

SÍNTESE DE DERIVADOS DE FLUORESCÉINA CONTENDO SELÊNIO: ÁCIDO ARILSELENÍNICO COMO AGENTE SELENILANTE

NICOLE M. N. WASHIO¹; KETHELYN MACHADO²; EDER J. LENARDÃO³

¹Universidade Federal de Pelotas – nicoleminw@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – kethelynmachado1@gmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

A fluoresceína foi sintetizada por Adolf von Bayer em 1871 e desde então, devido a sua emissão de fluorescência, ela é amplamente utilizada na medicina e na química (REY-DIOS, 2013). Um aspecto interessante da fluoresceína são seus diversos sítios para possíveis modificações. Como já relatado, ela pode ser funcionalizada como base de Schiff, éter alílico e também combinada com a fenoltaleína (RATHOD, 2016; FENG, 2017; ERDEMIR, 2017).

Por outro lado, compostos organoselênio são amplamente utilizados como catalisadores e intermediários em síntese orgânica (SANCINETO, 2015; OSWAL, 2020). Neste contexto, uma fonte eletrofílica de selênio é o ácido benzenosselenínico (BSA, do inglês *Benzeneseleninic acid*) que é estável, de fácil preparo e manuseio. Além disso, o BSA pode ser usado em reações térmicas ou fotoquímicas e, ao reagir com espécies ricas em elétrons, novas ligações C-Se são formadas seletivamente, produzindo apenas água e disseleneto como subprodutos (ABENANTE, 2020; ANGHINONI, 2023; QUADROS, 2023).

Dessa forma, levando em consideração a importância do BSA como agente selenilante e da fluoresceína com sítios ativos ricos em elétrons, o objetivo deste trabalho é preparar derivados de fluoresceína mono- e disselenilados usando ácido benzenosselenínico como agente selenilante e etanol como solvente verde. Esta metodologia evita o uso de reagentes instáveis e nocivos, solventes tóxicos e não renováveis, permitindo o acesso a uma diversidade de derivados de fluoresceína funcionalizadas com selênio.

2. METODOLOGIA

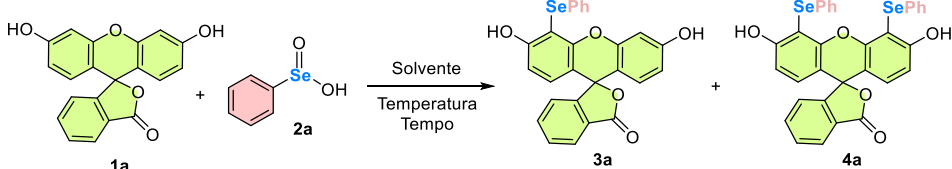
Em um tubo de ensaio, foram adicionados fluoresceína **1a** (0,25 mmol), ácido benzenosselenínico **2a** (0,5 mmol) e solvente (3 mL). A reação foi agitada pelo tempo de 16 h. Após decorrido o tempo de reação, o solvente foi evaporado e o produto purificado por placa preparativa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Iniciou-se o estudo reagindo a fluoresceína **1a** (0,25 mmol) com ácido benzenosselenínico **2a** (0,5 mmol). A solução desses reagentes em EtOH (3 mL) foi agitada a 70 °C por 16 horas e os produtos mono-fenilselanil-fluoresceína **3a** e bis-fenilselanil-fluoresceína **4a** foram isolados com rendimentos de 53% e 21%, respectivamente (Tabela 1, entrada 1). Após, foram investigados solventes altamente polares, como líquido iônico [bmim-BF₄] e DES cloreto de colina/ureia.

Contudo, em ambos os casos foi observada uma diminuição nos rendimentos e na seletividade (Tabela 1, entradas 2 e 3). Consequentemente, outros solventes foram testados, como xileno, tolueno, DMF, glicerol, DMSO e butanol (Tabela 2, entradas 4-9). Dentre eles, apenas o butanol demonstrou boa seletividade para produzir **3a**, mas foi menos eficaz que o etanol. Então, o etanol foi selecionado como solvente para os estudos de estequiometria da reação.

