

MINIPROJETO PARA ENSINO DE QUÍMICA ORGÂNICA EXPERIMENTAL BASEADO NO ACOPLAMENTO CATALÍTICO N-C PROMOVIDO POR MICRO-ONDAS

Michelle Dalmás, Neusa Fernandes de Moura e Gilber Ricardo Rosa*

Escola de Química e Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande - FURG, Campus Santo Antônio da Patrulha. Rua Barão do Cahy, 125, Cidade Alta, 95500-000 Santo Antônio da Patrulha – RS, Brasil

Cristina Lorenski Ferreira, João Augusto Oliveira dos Santos e Thais Kazakevicius Bolzan

Curso Técnico em Química, Colégio Dom Feliciano. Av. Dr. José Loureiro da Silva, 655, Centro, 94010-001 Gravataí – RS, Brasil

Fernando Kokubun

Instituto de Matemática, Estatística e Física, Universidade Federal do Rio Grande - FURG, Campus Santo Antônio da Patrulha. Rua Barão do Cahy, 125, Cidade Alta, 95500-000 Santo Antônio da Patrulha – RS, Brasil

Recebido em 7/6/13; aceito em 1/7/13; publicado na web em 9/8/13

MINI-PROJECT FOR TEACHING EXPERIMENTAL ORGANIC CHEMISTRY BASED ON N-C CROSS-COUPLING PROMOTED BY MICROWAVE. This paper describes a three-week mini-project for an Experimental Organic Chemistry course. The activities include N-C cross-coupling synthesis of N-(4-methoxyphenyl) benzamide in an adapted microwave oven by a copper catalyst (CuI). Abilities and concepts normally present in practical organic chemistry courses are covered: use of balances, volumetric glassware, separation of mixtures (liquid-liquid extraction and filtration), chromatographic techniques, melting point determination and stoichiometric calculations.

Keywords: N-C cross-coupling; microwave; chemical education.

INTRODUÇÃO

A síntese de compostos orgânicos contendo a ligação N-C tem sido muito investigada pela indústria de química fina em função de suas interessantes aplicações biológicas. Tais compostos destacam-se como inibidores enzimáticos,^{1,2} agentes cardiotônicos,³ agentes anti-glaucoma,⁴ além de apresentarem atividade fungicida e herbicida.^{5,6} Dentre a vasta gama de compostos nitrogenados bioativos encontra-se a família das benzamidas N-substituídas com importantes aplicações no campo da agroquímica^{5,6} e medicina.⁷

Focando-se somente no segmento da agroquímica, em 2011, as vendas de agrotóxicos no país alcançaram cerca de R\$ 14 bilhões, um aumento de mais de 72% entre 2006 e 2012, e o consumo médio por hectare saiu de 7 para 10,1 quilogramas, num salto de 43,2%. Desde 2008, o Brasil ocupa a primeira posição no consumo mundial, quando ultrapassou os Estados Unidos.⁸

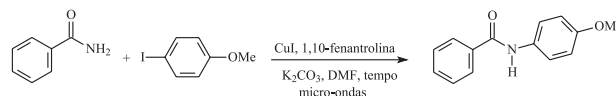
Assim, a importância do tema (síntese de moléculas contendo ligação N-C) enquanto conteúdo em disciplinas experimentais de química orgânica é inquestionável. No entanto, são raros os experimentos que englobem a síntese de derivados da benzamida em cursos de graduação e, mais escassos ainda, os que trabalham com esse tema relacionado a acoplamento catalítico.

Na última década houve um aumento significativo no uso de aquecimento por micro-ondas em artigos de síntese orgânica publicados por brasileiros respaldado, principalmente, nos baixos tempos reacionais empregados.⁹ Esse dado segue uma tendência mundial visto que a técnica proporciona protocolos reacionais mais “verdes” que, inicialmente, eram buscados via substituição de reagentes e/ou solventes ou com reaproveitamento de biomassa, visando condições reacionais mais amigáveis ao meio ambiente.^{10,11} Fixando-se no trabalho de grupos de pesquisa brasileiros usuários de micro-ondas, vemos as contribuições na educação em química de Santos e colaboradores no emprego de micro-ondas doméstico (sem adaptações) em aula

prática de nitração do salicilaldeído;¹² e de Konrath e colaboradores em aula prática de síntese de fenitoína em micro-ondas dedicado.¹³

