

ESTUDOS INICIAIS PARA A SÍNTESE DE 2-CALCOGENO-3-iodo-BENZO[B]SELENOFENOS VIA CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA INTRAMOLECULAR

PAOLA DOS SANTOS HELLWIG¹; EDUARDO QUADROS DA LUZ²; GELSON PERIN³

¹Universidade Federal de Pelotas – psh.1996@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – eduardoquadros91@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

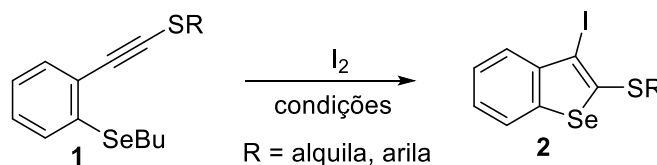
1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos constituem-se por cadeias carbônicas cíclicas, que apresentam pelo menos um átomo diferente de carbono, compondo a maior e mais variada classe de compostos orgânicos e destacam-se por suas propriedades biológicas e farmacológicas (BARREIRO; FRAGA, 2008).

Dentre as diversas classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo sintetizadas, os benzo[b]selenofenos têm atraído considerável atenção em síntese orgânica nos últimos anos, devido sua ampla utilização na ciência dos materiais, como diodos orgânicos emissores de luz (OLED's) (YAMAGUCHI et al., 2006) e transistores de efeito de campo (OFET's) (YAMAMOTO; TAKIMIYA, 2007). Além disso, as atividades biológicas destes compostos estão sendo amplamente estudadas e já apresentaram bons resultados como antioxidantes (PAEGLE et al., 2016) e antiproliferativo frente ao câncer de mama (ARSENYAN et al., 2014).

Os benzo[b]selenofenos e seus derivados podem ser obtidos através da ciclização intramolecular radicalar (SCHIESSER; SUTEJ, 1992), adição nucleofílica intramolecular (SASHIDA et al., 1998) ou ciclização eletrofílica intramolecular (MEHTA et al., 2009). No entanto, na maioria dos casos a síntese do reagente de partida é complexa, envolvendo a utilização de reagentes de elevado custo ou de difícil obtenção (KESHARWANI et al., 2006). Além disso, não são encontradas na literatura metodologias para a obtenção de benzo[b]selenofenos substituídos na posição 2 do anel heteroaromático com organocalcogênios.

Assim, considerando a importância e o potencial que os benzo[b]selenofenos apresentam, objetiva-se aplicar a metodologia de ciclização eletrofílica intramolecular mediada por I₂ a partir de tioalquinos funcionalizados com o grupo selenobutila **1** para a obtenção de novos 2-tio-3-iodo-benzo[b]selenofenos **2** (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

2.1. Procedimento para a síntese dos tioalquinos 1a-e

Realizou-se uma adaptação da metodologia adotada por (Ni et al., 2012), onde em um tubo de Schlenk, munido de agitação magnética e atmosfera inerte de

argônio e a temperatura ambiente, adicionou-se o 2-(butilsseleno)-1,1-dibromoalqueno (2,0 mmol), o tiol correspondente (2,4 mmol), o hidróxido de potássio (8,0 mmol) e, por fim, o hexano desgaseificado (3,0 mL). A temperatura foi elevada para 68 °C e a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) e deixada sob agitação durante o tempo necessário para a formação dos produtos. Após esse tempo, a mistura reacional foi diluída em acetato de etila (3x 10,0 mL) e lavada com água destilada (30,0 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. Os 2-butilsselenotioalquinos **1a-e** obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel como fase estacionária e utilizando-se hexano como eluente.

