

## Estudos Iniciais para a síntese estereosseletiva de 1,2-*bis*-calcogenetos vinílicos utilizando terc-butil-hidroperóxido

Paola dos Santos Hellwig<sup>1</sup>; Eduardo Quadros da Luz<sup>2</sup>; Gelson Perin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – psh.1996@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – eduardoquadros91@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – gelson\_perin@ufpel.com.br

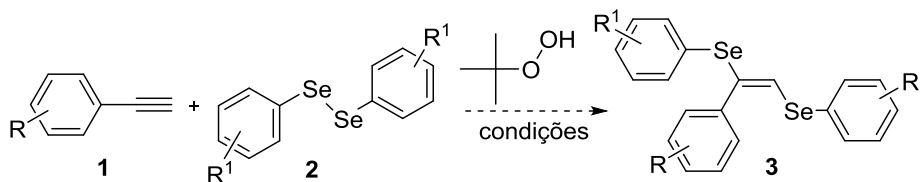
### 1. INTRODUÇÃO

Moléculas contendo grupos organoselênio são alvos de grande interesse devido sua diversificada aplicação como intermediários sintéticos (NICOLAOU; PETASIS, 1984), (Comasseto, 1983). Estes grupos são facilmente inseridos em substratos orgânicos, tanto a partir de espécies nucleofílicas quanto eletrofílicas de selênio (LIOTTA, 1984), podendo também ser aplicados na formação de novas ligações carbono-carbono (COMASSETO et al., 1997), (KATRITZKY et al., 1995). Nesse contexto podemos destacar os *bis*-selenetos vinílicos, que são eficientes intermediários utilizados na síntese de olefinas substituídas (ZENI et al., 2003).

No final da década de 80 estes compostos começaram a atrair também o interesse de outras áreas da ciência, a partir do descobrimento de átomos de selênio em enzimas bacterianas (WILSON et al., 1989). Com isso, desenvolveram-se pesquisas relacionadas com atividades biológicas associadas a esses compostos orgânicos (MEOTTI et al., 2003), como por exemplo, antinociceptivos (MARCANTONI et al., 2000) e anti-depressivos (JESSE et al., 2011).

Existe um expressivo número de metodologias descritas para a síntese de 1,2-*bis*-calcogenetos vinílicos, dentre elas podemos destacar as que utilizam metais de transição (ARISAWA; YAMAGUCHI 2005), irradiação de micro-ondas em meio livre de solvente (PERIN et al., 2006) e agentes redutores para a geração *in situ* de ânions calcogenolato, como hidreto de boro e sódio (LENARDÃO et al., 2010). Além dessas, também são descritos métodos para a síntese de 1,2-*bis*-calcogenetos vinílicos via mecanismos radiculares, onde é aplicada a clivagem homolítica fotoquímica (HEIBA; DESSAU, 1967), (BACK; KRISHNA, 1988) e (MENEZES; ZENI, 2011). De maneira simplificada o 1,2-*bis*-calcogenetos vinílicos podem ser sintetizados como descrito por PERIN et al. (2009).

Cabe ressaltar que estas metodologias fornecem os *bis*-calcogenetos vinílicos em altos rendimentos, no entanto, não se mostram eficientes quanto à estereosseletividade na formação dos isômeros (*E*) ou (*Z*). Assim, o presente trabalho tem como objetivo desenvolver uma metodologia estereosseletiva para a síntese de 1,2-*bis*-calcogenetos vinílicos **3** a partir de alquinos **1** e dicalcogenetos de diarila **2**, utilizando o terc-butil-hidroperóxido como iniciador radicalar. (Esquema 1)



Esquema 1

## 2. METODOLOGIA

Em um balão de duas bocas de 25 mL equipado com agitador magnético e sistema de refluxo foram adicionados o fenilacetileno ( $R=H$ ) **1a** (1 mmol), o *terc*-butil-hidroperóxido (20 mol%) e acetato de etila (3 mL). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Após esse tempo, adicionou-se o disseleneto de difenila ( $R^1=H$ ) **2a** (1 mmol). O progresso da reação foi acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD). Ao término da reação foi realizada a extração do produto com acetato de etila (3x 15 mL) e lavado com água destilada (50 mL). Após, o produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e soluções de acetato de etila e hexano como eluentes.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, com o objetivo de estabelecer a melhor condição reacional, tanto em termos de rendimento como em eficiência energética, foram escolhidos o fenilacetileno ( $R=H$ ) **1a** (1 mmol) e o disseleneto de difenila ( $R^1=H$ ) **2a** (0,5 mmol). Junto a esses reagentes utilizou-se o *terc*-butil-hidroperóxido (10 mol%) e acetato de etila (A.E.) (3 mL) à temperatura ambiente e um tempo reacional de 24 h.

