

## SÍNTSE DE 3,5-DIARIL-4-(ORGANOSSELANIL) ISOXAZÓIS UTILIZANDO DISSELENETOS DE DIORGANOILA COM OXONE® COMO OXIDANTE VERDE.

STELLA Q. FERNANDES<sup>1</sup>; KRIGOR B. SILVA<sup>2</sup>; PAOLA S. HELLWIG<sup>3</sup>; EDER J. LENARDÃO<sup>4</sup>; GELSON PERIN<sup>5</sup>; MÁRCIO S. SILVA<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – stellaquadrosf@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – krigorbastos@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Santa Maria - paolahellwig@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas - elenardao@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas - gelsonperin@yahoo.com.br

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas - marciosasi11@gmail.com

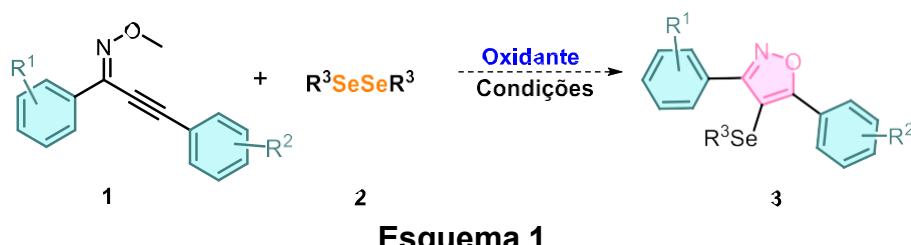
### 1. INTRODUÇÃO

Os isoxazóis são uma classe de heterocíclicos de grande destaque, sendo compostos por um anel de cinco membros, este contendo nitrogênio e oxigênio. Apresentam uma gama de atividades biológicas e de propriedades farmacêuticas muito grande, tais como: atividade anticâncer, anti-inflamatória, antiviral, destacando-se por isso (ZHU, 2018). O núcleo isoxazol está presente em diversos medicamentos disponibilizados no mercado, como a dicloxacilina sendo um antibiótico e o valdecoxib sendo um anti-inflamatório. Ainda, a estrutura do isoxazol permite modificações de fácil acesso, o tornando um intermediário sintético muito utilizado (PANDHURNEKAR, 2023).

Nesse sentido, os compostos organocalcogênios, em especial os organosselênios cada vez mais ganham espaço na síntese orgânica, dadas as suas propriedades farmacológicas promissoras (ROCHA, 2018). Além de suas propriedades biológicas, são extensivamente usados como intermediários sintéticos e catalisadores orgânicos. Sendo assim, a funcionalização de tais moléculas com o núcleo isoxazol pode representar modificações positivas nas propriedades e na reatividade de tais moléculas (SUN, 2020). A redescoberta do ebselen, sintetizado originalmente em 1924, motivou a investigação e ensaios clínicos para o estudo e descoberta de novas moléculas contendo selênio (WU, 2020).

Em paralelo a isso, o uso do Oxone® na síntese orgânica vem sendo muito explorado, ele que é composto por três sais inorgânicos ( $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ), onde o peroximonosulfato de potássio ( $\text{KHSO}_5$ ) é a espécie ativa, apresenta diversas vantagens frente a outros oxidantes, como por exemplo, baixo custo, solubilidade em água, baixa toxicidade e alta estabilidade (GOULART, 2021).

Portanto, indo de acordo com o que foi descrito, o objetivo deste trabalho é a síntese de 3,5-diaril-4-(organosselanil) isoxazóis utilizando Oxone® como oxidante a partir da reação de ciclização de 1,3-diarilprop-2-in-1-ona O-metil oxima e disselenetos de diorganoila.



