

Microondas doméstico na síntese de derivados ftalimídicos

Santos, J.L.¹; Lima, L.M.²; Chung, M.C.^{1*}

¹Lapdesf - Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos, Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara, SP, Brasil.

²LASSBio - Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido 06/12/06 / Aceito 09/02/07

RESUMO

Microondas são utilizadas na síntese orgânica desde 1986, e mostra-se vantajosa em diversos aspectos como possibilidade de maiores rendimentos, maior seletividade e menor decomposição térmica. A ftalimida e derivados, constituem-se em uma importante classe de compostos utilizados na química orgânica sintética, e do ponto de vista da Química Farmacêutica e Medicinal, é considerada um importante bióforo constituindo subunidade estrutural de caráter farmacofórico para uma série de compostos com diferentes atividades farmacológicas, entre elas, a anemia falciforme. O objetivo deste trabalho foi desenvolver metodologia alternativa na síntese de derivados ftalimídicos explorando a condensação de anidrido ftálico com aminas funcionalizadas sob radiação de microondas doméstico. Os resultados mostraram que os compostos ftalimídicos sintetizados podem ser obtidos em menores tempos reacionais (5-10 minutos) e maiores rendimentos (60-89%) quando comparados ao aquecimento convencional (refluxo), demonstrando o potencial da utilização do microondas na obtenção destas moléculas.

Palavras-chave: microondas; ftalimidias; síntese.

INTRODUÇÃO

Microondas são radiações eletromagnéticas não ionizantes, que possuem uma frequência que vai de 300 a 300.000 MHz e que corresponde ao comprimento de onda de 1mm a 1m. A região de microondas situa-se entre a região de infravermelho e ondas de rádio no espectro eletromagnético (Sanseverino, 2002).

O aquecimento por microondas é completamente diferente daquele que ocorre em um forno de cozinha convencional (seja a gás ou elétrico), onde o aquecimento de alimentos ocorre por condução, irradiação e convecção (Majetich & Hicks, 1995).

O aquecimento por microondas é também chamado de aquecimento dielétrico, e existem dois mecanismos principais para a transformação de energia eletromagnética

em calor. O primeiro deles é chamado rotação de dipolo e relaciona-se com o alinhamento das moléculas (que tem dipolos permanentes ou induzidos) com o campo elétrico aplicado. Quando o campo é removido as moléculas voltam a um estado desordenado e a energia, que foi absorvida para esta orientação nestes dipolos é dissipada na forma de calor. Como o campo elétrico na frequência de 2,45GHz oscila (muda de sinal) $4,9 \times 10^9$ vezes por segundo, ocorre um pronto aquecimento destas moléculas. O segundo mecanismo é chamado de condução iônica e o calor é gerado através de perdas por fricção, que acontecem através da migração de íons dissolvidos quando sob a ação de um campo eletromagnético (Berlan, 1995; Caddick, 1995; Loupy & Perreux, 2001).

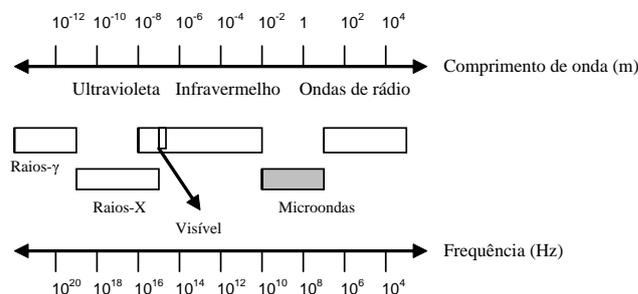


Figura 1. Localização da região de microondas no espectro eletromagnético.

Desde 1986, microondas são utilizadas na síntese orgânica e diversos compostos foram obtidos explorando as diferentes reatividades dos vários grupos funcionais. A utilização de microondas demonstra-se vantajosa em diversos aspectos como possibilidade de maiores rendimentos, maior seletividade e menor decomposição térmica (Yu et al., 1992). Recentemente as aplicações da síntese em microondas tem se estendido à síntese orgânica em fase sólida, levando a obtenção de produtos com maiores rendimentos e menores tempos reacionais (Graebin & Eifler-Lima, 2005).

