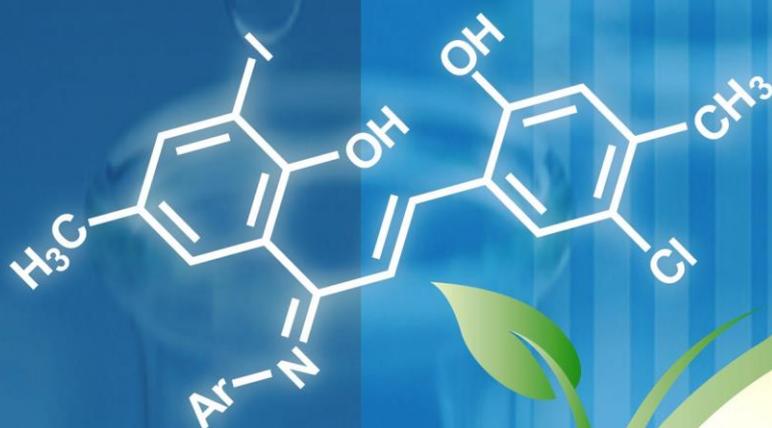


Orbital

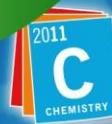
The Electronic Journal of Chemistry

OCTOBER-DECEMBER
2011
VOLUME 3
NUMBER 4



**Green synthesis of
 α, β -unsaturated ketimines
under water suspension**

Published by the
Department of Chemistry of the Federal
University of Mato Grosso do Sul.
Campo Grande, BRAZIL



International Year of
CHEMISTRY
2011

UFMS

Orbital - Vol. 3 No. 4 - October-December 2011

Table of Contents

FULL PAPERS

<u>Influence of the zirconium and titanium oxides on bioactivity of materials constituted by Na₂O-CaO-P₂O₅-SiO₂</u>	
<i>Silvia Denofre de Campos, Elvio Antônio de Campos, Wagner Alex Jann Favre, Leandro de Bispo Carneiro, Jaqueline Pazinatto</i>	180-187
<u>Synthesis of a novel series of chalcones and pyrazolines, possessing indole with 4-(2,2,2-trifluoroethoxy) pyridine moiety</u>	
<i>Mazahar Farooqui, Nasir Ali Shafakat Ali, Afzal Yosuf Khan</i>	188-196
<u>Green approach for the synthesis of some new α, β-unsaturated ketimines under water suspension</u>	
<i>Subash M. Lonkar, Shyam S. Mokle, Archana Y. Vibhute, Yeshwant B. Vibhute</i>	197-203

TECHNICAL NOTES

<u>Universal cell assembly for laboratory-scale permeation assays through solid-state semipermeable membranes</u>	
<i>Tiago Mateus Bezerra Teodósio, Thiago de Souza Cavallini, Lucas Victorasso Jardim, Grégoire Jean-François Demets</i>	204-211



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 3.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

Estudo da bioatividade de materiais constituídos por $\text{Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$: Influência da adição dos óxidos de zircônio e de titânio

Silvia Denofre de Campos*, Elvio Antônio de Campos, Wagner Alex Jann Favreto, Leandro Bispo Carneiro e Jaqueline Pazinato

Centro de Engenharia e Ciências Exatas – CECE, Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste. Rua da Faculdade, 645, CEP 85903000 Toledo - PR, Brasil

Received: 21 March 2011; accepted: 31 December 2011. Available online: 19 January 2012.

ABSTRACT: In this work were synthesized by conventional fusion, biomaterials based on $\text{Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ with titanium oxide and zirconium oxide at different concentrations. The bioglasses, when submitted to the heat treatment in the crystallization temperatures, obtained by Differential Thermal Analysis (DTA) showed an internal reorganization indicated by the presence of different crystalline phases observed in X-ray diffraction patterns of the samples. These crystalline phases, rich in calcium phosphates and calcium silicates, are probably the active sites useful to the ion exchange process between solid and solution to apatite and hydroxyapatite formation, being responsible by bioactive behavior. Biocompatibility tests for the synthesized materials were made by placing the samples in contact with a solution simulating the blood plasma (SBP). There was a variation of the initial pH of this solution to the more basic pH (from 8.5 to 12.0), indicating the interaction between the solid and the SBP solution. This effect was more pronounced to materials with TiO_2 that can be understood as a greater bioactivity and compatibility on these materials.

Keywords: biomaterials; bioactivity; titanium oxide; zirconium oxide

Introdução

Como resultado do aumento da expectativa de vida da raça humana, graças aos avanços da medicina e uma maior preocupação com a alimentação e com a qualidade de vida, os males que afetam a estrutura óssea, que até há pouco tempo não eram percebidos, surgem como mais um desafio há ser contornado. Os problemas de

* Corresponding author. E-mail: silviadenofre@uol.com.br

estrutura óssea não são apenas doenças que afetam pessoas mais idosas, mas também jovens vítimas de acidentes automobilísticos e de trabalho.

A necessidade de alternativas para o reparo e substituição de tecidos vivos vitimados por traumas, patologias e fraturas incentivou pesquisadores a buscarem materiais sintéticos que facilitem a reparação óssea visando o restabelecimento rápido das funções fisiológicas [1].

Os materiais sintéticos utilizados na substituição de ossos enquadram-se numa classe de materiais denominada de biomateriais e devem se assemelhar quimicamente com os tecidos vivos hospedeiros, de modo a estimular uma resposta adequada dos mesmos. Tais propriedades caracterizam a biocompatibilidade. Um biomaterial para substituir um tecido ósseo deve apresentar algumas características como a porosidade e a capacidade do material implantado promover íons para o ambiente vizinho. Tais características são encontradas em um tipo especial de biomaterial, as biocerâmicas [2, 3].

As biocerâmicas destacam-se por não induzirem qualquer reação imunológica ou tóxica quando utilizadas. Não apresentam riscos de transmissão de patologias infectocontagiosa nem de degradação protéica [4], em razão de sua natureza química que, basicamente, é formada por cálcio e fosfato, que participam do equilíbrio iônico entre o fluido biológico e a cerâmica [4].

A porosidade é um fator muito importante de materiais cerâmicos, pois permite o crescimento do tecido ósseo, levando a uma fixação mecânica do implante. Apesar do aumento da porosidade diminuir a resistência mecânica do material, a existência de poros com dimensões adequadas pode favorecer o crescimento do tecido através do material, aumentando a resistência do material *in vivo* [2, 5].

A biocompatibilidade desses materiais pode ser avaliada por testes *in vitro* e *in vivo*. Os testes *in vitro* podem não representar a situação real de um implante, contudo, eles podem promover alguns tipos de resultados preliminares relacionados à interação entre o material e o corpo biológico, de forma rápida e eficiente [6-9].

O uso de cerâmicas bioativas como implantes ósseos tem sido muito divulgado. Ao ser utilizado, o biomaterial deve manter as suas propriedades e características estruturais e, simultaneamente, substituir a função para o qual foi criado [10]. Entretanto, o êxito da aplicação de um material no organismo depende essencialmente de dois fatores: a biocompatibilidade e a biofuncionalidade.

A biocompatibilidade significa que o material e seus possíveis produtos de degradação devem ser tolerados pelos tecidos envoltórios e não devem causar prejuízo ao organismo a curto e longo prazo. Paralelamente, para biocompatibilidade é importante

que o implante permita o desempenho imediato com êxito da função específica (estática e dinâmica) da parte do corpo que está sendo substituída. Esta habilidade está embutida no conceito de biofuncionalidade. Neste conceito, estão incorporados também os problemas associados à degradação química dos materiais, visto que o meio fisiológico pode ser bastante agressivo – mesmo aos materiais considerados inertes quimicamente, levando à redução da eficiência do implante [11]. Já o termo bioativo, primeiramente, foi usado para definir certas composições de vidros desenvolvidas nos anos 60 e 70, quando se descobriu que os mesmos se ligavam ao tecido ósseo circundante ao implante, induzindo a formação de uma camada reativa em sua superfície [12]. Esta camada reativa formada na superfície é diferente daquela existente anteriormente ao implante. Tal superfície bioativa é formada por uma camada de fosfato de cálcio, e está presente na superfície de todos os materiais cerâmicos bioativos [13]. Sabe-se que a superfície de uma cerâmica bioativa induz a biomineralização do fosfato de cálcio através da interação com o plasma sanguíneo, que é a primeira fase que interage com a superfície do implante depois do mesmo ser inserido em defeitos teciduais. As espécies iônicas inorgânicas dissolvidas no plasma, uma solução saturada em relação aos fosfatos de cálcio, apresentam um grande potencial de precipitação neste meio. Apesar desta condição metaestável para que ocorra a precipitação do fosfato de cálcio, a superfície do material tem que induzir uma nucleação heterogênea, seguida pelo crescimento de uma camada de hidroxiapatita [1, 14, 15]. Hoje, sabe-se que outros materiais cerâmicos como a hidroxiapatita sintética, o fosfato tricálcico e algumas vitro-cerâmicas também podem ser bioativos, sob certas condições de síntese [1, 4, 6, 16-18].

Devido às dificuldades experimentais e éticas, inerentes aos procedimentos *in vivo*, vários procedimentos *in vitro* foram propostos para se testar a bioatividade de materiais sintéticos.

Estudos pioneiros realizados mostraram o crescimento da camada de hidroxiapatita (HA), *in vitro*, em vidros que liberavam íons de cálcio e fósforo para o meio, imergindo-os em uma solução de água destilada tamponada com tris-hidroximetilaminometano e HCl (tampão tris) em pH de 7,25 a 37 °C [19]. Entretanto, quando vidros que não continham cálcio e fósforo em sua composição original, mas que apresentavam bioatividade *in vivo*, eram imersos no tampão tris, não ocorria o crescimento da camada de HA [20].

Outros pesquisadores propuseram uma solução aquosa para testes de bioatividade a qual continha concentrações de íons semelhantes àsquelas presentes no plasma humano e tamponamento com tris-hidroximetilaminometano [21]. Esta solução, chamada "Simulated Body Fluid" (SBF)/(SPS), é acelular, livre de proteínas e apresenta um pH de 7,40. Sua composição é comparada à composição iônica do plasma sanguíneo

[9].

Teste de bioatividade *in vitro* consiste em imergir o material a ser testado em solução SPS por períodos de tempo entre 3 h e 15 dias e verificar se houve formação de HA na superfície do material. Este método pode ser utilizado para prever a bioatividade dos materiais antes do implante, e assim o número de animais utilizados e a duração das experiências em animais diminuirá notavelmente, o que pode contribuir para um eficiente desenvolvimento de novos materiais bioativos [21].

Este trabalho mostra os resultados de um estudo onde foram produzidas biocerâmicas baseadas em sistemas $\text{Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$, $\text{Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2\text{-TiO}_2$ e $\text{Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2\text{-ZrO}_2$ sintetizadas utilizando-se o método clássico de fusão. O comportamento bioativo desses materiais foi estudado colocando as amostras na presença da solução que simula o plasma sanguíneo por um período de 28 dias e acompanhado a variação do pH do meio reacional [22,23]

Material e Métodos

Reagentes

Os reagentes precursores utilizados na preparação das amostras foram: carbonato de cálcio (Nuclear, PA), carbonato de sódio (Nuclear, PA), fosfato de amônio dibásico (Nuclear, PA), sílica gel (Aldrich, PA), dióxido de titânio (Aldrich, PA), oxiclreto de zircônio (IV) (Reagen, PA) e pó de serragem.

Preparação das amostras

Foi preparada uma amostra de biovidro constituído de $\text{Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ (A1). Também foram preparadas amostras contendo 4% e 6% de óxido de titânio (A2, A3) e 4% e 6% de óxido de zircônio (A4, A5) em adição com o biovidro original. As composições utilizadas encontram-se relacionadas na Tabela 1. Os reagentes precursores, na forma de pó, foram misturados em almofariz de ágata por aproximadamente 60 minutos, antes do processo de fusão. As amostras foram transferidas para um cadinho de platina e levadas à fusão num forno EDG - 1800. A fusão foi feita com taxa de aquecimento de 20 °C por minuto até atingir 1150 °C, com permanência de 120 minutos a esta temperatura.

Tabela 1. Composição percentual molar das amostras sintetizadas

Amostras	% molar dos óxidos					
	Na_2O	CaO	P_2O_5	SiO_2	TiO_2	ZrO_2
A1	29	13	7	51	-	-
A2	29	13	7	47	4	-
A3	29	13	7	45	6	-
A4	29	13	7	47	-	4
A5	29	13	7	45	-	6

Amostras dos biovidros de tamanhos e massas aproximadamente iguais foram

tratadas à temperatura de 800 °C (A1, A4 e A5) e 600 °C (A2 e A3). As amostras permaneceram por 60 minutos na temperatura estipulada e o resfriamento procedeu-se de forma lenta dentro do forno. Os materiais resultantes do tratamento térmico, as biocerâmicas, foram designados por A11, A22, A33, A44 e A55, relacionando-se assim, com o biovidro de partida.

A biocerâmica porosa foi obtida triturando massas dos biovidros A1, A2, A3, A4 e A5, separadamente, num almofariz de ágata, e adicionando pó de serragem, previamente tratado, em quantidade correspondente a 1% em massa do biovidro. A mistura foi compactada sob forma de pastilha e sinterizada a 800 °C (A1, A4 e A5) e a 600 °C (A2 e A3) por 60 minutos.

Preparação da solução que simula o plasma sanguíneo humano (SPS)

Foram preparadas duas soluções (I e II) usando inicialmente recipientes de polietileno de 300 mL de capacidade e transferindo para balões volumétricos de polietileno de 1 L.

Solução I: Dissolveram-se NaCl, NaHCO₃, KCl, K₂HPO₄, MgCl₂.6H₂O e CaCl₂ em 300 mL de água destilada com concentrações de íons semelhantes ao plasma sanguíneo humano conforme relação de massa descrita anteriormente [9]. Completou-se o volume com água destilada.

Solução II: Dissolveu-se 50 mmol de tris(hidroximetil)aminometano [(CH₂OH)₃CNH₂] em 300 mL de água destilada e adicionou-se 45 mmol de HCl. Completou-se o volume do balão de 1 L com água destilada.

Teste de biocompatibilidade

Adicionaram-se alíquotas de 50 mL da solução SPS em 15 béqueres distintos de polietileno. Os béqueres foram colocados em banho-maria com agitação orbital mantida em 36,5 °C, simulando a temperatura corporal. Aproximadamente, 0,5 g das amostras pulverizadas dos biovidros A1, A2, A3, A4, A5, das biocerâmicas A11, A22, A33, A44, A55 e das biocerâmicas porosas A11p, A22p, A33p, A44p, A55p foram transferidas, separadamente, para os 15 béqueres contendo a solução SPS aclimatizada.

Controle do pH

Mediu-se o pH da solução SPS à temperatura ambiente, e à temperatura de 36,5 °C, depois de 24 horas de permanência no banho termostaticado. Depois da adição das amostras dos biomateriais mediu-se o pH da solução de hora em hora, durante 6 horas. Transcorrido este período, mediu-se o pH uma vez ao dia em um horário específico durante 28 dias. Terminado este período, as amostras foram filtradas, lavadas com água destilada e secadas em estufa a temperatura de 100 °C.

Difração de raios-X

Os difratogramas de raios-X foram obtidos mediante a utilização da radiação $K\alpha$ do cobre (1540,6 eV), na faixa de 2θ de 0 a 100° , em um difratômetro Shimadzu modelo XD 3A.

Análise por DTA

Os termogramas das amostras de biovidros na forma monolítica com massa de aproximadamente 30 mg foram obtidos mediante a utilização do equipamento Shimadzu DTA 50, com uma taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, entre 25°C e 1250°C , em atmosfera de ar seco.

