

SÍNTESE DE ORGANOSSELANILCROMENOS UTILIZANDO OXONE®

EMILY G. JORGE¹; PAOLA S. HELLWIG²;
ANGELITA MANKE BARCELLOS³; GELSON PERIN⁴

¹ Universidade Federal de Pelotas – emily.goncalves.UFPel@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – paolahellwig@gmail.com

³ Universidade Federal do Rio Grande – angelita.barcellos@gmail.com

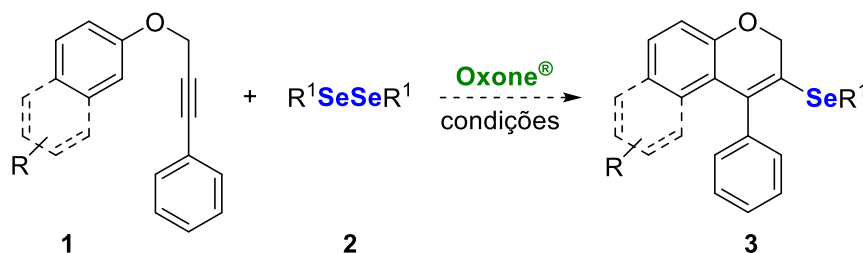
⁴ Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Os cromenos são compostos heterocíclicos que possuem em sua estrutura um anel pirano fundido a um benzeno (FRAVEL, 2008), os quais estão presentes em inúmeros compostos naturais (PRATAP e RAM, 2014; ELLIS, 2009). Além disso, alguns estudos descrevem a utilização de cromenos em aplicações farmacológicas para o tratamento de câncer (PATIL *et al.*, 2013; HUSSAIN *et al.*, 2014) e HIV (KASHIWADA *et al.*, 2001). Aliado a isso, outra classe de compostos de grande interesse são os compostos organosselênio devido às suas promissoras aplicações como catalisadores (XIAO *et al.*, 2021; SINGH e WIRTH, 2019), intermediários sintéticos (FANG *et al.*, 2019) e principalmente por suas atividades farmacológicas (JASTRZEBSKA *et al.*, 2021).

Há diversas metodologias descritas na literatura para a síntese de cromenos, dentre elas a ciclização eletrofílica de éteres arilpropargílicos para obter 2H-cromenos 3,4-disubstituídos utilizando I₂ ou ICl como fonte eletrofílica e NaHCO₃ como base em nitrometano como solvente (WORLIKAR *et al.*, 2005). Também há relatos de síntese de 3-iodo-4-organocalcogenil-2H-cromenos a partir da reação de ciclização eletrofílica de éteres arilpropargílicos substituídos com grupos organocalcogênios utilizando I₂ ou ICl como espécies eletrofílicas em tetrahydrofurano como solvente (GODOI *et al.*, 2009). Alternativamente, os 3-iodo-2H-cromenos podem ser preparados a partir da reação de 3-aryl-2-propin-1-óis com triflatos de diariliodônio e *t*-BuONa formando *in situ* éteres arilpropargílicos, que foram reagidos com *N*-iodosuccinimida (NIS) como fonte eletrofílica de iodo e BF₃·OEt₂ em diclorometano como solvente (SASAKI *et al.*, 2016).

Tendo em vista a importância dos cromenos e o interesse do nosso grupo de pesquisa em sintetizar compostos organosselênio, o atual trabalho tem por objetivo sintetizar organosselanelancromenos **3**, a partir da ciclização eletrofílica intramolecular de éteres arilpropargílicos **1** com espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ* pela reação entre disselenetos de diorganoíla **2** e Oxone® (Esquema 1).



