

SÍNTESE DE 1-(ORGANILSELANIL)NAFTALEN-2-ÓIS UTILIZANDO ÁCIDO TRICLOROISOCIANÚRICO COMO AGENTE OXIDANTE

INGRID CARDOSO OLIVEIRA¹; GUSTAVO B. BLÖDORN²; DIEGO ALVES³

¹Universidade Federal de Pelotas – ingridcardosooliveira@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – gustavoblodorn@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos aromáticos que contêm uma ou mais hidroxilas ligadas ao anel benzênico são chamados de fenóis.¹ Dentre os derivados fenólicos, uma classe de compostos orgânicos bem documentada na literatura são os naftóis, os quais são caracterizados por conter uma hidroxila ligada diretamente a um anel naftaleno. Nesses arenos, a hidroxila pode estar ligada na posição 1 formando o composto 1-naftol (IUPAC) ou, analogamente, na posição 2 formando o composto 2-naftol (IUPAC).¹ Nesse contexto, compostos provenientes de 2-naftóis possuem grande notoriedade comercial e industrial, pois são amplamente encontrados na estrutura de fármacos, como antifúngicos,² antibióticos,^{3,4} e sedativos animais,⁵ bem como usados na formulação de perfumes e no preparo de corantes e pigmentos.⁵

Simultaneamente, outra classe de compostos orgânicos extensamente explorados na literatura, são os organocalcogênios.^{6,7} Esses, caracterizam-se por possuírem átomos de calcogênio (S, Se, Te) em sua estrutura e por apresentarem uma vasta relevância na síntese orgânica.^{6,7} Nesse sentido, os compostos orgânicos contendo o átomo de selênio (Se) possuem grande destaque dentre os organocalcogênios devido a sua versatilidade e o seu potencial farmacológico,^{8,9} além das suas amplas atividades biológicas.¹⁰

Dada a importância dos compostos organosselenados e dos derivados naftalênicos, têm-se como um forte ponto de pesquisa a proposição de métodos mais brandos e livres de metais de transição para a síntese desses compostos. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é desenvolver metodologias alternativas, as quais utilizam os princípios da química verde e são mais ambientalmente amigáveis, para a síntese de compostos 1-(organilselanil)naftalen-2-óis **3**, através da reação entre 2-naftol **1a** com diferentes disselenetos de diorganoíla **2**, utilizando-se do ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como agente oxidante.¹¹

2. METODOLOGIA

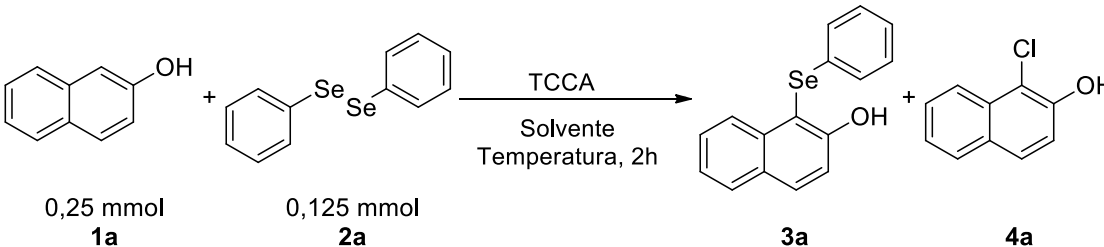
Para dar início aos estudos, utilizou-se o 2-naftol **1a** (0,250 mmol) e o disseleneto de difenila **2a** (0,125 mmol) como substratos e o ácido tricloroisocianúrico como agente oxidante, variando-se o solvente utilizado e as quantidades estequiométricas do TCCA. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) e, após duas horas sob agitação magnética, a temperatura ambiente, constatou-se o consumo dos reagentes. Então, foi realizada uma extração líquido-líquido, utilizando água destilada e acetato de etila, na qual a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Posteriormente as reações foram purificadas por coluna cromatográfica e os produtos caracterizados através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e

cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (CG-EM), em que foi possível confirmar a formação dos produtos desejados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Buscando encontrar a melhor condição reacional, foram feitos ensaios que variaram o tipo de solvente, a quantidade de TCCA e a temperatura da reação. Inicialmente, utilizou-se 0,25 mmol de 2-naftol **1a**, 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a**, 0,5 mL de Etanol como solvente e 0,0875 mmol de TCCA como agente oxidante, em temperatura ambiente. Nessas condições, após 2 horas de reação, foi obtido o produto de interesse **3a** em 45% de rendimento e, além disso, através de análise de CG-EM, foi possível visualizar a formação de traços do subproduto **4a** (Tabela 1, linha 1). A partir deste resultado, realizou-se uma otimização reacional, a fim encontrar a melhor condição para a síntese do produto desejado **3**, em que foram avaliados alguns parâmetros, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para obtenção do composto **3a**.^a



The reaction scheme shows 2-naphthol (**1a**) reacting with diphenyl diselenide (**2a**) in the presence of TCCA, a solvent, and at room temperature for 2 hours. The products are 2-(phenylseleno)naphthalen-1-ol (**3a**) and 2-chloro-1-naphthol (**4a**).

