



SÍNTESE DA FENIL CARBOIDRAZONATIOAMIDA DERIVADA DA VANILINA VIA DIFERENTES ROTAS SINTÉTICAS

Fernanda Caroline de Freitas (PIBIC/CNPq/UEM), Narcimário Pereira Coelho, Cleverton de Souza Fernandes (PG), Ernani Abicht Basso (Orientador); eabasso@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá/Departamento de Química, PR.

Ciências Exatas e da Terra–Química

Palavras-chave: Carboidrazonatioamida, Síntese, Vanilina

Resumo:

A incorporação de núcleos sintéticos à grupamentos naturais tem como objetivo a potencialização de atividades biológicas, bem como a minimização de efeitos colaterais. Com esta finalidade, este trabalho teve como finalidade obter uma carboidrazonatioamida (grupo sintético) derivada da vanilina (composto natural) através de duas metodologias distintas, obtendo três compostos inéditos que foram caracterizados por análises de RMN de ^1H e ^{13}C . Através dos resultados foi possível verificar que a síntese dos intermediários e da fenil carboidrazonatioamida derivada da vanilina é viável, com bons rendimentos e de fácil purificação. Contudo, somente uma rota levou ao composto de interesse, sendo o rendimento global da reação de 77% para sua síntese.

Introdução

A química medicinal, através dos planejamentos e modificações moleculares, tem contribuído significativamente na busca de fármacos mais eficazes e seguros, que causem menores efeitos colaterais, proporcionando assim menor rejeição e maior sucesso nos tratamentos. A incorporação de núcleos sintéticos a grupamentos naturais são bastante promissores neste aspecto. (KAJIMURA, K.; 2002, p. 140)

Dentre os grupos sintéticos conhecidos na literatura, um núcleo bioativo pouco estudado são as carboidrazinatioamidas. Compostos com esta estrutura têm apresentado os mais variados tipos de atividades biológicas, tais como antitumoral, antiinflamatório e antifúngico. (KURZER, F. J, 1970, p.1813)

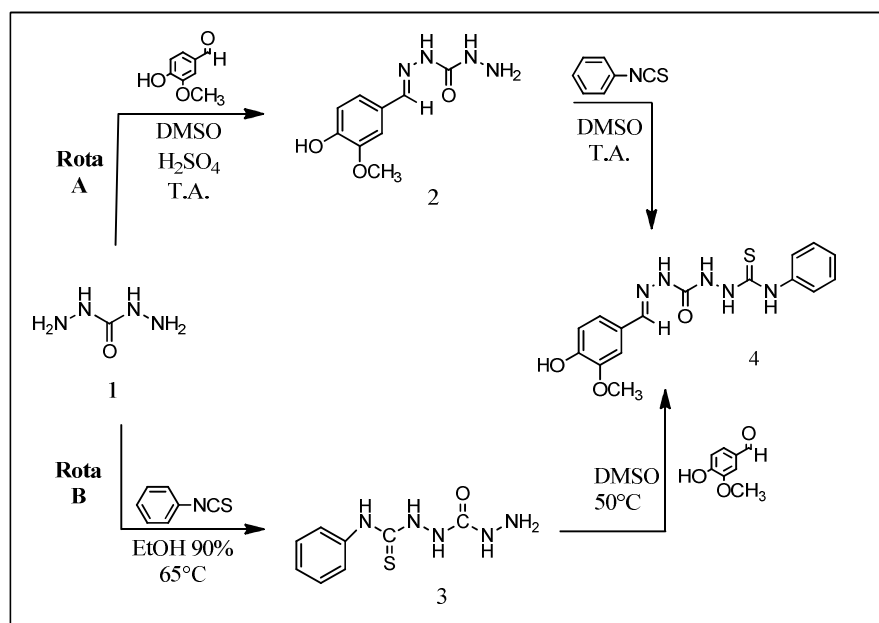
A vanilina (4-hidróxi-3-metoxibenzaldeído), composto natural extraído primeiramente da vagem de uma orquídea tropical, a *Vanilla planifolia*. É um dos compostos aromáticos mais apreciados no mundo e seu uso pode auxiliar na prevenção de doenças, além de contribuir com sua atividade antimutagênico, antioxidante e antimicrobiano. (DAUGSCH, A.; 2005, p.642)



De posse dessas informações, este trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar a fenil carboidrazinatioamida derivada da vanilina, bem como seus intermediários, avaliando duas metodologias sintéticas distintas utilizando os mesmos reagentes.

Materiais e métodos (ALQUINO, T.M; 2005, p.1030; BRADLEY, K.A.; 20014, p.363)

Para a síntese da fenil carboidrazinatioamida derivada da vanilina (**4**), foram planejadas duas rotas sintéticas distintas em duas etapas, conforme Esquema 1. Em ambos os casos, o reagente de partida utilizado foi a carbodiidrazida (**1**). Na rota A, reagiu-se **1** com a vanilina produzindo o intermediário **2**, seguida da reação com isotiocianato de fenila produzindo **4**. Na rota B, os reagentes foram utilizados em ordem inversa, produzindo inicialmente o intermediário **3** antes da reação com a vanilina para obtenção de **4**. Tanto os compostos **2**, **3** e **4** são compostos inéditos que foram elucidados utilizando análises de RMN de ^1H e ^{13}C realizadas em $\text{DMSO}-d_6$. As reações foram acompanhadas por CCDA, utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1 como eluente, e iodo ressublimado como revelador.

