

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

Jéssica Cardoso da Silva

**Síntese de 4*H*- piranos
via reação multicomponente**

Porto Alegre, julho de 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

Jéssica Cardoso da Silva

**Síntese de 4*H*-piranos
via reação multicomponente**

Trabalho de conclusão apresentado junto a atividade de ensino “Projeto Tecnológico ” do Curso de Química Industrial, como requisito parcial para a obtenção do grau de Química Industrial.

Área de habilitação: Química Industrial

Orientador: Prof. Dr. Dennis Russowsky

Porto Alegre, julho de 2017.

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares pela confiança e apoio durante todo período da minha graduação, em especial aos meus tios.

Ao meu orientador Dennis Russowsky, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos.

Aos colegas do K210 pelo apoio e auxílio durante todo o projeto, em especial ao Eduardo e Esthefani.

Aos meus colegas e amigos pela compreensão, suporte e incentivo.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

A necessidade e busca por fármacos cada vez mais eficientes e que possuam uma produção viável economicamente e industrialmente são alvo de muitas pesquisas. Neste sentido, as reações multicomponentes ganham destaque e são relatadas na literatura com um potencial na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos devido à sua simplicidade operacional, economia atômica e menor geração de resíduos. Estas reações permitem obtenção de compostos relativamente simples ou com grande complexidade estrutural.

No contexto farmacológico os *4H*- piranos vem recebendo considerável atenção nos últimos anos devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas significativas que incluem atividade anticancerígena, anti-HIV, anti-inflamatória, antimalárica, antimicrobiana, entre outros.

Neste projeto, foi realizada a síntese, via reação multicomponente, de *4H*- piranos substituídos utilizando diferentes aldeídos e compostos 1,3-dicarbonílicos a fim de avaliar sua versatilidade reacional. Foi realizada uma avaliação da viabilidade técnica e econômica desta síntese, por meio de avaliação de custo para obtenção do produto com o objetivo de estudar sua aplicação industrial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura geral do pirano.....	01
Figura 2 – 4H-piranos biologicamente ativos.....	02
Figura 3–Estrutura de Inibidores da colinesterase derivados da tacrina.....	03
Figura 4 - Esquema comparativo entre sínteses lineares multietapas e RMC	03
Figura 5 – Reação genérica para síntese de 4H-piranos via MRC.....	05
Figura 6 – Síntese da neocaína a partir da Reação de Ugi.....	09
Figura 7 – Patentes referenciando as RMCs relacionadas a fármacos.....	10
Figura 8 – Síntese 2-amino-3-ciano-4H-pirano catalisada por carbonato de amônio.....	13
Figura 9 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirano-3-carbonitrila.....	15
Figura 10 – Esquema da reação multicomponente para síntese do 4H-pirano.....	15
Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do bruto reacional.....	16
Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto cristalizado.....	16
Figura 13 – Mecanismo adaptado para a formação da 4H-piridina via Oxidação-aromatização. (REDDY R.T. <i>et al.</i> 2012).....	17
Figura 14 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto etil 6-amino-5-ciano-2,4-difenil-4H-pirano-3-carboxilato de etila em.....	18
Figura 15 – Mecanismo para formação do 4H-pirano.....	19
Figura 16 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto etil 6-amino-5-ciano-2,4-difenil-4H-pirano-3-carboxilato de etila.....	20
Figura 17 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do etil 6-amino-5-ciano-2-metil-4-fenil-4H-pyran-3-carboxilato de etila.....	21
Figura 18 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do etil 6-amino-5-ciano-4-(4-nitrofenil)-2-fenil-4H-pyran-3-carboxilato de etila.....	22
Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do intermediário.....	23

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
2.1- GERAL	5
2.2- ESPECÍFICOS	5
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
3.1 – SÍNTESE DE 4H-PIRANOS	6
3.1.1 - <i>Catálise Homogênea na síntese de 4H-piranos</i>	7
3.1.2 - <i>Catálise bifásica na síntese de 4H-piranos</i>	8
3.1.3 - <i>Catálise Heterogênea na síntese de 4H-piranos</i>	9
3.2 – REAÇÕES MULTICOMPONENTES	10
4. METODOLOGIA	12
4.1 - REAGENTES E SOLVENTES	12
4.2 - MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS	12
4.3 - MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO	12
4.4 – PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DE 4H-PIRANOS:	12
4.2 – PARÂMETROS VARIADOS:	13
-5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	13
5.1 –SÍNTESE 1: RMC UTILIZANDO ETANOL E DIMEDONA	14
5.2 –SÍNTESE 2: RMC UTILIZANDO ETANOL E BENZOILACETATO DE ETILA	15
5.4 – SÍNTESE 4: RMC UTILIZANDO ACETONITRILA E BENZOILACETATO DE ETILA SOB REFLUXO	20
5.5 – SÍNTESE 8: RMC UTILIZANDO HIDRÓXIDO DE SÓDIO E ÁGUA	21
5.4 –SÍNTESE 5 E 6: RMC VARIANDO O ALDEÍDO E O COMPOSTO 1,3-DICARBONÍLICO 22	
5.5 –SÍNTESE 7: RMC VARIANDO O COMPOSTO 1,3-DICARBONÍLICO	23
6. AVALIAÇÃO DE CUSTO	24
6.1- CÁLCULO PARA SÍNTESE DO ETHYL 6-AMINO-5-CIANO-2,4-DIFENIL-4H-PIRANO-3-CARBOXILATO DE ETILA:	24
7. CONCLUSÕES	25
8. REFERÊNCIAS	26

1. INTRODUÇÃO

Os piranos são definidos pela presença de um anel heterocíclico de seis membros consistindo em cinco átomos de carbono e um oxigênio e contendo duas duplas ligações em sua estrutura (Figura 1). Existem dois isômeros desse composto, o *2H*-pirano onde o carbono saturado está localizado no carbono 2 e o *4H*-pirano onde o carbono saturado encontra-se no carbono 4 (DRYGINA *et al.*, 1983).



Figura 1 – Estrutura geral do *4H*-pirano e *2H*-pirano respectivamente.

Os piranos constituem uma classe importante de compostos orgânicos naturais, com atividades biológicas importantes. Tais moléculas são alvo de interesse em pesquisas devido a diversas atividades, como inibição da tirosinase (KANG *et al.*, 2009), enzima responsável pelo distúrbio pigmentar de pele (melasma), possuem atividade anti-influenza e agentes citotóxicos (SMITH *et al.*, 1997). Dentre os derivados dos piranos destacam-se os *4H*-piranos e os *4H*-benzopiranos, por demonstrarem atividades antitumorais, antioxidantes, antibacterianas, antifúngicas, anticoagulantes (ANDREANI, 1960; BONSIGNORE, 1993). Além disso, possuem uma ampla gama de aplicações como potenciadores cognitivos utilizados no tratamento de doenças neurodegenerativas, doenças de Parkinson, Alzheimer, AIDS, entre outras (URBAHNS *et al.*, 2003; BANERJEE *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2012; ROMDHANE; 2013).

A figura 2 exemplifica os 2-amino-3-ciano-4*H*-piranos biologicamente ativos, que possuem ação anticancerígena e bactericida e antirreumática.

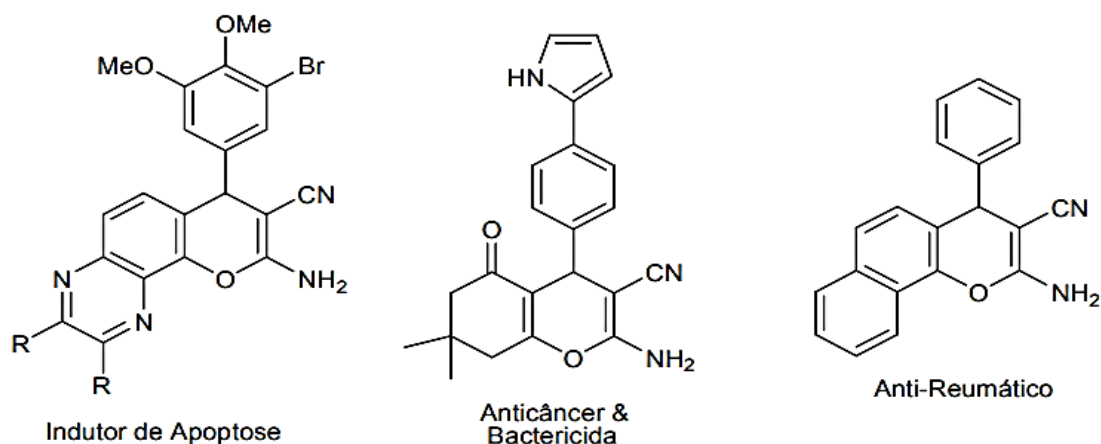


Figura 2 – Derivados biologicamente ativos de 4*H*-pirano.

Dentre as doenças neurodegenerativas mencionadas estudos recentes estão sendo realizados empregando 4*H*-pirano como composto intermediário na obtenção de moléculas que possuem como objetivo o tratamento de Alzheimer.(MOHAMMAD *et al.*, 2017).

Uma das hipóteses de causa do Alzheimer seria a baixa disponibilidade do neurotransmissor acetilcolina no sistema nervoso central. Nesse sentido a utilização de inibidores da enzima colinesterase, responsável pela hidrólise da acetilcolina e consequentemente da sua baixa disponibilidade, são objeto de estudo importante. A tacrina é um fármaco que atua de maneira eficiente como agente inibidor da colinesterase, no entanto foi retirado do mercado devido aos efeitos colaterais e hepatotoxicidade.

A Figura 3 ilustra derivados da tacrina que possuem em sua estrutura o 4*H*-pirano.

