



ISSN: 2447-5580

ESTUDO COMPARATIVO DOS MÉTODOS E DAS CONDIÇÕES PARA A OBTENÇÃO DE FTALIMIDAS

COMPARATIVE STUDY OF METHODS AND CONDITIONS FOR OBTAINING PHTHALIMIDES

Bruna Lyrio Pin¹; Leyla Aley Tavares²

1 Graduando em Engenharia Química. UFES, 2018. Centro Universitário Norte do Espírito Santo - CEUNES. São Mateus, ES. brunapin97@gmail.com.

2 Doutora em Química. UFSCar, 2007. Centro Universitário Norte do Espírito Santo - CEUNES. São Mateus, ES. leilaley@yahoo.com

Recebido em: 30/06/2016 - Aprovado em: 16/08/2016 - Disponibilizado em: 15/12/2016

RESUMO: As imidas cíclicas têm atraído grande interesse por parte dos pesquisadores devido aos inúmeros efeitos biológicos que possuem. A literatura descreve uma série de métodos ou variações nas condições de reação para a obtenção de determinadas imidas. Com base na experiência do grupo no desenvolvimento de subprojetos anteriores, nos quais as sínteses de ftalimidas foram obtidas com baixo rendimento, esse trabalho visa o estudo de diferentes métodos e condições para a maximização do rendimento na obtenção de ftalimidas. Dois métodos diferentes foram utilizados para a síntese de três ftalimidas: o-toluilftalimida, N-fenilftalimida e N-benzilftalimida. A síntese de maior rendimento foi, então, selecionada para um planejamento experimental fatorial para estudar o efeito de três variáveis na síntese da ftalimida: temperatura de síntese, concentração da amina e o tempo de reação. A análise dos resultados mostrou que os valores críticos para essas variáveis foram: temperatura de 107.5°C, tempo de 135 minutos e concentração de 1,2 da amina.

PALAVRAS-CHAVE: Imidas Cíclicas, Ftalimidas, Planejamento Experimental.

ABSTRACT: Cyclic imides have attracted interest from researchers due to the multiple biological effects they have. The literature describes a number of methods or variations in reaction conditions to obtain certain phtalimides. Based on the group's experience in developing previous subprojects, in which the synthesis of phtalimides were obtained with low income, this work aims to study different methods and conditions for maximizing yield in obtaining phtalimides. Two different methods were used for synthesis of three phtalimides: the Ntoluilphtalimide-N-fenilphtalimide and N-benzylphtalimide. The highest yield of synthesis was selected for a factorial experimental design to study the effect of three variables in the synthesis of phtalimide: synthesis temperature, the amine concentration and the reaction time. The results showed that the critical values for these variables were: temperature 107.5°C, 135 minutes time and concentration of the amine 1.2.

KEYWORDS Cyclic Imides, Phthalimides Experimental Planning.

1 INTRODUÇÃO

As imidas cíclicas são compostos que apresentam o grupo $-\text{CO-N(R)CO}-$, onde R' pode ser um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou arila. A maioria apresenta sistema cíclico com menos de 7 átomos de carbono (HARGREAVES *et al.*, 1970).

As imidas cíclicas podem ser classificadas em ftalimidas, maleimidas, succinimidas, glutarimidas, naftalimidas, etc, as quais têm atraído a comunidade científica principalmente por causa de suas potencialidades terapêuticas. A figura 1 apresenta a estrutura geral para uma ftalimida.

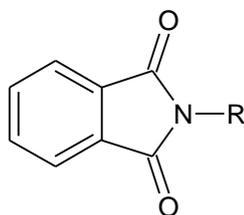


Figura 1: Estrutura geral para uma ftalimida

Tais compostos são relacionados com diversas atividades biológicas, como antifúngica, inseticida, bactericida, anti-inflamatória, hipnótica, diurética, sedativa, antitumoral e herbicida citadas por (ANDRICOPULO *et al.*, 1998; CECHINEL, *et al.*, 1996 e 2003). A talidomida, por exemplo, uma ftalimida, que no passado deixou várias vítimas em função de seu efeito teratogênico, tem sido apontada recentemente para o tratamento de diversas patologias incluindo o câncer, (CECHINEL, *et al.*, 2003). PAVLOV *et al.*, (1990) comprovaram que diversos derivados da N-fenilftalimida têm atividade no sistema nervoso central como anticonvulsivantes. Outros derivados ftalimídicos, citados por ANTUNES *et al.*, (1998) mostraram potente atividades analgésicas, incluindo um derivado com atividade cerca de cinquenta vezes superior a da aspirina.

