

## I<sub>2</sub>/TBHP COMO SISTEMA OXIDATIVO PARA A SÍNTESE SUSTENTÁVEL DE 2-(ORGANOSSELANIL)-2,3-DIHIDROBENZOFURANOS

PEDRO SILVA DE SOUZA<sup>1</sup>; RICARDO HELLWIG BARTZ<sup>2</sup>; LUCAS EMANUEL BELUZZO IAROCZ<sup>3</sup>; GELSON PERIN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [pedrosilvadesouza90@gmail.com](mailto:pedrosilvadesouza90@gmail.com)

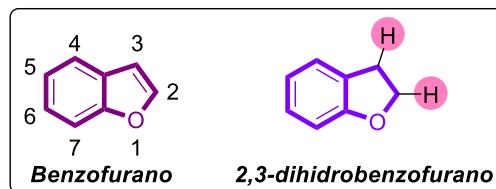
<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [quimricardo20@gmail.com](mailto:quimricardo20@gmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – [lucasiarocz@gmail.com](mailto:lucasiarocz@gmail.com)

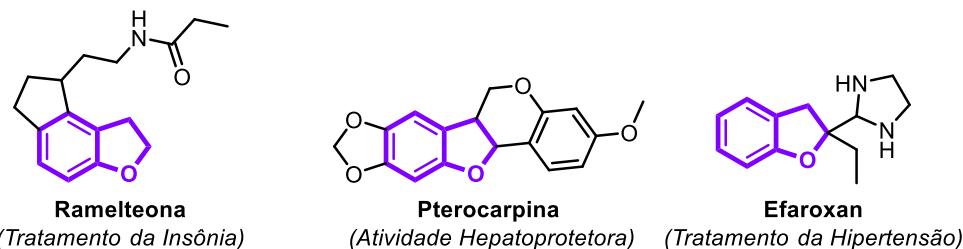
<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – [gelson\\_perin@ufpel.edu.br](mailto:gelson_perin@ufpel.edu.br)

### 1. INTRODUÇÃO

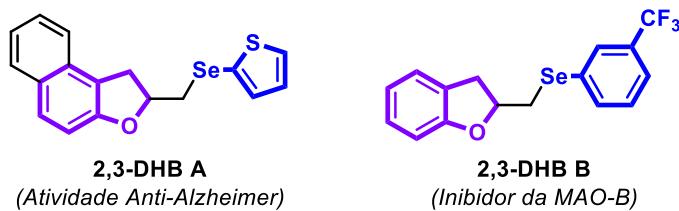
O 2,3-dihidrobenzofurano (2,3-DHB) é um núcleo heterocíclico estruturalmente similar ao benzofurano, exceto pelo anel de cinco membros que está parcialmente hidrogenado nas posições 2 e 3, o que resulta em um heterociclo com dois átomos de carbono  $sp^3$  e dois átomos de hidrogênio adicionais (Figura 1). Esse núcleo faz parte da estrutura de uma série de fármacos, produtos naturais e substâncias farmacologicamente ativas, o que justifica o interesse crescente na síntese de seus derivados (DAPKEKAR et al., 2022).



*Produtos naturais e fármacos contendo o núcleo 2,3-DHB*



*2,3-Dihidrobenzofuranos bioativos contendo uma porção organosselênio*



**Figura 1.** Derivados de 2,3-DHB e suas atividades farmacológicas

Adicionalmente, os compostos organosselênio são compostos orgânicos caracterizados por possuírem pelo menos uma ligação química entre os átomos de carbono e selênio, e tem ganhado notoriedade devido aos inúmeros estudos que relatam as suas diversas propriedades farmacológicas (GALLO-RODRIGUEZ e RODRIGUEZ, 2024). Nas últimas décadas, o interesse em moléculas seleniladas cresceu de modo exponencial, uma vez que a inserção de uma porção organosselênio em moléculas orgânicas pode aprimorar ou atribuir algum tipo de bioatividade a elas (HOU, 2022). Mais especificamente, derivados de 2,3-dihidrobenzofuranos organosselenilados (Figura 1) apresentaram ação contra o

estresse oxidativo em sistemas biológicos provocado pela monoamina oxidase B (MAO-B) (AZEVEDO et al., 2023), como também uma ação promissora de combate ao Alzheimer (SCHEIDE et al., 2020).

