

SÍNTSE DE 2-ARILSELANILBENZO[*b*]CALCOGENOFENOS PROMOVIDA POR LUZ ULTRAVIOLETA

KRIGOR BASTOS SILVA¹; THIAGO JACOBSEN PEGLOW²; JULIANO ALEX ROEHR³; GELSON PERIN⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – krigorbastos@gmail.com

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

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

⁴Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a fotoquímica vem se estabelecendo como um importante campo de pesquisa na área de síntese orgânica. No entanto, dentre os métodos mais comumente empregados nas transformações químicas promovidas por luz é necessário uso de fotocatalisadores externos, normalmente contendo metais de transição (ZHANG, 2018). O desenvolvimento de processos fotoquímicos para a formação de compostos orgânicos vai ao encontro do 6º princípio da Química Verde, o qual aborda a eficiência energética, explorando o uso de fontes alternativas de energia para promover reações químicas. Nesse princípio também se aplicam o uso de micro-ondas, irradiação ultrassônica e a mecanoquímica (ERRAYES, 2020).

Paralelamente, os compostos heterocíclicos são reconhecidos como uma das maiores classes de compostos orgânicos, devido a sua vasta presença na natureza e por possuírem um papel muito importante na indústria manufatureira (BASKARAN, 2020). Em especial, heterociclos nitrogenados tem uma significante importância na preparação de ingredientes farmacêuticos ativos, presentes em cerca de 60% das moléculas pequenas aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*) (VARDANYAN, 2016). Entre as diferentes tipos de heterociclos, os benzo[*b*]calcogenofenos vem chamando atenção dada suas importantes atividades biológicas, alguns exemplos notáveis de analógos contendo enxofre são, o Sertaconazol (KUMAR, 2018), uma medicação antifúngica comercializada como um creme para tratamento de infecções de pele; o Zileuton (DAYA, 2020) um fármaco usado na prevenção de ataques agudos de asma; e o Raloxifeno (BAUERSCHLAG, 2014), um farmáço usado para o tratamento de osteoporose. Adicionalmente, os sartans contendo derivados de benzoselenofenos, apresentam excelentes e promissoras atividades anti-hipertensiva, atuando como bloqueadores do receptor AT₁ (MAHMOUD, 2017).

Portanto, com base no que foi relatado até então, descrevemos aqui a síntese de 2-arilselanilbenzo[*b*]calcogenofenos **2** a partir da reação de ciclização de (*E*)-1-bromo-arilselenoalquenos **1** na presença de irradiação UVA e THF como solvente da reação (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

Para a preparação dos materiais de partida (*E*)-1-bromo-arylselenoalquenos **1**, nos baseamos em um método descritos pelo nosso grupo de pesquisa (STACH, 2019). Para a obtenção dos compostos **2** foi estabelecido que em um vial reacional de 10 mL é adicionado o respectivo (*E*)-1-bromo-1-arylselenoalquenos *ortho*-calcogenoalquil-substituídos **1** (0,15 mmol) solubilizado em THF (3,0 mL). Em seguida levado a um reator munido de agitação magnética e irradiação UVA [duas lâmpadas de 15 W cada (365 nm)]. As reações permaneceram em temperatura ambiente durante 24 h expostas à irradiação. Após este período a reação foi então cessada, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto **2** foi isolado através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, foi realizado um estudo de otimização a fim de determinar a melhor condição reacional para a síntese dos 2-arylselanilbenzo[*b*]calcogenofenos **2**. Assim, inicialmente foi escolhido como material de partida o (*E*)-1-bromo-1-fenilselenoalqueno *ortho*-S-propil-substituído **1a**. Para tal estudo, foram avaliadas diferentes fontes de irradiação photocatalisada e solventes para esta reação. Após estes testes, o melhor resultado foi obtido quando 0,15 mmol do composto **1a** permaneceu sob irradiação UVA (aproximadamente 365 nm), utilizando THF como solvente (3,0 mL), em um frasco fechado. A reação permaneceu sob agitação magnética e irradiação UVA constante por 24 h e o produto **2a** foi obtido em 80% de rendimento.

Após, foram realizados estudos de reatividade frente à diferentes grupos alquila ligados diretamente ao átomo de enxofre. Estas reações foram acompanhadas em período constante (4 em 4 h) por análises de cromatografia gasosa, com o intuito de avaliar a velocidade da reação em relação ao respectivo grupo de saída. Com base nesse estudo, foi verificado que a conversão do composto **1** no produto cílico **2a** foi mais rápida (12 h) quando foi utilizado o grupo benzila, no entanto, seu rendimento isolado foi de 61%. Por outro lado, quando utilizamos o grupo *terc*-butila a reação foi lenta, restando material de partida após 24 h. Já com o grupo *n*-propila o tempo reacional foi de 24 h e o produto **2a** foi obtido em 80% de rendimento (Esquema 2).

