



35ª Reunião Anual
Sociedade Brasileira de Química

Águas de Lindóia
28 a 31/05/2012

Responsabilidade, Ética e Progresso Social

*Desenvolvimento de uma Nova Reação
Multicomponente para a
Síntese de Sistemas γ -Nitro-Carbonílicos.*

Dennis Russowsky

Laboratório de Sínteses Orgânicas

Instituto de Química

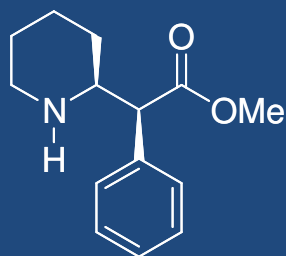
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre - RS



Alvos Sintéticos

Moléculas Bioativas de Baixo Peso Molecular (Small Molecules)



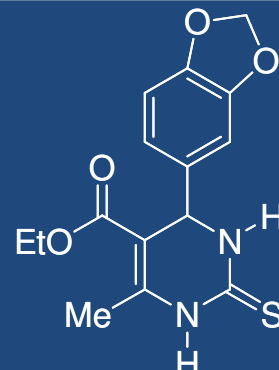
erythro-Metilfenidato
Acoplamento de Eschenmoser

Tet. Lett. 2004
Tet. Lett. 2005
Tetrahedron 2009



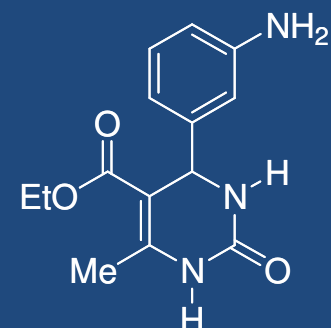
Monastrol

Reação de Biginelli
 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} / \text{EtOH}$
J. Bras. Chem. Soc. 2004
 $\text{In}(\text{OTf})_3 / \text{EtOH}$
Química Nova 2005



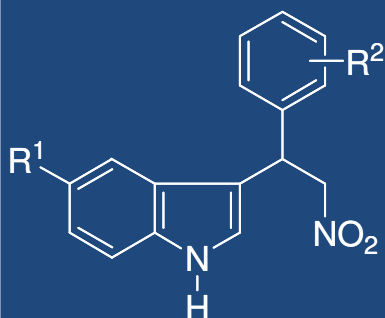
Piperastrol

Reação de Biginelli
Bioorg. Chem. 2006
Via Reação de Biginelli
 $\text{Cu} / \text{SiO}_2 / \text{EtOH}$
Lett. Org. Chem. 2007



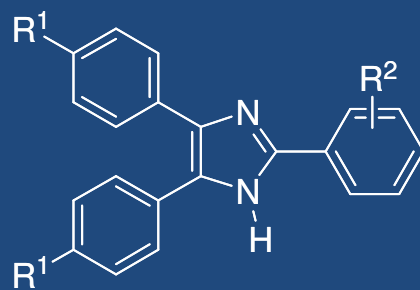
DHPM LaSOM-64

Reação de Biginelli
 $\text{TEOF} / \text{Ác. Oxálico} / \text{EtOH}$
J. Bras. Chem. Soc. 2011



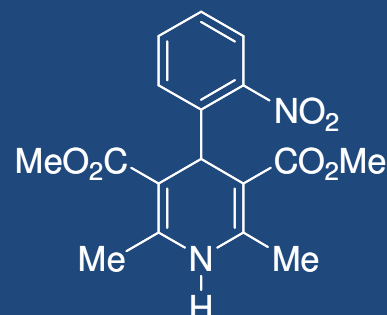
Nitroindolinas

Friedel-Crafts conjugada
 $\text{MXn} \cdot \text{mH}_2\text{O}$
J. Bras. Chem. Soc. 2011



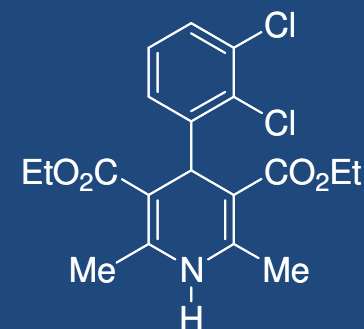
Triarilimidazóis

Reação de Radziewski
 $\text{MXn} \cdot \text{mH}_2\text{O} / \text{EtOH}$
J. Bras. Chem. Soc. 2012



Nifedipina

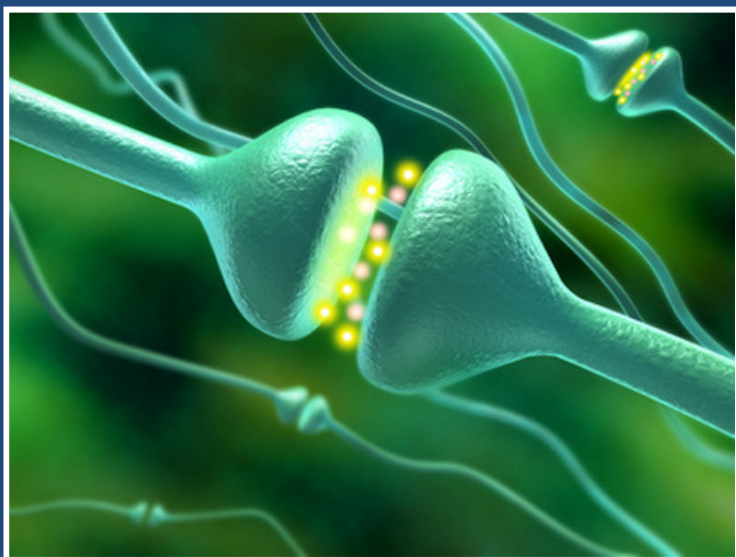
Reação de Hantzsch
 $\text{In} / \text{SiO}_2 / i\text{PrOH}$
New J. Chem. 2012
DOI: 10.1002/poc.2916



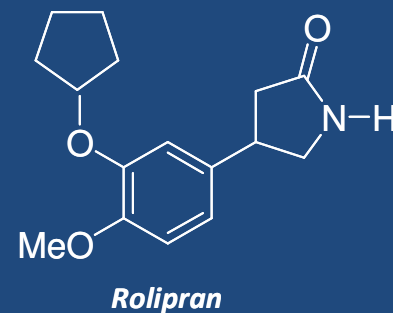
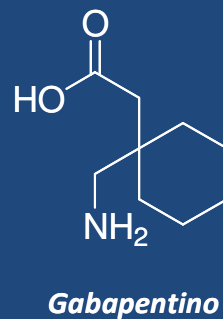
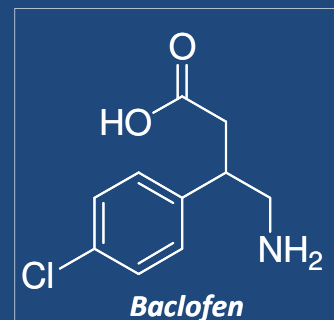
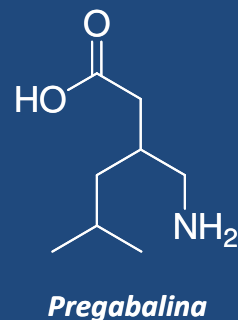
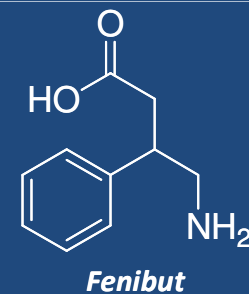
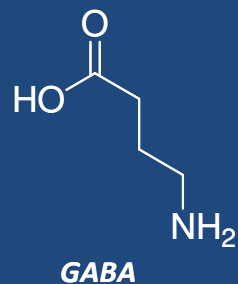
Nemadipina B

Reação de Hantzsch
 $\text{In} / \text{SiO}_2 / i\text{PrOH}$
New J. Chem. 2012
DOI: 10.1002/poc.2916

GABA e Derivados Bioativos de Baixo Peso Molecular

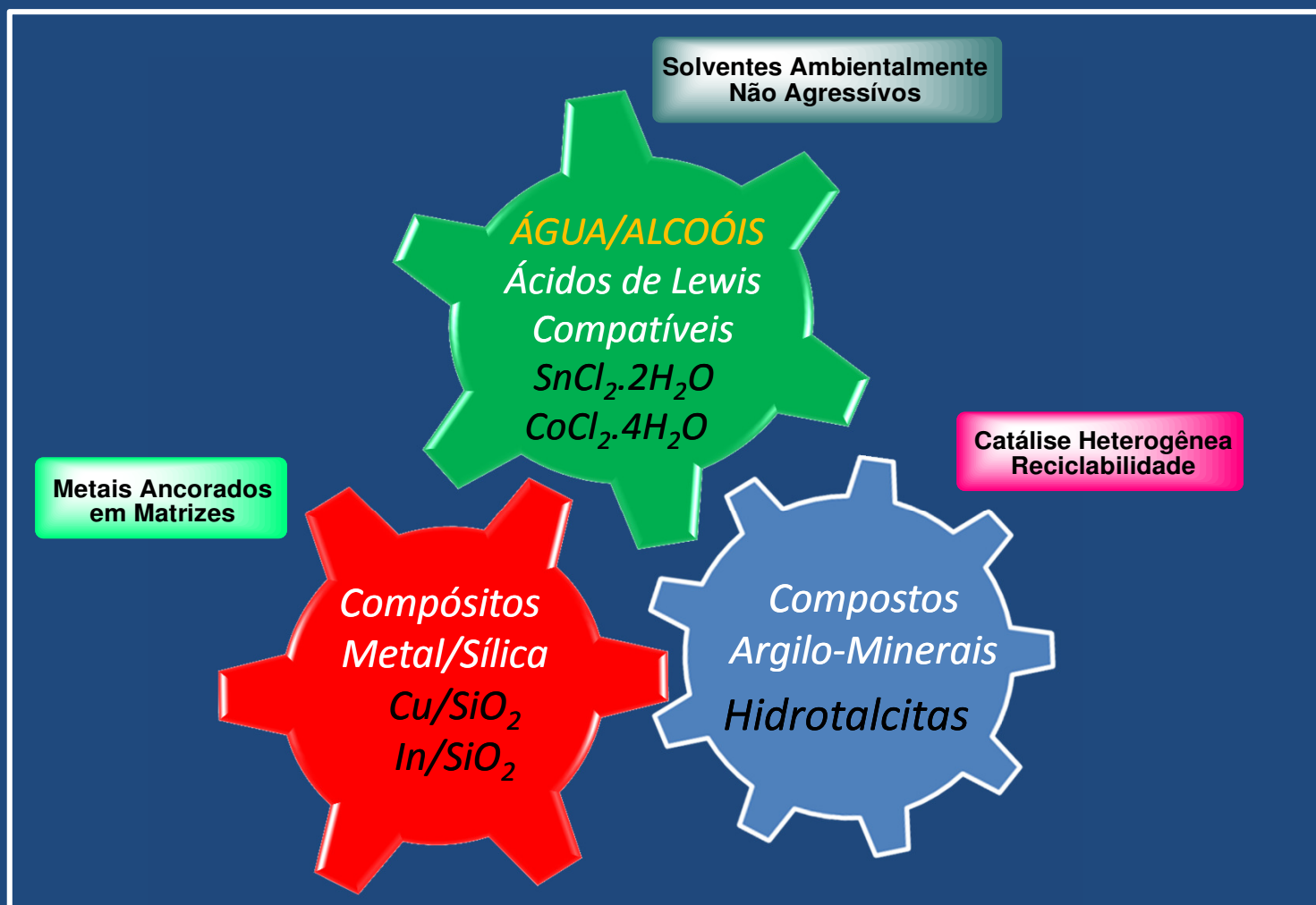


- GABA - Principal neurotransmissor inibitório do SNC.
- Diminuição dos seus níveis no organismo são associados à Doenças Neurodegenerativas.



Paradigmas da Proposta de Trabalho

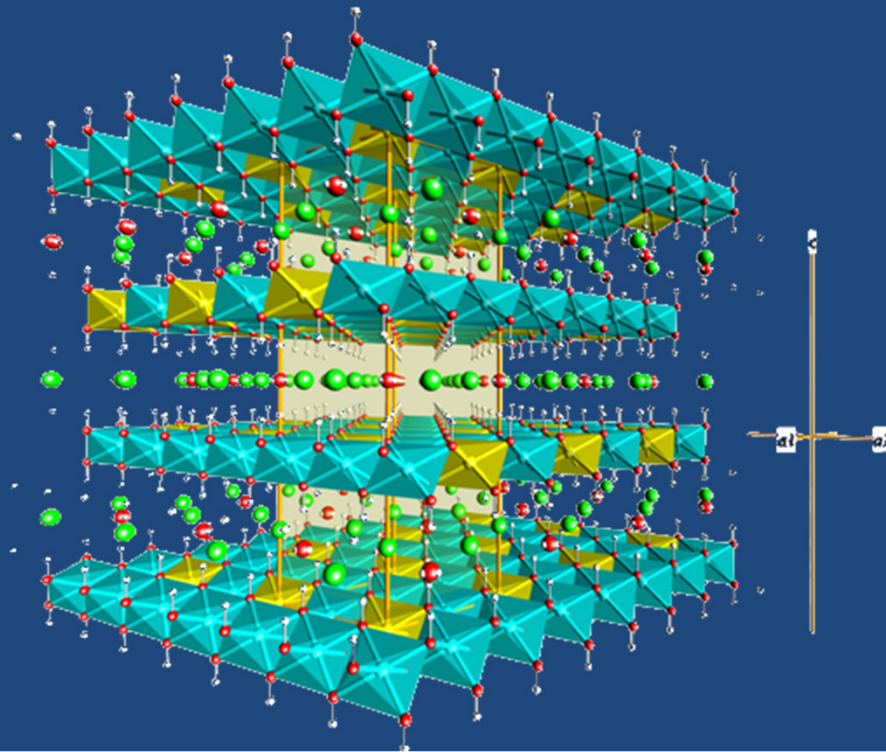
Síntese de Moléculas de Baixo Peso Molecular, Reações One-Pot e Multicomponente, Contexto Ambientalmente Não-Agressivo



As Hidrotalcitas: Propriedades Básicas de Brönsted

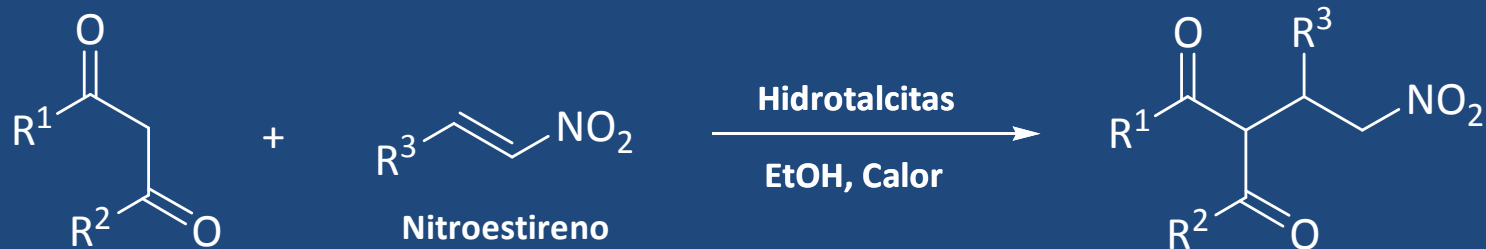
Um Composto Argilo-Mineral Natural

- Hidróxidos Duplos Lamelares (LDH) normalmente de Al e Mg, intercalados com Ânions Carbonato e H₂O - Exibem propriedades básicas de Brönsted
- Quando Calcinadas geram Óxidos Mixtos de Al e Mg - Aumento das Propriedades Básicas de Brönsted.



