

## SÍNTESE DE CALCOCOGENOALQUINOS TERMINAIS

**BIANCA THAÍS DALBERTO<sup>1</sup>; ERIC FRANCIS LOPES<sup>2</sup>; EDER JOÃO LENARDÃO<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pelotas- UFPel – biancadalberto@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas- UFPel – eric.francislopes@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas- UFPel – elenardao@uol.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

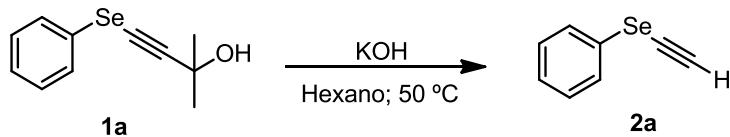
A classe de compostos orgânicos que contém átomos de calcogênio (S, Se e Te) em sua estrutura vem chamando atenção<sup>1</sup> por ser um grupo de moléculas versáteis as quais podem ser empregadas como intermediários sintéticos em diversos tipos de reações, tais como, chemio-, régio-, e esterioseletivas<sup>2</sup>. Além disso, uma série de propriedades biológicas e farmacológicas<sup>3</sup> são atribuídas à estes compostos, como antioxidante,<sup>4</sup> antiviral<sup>5</sup> e antinociceptiva.<sup>6</sup>

Dentre os compostos organocalcogênios, os calcogênoalquinos terminais vêm recebendo grande atenção, principalmente os tioalquinos terminais, uma vez que esses são utilizados como intermediários na síntese de diferentes produtos naturais,<sup>7</sup> na preparação do antibiótico thienamycin<sup>8</sup> e na funcionalização de alquenos.<sup>9</sup>

Frente as diferentes aplicações que esses compostos apresentam, uma série de metodologias vem sendo publicadas para a obtenção dessas estruturas,<sup>10</sup> entretanto os protocolos propostos para a síntese dos selenilaquinos, ainda possuem certas limitações, tais como, a utilização de reagentes de alta periculosidade e difíceis de manusear.<sup>11</sup>

Deste modo, a fim de desenvolver uma metodologia mais branda para a síntese de calcogênoalquinos, nós propomos aqui a síntese desses compostos através da reação de retro-Favorskii<sup>12</sup> partindo de calcogenocarbinóis, de forma eficiente e simples.

### 2. METODOLOGIA



**Esquema 1:** Síntese do composto arilselenilalquino.

Inicialmente, em um balão de duas bocas de 25 mL equipado com um sistema de refluxo, foi adicionado carbinol (**1a**, 1,0 mmol), base (1,0 mmol) e solvente (3 mL), respectivamente. Deste modo, o sistema foi submetido à temperatura de 50 °C, utilizando um banho de óleo previamente aquecido (Esquema 1). Assim, a reação foi mantida sob agitação magnética por 1h, sendo monitorada via cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação foi realizada uma filtração em sílica flash utilizando hexano como eluente, o produto **2a** foi identificado por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fim de investigar a melhor condição reacional, alguns parâmetros foram estudados, tais como, base, tempo reacional, solvente e estequiometria (Tabela 1).

Ao realizar a reação utilizando 1 mmol de KOH, em hexano e a temperatura ambiente, foi observado a formação do produto **2a** em 30% de rendimento (Tabela 1, linha 1). Deste modo, ao aumentar a temperatura para 50 °C o produto **2a** foi obtido em 80% de rendimento (Tabela 1, linha 2). Entretanto, quando a reação foi submetida à temperatura de ebulição do hexano (68 °C), o rendimento caiu consideravelmente para 54% (Tabela 1, linha 3).

Assim, a melhor temperatura encontrada (50 °C) foi fixada e a quantidade de KOH foi variada (Tabela 1, linhas 4-7). Deste modo, quando foi utilizado 1,1 mmol de KOH o rendimento do produto **2a** aumentou consideravelmente para 93% (Tabela 1, linha 4), entretanto, quando foi utilizado 1,2; 1,5 e 2,0 equivalentes, foi observado uma diminuição do rendimento para 90, 79 e 53% respectivamente (Tabela 1, linha 5-7).

**Tabela 1:** Estudo da otimização das condições reacionais.<sup>a</sup>

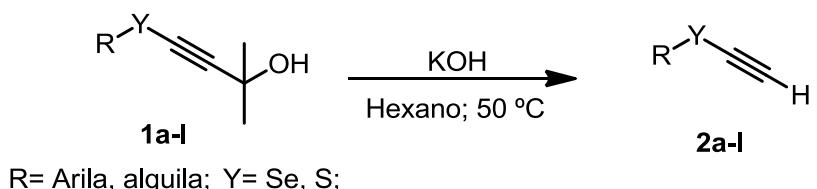
#	Base (mmol)	Solv. (mL)	T (°C)	Tempo (h)	Rend. %
1	KOH (1)	Hexano	T.a	1	30
2	KOH (1)	Hexano	50	1	80
3	KOH (1)	Hexano	Refluxo	1	54
4	KOH (1,1)	Hexano	50	1	93
5	KOH (1,2)	Hexano	50	1	90
6	KOH (1,5)	Hexano	50	1	79
7	KOH (2)	Hexano	50	1	53
8	KOH (1,1)	Hexano	50	2	75
9	KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 30% (1,1)	Hexano	50	1	42
10	NaOH(1,1)	Hexano	50	1	50
11	KOH (1,1)	Éter de Petróleo	Refluxo	1	23
12	KOH (1,1)	Hexano	50	1	21 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Reações realizadas utilizando carbinol (**1a**, 1,0 mmol) e base em 3 mL de solvente, com filtração em silica flash.<sup>b</sup> Utilizou-se 10 mol% de CTBA como um catalisador de transferência de fase.

