

SÍNTESE DE TIOALQUINOS A PARTIR DE 1,1-DIBROMOALQUENOS E TIÓIS

PAOLA DOS SANTOS HELLWIG;¹ GUILHERME STACH;² GELSON PERIN³

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

²Universidade Federal de Pelotas – guilherme.stach13@gmail.com

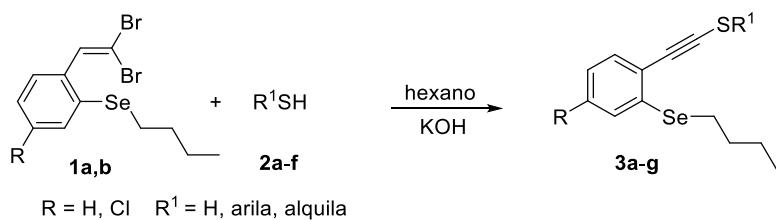
³Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos orgânicos contendo átomos de calcogênios (S, Se e Te) têm atraído atenção da comunidade científica devido a sua aplicação em síntese (SANCINETO et al., 2016) e na área farmacológica (ORIAN e TOPPO, 2014). Dentre estes se destacam os tioalquinos, compostos que apresentam em sua estrutura um átomo de enxofre diretamente ligado ao carbono *sp* da tripla ligação, sendo empregados como intermediários, por exemplo, em reações de hidroestanilação (MAGRIOTIS et al., 1991), cicloadição (MANARIN et al., 2009) e acoplamento cruzado (SAVARIN et al., 2001).

A síntese dos tioalquinos pode ser realizada através de reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição, tais como, a reação de bromoalquinos com dissulfetos (BRAGA et al., 1993a) ou a reação de alquinos terminais com tiofenóis (BRAGA et al., 1993b), catalisadas por cobre. Ainda, o acoplamento de alquinos terminais com dissulfetos catalisado por cobre (BIEBER et al., 2004), ródio (ARISAWA et al., 2005) ou índio (RAMPON et al., 2011). Alternativamente, a utilização de 1,1-dibromoalquenos mostrou-se um eficiente precursor na síntese de diversos tioalquinos substituídos, apenas com a utilização de base (NI et al., 2012).

Com base nisso e nos objetivos do nosso grupo de pesquisa, neste trabalho foi estudada a reação entre 1,1-dibromoalquenos **1a,b** e tióis **2a-f**, a fim de desenvolver uma metodologia alternativa para a preparação de tioalquinos **3a-g**, livre de catálise metálica (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

2.1. Procedimento para a síntese de 1-(2,2-dibromovinil)-2-butilselenanilbenzeno **1a,b**

Em um balão de 2 bocas contendo o aldeído apropriado (10,0 mmol) dissolvido em diclorometano seco (10,0 mL) sob atmosfera de argônio e agitação magnética à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de CBr₄ (3,93 g; 12,0 mmol) dissolvido em diclorometano (20,0 mL). A solução reacional foi deixada sob agitação durante 30 min, então resfriou-se o sistema à 0 °C. Após a estabilização da temperatura, adicionou-se gota-a-gota durante 30 min uma solução de Ph₃P (6,552 g; 25 mmol) dissolvida em diclorometano seco (20,0 mL) com o auxílio do funil de adição de líquidos. Feito isso, a reação foi arrefecida lentamente até a temperatura ambiente e deixada sob agitação por 3 horas. Após

esse tempo, adicionou-se 50 mL de hexano para a precipitação do subproduto gerado no meio e a mistura bruta foi filtrada em coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente. A porção eluída foi concentrada para purificação adicional por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.

2.2. Procedimento geral para a síntese de tioalquinos 3a-g

Em um tubo de Schelenk, munido de agitação magnética e atmosfera inerte de argônio e à temperatura ambiente adicionou-se o 2-butilselani(1,1-dibromoalqueno) **1a** (0,790 g; 2 mmol), o tiol correspondente **2a-f** (2,4 mmol), o hexano desgaseificado 3,0 mL e por fim o hidróxido de potássio (0,44 g; 8 mmol). Após, a temperatura foi elevada para 68 °C e mantida sob agitação durante o tempo necessário para a formação dos produtos, sendo acompanhada por CCD. Após esse tempo, o produto foi extraído com acetato de etila (30 mL) e lavado com água destilada (3x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Os 2-butilselaniltioalquinos **3a-g** obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando hexano como eluente e 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 ¹³C).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fim de investigar a melhor condição reacional, alguns parâmetros foram estudados, tais como, solvente e quantidade de base no meio reacional (Tabela 1). Assim, reagindo-se o 1,1-dibromoalqueno **1a** (0,25 mmol) e o tiofenol **2a** (0,3 mmol) na presença de 1 mmol de KOH, em dimetilsulfóxido (DMSO) foi observada a formação do tioalquino **3a** junto ao tioalqueno **4a** em 13 e 63% de rendimento, respectivamente, após 24 h de reação a 100 °C (Tabela 1, Linha 1). A fim de direcionar a reação para formação do produto de interesse **3a**, o hexano foi utilizado como solvente e, nesse caso, foi observada a formação do composto **3a** como produto majoritário em relação ao **4a** (53 versus 30% de rendimento isolado, respectivamente) após 24 h de reação sob temperatura de refluxo (Tabela 1, Linha 2), além da formação de dissulfeto de difenila em pequenas quantidades.

