

CALCOGÊNIO ELEMENTAR (Se, S ou Te) E NaBH₄/PEG-400 PROMOVENDO A SÍNTESE DE 2-ORGANOCALCOGENOFENO[2,3-*b*]PIRIDINAS

RICARDO HELLWIG BARTZ¹; THIAGO JACOBSEN PEGLOW²; GELSON PERIN³

¹Universidade Federal de Pelotas – quimricardo20@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – thiago_lasol@yahoo.com.br

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

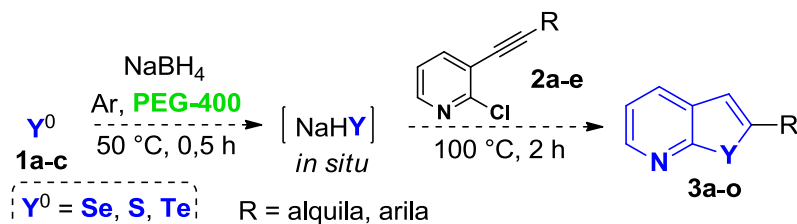
1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos representam uma importante classe de substâncias existentes em muitos produtos e moléculas biologicamente ativas. Esta classe de compostos também está presente na estrutura de muitas vitaminas e produtos naturais (JAMPILEK, 2019). Dentre as diversas classes de compostos heterocíclicos que podemos encontrar na literatura, pode-se destacar o núcleo piridínico. Este núcleo apresenta importantes atividades biológicas, sendo frequentemente encontrado em substâncias naturais bioativas. Além disso, são intermediários valiosos para a síntese de inúmeras substâncias de ampla importância sintética (MAHMOUD, 2019).

Paralelamente, os calcogenofenos representam outra grande classe de compostos heterocíclicos. Estes também possuem importância sintética, uma vez que apresentam uma ampla gama de atividades biológicas (MAHMOUD, 2017 e KERI, 2017), além de promissoras aplicações na ciência de materiais, sendo utilizados na preparação de materiais semicondutores (REDDY, 2018), células solares orgânicas (GAO, 2017) e diodos orgânicos emissores de luz (IM, 2017). Dessa forma, a elaboração de novas e eficientes metodologias para fundir o núcleo dos calcogenofenos à piridina torna-se necessária, uma vez que a união desses dois núcleos pode gerar novas moléculas com propriedades promissoras.

Somado a isso, o desenvolvimento de métodos reacionais que sejam ecologicamente corretos, de simples e de baixo custo, são um objetivo sempre desafiador para os químicos orgânicos sintéticos (KHARISSOVA, 2019). Um dos princípios mais significativos da química verde é a utilização de solventes verdes, e nesse sentido, o uso do polietileno glicol (PEG) torna-se uma alternativa benigna em síntese orgânica devido às suas propriedades interessantes, como baixa toxicidade, ser termicamente estável e não volátil além do baixo custo (KERTON; 2013).

Portanto, com base no que foi relatado até então, descrevemos aqui a síntese de 2-organocalcogenofeno[2,3-*b*]piridinas **3**. Para isto foi utilizado calcogênio elementar **1a-c** (selênio, enxofre ou telúrio) e diferentes 2-cloro-3-organoetilpiridinas **2**, na presença de NaBH₄ como agente redutor e PEG-400 como solvente alternativo da reação (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

Em um vial reacional de 10,0 mL contendo uma mistura de Se, S ou Te em pó (0,3 mmol) em PEG-400 (2,0 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado o NaBH_4 (0,9 mmol). A mistura reacional foi lentamente aquecida a 50 °C sendo agitada por 30 minutos. Em seguida, foi adicionada a apropriada 2-cloro-3-(organoetinizil)piridina **2** (0,25 mmol) ao frasco reacional e a temperatura foi acrescida para 100 °C, mantendo a agitação por um período adicional de 2 h. Posteriormente, foi adicionada água (25,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 10,0 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (97:3) como fase móvel.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, foi realizado um estudo de otimização a fim de determinar a melhor condição reacional para a síntese das calcogenofenopiridinas **3**. Assim, inicialmente o selênio elementar **1a** e a 2-cloro-3-(feniletinizil)piridina **2a** foram escolhidos como materiais de partida para a síntese do selenofeno[2,3-*b*]piridina **3a**. Para tal estudo, foram avaliados diferentes temperaturas, quantidade de reagentes, bem como o melhor solvente para esta reação. Após estes testes, o melhor resultado foi obtido quando 0,3 mmol de selênio **1a** foi reagido com 0,9 mmol do NaBH_4 e 0,25 mmol da 2-cloro-3-(feniletinizil)piridina **2a**, utilizando PEG-400 como solvente (2 mL), sob atmosfera inerte de argônio. A reação permaneceu sob agitação por 2 h a 100 °C e o produto **3a** foi obtido em 77% de rendimento.

