

DESENVOLVIMENTO E OTIMIZAÇÃO DO MÉTODO DE AMINAÇÃO REDUTIVA PROMOVIDA POR MICROONDAS PARA SÍNTESE DE FENILETENILAMINAS

Data de submissão: 23/01/2024

Data de aceite: 01/03/2024

Lucas Ornelas Oliveira Queiroz

Universidade do Estado da Bahia,
Departamento de Ciências Exatas e da
Terra, Salvador-BA, Brasil

Idália Helena Santos Estevam

Universidade do Estado da Bahia,
Departamento de Ciências Exatas e da
Terra, Salvador-BA, Brasil.
<https://lattes.cnpq.br/0764021937598010>

RESUMO: Transformar recursos naturais utilizando cinamaldeído como aldeído de partida e a morfolina para realizar a síntese de feniletetilaminas é o objetivo desse trabalho. A aminação redutiva é um dos métodos mais utilizados para síntese de novas aminas, conhecidas por suas propriedades medicinais. Buscando aplicar alguns dos princípios da Química Verde o presente trabalho utiliza o cinamaldeído que tem sua origem vegetal, é promovida por microonda e apresenta o ácido fórmico como agente redutor. Os produtos foram separados por extração ácido-base usando clorofórmio na fase orgânica. A extração ácida separa as aminas dos outros componentes da reação. Com a fase orgânica do estrato ácido foram

feitas análises no Cromatógrafo Gasoso-FID, a fim de obter as taxas de conversão do aldeído em produtos de cada reação. As reações foram promovidas por microondas, utilizando um tubo de reação com capacidade de 10 mL, realizando estudos das variáveis, sendo elas a temperatura e o tempo. Os resultados indicam que a 100° após 10min observa-se uma taxa de conversão de 50%, considerando que não se formam sub-produtos.

PALAVRAS-CHAVE: Aminoação Redutiva, Química Verde, Reação em água, Microondas.

DEVELOPMENT AND OPTIMIZATION OF THE MICROWAVE-PROMOTED REDUCTIVE AMINATION METHOD FOR THE SYNTHESIS OF PHENYLETHENYLAMINES

ABSTRACT: Transforming natural resources using cinnamaldehyde as the starting aldehyde and morpholine to carry out the synthesis of phenylethenylamines is the objective of this work. Reductive amination is one of the most used methods for the synthesis of new amines, known for their medicinal properties. Seeking to apply some of the principles of Green Chemistry,

this work uses cinnamaldehyde, which has vegetable origin, is promoted by microwaves and presents formic acid as a reducing agent. The products were separated by acid-base extraction using chloroform in the organic phase. Acid extraction separates the amines from the other components of the reaction. Analyzes were carried out using the Gas Chromatograph-FID with the organic phase of the acidic layer, in order to obtain the conversion rates of the aldehyde into products of each reaction. The reactions were promoted by microwaves, using a reaction tube with a capacity of 10 mL, carrying out studies of the variables, namely temperature and time. The results indicate that at 100° C after 10 minutes a conversion rate of 50% is observed, considering that no by-products are formed.

KEYWORDS: Reductive Amination, Green Chemistry, Reaction in water, Microwaves.

INTRODUÇÃO

O cinamaldeído (E-3-fenilpropenal) é encontrado em abundância na natureza pois está presente no óleo essencial extraído da canela, mas precisa ser isolado pois é obtido em uma mistura juntamente com o ácido cinâmico (ácido E-3-fenilpropenoico) (ZALIVATSKAYA; ZAKUSILO; VASILYEV, 2020). Cientistas investigaram uma síntese na formação de benzaldeído a partir do cinamaldeído. Essa substância é sintetizada a partir da oxidação utilizando hipoclorito de sódio, tendo como catalisador -ciclodextrina na reação (Yang et al., 2012). Afirma-se que é o segundo composto mais utilizado no mundo em diversas áreas como perfumarias, cosméticos, indústrias alimentícias e farmacêuticas (Yang et al., 2012). Os derivados do cinamaldeído podem ser obtidos a partir de recursos renováveis de plantas e madeiras. A presença de duas funcionalidades reativas, sendo elas a ligação dupla entre carbonos e o carbono da carbonila no grupo funcional aldeído presente na molécula, torna esse composto úteis nos blocos de construção para a síntese de várias substâncias, sendo um recurso natural, evidenciando a Química Verde no qual este trabalho tem como motivação esse princípio (ZALIVATSKAYA; ZAKUSILO; VASILYEV, 2020).

