

SÍNTESES E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE NOVOS BUTADIENOS *PUSH-PULL* A PARTIR DE AMIDAS DERIVADAS DE AROILACETONITRILAS.

Thalita Cristina Gabriel da Silva (IC) e Manuel Salustiano Almeida Saavedra (Orientador)

Apoio: PIVIC Mackenzie

RESUMO

A literatura relata a alta reatividade e potencial atividade biológica de sistemas *push-pull* garantindo o seu emprego como importantes intermediários na síntese orgânica. O objetivo deste estudo foi a síntese de butadienos *push-pull* a partir de clorovinilaldeídos *push-pull* que permitem a obtenção de uma variedade de compostos. Por meio do mecanismo de Vilsmeier-Haack amidas derivadas de aroilacetonitrilas são convertidas em clorovinilaldeídos via CH_2 -ácido e carbonila cetônica presente na estrutura. Em razão do cenário da pandemia COVID-19 e as restrições impostas pelo Governo de São Paulo, fez-se necessário realizar alterações, entre elas uma nova rota sintética para atender aos objetivos do projeto. Uma nova síntese foi planejada utilizando furfurilamina para obtenção do intermediário furfurilcianacetamida que serviu de material de partida para a síntese do clorovinilaldeído *push-pull*, o qual será empregado em estudos posteriores para a síntese de butadienos *push-pull* com alta potencialidade farmacológica, pelo mecanismo da reação de condensação Knoevenagel. A caracterização das moléculas derivadas das amidas foi realizada por uma combinação de métodos espectroscópicos, dispensando a análise elementar e demonstrando a viabilidade da rota sintética tanto para as amidas derivadas de aroilacetonitrilas, quanto para síntese da furfurilcianacetamida, que trouxe novas perspectivas para o futuro ao otimizar a rota sintética e tornar-se uma alternativa.

Palavras-chave: sistemas *push-pull*, potencialidade farmacológica, clorovinilaldeídos.

ABSTRACT

Literature reports the high reactivity and potential biological activity of *push-pull* systems, ensuring their use as important intermediates in organic synthesis. The aim of this study was the synthesis of *push-pull* butadienes, from *push-pull* chlorovinylaldehydes that allow obtaining a variety of compounds. Through the Vilsmeier Haack mechanism, amides derived from aroylacetonitriles are converted into chlorovinylaldehydes via CH_2 -acid and ketone carbonyl present in the structure. Due to the scenario of the COVID-19 pandemic, and the restrictions imposed by the Government of São Paulo, changes had to be made, including a new synthetic route, to meet the project's objectives. A new synthesis was planned, using furfurylamine to obtain the intermediate furfurylcyanacetamide, which served as starting material for the synthesis of *push-pull* chlorovinylaldehydes which will be used in further studies in to synthese *push-pull* butadienes with high pharmacological potential, in further studies through the Knoevenagel condensation reaction mechanism. The characterization of the molecules derived from amides was performed by a combination of spectroscopic methods, eliminating the need for elemental analysis, and demonstrating the viability of the synthetic route both for amides derived from aroylacetonitriles and for the synthesis of furfurylcyanacetamide, which brought new perspectives for the future by becoming an alternative and optimizing the synthetic route.

Keywords: *push-pull systems*, pharmacological potential, chlorovinylaldehydes.

1. INTRODUÇÃO

O fenômeno em que microrganismos se tornam resistentes aos antimicrobianos utilizados para prevenir e tratar infecções em humanos e animais, é acelerado pela má administração de medicamentos, provocando a inativação parcial ou total. A Resistência Antimicrobiana (RAM) é responsável pelo menos por 700 000 mortes por ano em todo o mundo, número que pode aumentar para 10 milhões de mortes a cada ano até 2050 (WHO,2019). A automedicação e a prescrição médica inadequada, assim como a falta de água potável e a defasagem do saneamento básico, são fatores apontados pela Organização Mundial da Saúde como potencializadores da RAM pelo mundo. No contexto atual, a gravidade desse panorama se torna mais preocupante, visto que na pandemia do COVID-19 as pessoas buscaram estratégias para o fortalecimento do sistema imunológico contra o vírus, através da automedicação (WHO,2020).

A preocupação com a RAM tem ganhado destaque no Brasil, uma vez que, cerca de 60% das doenças infecciosas já são resistentes a medicamentos (GLOBO, 2019). Logo, a automedicação é um hábito comum a 77% da população brasileira (CRFSP, 2019) e 40% dos municípios brasileiros não possuem nenhuma coleta de esgoto (R7, 2020).

Dadas estas circunstâncias, surge a necessidade de novas estratégias e possíveis soluções no combate à RAM, entre elas o estudo e obtenção de novos compostos eficazes como alternativas, os medicamentos convencionais do mercado, já que estão perdendo eficácia. Nesse trilhar, este estudo possibilita avançar no desenvolvimento de novos compostos com potenciais antimicrobianos, traçando, portanto, e avaliando a viabilidade de rotas sintéticas considerando o que fora relatado à literatura.

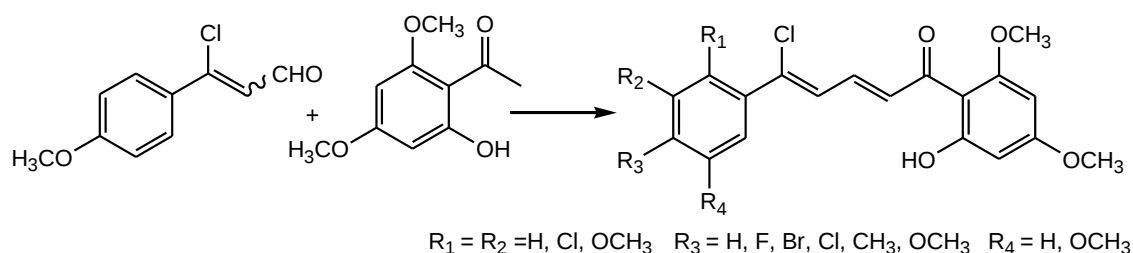
As amidas utilizadas como material de partida nesse projeto serão obtidas a partir de aroilacetonitrilas por meio de mecanismos de reações de maior especificidade. Em razão das circunstâncias da pandemia COVID-19, foi desenvolvida uma rota alternativa para a obtenção das amidas que trouxe novas perspectivas para futuros estudos por diminuir o número de etapas da rota sintética.

Por meio da reação de Vilsmeier-Haack, as acetamidas obtidas foram convertidas em clorovinilaldeídos, compostos estudados em relação a sua atividade antitumoral destacada, derivados de acetofenonas (QUINCOCES., et al., 2019). Pelo fato dessas moléculas não terem sido estudadas a respeito da sua atividade antibacteriana, surge-se a oportunidade de trabalhar em um campo nunca antes investigado. A síntese dos butadienos *push-pull*, será feita via condensação Knoevenagel partindo dos clorovinilaldeídos *push-pull*. O potencial antibacteriano de butadienos *push-pull* relatados à literatura, demonstram quão promissores

Conforme supracitado, as informações da plataforma de base de dados Sci-Finder revelam que clorovinilaldeídos derivados de aroilacetoamidas é um novo campo a ser investigado, de modo que podem ser utilizados para a síntese dos butadienos *push-pull*.

Compostos formados por quatro carbonos com duas duplas ligações conjugadas, os butadienos *push-pull* apresentam grupos doadores de elétrons em uma extremidade da molécula e grupos retiradores de elétrons na outra. A obtenção dos sistemas *push-pull* conjugados, pode ser mediante o emprego da reação de condensação Knoevenagel a partir de clorovinilaldeídos com compostos CH-ácidos, que eliminam uma molécula de água para a formação de uma nova ligação dupla. A síntese de butadienos *push-pull* com atividade antimicrobiana (BANDGAR et al.,2010) pela reação de condensação Knoevenagel de clorovinilaldeídos com acetofenonas substituídas pode ser verificada na figura 3.

Figura 3: Síntese de butadienos *push-pull* a partir de clorovinilaldeídos.



(Fonte: BANDGAR et al.,2010)

Os butadienos *push-pull* sintetizados apresentam uma destacada atividade antimicrobiana, e a tabela 1 mostra as CIM de dois butadienos sintetizados pelo procedimento anterior.

