

Síntese de Bis-heterociclos em Líquidos Iônicos

Marcos A. P. Martins (PQ)¹, Paulo H. Beck (PQ)^{*2}, Marcelo G. M. D'oca (PQ)², Kelvis Longhi (PG)¹, Dayse N. Moreira (PG)¹, Nilo Zanatta (PQ)¹, Helio G. Bonacorso (PQ)¹ *henriquebeck@yahoo.com.br

¹Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria RS Brasil.
Laboratório Kolbe, Escola de Química e Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande 96201-900 - Rio Grande, RS, Brasil.

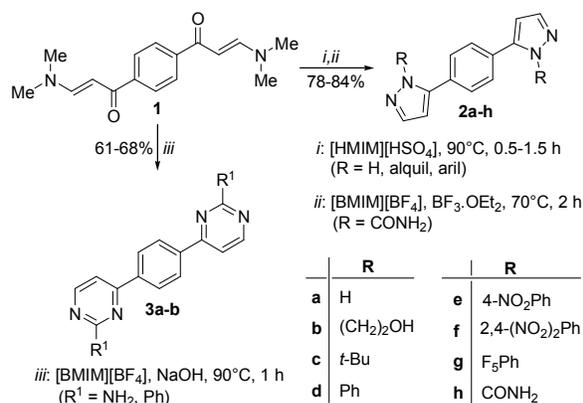
Palavras Chave: 1,4-diacetilbenzeno, enamino, ciclocondensação, líquido iônico.

Introdução

Nosso grupo de pesquisa (NUQUIMHE - Núcleo de Química de Heterociclos) tem desenvolvido novas rotas sintéticas que visam a utilização de metodologias alternativas para a obtenção de heterociclos, como pirazóis, isoxazóis, pirimidinas e seus derivados, uma vez que grande parte destes possui potencial atividade farmacológica.¹ Estes compostos vem sendo obtidos a partir de reações de ciclocondensação entre importantes precursores sintéticos, como β -alcoxivinil cetonas ou β -enamino cetonas e nucleófilos.^{1,2} O emprego de líquidos iônicos (LIs), em substituição aos solventes moleculares convencionais, bem como o emprego de irradiação de microondas e ultrassom, tem se mostrado uma importante ferramenta neste contexto.³ O objetivo deste trabalho foi a utilização de diferentes LIs como meio de reação para a síntese de uma série de bis-heterociclos derivados de um precursor (enamino) obtido a partir do 1,4-diacetilbenzeno.

Resultados e Discussão

Neste trabalho foi realizada a reação de ciclocondensação entre a enamino **1** e diferentes 1,2- e 1,3-dinucleófilos. Três LIs ([BMIM][BF₄], [BMIM][OH] e [HMIM][HSO₄]) foram avaliados como meio de reação. A proporção utilizada entre o dinucleófilo e o LI foi 1:1,2, respectivamente. Esta reação forneceu uma série de compostos heterocíclicos altamente regioseletiva (isômero-1,5), diferente do que está relatado na literatura² (Esquema 1).



Esquema 1

Inicialmente, para a síntese dos compostos **2a-h**, foram realizados testes com [BMIM][BF₄] e, devido a recuperação do material de partida, ficou evidente a necessidade de um co-catalisador (HCl conc.). A substituição deste sistema por [HMIM][HSO₄] demonstrou ser vantajoso, uma vez que não foi necessário a utilização de HCl e os produtos foram obtidos em tempo e rendimentos similares. Para a síntese dos compostos **3a-b**, além de [BMIM][BF₄], foi necessário o emprego de uma base (NaOH). Este sistema foi substituído por [BMIM][OH], contudo os produtos desejados não foram obtidos. O composto **2a** foi comparado com a metodologia convencional descrita na literatura,⁴ e foi observado uma redução significativa no tempo de reação. O aumento na velocidade de reação pode ser atribuído à diminuição da energia de ativação na etapa lenta da reação, promovido pelo uso do LI, o que pode ser esperado para reações de condensação, as quais envolvem complexos ativados altamente polares e que são mais estáveis neste meio.³ Os produtos foram isolados através de cristalização em água, evitando o uso de solventes clorados e foram obtidos em bons rendimentos (61-91%). A caracterização destes foi realizada através de RMN de ¹H e ¹³C, CG/EM e Ponto de Fusão.

Conclusões

A metodologia sintética empregada neste trabalho demonstrou a importância dos LI em reações de ciclocondensação. As vantagens apresentadas por este meio de reação estão evidentes nos bons rendimentos, no reduzido tempo de reação e na alta seletividade obtida. Além disso, esta metodologia representa uma alternativa menos poluente em relação aos solventes orgânicos moleculares.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, CAPES e a FAPERGS pelo apoio financeiro.

¹ (a) Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Sinhorin, A.P.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391; (b) Druzhinin, S.V.; Balenkova, E.S.; Nenajdenko, V.G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.

² (a) Elassar, A-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463; (b) Stanovnik, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433.

³ (a) Martins, M.A.P.; Frizzo, C.P.; Moreira, D.N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015; (b) Martins, M.A.P.; Moreira, D.N.; Frizzo, C.P.; Longhi, K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Monatsh. Chem.* **2007**, *139*, 1049.

⁴ Lang, S.A.; Lin, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 345.