

ISOMERIZAÇÃO DE ACETOFENONAS-OXIMAS COM DISSELENETO DE DIFENILA COMO CATALISADOR

GABRIELA GONÇALVES ACOSTA¹; ÍTAO FRANCO COELHO DIAS²; RAQUEL GUIMARÃES JACOB³; DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA⁴

¹UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS- gabig.acosta@hotmail.com

²UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – italo@chemist.com

³UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – raquelgjacob@yahoo.com.br

⁴UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – dani.hartwig@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

As oximas pertencem a uma classe de compostos nitrogenados conhecidos como bases de Schiff, (DA SILVA et al., 2011) as quais são amplamente estudadas por possuírem uma vasta utilização como intermediários sintéticos em diversas rotas reacionais, como por exemplo na síntese de produtos naturais, fármacos e complexantes.

Além disso muitos compostos contendo uma porção oxima em sua estrutura, possuem propriedades biológicas relevantes podendo atuar como agentes bactericidas, inseticidas, herbicidas e fungicidas. (WASKOW et al., 2016)

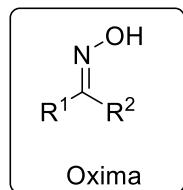


Figura 1: Estrutura genérica de uma oxima

As oximas podem ser obtidas a partir de duas rotas sintéticas, sendo estas reações de oxidação ou de condensação. No primeiro caso, descreve-se a oxidação da ligação C-NO₂ onde podem ser obtidas tanto aldo quanto ceto-oximas, dependendo exclusivamente dos substituintes ligados ao carbono. No entanto, esta reação não acontece com carbonos quaternários.(CAI et al., 2013)

Para o segundo caso, são obtidas aldo ou ceto-oximas por meio de uma reação de condensação entre aldeídos ou cetonas com hidroxilamina. Entretanto, de modo geral reações de condensação, em razão da sua natureza mecanística onde tem-se a formação do intermediário tetraédrico, favorecem a formação de dois diastereoisômeros. (CAREY, 2008, p. 630)

Em química orgânica, a formação de mistura de isômeros não é desejada, pois apesar de serem muito parecidos, possuem propriedades químicas, físicas e biológicas distintas, acarretando uma diminuição do rendimento na rota reacional e precisando de etapas adicionais de purificação. (ITO et al., 2010)

Buscando contornar a formação de possíveis isômeros no meio reacional, o uso de catalisadores muitas vezes é requerido. Nesse sentido, a organocatálise tem se destacado como uma alternativa viável em substituição aos metais de transição. A organocatálise utiliza-se de espécies orgânicas como catalisador, possibilitando a obtenção de produtos sem traços de contaminação de metais ao final do processo, o que é de grande interesse para a indústria farmacêutica.

Outra vantagem dos organocatalisadores é a possibilidade de modificar sua estrutura a fim de adequá-lo ao meio reacional e em casos de reações com produtos quirais, favorecendo apenas um produto.(MACMILLAN, 2008)

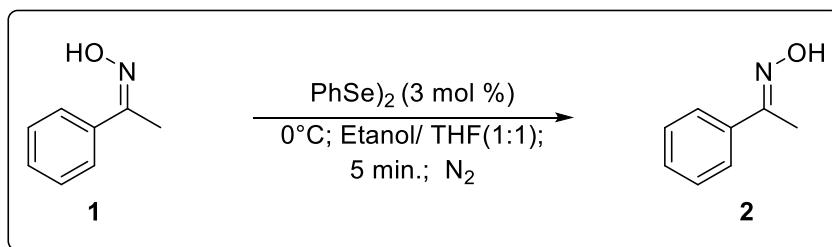
Um exemplo de organocatalisador é o disseleneto de difenila, o qual já era conhecido como catalisador muito antes da organocatálise ganhar destaque entre os químicos orgânicos sintéticos. Portanto, é válido ressaltar que o uso de disseleneto de difenila como catalisador ainda é pouco explorado, permitindo o desenvolvimento de novos estudos. (LENARDÃO; SANTI; SANCINETO, 2018)

Com base no que foi apresentando o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma metodologia mais verde e eficiente para a isomerização de acetofenonas-oxima, utilizando o disseleneto de difenila organocatalisador.

2. METODOLOGIA

Os reagentes utilizados neste trabalho foram obtidos de fonte comercial, com exceção do reagente **1** (WASKOW, et al., 2016) que foi sintetizado a partir de metodologias adaptadas da literatura química.

