

SÍNTESE DE 3-ORGANOIL-SELANIL BENZO[b]FURANOS MEDIADA POR SELECTFLUOR®

EDUARDO MARTARELO ANDIA SANDAGORDA¹; MAURÍCIO CARPE DIEM
FERREIRA XAVIER²; JOSÉ SEBASTIÃO DOS SANTOS NETO³; RICARDO
FREDERICO SCHUMACHER⁴; DIEGO DA SILVA ALVES⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – andiadudu@yahoo.com.br

²Universidade Federal de Pelotas – carpediemxavier@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – zeneto.qmc@gmail.com

⁴Universidade Federal de Santa Maria – ricardo.schumacher@ufsm.edu.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Diversas moléculas contendo heterociclos em suas estruturas têm aplicações nas áreas de química, biologia e medicina. Dentro desta classe de compostos, existem os benzofuranos, que são heterociclos que apresentam em sua estrutura um anel benzênico fundido a um núcleo furano. Compostos contendo a unidade benzo[b]furano constituem uma importante classe de compostos heterocíclicos que apresentam diferentes propriedades biológicas. Por exemplo, benzo[b]furano-2-carboxamida e benzo[b]furano-2-carbaldeído demonstraram ter potencial como agentes antiproliferativos contra células tumorais através da inibição de cinases dependentes de ciclina (CHOI, 2011).

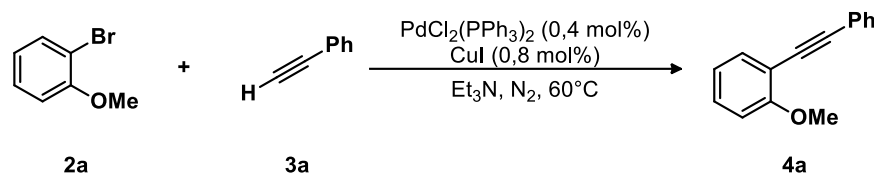
A importância dessa classe de compostos levou pesquisadores a explorarem métodos para a obtenção de benzofuranos substituídos com um grupo selanil. Em 2005 foi relatada a síntese de 3-selanilbenzo[b]furanos partindo de 2-alquinilanisol e cloreto de selenenila, catalisada por paládio (YUE, 2005). Em 2009, foi realizada tal síntese partindo-se de disselenetos de diorganoíla e 2-alquinilanisóis como substratos catalisada por paládio e mediada por iodo (DU, 2009). Um ano depois, foram realizados estudos com catalisador de Ferro (III), para tal reação (GAY, 2010). Posteriormente, a síntese foi realizada com a presença de iodo molecular, promovendo a formação de uma espécie eletrofílica de selênio e subsequente ciclização intramolecular (HAN, 2013). Ainda existem relatos, onde a síntese foi realizada partindo de 2-alquinilfenóis, disselenetos de diorganoíla e promovida por iodeto de cobre (KZAMIERCZAK, 2017). Recentemente, foi relatada uma abordagem alternativa para a geração de espécies eletrofílicas de selênio com o uso do bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (**1**), também conhecido como selectfluor® (GUO, 2017).

A utilização de selectfluor® é uma boa alternativa, pois tal reagente é um agente fluorante capaz de promover eficientemente a formação de espécies eletrofílicas de selênio sem o uso de metais, sendo ele altamente estável e de baixa toxicidade (NYFELLER, 2005). Portanto, o objetivo do trabalho apresentado foi o desenvolvimento de uma metodologia sintética para obtenção de 3-selanilbenzo[b]furanos através da ciclização entre uma espécie eletrofílica de selênio formada na presença de selectfluor® e 2-alquinilanisóis.

2. METODOLOGIA

Para iniciar os estudos da reação foi necessário primeiramente preparar o substrato **4a**. Para tanto, utilizou-se de uma metodologia descrita na literatura, na qual 2-bromoanisol **2a** (20 mmol) e fenilacetileno **3a** (30 mmol) foram misturados

na presença de dicloreto de bis(trifenilfosfina) de paládio (II) (8 mmol) e de iodeto de cobre (4 mmol) como catalisadores e trietilamina como solvente sob atmosfera inerte. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e atmosfera inerte por 20 horas. Posterior purificação por coluna cromatográfica forneceu o produto **4a** com 60% de rendimento (conforme o esquema 1).



