

Síntese de líquidos iônicos com caráter básico e aplicação em reações de deuteração de aminoácidos



Karoline Belomo (IC), Francisco P. dos Santos (Prof.)

Instituto de Química - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Avenida Bento Gonçalves, 9500, Agronomia – Porto Alegre 91501-970 – RS, Brasil

Introdução

A ciência atual está cada vez mais voltada às pesquisas aplicadas, especialmente na área biológica, ambiental e de novos materiais.¹ Substâncias deuterasdas têm atraído grande interesse dentro da comunidade farmacêutica na produção de medicamentos “pesados”, que possuem a troca de ligações C-H por C-D, criando medicamentos com perfis fisiológicos alterados. Tais alterações têm gerado consequências farmacológicas positivas no perfil metabólico, na toxicidade e na eficácia dos mesmos.²

Atualmente, a maior parte da produção de compostos deuterasdos é feita através de catalisadores metálicos, que encarecem o custo da síntese.³ Sendo assim, o uso de tecnologias mais baratas, como líquidos iônicos (LIs), seria uma alternativa viável para este problema.⁴⁻⁶ Sabendo disso, o trabalho objetiva a síntese de sais de 1-*n*-butil-2,3-dimetilimidazólios (BMMI) com ânions capazes de atuar como bases neutras para a aplicação como catalisadores em reações de deuteração de aminoácidos.

Experimental

Os líquidos iônicos foram sintetizados de acordo com a literatura.⁶ Todos os LIs com ânions básicos foram sintetizados por coluna trocadora de íons a partir dos precursor BMMI-Cl. A resina de troca aniônica (Amberlite IRA-400) foi previamente preparada com uma solução de NaOH (1 mol·L⁻¹) e o processo monitorado pela variação de pH, até atingir pH 14. Em seguida, a coluna foi lavada com água até atingir o pH 10. Então soluções aquosas (0,1 mol·L⁻¹) do BMMI-Cl foram preparadas e passadas através da coluna, efetuando-se assim a troca dos ânions halogeneto por ânions hidroxila. Às soluções aquosas obtidas foram adicionados os ácidos correspondentes aos ânions. As soluções aquosas foram agitadas e concentradas no evaporador rotatório e os LIs BMMI-X (X= Prolinato [Pro], Imidazolato [Im]) foram secos sob pressão reduzida, agitação e aquecimento.

Para as reações de deuteração, foram pesados 0,4 mmol de LI e 0,4 mmol do aminoácido correspondente em um balão. Foi adicionado 0,8 mL de solvente deuterasdo e a reação foi agitada por 36-72 h em uma temperatura de 25-150 °C. A solução resultante foi analisada por RMN de ¹H e ²H para determinar a porcentagem de deuteração da posição C2-CH₃ do LI e do Cα do aminoácido.

Resultados e Discussões

Testes iniciais da deuteração de aminoácidos foram realizados utilizando glicina e glutamina como substrato e BMMI-X como catalisador.

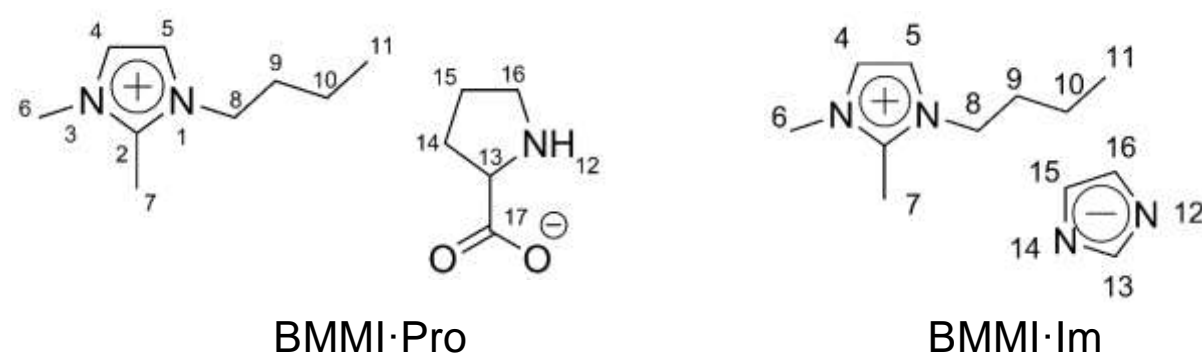


Figura 1. Estrutura dos LIs utilizados (BMMI-Im e BMMI-Pro).

