

Síntese de *N*-aril-2-fenilselenoacetamidas

BIANCA WASKOW¹; DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA²; RAQUEL GUIMARÃES JACOB³

¹Universidade Federal de Pelotas – biancawaskow@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – dani.hartwig@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – raquelgjacob@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Amidas são importantes intermediários nas indústrias químicas, sendo amplamente utilizadas na obtenção de produtos como borrachas, plásticos, papéis, vernizes, entre outros, podendo também ser empregadas em tratamentos convencionais de água e esgoto.

Além disso, diversos produtos farmacêuticos possuem em sua estrutura a amida como unidade central. Sendo assim, os mais utilizados são a lidocaína e dibucaína com propriedades anestésicas locais e o *N*-acetil-4-aminofenol, popularmente conhecido como paracetamol, que possui propriedades analgésicas e anti-inflamatórias (RONCHIN, 2014).

Deste modo, devido a grande importância de amidas como intermediários em processos industriais e formulações de medicamentos, se faz necessário a síntese desses compostos. Uma das principais reações para a obtenção desses produtos é a partir da oximação de cetonas seguida do rearranjo de Beckmann (DENG, 2009).

O rearranjo de Beckmann é considerado uma importante ferramenta sintética em síntese orgânica, sendo utilizada com sucesso na indústria na transformação da oxima ciclohexanona em ϵ -caprolactama, matéria-prima principal para a fabricação do nylon-6. Basicamente, o mecanismo do rearranjo consiste na clivagem de uma ligação carbono-carbono e posterior formação de uma ligação carbono-nitrogênio (GANGULY, 2010).

Outra classe de compostos orgânicos importantes são os organocalcogênicos que contêm em sua estrutura os átomos de oxigênio, selênio, enxofre e telúrio. Estes são considerados uma classe especial de moléculas orgânicas devido a suas propriedades específicas e aplicações farmacêuticas (SAVEGNAGO, 2013; LENARDÃO, 2012). Esses compostos também tem recebido grande atenção por serem considerados importantes intermediários sintéticos, podendo ser empregados em reações químico, régio e estériosselativas (PERIN, 2012).

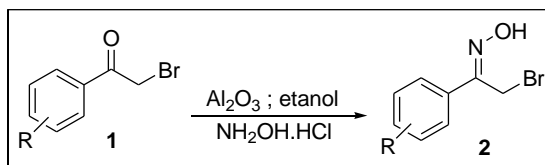
Para nossa satisfação não há relatos na literatura que reportam a síntese de *N*-aril-2-fenilselenoacetamidas a partir do rearranjo de Beckmann de organosselenoximas. Assim, este trabalho tem por objetivo o desenvolvimento de uma metodologia capaz de sintetizar *N*-aril-2-fenilselenoacetamidas a partir do rearranjo de Beckmann de α -arilselenoximas, sendo estes compostos inéditos na literatura.

2. METODOLOGIA

2.1. Síntese de α -bromoximas

Num balão reacional de 25 mL, adiciona-se a 2-bromoacetofenona **1** (1 mmol), seguido da adição da hidroxilamina hidrociorada (1,5 mmol) e alumina neutra (1,5 mmol) em 2 mL de etanol anidro como solvente. A mistura reacional é

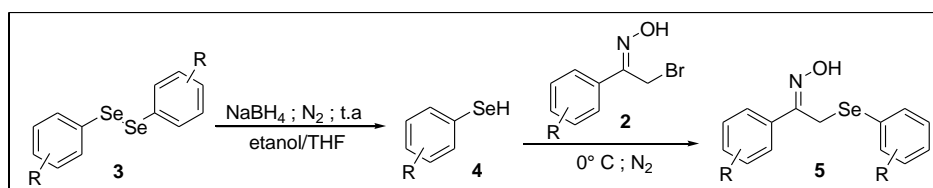
agitada a temperatura ambiente sob atmosfera aberta e acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). O produto **2** é purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (98:2).



Esquema 1. Síntese de α -bromoximas.

