

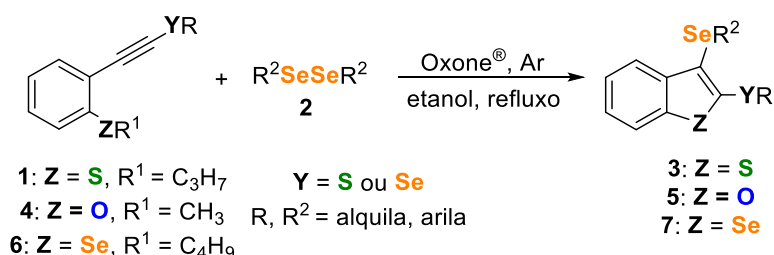
SÍNTESE DE 2,3-BIS-ORGANOCALCOGENIL-BENZO[*b*]CALCOGENOFENOS
PROMOVIDA POR OXONE®PAOLA DOS SANTOS HELLWIG¹; LIANE KROLOW SOARES²; GELSON
PERIN³¹Universidade Federal de Pelotas – paolahellwig@gmail.com²Universidade Federal de Pelotas – lianekrolowsoares@yahoo.com.br³Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Os benzo[*b*]calcogenofenos são uma classe de compostos heterocíclicos de grande importância, uma vez que estes apresentam promissoras aplicações farmacológicas (CHAND *et al.*, 2017; KERI *et al.*, 2017), bem como podem ser utilizados na preparação de materiais semicondutores (TAKIMIYA *et al.*, 2014), dispositivos ópticos (TSUJI; NAKAMURA, 2017) e células solares (CHANG *et al.*, 2015). No que diz respeito a preparação dos benzo[*b*]calcogenofenos estes são preparados principalmente através da ciclização eletrofílica de calcogenoalquinos utilizando I₂, ICl, Br₂, NBS e PhSeBr como eletrófilos (GODOI *et al.*, 2011; PERIN *et al.*, 2017; SANZ *et al.*, 2010).

Em paralelo, a busca por métodos sintéticos ambientalmente benignos está em ascensão na comunidade científica. Nesse contexto, pode-se citar o peroximonossulfato de potássio (Oxone® 2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄), o qual é um agente oxidante versátil em diversas transformações clássicas e apresenta como características seu fácil manuseio, baixo custo, alta estabilidade e baixa toxicidade (HUSSAIN, 2013). Baseado nisso, nosso grupo de pesquisa vem explorando a utilização de Oxone® no preparo de compostos organocalcogênicos (PERIN *et al.*, 2018a,b; PERIN *et al.*, 2019a; GOULART *et al.*, 2019; JACOB *et al.*, 2019).

Considerando o que foi exposto, este trabalho apresenta o estudo da ciclização eletrofílica de calcogenoalquinos **1**, **4** e **6** para obter benzo[*b*]calcogenofenos 2,3-disubstituídos com organocalcogênicos **3**, **5** e **7** utilizando espécie eletrofílica de selênio gerada *in situ* pela reação de disselenetos de diorganoíla **2** com Oxone®.



Esquema 1

2. METODOLOGIA

2.1. Procedimento para síntese dos calcogenoalquinos **1**, **4** e **6**

Em um balão reacional de 100 mL de duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, são adicionados o 1,1-dibromoalqueno apropriado (5,0 mmol) e THF (10 mL). Em seguida, o sistema é resfriado a 0 °C utilizando-se banho de gelo e BuLi (solução de BuLi em hexano, 2,35 mol/L, 10,0

mmol, 4,26 mL) é adicionado gota-a-gota. Após 5 min o dicalcogeneto de diorganoíla (5,0 mmol) solubilizado em 8 mL de THF é adicionado gota-a-gota e a reação é mantida a temperatura ambiente por 2 h, sendo acompanhado o consumo do 1,1-dibromoalqueno por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação, uma solução de cloreto de amônio saturada (30 mL) é adicionado a mistura reacional e o produto é extraído com acetato de etila (3x 15 mL), sendo a fase orgânica seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo orgânico então é purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.

