

SÍNTESE DE DERIVADOS DA GLICERINA UTILIZANDO NaBH₄ E PEG-400**CRISTIAN MELO DA SILVA¹; ELTON DE LIMA BORGES²; PATRICK
CARVALHO NOBRE³; GELSON PERIN⁴**

¹Universidade Federal de Pelotas - UFPel, Curso de Mestrado em Química – cmelosilva@gmail.com; ²Universidade Federal de Pelotas - UFPel, Curso de Doutorado em Química – elton.borges@ufpel.edu.br; ³Universidade Federal de Pelotas - UFPel, Curso de Química Industrial; ⁴Universidade Federal de Pelotas - UFPel - CCFQA - gelson_perin@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

O biodiesel surgiu como uma alternativa viável em termos de combustível renovável e está previsto, até o final de 2013, a adição de 5% (B5) no óleo diesel comercializado no Brasil. Se, por um lado, esta ação coloca nosso país na vanguarda do uso de combustíveis alternativos no planeta, elas também reforçam a necessidade de se encontrar utilizações comerciais para os co-produtos de produção do biodiesel, como a glicerina. Sendo prevista uma produção de cerca de 250 mil toneladas de glicerina com a introdução do B5, ou seja, este valor é muito superior ao consumo e produção nacional atuais, estimados em cerca de 30 mil toneladas anuais (MOTA et al., 2009).

Com o aumento da oferta de glicerina no mercado, é urgente e necessário o desenvolvimento de novas tecnologias alternativas que viabilizem o aproveitamento da mesma. Assim, a glicerina vem atraindo interesse da comunidade científica por ser uma matéria-prima versátil, renovável e de baixo custo, podendo gerar produtos de significativa importância para a indústria (ÁVILA FILHO et al., 2006).

Os cetais derivados do glicerol têm aplicações diversas, destacando-se o uso como aditivo para combustíveis, flavorizantes, surfactantes, e solventes para uso em medicina. Estes produtos são uma forma protegida do glicerol, onde uma das hidroxilas terminais e a central estão protegidas (MOTA et al., 2009).

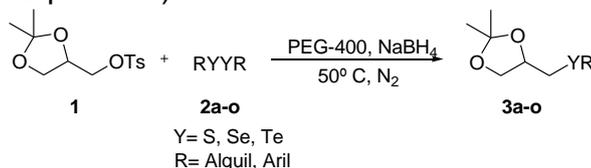
Dentre os cetais, o tosil solketal é utilizado como material de partida para a síntese de 1,2,4-triazóis novos inibidores da biossíntese de brassinosteróides (OHA et al., 2012), eptonas B e D (MARTIN et al., 2012), e de um novo maleimida, potente inibidor da proteína GSK-3 β , um alvo chave no tratamento da osteoporose quinase (GONG et al., 2010).

No entanto, poucos estudos têm sido relatados sobre os derivados do solketal contendo organocalcogênicos, porém é possível encontrar alguns trabalhos em que estes compostos podem ser utilizados como um intermediário para várias reações, por exemplo, a síntese de metil 6,7-dicloro-2,3-di-hidrobenzo [b] furano-2-carboxilato de (YODO et al., 1988), ciclopentanona 2,3-trans-di-substituída (URABE et al., 2012), e em alguns casos, fazem parte de estruturas mais complexas, que são utilizados como blocos de construção na síntese orgânica, incluindo a preparação de C-glicosídeos (KIM et al., 2000) e (-)-B Massarilactone (GAO et al., 2004), este último pode ser utilizado como um agente antibacteriano.

O uso de polietilenoglicol (PEG) apresenta uma alternativa promissora para a síntese orgânica, tais como a síntese de 3-hidroxi-3-(piridina-2-ilmetil) indolin-2-onas (RAGHU et al., 2013), em reações de cicloadição (KOUZNETSOV et al., 2009), N-arilação (COLACINO et al., 2009) e de acoplamento cruzado (REDDY et al., 2012 e BOUTUREIRA et al., 2009), devido à versatilidade deste solvente que pode dissolver uma infinidade de compostos orgânicos e, em alguns casos podem ser reutilizado (SHE et al., 2009).

