



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL – CAMPUS CERRO LARGO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA – LICENCIATURA**

**SÍNTESE DE 3-ORGANOCALCOGENO-BENZO[*b*]FURANOS VIA REAÇÕES DE
CICLIZAÇÃO DE 2-ALQUINIL-FENÓIS MEDIADAS POR COBRE**

Acadêmica: Ana Maria Spohr Recchi

Orientador: Benhur de Godoi

CERRO LARGO-RS

2015

Agradecimentos

Aos meus pais, Maroni e João. É com imensa felicidade que dedico este trabalho para vocês. Sem vocês, nada seria.

A Isis, Silvia e João Pedro pelo constante apoio. Mesmo de longe, sempre se fizeram presentes em minha jornada acadêmica. O meu muito obrigada.

Ao Cristian, meu companheiro, amigo e fiel escudeiro. Obrigada pelo companheirismo, ensinamentos e pela paciência. O seu constante apoio permitiu que esse momento fosse possível. Compartilho com você esta alegria.

Ao professor Benhur, meu eterno agradecimento pela oportunidade de trabalhar com você! Obrigada pelos ensinamentos, os quais não foram poucos, pela paciência, pelos conselhos, puxões de orelha e, sobretudo, pela amizade.

Aos meus amigos de aula e do LAB 105. Quantos momentos! O meu muito obrigada pelos momentos de descontração, pelas tardes de estudo, pelas aulas práticas, pelas trocas de saberes, pelas viagens e pelo companheirismo.

Aos demais professores que fizeram parte da minha jornada acadêmica, o meu muito obrigada! Sem seus ensinamentos este momento não seria possível.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa concedida (PIBIC/CNPq).

À Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)/*Campus* Cerro Largo pelo espaço cedido para a realização deste trabalho.

DESAFIOS

*A vida só é possível através dos desafios.
A vida só é possível quando você tem
tanto o bom tempo quanto o mau tempo,
quando tem prazer e dor;
quando tem inverno e verão, dia e noite;
quando têm tristeza tanto quanto felicidade,
desconforto tanto quanto conforto.
A vida passa entre essas duas polaridades.
Movendo-se entre essas duas polaridades,
você aprende a se equilibrar.
Entre essas duas asas,
você aprende a voar até a estrela mais brilhante.*

Osho

SÍNTESE DE 3-ORGANOCALCOGENO-BENZO[*b*]FURANOS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE 2-ALQUINIL-FENÓIS MEDIADAS POR COBRE

Ana Maria Spohr Recchi^a, Benhur Godoi^{a,*}

^a Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)/ Campus Cerro Largo, Brasil.

ABSTRACT

Keywords:
Benzofurans
Copper
Cyclization
Organochalcogen

This work describes the development of new approach for the synthesis of 3-organochalcogen-benzo[*b*]furans via CuI- promoted intramolecular cyclization of 2-alkynyl-phenols. Firstly, the 2-phenylethynyl-phenol was prepared by palladium catalyzed Sonogashira cross coupling reaction of 2-iodo-phenol and phenylacetylene. The 2-phenylethynyl-phenol was then used as standard substrate for the optimization studies, in order to determine an optimal cyclization condition to obtain the 2-phenyl-3-phenylselenyl-benzo[*b*]furan. Reaction parameters such as temperature, solvent, base, atmosphere and stoichiometry were tested and the results showed that best yield for the expected 2-phenyl-3-phenylselenyl-benzo[*b*]furan was obtained by using the 2-phenylethynyl-phenol (0.25 mmol), CuI (1.5 equiv), (PhSe)₂ (1.1 equiv), DMSO (3 mL) as solvent under ambient atmosphere and temperature (air; 25 °C). Using this cyclization method, the desired benzo[*b*]furan derivative could be isolated in 72% yield, under mild reaction conditions.

2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS:

Heterociclos são estruturas com arranjo cíclico tendo em sua composição, no mínimo, um átomo diferente dos demais, sendo usualmente átomos de carbono associados a átomos de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre.

Compostos heterocíclicos apresentam-se como uma das mais variadas classes de compostos da Química Orgânica Sintética, sendo objeto de interesse dos químicos devido a sua vasta aplicabilidade no campo biológico, fazendo parte da estrutura de fármacos e compostos naturais. Além disto, destaca-se sua importância industrial, na produção de plásticos, armazenamento de informações e reprografia, provando-se cruciais para o desenvolvimento de muitos segmentos da sociedade.¹

A nicotina **A** (Figura 1), composto altamente tóxico, é um exemplo de heterociclo da classe dos alcaloides, sendo o componente ativo majoritário do tabaco (*Nicotiana* sp.). A cafeína **B** (Figura 1), é um estimulante presente em chás e cafés, também encontra-se classificada como um heterociclo de ocorrência natural. Já o ácido úrico **C** (Figura 1) foi o primeiro composto heterocíclico a ser isolado como uma substância pura pelo químico suíço Carl Scheele em 1776.²

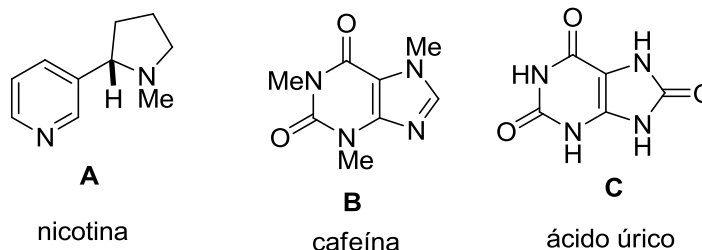


Figura 1

Na medicina, os heterociclos encontram grande aplicabilidade. Como exemplo, temos o Fomepizol **D** (Figura 2) utilizado no tratamento de envenenamento por etilenoglicol e metanol. O composto Abiraterone **E** (Figura 2) é uma das enzimas inibidoras envolvidas na biossíntese da testosterona, apresentando grande desempenho no tratamento do câncer de próstata, enquanto o Diazepam (Valium) **F** (Figura 2) e Alprazolam (Xanax) **G** (Figura 2) mostraram-se eficientes para o tratamento de insônia, ansiedade e espasmos musculares.²

¹ Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1021.

² Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*. 5 th ed. 2010.

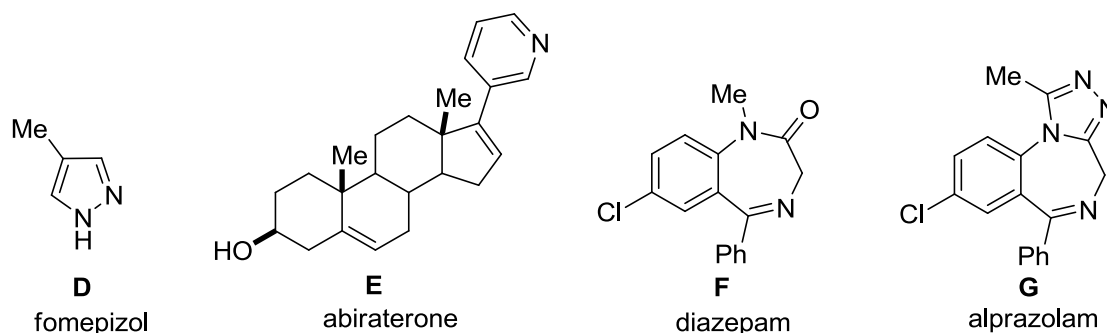


Figura 2

Dentro da química dos heterociclos, uma classe que merece destaque são os benzo[*b*]furanos nos quais um anel benzênico encontra-se associado à um ciclo de cinco membros (furano), contendo quatro átomos de carbono e um átomo de oxigênio.