Tabela 1. Otimização das reações condicionais.^a



| # | Solvente | Temp. (°C) | Tempo (h) | 3a (%) ^b | 4a (%) ^b |
|-----------------|-------------------------|------------|-----------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | EtOH | 70 | 16 | 53 | 21 |
| 2 | [Bmim-BF ₄] | 70 | 16 | 35 | 11 |
| 3 | DES | 70 | 16 | 30 | 24 |
| 4 | Xileno | 70 | 16 | 30 | 25 |
| 5 | Tolueno | 70 | 16 | 26 | 7 |
| 6 | DMF | 70 | 16 | 25 | 2 |
| 7 | Glicerol | 70 | 16 | 32 | 31 |
| 8 | DMSO | 70 | 16 | - | - |
| 9 | ^t BuOH | 70 | 16 | 47 | 19 |
| 10 ^c | EtOH | 70 | 16 | 26 | 19 |
| 11 ^d | EtOH | 70 | 16 | 27 | 17 |
| 12 ^e | EtOH | 70 | 16 | 31 | 8 |
| 13 | EtOH | 78 | 16 | 49 | 26 |
| 14 | EtOH | 70 | 4 | 30 | - |
| 15 | EtOH | 70 | 8 | 35 | - |
| 16 | EtOH | 70 | 24 | 38 | 27 |
| 17 ^f | EtOH | - | 2 | 35 | 8 |
| 18 ^g | EtOH | 70 | 16 | 13 | traços |

^a Em um tubo de ensaio, foi adicionado a fluoresceína **1a** (0.25 mmol), ácido benzenosselenínico **2a** (0.5 mmol) e EtOH (3.0 mL). A mistura foi agitada a 70 °C, por 16 h. ^b Rendimento isolado obtido por placa preparativa de camada fina. ^c Reação utilizando 0.25 mmol de **2a**. ^d Reação utilizando 0.75 mmol de **2a**. ^e Reação utilizando 0.50 mmol de **1a** e 0.25 mmol de **2a**. ^f A reação foi sonicada com uma sonda US (20 kHz, 40% de amplitude). ^g Reação realizada na presença de Na₂CO₃ (2 equiv.).

Quando a fluoresceína **1a** e o BSA **2a** foram utilizados na proporção de 1:1, os produtos **3a** e **4a** foram obtidos com rendimentos de 26% e 19%, respectivamente (Tabela 2, entrada 10). Utilizando maior excesso de BSA **2** (3 equiv.), além dos produtos mono- e dissustituídos, foram observadas diversas manchas não identificadas na placa cromatográfica do bruto da reação (Tabela 1, entrada 11). Quando um excesso (2 equiv.) de fluoresceína **1a** foi utilizado, a seletividade de **2a** foi aumentada, contudo, os rendimentos de **3a** e **4a** foram reduzidos para 31% e 8% (Tabela 1, entrada 12). Com isso, foi possível provar que a quantidade de fluoresceína influencia mais na seletividade do que o BSA.

Em seguida, foi avaliado o efeito do tempo reacional no rendimento (Tabela 1, entradas 14-16) e nenhum atingiu rendimento superior ao obtido com 16 horas. Visando melhorar a eficiência energética e ao mesmo tempo reduzir o tempo de reação, a mistura foi sonicada (utilizando uma sonda de ultrassom) por 2 horas. Neste caso, para o derivado monosselenilado **3a** foi observada uma maior seletividade, porém o rendimento global foi de apenas 43% (Tabela 1, entrada 17). Além disso, visando aumentar a reatividade da fluoresceína, foi utilizado Na₂CO₃ como base (CHANG, 2017), proporcionando um rendimento de apenas 13% para

