



## ESTUDO COMPARATIVO DO USO DE $\text{SOCl}_2$ E $\text{TXCA/PPh}_3$ PARA A OBTENÇÃO DE HÍBRIDOS DE *N*-FTALIMIDAS-AMINOÁCIDOS COM EUGENOL

Rayanne R. F. Silva<sup>1</sup>; Luisa L. Marçal<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Instituto Federal de Educação e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Nilópolis.

**Palavras-Chave:** Imidas cíclicas, hibridação, antifúngicos.

### Introdução

As imidas cíclicas são compostos que contém o grupo  $-\text{CO-N(R)-CO}-$  com R sendo um átomo de hidrogênio, grupo alquila ou grupo arila e são divididas em subclasses, incluindo as maleimidas, succinimidas, glutarimidas, ftalimidas, naftalimidas, e seus respectivos derivados (CECHINEL FILHO, *et al.*, 2003). Pelas suas potencialidades terapêuticas e viabilidade sintética a classe das imidas cíclicas se destaca e atrai a atenção da comunidade científica (CECHINEL FILHO, *et al.*, 2003).

Em particular as *N*-ftalimidas são uma importante subclasse das imidas cíclicas. Dentre importantes *N*-ftalimidas destacadas na literatura pode ser citado a talidomida, que apesar de ter ficado conhecida mundialmente devido ao acidente ocorrido na década de 1950, em decorrência do efeito teratogênico de um de seus isômeros (o isômero S) (COLASSO, 2015), foi liberada terapeuticamente pela Lei 10.651 de 16 de abril de 2003, para o tratamento da hanseníase, mieloma múltiplo, doenças crônico-degenerativas e de algumas doenças oportunistas que afetam portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (BRANDÃO, 2005). Outras *N*-ftalimidas são relacionadas na literatura a diversas atividades biológicas, como antifúngica, inseticida, bactericida, anti-inflamatória, hipnótica, diurética, sedativa, antitumoral e herbicida (ANDRICOPULO, *et al.*, 1998; CECHINEL, *et al.*, 1996 e 2003), despertando ainda mais o interesse científico em explorar novas rotas de síntese, ou otimizar as já existentes, para esse arcabouço.

Nesse contexto, a viabilidade sintética das imidas cíclicas em geral se destaca por proporcionar obtenções de diversos derivados a partir de rotas pouco complexas. Um dos métodos mais tradicionais de obtenção do arcabouço imídico cíclico constitui-se no emprego de ácidos dicarboxílicos como material de partida, com aquecimento a temperaturas que não excedam  $200^\circ\text{C}$ , na presença de quantidade equimolar de amônia ou derivados de amina primária (CECHINEL FILHO, *et al.*, 2003). A obtenção de derivados é muito explorada a partir do núcleo chave previamente preparado. Uma técnica muito explorada para isso é a hibridação molecular, que consiste em uma clássica estratégia de conjugação de diferentes estruturas de compostos bioativos em uma única molécula, sendo uma alternativa eficaz de arquitetar racionalmente estruturas moleculares de novos compostos, mantendo as características de interesse das moléculas selecionadas. (BARREIRO; FRAGA, 2014).

O eugenol (4-alil-2-metoxifenol) é um importante representante da classe dos produtos naturais encontrado e extraído principalmente do óleo essencial de cravo-da-índia, proveniente do craveiro da Índia, o qual pertence à família das mirtáceas (*Myrtaceae*) e é



cientificamente conhecido como *Syzygium aromaticum* (AFFONSO *et al.*, 2012). Esta substância atrai a atenção de muitos pesquisadores, por sua ampla gama de atividade biológica, tendo destaque para a atividade antifúngica, e por sua versatilidade química.

Baseado nisso, o objetivo dessa pesquisa é obter, a partir da hibridação do Eugenol com *N*-ftalimidas-aminoácidos previamente sintetizadas, protótipos biologicamente ativos avaliando em especial a capacidade antifúngica dos híbridos finais. Para isso propõe-se a formação de intermediários derivados de *N*-ftalimidas-aminoácidos halogenados, previamente obtidos pelo uso de cloreto de tionila (SOCl<sub>2</sub>) comparando com o método de halogenação utilizando TXCA/PPh<sub>3</sub>. Tal comparação se faz interessante devido SOCl<sub>2</sub> ser um reagente de difícil acesso, por ser controlado pelo exército, enquanto TXCA pode ser adquirido com maior facilidade, se tornando um potencial substituto nas reações de halogenação previstas no projeto.

