

ESTUDOS INICIAIS PARA A SÍNTESE DE 2-ORGANOS- SELANILBENZO[*b*]TIOFENOS PROMOVIDA POR LUZ ULTRAVIOLETA

KRIGOR BASTOS SILVA¹; THIAGO JACOBSEN PEGLOW²; JULIANO
ALEX ROEHRS³; PATRICK CARVALHO NOBRE⁴;
GELSON PERIN⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – krigorbastos@gmail.com

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

³Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia Sul-rio-grandense -
julianoroehrs@yahoo.com.br

⁴Universidade Federal de Pelotas - patricknobre92@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

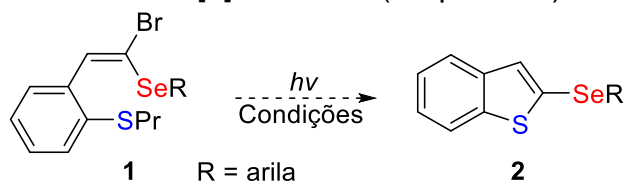
1. INTRODUÇÃO

Os compostos organocalcogênicos, em especial os organosselênios vem recebendo grande destaque na síntese orgânica devido as suas promissoras propriedades farmacológicas (ROCHA, 2018). Além disso, estes compostos podem ser utilizados como intermediários sintéticos para a obtenção de moléculas mais complexas (SUN, 2020), e como reagentes versáteis em reações seletivas (SINGH, 2019).

Os compostos heterocíclicos pertencem a outra classe de interesse científico, os quais são carbociclos em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por um heteroátomo. Estes, além de serem a maior e a mais diversificada classe de substâncias orgânicas presentes na natureza, desempenham um importante papel em processos biológicos, como na respiração aeróbia e na síntese proteica (KUMAR, 2020). Nesse contexto, os benzotiofenos destacam-se por seu amplo potencial biológico e, além disso, está presente em diversos fármacos comercialmente disponíveis como: Molindona, Raloxifeno, Sertaconazol e Zileuton (KERI, 2017).

Aliado a isso, uma ferramenta sintética simples e poderosa, que vem sendo muito utilizada na última década em síntese orgânica para a obtenção de novos heterociclos é a luz visível (PENTEADO, 2020). Além de apresentar muitas vantagens como uma fonte de energia eficiente, possui grande versatilidade podendo ser utilizada em reações régio- e quimiosseletivas. Recentemente diversos trabalhos vêm sendo relatados, envolvendo por exemplo, a síntese de indóis, imidazóis e arenos (BRAGA, 2018), furanos e tiofenos (ZHANG, 2020).

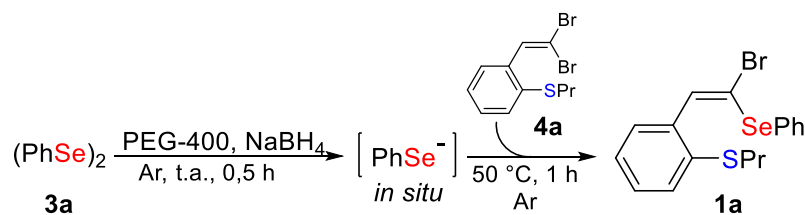
Devido ao interesse da classe dos benzotiofenos, aliado as vantagens do uso da luz visível em síntese orgânica, pretende-se estudar a reação de ciclização intramolecular dos respectivos (*E*)-1-bromo-1-arilselenoalquenos *orto*-tiopropil funcionalizados **1** mediada por luz visível. Assim, objetiva-se sintetizar de maneira eficiente os 2-organosselanilbenzo[*b*]tiofenos **2** (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

Inicialmente, foi necessária a preparação do composto (*E*)-1-(2-Bromo-2-fenilselanil)vinil-2-propilsulfanilbenzeno **1a**, o qual foi sintetizado empregando métodos descritos na literatura (STACH, 2019), visto que estes não estão disponíveis comercialmente. No primeiro momento, foi realizada a clivagem da ligação selênio-selênio do disseleneto de difenila **3a** utilizando o agente redutor NaBH₄ e polietileno glicol-400 como solvente sob atmosfera inerte de argônio. Após a clivagem (indicada pela coloração branca) adicionou-se o 1,1-dibromoalqueno **4a**. Após 1 hora de reação, o material de partida **1a** foi obtido e, posteriormente empregado na síntese do 2-fenilselanilbenzo[*b*]tiofeno **2a** (Esquema 2).



