

SÍNTESE DE CALCÓGENOÉTERES A PARTIR DO GLICEROL

HELEN AFONSO GOULART¹; LIANE KROLOW SOARES²; GELSON PERIN³

¹Universidade Federal de Pelotas- UFPEL- helen.ufpel@gmail.com

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

³Universidade Federal de Pelotas- UFPEL- gelson_perin@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A ampla aplicação em diversas linhas de pesquisa tem proporcionado grandes avanços nos estudos sobre substâncias orgânicas que apresentam átomos de calcogênios (S, Se, Te) em sua estrutura (PERIN et al., 2016). Além das aplicações na síntese de novos materiais (RAMPON et al., 2010), em catálise (KUMAR et al., 2012) e como intermediários em síntese orgânica (PERIN et al., 2009), os compostos organocalcogênios são também relatados devido as suas propriedades antioxidantes, antitumoral, antimicrobiana e antiviral (SARMA, et al., 2008).

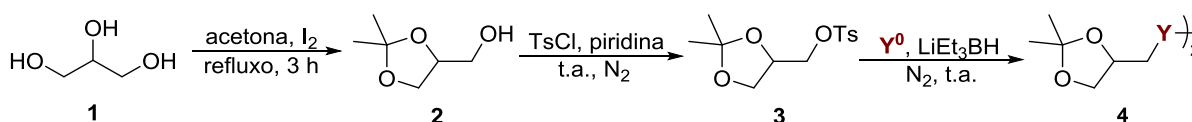
Dentre os organocalcogênios, uma classe especial são os calcógenoéteres, os quais são um interessante alvo de pesquisas devido a sua grande importância biológica (NOGUEIRA et al., 2012). Adicionalmente, esses compostos também despertam interesse em síntese orgânica porque podem ser usados como intermediários para a obtenção de outros compostos de maior interesse (SANTI et al., 2009).

Em virtude da importância desses compostos são descritos inúmeros métodos para sua síntese. Entretanto, comumente são usados catalisadores metálicos, solventes orgânicos voláteis e longos tempos reacionais (TANIGUCHI et al., 2004 e HERRADURA et al., 2000).

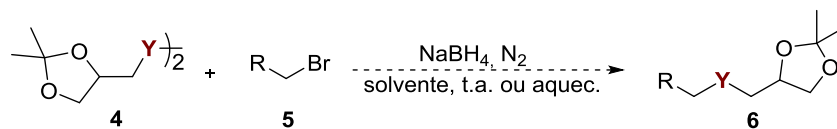
Adicionalmente, o glicerol apresenta-se como uma alternativa para a obtenção de organocalcogênios com promissora perspectiva de solubilidade em água. Nos cetais, uma das hidroxilas terminais e a central do glicerol estão protegidas (MOTA et al., 2009), sendo normalmente descrita a desproteção destas através de uma simples acidificação, tornando assim possíveis de interagir com o meio aquoso (GORDIN et al., 2009 e LIU et al., 2006).

A obtenção de compostos a partir do glicerol é uma linha de pesquisa que vem se destacando por ser uma matéria-prima versátil, renovável e de baixo custo, sendo que os produtos derivados desta apresentam importância industrial (MOTA et al., 2009). Soma-se a isso o fato de ter grande oferta de glicerol no mercado, visto que é um subproduto da produção de biodiesel. Desta forma, o desenvolvimento de novas tecnologias alternativas que viabilizem o aproveitamento do mesmo, é alvo de estudo do nosso e de outros grupos de pesquisas.

Tendo em vista a importância biológica e sintética dos calcógenoéteres, o objetivo do presente trabalho é apresentar uma metodologia simples para síntese dos novos calcógenoéteres **6**, derivados do glicerol. Para isto, serão utilizados dicalcogenetos derivados do glicerol **4** (Esquema 1) e haletos orgânicos **5** na presença de hidreto de boro e sódio (Esquema 2).



Esquema 1



Y = S, Se, Te
R = alil, alquil, benzil

Esquema 2

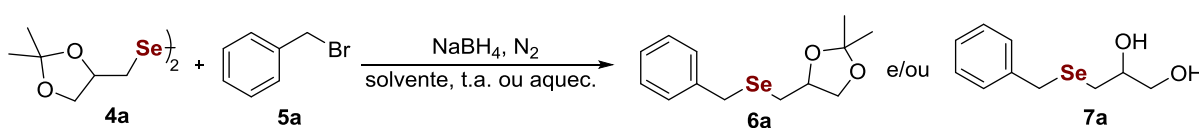
2. METODOLOGIA

Inicialmente, a partir do glicerol, foram realizadas duas etapas reacionais para obtenção do material de partida **3** (GORDIN et al., 2009 e NICOLAOU et al., 2013) que, após, foi empregado na síntese dos dicalcogenetos derivados do glicerol **4** (Esquema 1) (PERIN et al., 2016).

