

SÍNTESE DE SELENOESTERES A PARTIR DE CLORETOS DE ÁCIDOS UTILIZANDO PEG-400/H₃PO₂ COMO SISTEMA REDUTOR

DANIELA RODRIGUES ARAUJO¹; MARILICE BRETANHA SILVEIRA²; ANGELITA MANKE BARCELLOS³; GELSON PERIN⁴

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

²Universidade Federal de Pelotas – brethanham@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – angelita.b.igg@ufpel.edu.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.com.br

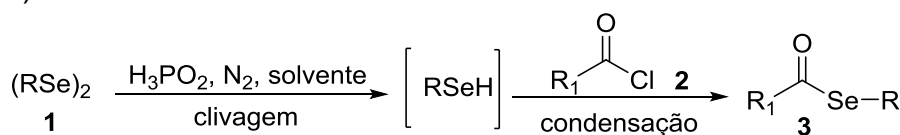
1. INTRODUÇÃO

Atualmente, devido a sua aplicação em diversas áreas de pesquisa, recentes avanços científicos envolvem o estudo de novos compostos organocalcogênicos (GUI, 2011). Dentre destes compostos, destacam-se os selenoesteres. Estes têm sido utilizados na síntese de moléculas mais funcionalizadas como produtos naturais (HORST et al., 2007).

Os selenoesteres podem ser sintetizados através de inúmeras metodologias, reagindo espécies nucleofílicas de selênio com compostos carbonilados (GODOI, 2011). De um modo geral a síntese de selenoesteres ocorre com longos tempos reacionais (MARIN et al., 2009), altas temperaturas (HE et al., 2014) e utilizam solventes voláteis (CAPPERUCCI et al., 2011). Para que a síntese de selenoesteres ocorra, é necessária primeiramente, a formação de uma espécie nucleofílica de Se, esta pode ser formada a partir da clivagem da ligação Se-Se de um disseleneto de diorganoíla. Esta clivagem redutiva é realizada através da adição de NaBH₄ (PERIN, et al., 2013), ou PPh₃ (BANERJEE et al., 2012), e ainda metais (MUNBUNJONG et al., 2009).

Entretanto, na literatura foi descrito a utilização de ácido hipofosforoso (H₃PO₂) para a clivagem da ligação Se-Se, apresentando uma boa eficiência (GUNTHER, 1965). Nesta linha, o nosso grupo de pesquisa publicou duas metodologias utilizando o H₃PO₂ para a formação do organoselenol *in situ* para a síntese de selenetos de diorganoíla (BALAGUEZ et al., 2014) e piridinas selenofuncionalizadas (THUROW et al., 2013).

Neste sentido, objetivou-se o desenvolvimento de uma metodologia mais limpa para a síntese de selenoesteres **3**, utilizando o PEG-400 como solvente da reação, o H₃PO₂ como agente redutor, e disselenetos de organoíla **1** e cloretos de acila **2** (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

2.1 Procedimento geral para a preparação de selenoesteres 3a-i

Em um balão de duas bocas equipado com um sistema de entrada de nitrogênio, um septo de borracha e um agitador magnético foram adicionados disseleneto de diorganoíla **1a-f** (0,6 mmol) em PEG-400 (3 mL), seguido por H₃PO₂ (50% aquoso, 0,5 mL).

A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min, quando se observou a mudança da cor amarelo para incolor. Após este tempo, foram

adicionados 1 mmol do cloreto de acila **2a-g** sob as mesmas condições reacionais. O progresso da reação foi monitorado por cromatografia de camada delgada (CCD, o tempo de reação indicado no Esquema 2). Quando a reação estava completa, a mistura foi recebida em água (50 mL), extraiu-se com acetato de etila (3x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. Depois disso, o produto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel, eluindo-se com hexano obtendo-se os produtos. Todos os compostos são conhecidos na literatura e foram corretamente caracterizados pelo ponto de fusão, MS, ^1H RMN e ^{13}C RMN.

2.2 Procedimento geral para a reutilização de H_3PO_2 /PEG-400

Para o processo de reutilização do solvente PEG-400 foi realizado com os substratos disseleneto de difenila **1a** e cloreto de benzila **2a**. Após a reação estar completa, adicionou-se ao meio reacional uma solução de hexano/acetato de etila (90:10, 15mL) foi agitada durante 5 minutos. Em repouso, foi separada a fase orgânica (superior) do PEG-400 (inferior) com o auxílio de uma pipeta de Pauster. O produto foi purificado de acordo com procedimento acima. Este procedimento foi repetido por duas vezes adicionais e o solvente residual foi removido do PEG-400 sob vácuo. Além disso, para o melhor desempenho na reutilização, foi necessário adicionar o agente redutor da reação (H_3PO_2 ; 0,5 mL).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foi realizada a otimização das condições reacionais para a selenoesterificação de cloretos de acila utilizando o disseleneto de difenila **1a**, e 1,0 mmol de cloreto de benzila **2a**, à temperatura ambiente sob uma atmosfera de N_2 .

