

## ULTRASSOM PROMOVENDO A SÍNTSE RADICALAR DE 5-METILSELANIL-4,5-DIHIDROISOXAZOIS

DANIELA RODRIGUES ARAUJO<sup>1</sup>; ANGELITA MANKE BARCELLOS<sup>2</sup>; GELSON PERIN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade federal de pelotas – daniela.roodriguues@gmail.com

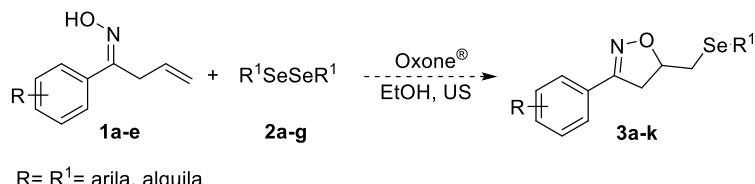
<sup>2</sup>Universidade federal de pelotas – angelita.barcellos@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade federal de pelotas – gelson\_perin@ufpel.edu.br

### 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a busca por novos estudos para a síntese de compostos heterocíclicos vem aumentando, uma vez que essas moléculas têm uma importância significativa no campo farmacêutico (KALARIA; 2018). Mais especificamente, os isoxazóis se destacam por suas atividades biológicas, como antifúngica (PASTERIS; 2016), antiparasitária (RUFENER; 2017) e anticâncer (KAUR; 2014). Por outro lado, os compostos organosselênios são importantes moléculas utilizadas como intermediários na síntese orgânica e no estudo de novos fármacos (LENARDÃO; 2018). Diversos métodos propõem a introdução de selênio em moléculas orgânicas, que incluem o uso de reagentes de selênio nucleofílicos (IWAOKA; 2011), eletrofílicos (SANTI; 2013) e radicais (MITAMURA; 2011). No que diz respeito aos os métodos descritos para preparar derivados de isoxazol, a cicloadição 1,3-dipolar de alcenos e oximas (YOSHIMURA; 2013) ou cloreto de oxima são os mais eficientes (KESORNPUN; 2016).

Paralelamente, uma maneira de tornar a síntese orgânica mais benigna para o meio ambiente é usar fontes de energia alternativas, como a irradiação ultrassônica (Grieser; 2015). A sonoquímica pode acelerar e modificar o curso das reações e até gerar intermediários que não seriam viáveis na síntese convencional (MEHRABI; 2018). Ainda, visando a geração de métodos mais verdes, nosso grupo de pesquisa vem estudando a utilização do Oxone®, que é um oxidante seguro usado para a transformação de uma ampla gama de compostos orgânicos. Este oxidante está disponível comercialmente como uma mistura de três sais inorgânicos ( $2\text{KHSO}_5.\text{KHSO}_4.\text{K}_2\text{SO}_4$ ), sendo peroximonossulfato de potássio ( $\text{KHSO}_5$ ) a espécie ativa (HUSSAIN; 2013). Nos últimos anos, o Oxone® tem sido utilizado como oxidante na síntese de moléculas contendo selênio (RODRIGUES; 2018, PERIN; 2019). Considerando tudo o que foi relatado e as propriedades benéficas seja dos compostos de selênio, seja dos isoxazóis, o presente trabalho tem como objetivo realizar a síntese de isoxazolininas contendo a porção organosselanila, através da reação entre oximas **1a** e disseleneto de diorganoíla **2** para a obtenção dos compostos **3**.