Esquema 2

Em um tubo de ensaio foi adicionado o (*E*)-1-bromo-1-fenilselenoalqueno *orto*-propiltio-substituído **1a** (0,15 mmol) solubilizado em THF (6,0 mL). Em seguida levado a um reator munido de agitação magnética e duas lâmpadas de 15 W cada (365 nm), para que a reação seja exposta a luz UVA. A reação permaneceu em temperatura ambiente durante 3 h, com o consumo do material de partida sendo acompanhado por CCD. Após este período a reação foi então cessada, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto **2a** isolado através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para determinar a melhor condição reacional para a obtenção do 2-fenilselanilbenzo[*b*]tiofeno **2a** adicionou-se 0,15 mmol de (*E*)-1-bromo-1-fenilselenoalqueno *orto*-propiltio-substituído **1a** a um tubo de ensaio e 6,0 mL de nitrometano como solvente, com base em um procedimento de ciclização promovida por cobre descrito na literatura (STACH, 2019). Inicialmente utilizaram-se LEDs azul (445-470 nm) e branco (430-730 nm) como fontes de luz para a reação e nesses casos o produto **2a** não foi obtido e o material de partida **1a** foi recuperado após 24 h (Tabela 1, linhas 1-2). Diante da ineficiência do uso da luz visível (LEDs) realizou-se um teste com a luz ultravioleta, sua frequência encontra-se entre a radiação de raios-X e a luz visível no espectro eletromagnético na faixa de 100-400 nm. A radiação UV pode ser subdividida em raios UVA (400-320 nm), UVB (320-280 nm) e UVC (290-100 nm) (CASTRO, 2011). A reação foi então colocada no reator munido de agitação magnética e, a reação permaneceu exposta a luz UVA (365 nm) em temperatura ambiente durante 24 h, após este período a reação foi então cessada e o produto desejado 2-fenilselanilbenzo[*b*]tiofeno **2a** foi obtido com 70% de rendimento (Tabela 1, linha 3).

Com o intuito de obter um melhor rendimento para a reação modificou-se o solvente do meio reacional para MeCN e, após 24 h de reação obteve-se o produto **2** em 85% de rendimento (Tabela 1, linha 4). Devido a esse acréscimo satisfatório no rendimento da reação, foram avaliados diferentes solventes polares como: EtOH, BuOH e AcOEt, obtendo-se o produto **2a** em rendimentos de 38, 25

e 82%, respectivamente (Tabela 1, linha 5-7). Foram utilizados ainda 1,4-Dioxano, THF, hexano, tolueno, etilbenzeno, xileno, obtendo-se o produto **2a** em rendimentos de 72, 89, 54, 86, 87 e 82%, respectivamente (Tabela 1, linha 8-13). Além dos bons rendimentos obtidos ao utilizar hidrocarbonetos aromáticos como solvente (tolueno, etilbenzeno, xileno), foi possível observar que foi necessário menor tempo reacional (4 h). Contudo, em THF a reação foi mais efetiva, com o consumo do material de partida **1a** em apenas 3 h, obtendo-se o produto **2a** em 89% de rendimento.

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.^a

#	<i>hν</i>	Solvente	Tempo (h)	Rendimento 2a (%) ^b
1	Led Azul	MeNO ₂	24	-
2	Led Branco	MeNO ₂	24	-
3	UVA	MeNO ₂	24	70
4	UVA	MeCN	24	85
5	UVA	EtOH	24	38
6	UVA	BuOH	24	25
7	UVA	AcOEt	24	82
8	UVA	1,4-Dioxano	24	72
9	UVA	THF	3	89 (80) ^c
10	UVA	Hexano	24	54
11	UVA	Tolueno	4	86
12	UVA	Etilbenzeno	4	87
13	UVA	Xileno	24	82
14 ^d	UVA	THF	24	84
15 ^e	-	THF	24	-
16 ^f	UVA	THF	3	87
17 ^g	UVA	THF	3	90

^aA reação foi realizada com 0,15 mmol do composto **1a**, 6,0 mL do respectivo solvente em temperatura ambiente, sob agitação magnética e atmosfera aberta pelo tempo indicado, utilizando a respectiva fonte de luz. ^bRendimentos obtidos por CG-EM utilizando ^hdodecano como padrão interno. ^cRendimento isolado. ^dForam usados 3,0 mL de THF. ^eA reação foi realizada no escuro. ^fSob atmosfera de nitrogênio. ^gSob atmosfera de oxigênio.