Outro fator responsável por despertar o interesse por parte dos pesquisadores é a facilidade com que esses compostos podem ser obtidos. Um método tradicional de síntese consiste na reação com ácidos dicarboxílicos e quantidade equimolar de amônia ou um

derivado substituído, sob aquecimento que não ultrapasse 200°C. Um método amplamente utilizado na obtenção das ftalimidas, porém, inclui a reação com o anidrido ftálico e amônia ou amina substituída. Nesse caso, obtém-se o ácido âmico que é, posteriormente, ciclizado na forma imídica por ação de um agente desidratante, como por exemplo, o ácido acético, o acetato de sódio anidro, entre outros, sob aquecimento. BARN e MORPHY (1999) mostraram que também é possível obter ftalimidas utilizando-se a síntese em fase sólida assistida por microondas. KAMAL e colaboradores (1998) estudaram novas possibilidades para a síntese de ftalimidas N-substituídas e tiveram grande êxito reagindo anidrido ftálico e azidas apropriadas em presença de iodotrimetilsilano, obtendo as imidas com alto rendimento em poucos minutos de reação.

Embora vários métodos sintéticos sejam aplicáveis para a obtenção de imidas cíclicas, algumas subclasses possuem suas particularidades e portanto são sintetizadas por diferentes metodologias. No entanto, muitos métodos de síntese, descritos na revisão de Hargreaves e colaboradores, em 1970, ainda são usados, eventualmente com pequenas modificações, como mudança de alguns reagentes desidratantes, solventes, tempo de reação ou temperatura.

As condições ideais para a reação podem ser estabelecidas primeiramente definindo-se os fatores que apresentam influências significativas sobre a resposta que se deseja otimizar. Inicialmente são atribuídos níveis quantitativos ou qualitativos a estes fatores e, em seguida os experimentos são realizados usando um planejamento fatorial, para todas as combinações possíveis dos níveis selecionados (BARROS-NETO *et al.*, 2010).

Nesse trabalho objetivou-se fazer a comparação de diferentes metodologias e determinar as condições ideais para a obtenção de ftalimidas utilizando-se planejamento fatorial.

Esse subprojeto se insere no projeto de pesquisa submetido no edital 2013/2014, cuja validade foi prorrogada e em cujo desenvolvimento verificou-se a necessidade de busca por métodos e condições reacionais que levassem a obtenção de imidas com melhores rendimentos.

2 METODOLOGIA

Dois métodos de síntese foram utilizados para a obtenção das ftalimidas:

2.1. Primeiro método de síntese

Inicialmente, o ácido âmico foi formado a partir de 2g de anidrido ftálico dissolvidos em 90 mL de éter etílico e quantidade equimolar de amina. O produto foi filtrado e ciclizado na ftalimida desejada a partir da reação sob refluxo utilizando-se uma solução de acetato de sódio anidro e ácido acético anidro. A reação foi mantida por 2 h. Este método foi seguido para a obtenção das ftalimidas derivadas das aminas anilina, *N*-benzilamina e *o*-toluildina.

2.2. Segundo método de síntese

Pesou-se 2,0 g de anidrido ftálico e adicionou-se ao balão de fundo redondo, pipetou-se quantidade equimolar de amina e misturou-se cautelosamente ao anidrido. Montou-se um sistema de refluxo em banho de óleo e a reação foi mantida por 2 h. Este método foi utilizado para a síntese das mesmas ftalimidas obtidas pelo método anterior.