Os compostos derivados de benzo[*b*]furanos apresentam-se como uma classe de heterociclos muito versáteis em detrimento da prevalência destes em um grande número de compostos biologicamente ativos e produtos isolados naturalmente, apresentando uma gama de aplicações terapêuticas, tais como anti-HIV, anti-câncer, anti-inflamatória, anticâncer, antiviral, antioxidante, inseticida e antifúngica.³ O composto griseofulvin (*Penicillium griseofulvum*) **H** (Figura 3) é um exemplo de benzofurano de ocorrência natural utilizado como um agente antifúngico.² Além disso, estudos recentes indicam que compostos contendo núcleos de benzo[*b*]furanos, tais como SKF-63058 **I** e SKF-64346 **J** (Figura 3), apresentaram eficiência como inibidores de β -amilóide, resultando em uma potencial nova classe de drogas para a doença de Alzheimer.⁴

³ (a) Kirilmis, C.; Ahmedzade, M.; Servi, S.; Koca, M.; Kizirgil, A.; Kazaz, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 300. (b) Schultz, D. M.; Prescher, J. A.; Kidd, S.; Marona-Lewicka, D.; Nichols, D. E.; Monte, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6242. (c) Ando, K.; Kawamura, Y.; Akai, Y.; Kunitomo, J.; Yokomizo, T.; Yamashita, M.; Ohta, S.; Ohishi, T.; Ohishi, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 296. (d) Navarro, E.; Alonso, S. J.; Trujillo, J.; Jorge, E.; Perez, C. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 134. (e) Lambert, J. D.; Meyers, R. O.; Timmermann, B. N.; Dorr, R. T. *Cancer Lett.* **2001**, *171*, 47.

⁴ (a) Rizzo, S.; Rivieri, C.; Piazzini, L.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Morroni, F.; Tarozzi, A.; Monti, J. P.; Rampa, A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2883. (b) Howlett, D. R.; Perry, A. E.; Godfrey, F.; Swatton, J. E.; Jennings, K. H.; Spitzfaden, C.; Wadsworth, H.; Wood, S. J.; Markwell, R. E. *Biochem. J.* **1999**, *340*, 283.

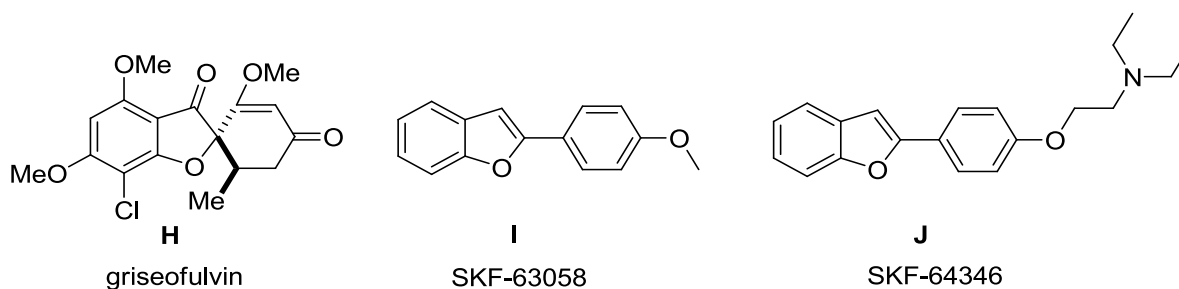


Figura 3

Paralelamente aos benz[*b*]furanos, temos os organocalcogênios que são compostos orgânicos que apresentam átomos de selênio, enxofre ou telúrio em sua estrutura, sendo objeto de estudo dos químicos frente a vasta aplicação, principalmente no campo biológico, em virtude de suas propriedades anti-inflamatórias **K**,⁵ antioxidantes **L**⁵ e quimioprotetivas.

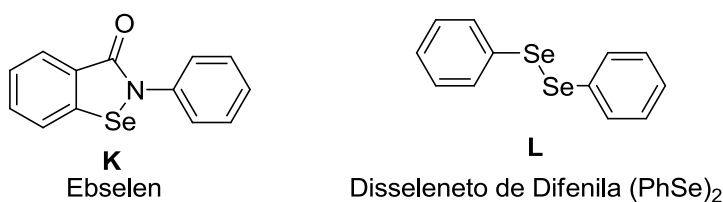
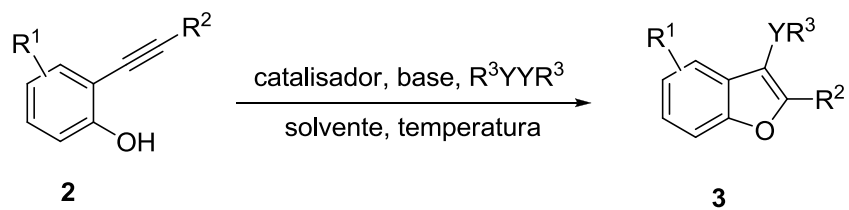


Figura 4

Frente à enormidade de aplicações dos heterociclos, especialmente os derivados de benzo[*b*]furanos, busca-se, através deste trabalho, a realização de uma revisão teórica sobre os principais métodos existentes na literatura para a síntese destes derivados, dando ênfase às metodologias que empregam sais de metais de transição para a síntese de derivados de benzo[*b*]furanos, através de reações de ciclização.

Almeja-se ainda, estudar e desenvolver uma nova metodologia para a síntese de 3-organocalcogeno-benzo[*b*]furanos contendo um grupamento derivado de organocalcogênio na posição C-3 do anel heterocíclico, através de reações de ciclização de 2-alquinil-fenóis (Esquema 1) promovidas por sais de metais de transição, como sais de cobre, conforme o esquema abaixo.

⁵ Meotti, F.; Stangherlin, C.; Nogueira C.; Rocha, J. *Environ. Res.* **2004**, *94*, 276.



