

SÍNTSE DE SELENOALQUINOS VIA RETRO FAVORSKII

BIANCA THAÍS DALBERTO¹; ERIC FRANCIS LOPES²; EDER JOÃO LENARDÃO³

¹ Universidade Federal de Pelotas- UFPel – biancadalberto@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas- UFPel – eric.francislopes@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas- UFPel- elenardao@uol.com.br

1. INTRODUÇÃO

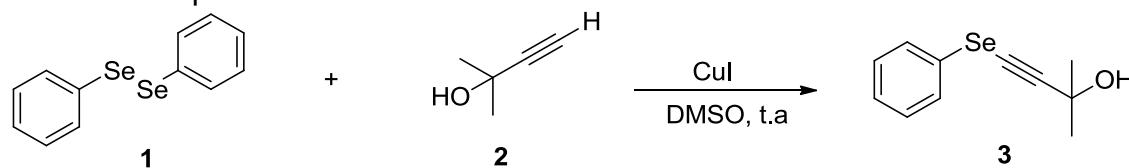
Compostos orgânicos contendo átomos de calcogênio despertam grande interesse em síntese orgânica, pois podem ser aplicados em reações de formação de ligações carbono-carbono,¹ possibilitando a obtenção seletiva de novos compostos com controle total da estereoquímica.² Dentre estes organocalcogênios, os compostos contendo selênio, são de grande relevância pois possuem compatibilidade com diversos grupos funcionais e além disso podem atuar como importantes compostos terapêuticos,³ variando de suplementos alimentares a anticancerígenos e antivirais.⁴

Dentro da química orgânica o grupo funcional dos alquinos é definido por compostos que contém em sua estrutura pelo menos uma ligação carbono-carbono com caráter sp. Triplas ligações ligadas diretamente a um hidrogênio, descrevem características de alquino terminal.⁵ Estes compostos são blocos de construção versáteis e importantes intermediários em síntese orgânica pois a partir deles várias funcionalizações são possíveis.⁶ Como, por exemplo hidroaminação,⁷ hidrohalogenação,⁸ hidrozirconação,⁹ e, ainda, a formação de heterociclos funcionalizados, por reações de ciclização.¹⁰

Caso exista um átomo de calcogênio antes ou depois a ligação C-C com caráter sp este é referido como um calcogenoalquino.¹¹ Desta maneira, unir a síntese de organocalcogênios em metodologias de síntese de alquinos são chave para o desenvolvimento de meios mais limpos e rendimentos mais atrativos para a obtenção destes compostos.¹² Lembrando que as metodologias tradicionais propostas envolvem em sua maioria, metais de transição¹³ ou reagentes de difícil e perigosa manipulação.¹⁴ Por fim, baseado nesse contexto, o objetivo do trabalho é desenvolver uma metodologia que conte com a síntese rápida e simples do composto arilselenoalquino.

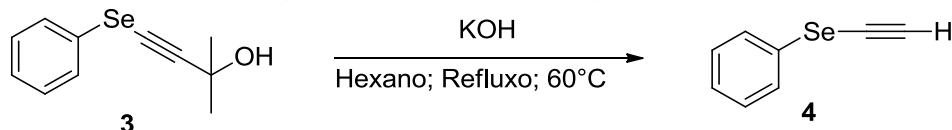
2. METODOLOGIA

Inicialmente foi adicionado ao sistema disseleneto de difenila (**1**, 15 mmol), o alquinol (**2**, 30 mmol), 120 mL do solvente DMSO e 12 mmol do catalisador iodeto de cobre (4mol%) respectivamente, à temperatura ambiente (Esquema 1). A reação ficou sob agitação durante 24 horas e, o produto formado (**3**) foi confirmado após a análise de CG-MS.¹³



Esquema 1: Síntese do composto selenoalquinol.

Com o selenoalquinol sintetizado, foi preparado um balão de duas bocas de 25 mL inicialmente contendo o mesmo (**3**, 1 mmol), a base KOH (1 mmol) e posteriormente adicionado o solvente hexano (3mL). Com o banho de óleo já aquecido à temperatura de 60 °C e o sistema de refluxo montado (Esquema 2) a reação foi levada à agitação durante 1h, sendo o processo reacional acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD).



Esquema 2: Síntese do composto arilselenoalquino.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como já existia uma metodologia pré-definida para a síntese dos materiais de partida não foi necessário otimizar a reação descrita na literatura.

