



Planejamento experimental aplicado à síntese de 1,8-dioxo-octaidroxanteno

Marcela das Dores Machado Ferreira Corrêa* (PG)¹, Lais de Souza Maciel (PG)¹, Marcos Vinícios da Silva (PG)¹, Sérgio Scherrer Thomasi (PQ)¹, Márcio Pozzobon Pedroso (PQ)¹

¹ Universidade Federal de Lavras (UFLA), Departamento de Química (DQI) / Instituto de Ciências Naturais – ICN – Lavras – MG, Brasil, CEP 37200-900

*marcela.correa@estudante.ufla.br

RESUMO

Este trabalho descreve a obtenção de uma molécula pertencente à classe dos xantenos, sintetizada por meio de uma reação multicomponente (RMC). Essa abordagem é reconhecida por sua sustentabilidade e compatibilidade ambiental. Em muitas sínteses, o procedimento pode ser tedioso e demorado, exigindo a realização de numerosos experimentos e acarretando um alto consumo de tempo e recursos. Nesse contexto, o planejamento experimental desempenha um papel fundamental ao possibilitar a obtenção de resultados confiáveis com o menor número possível de experimentos. O produto final foi submetido a técnicas de caracterização como a Ressonância Magnética Nuclear para confirmação da sua identidade e DSC para analisar sua pureza.

Palavras-chave: reação multicomponente, xanteno, catalisador, planejamento experimental.

Introdução

O planejamento experimental é uma ferramenta estatística essencial na pesquisa científica, desempenhando um papel fundamental na otimização de processos experimentais. Seu uso permite aumentar a eficiência e reduzir o consumo de recursos, especialmente em sínteses orgânicas¹. Quando associado às reações multicomponentes (RMCs), o planejamento experimental torna-se ainda mais relevante, uma vez que essas reações são reconhecidas por suas diversas vantagens: viabilidade econômica, elevada economia atômica, realização em um único frasco reacional, ausência de etapas intermediárias, baixa geração de resíduos e menor impacto ambiental. Por essas características, as RMCs são amplamente valorizadas por estarem alinhadas aos princípios da Química Verde². A partir das RMCs é possível obter compostos heterocíclicos oxigenados, como compostos que possui o núcleo xanteno. Xantenos são moléculas tricíclicas, onde em sua estrutura mais simples é apresentado um anel pirano fundido a dois anéis benzênicos. Essa classe de moléculas é importante no estudo de compostos sintéticos por exibir diversas propriedades, como atividade antibacteriana, antimalárica, antifúngica e também atividade antioxidante³. Neste contexto, este trabalho teve como objetivo empregar a RMC associada ao planejamento experimental na síntese de 1,8-dioxo-octaidroxanteno, utilizando três catalisadores distintos: cloreto de zinco (ZnCl_2), cloreto de cobalto (CoCl_2) e ácido clorídrico (HCl).

Experimental

Elaboração do planejamento experimental, execução da síntese de 1,8-dioxo-octaidroxanteno e caracterização por DSC e RMN.

A metodologia de síntese utilizada foi adaptada de Silva

(2017) e Patil et al. (2017). O planejamento experimental foi elaborado com auxílio do software Chemoface, onde optou-se por empregar o planejamento experimental fatorial completo (2^3) com ponto central para avaliar a influência das variáveis independentes (temperatura, tempo e concentração de catalisador) sobre a variável dependente (rendimento), totalizando 11 experimentos laboratoriais, sendo três deles repetição no ponto central. A temperatura foi analisada em 30 e 75°C nas sínteses 1 a 8 e 52,5°C nas sínteses de 9 a 11 (ponto central), o tempo de reação foi de 30 e 90 minutos nas sínteses de 1 a 8 e 60 minutos nas sínteses de 9 a 11 e a concentração de catalisador foi analisada em $0,2 \cdot 10^{-3}$ e $1,0 \cdot 10^{-3}$ mol/L nas sínteses 1 a 8 e $0,4 \cdot 10^{-3}$ mol/L nas sínteses 9 a 11. Em todas as sínteses, os reagentes benzaldeído (0,45 mL), 1,3-ciclohexanodiona (0,89704 g), etanol (3,0 mL) e o catalisador (em diferentes concentrações) foram adicionados a um único frasco reacional e submetidos a refluxo, variando-se o tempo e a temperatura conforme o planejamento experimental. Ao final de cada reação, observou-se a formação de um sólido no fundo do balão reacional. Para confirmar a identidade dos produtos obtidos, foram realizadas análises de caracterização utilizando Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H).

