

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação

**Síntese de 1-*H*-1,5-Benzodiazepinas Utilizando
Metodologias Verdes.**

CÁTIA SCHWARTZ RADATZ

Pelotas, Janeiro de 2011.

Cátia Schwartz Radatz

**Síntese de 1-*H*-1,5-Benzodiazepinas Utilizando
Metodologias Verdes.**

Dissertação apresentada ao Programa
De Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Pelotas como
requisito parcial para à obtenção do
título de Mestre em Ciências
(área do conhecimento: Química)

Orientadora: Prof^a Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

Pelotas, Janeiro de 2011.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “Síntese de 1-*H*-1,5-benzodiazepinas Utilizando Metodologias Verdes.”, de autoria de Cátia Schwartz Radatz.

Banca Examinadora:

.....
Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob – UFPel

.....
Prof. Dr. Diego da Silva Alves – UFPel

.....
Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider – UFRGS

***Aos meus pais, Ermindo e Evani,
e aos meus irmãos, Tiago e Larissa, que
me forneceram amor, carinho, força, amizade,
compreensão e paciência. Sempre o meu eterno
agradecimento pelos esforços realizados.***

AGRADECIMENTOS

A Deus por me permitir chegar até aqui.

À Prof^a Dr^a. Raquel Guimarães Jacob pela confiança, paciência, orientação, amizade e entusiasmo compartilhado.

Aos Profs. Drs. Diego Alves, Gelson Perin e Eder João Lenardão pelos ensinamentos, confiança, oportunidades, orientação dedicados desde o tempo de Iniciação Científica.

Ao Samuel e ao Prof.. Dr. Paulo Henrique Schneider pela realização das análises de RMN ^1H e ^{13}C .

À Maraisa, Eliete e Janaina pela eterna amizade, companheirismo, conversas e apoio durante estes seis anos que nos conhecemos.

Ao Vinícius pelo incentivo constante, paciência e compreensão.

À Natália por toda amizade e companheirismo.

A todos os demais colegas de laboratório pela ajuda e cooperação.

A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram pra que eu realizasse o mestrado.

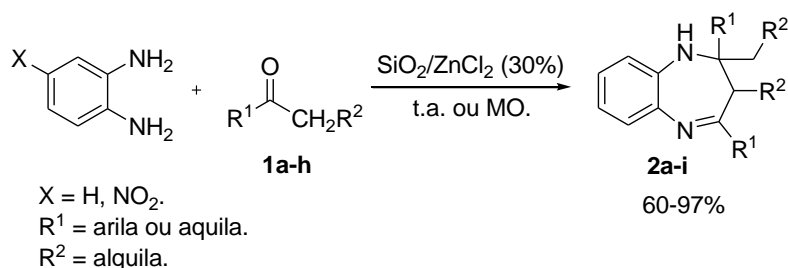
RESUMO

Titulo: Síntese de 1-*H*-1,5-Benzodiazepinas Utilizando Metodologias Verdes.

Autora: Cátia Schwartz Radatz

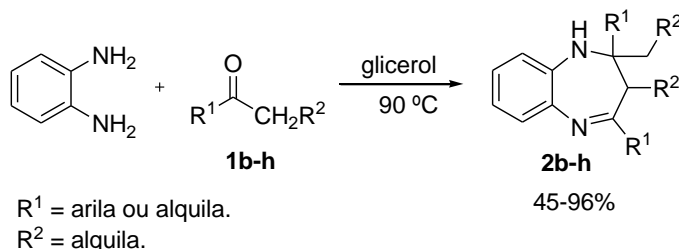
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

Neste trabalho foi realizado o estudo da condensação entre cetonas e diaminas aromáticas para a obtenção das 1-*H*-1,5-Benzodiazepinas. Primeiramente, foi desenvolvida uma nova metodologia sintética simples, limpa e eficiente utilizando SiO₂/ZnCl₂ (30%) e em meio livre de solvente. Essas reações foram realizadas a temperatura ambiente e sob irradiação de micro-ondas (Esquema 1). Quando utilizada irradiação de micro-ondas a reação foi facilitada diminuindo drasticamente o tempo reacional e o sistema catalítico pôde ser reutilizado até quatro vezes.



Esquema 1.

Após, foi desenvolvida outra metodologia limpa utilizando glicerol como solvente e livre de catalisador (Esquema 2). A reação foi realizada a 90 °C e o glicerol foi reutilizado em mais quatro reações. Para ambos os procedimentos as 1-*H*-1,5-Benzodiazepinas foram obtidas em bons rendimentos.



Esquema 2.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Pelotas, Janeiro de 2011.

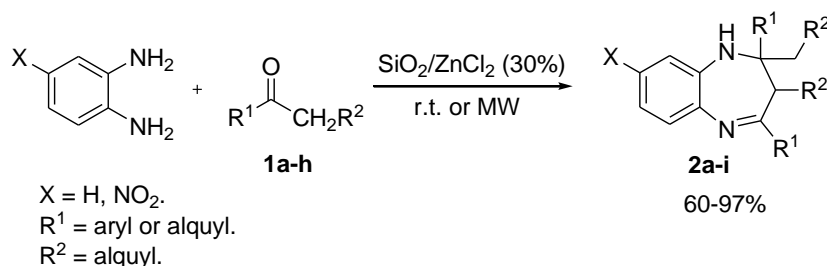
Abstract

Titule: Synthesis of 1-*H*-1,5-Benzodiazepines Using Green Methodologies.

Autor: Cátia Schwartz Radatz

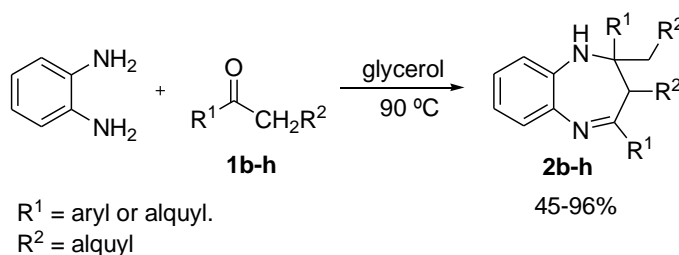
Academic Revisor: Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

In this work we studied the condensation between ketones and aromatic diamines to obtain the 1-*H*-1,5-Benzodiazepines. We developed a new synthetic methodology, clean and efficient using SiO₂/ZnCl₂ (30%) and solvent-free. These reactions were performed at room temperature and under microwave irradiation (Scheme 1). When microwave irradiation was used the reaction was facilitated by decreasing the reaction time and the catalytic system was reused up to four times.



Scheme 1.

On the other hand, another methodology was developed using glycerol as a clean solvent and without catalytic system (Scheme 2). The reaction was performed at 90 °C and glycerol was reused in four reactions. The procedures for the synthesis of 1-*H*-1,5-Benzodiazepines were obtained in good yields.



Scheme 2.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Master Dissertation in Chemistry.

Pelotas, January, 2011.

ÍNDICE





Agradecimentos	v
Resumo	vi
Abstract.....	vii
Índice de Tabelas	x
Índice de Figuras.....	xi
Lista de Siglas, Abreviaturas	xii
Introdução e Objetivos	1
 CAPÍTULO 1: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	 5
1.1 As Benzodiazepinas	6
1.1.1 Síntese de Benzodiazepinas.....	7
1.1.2 Aplicações biológicas e Farmacológicas das Benzodiazepinas.....	14
1.2 O Uso de Metodologias Verdes em Síntese Orgânica	16
1.2.1 O Uso de Catalisadores Heterogêneos.....	16
1.2.2.O Uso de Micro-ondas em Síntese Orgânica	21
1.2.3.O Uso do Glicerol como Solvente em Síntese Orgânica.....	26
 CAPÍTULO 2: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	 30
2.1 Preparação do catalisador suportado em sílica.....	31
2.1 Síntese de 1- <i>H</i> -1,5-Benzodiazepinas utilizando catalisador suportado em sílica	32
2.1.1 Otimização das condições reacionais a temperatura ambiente, através da reação da <i>o</i> -fenilenodiamina 7 com a acetona 1a	32
2.1.2 Otimização das condições reacionais sob irradiação de micro-ondas, através da reação do <i>o</i> -fenilenodiamina 7 com a acetona 1a	36
2.1.3 Sistematização da reação de síntese das 1- <i>H</i> -1,5-Benzodiazepinas substituídas utilizando SiO ₂ /ZnCl ₂ (30%)	37
2.1.4 Reutilização do catalisador	47
2.2 Síntese de 1- <i>H</i> -1,5-benzodiazepinas utilizando glicerol.....	48
2.2.1 Otimização das condições reacionais utilizando glicerol, através da reação da <i>o</i> -fenilenodiamina 7 com a acetofenona 1h	48
2.1.2 Sistematização da reação de síntese das 1- <i>H</i> -1,5-Benzodiazepinas substituídas utilizando glicerol	50

2.1.3 Reutilização do glicerol	54
CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	55
CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL.....	57
3.1. Materiais e Métodos	58
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	58
3.1.2. Espectroscopia de Infravermelho	58
3.1.3. Espectroscopia de Massas.....	58
3.1.4. Pontos de Fusão	59
3.1.5. Reator de micro-ondas	59
3.1.6. Solventes e Reagentes	59
3.2. Procedimentos Experimentais.....	60
3.2.1 Procedimento Geral para a preparação do Suporte Sólido.....	60
3.2.2. Procedimento para a síntese da 1- <i>H</i> -1,5-benzodiazepina 2a a temperatura ambiente utilizando diferentes catalisadores	60
3.2.3. Procedimento geral para a síntese das 1- <i>H</i> -1,5-benzodiazepinas a temperatura ambiente	61
3.2.4. Procedimento para a síntese da 1- <i>H</i> -1,5-benzodiazepina 2a sob irradiação de micro-ondas.....	61
3.2.5. Procedimento geral para a preparação das 1- <i>H</i> -1,5-benzodiazepinas sob irradiação de micro-ondas	61
3.2.6. Procedimento para a síntese da 1- <i>H</i> -1,5-benzodiazepina 2a utilizando aquecimento convencional	62
3.2.7. Procedimento de reutilização do catalisador.....	62
3.2.8. Procedimento para a síntese da 1- <i>H</i> -1,5-benzodiazepina 2h utilizando glicerol	63
3.2.9. Procedimento Geral para a preparação das 1- <i>H</i> -1,5-benzodiazepinas utilizando glicerol	63
3.2.10. Procedimento para a síntese da 1- <i>H</i> -1,5-benzodiazepina 2h utilizando glicerol em quantidade catalítica	63
3.2.11. Procedimento de reutilização do glicerol.....	64
3.3. Dados dos compostos sintetizados.....	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
CAPÍTULO 4: ESPECTROS SELECIONADOS	74

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela1: Otimização das condições reacionais a temperatura ambiente	33
Tabela 2: Otimização das condições reacionais sob irradiação de micro-ondas.	36
Tabela 3: Síntese das 1-H-1,5-benzodiazepinas (2a-i) usando SiO ₂ /ZnCl ₂ (30%).....	38
Tabela 4: Dados espectrais de RMN ¹ H e RMN ¹³ C das 1-H-1,5-benzodiazepinas sintetizadas.....	41
Tabela 5: Dados espectrais de IV, E.M. e pontos de fusão dos produtos sintetizados..	44
Tabela 6: Reutilização do catalisador SiO ₂ /ZnCl ₂ (30%)..	48
Tabela 7: Otimização da melhor condição reacional utilizando glicerol.....	49
Tabela 8: Síntese das 1,5-benzodiazepinas (2b-h) usando glicerol.....	51
Tabela 9: Reutilização do glicerol na reação da o-fenilenodiamina 7 com a acetofenona 1h	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura geral dos compostos benzodiazepínicos.	2
Figura 2: Estrutura química das benzodiazepinas.....	6
Figura 3: Estrutura do Diazepam 3 e Flumazenil 4	7
Figura 4: Primeira benzodiazepina sintetizada em 1954.....	7
Figura 5: Novos agentes antiproliferativos..	15
Figura 6: Benzodiazepina com potencial antineuroinflamatório... ..	16
Figura 7: Novo catalisador de paládio.	18
Figura 8: Comparação do efeito da irradiação de micro-ondas e aquecimento em banho de óleo na reação de alquilação, utilizando como bases DMAP ou K_2CO_3 : as curvas cinéticas de conversão foram determinadas por HPLC em 256 nm.  MO. e DMAP;  MO. e K_2CO_3 ;  Δ e DMAP;  Δ e K_2CO_3	24
Figura 9: Espectro de RMN 1H do composto 2a em $CDCl_3$ a 300 MHz.....	34
Figura 10: Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a em $CDCl_3$ a 75 MHz.....	34
Figura 11: Espectro de infravermelho do composto 2a	35
Figura 12: Espectro de massas do composto 2a	35
Figura 11: Espectro de Massas do produto de monocondensação 58	50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

VOCs	Solventes Orgânicos Voláteis
MO	Micro-ondas
MCM	Peneira Molecular
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral
IL-1 β	Interleucina-1 β
PS	Poliestireno
DMF	Dimetilformamida
PPM	Partes por Millão
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
THF	Tetraidrofurano
PEG-400	Polietileno glicol – 400
DMSO	Dimetilsulfóxido
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
IV	Infravermelho
M/Z	Razão Massa/Carga
QV	Química Verde

Introdução e Objetivos

1. Introdução

A síntese de heterociclos nitrogenados tem sido bastante estudada em química orgânica. Estes apresentam diversas atividades biológicas e farmacológicas, devido à semelhança estrutural com moléculas naturais e sintéticas com atividades biológicas conhecidas.¹

Os compostos benzodiazepínicos fazem parte da classe de heterociclos nitrogenados (Figura 1), representando um grupo significativo de substâncias com atividades biológicas, e exibindo um número considerável de importantes propriedades farmacológicas, como anticonvulsiva,² anti-inflamatória,³ sedativa,³ analgésica,³ antiansiedade,⁴ antipiréticos,³ entre outras. Desta forma, sua síntese tem recebido muita atenção na química medicinal e farmacológica.^{1, 5}

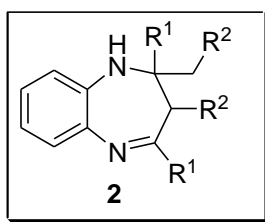


Figura 1. Estrutura geral dos compostos benzodiazepínicos.

As 1-*H*-1,5-benzodiazepinas são comumente sintetizadas através da condensação do *o*-fenilenodiamina com compostos carbonílicos α,β -insaturados,⁶ β -halocetonas⁷ ou principalmente com cetonas.⁸ Porém, muitos desses processos possuem algumas limitações, como tempos longos de reação, geração de muitos subprodutos, condições drásticas de reações, baixos rendimentos ou trabalhosos processos reacionais.⁸ A preocupação com estes inconvenientes pode ser claramente observada pois, nos últimos anos, cada vez mais as indústrias químicas estão sendo cobradas, tanto através da sociedade civil, como das autoridades governamentais, no sentido de aprimorar o desenvolvimento de processos, que sejam menos prejudiciais ao meio ambiente.⁹

A sociedade tem sido vítima de inúmeros desastres ambientais, muitos dos quais decorrentes do excesso de poluição e da exploração irracional das fontes naturais de matéria prima pela indústria.^{10a} Visando minimizar os impactos ambientais ocasionados nos processos químicos da produção de novas substâncias,

a aplicação de metodologias baseadas nos conceitos da Química Verde ganhou destaque nos últimos anos.^{10b}

O melhoramento dos processos químicos pode ser feito por diversos caminhos, dentre eles, o uso de reagentes alternativos e a aplicação de catalisadores.¹⁰ As reações orgânicas com catálise heterogênea têm sido muito aplicadas, devido ao fato que os catalisadores suportados em compostos porosos apresentam uma ótima dispersão dos sítios reativos, aumentando a seletividade e a eficiência das reações tradicionais.¹¹ Os suportes sólidos usados nestas reações podem ser muitas vezes reciclados e reutilizados como catalisadores,¹² contribuindo assim, para uma química mais limpa.

Outro fator que vem sendo atribuído nos últimos anos, é o uso de micro-ondas como fonte de energia alternativa nas reações químicas. Entre as vantagens mais importantes da aplicação das micro-ondas estão a rapidez e simplicidade de preparação, as possibilidades de realização de sínteses livres de solventes, assim como, a diminuição dos resíduos gerados por essas sínteses.¹³

Além disso, uma das áreas mais importantes da Química Verde é a investigação do meio reacional, em especial, os solventes utilizados.¹⁴ Porém, esses representam um dos principais problemas para a indústria química, relacionados à geração de resíduos, transporte, manuseio e descarte. Dessa forma, faz-se necessário o desenvolvimento de novas tecnologias que substituam ou minimizem o uso dos solventes orgânicos voláteis (VOCs),¹⁰ e uma alternativa promissora para essa questão é a utilização do glicerol como solvente em reações de síntese orgânica,^{15d, 15h, 16} já que trata de um composto biodegradável, atóxico, obtido de fonte renovável, podendo ser reciclado.¹⁷

Cabe destacar ainda que, com o aumento da oferta de glicerina no mercado, visto que a mesma é um co-produto da produção do biodiesel, é urgente e necessário o desenvolvimento de novas tecnologias alternativas que viabilizem o seu aproveitamento.¹⁷ Além disso, o reaproveitamento deste co-produto, se incorporado economicamente à cadeia produtiva do biodiesel, poderia contribuir para a diminuição do preço deste bicomcombustível.

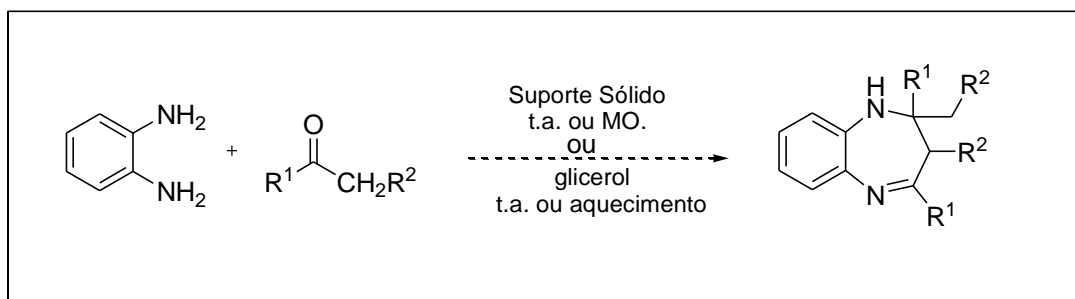
De acordo com todos os fatores citados, é possível observar que a síntese de 1-*H*-1,5-benzodiazepinas a partir de metodologias simples, gerais, envolvendo condições reacionais brandas, viabilidade econômica e seletividade, reagentes e

produtos atóxicos, geração mínima de resíduos e reduzido impacto ambiental é de grande importância para a química orgânica sintética.

2. Objetivos

O nosso grupo de pesquisa tem desenvolvido novas metodologias para a síntese de substâncias que possuam valor agregado em áreas como a industrial, a biológica e a farmacológica. O foco de todo o trabalho está baseado nos princípios da Química Verde, onde se destaca a utilização de suportes-sólidos como catalisador, metodologias livres de solventes ou o uso de solventes alternativos, e a utilização de irradiação de micro-ondas como fonte de energia.¹⁵ Em disso, os objetivos deste trabalho são:

1. Desenvolver uma metodologia sintética limpa para a obtenção de compostos benzodiazepínicos, (Esquema 3);



Esquema 3.

2. Utilizar suportes sólidos como catalisador, em meio livre de solvente e com ou sem irradiação de MO;
3. Sistematizar a metodologia desenvolvida através da utilização de outras cetonas e diaminos aromáticos substituídos;
4. Realizar o estudo de reutilização do catalisador;
5. Realizar a reação utilizando glicerol como solvente;
6. Sistematizar a metodologia desenvolvida com glicerol através da utilização de outras cetonas;
7. Realizar o estudo de reciclagem e reutilização do meio reacional.

Capítulo 1

Revisão Bibliográfica

1.1 Benzodiazepinas

As benzodiazepinas fazem parte de uma classe de heterociclos nitrogenados bastante utilizada em síntese orgânica.¹ Isto porque elas e seus derivados apresentam propriedades farmacológicas e biológicas importantes, além de serem de grande utilidade como intermediários na síntese de compostos com anéis fundidos¹⁸ e utilizados em corantes de fibras acrílicas em fotografia.¹⁹ Quimicamente, as benzodiazepinas são constituídas por um anel benzênico (A) fundido com um anel de diazepina (anel de sete membros com dois átomos de nitrogênio - B), (Figura 2).²⁰

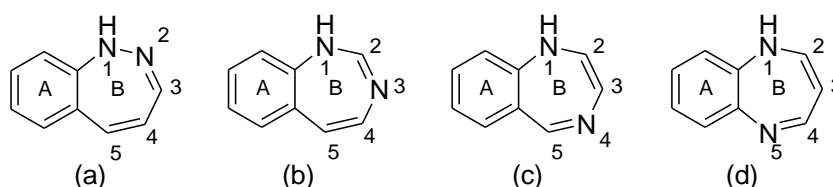


Figura 2. Estrutura química das benzodiazepinas.

(a) 1,2-benzodiazepina, (b) 1,3-benzodiazepina,
(c) 1,4-benzodiazepina, (d) 1,5-benzodiazepina.

Como se pode observar, existem quatro tipos de benzodiazepinas, dependendo da localização dos átomos de nitrogênio no anel de diazepina. Sendo que, as 1,4- e 1,5-benzodiazepinas são as estruturas de maior importância.²¹

Esses compostos têm sua estrutura molecular privilegiada, estando presente em um número considerável de moléculas bioativas. Por apresentarem inúmeras propriedades farmacológicas, como anticonvulsiva,² anti-inflamatória,³ sedativa,³ analgésica,³ antiansiedade,⁴ antipiréticos,³ entre outras, essas substâncias fazem parte de muitas drogas já existentes no mercado, tais como: Diazepam **3** e Flumazenil **4** (Figura 3).¹

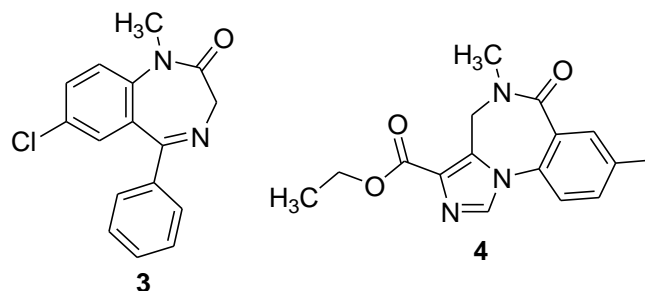


Figura 3. Estrutura do Diazepam **3** e Flumazenil **4**.

1.1.1 Síntese de Benzodiazepinas

A primeira benzodiazepina sintetizada foi a chamada *N*-óxido de 1,4-benzodiazepina **5**, primeiramente designada por *meta*-aminodiazepóxido (Figura 4). Este composto foi descoberto pela primeira vez pelo cientista austríaco Leo H. Sternbach em 1954.²² A partir de então, já na década de 1970, houve um aumento na utilização de benzodiazepinas e hoje esses compostos são a família de fármacos psicotrópicos mais usada no mundo.¹

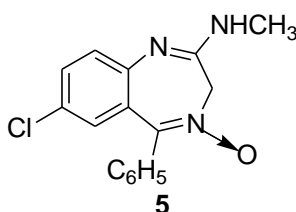
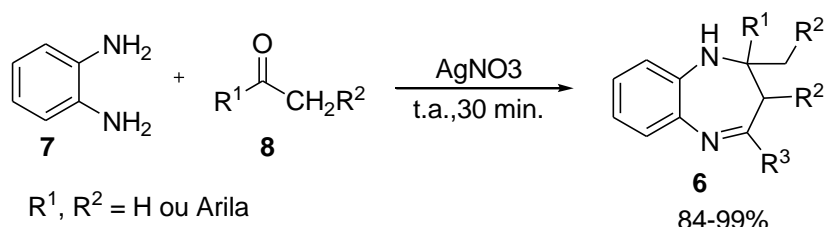


Figura 4. Primeira benzodiazepina sintetizada em 1954.

A síntese dessas substâncias tem sido de grande interesse para os pesquisadores, devido as suas diversas aplicações na química medicinal e farmacológica. Sua síntese se dá, na maioria das vezes, através da reação de condensação da *o*-fenilenodiamina com compostos carbonílicos α,β -insaturados,⁶ β -halocetonas⁷ ou principalmente com cetonas.⁸ Em processos utilizando cetonas, muitos reagentes podem ser usados como catalisadores, dentre eles: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$,^{8a} NaBF_4 ,^{8b} $\text{Ga}(\text{OTf})_3$,^{8c} *L*-proline,^{8d} iodo molecular,^{8e} ácido acético e irradiação de MO ,^{8f} líquido iônico,^{8g} entre outros.^{8h-m}

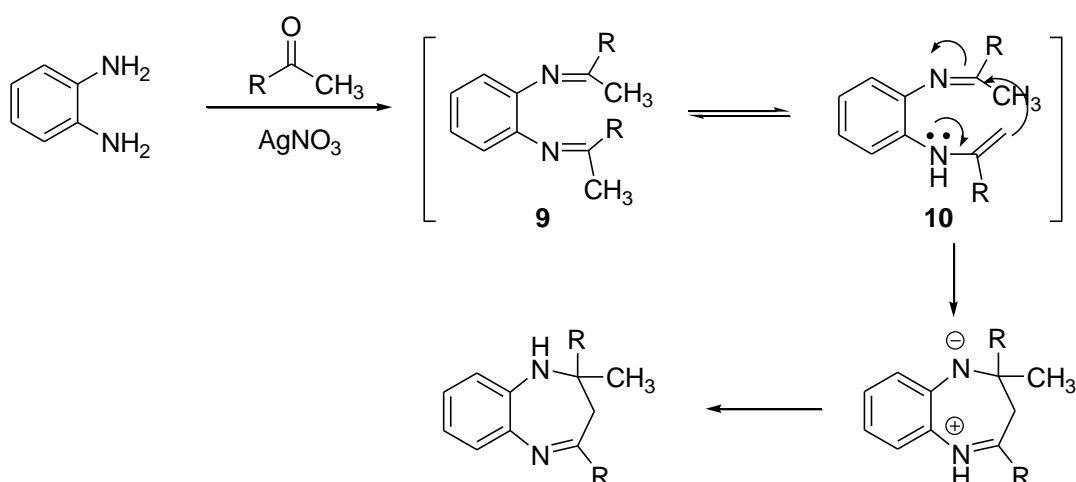
Um exemplo é a síntese das 1,5-benzodiazepinas (2,3-di-hidro-1H-1,5-benzodiazepina) **6** realizada por Kumar e col..⁸ⁿ Mantendo a mistura da *o*-

fenilenodiamina **7** com as cetonas **8** e uma quantidade catalítica de nitrato de prata, a temperatura ambiente, sob agitação constante durante 30 minutos, os autores observaram a formação dos produtos **6**, com rendimentos entre 84-99% (Esquema 4).



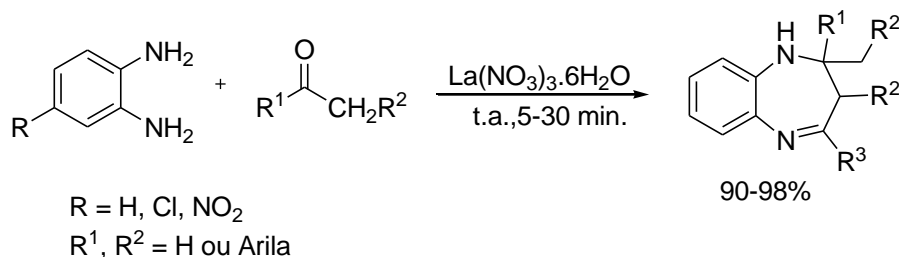
Esquema 4.

Nesse trabalho, foi proposto um mecanismo para a síntese das benzodiazepinas. Esse mecanismo se baseia na condensação da di-amina com dois equivalentes da cetona, envolvendo uma ciclização intramolecular imina-enamina promovida pelo AgNO_3 , como mostrado no Esquema 5. O par de elétrons de cada grupamento amino da o-fenilenodiamina ataca o carbono carbonílico da cetona, formando o intermediário di-imina **9**. Ocorre o deslocamento 1,3 do hidrogênio ligado ao grupo metílico para formar o tautômero enamina **10**, que posteriormente sofre a ciclização intramolecular, formando assim, o anel de 7 membros.



Esquema 5.

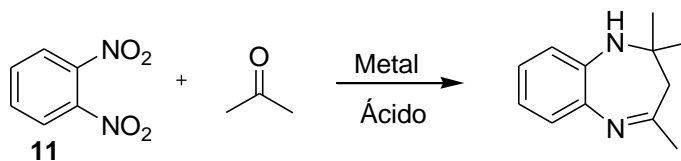
Venkateswarlu e col.⁸⁰ realizaram a síntese de benzodiazepinas a partir da reação da o-fenilenodiamina com cetonas utilizando $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5 mol%) como catalisador. A reação foi realizada em condições livres de solventes, a temperatura ambiente e em tempos que variaram de 5 a 30 minutos (Esquema 6).



Esquema 6.

Ao aumentar a quantidade de $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ de 5 para 100 mol%, os autores observaram que não houve influência significativa sobre o rendimento da reação, mostrando assim, que apenas 5 mol% desse catalisador são necessários para a formação do produto.

É possível também sintetizar compostos benzodiazepínicos a partir da reação “one pot” dos 1,2-dinitroabenzênicos **11** com cetonas (Esquema 7). Para que o processo desse tipo de síntese “one pot” seja efetivo, duas questões são fundamentais: 1º) a redução seletiva do grupo nitro com a presença da carbonila; 2º) a não hidrogenação do grupamento imina ($\text{C}=\text{N}$) do produto 1,5-benzodiazepina.²³



Esquema 7.

