

LUZ VISÍVEL E TRISSELENETO DE DINITRILA (TSD): NOVOS HORIZONTES NA SELENOCIANAÇÃO DE COMPOSTOS ENAMINO

JOÃO LUCAS T. REBULI¹; SABRINA S. FERREIRA²; FILIPE PENTEADO³; EDER J. LENARDÃO⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – trimoletrebulijoaolucas@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – sabrinaasouzaaf@gmail.com

³Universidade Federal de Santa Maria – filipe.penteado@ufsm.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – lenardao@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

As enaminonas servem como reagentes versáteis e blocos de construção fundamentais em síntese orgânica. Estruturalmente, são consideradas os análogos de compostos 1,3-dicarbonílicos, bem como os equivalentes nitrogenadas dos enóis. Embora sua reatividade térmica seja bem conhecida, suas transformações fotoquímicas ainda são pouco exploradas (GREENHILL, 1977).

Recentemente, os processos fotoquímicos para funcionalização das enaminonas foram ampliados por meio de abordagens fotocatalíticas, como selenilação de α -C-H, tiocianação e perfluoroalquilação — que têm sido aplicadas com sucesso para produzir 1,2-dicetonas, β -cetoésteres e para conduzir reações de ciclização, produzindo heterociclos de cinco e seis membros (LU *et al*, 2023).

Por outro lado, compostos organosselênio são amplamente utilizados na indústria farmacêutica, na área de biociências e também na ciência dos materiais. Eles podem servir como catalisadores e intermediários sintéticos. Dentre esses compostos organosselênio, os selenocianatos emergiram como moléculas proeminentes devido as suas interessantes atividades biológicas e aplicações sintéticas. Por exemplo, o Selenocoxib apresenta atividade antiproliferativa contra células de câncer de próstata (Figura 1A), a 22-oxo-26-selenocolesterona possui atividade anticâncer (Figura 1B) e o NPOS mostra-se promissor como um inibidor de doenças associadas ao estresse oxidativo (Figura 1C) (ANGHINONI, *et al*, 2023; ROY, *et al*, 2010).

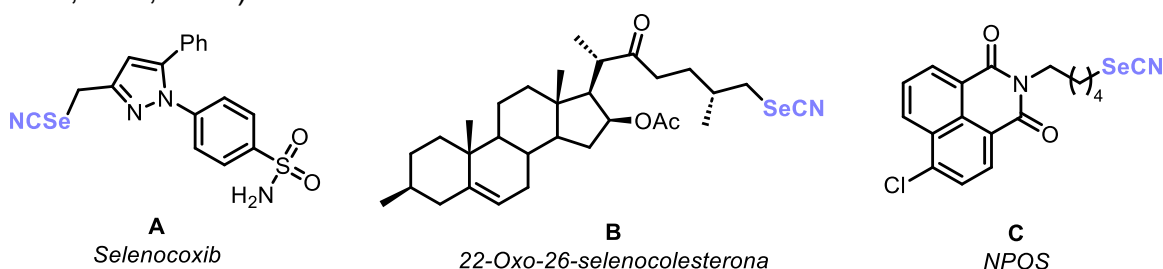


Figura 1. Exemplos de selenocianatos biologicamente ativos.

Tendo em vista a importância biológica, a utilidade sintética e a necessidade de desenvolver novas metodologias que sejam ambientalmente amigáveis para a preparação de selenocianatos, este trabalho tem como objetivo sintetizar enamino α -selenocianatos utilizando luz visível e trisseleneto de dinitrila (TSD) como fonte de radical selenocianato (Figura 2).

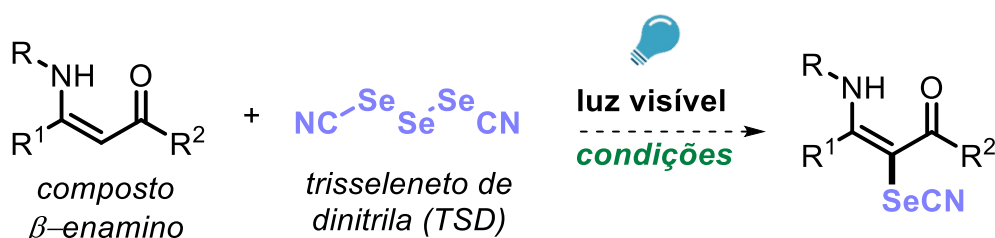
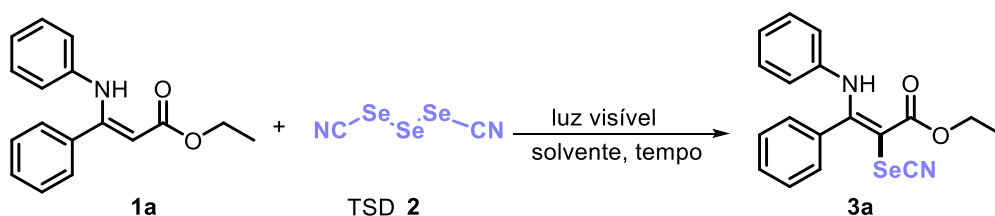


Figura 2. Objetivo do trabalho.