Síntese de γ -Nitroésteres: Precursores do GABA

Adição do Tipo Michael catalisada por Hidrotalcitas

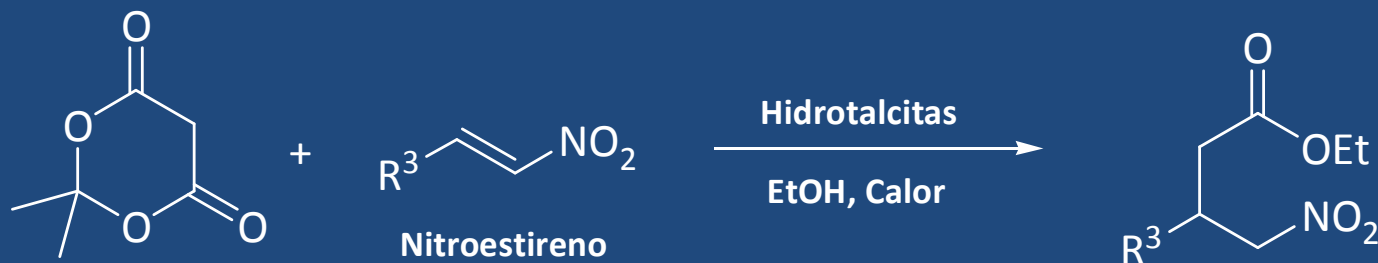


$R^1=R^2= \text{Me}$ - Acetilacetona

$R^1= \text{Me}; R^2= \text{OEt}$ - Acetoacetato de Etila

$R^1=R^2= \text{OEt}$ - Malonato de Dietila

15 Exemplos
70-98%



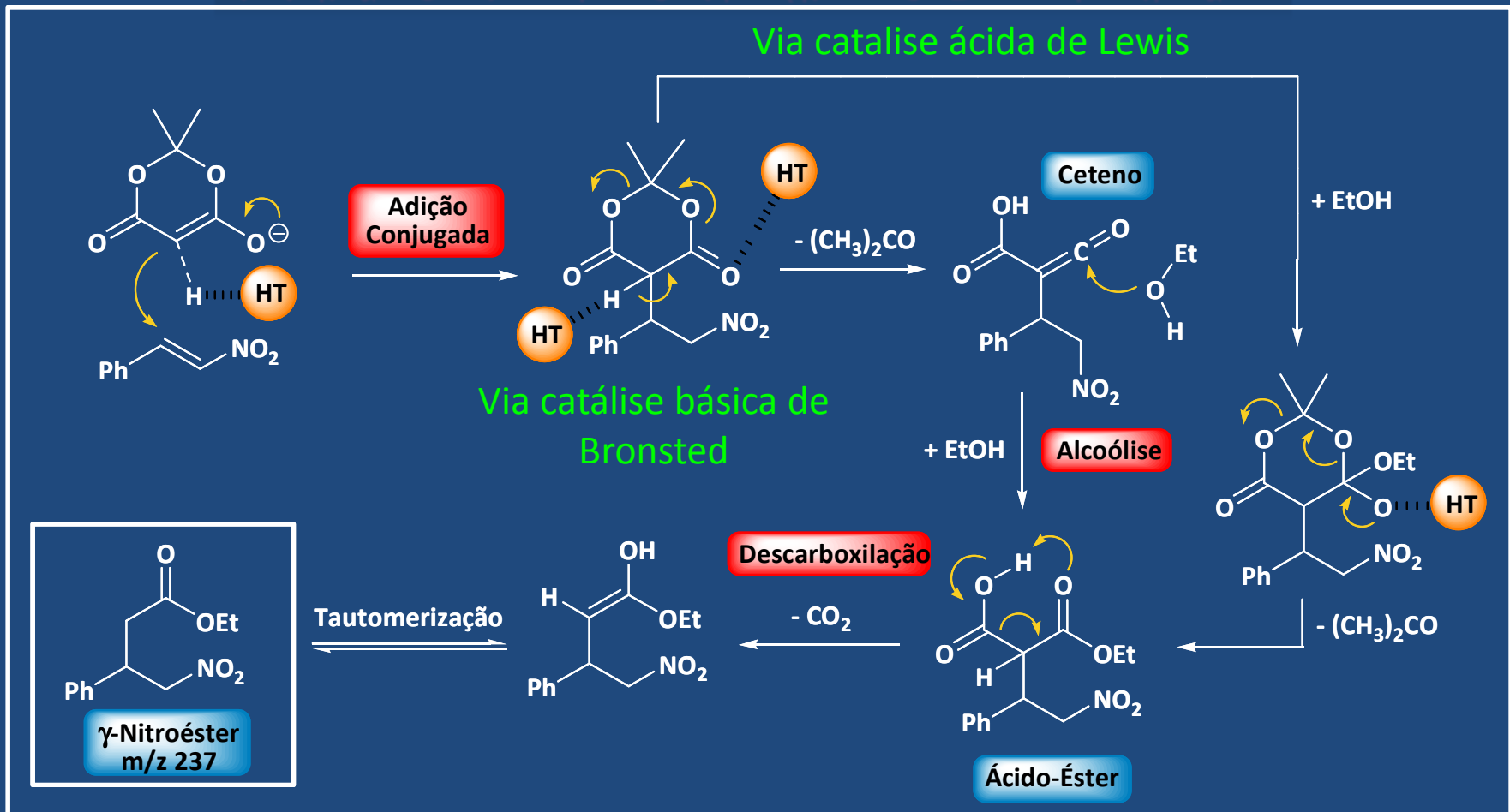
10 Exemplos
75-93%

Adição do Tipo Michael do Ácido de Meldrun

Uma Sugestão Mecanística – Uma Reação Dominó

1. Adição Conjugada 2. Alcoólise 3. Descarboxilação

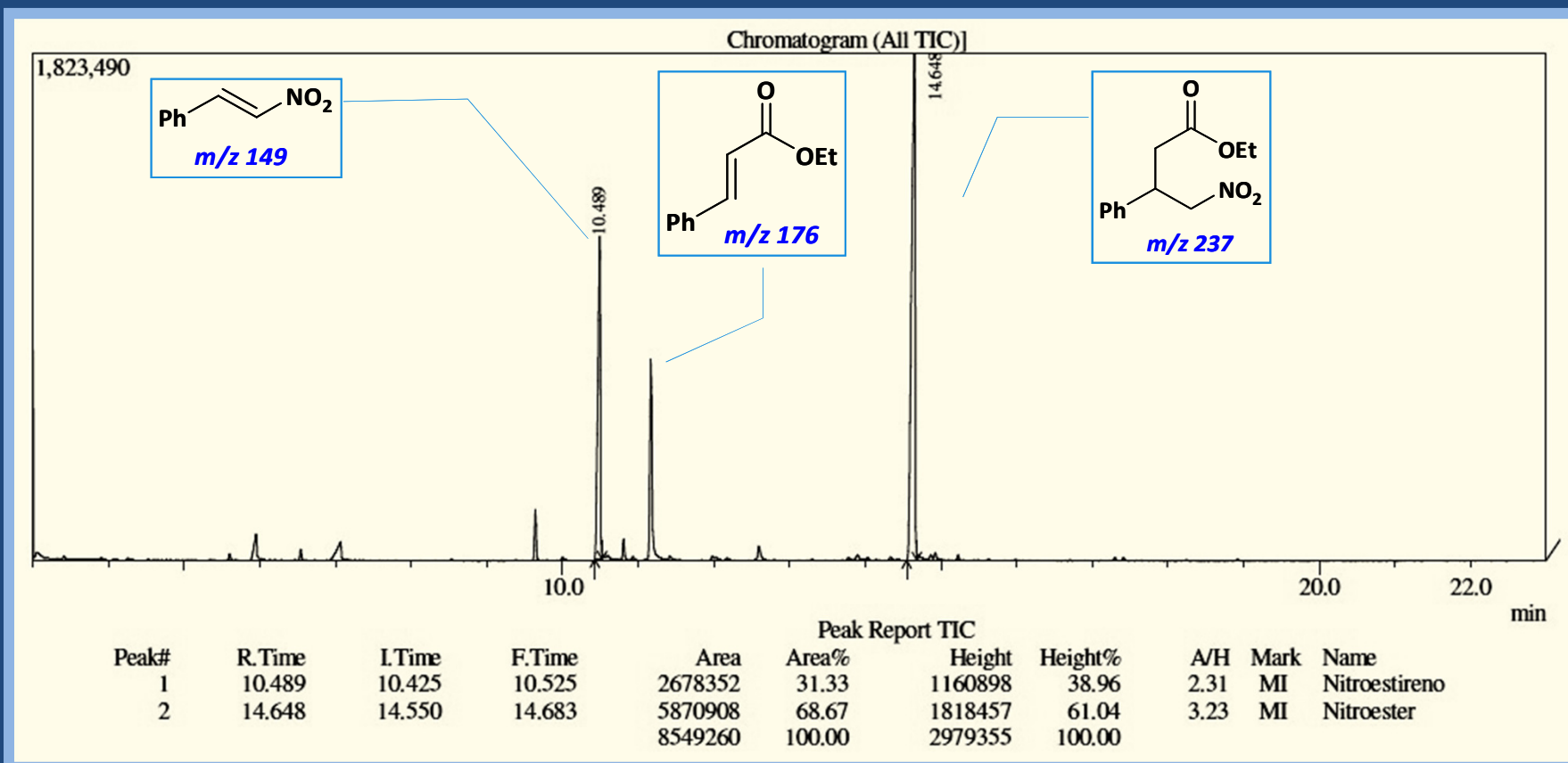
1. Adição Conjugada 2. Alcoólise 3. Descarboxilação



Obtenção do γ -Nitroéster - Reação Bicomponente

Análise por CG/MS após 1 hora de reação – Formação do Produto

Ácido de Meldrun e Aduto Meldrun-Nitroestireno não são observados



A Dependência do Solvente Alcoólico

Solvente como Reagente – Diferentes Ésteres Alquílicos

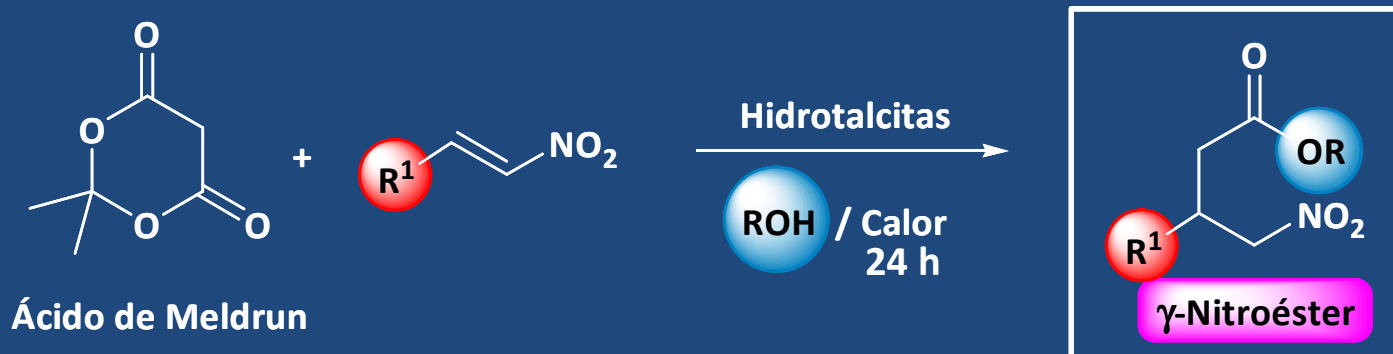


Tabela 2

Entrada	Nitroestireno - R^1	Solvente	Nitroéster (%)
1	$C_6H_4^-$	MeOH	84
2	4-MeO- $C_6H_3^-$	MeOH	72
3	$C_6H_4^-$	EtOH	85
4	4-MeO- $C_6H_3^-$	EtOH	67
5	$C_6H_4^-$	iPrOH	80
6	4-MeO- $C_6H_3^-$	iPrOH	54
7	$C_6H_4^-$	t BuOH	68
8	$C_6H_4^-$	n-BuOH	25
9	$C_6H_4^-$	BnOH	-