A aminação redutiva de carbonilas com aminas é um dos métodos mais convenientes e diretos para a síntese de aminas, realizada em um único recipiente, sob condições amenas, sendo compatível com muitos grupos funcionais. (WANG *et al.*, 2012). Esse processo de oxidação-redução para ligar grupos alquil, alquilaril, aril, etc, com o grupo funcional amino primário/secundário, relata ser um processo muito aplicado na síntese orgânica para formar ligações carbono-nitrogênio, destacando a afinidade dos compostos carbonílicos, entre eles os aldeídos, como um dos principais mecanismos para essa reação, a adição nucleofílica (JIANU, 2021).

As aminas são sintetizadas a partir de aldeídos ou cetonas, onde as reações com aminas na presença de um agente redutor sendo um método bastante utilizado para formar novas aminas alquiladas (FU *et al.*, 2007).

A demanda crescente por processos mais sustentáveis requer uma transferência de energia eficiente e mais segura, que pode ser alcançada por meio de aquecimento

dielétrico por micro-ondas que resulta em notável redução no tempo e atingindo reações mais limpas (MANZOLI *et al.*, 2019) "ISSN": "21680485", "abstract": "The development of sustainable protocols for the reductive amination is a highly desirable pursuit in the domain of green synthesis. Magnetic nanocatalysts have found a unique niche in chemical synthesis in recent years as the recovery of expensive and/or toxic catalysts after their use are some of the salient features of these greener processes. Herein, we report the application of a recyclable nickel silica eggshell iron-based magnetic nanoparticles (Fe₃O₄@SiO₂-Ni. Este equipamento emite radiação eletromagnética não ionizante, com frequência de 300 a 300.000 MHz que está relacionado a comprimentos de onda de 1 mm a 1 m. As primeiras reações orgânicas ocorridas em forno de microondas doméstico foi em 1986 em trabalhos individuais pelos cientistas Gedye e Guigere. São muitas as vantagens relacionadas a essa forma de realizar sínteses, dentre elas, as substâncias absorvem bem micro-ondas comparado ao aquecimento convencional, o reator ou recipiente da reação pode ser transparente, ou seja, não interfere na absorção da energia, entretanto, essa energia é transferida diretamente para a amostra. Devido a esses estudos, essas sínteses acabam tendo uma maior possibilidade de melhorar o rendimento, tendo um melhor aproveitamento da substância, diminuindo sua decomposição térmica (SANSEVERINO, 2002).

O ato de planejar um experimento químico é de suma importância para que possam ser discutidas as medidas a serem tomadas para melhorar e aprimorar os resultados obtidos. Entretanto, é preciso saber a influência das variáveis a serem estudadas durante a síntese, entendendo os processos que estão sendo monitorados para aperfeiçoar os ganhos de um determinado sistema. Dessa forma, o planejamento fatorial é utilizado para interpretar e colher o máximo de informação com o menor número de experimentos possíveis, facilitando o entendimento do resultado final (CARVALHO *et al.*, 2023).

Na química orgânica, têm-se o exemplo da síntese de biodiesel de óleo de palma usando etanol como agente acilante, na qual a influência das variáveis que afetam o rendimento, neste caso, a temperatura e a razão molar, foram estudadas visando determinar as condições que maximizem a obtenção de biodiesel e, então, os experimentos adotaram a metodologia de planejamento fatorial que possibilita verificar a influência das variáveis e suas interações no rendimento de um determinado processo com grande economia de tempo, material e recursos (SILVA *et al.*, 2011).