Nesta reação esperava-se a formação do seleneto vinílico mono substituído, porém ocorreu formação exclusiva do *bis*-seleneto vinílico com rendimento de 46% (Tabela 1, Entrada 1). Assim, realizou-se um segundo teste, no qual foi aumentada a quantidade do disseleneto de difenila ( $R^1=H$ ) **2a** para 1,0 mmol, e mantido as mesmas condições reacionais anteriores.

Nesta nova reação, ocorreu a formação do produto com aumento do rendimento (89%) e foi obtido preferencialmente o isômero de configuração *E* com uma relação *E:Z* de 9:1, respectivamente (Tabela 1, Entrada 2). Com o objetivo de diminuir o tempo reacional aumentou-se a quantidade do fenilacetileno ( $R=H$ ) **1a** para 1,1 mmol, entretanto, houve um decréscimo no rendimento para 69%, bem como na seletividade da reação (Tabela 1, Entrada 3).

Ao aumentar a temperatura para 80 °C (temperatura de refluxo do acetato de etila), não se obteve melhoras significativas em termos do tempo reacional. Além disso, houve uma diminuição ainda maior na seletividade (Tabela 1, Entrada 4). Em todos os casos o consumo dos materiais de partida foram monitorados por cromatografia em camada fina e cromatografia gasosa, não sendo obtido tempos reacionais inferiores a 24 horas.

Quando a quantidade de *terc*-butil-hidroperóxido foi aumentada para 20 mol%, nas mesmas condições da entrada 2 (1 mmol de **1a** e 1 mmol de **2a**) o rendimento aumentou para 96% e a reação se mostrou estereosseletiva (Tabela 1, Entrada 5). Com esse resultado foi aumentada a quantidade de *terc*-butil-hidroperóxido para 30 mol%, entretanto o rendimento e a seletividade diminuíram (Tabela 1, Entrada 6). Este resultado pode ser devido ao grande caráter oxidante que o *terc*-butil-hidroperóxido apresenta em maiores concentrações, o que acarretou na formação de subprodutos.

Também foram testados solventes alternativos como o polietileno glicol 400 (PEG-400), glicerol e água. Entretanto, ao utilizar tais solventes foi necessário o aumento da temperatura reacional e em todos os casos o produto foi obtido em baixos rendimentos (Tabela 1, Entradas 7,8 e 9).

**Tabela 1.** Otimização das condições reacionais.

1a + 2a  $\xrightarrow[\text{condições}]{\text{t-BuOOH}}$  3a

#	1a (mmol)	2a (mmol)	Oxidante (mol%)	Solvente	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rend. (%)	Relação (E/Z)
1	1	0,5	10	A.E.	24	25	46	95/5
2	1	1	10	A.E.	24	25	89	90/10
3	1,1	1	1 eq	A.E.	24	25	63	88/12
4	1	1	10	A.E.	24	80	85	80/20
5	1	1	20	A.E.	24	25	96	90/10
6	1	1	30	A.E.	24	25	87	85/15
7	1	1	10	PEG-400	48	60	30	95/5
8	1	1	10	H <sub>2</sub> O	48	90	60	90/10
9	1	1	10	Glicerol	48	60	54	95/5

Assim estabeleceu-se a Entrada 5 como melhor condição reacional em termos de rendimento e eficiência energética, pois esta reação foi realizada a temperatura ambiente.

Para a caracterização do produto **3a** foi feito a análise de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas e o cromatograma obtido na reação que levou a formação do produto com melhor rendimento, mostrou a formação de dois isômeros *E:Z* na proporção de 9:1. Este resultado foi comparado com dados descritos na literatura, confirmando a formação do produto **3a**.