Resultados e Discussão

Caracterização por DTA

O comportamento térmico das amostras sintetizadas pode ser observado pelos dados sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros obtidos por análise térmica diferencial das amostras de biovidros

AMOSTRA	T _g /°C	T _{c1} /°C	T _{c2} /°C	T _f /°C
A1	440	610	700	850
A2	400	600	-	1050
A3	400	600	-	1020
A4	400	610	-	1100
A5	400	650	-	1070

*T_g = temperatura de transição vítrea; T_{c1} = primeira temperatura de cristalização; T_{c2} = segunda temperatura de cristalização; T_f = Temperatura de fusão.

A temperatura de transição vítrea (T_g) das amostras sintetizadas foi de 400°C , sendo a amostra A1 a única que apresenta T_g acima deste valor (440°C). Observa-se também que a primeira temperatura de cristalização (T_{c1}) das amostras encontra-se na faixa entre 600°C e 650°C , sendo a maior T_{c1} observada para amostra A5. As temperaturas de fusão variaram de 850°C a 1100°C . A amostra A1 (T_f = 850°C) apresenta menor temperatura de fusão quando comparadas às demais amostras. A presença do óxido de titânio e do óxido de zircônio na composição dos biovidros pode conduzir à formação de fases cristalinas constituídas de titanatos e zirconatos de cálcio e sódio, que são mais estáveis termicamente que os silicatos correspondentes, aumentando assim a temperatura de fusão das amostras onde esses óxidos se encontram presentes [24].

O biovidro A2 apresenta temperatura de fusão maior do que o biovidro A3, o que pode ser devido a uma maior quantidade de SiO₂ na amostra A2 quando comparada à amostra A3, uma vez que a maior disponibilidade do SiO₂ também contribui para aumentar a formação da fase cristalina mais estável na amostra. Comportamento

semelhante é observado para os biomateriais com óxido de zircônio presente em suas constituições.

Caracterização por raios-X

A cristalinidade das amostras foi acompanhada por análise de difração de raios-X. Todos os difratogramas dos biovidros mostram picos de difração definidos, indicando um aumento na organização estrutural e, conseqüente, cristalização das amostras quando submetidas ao tratamento térmico. Estes difratogramas são mostrados nas figuras 1 e 2.

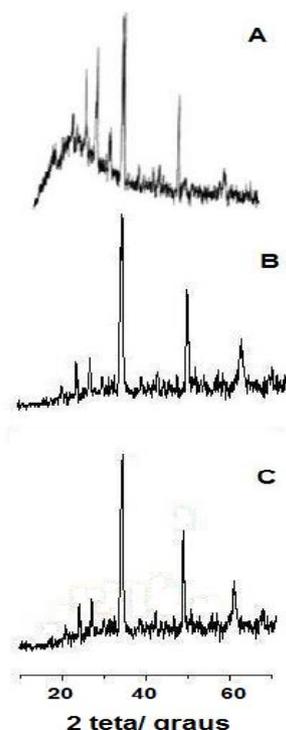


Figura 1. Difratogramas de raios-X dos vidros: A) amostra A1 tratada a 800 °C, B) amostra A2 tratada a 600 °C e C) amostra A3 tratada a 600 °C.

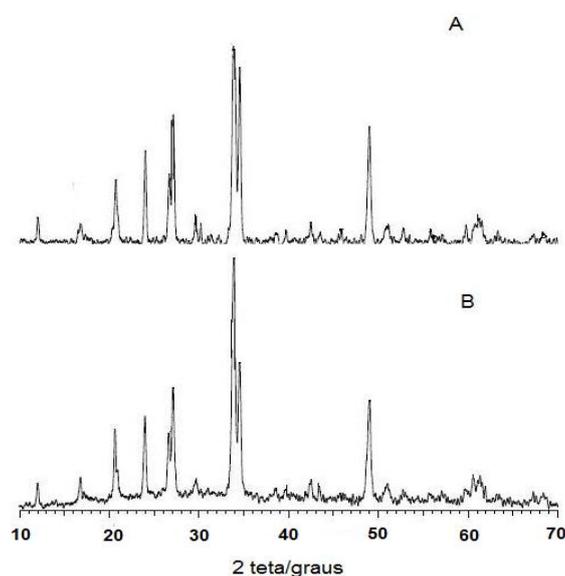


Figura 2. Difratogramas de raios-X dos vidros: A) amostra A4 tratada a 800 °C, B) amostra A5 tratada a 800 °C.

A presença de picos de forte e média intensidade em $2\theta = 30^\circ$, 35° e 49° , nos difratogramas mostrados na Figura 1, corresponde às fases cristalinas de silicato de sódio e cálcio hidratado e de hidrogênio fosfato de cálcio hidratado. Os picos em $2\theta = 21^\circ$, 24° e 27° são das fases constituídas por apatitas, tricálcio fosfatos e hidroxiapatita, compostos primordiais quando se tratam de biocerâmicas [25-28].

Nos difratogramas B e C da Figura 1, é possível observar que a presença de TiO_2 intensifica os picos próximos a $2\theta = 50^\circ$ e 60° , que correspondem às diferentes fases cristalinas formadas pelo titânio, em particular, fases como $CaTi_4(PO_4)_6$, TiP_2O_4 e TiO_2 [24]. Observa-se ainda a diminuição do parâmetro de halo nos difratogramas das amostras A2 e A3, indicando melhor organização interna destas amostras pela presença do agente nucleante [24].

Nos difratogramas A e B da Figura 2, correspondentes às amostras A4 e A5, ambas com a presença dos óxidos de zircônio, nota-se a presença de fases cristalinas distintas, constituídas de silicato de cálcio, $ZrSiO_4$, ZrO_2 e silicato de sódio hidratado, além de tricálcio fosfatos e apatitas. Observa-se também a intensificação dos picos próximos a $2\theta = 27^\circ$, 35° , 49° e 61° , que correspondem às fases cristalinas formadas pelo zircônio, em particular, fases como $ZrSiO_4$ [24].

Teste de biocompatibilidade

A inferência da biocompatibilidade das amostras sintetizadas foi feita pelo acompanhamento do comportamento das mesmas em presença da solução SPS. Sob condições *in vivo* o plasma sanguíneo é a primeira fase que interage com a superfície do implante após o mesmo ser inserido em defeitos teciduais.

Para estudo da biocompatibilidade as amostras dos biomateriais (biovidro, biocerâmica e biocerâmica porosa) foram pulverizadas antes de serem adicionados à solução SPS a fim de aumentar a área de contato entre o sólido e a solução, favorecendo eventuais interações entre ambos.

O pH da solução SPS foi acompanhado em função do tempo. Sabe-se que quanto maior for a interação entre o sólido e a solução, maiores serão as variações no pH e, portanto, maior será biocompatibilidade e bioatividade do material estudado [23]. Os resultados obtidos por este estudo encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: Valores de pH da solução SPS nos respectivos tempos de equilíbrio depois do contato com as amostras dos biomateriais

	Vidros		Vitrocerâmicas		Vitrocerâmicas Porosas			
	$t_{equilíbrio}/h$	$pH_{equilíbrio}$	$t_{equilíbrio}/h$	$pH_{equilíbrio}$	$t_{equilíbrio}/h$	$pH_{equilíbrio}$		
A1	170	8,50	A11	170	8,70	A11p	170	9,80
A2	264	10,50	A21	240	11,30	A21p	170	11,50
A3	264	11,80	A31	240	10,30	A31p	170	10,80
A4	240	11,40	A41	300	10,20	A41p	200	8,40
A5	250	10,20	A51	200	9,20	A51p	240	9,80

O comportamento das amostras A1, A11 e A11p, que correspondem respectivamente ao biovidro, biocerâmica e biocerâmica porosa ambos sem agente nucleante, em presença da solução SPS é mostrado na Figura 3. O pH inicial da solução SPS é de 7,30. Depois de 6 horas de contato em presença da amostra A1 o pH elevou-se para 7,80. Esta amostra causou a menor variação de pH se comparada às similares. Para a amostra A11, depois do mesmo tempo de contato o pH elevou-se a 7,90 enquanto que para a amostra A11p o pH elevou-se a 8,80. Este resultado indica maior interação entre a SPS e a biocerâmica porosa, o que pode ser devido não a apenas às fases cristalinas presentes na amostra A11p, mas também à presença de poros no material, o que permite que a solução SPS penetre com facilidade no interior aumentando a área de contato entre o sólido e a solução e a eficiência do processo de troca iônica. Este efeito é intensificado depois das primeiras 24 horas de contato, e observa-se que o tempo aproximado para o equilíbrio no valor do pH é em torno 170 h. Depois transcorrido este tempo, o pH da solução que esteve em contato com a biocerâmica porosa eleva-se a 9,80, enquanto que para as demais amostras fica em torno de 8,50.

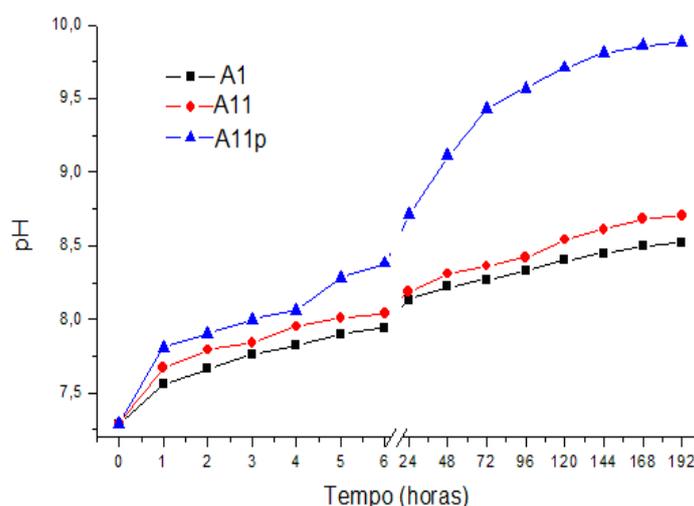


Figura 3. Variação do pH em função do tempo de contato das amostras A1, A11 e A11p com a solução SPS.

Os resultados dos estudos de biocompatibilidade das amostras que continham TiO_2 em suas composições encontram-se nas figuras 4, 5 e 6. O pH de equilíbrio depois do contato entre a solução e o sólido foi de 10,50 para a amostra A2, 11,30 para a amostra A21 e para a amostra A21p foi de 11,50. Para as amostras A3, 11,80 e para as amostras A31 e A31p ficaram próximos de $\text{pH} = 10,50$.

As figuras 7, 8 e 9 correspondem aos estudos de biocompatibilidade com os materiais com ZrO_2 em suas composições. Observa-se que para as amostras A4 e A41 o pH de equilíbrio foi de 11,40 e 10,20, respectivamente. Para a respectiva biocerâmica

porosa, amostra A41p, o pH de equilíbrio foi 8,40. Os materiais, A5, A51 e A51p causaram a menor variação de pH entre os estudados, sendo os respectivos pH's de equilíbrio iguais a 10,20, 9,20 e 9,90.

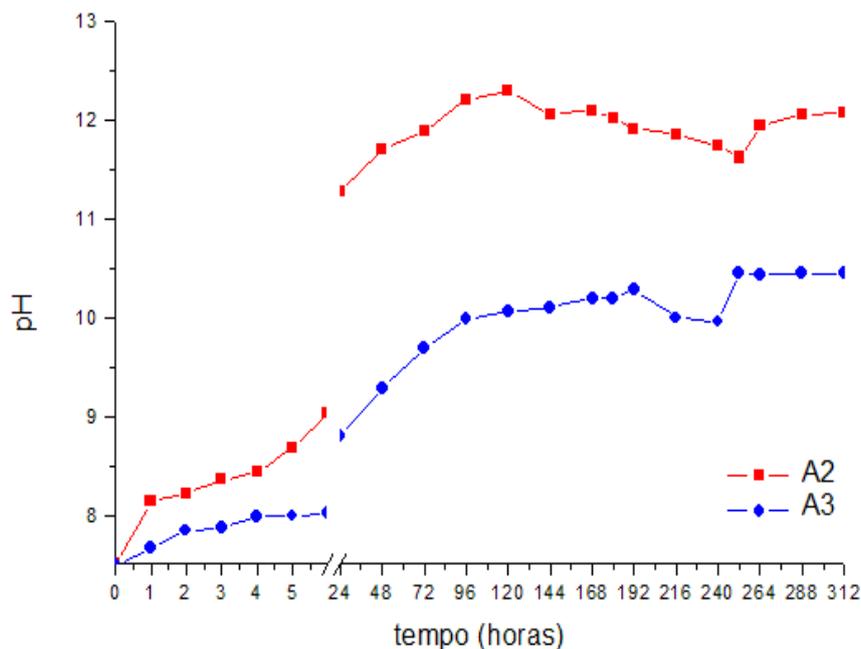


Figura 4. Variação do pH em função do tempo de contato das amostras A2 e A3, com a solução SPS.

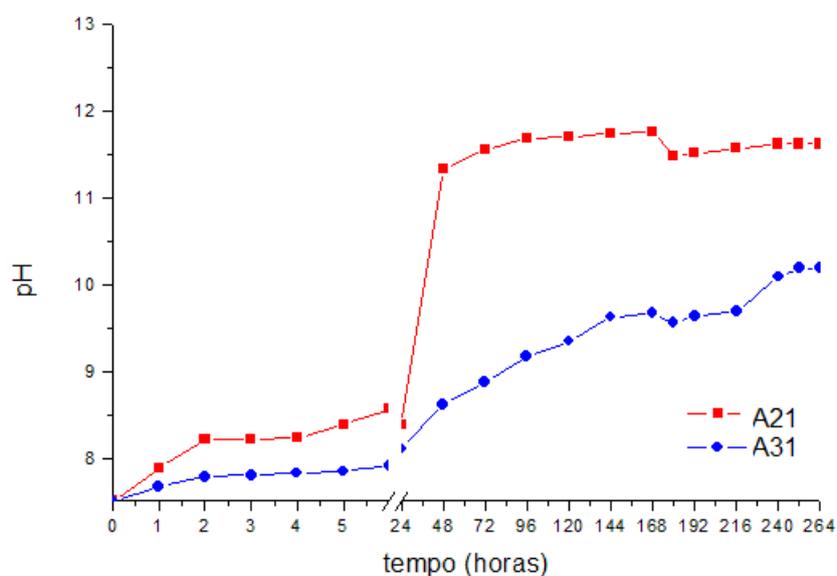


Figura 5. Variação do pH em função do tempo de contato das amostras A21 e A31, com a solução SPS.

Estudos [29] mostram que pH's alcalinos indicam lixiviação de íons alcalinos e alcalinos terrosos e conseqüente dissolução da superfície do sólido, caracterizando um

processo de troca entre a amostra e o líquido circundante, indicando bioatividade e biocompatibilidade do material.

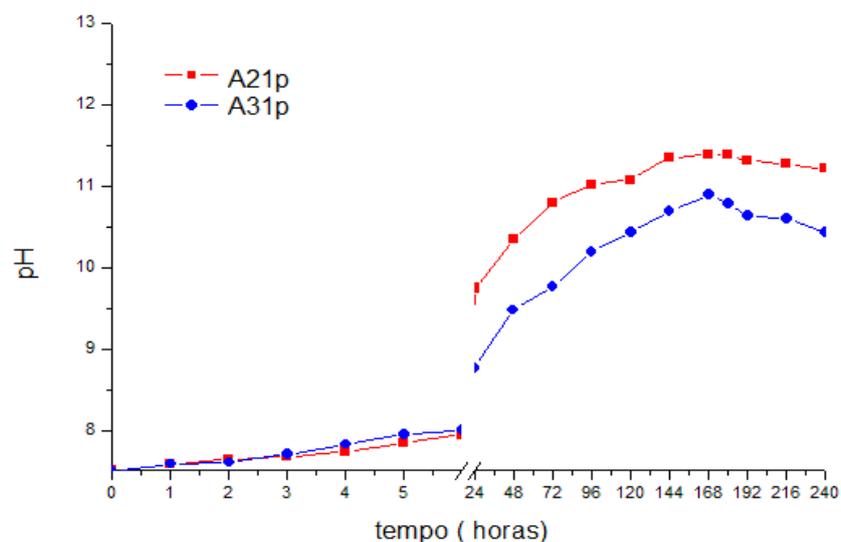


Figura 6. Variação do pH em função do tempo de contato das amostras A21p e A31p, com a solução SPS.

