

QUÍMICA VERDE NA SELENOFUNCIONALIZAÇÃO DE β -NAFTÓIS

DANIELA HEIDEMANN MAILAHN¹; EMILY GONÇALVES JORGE²; PATRICK CARVALHO NOBRE³; DANIELA RODRIGUES ARAUJO⁴; EDER JOÃO LENARDÃO⁵; GELSON PERIN⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – dani-hm@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – millygjoe@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – patricknobre92@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – daniela.rodrigues@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – elenardao@uol.com.br

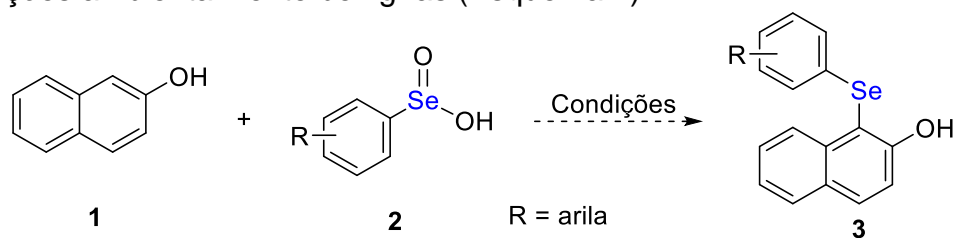
⁶Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.com.br

1. INTRODUÇÃO

O interesse pela síntese de compostos organosselênio tem aumentado constantemente, pois além de possuírem grande importância na química medicinal devido às suas amplas propriedades químicas e biológicas, estes compostos se destacam também na ciência de materiais. (LENARDÃO, 2018). Em virtude disto, a selenofuncionalização na síntese orgânica se destaca, uma vez que, os compostos organosselênio possuem ampla reatividade, possibilitando a introdução e a transformação de grupos, com boa quimio-, regio- e estereosseletividade em condições reacionais brandas (SANTI, 2013).

Outra classe de compostos de grande interesse científico são os naftalenos, dos quais destacam-se os seus derivados naftóis, pois apresentam um núcleo ativo com interessantes propriedades biológicas, como por exemplo, atividade antimicrobiana, antifúngica e antioxidante (BOOBALAN, 2015), além de estarem presentes também em produtos naturais que possuem atividades antimalárica (HALLOCK, 1994) e anti-HIV (BOYD, 1994). Entretanto, mesmo estes compostos possuindo grandes aplicações tecnológicas e potencialidades biológicas, a funcionalização de naftóis com espécies de selênio, sejam estes reagentes comerciais ou gerados *in situ*, ainda é pouco relatada na literatura. No qual, apesar do mérito de cada um desses métodos, alguns possuem limitações, como a utilização de metais de transição como catalisadores, reagentes de alto custo e baixa disponibilidade, aditivos, altas temperaturas e o uso de solventes tóxicos e/ou voláteis (SILVA, 2017; GHOSH, 2018; MEIRINHO, 2019; LIMA, 2019).

Neste contexto, visando aplicar os conceitos da química verde (LENARDÃO, 2003), através de métodos que produzam o mínimo de danos ambientais, aliado ao interesse do nosso grupo de pesquisa de desenvolver novos métodos sintéticos para produzir compostos organocalcogênicos. Assim, o presente trabalho tem como objetivo a selenofuncionalização do β -naftol **1** utilizando ácidos arilselenínicos **2** como fonte de organosselênio para a obtenção de 1-organosselanil-naftalen-2-óis **3** em condições ambientalmente benignas (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

Em um tubo de ensaio foi adicionado o β -naftol **1** (0,25 mmol), ácido arilselenínico **2** (0,30 mmol) e glicerol (1,0 mL), em seguida deixou-se sob agitação magnética a temperatura de 70 °C. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após o tempo indicado no Esquema 2, foi adicionado água destilada (5,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 15,0 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foi realizado um estudo para determinar a melhor condição reacional para a obtenção do 1-(fenilselanil)naftalen-2-ol **3a**. Para isso, testou-se primeiramente uma condição pré-estabelecida estudada pelo nosso grupo de pesquisa (ABENANTE, 2020), no qual reagiu-se 0,25 mmol de β -naftol **1a**, 0,30 mmol do ácido fenilselenínico **2a** em atmosfera aberta e a temperatura 70 °C, utilizando dimetilformamida (DMF) como solvente. Nesta reação foi observado que após 24 h obteve-se 70% do respectivo produto **3a** (Tabela 1, linha 1). Semelhantemente, quando foi utilizado dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, após 24 h obteve-se o produto desejado com 66% de rendimento (Tabela 1, linha 2).

