

SÍNTESE DE SELENILPROPINIL-2H-CROMENONAS CATALISADA POR SAIS DE COBRE

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

1 Introdução

Entre os variados e importantes compostos orgânicos, naturais e sintéticos, estão os organocalcogênios, os quais começaram a chamar a atenção em razão de suas aplicações biológicas e sintéticas (Marin, 2009). Essas substâncias são caracterizadas pela presença de elementos do grupo calcogênio, em especial, enxofre, selênio e telúrio, em sua composição estrutural.

Durante muitos anos, o selênio foi considerado tóxico, todavia, pesquisas comprovaram a importância do selênio para o funcionamento adequado do corpo humano, sendo hoje considerado um elemento essencial (Facchinetti *et al*, 2021). Nesse sentido, estudos têm demonstrado a importância dos organosselenetos, em razão das suas propriedades farmacológicas, além de auxiliar na prevenção de doenças e participar de processos fisiológicos (Marin, 2009).

Outro importante grupo de compostos orgânicos são as cromenonas, também conhecidas como flavonas. São heterociclos oxigenados compostos por seis membros, além de uma carbonila, podendo ser encontrados em diversas plantas, além de sintetizados em laboratório (Godoi, 2012). Derivados de cromenonas possuem diversas propriedades

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*.

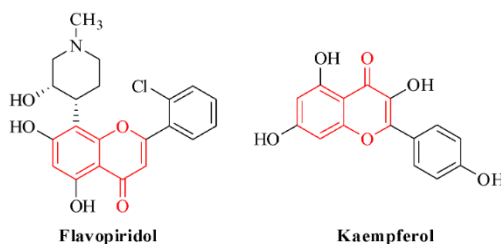
⁴ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias sustentáveis – PPGATS – UFFS *campus Cerro Largo*.

⁵ Doutor em Química, Universidade Federal de Santa Maria.

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

interessantes, como é o caso do flavopiridol (Figura 1), um agente sintético anticâncer, e o Kaempferol (Figura 1), antioxidante de ocorrência natural (Losiewicz *et al*, 1994; Filgueira de Azevedo *et al*, 1996; Gabrielska *et al*, 2005; Halliwell *et al*, 1995 *apud* Godoi, 2012).

Figura 1: Exemplos de cromenonas naturais e sintéticas

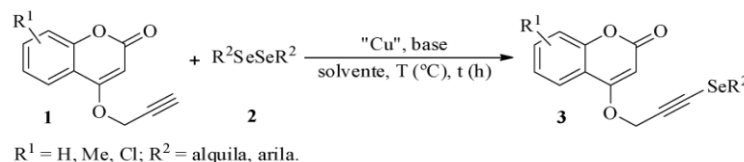


Fonte: elaborado pelo autor.

Em razão da multiplicidade de propriedades farmacológicas de ambos os grupos, existe um grande interesse na construção de protocolos de síntese de diferentes flavonoides contendo um grupamento organocalcogênio. Dessa maneira, o presente trabalho descreve a investigação de um protocolo de síntese orgânica dessas substâncias.

2 Objetivos

Tendo em vista a notável importância tanto das cromenonas como dos organocalcogênios, principalmente como agentes farmacológicos, a pesquisa tem como objetivo desenvolver uma metodologia eficiente para a síntese de organoselenilpropinil-2*H*-cromenonas **3**, utilizando as cromenonas **1** e diferentes disselenetos de diorganoíla **2**, via reações de acoplamento catalisadas por sais de cobre (Esquema 1).



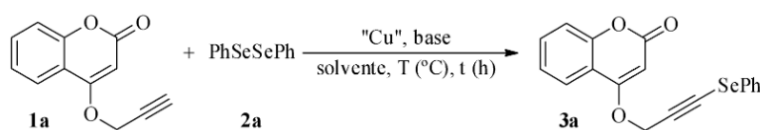
Esquema 1: Síntese de organoselenilpropinil-2*H*-cromenonas.

3 Metodologia

Para definir a condição de síntese mais adequada para a obtenção das organoselenilpropinil-2*H*-cromenonas planejou-se uma série de testes experimentais para a avaliação de vários parâmetros de reação como estequiometria dos reagentes, solventes,

bases, temperatura e tempo. Para isso, a cromenona **1a** e o disseleneto de difenila **2a** foram escolhidos como substratos padrão, sendo esperada a formação da 4-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)-2H-cromen-2-ona **3a** (Esquema 2).

O substrato **1a** foi mantido sob agitação magnética constante, na presença do disseleneto de difenila **2a**, do solvente e da base, por um período de 24 h. Após esse período, a reação foi interrompida pela adição de solução aquosa de cloreto de amônio saturada. Essa mistura foi tratada com acetato de etila (3 x 10 mL), as frações orgânicas foram unidas e os resíduos de água foram removidos com sulfato de magnésio anidro. A solução foi filtrada e o solvente evaporado com o auxílio de um evaporador rotativo. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica gel, empregando uma mistura de solventes, diclorometano, acetato de etila e hexano (1:2:7). As reações foram acompanhadas por cromatografia líquida em camada delgada.