Assim, a mistura de 1,0 equivalente de disseleneto de difenila **1a** e 0,1 mL de H_3PO_2 em THF (3 mL) foi agitada durante 1 h para se obter *in situ* o benzoselenol. Após este tempo, o cloreto de benzoíla foi adicionado no balão reacional e o produto foi obtido com 49% de rendimento após 1 h. Para melhorar o resultado, utilizou-se o reagente **1a** em excesso, assim como foram analisadas diferentes quantidades de H_3PO_2 e diferentes solventes como tolueno, acetonitrila, diclorometano, dimetilformamida, etanol, glicerol, água e PEG-400.

Os resultados indicam que, o uso de 1,2 equiv. disseleneto de difenila **1a** e 0,5 mL de H_3PO_2 em PEG-400 à temperatura ambiente sob atmosfera inerte (N_2) é a condição ideal para promover a reação de clivagem com eficiência em um curto tempo reacional. Do ponto de vista sintético, uma das características mais atraentes de solventes verdes é que estes frequentemente podem ser reutilizados. Portanto, no presente trabalho foi avaliada a reutilização do PEG-400 como solvente na reação entre o disseleneto de difenila **1a** e cloreto de benzoíla **2a** através do método otimizado. Após a reação estar completa, o solvente foi recuperado e reutilizado diretamente em outra reação sem tratamento prévio, foi observado apenas uma ligeira diminuição de rendimento após o primeiro ciclo de reuso, no qual o produto **3a** foi obtido em 86%.

Uma vez que as melhores condições reacionais estavam estabelecidas, foram exploradas as limitações da metodologia, combinando diferentes disselenetos de diorganoíla **1a-d** com uma variedade de cloretos de acila **2a-g** na síntese de selenoesteres **3a-i** (Esquema 2). Primeiramente foi realizada uma série de reações que utilizam diferentes cloretos de acila **2a-e** com disseleneto de difenila **1a**, levando a formação dos respectivos selenoesteres em bons a excelentes rendimentos (71-88% de rendimento). Foram testados grupos doadores e retiradores de elétrons ao

anel aromático dos cloretos de benzoíla **3b-3e**, na qual não mostrou efeito significativo nos resultados. Resultados excelentes foram obtidos quando se utilizou o cloreto de 2-furoíla. Foi observado que a reação foi afetada por efeitos eletrônicos, quando utilizados nucleófilos com diferentes substituintes, como cloro, bromo e metóxila ligados ao anel aromático do disseleneto de diorganoíla. Nas mesmas condições, a reação com cloretos de acila ou disseleneto alifáticos não favoreceram a formação do selenoester esperado.

Um conjunto de experimentos também foi realizado com cloreto de benzoíla com dissulfeto e ditelureto de difenila, no entanto nestas condições, não ocorreu a formação dos produtos esperados.

Tabela 1: Preparação *one-pot* de selenoesteres.

R	R ₁	Tempo (h)	Rend. %	R	R ₁	Tempo (h)	Rend. %
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	0,75	88	C ₆ H ₅	<i>t</i> -butil	12,0	traços
C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	0,75	74	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	1,00	60
C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	0,75	81	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	1,00	91
C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	0,70	75	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	1,00	93
C ₆ H ₅	2-ClC ₆ H ₄	0,75	71	3-CF ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	0,75	96
C ₆ H ₅	2-furil	1,00	81	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	15,0	traços

4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados apresentados é possível concluir que a metodologia proposta para a síntese de selenoesteres é eficiente e de fácil execução. Ainda foi possível sintetizar diferentes selenoesteres, com os mais variados grupos funcionais, variando tanto os disselenetos quanto os cloretos de acila. Ainda foi possível reutilizar o solvente da reação até seis ciclos reacionais.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GUI, K. NARAYANAPERUMAL, S. DORNELLES, L. RODRIGUES, O. E. D. BRAGA, A. L. Bimetallic system for the synthesis of diorganyl selenides and sulfides, chiral β -seleno amines, and seleno- and thioesters, **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v. 52, n.28, p. 3592-3596, 2011.
- HORST, B. T. FERGINGA, B. L. MINNAARD, A. J. Catalytic Asymmetric Synthesis of Phthioceranic Acid, a Heptamethyl-Branched Acid from Mycobacterium tuberculosis, **Organic Letters**, Washington, v.9, n.16, p.3013-3015, 2007.
- GODOI, M. RICARDO, E. W. BOTTESELLE, G. V. GALETTO, F. Z. AZEREDOA, J. B. BRAGA, A. L. Synthesis of selenol esters from diorganyl diselenides and acyl chlorides under solvent-free conditions and microwave irradiation, **Green Chemistry**, UK, v.14, p.456-460, 2011.
- INOUE, T. TAKEDA, T. KAMBE, N. OGAWA, A. RYU, I. SONODA, N. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 59, p. 5824-5824, 1994.
- NISHIYAMA, Y. TOKUNAGA, K. KAWAMATSU, H. SONODA, N. Synthesis of selenol esters: palladium-catalyzed coupling of phenyl tributylstannyl selenide with