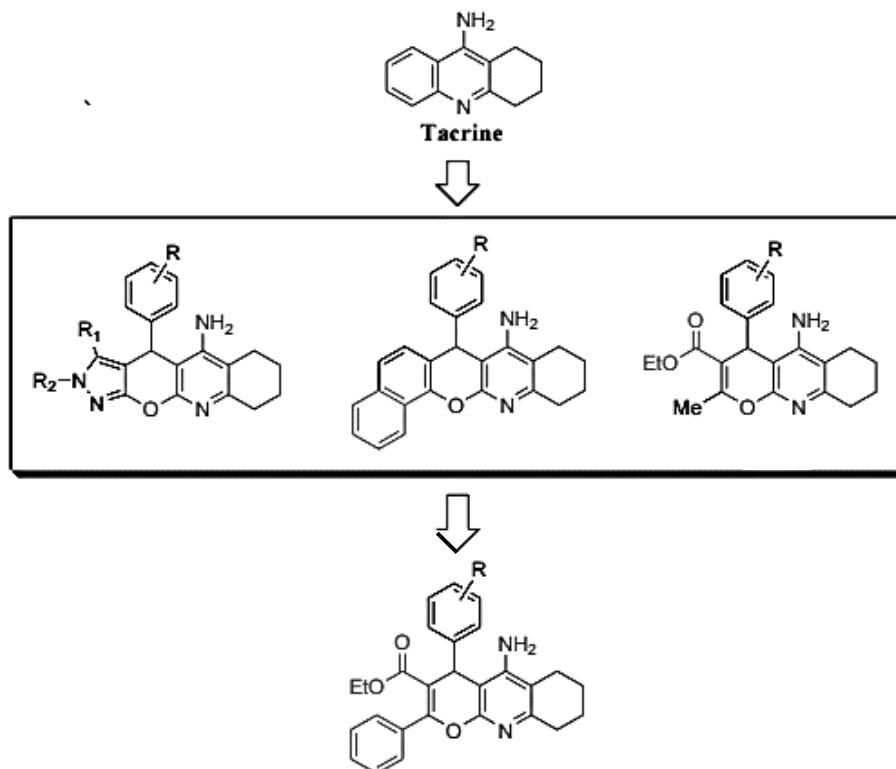


Figura 3–Estrutura de Inibidores da colinesterase derivados da tacrina.
(MOHAMMAD *et al.*, 2017).

Devido às suas consideráveis aplicações, há uma demanda de métodos sintéticos eficientes para produção de 4*H*-piranos. Pesquisas utilizando reações multicomponentes (RMC) para a síntese dessa classe de moléculas vem sendo desenvolvidas. Será abordado na revisão bibliográfica exemplos de metodologias utilizadas via reação multicomponente para a síntese de 4*H*-piranos.

As reações multicomponentes são definidas como quaisquer processos em que três ou mais reagentes são adicionados em um meio reacional originando um produto que possua fragmentos dos reagentes de partida. Essas reações são consideradas processos atômicamente eficientes, com baixa geração de resíduos e simples em termos operacionais, sendo uma ferramenta valiosa para a obtenção do produto de interesse de maneira direta, a partir de substratos simples e baratos.

As RMCs apresentam vantagens sobre as sínteses lineares convencionais (multietapas) em termos de velocidade, diversidade e eficiência, tornando-as relevantes na síntese de muitos fármacos (ADHIKARI et al.,2012).

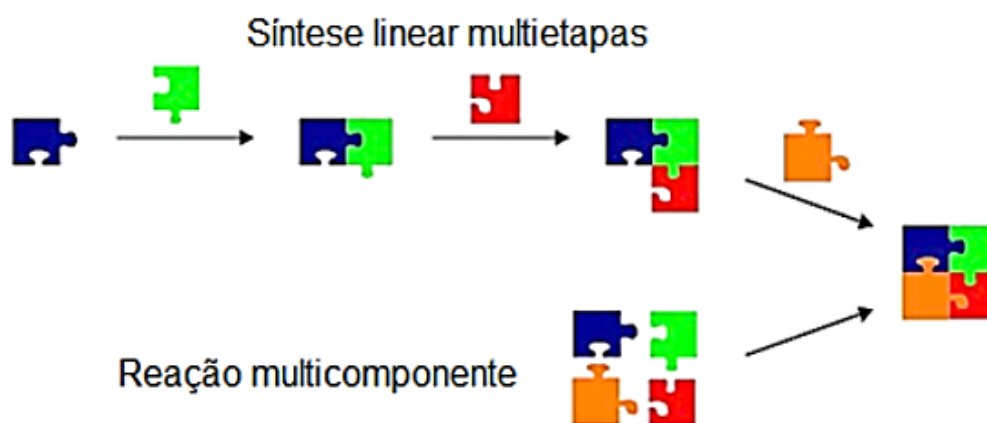


Figura 4 - Esquema comparativo entre sínteses lineares multietapas e RMC (VON WANGELIN, 2003).

2. OBJETIVOS

2.1- GERAL

Realizar a síntese de 4H-Piranos via reação multicomponente, para obtenção de compostos com promissora atividade biológica.

2.2- ESPECÍFICOS

- Proposta de uma metodologia para a síntese de 4H-piranos com variação estrutural.
- Caracterização dos compostos sintetizados.
- Avaliação de custos e aplicabilidade industrial.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 – SÍNTESE DE 4H-PIRANOS

A metodologia utilizando MRC abordada pela literatura para a preparação do anel 4H-pirano basicamente se dá pela reação entre aldeído, malononitrila, geralmente compostos 1,3-dicarbonílicos, solvente e catalisador.

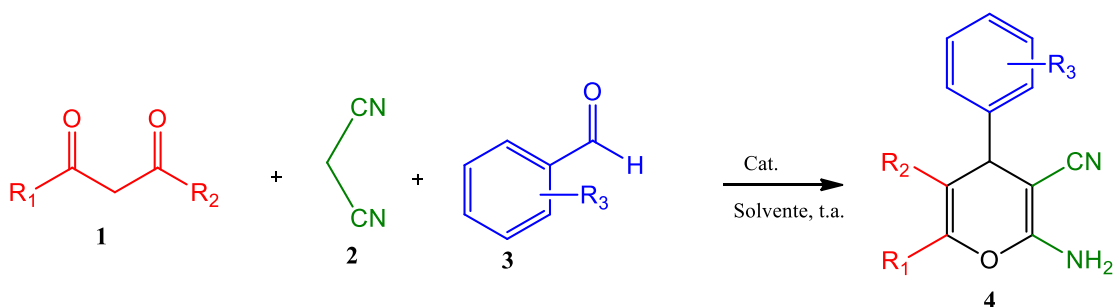


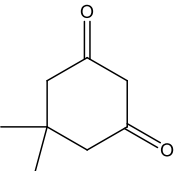
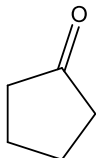
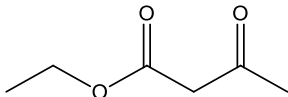
Figura 5 – Reação genérica para síntese de 4H-piranos via MRC.

Essas reações podem ser promovidas por diversos tipos de catalisadores. Serão abordados a seguir exemplos da literatura para a síntese de 2-amino-3-ciano-4H-Piranos, variando o composto **1**, solvente, catalisador homogêneo, heterogêneo ou bifásico, e seus respectivos rendimentos.

3.1.1 - Catálise Homogênea na síntese de 4H-piranos

Na catálise homogênea, o catalisador forma um sistema monofásico com os reagentes. Como observar-se na Tabela 1, as sínteses relatadas apresentam bons rendimentos, no entanto as condições operacionais geralmente necessitam de temperaturas mais elevadas. A desvantagem desse tipo de catálise está na dificuldade de separação do catalisador ao término da reação e sua posterior utilização.

Tabela 1- Reações para síntese de 4H-Piranos utilizando catálise homogênea.

Reagente	Solvente	Catalisador	Rendimento	Referência
	Água (Refluxo)	DBU	85-92%	KHURANA et al., 2014
	Etanol (Refluxo)	Piperidida Et ₃ N	72-88%	SAMIR et al., 2016
	Sem solvente (t.a.)	Piperazina	88-96%	AMIRNEJAD et al., 2013

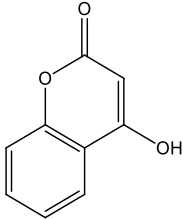
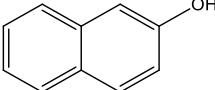
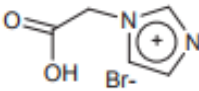
3.1.2 - Catálise bifásica na síntese de 4H-piranos

A catálise bifásica (líquido-líquido), em princípio, agrupa as vantagens da catálise homogênea e da heterogênea. O conceito da catálise bifásica implica em que o catalisador molecular seja solúvel em uma fase (polar, por exemplo) enquanto que os substratos e/ou produtos sejam solúveis em outra fase (apolar, por exemplo). No final do processo ocorre a separação das fases, o catalisador encontra-se dissolvido em uma delas e os produtos em outra, o que facilita a reutilização dos catalisadores, bem como a separação dos produtos. Dentre os diversos processos de catálise bifásica, recentemente, os compostos denominados líquidos iônicos ou sais fundidos vêm sendo empregados com grande sucesso em processos catalíticos (DUPONT, 2000).

Na Tabela 2 podem-se observar exemplos de 4H-piranos sintetizados com bons rendimentos e sem utilização de solvente originando uma síntese vantajosa ambientalmente.

Entretanto, nesse tipo de catálise alguns parâmetros importantes devem ser ponderados e estudados previamente, como a solubilidade do produto, reagentes e do catalisador.

Tabela 2- Reações para síntese de 4H-Piranos utilizando catálise bifásica.

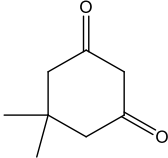
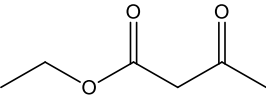
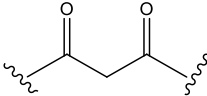
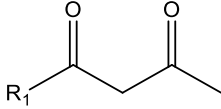
Reagente	Solvente	Catalisador	Rendimento	Referência
	Sem solvente t.a.	[DBU][Ac]	89-95%	PATEL et al., 2016
	Sem solvente (110°C)		82-94%	MOOSAVI- ZARE et al., 2014

3.1.3 - Catálise Heterogênea na síntese de 4H-piranos

Na catálise Heterogênea, o catalisador encontra-se em uma fase diferente dos reagentes (geralmente o catalisador está em fase sólida, enquanto que os reagentes estão em fase líquida). As principais vantagens da catálise Heterogênea são: facilidade operacional, maior intervalo de temperatura, menor esforço na separação de produtos dos catalisadores sólidos e maior seletividade.