A cromatografia gasosa é uma técnica consolidada para análise de misturas que contém compostos voláteis, sendo que seu uso está amplamente difundido nos laboratórios de pesquisas das mais diversas áreas (PEDROSO, 2011). O sistema de detecção do instrumento analítico deve responder aos analitos previamente separados na coluna cromatográfica e que chegam ao detector como bandas discretas em fase gasosa e, neste trabalho, é utilizado o detector de ionização por chama (FID - *flame ionization detector*) onde o detector irá monitorar a passagem dessas bandas discretas, resultando em um sinal transiente (PEDROSO, 2011).

MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os reagentes e solventes utilizados nas reações, são padrão analítico (P.A.), foram adquiridos comercialmente e utilizados sem purificação prévia.

As reações foram realizadas em meio aquoso, assistidas por micro-ondas. Utilizaram-se métodos de análise quantitativa para determinar a taxa de conversão dos reagentes em produtos através do Cromatógrafo Gasoso (GC-FID), as condições reacionais foram otimizadas utilizando planejamento fatorial de experimentos.

Otimização das condições reacionais

A partir dos reagentes trabalhados, foram utilizados 1,2 mmol do cinamaldeído, 1 mmol da morfolina, 1,2 mmol do ácido fórmico em 2,5 mL de água destilada. Portanto, foi utilizado o aldeído cinâmico em excesso para dar início a reação.

A reação foi feita em micro-ondas utilizando as condições a seguir representada pela reação global representada na Figura 1

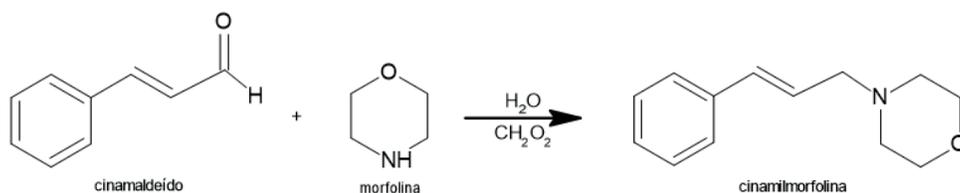


Figura 1 - Reação global aminação redutiva.

Fonte: autoria própria

Entradas	t_{\min} (10 e 60)	Temp. (°C)	Ag. Redutor
1	60	100	CH_2O_2
2	10	100	CH_2O_2
3	60	50	CH_2O_2
4	10	50	CH_2O_2

Tabela 1. Planejamento fatorial de duas variáveis e dois níveis

Os dados da tabela 1 representam a matriz de planejamento fatorial de duas variáveis e dois níveis, resultando em quatro experimentos.

Após o término de todas as reações, foram feitas as extrações com clorofórmio utilizando 1 mL, além de conferir o pH destacando a acidez em todos (pH entre 2 e 3). Portanto, foi extraída a fase orgânica dos quatro tubos de reação e foram colocados em outros 4 frascos as fases extraídas.

Preparo da curva analítica para Cinamaldeído

O preparo da solução estoque foi realizado com uma concentração de 1800 ppm diluindo 18 mg do aldeído cinâmico para 10 mL de clorofórmio. Partindo dessa solução estoque, foram utilizadas as alíquotas de 200 μ L, 400 μ L, 600 μ L, 800 μ L e 1000 μ L e diluídas nos respectivos 5 balões volumétricos de 5 mL para obter a curva analítica.

Análise cromatográfica de cinamaldeído e extratos orgânicos

As análises foram realizadas no cromatógrafo CG-FID, modelo 2010-plus, marca: Shimadzu, coluna capilar Rx de 30m. As condições foram otimizadas para gás de arraste: Hélio, vazão: ; T inj: Programa de aquecimento da coluna:

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Curva de analítica com padrões de Cinamaldeído

Inicialmente, foi traçada uma curva analítica a fim de se obter a concentração de cinamaldeído presente na fase orgânica das reações estudadas.

A partir da curva analítica, foi possível calcular as concentrações em ppm para cada ponto da curva e posteriormente, levar as cinco soluções para fazer análise da curva no cromatógrafo, que permitiu a identificação dos picos do reagente em questão no tempo de retenção de 10min, observando o valor da área detectada pelo equipamento como apresentado na tabela 2.

