SÍNTESE E FUNCIONALIZAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO KÓJICO CONTENDO GRUPOS TIOCIANATO, SELENOCIANATO E TELUROCIANATO

Micheli Caroline dos Santos, André Luiz dos Santos, Rogério Aparecido Gariani

INTRODUÇÃO

O ácido kójico é um composto orgânico de origem natural, produzido por espécies de fungos, que apresenta propriedades biológicas de interesse e uma estrutura molecular suscetível a modificações químicas (ZILLES et al., 2022). Sua estrutura permite a obtenção de diferentes derivados por meio de reações de funcionalização, possibilitando a investigação de novas propriedades e aplicações para esses compostos. Nesse contexto, a modificação estrutural do ácido kójico pela introdução de grupos contendo calcogênios, como enxofre, selênio e telúrio, constitui uma estratégia de interesse na síntese de novos derivados.

Entre as possibilidades de funcionalização, as reações de substituição nucleofílica de derivados clorados do ácido kójico permitem a introdução de grupos tiocianato, selenocianato e telurocianato. Reações envolvendo o íon tiocianato sob condições de irradiação por micro-ondas têm sido empregadas como alternativa para aumentar a eficiência de processos de substituição nucleofílica (JU; KUMAR; VARMA, 2006). Além disso, a utilização de irradiação por micro-ondas em síntese orgânica pode proporcionar uma redução significativa no tempo reacional, constituindo uma alternativa aos métodos convencionais de aquecimento (KAPPE, 2004).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo sintetizar e funcionalizar derivados do ácido kójico por meio da preparação de intermediários clorados, utilizando rotas sintéticas com o grupo hidroxila protegido ou desprotegido e, posteriormente, promover reações de substituição nucleofílica com tiocianato de potássio (KSCN), selenocianato de potássio (KSeCN) e telurocianato de potássio (KTeCN). Para os derivados contendo tiocianato e selenocianato, foram avaliadas condições de aquecimento convencional sob refluxo e irradiação por micro-ondas, bem como diferentes proporções entre substrato e nucleófilo.

DESENVOLVIMENTO

A metodologia experimental foi planejada em duas rotas sintéticas paralelas, utilizando o ácido kójico com o grupo hidroxila desprotegido ou protegido, com o objetivo de avaliar a reatividade dos respectivos intermediários clorados frente aos nucleófilos KSCN, KSeCN e KTeCN. Na primeira rota, utilizando o ácido kójico sem grupo protetor, realizou-se a cloração do grupo hidroximetila com cloreto de tionila ($SOCl_2$), obtendo-se o intermediário clorado (Esquema 1 – rota a). Na segunda rota, realizou-se inicialmente a proteção do grupo hidroxila do ácido kójico com cloreto de benzila (BnCl), seguida da cloração do grupo hidroximetila com cloreto de tionila, obtendo-se o intermediário clorado e benzilado (Esquema 1 – rota b). Os intermediários obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel.

Posteriormente, os intermediários clorados, tanto na forma desprotegida (1a) quanto na protegida (2a), foram submetidos a reações de substituição nucleofílica com tiocianato de potássio (KSCN) e selenocianato de potássio (KSeCN), visando à substituição do átomo de cloro pelos grupos tiocianato (–SCN) e selenocianato (–SeCN). Na rota utilizando o intermediário clorado desprotegido (1a), as reações foram avaliadas sob duas condições de aquecimento: refluxo convencional em acetona durante 4 horas e irradiação por micro-ondas durante 1 hora para a reação

com KSCN e 15 minutos para a reação com KSeCN. As reações com KTeCN não foram avaliadas durante o período de execução deste trabalho.

Na rota utilizando o intermediário clorado protegido (2a), as reações de substituição nucleofílica foram conduzidas exclusivamente sob irradiação por micro-ondas durante 1 hora. Para a reação com KSCN, foi utilizada a proporção de 1:1,2 entre substrato e nucleófilo, enquanto, para a reação com KSeCN, empregou-se a proporção de 1:1,5. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), com visualização sob luz ultravioleta. Após o término das reações, os produtos foram concentrados, purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e, posteriormente, secos sob vácuo.