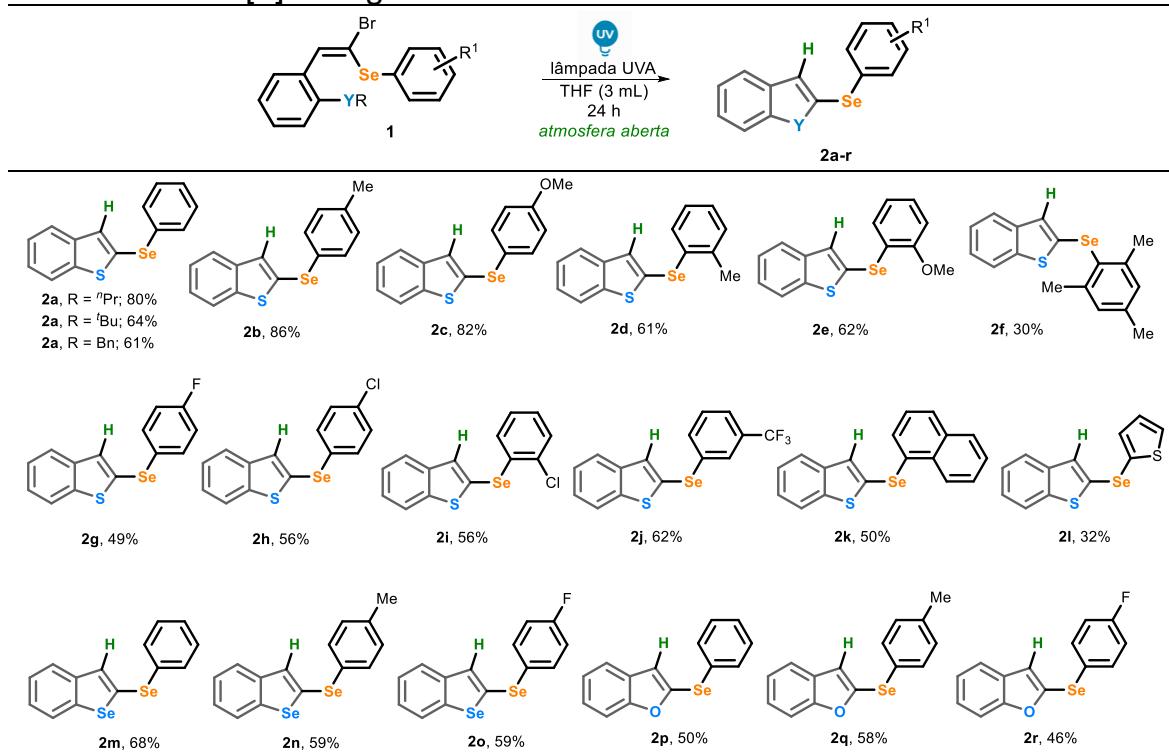


Tempo (h)	R = <i>n</i> Pr			R = <i>t</i> Bu			R = Bn		
	A	A'	2a	A	A'	2a	Tempo (h)	A + A'	2a
0	100,0	0	0	0	100,0	0	0	100,0	0
4	54,0	25,3	20,7	4	51,8	33,9	14,3	4	38,6
8	18,5	24,8	56,8	8	24,0	38,6	37,3	8	8,4
12	6,9	13,6	79,6	12	12,7	34,7	52,6	12	0
16	3,5	6,2	90,3	16	9,3	29,0	61,7	16	0
20	1,2	3,0	95,8	20	5,9	26,2	67,9	20	0
24	0,8	1,3	97,9	24	5,3	20,6	74,1	24	0

Esquema 2

Em seguida, diferentes (*E*)-1-bromo-1-arylselenoalquenos *ortho*-S-propil-substituídos **1b-f** contendo grupos doadores de elétrons (R^1 = Me e MeO) em diferentes posições do anel aromático ligado ao átomo de selênio foram usados como substratos da reação (Tabela 1). Os 2-arylselanilbenzo[b]tiofenos **2b** (R^1 = 4-Me) e **2c** (R^1 = 4-MeO) foram obtidos em 86% e 82% de rendimento, respectivamente. Entretanto, a eficiência da reação foi afetada quando usados grupos estericamente impedidos, como os produtos **2d** (R^1 = 2-Me) e **2e** (R^1 = 2-MeO) que tiveram rendimentos de 61% e 62%, enquanto o derivado mesitila **2f** foi obtido em apenas 30% de rendimento, restando material de partida e seu respectivo isômero.

