



SÍNTESE DE BENZAMIDAS ORGANOCALCOGENO-PROPARGÍLICAS CATALISADA POR SAIS DE COBRE

THIAGO DOS ANJOS RIBEIRO ^{1,2*}, RITIELE HECK ^{2,3}, MAIRA REGINA GIEHL ⁴,
MARCELO WENDT ^{1,2}, BENHUR DE GODOI ^{2,5}

1 Introdução/Justificativa

Devido as dificuldades na preparação dos materiais de partida e alto custo para aquisição dos reagentes necessários para a síntese de benzamidas organocalcogeno-propargílicas, optou-se pela síntese 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona catalisada por base, tendo como o enfoque os estudos com compostos orgânicos heterocíclicos, compostos estes que são estruturas cíclicas contendo um ou mais átomos diferentes de carbono, sendo que os mais comuns na composição dos anéis são os pnictogênios e os calcogênios, pois têm a possibilidade de realizar duas ou mais ligações (IUPAC, 2006).

Dentre os heterociclos oxigenados, destacam-se os derivados de cromenonas ou flavonas **1** (Figura 1), os quais contêm um oxigênio e um grupo carbonila presentes no núcleo heterocíclico. Um de seus derivados mais conhecidos é a Tangeritina **2** (Figura 1), presente na casca da mexerica e outras frutas cítricas, sendo responsável pela estruturação da fruta e proteção contra agentes patogênicos (Uckoo et al. 2011). Outro exemplo é a Apigenina **3** (Figura 3), um agrupamento não glicídico, em vegetais e frutas podem funcionar como proteção para possíveis doenças (Ferreira et al. 2006).

Figura 1. Representações de derivados de flavonas

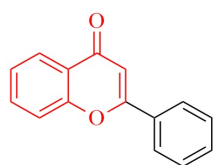
1 Graduação em Química licenciatura, UFFS, *campus* Cerro Largo, contato: thiagodoss_anjos@live.com

2 Grupo de Pesquisa: Núcleo de Síntese, Aplicação de Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos - NUSAACOI - UFFS.

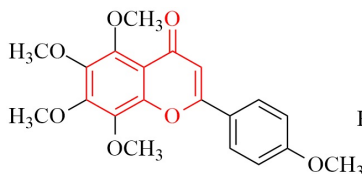
3 Graduada em Farmácia, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul.

4 Acadêmica em Química licenciatura, UFFS, *campus* Cerro Largo

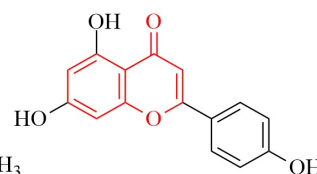
5 Doutor em Química Orgânica, Universidade Federal de Santa Maria, **Orientador.**



Flavona (3)



Tangeritina (4)



Apigenina (5)

Fonte: Elaborado pelo autor.

2 Objetivos

O objetivo deste trabalho é desenvolver uma metodologia sintética alternativa para a preparação da 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona **5** via reação de ciclização intramolecular da 1-(2-metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona **4**, utilizando quantidades catalíticas de base, em presença de um tiol.

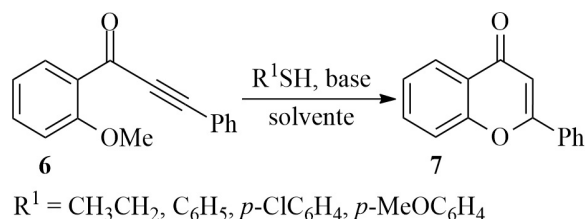
3 Material e Métodos/Metodologia

Síntese da 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona **5:** Em um tubo de ensaio de sistema fechado e atmosfera ambiente, contendo base (5 mol%), adicionou-se o material de partida **4** (0,25 mmol) diluído em metade do volume do solvente da reação (0,5 mL), após adicionou-se o derivado de tiol diluído em outra metade do solvente da reação (0,5 mL). Manteve-se a mistura sob agitação magnética em temperatura de refluxo do solvente por um período de 30 minutos. Então após a passagem do tempo e o resfriamento do sistema, foi aberto o tubo de ensaio e adicionou-se 25 mL da solução aquosa saturada de cloreto de amônio, lentamente. Após realizou-se a extração com acetato de etila (3 x 50 mL). Os traços de água foram removidos com sulfato de magnésio anidro, a mistura orgânica foi concentrada através da remoção do solvente em rota-evaporador. Por fim realizou-se a purificação do produto através da cromatografia líquida clássica (coluna), sua identificação por análise foi realizada na Cromatografia Gasosa acoplada com Espectrômetro de Massas (CG-EM) e em espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H) e Carbono (RMN ¹³C).

4 Resultados e Discussão

Buscando estudar esta metodologia para promover a síntese da 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona **5**, desenvolveu-se uma tabela de otimização através de diversos parâmetros de reação analisados, como a quantidade e a espécie de tiol, natureza do solvente, atmosfera e temperatura, bem como a quantidade e o tipo de base. Como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Estudos de otimização para a síntese da 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona **5**.



