

SÍNTESE DE SELENO- E TIO-FLAVONAS A PARTIR DE 2-CLORO ETINILCETONAS E ESPÉCIES NUCLEOFÍLICAS DE SELÊNIO E ENXOFRE GERADAS *IN SITU* UTILIZANDO NaBH₄/PEG-400

THIAGO JACOBSEN PEGLOW¹; RICARDO HELLWIG BARTZ²; PATRICK CARVALHO NOBRE³; ANGELITA MANKE BARCELLOS⁴; GELSON PERIN⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – thiago_lasol@yahoo.com.br

²Universidade Federal de Pelotas – quimricardo20@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – patricknobre92@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – angelita.barcellos@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

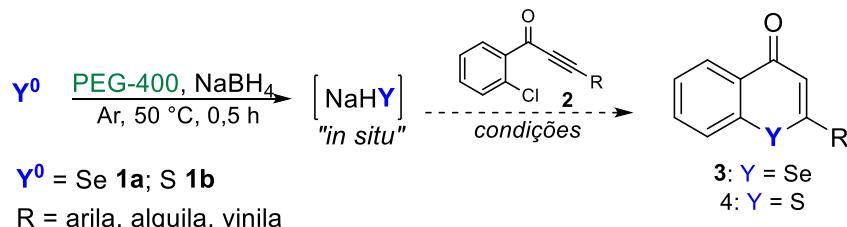
1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos orgânicos são substâncias cíclicas que apresentam pelo menos um átomo diferente do carbono. De modo geral, os heteroátomos mais encontrados são o oxigênio, nitrogênio, enxofre e o selênio. Essa é a maior e mais diversificada classe de compostos orgânicos presente na natureza e exercem um papel fundamental em diversos processos biológicos (DINGES, 2012). Além disso, apresentam extrema importância na indústria agroquímica e farmacêutica (JAMPILEK, 2019 e TAYLOR, 2014).

Dentre os diversos núcleos heterocíclicos, as flavonas e os derivados da cromona fazem parte de um grande grupo de produtos naturais com aplicações farmacêuticas diversas. A flavona (2-fenil-4H-cromen-4-ona) é uma estrutura-chave que desempenha papéis importantes em vários processos biológicos (GASPAR, 2014). A substituição do átomo de oxigênio do anel pirano pelos átomos de selênio ou enxofre resultam na seleno-cromen-4-ona e na tio-cromen-4-ona, que possuem grande relevância devido à sua relação estrutura-atividade única, proporcionando atividades antioxidantes, antiviral, anti-inflamatórias, anticâncer, antimicrobiana e antifúngica (DONG, 2018).

Por outro lado, estratégias sintéticas verdes para a obtenção de novos heterocíclcos vem se tornando uma extrema necessidade. Para a modificação de métodos tradicionais, protocolos mais verdes, baseados no uso de fontes alternativas de energia, reagentes ou solventes mais seguros vem sendo cada vez mais reportados na literatura (DOLZHENKO, 2015). Nesse sentido, o polietileno glicol-400 (PEG-400) pode ser utilizado como solvente seguro em relação aos solventes orgânicos voláteis comumente utilizados. O PEG é considerado barato, não volátil, biodegradável, reciclável e termicamente estável (KERTON, 2013 e CHEM, 2005).

Diante da importância de novos métodos para a síntese de heterocíclcos, em especial dos análogos de flavonas, aliado à aplicação de solventes ambientalmente amigáveis, descrevemos aqui o uso do PEG-400 como solvente para obtenção de espécies nucleofílicas de Se (**1a**) e S (**1b**). As espécies foram geradas *in situ* utilizando o agente redutor NaBH₄ e Se ou S elementar, sendo responsáveis pela ciclização das 2-cloro-etinilcetonas **2** para a obtenção das seleno- e tio-flavonas **3** e **4** (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

Em um vial reacional de 10,0 mL contendo uma mistura de Se ou S elementar **1** (0,3 mmol) em PEG-400 (2,0 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado o NaBH₄ (0,72 mmol). A mistura reacional foi lentamente aquecida a 50 °C e após 30 minutos obteve-se uma solução de coloração incolor. Em seguida, foi adicionada a respectiva 2-cloro-etinilcetona **2** (0,25 mmol) ao frasco reacional e a temperatura foi acrescida para 100 °C, mantendo a agitação por mais 2 h. Posteriormente, foi adicionada água (25,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 10,0 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como fase móvel.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram escolhidos o selênio elementar **1a**, NaBH₄ como agente redutor e a 2-cloro-etinilcetona **2a** como substratos para identificar a melhor condição reacional (Tabela 1). Assim, foi avaliado o rendimento do produto **3a** frente a diferentes quantidades de selênio elementar, temperaturas e solventes, sob atmosfera de argônio. Primeiramente, uma mistura de selênio (0,25 mmol) e NaBH₄ (0,6 mmol) em PEG-400 (2 mL) foi agitada a 50 °C, para geração *in situ* da espécie nucleofílica de selênio. Esta formação foi monitorada pela mudança de coloração na reação, de preta para incolor (30 min). Depois, foi adicionada a 2-cloro-etinilcetona **2a** (0,25 mmol) ao sistema reacional e a temperatura foi acrescida para 100 °C. Nesta condição, após 2 h a correspondente Se-flavona **3a** foi obtida em 56% de rendimento, determinado por cromatografia gasosa, utilizando ¹³C-dodecano como padrão interno (Tabela 1, linha 1). Com o objetivo de aumentar o rendimento do produto **3a**, a quantidade de selênio foi aumentada para 0,3 mmol (1,2 equiv), obtendo o composto **3a** com 99% de rendimento por CG e 98% de rendimento isolado (Tabela 1, linha 2). Desta forma, fixou-se a quantidade de 0,3 mmol de selênio elementar e realizou-se um teste deixando a segunda etapa reacional pelo período de 1,0 h. Entretanto, isso acarretou um menor rendimento do produto **3a** (Tabela 1, linha 3).

