

SÍNTESE DE 4-ALCOXISELENOFENOS PROMOVIDA POR OXONE®

JONATAN DOS SANTOS GUEDES¹; PAOLA DOS SANTOS HELLWIG²;
GELSON PERIN³; ANGELITA MANKE BARCELLOS³

¹Universidade Federal de Pelotas – vargsjon@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – paolahellwig@gmail.com

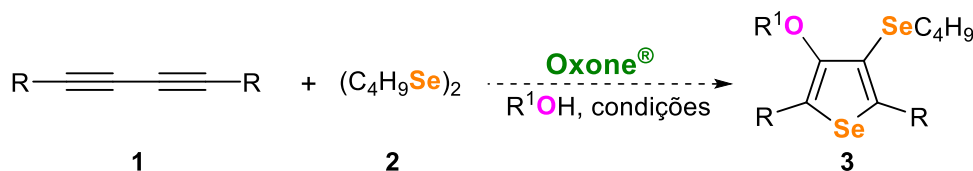
³Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – angelita.barcellos@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os selenofenos e seus derivados representam uma classe importante de compostos heterocíclicos, os quais têm sido amplamente estudados devido às suas atividades biológicas intrínsecas, por exemplo, antibacteriana (WILES *et al.*, 2011), anticonvulsivante (WILHELM *et al.*, 2012), antidepressivo (VELASQUEZ *et al.*, 2017), dentre outras. Além disso, esses compostos atuam no campo da ciência dos materiais, como diodos orgânicos emissores de luz orgânicos (OLEDs) (YAMAGUCHI Xu. *et al.*, 2006), transistores orgânicos de efeito de campo (OFETs) (SHAN *et al.*, 2019), células solares orgânicas (OSC) (GAO *et al.*, 2012). No que diz respeito a síntese dos selenofenos estes são preparados principalmente através da ciclização eletrofílica de selenoeninos utilizando I₂, ICl, PhSeBr e PhSeCl (ALVES *et al.*, 2007) como eletrófilos ou pela ciclização de 1,3-diinos usando espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ* pela reação do disseleneto de dibutila com FeCl₃ (BILHERI *et al.*, 2015).

Em paralelo, a busca por métodos sintéticos ambientalmente benignos está em ascensão na comunidade científica. Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa vem estudando a utilização do Oxone® para gerar espécies eletrofílicas de selênio via clivagem oxidativa da ligação Se-Se em reações de ciclização (PERIN *et al.*, 2019; GOULART *et al.*, 2019; SOARES *et al.*, 2020; HELLWIG *et al.*, 2021). O Oxone® é um oxidante comercialmente disponível como uma mistura de três sais inorgânicos (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄) que contém cerca de 50% de oxidante ativo/mol (ânion peroximonossulfato, HSO₅⁻) e apresenta como características seu fácil manuseio, baixo custo, alta estabilidade e baixa toxicidade (HUSSAIN *et al.*, 2013). Diante do que foi exposto, este trabalho apresenta o estudo da reação de ciclização eletrofílica intramolecular de 1,3 diinos **1** usando espécie eletrofílica de selênio gerada *in situ* pela reação entre o disseleneto de dibutila **2** e Oxone®, na presença de álcoois para a síntese dos 3-(butilselanil)-4-alcóxise-lenofenos **3** (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

Em um balão de 25 mL munido com uma barra magnética e sistema de refluxo, adicionou-se 0,25 mmol do 1,3-diino **1**, 0,38 mmol do disseleneto de dibutila

2a e 0,75 mmol de Oxone[®], no respectivo álcool (3 mL) como solvente sob atmosfera de nitrogênio, após a temperatura foi elevada à temperatura de refluxo e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética durante o tempo necessário para o consumo dos reagentes e formação dos produtos **3** (Tabela 1), sendo o progresso da reação acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD). Após este tempo, o produto foi extraído com acetato de etila (30 mL) e a fase orgânica lavada com água (3x 10mL), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por cromatografia de placa preparativa utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como fase móvel. Os produtos obtidos foram caracterizados através da cromatografia a gás acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN ¹H e ¹³C).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

