

OBSERVAÇÃO DE HOMODÍMERO DO TIPO BIS-1,3-BENZODIOXONA SINTETIZADO VIA METÁTESE DE OLEFINAS DA PIPERINA CATALISADA POR PRÉ-CATALISADORES DE RU(II) NÃO COMERCIAIS

Kerlane A. Fernandes^a, Aline Aparecida C. França^a, Ana Karina B. Costa^a, Eliada A. da Silva^b, Benedito dos S. Lima-Neto^b, Nougá C. Batista^{a,*} e José Luiz S. Sá^{a,*,†}^aGERATEC, Universidade Estadual do Piauí, 64002-150 Teresina – PI, Brasil^bInstituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 13560-0970 São Carlos – SP, Brasil

Recebido em 08/11/2021; aceito em 08/02/2022; publicado na web em 24/03/2022

OBSERVATION OF BIS-1,3-BENZODIOXONE TYPE HOMODIMER SYNTHESIZED VIA PIPERINE OLEFIN METATHESIS CATALYZED BY NON-COMMERCIAL Ru(II) PRE-CATALYSTS. LN-1 and LN-2 are two Ru(II) complexes coordinated to the phosphine and amines simultaneously, each with two chlorides. PPh₃ is the phosphine and the amine is piperidine (LN-1) and perhydroazepine (LN-2). The two compounds are complexes five-coordinated square pyramidal geometry, with the amine in the axial plane. LN-1 and LN-2 were tested for the first time as initiator for piperine self-metathesis olefin. The system variables chosen to this study were the reactional time (24, 48 and 72 h), catalyst:substrate ratio (1:1 and 1:10 mol) and temperature (25 e 50 °C). Results were analyzed by GC-ME. None olefin metathesis product was noted in the experiments to 25 °C for until 72 h, in any catalyst:substrate ratio. However, to 50 °C for 72 h, olefin metathesis product from piperine was observed. LN-1 presented yield of c.a. 29% of product in the mixture and LN-2 were c.a. 39%. The product is interesting and unheard, it has two 1,3-benzodioxane groups, interleaved for one unsaturated carbon chain. In the experiments with catalyst:substrate ratio of 1:10 mol there was no product formation. The results were discussed in function of the electronic and steric properties of the ancillary ligand of LN1 and LN-2.

Keywords: olefin metathesis; piperine; pre-catalyst; ruthenium.

INTRODUÇÃO

A piperina é um alcalóide amídico, e é a principal responsável pela pungência (ardor) da pimenta. É mundialmente usada como condimento e também em vários preparos tradicionais da medicina popular.^{1,2} Esse composto apresenta atividades biológica e farmacológicas relatadas na literatura, inclusive em humanos (Figura 1). Atividades antimicrobiana, anti-inflamatória, antitumoral, antiparasitária e propriedades antioxidantes. Além disso, estudos recentes científicos apontam que a piperina pode potencializar a atividade antitumoral de outros compostos, pelo aumento da biodisponibilidade através de diferentes mecanismos bioquímicos.^{3,4}

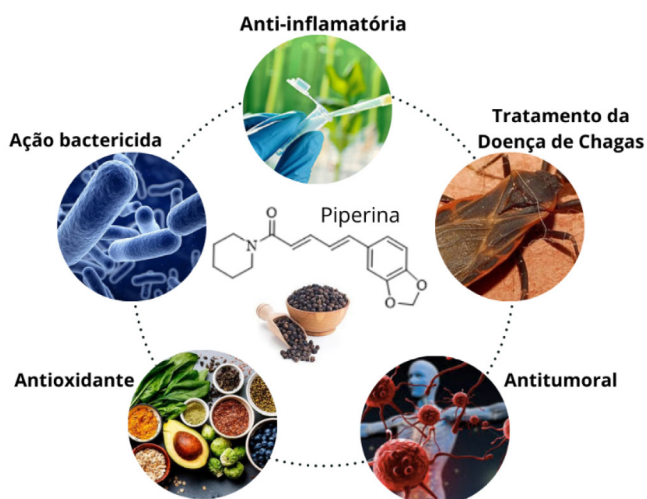
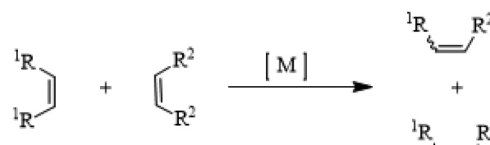


