

SÍNTESE DE ORGANOSSELENOPROPANODIOIS A PARTIR DO CARBONATO DERIVADO DO GLICEROL

RAFAELA BONINI DA SILVA¹; LIANE KROLOW SOARES²; GELSON PERIN³

¹ Universidade Federal de Pelotas – rafa.bonini@hotmail.com

² Universidade Federal de Pelotas - lianekrolowsoares@yahoo.com.br

³ Universidade Federal de Pelotas – gelsonperin@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Em decorrência de inúmeras aplicações reportadas na literatura para os compostos organocalcogênios, especialmente aqueles contendo os átomos de enxofre, selênio e telúrio, há um crescente número de trabalhos desenvolvidos para a síntese de novos compostos pertencentes a essa classe. O emprego de compostos organocalcogênios permeia diferentes e importantes áreas, tais como, materiais, farmacológica e em síntese orgânica (DEVILANOVA et al., 2007). Assim, a química orgânica sintética se apresenta como uma possibilidade para a obtenção de novos compostos e, por consequência, viabiliza a aplicação desses organocalcogênios. Além disto, a farmacologia é o ramo de aplicação de organocalcogênios mais estudado, consequentemente, muitos avanços têm ocorrido nessa linha. Umas séries de propriedades biológicas são descritas para diferentes compostos contendo enxofre, selênio e telúrio, tais como atividade antioxidante (NOGUEIRA e ROCHA., 2011), anti-inflamatória (NOGUEIRA et al., 2004) e atividade anticancer (ÁLVAREZ et al., 2014).

Entretanto, apesar dos importantes aspectos farmacológicos, a aplicação dos organocalcogênios encontra restrições devido à baixa solubilidade em meios aquosos, limitando seu uso em testes biológicos. Desta forma, novas linhas de pesquisa que visam desenvolver novos fármacos solúveis em água, para potencializar sua atividade, vêm sendo desenvolvidas. (SAVJANI, 2012)

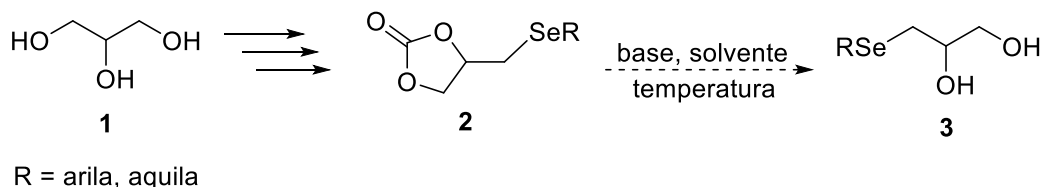
Nesse sentido, o glicerol tem sido utilizado por diversos grupos de pesquisa como precursor de compostos orgânicos solúveis em água, devido aos grupos polares em sua estrutura. Além disso, tem sido aplicado como um material de partida na síntese de diferentes produtos com maior interesse, contendo ou não átomos de organocalcogênios (NOBRE et al., 2014). Soma-se a isso o fato de a glicerina, forma bruta do glicerol, ser um composto de grande oferta no mercado, visto que é um coproduto da produção de biodiesel. Desta forma, o desenvolvimento de novas tecnologias alternativas que viabilizem o aproveitamento da mesma, é alvo de estudo deste e de outros grupos de pesquisas (MOTA et al., 2009; KHAYOON e HAMEED, 2013).

Por outro lado, os cetais cíclicos de 5 membros são compostos derivados do glicerol, pela reação de proteção de uma das hidroxilas terminais e a central (MOTA et al., 2009), estes têm diversas aplicações, destacando-se o seu uso como aditivo para combustíveis e solventes para uso em medicina. Em adição, o glicerol também é precursor dos glicerolcarbonatos por uma reação de proteção, estes são importantes intermediários cuja reatividade motiva estudos para síntese de diversos derivados de carbonatos (ROLLIN et al., 2006).

