

SÍNTESE DE MONO E BIS SELENETOS VINÍLICOS EM ÁGUA, UTILIZANDO ÁCIDO HIPOFOSFOROSO COMO AGENTE REDUTOR

ERIC FRANCIS LOPES¹; EDUARDO QUADROS²; VANESSA RICORDI³;
GELSON PERIN⁴; DIEGO ALVES⁵; EDER JOÃO LENARDÃO⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – eric.francislopes@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – eduardoquadros91@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – vanessagentilricordi@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – gelsonperin@yahoo.com.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

⁶Universidade Federal de Pelotas – elenardao@uol.com.br

1. INTRODUÇÃO

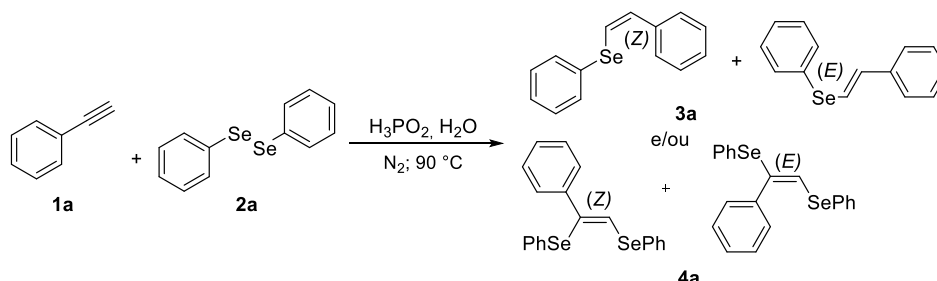
Compostos orgânicos que possuem átomos de selênio em sua estrutura são uma classe de moléculas versáteis, as quais podem ser utilizadas como intermediários sintéticos nos mais variados tipos de reações, tais como, chemio-, régio-, e estereoseletivas.¹ Além disto, estudos envolvendo a avaliação do potencial biológico, os quais estas estruturas apresentam, podem ser amplamente encontrados na literatura, uma vez que atividades como anticâncer,² antioxidante,³ e fungicida⁴ foram atribuídas a esta classe de compostos.⁵ Dentre os compostos orgânicos de selênio os selenetos vinílicos é uma classe de interesse, uma vez que estes são precursores na síntese de enedinos e outras olefinas funcionalizadas⁶ e também podem participar de reações de acoplamento cruzado com reagentes de Grignard ou reações catalisadas por Ni,⁷ Fe,⁸ Pd,⁹ além de poder ser integrado na síntese de ciclopropenos.¹⁰ Outro fator que contribui com a atratividade dos selenetos vinílicos é sua atividade biológica, podendo ser antinociceptivo¹¹ e antidepressivos.¹²

Devido às amplas aplicações sintéticas e biológicas que os selenetos vinílicos apresentam o número de metodologias descritas para a preparação de mono- e di-selenoalquenos vem aumentando com o passar dos anos, entretanto a grande maioria destes métodos envolvem o uso de metais de transição como catalisadores,¹³ altas temperaturas¹⁴ e o uso de solventes voláteis considerados inapropriados devido sua toxicidade.¹⁵ Baseado nisto, a busca por novas metodologias que vão ao encontro dos princípios da química verde, a qual tem por principal objetivo a redução, mas de preferência a eliminação da geração de resíduos, vem despertando o interesse de vários pesquisadores ao redor do mundo, assim a utilização de solventes alternativos que são amigáveis ao meio-ambiente e que podem ser reciclados é um fator importante quando se deseja aplicar os princípios da química verde à metodologias sintéticas.¹⁶ tendo em vista que a maioria dos processos das indústrias químicas e farmacêuticas utiliza uma grande quantidade de solventes orgânicos voláteis (VOCs).¹⁷ Com isso, a utilização de água como um solvente verde é uma alternativa interessante, tendo em vista sua baixa inflamabilidade, toxicidade, volatilidade e grande abundância.¹⁴

O ácido hipofosforoso é um ácido inorgânico comercialmente disponível em solução aquosa (50% m/m), sendo amplamente utilizado em síntese orgânica como reagente redutor,¹⁶ em reações de acoplamento,¹⁷ reações de adição de bases de Schiff¹⁸ e semihidrogenação de alquinos terminais como um doador de hidrogênio.¹⁹ Além disto, este também pode ser utilizado para clivar ligações Se-Se formando espécies de selenol *in situ* o qual atua como um agente redutor.²⁰

Deste modo, propomos aqui a síntese estereoespecífica de mono- e bis-selenetos vinílicos utilizando ácido hipofosforoso e água, como sistema redutor para a obtenção *in situ* de uma espécie nucleofílica de selênio.

