



SÍNTESE DE 4-SELANIL- E 4-TELANIL-1H-ISOCROMEN-1-ONAS PROMOVIDA POR DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA E OXONE®

HELEN AFONSO GOULART¹; ANGELITA MANKE BARCELLOS²; JOSÉ
SEBASTIÃO DOS SANTOS NETO³; GELSON PERIN⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – helen.ufpel@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – angelita.barcellos@gmail.com

³Universidade Federal de Santa Catarina – zeneto.qmc@gmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

As 1H-isocromen-1-onas e seus derivados representam uma classe de compostos de relevada importância em síntese orgânica devido a ampla gama de atividades biológicas que apresentam, tais como antibacteriana, anticâncer 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, esponjas marinhas, feromônios e toxinas de insetos (SAEED, 2016).

Conectar o potencial farmacológico de compostos heterocíclicos a compostos organocalcogênicos é um campo crescente de pesquisa. Vários artigos demonstram que a inserção de uma porção organocalcogênio em um heterociclo pode potencializar as atividades biológicas (NINOMIYA *et al.*, 2011). Além disso, como é de conhecimento científico, diversas moléculas contendo calcogênio apresentam propriedades antioxidantes, antinociceptivas, antidepressivas, anticâncer e antibacterianas (LENARDÃO *et al.*, 2018).

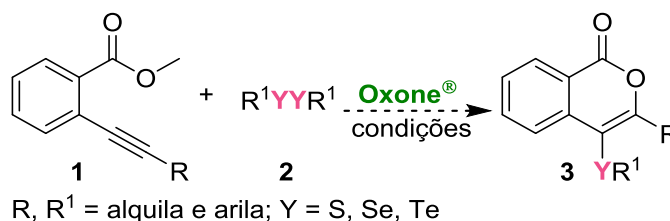
Visando a união das duas classes de compostos descritas acima, alguns métodos foram desenvolvidos para sintetizar 1H-isocromen-1-onas substituídas com calcogênio. Estes métodos normalmente descrevem a reação de ciclização eletrofílica de 2-(organiletinil)benzoatos de alquila utilizando espécies halogenadas (YAO; LAROCK, 2003) e/ou catálise de ferro (SPERANÇA *et al.*, 2011).

Adicionalmente, o nosso grupo de pesquisa vem estudando metodologias alternativas para a clivagem oxidativa da ligação calcogênio-calcogênio utilizando Oxone® para a geração de espécies eletrofílicas de calcogênio, tendo em vista as vantagens do uso deste reagente, tais como, baixa toxicidade, estabilidade e baixo custo (HUSSAIN *et al.*, 2013). Considerando isso, foram desenvolvidos procedimentos mais verdes, aplicando o Oxone® para preparar compostos heterocíclicos contendo grupos organocalcogênicos (GOULART *et al.*, 2019; SOARES *et al.*, 2020).

Paralelamente, outra maneira de tornar a síntese orgânica mais ecológica é através do uso da irradiação ultrassônica como fonte de energia alternativa. O ultrassom é uma ferramenta bem estabelecida, utilizada para promover reações através de ativações específicas baseadas no fenômeno de cavitação acústica. Esse fenômeno físico pode modificar o curso das reações, melhorando os rendimentos, aumentando a seletividade e diminuindo o tempo reacional (GRIESER *et al.*, 2015).

Considerando o que foi exposto, o presente trabalho tem por objetivo realizar a reação de ciclização de 2-(organiletinil)benzoatos de metila **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2** utilizando Oxone® como oxidante verde e

irradiação ultrassônica para a obtenção de 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas **3** (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