Dessa forma, é de interesse aliar em um mesmo composto o potencial farmacológico dos organocalcogênios e a importante reatividade dos glicerolcarbonatos (HERVERT et al., 2014). Além disso, utilizar o glicerol como

precursor na síntese de carbonatos, é uma forma de potencializar o valor econômico de um coproduto da indústria.

Seguindo estes conceitos, o objetivo do presente trabalho é apresentar uma nova metodologia sintética para a obtenção de organosselenopropanodíóis **3** através uso de carbonatos derivados do glicerol **2** contendo um grupo organosselênio, utilizando uma condição básica e branda de reação (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

Inicialmente, a partir do glicerol **1**, foram realizadas três etapas reacionais para obtenção do material de partida **2**. Dentre elas estão a proteção do glicerol **1** utilizando dimetilcarbonato e carbonato de potássio, seguido da adição do grupo tosila na hidroxila remanescente da 4-(hidroximetil)-1,3-dioxolan-2-ona, reagindo-o com trietilamina e cloreto de tosila. E por fim, é obtido o 1,2-glicerolcarbonato **2** contendo o grupo organosselênio, utilizando disseleneto de difenila, hidreto de boro e sódio (NaBH_4) e polietilenoglicol (PEG-400) sob atmosfera inerte (N_2) à 50 °C.

Após a obtenção do composto **2**, realizou-se a síntese do organosselenopropanodíol **3** de modo que, em um tubo de ensaio é adicionado o 1,2-glicerolcarbonato substituído com um organocalcogênio **2** (1 mmol), solvente (3 mL) e base (1 mmol), no qual, o sistema é mantido sob agitação pelo tempo indicado na Tabela 1 à temperatura ambiente. Após o termino da reação determinado por cromatografia de camada delgada (CCD), o meio reacional é extraído com acetato de etila, e a fase orgânica é lavada com água destilada e seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente é evaporado sob pressão reduzida e por fim, é purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando uma mistura hexano/acetato de etila como eluente, para obtenção produto **3** de forma isolada.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a síntese do material de partida **2**, foram realizados testes de otimização reacional para a obtenção do composto **3**, no qual foram variados alguns parâmetros como a base utilizada e o tempo reacional (Tabela 1).

Inicialmente, foi usado 1 mmol do glicerol carbonato **2**, 1 mmol de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 50% m/m como base e 3 mL de polietilenoglicol-400 (PEG-400) como solvente. Após 24 h de reação, o produto **3** foi obtido com 50% de rendimento (Tabela 1, linha 1). Este composto foi identificado por espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Tendo em vista este baixo rendimento obtido, realizou-se um novo teste no qual foi explorado a razão m/m da base, que foi aumentada para 60%, porém o rendimento manteve-se insatisfatório (Tabela 1, linha 2). Quando apenas KF livre de suporte sólido foi usado como base, não foi observado a formação do produto **3**. Nesse caso o composto inicial **2** não foi consumido mesmo após 24 h de reação.

Tabela 1. Estudo de otimização da síntese do composto **3**^a

Linha	Base	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	KF/Al ₂ O ₃ 50%	24	50
2	KF/Al ₂ O ₃ 60%	24	30
3	KF	24	-
4	NaOH	24	91
5	K ₂ CO ₃	24	91
6	K ₂ CO ₃	7	17
7	NaOH	7	60

^a A reação foi realizada na presença de 1 mmol do composto **2**, 1 mmol da base e 3 mL de PEG-400. ^b Rendimento obtido do produto **3** após purificação em coluna cromatográfica de sílica-gel.

Explorando ainda mais a utilização de diferentes bases, utilizou-se NaOH com um tempo reacional de 24 h e, nesse caso foi obtido o produto com um excelente rendimento de 91% (Tabela 1, linha 4). Igualmente, o uso de K₂CO₃ também resultou em um rendimento de 91% do produto **3** (Tabela 1, linha 5). A fim de verificar a influência do tempo na reação, as reações usando K₂CO₃ e NaOH foram realizadas em 7 h. Nesse caso, observou-se que os rendimentos obtidos foram significativamente inferiores aos das reações realizadas em 24 h (Tabela 1, linhas 6 e 7 vs 4 e 5).