Tabela 1: Atividade antimicrobiana em termos de CIM ($\mu\text{g/mL}$) de dois butadienos sintetizados.

Compostos	Micro-organismos avaliados				
	<i>B.sustilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>P.vulgaris</i>
	16	14	16	18	20
	17	14	19	15	19

(Fonte: BANDGAR et al.,2010)

Resta a observação que a partir dos clorovinilaldeídos sintetizados serão obtidos butadienos *push-pull* através do mecanismo da condensação de Knoevenagel. Desse modo, conclui-se, portanto, que por meio destas reações é possível a obtenção de moléculas com grupos que promovam grupos reativos.

3. METODOLOGIA

Ao analisar a estrutura das aroilacetonitrilas, observa-se que estes compostos apresentam um grupo ciano, um grupo metileno ativo e o grupo carbonila. O grupo ciano presente na estrutura será hidrolisado por meio de uma base forte para a formação do grupo amida. As amidas formadas a partir das aroilacetonitrilas apresentam um grupo CH_2 -ácido e um grupo carbonila cetônico que pode reagir com oxicloreto de fósforo e dimetilformamida sob as condições da reação de Vilsmeier-Haack para formar clorovinilaldeídos *push-pull* de altas potencialidades bioativas e reativas. Estes clorovinilaldeídos podem ser convertidos em butadienos *push-pull* ao reagirem com CH -ácidos por meio do mecanismo da condensação de Knoevenagel.

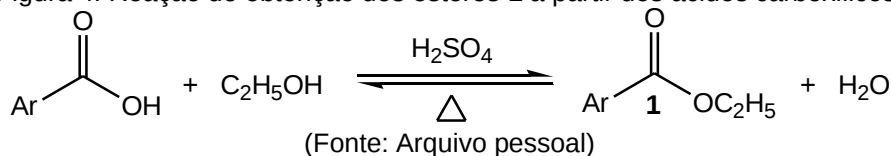
3.1. Síntese dos novos compostos com alto potencial antimicrobiano.

A partir de ácidos aromáticos com possíveis substituintes no anel aromático, foram selecionadas aroilacetonitrilas substituídas. A caracterização estrutural desses compostos sintetizados foi realizada por meio de Espectroscopia de IV e Espectrometria de massas.

As sínteses dos compostos foram organizadas como se mostra a seguir:

3.1.1. Obtenção dos ésteres a partir da reação de esterificação de Fischer.

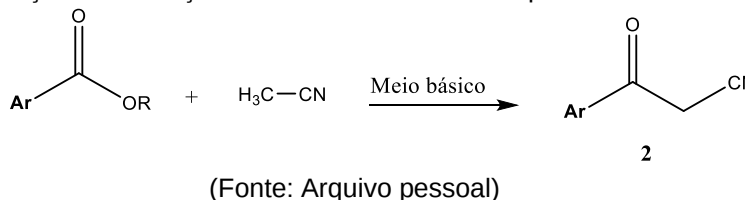
Figura 4: Reação de obtenção dos ésteres **1** a partir dos ácidos carboxílicos.



Como os ésteres sintetizados já estão relatados, foram corroboradas as propriedades físicas reportadas para estes, como o ponto de fusão e o de ebulição.

3.1.2. Síntese e caracterização estrutural das aroilacetonitrilas.

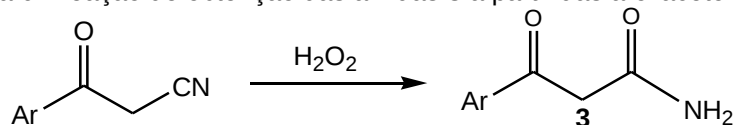
Figura 5: Reação de obtenção das aroilacetonitrilas **2** a partir dos ésteres e acetonitrila.



O mecanismo da reação de adição-eliminação em ácidos e derivados se estuda na disciplina Química Orgânica do curso de Química, este mecanismo se adapta para a obtenção das aroilacetonitrilas a partir dos ésteres. Como as aroilacetonitrilas sintetizadas já estão relatadas, foram comprovadas as principais propriedades físicas reportadas, como o ponto de fusão e os espectros IV registrados, que apresentaram as bandas típicas dos grupos ciano e carbonila presentes em todas as moléculas.

3.1.3. Síntese e caracterização estrutural das amidas a partir da reação de hidrólise do grupo ciano.

Figura 6: Reação de obtenção das amidas **3** a partir das aroilacetonitrilas.



(Fonte: Arquivo pessoal)

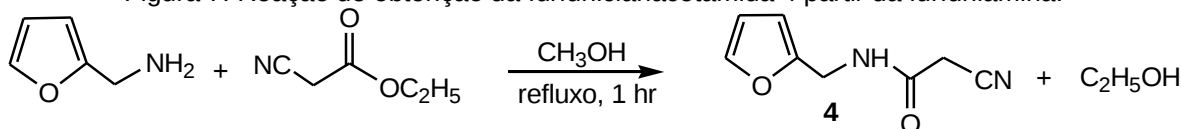
A obtenção das amidas a partir das aroilacetonitrilas consiste em uma reação de adição de uma molécula de água ao átomo de carbono deficiente de elétrons do grupo ciano, a qual conduz à formação das amidas **3**.

Para as amidas sintetizadas que já foram relatadas, foram comprovadas as propriedades físicas reportadas para estes, como o ponto de fusão e os espectros IV registrados, que apresentaram as bandas típicas dos grupos carbonila e amino presentes em todas as moléculas.

Para as amidas sintetizadas e não relatadas se desenvolverão a caracterização espectroscópica pelos espectros de IV e EM.

3.1.4. Síntese da 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida a partir da furfurilamina.

Figura 7: Reação de obtenção da furfurilcianacetamida **4** partir da furfurilamina.

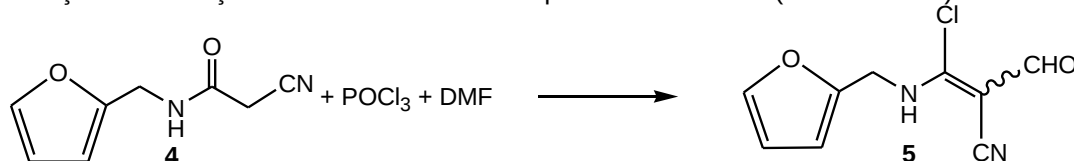


(Fonte: Arquivo pessoal)

A síntese do furfurilcianacetamida, ao utilizar MeOH como solvente, ocorre pelo ataque nucleofílico do par de elétrons disponível do nitrogênio da furfurilamina, ao carbono carbonílico do cianacetato de etila para a adição nucleofílica e eliminação de EtOH ao decorrer da reação química que permanece em refluxo por 1 h.

3.1.5. Síntese dos clorovinilaldeídos *push-pull* a partir da reação de Vilsmeier Haack.

Figura 8: Reação de obtenção do clorovinilaldeído **5** a partir da 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida.



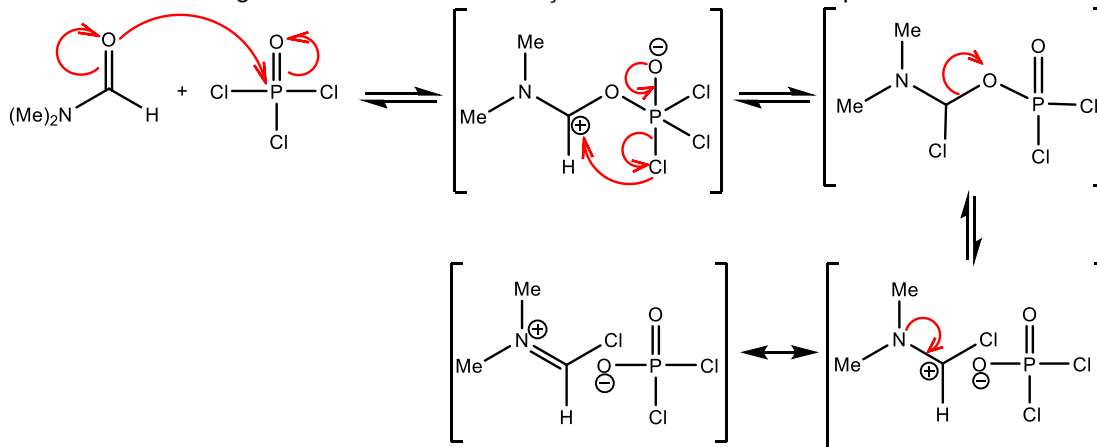
(Fonte: Arquivo pessoal)

O mecanismo da reação de Vilsmeier- Haack é mostrado nas seguintes figuras.