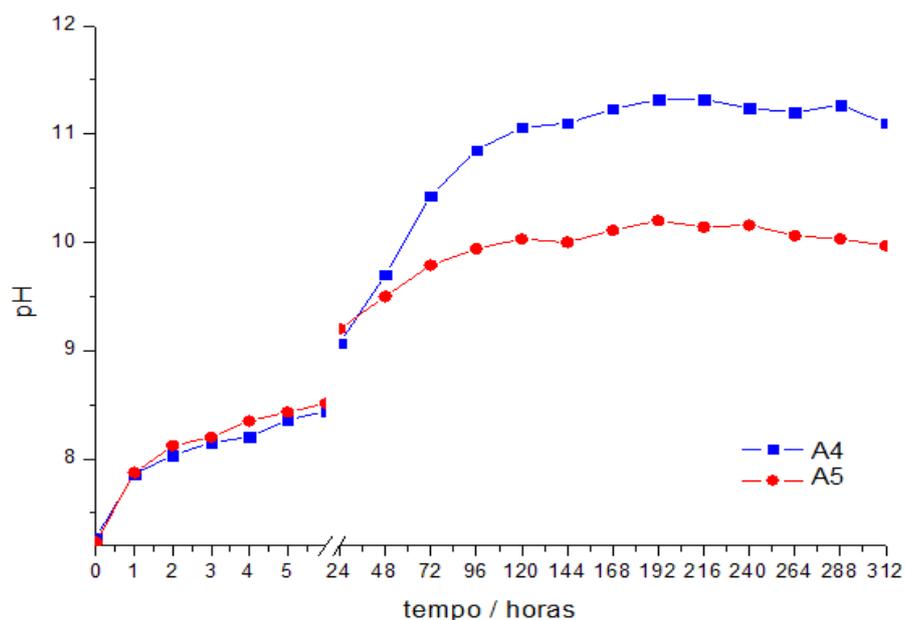


Figura 7. Variação do pH em função do tempo de contato das amostras A4 e A5 com a solução SPS.

O aumento no pH verificado para as amostras contendo TiO_2 e ZrO_2 pode ser devido aos grupos Ti-OH e Zr-OH , que podem ser formados na superfície desses materiais depois da interação com a solução SPS. Estes grupos, quando formados, estão carregados negativamente e se combinam com os íons Ca^{2+} presentes no fluido. Quando

os íons cálcio se acumulam na superfície, ela gradualmente adquire carga total positiva. Como resultado, a superfície carregada positivamente combina-se com os íons fosfato, carregados negativamente, para formar o fosfato de cálcio amorfo. Este fosfato de cálcio se transforma espontaneamente em apatita, que é a fase estável no ambiente corporal [30].

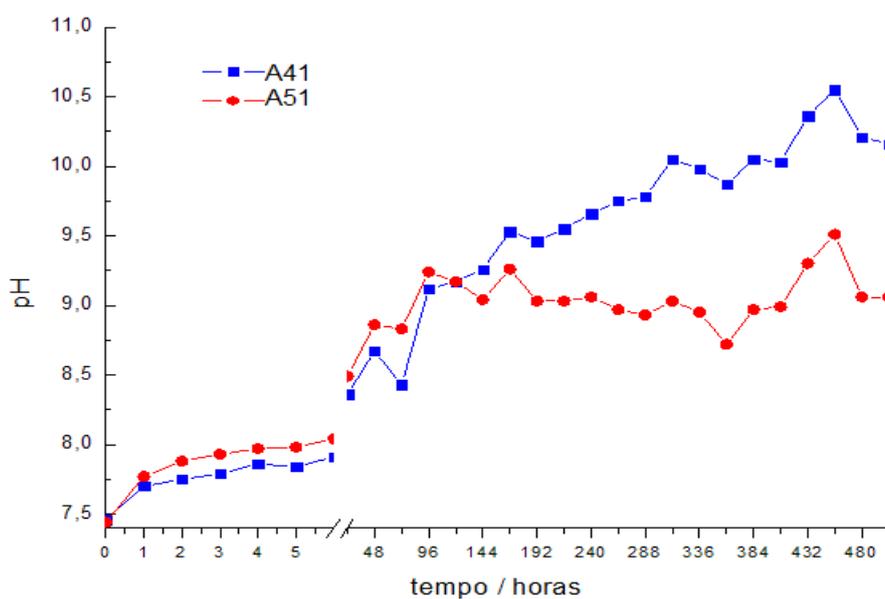


Figura 8. Variação do pH em função do tempo de contato das amostras A41 e A51 com a solução SPS.

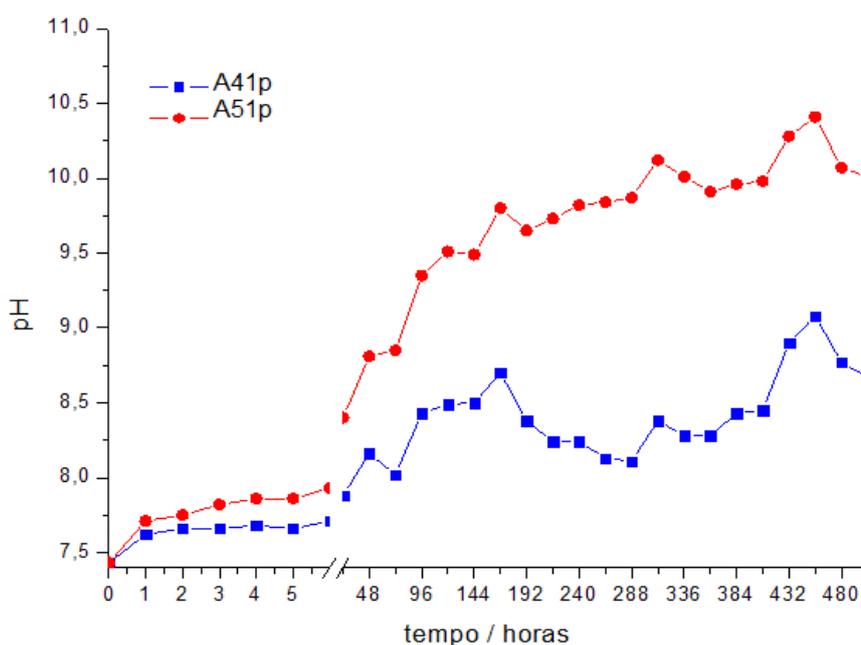


Figura 9. Variação do pH em função do tempo de contato das amostras A41p e A51p com a solução SPS.

Materiais constituídos por SiO_2 , TiO_2 , ZrO_2 , tendem a formar uma camada de apatita na superfície do vidro quando em contato com a solução SPS, indicando que a eventual formação dos grupos Si-OH, Ti-OH, Zr-OH na superfície são eficazes para induzir a formação da apatita [20, 21].

Estudos por difração de raios-X depois do contato com a solução SPS

Para os estudos de difração de raios-X depois do contato das amostras com a solução SPS foram consideradas apenas os biovidros e as biocerâmicas porosas uma vez, no geral, estas se destacaram quanto ao tempo e pH de equilíbrio.

Nos difratogramas de raios-X das amostras com dióxido de titânio A2 e A3 obtidos depois do contato com a solução SPS observa-se o aumento do parâmetro de halo e concomitante diminuição da intensidade dos picos correspondentes a algumas fases cristalinas. Isso indica uma maior desorganização estrutural depois da exposição à solução SPS. Para biovidro A2 essa diminuição de cristalinidade foi mais acentuada, ocorrendo o desaparecimento de picos de difração na região de $2\theta = 20-21^\circ$ e a diminuição na intensidade de outros picos com 2θ entre $30-35^\circ$. Para a biocerâmica porosa correspondente, A22p, notou-se intensificação do pico em $2\theta = 34^\circ$ e o surgimento de um pico em $2\theta = 49^\circ$. Isso sugere interação entre o material e a solução SPS, uma vez que os picos 2θ próximos a $20-26^\circ$ são de fases de silicatos de titânio e cálcio que são inicialmente desmineralizadas pelo processo de troca iônica. Concomitantemente são reorganizadas, formando núcleos ricos em fases de α -tricálcio fosfato (α -TCP) e hidroxiapatitas (HA) [$2\theta = 34^\circ$ e 49°][25,26]. As amostras A3 e A33p antes do contato com a solução SPS apresentaram difratogramas de raios-X dos quais pôde-se concluir por um perfil mais organizado, sugerindo que um aumento na quantidade de TiO_2 nas amostras favorece o processo de nucleação e estruturação interna das mesmas. Contudo, depois da amostra do biovidro A3 entrar em contato com a solução SPS sua cristalinidade também foi afetada, como observado pelo desaparecimento de picos de difração na região de 2θ entre $20-24^\circ$. O surgimento de um pico em $2\theta = 27^\circ$ pode ser devido a formação das fases ricas em α -TCP, HA e AP (apatitas). O difratograma da amostra da biocerâmica porosa respectiva, A33p, apresentou o desaparecimento dos picos $2\theta = 20-25^\circ$, melhor definição dos picos em $2\theta = 30-34^\circ$ e a presença de um novo pico a $2\theta = 36^\circ$ o que sugere, novamente, que o material estabeleceu equilíbrio com a solução SPS e, portanto, mostra comportamento bioativo.

As amostras dos materiais com ZrO_2 , A4 e A5, mostraram o aparecimento de picos de difração em $2\theta = 17^\circ$ e $2\theta = 32^\circ$ de média e forte intensidade e um aumento na intensidade de picos já existentes na região de $2\theta = 21^\circ$, 26° , 30° e 34° . Isso indica uma maior quantidade de fases cristalinas constituídas de tricálcio fosfato, apatitas e

hidroxiapatitas [27, 31-33], se comparado com os mesmos materiais antes do contato com a solução SPS. Observou-se simultaneamente a este comportamento, a diminuição na intensidade de picos relativos aos silicatos de sódio e cálcio e às fases dos zirconatos. Todos os resultados discutidos anteriormente encontram-se sumarizados nas tabelas 4 a 11.

Tabela 4. Picos observados nos difratogramas de raios-X do biovidro A2

Antes do contato com a solução SPS			Depois do contato com a solução SPS			Atribuições
d/(Å ^o)	2θ/(graus)	I/I _o	d/(Å ^o)	2θ/(graus)	I/I _o	
4,16	21	33	-	-	-	SiTCP; TiSiO ₄ ; β-TCP α-TCP; Ap; HA CaSiO ₄ ; TiP ₂ O ₄ α-TCP; HA HA; CaSiO ₄ e Na ₂ SiO ₄ hidrat.
-	-	-	2,85	31	53	
2,68	33	73	-	-	-	
2,63	34	100	2,63	34	100	
1,83	49	25	-	-	-	

SiTCP = Silicato de tricálcio fosfato; β-TCP = Beta tricálcio fosfato; α-TCP = alfa tricálcio fosfato; Ap = apatita; HA = hidroxiapatita.

Tabela 5. Picos observados nos difratogramas de raios-X da biocerâmica porosa A22p

Antes do contato com a solução SPS			Depois do contato com a solução SPS			Atribuições
d/(Å ^o)	2θ/(graus)	I/I _o	d/(Å ^o)	2θ/(graus)	I/I _o	
4,43	20	51	-	-	-	SiTCP; TiSiO ₄ ; β-TCP β-TCP α-TCP; Ap; HA β-TCP α-TCP; Ap; HA CaSiO ₄ ; TiP ₂ O ₄ α-TCP; Ap; HA HA; CaSiO ₄ hidrat.
3,93	22	54	3,93	22	54	
-	-	-	3,66	24	41	
-	-	-	3,32	30	61	
3,25	27	77	-	-	-	
2,73	32	61	2,75	33	66	
2,63	34	100	2,63	34	100	
-	-	-	1,86	49	36	

Tabela 6. Picos observados nos difratogramas de raios-X do biovidro A3

Antes do contato com a solução SPS			Depois do contato com a solução SPS			Atribuições
d/(Å ^o)	2θ/(graus)	I/I _o	d/(Å ^o)	2θ/(graus)	I/I _o	
-	-	-	4,41	20	60	SiTCP; TiSiO ₄ ; β-TCP CaTiO ₄ (PO ₄) ₆ ; CaSiO ₄ ; TiSiO ₄ α-TCP; Ap; HA α-TCP; Ap; HA CaSiO ₄ ; TiP ₂ O ₄ α-TCP; Ap; HA Ap; HÁ TiSiO ₄ ; CaSiO ₄ hidrat. CaSiO ₄ hidrat.; HA CaSiO ₄ hidratado; HA
4,29	21	76	-	-	-	
-	-	-	4,20	27	67	
-	-	-	2,79	32	87	
2,73	33	85	-	-	-	
2,63	34	100	2,63	34	100	
-	-	-	2,57	35	50	
2,11	42	24	-	-	-	
-	-	-	1,92	50	15	
1,85	49	22	-	-	-	

Tabela 7. Picos observados nos difratogramas de raios-X da biocerâmica porosa A33p

A33p						Atribuições
Antes do contato com a solução SPS			Depois do contato com a solução SPS			
d/(A°)	2θ/(graus)	I/I ₀	d/(A°)	2θ/(graus)	I/I ₀	
4,29	21	47	4,29	21	35	TiSiO ₄ ; SiTCP
3,80	23	48	-	-	-	β-TCP; CaSiO ₄
3,70	24	38	3,70	24	40	α-TCP; Ap; HA
-	-	-	2,99	30	39	β-TCP; CaSiO ₄
2,91	31	43	-	-	-	β-TCP; CaSiO ₄
-	-	-	2,79	32	43	α-TCP; Ap; HA
2,73	33	62	-	-	-	α-TCP; Ap; HA
2,63	34	100	2,63	34	100	α-TCP; Ap; HA
-	-	-	2,49	36	18	CaSiO ₄ ; Na ₂ SiO ₄ hidrat.
1,96	43	10	-	-	-	CaSiO ₄ ; Na ₂ SiO ₄ hidrat.
1,85	49	46	1,85	49	49	α-TCP; Ap; HA

Tabela 8. Picos observados nos difratogramas de raios-X do biovidro A4

A4						Atribuições
Antes do contato com a solução SPS			Depois do contato com a solução SPS			
d/(A°)	2θ/(graus)	I/I ₀	d/(A°)	2θ/(graus)	I/I ₀	
10,21	9	8,6	-	-	-	β-TCP; β-CPP
7,40	12	11,4	7,43	12	12,5	CaSiO ₄
5,26	16,5	8,6	5,32	16,5	19	HA
4,29	20,5	31,4	4,32	20,5	32	β-TCP; SiTCP
3,71	24	47	3,71	24	36	α-TCP; Ap; HA; ZrSiO ₄
3,36	26,5	37	3,36	26,5	28	α-TCP; Ap; HA; ZrSiO ₄
3,31	27,5	63	3,30	27,5	49	α-TCP; Ap; HA
3,00	29,5	8,6	2,82	29,5	12,5	α-TCP; Ap; HA
2,64	33,5	100	2,66	33,5	100	α-TCP; Ap; HA
2,59	34,5	86	2,60	34,5	69	α-TCP; Ap; HA
2,12	42,5	10	2,12	42,5	11	ZrSiO ₄ ; CaSiO ₄ hidrat.
1,97	46	5,7	-	-	-	CaSiO ₄ ; Na ₂ SiO ₄ hidrat.
1,86	49	60	1,86	49	49	ZrO ₂ ; CaSiO ₄ hidrat.
1,79	51	8,6	-	-	-	ZrO ₂ ; ZrSiO ₄ ; Na ₂ SiO ₄ e CaSiO ₄ hidrat.
1,64	56	4,3	-	-	-	Na ₂ SiO ₄ hidrat.
1,51	61	11	1,51	61	14	Na ₂ SiO ₄ e CaSiO ₄ hidrat.
1,37	68,5	4,3	-	-	-	CaZr ₄ (PO ₄) ₆

β-CPP= beta polifosfato de cálcio.