2.2. Procedimento para síntese dos 2,3-bis-organocalcogenil-benzo[*b*]calcogenofenos **3**, **5** e **7**

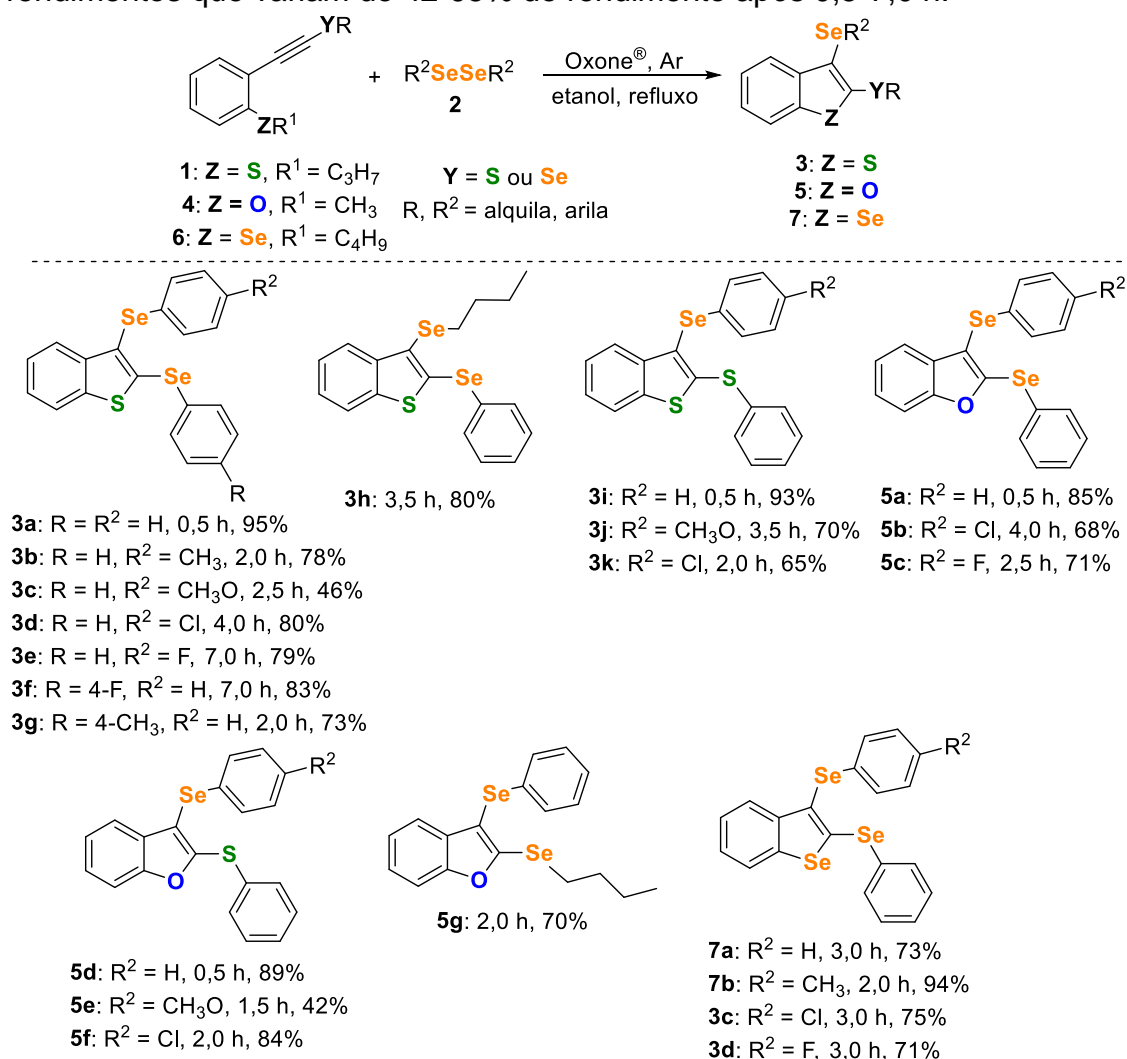
Em um balão de 25 mL munido de agitação magnética, sistema de refluxo e sob atmosfera inerte de argônio, foi adicionado uma solução do disseleneto de diorganoíla apropriado **2** (0,275 mmol) em etanol (3,0 mL), após foi adicionado o Oxone[®] (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄, MM = 307 g/mol; 0,250 mmol, 0,077 g) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 10 min. Em seguida, uma solução do calcogenoalquino **1**, **4** ou **6** (0,25 mmol) em etanol (1,0 mL) foi adicionada gota-a-gota e a temperatura foi elevada para refluxo e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética durante o tempo necessário para o consumo dos reagentes **1**, **4** ou **6**, sendo o progresso da reação acompanhado por CCD. Após este tempo, o produto foi extraído com acetato de etila (30 mL) e a fase orgânica lavada com água (3x 10 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como fase móvel. Os 2,3-bis-organocalcogenil-benzo[*b*]calcogenofenos **3**, **5** e **7** obtidos foram caracterizados por cromatografia à gás acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM), ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN ¹H e ¹³C) e ponto de fusão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fim de determinar a melhor condição reacional para a síntese dos benzo[*b*]calcogenofenos primeiramente foi realizado um estudo de otimização. Assim, inicialmente o tioalquino **1a** e o disseleneto de difenila **2a** foram escolhidos como materiais de partida para a síntese do 2,3-bis(fenilselanil)benzo[*b*]tiofeno **3a** e foram avaliados a quantidade ideal dos reagentes, solvente e temperatura. Após estes testes, o melhor resultado foi obtido quando 0,250 mmol do tioalquino **1a** foi reagido com 0,275 mmol do disseleneto de difenila **2a** e 0,250 mmol de Oxone[®] utilizando etanol (3,0 mL) como solvente à temperatura de refluxo sob atmosfera inerte de argônio, resultando na formação do produto desejado **3a** em 95% de rendimento após 0,5 h.

