



ISSN: 2447-5580

ESTUDO COMPARATIVO DE MÉTODOS E DAS CONDIÇÕES DA REAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DE SUCCINIMIDAS

COMPARATIVE STUDY METHODS AND CONDITIONS OF REACTION TO OBTAIN SUCCINIMIDES

Débora Mello Rossow Gomes¹; Leila Aley Tavares²

- 1 Graduada em Engenharia química. UFES, 2016. Aluna no Centro Universitário Norte do Espírito Santo - CEUNES. São Mateus, ES. deboramello.r@gmail.com
- 2 Doutora em Química pela Universidade Federal de São Carlos, 2007. Professora no 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: 30/09/2016

RESUMO: As imidas cíclicas têm atraído grande interesse por parte dos pesquisadores devido aos inúmeros efeitos biológicos que possuem. O método tradicional de síntese desses compostos consiste na reação com ácidos dicarboxílicos e quantidade equimolar de amônia ou um derivado substituído, sob aquecimento que não ultrapasse 200°C. Neste trabalho com objetivo de sintetizar succinimidas, foram testadas duas metodologias. Foram produzidas 3 succinimidas em cada método (*n*-benzilsuccinimida, *n*-fenilsuccinimida e *n*-ciclohexilsuccinimida), A purificação ocorreu por meio de recristalização utilizando-se etanol ou acetona, dependendo do composto. A caracterização foi realizada por meio de análises de infravermelho e RMN. Observou-se que o melhor rendimento foi obtido para a fenilsuccinimida a partir do segundo método. As metas futuras são através desse resultado, realizar um planejamento experimental com delineamento de composto central rotacional, utilizando três variáveis com três níveis diferentes, e se determinar as melhores condições de reação.

PALAVRAS-CHAVE: Imidas cíclicas, Succinimidas, síntese.

ABSTRACT: Cyclic imides have attracted great interest from researchers due to the numerous biological effects they have. The traditional method of synthesis of these compounds is the reaction with dicarboxylic acid and an equimolar amount of ammonia or substituted derivative under heating not to exceed 200 ° C. In this work, the objective is synthesize succinimidas, for this two methodologies were tested. 3 succinimides were produced in each method (*n*-benzilsuccinimida, *n*-phenylsuccinimida and *n*-cyclohexylsuccinimida), Purification was by recrystallization using ethanol or acetone, depending on the compound. Characterization was performed by Infrared and NMR analyzes. It was observed that the best yield was obtained for phenylsuccinimida from the second method. Future goals are by this result, carry out an experimental design with design of central composite using three variables with three different levels, and to determine the best reaction conditions.

KEYWORDS: Article. cyclic amides, Succinimides, synthesis.

1 INTRODUÇÃO

As imidas cíclicas são compostos que apresentam o grupo –CO-N(R')-CO-, onde R' pode ser um átomo de

hidrogênio, um grupo alquila ou arila, onde a maioria apresenta sistema cíclico com menos de 7 átomos de carbono (HARGREAVES *et al.*, 1970).

As imidas cíclicas podem ser classificadas em succinimidas, maleimidas, glutarimidas, ftalimidas, naftalimidas, etc, as quais têm atraído a comunidade científica principalmente por causa de suas potencialidades terapêuticas.

Tais compostos são relacionados com 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). Segundo LANGE e colaboradores (1977) derivados da fenilsuccinimida metasubstituídas e derivados da *N* aminofenilsuccinimida demonstraram ter forte ação anticonvulsivante, em convulsões induzidas pelo pentileno-tetrazol e ainda, proteção contra o derrame cerebral induzido por estímulos elétricos. Essa atividade foi atribuída à presença do fragmento –CO-NR-CO-, comum também aos barbituratos e outros fármacos reconhecidamente anticonvulsivantes. Em estudos mais recentes, DIPARDO e colaboradores (2001) descobriram uma nova classe de compostos succinimídicos funcionalizados, com utilidade no tratamento de hiperplasia benigna de próstata.

