

SÍNTESE DE ORGANOSELENILPROPINIL-2H-CROMENONAS VIA REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CATALISADAS POR SAIS DE COBRE

CAROLINE RUBI CARDOSO^{1,2*}, NATÁLIA EMANUELE BIOLOSOR KUNTZ^{2,3},
MARTHA MARIA IUNGS FABRIN^{2,4}, RICARDO FREDERICO SCHUMACHER^{2,5},
BENHUR GODOI^{2,6}, PATRÍCIA FOLLETO^{2,7}

1 Introdução

Entre os diversos compostos orgânicos importantes para a indústria bioquímica, os heterociclos, caracterizados por um anel com pelo menos dois átomos diferentes, vêm demonstrando grande potencial de pesquisa. Dentro dos heterociclos, destacam-se as cromenonas (heterociclos oxigenados compostos por seis membros e uma carbonila), muito em razão da multiplicidade de propriedades farmacológicas (Heck, 2020; Godoi, 2012). Dentre elas, atividades anticarcinogênicas (Azevedo *et al*, 1996) e antiasmática (Miyatake *et al*, 2007), entre outras propriedades.

Assim como as cromenonas, outro grupo que tem chamado a atenção por sua potencialidade bioquímica são os organocalcogênicos (substâncias orgânicas que contêm átomos de enxofre, selênio e/ou telúrio). Entre eles, os organosselenetos exibem várias aplicações biológicas, principalmente na prevenção de doenças e na participação de processos fisiológicos (Marin, 2009). Apresentam também, propriedades antivirais e anticarcinogênicas (Kanda, 1999), além de possuir ação protetora contra os efeitos do mercúrio (Teodoro, 2006).

Concomitantemente, a utilização de sais de cobre como catalisadores em reações de síntese, mais especificamente de reações de acoplamento, vem sendo amplamente estudada, devido seu fácil acesso e, conseqüentemente, baixo custo, além de sua excelente atividade

¹ Acadêmica de Química Licenciatura, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Cerro Largo*, contato: carol.rubi15@gmail.com.

² Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos - NUSAACOI – UFFS

³ Acadêmica de Engenharia Ambiental e Sanitária, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Cerro Largo*.

⁴ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias sustentáveis – PPGATS – UFFS *campus Cerro Largo*.

⁵ Doutor em Química, Universidade Federal de Santa Maria.

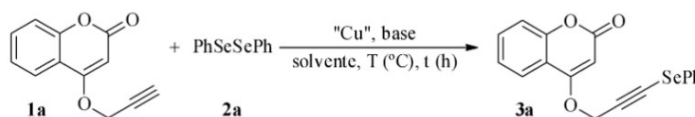
⁶ Doutor em Química, Universidade Federal da Fronteira Sul *campus Cerro Largo*.

⁷ Doutor em Química, Universidade Federal da Fronteira Sul *campus Cerro Largo*, Orientadora.

catalítica e baixa toxicidade, contribuindo com uma metodologia mais sustentável (Gritzenco, 2017).

2 Objetivos

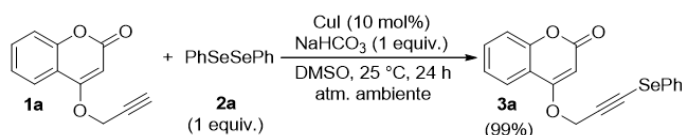
Em razão das diversas aplicações das cromenonas e dos organosselenetos, o objetivo inicial da pesquisa é avançar com a otimização da metodologia de síntese da 4-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **3a**, utilizando a cromenona **1a** e disseleneto de difenila **2a**, via reações de acoplamento, analisando detalhadamente a influência de diversos sais de cobre, bases e outros parâmetros de reação (Esquema 1).



Esquema 1: Síntese da 4-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **3a**.

