

UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO TRICLOROISOCIANÚRICO COMO AGENTE OXIDANTE NA SÍNTESE DE COMPOSTOS ORGANOSSELENADOS DERIVADOS DE 2-NAFTÓIS

INGRID CARDOSO OLIVEIRA¹; GUSTAVO B. BLÖDORN²; DIEGO ALVES³

¹Universidade Federal de Pelotas – ingridcardosooliveira@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – gustavoblodorn@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Os naftóis constituem uma classe de moléculas orgânicas de grande notoriedade comercial e industrial. Esses compostos são extensamente documentados na literatura devido, principalmente, às suas atividades farmacológicas.^{1,2,3} De forma análoga, os compostos organosselenados também se destacam pela sua versatilidade na síntese orgânica e por suas diversas propriedades biológicas.^{4,5,6}

Além disso, métodos de reação que se aderem aos princípios da química verde estão cada vez mais demonstrando o emprego do ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como agente oxidante e clorante.^{7,8} Esse, além de ser disponível comercialmente, ainda apresenta um baixo custo e é de fácil manuseio.⁹

Nesse contexto, têm-se como um forte ponto de pesquisa o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese dos compostos supracitados. Logo, o objetivo deste trabalho é desenvolver um método brando e livre de metais de transição para a síntese de derivados selenados de 2-naftóis **3**, utilizando ácido tricloroisocianúrico como agente oxidante.

2. METODOLOGIA

Os experimentos desta pesquisa foram realizados no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos (CCQFA) da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Inicialmente, reagiu-se o substrato 2-naftol **1a** (0,25 mmol) com o disseleneto de difenila **2a** (0,125 mmol) através da utilização do agente oxidante ácido tricloroisocianúrico (TCCA) em etanol. Após duas horas sob agitação magnética à temperatura ambiente, constatou-se, por cromatografia em camada delgada (CCD), o consumo dos reagentes. Posteriormente, separou-se a fase orgânica através de uma extração líquido-líquido, utilizando água destilada e acetato de etila.

Em seguida, utilizou-se sulfato de magnésio anidro para secar a fase orgânica e evaporou-se o solvente à pressão reduzida com o auxílio de um evaporador rotativo. Todas as reações foram purificadas por coluna cromatográfica e a confirmação da formação dos produtos de interesse, foi realizada através da caracterização dos compostos por cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos iniciaram com a reação entre o 2-naftol **1a** (0,25 mmol) e o disseleneto de difenila **2a** (0,125 mmol) em etanol (0,5 mL), utilizando o TCCA (0,0875 mmol) como agente oxidante. Após um período de reação de 2 horas sob

temperatura ambiente, foi obtido o produto de interesse **3a** em 45% de rendimento. A partir desse resultado, partiu-se para a realização de experimentos adicionais, com o objetivo de alcançar a melhor condição de reação para a síntese do produto desejado em rendimentos superiores. Para isso, variou-se o tipo de solvente, a quantidade de TCCA e a temperatura da reação, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Otimização das condições de reação para obtenção do composto **3a**.^a

Oc1ccc2ccccc2c1 (0,25 mmol) + c1ccc(cc1)Se(c2ccccc2)Se(c3ccccc3)c4ccccc4 (0,125 mmol)

 $\xrightarrow[\text{Solvente, Temperatura, 2 h, Atmosfera aberta}]{\text{TCCA}}$
Oc1ccc2ccccc2c1Se(c3ccccc3)c4ccccc4 (**3a**)

