

SÍNTESE DE 2-(ORGANOSSELANIL)-2,3-DIHIROBENZOFURANOS
PROMOVIDA POR OXONE®PAOLA DOS SANTOS HELLWIG¹; ANGELITA MANKE BARCELLOS²;
GELSON PERIN³¹Universidade Federal de Pelotas – paolahellwig@gmail.com²Universidade Federal de Pelotas – angelita.barcellos@gmail.com³Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

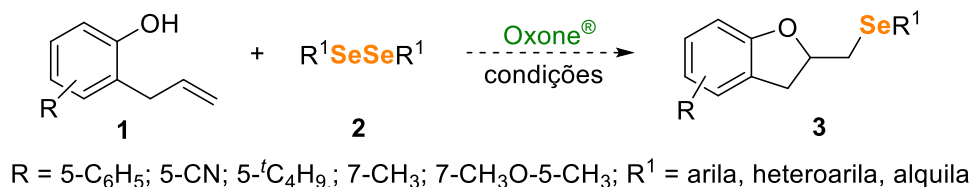
1. INTRODUÇÃO

Os 2,3-dihidrobenzofuranos são uma classe de compostos heterocíclicos de grande importância, uma vez que estes estão presentes em inúmeros compostos naturais (CHEN *et al.*, 2019), fármacos (NEVAGI *et al.*, 2015) e compostos sintéticos biologicamente ativos (CHAO *et al.*, 2019; FUKUI *et al.*, 2018). Paralelamente, os compostos organosselênio destacam-se devido as suas promissoras aplicações como catalisadores (Lenardão *et al.*, 2018), intermediários sintéticos (Stein *et al.*, 2015) e na área farmacológica (JAIN; PRIYADARSINI, 2018).

No que diz respeito a síntese de 2,3-dihidrobenzofuranos funcionalizados com grupo organosselênio, estes são preparados principalmente *via* oxisselenociclicização de 2-alilfenóis com espécies eletrofílicas de selênio halogenadas, tais como PhSeCl e PhSeBr, que são consideradas instáveis e de difícil preparação (NICOLAOU *et al.*, 1980; NICOLAOU, 1981). Alternativamente, a reação de ciclicização pode ser promovida por espécies eletrofílicas geradas *in situ* pela reação do disseleneto de difenila e espécies de iodo hipervalente (OKUMA; SETO, 2010), sais inorgânicos (TIECCO *et al.*, 1990) ou ainda pela clivagem foto-oxidativa (PANDEY; SEKHAR, 1992).

Nesse contexto, pode-se citar o Oxone®, o qual é um agente oxidante comercialmente disponível como um sal triplo (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄) que apresenta como características seu fácil manuseio, baixo custo, alta estabilidade e baixa toxicidade (HUSSAIN *et al.*, 2013). Este pode ser utilizado como oxidante verde na preparação de compostos organosselênio, como descrito pelo nosso grupo de pesquisa recentemente (PERIN *et al.*, 2019; GOULART *et al.*, 2019).

Considerando o que foi exposto, este trabalho apresenta o estudo da reação de ciclicização do 2-alilfenol **1** usando espécie eletrofílica de selênio gerada *in situ* pela reação entre os disselenetos de diorganoíla e Oxone®. Assim, serão preparados os 2-(organoselânio)-2,3-dihidrobenzofuranos **3** (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

Em um balão de 25 mL munido com uma barra magnética adicionou-se o 2-alilfenol **1** (0,250 mmol), o disseleneto de diorganoíla **2** (0,125 mmol), Oxone®