Etapa 1: Formação do agente eletrofílico entre a dimetilformamida e o oxiclreto de fósforo.

O átomo de oxigênio da dimetilformamida possui alta afinidade pelo átomo de fósforo do POCl_3 , favorecendo o ataque de um par de elétrons do oxigênio carbonílico da dimetilformamida no átomo de fósforo. O carbocátion formado é muito estável devido ao efeito ressonância do grupo dimetilamino.

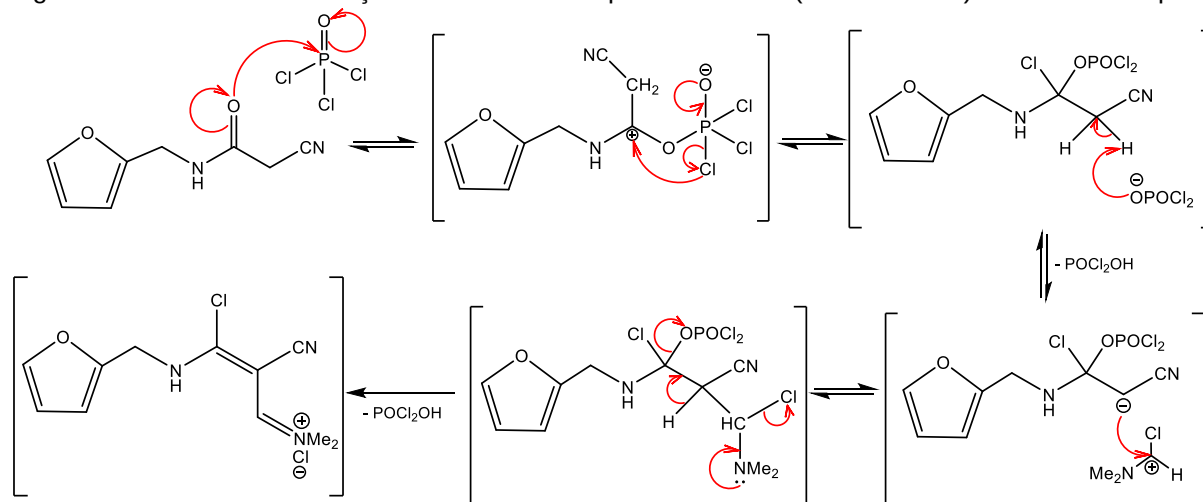
Figura 9: Mecanismo de reação Vilsmeier Haack. Etapa 1.



(Fonte: MARSON, 1992)

Etapa 2: Reação do agente eletrofílico Vilsmeier Haack $(\text{Me}_2\text{N}-\text{CHCl})^+$ com acetamida para formação do sal de Liebscher.

Figura 10: Mecanismo de reação Vilsmeier Haack para 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida. Etapa 2.



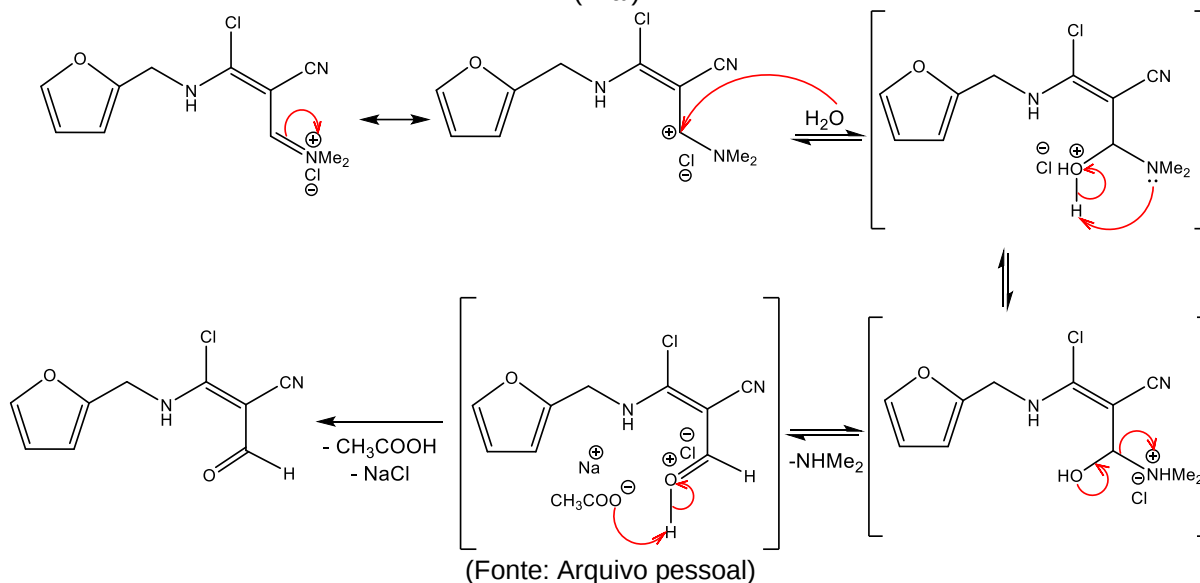
(Fonte: Arquivo pessoal)

O átomo de oxigênio da carbonila da 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida reage com o átomo de fósforo do POCl_3 e o ânion cloreto se liga ao átomo de carbono carbonílico deficiente de elétrons. Posteriormente o ânion $-\text{OPOCl}_2$ aceita um próton do grupo metila formando um carbânion capaz de reagir com o reagente eletrofílico de Vilsmeier Haack $(\text{Me}_2\text{N}-\text{CHCl})^+$ formado na etapa 1. O intermediário formado libera um mol do ácido POCl_2OH ,

para a formação do sal estável de Liebscher. A hidrólise alcalina destes sais de Liebscher fornecem os chamados clorovinilaldeídos, conforme a figura 11.

Etapa 3. (Final): Hidrólise alcalina do sal de Liebscher para formar os clorovinilaldeídos

Figura 11: Mecanismo de reação Vilsmeier Haack para 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida. Etapa 3 (final).



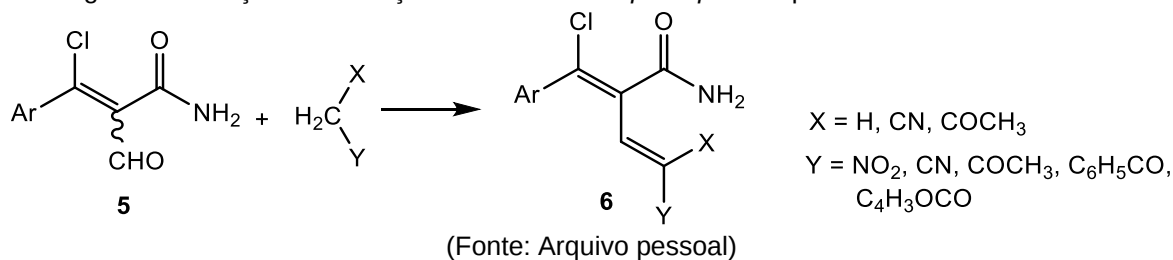
A molécula de água age como nucleófilo ao adicionar-se no carbono deficiente de elétrons, permitindo a saída da dimetilamina. O átomo de oxigênio básico do acetato de sódio desprotona o oxigênio carbonílico do aldeído, permitindo a formação do clorovinilaldeído *push-pull*.

Segundo as consultas na literatura, não há estudos a respeito da atividade antimicrobiana de clorovinilaldeídos *push-pull* sintetizados, pelo qual iremos trabalhar em um campo não explorado.

Os novos clorovinilaldeídos *push-pull* sintetizados serão caracterizados por métodos espectroscópicos de IV e EM.

