



ENEPEX

ENCONTRO DE ENSINO,
PESQUISA E EXTENSÃO

8° ENEPE UFGD • 5° EPEX UEMS

DESENVOLVIMENTO DE MATERIAS HÍBRIDOS APLICADOS EM REAÇÕES DE TIO – MICHAEL

Mariana Pompilio Darbem¹; Nelson Luís de Campos Domingues².

UFGD-Facet, C. Postal 533, 79804-970 Dourados-MS, E-mail:

mari_pompilio5@hotmail.com

¹Bolsista PIBIC/UFGD/CNPq² Professor adjunto 3 UFGD

RESUMO

Este trabalho foi motivado pelo desenvolvimento de novos compostos beta-tiocetônicos e beta-tioalcóis via reações de tio-Michael através da inserção dos catalisadores híbridos bis-*L*-prolinato de zinco (II) e bis glicinato de zinco (II). A reação de Michael envolve a adição de um nucleófilo a um eletrófilo (α , β insaturado). Já a reação de tio-Michael corresponde a uma variante da reação de Michael tendo como nucleófilo compostos de enxofre. Neste trabalho utilizou-se como eletrófilo compostos como o cinamaldeído, a chalcona, a ciclohexen-2-ona e a isoforona e como nucleófilos o tiofenol, o *p*-clorotiofenol, o *p*-metoxitiofenol e o *p*-nitrotiofenol para a formação de ligações sigma carbono-heteroátomos C-S. Compostos que contenham a ligação C-S são de extrema importância, pois as ligações C-S são encontradas em diversos compostos que apresentam ação antibiótica, antimicrobiana, analgésica e anti HIV entre outras. As reações para a obtenção dos compostos beta-tiocetonas e beta-tioalcoois foram executadas utilizando-se o equipamento de ultrassom e de agitação, no qual observou-se as reações nas quais envolveram o ultrassom houve um aumento dos rendimentos obtidos e diminuição do tempo reacional. É importante destacar que os catalisadores utilizados proporcionaram a obtenção dos compostos com rendimentos significativos. É importante salientar que os catalisadores utilizados são insolúveis nos meios reacionais permitindo sua fácil retirada e reutilização, permitindo o desenvolvimento de novos trabalhos com ênfase em reutilização. Os compostos obtidos foram caracterizados via

estudos espectroscópicos CG/MS, RMN ^1H , ^{13}C e DEPT 135 comprovando que a metodologia utilizada é possível obter os compostos desejados.

Palavras chave: Tio-Michael. Bis-*L*-prolinato de zinco. Bis glicinato de zinco(II).

INTRODUÇÃO

A reação de Michael é a reação que envolve a adição de um nucleófilo a um composto carbonílico α , β -insaturado. Diversos são os tipos de nucleófilos que podem ser utilizados para esta reação, no qual tem sido vastamente utilizada para a formação de ligações de carbono.¹

Dentre os diversos tipos de nucleófilos, podemos citar a reação de tio - Michael a qual envolve o átomo de enxofre como nucleófilo da reação. Reações que resultam na formação da ligação C-S são muito importantes, pois tal ligação é encontrada em diversos compostos que apresentam alguma ação antibiótica, antimicrobiana, analgésica, anti-inflamatória, antipsicotrópica ou até mesmo anti HIV.²

Constantemente a reação de tio-Michael necessita da ativação tanto do acceptor de Michael (composto α , β -insaturado) quanto do nucleófilo. No tocante ao nucleófilo esta ativação pode ser realizada através da desprotonação do mesmo. Já no que se refere ao acceptor de Michael pode-se utilizar, por exemplo, (i) ácidos de Lewis ou (ii) pela formação de intermediários reacionais decorrentes da reação do grupamento carbonila com organocatalisadores.

Para ambos os casos apresentados acima a interação do grupamento carbonila com ácidos de Lewis ou com organocatalisadores conferem ao carbono beta um aumento de sua densidade de carga positiva, através da formação de um intermediário reacional, ou seja, tornando-o torna mais eletrofílico.

Quanto aos pontos acima apresentados e, com o objetivo de introduzir uma nova classe de organocatalisadores para reação de tio-Michael, propõe-se a utilização do bis *L*-prolinato de zinco (II) e o bis glicinato de zinco (II) para a síntese de β -tioacetonas e β -tioalcoois. Esses organocatalisadores são estáveis, de baixo custo, reutilizáveis, solúveis em água e insolúveis em solventes orgânicos isso permite sua recuperação simples de quantitativa.

¹ FUJITA, Eiichi; NAGÃO, Yoshimitsu. Tumor inhibitors having potential for interaction with mercapto enzymes and/or coenzymes. **Bioorganic Chemistry**, Uji Kioto, Japan, v. 6, p.287-309, 20 abr. 1977.

²(a) CZARNIK, Anthony W. Res. **American Chemical Society**, Michigan, v. 29, p.112-113, 14 nov. 1996;

(b) NGUYEN-BA, Nghe et al. Synthesis and anti-HIV activity of 1,3-dithiolane nucleosides. **Chem. Commun**, Québec, Canadá, p.1245-1246, 20 maio 1999.

Com a necessidade de desenvolver uma metodologia mais eficiente as reações foram realizadas com a utilização do equipamento do ultrassom, pois no campo da química orgânica recebeu considerável atenção nas últimas duas décadas. Desde o início da sonoquímica ficou claro que a cavitação acústica apresentaria inúmeras vantagens em relação ao aquecimento convencional, devido à possibilidade de realização de processos sintéticos mais rápidos e mais limpo e em alguns casos com maiores rendimentos, o que vem de encontro com os princípios da Química Verde.³

Tendo em vista a importância e a ampla aplicação dos aduto de Michael, este trabalho tem por objetivo desenvolver uma melhor metodologia para síntese dos aduto de Michael (**Figura 1**).

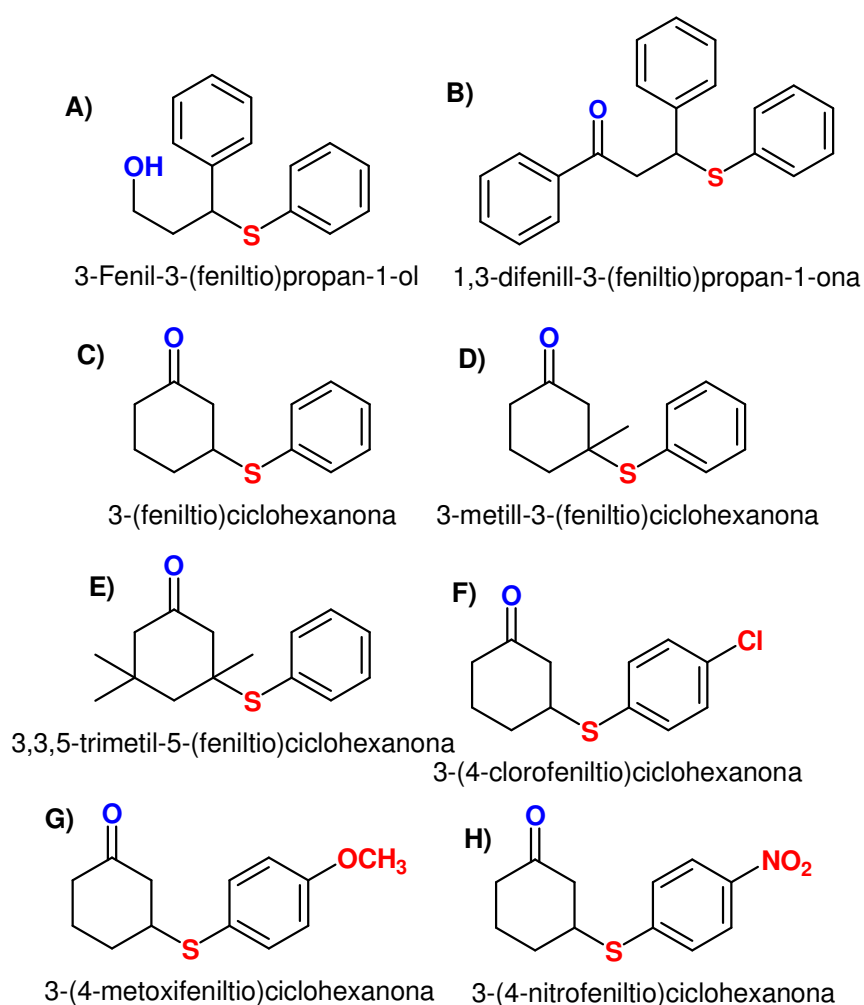


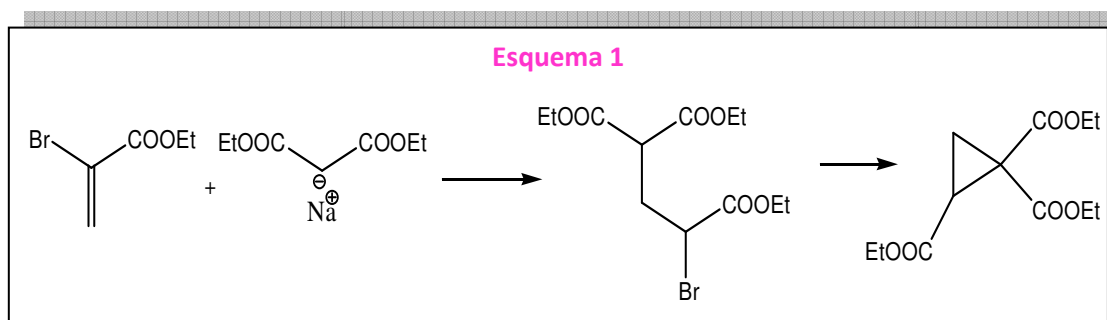
Figura 1: Aduto de Michael sintetizados neste trabalho.