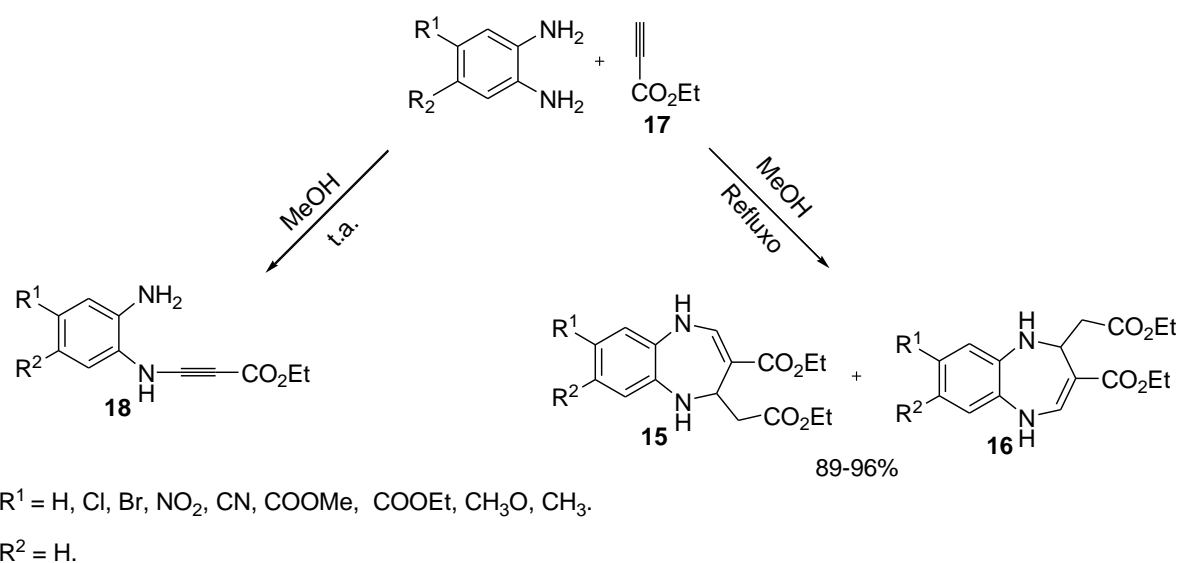
Assim, recentemente foi reportada a síntese “one pot” de 1,5-benzodiazepinas a partir dos 1,2-dinitroaromáticos e cetonas, utilizando peneiras moleculares de aluminossilicato (MCM-41) como fonte ácida, e Pt/TiO_2 (ativado a 450 °C na presença de hidrogênio – 0,2% em massa) como agente de hidrogenação dos grupamentos nitro (Esquema 8).²⁴ Essa reação foi realizada em uma só etapa, em temperaturas que variaram de 65 a 100 °C, durante 2,5 a 10 horas, obtendo

$R = H, OCH_3, Cl.$
 $R^1 = H, \text{alquila, arila.}$
 $R^2 = \text{alquila.}$

The reaction scheme illustrates the synthesis of 1,5-benzodiazepines (14) from 2,4-dinitroaniline (12). The process begins with the reduction of 2,4-dinitroaniline (12) using H_2 to form 2,4-diaminobenzidine (7). This intermediate (7) then reacts with a 1,3-dicarbonyl compound ($R^1-C(=O)-CH_2-C(=O)-R^2$) to form an intermediate (13). Finally, intermediate (13) reacts with another molecule of the 1,3-dicarbonyl compound ($R^1-C(=O)-CH_2-C(=O)-R^2$) to yield the final product, 1,5-benzodiazepine (14).

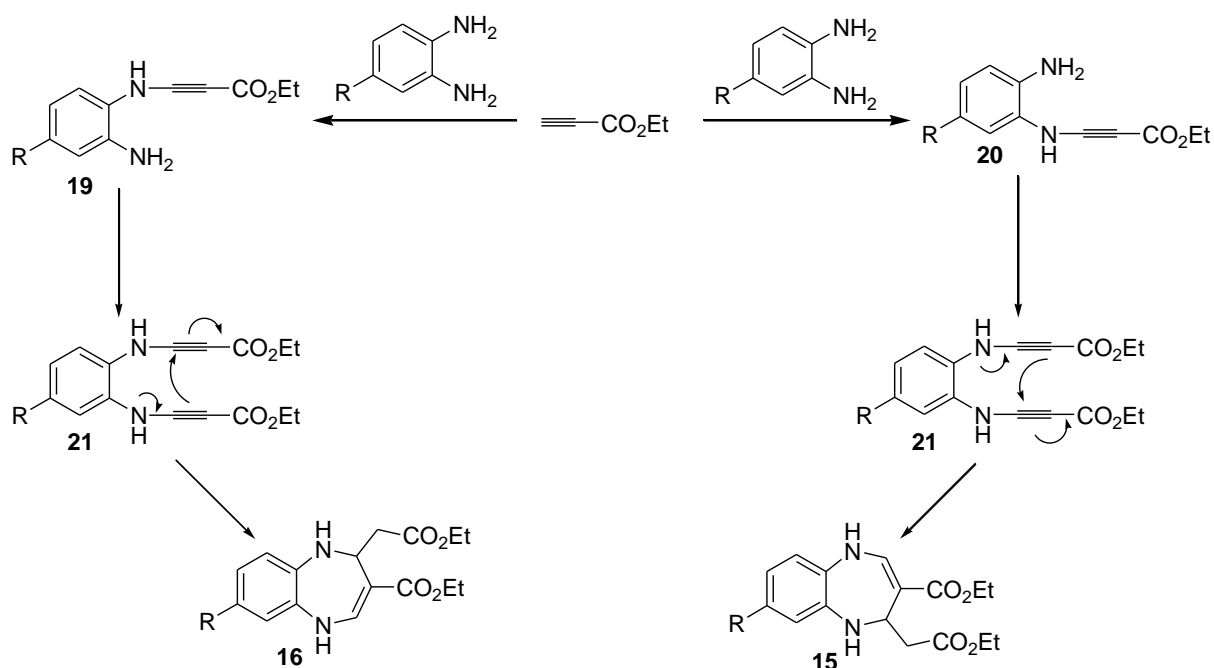
10

fenilenodiamina com o propiolato de etila **17**, sem o uso de catalisador, utilizando metanol como solvente.²⁵ Quando a reação foi realizada a temperatura ambiente, apenas o produto de monoconjugação **18** foi obtido, não havendo a formação do anel de sete membros. Assim, ao realizar a reação sob refluxo, os produtos **15** e **16** foram obtidos com sucesso, durante o tempo de 5 a 22 horas e com rendimentos que variaram de 89 a 96%, dependendo dos substituintes do o-fenilenodiamina de partida (Esquema 10).



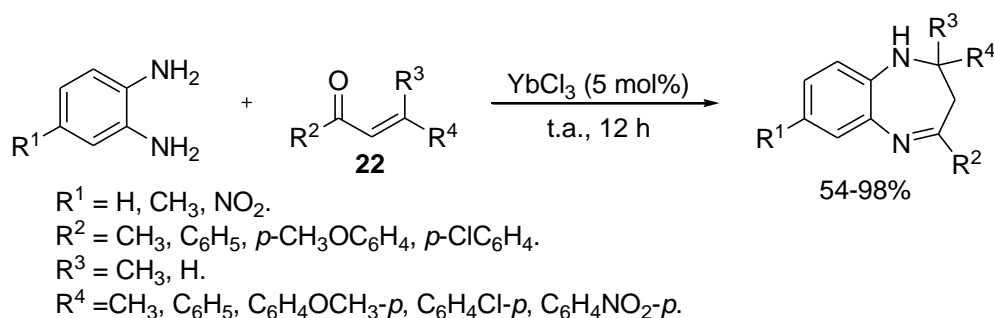
Esquema 10.

Um possível mecanismo foi proposto para explicar a formação do anel de sete membros. A adição conjugada do o-fenilenodiamina a um equivalente do propiolato de etila leva a formação dos intermediário **19** e **20**, que em seguida sofre mais uma adição de outro equivalente do propiolato de etila, passando pelo intermediário **21**. Estes, gerados *in situ* são intermediários reativos, desta forma, rapidamente ocorre a ciclização intramolecular, seguida de transferência de prótons para a produção dos produtos **15** e **16** (Esquema 11).



Esquema 11.

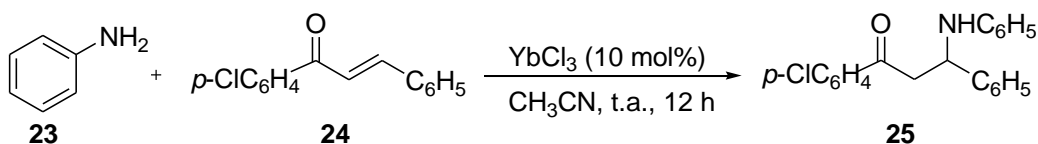
Um outro exemplo de síntese de 1,5-benzodiazepinas é através da reação da o-fenilenodiamina com as cetonas α,β -insaturadas **22** utilizando cloreto de itérbio como catalisador (Esquema 12).²⁶ Essa reação ocorreu de maneira eficiente, sendo necessárias 12 horas para a obtenção do produto, obtendo rendimentos que variaram de bons a excelentes (54-98%).



Esquema 12.

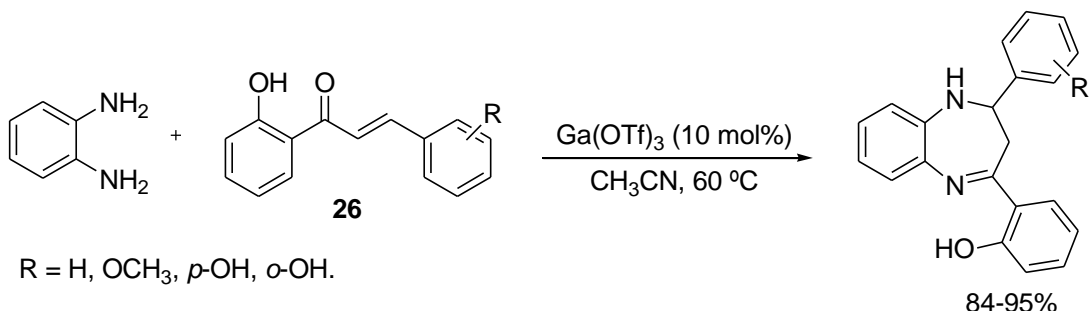
Observou-se no trabalho que o mecanismo dessa reação envolve uma adição de Michael de um grupo amino à ligação dupla ($\text{C}=\text{C}$) ativada, e a condensação do outro grupo amino com a carbonila. Para obter informações reais sobre o processo envolvido na reação de obtenção dos compostos benzodiazepínicos, os autores empregaram a anilina **23** no lugar da o-

fenilenodiamina na reação envolvendo a cetona α,β -insaturada (1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **24**) (Esquema 13). O produto de adição de Michael **25** foi obtido em 74% de rendimento. Essa observação sugeriu que a primeira etapa da reação de obtenção das 1,5-benzodiazepinas é a adição de Michael da amina à cetona α,β -insaturada. Em seguida, o aduto gerado sofre ciclização intramolecular.



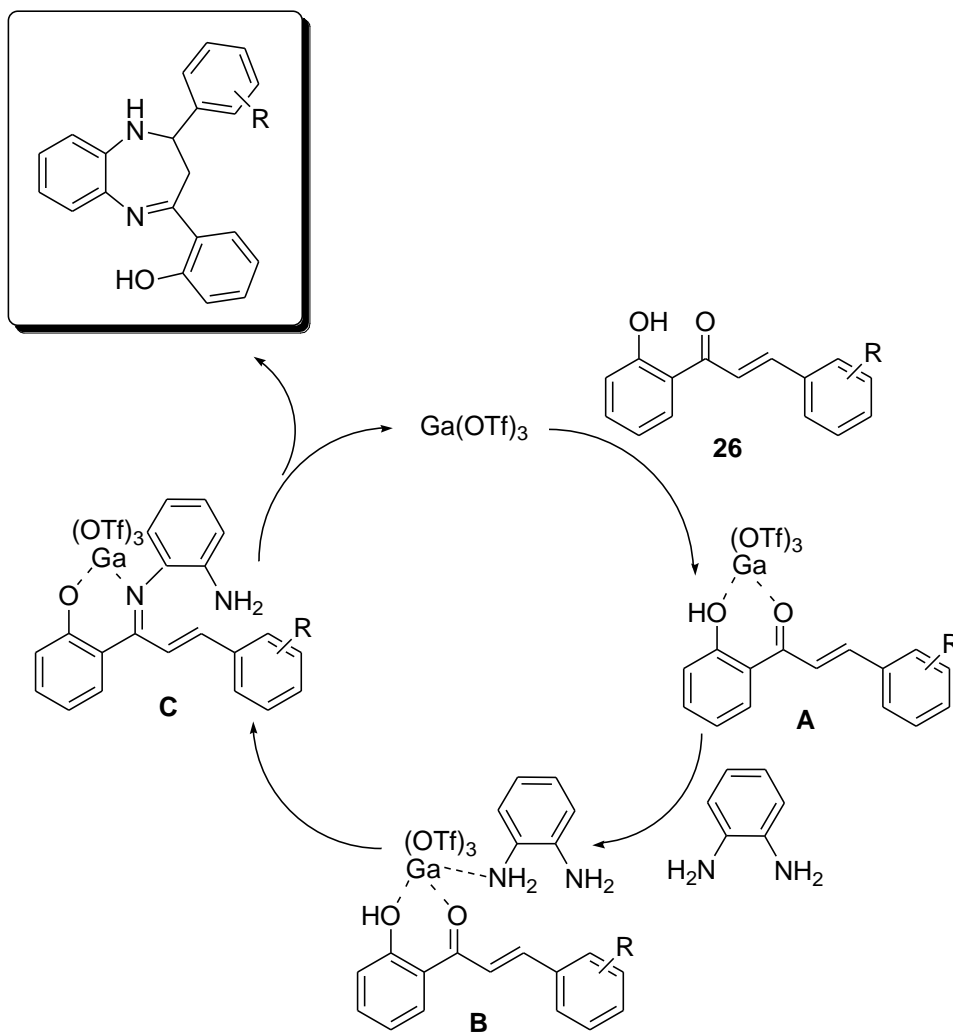
Esquema 13.

Pan e col.^{8c} realizaram a síntese de 1,5-benzodiazepinas a partir das cetonas α,β -insaturadas (chalconas **26**) e da *o*-fenilenodiamina, utilizando o triflato de Gálio (III) como catalisador e acetonitrila como solvente na temperatura de 60°C (Esquema 14).



Esquema 14.

Os autores observaram que para essas reações ocorrerem, há a necessidade das chalconas possuírem o grupo hidroxila na posição 2 do anel aromático, já que outras chalconas sem esse grupo ou em posições diferentes foram testadas, não ocorrendo a formação dos produtos desejados. Dessa forma, foi proposto um mecanismo para essa reação, onde o catalisador $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ e a 2-hidroxicalcona **26** formam o complexo **A**, que reage com a *o*-fenilenodiamina formando o complexo **B**, que após perder uma molécula de água forma a espécie **C**. Assim, o grupo amino (NH_2) ataca o carbono da ligação dupla ($\text{C}=\text{C}$) e leva à formação do produto de condensação, a 1,5-benzodiazepina (Esquema 15).



Esquema 15.

Neste processo, o grupo 2-hidróxi da chalcona tem duas funções importantes: 1º) é envolvido na formação dos complexos estáveis A e B, facilitando o processo de desidratação; 2º) faz a carbonila α,β -insaturada se tornar mais reativa para a condensação do grupamento amino.

1.1.2 Aplicações biológicas e Farmacológicas das Benzodiazepinas

As propriedades terapêuticas das benzodiazepinas, não se resumem à ansiedade e “stress”, pois apresentam outras atividades biológicas e farmacológicas.²² Pertencem a uma família de fármacos vastamente utilizados como agentes antidepressivos,²⁷ anti-inflamatórios,³ analgésicos,³ antipiréticos,³ anticonvulsivos,² antivirais,²⁸ antiproliferativos,²⁹ antioxidantes,³⁰ antiansiedade,⁴

inibidores da esquizofrenia,³¹ relaxantes musculares,³² e contra comportamentos compulsivos.³²

Um trabalho realizado por Nawrocka e col.²⁹ revelou que um novo grupo de 1,5-benzodiazepinas **27-29** (Figura 5) exerciam uma atividade antiproliferativa, em um estudo feito *in vitro* contra as células tumorais em humanos.

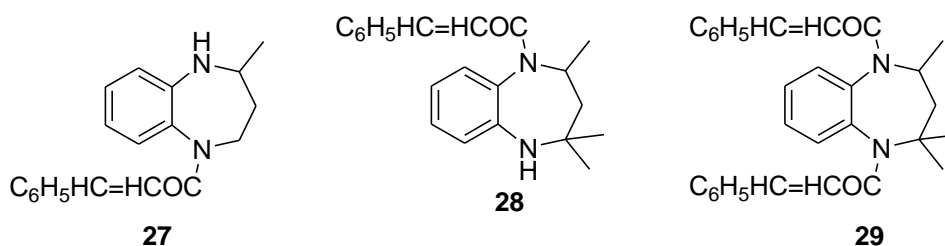


Figura 5. Novos agentes antiproliferativos.

E em 2010, uma série de 2,3-di-hidro-1,5-benzodiazepinas foram sintetizadas e avaliadas em função de seus efeitos antineuroinflamatórios nas células da micróglia.³³ A micróglia é a vigilância imunitária das células do sistema nervoso central (SNC) e desempenha um papel importante em processos neurodegenerativos e inflamatórios do cérebro.³⁴ Após a lesão neuronal ou estímulo inflamatório, a micróglia é ativada produzindo e liberando uma variedade de fatores pró-inflamatórios, como o óxido nítrico (NO), fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina-1 β (IL-1 β), os quais podem resultar em morte celular.³⁵ Assim, a ativação da micróglia tem um papel fundamental na iniciação e progressão das doenças neurodegenerativas.

Desta forma, Há e col.³³ avaliaram a atividade inibitória da produção de NO pelas 2,3-di-hidro-1,5-benzodiazepinas, através da utilização da micróglia ativada. Entre as 1,5-benzodiazepinas testadas, o composto **30** (Figura 6) foi o que mostrou o maior efeito inibitório da produção de NO. Estes resultados sugerem que a benzodiazepina **30** pode possuir um potencial terapêutico benéfico para as doenças neuro-inflamatórias, através da inibição de ativação da micróglia.

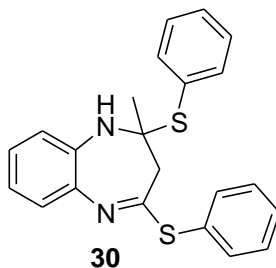


Figura 6. Benzodiazepina com potencial antineuroinflamatório.

Porém, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos subjacentes precisos a respeito da atividade anti-inflamatória do composto **30**, além do que, ainda são necessários muitos ensaios para que este composto possa ser utilizado como um fármaco no mercado.

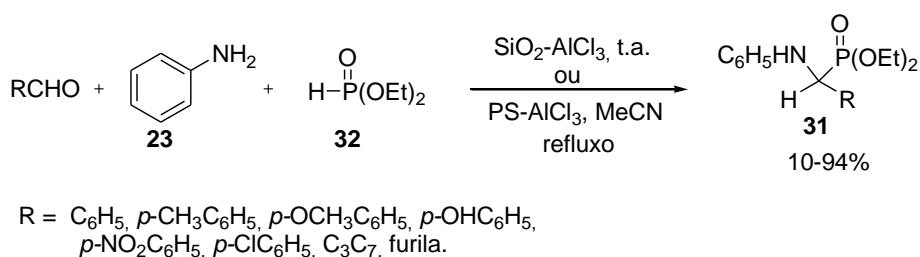
1.2 O Uso de Metodologias Verdes em Síntese Orgânica

1.2.1 O Uso de Catalisadores Heterogêneos

O principal problema causado pelos processos químicos é o elevado volume de efluentes e resíduos tóxicos gerados por processos não específicos e não seletivos, os quais geram enormes quantidades de subprodutos indesejáveis, que na maioria das vezes, são descartados. O melhoramento na eficiência destes processos pode ser feito por diversos caminhos, tais como o uso de reagentes alternativos e a aplicação de catalisadores. Porém, a aplicação de catalisadores tradicionais apresenta o inconveniente da separação catalisador/produto na mistura reacional durante o processo, além do mais, os processos de extração dos catalisadores geralmente os destroem.³⁶

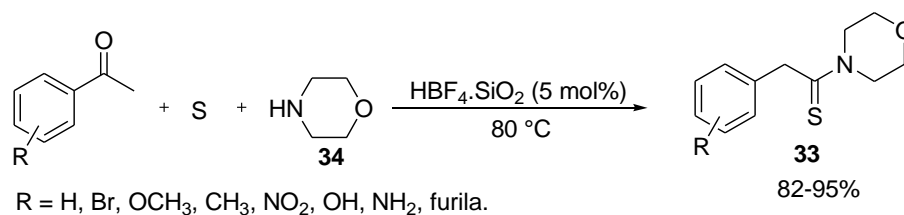
Uma das áreas de pesquisa que tem apresentado grande aumento de interesse neste contexto, é a aplicação de catalisadores suportados em matrizes sólidas, como um meio alternativo de se obter catalisadores. A preparação de catalisadores sólidos permite sua aplicação nas reações, tendo a grande vantagem de sua fácil separação do meio reacional e de sua capacidade em ser reciclado. Os reagentes suportados em matrizes sólidas também apresentam maior estabilidade térmica e química.¹¹

Boroujeni e col.³⁷ realizaram a síntese dos α -aminofosfonatos **31** utilizando catalisadores heterogêneos de cloreto de alumínio suportado em sílica gel e em poliestireno (PS). O suporte de $\text{SiO}_2\text{-AlCl}_3$ foi preparado pelo tratamento de sílica com AlCl_3 em tetracloreto de carbono e o PS-AlCl_3 pela adição de AlCl_3 à resina de poliestireno em dissulfeto de carbono sob refluxo. Utilizando estes catalisadores, diferentes aldeídos (aromáticos e alifáticos) reagiram com a anilina **23** e o dietil fosfito **32**, para produzir seus correspondentes α -aminofosfonatos **31** com rendimentos de 10-94% (Esquema 16).



Para a síntese das tiomorfolidas **33** também é possível utilizar a catálise heterogênea. Em 2010, foi realizado o trabalho da síntese desses compostos a partir da reação de várias cetonas aromáticas com enxofre e morfolina **34**, na temperatura

de 80 °C, em condições livres de solventes, utilizando como catalisador $\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$ (5 mol%), em tempos de reação que variaram de 0,75-3,5 horas (Esquema 17).³⁸



Esquema 17.

A vantagem do uso de um catalisador heterogêneo para essa transformação é a facilidade de separação catalisador/produto. Nesse processo, quando a reação catalítica foi concluída, o $\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$ pôde ser recuperado e reutilizado por mais cinco ciclos reacionais sem perda significativa nos rendimentos.

Mobofu e col.³⁹ descreveram o uso de um novo catalisador para a reação de Suzuki, preparado pela fixação de paládio na superfície da sílica modificada, tendo interação com o ligante N-N (Figura 7).

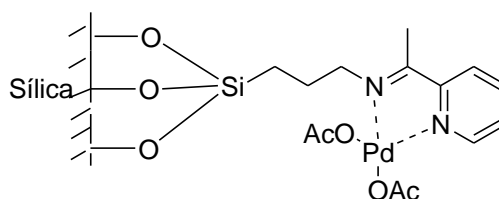
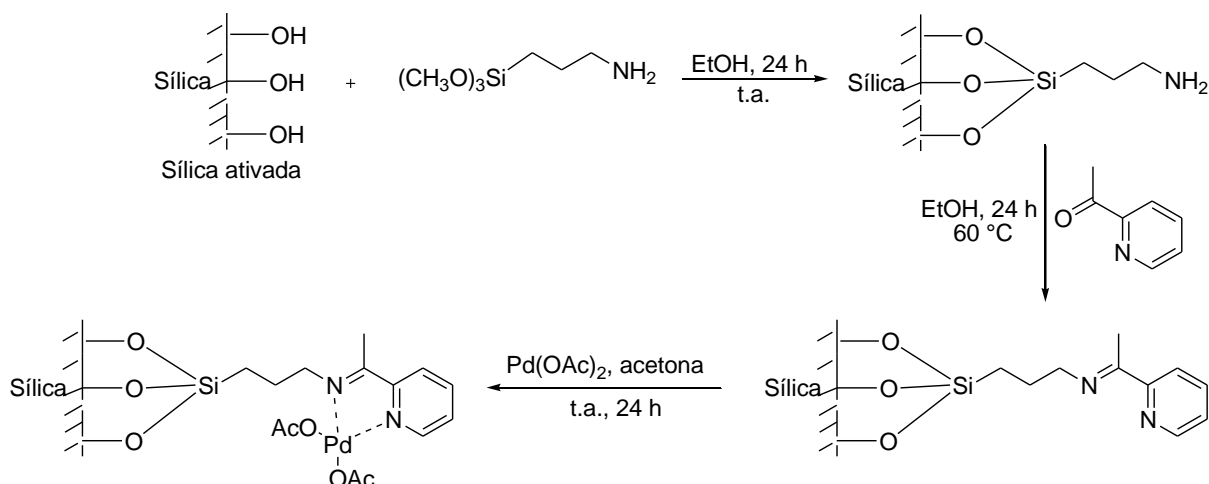


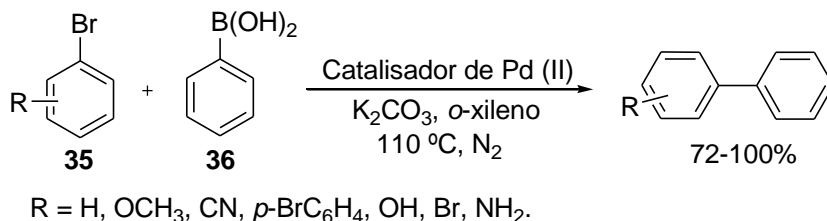
Figura 7. Novo catalisador de paládio.

Esse catalisador pode ser obtido conforme o Esquema 18 abaixo. Sendo constituído da construção adequada da estrutura do ligante na superfície da sílica gel comercial (K100), seguida pela complexação de paládio (II).



Esquema 18.

Além disso, é possível realizar a reação de Suzuki entre os brometos de arila **35** e o ácido fenilborônico **36**, na presença de K_2CO_3 como base e *o*-xileno como solvente, utilizando o novo catalisador heterogêneo de paládio (II) (Esquema 19).⁴⁰

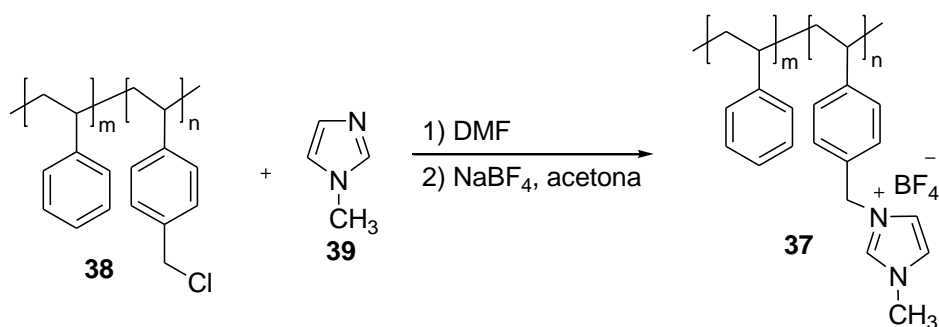


Esquema 19.

O catalisador foi recuperado através de filtração com acetato de etila e reutilizado por mais quatro ciclos reacionais. Esta reutilização, sem perdas de rendimentos do produto, demonstrou elevada estabilidade do catalisador. Embora nenhuma mudança significativa na atividade do catalisador tenha sido observada, os autores realizaram a análise superficial e térmica do mesmo, os quais mostraram que não houve modificação na estrutura do novo catalisador de paládio (II).

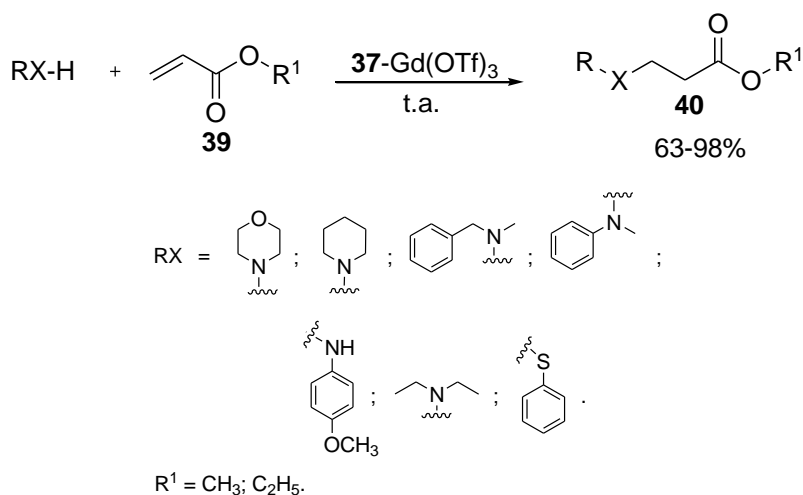
Alleti e col.⁴¹ descreveram o uso de um novo catalisador heterogêneo polimérico **37** nas reações de adição de Michael. Para a preparação do catalisador **37** o poli[estireno-co-4-clorometilostireno] **38** reagiu com o 1-metilimidazol **39** em DMF, e após à adição de NaBF_4 e acetona, foi obtido o novo catalisador, o qual foi imobilizado com quantidades catalíticas de Gd(OTf)_3 (Esquema 20). Foi realizado o estudo da superfície do sistema catalítico utilizando a microscopia eletrônica de

varredura acoplada com o mapeamento, o que indicou que a composição do $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ foi distribuída uniformemente na estrutura do polímero.



Esquema 20.

O sistema catalítico **37**-Gd(OTf)₃ se mostrou eficiente nas reações de Michael de aminas e tióis com ésteres α,β-insaturados **39** (Esquema 21). As reações se processaram em condições brandas, e rendimentos elevados dos adutos **40** foram obtidos (63-98%). Os procedimentos reacionais se mostraram bastante simples, envolvendo a separação do sistema catalítico por filtração e evaporação do solvente. A maioria das reações se completou em apenas 1 hora a temperatura ambiente, utilizando 0,5 mol% do catalisador.



Esquema 21.

Além disso, o sistema catalítico **37**-Gd(OTf)₃ pôde ser reciclado e reutilizado, tendo sua atividade catalítica mantida por mais três ciclos reacionais.

A fim de confirmar a heterogeneidade real do catalisador (ausência de lixiviação do $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ na mistura de reação), os autores removeram o catalisador

por decantação, quando a reação se completava em apenas 9%, deixando a reação prosseguir na ausência do mesmo por 24 horas. A análise por CG/MS da mistura reacional após as 24 horas, revelou apenas 12% de consumo dos materiais de partida, indicando assim, que não houve nenhuma lixiviação do $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ durante a reação. Além disso, por análise de ICP-MS foi confirmada a ausência de lixiviação, sendo essa inferior a 0,1 ppm.

1.2.2 O Uso de Micro-ondas em Síntese Orgânica

A utilização de micro-ondas como alternativa ao aquecimento convencional, tem-se mostrado uma poderosa ferramenta para o desenvolvimento de métodos novos e eficientes em síntese orgânica.¹³ Entre as vantagens mais importantes da aplicação das micro-ondas, estão a rapidez e simplicidade de preparação, as possibilidades de realização de sínteses livres de solventes, assim como, a diminuição dos resíduos gerados pelas reações químicas.

