

SÍNTESE DE 2,3-DIHIDROBENZOFURANO SELENADO: CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE 2-ALILFENOL PROMOVIDA PELO OXIDANTE NFSI

AMANDA GOLDBECK GERBAUDO¹; KAUELY DE ÁVILA DOS SANTOS²; MARCIO SANTOS DA SILVA³

¹*Universidade Federal de Pelotas – amandagerbaudo@hotmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – kauelydeaviladossantos@gmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – marciosasi11@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos têm grande importância na química orgânica, e são característicos por possuírem pelo menos um átomo diferente do átomo de carbono em seu anel cíclico, podendo estarem presentes em diferentes produtos naturais e compostos sintéticos, com importantes atividades biológicas (NASCIMENTO et al., 2023). Associado a isso, os heterociclos contendo oxigênio em sua estrutura, mais especificamente os benzofuranos, apresentam destaque no desenvolvimento de novos agentes farmacológicos, devido às suas propriedades analgésicas, antitumorais, antimicrobianas, antioxidantes e antiparasitárias (KHANAM; Shamsuzzaman, 2015). Similarmente, compostos contendo uma porção orgânica de selênio em sua estrutura também costumam apresentar uma série de atividades biológicas e farmacológicas (BARTZ et al., 2025). Desse modo a incorporação da porção de selênio orgânico no heterociclo benzofurano demonstra ser uma estratégia atraente para a obtenção de novos compostos biologicamente ativos.

Além disso, a *N*-fluorobenzenossulfonimida (NFSI) foi utilizada pela primeira vez em 1991 e é até os dias atuais empregada como agente de fluoração e aminaçao em reações de síntese orgânica (VESSALY, 2020). A NFSI também pode ser empregada como agente oxidante para promover reações de ciclização, permitindo a construção de moléculas orgânicas a partir de condições mais brandas de reação (BAI et al., 2024).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo desenvolver um novo método para a síntese de 2,3-dihidrobenzofuranos (2,3-DHB) contendo selênio, utilizando NFSI como oxidante e na presença de iodo catalítico.

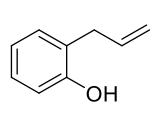
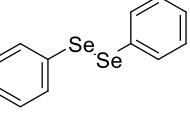
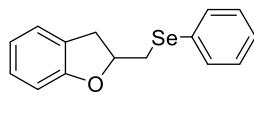
2. METODOLOGIA

Inicialmente, realizou-se uma revisão da literatura, sobre a síntese de compostos 2,3-dihidrobenzofuranos e o uso da *N*-fluorobenzenossulfonimida. Após, realizou-se as reações adicionando-se os reagentes em um balão de reação munido de barra magnética em um agitador com banho de aquecimento. Acompanhou-se as reações por cromatografia em camada delgada (CCD) e finalizou-se após observar o consumo de algum dos materiais de partida. O produto de interesse foi purificado por cromatografia em coluna e o rendimento foi calculado de acordo com o reagente limitante. O produto purificado foi caracterizado por cromatografia à gás acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (¹H), carbono (¹³C) e selênio (⁷⁷Se).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a revisão da literatura, iniciaram-se os experimentos da reação, visando buscar o melhor procedimento para prosseguir o trabalho. Nesses experimentos, fixou-se os reagentes essenciais para a reação como o 2-alilfenol **1**, o disseleneto de difenila **2** e o oxidante NFSI. Foram variados os solventes utilizados, a temperatura do meio reacional e a atmosfera do sistema. Os resultados encontram-se na tabela 1:

TABELA 1. Testes iniciais para obtenção do produto **3**.^a

 1	 2	NFSI, catalisador solvente, temp., atmosfera, 24h	 3		
Linha	NFSI (mmol)	Solvente	Temperatura (°C)	Atmosfera	Rendimento (%) ^b
1^c	0,5	piridina	110	aberta	31
2	0,6	DMSO	80	N ₂	53
3	0,6	MeCN	80	aberta	13

^aCondições: As reações foram realizadas utilizando **1** (0,5 mmol), **2** (0,3 mmol), NFSI como oxidante, solvente (1 mL), temperatura por 24 h. ^bRendimento isolado. ^cCatalisador: I₂ (20 mol%). Nota: NFSI = N-Fluorobenzenossulfonimida, DMSO = dimetilsulfóxido, MeCN = acetonitrila.

Como pôde ser observado, o melhor rendimento foi obtido na linha 2, onde utilizou-se 0,5 mmol do 2-alilfenol **1**, 0,3 mmol do disseleneto de difenila **2**, 0,6 mmol do NFSI, 1 mL do solvente DMSO a uma temperatura de 80 °C, sob atmosfera de N₂, obtendo-se o produto de interesse em 53% de rendimento.

Foi possível confirmar a obtenção do produto pela análise de espectrometria de massas, onde o íon molecular (M⁺) com razão m/z 290 representa a massa molecular do produto e o pico base com razão m/z de 133 representa o fragmento mais estável da molécula, nesse caso a unidade do 2,3-dihidrobenzofurano sem a porção fenil selênio.