## 2. METODOLOGIA

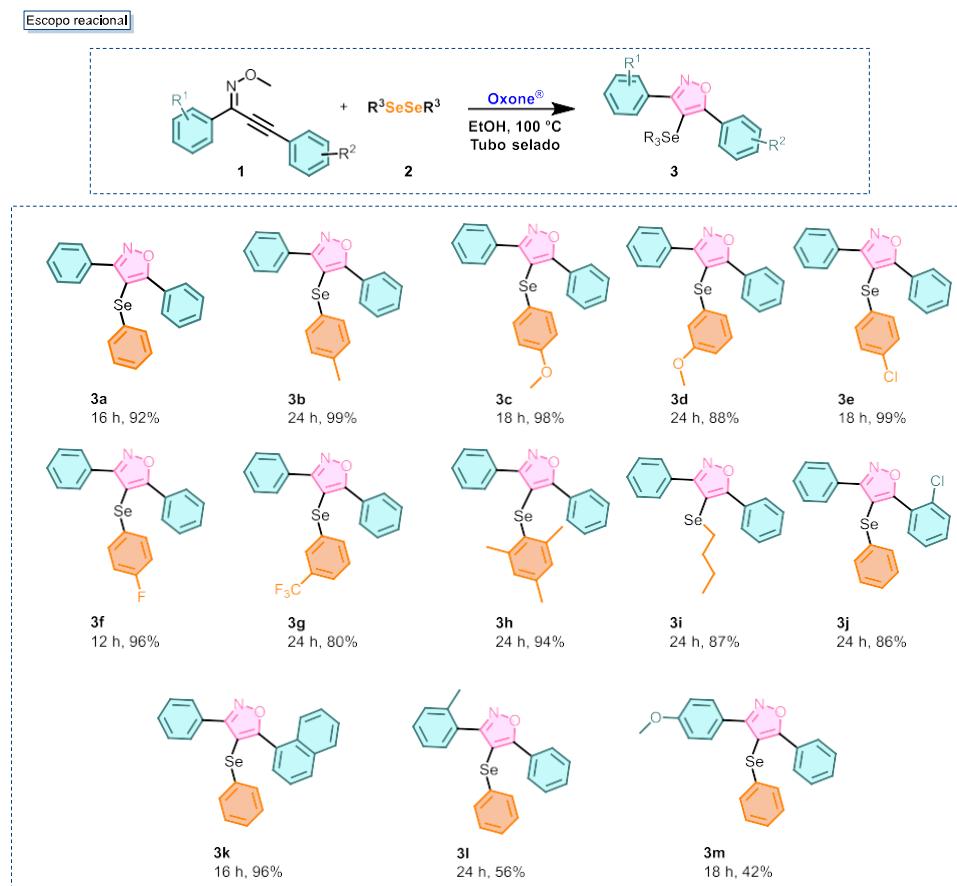
As oximas (**1a-e**) foram obtidas a partir de um procedimento descrito na literatura (WALDO, 2007). O método geral para síntese dos isoxazóis foi: Em um tubo de vidro selado de 10 mL, com agitação magnética foram adicionadas as O-metiloximas **1** (0.15 mmol), Oxone® (0.15 mmol), disseleneto de diorganóila **2a** (0.112 mmol) e 3.0 mL de etanol. Assim, a reação foi agitada a 100 °C pelo tempo indicado no esquema 2. Dada a conclusão da reação, uma solução aquosa de NaOH a 10% foi adicionada e foi feita a extração da reação com acetato de etila (3x10 mL), a fase orgânica foi separada e seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Em seguida, o produto foi purificado por meio de cromatografia em coluna utilizando silíca gel como fase estacionária e hexano como eluente.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Iniciando o estudo experimental o primeiro teste para a reação foi feito utilizando a agitação de uma mistura de 0,150 mmol de 1,3-difenilprop-2-in-1-ona **1a**, 0,150 mmol (1 equiv.) de disseleneto de difenila **2a** e 0,150 mmol de Oxone® em 3 mL de EtOH à temperatura ambiente em um tubo selado. A reação foi acompanhada por meio de cromatografia em camada delgada (CCD), onde mesmo após 24 h de reação a CCD mostrou consumo incompleto dos materiais de partida. Sendo assim, novas reações foram conduzidas, mas agora com o aumento de temperatura, em 50 °C obtendo o produto com 42% de rendimento e em 100°C obtendo o produto com 83% de rendimento. Em seguida foram variados parâmetros com o objetivo de encontrar a melhor condição reacional, parâmetros como estequiometria, solventes, oxidantes, temperatura e tempos reacionais.

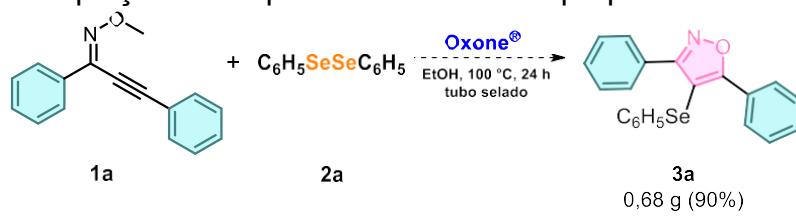
Baseado nos resultados, a melhor condição reacional foi fixada em 0,150 mmol da oxima **1a**, 0,112 mmol do disseleneto de difenila **2a**, 0,150 mmol de Oxone® em 3 mL de EtOH num tubo selado, a 100°C por 16 h.

Com a melhor condição reacional estabelecida, iniciou-se o estudo para avaliar a generalidade do método, assim primeiramente variou-se o uso de disselenetos com substituintes doadores e retiradores de elétrons, assim como um grupo volumoso e alifático, obtendo-se produtos com ótimos rendimentos, e assim variou-se o uso de derivados das oximas **1**, bem como diferente disselenetos de diorganila **2**, obtendo-se 13 produtos com rendimentos de 42-99%, descritos no esquema 2.