2. METODOLOGIA



Esquema 1

Para a síntese dos selenetos vinílicos foi adicionado em um balão de duas bocas, saturado com N_2 , disseleneto de difenila (**2a**, 0,5 mmol), ácido hipofosforoso (0,5 mL, 50% m/m). Com isto, o sistema foi submetido a aquecimento utilizando um banho de óleo previamente aquecido a 90°C e mantido durante 30 minutos sobre constante agitação, em seguida foi adicionado o fenilacetileno (**1a**, 1,0 mmol). Posteriormente o processo reacional foi monitorado via cromatografia em camada delgada (CCD), a fim de acompanhar o consumo dos materiais de partida e a formação do produto desejado. Após o consumo dos materiais de partida reação foi extraída com acetato de etila e solução de bicarbonato de sódio, em seguida foi concentrado o solvente utilizando um rotaevaporador, e após o restante dos voláteis foi seco utilizando uma bomba de alto vácuo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos durante a etapa de otimização estão descritos abaixo (Tabela 1). O produto mono selenado foi obtido em 80% de rendimento com seletividade de 100% do produto Z (Tabela 1, entrada 1). Utilizando um excesso de ácido hipofosforoso, foi possível observar que não existiu aumento significativo no rendimento da reação, em contrapartida ocorreu um decréscimo na seletividade dos isômeros (Tabela 1, entrada 2). Finalmente, ao processar a reação sem utilizar temperatura após o processo de clivagem o rendimento cai drasticamente para 61% e a seletividade aumenta em relação ao isômero E (Tabela 1, entrada 3).

Assim, inicialmente com a adição de 1 mL de água foi observada a formação de outro produto, o seleno vinílico bis substituído com rendimento de 64 % e uma seletividade de isômeros E/Z de 56 para 44% (Tabela 1, entrada 4). Com o aumento da quantidade de água no sistema, maior foi a formação do bis seleneto vinílico (Tabela 1, entradas 5-8). Deste modo a reação foi processada utilizando 3 mL de H_2O durante 3 horas, proporcionando o produto bis-substituído em 95% de rendimento com uma seletividade de 80% do produto E após 3 horas de reação (Tabela 1, entrada 6).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.

#	Tempo (h)	H ₂ O (mL)	Rend. (%) ^a	Rel. (E:Z) ^b
1	1	-	80 (3a)	0:100
2 ^e	1	-	82 (3a)	8:92
3 ^f	1	-	61 (3a)	27:73
4	2	1	64 (4a)	56:44
5	3	2	75 (4a)	69:31
6	3	3	95 (4a)	80:20
7	3	4	70 (4a)	89:11
8	2	5	90 (4a)	71:29
9 ^c	24	3	87 (4a)	91:9

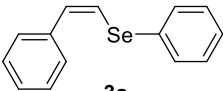
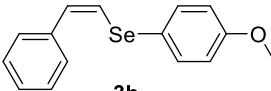
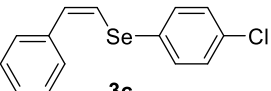
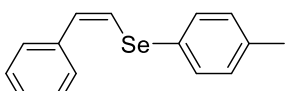
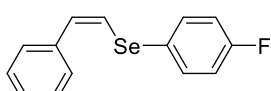
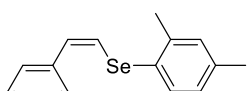
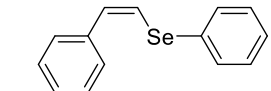
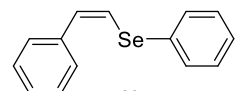
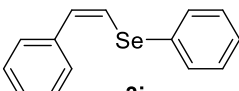
^aRendimento isolado. ^bDeterminado por CG-MS e análise de RMN 1H. ^cSem adição de H₃PO₂ (50Wt%). ^eAdição de 0,75 mL de H₃PO₂ (50Wt%). ^fReação inicialmente a 90 °C e após 30 minutos ocorreu a remoção do aquecimento.

