

SÍNTESE DE 6,8-BIS(ARILSELANIL)CRISINAS PROMOVIDAS POR ULTRASSOM

NATHALIA BATISTA PADILHA¹; SERGIO FERRAZ FONSECA²; JULIANO ALEX ROEHR³; EDER JOÃO LENARDÃO⁴

¹ Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – nathaliabpadilha@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – tec.sergio_fonseca@yahoo.com.br

³ Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – julianoroehrs@gmail.com

⁴ Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – lenardao@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A crisina é um flavonóide encontrado em diversas frutas e hortaliças e, assim como os demais compostos de sua classe, apresenta inúmeras atividades biológicas e efeitos farmacológicos, como por exemplo, antioxidante, anti-inflamatório e anti-hipertensivo e, recentemente, muitos grupos de pesquisa têm estudado as propriedades anticancerígenas deste composto.¹

Visando o desenvolvimento de novas metodologias e estratégicas sintéticas, o número de trabalhos envolvendo a síntese e modificação de compostos de ocorrência natural tem crescido nos últimos anos.²

Neste contexto, um tipo de modificação química realizada em produtos de origem natural é a inserção de diferentes grupamentos químicos e, um grupo que vem ganhando notoriedade, é o dos compostos organocalcogênios, os quais se destacam por potencializar atividades biológicas.³ Compostos que contêm em sua estrutura átomos de selênio, enxofre e telúrio vêm se consolidando como ferramentas sintéticas versáteis para a preparação de moléculas bioativas.^{4,5}

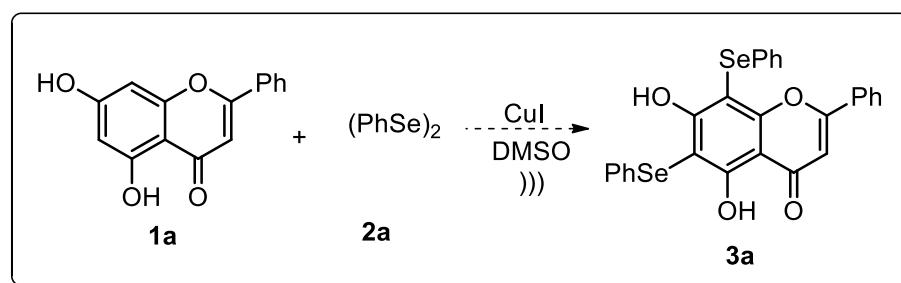
Assim, dentre as várias aplicações que os organocalcogênios apresentam, destacam-se as propriedades farmacológicas que alguns compostos de selênio e telúrio apresentam como mimetizadores da enzima glutationa peroxidase, a qual é inibidora da tiorredoxina redutase, além de atuar como potentes anti-oxidantes.⁶

Outro fator que vem ganhando destaque em síntese orgânica é a utilização de fontes de energia alternativa, como por exemplo a irradiação de ultrassom (US) que possui uma maior eficiência energética sendo menos agressiva ao ambiente. Deste modo, a utilização de US em sínteses orgânicas vai ao encontro a Química Verde, uma filosofia que tem como intuito reduzir os impactos da atividade química no meio ambiente.⁷

2. METODOLOGIA

As reações foram realizadas em um tubo de ensaio, onde adicionou-se primeiramente a crisina (**1**), o disseleneto de difenila (**2a**), o DMSO como solvente e por fim o iodeto de cobre (CuI) como catalisador (Esquema 1). O sistema reacional foi submetido à irradiação de ultrassom. O monitoramento da reação foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD) acompanhando-se o consumo dos materiais de partida. Após o término da reação, o meio reacional foi extraído utilizando acetato de etila e uma solução saturada de cloreto de amônio. Posteriormente, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada em rota-evaporador. O produto foi purificado por coluna cromatográfica e identificado por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de

carbono-13 (RMN ^1H e ^{13}C). O aparelho de ultrassom utilizado neste trabalho possui potência de 130 W e frequência de 20 KHz e foi utilizado 60% de amplitude.

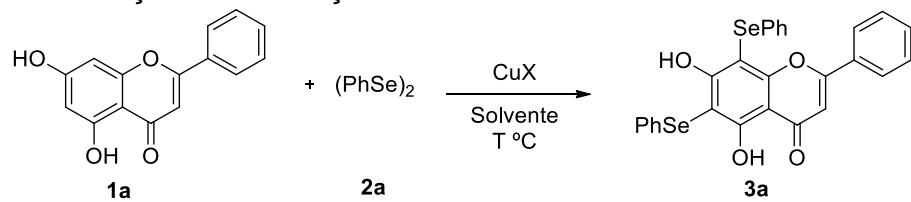


Esquema 1

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Visando encontrar a melhor condição reacional para a síntese de 6,8-bis(fenilselenil)crisinas, inicialmente foram utilizados a crisina **1a** (0,5 mmol), disseleneto de difenila **2a** (0,75 mmol), Cul (30 mol%) e DMSO (2 mL) como solvente a 120 °C em um sistema convencional (agitação e banho de óleo) durante 24 h (Tabela 1, linha 1). Após este tempo, o produto **3a** foi obtido com 76% de rendimento.