3 Metodologia

Os estudos iniciais constataram que a melhor condição de reação para obtenção da 4-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **3a** consiste na utilização de CuI (10 mol%) como catalisador, disseleneto de difenila **2a** (1 equiv.), como fonte de grupamento organosselenila, NaHCO₃ como base, empregando o DMSO como solvente da reação, em atmosfera e temperatura ambiente, levando a 99% de rendimento do produto desejado, após um período de 24 h de reação (Cardoso *et al*, 2023) (Esquema 2).



Esquema 2. Melhor condição de reação para a síntese do composto **3a**.

A cromenona **1a** e o disseleneto de difenila **2a** continuaram como substratos padrão, sendo esperada a formação da 4-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **3a** (vide Esquema 2) (Cardoso *et al*, 2023). Os testes experimentais continuaram sendo realizados, observando-se a influência de diferentes tipos de sais de cobre, estequiometria, tipos e quantidade de base, tempo e atmosfera de reação.

O substrato **1a** foi mantido sob agitação magnética constante, na presença do disseleneto de difenila **2a**, do DMSO e da base, até consumo total do material de partida, ou até não haver alteração dos resultados iniciais da cromatografia líquida em camada delgada. Após, foi realizada a extração utilizando solução aquosa de cloreto de amônio saturada e acetato de etila, sendo a fração orgânica seca em sulfato de magnésio anidro. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando uma mistura de solventes, diclorometano, acetato de etila e hexano na proporção 1:2:7. As reações foram acompanhadas por cromatografia líquida em camada delgada e os rendimentos coletados por gravimetria (Cardoso *et al*, 2023).

4 Resultados e Discussão

Os testes continuaram seguindo o protocolo descrito, alterando um dos parâmetros de cada vez. Inicialmente, foi estudada a estequiometria da base, a partir do NaHCO_3 , utilizando 0,1 equivalente (80%) e 0,5 equivalente (92%). Ambos os testes apresentaram altos rendimentos, porém manteve-se a quantia de 1 equivalente, que apresentou melhor resultado (99%).

Em seguida, foram realizados testes com diferentes tipos de bases. Todas apresentaram rendimentos de médio a altos, obtendo-se os maiores rendimentos com o K_2CO_3 e o Na_2CO_3 , 97% e 92%, respectivamente. O Li_2CO_3 (60,5%) e o KOH (84,5%) apresentaram os resultados mais baixos, porém, ainda apresentaram rendimentos satisfatórios. Em razão do custo e da disponibilidade, optou-se por continuar utilizando o NaHCO_3 como base da reação.

Os diferentes sais de cobre levaram a resultados variados. Os óxidos de cobre, CuO , CuO_{nano} e Cu_2O , geraram rendimentos mais baixos, 17%, 43% e 31,5%, respectivamente. Já os haletos de cobre atingiram os melhores resultados, CuBr (54%), CuBr_2 (93%) e CuCl (90%). Também foi testado uma mistura de catalisadores, CuI (5 mol%) e CuBr (5 mol%), porém o rendimento obtido foi de 55%. Dessa maneira, em razão do custo, do rendimento e da disponibilidade, optou-se por manter o CuI como catalisador.

Também foram realizados testes observando o tempo da reação, a partir do consumo total do material de partida, constatando-se, então, 22h de reação, e da utilização de atmosfera de argônio, obtendo-se 83% e 43% de rendimento, respectivamente.

A partir da avaliação dos dados coletados, constatou-se que não houve alteração do

protocolo de síntese, mantendo-se as condições para a produção da 4-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **3a**. Dessa maneira, a melhor condição para a síntese do substrato **3a** constitui-se da utilização de 1 equivalente do disseleneto de difenila **2a**, CuI (10 mol%) como catalisador, NaHCO₃ (1 equiv.) como base, DMSO como solvente de reação, em temperatura e atmosfera ambiente, durante 24h, atingindo o rendimento de 99% (Esquema 2).

5 Conclusão

Assim, tendo em vista os objetivos apontados, é possível constatar que a otimização da metodologia sintética para a obtenção de 4-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **3a** foi um sucesso, apresentando altos rendimentos.