Partindo do pressuposto que em cursos de graduação deve-se trabalhar com temas atuais e de relevância na formação do aluno, propomos o referido trabalho que trata da síntese de derivados da benzamida via acoplamento catalítico catalisado por cobre e aquecido por micro-ondas. Tal tema, em nossa concepção, é imprescindível na formação de qualquer estudante de química, sendo aqui apresentado na forma de miniprojeto com duração de 3 aulas.¹⁴ O termo miniprojeto será usado para descrição das atividades envolvendo todo o processo de obtenção do derivado da benzamida, sendo que tal artifício didático já fora trabalhado por nosso grupo numa outra disciplina gerando resultados animadores.¹⁵

Na primeira aula, os alunos fazem a reação da benzamida com o 4-iodoanisol catalisada por CuI em forno de micro-ondas doméstico adaptado (Esquema 1).¹⁶



Esquema 1. Reação de acoplamento catalítico N-C estudada

A separação do produto ocorre na segunda aula através de extração com solventes e cromatografia em camada delgada e/ou cromatografia em coluna. Já na terceira aula, é purificado o produto no rotaevaporador e identificado por ponto de fusão.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiais

Para a execução das 3 aulas, para cada grupo de alunos, serão necessários balões de fundo redondo de 25 e 250 mL com junta 24/40 (um de cada), esferas de ebulição, copos de bquer de 50 mL e 100 mL (um de cada), um funil de decantação de 100 mL, um termômetro

*e-mail: gilberrosa@furg.br

com escala de -10 até +310 °C, espátulas, vidros de relógio, provetas de 15 e 100 mL (uma de cada), uma pipeta graduada de 5 mL, uma coluna cromatográfica de 30 cm de comprimento e diâmetro interno de 2 cm, estante com 25 tubos de ensaio, cromatoplaças de sílica gel 60 F₂₅₄, uma cuba cromatográfica.

Reagentes

Os reagentes e solventes a serem usados são benzamida, 4-iodoanisol, carbonato de potássio anidro, iodeto cuproso, 1,10-fenantrolina, DMF (N,N-dimetilformamida), sílica gel 60 (70-230 mesh), hexano, acetato de etila, diclorometano e água destilada.

Equipamentos

Serão usados uma balança semi-analítica, uma luminária com lâmpada UV, um evaporador rotativo, um equipamento para determinação de ponto de fusão e um forno de micro-ondas doméstico marca Eletrolux (modelo MEF28 - 18L) adaptado com condensador de refluxo (Figura 1). Tal forno foi baseado no relatado por Ferreira e colaboradores,¹⁶ consistindo suas adaptações em: (a) tubo em U para circulação de água a fim de remover o excesso da radiação e não danificar o magnetron e; (b) conector de vidro com junta 24/40 na parte superior a fim de ligar o balão ao condensador de refluxo.

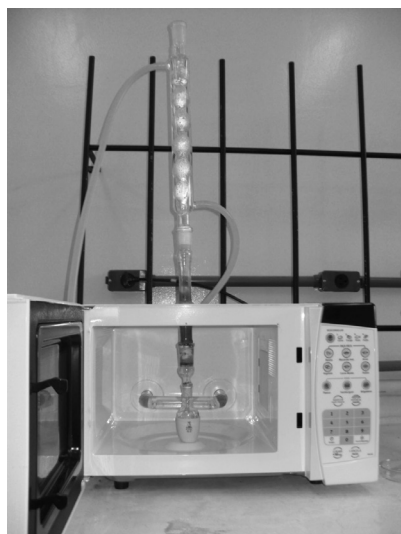


Figura 1. Forno de micro-ondas adaptado usado em nosso laboratório

Caracterização do produto de acoplamento

No desenvolvimento do referido miniprojeto, o produto do acoplamento catalítico da benzamida com o 4-iodoanisol foi N-(4-metoxifenil)benzamida, sendo confirmado pelo seu ponto de fusão (152 °C) e por análises de espectroscopia de IV e cromatografia gasosa com espectrometria de massas (CG-EM).

A análise de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas foi realizada em um cromatógrafo Shimadzu GC-17A equipado com coluna de DB-1 (dimetilsiloxano) 30 m, diâmetro 0,25 mm. Gás vetor: He (1,5 mL/min) acoplado a um espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP5050 operando no modo de impacto eletrônico (70 eV). Programação de temperatura: início 100 °C durante 1 min; aquecimento de 15 °C/min até 250 °C e permanência nessa temperatura por 9 min.

