

## **SÍNTESE DE SELENOFENOS E TIOFENOS VIA CICLIZAÇÃO DE BIS- ALQUINILCARBINÓIS**

MANOELA SACRAMENTO<sup>1</sup>, JULIANO A. ROEHRS<sup>2</sup>, DIEGO ALVES<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – Curso de Química Industrial Bacharelado – manoelasacramento@hotmail.com; <sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos –julianoroehrs@yahoo.com.br;

<sup>3</sup> Universidade Federal de Pelotas, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos – diego.alves@ufpel.edu.br

### **1. INTRODUÇÃO**

Compostos heterocíclicos são importantes em química orgânica, podendo ser obtidos através de fontes naturais ou sintéticas (EICHER 2003), sendo sua importância incontestável. Baseado em dados da literatura, constata-se que os compostos heterocíclicos sintéticos têm crescido ao longo dos anos nos diferentes campos tecnológicos, apresentando variadas aplicações, dentre elas a utilização em fármacos mundialmente consumidos, apresentando diferentes atividades farmacológicas (GILMAM 1991).

Apesar dos compostos heterocíclicos derivados de nitrogênio e oxigênio serem os de maior abundância natural e foco de muitos estudos em química orgânica sintética, os heterociclos que contêm em sua estrutura enxofre e selênio vêm sendo amplamente estudados e utilizados. O grande interesse nestes compostos, ocorre principalmente por estas estruturas serem atraentes alvos sintéticos, e principalmente pelo potencial biológico que muitos destes compostos apresentam (NOGUEIRA et. al., 2004).

Dentre os compostos heterocíclicos contendo um átomo selênio, o mais conhecido é o selenofeno, sendo este análogo do furano e tiofeno. Os selenofenos destacam-se na química orgânica e na síntese de novos materiais devido as suas excelentes propriedades eletrônicas (NAKAYAMA et. al., 1988; KURODA et al., 1993). Os selenofenos também despertam interesse por apresentarem variadas ações biológicas como antimicrobianas e antitumorais (KURODA et al., 2007), e além disso, os polímeros derivados destes compostos heteroaromáticos apresentam propriedades ópticas e eletroquímicas (PU et. al., 2005; SALZNER et al., 1998; OTSUBO et. al., 1995).

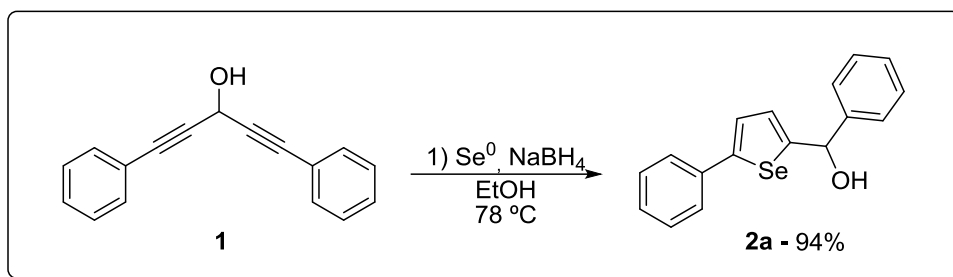
Com base na importância crescente na área de síntese de compostos heterocíclicos, aliada ao interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese e avaliação farmacológica de compostos que contenham em sua estrutura um organocalcogênio (SALGUEIRO et. al., 2014) o objetivo deste trabalho é desenvolver uma nova metodologia para a síntese de calcogenofenos através de uma ciclização.

### **2. METODOLOGIA**

Inicialmente realizou-se uma série de estudos para identificar as melhores condições de reação, e para isto, foram testadas as quantidades estequiométricas dos reagentes, temperatura, tempo reacional e o melhor solvente para a reação.

Realizou-se primeiramente a reação entre o bis-alquinilcarbinol **1a** (0,5 mmol), boroidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>) (2,5 mmol) e selênio elementar (1 mmol) utilizando etanol (10 mL) como solvente a uma temperatura de 78 °C (Esquema 1). Após 2 horas de reação, o produto foi extraído com acetato de etila e uma solução saturada de cloreto de amônio, sendo posteriormente purificado por cromatografia

em coluna (CC), utilizando-se sílica gel como fase estacionária e uma mistura hexano/acetato de etila como fase móvel, obtendo-se o produto desejado com um rendimento de 94%.