Em geral, substâncias polares absorvem bem microondas (como água, acetoneitrila, etanol), enquanto que

*Autor correspondente: Chung Man Chin - Lapdesf - Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos - Departamento de Fármacos e Medicamentos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade Estadual Paulista, UNESP - Rodovia Araraquara-Jaú, km. 01 - Caixa Postal 502 - CEP: 14801-902 - Araraquara - SP, Brasil - Telefone: (16) 3301-6970 - E-mail: chungmc@fctfar.unesp.br

substâncias menos polares (hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos) ou substâncias com momento de dipolo nulo (como CCl_4 , CO_2) absorvem microondas fracamente (Caddick, 1995).

A utilização dos solventes oferece a energia necessária para atingir o estado de transição das reações, permitindo o curso dessas. No entanto, algumas reações em microondas tem sido conduzidas na ausência de solvente e têm levado à obtenção com sucesso dos produtos desejados (Perreux et al., 2002).

A ftalimida ou 1,3-isoindolindiona e seus derivados, constituem uma importante classe de compostos heteroaromáticos. É utilizada em química orgânica como grupo de proteção de aminas primárias. As ftalimidas são utilizadas na preparação de aminas primárias após reações com haletos de alquila, seguidos por hidrazinólise do sistema imídico (Deshayes, 1999). As ftalimidas também são importantes como intermediários na síntese de compostos heterocíclicos e alcalóides bioativos, na síntese de núcleos estruturais isoindolina, isoindolinona, ftalazinonas. O anel ftalimídico é relatado como um interessante bióforo, constituindo subunidade estrutural de caráter farmacofórico para uma série de compostos com diferentes atividades farmacológicas, entre elas anticonvulsivante, ansiolítica, anti-Parkinson, anti-Alzheimer, analgésica, antiinflamatória, imunomoduladora (Lima, 2001; Lima et al., 2002) e inibidora de HIV integrase (Verschueren et al., 2005). Ademais essa subunidade está presente em fármacos como talidomida, podendo ser obtida através das reações usando microondas (Seijas et al., 2001).

Tem sido relatado que compostos ftalimídicos podem ser obtidos com maior rendimento e menor tempo reacional utilizando a metodologia de síntese em microondas, através da condensação do anidrido ftálico com aminas funcionalizadas (Lácová et al., 1996; Vidal et al., 2000).

O objetivo deste trabalho foi desenvolver metodologia alternativa na síntese de derivados ftalimídicos explorando a condensação de anidrido ftálico com aminas funcionalizadas sob radiação de microondas. Após funcionalização adequada, esses derivados explorarão atividades úteis ao tratamento de doenças negligenciadas, como por exemplo anemia falciforme, hanseníase e tuberculose.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Foi utilizado um microondas doméstico Electrolux modelo ME27S com capacidade de 27 l, com potência de magnetron de 900W e frequência de magnetron de 2450 MHz. Esse equipamento foi adaptado para permitir a realização de reações em refluxo (Caddick, 1995; Silva et al., 2006). Foi necessário efetuar-se um furo na parte superior do microondas, exatamente no centro de sua cuba. Um conector foi construído para permitir a adaptação do condensador de refluxo, e uma rolha de borracha ajustada ao sistema evitava o vazamento de microondas (Figura 02). Os experimentos

foram realizados no interior de uma capela fechada, e com sistema de exaustão ligado e os equipamentos de proteção individual adequados. Solventes inflamáveis devem ser evitados, devido a possibilidade de incêndios ou pequenas explosões.

