

INFORMAÇÕES GERAIS DO TRABALHO

Título do Trabalho: Síntese, caracterização e cálculos DFT de 2-arilideno indan-1,3-dionas

Autor (es): Fabrício Marques de Oliveira, Erick Lima Figueiredo, Jordan Anselmo da Silva Faria, Róbson Ricardo Teixeira, Ana Paula Martins de Souza, Carlos Eduardo Paulino Silva.

Palavras-chave: indan-1,3-dionas; β dicetona; cálculos DFT

Campus: Ouro Branco

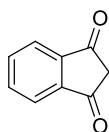
Área do Conhecimento (CNPq): Química Orgânica

RESUMO

A indan-1,3-diona (**1**) é uma β -dicetona sinteticamente útil e que apresenta atividade anticoagulante. Derivados desta substância apresentam importantes aplicações biológicas e tecnológicas. Visando ampliar o conhecimento a respeito das estruturas de derivados da indan-1,3-diona, o que pode ser útil em estudos envolvendo estrutura de compostos desta classe e suas atividades biológicas, o presente trabalho objetivou a síntese, caracterização e realização de cálculos teóricos de dois derivados da indan-1,3-diona: 2-(4-clorobenzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**2**) e 2-(4-metoxibenzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**). Para a preparação destes compostos foi usada a condensação de Knoevenagel, catalisada por cloreto de zirconila octaidratado ($ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$), entre a indan-1,3-diona e aldeídos apropriados. Os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (RMN, IV e difração de raios-X) e espectrometria de massas. Cálculos teóricos DFT envolvendo as estruturas dos compostos revelam uma boa concordância entre resultados estruturais teóricos e experimentais.

INTRODUÇÃO:

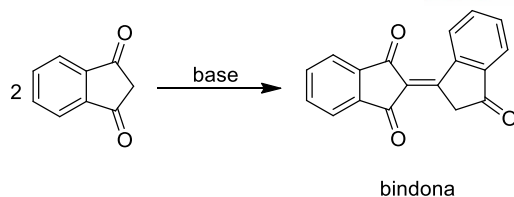
Compostos β -dicarbonílicos desempenham papel importante em síntese orgânica. As β -dicetonas, também chamadas de 1,3-dicetonas, são moléculas que apresentam um grupo metileno entre duas carbonilas (BATISTA, 2011). Um exemplo de β -dicetona é a indan-1,3-diona, sintetizada pela primeira vez em 1887 (JACOB *et al.*, 2000) e cuja estrutura está representada na **Figura 1**.



indan-1,3-diona

Figura 1. Estrutura química da indan-1,3-diona.

Este composto é um ácido moderadamente forte, $pK_a = 7.2$ (C_{sp^3} -H), e seus enolatos, de coloração laranja, podem ser obtidos ao reagí-lo com bases em solução de etanol. Estes enolatos são instáveis e na presença de espécies neutras, um processo de auto-condensação da indan-1,3-diona ocorre (**Esquema 1**) resultando na formação da bindona (SIGALOV *et al.*, 2008). As estruturas formadas a partir da auto-condensação da indan-1,3-diona chamam a atenção, pois elas servem como material de partida para a síntese de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (JACOB *et al.*, 2000).



Esquema 1. Reação de auto-condensação da indan-1,3-diona.

Sistemas aromáticos e heteroaromáticos derivados da indan-1,3-diona são importantes como potenciais agroquímicos biodegradáveis, assim como também potenciais produtos farmacêuticos (SINGH, 2016).

A química diversificada da indan-1,3-diona atrai constante interesse, uma vez que ela é um valioso precursor sintético e seus derivados têm sido utilizados como corantes; como semicondutores; em química forense, para detecção de impressões digitais, e também usados na síntese de fármacos (SIGALOV *et al.*, 2008).

A indan-1,3-diona apresenta propriedade anticoagulante, atuando na inibição das enzimas vitamina K epóxidoreductase e vitamina K reductase, impedindo a geração da forma reduzida da vitamina K, que é um dos cofatores envolvidos no processo de coagulação sanguínea (MITKA *et al.*, 2009).

