

Síntese de 3-selanil benzofuranos 2-substituídos a partir da reação entre disselenetos de diorganila e selectfluor®

MAURÍCIO CARPE DIEM FERREIRA XAVIER¹; EDUARDO MARTARELO ANDIA SANDAGORDA²; MÁRCIO SANTOS DA SILVA³

¹Universidade Federal de Pelotas – carpediemxavier@gmail.com

² Universidade Federal de – andiadudu@yahoo.com.br

³ Universidade Federal de – marciosasi@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

O benzofurano é um composto heterocíclico bicíclico que se constitui por um anel benzênico fundido a um furano. Eles podem se apresentar como benzo[b]furanos ou benzo[c]furanos se diferenciando pela posição do átomo de oxigênio. O benzo[b]furano também é conhecido como 1-benzofurano ou cumarona, ele apresenta maior estabilidade (14,4 kcal/mol) que seu regioisômero . A unidade estrutural benzo[b]furano é encontrada em diversos compostos naturais, por exemplo o cicerfurano, o ailantoidol e o conocarpano. O cicerfurano é extraído do Cicer bijugum e possui atividade antifúngica.¹ O Ailantoidol apresenta uma variedade de atividades biológicas, dentre elas antiviral e anticâncer.² O Conocarpano, um derivado 2,3-di-idro-benzo[b]furânico, exibe atividade inseticida, antifúngica e antitripanosomal.³

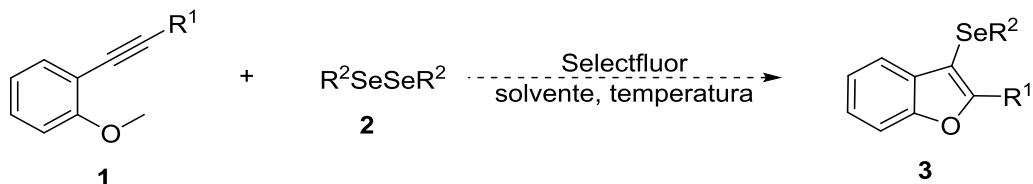
Dentre os diversos derivados benzo[b]furânicos relatados na literatura científica, 3-selanilbenzo[b]furanos foram alvos sintéticos de metodologias desenvolvidas nas duas últimas décadas.⁴ Quanto à síntese de 3-selanilbenzo[b]furanos, todos os trabalhos publicados até o momento utilizaram 2-alquinilfenóis ou 2-alquinilanisóis e disselenetos de diorganila como substratos, com exceção do primeiro relato em 2005.^{4a} O primeiro relato para a obtenção de um 3-selanilbenzo[b]furano por Larock e colaboradores, usara como materiais de partida 2-alquinilanisóis e PhCl, na presença de PhSeCl foi obtido o 2-fenil-3-fenilselanilbenzo[b]furano **3a**. Acredita-se que a reação se procede via adição do PhSeCl à tripla ligação, formando um intermediário selenirânio e posterior ataque do oxigênio ao carbono sp₂ formando um intermediário cíclico de cinco membros, seguido de um ataque à metila eliminando o respectivo 3-selanilbenzo[b]furano **3a**.

Selanilbenzofuranos se enquadram na classe dos selenetos heteroaromáticos. Uma série de moléculas pertencentes a esta classe vêm apresentando resultados promissores na busca por novas moléculas com propriedades terapêuticas.⁵ Por exemplo, o derivado selanilindol preveniu dano oxidativo e inibição de radicais in vitro⁶ sem apresentar toxicidade hepática, renal ou cerebral.

Dentre os diversos métodos utilizados para síntese de selenetos heteroaromáticos, estratégias envolvendo espécies eletrofílicas de selênio preparadas previamente ou geradas no meio reacional são utilizadas amplamente.^{16, 20-25} Um caso recente no qual acredita-se ter sido formado uma espécie do tipo PhSeF a partir de disseleneto de difenila e 1-clorometil-4-fluor[2.2.2]diazaoctano (selectfluor®) foi relatado por Zaiwen e colaboradores.⁷

Com base no que foi exposto até então, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver uma nova metodologia eficiente para obtenção de 3-calcogeno benzofuranos e também explorar a interação entre selecfluor e

dicalcogenetos frente à essas reações de ciclização com 2-alquinilanisóis (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

Um primeiro teste foi realizado partindo-se de 2-feniletinilanisol (0,25 mmol) e disseleneto de difenila (0,125 mmol) na presença de selectfluor^R (0,25 mmol) em MeCN como solvente (3 mL) sob atmosfera inerte à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) em intervalos de 15 minutos. Com um tempo de duas horas o composto 2-feniletinilanisol havia sido consumido e após as etapas de purificação o produto **3a** foi obtido com 90% de rendimento. O produto foi caracterizado por espectrometria de massas e por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13. A partir destes resultados uma série de experimentos análogos foram realizados, visando estudar esta reação.

