

Desenvolvimento de uma nova reação multicomponente para a síntese de γ -nitroamidas primárias

Jéssica C. da Silva¹ (IC), Caroline R. Montes D'Oca¹ (PG) e Dennis Russowsky*¹ (PQ).

E-mail: dennis@iq.ufrgs.br

¹Laboratório Sínteses Orgânicas, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

Palavras Chave: reações multicomponentes, ácido de Meldrum, γ -nitroamidas

Introdução

Compostos análogos ao ácido γ -aminobutírico (GABA) têm sido investigados no tratamento de distúrbios relacionados à deficiência deste neurotransmissor, como por exemplo, a doença de Parkinson (DP) e a doença de Alzheimer (DA).¹ Recentemente, foi desenvolvido em nosso laboratório uma nova reação multicomponente para a síntese γ -nitroésteres que foram convertidos com sucesso nos fármacos Baclofen e Phenibut.² Nesta reação foi observado que o solvente alcoólico utilizado participa como reagente, determinando o tipo de éster obtido.

No presente trabalho desenvolvemos uma nova reação multicomponente (4-MCR) para a síntese de γ -nitroamidas primárias **5a-g** a partir da condensação de aldeídos **1a-g**, ácido de meldrum (**2**), CH₃NO₂ (nitrometano, **3**) e NH₄OAc (acetato de amônio, **4**) em etanol como solvente (Figura 1).

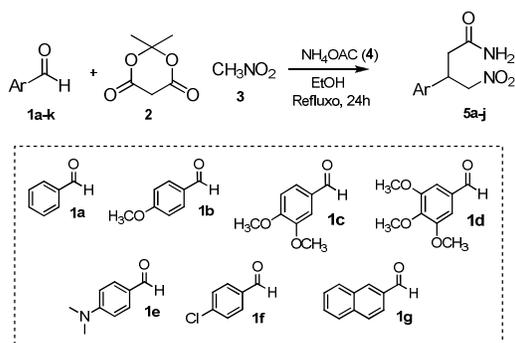


Fig. 1. Síntese multicomponente de GNE e GNA.

Resultados e Discussão

A ideia inicial seria utilizar o Acetato de Amônio (**4**) como catalisador bifuncional ácido/base de Bronsted na síntese multicomponente de γ -nitroésteres. Entretanto, ao proceder a reação do benzaldeído (**1a**, 1,0 mmol), ácido de Meldrum (**2**, 1,0 mmol) e nitrometano (**3**, 1,0 mmol) na presença de **4** (1,0 equivalente em substituição ao catalisador original – Hidrotalcita)² sob refluxo de etanol por 24 h, foi possível identificar a formação da γ -nitroamida

primária **5a** em 50% de rendimento como produto majoritário.

Para avaliar a generalidade da reação decidiu-se estender a metodologia para as reações com os outros aldeídos **1b-g** o que permitiu o isolamento das respectivas γ -nitroamidas **5b-g**. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tab. 1. Síntese de diferentes γ -nitroamidas primárias

Ent.	Aldeídos	γ -Nitroamidas	Rend. (%)
1	1a	5a C ₆ H ₅	50
2	1b	5b 4-(MeO)-C ₆ H ₄	60
3	1c	5c 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	45
4	1d	5d 3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	42
5	1e	5e 4- <i>N,N</i> -(Me) ₂ -C ₆ H ₄	35
6	1f	5f 4-Cl-C ₆ H ₄	65
7	1g	5g 1-Naftil-	35

Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e caracterizados por ¹H RMN e ¹³C RMN.

Mecanicamente, estes resultados indicam que a amônia presente no meio age como nucleófilo mais eficiente do que o EtOH, favorecendo a formação da γ -nitroamida em lugar do γ -nitroéster.

Conclusões

Neste trabalho foi desenvolvida uma nova reação multicomponente que permitiu a síntese de γ -nitroamidas em uma única etapa a partir de aldeídos aromáticos, ácido de Meldrum e nitrometano na presença de NH₄OAc. Estudos de otimização das condições da reação estão sob investigação.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq pelo auxílio financeiro (D.R.) e Bolça de Iniciação Científica (J.C.S) e a CAPES pela Bolsa de Doutorado (C.R.M.D.)

¹Foster, A. C.; Kemp, J. A. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, 6, 7.

²Russowsky, D.; et. al.. *35^a RASBQ*, **2011**, Florianópolis, SC, Brasil.