

Síntese do composto 3,3-dimetil-2-fenil-5-(2-(*p*-tolil)propil)-2,3-di-hidro-1*H*-pirazol, derivado da Ar-turmerona.

VITÓRIA LOPES RODRIGUES¹, NICOLE CRISTINA MARTINS ROCHA², DANIELA HARTWIG³, E RAQUEL GUIMARÃES JACOB⁴.

¹Universidade Federal de Pelotas – vitoria.rodrigues@ufpel.edu.br

²Universidade Federal de Pelotas – ncmrocha@ufpel.edu.br

³Universidade Federal de Pelotas – daniela.hartwig@ufpel.edu.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – raquel.jacob@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A *Curcuma longa L.* é uma planta asiática, da qual pode ser extraído óleo essencial (OE). Esse turmérico tem diversos compostos que garantem a ele uma vasta aplicação em diferentes áreas, como na têxtil devido os compostos pigmentos, assim como também na medicinal, o que é bastante benéfico e atrai um grande interesse de pesquisa, considerando as aplicações possíveis biológicas estudadas até então, e o fato de serem compostos de origem natural (CECÍLIO FILHO *et al.*, 2004).

Com isso, o presente trabalho está sendo desenvolvido ao entorno do composto que, de acordo com informações encontradas na literatura, predomina como o majoritário do óleo essencial da cúrcuma que é cultivada no Brasil, a Ar-turmerona **1a** (GUIMARÃES, A *et al.*, 2020; ASSUNÇÃO, J. S. *et al.*, 2016). Além da turmerona aromática **1a**, o OE conta com outros dois análogos estruturais, a α-turmerona **1b** e β-turmerona **1c**.

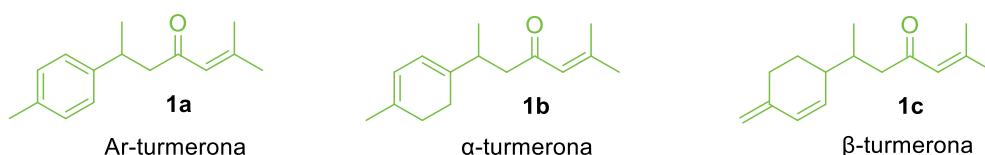


Figura 1. Estrutura das turmeronas.

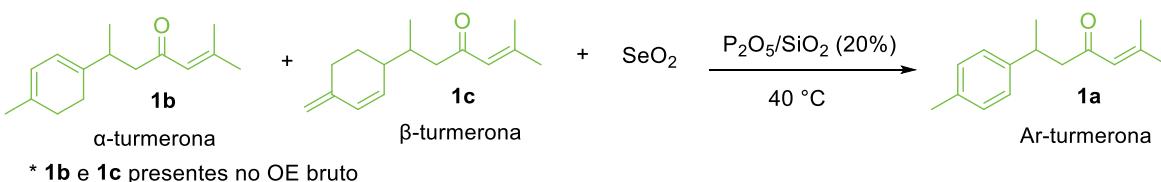
Considerando o potencial benéfico dessa planta, eleva-se o interesse de desenvolver estudos sobre seus compostos, sobretudo, de sintetizar novas estruturas, análogas à Ar-turmerona (**1a**), aplicando metodologias do grupo de pesquisa o qual pertenço – LASOL (Laboratório de Síntese Orgânica Limpa) – com o objetivo de realizar modificações químicas, destacando a inserção de compostos organoseleenos (VICTORIA, F. N. *et al.*, 2009).

2. METODOLOGIA

2.1 Modificações químicas do óleo essencial – aromatização oxidativa

O óleo essencial bruto da cúrcuma foi submetido a uma reação de aromatização oxidativa, com o objetivo de converter a α- e β-turmerona, na Ar-turmerona. Tendo isso em vista, aplicou-se a metodologia utilizando pentóxido de

fósforo suportado em sílica gel 60 (P_2O_5/SiO_2) e dióxido de selênio (SeO_2), descrita na literatura (PAUL, S. et al., 2007; LEE, J. G. et al., 1992). A metodologia foi aplicada diretamente no óleo essencial bruto, sem a necessidade do uso de diclorometano como solvente (Esquema 1).



Esquema 1. Metodologia para aromatização dos análogos da Ar-turmerona **1a**.