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. Uma variação dessa metodologia inclui a reação, em duas etapas, com anidridos de ácidos carboxílicos 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.

Entretanto, a metodologia mais comum utilizada para a síntese de succinimidas consiste em partir de um composto maleimídico, utilizando-se um nucleófilo em

uma reação de adição à insaturação olefínica do anel imídico, sendo o benzeno o solvente apropriado e a mistura reacional aquecida por refluxo suave por 30 – 40 min (CECHINEL, 1995). BARN e MORPHY (1999) mostraram que também é possível obter succinimidas, maleimidas e ftalimidas utilizando-se a síntese em fase sólida assistida por microondas.

Embora vários métodos sintéticos sejam aplicáveis para a obtenção de imidas cíclicas, algumas subclasses, como as succinimidas e maleimidas, 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 seja quantitativo ou qualitativo 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 succinimidas utilizando-se planejamento fatorial.

2 METODOLOGIA

Sintetizou-se as succinimidas utilizando-se duas metodologias diferentes. Na primeira, dissolveu-se em um béquer 2g de anidrido succínio em 50ml de ácido acético. A mistura foi vertida em um balão e em seguida adicionou-se quantidade equimolar da amina. Utilizando-se uma chapa de aquecimento, manteve-se a mistura em banho Maria com água a 80°C por 40

minutos. Em seguida, a mistura foi colocada sobre água e gelo. O precipitado formado foi filtrado.

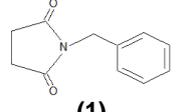
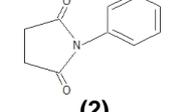
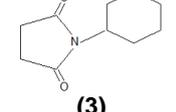
Na segunda, utilizou-se os reagentes em fase sólida sob aquecimento conforme BARN e MORPHY (1999). Adicionou-se em um balão de vidro, 2g de anidrido succínico e quantidade equimolar de amina. A mistura foi colocada em refluxo por 2 horas, utilizando banho de óleo a uma temperatura de 100°C. O composto formado foi removido do balão com o auxílio de um bastão de vidro.

A purificação ocorreu por meio de recristalização utilizando-se etanol ou acetona, dependendo do composto. A caracterização foi realizada por meio de análises de infravermelho e RMN.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

As estruturas dos compostos que se pretendia produzir são mostradas juntamente com os seus respectivos rendimentos na Tabela 1. Os dados de infravermelho são mostrados na Tabela 2 e 3.

Tabela 1 – Estruturas dos compostos e rendimento de reação

Produto esperado	Rendimento (%)	
	Banho Maria água	Refluxo em banho de óleo
 (1)	15,92 %	54,64 %
 (2)	45,17 %	71,57 %
 (3)	3,35 %	44,77 %

Sendo os produtos esperados: (1) n-benzilsuccinimida, (2) n-fenilsuccinimida e (3) n-ciclohexilsuccinimida.

Tabela 2: Assinalamento das frequências das bandas de infravermelho para os produtos obtidos pelo método 1.

Produto Esperado	Assinalamento (cm ⁻¹)
	Banho Maria com água
(1)	3032 e 3070: deformação axial de C-H; 1681: deformação axial de C=O; 1419: deformação axial de C-N. 792 e 824: deformação de C-H (aromático).
(2)	2939 e 3103: deformação axial de C-H; 1692: deformação axial de C=O; 1383: deformação axial de C-N. 763 e 817: deformação de C-H (aromático).
(3)	-

Tabela 3: Assinalamento das frequências das bandas de infravermelho para os produtos obtidos pelo método 2.