A primeira reação ocorreu da seguinte forma, em um tubo de ensaio de 10 mL contendo uma solução de oxima (**1**), a qual é constituída por 90% do isômero *Z*-acetofenona-oxima e 10% do *E*-acetofenona-oxima, em uma mistura de solventes etanol e THF (1:1) a 0 °C e sob atmosfera inerte, adicionou-se o disseleneto de difenila com uma carga catalítica de 3 mol% e deixou-se a reação sob agitação magnética por 5 minutos reacionais (Esquema 1).



Esquema 1: Isomerização da *Z*-acetofenona-oxima (**1**) no seu isômero *E* (**2**).

Após, transferiu-se a mistura reacional para um *eppendorf*, onde o solvente foi evaporado sob pressão reduzida em um rotaevaporador e posteriormente em uma bomba a vácuo. Ao final desse processo de remoção de solventes, a amostra foi analisada em um equipamento de ressonância magnética nuclear (RMN), onde por meio deste experimento foi possível observar que o isômero de interesse, a *E*-oxima, havia se formado a partir da isomerização do isômero **1**.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A confirmação da molécula sintetizada, foi obtida a partir das análises de ressonância magnética nuclear, onde por meio do experimento de RMN de hidrogênio observamos a presença de apenas um único isômero, a *E*-oxima **2** de interesse (Figura 2). Isso pode ser concluído em razão do desaparecimento do sinal da metila do isômero *Z* em 2,21 ppm (Figura 2A) e verificação do sinal da metila em 2,30 ppm para o isômero *E* da oxima correspondente (Figura 2B).

Após essa confirmação, a fim de estudar melhores condições para obtenção da *E*-oxima a partir da isomerização da *Z*-oxima, avaliamos diferentes condições reacionais tais como diversas concentrações do catalisador, diferentes solventes e proporções entre os solventes estudados, onde os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 1.

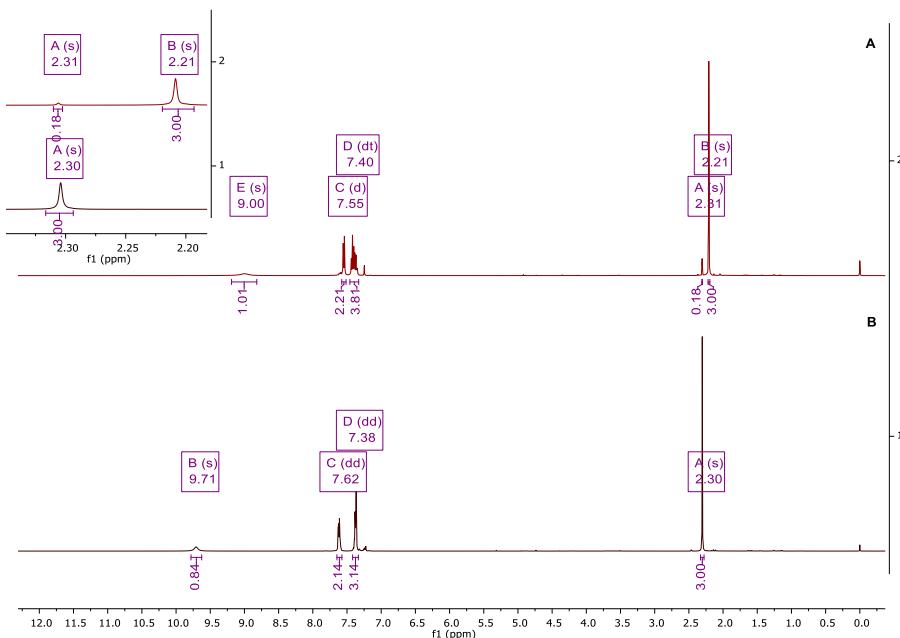


Figura 2: Comparação do RMN de hidrogênio do material de partida 1 com o produto isomerizado 2.

Após concluir os estudos de otimização da reação, foi observado que a mesma foi sensível quanto a concentração do catalisador (Tabela 1, linhas 1 – 3), a diferentes proporções entre os solventes estudados (Tabela 1, linhas 4 – 7), bem como ao aumento de temperatura e uso de atmosfera aberta (Tabela 1, linhas 8 e 9), respectivamente. Com base nos resultados obtidos, verificou-se que a melhor condição reacional para a obtenção do isômero *E* da acetofenona-oxima foi a condição descrita na linha 1 da Tabela 1 a qual consiste no uso de disseleneto de difenila 3 mol% como catalisador e uma mistura de etanol e THF como solventes na proporção de 1:1.

