

DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA METODOLOGIA PARA A SÍNTESE DE ORGANOTIOCIANATOS E DE CETOTIOCIANATOS

Palloma S. de Lima ¹; José A. Nóbrega ²

¹ Graduanda em Química Industrial pela UEPB, palloma.soares.lima@gmail.com

² Professor Dr. Orientador da pesquisa - UEPB, ari_nobrega2000@yahoo.com.br

Introdução

A tiocianação de compostos aromáticos e heteroaromáticos é uma das mais importantes reações em síntese orgânica. O composto contendo o substituinte tiociano representa um tipo de intermediário muito útil na síntese de heterociclos contendo enxofre, no qual o grupo tiocianato pode ser rapidamente transformado em outras funcionalidades contendo enxofre (KELLY e CERTIS, 1993), como, por exemplo, 2-aminotiazóis. Em vista da versatilidade do grupo tiocianato, tais compostos são particularmente úteis na produção de drogas e fármacos (YADAV e REDDY, 2004), como também compõem os tiocianatos orgânicos, que estão inclusos em um grupo de produtos naturais biologicamente ativos, como anticancerígenos naturais (MEHTA, 1995). Alguns desses heterocíclicos também apresentam funções características de herbicidas (KAWAMURA, 1992). Dessa forma, a tiocianação de compostos aromáticos e heteroaromáticos é de suma importância.

Essa pesquisa teve como proposta básica investigar a eficiência de alguns agentes oxidantes selecionados, como o TCCA, iodo molecular, entre outros, que, uma vez combinados com uma fonte de íon tiocianato (Tiocianato de Potássio ou Tiocianato de Amônio), fossem capazes de promover a tiocianação de compostos aromáticos, mais precisamente aminas aromáticas, bem como a tiocianação na posição alfa carbonílica de algumas cetonas aromáticas. Foi objeto mais específico deste trabalho a proposição de uma metodologia de baixo custo e ecologicamente correta de acordo com os princípios da Química Verde, bem como a proposição de um mecanismo viável para esse tipo de reação.

Metodologia

Para a obtenção de cetotiocianatos, inicialmente em um balão de fundo redondo, pesou-se o tiocianato (potássio ou amônio) e diluiu-se em metanol. Na sequência foram acrescentados a cetona e o agente oxidante (iodo molecular ou ácido Tricloroisocianúrico). A mistura foi submetida a um refluxo pelo tempo apropriado e com agitação magnética constante. A Cromatografia de Camada Delgada (CCD) foi usada para indicar o aparecimento do produto ao longo da reação. Depois do refluxo a reação retornou à temperatura ambiente e foi filtrada. A mesma foi extraída com acetato de etila, em seguida, com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio em um funil de decantação. Logo após, foi adicionado sulfato de sódio como agente secante, para retirar a água ainda existente na fase orgânica e foi filtrado. Após a filtração, o solvente orgânico foi retirado à vácuo e o resíduo foi submetido a coluna cromatográfica, utilizando como fase móvel hexano/acetato de etila. Tal método foi utilizado para separação e purificação do produto da reação. Para a obtenção dos organotiocianatos o mesmo procedimento foi realizado, diferenciando-se apenas no reagente de partida utilizado, nesse caso o aromático, onde a reação foi conduzida em temperatura ambiente.

Resultados e discussão

Foram realizados vários testes com o objetivo de encontrar o melhor agente oxidante para promover a geração de íons tiocianato e as melhores condições para que esses possam atacar a posição α -carbonílica do reagente de partida de forma precisa, assim como foi levado em conta, propor uma metodologia de baixo custo, ecologicamente correta e com o melhor rendimento possível. As reações desenvolvidas foram conduzidas em diferentes condições: estequiometria dos reagentes, tipo de solvente do meio reacional, temperatura do meio reacional, etc., sempre objetivando as melhores condições experimentais para a formação do produto desejado.

As reações foram conduzidas em metanol, que se mostrou o solvente mais adequado para essas reações.

Para a obtenção dos cetotiocianatos, a combinação do TCCA com o tiocianato de amônio se mostrou capaz de promover a α -tiocianação de forma moderada, apresentando um rendimento de 47% para a formação da 4'-bromo-2-tiociano-acetofenona em um tempo reacional de 3 horas. Por outro lado, o tiocianato de potássio na presença de iodo molecular mostrou-se mais eficiente em desenvolver a tiocianação das cetonas, uma vez que utilizando a α -tetralona como reagente de partida, obteve-se um rendimento de 69% na formação do 2-tiociano-tetralona, porém em um tempo reacional de 6 horas.