3.1.6. Sínteses e caracterização estrutural dos novos butadienos *push-pull*.

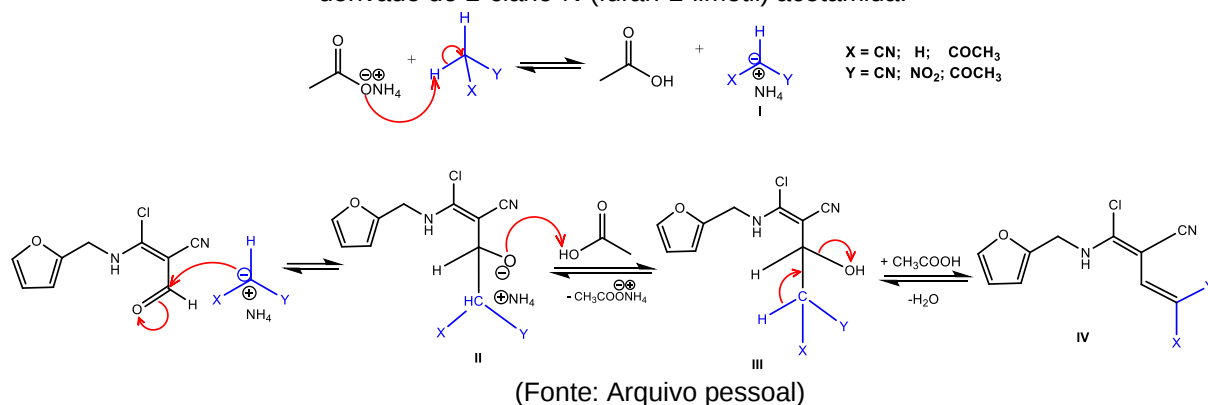
Figura 12: Reação de obtenção dos butadienos *push-pull* **5** a partir dos clorovinilaldeídos.



A condensação de Knoevenagel é um caso especial de condensação aldólica, onde compostos metilênicos CH-ácidos são utilizados.

Dessa forma, utilizam-se compostos em que o grupo metilênico está ativado por dois grupos retiradores de elétrons. Por exemplo: o ácido malônico, o malonato dietílico, ácido cianacético, malononitrila e β -dicetonas, entre outros (COPE, 1937). Devido à possibilidade de conjugação da ligação dupla com o sistema β -dicarbonílico, são obtidos os compostos insaturados correspondentes pela eliminação de água. O mecanismo proposto para a reação de condensação de Knoevenagel é ilustrada a seguir:

Figura 13: Mecanismo da reação de condensação de Knoevenagel para o clorovinilaldeído *push-pull* derivado do 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida.

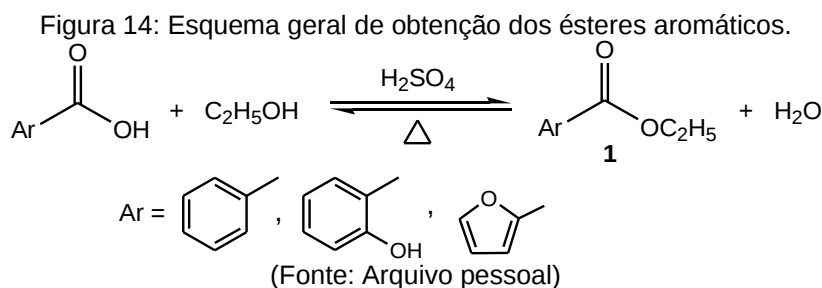


Primeiramente, o átomo de oxigênio básico do $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ aceita um próton do grupo metileno CH-ácido para a formação de um carbânion estável I pelos efeitos combinados dos grupos retiradores de elétrons unidos ao grupo metileno. A seguir, o carbânion formado ataca nucleofilicamente o carbono deficiente de elétrons do grupo carbonila para formar o produto de adição II. O átomo de oxigênio de II subtrai um próton do CH_3COOH formado anteriormente para fornecer o intermediário III. O aldol III em meio ácido sofre a perda de uma molécula de água para formação do butadieno *push-pull* estável IV devido a conjugação da ligação dupla com os grupos retiradores de elétrons.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

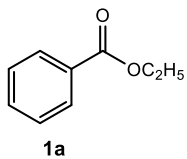
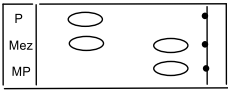
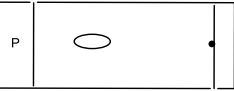
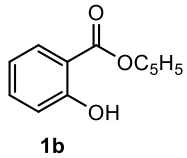
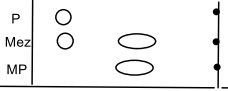
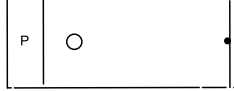
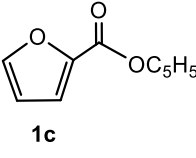
4.1.1. Obtenção dos ésteres 1 a partir de ácidos carboxílicos.

Pela reação de esterificação de Fischer foi obtido o furoato de etila, benzoato de etila e salicilato de etila (2-hidroxibenzoato de etila). A figura 15 mostra o esquema da obtenção dos ésteres.



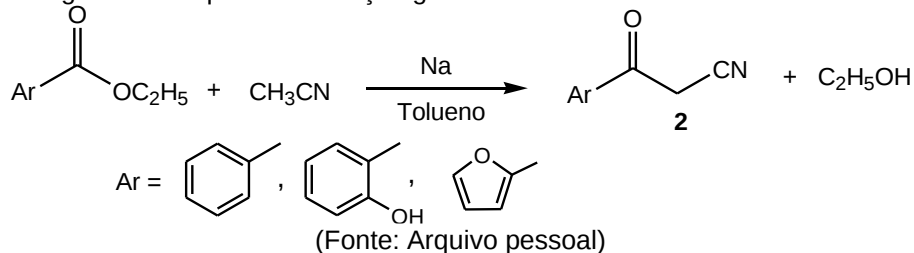
O procedimento geral de sínteses dos ésteres foi o seguinte: Colocar 0,4 mol de ácido carboxílico em 200 mL de EtOH num balão de 500 mL, a seguir se adiciona lentamente com agitação 45 mL de H₂SO₄ concentrado, se coloca o balão numa manta de aquecimento e é colocado um condensador de refluxo. A seguir reflu-se a mistura de reação por 4 horas. Ao concluir se esfria a mistura por 30 minutos e se adiciona 100 mL de H₂O, separar a fase orgânica e extrair com éter etílico (3x50 mL) a solução aquosa, unem-se as fases orgânicas e lavam-se com solução de NaHCO₃ a 5%, (3x50 mL), com H₂O (3x50 mL), e secar em Na₂SO₄, se destila o álcool etílico e o éster é obtido por destilação a vácuo. Os resultados obtidos nas sínteses dos ésteres aromáticos são apresentados na tabela a seguir:

Tabela 2: Resultados e Cromatogramas CCD da obtenção dos ésteres aromáticos.

Ésteres	Resultado das sínteses
 1a	  MP = ácido benzoico Mez = MP + Mistura de reação P = 1a C₉H₁₀O₂; PM=150 g/mol. (Óleo) Rdto= 94%. Rf = 0,46 (EtOAc)
 1b	  MP = ácido salicílico Mez = MP + Mistura de reação P = 1b C₉H₁₀O₃; PM=166 g/mol. (Óleo) Rdto= 70%. Rf = 0,64 (EtOAc-EtOH 3:1)
 1c	 C₇H₈O₃ PM: 140 g/mol, Rdto = 92%. Solidifica a temperaturas baixo de 30°C.

4.1.2. Obtenção das aroilacetonitrilas 2 a partir dos ésteres.

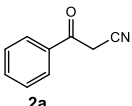
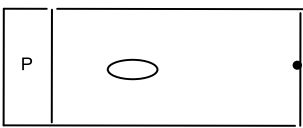
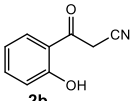
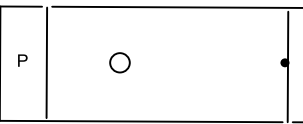
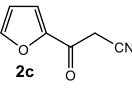
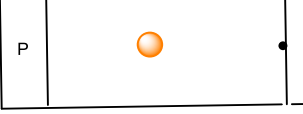
A partir dos ésteres, foram obtidas: benzoilacetonitrila **2a**, 2-hidroxibenzoilacetonitrila **2b** e a furoilacetonitrila **2c**. Ao ser realizado um cromatograma (CCD) para cada produto, verificou-se a presença de impurezas, tornando necessário a realização de recristalizações.