Posteriormente, utilizando 4 mL de H₂O o produto bis foi obtido em 70 de rendimento com uma seletividade de 89% do produto *E* após 3 horas de reação (Tabela 1, entrada 4). Também foi realizada a reação na ausência do agente redutor, sendo que após 24 horas o produto bis selenado foi obtido em 87% de rendimento com seletividade de 91% do produto *E*, mostrando que o ácido hipofosforoso atua acelerando a reação (Tabela 1, entrada 9).

Assim as linhas 1 e 6 foram eleitas como as melhores condições reacionais para a obtenção dos produtos **4** e **3**.

Tendo a melhor condição reacional obtida através dos estudos de otimização, uma variação do escopo reacional foi realizada a fim de verificar a versatilidade da metodologia frente aos mais variados substratos.

Tabela 2: Variação do escopo reacional (mono seleneto vinílico).

 3a Rendimento: 80% E/Z: (10:90)	 3b Rendimento: 70% E/Z: (15:85)	 3c Rendimento: 65% E/Z: (10:90)
 3d Rendimento: 93% E/Z: (20:80)	 3e Rendimento: 60% E/Z: (20:80)	 3f Rendimento: 98% E/Z: (10:90)
 3g Rendimento: 58% E/Z: (10:90)	 3h Rendimento: 74% E/Z: (20:80)	 3i Rendimento: 68% E/Z: (10:90)

Ainda estão sendo realizados testes a fim de terminar a versatilidade do método a outros substratos.

