

SÍNTESE DE 3-ARIL-5-[(FENILSELANIL)METIL]-4,5-DIHIDROISOXAZOLINAS USANDO OXONE®

YANKA ROCHA DE LIMA¹; DANIELA RODRIGUES ARAUJO²; MARCIO
SANTOS DA SILVA³; GELSON PERIN⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – yankarocha@yahoo.com.br

²Universidade Federal de Pelotas – daniela.roodrigues@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – silva.ms@ufpel.edu.br

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

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos desempenham um importante papel em diversas áreas da indústria, uma vez que estes estão presentes na composição de corantes e agroquímicos. Além disso, compostos heterocíclicos têm ganhado notoriedade devido a sua importância farmacológica (POZHARSKII; 2011), como por exemplo, os isoxazóis, se encontram entre os 25 núcleos nitrogenados mais presentes em fármacos aprovados pela agência americana *Food and Drug Administration* (VITAKU; 2014).

Outra classe de compostos que vêm ganhando destaque nos últimos anos são os organocalcogênios. Os estudos que envolvem a síntese de compostos orgânicos contendo átomos de calcogênios, mais especificamente contendo átomos de selênio (Se), enxofre (S) e telúrio (Te) têm sido descritos na literatura, devido à sua versatilidade como intermediários sintéticos aplicados na síntese de moléculas mais complexas (MUKHERJEE; 2010; BELETSKAYA; 2011; GODOI; 2011) e ainda devido ao potencial biológico relatado para estes, como atividade antioxidante (QUINES; 2016), antinociceptiva (SOUSA; 2017) ansiolítica (ROSA; 2016) e anti-inflamatória (PINZ; 2017).

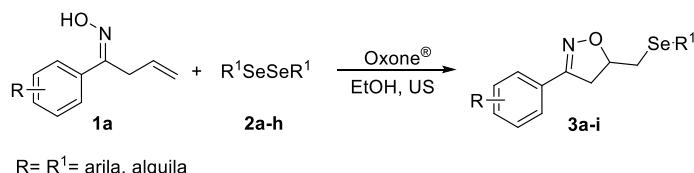
Inúmeras metodologias descrevem a incorporação de selênio em diferentes substratos. A abordagem descrita para introduzir o grupo organoselanila em moléculas podem ser através da utilização de espécies nucleofílicas (IWAOKA; 2011), eletrofílicas (SANTI; 2013) e radicalares (MITAMURA; 2011). Mais especificamente, as espécies eletrofílicas podem ser facilmente preparadas por reações de disselenetas de diorganoíla com uma fonte de halogênio, porém estas espécies são consideradas instáveis e de difícil preparo. Ainda, uma abordagem usual é a utilização de sais inorgânicos empregados na clivagem oxidativa da ligação Se-Se (TIECCO, 1993).

Somando-se a isto, nosso grupo de pesquisa vem realizando estudos para o desenvolvimento de metodologias verdes, deste modo uma das linhas de pesquisa é o estudo sobre a utilização de oxone® para geração de espécies eletrofílicas de selênio. O oxone® (peroximonosulfato de potássio) é disponível comercialmente na forma de um sal triplo, não tóxico e de fácil manuseio (HUSSAIN; 2013). Em síntese orgânica o oxone® tem sido utilizado para geração de vários compostos heterocíclicos como, por exemplo, carbazóis (REDDY; 2017) e pirazóis (KASHIWA; 2016). Mais especificamente na síntese de organocalcogênios o oxone® foi empregado na selenometoxilação de alcenos (PERIN; 2018), carboxiciclagão de alquinóis para a obtenção de 2-organoselanil-naftalenos (PERIN; 2018), síntese de selenetas e teluretos de diorganoíla (PERIN; 2018) e oxidação de selenoalquenos a selenonas (PALOMBA; 2018).

Outra linha de estudo adotada pelo grupo é a utilização de fontes alternativas de energia, como por exemplo, o uso de irradiação ultrassônica (SCHIEL; 2015). A sonoquímica tem a capacidade de modificar o caminho da reação levando a formação de intermediários sintéticos que não seriam gerados

em uma síntese convencional, além de diminuir o tempo reacional (MOJTAHEDI; 2012).

Neste sentido, foi desenvolvida uma metodologia verde para a síntese de 3-aryl-5-[(fenilselanil)metil]-4,5-dihidroisoxazolinas **3a-i** através da reação de oximas **1a** com disselenetos de diorganoíla **2a-h** utilizando oxone® e etanol como solvente, sob irradiação ultrassônica.