R¹ = H, Me, F; R² = R³ = arila, alquila; Y = S, Se, Te

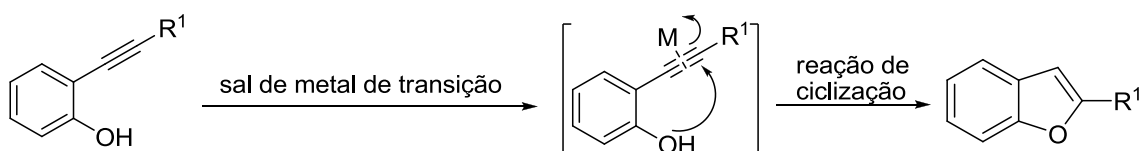
Esquema 1

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Síntese de Benzofuranos Mediada por Metais de Transição

A partir da segunda metade do século passado, os metais de transição passaram a desempenhar um importante papel na química orgânica, levando ao desenvolvimento de inúmeras reações empregando sistemas catalíticos baseados em sais destes metais, com o propósito da criação de novas moléculas orgânicas, em decorrência de sua versatilidade e habilidade na ativação de vários compostos orgânicos e consequente formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomos.⁶

Frente a uma variedade de transformações sintéticas, reações catalisadas por metais de transição estão entre as mais atrativas para a síntese de heterociclos, posto que podem ser empregadas para a construção de moléculas complexas, a partir de materiais de partida acessíveis, sob condições relativamente brandas.⁷ Ademais, em metodologias sintéticas para síntese de derivados de benzofuranos, mediadas ou catalisadas por sais de metais de transição, principalmente envolvendo a utilização de substratos alquinílicos, como os 2-alquinil-fenóis, a espécie metálica geralmente atua como um ácido de Lewis, coordenando-se com a ligação tripla carbono-carbono e favorecendo, assim, a reação de ciclização intramolecular através do ataque do átomo de oxigênio ao carbono da ligação tripla ativada, conforme demonstrado no Esquema 2.⁸



Esquema 2

As reações catalisadas por metais de transição ganharam importância na química orgânica sintética com o passar dos anos, intensificando o foco nas habilidades quanto à execução de inúmeras reações químicas que utilizam um ou mais catalisadores em um único processo.⁹

Uma das metodologias mais importantes dentro da química orgânica sintética, através da qual viabiliza-se a formação de novas ligações carbono-carbono (Csp^2-Csp) foi desenvolvida por

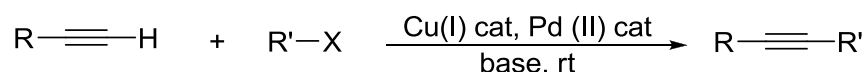
⁶ (a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. (b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.

⁷ Grimaldi, T. *Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS)*, **2014**. 120 pg.

⁸ Boyer, A.; Isono, N.; Lackner, S.; Lautens, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6468.

⁹ Keilitz, J.; Malik, H. A.; Lautens, M. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, *32*, 187.

Kenkichi Sonogashira, Yasuo Tohda e Nobue Hagihara em 1975,¹⁰ entretanto, seu mecanismo não é totalmente conhecido. A reação de Sonogashira consiste no acoplamento entre alcinos terminais com haletos de arila ou vinila, catalisado por paládio (II) e cobre (I), na presença de uma base de amina, sob condições brandas, e em temperatura ambiente, conforme esquema abaixo (Esquema 3).

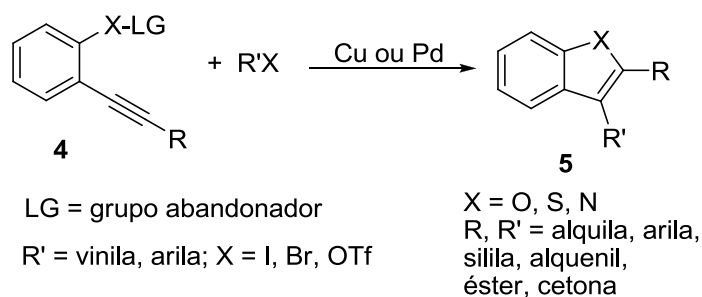


R= alquil; R'= arila, vinil; X= I, Br, Cl, OTf

Esquema 3

Tomando por base a reação de Sonogashira, muitos pesquisadores desenvolveram metodologias próprias para a obtenção de derivados de benzo[*b*]furanos, sendo algumas destas metodologias descritas no decorrer do texto.

Arcadi¹¹ relatou o processo de ciclização intramolecular de um alquino aril-substituído **4** que possui um átomo nucleofílico próximo à ligação tripla, provando-se muito eficiente para a síntese de heterociclos de cinco membros, sendo a primeira rota sintética relevante para a preparação dos compostos heterocíclicos **5**, catalisada por sais de cobre e paládio conforme esquema abaixo (Esquema 4).

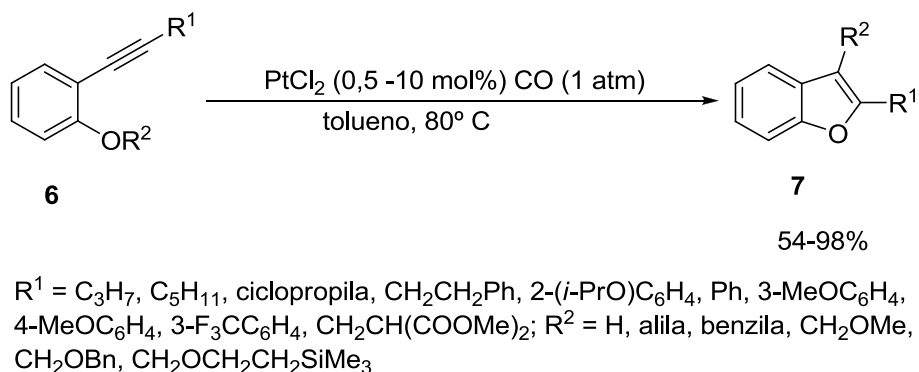


Esquema 4

¹⁰ (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (b) Panatieri, R. B. Universidade Federal de Santa Maria (UFSM,RS), **2006**, 105 pg. (c) Sperança, A.; Godoi, B.; Souza, A. C. G.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 36.

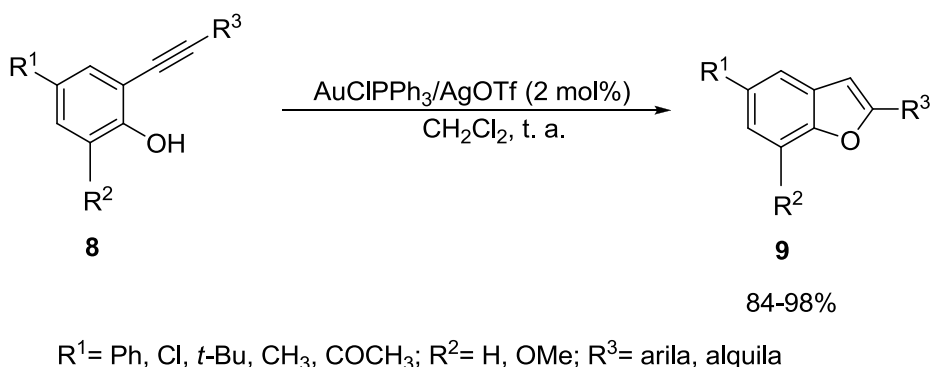
¹¹ Arcadi, A.; Cacchi, S.; Rosario, M.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9280.

Em 2005, Fürstner¹² apresentou uma metodologia onde a ciclização intramolecular de 2-alquinil-éteres **6** é acompanhada da migração do grupo funcional ligado diretamente à átomos de oxigênio. A formação dos benzo[*b*]furanos 2,3-dissubstituídos **7**, catalisada por platina, ocorreu à temperatura ambiente, entretanto, observou-se que a reação torna-se mais rápida a uma temperatura de 80 °C (Esquema 5).