Embora alguns fenômenos desta técnica ainda não tenham sido totalmente explicados, aparentemente, a eficiência no aquecimento de meios reacionais e a grande rapidez desse aquecimento são as principais causas da aceleração observada nas reações.⁴²

As reações aceleradas pela irradiação de micro-ondas envolvem a absorção seletiva dessa radiação pelas moléculas polares, já as moléculas apolares são inertes à perda dielétrica na região das micro-ondas.⁴³

Os experimentos iniciais com a técnica de micro-ondas centravam-se no uso de solventes com altos coeficientes dielétricos, tais como dimetilsulfóxido e dimetilformamida, causando um superaquecimento durante as reações. Porém, essa técnica tem sido mais aplicada recentemente, com os estudos de reações sobre suportes sólidos, em condições livres de solventes. Nestas reações, os compostos orgânicos adsorvidos nas superfícies de óxidos inorgânicos, tais como alumina, sílica gel, argilas ou suportes modificados, absorvem irradiação de micro-ondas, ao passo que os suportes sólidos não absorvem esta irradiação. A temperatura na estrutura inorgânica durante a reação é relativamente baixa, porém, durante o processo, as temperaturas junto aos reagentes na superfície do suporte são extremamente altas.¹² As reações assistidas pela irradiação de micro-ondas na

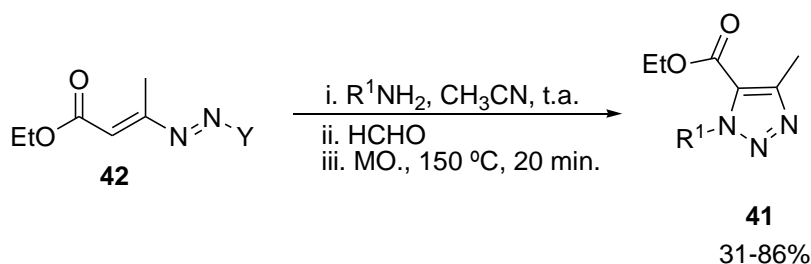
ausência de quaisquer solventes proporcionam a oportunidade de se trabalhar com frascos abertos, evitando riscos de altas pressões.^{43a}

Desde 1986, existem relatos na literatura que apontam o uso do reator de micro-ondas como fonte de aquecimento de reações químicas,⁴⁴ sempre ressaltando a obtenção de tempos de reação menores e rendimentos superiores àqueles obtidos quando a fonte de aquecimento era convencional.⁴²

Especialmente na indústria farmacêutica, onde os fatores de tempo e energia são cruciais no desenvolvimento e na produção de um novo fármaco, estas ferramentas combinadas apresentam um enorme potencial para revolucionar a pesquisa e a produção nesta área nos próximos anos.⁴⁵

É com base nisso, que cada vez mais os pesquisadores têm se esforçado pela busca de novas metodologias sintéticas com o uso desse tipo de fonte de energia. Recentemente, Prati e col.⁴⁶ utilizaram a irradiação de micro-ondas na síntese dos imidazóis-4-carboxilados **41** (Esquema 20). Para tal transformação, os autores realizaram a reação dos α -aminoésteres **42** com aminas alifáticas ou aromáticas, o que permitiu a obtenção geral e mais simples dos imidazóis-4-carboxilados de forma “one pot”, sem a necessidade de isolar os intermediários da reação.

Os compostos **42** foram tratados com a amina apropriada em acetonitrila a temperatura ambiente, até completa descoloração da solução. Após esta solução foi tratada com paraformaldeído em um frasco fechado sob irradiação de micro-ondas a 150 °C por 20 minutos, onde foram obtidos os 3H-imidazóis-4-carboxilados **41** em bons rendimentos que variaram de 31-86% (Esquema 22).



Y = COOEt, CONH₂.

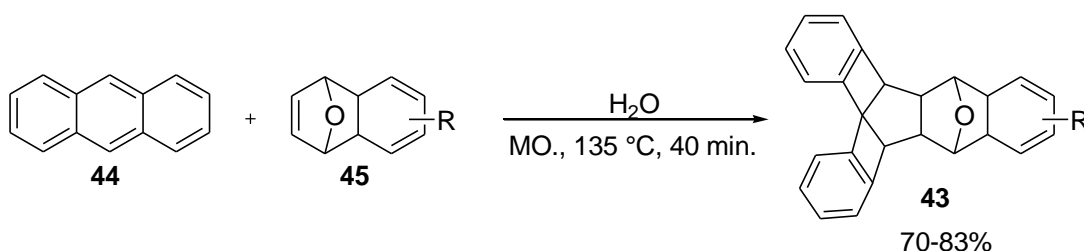
R¹ = C₆H₅CH₂, C₃H₆, C₃H₃, (R)-CH₃C₆H₅CH, C₄H₉, C₆H₅, *p*-N(CH₃)₂C₆H₄, *p*-CH₃OC₆H₄.

Esquema 22.

Utilizando a irradiação de micro-ondas, os produtos **41** foram obtidos em maiores rendimentos e menores tempos reacionais do que com aquecimento

convencional, isto é, aquecimento em refluxo de tolueno. Em particular, nas reações realizadas em refluxo, os produtos **41** foram obtidos em rendimentos menores, variando de 51 a 55%.

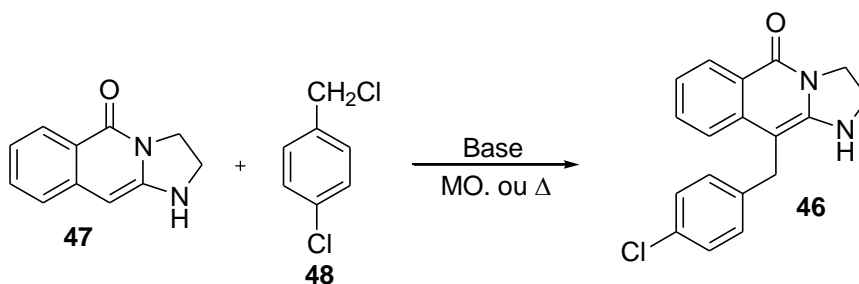
Um outro trabalho descrito em 2010, foi a síntese dos triptícenos **43**, através da reação de Diels-Alder do antraceno **44** e endóxidos **45** sob irradiação de micro-ondas (Esquema 23).⁴⁷ Após otimizar as melhores condições reacionais, os autores observaram que utilizando água como solvente, na temperatura de 135 °C durante 40 minutos, os produtos **43** foram obtidos com melhores rendimentos.



Esquema 23.

O uso de MO. foi crucial para estas reações de Diels-Alder. Quando a mistura de reação foi aquecida em um tubo fechado em banho de óleo a 135 °C por 90 minutos, apenas pequenas quantidades dos produtos puderam ser detectadas (< 5%). Em geral, a síntese de triptícenos envolve tempos longos de reação em refluxo. Em muitos casos, a mistura do antraceno e endóxido tem que reagir em refluxo de xileno ou decalina por mais de dois dias para a obtenção do produto **43**, o que mostra a importância da utilização das micro-ondas neste tipo de reação.

Recentemente, Bollini e col.⁴⁸ relataram um método eficiente para a síntese de derivados da imidazoisquinolinona **46**. Para examinar a influência das micro-ondas e otimizar as melhores condições reacionais, a alquilação da 2,3-dihidroimidazo[1,2-*b*]isoquinolin-5-(1H)-ona **47** com o cloreto de 4-clorobenzila **48** foi selecionada como uma reação modelo (Esquema 24).



Esquema 24.

Foram testadas como bases o K_2CO_3 e a 4-dimetilaminopiridina (DMAP). A fim de verificar se a irradiação de micro-ondas acelerava a alquilação, a síntese do composto **46** foi realizada em DMF como solvente, usando as mesmas bases, mas com aquecimento convencional em banho de óleo. Os resultados de tempo durante a reação estão representados na Figura 8. Como se pode observar, ao longo de todo o processo, as reações realizadas sob micro-ondas obtiveram maior conversão do material de partida e maior rendimento do produto, do que quando realizada a reação sob aquecimento convencional. Além disso, o melhor resultado foi obtido usando DMAP como base. As diferenças foram significativas dentro dos primeiros 5 minutos de reação: as conversões de 98% com micro-ondas e utilizando DMAP, mas apenas 28% quando foi utilizado K_2CO_3 como base. Já quando a reação foi realizada sob aquecimento convencional, foram observados maiores tempos reacionais (48-168 horas), e menores rendimentos (3%) para ambas as bases (Figura 8). Estes resultados mostram que a irradiação de micro-ondas desempenha um papel importante neste tipo de alquilação.

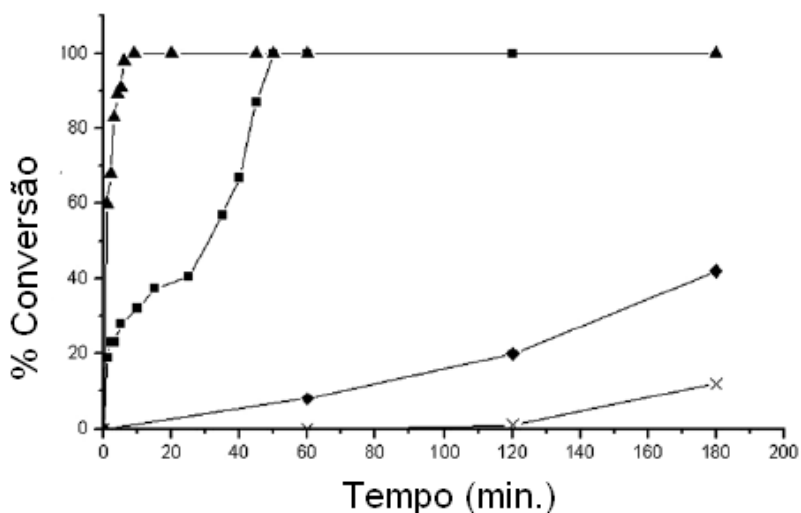
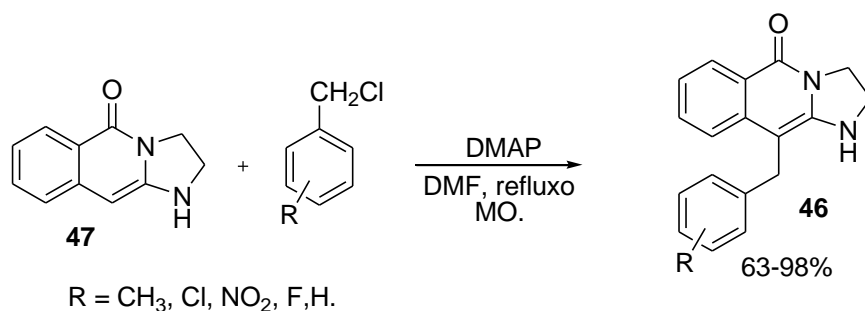


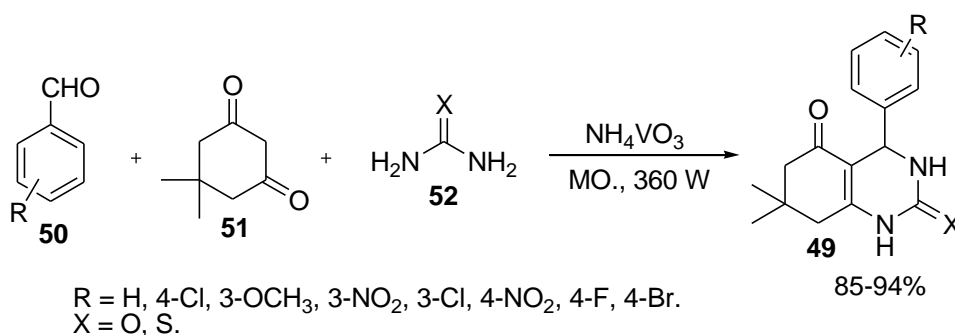
Figura 8. Comparação do efeito da irradiação de micro-ondas e aquecimento em banho de óleo na reação de alquilação, utilizando como bases DMAP ou K_2CO_3 : as curvas cinéticas de conversão foram determinadas por HPLC em 256 nm. —▲— MO. e DMAP; —■— MO. e K_2CO_3 ; —◆— Δ e DMAP; —×— Δ e K_2CO_3 .

Após estabelecer as melhores condições reacionais, os autores estenderam a metodologia a outros cloretos de benzila, obtendo os produtos desejados em tempos curtos de 2-6 minutos, com bons rendimentos de 63-98 % (Esquema 25).



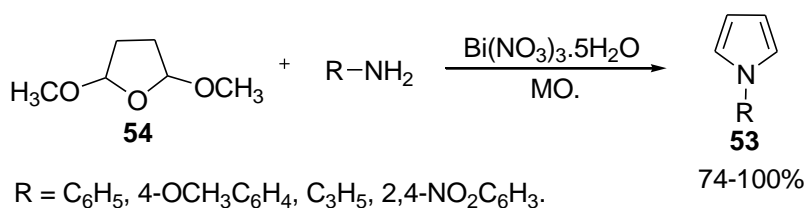
Esquema 25.

Também é possível sintetizar octaidroquinazolinonas **49** utilizando irradiação de micro-ondas.⁴⁹ Essa reação foi realizada a partir de vários aldeídos aromáticos substituídos **50**, dimedona **51**, uréia ou tiouréia **52**, utilizando como catalisador o metavanadato de amônio (Esquema 26). A reação se processou em tempos curtos (5-11 minutos) e os produtos foram isolados com excelentes rendimentos (85-94%).



Esquema 26.

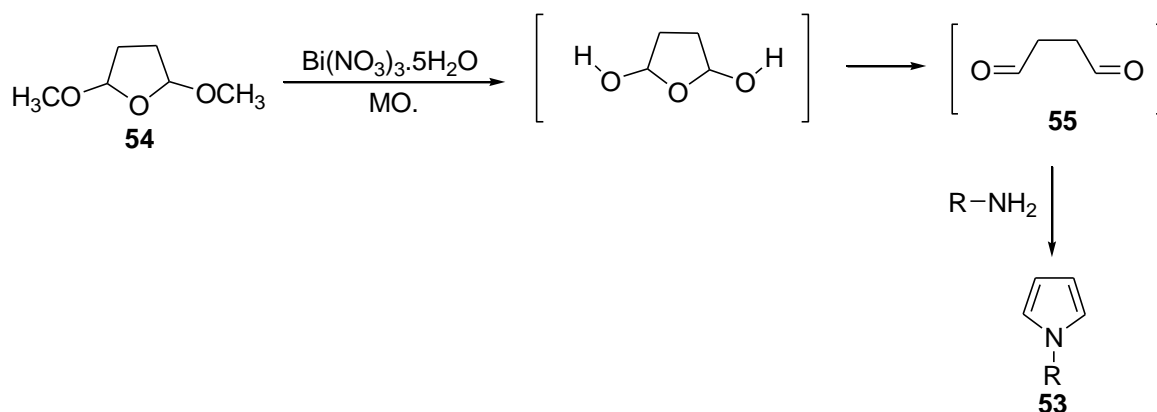
Rivera e col.⁵⁰ realizaram a síntese dos pirróis **53** através da reação entre o 2,5-dimetoxitetraidrofurano **54** e aminas primárias, utilizando nitrato de bismuto como catalisador e irradiação de micro-ondas (Esquema 27).



Esquema 27.

Essa reação se processa muito bem na ausência de solventes. Sendo que as reações realizadas sem a utilização de solventes são mais rápidas e obtêm-se maiores rendimentos que aquelas realizadas em THF e água. A maioria das reações são concluídas dentro de 5 a 15 minutos de irradiação, a 75 °C e na potência de 300 W.

O mecanismo proposto no trabalho se dá através da desproteção dos grupos metóxi do composto **54**, através de condições ácidas e irradiação de micro-ondas. O intermediário dialdeído reativo **55** é facilmente formado. Esse, por sua vez, reage com as aminas para formar os pirróis **53**, através de adição nucleofílica, além de desidratação e subsequente aromatização (Esquema 28). Sugerindo assim, a capacidade do nitrato de bismuto atuar como um ativador de Lewis nessa reação.



Esquema 28.

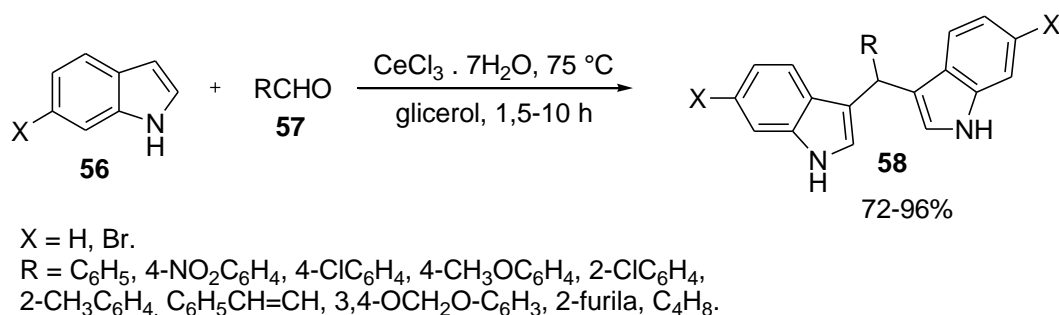
1.2.3 O uso do Glicerol como Solvente em Síntese Orgânica

A proposta da Química Verde é fazer o uso eficiente das matérias-primas (preferencialmente as renováveis), evitar a formação de derivados e diminuir ou banir a utilização de solventes tóxicos durante a aplicação na manufatura de produtos.¹⁰ Os solventes alternativos se encaixam perfeitamente na proposta da QV, sendo que novas pesquisas vem avançando na área, onde estão surgindo alternativas para substituição dos solventes orgânicos tradicionais por solventes verdes. Dentre essas alternativas, se encontra o glicerol, podendo ser utilizado como solvente em muitas reações orgânicas,^{15d, 15h, 16} contemplando as características que o solvente deve ter para ser considerado um solvente verde: não ser inflamável,

ser encontrado com alta disponibilidade, ser obtido de fontes renováveis e ser biodegradável.¹⁰

Além disso, um dos biocombustíveis que está se tornando amplamente comercializado é o biodiesel, e o aumento de sua produção nos últimos anos levou a uma superprodução de glicerina.¹⁷ Com esse aumento da produção de biodiesel, o mercado tem reagido ao crescimento da produção de glicerina, causando um decréscimo drástico no seu preço, devido a oferta ser superior à demanda.⁵¹ Para evitar o excesso deste subproduto no mercado, a comunidade científica nacional e internacional busca processos inovadores, que possam utilizar a glicerina proveniente da produção de biodiesel e que gerem produtos de alto valor agregado.

Com base nisso, é que Silveira e col.^{15h} desenvolveram uma nova metodologia utilizando o glicerol como solvente e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ como catalisador para as reações de substituição eletrofílica de indóis **56** com compostos carbonílicos **57** na obtenção de bis(indolil)metanos **58** (Esquema 29).

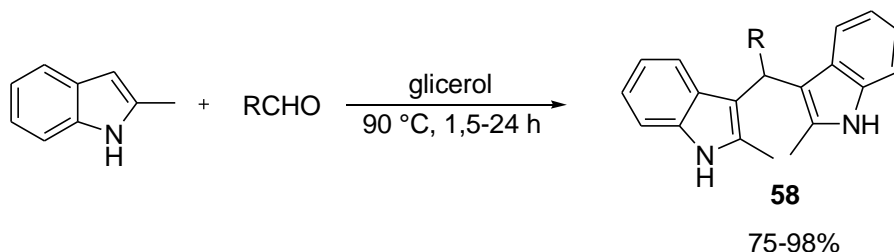


Esquema 29.

Quando essas reações foram realizadas apenas em glicerol, sem o uso do catalisador, tanto a temperatura ambiente como com aquecimento de 75 °C, não foi observado o consumo total dos materiais de partida e somente traços dos produtos foram obtidos. Além disso, os autores realizaram a reação com outros solventes, tais como: CH_3CN , CH_3NO_2 , álcool isopropílico e PEG-400; no entanto, apenas com PEG-400 foi observada a formação dos produtos, porém os rendimentos não ultrapassaram de 30%, mesmo após 24 horas de reação. Mostrando assim, o importante papel do glicerol e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ para essas reações.

Foi realizado também neste trabalho, o estudo de reutilização do sistema glicerol/ CeCl_3 , o qual pôde ser reutilizado por quatro ciclos reacionais, onde a eficiência do meio foi mantida, obtendo rendimentos em torno de 95%.

Recentemente, He e col.¹⁶ relataram uma metodologia em que o glicerol provou ser um meio eficaz para promover a atividade eletrofílica de aldeídos na síntese dos bis(indolil)metanos **58**, sem o uso de catalisador (Esquema 30).

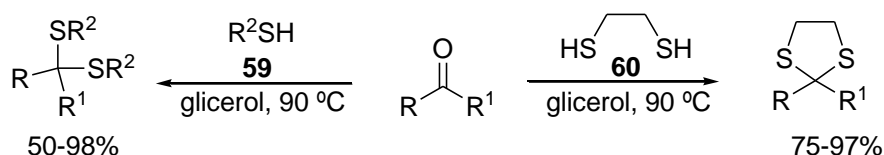


R = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-OHC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-CHC₆H₄, 2-NO₂C₆H₅, 2-OHC₆H₄, 5-Br-2-OH-C₆H₃, 2-furila, C₄H₉, C₅H₁₀.

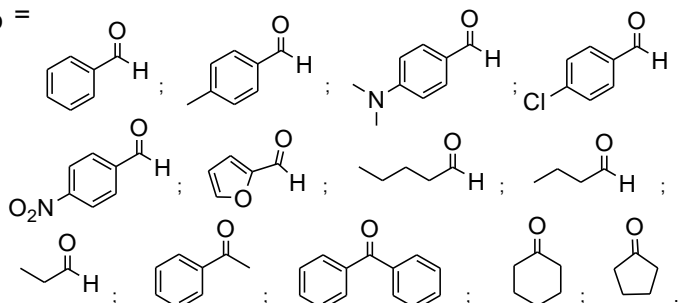
Esquema 30.

Foram utilizados outros solventes para essas reações, como por exemplo, o DMSO, DMF, *n*-butanol, tolueno, PEG, porém apenas pequenas quantidades dos produtos foram detectadas (rendimentos < 20%). Além disso, esse método funcionou bem com aldeídos aromáticos e alifáticos, porém quando utilizadas cetonas como materiais de partida, os produtos desejados não foram obtidos.

Em 2010, também foi descrito pelo nosso grupo de pesquisa as reações de proteção de compostos carbonílicos com tióis **59** ou ditióis **60** utilizando glicerol como solvente e livre de catalisador (Esquema 31).^{15d}



Composto Carbonílico =



R² = C₆H₅, 4-ClC₆H₄.

Esquema 31.

Este método se mostrou eficiente e limpo para a tioacetilação de aldeídos e cetonas, podendo ser aplicado a compostos carbonílicos alifáticos e aromáticos, onde os produtos foram obtidos em bons a excelentes rendimentos. Além disso, foi realizado o estudo de reutilização do glicerol, o qual pôde ser reutilizado por mais quatro reações sem perda significativa nos rendimentos (96-90%).

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

O foco de todo o trabalho do nosso grupo de pesquisa está baseado nos princípios da Química Verde. Destaca-se a utilização de matéria prima proveniente de fontes naturais renováveis, o uso de suportes sólidos recicláveis, reações realizadas em meio livre de solventes ou utilização de solventes não tóxicos, e a promoção da eficiência de energia através da utilização de fontes de energia não-clássicas como MO. Dessa forma, procuramos desenvolver uma metodologia simples, limpa e rápida para a síntese de 1-*H*-1,5-benzodiazepinas a partir da reação de di-aminas aromáticas com cetonas. Os resultados obtidos neste estudo serão apresentados e discutidos a seguir.

2.1. Preparação do catalisador suportado em sílica

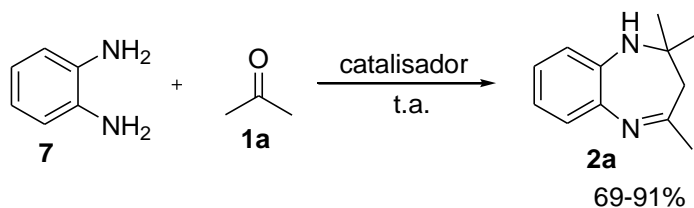
Nosso grupo tem trabalhado com o uso de catalisadores suportados em sílica, principalmente com a utilização do suporte sólido de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$.^{15d} Para a preparação deste catalisador, foi utilizada sílica gel 60, a qual foi previamente ativada em forno elétrico.

A preparação do suporte $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (10%) foi realizada, diretamente em uma cápsula de porcelana (50 mL), onde foram adicionados 9 g (150 mmol) de SiO_2 gel, 1 g (7,47 mmol) de ZnCl_2 P.A. e água deionizada (cerca de 5 mL), até formar uma espécie de gel. Em seguida, a mistura foi homogeneizada sob agitação magnética por 15 minutos a temperatura ambiente. Após, foi levada ao forno elétrico na temperatura de 50 °C por 30 minutos, a 60 °C por 30 minutos, 100 °C por mais 30 minutos, e finalmente, a 150 °C por 2 horas. Os suportes $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (25%) e (30%) foram preparados da mesma forma. Para o primeiro, $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (25%), foram utilizados 7,5 g SiO_2 e 2,5 g de ZnCl_2 ; e para o segundo, $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (30%), 7,0 g SiO_2 e 3,0 g de ZnCl_2 . Depois de preparados, os suportes sólidos foram mantidos no dessecador. Os demais catalisados contendo os metais de Alumínio e Ferro foram preparados da mesma forma.

2.2 Síntese de 1-*H*-1,5-benzodiazepinas utilizando catalisador suportado em sílica

2.2.1. Otimização das condições reacionais a temperatura ambiente, através da reação da *o*-fenilenodiamina **7** com a acetona **1a**

Para determinar as melhores condições reacionais de obtenção das 1-*H*-1,5-benzodiazepinas, foram escolhidos como materiais de partida a *o*-fenilenodiamina **7** e a acetona **1a**. Assim, a mistura da *o*-fenilenodiamina (1,0 mmol) e acetona (2,5 mmol) foi mantida sob agitação constante, a temperatura ambiente, utilizando diferentes catalisadores suportados em sílica. O tempo reacional foi acompanhado por CCD, e o término da reação se deu pelo consumo total do material de partida **7**. (Esquema 32).



Esquema 32.

Para todas as reações foram utilizados 0,060 g do suporte sólido, e os resultados estão listados na Tabela 1. Inicialmente, a reação foi realizada utilizando somente a sílica (100 mol%), e foi obtido apenas 69% de rendimento do produto **2a**, necessitando de 150 minutos de reação (Tabela 1, linha 1). Após, foram testados diferentes ácidos de Lewis suportados em sílica, contendo como metais o Zn, Al, e Fe. O melhor resultado foi obtido quando utilizado 85 mol% de SiO₂/ZnCl₂ (25%) (desses 85 mol% se tem 25% ZnCl₂) levando à formação da 1-*H*-1,5-benzodiazepina **2a** desejada com rendimento de 85% (Tabela 1, linha 4). Para nossa satisfação, quando a proporção de SiO₂/ZnCl₂ foi aumentada para 30% (utilizando 80 mol% do suporte sólido), o produto foi obtido com rendimento de 91%, em apenas 20 minutos de reação (Tabela 1, linha 5). Quando a proporção de ZnCl₂ foi reduzida de 30 para 10% (90 mol% do suporte sólido), foi observada uma diminuição no rendimento para 75%, necessitando de um tempo maior de 80 minutos para a obtenção do produto **2a** (Tabela 1, linha 6). Além disso, tentando aumentar o rendimento ainda mais, a

quantidade do sistema catalítico foi aumentada para 0,120 g (160 mol%), porém como a quantidade de sólido foi grande, houve dificuldade de agitação do meio reacional, havendo um pequeno decréscimo no rendimento (Tabela 1, Linha 7). Utilizando como catalisador SiO₂/ZnCl₂ (30%), tentou-se diminuir a quantidade da cetona **1a** para 2 mmol, porém, o produto foi obtido com rendimento menor de 85% (Tabela 1, linha 8).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais a temperatura ambiente.

Linha	Catalisador	Tempo (min.)	Rendimento (%) ^a
1	SiO ₂	150	69
2	SiO ₂ /FeCl ₃ (25%)	60	74
3	SiO ₂ /AlCl ₃ (25%)	40	73
4	SiO ₂ /ZnCl ₂ (25%)	20	85
5	SiO ₂ /ZnCl ₂ (30%)	20	91
6	SiO ₂ /ZnCl ₂ (10%)	80	75
7	SiO ₂ /ZnCl ₂ (30%) ^b	20	89
8	SiO ₂ /ZnCl ₂ (30%) ^c	20	85

^a Rendimentos dos produtos isolados. ^b Reação usando 0.120g of SiO₂/ZnCl₂. ^c Reação usando 2,0 mmol da cetona.

Sendo assim, a melhor condição reacional foi reagindo a *o*-fenilenodiamina **7** (1,0 mmol) com acetona **1a** (2,5 mmol) usando 80 mol% de SiO₂/ZnCl₂ (30%) (0,060 g, desses 80 mol% se tem 30% ZnCl₂) a temperatura ambiente durante 20 minutos, proporcionando a 1-*H*-1,5-benzodiazepina **2a** com rendimento de 91% (Tabela 1, linha 5). Todas as reações foram monitoradas por CCD.

Após ser isolada, a 1-*H*-1,5-benzodiazepina **2a** obtida foi analisada por RMN ¹H, RMN ¹³C, IV e Espectroscopia de Massas. No espectro de RMN ¹H (Figura 9), podemos observar entre 6,70-7,15 ppm a presença de três multipletos referentes aos quatro hidrogênios do anel aromático. Em 2,97 ppm, um singleto largo referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (N-H). Os três hidrogênios ligados ao C1, aparecem na forma de um singleto em 2,36 ppm. Em 2,22 ppm, pode-se observar

um singleto referente aos dois hidrogênios ligados ao C3. E por fim, em 1,34 ppm aparece um singleto de maior intensidade, referente aos seis hidrogênio das metilas C5 e C6.

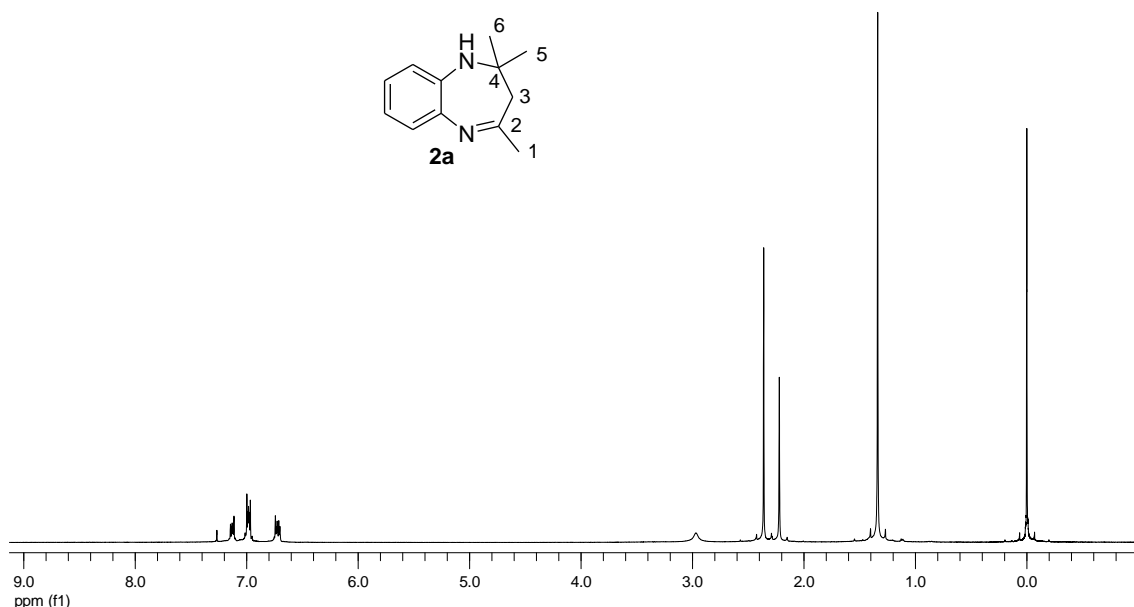


Figura 9. Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 a 300 MHz.

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 10), mostra a presença de um pico em 172,37 ppm, referente ao carbono imínico (C2). Na região de 121,67-140,68 ppm, seis picos referentes aos carbonos do anel aromático. Em 68,34 ppm um pico referente ao C4. E em 45,02; 30,41 e 29,78 três picos referentes aos demais carbonos.

