



LAÍSA DO CARMO GOUVÊIA ALVARENGA

**ESTUDO DE POSSÍVEIS MECANISMOS DA REAÇÃO
MULTICOMPONENTE DE FORMAÇÃO DE 2-AMINO-3-
-CIANO-7,8-DIHIDRO-4H-CROMEN-5(6H)-ONAS E
ANÁLISE DE RMN TEÓRICO**

**LAVRAS-MG
2022**

LAÍSA DO CARMO GOUVÊIA ALVARENGA

**ESTUDO DE POSSÍVEIS MECANISMOS DA REAÇÃO MULTICOMPONENTE
DE FORMAÇÃO DE 2-AMINO-3-CIANO-7,8-DI-HIDRO-4H-CROMEN-
-5(6H)-ONAS E ANÁLISE DE RMN TEÓRICO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Engenharia Química, para a obtenção do título de Bacharel.

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

**LAVRAS-MG
2022**

LAÍSA DO CARMO GOUVÊIA ALVARENGA

**ESTUDO DE POSSÍVEIS MECANISMOS DA REAÇÃO MULTICOMPONENTE
DE FORMAÇÃO DE 2-AMINO-3-CIANO-7,8-DIHIDRO-4H-CROMEN-
-5(6H)-ONAS E ANÁLISE DE RMN TEÓRICO**

**STUDY OF POSSIBLE MECHANISMS OF THE MULTICOMPONENT
REACTION OF FORMATION OF 2-AMINO-3-CYANO-7,8-DIHYDRO-4H-
-CHROMEN-5(6H)-ONES AND THEORETICAL NMR ANALYSIS**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Engenharia Química, para a obtenção do título de Bacharel.

APROVADA em 19 de abril de 2022.
Dra. Barbara Sayuri Bellete UFLA
Dr. Sérgio Scherrer Thomasi UFLA
Dra. Suellen Mendonça Nascimento UFLA

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

**LAVRAS-MG
2022**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela saúde, força e determinação para enfrentar as dificuldades e por me permitir chegar até aqui.

Aos meus pais, por todo o carinho, incentivo, apoio e amor ao longo do curso. Sem eles, essa etapa não poderia ser concluída.

À Universidade Federal de Lavras, por me proporcionar a oportunidade de estudar nesta instituição de excelência e prestígio, e ingressar neste curso tão amplo, complexo e importante que é a engenharia química.

Ao corpo docente do departamento de engenharia química, por todo o suporte e ensinamentos que contribuíram para minha formação profissional. Me orgulho de ter sido guiada por professores tão éticos, sábios e competentes.

Ao meu orientador, Dr. Sérgio Scherrer Thomasi, pelo qual tenho grande admiração, estando presente em todos os momentos, esclarecendo minhas dúvidas, me ensinando e compartilhando seus conhecimentos com clareza. Agradeço pela atenção, paciência e tempo doado na elaboração deste trabalho.

À banca examinadora deste trabalho, por aceitarem avaliar e fazer parte desta etapa tão importante em minha vida.

A minha família, e em especial as minhas primas, Ingrid e Vanessa, que estão desde sempre comigo, por me ouvirem e acreditarem em mim.

Aos meus amigos da graduação, Bianca, Letícia, Polyanna, Rudiery, Thatielle e Thaynara, por todos os momentos juntos, risos, horas de estudo e conselhos compartilhados. Sou grata por ter feito amizades que me ajudaram a deixar a jornada mais leve e feliz.

As minhas amigas Alejandra, Ana Maria, Marcela e Mariana, pelas conversas, apoio, atenção e amor.

RESUMO

Reações multicomponentes são reações entre mais de dois reagentes, onde a maioria dos átomos iniciais são incorporados ao produto final desejado. Essas reações são amplamente utilizadas na química medicinal, já que podem dar origem a compostos com propriedades biológicas e farmacológicas relevantes. O objetivo deste trabalho foi propor mecanismos de reação para a síntese multicomponente dos compostos 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-onas. Além disso, simular e analisar espectros de RMN de hidrogênio de possíveis compostos dessa classe, a fim de descobrir qual molécula gera maior blindagem no átomo de hidrogênio, e assim, provavelmente, maior atividade biológica, utilizando o programa *NMR Simulator*. Dois diferentes mecanismos de formação foram obtidos e analisados, utilizando como reagentes os compostos aldeído, malononitrila e dimedona. A viabilidade dos mecanismos depende de sua energia de ativação, pois aquele que tiver menor energia será o caminho mais adequado para a síntese. Em relação aos espectros de RMN simulados, concluiu-se que o anel aromático completamente substituído com grupamentos amino, nas posições *orto* e *para*, é o que causa a maior blindagem no hidrogênio em posição 4 do sistema cíclico cromen-5(6H)-ona, enquanto o que possui os grupamentos nitro, nessas mesmas condições, é o que causa a menor blindagem. Foi proposto que futuramente sejam feitos estudos mais aprofundados por meio da química computacional, a fim de analisar a viabilidade dos mecanismos e verificar se a molécula que causa a maior blindagem será de fato a com maior atividade biológica.

Palavras-chave: Reações multicomponentes. 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-onas. RMN.

ABSTRACT

Multicomponent reactions are reactions between more than two reactants, where most of the initial atoms are incorporated into the desired end product. These reactions are widely used in medicinal chemistry, as they can form compounds with relevant biological and pharmacological properties. This work aimed to propose reaction mechanisms for the multicomponent synthesis of the compounds 2-amino-3-cyano-7,8-dihydro-4H-chromen-5(6H)-ones. Also, to simulate and analyze hydrogen NMR spectra of possible compounds of this class, in order to find out which molecule generates greater shielding in the hydrogen atom, and thus, probably, greater biological activity, using the NMR Simulator program. Two different formation mechanisms were obtained and analyzed, using aldehyde, malononitrile and dimedone compounds as reagents. The viability of the mechanisms depends on their activation energy, since the one with the lowest energy will be the most suitable path for the synthesis. Regarding the simulated NMR spectra, it was concluded that the aromatic ring completely substituted with amino groups, in the ortho and para positions, is the one that causes the greatest shielding in the hydrogen in position 4 of the chromen-5(6H)-one cyclic system, while the one with the nitro groups, in these same conditions, is the one that causes the least shielding. It was proposed that, in the future, more in-depth studies should be carried out through computational chemistry, in order to analyze the viability of the mechanisms and verify if the molecule that causes the greatest shielding will be in fact the one with the greatest biological activity.

Keywords: Multicomponent reactions. 2-amino-3-cyano-7,8-dihydro-4H-chromen-5(6H)-ones. NMR.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Analogia entre reações divergentes (sequenciais) e convergentes..... | 12 |
| Figura 2 – Reação de Strecker, envolvendo amônia, ácido cianídrico e acetaldeído, para dar origem a uma aminonitrila. | 13 |
| Figura 3 – Reação de Hantzsch, feita a partir da condensação de amônia, 2 equivalentes molares de acetoacetato de etila e 1 equivalente molar de acetaldeído, gerando uma 1,4-dihidropiridina. | 13 |
| Figura 4 – Reação tetracomponente de Ugi, para dar origem a derivados de α -aminoacilamidas por meio da condensação de um ácido carboxílico, uma amina, um aldeído e uma isonitrila. | 14 |
| Figura 5 – Mecanismo da reação de Ugi. | 15 |
| Figura 6 – Número de publicações sobre as reações multicomponentes entre o período de 1946 a 2016. | 16 |
| Figura 7 – Estrutura do agente antiplaquetário clopidogrel. | 17 |
| Figura 8 – Estrutura dos analgésicos opióides carfentanil, remifentanil e alfentanil. | 17 |
| Figura 9 – Estrutura do alcalóide indólico reserpina. | 17 |
| Figura 10 – Estrutura do alcalóide indólico hirsutina. | 18 |
| Figura 11 – Estrutura do medicamento Crixivan, inibidor de protease do HIV. | 19 |
| Figura 12 – Estrutura do antibiótico puromicina, sintetizado a partir da reação de Ugi. | 19 |
| Figura 13 – Estrutura do produto natural desmetildissidenina, o qual possui um epímero utilizado como anti-hipertensivo. | 19 |
| Figura 14 – Estruturas dos fármacos anifedipina (1), anlodipina (2) e clevidipina (3), utilizados como anti-hipertensivos. | 20 |
| Figura 15 – Calanólido A, composto bioativo natural que atua como anti-HIV. | 22 |
| Figura 16 – Hiperoxantona E, composto bioativo natural que possui função antitumoral. | 22 |
| Figura 17 – Ofioglonina, composto bioativo natural que possui função anti-hepatite B. | 23 |
| Figura 18 – Composto anticancerígeno. | 23 |
| Figura 19 – Composto antibacteriano. | 24 |
| Figura 20 – Composto antirreumático. | 24 |
| Figura 21 – Reação feita a 60°C, utilizando ácido úrico em etanol, para a síntese de dihidropirano-cromenos. | 25 |
| Figura 22 – Síntese do 2-amino-3-ciano-4H-piranos e piranos heterocíclicos anelados. | 26 |
| Figura 23 – Esquema geral da síntese dos compostos 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-ona (4) e 2-amino-3-ciano-4H-piranos (6). Síntese multicomponente a partir de derivados de aldeído (1), malononitrila (2), dimedona [5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona] (3), acetoacetato de etila (5)..... | 27 |
| Figura 24 – Diferentes padrões de substituição no anel aromáticos para as moléculas que foram feitos os espectros de RMN simulados em programa de computador. | 28 |
| Figura 25 – Duas rotas de mecanismo possíveis para a formação do sistema cíclico 2-Amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-ona. | 29 |
| Figura 26 – Condensação entre o composto malononitrila (2) e o aldeído (1) para dar origem ao intermediário “aldol”..... | 30 |
| Figura 27 – Desidratação do intermediário “aldol” para formar A. | 30 |
| Figura 28 – Estruturas de ressonância para o intermediário A. | 31 |
| Figura 29 – Formação do ânion enolato e ataque nucleofílico ao intermediário A para dar origem ao intermediário C. | 31 |
| Figura 30 – Formação de um ânion enolato e ataque nucleofílico a uma das nitrilas para dar origem ao intermediário D. | 32 |
| Figura 31 – Etapa final de formação do produto da reação multicomponente. | 32 |
| Figura 32 – Condensação de Knoevenagel entre o composto dimedona (3 - 5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona) e o aldeído (1) para formar o intermediário B. | 33 |
| Figura 33 – Estruturas de ressonância para o intermediário B. | 33 |
| Figura 34 – Ataque nucleofílico do composto malononitrila (2) ao intermediário B para formar o produto. | 34 |
| Figura 35 – Principais energias de ativação (E.A.) nas duas propostas de mecanismos estudadas neste trabalho. | 34 |
| Figura 36 – Um dos possíveis mecanismos de ação das moléculas da classe das 2-amino-3-ciano-7,8- | |

| | |
|--|----|
| dihidro-4H-cromen-5(6H)-onas. | 35 |
| Figura 37 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) para o composto 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-ona produzido a partir de benzaldeído. Simulado com o programa NMR Simulator. | 36 |
| Figura 38 – Valores do deslocamento químico para o átomo de hidrogênio (H-4) em função dos diferentes substituintes conectados ao anel aromático. | 37 |
| Figura 39 – Valores do deslocamento químico para o átomo de hidrogênio (H-4) em função da completa substituição das posições orto e para dos anéis aromáticos dos compostos 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-onas. | 38 |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2 OBJETIVOS..... | 10 |
| 3 REFERENCIAL TEÓRICO | 11 |
| 3.1 Reações Multicomponentes (RMCs) | 11 |
| 3.1.1 Exemplos de Reações Multicomponentes | 12 |
| 3.1.2 As Reações Multicomponentes na Química Medicinal..... | 15 |
| 3.1.3 Os Desafios das Reações Multicomponentes | 21 |
| 3.2 Piranos Heterocíclicos Anelados e 2-Amino-3-Ciano-4h-Piranos: definição, aplicações e exemplos..... | 21 |
| 3.3 Síntese de Piranos Heterocíclicos Anelados e 2-Amino-3-Ciano-4h-Piranos | 24 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS | 27 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 28 |
| 5.1 Possíveis Mecanismos para a Reação Multicomponente..... | 28 |
| 5.1.1 Primeira Proposta de Mecanismo | 29 |
| 5.1.2 Segunda Proposta de Mecanismo | 32 |
| 6 CONCLUSÃO | 38 |
| REFERÊNCIAS..... | 39 |

1 INTRODUÇÃO

A obtenção de novos compostos biologicamente ativos é um dos grandes desafios da química medicinal atual. Nesse contexto, as chamadas reações multicomponentes (RMCs) se apresentam como uma alternativa viável para a síntese de produtos com potencial farmacológico.