2.3. Caracterização das Sínteses

Os compostos produzidos foram purificados por recristalização e caracterizados por ponto de fusão e espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

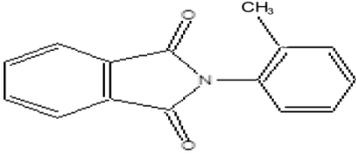
2.4. Sínteses e Planejamento Fatorial

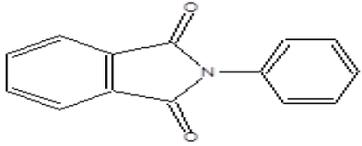
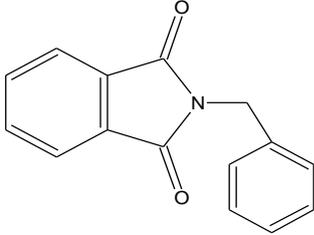
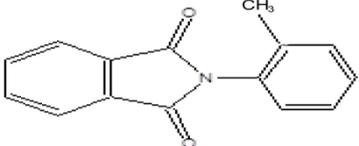
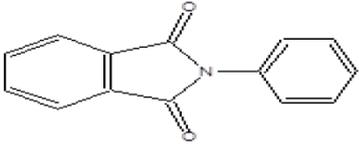
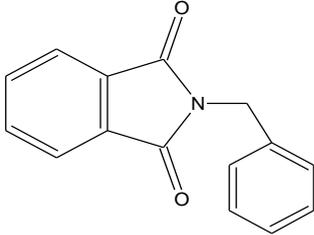
Após a triagem inicial foi selecionada uma ftalimida para se determinar as melhores condições de reação. Para isso foi realizado um planejamento experimental com delineamento de composto central rotacional. Assim, ao realizar um planejamento experimental fatorial 2^k onde k é o número de fatores aplicados (concentração de amina, temperatura do banho de óleo e tempo de reação), temos que realizar 8 experimentos ($k=3$). Utilizando o delineamento de composto central rotacional temos os pontos axiais 2^*k e mais k pontos centrais, equacionando assim um total de 17 experimentos. Nos pontos axiais temos $\pm\alpha = (2^k)^{k/4}$, para garantir a rotação do sistema ($\alpha = 1,68$). A resposta obtida nesse planejamento foi o rendimento da reação.

3 RESULTADOS

As estruturas dos compostos produzidos na primeira parte do projeto são mostradas juntamente com os seus respectivos rendimentos na tabela a seguir.

Tabela 1 - Dados de rendimento de reação dos produtos obtidos.

Produto esperado	Rendimento (%)
 <p style="text-align: center;">(1)</p>	16,15

 <p>(2)</p>	92,61
 <p>(3)</p>	-
 <p>(4) óleo</p>	96,44
 <p>(5) óleo</p>	87,23
 <p>(6) óleo</p>	54,80

O assinalamento da espectroscopia de infravermelho segue na tabela a seguir.

Tabela 2: Assinalamento das frequências das bandas de infravermelho para os produtos obtidos.

Produto esperado	Assinalamento (cm^{-1})
(1)	1690: deformação axial de C=O; 1376: deformação axial de C-N. 812 e 760: estiramento de C-H (aromático).
(2)	-
(3)	-
(4)	1601,0: deformação axial de C=O; 1456,9: deformação axial de C-N. 897 e 995,8: deformação de =CH (aromático)
(5)	3120,1: deformação axial de CH; 1690,1: deformação axial de C=O; 1435,7: deformação axial de C-N. 754,0: deformação de =CH (aromático)
(6)	3245,3: deformação de CH; 3245,1: deformação axial assimétrica de CH; 1750,0: deformação axial de C=O; 1250,1: deformação axial de C-N.

A substância (1) apresentou sinais de RMN de ^1H nos seguintes deslocamentos químicos: um multipeto na região de 7,57-7,64 ppm para os hidrogênios aromáticos do sistema ftalimídico; multipeto na região de 7,19-7,40 ppm para os demais hidrogênios aromáticos; um multipeto na região de 2,36 ppm para

(CH₃). Os deslocamentos químicos de ¹³C foram: em 168,43 ppm para as duas carbonilas; 130,53 e 132,99 ppm para o carbono terciário do anel benzênico do sistema ftalimídico; 125,25 e 128,69 ppm para os CH desse anel, e para o anel benzeno substituinte, na região de 30,3-32,9 ppm para o carbono metilênico; 136,1 e 128,59 ppm para os demais CH.