³SUDHA, Solange; PASHA, Maria Aparecida. Ultrasound assisted synthesis of tetrahydrobenzo[c]xanthene-11-ones using CAN as catalyst. *Ultrasonics Sonochemistry*, India, v. 19, p.994-998, 2 fev. 2012.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1.1 REAÇÃO DE TIO-MICHAEL

A reação de Michael, a qual envolve uma adição de um nucleófilo (doador de Michael) a um eletrófilo (aceptor de Michael), apresentando este uma insaturação entre os carbonos α e β referente a um grupo retirador de elétrons (*e.g.* NO_2 , cetona, aldeído, éster, etc.). Esta reação apresenta o nome de seu primeiro executor Arthur Michael, o qual realizou em 1887 a reação entre o dietilmalonato de sódio e o 2-bromo-acrilato de etila para a produção de derivados do ciclopropano⁴ (Esquema 1).



Diversos nucleófilos foram utilizados concomitantemente com muitos aceptores de Michael. Dentre estas modificações podemos citar a reação denominada tio-Michael a qual envolve um nucleófilo de enxofre com aceptores de Michael. Esta reação surge como uma das mais importantes metodologias para se obter a formação da ligação C-S.

Esta também apresenta uma vasta aplicação sintética para (i) proteção quimiosseletiva da dupla ligação em compostos carbonílicos α,β -insaturados⁴, (ii) geração de enolatos a partir dos compostos carbonílicos α,β -insaturados⁴ e (iii) realização da síntese de medicamentos importantes como o Diltiazem⁴ (Figura 2).

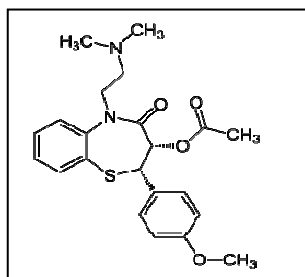
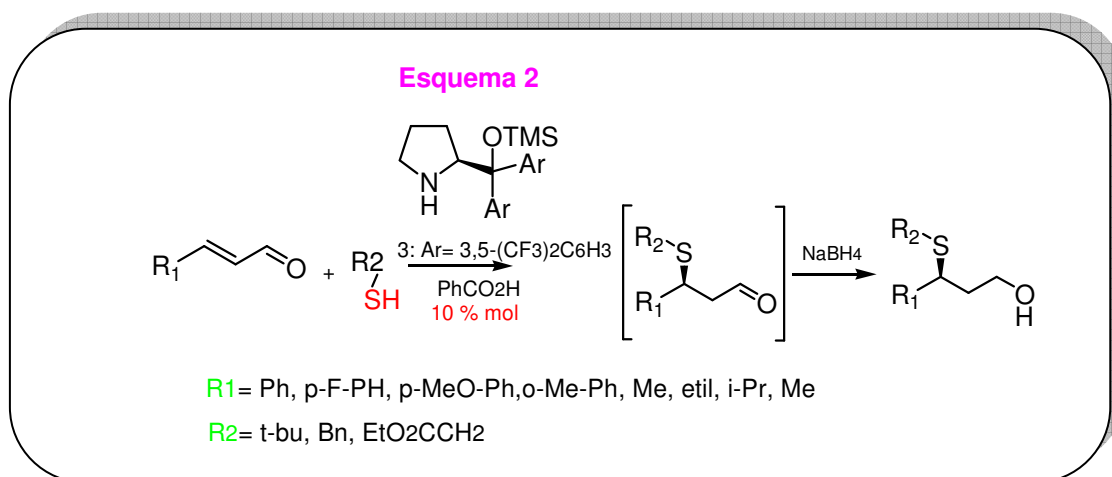


Figura 2: Estrutura do medicamento Diltiazem

⁴MICHAEL, Arthur. Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethernungsättigter Säuren. **Journal Für Praktische Chemie**, Alemanha, v. 35, p.349-356, 12 jul. 1887.

Este medicamento pertence ao grupo das benzotiazepinas, um tipo de bloqueadores dos canais de cálcio, cuja ação se dá nos canais lentos de cálcio das membranas celulares miocárdicas e da musculatura lisa dos vasos, diminuindo, desta forma, a entrada de cálcio nas fibras musculares e reduzindo a sua capacidade contrátil. Assim, os seus principais efeitos são seu poder vasodilatador e depressor da função cardíaca⁴.

Desde então diversas modificações na reação de Michael foram executadas. Marigoet al⁵ descrevem reações de tia Michael com a adição de diversos nucleófilos á aldeídos α,β insaturados, no qual foi utilizado 10 % de catalisador em um tempo variando de 16 á 30 horas, a temperatura de -24°C , obtendo um rendimento de 73 à 85%. A reação esta demonstrada no Esquema 2.



Segundo Chen et al⁶ adições conjugadas de tióis em compostos α, β -insaturados são eficientes, examinou-se a adição de 2-ciclohexenona e 1-fenil-but-2-en-1-ona e como nucleófilo o 4-t-butil-benzenotiol (ou benzenotiol) (1,2 equiv). As adições foram feitas com a presença de catalisador $\text{VO}(\text{OTf})_2$ (5 mol%) em vários sistemas de solventes. Verificou-se que os acréscimos conjugadas decorreu sem problemas em 3,5-4 h em 0,5 M de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ à temperatura ambiente. Os produtos foram isolados em

⁵MARIGO, Mauro et al. Asymmetric Multicomponent Domino Reactions and Highly Enantioselective Conjugated Addition of Thiols to α - β Unsaturated Aldehydes. **J. Am. Chem. Soc.**, Aarhus C, Denmark, v. 127, p.15710-15711, 21 out. 2005.

⁶CHEN, Chien-tien; LIN, Yow-dzer; LIU, Cheng-yuan. Catalytic carbon-sulfur bond formation by amphoteric vanadyltriflate: exploring with thia-Michael addition, thioacetalization, and transthoacetalization reactions. **Tetrahedron**, Taipei, Taiwan, v. 2009, n. 65, p.10470-10476, 08 out. 2009.

98 e 96% de rendimento, respectivamente, não foi necessária qualquer proteção á cetona e não houve a formação de subprodutos.

Jiang et al.⁷ estudou sobre as reações de tia-Michael em sistemas sem solvente e sem catalisador, foi investigado as amins aromáticas como nucleófilo, e cetonas α,β insaturadas como eletrófilo no qual ofereceram moderado a excelentes rendimentos entre 51 á 99 %. As cetonas utilizadas foram bu-3-em-2-one, pent-1-en-3-one, ciclohex-2-enona, chalcona e 4- fenilbut-3-en-2-one e anilinas substituídas com grupos cloro, bromo, iodo, e metil, ciano e grupo acetato, todas realizadas a temperatura ambiente em um tempo variando entre 4 e 48 horas.

Kumar⁸ relatou reações de Tia- Michael utilizando aminoácidos como catalisador, devido ser de baixo custo e ambientalmente correto. Os aminoácidos utilizados foram a *L*- prolina, *L*- tiazolidina-4-carboxiácida, *L*- trans-4-hidróxi-prolina Ester, *L*- ácido glutâmico, *L*- histidina e *DL*-2- fenil glicina em condições de 30 % mol de amino catalisador em Metanol á -20° C e à temperatura ambiente, utilizando como receptor de Michael á chalcona e como doador tiofenol com um tempo reacional variando de 0,5 á 8 horas, obteve-se um maior rendimento para *L*-prolina de 92 % e o menor foi para *L*-histidina de 25%.

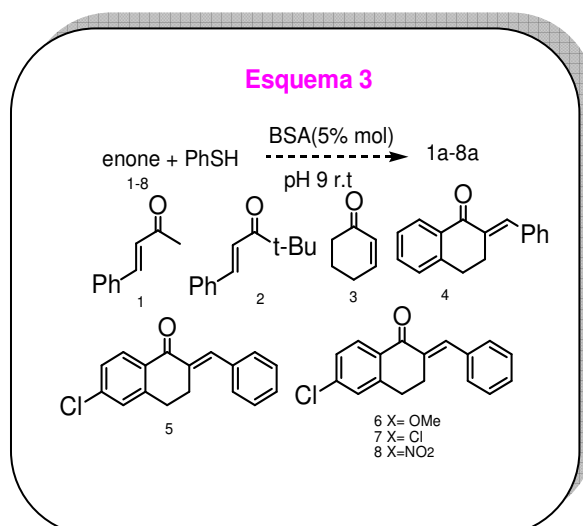
Após definir o padrão reacional, utilizando metanol como solvente e amino catalisador *L*-prolina, testou-se outros doadores de Michael, o *p*-clorotiofenol e o *p*-metoxitiofenol e continua-se obtendo excelentes rendimentos.

Outra catalise para a reação de Michael descrita na literatura por Gaggero⁹ foi utilizando a albumina de soro bovino, uma proteína de transporte não enzimática. Moderados a bons rendimentos foram obtidos utilizando as chalconas (1-8) mostradas no esquema 3, tendo o tiofenol como doador de Michael, utilizando 5% mol de proteína bovina em um sistema reacional com pH 9 à temperatura ambiente e 18 horas de reação. Obtendo aduto 1a-8a com rendimentos de 99% para a entrada 2 e 40% para a entrada 8 que possui o grupo retirador de elétrons nitro em sua estrutura (Esquema 3).

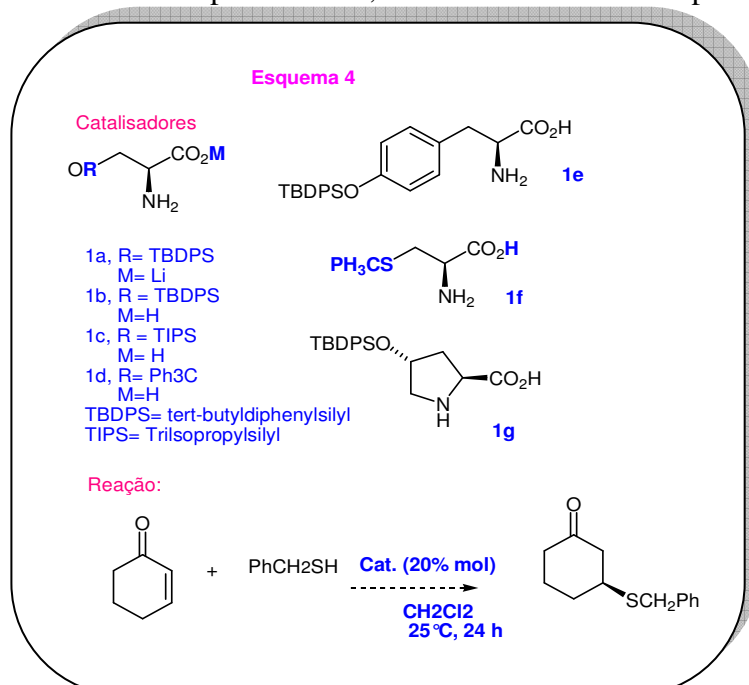
⁷ JIANG, Ran et al. Green, efficient and practical Michael addition of arylamines to α,β -unsaturated ketones. **Tetrahedron**, Suzhou, China, v. 2011, n. 67, p.3631-3637, 31 mar. 2011.

⁸ KUMAR, Atul; AKANKSHA. Amino acid catalyzed thio-Michael addition reactions. **Tetrahedron**, Uttar Pradesh, India, v. 2007, n. 63, p.11086-11092, 15 ago. 2007.

⁹ GAGGERO, Nicoletta et al. Stereoselective thio-Michael addition to chalcones in water catalyzed by bovine serum albumin. **Tetrahedron**, Milano, Italy, v. 2011, n. 22, p.1231-1233, 04 ago. 2011.



Segundo Yoshida et al.¹⁰ é possível obter adulto de Michael através da catálise por aminoácidos simples para adição de um doador de Michael (benzilomercaptano) à enonas cíclicas, no qual o Esquema 4 descreve a metodologia reacional. Utilizando apenas o catalisador obtêm-se rendimentos entre 6-45 %, sendo o melhor rendimento para o catalisador 1f. Repetindo a reação com o catalisador 1f e adicionando aditivos como, por exemplo, a trietilamina 20 % mol o rendimento sobe para 90%, já em DMSO obtêm-se um rendimento de 28%. Aumentando o tempo reacional de 24 h para 72 horas e temperatura de 37 °C para DMSO, o rendimento aumenta para 83% (Esquema 4).



¹⁰YOSHIDA, Masanori; OHNO, Yasunobu; HARA, Shoji. Organocatalytic asymmetric thio-Michael addition of arylmethylmercaptans to cyclic enones by a primary amino acid. **Tetrahedron Letters**, Hokkaido, Japan, v. 2010, n. 51, p.5134-5136, 25 jul. 2010.

A reação de tia-Michael, por muitas vezes necessita da ativação tanto do acceptor de Michael (composto α,β -insaturado) quanto do doador de Michael ou nucleófilo. A ativação mais importante citada na literatura é quanto se trata do acceptor de Michael. Este, quando apresenta o grupamento carbonila, pode ser ativado com organocatalisadores ou através de ácidos de Lewis.

Recentemente, complexos metálicos emergiram como uma classe de organocatalisadores que representam uma nova metodologia para a química verde.¹¹

Atualmente um novo organocatalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II) {Zn [(*L*-Prolina)₂] (Figura 3) tem sido explorado como um poderoso catalisador para algumas reações orgânicas.

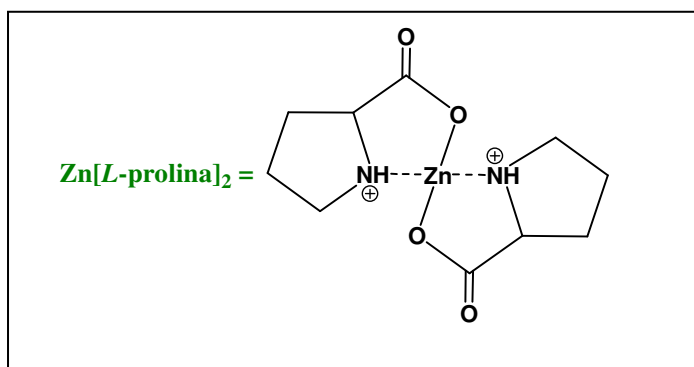
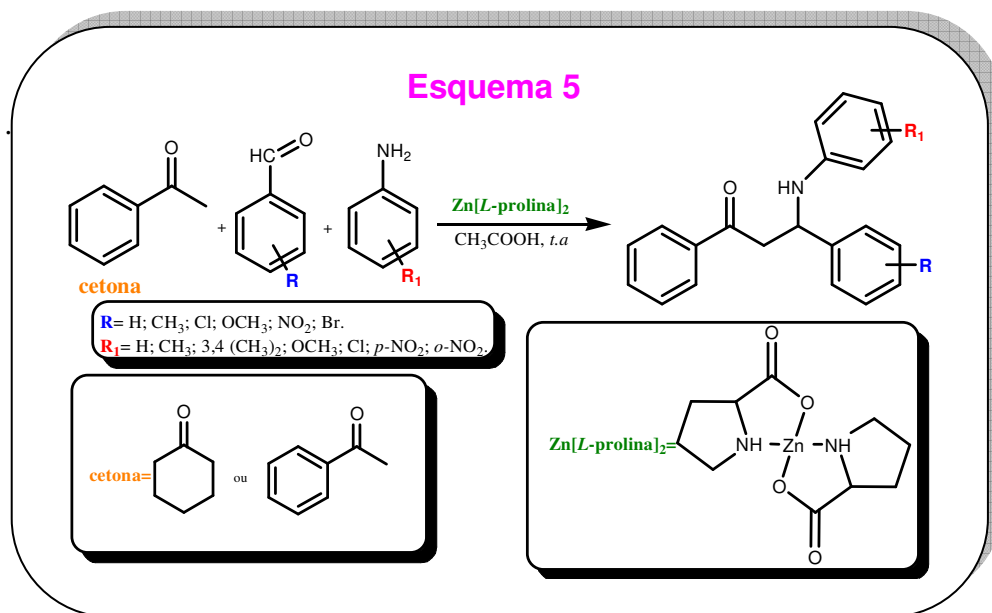


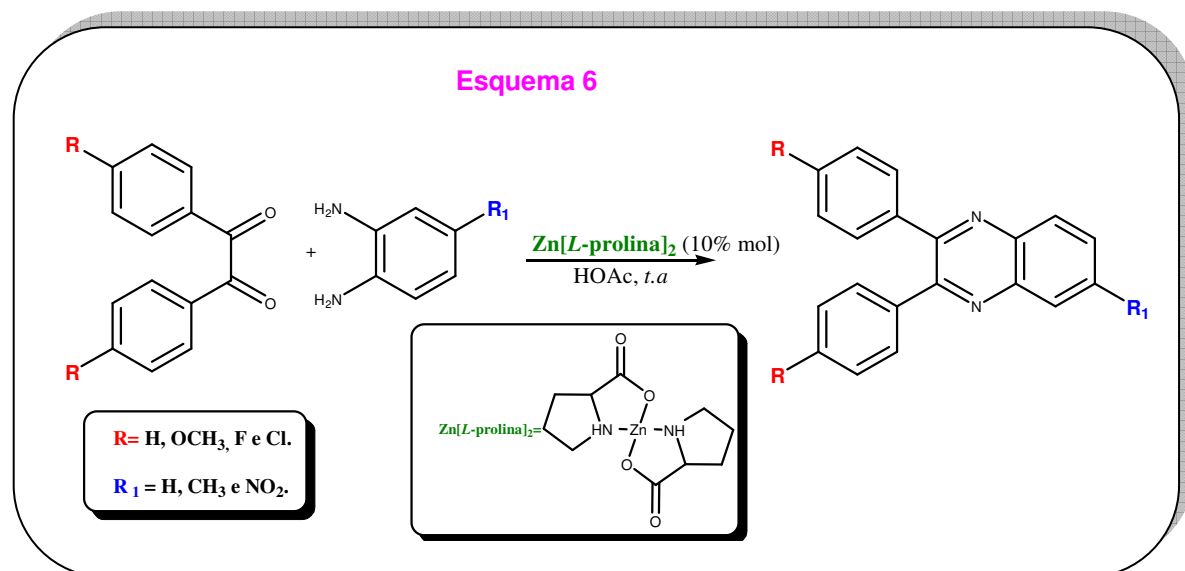
Figura 3- Estrutura do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II).

Ele vem apresentando ótimos resultados em diversas reações, como na reação de Mannich realizada por Kidwai e colaboradores¹¹, que realizaram a síntese de compostos β -aminocarbonilados. Para tal, foi utilizado diferentes cetonas (ciclohexanona e acetofenona), aldeídos (benzaldeído, *p*-metilbenzaldeído, *p*-clorobenzaldeído, *p*-metóxi-benzaldeído, *p*-nitrobenzaldeído, *p*-bromobenzaldeído) e aminas (anilina, *p*-toluidina, 3,4-dimetilanilina, *p*-anisidina, *p*-cloroanilina, 4-nitroanilina, 2-nitroanilina) utilizando o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) obtendo, assim, rendimentos entre 70 - 98% com tempo reacional entre 9 a 13 horas (Esquema 5).

¹¹KIDWAI, Mazaahir et al. Bis[(*L*)prolinato-N,O]Zn in acetic acid–water: a novel catalytic system for the synthesis of β -amino carbonyls via Mannich reaction at room temperature. **Applied Organometallic Chemistry**, Delhi , India , v. 25, n. 5, p.335-340, 26 jan. 2011.



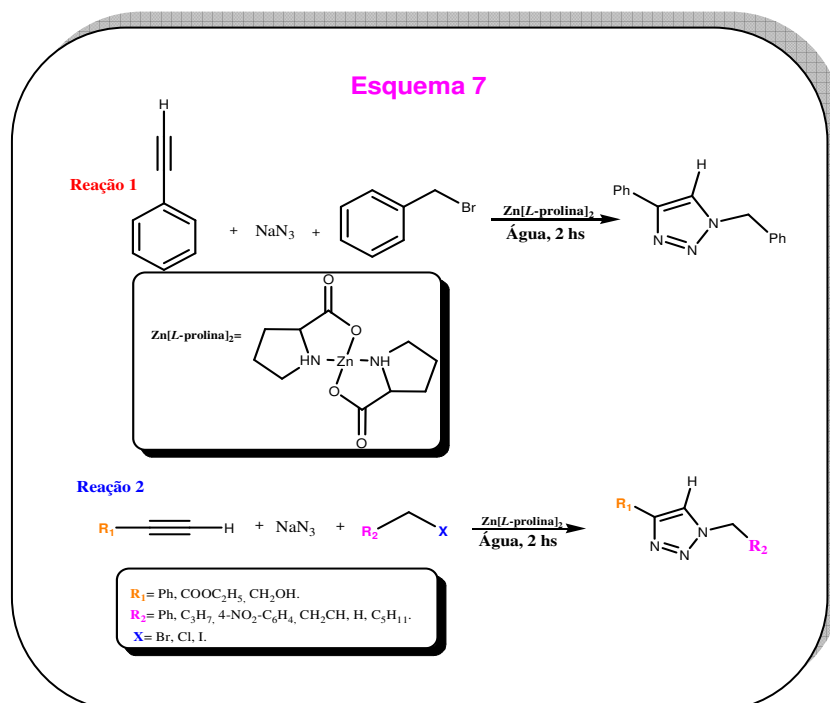
Outro exemplo presente na literatura utilizando o bis-*L*-prolinato de zinco (II), é o descrito por Heravi e colaboradores¹². Os autores objetivaram produzir derivados da quinoxalina e, para tanto, foi utilizado nesta síntese *o*-fenilenodiaminas e compostos 1,2-dicarbonílicos substituídos junto com o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) em meio de ácido acético, obtendo como resultado, rendimentos entre 93 e 96% com tempo de reação variando entre 2 a 20 min (Esquema 6).



¹²HERAVI, M. M.; TEHRANI, M. H.; BAKHTIARI, K.; OSKOOIE, H. A. Zn [(L)proline]: A powerful catalyst for the very fast synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature. *Catalysis Communications*. v.8, p. 1341-1344, 2007.

Outro estudo demonstrando a eficácia do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) está no artigo publicado por Kidwai e Jain¹³, no qual foi utilizado este catalisador com o objetivo de sintetizar alguns derivados do triazol. Para isto foram testados alguns catalisadores que continham o metal zinco (Zn(CH₃COO)₂, Zn(OTf)₂; Zn(ClO₄)₂; Zn(NO₃)₂ ZnSO₄; ZnCl₂; *L*-Prolina; Zn(Lis)₂; Zn(Arg)₂; Zn(His)₂; Zn(*L*-Pro)₂). Foi observado que com o bis-*L*-prolinato de zinco (II) os rendimentos foram de 91% em um menor tempo de reação (2 horas), em comparação aos utilizados na pesquisa como o bis-histidinato de zinco (II) o qual produziu 40% de rendimento em um tempo de reação de 10 horas.

Após verificar a eficiência do catalisador, foi realizado o estudo sobre o melhor solvente a ser utilizado, e dentre os testados a água forneceu o melhor rendimento 91% em 2 horas de reação. Padronizada a reação, realizou-se a síntese envolvendo o fenilacetileno, brometo de benzila e azida de sódio em presença de bis-*L*-prolinato de zinco (II) utilizando água como meio reacional por 2 horas, resultando assim em 85% de rendimento (Reação 1, Esquema 7). Posteriormente foram efetuadas reações utilizando haletos de alquila, arila e alila, azida de sódio e diversos substituintes benzilas (Reação 2, Esquema 7), obtendo-se rendimento na faixa de 78 a 91%, e tempo de reação variando entre 1,5 a 3 horas (Esquema 7).



¹³KIDWAI, Mazaahir; JAIN, Arti. Regioselective synthesis of 1,4-disubstituted triazoles using bis[(L)prolina-N,O]Zn complex as an efficient catalyst in water as a sole solvent. **Appl. Organometal. Chem.**, Delhi, India, v. 25, p.620-625, 08 jul. 2011.

Neste trabalho também utilizou-se como catalisador na síntese de β -tioacetonas e β -tioalcoois o bis-glicinato de zinco (II), representado na Figura 4.

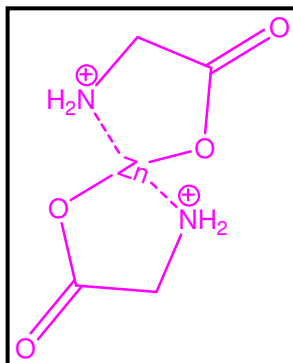


Figura 4: Estrutura do catalisador bis-glicinato de zinco (II).

OBJETIVOS

- Sintetizar aduto de Michael com altos rendimentos
- Propor uma nova classe de catalisadores para a reação de tia- Michael;
- Otimizar o tempo reacional e o rendimento através da utilização do equipamento de ultrassom;

PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

MATERIAIS

Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados neste estudo foram: cinamaldeído (Aldrich), ciclohex-2-enona (Aldrich), 3 metil ciclohex-2-enona (Aldrich) isoforona (Aldrich), acetofenona (Vetec), benzaldeído (Dinâmica), (tiofenol (Aldrich), clorotiofenol(Aldrich), metoxitiofenol(Aldrich), nitrotiofenol(Aldrich), etanol (Dinâmica), metanol (Dinâmica), hexano (Dinâmica), clorofórmio (Dinâmica), acetato de etila (Vetec) todos com grau de pureza P.A. Como secante nas reações utilizou-se o sulfato de sódio (ProQuímios) grau de pureza P.A. Para separação em coluna cromatográfica foi usada a sílica gel 60 70-230 Mesh.

Catalisadores

Para a síntese do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) e bis-glicinato de zinco (II) utilizou-se como reagentes: prolina (Ajinomoto), glicina (ProQuímios), trietilamina (SAFC) e acetato de zinco (II) (Vetec).

Equipamentos

- Ultrassom (UltraCleaner 1400A com aquecimento);
- Balança analítica digital (Marte);
- Agitador magnético (Marconi)
- Rotaevaporador (Fisatom);
- Estufa a vácuo (Marconi).
- Cromatógrafo a gás (Varian 431-CG) acoplado a um detector de massas (Varian 210-MS);
- Ressonância Magnética Nuclear, Bruker com frequência de 300 MHz para o ^1H e 75 MHz para ^{13}C .

SÍNTESE DO CATALISADOR BIS-*L*-PROLINATO DE ZINCO (II)

Primeiramente, realizou-se a síntese do bis-*L*-prolinato de zinco (II), seguindo a metodologia descrita por KIDWAI, *et al*, 2011 com a finalidade de utilização no processo de catálise das reações de síntese de aduto de Michael.

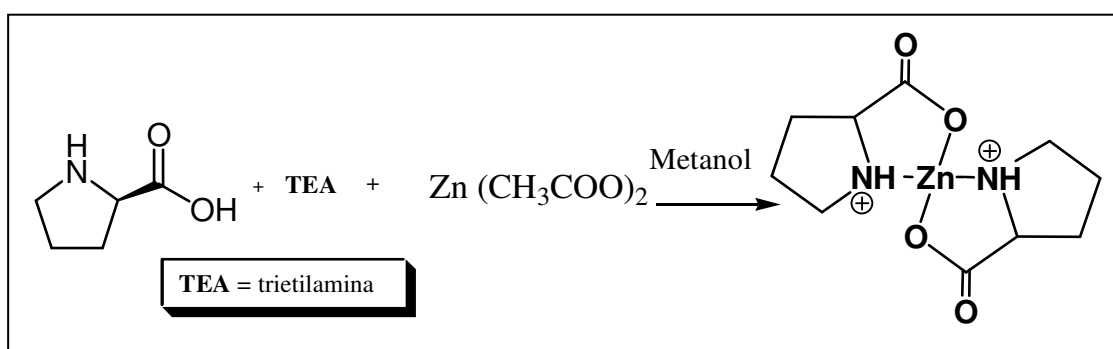


Figura 6: Síntese do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II).

Para a síntese deste catalisador foram utilizados como reagentes a *L*-prolina (4,4 mmol), trietilamina (4,4 mmol) e o acetato de zinco (2 mmol) em meio de metanol (10 mL). Os dois primeiros reagentes (*L*-prolina e trietilamina) juntamente com o solvente metanol foram agitados por 10 minutos com posterior adição do acetato de zinco. O

bruto de reação foi agitado por aproximadamente 45 minutos e após esse tempo filtrou-se o sólido formado e deixou-se secar por 24 horas.

SÍNTESE DO CATALISADOR BIS-GLICINATO DE ZINCO (II)

Realizou-se a síntese do bis-glicinato de zinco (II), seguindo a metodologia descrita por NISHAT, et al. 2010 (Figura 5). Para esta síntese foram utilizados como reagentes a glicina (6,6 mmol), trietilamina (4,3 mmol) e o acetato de zinco (2 mmol) em meio de metanol (10 mL). Agitou-se os dois primeiros reagentes (glicina e trietilamina) juntamente com o solvente metanol por 10 minutos com posterior adição do acetato de zinco, a mistura foi colocada em refluxo por 1 hora á 80°C. Após esse tempo filtrou-se o sólido formado e deixou-se secar por 24 horas.

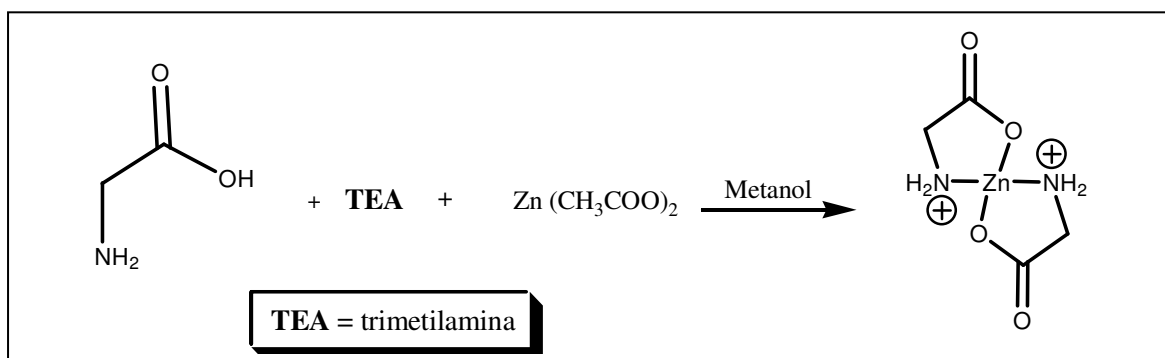


Figura 5: Síntese do catalisador bis-glicinato de zinco (II).

SÍNTESE DO 3-FENIL-3-FENILTIO-1-PROPANOL

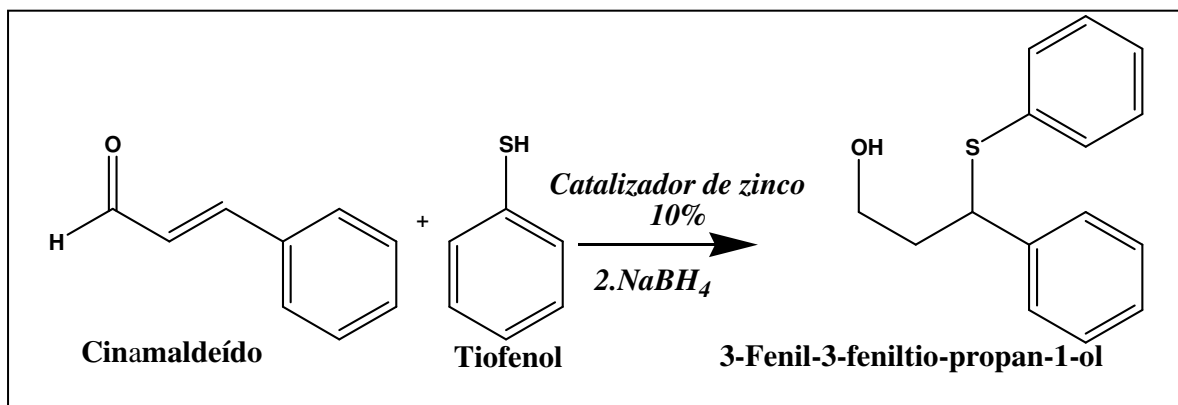


Figura 6: Síntese do 3-fenil-3-feniltiol-propan-1-ol

Em um balão de 50 mL, adicionou-se 1,0 equivalente de cinamaldeído, 10 mL de etanol como solvente, 10 % mol catalisador bis-L-prolinato de zinco (II) ou bis-glicinato de zinco (II) e posteriormente foi adicionado 1,0 equivalente de tiofenol. A

reação processou-se no ultrassom e agitação durante um período de 60 a 180 min. Após essa etapa, filtrou-se para retirada do catalisador, adiciona-se NaBH_4 para a redução do produto carbonilado e a reação foi deixada sob agitação por mais 90 minutos.

Passado este tempo rotaevaporou-se o bruto de reação foi extraído com acetato de etila e com uma solução de bicarbonato de sódio, posteriormente foi rotaevaporado novamente e purificado via cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel 60 e tendo como eluente a mistura de solventes hexano:acetato (9,5 :0,5). O composto obtido foi identificado via CG/MS e RMN ^1H , ^{13}C e DEPT 135.

SÍNTESE DO 1,3-DIFENIL-3-FENILTIO-1-PROPANONA

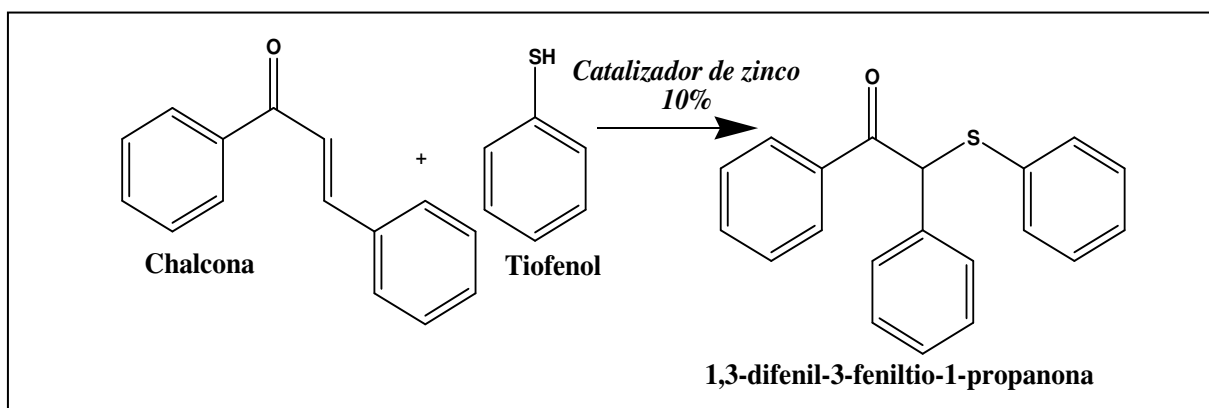


Figura 7: Síntese do 1,3-difenil-3-feniltio-1-propanona

Em um balão de 50 mL, adicionou-se 1,0 equivalente de chalcona, 10 mL de clorofórmio, 10% mol catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) ou bis-glicinato de zinco (II) e 1,0 equivalente de tiofenol. A reação processou-se no ultrassom e agitação durante 5 a 60 minutos, onde precipita o produto. Logo depois, o bruto de reação foi filtrado, recristalizado com etanol quente obtendo-se o produto puro e colocado pra secar em estufa á vácuo. O composto foi identificado via CG/MS e RMN ^1H , ^{13}C e DEPT 135.

SÍNTESES DE REAÇÃO DE MICHAEL COM CICLOALQUENONOAS E DERIVADOS DE TIOFENOL

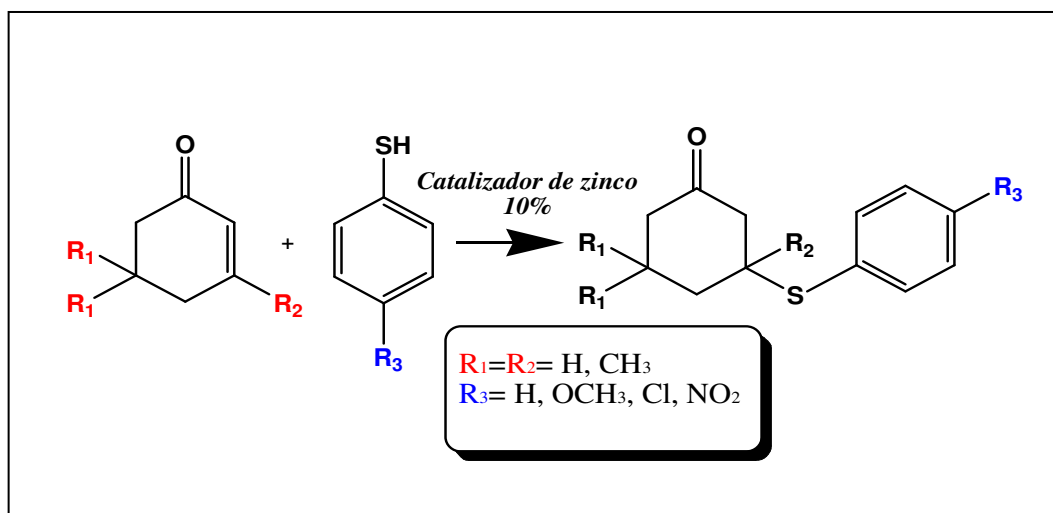


Figura 8: Sínteses do 3-feniltio ciclohexanosna, 3- metil-3(feniltio)ciclohexanona , 3,5,5 trimetil-5-(feniltio)ciclohexanona, 3-(4-clorofeniltio)ciclohexanona , 3-(4-metoxifeniltio)ciclohexanona , 3-(4-nitrofeniltio)ciclohexanona .

Em balões de 50 mL foram adicionados 1 equivalente mol do composto carbonílico α,β - (2-ciclohexenona, 3-metil-2-ciclohexenona, 3,5,5-trimetil-2-ciclohexenona), 10 mL de etanol e os respectivos catalisadores 10 % mol bis-L-prolinato de zinco (II) e bis-glicinato de zinco(II) e por fim o nucleófilo (tiofenol, clortiofenol, metoxi-tiofenol, nitro-tiofenol) sendo o nucleófilo adicionado vagarosamente. Os balões foram introduzidos em um equipamento de ultrassom e agitação. As reações foram monitoradas via TLC e após o tempo descrito na Tabela 1, as reações foram filtradas para retirada dos catalisadores, e o filtrado rotoevaporado. Após, as soluções obtidas foram dissolvidas em acetato de etila e lavada duas vezes com água destilada. As fases orgânicas foram secas com $MgSO_4$ e novamente rotoevaporada. O produtos (3-(feniltio)ciclohexanona, 3-metil-3-(feniltio)ciclohexanona, 3,3,5-trimetil-5-feniltiociclohexanona, 3-(4-clorofeniltio)ciclohexanona, 3-(4-metoxifeniltio)ciclohexanona, 3-(4-nitrofeniltio)ciclohexanona) foram purificados via cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel 60 e tendo como eluente a mistura de solventes hexano:acetato de etila (9,5 :0,5). Os compostos obtidos foram identificados via CG/MS e RMN 1H , ^{13}C e DEPT 135.

RESULTADOS E DISCUSÕES

RESULTADOS COMPOSTOS DE TIA-MICHAEL EM ULTRASSOM

As reações envolvendo ambos os materiais híbridos provenientes da glicina ($Zn[Gli]_2$) e da *L*-prolina ($Zn[Pro]_2$) em ultrassom estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Catalisadores, solventes, tempo reacional, rendimentos obtidos para a reação de Tia-Michael envolvendo compostos carbonílicos e o tiofenol realizadas em ultrassom.

Exp	Composto carbonílico	Catalisador	Solvente	Tempo (min)	Rend (%)
1	Chalcona	^a	CHCl ₃	60	^b
2	Cinamaldeído	^a	EtOH	60	^b
3	3-Metil-Ciclohex-2-en-1-ona	^a	EtOH	60	^b
4	Chalcona	Zn[Gli] ₂	CHCl ₃	5	75
5	Cinamaldeído ^c	Zn[Gli] ₂	EtOH	60	70
6	Ciclohex-2-enona	Zn[Gli] ₂	EtOH	60	74
7	3-Metil-Ciclohex-2-en-1-ona	Zn[Gli] ₂	EtOH	60	40
8	Isoforona	Zn[Gli] ₂	EtOH	60	^b
9	Chalcona	Zn[Pro] ₂	EtOH	5	86
10	Cinamaldeído ^c	Zn[Pro] ₂	EtOH	60	81
11	Ciclohex-2-enona	Zn[Pro] ₂	EtOH	15	87
12	3-Metil-Ciclohex-2-em-1-ona	Zn[Pro] ₂	EtOH	60	50
13	Isoforona	Zn[Pro] ₂	EtOH	60	^b

^a. Reação executada na ausência de catalisador.

^b. Não forneceu o composto de interesse

^c. Produto de reação foi reduzido ao derivado álcool.

Decorrente da análise dos dados apresentados inicialmente na Tabela 1 pode-se concluir que o material híbrido atua como catalisador na reação sendo seu papel imprescindível (Entrada 1-3).

Analisando-se os dados com relação aos catalisadores híbridos, pode-se notar que a inserção do bis-*L*-prolinato de zinco (II) forneceu maiores rendimentos quando comparados com as mesmas reações que envolveram o bis-glicinato de zinco (II). Este fato está, *à priori*, em desacordo com a questão referente à acessibilidade do grupamento carbonila ao ácido de Lewis. A porção do aminoácido glicina apresenta um

menor tamanho, e por esta razão, preconizava-se que este catalisador forneceria os maiores rendimentos quando comparado com o catalisador envolvendo a prolina. Todavia, conforme pôde-se observar através dos dados da Tabela 1 (por exemplo Entradas 5 e 10) a premissa não foi verdadeira.

Um dos motivos pelos quais associamos à esse efeito, é a parcial solubilização do catalisador e conseqüentemente é dificultada a sua separação do produto final. No caso específico da Entrada 5, houve outra ressalva que é a finalização do processo envolvendo a adição de NaBH_4 . Este poderia reagir com a porcentagem solúvel do catalisador, reduzindo-o e conseqüentemente reduzindo sua efetividade.

Além disso, as reações que utilizaram o $\text{Zn}[\text{Pro}]_2$ apresentaram maior facilidade nos processos de extração e purificação dos compostos. No caso da $\text{Zn}[\text{Gli}]_2$, no processo de purificação dos compostos, este catalisador era encontrado nas alíquotas da coluna juntamente com os produtos de interesse. É importante salientar que não foi identificado nenhum subproduto proveniente da adição do nucleófilo de enxofre à carbonila. O solvente utilizado para as sínteses foi o etanol, pois é ambientalmente correto e disponibilizar próton no meio reacional, no entanto para os casos com a chalcona não foi possível, devido a insolubilidade da mesma dessa forma utilizamos o clorofórmio.

De posse desses dados, propõe-se o seguinte mecanismo conforme Figura 10.

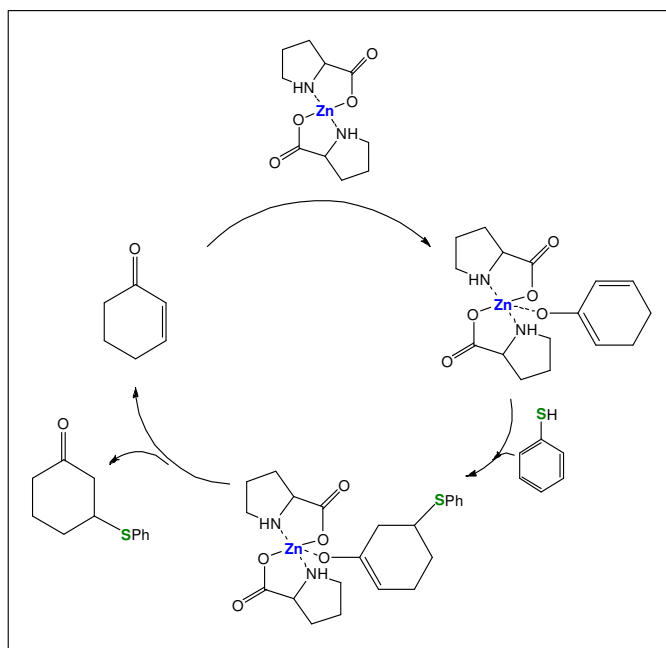


Figura 9: Mecanismo proposto para a síntese de aduto de Michael envolvendo a $\text{Zn}[\text{Pro}]_2$ e a ciclohexanona.

Pode-se observar o efeito das metilas refletido nos rendimentos das reações, se compararmos a 2-ciclohexenona, 3-metil-ciclohexenona e 3-metil-5,5-ciclohexenona observa-se que as metilas no carbono β dificultam o ataque do nucleófilo e em concomitância observam-se um decaimento nos rendimentos devido esses impedimentos. Para o cinamaldeído e a chalcona os resultados são bastante semelhantes, não permitindo maiores discussões.

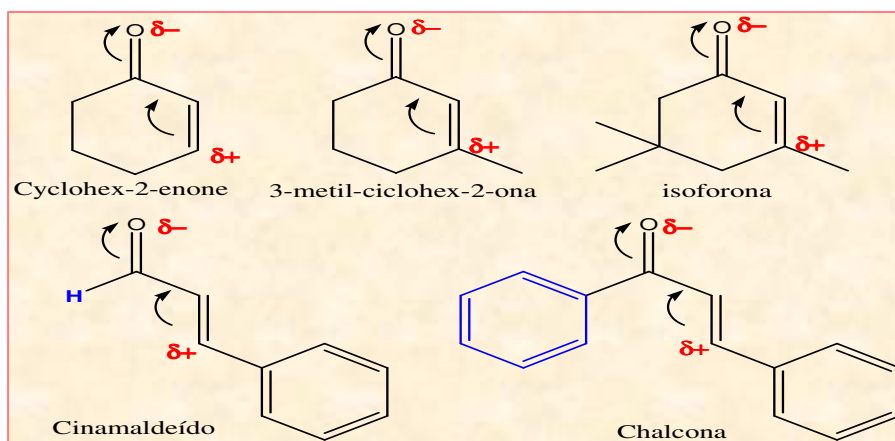


Figura 10: Estrutura de ressonância dos compostos carbonílicos

O composto isoforona (3,3,5-trimetil-5-feniltiociclohexanona) entrada 8-13 (não produziu o aduto de tio-Michael. Duas hipóteses podem ser válidas para este efeito as quais podem agir em concomitância para que a isoforona seja ineficaz na síntese de adutos de tia-Michael. A primeira incorre sobre o impedimento que uma das metilas presentes no carbono 5 proporciona no ataque nucleofílico do enxofre. A segunda é referente aos efeitos que tanto a metila no carbono beta (C_β) quanto a metila no carbono 5 (C_5) impõe sobre o intermediário. Este efeito estérico aumenta a energia do sistema e, conseqüentemente, a dificuldade de obtenção deste intermediário. Tendo em vista que este composto (isoforona) é um dos que apresentam a maior densidade de carga, por analogia ao seu derivado 3-metil-2-ciclohexenona, a não obtenção deste intermediário impede o ataque nucleofílico do átomo de enxofre conforme pode ser observado na Figura 12 .

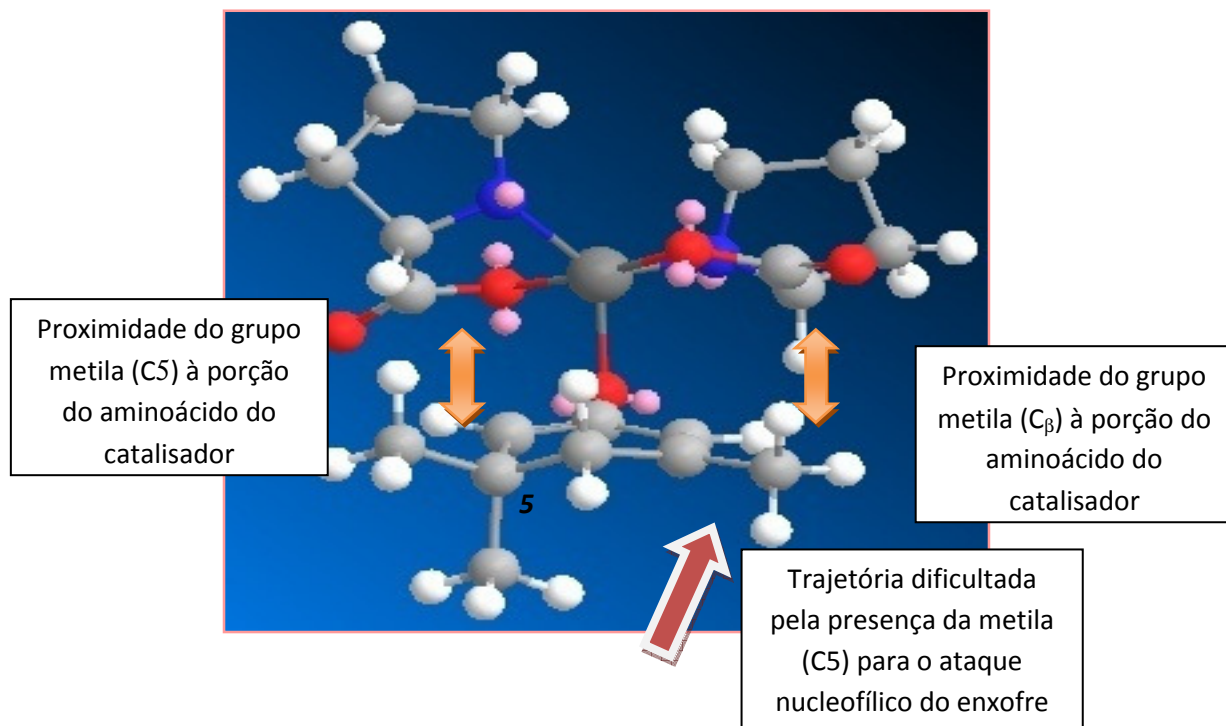


Figura 11: Intermediário obtido para a reação entre a $Zn[Pro]_2$ e a isofoforona.

METODOLOGIA DE AGITAÇÃO *VERSUS* ULTRASSOM

O Gráfico 1relataa análise da alteração da metodologia de ultrassom anteriormente utilizada para agitação magnética.

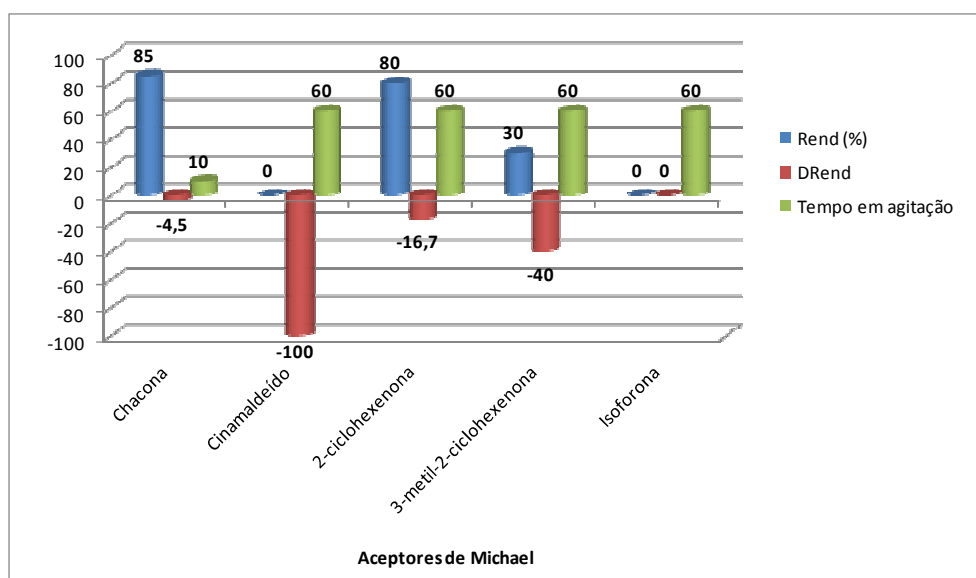


Gráfico 1. Análise das reações de tia-Michael com alguns aceptores catalisados por $Zn[Pro]_2$ sob agitação.

É importante verificar que o ultrassom confere, à maior parte das reações, um significativo aumento dos rendimentos chegando até a proporcionar um aumento de 100% na reação envolvendo o cinamaldeído. Foi realizada a mesma análise também para as reações sob agitação envolvendo o catalisador híbrido Zn[Gli]₂ e os dados estão apresentados No Gráfico 2.

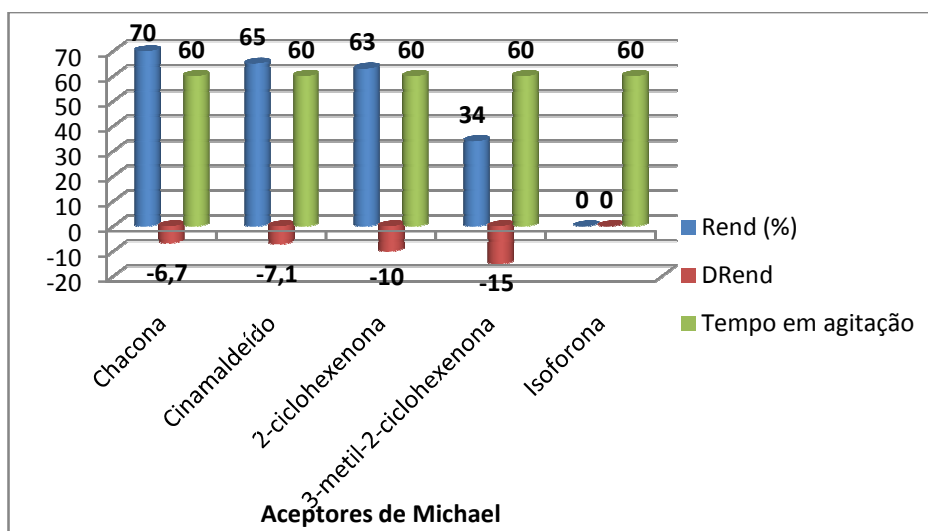


Gráfico 2. Análise das reações de tia-Michael com alguns aceptores catalisadas por Zn[Gli]₂ sob agitação.

A análise dos gráficos indicam uma grande diferença entre os resultados obtidos para as reações sob agitação catalisadas pela Zn[Gli]₂ e as catalisadas com a Zn[Pro]₂. As reações catalisadas pela Zn[Gli]₂ apresentaram uma menor variação no rendimento quando ocorre a alteração da metodologia sob agitação e sob ultrassom. Este fato pode ser explicado através da propriedade de solubilidade que este catalisador já apresenta mesmo na ausência do ultrassom. Decorrente deste fato, e sabendo-se a premissa de que as reações de tia-Michael estudadas neste trabalho só ocorrem na presença do catalisador híbrido, a maior solubilidade presente na Zn[Gli]₂, mesmo na ausência do ultrassom, já é o necessário para que a reação se processe.

Com a utilização do ultrassom, houve um aumento da parcela do catalisador solubilizado, porém, não é tão significativo quanto à solubilidade do mesmo sem o auxílio do ultrassom. Logo, conclui-se que as reações envolvendo o catalisador Zn[Gli]₂ não são dependentes do ultrassom por causa de sua solubilidade nos meios utilizados. Já a Zn[Pro]₂ é totalmente dependente da utilização do ultrassom para sua efetividade catalítica.

Também foram realizadas sínteses com a ciclohex-2-enona por ser uma das cetonas com menor densidade de carga no carbono β, com nucleófilos como *p*-

metoxitiofenol,

p-clorotiofenol, *p*-nitrotiofenol, os dados obtidos estão dispostos nas tabelas 3 e 4, a seguir:

Tabela 1: Metodologias, catalisador, solventes, tempo reacional, rendimentos utilizados para a reação de Michael envolvendo Ciclohex-2-enona e o nucleófilos utilizando como catalizador Zn[Gli]₂.

Exp	Metodologia	Composto nucleofílico	Catalisador	Solvente	Tempo (min)	Rend (%)
1	U.S	4-metoxitiofenol	Zn[Gli] ₂	EtOH	60	70
2	AGITAÇÃO	4-metoxitiofenol	Zn[Gli] ₂	EtOH	60	62
3	U.S	4-clorotiofenol	Zn[Gli] ₂	EtOH	60	63
4	AGITAÇÃO	4-clorotiofenol	Zn[Gli] ₂	EtOH	60	58
5	U.S	4-nitrotiofenol	Zn[Gli] ₂	EtOH	60	^b
6	AGITAÇÃO	4-nitrotiofenol	Zn[Gli] ₂	EtOH	60	^b

^a produto não isolado

Tabela 2: Metodologias, catalisador, solventes, tempo reacional, rendimentos utilizados para a reação de Michael envolvendo Ciclohex-2-enona e o nucleófilos utilizando como catalisador Zn[Pro]₂.

Exp.	Metodologia	Composto nucleofílico	Catalisador	Solvente	Tempo (min)	Rend (%)
1	U.S	4-metoxitiofenol	Zn[Pro] ₂	EtOH	60	75
2	AGITAÇÃO	4-metoxitiofenol	Zn[Pro] ₂	EtOH	60	64
5	U.S	4-clorotiofenol	Zn[Pro] ₂	EtOH	60	60
6	AGITAÇÃO	4-clorotiofenol	Zn[Pro] ₂	EtOH	60	45
9	U.S	4-nitrotiofenol	Zn[Pro] ₂	EtOH	60	^b
10	AGITAÇÃO	4-nitrotiofenol	Zn[Pro] ₂	EtOH	60	^b

^a produto não isolado

Os dados das tabelas 3 e 4 indicam que na reação com o nucleófilo *p*-clorotiofenol por conter um elemento retirador de elétrons (Cl) faz com que ocorra uma diminuição na nucleofilicidade do átomo de enxofre neste derivado do tiofenol, proporcionando uma diminuição no rendimento da reação, já os dados observados na reação com o *p*-metoxitiofenol se pode explicar pelo fato do grupo doador de

elétrons(OMe) aumenta a nucleofilicidade do átomo de enxofre no doador de Michael possibilitando que aumente o rendimento da reação.

Já com o nucleófilo *p*-nitrotiofenol não foi possível isolar o produto especula-se sobre ser retirador de elétrons diminuir a nucleofilicidade do tiofenol, também como o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) é volumoso pode ter ocorrido um impedimento estérico e a reação não pode ser completada.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o bis-*L*-prolinato de zinco (II) e o bis glicinato de zinco (II) se mostraram eficientes na catalise da reação de Tia- Michael sendo de suma importância para a efetividade da reação e possibilitando a obtenção de compostos com rendimentos satisfatórios. São de fácil manuseio, embora para o Zn[Gli]₂ ser mais difícil a retirada do meio reacional por ser parcialmente solúvel, no geral possibilitam a retirada do meio reacional de solventes orgânicos e até mesmo uma posterior reutilização.

As reações são de fácil execução com baixo tempo reacional, a metodologia de ultrassom nessas sínteses foram de grande relevância, pois diminuíram o tempo reacional e aumentou os rendimentos das reações em comparação com a metodologia de agitação.

A metodologia de ultrassom, foi muito importante para o catalisador Zn[Prol]₂, pois permitiu sua parcial solubilização, aumentando o rendimento das reações, já na agitação os rendimentos foram menores para este catalisador. Já para a Zn[Gli]₂ como ela é parcialmente solúvel, não houve grandes diferenças comparando as duas metodologias utilizadas. Embora esperássemos que para a Zn[gGli]₂, por ser menor fosse mais efetiva nas reações de Tia- Michael sua solubilização e difícil retirada do meio reacional dificultou a obtenção de maiores rendimentos.

As estruturas dos compostos carbonílicos α - β insaturados e dos nucleófilos são importantes, pois são determinantes na formação do produto desejado. Os compostos carbonílicos com impedimentos estéricos no carbono β como, por exemplo, a presença de radicais metila pode acarretar menores rendimentos e até mesmo impossibilitar a ocorrência de reação. Já o nucleófilo quando possuem grupos doadores de elétrons deixam o enxofre mais nucleofílico possibilitando um maior rendimento devido à interação mais efetiva com o carbono β .

Comprovaram-se as estruturas dos compostos obtidos via CG/MS e RMN ^1H , ^{13}C e DEPT 135 concluindo que a síntese de compostos β -tio-cetônicos e β -tioalcoois foram obtidos com rendimentos apreciáveis.

REFERÊNCIAS

- [1] FUJITA, Eiichi; NAGÃO, Yoshimitsu. Tumor inhibitors having potential for interaction with mercapto enzymes and/or coenzymes. **Bioorganic Chemistry**, UjiKioto, Japan, v. 6, p.287-309, 20 abr. 1977.
- [2] (a) CZARNIK, Anthony W. Res. **American Chemical Society**, Michigan, v. 29, p.112-113, 14 nov. 1996;(b) NGUYEN-BA, Nghe et al. Synthesis and anti-HIV activity of 1,3-dithiolane nucleosides. **Chem. Commun**, Québec, Canadá, p.1245-1246, 20 maio 1999.
- [3] SUDHA, Solange; PASHA, Maria Aparecida. Ultrasound assisted synthesis of tetrahydrobenzo[c]xanthene-11-ones using CAN as catalyst. **Ultrasonics Sonochemistry**, India, v. 19, p.994-998, 2 fev. 2012.
- [4] MICHAEL, Arthur. Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethernungesättigten Säuren. **Journal Für Praktische Chemie**, Alemanha, v. 35, p.349-356, 12 jul. 1887.
- [5] MARIGO, Mauro et al. Asymmetric Multicomponent Domino Reactions and Highly Enantioselective Conjugated Addition of Thiols to α - β Unsaturated Aldehydes. **J. Am. Chem. Soc.**, Aarhus C, Denmark, v. 127, p.15710-15711, 21 out. 2005.
- [6] CHEN, Chien-tien; LIN, Yow-dzer; LIU, Cheng-yuan. Catalytic carbon-sulfur bond formation by amphoteric vanadyltriflate: exploring with thia-Michael addition, thioacetalization, and transthioacetalization reactions. **Tetrahedron**, Taipei, Taiwan, v. 2009, n. 65, p.10470-10476, 08 out. 2009.
- [7] JIANG, Ran et al. Green, efficient and practical Michael addition of arylamines to α,β -unsaturated ketones. **Tetrahedron**, Suzhou, China, v. 2011, n. 67, p.3631-3637, 31 mar. 2011.
- [8] KUMAR, Atul; AKANKSHA. Amino acid catalyzed thio-Michael addition reactions. **Tetrahedron**, Uttar Pradesh, India, v. 2007, n. 63, p.11086-11092, 15 ago. 2007.

- [9] GAGGERO, Nicoletta et al. Stereoselective thio-Michael addition to chalcones in water catalyzed by bovine serum albumin. **Tetrahedron**, Milano, Italy, v. 2011, n. 22, p.1231-1233, 04 ago. 2011.
- [10] YOSHIDA, Masanori; OHNO, Yasunobu; HARA, Shoji. Organocatalytic asymmetric thio-Michael addition of arylmethylmercaptans to cyclic enones by a primary amino acid. **Tetrahedron Letters**, Hokkaido, Japan, v. 2010, n. 51, p.5134-5136, 25 jul. 2010.
- [11] KIDWAI, Mazaahir et al. Bis[(L)prolinato-N,O]Zn in acetic acid–water: a novel catalytic system for the synthesis of β -amino carbonyls via Mannich reaction at room temperature. **Applied Organometallic Chemistry**, Delhi , India, v. 25, n. 5, p.335-340, 26 jan. 2011.
- [12] HERAVI, M. M.; TEHRANI, M. H.; BAKHTIARI, K.; OSKOOIE, H. A. Zn [(L)proline]: A powerful catalyst for the very fast synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature. **Catalysis Communications**. v.8, p. 1341-1344, 2007.
- [13] KIDWAI, Mazaahir; JAIN, Arti. Regioselective synthesis of 1,4-disubstituted triazoles using bis[(L)prolinato-N,O]Zn complex as an efficient catalyst in water as a sole solvent. **Appl. Organometal. Chem.**, Delhi , India, v. 25, p.620-625, 08 jul. 2011.