As reações na química orgânica podem ser classificadas de acordo com o número de reagentes existentes. As reações multicomponentes são aquelas feitas com no mínimo 3 reagentes, onde o produto final incorpora todos ou a maioria dos átomos dos reagentes iniciais. (ZARGANES-TZITZIKAS; CHANDGUDE; DÖMLING, 2015)

Essas reações se adequam aos princípios da química verde, uma vez que moléculas complexas podem ser obtidas utilizando reagentes simples e de fácil acesso, gerando menos resíduos, de maneira rápida e eficiente. (UGI; DÖMLING; HÖRL, 1994)

Aplicações das reações multicomponentes são de grande relevância na química medicinal. Exemplos incluem a reação de Passerini, em que é feita síntese da dihidropirimidina, a qual exerce um papel importante como bloqueadora do canal de cálcio; a reação de Mannich, importante para a síntese de alcalóides, os quais apresentam efeitos farmacológicos potentes (antimicrobianos, anticancerígenos, etc.), e muitas outras. (UGI; DÖMLING; HÖRL, 1994)

Ao levar em conta a importância de compostos biologicamente ativos, uma classe que se destaca é a dos 4H-piranos. Esses compostos, presentes em moléculas orgânicas naturais ou sintéticas, possuem propriedades antiinflamatórias, anti-HIV, anticâncer, antimicrobianas, entre outras (SANTOS, 2014). Dessa forma, o estudo e desenvolvimento de mecanismos de formação desse composto e seus derivados, por meio das RMCs, é de extrema importância na síntese orgânica para a obtenção de fármacos que auxiliam no tratamento de diversas doenças.

2 OBJETIVOS

Um dos objetivos futuros do laboratório de química orgânica da Universidade Federal de Lavras (UFLA) é sintetizar, através da síntese multicomponente, vários derivados de compostos 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-onas e 2-amino-3-ciano-4H-piranos. Em outro momento, essas substâncias passarão por testes biológicos

a serem definidos.

Assim, o objetivo do presente trabalho é propor, e comparar, diferentes mecanismos detalhados para como a síntese multicomponente dos compostos 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-onas poderiam ocorrer. E ainda, simular, através do programa *NMR Simulator*, os espectros de RMN de hidrogênio de possíveis compostos dessa classe, avaliando as diferenças nos deslocamento que diferentes grupos conectados aos anéis aromáticos provocam no espectro, especialmente sobre o hidrogênio H-4 (importante no mecanismo de ação dessas moléculas), uma vez que essas diferenças possuem grande impacto na atividade biológicas dessas substâncias.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Reações Multicomponentes (RMCs)

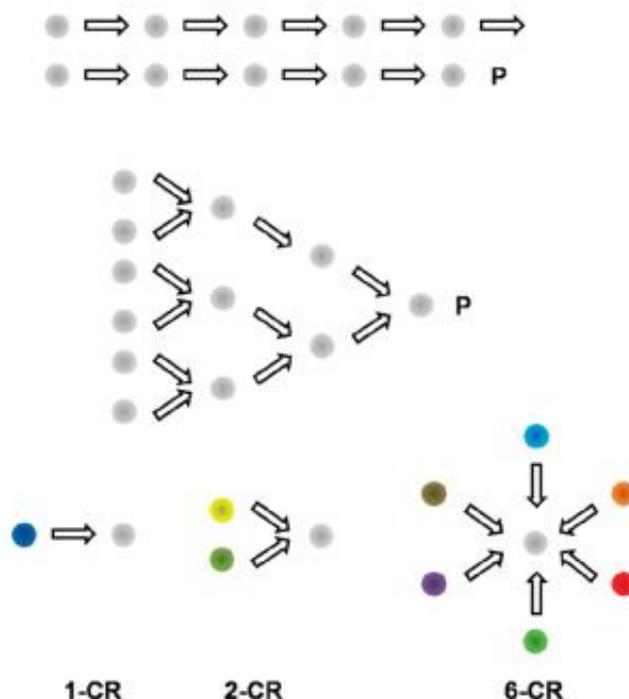
As reações multicomponentes (RMCs) são reações que envolvem 3 ou mais reagentes, e dão origem a um produto que contenha a maioria, ou até mesmo todos, elementos dos reagentes utilizados (CARIOU; CLARKSON; SHIPMAN, 2008). Essas reações são chamadas de reações *one-pot*, pois são realizadas em único recipiente, o que possibilita que ocorram em menos tempo e com menos desperdício de reagentes químicos (HAYASHI, 2016).

Tais características demonstram como as RMCs desempenham um papel importante no contexto da química verde, isto é, a química que visa reduzir ou eliminar o uso e geração de substâncias prejudiciais à saúde e ao meio ambiente (ANASTAS; WARNER, 1998). Essas reações apresentam uma boa eficiência devido à maior facilidade com que são executadas, já que são reações *one-pot* e o produto não precisa passar por múltiplas etapas sequenciais para ser obtido, além de não ser necessário equipamentos ou condições especiais (como atmosfera inerte ou presença de catalisadores) para que as reações ocorram (NEOCHORITIS et al., 2020). Além disso, as RMCs também apresentam como vantagem a economia de átomos, pois ocorre a incorporação do maior número de átomos possíveis dos reagentes ao produto final, a qual é um dos princípios da química verde (LENARDÃO et al., 2003).

Na Figura 1, pode-se observar que as reações de síntese em várias etapas podem ser divergentes ou convergentes, sendo que reações divergentes geram diversos produtos

por meio de apenas um precursor, enquanto reações convergentes geram um único produto a partir de vários precursores. As reações multicomponentes, representadas na figura pelo desenho com a legenda “6-CR” (6-Component Reaction), serão sempre convergentes (DÖMLING; WANG; WANG, 2012).

Figura 1 – Analogia entre reações divergentes (sequenciais) e convergentes.



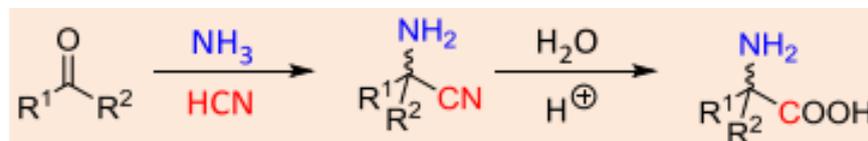
Fonte: Dömling, Wang, Wang (2012).

3.1.1 Exemplos de Reações Multicomponentes

Algumas das RMCs mais conhecidas e estudadas são a reação de Strecker, Passerini, Biginelli, Hantzsch, Mannich e Ugi (DÖMLING; WANG; WANG, 2012). A primeira reação a ser discutida e publicada na literatura foi a reação de Strecker, em 1850, que carrega o nome do químico alemão Adolph Strecker, responsável por sua descoberta (STRECKER, 1850).

A reação de Strecker foi produzida utilizando uma mistura de amônia (NH_3), ácido cianídrico (HCN) e acetaldeído ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$). A partir da mistura desses componentes gerou-se uma aminonitrila, que foi hidrolisada e deu origem ao aminoácido alanina (ROGERIO et al., 2016). A Figura 2 mostra o esquema simplificado dessa reação, de modo que R^1 representa o radical metil (CH_3) e o R^2 representa o hidrogênio (H).

Figura 2 – Reação de Strecker, envolvendo amônia, ácido cianídrico e acetaldeído, para dar origem a uma aminonitrila.



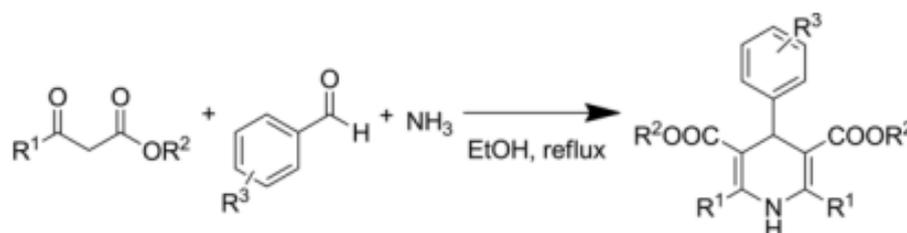
Fonte: Rogerio et al. (2016).

Essa reação possibilitou a síntese de um aminoácido em laboratório pela primeira vez, o que aconteceu até antes mesmo de ser feito seu isolamento de fontes naturais. Além disso, a reação de Strecker é um caminho direto e economicamente viável (por ser eficiente e utilizar reagentes fáceis de serem obtidos) para obter vários α -aminoácidos, sejam eles os que acontecem de forma natural ou não. Dessa forma, a reação continua a ser importante mesmo depois de mais de um século de sua descoberta. (WANG; LIU; FENG, 2011)

Na última década, o que tem atraído a atenção de químicos e bioquímicos são as reações assimétricas de Strecker, já que a partir delas é possível obter α -aminoácidos enantioenriquecidos, os quais são usados na química e em diversas aplicações industriais (WANG; LIU; FENG, 2011).

A reação de Hantzsch, descoberta por Arthur Hantzsch e representada na Figura 3, também é uma reação importante, em que é feita uma condensação de amônia, 2 equivalentes molares de acetoacetato de etila e 1 equivalente molar de acetaldeído, resultando em uma 1,4-dihidropiridina substituída simetricamente. Quando ocorre uma oxidação espontânea do produto, pelo contato com o oxigênio, são formadas piridinas correspondentes. (ROGERIO et al., 2016)

Figura 3 – Reação de Hantzsch, feita a partir da condensação de amônia, 2 equivalentes molares de acetoacetato de etila e 1 equivalente molar de acetaldeído, gerando uma 1,4-dihidropiridina.

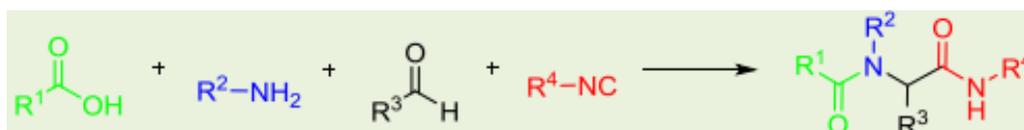


Fonte: Costanzo, Nardi, Oliverio (2020).

Outra reação que também merece destaque e foi a primeira reação

tetracomponente a ser descoberta foi a reação de Ugi, descoberta pelo químico alemão Ivar Karl Ugi (UGI et al., 1959). Essa reação ocorre pela condensação de um ácido carboxílico, uma amina, um aldeído e uma isonitrila (representadas respectivamente na Figura 4). Dessa forma, tem-se a preparação de derivados de α -aminoacilamidas de uma maneira simples. (ROGERIO et al., 2016)

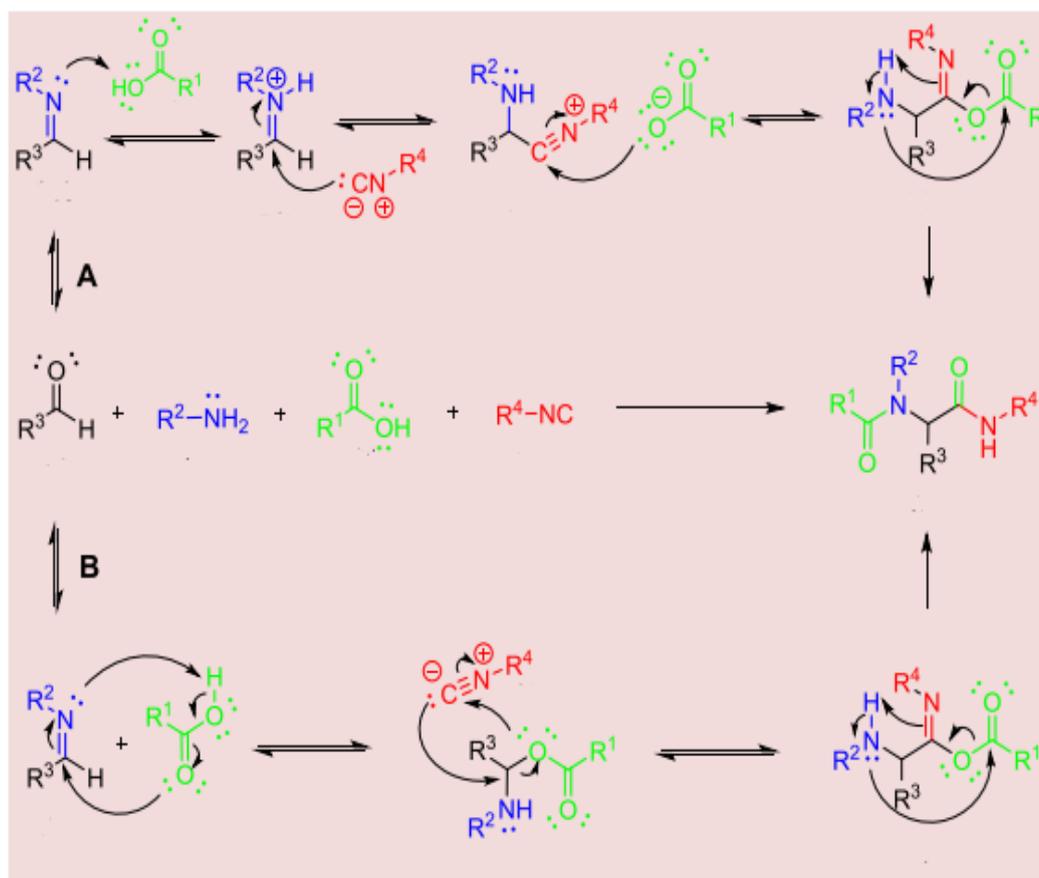
Figura 4 – Reação tetracomponente de Ugi, para dar origem a derivados de α -aminoacilamidas por meio da condensação de um ácido carboxílico, uma amina, um aldeído e uma isonitrila.