Os selenoéteres foram obtidos da seguinte forma: Em um balão de 25 mL e duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera inerte (N_2) a temperatura ambiente, foi adicionado 0,25 mmol do disseleneto derivado do glicerol **4** juntamente com 2,0 mL de solvente PEG-400 (Polietilenoglicol-400) e 0,4 mmol de $NaBH_4$. Após 1 hora de agitação da mistura reacional, foi adicionado 0,5 mmol do haleto **5** e mantido sob agitação por mais 20 min. Após, foi adicionado água destilada ao meio reacional (5 mL) e o produto extraído com acetato de etila (3x 3 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto **6** foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando uma mistura hexano/acetato de etila como eluente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a obtenção do reagente de partida **4** partiu-se para o estudo da melhor condição para obtenção do composto **6**. O estudo foi realizado a partir do disseleneto derivado do glicerol **4a** e do brometo de benzila **5a** (Esquema 3).



Esquema 3

Foram variados alguns parâmetros como a estequiometria dos reagentes, o solvente, o tempo e a temperatura, a fim de estabelecer a melhor condição reacional para obtenção do produto desejado. Para estes estudos 0,25 mmol do disseleneto **4a** foi clivado com 0,4 mmol de $NaBH_4$, utilizando 2,0 mL de PEG-400. A mudança de coloração do meio reacional foi acompanhada e foi visto que após 1 hora a mistura passou de amarelo para incolor. A seguir, o brometo de benzila **5a** (0,5 mmol) foi adicionado e o consumo dos materiais de partida bem como a formação do produto foi monitorado por meio de cromatografia por camada delgada. Os resultados obtidos estão descritos de forma resumida na Tabela 1.

Quando a reação foi realizada a temperatura ambiente, ocorreu à formação do produto **6a** em 60% de rendimento, após 20 minutos. O produto foi

caracterizado por Análises de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C e Espectrometria de Massas. Também foi visto que ocorreu a formação do produto de desproteção do cetil **7a** em 5% de rendimento (Tabela 1, Linha 1).

Tabela 1: Variação das condições reacionais para obtenção do produto **6a**.^a

Linha	5a (mmol)	Solvente (2,0 mL)	Tempo	Temperatura (°C)	Rend. (%) ^b 6a	Rend. (%) ^b 7a
1	0,5	PEG-400	20 min	25 °C	60	5
2	0,5	PEG-400	1,5 h	25 °C	62	4
3	0,5	PEG-400	18 h	25 °C	15	60
4	0,5	PEG-400	20 min	70 °C	Traços	50
5	0,6	PEG-400	1 h	25 °C	13	50
6	0,5	Etanol	20 min	25 °C	Traços	56
7	0,5	Glicerol	1 h	50 °C	5	70

^aReações realizadas utilizando 0,25mmol de **4a**.^bOs produtos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando uma mistura hexano/acetato de etila como eluente.

Buscando aumentar o rendimento do produto **6a**, foi realizada uma nova reação nas mesmas condições reacionais, somente aumentando o tempo para 1,5 h, entretanto foi obtido um rendimento semelhante (Linha 2). Nas duas reações o disseleneto **4a** foi recuperado em 20%. Quando o tempo foi extrapolado para 18 horas, ocorreu principalmente a formação do produto **7a** em 60% de rendimento, enquanto **6a** foi obtido em apenas 15% de rendimento (Linha 3).

Em seguida, foi avaliada a influência da temperatura. Para isso a reação foi realizada a 70 °C e após 20 minutos foi verificado o consumo do disseleneto **4a** em paralelo à formação do produto **7a** em 50% de rendimento (Linha 4). Nessa condição, apenas uma pequena quantidade do produto **6a** foi observada (Linha 4).

A fim de tornar a reação mais seletiva também para a formação do produto **7a**, foi utilizado um excesso de 20% do brometo de benzila **5a** (0,6 mmol), utilizando-se PEG-400 como solvente a temperatura ambiente. Após 1 hora de reação a seletividade foi direcionada para o produto **7a** (50% de rendimento isolado) enquanto o produto **6a** foi obtido em apenas 13% de rendimento (Linha 5).