Figura 1. Principais atividades biológicas e farmacológicas da piperina

Considerando que a piperina é um produto natural abundante e facilmente acessível, essa substância pode servir como matéria-prima para a síntese de novas moléculas com potencial aplicação no meio farmacológico e medicinal, por exemplo. Do ponto de vista químico, torna-se interessante, a transformação desse substrato com o objetivo de se obter produtos mais ativos. Um processo que vem sendo bastante utilizado nos últimos anos para transformações de moléculas insaturadas é a metátese de olefinas, que consiste num processo de troca de grupos funcionais de olefinas mediada por um catalisador, geralmente um complexo metálico. Uma das grandes vantagens dessa reação é possibilitar a obtenção de moléculas insaturadas, tendo em vista que o preparo delas por outro método seria muito difícil. Esse processo químico tem ampla aplicação em sínteses orgânicas, química medicinal e na química de polímeros.⁵⁻⁹

A reação de metátese de olefinas (Figura 2) está intimamente ligada ao uso de catalisadores que não devem apresentar afinidade por grupos funcionais ou por moléculas presentes no meio reacional, e que reajam preferencialmente com a olefina do substrato. Os principais catalisadores comerciais são complexos de W e Mo, chamados catalisadores de Schrock e de Ru, os chamados catalisadores de Grubbs.⁵⁻⁹

Figura 2. Ilustração da reação de metátese entre duas olefinas em que [M] representa o metal do catalisador e R¹ é diferente de R²

Uma alternativa aos catalisadores comerciais são os já conhecidos pré-catalisadores, compostos que geram a espécie ativa (metal-carbeno) no decorrer da reação, imediatamente antes da metátese propriamente dita. Vários desses compostos são os catalisadores

*e-mail: joseluiz@ccn.uespi.br

†e-mail alternativo: nougacardoso@ccn.uespi.br

de Ru, com aminas e fosfinas simultaneamente ligadas ao centro metálico do tipo $[\text{RuCl}_2(\text{P}^{\text{III}})_x(\text{N}^{\text{III}})_y]$.¹⁰⁻²⁴ Exemplos são os complexos LN-1 e LN-2, com Ru(II) como centro metálico, dois cloretos, duas trifetilfosfinas e uma amina coordenadas. As aminas são piperidina para LN-1, e peridroazepina para LN-2 (Figura 3). O mecanismo mais aceito para a formação da espécie ativa e a coordenação do substrato para esses compostos acontece quando a fonte do carbeno (geralmente Etilidiaoacetato, EDA) aproxima-se e coordena-se liberando N_2 gasoso. Discute-se que até a etapa da formação do ciclometalobutano (intermediário da reação de metátese), nenhuma fosfina permanece no complexo, mas as propriedades eletrônicas e estéricas das fosfinas influenciam a coordenação e ativação do substrato (Figura 4).^{11-13,16-21,24}

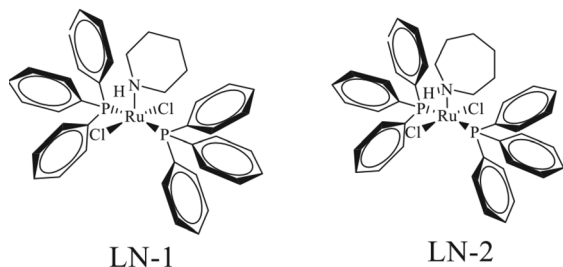


Figura 3. Ilustração dos catalisadores LN-1 e LN-2

Neste artigo estuda-se a reação de metátese de olefina da piperina, catalisada por LN-1 e LN-2 em ensaios variando-se temperatura, tempo reacional e razão substrato:catalisador. Os resultados foram analisados por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM), e discutidos em função das características dos catalisadores.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiais e reagentes

Piperina (99%), etildiaoacetato (EDA) e etilvinil éter da Sigma-Aldrich. Clorofórmio (CHCl_3) da Dinâmica. Nitrogênio,

5.0 de pureza e Hélio, 5.0 de pureza da W. Martins. Os compostos $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{L}]$, com L=piperidina (LN-1) ou peridroazepina (LN-2) foram sintetizados e caracterizados de acordo com a literatura. LN-1 com 80%, e LN-2 78% de rendimento.^{16,17}