Fonte: Rogerio et al. (2016).

O mecanismo da reação de Ugi ocorre da seguinte forma: a partir do aldeído e da amina, uma imina é formada. Depois, a imina é protonada pelo ácido carboxílico, e a isonitrila reage na adição α com a imina e carboxilato protonados, formando o carboximidato correspondente. Subsequentemente, acontece um rearranjo, dando origem ao produto final da reação de Ugi (YANG et al., 2015). Esse mecanismo é ilustrado na Figura 5.

Figura 5 – Mecanismo da reação de Ugi.



Fonte: Rogerio et al. (2016)

A reação normalmente é conduzida em solventes polares, como o metanol, e também tem sido mostrado que pode ser conduzida com alguma eficiência em água. Existem modificações pré e pós-condensação, o que inclui outras RMCs, que podem ser feitas com o intuito de produzir compostos heterocíclicos diversos, os quais podem auxiliar na síntese de produtos naturais e agentes terapêuticos (RICHARDSON, 2007). Essa reação também é uma ferramenta útil para preparar polímeros multifuncionais, sendo utilizada na síntese de monômeros, policondensação e modificações pós-polimerização (YANG et al., 2015).

3.1.2 As Reações Multicomponentes na Química Medicinal

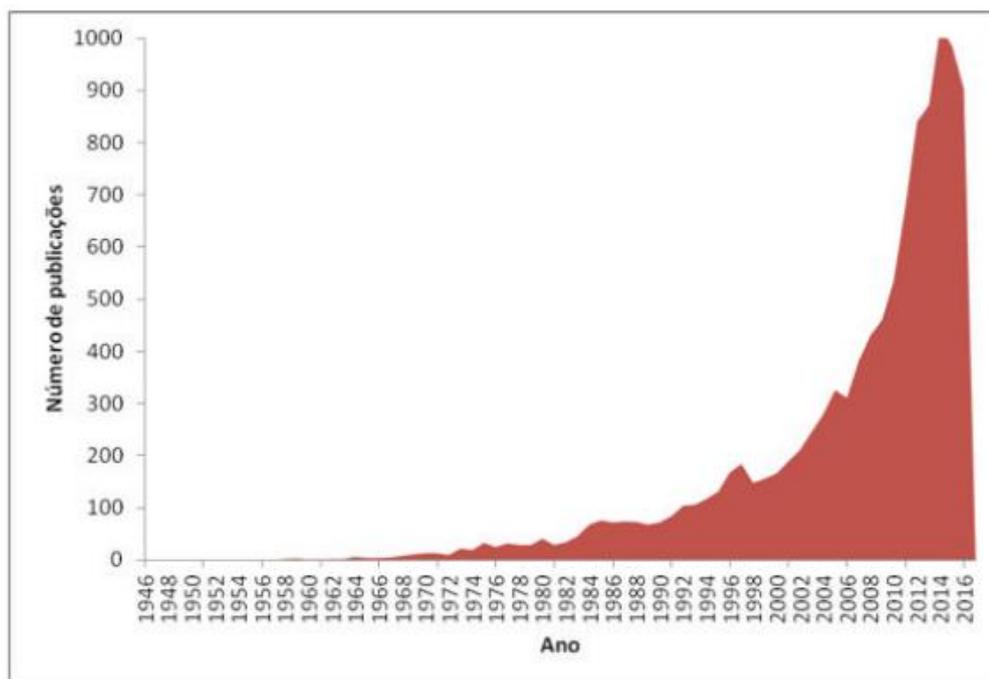
A estrutura obtida pela reação tetracomponente de Ugi possui propriedades farmacológicas interessantes (FOUAD; ABDEL-HAMID; AYOUP, 2020). Nesse contexto, pode-se falar da importância das RMCs na química medicinal, já que não somente a reação da Ugi, mas muitas outras, desempenham um papel importante nessa

área.

O fácil acesso a compostos biologicamente relevantes pelas RMCs e sua diversidade de estruturas tem feito com que as RMCs se tornassem o método preferencial da academia e da comunidade sintética na indústria para projetar e também descobrir compostos ativos biologicamente (DÖMLING; WANG; WANG, 2012).

Já que com as RMCs é possível realizar a síntese de produtos naturais de alta complexidade, e de produzir candidatos a fármacos para produção em larga escala, a pesquisa nesse campo tornou-se cada vez mais ativa (WEBER, 2002). O gráfico da Figura 6 mostra o crescimento dos estudos sobre as RMCs desde 1946 até 2016.

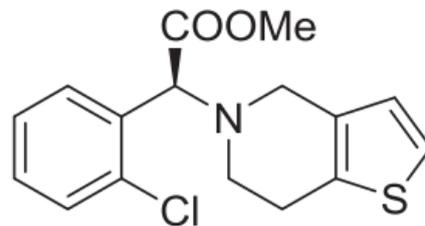
Figura 6 – Número de publicações sobre as reações multicomponentes entre o período de 1946 a 2016.



Fonte: Rogério et al. (2016).

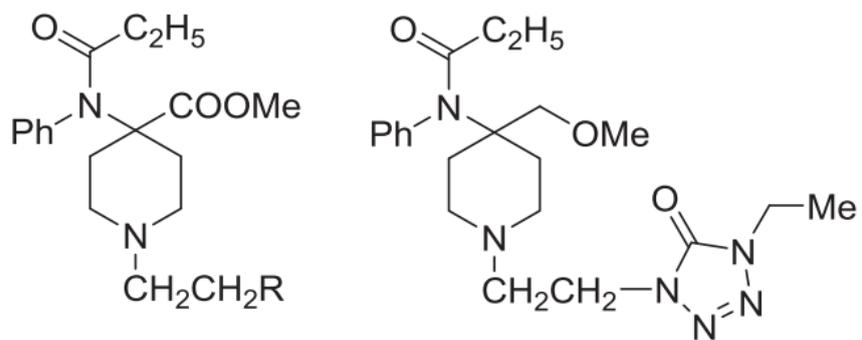
Dessa forma, é possível citar compostos que foram produzidos ou descobertos através das reações multicomponentes. A reação de Strecker por exemplo, possibilitou a síntese de diversos fármacos sintéticos como o clopidogrel, que funciona como agente antiplaquetário; analgésicos opióides a base de 4-anilidopiperidina, como o carfentanil, remifentanil, e alfentanil. Além disso, intermediários da reação de Strecker são usados na síntese de vários alcalóides indólicos, como a reserpina, hirsutina e eburnamonina (KOUZNETSOV; GALVIS, 2018). As Figuras 7, 8, 9 e 10 mostram a estrutura de alguns dos compostos citados.

Figura 7 – Estrutura do agente antiplaquetário clopidogrel.



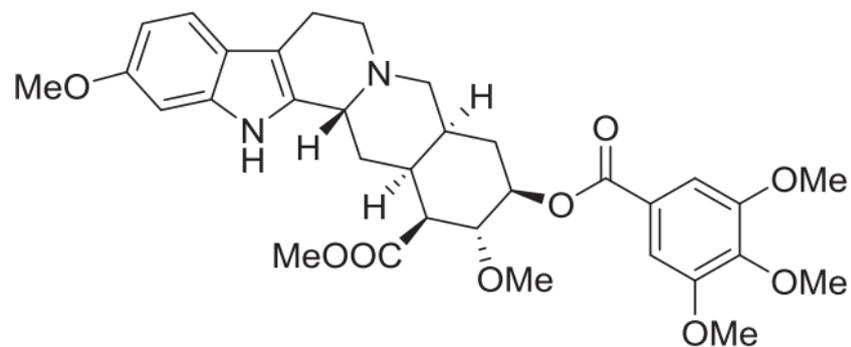
Fonte: Kouznetsov, Galvis (2018).

Figura 8 – Estrutura dos analgésicos opióides carfentanil, remifentanil e alfentanil.



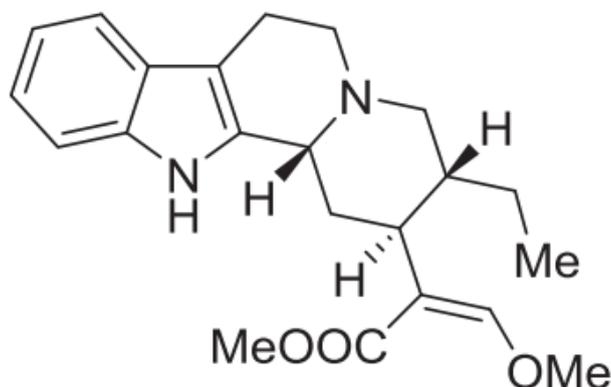
Fonte: Kouznetsov, Galvis (2018).

Figura 9 – Estrutura do alcalóide indólico reserpina.



Fonte: Kouznetsov, Galvis (2018).

Figura 10 – Estrutura do alcalóide indólico hirsutina.

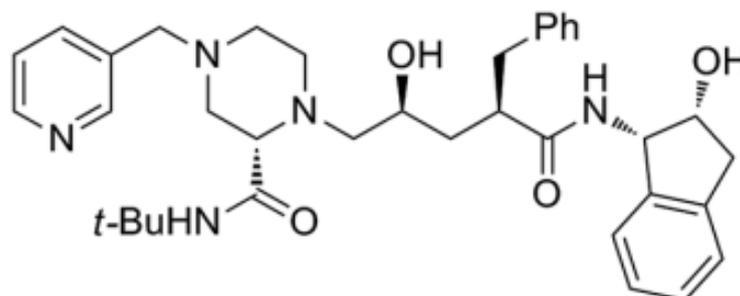


Fonte: Kouznetsov, Galvis (2018).

A reação de Strecker, que forma α -aminonitrilas, mostra como esses compostos são versáteis. Essa versatilidade acontece devido à presença das funções NH_2 e CN , que podem ser transformadas em compostos de interesse mono e bifuncionais. A função amino na produção de fármacos é importante em razão da habilidade que essa função possui de agir como doador e receptor de ligações hidrogênio, ou por estar envolvida em interações eletrostáticas. Já a unidade do grupo CN possui um tamanho extremamente pequeno e compacto, o que permite que ele esteja envolvido em ligações de hidrogênio ou interações p-p que são importantes na fabricação e desenvolvimento de fármacos. (KOUZNETSOV; GALVIS, 2018)

A reação de Ugi também possibilitou a síntese de muitos compostos e produtos naturais importantes, levando ao surgimento de medicamentos que ajudam no tratamento de diversas doenças. O medicamento Crixivan, fabricado pela Merck, é um inibidor de protease do HIV, em que a reação de Ugi contribuiu para a síntese de um derivado da piperazina, o qual é o principal composto inicial na produção do Crixivan. A Figura 11 mostra a estrutura do Crixivan. Outro ponto é que, através da reação de Ugi, foram sintetizados análogos da 12-filantoxina que mostram potenciais efeitos inibitórios não competitivos em vários tipos de receptores ionotrópicos no sistema nervoso central. (FOUAD; ABDEL-HAMID; AYOUP, 2020)

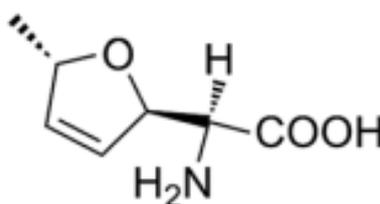
Figura 11 – Estrutura do medicamento Crixivan, inibidor de protease do HIV.



Fonte: Fouad, Abdel-Hamid, Ayoup (2020).

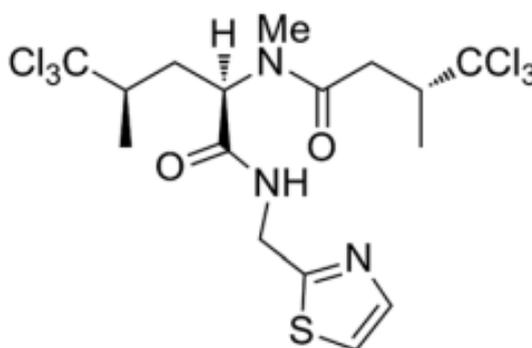
Para a síntese de produtos naturais como o antibiótico puromicina (Figura 12), que é isolado do *Streptomyces threomyceticus*, a reação de Ugi é utilizada. Além disso, a reação também é utilizada para sintetizar os produtos naturais desmetildissidenina (Figura 13) e seu epímero desmetilisodissidenina, que é um anti-hipertensivo. (FOUAD; ABDEL-HAMID; AYOUP, 2020)

Figura 12 – Estrutura do antibiótico puromicina, sintetizado a partir da reação de Ugi.



Fonte: Fouad, Abdel-Hamid, Ayoup (2020).

Figura 13 – Estrutura do produto natural desmetildissidenina, o qual possui um epímero utilizado como anti-hipertensivo.