2.2 Síntese de α -arilselenoximas

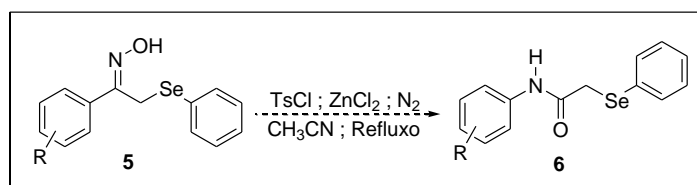
Em um balão reacional de 25 mL, adiciona-se o disseleneto de difenila **3** (0,6 mmol) em 4 mL de solução (etanol / THF 1:1) como solvente, em seguida se adiciona o NaBH_4 (1,2 mmol) ao meio reacional que está a temperatura ambiente e sob atmosfera inerte de nitrogênio. Após a formação do benzenoselenol **4**, a mistura reacional é resfriada a 0 °C e se adiciona gota a gota uma solução da α -bromoxima **2** (1,3 mmol de **2** em 2 mL de etanol) na mistura, sob agitação constante e atmosfera de N_2 . A reação para a formação das α -arilselenoximas **5** é instantânea, sendo acompanhada e comprovada por CCD. O produto é purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (97:3).



Esquema 2. Síntese de α -arilselenoximas.

2.3. Síntese de *N*-aril-2-fenilselenoacetamidas

Para a síntese das *N*-aril-2-fenilselenoacetamidas **6** utiliza-se um balão de duas bocas de 25 mL onde se adiciona 0,5 mmol da α -arilselenoxima **5**, juntamente com 30 mol % de cloreto de tosila, 30 mol % de cloreto de zinco e 1 mL de acetonitrila (CH_3CN) como solvente sob refluxo e atmosfera de nitrogênio, de acordo com a metodologia proposta por (DENG, 2009), com algumas adaptações. O acompanhamento da reação é realizado por CCD, e após o consumo de **5** adiciona-se ao meio reacional 7 mL da solução saturada de NaHCO_2 . A mistura reacional é extraída na sequência com uma mistura de acetato de etila e água. O produto final **6** é purificado por coluna cromatográfica usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (93:7) como fase móvel.



Esquema 3. Síntese de *N*-aril-2-fenilselenoacetamidas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

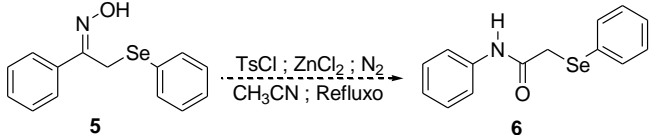
Primeiramente foi realizado um levantamento bibliográfico com relação a trabalhos que descrevem a síntese de diferentes acetamidas a partir do rearranjo de Beckmann. Nesse sentido, foram realizados alguns experimentos de acordo com a metodologia proposta por (DENG, 2009), porém com algumas adaptações, para determinar a melhor condição reacional para a síntese das *N*-aril-2-fenilselenoacetamidas **6**, conforme resultados expressos na Tabela 1. Desta forma, inicialmente foi fixada a quantidade estequiométrica do material de partida **5** (0,5 mmol), acetonitrila (CH₃CN) como solvente e atmosfera inerte de N₂.

Nesse sentido, inicialmente reagiu-se o composto **5** em acetonitrila sob refluxo utilizando cloreto de tosila (10 mol%) e cloreto de zinco (10 mol%), obtendo após 6 h de reação 54% de rendimento do produto **6** (Tabela 1, linha 1). Posteriormente, avaliou-se o uso de acetonitrila tratada (anidra) no meio reacional (Tabela 1, linhas 2 e 3), onde pode ser evidenciado um acréscimo no rendimento final de **6**. Dessa forma, fixou-se o uso de acetonitrila anidra como melhor solvente para a reação.

Na sequência, avaliou-se a utilização de uma maior quantidade do sistema catalítico no meio reacional (Tabela 1, linhas 4-6). A partir deste estudo, pode-se observar que quando utilizada uma maior quantidade do sistema catalítico, 30 mol%, ocorre um aumento significativo do produto **6** para 90% em 6 h de reação (Tabela 1, linha 6).

Avaliou-se ainda a influência de outros solventes no meio reacional (Tabela 1, linhas 7-8), porém em ambos os casos não houve formação do respectivo produto, o que se observou foi apenas a decomposição do material de partida. E por fim, foram realizados ensaios utilizando cloreto de ferro (II) como ácido de Lewis no meio reacional (Tabela 1, linhas 9-10), entretanto foi observada a formação do produto **6** em baixo rendimento apenas quando se utiliza acetonitrila anidra como solvente na reação (Tabela 1, linha 10).

Tabela 1. Otimização reacional da síntese de *N*-aril-2-fenilselenoacetamidas.