**Esquema 1**

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após ser confirmado o produto através de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-MS), apesar de o rendimento ter sido satisfatório, aperfeiçoaram-se as condições de reação avaliando-se a influência da temperatura, diferentes solventes, bem como a quantidade de reagentes. Quando diminuiu-se a quantidade de selênio elementar para (0,75 mmol) (Tabela 1, linha 2) e utilizou-se como solvente uma solução água/etanol (10/1 mL), a formação do produto não foi observada. Diminuiu-se então a quantidade de solvente para (3/3) (Tabela 1, linha 3) e novamente não foi observada a formação do produto, mesmo após um período de 24 h.

Ao modificar o solvente, para PEG 400 (3g), a uma temperatura de  $60^\circ\text{C}$  (Tabela 1, linha 4) foi observada apenas a formação de traços do produto, mesmo após um período de 24 h. Fixou-se o etanol como sendo o melhor solvente para a reação, e verificou-se qual seria a quantidade ideal de selênio elementar para a reação. Utilizou-se (0,6 mmol) de selênio elementar e após um período de 2 h o produto foi obtido com um rendimento de 60% (Tabela 1, linha 5), sendo este insatisfatório se comparado a linha 1.

Desta forma voltou-se a utilizar 1 mmol de selênio elementar e concentrou-se a reação utilizando 5 mL de solvente e um excelente resultado foi obtido. Em apenas 1 hora de reação o rendimento foi de 96% (Tabela 1, linha 6). Com esse resultado, resolveu-se novamente modificar a estequiometria da reação, onde foi utilizado 0,75 mmol de selênio elementar, e após o período de 1 h o produto foi obtido com 92 % de rendimento (Tabela 1, linha 7).

Realizou-se a reação a temperatura ambiente afim de verificar a influência da mesma, porém após um período de 24 h de reação o produto foi obtido com 89% de rendimento (Tabela 1, linha 8). Por fim realizou-se a reação com 0,5 mmol do calcogênio e após 1 h de reação o produto foi obtido com 88% de rendimento (Tabela 1, linha 9).

Foi possível observar que as melhores condições para a obtenção do selenofeno **2a** se deram ao utilizar bis-alquínilcarbinol **1a** (0,5 mmol), selênio elementar (0,75 mmol), etanol como solvente (5 mL) a uma temperatura de  $78^\circ\text{C}$  sob atmosfera de nitrogênio (Tabela 1, linha 7).

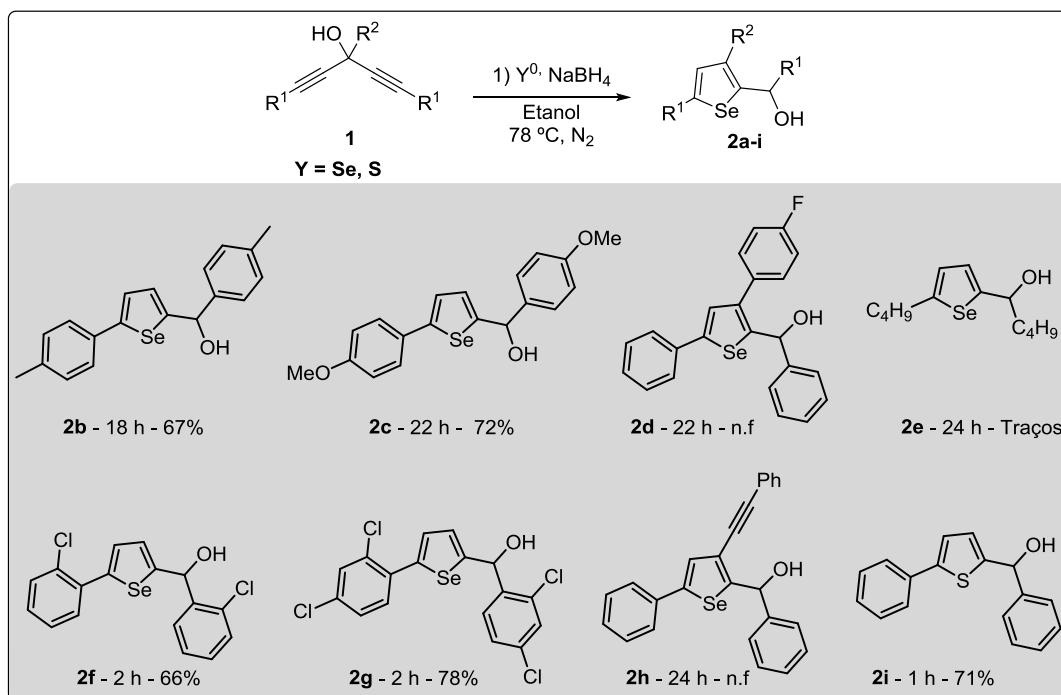
**Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a síntese de selenofenos<sup>(a)(b)</sup>**