Esquema 2. Estudo dos parâmetros de reação para a síntese do composto **3a**.

4 Resultados e Discussão

Na primeira reação foi utilizado 0,25 mmol da cromenona **1a** e 0,5 equivalente de disseleneto difenila **2a**, o CuI (10 mol%) foi utilizado como catalisador, DMSO como solvente, 1 equivalente de NaHCO_3 como base, à temperatura e atmosfera ambiente, por um período de 24 horas, sendo obtido o composto desejado em 64% de rendimento.

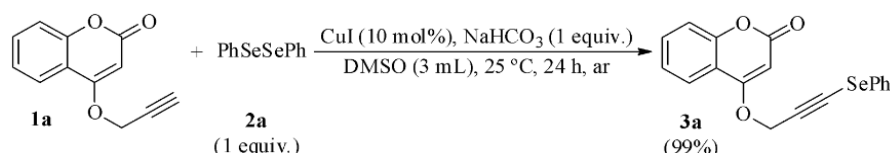
Em seguida foram testadas as quantidades de iodeto de cobre. Este metal de transição é muito utilizado em síntese orgânica para a ativação de alcinos terminais, principalmente em razão da ativação da ligação C-H, além do baixo custo e toxicidade, e alta eficiência catalítica (Balbom *et al*, 2019). Verificou-se que ao se empregar quantidades inferiores e superiores a 10 mol% do CuI, a reação sofreu uma leve queda de rendimento para o produto desejado.

O próximo parâmetro analisado foi a quantidade de disseleneto de difenila **2a**, foram feitas reações com 0,75 e 1 equivalente, sendo que ambas apresentaram ótimos resultados, fornecendo o produto em rendimentos de 90% e 99%, respectivamente. Observou-se o consumo total da cromenona **1a** em ambos experimentos. Cabe ressaltar que mesmo quando

utilizado apenas 0,5 equiv. do disseleneto **2a** obteve-se um rendimento superior a 50%, indicando que ocorreu a quebra do disseleneto em duas porções de *PhSe* e que ambas foram consumidas para a formação do produto, no entanto, em razão do rendimento quantitativo, optou-se por continuar utilizando 1 equivalente.

Posteriormente foram experimentados diferentes tipos de solventes, porém apenas o DMF levou a um rendimento razoável de 55%, os outros solventes, como o THF, dioxano, tolueno, diclorometano e EtOH absoluto demonstraram pouca eficiência, levando a rendimentos inferiores ou iguais a 10%. A alta compatibilidade do DMSO como esse sistema catalítico pode estar relacionada a alta solubilidade do sal de cobre nesse solvente, além das suas propriedades coordenativas e oxidativas (Balbom *et al*, 2019).

Assim, de acordo com os experimentos realizados até o momento verificou-se 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, 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 (Esquema 3).



Esquema 3. Melhor condição para a reação de acoplamento entre **1a** e **2a**.

Apesar do excelente resultado alcançado, alguns parâmetros reacionais ainda precisam ser estudados, como a quantidade ideal e o tipo de base a ser empregada, a influência de diferentes sais de cobre e o tempo ideal de reação.

5 Conclusão

Tendo em vista os objetivos propostos, o desenvolvimento das pesquisas realizadas mostra o sucesso na construção de um protocolo de síntese para a obtenção de organosselenilpropinil-2*H*-cromenonas. Após a realização de experimentos com diferentes parâmetros de reação, constatou-se 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, 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.

Apesar dos ótimos resultados obtidos até agora, a pesquisa continuará acontecendo, de modo a experimentar parâmetros ainda não testados como base, temperatura, tempo e atmosfera de reação, visando melhorar ainda mais a metodologia do ponto de vista econômico e ambiental.

Referências Bibliográficas

- BALBOM, É. B.; GRITZENCO, F.; SPERANÇA, A.; GODOI, M.; ALVES, D.; BARCELLOS, T.; GODOI, B. Copper-catalyzed Csp-chalcogen bond formation: versatile approach to n-(3-(organochalcogenyl)prop-2-yn-1-yl)amides. **Tetrahedron**, v. 75, p. 4017-4023, 2019.
- FACCHINETTI, Victor *et al.* Selênio, um elemento essencial à vida humana. **Revista Colombiana de Ciências Químico-Farmacêuticas**, Bogotá, v. 51, n. 2, p. 589-624, out. 2021.
- 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.
- 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.
- Palavras-chave:** Cromenonas; Organocalcogênios; Síntese orgânica; Cobre; Reação de acoplamento
- Nº de Registro no sistema Prisma:** PES 2022 - 0268
- Financiamento:** UFFS