A utilização de catalisador Heterogêneo na síntese de 4H-piranos está representada na Tabela 3, e pode-se observar que as temperaturas de reação são baixas ou até mesmo à temperatura ambiente, que apresentam bons rendimentos e um número maior de exemplos relatados.

Tabela 3 - Reações para síntese de 4H-Piranos utilizando catálise heterogênea.

Reagente	Solvente	Catalisador	Rendimento	Referência
	Água 70°C	Aminopropila- Sílica gel	87-96%	JOSHI <i>et al.</i> 2014
	Etanol (refluxo)	Metassilicato de cobre	83-92%	HERAVI <i>et al.</i> 2009
	Água t.a.	FeNi ₃ -SiO ₂	91-98%	NASSERI <i>et al.</i> 2013
	Etanol t.a.	KF-Al ₂ O ₃	63-91%	KHARBANGAR <i>et al.</i> 2012

3.2 – REAÇÕES MULTICOMPONENTES

Uma síntese ideal não está relacionada apenas a bons rendimentos e à pureza do produto final, mas também a parâmetros econômicos e ambientais. A necessidade de processos químicos tornarem-se mais benignos em relação ao meio ambiente, atribui às reações multicomponentes (RMCs) fundamental importância. Tal destaque das RMCs se dá pelo fato destas reações apresentarem número reduzido de etapas, gerarem menos resíduos (fator ambiental) e terem uma maior eficiência de síntese (fator econômico) (ROCHA et al., 2008).

A reação de Ugi é um exemplo prático da aplicação de RMCs. Esta reação é definida genericamente sendo tetracomponente é conhecida pela condensação entre um ácido carboxílico, uma amina, um aldeído e uma isonitrila, sendo um método rápido e simples para preparação de derivados de α - aminoacilamidas. A reação de Ugi tricomponente é utilizada na síntese da neocaína, um importante anestésico local que pode ser sintetizado em uma única etapa com 2,6-dimetilfenil isonitrila, formaldeído e dietilamina – com rendimento de 78% (Figura 5) (LIU et al., 2012). Após essa síntese multicomponente, vários outros anestésicos análogos à neocaína foram desenvolvidos e comercializados por outras companhias farmacêuticas (DÖMLING et al., 2000).

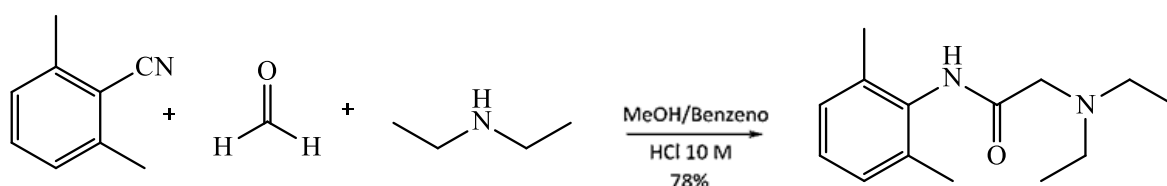


Figura 6 – Síntese da neocaína a partir da Reação de Ugi.

A Figura 7 refere-se a um gráfico retirado da base *Web of Science*, cujos parâmetros de pesquisa são: tópico “multicomponent reactions”, filtro “*pharmacology pharmacy*” e “*cheemistry medicinal*”.

Como pode-se observar no gráfico, há um crescimento no número de patentes nas áreas farmacológica e medicinal envolvendo RMCs. Os dados demonstram que essas classes de reações são aplicáveis industrialmente e viáveis economicamente.

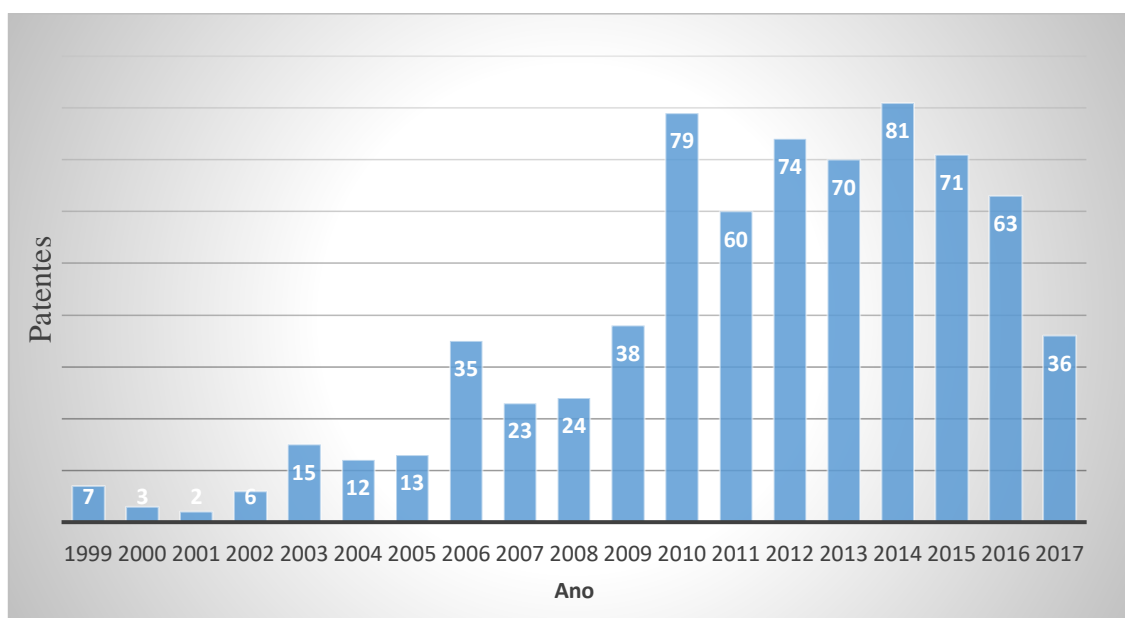


Figura 7 – Patentes referenciando as RMCs relacionadas a fármacos.

As RMCs representam uma ferramenta extremamente útil na síntese de compostos de naturezas diversas e complexidade estrutural variável. Estas reações vêm sendo aplicadas a uma variedade de compostos com grande funcionalidade, sendo de relevante importância na obtenção de compostos bioativos. Para aplicação na química medicinal, as RMCs ainda necessitam ser mais exploradas.

4. METODOLOGIA

4.1 - REAGENTES E SOLVENTES

Todos reagentes e solventes utilizados nesse trabalho foram obtidos comercialmente, e, quando necessário, foram realizados métodos de purificação que serão descritos. Benzaldeído foi destilado sob pressão reduzida.

4.2 - MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se sílica gel 60 F254 com revelador para UV, utilizando como reveladores iodo e luz UV.

4.3 - MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO

Foram obtidos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (^1H RMN) no aparelho Bruker 400 MHz, empregando-se CDCl_3 como solvente. Os deslocamentos químicos foram expressos em partes por milhão (ppm) e foi utilizada padronização interna dos mesmos pelo sinal do tetrametilsilano (TMS). A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros foi indicada segundo a convenção: s (singleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), dd (duplete de duplete), sl (sinal largo) e m (multiplete). As constantes de acoplamento (J) foram expressas em hertz (Hz).

4.4 – PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DE 4H-PIRANOS:

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1mmol de malononitrila, 1 mmol de benzaldeído, 1 mmol de benzoilacetato de etila, 20mol% de carbonato de amônio, 3 mL de etanol, a mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente, por 24h.

Para a síntese utilizando hidróxido de sódio, o procedimento foi: em um balão volumétrico foi adicionado 1mmol de malononitrila, 1 mmol de benzaldeído, 1mmol de acetoacetato de etila e 5mL de água. Após 5 minutos de agitação foram adicionados 15 mL de solução de hidróxido de sódio (4 equivalentes). A reação foi acompanhada por CCD até o consumo do reagente de partida (acetoacetato de etila), Após o término do tempo reacional, foi adicionado 15mL de solução saturada de NaCl sob agitação por 30 minutos, em seguida o sólido foi filtrado e lavado com água.

4.2 – PARÂMETROS VARIADOS:

Conforme a Tabela 4 foram variados os seguintes parâmetros nas reações multicomponentes:

Tabela 4 – Parâmetros avaliados nas reações estudadas.

Síntese	1,3 Dicarbonílico	Solvente	Aldeído(R-CHO)	Base	Temperatura
1	Dimedona	EtOH	Ph	(NH ₄) ₂ CO ₃	t.a.
2	Benzoil acetato de etila	EtOH	Ph	(NH ₄) ₂ CO ₃	t.a.
3	Benzoil acetato de etila	MeCN	Ph	(NH ₄) ₂ CO ₃	t.a.
4	Benzoil acetato de etila	MeCN	Ph	(NH ₄) ₂ CO ₃	refluxo
5	Benzoil acetato de etila	MeCN	4-NO ₂ Ph	(NH ₄) ₂ CO ₃	t.a.
6	Benzoil acetato de etila	MeCN	4-N,N(CH ₃) ₂ Ph	(NH ₄) ₂ CO ₃	t.a.
7	4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila	MeCN	Ph	(NH ₄) ₂ CO ₃	t.a.
8	acetoacetato de metila	EtOH	Ph	NaOH	t.a

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para obtenção dos 4*H*-Piranos, foram testados e avaliados três tipos de solventes, a temperatura reacional e empregando como catalisador $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$. Posteriormente, foram preparados os 4*H*-piranos variando o aldeído e o composto 1,3-dicarbonílico. Cada uma destas etapas será discutida separadamente a seguir:

5.1 – SÍNTESE 1: RMC UTILIZANDO ETANOL E DIMEDONA

A síntese de 4*H*-piranos utilizando dimedona e etanol é bem conhecida pela literatura. A fim de verificar sua reprodutibilidade, a reação foi testada utilizando-se a dimedona (5) como composto 1,3-dicarbonílico, a malononitrila (2) e o benzaldeído (6).

