

ESTUDO DA ADIÇÃO DE ÍONS CALCÓGENOLATOS ÀS *N*-ALQUILCITRONELILIMINAS

RODRIGUES, Mariele Borkowski¹; JACOB, Raquel Guimarães²

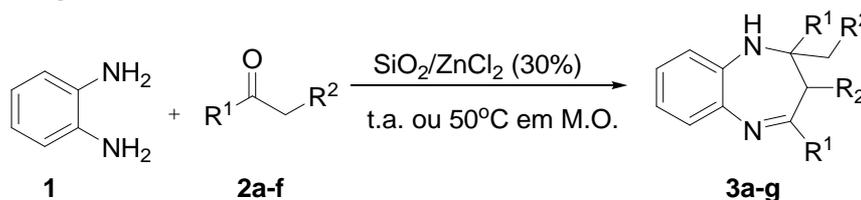
^{1,2} Universidade Federal de Pelotas, LASOL.CCQFA mariele.b.rodrigues@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

Encontrar recursos que tornem a química uma ciência mais “limpa” usando matéria prima de fonte renovável e minimizando ou até eliminando o uso de solventes e reagentes tóxicos tem sido o foco de nossos estudos. Uma fonte promissora e, principalmente renovável são os óleos essenciais. O *R*-citronelal é encontrado no óleo essencial de citronela (*Cymbopogus nardus* Randle), e pode ser utilizado na obtenção de citroneliliminas, que devido às suas características estruturais são capazes de sofrer diversas reações, levando a compostos quirais de importância tanto biológica quanto sintética.¹ 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 amina em meio livre de solvente. No entanto, ao adicionar-se 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 era estudar a adição de íons calcogenolatos às *N*-Alquilcitroneliliminas, entretanto, o que se observou em todas as condições estudadas, foi a ciclização das citroneliliminas, levando a formação de aminas cíclicas sem a introdução de compostos organocalcogênicos.

Seguindo a linha de nosso grupo de pesquisa, paralelamente, foi realizado o estudo da síntese verde de 1,5 benzodiazepínicos. Destaca-se que o uso destes compostos recentemente foi estendido a doenças como câncer, infecção viral e problemas cardiovasculares.² A reação geral de obtenção dos compostos 1,5 benzodiazepínicos é descrita no Esquema 1.

Esquema 1:



2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

Para os estudos das reações com irradiação de micro-ondas foi utilizado um forno de micro-ondas científico CEM - Reator Discover. Onde as reações foram feitas utilizando o tubo de ensaio específico do aparelho de micro-ondas e, para o devido fechamento e agitação do sistema, foram utilizados, respectivamente, a tampa e o agitador magnético do mesmo aparelho.

Para o preparo dos produtos 1,5 benzodiazepínicos foi utilizado um vial de vidro de 20 mL onde foram colocados a cetona (2,5 mmol; 0,145g), o *o*-fenilenodiamino (1 mmol; 0,108g) e variaram-se os catalisadores SiO_2 , $\text{SiO}_2/\text{FeCl}_3$

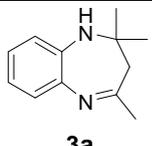
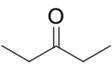
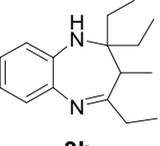
(25%), SiO₂/AlCl₃ (25%), SiO₂/ZnCl₂ (25%), SiO₂/ZnCl₂ (30%), SiO₂/ZnCl₂ (10%), SiO₂/ZnCl₂ (25%) de modo a estabelecer as melhores condições reacionais. Variou-se a temperatura de temperatura ambiente a 50° C e também a quantidade de catalisador de 1 a 2 mmols. Acompanhou-se as reações por Cromatografia em Camada Delgada e, após o término das reações, estas foram extraídas com acetato de etila e posteriormente rotaevaporadas. Os produtos foram purificados em coluna de sílicagel. Procedeu-se da mesma forma para as reações realizadas no micro-ondas científico. O processo de acompanhamento, extração e purificação dos produtos também foi realizado de maneira semelhante ao das reações descritas utilizando aquecimento convencional.