Tabela 9. Picos observados nos difratogramas de raios-X da biocerâmica porosa A44p

A44p						Atribuições
Antes do contato com a solução SPS			Depois do contato com a solução SPS			
d/(A°)	2θ/(graus)	I/I ₀	d/(A°)	2θ/(graus)	I/I ₀	
7,44	12	11	7,44	12	12	CaSiO ₄
5,27	16,5	13	5,27	16,5	13	HA
4,32	20,5	27	4,31	20,5	27	β-TCP; SiTCP
3,71	23,5	40	3,71	23,5	41	α-TCP; Ap; HA; ZrSiO ₄
3,36	26,5	32	3,35	26,5	39	α-TCP; Ap; HA; ZrSiO ₄
3,30	27,5	58	3,30	27,5	57	α-TCP; Ap; HA
3,00	29,5	17	3,00	30	19	α-TCP; Ap; HA
2,82	32	28	2,84	32	27	α-TCP; Ap; HA
2,65	33,5	100	2,64	33,5	100	α-TCP; Ap; HA
2,60	34,5	69	2,60	34,5	74	α-TCP; Ap; HA
1,86	49	44	1,86	49	54	ZrO ₂ ; CaSiO ₄ hidrat.
1,52	61	17	1,52	61	25	Na ₂ SiO ₄ e CaSiO ₄ hidrat.

Tabela 10. Picos observados nos difratogramas de raios-X do biovidro A5

A5						Atribuições
Antes do contato com a solução SPS			Depois do contato com a solução SPS			
d/(A°)	2θ/(graus)	I/I ₀	d/(A°)	2θ/(graus)	I/I ₀	
7,41	12	11	7,41	12	24	CaSiO ₄
5,29	16,5	13	5,27	16,5	41	HA
4,31	21	27	4,32	21	32	β-TCP; SiTCP
3,71	24	38	3,70	24	46	α-TCP; Ap; HA; ZrSiO ₄
3,35	26	27	3,35	26	42	α-TCP; Ap; HA; ZrSiO ₄
3,29	27	49	3,29	27	59	α-TCP; Ap; HA
3,01	29,5	12	3,00	30	18	α-TCP; Ap; HA
-	-	-	2,84	31,5	17	α-TCP; Ap; HA
2,64	33	100	2,64	33,5	100	α-TCP; Ap; HA
2,59	34	61	2,60	34,5	55	α-TCP; Ap; HA
2,27	39,5	7,0	-	-	-	ZrSiO ₄ ; CaSiO ₄ hidrat.
2,12	42,5	12	-	-	-	CaSiO ₄ hidrat.
2,08	43,5	10	2,08	43,5	13	CaSiO ₄ ; Na ₂ SiO ₄ hidrat.
-	-	-	1,99	45,5	7,0	ZrO ₂ ; CaSiO ₄ hidrat.
1,85	49	45	1,86	49	30	CaZr ₄ (PO ₄) ₆
1,61	57	7,0	-	-	-	CaSiO ₄ e Na ₂ SiO ₄ hidrat.
-	-	-	1,55	59,5	13	ZrO ₂ ; Na ₂ SiO ₄ e CaSiO ₄ hidrat.
1,52	61	14	1,52	61	12	

Tabela 11. Picos observados nos difratogramas de raios-X da biocerâmica porosa A55p

A55p						Atribuições
Antes do contato com a solução SPS			Depois do contato com a solução SPS			
d/(A°)	2θ/(graus)	I/I ₀	d/(A°)	2θ/(graus)	I/I ₀	
7,45	12	7	7,45	12	7,0	CaSiO ₄
5,31	16,5	7	5,31	17	9	HA
4,32	20,5	24	4,32	20,5	25	β-TCP; SiTCP
3,72	24	29	3,72	24	34	α-TCP; Ap; HA; ZrSiO ₄
3,35	26,5	25	3,35	26,5	25	α-TCP; Ap; HA; ZrSiO ₄
3,30	27,5	41	3,30	27,5	44	α-TCP; Ap; HA
3,03	29,5	12	3,03	29,5	12	α-TCP; Ap; HA
-	-	-	2,84	31,5	17	α-TCP; Ap; HA
2,64	33,5	100	2,64	33,5	100	α-TCP; Ap; HA
2,61	34,5	58	2,61	34,5	57	α-TCP; Ap; HA
2,14	42,5	12	2,14	42,5	9	α-TCP; Ap; HA
2,09	43,5	46	-	-	-	ZrSiO ₄ ; CaSiO ₄ hidrat.
1,86	49	43	1,86	49	43	CaSiO ₄ hidrat.
-	-	-	1,79	51	8	CaSiO ₄ ; Na ₂ SiO ₄ hidrat.
1,52	61	14	1,52	61	16	ZrO ₂ ; Na ₂ SiO ₄ e CaSiO ₄ hidrat.

Conclusão

As temperaturas de transição vítrea (T_g) para todas as amostras de biomateriais estão próximas a 400 °C sendo a T_g pouco influenciada pela composição das mesmas. Ao contrário, as temperaturas de cristalização (T_c) e de fusão (T_f) foram mais sensíveis a estas composições.

Pelos difratogramas de raios-X pôde-se verificar nos materiais a presença de fases cristalinas distintas, como, o silicato de sódio e de cálcio hidratado, hidrogênio fosfato de cálcio hidratado, tricálcio fosfato compostos primordiais quando se trata de

biomateriais. A presença de TiO_2 e de ZrO_2 aumenta a cristalinidade das biocerâmicas em relação aos vidros e ainda contribuem para a formação de fases cristalinas de $\text{CaTi}_4(\text{PO}_4)_6$, TiP_2O_4 e ZrSiO_4 , o que contribui com a capacidade das amostras de reagirem com o meio SPS e desenvolverem apatitas e hidroxiapatitas.

As variações de pH observadas para a solução SPS na presença das amostras são indicativas de bioatividade e biocompatibilidade das mesmas. As amostras dos biovidros com 4% de TiO_2 e 4% de ZrO_2 , foram as que interagiram mais intensamente com o meio reacional SPS, apresentando maior mudança no pH, embora as demais amostras estudadas também tenham demonstrado bioatividade.

Referências e Notas

- [1] Andrade, A. L.; Domingues, R. Z. *Quim. Nova* **2006**, 29, 100.
- [2] Campos, S. D.; Campos, E. A.; Silveira, C. B.; Bini, R. A. *Cerâmica* **2005**, 51, 274.
- [3] Dorozhkin, S. V. *Glass and Ceramics* **2007**, 64, 26.
- [4] Filho, E. A.; Assis, C. M.; Vercik, L. O.; Guastaldi, A. C. *Quim. Nova* **2007**, 30, 1229.
- [5] Kawachi, E. Y.; Bertran, C. A.; Reis, R. R.; Alves, O. L. *Quim. Nova* **2000**, 23, 518.
- [6] Daguano, J. K. M. F.; Santos, C.; Rogero, S. O. *Revista Matéria* **2007**, 12, 134.
- [7] Yilmaz, S.; Gunay, V. *Mater. Sci.* **2007**, 25, 609.
- [8] Williams, D. F. *Biomaterials* **2008**, 29, 2941.
- [9] Kokubo, T.; Takadama, H. *Biomaterials* **2006**, 27, 2907.
- [10] Gutierrez, M.; Lopes, M. A.; Hussain, N. S.; Cabral, A. B.; Almeida, L.; Santos, J. D. *Arquivos de Medicina* **2006**, 19, 153.
- [11] Oréfice, R. L.; Pereira, M. D. M.; Mansur, H. S. *Biomateriais: Fundamentos e Aplicações*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006.
- [12] Hench, L. L. L.; Splinter, R. J.; Greenlee, T. K.; Allen, W. C. *J. Biomed. Mater. Res.* **1971**, 5, 117.
- [13] Park, J. B. In *Biomaterials: an introduction*; New York: Plenum Press, 1980.
- [14] Oréfice, R. L.; Silva Jr., P. E. *Polímeros: Ciência e Tecnologia* **2001**, 11, 109.
- [15] Vallet-Regi, M.; Salinas, A. J.; Arcos, D. J. *Mater. Sci.: Mater. Med.* **2006**, 17, 1011.
- [16] Hulbert, S. F.; Cooke, F. W. *Journal of Biomedical Materials Research Symposium* **1970**, 4, 1.
- [17] Hench, L. L. *J. Am. Cer. Soc.* **1998**, 81, 1705.
- [18] Hench, L. L. *J. Am. Cer. Soc.* **1991**, 74, 1487.
- [19] Pantano, C. G.; Clark, A. E.; Hench, L. L. *J. Am. Cer. Soc.* **1974**, 57, 412.
- [20] Kokubo, T.; Takamada, H. *Science* **2006**, 27, 2907.
- [21] Kokubo, T.; Kushitani, H.; Sakka, S.; Kitsugi, T.; Yamamuro, T. *J. Biomed. Mater. Res.* **1990**, 24, 721.
- [22] Vallet-Regi, M. *J. Intern. Med.* **2010**, 267, 22.
- [23] Schneider, K.; Heimann, R. B.; Berger, G. *Materialwissenschaft und*

- Werkstofftechnik* **2001**, 32, 166.
- [24] Murugan, R.; Rao, K. P.; Kumar, T. S. S. *Bull. Mater. Sci.* **2003**, 26, 523.
- [25] Murugan, R.; Ramakrishna, S. *Cryst. Growth Des.* **2005**, 5, 111.
- [26] Xia, W.; Chang, J. *Microporous and Mesoporous Materials* **2008**, 108, 345.
- [27] Yun, H-S; Kim, S.; Hyun, Y-T. *Mater. Chem. Phys.* **2009**, 115, 670.
- [28] Kokubo, T.; Kim, H, M.; Kawashita, M. *Biomaterials* **2003**, 24, 2161.
- [29] Peitel, O.; Zanotto, E. D.; Hench, L. L. *J. Non Crystal. Solids* **2001**, 115, 292.
- [30] Langstaff, S.; Sayer, M.; Smith, T. J. N.; Pugh, S. M.; Hesp, S. A. M.; Thompson, W. T. *Biomaterials* **1999**, 20, 1727.
- [31] Tung, M. S. *Calcium Phosphate in Biological and Industrial System*, Boston: Kluwer Academic Publishers, 1998.
- [32] Kokubo, T.; Kim, M. H.; Kamashita, M.; Nakamura, T. *J. Mater. Sci.* **2004**, 99, 107.
- [33] Juhasz, J. A.; Best, S. M.; Kawashita, M.; Miyata, N.; Kokubo, T.; Nakamura, T.; Bonfield, W. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2003**, 67, 952.

Synthesis of a novel series of chalcones and pyrazolines, possessing indole with 4-(2,2,2-trifluoroethoxy) pyridine moiety

Mazahar Farooqui^{a*}, Nasir ali Shafakat Ali^a and Afzal Yosuf Khan^b

^aPost Graduate and Research Centre, Department of Chemistry, Maulana Azad College, Aurangabad - 431 001, India

^bHarman Finochem Limited Chikalhana MIDC Aurangabad, India

Received: 12 March 2011; revised: 06 October 2011; accepted: 10 October 2011.
Available online: 02 February 2012.

ABSTRACT: A new method for the construction of novel fluorine-containing indole ring system has been reported. These indoles were converted into a new series of fluorine-containing indolyl chalcones (**1a-g**) and pyrazolines (**2a-g**). All the newly synthesized compounds were characterized with the help of IR, MS and NMR spectroscopic data.

Keywords: indole; 2-(chloromethyl)-3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine hydrochloride; chalcones; pyrazolines

Introduction

Indole, a potent basic pharmacodynamic nucleus, has been reported to possess a wide variety of biological properties viz., anti-inflammatory [1-3], anticonvulsant [4], cardiovascular [5], antibacterial [6]. Furthermore, fluoro-containing indole derivatives have received wide attention from either synthetic or pharmaceutical view for a long time due to their wide potential bioactivities [7-10]. Besides, pyrazoline and their derivatives are important biological agents and a significant amount of research activity has been directed towards this class. In particular, they are used as antitumor [11], antibacterial, antifungal, antiviral, antiparasitic, anti-tubercular and insecticidal agents [12-20]. Among the wide range of heterocycles explored to develop pharmaceutically important molecules, the development of new and simple approach to synthesize fluoro-containing indole derivatives from commercially or easily available starting materials still remains a

* Corresponding author. E-mail: mazahar_64@rediffmail.com

challenge. Herein, we report an efficient synthesis of a novel series of fluoro-containing indolyl chalcones (**1a-g**) and pyrazolines starting from commercially available indole and 2-(chloromethyl)-3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy) pyridine hydrochloride to facilitate the discovery of better antimicrobial agents. To the best of our knowledge, there is no report on the reaction of indole with 2-(chloromethyl)-3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy) pyridine hydrochloride.

Material and Methods

Melting points were taken on a precision melting point apparatus (DBK) instrument and are uncorrected. IR spectra were obtained in potassium bromide (KBr) disks on a Bruker IR spectrometer, and ^1H NMR spectra were obtained on deuterated chloroform (CDCl_3) or DMSO- d_6 solution on a Varian 400 MHz spectrometer. Mass spectra were recorded on a MicroMass spectrometer by Waters. The yields unless otherwise mentioned are for pure product. All the raw materials, reagents and solvents used were of commercial grade only.