Obtenção do Aduto Ác.de Meldrun-Nitroestireno

Aduto pouco estável - Pode ser isolado na ausência de HT/EtOH

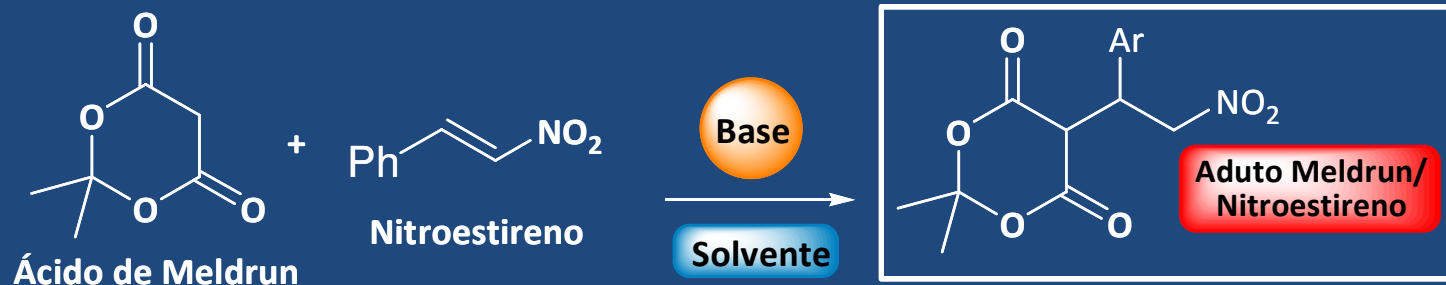


Tabela 1

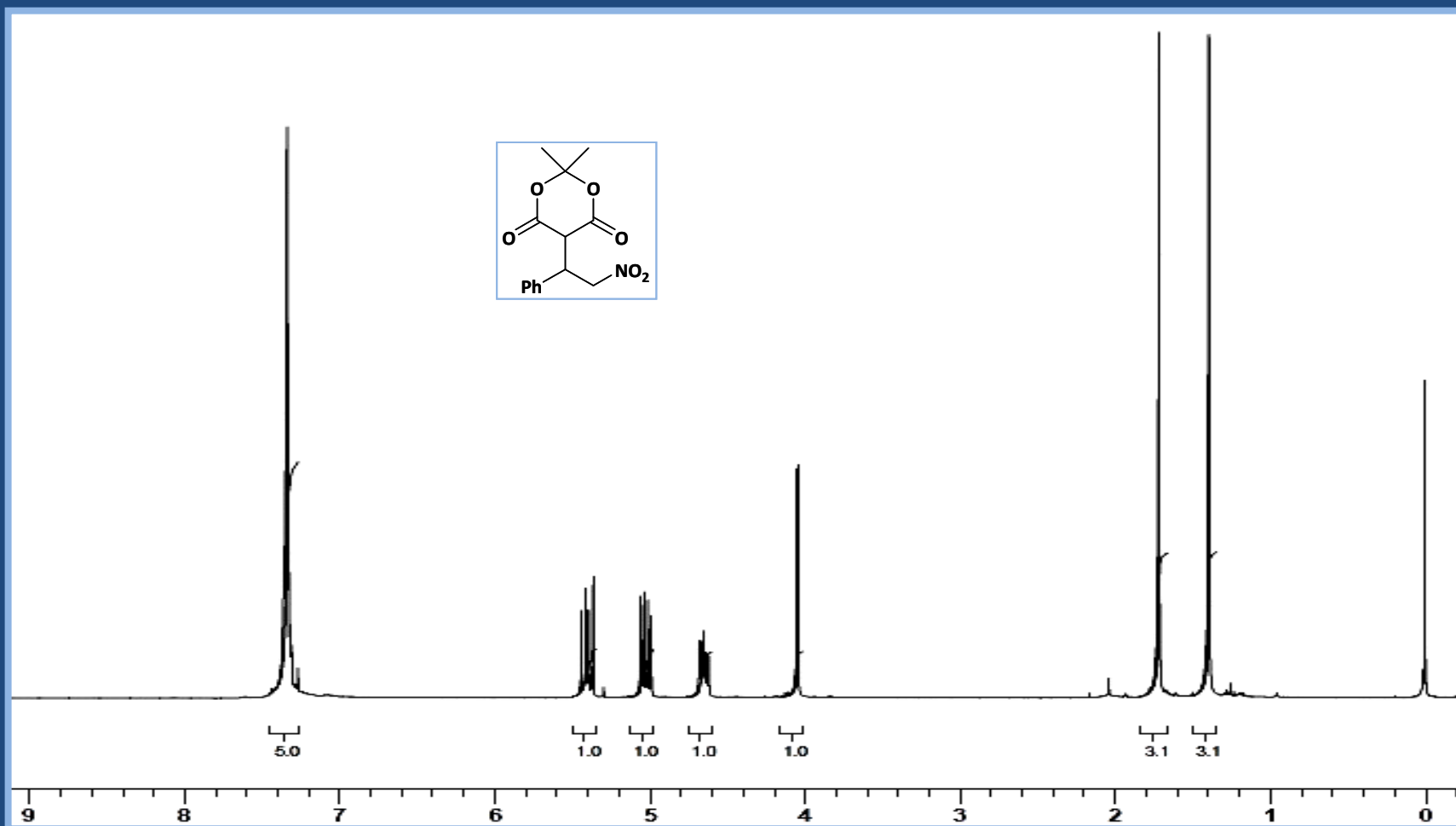
Entrada	Base	Solvente	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rend. (%)*
1	HT	CH ₂ Cl ₂	24	25	80
2	HT	CH ₃ CN	24	25	18
3	HT	PhCH ₂ NH ₂	24	60	>96
4	DIPEA	EtOH	8	25	67
5	DIPEA	EtOH	24	90	>96
6	DABCO	EtOH	24	25	>96
7	DABCO	EtOH	5	60	>96
8	DABCO	EtOH	3	90	>96
9	DBU	EtOH	24	25	50
10	Et ₃ N	EtOH	24	25	>96

* Rendimento estimado por ¹H RMN

Poster ORG-064

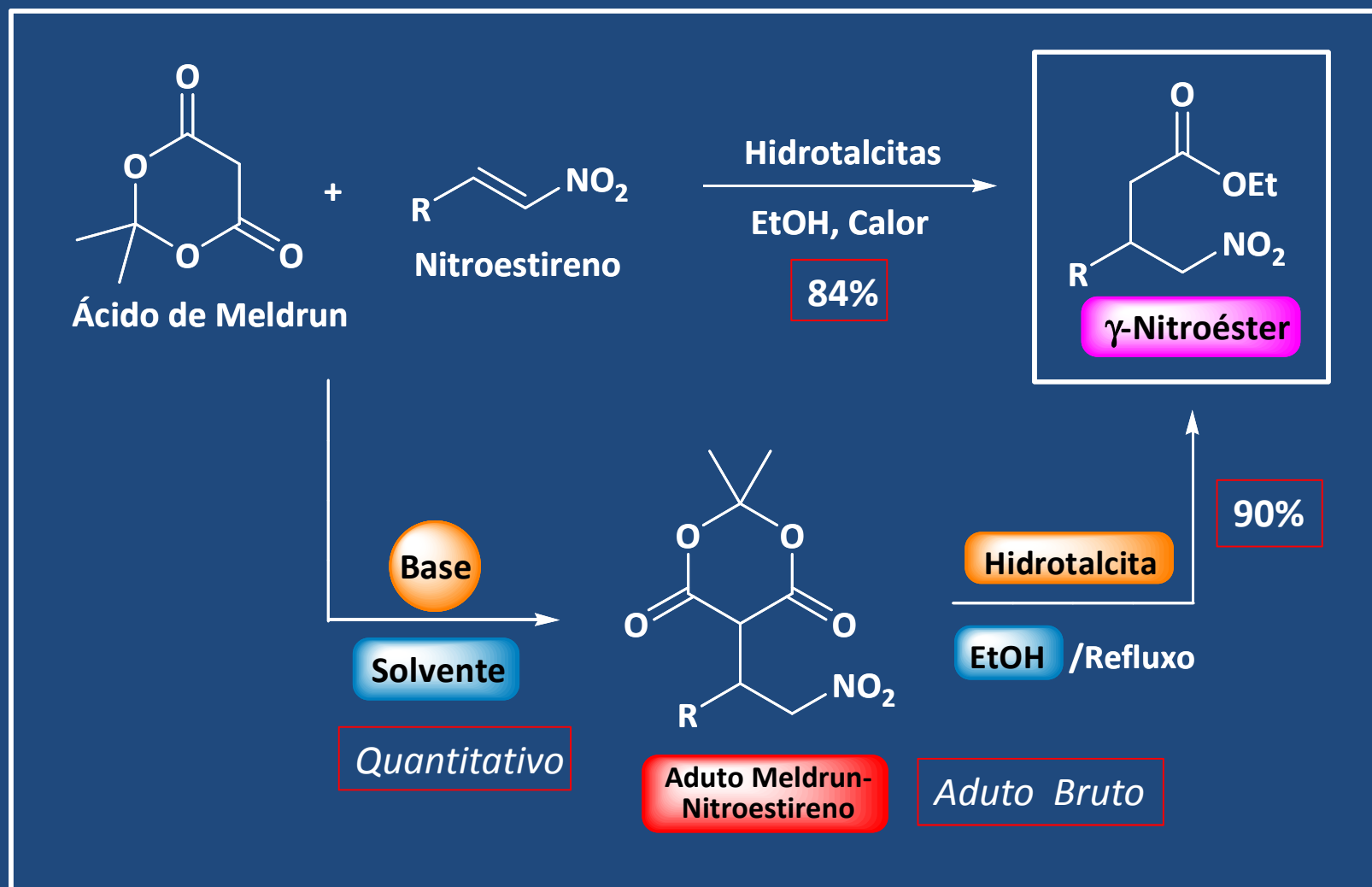
Obtenção do Aduto Ác.de Meldrum-Nitroestireno

Espectro de ^1H RMN do Aduto Ác. de Meldrum-Nitroestireno promovido por Et_3N em EtOH 24 horas.



Obtenção do γ -Nitroéster a partir do Aduto

Presença Necessária da Hidrotalcita em EtOH/Refluxo



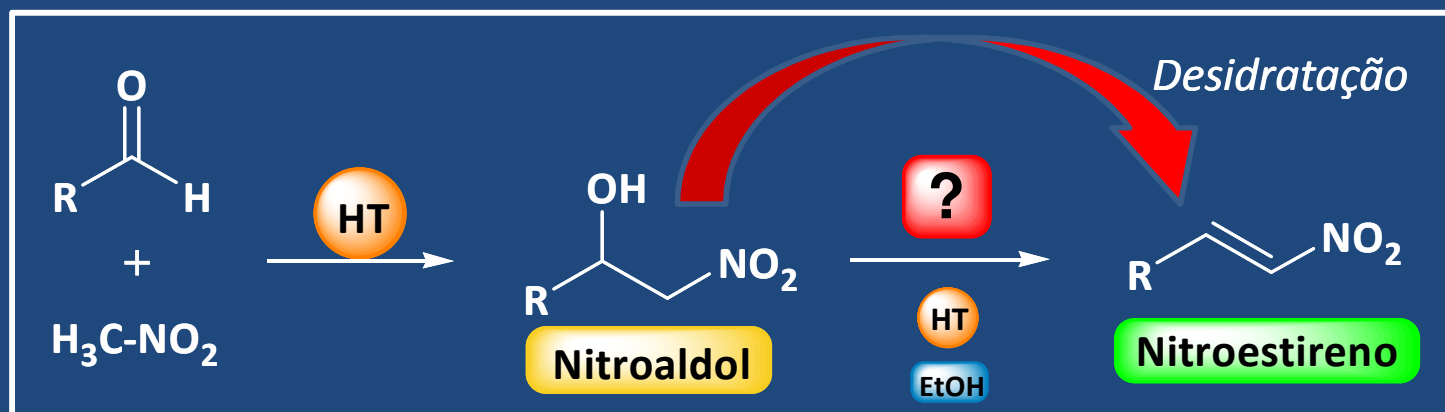
Desenvolvimento de uma Versão Multicomponente

Uma Hipótese Inicial: Hidrotalcita e Catálise Múltipla

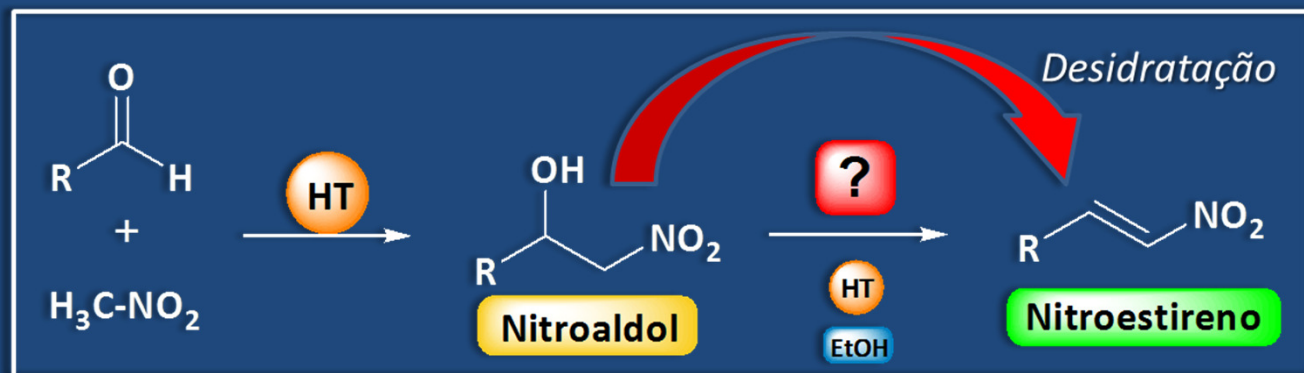
HT como catalisador Básico Heterogêneo

- B. M. Choudary et al. *Green Chem.* **1999**, 1, 187. – *Nitroaldol*
- B. M. Choudary et al. *Chem. Commun.* **1998**, 1033. – *Knoevenagel*