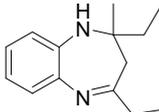
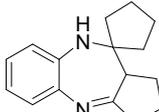
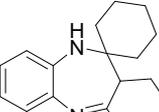
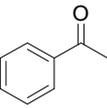
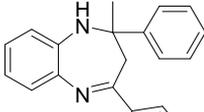
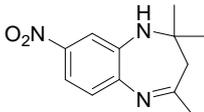
Após o término da reação realizada entre o *o*-fenilenodiamino **1** e a dimetilcetona **2a**, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e o catalisador foi recuperado por filtração. Com o mesmo papel-filtro, este catalisador sólido foi seco em estufa a 50° C por 30 (trinta) minutos. Depois usou-se a temperatura de 100° C por 30 (trinta) minutos adicionais e em seguida a 150° C por 2 (duas) horas. Depois disso o catalisador (SiO₂/ZnCl₂ (30%)) foi resfriado em dessecador e reutilizado para experimentos subsequentes com condições de reação semelhantes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No estudo da síntese dos 1,5 benzodiazepínicos, primeiramente variaram-se os catalisadores onde foi possível verificar que o melhor resultado obtido foi usando SiO₂/ZnCl₂ (30%), que apresentou 91% de rendimento do produto correspondente. Quando a relação ZnCl₂ foi reduzida de 30 para 10% ou a temperatura de reação foi aumentada para 50° C, houve uma diminuição no rendimento. Assim, o Método A foi otimizado como sendo a reação de *o*-fenilenodiamino **1** (1,0 mmol) com a 2-dimetilcetona **2a** (2,5 mmol), usando SiO₂/ZnCl₂ (30%) (0,06 g) a temperatura ambiente durante 20 minutos. O método B foi caracterizado como a reação realizada utilizando o micro-ondas científico numa temperatura de 50° C e por 1,0 minuto de reação uma vez que esta apresentou o melhor resultado, dando 89% de rendimento do produto isolado. Observa-se que o melhor resultado foi observado na Entrada 1, pois tanto no método A como no B o produto foi obtido com ótimo rendimento e em um tempo curto. A reação padrão está representada no Esquema 1 e os resultados obtidos estão expressos na Tabela 1.

Tabela 1: Reação de *o*-fenilenodiamino com cetonas usando SiO₂/ZnCl₂ para a obtenção de 1,5 benzodiazepínicos.

Entrada	Cetona	Método	Tempo (min.)	Produto	Rendimento(%)
1		A	20		91
2	2a	B	1.0	3a	89
3		A	40		80
4	2b	B	2.0	3b	94

5		A	30		93
6	2c	B	1.5	3c	91
9		A	40		85
10	2d	B	3.0	3d	93
11		A	40		90
12	2e	B	3.0	3e	96
13		A	30		97
14	2f	B	5.0	3f	95
15		A	300		90
16	2a	B	10.0	3g	96

Ao variar as cetonas os rendimentos permaneceram muito bons em ambas as metodologias. Com cetonas simétricas e também assimétricas, verificou-se que os produtos nos dois métodos mantiveram excelentes rendimentos, que é também o caso das cetonas cíclicas, tais como a ciclopentanona **2d** na qual os rendimentos foram igualmente bons. Um estudo de reutilização do catalisador foi realizado, através do Método B, após a conclusão da condensação da dimetilcetona **2a** com *o*-fenilenodiamino **1**. O produto da reação foi obtido com 89%, 88%, 88%, 85% e até 79% de rendimento após sucessivos ciclos. Assim verifica-se uma reciclagem do catalisador sem perda significativa de sua atividade.

4 CONCLUSÃO

Foi possível realizar um estudo da adição de íons calcogenolatos a *N*-Alquilcitroneliliminas, embora os resultados não tenham sido como esperávamos, em paralelo, realizou-se um trabalho de Síntese verde de 1-*H*-1,5-Benzodiazepinas derivadas usando SiO₂/ZnCl₂ o qual foi publicado na revista Heteroatom Chemistry, neste ano.³ Pretende-se seguir na linha do grupo de pesquisa, com os princípios da química verde, buscando sempre a obtenção de novos compostos de uma forma limpa e renovável.

5 REFERÊNCIAS

1- LENARDÃO Eder. J.; BOTTESELLE, Giancarlo V.; AZAMBUJA, Francisco de.; PERIN, Gelson; JACOB, Raquel. G. Citronellal as the key compound in organic synthesis. *Tetrahedron*, Elsevier, v. 63, 6671-6712, 2007.

2- BRACCIO, Di M.; GROSSI, G.; ROMA, G.; VARGIU, L.; MURA, M.; MARONGIU, M. 1,5-Benzodiazepines. Part XII. Synthesis and biological evaluation of tricyclic and tetracyclic 1,5-benzodiazepine derivatives as nevirapine analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **Elsevier v. 36 (11-12):935-49**, 2001.

3- JACOB Raquel Guimarães ; RADATZ Cátia Schwartz ; RODRIGUES Mariele Borkowski ; ALVES Diego ; PERIN Gelson ; LENARDÃO Eder. J.; SAVEGNAGO Lucielli. Synthesis of 1-H-1,5-Benzodiazepines Derivatives using SiO₂/ZnCl₂. **Heteroatom Chemistry** v. 00, p. 1-6, 2011.