Desta forma, nós descrevemos uma nova metodologia para a adição de ânions calcogenolatos, gerados *in situ*, usando o sistema PEG/NaBH₄/(RY)₂ (Y= Se, Te) (LENARDÃO et al., 2009). Mais recentemente, espécies nucleofílicas foram adicionadas com bons rendimentos para bis-calcogeno alquenos (PERIN et al., 2012) e várias cetonas α,β-insaturadas, ésteres, ácidos e nitrilas (PERIN et al., 2013).

Assim, seguindo nossa linha de pesquisa, o objetivo deste trabalho é síntese de derivados de glicerol contendo organocalcogênios usando NaBH₄ e PEG-400 (Esquema 1).



Esquema 1

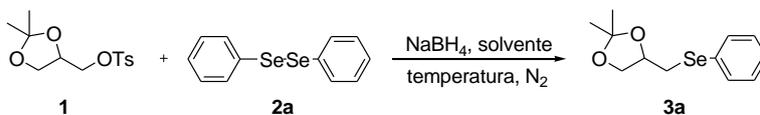
2. METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

2.1. Síntese do composto 3a, utilizando NaBH₄ e PEG-400 como solvente.

Em um balão de duas bocas de 5 mL, adicionou-se 0,3 mmol de diseleneto de difenila, juntamente com 3 mL de solvente PEG-400 (Polietilenoglicol), deixou-se sob atmosfera inerte (N₂), e logo em seguida adicionou-se NaBH₄ (0,023g, 0,6 mmol) e foi mantido sob temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. Após a clivagem, adicionou-se 0,5 mmol de **1** (0,143g) e a reação ficou sob agitação magnética e na temperatura de 50 °C por um período de 4 horas. Rendimento: 94%.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram realizados estudos para determinar a melhor condição para esta reação, partindo do composto **1** com diseleneto de difenila **2a**, sob atmosfera inerte (N₂) e PEG-400 como solvente (Esquema 2). Foi possível observar que à temperatura ambiente, mesmo deixando-se por um período de 4 horas não foi observado formação de uma grande quantidade do produto **3a**, porém com um acréscimo na temperatura houve uma melhora no rendimento (Tabela 1, Linhas 1 e 2).



Esquema 2

Tabela 1. Estudo da reação da síntese do composto **3a**.^a

Linha	1 (mmol)	2a (mmol)	NaBH ₄ (mmol)	Solvente (mL)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. ^b (%)
1	0,5	0,25	0,3	Etanol	t.a.	24	5
2	0,5	0,25	0,3	Etanol/THF	t.a.	24	12
3	0,6	0,25	0,3	PEG-400	t.a.	24	27
4	0,5	0,25	0,3	PEG-400	50	4	59
5	0,5	0,25	0,5	PEG-400	50	4	85
6	0,5	0,30	0,6	PEG-400	50	4	94

^a Reação realizada na presença de **1**, **2a**, NaBH₄ e solvente (3,0 mL) sob atmosfera de N₂.

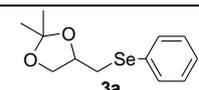
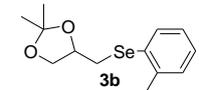
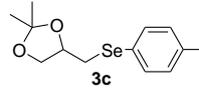
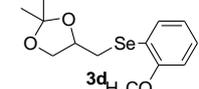
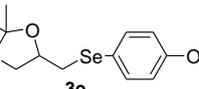
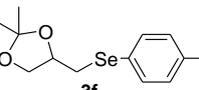
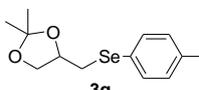
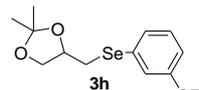
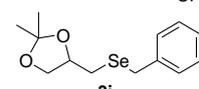
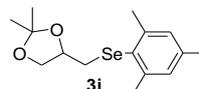
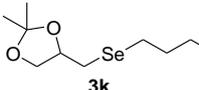
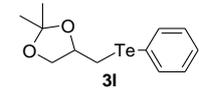
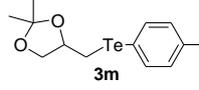
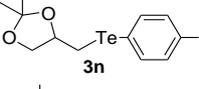
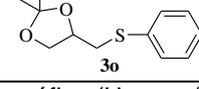
^b Os rendimentos foram determinados do produto **3a** isolado.