Esquema 1

2. METODOLOGIA

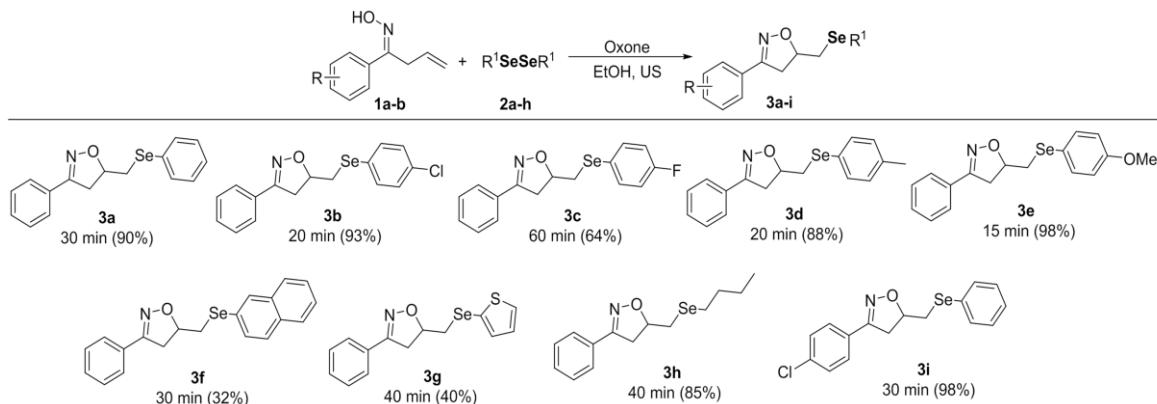
Em um tubo de ensaio adicionou-se 0,25 mmol da oxima; 0,125 mmol de disseleneto; 0,25 mmol de oxone®, 3,0 mL de etanol e foi submetido a irradiação ultrassônica com amplitude de 60% durante 20 minutos, o progresso da reação foi monitorado por cromatografia de camada delgada (CCD). Posteriormente o produto foi extraído com acetato de etila e a fase orgânica lavada com água (3x10 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel como fase estacionária e acetato de etila/hexano (10:90) como fase móvel. Todos os compostos foram corretamente caracterizados pelo ponto de fusão, espectrometria de massas, RMN ¹H e RMN ¹³C.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foi realizado um teste para obtenção do produto **3a**, utilizando 0,25 mmol da oxima **1a**, 0,125 mmol do disseleneto **2a**, 0,25 mmol de oxone®, 3,0 mL de etanol sob irradiação ultrassônica obtendo-se o produto desejado em rendimento de 90% após 20 minutos. A fim de estudar a influência do oxone® como agente oxidante fixou-se as quantidades estequiométricas dos reagentes **1a** e **2b** e pode-se concluir que a melhor quantidade utilizada é de 0,125 mmol, uma vez que a reação na ausencia de oxone® não leva a formação do produto desejado e outras quantidades leva a formação do produto em rendimentos insatisfatórios.

Posteriormente foram avaliados diferentes solventes, a reação foi testada em metanol, PEG-400, glicerol, água, acetonitrila e dimetilsulfóxido. Porém nenhum foi tão efetivo quanto o etanol, adotando-se este como solvente ideal para obtenção do produto **3a**.

Estabelecida a melhor condição reacional, foram exploradas as limitações da metodologia, combinando diferentes disselenetos de diorganoíla **2a-h** e diferentes oximas **1a-b**, com grupos doadores e retiradores de elétrons ligados aos anéis aromáticos dos dois substratos (Esquema 2). No caso de compostos contendo substituintes doadores de elétrons podem-se observar maiores rendimentos com menores tempos de reação do que os que continham grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático. O exemplo contendo o substituinte cloro **3i** possui caráter retirador de elétrons apresentando um efeito indutivo maior e isto ocasiona em uma diminuição de nucleofilia da oxima e consequentemente a velocidade da reação também diminui. Os produtos foram obtidos em moderados à excelentes rendimentos (32-98%) (Esquema 2).