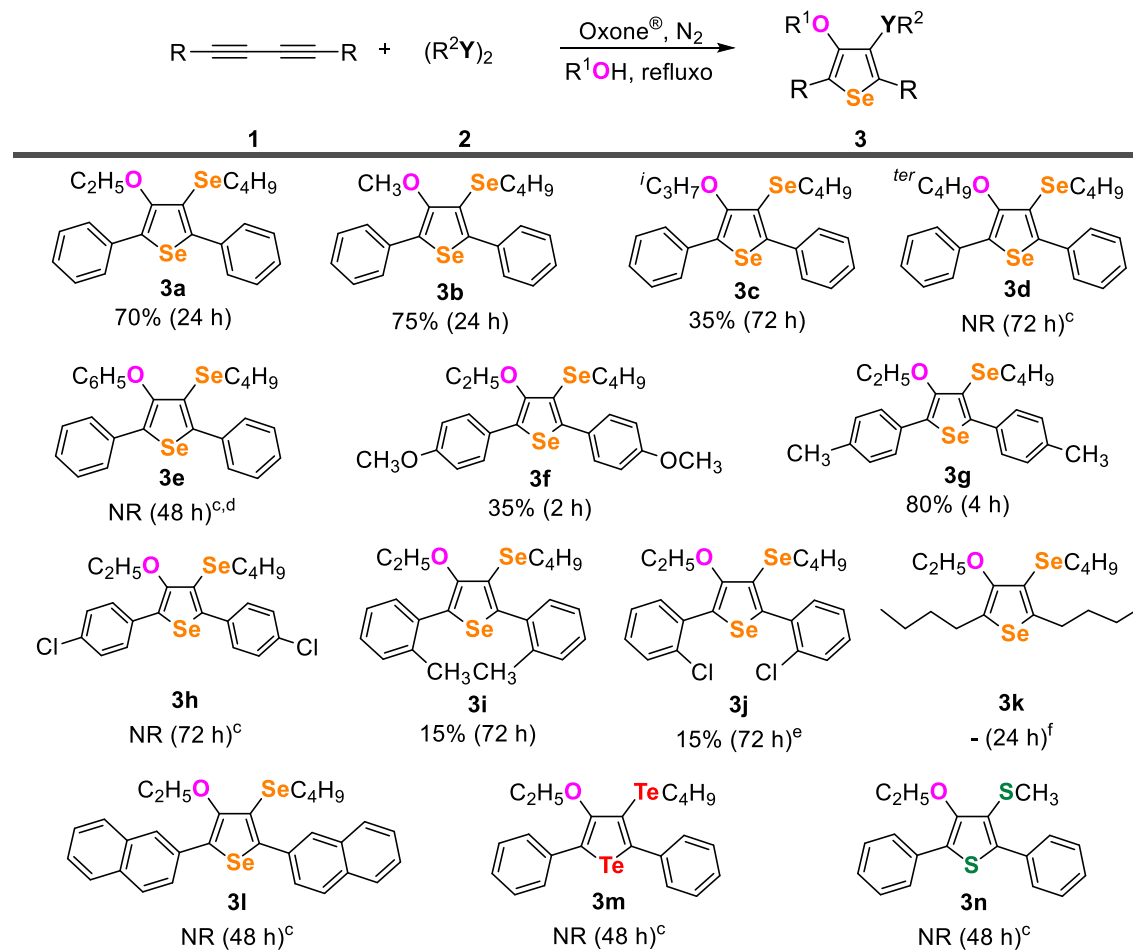
Inicialmente foi realizado um teste para obtenção do 3-(butilselanil)-4-alcóxiselenofeno **3a** utilizando 0,250 mmol do 1,4-difenilbuta-1,3-diino **1a**, 0,50 mmol do disseleneto de dibutila **2a** e 0,50 mmol de Oxone[®] em refluxo de etanol. Sob essas condições, o produto **3a** foi isolado com um rendimento de 43% após 24 h. Visando um melhor rendimento, foram realizadas variações na quantidade do disseleneto de dibutila **2a** (0,38 e 0,25 mmol) e do Oxone[®] (0,25; 0,38; 0,5 e 1,00 mmol), bem como foi testada a reação sob ar atmosférico, utilizando 0,25 mmol do 1,3-diino **1a** e etanol como solvente em temperatura de refluxo. Após esses testes, foi verificada a melhor condição reacional na presença de 0,25 mmol do 1,3-diino **1a**, 0,38 mmol do disseleneto de dibutila **2a**, 0,75 mmol de Oxone[®] em etanol como solvente na temperatura de refluxo, produzindo o produto **3a** em 70% de rendimento após 24 h.

