

GLICEROL COMO MEIO RECICLÁVEL E PROMOTOR DA SÍNTESE DE TIOÉTERES LINEARES: NOVOS ANTIOXIDANTES A PARTIR DO EUGENOL.#

RODRIGO WEBBER¹; RENATA GONÇALVES LARA²; GELSON PERIN³

¹Universidade Federal de Pelotas, CCQFA – rwebber.iqg@ufpel.edu.br

²Universidade Federal de Pelotas, PPGQ – rlara.iqg@ufpel.edu.br

³Universidade Federal de Pelotas, CCQFA – gelson_perin@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

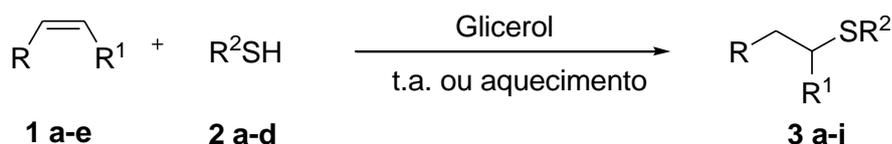
Glicerol vem sendo utilizado como uma forma mais segura e ambientalmente benigna de solvente orgânico, para uso em síntese orgânica, em biocatálise, entre outros (GU e JEROME, 2010) devido às suas peculiares propriedades físicas e químicas, tais como baixa toxicidade, elevado ponto de ebulição, polaridade, biodegradabilidade e disponibilidade imediata a partir de matéria-prima renovável (NELSON, 2003).

Tioéteres são compostos de grande importância, pois podem servir de blocos de construção em síntese orgânica, e também em alguns casos desempenham um papel crucial em processos biológicos (OAE, 1991). Num estudo detalhado realizado por Ranu e Mandal para diversos tioéteres lineares foram sintetizadas com bons rendimentos a partir de tióis aromáticos e não aromáticos à temperatura ambiente (RANU, et al., 2007). No entanto, o número de metodologias mais verdes para a síntese desses compostos, e que também permite a reutilização do solvente ainda é limitado.

Entre os antioxidantes naturais, o eugenol (1-aliil-3-metoxi-4-hidroxi benzeno), é um dos principais componentes fenólicos do óleo de cravo (*Eugenia Caryophyllata*), que apresentam uma gama de atividades biológicas, como por exemplo, atividade anti-inflamatória (SON, et al., 1998).

Em vista dos resultados promissores na preparação de tioéteres funcionalizados e devido ao nosso interesse em métodos verdes correlacionada com a química dos organocalcogênios (LENARDÃO, et al., 2011), decidimos explorar a utilização de glicerol como um solvente na reação de tióis com alcenos não ativadas e avaliar o potencial antioxidante dos novos derivados de eugenol.

Baseado nisso, o objetivo deste trabalho é a utilização de glicerol como um solvente eficaz e reciclável para a adição de tióis a alcenos não ativados, sem o uso de catalisador (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

2.1. Procedimento geral para a síntese de lineares tioéteres 3a-i.

Uma mistura, de alqueno **1** (1,2 mmol) e tiol **2** (1,0 mmol) em glicerol (3 mL) foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente ou aquecimento num banho de óleo durante a tempo indicado na Tabela 1. Depois disso, a mistura reacional foi lavada com hexano (3x 3 mL) e a fase orgânica, foi seca com MgSO₄ e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi isolado por cromatografia líquida em coluna, utilizando hexano ou hexano/acetato de etila como eluentes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese de tioéteres

Com base em nossos resultados anteriores a partir de alcenos ativados no primeiro ensaio, foi reagido o estireno **1a**, benzenotiol **2a**, em glicerol (3 mL) na presença de KF/Al₂O₃ (50 %). Verificou-se que quando **1a** (1,2 mmol) e **2a** (1,0 mmol) foram agitados à temperatura ambiente na presença de 0,08 g de KF/Al₂O₃ (50 %), o 1-(2-feniletil)tiobenzeno **3a** foi obtido com 93 % de rendimento após 4 h. Para nossa satisfação, quando a mesma reação foi realizada apenas usando glicerol, sem base, ela prossegue sem problemas, mobiliário **3a** em 94% rendimento após 4 h. Por outro lado, quando a reação foi realizada em condições livres de solvente, usando KF/Al₂O₃, o produto **3a** foi obtido com apenas 11 % de rendimento após 4 h. Assim, após a otimização da reação, estireno **1a** (1,2 mmol) foi dissolvido em glicerol (3 mL) e deixou-se reagir com 2-benzenotiol (1,0 mmol) à temperatura ambiente durante 4 h, obtendo-se o composto **3a** em 94 % de rendimento (Tabela 1, Linha 1). Por fim, foi realizado um estudo sobre a recuperação e reutilização do glicerol. Após o consumo total de benzenotiol **2a**, a reação foi diluída e extraída com hexano (3x 3 mL). A fase superior foi coletada com o auxílio de uma pipeta de Pasteur e o solvente foi evaporado e seco com MgSO₄. A parte inferior, onde estava contido o glicerol, removeu-se o solvente em bomba de vácuo e o meio reacional então foi diretamente reutilizado, fornecendo o composto **3a** em 91 % de rendimento. Observou-se que o meio reacional pode ser reutilizado por quatro vezes, sem perda significativa no rendimento (Rend.: 94, 91, 92, 89, e 81 %, após 4 ciclos sucessivos)(Figura 1).

