

SÍNTESE DE 4-(ORGANOSSELANIL)-1*H*-ISOCROMENONAS UTILIZANDO OXONE®

KRIGOR BASTOS SILVA¹; HELEN AFONSO GOULART²; GELSON PERIN³

¹Universidade Federal de Pelotas -UFPEL- krigorbastos@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas -UFPEL- helen.ufpel@gmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas -UFPEL- gelson_perin@ufpel.edu.br

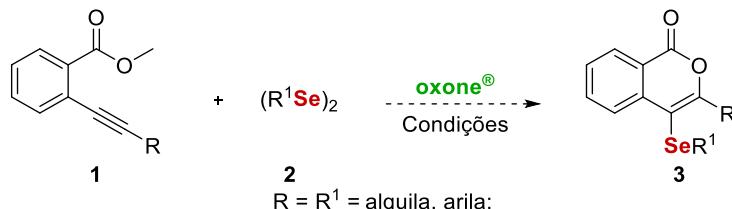
1. INTRODUÇÃO

Os compostos organocalcogênicos vem recebendo grande destaque na síntese orgânica devido as suas promissoras aplicações, tais como intermediários sintéticos para a obtenção de moléculas complexas (GODOI et al., 2011) e também como reagentes versáteis em reações seletivas (PERIN et al., 2016). Em paralelo, é importante destacar a classe dos compostos heterocíclicos, que são caracterizados como um carbociclo, em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um heteroátomo. Estes, além de serem a maior e a mais diversificada classe de substâncias orgânicas presentes na natureza, desempenham uma importante participação nos processos biológicos, tais como, respiração aeróbia e síntese proteica. Com isso, a química dos compostos heterocíclicos de origem sintética vem sendo intensamente estudada tornando-se alvo de interesse de diversos setores importantes para a economia mundial, tais como as indústrias farmacêuticas e agroquímicas (QUIN et al., 2010).

Diante disto, é importante dar ênfase as isocromenonas, que são importantes heterociclos formados pela fusão do anel lactônico α -pirona ao anel benzênico, estas são encontradas na natureza como metabólitos secundários de uma variedade de espécies de fungos e bactérias (SAEED et al., 2016). Este núcleo e seus derivados destacam-se por estarem presentes em diversos compostos biologicamente ativos, sendo relatados na literatura como agentes antifúngicos (SIMIC et al., 2016) e antibacterianos (ASHRAF et al., 2014), por exemplo.

Além disso, é importante destacar o uso do peroximonossulfato de potássio, que é comercializado pela Evonik com o nome de Caroat® ou pela DuPont pelo nome de Oxone®. O mesmo é comercializado sob a forma de um sal triplo ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), sendo um sólido branco cristalino, que tem como vantagem seu fácil manuseio, não ser tóxico, ser solúvel em água e principalmente estável e barato (HUSSAIN et al., 2013). O Oxone® vem sendo amplamente empregado em diversas reações pelo nosso grupo de pesquisa, no qual é válido destacar a sua utilização nas reações de carbociclagem para a obtenção de 2-organosselanil-naftalenos (PERIN et al., 2018), na síntese de 4-organosselanil-1*H*-pirazóis (PERIN et al., 2019), na obtenção de 2,3-bis-organocalcogenilbenzo[*b*]calcogenofenos (PERIN et al., 2019) e 5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas (GOULART et al., 2019).

Considerando a importância dos compostos contendo o núcleo isocromenona, bem como a aplicação do Oxone®, sob condições brandas de reação, para promover a formação de espécies de selênio eletrofílicas formadas através da clivagem oxidativa da ligação selênio-selênio de disselenetos de diorganoíla, o objetivo deste estudo foi explorar a reação entre 2-(alquinil)benzoatos de metila **1** e disselenetos de diorganoíla **2**. Visando assim, o desenvolvimento de um método sintético para a obtenção de 4-(organosselanil)-1*H*-isocromenonas **3** utilizando Oxone® (Esquema 1).