Procedimentos gerais para reações de metátese de olefinas

Todas as reações de metátese foram realizadas e manipuladas sob atmosfera de nitrogênio (N_2). Adicionou-se a piperina em um balão de fundo redondo com 10 mL de clorofórmio, então o oxigênio do sistema foi retirado, saturando o meio de $\text{N}_2(\text{g})$ através de um sistema de transferência de gás via tube Tygon. Em seguida, adicionou-se o pré-catalisador LN-1 ou LN-2. 5 μL de etildiaoacetato (EDA) foram adicionados à mistura como fonte de carbeno, e o sistema permaneceu sob refluxo em banho de óleo termostático com temperatura controlada sob agitação magnética constante.

Após o tempo transcorrido em cada síntese foi adicionado ao sistema 3 μL de etilvinil éter, para a desativação do pré-catalisador e finalização da reação. As reações aconteceram à temperatura de 50 °C ou 25 °C, com relação equivalente de catalisador:substrato de 1:1 e 1:10 mol, e os ensaios ocorreram nos tempos de 24, 48 ou 72 h. Para a análise por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM), uma alíquota foi retirada e dissolvida em clorofórmio (Figura 5).

Análise cromatográfica

As análises GC-EM foram realizadas em um cromatógrafo SHIMADZU QP2010- SE, com coluna capilar Rtx®-5MS (30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm) e o gás de arraste utilizado foi o Hélio. Para o aquecimento do forno, a temperatura inicial foi de 50 °C, aumentando para 200 °C com taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1} mantida durante 1 minuto, em seguida uma nova taxa de aquecimento de 4 °C min^{-1} por 10 min até chegar a 250 °C. A análise com o detector de massa foi realizada, com o tempo de aquisição de 60 min, com fluxo de coluna de 1,27 mL min^{-1} , o modo split de 1,0 e o purge de 3 mL min^{-1} . O equipamento utilizado é pertencente à Universidade Estadual do Piauí (UESPI).

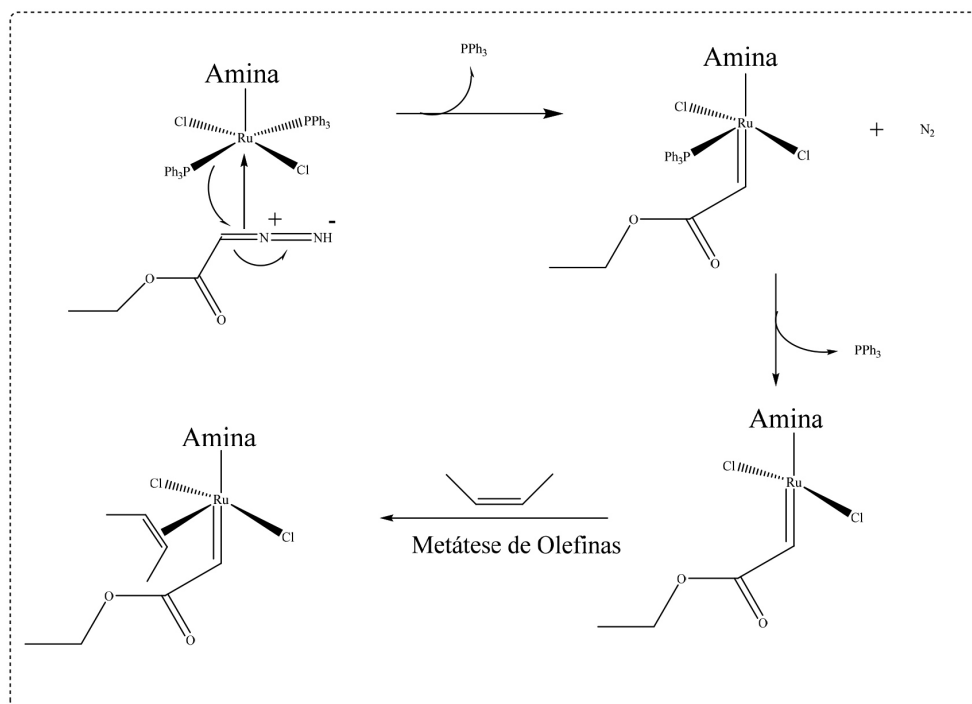


Figura 4. Esquema geral para formação da espécie metal-carbeno e coordenação da olefina em sistema com pré-catalisadores do tipo $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{amina}]$