2.2. Síntese de 2-tio-3-iodo-benzo[b]selenofenos

Em um balão de duas bocas de 25 mL munido de agitação magnética, adicionou-se, a temperatura ambiente, o respectivo tioalquino **1** (1,7 mmol), diluído em 1,0 mL de diclorometano. Após, adicionou-se gota a gota uma solução de iodo molecular (1,87 mmol) em diclorometano (2,0 mL) com auxílio de uma seringa. A reação permaneceu sob agitação e a formação do produto foi acompanhada por CCD. Após consumo dos materiais de partida, ainda sob agitação magnética adicionou-se uma solução de tiosulfato de sódio (5,0 mL) e em seguida o produto foi extraído com acetato de etila (3x 10,0 mL) e lavado com água destilada (30,0 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. Após, os produtos **2a-e** foram purificados por cromatografia de coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente e os produtos foram identificados por cromatografia à gás acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN ^1H e ^{13}C).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, com o objetivo de estabelecer a melhor condição reacional para a síntese do 2-tiofenil-3-iodobenzo[b]selenofeno **2a**, o 2-selenobutilalquinil-3-tiol **1a** e o iodo molecular (I_2) foram escolhidos como substratos para essas reações. Assim, reagindo-se o composto **1a** (0,5 mmol) com I_2 (1,2 equivalentes), utilizando diclorometano como solvente a temperatura ambiente, em 15 min de reação observou-se o consumo do reagente **1a**, por meio de CCD, e concomitante formação de um produto desta reação. O produto foi isolado e caracterizado por CG-EM e RMN ^1H e ^{13}C , sendo identificado como o produto de ciclização eletrofílica intramolecular **2a** em 89% de rendimento (Tabela 1, Linha 1).

Com o resultado desse teste preliminar, foi realizado um estudo para verificar a influência do solvente nessa reação de ciclização eletrofílica intramolecular. Foi observado que, mantendo-se as condições reacionais, ao utilizar-se etanol e acetato de etila como solventes foi observado que com o aumento do tempo reacional houve um decréscimo no rendimento do produto **2a**, sendo essa redução mais relevante com o uso de etanol como solvente (Tabela 1, Linhas 2 e 3).

Posteriormente, quando foi utilizado tetraidrofurano (THF) como solvente (Tabela 1, Linha 4) obteve-se o produto **2a** com maior rendimento, sendo este de 91% e com o mesmo tempo reacional da Linha 1, no entanto fatores como volatilidade, disponibilidade e custo limitam sua utilização quando comparado ao diclorometano. Também foram utilizados solventes alternativos como

polietilenoglicol-400 e glicerol, porém, na presença desses não observou-se a formação do produto **2a** (Tabela 1, Linhas 5 e 6).

Assim, o diclorometano foi estabelecido como o melhor solvente para a reação. Ainda, foi realizado testes para determinar a quantidade de I_2 a ser empregada e foi visto que utilizando 1,1 equivalentes o produto **2a** foi obtido com rendimento igual ao obtido na reação descrita na Linha 1 e no mesmo tempo reacional (Tabela 1, Linha 7). Com o objetivo de reduzir ainda mais esta quantidade, realizou-se um teste utilizando 1,0 equivalente de I_2 , entretanto, foi observado um decréscimo no rendimento do produto para 73 % (Tabela 1, Linha 8).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a síntese do composto **2a**.^a

Linha	I_2 (equiv.)	Solvente	Tempo (min)	Rend. (%) ^b
1	1,2	CH_2Cl_2	15	89
2	1,2	EtOH	30	66
3	1,2	AcOEt	30	77
4	1,2	THF	15	91
5	1,2	PEG-400	30	n.r.
6	1,2	Glicerol	30	n.r.
7	1,1	CH_2Cl_2	15	89
8	1,0	CH_2Cl_2	15	73

^a Reações realizadas com tioalquino **1a** (1,7 mmol) e 3,0 mL do solvente, a temperatura ambiente.

^b Rendimento determinado após purificação por coluna cromatográfica

De posse desses resultados, foi escolhido a Linha 7 como melhor condição reacional em termos energéticos e de rendimento e realizou-se a expansão da metodologia, observando o comportamento da reação frente à presença de grupos doadores e retiradores de elétrons ligados no substrato **1** (Figura 1).

De forma geral foram obtidos rendimentos de bons a excelentes tanto para grupos doadores como para grupos retiradores de elétrons ligados no anel aromático no substrato **1** (87-94%). No entanto, os tempos reacionais variaram consideravelmente sendo esse mais expressivo na presença de grupo fortemente retirador como o flúor (30 min). Além disso, a metodologia foi estendida para grupo alifático, obtendo-se o composto **2e** com 75% de rendimento.