Após definir a melhor condição reacional, foi realizada a variação de escopo para síntese de diferentes 2,3-bis-organocalcogenil-benzo[*b*]calcogenofenos **3**, **5** e **7** (Esquema 2), observando o comportamento da reação frente a diferentes disselenetos de diorganoíla **2** substituídos com grupos arílicos contendo substituintes neutro, doadores e retiradores de elétrons, bem como com grupo alifático. Ainda, foi avaliado a reatividade da reação na presença de calcogenoalquinos substituídos com grupos alifático e arílicos contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons no anel aromático (Esquema 2). De maneira geral, o método se mostrou eficaz para a síntese dos 2,3-bis-

organocalcogenil-benzo[*b*]calcogenofenos tanto na presença de disselenetos de diorganoíla quanto calcogenoalquinos substituídos, produzindo os benzo[*b*]tiofenos **3a-k**, benzo[*b*]furanos **5a-g** e benzo[*b*]selenofenos **7a-d** em rendimentos que variam de 42-95% de rendimento após 0,5-7,0 h.



4. CONCLUSÕES

Em resumo, foi demonstrado a síntese de 2,3-bis-organocalcogenil-benzo[*b*]calcogenofenos a partir da reação de ciclização eletrofílica de calcogenoalquinos promovida pela espécie eletrofílica de selênio formada *in situ* pela reação do disseleneto de diorganoíla com Oxone®. Esta estratégia possibilitou a obtenção de 22 compostos em rendimentos que variaram de bons a excelentes (42-95%), após curtos tempos reacionais (0,5-7,0 h), sendo 18 deles inéditos na literatura. Os resultados obtidos foram publicados em uma revista científica da área (PERIN et al., 2019b).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHAND, K.; RAJESHWARI; HIREMATHAD, A.; SINGH, M.; SANTOS, M. A. A review on antioxidant potential of bioactive heterocycle benzofuran: Natural and synthetic derivatives. **Pharmacological Reports**, v.69, n.2, p.281-295, 2017.
 CHAND, W.-H.; MENG, L.; DOU, L.; YOU, J.; CHEN, C.-C.; YANG, Y. M.; YOUNG, E. P.; LI, G.; YANG, Y. A Selenophene Containing Benzodithiophene-alt-