Assim, a fim de avaliar se seria necessário mais tempo reacional para que a formação do produto **2a** fosse quantitativa, a reação foi mantida por 2 horas, entretanto o rendimento caiu para 75%, uma vez que há decomposição do produto **2a** (Tabela 1, linha 8). Deste modo, NaOH e KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30%) também foram utilizadas como base, contudo, o produto **2a** foi obtido em 42 e 50% de rendimento respectivamente (Tabela 1, linhas 9-10). Além disso, a reação foi realizada com éter de petróleo, como um solvente apolar, porém, o produto **2a** foi obtido em 23% de rendimento (Tabela 1, linha 11). Finalmente, foi utilizado 10 mol% de CTBA, como catalisador de transferência de fase, entretanto, o produto desejado foi obtido em apenas 21% de rendimento (Tabela 1, linhas 12).

Deste modo, tendo a melhor condição reacional estabelecida para a síntese de **2a** (Tabela 1, linha 4) o método desenvolvido foi expandido para outros

substratos, a fim de ampliar o escopo de calcogenoalquinos terminais sintetizados (Tabela 2).



**Tabela 2:** Escopo do método para síntese de calcogenoalquinos terminais.

<b>2a</b> 1 h (93%)	<b>2b</b> 1,5 h (82%)	<b>2c</b> 4 h (89%)	<b>2d</b> 3 h (77%)
<b>2e</b> 4 h (53%)	<b>2f</b> 4 h (83%)	<b>2g</b> 4 h (89%)	<b>2h</b> 3,5 h (83%)
<b>2i</b> 1,5 h (89%)	<b>2j</b> 4 h (86%)	<b>2k</b> 4 h (88%)	<b>2l</b> 4 h (88%)

Com a melhor condição reacional em mãos, diferentes experimentos foram realizados a fim de estudar o efeito de grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático. Deste modo, grupos doadores de elétrons, como por exemplo, *p*-Me e *p*-OMe, apresentaram rendimentos de 82 e 89% dos produtos **2b** e **2c**, respectivamente. Por outro lado, quando utilizado grupos retiradores de elétrons, em geral, os rendimentos foram menores, mostrando que esses grupos exercem um efeito considerável na reação (Tabela 1, estruturas **2d**, **2e**, **2f** e **2g**).

Finalmente, foi utilizado carbinóis *p*-substituídos derivados do enxofre, levando a formação dos produtos **2i-2l**, com rendimentos que variam de 86 a 89%, mostrando que a metodologia também pode ser aplicada no uso de diferentes substratos. Deste modo, 10 produtos diferentes foram obtidos com rendimentos entre moderados e excelentes, uma vez que esses foram devidamente caracterizados através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN) e espectrometria de massas em alta resolução (EMAR).

#### 4. CONCLUSÕES

Houve o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese de selenilalquinos e tioalquinos terminais, a qual contempla simplicidade e eficiência devido às condições reacionais. A versatilidade deste método foi validada perante outros substratos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons e aplicações para os selenilalquinos estão sendo elaboradas.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Perin, G.; Alves. D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardao, E. J. *Chemistry Select*, **2016**, 2, 205.
- 2- (a) Comasseto J.V.; Gariani, R.A.; Silva, M.S.; Ferrarini, R.S.; Sousa, B.A.; Toledo, F.T. *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53, 3556; (b) Santi, C.; Wirth, T.; Freudendahl, D.M.; Santoro, S.; Shahzad, S.A. *Angew. Chem. Int Ed*. **2009**, 48, 8409; (c) Tiecco, M.; Bagnoli, L.; Scarponi, C.; Testaferri, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1506; (d) Zeni, G.; Alves, D.; Braga, A.L.; Stefani, H.A.; Nogueira, C.W. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 4823; (e) Silveira, C.C.; Mendes, S.R.; Wolf, L. J. *Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2138.
- 3- Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.
- 4- Ineu, R. P.; Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Rocha. J. B. T.; Zeni, G.; Pereira, M. E. *Cell Biol. Toxicol.*, **2012**, 28, 21.
- 5- Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. T. *Chemical Reviews*, **2014**, 104, 6255;
- 6- Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 798
- 7- Yue, X.; Chen, L.; Li, Z. W. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 5505.
- 8- Maruyama, H.; Hiraoka, T. *The Journal of Organic Chemistry*, **1986**, 51, 399.
- 9- Iwasaki, M.; Fujii, T.; Nakajima, K.; Nishihara, Y. *Angewandte Chemie International Edition*, **2014**, 53, 1.
- 10- (a) Arens, J. F.; Doornbos, T. *Recueil*, **1956**, 75, 481. (b) Hunter, G. A.; McNab, H. *Synthesis*, **1993**, 1067. (c) Magriotis, P. A.; Brown. J. T. *Organic Syntheses*, **1995**, 72, 252. (d) Chandanshive, J. Z.; Bonini, B. F.; Gentili, D., Fochi, M.; Bernardi, L.; Franchini, M. C. *The Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 6440. (e) Bello, D.; Cormannich, R. A.; O'Hagan, D.; *Australian Journal of Chemistry*, **2015**, 68, 72.
- 11-(a) Braga, A. L.; Reckziegel, A.; Silveira, C. C; Comasseto, J. V. *Synthetic Communications*, **1994**, 24, 1165. (b) Zhu, L.; *Tetrahedron*, **1996**, 52, 9819
- 12-Kukula, H.; Veit, S.; Godt, A. *European Journal of Organic Chemistry*, **1999**, 64, 277.