A fim de verificar a influência da temperatura na reação, foram realizados novos testes em temperaturas inferiores a 100 °C. Sendo assim, foram avaliadas temperaturas de 25, 50 e 80 °C. De forma geral, a diminuição da temperatura teve um efeito negativo na reação (Tabela 1, linhas 4-6). Após fixar a temperatura de 100 °C, a eficácia da comparação da eficácia do PEG-400 frente a outros solventes, utilizou-se etanol, glicerol, água, dimetilsulfóxido (DMSO) e acetonitrila como solventes da reação (Tabela 1, linhas 7-11). Porém, em ambos os casos a reação não teve uma eficácia adequada em comparação à utilização do PEG-400.

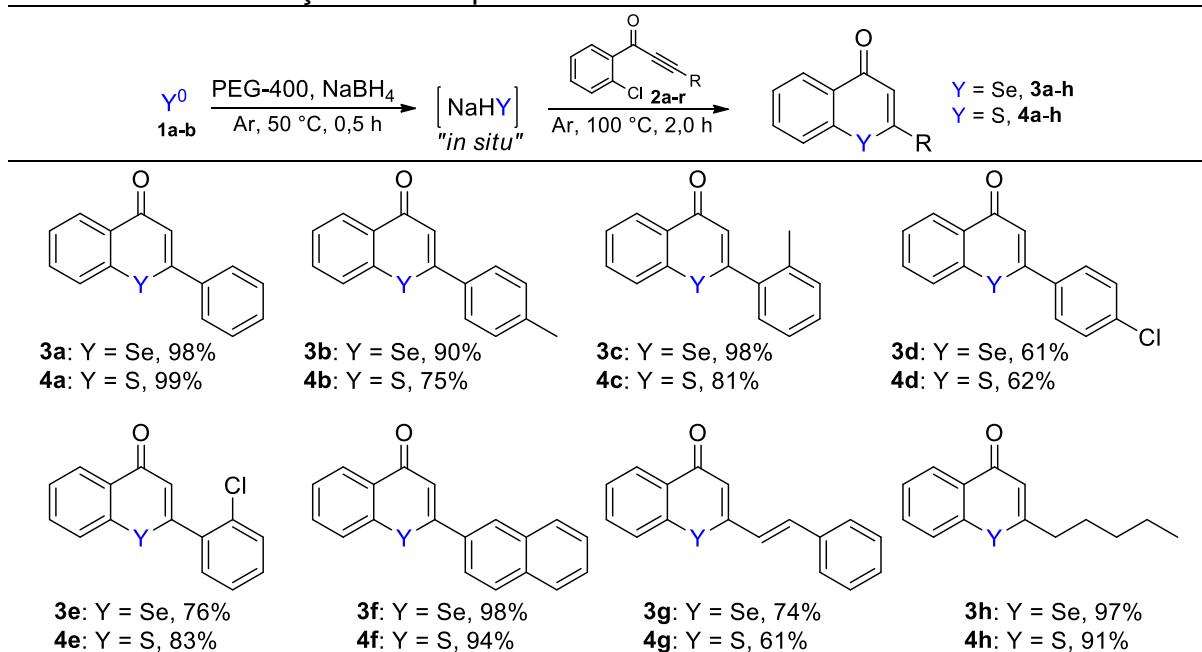
Sendo assim, foi estabelecido como a melhor condição reacional para a síntese da Se-flavona **3** o uso de 0,3 mmol de selênio elementar **1a**, 0,72 mmol do NaBH₄ em PEG-400 (2 mL) como solvente, a 50 °C sob atmosfera de argônio por 30 min. Após a formação da espécie nucleofílica de selênio é adicionada a 2-cloro-etinilcetona **2** (0,25 mmol) e a temperatura é acrescida para 100 °C, mantendo a reação por um tempo adicional de 2 h (Tabela 1, linha 2).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para síntese da Se-flavonas **3a**.