Synthesis of 1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)methyl)-1H-indole (II)

To a stirred solution of indole (5.0 mg, 0.042 mmol) in 50 mL of DMF at 0-5 $^\circ\text{C}$, sodium hydride (2.05 mg 0.085 mmol) was added in small portions within 30 minutes and the resulting reaction mixture was further stirred for 30 minutes. And then, 2-(chloromethyl)-3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy) pyridine hydrochloride (I) (12.9 mg 0.047 mmol) was added to the reaction mixture. Stirring was continued for 4-6 hours at 30-35 $^\circ\text{C}$. At the end of the reaction, the mixture was poured over ice-cold water to allow the product to precipitate. The product was collected by filtration and dried. Yield 90%, mp 121-123 $^\circ\text{C}$. IR (KBr, cm^{-1}): 3056, 2961, 1711, 1578. ^1H NMR in (DMSO- d_6), δ : 2.18 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 4.96 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$); 5.50 (s, 2H, $-\text{N}-\text{CH}_2$ -pyridine ring); 6.4 (d, 1H, indole ring protons); 7.4 (d, 1H, 1H, indole ring protons); 6.96-7.30 (4H, Ar-H); 7.62-7.60 (d, 1H, pyridine-H); 8.30 (d, 2H, 1H, pyridine-H). Mass (m/z): 321 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Synthesis of 1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)methyl)-1H-indole-3-carbaldehyde (III)

Phosphoryl chloride (3.58 mg 0.0235 mmol) was added in portions to *N,N*-dimethylformamide (15 mL) with stirring at 0 $^\circ\text{C}$. After addition of phosphoryl chloride, the mixture was stirred for 60 minutes at the same temperature. And then, a solution of 1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)methyl)-1H-indole (**II**) (5 mg 0.015 mmol) in minimum quantity of *N,N*-dimethylformamide was added and the resulting mixture was stirred at 0-5 $^\circ\text{C}$ for 1 h. The reaction mixture was allowed to stir at 35 $^\circ\text{C}$ for 60 minutes and then poured into ice-cold water (90 mL) while a clear red coloured

solution was obtained. A 10% sodium hydroxide solution was added, boiled for 1 min and filtered. Upon cooling the filtrate, crystals were formed, which were collected by filtration and subsequently recrystallized from aqueous DMF. Yield: 70%, mp 192-193 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3090, 2954, 1647, 1588. ^1H NMR in (DMSO-d_6), δ : 2.24 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 4.90-4.86 (m, 2H, $-\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$); 5.59 (s, 2H, $-\text{N-CH}_2\text{-pyridine ring}$); 8.3 (s, 1H, indole ring protons); 7.25-7.30 (m, 2H, Ar-H); 7.25-7.30 (m, 2H, Ar-H); 7.44 (d, 1H, pyridine-H); 8.23 (d, 2H, 1H, pyridine-H); 9.90 (s, 1H, aldehyde). Mass (m/z): 349 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Synthesis of 1-(1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)-1H-indole-3-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(chalcone) (1a)

General procedure: Equimolar quantities of 1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)methyl)-1H-indole-3-carbaldehyde (III) (1 mg, 0.0028 mmol) and acetophenones (0.34 mg, 0.0028 mmol) were taken in conical flask and dissolved in minimum of ethanol (15 mL). To this suspension KOH (0.48 mg, 0.0086 mmol) in minimum quantity of water was added and the resulting mixture was refluxed for 8-10 hrs. After completion of reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature and the crude product was collected by filtration and washed with cold ethanol. The final compound was recrystallized from ethanol. IR (KBr, cm^{-1}): 3093, 3058, 1647, 1586. ^1H NMR in (DMSO-d_6), δ : 2.25 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 4.91-4.84 (m, 2H, $-\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$); 5.60 (s, 2H, $-\text{N-CH}_2\text{-pyridine ring}$); 7.24-7.19 (d, 1H, vinylic proton); 7.93 (s, 1H, indole ring protons); 7.72 (d, 1H, vinylic proton); 7.35-8.30 (m, 9H, Ar-H); 7.49 (d, 1H, pyridine-H); 8.27 (d, 1H, pyridine-H). Mass (m/z): 451 ($\text{M}+\text{H}^+$).

The other compounds of this series were prepared according to the general procedure. Their percentage yield and melting points are recorded in Table 1. Their structures have been confirmed by Mass, IR and ^1H NMR spectra.

1-(1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)-1H-indole-3-yl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one (1b)

IR (KBr, cm^{-1}): 3089, 3054, 1646, 1587. ^1H NMR in (DMSO-d_6), δ : 2.27 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 4.94-4.87 (m, 2H, $-\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$); 5.64 (s, 2H, $-\text{N-CH}_2\text{-pyridine ring}$); 7.29-7.21 (d, 1H, vinylic proton); 7.94 (s, 1H, indole ring protons); 7.77 (d, 1H, vinylic proton); 7.38-8.33 (m, 8H, Ar-H); 7.53 (d, 1H, pyridine-H); 8.31 (d, 1H, pyridine-H). Mass (m/z): 496 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-(4-fluorophenyl)-1-(1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)-1H-indole-3-yl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one (1c)

IR (KBr, cm^{-1}): 3090, 3054, 1647, 1588. ^1H NMR in (DMSO-d_6), δ : 2.20 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 4.88-4.80 (m, 2H, $-\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$); 5.56 (s, 2H, $-\text{N-CH}_2\text{-pyridine ring}$); 7.20-7.30 (d, 1H, vinylic proton); 7.86 (s, 1H, indole ring protons); 7.67 (d, 1H, vinylic proton); 7.3-

8.23 (m, 8H, Ar-H); 7.44 (d, 1H, pyridine-H); 8.21 (d, 1H, pyridine-H). Mass (m/z): 469 (M+H⁺).

3-(4-chlorophenyl)-1-(1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)-1H-indole-3-yl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one (1d)

IR (KBr, cm⁻¹): 3087, 3047, 1643, 1585. ¹H NMR in (DMSO-d₆), δ: 2.23 (s, 3H, -CH₃); 4.89-4.80 (m, 2H, -O-CH₂-CF₃); 5.55 (s, 2H, -N-CH₂-pyridine ring); 7.14-7.18 (d, 1H, vinylic proton); 7.88 (s, 1H, indole ring protons); 7.67 (d, 1H, vinylic proton); 7.30-8.23 (m, 8H, Ar-H); 7.40 (d, 1H, pyridine-H); 8.21 (d, 1H, pyridine-H); Mass (m/z): 485 (M+H⁺).

3-(4-iodophenyl)-1-(1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)-1H-indole-3-yl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one (1e)

IR (KBr, cm⁻¹): 3096, 3059, 1651, 1594. ¹H NMR in (DMSO-d₆), δ: 2.25 (s, 3H, -CH₃); 4.91-4.84 (m, 2H, -O-CH₂-CF₃); 5.60 (s, 2H, -N-CH₂-pyridine ring); 7.24-7.19 (d, 1H, vinylic proton); 7.93 (s, 1H, indole ring protons); 7.72 (d, 1H, vinylic proton); 7.35-8.30 (m, 8H, Ar-H); 7.49 (d, 1H, pyridine-H); 8.27 (d, 1H, pyridine-H). Mass (m/z): 576 (M+H⁺).

3-(2-hydroxyphenyl)-1-(1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)-1H-indole-3-yl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one (1f)

IR (KBr, cm⁻¹): 3445, 3079, 3034, 1636, 1578. ¹H NMR in (DMSO-d₆), δ: 2.18 (s, 3H, -CH₃); 4.81-4.77 (m, 2H, -O-CH₂-CF₃); 5.60 (s, 2H, -N-CH₂-pyridine ring); 7.14-7.10 (d, 1H, vinylic proton); 7.73 (s, 1H, indole ring protons); 7.61 (d, 1H, vinylic proton); 7.15-7.99 (m, 8H, Ar-H); 7.36 (d, 1H, pyridine-H); 8.10 (d, 1H, pyridine-H). Mass (m/z): 467 (M+H⁺).

3-(2-hydroxy-3-methylphenyl)-1-(1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)-1H-indole-3-yl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one (1g)

IR (KBr, cm⁻¹): 3423, 3079, 3059, 1649, 1578. ¹H NMR in (DMSO-d₆), δ: 2.10 (s, 3H, -CH₃); 2.29 (s, 3H, -CH₃); 4.98-4.87 (m, 2H, -O-CH₂-CF₃); 5.68 (s, 2H, -N-CH₂-pyridine ring); 7.31-7.22 (d, 1H, vinylic proton); 7.93 (s, 1H, indole ring protons); 7.78 (d, 1H, vinylic proton); 7.39-8.21 (m, 7H, Ar-H); 7.40 (d, 1H, pyridine-H); 8.02 (d, 1H, pyridine-H). Mass (m/z): 481 (M+H⁺).

Synthesis of 1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)methyl)-3-(5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-1H-indole (2a) (Pyrazoline)

General procedure: To a solution of (0.5 mg, 0.0011mmol) of substituted 1-(1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)-1H-indole-3-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (**1a-g**) in minimum of ethanol (7.5 mL) hydrazine hydrate (0.110 mg, 0.0022 mmol)

was added, and the mixture was heated at reflux for 6 hours. After the completion of reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature and the crude product was collected by filtration and washed with cold ethanol. The final compound was recrystallized from ethanol. IR (KBr, cm^{-1}): 3321, 2947, 2597, 1650, 1582. ^1H NMR in (DMSO-d_6), δ : 2.20 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2.92-2.99 (dd, 1H, pyrazoline proton); 3.4-3.2 (dd, 1H, pyrazoline proton); 4.89-4.82 (m, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$); 5.02-5.10 (t, 1H, pyrazoline proton); 5.46 (s, 2H, $-\text{N}-\text{CH}_2$ -pyridine ring); 7.90 (s, 1H, indole ring protons); 7.25-8.13 (m, 9H, Ar-H); 7.42 (d, 1H, pyridine-H); 8.21 (d, 1H, pyridine-H). Mass (m/z): 465 ($\text{M}+\text{H}^+$).

The other compounds of this series were prepared according to the general procedure and their percentage yield and melting points are recorded in Table 2. Their structures have been confirmed by Mass, IR and ^1H NMR spectra.

1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)methyl)-3-(5-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-1H-indole(2b)

IR (KBr, cm^{-1}): 3313, 2934, 2588, 1653, 1574. ^1H NMR in (DMSO-d_6), δ : 2.26 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2.96-3.04 (dd, 1H, pyrazoline proton); 3.46-3.25 (dd, 1H, pyrazoline proton); 4.93-4.88 (m, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$); 5.11-5.18 (t, 1H, pyrazoline proton); 5.53 (s, 2H, $-\text{N}-\text{CH}_2$ -pyridine ring); 7.96 (s, 1H, indole ring protons); 7.29-8.17 (m, 8H, Ar-H); 7.48 (d, 1H, pyridine-H); 8.28 (d, 1H, pyridine-H). Mass (m/z): 510 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-(5-(4-fluorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indole (2c)

IR (KBr, cm^{-1}): 3341, 2967, 2599, 1658, 1589. ^1H NMR in (DMSO-d_6), δ : 2.17 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2.91-3.00 (dd, 1H, pyrazoline proton); 3.44-3.27 (dd, 1H, pyrazoline proton); 4.97-4.91 (m, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$); 5.19-5.23 (t, 1H, pyrazoline proton); 5.50 (s, 2H, $-\text{N}-\text{CH}_2$ -pyridine ring); 7.99 (s, 1H, indole ring protons); 7.2-8.10 (m, 8H, Ar-H); 7.52 (d, 1H, pyridine-H); 8.29 (d, 1H, pyridine-H). Mass (m/z): 483 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-(5-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indole (2d)

IR (KBr, cm^{-1}): 3334, 2958, 2602, 1659, 1586. ^1H NMR in (DMSO-d_6), δ : 2.26 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2.98-3.11 (dd, 1H, pyrazoline proton); 3.45-3.29 (dd, 1H, pyrazoline proton); 4.98-4.86 (m, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$); 5.11-5.19 (t, 1H, pyrazoline proton); 5.52 (s, 2H, $-\text{N}-\text{CH}_2$ -pyridine ring); 7.98 (s, 1H, indole ring protons); 7.31-8.22 (m, 8H, Ar-H); 7.48 (d, 1H, pyridine-H); 8.26 (d, 1H, pyridine-H); Mass (m/z): 499 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-(5-(4-iodo-phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indole (2e)

IR (KBr, cm^{-1}): 3329, 2953, 2589, 1656, 1589. ^1H NMR in (DMSO-d_6), δ : 2.12 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2.87-2.98 (dd, 1H, pyrazoline proton); 3.49-3.26 (dd, 1H, pyrazoline proton); 4.96-4.84 (m, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$); 5.13-5.21 (t, 1H, pyrazoline proton); 5.49 (s, 2H, $-\text{N}-\text{CH}_2$ -pyridine ring); 7.98 (s, 1H, indole ring protons); 7.31-8.22 (m, 8H, Ar-H); 7.48 (d, 1H, pyridine-H); 8.25 (d, 1H, pyridine-H). Mass (m/z): 591 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-3-(1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indole-3-yl)-4-5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)phenol (2f)

IR (KBr, cm^{-1}): 3465, 3328, 2965, 2612, 1655, 1589. ^1H NMR in (DMSO-d_6), δ : 2.29 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3.10-3.25 (dd, 1H, pyrazoline proton); 3.51-3.33 (dd, 1H, pyrazoline proton); 4.99-4.93 (m, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$); 5.16-5.11 (t, 1H, pyrazoline proton); 5.52 (s, 2H, $-\text{N}-\text{CH}_2$ -pyridine ring); 8.03 (s, 1H, indole ring protons); 7.31-8.35 (m, 8H, Ar-H); 7.54 (d, 1H, pyridine-H); 8.32 (d, 1H, pyridine-H). Mass (m/z): 481 ($\text{M}+\text{H}^+$).

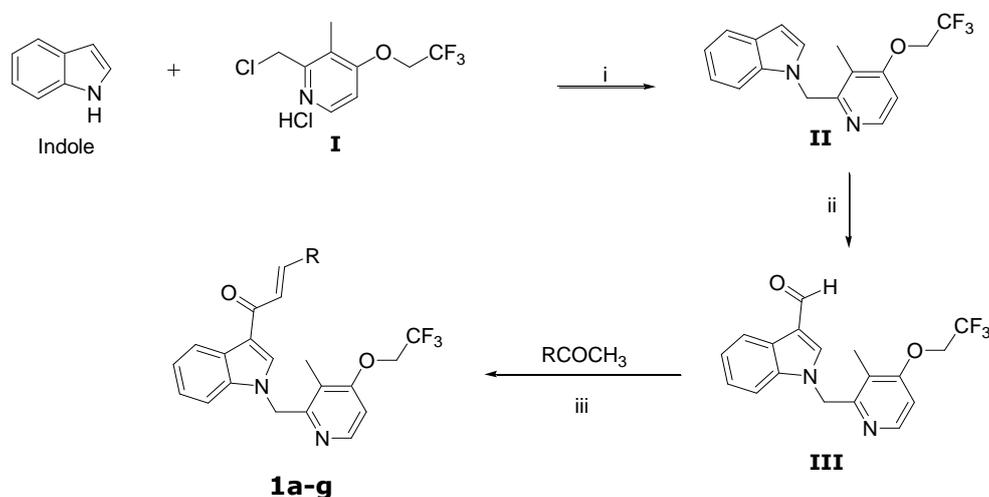
2-methyl-6-(3-(1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indol-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)phenol (2g)

IR (KBr, cm^{-1}): 3477, 3332, 2986, 2628, 1663, 1598. ^1H NMR in (DMSO-d_6), δ : 2.13 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2.24 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3.01-3.16 (dd, 1H, pyrazoline proton); 3.43-3.25 (dd, 1H, pyrazoline proton); 5.01-5.13 (m, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$); 5.21-5.16 (t, 1H, pyrazoline proton); 5.47 (s, 2H, $-\text{N}-\text{CH}_2$ -pyridine ring); 7.94 (s, 1H, indole ring protons); 7.27-8.30 (m, 7H, Ar-H); 7.56 (d, 1H, pyridine-H); 8.34 (d, 1H, pyridine-H). Mass (m/z): 495 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Results and Discussion

The synthetic strategy is outlined in schemes 1 and 2.

Scheme 1



Conditions and reagents: i) $\text{NaH}/\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$, 0-5 $^\circ\text{C}$. (ii) DMF/POCl_3 , 0-35 $^\circ\text{C}$. (iii) $\text{KOH}/\text{ethanol}$, at reflux temperature

Reaction of indole and 2-(chloromethyl)-3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine hydrochloride (**I**), using sodium hydride as base yielded the new fluoro-containing indole (**II**) i.e. 1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)methyl)-1*H*-indole. This compound on reaction with DMF and POCl₃ yielded new fluoro-containing indole aldehyde (**III**) i.e. 1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)methyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde. Condensation between compound **III** and substituted acetophenones using alc. KOH yielded the new chalcones i.e. 1-(1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)-1*H*-indole-3-yl)-3-(substituted) phenylprop-2-en-1-ones, which were further converted into pyrazolines derivatives by the condensation with hydrazine hydrate. All the new compounds were synthesized in good yields and the physical data of all new synthesized compounds are recorded in the tables 1 and 2.