Esquema 5

Zhang¹³ e colaboradores relataram a síntese de benzo[*b*]furanos 2-substituídos **9** através da ciclização de *o*-alquinil-fenóis **8** na presença de ouro em quantidades catalíticas. A técnica utilizada apresentou grande versatilidade, possibilitando utilização de substituintes arila e alquila ligados diretamente à ligação tripla, levando aos produtos **9** com ótimos rendimentos (Esquema 6).



Esquema 6

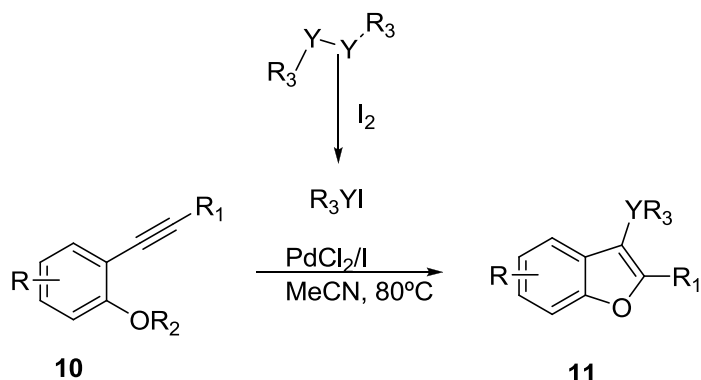
Du e colaboradores¹⁴ desenvolveram uma nova metodologia para a obtenção do 3-sulfenil-benzo[*b*]furanos e 3-selenil-benzo[*b*]furanos **11** a partir da anelação do 2-alquinilfenóis **10** com diferentes espécies de dissulfetos, disselenetos e iodetos, na presença de sais de paládio

¹² Fürstner, A.; Davies, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024.

¹³ Zhang, Y.; Xin, Z.-J.; Xue, J.-J.; Li, Y. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1461.

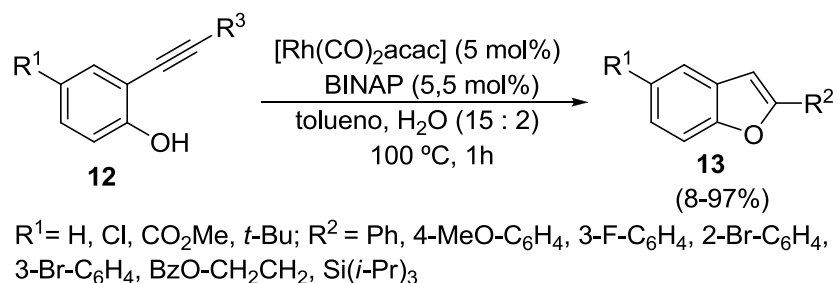
¹⁴ Du, H. A.; Zhang, X. G.; Tang, R. Y.; Li, J. H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7844.

(PdCl₂) e I₂, obtendo resultados excelentes para a síntese de 3-organocalcogeno-benzo[*b*]furanos, conforme esquema abaixo (Esquema 7).

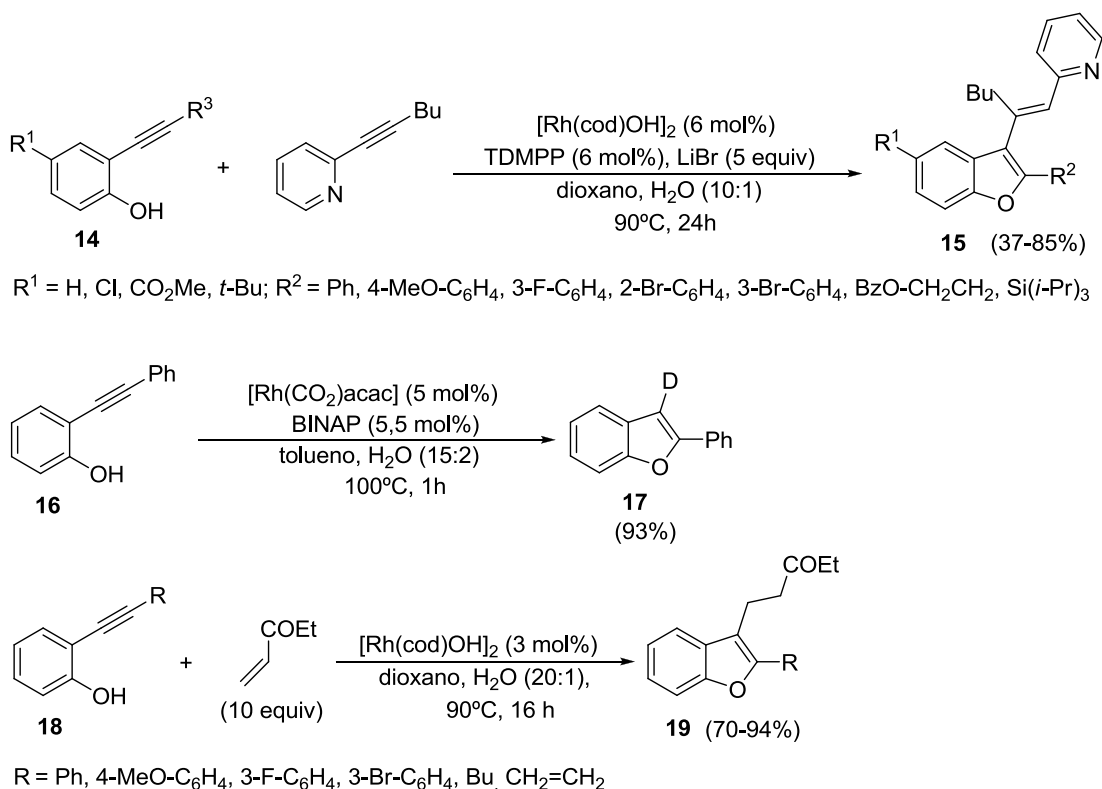


Esquema 7

No ano de 2010 Boyer⁸ e colaboradores descreveram uma metodologia para a síntese de benzo[*b*]furanos 2-substituídos **13** através da ciclização de *o*-alquinil-fenóis **12**, fazendo uso da catálise de ródio (Esquema 8). A reação ocorre através de um intermediário, onde o ródio se complexa com a ligação tripla, possibilitando sua captura utilizando diferentes eletrófilos, levando a formação de benzo[*b*]furanos poli-substituídos **15**, **17** e **19** (Esquema 9).