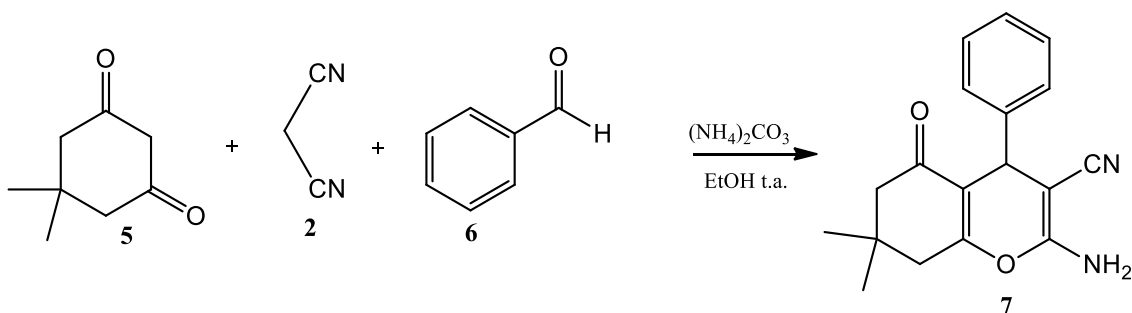


Figura 8 – Síntese 2-amino-3-ciano-4*H*-pirano catalisada por carbonato de amônio.

O produto obtido foi um sólido branco e o rendimento foi de 86,6%. A caracterização do produto foi realizada via análises de espectroscopia no RMN ^1H . No espectro de RMN de hidrogênio do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4*H*-pirano-3-carbonitrila, nota-se o aparecimento de dois singletos em 1,07 ppm e 1,14 ppm referentes aos hidrogênios metílicos derivados da dimedona; dois dupletos em 2,25 ppm e 2,47 ppm. Em 4,42 ppm aparece um singlete referente ao hidrogênio benzílico; em 4,57 ppm visualiza-se um singlete referente aos hidrogênios do grupo NH_2 ; já na região dos aromáticos visualiza-se cinco hidrogênios representados através de dois multipletos nas regiões entre 7,21-7,33 ppm. Podemos ver esse espectro na Figura 9.

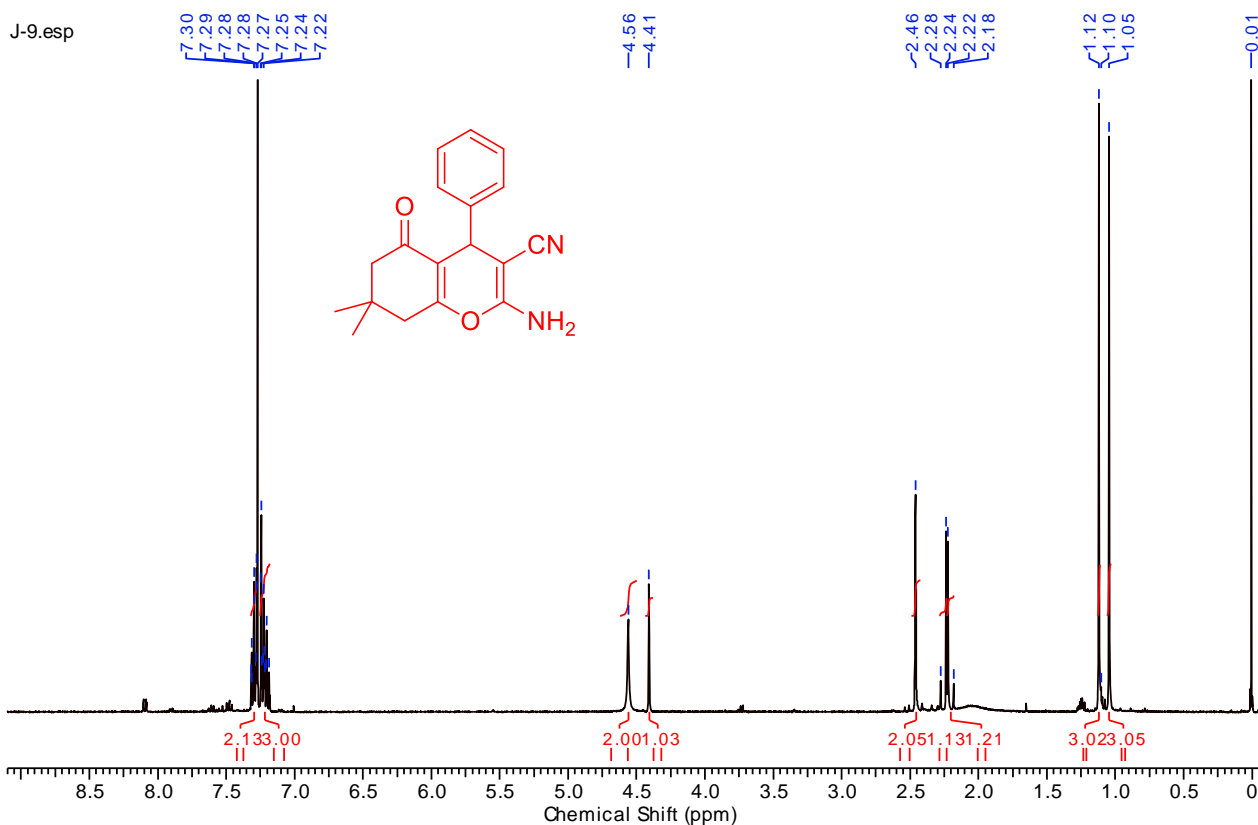


Figura 9 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirano-3-carbonitrila

5.2 – SÍNTESE 2: RMC UTILIZANDO ETANOL E BENZOILACETATO DE ETILA

Buscando uma nova gama de 4H-piranos realizou-se a reação com o composto etil benzoil éster em etanol, nas condições reacionais descritas na metodologia.

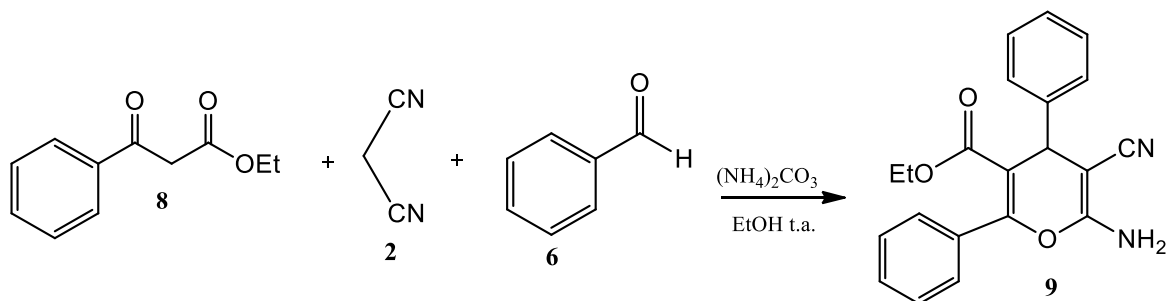


Figura 10 – Esquema da reação multicomponente para síntese do 4H-pirano

Contudo ao realizar a análise de RMN ^1H do bruto reacional observou-se uma mistura de produtos, como se pode verificar na figura abaixo.

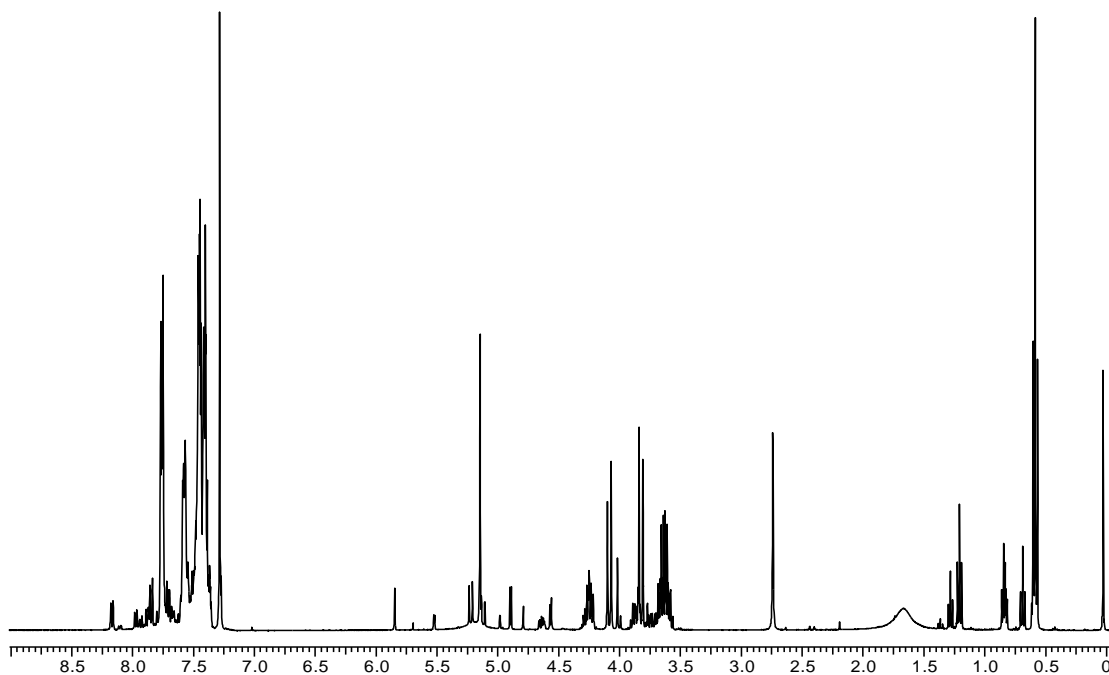


Figura 11 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do bruto reacional

O bruto foi então recristalizado. Analisando o sólido obtido, obteve-se o espectro de RMN ^1H representado na Figura 12.

