

RUTAS SINTÉTICAS DE BAJO IMPACTO AMBIENTAL PARA LA PREPARACIÓN DE CINAMATOS CON ACTIVIDAD ISECTISTÁTICA

Pérez ME^{1,*}, Abrahamovich D¹, Ruiz DM¹, Romanelli GP^{1,2}, Vázquez PG², Autino JC¹

1 Curso de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, Universidad Nacional de La Plata, Calles 60 y 119, B1904AAN La Plata, República Argentina. dimruiz@agro.unlp.edu.ar

2 Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge Ronco" (CINDECA), Universidad Nacional de La Plata, 47 N° 257, B1900AJK La Plata, Argentina. gpr@quimica.unlp.edu.ar

Con fines de lograr rutas sintéticas de menor impacto sobre el medio ambiente, se estudió la esterificación de ácido cinámico con diferentes fenoles en presencia de los heteropoliácidos $H_3PMo_{12}O_{40}$ y $H_4SiMo_{12}O_{40}$, con estructura de Keggin, obteniéndose compuestos con potencial aplicación como pesticidas de cuarta y quinta generación. Se estudiaron las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción considerando tiempo, temperatura, tipo y cantidad de catalizador; la reacción se realizó en solución orgánica y con 1% de catalizador en su forma másica. El rendimiento obtenido en la reutilización del catalizador resultó similar al de la reacción realizada con catalizador nuevo. Los solidosheteropoliácidosse aplicaron para la síntesis de quince cinamatos sustituidos, obteniéndose buenos rendimientos (80-91%). De esta forma se logra el reemplazo de compuestos halogenados como el pentacloruro de fósforo y el cloruro de tionilo (de elevado grado de toxicidad) por el uso de catalizadores ácidos sólidos reutilizables, lográndose evitar el uso de ácidos inorgánicos que suelen ser desechados en grandes cantidades. El método así presentado resulta con un mayor grado de sustentabilidad, basado en los postulados de la Química Verde, tendientes a un mayor aprovechamiento de los recursos y una minimización de los reactivos, productos e insumos contaminantes.

Introducción

Los cinamatos son compuestos que se encuentran naturalmente en diversas especies de hepáticas (briofitas) y plantas vasculares actuando como agentes antioxidantes y/o aromatizantes. Estos ésteres del ácido cinámico son ampliamente utilizados en la industria cosmética en la elaboración de fragancias, jabones, shampoo y cosméticos [1] y como apantalladores de luz UV-B. Además, se ha estudiado su efecto como insecticidas, antialimentarios y/o antifúngicos pudiendo nombrar como ejemplos el trans cinamato de etilo aislado de la corteza de *Pinus contorta* (Pinaceae) [2] y del aceite de *Artemisia judaica* (Asteraceae) [3], el cis cinamato de 2-feniletilo aislado de *Balantiopsis cancellata* (Balantiopsaceae) [4] y el cinamato de metilo aislado de la corteza de *Cinnamomum pubescens* (Lauraceae) [1], entre otros. En los últimos diez años, como resultado de la búsqueda de insecticidas e insectistáticos más selectivos y menos nocivos para el ambiente y la salud humana, numerosas investigaciones se han realizado evaluando el efecto pesticida y antialimentario de varios cinamatos sintéticos arribando a resultados prometedores [2, 5-7], aunque las evaluaciones acerca de los riesgos que implica su uso como pesticidas aun están pendientes.

Experimentalmnente los cinamatos pueden obtenerse mediante la esterificación de ácidos cinámicos con fenoles o alcoholes; para que ello tenga lugar suelen utilizarse como agentes esterificantes clásicos los haluros de acilo, para lo cual resulta necesario el uso de reactivos halogenantes como el cloruro de tionilo o el pentafluoruro de fósforo [8, 9]. (que resultan de gran toxicidad). Otras estrategias han utilizado agentes esterificantes como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) [10] o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) [11]. Recientemente se han aplicado como catalizadores para tal fin, tanto $TiSiW_{12}O_{40}$ soportado sobre titania [12] como bisulfato de sodio [13].