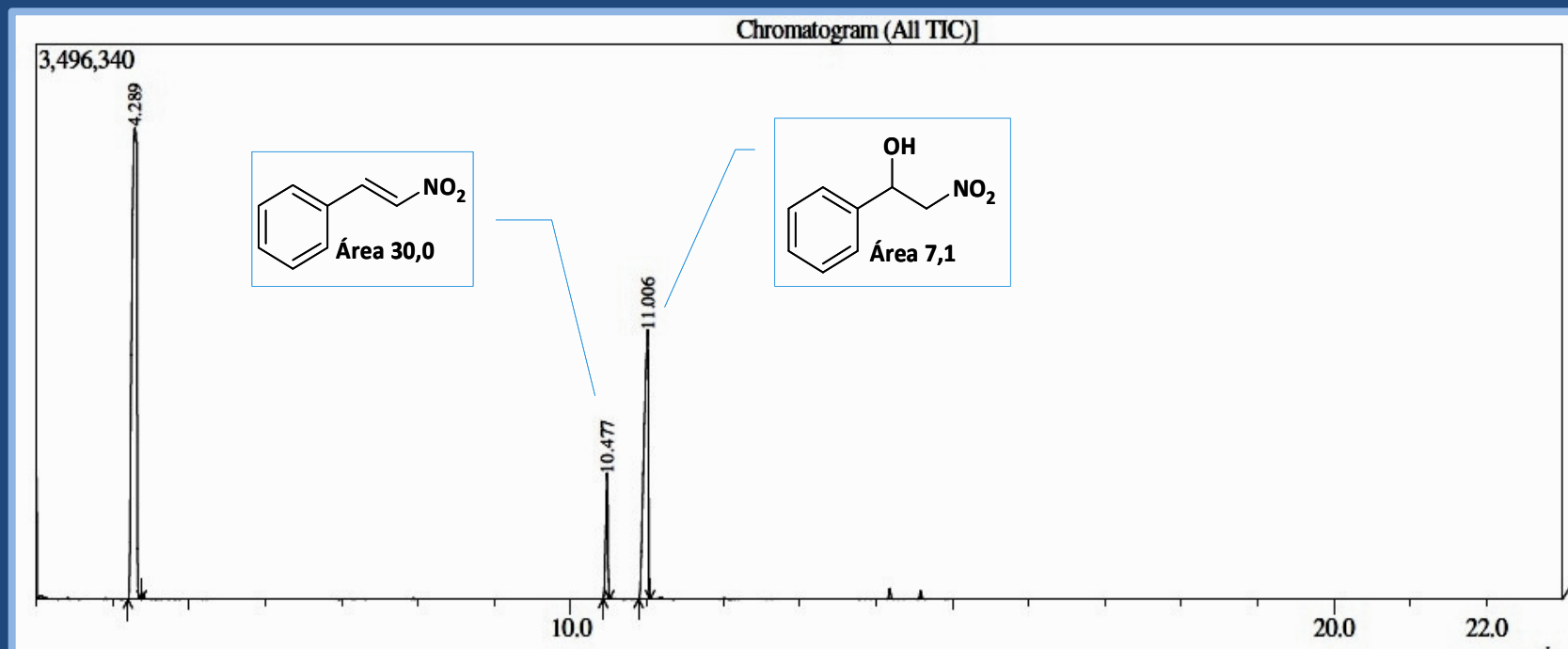
Seria possível a formação de Nitroestireno in situ?



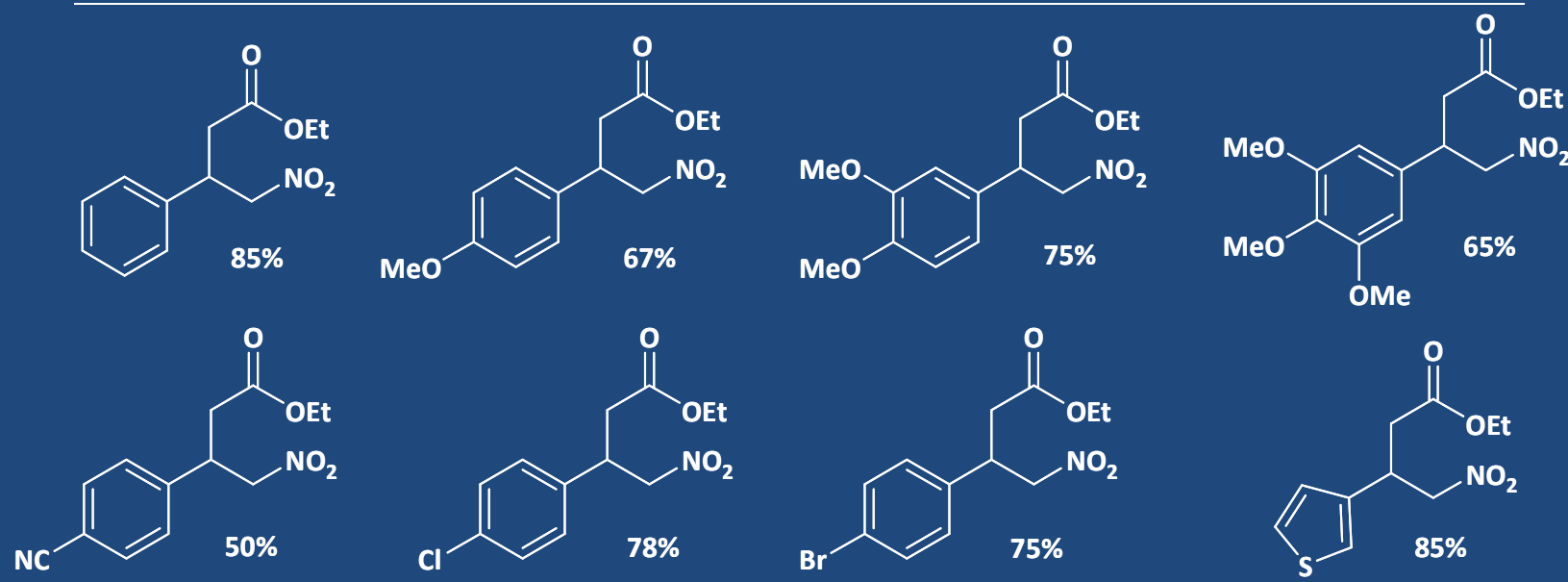
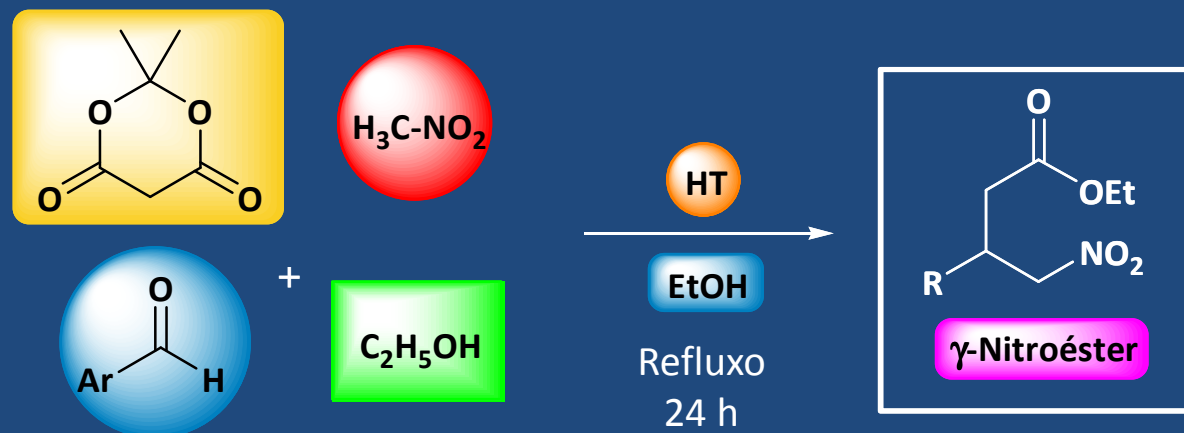
Evidência da Reação Nitroaldol e Desidratação