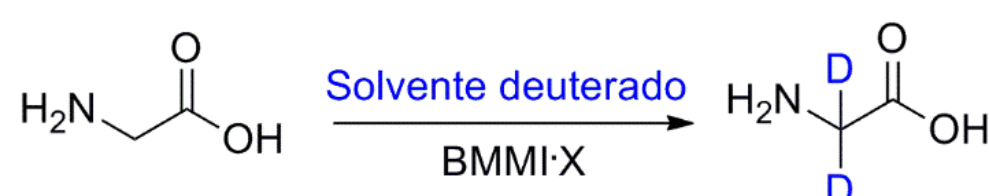


Figura 2. Reação de deuteração da glicina.

Referências

- Atzrodt, J.; Derdau, V.; Fey, T.; Zimmermann, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (41), 7744-7765.
- Sanderson, K. M., *Nature* **2009**, *458*, 269.
- Klei, S. R.; Golden, J. T.; Tilley, T. D.; Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (10), 2092-2093.

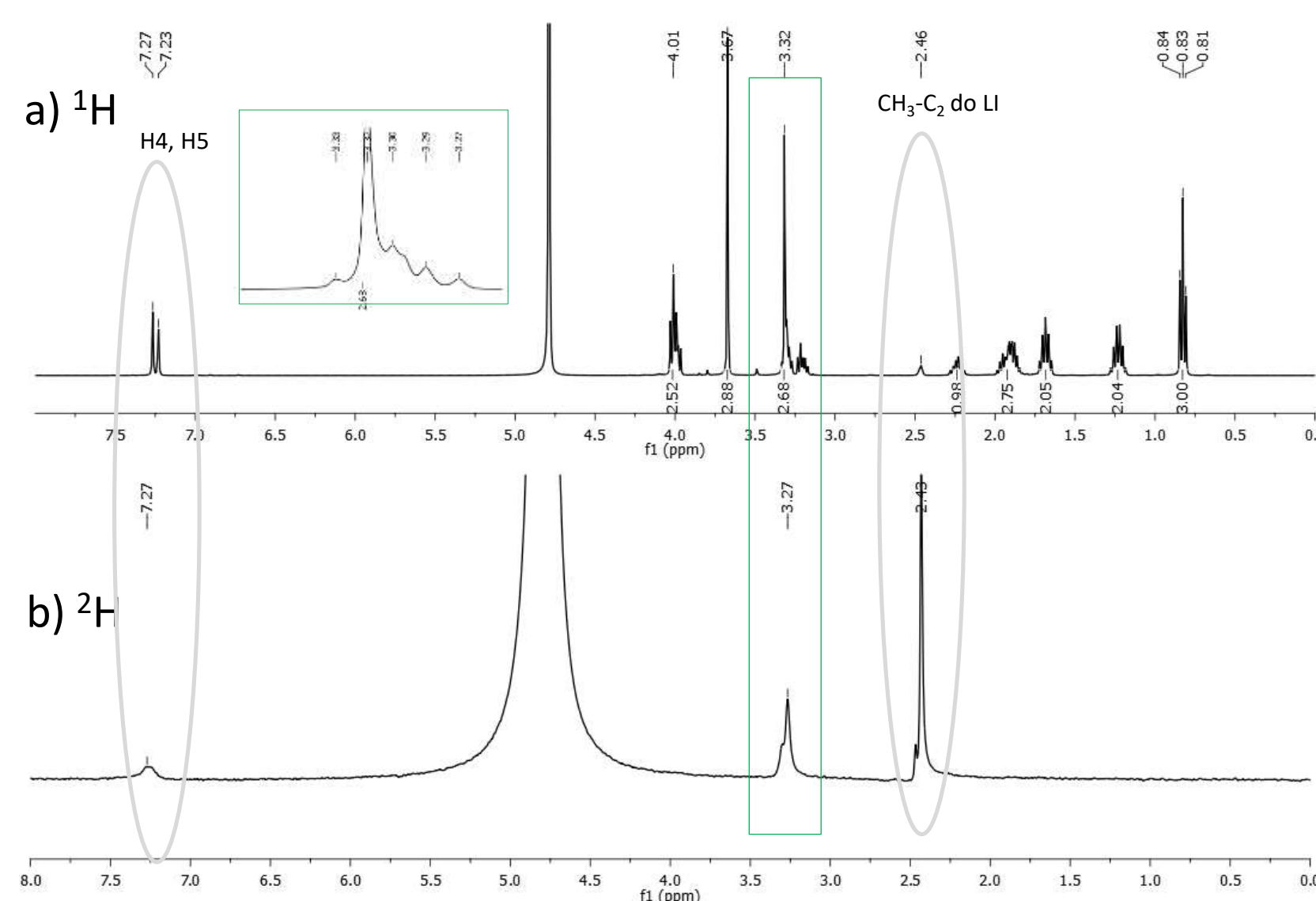


Figura 3. Espectro de RMN de ¹H (a) e ²H (b) da reação do BMMI-Pro com Glicina em D₂O.

Entrada	LI	Aminoácido	Temperatura (°C)	Solvente Deuterasdo	Tempo (h)	% D[a] (LI/aminoácido)
1	BMMI-Pro	Glicina	25	CDCl ₃	48	0/0
2	BMMI-Pro	Glicina	70	CDCl ₃	48	>5/0
3	BMMI-Pro	Glicina	150	DMSO- <i>d</i> ₆	48	13/0
4	BMMI-Pro	Glutamina	150	DMSO- <i>d</i> ₆	48	12/0
5	BMMI-Pro	Glicina	150	DMSO- <i>d</i> ₆	24/24 [b]	23/0
6	BMMI-Pro	Glicina[c]	150	DMSO	48 [e]	73/26
7	BMMI-Pro	Glicina	100	D ₂ O	36	26/0
8	BMMI-Pro	Glicina	100	D ₂ O	24/36[b,d]	89/11
9	BMMI-Pro	Leucina	100	D ₂ O	24/36[b,d]	90/0
10	BMMI-Im	Glicina	70	D ₂ O	72	93/18
11	BMMI-Im	Glutamina	70	D ₂ O	72	93/0