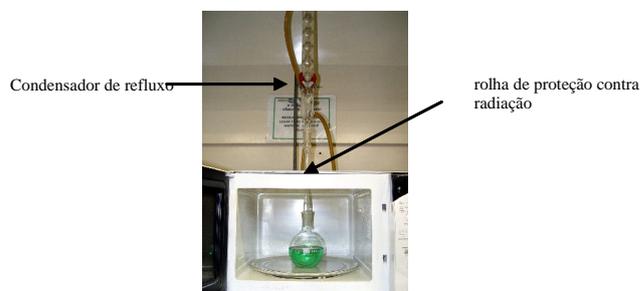


Figura 2. Adaptação do microondas doméstico para realização de refluxo

Metodologia Experimental

Síntese do 2-fenil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (composto 1)

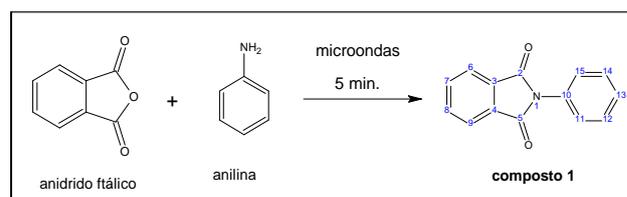


Figura 03. Esquema sintético para obtenção do 2-fenil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (composto 1)

Em um balão de 10 mL, adaptado a um condensador de refluxo foram adicionados 0,5g de anidrido ftálico (3,37 mmol) e 2 mL de anilina (21,7 mmol). O forno foi programado em potência máxima, e o tempo reacional foi de 5 minutos, monitorado por cromatografia em camada delgada.

Após esse tempo, esfriou-se o balão e adicionou-se 10 mL de água gelada para transferência do sólido obtido, que foi filtrado, e depois cristalizado em etanol. Os cristais obtidos foram novamente filtrados e posteriormente analisados.

Síntese do (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) ácido acético (composto 2)

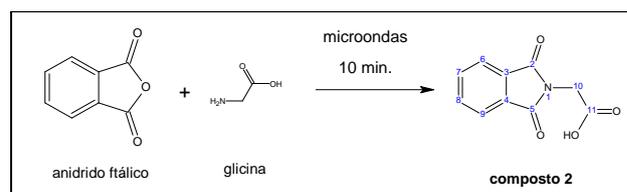


Figura 04. Esquema sintético para obtenção do (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) ácido acético (composto 2)

Em um balão de 50 mL, adaptado a um condensador de refluxo foram adicionados 1,35g de anidrido ftálico (9,11 mmol), 687 mg (9,15 mmol) de glicina e 2 mL de xileno. O forno foi programado em potência máxima, e o tempo reacional foi de 10 minutos, monitorado por cromatografia em camada delgada.

O balão foi resfriado, e adicionou-se acetona até cessar a precipitação. Houve filtração da mistura, e o filtrado foi recolhido e evaporado a pressão reduzida para fornecer o composto 2 desejado. Caso necessário, o produto seria purificado por coluna cromatográfica com sílica gel (fase móvel: hexano:acetato 1:1).

Síntese do 2-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (composto 3)

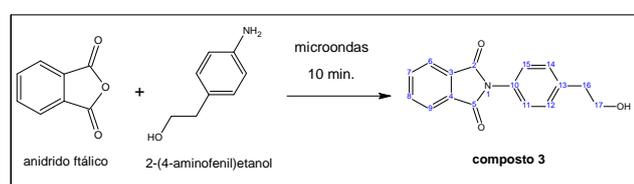


Figura 05. Esquema sintético para obtenção do 2-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (composto 3)

Em um balão de 50 mL, adaptado a um condensador de refluxo foram adicionados 0,3 g de anidrido ftálico (2,02 mmol), 687 mg (2,02 mmol) de 2-(4-aminofenil)etanol e 2 mL de piridina. O forno foi programado em potência máxima, e o tempo reacional foi de 10 minutos, monitorados por cromatografia em camada delgada.