2. METODOLOGIA

A fim de obter a melhor condição reacional para a síntese do produto **3a**, foi conduzido um estudo de otimização da reação (Tabela 1). Foram realizados diferentes testes variando-se alguns parâmetros, como solvente, quantidade estequiométrica, fonte de luz e tempo reacional.

Tabela 1. Otimização da melhor condição reacional.^a



Entrada	2 (mmol)	Luz visível	Solvente	Tempo	Rendimento ^b
1	1	LED azul (50 W)	AcOEt	3 h	80%
2	1	LED azul (50 W)	MeCN	3 h	50%
3	1	LED azul (50 W)	EtOH	3 h	32%
4	1	LED azul (50 W)	DCM	3 h	12%
5	1	LED azul (50 W)	hexano	3 h	22%
6	1	LED azul (50 W)	acetona	3 h	20%
7	0,5	LED azul (50 W)	AcOEt	3 h	42%
8	1	LED azul (50 W)	AcOEt	3 h	64%
9	1	CFL (25 W)	AcOEt	3 h	49%
10	1	LED verde (70 W)	AcOEt	3 h	41%
11	1	LED azul (50 W)	AcOEt	1,5 h	36%
12	1	LED azul (50 W)	AcOEt	4 h	83%
13	1	LED azul (50 W)	AcOEt	6 h	82%
14	1	LED azul (50 W)	AcOEt	3 h	55%
15	1	LED azul (50 W)	AcOEt	3 h	62%

^a Em um balão de fundo redondo, foram adicionados **1a** (1 mmol), TSD **2** e solvente (2,0 mL). A mistura resultante foi agitada sob irradiação de luz visível à temperatura ambiente sob atmosfera aberta, durante o tempo tabelado. ^b Rendimento obtido após cromatografia em coluna.

Inicialmente, usou-se 1,0 mmol do enaminoéster **1a** e 1,0 mmol TSD **2** (previamente preparado) como substratos-modelo na presença de AcOEt como solvente, sob irradiação de LED azul de 50 W. A mistura foi irradiada sob agitação durante 3 horas, resultando no produto desejado **3a** em 80% de rendimento (Tabela 1, entrada 1). Posteriormente, examinou-se a reação em outros solventes, como MeCN, EtOH, DCM, hexano e acetona; no entanto, o rendimento caiu significativamente (Tabela 1, entradas 2-6).

Fixou-se AcOEt como o solvente preferencial e realizou-se um teste variando-se a quantidade de TSD **2** para 0,5 mmol, resultando em um rendimento de 42% de **3a** (Tabela 1, entrada 7). Além disso, fez-se uma avaliação dos parâmetros relacionados à luz para determinar as condições ideais de reação. Várias intensidades e fontes de luz, incluindo LED azul (30 W), LED verde (70 W) e CFL (25 W), foram avaliadas (Tabela 1, entradas 8-10). Todavia, nenhuma superou o rendimento obtido com o LED azul.

Posteriormente, o tempo de reação foi avaliado, inicialmente reduzindo-o para 1,5 h, resultando em um rendimento de 36% (Tabela 1, entrada 11). Aumentando-se o tempo reacional para 4 e 6 horas rendeu 83% e 82% de **3a**, respectivamente (Tabela 1, entradas 12 e 13). A influência da atmosfera no meio de reação também foi avaliada. A reação foi conduzida sob atmosfera de O₂ e argônio, porém nenhum sistema atmosférico exibiu desempenho superior em comparação às condições do sistema aberto (Tabela 1, entradas 14 e 15).

Após esses testes, estabeleceu-se a melhor condição reacional como sendo a entrada 1, utilizando o substrato **1a** (1,0 mmol), TSD **2** (1,0 mmol), AcOEt como solvente, sob irradiação de LED azul de 50 W durante 3 horas sob atmosfera aberta.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a melhor condição em mãos, iniciou-se a variação do escopo. Primeiro, variou-se o substituinte R, ligado à porção -NH do enaminoéster **1**, na reação com TSD **2**. Foram utilizados substituintes contendo grupos retiradores e doadores de elétrons, obtendo-se sete produtos diferentes, com rendimentos de 53-94% (Figura 3).