A dicetona em questão tem sido utilizada como material de partida para a síntese de derivados bioativos que apresentam atividade antituberculosa (KARTHIK *et al.*, 2008) e antitumoral (INAYAMA *et al.*, 1976).

Outras importantes bioatividades descritas para derivados da indan-1,3-diona incluem atividade anti-inflamatória, antiviral, anti-hepatite, rodenticida, herbicida, antioxidante (JEYACHANDRAN e RAMESH, 2011), inseticida (KILGORE *et al.*, 1942), antibacteriana e antifúngica (MEENA *et al.*, 2006).

Derivados da indan-1,3-diona também são utilizados como biossensores fluorescentes. Com suas propriedades corantes, eles permitem a visualização e a quantificação de proteínas endógenas no interior de células vivas (MACNEVIN *et al.*, 2013).

Além dos aspectos biológicos, estudos recentes apontam para a possibilidade de utilização de derivados da indan-1,3-diona na produção de energia, como descrito por WINZENBERG e colaboradores que demonstraram as atividades semicondutoras de derivados da indan-1,3-diona em células solares, transformando energia solar em energia elétrica com uma eficiência de conversão superior a 2%.

Um aspecto importante no que tange às bioatividades de compostos orgânicos é o conhecimento a respeito de aspectos estruturais dos compostos. Dentro deste contexto e buscando ampliar os conhecimentos a respeito de aspectos estruturais de derivados da indan-1,3-diona, o presente trabalho buscou sintetizar e investigar aspectos estruturais de dois derivados arilideno da indan-1,3-diona. Cálculos DFT envolvendo as estruturas destes compostos foram realizados e, conforme será mostrado, observou-se uma boa concordância entre dados teóricos e dados experimentais.

METODOLOGIA

Síntese dos compostos

Os compostos **2** e **3** (**Esquema 2**) foram sintetizados misturando-se a indan-1,3-diona (**1**) e um aldeído (1 mmol de cada reagente), 4 mol% do catalisador $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ e 3 mL de água. Todas as reações

foram realizadas a 85 °C. Os produtos obtidos foram purificados por recristalização a partir de diclorometano-água (1:1 v/v).

Difração de raios-X por monocristal (DRM)

Os monocristais isolados das amostras dos compostos **2** e **3** foram submetidos à análise por DRXM em temperatura ambiente (296 ± 1 K) em um difratômetro APEX II QUAZAR Bruker AXS™. Este difratômetro possui um detector por área, monocromador de espelhos em multicamadas, microfona de raios X I μ S™ equipada com dupla fonte de tubos selados, sendo uma de cobre e outra de molibdênio. Para a coleta de dados utilizou-se fonte de molibdênio, MoK α ($\lambda = 0,71073$ Å). Em um primeiro momento, os monocristais isolados tiveram a monocristalinidade verificada em um microscópio com polarizador e analisador acoplados. As amostras foram submetidas à pré-coleta para verificar a cela unitária antes da coleta completa de dados. Os parâmetros de cela foram determinados a partir de um conjunto de 36 imagens capturadas em modo de varredura em ω sob rotação de $0,5^\circ$ e tempo de exposição ao feixe de raios X de 10 segundos. A coleta das intensidades das amostras **2** e **3** (conjunto completo de dados) envolveu técnicas de varredura em ϕ e em ω , com tempo de exposição ao feixe de raios X de 20 segundos em todas as resoluções. A estratégia de coleta das reflexões foi calculada com uma redundância igual a 3 para reflexões cujos índices remetem a uma resolução de $0,78$ Å, com uma razão entre reflexões coletáveis e possíveis de serem coletadas de 100% para esta resolução. Após a coleta dos dados completos, as reflexões foram indexadas, integradas e corrigidas por fatores de escala físicos e geométricos, e cristalográficos, devido às equivalências por simetria do sistema do grupo de ponto. Assim, foi possível obter reflexões independentes que foram utilizadas para determinação do grupo espacial, solução e refinamento da estrutura. Todo procedimento descrito foi realizado com auxílio dos programas Bruker Saint e SADABS. Os métodos diretos foram utilizados para resolver as estruturas usando o programa SIR2004 (BURLA *et al.*, 2005). Nas soluções obtidas, os átomos de cloro, oxigênio e carbono foram localizados em mapa de densidade eletrônica calculado por síntese de Fourier usando o programa citado anteriormente. As estruturas foram refinadas usando o programa SHELXL-97(SHELDRICK, 1997). O método dos mínimos quadrados de matriz completa foi utilizado para todos os ciclos de refinamentos das estruturas, e as diferenças entre os fatores de estrutura observados e calculados, em F^2 , foram minimizadas. Estes programas foram acessados por meio da interface de programas de cristalografia WinGX (FARRUGIA, 1999). Parâmetros anisotrópicos de deslocamento térmico foram refinados para os átomos não-hidrogenóides. Posições fixas e parâmetros térmicos isotrópicos fixos [U_{iso} (H) = $1,2 U_{eq}$ (C $_{sp}^2$) ou $1,5 U_{eq}$ (C $_{sp}^3$ ou O)] foram adotados para os átomos de hidrogênio acompanhando as posições dos carbonos aos quais foram ligados.