Ao balão resfriado, foi adicionado 50 mL de diclorometano, e realizou-se lavagens da fase orgânica com solução de sulfato de cobre 10%, até que houvesse a eliminação da piridina. Adicionou-se a fase orgânica sulfato de sódio e filtrou-se. O filtrado foi evaporado a pressão reduzida para fornecer um produto de coloração verde (composto 3). Após purificação por coluna cromatográfica com sílica gel (fase móvel: hexano:acetato 1:1), obteve-se um produto de coloração amarelo.

RESULTADOS

O 2-fenil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (composto 1) (C₁₄H₉NO₂; PM= 223) foi obtido como cristais brancos (0,67 g) com rendimento de 94%. A faixa de fusão foi determinada entre 204°-205°C. O aquecimento convencional forneceu um rendimento de 85%, com tempo reacional de uma hora (Lima, 2001).

A identificação foi realizada utilizando as técnicas de infravermelho e RMN:

Infravermelho (Pastilha de KBr): 3035 (νC-H de aromáticos); ν1780 e 1735 (νC=O de imida); 1600, 1500 e 1450 (ν C=C aromático) 1495 (ν N-C-O); 1389 (ν C-N-C) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 7,43 (dd; H14 e H12);

7,51 (dd; H11 e H15; J_{orto}= 8,1 Hz e J_{meta}= 2,1 Hz); 7,88 (dd; H7 e H8); 7,95 (dd; H6 e H9; J_{orto}= 8,25 Hz e J_{meta}= 2,33 Hz). RMN ¹³C (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 123,67 (C7 e C8); 127,55 (C11 e C15); 128,25 (C13); 129,08 (C12 e C14); 131,61 (C3 e C4); 131,94 (C10); 134,87 (C6 e C9); 167,2 (C2 e C5).

O (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) ácido acético (composto 2) (C₁₀H₇NO₄; PM= 205,67) foi obtido como um sólido alaranjado (1,8 g) com rendimentos de 90%. A faixa de fusão foi determinada entre 192°-195°C. O aquecimento convencional apresentou rendimento de 89%, e o tempo reacional foi de uma hora (Perreux et al., 2002). A identificação foi realizada utilizando as técnicas de infravermelho e RMN:

Infravermelho (Pastilha de KBr): 3566 (ν O-H); 3032 (νC-H de aromáticos); 1778 e 1731 (ν C=O de imida); 1712 (νC=O); 1654, 1600 e 1450 (ν C=C aromático) 1495 (ν N-C-O); 1388 (ν C-N-C) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz; acetona *d*₆): δ 7,9 (m; H6, H7, H8 e H9); 4,43 (2H; s; H10);

RMN ¹³C (400 MHz; acetona *d*₆): δ 169 (C11); 166 (C2 e C5); 135 (C3 e C4); 132 (C6 e C9); 124 (C7 e C8).

O 2-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (composto 3) (C₁₆H₁₃NO₃; PM = 267,28) foi obtido como um sólido verde (0,470 g), que após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel fornece 317 mg (60%) de um sólido amarelo. A faixa de fusão foi determinada entre 145°-147°C. O aquecimento convencional usando a piridina como solvente, sob refluxo e agitação, apresentou rendimento de 50% e o tempo reacional foi de duas horas.

A identificação foi realizada utilizando as técnicas de infravermelho e RMN:

Infravermelho composto 3 (pastilha de KBr) : 3516 (ν O-H) ; 3066 (ν C-H aromático); 2925 (ν C-H CH₂); 1762 e 1716 (ν C=O simétrico e assimétrico de C=O conjugada); 1620, 1514 e 1465 (ν C=C aromático); 1388 (ν C-N-C); ~720 (padrão de substituição 1,2 (orto) aromático) cm⁻¹.

RMN ¹H (400MHz; CDCl₃) : δ 7,95 (dd; 2H; H7 e H8; J_{orto}= 8,4 Hz e J_{meta}= 2,2 Hz); 7,81 (dd; 2H; H6 e H9); 7,38 (m; 4H; H11, H12, H14 e H15); 3,9 (t; 2H; H17); 2,93 (t; 2H; H16).