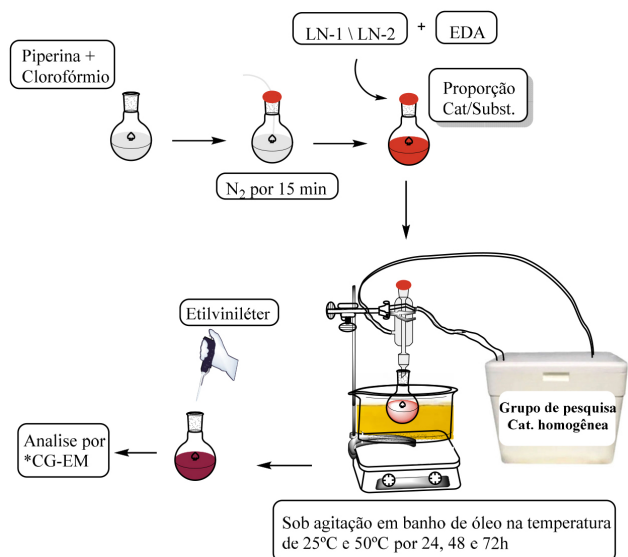


Figura 5. Representação do esquema reacional realizado nos ensaios de auto-metátese

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 6 apresenta os cromatogramas dos resultados da metátese de olefinas da piperina catalisada por LN-1 e LN-2, em reações realizadas por 24, 48 ou 72 h, com razão catalisador:substrato 1:1 mol, a 50 °C, e na presença de EDA. Em todos os tempos reacionais estudados e com ambos catalisadores, observa-se um pico em 20 min referente à triciclohexilfosfina oxidada (OPCy_3 , $m/z = 278,00 \text{ g mol}^{-1}$). O último pico em cerca de 27 min é o do excesso de substrato. Em alguns casos, nas repetições esse sinal é pequeno, ou não é observado. No entanto, não se associa isso à conversão completa do substrato.

Por 24 ou 48h, tanto com LN-1 quanto com LN-2, nenhum pico teve a razão m/z compatível com algum produto de metátese esperado.

Além dos picos referentes à fosfina livre oxidada e do substrato, apenas um pico é observado em 20,9 min, que não alcança 5% da mistura reacional, com razão m/z incompatível com algum produto de metátese da piperina. Algo que se pode descartar com relação a esse pico é a formação de alguma espécie a partir da reação entre o EDA e a fosfina livre. Em experimentos realizados em condições similares às da metátese, mas com triciclohexilfosfina e EDA apenas, nenhum pico foi observado em 20,9 min. Somente os picos referentes à fosfina e à fosfina livre oxidada.

A partir dos experimentos realizados por 72 h, nota-se produto de metátese da piperina com $m/z = 294,00 \text{ g mol}^{-1}$ (EM, Figura 1S e 2S). O pico é observado nas reações catalisadas por LN-1 e LN-2, com porcentagem de rendimento na mistura de cerca de 29% para LN-1 e 38% para LN-2. Além disso, observa-se apenas o pico relativo à $\text{PPh}_3=O$, nos dois casos. No cromatograma, o pico desse produto aparece em 21,4 min e a Figura 7 apresenta uma proposta de sequência reacional para sua formação; denominado Dímero B-D, que é um homodímero bis-1,3-benzodioxona intercalado por uma cadeia carbônica insaturada. Para que o produto proposto seja formado, o primeiro ataque do catalisador (formado pela reação do complexo inicial com o EDA, formado o metal-carbeno, definido como “cat. 1”) deve acontecer na dupla-ligação olefínica próxima da amida e formação do intermediário metalociclobutano, 1ª etapa. A partir da troca entre os grupos do “cat. 1” e a piperina, um novo catalisador é formado “cat. 2”. Mais uma vez o intermediário foi formado, agora com “cat. 2”, e a troca dos grupos ligados a essa espécie e mais uma molécula de piperina, gerou o produto dímero B-D, 2ª etapa.

