

## SÍNTESE DE FLAVONAS VIA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR UTILIZANDO ESPÉCIES ELETROFÍLICAS DE SELÊNIO

MILENA RAFALSKI PACHECO<sup>1</sup>; ANGELITA MANKE BARCELLOS<sup>2</sup>; DIEGO ALVES<sup>3</sup>; GELSON PERIN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [mirafa\\_pacheco@hotmail.com](mailto:mirafa_pacheco@hotmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [angelita.barcellos@gmail.com](mailto:angelita.barcellos@gmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [dsalves@gmail.com](mailto:dsalves@gmail.com)

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – [gelsonperin@ufpel.edu.br](mailto:gelsonperin@ufpel.edu.br)

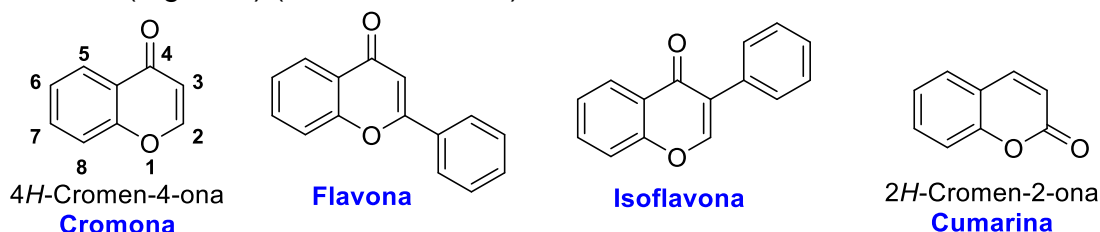
### 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos os organocalcogênios tem despertado grande interesse dos pesquisadores devido à sua versatilidade como intermediários na síntese de produtos estruturalmente mais complexos (DEVILLANOVA, 2007). Além disto, são descritas inúmeras propriedades biológicas e medicinais interessantes sobre os compostos que apresentam os átomos de enxofre (S), selênio (Se) ou telúrio (Te) ligados a moléculas orgânicas, tais como atividade anticancerígena, antioxidante, antimicrobiana e antiviral (ORIAN, 2014).

Outra classe de compostos muito estudada são os heterociclos, devido à sua grande importância como produtos finais ou intermediários de reação, os quais são sintetizados atualmente através da utilização de diversos métodos. O termo ciclofuncionalização geralmente é empregado para descrever este tipo de processo que pode ser promovido por vários reagentes eletrofílicos (TIECCO, 2006).

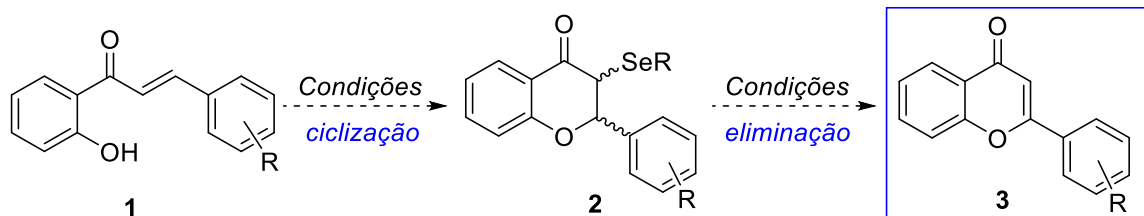
Neste contexto, há uma crescente notoriedade no emprego de reagentes de selênio em reações de fechamento de ciclos, devido a fácil disponibilidade dos reagentes e as numerosas manipulações químicas que podem ser efetuadas. (TIECCO, 2006). A utilização de compostos orgânicos de selênio em reações de ciclização é relatada como uma rota sintética com diversas vantagens reacionais, como fácil introdução do átomo de calcogênio e principalmente a simples remoção deste grupo, um exemplo extensivamente utilizado é a eliminação *syn* de selenóxido (PETRAGNANI, 2001).

Por outro lado, destaca-se uma importante classe de compostos naturais heterocíclicos, as 1-benzopiran-4*H*-onas, conhecidas como cromonas. Estas unidades estão presentes em diversas espécies vegetais e em alguns fungos e bactérias (GASPAR, 2014) e também em muitos fármacos comercialmente disponíveis (KERI, 2014). As cromonas pertencem à classe de heterociclos que contem um átomo de oxigênio e estruturalmente são representadas por um anel benzênico fundido a um anel 4-pirano. Este núcleo é a base de vários flavonóides, tais como flavonas e isoflavonas, e ainda é isômero de posição das cumarinas (Figura 1) (KHADEM, 2007).



**Figura 1:** Estruturas da cromona, flavona, isoflavona e cumarina.

Devido ao interesse de novas rotas sintéticas para obtenção de moléculas que contem o núcleo cromona, o objetivo deste trabalho é descrever a síntese de flavonas **3** via reação de selenociclização utilizando espécies eletrofílicas de organocalcogênicos e chalconas **1**, seguido da eliminação do grupo SeR e formação do produto (Esquema 1).

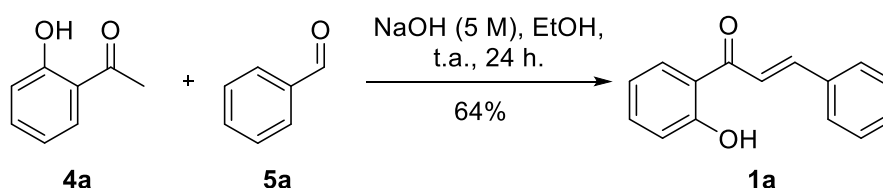


Esquema 1

## 2. METODOLOGIA

### 2.1 Síntese de (*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-an-1-ona (**1a**)

Em um balão de 50 mL foi preparada uma solução de 2-hidroxiacetofenona **4a** (1 mmol) em etanol (20 mL) e adicionados 8 mL da solução de NaOH 5 M, seguido da adição do benzaldeído **5a** (1 mmol) a temperatura ambiente. A mistura reacional ficou sob agitação magnética durante 24 horas. Então, a mesma foi lavada com HCl concentrado até atingir pH = 1. O produto foi extraído com acetato de etila e água destilada. A purificação é através da técnica de recristalização utilizando hexano como solvente (CEYLAN, 2008) (Esquema 2).