RESULTADOS

Os resultados das reações de substituição nucleofílica estão apresentados no esquema 1, permitindo a comparação entre os diferentes nucleófilos, métodos de aquecimento, tempos reacionais e rendimentos. Na substituição nucleofílica do intermediário clorado desprotegido (1a), a reação com KSCN apresentou rendimento de 76% sob refluxo durante 4 horas e de 97% sob irradiação por micro-ondas durante 1 hora. Para a reação com KSeCN, foram obtidos rendimentos de 74% sob refluxo durante 4 horas e de 79% sob irradiação por micro-ondas durante 15 minutos.

Nas condições avaliadas, a irradiação por micro-ondas proporcionou menores tempos reacionais e maiores rendimentos em comparação ao aquecimento convencional. Para KSCN, o tempo reacional foi reduzido de 4 para 1 hora, acompanhado de um aumento no rendimento de 76% para 97%. Para KSeCN, o tempo foi reduzido de 4 horas para 15 minutos, enquanto o rendimento aumentou de 74% para 79%. Esses resultados evidenciam, principalmente para a reação com KSeCN, uma redução expressiva do tempo necessário para a obtenção do produto.

Na rota utilizando o intermediário clorado protegido (2a), a substituição nucleofílica com KSCN foi realizada sob irradiação por micro-ondas durante 1 hora, utilizando a proporção de 1:1,2 entre substrato e nucleófilo, fornecendo o produto em 98% de rendimento. Para a substituição com KSeCN, foi utilizada a proporção de 1:1,5, também sob irradiação por micro-ondas durante 1 hora, resultando em 50% de rendimento. Assim, nas condições avaliadas, a reação com KSCN apresentou rendimento superior àquela realizada com KSeCN para o intermediário protegido. A formação dos derivados foi avaliada por espectroscopia de RMN de ^{1}H. A Figura 1 apresenta, como exemplo, os espectros dos compostos 1b e 2b, cujos sinais são compatíveis com as estruturas propostas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos demonstram a viabilidade da funcionalização de derivados do ácido kójico por meio de reações de substituição nucleofílica com KSCN e KSeCN, possibilitando a obtenção dos respectivos derivados contendo os grupos tiocianato e selenocianato. A formação dos produtos foi corroborada pelas análises de RMN de ^{1}H realizadas (Figura 1). As reações com KTeCN ainda não foram avaliadas.