- aryl iodides and carbon monoxide, **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v.43, p.1507-1509, 2001.
- REN, K. WANG, M. LIU, P. WANG, L. Iron-Catalyzed Synthesis of Selenoesters from Diselenides and Acyl Chlorides or Acid Anhydrides in the Presence of Magnesium Dust Synthesis of Selenoesters from Diselenides. **Synthesis**, New York, v.7, p.1078-1082, 2010.
- BRAGA, A. L. MARTINS, T. L. C. SILVEIRA, C. C. RODRIGUES, O. E. D. Synthesis of chalcogenol esters from chalcogenoacetylenes, **Tetrahedron**, Amsterdam, v. 57, p.3297-3300, 2001.
- MARIN, G. BRAGA, A. L. ROSA, A. S. GALETTO, F. Z. BURROW, R. A, GALLARDO, H. PAIXÃO, M. W. Efficient synthesis of selenol esters from acid chlorides mediated by indium metal. **Tetrahedron**, Amsterdam, v.65, p.4614-4618, 2009.
- HE, C. QIAN, X. SUN, P. Syntheses of thiol and selenol esters by oxidative coupling reaction of aldehydes with RYYR (Y = S, Se) under metal-free conditions, **Organic & Biomolecular Chemistry**, UK, v.12, p.6072-6075, 2014.
- APPERUCCI, A. DEGL'INNOCENTI, A. TIBERI, C. Organoselenosilane-Mediated Selective Mild Access to Selenolesters, Selenoanhydrides and Diacyl Diselenides. **Synlett**. Alemanha, v.15, p.2248-2252, 2011.
- PERIN, G. BORGES, E. L. ROSA. P. C. CARVALHO, P. N. LENARDÃO, E. J. Simple cleavage of diorganyl diselenides with NaBH₄/PEG-400 and direct Michael addition to electron-deficient alkenes, **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v.54, p.1718-1721, 2013.
- BANERJEE, S. ADAK, L. RANU, B. C. Ionic liquid/PPh₃ promoted cleavage of diphenyl disulfide and diselenide: a straight-forward metal-free one-pot route to the synthesis of unsymmetrical sulfides and selenides, **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v.53, p.2149-2152, 2012.
- MUNBUNJONG, W. LEE, H. E. NGERNMANEERAT, P. KIM, J. S. SINGH, G. CHAVASIRI, W. JANG, O. D. Indium-mediated cleavage of diphenyl diselenide and diphenyl disulfide: efficient one-pot synthesis of unsymmetrical diorganyl selenides, sulfides, and selenoesters, **Tetrahedron**, Amsterdam, v.65, p.2467-2471, 2009.
- GUNTHER, H. H. W. Hypophosphorous Acid, a Novel Reagent for the Reduction of Diselenides and the Selenol-Catalyzed Reduction of Disulfides, **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v.31, p.1202-1208, 1999.
- BALAGUEZ, R. A. RICORDI, V. G. FREITAS, C. S. PERIN, G. SCHUMACHER, R. F. ALVES, D. Simple and catalyst-free method for the synthesis of diaryl selenides by reactions of arylselenols and arenediazonium salts, **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v.55, p.1057-1061, 2014.
- THUROW, S. WEBBER, R. PERIN, G. LENARDÃO, E. J. ALVES, D. Glycerol/hypophosphorous acid: an efficient system solvent-reducing agent for the synthesis of 2-organylselanyl pyridines, **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v.54, p.3215-3218, 2013.
- KERTON, F. M.; MARRIOTT, R. **Alternative Solvents for Green Chemistry**, UK, RSC Green Chemistry Book Series, 2013;
- ALVES, D. BORGES, E. L. PERIN, G. Highly stereoselective method to prepare bis-phenylchalcogen alkenes via addition of chalcogenolate to phenylseleno alkynes, **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v.53, p.2066-2069, 2012.