R = alquila; R¹ = arila, alquila, heteroarila

Esquema 1

2. METODOLOGIA

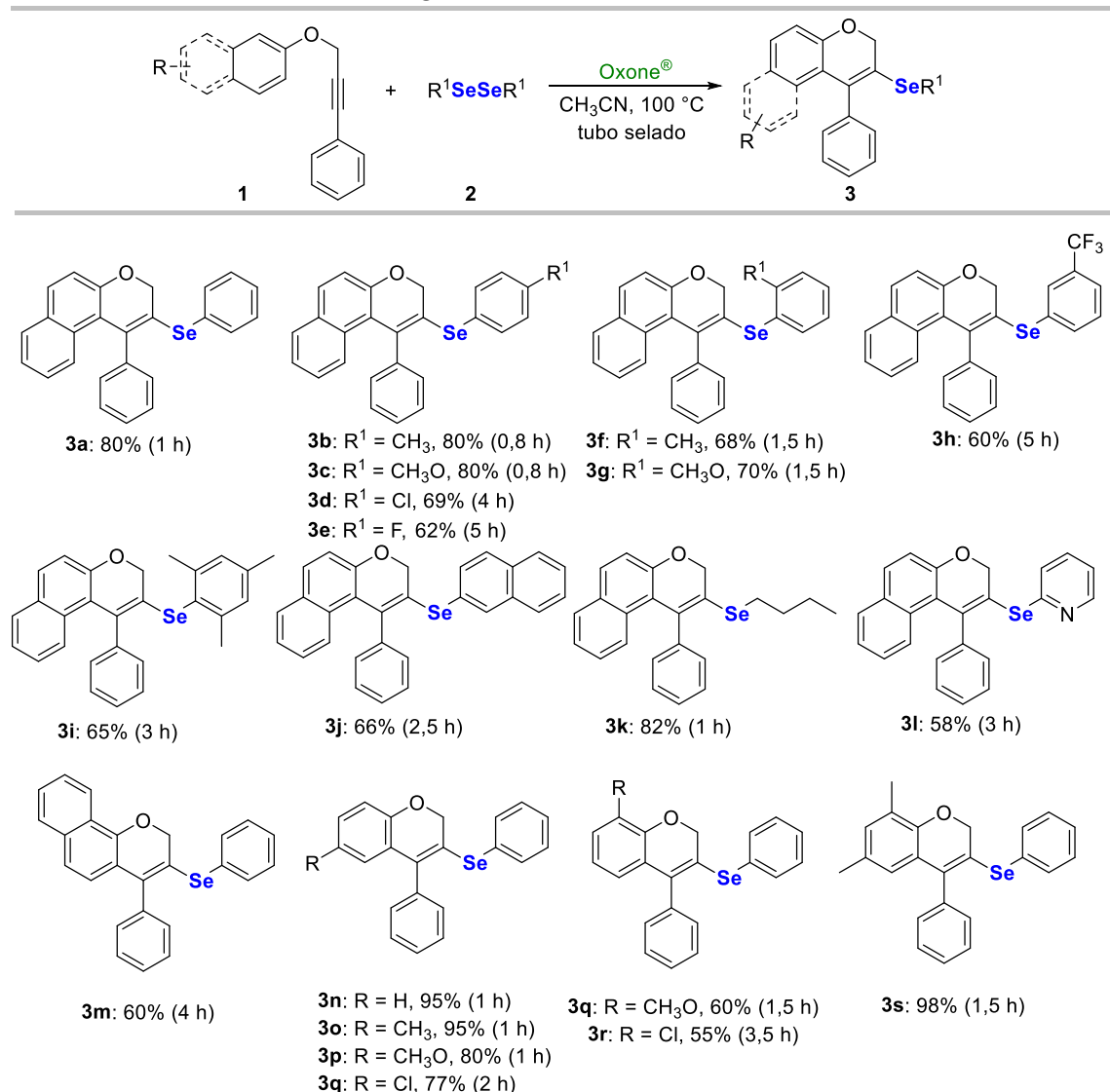
Em um tubo selado equipado com agitação magnética foi adicionado o apropriado éter arilpropargílico **1** (0,25 mmol), o disseleneto de diorganoíla **2** (0,13 mmol), o Oxone® ($\text{KHSO}_5 \cdot \frac{1}{2} \text{KHSO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{K}_2\text{SO}_4$, $\text{MM} = 307 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, 0,25 mmol, 0,077 g) e CH_3CN (2,0 mL). O tubo foi aquecido a 100 °C (utilizando banho de óleo) e permaneceu sob agitação magnética pelo tempo indicado na Tabela 1. O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) até o consumo dos materiais de partida. Após esse período, a mistura resultante foi arrefecida a temperatura ambiente e recebida em água (10,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 10,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel e hexano/acetato de etila (95:05) como eluentes para obter os compostos **3**. Os organoselanilcromenos obtidos foram caracterizados por cromatografia a gás acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM), ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono e selênio (RMN de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se) e por ponto de fusão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para encontrar o melhor meio de sintetizar os organoselanilcromenos **3**, foi realizado primeiramente um estudo para avaliar as condições reacionais para a síntese do 1-fenil-2-(fenilsselanil)-3*H*-benzo[*f*]cromeno **3a**. Neste estudo foi utilizado o 2-[(3-fenilprop-2-in-1-il)oxi]naftaleno **1a** (0,25 mmol) como substrato e testou-se a influência de diferentes quantidades do disseleneto de difenila **2a** (0,13; 0,15 e 0,20 mmol) e Oxone® (0,13; 0,25 e 0,38 mmol), além da influência de diferentes solventes (etanol, acetonitrila, glicerol, polietilenoglicol-400 e dimetilformamida), a temperatura ambiente, sob aquecimento convencional e em fontes alternativas de energia, como a irradiação de micro-ondas e ultrassom. Adicionalmente, foi testado o uso de atmosfera inerte e o uso de outros oxidantes ($(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, H_2O_2 e O_2). A partir desse estudo, foi definida a melhor condição reacional para a obtenção do produto **3a** através da utilização de 0,25 mmol do éter arilpropargílico **1a**, 0,13 mmol do disseleneto de difenila **2a**, 0,25 mmol de Oxone® em acetonitrila (2,0 mL) sob agitação magnética em sistema convencional de aquecimento à 100 °C (banho de óleo) em tubo selado durante 1 h, sendo o produto **3a** obtido em 80% de rendimento.