[a] Determinado por RMN de ¹H. [b] Reação feita em 2 etapas: i) LI + Solvente (24 h), ii) aminoácido foi adicionado. [c] Adição de K₂CO₃. [d] Degradou após reagir por mais tempo. [e] Parcialmente degradado.

Tabela 1. Reações de otimização da deuteração de aminoácidos usando Lis.

Foi possível observar que a reação realizada em duas etapas pode favorecer a deuteração da posição C2-CH₃ e conseqüentemente melhorar a porcentagem de deuteração aminoácido em alguns casos. As reações são favorecidas com o aumento da temperatura, no entanto um tempo longo de reação pode causar a degradação dos reagentes. A adição de K₂CO₃ se mostrou favorável, no entanto teste com menores temperaturas devem ser realizados.

- Zanatta, M.; Girard, A.-L.; Marin, G.; Ebeling, G.; dos Santos, F. P.; Valsecchi, C.; Stassen, H.; Livotto, P. R.; Lewis, W.; Dupont, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (27), 18297-18304.
- Zanatta, M.; Girard, A.-L.; Simon, N. M.; Ebeling, G.; Stassen, H. K.; Livotto, P. R.; dos Santos, F. P.; Dupont, J., *T. Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (47), 12817-12821.
- Zanatta, M.; dos Santos, F. P.; Biehle, C.; Marin, G.; Ebeling, G.; Netz, P. A.; Dupont, J., *J. Org. Chem.*, **2017**, *82* (5), 2622- 2629.