Em outros trabalhos de aplicação LN-1 e LN-2 como catalisadores em metátese de olefinas em presença de EDA, mas com moléculas diferentes da piperina – em moléculas com apenas uma dupla ligação periférica – tiveram uma abordagem semelhante. Sousa e colaboradores²⁴ em estudos da metátese de olefinas do metil-eugenol

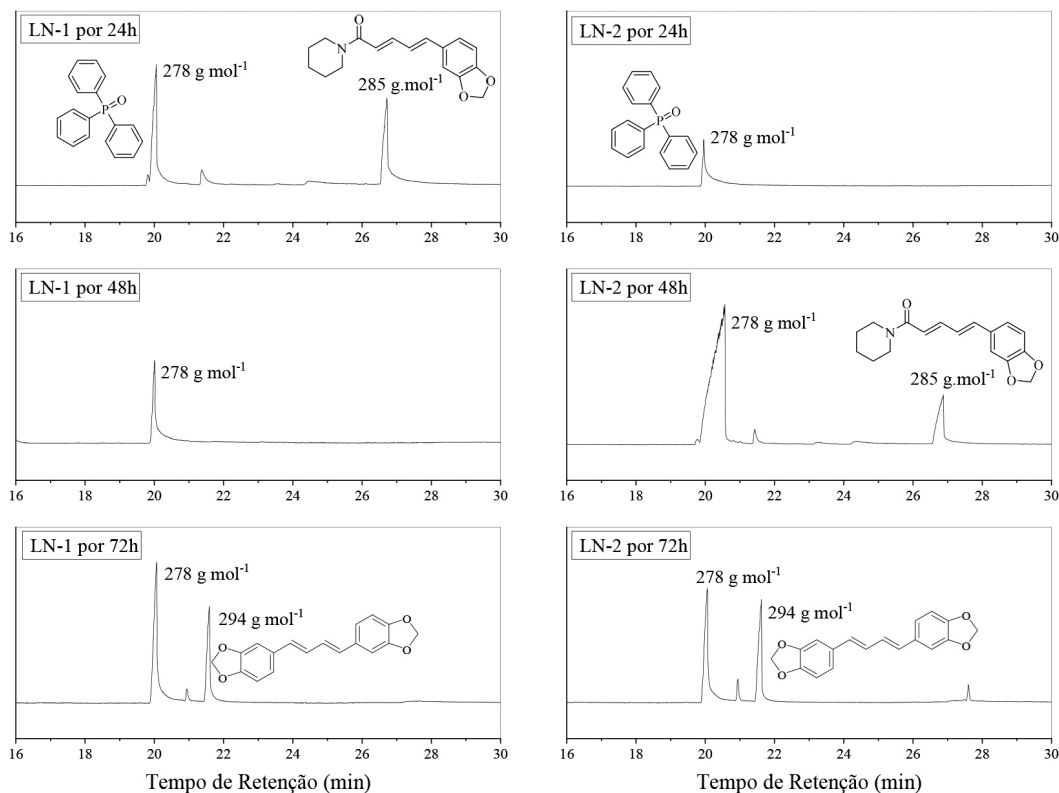


Figura 6. Cromatogramas dos resultados da metátese de olefinas da piperina com LN-1 ou LN-2, por 24, 48 ou 72 h com razão substrato:catalisador de 1:1 mol

