

OXONE® PROMOVENDO A SÍNTESE DE 5H-SELENOFENO[3,2-C]ISOCROMEN-5-ONAS A PARTIR DE DISSELENETOS DE DIALQUILA E 1,3-DIINOS

HELEN AFONSO GOULART¹; JOSÉ SEBASTIÃO DOS SANTOS NETO²;
ANGELITA MANKE BARCELLOS³; GELSON PERIN⁴

¹ Universidade Federal de Pelotas -UFPEL- helen.ufpel@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas -UFPEL- zeneto.qmc@gmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas -UFPEL- angelita.barcellos@gmail.com

⁴ Universidade Federal de Pelotas -UFPEL- gelson_perin@ufpel.edu.br

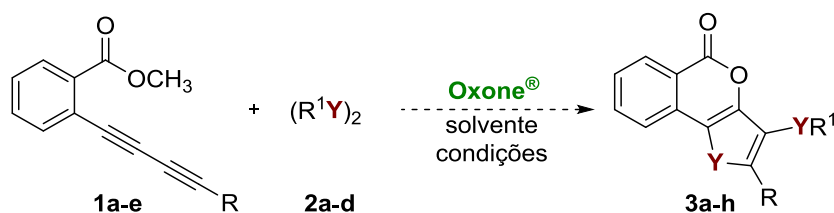
1. INTRODUÇÃO

Atualmente existe um grande interesse pela síntese de compostos organocalcogênios, os quais são compostos orgânicos que possuem em sua estrutura pelo menos um átomo de calcogênio. Dentre estes, recebem destaque os compostos orgânicos de enxofre, selênio e telúrio, uma vez que os mesmos apresentam importantes aplicações, tais como intermediários sintéticos versáteis na síntese de moléculas complexas (GODOI et al., 2011), realizam transformações seletivas (PERIN et al., 2016) e apresentam uma variedade de atividades biológicas (SENA-LOPES et al., 2017 e ARAI et al., 2017). Mais especificamente, os calcogenofenos são uma classe de destaque em síntese orgânica, considerando suas propriedades biológicas e suas promissoras aplicações em ciência de materiais (NAKANO et al., 2012).

Adicionalmente, as isocromenonas representam outra classe de relevada importância em síntese orgânica devido a ampla gama de atividades biológicas que estas apresentam, tais como antibacteriana, anti-inflamatória e antioxidante. Estes heterociclos são formados pela fusão do anel lactônico α -pirona ao anel benzênico e podem ser encontrados na natureza como metabólito secundário de uma variedade de espécies de fungos, bactérias, plantas, esponjas marinhas, feromônios e toxinas de insetos (SAEED, 2016).

Paralelamente, a utilização de Oxone® (peroximonossulfato de potássio) como oxidante em síntese orgânica vem sendo amplamente explorada em virtude do seu baixo custo, estabilidade, solubilidade em água e baixa toxicidade. O Oxone® é comercialmente disponível como uma mistura de três sais inorgânicos ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) e contém cerca de 50% de oxidante ativo/mol (ânion peroximonossulfato, HSO_5^-) (HUSSAIN et al., 2013). De modo mais específico, a sua utilização foi relatada em reações de ciclização pelo nosso grupo de pesquisa para a síntese de 2-organosselanil-naftalenos (PERIN et al., 2018), 4-organosselanil-1H-pirazóis (PERIN et al., 2019) e 2,3-bis-organocalcogenil-benzo[b]calcogenofenos (PERIN et al., 2019).

Desta forma, considerando a importância e ampla aplicabilidade dos derivados de selenofeno e de isocromenonas e o interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese de compostos organocalcogênios, o presente trabalho tem por objetivo realizar a ciclização eletrofílica intramolecular de 1,3-diinos **1a-e** com espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ*, utilizando dicalcogenetos de dialquila **2a-d** e Oxone®, obtendo como produto os compostos 5H-calcogenofeno [3,2-c]isocromen-5-onas **3a-h** (Esquema 1).



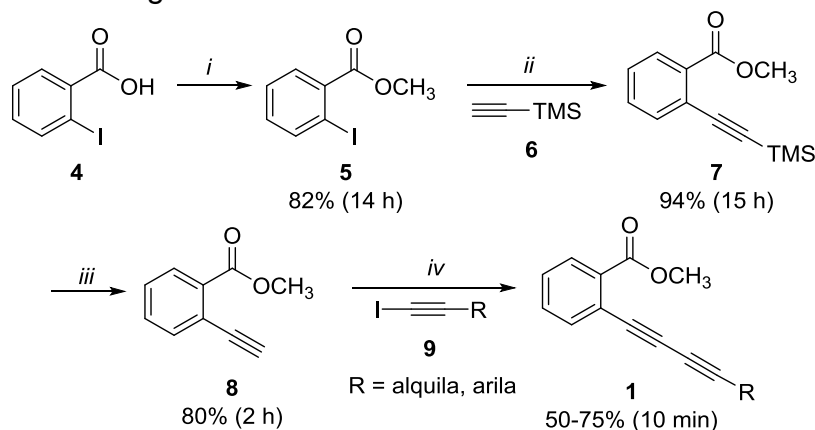
R = alquila, arila; R¹ = alquila; Y = S, Se e Te