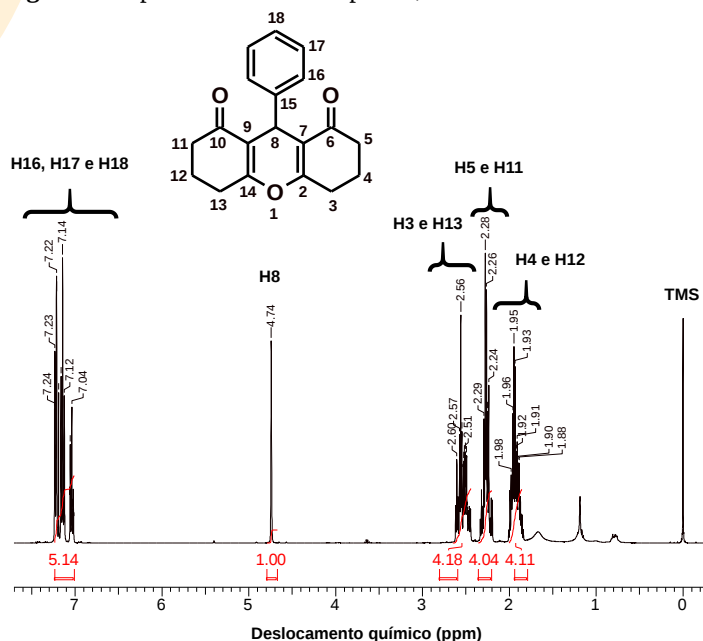
Resultados e Discussão

Os rendimentos das sínteses variaram de acordo com a condição de síntese a qual foram submetidos e após a recristalização com etanol em ebulição. Com o CoCl_2 , os rendimentos após recristalização ficaram entre 26,49% e 90,14%. Nas sínteses com ZnCl_2 , os rendimentos após recristalização ficaram entre 63,85% a 93,67%. Por fim, utilizando HCl como catalisador, os rendimentos após a recristalização oscilaram entre 26,61% e 63,45%.



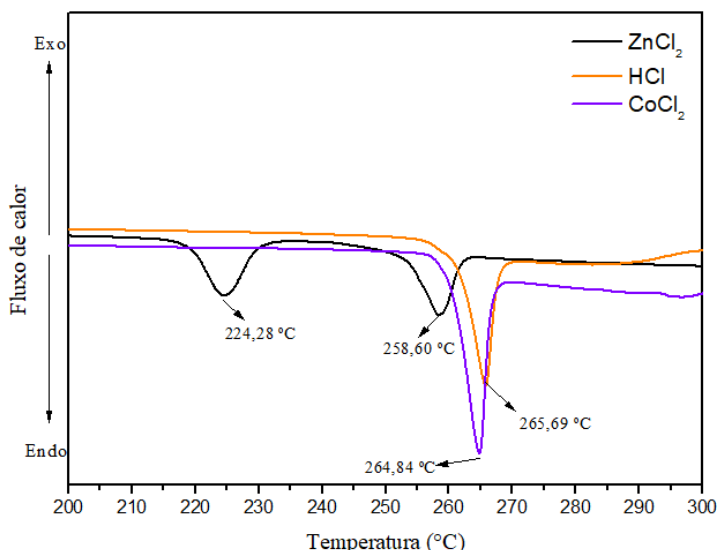
Para a caracterização do sólido obtido, foi realizada a análise do espectro de RMN- ^1H , apresentado na Figura 1.

Figura 1. Espectro de RMN- ^1H para 1,8-dioxo-octaidroxanteno.