Tabela 1: Variação do escopo reacional.^{a,b}

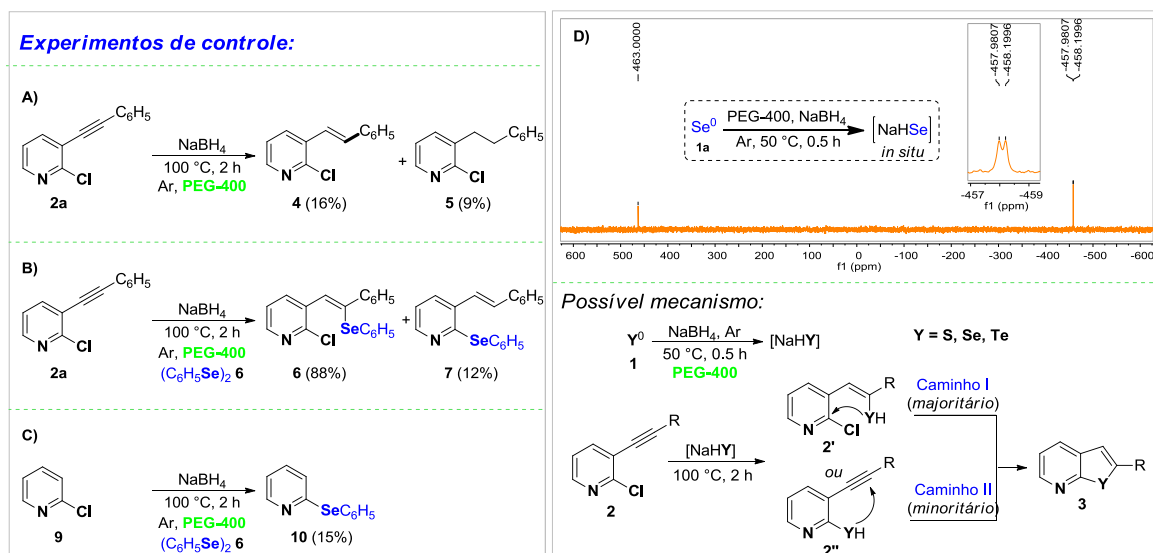
3a: R = C ₆ H ₅ , 77%	3b: R = C ₆ H ₅ , 77%	3c: R = C ₆ H ₅ , 45%
3d: R = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , 77%	3e: R = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , 93%	3f: R = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , 51%
3g: R = 4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄ , 60%	3h: R = 4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄ , 86%	3i: R = 4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄ , 43%
3j: R = 4-ClC ₆ H ₄ , 55%	3k: R = 4-ClC ₆ H ₄ , 75%	3l: R = 4-ClC ₆ H ₄ , 66%
3m: R = ⁿ C ₅ H ₁₁ , 60%	3n: R = ⁿ C ₅ H ₁₁ , 81%	3o: R = ⁿ C ₅ H ₁₁ , 56%

^a As reações foram realizadas em um vial reacional de 10 mL, utilizando Se⁰, S⁰ ou Te⁰ (0,3 mmol) e NaBH_4 (0,9 mmol) em 2,0 mL de PEG-400 sob atmosfera de argônio a temperatura de 50 °C por aproximadamente 0,5 h, em seguida foi adicionado a apropriada 2-cloro-3-organoetinizilpiridina **2a-e** (0,25 mmol) e aumentou-se a temperatura para 100 °C, mantendo a reação sob agitação magnética por um período adicional de 2 h. ^b Rendimento isolado.

Após definir a melhor condição reacional, foi feita a variação do escopo para a síntese de diferentes 2-organocalcogenofeno[2,3-*b*]piridinas **3a-o** (Tabela 1). O método desenvolvido foi avaliado frente a diferentes calcogênios elementares (selênio, enxofre e telúrio) **1a-c** e diferentes 2-cloro-3-

organoetinilpiridinas **2a-e** substituídas na posição 3 do anel piridínico, contendo substituintes neutros, doadores e retiradores de elétrons diretamente ligados ao anel aromático, bem como o uso de um grupo alifático (Tabela 1). De forma geral, o método se mostrou eficiente para a síntese das 2-organocalcogenofeno[2,3-*b*]piridinas **3** obtendo-se ao total 15 produtos, em rendimentos que variam de 43 a 93% após 2 h de reação.

Para tentar elucidar o mecanismo da reação, alguns experimentos de controle foram realizados (Esquema 2, equações A, B e C). Primeiramente, foi feita uma reação na ausência do calcogênio elementar **1** (Esquema 2, equação A) sob a condição pré-estabelecida, e desta maneira foi possível observar (por CG-EM) apenas os produtos de redução **4** e **5**, restando 75% do material de partida **2a**. No segundo experimento (Esquema 2, equação B), a reação foi conduzida na presença de **2a** e de disseleneto de difenila **6**, observando-se neste caso, a formação do selanil alceno **6** como o produto principal. Este resultado indica que a hidrocalcogenação pode ser a primeira etapa do mecanismo da reação. Por fim, no terceiro experimento (Esquema 2, equação C), reagiu-se a 2-cloropiridina **9** com o disseleneto de difenila **6** e, após 2 horas de reação, apenas 15% do produto **10** foi formado, restando 85% do material de partida **9**.



Esquema 2: Experimentos controle (Equações A, B e C), RMN de ^{77}Se (Espectro laranja D) e mecanismo reacional proposto.

