

## **SÍNTESE DE 2,3-DIHIROBENZOFURANO SELENADO: CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE 2-ALILFENOL PROMOVIDA PELO OXIDANTE NFSI**

AMANDA GOLDBECK GERBAUDO<sup>1</sup>; KAUELY DE ÁVILA DOS SANTOS<sup>2</sup>; MARCIO SANTOS DA SILVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – amandagerbaudo@hotmail.com

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

<sup>3</sup>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 aminação 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.

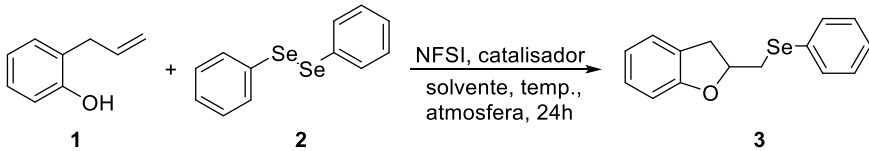
### **2. METODOLOGIA**

Inicialmente, realizou-se uma revisão da literatura, sobre a síntese de compostos 2,3-dihidrobenzofurano 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 (<sup>1</sup>H), carbono (<sup>13</sup>C) e selênio (<sup>77</sup>Se).

### **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:

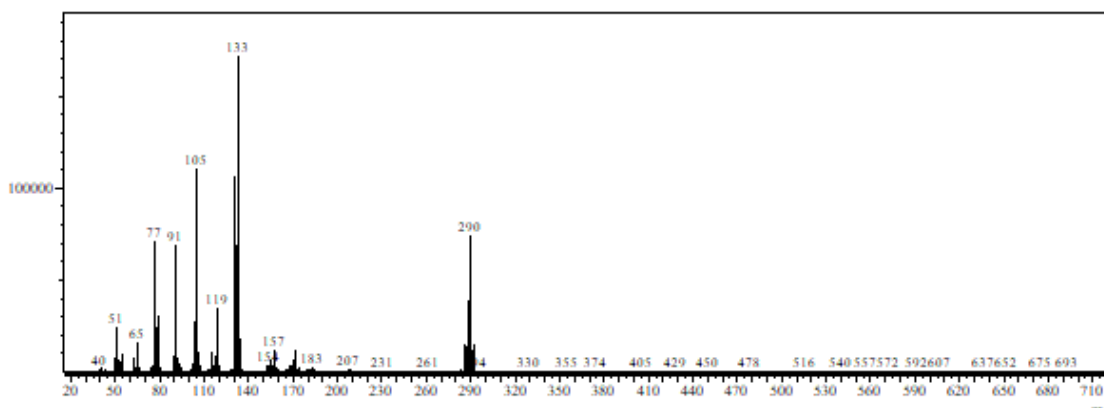
**TABELA 1.** Testes iniciais para obtenção do produto **3**.<sup>a</sup>

					
Linha	NFSI (mmol)	Solvente	Temperatura (°C)	Atmosfera	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	0,5	piridina	110	aberta	31
2	0,6	DMSO	80	N <sub>2</sub>	53
3	0,6	MeCN	80	aberta	13

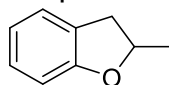
<sup>a</sup>Condições: As reações foram realizadas utilizando **1** (0,5 mmol), **2** (0,3 mmol), NFSI como oxidante, solvente (1 mL), temperatura por 24 h. <sup>b</sup>Rendimento isolado. <sup>c</sup>Catalisador: I<sub>2</sub> (20 mol%). Nota: NFSI = N-Fluorobenzenossulfonimida, DMSO = dimetilsulfóxido, 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 N<sub>2</sub>, 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<sup>+</sup>) 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

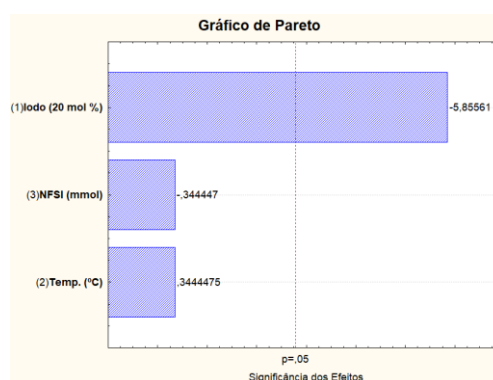
disseleneto de difenila **2**, DMSO como solvente sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Variaram-se 3 parâmetros em 2 níveis: presença ou ausência de iodo como catalisador à 20 mol%; Temperatura do meio reacional; Excesso do oxidante NFSI. Os resultados obtidos estão descritos na tabela 2:

**TABELA 2.** Otimização das condições de reação a partir de planejamento fatorial<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup>Condições: As reações foram realizadas utilizando **1** (0,5 mmol), **2** (0,3 mmol), DMSO (1 mL) como solvente, NFSI como oxidante, I<sub>2</sub> como catalisador por 24 horas sob atmosfera de N<sub>2</sub>. <sup>b</sup>Rendimento 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 influência 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: I<sub>2</sub>/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.