Paralelamente, a busca por abordagens mais sustentáveis para a obtenção de novas moléculas orgânicas é uma necessidade incontestável da comunidade científica. Nesse sentido, o uso do sistema oxidativo constituído por iodo molecular e *terc*-butil hidroperóxido (I<sub>2</sub>/TBHP) desponta como uma alternativa adequada e valiosa para a formação de ligações interatômicas sob condições reacionais verdes e seguras, principalmente em razão do baixo custo, da estabilidade, da economia atômica, da facilidade de manuseio e pela formação de subprodutos que são resíduos facilmente tratáveis, como água e álcool *terc*-butílico (SLATHIA et al., 2022).

Sob essa perspectiva, o presente trabalho objetiva a síntese de 2-(organosselanil)-2,3-dihidrobenzofuranos **3** através da reação de ciclização entre os 2-alilfenóis **1** e os disselenetos de diorganoíla **2**, por intermédio de uma abordagem reacional sustentável que emprega o sistema oxidativo I<sub>2</sub>/TBHP (Esquema 1).



Esquema 1

## 2. METODOLOGIA

Inicialmente, 0,25 mmol do 2-alilfenol **1a-c** foi adicionado em um tubo de ensaio, seguido por 0,15 mmol do disseleneto de diorganoíla **2a-m** e 0,15 mmol de *terc*-butil hidroperóxido (TBHP). Por último, foi realizada a adição de 10 mol% de iodo molecular (I<sub>2</sub>) e a reação foi agitada magneticamente por um minuto sem o uso de aquecimento convencional (t.a.). O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, com sílica em gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila (95:5) como fase móvel (eluente). Os compostos **3a-o** foram caracterizados por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas de baixa resolução (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (<sup>1</sup>H), carbono (<sup>13</sup>C), selênio (<sup>77</sup>Se) e, para os compostos organofluorados, flúor (<sup>19</sup>F).