Tabela 1: Estudo de otimização do processo de isomerização.



# ^a	Temperatura	Solvente	Catalisador	Conversão ^b (E:Z)
1	0 °C	EtOH / THF (1:1)	PhSe) ₂ (3 mol%)	100:0
2	0 °C	EtOH / THF (1:1)	-	07:93
3 ^c	0 °C	EtOH / THF (1:1)	PhSe) ₂ (1,3 mol%)	39:61
4	0 °C	EtOH	PhSe) ₂ (3 mol%)	86:14
5	0 °C	THF	PhSe) ₂ (3 mol%)	12:88
6	0 °C	EtOH / H ₂ O (10:1)	PhSe) ₂ (3 mol%)	39:61
7	0 °C	EtOH / THF (10:1)	PhSe) ₂ (3 mol%)	29:71
8	t.a.	EtOH / THF (1:1)	PhSe) ₂ (3 mol%)	45:55
9 ^c	0 °C	EtOH / THF (1:1)	PhSe) ₂ (3 mol%)	68:32

a) Z-oxima (0,25 mmol), catalisador, solvente (1 mL) e atmosfera de N₂. b) Obtido por análise de RMN ¹H. c) Reação realizada em atmosfera aberta.

Após a determinação da melhor condição reacional, a metodologia foi estendida a outros substratos e bons resultados foram obtidos (Figura 3). Entretanto, novos estudos ainda estão sendo desenvolvidos com o intuito de aperfeiçoar a metodologia, o escopo reacional, bem como determinar o possível mecanismo para esta reação de isomerização.

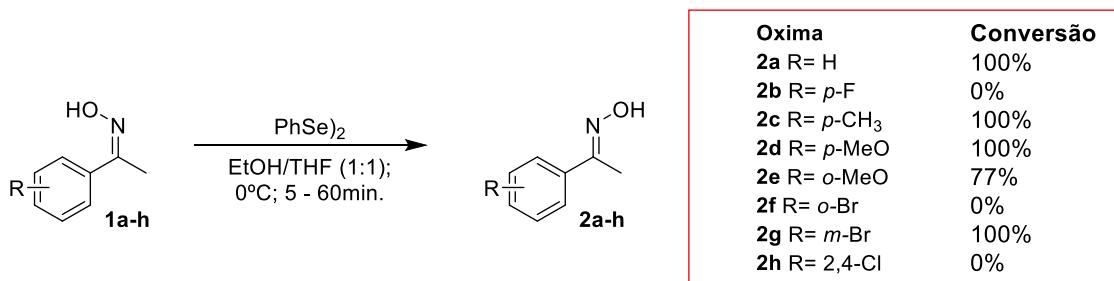


Figura 3: Estudo do escopo reacional.

4. CONCLUSÕES

Em face do que foi exposto, podemos concluir que foi possível desenvolver uma rota reacional significativa para a isomerização de oximas a partir do uso de disseleneto de difenila como catalisador. Este se mostrou-se vantajoso por se apresentar de modo eficiente no processo reacional, além de possuir estabilidade elevada, e ser de fácil obtenção e manuseio.

É importante destacar ainda que a partir desta metodologia foi possível obter 5 exemplos diferentes de oximas substituídas até o presente momento, e que novos estudos ainda estão sendo realizados.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAI, Shunyou et al. New Approach to Oximes through Reduction of Nitro Compounds Enabled by Visible Light Photoredox Catalysis. **Organic Letters**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 2660–2663, 2013.
- CAREY, Francis A. **Química orgânica. volume 2.** [s.l.: s.n.].
- DA SILVA, Cleiton M. et al. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. **Journal of Advanced Research**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 1–8, 2011.
- ITO, T. et al. Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity. **Science**, [s. l.], v. 327, n. 5971, p. 1345–1350, 2010.
- LENARDÃO, Eder João; SANTI, Claudio; SANCINETO, Luca. **New Frontiers in Organoselenium Compounds**. Cham: Springer International Publishing, 2018.
- MACMILLAN, David W. C. The advent and development of organocatalysis. **Nature**, [s. l.], v. 455, n. 7211, p. 304–308, 2008.
- WASKOW, Bianca et al. Synthesis and Beckmann rearrangement of novel (Z)-2-organylselanyl ketoximes: promising agents against grapevine anthracnose infection. **Tetrahedron Letters**, [s. l.], v. 57, n. 50, p. 5575–5580, 2016.