Já a análise de IV foi realizada em espectrômetro PerkinElmer Precisely – Spectrum 100 FT-IR Spectrometer, utilizando a técnica de discos de KBr.

1ª aula: N-arilação da benzamida

Num balão de 25 mL, adicionar 0,121 g de benzamida (1 mmol); 0,234 g de 4-iodoanisol (1 mmol); 0,276 g de K₂CO₃ (2 mmol) como base de Lewis; 0,019 g de CuI (0,1 mmol) como catalisador; 0,018 g de 1,10-fenantrolina (0,1 mmol) como ligante e 8 mL de DMF (N,N-dimetilformamida) para servir de solvente. Conectar o balão no condensador de refluxo do forno de micro-ondas e iniciar o aquecimento com o tempo determinado pelo professor. Como o reator de micro-ondas utilizado não possui agitação, é necessário interromper o aquecimento para revolver a mistura reacional a cada 20 minutos.

2ª aula: Separação do produto

Lavar o balão da aula anterior com 5 mL de diclorometano e transferir o líquido para um funil de separação. Repetir a operação usando 5 mL de água deionizada. Coletar a fase orgânica (inferior) num béquer. Extrair novamente, com diclorometano, a fase aquosa remanescente no funil de decantação a fim de garantir que todo o produto passe para o béquer, assim, adicionar mais 3 mL do solvente no funil de separação, agitar e separar a fase inferior (juntar no béquer). Para remover traços de água, adicionar, na fase orgânica, uma espátula de K₂CO₃ anidro (ou outro sal anidro como MgSO₄). Transferir o líquido sobrenadante para uma coluna cromatográfica com adsorvente sílica gel 60 (70-230 mesh) a fim de proceder a separação do produto dos reagentes não convertidos. Eluir com 80 mL de eluente acetato de etila / hexano (3:1), separando em tubos de ensaio frações de +/- 4 mL. Preparar uma pequena placa de cromatografia em camada delgada (cromatoplaça de sílica gel 60 F₂₅₄) de cada tubo de ensaio coletado, eluir com acetato de etila / hexano (1:1) em cuba cromatográfica e revelar em lâmpada UV a fim de determinar o valor dos Rf's encontrados. Determinar, através do mesmo procedimento, os Rf's dos reagentes de partida para, na próxima aula, proceder a separação e identificação do material cromatografado.

3ª aula: Purificação e identificação do produto

Separar os tubos de ensaio que apresentaram os mesmos valores de Rf, sendo diferentes dos valores dos reagentes, e transferir para balão de 250 mL, previamente pesado. Remover o solvente em evaporador rotativo até a secura do balão. Pesar o balão completamente isento de solvente para calcular o rendimento da reação. Determinar o ponto de fusão do sólido obtido.

Nota: Uma alternativa à caracterização do produto obtido é o uso do espectrofotômetro de IV para visualizar a ligação C=O e N-H, bem como da cromatografia gasosa com espectrometria de massas (CG-EM) a fim de encontrar a massa molar do produto obtido, contudo, tais equipamentos não estão disponíveis na maioria dos laboratórios didáticos.

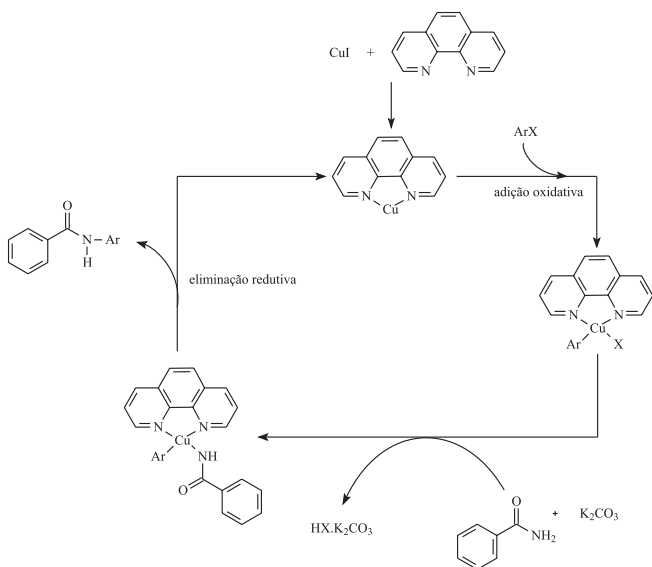
N-(4-metoxifenil)benzamida. Sólido (PF 152 °C). CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 227 (M+, 37), 122 (7), 105 (100), 95 (6), 77 (52), 65 (3), 51 (13). IV (KBr, cm⁻¹): 3329,15 (ν_{N-H}); 1645,40 (ν_{C=O}); 1502,44 (ν_{N-H}).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Notas explicativas referentes às aulas práticas

O papel de cada componente no ciclo catalítico para o acoplamento N-C em estudo pode ser observado no Esquema 2.