Com as melhores condições reacionais definidas para a síntese do composto **3a**, foi então realizada a variação do escopo reacional. Primeiramente avaliou-se a reação entre o éter **1a** e diferentes disselenetos de diorganoíla **2** substituídos com grupos doadores ($\text{R} = 4\text{-CH}_3$, $4\text{-CH}_3\text{O}$, 2-CH_3 , $2\text{-CH}_3\text{O}$) e retiradores ($\text{R} = 4\text{-Cl}$, 4-F , 3-CF_3) de elétrons ligados ao anel aromático, bem como com grupos heteroaromático e alifático, sendo os produtos **3b-l** obtidos em moderados a bons rendimentos (58-80%) após 0,8-5 h (Tabela 1). Após, foi avaliada a reação entre o disseleneto de difenila **2a** e diversos éteres arilpropargílicos **1** derivados do α -naftol e de fenóis substituídos com hidrogênio, grupos doadores ($\text{R} = \text{CH}_3$, CH_3O) e retiradores ($\text{R} = \text{Cl}$) de elétrons nas posições *para* e *orto* do anel fenólico, bem como um éter arilpropargílico 2,4-disubstituídos com grupos metila, sendo os produtos **3m-s** obtidos em 55-98% de rendimento após 1-4 h (Tabela 1).

Tabela 1. Síntese de organoselânilcromenos **3.^{a,b}**



^aCondição reacional: Uma mistura de éteres arilpropargílicos **1** (0,25 mmol), disselenetos de diorganoíla **2** (0,13 mmol), Oxone® (0,25 mmol) em acetonitrila (2 mL) como solvente em tubo selado à 100 °C (banho de óleo) permaneceu sob agitação magnética durante o tempo indicado na Tabela 1 (monitorado por CCD). ^bRendimento do produto isolado.