Figura 15: Esquema da reação geral da síntese das aroilacetonitrilas **2**.

O procedimento geral de sínteses empregado foi o seguinte: Em um balão de fundo redondo de 250 mL com três saídas esmeriladas, com condensador de refluxo com tubo de

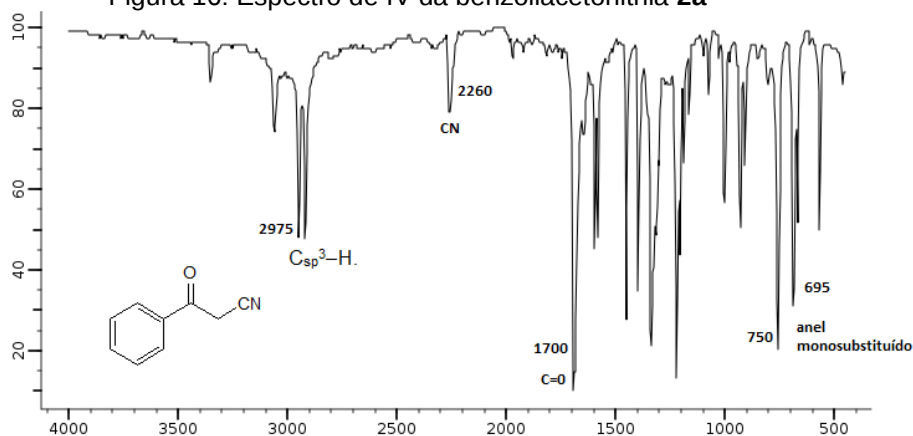
CaCl₂, tampa de borracha para passar corrente de argônio e funil de gotejamento, foi adicionado sob atmosfera inerte, 0,2 mol de éster; 75 mL de tolueno absoluto e 0,6 mol (13,8g) de Na (sem óxido). A este balão foi gotejado uma mistura de 64 mL de acetonitrila absoluta em 40 mL de tolueno absoluto, em banho de gelo e sob agitação constante. Ao término do gotejamento, a mistura da reação foi colocada em banho de glicerina a 60°C; com atmosfera inerte; agitação e aquecimento por 6 horas. Após esfriamento ao produto sólido formado foi adicionado 25 mL de EtOH para desativar o excesso de sódio, e em seguida 50 mL de H₂O. A solução foi transferida para um funil de separação e extraída a fase orgânica, a fase aquosa foi acidificada com HCl 1:1 sob agitação e em banho de gelo até pH ácido. Recolhe-se o precipitado por meio de filtração à vácuo, as águas mães foram acidificadas até nova precipitação, repete-se o processo até que não haja mais precipitação. As aroilacetonitrilas obtidas são secas, e avaliada sua pureza via Cromatografia em Camada Delgada (CCD), caso necessário, a purificação é feita por recristalizações.

Tabela 3: Resultados e Cromatogramas CCD da obtenção das aroilacetonitrilas.

Aroilacetonitrilas	Resultado das sínteses
 2a	 C₉H₇NO: PM=145 g/mol. Rdto= 86%. PF=80-81°C Rf= 0,76 (EtOAc).
 2b	 C₉H₇NO₂: PM=161,16 g/mol. Rdto= 50%. PF=108-109°C Rf= 0,62 (EtOAc - EtOH 3:1).
 2c	 C₇H₅NO₂: PM=135 g/mol. Rdto= 73%/PF=79,5-80,5°C Rf= 0,42 (EtOAc - EtOH 3:1).

Resultados dos espectros registrados.

Figura 16: Espectro de IV da benzoiacetonitrila 2a



No espectro se pode observar as bandas típicas dos grupos: Carbonila em 1700 cm^{-1} , Ciano em 2260 cm^{-1} , as bandas do anel monossustituído em 695 e 750 cm^{-1} respectivamente, assim como as bandas das ligações C=C na região de 1500 e 1600 cm^{-1} .

Figura 17: Espectro de Massas da furoilacetônitrila **2c** com mecanismo de fragmentação.

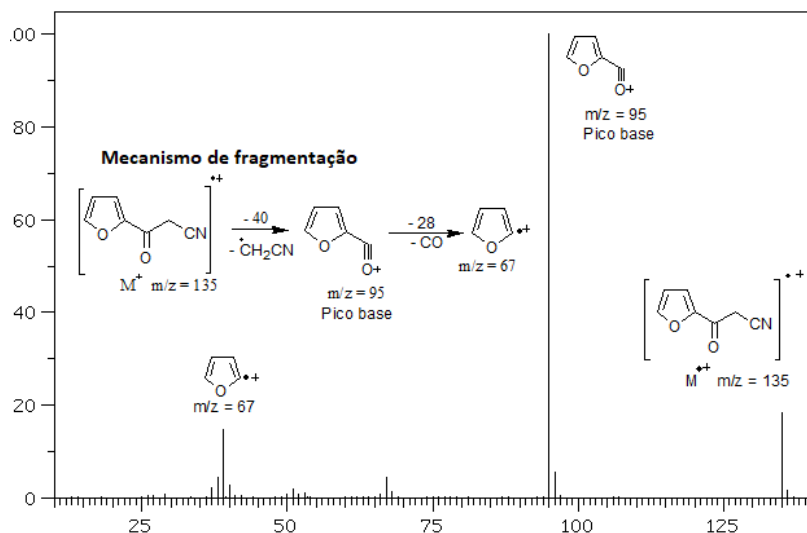
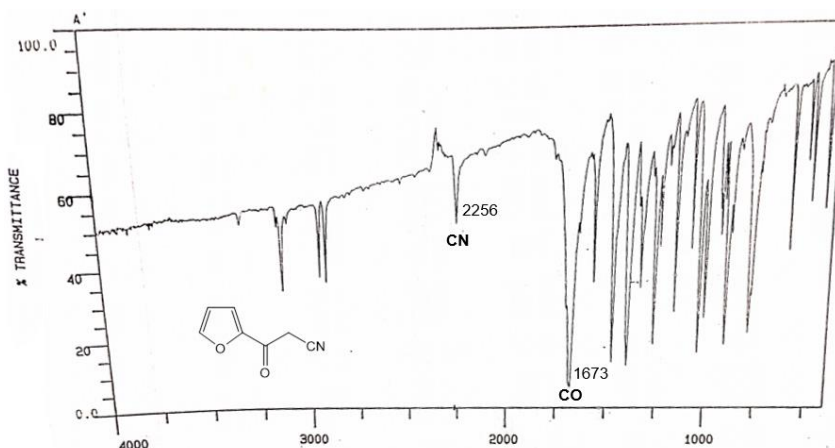


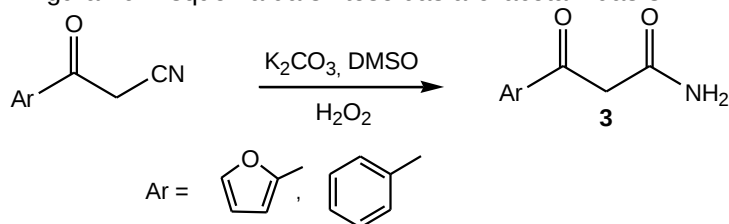
Figura 18: Espectro de IV da furoilacetônitrila **2c**.



4.1.3. Obtenção das aroilacetamidas **3** a partir de aroilacetônitrilas.

A partir das aroilacetônitrilas foram isoladas as amidas da furoilacetônitrila (3-furan-2-il-3-oxo-propionamida) **3a** e da benzoilacetônitrila (3-oxo-3-fenil-propionamida) **3b**. A figura 19 mostra a reação de obtenção destes compostos:

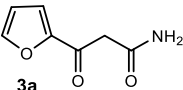
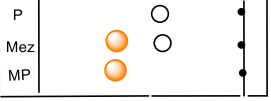
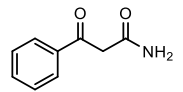
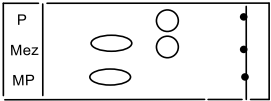
Figura 19. Esquema da síntese das aroilacetamidas **3**.