Tabela 1: Otimização das condições reacionais



#	2a (mmol)	CuX	Solvente	T (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	0,75	CuI (30 mol%)	DMSO	120	24	76
2	0,75	CuI (20 mol%)	DMSO	120	24	77
3	0,75	CuI (10 mol%)	DMSO	120	24	82
4	0,75	CuI (5 mol%)	DMSO	120	24	87
5	0,75	CuI (3 mol%)	DMSO	120	24	78
6	0,75	CuI (1 mol%)	DMSO	120	24	62
7	0,75	-	DMSO	120	24	n. r.
8	0,5	CuI (5 mol%)	DMSO	120	24	56
9	0,6	CuI (5 mol%)	DMSO	120	24	79
10	1,0	CuI (5 mol%)	DMSO	120	24	93
11	1,0	CuI (5 mol%)	DMF	120	24	20
12	1,0	CuI (5 mol%)	Dioxano	101	24	n. r.
13	1,0	CuI (5 mol%)	Tolueno	110	24	n. r.
14	1,0	CuI (5 mol%)	Acetonitrila	82	24	n. r.
15	1,0	CuONPs (5 mol%)	DMSO	120	24	40
16	1,0	CuCl (5 mol%)	DMSO	120	24	20
17	1,0	CuBr (5 mol%)	DMSO	120	24	74
18	1,0	Cu(OAc) ₂ (5 mol%)	DMSO	120	24	7
19	1,0	CuI (5 mol%)	DMSO	100	24	52
20	1,0	CuI (5 mol%)	DMSO	80	24	18
21 ^a	1,0	CuI (5 mol%)	DMSO	120	3	92 ^a
22 ^a	0,75	CuI (5 mol%)	DMSO	120	3	89 ^a
23 ^b	0,75	CuI (5 mol%)	DMSO	120	2,5	80 ^b

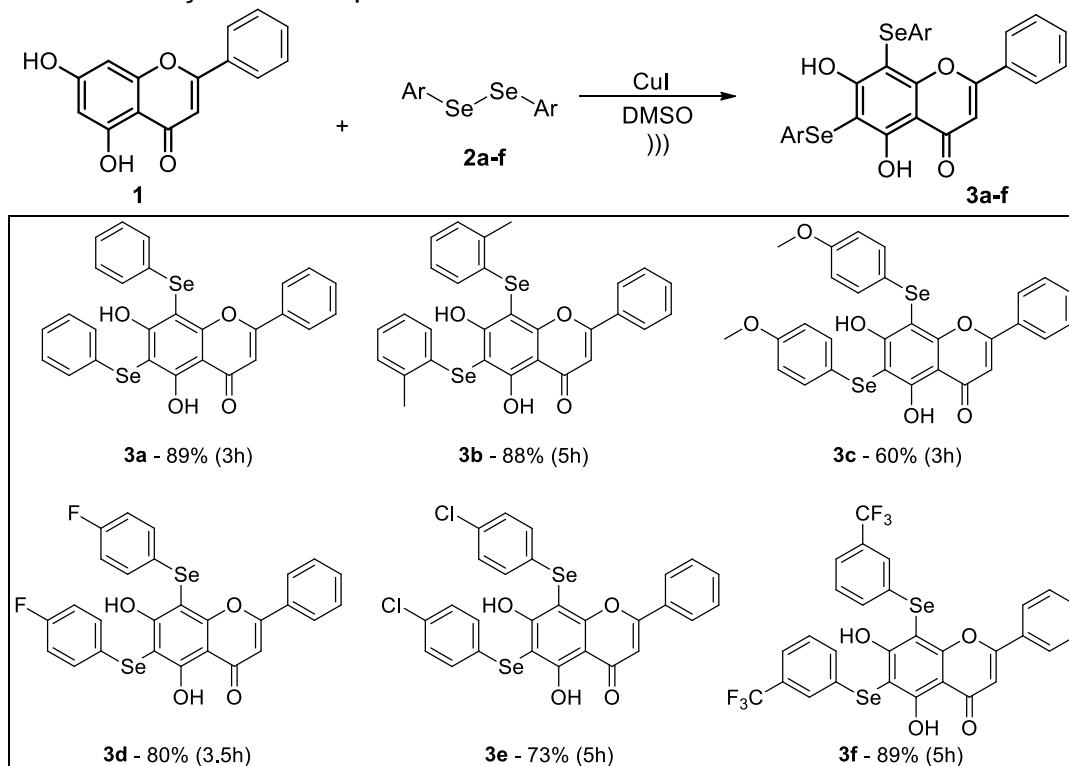
^a Reações utilizando ultrassom ^b Reações utilizando micro-ondas.