R= R<sup>1</sup>= arila, alquila

Esquema 1

## 2. METODOLOGIA

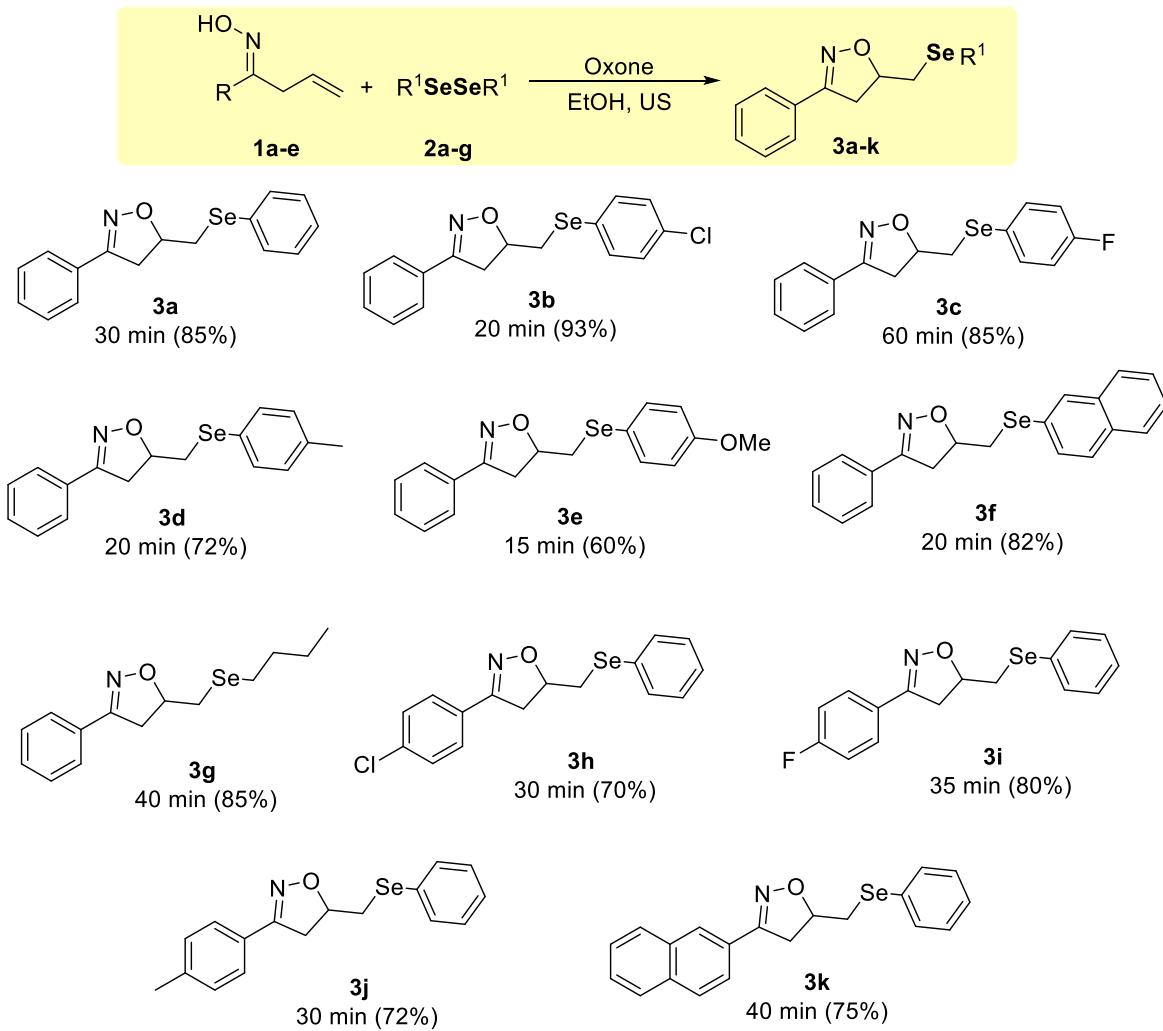
Em um tubo de ensaio adicionou-se 0,25 mmol da oxima; 0,125 mmol de disseleneto; 0,25 mmol de Oxone®; 3,0 mL de etanol, este é e foi submetido a irradiação ultrassônica com amplitude de 60% durante 20 minutos, o progresso da reação foi monitorado por cromatografia de camada delgada (CCD). Posteriormente, o produto foi extraído com acetato de etila e a fase orgânica lavada com água (3x 10 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 <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, realizou-se 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 85% 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, tendo em vista que quando utilizado menores quantidades de Oxone® culminou no decrescimo do rendimento desta reação e ainda, quando não utilizou-se Oxone® não ocorreu a formação do produto desejado.

Posteriormente foram avaliados diferentes solventes, a reação foi testada em metanol, PEG-400, glicerol, água, acetonitrila e dimetilsufóxido. 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-g** e diferentes oximas **1a-e**, com grupos doadores e retiradores de elétrons ligados aos anéis aromáticos dos dois substratos (Esquema 2). Em geral os disselenetos de diorganoíla com grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático proporcionaram um maior rendimento do produto desejado quando comparado a disselenetos de diorganoíla contendo grupos doadores de elétrons (Esquema 2). Os baixos rendimentos obtidos para os compostos **3d** e **3e** podem ser atribuídos a sua baixa estabilidade na etapa de purificação (Esquema 2), uma vez que foi observado a decomposição na coluna cromatográfica. Quando utilizou-se um disseleneto de diorganoíla substituído com um grupo volumoso, obteve-se o produto **3f** com 82% de rendimento em apenas 20 min (Esquema 2). Por fim, utilizou-se disseleneto alquílico e o produto **3g** desejado foi obtido, após 40 min, com rendimento de 85% (Esquema 2). Diferente dos disselenetos as oximas substituídas com grupos doadores e retiradores de elétrons ligadas ao seus anéis aromáticos não ocorreram em nenhum efeito eletrônico e assim os produtos **3h**, **3i** e **3j** mostraram rendimentos semelhantes (Esquema 2).