Uno de los aspectos actuales de la química, en lo que a sustentabilidad se refiere, es el desarrollo y aplicación de los denominados "postulados de la química verde", una serie de enunciados tendientes a la prevención de la contaminación, y la reducción de la aplicación de energía [14]; a saber: 1) Prevención: Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de eliminarlo una vez que se haya formado. 2) Economía atómica: Los métodos de síntesis deben ser diseñados de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos. 3) Usar metodologías que generen productos con toxicidad reducida: Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deben diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente. 4) Generar productos eficaces pero no tóxicos: Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad. 5) Reducir el uso de sustancias auxiliares: Evitar, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en caso que se utilicen, que sean lo más inocuos posible. 6) Disminuir el consumo energético: Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. La situación óptima es llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes. 7) Utilizar materias primas renovables: La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económica-

mente viable. 8) Evitar la derivatización innecesaria: por ejemplo el uso de grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos, etc. 9) Enfatizar en el uso de catálisis: Empleando catalizadores selectivos, reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos. 10) Generar productos biodegradables: Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente sino que se transformen en productos inocuos. 11) Desarrollar metodologías analíticas para el monitoreo en tiempo real: Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir un monitoreo y control en tiempo real de la posible formación de sustancias peligrosas. 12) Minimizar el potencial de accidentes químicos: Elegir las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que el riesgo de siniestros sea mínimo, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

En base a esto se han identificado cinco grandes áreas de interés para la Química Verde: Materias primas renovables; Rutas sintéticas de bajo impacto ambiental; Sustitución/eliminación de los disolventes tradicionales; Reactivos "verdes"; Productos químicos más seguros [15].

Dentro de las propuestas metodológicas verdes, el uso de heteropoliácidos (HPA) sólidos resulta además práctico a causa de sus propiedades ácidas y por tratarse de una catálisis de tipo heterogénea. Estos compuestos son ácidos fuertes, su actividad en reacciones de deshidratación es cercana a 100 veces la del ácido sulfúrico. La acidez de estos HPA varía con su estructura.

El presente trabajo se realizó utilizando los heteropoliácidos $H_3PMo_{12}O_{40}$ (PMo) y $H_4SiMo_{12}O_{40}$ (SiMo) con estructura de Keggin en reacciones de esterificación de ácidos cinámicos con diferentes fenoles (Figura 1).



Figura 1 - Preparación de cinamatos arilo

La estructura de un HPA está caracterizada por la presencia de complejos oxigenados polinucleares conformados principalmente por molibdeno, wolframio o vanadio como poliatomos (M) y fósforo, silicio o germanio como átomo central o heteroátomo (X). La estructura de Keggin está formada por un tetraedro central XO_4 , rodeado por 12 octaedros MO_6 [16]. Debido a su gran cantidad de electrones, estos HPA suelen resultar buenos como oxidantes o ácidos fuertes; de hecho suelen poseer una acidez mayor a la de los ácidos inorgánicos clásicos como el sulfúrico, nítrico o clorhídrico [17]. En los últimos tiempos se ha informado el uso de técnicas más verdes que involucran el uso de HPAs con estructura de Keggin con diversos fines como la preparación de MTBE y ETBE [18] o la delignificación de pulpa de papel [19]; nuestro grupo de trabajo ha estudiado el uso de estos compuestos como catalizadores de diversas reacciones orgánicas, como la preparación de azlactonas [20], flavonas y arilcromonas [21] o la oxidación de fenoles, naftoles, anilinas y sulfuros [22-24].

Experimental

En todos los casos se utilizaron los ácidos sólidos $H_3PMo_{12}O_{40}$ y $H_4SiMo_{12}O_{40}$ comerciales.

Procedimiento general para la preparación de cinamatos de arilo: Una mezcla de fenol (1 mmol), y ácido cinámico (1 mmol) disueltos en 3 ml de tolueno y el catalizador másico (1% mmol), se calentó a reflujo con agitación durante el tiempo de reacción. Una vez finalizada la reacción el catalizador se filtró y lavó con dos porciones de 1 ml de tolueno cada uno. Dichos lavados se reunieron con la solución orgánica original. La fase orgánica se lavó con NaOH 1 M (2 x 2 ml) y H_2O (2 x 2 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La evaporación del solvente a presión reducida y la cromatografía del residuo en columna flash de silicagel permitieron obtener los cinamatos de arilo.

Todos los productos fueron identificados por comparación de sus datos analíticos y físicos (p.f., espectros de 1H -RMN y ^{13}C -RMN) con los bibliográficos.

Resultados y discusión

Comparación de los diferentes catalizadores.