Por fim, a influência do solvente no meio reacional foi estudada, realizou-se a reação utilizando 2,0 mL de etanol à temperatura ambiente, obteve-se após 20 minutos apenas traços do produto **6a** e 56% de rendimento do produto **7a** (Linha 6). A reação também foi realizada utilizando glicerol como solvente a 50 °C e nestas condições o produto **7a** foi isolado em 70% de rendimento (Linha 7).

Desta forma, até aqui obteve-se uma condição para síntese do calcogenoéter **6a** em apenas 20 min sob condições brandas de reação (Linha 1). Somado a isso, um produto de maior hidrossolubilidade, **7a**, pode ser obtido de forma seletiva com aumento do tempo reacional, aumento da temperatura ou ainda, com o uso de etanol como solvente (Entradas 3, 4 e 7, respectivamente).

4. CONCLUSÕES

Com base no objetivo do trabalho proposto pode-se estabelecer uma metodologia sintética para preparação de novos calcogenoéteres benzílicos por meio de simples reação de substituição de haletos de benzila por espécies contendo um átomo de calcogênio e, assim, formando novas ligações C-Se. Dois diferentes produtos podem ser obtidos de forma seletiva apenas variando-se alguns parâmetros reacionais. Como perspectivas, esta metodologia será estendida a outros haletos benzílicos, alquílicos e alílicos, bem como aos

dicalcogenetos derivados do glicerol contendo átomos de telúrio e enxofre, a fim de verificar a eficiência do método.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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. **Polym. Bull.**, v. 63, p.789-801, 2009.
- HERRADURA, P. S.; PENDOLA, K. A.; GUY, R. K. Copper-Mediated Cross-Coupling of Aryl Boronic Acids and Alkyl Thiols. **Organic Letters**, Califórnia, v.2, n.14, p.2019-2022, 2000.
- KUMAR, A.; RAO, G. K.; SALEEM, F.; SINGH, A. K. Organoselenium ligands in catalysis. **Dalton. Trans.**, v.41, p. 11949-11977, 2012.
- LIU, H.; PINTO, B. M. Design and synthesis of selenonium and sulfonium ions related to the naturally occurring glucosidase inhibitor salacinol. **Canadian Journal of Chemistry**, v.84, p.1351-1362, 2006.
- MOTA, C. J. A.; SILVA C. X. A.; GONÇALVES, V. L. C. Gliceroquímica: novos produtos e processos a partir da glicerina de produção de biodiesel. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v.32, p.639-648, 2009.
- NICOLAOU, K. C.; ZIPKIN, R.; TANNER, D.J. Total Synthesis of the Potent Mutagen (S)-3-(Dodeca-1,3,5,7,9-pentaenyloxy)propane-1,2-diol. **Chem. Soc., Chem. Commun.**, Philadelphia, p.349-350, 1984.
- NOGUEIRA, C. W.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Arch. Toxicol**, Santa Maria, v.85, p.1313-1359, 2012.
- PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; PANATIERI, R. B. Synthesis of Vinyl Selenides. **Chem. Rev.**, v.109, p.1277-1301, 2009.
- PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; BARCELLOS, A. M.; SOARES, L. K.; LENARDÃO, E. J. Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-Conventional Reaction Media. **ChemistrySelect**, v.2, p.205, 2016.
- RAMPON, D. S.; RODEMBUSH, F. S.; SCHNEIDER, J. M. F. M.; BECHTOLD, I. H.; GONÇALVES, P. F. B.; MERLO, A.; SCHNEIDER, P. H.; MATER. Novel selenoesters fluorescent liquid crystalline exhibiting a rich phase polymorphism. **J. Chem.**, v.20, p.715-722, 2010.
- SANTI, C.; WIRTH, T.; FREUDENDAHL, D. M.; SANTORO, S.; SHAHZAD, S. A. Green Chemistry with Selenium Reagents: Development of Efficient Catalytic Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v.48, p.8409-8411, 2009.
- SARMA, B. K.; MUGESH, G. Thiol cofactors for selenoenzymes and their synthetic mimics. **Org. Biomol. Chem.**, v.6, p.965-974, 2008.
- SOARES, L. K.; SILVA, R. B.; PEGLOW, T.J.; SILVA, M. S.; JACOB, R. G.; ALVES, D.; PERIN, G. Selective Synthesis of Vinyl- or Alkynyl Chalcogenides from Glycerol and their Water-Soluble Derivatives. **ChemistrySelect**, v.1, p.2009-2013, 2016.
- TANIGUCHI, N. Alkyl- or Arylthiolation of Aryl Iodide via Cleavage of the S-S Bond of Disulfide Compound by Nickel Catalyst and Zinc. **The Journal of Organic Chemistry**, Japão, v.69, n.20, p.6904-6906, 2004.