Table 1. Physical data of novel 1-(1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)-1*H*-indole-3-yl)-3-(substituted) phenylprop-2-en-1-one(chalcone) (**1a-g**)

Compound	R	Molecular formula	Yield	M.P °C
1a	benzoyl	C ₂₆ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₂	78%	182-184
1b	4-nitrobenzoyl	C ₂₆ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄	72%	230-232
1c	4-fluorobenzoyl	C ₂₆ H ₂₀ F ₄ N ₂ O ₂	81%	186-187
1d	4-chlorobenzoyl	C ₂₆ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O ₂	74%	201-203
1e	4-iodobenzoyl	C ₂₆ H ₂₀ F ₃ I ₂ N ₂ O ₂	71%	214-216
1f	2-hydroxybenzoyl	C ₂₆ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃	76%	189-191
1g	2-hydroxy-3-methylbenzoyl	C ₂₇ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₃	69%	195-196

Scheme 2

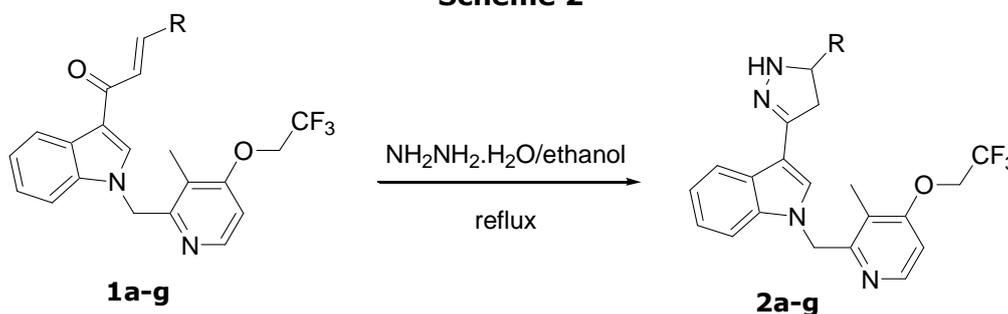


Table 2. Physical data of novel 1-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)methyl)-3-(5-(substituted)phenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-indole (pyrazoline) (**2a-g**)

Compound	R	Molecular formula	Yield	M.P °C
2a	benzoyl	C ₂₆ H ₂₃ F ₃ N ₄ O	65%	99-101
2b	4-nitrobenzoyl	C ₂₆ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₃	69%	137-139
2c	4-fluorobenzoyl	C ₂₆ H ₂₂ F ₄ N ₄ O	72%	93-95
2d	4-chlorobenzoyl	C ₂₆ H ₂₂ ClF ₃ N ₄ O	74%	105-107
2e	4-iodobenzoyl	C ₂₆ H ₂₂ F ₃ I ₂ N ₄ O	71%	111-113
2f	2-hydroxybenzoyl	C ₂₆ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂	66%	102-104
2g	2-hydroxy-3-methylbenzoyl	C ₂₇ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂	63%	113-115

Conclusion

We have efficiently synthesized a biologically interesting new series of fluoro-containing indoles i.e chalcones (**1a-g**) and their corresponding pyrazolines (**2a-g**) starting from readily available commercial indole and 2-(chloromethyl)-3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy) pyridine hydrochloride according to a known method. These novel chalcones and pyrazolines may trigger a new area of research to unravel their biological properties and lead to the discovery of better antimicrobial agents.

Acknowledgments

Author is greatly thankful to the management of Maulana Azad College Aurangabad for the technical support in this research work.

References and Notes

- [1] Misra, U.; Hitkari, A.; Saxena, A. K.; Gurtu, S.; Shanker, K. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 629.
- [2] Andreani, A.; Rambaldi, M.; Locatelli, A.; Pifferi, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 903.
- [3] Ebeid, M. Y.; Lashine, S. M.; El-Adl, S. M.; Abou, K. E.; Mansour Z. *J. Pharm. Sci.* **1994**, *8*, 40.
- [4] El-Gendy, A. A.; Abdou, N. A.; Sarhan, Z.; El-Taher, A.; El-Banna, H. *J. Pharm. Sci.* **1993**, *7*, 99.
- [5] Kumar, A.; Saxena, K. K.; Gurtu, S.; Sinha, J. N.; Shanker, K. *Indian Drugs* **1986**, *24*, 1.
- [6] Dandia, A.; Sehgal, V.; Singh, P. *Indian J. Chem.* **1993**, *32B*, 1288.
- [7] Kuethe, J. T.; Wong, A.; Smitrovich, C.; Qu, J.; Davies, I. W.; Hughes, D. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2555.
- [8] Van Zandt, M. C.; Jones, M. L.; Gunn, D. E.; Geraci, L. S.; Jones, J. H.; Sawicki, D. R.; Sredy, J.; Jacot, J. L.; Dicioccio, A. T.; Petrova, T.; Mitschler, A.; Podjarny, A. D.; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3141.
- [9] Li, J. J.; Gribble, G. W.; Baldwin, J.; Williams, R. M. *Heterocyclic Chemistry*, 2000, *20*, 73.
- [10] Glennon, R. A. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1.
- [11] Taylor, E. C.; Patel, H.; Kumar, H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8089.
- [12] Roelfvan, S. G.; Arnold, C.; Wellnga, K. *J. Agric. Food Chem.* **1979**, *84*, 406.
- [13] Keats, G. H.; Brit. Pat. 1, 209, 631, 1970.
- [14] Kedar, R. M.; Vidhale, N. N.; Chincholkar, M. M. *Orient. J. Chem.* **1997**, *13*, 143.
- [15] Singh, A.; Rathod, S.; Berad, B. N.; Patil, S. D.; Dosh, A. G. *Orient. J. Chem.* **2000**, *16*, 315.
- [16] Katri, H. Z.; Vunii, S. A. *J. Ind. Chem. Soc.* **1981**, *58*, 168.
- [17] Das, N. B.; Mittra, A. S. *Ind. J. Chem.* **1978**, *16B*, 638.

- [18] Azarifar, D.; Shaebanzadeh, M. *Molecules* **2002**, *7*, 885.
- [19] Holla, B. Shivarama; Akberali, P. M.; Shivanada, M. K. *Farmaco* **2000**, *55*, 256.
- [20] Palaska, E.; Aytemir, M.; Tayfun, I.; Erol, K. Dilek, E. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **2001**, *36*, 539.

Green approach for the synthesis of some new α,β -unsaturated ketimines under water suspension

Subash M. Lonkar, Shyam S. Mokle, Archana Y. Vibhute and Yeshwant B. Vibhute*

Laboratory of Organic Synthesis, P. G. Department of Studies in Chemistry, Yeshwant Mahavidyalaya, Nanded 431602 (M.S.), India

Received: 07 October 2011; revised: 15 December 2011; accepted: 24 December 2011.
Available online: 04 February 2012.

ABSTRACT. An environmentally benign and efficient synthesis of some α,β -unsaturated ketimines from new 2-hydroxychalcone and different aromatic amines under water suspension. The remarkable advantages offered by this method are environmentally friendly, short reaction times, non-hazardous, simple work-up procedure and good to excellent yields of products.

Keywords: 2-hydroxychalcone; substituted aromatic amines; unsaturated ketimines; water suspension; green chemistry

Introduction

An environmentally friendly chemical process is the vital part of the current chemical research and development [1]. Recently, environmentally benign approaches have been developed using solvent-free conditions [2-4]. However, organic reactions in aqueous media have attracted much attention in synthetic organic chemistry, not only because water is one of the most abundant, cheap, and environmentally friendly solvent, but also because water exhibits unique reactivity and selectivity, which is different from those in conventional organic solvents [5-9]. The synthesis and assaying of biological activity of imines have considerable interest in recent decades [10]. Imines [11], both aldimines and ketimines due to presence of carbon-nitrogen bond in their molecules, provides a potential site for chemical [12-13] as well as biological [14-15] activity, but very less work has been carried out on synthesis of α,β -unsaturated ketimines.

* Corresponding author. E-mail: drybv@rediffmail.com, or mokless@rediffmail.com

Therefore, we focus on developing the novel procedure for synthesis of α,β -unsaturated ketimines by condensation of substituted 2-hydroxychalcone and different aromatic amines under water suspension.

α,β -Unsaturated ketimines are chalcone Schiff's bases possess various pharmacological properties [16-18]. To best of our knowledge very less work has been carried out on synthesis of α,β -unsaturated ketimines. α,β -Unsaturated ketimines were synthesized by condensation of chalcones and aromatic amines in different solvents like ethanol containing few drops of conc. H_2SO_4 [19, 20], CH_2Cl_2 in presence of $TiCl_4$ catalyst [21-23] or by condensation of anions of enamine phosphine oxides with aldehydes or ketones in THF [24]. However, although each of the above methods has its own merits, they are plagued by the limitations of low yield, use of toxic organic solvents, and the requirements of excess of reagents/catalysts, special apparatus, and harsh reaction conditions. Therefore, development of improved method for the synthesis of α,β -unsaturated ketimines has acquired relevance to current research

Material and Methods

Melting points were determined in an open capillary tube and are uncorrected. IR spectra were recorded in KBr on a Perkin-Elmer spectrometer. 1H NMR spectra were recorded on a Gemini 300-MHz instrument in $CDCl_3$ as solvent and TMS as an internal standard. The mass spectra were recorded on EI-SCHIMADJU-GC-MS Mass spectrometer. Elemental analysis was carried out on a Carlo Erba 1108 analyzer. The purity of products was checked by thin-layer chromatography (TLC) on silica-gel.

Synthesis of 1-(2'-hydroxy-3'-iodo-5'-methylphenyl)-3-(2-hydroxy-4-methyl-5-chlorophenyl)-2-propen-1-one (3)

Equimolar quantities of 2-hydroxy-3-iodo-5-methylacetophenone (0.01 mol) and 2-hydroxy-4-methyl-5-chlorobenzaldehyde (0.01 mol) and solid pallets of KOH (0.02 mol) were taken in mortar and grind for five minute. On completion of grinding as monitored by TLC, the obtained solid mixture was diluted with cold water, neutralized by dil. HCl and recrystallized from acetic acid. Red-Orange crystals; M.P. 148-150 $^{\circ}C$; Yield 90%; IR (KBr): 3345 (-OH), 1680 (-C=O), 1610, 1590 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 6.56 (d,1H, H_a), 7.23 (d,1H, H_b), 7.75-7.98 (m, 4H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, OH), 13.05 (s, 1H, OH). MS: $m/z = 428.5 [M^+]$. Anal. Calcd. For $C_{17}H_{14}O_3ICl$: C, 47.60; H, 3.26; X(I, Cl), 37.92. Found: C, 47.81; H, 3.38; X(I, Cl), 38.03.

Typical procedure for synthesis of α,β -unsaturated ketimines

A mixture of 1-(2'-hydroxy-3'-iodo-5'-methylphenyl)-3-(2-hydroxy-4-methyl-5-chlorophenyl)-2-propen-1-one (0.01 mol) and substituted aromatic amine (0.01 mol)

was stirred at room temperature in water (20 mL) for an appropriate time (Table 1). The progress of reaction was monitored by TLC. After completion of reaction, the separated solid was filtered and recrystallized from ethyl alcohol.

Spectroscopic data of synthesized compounds

5a: Pale yellow crystals. IR (KBr): 3282 (-OH), 1605 (-C=N), 1583 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 6.67 (d, 1H, H_α), 7.10 (d, 1H, H_β), 7.29-8.05 (m, 9H, Ar-H), 8.35 (s, 1H, OH), 12.96 (s, 1H, OH). MS: $m/z = 503.5$ [M^+]. Anal. Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{ICIN}$: C, 54.81; H, 3.77; X(I, Cl), 32.27; N, 2.78. Found: C, 54.64; H, 3.89; X(I, Cl), 32.39; N, 2.86.

5b: Dark yellow crystals. IR (KBr): 3290 (-OH), 1608 (-C=N), 1583 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 6.64 (d, 1H, H_α), 7.12 (d, 1H, H_β), 7.25-7.99 (m, 8H, Ar-H), 8.33 (s, 1H, OH), 12.90 (s, 1H, OH). MS: $m/z = 548.5$ [M^+]. Anal. Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{ICIN}_2$: C, 50.31; H, 3.28; X(I, Cl), 29.62; N, 5.10. Found: C, 50.40; H, 3.22; X(I, Cl), 29.70; N, 5.18.

5c: Dark yellows. IR (KBr): 3294 (-OH), 1608 (-C=N), 1585 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3), 6.64 (d, 1H, H_α), 7.10 (d, 1H, H_β), 7.22-8.04 (m, 8H, Ar-H), 8.30 (s, 1H, OH), 12.90 (s, 1H, OH). MS: $m/z = 548.5$ [M^+]. Anal. Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{ICIN}_2$: C, 50.31; H, 3.28; X(I, Cl), 29.62; N, 5.10. Found: C, 50.42; H, 3.20; X(I, Cl), 29.68; N, 5.18.

5d: Light yellow crystals. IR (KBr): 3295 (-OH), 1603 (-C=N), 1600, 1582 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 6.70 (d, 1H, H_α), 7.16 (d, 1H, H_β), 7.30-8.0 (m, 8H, Ar-H), 8.36 (s, 1H, OH), 12.94 (s, 1H, OH). MS: $m/z = 537$ [M^+] 539 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Anal. Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{ICl}_2\text{N}$: C, 51.30; H, 3.34; X(I, Cl), 36.80; N, 2.60. Found: C, 50.41; H, 3.40; X(I, Cl), 36.76; N, 2.67.

5e: Faint yellow. IR (KBr): 3299 (-OH), 1605 (-C=N), 1611, 1588 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 6.64 (d, 1H, H_α), δ 7.14 (d, 1H, H_β), 7.25-8.05 (m, 8H, Ar-H), 8.30 (s, 1H, OH), 12.96 (s, 1H, OH). MS: $m/z = 533.5$ [M^+]. Anal. Calcd. For $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{ICIN}$: C, 53.98; H, 3.93; X, (I, Cl), 30.45; N, 2.62. Found: C, 54.09; H, 4.01; X (I, Cl), 30.52; N, 2.66.

5f: Pale yellow crystals. IR (KBr): 3290 (-OH), 1608 (-C=N), 1599, 1580 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3), 6.67 (d, 1H, H_α), 7.13 (d, 1H, H_β), 7.32-8.10 (m, 8H, Ar-H), 8.35 (s, 1H, OH), 12.97 (s, 1H, OH). MS: $m/z = 537$ [M^+]. Anal. Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{ICl}_2\text{N}$: C, 51.30; H, 3.34; X(I, Cl), 36.80; N, 2.60. Found: C, 50.40; H, 3.40; X(I, Cl), 36.75; N, 2.65.

5g: Faint yellow crystals. IR (KBr): 3300 (-OH), 1608 (-C=N), 1586 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.29 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.40 (s, 3H, CH_3), 6.67 (d, 1H, H_α), 7.15 (d, 1H, H_β),

7.28-8.02 (m, 8H, Ar-H), 8.33 (s, 1H, OH), 12.98 (s, 1H, OH). MS: $m/z = 517.5 [M^+]$. Anal. Calcd. For $C_{24}H_{21}O_2ICIN$: C, 55.65; H, 4.05; X(I, Cl), 31.40; N, 2.70. Found: C, 55.55; H, 3.99; X(I, Cl), 31.35; N, 2.76.