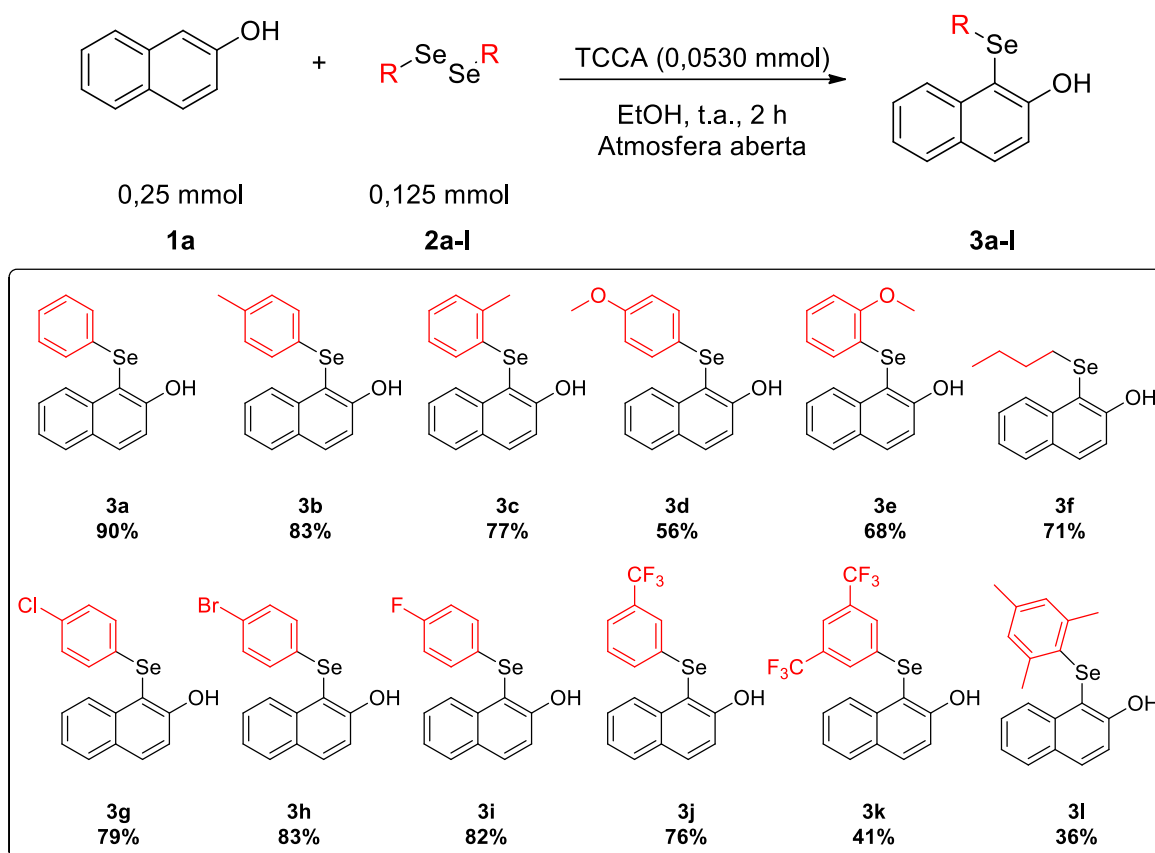
Linha	TCCA (mmol)	Solvente	Temperatura	Rend. 3a (%) ^b
1	0,0875	EtOH	t.a.	45
2	0,0875	CH ₂ Cl ₂	t.a.	15
3	0,0875	MeCN	t.a.	40
4	0,0875	DCE	t.a.	22
5	0,0875	Etileno Glicol	t.a.	27
6	0,1250	EtOH	t.a.	10
7	0,0630	EtOH	t.a.	60
8	0,0530	EtOH	t.a.	90
9	0,0437	EtOH	t.a.	72
10	0,0530	EtOH	78°C	64

^a Reação realizada com 0,25 mmol de 2-naftol **1a**, 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a**, TCCA e 0,5 mL de solvente, sob atmosfera aberta. ^b Rendimento do produto isolado por coluna cromatográfica.