A fim de dar início aos estudos de otimização da reação foi utilizado o selenoalquinol (**3**, 1mmol), variando parâmetros como as bases utilizadas e suas quantidades, o tempo reacional e o solvente. A tabela 1 mostra os resultados referentes à otimização da reação.

Tabela 1: Otimização reacional para síntese de fenilselenoalquino.

Entrada	Base (mmol)	Solvente (3mL)	Tempo (h)	Temp. (°C) Refluxo	4 ^a
1 ^b	KOH (2 mmol)	Hexano	18	t.a	30
2 ^c	KF/Al ₂ O ₃ 40% (2 mmol)	Hexano	3	60	53
3 ^b	KF/Al ₂ O ₃ 40% (3 mmol)	Hexano	2	60	20
4 ^c	KF/Al ₂ O ₃ 40% (2 mmol)	Hexano	3	60	50
5 ^c	KF/Al ₂ O ₃ 40% (2,5 mmol)	Hexano	3	60	54
6 ^b	KF/Al ₂ O ₃ 30% (1 mmol)	Hexano	2	60	8
7 ^c	KF/Al ₂ O ₃ 30% (1 mmol)	Hexano	2	60	52
8 ^c	KF/Al ₂ O ₃ 40% (2,5 mmol)	Éter de petróleo	3	60	60
9 ^d	KOH (2 mmol)	Éter de petróleo	1	60	13
10 ^c	KOH (1 mmol)	Hexano	1	60	94

^a Conversão via CG-MS. ^b Extração realizada com CH₂Cl₂ e NH₄Cl. ^c coluna e sílica e Et₃N. ^d filtração simples com o solvente da reação.

Na linha 1 pode ser observado que ao tentar realizar uma síntese clássica de desproteção de alquinos após 18 horas à temperatura ambiente o arilselenoalquino **4** foi obtido em 30% de conversão (Tabela 1, entrada 1).

Em seguida, buscou-se utilizar o suporte sólido de KF/Al₂O₃ variando sua porcentagem de 30 a 40% (Tabela 1, entradas 2-7) empregando hexano como solvente. Observou-se que ao aplicar KF/Al₂O₃ como base não havia consumo total do selenoalquinol **3**, tal acontecimento sucede-se devido ao fato da base utilizada ter uma diferença em sua basicidade dependente da porcentagem de KF para alumina. Pode-se notar ainda que a conversão para o arilselenoalquino variou de acordo com o método proposto para a extração e filtração da reação.

Quando se utiliza diclorometano para realizar a extração, o percentual de conversão para o produto cai significativamente se comparado com a porcentagem de produto obtido através de outros métodos (Tabela 1, entradas 7-10). Ao observar tal circunstância, percebe-se que este fato ocorre devido a provável instabilidade do arilselenoalquino a alguns solventes orgânicos como,

por exemplo, diclorometano. Desta maneira, o selenoalquino tende a decompor-se para compostos vinílicos, o que justifica o baixo percentual de conversão para o produto esperado, a não ocorrência do consumo total do material de partida e a presença de compostos vinílicos nas análises realizadas.

Ao realizar a variação de solvente, utilizando éter de petróleo com o suporte sólido KF/Al₂O₃ 40% durante 3 horas pode-se observar uma conversão de 60% (Tabela 1, entrada 8). Assim, ao utilizar hidróxido de potássio como base e o solvente éter de petróleo, obteve-se conversão de apenas 13% (Tabela 1, entrada 9). Esse fato deriva da filtração da reação com éter de petróleo, que demonstrou decompor selenoalquino.

A fim de obter um maior consumo do selenoalquinol e de demonstrar a instabilidade do selenoalquino em diclorometano e éter de petróleo, a condição reacional utiliza 3 mL de hexano, hidróxido de potássio (1mmol) à temperatura de 60°C durante 1 hora. Ao término da reação esta obteve 94% de rendimento com uma pureza de 99% do produto esperado (averiguada através de cromatografia gasosa), arilselenoalquino (Tabela 1, entrada 10).

Desta maneira, a linha 10 obteve a melhor condição reacional para a síntese do fenilselenoalquino **4**. Encerrando os estudos de otimização para a obtenção deste produto.

4. CONCLUSÕES

Diante do que foi exposto, a síntese de selenoalquinos se mostra positiva em comparação aos demais métodos descritos na literatura, devido as condições reacionais mais brandas, sem a utilização de metais de transição e reagentes de difícil manipulação.