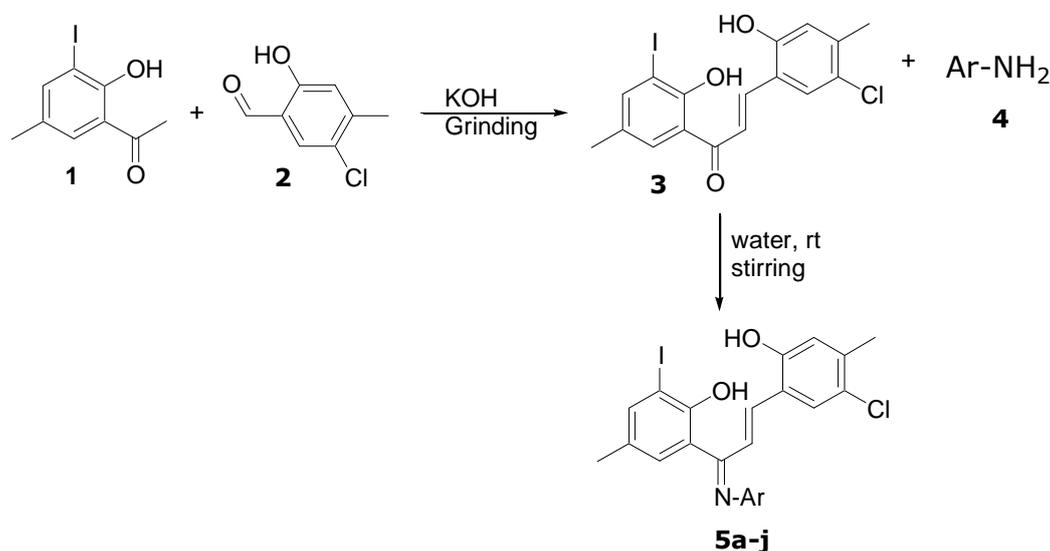
5h: Redish-yellow crystals. IR (KBr): 3288 (-OH), 1609 (-C=N), 1583 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 6.67 (d, 1H, H_α), 7.10 (d, 1H, H_β), 7.30-8.06 (m, 8H, Ar-H), 8.33 (s, 1H, OH), 13.02 (s, 1H, OH). MS: $m/z = 582.5 [M^+]$. Anal. Calcd. For $C_{23}H_{18}O_2ICIBrN$: C, 47.38; H, 3.09; X (I, Cl, Br), 41.63; N, 2.40. Found: C, 47.45; H, 3.05; X(I, Cl, Br), 41.71; N, 2.35.

5i: Faint yellow crystals. IR (KBr): 3303 (-OH), 1609 (-C=N), 1580 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.29 (s, 6H, $2 \times CH_3$), 2.42 (s, 3H, CH_3), 6.69 (d, 1H, H_α), 7.15 (d, 1H, H_β), 7.31-8.05 (m, 8H, Ar-H), 8.29 (s, 1H, OH), 12.96 (s, 1H, OH). MS: $m/z = 517.5 [M^+]$. Anal. Calcd. For $C_{24}H_{21}O_2ICIN$: C, 55.65; H, 4.05; X (I, Cl), 31.40; N, 2.70. Found: C, 55.57; H, 3.98; X(I, Cl), 31.33; N, 2.74.

5j: Pale yellow crystals. IR (KBr): 3295 (-OH), 1605 (-C=N), 1585 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 6.66 (d, 1H, H_α), 7.14 (d, 1H, H_β), 7.28-8.0 (m, 8H, Ar-H), 8.36 (s, 1H, OH), 12.95 (s, 1H, OH). MS: $m/z = 533.5 [M^+]$. Anal. Calcd. For $C_{24}H_{21}O_3ICIN$: C, 53.98; H, 3.93; X (I, Cl), 30.45; N, 2.62. Found: C, 54.07; H, 3.99; X (I, Cl), 30.50; N, 2.67.

Results and Discussion

In continuation of earlier research work devoted towards development of green chemistry and development of new synthetic methodologies in organic chemistry [25] herein, we report a simple, efficient and environmentally benign procedure for synthesis of some new α,β -unsaturated ketimines from condensation of 2-hydroxychalcone with substituted aromatic amines in water suspension with high yields (Scheme 1).



Scheme 1: Synthesis of some new α,β -unsaturated ketimines under water suspension.

The starting α,β -unsaturated carbonyl compound was synthesized by Claisen-Schmidt condensation between 2-hydroxy-3-iodo-5-methylacetophenone and 2-hydroxy-4-methyl-5-chlorobenzaldehyde in the presence of solid KOH in combination with grinding at room temperature under solvent-free environment afforded 1-(2'-hydroxy-3'-iodo-5'-methylphenyl)-3-(2-hydroxy-4-methyl-5-chlorophenyl)-2-propen-1-one (**3**).

Recently various method have been developed for the synthesis α,β -unsaturated ketimines which involves use of hazardous solvent and costly chemicals/catalyst [19-23]. With the increasing environmental concerns and regulatory constrains faced in the chemical and pharmaceutical industries, development of environmentally benign organic reactions has become a crucial and demanding research area in modern organic chemical research [26]. Thus utilization of non-toxic chemicals, renewable materials and solvent-free conditions are the key issues of green synthetic strategy. This observation led to increased our interest to synthesize α,β -unsaturated ketimines from condensation of 2-hydroxychalcone with substituted aromatic amines in water suspension media. In a typical experimental procedure, the reaction was carried out between 2-hydroxychalcone (**3**) and substituted aromatic amines (**4**) under water suspension media afforded corresponding α,β -unsaturated ketimines (**5a-j**).

The reaction proceeded rapidly and completed within 41-60 min. The products were confirmed by the absence of carbonyl band of the reactant (**3**) in IR spectra, and the presence of an imine $\nu(\text{C}=\text{N})$ band within $1590\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$ region. In the ^1H NMR spectra characteristic doublet signals appeared near δ 6.60 and 7.15 ppm due to α,β -unsaturated protons. In IR spectra, appearance of C=N absorption band and disappearance of $>\text{C}=\text{O}$ band is focusing point.

The notable advantages of present protocol are neat reaction conditions, no need of any catalyst, environmentally eco-friendly and reaction were take place in water suspension giving quantitative yields (79-93%) of products (see Table 1) in comparison to traditional methods [13, 14].

Table 1. Synthesis of α,β -unsaturated ketimines under water suspension (**5a-j**)

Entry	Ar	Time (min.)	Yield (%)	Melting Point ($^{\circ}\text{C}$)
5a	C_6H_5	57	87	67-69
5b	4- NO_2 - C_6H_4	60	88	79-80
5c	3- NO_2 - C_6H_4	52	79	85-87
5d	4- Cl - C_6H_4	53	86	70-73
5e	4- OCH_3 - C_6H_4	41	91	81-83
5f	3- Cl - C_6H_4	49	85	75-77
5g	4- CH_3 - C_6H_4	44	81	69-72
5h	4- Br - C_6H_4	48	90	131-133
5i	2- CH_3 - C_6H_4	47	87	73-75
5j	3- OCH_3 - C_6H_4	55	93	97-98

Conclusion

In conclusion, we have first time reported a simple and efficient synthesis for α,β -unsaturated ketimines from 2-hydroxychalcone and substituted aromatic amines under water suspension. The notable merits of the present method are shorter reaction time, simple work-up procedure; high yield (79-93%), environmentally friendly as it does not use any auxiliary or organic solvent.

Acknowledgments

Authors are grateful to UGC New Delhi for sanctioning Major Research Grant and the Director, IICT, Hyderabad for providing spectral analysis. The authors are thankful to Principal, Yeshwant Mahavidyalaya, Nanded for providing laboratory facilities.

References and Notes

- [1] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford, 1998.
- [2] (a) Dondoni, A.; Massi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7975. (b) Burns, J. R.; Jachuck, R. *Appl. Therm. Eng.* **2001**, *21*, 495. (c) Boodhoo, K. V. K.; Dunk, W. A. E.; Jassim, M. S.; Jachuck, R. *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, *91*, 2079.
- [3] Choudhary, V. R.; Tillu, V. H.; Narkhade, V. H.; Borate, H. B.; Wakharkar, R. D. *Catal. Commun.* **2003**, *4*, 449.
- [4] Ranu, B. C.; Hajra, A.; Dey, S. S. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 817.
- [5] Grieco, P. A. *Organic Synthesis in Water*. Blackie Academic and Professional: London, 1998.
- [6] Li, C.-J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68.
- [7] Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 7945.
- [8] Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275.
- [9] Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584.
- [10] Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407.
- [11] Guang-Ming, C.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4217.
- [12] Hothi, H. S.; Makkar, A.; Sharma, J. R.; Manrao, M. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 253.
- [13] Sidhu, A.; Rai, M. *Indian J. Chem.* **2008**, *47B*, 778.
- [14] Sandhar, R. K.; Sharma, J. R.; Manrao, M. R. *Pesti. Res. J.* **2005**, *17*, 9.
- [15] Sandhar, R. K.; Sharma, J. R.; Kaul, V. K.; Manrao, M. R. *Indian J. Microbiol.* **2006**, *46*, 39.
- [16] Kedar, R. M. *Oriental J. Chem.* **2000**, *16*, 235.
- [17] Raut, A. W.; Doshi, A. G.; Raghuwanshi, P. B. *Oriental J. Chem.* **1998**, *14*, 337.
- [18] Deshmukh, A. Y.; Raghuwashi, P. B.; Doshi, A. G. *Oriental J. Chem.* **2002**, *18*, 101.
- [19] Rathi, S. R.; Doshi, A. G. *Oriental J. Chem.* **2006**, *22*, 169.
- [20] Ghanwate, N. A.; Raut, A. T.; Doshi, A. G. *Oriental J. Chem.* **2008**, *24*, 721.
- [21] Sandrinelli, F.; Perrio, S.; Belsin, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8626.
- [22] Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5561.

- [23] Esquivias, J.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7451.
- [24] Portnoy, N. A.; Morrow, C. J.; Chattha, M. S.; Williams, J. C.; Aguiar, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *18*, 1401.
- [25] (a) Patil, B. R.; Bhusare, S. R.; Pawar, R. P.; Vibhute, Y. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7179. (b) Mokle, S. S.; Dawane, B. S.; Lonkar, S. M.; Vibhute, Y. B. *J. Chem. Res.* **2006**, *2*, 101. (c) Vibhute, A. Y.; Mokle, S. S.; Nalwar, Y. S.; Vibhute, Y. B.; Gurav, V. M. *Bull. Cat. Soc. India* **2009**, *8*, 164. (d) Shinde, A. T.; Zangade, S. B.; Chavan, S. B.; Vibhute, A. Y.; Nalwar, Y. S.; Vibhute, Y. B. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 3506. (e) Vibhute, A.; Mokle, S.; Karamunge, K.; Gurav, V.; Vibhute, Y. *Chinese Chem. Lett.* **2010**, *21*, 914. (f) Zangade, S. B.; Mokle, S. S.; Vibhute, A. Y.; Vibhute, Y. B. *Chem. Sci. J.* **2011**, *CSJ-13*, 1.
- [26] Anastas, P.; Williamson, T. *Green Chemistry, Frontiers in Benign Chemical Synthesis and Procedures*, Oxford Science Publications, 1998.

Montagem de uma célula universal para ensaios de permeação em membranas semipermeáveis sólidas em escala laboratorial

Tiago M. B. Teodósio, Thiago de S. Cavallini, Lucas V. Jardim e Grégoire J. F. Demets*

Departamento de Química, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Av. Bandeirantes 3900, Ribeirão Preto SP, CEP 14040-901 Brasil, telefone: (16) 3602 4860 fax (16) 3602 3851.

Received: 11 October 2011; revised: 27 December 2011; accepted: 27 December 2011.
Available online: 19 January 2012.

Abstract: This technical note describes the assembly of a glass-made universal cell that was designed for solid-state membrane permeation or electrodiffusion experiments. It can be used to measure the permeation rates of practically any molecule or ion in solution and even in gas phase through solid membranes. The experiments, driven by concentration gradients or electric fields, may be followed and recorded in real time over long periods of time using serial data acquisition programs. The cell itself allows the utilization of a wide range of different chemical sensors and up to eight of them simultaneously.

Keywords: permeation assays; semipermeable membranes; universal cell

Membranas semipermeáveis encontram uma série de aplicações em processos de filtração, osmose inversa, purificação de gases, células de combustível, para citar somente alguns. Muitas vezes o custo de produção deste tipo de membrana acaba inviabilizando a produção desta ou daquela instalação ou dispositivo, tornando-os pouco competitivos comprovando que muito ainda há de ser feito neste segmento [1-3]. A investigação das propriedades e o desenvolvimento de membranas deste tipo dependem de uma série de características e parâmetros que devem ser avaliados e quantificados como, por exemplo, fatores de discriminação de solutos, coeficientes de difusão, influência da temperatura, dependência da morfologia na permeação, entre outras propriedades, afim de que se possa caracterizar e garantir o bom funcionamento destas membranas nas aplicações que se deseja [4-8]. Nem sempre é simples obter este tipo de informação

*Corresponding author: E-mail: greg@usp.br

quantitativamente por meio de procedimentos padrão de maneira reprodutível e em escala laboratorial. Os equipamentos de teste e validação são geralmente artefatos de engenharia que apresentam dimensões consideráveis.

Nosso laboratório vem desenvolvendo membranas sólidas semipermeáveis de nanofiltração, que permitem a difusão de espécies químicas pequenas retendo as maiores, e nos vimos constantemente defrontados com a dificuldade em obter dados experimentais confiáveis e reprodutíveis envolvendo estes materiais, utilizando aparelhos de medição comuns [9].

Um dos experimentos mais importantes em certos casos consiste em quantificar a difusão natural de diversas espécies químicas através destas membranas, dirigida exclusivamente por gradientes de potencial químico. Esta é uma das formas de calcularmos coeficientes de partição, coeficientes de difusão e outros parâmetros de extrema importância para a caracterização de membranas. Os experimentos consistem simplesmente em separar por estas membranas, dois meios: um hipertônico e outro hipotônico, e observar como evoluem as concentrações de diversos solutos e misturas de solutos nestes meios. Para realizar estas medidas de forma confiável tivemos de elaborar e montar um protótipo de célula de difusão universal, onde diversos tipos de testes e medidas podem ser realizados simultaneamente. Apesar de ser conceitualmente simples este tipo de experimento, existem alguns problemas de ordem prática, que conseguimos contornar e descrevemos a seguir. Existem diversos tipos de células de difusão para líquidos e gases, que trabalham em fluxo lateral ou em fluxo frontal, conhecido como "dead-end". No primeiro caso, as espécies a difundir tangenciam a membrana, enquanto no segundo, estas transitam na perpendicular como ilustra a Figura 1.

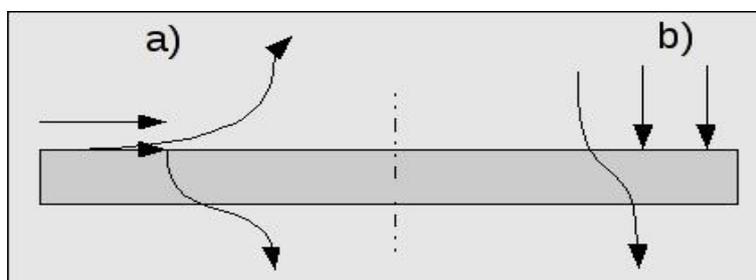


Figura 1. Difusão por membrana em fluxo a) lateral, e b) "dead-end".

