

USO DO GLICEROL NA REAÇÃO DE ADIÇÃO DE ÍONS CALCOGENOLATOS A N-ALQUILCITRONELILIMINAS E NA SÍNTESE DE DERIVADOS PIRAZOLÍNICOS

RODRIGUES, Mariele Borkowski (IC)¹; BORGES, Rodrigo (IC)²; JACOB, Raquel Guimarães (PG)³

^{1,2,3}Universidade Federal de Pelotas, LASOL-CCQFA, RS, Brasil. mariele.b.rodrigues@gmail.com

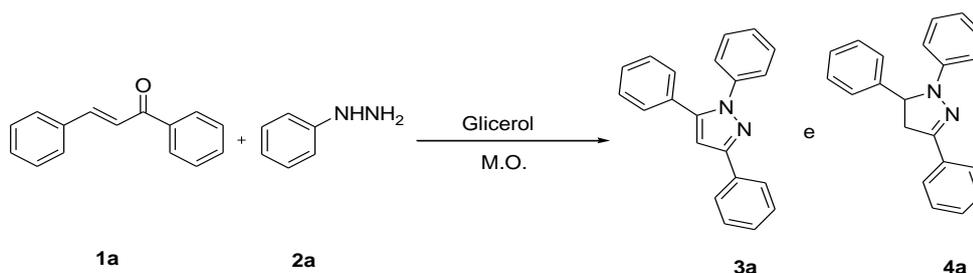
1 INTRODUÇÃO

A busca por recursos que façam da química uma ciência mais sustentável, visando reduzir ou em muitos casos eliminar o uso de reagentes e de solventes tóxicos tem sido o foco de nossos estudos. A utilização de glicerol como solvente e catalisador em reações, é uma alternativa quimicamente verde que visa um melhor aproveitamento dos resíduos gerados pela indústria, uma vez que a glicerina é um subproduto gerado na fabricação de biodiesel, o qual é um combustível verde e também renovável.¹ A economia global mantém-se em crescimento e a demanda por energia limpa e recursos renováveis encontra-se em contínuo aumento.²

Em resultados já obtidos pelo nosso grupo de pesquisa, observou-se a formação de citroneliliminas através de uma metodologia geral, a partir da condensação do citronelal com aminas em meio livre de solvente. No entanto, ao adicionar um ácido de Lewis no meio, verifica-se a ciclização intramolecular estereosseletiva das *N*-alquilcitroneliliminas levando à obtenção de aminas cíclicas. O objetivo inicial deste trabalho foi estudar a adição de íons calcogenolatos às *N*-alquilcitroneliliminas, entretanto observou-se em todas as condições estudadas a ciclização das citroneliliminas, levando a formação de aminas cíclicas sem a introdução de compostos organocalcogênicos.

Também foi realizado em paralelo, seguindo na linha de metodologias quimicamente mais limpas e aceitáveis, reações para a obtenção de estruturas heterocíclicas contendo núcleos pirazolínicos, utilizando o glicerol como solvente reciclável. Este tipo de estrutura a exemplo da dipirona, que é um dos derivados pirazolínicos extensamente estudados atualmente, confere a molécula as seguintes atividades: antipirética, analgésica e antiinflamatória.

O mecanismo de ação proposto para os compostos pirazolínicos é a inibição da síntese de prostaglandinas, tanto central quanto periféricamente.³ A reação geral de obtenção dos compostos pirazolídínicos é descrita no Esquema 1.



Esquema 1

2 METODOLOGIA

Para os estudos das reações com irradiação de micro-ondas, foi utilizado um forno de microondas científico CEM - Reator Discover. Inicialmente, para o preparo dos derivados pirazolínicos utilizou-se um frasco específico do aparelho de micro-ondas científico onde foram adicionados 0,104 g (0,5 mmol) da benzalacetofenona, 0,065 g (0,6 mmol) de fenilhidrazina e 0,5 mL do glicerol. Em seguida, foi tampado o frasco reacional e acoplado ao forno de micro-ondas para dar início à reação. Em seguida o frasco foi tampado e o mesmo foi devidamente acoplado ao micro-ondas para dar início à reação. Usou-se a temperatura de 90 °C primeiramente por 20 minutos, em uma segunda tentativa por 30 minutos. O produto em ambas as reações foi extraído com acetato de etila, lavado com água destilada e seco com o agente secante Sulfato de Magnésio ($MgSO_4$) e depois o solvente foi evaporado.

Tentou-se também realizar a mesma reação, desta vez com uma temperatura maior 120 °C a 30 minutos. O produto foi extraído com acetato de etila, lavado com água destilada e seco com o agente secante Sulfato de Magnésio ($MgSO_4$) e depois evaporado. Essa metodologia foi repetida usando menores tempos reacionais. Foram testados tempos de 2, 4, 6, 8 e 10 minutos, sendo o melhor resultado obtido com 10 minutos a 120 °C por 30 minutos. A reação também foi testada aumentando a quantidade de glicerol de 0,5 mL para 1 mL. E ainda foi testado o aumento da temperatura de 120 °C para 200 °C.

Outro teste realizado foi feito utilizando 0,104 g (0,5 mmol) da Benzalacetofenona, 0,108 g (1 mmol) de fenilhidrazina e 0,5 mL do glicerol a 120 °C. Este teste foi repetido usando-se uma quantidade catalítica 0,069 g (0,5 mmol) de Carbonato de Potássio (K_2CO_3) e também usando 0,028 g (0,5 mmol) de Hidróxido de Sódio (KOH) este último adicionado e posto sob agitação com a mistura após ser realizada a reação com o excesso de fenilhidrazina. Os compostos foram analisados por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e identificados utilizando o aparelho de CG-MS.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No estudo da síntese dos derivados pirazolínicos, primeiramente foi realizada a otimização da reação utilizando 90 °C de temperatura em um tempo de reação de 20 minutos sob irradiação de micro-ondas, onde se verificou, através de análise por Cromatografia em Camada Delgada (CCD), uma mancha diferente quando comparada com os materiais de partida, mas observou-se também que estes não haviam sido totalmente consumidos.