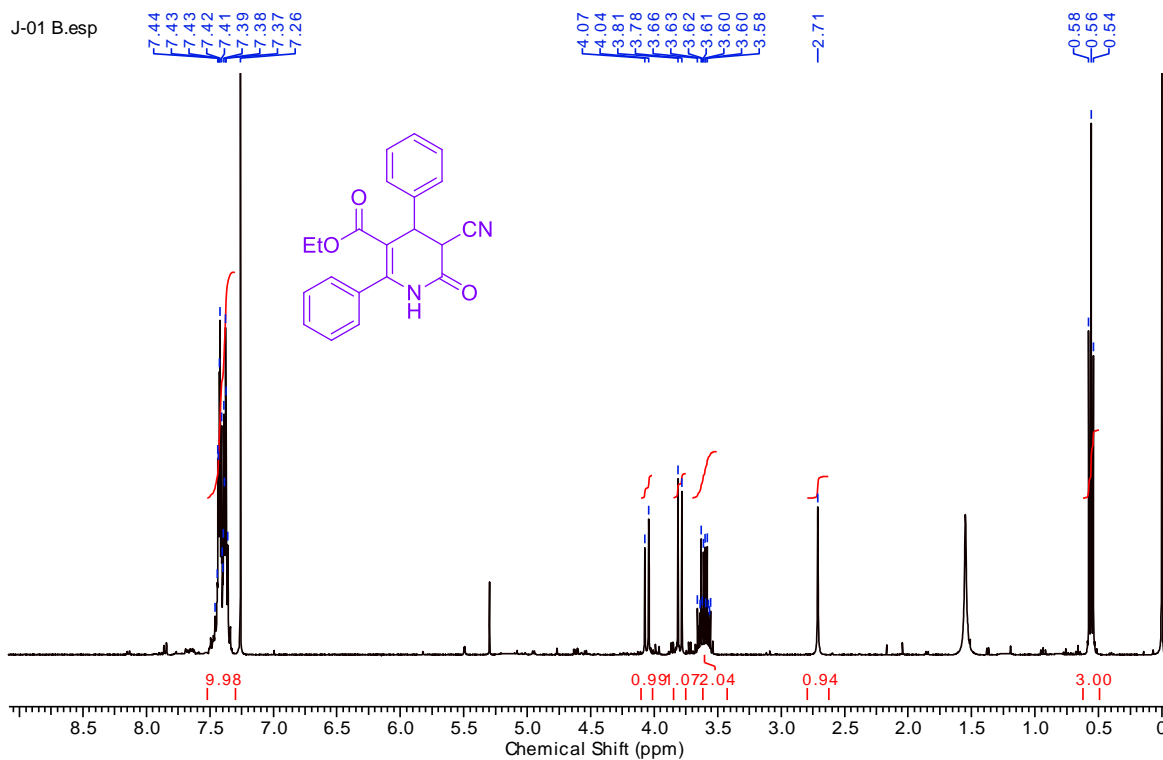


Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto cristalizado.

Acredita-se que o suposto produto formado seria 4*H*-piridina, e não o 4-*H* pirano, com rendimento aproximado de 8,2%. Uma teoria para explicar a formação de outro produto seria uma competição do solvente como nucleófilo. Na literatura o mecanismo proposto seria:

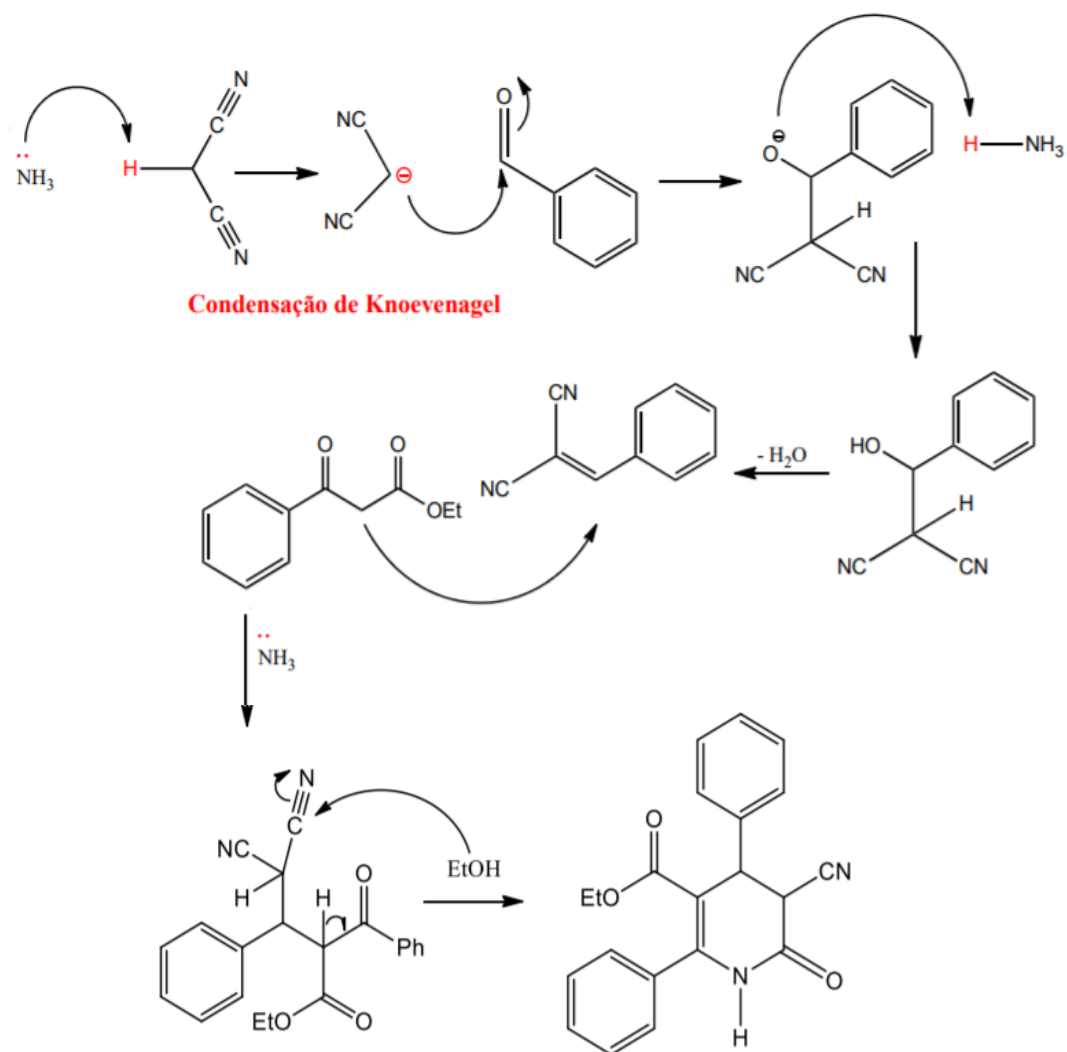


Figura 13 – Mecanismo adaptado para a formação da 4*H*-piridina via Oxidação-aromatização. (REDDY R.T. *et al.* 2012)

5.3 –SÍNTESE 3: RMC UTILIZANDO ACETONITRILA E BENZOILACETATO DE ETILA

Com o objetivo de impedir a formação de produtos intermediários o solvente foi substituído por acetonitrila, mantendo as condições reacionais descritas na metodologia. O produto obtido foi o 4-H pirano, sólido branco e o rendimento foi de 42,3%. A caracterização do produto foi realizada via análises de espectroscopia no RMN ^1H . No espectro de RMN de hidrogênio do etil 6-amino-5-ciano-2,4-difenil-4H-pirano-3-carboxilato, nota-se o aparecimento de um tripleto em 0,81 ppm e um quarteto em 3,85 ppm referentes aos hidrogênios do grupo etoxi do éster, um singlete em 4,58 ppm referente aos hidrogênios referente ao NH_2 , um singlete em 4,63 referente ao hidrogênio benzílico, já na região dos aromáticos visualiza-se os dez hidrogênios representados através de multipletos nas regiões entre 7,23-7,48 ppm. Podemos ver esse espectro na Figura 14.