Foi demonstrado em diversos estudos que os processos de difusão por fluxo lateral são mais eficientes do que aqueles chamados de "dead end" onde o fluxo de massa é perpendicular à superfície da membrana e limitado em parte por conta do acúmulo de material retido na barreira física [10]. O processo de permeação neste tipo de célula pode ser separado em 5 etapas que são: a difusão de espécies do seio da solução até a interface de alimentação da membrana (face da membrana em contato com o meio hipertônico), a adsorção desta espécie nesta interface, a permeação propriamente dito, a

dessorção da espécie da interface de permeação (face da membrana em contato com o meio hipotônico) e a difusão da espécie até o detector. A fim de eliminar dois destes componentes é interessante que estes meios estejam em constante agitação, para que desta forma eliminemos a primeira e última contribuição às medidas de fluxo de matéria. Via de regra, as etapas de adsorção de dessorção são muito mais rápidas do que a permeação, não constituindo assim uma etapa limitante para o processo como um todo [11].

A célula que apresentamos aqui (Figura 2) é um protótipo universal, já que permite tanto medidas de difusão em fluxo lateral em meio líquido, quanto gasoso a pressão ambiente ou misto (um meio de cada tipo). Além disso, permite experimentos de eletrodifusão, osmometria e ainda que sejam monitoradas as espécies móveis por qualquer tipo de sonda analítica, como por exemplo, eletrodos de pH, de condutivímetros, eletrodos íons-seletivos, amostradores automáticos de cromatografia ou espectrometria de massas, sondas de reflectância difusa de fibras ópticas entre outros. A célula de difusão é composta por dois compartimentos cilíndricos de vidro idênticos ($\varnothing=85$ mm $h=92$ mm), dotados de 4 entradas cada ($3 \times \varnothing=28.h=60$ mm e $1 \times \varnothing=34.h=60$ mm), localizadas em suas partes superiores. Estas entradas são esmerilhadas e são utilizadas pelas sondas de medição, termômetro ou ainda para a adição de algum reagente. Uma das entradas é mais larga para poder comportar eletrodos ou sondas mais largos. Cada semi-célula apresenta uma saída lateral ($\varnothing=21$ mm, $l=50$ mm), por onde se juntam as duas, para formarem o conjunto experimental (Figura 2). Entre as semi-células é imobilizada a membrana em teste ($\varnothing=21$ mm), com a ajuda de um grampo de inox (Figura 2, quadro), que se prende às bordas das saídas (3×3 mm) de cada semi-célula. A superfície vertical das bordas deve ser perfeitamente plana para garantir o encaixe perfeito e sem vazamentos de líquido. As semi-células são colocadas sobre agitadores magnéticos pequenos e idênticos. Duas barras magnéticas idênticas de agitação com revestimento de teflon (20 mm) são utilizadas para agitar ambos os meios da mesma forma. Procuramos sempre manter o sistema em regime laminar utilizando velocidades de rotação de 200 rpm.

Um dos principais ensaios que realizamos nesta célula é o teste de capacidade de diversas membranas de reter ou não diversas espécies iônicas, por exemplo, NaCl, KCl, LiCl e outros para fins de dessalinização. Estes ensaios de difusão natural (ou permeação) são realizados utilizando apenas gradientes de concentração como força motriz e permitem a utilização de um simples condutivímetro para monitoramento em tempo real. É claro que parâmetros como temperatura, viscosidade dos meios e outros também exercem influência e as devidas correções devem ser levadas em consideração ao longo das medidas. Para as medidas em meio aquoso utilizamos então um meio hipotônico, que consiste em preencher uma semi-célula com água deionizada e um meio hipertônico, que contém as espécies de interesse, que devem difundir.

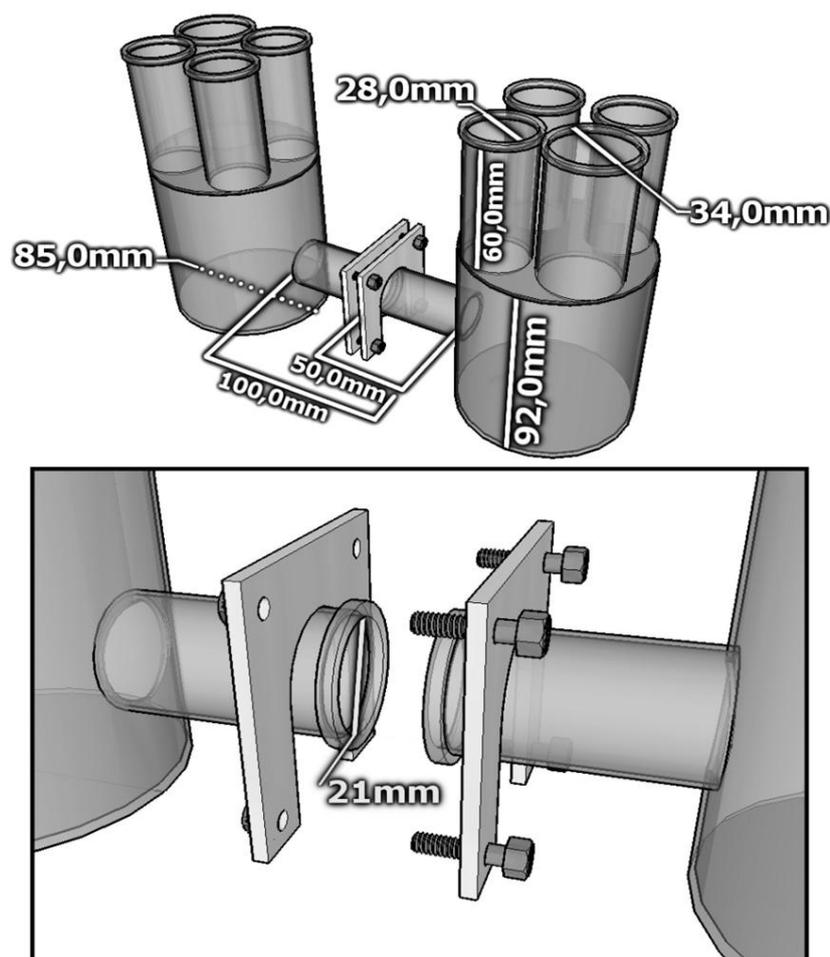


Figura 2. Desenho da célula de difusão com as dimensões. No quadro, detalhe do grampo de inox, que prende as semi-células no ponto de inserção da membrana em teste.

Processos deste tipo, que utilizam apenas gradientes de concentração como força motriz, podem levar vários dias e normalmente o fazem. Nossos experimentos duram tipicamente de 24 a 48 horas, mas isto pode variar dependendo apenas da barreira física em questão. Isto torna a aquisição de dados manual inviável e utilizamos um computador para tal. Alguns condutímetro comerciais costumam utilizar o protocolo RS-232 para se comunicarem com microcomputadores. Desta forma também é possível medir a variação de temperatura, pH ou qualquer outro parâmetro automaticamente. O processamento serial de dados em baixa velocidade é mais que suficiente para a aquisição dos resultados deste tipo de equipamento (os microcomputadores mais novos e potentes não possuem mais conectores seriais padrão DB9, mas só USB que necessitam de um adaptador, que custa menos de 30 reais). Existem diversos programas no mercado para realizar a leitura destes dados, filtrá-los e enviá-los para uma planilha de cálculos qualquer e gerar gráficos em tempo real. São muito úteis para quem não é programador profissional ou versado em programas mais sofisticados como o LabView[®]. São conhecidos como programas de "wedging". Entre vários podemos citar o Winwedge[®], o Windmill[®], o CPS

plus Pro[®] e muitos outros. Dentre eles o segundo, apesar de mais complicado, é gratuito e pode ser utilizado sem custos. Nosso condutivímetro é um Tecnopon mod. mCA 150. A equipe técnica da empresa fez a gentileza de reprogramar o microcontrolador do equipamento, de modo que a função de estabilização da leitura fosse desabilitada. Isto porque, em casos como o nosso, as variações de condutividade são lentas e podem ser interpretadas pelo equipamento como flutuações em torno de um valor que o aparelho acaba fixando. Assim variações inferiores a 10 % do referido valor acabavam sendo descartadas e não eram observadas variações coerentes de condutividade. Outro parâmetro que fora reprogramado, foi a frequência com que o aparelho envia dados para a saída serial, pois o padrão de fábrica é mais ou menos uma medida por segundo. No caso de medidas ao longo de vários dias, a quantidade de dados acaba sendo grande demais para uma planilha de cálculos convencional. Desta forma as medidas foram espaçadas de 10 segundos a 5 minutos, o que reduz enormemente a carga do equipamento.

Para evitar a redundância de dados, é possível também elaborar um pequeno macro na planilha de cálculo, que instrui o computador a gravar um novo dado somente se for diferente em valor numérico do anterior. A Figura 3 apresenta o resultado de um experimento típico de difusão de ácido clorídrico por uma membrana permeável a prótons, realizado nesta célula.

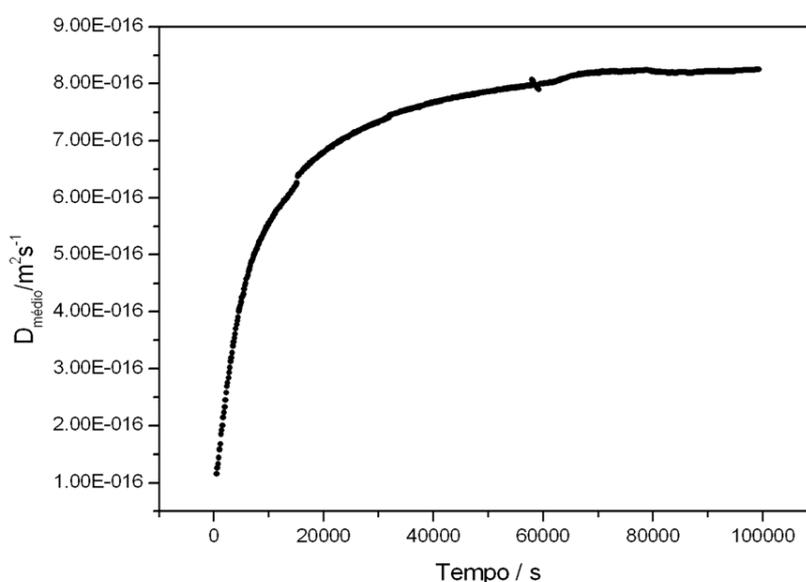


Figura 3. Exemplo de uma curva de aquisição do sistema para a permeação de HCl por uma membrana polimérica de PVC/pg4 ao longo de 28 horas, mostrando o coeficiente de difusão médio aparente em função do tempo.

Para concluir, podemos dizer que com este aparato de medição conseguimos realizar praticamente qualquer tipo de medida de permeação em líquidos de moléculas ou

íons por membranas ou meios heterogêneos e coletar dados em tempo real durante períodos prolongados. Os resultados obtidos com este equipamento são extremamente confiáveis e reprodutíveis, e podem ser obtidos com menos de 500 reais (R\$ 500,00). Em anexo constam os parâmetros do programa de aquisição de dados de condutometria, a título de exemplo.

ANEXO 1: EXEMPLO DE CONFIGURAÇÃO DE PARÂMETROS DE AQUISIÇÃO DO CONDUTIVÍMETRO

Cada aparelho envia os dados de uma maneira particular, e isto consta nos manuais de instruções. As conexões para a porta DB9 também devem constar. No caso específico deste aparelho, o tecnopon mod. mCA150, os dados são enviados em sequências de 3 campos, onde constam: temperatura, valor numérico, escala (mS ou μ S).

O programa de aquisição de dados utilizado aqui é o Winwedge[®], que necessita de um arquivo de configuração para cada aparelho dos quais ele venha a tratar dados. O arquivo de configuração aqui é como se fosse um "driver" que vai instruir o computador sobre como deve ser feita a leitura destes sinais e como enviá-las para uma planilha de cálculos como o Excel[®] ou Open-Office Calc. Estão descritos e explicados a seguir os parâmetros de configuração. Alguns destes parâmetros são fornecidos pelo próprio fabricante do aparelho. Da forma em que está, a rotina registra o horário completo, o valor numérico da leitura, a escala e a temperatura do meio da leitura.

Menu INPUT DATA STRUCTURE

Start Of record event

Any character received # começa a ler qualquer coisa que o aparelho enviar.

End Of record event

Carriage return or CrLf received # o registro termina quando o aparelho mandar qualquer um destes sinais.

Menu OVERALL STRUCTURE OF THE DATA STRUCTURE

Each record contains multiple delimited data fields # diz que cada registro contém mais de um campo.

Delimiter character: 44 , comma # diz que é uma vírgula que separa os campos dentro do registro.

Maximum number of data fields:4 # quantos campos existem em cada registro

Record preamble keystroke: {Hour}{:}{Minute}{:}{Second}{RIGHT} # instrução para que a cada registro na planilha, o programa envie os dados de hora:minuto:segundo e em seguida se desloque o cursor para a direita.

Menu FIELD # especifica-se aqui o que cada um dos campos é, na ordem em que aparecem.

1

Input Filter: none # aceita do jeito que chega

Format: General number # é um número
 Field postamble: {RIGHT} # depois de registrar o valor pular para a direita

2

Input Filter: none # aceita do jeito que chega
 Format: General number # é um número
 Field postamble: {RIGHT} # depois de registrar o valor pular para a direita

3

Input Filter: none # aceita do jeito que chega
 Format: General number # é um número
 Field postamble: {RIGHT} # depois de registrar o valor pular para a direita

4

Input Filter: ignore this field # ignora este campo
 Format: General number # é um número
 Field postamble: {LEFT}{LEFT}{LEFT}{LEFT}{LEFT}{DOWN} # depois de registrar o valor na planilha, volta 5 células e pula para a linha de baixo.

Menu PORT

Settings

Port: COM1 # especifica a porta que o equipamento vai utilizar
 Baud rate: 9600 # a velocidade da transmissão
 Parity: EVEN
 Databits: SEVEN
 Stop Bits: 2
 Flow control: None
 Input Buffer size: 1024
 Output Buffer Size: 512

Menu MODE

Send Keystrokes to

Application Title bar text: CONDUTIMETRIA
 Command Line: excel.exe # vai enviar qualquer registro para esta aplicação.

Referências e Notas

- [1] Gokel, G. W.; Carasel, I. A. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 378.
- [2] Hilal, N.; Al-Zoubi, H.; Darwish, N. A.; Mohammad, A. W.; Abu Arabi, M. *Desalination* **2004**, *170*, 281.
- [3] Laciak, B.V.; Langsam, M. In *Encyclopedia of Separation Science I.II*; Poole, C. F. ; Cooke M.; Adlard E.R., eds; Elsevier Science & Technology, 2000, 1725.
- [4] Zhao, K.; Li, Y. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 2755.
- [5] Armstrong, R. D.; Nikitas, P. *Electrochim. Acta* **1985**, *30*, 1627.
- [6] Armstrong, R. D.; Ashassi-Sorkhabi, H. *Electrochim. Acta* **1987**, *32*, 135.

- [7] Ryba, O.; Petránek, J. J. *Electroanal. Chem.* **1976**, *67*, 321.
- [8] Loftsson, T.; Konrádsdóttir, F.; Másson, M. J. *Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2007**, *57*, 613.
- [9] Correia, H. D.; Demets, G. J-F. *Electrochem. Commun.* **2009**, *11*, 1928.
- [10] Tansel, B.; Sager, J.; Rector, T.; Garland, J.; Strayer, R.F.; Levine L.; Roberts, M.; Hummerick, M.; Bauer, J. *Sep. Purif. Technol.* **2006**, *51*, 40.
- [11] Baker, R. W. In *Membrane Technology and Applications* 2^a ed., Chichester:John Wiley & Sons, 2004, cap.2.