

ULTRASSOM E OXONE® PROMOVENDO A SELENOFUNCIONALIZAÇÃO DA CROMONA

Daniela Rodrigues Araujo¹; Angelita Manke Barcellos²; Gelson Perin³

¹Universidade Federal de Pelotas – daniela.rodrigues@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – angelita.barcellos@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

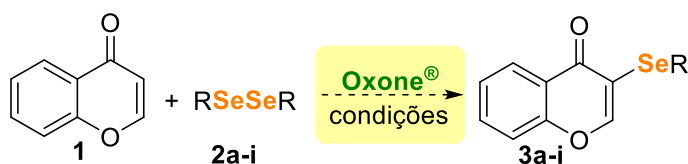
Compostos organocalcogênicos são de grande importância na área científica, em virtude das propriedades biológicas e farmacológicas que estes apresentam. Diante deste fato, nas últimas décadas diversos relatos descrevem a síntese de compostos orgânicos contendo calcogênicos em sua estrutura, mais especificamente compostos contendo o átomo de selênio (Se) (LENARDÃO *et al.*, 2018). Estes compostos são conhecidos, por exemplo, por apresentarem atividades antifúngica (VENTURINI *et al.*, 2016), antibacteriana (SANCINETO *et al.*, 2016) e antiviral (ROSSATO *et al.*, 2019).

Outra classe de compostos que desempenham um papel importante na descoberta de novas moléculas farmacologicamente ativas são os heterociclos, dos quais destaca-se os flavonóides (FONSECA *et al.*, 2015). Os flavonoides são compostos naturais que podem ser encontrados em diversas frutas e vegetais e geralmente estão presentes na dieta humana (KERI *et al.*, 2014), dentre os flavonóides destacam-se os compostos conhecidos como cromonas.

De forma mais específica, as cromonas são de interesse sintético, não apenas devido à sua ocorrência natural, mas também devido a ampla gama de atividades biológicas que estas moléculas possuem, incluindo inibidores de tirosina e proteína quinase (HORTON *et al.*, 2003), e por serem agentes anticâncer (DUAN *et al.*, 2019) e antimaláricos (BATHINI *et al.*, 2018). Poucos métodos descrevem a síntese de cromonas contendo uma porção organocalcogênio, entre estes, dois métodos relataram a funcionalização do núcleo cromona através da utilização de KSeCN via catálise de cobre (NOGUEIRA *et al.*, 2011) e da funcionalização direta da cromona utilizando NIS e TBHP juntamente com disseleneto de diorganoíla (ZHU *et al.*, 2016).

Ainda, nosso grupo de pesquisa vem estudando a utilização do oxidante Oxone® em transformações químicas contendo compostos organocalcogênicos. Desta forma, o Oxone® já foi empregado por exemplo na síntese de 2-organosselanil naftalenos (PERIN *et al.*, 2018), 1*H*-pirazóis (PERIN *et al.*, 2019) e na síntese de isocromenonas fundidas a selenofenos (GOULART *et al.*, 2019). Adicionalmente, a fim de minimizar a energia utilizada nos processos químicos, vários procedimentos foram descritos utilizando a irradiação ultrassônica (PENTEADO *et al.*, 2018), como por exemplo na funcionalização da crisina (FONSECA *et al.*, 2017).

Portanto, com base no que foi mencionado anteriormente, o objetivo deste trabalho foi combinar essas duas importantes classes através da selenofuncionalização regioseletiva da cromona **1**. Para isto, foi utilizado disselenetos de diorganila **2** e Oxone® como agente oxidante para obtenção do 3-(organilselanil)-4*H*-cromen-4-onas **3** sob irradiação de ultrassom (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