Esquema 2

4. CONCLUSÕES

Com base nos experimentos realizados e nos resultados obtidos conclui-se que a metodologia proposta para a síntese de isoxazolinas é eficiente e de fácil execução além preparar os produtos em bons rendimentos. Ainda foi possível sintetizar diferentes isoxazolinas, com os mais variados grupos funcionais, variando tanto os disselenetos de diorganoíla quanto as oximas, resultando em compostos inéditos. Os resultados posteriormente serão submetidos à publicação em uma revista científica da área, bem como, os produtos serão submetidos a testes biológicos, com intuito de avaliar seu potencial farmacológico e toxicológico.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELETSKAYA, I.P.; ANANIKOV, V.P. Transition-Metal-Catalyzed C-S, C-Se, and C-Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions. **Chemical Reviews**, Washington, v.111, p.1596-1636, 2011.
- GODOI, B.; SCHUMACHER, R.F.; ZENI, G. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom. **Chemical Reviews**, Washington, v.111, p.2937-2980, 2011.
- HUSSAIN, H.; GREEN, I.R.; AHMED, I. Journey Describing Applications of Oxone in Synthetic Chemistry. **Chemical Reviews**, Washington, v.113, n.5, p.3329-3371, 2013.
- IWAOKA, M. Nucleophilic Selenium, in Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Germany, p.1-51, 2011.
- KAHIWA, M.; KUWATA, Y.; SONODA, M.; TANIMORI, S. **Tetrahedron**, v.72, p.304–311, 2017.
- MITAMURA, T.; IWATA, K.; NOMOTO, A.; OGAWA, A. Photochemical intramolecular cyclization of o-alkynylaryl isocyanides with organic dichalcogenides leading to 2,4-bischalcogenated quinolines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, UK, v.9, p.3768, 2011.
- MOJTAHEDI, M.M.; ABAEE, M.S. Ultrasound Applications in Synthetic Organic Chemistry, in: CHEN, D.; SHARMA, S. K.; MUDHOO, A. **Handbook on Applications of Ultrasound Sonochemistry for Sustainability**. New York: CRC Press, 2012. Cap.12, p.281-322.
- MUKHERJEE, A.J.; ZADE, S.S.; SINGH, H.B.; SUNOJ, R.B. Organoselenium Chemistry: Role of Intramolecular Interactions. **Chemical Reviews**, Washington, v.110, p.4357-4416, 2010.
- PERIN, G.; ARAÚJO, D.R.; NOBRE, P.C.; LENARDÃO, E.J.; JACOB, R.G.; SILVA, M.S.; ROEHRHS, J.A. Ultrasound – promoted synthesis of 2-organoselanyl-

- naphthalenes using Oxone® in aqueous medium as an oxidizing agent. **PeerJ**, v.6, p.e4706, 2018.
- PERIN, G.; SANTONI, P.; BARCELLOS, A.M.; NOBRE, P.C.; JACOB, R.G.; LENARDÃO, E.J.; SANTI, C. Selenomethoxylation of Alkenes Promoted by Oxone®. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, v.2018, n.10, p.1224-1229, 2018.
- PINZ, M.; REIS, A.S.; LEIVAS, R.; VOSS, G.T.; VOGT, A.G.; SACRAMENTO, M.; ROEHR, J.A.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. 7-Chloro-4-phenylsulfonyl quinoline, a new antinociceptive and anti-inflammatory molecule: Structural improvement of a quinoline derivate with pharmacological activity, **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, USA, v.90, p.72-77, 2017.
- POZHARSKII, A. F.; KATRITZKY, A. R.; SOLDATENKOV, A. Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications, 2nd ed., John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2011.
- QUINES, C. B.; ROSA, S. R.; VELASQUEZ, D.; ROCHA DA J. T.; NETO, J. S. S.; NOGUEIRA, C. W. Diphenyl diselenide elicits antidepressant-like activity in rats exposed to monosodium glutamate: A contribution of serotonin uptake and Na⁺, K⁺-ATPase activity. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v.301, p.161-167, 2016.
- REDDY, K.R.; KANNABOINA, P.; DAS, P. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v.6, p.534–543, 2017.
- ROSA, S. G.; QUINES, C. B.; STANGHERLIN, E. C.; NOGUEIRA, C. W. Diphenyl diselenide ameliorates monosodium glutamate induced anxiety-like behavior in rats by modulating hippocampal BDNF-Akt pathway and uptake of GABA and serotonin neurotransmitters. **Physiology & Behavior**, Amsterdam, v.155, p.1-8, 2016.
- PERIN, G.; DUARTE, L.F.B.; NETO, J.S.S.; SILVA, M.; ALVES, D. Alternative Metal-Free Synthesis of Diorganoyl Selenides and Tellurides Mediated by Oxone®. **Synlett**, New York, v.29, p.1479-1484, 2018.
- SANTI, C.; TIDEI, C. Electrophilic Se/Te Reagents: Reactivity and Their Contribution to “Green Chemistry” in the Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., p.569-655, 2013.
- SCHIEL, M.A.; CHOPA, A.B.; SILBESTRI, G.F.; ALVAREZ, M.B.; LISTA, A.G.; DOMINI, C.E. Chapter 21 - Use of Ultrasound in the Synthesis of Heterocycles of Medicinal Interest. **Green Synthetic Approaches for biologically Relevant Heterocycles**, Amsterdam, p.571-601, 2015.
- SOUSA, F.S.S.; ANVERSA, R.G.; BIRMANN, P.T.; SOUZA, M.N.; BALAGUEZ, R.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. Contribution of dopaminergic and noradrenergic systems in the antinociceptive effect of α-(phenylalanyl) acetophenone. **Pharmacological Reports**, USA, v.69, p.871-877, 2017.
- TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; TINGOLI, M.; BAGNOLI, L.; MARINI, F. Ring-closure reactions of alkenyl oximes induced by persulfate anion oxidation of diphenyl diselenide. Formation of 1,2-oxazines and cyclic nitrones. **Journal of the Chemistry Society**, v.17, p.1989-1993, 1989.
- VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v.57, n.24, p.10257-10274, 2014.