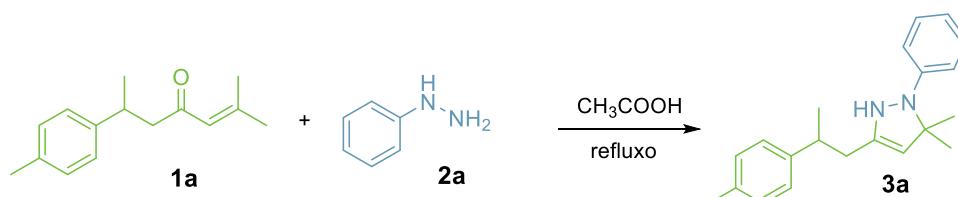
Para essa reação, foi utilizado um tubo de ensaio, no qual foi adicionado 250 μL de OE, 0,5 mmol SeO_2 e 0,15g de P_2O_5/SiO_2 (20%), sob aquecimento de 40 °C e agitação magnética, durante 3h, período em que, ao acompanhar por TLC (cromatografia de camada delgada), foi observada que a reação estava completa. Após isso, o conteúdo da reação que está no tubo de ensaio, foi filtrado com diclorometano (DCM) a fim de obter o produto desejado, separando-o do suporte (P_2O_5/SiO_2) utilizado, e posteriormente foi enviado para análise de CG-MS, a fim de verificar se a reação funcionou.

3.2 Purificação – obtenção da Ar-turmerona pura

Para a obtenção da Ar-turmerona pura, o conteúdo filtrado da reação de aromatização oxidativa foi submetido a uma coluna cromatográfica (CC), utilizando sílica gel 60 (SiO_2) como fase estacionária, hexano e acetato de etila como eluente. O substrato desejado foi obtido ao usar a proporção 98:2 da solução da fase móvel. O solvente da etapa de purificação foi evaporado sob pressão reduzida, à 40 °C.

3.3 Modificação química da Ar-turmerona – síntese de 3,3-dimetil-2-fenil-5-(2-(*p*-tolil)propil)-2,3-di-hidro-1*H*-pirazol

Seguindo metodologia descrita na literatura, o composto sintético derivado da Ar-turmerona foi obtido, conforme mostra o Esquema 2, a seguir (JACOB, R. et al., 2019).



Esquema 2. Equação para formação da pirazolina derivada da Ar-turmerona.

Para obtenção desse composto (**3a**), foi adicionado a um tubo de ensaio 0,25 mmol **1a**, 0,25 mmol **2a** e 1 mL de ácido acético (CH_3COOH), com o sistema sendo agitado, sob refluxo, durante 3h, período em que foi observado, por meio da TLC, o total consumo da Ar-turmerona **1a**, e formação de uma mancha que, no revelador

I_2/SiO_2 , é evidenciada na cor preta. Após o término da reação, essa foi neutralizada com 0,5 mL de uma solução aquosa de NaOH 40%, e em seguida extraída com água e acetato de etila. A purificação foi realizada por CC, utilizando silice gel 60 como fase estacionária, e como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila, na proporção 98/2% (v/v).

O produto foi obtido puro e enviado para análise de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e de ressonância magnética nuclear (RMN), para verificar se houve a formação do produto esperado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Modificações químicas do óleo essencial – aromatização oxidativa

Através da análise de CG-EM foi verificado que a reação de aromatização oxidativa (Esquema 1) das α - e β -turmeronas foi bastante eficiente, garantindo a completa conversão à Ar-turmerona (**1a**). Além disso, observou-se o aumento da concentração do α -curcumeno **1d**, devido a aromatização dos sesquiterpenos (-)-zingibereno e β -sesquifelandreno. Assim, **1a** e **1d** passaram a representar, respectivamente, 81,15% e 11,47% do óleo essencial.

Essa reação garantiu um conteúdo, pós filtração, de 273,5 mg, que equivale a 218,8 mg de **1a**.

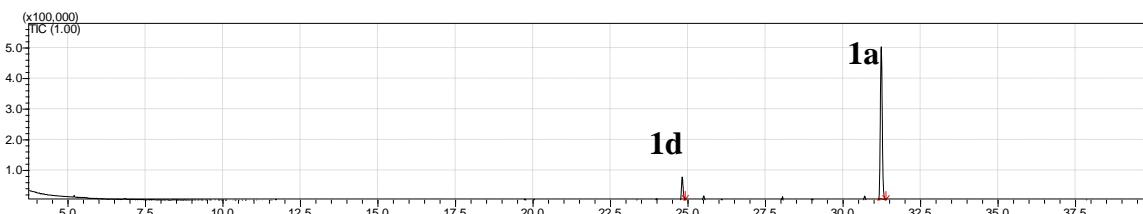


Figura 2. Cromatograma do OE da cúrcuma, após reação de aromatização.

4.2 Purificação – obtenção da Ar-turmerona pura

Realizando-se a coluna cromatográfica, foi possível isolar a Ar-turmerona a uma porcentagem de 98/2% (hexano/acetato de etila), obtendo-se 179,4 mg do composto puro, o que equivale a um rendimento de 81,99%.

4.3 Modificação química da Ar-turmerona – síntese de 3,3-dimetil-2-fenil-5-(2-(*p*-tolil)propil)-2,3-di-hidro-1*H*-pirazol

O produto gerado na reação foi isolado conforme descrito no item 3.3 da metodologia, com um rendimento de 36,4% (39,4 mg).

A análise de CG-EM evidenciou que o pico do íon molecular tem a massa do produto esperado ($306,21 \text{ g.mol}^{-1}$), e as análises de RMN ^1H e dept 135, revelam a presença das metilas e dos dois grupos $-\text{CH}_2$ presentes na estrutura.

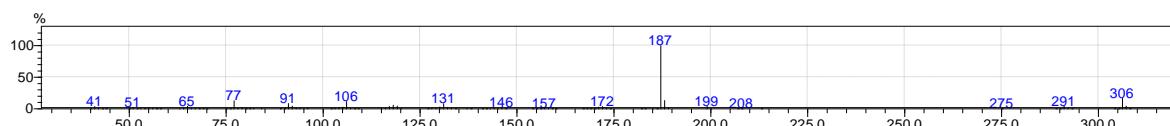


Figura 3. Espectro de massas do pico do produto obtido.

4. CONCLUSÕES

A obtenção da Ar-turmerona pura, para o desenvolvimento do trabalho é de extrema importância, uma vez que trabalhar com um substrato puro, aumenta a possibilidade de obter melhores resultados, principalmente pensando na polaridade dos compostos e no processo de purificação dos produtos obtidos por meio de metodologias de modificação.

A síntese do composto pirazolínico derivado da Ar-turmerona é significativo para o andamento do trabalho – ainda que seja necessário realizar a otimização das condições para um melhor rendimento – especialmente ao levar em consideração que se trata de um trabalho com composto de origem natural, com poucos estudos aprofundados e com pesquisas distantes do que este trabalho propõe.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSUNÇÃO, J.S. **Óleos essenciais da *Cúrcuma longa* Linnaeus; desenvolvimento de nanoemulsões e avaliação da atividade citotóxica e antibacteriana.** 2016, 96f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Pós-graduação em Agronomia, Ciência, Inovação e Tecnologia Para a Amazônia, Universidade Federal do Acre. Disponível em: <http://www2.ufac.br/cita/dissertacoes/2016/josy-soares-de-assuncao.pdf>. Acesso em: 5 out. 2024.

CECÍLIO FILHO, A. B.; SOUZA, R. J.; FAQUIN, V.; CARVALHO, C. M. Época e densidade de plantio na produção de cúrcuma. **Ciência Rural**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 1021-1026, ago. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-84782004000400008>.

GUIMARÃES, A.; VINHAS, A. C.; GOMES, A.; SOUZA, L.; KREPSKY, P. Essential Oil of Curcuma longa L. rhizomes chemical composition, yield variation and stability. **Química Nova**, [S.L.], v. 43, n. 7, p. 909-913, 2020. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170547>.

JACOB, R., de OLIVEIRA, D., PEGLOW, T., NASCIMENTO, J., & BARTZ, R. (2019). Síntese One-Pot promovida por Oxone® de 1-aryl-4-(organilselanil)-1H-pirazóis. **Revista da Sociedade Brasileira de Química**. doi:10.21577/0103-5053.20190094

LEE, J. G.; KIM, K.C. Aromatization of cyclohexenes and cyclohexadienes with selenium dioxide-trimethylsilyl polyphosphate. **Tetrahedron Lett.** 1992, 33 (42), 6363-6366. DOI: 10.1016/s0040-4039(00)60974-7

PAUL, S.; SHARMA, S.; GUPTA, M.; CHOUDHARY, D.; GUPTA, R. Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by SiO₂/P₂O₅ – SeO₂ under Mild and Heterogeneous Conditions. **Bull. Korean Chem. So.** 2007, 38(28). DOI: 10.1002/chin.200728133

SILVA, L. T., AZEREDO, J. B., SABA, S., RAFIQUE, J., BORTOLUZZI, A. J., & BRAGA, A. L. (2017). Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Bicyclic Arenes Using I₂ /DMSO as Non-Metallic Catalytic System. **European Journal of Organic Chemistry**, 2017(32), 4740–4748. doi:10.1002/ejoc.201700744