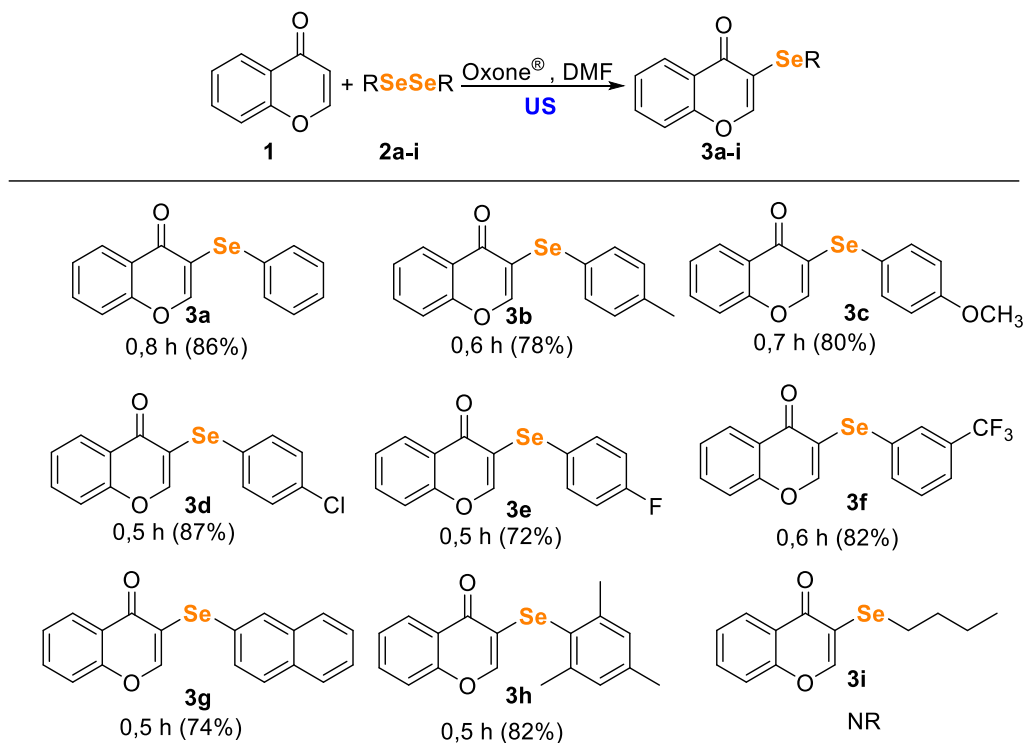
Em um tubo de ensaio adicionou-se 0,25 mmol da cromona; 0,125 mmol de disseleneto de diarila; 0,25 mmol de Oxone®, 2,0 mL de DMF e submeteu-se a irradiação ultrassônica com amplitude de 60% pelo tempo indicado no Esquema 2, o progresso da reação foi monitorado por cromatografia de camada delgada (CCD). Posteriormente, o produto foi extraído com acetato de etila e a fase orgânica lavada com água (3x 10 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel como fase estacionária e acetato de etila/hexano (10:90) como fase móvel. Todos os compostos foram corretamente caracterizados pelo ponto de fusão, espectrometria de massas, RMN ^1H , RMN ^{13}C e RMN ^{77}Se .

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, a fim de obter o produto desejado 3-(fenilselanil)-4*H*-cromen-4-ona **3a**, um primeiro teste foi realizado através da utilização de 0,250 mmol de cromona **1**, 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a**, 0,250 mmol de Oxone® e dimetilformamida (DMF, 2,0 mL) como solvente em um sistema convencional usando temperatura de 50 °C. Após 24 h de reação, o consumo total dos materiais de partida foi observado, e o produto desejado **3a** foi isolado com rendimento de 76%. Com o objetivo de diminuir o tempo de reação e possivelmente aumentar o rendimento do produto desejado usando uma fonte de energia alternativa, a sonda de ultrassom foi aplicada. Foi realizado um teste com as mesmas quantidades dos reagentes e ocorreu uma diminuição no tempo de reação de 24 h para 0,8 h levando a formação do composto **3a** com rendimento de 86%. Diante deste resultado, foi realizado um estudo comparativo para verificar a influência de diferentes quantidades de disseleneto **2a** e Oxone®, bem como o melhor solvente de reação para esta síntese testando solventes como etanol, metanol, acetonitrila, água, glicerol e polietilenoglicol 400. Com base nos estudos realizados definiu-se como a melhor condição de reação a sonicação de uma mistura de 0,250 mmol de cromona **1a**, 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a** e 0,250 mmol de Oxone® em DMF como o solvente (2,0 mL).

Uma vez determinadas as melhores condições reacionais, o método foi estendido a diferentes disselenetos em geral, não houve diferença significativa no rendimento quando disselenetos de diarila contendo deficiência de elétrons e ricos em elétrons foram usados, levando à formação de todos os produtos desejados com bons rendimentos. Por exemplo, quando disselenetos de diarila substituídos na posição *para* com grupos de doadores de elétrons **2b** e **2c** foram utilizados, os respectivos produtos **3b** e **3c** foram obtidos em rendimentos de 78% e 80% após 0,6 e 0,7 h, respectivamente (Esquema 2). Da mesma forma, bons rendimentos e curtos tempos reacionais foram obtidos quando a reação prosseguiu com disselenetos de diarila deficientes em elétrons **2d** e **2e**. Os

respectivos produtos foram isolados com rendimentos de 87% e 72%, ambos após apenas 0,5 horas (Esquema 2). Ainda assim, quando um disseleneto de diarila contendo um grupo fortemente retirador de elétrons **2f** foi utilizado, o produto **3f** foi obtido após 0,6 horas com rendimento de 82% (Esquema 2). Os disselenetos com grupos volumosos 2-naftila **2g** e dimesitila **2h** também se mostraram bons substratos para a reação, proporcionando os produtos esperados **3g** e **3h** em 74% e 82% de rendimento após 0,5 horas, respectivamente (Esquema). Quando tentamos aplicar o método ao disseleneto com substituinte alquila **2i**, não foi possível obter o produto desejado **3i**, mesmo após 2 h de reação, apenas a presença dos materiais de partida foi observada (Esquema 2).