Inicialmente se llevó a cabo la reacción en tolueno frente a diferentes catalizadores (Figura 2), para evaluar la actividad de ambos sólidos en dicho medio. Las reacciones se llevaron a cabo durante un tiempo determinado, a la temperatura de reflujo del solvente (110 °C), resultado mas adecuado el catalizador que contiene fósforo como heteroátomo (PMo).

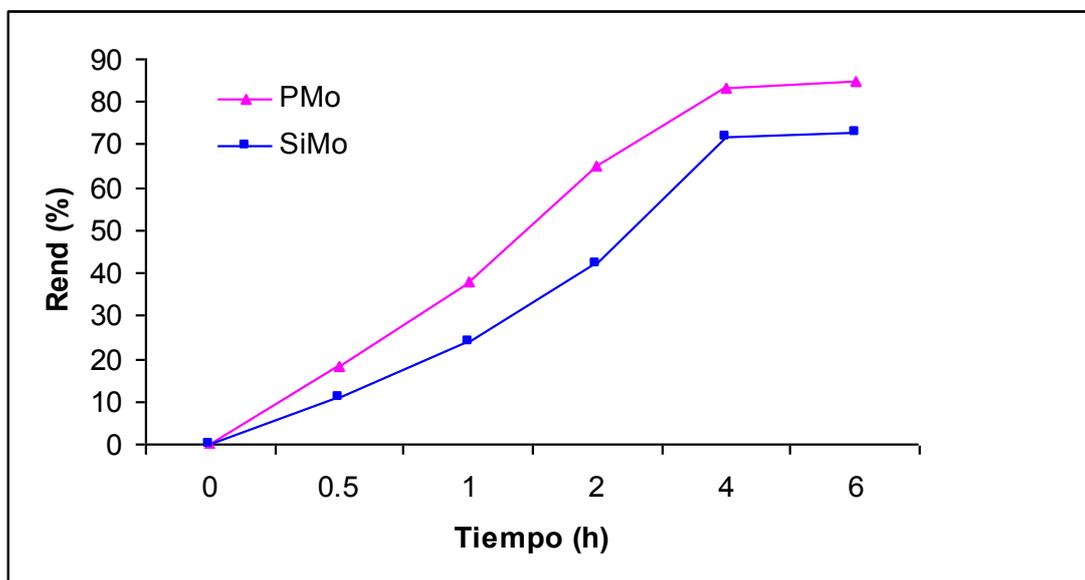


Figura 2 - Comparación entre catalizadores para la reacción (110 °C)

Efecto de la temperatura y el tiempo de reacción.

Tomando como referencia el catalizador con el que se obtuvo el mayor rendimiento, PMo, se estudió la variación de los rendimientos obtenidos a determinados tiempos de reacción y a diferentes temperaturas (Figura 3):

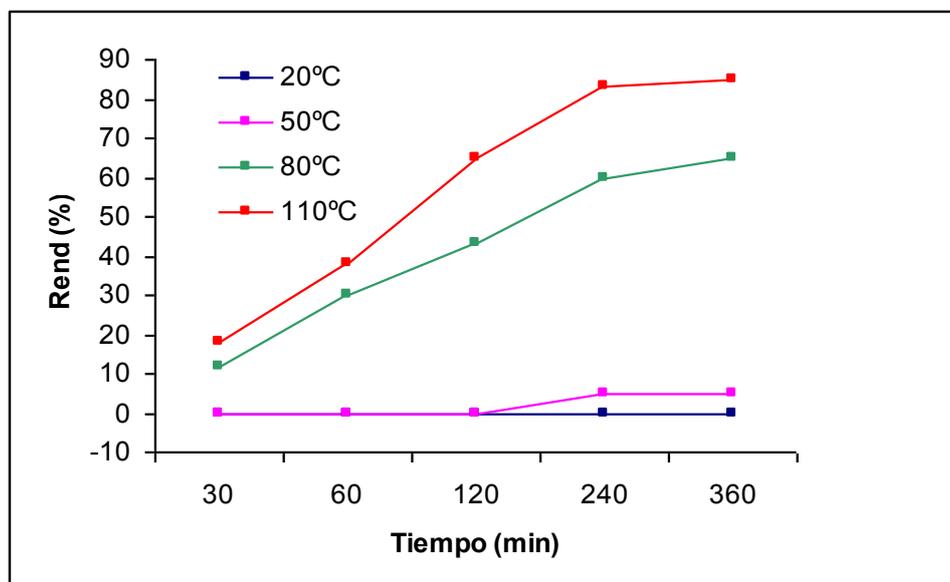


Figura 3 - Efecto de la temperatura y el tiempo de reacción

Esto muestra como la temperatura más adecuada al punto de ebullición del solvente (110°C).