Produto Esperado	Assinalamento (cm ⁻¹)
	Refluxo em banho de óleo
(1)	3024 e 3064: deformação axial de C-H; 1634: deformação axial de C=O; 1330: deformação axial de C-N. 826: deformação de C-H (aromático)
(2)	2939 e 3103: deformação axial de C-H; 1692: deformação axial de C=O; 1383: deformação axial de C-N. 763 e 817: deformação de C-H (aromático).
(3)	2925 e 3078: deformação axial de C-H; 1686: deformação axial de C=O; 1375: deformação axial de C-N. 750 e 822: deformação de C-H (aromático).

A substância (1) preparada através do banho Maria com água apresentou sinais de RMN de ¹H nos seguintes deslocamentos químicos: um multipeto na região de 2,47 ppm para os hidrogênios do anel do sistema succinimídico; outro multipeto na região de 7,26 ppm para os hidrogênios aromáticos e um dubleto em 4,28 ppm para o hidrogênio metilênico. Os

deslocamentos químicos de ^{13}C foram: em 173,76 e 171,02 ppm para as carbonilas; 29,20 ppm para os CH_2 do anel do sistema succinímico; 42,10 ppm para o carbono metilênico; 139,54 ppm para o carbono quaternário; 126,61; 127,12 e 128,16 ppm para os demais carbonos aromáticos. Esses dados indicam que o composto esperado (*N*-benzilsuccinimida) foi obtido com sucesso.

A substância (**2**) preparada através do banho Maria com água apresentou sinais de RMN de ^1H nos seguintes deslocamentos químicos: Um multiplete na região de 7,40 ppm para os hidrogênios aromáticos e outro na região de 2,47 ppm para os hidrogênios do anel do sistema succinímico. Os deslocamentos químicos de ^{13}C foram: em 176,71 ppm para as duas carbonilas; 28,34 ppm para os CH_2 do anel do sistema succinímico; 132,66 ppm para o carbono quaternário; 126,95; 127,96 e 128,65 ppm para os demais carbonos aromáticos. Esses dados indicam que o composto esperado (*N*-fenilsuccinimida) foi obtido com sucesso.

A substância (**3**) preparada a partir do banho Maria com água apresentou sinais de RMN de ^1H nos seguintes deslocamentos químicos: um multiplete na região de 2,56 ppm para os hidrogênios do anel do sistema succinímico; um multiplete em 3,81 para o hidrogênio do carbono terciário do anel cicloexânico; outro multiplete em 1,20 e 2,01 ppm para os demais hidrogênios do ciclo. Os deslocamentos químicos de ^{13}C foram: em 177,66 ppm para as duas carbonilas; 27,71 ppm para os CH_2 do anel do sistema succinímico; 50,44 ppm para o carbono terciário do ciclo; 24,80; 25,35 e 28,31 ppm para os demais carbonos do ciclo. Esses dados indicam que o composto esperado (*N*-cicloexilsuccinimida) foi obtido com sucesso.

Não foi realizada a análise de infravermelho do composto 3 sintetizada por banho Maria pois o rendimento foi muito baixo e todo o composto produzido foi encaminhado para a análise de RMN. Não foram realizadas as análises de RMN dos compostos 1, 2 e 3

sintetizadas por refluxo em banho de óleo, pois durante esse semestre o equipamento de RMN do laboratório de RMN da UFF teve vários problemas de manutenção e as amostras enviadas não puderam ser analisadas.

Através dos dados da tabela 1, observou-se que o maior rendimento foi obtido pela a síntese da *N*-fenilsuccinimida (**2**) por refluxo em banho de óleo. Como não foi possível realizar a análise de RMN do produto obtido por essa metodologia, a sua identidade foi comprovada a partir da comparação dos espectros de infravermelho dos produtos obtidos pelos dois métodos, pela temperatura de fusão dos dois produtos e por seu comportamento de solubilidade frente a solventes como água, etanol e DMSO. Devido as similaridades apresentadas concluiu-se que o composto 2 sintetizado a partir do segundo método também era o produto esperado, ou seja, *N*-fenilsuccinimida.