#	Se <sup>0</sup> (mmol)	Solvente (mL)	T (°C)	t (h)	Rendimento (%)
1	1	EtOH (10)	78	2	94
2	0,75	H <sub>2</sub> O/ EtOH (10/1)	78	24	-
3	0,75	H <sub>2</sub> O/ EtOH (3/3)	78	24	-
4	1	PEG (3g)	60	24	Traços
5	0,6	EtOH (10)	78	2	60
6	1	EtOH (5)	78	1	96
<b>7</b>	<b>0,75</b>	<b>EtOH (5)</b>	<b>78</b>	<b>1</b>	<b>92</b>
8	0,75	EtOH (5)	t.a	24	89
9	0,5	EtOH (5)	78	1	88

<sup>a</sup> As reações foram realizadas com 0,5 mmol de bis-alquínilcarbinol **1a**.

<sup>b</sup> As reações foram realizadas nas proporções de 1 : 2,5 (Se<sup>0</sup> : NaBH<sub>4</sub>)

Após obter esses bons resultados, através de uma metodologia simples e eficiente pra a síntese de selenofenos, ampliou-se a variabilidade da reação utilizando uma série de bis-alquínilcarbinóis **1b-h**, bem como outro calcogênio, onde foi utilizado enxofre elementar.



**Figura 1.** Variabilidade de bis-alquínilcarbinóis **1b-h** e calcogênios.

Os resultados apresentados na Figura 1 demonstram que o método utilizado para estas reações, mostrou-se eficiente, visto que na maioria dos exemplos os

resultados obtidos apresentaram rendimentos satisfatórios que foram de 66% a 96%.

Quando variou-se o calcogênio, nesse caso utilizando o enxofre, o produto pode ser obtido com um rendimento de 71% (Figura 1). Os produtos sintetizados foram identificados por espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, cujos dados obtidos comprovaram as estruturas propostas. Uma série de calcogenofenos ainda irão ser sintetizadas dando continuidades ao respectivo trabalho.

#### 4. CONCLUSÕES

Considerando o que foi proposto para a síntese de calcogenofenos contendo selênio e enxofre em suas estruturas e analisando os resultados obtidos até o presente momento, podemos concluir que a metodologia foi eficaz para a síntese dos compostos **2a-i**, através da reação de ciclização.

Os produtos foram obtidos em bons a excelentes rendimentos através de uma metodologia simples e sob condições brandas.

Cabe salientar que este trabalho está em fase inicial de desenvolvimento, e mais resultados estão sendo obtidos no laboratório.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- EICHER, T.; HAUPTMANN, S.; **The Chemistry of Heterocycles**, Wiley-VCH, 2003. 2ªed.
- GILMAM, A. G.; RALL, T.W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P.; **Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991. 8ªed.
- KURODA, M.; NAKAYAMA, J.; HOSHINO, M.; FURUSHO, N.; KAWATA, T.; Ohba, S. **Tetrahedron** 1993, v.49, p.3735.
- NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. **Chem. Rev.** 2004, v.104, p.6255.
- NAKAYAMA, J.; KONISHI, T. **Heterocycles** 1988, v.27, p.1731.
- PU, S.; HOU, J.; XU, J.; NIE, G.; ZHANG, S.; SHEN, L.; XIAO, Q. **Materials Lett.** 2005, v.59, p.1061.
- OTSUBO, T.; INOUE, S.; NOZOE, H.; JIGAMI, T.; OGURA, F. **Synthetic Metals** 1995, v.69, p.537.
- SALZNER, U.; LAGOWSKI, J. B.; PICKUP, P. G.; POIRIER, R. A. **Synthetic Metals** 1998, v.96, p.177.
- SHIAH, H. S.; LEE, W. S.; JUANG, S. H. **Biochem. Pharmacol.** 2007, v.73, p.610.
- SALGUEIRO, W. G.; XAVIER, M. C.D.F.; DUARTE, L. F. B.; CÂMARA, D. F.; FAGUNDEZ, D. A.; SOARES, A. T. G.; PERIN, G.; ALVES, D.; AVILA, D. S.; **Eur. J. Med. Chem.** 2014, v. 75, p. 448.