O procedimento geral de sínteses empregado foi o seguinte: A um balão de fundo redondo de 250 mL com três saídas esmeriladas, com condensador de refluxo e funil de gotejamento, foi adicionado 0,01 mol da aroilacetonitrila; 0,04 mol de K_2CO_3 anidro; 10 mL de DMSO, sob vigorante agitação e em banho de gelo e sal. Fez-se a adição de 10 mL de H_2O_2 gota a gota ao balão. Ao final do gotejamento do H_2O_2 , foi realizado um cromatograma de camada delgada (CCD) para verificar o andamento da reação. Ao verificar o fim da reação, a solução do balão foi transferida a um béquer para acidificação (neutralização do K_2CO_3) e em seguida vertida a um funil de separação para extração com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com HCl 1:1 e H_2O ; seca com Na_2SO_4 anidro e se rotoevapora para realização do cromatograma, pesada e enviada para caracterização estrutural e os testes biológicos.

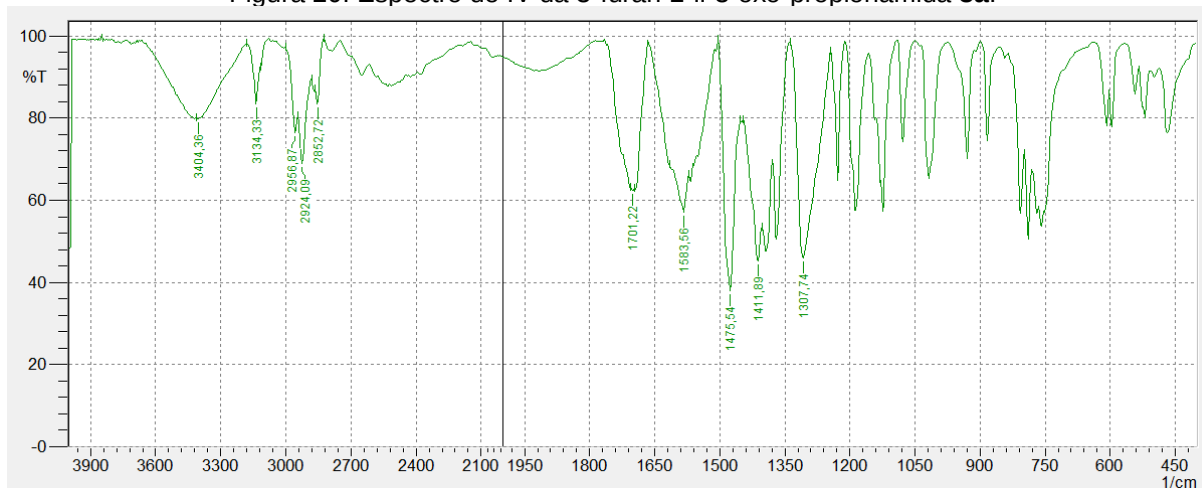
Os resultados obtidos nas sínteses das aroilacetamidas são apresentados na tabela a seguir:

Tabela 4: Resultados e Cromatogramas CCD da obtenção das aroilacetamidas.

Aroilacetamidas.	Resultado das sínteses
 3a	 MP = furoilacetonitrila Mez = MP + Mistura de reação P = 3a $C_7H_7NO_3$; PM=153,14 g/mol Rdto= 63,36%. $R_f = 0,22$ (EtOAc-MetOH 3:1) PF= 159°C
 3b	 MP = benzoilacetonitrila Mez = MP + Mistura de reação P = 3b $C_9H_9NO_2$; PM=163,18 g/mol. Rdto= 65%. $R_f = 0,77$ (EtOAc) PF= 113-115°C

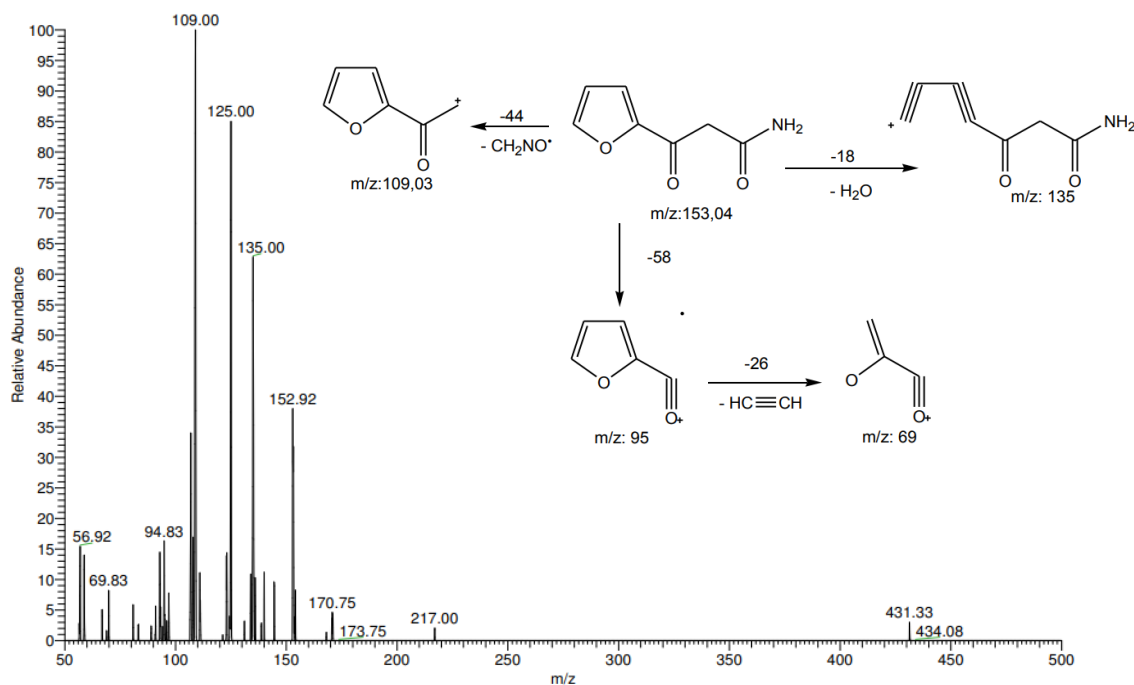
Ao ser realizada a caracterização estrutural, foi observado no espectro de IV da acetamidas **3a**, que a banda do grupo ciano por volta de 2260 cm^{-1} no espectro da furoilacetonitrila (Figura 18) desaparece no espectro da acetamidas **3a**, demonstrando que a hidrólise deste grupo funcional ocorreu, conforme a (Figura 20).

Figura 20: Espectro de IV da 3-furan-2-il-3-oxo-propionamida **3a**.



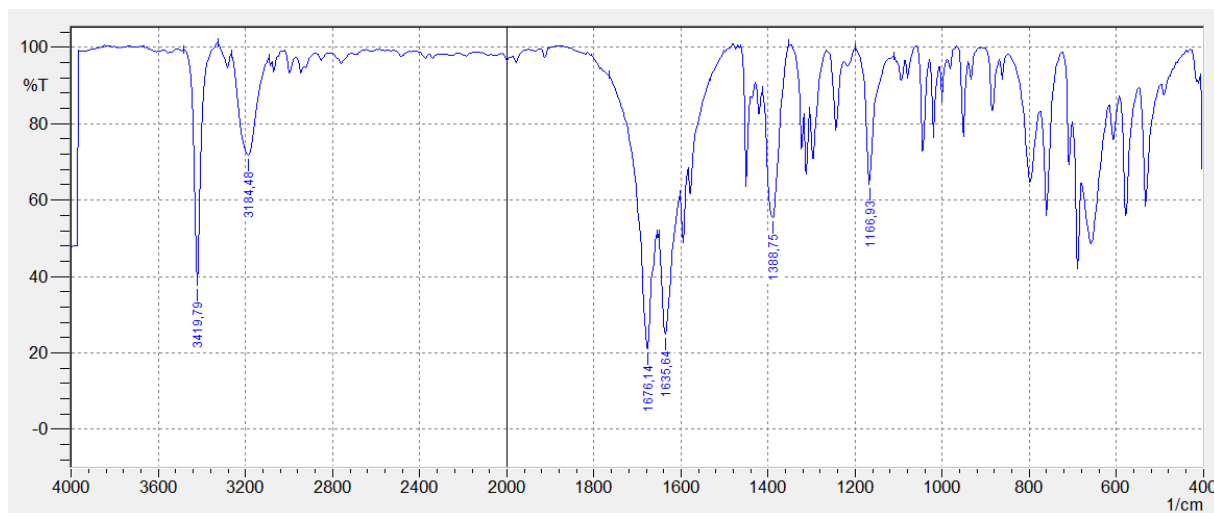
Quanto ao espectro de Massas da acetamida **3a**, é possível verificar sinais que se referem ao mecanismo de fragmentação proposto para esta molécula. No espectro é observado o pico base de acordo com fragmento da molécula sem a presença do grupo amida em (m/z : 109.00). Tal como, o pico de (m/z : 152.92) que podemos supor representar o íon molecular e o pico (m/z : 135.00) gerado pela fragmentação do anel aromático, segundo a (Figura 21).