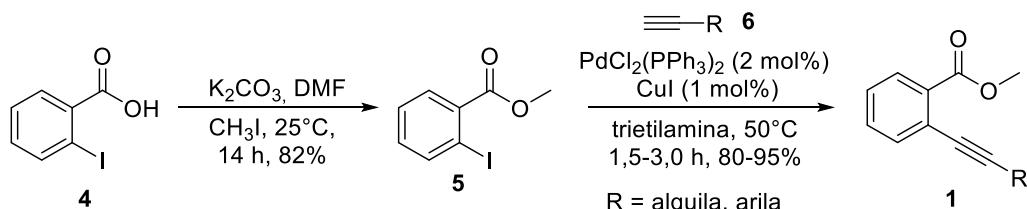


Esquema 1

2. METODOLOGIA

Inicialmente, foi necessária a preparação dos compostos **1**, os quais foram sintetizados empregando métodos descritos na literatura, visto que estes não estão disponíveis comercialmente. No primeiro momento, foi realizada a esterificação do ácido 2-iodobenzóico (CRAWFORD et al., 2008) obtendo-se assim o éster **5**. Posteriormente, este composto foi submetido ao acoplamento cruzado do tipo Sonogashira (GIANNI et al., 2018) juntamente com os alquinos terminais **6** levando a formação dos materiais de partida **1** que, após, foram empregados na síntese das isocromenonas **3** (Esquema 2).

Os compostos **3** foram obtidos da seguinte forma: Em um tubo de ensaio, foi adicionado o 2-(feniletinil)benzoato de metila **1** (0,25 mmol), o respectivo disseleneto de diorganoíla **2** (0,15 mmol), Oxone® (0,25 mmol) e etanol (p.a.) (2,0 mL) e, a mistura reacional foi mantida sob irradiação de ultrassom até o consumo dos materiais de partida. O consumo dos materiais de partida foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) e a reação foi finalizada com a adição de água destilada (2 mL). O produto foi extraído com acetato de etila (3x 15,0 mL), a fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$) e o solvente removido sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila como eluente.



Esquema 2

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a obtenção do reagente de partida **1** realizou-se um estudo para determinar as melhores condições reacionais para a obtenção dos compostos **3**. Desta forma, foram escolhidos o composto **1a** ($R = Me$; 0,25 mmol), o disseleneto de difenila **2a** ($R^1 = C_6H_5$) e o Oxone® como substratos para esta reação.

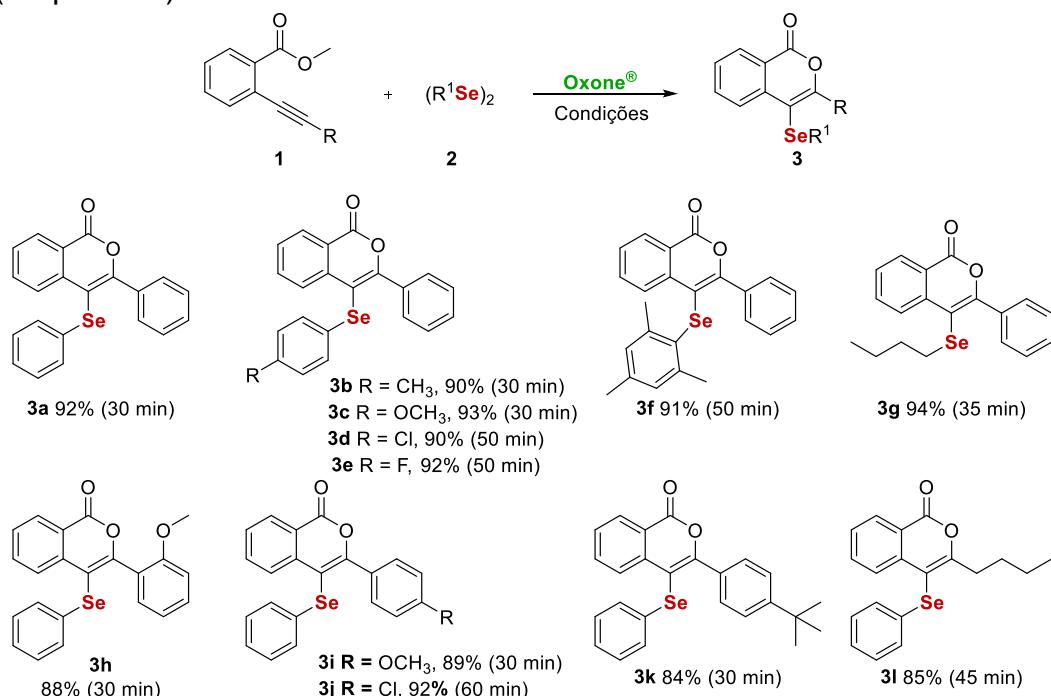
Foram avaliados alguns parâmetros, tais como, a fonte de energia para a reação (aquecimento convencional e irradiação de ultrassom), a natureza do solvente (etanol seco; etanol p.a.; PEG-400; glicerol; acetonitrila; dimetilformamida; acetato de etila; tetraidrofurano; água e diclorometano), a quantidade de Oxone® e disseleneto **2a**, bem como a amplitude da irradiação ultrassônica.