A forma como as reações de tiocianação ocorreram, frente aos agentes oxidantes utilizados, nos permite propor uma boa rota e um mecanismo viável para a tiocianação com o iodo molecular. No mecanismo proposto neste processo químico o agente oxidante selecionado (TCCA ou iodo molecular) ataca, isto é, oxida a espécie tiocianato (potássio ou amônio), dando origem ao intermediário eletrofílico, tiocianogênio ($\text{SCN})_2$. Esse intermediário irá atacar rapidamente o carbono alfa do reagente de partida formando o produto tiocianado.

Na α -tiocianação do reagente de partida, α -tetralona, o ataque na posição do carbono alfa, pode ser explicado pelo efeito da carbonila, que provoca um aumento da acidez do hidrogênio vizinho, fazendo com que ele se torne mais reativo que os demais carbonos da estrutura.

Para a obtenção dos organotiocianatos, nas reações envolvendo o indol e a difenilamina foi utilizado o iodo molecular como agente oxidante à temperatura ambiente. Uma outra reação também utilizando a difenilamina ocorreu utilizando-se o sulfato de cobre como agente oxidante.

O iodo, de acordo com os dados obtidos, mostrou-se mais eficiente que o sulfato de cobre em realizar as tiocianações, uma vez que os tempos reacionais foram bem inferiores, apesar dos rendimentos terem sido equivalentes, como é o caso da difenilamina, que quando combinada com iodo, obteve-se rendimento de 50% com tempo reacional de 50 minutos. Enquanto, que a mesma amina quando combinada com sulfato de cobre, apresentou rendimento de 51% em um tempo reacional bem mais elevado, nesse caso, 5 horas.

Os resultados obtidos indicam que essas reações são bastante dependentes da estequiometria utilizada. Os processos onde a fonte de tiocianato estava em maior proporção com relação ao agente oxidante, mostram-se mais eficientes, como é o caso do indol, onde se utilizou estequiometria 3:1 e obteve-se rendimento de 80% do produto tiocianato. O mesmo reagente quando utilizado em estequiometria menor, 2:1, apresentou rendimento de 62,5%, ambos levando o mesmo tempo reacional de 30 minutos, o que comprova que esse tipo de reação é dependente da estequiometria utilizada.

O mecanismo proposto neste processo é parecido com o mecanismo citado anteriormente, diferenciando-se apenas no reagente de partida que o tiocianogênio irá atacar, nesse caso, um aromático.

A preferência de entrada do tiocianogênio eletrofílico na posição 3 do indol, pode ser explicada pela maior densidade eletrônica nesta posição, o que pode ser verificado através das formas ressonantes da estrutura. Enquanto que na difenilamina, a preferência de entrada é na posição 'para', pois nesta se encontra a melhor conformação espacial devido o impedimento estérico exercidos pelos grupos aromáticos.

A análise e caracterização do produto da tiocianação foi feita por Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H e ^{13}C) e também por Espectrometria de Massas.

Conclusões

A melhor estratégia para promover a tiocianação na posição alfa carbonílica foi a combinação do Iodo molecular com o tiocianato de potássio. Tal resultado reflete tanto para os cetotiocianatos quanto para os organotiocianatos, visto que eles apresentaram uma maior eficiência para as reações selecionadas. Além disso, substituiu a necessidade de se utilizar agentes oxidantes contendo metais em sua estrutura, o que permitiu atingir um de nossos objetivos, o de promover uma metodologia ecologicamente correta, utilizando para este fim reagentes de baixo custo. Foi possível de fato analisar o efeito dos grupos substituintes, bem como a influência de alguns parâmetros reacionais. E ainda propor um mecanismo para cada reação de acordo com a literatura estudada. A partir daí, pode-se concluir que a tiocianação realmente ocorreu, tanto na presença do Iodo como na presença do TCCA.

Palavras-Chave: Cetotiocianatos; Organotiocianatos; Iodo molecular; TCCA.

Referências

KAWAMURA, S., et al. Eur. Pat, Appl. E. P. 446802; Chem. Abstr. V. 116. 1992.

KELLY, T. R.; CERTIS, A. D. M. **A Practical Solid phase Synthesis of Quinazoline-2,4-diones**, *Journal of Organic Chemistry*, 58, 5855, 1993.

MEHTA, R. G. et al. **Cancer Chemopreventive Activity of Brassinin, a Phytoalexin from Cabbage**. *Carcinogenesis*, v. 16, p. 399. 1995.

YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S. **Iodine/MeOH: a novel and efficient reagent system for thiocyanation of aromatics and heteroaromatics**, *Tetrahedron Letters*, 45, 2951-2954, 2004.