Esquema 1

2. METODOLOGIA

Inicialmente, foi necessária a preparação dos compostos **1**, os quais foram sintetizados empregando-se métodos descritos na literatura. 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 (YUE et al., 2008) juntamente com o alquino **6** levando a formação do produto **7** que, após foi submetido a reação de desproteção do alquino terminal (USANOV et al., 2011) através da remoção do grupo trimetilsilano, levando a formação do produto **8**. Por fim, foi realizada a reação de acoplamento (ALAMI et al., 1996) entre os compostos **8** e os iodoalquinos **9** obtendo-se os materiais de partida **1**, os quais foram empregados na síntese das isocromenonas **3** (Esquema 2).

Os compostos **3** foram obtidos da seguinte forma: Em um balão reacional de 25 mL munido de agitação magnética e conectado a um condensador de refluxo, adicionou-se o respectivo dicalcogeneto de dialquila **2** (0,38 mmol), etanol (3,0 mL), o 1,3-diino **1** apropriado (0,25 mmol) e Oxone® (0,69 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação em frasco aberto, sob refluxo e o progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD), até o completo consumo do material de partida **1**. Após o tempo indicado no Esquema 3, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, recebida em água (10,0 mL), e o produto extraído utilizando acetato de etila (3x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila como eluente.

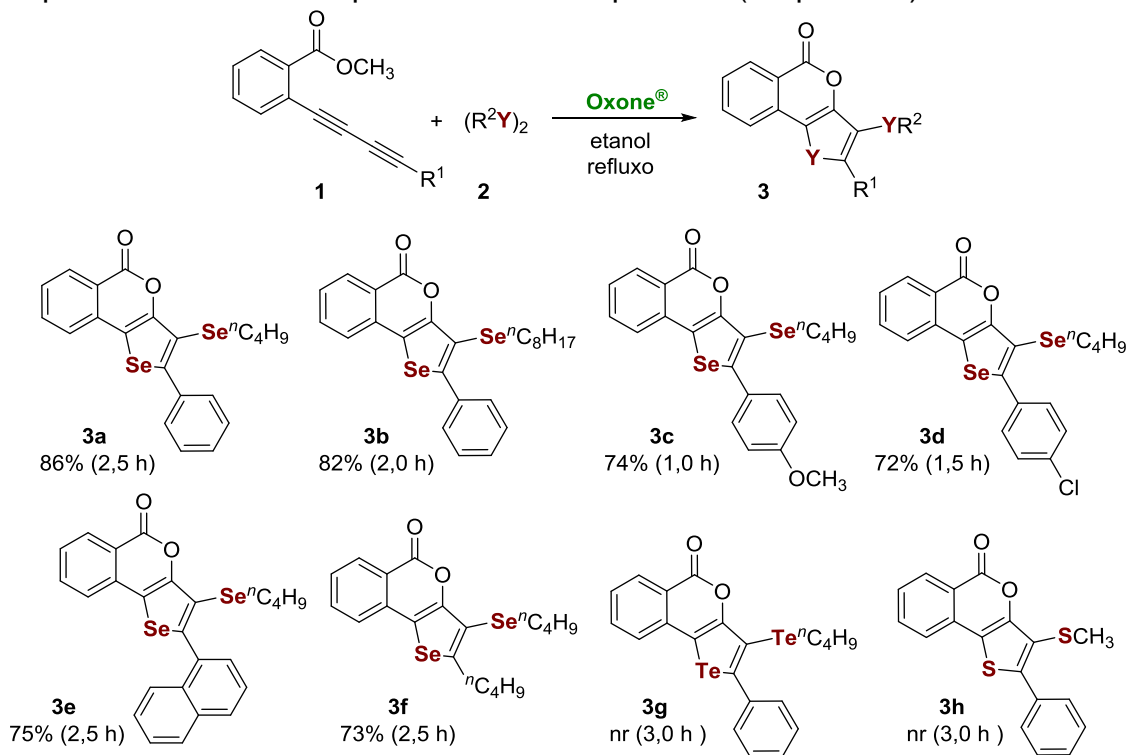


Condições reacionais: *i*) K₂CO₃ (1,2 equiv), DMF, CH₃I (1,1 equiv); *ii*) PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%), Cul (1 mol%), trietilamina; *iii*) K₂CO₃ (1,0 equiv), metanol; *iv*) Cul, pirrolidina.