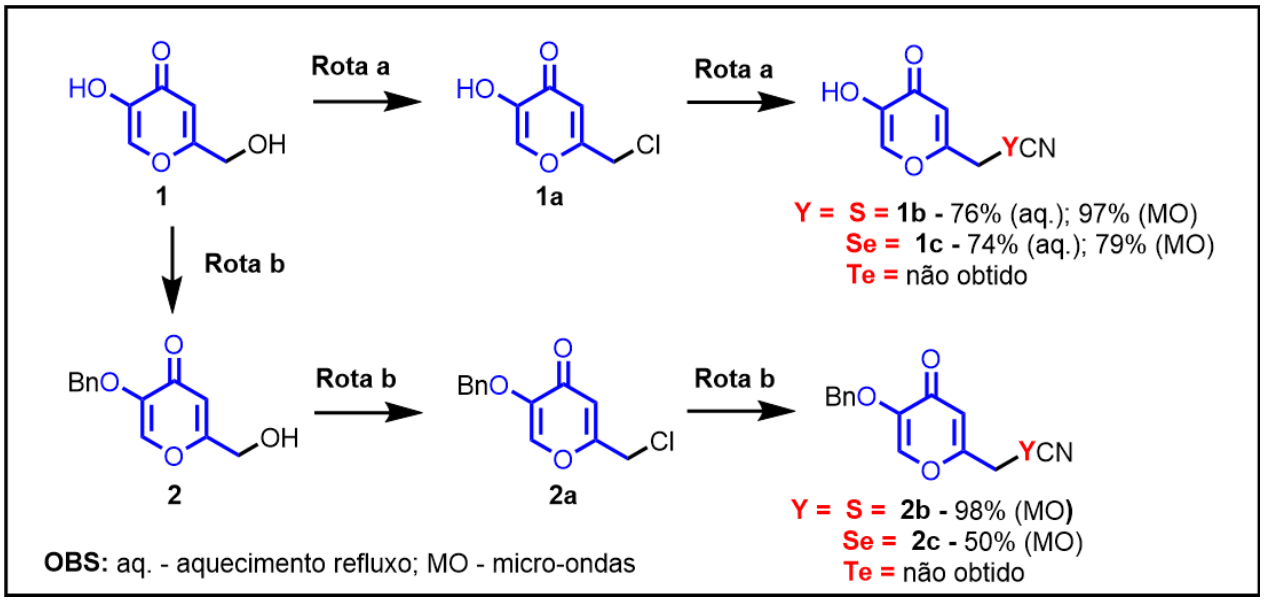
Para o intermediário clorado desprotegido, a utilização de micro-ondas mostrou-se vantajosa nas condições avaliadas, proporcionando redução dos tempos reacionais e aumento dos rendimentos em comparação ao aquecimento convencional. Esse efeito foi particularmente expressivo na reação com KSeCN, cujo tempo foi reduzido de 4 horas para 15 minutos, mantendo-se o rendimento de 79%. Para KSCN, o emprego de micro-ondas proporcionou aumento do rendimento de 76% para 97%, com redução do tempo reacional de 4 para 1 hora.

Na rota utilizando o intermediário clorado protegido, também foi possível obter os produtos de substituição sob irradiação por micro-ondas, com rendimentos de 98% para KSCN e 50% para KSeCN. A diferença observada entre esses rendimentos sugere que a eficiência da transformação depende das condições reacionais empregadas, sendo necessários estudos adicionais para a otimização da reação com KSeCN.

De modo geral, os resultados demonstram o potencial da irradiação por micro-ondas como ferramenta para a síntese desses derivados do ácido kójico, especialmente pela redução dos tempos reacionais. Como perspectivas, pretende-se otimizar as condições que apresentaram menores rendimentos e avaliar a reação com KTeCN, ampliando a série de derivados contendo calcogênios.

Palavras-chave: ácido kójico; tiocianato; selenocianato; micro-ondas; substituição nucleofílica.

ANEXOS



SUBSTRATO	NUCLEÓFILO	MÉTODO	TEMPO (min)	RENDIMENTO (%)
1b	KSCN	Refluxo	240	76
1b	KSCN	Micro-ondas	60	97
1c	KSeCN	Refluxo	240	74
1c	KSeCN	Micro-ondas	15	79
2b	KSCN	Micro-ondas	60	98
2c	KSeCN	Micro-ondas	60	50

Esquema 1. *Rotas sintéticas para a obtenção de derivados do ácido kójico contendo grupos tiocianato e selenocianato e tabela de otimização da última etapa sintética (rotas a e b).*

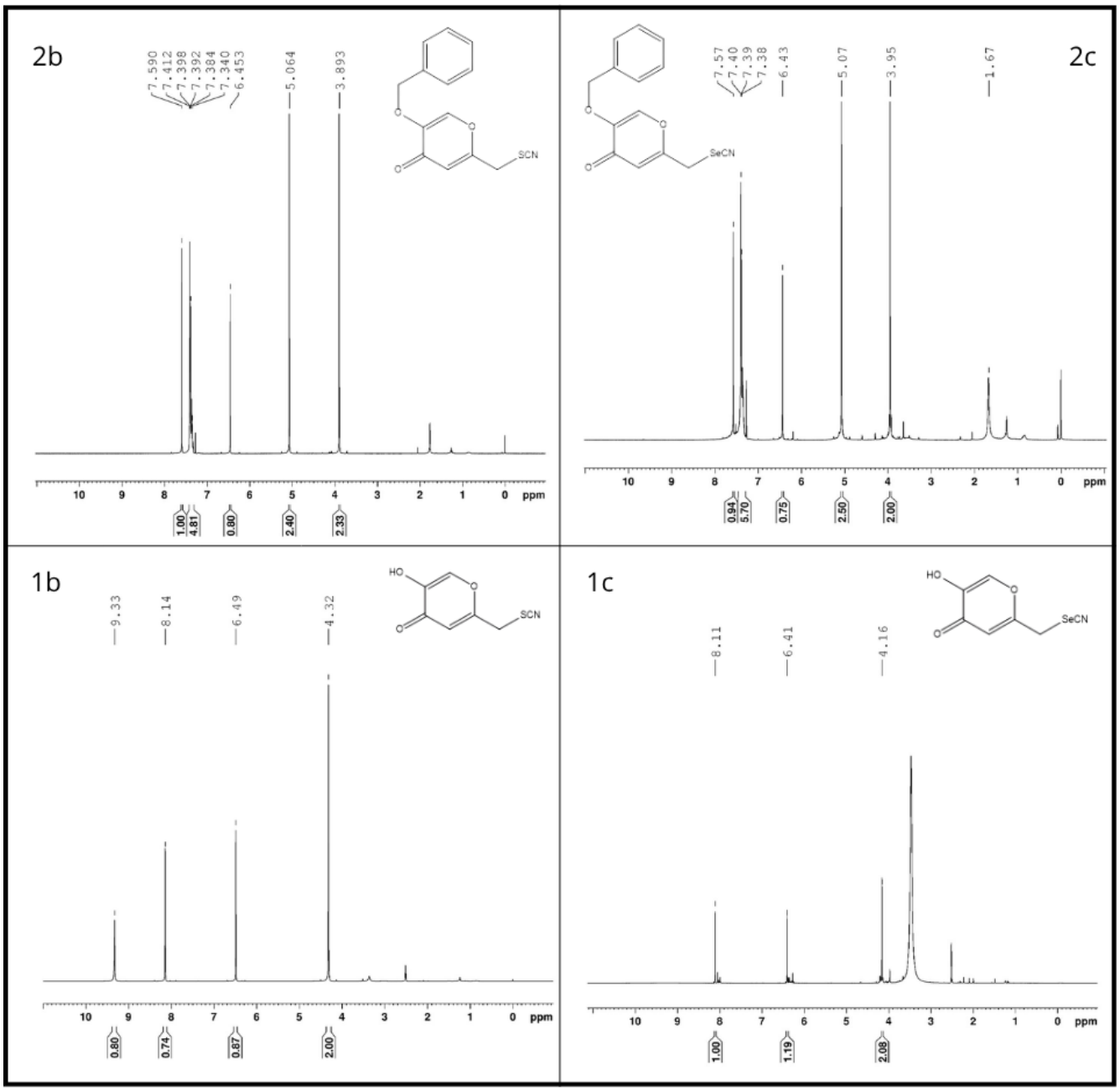


Figura 1. *Espectros de RMN de ^1H dos compostos 1b, 1c, 2b e 2c.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

JU, Yuhong; KUMAR, Dalip; VARMA, Rajender S. Revisiting nucleophilic substitution reactions: microwave-assisted synthesis of azides, thiocyanates, and sulfones in an aqueous medium. The Journal of Organic Chemistry, v. 71, n. 17, p. 6697–6700, 2006. DOI: 10.1021/jo061114h.

KAPPE, C. Oliver. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 43, n. 46, p. 6250–6284, 2004. DOI: 10.1002/anie.200400655.

ZILLES, Júlia Capp; DOS SANTOS, Francielli Lima; KULKAMP-GUERREIRO, Irene Clemes; CONTRI, Renata Vidor. Biological activities and safety data of kojic acid and its derivatives: a review. *Experimental Dermatology*, v. 31, n. 10, p. 1500–1521, 2022. DOI: 10.1111/exd.14662.