Cromatograma obtido depois de 1 hora de reação

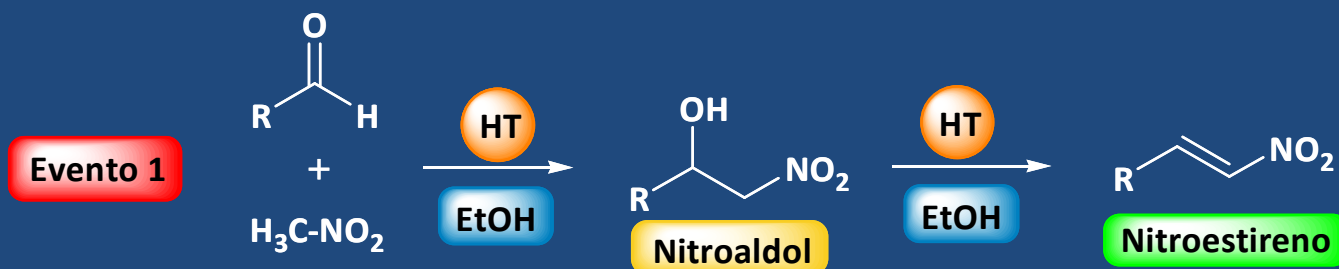


Uma versão Multicomponente – 4MCR

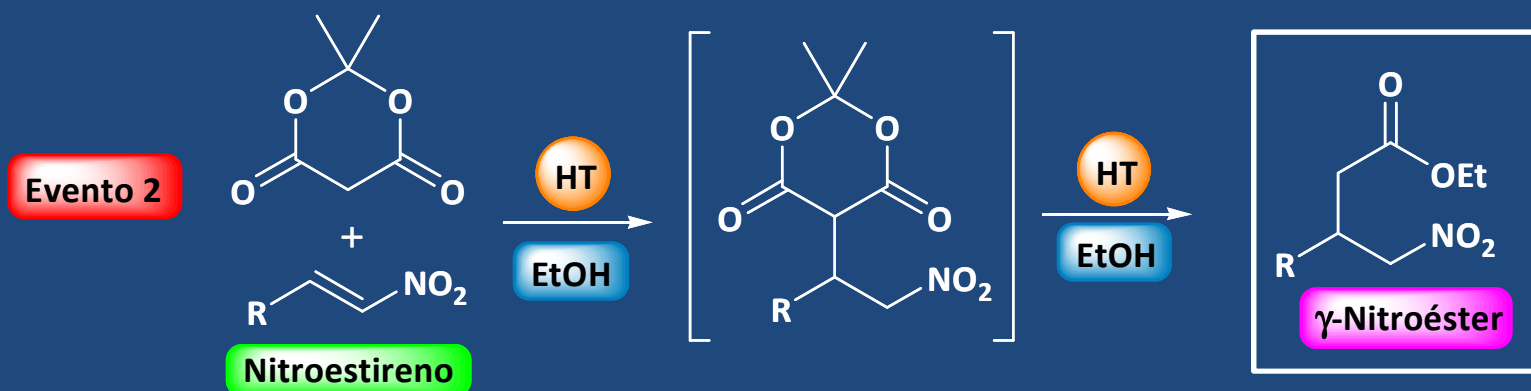


Versão Multicomponente: *Uma Racionalização Mecanística*

Hipótese Inicial: Hidrotalcita e Catálise Múltipla



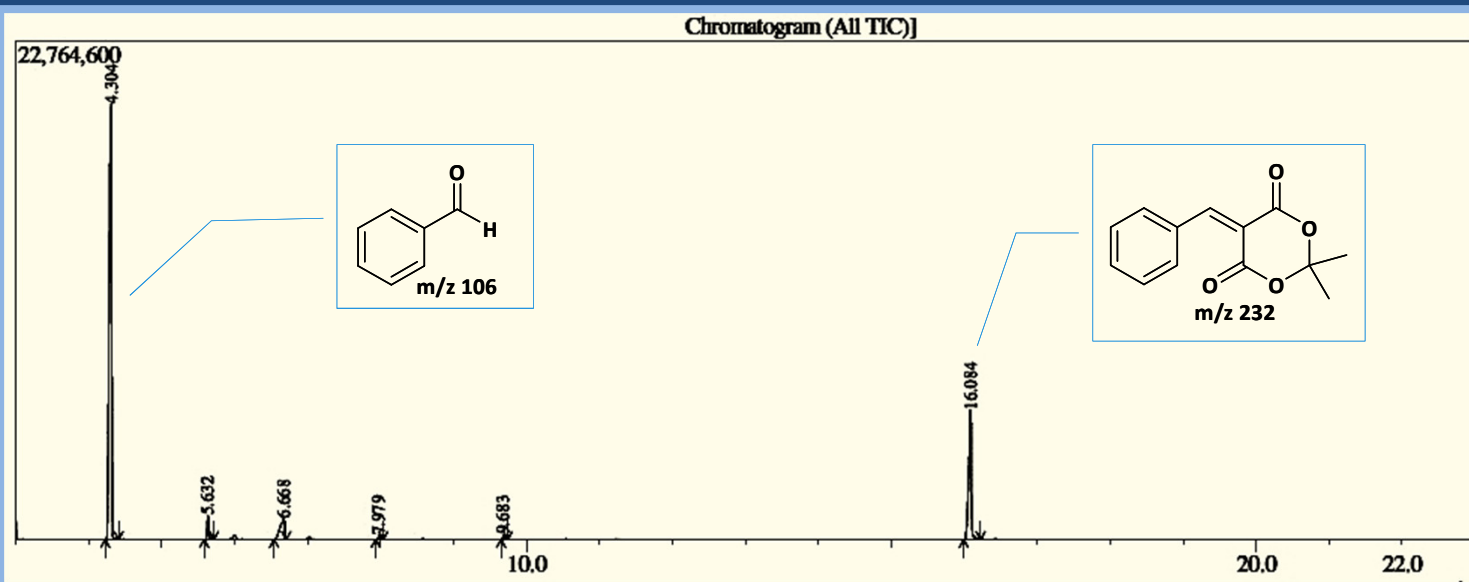
**Eventos
Concomitantes**



Versão Multicomponente: *Uma Evidência por CG/EM*

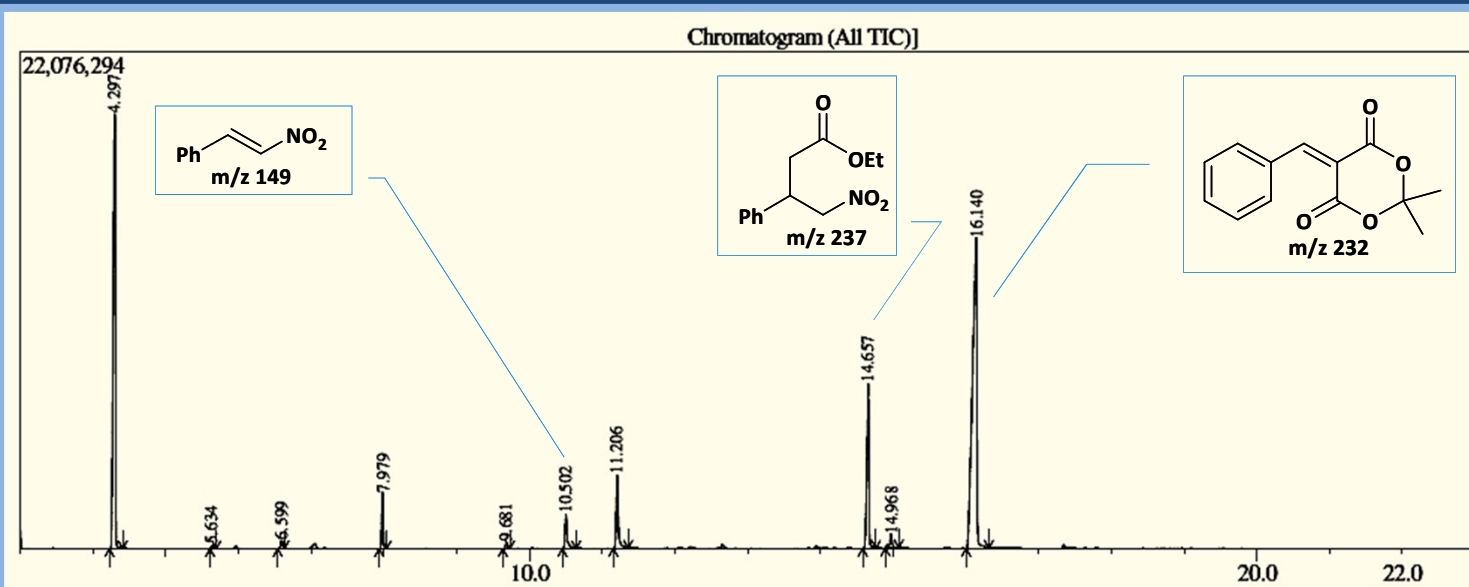
MCR

10
minutos



MCR

60
Minutos

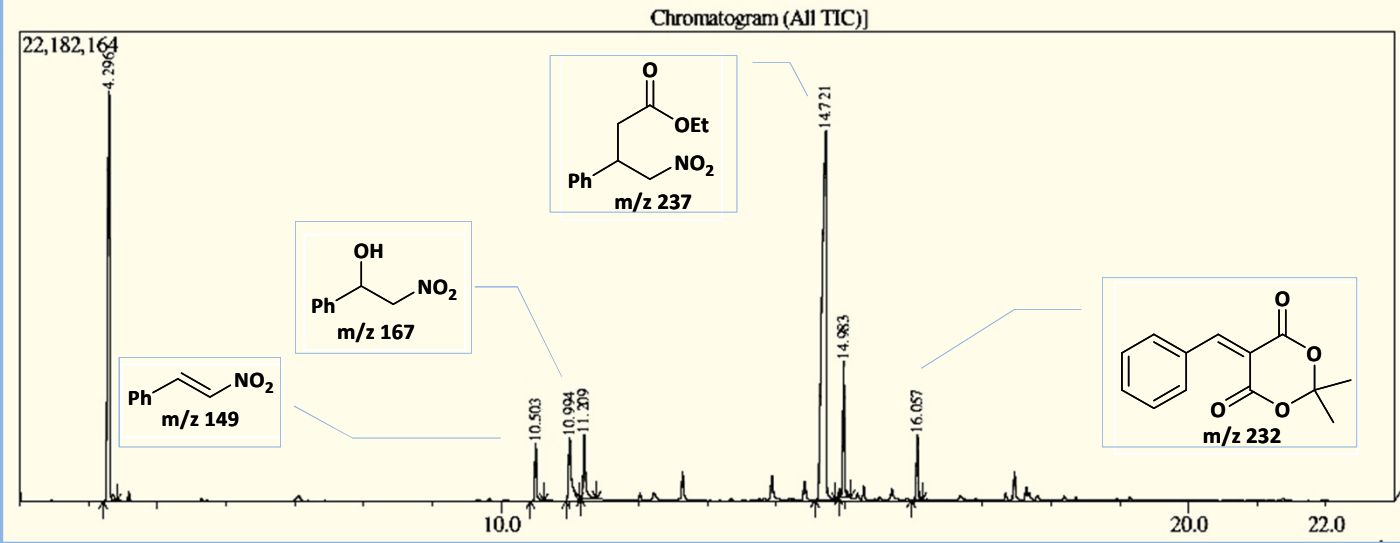


Versão Multicomponente

Uma Evidência por CG/EM

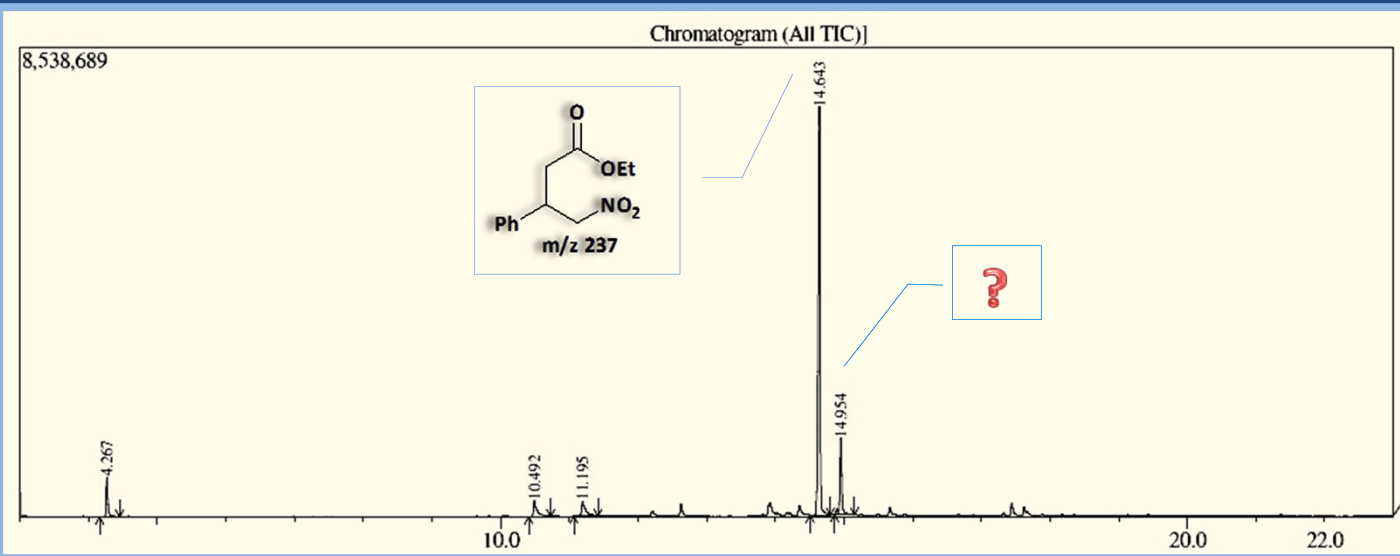
MCR

8
horas



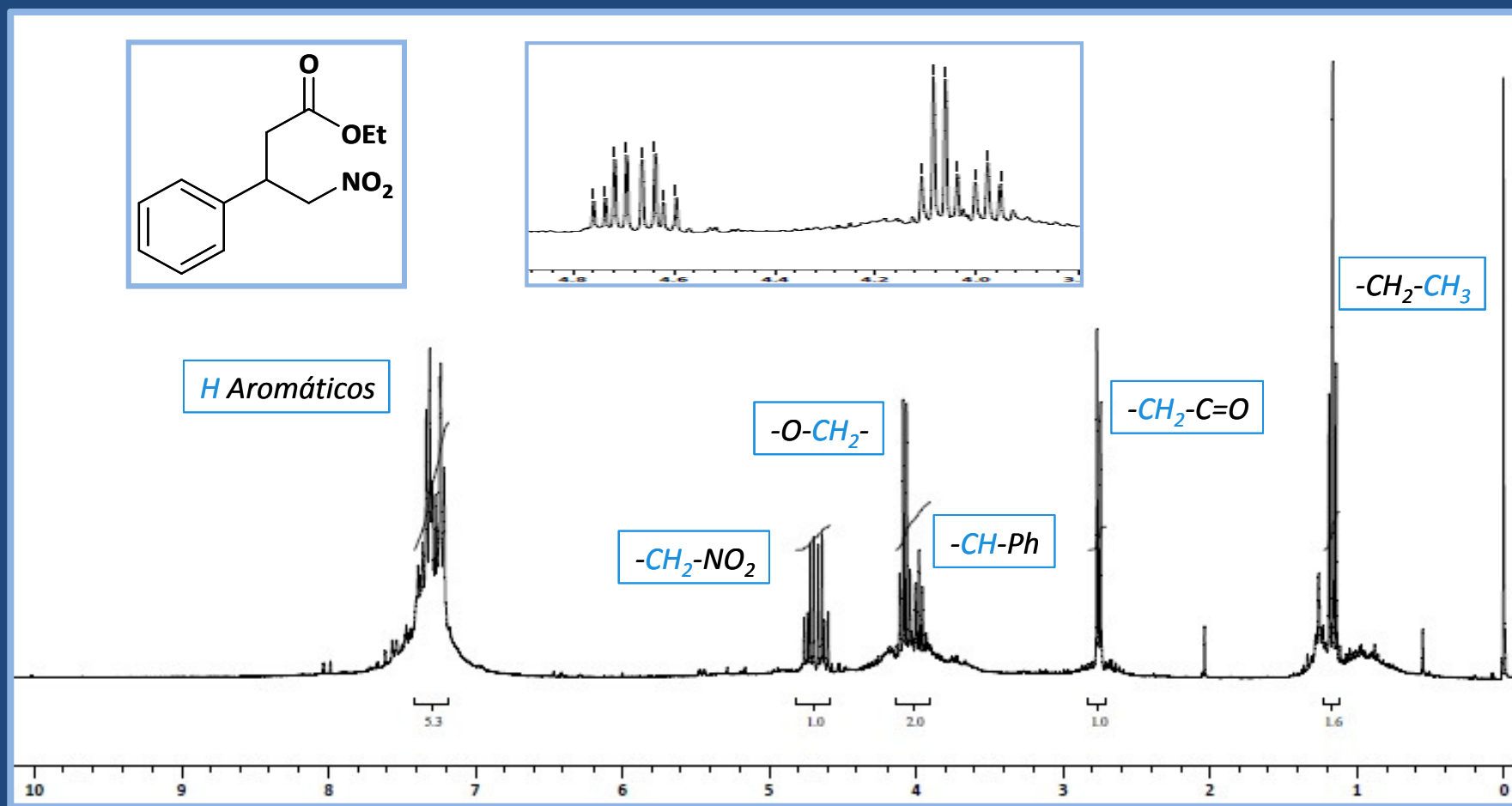
MCR

24
horas



Uma versão Multicomponente

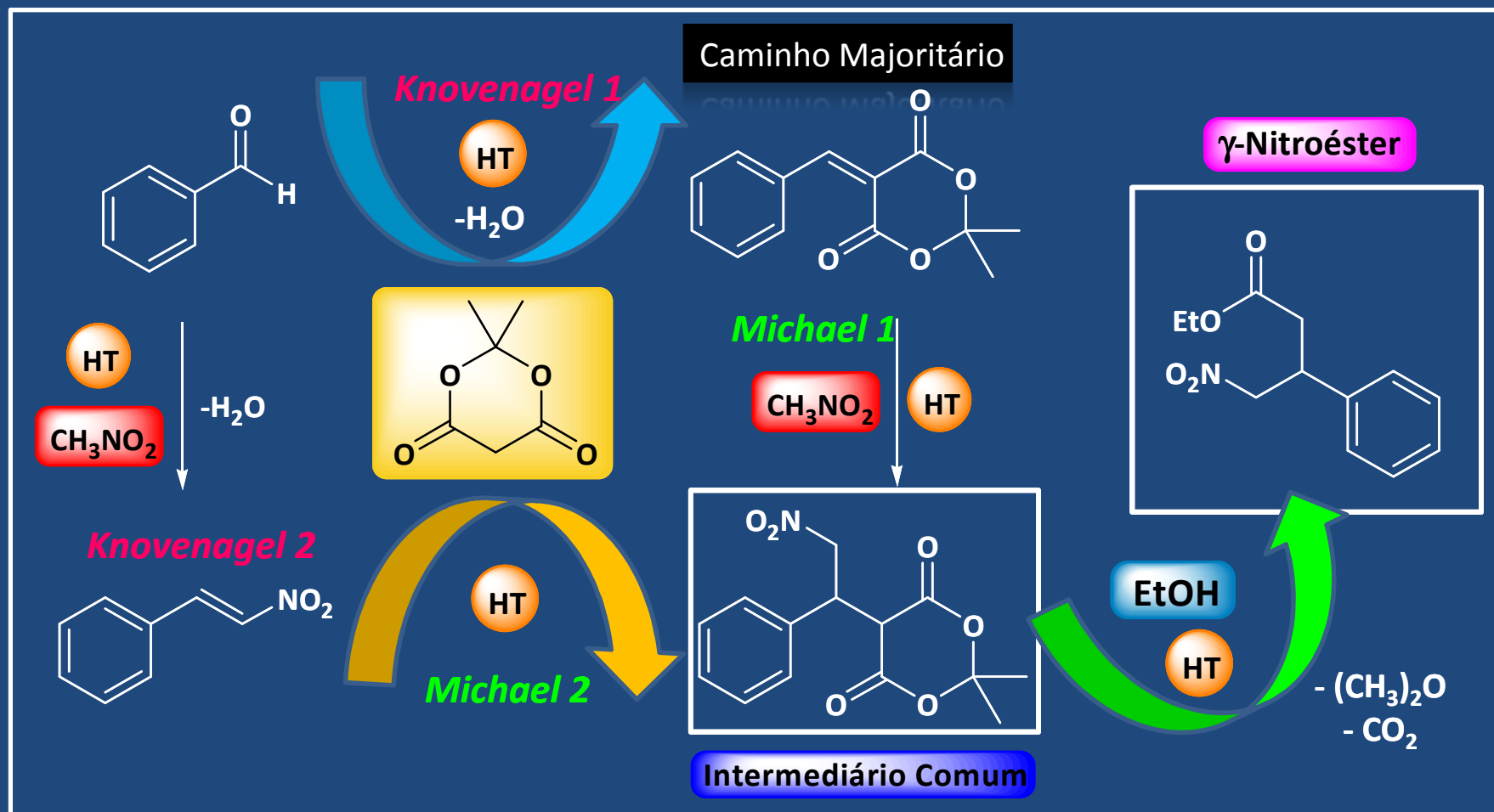
*Espectro de ^1H RMN do Nitroéster bruto via Reação Tetracomponente após Filtração da Hidrotalcita
24 horas de reação*