Analizou-se o comportamento da reação frente a diferentes solventes (Tabela 1, linhas 2 a 5) e verificou-se que o etanol é o solvente ideal para essa reação, uma vez que este fornece o produto de interesse **3a** em um rendimento superior aos outros. Variando as quantidades estequiométricas de TCCA, foi possível perceber que, o aumento das quantidades do agente oxidante (Tabela 1, linha 6), acarreta um decréscimo expressivo de rendimento do composto desejado. Já a redução dessas quantidades favorece a reação, tendo em vista que, ao utilizar 0,0630 mmol (Tabela 1, linha 7) e 0,0530 mmol (Tabela 1, linha 8) de TCCA, o composto **3a** foi sintetizado com rendimentos de 60% e 90%, respectivamente. Todavia, quando utilizados 0,0437 mmol de TCCA (Tabela 1, linha 9), não se observou acréscimo no rendimento. Considerando o etanol como melhor solvente e 0,0530 mmol como a melhor quantidade estequiométrica de TCCA, realizou-se um último ensaio, em que a reação foi submetida a temperatura de 78 °C (Tabela 1, linha 10), entretanto não houve melhora de rendimento para obtenção do produto de interesse. Tendo em vista os resultados obtidos, constatou-se que a melhor condição reacional para obtenção do composto **3a** é aquela descrita na linha 8 da Tabela 1.

Com a melhor condição de reação estabelecida, partiu-se para a variabilidade de exemplos a fim de verificar a versatilidade do método desenvolvido. Para isso, realizou-se a reação utilizando vários disselenetos de diorganoíla **2a-l** e diferentes derivados do 2-naftol **1a-e** (Esquemas 1 e 2). Como resultado, os

produtos desejados **3a-q** foram obtidos em rendimentos que variaram de 8% a 90%.