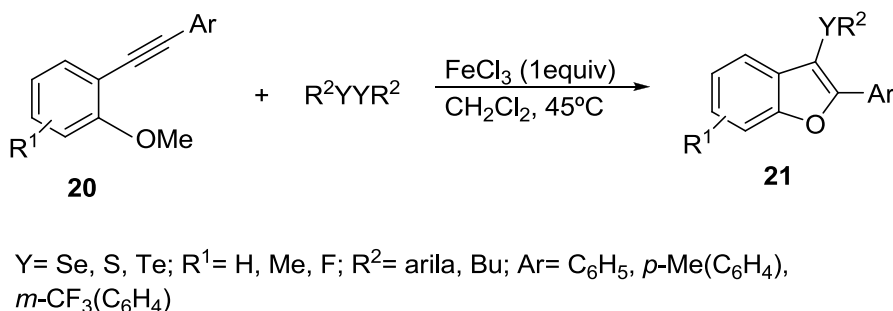


Esquema 8



Esquema 9

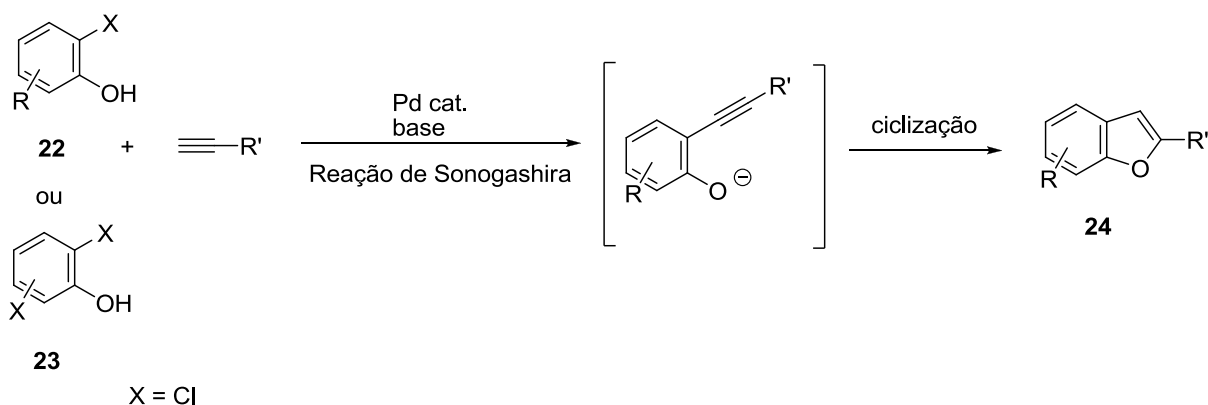
Gay¹⁵ e colaboradores (2010) apresentaram um protocolo para a síntese dos 3-calco gênio-benzo[*b*]furanos **21** a partir dos 2-alkinil-anisóis **20** via ciclização intramolecular promovida por $\text{FeCl}_3/\text{R}^2\text{YR}^2$, onde grupamentos arila e alkila, ligados diretamente ao átomo calco gênio, foram utilizados como agentes ciclizantes, revelando que a reação apresentava dependência direta dos efeitos eletrônicos dos substituintes, presentes no anel aromático ligado ao átomo de selênio dos disselenetos de diarila utilizados. A metodologia desenvolvida, conforme esquema abaixo (Esquema 10) apresentou bons rendimentos (45-71%).



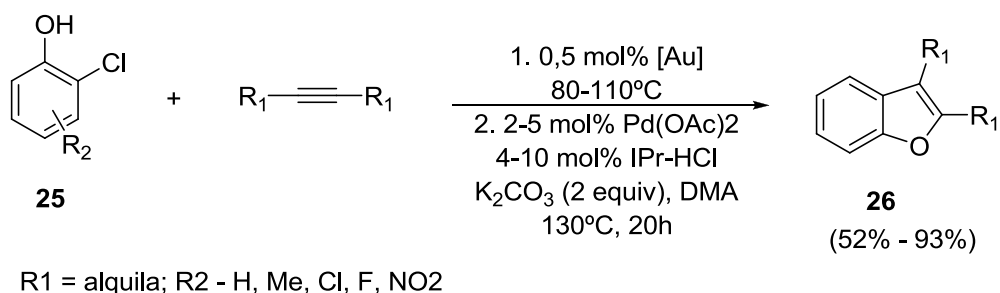
Esquema 10

¹⁵ Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 570.

Yamaguchi¹⁶ descreveu um protocolo para a síntese de derivados de benzo[*b*]furanos **24** tendo como material de partida o 2-clorofenol **22** ou o dihalofenol **23**. O protocolo descrito contempla as reações de Sonogashira, bem como reações de ciclização intramolecular, conforme esquema abaixo (Esquema 11), levando a bons rendimentos (33-97%).



Oonishi,¹⁷ no ano de 2014, descreveu uma metodologia para a síntese de benzo[*b*]furanos **26** e seus derivados tendo como material de partida o 2-clorofenol **25**, utilizando ouro e sais de paládio como catalisadores, conforme esquema abaixo (Esquema 12), obtendo os compostos em bons rendimentos (52-93%).



Frente à vasta quantidade de metodologias descrevendo a síntese de compostos derivados de benzo[*b*]furanos catalisados ou mediados por metais de transição, percebe-se a importância de tais compostos, bem como o interesse por parte de químicos orgânicos sintéticos que buscam

¹⁶ Yamaguchi, M.; Katsumata, H.; Manabe, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9270.

¹⁷ Oonishi, Y.; Suárez, A. G.; Martín, A.; Makida, Y.; Slawin, A. M.; Nolan, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13507.

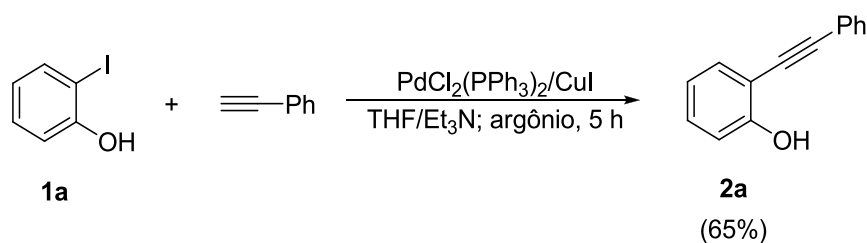
descrever mais protocolos, possibilitando um aumento das aplicabilidades destes compostos na sociedade.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