Foram variadas então, a temperatura, a quantidade de NaBH₄, e a quantidade do composto **2a** (Linhas 1-6), sendo observado que a melhor condição

reacional foi quando se utilizou 0,5 mmol do composto **1**, 0,3 mmol do composto **2a**, 0,6 mmol de NaBH₄ e PEG-400 como solvente (3 mL), na temperatura de 50 °C, obtendo um rendimento de 94% (Tabela 1, Linha 6). O produto foi confirmado por CG/MS e RMN ¹H.

Após determinar as melhores condições reacionais, iniciou-se a variação dos calcogênios utilizados, onde foi possível observar que os tempos reacionais foram curtos, com rendimentos variando de moderados a bons (Tabela 2, Linhas 1-15).

Tabela 2. Síntese dos compostos **3a-o**, usando NaBH₄ e PEG-400.

Linha	R	Y	Produto	Temp.	Rend. ^a
1	C ₆ H ₅	Se	 3a	4	94
2	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Se	 3b	3,5	96
3	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Se	 3c	6	79
4	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	Se	 3d _{H₃CO}	3,5	86
5	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	Se	 3e	8	60
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Se	 3f	4	88
7	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Se	 3g	6	80
8	<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	Se	 3h _{CF₃}	5	73
9	CH ₂ C ₆ H ₅	Se	 3i	7	78
10	mesitol	Se	 3j	8	40
11	C ₄ H ₉	Se	 3k	2,5	76
12	C ₆ H ₅	Te	 3l	5,5	90
13	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₅	Te	 3m	4,5	70
14	<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	Te	 3n	6	78
15	C ₆ H ₅	S	 3o	4	80

^a Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica (Hexano/AcEt) e analisados por RMN ¹H.

4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos mostram que esta metodologia para síntese de derivados do solketal é bastante viável, sendo de fácil execução, em tempos reacionais curtos e com rendimentos bons. Os produtos foram caracterizados por Espectrometria de Massas e Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C e o projeto já está em fase de conclusão e será submetido em periódico da área.