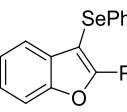
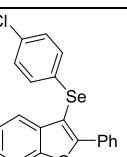
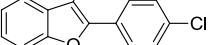
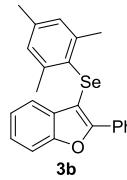
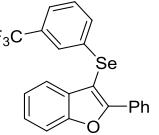
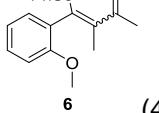
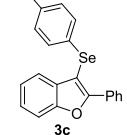
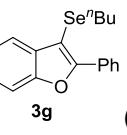
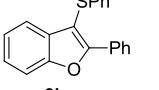
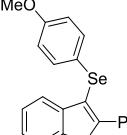
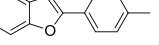
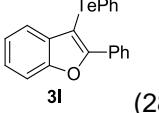
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma série de variações dos parâmetros reacionais foram estudadas: quantidades estequiométricas; tempo de reação; temperatura; solventes (MeCN, DMSO, DMF, Etanol, PEG-400, Glicerol, THF e Diclorometano) e concentração. 3). Após analisar os resultados a condição reacional mais eficiente foi definida como 2-feniletinilanisol (0,25 mmol), disseleneto de difenila (0,15 mmol), selectfluor (0,125 mmol), MeCN como solvente (3 mL), sob atmosfera de nitrogênio por duas horas à 25 °C.

Para os estudos das limitações e extensão desta metodologia otimizada foi avaliado a influência da natureza dos 2 alquinilanisóis **1** e dos disselenetos de diorganoíla **2** (Tabela 1). Primeiramente, manteve-se o alquino **1a** e variou-se os disselenetos de diorganoíla **2**. Como pode-se observar na tabela 1, disselenetos com grupos doadores e retiradores de elétrons foram eficazes frente a esta metodologia, infelizmente o disseleneto de dienila reagiu de maneira indesejada e não foi possível gerar o produto desejado. A reação também foi eficiente utilizando-se o disseleneto de dibutila. Após o estudo dos disselenetos foi verificada a influência dos substituintes nos 2-alquinilanisóis **1**. Foram utilizados o alquinoanisol com grupo levemente doador de elétrons **1b** e com grupo retirador de elétrons **1c**. Ambos os respectivos produtos **3i** e **3j** foram obtidos com rendimentos de 67% em um tempo de duas horas (Tabela 1, linhas 10-11). Por outro lado, quando foi utilizado o alquino terminal **1d** não ocorreu reação, possivelmente devido à menor estabilidade do eventual intermediário selenirânio formado, por não possuir um grupo aromático estabilizando este intermediário. O alquino com grupo álcool propargílico **1e** também foi testado para esta reação e ocorreu a formação de um único produto. Analisando dados espectrais inferiu-se que o produto formado foi o composto **6** (Tabela 1, linha 13). A formação deste composto estaria de acordo com relatos na literatura da oxidação de álcoois propargílicos para cetonas na presença de selectfluor.⁷ A reação também foi estudada quanto a sua capacidade de levar a formação de benzofuranos

substituídos com o enxofre e com telúrio. E os produtos desejados **3l** e **3k** foram obtidos, mas com baixos rendimentos.

Tabela 2: Variação do escopo reacional para a síntese de 3-calcogenilbenzo[*b*]furanos **3a-k**.^a

Linha	3 Rend.(%) ^b	Linha	3 Rend.(%) ^b	Linha	3 Rend.(%) ^b
1	 3a (97)	5	 3e (82)	9	 3j (67)
2	 3a 3b (67)	6	 3f (85)	10	 6 (42)
3	 3c (81)	7	 3g (77)	11	 3k (40) ^e
4	 3d n.d. ^c	8	 3i (67)	12	 3l (28) ^e

^a Condições reacionais: **1** (0,25 mmol), **2** (0,15 mmol), selectfluor (0,125 mmol), MeCN (3 mL), à temperatura ambiente sob atmosfera de N₂ por 2 horas. ^b Rendimento do produto isolado. ^c O material de partida **1a** foi consumido porém o produto **3d** não pode ser purificado pois ele sofreu decomposição. ^e Utilizou-se um excesso de selectfluor (0,25 mmol).

4. CONCLUSÕES

Uma nova metodologia para obtenção de 3-selaniilbenzo[*b*]furanos a partir de 2-alkinilanisóis e disselenetos de diorganoíla foi desenvolvida. As condições reacionais empregadas foram bastante brandas com curtos tempos reacionais e à temperatura ambiente. O método foi aplicável para substratos aromáticos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, assim como para substratos alifáticos, com rendimentos de 67-97%. O método foi também aplicável para dissulfetos e diteluretos de diorganila, porém com rendimentos baixos, 40 e 28%, respectivamente.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Aslam, S. N.; Stevenson, P. C.; Kokubun, T.; Hall, D. R. *Microbiol. Res.* **2009**, 164, 191-195.
- 2 - Hwang, J. W.; Choi, D. H.; Jeon, J.-H.; Kim, J.-K.; Jun, J.-G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 965-970
- 3 - de Campos, M. P.; Filho, V. C.; da Silva, R. Z. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, 28, 1527-1530.
- 4 - (a) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10292-10296
Kazmierczak, J. C.; Recchi, A. M. S.; Gritzenco, F.; Balbom, E. B.; Barcellos, T.; Sperança, A.; Godoi, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6382–6389
- 5 - Alvarez-Pérez, M.; Ali, W.; Márc, M. A.; Handzlik. *J. Molecules.* **2018**, 23, 628-646.
- 6 - Duarte, L. F. B.; Oliveira, R. L.; Rodrigues, K. C.; Voss, G. T.; Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C.; Alves, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 6718-6723.
- 7 - Tian, Z.; Liu, Z.; Yu, P.; Zhang, W. *Chin. J. Appl. Chem.* **2016**, 33, 1218-1220.