

ESTUDOS INICIAIS DA SÍNTESE DE SELENONAS SULFENILADAS PROMOVIDAS POR ULTRASSOM

LEONARDO ROCHA DA SILVA¹; PEDRO SILVA DE SOUZA²; RICARDO
HELLWIG BARTZ³; GELSON PERIN⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – rochaleonardo39@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – pedrosilvadesouza90@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – quimricardo20@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.com.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos organocalcogênicos, que apresentam em sua estrutura pelo menos um elemento do grupo 16 da tabela periódica (enxofre, selênio ou telúrio) são de grande interesse na área de síntese orgânica por conta de suas várias aplicações farmacológicas (NOGUEIRA *et al.*, 2021), como por exemplo, atividade antioxidante (ANGHINONI *et al.*, 2023), antiviral (JAIN *et al.*, 2024) e anticâncer (RADOMSKA *et al.*, 2021). Além disso, esses compostos podem ser utilizados como intermediários sintéticos bastante versáteis na síntese orgânica (LENARDÃO *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, tem-se estudado cada vez mais o uso de fontes alternativas de energia e métodos que utilizam condições mais brandas nas reações, devido ao impacto ambiental que os meios reacionais convencionais podem causar (GRIESER *et al.*, 2015). Nesse contexto, insere-se o conceito de química verde, que visa o desenvolvimento de processos químicos mais seguros, eficientes e sustentáveis, priorizando a redução de resíduos, o uso de solventes menos agressivos e a minimização do consumo energético (ANASTAS *et al.*, 1998).

Por outro lado, uma estratégia promissora na síntese de compostos orgânicos é a utilização do ultrassom, conhecida como sonoquímica, que tem se mostrado eficaz em etapas-chave na preparação de diversos compostos, pois ela acelera as reações, aumenta os rendimentos e a seletividade dos produtos, e permite a formação de intermediários que seriam difíceis ou impossíveis de obter por métodos convencionais. Assim, a aplicação do ultrassom representa não apenas uma técnica eficiente, mas também um exemplo prático da implementação dos princípios da Química Verde, otimizando processos sintéticos de forma sustentável e econômica (MOJTAHEDI *et al.*, 2012; SCARANARO, 2020).

Paralelamente, o agente oxidante chamado Oxone® (2KHSO₅, KHSO₄, K₂SO₄) se mostrou uma alternativa eficiente e ambientalmente amigável devido ao seu fácil manuseio, baixo custo, alta estabilidade e baixa toxicidade (HUSSAIN *et al.*, 2013). De acordo com os resultados reportados por GOULART *et al.* (2021), é possível observar que o Oxone® possui uma grande versatilidade quando utilizado na síntese orgânica, podendo ser utilizado com eficiência em reações para obtenção de compostos heterocíclicos contendo nitrogênio e calcogênios.

Portanto, devido a importância de novos produtos contendo organocalcogênicos sob condições mais verdes, o objetivo do presente trabalho é a síntese inédita de S-fenil benzenosselenonotioato **3** partindo de disselentos de diorganoíla **1** e dissulfetos de diorganoíla **2** promovida por Oxone® através do uso de ultrassom como fonte alternativa de energia.