Esquema 1: Síntese do 2-feniletinilanisol **4a**.

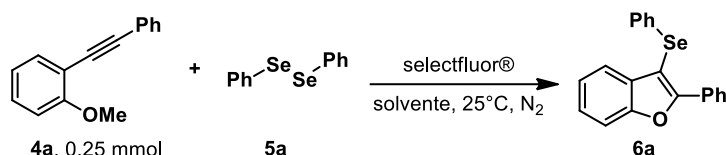
Uma vez sintetizado o material de partida **4a**, foi realizado um primeiro experimento visando obter o 2-fenil-3(fenilselanil) benzo[*b*]furano (**6a**). Para isso, partiu-se de 0,25 mmol de 2-feniletinilanisol (**4a**), 0,125 mmol de disseleneto de difenila (**5a**) na presença de 0,25 mmol de selectfluor® (**1**) e acetonitrila como solvente (3 mL) a temperatura ambiente (25 °C), o consumo dos materiais de partida foi acompanhado por cromatografia de camada delgada. Após o consumo total dos substratos foi então realizada uma extração com acetato de etila e água e posterior purificação por cromatografia em coluna. O produto **6a** foi isolado com 90% de rendimento (conforme a linha 1 da tabela 1). O composto **6a** foi então submetido à análise de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C confirmando sua estrutura.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Buscando encontrar a melhor condição reacional, foram feitos ensaios que variaram o tipo de solvente, a quantidade de selectfluor (**1**) e a quantidade de disse

leneto de difenila (**5a**). Primeiramente utilizou-se acetonitrila como solvente e obteve-se rendimento de 90% (Tabela 1, linha 1). Ao se utilizar dimetilformamida (DMF), glicerol ou etanol como solventes obtiveram-se rendimentos de 15 a 79% (Tabela 1, linhas 2-4). Quando dimetilsulfóxido (DMSO), tetrahydrofurano (THF) ou diclorometano foram utilizados como solvente não houve consumo dos materiais de partida. Assim, acetonitrila foi escolhida como solvente mais adequado. As quantidades estequiométricas de selectfluor® (**1**) foram variadas e observou-se um decréscimo no rendimento com menores quantidades de selectfluor (tabela 1, linhas 8 e 9). Mantendo-se a quantidade de selectfluor em 0,125 mmol e aumentando-se a quantidade estequiométrica de **5a** para 0,15 mmol levou a um aumento no rendimento para 97% (tabela 1, linha 10). Também avaliou-se o volume de acetonitrila utilizado, porém decréscimos para 2 e 1 mL tiveram um impacto negativo na eficiência desta reação (tabela 1, linhas 11 e 12). Assim, a melhor condição encontrada foi quando utilizou-se 0,125 mmol de selectfluor (**1**), 0,15 mmol de disseleneto de difenila (**5a**), acetonitrila como solvente, obtendo-se 97% de rendimento, conforme a tabela 1, linha 10.

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para obtenção do composto **6a**.



Linha	Solvente	1 (mmol)	5a (mmol)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	MeCN	0,25	0,125	4	90
2	DMF	0,25	0,125	2	79
3 ^a	Glicerol	0,25	0,125	20	45
4	EtOH	0,25	0,125	48	15
5	DMSO	0,25	0,125	2	-
6	THF	0,25	0,125	48	-
7	CH ₂ Cl ₂	0,25	0,125	48	-
8	MeCN	0,1875	0,125	4	67
9	MeCN	0,125	0,125	2	60
10	MeCN	0,125	0,15	2	97
11	MeCN	0,125	0,1875	2	80
12	MeCN	0,125	0,15	2	88
13 ^b	MeCN	0,125	0,15	2	85
14 ^c	MeCN	0,125	0,15	2	70

^a Reação realizada à 60 °C. ^b Utilizou-se 1 mL de solvente; ^c Utilizou-se 2 mL de solvente.