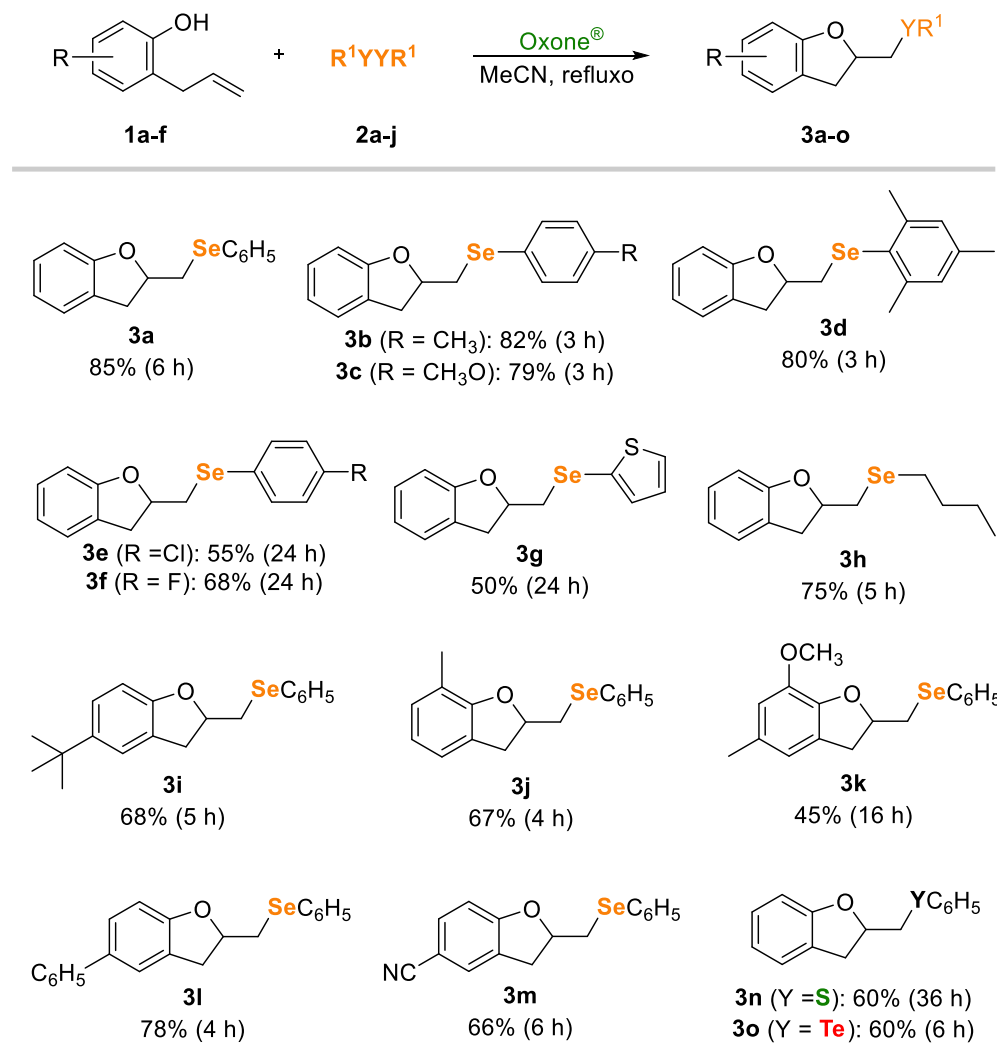
($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$, $M = 307 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, 0,250 mmol, 0,077 g) e acetonitrila (2 mL) como solvente. Após, a temperatura foi elevada para 80°C e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética durante o tempo necessário para o consumo dos reagentes e formação dos produtos, sendo o progresso da reação acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD). Após este tempo, foi adicionado uma solução saturada de NaCl (5 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila ($3 \times 10 \text{ mL}$), seco com sulfato de magnésio anidro, filtrado 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 2-(organosselanil)-2,3-dihidrobenzofuranos **3** obtidos foram caracterizados por cromatografia à gás acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM), ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono e selênio (RMN ^1H , ^{13}C e ^{77}Se) e ponto de fusão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foi realizado um teste para obtenção do 2-[(fenilselanil)metil]-2,3-dihidrobenzofurano **3a** utilizando 0,250 mmol do 2-alilfenol **1a**, 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a** e 0,125 mmol de Oxone[®] em acetonitrila (MeCN) como solvente à temperatura de refluxo. Sob essas condições, o produto desejado foi isolado com um rendimento de 60% após 6 h. Visando um melhor rendimento, foram realizadas variações da quantidade de Oxone[®] (0,250 e 0,500 mmol), o uso de irradiação ultrassônica e a influência do uso de outros solventes, tais como etanol, tolueno, PEG-400, glicerol e $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) utilizando quantidades estequiométricas dos reagentes **1a** e **2a**. Após esses testes, foi verificada a melhor condição reacional na utilização de 0,250 mmol do 2-alilfenol **1a**, 0,125 mmol do disseleneto de difenila **2a** e 0,250 mmol de Oxone[®] em acetonitrila como solvente sob temperatura de refluxo em sistema convencional, produzindo o produto **3a** em 85% de rendimento após 6 h.

Após definir a melhor condição reacional, foi realizada a variação de escopo para síntese dos 2-organosselanil-dihidrobenzofuranos **3** (Esquema 2), observando o comportamento da reação frente a diferentes disselenetos de diorganoíla **2** substituídos com grupos arílicos contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, bem como com grupo heteroaromático e alifático. Os substituintes doadores de elétrons ligados ao anel aromático favoreceram a reação, proporcionando os compostos **3b** e **3c** em 82% e 79% de rendimento, respectivamente após 3 h. Entretanto, quando foram utilizados disselenetos de diarila contendo substituintes retiradores de elétrons ligados ao anel aromático foram obtidos os produtos **3e** e **3f** em 55% e 68% de rendimento, respectivamente após 24 h. Quando o disseleneto de dimesitila estericamente impedido foi usado, o produto correspondente **3d** foi obtido com 80% de rendimento após 3 h. A reação também foi avaliada frente a utilização de disselenetos heteroaromático e alquílico, que resultaram na obtenção dos compostos **3g** e **3h** em 50% e 75% de rendimento após 24 h e 5 h, respectivamente. Ainda, foi avaliada a reatividade da reação na presença de 2-alilfenóis **1** substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático. Quando foram utilizados 2-alilfenóis substituídos **1b-f** nenhuma tendência em termos de efeitos eletrônicos foi observada, gerando os dihidrobenzofuranos **3i-m** em 45-78% de rendimento após 4-16 h. De maneira geral, o método se mostrou eficaz para a síntese dos 2-(organosselanil)-2,3-dihidrobenzofuranos **3a-m** em rendimentos que variaram de moderados a bons (45-85%). Em adição, a generalidade deste método foi exemplificada pela

preparação dos derivados 2-tio- e 2-teluro-2,3-dihidrobenzofuranos **3n** e **3o** ambos com 60% de rendimento, via ciclização do 2-alilfenol **1a** com Oxone® e dissulfeto de difenila **2i** ou ditelureto de difenila **2j** (Esquema 2).