Com a triagem inicial finalizada, e com os resultados obtidos, foi feita uma análise para seleção de uma succinimida e um dos dois métodos de síntese para que então se pudesse determinar as melhores condições de reação. Observou-se que a succinimida que apresentou maior rendimento foi a fenilsuccinimida utilizando o método segundo BARN e MORPHY (1999), com o rendimento de 71, 57 %, como expresso na tabela 1. Para se determinar as melhores condições de reação será feito um planejamento experimental com delineamento de composto central rotacional, utilizando três variáveis com três níveis diferentes.

4 ANEXOS

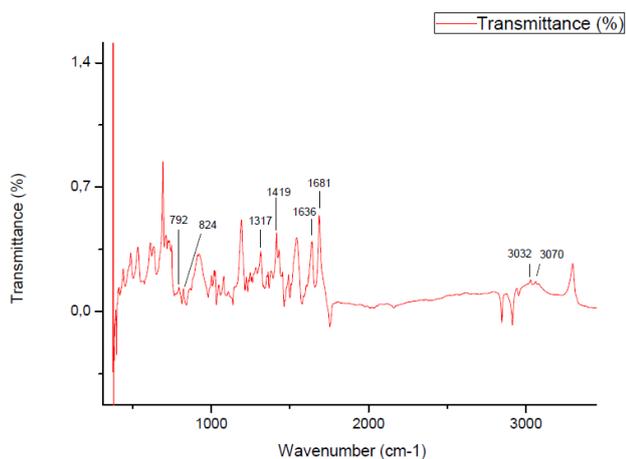


Gráfico 1: Espectros do infravermelho n-benzilsuccinimida – primeiro método

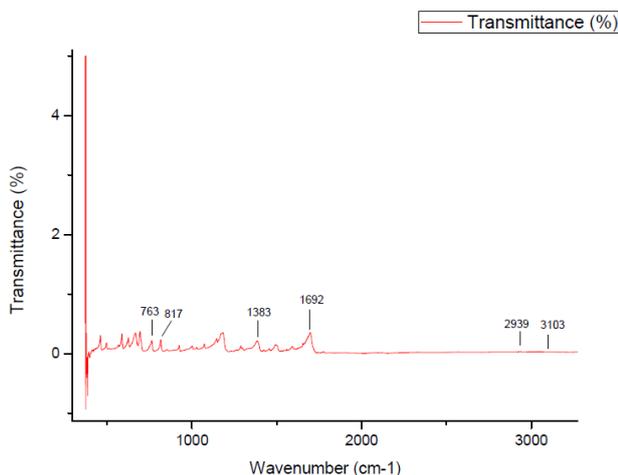


Gráfico 2: Espectros do infravermelho n-benzilsuccinimida – segundo método

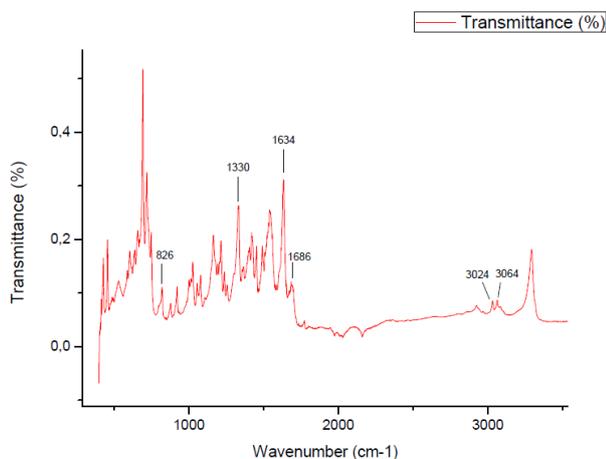


Gráfico 3: Espectros do infravermelho n-phenylsuccinimida – primeiro método

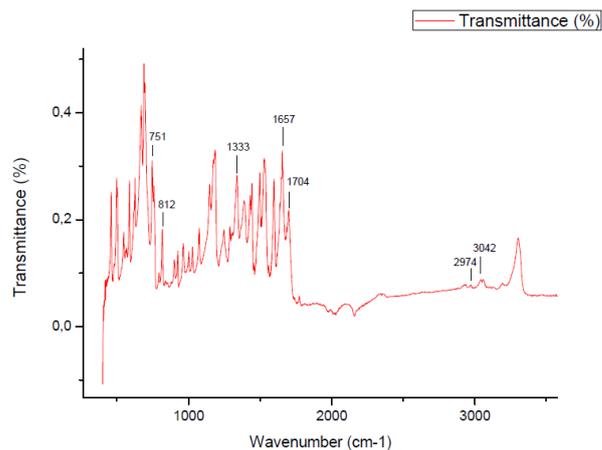


Gráfico 4: Espectros do infravermelho n-phenylsuccinimida – segundo método

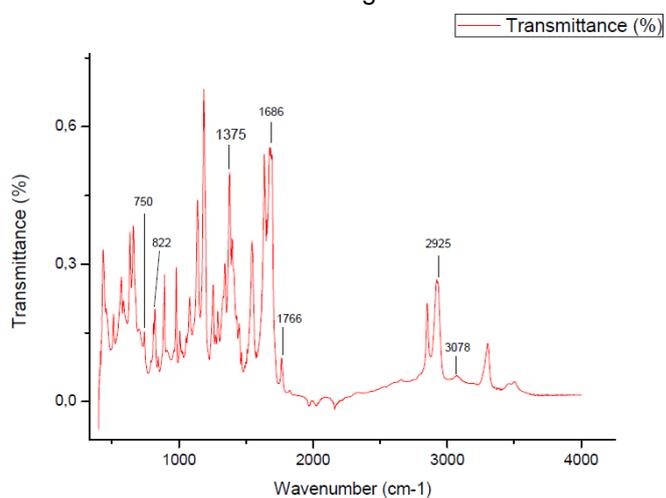


Gráfico 5: Espectros do infravermelho n-cyclohexylsuccinimida – segundo método

REFERÊNCIAS