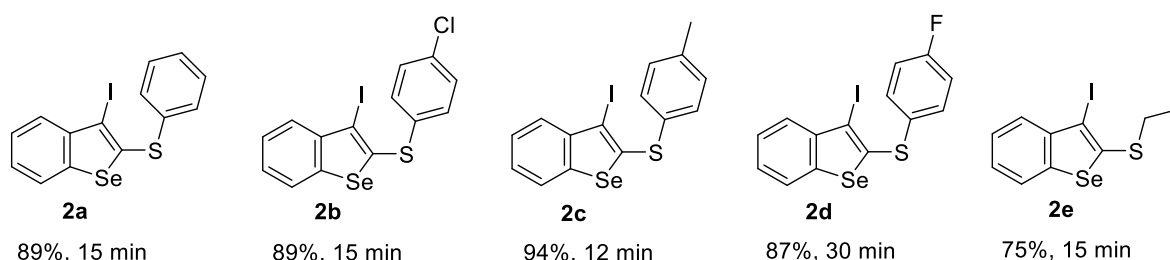


Figura 1. Avaliação dos efeitos eletrônicos dos grupos ligados ao átomo de enxofre

4. CONCLUSÕES

A utilização de iodo molecular como eletrófilo promotor da reação de ciclização eletrofílica intramolecular de alquinos mostrou-se efetiva para a obtenção dos compostos 2-iodo-3-iodobenzo[*b*]selenofenos **2a-e**, tendo em vista que estes foram obtidos em bons rendimentos e em curto tempo reacional. Estão sendo realizados testes para a síntese de 2-seleno-3-iodobenzo[*b*]selenofenos. Além disso, estuda-se a aplicação desses compostos em reações de acoplamento cruzado de Sonogashira e Suzuki, bem como será realizada a avaliação das atividades biológicas dos compostos obtidos nesse trabalho.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARSENYAN, P.; PAEGLE, E.; DOMRACHEVA, I.; GUBE, A.; KANEPE-LAPSA, I.; SHESTAKOVA, I. Selenium analogues of raloxifene as promising antiproliferative agents. **Eur J Med Chem.**, Latvia, v. 87, p. 471 – 483, 2014.
- BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.F. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação de fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- KESHARWANI, T.; WORLIKAR, S. A.; LAROCK, R. C. Synthesis of 2, 3-Disubstituted Benzo[*b*]selenophenes via Electrophilic Cyclization. **J. Org. Chem.**, Ames, v. 71, n. 6, p. 2307 – 2312, 2006.
- MEHTA, S.; WALDO, J. P.; LAROCK, R. C. Competition Studies in Alkyne Electrophilic Cyclization Reactions. **J. Org. Chem.**, Ames, v. 74, n. 3, p. 1141 – 1147, 2009.
- NI, Z.; WANG, S.; MAO, H.; PAN, Y. A concise synthetic strategy to alkynyl sulfides via transition-metal-free catalyzed C–S coupling of 1,1-dibromo-1-alkenes with thiophenols. **Tetrahedron Lett.**, v. 53, n. 2012, p. 3907 – 3910, 2012.
- PAEGLE, E.; DOMRACHEVA, I.; TUROVSKA, B.; PETROVA, M.; KANEPE-LAPSA, I.; GULBE, A.; LIEPINSH, E.; ARSENYAN, P. Natural-Antioxidant-Inspired Benzo[*b*]selenophenes: Synthesis, Redox Properties, and Antiproliferative Activity. **Chem.Asian J.**, 2006. DOI: 10.1002/asia.201600472.
- SASHIDA, H. SADAMORI, K.; TSUCHIYA, T. A Convenient One-Pot Preparation of Benzo[*b*]tellurophenes,-selenophenes, and-thiophenes from o-Bromoethynylbenzenes. **Synth. Commun.**, Japan, v. 28, n. 4, p. 713 – 727, 1998.
- SCHIESSER, C.; SUTEJ, K. Homolytic Substitution at Selenium: A Convenient Synthesis of Benzoselenophenes. **Tetrahedron Lett.**, Australia, v. 33, n. 35, p. 5137 – 5140, 1992.
- YAMAGUCHI, S.; XU, C.; OKAMOTO, T. Ladder π -conjugated materials with main group elements. **Pure Appl. Chem.**, Japan, v. 78, n. 4, p. 721–730, 2006.
- YAMAMOTO, T.; TAKIMIYA, K. Facile Synthesis of Highly π -Extended Heteroarenes, Dinaphtho[2,3-*b*: 2',3'-*f*]chalcogenopheno[3,2*b*]chalcogenophenes, and Their Application to Field-Effect Transistors. **J. Am. Chem. Soc.**, Japan, v. 129, n. 8, p. 2224 – 2225, 2007.