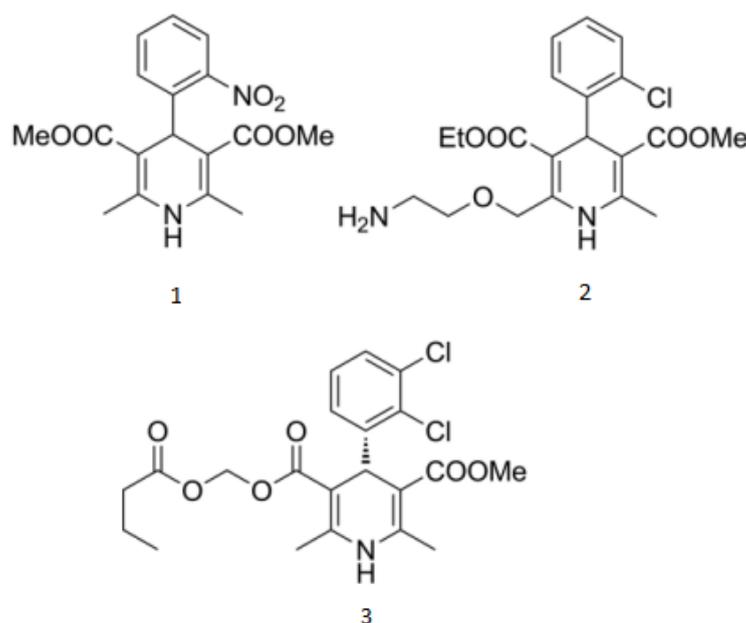


Fonte: Fouad, Abdel-Hamid, Ayoup (2020).

As reações de Hantzsch, já mencionadas anteriormente, foram essenciais para a exploração das piridinas, que possuem semelhanças estruturais com o dinucleotídeo de nicotinamida adenina reduzido, o qual é um agente transferidor de hidrogênio estabelecido em processos biológicos. As semelhanças com esse composto e a sua interessante atividade biológica fizeram com que houvesse um progresso nas pesquisas referentes às piridinas de Hantzsch. Moléculas contendo estruturas de diidropiridina estão em uso clínico como agentes anti-hipertensivos, além de serem explorados por possuírem atividade antitumoral, anti-inflamatória, antitubercular e anticonvulsante. (SAINI; KUMAR; SANDHU, 2008)

As RMCs também foram usadas para o desenvolvimento de fármacos relevantes como a nifedipina, anlodipina e clevidipina, cujas estruturas são mostradas na Figura 14 e são medicamentos anti-hipertensivos. Eles foram obtidos através das reações de Hantzsch e Biginelli, já que a reação de Biginelli resulta na formação de uma 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona, que possui características similares à 1,4-dihidropiridina, obtida na reação de Hantzsch. (COSTANZO; NARDI; OLIVERIO, 2020)

Figura 14 – Estruturas dos fármacos anifedipina (1), anlodipina (2) e clevidipina (3), utilizados como anti-hipertensivos.



Fonte: Costanzo, Nardi, Oliverio (2020).

A nifedipina, em especial, foi sintetizado pela primeira vez em meados de 1960

por químicos da empresa Bayer, que levantaram a hipótese da sua atividade ser inibidora de “acoplamento eletrônico” em músculos lisos vasculares. Então, a nifedipina levou a resultados impressionantes no ramo farmacêutico como bloqueadora do canal de cálcio e foi patenteada em 1971, passando a ser vendida comercialmente. (COSTANZO; NARDI; OLIVERIO, 2020)

3.1.3 Os Desafios das Reações Multicomponentes

Um grande problema no que diz respeito ao desenvolvimento de RMCs mais eficientes está relacionado à limitação de informações dos seus mecanismos de reação. Por mais que a pesquisa nesse campo tenha crescido, pouco foi elucidado sobre a complexidade molecular dessas reações. Mesmo as reações mais conhecidas e estudadas (como a de Strecker, Ugi e Hantzsch), ainda tem seus mecanismos discutidos. Desse modo, entende-se que a investigação e estudo dos mecanismos das RMCs não pode ser feito por métodos convencionais, mas sim por uma combinação de métodos diversos. (RODRIGUES; EBERLIN; NETO, 2021)

A maioria das RMCs tem um ou mais caminhos de reação possíveis, e essa divergência é onde começa o desafio. Esses mecanismos que ocorrem ao mesmo tempo, podem causar grandes problemas quanto à seletividade, especialmente para RMCs controladas por enantiômeros ou diastereosiômeros. Entretanto, a possibilidade de dois ou mais caminhos não significa que eles irão necessariamente ocorrer simultaneamente. (RODRIGUES; EBERLIN; NETO, 2021).

Subprodutos são comuns em RMCs, e isso torna ainda mais difícil de investigar o mecanismo da reação, já que seu estudo deve considerar tanto os produtos como os subprodutos. (RODRIGUES; EBERLIN; NETO, 2021).

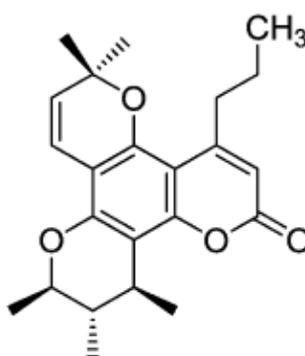
3.2 Piranos Heterocíclicos Anelados e 2-Amino-3-Ciano-4h-Piranos: definição, aplicações e exemplos

Os 4h-piranos e os piranos heterocíclicos anelados são compostos com estruturas heterocíclicas que são encontrados em moléculas orgânicas sintéticas e naturais (SANTOS, 2014). Esses compostos apresentam atividades biológicas e farmacológicas relevantes que incluem propriedades anti-inflamatórias (MOON et al., 2007),

antimicrobianas (MORGAN et al., 2002), anti-HIV (HANNA, 1999), hipoglicemiantes (KUMAR et al., 2009) e anticancerígenas (WU et al., 2003), além de possuírem propriedades antineurodegenerativas, auxiliando no tratamento de doenças como a de Parkinson e a de Alzheimer (LAZZERI ADREANI; LAPI, 1960). Atualmente, uma série de moléculas que contém a fração 4H-pirano são usadas no tratamento de doenças como asma, hipertensão, incontinência urinária e isquemia (BRAHMACHARI, 2021).

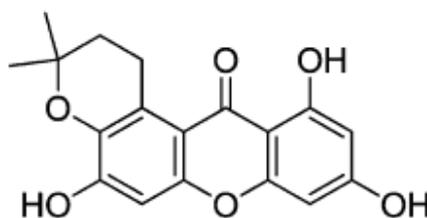
Alguns exemplos de compostos bioativos naturais que possuem estruturas pirano heterocíclicas aneladas incluem o calanólido A (anti-HIV), hiperxantona E (antitumoral) e a ofioglonina (anti-hepatite B), representados respectivamente pelas Figuras 15, 16 e 17. (BRAHMACHARI; BANERJEE, 2013)

Figura 15 – Calanólido A, composto bioativo natural que atua como anti-HIV.



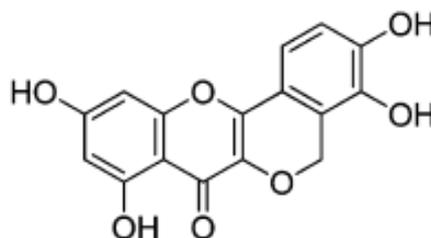
Fonte: Mehellou, De Clercq (2010).

Figura 16 – Hiperxantona E, composto bioativo natural que possui função antitumoral.



Fonte: Medda, Mukhopadhyay, Basu (1999).

Figura 17 – Ofioglonina, composto bioativo natural que possui função anti-hepatite B.

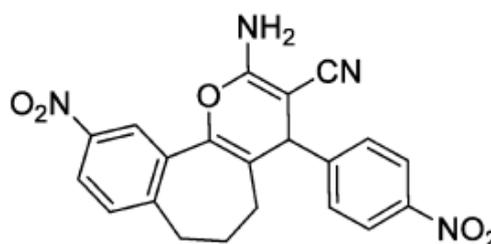


Fonte: Brahmachari (2008).

Já em relação ao composto 2-amino-3-ciano-4h-piranos, sabe-se que uma série desses compostos sintéticos tem sido estudados por possuírem potenciais propriedades antibacterianas (PALIWAL; JETTI; JAIN, 2012), antifúngicas (BEDAIR et al., 2001), antirreumáticas (SMITH et al., 1995) e anticancerígenas (AMR et al., 2006). Outra vantagem é que o anel 4h-pirano pode ser transformado em compostos do tipo diidropiridina, possuindo assim, propriedades promissoras como bloqueador dos canais de cálcio (MARCO et al., 1994).

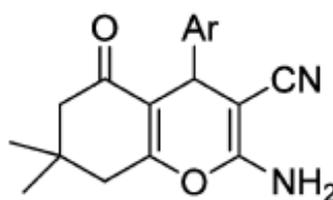
As Figuras 18, 19 e 20 representam algumas estruturas de 2-amino-3-ciano-4h-piranos sintéticos. A Figura 18 mostra um composto anticancerígeno, seguida pela Figura 19 que representa um composto antibacteriano, enquanto a Figura 20 exibe um composto antirreumático.

Figura 18 – Composto anticancerígeno.



Fonte: Amr et al. (2006).

Figura 19 – Composto antibacteriano.

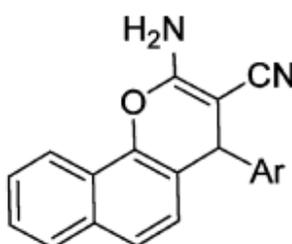


1l: Ar = 4-NO₂C₆H₄

1m: Ar = 3-OHC₆H₄

Fonte: Kumar et al. (2009).

Figura 20 – Composto antirreumático.



1n: Ar = 3-NO₂C₆H₄

1o: Ar = 3-pyridyl

Fonte: Smith et al. (1995).

3.3 Síntese de Piranos Heterocíclicos Anelados e 2-Amino-3-Ciano-4h-Piranos

Na mesma época em que a química orgânica começou a avançar, o estudo da química heterocíclica foi iniciado, no ano de 1800. Muitos desenvolvimentos significativos foram feitos a partir dessa data, como por exemplo a separação do aloxano do ácido úrico em 1818, feita por Brugnatelli. (SUTHAR; KUMBHANI; BHATT, 2021)

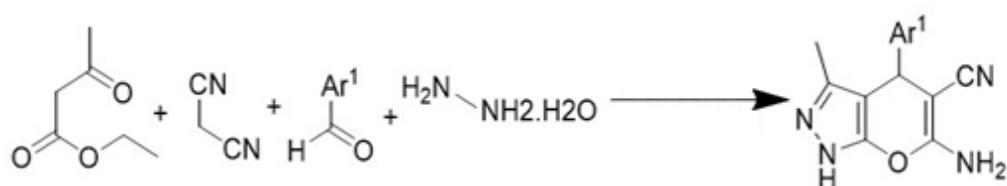
Em 1832, Dobereiner sintetizou o furano ao misturar ácido sulfúrico e amido. Dois anos depois, Runge usou destilação seca para obter pirrol (“óleo de fogo”). Em 1906, Friedlander desenvolveu o corante índigo, e em 1936 Treibs sintetizou derivados de clorofila por meio de petróleo bruto. As leis de Chargaff, de 1951, mostram a relevância de químicos heterocíclicos (bases de purina e pirimidinas) no código inerente. Dessa forma, teve-se a evolução da química heterocíclica ao longo dos anos. (SUTHAR; KUMBHANI; BHATT, 2021)

Arup Dutta, Noimur Rahman e seus colegas descobriram o ácido úrico como um catalisador renovável e reciclável naturalmente, além de não ser ambientalmente nocivo.

O ácido úrico foi então usado para fazer esquemas de piranos heterocíclicos anelados, a partir de materiais preliminares não prejudiciais ao meio ambiente, de maneira modesta e lucrativa. (SUTHAR; KUMBHANI; BHATT, 2021)

Na Figura 21, tem-se um exemplo de uma reação onde o ácido úrico foi utilizado (em etanol, aquecido a 60°C), para produção de dihidropirano-cromenos.

Figura 21 – Reação feita a 60°C, utilizando ácido úrico em etanol, para a síntese de dihidropirano-cromenos.



Fonte: Suthar; Kumbhani; Bhatt (2021).