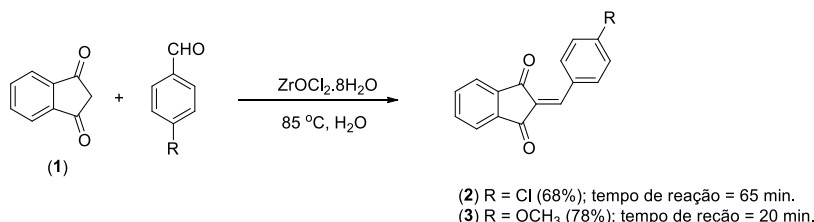
Cálculos DFT

Cálculos mecânico- quânticos para compostos **1** e **2** foram realizadas usando os softwares Spartan 10 (Hehre e Ohlinger, 2010) e o Gaussian09 (Frisch *et al.*, 2009). A busca pelos confôrmeros das estruturas foram realizadas com o software Spartan10 empregando o método semi-empírico PM6. Os confôrmeros mais

estáveis foram otimizados com o nível de teoria B3LYP/6-311G++(2d,p), onde B3LYP é o parâmetro de Becke combinado com a correlação Yang – Parr, à temperatura ambiente (Becke, 1993).

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Conforme representado no **Esquema 2**, os compostos **2** e **3** foram obtidos por meio da reação de condensação de Knoevenagel, catalisada por cloreto de zirconila, entre a indan-1,3-diona (**1**) e os aldeídos 4-clorobenzaldeído e 4-metoxibenzaldeído (OLIVEIRA *et al.*, 2018).



Esquema 2. Reação envolvida na preparação dos compostos **2** e **3**.

Os derivados **2** e **3** foram obtidos, respectivamente, em 68% e 78% de rendimento e foram completamente caracterizados por técnicas espectroscópicas (IV e RMN) bem como espectrometria de massas (OLIVEIRA *et al.*, 2018). Além disso, monocristais dos compostos foram obtidos o que permitiu a investigação dos compostos por meio da difração de raios-X de monocristal. Na **Figura 2** estão representadas as unidades assimétricas dos compostos e na **Tabela 1** um sumário da coleta e processamento dos dados.