### **Material e Métodos**

Os reagentes, solventes e equipamentos utilizados nessa pesquisa estão listados na **Tabela 1**.

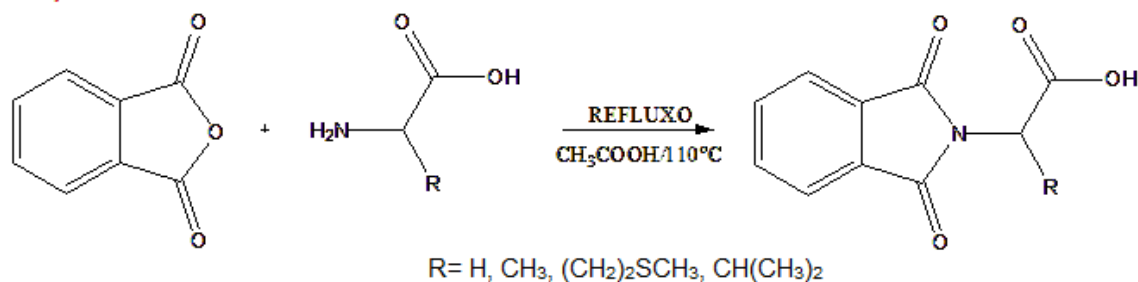
**Tabela 1.** Materiais e reagentes utilizados nessa pesquisa

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	REAGENTES E SOLVENTES
Aparelho para análise de espectroscopia de RMN	Acetato de etila
Balança analítica	Ácido 2-amino-3-metil butanoico (L-valina)
Balão de fundo redondo	Ácido 2-amino-4-metilsulfanil butanoico (metionina)
Banho termostático	Ácido 2-aminoacético (glicina)
Béquer	Ácido 2-aminopropanoico (L-alanina)
Bloco de aquecimento	Ácido acético
Bomba de vácuo	Ácido tribromoisocianúrico (TBCA)
Coluna cromatográfica	Ácido tricloroisocianúrico (TCCA)
Condensador	Anidrido ftálico
Cromatofolha de alumínio para cromatografia em camada fina (CCF)	Cloreto de tionila
Erlenmeyer	Clorofórmio
Espátula	Diclorometano
Evaporador rotatório	Dimetilformamida
Funil de Büchner	Etanol absoluto
Funil Sinterizado	Hexano
Mangueira de látex	Ímidas sintetizadas
Medidor de ponto de fusão	Metanol
Papel de Filtro	Sílica gel 60
Pipeta Pasteur	Sulfato de sódio anidro
Placa de aquecimento e agitação	Trietilamina
	Trifenilfosfina

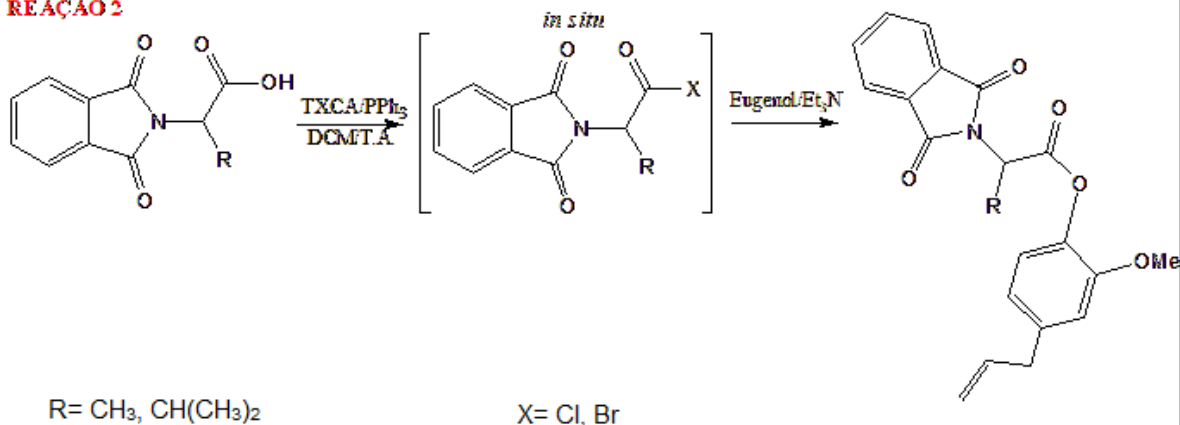
Realizou-se um estudo baseado em 3 reações onde: reação 1 – sintetizou-se *N*-ftalimidas derivadas de aminoácidos; reação 2 – hibridizou-se *N*-ftalimidas-aminoácidos com Eugenol previamente isolado utilizando TXCA/ $\text{PPh}_3$ ; reação 3 – hibridizou-se *N*-ftalimidas-aminoácidos com Eugenol utilizando  $\text{SOCl}_2$  como agente de cloração (**Esquema 1**).