A substância (2) apresentou sinais de RMN de ¹H nos seguintes deslocamentos químicos: multipletos na região de 7,45-7,54 ppm e multipletos na região de 7,48-7,58 para os hidrogênios do anel benzeno substituinte; e multipletos em 7,43-7,46 ppm para os hidrogênios da cadeia aromática derivada do anidrido ftálico.

A substância (3) apresentou sinais de RMN de ¹H nos seguintes deslocamentos químicos: multipletos nas regiões de 7,29 e 7,48 ppm para os carbonos do anel benzeno substituinte; 4,52 ppm para os hidrogênios de (CH₂); multipletos na região de 8,11 ppm e 7,29-7,52 ppm para os hidrogênios do anel benzeno do sistema ftalimídico. Os deslocamentos de ¹³C foram: 168,81 ppm para as duas carbonilas; singletos nas regiões de 126,72 e 132,26 ppm para os carbonos do anel aromático do sistema ftalimídico; os carbonos do anel benzeno substituinte (CH) 127,27; 128,25 e 130,25 ppm; (C) singleto na região de 135,05 ppm; multipletos na região de 42,24 ppm para o (CH₃).

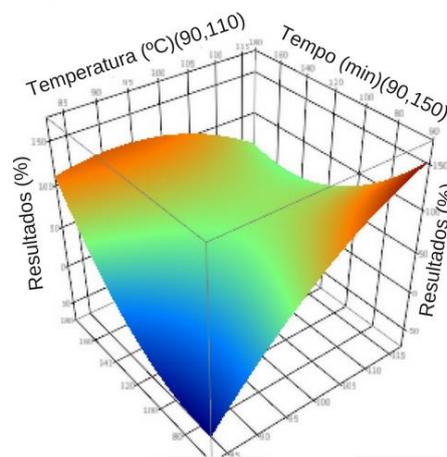
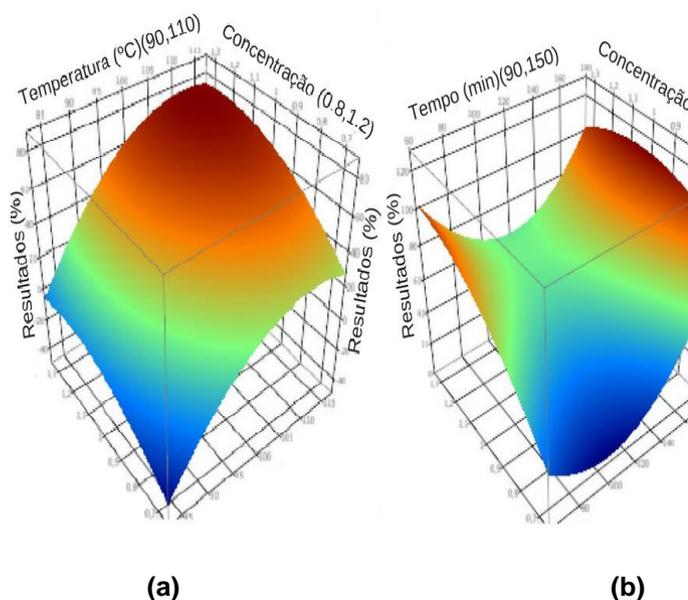
Tabela 3: Concentração, tempo, temperatura e rendimento das dezessete sínteses.

Síntese	Concentração (mol)	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	1,2	90	110	98,9
2	0,8	90	110	68,38

3	0,8	150	110	86,07
4	1,2	150	110	74,5
5	1	120	100	54,77
6	0,663641 4339	120	100	0
7	1	120	100	57,71
8	1	120	100	60,02
9	1,336358 5661	120	100	73,35
10	1	69,54621 5085	100	88,65
11	1	170,4537 8492	100	71,8
12	1,2	150	90	70,49
13	0,8	150	90	62,51
14	1,2	90	90	0
15	0,8	90	90	0

16	1	120	83,18207 1695	0
17	1	120	116,8179 2831	51,03

A partir dos 17 experimentos feitos, considerando as temperaturas, concentrações, tempos de reação e rendimentos das amostras sintetizadas, utilizou-se o programa de análises estatísticas JMP e assim obtiveram-se os dados de melhores condições para síntese de ftalimida, de acordo com os rendimentos obtidos pelas 17 sínteses anteriores, abaixo, segue a seguir a figura com gráficos 3D de Temperatura vs. Concentração, Tempo vs. Concentração e Temperatura vs. Tempo.