Linha	Se ⁰ (mmol)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	0,25	PEG-400	100	2	56
2	0,30	PEG-400	100	2	99 (98)^c
3	0,30	PEG-400	100	1	69
4	0,30	PEG-400	80	2	82
5	0,30	PEG-400	50	2	76
6	0,30	PEG-400	25	2	57
7	0,30	etanol	78	2	32
8	0,30	glicerol	100	2	12
9	0,30	H ₂ O	100	2	16
10	0,30	DMSO	100	2	NR
11	0,30	MeCN	82	2	NR

^a Condições reacionais: Uma mistura de Se⁰ **1a**, NaBH₄ (2,4 equivalentes em relação ao Se⁰) em 2 mL de solvente foi agitada a 50 °C sob atmosfera inerte de argônio por 0,5 h. Após, foi adicionado **2a** (0,25 mmol) e mantida sob agitação pelo tempo e temperatura indicados na tabela. ^b Rendimento determinado por CG, utilizando ¹³C-dodecano como padrão interno. ^c Rendimento do produto isolado. NR = Não Reagiu.

Com a melhor condição estabelecida (Tabela 1, linha 2), passou-se a estudar a eficiência do método para a obtenção de diferentes Se-flavonas **3** (Tabela 2). Foram utilizadas diferentes 2-cloro-etinilcetonas arílicas contendo substituintes doadores de elétrons (4-CH₃ e 2-CH₃) e retiradores de elétrons (4-Cl e 2-Cl) diretamente ligados ao anel aromático (Tabela 2). Nestes casos, os efeitos eletrônicos causados pelo átomo de cloro provocaram uma diminuição nos rendimentos comparado ao grupo metila (Tabela 2, compostos **3d** e **3e** vs **3b** e **3c**). Um grupo volumoso (β -naftila) ligado a 2-cloro-etinilcetona **2** também foi avaliado, obtendo-se o produto **3f** em 98% de rendimento, demonstrando que reação não foi sensível ao efeito estérico nesta posição. Também foi utilizada a 2-cloro-etinilcetona contendo o grupo estirila, nesse caso a reação foi quimiosseletiva obtendo-se a Se-flavona **3g** em 74% de rendimento. Por fim, foi avaliada a utilização de um grupo alifático ligado na posição R da 2-cloro-etinilcetona, obtendo-se o produto **3h** em excelente rendimento (97%). O método desenvolvido foi estendido para a utilização de enxofre elementar como fonte de calcogênio (Tabela 2). Desta forma, utilizando a 2-cloro-etinilcetona **2a** foi possível obter a tio-flavona **4a** em 99% de rendimento. Diante deste excelente resultado, o método foi estendido às demais 2-cloro-etinilcetonas **2** utilizadas na síntese das seleno-flavonas **3**. No total foram obtidos 8 exemplos de tio-flavonas **4** em rendimentos que variaram de 61 a 99% (Tabela 2, compostos **4a-h**).

Tabela 2: Variação do escopo reacional das seleno- e tio-flavonas 3 e 4.^{a,b}

^a Condições reacionais: uma mistura do calcogênio **1** (0,30 mmol), NaBH_4 (0,72 mmol) em PEG-400 (2 mL) foi agitada sob atmosfera inerte de Ar a 50°C durante 0,5 h. Após, a 2-cloro-etinilcetona **2** (0,25 mmol) foi adicionada e mantida sob agitação a 100°C durante 2,0 h. ^b O rendimento dos produtos foi obtido após purificação por coluna cromatográfica.

4. CONCLUSÕES

Foi possível desenvolver um método simples e eficiente para a síntese de calcogêno-flavonas através da reação de ciclização entre as 2-cloro-etinilcetonas e espécies nucleofílicas de calcogênio geradas *in situ*. Através deste método foram obtidos uma variada gama de calcogêno-flavonas, até então pouco exploradas na literatura, com rendimentos de bons a excelentes em apenas 2 h.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHEN, J.; SPEAR, S.K.; HUDDLESTONA, J.G.; ROGERS. R.D. Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media, **Green Chemistry**. v.7, p.64-82, 2005.
- DINGES, J.; LAMBERTH, C. **Bioactive Heterocyclic Compound Classes**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, 2012.
- DOLZHENKO, A.V.; DOLZHENKO, A.V. **Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles: Green Solvents for Eco-friendly Synthesis of Bioactive Heterocyclic Compounds**. Amsterdã: Elsevier, p.101-139, 2015.
- DONG, J.; ZHANG, Q.; MENG, Q.; WANG, Z.; LI, S.; CUI, J. The Chemistry and Biological Effects of Thioflavones, **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**. v.18, p.1714-1732, 2018.
- GASPAR, A.; MATOS, M.J.; GARRIDO, J.; URIARTE, E.; BORGES, F. Chromone: A Valid Scaffold in Medicinal Chemistry, **Chemical Reviews**. v.114, p.4960-4992, 2014.
- JAMPILEK, J. Heterocycles in Medicinal Chemistry, **Molecules**. v.24, p.1-4, 2019.
- KERTON, F.M.; MARRIOTT, R. **Alternative Solvents for Green Chemistry**. Cambridge: RSC Publishing, 2013.
- TAYLOR, R.D.; MACCOSS, M.; LAWSON, A.D.G. Rings in Drugs, **Journal of Medicinal Chemistry**. v.57, p.5845-5859, 2014.