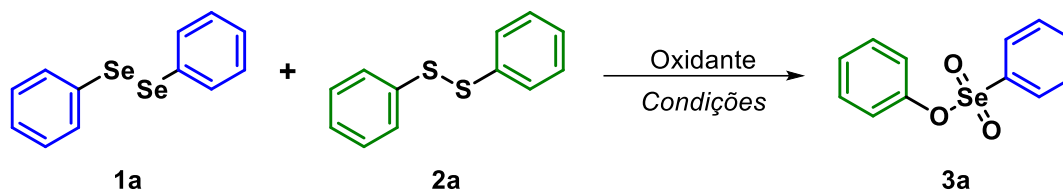
2. METODOLOGIA

Para a obtenção do produto S-fenil benzenosselenonotioato **3a**, foram adicionados em um frasco de vidro de 10 mL o disseleneto de difenila **1a** (0,113 mmol), dissulfeto de difenila **2a** (0,075 mmol), Oxone[®] (0,3 mmol) e acetonitrila como solvente (5.0 mL). Desse modo, a mistura resultante foi submetida a irradiação de ultrassom por 1,5 h (US 20 kHz, 40% de amplitude). Após o término da reação, a mistura resultante foi vertida em H₂O (10.0 mL) e extraída com AcOEt (3 x 10 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi separada e após utilizar MgSO₄ para eliminar a água residual, a solução foi filtrada e finalmente concentrada sob vácuo. Por fim, o produto desejado **3a** foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura acetato de etila/hexano (15/85) como fase móvel, e caracterizado por Cromatografia a Gás acoplada ao Espectrômetro de Massas (CG-EM) e Ressonância Magnética nuclear de ¹H, ¹³C e ⁷⁷Se.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foi realizado uma reação teste para a obtenção de S-fenil benzenosselenonotioato **3a**, utilizando 0,15 mmol do disseleneto de difenila **1a**, 0,075 mmol de dissulfeto de difenila **2a**, 0,3 mmol de Oxone[®], em 2.0 mL de acetonitrila (MeCN) como solvente, sob irradiação de ultrassom (US 20 kHz, 40% de amplitude). A reação foi acompanhada por CCD (Cromatografia em Camada Delgada) e após 1,5 h, o reagente limitante **1a** foi totalmente consumido. Então, após a extração e purificação por cromatografia em coluna o produto **3a** foi obtido com 71% de rendimento (Tabela 1, linha 1). A partir desse resultado, foi realizado um estudo de otimização com o objetivo de estabelecer a melhor condição reacional para a síntese de S-fenil benzenosselenonotioato **3a** (Tabela 1). Ao utilizar aquecimento convencional em um banho de óleo, o produto **3a** foi obtido em 34% após 1,5 h de reação (Tabela 1, linha 2). Com base nesse resultado, foi fixado o uso de sonda ultrassônica como fonte de energia. Em seguida, a fim de determinar o melhor solvente para a reação, foram testados diferentes solventes, como DMF, EtOH, MeOH, H₂O e PEG-400 (Tabela 1, linhas 3-7). Nenhum dos solventes avaliados resultou num rendimento superior quando comparados à MeCN (Tabela 1, linha 1). Ao testar diferentes oxidantes (Tabela 1, linhas 8-11), como o persulfato de potássio (K₂S₂O₈), persulfato de amônio [(NH₄)₂S₂O₈], peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e ácido meta-cloroperbenzóico (*m*-CPBA), os rendimentos não foram superiores ao Oxone[®]. Em seguida, foi variado a amplitude utilizada no ultrassom, fazendo-se testes com 60, 50 e 30% de amplitude (Tabela 1, linhas 12-14), obtendo-se o produto **3a** com 65%, 60% e 53% de rendimento respectivamente, estabelecendo então como melhor amplitude a de 40%. Por fim, foi avaliado a quantidade de disseleneto de difenila **1a**, utilizando 1 equivalente e 1,5 equivalentes, obtendo o produto **3a** com 54% e 71% de rendimento, respectivamente. Portanto, a melhor condição reacional foi estabelecida utilizando 0,113 mmol do disseleneto de difenila **1a**, 0,075 mmol do dissulfeto de difenila **2a**, 0,3 mmol de Oxone[®] e 5.0 ml de acetonitrila, esta mistura então é sonicada por 1,5 h para obter o produto **3a** com 71% de rendimento (Tabela 1, linha 16)

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.^a



#	Oxidante (mmol)	1a (mmol)	Solvente (mL)	Ampl. (%)	Tempo (h)	Rendimento 3a (%)
1	Oxone	0.15	MeCN	40	1.5	71
2 ^b	Oxone	0.15	MeCN	-	24	34
3	Oxone	0.15	DMF	40	1.5	traços
4	Oxone	0.15	EtOH	40	1.5	21
5	Oxone	0.15	MeOH	40	1.5	5
6	Oxone	0.15	H ₂ O	40	1.5	traços
7	Oxone	0.15	PEG-400	40	1.5	N.R.
8	K ₂ S ₂ O ₈	0.15	MeCN	40	1.5	traços
9	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	0.15	MeCN	40	1.5	N.R.
10	H ₂ O ₂	0.15	MeCN	40	3.0	65
11	<i>m</i> -CPBA	0.15	MeCN	40	4.0	50
12	Oxone	0.15	MeCN	60	1.5	65
13	Oxone	0.15	MeCN	50	1.5	60
14	Oxone	0.15	MeCN	30	1.5	53
15	Oxone	0.075	MeCN	40	1.5	54
16	Oxone	0.113	MeCN	40	1.5	71

