

Obtenção de benzal- e heteroftalidas por distintas metodologias.

Louise Domeneghini Chiaradia (PG)^{1*}, Esther Del Olmo Fernández (PQ)², Ricardo José Nunes (PQ)¹, Rosendo Augusto Yunes (PQ)¹, Arturo San Feliciano Martín (PQ)². <louisedc@gmail.com>

¹Depto de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Trindade, 88040-900, Florianópolis-SC, BRASIL. ²Depto de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, 37007, Salamanca, ESPAÑA.

Palavras Chave: ftalidas, síntese, heterociclos

Introdução

As benzalftalidas (ou 3-alquilidenoftalidas) são derivados estilbênicos que contêm um heterociclo oxigenado. Podem ser encontradas na natureza ou obtidas de forma sintética por diferentes métodos. Apresentam atividades biológicas diversas, como anti-histamínica¹, antibacteriana² e ansiolítica.³ Neste trabalho, apresentamos a síntese de ftalidas por quatro metodologias distintas, otimizando os processos descritos e avaliando o mais eficiente para obtenção destas estruturas.

Resultados e Discussão

A Tabela 1 apresenta as ftalidas obtidas pelos distintos métodos de reação adaptados, sendo:

Método I - Adaptação da síntese de Nokihara:⁴ condensação entre anidrido ftálico e ácidos fenilacéticos, em presença de acetato potássico e tolueno, sob agitação magnética e banho de silicone a 210-250 °C, em sistema fechado acoplado a Dean Stark. Os tempos das reações variaram de 9 a 95 horas, dependendo do ácido fenilacético utilizado.

Método II - Adaptação de Lacová e col.:⁵ condensação entre anidrido ftálico e ácidos fenilacéticos, por fusão em manta de aquecimento, posterior adição de acetato potássico e irradiação da mistura em microondas convencional a 350W (em balão de reação submerso em sílica e coberto por vidro-relógio). Os tempos de reação variaram de 1 a 12 min dependendo do ácido fenilacético utilizado.

Método III - Adaptação de Ploquin e col.:⁶ condensação entre anidrido ftálico e heterociclo nitrogenado com ao menos um grupo metil como substituinte, em balão de reação completamente fechado e banho de silicone a 140-150 °C (os tempos de reação variaram de 2 a 120 horas); posterior adição de solução saturada de NaHCO₃ e agitação magnética a t.a. por duas horas.

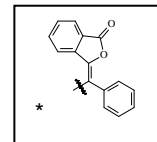
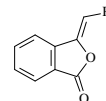
Método IV - Reação de Sonogashira, nas condições aplicadas por Kundu e col.:⁷ acoplamento entre ácido o-iodo-benzóico e 4-etilnitrobenzoato, através de dicloreto de *bis*-trifenilfosfina de paládio, Cul e trietilamina, em DMF, atmosfera de N₂ e banho de silicone a 65 °C, por 16 horas. Foi obtida a benzalftalida **B-380**, com 40% de rendimento.

Todos os produtos sólidos foram purificados por cristalização em MeOH/DCM, e os oleosos por cromatografia em coluna. As ftalidas foram caracterizadas por IV, EMS e RMN de ¹H e de ¹³C.

Analisando os resultados, verificamos que o Método III é o mais indicado para a obtenção de ftalidas que contêm um heterociclo nitrogenado. O Método II pode ser considerado o melhor para a síntese das demais ftalidas, por ser mais rápido e, em geral, mais eficiente.

Dentre os compostos sintetizados, **B-340** e **B-350dímero** são novas estruturas. **B-350** e **B-380** foram obtidos como mistura dos isômeros *Z* e *E*, e os demais somente na configuração *E*.

Tabela 1. Obtenção das ftalidas sintéticas.



	R	Rendimentos (%)		
		Mét. I	Mét. II	Mét. III
B-100	4-SCH ₃ -fenil	40	90	-
B-120	2-naftil	71	-	-
B-300	3-tiofeno	-	49	-
B-310	2-tiofeno	-	48	-
B-330	4-piridina	nr	nr	10
B-340	N-CH ₃ -3-indol	15	38	-
B-350	benzil	nr	8	-
B-350d	*	nr	8,5	-
B-380	4-CH ₃ -fenil	58	53	-
B-390	3-CH ₃ -2-piridina	-	-	13
B-450	2,5-pirazina	-	-	8

nr = não reage; - = não testado; B-350d = B-350dímero.

Conclusões

O Método II pode ser considerado o mais eficiente dentre os utilizados para as sínteses. Foram obtidas duas estruturas inéditas, **B-340** e **B-350dímero**. Esta série de ftalidas será submetida a testes para avaliação de sua atividade biológica.

Agradecimentos

Programa ALβAN bolsa n° E07D401988BR, MEC AGL2005-02168/GAN e FIS PI-060118 (Espanha).

¹ Matsuda, H.; *et al. Bioorg Med Chem*, **1999**, 7, 1445-1450.

² Heimbegner, J. L.; *et al. J Underg Chem Res*, **2004**, 3, 141-143.

³ Zamilpa, A.; *et al. Bioorg Med Chem Lett*, **2005**, 15, 3483-3486.

⁴ Noda, M.; *et al. J Org Chem*, **1994**, 59, 7968.

⁵ Lacová, M.; *et al. Tetrahedron*, **1996**, 52, 14995-15006.

⁶ Ploquin, J.; *et al. J Heteroc Chem*, **1980**, 17, 961-973.

⁷ Kundu, N. G.; *et al. J Chem Soc, Perkin Trans I*, **1998**, 561-568.