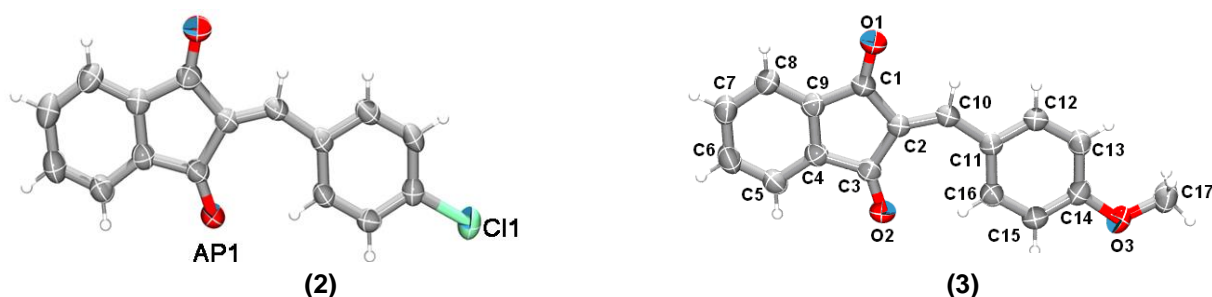


Figura 2. Unidades assimétricas dos compostos **2** e **3**.

Tabela 1. Constantes de célula e determinação estrutural das amostras determinadas por DRXM

	2	3
Fórmula mínima	C ₁₆ H ₉ ClO ₂	C ₁₇ H ₁₂ O ₃
Massa da fórmula mínima (g/mol)	268,68	264,27
Dimensões do cristal (mm ³)	0,22 x 0,09 x 0,08	0,20 x 0,15 x 0,06
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P2 ₁	P-1
Z / Z'	2/1	2/1
Temperatura (K)	296(1)	296(1)
Dimensões da cela unitária		
a (Å)	11,0437(3)	7,5194(13)
b (Å)	4,83950(10)	7,9652(16)
c (Å)	12,7990(4)	12,281(2)
α(°)	90	96,182(6)
β(°)	114,373(2)	95,568(6)
γ(°)	90	116,828(6)
Volume da cela unitária (Å ³)	623,09(3)	643,7(2)

Densidade calculada (g/cm ³)		1,432	1,363
Coefficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0,299	0,093
Intervalo em θ (°)		1,75 – 25,35	1,69 – 25,24
Intervalo dos índices	<i>h</i>	-13 a 13	-9 a 8
	<i>k</i>	-5 a 5	-9 a 9
	<i>l</i>	-15 a 15	-14 a 14

Cálculos DFT foram realizados de forma a comparar dados teóricos com aqueles obtidos experimentalmente. Os valores obtidos empregando-se o nível de teoria B3LYP/6-311G++(2d,p) para as principais atribuições no espectro no IV dos compostos **2** e **3** apresentam boa correlação com os valores experimentais (**Tabela 2**). Observou-se que os valores obtidos no método DFT foram superestimados em relação ao experimental, fato já conhecido na literatura (CAI *et al.*, 2006), em um percentual máximo de 3%, que ocorreu para a banda correspondente ao estiramento assimétrico –C=O.

Tabela 2. Valores experimentais e teóricos (DFT - B3LYP/6-311G++(2d,p)) das principais atribuições do espectro no IV dos compostos **2** e **3**.

Atribuição	Experimental		DFT	
	2	3	2	3
=C–H	3092 / 3061	3093 / 3043	3172 / 3107	3169 / 3105
$\nu_{\text{simétrico}} \text{ –C=O}$	1684	1681	1727	1721
$\nu_{\text{assimétrico}} \text{ –C=O}$	1724	1718	1775	1769

Foi possível obter os comprimentos de ligação e ângulos formados entre os átomos dos compostos **2** e **3** e compará-los com os valores obtidos por meio do Raio-X, conforme mostrado nas **Tabelas 3** e **4**. Pode-se observar que os valores obtidos por meio dos cálculos DFT são muito próximos aos obtidos por meio da difração de raios-x de monocristal, o que comprova a eficiente busca conformacional e otimização da geometria molecular realizadas.

Tabela 3. Valores experimentais e teóricos (DFT - B3LYP/6-311G++(2d,p)) de alguns comprimentos de ligação dos compostos **2** e **3**.