Assim, com um bom rendimento obtido em curto tempo reacional, somado à praticidade e economia adquirida devido a não necessidade de extração do produto, foi fixado o THF como melhor solvente para a reação. Ainda, testou-se a influência da quantidade de solvente no meio reacional utilizando 3,0 mL. Assim, observou-se que com o material de partida **1a** menos dispersos, ou seja, mais concentrado no meio reacional, a reação torna-se mais lenta, necessitando de 24 h, acarretando um ligeiro decréscimo no rendimento (Tabela 1, linha 14).

Para comprovar que a luz UVA foi responsável por promover a formação do produto **2a**, realizou-se uma reação totalmente no escuro, e após 24 h, não foi possível observar a formação do produto **2a** (Tabela 1, linha 15). Por fim, testou-se o uso de diferentes atmosferas controladas (nitrogênio e oxigênio), porém, não



houve mudanças significativas nos rendimentos em relação ao uso da atmosfera aberta (Tabela 1, linhas 16-17 vs linha 9).

Assim, foi definida como a melhor condição reacional o uso de 0,15 mmol do composto **1** em 6,0 mL de THF como solvente, sob agitação magnética e exposição a radiação UVA (365 nm) por 3 h (Tabela 1, linha 9). Com a condição ideal já estabelecida para a reação, pretende-se ampliar o estudo a diferentes (*E*)-1-bromo-1-aryl-selenoalqueno *orto*-tiopropil-substituídos **1**.

4. CONCLUSÕES

Considerando os objetivos propostos inicialmente e analisando os resultados obtidos até o presente momento, podemos concluir que foi possível desenvolver um novo procedimento para a síntese 2-organoselenanilbenzo[*b*]tiofeno **2a** em bom rendimento (80% isolado), através da ciclização intramolecular de selenetos vinílicos promovida por radiação UVA utilizando THF como solvente. Este trabalho encontra-se em fase inicial de estudos, pretende-se ainda avaliar as limitações do método, bem como realizar a variação do escopo reacional.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CASTRO, L.C.G. O sistema endocrinológico vitamina D, **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v.55, p.566-575, 2011.
- KERI, R.S.; CHAND, K.; BUDAGUMPI, S.; BALAPPA SOMAPPA, S.; 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.
- KUMAR, D.; SHARMA, S.; KALRA, S.; SINGH, G.; MONGA, V.; KUMAR, B. Medicinal perspective of indole derivatives: recent developments and structure-activity relationship studies, **Current Drug Targets**. v.21, p.864-891, 2020.
- PENTEADO, F.; PEGLOW, T.J.; SILVA, M.S.; PERIN, G.; LENARDÃO, E.J. Greening the synthesis of selenium-containing heterocycles: Recent efforts and advances, **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**. v.26, p. 100372, 2020.
- ROCHA, J.B.T.; OLIVEIRA, C.S.; NOGARA, P.A. Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments: Toxicology and anticancer activity of synthetic organoselenium compounds. Londres, Reino Unido: **Royal Society of Chemistry**, p.342-376, 2018.
- SINGH, F.V.; WIRTH, T. Selenium reagents as catalysts, **Catalysis Science & Technology**. v.9, p.1073-1091, 2019.
- SUN, K.; WANG, X.; LI, C.; WANG, H.; LI, L. Recent advances in tandem selenocyclization and tellurocyclization with alkenes and alkynes, **Organic Chemistry Frontiers**. 2020, doi: 10.1039/D0QO00849D.
- STACH, G.; PEGLOW, T.J.; ROEHRS, J.A.; PENTEADO, F.; BARCELLOS, T.; JACOB, R.G.; LENARDÃO, E. J.; PERIN, G. Synthesis of 2-(Arylselanyl) benzo[*b*]chalcogenophenes via Intramolecular Cyclization of Vinyl Selenides, **Synthesis**. v.51, p.578-586, 2019.
- ZHANG, L.; SI, X.; ROMINGER, F.; HASHMI, A.S.K. Visible Light-Induced Radical Carbo-Cyclization/*gem*-Diborylation Through Triplet Energy Transfer between a Gold Catalysts and Aryl Iodides, **Journal of the American Chemical Society**. v.142, p.10485-10493, 2020.