Curva	Estoque CnCHO (ppm)	Volume da solução (mL)	Alíquotas (mL)	Área CG (CnCHO)	Concentração CnCHO (ppm)
1	1800	5	0,2	14944,4	72
2	1800	5	0,4	37527,9	144
3	1800	5	0,6	59571,7	2216
4	1800	5	0,8	83567,7	288
5	1800	5	1	103823,1	360

Tabela 2. Dados para construção da curva analítica

Com as áreas obtidas pelos cromatogramas para obtenção da curva analítica, foi possível através do gráfico plotado no Excel mostrado na figura 4, calcular as concentrações de cinamaldeído para os extratos orgânicos das reações de 1 a 4 realizadas em meio ácido.

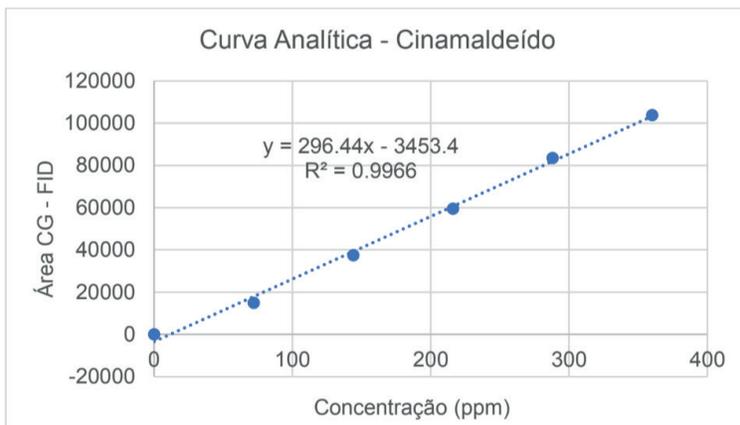


Figura 4 - Área CG-FID versus Concentração (ppm).

Fonte: autoria própria

Conseqüentemente, com gráfico gerado da curva analítica foi possível analisar os picos dos sinais de cinamaldeído em cada uma das quatro amostras extraídas de cada entrada, podendo converter área em concentração através da equação da reta. A partir desses resultados mostrados pelo cromatógrafo após injetar as amostras, foi possível calcular o fator de conversão em porcentagem.

Determinação do fator de conversão para cinamaldeído

Diante dos resultados obtidos, foi feita uma análise quantitativa através do cromatógrafo (CG-FID). As quatro amostras coletadas foram levadas ao equipamento a fim de se obter em quantidade o quanto de reagente foi convertido em produto e, a partir disso, foi possível observar variações nas porcentagens de conversão do cinamaldeído em produto para cada uma das amostras. Na tabela 3 foram registrados os resultados das áreas e da concentração do CNCHO de cada amostra após a extração.

Planejamento (HCOOH)	Condições reacionais (T°C e tempo)	Área CG (CnCHO)	Concentração (ppm)
Fase orgânica ácida - 1	100°C e 60 minutos	37636,5	144,415597
Fase orgânica ácida - 2	100°C e 10 minutos	19593,7	86,36843291
Fase orgânica ácida - 3	50°C e 60 minutos	20772,1	90,15957276
Fase orgânica ácida - 4	50°C e 10 minutos	44232,7	165,6368433

Tabela 3. Dados obtidos pela análise cromatográfica dos picos do cinamaldeído de cada amostrada fase orgânica após as extrações.

Esses dados acima estão relacionados às diferentes condições reacionais em relação às variáveis estudadas. Ao quantificar o reagente que foi consumido, reflete na eficiência das variáveis utilizadas depois das análises de cada amostra. Na tabela 4 apresentam-se as porcentagens de conversão já calculadas, obtidas em pico de cinamaldeído que foi convertido em produto.

Entradas	t_{\min} (10 e 60)	Temp. (°C)	Ag. Redutor	%Conv. (CnCHO)
1	60	100	CH ₂ O ₂	12,59887884
2	10	100	CH ₂ O ₂	50,97718954
3	60	50	CH ₂ O ₂	48,47064946
4	10	50	CH ₂ O ₂	0

Tabela 4. Valores de conversão do CNCHO no produto esperado.