Após foi avaliado o escopo e as limitações para a síntese dos demais 3-butilselanil-4-alcoxiselenofenos **3**, reagindo vários 1,3-diinos **1a-j** com dicalcogenetos de dialquila **2** usando diferentes álcoois como solventes/nucleófilos utilizando as condições reacionais previamente estabelecidas para a síntese do produto **3a** (Tabela 1). De maneira geral, observamos que a reatividade da reação teve influência direta dos efeitos eletrônicos e estéricos dos 1,3-diinos **1** e dos álcoois. Primeiramente, foi estudada a reação do 1,3-diino **1a** com o disseleneto de dibutila **2a** e vários álcoois, como metanol, *iso*-propanol, *tert*-butanol e fenol, que atuam como solvente/nucleófilo na reação. Assim, quando um álcool primário foi usado, como o metanol, o respectivo 4-metóxiselenofeno **3b** foi obtido com 75% de rendimento após 24 h. No entanto, quando o *iso*-propanol, *tert*-butanol e fenol foram usados como nucleófilos, a reação resultou na formação do produto **3c** com apenas 35% de rendimento, enquanto os produtos **3d** e **3e** não foram observados mesmo após 72 h, respectivamente. Esses resultados podem ser explicados pelo efeito estérico, que diminui a nucleofilicidade destes álcoois.

Após, investigamos a reatividade dos 1,3-diinos **1** substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons na posição *para* do anel aromático. Os substituintes doadores de elétrons (R = CH₃O, CH₃) ligados na posição *para* do anel aromático favoreceram a reação, proporcionando os compostos **3f** e **3g** em 35% e 80% de rendimento, respectivamente após curtos tempos reacionais (2-4 h). Entretanto, quando foi utilizado um 1,3-diino contendo substituinte retirador de elétrons (R = Cl) ligado na posição *para* do anel aromático, o produto **3h** não foi observado. Em contrapartida, quando 1,3-diinos *orto*-substituídos com grupo doador (R = CH₃) e retirador (R = Cl) de elétrons foram usados, uma reatividade

similar destes grupos foi observada, formando os etoxiselenofenos **3i** e **3j**, ambos com 15% de rendimento após 72 h. Limitações foram observadas na reação entre os 1,3-diinos substituídos com os grupos alquila e 2-naftila na presença do disseleneto de dibutila, bem como na reação entre o 1,3-diino **1a** e outros dicalcogenetos de dialquila, como o ditelureto de dibutila e o dissulfeto de dimetila. Nestes casos a formação dos 4-alcoxiselenofenos correspondentes **3k-n** não foi observada (Tabela 1).