γ -Nitroésteres: Uma versão Multicomponente

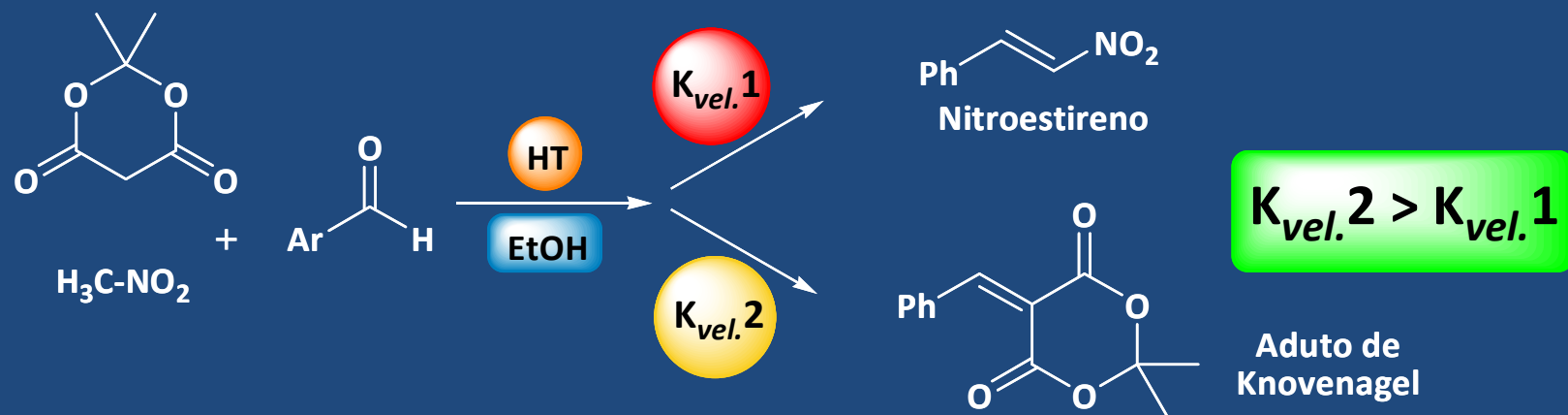
Sugestão Mecanística Reformulada: Eventos Convergentes

- Via Nitroestireno ou Benzilideno-Meldrun – Mesmo Intermediário

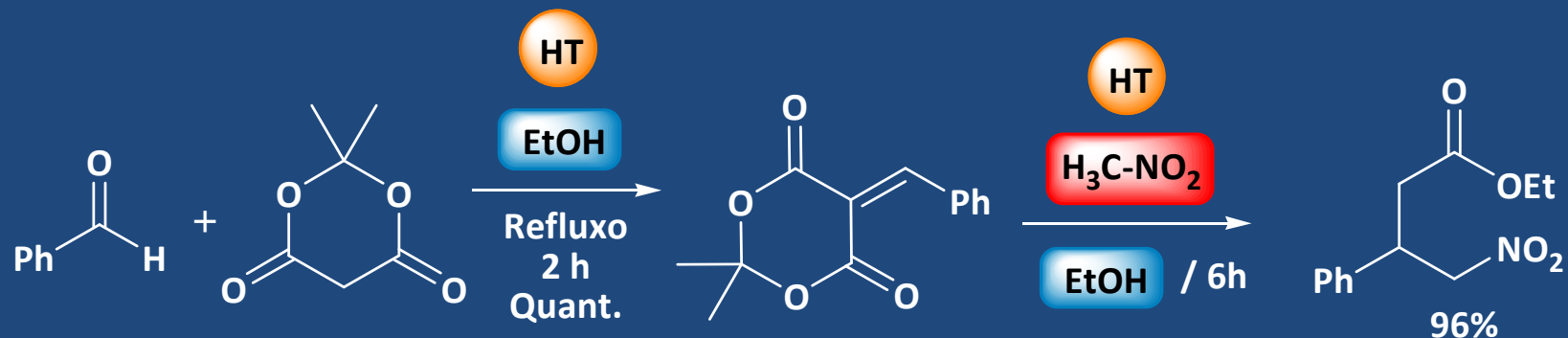


Mecanismo: Reações Competitivas

O Aduto de Benzilideno versus Nitroestireno



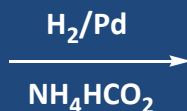
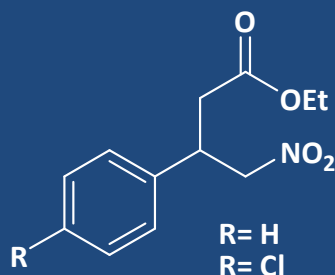
Evidência do Mecanismo: Reação One-Pot em 2 Etapas



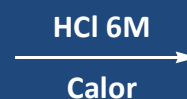
Aplicação direta na Síntese de Fármacos

Síntese do (+/-)-Fenibut e (+/-)-Baclofen

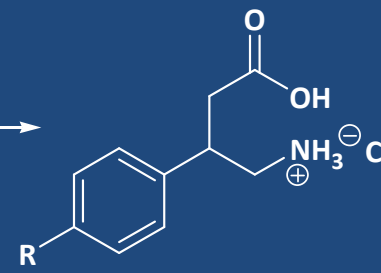
β -Aрил- γ -Nitroésteres



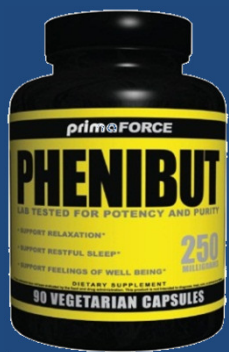
β -Aрил- γ -Valerolactâmás



β -Aрил- γ -Aminoácidos



(+/-)- Fenibut - R= H - 78% Global
(+/-)- Baclofen - R= Cl - 72% Global



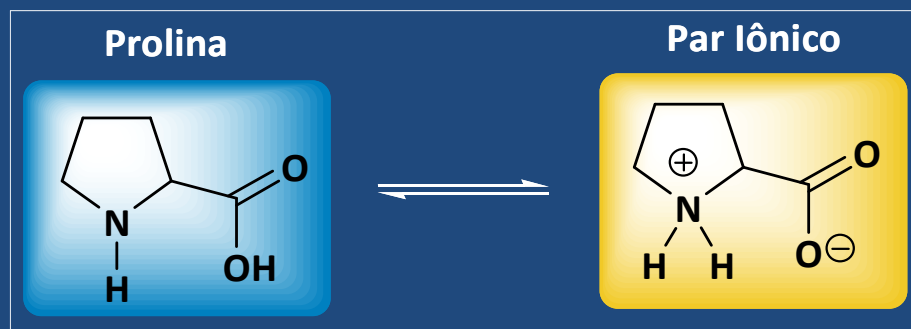
*Phenibut
by PrimaForce*

*Baclofen
by Novartis*



A busca de um Organocatalisador Bifuncional

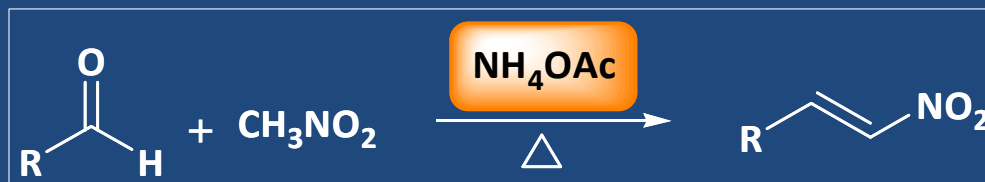
Aminoácidos como Organocatalisadores



Pares Iônicos em Organocatálise – Ácido/Base de Brønsted
V. Levacher et al. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1696.

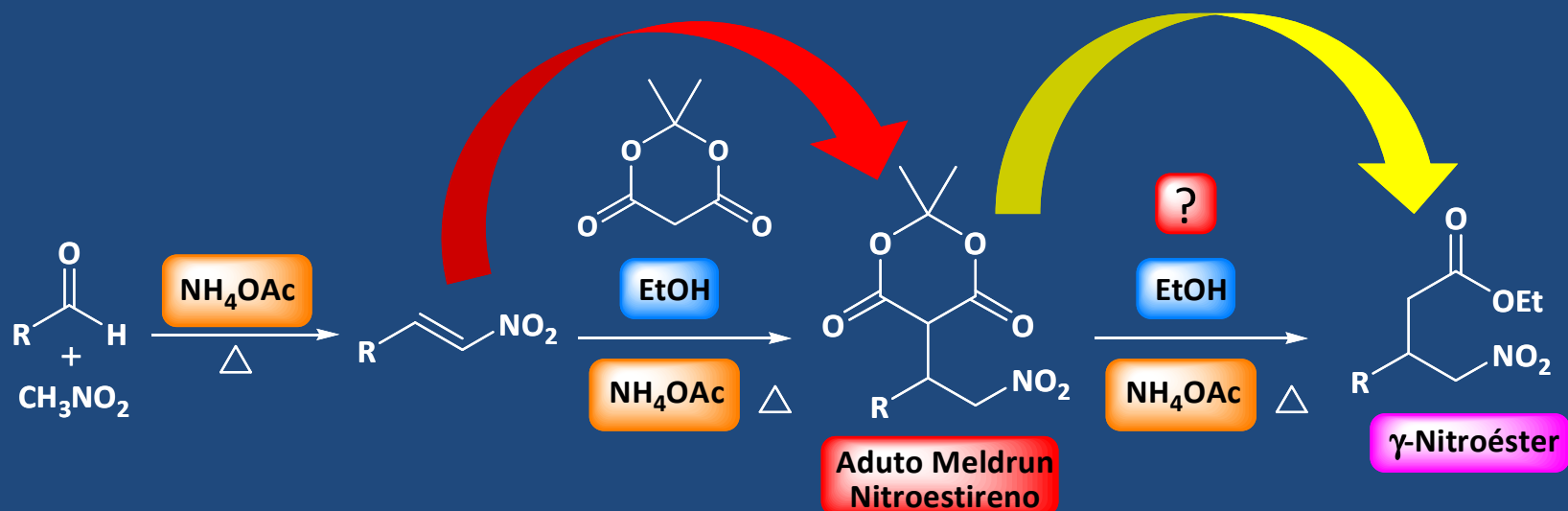
Acetato de Amônio na Síntese de Nitroestirenos

- B.S. Davidson et al. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5955.

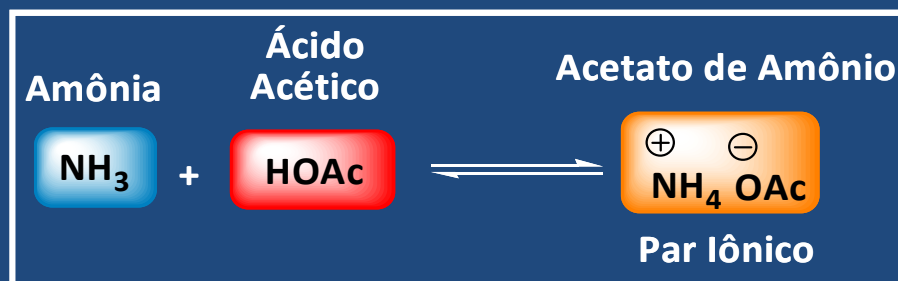


Processo Multicomponente - Uso de NH_4OAc

Seria Possível a Adição do Ác. de Meldrun ao Nitroestireno ?



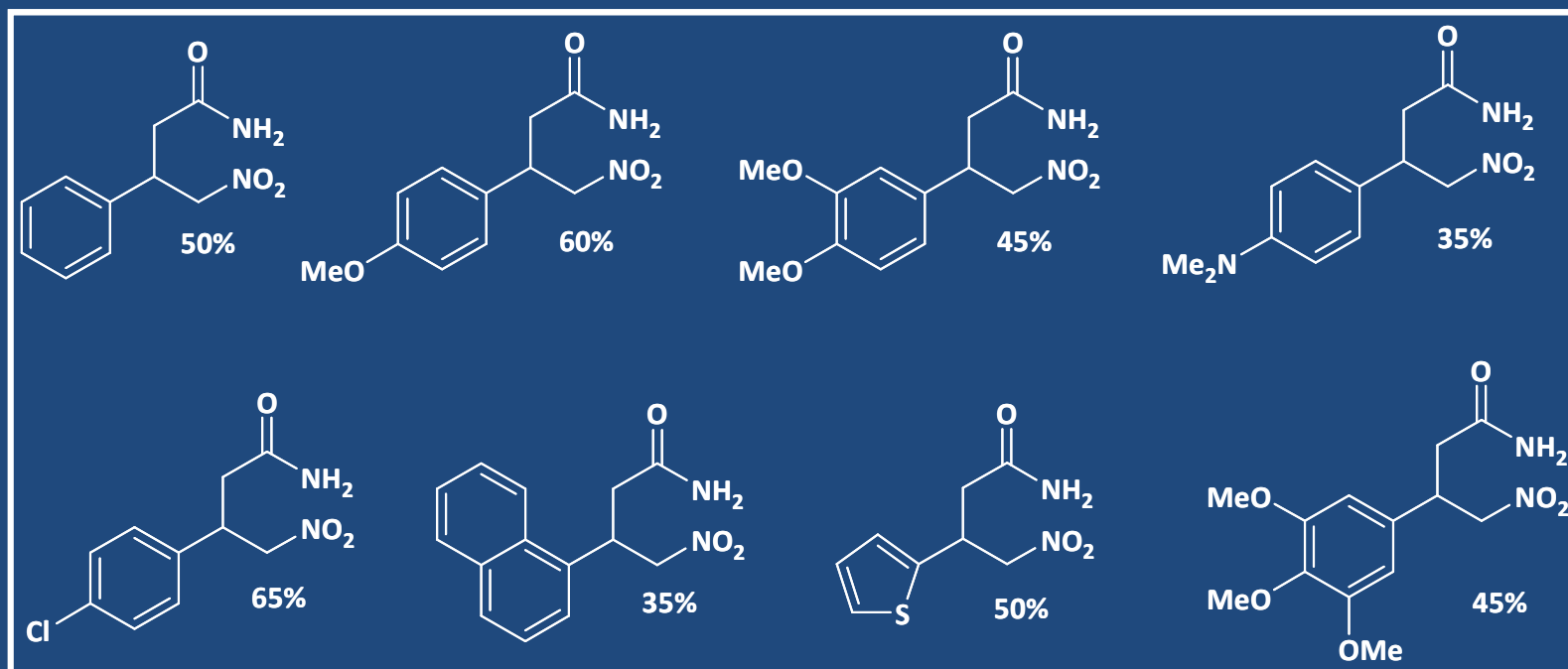
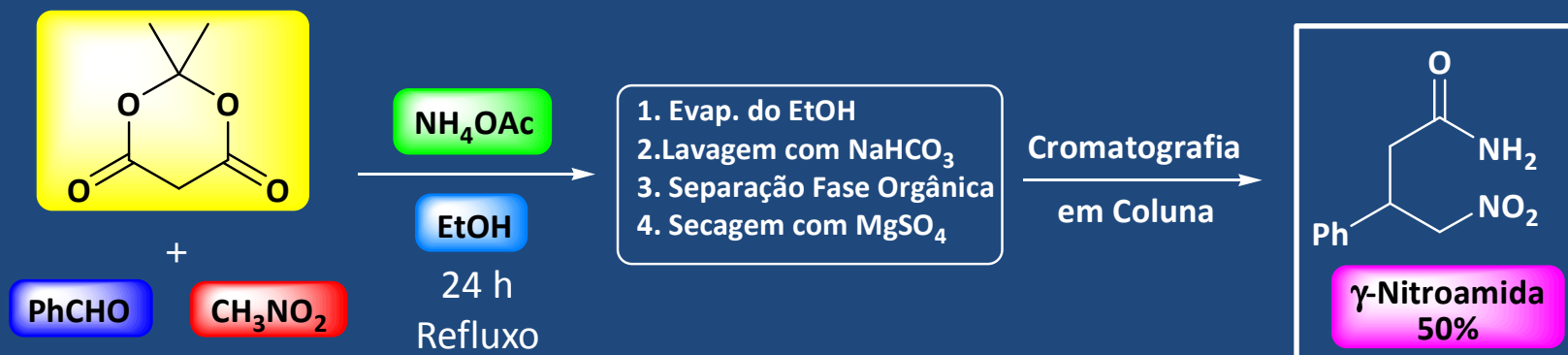
Acetato de Amônio: Um Organocatalisador Bifuncional