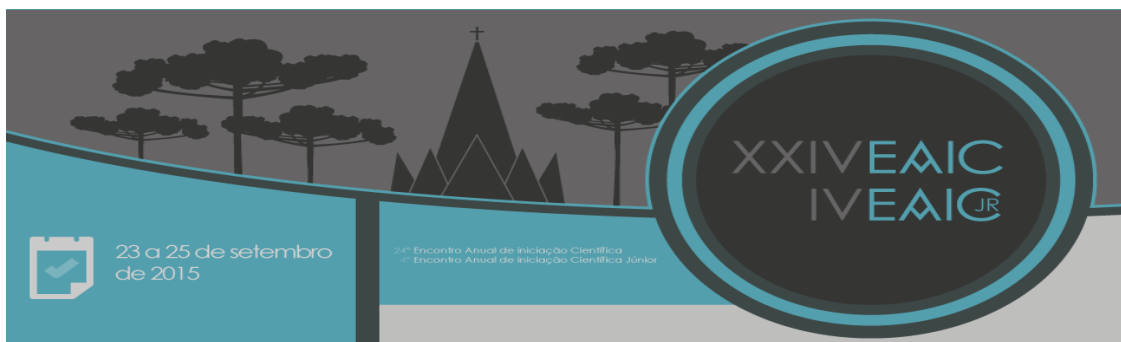


Esquema 1: Proposta sintética para obtenção **4**.

Síntese dos intermediários

Rota A – Etapa 1: Obtenção do composto 2.

Em um balão de fundo redondo de 50mL, equipado com agitador magnético, dissolveu-se 495mg (5,5 mmol) de **1** em 8,0mL de dimetilsulfóxido (DMSO). Após 5 minutos de agitação, adicionou-se 1,26g (8,3 mmol) de Vanilina acrescida de quantidades catalíticas de ácido sulfúrico. A solução foi deixada



em agitação por 18h. Encerrada a reação, precipitou-se o produto formado com 25,0mL de água destilada gelada, mantendo-se a agitação por 30 minutos. O precipitado foi filtrado e lavado com água destilada gelada obtendo-se o composto **2**.

*Rota A – Etapa 2: Síntese de **4** utilizando o intermediário **2**.*

Em um balão de fundo redondo de 50,0mL, equipado com agitador magnético, foram solubilizados 202mg (0,9mmol) de **2** e 122mg (0,9mmol) de fenil isotiocianato em 5,0 mL de DMSO. A mistura foi aquecida a 65°C durante 4h. Encerrada a reação, removeu-se o aquecimento e precipitou-se o produto formado com 25,0mL de água destilada gelada, mantendo-se a agitação por 30 minutos. O precipitado foi filtrado e lavado com água destilada gelada. O produto desta reação foi obtido na forma de um sólido branco.

*Rota B – Etapa 1: Obtenção do composto **3**.*

Em um balão de fundo redondo de 50,0mL, equipado com agitador magnético, foi adicionado 750mg (8,33mmol) de carbodiidrazida a 5,0 mL de uma solução de etanol 90%. Em seguida acrescentou-se 500mg (3,7mmol) de fenil isotiocianato a mistura, sendo esta aquecida a temperatura de refluxo durante 1h. Removeu-se em seguida o aquecimento, deixando-se que a temperatura atingisse a temperatura ambiente. O sólido formado foi filtrado e lavado com etanol gelado para obtenção de **3**.

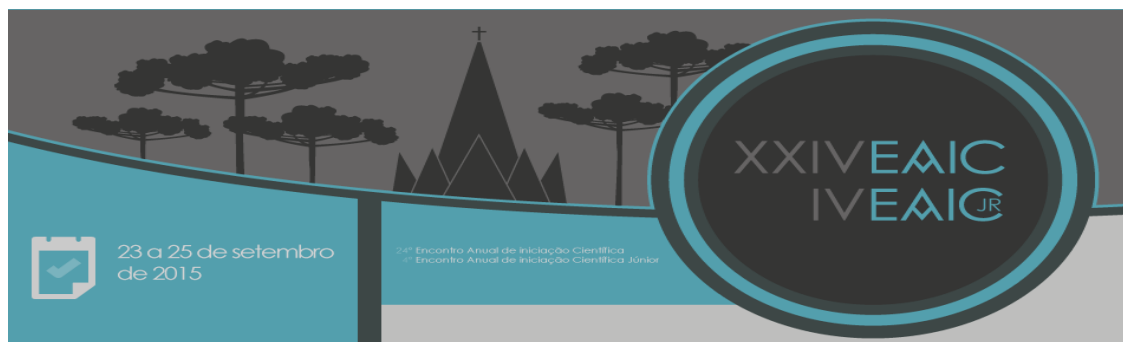
*Rota B – Etapa 2: Síntese de **4** utilizando o intermediário **3**.*

Em um balão de fundo redondo de 50mL, equipado com agitador magnético, foi adicionado 300mg (1,33mmol) de **3** a 4,0mL de DMSO. Após solubilização, adicionou-se 243mg (1,6mmol) de vanilina e elevou-se a temperatura reacional a 50°C por 5h. O produto foi precipitado adição de 25,0mL de água destilada gelada, mantendo-se a agitação por 30 minutos. O sólido formado foi filtrado e lavado com água destilada gelada.