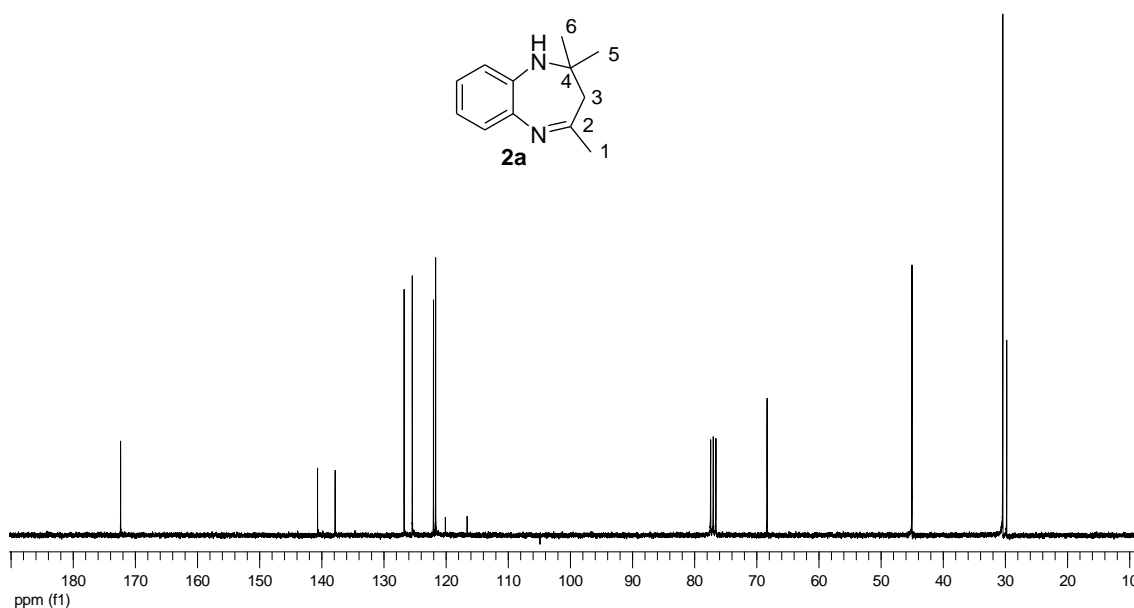


Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em CDCl_3 a 75 MHz.

Através da análise no IV (Figura 11), é possível observar a presença da banda em 3288 cm^{-1} , característica da deformação axial da ligação N-H. Em 1631 cm^{-1} a banda característica da ligação C=N, e em 1595 cm^{-1} característica da deformação axial de C=C do anel aromático.

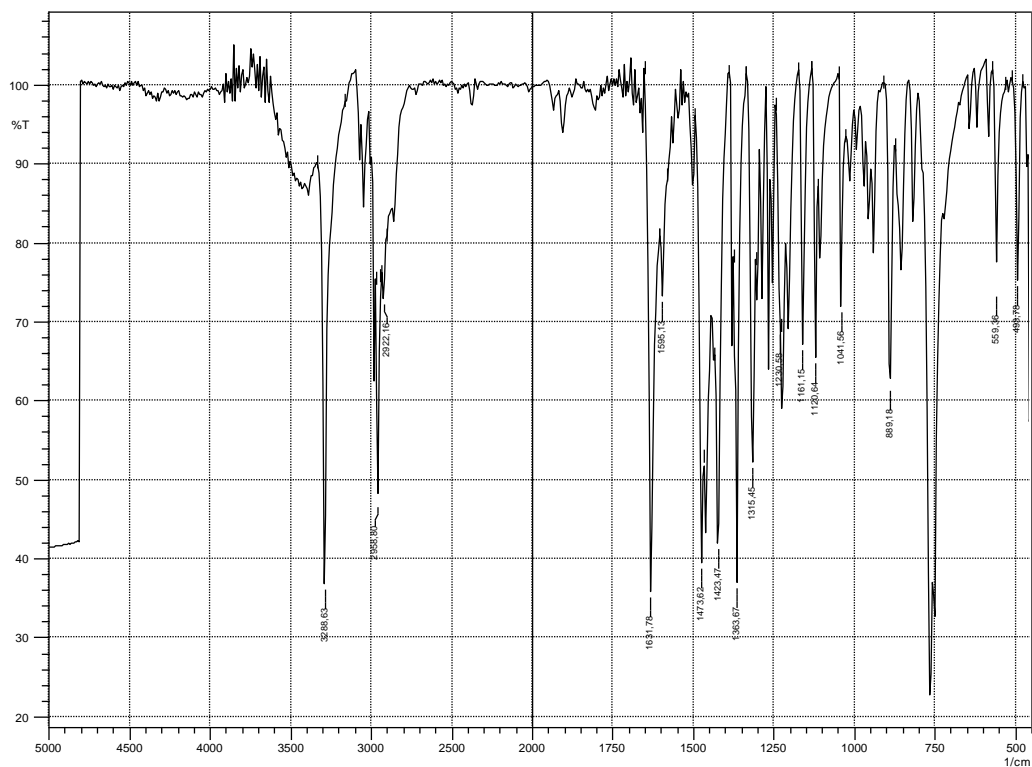


Figura 11. Espectro de infravermelho do composto **2a**.

No espectro de massas (Figura 12), nota-se o íon molecular M^+ de 188, com intensidade de 37,36%. Pela perda de uma metila, tem-se como pico base o fragmento de M/Z 173, com intensidade de 100%. Após, observa-se os fragmentos M/Z 133, com intensidade de 64,26%; e M/Z 77, com 6,23%, mostrando a presença do anel aromático na molécula.

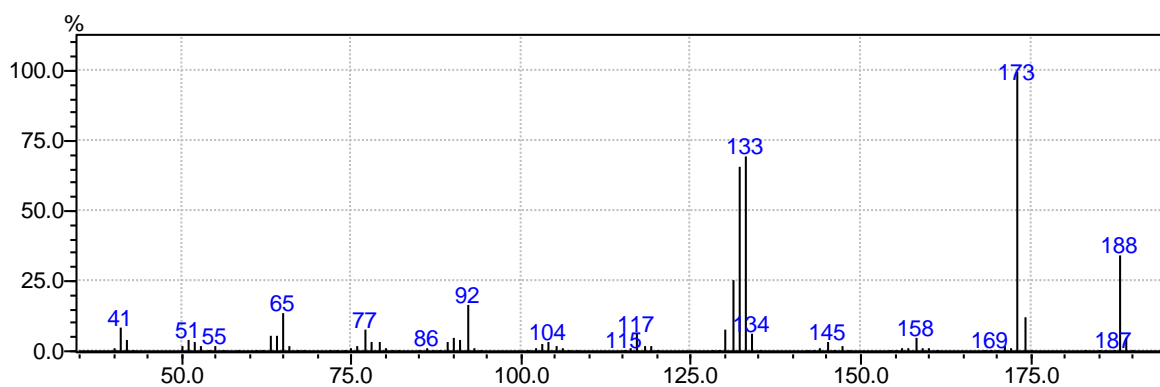
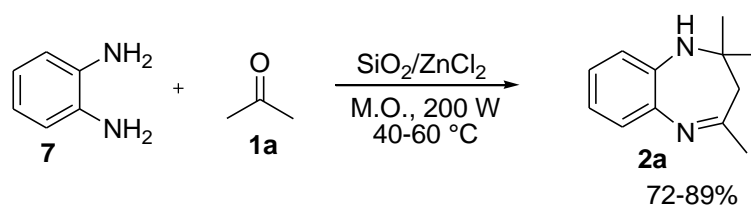


Figura 12. Espectro de Massas do composto **2a**.

2.2.2. Otimização das condições reacionais sob irradiação de micro-ondas, através da reação da *o*-fenilenodiamina **7** com a acetona **1a**

A fim de se obter uma metodologia com economia de energia e diminuir o tempo reacional, após a confirmação da síntese do produto **2a**, passou-se a realizar o estudo de otimização das melhores condições reacionais, realizando a reação em um reator de micro-ondas. Como a melhor condição encontrada para a reação a temperatura ambiente, foi reagindo 1,0 mmol da *o*-fenilenodiamina **7** com 2,5 mmol da acetona **1a**, usando 0,060 g do suporte sólido de SiO₂/ZnCl₂, utilizamos essas condições para a reação sob micro-ondas (Esquema 33).



Esquema 33.

Para essa otimização, foram variadas a temperatura e a proporção de ZnCl₂ em SiO₂ (Tabela 2), fixando a potência máxima de 200 W para todas as reações.

Tabela 2. Otimização das condições reacionais sob irradiação de micro-ondas.

Linha	SiO ₂ /ZnCl ₂ (%)	Temperatura (°C)	Tempo (min.)	Rendimento (%) ^a
1	30	40	3,0	86
2	30	50	1,0	89
3	30	60	1,0	69
4	25	50	1,5	75
5	10	50	2,0	72

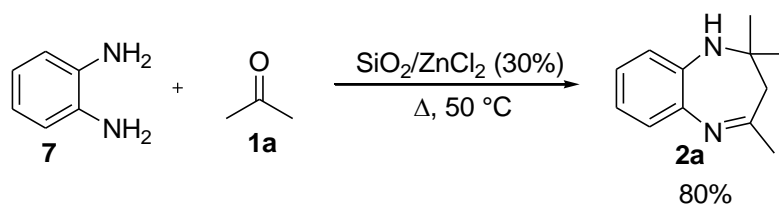
^a Rendimentos dos produtos isolados.

Conforme pode ser observado na Tabela 2, fixando-se a relação de SiO₂/ZnCl₂ (30%), foi variada a temperatura de 40-60 °C. Quando a reação foi realizada a 40 °C, foi obtido 86% de rendimento do produto **2a**, necessitado de 3,0 minutos de reação (Tabela 2, linha 1). Satisfatoriamente, quando a temperatura foi

aumentada para 50 °C, foi necessário apenas 1,0 minuto para a obtenção de 89% de rendimento do produto desejado (Tabela 2, linha 2). Já aumentando a temperatura para 60 °C, o rendimento caiu para 69%, no mesmo tempo reacional (Tabela 2, linha 3). Estabelecendo a melhor temperatura de 50 °C, diminuiu-se a proporção de ZnCl₂ em SiO₂ para 25 e 10%, porém o rendimento reacional diminuiu para 75 e 72%, respectivamente (Tabela 2, linhas 4-5).

Sendo assim, a melhor condição reacional sob irradiação de micro-ondas foi reagindo a *o*-fenilenodiamina **7** (1,0 mmol) com acetona **1a** (2,5 mmol) utilizando 80 mol% de SiO₂/ZnCl₂ (30%) (0,060 g) a 50 °C durante apenas 1,0 minuto, proporcionando a 1-*H*-1,5-benzodiazepina **2a** com rendimento de 89% (Tabela 2, linha 2).

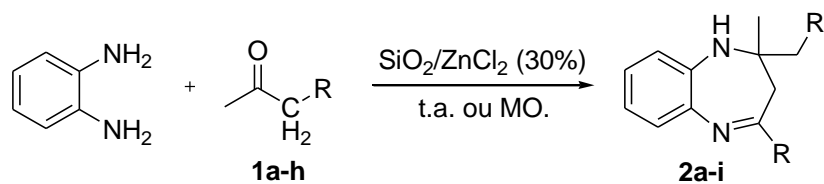
Além disso, a título de comparação, a mesma reação foi reproduzida com aquecimento convencional em banho de óleo (Esquema 34). Ao realizar a reação na mesma temperatura que com irradiação de micro-ondas (50°C), para a formação do produto **2a**, foram necessários 11 minutos, obtendo um rendimento de 80%. Quando comparado com a reação realizada sob micro-ondas (Tabela 2, linha 2), pode-se observar que com o aquecimento convencional foi obtido menor rendimento, necessitando um tempo maior para a obtenção do produto desejado, o que mostra o papel crucial da irradiação de micro-ondas para essa reação.



Esquema 34.

2.2.3. Sistematização da reação de síntese das 1-*H*-1,5-Benzodiazepinas substituídas utilizando SiO₂/ZnCl₂ (30%)

Uma vez confirmada a síntese da 1-*H*-1,5-benzodiazepina **2a**, e estabelecidas as melhores condições reacionais, tanto a temperatura ambiente como sob irradiação de micro-ondas, buscou-se a obtenção de outros compostos benzodiazepínicos, a partir da reação de condensação de di-aminas aromáticas com cetonas (**1b-h**) (Esquema 35).



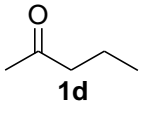
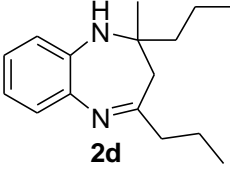
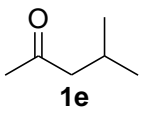
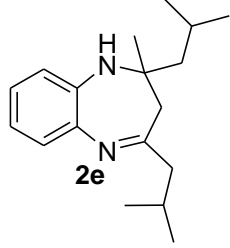
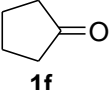
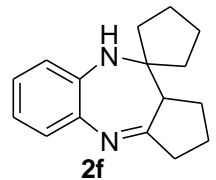
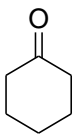
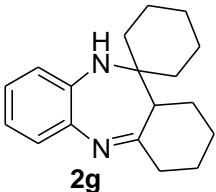
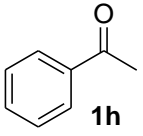
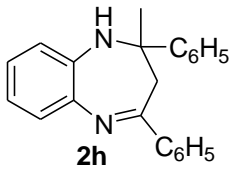
R = H, arila ou alquila.

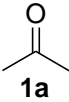
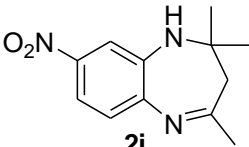
Esquema 35.

Todos os resultados obtidos na síntese das 1-H-1,5-benzodiazepinas (**2a-i**) encontram-se resumidos na tabela 3.

Tabela 3. Síntese das 1-H-1,5-benzodiazepinas (**2a-i**) usando SiO₂/ZnCl₂ (30%).

Linha	Cetona	Produto	Método ^a	Tempo (min.)	Rendimento (%) ^b
1			A	20,0	91
2	1a	2a	B	1,0	89
3			A	40,0	80
4	1b	2c	B	2,0	94
5			A	30,0	93
6	1c	2c	B	1,5	91

7	 1d	 2d	A	40,0	94
8	1d	2d	B	2,5	93
9	 1e	 2e	A	60,0	60
10	1e	2e	B	4,0	87
11	 1f	 2f	A	40,0	85
12	1f	2f	B	3,0	93
13	 1g	 2g	A	40,0	90
14	1g	2g	B	3,0	96
15	 1h	 2h	A	30,0	97
16	1h	2h	B	5,0	95

17 ^c		+		A	300,0	90
18 ^c	1a		2i + 2i'	B	10,0	96

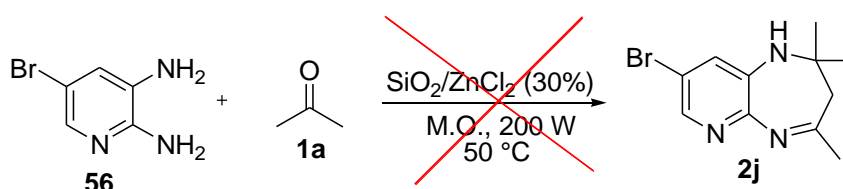
^a **Método A:** As reações foram realizadas na presença da *o*-fenilenodiamina **7** (1mmol), cetona **1** (2,5 mmol), com 0,060 g de SiO₂/ZnCl₂ (30%) a temperatura ambiente.; **Método B:** As reações foram realizadas na presença da *o*-fenilenodiamina **7** (1mmol), cetona **1** (2,5 mmol), com 0,060 g de SiO₂/ZnCl₂ (30%) em um reator de micro-ondas a 50 °C. ^b Rendimentos dos produtos isolados. ^c Foi utilizado o 4-nitro-1,2-fenilenodiamina como material de partida.

Conforme os dados mostrados na Tabela 3, podemos destacar a diminuição do tempo reacional com a utilização de MO., tendo como exemplo a síntese do composto **2a**, que na reação em temperatura ambiente demorou 20 minutos para ocorrer (Linha 1), enquanto que utilizando irradiação de micro-ondas (Linha 2) ocorreu em apenas 1,0 minuto.

Ainda, os resultados experimentais para a síntese das 1-H-1,5-benzodiazepinas (**2a-i**) mostraram que, em todos os casos, a reação ocorreu de maneira efetiva para a síntese dos produtos desejados, em bons rendimentos, tanto a temperatura ambiente como sob micro-ondas. Foram utilizadas as cetonas simétricas **1a** e **1b**, e os respectivos produtos foram obtidos em bons rendimentos (Tabela 3, linhas 1-4). É interessante notar que, quando foram utilizadas cetonas não simétricas, como a butan-2-ona **1c**, a pentan-2-ona **1d** e a 4-metilpentan-2-ona **1e**, houve a formação de um único produto, o produto cinético da reação (Tabela 3, linhas 5-10). As cetonas cíclicas ciclopentanona **1f** e ciclohexanona **1g**, reagiram com facilidade para dar os compostos benzodiazepínicos correspondentes, obtendo bons rendimentos (Tabela 3, linhas 11-14). Quando foi utilizada a acetofenona **1h**, os produtos também foram obtidos em excelentes rendimentos (Tabela 3, linha 15-16). Além disso, para ampliar ainda mais o âmbito das nossas reações, foi realizada a reação da acetona **1a** com uma di-amina menos reativa (4-nitro-1,2-fenilenodiamina), apesar da necessidade de maiores tempos reacionais, os produtos

foram obtidos com excelentes rendimentos para ambos os métodos empregados, porém foi obtida uma mistura dos isômeros **2i** e **2i'** (30:70), sendo que acreditamos que o produto majoritário é o composto **2i'**, pela análise do espectro de RMN de ^1H da mistura, bem como o efeito de compressão estérica causado pelo grupamento imino dos dois isômeros (Tabela 3, linhas 17-18).

Tentamos obter a 1-*H*-1,5-benzodiazepina a partir da reação da piridina substituída **56** com a acetona **1a**, utilizando irradiação de micro-ondas (Esquema 36). Porém, infelizmente, após 15 minutos de reação, não foi possível observar nenhum consumo dos materiais de partida e nem a formação de qualquer outro produto.

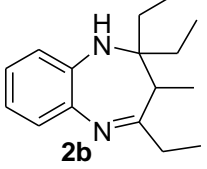
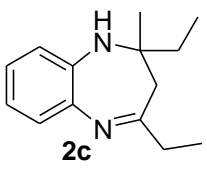
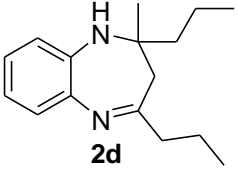
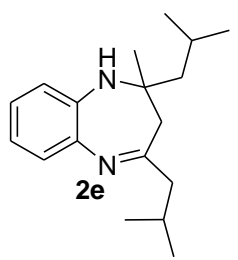


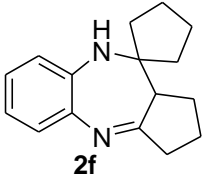
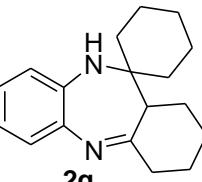
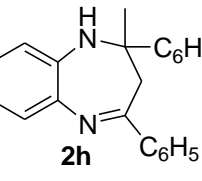
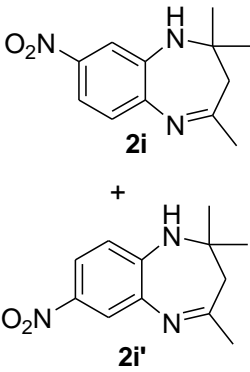
Esquema 36.

Todas as benzodiazepinas (**2a-i**) foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila, na proporção de 91:9. Após sua purificação, elas foram submetidas a análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV e Espectroscopia de Massas; exceto as amostras **2c**, **2f**, **2g** e **2i**, que não foram submetidas a análises de RMN ^{13}C , pelo difícil acesso a esse tipo de análise. Os dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C estão listados na Tabela 4.

Tabela 4. Dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C das 1-*H*-1,5-benzodiazepinas sintetizadas.

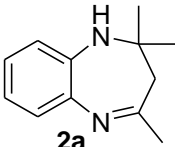
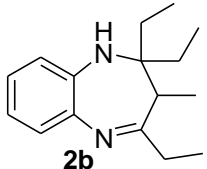
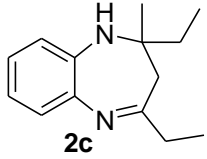
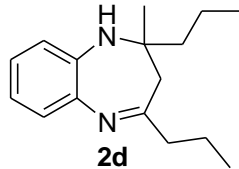
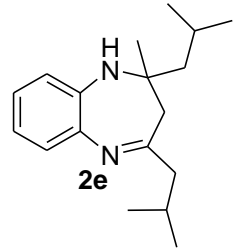
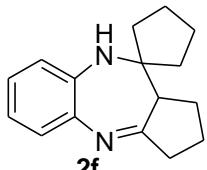
Linha	Produto	RMN ^1H	RMN ^{13}C
1	<p>2a</p>	(300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1,34 (s, 6H); 2,22 (s, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,97 (sl, NH), 6,70-6,72 (m, 1H); 6,95-7,01 (m, 2H); 7,11-7,15 (m, 1H).	(75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 29,78; 30,41; 45,02; 68,34; 121,67; 122,02; 125,43; 126,74; 137,84; 140,68; 172,37.

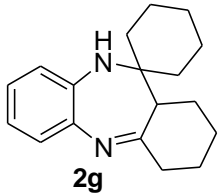
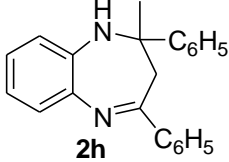
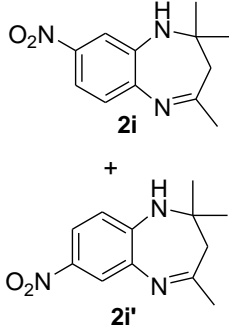
2	 <p>2b</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>0,77 (t, 3H, <i>J</i> = 7,4 Hz); 0,88 (t, 3H, <i>J</i> = 7,5 Hz); 0,93 (d, 3H, <i>J</i> = 7,0 Hz); 1,22 (t, 3H, <i>J</i> = 7,4 Hz); 1,30-1,38 (q, 2H, <i>J</i> = 7,4 Hz); 1,51-1,59 (m, 2H); 2,48-2,56 (m, 2H); 2,78-2,85 (q, 1H, <i>J</i> = 7,0 Hz); 3,62 (sl, NH); 6,59 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz); 6,72 (t, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz); 6,95 (t, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz); 7,32 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz).</p>
3	 <p>2c</p>	<p>(200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>0,96 (t, 3H, <i>J</i> = 7,4 Hz); 1,19-1,32 (m, 6H); 1,58-1,71 (m, 2H); 2,21-2,37 (m, 2H); 2,69-2,81 (q, 2H, <i>J</i> = 7,4 Hz); 3,76 (sl, NH); 6,72-6,79 (m, 1H); 6,91-7,08 (m, 2H); 7,32-7,38 (m, 1H).</p>
4	 <p>2d</p>	<p>(200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>0,89-1,05 (m, 6H); 1,25 (s, 3H); 1,32-1,61 (m, 4H); 1,63-1,82 (m, 2H); 2,08-2,24 (m, 2H); 2,47-2,57 (m, 2H); 3,32 (sl, NH); 6,65-6,74 (m, 1H); 6,91-6,99 (m, 2H); 7,01-7,18 (m, 1H).</p>
5	 <p>2e</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>0,91-1,03 (m, 12H); 1,33 (s, 3H); 1,46-1,59 (m, 2H); 1,69-1,81 (m, 1H); 2,11-2,31 (m, 3H); 2,46 (d, 2H, <i>J</i> = 7,5 Hz); 6,67-6,72 (m, 1H); 6,94-6,99 (m, 2H); 7,12-7,17 (m, 1H).</p>

6	 <p style="text-align: center;">2f</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>1,26-1,85 (m, 8H); 2,11-2,25 (m, 4H); 2,37-2,49 (m, 2H); 2,78-2,86 (m, 1H); 3,99 (sl, NH); 6,63 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9); 6,79 (t, 1H, <i>J</i> = 8,4); 6,95 (t, 1H, <i>J</i> = 7,9); 7,94 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4).</p>	<p>(75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>23,50; 24,10; 24,30; 28,80; 33,40; 38,50; 39,20; 56,40; 67,30; 118,60; 119,30; 126,90; 133,10; 139,20; 143,80; 178,20.⁵²</p>
7	 <p style="text-align: center;">2g</p>	<p>(200 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>1,16-1,96 (m, 14H); 2,32 (t, 2H, <i>J</i> = 6,2 Hz); 2,44-2,66 (m, 1H); 3,87 (sl, NH); 6,51-6,64 (m, 1H); 6,69-6,75 (m, 2H); 6,89-7,09 (m, 1H).</p>	<p>(50 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>21,80; 21,70; 23,50; 24,50; 25,30; 33,50; 34,40; 39,30; 40,80; 52,40; 63,10; 121,30; 121,60; 126,30; 129,70; 138,10; 142,60; 178,80.⁵²</p>
8	 <p style="text-align: center;">2h</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>1,76 (sd, 3H, <i>J</i> = 4,3 Hz); 2,97 (dd, 1H, <i>J</i> = 13,0 Hz; <i>J</i> = 4,4 Hz); 3,14 (dd, 1H, <i>J</i> = 13,0 Hz; <i>J</i> = 4,4 Hz); 3,52 (sl, NH); 6,82-6,86 (m, 1H); 7,03-7,09 (m, 2H); 7,17-7,39 (m, 7H); 7,56-7,62 (m, 4H).</p>	<p>(75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>29,85; 43,05; 73,68; 121,39; 121,62; 125,39; 126,30; 127,04; 127,99; 128,27; 128,58; 129,70; 138,03; 139,55; 140,06; 147,57; 167,65.</p>
9	 <p style="text-align: center;">2i</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">2i'</p>	<p>2i minoritário (30%): (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,54 (s, 6H); 2,18 (s, 3H); 2,41 (s, 2H); 4,52 (sl, NH); 6,33 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz); 7,25 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz); 7,68 (dd, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz; <i>J</i> = 2,1 Hz). 2i' majoritário (70%): (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,39 (s, 6H); 2,18 (s, 3H); 2,30 (s, 2H); 3,98 (sl, NH); 7,20 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz); 7,36 (dd, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz; <i>J</i> = 2,1 Hz); 7,63 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1).</p>	<p>(50 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>29,9, 30,0, 30,2, 45,6, 60,8, 118,3, 121,2, 126,2, 132,4, 137,9, 145,2, 170,7.⁵³</p>

Todos os compostos sintetizados apresentaram-se como sólidos amarelados ou alaranjados. Dessa forma, também foram medidos os pontos de fusão para todos os produtos obtidos. Assim, os dados espectrais de IV, massas e pontos de fusão estão listados na Tabela 5.

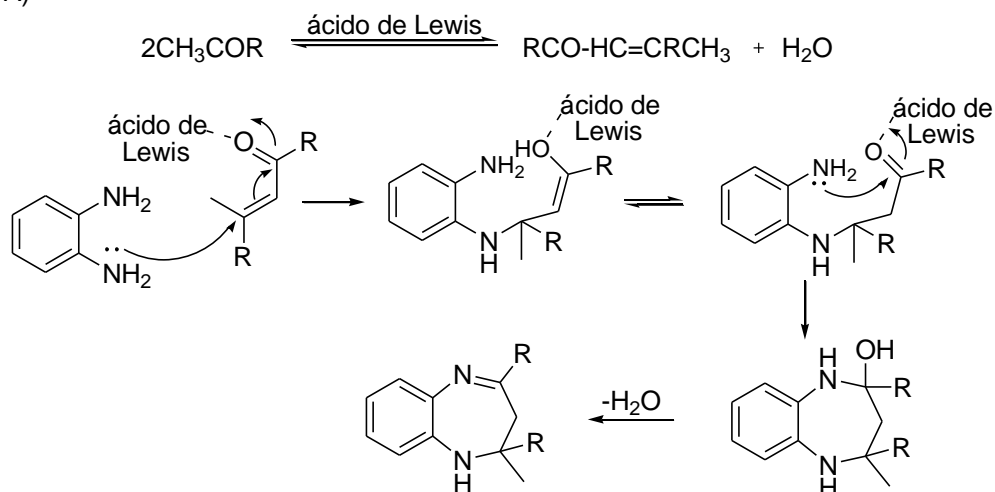
Tabela 5. Dados espectrais de IV, E.M. e pontos de fusão dos produtos sintetizados.