						
Linha	TsCl (mol %)	ZnCl ₂ (mol %)	Solvente	Temp (° C)	Tempo (h)	Rend. 6 ^a
1	10	10	CH ₃ CN	Refluxo	6	54
2 ^b	10	10	CH ₃ CN	Refluxo	4	60
3 ^b	10	10	CH ₃ CN	Refluxo	6	66
4 ^b	20	20	CH ₃ CN	Refluxo	4	69
5 ^b	20	20	CH ₃ CN	Refluxo	6	80
6 ^b	30	30	CH ₃ CN	Refluxo	6	90
7	30	30	Peg-400	80	6	-
8	30	30	DMSO	80	6	-
9 ^c	30	-	DMSO	80	6	-
10 ^{b,c}	30	-	CH ₃ CN	Refluxo	6	31

^a Rendimento do produto **6** obtido após purificação em coluna cromatográfica.

^b Reações utilizando acetonitrila anidra. ^c Reações utilizando FeCl₂ 30 mol%.

Dessa forma, fixou-se como melhor condição reacional para síntese de **6**, a descrita na linha 6 da Tabela 1, na qual se utiliza 0,5 mmol do composto **5**, 1 mL

de acetonitrila anidra, 30 mol% de cloreto de tosilato e 30 mol% de cloreto de zinco em um sistema sob refluxo e atmosfera de N₂.

Após isso, a metodologia proposta foi estendida a outros substratos, onde até o presente momento foi possível a obtenção de quatro *N*-aril-2-fenilselenoacetamidas **6** derivadas de 2-bromoacetofenonas.

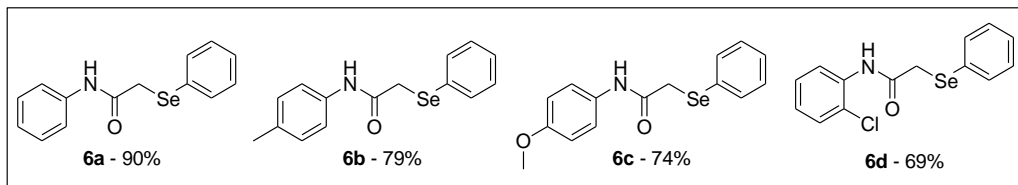


Figura 1. Exemplos de *N*-aril-2-fenilselenoacetamidas.

4. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos, é possível concluir que foi possível a obtenção de *N*-aril-2-fenilselenoacetamidas a partir do rearranjo de Beckmann de α -arilselenoximas por uma metodologia simples e eficiente. Essa metodologia pôde ser estendida a outros substratos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático das 2-bromoacetofenonas. Até o momento foi possível a obtenção de três exemplos de *N*-aril-2-fenilselenoacetamidas substituídas. Entretanto, pretende-se expandir esta metodologia a outros substratos utilizando disselenetos de diarila substituídos e outras 2-bromoacetofenonas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DENG, W.; DU, W.; AN, N.; DONG, J.; PI, H. Unexpected results from the re-investigation of the Beckmann rearrangement of ketoximes into amides by using TsCl. **Tetrahedron**. China, v.65, p.7790-7793, 2009.
- GANGULY, N.; MONDAL, P. Efficient Iodine-Mediated Beckmann of Ketoximes to Amides under Mild Neutral Conditions. **Synthesis**. New York, v.21, p.3705-3709, 2010.
- LENARDÃO, E.J.; SILVA, W.P.; MOTTA, A.S.; PERIN, G.; SAVEGNAGO, L.; ALVES, D.; JACOB, R.G.; SACHINI, M.; RADATZ, C.S.; VICTORIA, F.N. Further analysis of the antimicrobial activity of α -phenylseleno citronellal and α -phenylseleno citronellol. **Food control**. Brazil, v.23, p.95-99, 2012.
- PERIN, G.; JACOB, R.G.; SILVA, M.S.; SOARES, L.K.; ROSA, P.C.; LARA, R.G. A Simple and Stereoselective Synthesis of (Z)-1,2-bis-Arylselanyl Alkenes from Alkynes using KF/Al₂O₃. **Tetrahedron**. Brazil, v.68, p.10414-10418, 2012.
- RONCHIN, L.; ARICO, F.; QUARTARONE, G.; RANCAN, E.; TUNDO, P.; VAVASORI, A. One-pot oximation-Beckmann rearrangement of ketones and aldehydes to amides of industrial interest: Acetanilide, caprolactam and acetaminophen. **Catalysis Communications**. Italy, v.49, p.47-51, 2014.
- SAVEGNAGO, L.; ALVES, D.; VIEIRA, A.; SEUS, N.; GOLDANI, B.S.; CASTRO, M.R.; LENARDÃO, E.J. Synthesis and Antioxidant Properties of Novel Quinoline-Chalcogenium Compounds. **Tetrahedron Letters**. Brazil, v.54, p.40-44, 2013.