Estudos de cloração da cinchonina com ácido tricloroisocianúrico

Douglas Klem P. Amaral (IC)*, Bárbara V. Silva (PQ), Angelo C. Pinto (PQ).

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, CT, Bloco A, 21941-909 Rio de Janeiro - RJ, Brasil * *klemdoug@yahoo.com.br*

Palavras Chave: *alcaloide, ácido tricloroisocianúrico, cinchonina.*

Introdução

Alcaloides são compostos orgânicos nitrogenados encontrados em muitas angiospermas e apresentam funções diversificadas no organismo vegetal.

Alcaloides cinchona, como a quinina, a quinidina, a cinchonidina e a cinchonina, são metabólitos secundários de plantas da família Rubiaceae.[1]

Esta classe de substâncias possui atividade biológica, como antimalarial e antiarrítmica, além de serem largamente aplicadas como catalisadores quirais. Alguns exemplos são o emprego de derivados de cinchonina como catalisadores em reações de Michael e cicloesterficação assimétrica.[2,3,4]

Existem diversos relatos na literatura de cloração de compostos orgânicos utilizando ácido tricloroisocianúrico (ATCI), incluindo reações de cloração alílica, cloração de anel aromático e hipohalogenação. Este agente de halogenação tem a vantagem de ser de baixo custo e de fácil manipulação.[5,6]

Este trabalho tem como objetivo o estudo de reações de cloração do alcaloide cinchonina, empregando ácido tricloroisocianúrico.

Resultados e Discussão

Inicialmente foi feita uma suspensão do ATCI em ácido acético. Em seguida, o alcaloide cinchonina (**1**) foi lentamente adicionado à suspensão, formando uma solução límpida.

A evolução da reação foi acompanhada por CCD e, após 1 hora, foi observado o consumo total do material de partida. O meio de reação foi levado até pH 14 e o produto formado foi filtrado à vácuo. A análise do produto foi feita por cromatografia gasosa acoplada à espectroscopia de massas.

O cromatograma mostrou que houve formação de três produtos, cujos espectros de massas sugerem a obtenção de dois isômeros, resultante da cloração alílica da cinchonina (**2** e **3**), e da 4-carboxaldeído-quinolina (**4**) (Figuras 1 e 2).

A mesma reação foi feita substituindo o ácido acético pelo ácido sulfúrico, levando à formação de 5 produtos isômeros com íon molecular de *m/z* 328, seguido do íon de *m/z* 293, resultante da perda de um átomo de cloro. Este resultado mostra que, em ácido sulfúrico, também ocorreu a monocloração da cinchonina.

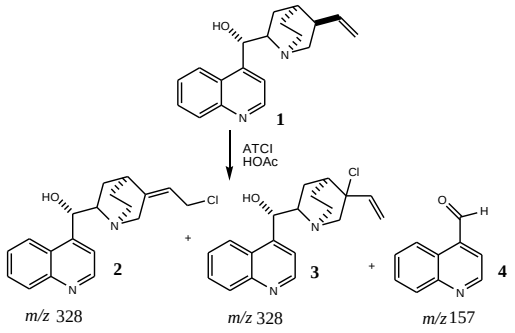

Figura 1. Reação de cloração da cinchonina com ATCI.

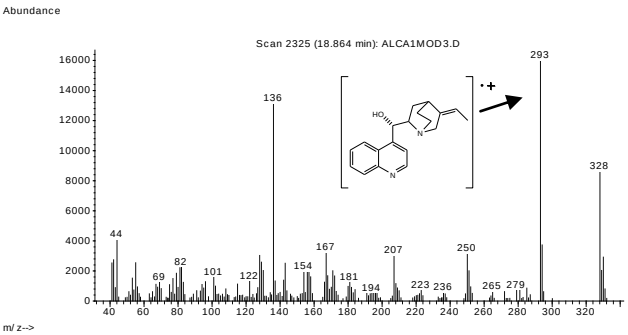

Figura 2. Espectro de massas do produto monoclorado.

Conclusões

A reação em ácido acético promoveu a cloração alílica da cinchonina. A reação em ácido sulfúrico é menos seletiva, no entanto, também foi observado apenas a monocloração. A perda de um átomo de cloro, observada no espectro de massas, indica que não houve cloração do anel aromático. Como os compostos orgânicos clorados são encontrados em diversas classes de moléculas bioativas, incluindo os alcaloides, estudos que visam a cloração destas substâncias, de maneira eficiente e com reagentes atóxicos, são de grande interesse sintético e medicinal.

Agradecimentos

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

---

[1] Maehara, S., et al. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1073; [2] Wesche, D. L. et al.. *J. Trop. Med. Hyg.* **1990**, *93*, 153; [3] Gu, Q. et al. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5192; [4] Asano, K. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16711; [5] Tilstam, U. et al. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 384.; [6] Silva, B. et al. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 257.