**Esquema 1.** Reações desenvolvidas nessa pesquisa

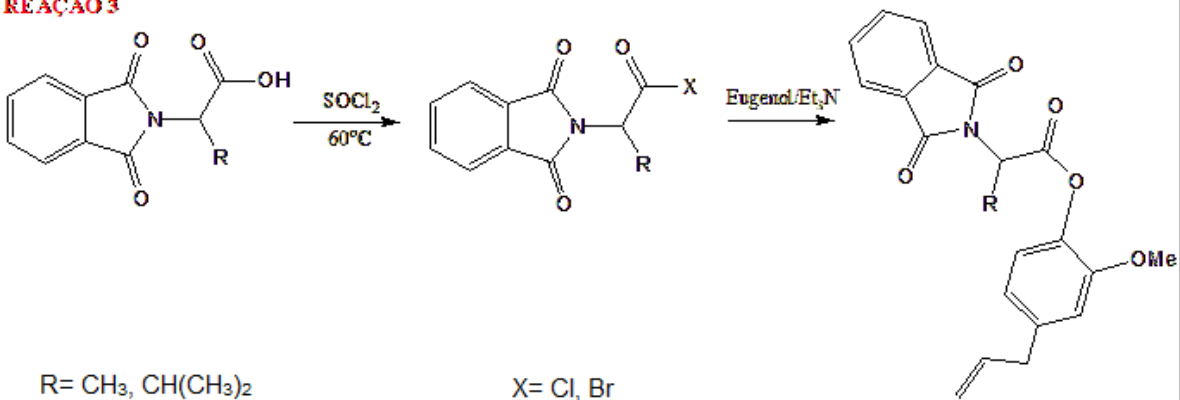
**REAÇÃO 1**



**REAÇÃO 2**



**REAÇÃO 3**



Para as *N*-ftalimididas-aminoácidos obtidas pela reação 1 utilizou-se anidrido ftálico sob refluxo com aminoácidos distintos em meio ácido acético por aproximadamente 6 horas. As reações foram isoladas por precipitação em água gelada ou evaporação dos voláteis. Para a hibridação das *N*-ftalimididas-aminoácidos com Eugenol via TXCA/PPh<sub>3</sub> (reações 2), baseou-se em RODRIGUES; BARROS e LIMA, 2005, onde em um primeiro momento adicionou-se o TXCA (ora ácido tricloroisocianúrico, ora tribromoisocianúrico) em diclorometano sob banho de gelo, com posterior adição de trifetilfosfina (PPh<sub>3</sub>), sendo deixado sob agitação por 5 minutos. Em um segundo momento adiciona-se o derivado de *N*-ftalimida-aminoácido previamente sintetizado, retira-se o banho de gelo e a reação é deixada sob agitação com septo e agulha por aproximadamente 2,5h e, após consumo majoritário do material de partida, são adicionados eugenol e trietilamina (Et<sub>3</sub>N), mantendo a reação a temperatura ambiente *overnight*. As reações são secas no rotaevaporador e posteriormente purificadas em cromatografia em coluna. Para as hibridações propostas na reação 3, são realizadas 2 etapas, onde a primeira consiste na adição da



*N*-ftalimida-aminoácido em cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ) sob refluxo. Após consumo majoritário do material de partida, a reação é seca em rotaevaporador. O material bruto é levado à segunda etapa onde adiciona-se diclorometano, eugenol e  $\text{Et}_3\text{N}$ . Após consumo majoritário do eugenol, as reações são isoladas por evaporação do solvente, sendo também purificado por coluna cromatográfica. Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada fina (CCF) em eluente hexano/acetato de etila e os produtos finais caracterizados por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