5. REFERÊNCIAS

- ÁVILA FILHO, S.; MACHADO, A. S.; SANTOS, E. P. Purificação da Glicerina Bruta Vegetal. Disponível em: <<http://www.biodiesel.gov.br/docs/congresso2006/Co-Produtos/Purificacao4.pdf>>. Acesso em: 10 Jul. 2013;
- BOUTUREIRA, O.; RODRÍGUEZ, M. A.; BENITO, D.; MATHEU, M. I.; DÍAZ, Y.; CASTILLÓN, S. Stereoselective synthesis of 2-deoxy-2-phenylselenenyl glycosides from furanoses: implication of the phenylselenenyl group in the stereocontrolled preparation of 2-deoxy-*ribo*- and 2-deoxy-*xylo*-oligosaccharides, **Eur. J. Org. Chem.**, 3564-3572, 2007.
- COLACINO, E.; VILLEBRUN, L.; MARTINEZ, J.; LAMATY, F. PEG₃₄₀₀-Cu₂O-Cs₂CO₃: an efficient and recyclable microwave-enhanced catalytic system for ligand-free Ullmann arylation of indole and benzimidazole, **Tetrahedron.**, 66, 3730-3735, 2010.
- GAO, X.; SNIDER, B. B. Syntheses of (-)-TAN-2483A, (-)-Massarilactone B, and the Fusidilactone B Ring System. Revision of the Structures of and Syntheses of (±)-WaoI A (FD-211) and (±)-WaoI B (FD-212), **J. Org. Chem.**, 69, 5517-5527, 2004.
- GONG, L.; HIRSCHFELD, D.; TAN, Y. C.; HOGG, J. H.; PELTZ, G.; AVNUR, Z.; DUNTEN, P. Discovery of potent and bioavailable GSK-3β inhibitors, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 20, 1693-1696, 2010.
- KIM, G.; KIM, H. S. C-Glycosylation via radical cyclization: synthetic application to a new C-glycoside, **Tetrahedron Lett.**, 41, 225-227, 2000.
- KOUZNETSOV, V. V.; Arenas D. R. M. First green protocols for the large-scale preparation of γ-diisoeugenol and related dihydro(1*H*)indenes via formal [3+2] cycloaddition reactions, **Tetrahedron Lett.**, 50, 1546-1549, 2009.
- LENARDÃO, E. J.; TRECHA, D. O.; FERREIRA, P. C.; JACOB, R. G.; PERIN, G. Green Michael addition of thiols to electron deficient alkenes using KF/alumina and recyclable solvent or solvent-free conditions. **J. Braz. Chem. Soc.**, 20, 93, 2009.
- LENARDÃO, E. J.; SILVA, M. S.; SACHINI, M.; LARA, R. G.; JACOB, R. G.; PERIN, G. Synthesis of alkenyl selenides and tellurides using PEG-400, **ARKIVOC.** xi, 221-227, 2009.
- MARTIN, N. E.; THOMAS, J. Total synthesis of epothilones using functionalised allylstannanes for remote stereocontrol, **Org. Biomol. Chem.**, 10, 7952-7964, 2012.
- 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**, 32, 639-648, 2009.
- OHA, K.; YAMADA, K.; ASAMI, T.; YOSHIZAWA, Y. Synthesis of novel brassinosteroid biosynthesis inhibitors based on the ketoconazole scaffold, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 22, 1625-1628, 2012.
- PERIN, G.; BORGES, E. L.; ALVES, D. Highly stereoselective method to prepare bis-phenylchalcogen alkenes via addition of chalcogenolate to phenylseleno alkynes, **Tetrahedron Lett.**, 53, 2066-2069, 2012.
- PERIN, G.; BORGES, E. L.; ROSA, P. C.; CARVALHO, P. N.; LENARDÃO, E. J. Simple cleavage of diorganyl diselenides with NaBH₄/PEG-400 and direct Michael addition to electron-deficient alkenes, **Tetrahedron Lett.**, 54, 1718-1721, 2013.
- RAGHU, M.; RAJASEKHAR, M.; REDDY, B. C. O.; REDDY, C. S.; REDDY, B. V. S. Polyethylene glycol (PEG-400): a mild and efficient reaction medium for one-pot synthesis of 3-hydroxy-3-(pyridin-2-ylmethyl)indolin-2-ones, **Tetrahedron Lett.**, 54, 3503-3506, 2013.
- REDDY, G. C.; BALASUBRAMANYAM, P.; SALVANNA, N.; DAS, B. Copper-mediated C-H activation of 1,3,4-oxadiazoles with 1,1-dibromo-1-alkenes using PEG-400 as a solvent medium: distinct approach for the alkynylation of 1,3,4-oxadiazoles, **Eur. J. Org. Chem.**, 471-474, 2012.
- SHE, J.; JIANG, Z.; WANG, Y. Simple, efficient and recyclable catalytic system for performing copper-catalyzed C-S coupling of thiols with aryl iodides in PEG and PEG-H₂O, **Tetrahedron Lett.**, 50, 593-596, 2009.
- URABE, D.; YAMAGUCHI, H.; SOMEYA, A.; INOUE, M. Intermolecular radical reaction of O,Se-Acetals generated via seleno-pummerer rearrangement, **Org. Lett.**, 14, 3842-3845, 2012.
- YODO, M.; MATSUSHITA, Y.; OHSUGI, E.; HARADA, H. Optical resolution and chiral synthesis of methyl 6,7-dichloro-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-2-carboxylate, **Chem. Pharm. Bull.**, 36, 902-913, 1988.