
- 18- BILBAO, E. R.; ALVARADO, M.; MASAGUER, C. F.; RAVIÑA, E. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3551-2554, 2002.
- 19- RAMESH, M.G.; K. A.J.H., ZWANENBURG, B. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1429-1432, 1998.
- 20- COX. D. S.; DU, J.; SCOTT, K. R.; GAO, H.; EDDINGTON, N. D. *J. Chromatography B*, **749**, 191-196, 2000.