Proporción del catalizador en la reacción:

Se ensayó la reacción a 110°C durante 4 h utilizando diferente relación entre la cantidad de catalizador (PMo) y las cantidades de reactivos (Figura 4), registrándose el rendimiento del producto obtenido.

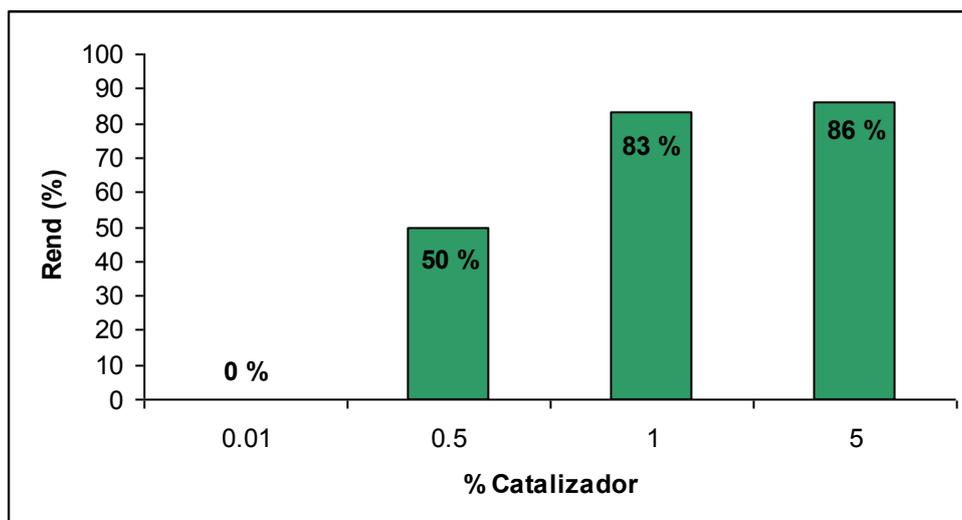


Figura 4 - Efecto de la cantidad relativa de catalizador

De esta forma se observa que el uso de 1%mmol de catalizador arroja resultados similares al caso en que se utiliza 5 veces más de ese valor.

Reutilización del catalizador:

Una vez separado por filtración, el catalizador sólido utilizado se lavó en el solvente, se secó, y fue vuelto a utilizar en igualdad de condiciones, obteniéndose los resultados se muestran en la figura 5. Puede observarse que el reuso del heteropolíácido sólido prácticamente no varía el rendimiento de la reacción.

