

## Síntese dos precursores do Diltiazem e do Cloranfenicol

Tatiana López Fernández<sup>1</sup> (IC), Andréa Luzia Ferreira de Souza<sup>1</sup> (PQ), Pedro Henrique Fregadolli<sup>2</sup> (PG) e Octavio Augusto Ceva Antunes<sup>1\*</sup> (PQ)

<sup>1</sup>Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro – Ilha do Fundão – Rio de Janeiro - RJ

<sup>2</sup>Departamento de Engenharia Química, Universidade Estadual de Maringá – Maringá - PR

\*e-mail: [Octavio@iq.ufri.br](mailto:Octavio@iq.ufri.br)

Palavras Chave: Diltiazem, Cloranfenicol, Darzens, Líquido iônico.

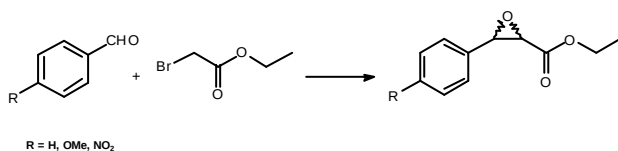
### Introdução

O Diltiazem é um bloqueador dos canais de cálcio que tem sido amplamente utilizado no tratamento de angina e hipertensão.<sup>1</sup> O Cloranfenicol é um antibiótico clinicamente utilizado em infecções graves<sup>2</sup>. A reação de Darzens fornece ésteres glicídicos ( $\alpha,\beta$  epoxiésteres) a partir da reação com  $\alpha$ -haloésteres, na presença de bases, sobre aldeídos ou cetonas.<sup>3</sup> Líquido iônico é um sal, geralmente, líquido a temperatura ambiente, que pode ser utilizado como solvente por ter diversas vantagens em relação aos solventes convencionais, pois não é volátil nem inflamável, possui estabilidade térmica, alta polaridade, além de poder ser reciclado e reutilizado.<sup>4</sup>

O presente trabalho visa a síntese de epóxidos em acetonitrila e líquidos iônicos, via reação de Darzens, para posterior resolução enzimática destes, por lipases, com a finalidade de obtermos os precursores do Diltiazem e do Cloranfenicol.

### Resultados e Discussão

Para a formação dos epóxidos desejados utilizamos anisaldeído e *p*-nitrobenzaldeído e  $\alpha$ -bromo-acetato de etila, KOH como base, [BMIM][BF<sub>4</sub>] ou [BMIM][PF<sub>6</sub>] como solvente, e TBAB (Brometo de tetrabutilamônio) como catalisador de transferência de fase quando o solvente usado foi acetonitrila<sup>5</sup>, esquema 1. O benzaldeído foi utilizado como padrão.



**Esquema 1.** Reação de Darzens entre aldeídos substituídos e haloésteres

Procedimento geral para a síntese dos epóxidos: Em um balão de 25 mL, contendo o solvente (3 mL), aldeído (3 mmol) e  $\alpha$ -bromo-acetato de etila (3,6 mmol) e KOH (3,6 mmol) à temperatura ambiente. A extração dos produtos foi realizada utilizando-se éter (3x10mL) e os produtos foram analisados por cromatografia gasosa e RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

**Tabela 1.** Reação de Darzens de aldeídos substituídos e haloéster em t. a.

| entrada | aldeído | solvente                 | T (h) | % (Conv.)* |
|---------|---------|--------------------------|-------|------------|
| 1       | 1a      | acetonitrila             | 96    | 33         |
| 2       | 1a      | [BMIM][BF <sub>4</sub> ] | 48    | 5          |
| 3       | 1a      | [BMIM][PF <sub>6</sub> ] | 48    | 23         |
| 4       | 1b      | acetonitrila             | 48    | 21         |
| 5       | 1b      | [BMIM][BF <sub>4</sub> ] | 48    | 6          |
| 6       | 1b      | [BMIM][PF <sub>6</sub> ] | 96    | 31         |
| 7       | 1c      | acetonitrila             | 48    | 50         |
| 8       | 1c      | [BMIM][BF <sub>4</sub> ] | 48    | 45         |
| 9       | 1c      | [BMIM][PF <sub>6</sub> ] | 48    | 75         |

\* determinada por cromatografia gasosa

Reações de Darzens entre benzaldeído (**1a**), utilizado como padrão, e  $\alpha$ -bromo-acetato de etila em acetonitrila e líquidos iônicos foram obtidos epóxidos com baixas conversões (5-33%) (entradas 1, 2 e 3). O mesmo aconteceu nas reações do anisaldeído (**1b**) e haloéster cujas conversões foram de 6-23%. Ao utilizarmos *p*-nitrobenzaldeído (**1c**) foram obtidas boas conversões de 45-75%. Devido a esses resultados, verificamos que grupos retiradores de elétrons (grupo NO<sub>2</sub>) facilitam a formação do produto, enquanto que grupos doadores (OMe) desativam o anel dificultando a formação dos epóxidos.

### Conclusões

Obtivemos os epóxidos desejados através das reações de Darzens em acetonitrila e líquido iônico, com baixas a boas conversões.

### Agradecimentos

Ao CNPq pelo suporte financeiro.

---

<sup>1</sup> Imashiro, R.; Kuroda, T.; *J. Org.Chem.* **2003**, 68, 974.

<sup>2</sup> Boruwa, J.; Borah, J. C. ; Gogoi, S.; Barua, N.C.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46(10), 1743.

<sup>3</sup> Pergola, R.D.; Di Battista, P.; *Synth.Comm.* **1984**, 14(2), 121.

<sup>4</sup> Welton, T.; *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2459.

<sup>5</sup> Wang, Z. T.; Xu, L.; Xin, C. e Wang, H.; *Helv.Chim. Acta*, **2004**, 87, 1958.