Decidiu-se variar a quantidade de catalisador necessário para a reação, utilizando-se 20, 10, 5, 3 e 1 mol%, onde foram obtidos 77, 82, 87, 78 e 62% de rendimento respectivamente (Tabela 1, linhas 2-6). Já na reação sem a presença do catalisador não houve a formação do produto (Tabela 1, linha 7). Assim, foi possível observar a necessidade da utilização de catalisador na reação. Após determinar a quantidade ideal de Cul (5mol%), outros fatores como a quantidade de **2a** em relação à crisina **1** e a utilização de diferentes solventes, sendo estes, DMF, dioxano, tolueno e acetonitrila foram estudados. Observou-se que DMF levou à formação do produto com apenas 20% de rendimento, enquanto que os outros solventes foram inadequados (Tabela 1, entradas 11-14), definindo-se assim, o DMSO como melhor solvente para a reação.

Outras espécies de catalisador de cobre também foram testadas, sendo elas CuONPs, CuCl, CuBr e Cu(OAc)₂ (Tabela 1, linhas 15-18). Porém, como é possível observar, os resultados foram inferiores ao obtido com Cul, sendo este definido como o catalisador ideal para esta reação. Ao variar a temperatura da reação utilizando 100 e 80 °C, houve um decréscimo no rendimento, sendo estes de 52 e 18% respectivamente após 24h de reação (Tabela 1, linhas 19 e 20), o que demonstra a importância da temperatura na mesma. Definidas as melhores condições reacionais utilizando aquecimento convencional (Tabela 1, linha 4), decidiu-se utilizar fontes de energia alternativas, como irradiação de ultrassom e microondas, com o objetivo de diminuir o tempo reacional. O produto desejado foi obtido em 3 e 2,5 h de reação e com 89% (US) e 80% (MO) de rendimento respectivamente (Tabela 1, linhas 21-23). Definiu-se que a irradiação de ultrassom foi a fonte de energia alternativa mais eficiente nesta síntese. (Tabela 1, linha 22).

A fim de variar o escopo reacional foi realizada a expansão da metodologia utilizando-se diferentes disselenetos de diarila contendo grupos doadores e retiradores de elétrons (Tabela 2).

Tabela 2: Variação do escopo reacional



4. CONCLUSÕES

Ao término do trabalho, foi possível realizar a síntese de seis compostos inéditos, de forma eficaz, através do uso de irradiação de ultrassom e Cul como catalisador, destacando-se que a metodologia contempla alguns princípios da química verde. Vale ressaltar que estes compostos foram avaliados quanto as suas atividades antioxidantes *in vitro*, apresentando resultados promissores, com perspectivas de avaliar-los em testes *in vivo*.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHAKRABORTY, S.; BASU, S.; LAHIRI, A.; BASAK, S. Inclusion of chrysin in β -cyclodextrin nanocavity and its effect on antioxidant potential of chrysin: A spectroscopic and molecular modeling approach, *J.mol.struct.* **2010**, 977, 188.
2. DAVIES, H. M. L. Synthetic lessons from nature, *Nature*, **2009**, 459, 787.
3. VICTORIA, F. N.; RADATZ, C. S.; SACHINI, M.; JACOB, R. G.; ALVES, D.; SAVEGNAGO, L.; PERIN, G.; MOTTA, A. S.; SILVA, W. P.; LENARDÃO, E. Further analysis of the antimicrobial activity of α -phenylseleno citronellal and α -phenylseleno citronellol. *Food Control*, **2012**, 23, 99.
4. FREUDENDAHL, D. M.; SANTORO, S.; SHAHZAD, S. A.; SANTI, C.; WIRTH, T. Green chemistry with selenium reagents: development of efficient catalytic reactions. *Angew. Chem.*, **2009**, 48, 8411.
5. IBRAHIM, M.; HASSAN, W.; MEINERS, D. F.; SANTOS, M.; KLIMACZEWSKI, C. V.; DEOBALD, A. M.; COSTA, M. S.; NOGUEIRA, C. W.; BARBOSA, N. B. V.; ROCHA, J. B. T. Antioxidant properties of diorganoyl diselenides and ditellurides: modulation by organic aryl or naphthyl moiety *Mol. Cell. Biochem.*, **2012**, 104, 371.
6. NASCIMENTO, V ; ALBERTO, E, E. ; TONDO, D W. ; DAMBROWSK, D ; DETTY, M R. ; BRAGA, A L. GPx-like activity of selenides and selenoxides: Experimental evidence for the involvement of hydroxy perhydroxy selenane as the active species. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 141.
7. LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; BATISTA, A.C.F; DABDOUB, M.J.; SILVEIRA, C.C. Green chemistry” – os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Quim Nova*, **2003**, 26, 123.