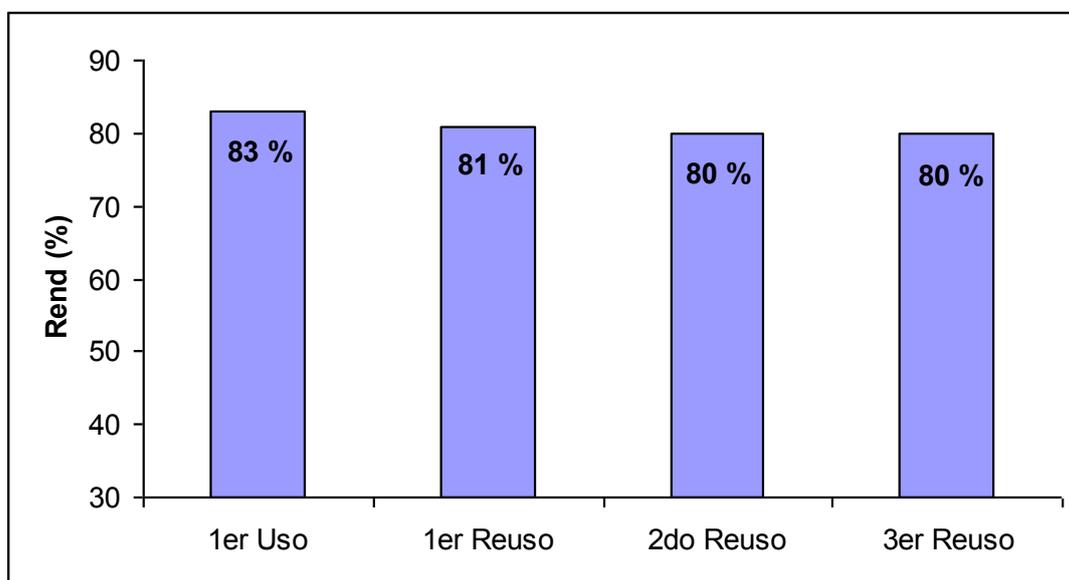


Figura 5 – Reuso del catalizador PMo

Preparación de diferentes cinamatos arilo:

Las siguientes tablas dan cuenta del efecto de los sustituyentes en el anillo aromático del fenol (tabla II) o del ácido cinámico (tabla III), sobre el rendimiento de la reacción.

Tabla II - Efecto del sustituyente sobre el anillo del fenol

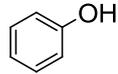
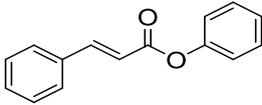
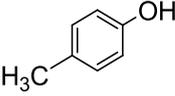
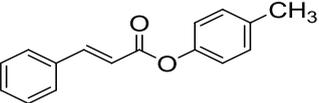
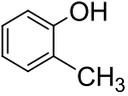
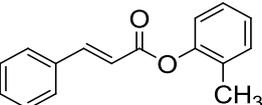
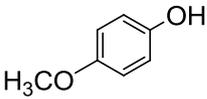
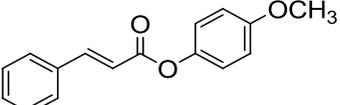
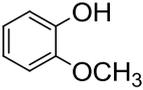
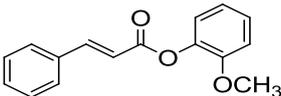
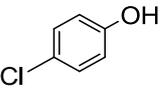
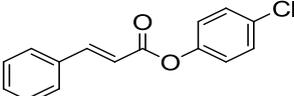
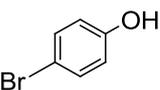
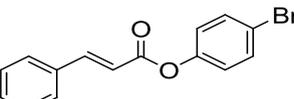
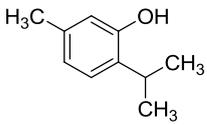
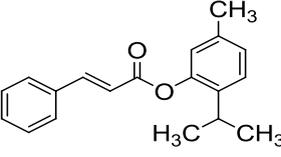
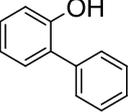
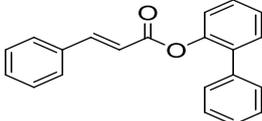
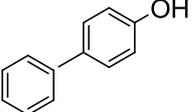
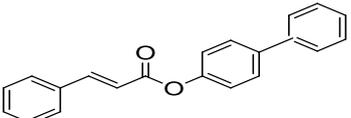
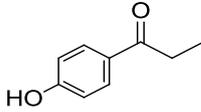
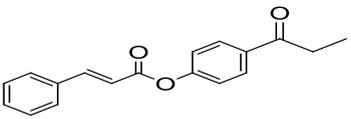
	Fenol	Cinamato obtenido	Rend (%)
1			83
2			87
3			82
4			83
5			81
6			83
7			80
8			79
9			82
10			87
11			80

Tabla II – Preparación empleando ácidos cinámicos sustituidos

	Acido Cinámico	Fenol	Cinamato obtenido	Rend (%)
12				92
13				89
14				88
15				89
16				85

En base a dichos resultados hemos propuesto un mecanismo (Figura 5) que involucra la protonación por parte del HPA del átomo de oxígeno carboxílico de una molécula de ácido cinámico; dicha interacción favorece la formación de un carbocatión en el átomo de carbono carboxílico, que en consecuencia, resulta atacado por una molécula del fenol que actúa como nucleófilo. La baja estabilidad del ión así generado conduce a la transferencia del protón y posterior eliminación de una molécula de agua; de esta forma se genera un nuevo catión que finalmente se desprotona y se separa de la superficie del catalizador, como cinamato de arilo [25].