Em seguida, o próximo passo foi avaliar analisar o efeito dos substituintes R¹ e R² da porção enamina, na reação de diferentes tipos de enaminoésteres **1** com TSD **2**. Foi possível sintetizar dez exemplos contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons com rendimentos que variaram de 20% a 90%. Dentre eles, observou-se que o protocolo também foi compatível com substituintes alquílicos gerando os produtos **3h** e **3i**, com rendimentos 90% e 40%, respectivamente. Além disso, o protocolo também foi compatível com o grupo -NH₂ livre (R = H), formando o produto **3m** em 90% de rendimento (Figura 3).

Todos os produtos obtidos foram purificados por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de solventes hexano e acetato de etila (85:15). Além disso, a estrutura dos produtos foi confirmada através da técnica de Ressonância Nuclear Magnética Nuclear (RMN) de ¹H, ¹³C e ⁷⁷Se.

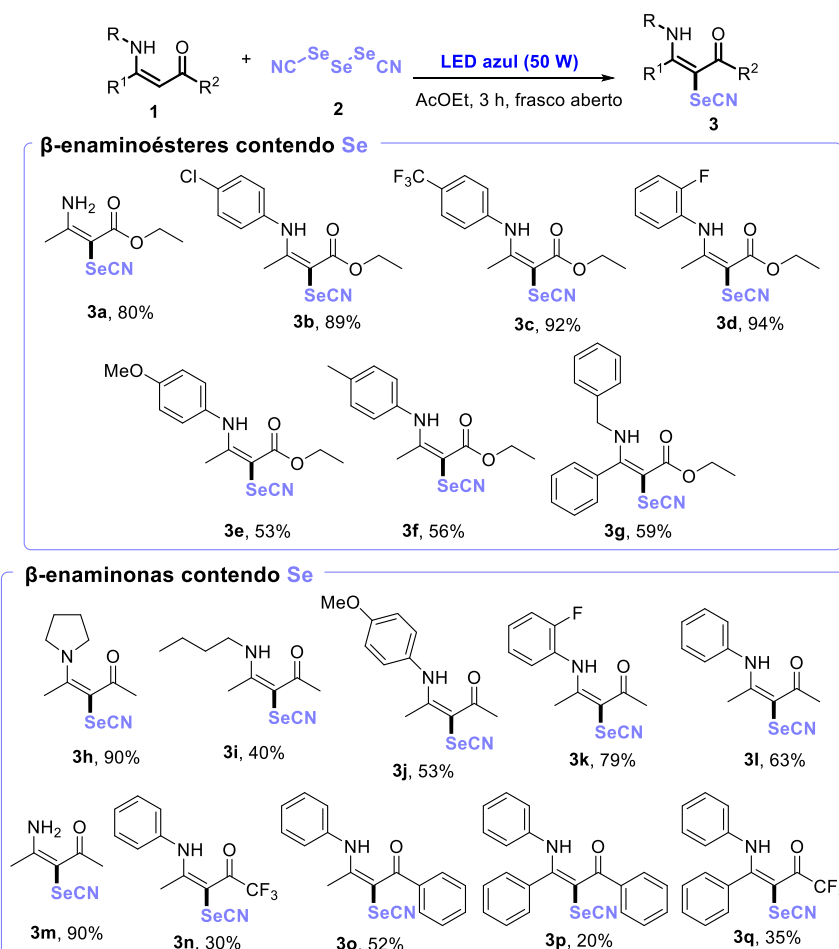


Figura 3. Escopo da reação.

4. CONCLUSÕES

Através desta metodologia ambientalmente amigável, que utiliza luz visível como fonte alternativa de energia e condições de reação brandas, foi possível acessar dezessete exemplos de compostos enamino contendo o grupo –SeCN em rendimentos de moderados a excelentes. Os novos produtos sintetizados serão explorados quanto ao potencial no desenvolvimento de moléculas bioativas à base de selênio.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANGHINONI, J. M.; FERREIRA, S. S.; PIQUINI, P. C.; IGLESIAS, B. A.; PERIN, G.; PENTEADO, F.; LENARDÃO, E. J. Visible Light and Triselenium Dicyanide (TSD): New Horizons in the Synthesis of Organic Selenocyanates. **Chem. Eur. J.** v. 29, e202301934, 2023.
2. GREENHILL, J.V. Enaminones. **Chem. Soc. Rev.** v. 6, p. 277-294, 1977.
3. LU, L.; HUANG, D.; WANG, Z.; WANG, X.; WU, X. Recent Developments in Selenylation and Thiolation of Alkenes via Three-component Reactions. **Adv. Synth. Catal.** v. 365, p. 2310-2331, 2023.
4. ROY, S. S.; GHOSH, P.; SK, U. H.; CHAKRABORTY, P.; BISWAS, J.; MANDAL, S.; BHATTACHARJEE, A.; BHATTACHARYA, S. Naphthalimide Based Novel Organoselenocyanates: Finding Less Toxic Forms of Selenium that would Retain Protective Efficacy. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 20, p. 6951-6955, 2010.