RMN ¹³C (400 MHz; CDCl₃): δ 167,76 (C2 e C5); 139,16 (C10); 134,81 (C6 e C9); 132,17 (C3 e C4); 130,22 (C15 e C11); 127,11 (C12 e C14); 124,15 (C7 e C8); 117,61 (C13); 63,92 (C17) e 39,28 (C16).

DISCUSSÃO

As reações utilizando energia em microondas mostram-se mais eficientes que o aquecimento convencional em uma série de transformações químicas. Maiores rendimentos e menores tempos reacionais são frequentemente observados, e diversos grupamentos funcionais são explorados nos mais diferentes tipos de reações dos compostos orgânicos (Berlan, 1995; Majetich & Hicks, 1995).

As reações em microondas podem levar à obtenção de produtos que não são observados quando se utiliza o aquecimento convencional (Sanseverino, 2002). Dentre os possíveis grupamentos funcionais formados usando a metodologia de aquecimento sob microondas destacam-se as imidas cíclicas, como por exemplo a ftalimida. (Lácová et al., 1996; Vidal et al., 2000; Perreux et al., 2002).

Derivados ftalimídicos podem ser obtidos utilizando a metodologia de síntese em microondas através da reação da ftalimida com haletos de alquila, ou através da condensação do anidrido ftálico com aminas funcionalizadas (Lima, 2001). Estas reações freqüentemente levam a obtenção dos produtos desejados com maiores rendimentos e menores tempos reacionais (Vidal et al., 2000).

No presente estudo explorou-se a síntese de três derivados ftalimídicos, que constituirão subunidade estrutural farmacofórica de uma série de compostos planejados para doenças negligenciadas como hanseníase, tuberculose e anemia falciforme.

O 2-fenil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (composto 1) foi obtido sob aquecimento em microondas levando a formação do produto desejado em apenas cinco minutos, e com rendimento de 94%. Lima (2001) descreve a obtenção desse composto sob aquecimento convencional com tempo reacional de uma hora e um rendimento de 85%. Houve aumento de 9% no valor do rendimento e uma diminuição de 55 minutos no tempo reacional. Esta reação em microondas foi realizada na ausência de solvente.

O solvente é utilizado na síntese em microondas para fornecer energia necessária para a reação atingir o estado de transição (Sanseverino, 2002). Na obtenção do composto 1, a utilização de solvente foi dispensável a reação, devido a utilização de amina líquida, que nesse caso possui capacidade de absorção de calor adequada para que ocorra a reação (Perreux et al., 2002).

A reação para obtenção do (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) ácido acético (composto 2) não apresentou rendimento significativamente maior usando microondas em relação ao aquecimento convencional. No entanto, o tempo reacional usando microondas foi 50 minutos menor que o aquecimento convencional. Vidal et al. (2000) descreve que reações realizadas na ausência de solvente para obtenção desse derivado é inadequada. Embora o xileno seja um solvente apolar, e absorva fracamente as microondas, ele mostra-se o mais adequado para separação do produto desejado em maiores rendimentos.

O melhor solvente para obtenção do composto 3, foi a piridina (solvente apolar) devido a não formação de subprodutos de difícil separação. A piridina é um solvente básico que disponibiliza os pares de elétrons da amina (reagente) facilitando o ataque nucleofílico à carbonila do anidrido ftálico (Lima, 2001).

Tempos reacionais maiores levam a formação de subprodutos, mesmo em piridina, provavelmente decorrente do ataque nucleofílico do oxigênio ao sistema imídico formado, mostrando que o controle do tempo reacional é de fundamental importância para essa reação. O tempo reacional

para obtenção do composto 3 em microondas foi de 10 minutos, contra duas horas sob aquecimento convencional.

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que a utilização da energia de microondas é eficiente para obtenção de derivados ftalimídicos aumentando em até 10% os rendimentos e diminuindo o tempo de reação em até uma hora e 50 minutos, quando comparado ao aquecimento convencional (refluxo), sendo uma ferramenta importante na síntese dessas imidas cíclicas com potencial efeito farmacológico.