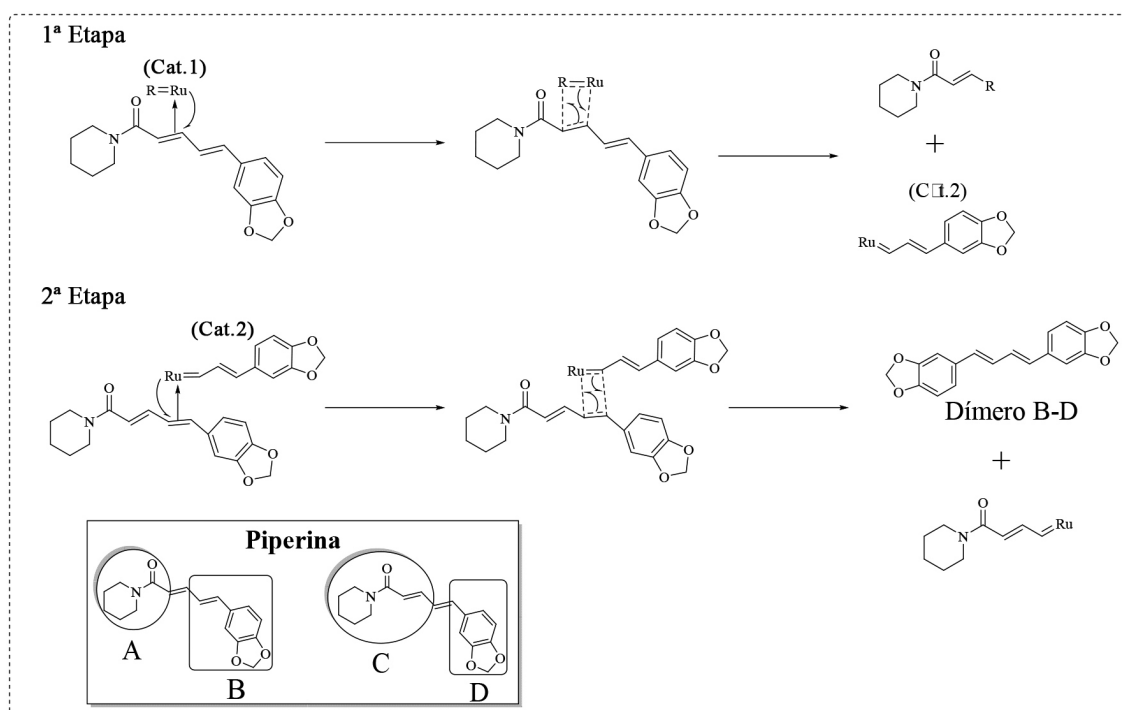


Figura 7. Esquema reacional da metátese de olefinas da piperina e obtenção do Dímero B-D

(ME), propõe a formação de diferentes dímeros desta molécula a partir do cruzamento de produtos de isomerização do metil-eugenol, com o próprio ME em solução. Mesmo com catalisadores comerciais, como o catalisador de Grubbs de 1ª geração (G1), as reações sucessivas são citadas para explicar a formação de produtos de metátese de olefinas que não são observados numa primeira reação. Vieira e colaboradores,¹⁰ em estudos de metátese de olefinas com o álcool e o acetato cinamílicos com G1, descrevem 3 etapas para a formação do produto observado por CG-EM.

LN-1 e LN-2 diferenciam-se pelo tipo de amina coordenada, LN-1 tem a piperidina e LN-2 tem a peridrozepina; essa última tem maiores ângulos de cone e capacidade de doação eletrônica.¹⁷ No entanto, o fator estérico não influenciou a reação com a piperina, mas o maior rendimento do produto de metátese com LN-2 é um indício de que o fator eletrônico de maior basicidade foi importante. Havendo impedimento estérico como um fator relevante para a reação, uma das hipóteses é que o rendimento com LN-2 fosse menor que o rendimento do produto dímero B-D com LN-1; já que a amina peridrozepina proporcionaria maior dificuldade na aproximação do substrato. No entanto, a ausência das fosfinas na espécie ativa deixou o fator estérico menos relevante que o eletrônico. Na literatura, existem caso em que o impedimento estérico dos ligantes ancilares são de extrema importância no rendimento do produto formado,¹⁰⁻¹³ porém, com substratos diferentes da piperidina, o que deixa claro a dependência desse tipo de sistema em função da olefina.

Nenhum produto de metátese, nem mesmo indícios de outros processos, foram observados nos experimentos a 25 °C, com razão catalisador:substrato de 1:1 mol, até 72 h. Similar ao ocorrido nos ensaios por 72 h com catalisador:substrato de 1:10 mol (cromatograma Figura 3S e 4S).

As Figuras 5S e 6S apresentam, respectivamente, os espectros de RMN de ¹H da piperina pura e da reação de metátese da piperina catalisada por LN-2 (condições reacionais: razão catalisador:substrato de 1:1 mol, 50 °C por 72 h). Infelizmente, os picos do produto dímero B-D foram sobrepostos pelos picos do substrato.