Figura 21: Espectro de Massas da 3-furan-2-il-3-oxo-propionamida **3a**.



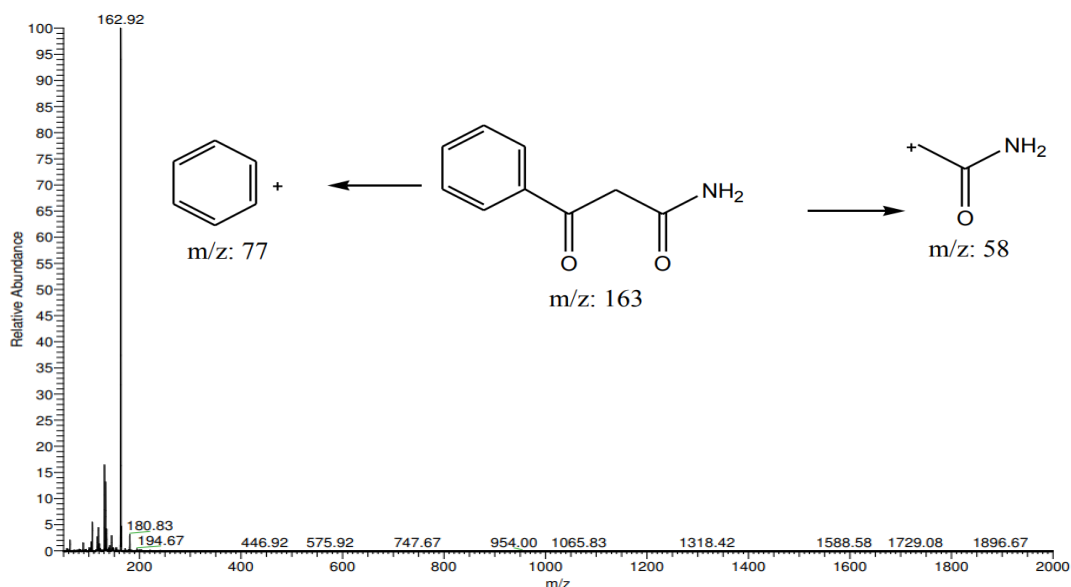
Foi registrado o espectro de IV da acetamidas **3b**, e nele aparecem as duas bandas intensas dos grupos carbonilas presentes no composto em 1676 cm^{-1} (carbonila cetônico) e 1635 cm^{-1} (carbonila de grupo amida). Além de demonstrar a ausência da banda do grupo ciano que sofreu hidrólise na reação química.

Figura 22: Espectro de IV da 3-oxo-3-fenil-propionamida **3b**.



A respeito do espectro de Massas da acetamida **3b**, é possível admitir que o pico base (m/z : 162.92) consiste no íon molecular da estrutura proposta, comprovando a obtenção do composto de interesse.

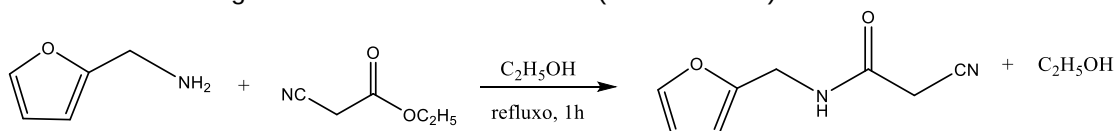
Figura 23: Espectro de Massas da 3-oxo-3-fenil-propionamida **3b**



4.2.1. Obtenção do 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida a partir da furfurilamina.

Em razão das complicações causadas pelas restrições da pandemia COVID-19, a obtenção das amidas derivadas de aroilacetonitrilas foi dificultada. Por este motivo, como alternativa, surgiu a síntese do 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida, conforme a (Figura 24). Esta rota permitiu a obtenção do CH₂-ácido necessário para a síntese do clorovinilaldeído e continuidade do projeto.

Figura 24: Síntese do 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida.

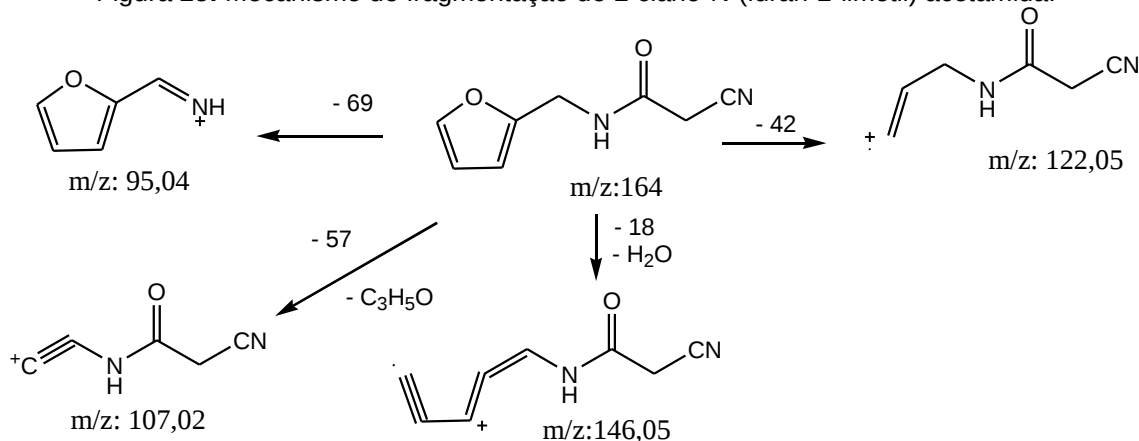


(Fonte: Arquivo pessoal)

Procedimento de obtenção: Foi adicionado a um balão de fundo redondo de 50 mL, com condensador de refluxo juntamente com 2 pérolas de ebulição, 0,1 mol de furfurilamina; 0,1 mol de cianacetato de etila e 50 mL de EtOH. Após o refluxo por 1 hora, o produto da reação, formou um precipitado laranja, que foi filtrado a vácuo e recristalizado com EtOH-H₂O.

A síntese apresentou um rendimento de 35,7%, por conta da furfurilamina, a qual precisa ser purificada previamente por destilação a pressão reduzida. Apresentando os seguintes sinais no espectro de massa: pico do íon molecular com (m/z: 164) coincide com sua massa molecular e cumpre com a regra do nitrogênio com massa par pois tem dois átomos de nitrogênio. Também é apresentado o pico de (m/z: 95) do grupo N-furfurilo, assim como o pico de (m/z: 107) do íon formado pela cadeia linear com um átomo de C do anel aromático e o pico (m/z: 122) da cadeia linear com dois átomos de C do anel aromático, os quais permitem ratificar a estrutura do composto. Conforme a figura 25:

Figura 25: Mecanismo de fragmentação do 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida.