Assim, a melhor condição reacional foi utilizando 1 equivalente de K₂CO₃ e PEG-400 como solvente para obter organosselenopropanodios com um tempo reacional de 24 horas. Devido ao menor custo, o K₂CO₃ foi escolhido como a melhor opção de base para esta reação.

4. CONCLUSÕES

Com base no objetivo proposto para este trabalho, pode-se concluir que está é uma importante metodologia sintética para preparação dos organosselenopropanodios por meio de uma simples reação de desproteção utilizando K₂CO₃ e PEG-400. No qual, a metodologia segue os princípios da química verde uma vez que usa um solvente biodegradável e não tóxico, o polietilenoglicol-400. Até o momento, promissores resultados foram alcançados, entretanto, a otimização dessa reação ainda não está completa e estudos a respeito da temperatura estão sendo realizados.

Ainda, a versatilidade do método será avaliada estendendo a condição otimizada a outros organosselenocarbonatos, bem como à utilização de organotiocarbonatos, de forma a verificar o comportamento quanto à reatividade de diferentes organocalcogenocarbonatos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ÁLVAREZ, E. D.; JACOB, C.; PLANO, D.; FONT, M.; CALVO, A.; PRIOR, C.; PALOP, J. A.; SANMARTÍN, C. Synthesis and antiproliferative activity of novel selenoester derivatives, **European Journal of Medicinal Chemistry**, Espanha, v. 73, p.153-166, 2014.
- DEVILANOVA, F. A. Handbook of Chalcogen Chemistry. **RSC Publishing**: Cambridge, UK, 2007.
- GORDIN, C.; DELAITE, C.; MEDLEJ, H.; JOSIEN-LEFEBVRE, D.; HARIRI, K.; RUSU, M. Synthesis of ABC miktoarm star block copolymers from a new heterotrifunctional initiator by combination of ATRP and ROP. **Polymer. Bulletin**, Romênia, v. 63, p.789-801, 2009.
- HERVERT B.; MCCARTHY P. D.; PALENCIA H. Room temperature synthesis of glycerol carbonate catalyzed by N-heterocyclic carbenes. **Tetrahedron Letters**, Estados Unidos, v. 55, p. 133–136, 2014.
- KHAYOON, M. S.; HAMEED, B. H. $Mg_{1+x}Ca_{1-x}O_2$ as reusable and efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of glycerol carbonate via the transesterification of glycerol with dimethyl carbonate. **Applied Catalysis A: Gene**. Malaysia, v. 466, p. 272– 281, 2013.
- MOTA, C. J. A.; SILVA C. X. A.; GONÇALVES, V. L. C. Gliceriquímica: novos produtos e processos a partir da glicerina de produção de biodiesel. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v.32, p.639-648, 2009.
- MUGESH, G.; DU MONT, W.; SIES, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. **Chemical Reviews**, Alemanha, v.101, n. 7, p.2125-2179, 2001.
- NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. **Chemical Reviews**, Santa Maria, v.104, n. 12, p.6255-6285, 2004.
- NOGUEIRA, C. W.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**, Santa Maria, v.85, p.1313-1359, 2011.
- NOBRE P. C.; BORGES E. L.; SILVA C. M.; CASARIL A. M.; MARTINEZ D. M.; LENARDÃO E. J.; ALVES D.; SAVEGNAGO L.; PERIN G.; Organochalcogen compounds from glycerol: Synthesis of new antioxidants. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Pelotas, v. 22, p. 6242–6249, 2014.
- SIMÃO, A.; PUKLEVICIENTE, B.; ROUSSEAU, C.; TATIBOUT, A.; CASSEL, S.; SACKUS, A.; RAUTER, A.; ROLLIN, P.; 1,2-Glycerol Carbonate: A Versatile Renewable Synthon. **Letters in Organic Chemistry**, França, v.3, P. 744-748, 2006.
- SAVJANI K. T.; GAJJAR A. K.; SAVJANI J. K. Review Article. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. **ISRN Pharmaceutics**, India, v. 2012, p. 1-10, 2012.