Após a realização de testes com diferentes parâmetros, foi possível constatar que a melhor condição para a síntese de 4-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)-2*H*-cromen-2-ona **3a** constitui-se da utilização de 1 equivalente do disseleneto de difenila **2a**, CuI (10 mol%) como catalisador, NaHCO₃ (1 equiv.) como base, DMSO como solvente de reação, em temperatura e atmosfera ambiente, durante 24h, atingindo o rendimento de 99%. A metodologia desenvolvida vai ao encontro de princípios da sustentabilidade em química, pois emprega quantidades catalíticas de um metal barato e de baixa toxicidade, procedendo a temperatura e atmosfera ambientes.

A pesquisa continuará voltada à síntese de derivados de cromenonas contendo grupamentos de organocalcogênicos, com diferentes materiais de partidas de disselenetos de diorganoíla, utilizando a metodologia desenvolvida durante a pesquisa, de modo a buscar a validação do protocolo construído.

6 Referências Bibliográficas

AZEVEDO, W. F. J.; DIECKMANN, H. J. M.; GAHMEN, U. S.; WORLAND, P. J.; SAUSVILLE, E.; KIM, S. Structural basis for specificity and potency of a flavonoid inhibitor of human CDK2, a cell cycle kinase. **Proceedings of the National Academy of Science**, v. 93, p. 2735-2740, 1996.

CARDOSO, C. R.; KUNTZ, N. E. B.; FABRIN, M. M. I.; SCHUMACHER, R. F.; GODOI, B. SÍNTESE DE SELENILPROPINIL-2*H*-CROMENONAS CATALISADA POR SAIS DECOBRE. In: JORNADA DA INICIAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA, 13., 2023, Cerro Largo. **Anais [...]**. Chapecó: UFFS, 2023. p. 1-5. Disponível em:

<https://portaleventos.uffs.edu.br/index.php/JORNADA/article/view/18511/12555>. Acesso em: 12 ago. 2024.

GODOI, Benhur. **Síntese Regiosseletiva de Cromenos e Cromenonas Derivados de Organocalcogênio via Reações de Ciclização Intramolecular**. 2012. 221 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2012.

GRITZENCO, Fabiane. **Síntese de benzamidas organocalcogeno-propargílicas mediada por sais de cobre**. 2017. 30 f. TCC (Graduação) - Curso de Química-Licenciatura, Universidade Federal da Fronteira Sul, Cerro Largo, 2017.

HECK, Ritiele. **Síntese de cromenonas via reações de ciclização intramolecular de alquilarilcetonas mediada por tiol**. 2020. 75 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis, Universidade Federal da Fronteira Sul, Cerro Largo, 2020.

KANDA, T; Engman, Lars; COTGREAVE, Ian A.; POWIS, Garth. Novel water-soluble diorganyl tellurides with thiol peroxidase and antioxidant activity. **The Journal of Organic Chemistry**, v.64, p. 8161-8169, 1999.

MARIN, Graciane. **Síntese de Selenol-E Tiol Ésteres a partir de cloretos de ácidos e dicalcogenetos orgânicos mediados por índio metálico**. 2009. 144 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2009.

MIYATAKE, A.; FUJITA, M.; NAGASAKA, Y.; FUJITA, K.; TAMARI, M.; WATANABE, D.; NAKANO, N.; HIDARI, K. I. P. J.; SUZUKI, Y. The New Role of Disodium Cromoglycate in the Treatment of Adults with Bronchial Asthma. **Allergology International**, v. 56, p. 231-239, 2007.

TEODORO, Danielle Matos Diniz. **Avaliação dos teores de mercúrio e selênio em pescados da região amazônica**. 2006. 66 f. Curso de Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Universidade Federal do Pará, Belém, 2006.

7 Palavras-chave: Cromenonas; Organocalcogênios; Cobre; Catálise

8 N° de Registro no sistema Prisma: PES-2023-0345

9 Financiamento

Bolsa PROBIC FAPERGS; (CNPq: 305113/2022-4; 404471/2023-4).