

Síntese Limpa de Benzodiazepínicos utilizando SiO₂/ZnCl₂

Cátia S. Radatz¹ (PG), Lidiane Wruch¹ (IC), Mariele B. Rodrigues¹ (IC), Raquel G. Jacob^{1*} (PQ), Gelson Perin¹ (PQ), Diego Alves¹ (PQ) e Eder J. Lenardão¹ (PQ). raquel.jacob@ufpel.edu.br

¹Instituto de Química e Geociências - Laboratório de Síntese Orgânica Limpa - LASOL, Universidade Federal de Pelotas - UFPel, Cx Postal 354, CEP: 96010-900, Pelotas - RS.

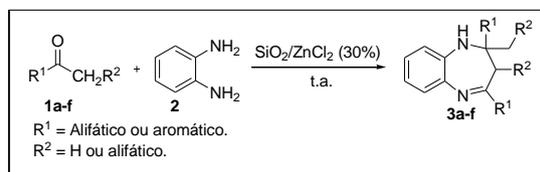
Palavras Chave: Benzodiazepínicos, SiO₂/ZnCl₂.

Introdução

A síntese de heterociclos nitrogenados tem sido bastante estudada em química orgânica.¹ Estes apresentam diversas atividades biológicas e farmacológicas, devido à semelhança estrutural com moléculas naturais e sintéticas com atividades biológicas conhecidas. Neste contexto, os benzodiazepínicos tem uma estrutura molecular privilegiada, pois fazem parte de um número considerável de moléculas bioativas que apresentam propriedades farmacológicas, como sedativos, anticonvulsivos e relaxante muscular.² Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma nova metodologia sintética limpa para a preparação seletiva de benzimidazóis 1,2-dissubstituídos, utilizando SiO₂/ZnCl₂ como catalisador, em meio livre de solvente e sob irradiação de microondas.³ Dando continuidade aos nossos estudos para o desenvolvimento de metodologias limpas utilizando catalisadores sólidos recicláveis, descrevemos neste trabalho os resultados parciais para preparação de compostos benzodiazepínicos (Esquema 1).

Resultados e Discussão

Partindo da acetona (2,5 mmol) **1a** e do α -fenilenodiamino **2** (1 mmol), foi realizado um estudo para estabelecer as melhores condições reacionais. Variou-se o catalisador, a quantidade de catalisador e a temperatura. O melhor resultado foi obtido quando se reagiu a acetona e α -fenilenodiamino a temperatura ambiente, na presença de 0,060 g de SiO₂/ZnCl₂ (30%), durante 30 min. (Esquema 1). O produto **3a** foi extraído com 10 mL de acetato de etila, filtrado e purificado em coluna de sílica gel. O rendimento foi de 91%. A mesma reação quando realizada utilizando SiO₂/ZnCl₂ (25%), levou o mesmo tempo reacional, porém o rendimento foi de 85%. Após estabelecer as melhores condições reacionais, o método foi estendido a outras cetonas (**1b-f**) e os produtos foram obtidos com bons rendimentos (Tabela 1, Linhas 2-6).



Esquema 1. Síntese de benzodiazepínicos.

Tabela 1. Obtenção dos benzodiazepínicos **3a-f**.

Linha	Cetona	Produto	Tempo (min.)	Rend.* (%)
1			20	91
2			30	97
3			40	80
4			30	69
5			40	85
6			60	60

* Os produtos foram isolados e caracterizados por RMN ¹H e ¹³C.

Conclusões

Foi possível desenvolver uma metodologia limpa, simples e eficiente para a preparação de benzodiazepínicos, permitindo a obtenção dos produtos com bons rendimentos, em tempos reacionais curtos e em meio livre de solvente.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, SCT-RS e FAPERGS.

¹ Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Santos, L. L.. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8834.

² Gil, C.; Brase, S. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2009**, *11*, 175; e referências citadas.

³ Jacob, R.G.; Dutra, L.G.; Radatz, C.S.; Mendes, S.R.; Perin, G.; Lenardão, E.J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1495.