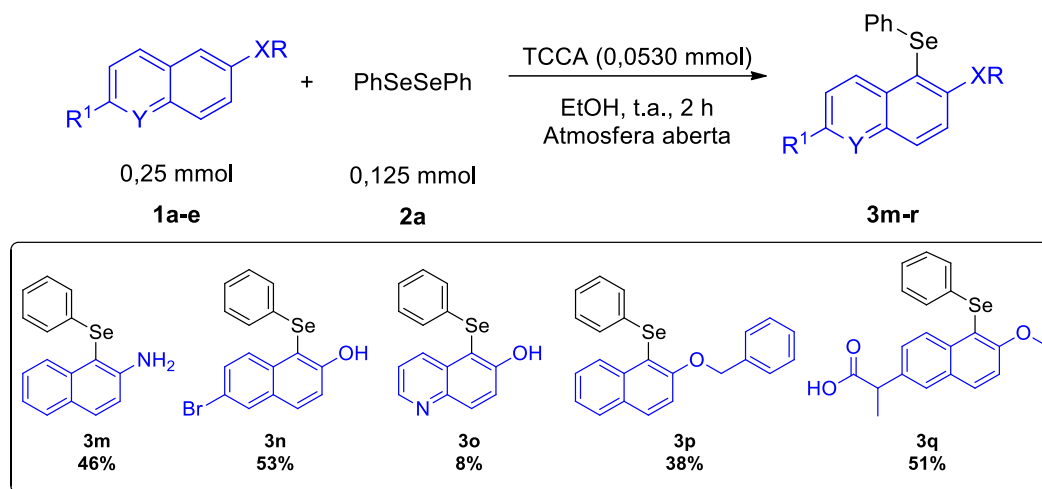


Esquema 1. Variação dos disselenetos de diorganoíla

Ao utilizar disselenetos de diorganoíla contendo substituintes doadores de elétrons, como *p*-Me, *o*-Me, *p*-OMe e *o*-OMe, os produtos **3b-3e** foram obtidos em rendimentos de 56% a 83%. De maneira semelhante, disselenetos com substituintes retiradores de elétrons, como *p*-Cl, *p*-Br, *p*-F e *m*-CF₃ forneceram os respectivos produtos **3g**, **3h**, **3i** e **3j** em bons rendimentos de 76% a 83%. Já quando utilizado um disseleneto com dois grupos fortemente retiradores de elétrons, obteve-se o composto **3k** com um rendimento de 41%. Além disso, o método também se mostrou eficiente frente a um disseleneto alifático, uma vez que o composto 1-(butilselanil)naftalen-2-ol **3f** foi obtido em 71% de rendimento. Por fim, o produto 1-(mesitilselanil)naftalen-2-ol **3l** foi formado em 36% de rendimento, mostrando que o método também é aplicável a disselenetos estericamente impedidos.

Ao expandir esse método para uma série de compostos derivados de 2-naftóis, os produtos **3m-3q** foram obtidos em rendimentos de 8% a 53% (Esquema 2). Assim, ao utilizar o substrato 2-naftilamina **1m**, o composto **3m** pôde ser obtido em 46% de rendimento. Analogamente, ao ser utilizado um derivado de 2-naftol contendo o grupamento bromo, obteve-se o produto desejado **3n** em 53% de rendimento. A metodologia não se mostrou muito eficiente para a utilização de um naftol heteroarômico, bem como para um derivado contendo o grupamento éter, sendo os produtos **3o** e **3p** obtidos em 8% e 38% de rendimento, respectivamente. Cabe salientar que o produto **3q** foi obtido através de uma reação entre o

disseleneto de difenila **2a** e o fármaco comercializado como naproxeno, fornecendo um rendimento satisfatório de 51%.



Esquema 2. Variação dos derivados do 2-naftol.

4. CONCLUSÃO

Tendo em vista o que foi exposto, foi desenvolvido um método eficaz para a obtenção de compostos organosselenados derivados de 2-naftóis, utilizando ácido tricloroisocianúrico como agente oxidante. Cabe mencionar que foram sintetizados 17 compostos com rendimentos de 8% a 90%, através de condições reacionais brandas que seguem princípios da química verde.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARRETT-BEE, K. J.; LANE, A. C.; TURNER, R. W. The mode of antifungal action of tolinaftate. *Journal of Medical and Veterinary Mycology*, v. 24, n. 2, p. 155 160, **1986**.
- BLUMENTHAL, K. G.; PARKER, R. A.; SHENOY, E. S.; WALENSKY, R. P. Improving Clinical Outcomes in Patients With Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus Bacteremia and Reported Penicillin Allergy. *Clinical Infectious Diseases*, v. 61, n. 5, p. 741–749, **2015**.
- FINCH, R. G.; GREENWOOD, D.; NORRBY, S. R.; WHITLEY, R. J. Antibiotic and Chemotherapy. *Elsevier*, 9ª ed., **2010**.
- GANDIN, V.; KHALKAR, P.; BRAUDE, J.; FERNANDES, A. P. *Free Radic. Biol. Med.*, 127, 80, **2018**.
- ROSSATO, J. I.; KETZER, L. A.; CENTURIÃO, F. B.; SILVA, S. J. N.; LÜTKE, D. S.; ZENI, G.; BRAGA, A. L.; RUBIN, M. A.; ROCHA, J. B. T. *Neurochem. Res.*, 27, 297, **2002**.
- PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; BARCELLOS, A. M.; SOARES, L. K.; LENARDÃO, E. J. Synthesis of Organochalcogen Compounds using NonConventional Reaction Media. *ChemistrySelect, Brasil*, v. 2, p. 205-258, **2016**.
- Tilstam, U.; Weinmann, H. *Org. Process Res. Dev.* 6, 384, **2002**.
- DE LUCA, L.; GIACOMELLI, G.; MASALA, S.; PORCHEDDU, A. J. *Org. Chem.* 68, 4999, **2003**.
- GASPA S., AMURA I., PORCHEDDU A., LUCA L. D. *New J. Chem.*, 41, 931-939, **2017**.