Processo Multicomponente – Formação de γ -Nitroamidas

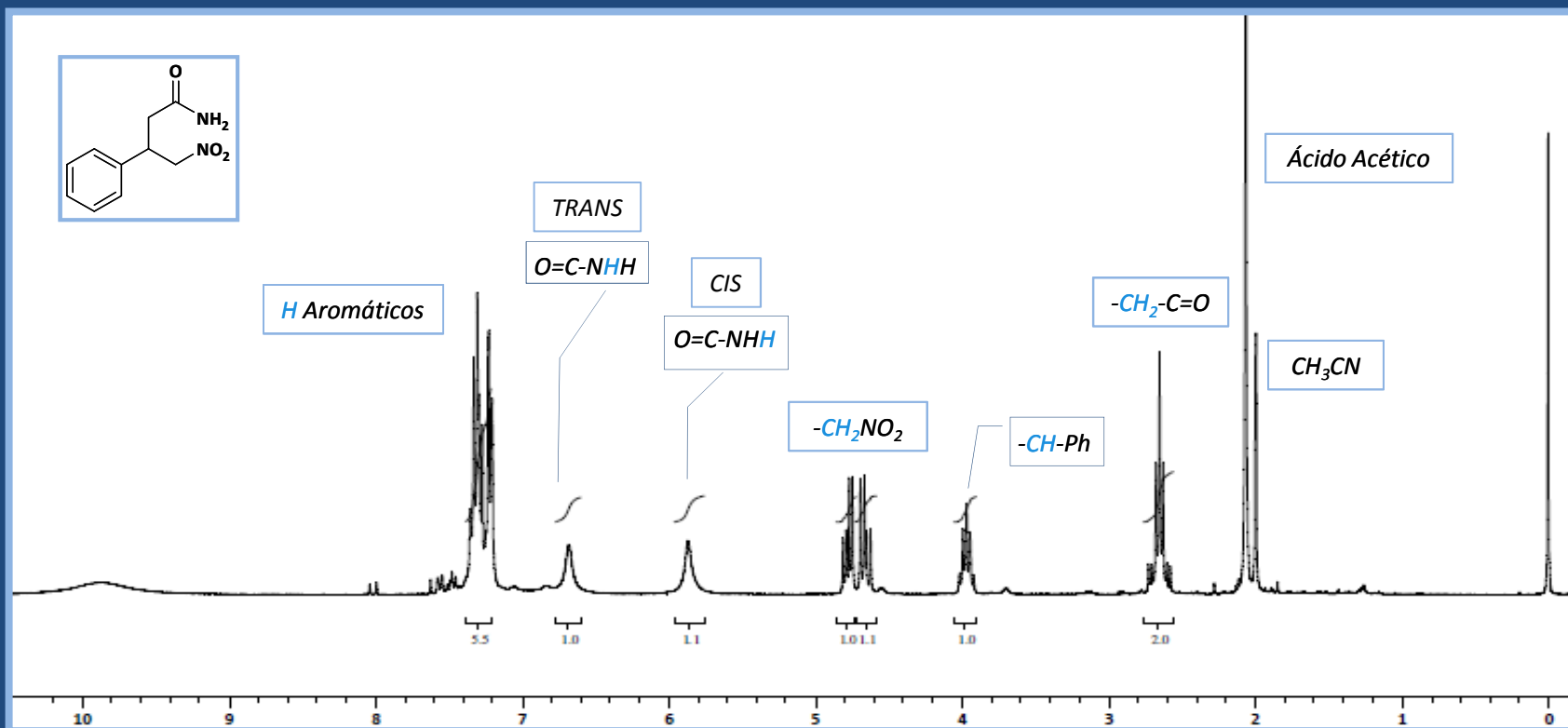
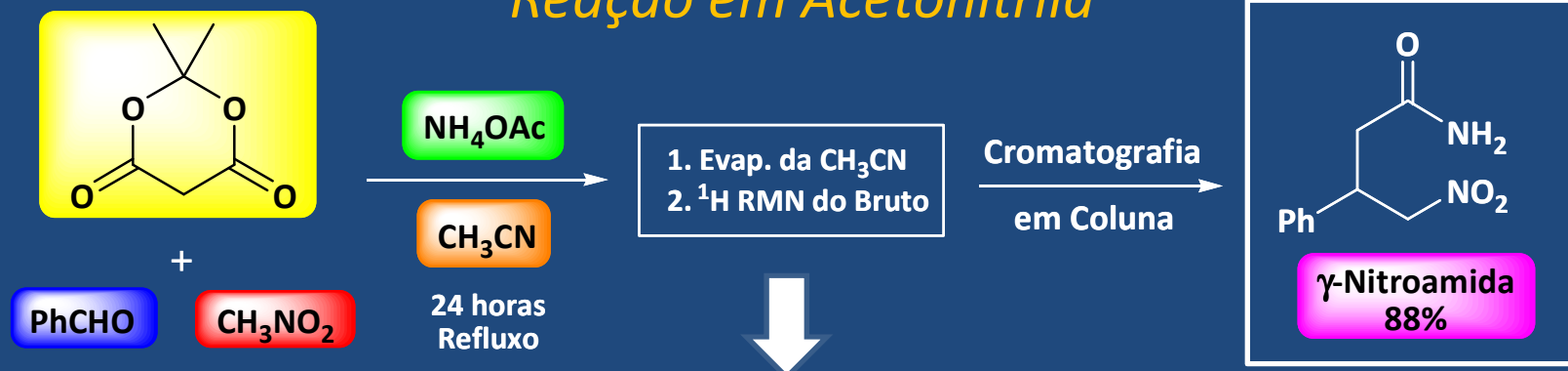
Catalisador Multifuncional