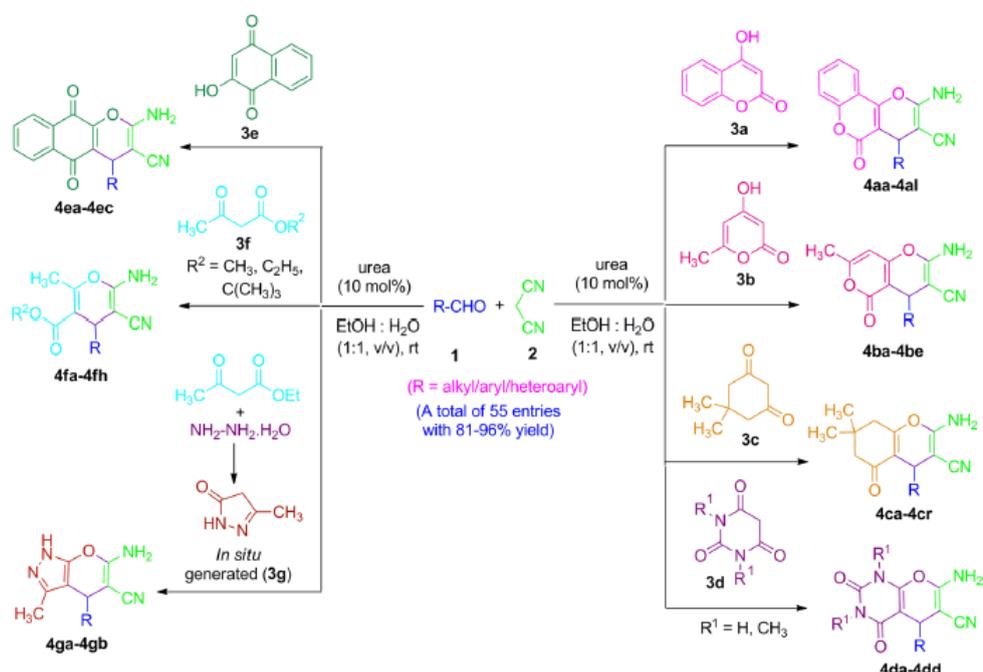
Em relação ao 2-amino-3-ciano-4h-piranos e sua síntese, sabe-se que os procedimentos mais conhecidos para sua formação envolvem uma reação em tandem de 3 componentes, de 1,3-dicetonas, malononitrila e aldeídos, utilizando catalisadores heterogêneos como heteropoliácidos, hidrogenofosfato de diamônio, brometo de amônio hexadeciltrimetil, entre outros. Entretanto, esses métodos enfrentam problemas como longo tempo de reação, condições difíceis de ambiente requeridas, catalisadores e reagentes caros. Por isso, é necessário que haja uma busca por métodos alternativos e mais viáveis, tanto economicamente quanto ambientalmente. (BRAHMACHARI; BANERJEE, 2013)

Brahmachari e Banerjee (2013) propuseram um método para a síntese do 2-amino-3-ciano-4h-piranos. O procedimento foi feito utilizando um tubo de ensaio em estufa, com tampa de rosca seca, que foi carregado com uma barra de agitação magnética, aldeído, malononitrila, ureia, etanol e água. A mistura foi agitada intensamente, em temperatura ambiente, por volta de 20 minutos. Após essa etapa, ácido ativado com C-H foi adicionado à mistura, e a agitação continuou. Quando a reação foi finalizada, houve a precipitação de uma massa sólida que foi removida por meio de filtração, seguido de uma lavagem com etanol aquoso para obter o produto bruto purificado, somente pela recristalização do etanol do etanol, não sendo necessário realizar cromatografia em coluna. O filtrado contendo catalisador, solvente residual e substratos, que foram obtidos depois da filtração, podem ser reutilizados até 3 vezes sem que haja uma perda

significativa de atividade catalítica. Através de estudos de espectro e analíticos, a estrutura de cada pirano heterocíclico anelado foi confirmada. (BRAHMACHARI; BANERJEE, 2013)

A Figura 22 exibe um esquema de síntese do 2-amino-3-ciano-4H-piranos e piranos heterocíclicos anelados.

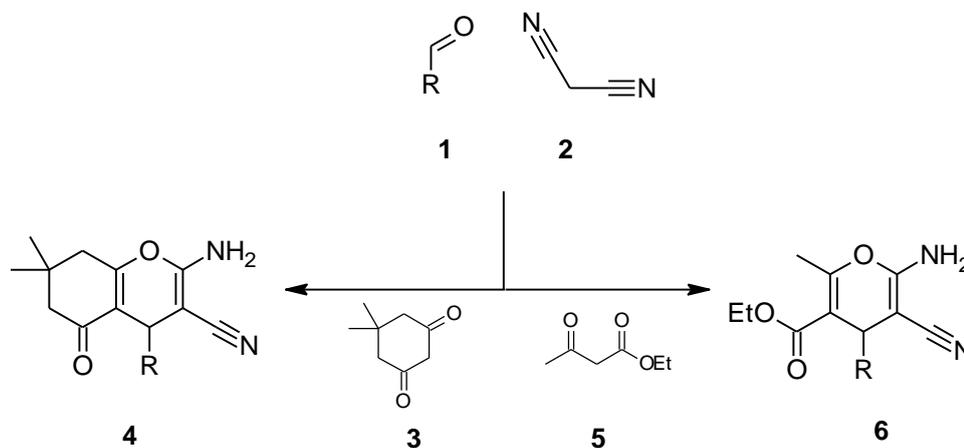
Figura 22 – Síntese do 2-amino-3-ciano-4H-piranos e piranos heterocíclicos anelados.



Fonte: Brahmachari, Banerjee (2013).

Para realizar a síntese multicomponente de derivados de 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-ona e 2-amino-3-ciano-4H-piranos, o grupo de pesquisa do laboratório de química orgânica da UFLA pretende utilizar a seguinte metodologia: serão adicionados à 3 mL de água (à temperatura ambiente) e 5% m/m de ureia, 1 mmol de derivados de aldeídos (**1**), 1 mmol de derivados de malononitrila (**2**) e 1 mmol de dimedona (**3**) para obtenção dos compostos 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-ona (**4**). De maneira análoga, serão adicionado à 3 mL de água (à temperatura ambiente) e 5% m/m de ureia, 1 mmol de derivados de aldeídos (**1**), 1 mmol de derivados de malononitrila (**2**) e acetoacetato de etila (**4**) para obtenção dos compostos 2-amino-3-ciano-4H-piranos (**5**). Nos dois casos, os sistemas serão mantidos em agitação constante por 3 horas até a precipitação dos produtos (Adib et al., 2012). Esses esquemas de sínteses podem ser vistos na Figura 23.

Figura 23 – Esquema geral da síntese dos compostos 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-ona (4) e 2-amino-3-ciano-4H-piranos (6). Síntese multicomponente a partir de derivados de aldeído (1), malononitrila (2), dimedona [5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona] (3), acetoacetato de etila (5).



Fonte: Brahmachari, Banerjee (2013).

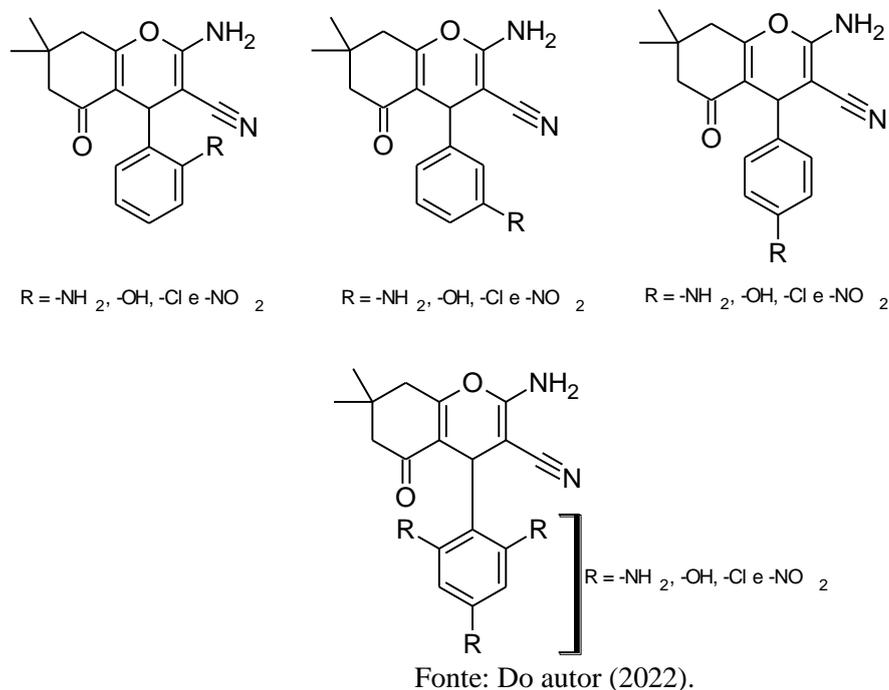
4 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho tem por objetivo apresentar propostas de mecanismos detalhados para como ocorre a formação do sistema 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-ona. Dois diferentes mecanismos foram propostos, analisados em termos de química orgânica e comparados.

SIMULAÇÃO DOS ESPECTROS DE RMN.

Foram simulados espectros de RMN de ¹H para vários derivados de 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-onas com diferentes substituintes no anel aromático, de acordo com a Figura 24, a fim de identificar qual substituinte geraria maior blindagem no átomo de hidrogênio, e provavelmente, maior atividade biológica.

Figura 24 – Diferentes padrões de substituição no anel aromáticos para as moléculas que foram feitos os espectros de RMN simulados em programa de computador.



Para a simulação dos espectros de RMN de hidrogênio das substâncias que serão estudadas no presente trabalho, será utilizado o programa *NMR Simulator* desenvolvido em parceria pelas Universidades de Cali e Bogotá, Colômbia e Escola Politécnica Federal de Lausanne, Suíça. O programa leva em consideração os acoplamentos mais fortes, o que normalmente não é possível de ser visualizado em outros programas com a mesma finalidade. O programa simula espectro de RMN de ¹H e ¹³C, em diferentes frequências de operação, fornece o espectro e todos os dados de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento.

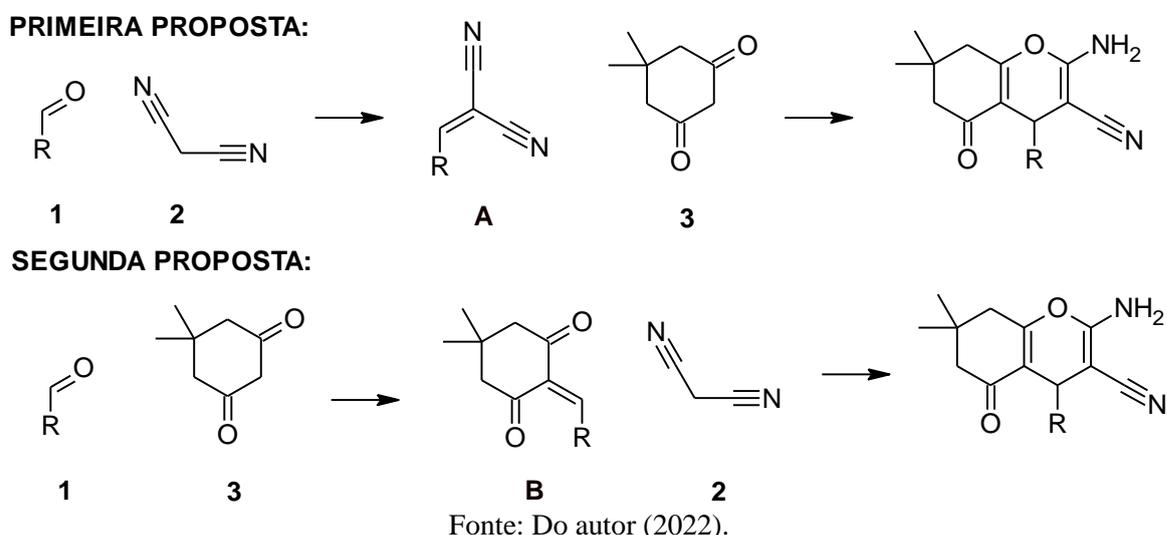
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Possíveis Mecanismos para a Reação Multicomponente

A reação de formação do sistema cíclico 2-Amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-ona (quando se usa 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona como composto beta carbonílico) pode se dar por duas maneiras que serão discutidas aqui nesta sessão. A primeira maneira

possível, envolveria a reação entre o aldeído (**1**) e o composto malononitrila (**2**) para dar origem ao intermediário **A**. Esse intermediário **A** reagiria com o composto dimedona (**3** - 5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona) para dar origem ao sistema cíclico 2-Amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-ona de acordo com a Figura 25. Na segunda possibilidade, o aldeído (**1**) e o composto dimedona (**3** - 5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona) reagiriam primeiro para dar origem a um intermediário **B**. Esse intermediário **B** reagiria por fim com malononitrila (**2**) para formar o sistema cíclico 2-Amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-ona.

Figura 25 – Duas rotas de mecanismo possíveis para a formação do sistema cíclico 2-Amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-ona.



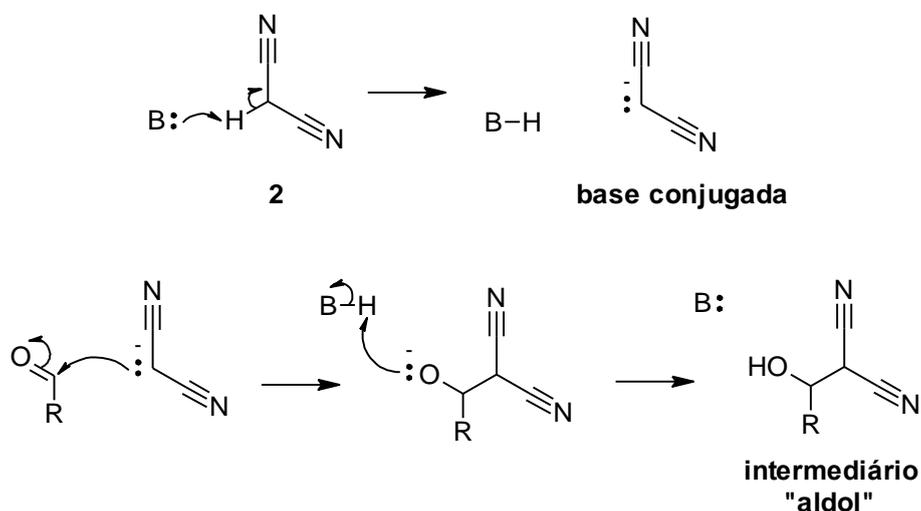
Essas duas propostas mecanísticas serão discutidas a seguir.