A fim de explorar a versatilidade deste método, foram usados diferentes 2-feniletinilanisóis, uma variedade de disselenetos de diorganoíla e ainda reações utilizando ditelureto de difenila e dissulfeto de difenila como substratos. A tabela 2 mostra que em todas as reações foram obtidos os produtos esperados em moderados a excelentes rendimentos.

Tabela 2: Variação dos substratos escopo reacional.

Produto (%)	Produto (%)	Produto (%)	Produto (%)
<p>6b (67)</p>	<p>6c (82)</p>	<p>6d (81)</p>	<p>6e (75)</p>
<p>6f (85)</p>	<p>6g (67)</p>	<p>6h (13)^a</p>	<p>6i (5)^a</p>

^a 24 horas de reação.

Ao partir-se de disselenetos de diarila com grupos doadores de elétrons os produtos **5b** e **5d** foram obtidos com rendimentos de 67% e 81% respectivamente. Disselenetos de diarila com grupos retiradores de elétrons também foram bem

tolerados frente a essas condições reacionais (**5c** e **5d**) obtiveram-se-se rendimentos de 82% e 75% respectivamente. O 2-(4-clorofenil)etnilanisol foi utilizado e o respectivo 3-fenilselanilbenzo[b]furano **5f** foi obtido com um rendimento de 85%. Também foi avaliado se ditelureto e dissulfeto de difenila seriam bons substratos para esta reação de ciclização, e os respectivos 3-fenilteluril e 3-fenilsulfenil benzo[b]furanos **5h** e **5i** foram obtidos com baixos rendimentos (13 e 5%, respectivamente).

4. CONCLUSÕES

A síntese de 3-organoilselanil benzo[b]furanos foi realizada a partir de uma espécie de selênio gerada através do selectfluor®, mostrando uma alternativa eficiente para esta síntese. Nove produtos foram obtidos com rendimentos de moderados a excelentes, comprovando a versatilidade do método. Além dessas vantagens, ainda pode-se ressaltar que as condições para tal síntese são brandas, uma vez que utiliza-se temperatura ambiente e a reação ocorre em duas horas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- CHOI, M.J.; JUNG, K. H.; KIM, D. Anti-cancer affects of a novel compounds HS-113 on cell growth, and angiogenesis in human epatocellular carcinoma cells. **Cancer Lett.** v. 302, p. 190-196
- 2-GAY, M. R.; MANARIN, F.; SCHNEIDER C. C. FeCl₃-dyorganyl Dicalchalcogenides Promoted Cyclization of 2-alkynylanisoles to 3-Chalcogen Benzo[b]furans. **J. Org. Chem.** Brazil, v.75, p. 5701-5706.
- 3-GUO, R.; LIAO, L. Electrophilic Selenium Catalysis with Electrophilic N-F Reagents as the Oxidants. **Molecules.** China, v. 22.
- 4-DU, H. A.; ZHANG, X. G.; TANG, R. Y. PdCl₂-Promoted Electrophilic Annulation of 2-Alkynylphenol Derivatives with Dissulfides or Diselenides in the Presence of Iodine. **J. Org. Chem.** China, v.74, p. 7844-7848.
- 5-HAN, J. S.; SHAO, L. Y.; ZHANG, X. H. A green and efficient approach for the synthesis of 3-chacogen benzo[b]furans via I₂-mediated cascade annulation reaction of 2-alkynylanisoles at room temperature in water. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.** Inglaterra, v. 188, p. 1599-1610.
- 6-KAZMIERCZAK, J. C.; RECCHI, M. S. A.; GRITZENCO, F. Copper-Iodide- and Diorganoyl-Diselenide- Promoted Cyclization of 2-Alkynylphenols: Alternative Approach to 3-organoylselanyl-benzo[b]furans. **Eur. J. Org. Chem.** Brazil, p. 6382-6389.
- 7-NYEFFLER, T. P.; GONZALES, S.; MICHAEL, D. Selectfluor: Mechanistic Insight and Applications. **Chem. Int.** v. 44, p. 192-212.
- 8-YUE, D.; YAO, T. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[b]furans by the Palladium-Catalyzed Coupling of o-Iodoanisoles and Terminal Alkynes, Followed by Electrophilic Cyclization. **J. Org. Chem.** Estados Unidos, v.70, p. 10292-10296.