Tabela 1: Otimização reacional para a síntese do produto **3a**.^a

Linha	2 (mmol)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rend. ^b (%)
1	0,30	DMF	70	24	70
2	0,30	DMSO	70	24	66
3	0,30	PEG-400	70	24	37
4	0,30	H ₂ O	70	24	52
5	0,30	EtOH	70	1	74
6	0,30	Glicerol	70	1	85
7	0,30	Glicerol	100	1	80
8	0,30	Glicerol	50	1	67
9	0,30	Glicerol	25	24	74
10	0,25	Glicerol	70	3	68
11 ^c	0,30	Glicerol	-	0,25	Traços

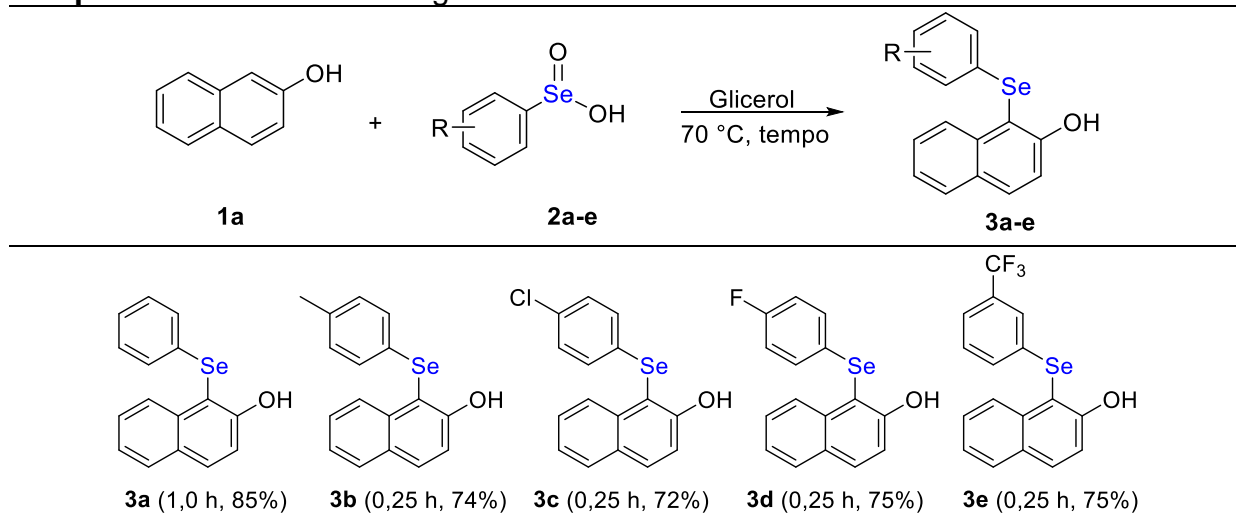
^a Reação realizada utilizando **1a** (0,25 mmol), **2a** e solvente (1,0 mL). ^b Rendimento isolado obtido por coluna cromatográfica; ^c Reação realizada no ultrassom com amplitude de 60%.

Ademais, foram avaliados solventes considerados verdes, isto é, ambientalmente amigáveis, com menores custos e/ou provenientes de fontes renováveis, como por exemplo o polietilenoglicol 400 (PEG-400), água, etanol e o glicerol (Tabela 1, linhas 3-6). Analisando os resultados obtidos, pode-se observar que a utilização de PEG-400 e água não proporcionou rendimentos superiores, entretanto, o uso de etanol e glicerol levou a uma redução do tempo reacional para apenas 1 h, obtendo-se o produto **3a** com um rendimento isolado de 74% e 85%, respectivamente. Em seguida, realizou-se um estudo para determinar a influência da

temperatura na velocidade da reação (Tabela 1, linhas 7-9), no qual sob altas temperaturas não notou-se grande efeito, obtendo-se o produto **3a** após 1 h com 80% de rendimento (Tabela 1, linha 7), já ao reduzir a temperatura acarretou uma diminuição do rendimento para 67% à 50 °C e aumento do tempo sob a temperatura de 25 °C (Tabela 1, linhas 8-9), sendo portanto, mantido como a melhor temperatura reacional 70°C.

Posteriormente, a reação foi realizada sem o excesso de ácido fenilselenínico **2a** e após 3 horas de reação o produto **3a** foi obtido com um decréscimo no rendimento isolado, obtendo-se apenas 68% (Tabela 1, linha 10). Por fim, foi realizado um estudo utilizando o ultrassom sob amplitude de 60%, entretanto, apenas traços do produto foram obtidos após 0,25 horas de reação. Sendo assim, foi escolhido como melhor condição reacional a utilização de 0,25 mmol de β -naftol **1a**, 0,30 mmol de ácido fenilselenínico **2a**, glicerol como solvente, sob temperatura de 70 °C (Tabela 1, linha 6). Após determinada a melhor condição reacional, o método foi estendido a diferentes substratos sob as condições pré-estabelecidas (Esquema 2).