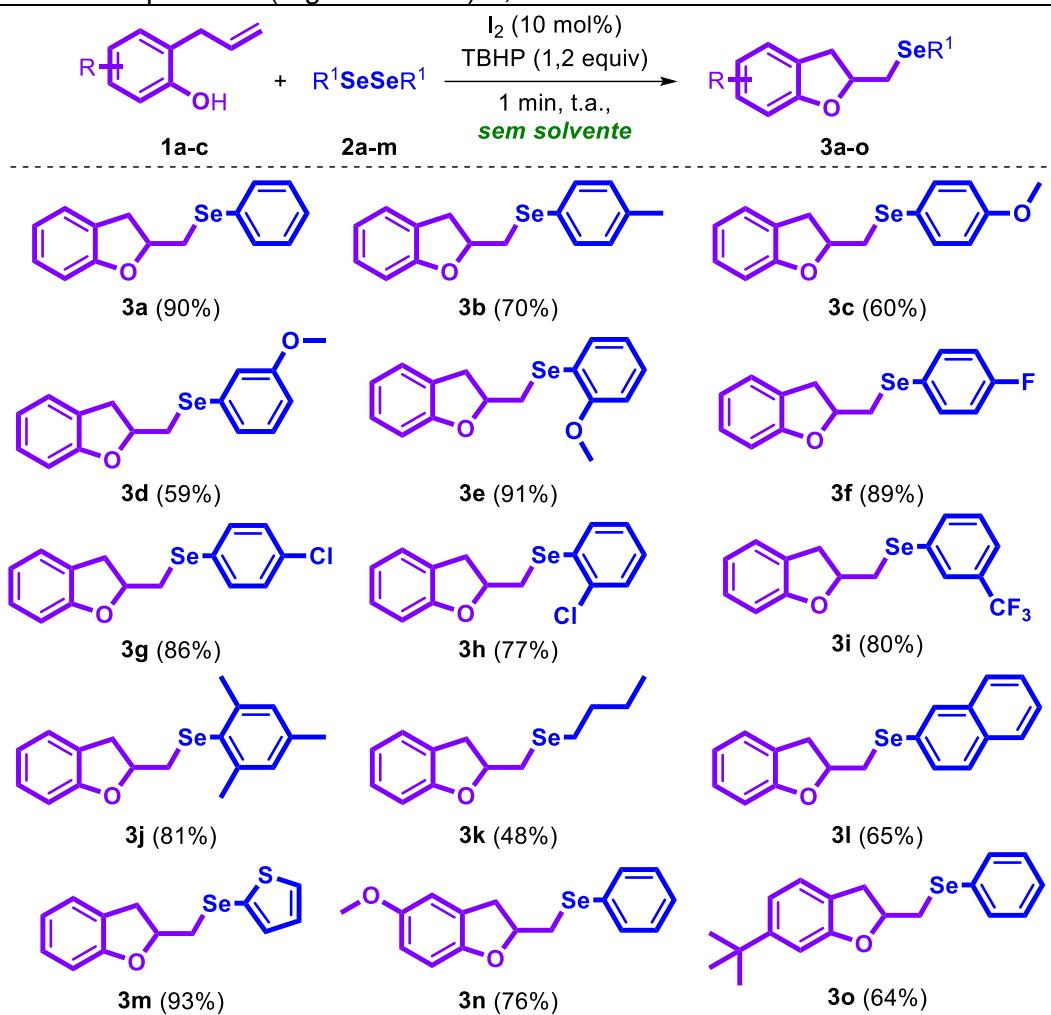
## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, foi realizado um estudo de otimização das condições reacionais para definir os parâmetros adequados para a síntese do 2-((fenilselanil)metil)-2,3-dihidrobenzofurano **3a**. O estudo empregou o 2-alilfenol **1a** e o disseleneto de difenila **2a** como substratos. Os testes reacionais avaliaram parâmetros qualitativos, como diferentes catalisadores (I<sub>2</sub>, NaI e KI) e agentes oxidantes (TBHP, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e O<sub>2</sub>), e parâmetros quantitativos, como diferentes quantidades molares de disseleneto de difenila, de agente oxidante e de catalisador, bem como diferentes tempos reacionais. A avaliação mostrou que a melhor condição reacional para a síntese do composto **3a** envolve a reação de 0,25 mmol de **1a**, 0,15 mmol

de **2a**, 10 mol% de  $I_2$  como catalisador e 0,30 mmol (1,2 equiv) de TBHP como oxidante, à temperatura do ambiente (t.a.) e na ausência de solvente por um período reacional de um minuto, o que forneceu o produto de interesse em um rendimento de 90%.

Na etapa seguinte, o escopo reacional foi expandido para avaliar a versatilidade do método ao se reagir o 2-alilfenol **1a** com diferentes disselenetos de diorganoíla **2** (Tabela 1).

**Tabela 1.** Escopo dos 2-(organosselaniil)-2,3-dihidrobenzofuranos **3**<sup>(a,b)</sup>



<sup>(a)</sup>A reação foi realizada em um sistema convencional com uma mistura do 2-alilfenol **1a-c** (0,25 mmol) com disseleneto de diorganoíla **2a-m** (0,15 mmol), TBHP (0,30 mmol) e  $I_2$  (10 mol%) à temperatura do ambiente (25 °C) por 1 minuto. <sup>(b)</sup>Rendimentos finais obtidos através de purificação por coluna cromatográfica.

Os produtos **3a-o** foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a excelentes (48-93%). O uso dos disselenetos *p*-CH<sub>3</sub> **2b** e *p*-OCH<sub>3</sub> **2c** levou à obtenção dos compostos **3b** e **3c** nos rendimentos de 70 e 60%, respectivamente. Os disselenetos *m*-OCH<sub>3</sub> **2d** e *o*-OCH<sub>3</sub> **2e** permitiram sintetizar os compostos **3d** e **3e** com 59 e 91% de rendimento final. Outrossim, disselenetos substituídos com átomos de halogênio (F e Cl) na posição *para* do anel benzênico levaram à formação dos compostos de interesse **3f** e **3g** nos respectivos rendimentos de 89 e 86%. Ainda, o disseleneto *o*-Cl **2h** formou o produto **3h** com um rendimento de 77%, enquanto o uso de um disseleneto trifluormetilado na posição *meta* do anel benzênico (*m*-CF<sub>3</sub>) **2i** possibilitou sintetizar o composto **3i** com um rendimento final de 80%.