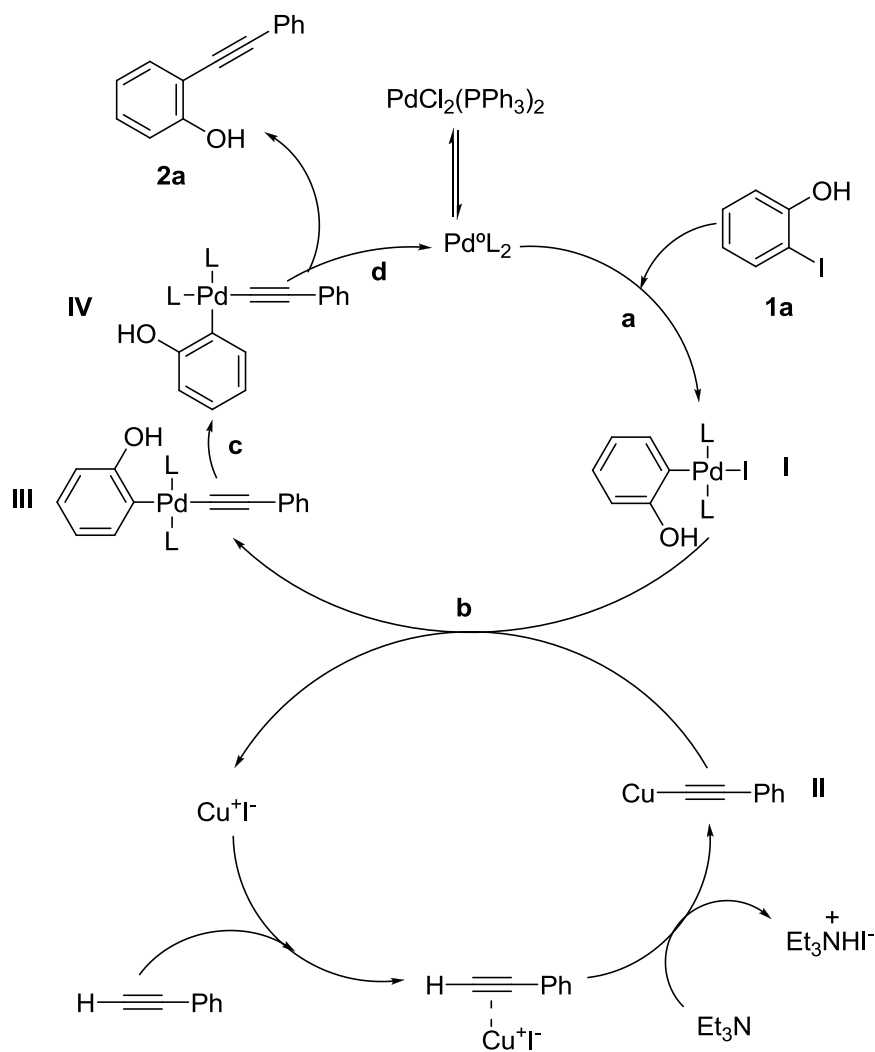
Tendo em vista que os compostos heterocíclicos apresentam-se como uma das mais variadas classes de compostos da Química Orgânica Sintética, sendo objeto de interesse dos químicos devido a sua vasta aplicabilidade no campo biológico e industrial,¹ faz-se necessário o desenvolvimento de novos protocolos e metodologias para a síntese de tais substâncias, permitindo um maior aprofundamento das pesquisas na área.

Este Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) teve por objetivo estudar e desenvolver uma nova metodologia para a síntese de 3-organocalcogeno-benzo[*b*]furanos **3** contendo um grupamento derivado de organocalcogênio na posição C-3 do anel heterocíclico, através de reações de ciclização de 2-alquinil-fenóis **2**, conforme o Esquema 1, promovidas por sais de metais de transição, como sais de cobre.

Para a realização deste trabalho, inicialmente, fez-se necessário preparar o material de partida **2a**, utilizando o 2-iodo-fenol **1a** e o fenilacetileno, conforme esquema abaixo (Esquema 13), através de uma reação de acoplamento, catalisada por sais de paládio e cobre, do tipo Sonogashira.



Esquema 13



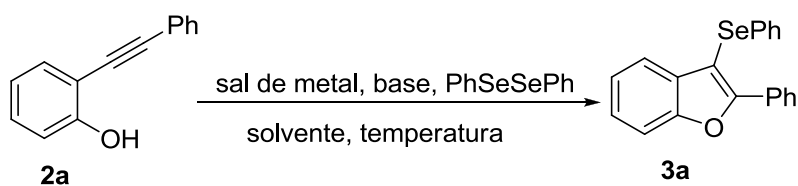
Esquema 14

Acredita-se que um provável mecanismo para esta reação pode proceder, inicialmente, através da redução do Pd^{2+} para Pd^0 pela perda dos ligantes. Em seguida, ocorre a inserção da ligação carbono-halogênio ao Pd^0 **a** para a formação do intermediário **I** (etapa de adição oxidativa). Paralelamente à etapa de adição oxidativa, no Ciclo do Cobre, acredita-se que, devido à presença de uma base e do catalisador, o fenilacetileno seja convertido ao intermediário **II**, o qual sofre reação de transmetalção **b**, com o intermediário **I**, levando a formação do intermediário **III** (Esquema 14).¹⁰

A etapa **c** baseia-se nos conceitos de isomeria *cis-trans*, na qual o rearranjo de dois ligantes leva a formação da espécie **IV**, a qual passa por um processo de eliminação redutiva **d**, levando a formação do produto **2a** e a regeneração da espécie catalítica de paládio ativa no ciclo.

Após a preparação do material de partida **2a**, partimos para a otimização das condições de ciclização para a obtenção do produto **3a** (Tabela 1).

Tabela 1. Otimização das condições de ciclização para a formação do 2-fenil-3-fenilselenilbenzo[*b*]furano **3a**.^a



#	CuI (equiv)	(PhSe) ₂ (equiv)	Base (equiv)	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	1	1,1	-	DMF	t.a.	48
2	1	1,1	-	CH ₃ CN	t.a.	2
3	1	1,1	-	CH ₂ Cl ₂	t.a.	-
4	1	1,1	-	DMSO	t.a.	48
5	1	1,1	NaHCO ₃ (1,5)	DMSO	t.a.	22
6	1	1,1	K ₂ CO ₃ (1,5)	DMSO	t.a.	25
7	1	1,1	NaOH (1,5)	DMSO	t.a.	52
8	1	0,5	-	DMSO	t.a.	44

9	1	0,75	-	DMSO	t.a.	40
10	1	1,5	-	DMSO	t.a.	44
11	0,1	1,1	-	DMSO	t.a.	13
12	0,2	1,1	-	DMSO	t.a.	4
13	0,5	1,1	-	DMSO	t.a.	6
14	1,5	1,1	-	DMSO	t.a.	72
15	2	1,1	-	DMSO	t.a.	65
16	2,5	1,1	-	DMSO	t.a.	77
17	1,5	1,1	-	DMSO	50°	68
18	1,5	1,1	-	DMSO	80°	52
19	1,5	1,1	-	DMSO	t.a.	70 ^b
20	2	1,1	-	DMSO	t.a.	72 ^b

^a Reação realizada utilizando 0,25 mmol do composto **2a**, 3 mL de solvente, em atmosfera ambiente por 20 h.

^b Reação realizada sob atmosfera de argônio.

Para síntese do 2-fenil-3-fenilseleno-benzo[*b*]furano **3a**, diferentes condições (quantidades, presença de base, solventes, temperatura e atmosfera) foram testadas, sendo possível observar os resultados destes experimentos no quadro acima. Nas três primeiras reações (Tabela 1, reações 1-3) a quantidade de CuI e (PhSe)₂ utilizada foi mantida constante, variando-se apenas os solventes utilizados (DMF, CH₃CN e CH₂Cl₂). Através destas reações, observou-se que ao utilizarmos CH₂Cl₂ como solvente, a reação não levou a formação do produto **3a**, enquanto a utilização de DMF e CH₃CN, levou a rendimentos de 48% e 2%, respectivamente, sendo o último resultado (2%) considerados insatisfatório para a síntese do composto **3a**.

Quando utilizou-se DMSO como solvente (Tabela 1, reação 4) obteve-se um rendimento de 48%, similarmente ao resultado obtido quando DMF foi empregado. Entretanto, frente a uma maior disponibilidade no laboratório, optou-se pela realização das reações subsequentes utilizando DMSO como solvente.