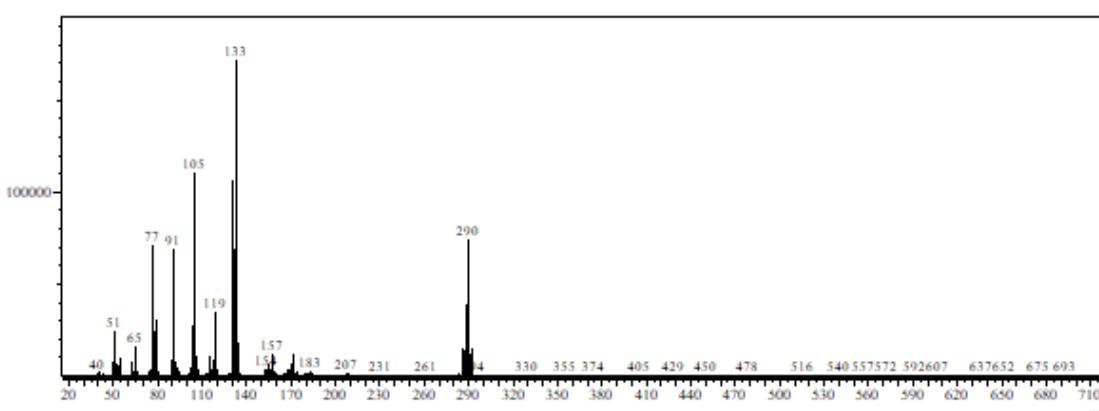


FIGURA 1: Espectro de massas.

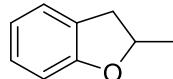
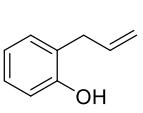
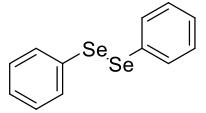
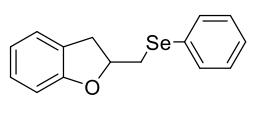


FIGURA 2: Possível estrutura do pico base.

Após esse resultado preliminar, decidiu-se realizar um planejamento fatorial visando estudar a influência das variáveis da reação e obter a melhor condição para a síntese do produto **3**. Para isso, fixou-se 0,5 mmol do 2-alilfenol **1**, 0,3 mmol do

disseleneto de difenila **2**, DMSO como solvente sob atmosfera de N₂. Variaram-se 3 parâmetros em 2 níveis: presença ou ausência de iodo como catalisador à 20 mol%; Temperatura do meio reacional; Excesso do oxidante NFSI. Os resultados obtidos estão descritos na tabela 2:

TABELA 2. Otimização das condições de reação a partir de planejamento fatorial^a

 1		 2		 3	
Linha	Catalisador (mol%)	Temperatura (°C)	NFSI (mmol)	Rendimento (%) ^b	
1	I ₂ (20)	120	0,8	88	
2	-	120	0,8	51	
3	I ₂ (20)	80	0,8	85	
4	-	80	0,8	45	
5	I ₂ (20)	120	0,6	82	
6	-	120	0,6	55	
7	I ₂ (20)	80	0,6	77	
8	-	80	0,6	62	

^aCondições: As reações foram realizadas utilizando **1** (0,5 mmol), **2** (0,3 mmol), DMSO (1 mL) como solvente, NFSI como oxidante, I₂ como catalisador por 24 horas sob atmosfera de N₂. ^bRendimento isolado por coluna cromatográfica.

Além disso, o planejamento fatorial permitiu otimizar o processo e obter a melhor condição de reação na linha 1, com 88% de rendimento do produto de interesse. É possível perceber que a presença de iodo catalítico favoreceu a formação do produto, assim como um aumento da temperatura e excesso do oxidante. Ainda, foi possível observar através do gráfico de pareto que o fator que mais influencia nas condições é a presença de iodo catalítico, como apresentado abaixo:

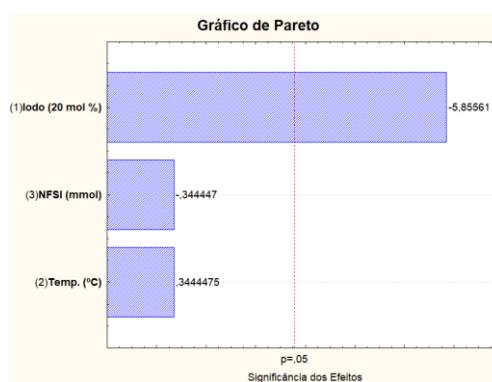


FIGURA 3: Gráfico de pareto.

Após a confirmação da melhor condição de reação, pretende-se realizar a variação do escopo de reação para avaliar a versatilidade do método. Para isso, estão sendo sintetizados diferentes disselenetos de diorganoíla.

4. CONCLUSÕES

Até o presente momento, foi possível sintetizar o composto de interesse e avaliar a melhor condição reacional. Como perspectivas futuras, visa-se a variação do escopo de reação e uma proposta do mecanismo de reação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- NASCIMENTO, V.; CORDEIRO, P.; REBELO, A.; MENEZES, V.; REIS, J. S. Fontes Naturais e Sintéticas de derivados de 2,3-Dihidrobenzofuranos: Uma Abordagem Recente. **Revista Virtual de Química**, 15(2), p. 374-401, 2023.
- KHANAM H., Shamsuzzaman. Bioactive Benzofuran derivatives: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, volume 97, p. 483-504, 2015.
- BARTZ, R. H.; SOUZA, P. S.; IAROCZ, L. E. B.; HELLWIG, P. S.; JACOB, R. G.; SILVA, M. S.; LENARDÃO, E. J.; PERIN, G. Greening the Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofuran Selenides: I₂/TBHP-Promoted Selenocyclization of 2-Allylphenols. **Eur. J. Org. Chem.** v. 28, 2025.
- VESSALY, E.; GU, Q. N-Fluorobenzenesulfonimide: a useful and versatile reagent for the direct fluorination and amination of (hetero)aromatic C–H bonds. **RSC Advances**, v. 10, p. 16756-16768, 2020.
- BAI, L.; TU, D.; DENG, P.; CHEN, Y.; TANG, Q. Electrophilic aromatic substitution of electron-rich arenes with N-fluorobenzenesulfonimide (NFSI) as an electrophile. **RSC Advances**, v. 14, n. 47, 2024.