**Esquema 2**

#### 4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos e demonstrados, observa-se que a síntese isoxazolinas substituídas com grupo organosselenila se mostrou eficiente devido aos seus curtos tempos de reação e a utilização de reagentes não tóxicos, além disso demonstrou-se pela primeira vez irradiação ultrassônica para a síntese dessa classe de compostos. O método proporcionou a utilização de diversos disselenetos de diorganoíla e oximas, culminando na síntese de onze compostos em curtos tempos reacionais e bons rendimentos.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- KALARIA, P. N.; KARAD, S.C.; RAVAL, D. K. A review on diverse heterocyclic compounds as the privileged scaffolds in antimalarial drug discovery. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 158, p. 917-936, 2018.
- PASTERIS, R. J.; HANAGAN, M. A.; BISAHA, J. J.; FINKELSTEIN, B.L.; HOFFMAN, L.E.; GREGORY, V.; ANDREASSI, J.L.; SWEIGARD, J.A.; KLYASHCHITSKY, B.A.; HENRY, Y.T.; BERGER, R. A. Discovery of oxathiapiprolin, a new oomycete fungicide that targets an oxysterol binding protein. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v. 24, p. 354-361, 2016.
- RUFENER, L.; DANELLI, V.; BERTRAND, D.; SAGER, H. The novel isoxazoline ectoparasiticide lotilaner (CredelioTM): A non-competitive antagonist specific to

- invertebrates  $\gamma$ -aminobutyric acid-gated chloride channels (GABACIs). **Parasites & Vectors**, v. 10, p. 1-15, 2017.
- KAUR, K.; KUMAR, V.; SHARMA, A. K.; GUPTA, G. K. Isoxazoline containing natural products as anticancer agents: A review. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 77, p. 121-133, 2014.
- LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; SANCINETO, L. **New Frontiers in Organoselenium Compound**. Switzerland: Springer International Publishing: Cham, 2018.
- IWAOKA, M.; **Nucleophilic Selenium**, in: T. Wirth (Ed.), **Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions**. Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2011.
- SANTI, C.; TIDEI, C.; **Electrophilic Se/Te Reagents: Reactivity and Their Contribution to “Green Chemistry”**, in: Z. Rappoport (Ed.) **The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds**, UK: John Wiley & Sons: Chichester, 2013.
- 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**, v. 9, p. 3768-3775, 2011.
- YOSHIMURA, A.; MIDDLETON, K. R.; TODORA, A. D.; KASTERN, B. J.; KOSKI, S. R.; MASKAEV, A. V.; ZHDANKIN, V. V. Hypervalent iodine catalyzed generation of nitrile oxides from oximes and their cycloaddition with alkenes or alkynes. **Organic Letters**, v. 15, p. 4010-4013, 2013.
- KESORNPUN, C.; AREE, T.; MAHIDOL, C.; RUCHIRAWAT, S.; KITTAKOOP, P. Water-Assisted Nitrile Oxide Cycloadditions: Synthesis of Isoxazoles and Stereoselective Syntheses of Isoxazolines and 1,2,4-Oxadiazoles. **Angewandte Chemie - Int. Ed.** v. 55 p. 3997-4001, 2016.
- GRIESER, F.; CHOI, P. K.; ENOMOTO, N.; HARADA, H.; OKITSU, K.; YASUI, K.; **Sonochemistry and the Acoustic Bubble**. New York: Elsevier, 2015.
- MEHRABI, H.; NAJAFIAN-ASHRAFI, F.; RANJBAR-KARIMI, R.; Synthesis of dihydropyranones and dihydropyrano[2,3-d][1,3]dioxine-diones by cyclization reaction of Meldrum's acid with arylaldehydes and 1,3-dicarbonyls under thermal and ultrasound irradiation. **Arkivoc**, v. 2018, p. 191-199, 2018.
- HUSSAIN, H.; GREEN, I. R.; AHMED, I. Journey Describing Applications of Oxone in Synthetic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 113, p. 3329-3371, 2013.
- RODRIGUES, I.; BARCELLOS, A. M.; BELLADONA, A. L.; ROEHR, J. A.; CARGNELUTTI, R.; ALVES, D.; PERIN, G.; SCHUMACHER, R. F. Oxone<sup>®</sup>-mediated direct arylselenylation of imidazo[2,1-b]thiazoles, imidazo[1,2-a]pyridines and 1H-pyrazoles. **Tetrahedron**, v. 74, p. 4242-4246, 2018.
- PERIN, G.; SOARES, L. K.; HELLWIG, P. S.; SILVA, M. S.; NETO, J. S. S.; ROEHR, J. A.; Synthesis of 2,3-bis-organylchalcogenylbenzo[b]chalcogenophenes promoted by Oxone<sup>®</sup>. **New Journal of Chemistry**, v. 43, p. 6323-6331, 2019.