Poster ORG-145



NH₄OAc como Catalisador Multifuncional

Reação em Acetonitrila

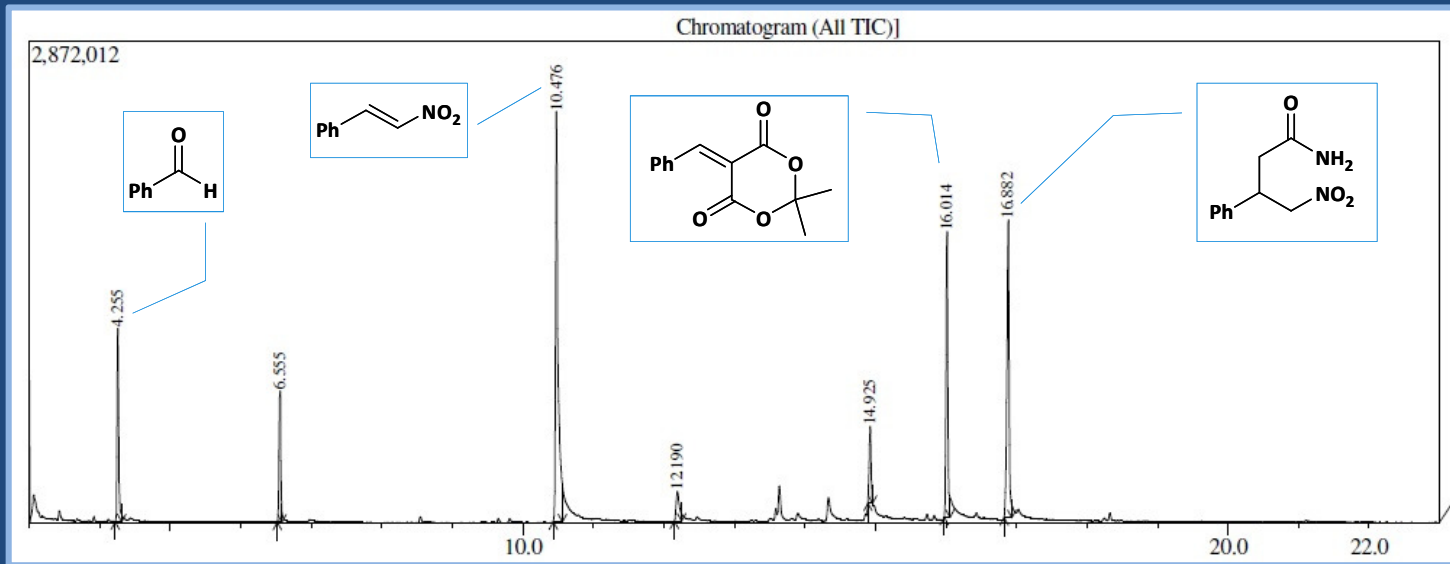


NH₄OAc como Catalisador Multifuncional

Evidência do Mecanismo por CG/EM

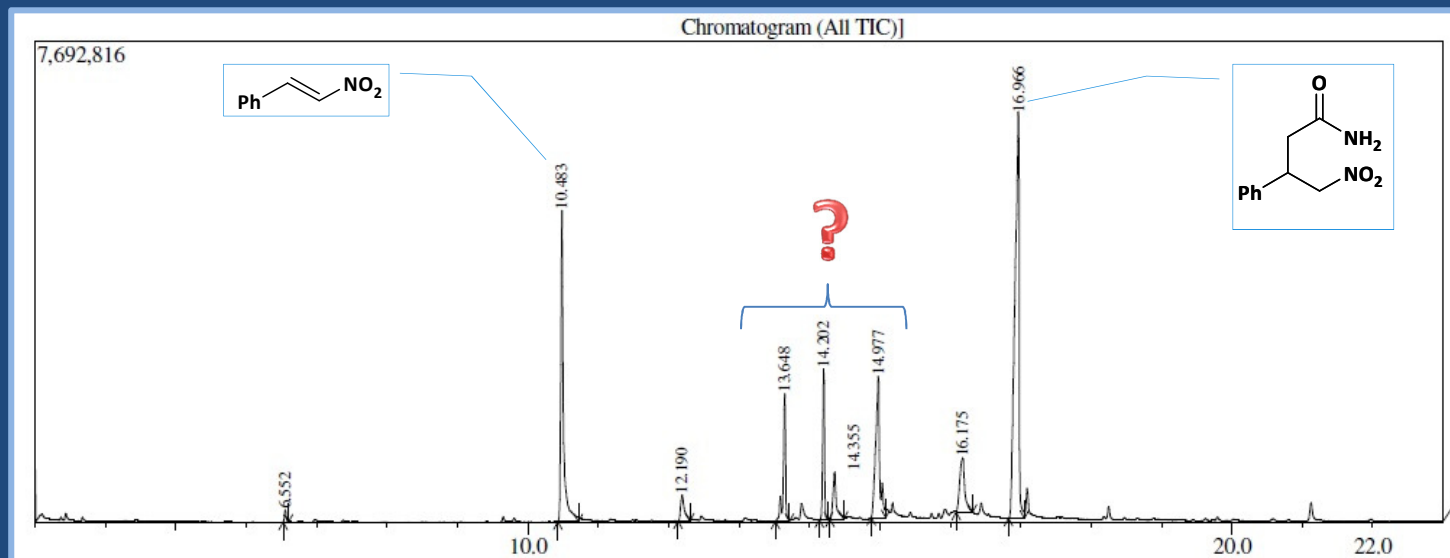
MCR

30
min



MCR

1
Hora

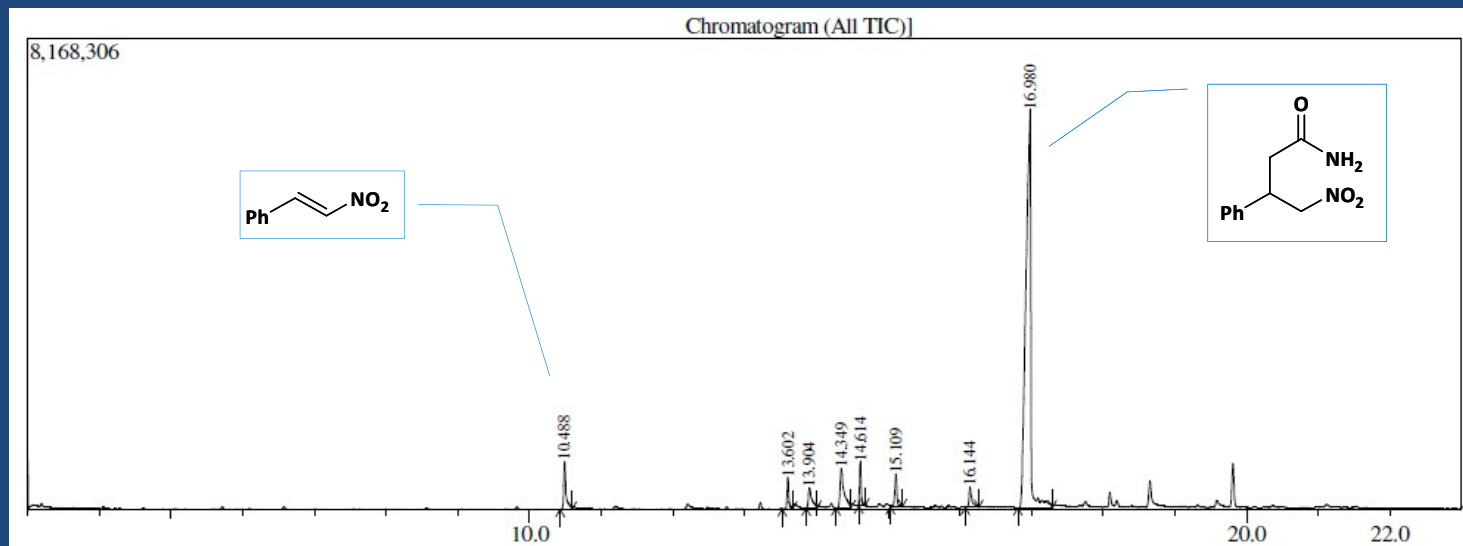


NH₄OAc como Catalisador Multifuncional

Evidência do Mecanismo por CG/EM

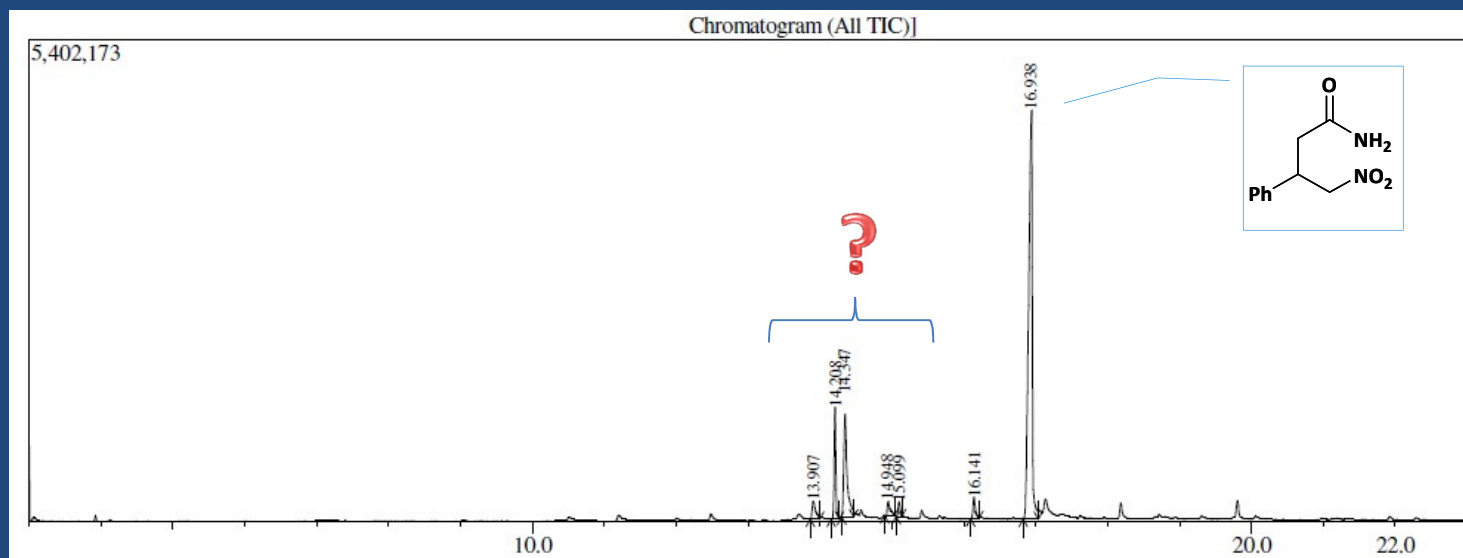
MCR

7
horas



MCR

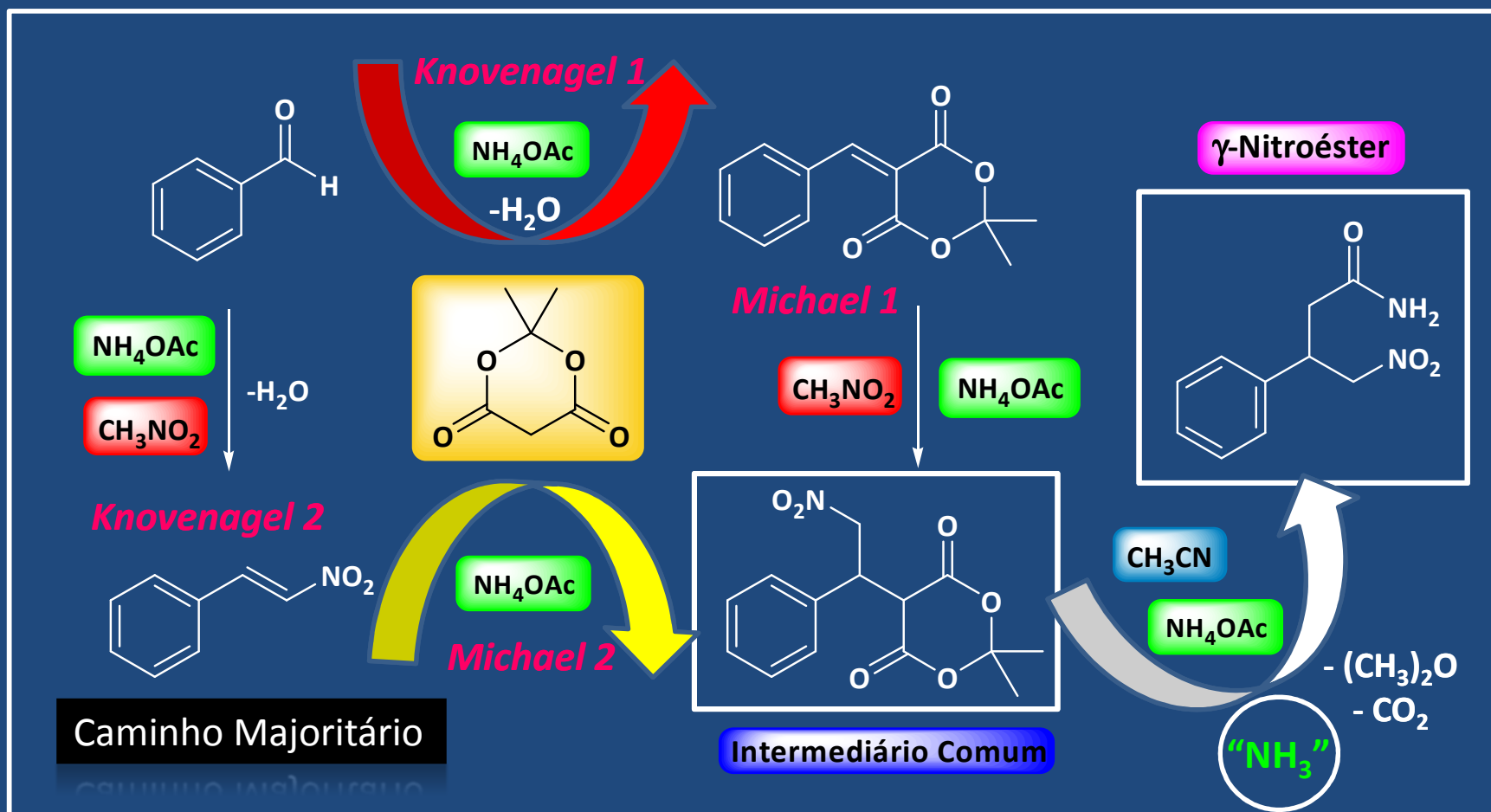
24
Horas



γ -Nitroamidas: Uma Sugestão de Mecanismo

Mecanismos Convergentes

- Via Nitroestireno ou Benzilideno-Meldrun – Mesmo Intermediário

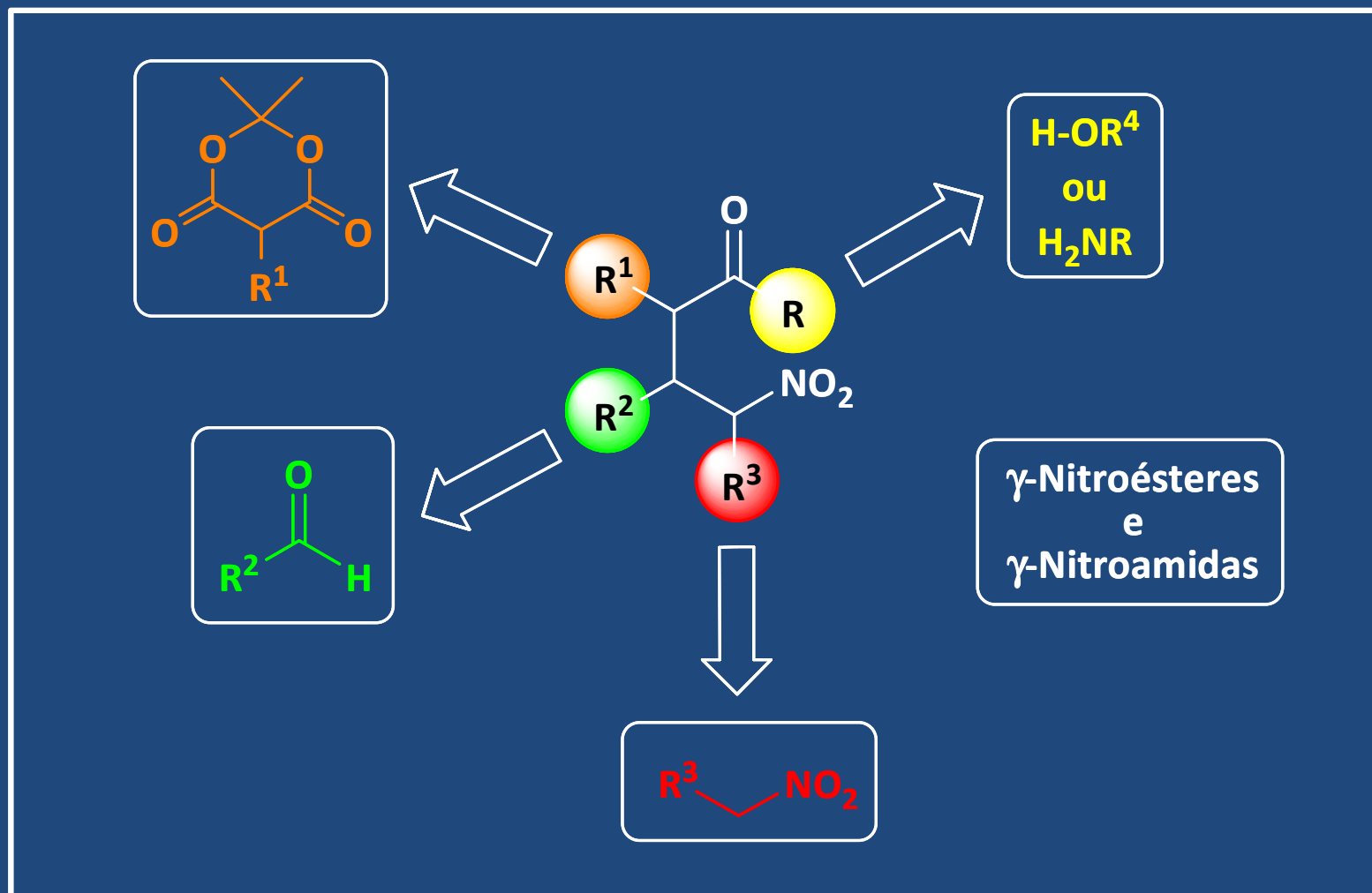


Conclusões

1. Hidrotalcitas - catalisadores multifuncionais na reação *4MCR* do Ácido de Meldrun , Aldeídos Aromáticos, Nitrometano e Etanol - γ -Nitroésteres em bons rendimentos.
2. Os fármacos Fenibut e Baclofen foram sintetizados a partir dos γ -Nitroésteres apropriados em 3 etapas e em bons rendimentos.
3. Acetato de Amônio - Organocatalisador Bifuncional e como reagente na reação *4MCR* do Ácido de Meldrun, Aldeídos Aromáticos, Nitrometano e Amônia - γ -Nitroamidas em bons rendimentos.
4. Com base no acompanhamento do curso das reações por CG/EM foram feitas sugestões mecanísticas iniciais para as reações multicomponente de formação de γ -Nitroésteres e γ -Nitroamidas.

Perspectivas

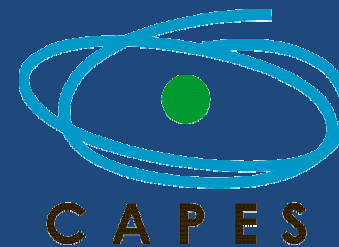
Biblioteca de Compostos - Variabilidade Estrutural



Agradecimentos

- SBQ e a Divisão de Química Orgânica
- Instituto de Química – UFRGS
- Tec. Químico Mauro Dartora – *Lab. de Cromatografia/IQ-UFRGS*
- Prof. Celso C. Moro – *Lab. de Sólidos e Superfícies – IQ/UFRGS*
- Prof. Edilson V. Benvenuti – *Lab. de Sólidos e Superfícies – IQ/UFRGS*
- Prof. Marcelo G. Montes D'Oca – *Lab. Kolbe de Síntese Orgânica – FURG*

Projeto Apoiado



Laboratório de Sínteses Orgânicas IQ/UFRGS (K-210)



Carol

Estéfano

Fabrício

Marcelo

Jéssica

Cris



<http://www.facebook.com/Dihidropirimidinonas>

Instituto de Química – UFRGS, Porto Alegre/RS