Sendo assim, os estudos de otimização estão caminhando para a fase conclusiva, onde destaca-se o próximo passo, realizar a variação dos selenoalquinóis utilizados na síntese do selenoalquino, para, desta maneira, estudar a generalidade do método para a síntese de alquinos terminais organocalcogênios.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TEIXEIRA, R.T.; BARBOSA, L.C.; PILÓ-VELOSO, D. Palladium catalyzed cross coupling reactions of organosilicon compounds: historical, synthetic and mechanistic aspects. **Química nova**, Minas Gerais, v. 30, 2007.
2. OKORONKWO, A. E.; GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; NETO, J. S. S.; LUCHESE, C.; PRIGOL, M.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Csp₃ -tellurium copper cross-coupling: synthesis of alkynyl tellurides a novel class of antidepressive-like compounds. **Tetrahedron Letters**, Santa Maria, v. 50, p. 909 – 915, 2009.
3. DAIBER, A.; ZOU, M.; BACHSCHMID, M.; ULLRICH, V.. Ebselen as a peroxynitrite scavenger in vivo and ex vivo. **Biochemical Pharmacology**. v. 59, n. 2, p. 153-160, 2000.
4. (a) NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, p; 6255-6286, 2004. (b) PEROTTONI, J.; RODRIGUES, O. E. D.; PAIXÃO, M. W.; ZENI, G.; LOBATO, L. P.; ROCHA, J. B. T.; EMANUELLI, T. Renal and hepatic ALA-D activity and selected oxidative stress parameters of rats exposed to inorganic mercury and organoselenium compounds. **Food and Chemical Toxicology**, v. 42, p. 17-28, 2004.
5. GONZÁLEZ, M. J.; LÓPEZ, L. A.; VICENTE, R. Zinc reagents as non-noble catalysts for alkyne activation. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 1600–1608, 2015.

6. (a) MAGRIOTIS, P. A.; BROWN, J. T.; SCOTT, M. E. A highly selective synthesis of versatile (E)-1-phenylthio vinylstannanes. **Tetrahedron letters** v. 32, p. 5047—5050, 1991. (b) COMASSETTO, J. V. Vinylic Selenides. **Journal of Organometallic Chemistry** v. 253, p. 131, 1983. (c) KATAOKA, T.; WATANABE, S.; YAMAMOTO, K. Reactions of alkynylselenonium salts with tetrabutylammonium halides: Apparent umpolung of alkynyl moiety. **Tetrahedron Letters** v. 40, p. 31-934, 1999.
7. M. Petrov, S. I. Radchenko, V.S Kupin, A. A. Petrov. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 9, p. 683, 1973.
8. COMASSETTO, J. V.; MENEZES, P. H.; STEFANI, H. A.; ZENI, G.; BRAGA, A. L. Addition of hydrogen halides to acetylenic selenides- Synthesis of 1-halo-1-selenoalkenes. **Tetrahedron**, v. 52, p. 9687, 1996.
9. ZHU, L. S.; HUANG, Z. Z.; HUANG, X. J. **Journal of Chemical Research-Synopses** p. 112, 1996.
10. MANRIN, F.; ROEHR, J. A.; GAY, R. M.; BRANDÃO, R.; MENEZES, P. H.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Electrophilic Cyclization of 2-Chalcogenealkynylanisoles: Versatile Access to 2-Chalcogen-benzo[b]furans. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, p. 2153, 2009.
11. PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; PANATIERI, R. B. Synthesis of Vinyl Selenides. **Chemical Reviews**, v. 109, p. 1277-1301, 2009.
12. RAMPON, D. S. ; GIOVENARDI, R.; SILVA, T. L.; RAMBO, R. S.; MERLO, A. A.; SCHNEIDER, P. H. Chalcogenoacetylenes Obtained by Indium(III) Catalysis: Dual Catalytic Activation of Diorgano Dichalcogenides and C_{sp}-H Bonds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2011, p. 7066-7070, 2011.
13. BIEBER, L. W.; SILVA, M. F.; MENEZES, P. H. Short and efficient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 2735–2737, 2004.
14. ZIEGLER, G. R.; WELCH, C. A.; ORZECH, C. E.; KIKKAWA, S.; MILLER, S. I. Nucleophilic Substitution at an Acetylenic Carbon: Acetylenic Thioethers from Haloalkynes and Sodium Thiolates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, p. 1648-1651, 1963.