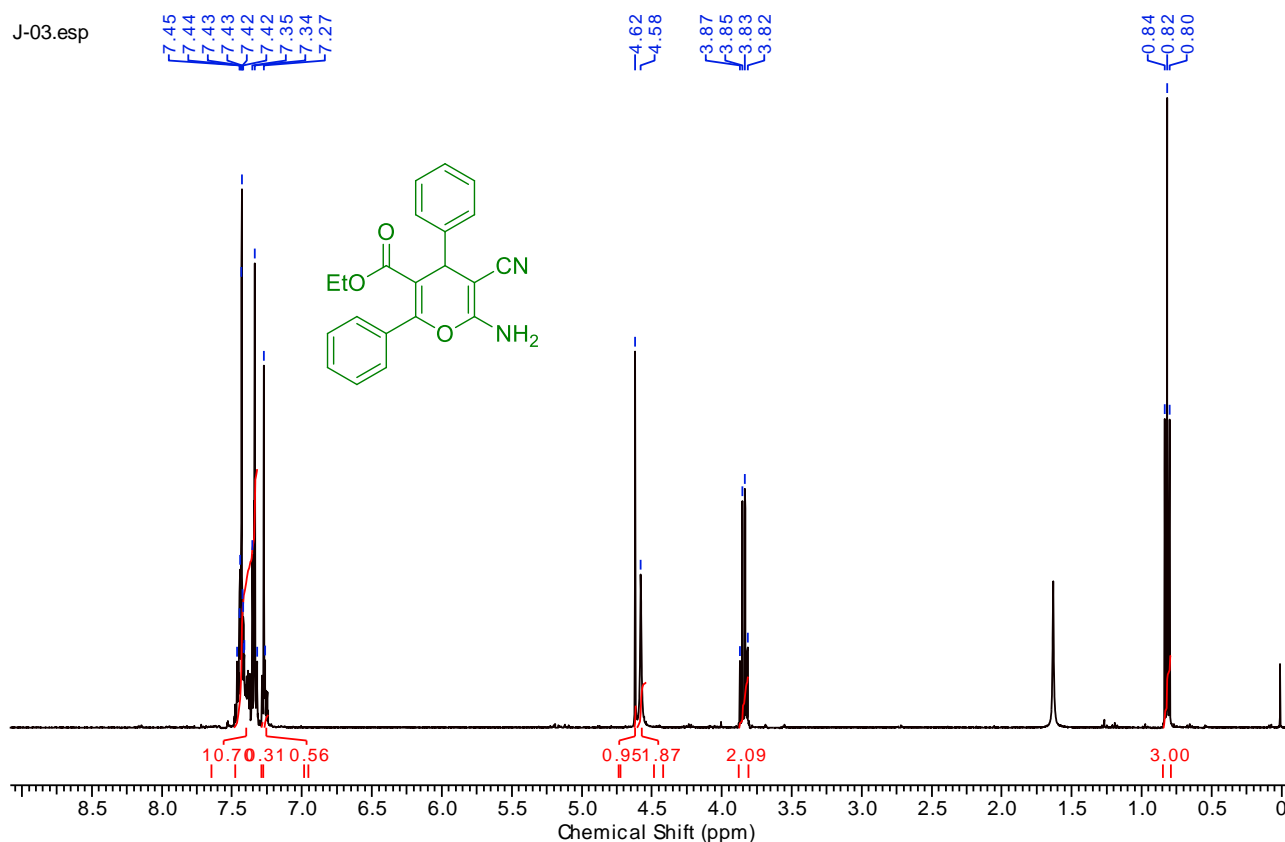


Figura 14 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto etil 6-amino-5-ciano-2,4-difenil-4H-pirano-3-carboxilato de etila

O mecanismo proposto para formação do 4*H*-pirano está descrito na figura 15.

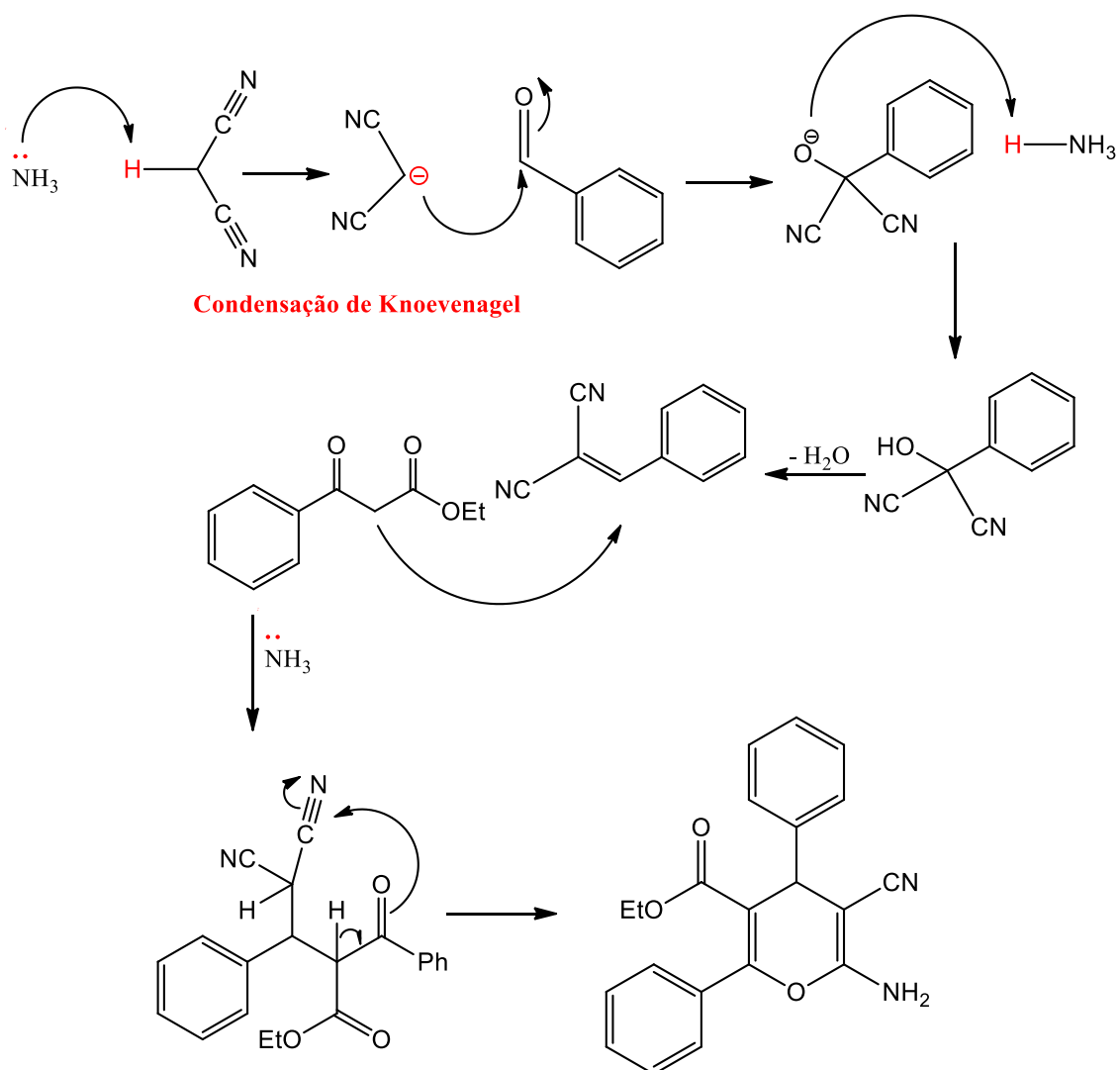


Figura 15 –Proposta mecânica para formação do 4*H*-pirano.

5.4 – SÍNTESE 4: RMC UTILIZANDO ACETONITRILA E BENZOILACETATO DE ETILA SOB REFLUXO

Visando otimizar as condições reacionais, foi realizada a síntese multicomponente descrita na metodologia utilizando como solvente acetonitrila e etil benzoil acetato, sob refluxo. O produto obtido foi um sólido branco, no entanto com rendimento de 12%. Acredita-se que a temperatura de alguma forma degrade os intermediários racionais, não favorecendo a formação dos produtos. Apesar do baixo rendimento, pode-se observar no espectro de RMN ^1H da Figura 16 que os sinais são característicos do produto.

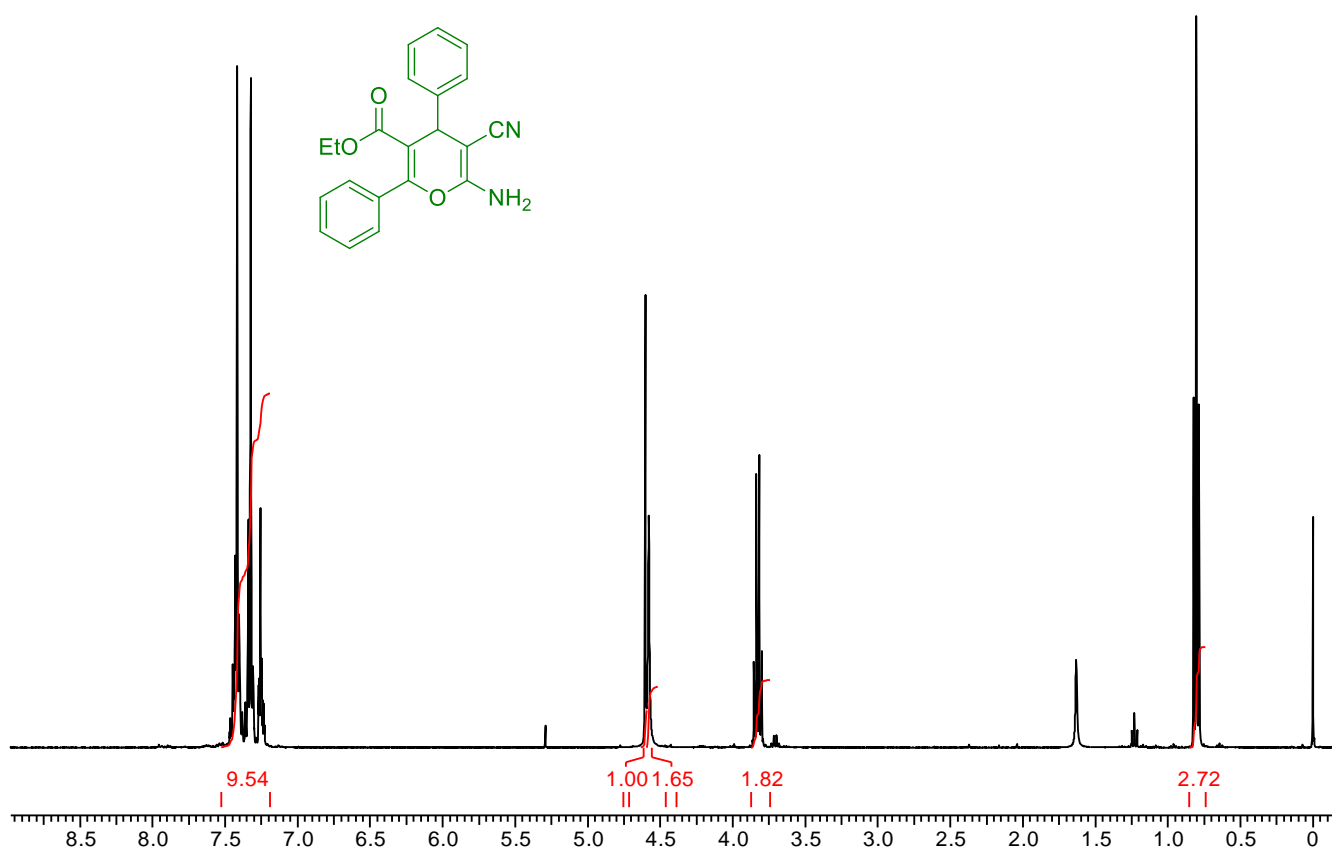


Figura 16 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto etil 6-amino-5-ciano-2,4-difenil-4H-pirano-3-carboxilato de etila.