Associando a oxidação do tiofenol a dissulfeto de difenila à presença de gás oxigênio presente no solvente utilizado, realizou-se um teste com hexano desgaseificado, obtendo-se o composto **3a** em 89% de rendimento após 40 h de reação (Tabela 1, Linha 3). Assim, o hexano desgaseificado foi fixado como solvente e diferentes bases passaram a ser testadas (Tabela 1, Linhas 4-8), porém, os resultados obtidos foram insatisfatórios e o hidróxido de potássio foi fixado como a melhor base para esta reação.

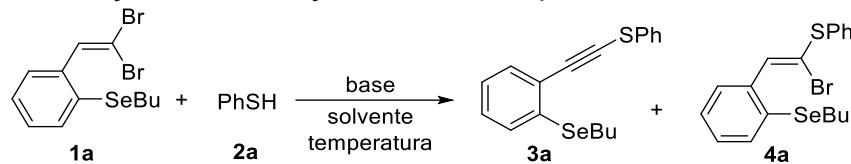
Na sequência, diferentes solventes foram testados (Tabela 1, Linhas 9-13) bem como a ausência de solvente (Tabela 1, Linha 14), entretanto, não foram obtidos bons resultados em comparação à Linha 3 (Tabela 1). Menores quantidades de base (Tabela 1, Linha 15 e 16) não produziram melhores resultados.

Assim, com uma condição reacional estabelecida (Tabela 1, Linha 3), diferentes tioalquinos **3a-g** foram preparados com os respectivos dibrometos **1a** e **1b** e tióis **2a-f**. Os resultados obtidos estão descritos na Figura 1.

De forma geral foram obtidos rendimentos de bons a excelentes (73-93%), incluindo um grupo doador (Figura 1, **3c**) e retiradores de elétrons (Figura 1, **3b** e **3d-e**) ligados no anel aromático da porção tiofenólica. No entanto, os tempos

reacionais variaram consideravelmente sendo esse mais expressivo na presença de grupo doador de elétrons como a metila (48 h, Figura 1, **3c**). Além disso, a metodologia foi estendida para um grupo alifático, obtendo-se o composto **3f** com 73% de rendimento. Quando utilizou-se o 1,1-dibromoalqueno **1b** contendo um átomo de cloro em *para*, obteve-se o composto **3g** em 75% de rendimento.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a síntese de **3a**.^a



Linha	Base (equiv)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. 3a (%) ^b	Rend. 4a (%) ^b
1	KOH (4)	DMSO	100	24	13	63
2	KOH (4)	hexano	68	24	53	30
3	KOH (4)	hexano ^c	68	40	89	-
4	t-BuOK (4)	hexano ^c	68	40	90	-
5	K ₂ CO ₃ (4)	hexano ^c	68	48	-	-
6	CsF (4)	hexano ^c	68	48	-	-
7	KF/Al ₂ O ₃ (4)	hexano ^c	68	48	-	-
8	Cs ₂ CO ₃ (4)	hexano ^c	68	48	30	43
9	KOH (4)	heptano ^c	100	40	76	-
10	KOH (4)	tolueno ^c	110	40	74	10
11	KOH (4)	1,4-dioxano ^c	100	24	-	72
12	KOH (4)	PEG-400	90	48	-	94
13	KOH (4)	H ₂ O	90	24	-	-
14	KOH (4)	-	90	24	8	13
15	KOH ^c (2,5)	hexano ^c	68	48	63	35
16	KOH ^d (3)	hexano ^c	68	48	75	23

^aAs reações foram realizadas utilizando **2a** (0,3 mmol), **1a** (0,25 mmol) e 2,0 mL de solvente sob atmosfera inerte de Ar. ^bRendimentos isolados obtidos por coluna cromatográfica de sílica-gel. ^cSolvente desgasificado.