CONCLUSÕES

Dois complexos à base Ru(II) coordenados simultaneamente a amina e fosfina foram testados como iniciadores na reação de metátese de olefinas da piperidina, pela primeira vez. Etilidiazooacetato foi a fonte de carbeno utilizado, e a formação da espécie ativa, metal carbeno, aconteceu in situ, seguido da reação de metátese. Diferentes temperaturas, razão catalisador:substrato e tempo foram aplicados nos ensaios. A 50 °C, por 72 h e com razão catalisador:substrato de 1:1 mol, observou-se produto a partir da homometátese da piperina consistente com um homodímero-bis-benzodioxona insaturado. Os rendimentos foram diferentes para cada iniciador, e esse fato foi discutido em função da característica dos ligantes ancilares. Concluiu-se que a união das propriedades das aminas piperina ou peridrozepina, com a da fosfina trifenilfosfina, gerou a sintonia eletrônica e estérica necessária para promover a metátese da piperina. No entanto, destaca-se que há um período de indução mesmo nas reações a 50 °C.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Espectros e cromatogramas referentes aos compostos estudados estão disponíveis em <http://quimicanova.sbq.org.br>, em formato pdf, com acesso livre.

REFERÊNCIAS

- Oliveira, R. G.; Alencar Filho, E. B.; Vasconcellos, M. L. A. A.; *Quim. Nova* **2014**, *37*, 69.
- Wang, Y.; Chen, L.; Chaisiwamongkhol, K.; Compton, R. G.; *Food Chem.* **2021**, *309*, 127892.
- Shityakov, S.; Bigdelian, E.; Hussein, A. A.; Hussain, M. B.; Tripathi, Y. C.; Khan, M. U.; Shariati, M. A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *176*, 149.
- França, A. A. C.; Pereira, A. D.; Fernandes, K. A.; Costa, A. K. B.; Ramos, M. A.; Martins, F. A.; Batista, N. C.; Matos, J. M. E.; Sá, J. L. S.; *Rev. Virtual Quim.* **2021**, *13*, 310.

5. Ivin, K. J.; Mol, J. C.; *Olefin metathesis and metathesis polymerization*, Academic Press: New York, 1997.
6. Grubbs, R. H.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117.
7. Schrock, R. R.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *213*, 21.
8. Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856.
9. Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.
10. Vieira, V. B.; Silva, E. A.; Carvalho Jr, V. P.; Lima-Neto, B. S.; Sá, J. L. S. *Quim. Nova* **2020**, *43*, 24.
11. Matos, J. M. E.; Batista, N. C.; Carvalho, R. M.; Santana, S. A. A.; Puzzi, P. N.; Sanches, M.; Lima-Neto, B. S.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 431.
12. Sá, J. L. S.; Lima-Neto, B. S.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *304*, 187.
13. Matos, J. M. E.; Lima-Neto, B. S.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *240*, 233.
14. Cruz, T. R.; Borim, P.; Goi, B. E.; Sá, J. L. S.; Lima-Neto, B. S.; Carvalho Jr, V. P. *J. Polym. Res.* **2017**, *24*, 196.
15. Carvalho Jr., V. P.; Ferraz, C. P.; Lima-Neto, B. S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *333*, 46.
16. Matos, J. M. E.; Lima-Neto, B. S.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *222*, 81.
17. Sá, J. L. S.; Vieira, L. H. Eduardo, E. S. P.; Lima-Neto, B. S.; *Appl. Catal., A* **2010**, *374*, 194.
18. Braga, S. D.; Vieira, V. B.; Silva-Neta, C. V.; Batista, N. C.; Fonseca, L. R.; Lima-Neto, B. S.; Luz Jr., G. E.; Sá, J. L. S.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *29*, 1344.
19. Fonseca, L. R.; Bergman, J. A.; Kessler, M. R.; Madbouly, S. A.; Lima-Neto, B. S.; *Macromol. Symp.* **2016**, *368*, 30.
20. Fernandes, R. J.; Silva, T. B.; Lima-Neto, B. S.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, *410*, 58.
21. Sá, J. L. S.; Nascimento, E. S. P.; Fonseca, L. R.; Lima-Neto, B. S.; *J. Appl. Polym. Sci.* **2013**, *127*, 3578.
22. Carvalho Jr., V. P.; Ferraz, C. P.; Lima-Neto, B. S.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *333*, 46.
23. Sá, J. L. S.; Lima-Neto, B. S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *304*, 187.
24. Sousa, D. A.; Meneses, P. S.; Gois, P. D. S.; Silva, E. A.; Carvalho Jr., V. P.; Lima-Neto; B. S.; Sá, J. L. S.; *Lett. Org. Chem.* **2020**, *17*, 596.