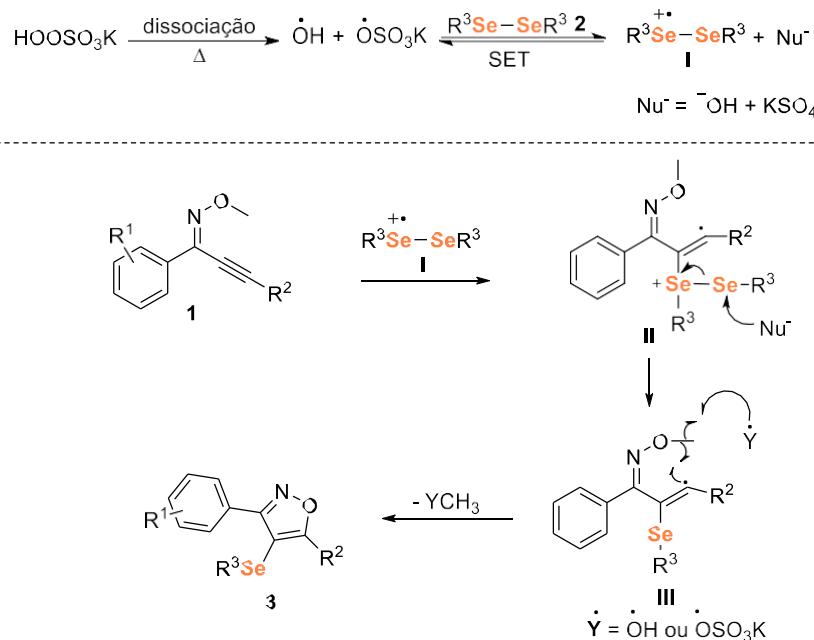
Esquema 2: Avaliação do escopo da reação.

Objetivando comprovar a eficiência do método, foi feita uma reação de aumento de escala, utilizando 2 mmol de de 1,3-difenilprop-2-in-1-ona O-metiloxima **1a**, 1,49 mmol de disseleneto de difenila **2a** e 2,0 mmol de Oxone® em 10 mL de EtOH como solvente, o produto foi obtido com 90% de rendimento, comprovando a adequação deste protocolo em escala preparativa.



Esquema 3: Aumento de escala

Com base em experimentos controles e informações descritas na literatura, foi possível propor um mecanismo plausível para a reação, onde inicialmente, o peroximonossulfato de potássio ( $\text{KHSO}_5$ ), o componente ativo do Oxone®, sofre dissociação, gerando as espécies radicais  $\cdot\text{OH}$  e  $\cdot\text{OSO}_3\text{K}$ . Assim, uma transferência de elétron único (SET) do disseleneto de diorganila **2** para as espécies radicais presentes no meio de reação resulta na formação do cátion radical **I**. Em seguida, a interação entre **I** e a alcinona O-metiloxima **1** resulta na formação do intermediário **II**. Na sequência, um nucleófilo reage com a porção do disseleneto, resultando no intermediário **III**. Finalmente, o deslocamento do grupo metil ligado ao átomo de oxigênio no intermediário **III** por um grupo radical presente no meio de reação leva à formação do produto **3** (Esquema 4).



**Esquema 4:** Mecanismo plausível para a reação.

#### 4. CONCLUSÕES

Conclui-se então que, é possível realizar a síntese de forma eficiente de 3,5-diaril-4-(organosselanolil) isoxazóis por meio da reação de ciclização de 1,3 diarilprop-2-in-1-ona O-metil oximas e disselenetos de diorganooila promovida por Oxone®, obtendo-se 13 produtos com bons a excelentes rendimentos em tempos de 12-24h.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GOULART, H. A.; ARAUJO, D. R.; PENTEADO, F.; JACOB, R. G.; PERIN, G.; LENARDÃO, E. J. Recent Advances in the Oxone-Mediated Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Molecules*. v.26, n.24, p.7523, 2021.
- PANDHURNEKAR, C.P.; PANDHURNEKAR, H.C.; MUNGOLE, A.J.; BUTOLIYA, S. S.; YADAO, B.G.; A review of recent synthetic strategies and biological activities of isoxazole. *J Heterocyclic Chem*. v.60, n.4, p.537-565, 2023.
- ROCHA, J.B.T.; OLIVEIRA, C.S.; NOGARA, P.A. Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments: Toxicology and anticancer activity of synthetic organoselenium compounds. Londres, Reino Unido: **Royal Society of Chemistry**, p.342-376, 2018.
- SUN, K.; WANG, X.; LI, C.; WANG, H.; LI, L. Recent advances in tandem selenocyclization and tellurocyclization with alkenes and alkynes. *Organic Chemistry Frontiers*. v.7, n.19, p.2957-2977, 2020.
- WALDO, J.P.; LAROCK, R. C. J. The Synthesis of Highly Substituted Isoxazoles by Electrophilic Cyclization: An Efficient Synthesis of Valdecoxib. *J. Org. Chem.* v.72, n.25, p.9643-9647, 2007.
- WU, J.; YANG, Y.; HUANG, X.; GAO, W.; ZHOU, Y.; LIU, M.; WU, H. Three-Component Reactions of Alkynone *o*-Methyloximes, Element Selenium, and Boronic Acids Leading to 4-Organoselenylisoxazoles. *ACS Omega*. v.5, n.36, p.23358-23363, 2020.
- ZHU, J.; MO, J.; LIN, H-Z.; CHEN Y.; SUN H-P. The recent progress of isoxazole in medicinal chemistry. *Bioorg. Med. Chem.* v.26, n.12, p.3065-3075, 2018.