Linha	Quant. de TCCA (mmol)	Solvente	Temperatura	Rend. 3a (%) ^b
1	0,0875	EtOH	t.a.	45
2	0,0875	CH ₂ Cl ₂	t.a.	15
3	0,0875	MeCN	t.a.	40
4	0,0875	DCE	t.a.	22
5	0,0875	Etileno glicol	t.a.	27
6	0,1250	EtOH	t.a.	10
7	0,0630	EtOH	t.a.	60
8	0,0530	EtOH	t.a.	90
9	0,0437	EtOH	t.a.	72
10	0,0530	EtOH	78 °C	64

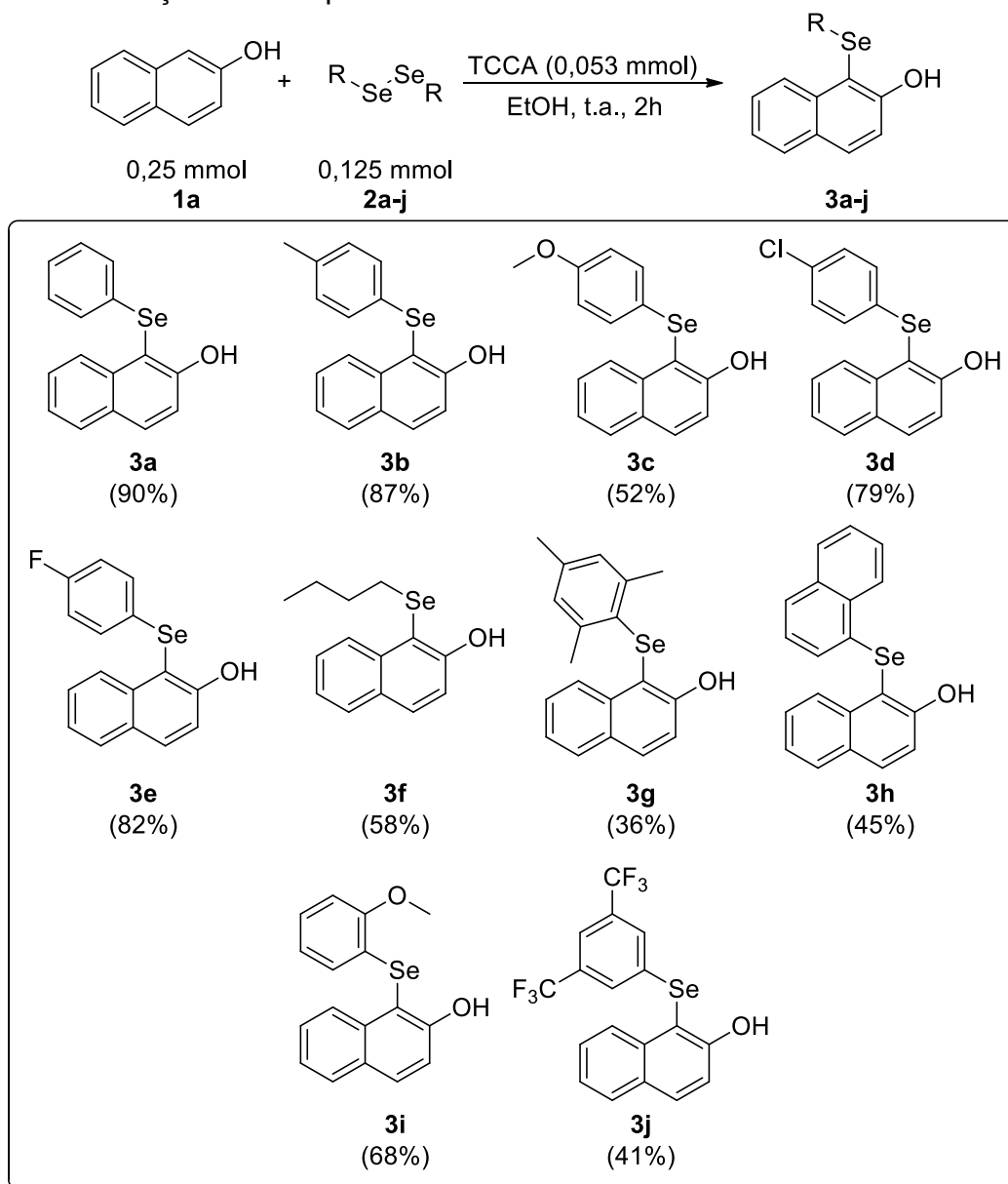
^a Realizou-se a reação com 0,25 mmol de 2-naftol **1a**, 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a**, (x) mmol de ácido tricloroisocianúrico e 0,5 mL de solvente. ^b Rendimento obtido por coluna cromatográfica.