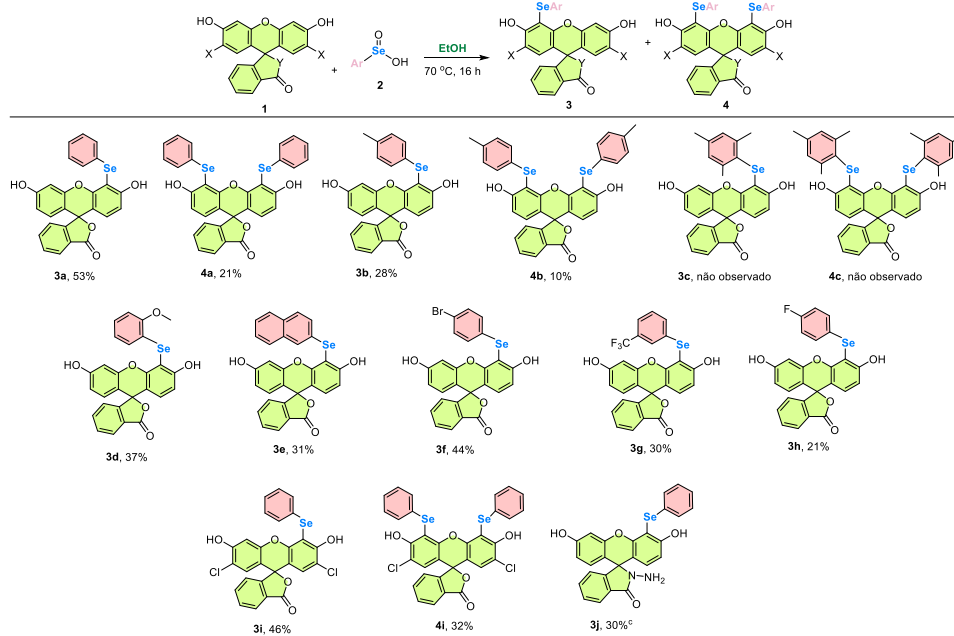
o produto **3a** e vestígios de **4a** (Tabela 1, entrada 18). Sendo assim, a melhor condição reacional encontra-se na entrada 1: uma mistura de fluoresceína **1a** (0,25 mmol) e ácido benzenosselenínico **2a** (0,5 mmol) em EtOH (3 mL) foi agitada a 70 °C durante 16 horas.

Com as melhores condições reacionais em mãos, diversos derivados da fluoresceína **1a-d** e ácidos arilselenínicos **2a-h** foram estudados com o objetivo de verificar a generalidade e limitações da reação (Tabela 2). Inicialmente, a fim de estudar o efeito da presença de grupos doadores e retiradores de elétrons no anel benzênico, a fluoresceína **1a** reagiu com ácidos arilselenínicos substituídos **2**.

Sendo assim, a reação entre **1a** e ácido *p*-tolilselenínico **2b** levou ao derivado monosselenilado **3b** e ao disselenilado **4b** com rendimentos de 28% e 10%, respectivamente. Utilizando o ácido mesitilselenínico **2c**, não foi possível observar os produtos mono- e disselenilado, provavelmente devido ao impedimento estérico causado pelas três metilas. A presença do grupo doador de elétrons metoxila na posição *orto* em **2d** permitiu a formação da selenofluoresceína monossustituída **3d** com rendimento de 37%. Um reagente adequado na reação foi o ácido 2-naftilselenínico **2e**, dando o produto **3e** com rendimento de 31%. Embora nestes casos (**2d** e **2e**) tenha sido detectada a formação dos respectivos produtos dissustituídos **4**, a quantidade foi insuficiente para quantificação.

Quando o ácido 4-bromobenzenosselenínico **2f** foi utilizado, obteve-se exclusivamente o produto **3f** correspondente, com rendimento de 44%. A presença do grupo retirador de elétrons CF₃, em **2g**, também foi avaliada, e o composto **3g** monosselenilado foi obtido com rendimento de 30%. Derivado do ácido *p*-fluorobenzenosselenínico **2h**, o produto **3h** foi isolado com rendimento de 21%.

Tabela 2. Escopo reacional para preparação de **3** e **4**.^{a,b}



^a Em um tubo de ensaio, foi adicionado a fluoresceína **1a** (0.25 mmol), ácido benzenosselenínico **2a** (0.5 mmol) e EtOH (3.0 mL). A mistura foi agitada a 70 °C, por 16 h. ^b Rendimento isolado obtido por placa preparativa de camada fina. ^c Reação utilizando 1.0 mmol de **2a**.