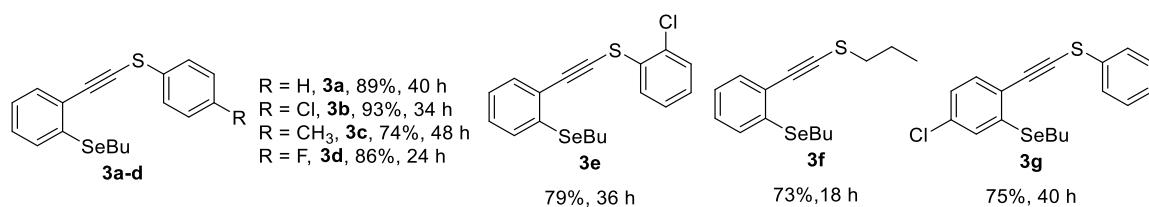


Figura 1. Escopo reacional

4. CONCLUSÕES

A síntese de tioalquinos a partir de 1,1-dibromoalquenos e tióis livre de catálise metálica mostrou-se seletiva e eficiente, possibilitando a obtenção de 7 novos compostos em bons rendimentos. Os tioalquinos obtidos foram utilizados como precursores na síntese de benzo[*b*]selenofenos, compostos heterocíclicos com potencial aplicação nas áreas biológica e de materiais. Os resultados obtidos foram publicados em uma revista científica da área (PERIN et al., 2017).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARISAWA, M.; FUJIMOTO, K.; MORINAKA, S.; YAMAGUCHI, M. Equilibrating C-S from formation by C-H and S-S bond metathesis. Rhodium-catalyzed alkylthiolation reaction of 1-alkynes with disulfides. *J. Am. Chem. Soc.*, Japão, v. 127, n. 35, p. 12226-12227, 2005.
- BIEBER, L. W.; da SILVA, M. F.; MENEZES, P. H. Short and eficiente preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes. *Tetrahedron Lett.*, Recife, v. 45, n. 13. P. 2735-2737, 2004.
- BRAGA, A. L.; RECKZIEGEL, A.; MENEZES, P. H.; STEFANI, H. A. Alkynyl sulfides and selenides from alkynyl bromides and diorganoyl chalcogenides promoted by copper(I) iodide. *Tetrahedron Lett.*, Santa Maria, v. 34, n. 3, p. 393-394, 1993a.
- BRAGA, A. L.; SILVEIRA, C. C.; RECKZIEGEL, A.; MENEZES, P. H. Convenient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes and phenylchalcogenyl halides in the presence of copper(I) iodide. *Tetrahedron Lett.*, Santa Maria, v. 34, n. 50, p. 8041-8042, 1993b.
- MAGRIOTIS, P. A.; BROWN, J.T.; SCOTT, M. E. A highly selective synthesis of versatile (E)-1-phenylthiovinylstannanes. *Tetrahedron Lett.*, Morgantown, v. 32, n. 38, p. 5047-5050, 1991.
- MANARIN, F.; ROEHR, J. A.; GAY, R. M.; BRANDÃO, R.; MENEZES, P.H.; SAVARIN, C.; SROGL, J.; LIEBESKIND, L.S. Substituted alkyne synthesis under nonbasic conditions: copper carboxylate-mediated, palladium-catalyzed thioalkyne-boronic acid cross-coupling. *Org. Lett.*, v. 3, n. 1, p. 91-93, 2001.
- 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.*, China, v. 53, n. 30, p. 3907-3910, 2012.
- NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Electrophilic cyclization of 2-chalcogenealkynylanisoles: versatile access to 2-chalcogen-benzo[*b*]furans. *J. Org. Chem.*, Santa Maria, v. 74, n. 5, p. 2153-2162, 2009.
- ORIAN, L.; TOPPO, S. Organochalcogen peroxidase mimetics as potential drugs: a long story of a promise still unfulfilled. *Free Radic. Biol. Med.*, Padova, v. 66, p. 65-74, 2014.
- PERIN, G.; ROEHR, J. A.; HELLWIG, P. S.; STACH, G.; BARCELLOS, T.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; LUZ, E. Q. Synthesis of 2-organylchalcogenyl-benzo[*b*]selenophenes: 1-(2,2-dibromovinyl)-2-butylselenanylbenzenes as precursors to access alkynes susceptible to cyclization. *ChemistrySelect*, v. 2, n.16, p. 4561-4566, 2017.
- RAMPON, D. S.; GIOVERNARDI, R.; SILVA, T. L.; RAMBO, R. S.; MERLO, A. A.; SCHNEIDER, P. H. Chalcogenoacetylenes obtained by Indium(III) catalysis: dual catalytic activation of diorgano dichalcogenides and C_{sp}-H bonds. *Eur. J. Org. Chem.*, Porto Alegre, v. 2011, n. 35, p. 7066-7070, 2011.
- SANCINETTO, L.; PALOMBA, M.; BAGNOLI, L.; MARINI, F.; SANTI, C. Advances in Electrophilic Organochalcogen Reagents. *Curr Org Chem*, Itália, v. 20, n. 2, p. 122-135, 2016.