4. CONCLUSÕES

Diante da proposta exposta, foi desenvolvido um método livre de metais de transição e fontes eletrofílicas halogenadas para a síntese de selânilcromenos **3**. Este método envolve a reação de ciclização eletrofílica de éteres arilpropargílicos **1** com espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ* a partir da reação entre disselenetos de diorganoíla **2** e Oxone® como um oxidante verde, utilizando acetonitrila como solvente à 100 °C em tubo selado. Foram obtidos 20 compostos com rendimentos de moderados a excelentes (55-98%) e em curtos tempos reacionais (0,8-5 h).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ELLIS, G. P. **The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Chromenes, Chromanones, and Chromones**. New York: Wiley-VCH, 2009.
- FANG, J.-D.; YAN, X.-B.; LIN, W.-J.; ZHAO, Y.-C.; LIU, X.-Y. Diphenyl-Diselenide-Mediated Domino Claisen-Type Rearrangement/Cyclization of Propargylic Aryl Ethers: Synthesis of Naphthofuran-2-carboxaldehyde Derivatives. **Organic Letters**, Washington, v.21, n.18, p.7635-7638, 2019.
- FRAVEL, W. B. Pyrans and their Benzo Derivatives: Applications. In: KATRITZKY, A. R., RAMSDEN, C. A., SCRIVEN, E. F. V., TAYLOR, R. J. K. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry III**. Oxford: Elsevier Ltd, 2008. V.7, p.701-726.
- GODOI, B.; SPERANÇA, A.; BACK, D. F.; BRANDÃO, R.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Synthesis of Organochalcogen Propargyl Aryl Ethers and Their Application in the Electrophilic Cyclization Reaction: An Efficient Preparation of 3-Halo-4-Chalcogen-2H-Benzopyrans. **Journal of Organic Chemistry**, Washington, v.74, n.9, p.3469-3477, 2009.
- HUSSAIN, M. K.; ANSARI, M. I.; YADAV, N.; GUPTA, P. K.; GUPTA, A. K.; SAXENA, R.; FATIMA, I.; MANOHAR, M.; KUSHWAHA, P.; KHEDGIKAR, V.; GAUTAM, J.; KANT, R.; MAULIK, P. R.; TRIVEDI, R.; DWIVEDI, A.; KUMAR, K. R.; SAXENA, A. K.; HAJELA, K. Design and synthesis of ER α /ER β selective coumarin and chromene derivatives as potential anti-breast cancer and anti-osteoporotic agents. **RSC Advances**, Londres, v.4, n.17, p.8828-8845, 2014.
- JASTRZEBSKA, I.; GRZES, P. A.; NIEMIROWICZ-LASKOWSKA, K.; CAR, H. Selenosteroids - promising hybrid compounds with pleiotropic biological activity: synthesis and biological aspects. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, Amsterdã, v.213, p.105975, 2021.
- KASHIWADA, Y.; YAMAZAKI, K.; IKESHIRO, Y.; YAMAGISHI, T.; FUJIOKA, T.; MIHASHI, K.; MIZUKI, K.; COSENTINO, L. M.; FOWKE, K.; MORRIS-NATSCHKE, S. L.; LEE, K.-H. Isolation of rhododaurichroman acid B and the anti-HIV principles rhododaurichroman acid A and rhododaurichromenic acid from *Rhododendron dauricum*. **Tetrahedron**, Amsterdã, v.57, n.8, p.1559-1563, 2001.
- PATIL, S. A.; PATIL, R.; PFEFFER, L. M.; MILLER, D. D. Chromenes: potential new chemotherapeutic agents for cancer. **Future Medicinal Chemistry**, Londres, v.5, n.14, p.1647-1660, 2013.
- PRATAP, R.; RAM, V. J. Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[h]chromenes in Organic Synthesis. **Chemical Review**, Washington, v.114, n.20, p. 10476-10526, 2014.
- SASAKI, T.; MIYAGI, K.; MORIYAMA, K.; TOGO, H. Direct Preparation of 3-Iodo-chromenes from 3-Aryl- and 3-Alkyl-2-propyn-1-ols with Diaryliodonium Salts and NIS. **Organic Letters**, Washington, v.18, n.5, p.944-947, 2016.
- SINGH, F. V.; WIRTH, T. Selenium reagents as catalysts. **Catalysis Science and Technology**, Londres, v.9, n.5, p.1073-1091, 2019.
- WORLIKAR, S. A.; KESHARWANI, T.; YAO, T.; LAROCK, R. C. Synthesis of 3,4-Disubstituted 2H-Benzopyrans through C-C Bond Formation via Electrophilic Cyclization. **Journal of Organic Chemistry**, Washington, v.72, n.4, p.1347-1353, 2007.
- XIAO, X.; GUAN, C.; XU, J.; FU, W.; YU, L. Selenium-catalyzed selective reactions of carbonyl derivatives: state-of-the-art and future challenges. **Green Chemistry**, Londres, v.23, n.13, p.4647-4655, 2021.