- thienothiophene Polymer for Additive-Free High Performance Solar Cell. **Macromolecules**, v.48, n.3, p.562-568, 2015.
- GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; ZENI, G. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom. **Chemical Reviews**, v.111, n.4, p.2937-2980, 2011.
- GOULART, H. A.; NETO, J.; BARCELLOS, A. M.; BARCELLOS, T.; SILVA, M.; ALVES, D.; LENARDÃO, E.; PERIN, G. Synthesis of 5H-Selenopheno[3,2-c]isochromen-5-ones Promoted by Dialkyl Diselenides and Oxone®. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v.361, n.14, p.3403-3411, 2019.
- HUSSAIN, H.; GREEN, I.R.; AHMED, I. Journey Describing Applications of Oxone in Synthetic Chemistry. **Chemical Reviews**, v.113, n.5, p.3329-3371, 2013.
- JACOB, R. G.; OLIVEIRA, D. H.; PEGLOW, T. J.; NASCIMENTO, J. E. R.; BARTZ, R. H. Oxone®-Promoted One-Pot Synthesis of 1-Aryl-4-(organylselanyl)-1H-pyrazoles. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, DOI: 10.21577/0103-5053.20190094, 2019.
- KERI, R. S.; CHAND, K.; BUDAGUMPI, S.; PATIL, S.; NAGARAJA, B. M. An overview of benzo[b]thiophene-based medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.138, p.1002-1033, 2017.
- PERIN, G.; ROEHRS, 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.
- PERIN, G.; SANTONI, P.; BARCELLOS, A. M.; NOBRE, P. N.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.; SANTI, C. Selenomethoxylation of Alkenes Promoted by Oxone®. **European Journal of Organic Chemistry**, v.2018, n.10, p.1224-1229, 2018a.
- PERIN, G.; ARAUJO, D. R.; NOBRE, P. C.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; SILVA, M. S.; ROEHRS, J. A. Ultrasound-promoted Synthesis of 2-organoselanylnaphthalenes using Oxone® in aqueous medium as an oxidizing agente. **PeerJ**, v.6, p.e4706, 2018b.
- PERIN, G.; NOBRE, P. C.; MAILAHN, D. H.; SILVA, M. S.; BARCELLOS, T.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.; SANTI, C. Synthesis of 4-Organoselanyl-1H-pyrazoles: Oxone®-Mediated Electrophilic Cyclization of α,β -Alkynyl Hydrazones by Using Diorganyl Diselenides. **Synthesis**, v.51, n.11, p.2293-2304, 2019a.
- PERIN, G.; SOARES, L. K.; HELLWIG, P. S.; SILVA, M. S.; NETO, J. S. S.; ROEHRS, J. A.; BARCELLOS, T.; LENARDÃO, E. J. Synthesis of 2,3-bis organochalcogenylbenzo[b]chalcogenophenes promoted by Oxone®. **New Journal of Chemistry**, v.43, n.16, p.6323-6331, 2019b.
- SANZ, R.; GUILARTE, V.; HERNANDO, E.; SANJUÁN, A. M. Synthesis of Regioselectively Functionalized Benzo[b]thiophenes by Combined ortho-Lithiation-Halocyclization Strategies. **The Journal of Organic Chemistry**, v.75, n.21, p.7443-7446, 2010.
- TAKIMIYA, K.; OSAKA, I.; MORI, T.; NAKANO, M. Organic semiconductors based on [1]benzothieno[3,2-b][1]benzothiophene substructure. **Accounts of Chemical Research**, v.47, n.5, p.1493-1502, 2014.
- TSUJI, H.; NAKAMURA, E. Design and Functions of Semiconducting Fused Polycyclic Furans for Optoelectronic Applications. **Accounts of Chemical Research**, v.50, n.2, p.396-406, 2017.