Assim, resolveu-se aumentar o tempo reacional para 30 minutos e o rendimento calculado da reação sem promover a purificação foi de 70%. De modo a melhorar o rendimento da reação aumentou-se a temperatura para 120 °C, usando o mesmo período reacional e o rendimento do produto obtido foi de 127% antes da purificação em coluna cromatográfica, e de 90% após realizar este procedimento. Após este resultado, diminuiu-se o tempo reacional para 10 minutos, obteve-se um rendimento bruto de 102% calculado antes de purificar o produto em coluna cromatográfica, pós-coluna o produto foi obtido em 86% de rendimento. Para reduzir o período reacional variou-se o tempo em 2, 4, 6, e 8 minutos, quando então se verificou um maior consumo dos materiais de partida, entretanto em 10 minutos de reação o consumo dos reagentes foi maior como verificado por análise em CG-MS.

Dessa forma, procedeu-se a reação num período de 10 minutos, utilizando excesso de fenilhidrazina, uma vez que metodologias anteriores utilizavam o dobro da quantidade de benzalacetofenona, e conforme os dados verificados por cromatografia gasosa acoplado com espectroscopia de massas (CG-MS), houve uma maior conversão para o produto pirazolínico **3a** em relação ao outro produto **4a**.

Também variou-se a quantidade de solvente a ser utilizado, aumentando a quantidade de 0,5 mL para 1 mL de glicerol. Entretanto, como a conversão para o produto pirazolínico **3a** foi menor em relação ao produto **4a**, resolveu-se utilizar uma base fraca no meio reacional. Usou-se então, 1 mmol de carbonato de potássio (K₂CO₃), de modo que esta base promovesse a retirada do hidrogênio do carbono 4 do heterociclo nitrogenado para gerar a conversão ao produto **3a**, entretanto como foi verificado por CG-MS não houve diferença de conversão para nenhum dos produtos.

Tabela 1: Otimização das reações para obtenção dos derivados pirazolínicos

Linha	Temperatura (°C)	Tempo (min.)	Rendimento (%)
1	90	20	-
2	90	30	70
3	120	30	127(90) ^a
4	120	10	102(86) ^a
5	120	8	86
6 ^b	120	10	131
7 ^c	120	10	119
8	200	15	138
9 ^d	120	10	106

^a Rendimentos dos produtos isolados pós-coluna cromatográfica.

^b Reação com excesso de fenilhidrazina.

^c Usando 1 mL de glicerol.

^d Utilizando K₂CO₃

Avaliou-se também a influência de uma base mais forte, sendo utilizado hidróxido de potássio (KOH) para melhorar a seletividade da reação, a fim de promover a abstração do hidrogênio da estrutura **4a** e assim restaurar a aromaticidade, o que aumentaria a seletividade da reação para o produto **3a**, no entanto não foram observadas mudanças significativas nas conversões dos produtos.

Outros testes estão sendo realizados para aumentar a relação do composto **3a** em relação ao **4a**, utilizando reagentes que promovem a oxidação de Swern, diclorocetona (COCl₂), dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano (CHCl₂) e

trietilamina (Et_3N), uma vez que estes oxidam álcoois a aldeídos ou cetonas e poderiam fornecer a retirada de um hidrogênio do carbono 4 ou 5 do composto **4a** para levar a formação em maior proporção do composto pirazolínico **3a**.

4 CONCLUSÃO

No decorrer deste estudo, não foi possível realizar a adição de íons calcogenolatos a *N*-alquilcitronelilimas. Embora os resultados não tenham sido como esperávamos para a obtenção de um produto de adição nucleofílica ou então da *ene*-ciclização, foi possível verificar o que realmente ocorria na reação.

Mesmo não sendo alcançado o objetivo principal, foi possível realizar em paralelo a síntese de compostos pirazolínicos a partir de uma metodologia mais limpa, utilizando condições e solvente ambientalmente mais aceitáveis.

Estudos complementares estão sendo realizados visando melhorar a seletividade da reação, utilizando metodologias e condições já descritas em outras reações. Deste modo, pretendemos também promover a inserção de átomos de calcogênios nestes compostos, assim como estudar as suas potenciais atividades biológicas.

Como vantagem adicional, as metodologias realizadas estão de acordo com os princípios da química verde, na busca e obtenção de métodos mais simples e limpos, com menores impactos ambientais.

5 REFERÊNCIAS

1 GONZÁLEZ-PAJUELO, Maria; MEYNIAL-SALLES, Isabelle; MENDES, Filipa; SOUCAILLE, Philippe; VASCONCELOS, Isabel. Microbial Conversion of Glycerol to 1,3 -Propanediol: Physiological Comparison of a Natural Producer, *Clostridium butyricum* VPI 3266, and an Engineered Strain, *Clostridium acetobutylicum* DG1(pSPD5). **Applied and Environmental Microbiology**. v. 72 n. p. 196-101, 2006.

2 BILGEN, Semih; KELES, Sunduz; KAYGUSUS, Abdal; SARI, Azad; KAYGUSUS, Kamil. Uma Exposição de Bioenergia e seu Potencial e Utilização. **Comentários de Energia Renovável e Sustentável**, 2006.

3 SAUZEM, Patrícia Dutra. **Derivados Pirazolínicos inéditos causam antinocicepção em camundongos no teste da formalina**. Tese de mestrado – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 29 julho de 2004.