#	R ¹ SH (equiv.)	Base (mol%)	Solvente (1 mL)	Temp. (°C)	Rendimento (%)
1	PhSH (1,0)	K ₂ CO ₃ (5)	NMP	202	86 ^a
2	PhSH (1,0)	K ₂ CO ₃ (5)	NMP	t.a.	- ^a
3	PhSH (1,0)	K ₂ CO ₃ (5)	NMP	100	- ^a
4	PhSH (1,0)	K ₂ CO ₃ (5)	NMP	150	- ^a
5	PhSH (1,0)	K ₂ CO ₃ (5)	NMP	202	90
6	-	K ₂ CO ₃ (5)	NMP	202	- ^b
7	PhSH (1,0)	-	NMP	202	- ^b
8	PhSH (1,0)	K ₂ CO ₃ (5)	DMSO	189	83
9	PhSH (1,0)	K ₂ CO ₃ (5)	DMF	153	47
10	PhSH (1,0)	K ₂ CO ₃ (5)	EtOH	79	- ^b
11	PhSH (1,0)	K ₂ CO ₃ (5)	MeCN	82	- ^b
12	PhSH (1,0)	K ₂ CO ₃ (5)	Glicerol	202	^c
13	PhSH (19,6)	K ₂ CO ₃ (5)	-	169	- ^b
14	PhSH (1,0)	NaOH (5)	NMP	202	95
15	PhSH (1,0)	NaHCO ₃ (5)	NMP	202	39
16	PhSH (1,0)	Li ₂ CO ₃ (5)	NMP	202	44
17	PhSH (1,0)	KOH (5)	NMP	202	68
18	PhSH (0,6)	NaOH (5)	NMP	202	27
19	PhSH (1,8)	NaOH (5)	NMP	202	81
20	EtSH (1,0)	NaOH (5)	NMP	202	38
21	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ SH (1,0)	NaOH (5)	NMP	202	73
22	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄ SH (1,0)	NaOH (5)	NMP	202	16
23	PhSH (1,0)	NaOH (5)	NMP	202	40 ^d
24	PhSH (1,0)	NaOH (5)	NMP	202	46 ^e
25	PhSH (1,0)	NaOH (5)	NMP	202	70 ^f

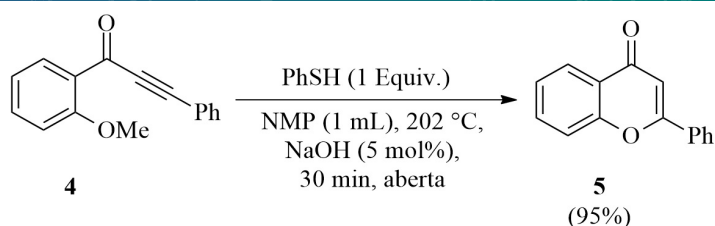
(^a). Reação realizada sob atmosfera de argônio. (^b). Reação identificada com 100% do MP, não formou o produto. (^c). Apenas traços do produto detectados no CG-EM. (^d). Utilização de 0,5 mL de solvente.

(^e). A reação foi interrompida em após 10 min. (^f). A reação foi interrompida em após 20 min.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Após uma análise dos resultados demonstrados na Tabela 1, constatou-se que a condição ideal de reação para promover a ciclização da propinona **4**, consiste na utilização de benzenotiol (1 equiv.), NaOH (5 mol%) em NMP (1 mL), à temperatura de refluxo em atmosfera ambiente, levando a obtenção da 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona **5** em 95% de rendimento, após 30 min de reação, como mostra a figura 2, .

Figura 2. Melhor condição reacional de síntese da cromenona **5**



Fonte: Elaborado pelo autor

A melhor condição obtida entra em concordância ao mecanismo reacional de demetilação seguida de ciclização intramolecular pois facilita a mobilidade do nucleófilo ao utilizar solventes polares apróticos, como por exemplo o DMSO, NMP e DMF. Além disso, a utilização de benzenotiol para a formação de um nucleófilo mostrou-se eficaz devido a sua capacidade de estabilizar carga negativa por efeito mesomérico.

Vale lembrar que a metodologia desenvolvida é livre de metais de transição, os quais podem ser tóxicos e nocivos ao ambiente, também não foi necessária a utilização de atmosfera inerte, o que torna a metodologia mais interessante quanto a praticidade e menor custo. Outro fator que agrega vantagens a esta metodologia é o curto tempo de reação (30 min), reduzindo os gastos com energia.

5 Conclusão

Foi possível desenvolver uma metodologia alternativa para a síntese do composto **5** via reação de ciclização intramolecular catalisada por NaOH (5 mol%), obtendo 95% de rendimento.

Referências

- IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. 2006. ISBN 0-9678550-9-8.
- FERREIRA, C. V. et al. **Natural compounds as a source of protein tyrosine phosphatase inhibitors: Application to the rational design of small-molecule derivatives.** *Biochimie*, v. 88, n. 12, p.1859-1873, dez. 2006.
- UCKOO, Ram M. et al. **Rapid separation method of polymethoxyflavones from citrus using flash chromatography.** *Separation and Purification Technology*, [s.l.], v. 81, n. 2, p.151-158, set. 2011.

Palavras-chave: Síntese Orgânica; Catálise; Cromenona; Ciclização; Tiol.

Financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (PROBIC/UFFS/2018)