A opção por aquecimento em micro-ondas foi feita, pois a reação com aquecimento em banho de óleo leva mais de 48 h para ser completada, assim, com um custo inferior a R\$ 400,00, montou-se um reator para síntese orgânica que trabalha em pressão atmosférica



Esquema 2. Possível mecanismo para N-arilação da benzamida via CuI / 1,10-fenantrolina

conforme o relato de Ferreira e colaboradores.¹⁶ Tal aparato reduziu drasticamente o tempo reacional, resultando em 97% de rendimento isolado no produto de acoplamento após 2,5 h de reação.

É interessante o uso de esferas de ebulição no balão para serem centros de nucleação e evitarem a projeção da mistura reacional até o condensador de refluxo. O aquecimento deverá ocorrer, em potência igual ou superior a 80%, por no mínimo 1h30min. É interessante que o professor peça para os grupos fazerem a reação com tempos diferenciados a fim de traçar um paralelo do tempo reacional com o rendimento obtido.

Após o término do tempo reacional, o balão contendo a mistura reacional (líquido com precipitado) deverá ser guardado fechado, em temperatura ambiente e ao abrigo da luz, para posterior análise no próximo encontro de laboratório.

Durante a 2ª aula (separação do produto), aplicada no Curso Técnico em Química do Colégio Dom Feliciano, foi substituída a coluna cromatográfica na separação por uma placa de cromatografia em camada delgada com dimensões 10 x 20 cm, aplicando várias vezes o extrato bruto concentrado (em linha). A mancha com Rf correspondente ao produto foi raspada e dissolvida em diclorometano, sendo filtrada e evaporada. Tal procedimento foi escolhido pela simplicidade e menor tempo empregado.

O valor do Rf da benzamida determinada pelos alunos (3ª aula) deve ser próximo a 0,20, já o 4-iodoanisol tem Rf = 0,77. No teste da referida aula prática, nosso grupo encontrou para o produto de acoplamento um Rf que oscilava de 0,50 a 0,70 correspondente a uma mancha arrastada. Espera-se, se a reação ocorrer completamente, obter 1 mmol de produto, ou seja, 0,227 g. Para garantir que o sólido obtido realmente se trata do produto de acoplamento catalítico, o ponto de fusão deverá ser avaliado. Espera-se encontrar ponto de fusão próximo a 152 °C, valor esse que difere da benzamida (PF de 124-127 °C) e do 4-iodoanisol (PF de 47-50 °C), tornando essa técnica de caracterização simples bastante confiável.

Dados coletados durante o miniprojeto

Com os resultados referentes à técnica cromatográfica empregada, rendimento da reação e ponto de fusão do produto de acoplamento, passados ao professor através do relatório de aula prática, foi possível construir a Tabela 1 e um gráfico correlacionando o tempo reacional com o rendimento obtido (Figura 2).

Tabela 1. Dados coletados após entrega de relatório do miniprojeto

Reação	Tempo (min)	Técnica cromatográfica	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)
1	60	Camada delgada	46	150
2	60	Camada delgada	41	154
3	80	Camada delgada	54	151
4	80	Camada delgada	50	151
5	90	Camada delgada	53	152
6	90	Coluna	57	150
7	100	Coluna	62	150
8	120	Coluna	70	153
9	120	Coluna	48	151
10	120	Coluna	17	151
11	150	Coluna	97	152

As reações 1 a 5 foram realizadas pelos alunos do Curso Técnico em Química do Colégio Dom Feliciano, sendo realizadas em tempos de 60 a 90 minutos. A escolha do tempo baixo e da técnica de cromatografia em camada delgada para separação do produto formado foi baseada em dois fatores: (a) limitação de tempo para fazer o experimento; e (b) simplicidade da técnica cromatográfica. Contudo, os resultados foram satisfatórios em termos de rendimento e pureza obtida.