^a Uma mistura de disseleneto de difenila **1a** (0,15 mmol), dissulfeto de difenila **2a** (0,075 mmol) e oxidante (0,30 mmol) no respectivo solvente (5,0 mL) foram sonicados (sonda do ultrassom) pelo tempo indicado. O produto **3a** foi purificado por cromatografia em coluna. ^b Reação realizada com sistema de aquecimento convencional (banho de óleo) à 80 °C. N.R. = Não Reagiu.

4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados até então obtidos e traçando um paralelo com o objetivo proposto inicialmente, pôde-se estabelecer a melhor condição reacional para a síntese do produto S-fenil benzenosselenonotioato **3a**, utilizando Oxone[®] como oxidante verde e ultrassom como fonte alternativa de energia. Como futuras perspectivas, será realizado um estudo do escopo reacional a fim de determinar a generalidade e limitações do método utilizando disselenetos de diorganoíla **1a** e dissulfetos de diorganoíla **2a**, e posteriormente realizar experimentos controle para propor um possível mecanismo da reação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MOJTAHEDI, M. M.; ABAEE, M. S. In: CHEN, D.; SHARMA, S. K.; MUDHOO, A. Ultrasound Applications in Synthetic Organic Chemistry. New York: **CRC Press**, 2012.

GRIESER, F.; CHOI, P. K.; ENOMOTO, N.; HARADA, H.; OKITSU, K.; YASUI, K. Sonochemistry and the Acoustic Bubble. New York: **Elsevier**, 2015.

LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; SANCINETO, L. Organoselenium Compounds as Reagents and Catalysts to Develop New Green Protocols. In: New Frontiers in Organoselenium compounds. Cham: **Springer**, 2018. Cap.1, p.1-98.

HUSSAIN, H.; GREEN, I.R.; AHMED, I. Journey Describing Applications of Oxone in Synthetic Chemistry. **Chemical Reviews**, v.113, n.5, p.3329-3371, 2013.

NOGUEIRA, C. W.; BARBOSA, N. V.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. **Archives of Toxicology**, Berlim, v.95, n.4, p.1179-1226, 2021.

JAIN, V. K.; PRIYADARSINI, K. I. Selenium compounds as promising antiviral agents. **New journal of chemistry**. RSC, 2024, Cap. 15, p. 6534 – 6552.

ANGHINONI, J. M.; BIRMANN, P. T.; ROCHA, M. J.; GOMES, C. S.; DAVIES, M. J.; BRÜNING, C. A.; SAVEGNAGO, L.; LENARDÃO, E. J. Recent Advances in the Synthesis and Antioxidant Activity of Low Molecular Mass Organoselenium Molecules. **Molecules**, Copenhagen, 28, 21, 2023.

RADOMSKA, D.; CZARNOMYSY, R.; RADOMSKI, D.; BIELAWSKI, K. Selenium Compounds as Novel Potential Anticancer Agents. **Int J Mol Sci**, Polônia, 20, 22, 2021.

ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green Chemistry**. Nova York. Oxford University Press, 1998.

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**, Suíça, 26, 24, p. 7523, 2021.

SOARES, L. K.; BARCELLOS, A. M.; NETO, J. S. S.; ALVES, D.; LENARDÃO, J. E.; ROSATI, O.; SANTI, C.; PERIN, G. Dichalcogenides/Oxone®-Mediated Cyclization of (Z)-Chalcogenoenynes under Ultrasound Irradiation. **ChemistrySelect**, Alemanha, 5, 31, p. 9813 – 9819, 2020.

SACARANARO, F. V. P. Novas Alternativas para a Síntese de Calcogenoindolizinas. 2020. Tese (Doutorado em química) - Curso de pós-graduação em química, Universidade Federal de Pelotas.