Linha	Produto	IV (cm ⁻¹)	E.M. (m/z)	Ponto de Fusão (°C)
1	 2a	3288; 1631; 1595.	188 (M ⁺ , 37,36); 173 (100,00); 133 (64,26); 103 (2,41); 77 (6,23); 65 (11,38).	139-140
2	 2b	3288; 1635; 1600.	244 (M ⁺ , 9,71); 215 (100,00); 147 (64,98); 103 (1,93); 92 (6,87); 77 (8,55); 65 (6,01).	142-144
3	 2c	3331; 1637; 1594.	216 (M ⁺ , 15,93); 187 (100,00); 145 (23,55); 133 (25,86); 104 (1,85); 77 (6,33); 65 (6,01).	138-140
4	 2d	3331; 1635; 1597.	244 (M ⁺ , 11,19); 201 (100,00), 161 (12,02); 132 (24,94); 92 (6,01); 77 (4,11).	140-142
5	 2e	3396; 1635; 1597.	272 (M ⁺ , 6,35); 215 (100,00); 173 (31,54); 133 (32,40); 92 (7,42); 77 (5,03); 65 (4,35).	119-120
6	 2f	3338; 1641; 1604.	240 (M ⁺ , 36,35); 211 (100,00); 183 (23,70); 145 (53,67); 132 (55,31); 104 (3,67); 91 (25,08); 77 (20,64); 65 (26,88).	138-140

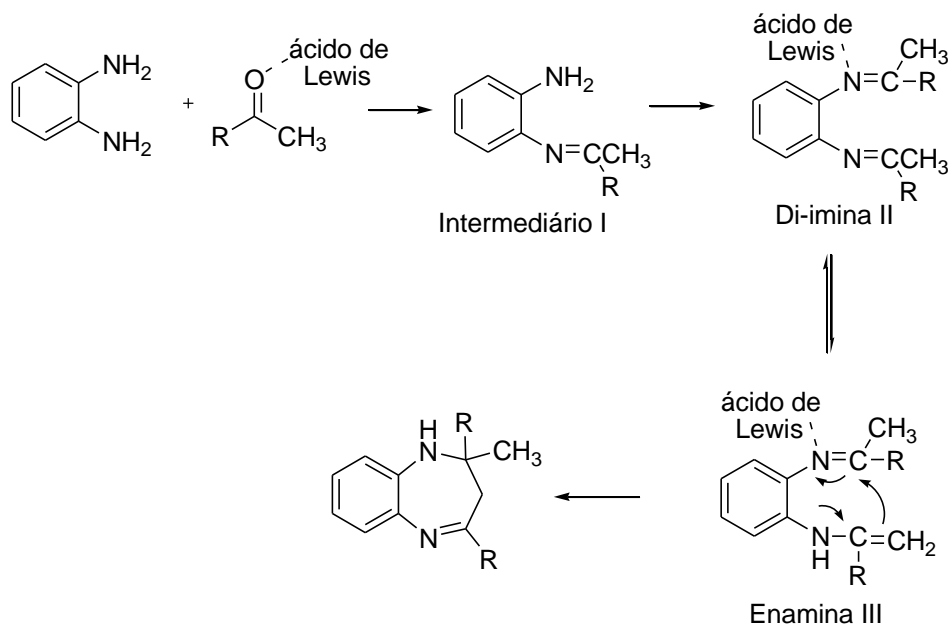
7	 2g	3406; 1637; 1595.	268 (M ⁺ , 16,86); 225 (100,00); 169 (15,32); 145 (54,39); 132 (43,94); 92 (9,16); 77 (17,94); 65 (8,95).	135-137
8	 2h	3452; 1633; 1597.	312 (M ⁺ , 5,80); 297 (16,08); 194 (100,00); 103 (17,50); 77 (13,52).	149-151
9	 2i + 2i'	3363; 1627; 1606.	233 (M ⁺ , 8,67); 218 (21,35); 193 (17,21); 178 (98,59); 153 (18,16); 132 (100); 91 (9,02); 77 (5,18).	112-113

Dois mecanismos têm sido propostos para a síntese de compostos benzodiazepínicos a partir de di-aminas aromáticas e cetonas. O primeiro, envolve a condensação aldólica da cetona levando ao correspondente composto carbonílico α,β -insaturado, seguido pela reação com a amina, com posterior ciclização para dar a correspondente benzodiazepina. (Esquema 37A).^{8a} O segundo, envolve a reação da cetona (ativada pelo ácido de Lewis) com a amina para formar a imina correspondente (intermediário I). Em seguida, ocorre a condensação com o outro equivalente da cetona ativada formando a di-imina II e água. Com o tautomerismo imina-enamina forma a enamina III, que rapidamente cicliza formando a benzodiazepina (Esquema 37B).⁸ⁿ

A)

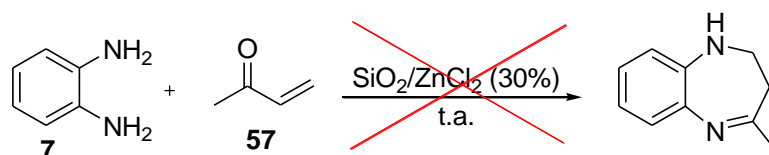


B)



Esquema 37

Assim, a fim de verificarmos qual o mecanismo envolvido na utilização do suporte sólido de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$, realizamos a reação da *o*-fenilenodiamina (1,0 mmol) com a cetona α,β -insaturada (metilvinilcetona **57**, 1 mmol), na presença de 0,060 g de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (30%) a temperatura ambiente (Esquema 38). Porém, mesmo após 24 horas de agitação constante, não foi possível observar o consumo dos materiais de partida, nem a formação de qualquer outro produto.



Esquema 38.

Desta forma, como a reação não ocorreu na presença de uma cetona α,β -insaturada, acredita-se que o mecanismo envolvido na reação utilizando o suporte sólido de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ foi aquele mostrado no Esquema 37B.

2.2.4. Reutilização do catalisador

Outro estudo realizado neste trabalho, visando minimizar a formação de resíduos, foi o da reutilização do catalisador $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (30%) (Tabela 6). Para este estudo foram utilizados como materiais de partida a o-fenilenodiamina **7** e a acetona **1a** (Esquema 39). Após a reação sob irradiação de micro-ondas (Método B), o catalisador suportado em sílica foi separado do produto por simples filtração, ficando retido no papel filtro. Esse catalisador foi submetido a uma simples lavagem com acetato de etila para retirada de impurezas provenientes da reação, e posteriormente, colocado em forno elétrico para evaporação do solvente e eliminação de qualquer umidade que tenha absorvido (Ítem 3.2.7; página 60).



Esquema 39.

Tabela 6. Reutilização do catalisador SiO₂/ZnCl₂ (30%).

Utilização	Tempo (min.)	Rendimento (%) ^c
1 ^a	1,0	89
2 ^b	1,0	88
3 ^b	1,0	88
4 ^b	1,5	85
5 ^b	2,5	79

^aReações realizadas usando *o*-fenilindiamino **7** (1,0 mmol), acetona **1a** (2,5 mmol) e SiO₂/ZnCl₂ (30%) (0,060 g). ^b Foi utilizado SiO₂/ZnCl₂ recuperado. ^c Rendimentos dos produtos isolados.

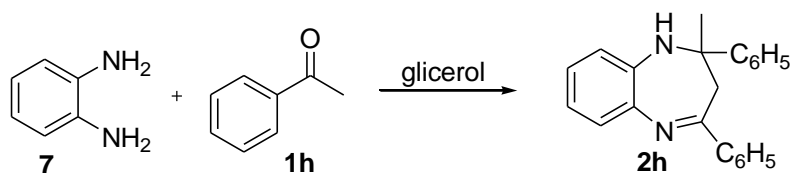
Conforme se pode observar na Tabela 6, o catalisador manteve-se ativo e com um bom nível de eficiência, mesmo depois de ser reutilizado por mais quatro ciclos reacionais. Apenas após o quarto ciclo, foi necessário um pouco mais de tempo para a reação ocorrer, apesar disso, os rendimentos não tiveram perdas tão significativas, mostrando assim, que o catalisador continuou ativo após sucessivas reutilizações.

2.3. Síntese de 1-*H*-1,5-benzodiazepinas utilizando glicerol

Visando trabalhar com uma química ainda mais limpa, realizamos a reação de síntese das 1-*H*-1,5-benzodiazepinas utilizando somente o glicerol como solvente e livre de qualquer outro catalisador.

2.3.1. Otimização das condições reacionais utilizando glicerol, através da reação da *o*-fenilendiamina **7** com a acetofenona **1h**

Para determinar as melhores condições reacionais de obtenção das 1-*H*-1,5-benzodiazepinas, foram escolhidos como materiais de partida a *o*-fenilendiamina **7** (1,0 mmol) e a acetofenona **1h** (2,5 mmol), na presença de glicerol (3 mL) como solvente (Esquema 40).



Esquema 40.

Foi variada a temperatura de reação, e todos os resultados obtidos na otimização estão listados na Tabela 7. Inicialmente, realizamos a reação a temperatura ambiente, sendo necessárias 24,0 horas para a obtenção de apenas 20% de rendimento da 1-*H*-1,5-benzodiazepina **2h** (Tabela 7, linha 1). Ao aumentar a temperatura para 60 °C, o produto **2h** foi obtido com um acréscimo de rendimento (73%), necessitando de 9,0 horas para a reação ocorrer (Tabela 7, linha 2). Assim, resolvemos aumentar a temperatura para 90 °C, e para nossa satisfação, o produto **2h** foi obtido com excelente rendimento de 97%, em apenas 4,0 horas (Tabela 7, linha 3). Após estabelecer a melhor temperatura, realizamos a reação sem a utilização de excesso da cetona **1h**, ou seja, com 2,0 mmol, obtendo assim, também em 4,0 horas de reação, um rendimento semelhante de 96% (Tabela 7, linha 4), mostrando que para essa metodologia, não há a necessidade do uso de excesso de cetona. A influência do glicerol na formação do produto foi confirmada através de duas reações. Uma delas foi reagindo a *o*-fenilenodiamina e a acetofenona na ausência de glicerol, somente aquecendo-se a mistura a 90 °C (Tabela 7, linha 5), e outra, foi utilizando o etanol como solvente sob refluxo. Foi observado que, em ambas as reações, não houve a formação de produto desejado, mesmo após 24,0 horas sob agitação (Tabela 7, linhas 5-6).

Tabela 7. Otimização da melhor condição reacional utilizando glicerol.

Linha	Solvente	Temperatura	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	glicerol	t.a	24	20
2	glicerol	60 °C	9	73
3	glicerol	90 °C	4	97
4 ^a	glicerol	90 °C	4	96
5	sem	90 °C	24	0
6	etanol	refluxo	24	0

^a Reação usando 2,0 mmol da cetona. ^b Rendimentos dos produtos isolados.

Quando foi utilizado o etanol como solvente, além da sobra dos materiais de partida, foi também observado por CCD, a formação de outro produto, que através da análise de massas foi confirmado ser o produto de monocondensação **58** (Figura 13).

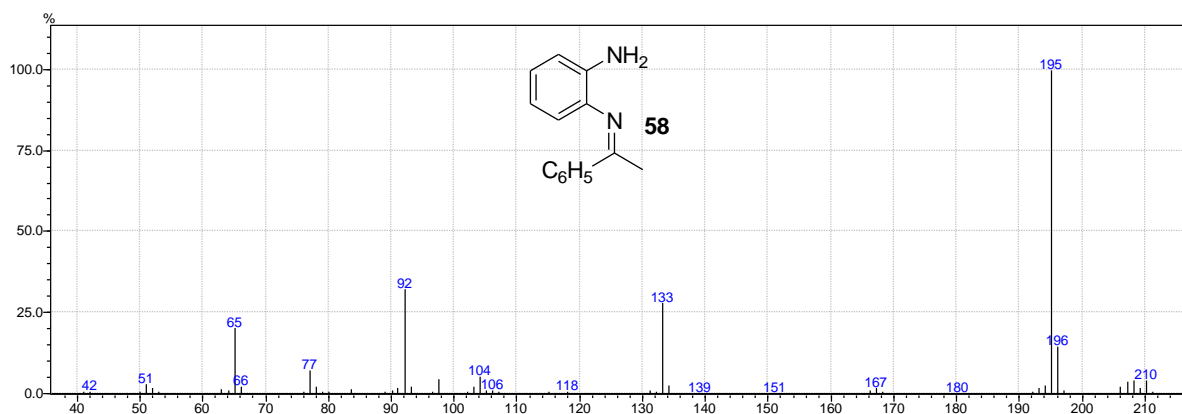


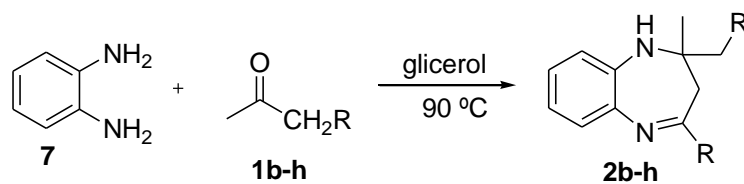
Figura 13. Espectro de Massas do produto de monocondensação **58**.

Através da Figura 13, é possível observar o íon molecular M^+ de 210, com intensidade de 4,39%. Pela perda de uma metila, tem-se como pico base o fragmento de M/Z 195, com intensidade de 100%. Após observa-se o fragmento de M/Z 92, referente ao anel aromático ligado a NH , com intensidade de 32,27 %.

Sendo assim, a melhor condição reacional para a síntese da 1-*H*-1,5-benzodiazepina **2h**, foi reagindo a *o*-fenilenodiamina **7** (1,0 mmol) com acetofenona **1h** (2,0 mmol) usando glicerol (3 mL), a 90 °C durante 4,0 horas, proporcionando o produto desejado com excelente rendimento de 96% (Tabela 1, linha 4).

2.3.2. Sistematização da reação de síntese das 1-*H*-1,5-Benzodiazepinas substituídas utilizando glicerol

Após a determinação das melhores condições reacionais usando o glicerol, buscou-se a obtenção de outros compostos benzodiazepínicos, a partir da reação de condensação da *o*-fenilenodiamina **7** com outras cetonas (**1b-g**) (Esquema 41).



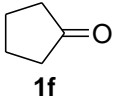
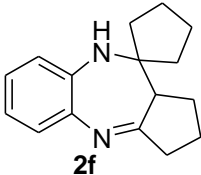
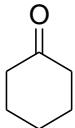
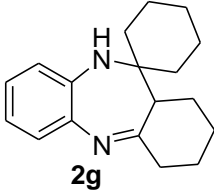
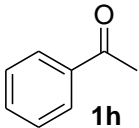
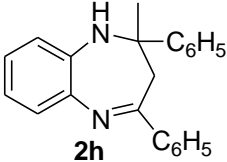
R = H, alquila ou arila.

Esquema 41.

O procedimento experimental é bastante simples, consistindo na mistura dos reagentes na presença de glicerol, e seguida de agitação vigorosa sob aquecimento. Os resultados obtidos encontram-se resumidos na tabela 8.

Tabela 8. Síntese das 1,5-benzodiazepinas (**2b-h**) usando glicerol.

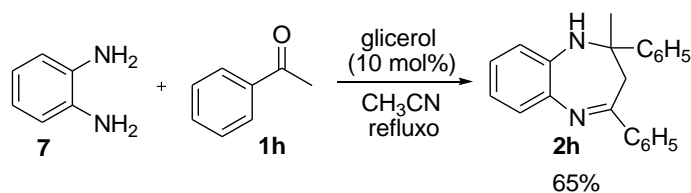
Linha	Cetona	Produto	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1			8,0	45
2			4,5	92
3			5,0	85
4			5,0	84
5			7,0	80

6	 1f	 2f	6,0	89
7	 1g	 2g	5,5	72
8	 1h	 2h	4,0	96

^aRendimentos dos produtos isolados.

Como é possível observar na Tabela 8, o método é geral e pode ser aplicado para a síntese de 1-*H*-1,5-benzodiazepinas a partir de cetonas alifáticas e aromática, usando somente o glicerol, sem a necessidade do uso de qualquer catalisador adicional. Foram utilizadas as cetonas simétricas **1a** e **1b**, e os produtos desejados foram obtidos de maneira efetiva. Provavelmente, devido à alta volatilidade da cetona **1a**, o produto **2a** foi obtido com baixo rendimento de 45% (Tabela 2, linha 1); já o produto **2b**, foi obtido com excelente rendimento de 92% em 4,5 horas de reação (Tabela 8, linha 2). Quando utilizadas as cetonas não simétricas **1c**, **1d** e **1e**, os produtos foram obtidos com seletividade, necessitando apenas de um pouco mais de tempo para a reação ocorrer (Tabela 8, linhas 2-4). Além disso, o procedimento desenvolvido por nós, também apresentou bons resultados para cetonas cíclicas e aromática. Assim, as cetonas **1f-h** reagiram satisfatoriamente utilizando o glicerol, levando a formação dos compostos benzodiazepínicos correspondentes, com rendimentos que variaram de bons a excelentes (Tabela 8, linhas 5-7).

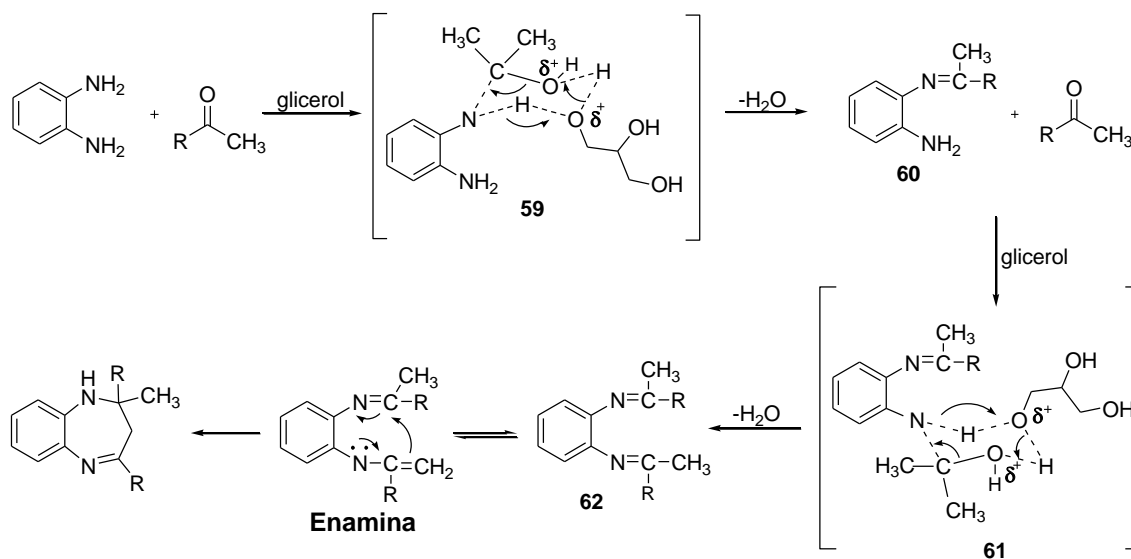
Além disso, para discutirmos o possível mecanismo envolvido na reação de síntese das 1-*H*-1,5-benzodiazepinas utilizando o glicerol, realizamos a reação da *o*-fenilenodiamina **7** (1,0 mmol) com a acetofenona **1h** (2,0 mmol), utilizando o glicerol em quantidade catalítica (10 mol%), e acetonitrila como solvente sob refluxo (Esquema 42).



Esquema 42.

Após 18 horas de reação, foi obtido 65% de rendimento do produto **2h**. Já quando se realizou o mesmo procedimento sem a adição do glicerol, apenas em acetonitrila sob refluxo, após 24 horas de reação, não foi observada a formação do produto. Através desse resultado, pode-se dizer que o glicerol, além de atuar como solvente, atua também como catalisador nas reações de obtenção das 1-*H*-1,5-benzodiazepinas.

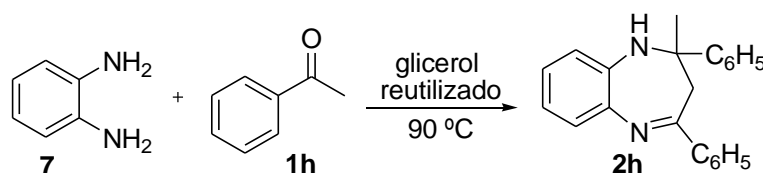
Com base nisso, a seguir descrevemos um provável mecanismo envolvido na síntese das 1-*H*-1,5-benzodiazepinas, utilizando o glicerol (Esquema 43). Inicialmente, o grupo carbonílico da cetona estaria sofrendo uma ativação pela interação com o glicerol, assim como, com o grupamento amino, através da formação de um complexo semelhante ao intermediário **59** (formação favorável do heterociclo de seis membros), que posteriormente sofreria um rearranjo, levando à formação da imina **60**. A seguir, teria novamente a participação de uma molécula de glicerol levando ao intermediário **61**, seguido de rearranjo e decomposição à respectiva diimina **62**, que passaria pela sua forma tautomérica e após ciclizaria para a formação do composto benzodiazepínico.



Esquema 43

2.3.3. Reutilização do glicerol

Foi realizado o estudo de reutilização do glicerol, utilizando como materiais de partida a *o*-fenilenodiamina **7** e a acetofenona **1h** (Esquema 44). Após a finalização da reação, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, diluída com uma solução de hexano/acetato (90:10) e o produto **2h** foi extraído. Após a completa remoção do solvente sob vácuo, o glicerol foi diretamente reutilizado em mais quatro reações (Tabela 9).



Esquema 44.

Tabela 9. Reutilização do glicerol na reação da *o*-fenilenodiamina **7** com a acetofenona **1h**.

Utilização	Tempo (h)	Rendimento 3h (%) ^c
1 ^a	4,0	96
2 ^b	4,0	96
3 ^b	4,0	96
4 ^b	4,5	91
5 ^b	5,5	89

^a Reações realizadas na presença de 1 mmol da *o*-fenilenodiamina **7**, 2 mmol da acetofenona **1h** e 3 mL de glicerol a 90 °C. ^b Foi utilizado glicerol recuperado. ^c Rendimentos dos produtos isolados.

A 1-*H*-1,5-benzodiazepina **2h** foi obtida em excelentes rendimentos, mesmo após sucessivos ciclos reacionais, e somente a partir da quarta utilização (Tabela 9, linhas 4-5), o rendimento começou a diminuir. Uma possível explicação para esta diminuição de rendimento no quarto e quinto ciclo, se deve ao fato da formação de água como subproduto da reação.

Considerações Finais e Conclusões

Baseado nos objetivos propostos neste trabalho e analisando os resultados obtidos, pode-se dizer que foram desenvolvidas duas novas metodologias gerais para a preparação de uma série de 1-*H*-1,5-Benzodiazepinas, contemplando vários princípios da Química Verde. A diminuição do uso de solventes orgânicos voláteis (VOCs), através da reação em meio livre de solvente, a utilização do suporte sólido de SiO₂/ZnCl₂ (30%) como catalisador, aliado à promoção da eficiência de energia em reações que utilizaram temperatura ambiente ou aquecimento por irradiação de microondas; e o uso do glicerol como solvente, são as principais vantagens que essas metodologias oferecem quando comparadas aos métodos previamente descritos na literatura. Ambas as metodologias apresentaram resultados satisfatórios quando utilizadas cetonas alifáticas cíclicas ou acíclicas e aromática, bem como quando utilizadas diaminas aromáticas substituídas, onde foram obtidos bons rendimentos dos produtos desejados.

Além disso, para as duas metodologias desenvolvidas, tanto utilizando SiO₂/ZnCl₂ (30%) como catalisador ou utilizando apenas glicerol, foi possível realizar o estudo de reutilização do meio reacional. Foi observado que, mesmo após cinco utilizações do meio, sua eficiência foi mantida, e as 1-*H*-1,5-Benzodiazepinas foram obtidas satisfatoriamente, não havendo perdas significativas nos rendimentos.

Por fim, é possível destacar que, os resultados mostrados nesta dissertação de mestrado serão publicados em periódicos de prestígio e bom fator de impacto, podendo assim, propiciar duas novas publicações na área de síntese orgânica. E como perspectivas, pretende-se dar continuidade a este trabalho utilizando as metodologias desenvolvidas para sintetizar compostos benzodiazepínicos a partir de cetonas contendo grupos funcionais, tais como organo-enxofre e organo-selênio, de modo a avaliar a atividade biológica desses novos compostos funcionalizados.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz (Departamento de Química–UFSM) e Varian Inova 300 MHz (Instituto de Química – UFRGS). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, sl = singlete largo, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2. Espectroscopia de Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos a partir de um aparelho de espectrofotometria em Infravermelho de marca Shimadzu – modelo IR Prestige-21 com Transformada de Fourier (Central Analítica - Instituto de Química e Geociências - Universidade Federal de Pelotas (UFPeI) - Pelotas - RS). Todas as amostras foram feitas em partilha de KBr.

3.1.3. Espectroscopia de Massas

Os espectros de massas foram obtidos a partir de um aparelho de CG/MS (Central Analítica - Instituto de Química e Geociências - Universidade Federal de Pelotas (UFPeI) - Pelotas - RS).

3.1.4. Pontos de Fusão

Os pontos de fusão de todas as amostras foram medidos utilizando o Aparelho de Ponto de Fusão Digital (Modelo: PFD III) da marca Marte.

3.1.5. Reator de Micro-ondas

Para a realização das reações no reator de MO. científico, foi utilizado um aparelho da marca CEM Explorer monomodo, com uma frequência magnética de 2450 MHz. A potência máxima é de 300 W, com controle de temperatura e agitação magnética.

3.1.6. Solventes e Reagentes

Os solventes Hexano e Acetato de Etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada. Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Nas reações de condensação foi utilizada sílica gel 60, que foi ativada segundo procedimento 3.2.1.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, a mistura de solventes hexano/acetato de etila (91:9). As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, cuba de iodo, e solução ácida de vanilina.

3.2. Procedimentos Experimentais

3.2.1. Procedimento Geral para a preparação do Suporte Sólido

A sílica gel 60 foi submetida a previa secagem em forno elétrico da marca Suggar, Modelo FE2322BR – Potência 1500 W, a uma temperatura de 250 °C por 3 horas. Após, foi preparado o suporte sólido.

A preparação do suporte SiO₂/ZnCl₂ (10%) foi realizada, diretamente em uma cápsula de porcelana (50 mL), onde foram adicionados 9 g (150 mmol) de SiO₂ gel, 1 g (7,47 mmol) de ZnCl₂ P.A. e água deionizada (cerca de 5 mL), até formar uma espécie de gel. Em seguida, a mistura foi homogeneizada sob agitação magnética por 15 minutos a temperatura ambiente. Após, foi levada ao forno elétrico na temperatura de 50 °C por 30 minutos, a 60 °C por 30 minutos, 100 °C por mais 30 minutos, e finalmente, a 150 °C por 2 horas. Os suportes SiO₂/ZnCl₂ (25%) e (30%) foram preparados da mesma forma. Para o primeiro, SiO₂/ZnCl₂ (25%), foram utilizados 7,5 g SiO₂ e 2,5 g de ZnCl₂; e para o segundo, SiO₂/ZnCl₂ (30%), 7,0 g SiO₂ e 3,0 g de ZnCl₂. Depois de preparados, os suportes sólidos foram mantidos no dessecador.

3.2.2. Procedimento para a síntese da 1-*H*-1,5-benzodiazepina 2a a temperatura ambiente utilizando diferentes catalisadores

A 1,5-benzodiazepina **2a** foi preparada em um vial de vidro de 20 mL, ao qual foram adicionados a o-fenilenodiamina (1,0 mmol, 0,108 g), a acetona (2,5 mmol, 0,145 g) e o catalisador (0,060 g). Em seguida, o frasco foi tampado com um septo de borracha, e colocado em agitação a temperatura ambiente. O progresso da reação foi acompanhado por CCD. Após agitar por 20 a 150 minutos, adicionou-se 10 mL de acetato de etila, e a solução orgânica foi separada do catalisador por filtração; o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

3.2.3. Procedimento geral para a síntese das 1-*H*-1,5-benzodiazepinas a temperatura ambiente

A preparação das 1,5-benzodiazepinas foi realizada em um vial de vidro de 20 mL, ao qual foram adicionados a di-amina aromática (1,0 mmol), a cetona (2,5 mmol) e o suporte sólido de SiO₂/ZnCl₂ (30%) (0,060 g). Em seguida, o frasco foi tampado com um septo de borracha, e colocado em agitação a temperatura ambiente. O progresso da reação foi acompanhado por CCD. Após agitar por período entre 20 e 300 minutos, adicionou-se 10 mL de acetato de etila, e a solução orgânica foi separada do catalisador por filtração, sendo o solvente evaporado sob pressão reduzida.

3.2.4. Procedimento para a síntese da 1-*H*-1,5-benzodiazepina 2a sob irradiação de micro-ondas

A 1,5-benzodiazepina **2a** foi preparada em um tubo de 10 mL, ao qual foram adicionados a *o*-fenilenodiamina (1,0 mmol, 0,108 g), a acetona (2,5 mmol, 0,145 g) e o catalisador (0,060 g). O tubo foi fechado com um septo e colocado na cavidade do MO., sendo irradiado com forte agitação, sob uma potência máxima de 200 W e pressão não-invasiva de 100 psi, variando a temperatura de 40 a 60 °C, por um período de 1,0 a 3,0 minutos. Após a formação do produto, a reação foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada com acetato de etila (10 mL) e posteriormente rota-evaporada.

3.2.5. Procedimento geral para a preparação das 1-*H*-1,5-benzodiazepinas sob irradiação de micro-ondas

A preparação das 1,5-benzodiazepinas foi realizada em um tubo de 10 mL, ao qual foram adicionados a di-amina aromática (1,0 mmol), a cetona (2,5 mmol) e o suporte sólido de SiO₂/ZnCl₂ (30%) (0,060 g). O tubo foi fechado com um septo e colocado na cavidade do MO., sendo irradiado com agitação alta, sob uma potência máxima de 200 W e pressão não-invasiva de 100 psi, na temperatura de 50 °C, por

um período de 1,0 a 10,0 minutos. Após a formação do produto, a reação foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada com acetato de etila (10 mL) e posteriormente rota-evaporada

3.2.6. Procedimento para a síntese da 1-*H*-1,5-benzodiazepina **2a** utilizando aquecimento convencional

A 1,5-benzodiazepina **2a** foi preparada em um balão de vidro de 25 mL, ao qual foram adicionados a *o*-fenilenodiamina (1,0 mmol, 0,108 g), a acetona (2,5 mmol, 0,145 g) e o suporte sólido de SiO₂/ZnCl₂ (30%) (0,060 g). Essa mistura foi mantida sob agitação e aquecimento convencional em banho de óleo. Após 11 minutos na temperatura de 50 °C, observou-se a formação do produto, assim, a reação foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada com acetato de etila (10 mL) e posteriormente rota-evaporada.

3.2.7. Procedimento de reutilização do catalisador

Após o produto **2a** ser isolado por filtração, o suporte sólido de SiO₂/ZnCl₂ (30%), que ficou retido no papel filtro, foi submetido a uma simples lavagem com acetato de etila (10 mL). Em seguida, foi colocado em forno elétrico para secagem conforme procedimento 3.2.1. As massas de SiO₂/ZnCl₂ (30%) utilizadas após cada recuperação estão listadas na tabela 9.

Tabela 9. Recuperação do suporte sólido de SiO₂/ZnCl₂.

Linha	Ciclo	Massa recuperada (em gramas)	Equivalente do <i>o</i> -fenilenodiamina (mmol)
1	1º	0,060	1,00
2	2º	0,058	0,97
3	3º	0,054	0,90
4	4º	0,052	0,87
5	5º	0,049	0,82

3.2.8. Procedimento para a síntese da 1-*H*-1,5-benzodiazepina 2h utilizando glicerol

A 1,5-benzodiazepina **2h** foi preparada em um balão de vidro de 25 mL, ao qual foram adicionados a *o*-fenilenodiamina (1,0 mmol, 0,108 g), a acetofenona (2,5 mmol, 0,300 g) e o glicerol (3 mL). Essa mistura foi mantida sob agitação e aquecimento convencional em banho de óleo, e a temperatura foi variada de temperatura ambiente a 90 °C. O progresso da reação foi acompanhado por CCD, e após agitar por 4,0 a 24,0 horas, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e diluída com uma solução hexano/acetato (90:10), o produto **2h** foi extraído e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

3.2.9. Procedimento Geral para a preparação das 1-*H*-1,5-benzodiazepinas utilizando glicerol

A preparação das 1,5-benzodiazepinas foi realizada em um balão de vidro de 25 mL, ao qual foram adicionados a *o*-fenilenodiamina (1,0 mmol), a cetona (2,0 mmol) e o glicerol (3 mL). Essa mistura foi mantida sob agitação e aquecimento convencional em banho de óleo a 90 °C. O progresso da reação foi acompanhado por CCD, e após agitar por 4,0 a 24,0 horas, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e diluída com uma solução hexano/acetato (90:10), o produto foi extraído e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

3.2.10 Procedimento para a síntese da 1-*H*-1,5-benzodiazepina 2h utilizando glicerol em quantidade catalítica

A 1,5-benzodiazepina **2h** foi preparada em um balão de vidro de 25 mL, ao qual foram adicionados a *o*-fenilenodiamina (1,0 mmol, 0,108 g), a acetofenona (2,5 mmol, 0,300 g), o glicerol (10 mol%) e a acetonitrila (3 mL). Essa mistura foi mantida sob refluxo e agitação. O progresso da reação foi acompanhado por CCD, e após agitar por 18,0 horas, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente. Foram adicionados 20 mL de água destilada e o produto foi extraído com aproximadamente 20 mL acetato de atila. A fase orgânica foi separada da aquosa

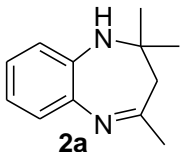
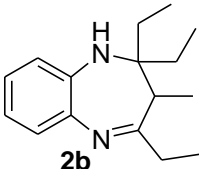
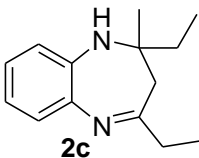
em um funil de decantação, e após foi seca com sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto **2h** foi purificado por coluna cromatográfica.