#### 4. CONCLUSÕES

A utilização de *tert*-butil-hidroperóxido como iniciador radicalar se mostrou efetiva para a síntese de 1,2-*bis*-selenetos vinílicos em virtude da seletividade obtida ser de 9:1 para o isômero de configuração *E*, superior às metodologias radiculares descritas anteriormente, onde a seletividade é de 8:1 (BACK; KRISHNA 1988). Assim, pretende-se estender essa metodologia a outros alquinos e dicalcogenetos, assim como testá-la na presença de irradiação de micro-ondas e ultrassom com o intuito de melhorar a eficiência energética da reação além de elucidar as moléculas com a realização de outras análises, como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- NICOLAOU, K. C.; PETASIS, N. A. **Síntese de selênio em produtos naturais**. Philadelphia: CIS, Inc., 1984.
- COMASSETO, J. V. Vinylic selenides. **Organomet. Chem.** São Paulo, v. 253, n. 2, p. 131-181, 1983.
- LIOTTA, D. New organoselenium methodology. **Acc. Chem. Res.** Atlanta, v.17, n. 1, p. 28-34, 1984.
- COMASSETO, J. V.; LING, L. W.; PETRAGNANI, N.; STEFANI, H. A. Vinylic Selenides and Tellurides - Preparation, Reactivity and Synthetic Applications. **Synthesis**. Alemanha, v. 1997, n.4, p.373-403, 1997.
- KATRITZKY, A. R.; METH-COHN, O.; REES, C. W. **Comprehensive Organic Functional Group Transformation**. London: Pergamon, 1995.

- ZENI, G.; BRAGA, A. L.; STEFANI, H. A.; Palladium-Catalyzed Coupling of sp<sup>2</sup> - Hybridized Tellurides. **Acc. Chem. Res.** Santa Maria, v. 36, n. 10, p. 731-738, 2003.
- WILSON, S. R., ZUCKER, P. A., HUANG, R. R. C., SPECTOR, A. Development of synthetic compounds with glutathione peroxidase activity. **J. Am. Chem. Soc.** New York, v. 111, n. 15, p. 5936- 5939, 1989.
- MEOTTI, F. C., BORGES, V. C., ZENI, G., ROCHA, J. B., NOGUEIRA, C. W. Potential renal and hepatic toxicity of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and Ebselen for rats and mice. **Toxicol. Lett.** Santa Maria, v. 143, n. 1, p. 9-16, 2003.
- MARCANTONI, E.; MASSACCESI, M.; PETRINI, M. A Novel Route to the Vinyl Sulfide Nine-Membered Macrocyclic Moiety of Griseoviridin. **J. Org. Chem.** Bologna, v. 65, n. 15, p. 4553-4559, 2000.
- JESSE, C. R.; WILHELM, E. A.; BORTOLATTO, C. F.; NOGUEIRA, C.W. Role of different types of potassium channels and peroxisome proliferator-activated receptors  $\gamma$  in the antidepressant-like activity of bis selenide in the mouse tail suspension test. **Neuroscience Lett.** Santa Maria, v. 490, n. 3, p. 205-208, 2011.
- ARISAWA, M.; YAMAGUCHI, M. Addition Reaction of Dialkyl Disulfides to Terminal Alkynes Catalyzed by a Rhodium Complex and Trifluoromethanesulfonic Acid. **Org. Lett.** Aoba, v.3, n. 5, p. 763-764, 2001.
- PERIN, G.; JACOB, R.G.; DUTRA, L. G.; AZAMBUJA, F.; SANTOS, G. F. F. ; LENARDÃO, E. J. Addition of chalcogenolate anions to terminal alkynes using microwave and solvent-free conditions: easy access to bis-organochalcogen alkenes. **Tetrahedron Lett.** Santa Maria, v. 47, n. 6, p. 935-938, 2006.
- LENARDÃO E. J.; GONÇALVES, L. C. C.; MENDES, S. R.; SARAIVA, M. T.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; PERIN, G. NaBH<sub>4</sub> / [bmim]BF<sub>4</sub> : a New Reducing System to Access Vinyl Selenides and Tellurides. **J. Braz. Chem. Soc.** Pelotas, v. 11, n. 21, p. 2093-2099, 2010.
- HEIBA, E. I.; DESSAU, R. M. Free-Radical Addition of Organic Disulfides to Acetylenes. **J. Org. Chem.** New Jersey, vol. 32, n. 12, p. 3837-3840, 1967.
- BACK, T.G.; KRISHNA, M. V. Free-Radical Additions of Diselenides to Dimethyl Acetylenedicarboxylate, Methyl Propiolate, and Dimethyl Maleate. **J. Org. Chem.** Canadá, v. 53, n. 11, p. 2533-2536, 1988.
- MENEZES, P. H.; ZENI, G. Methods based on the use of radical selenium species. In: MENEZES, P. H.; ZENI, G. **Vinyl selenides**. Nova Jersey: John Wiley & Sons, 2011. Cap. 2, p. 37-40.
- PERIN, G. ; LENARDÃO, E. J. ; GUIMARÃES, R. J. ; PANATIERI, R. B. ; Synthesis of Vinyl Selenides. **Chem. Rev.** Pelotas, v. 109, n. 3, p. 1277-1301, 2009.