Atribuição	Experimental		DFT	
	2	3	2	3
C14-C11	1,740(3)	-	1,750(4)	-
O1-C1	1,212(3)	1,221(2)	1,213(9)	1,215(4)
O2-C3	1,215(3)	1,2164(19)	1,218(0)	1,219(2)
O3-C17	-	1,425(2)	-	1,424(3)
C14-O3	-	1,356(2)	-	1,353(3)
C2-C10	1,346(3)	1,358(2)	1,355(1)	1,359(5)

Tabela 4. Valores experimentais e teóricos (DFT - B3LYP/6-311G++(2d,p)) de alguns ângulos formados entre elementos dos compostos **2** e **3**.

Atribuição	Experimental		DFT	
	2	3	2	3
C14-O3-C17	-	118,45(15)	-	118,88(6)
C2-C10-C11	134,3(2)	134,95(15)	134,60(2)	134,81(1)
O1-C1-C2	127,3(2)	126,74(16)	126,75(2)	126,99(2)
O1-C1-C9	125,3(2)	125,68(16)	126,42(9)	126,15(3)
O2-C3-C2	129,1(2)	129,33(15)	129,38(9)	129,59(4)
O2-C3-C4	124,5(2)	124,49(15)	124,35(1)	124,12(2)

CONCLUSÕES:

A síntese dos compostos **2** e **3** foi realizada com bons rendimentos (68% e 78%, respectivamente), e as substâncias foram obtidas na forma de cristais, que foram devidamente caracterizados empregando-se difração de raios-X. Os dados obtidos experimentalmente foram comparados com valores teóricos, obtidos por meio de cálculos DFT, e apresentaram similaridades, comprovando a eficiência da metodologia aplicada computacionalmente. Outros compostos foram sintetizados e caracterizados, e serão testados para verificação de suas atividades biológicas. Os resultados serão submetidos a congressos na área de Química.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- BATISTA, P. K. Desenvolvimento de β -dicetonas e estudo das propriedades luminescentes de complexos com íons lantanídeos. 2011. 100f. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa.
- BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, v.98, p.5648–5652, 1993.
- BURLA, M. C.; CALIANDRO, R.; CAMALLI, M.; CARROZZINI, B.; CASCARANO, G. L.; DE CARO, L.; GIACOVAZZO, C.; POLIDORI, G.; SPAGNA, R. SIR2004: an improved tool for crystal structure determination and refinement. *Journal of Applied Crystallography*, v.38, p.381-388, 2005.
- CAI, Z.; CROSSLEY, M. J.; REIMERS, J. R.; KOBAYASHI, R.; AMOS, R. D. Density Functional Theory for Charge Transfer: The Nature of the N-Bands of Porphyrins and Chlorophylls Revealed through CAM-B3LYP, CASPT2, and SAC-CI Calculations. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 110, p. 15624-15632, 2006.
- INAYAMA, S.; MAMOTO, K.; SHIBATA, T.; HIROSE, T. Structure and antitumor activity relationship of 2-arylidene-4-cyclopentene-1,3-diones and 2-arylideneindan-1,3-diones. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.19, p.433-436, 1976.
- FARRUGIA, L. J. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. *Journal of Applied Crystallography*, v. 32, p. 837-838, 1999.
- FRISCH, M.J.; TRUCKS, G.W.; SCHLEGEL, H.B.; SCUSERIA, G.E.; ROBB, M.A.; CHEESEMAN, J.R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUECCI, B.; PETERSSON, G.A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H.P.; IZMAYLOV, A.F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J.L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY, J.A., JR.; PERALTA, J.E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J.J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K.N.; STAROVEROV, V.N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J.C.; IYENGAR, S.S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, N.J.; KLENE, M.; KNOX, J.E.; CROSS, J.B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERS, R.; STRATMANN, R.E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R.L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V.G.; VOTH, G.A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J.J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A.D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J.B.; ORTIZ, J.V.; CIOSLOWSKI, J.; FOX, D.J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- HEHRE W.; OHLINGER S. Spartan' 10 Tutorial and user's guide. '10, Wavefunction Inc.
- JACOB, K; SIGALOV, M.; BECKER, J. Y.; ELLERN, A.; KHODORKOVSKY, V. Self-condensation of 1,3-indandione: a reinvestigation. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 2047-2055, 2000.
- JEYACHANDRAN, M.; RAMESH. Synthesis, antimicrobial, and anticoagulant activity of 2-(arylsulfonyl)indane-1,3-diones. *Organic Chemistry International*, v. 2011, Article ID 360810, 5 pages, 2011.