Tabela 1: Avaliação do escopo da reação para a síntese de 2-arylselanilbenzo[b]calcogenofenos **2**.^[a]



[a] Em um tubo de ensaio foram adicionados o substrato **1** (0,15 mmol), THF (3,0 mL) e o frasco foi fechado. A mistura resultante foi irradiada durante 24 h à temperatura ambiente. Os produtos **2a-r** foram isolados por cromatografia em coluna.

Foi observado que substratos contendo substituintes retiradores de elétrons ligados na posição *para* do anel aromático foram menos reativos, assim os compostos **2g** (R^1 = 4-F) e **2h** (R^1 = 4-Cl) apresentaram rendimentos de 49% e 56%, respectivamente. No caso do derivado de *ortho*-cloro **2i** (R^1 = 2-Cl) não houve interferência do efeito estérico, como observado anteriormente nos exemplos **2d**, **2e** e **2f**, e o produto foi obtido em 56% de rendimento. O método se mostrou tolerante à presença de um grupo fortemente retirador de elétrons como o grupo trifluorometila (R^1 = 3-CF₃), resultando no produto **2j** em 62% de rendimento, e também para o uso dos derivados contendo os grupos 1-naftila e 2-tienila ligados diretamente ao átomo de selênio, levando a formação dos produtos **2k** e **2l**. Na sequência, (*E*)-1-bromo-1-arylselenoalquenos *ortho*-Se-butil-substituídos **1** foram utilizados como materiais de partida, levando a formação dos 2-arylselanilbenzo[b]selenofenos **2m-o**. Primeiramente, foi avaliado o uso do

anel aromático sem substituintes ($R^1 = H$), assim, o produto **2m** foi obtido em 68% de rendimento. Após, foram utilizados grupos ricos e deficientes em elétrons ligados ao anel aromático, obtendo-se os produtos **2n** ($R^1 = 4$ -Me) e **2o** ($R^1 = 4$ -F), ambos em 59% de rendimento. Por fim, diferentes (*E*)-1-bromo-1-ariselenoalquenos *ortho*-O-metil-substituídos **1** foram utilizados como substratos da reação para a obtenção dos 2-ariselanilbenzo[*b*]furanos **2p-r**. Nesse caso, presença de grupos doadores de elétrons influenciou positivamente a reação, e o produto **2q** ($R^1 = 4$ -Me) foi obtido em 58% de rendimento, enquanto os produtos **2p** ($R^1 = H$) e **2r** ($R^1 = 4$ -F) foram obtidos em 50% e 46% de rendimento, respectivamente.

4. CONCLUSÕES

Como conclusão, foi possível desenvolver um novo método para a preparação de diversos 2-ariselanilbenzo[*b*]calcogenofenos com a posição C3 livre, que podem ser facilmente funcionalizados para a obtenção de moléculas mais complexas. A reação de ciclização dos (*E*)-1-bromo-1-ariselenoalqueno *ortho*-calcogenoalquil-substituídos foi photocatalisada na presença de uma fonte de energia ambientalmente amigável (irradiação UVA) à temperatura ambiente em bons rendimentos sob condições neutras.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDUSSALAM-MOHAMMED, W.; ALI, A.Q.; ERRAYES, A.O. Green chemistry: principles, applications, and disadvantages. **Chemical Methodologies**, Líbia, v.4, n.4, p.408-423, 2020.
- BAUERSCHLAG, D.O.; RUCKHABERLE, E. Strategies for breast cancer prevention - Not for the indifferent. **Gynaekologe**, Aachen, v.47, n.4, p.271-279, 2014.
- DAYA, M; ORTEGA, V.E. Asthma genomics and pharmacogenomics. **Current Opinion in Immunology**, Aurora, USA, v.66, p.136-142, 2020.
- MAHMOUD, A.B.A.; KIRSCH, G.; PEAGLE, E. Biologically Active Selenophenes and Benzo[*b*]selenophenes. **Current Organic Synthesis**, Riga, Letônia, v.14, n.8, p.1091-1101, 2017.
- SHAH, R.; VERMA, P.K.; Therapeutic importance of synthetic thiophene. **Chemistry Central Journal**, India, v.12, p.137, 2018.
- SRIVASTAVA, A.; VEERANNA, K.D.; BASKARAN, S. Heterocyclic Chiral Auxiliaries in Total Synthesis of Natural Products. **Topics in Heterocyclic Chemistry**, India, v.55, p.253-310, 2020.
- STACH, G.; PEGLOW, T.J.; ROEHR, 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**, Pelotas, v.51, p.578-586, 2019.
- VARDANYAN, R.; HRUBY, V. **Synthesis of Best-Seller Drugs**. Academic Press: Londres, 2016.