Conclusiones

El procedimiento descrito proporciona una alternativa útil, limpia y rápida para preparar cinamatos de arilo, compuestos con potencial aplicación como insectistáticos de bajo impacto ambiental. Las ventajas de esta metodología son: simplicidad operativa, empleo de un catalizador no corrosivo y reutilizable, condiciones suaves y buenos rendimientos. El uso del catalizador sólido permite reemplazar los catalizadores ácidos solubles usuales, contribuyendo a una reducción de la generación de residuos. Dentro de los catalizadores sólidos heteropoliácidos ensayados, el ácido comercial con estructura de Keggin $H_3PMo_{12}O_{40}$ resulta el de

mayor rendimiento para la esterificación directa de ácidos cinámicos con fenoles. Asimismo se demuestra que es posible un reuso del catalizador, sin mucha variación en los rendimientos.

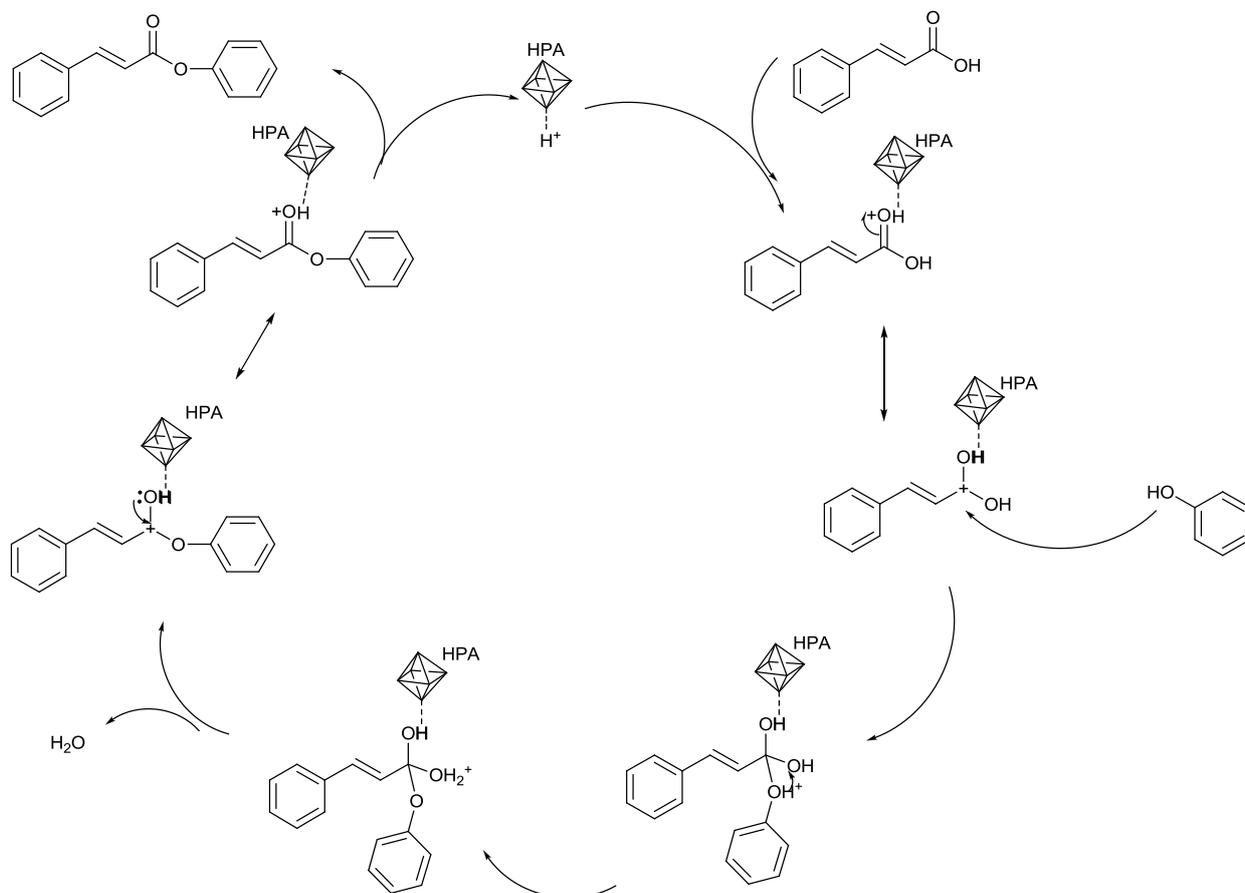


Figura 5 - Mecanismo propuesto para la formación de cinamatos en presencia de un catalizador HPA.