Em seguida, avaliou-se a influência da presença de bases para promover a reação (Tabela 1, reações 5-7). Através destes experimentos, verificou-se que a presença de bases como NaHCO_3 , K_2CO_3 e NaOH não levaram a uma melhora significativa na eficiência do processo de ciclização para formação do produto desejado.

Dando seguimento aos estudos de otimização dos parâmetros de reação, testou-se as quantidades de disseleneto de difenila e CuI que seriam ideais para promover de maneira satisfatória o processo de ciclização (Tabela 1, reações 8-16). Primeiramente, manteve-se fixa a quantidade de CuI (1 equiv.) e variou-se a quantidade de $(\text{PhSe})_2$ de 0,5 a 1,5 equivalentes, não observando-se nenhuma melhoria nestes casos (Tabela 1, reações 8-10). Em seguida, buscou-se determinar a quantidade ideal de CuI para a formação do composto **3a** (Tabela 1, reações 11-16). Através destes testes, pode-se observar um acréscimo significativo na eficiência da ciclização do 2-alquinil-fenol **2a**, quando empregou-se 1,5 equivalentes de CuI , levando a obtenção do benzofurano **3a** em 72% de rendimento (Tabela 1, reação 14). O uso de quantidades superiores a 1,5 equivalentes de CuI não contribuiu para um acréscimo substancial no rendimento da reação (Tabela 1, reações 15-16).

Uma vez determinadas as quantidades ideais de CuI (1,5 equiv.) e de $(\text{PhSe})_2$ (1,1 equiv.), buscando-se aumentar ainda mais o rendimento deste processo de ciclização, testou-se a influência da temperatura. Porém, o aumento da temperatura para 50 °C praticamente não alterou a eficiência do processo (Tabela 1, reação 17). Por outro lado, ao realizar-se a reação a 80 °C, observou-se um decréscimo considerável no rendimento e, o composto **3a** foi isolado em apenas 52% (Tabela 1, reação 18)

Buscando melhores condições para a síntese do composto **3a**, realizaram-se reações sob atmosfera de argônio (Tabela 1, reações 19-20), a fim estudar a influência da atmosfera de reação. A utilização das mesmas condições estequiométricas utilizadas na reação 14, agora sob atmosfera de argônio, demonstraram que a atmosfera não interfere no resultado obtido (70%), posto que a variação dos rendimentos observados em diferentes atmosferas foi de apenas 2%. Ao aumentarmos a quantidade de CuI utilizada (0,5 mmol), ainda sob atmosfera de argônio (Tabela 1, reação 20), mantendo as demais condições constantes, o rendimento observado manteve-se na faixa dos 70%, indicando assim uma vantagem, dos pontos de vista econômico e operacional, desta metodologia para a síntese do composto **3a** a qual se processa de maneira satisfatória sem a necessidade de uma atmosfera de reação inerte.

Através da análise dos resultados experimentais obtidos, considerou-se que a melhor condição para a síntese do composto **3a** consiste na utilização de 0,375 mmol de CuI , 0,275 mmol

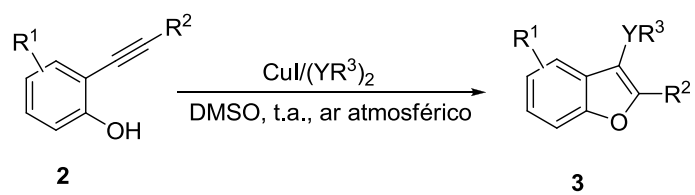
de (PhSe)₂, utilizando DMSO como solvente, à temperatura e atmosfera ambientes. Através desta metodologia o derivado de benzo[*b*]furano **3a** pode ser isolado em 72% de rendimento, após 20h de reação.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Tendo por objetivo o desenvolvimento de uma nova metodologia sintética para a obtenção de derivados de benzo[*b*]furanos contendo um grupamento organocalcogênio na posição C-3 do anel heterocíclico, diversas condições foram testadas, cada qual com um parâmetro variável, desde a quantidade de CuI utilizada até a atmosfera na qual a reação foi processada, a fim de promover a reação de ciclização do 2-alquinil-fenol **2a** para a obtenção do 2-fenil-3-fenilselenil-benzo[*b*]furano **3a**.

Ao final dos testes para a otimização das condições de ciclização, verificou-se que a melhor condição para a síntese do derivado de benzo[*b*]furano **3a** foi atingida ao se utilizar o 2-alquinil-fenol **2a** (0,25 mmol), CuI (0,375 mmol), (PhSe)₂ (0,275) mmol, empregando DMSO (3 mL) como solvente, à temperatura ambiente por 20 horas. Cabe destacar, que esta metodologia apresenta vantagens dos pontos de vista econômico e operacional, uma vez que a reação de ciclização pode ser conduzida sem utilização de bases, sem a necessidade de uma atmosfera de reação inerte e a temperatura ambiente. Através desta metodologia, pode-se obter o benzo[*b*]furano **3a**, contendo um grupamento (PhSe) na posição C-3 do núcleo heterocíclico, com um bom rendimento de 72%, utilizando condições de reação relativamente brandas, entretanto, o mecanismo de reação para a inserção do grupamento organocalcogênio na posição C-3 do anel não está comprovado, sendo necessários estudos mais aprofundados da literatura para a proposição de um mecanismo.

Tendo como base a metodologia de ciclização desenvolvida neste trabalho e, considerando a sua eficiência para promover a ciclização do substrato **2a**, em presença de (PhSe)₂, pretende-se provar a versatilidade deste método, utilizando diferentes disselenetos, dissulfetos e diteluretos de diorganoíla contendo grupamentos arílicos e alquílicos ligados aos átomos de calcogênio. Além disso, pretende-se variar os materiais de partida **2**, utilizando substratos contendo diferentes grupos alquílicos e arílicos ligados diretamente ao carbono *sp* da ligação tripla C-C (R²), bem como ligados ao anel fenólico (R¹), a fim de sintetizar uma série de 3-organocalcogeno-benzo[*b*]furanos **3**, conforme esquema abaixo (Esquema 15).



$R^1 = \text{H, Me, F}$; $R^2 = R^3 = \text{arila, alquila}$; $Y = \text{S, Se, Te}$

Esquema 15

5. PARTE EXPERIMENTAL – MATERIAIS E MÉTODOS

a) Procedimento para a Preparação do Disseleneto de Difenila (PhSeSePh):

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, com condensador de refluxo e barra magnética, contendo Mg⁰ (1,2 equiv) e microcristais de iodo molecular, adicionou-se THF (25 mL). Manteve-se a mistura sob agitação magnética e adicionou-se o PhBr (30 mmol) diluído em THF (75 mL), gota a gota. Após o término da adição, manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética por 1h. Então, adicionou-se Se⁰ (1,2 equiv) em pequenas porções. E assim que a adição foi completada, manteve-se a reação com agitação constante por 2h. Após este período, abriu-se o sistema de reação e adicionou-se solução aquosa saturada de NH₄Cl (25 mL), lentamente, com o auxílio de uma pipeta. Manteve-se o sistema sob agitação magnética e em contato com o ar por aproximadamente 12 horas. Então, a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL), seca com MgSO₄ e concentrada através da evaporação do solvente em evaporador rotativo, sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização, utilizando hexano como solvente e, obtido como um sólido de cor amarela.