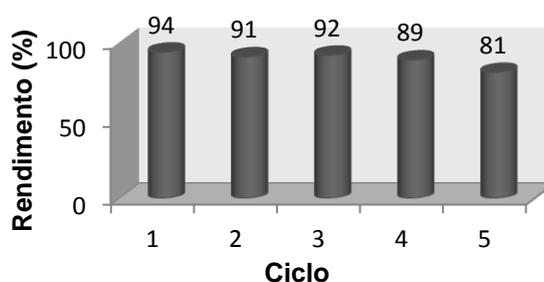
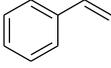
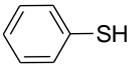
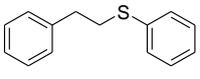
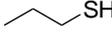
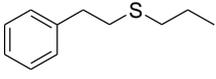
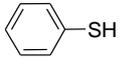
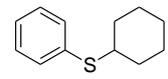
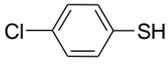
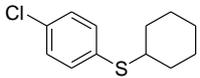
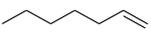
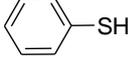
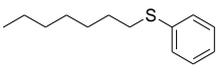
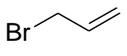
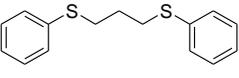
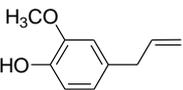
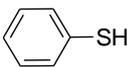
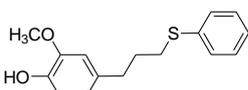
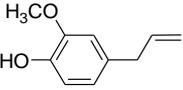
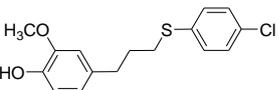
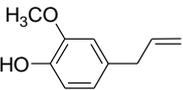
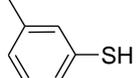
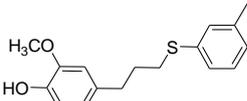


Figura 1

Tabela 1. Síntese sem catalisador de tioéteres lineares 3 usando glicerol.

Linha	Alceno 1	Tíol 2	Produto 3	Tempo (h)	Rend. (%)
1	 1a	 2a	 3a	4	94 ^a
2	1a	 2b	 3b	9	41 ^a
3	 1b	 2a	 3c	6	71 ^b
4	1b	 2c	 3d	8	65 ^b
5	 1c	 2a	 3e	10	66 ^b
6	 1d	2a	 3f	10	70 ^{b,d}
7	 1e	 2a	 3g	6	67 ^{c,e}
8	 1e	 2c	 3h	6	57 ^{c,e}
9	 1e	 2d	 3i	6	63 ^{c,e}

^a Temperatura de 25 °C. ^b Temperatura de 60 °C. ^c Temperatura de 80 °C. ^d Usando 2 equivalentes do composto **2a**. ^e Anti-Markovnikov: relação de produtos de Markovnikov: **3g**=78:22; **3h**=97:3 e **3i**=96:4.

Após otimizar as condições reacionais, a metodologia foi estendida a outros tíóis e alcenos lineares utilizando glicerina como solvente, para obter os compostos **3a-i**, em bons rendimentos (Tabela 1).

4. CONCLUSÕES

Em resumo, os resultados obtidos demonstram que o glicerol pode ser usado como um solvente eficaz para a adição de tióis a alquenos lineares para obter tioéteres, na ausência de qualquer catalisador. Este método mais verde foi utilizado de forma eficaz na síntese de novos análogos do eugenol contendo grupos tioorganoil.

#Este trabalho foi submetido e publicado na Green Chem. Letter Reviews, 6, 269-276, 2013, sob o título: Glycerol as a promoting and recyclable medium for catalyst-free synthesis of linear thioethers: new antioxidants from eugenol; Autores: Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Mesquita, K. D.; Lara R. G.; Webber, R.; Martinez, D. M.; Savegnago, L. ; Mendes, Samuel Rodrigues ; Alves D ; Perin, Gelson.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FREITAS, C.S.; BARCELLOS, A.M.; RICORDI, V.G.; PENA, J.M.; PERIN, G.; JACOB, R.G.; LENARDÃO, E.J.; ALVES, D. Synthesis of diaryl selenides using electrophilic selenium species and nucleophilic boron reagents in ionic liquids. **Green Chem.** 13, 2931, 2011.

GU, Y.; JEROME, F. Glycerol as a sustainable solvent for green chemistry **Green Chem.** 12, 1127, 2010.

NELSON, W.M. **Green Solvents for Chemistry: Perspectives and Practice**; Oxford University Press: Oxford, 2003.

OAE, S. **Organic Sulfur Chemistry**; Ed CRC Press: Boca Raton, 1991.

RANU, B.C.; MANDAL, T. Water-promoted highly selective anti-Markovnikov addition of thiols to unactivated alkenes, **Synlett.** 925, 2007.

SON, K.H.; KWON, S.Y.; KIM, H.P.; CHANG, H.W.; KANG, S.S. Constituents from *Syzygium aromaticum* Merr. et Perry. **Natural Product Sciences**, 4, 1998.