A molécula apresentou deslocamentos químicos (δ) característicos, na faixa de 1,88-1,98 ppm (4H-m) é atribuído ao δ dos H4 e H12. O δ na faixa de 2,24-2,29 ppm corresponde aos H5 e H11. Outro multipletto observado no espectro corresponde aos H3 e H13 e aparece na faixa de δ de 2,51 e 2,60 ppm. O sinal referente a esses hidrogênios aparece como um multipletto (4H-m), devido ao acoplamento dos H3 e H13 com os hidrogênios ligados aos carbonos C4 e C12. Na região de δ em 4,74 ppm observa-se a presença de H8, que está localizado em uma região muito desblindada do espectro. Por fim, o δ entre 7,04 e 7,24 ppm é característico de hidrogênios olefínicos e aromáticos.

Figura 2. Perfil calorimétrico de DSC para 1,8-dioxo-octaidroxanteno.



A técnica de DSC foi empregada para determinar o ponto de fusão do composto sintetizado e também sua pureza. Na Figura 2, é apresentado o perfil calorimétrico da molécula evidenciando três curvas distintas, cada uma corresponde ao catalisador utilizado na síntese. Em todas as curvas é observado eventos endotérmicos, indicando que as amostras correspondentes à molécula sintetizada absorveram energia na forma de calor. Na curva do ZnCl_2 é destacado a presença de dois picos largos em temperaturas significativamente distintas, o pico em aproximadamente 224,28 °C pode estar associado a presença de impureza no composto final. O outro pico da curva de ZnCl_2 está relativamente próximo aos picos observados para os outros dois catalisadores que apresentaram ponto de fusão muito próximos. Esses valores são encontrados na literatura.

Conclusões

Para a condição de síntese estabelecida, o HCl foi o catalisador que apresentou os menores rendimentos, possivelmente devido à impossibilidade de alcançar sua faixa catalítica ideal. O ZnCl_2 proporcionou bons rendimentos, embora tenha ultrapassado sua faixa catalítica. Já o CoCl_2 destacou-se como o catalisador mais eficiente, alcançando rendimentos próximos a 99%. A identidade do produto sintetizado foi confirmada por meio das técnicas de caracterização, que evidenciaram os deslocamentos químicos esperados, além de fornecerem informações detalhadas sobre os eventos térmicos do composto, confirmando sua identidade e pureza. No entanto, a análise térmica por DSC revelou que o produto obtido utilizando ZnCl_2 como catalisador apresentou dois picos distintos, indicando a ocorrência de dois eventos térmicos e sugerindo que o material não estava completamente puro.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade Federal de Lavras (UFLA) pelo suporte institucional, a Universidade Federal de Viçosa (UFV) pela análise do RMN, à Central de Análise e Prospecção Química (CAPQ – UFLA) pela análise do DSC e pelo apoio financeiro dos órgãos de fomento: CAPES, CNPq e Fapemig.

Referências

- ¹NORI, V. et al. Impact of Design of Experiments in the Optimisation of Catalytic Reactions in Academia. **Synthesis (Germany)**, v. 54, n. 19, p. 4246–4256, 2022.
- ²NETO, B. A. D.; EBERLIN, M. N.; SHERWOOD, J. Solvent Screening Is Not Solvent Effect: A Review on the Most Neglected Aspect of Multicomponent Reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2022, n. 30, 2022.
- ³NAIDU, K. R. M. et al. Design, synthesis and antiviral potential of 14-aryl/heteroaryl-14H- dibenzo[a, j]xanthenes using an efficient polymer-supported catalyst. **Molecules**, v. 17, n. 6, p. 7543–7555, 2012.
- ⁴SILVA, M. L. DA. Xantenodionas: Síntese, aspectos teóricos e estruturais e avaliação das atividades fungicida e leishmanicida. 2017.
- ⁵PATIL, M. S. et al. Rapid, efficient and solvent-free synthesis of (un)symmetrical xanthenes catalyzed by recyclable sulfated polyborate. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 29, p. 2859–2864, 2017.