4. CONCLUSÕES

Assim, este trabalho visa promover a síntese de selenetos vinílicos bis ou mono substituídos, realizando também uma breve verificação da versatilidade do método perante outros substratos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons. Apesar disso, testes com diversos substratos ainda estão sendo realizados para confirmar a viabilidade do método.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- (a) Wirth, T. Organoselenium Chemistry in *Topics in Current Chemistry* 208; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Devillanova, F. A. In *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006; (c) Alberto, E. E.; Braga, A. L. In *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Woollins, J. D., Laitinen, R., Eds.; Springer: Berlin Heidelberg, 2011; (d) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, 2011; (e) Menezes, P. H.; Zeni, G. Vinyl Selenides In *Patai's Chemistry of Functional Groups*; John Wiley & Sons: 2011. (f) Comasseto J.V.; Gariani, R.A.; Silva, M.S.; Ferrarini, R.S.; Sousa, B.A.; Toledo, F.T. *Tetrahedron Letters* **53**, 3556, **2012**. (g) Santi, C.; Wirth, T.; Freudendahl, D.M.; Santoro, S.; Shahzad, S.A. *Angew. Chem. Int Ed.* **48**, 8409, **2009**; (h) Santos, A.A.; Comasseto, J.V.; Gariani, R.G.; Keppler, A.F.; Sousa, B.A. *Tetrahedron* **68**, 10406, **2012**; (i) Tiecco, M.; Bagnoli, L.; Scarponi, C.; Testaferri, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **20**, 1506, **2009**; (j) Zeni, G.; Alves, D.; Braga, A.L.; Stefani, H.A.; Nogueira, C.W. *Tetrahedron Letters* **45**, 4823, **2004**; (k) Silveira, C.C.; Mendes, S.R.; Wolf, L. *J. Braz. Chem. Soc.* **21**, 2138, **2010**.
- 2- Ninomiya, M.; Garud, D. R.; Koketsu, M. *Coord.Chem.Rev.* **255**, 2968, **2011**.
- 3- Gonçalves, L.C.C.; Victória, F.N.; Lima, D.B.; Borba, P.M.Y.; Perin, G.; Savegnago, L.; Lenardão, E.J. *Tetrahedron Letters* **55**, 5275, **2014**.
- 4- Victoria, F.N.; Radatz, C.S.; Sachini, M.; Jacob, R.G.; Perin, G.; Silva, W.P.; Lenardão, E.J. *Tetrahedron Letters* **50**, 6761, **2009**.
- 5- Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **104**, 6255, **2004**.
- 6- (a) Tingoli, M.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A. *Tetrahedron* **51**, 4691, **1995**; (b) Gerard, J.; Hevesi, L. *Tetrahedron* **57**, 9109, **2001**; (c) Okamura, H.; Miura, M.; Kosugi, K.; Takei, H.; *Tetrahedron Lett.* **21**, 87, **1980**; (d) Silveira, C. C.; Santos, P. C. S.; Braga A. L.; *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7517, **2002**.
- 7- Mendes, R. S.; Wolf, L. Silveira, C.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **11**, 2138, **2010**.
- 8- Mehta, V. P.; Sharma, A.; Van der Eycken, E.; *Org. Lett.* **10**, 1147, **2008**.
- 9- Testaferri, L. Bagnoli, L.; Scarponi, C.; Tiecco, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **20**, 1505, **2009**.
- 10- Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Moro, A. V.; Borges, V. C.; Santos, F. W.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Pharm.Bio.Chem.Beh* **83**, 221, **2006**.
- 11- (a) Jesse, C. R.; Wilhelm. E. A.; Bortolatto. C. F.; Rocha, J.B.T.; Nogueira, C.W. *Eur.J.Pharm.* **635**, 135, **2010**; (b) Jesse, C. R.; Wilhelm. E. A.; Bortolatto. C. F.; Nogueira, C.W. *Neuroscience Lett.* **490**, 205, **2011**.
- 12- (a) Kuniyasu, H.; Ogawa, A.; Miyazaki, S. I.; Ryu, I.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 9796, **1991**; (b) Silveira, C. C.; Cella, R.; Vieira, A. S. J. *Organomet. Chem.* **691**, 5861, **2006**.
- 13- (a) Silveira, C.; Santos, P. C. S.; Mendes, S. R.; Braga, A. L. *J.Organomet. Chem.* **693**, 3787, **2008**; (b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *Tetrahedron Lett.* **25**, 4975, **1984**; (c) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem.Rev.* **109**, 1277, **2009**.
- 14- (a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **109**, 1277, **2009**.
- 15- (a) Usigi, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Organic Lett.* **6**, 601, **2004**; (b) Ranu, B. C.; Chattopadhyay, K.; Banerjee, S. *J.Org.Chem.* **71**, 423, **2006**;
- 16- (a) Handy, S. T. *Chem. Eur. J.* **9**, 2938, **2003**; (b) Leitner, W. *Green Chem.* **9**, 923, **2007**; (c) Horváth, I. T. *Green Chem.* **10**, 1024, **2008**; (d) Giovanni, I.; Silke, H.; Dieter, L.; Burkhard, K. *Green Chem.* **8**, 1051, **2006**; (e) Clark, J. H. *Green Chem.* **1**, 1, **1999**.
- 17- Constable, D.J.C.; Jimenez-Gonzalez, C.; Henderson, R.K. *Org. Process Res. Dev.* **11**, 133, **2007**.
- 18- Jessop, P. G. *Green Chem.*, **13**, 1391, **2011**.
- 19- Butler, R.; Coyne, A. *Chem.Rev.* **110**, 6302, **2010**.
- 20- Nelson, W. M.; *Green Solvents for Chemistry: Perspectives and Practice*; Oxford University Press: Oxford, 2003.
- 21- (a) Kornblum, N. *Org. Syn.* **21**, 30, **1941**; (b) Kornblum, N.; Iffland, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 2137, **1949**; (c) Kornblum, N.; Taylor, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 3013, **1950**; (d) Yang, T.; Chen, J.-X.; Fu, Y.-W.; Luo, Y.-F. *Org. Process Res. Dev.* **18**, 511, **2014**; (e) Wu, G. G.; Greene, S. G. *Org. Lett.* **13**, 5220, **2011**.
- 22- Coudray, L.; Montchamp, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* 4101, **2008**.
- 23- Lewkowski, J.; Rybarczyk, M. *Heteroat. Chem.* **19**, 283, **2008**.
- 24- Cao, H. Y.; Chen, T. Q.; Zhou, Y. B. *Adv. Synth. Catal.* **356**, 765, **2014**.
- 25- (a) Balaguez, R. A.; Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Schumacher, R. F.; Alves, D.S. *Tetrahedron Lett.*, **55**, 1057, **2014**; (b) Thurow, S.; Webber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. S. *Tetrahedron Lett.* **54**, 3215, **2013**; (c) Mesquita, K. D.; Wascow, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Jacob, R.G.; Alves, D. S. *J. Braz.Chem.Soc.* **25**, 1261, **2014**.
- 26- Lenardão, E.J.; Gonçalves, L.C.C.; Mendes, S.R.; Saraiva, M.T.; Alves, D.; Jacob, R.G.; Perin, G. *J.Braz.Chem.Soc.* **21**, 2093, **2010**.