- KARTHIK, R.; JASMIN, S. R.; SASIKUMAR, S.; KALYAN, S. B.; CHRISTINA, A. J. M.; JAGAN, A.; SARAVANAN, K. S. Evaluation of anti-tubercular activity of some synthesized benzspiro-oxirane derivatives of indane-1,3-dione. *Pharmacologyonline*, v.2, p.176-191, 2008.
- KILGORE, L. B.; FORD, J. H.; WOLFE, W. C. Insecticidal properties of 1,3-indandiones: effect of acyl groups. *Industrial Engineering Chemistry*, v.34, p.494-497, 1942.
- MACNEVIN, C. J.; GREMYACHINSKIY, D.; HSU, C. W.; LI L.; ROUGIE, M.; DAVIS, T. T.; HAHN, K. M. Environment-sensing merocyanine dyes for live cell imaging applications. *Bioconjugate Chemistry*, v.24, p.215-223, 2013.
- MEENA. S.; SHANKAR, D.; RAMSESHU. K. V.; GILES. D.; PRAKASH. M. S.; VENKATARAMAN. S. Synthesis of 2-(arylmethylene)-(1*H*)-indane-1,3-(2*H*)-diones as potential fungicidal and bactericidal agents. *Indian Journal of Chemistry*, v.45B, p.1572-1575, 2006.
- MITKA, K.; KOWALSKI, P.; PAWELEC, D.; MAJKA, Z. Synthesis of novel indan-1,3-dione derivatives and their biological evaluation as anticoagulant agents. *CroaticaChemicaActa*, v.3, p.613-618, 2009.
- OLIVEIRA, A. F. C. da S.; DE SOUZA, A. P.; DE OLIVEIRA, A. S.; DA SILVA, M. L.; DE OLIVEIRA, F. M.; SANTOS, E. G.; DA SILVA, I. E.; FERREIRA, R. S.; VILLELA, F. S.; MARTINS, F. T.; LEAL, D. H. S.; VAZ, B. G.; TEIXEIRA, R. R.; DE PAULA, S. O. Zirconium catalyzed synthesis of 2-arylidene indan-1,3-dione and evaluation of their inhibitory activity against NS2B-NS3 WNV protease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, p. 98-109, 2018.
- SHELDRICK, G. M. SHELXL-97: program for crystal structure analysis. Göttingen, Germany: University of Göttingen, 1997.
- SIGALOV. M.; KRIEF. P.; SHAPIRO. L.; KHODORKOVSKY. V. Inter and intramolecular C-H-O bonding in the anions of 1,3-indandione derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, p.673-683, 2008.
- SINGH. K. Applications of indan-1,3-dione in heterocyclic synthesis. *Current Organic Synthesis*, v.13, p.385-407, 2016.
- WINZENBERG, K. N.; KEMPPINEN, P.; SCHOLE, F. H.; COLLIS, G. E.; SHU, Y.; SINGH, T. B.; BILIC, A.; FORSYTH, C. M.; WATKINS, S. E. Indan-1,3-dione electron-acceptor small molecules for solution-processable solar cells: a structure-property correlation. *Chemical Communications*, v.49, p.6307-6309, 2013.

Participação em Congressos, publicações e/ou pedidos de proteção intelectual:

- O projeto já resultou na publicação de um artigo científico (*European Journal of Medicinal Chemistry*, 149, 2018, 98-109).
- Um pedido de proteção patentária foi solicitado e está aguardando submissão.