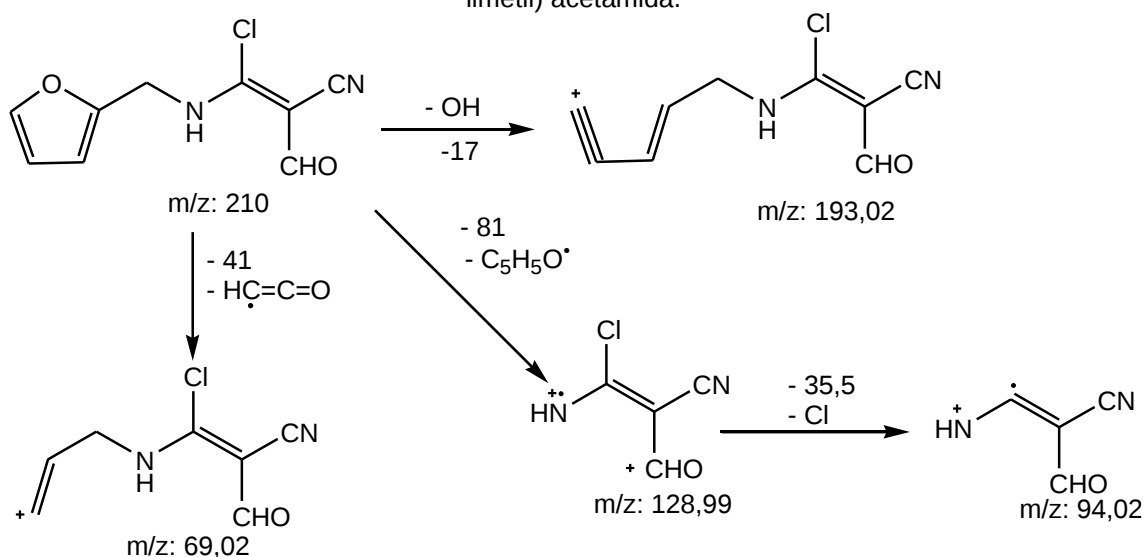
4.2.2. Obtenção de clorovinilaldeído 5 a partir do 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida pela reação de Vilsmeier Haack.

Conforme ao esquema da reação representada na (Figura 8). Foi sintetizado o correspondente clorovinilaldeído.

Procedimento de obtenção: Num balão de 100 mL, com condensador de refluxo com tubo de CaCl_2 , funil gotejador e banho de gelo com sal, foi adicionado 0,004 mol (0,6132 g; 0,366 mL) de POCl_3 , e aplicada uma corrente de argônio, para iniciar a agitação por 15 min. Em seguida foi gotejado 0,004 mol (0,2924 g; 0,308 mL) de DMF absoluta, mantendo a corrente de argônio no sistema juntamente com a agitação por 1 h. Logo, se dissolvem 0,001 mol do correspondente composto CH_2 -cetônico em 2 mL de DMF absoluta para gotejamento lento. Se manteve a agitação sob esfriamento (banho de gelo com sal) por 1 h. Foi adicionado gelo picado e solução saturada de CH_3COONa , mantendo a agitação por 15 min. O sólido que precipita é filtrado e lavado com H_2O (2x25mL). A purificação do produto é feita por (CC) de sílica gel.

A estrutura do clorovinilaldeído é ratificada parcialmente pelos sinais do espectro de massa, onde foi observado o pico do íon molecular com (m/z : 210) de acordo com o quadro isotópico típico de um composto monoclorado com pico molecular $M+2$ e intensidade de 1/3 em relação ao pico molecular. Também foram observados picos típicos das fragmentações deste composto em (m/z : 193), (m/z : 128), (m/z : 94) e (m/z : 69), os quais permitem comprovar a estrutura do composto. Como pode ser verificado pelo mecanismo de fragmentação na figura 26, a seguir:

Figura 26: Mecanismo de fragmentação do clorovinilaldeído *push-pull* derivado do 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida.



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As sínteses das amidas derivadas de aroilacetonitrilas 3-furan-2-il-3-oxo-propionamida **3a** e 3-oxo-3-fenil-propionamida **3b** demonstraram sua viabilidade pela ausência de isômeros enólicos como previsto e pela obtenção do produto de interesse comprovada pela caracterização estrutural, ao demonstrar a ausência da banda CN no espectro de IV. Da mesma forma, a síntese do 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida a partir da furfurilamina e o cianacetato de etila, demonstrou seu ótimo desempenho, já que a molécula obtida contém os grupos CH₂-ácido e carbonila cetônica necessários para a obtenção do clorovinilaldeído *push-pull* e sua síntese trouxe perspectivas para novos estudos, ao otimizar a rota sintética pela diminuição do número de etapas de sínteses para obtenção das acetamidas aromáticas.

A obtenção dos sistemas *push-pull*, optamos por seguir apenas com uma molécula de acetamida aromática para a obtenção do clorovinilaldeído *push-pull*, selecionamos a molécula 2-ciano-N-(furan-2-ilmetil) acetamida para desenvolver a reação pelo mecanismo de Vilsmeier Haack, sendo realizada a obtenção do (3-cloro-2-formil-3 - ((furan-2-ilmetil) amino) acrilonitrila) e a caracterização estrutural da amida e de seu clorovinilaldeído *push-pull* por espectrometria de massas permite ratificar preliminarmente as estruturas destes compostos.

Como mencionado anteriormente, em razão das restrições da pandemia COVID-19 as atividades laboratoriais foram paralisadas, e dessa forma, os objetivos do projeto foram afetados como por exemplo, não foi possível verificar a atividade antimicrobiana por meio dos testes biológicos das moléculas obtidas, assim como, não tivemos a oportunidade de sintetizar a variedade de butadienos *push-pull*, segundo a metodologia proposta. No entanto, através dos bons resultados obtidos, informações relevantes foram produzidas para novos estudos de continuidade e ramificações, para verificar a atividade antimicrobiana e o emprego desta metodologia para a obtenção de novos possíveis fármacos.

6. REFERÊNCIAS

BANDGAR, P.B., PATIL, S.A., KORBAD, B.L., NILE, S.H., KHOBRADE, C.N. (2010). Synthesis and biological evaluation of β -chloro vinyl chalcones as inhibitors of TNF- α and IL6 with antimicrobial activity. European Journal of Medicinal Chemistry. V-45, (2010), p:2629-2637.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CRF-SP), São Paulo, 30 abr. 2019. Pesquisa aponta que 77% dos brasileiros têm o hábito de se automedicar. Disponível em: Acesso em: 10 mar. 2020.

COPE. A. Condensation Reactions. I. The Condensation of Ketones with Cyanoacetic Esters and the Mechanism of the Knoevenagel Reaction. J. Am. Chem. Soc., Washington, v. 59, n. 11, p. 2327–2330, 1937.

GLOBO, Uso excessivo de medicamentos pode causar até 10 milhões de mortes por ano até 2050, São Paulo, 29 abr. 2019. Disponível em: < <https://g1.globo.com/ciencia->

esaude/noticia/2019/04/29/uso-excessivode-medicamentos-pode-causar-ate-10- milhoes-de-mortes-por-ano-ate-2050- alerta-onu.ghml > Acesso em: 15 mar. 2021.

GOTOR, VICENTE., LIZ, RAMON., TESTERA, ANA, Ma.: Preparation of Nunsubstituted β -ketoamides by Rhodococcus rhodochrous- catalyzed hydration of β -ketonitriles. Tetrahedron 60 (2004) 607-618.

HERSCHHORN, A., et al.: De novo Parallel Design, Synthesis and Evaluation of Inhibitors against the Reverse Transcriptase of Human Immunodeficiency Virus Type-1 and Drug-Resistant Variants. J. Med. Chem. 2007, 50, 2370-2384.

MARSON, C. M. Reactions of carbonyl compounds with (monohalo) methyleniminium salts (Vilsmeier reagents). Tetrahedron, Oxford, v. 48, n. 18, p. 3659-3726, 1992.

QUINCOCES. J. A., et al. Butadienos *push-pull* benzilados e prenilados, e seus derivados, com propriedades antitumorais, as novas substâncias e seus procedimentos de obtenção. Solicitude de patente de invenção. Petição 870190109034, de 25/10/2019. INPI. Brasil. 2019.

R7, Quatro em cada 10 brasileiros não têm esgoto tratado, diz ministério, Brasil, 15 dez. 2020. Disponível em: < <https://noticias.r7.com/brasil/quatro-emcada-10-brasileiros-nao-tem-esgototratado-diz-ministerio-15122020> >. Acesso em: 10 mar. 2021.

WHO: Não há tempo a perder: Acautelar o futuro contra infecções resistentes aos medicamentos. Relatório para o secretário geral das Nações Unidas – Resumo das recomendações e mensagens-chave, abr. 2019. Disponível em: < https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_summary_PT.pdf?ua=1 >. Acesso em: 10 mar. 2020

WHO: Antimicrobial resistance, Out. 2020. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance> > Acesso em: 24 fev. 2021

Contatos: thalita.gabrieldasilvavf@gmail.com e almeidamanuel01@gmail.com