5.1.1 Primeira Proposta de Mecanismo

Na primeira proposta de mecanismo, supõe-se que o composto malononitrila (**2**) reage primeiro com o aldeído (**1**). Uma vez que se utiliza meio básico nessa reação, os hidrogênios do carbono sp^3 , entre as duas nitrilas, no composto malononitrila (**2**) são ácidos. Eles podem ser facilmente removidos pois a base conjugada formada, a partir dessa reação ácido-base, pode se estabilizar por ressonância. O par de elétrons livres dessa base conjugada pode promover um ataque nucleofílico no carbono carbonílico do aldeído (**1**), uma vez que esse carbono é polo positivo de um dipolo elétrico. Esse ataque nucleofílico gera um alcóxido, que captura um hidrogênio do meio reacional para dar origem a um composto equivalente ao intermediário “aldol” das reações de condensação aldólica, conforme pode ser visto na Figura

26.

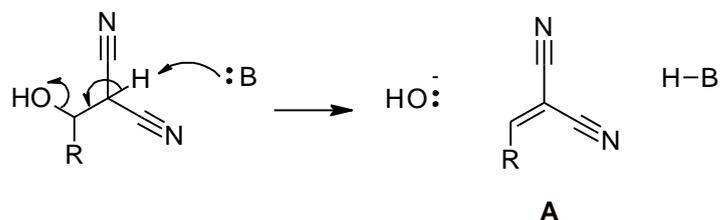
Figura 26 – Condensação entre o composto malononitrila (2) e o aldeído (1) para dar origem ao intermediário “aldol”.



Fonte: Do autor (2022).

Esse intermediário “aldol” pode sofrer desidratação, mesmo em meio básico, para formar o intermediário **A**. Embora o íon hidroxila (OH^-), seja um grupo abandonador ruim, nesse caso, ele sairia facilmente uma vez que se forma um sistema conjugado extenso, envolvendo as duas nitrilas e uma ligação dupla. Essa reação seria especialmente favorável se R for um grupamento aromático. A Figura 27 mostra a etapa de desidratação.

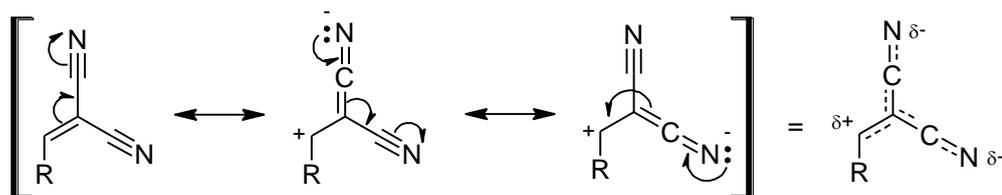
Figura 27 – Desidratação do intermediário “aldol” para formar **A**.



Fonte: Do autor (2022).

O carbono beta (do sistema alfa-beta insaturado do intermediário **A**) é extremamente eletrofílico. Isso acontece porque a dupla ligação está conjugada com os dois grupamentos ciano. A ressonância com esses grupos nitrila cria carga positiva no carbono beta da ligação dupla, o que favorece o ataque de nucleófilos nesta posição. As estruturas de ressonância possíveis para o intermediário **A** estão representadas na Figura 28.

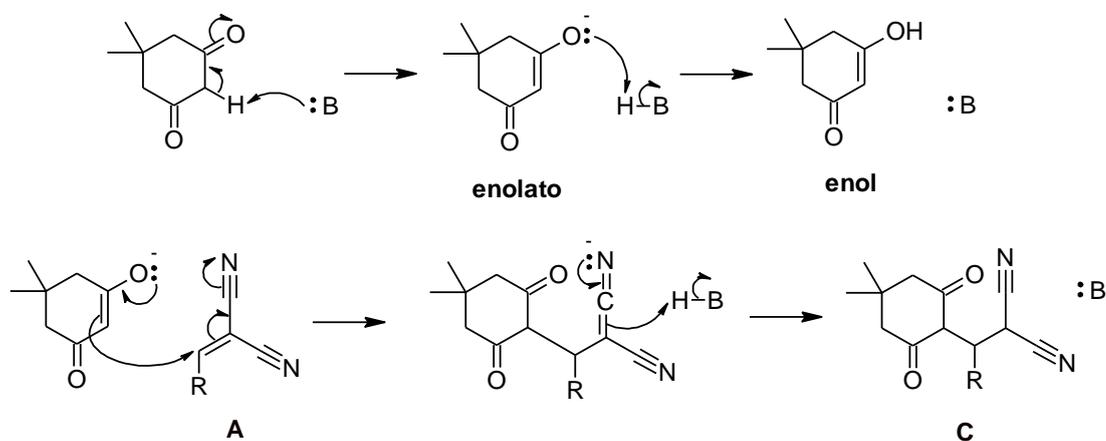
Figura 28 – Estruturas de ressonância para o intermediário A.



Fonte: Do autor (2022).

Em meio básico, é de se esperar que o composto dimedona (**3** - 5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona) esteja em equilíbrio com sua forma enólica. Parte das moléculas deverão estar na forma dicarbonílica, parte na forma de íons enolatos e parte na forma de enol. O ânion enolato é especialmente reativo frente à eletrófilos, como por exemplo, o intermediário **A**. Dessa forma, o ânion enolato pode promover um ataque nucleofílico no intermediário **A**, pois as nitrilas podem estabilizar, por ressonância, a formação de carga negativa resultante desse ataque. A protonação do ânion resulta na formação de um novo intermediário **C**, conforme pode ser visto na Figura 29.

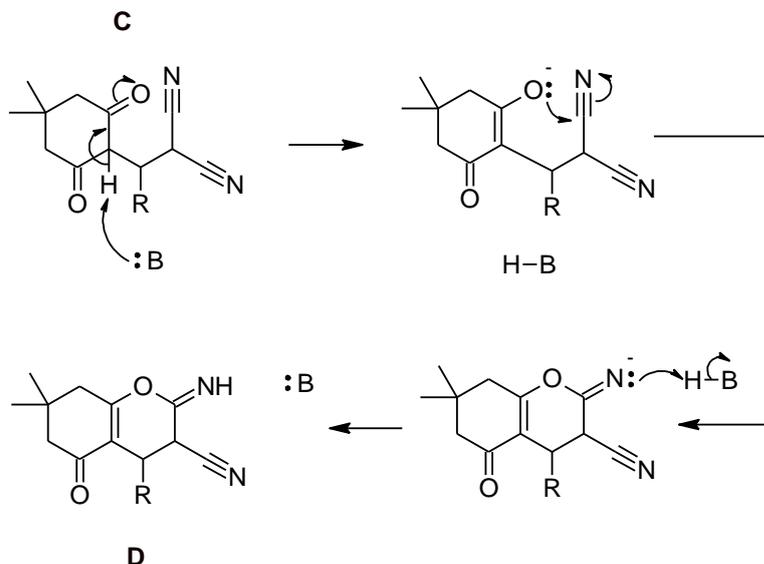
Figura 29 – Formação do ânion enolato e ataque nucleofílico ao intermediário A para dar origem ao intermediário C.



Fonte: Do autor (2022).

O intermediário **C** ainda possui um hidrogênio ácido entre as duas carbonilas de cetona presentes na estrutura. Dessa forma, esse hidrogênio pode ser removido, como o meio está básico, para formar um ânion enolato que pode promover um ataque nucleofílico interno no carbono *sp* de uma das nitrilas, resultando inicialmente em um intermediário **D** que possui a função orgânica imidato, como é mostrado na Figura 30.

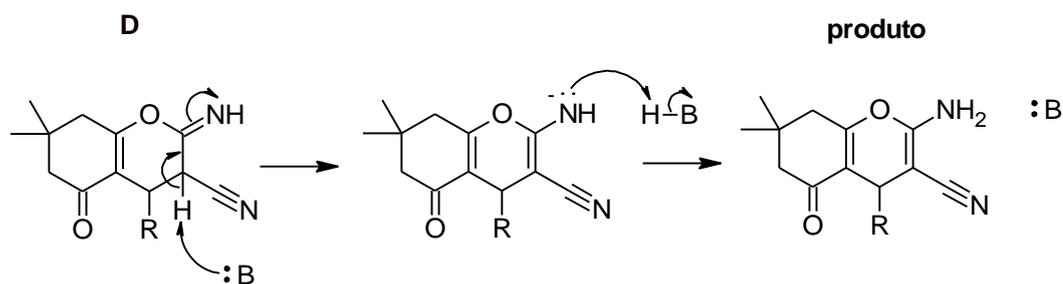
Figura 30 – Formação de um ânion enolato e ataque nucleofílico a uma das nitrilas para dar origem ao intermediário D.



Fonte: Do autor (2022).

O imidato (intermediário **D**) pode, por fim, perder um hidrogênio vizinho à nitrila que resta na estrutura para dar origem à um grupo amina ($-\text{NH}_2$). A formação desse grupamento amina deve ser especialmente favorável pois o hidrogênio removido tem características consideravelmente ácidas e, além disso, a molécula final (produto) possui um sistema conjugado maior que o intermediário **D**, o que justifica a sua formação. Essa etapa final está demonstrada na Figura 31.

Figura 31 – Etapa final de formação do produto da reação multicomponente.



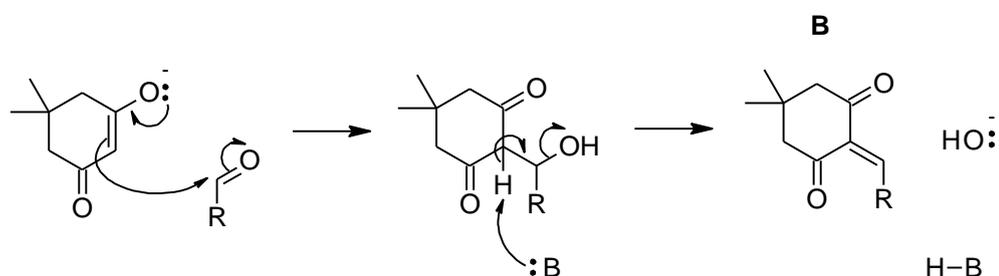
Fonte: Do autor (2022).

5.1.2 Segunda Proposta de Mecanismo

Na segunda proposta de mecanismo para essa reação, supõe-se que primeiramente ocorra uma reação entre o ânion enolato do composto dimedona (**3** - 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona) e o aldeído (**1**) para dar origem à um produto de uma condensação de Knoevenagel.

Essa reação geraria o intermediário B, conforme pode ser visto na Figura 32.

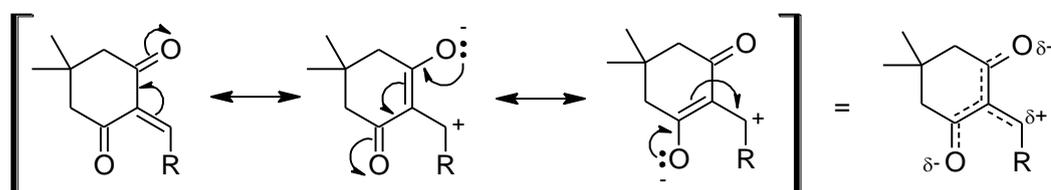
Figura 32 – Condensação de Knoevenagel entre o composto dimedona (3 - 5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona) e o aldeído (1) para formar o intermediário B.



Fonte: Do autor (2022).

O intermediário **B**, assim como o intermediário **A**, também é extremamente eletrofílico. Isso acontece porque a dupla ligação está conjugada com os dois grupos carbonila. A ressonância com esses grupos carbonila (cetona) cria carga positiva no carbono beta da ligação dupla, o que favorece o ataque de nucleófilos nesta posição. As estruturas de ressonância possíveis para o intermediário **B** estão representadas na Figura 33.

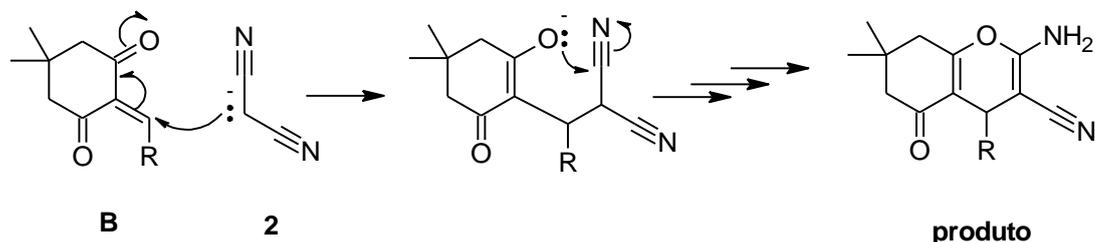
Figura 33 – Estruturas de ressonância para o intermediário B.