Tabela 1. Síntese dos 4-alcóxiselenofenos.^{a,b}



^aCondições de reação: 1,3-diino **1** (0,25 mmol), dicalcogeneto de dialquila **2** (0,38 mmol), Oxone® (0,50 mmol), respectivo álcool (3,00 mL) sob atmosfera de nitrogênio e temperatura de refluxo, no tempo indicado na tabela. O progresso da reação foi monitorado por CCD; ^bRendimentos isolados após purificação por cromatografia de placa preparativa em camada fina; ^cNenhum produto foi formado e os materiais de partida foram recuperados; ^dReação realizada usando acetonitrila (3,00 mL) como solvente e 0,50 mmol de fenol; ^eConversão determinada por ¹H NMR; ^fOs materiais iniciais foram totalmente consumidos, proporcionando uma mistura complexa de produtos; NR = não reagiu.

4. CONCLUSÕES

Com base no que foi proposto, foi desenvolvido pela primeira vez a síntese dos 3-(butilselanil)-4-alcoxiselenofenos a partir da reação de diferentes 1,3-diinos e disseleneto de dibutila na presença de Oxone® como um oxidante verde usando alcoois alifáticos como solventes/nucleófilos. Este método permitiu a síntese de 7 compostos em rendimentos que variaram de 15-80% após 2-24 h de reação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, D.; LUCHESE, C.; NOGUEIRA, C.W.; ZENI, G. Electrophilic Cyclization of (Z)-Selenoenynes: Synthesis and Reactivity of 3-Iodoselenophenes. **Journal of Organic Chemistry**, v.72, n.18, p. 6726-6734, 2007.
- BILHERI, F.N.; STEIN, A. L.; ZENI, G. Synthesis of Chalcogenophenes via Cyclization of 1,3-Diynes Promoted by Iron(III) Chloride and Dialkyl Dichalcogenides. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v.357, n.6, p.1221-1228, 2015.
- GAO, D.; HOLLINGER, J.; SEFEROS, D.S. Selenophene–Thiophene Block Copolymer Solar Cells with Thermostable Nanostructures. **ACS Nano**, v.6, n.8, p. 7114-712, 2012.
- 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, n.14, p.3403-3411, 2019.
- HELLWIG, P. S.; GUEDES, J. S.; BARCELLOS, A. M.; JACOB, R. G.; SILVEIRA, C. S.; LENARDÃO, E. J.; PERIN, G. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v.19, n.3, p.596-604, 2021.
- HUSSAIN, H.; GREEN, I.R.; AHMED, I. Journey Describing Applications of Oxone in Synthetic Chemistry. **Chemical Reviews**, v.113, n.5, p.3329-3371, 2013.
- 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 organochalcogenylbenzo[*b*]chalcogenophenes promoted by Oxone®. **New Journal of Chemistry**, v.43, n.16, p.6323-6331, 2019.
- SHAN, Z.; SHI, J.; XU, W.; LI, C.; WANG, H. Organic field-effect transistors based on biselenophene derivatives as active layers. **Dyes and Pigments**, v.171, n.50, p.107675, 2019.
- 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, n.31, 9813-9819, 2020.
- VELASQUEZ, D.; QUINES, C.; PISTÓIA, R.; ZENI, G.; NOGUEIRA, C.W. Selective inhibition of MAO-A Activity Results in an Antidepressant-like Action of 2-Benzoyl 4-iodoselenophene in Mice. **Physiology & Behavior**, v.170, p.100-105, 2017.
- WILES, J.A.; PHADKE, A.S.; BRADBURY, B.J.; PUCCI, M.J.; THANASSI, J.A.; DESHPANDE, M. Selenophene-Containing Inhibitors of Type IIA Bacterial Topoisomerases. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.54, n.9, p.3418-3425, 2011.
- WILHELM, E.A.; GAI, B.M.; SOUZA, A.C.G.; BORTOLATTO, C.F.; ROEHRS, J.A.; NOGUEIRA, C.W. Involvement of GABAergic and glutamatergic systems in the anticonvulsant activity of 3-alkynyl selenophene in 21 day-old rats. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v.365, n.1-2, p.175-180, 2012.
- YAMAGUCHI, S.; XU, C.; OKAMOTO, T. Ladder π -conjugated materials with main group elements. **Pure and Applied Chemistry**, v.78, n.4, p.721-730, 2006.