Já as reações de 6 a 10 foram realizadas pelos alunos do Curso de Engenharia Agroindustrial da FURG e, como a disponibilidade de tempo para o experimento era maior, trabalhou-se com tempos reacionais de 90 a 120 minutos. Também se optou por realizar a separação por técnica de cromatografia em coluna já que a mesma está na ementa da disciplina Química Orgânica Experimental. As reações 6, 7 e 8 mostraram um resultado esperado para um tempo reacional maior aliada a uma técnica de separação mais confiável. Contudo, os grupos de laboratório que conduziram as reações 9 e 10 procederam a separação incompleta, visto que os rendimentos obtidos divergem do resultado da reação 8, que apresentou o mesmo tempo reacional.

E, finalizando a análise da Tabela 1, verifica-se que a reação estudada se completa num tempo de 150 minutos sendo isolado o produto com excelente rendimento pela técnica de cromatografia em coluna (reação 11). Tal reação serviu de base para a referida investigação sendo realizada pelos alunos bolsistas de iniciação científica que trabalharam no projeto. A avaliação da necessidade de catalisador (CuI) e ligante (1,10-fenantrolina) também fora realizada nas mesmas condições da reação 11, sendo monitorada por cromatografia gasosa. Assim, na ausência de CuI não houve formação do produto de acoplamento e, num ensaio com CuI na ausência de ligante, apenas observou-se um rendimento de 6% em N-(4-metoxifenil)benzamida, corroborando a importância de ambos.

Analisando o gráfico (Figura 2) observa-se a dependência do rendimento frente ao tempo reacional. Obviamente, retirando-se os resultados contraditórios no tempo de 120 minutos (reações 9 e 10), verifica-se uma tendência de aumentar o rendimento com a elevação do tempo reacional. A opção em trabalhar com diferentes tempos reacionais foi adotada para, no fechamento do miniprojeto, os alunos confirmarem visualmente a referida tendência ilustrada na Figura 2.

Nas ementas de disciplinas de Química Orgânica Experimental o tópico síntese orgânica via acoplamento catalítico é raro, principalmente, para alunos que não cursam graduação em química. Para alunos de cursos técnicos em química isso nem sequer é mencionado. Com o objetivo de suprir essas lacunas criamos o referido miniprojeto, sendo

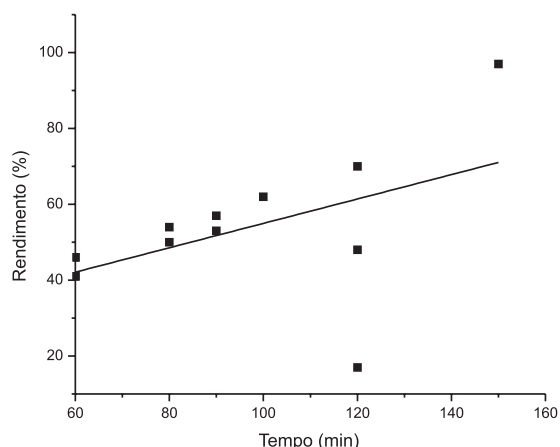


Figura 2. Correlação entre tempo reacional e rendimento isolado na reação estudada

que o mesmo, além de tratar do tema acoplamento catalítico, aborda as importantes técnicas de cromatografia em camada delgada e em coluna, faz uso do evaporador rotativo e do forno de micro-ondas adaptado. Embora os alunos não tenham participado da adaptação do forno de micro-ondas, o seu emprego foi agente motivador, tornando-se peça fundamental no desenvolvimento do miniprojeto. Como o fator custo é de suma importância no desenvolvimento de uma aula prática, sem o uso do micro-ondas ter-se-ia a necessidade de usar catalisadores mais eficientes (derivados de paládio) para ter um tempo reacional compatível com a aula de laboratório, o que deixaria o processo oneroso.

Simoni¹⁷ propõem uma classificação para os experimentos de laboratório em Química em quatro categorias e definiu cada uma como descritas, de forma resumida, a seguir: conceituais (C) - envolvem conceitos fundamentais da química; metodológicos (M) - têm como objetivo central o desenvolvimento do aluno em técnicas experimentais; fundamentais (F) - envolvem medidas de quantidades fundamentais para a caracterização de um sistema químico e, quantitativos (Q) - envolvem determinações quantitativas de diversos gêneros.

Ainda segundo o autor,¹⁷ alguns experimentos podem ser classificados em mais de uma categoria, inclusive existindo experimentos que podem receber todas as classificações propostas.¹⁸ Foi sugerido também pelos autores que uma distribuição dos experimentos dentro das quatro categorias é desejável.

Tal classificação foi aplicada no miniprojeto aqui apresentado, sendo que as diferentes etapas podem ser classificadas como mostrado a seguir.