Fonte: Do autor (2022).

O composto malononitrila (**2**) pode agora, na sua forma aniônica, promover um ataque nucleofílico no carbono beta do intermediário **B**. Esse ataque nucleofílico leva diretamente à forma aniônica do intermediário **C**, já apresentado anteriormente. Esse ânion promove um ataque nucleofílico interno no carbono sp de uma das nitrilas para dar origem ao produto final exatamente pelo mesmo caminho já apresentado, conforme pode ser visto na Figura 34.

Figura 34 – Ataque nucleofílico do composto malononitrila (2) ao intermediário B para formar o produto.

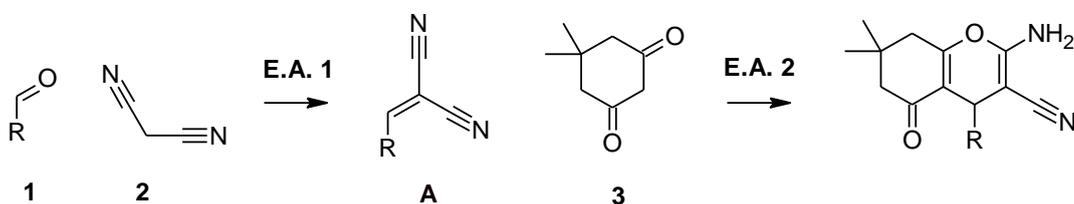


Fonte: Do autor (2022).

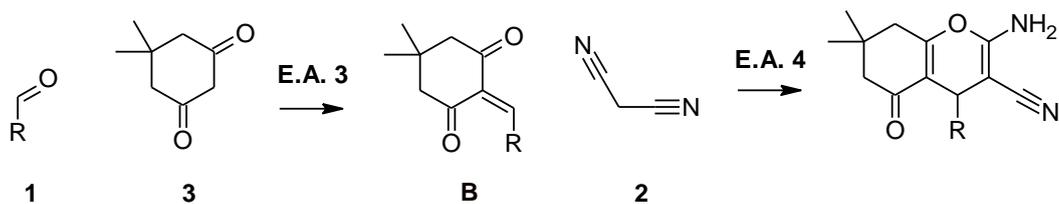
A maneira correta de se prever qual seria a proposta mais viável, seria um estudo por meio de química computacional para calcular cada uma das energias de ativação (E.A.) envolvidas na reação, conforme pode ser visto na Figura 35. A rota que envolvesse a menor energia de ativação (E.A.) total seria a rota mais provável. Essa é uma das etapas futuras deste trabalho.

Figura 35 – Principais energias de ativação (E.A.) nas duas propostas de mecanismos estudadas neste trabalho.

PRIMEIRA PROPOSTA:



SEGUNDA PROPOSTA:



Fonte: Do autor (2022).

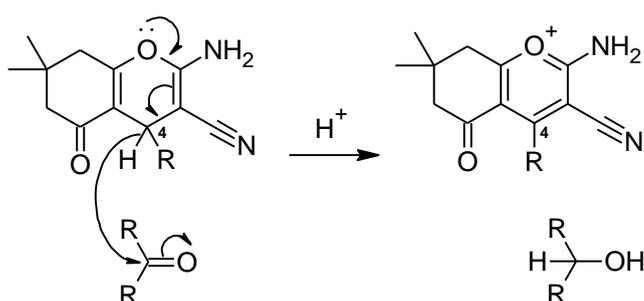
O composto dimedona (**3** - 5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona) possui pka 11,24, enquanto a malononitrila (**2**) possui pka 11,40. Ou seja, é de se esperar que a formação dos ânions dos compostos **2** e **3** ocorra em uma extensão semelhante. Dessa forma, seria necessário calcular a energia de interação entre o ânion do composto malononitrila (**2**) e o aldeído (**1**) e também a energia de interação entre o ânion do composto dimedona (**3**) e o aldeído (**1**). Essa análise seria mais complexa e inviável de se concluir por simples inspeção

das estruturas. Assim como as energias de ativação das próximas etapas (E.A. 2 e 3).

ESPECTROS DE RMN SIMULADOS

Existem evidências que mostram que o mecanismo de atuação das moléculas da classe das 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-onas seja semelhante ao mecanismo de ação da coenzima NADH (dinucleótido de nicotinamida e adenina ou nicotinamida adenina dinucleotídeo). Nesse caso, o hidrogênio em posição 4 do sistema cíclico cromen-5(6H)-ona atua como um hidreto promovendo reações de redução. Isso é possível pois o par de elétrons do átomo de oxigênio pode promover a aromatização do sistema cíclico, o que é energeticamente favorável, conforme pode ser visto na Figura 36.

Figura 36 – Um dos possíveis mecanismos de ação das moléculas da classe das 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-onas.

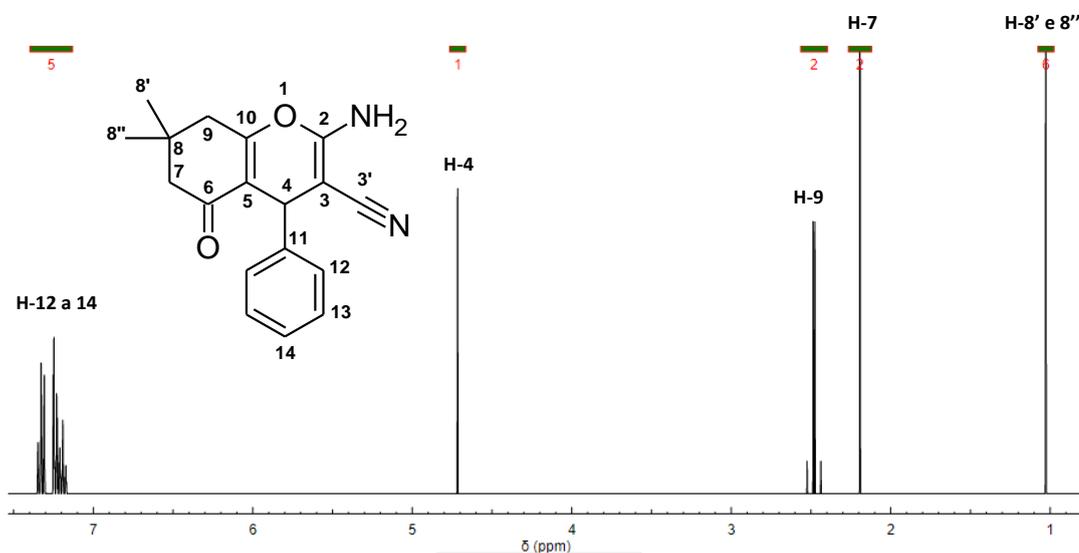


Fonte: Do autor (2022).

Baseado nisso, sabe-se que quanto mais blindado (menor deslocamento químico) um átomo de hidrogênio no espectro de RMN, maior a densidade eletrônica próximo ao átomo de hidrogênio, mais polarizada a ligação é na direção do átomo de hidrogênio ou, ainda, ele está em uma região de anisotropia diamagnética. Assim, a proposta é verificar a influência que aldeídos aromáticos substituídos podem exercer no átomo de hidrogênio 4 do sistema cíclico a fim de verificar qual aldeído aromático seria o mais indicado para aumentar a reatividade das 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-onas.

Pode-se ver na Figura 37, o espectro RMN de ^1H (400 MHz) para o composto 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-ona produzido a partir de benzaldeído. O programa fornece o deslocamento químico e as constantes de acoplamento para cada átomo de hidrogênio na molécula, bem como o espectro teórico. Nesse caso, o deslocamento químico para o átomo de hidrogênio (H-4) é 4,71 ppm (singleto).

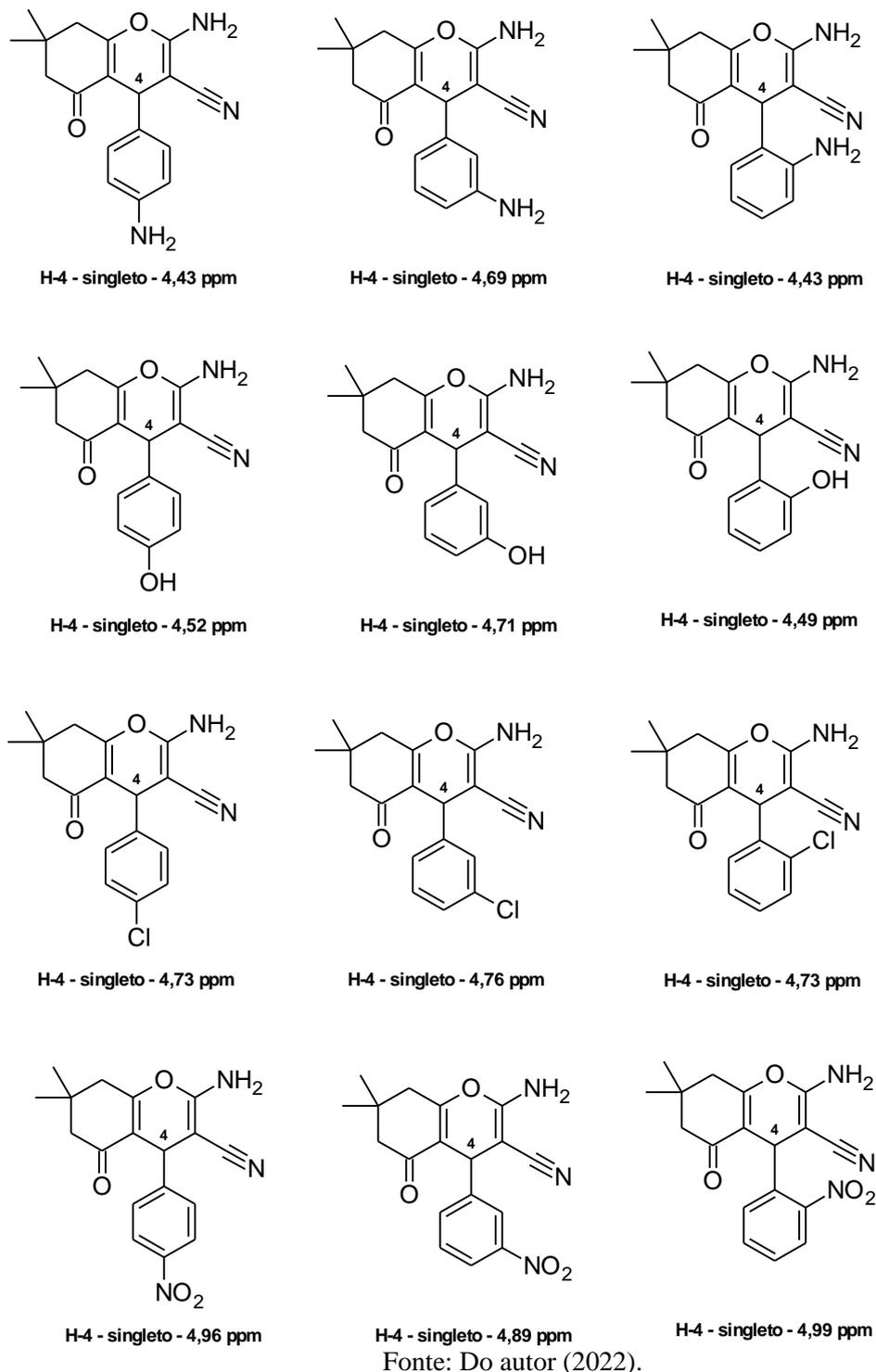
Figura 37 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) para o composto 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-ona produzido a partir de benzaldeído. Simulado com o programa NMR Simulator.



Fonte: Do autor (2022).

Da mesma forma, todos os espectros de RMN de ^1H simulados foram obtidos para todos os derivados propostos neste estudo. Os valores de deslocamento químico para o átomo de hidrogênio (H-4) em função da presença dos diferentes anéis aromáticos na estrutura foram compilados na Figura 38.

Figura 38 – Valores do deslocamento químico para o átomo de hidrogênio (H-4) em função dos diferentes substituintes conectados ao anel aromático.