Referencias

1. Ali, N.A.M; Rahmani, M.; Shaari, K.; Ali, A.M.; Cheng Lian, G.E. *J. Biol. Sci.* 10 (2), **2010**, 101-106.
2. Sunnerheim, K; Nordqvist, A; Nordlander, G; Borg-Karlson, A-K; Unelius, C R; Bohman, B; Nordenhem, H; Hellqvist, C; Karlén, A. *J. Agric. Food Chem.* 55, **2007**, 9365–9372.
3. Abdelgaleil, S.A.M; Abbassy M.A; Belal A-S.H.; Abdel Rasoul M.A.A; *Biores. Technol.* 99, **2008**, 5947–5950.
4. Labbe, C.; Faini, F.; *J. Agric. Food Chem.* 53, **2005**, 247–249.
5. Lee, E-J; Kim, J-R; Choi, D-R; Ahn, Y-J. *J. Econ. Entomol.* 101 (6), **2008**, 1960-1966.
6. Wang, Z.; Kim, H-K.; Tao, W.; Wang, M.; Ahn, Y-J. *J. Med. Entomol.* 48 (2), **2011**, 366-371.
7. Na, Y.E.; Kim, S-I.; Bang, H-S.; Kim, B-S.; Ahn, Y-J. *Vet. Parasitol.*, **2011**; en prensa; doi:10.1016/j.vetpar.2011.01.034.
8. Ibrahim A. El-Sakka; Nasser A. Hassan; *J. Sulfur Chem.* 26 (1), **2005**, 33-97.
9. Joshy, C.L.; tesis "Activation of carboxyl groups in organic synthesis", School of Chemical Sciences, Mahatma Gandhi University, Kottayam. Kerala, India, **1996**. Pag 11-12.
10. Isaacs, N.; Najem, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* , **1988**, 557-562.
11. Gobec, S.; Sova, M.; Kristan, K.; Rižner, T.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, **2004**, 3933-3936.
12. Yang, S.; Yu, X.; Liang, Y.; Sun, J.; *Petrochem. Technol.* 32, **2003**, 230-233.

III CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE CAMBIO CLIMATICO Y DESARROLLO SUSTENTABLE

13. Guan, S.; Wen, R.; Yu, S.; Zhang, L.; *J. Nat. Sci. Hunan Normal Univ.* **26**, **2003**, 51-53.
14. Anastas, P.; Warner, P.J.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, **1998**, Oxford Science Publications, Oxford.
15. Tundo, P.; Anastas, P.; St. Black, D.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W.; *Pure Appl. Chem.* **72** (7), **2000**, 1207-1228.
16. Bardin, B.B.; Davis, R.J.; *Appl. Catal. A: General* **185** (2), **1999**, 283-292.
17. Kozhevnikov, I.V.; *Chem. Rev.* **98**, **1998**, 171-198.
18. Bielańska, A.; Micek-Ilnicka, A.; *Inorg. Chimica Acta* **363** (15), **2010**, 4158-4162.
19. Evtuguin, D.V., Neto, C.P., Gaspar, A.R. ; *Mari Papel y Corrugado* **18** (4), **2005**, 38-39.
20. Romanelli, G., Autino, J.C., Vázquez, P., Pizzio, L., Blanco, M., Cáceres, C.; *Appl. Catal. A: General* **352** (1-2), **2009**, 208-213.
21. Bennardi, D.O., Romanelli, G.P., Jios, J.L., Vázquez, P.G., Cáceres, C.V., Autino, J.C.; *Heterocyclic Commun.* **13** (1), **2007**, 77-81.
22. Romanelli, G.P., Villabril, P.I., Vázquez, P.G., Cáceres, C.V., Tundo, P.; *Lett. Org. Chem.* **5** (5), **2008**, 332-335.
23. Tundo, P., Romanelli, G.P., Vázquez, P.G., Loris, A., Aricò, F.; *Synlett* (7), **2008**, 967-970.
24. Sathicq, A.G., Romanelli, G.P., Palermo, V., Vázquez, P.G., Thomas, H.J.; *Tetrahedron Lett.* **49** (9), **2008**, 1441-1444.
25. Ruiz, D.M.; Romanelli, G.P.; Vázquez, P.G.; Autino, J.C.; *Appl. Catal. A: General* **374**, **2010**, 110-119