Esquema 2: Síntese de 1-organosselenil-naftalen-2-óis **3a-e**.^{a,b}



^a Reação realizada utilizando **1a** (0,25 mmol), **2a** (0,30 mmol) em glicerol (1,0 mL) como solvente a 70 °C e atmosfera aberta. ^b Rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna.

Para a realização deste estudo de ampliação do escopo reacional, foi mantido fixo o uso do β -naftol **1a** e avaliada a influência de diferentes grupos retiradores (F,Cl) e doador (CH₃) de elétrons diretamente ligados na posição *para* do anel aromático do ácido arilselenínico **2** (Esquema 2). De maneira geral, a reação mostrou-se tolerante a tais grupos, sendo os produtos **3b-d** obtidos em bons rendimentos (72-75%) em apenas 0,25 horas de reação. Semelhantemente, quando utilizado um substituinte (CF₃) na posição *meta* do anel aromático do ácido arilselenínico **2**, que possui um forte efeito retirador de elétrons, foi possível obter o produto **3e** com 75% de rendimento isolado, sendo esse sintetizado também em um curto tempo reacional de 0,25 horas.

Após todos os compostos serem sintetizados e isolados, os mesmos foram caracterizados por espectrometria de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono-13 (RMN ¹³C). No qual, como esperado foi possível observar todos os sinais referentes aos hidrogênios e carbonos da estrutura da molécula, comprovando a formação e a pureza dos produtos sintetizados.

4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos podemos concluir que foi possível desenvolver um novo método para a formação de 1-organosselenil-naftalen-2-óis **3**, utilizando glicerol como solvente, obtendo-se cinco produtos em ótimos rendimentos e em curtos tempos reacionais. No qual, desenvolveu-se uma metodologia em meio livre de metais de transição, utilizando um solvente ambientalmente amigável, corroborando com os princípios propostos pela química verde. Cabe salientar que este estudo ainda está em fase de desenvolvimento e posteriormente pretende-se expandir o escopo reacional e realizar o estudo mecanístico envolvido na presente selenofuncionalização dos β -naftóis.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABENANTE, L.; PADILHA, N. B.; ANGHINONI, J. M.; PENTEADO, F.; ROSATI, O.; SANTI, C.; SILVA, M. S.; LENARDÃO, E. J. Arylseleninic acid as a green, bench-stable selenylating agent: synthesis of selanylanilines and 3-selanylindoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v.18, n.27, p.5210-5217, 2020.
- BOOBALAN, M. S.; TAMILVENDAN, D.; AMALADASAN M.; RAMALINGAM S.; PRABHU G. V.; BOUOUDINA, M. Vibrational spectra and electronic structure of 3-((1H-pyrrol-1-yl)methyl)naphthalen-2-ol – A computational insight on antioxidant active Mannich base. **Journal of Molecular Structure**, v.1081, p.159-174, 2015.
- BOYD, M. R.; HALLOCK, Y. F.; CARDELLINA II, J. H. et al. Anti-HIV michellamines from *Ancistrocladus korupensis*. **Journal of medicinal chemistry**, v.37, n.12, p.1740-1745, 1994.
- GHOSH, T.; MUKHERJEE, N.; RANU, B. C. Transition metal-and oxidant-free base-mediated selenation of bicyclic arenes at room temperature. **ACS omega**, v.3, n.12, p.17540-17546, 2018.
- HALLOCK, Y. F.; MANFREDI, K. P.; BLUNT, J. W. et al. Korupensamines AD, novel antimalarial alkaloids from *Ancistrocladus korupensis*. **The Journal of Organic Chemistry**, v.59, n.21, p. 6349-6355, 1994.
- LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J. et al. "Green chemistry": Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v.26, n.1, p.123-129, 2003.
- LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; SANCINETO, L. **New Frontiers in Organoselenium Compounds**. Suíça: Springer, 2018.
- LIMA, D. B.; SANTOS, P. V.; FIORI, P. et al. Base-promoted direct chalcogenylation of 2-naphthols. **ChemistrySelect**, v.4, n.46, p.13558-13563, 2019.
- MEIRINHO, A. G.; PEREIRA, V. F.; MARTINS, G. M. et al. Electrochemical oxidative C(sp²)-H bond selenylation of activated arenes. **European Journal of Organic Chemistry**, v.2019, n.38, p.6465-6469, 2019.
- SANTI, C.; TIDEI, C. **Electrophilic selenium/tellurium reagents: Reactivity and their contribution to Green Chemistry**. In PATAI'S Chemistry of Functional Groups. New York: John Wiley & Sons, 2013. 4v.
- SILVA, L. T.; AZEREDO, J. B.; SABA, S.; RAFIQUE, J.; BORTOLUZZI, A. J.; BRAGA, A. L. Solvent-and metal-free chalcogenation of bicyclic arenes using I₂/DMSO as non-metallic catalytic system. **European Journal of Organic Chemistry**, v.2017, n.32, p.4740-4748, 2017.