Utilizando fluoresceína modificada, obteve-se bons resultados com a 2',7'-diclorofluoresceína **1b** na reação com o BSA **2a**, resultando nos produtos **3i** e **4i**, mono- e dissustituídos, com rendimentos de 46% e 32%. O derivado de isoindolinona **1c** foi facilmente preparado pela reação da fluoresceína **1a** com

hidrazina, e o composto monosselenilado derivado **3j** foi obtido exclusivamente com rendimento de 30%. Nesse caso, foi usado um excesso maior de BSA (4 equiv).

4. CONCLUSÕES

Em suma, desenvolveu-se um método simples e eficiente para formação dos compostos mono- e disselenilados derivados da fluoresceína, cujo subprodutos da reação são água e disseleneto, o qual pode ser recuperado e reutilizado. Além disso, expandiu-se a investigação para inclusão de vários derivados de fluoresceína e ácidos benzenosselenínicos substituídos, proporcionando uma nova gama de fluorossondas inexploradas à base de fluoresceína, com um total de 9 exemplos inéditos. Também foram realizado estudos fotofísicos complementares sobre as propriedades dos produtos obtidos, contribuindo para compreender além do que está disponível na literatura atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- REY-DIOS, R.; COHEN-GADOL, A. A. **Clinical Article - Acta Neurochirurgica**, Technical principles and neurosurgical applications of fluorescein fluorescence using a microscope-integrated fluorescence module. v. 155, p. 701-706, 2013.
- RATHOD, R. V.; BERA, S.; SINGH, M.; MONDAL, D. **RSC Adv.**, A colorimetric and fluorometric investigation of Cu(II) ion in aqueous medium with fluorescein-based chemosensor. v. 6, n. 41, p. 34608-34615, 2016.
- FENG, S.; LIU, D.; FENG, W.; FENG, G. **Anal. Chem.**, Allyl fluorescein ethers as promising fluorescent probes for carbon monoxide imaging in living cells. v. 89, n. 6, p. 3754-3760, 2017.
- EDEMIR, S.; KOCYIGIT, O. **Dyes Pigm.**, A novel dye based on phenolphthalein-fluorescein as a fluorescent probe for the dual-channel detection of Hg²⁺ and Zn²⁺. v. 145, p. 72-79, 2017.
- SANCINETO, L.; TIDEI, C.; BAGNOLI, L.; MARINI, F.; LENARDÃO, E.; SANTI, C. **Molecules**, Selenium catalyzed oxidation of aldehydes: green synthesis of carboxylic acids and esters. v.20, n.6, p. 10496-10510, 2015.
- OSWAL, P.; ARORA, A.; SINGH, S.; NAUTIYAL, D.; KUMAR, S.; RAO, G. K.; KUMAR, A. **Dalton Trans**, Organochalcogen ligands in catalysis of oxidation of alcohols and transfer hydrogenation. v. 49, n. 36, p. 12503-12529, 2020.
- ABENANTE, L.; PADILHA, N. B.; ANGHINONI, J. M.; PENTEADO, F.; ROSATI, O.; SANTI, C.; SILVA, M. S.; LENARDÃO, E. J. **Org. Biomol. Chem.**, Arylseleninic acid as a green, benchstable selenylating agent: synthesis of selanylanilines and 3-selanylindoles. v. 18, n. 27, p. 5210-5217, 2020.
- ANGHINONI, J. M.; FERREIRA, S. S.; SCHUMACHER, R. F.; IGLESIAS, B. A.; PERIN, G.; PENTEADO, F.; LENARDÃO, E. J. **New J. Chem**, Arylseleninic acid derivative decomposition towards Se(II)-based electrophiles: an elegant approach to construct 3-selanylimizadopyridines. v. 47, n.13, p. 6066-6072, 2023.
- QUADROS, G. T.; DE MEDEIROS, S. P.; DE OLIVEIRA, C. A.; RAMBO, M. W.; ABENANTE, L.; LENARDÃO, E. J.; PENTEADO, F. **Asian J. Org. Chem**, Benzeneseleninic acids (BSA) and photocatalysis: an alternative duo for synthesis of 3-selanylindoles. v. 12, n.12.
- CHOI, M. G.; RYU, H.; CHO, M. J.; LEE, S. K.; CHANG, S. K. **Sens. Actuator B Chem**, Dual signaling of hypochlorite in tap water by selective oxidation of phenylselenylated dichlorofluorescein. v. 244, p. 307-313, 2017.