Foi estabelecido como sendo a melhor condição reacional a utilização de 0,25 mmol de **1a**, 0,15 mmol de **2a**, 0,25 mmol de Oxone®, junto de 2,0 mL de etanol (p.a.) como solvente, sob irradiação ultrassônica (US) a 60% de amplitude, durante um período de apenas 30 minutos de reação. De posse da condição otimizada para a síntese da 3-fenil-4-(fenilselanil)-1*H*-isocromenona **3a**, diferentes

2-(alquinil)benzoatos de metila **1** e disselenetos de diorganoíla **2** foram aplicados ao método desenvolvido com o intuito de estudar a sua eficiência, abrangência, bem como as suas limitações (Esquema 3).

Inicialmente, foi estudada a reação entre o composto **1a** e diferentes disselenetos de diorganoíla **2a-g**. Quando foram utilizados disselenetos contendo grupos elétron doadores ligados ao anel aromático **2b** e **2c** foi possível obter os produtos **3b** e **3c** após 30 minutos de reação com 90% e 93% de rendimento, respectivamente. Ao serem empregados disselenetos contendo substituintes elétron retiradores ligados ao anel aromático **2d** e **2e** também foram obtidos os produtos desejados **3d** e **3e** em excelentes rendimentos, sendo estes 90% e 92% respectivamente, no entanto para estas reações foi observado o aumento do tempo necessário para o consumo do material de partida **1a**. Por fim, utilizou-se um disseleneto contendo um grupo volumoso **2f** e um disseleneto contendo um grupo alquílico **2g** e obteve-se os produtos **3f** e **3g** em 91% e 94% de rendimento, respectivamente (Esquema 3).

Posteriormente, fixou-se o disseleneto de difenila **2a** e estudou-se a reatividade de diferentes 2-(alquinil)benzoatos de metila **1a-f**. Para tanto, foram utilizados substratos contendo grupos doadores **1b-c** e um substituinte retirador de elétrons ligados ao anel aromático **1d**, bem como um substrato contendo um agrupamento mais volumoso **1e** e contendo um grupo alquílico **1f**. Nesses casos, os materiais de partida foram convertidos aos respectivos produtos **3h-l** em rendimentos que variaram de bons a excelentes (84-92%). Observando-se também tempos reacionais mais longos quando um substrato contendo um substituinte retirador de elétrons ligado ao anel aromático foi utilizado **1d** (produto **3j**) (Esquema 3).