Na etapa subsequente, o disseleneto de dimesitila **2j** permitiu obter o composto **3j** com 81% de rendimento, enquanto o rendimento mais baixo para os produtos **3** foi observado frente ao emprego do disseleneto de dibutila **2k**, o qual formou o produto **3k** em apenas 48%. A queda acentuada no rendimento se explica pela formação de subprodutos que podem ser observados por cromatografia em camada delgada (CCD). O disseleneto de dinaftila **2l** levou à obtenção do composto **3l** com 65% de rendimento. Além do mais, cabe destacar que o emprego do disseleneto heteroaromático **2m** conduziu ao composto de interesse **3m** com um excelente rendimento de 93%.

Por fim, foram realizadas reações do disseleneto de difenila **2a** com outros 2-alilfenóis **1b** e **1c** substituídos com os grupos metoxila e *terc*-butila nas posições 5 e 6, o que forneceu os compostos **3n** e **3o** em rendimentos de 76 e 64%, respectivamente.

#### 4. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitem concluir que o método com o sistema oxidativo I<sub>2</sub>/TBHP para a síntese dos 2-(organosselanol)-2,3-dihidrobenzofuranos **3** se mostrou eficiente e de fácil execução, com a obtenção de 15 produtos com rendimentos de moderados a excelentes (48-93%). As vantagens do método incluem a ausência de aquecimento e o fato de não se lançar mão de metais e/ou solventes. Ademais, vale ressaltar que as reações se processam em um curto tempo reacional (1 minuto).

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZEVEDO, A. R.; CORDEIRO, P.; STRELOW, D. N.; ANDRADE K. N.; NETO, M. R. S.; FIOROT R. G.; BRUNING, C. A.; BRAGA, A. L.; LIAO, L. M.; BORTOLATTO, C. F.; NETO, J. S. S.; NASCIMENTO, V. Green Approach for the Synthesis of Chalcogenyl- 2,3-dihydrobenzofuran Derivatives Through Allyl-phenols/ Naphthols and Their Potential as MAO-B Inhibitors. **Chemistry An Asian Journal**. Washington, v.18, n.24, p.e202300586, 2023.
- DAPKEKAR, A. B.; SREENIVASULU, C.; KISHORE, D. R.; SATYANARAYANA, G. Recent Advances Towards the Synthesis of Dihydrobenzofurans and Dihydroisobenzofurans. **Asian Journal of Organic Chemistry**. Nova Jersey, v.11, n.5, p.e202200012, 2022.
- GALLO-RODRIGUEZ, C.; RODRIGUEZ, J. B. Organoselenium Compounds in Medicinal Chemistry. **ChemMedChem**. Nova Jersey, v.19, n.7, p.e202200012, 2024.
- HOU, W.; XU, H. Incorporating Selenium into Heterocycles and Natural Products-From Chemical Properties to Pharmacological Activities. **Journal of Medicinal Chemistry**. Washington, v.65, n.6, p.4436-4456, 2022.
- SCHEIDE, M. R.; SCHNEIDER, A. R.; JARDIM, G. A. M.; MARTINS, G. M.; DURIGON, D. C.; SABA, S.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. Electrochemical synthesis of selenyl-dihydrofurans *via* anodic selenofunctionalization of allyl-naphthol/phenol derivatives and their anti-Alzheimer activity. **Organic & Biomolecular Chemistry**. Philadelphia, v.18, p.4916-4921, 2020.
- SLATHIA, N.; GUPTA, A.; KAPOOR, K. K. I<sub>2</sub>/TBHP Reagent System: A Modern Paradigm for Organic Transformations. **European Journal of Organic Chemistry**. Washington, v.2022, n.30, p. e202200460, 2022.