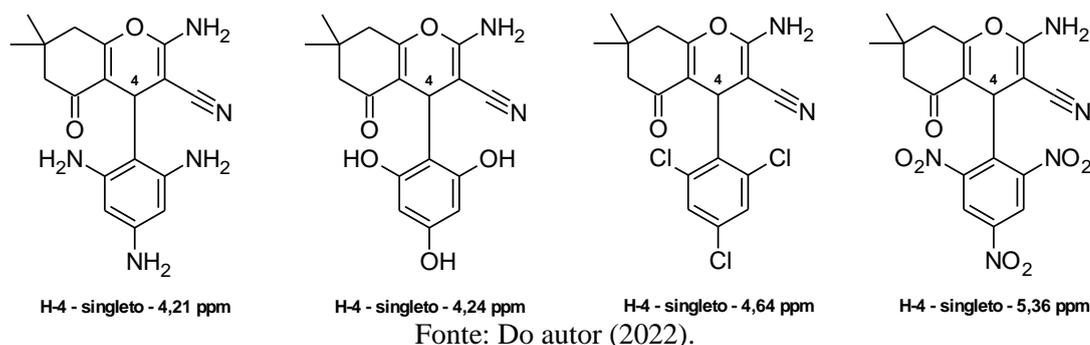


Pode-se concluir que o grupamento que mais causa a blindagem de H-4 é o grupo amina, seguido do grupo hidroxila, depois o átomo de cloro e por fim o grupamento nitro. O grupamento amina (-NH₂) é um forte doador de densidade eletrônica, pois o par de elétrons livres do nitrogênio pode entrar em ressonância com o anel aromático e levar densidade

eletrônica na direção do carbono (C-4). Esse efeito é ainda mais pronunciado quando o grupo $-NH_2$ está em posição *orto* e *para*. O efeito é muito menos pronunciado quando o grupo amina ($-NH_2$) está em posição *meta*. No extremo oposto, temos o grupo nitro ($-NO_2$), que por ser um forte retirador de densidade eletrônica, remove densidade de carga do carbono C-4, tornando-o mais positivo e, portanto, com a ligação C-H menos polarizada na direção do hidrogênio. Mais uma vez, esse efeito é bem mais pronunciado nas posições *orto* e *para*.

Baseado nisso, optou-se por fazer uma simulação de espectros com anéis aromáticos completamente substituídos nas posições *orto* e *para* de forma a verificar o efeitos desses grupos em conjunto sobre H-4. Os resultados podem ser vistos na Figura 39.

Figura 39 – Valores do deslocamento químico para o átomo de hidrogênio (H-4) em função da completa substituição das posições *orto* e *para* dos anéis aromáticos dos compostos 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-onas.



É possível concluir que a maior blindagem em H-4 aparece quando se tem o anel aromático completamente substituído com grupamentos amina ($-NH_2$) nas posições *orto* e *para*, o que provavelmente geraria uma molécula com maior atividade biológica. Entretanto, essa informação precisaria ser verificada através de química computacional e experimental. Contrariamente, a maior desblindagem ocorre quando o anel aromático é completamente substituído nas posições *orto* e *para* por grupos nitro ($-NO_2$).

6 CONCLUSÃO

Para a síntese dos compostos 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-onas, foram propostos dois mecanismos de formação variando 3 reagentes diferentes. No primeiro mecanismo, é formado um intermediário por meio da reação entre a malononitrila e o aldeído, o qual reage posteriormente com a dimedona. Já no segundo mecanismo, a reação ocorre entre a dimedona e o aldeído, que dão origem ao intermediário que reage com a malononitrila.

Tanto no primeiro quanto no segundo mecanismo, os intermediários formados são extremamente eletrofílicos. A ressonância do carbono de ligação dupla com os grupos ciano (primeiro mecanismo) e carbonila (segundo mecanismo) permite que haja um ataque nucleofílico dos reagentes envolvidos. Essa etapa leva a formação de compostos em suas formas aniônicas, que possibilita, posteriormente, a formação do produto final com a presença do grupo amina.

Ao levar em conta a viabilidade dos mecanismos, deve-se considerar a energia de ativação envolvida nas reações de cada um, de modo que aquele que possuísse a menor energia seria o mais adequado para a síntese. Além disso, como os compostos malononitrila e dimedona possuem pKa's não tão distintos, seria necessário calcular a energia de interação entre o ânion de cada um desses compostos e o aldeído. Portanto, não é possível prever qual o melhor mecanismo sem realizar essas análises.

Em relação aos espectros de RMN simulados, chegou-se a conclusão que o grupo amino, forte doador de densidade eletrônica devido ao seu par de elétrons livres do nitrogênio, nas posições *orto* e *para*, é o que mais causa a blindagem de H-4, seja em função dos diferentes substituintes conectados ao anel aromático (deslocamento de 4,43 ppm), ou em função da completa substituição das posições *orto* e *para* dos anéis (deslocamento de 4,21 ppm). Conseqüentemente, maior é a densidade eletrônica próximo a esse átomo de hidrogênio e mais polarizada é a ligação em sua direção. Já o grupo nitro, retirador de densidade eletrônica, também nas posições *orto* e *para*, é o que menos causa a blindagem, seja em função dos diferentes substituintes (deslocamento de 4,99 ppm) ou em função da completa substituição das posições citadas (deslocamento de 5,36 ppm) dos anéis.

Dessa forma, é proposto que futuramente sejam feitos estudos por meio da química computacional e experimental, a fim de se obter um maior detalhamento de aspectos apresentados nesse trabalho. Assim, seria possível calcular a energia de ativação dos dois mecanismos de reação propostos, o que levaria à descoberta de qual caminho é o mais viável para a formação de 2-amino-3-ciano-7,8-dihidro-4H-cromen-5(6H)-onas. Além disso, também seria analisado se a molécula que causou maior blindagem, a qual contém os grupamentos amino, é de fato a que seria mais ativa biologicamente.

REFERÊNCIAS

AMR, A.-G. E. et al. Anticancer activities of some newly synthesized pyridine, pyrane, and pyrimidine derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 16, p. 5481–

5488, 2006.

ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green Chemistry: Theory and Practice**. [s.l.] Oxford University Press, 1998.

BEDAIR, A. H. et al. Synthesis and antimicrobial activities of novel naphtho[2,1-b]pyran, pyrano[2,3-d]pyrimidine and pyrano[3,2-e][1,2,4]triazolo[2,3-c]-pyrimidine derivatives. **Farmaco (Societa Chimica Italiana: 1989)**, v. 56, n. 12, p. 965–973, 2001.

BRAHMACHARI, G. Naturally Occurring Flavanones: An Overview. **Natural Product Communications**, v. 3, n. 8, p. 1934578X0800300, 2008.

BRAHMACHARI, G. **Chapter 11 - Green synthetic approaches for biologically relevant 2-amino-4H-pyrans and 2-amino-4H-pyran-annulated heterocycles in aqueous media.** Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128207925000160>>. Acesso em: 4 mar. 2022.

BRAHMACHARI, G.; BANERJEE, B. Facile and One-Pot Access to Diverse and Densely Functionalized 2-Amino-3-cyano-4H-pyrans and Pyran-Annulated Heterocyclic Scaffolds via an Eco-Friendly Multicomponent Reaction at Room Temperature Using Urea as a Novel Organo-Catalyst. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 2, n. 3, p. 411–422, 2013.

CARIOU, C. C. A.; CLARKSON, G. J.; SHIPMAN, M. Rapid Synthesis of 1,3,4,4-Tetrasubstituted β -Lactams from Methyleneaziridines Using a Four-Component Reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 24, p. 9762–9764, 2008.

COSTANZO, P.; NARDI, M.; OLIVERIO, M. Similarity and Competition between Biginelli and Hantzsch Reactions: an Opportunity for Modern Medicinal Chemistry. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 26, p. 3954–3964, 2020.

DÖMLING, A.; WANG, W.; WANG, K. Chemistry and Biology Of Multicomponent Reactions. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 6, p. 3083–3135, 2012.

FOUAD, M. A.; ABDEL-HAMID, H.; AYOUP, M. S. Two decades of recent advances of Ugi reactions: synthetic and pharmaceutical applications. **RSC Advances**, v. 10, n. 70, p. 42644–42681, 2020.

HANNA, L. Calanolide A: a natural non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. **BETA: bulletin of experimental treatments for AIDS: a publication of the San Francisco AIDS Foundation**, v. 12, n. 2, p. 8–9, 1999.

HAYASHI, Y. Pot economy and one-pot synthesis. **Chemical Science**, v. 7, n. 2, p. 866–880, 2016.

KOUZNETSOV, V. V.; GALVIS, C. E. P. Strecker reaction and α -amino nitriles: Recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. **Tetrahedron**, v. 74, n. 8, p. 773–810, 2018.

KUMAR, A. et al. Pyranocoumarins: a new class of anti-hyperglycemic and anti-dyslipidemic agents. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 19, n. 22, p. 6447–

6451, 2009a.

KUMAR, D. et al. A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4H-pyrans and 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromenes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 9, p. 3805–3809, 2009b.

LAZZERI ADREANI, L.; LAPI, E. [On some new esters of coumarin-3-carboxylic acid with balsamic and bronchodilator action]. **Bollettino Chimico Farmaceutico**, v. 99, p. 583–586, 1960.

LENARDÃO, E. J. et al. “Green chemistry”: os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, p. 123–129, 2003.

MARCO, J. L. et al. Development of methods for the synthesis of chiral, highly functionalized 2-amino-4-aryl-4H-pyrans. **Tetrahedron**, v. 50, n. 11, p. 3509–3528, 1994.

MEDDA, S.; MUKHOPADHYAY, S.; BASU, M. K. Evaluation of the in-vivo activity and toxicity of amarogentin, an antileishmanial agent, in both liposomal and niosomal forms. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 44, n. 6, p. 791–794, 1999.

MEHELLOU, Y.; DE CLERCQ, E. Twenty-Six Years of Anti-HIV Drug Discovery: Where Do We Stand and Where Do We Go? **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 2, p. 521–538, 2010.

MOON, D.-O. et al. Inhibitory effects of eicosapentaenoic acid on lipopolysaccharide-induced activation in BV2 microglia. **International Immunopharmacology**, v. 7, n. 2, p. 222–229, 2007.

MORGAN, L. R. et al. Anticancer activity for 4,4'-dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenylhydrazone (A-007) analogues and their abilities to interact with lymphoendothelial cell surface markers. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, n. 23, p. 3407–3411, 2 dez. 2002.

NEOCHORITIS, C. G. et al. Multicomponent Reactions: “Kinderleicht.” **Journal of Chemical Education**, v. 97, n. 10, p. 3739–3745, 2020.

PALIWAL, P. K.; JETTI, S. R.; JAIN, S. Green approach towards the facile synthesis of dihydropyrano(c)chromene and pyrano[2,3-d]pyrimidine derivatives and their biological evaluation. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 6, p. 2984–2990, 2012.

RICHARDSON, S. **The Ugi Multicomponent Reaction: Stereocontrol, Modifications and Applications**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://chemistry.illinois.edu/system/files/inline-files/01RichardsonFINALAbstract.pdf>>. Acesso em: 25 fev. 2022.

RODRIGUES, M. O.; EBERLIN, M. N.; NETO, B. A. D. How and Why to Investigate Multicomponent Reactions Mechanisms? A Critical Review. **The Chemical Record**, v. 21, n. 10, p. 2762–2781, 2021.

ROGERIO, K. et al. Multicomponent Reactions: A Brief History and their Versatility for the Synthesis of Biologically Active Molecules. **Revista Virtual de Química**, v. 8,

n. 6, p. 1934–1962, 2016.

SAINI, A.; KUMAR, S.; SANDHU, J. S. ChemInform Abstract: Hantzsch Reaction: Recent Advances in Hantzsch 1,4-Dihydropyridines. **ChemInform**, v. 39, n. 51, 2008.

SANTOS, C. S. **Síntese multicomponente de novos triazóis derivados do 2-amino-3-ciano-4h-pirano com interesse farmacológico**. Orientador: Dr. Dennis Russowsky. 2014. 57 p. Trabalho de Conclusão de Curso — Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

SMITH, C. W.; BAILEY, J. M.; BILLINGHAM, M. E. J.; CHANDRASEKHAR, S.; DELL, C. P.; HARVEY, A. K.; HICKS, C. A.; KINGSTON, A. E.; WISHART, G. N. The anti-rheumatic potential of a series of 2,4-di-substituted-4Hnaphtho[1,2-b]pyran-3-carbonitriles. **Bioorg. Med. Chem**, v.5, p.2783-2788, 1995.

STRECKER, A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper; **Annalen der Chemie und Pharmacie**, v. 75, n. 1, p. 27–45, 1850.

SUTHAR, M.; KUMBHANI, J.; BHATT, K. D. A Review on Pyran Heterocyclic Compound as the Prosperous Scaffolds for Biological Sensor. **Oriental Journal of Chemistry**, v. 37, n. 6, p. 1280–1286, 2021.

UGI, I.; DÖMLING, A.; HÖRL, W. Multicomponent reactions in organic chemistry. **Endeavour**, v. 18, n. 3, p. 115–122, 1994.

UGI, I. et al. Versammlungsberichte. **Angewandte Chemie**, v. 71, n. 11, p. 373–388, 1959.

WANG, J.; LIU, X.; FENG, X. Asymmetric Strecker Reactions. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 6947–6983, 2011.

WEBER, L. The Application of Multi-Component Reactions in Drug Discovery. **Current Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 23, p. 2085–2093, 2002.

WU, J. Y.-C. et al. Reversal of multidrug resistance in cancer cells by pyranocoumarins isolated from Radix Peucedani. **European Journal of Pharmacology**, v. 473, n. 1, p. 9–17, 2003.

YANG, B. et al. The Ugi reaction in polymer chemistry: syntheses, applications and perspectives. **Polymer Chemistry**, v. 6, n. 48, p. 8233–8239, 2015.

ZARGANES-TZITZIKAS, T.; CHANDGUDE, A. L.; DÖMLING, A. Multicomponent Reactions, Union of MCRs and Beyond. **The Chemical Record**, v. 15, n. 5, p. 981–996, 2015.