Na entrada 1 foi identificado um baixo rendimento em relação às outras entradas (com exceção da entrada 4) deduzindo que seria uma quantidade de tempo muito alta para uma temperatura de 100°C, e isso é confirmado logo na análise da entrada 2 já que com a redução do tempo de reação mantendo a mesma temperatura, a porcentagem de conversão aumenta drasticamente atingindo quase 51%.

Ao diminuir a temperatura nas entradas 3 e 4, a variável que também será essencial é o tempo. Na entrada 4 não foi possível constatar a transformação dos reagentes em produtos pois o pico do cinamaldeído não foi identificado na análise cromatográfica. O planejamento fatorial ajudou nesse sentido de estudar as variáveis com poucos experimentos, possibilitando a comprovação de algumas condições reacionais serem mais eficientes que outras.

CONCLUSÃO

O trabalho feito utilizando matéria-prima renovável corrobora um dos princípios da Química Verde, que proporciona a realização de síntese orgânica, com ideias sustentáveis, diminuição de impactos ao meio ambiente, disponibilidade para outros grupos funcionais e de baixo custo. Através do método de Aminoação Redutiva é possível afirmar que é uma maneira simples, seletiva e de baixa toxicidade para a sua aplicação, permitindo as transformações de amins primárias e secundárias. O uso do micro-ondas favoreceu os estudos, sendo um método eficaz, simples e rápido para a reação em questão devido as suas vantagens.

O estudo do CNCHO foi de grande relevância para podermos identificar suas propriedades e assim, determinar a quantidade que iria ser utilizada para dar início aos processos. Portanto, a cromatografia gasosa (GC-FID) neste trabalho teve eficácia na identificação da presença de cinamaldeído nas amostras, possibilitando calcular os fatores

de conversão. Entretanto, essas reações são utilizadas tendo como reagente principal o Cinamaldeído (CNCHO), seguindo os critérios da sustentabilidade que a Química Verde propõe. Os resultados atestam sucesso na etapa de otimização do método obtendo 50% de conversão na melhor condição reacional.

REFERÊNCIAS

DOYLE, Amanda A. *et al.* Cinnamaldehydes: Synthesis, antibacterial evaluation, and the effect of molecular structure on antibacterial activity. **Results in Chemistry**, [s. l.], v. 1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2019.100013>

FU, B. *et al.* Recent progress in reductive amination reaction. **Chinese Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 1–7, 2007.

JIANU, Calin. Reductive methylation of homogeneous primary β -lauryl/myristyl 7/3 polyethyleneoxy $n = 3$ -18 ethylamines under phase-transfer catalysis conditions. **Molecules**, [s. l.], v. 26, n. 15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26154612>

MANZOLI, M. *et al.* Microwave-Assisted Reductive Amination with Aqueous Ammonia: Sustainable Pathway Using Recyclable Magnetic Nickel-Based Nanocatalyst. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. 5963–5974, 2019.

PEDROSO, M. P. Detecção em cromatografia gasosa rápida e cromatografia gasosa bidimensional abrangente. **Scientia Chromatographica**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 145–154, 2011.

SANSEVERINO, Antonio Manzollilo. Microondas em síntese orgânica. **Química Nova**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 660–667, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000400022>

SILVA, G. dos S. *et al.* Desempenho de diferentes lipases imobilizadas na síntese de biodiesel de óleo de palma. **Acta Scientiarum - Technology**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 197–203, 2011.

WANG, Zhouyu *et al.* A facile one-pot process for the formation of hindered tertiary amines. **Molecules**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 5151–5163, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules17055151>

YANG, Zu Jin *et al.* β -Cyclodextrin Polymer Promoted Green Synthesis of Cinnamaldehyde To Natural Benzaldehyde in Aqueous Solution. **Supramolecular Chemistry**, [s. l.], v. 24, n. 6, p. 379–384, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10610278.2012.688119>

ZALIVATSKAYA, Anna S.; ZAKUSILO, Dmitriy N.; VASILYEV, Aleksander V. The Use of Cinnamic Acid and Cinnamaldehyde, as Bio-Based Molecules, in Organic Synthesis and Preparation of Biologically Active Compounds. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. 992–1011, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1570193x17999201228153003>