b) Procedimento para a Preparação do 2-(feniletinil)fenol **2a**:

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, e provido de barra magnética, contendo PdCl₂(PPh₃)₂ (0,2 mmol) e CuI (0,4 mmol), adicionou-se THF (20 mL) e, em seguida a Et₃N (2,1 mL), a 0°C. Então, adicionou-se o 2-iodofenol (10 mmol), este diluído em THF (5 mL) e, subsequentemente, o fenilacetileno (25 mmol), também a 0°C. Deixou-se reagir à temperatura ambiente por 5 horas. Após este período, o sistema de reação foi aberto e adicionou-se H₂O (15 mL). Extraíu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 30mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl e secas em MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano/acetato de etila como eluente.

c) Procedimento para a Preparação do 2-fenil-3-fenilselenil-benzo[*b*]furano **3a**:

Em um tubo de ensaio contendo o (PhSe)₂ (0,275 mmol) e o CuI (0,375 mmol), em atmosfera e temperatura ambientes, munido de barra magnética, adicionou-se o 2-alquinilfenol **2a** (0,25 mmol), diluído em DMSO (3 mL). Após a adição do substrato, manteve-se a reação sob agitação magnética rigorosa por aproximadamente 20h. Após este período, adicionou-se solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL) a mistura de reação e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 10 mL). As frações orgânicas foram secas com sulfato de magnésio (MgSO₄) e, após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida utilizando um evaporador rotativo. O produto foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano como eluente.

2-fenil-3-(fenilselenil)benzo[*b*]furano (3a): Rend.: 0,123 g (71%). RMN 1H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,24-8,16 (m, 2H); 7,58-7,49 (m, 2H); 7,48-7,41 (m, 2H); 7,40-7,32 (m, 1H); 7,31-7,26 (m, 2H); 7,25-7,19 (m, 2H); 7,18-7,06 (m, 4H). RMN 13C: CDCl₃, 100 MHz, δ(ppm): 157,2; 154,1; 131,9; 131,4; 130,1; 129,3; 129,2; 129,1; 128,4; 127,8; 126,2; 125,2; 123,4; 121,2; 111,1; 99,7. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 350 (27), 348 (14), 270 (100), 255 (10), 241 (21), 165 (62), 139 (14), 77 (9).

6. ANEXOS

Abaixo, encontram-se os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono (RMN ^1H e RMN ^{13}C) do composto **3a**.

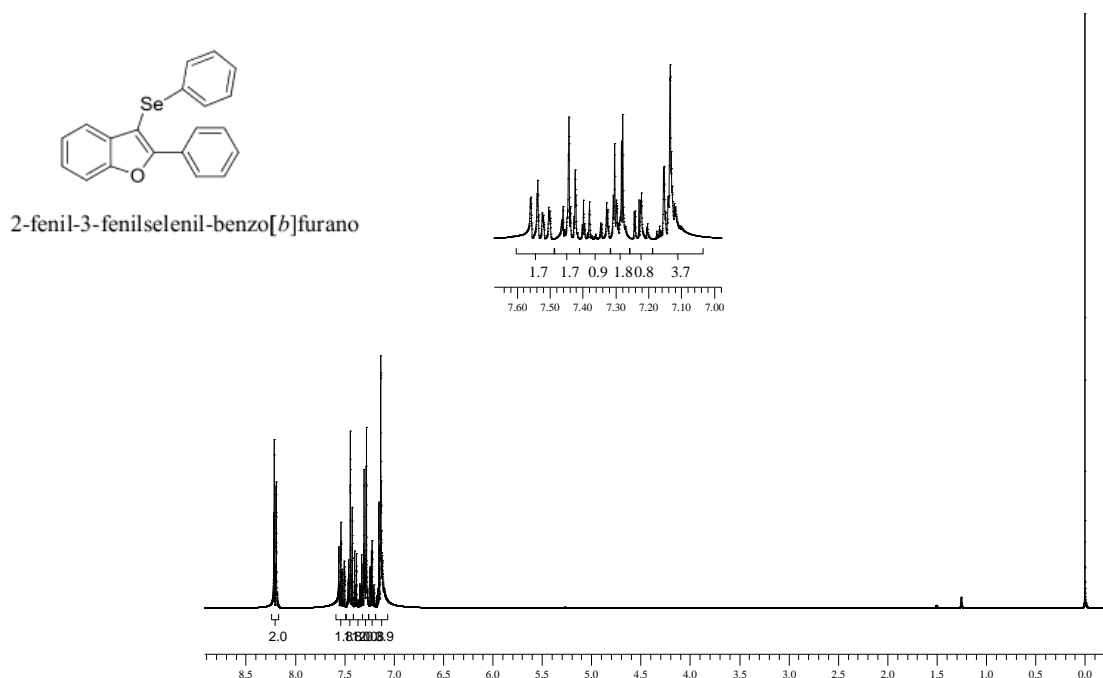


Figura 5: Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHz

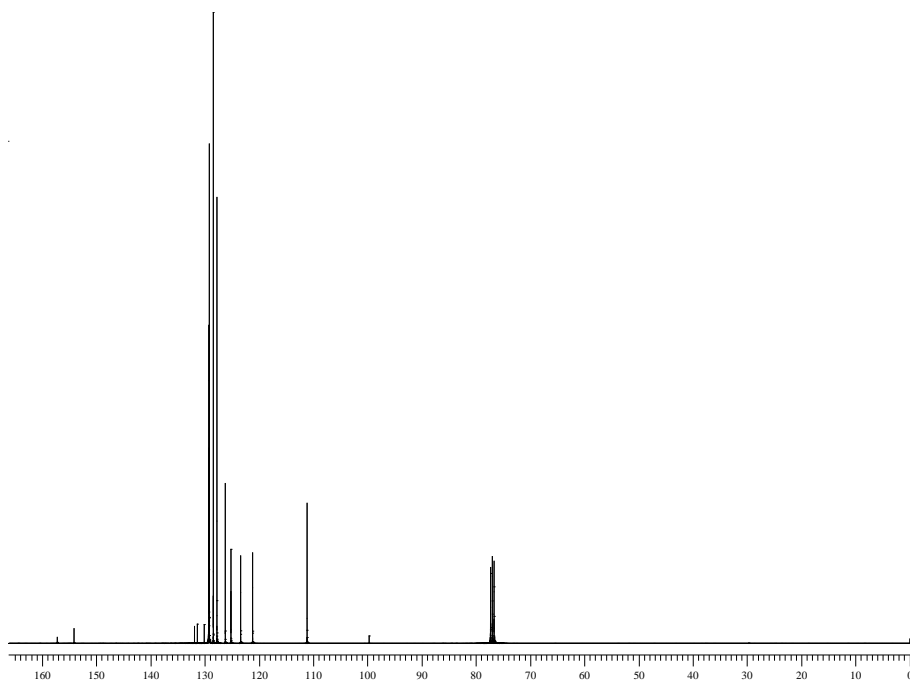


Figura 6: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz