

## SÍNTESE DE DERIVADOS DE METFORMINA VIA MICRO-ONDAS DOMÉSTICO

Henrique Teza Bernardo,<sup>1</sup> Adinan Moraes Hendler,<sup>1</sup> Marcos Marques da Silva de Paula,<sup>1,2</sup> Patrícia de Aguiar Amaral<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Universidade do Extremo Sul Catarinense

<sup>2</sup> Laboratório de Síntese de Complexo Multifuncionais – Lasicom

<sup>3</sup> Laboratório de Plantas Medicinais – Laplam

<sup>1</sup>henrique.teza@yahoo.com.br

**Palavras-Chave:** *Microondas, Síntese, Diabetes, Metformina.*

### INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da indústria farmacêutica ocorre paralelamente ao progresso da medicina. Nas últimas décadas, a pesquisa médica, química, biológica e farmacológica tem sido de tal maneira realçada que este período, mais do que qualquer outra época da história, é conhecido pelo advento de medicamentos novos e mais eficientes. Dos laboratórios às mãos dos médicos, estes frutos da investigação científica têm a finalidade de melhorar a saúde da população. Contudo, a fabricação dessas drogas só se tornou possível graças a uma atividade industrial em que os químicos, farmacêuticos e engenheiros químicos especializados são constantemente desafiados a descobrir mais e melhores medicamentos para o benefício da humanidade.

Sínteses empregando métodos tradicionais de aquecimento, como banhos de óleo, areia e mantas de aquecimento, além de lentos, levam à formação de aquecimento localizado em pontos distintos do meio reacional, podendo causar a degradação ou até mesmo a formação de produtos indesejáveis.

O uso de forno micro-ondas (MO) revolucionou a síntese orgânica. Reações podem ser realizadas em tempos inferiores aos empregados nos métodos térmicos clássicos. Com isso, a técnica rapidamente ganhou aceitação como uma ferramenta valiosa para acelerar a descoberta de drogas em processos de desenvolvimento. A energia das micro-ondas, em contraste aos métodos tradicionais, é introduzida remotamente e passa através das paredes do reator, levando diretamente ao aquecimento do meio reacional. As unidades de aquecimento por micro-ondas dielétrico direcionam as reações químicas, aproveitando a capacidade de alguns líquidos e sólidos de transformar a radiação eletromagnética em calor. Temperaturas uniformes em toda extensão da reação reduzem a formação de produtos laterais e eventuais degradações.

Dentre as doenças que mais estimulam a busca de novos medicamentos encontra-se o diabetes. Ela é uma das dez principais causas de morte nos países ocidentais e, apesar da intensa busca por novas formas terapêuticas, ainda não foi possível controlar de fato suas consequências letais. O DM tipo II (DM2) representa cerca de 90% da população diabética. Nesse tipo de diabetes, o pâncreas ainda mantém alguma capacidade de produção e secreção de insulina. A hiperglicemia de jejum nos pacientes com DM2 pode ser controlada em alguns casos pela dieta alimentar. Contudo, outros pacientes necessitam do uso de insulina suplementar ou de agentes hipoglicemiantes orais.

Dentro da classe dos agentes hipoglicemiantes orais, encontra-se o cloridrato de metformina, medicamento mais usado no Brasil e nos Estados Unidos (onde foram prescritos quase 35 milhões de vezes em 2006 como genérico). Único medicamento pertencente à classe das biguanidas, é um agente anti-hiperglicêmico oral utilizado

no tratamento do DM2. Este, por sua vez, diminui a produção de glicose hepática e absorção intestinal de glicose, aumentando a sensibilidade periférica à insulina e utilização celular de glicose. A ação periférica do cloridrato de metformina sobre a resistência à insulina está associada com possível ação pós-receptora, independentemente da melhora na ligação da insulina com receptores insulínicos. Pode ser utilizada como monoterapia ou como adjuvante da dieta ou de uma sulfonilureia para reduzir os níveis de glicemia. Melhora a tolerância à glicose ao reduzir tanto a glicose basal quanto a glicose pós-prandial. A biodisponibilidade oral em jejum é de 50% a 60%, e a presença de alimento diminui a extensão de sua absorção. O cloridrato de metformina não produz hipoglicemia em pacientes não diabéticos, uma vez que não estimula a secreção de insulina (exceto em situações especiais) e não provoca hiperinsulinemia.

Os efeitos adversos mais frequentes do cloridrato de metformina são os gastrointestinais (cerca de 10% a 30% dos pacientes), como náuseas, diarreia, desconforto abdominal, gosto metálico e anorexia, o último sendo desejável em regimes de emagrecimento. Raramente, há diminuição da absorção da vitamina B12 e ácido fólico, levando a alterações hematológicas. A acidose láctica é a complicação mais grave, letal em mais de 50% dos casos. Sua ocorrência é extremamente rara, podendo ser prevenida com o uso de doses adequadas de metformina, sendo a observação criteriosa das contraindicações citadas anteriormente.

A busca por novos medicamentos para tratamento do diabetes aliada ao aprimoramento de rotas sintéticas com maior rendimento e em menor tempo tem estimulado diversos grupos de pesquisa. Neste estudo foram empregados dois métodos distintos para a síntese de cloridrato de N,N - Dietilbiguanida (etformina), substância análoga ao cloridrato de metformina, via aquecimento convencional e por radiação micro-ondas. Os produtos foram cromatografados e caracterizados por métodos espectroscópicos.

### METODOLOGIA

O cloridrato de dietilamina foi preparado pela passagem de um fluxo de gás clorídrico seco em dietilamina, dissolvida em éter de petróleo seco previamente. O gás clorídrico foi gerado pela reação entre ácido sulfúrico e cloreto de sódio e posteriormente passado em coluna de ácido sulfúrico. Toda a síntese foi efetuada em sistema fechado para evitar umidade e o sistema purgado com argônio durante 20 minutos antes do início da reação. O produto coletado foi filtrado e lavado cinco vezes com cerca de 20 ml de éter de petróleo a pressão reduzida e em atmosfera protetora de ar e seco a 60°C em estufa a vácuo.

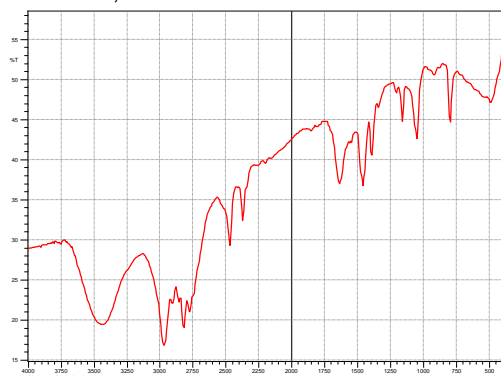
Cloridrato de N,N-dietilbiguanida por aquecimento convencional: em tubos capilares fundiram-se misturas equimolares<sup>1</sup> de cloridrato de dietilamina e dicianidamida

em diferentes tempos e temperaturas. Os produtos foram solubilizados em etanol e caracterizados por cromatografia de camada delgada (CCD), espectros de infravermelho (FT-IR) e ultravioleta na região do visível (UV-vis). Cloridrato de N,N-dietilbiguanida em forno micro-ondas convencional: em tubos capilares e/ou balão fundiram-se misturas equimolares de cloridrato de dietilamina e dicianidamida. Analogamente às sínteses por aquecimento convencional, empregaram-se diferentes tempos e potências. A caracterização espectroscópica dos produtos e intermediário foi efetuada por espectroscopia eletrônica e vibracional, por CCD que também foi empregada para monitorar as reações. As placas de CCD foram reveladas na presença de luz UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$  e  $365 \text{ nm}$ ) e em câmara de iodo.<sup>2</sup>

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A rota sintética empregada permitiu a obtenção do cloridrato de dietilamina com rendimento de 76%. O intervalo do ponto de fusão, situado entre  $226^\circ\text{C}$  e  $228^\circ\text{C}$  foi muito próximo ao descrito na literatura, cujo valor está entre  $227^\circ\text{C}$  e  $230^\circ\text{C}$ . Seu aspecto branco ficou bem definido, assim como sua grande capacidade higroscópica, o que dificultou muito sua obtenção. Foram necessários diversos cuidados na etapa de síntese, e especialmente em relação aos procedimentos empregados na secagem dos solventes e vidrarias. Na forma de hidrocloreto, a dietilamina é altamente higroscópica e, por isso, mínimas quantidades de água no meio reacional podem resultar na protonação do grupamento amina presente na dietilamina. O espectro vibracional do cloridrato de dietilamina sintetizado em nosso laboratório é compatível ao da literatura, não apresentando variações significativas. As principais bandas ativas no FT-IR, características do cloridrato de dietilamina encontradas no espectro foram: IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2970 e 2854 (estiramento de  $\text{CH}_3$ ), 1458 e 1388 (dobramento de  $\text{CH}_2$ ), 794 (dobramento de amina fora do plano). Verificou-se ainda a presença de uma banda larga na faixa de  $3400 \text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento  $\nu\text{-OH}$  ligado a H. Certamente, houve absorção de água durante transporte, manuseio e registro do espectro à amostra (Figura 1).<sup>3</sup>

**Figura 1** – Espectro de infravermelho do cloridrato de dietilamina, feita em  $\text{KBr cm}^{-1}$ .



Cloridrato de N,N-dietilbiguanida por aquecimento convencional: Misturas equimolares de cloridrato de dietilamina e cianoguanidina foram postas em tubos capilares e, em seguida, mantidas por diferentes tempos em duas temperaturas médias distintas, ou seja,  $110^\circ\text{C}$  e  $130^\circ\text{C}$ . Essas temperaturas foram estabelecidas a partir da temperatura de fusão inicial, que ocorreu entre  $90^\circ\text{C}$  e

$93^\circ\text{C}$ . Os tempos pré-determinados foram de 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após iniciada a fusão. Num teste preliminar, submeteu-se uma amostra à temperatura de  $150^\circ\text{C}$  durante 5 min, sem qualquer indício de degradação das substâncias.

As análises de CCD foram efetuadas simultaneamente às sínteses. Os produtos foram solubilizados em etanol absoluto para a aplicação dos spots na placa cromatográfica. A fase móvel utilizada foi o próprio solvente, ou seja, etanol. Juntamente às análises cromatográficas dos produtos, foram analisados os respectivos reagentes de partida. Em comparação a N,N-dietilbiguanida, utilizou-se uma amostra padrão de cloridrato de metformina. Tempos de reação de 90 e 120 minutos à temperatura média de  $130^\circ\text{C}$  apresentaram melhores resoluções nos respectivos cromatogramas. A revelação em UV permitiu identificar a presença de diferentes componentes no meio reacional. A N,N-dietilbiguanida, provável produto de reação, apresenta fator de retenção ( $R_f$  0,75) maior que o do cloridrato de metformina ( $R_f$  0,49) quando etanol é usado como eluente. Usando metanol como eluente, verifica-se que o cloridrato de metformina com ( $R_f$  0,91) teve uma migração maior em relação a N,N-dietilbiguanida ( $R_f$  0,59). Isso pode ser explicado em função da maior polaridade do metanol comparado ao etanol. A detecção da formação de produto(s) torna-se cada vez mais difícil à medida que o tempo de reação diminui.

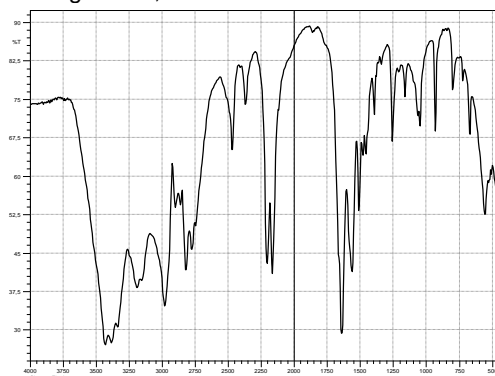
O espectro de UV-vis apresenta absorções intensas na região entre 200 e 250 nm, características de transições  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Estudos envolvendo o efeito do pH nas bandas de UV-vis estão em curso.

Cloridrato de N,N-dietilbiguanida em forno micro-ondas convencional: foram pesados de modo equimolar o cloridrato de dietilamina e cianoguanidina e solubilizado em etanol para realização da síntese via MO modificado para sistema de refluxo. A mesma massa foi pesada para a síntese em microescala (via capilar) utilizando um MO não modificado, sendo que a mistura não foi solubilizada em etanol.

A determinação das potências dos MO objetivou a padronização e monitoramento das sínteses. Testes feitos nos diversos níveis buscaram sempre um melhor aquecimento. Determinou-se assim as potências de 500 W (Nível 10) no MO modificado, e de 500 W (Nível 8) no MO não modificado. Para tempo de 5 minutos após fusão, verificou-se a melhor resolução das placas de CCD.

Na Figura 2, observa-se o espectro de infravermelho da síntese proposta (N,N-dietilbiguanida). Com ele é possível avaliar a formação do produto proposto, além de restos de reagentes que não reagiram.

**Figura 2** – Espectro de infravermelho da N,N-dietilbiguanida, feita em  $\text{KBr cm}^{-1}$ .



## CONCLUSÃO

Neste estudo demonstramos que irradiação micro-ondas pode ser uma alternativa para rotas sintéticas de novos fármacos que envolvam compostos orgânicos e/ou solventes polares. Também propomos o uso de capilares para reação por aquecimento convencional e especialmente em forno micro-ondas doméstico sem necessidade de qualquer adaptação. Não encontramos nenhum relato na literatura que descreva síntese em pequena escala usando esta metodologia. Foi possível detectar a formação de N,N-dietilbiguanida em todos os métodos sintéticos empregados.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos colaboradores Unesc e CNPq pelo apoio financeiro, e a todas as pessoas que apoiaram e colaboraram para a realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

SHAPIRO, S. L.; PARRINO, V. A.; FREEDMAN, L. J. AM. **Chem. Soc.**, 1959, 81, 3728.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of Laboratory Chemicals** - 5th ed. 2003, 18-20.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN J. R. Introdução à espectroscopia. **Gengage learning**. 4 ed. 2010, cap. 2.