5.5 – SÍNTESE 8: RMC UTILIZANDO HIDRÓXIDO DE SÓDIO E ÁGUA

Foi avaliado o emprego de hidróxido de sódio e água (PAGADALA R., et al, 2014) para a síntese multicomponente do 4H-pirano.

Obteve-se um sólido branco, com rendimento de 16%. A caracterização do produto foi realizada via análises de espectroscopia no RMN ^1H . No espectro de RMN de hidrogênio do etil 6-amino-5-ciano-2-metil-4-fenil-4H-piran-3-carboxilato de etila, nota-se o aparecimento de um triplo em 1,0 ppm e um quarteto em 4,07 ppm referente aos hidrogênios do grupo etoxi do éster, em 2,46 ppm um singlete referente ao drupo metil ligado ao pirano, em 4,41 ppm um singlete referente aos hidrogênios referente ao NH_2 , um singlete em 4,48 referente ao hidrogênio benzílico, já na região dos aromáticos visualiza-se os cinco hidrogênios representados através de multipletos nas regiões entre 7,16-7,33 ppm.

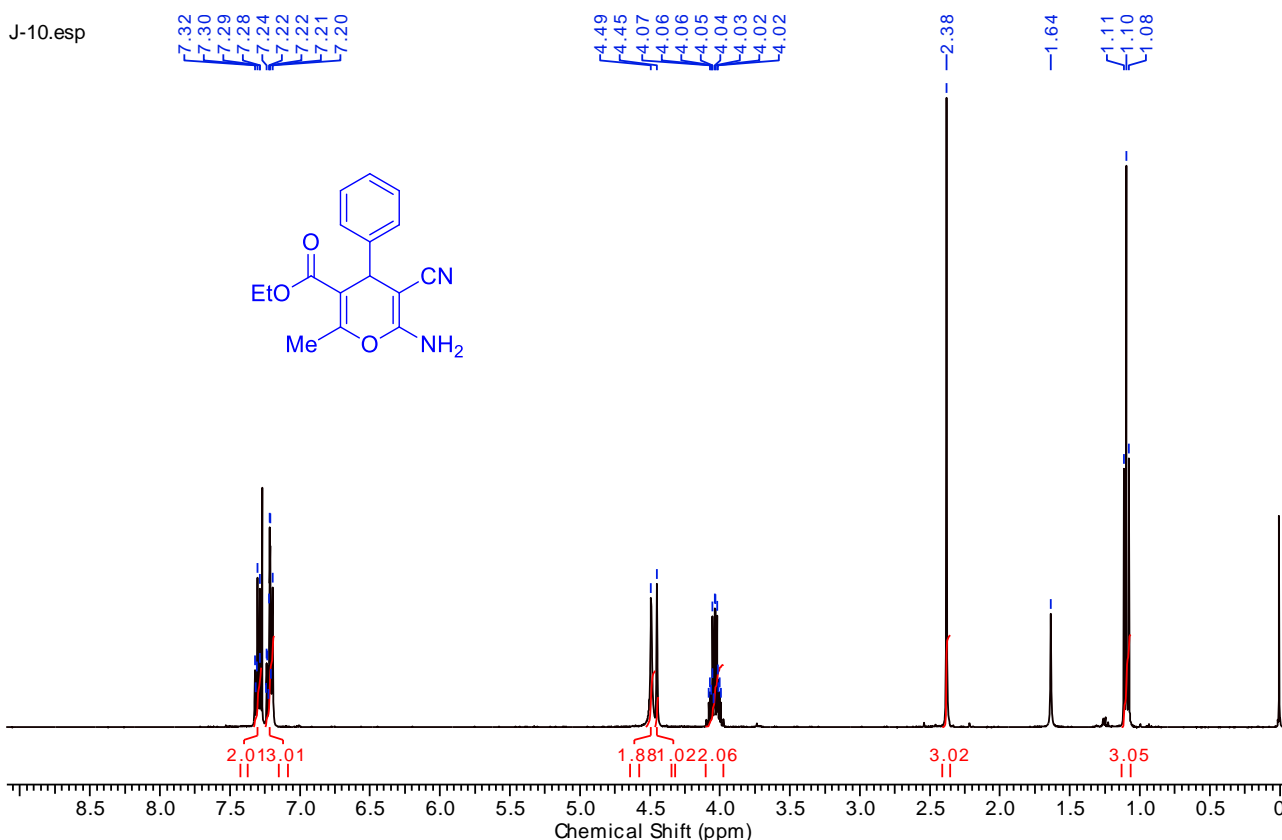


Figura 17 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do etil 6-amino-5-ciano-2-metil-4-fenil-4H-piran-3-carboxilato de etila

5.4 – SÍNTESE 5 E 6: RMC VARIANDO O ALDEÍDO E O COMPOSTO 1,3-DICARBONÍLICO

A condição utilizando como solvente acetonitrila e sob temperatura ambiente apresentou melhores rendimentos, foi então utilizada essas condições para avaliar a reprodutibilidade.

Quando variou-se o benzaldeído por 4-NO₂-benzaldeído, o produto formado foi um sólido amarelo, com rendimento de 42 % de rendimento. No espectro de RMN de hidrogênio do etil 6-amino-5-ciano-4-(4-nitrofenil)-2-fenil-4H-piran-3-carboxilato de etila, nota-se o aparecimento de um tripleto em 0,82 ppm referente aos três hidrogênios e um quarteto em 3,86 ppm referente aos dois hidrogênios do grupo etoxi, um singlete em 4,73 referente ao hidrogênio benzílico, um singlete em 4,84 ppm referente aos hidrogênios referente ao NH₂, já na região dos aromáticos visualiza-se os cinco hidrogênios representados através de multipletos nas regiões entre 7,33-7,52 ppm e em 8,24 ppm os hidrogênios *orto* e *meta*-nitro.

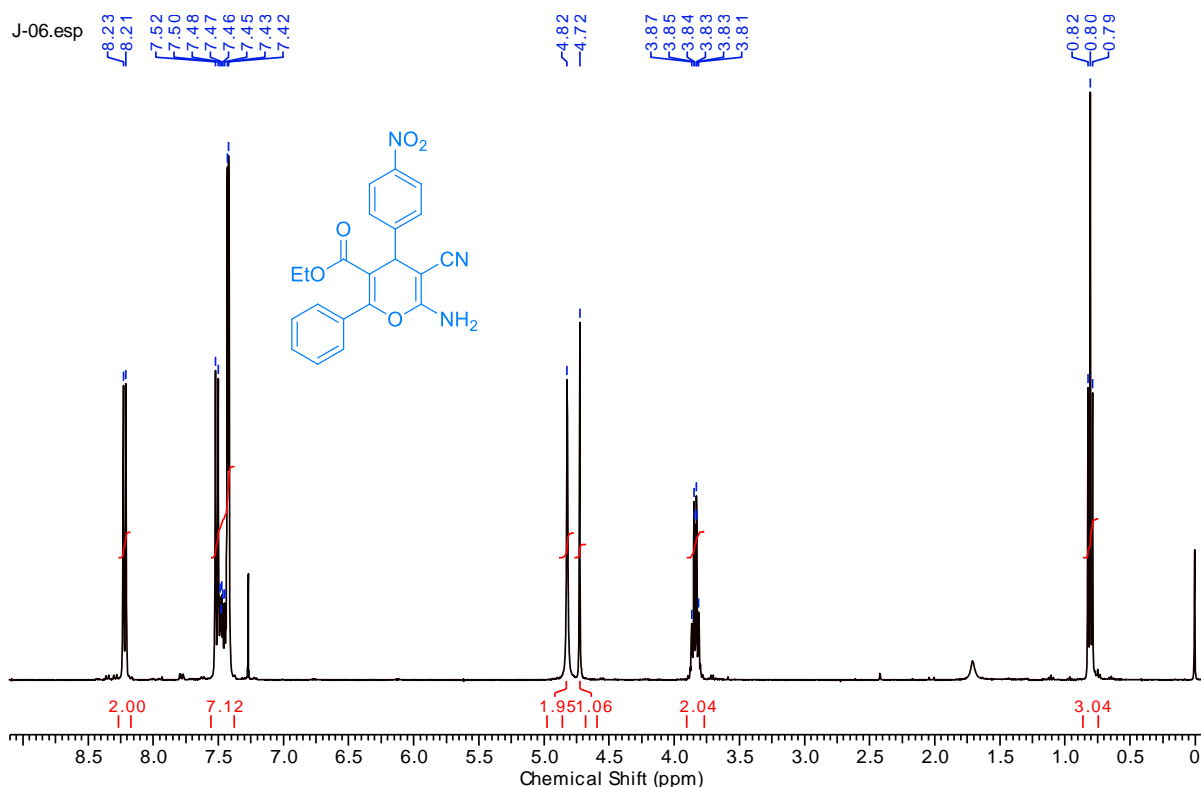


Figura 18 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do etil 6-amino-5-ciano-4-(4-nitrofenil)-2-fenil-4H-pirano-3-carboxilato de etila.

Na multicomponente utilizando o 4-(N,N-dimetilamino)benzaldeído o produto formado foi um sólido laranja. No espectro de RMN ^1H , no entanto, observou-se a formação do intermediário proposto no mecanismo da Figura 15. No espectro pode-se observar o aparecimento de um singleto em 3,18 ppm referente aos seis hidrogênios das metilas ligadas ao nitrogênio, um dubleto em 6,68 ppm referente aos dois hidrogênios em orto ao grupo N,N-dimetilamino, um singleto em 7,46 referente ao hidrogênio olefínico, um dubleto em 7,73 ppm referente aos dois hidrogênios em meta ao grupo N,N-dimetilamino.