### Resultados e Discussão

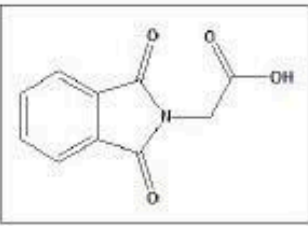

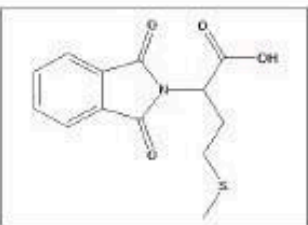
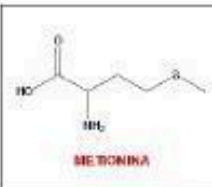
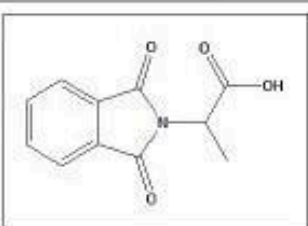
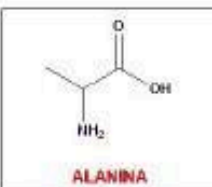
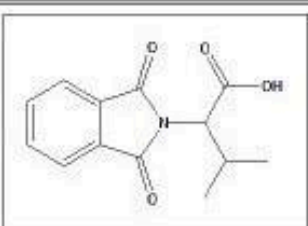

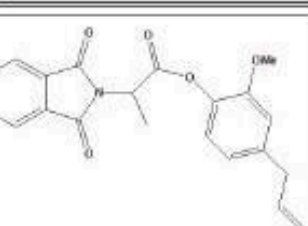
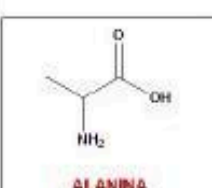
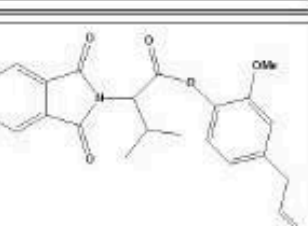
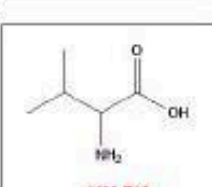
O método utilizado para obtenção de *N*-ftalimidas-aminoácidos proporcionou rendimentos satisfatórios (**Tabela 2**). Também foi possível observar e comparar os pontos de fusão observados com os descritos na literatura, além da análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  confirmando a identidade dos produtos finais. Os aminoácidos utilizados foram a glicina ( $\text{R} = \text{H}$ ), alanina ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ), metionina ( $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ ) e valina ( $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). A escolha de tais aminoácidos baseou-se em escolha de acordo com disponibilidade dos mesmos no laboratório.

O interesse em utilizar o sistema  $\text{TXCA}/\text{PPh}_3$  para gerar as *N*-ftalimidas hibridizadas com eugenol foi em avaliar a capacidade deste sistema como alternativa ao uso de  $\text{SOCl}_2$  visto que, além de poupar uma etapa da reação, já que o intermediário halogenado é produzido por essa metodologia '*in situ*', o cloreto de tionila também é um reagente controlado pelo Exército, o que implica em uma maior dificuldade em seu acesso. Além disso, a substituição pelo sistema  $\text{TXCA}/\text{PPh}_3$  também traria menores custos ao processo já que se propôs inicialmente o uso de TCCA proveniente do cloro de piscina adquirido em lojas convencionais. Foram testadas diversas condições relacionais variando-se temperatura, solventes e tempo, onde a condição que mostrou melhores resultados foi a descrita na "reação 2" (Material e Métodos). Nessa condição, foi possível observar uma reação mais limpa, sem muitos subprodutos sendo formados e de melhor isolamento. A caracterização dos compostos foi realizada por meio de cromatografia gasosa acoplada ao massas, onde foi possível observar pico majoritário da formação do produto esperado, além disso, também foi realizada análise de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para confirmar a identidade das amostras.

O interesse na utilização do sistema  $\text{SOCl}_2$  para gerar as *N*-ftalimidas hibridizadas com eugenol se deu afim de comparar os resultados obtidos nesse sistema com os resultados obtidos por meio do sistema  $\text{TXCA}/\text{PPh}_3$ , visto que trata-se de uma metodologia já conhecida e bastante utilizada, porém não com os protótipos propostos nesta pesquisa. O que torna inédito a investigação proposta.