- ANDRICOPULO, A. D.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. Síntese e atividade antibacteriana de imidas cíclicas: 3,4-dicloromaleimidias e 3-cloro-4-substituída-maleimidias. **Química Nova**, vol. 21 n. 5, p 573- 577, 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 e desenvolvimento na ciência e na indústria. 4ª Ed. Campinas: Editora Unicamp, 2010.
- CECHINEL-FILHO, V. **Obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de produtos naturais, correlação estrutura química - atividade biológica**. Tese de Doutorado em Química, Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis, 1995.
- CECHINEL FILHO, V.; QUEIROZ, E. F.; LIMA, E. O.; PINHEIRO, T. R.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Síntese de *N*-Alquilfenilmaleimidias e *N*-Alquilarilmaleimidias com atividade antifúngica. **Química Nova**, vol. 19, no. 6, p 590 – 593, 1996.
- 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.
- DIPARDO, R. M.; PATANE, M. A.; NEWTON, R. C.; PRICE, R.; BROTON, T. P.; CHANG, R. S. L.; RANSON, R. W.; DI SALVO, J.; FREIDINGER, R. M.; Cyclicimides as potent and selective alpha-1^a adrenergic receptor antagonists. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v.11, p.1959-1962, 2001.
- HARGREAVES, M. K.; PRITCHARD, J. G.; DAVE, H. R. Cyclic carboxylic monoimides, **Chemical Reviews**, vol.70, n.4, p.439-469, 1970.
- LANGE, J.; RUMP, S.; ILCZUK, I.; LAPSZEWICZ, J.; RABSZTYN, T.; WALCZYNA, K. Synthesis and properties of new cyclic derivatives of succinic acid with anticonvulsant activity. **Pharmazie**, v.32, n.2, p.579. 1977.