(c)

Figura 1 gráficos 3D: Temperatura vs. Concentração, Tempo vs. Concentração e Temperatura vs. Tempo.

A análise estatística realizada no programa indica que as melhores condições de reação para a síntese de ftalimida é à temperatura de 107.5°C, tempo de 135 minutos e concentração de 1,2 da amina.

4 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos de caracterização na primeira parte do projeto, observou-se que foram produzidos os compostos desejados satisfatoriamente. Dessa forma, obtiveram-se as ftalimidas o-toluilftalimida, *N*-fenilftalimida e *N*-benzilftalimida a partir do primeiro e do segundo método.

Com base nos dados de rendimento de reação para essas sínteses selecionou-se a de maior rendimento, para então fazer-se o planejamento experimental e determinar as melhores condições reacionais. Para isso, utilizando o programa JMP 12, fez-se um planejamento experimental com delineamento de composto central rotacional, de 3 variáveis (concentração de amina, temperatura e tempo de reação) e 3 níveis diferentes, totalizando 17 experimentos.

De acordo com os dados obtidos da análise estatística, as melhores condições de reação para a síntese da

ftalimida é à temperatura de 107.5°C, tempo de 135 minutos e concentração de 1,2 da amina. Isso nos demonstra que de acordo com os experimentos realizados, fazendo a síntese nessas condições obtém-se o melhor rendimento. Esses dados são relevantes, pois podem auxiliar em futuras pesquisas acerca dessas sínteses, fazendo também com que haja menos perdas de reagentes. A divulgação dessas informações pode tornar a síntese de ftalimidas algo mais comum e simples e com rendimentos maiores, o que é desejável quando se quer obter um fármaco.

Ao longo da execução do experimento foram observadas diversas particularidades que tornaram a sua execução um pouco trabalhosa. São exigidos cuidados específicos para que os erros não possam se multiplicar e as medidas sejam errôneas.

Com a realização desse experimento foi possível ampliar os conhecimentos sobre imidas cíclicas e

métodos de sínteses orgânicas, alcançando um maior esclarecimento a respeito do trabalho proposto.

5 AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Federal do Espírito Santo – UFES e ao Centro Universitário Norte do Espírito Santo – CEUNES em nos conceder a oportunidade de lançar a Revista Científica do Curso de Engenharia Química.

Agradeço, especialmente, a revista e-xacta, <http://revistas.unibh.br/index.php/dcet>, do Centro Universitário de Belo Horizonte – UniBH e seus colaboradores, em proporcionar à BJPE a base para a construção do nosso modelo de artigo da revista BJPE.

6 REFERÊNCIAS

ANTUNES, R.; BATISTA, H.; SRIVASTRA, R. M.; THOMAS, G.; ARAUJO, C. C.; New phthalimide derivatives with potent analgesic activity: II. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 8, p. 3071-3076, 1998.

BARN, D. R.; MORPHY, J. R. Solid-Phase Synthesis of Cyclic Imides. *J. Comb. Chem.*, vol.1, n. 2, p.151-156, 1999.

BARROS-NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. Como Fazer Experimentos: pesquisa edesenvolvimento na ciência e na indústria. 4ª Ed. Campinas: Editora Unicamp, 2010.

CECHINEL FILHO, V.; CORRÊA, R.; CAMPOS, F. C. Aspectos químicos e potencial terapêuticos de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. **Química Nova**, Brasil, v. 26, n. 2, p. 230-241, 2003.

HARGREAVES, M. K.; PRITCHARD, J. G.; DAVE, H. R. Cyclic carboxylic monoimides, **Chemical Reviews**, vol.70, n.4, p.439-469, 1970.

KAMAL, A.; LAXMAN, E.; RAO, N. V.; Efficient one-pot synthesis of *N*-substituted phthalimides/naphthalimides from azides and anhydrides by iodotrimethylsilane. **Tetrahedron Lett.**v.39, p. 8733-8734, 1998.

PAVLOV, S.; BOGAVAC, M.; ARSENIJEVIC, L.; ARSENIJEVIC, V.; Chemical modifications of some pharmacologically active imides. **Pharmazie**. v.45, p. 286, 1990.