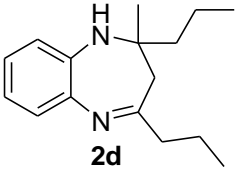
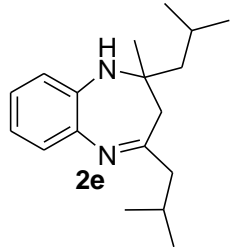
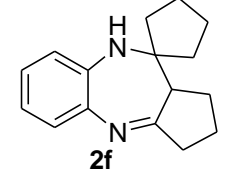
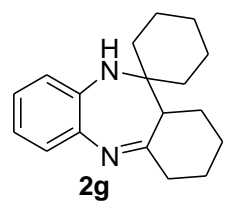
3.2.11 Procedimento de reutilização do glicerol

Após o produto **2h** ser extraído, o glicerol contido no balão foi mantido a vácuo para a completa remoção do solvente. A esse glicerol foram adicionados mais uma vez a *o*-fenilenodiamina (1,0 mmol) e a acetofenona (2,0 mmol). Deixou-se agitando a 90 °C até a obtenção do produto **2h**, que após a mistura ser resfriada, foi extraído. Esse procedimento foi repetido até a quinta utilização do glicerol.

3.3 Dados espectrais dos compostos sintetizados

Tabela 4. Dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C das 1-H-1,5-benzodiazepinas sintetizadas.

Linha	Produto	RMN ^1H	RMN ^{13}C
1	 2a	(300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1,34 (s, 6H); 2,22 (s, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,97 (sl, NH), 6,70-6,72 (m, 1H); 6,95-7,01 (m, 2H); 7,11-7,15 (m, 1H).	(75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 29,78; 30,41; 45,02; 68,34; 121,67; 122,02; 125,43; 126,74; 137,84; 140,68; 172,37.
2	 2b	(300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0,77 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); 0,88 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz); 0,93 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,22 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); 1,30-1,38 (q, 2H, $J = 7,4$ Hz); 1,51-1,59 (m, 2H); 2,48-2,56 (m, 2H); 2,78-2,85 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz); 3,62 (sl, NH); 6,59 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,72 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,95 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,32 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz).	(75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,29; 7,84; 11,56; 12,31; 28,01; 28,38; 35,69; 46,05; 60,31; 117,50; 117,95; 126,68; 132,24; 132,75; 139,03; 173,74.
3	 2c	(200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0,96 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); 1,19-1,32 (m, 6H); 1,58-1,71 (m, 2H); 2,21-2,37 (m, 2H); 2,69-2,81 (q, 2H, $J = 7,4$ Hz); 3,76 (sl, NH); 6,72-6,79 (m, 1H); 6,91-7,08 (m, 2H); 7,32-7,38 (m, 1H).	(50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,60; 10,70; 26,60; 35,60; 35,80; 42,30; 70,60; 121,90; 125,50; 126,10; 127,20; 137,90; 140,70; 175,70. ⁵²

4	 <p>2d</p>	<p>(200 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>0,89-1,05 (m, 6H); 1,25 (s, 3H); 1,32-1,61 (m, 4H); 1,63-1,82 (m, 2H); 2,08-2,24 (m, 2H); 2,47-2,57 (m, 2H); 3,32 (sl, NH); 6,65-6,74 (m, 1H); 6,91-6,99 (m, 2H); 7,01-7,18 (m, 1H).</p>	<p>(50 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>13,76; 14,35; 17,26; 19,59; 27,33; 42,16; 44,46; 45,52; 70,52; 121,47; 121,51; 125,18; 126,75; 137,75; 140,39; 174,91.</p>
5	 <p>2e</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>0,91-1,03 (m, 12H); 1,33 (s, 3H); 1,46-1,59 (m, 2H); 1,69-1,81 (m, 1H); 2,11-2,31 (m, 3H); 2,46 (d, 2H, J = 7,5 Hz); 6,67-6,72 (m, 1H); 6,94-6,99 (m, 2H); 7,12-7,17 (m, 1H).</p>	<p>(75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>22,45; 22,72; 24,18; 24,91; 25,06; 26,35; 28,14; 43,25; 51,71; 51,84; 71,10; 121,52; 121,58; 125,32; 127,08; 137,77; 140,50; 174,32.</p>
6	 <p>2f</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>1,26-1,85 (m, 8H); 2,11-2,25 (m, 4H); 2,37-2,49 (m, 2H); 2,78-2,86 (m, 1H); 3,99 (sl, NH); 6,63 (d, 1H, J = 7,9); 6,79 (t, 1H, J = 8,4); 6,95 (t, 1H, J = 7,9); 7,94 (d, 1H, J = 8,4).</p>	<p>(75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>23,50; 24,10; 24,30; 28,80; 33,40; 38,50; 39,20; 56,40; 67,30; 118,60; 119,30; 126,90; 133,10; 139,20; 143,80; 178,20.⁵²</p>
7	 <p>2g</p>	<p>(200 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>1,16-1,96 (m, 14H); 2,32 (t, 2H, J = 6,2 Hz); 2,44-2,66 (m, 1H); 3,87 (sl, NH); 6,51-6,64 (m, 1H); 6,69-6,75 (m, 2H); 6,89-7,09 (m, 1H).</p>	<p>(50 MHz, CDCl₃) δ (ppm)</p> <p>21,80; 21,70; 23,50; 24,50; 25,30; 33,50; 34,40; 39,30; 40,80; 52,40; 63,10; 121,30; 121,60; 126,30; 129,70; 138,10; 142,60; 178,80.⁵²</p>

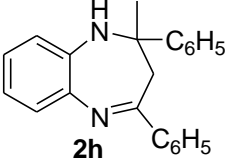
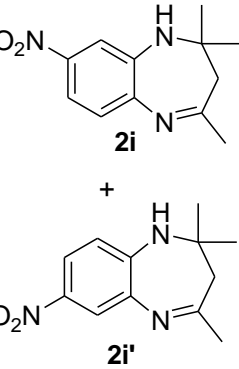
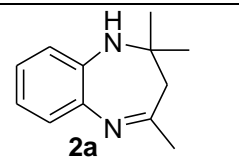
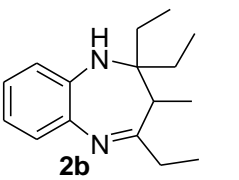
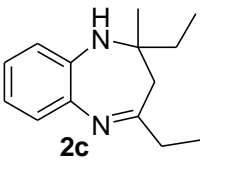
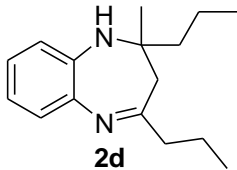
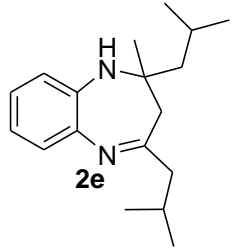
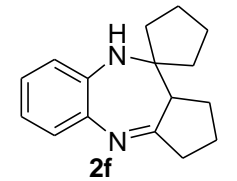
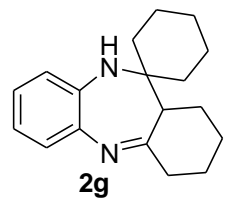
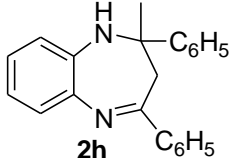
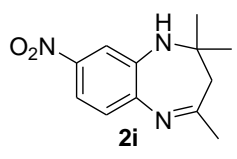
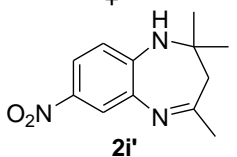
8	 <p>2h</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,76 (sd, 3H, <i>J</i> = 4,3 Hz); 2,97 (dd, 1H, <i>J</i> = 13,0 Hz; <i>J</i> = 4,4 Hz); 3,14 (dd, 1H, <i>J</i> = 13,0 Hz; <i>J</i> = 4,4 Hz); 3,52 (sl, NH); 6,82-6,86 (m, 1H); 7,03-7,09 (m, 2H); 7,17-7,39 (m, 7H); 7,56-7,62 (m, 4H).</p> <p>(75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 29,85; 43,05; 73,68; 121,39; 121,62; 125,39; 126,30; 127,04; 127,99; 128,27; 128,58; 129,70; 138,03; 139,55; 140,06; 147,57; 167,65.</p>
9	 <p>2i</p> <p>+</p> <p>2i'</p>	<p>2i minoritário (30%): (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,54 (s, 6H); 2,18 (s, 3H); 2,41 (s, 2H); 4,52 (sl, NH); 6,33 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz); 7,25 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz); 7,68 (dd, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz; <i>J</i> = 2,1 Hz). 2i' majoritário (70%): (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,39 (s, 6H); 2,18 (s, 3H); 2,30 (s, 2H); 3,98 (sl, NH); 7,20 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz); 7,36 (dd, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz; <i>J</i> = 2,1 Hz); 7,63 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz).</p> <p>(50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 29,9, 30,0, 30,2, 45,6, 60,8, 118,3, 121,2, 126,2, 132,4, 137,9, 145,2, 170,7.⁵³</p>

Tabela 5. Dados espectrais de IV, E.M. e pontos de fusão dos produtos sintetizados.

Linha	Produto	IV (cm ⁻¹)	E.M. (<i>m/z</i>)	Ponto de Fusão (°C)
1	 <p>2a</p>	3288; 1631; 1595.	188 (M ⁺ , 37,36); 173 (100,00); 133 (64,26); 103 (2,41); 77 (6,23); 65 (11,38).	139-140
2	 <p>2b</p>	3288; 1635; 1600.	244 (M ⁺ , 9,71); 215 (100,00); 147 (64,98); 103 (1,93); 92 (6,87); 77 (8,55); 65 (6,01).	142-144
3	 <p>2c</p>	3331; 1637; 1594.	216 (M ⁺ , 15,93); 187 (100,00); 145 (23,55); 133 (25,86); 104 (1,85); 77 (6,33); 65 (6,01).	138-140

4	 2d	3331; 1635; 1597.	244 (M^+ , 11,19); 201 (100,00), 161 (12,02); 132 (24,94); 92 (6,01); 77 (4,11).	140-142
5	 2e	3396; 1635; 1597.	272 (M^+ , 6,35); 215 (100,00); 173 (31,54); 133 (32,40); 92 (7,42); 77 (5,03); 65 (4,35).	119-120
6	 2f	3338; 1641; 1604.	240 (M^+ , 36,35); 211 (100,00); 183 (23,70); 145 (53,67); 132 (55,31); 104 (3,67); 91 (25,08); 77 (20,64); 65 (26,88).	138-140
7	 2g	3406; 1637; 1595.	268 (M^+ , 16,86); 225 (100,00); 169 (15,32); 145 (54,39); 132 (43,94); 92 (9,16); 77 (17,94); 65 (8,95).	135-137
8	 2h	3452; 1633; 1597.	312 (M^+ , 5,80); 297 (16,08); 194 (100,00); 103 (17,50); 77 (13,52).	149-151
9	 2i +  2i'	3363; 1627; 1606.	233 (M^+ , 8,67); 218 (21,35); 193 (17,21); 178 (98,59); 153 (18,16); 132 (100); 91 (9,02); 77 (5,18).	112-113

Referências Bibliográficas

1. Gil, C.; Brase, S. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2009**, *11*, 175-197.
2. Narayana, B.; Raj, K.K. V.; Ashalatha, B.V.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 417.
3. Grossi, G.; Braccio, M.; Roma, G.; Ballabeni, V.; Tognolini, M.; Calcina, F.; Barocelli, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 933.
4. Kusanur, R. A.; Ghate, M.; Kulkarni, M. *J. Chem. Sci.* **2004**, *116*, 265.
5. (a) De Baun, J. R.; Pallos, F. M.; Baker, D. R. U.S. Patent 3,978,227, **1976**. (b) De Baun, J. R. Pallos, F. M.; Baker, D. R. *Chem. Abstr.* **1977**, *86*, 5498.
6. Stahlofen, P.; Ried, W. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 815.
7. Ried, W.; Torinus, E. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2902.
8. (a) Herbert, J. A. L.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2657. (b) Morales, H. R.; Bulbarela, A.; Contreras, R. *Heterocycles* **1986**, *24*, 135. (c) Pan, X.-Q.; Zou, J.-P.; Hauang, Z.-H.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5302. (d) Sivamurugan, V.; Deepa, K.; Palanichamy, M.; Murugesan, V. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3833. (e) Chen, W. Y.; Lu, J. *Synlett* **2005**, 1337. (f) Minothora, P.; Julia, S. S.; Constantinos, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1755. (g) Jarikote, D. V.; Siddiqui, S. A.; Rajagopal, R.; Thomas, D.; Lahotiands, R. J.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1835. (h) Varala, R.; Enugala, R.; Adapa, S. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 291. (i) Kuo, C.-W.; More, S. V.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8523. (j) Chari, M. A.; Shobha, D.; Syamasundar, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 929. (k) Balakrishna, M. S.; Kaboudin, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1127. (l) Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3193. (m) Jung, D. I.; Choi, T. W.; Kim, Y. Y.; Kim, I. S.; Park, Y. M.; Lee, Y. G.; Jung, D. H. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1941. (n) Kumar, R.; Chaudhary, P.; Nimesh, S.; Verma A. K.; Chandra, R. *Green Chem.* **2006**, *8*, 519. (o) Suryakiran, N.; Rajesh, K.; Prabhakar, P.; Selvam, J. J. P.; Venkateswarlu, Y. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1635.
9. Clark, J. H.; *Green Chem.* **1999**, *1*, 1.
10. (a) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123. (b) Centi, G.; Perathoner, S. *Catal. Today* **2003**, *77*, 287.

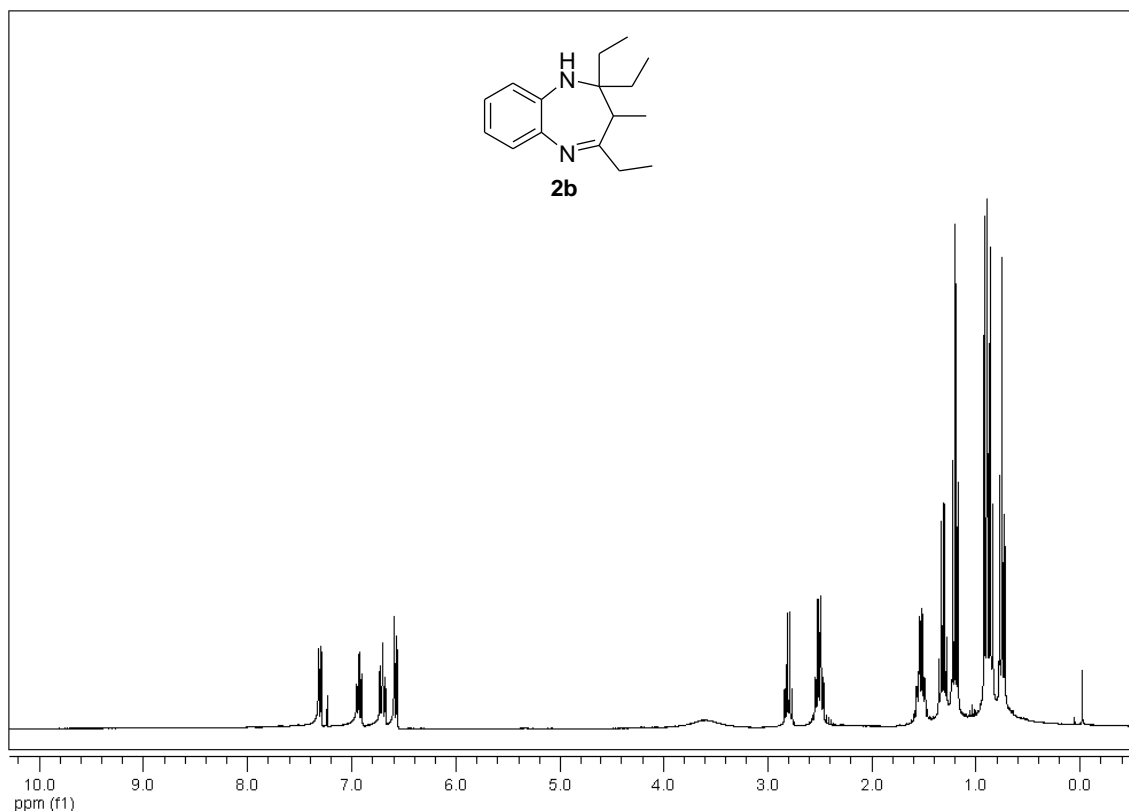
11. (a) Minghetti, L.; Levi, G. *Prog. Neurobiol.* **1998**, *54*, 99. (b) McGeer, E. G.; McGeer, P. L. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2003**, *27*, 741. (c) McGeer, P. L.; McGeer, E. G. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2004**, *10*, 53.
12. Prado, A. G. S. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 738.
13. Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127.
14. Silva, F. M.; Lacerda, P. S. B.; Junior, J. J. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 103.
15. (a) Jacob, R. G.; Perin, G.; Loi, L. N.; Pinno, C. S.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3605. (b) Jacob, R. G.; Perin, G.; Botteselle, G. V.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6809. (c) Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Radatz, C. S.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1495. (d) Perin, G.; Mello, L. G.; Radatz, C. S.; Savegnago, L.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4354. (e) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Ziembowicz, F. I.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 371. (f) Lenardão, E. J.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 93. (g) Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *ARKIVOC* **2009**, xi, 221. (h) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Líbero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6060. (i) Lenardão, E. J.; Feijó, J. O.; Thurow, S.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5215. (j) Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6761.
16. He, F.; Li, P.; Gu, Y.; Li, G. *Green. Chem.* **2009**, *11*, 1767.
17. Knothe, G.; Van, G. J. *The Biodiesel Handbook*. Champaign, Illinois: AOCS Press, **2005**.
18. (a) El-Sayed, A. M.; Abdel-Ghany, H.; El Saghier, A. M. M. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 356. (b) Xu, J. X.; Wu, H. T.; Jin, S. *Chin. J. Chem.* **1999**, *17*, 84. (c) Zhang, X. Y.; Xu, J. X.; Jin, S. *Chin. J. Chem.* **1999**, *17*, 404. (d) Kim, K.; Volkman, S. K.; Ellman, J. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 375.
19. Harris, R. C.; Straley, J. M. *U. S. Pat.* 1,537,757, **1968**.
20. Antunes, M. M. F. P. M. *Síntese de novos compostos do tipo 1,5-benzodiazepina*. 2008. 196f. Dissertação (Mestrado em Química de Produtos Naturais) – Departamento de Química, Universidade de Aveiro, Aveiro.

21. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The chemistry of Heterocycles: Structure, Synthesis and Applications*.-Stuttgart: George Thieme Verlag, **1995**, p. 469-475.
22. Garattini, S.; Mussini, E., Randall, L.O. *The benzodiazepines-ed-* New York: Raven Press, **1973**, p. 1-26, 27-28, 48, 53-60, 70-72.
23. Werner, W.; Jungst, W.; Gutsche, W.; Wohlrabe, K.; Romer, W.; Tresselt, D. *Pharmazie* **1979**, *34*, 394.
24. Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Santos, L. L. *Chem. Eur.J.* **2009**, *15*, 8834.
25. Li, J.; Li, S.; Li, C.; Liu, Y.; Jia, X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 336.
26. Feng, S.; Xu, F.; Shen, Q. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1163.
27. Krapcho, J.; Turk, C. F. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 191.
28. (a) Braccio, M.; Grossi, G.; Roma, G.; Vargiu L.; Mura, M.; Marongiu, M. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 935. (b) Pauwels, R.; Andries, K.; Desmyter, J.; Schols, D.; Kukla, M. J.; Breslin, H. J.; Raeymaeckers, A.; Gelder, J.; Woestenborghs, R.; Heykants, J.; Schellekens, K.; Janssen, M. A. C.; Clercq, E., Janssen, P. A. J. *Nature* **1990**, *343*, 470. (c) Kukla, M. J.; Breslin, H. J.; Diamond, C. J.; Grous, P. P.; Ho, C. Y.; Miranda, M.; Rodgers, J. D.; Sherrill, R. G.; Clercq, E.; Pauwels, R.; Andries, K.; Moens, L. J.; Janssen, M. A. C.; Janssen, P. A. J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3187. (d) Carter, M. C.; Alber, D. G.; Baxter, R. C.; Bithell, S. K.; Budworth, J.; Chubb, A.; Cockerill, G. S.; Dowdell, V. C.L.; Henderson, E. A.; Keegan, S. J.; Kelsey, R.D.; Lockyer, M. J.; Stables, J. N.; Wilson, L. J.; Powell, K. L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2311.
29. Nawrocka, W.; Sztuba, B.; Opolski, A.; Wietrzyk, J.; Kowalska, M. W.; Glowiak, T. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2001**, *1*, 3.
30. Bock, M. G.; Evans, B. E.; Freidinger, R. M.- 3-Substitued-1,4-benzodiazepines as oxytocin antagonists-US Patent- **1992**, *5,175,159*.
31. Merz, W.-Use of imidazobenzodiazepines for psychotic disorders-US Patent- **1990**, *4, 914, 095*.
32. Hara, T.; Kayama, Y.; Itoh, K.; Mori, T.; Fujimori, H.; Sunami, T.; Hashimoto, Y.; Ishimoto, S.-Benzodiazepine derivatives and pharmaceutical compositions containing said derivatives-US Patent-**1979**, *4,169,150*.
33. Há, S. K.; Shobha, D.; Moon, E.; Chari, M. A.; Mukkanti, K.; Kim, S.; Ahn, k.; Kim, S. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3969.

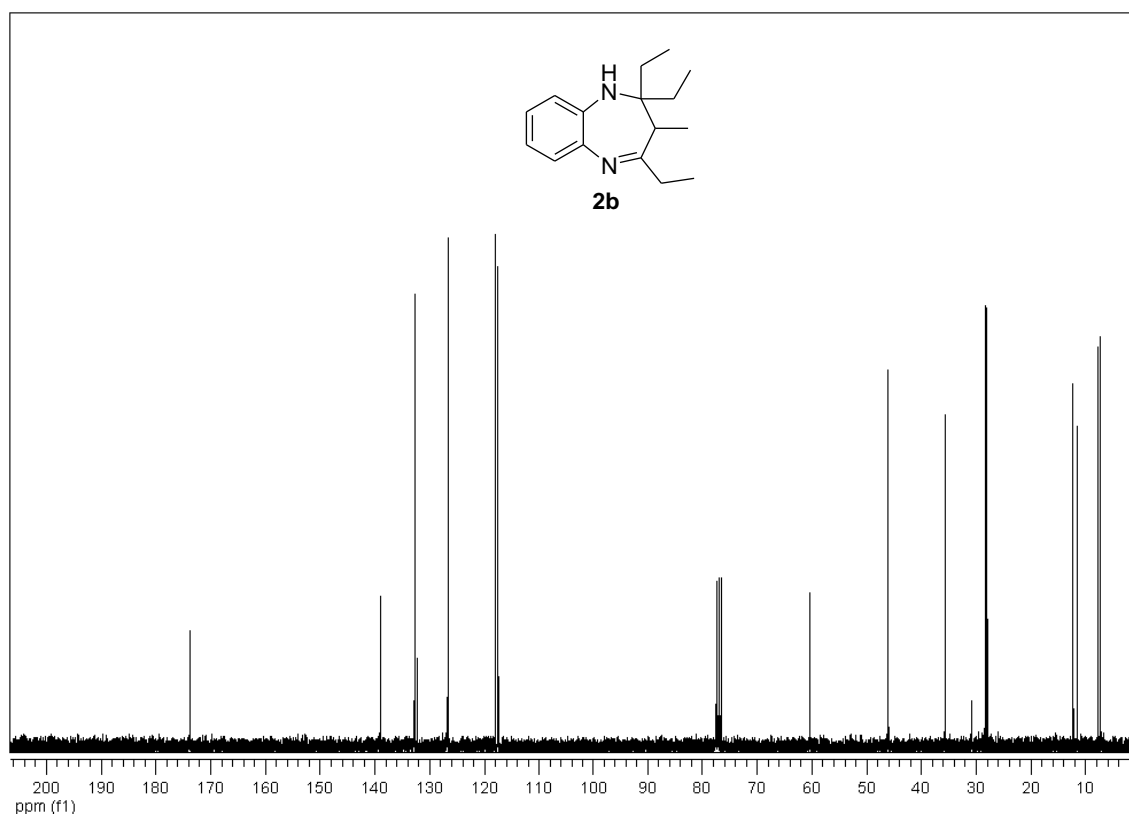
34. Kreutzberg, G. W. *Trends Neurosci.* **1996**, 19, 312.
35. Price, P. M.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 101.
36. (a) Macquarrie, D. J.; *Phil. Trans. R., Soc. Lond. A* **2000**, 358, 419. (b) Macquarrie, D. J.; *Green Chem.* **1999**, 1, 195.
37. Boroujeni, K. P.; Shirazi, A. N. *Heteroatom. Chem.* **2010**, 21, 418.
38. Bandgar, B. P.; Gawande, S. S.; Warangkar, S. C.; Totre, J. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3618.
39. Mobofu, E. B.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. *Green. Chem.* **2001**, 3, 23.
40. Paul, S.; Clark, J. H. *Green. Chem.* **2003**, 5, 635.
41. Alleti, R.; Oh, W. S.; Perambuduru, M.; Ramana, C. V.; Reddy, V. P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3466.
42. Graebin, C. S.; Eifler-Lima, V. L. *Quím. Nova* **2005**, 28, 73.
43. (a) Varma, R. S.; *Green Chem.* **1999**, 1, 43. (b) Varma, R. S.; Meshram, H. M.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5427. (c) Varma, R. S.; Saini, R. K.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2623. (d) Varma, R. S.; Saini, R. K.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1481.
44. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
45. Sanseverino, A. M. *Quím. Nova*, **2002**, 25, 660.
46. Prati, L.; Attanasi, O. A.; Caseli, E.; Favi, G.; Ori, C.; Davoli, P.; Felluga, F.; Prati, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4312.
47. Pei, B.; Lee, A. W. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4519.
48. Bollini, M.; González, M.; Bruno, A. M. *Tetrahedon Lett.* **2009**, 50, 1507.
49. Niralwad, K. S.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3616.
50. Rivera, S.; Bandyopadhyay; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5445.
51. Janaun, J.; Ellis, Naoko *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2010**, 14, 1312.
52. Pasha. M. A.; Jayashankara. V. P. *J. Pharmacol. Toxicol.* **2006**, 6, 573.
53. Bandgar, B.P., Patil, V. A.; Chavan, O.S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 256, 99.

Capítulo 4

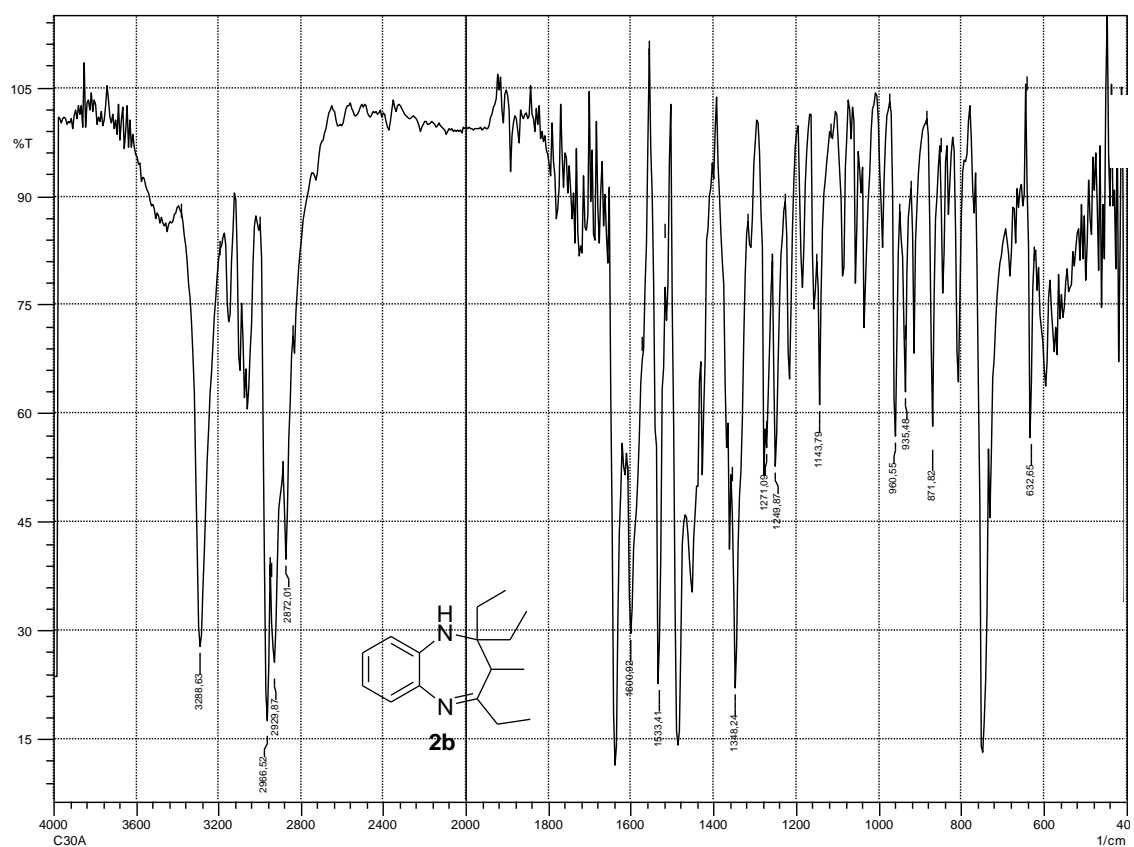
Espectros Seleccionados



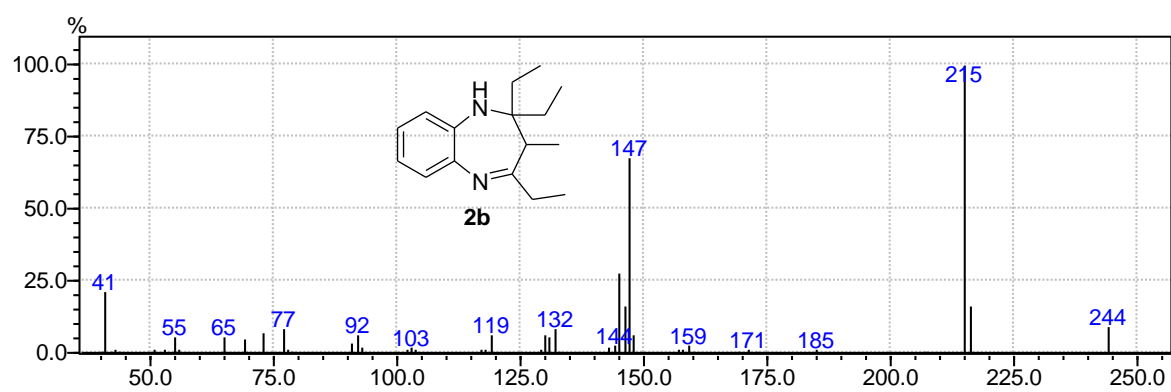
Espectro de RMN ^1H do composto **2b** em CDCl_3 a 300 MHz.