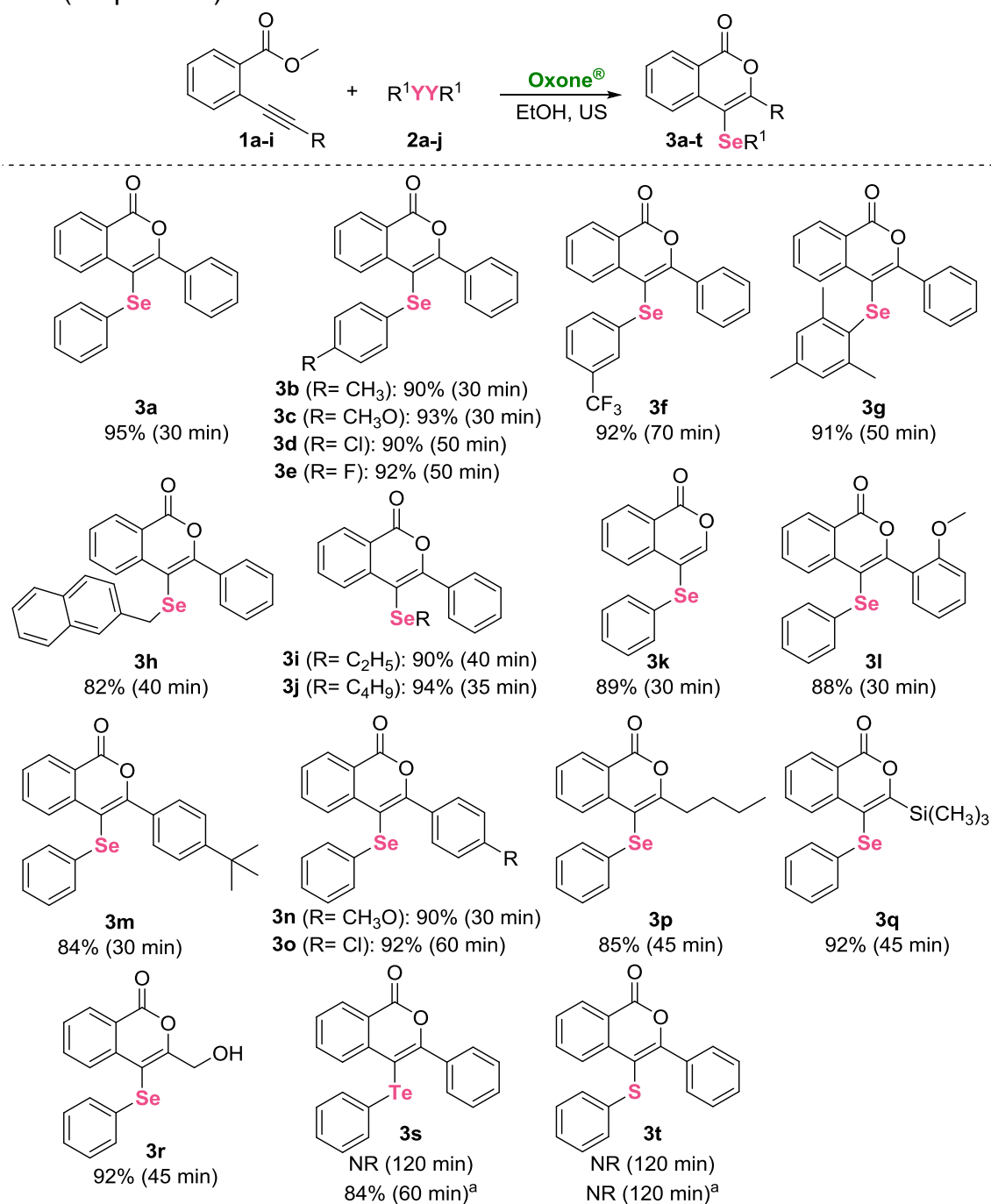
Em um tubo de ensaio adicionou-se o apropriado 2-(organiletinil)benzoato de metila **1** (0,250 mmol), dicalcogeneto de diorganoíla **2** (0,15 mmol), Oxone® (0,25 mmol; 0,076 g) e solvente (2,0 mL). A sonda de ultrassom foi colocada no frasco de reação e a mistura foi sonicada (20 KHz, 60% de amplitude) pelo tempo indicado no Esquema 2, o progresso da reação foi monitorado por cromatografia de camada delgada (CCD). Logo após, a mistura resultante foi recebida em água destilada (5,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 10,0 mL), a fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e acetato de etila/hexano (5:95) como fase móvel. Os compostos **3** obtidos foram caracterizados por cromatografia à gás acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM), ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN ¹H e ¹³C) e ponto de fusão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um primeiro experimento, uma mistura de 2-(feniletinil)benzoato de metila **1a** (0,250 mmol), disseleneto de difenila **2a** (0,125 mmol) e Oxone® (0,250 mmol) em etanol (2,0 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 24 h em um sistema convencional. A reação foi então cessada e, após purificação utilizando coluna cromatográfica de sílica gel, a isocromenona **3a** foi obtida com apenas 30% de rendimento isolado. Visando o aumento no rendimento, foram feitos alguns testes utilizando irradiação ultrassônica (US), realizando variações na quantidade de **2a** e Oxone® e estudando a influência de solventes próticos e apróticos. O melhor resultado foi obtido quando a reação ocorreu na presença de **1a** (0,25 mmol), **2a** (0,15 mmol), Oxone® (0,25 mmol) utilizando etanol como solvente (2 mL) sob US (60% de amplitude) levando a formação do produto **3a** em 95% de rendimento após 30 minutos de reação.

O procedimento desenvolvido é versátil e se mostrou tolerante a disselenetos de diorganoíla **2** substituídos com grupos arílicos contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático (produtos **3b-3f**), assim como substituinte estericamente impedido (produto **3g**) e alifáticos (produtos **3h-3j**). Analisando os resultados obtidos foi possível observar que a presença de substituintes que retiram elétrons ligados ao anel aromático diminuiu a reatividade do disseleneto de diarila **2**, exigindo um tempo de reação mais longo para o consumo dos materiais de partida em comparação com os disselenetos contendo grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático. Adicionalmente, também foi estudada a influência do grupo R ligado aos substratos **1b-i** na reação com disseleneto de difenila **2a** e Oxone®, e os

respectivos produtos **3k-3r** foram obtidos com eficiência em rendimentos de 84-92% (Esquema 2).