ABSTRACT

Use of domestic microwave oven in the synthesis of phthalimide derivatives.

Microwaves have been used in organic synthesis, since 1986, and have proved advantageous in several respects: the possibility of higher yields, greater selectivity and less thermal decomposition. Phthalimide and its derivatives constitute an important class of compounds for use in synthetic organic chemistry; in medicinal chemistry, it is considered an important biophore, acting as a pharmacophoric structural subunit for the synthesis of a number of compounds with different pharmacological uses, such as against sickle-cell disease. The purpose of the work reported here was to develop an alternative method for the synthesis of phthalimide derivatives by exploiting the condensation of phthalic anhydride with amino groups under microwave radiation. The results showed that phthalimide derivatives were obtained in shorter reaction times (5-10 min) and higher yields (60-89%) than by with conventional heating (reflux), demonstrating the potential use of microwaves in the synthesis of this class of molecules.

Keywords: microwave; phthalimides; synthesis

REFERENCIAS

- Berlan J. Microwaves in chemistry: another way of heating reactions mixtures. *Radiat Phys Chem* 1995; 45(4):581-9.
- Caddick S. Microwave assisted Organic Reactions. *Tetrahedron* 1995; 51(38):10403-32.
- Deshayes S, Liagre M, Loupy A, Luche J, Petit A. Microwave activation in phase transfer catalysis. *Tetrahedron* 1999; 55:10851-70.
- Graebin CS, Eifler-Lima VL. O uso do forno de microondas na síntese orgânica em fase sólida. *Quim Nova* 2005; 28(1):73-6.
- Lácová M, Chovancová J, Veverková E, Toma S. Microwaves assisted Gabriel Synthesis of phthalimides. *Tetrahedron* 1996; 52(47):14995-15006.

- Lima LM. *Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de novos candidatos à protótipos de fármacos antiinflamatórios e antiasmáticos*. [Tese] Rio de Janeiro: Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2001.
- Lima LM, Castro P, Machado AL, Fraga CAM, Lugnier C, Moraes VLG, Barreiro EJ. Synthesis and anti inflammatory activity of phtalimide derivates, designed as new thalidomids analogues. *Bioorg Med Chem* 2002; 10:3067-73.
- Loupy A, Perreux L. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations. *Tetrahedron* 2001; 57:9199-223.
- Majetich G, Hicks R. Applications of microwave-accelerated organic synthesis. *Radiat Phys Chem* 1995; 45(4):567-79.
- Perreux L, Loupy A, Volatrn F. Solvent-free preparation of amides from acids and primary amines under microwave irradiation. *Tetrahedron*. 2002; 58:2155-62.
- Sanseverino AM. Microondas em síntese orgânica. *Quim Nova* 2002; 25(4):660-7.
- Seijas JA, Vázquez-Tato MP, González-Bande C, Martínez MM, Pacios-López B. Microwave promoted synthesis of rehabilitated drug: Thalidomide. *Synthesis* 2001; 7:999-1000.
- Silva FC, Ferreira VF, Souza MCBV. Adaptação de forno de microondas doméstico para realização de reações de transesterificação sob refluxo e catalise por argilas. *Quim Nova* 2006; 29(2):376-80.
- Verschuren WG, Dierynck I, Amssoms KIE, Hu L, Boonants PMJG, Pille GME, Daeyert FFD, Hertogs K, Surleraux DLNG, Wigerinck PBTP. Design and optimization of tricyclic phtalimide analogues as novel inhibitors of HIV-1 integrase. *J Med Chem* 2005; 48(6):1930-40.
- Vidal T, Petit A, Loupy A, Gedye RN. Re-examination of microwave-induced synthesis of phtalimides. *Tetrahedron* 2000; 56(30):5473-8.
- Yu HM, Chen ST, Wang KT. Enhanced coupling efficiency in solid-phase peptide synthesis by microwave irradiation. *J Org Chem* 1992; 57(18):4781-4