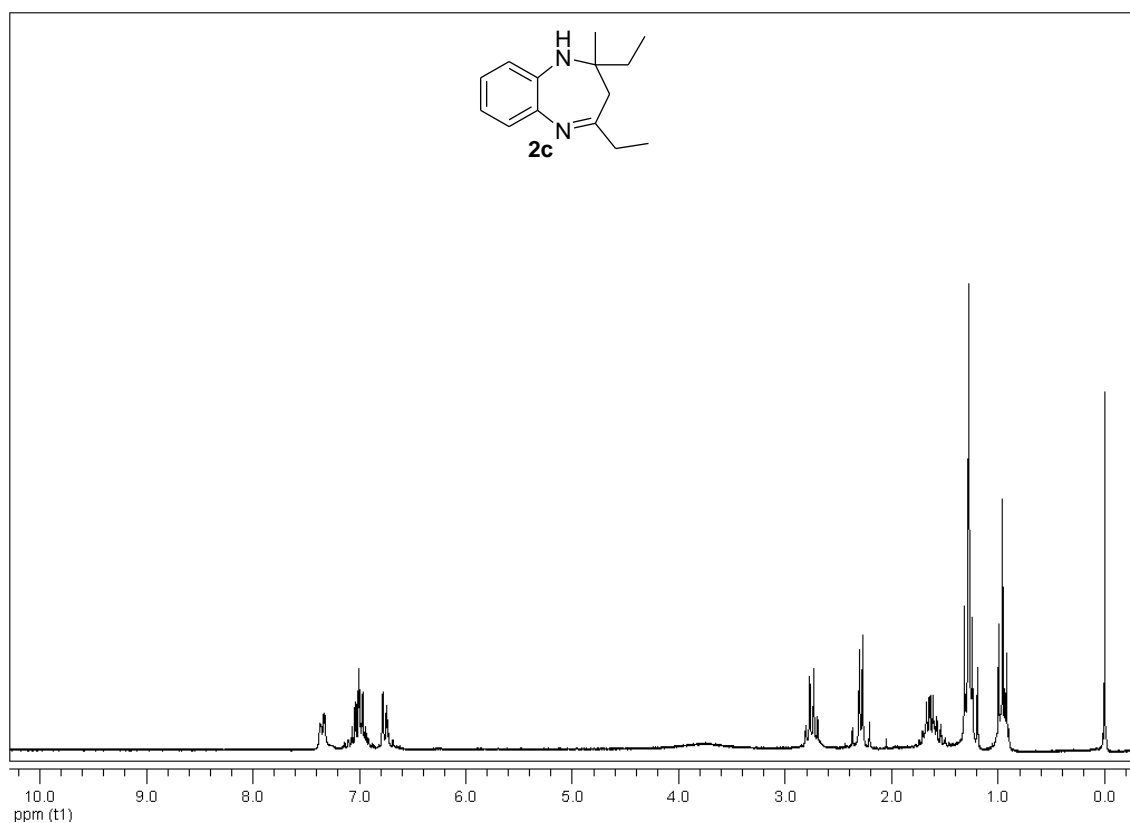
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2b** em CDCl_3 a 75 MHz.



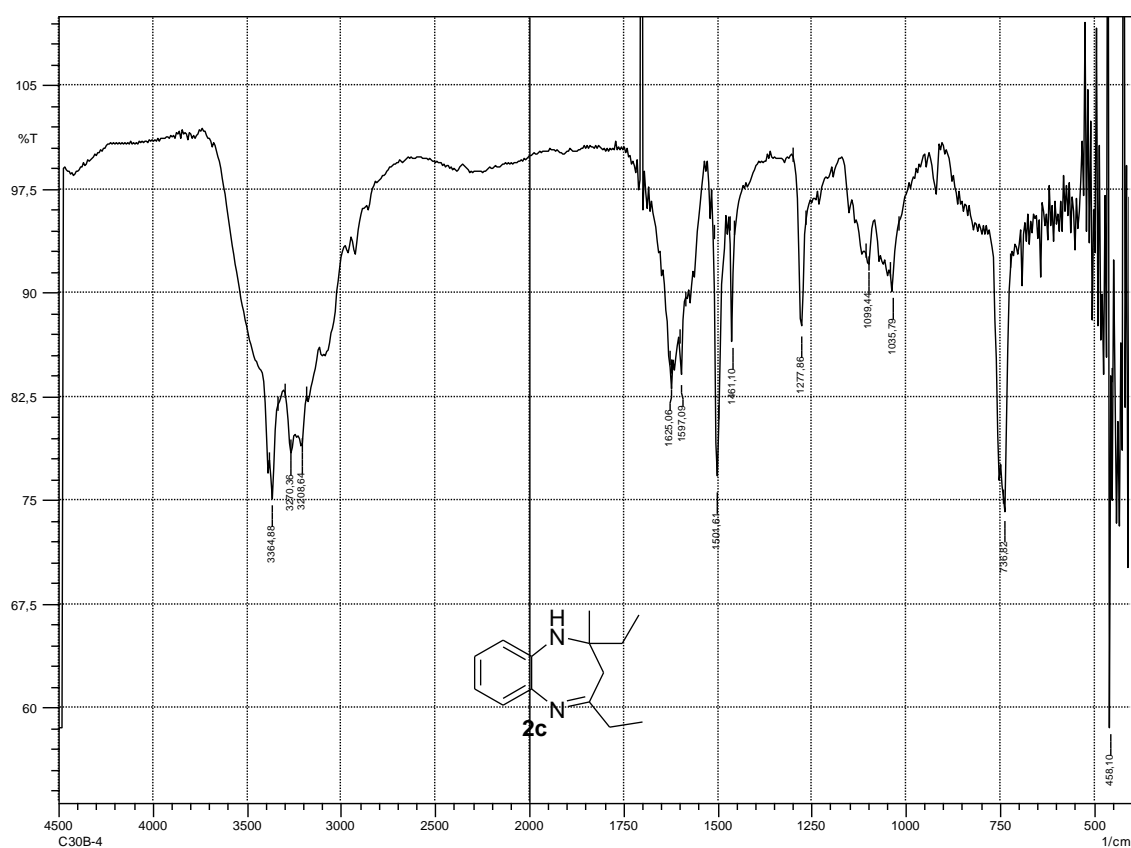
Espectro de infravermelho do composto **2b**.



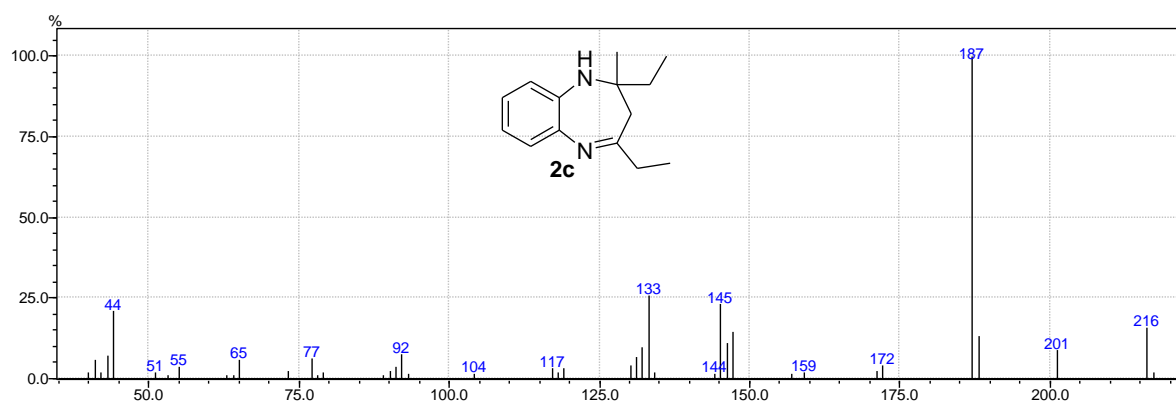
Espectro de Massas do composto **2b**.



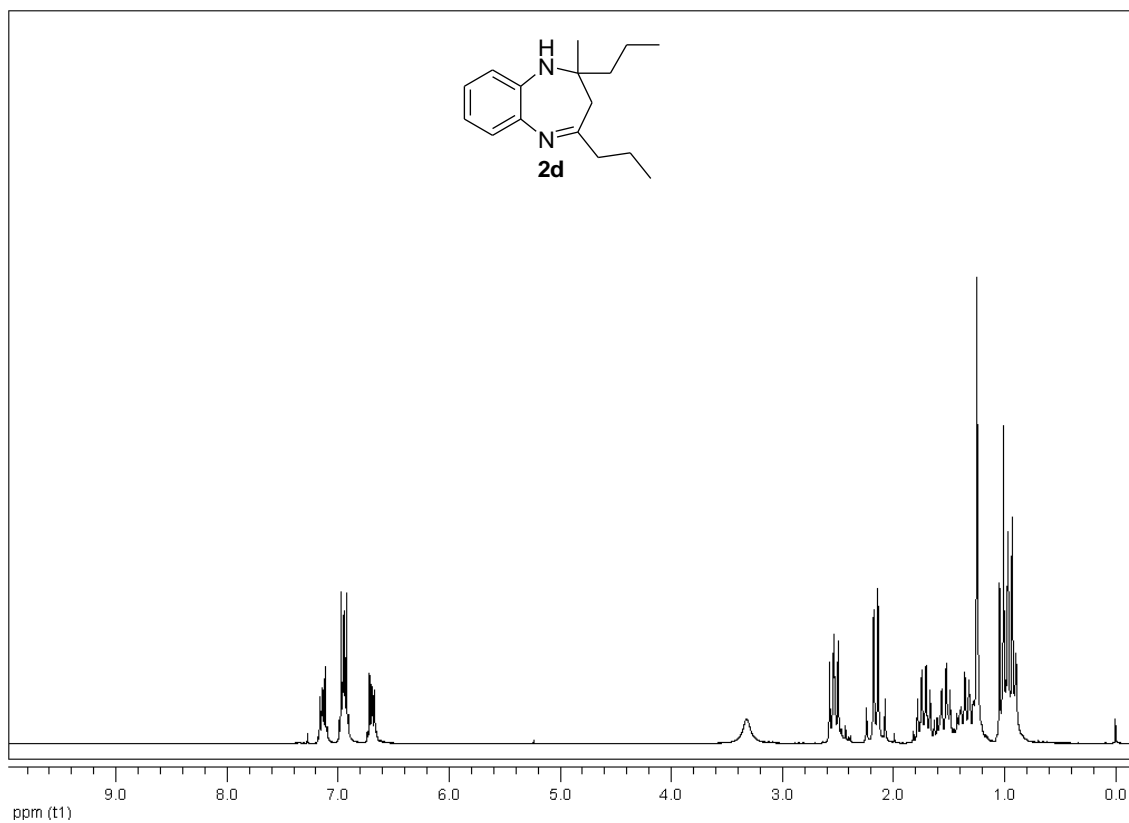
Espectro de RMN ¹H do composto **2c** em CDCl₃ a 200 MHz.



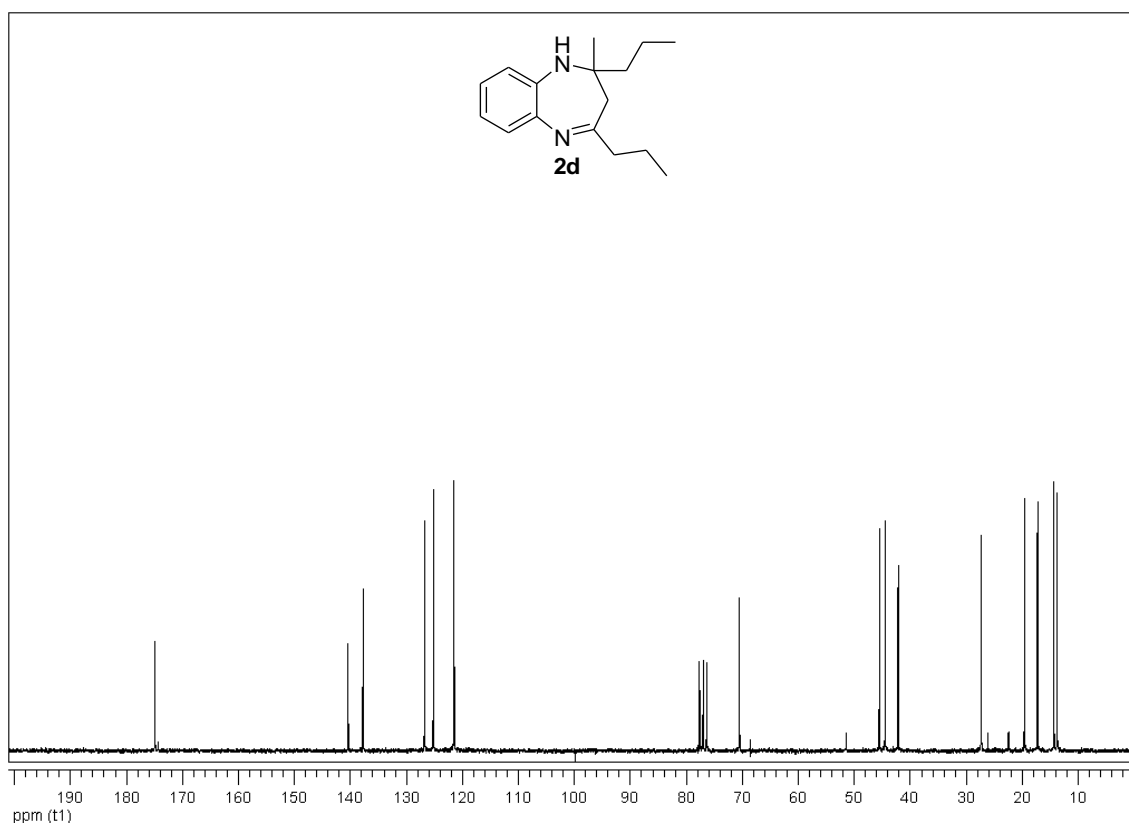
Espectro de infravermelho do composto **2c**.



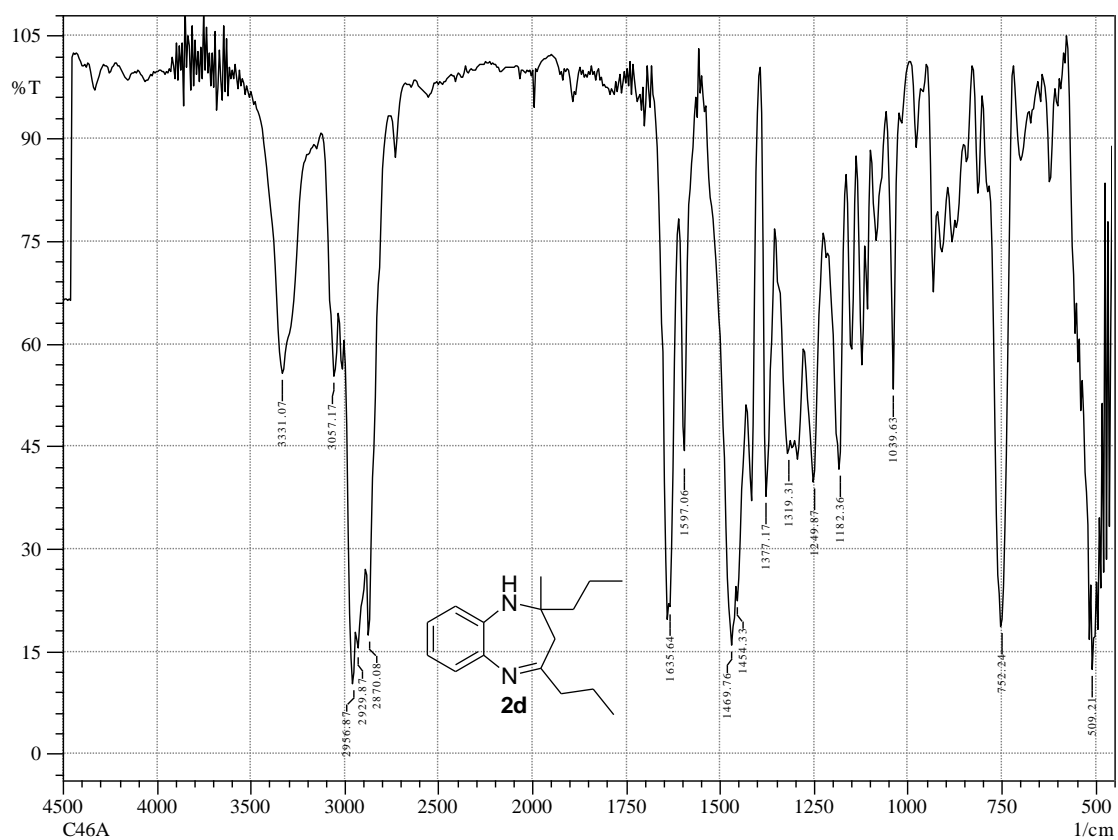
Espectro de Massas do composto **2c**.



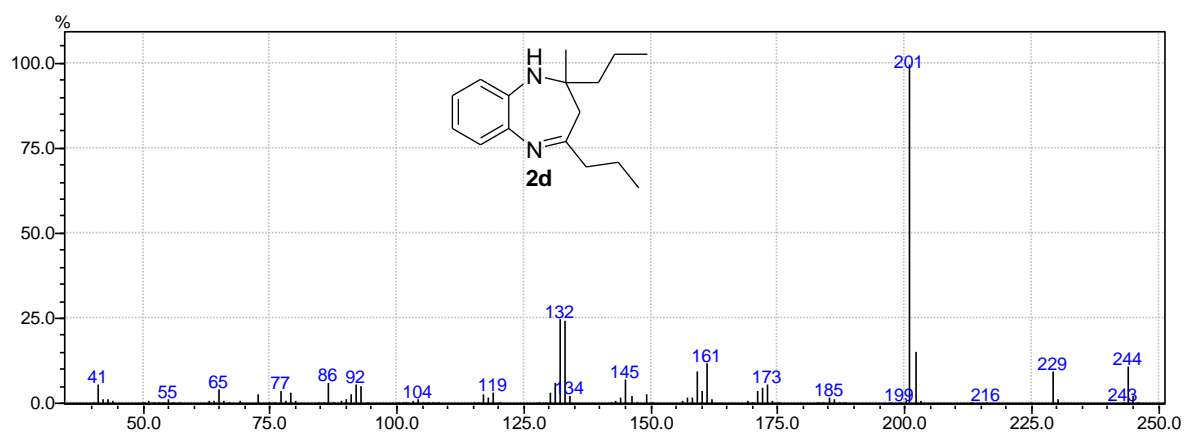
Espectro de RMN ¹H do composto **2d** em CDCl₃ a 200 MHz.



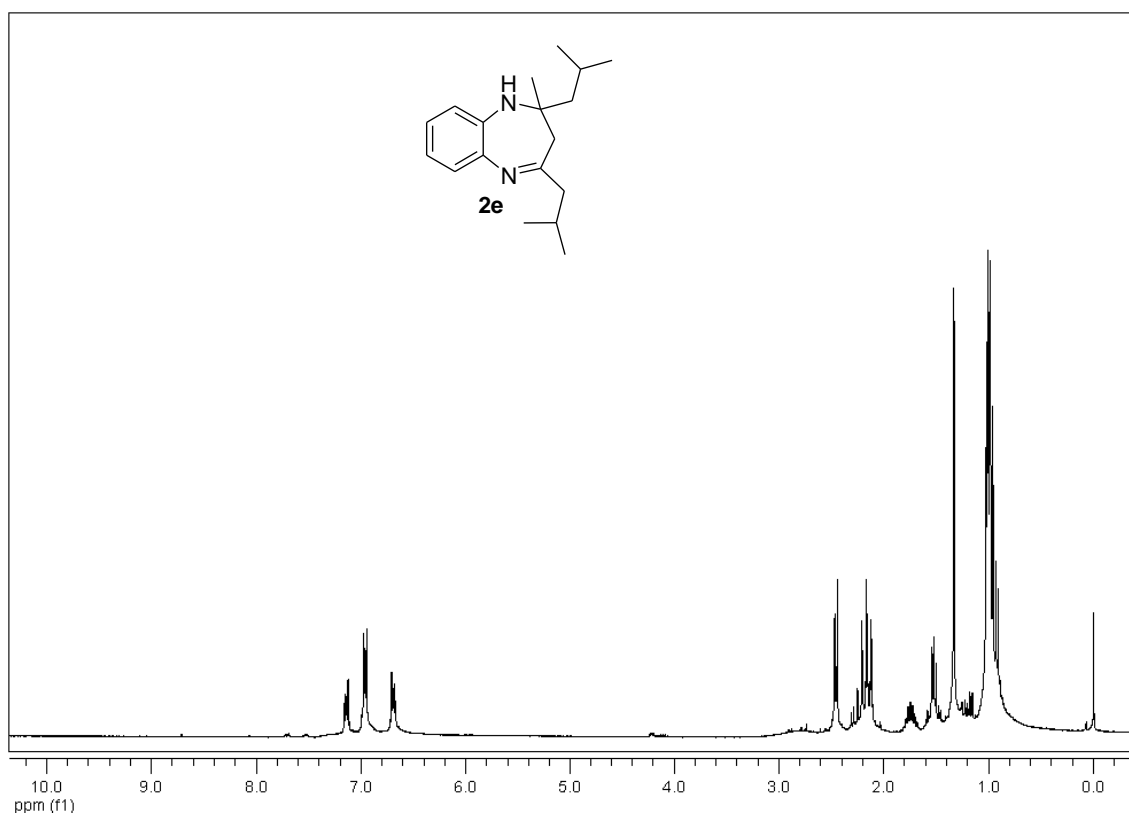
Espectro de RMN ¹³C do composto **2d** em CDCl₃ a 50 MHz.



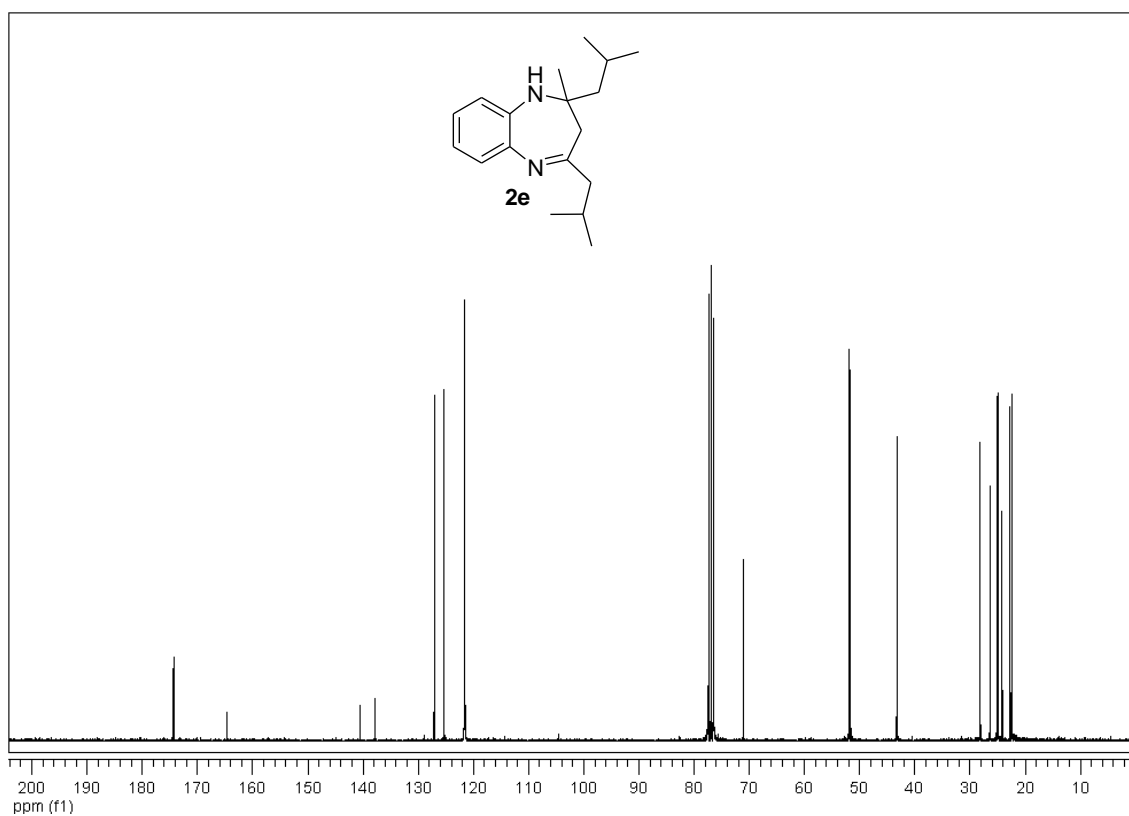
Espectro de infravermelho do composto **2d**.



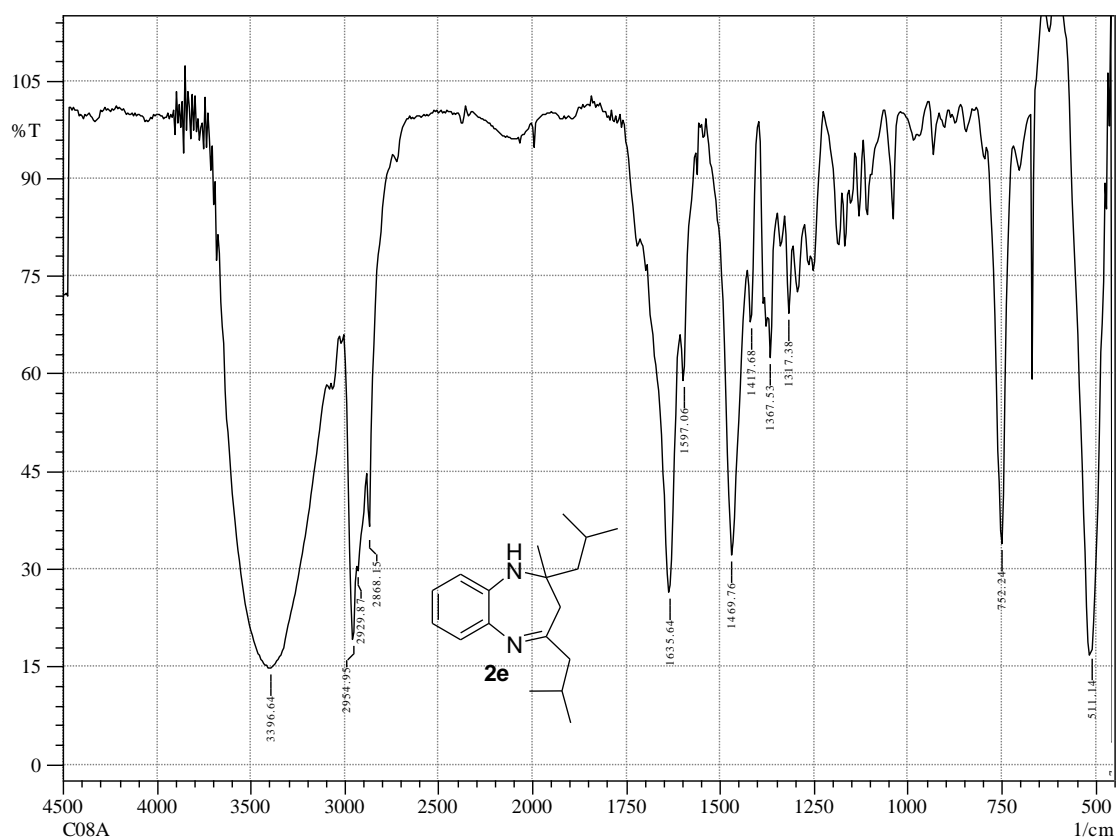
Espectro de Massas do composto **2d**.



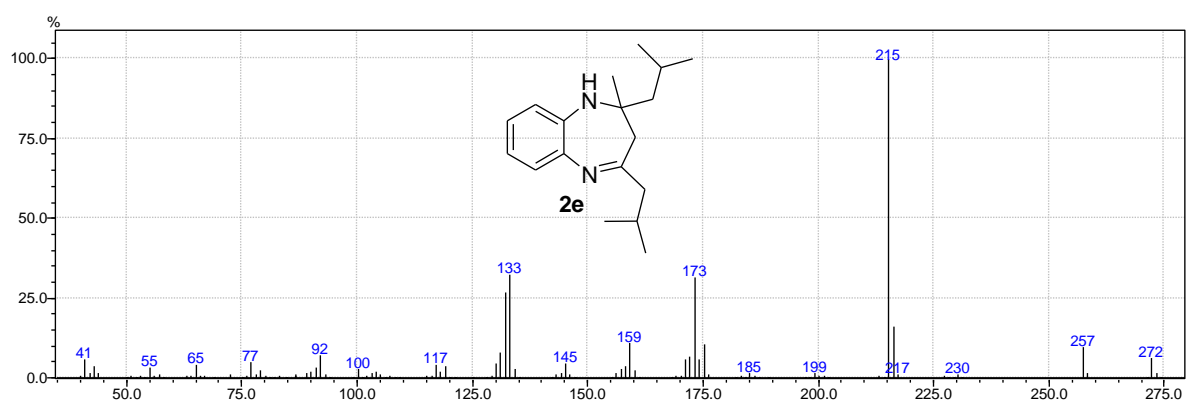
Espectro de RMN ^1H do composto **2e** em CDCl_3 a 300 MHz.



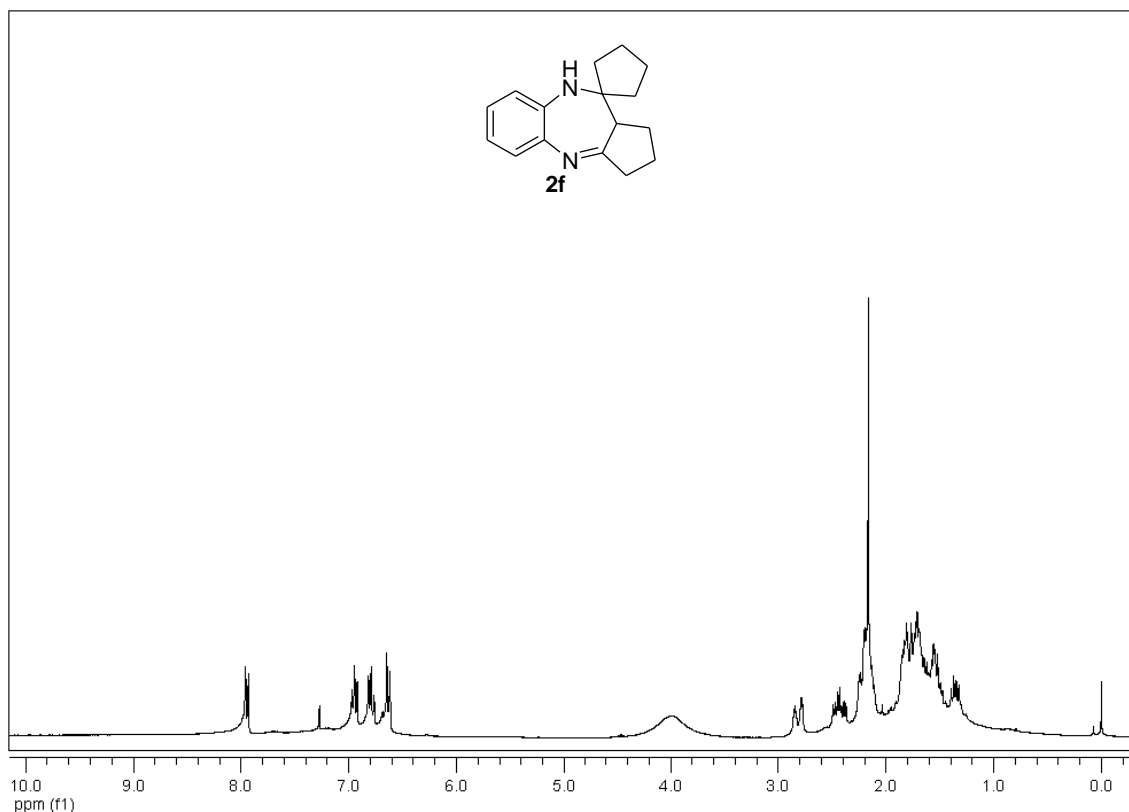
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** em CDCl_3 a 75 MHz.