Em complemento, a fim de investigar a natureza das espécies nucleofílicas de calcogênio geradas pelo NaBH_4 e PEG-400, um estudo de RMN de ^{77}Se foi realizado (Esquema 2, espectro laranja D). Assim, a reação entre o selênio elementar (0,3 mmol), NaBH_4 (0,9 mmol) em PEG-400 (2 mL) sob atmosfera de argônio foi realizada sob as mesmas condições anteriormente descritas. Após perceber a total redução da espécie de selênio (observada pela mudança de coloração da reação, passando de preta para incolor), a análise de RMN ^{77}Se foi realizada imediatamente, e dessa forma, foi possível observar no espectro um dubleto com constante de acoplamento de 16,6 Hz em um deslocamento químico de -458,1 ppm. Segundo Oliveira e colaboradores (OLIVEIRA, 2016), esse dubleto pode ser atribuído ao acoplamento H-Se da espécie NaHSe , observada por eles com uma constante de acoplamento de 23 Hz, em um deslocamento químico de -496 ppm usando etanol anidro como solvente.

Com base nos experimentos realizados acima, um mecanismo plausível pode ser proposto (Esquema 2). Inicialmente ocorre um ataque da espécie nucleofílica de calcogênio NaHY na ligação tripla da alquínipiridina **2**, gerando o intermediário **2'**, que após uma ciclização intramolecular leva a formação do produto desejado **3** (caminho I). No entanto, como proposto antes, a reação também pode passar por outra via reacional, que consiste em um ataque nucleofílico do ânion calcogênio no átomo de carbono ligado ao átomo de cloro da 2-cloroalquínipiridina **2**, através de uma reação de substituição nucleofílica aromática formando o intermediário **2''**, que sofre uma ciclização intramolecular formando o produto **3** (caminho II).

4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos e demonstrados, podemos concluir que foi possível desenvolver um método simples e eficiente para a síntese de 2-organocalcogenofeno[2,3-*b*]piridinas através da reação de ciclização de 2-cloro-3-(organoetnil)piridinas mediadas pela inserção de espécies nucleofílicas de calcogênios gerados pelo sistema Y⁰/NaBH₄/PEG-400. Foram obtidos 15 exemplos, com rendimentos que variaram de 43 a 93%. Além disso, foram realizados experimentos de controle e análises de RMN de ⁷⁷Se para investigar e elucidar o provável caminho reacional.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GAO, Y.; SAPARBAEV, A.; ZHANG, Y.; Yang, R.; GUO, F.; YANG, Y.; ZHAO, L. Efficient polymer solar cells based on poly(thieno[2,3-*f*]benzofuran-co-thienopyrroledione) with a high open circuit voltage exceeding 1 V. **Dyes and Pigments**. v. 146, p.543-550, 2017.
- IM, Y.; BYUN, S.Y.; KIM, J.H.; LEE, D.R.; OH, C.S.; YOOK, K.S.; LEE, J.Y. Recent Progress in High-Efficiency Blue-Light-Emitting Materials for Organic Light-Emitting Diodes. **Advanced Functional Materials**. v. 27, p.1603007-1603031, 2017.
- JAMPILEK, J. Heterocycles in Medicinal Chemistry, **Molecules**. v. 24, p.1-4, 2019.
- KERI, R.S.; CHAND, K.; BUDAGUMPI, S.; SOMAPPA, S.B.; PATIL, S.A.; NAGARAJA, B.M. An overview of benzo[*b*]thiophene-based medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 138, p.1002-1033, 2017.
- KERTON, F.M.; MARRIOTT, R. **Alternative Solvents for Green Chemistry**. Cambridge: RSCPublishing, 2013.
- KHARISSOVA, O.V.; KHARISOV, B.I.; GONZÁLEZ, C.M.O.; MÉNDEZ, Y.P.; LÓPEZ, I.R. Greener synthesis of chemical compounds and materials. **Royal Society Open Science**. v. 6, p.191378, 2019.
- MAHMOUD, A.B.A.; KIRSCH, G.; PEAGLE, E. Biologically Active Selenophenes and Benzo[*b*]selenophenes. **Current Organic Synthesis**. v. 14, p.1091-1101, 2017.
- MAHMOUD, N.F.H.; EL-SEWEDY, A. Facile synthesis of novel heterocyclic compounds based on pyridine moiety with pharmaceutical activities. **Journal of Heterocyclic Chemistry**. v. 57, p.1-14, 2019.
- OLIVEIRA, A.R.M.; PIOVAN, L.; SIMONELLI, F.; BARISON, A.; SANTOS, M.F.C.; MELLO, M.B.M.A. ⁷⁷Se NMR study of elemental selenium reduction using NaBH₄. **Journal of Organometallic Chemistry**. v. 806, p.54-59, 2016.
- REDDY, M.R.; KIM, H.; KIM, C.; SEO, S. 2-Thiopenene[1]benzothieno[3,2-*b*]benzothiophene derivatives as solution-processable organic semiconductors for organic thin-film transistors. **Synthetic Metals**. v. 235, p.153-159, 2018.