4. CONCLUSÕES

Considerando os objetivos propostos e analisando os resultados obtidos podemos concluir que foi possível sintetizar as 4-(organosselanil)-1*H*-isocromenonas **3**, utilizando etanol (p.a) como solvente e Oxone® como agente oxidante, obtendo-se os produtos em bons rendimentos e em curto tempo

reacional. O método desenvolvido é versátil e se mostrou tolerante a diferentes 2-(alquinil)benzoatos de metila **1** e disselenetos de diorganoila **2**.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASHRAF, Z.; SAEED, A.; NADEEM, H. Design, synthesis and docking studies of some novel isocoumarin analogues as antimicrobial agents. **Royal Society Of Chemistry**, v.4, p.53842–53853, 2014.
- CRAWFORD, L. A.; MCNAB, H.; MOUNT, A. R.; WHARTON, S. I. Thermal Ring Contraction of Dibenz[*b,f*]azepin-5-yl Radicals: New Routes to Pyrrolo[3,2,1-*jk*]carbazoles. **Journal of Organic Chemistry**, v.73, p.6642–6646, 2008.
- GIANNI, J.; PIROVANO, V.; ABBIATI, G. Silver triflate/p-TSA co-catalysed synthesis of 3-substituted isocoumarins from 2-alkynylbenzoates. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v.16, p.3213–3219, 2018.
- GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; ZENI, G. Synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes containing heteroatom. **Chemical Reviews**, v.111, p.2937–2980, 2011.
- GOULART, H. A.; NETO, J. S. S.; BARCELLOS, A. M.; BARCELLOS, T.; SILVA, M. S.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.; PERIN, G. Synthesis of 5*H*-selenopheno[3,2-*c*]isochromen-5-ones promoted by dialkyl diselenides and oxone®. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v.361, p.3403–4311, 2019.
- HUSSAIN, H.; GREEN, I. R.; AHMED, I. Journey describing applications of oxone® in synthetic chemistry. **Chemical Reviews**, v.113, p.3329–3371, 2013.
- PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; BARCELLOS, A. M.; SOARES, L. K.; LENARDÃO, E. J. Synthesis of organochalcogen compounds using non-conventional reaction media. **ChemistrySelect**, v.2, p.205, 2016.
- PERIN, G.; ARAUJO, D. R.; NOBRE, P. C.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; SILVA, M. S.; ROEHRIS, J. A. Ultrasound-promoted synthesis of 2-organoselanyl-naphthalenes using Oxone® in aqueous medium as an oxidizing agent. **PeerJ**, v.6, p.e34706, 2018.
- PERIN, G.; NOBRE, P. C.; MAILAHN, D. H.; SILVA, M. S.; BARCELLOS, T.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; ROEHRIS, J. A. Synthesis of 4-organoselanyl-1*h*-pyrazoles: oxone®-mediated electrophilic cyclization of α,β -alkynyl hydrazones by using diorganyl diselenides. **Synthesis**, v.51, p.2293–2304, 2019.
- PERIN, G.; SOARES, L. K.; HELLWIG, P. S.; SILVA, M. S.; NETO, J. S. S.; ROEHRIS, J. A.; BARCELLOS, T.; LENARDÃO, E. J. Synthesis of 2,3-bis-organochalcogenyl-benzo[b]chalcogenophenes promoted by oxone®. **New Journal of Chemistry**, v.43, p.6323–6331, 2019.
- QUIN, L. D.; TYRELL, J. A. **In Fundamentals of Heterocyclic Chemistry**. Wiley/VCH: Weinheim, 2010.
- SAEED, A. Isocoumarins, miraculous natural products blessed with diverse pharmacological activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.116, p.290–317, 2016.
- SIMIC, M.; PAUNOVIC, N.; BORIC, I.; RANDJELOVIC, J.; VOJNOVIC, S.; NIKODINOVIC-RUNIC, J.; PEKMEZOVIC, M.; SAVIC, V.; Functionalised isocoumarins as antifungal compounds: synthesis and biological studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.26, p.235–239, 2016.