Esquema 2

### 2.2 Síntese de 2-fenil-3-(fenilselanil)-2,3-diidrocromen-4-ona (**2a**)

Em um balão de 25 mL, munido de agitação magnética, atmosfera de nitrogênio e um condensador de refluxo, adicionou-se disseleneto de difenila **6a** (0,15 mmol), acetonitrila (1 mL), e persulfato de amônio (0,15 mmol). A reação foi mantida a 80 °C com banho de óleo e por 30 minutos e então, adicionou-se a chalcona **1a** (0,3 mmol). O consumo do material de partida foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CDC) e após 24 horas o produto foi extraído com acetato de etila e água destilada. Por fim, o mesmo foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente hexano e acetato de etila (99:1) respectivamente (TIECCO, 1999) (Esquema 3).

### 2.3 Síntese de 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona (**3a**)

Em um balão de 25 mL, foram adicionados o composto **2a** (0,5 mmol), THF (1 mL) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (0,2 mL) em banho de gelo. Então, a mistura foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por 20 horas. O consumo do material de partida foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CDC) e o produto foi extraído e purificado através do método descrito acima (HUANG, 2005) (Esquema 3).



vez que se utilizam estratégias, como a reação de selenociclicização, e eliminação de selenóxido. Contudo, os estudos ainda se encontram em fase inicial. Visa-se melhorar os rendimentos dos produtos, assim como realizar testes *one-pot*, com o objetivo de diminuir o número de etapas reacionais, e de purificações, e ainda analisar o potencial catalítico do composto orgânico de selênio neste tipo de reação.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- APRILE, C. GRUTTADAURIA, M., AMATO, M. E., D'ANNA, F., LO MEO, P., RIELA, S., e NOTO, R. Studies on the stereoselective selenolactonization, hydroxy and methoxy selenenylation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -hydroxy acids and esters. Synthesis of  $\delta$ - and  $\gamma$ -lactones. **Tetrahedron**, Itália, v. 59, n. 13, p. 2241-2251, 2003.
- CEYLAN, M.; HAYRETTİN, G. Preparation of 1, 5-diketones by addition of cyclohexanone to chalcones under solvent-free phase transfer catalyst condition. **Turkish Journal of Chemistry**, Turquia, v. 32, n. 1, p. 55-61, 2008.
- DENMARK, S. E.; KALYANI, D; COLLINS, W. R. Preparative and mechanistic studies toward the rational development of catalytic, enantioselective selenoetherification reactions. **Journal of the American Chemical Society**, Estados Unidos, v. 132, n. 44, p. 15752-15765, 2010.
- DEVILLANOVA, F. A. (Ed.). **Handbook of chalcogen chemistry: new perspectives in sulfur, selenium and tellurium**. Royal society of chemistry, UK, 2007.
- GASPAR, A.; MATOS, M. J; GARRIDO, J; URIARTE, E; BORGES, F. Chromone: A Valid Scaffold in Medicinal Chemistry. **Chemical reviews**, Portugal, 2014.
- HUANG, X.; TANG, E.; XU, W-M. e CAO, J. Lewis Acid Catalyzed Solid-Phase Synthesis of Flavonoids Using Selenium-Bound Resin **Journal of combinatorial chemistry**, China v. 7, n. 6, p. 802-805, 2005.
- KERI, S.; BUDAGUMPI, S.; PAI, K.; BALAKRISHNA, R. G. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review. **European journal of medicinal chemistry**, Índia v. 78, p. 340-374, 2014.
- KHADEM, S.; MARLES, R. J. Chromone and flavonoid alkaloids: Occurrence and bioactivity. **Molecules**, Canada, v. 17, n. 1, p. 191-206, 2011.
- ORIAN, L.; TOPPO, S. Organochalcogen peroxidase mimetics as potential drugs: a long story of a promise still unfulfilled. **Free Radical Biology and Medicine**, Itália, v. 66, p. 65-74, 2014.
- PETRAGNANI, N.; STEFANI, H. A.; VALDUGA, C. J. Recent advances in selenocyclofunctionalization reactions. **Tetrahedron**, Brasil, v. 57, n. 8, p. 1411-1448, 2001.
- SMIT, B. M.; BUGARCIC, Z, M. Stereoselectivity in phenylselenoetherification of (Z)- and (E)-hex-4-en-1-ols facilitated by pyridine and some Lewis acids. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 47, n. 6, p. 1443-1446, 2010.
- TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; SANTI, C. Catalytic Oxyselenenylation–Deselenenylation Reactions of Alkenes–Stereoselective One-Pot Conversion of 3-Alkenols into 2, 5-Dihydrofurans. **European journal of organic chemistry**, Itália, v. 1999, n. 4, p. 797-803, 1999.
- TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; BAGNOLI, L.; FRANCESCA, M.; SANTI, C.; TEMPERINI, A.; SCARPONI, C.; STERNATIVO, S.; TERLIZZI, R. e TOMASSINI, C. Enantioselective synthesis of heterocyclic compounds mediated by organoselenium reagentes. **Arkivoc**, Itália, v. 7, p. 186-206, 2006.