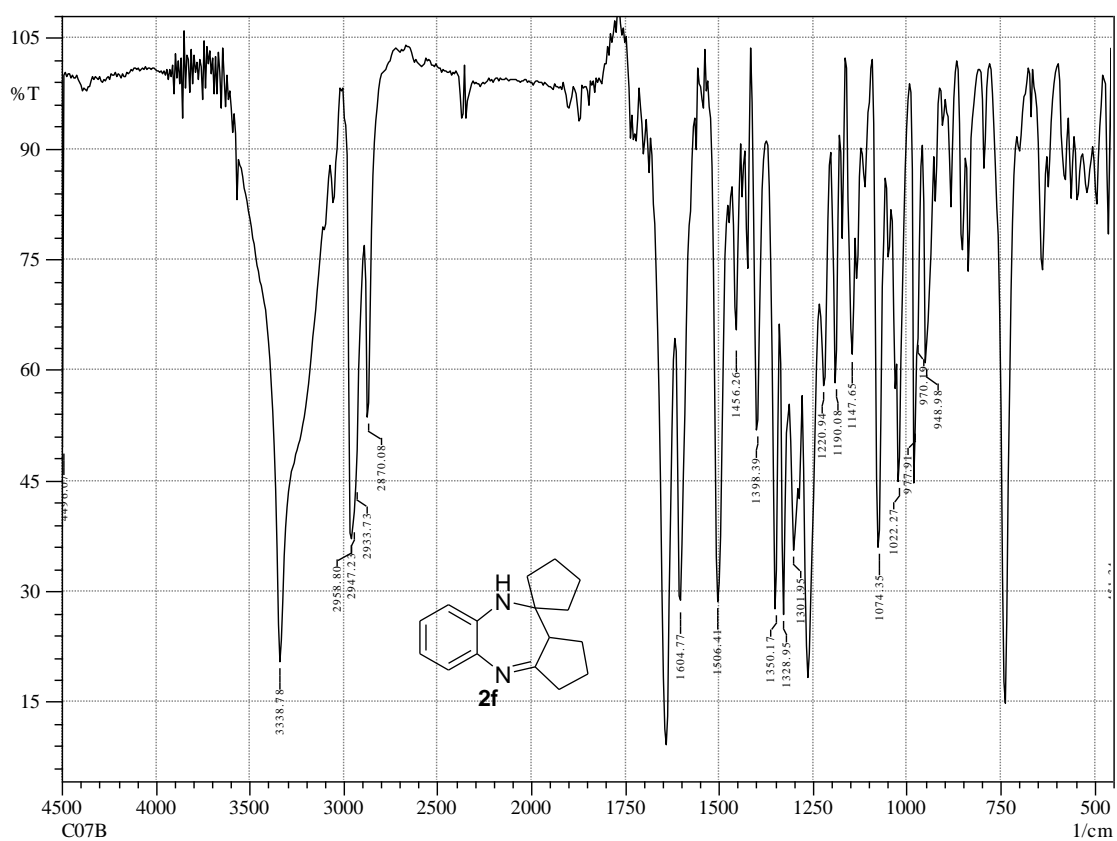
Espectro de infravermelho do composto **2e**.



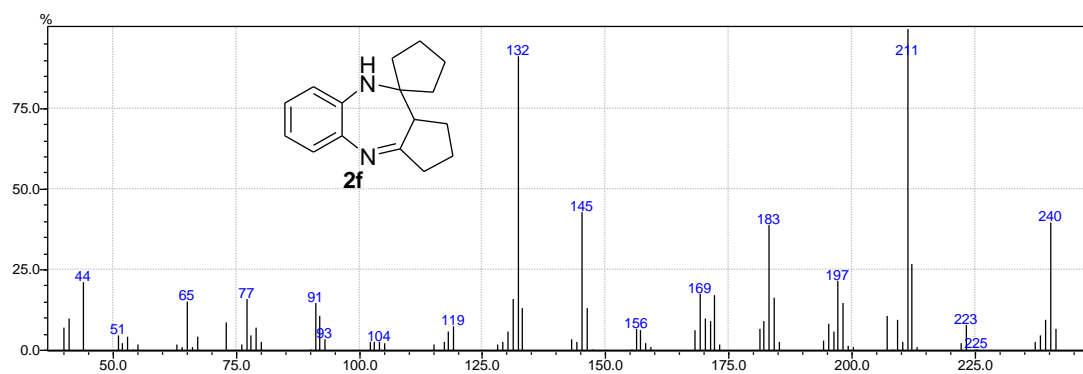
Espectro de Massas do composto **2e**.



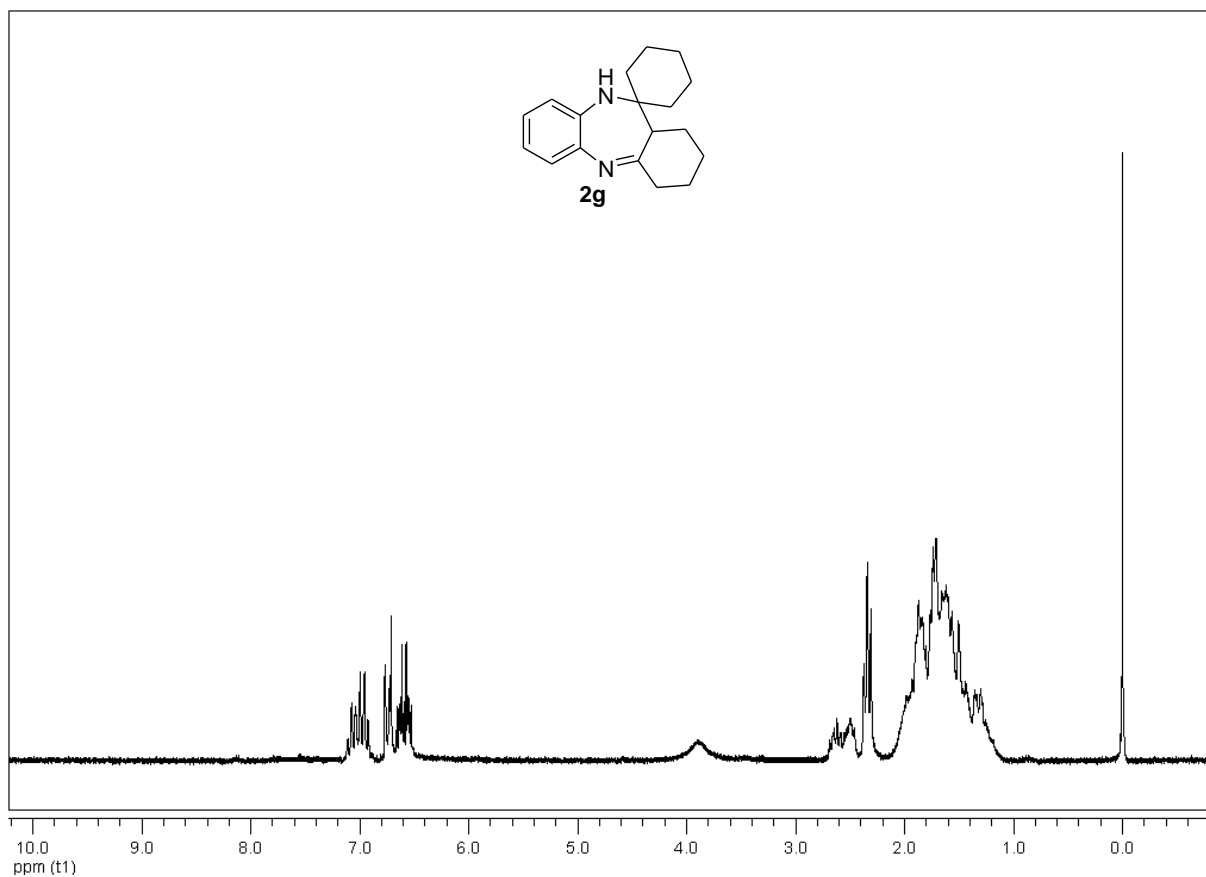
Espectro de RMN ¹H do composto **2f** em CDCl₃ a 300 MHz.



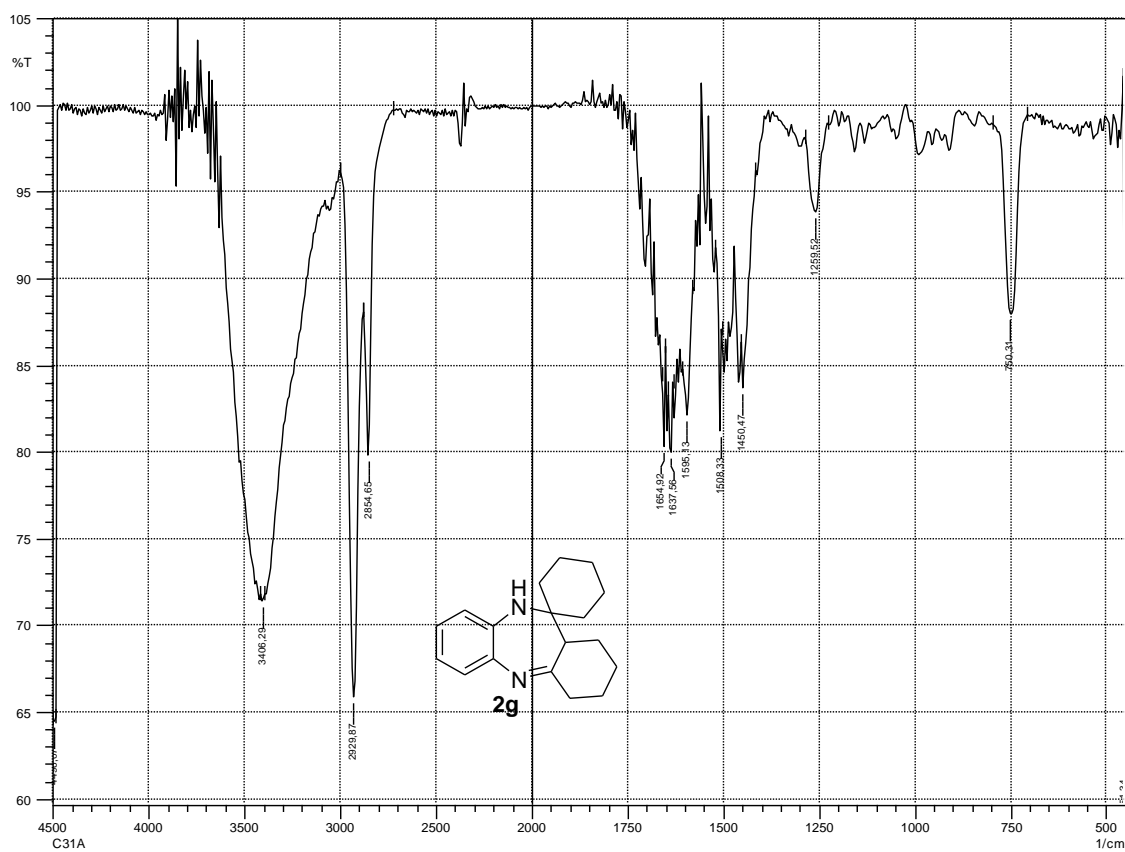
Espectro de infravermelho do composto **2f**.



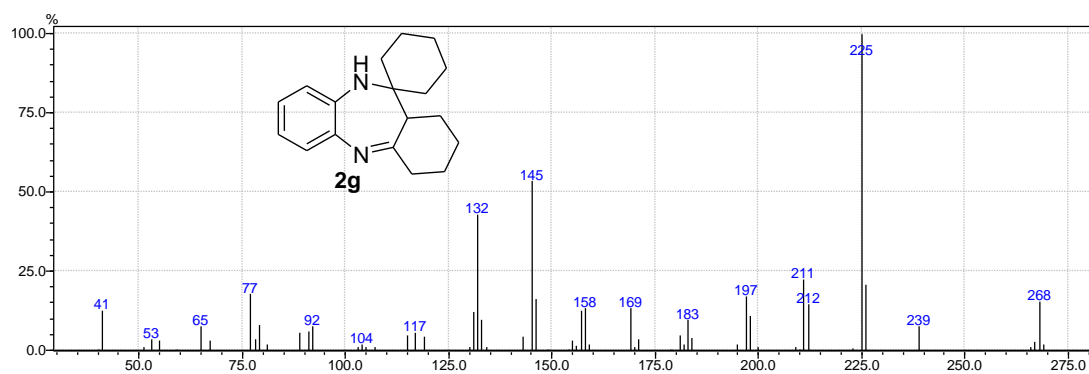
Espectro de Massas do composto **2f**.



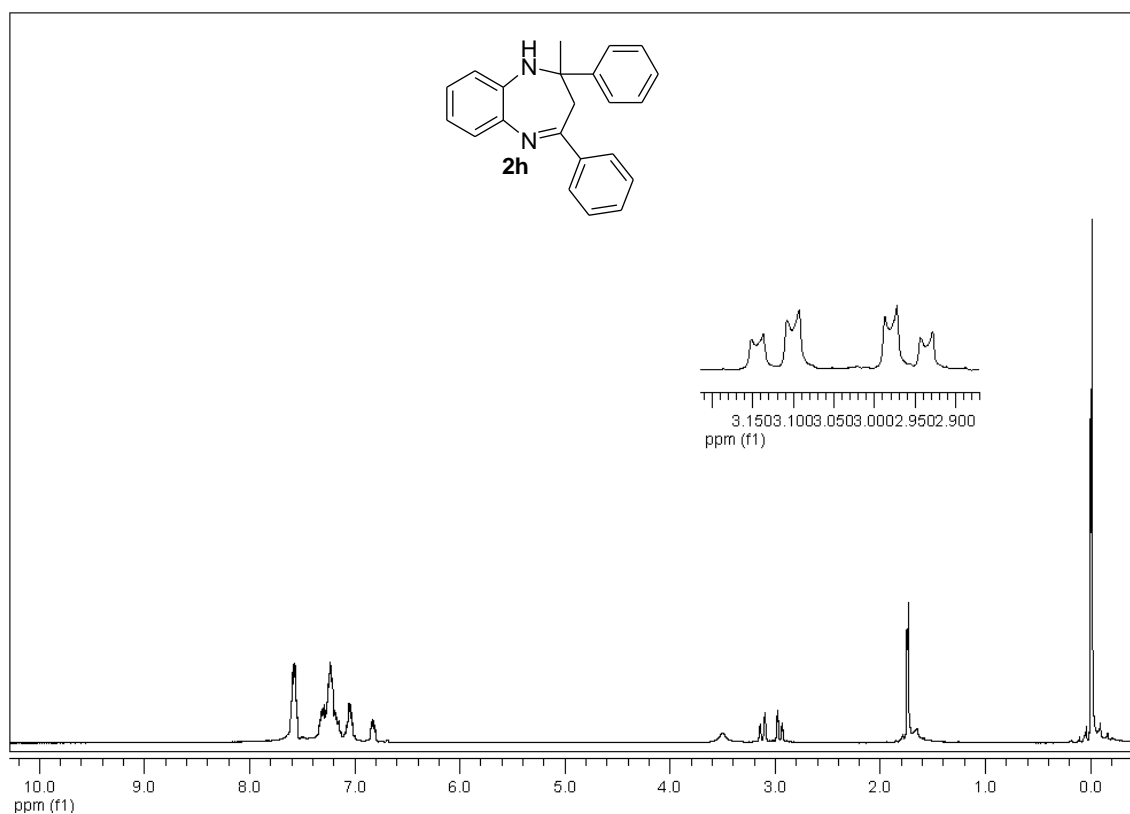
Espectro de RMN ¹H do composto **2g** em CDCl₃ a 200 MHz.



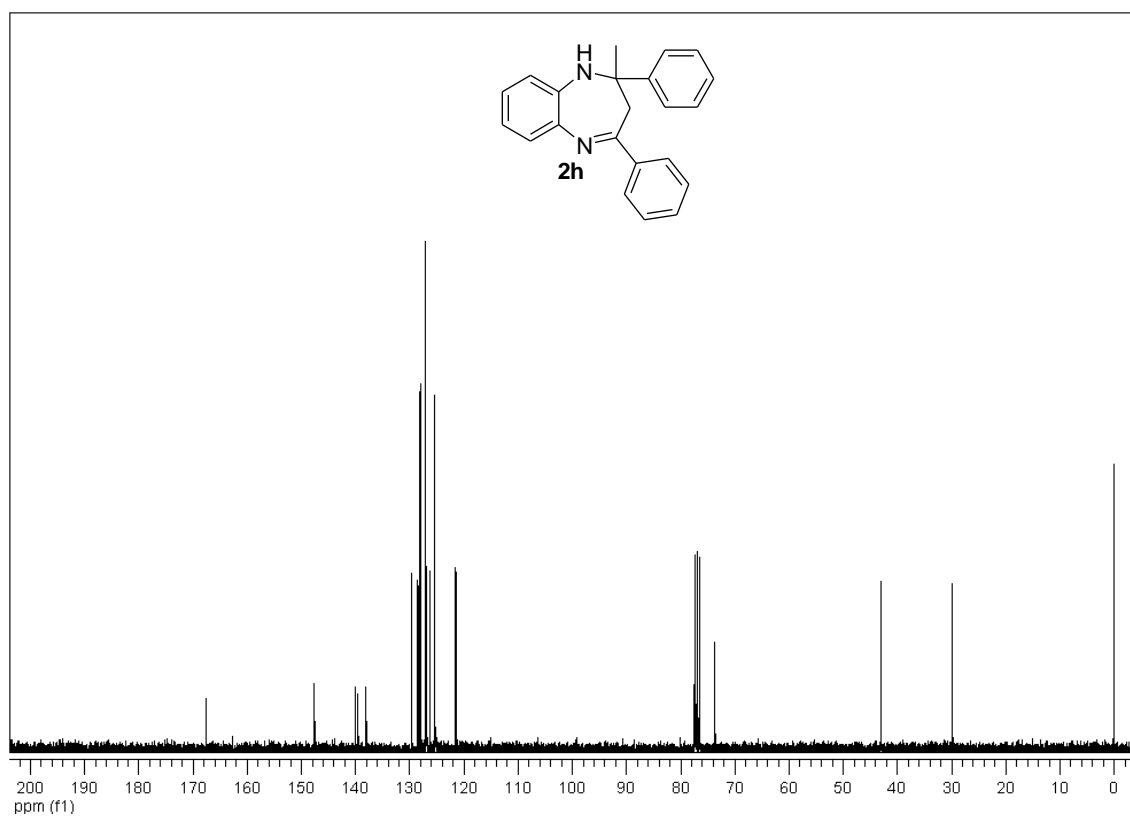
Espectro de infravermelho do composto **2g**.



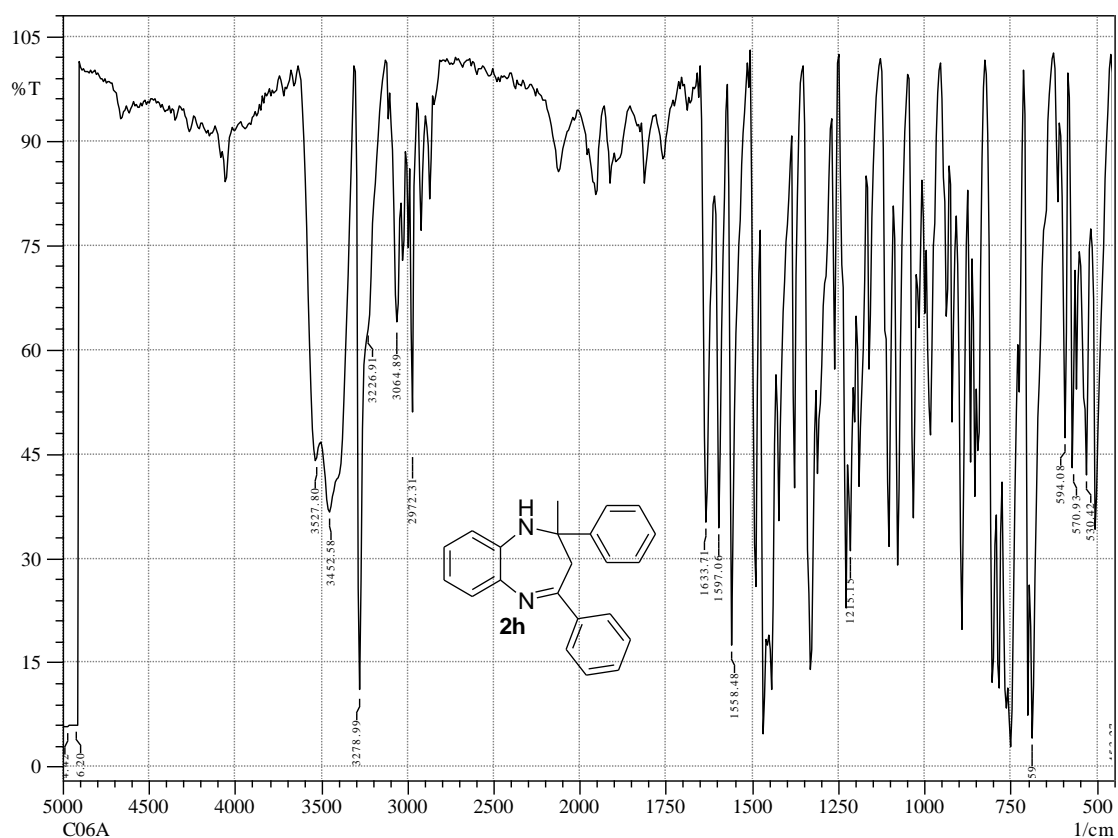
Espectro de Massas do composto **2g**.



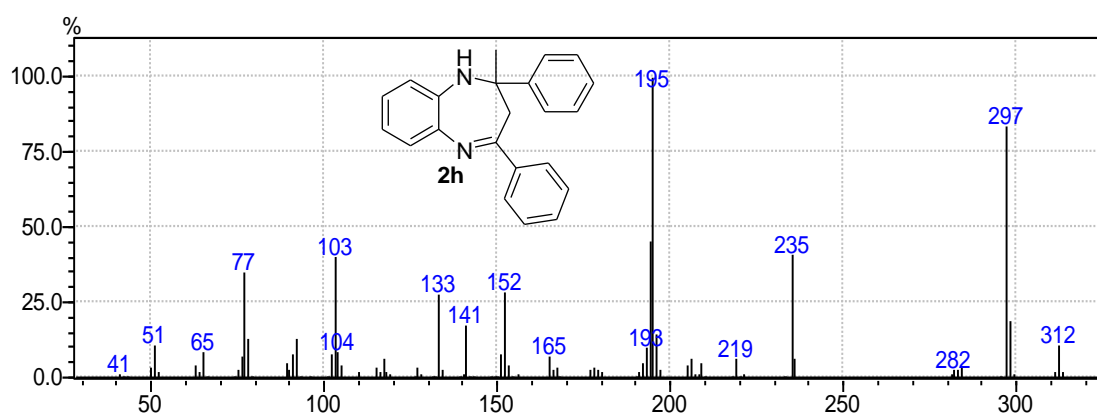
Espectro de RMN ^1H do composto **2h** em CDCl_3 a 300 MHz.



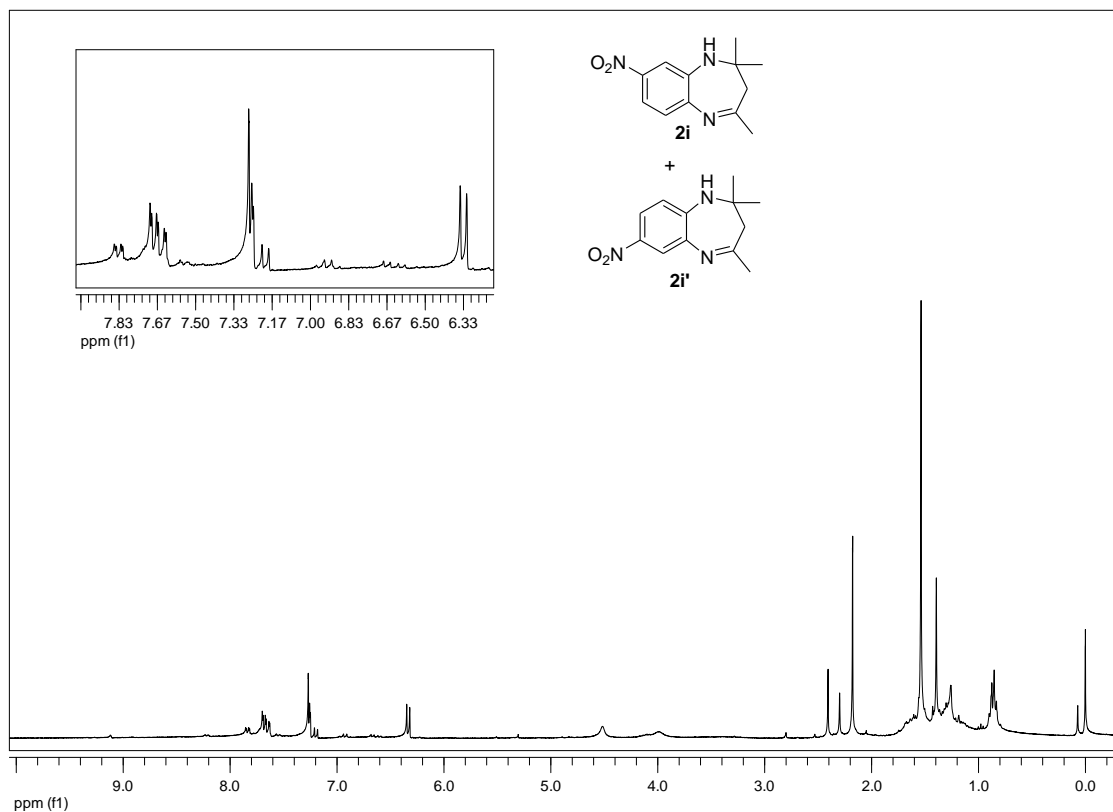
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2h** em CDCl_3 a 75 MHz.



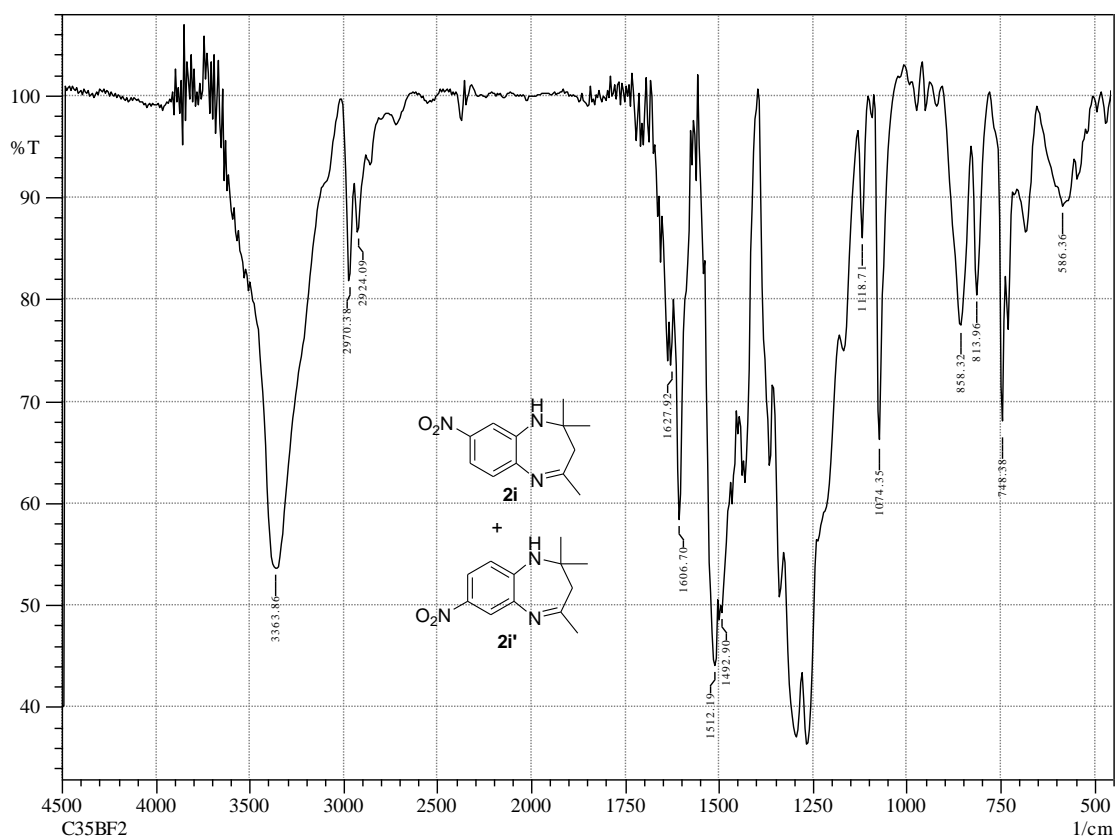
Espectro de infravermelho do composto **2h**.



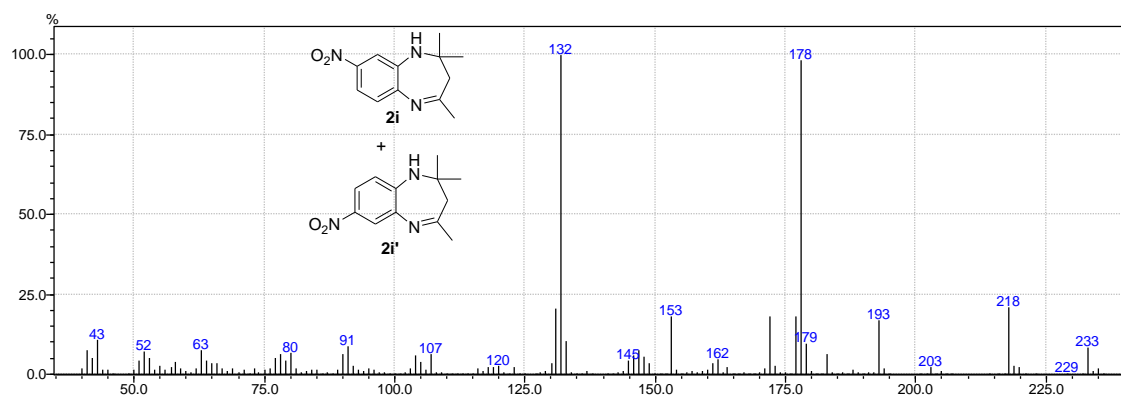
Espectro de Massas do composto **2h**.



Espectro de RMN ^1H do composto **2i** em CDCl_3 a 300 MHz.



Espectro de infravermelho do composto **2i**.



Espectro de Massas do composto 2i.