Os tópicos que abordam uso de vidrarias para medidas volumétricas (1^a, 2^a e 3^a aulas), uso da balança (1^a e 3^a aulas), uso do termômetro (3^a aula), uso do micro-ondas adaptado (1^a aula) e separação de misturas (2^a aula) permitem classificar o experimento como metodológico (M).

O conceito de reação química é abordado na 1^a aula, sendo observada visualmente pela troca de coloração e confirmada após análise cromatográfica na 2^a aula. Por isso, o experimento pode ser classificado como conceitual (C).

O cálculo de rendimento da reação do produto isolado realizado na 3^a aula é uma atividade típica de experimento quantitativo (Q).

No miniprojeto não são executadas atividades para determinação de constantes fundamentais, o que não permite a classificação como experimento fundamental (F).¹⁷

CONCLUSÃO

A N-arilação da benzamida com 4-iodoanisol se mostrou um

tema apropriado para o ensino de Química Orgânica Experimental, tanto em nível de graduação quanto em nível técnico. A realização das atividades incluídas no miniprojeto permitiu o desenvolvimento de habilidades e conceitos presentes nos componentes curriculares destas disciplinas, podendo o mesmo ser classificado como experimento conceitual (C), metodológico (M) e quantitativo (Q). O sistema catalítico mostrado já é bem estudado no Laboratório de Síntese Orgânica Catalítica – LSO[Cat] – da FURG, mostrando ser eficiente para outras moléculas nitrogenadas como imidazol, indol e lofina dando bons rendimentos. A escolha do 4-iodoanisol para esse miniprojeto reside no fato de ser o iodeto de arila *p*-substituído que apresenta maior dificuldade de ser acoplado, dessa forma, outros ArI, se empregados, fornecerão rendimentos melhores.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelo apoio financeiro (edital CNPq/VALE S.A. Nº 05/2012). M. Dalmás, C. L. Ferreira, J. A. O. dos Santos e T. K. Bolzan também agradecem ao CNPq pelas bolsas recebidas.

REFERÊNCIAS

- McClenaghan, N. D.; Passalacqua, R.; Loiseau, F.; Campagna, S.; Verheyde, B.; Hameurlaine, A.; Dehaen, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5356.
- Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D.; *Synlett* **2003**, *15*, 2428.
- Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5578.
- Saeedi, A.; Zaman, S.; Jamil, M.; Mirza, B.; *Turk. J. Chem.* **2008**, *32*, 585.
- Young, D. H.; Lewandowski, V. T.; *Plant Physiol.* **2000**, *124*, 115.
- Pani, L.; Gessa, G. L.; *Mol. Psychiatry* **2002**, *7*, 247.
- Assad, L.; *Ciência & Cultura* **2012**, *64*, 6.
- de Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M.; *Quim. Nova* **2011**, *34*, 497.
- Cunha, S.; Lustosa, D. M.; Conceição, N. D.; Fascio, M.; Magalhães, V.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 638.
- Cunha, S.; de Santana, L. L. B.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 642.
- Teixeira, E. F.; dos Santos, A. P. B.; Bastos, R. S.; Pinto, A. C.; Kümmerle, A. E.; Coelho, R. R.; *Quim. Nova* **2010**, *33*, 1603.
- Konrath, E. L.; Piedade, M.; Eifler-Lima, V. L.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 1887.
- O referido trabalho foi aplicado na disciplina de Química Orgânica Experimental dos cursos de Engenharia Agroindustrial: Agroquímica e Engenharia Agroindustrial: Indústrias Alimentícias, da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), bem como, na disciplina de Química Orgânica III do Curso Técnico em Química do Colégio Dom Feliciano (Gravatá). A parceria da FURG com o Colégio Dom Feliciano já é antiga e, nesse projeto, fora oficializada pela aprovação da chamada CNPq/VALE S.A. Nº 05/2012 – Forma-Engenharia, que tem por objetivo estimular a formação de engenheiros no Brasil motivando alunos de Ensino Médio e Técnico, através da cooperação entre escola e universidade, a seguir nessa área do conhecimento.
- Peixoto, C. R. M.; Rosa, G. R.; Silva, C. N.; Santos, B. T.; Engelmann, T. L.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 1686.
- da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 376.
- Simoni, D. A.; Andrade, J. C.; Simoni, J. A.; *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1818.
- Simoni, D. A.; Andrade, J. C.; Faigle, J. F. G.; Simoni, J. A.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 1034.