

# Novos naftoimidazóis de $\beta$ -lapachona substituídos na posição 2 do núcleo imidazólico - bromo, acetil e amino.

Aurélio Baird Buarque Ferreira<sup>1</sup>, Ari Miranda da Silva<sup>\*1,2</sup>, Leonardo Araujo Silva<sup>3,4</sup>.

1. Pesquisador do Depto. de Química, UFRJ, Seropédica/RJ.

2. Químico do Instituto de Pesquisa em Produtos Naturais, UFRJ, Rio de Janeiro/RJ. \* [a.m.silv@hotmail.com](mailto:a.m.silv@hotmail.com)

3. Estudante de Mestrado do Depto. de Química, UFRJ, Seropédica/RJ.

4. Docente de Ensino Médio do Colégio Estadual Missionário Mário Way, Rio de Janeiro/RJ.

Palavras Chave:  $\beta$ -lapachona, naftoimidazóis, 2-substituídos.

## Introdução

Naftoimidazóis derivados de  $\beta$ -lapachona(1) compreendem uma classe compostos que têm sido sintetizados, como resultado da exploração da reatividade desta  $\alpha$ -dicetona na busca por moléculas com potencial biológico<sup>1</sup>, uma vez que a inserção de núcleos imidazólicos em estruturas químicas é uma estratégia que tem sido empregada para este fim<sup>2</sup>. Compostos dessa classe já demonstraram seu potencial contra *Trypanosoma cruzi*<sup>3</sup> e contra *Mycobacterium tuberculosis*<sup>4</sup>.

Este trabalho teve por objetivo a síntese de derivados, substituídos na posição 2 do núcleo imidazólico por bromo, acetil e amino.

A síntese dos derivados substituídos por bromo e acetil foi planejada a partir do 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol(2), obtido a partir da  $\beta$ -lapachona<sup>5</sup>, pela reação com N-bromosuccinimida (NBS)<sup>6</sup>, para a formação do derivado bromado; e pela N-acetilação de (2) seguida de rearranjo fotoquímico para a formação do derivado 2-acetil<sup>7</sup>.

A síntese do derivado amino substituído foi planejada a partir de (1), pela condensação com guanidina.

A identidade dos compostos foi confirmada por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e espectrometria de massas em alta resolução

## Resultados e Discussão

### 2-bromo.

Fez-se reagir 25,2mg de(2) com 18mg de NBS em 5mL de dioxano, à temperatura ambiente, sob agitação magnética por 1 hora. Após separação cromatográfica foram obtidos 21mg do derivado bromado(3), 63% de rendimento.

NBS é capaz de bromar seletivamente substratos aromáticos ativados. Considerando o sexteto aromático distribuído pelos cinco átomos do núcleo imidazólico e apenas a posição 2 do núcleo em (2) disponível para reações de substituição eletrofílica aromática, somada a contribuição do oxigênio do anel pirânico para o aumento da densidade eletrônica deste sistema; é possível compreender a seletividade para a formação do derivado 2-bromo.

### 2-acetil.

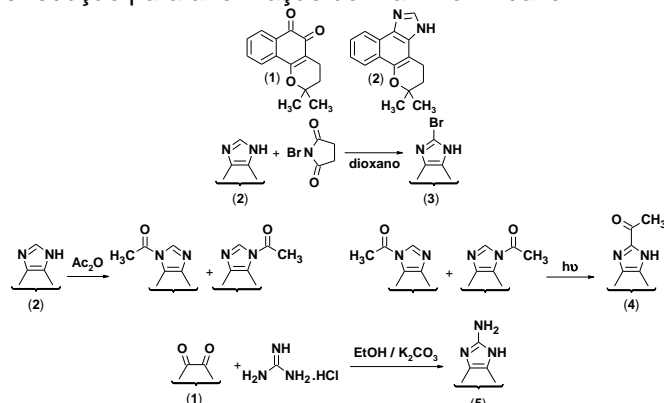
Inicialmente preparou-se o derivado N-acetilado, fazendo 176,3mg de(2) reagir com 6mL de Ac<sub>2</sub>O em presença de 0,6mL de Et<sub>3</sub>N, sendo obtido ao fim 175mg dos N-acetilados (4a) e (4b), 86% de rendimento. 18,4mg da mistura de (4a) e (4b) foram irradiados à 300nm em AcOEt espectroscópico por 72 hs. Após isolamento, foram obtidos 17.6mg de (5), 96% de rendimento. Este é um rearranjo do tipo Foto-Fries.

### 2-amino.

Fez-se reagir 65,4 mg de (1) com 44mg de cloridrato de guanidina e 67mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, em EtOH, a 70°C

por 48hs. Da mistura reacional fez-se uma pastilha em sílica, que foi submetida separação cromatográfica em coluna em gradiente crescente de polaridade: hexano/AcOEt(50:50), hexano/AcOEt(70:30), hexano/AcOEt/MeOH(60:30:10) e MeOH. O derivado 2-amino (5) foi separado durante a passagem do eluente com a composição hexano/AcOEt/MeOH(60:30:10), foram obtidas 20,5mg de (5), 29,6% de rendimento.

Embora o rendimento não seja satisfatório, o inesperado foi a obtenção de (5) nesta única etapa, uma vez que a descrição da literatura para a reação de guanidinas com  $\alpha$ -dicetonas prevê uma etapa subsequente de redução para a formação do 2-amino imidazol.



## Conclusões

A bromação de (2) com N-bromo succinimida foi seletiva e forneceu um intermediário sintético de interesse para investigações futuras.

A foto-isomerização dos derivados N-acetilados de (2) forneceu um modo eficiente de se obter o derivado acilado no carbono entre os átomos de nitrogênio do núcleo imidazólico, estabelecendo uma via acessível de se obter derivados alquilados nesta posição da estrutura.

A reação de (1) com guanidina, de modo inesperado, forneceu diretamente o derivado amino substituído de (2).

## Agradecimentos

PPGQ-DeQuim/UFRJ, Central Analítica IPPN/UFRJ, CAPES, CNPq e FAPERJ.

- 1) *Organic & Biomolecular Chemistry*. v. 8, p. 4793-4802. 2010. 2) *International Journal of Pharmaceutical Technology Research*. v. 3, n.1, p. 268-282, 2011. 3) *Parasitology Research*. v. 101, p. 895-905. 2007. 4) *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v. 20, p. 6482-6488. 2012. 5) *Journal of Brazilian Chemical Society*. v. 19, p. 1230-1233. 2008. 6) *Journal of Organic Chemistry*. v. 44, n. 25, 1979. 7) *Helvetica Chimica Acta*.v. 59, n.294, fasc. 8, p. 2738-2752. (1976). 8) *Journal of Organic Chemistry*. v. 41. n. 5, p. 818-824. 1979