

SÍNTESE DE HETEROCICLOS DERIVADOS DO ÁCIDO MALÔNICO COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA.

Leandro J. dos Santos¹(PG) *, Inácio Luduvico¹(PG), Rosemeire B. Alves¹(PQ), Rossimiriam P. de Freitas¹(PQ).

ljquimica@yahoo.com.br

¹Departamento de Química-ICEx, UFMG CEP.: 31270-901, Belo Horizonte-MG, Brasil.

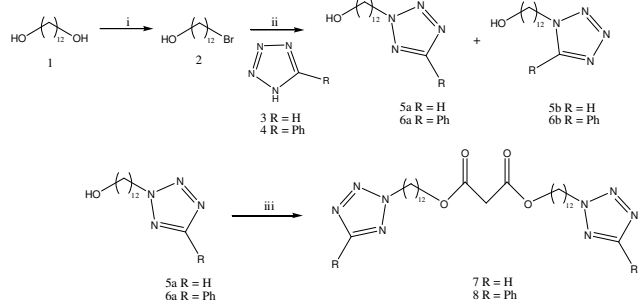
Palavras Chave: HETEROCICLO, ÁCIDO MALÔNICO.

Introdução

O desenvolvimento da química de heterociclos tem sido extensivamente estudado, devido à variedade de aplicações desta classe de substâncias¹. Dentre os heterociclos destacam-se os aromáticos de cinco membros, contendo um ou mais heteroátomos, por exibirem uma variedade de aplicações em medicina, bioquímica, agricultura, explosivos, dentre outras². Considerando a versatilidade destes compostos, é descrito neste trabalho a obtenção de quatro novos heterociclos, sendo três tetrazólicos e um oxadiazólico. Os heterociclos sintetizados serão, posteriormente, submetidos a testes de atividade leishmanicida e antineoplásica e também serão utilizados na funcionalização do fulereno (C₆₀) por meio da reação de ciclopropanação de Bingel³.

Resultados e Discussão

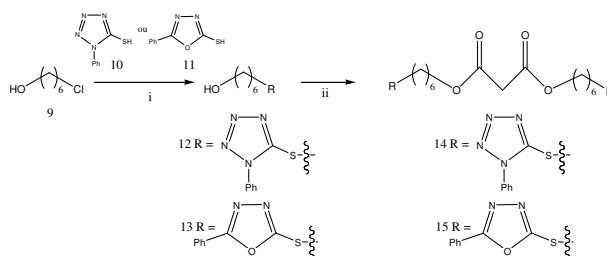
Os compostos **7** e **8** foram obtidos em três etapas, de acordo com o esquema 1. Na primeira etapa o diol **1** foi convertido no derivado monobromado **2** com HBr (47%)⁴. Em seguida, este foi utilizado como agente alquilante nas reações com os tetrazóis comerciais **3** e **4**, levando à formação dos regioisômeros **5a** (60%), **5b** (38%), **6a** (90%) e **6b** (10%). A última etapa consistiu da reação dos derivados **5a** e **6a** com dicloreto de malonila em THF anidro e piridina, sendo obtidos após 4 h os tetrazóis simétricos **7** e **8** com 35 e 55% de rendimento, respectivamente.



Condições de reação: i) HBr (47%), refluxo tolueno, 24 h, 54%; ii) tetrazol comercial **3** ou **4**, K₂CO₃, acetona anidra, 60 °C, 24 h, **5a** 60%, **5b** 38%, **6a** 90% e **6b** 10% iii) dicloreto de malonila, piridina, THF anidro, t.a., 4 h, **7** 35%, **8** 55%.

Esquema 1

Os compostos **14** e **15** foram obtidos em duas etapas, por meio da alquilação do 1*H*-fenil-5-tiotetrazol **10** e do 5-fenil-2-tio-oxadiazol **11** com 6-cloro-hexan-1-ol **9**, levando a formação dos derivados **12** e **13** (Esquema 2). Finalmente, os derivados **14** (48%) e **15** (60%) foram obtidos pelo mesmo procedimento de esterificação descrito anteriormente.



Condições de reação: i) tetrazol comercial **10** ou oxadiazol comercial **11**, K₂CO₃, acetona anidra, 60 °C, 48 h, **12** 90%, **13** 60% ii) dicloreto de malonila, piridina, THF anidro, t.a., 4 h, **14** 48%, **15** 60%.

Esquema 2

Todos compostos obtidos foram caracterizados espectroscopicamente por IV, RMN de ¹H e de ¹³C.

Conclusões

Neste trabalho foram obtidos quatro heterociclos inéditos derivados do ácido malônico. Estes compostos são importantes intermediários que podem ser utilizados em diversas reações químicas (alquilações, formação de sais de tetrazóis, ciclopropanação de Bingel) além de serem potenciais agentes biológicos.

Agradecimentos

Ao CNPq e FAPEMIG pelo suporte financeiro concedido.

¹ Santos, L. J.; Luduvico, I.; Couri, M. R.; Alves, R. B.; Prado, M. A. F.; Gil, R. P. F. *Synthetic Communication* **2007**, 37 (18), 3059.

² Couri, M. R.; Santos, L. J.; Luduvico, I.; Alves, R. B.; Prado, M. A. F.; Gil, R. P. F. *Carbohydrate Research* **2007**, 342, 1096.

³ Bingel, C. *Chemische Berichte* **1993**, 126, 1957-1959.

⁴ Kad, G. L.; Kaur, I.; Bhandari, M.; Singh, J.; Kaur, J. *Organic Process Research & Development* **2003**, 7, 339.