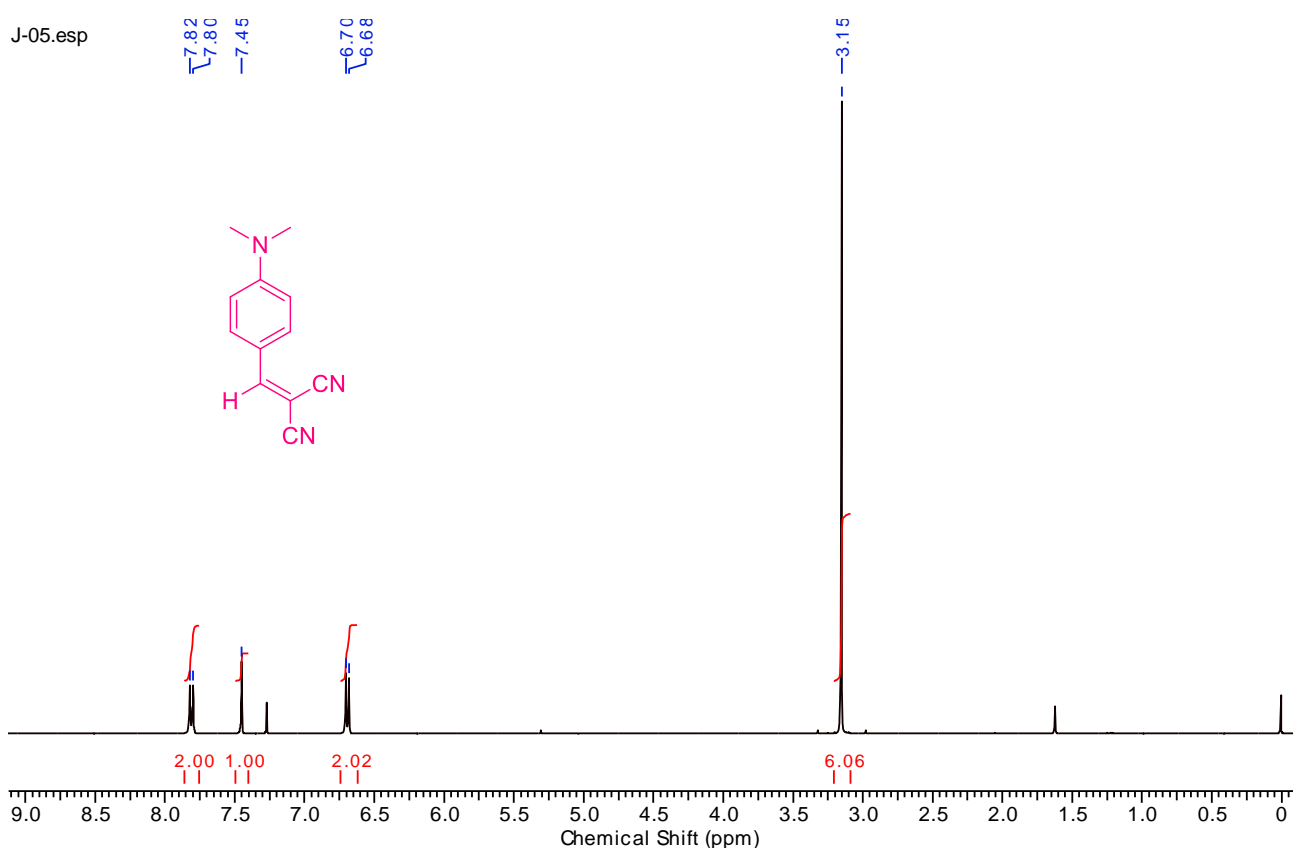


Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do intermediário formado.

5.5 – SÍNTESE 7: RMC VARIANDO O COMPOSTO 1,3-DICARBONÍLICO

Ao realizar a síntese utilizando como composto 1,3-dicarbonílico o 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila ocorreu a formação do sólido esperado, contudo não apresentou sinais do produto no espectro de RMN ^1H .

6. AVALIAÇÃO DE CUSTO

Este tópico apresenta uma estimativa do investimento necessário para produção de 1 quilograma de ethyl 6-amino-5-ciano-2,4-difenil-4H-pirano-3-carboxilato de etila sintetizado neste trabalho. Itens considerados básicos de laboratório, como espátulas, pinças, copos de Becker, balões volumétricos, por exemplo, e outros materiais, como água destilada não foram considerados nos custos apresentados.

6.1- Cálculo para síntese do ethyl 6-amino-5-ciano-2,4-difenil-4H-pirano-3-carboxilato de etila:

O cálculo para o custo referente à síntese de 1 quilograma de ethyl 6-amino-5-ciano-2,4-difenil-4H-pirano-3-carboxilato de etila está representado na Tabela 5. O valor de R\$ 2298,95 somente leva em consideração os reagentes.

A fim de exemplificar o Viread (fumarato de tenofovir desoproxila) utilizado para antirretrovirais para tratar pessoas com infecção pelo HIV-1 em adultos com 18 anos ou mais, tem um custo de R\$ 1874,45 por 30 comprimidos (250mg de tenofovir desoproxila).

Os valores foram retirados do site da Sigma-Aldrich e Synth.

Tabela 5 – Avaliação de custo da síntese do 4H-pirano

Reagente	Marca	Descrição pureza	Quantidade	Preço	Quantidade Utilizada	Custo na reação R\$
Carbonato de amônio	Synth	≥ 90%	250g	92,34	57,65g	21,30
Benzaldeído	Sigma	≥ 98%	500mL	1052,00	305mL	643,34
Malononitrila	Sigma	≥ 99%	500g	919,00	198g	363,92
Benzoil acetato de etila	Sigma	≥ 99%	1000mL	2818,00	519mL	1463,95
Acetonitrila	Sigma	≥ 99,8%	1000mL	644,00	10 mL	6,44
Custo total para produção de 1kg do produto						R\$ 2298,95

7. CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos propostos, foi realizada a síntese de 4*H*-piranos com variação estrutural. A reação multicomponente utilizando etil benzoil acetato como composto 1,3 – dicarbonílico, benzaldeído, malononitrila e como solvente acetonitrila, com rendimento de 42,3%, mostrou-se promissora.

A reação estudada nesse projeto ganha destaque devido ao seu custo, praticidade operacional e obtenção de produtos praticamente puros, no entanto, estudos posteriores são necessários a fim de otimizar os rendimentos.

8. REFERÊNCIAS

ANDREANI, L. L.; LAPI, E. Aspects and orientations of modern pharmacognosy. *Bollentino Chimico Farmaceutico*, v. 99, p. 583–586, 1960.

BANERJEE, S. *et al.* A green one-pot multicomponent synthesis of 4*H*-pyrans and polysubstituted aniline derivatives of biological, pharmacological, and optical applications using silica nanoparticles as reusable catalyst. *Tetrahedron Letters*, v. 52, p.1878-1881, 2011.

DEKAMIN, M.G. *et al.* Potassium phthalimide-N-oxyl: a novel, efficient, and simple organocatalyst for the one-pot three-component synthesis of various 2-amino-4*H*-chromene derivatives in water. *Tetrahedron*, v. 69, p.1074- 1085, 2013.

DOLLE, R. *et al.* Multicomponent reactions with isocyanides. *Journal of Combinatorial Chemistry*, v. 8, p. 597, 2006.

DRYGINA, O. V.; GARNOVSKII, A. D. 4*H*-pyrans (review). *Chemistry Of Heterocyclic Compounds*, v. 19, p.807-821, 1983.

DUPONT, J. Economia de átomos, engenharia molecular e catálise organometálica bifásica: conceitos moleculares para tecnologias limpas. *Quim. Nova*, v. 23, p. 827, 2000.

HERAVI, M. A.; SADEGHZADEH, S. M. *Synth. Commun.* v. 39, p. 3663, 2009.

JOSHI, V. M. *et al.* Novel one-pot synthesis of 4*H*-chromene derivatives using amino functionalized silica gel catalyst. *Chinese Chemical Letters*, v. 25, p. 455-458, 2014.

KANG, S.S. *et al.* Synthesis of tyrosinase inhibitory (4-oxo-4*H*-pyran-2-yl)acrylic acid ester derivatives *Med. Chem. Lett.*, v. 19, p. 188-191, 2009.

KHARBANGAR, I. *et al.* *Int. J. Org. Chem*, v. 2, p. 282, 2012.

KHURANA, J. M. *et al.* *Heterocycl. Chem*, v. 51, p. 618, 2014.

KONKOY C. *et al.* Chem. Abstr., v. 134, p. 29313, 2001.

LIU, H. *et al.* RMC synthesis of praziquantel derivatives. Chemical Biology & Drug Design, v. 29, p. 470, 2012.

MOOSAVI-ZARE, A. R. *et al.* Chem. Eng. J., v. 248, p. 122, 2014.

NASSERI, M. A. *et al.* Chem. Soc., v. 10, p. 1047, 2013.

PATEL, D. S.; *et al.* Chem. Soc., v. 20, p. 401, 2016.

REDDY R.T. *et al.* Montmorillonite K-10 mediated green synthesis of cyano pyridines: Their evaluation as potential inhibitors of PDE4. Eur. J. Med. Chem., v. 48, p. 265, 2012.

ROCHA, D. R. *et al.* Aspectos da síntese orgânica no desenvolvimento de métodos e de moléculas biologicamente ativas. Revista Processos Químicos, v. 2, p. 9, 2008.

SHEHAB, W. S., GHONEIM, A. A., Synthesis and biological activities of some fused pyran derivatives. Arabian Journal of Chemistry, v. 9, p. S966-S970, 2016.

SAMIR, E. M. *et al.* Open Access Library Journal., v. 3, p. 1, 2016.

SMITH P.W. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett., v. 7, p. 2239-2242, 1997;

URBAHNS, K. *et al.* 4-Phenyl-4H-pyrans as IKCa channel blockers. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 13, p. 2637-2639, 2003.

WANGELIN V. *et al.* M. Chem. Eur. J., v. 9, p. 4286, 2003.