^a Foi utilizado glicerol como solvente

Esquema 2

Na sequência, tentou-se expandir o escopo dos produtos para compostos contendo telúrio em sua estrutura. Para isso, foi realizada a reação entre o substrato **1a** e o ditelureto de difenila **2k** sob as condições otimizadas, utilizando etanol como solvente. Mesmo após 60 minutos de sonicação, não ocorreu a formação do produto e os materiais de partida puderam ser recuperados no final da reação. É descrito na literatura que o uso de glicerol como solvente favorece a obtenção de temperaturas mais altas sob irradiação ultrassônica e, consequentemente, auxilia na formação de produtos contendo telúrio em sua estrutura (SOARES *et al.*, 2020). Assim, realizou-se a reação entre o substrato **1a** e o ditelureto de difenila **2k** sob as condições otimizadas utilizando glicerol (2,0

mL) como solvente, assim o produto esperado **3s** foi obtido com 84% de rendimento após 60 minutos de reação (Esquema 2).

Por fim, tentou-se expandir o escopo dos produtos à compostos contendo enxofre em sua estrutura. Para isso, empregando-se as condições otimizadas examinou-se a reação entre o substrato **1a**, dissulfeto de difenila **2l** e Oxone®, utilizando etanol ou glicerol como solvente para estas reações. Infelizmente, em ambos os casos, o produto desejado **3t** não foi obtido (Esquema 2). Essa falta de reatividade do dissulfeto de difenila pode ser atribuída, pelo menos em parte, à ligação S-S ser mais forte que as ligações Se-Se e Te-Te, o que dificulta a formação das espécies eletrofílicas de enxofre.

4. CONCLUSÕES

Com base no que foi proposto inicialmente, foi desenvolvido um método alternativo para preparação de 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas **3** utilizando Oxone®. Este método envolve a reação de ciclização eletrofílica 6-*endo-dig* de 2-(organiletinil)benzoatos de metila com espécies eletrofílicas geradas *in situ* a partir da reação entre dicalcogenetos de diorganoíla e Oxone®, utilizando etanol ou glicerol como solvente e irradiação de ultrassom. Foram obtidos 19 compostos com rendimentos de bons a excelentes (82-95%) e em curtos tempos de reação (30-70 min).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GOULART, H. A.; NETO, J.; BARCELLOS, A. M.; BARCELLOS, T.; SILVA, M.; ALVES, D.; LENARDÃO, E.; 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.3403-3411, 2019.
- GRIESER, F.; CHOI, P.-K.; ENOMOTO, N.; HARADA, H.; OKITSU, K.; YASUI, K. **Sonochemistry and the Acoustic Bubble**, New York: Elsevier, 2015.
- HUSSAIN, H.; GREEN, I. R.; AHMED, I. Journey describing applications of oxone® in synthetic chemistry. **Chemical Reviews**, v.113, p.3329-3371, 2013.
- LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; SANCINETO, L. Organoselenium Compounds as Reagents and Catalysts to Develop New Green Protocols. In: **New Frontiers in Organoselenium compounds**. Cham: Springer, 2018. Cap.1, p.1-98.
- NINOMIYA, M.; GARUD, D. R.; KOKETSU, M. Biologically significant selenium-containing heterocycles. **Chemical Reviews**, v.255, p.2968-2990, 2011.
- SAEED, A. Isocoumarins, miraculous natural products blessed with diverse pharmacological activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.116, p.290-317, 2016.
- SOARES, L. K.; BARCELLOS, A. M.; NETO, J. S. S.; ALVES, D.; LENARDÃO, E. J.; ROSATI, O.; SANTI, C.; PERIN, G. Dichalcogenides/Oxone®-Mediated Cyclization of (*Z*)-Chalcogenoenynes under Ultrasound Irradiation. **ChemistrySelect**, v.5, p.9813-9819, 2020.
- SPERANÇA, A.; GODOI, B.; PINTON, S.; BACK, D. F.; MENEZES, P. H.; ZENI, G. Regioselective Synthesis of Isochromenones by Iron(III)/PhSeSePh-Mediated Cyclization of 2-Alkynylaryl Esters. **Journal of Organic Chemistry**, v.76, p.6789-6797, 2011.
- YAO, T.; LAROCK, R. C. J. Synthesis of Isocoumarins and α -Pyrone via Electrophilic Cyclization. **Journal of Organic Chemistry**, v.68, p.5936-5942, 2003.