Resultados e Discussão

Os produtos obtidos em ambas as rotas foram analisados por meio de técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C . Na rota A, inicialmente foi obtido o intermediário **2** na forma de um sólido branco e amorfo, com ponto de fusão determinado na faixa de 224,4 a 225,7°C. A elucidação estrutural confirmou a síntese do composto, sendo principalmente observado no espectro RMN de ^{13}C o sinal do carbono imínico ($\text{C}=\text{N}$) em $\delta_c 143,4$ e do carbono carbonílico em $\delta_c 152,2$. O rendimento obtido foi de 82% sem necessidade de purificação. A segunda etapa rota A foi realizada utilizando as condições descritas anteriormente. O sólido obtido da reação foi analisado por RMN de ^1H e ^{13}C . Foi obtido uma mistura complexa de difícil interpretação e purificação, inviabilizando tal metodologia para síntese de **4**.

Para a rota B, o intermediário **3** foi inicialmente preparado através da metodologia descrita na primeira etapa. A síntese forneceu um sólido branco



e amorfo, com ponto de fusão determinado na faixa de 192,8 a 195,1°C. A análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C confirmaram a obtenção do composto sem necessidade de purificação. Foram observados principalmente o sinal do carbono carbonílico em δ_c 159,5 e do tiocarbonílico (C=S) em δ_c 181,4. O rendimento reacional obtido foi de 88%. Na segunda da rota B, o intermediário **3** foi submetido a incorporação do isotiocianato de fenila. O produto obtido foi um sólido branco e amorfo. Através das análises dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foi possível elucidar a estrutura do composto confirmando a síntese do composto **4**, com elevada pureza e com rendimento de 89%. Os sinais característicos para a elucidação deste composto foram o sinal do carbono imínico em δ_c 143,4 do carbono carbonílico em δ_c 155,1 e do carbono tiocarbonílico em δ_c 181,4. O composto obtido apresentou ponto de fusão determinado na faixa de 182,2 a 184,2°C. Através desta rota, o rendimento global obtido foi de 77%, indicando que a metodologia para síntese deste composto é eficiente.

Os resultados obtidos das diferentes rotas mostraram que a síntese dos intermediários **2** e **3** são viáveis, sendo os compostos obtidos sem necessidade de purificação. Contudo, para a síntese de **4**, somente a rota B, que utiliza de **3**, mostrou-se aplicável, visto que a metodologia permite a obtenção do composto **4** com elevada pureza, de forma simples e com elevados rendimentos.

Conclusões

Através dos resultados obtidos neste trabalho, pode-se concluir que os compostos inéditos **2** e **3** foram sintetizados com bons rendimentos e caracterizados com sucesso através das análises de RMN ^1H e ^{13}C . Para o composto **4** pode-se concluir que sua elucidação foi realizada com sucesso, empregando as técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C e que sua síntese pode ser obtida com melhores resultados utilizando o intermediário **3** (Rota B) ao invés de **2** (Rota A), visto que a primeira apresentou um rendimento global de 77%.

Agradecimentos

UEM, CNPq, Capes, Fundação Araucária.

Referências

- ALQUINO, T.M.; ALVEZ, A.J.; FARIA, A.R.; GÓES, A.J.S.; LIMA, J.G.; TENÓRIO, R.P. Tiossemicarbazonas: Métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Quím. Nova**, Recife, Pernambuco, 2005, v.28, n6, p.1030.
- BRADLEY, K.A.; CHAMBERLAIN, B.T.; GILLESPIE, E.J.; HO, C.C.; JUNG, M.E.; Structure-Activity Relationship of Semicarbazone EGA Furnishes Photoaffinity Inhibitors of Anthrax Toxin Cellular Entry. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, Los Angeles, Califórnia, Estados Unidos, 2014, v.5, p.363.
- DAUGSCH, A.; PASTORE, G. Obtenção de Vanilina: oportunidade biotecnológica. **Quím. Nova**, Campinas, São Paulo, 2005, v.28, n4, p.642.
- KAJIMURA, K.; SAKAGAMI, Y. Bactericidal activities of disinfectants against vancomycin-resistant enterococci. **Jornal Hospital Infection**, Osaka, Japão, 2002, v. 50, p. 140.
- KURZER, F. J. Hetocyclic compounds from urea derivatives. Part. XIX. Adducts from diaminoguanidines and aroyl isothiocyanates and their cyclisation. **J. Chem. Soc. (C)**, Londres, Inglaterra 1970, p. 1813.