Ambas as metodologias das reações 2 e 3 proporcionaram a síntese do produto final, com algumas diferença observadas. Utilizando o sistema  $\text{SOCl}_2$  obteve-se rendimentos de 60% e 64% para os produtos finais. Para o sistema  $\text{TCCA}/\text{PPh}_3$  os rendimentos obtidos foram menores (de 26% e 40%), enquanto que para o sistema  $\text{TBCA}/\text{PPh}_3$  o cálculo dos rendimentos ainda está em andamento, porém estima-se que serão próximos aos rendimentos obtidos com TCCA.

**Tabela 2.** Resultados obtidos nessa pesquisa

PRODUTOS	AMINOÁCIDO UTILIZADO	RENDIMENTO OBTIDO	PONTO DE FUSÃO	PF LITERATUR
	 <b>GLICINA</b>	83%	197-200°C	192-196°C
	 <b>METIONINA</b>	82%	109-111°C	102°C
	 <b>ALANINA</b>	75%	145-147°C	164°C
	 <b>VALINA</b>	77%	112-114°C	114-115°C
	 <b>ALANINA</b>	Via TCCA/PPh <sub>3</sub> : 26%	-	-
		Via TBCA/PPh <sub>3</sub> : Em andamento	-	-
		Via SOCl <sub>2</sub> : 60%	-	-
	 <b>VALINA</b>	Via TCCA/PPh <sub>3</sub> : 40%	-	-
		Via TBCA/PPh <sub>3</sub> : Em andamento	-	-
		Via SOCl <sub>2</sub> : 64%	-	-

\*as moléculas sem ponto de fusão expostos são inéditas, apresentaram aspecto oleoso ou não solidificaram.

Tais investigações ainda necessitam de repetições, visando otimizações e a reprodutibilidade dos resultados. Acredita-se que o uso de TXCA/PPh<sub>3</sub> para o sistema de síntese proposta pode ser efetivo e ainda otimizado.

## Conclusões



Os estudos desenvolvidos demonstram resultados interessantes. Obteve-se até o momento 6 moléculas sintetizadas. 4 dessas são *N*-ftalimidas-aminoácidos obtidas em 75-83% de rendimento. Foi possível observar que a metodologia de TXCA/ $\text{PPh}_3$  proporcionou a síntese dos produtos finais de interesse, com a obtenção de 2 híbridos de *N*-ftalimidas-aminoácidos com eugenol, com rendimentos menores (26-40%) comparados ao sistema  $\text{SOCl}_2$  (60-64%). Mesmo com muitas investigações, é possível observar que ainda se faz necessário otimizações afim de se obter resultados ainda melhores para os rendimentos reacionais, porém a metodologia do uso de TXCA/ $\text{PPh}_3$  é validada como uma possível opção futura de substituição do sistema utilizando  $\text{SOCl}_2$ . A preparação dos híbridos de todas as *N*-ftalimidas sintetizadas com eugenol e a avaliação das propriedades biológicas dos protótipos finais ainda estão como perspectivas nesse trabalho.

### Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora por toda paciência, dedicação e suporte. Ao IFRJ pelo suporte à pesquisa, ao laboratório de RMN do IQ da UFRJ e de CG-MS da Embrapa, pela parceria nas análises realizadas.

### Referências

- AFFONSO, R. S. et al. Aspectos Químicos e Biológicos do Óleo Essencial de Cravo da Índia. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 2, p. 146–161, 14 maio 2012.
- ANDRICOPULO, A. D.; WILLAIN-FILHO, A.; CORRÊA, R.; SANTOS, A. R.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; CECHINEL FILHO, V. Analgesic activity of 3,4-dichloromaleimides: structure-activity relationships. **Pharmazie**, v. 53, n. 7, p. 493-494, jul, 1998.
- BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química Medicinal:- As bases moleculares da ação dos fármacos**. Artmed Editora, 2014.
- BRANDÃO, A. B. DE M.; MARIANTE-NETO, G.. Liver transplantation in HIV-positive patients: the position of the Brazilian groups. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 42, n. 3, p. 161–166, jul. 2005.
- CECHINEL FILHO, V. et al. Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. **Química Nova**, v. 26, n. 2, p. 230–241, mar. 2003.
- COLASSO, C. G. Acidentes químicos e nucleares e a percepção de risco. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 4, n. 2, 31 maio 2015.
- RODRIGUES, R. DA C.; BARROS, I. M. A.; LIMA, E. L. S. Mild one-pot conversion of carboxylic acids to amides or esters with  $\text{Ph}_3\text{P}$ /trichloroisocyanuric acid. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 35, p. 5945–5947, ago. 2005.