Ao variar os solventes da reação (Tabela 1, linhas 2 a 5) verificou-se que o produto de interesse **3a** foi obtido em rendimentos inferiores ao da linha 1. Sendo assim, fixou-se o etanol como solvente ideal e partiu-se para a variação da quantidade de TCCA. Em um primeiro momento, aumentou-se sua quantidade para 0,1250 mmol (Tabela 1, linha 6), observando-se um decréscimo expressivo de rendimento. Optou-se, portanto, pela redução da quantidade do TCCA. Quando utilizados 0,0630 mmol, houve um aumento no rendimento em relação ao método descrito na linha 1 e, utilizando 0,0530 mmol, esse aumento foi ainda mais significativo, resultando em 90% de rendimento isolado do produto **3a**. Foi constatado ainda, que uma quantidade menor que 0,0530 mmol de TCCA não é

tão eficiente, como pode ser observado na linha 9 da Tabela 1. Estabelecendo o etanol como o melhor solvente e 0,0530 mmol como a melhor quantidade estequiométrica de TCCA, fez-se um último estudo, analisando o comportamento da reação a 78°C. Porém, após o período reacional, obteve-se o composto **3a** com um rendimento inferior quando comparado à reação a temperatura ambiente.

Com isso, a melhor condição reacional foi determinada (Tabela 1, linha 8) e, então, seguiu-se para a variação do escopo reacional. Nesta etapa, utilizou-se diferentes disselenetos de diorganoíla frente a essa metodologia, a fim de explorar a sua versatilidade, obtendo-se os produtos esperados com rendimentos de moderados a excelentes, como mostra a Figura 1.

Figura 1. Variação do escopo reacional.



Partindo-se de disselenetos de diorganoíla com substituintes doadores de elétrons, foram obtidos os produtos **3b** e **3c** (*p*-Me e *p*-OMe) com rendimentos de 87% e 52%, respectivamente. De maneira semelhante, ao utilizar disselenetos com substituintes retiradores de elétrons, obteve-se os compostos **3d** e **3e** (*p*-Cl e *p*-F),

com rendimentos de 79% e 82%, respectivamente. Quando o método foi testado frente a um disseleneto alifático, observou-se a formação do 1-(butilselanil)naftalen-2-ol **3f** em 58% de rendimento. Já, quando essa metodologia foi aplicada a um disseleneto estericamente impedido e a um disseleneto contendo um grupo volumoso, formou-se em 36% e 45% os produtos **3g** e **3h**, respectivamente. Ademais, estendeu-se a variação do escopo reacional para síntese de um disseleneto *o*-metoxi, em que foi possível observar a formação do 1-[(2-metoxifenil)selanil]naftalen-2-ol **3i** com um rendimento de 68%, bem como da síntese de um disseleneto com substituintes 3,5-trifluormetano, a qual gerou o 1-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)naftalen-2-ol **3j** em 41% de rendimento.

4. CONCLUSÕES

Com base no objetivo deste trabalho e avaliando os resultados obtidos até o momento, é possível comprovar que o método desenvolvido é eficaz, pois foram sintetizados dez produtos com rendimentos de 36% a 90%, utilizando condições reacionais brandas. Vale ressaltar que o trabalho ainda está sendo desenvolvido e que se pretende expandir o método para outros disselenetos de diorganoíla, assim como para outros derivados do 2-naftol.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2ª ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- ² BARRETT-BEE, K. J.; LANE, A. C.; TURNER, R. W. The mode of antifungal action of tolinaftate. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, v. 24, n. 2, p. 155–160, 1986.
- ³ BLUMENTHAL, K. G.; PARKER, R. A.; SHENOY, E. S.; WALENSKY, R. P. Improving Clinical Outcomes in Patients With Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Reported Penicillin Allergy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 5, p. 741–749, 2015.
- ⁴ FINCH, R. G.; GREENWOOD, D.; NORRBY, S. R.; WHITLEY, R. J. **Antibiotic and Chemotherapy**. 9ª ed. Elsevier, 2010.
- ⁵ BOOTH, G. Naphthalene Derivatives. **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. p.671–723, 2012. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- ⁶ LENARDÃO, E. J.; SANCINETO, L.; SANTI, C. **New frontiers in organoselenium compounds**. Cham: Springer, 2018.
- ⁷ MUGESH, G.; DU MONT, W. W.; SIES, H. Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds. **Chemical Reviews**, v. 101, n. 7, p. 2125–2179, 2001.
- ⁸ GANDIN, V.; KHALKAR, P.; BRAUDE, J.; FERNANDES, A. P. **Free Radic. Biol. Med.** 2018, 127, 80.
- ⁹ ROSSATO, J. I.; KETZER, L. A.; CENTURIÃO, F. B.; SILVA, S. J. N.; LÜTKE, D. S.; ZENI, G.; BRAGA, A. L.; RUBIN, M. A.; ROCHA, J. B. T. **Neurochem. Res.** 2002, 27, 297.
- ¹⁰ PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; BARCELLOS, A. M.; SOARES, L. K.; LENARDÃO, E. J. Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-Conventional Reaction Media. **ChemistrySelect**, Brasil, v. 2, p. 205-258, 2016.
- ¹¹ GASPA S., AMURA I., PORCHEDDU A., LUCA L. D. **New J. Chem.**, 41, 931-939, 2017.