Esquema 2

4. CONCLUSÕES

Em resumo, foi demonstrada a síntese de 2-(organoselanyl)-2,3-dihidrobenzofuranos **3a-m** a partir da reação de oxisselenociclização de 2-alilfenóis **1a-f** promovida por espécies eletrofílicas de selênio formadas *in situ* pela reação entre disselenetos de diorganoíla e Oxone®. Esta estratégia possibilitou a obtenção de 13 compostos em rendimentos que variaram de moderados a bons (45-85%). A generalidade do método também foi demonstrada pela síntese dos análogos 2,3-dihidrobenzofuranos 2-substituídos com enxofre e telúrio em um bom rendimento.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHAO, M. N.; LORENZO-OCAMPO, M. V.; SZAJNMAN, S. H.; DOCAMPO, R.; RODRIGUEZ, J. B. Further insights of selenium-containing analogues of WC-9

against *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Amsterdã, v.27, n.7, p.1350-1361, 2019.

CHEN, Z.; PITCHAKUNTALA, M.; JIA, Y. Synthetic approaches to natural products containing 2,3-dihydrobenzofuran skeleton. **Natural Product Reports**, London, v.36, n.4, p.666-690, 2019.

FUKUI, M. J.; DIAS, H. J.; SEVERIANO, M. E.; SUZA, M. G. M.; OLIVEIRA, P. F.; AMBRÓSIO, S.; MARTINS, C. H. G.; TAVARES, D. C.; CROTTI, A. E. M. Antimicrobial and Cytotoxic Activity of Dihydrobenzofuran Neolignans. **ChemistrySelect**, Nova Jersey, v.3, n.6, p.1836-1839, 2018.

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**, Nova Jersey, v.361, n.14, p.3403-3411, 2019.

HUSSAIN, H.; GREEN, I.R.; AHMED, I. Journey Describing Applications of Oxone in Synthetic Chemistry. **Chemical Reviews**, Washington, v.113, n.5, p.3329-3371, 2013.

JAIN, V. K.; PRIYADARSINI, K. I. **Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments**. Croydon: The Royal Society of Chemistry, 2018.

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.

NEVAGI, R. J.; DIGHE, S. N.; DIGHE, S. N. Biological and medicinal significance of benzofuran. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Amsterdã, v.97, n.1, p.561-581, 2015.

NICOLAOU, K. C.; MAGOLDA, R. L.; SIPIO, W. J.; BARNETTE, W. E.; LYSENKO, Z.; JOULLIE, M. Phenylselenoetherification. A Highly Efficient Cyclization Process for the Synthesis of O- and S-Heterocycles. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v.102, n.11, p.3784-3793, 1980.

NICOLAOU, K. C. Organoselenium-induced cyclizations in organic synthesis. **Tetrahedron**, Amsterdã, v.37, n.23, p.4097-4109, 1981.

OKUMA, K.; SETO, J.-I. Synthesis of indoles, 3,1-benzoxazines and quinolines from 2-alkenylanilides and active seleniums. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, England, v.185, n.5-6, p.1014-1020, 2010.

PANDEY, G.; SEKHAR, B. B. V. In Situ Generation and Utilization of Electrophilic Selenium Species (PhSe⁺) by Photooxidative (Single Electron Transfer) Cleavage of Diphenyl Diselenide (PhSeSePh). **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v.57, n.14, p.4019-4023, 1992.

PERIN, G.; NOBRE, P. C.; MAILAHN, D. H.; SILVA, M. S.; BARCELLOS, T.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.; SANTI, C. Synthesis of 4-Organoselanyl-1*H*-pyrazoles: Oxone®-Mediated Electrophilic Cyclization of α,β -Alkynyl Hydrazones by Using Diorganyl Diselenides. **Synthesis**, Germany, v.51, n.11, p.2293-2304, 2019.

STEIN, A. L.; BILHERI, F. N.; ZENI, G. Application of Organo Selenides in the Suzuki, Negishi, Sonogashira and Kumada Cross-Coupling Reactions. **Chemical Communications**, London, v.51, n.85, p.15522-15525, 2015.

TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; TINGOLI, M.; BARTOLI, D.; BALDUCCI, R. Ring-Closure Reactions Initiated by the Peroxydisulfate Ion Oxidation of Diphenyl Diselenide. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v.55, n.2, p.429-434, 1990.