Esquema 2

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a síntese dos materiais de partida realizou-se um estudo para determinar a melhor condição reacional para a obtenção dos compostos **3**. Desta forma, foram escolhidos o 1,3-diino **1a** ($R = C_6H_5$; 0,25 mmol), o disseleneto de dibutila **2a** ($R^1 = C_4H_9$; $Y = Se$) e o Oxone® como substratos para esta reação e avaliados alguns parâmetros, tais como, a natureza do solvente, a quantidade de Oxone® e disseleneto **2a** e a temperatura. O melhor resultado foi obtido realizando a reação na presença de 1,3-diino **1a** (0,25 mmol), Oxone® (0,69 mmol) e disseleneto de dibutila **2a** (0,38 mmol) em etanol (3 mL) sob temperatura de refluxo em um frasco aberto. O procedimento desenvolvido é versátil e se mostrou tolerante a disselenetos de dialquila com cadeias abertas contendo 4 e 8 átomos de carbono (produtos **3a** e **3b**), bem como, diferentes 1,3-diinos com porções arílicas contendo um grupo doador e um substituinte retirador de elétrons (produtos **3c** e **3d**), assim como substituinte estericamente impedido **3e** e alifático **3f**. No entanto, quando o ditelureto de dibutila **2c** ($R^1 = C_4H_9$; $Y = Te$) e o dissulfeto de dimetila **2d** ($R^1 = CH_3$; $Y = S$) foram utilizados como substratos para estas reações não foi observada a formação dos produtos **3g** e **3h** e os respectivos materiais de partida foram recuperados (Esquema 3).



Esquema 3

4. CONCLUSÕES

Analisando os resultados obtidos pode-se concluir que foi desenvolvido um método seletivo para síntese de 5H-selenofeno[3,2-c]isocromen-5-onas **3** através da ciclização eletrofílica intramolecular de 1,3-diinos 2-substituídos **1**, com espécies eletrofílicas geradas *in situ* a partir da clivagem oxidativa da ligação Se-Se dos disselenetos de dialquila **2** ao utilizar o Oxone®. Através desta proposta sintética, foi possível obter uma classe de compostos inédita na literatura com rendimentos de moderados a bons, sob condições brandas de reação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAMI, M.; FERRI, F. A convenient route to unsymmetrical conjugated diynes. **Tetrahedron Letters**, v.37, p.2763–2766, 1996.
- ARAI, K.; TASHIRO, A.; OSAKA, Y.; IWAOKA, M. Glutathione peroxidase-like activity of amino-substituted water-soluble cyclic selenides: a shift of the major catalytic cycle in methanol. **Molecules**, v.22, p.354–367, 2017.
- 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.
- 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.
- HUSSAIN, H.; GREEN, I. R.; AHMED, I. Journey describing applications of oxone® in synthetic chemistry. **Chemical Reviews**, v.113, p.3329–3371, 2013.
- NAKANO, M.; MORI, H.; SHINAMURA, S.; TAKIMIYA, K. Naphtho[2,3-*b*:6,7-*b'*]dichalcogenophenes: syntheses, characterizations, and chalcogene atom effects on organic field-effect transistor and organic photovoltaic devices. **Chemistry of Materials**, v.24, p.190–198, 2012.
- 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.205–258, 2016.
- PERIN, G.; ARAUJO, D. R.; NOBRE, P. C.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; SILVA, M. S.; ROEHRS, 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.; ROEHRS, J. A. Synthesis of 4-organoselanyl-1h-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.; ROEHRS, 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.
- SAEED, A. Isocoumarins, miraculous natural products blessed with diverse pharmacological activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.116, p.290–317, 2016.
- Sena-Lopes, Â.; Neves, R. N.; Bezerra, F. S. B.; Silva, M. T. O.; Nobre, P. C.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Begnini, K. R.; Seixas, F. K.; Collares, T.; Borsuk, S. Antiparasitic activity of 1,3-dioxolanes containing tellurium in trichomonas vaginalis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.89, p.284–287, 2017.
- USANOV, D. L.; YAMAMOTO, H. Enantioselective alkynylation of aldehydes with 1-haloalkynes catalyzed by tethered bis(8-quinolinato) chromium complex. **Journal of the American Chemical Society**, v.133, p.1286–1289, 2011.
- YUE, D.; LAROCK, R. C. Synthesis of 2,3-disubstituted benzo[*b*]thiophenes via palladium-catalyzed coupling and electrophilic cyclization of terminal acetylenes. **Journal of Organic Chemistry**, v.67, p.1905–1909, 2008.