Esquema 2

4. CONCLUSÕES

Através dos resultados obtidos demonstramos a selenofuncionalização da cromona utilizando disselenetos, Oxone[®] e DMF como solvente. Para formar as 3-(organilselanil)-4H-cromen-4-onas, a reação foi realizada na presença de ultrassom, o que ocasionou curtos tempos de reação e bons rendimentos. O método permitiu o uso de vários disselenetos de diarila, fornecendo oito novos compostos em condições brandas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATHINI, P. K.; YERRABELLY, H.; YERRABELLY, J. R. Synthesis and anti-microbial/anti-malarial activity of a new class of chromone-dihydroquinazolinone hybrid heterocycles. **Arkivoc**, Estados Unidos da America v.(iii), p.212-228, 2018.

DUAN, Y.-d.; JIANG, Y.-y.; GUO, F.-x.; CHEN, L.-x.; XU, L.-l.; ZHANG, W.; LIU, B. The antitumor activity of naturally occurring chromones: A review. **Fitoterapia**, Holanda v.135, p.114-129, 2019.

FONSECA, S. F.; LIMA, D. B.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; SAVEGNAGO, L. Synthesis, characterization and antioxidant

activity of organoselenium and organotellurium compound derivatives of chrysin. **New J. Chem.**, Reino Unido v.39, p.3043-3050, 2015.

FONSECA, S. F.; PADILHA, N. B.; THUROW, S.; ROHERS, J. A.; SAVEGNAGO, L.; SOUZA, M. N.; FRONZA, M. G.; COLLARES, T.; BUSS, J.; SEIXAS, F. K.; ALVES, D.; LENARDÃO, E. J. Ultrasound-promoted copper-catalyzed synthesis of bis-arylselanyl chrysin derivatives with boosted antioxidant and anticancer activities. **Ultrason. Sonochem.**, Holanda v.39, p.827-836, 2017.

GOULART, H. G.; NETO, J. S. S.; BARCELLOS, A. M.; BARCELLOS, T.; SILVA, M.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E.; PERIN, G. Synthesis of 5*H*-Selenopheno[3,2-*c*]isochromen-5-ones Promoted by Dialkyl Diselenides and Oxone®. **Adv. Synth. Catal.**, Estados Unidos da America v.14, p.3403-3411, 2019.

HORTON, D. A.; BOURNE, G. T.; SMYTHE, M. L. The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures. **Chem. Rev.**, Estados Unidos da America v.103, p.893-930, 2003.

KERI, R. S.; BUDAGUMPI, S.; PAI, R. K.; BALAKRISHNA, R. G. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: a review. **Eur. J. Med. Chem.**, Holanda v.78, p.340-374, 2014.

Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. **New Frontiers in Organoselenium Compound**. Switzerland, Springer International Publishing, 2018.

PENTEADO, F.; MONTI, B.; SANCINETO, L.; PERIN, G.; JACOB, R. G.; SANTI, C.; LENARDÃO, E. J. Ultrasound-Assisted Multicomponent Reactions, Organometallic and Organochalcogen Chemistry. **Asian J. Org. Chem.**, Estados Unidos da America v.7, p.2368-2385, 2018.

PERIN, G.; ARAUJO, D. R.; NOBRE, P. C.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; SILVA, M. S.; ROEHRS, J. A. Ultrasound-promoted synthesis of 2-organoselanyl-naphthalenes using Oxone® in aqueous medium as an oxidizing agent. **PeerJ**, Estados Unidos da America v.6, p.e4706, 2018.

PERIN, G.; NOBRE, P. C.; MAILAHN, D. H.; SILVA, M. S.; BARCELLOS, T.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; ROEHRS, J. A. Synthesis of 4-Organoselanyl-1*H*-pyrazoles: Oxone®-Mediated Electrophilic Cyclization of α,β -Alkynyl Hydrazones by Using Diorganyl Diselenides. **Synthesis**, Estados Unidos da America v.51, p.2293-2304, 2019.

ROSSATO, L.; LORETO, E. S.; VENTURINI, T. P.; AZEVEDO, M. I.; AL-HATMI, A. M. S.; SANTURIO, J. M.; ALVES, S. H. In vitro combination between antifungals and diphenyl diselenide against *Cryptococcus species*. **Mycoses**, Estados Unidos da America v.62, p.508-512, 2019.

SANCINETO, L.; PICCIONI, M.; DE MARCO, S.; PAGIOTTI, R.; NASCIMENTO, V.; BRAGA, A. L.; SANTI, C.; PIETRELLA, D. Diphenyl diselenide derivatives inhibit microbial biofilm formation involved in wound infection. **BMC Microbiol.**, India v.16, p.220-229, 2016.

VENTURINI, T. P.; CHASSOT, F.; LORETO, E. S.; KELLER, J. T.; AZEVEDO, M. I.; ZENI, G.; SANTURIO, J. M.; ALVES, S. H. Antifungal activities of diphenyl diselenide and ebselen alone and in combination with antifungal agents against *Fusarium spp*. **Med. Mycol.**, Inglaterra, v.54, p.550-555, 2016.

ZHU, J.; XU, B.; YU, J.; REN, Y.; WANG, J.; XIE, P.; PITTMAN, C. U.; ZHOU, A. Copper-catalyzed generation of flavone selenide and thioether derivatives using KSeCN and KSCN via C–H functionalization. **Org. Biomol. Chem.**, Reino Unido v.16, p.5999-6005, 2016.