



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL

CAMPUS CERRO LARGO

CURSO DE QUÍMICA LICENCIATURA

FABIANE GRITZENCO

**SÍNTESE DE BENZAMIDAS ORGANOCALCOGENO-PROPARGÍLICAS
MEDIADA POR SAIS DE COBRE**

CERRO LARGO - RS

2017

FABIANE GRITZENCO

**SÍNTESE DE BENZAMIDAS ORGANOCALCOGENO-PROPARGÍLICAS
MEDIADA POR SAIS DE COBRE**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de grau de Licenciatura em Química da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi

CERRO LARGO

2017

PROGRAD/DBIB - Divisão de Bibliotecas

Gritzenco, Fabiane
SÍNTESE DE BENZAMIDAS ORGANOCALCOGENO-PROPARGÍLICAS
MEDIADA POR SAIS DE COBRE / Fabiane Gritzenco. -- 2017.
30 f.:il.

Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi.
Co-orientador: Ildemar Mayer.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Química
Licenciatura , Cerro Largo, RS, 2017.

1. Revisão da Literatura. 2. Funcionalização de alcinos terminais através de reações de acoplamento catalisadas por sais de cobre. 3. Otimização dos parâmetros de reação. 4. Estudo do escopo e limitações da metodologia. I. Godoi, Prof. Dr. Benhur de, orient. II. Mayer, Ildemar, co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

FABIANE GRITZENCO

SÍNTESE DE BENZAMIDAS ORGANOCALCOGENO-PROPARGÍLICAS
MEDIADA POR SAIS DE COBRE

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de grau de Licenciado em Química da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi defendido e aprovado pela banca em:
02/12/17.

BANCA EXAMINADORA

Benhur de Godoi

Prof. Dr. Benhur de Godoi - UFFS

Adriane Sperança

Prof. Dr. Adriane Sperança - IFFar

Rosalia Andrighetto

Prof. Dr. Rosalia Andrighetto - UFFS

AGRADECIMENTO

Ao Professor Benhur, por sua dedicação ao ensinar e colaborar com a minha formação, sempre apoiando e indicando o caminho certo. Aos meus colegas e companheiros de trabalhos pela disposição em me ajudar quando estava ao alcance deles. Agradeço aos professores do Curso de Química Licenciatura que estiveram ao meu lado me orientando e ajudando durante todo o processo de formação. A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração pela oportunidade.

RESUMO

O presente trabalho descreve um método alternativo para a síntese de benzamidas organocalcogeno-propargílicas através de reações de acoplamento cruzado de benzamidas propargílicas promovidas por iodeto de cobre e dicalcogenetos de diorganoíla. Essa metodologia resultou em 9 derivados de benzamidas organoseleno-propargílicas com rendimentos que variaram de 45 a 87%. As reações de acoplamento cruzado tiveram um tempo de reação de 24 a 48 horas, sob atmosfera e temperatura ambientes e, empregando-se quantidades catalíticas de CuI. Tanto as benzamidas quanto os organocalcogênios (que contém átomos de S, Se e Te) são de grande interesse farmacêutico, devido à importância biológica destes compostos. As benzamidas tem propriedades antivirais, antimicrobianas, antiparasitas, entre outros efeitos farmacológicos. Constatou-se através da revisão teórica, a grande aplicabilidade de catalisadores de sais de cobre, pois, a sua utilização é ambientalmente favorável e de custo relativamente baixo. As reações mostraram-se eficientes utilizando tanto disselenetos de diorganoíla quanto benzamidas propargílicas funcionalizadas com grupos neutros, doadores e retiradores de elétrons.

Palavras-chave: Acoplamento. Catalisadores de cobre. Benzamidas organocalcogeno-propargílicas. Organocalcogênio.

ABSTRACT

The present work describes an alternative method for the synthesis of organochalcogen-propargylic benzamides through cross-coupling reactions of propargylic amides promoted by copper iodide and diorganyl dichalcogenides. This methodology provided 9 examples of organoselanyl-propargylic benzamide derivatives in yields ranging from 45 to 87%. The cross-coupling reactions carried out for 24 to 48 hours under room atmosphere at room temperature by employing catalytic amounts of CuI. Both benzamides and organochalcogens (containing atoms S, Se and Te) are of great pharmaceutical interest because of the biological importance of these compounds. Benzamides have antiviral, antimicrobial and antiparasitic properties, among other pharmacological effects. It was verified through the theoretical review, the large applicability of copper salts catalysts, because its use is environmentally favorable and relatively low cost. The reactions proved to be efficient using both diorganyl diselenides and propargylic amides bearing neutral, donor and electron-withdrawing groups.

Keywords: Coupling. Copper catalysts. Organochalcogen-propargylic benzamides. Organochalcogen.

LISTA DE ABREVIATURAS

C – Carbono

Cu – Cobre

Cu(I) – Iodeto de cobre

DMSO – Dimetilsulfóxido

Fe- Ferro

INCA – Instituto Nacional do Câncer

MeCN – Acetonitrila

Ni –Níquel

Pd- Paládio

S- Enxofre

Se- Selênio

Te- Telúrio

TBAC - Cloreto de Tetrabutilamônio Monohidratado

TIPS - Triisopropilsilano

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2. REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 FUNCIONALIZAÇÃO DE ALCINOS TERMINAIS ATRAVÉS DE REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CATALISADAS POR SAIS DE COBRE	11
3.0 RESULTADOS E DISCUSSÕES	20
3.1 OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DE REAÇÃO	20
3.2 ESTUDO DO ESCOPO E LIMITAÇÕES DA METODOLOGIA	23
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	26
5. REFERÊNCIAS	27
6. PARTE EXPERIMENTAL – MÉTODOS E REAGENTES	30
7. ANEXOS	31

1 INTRODUÇÃO

A benzamida, derivada do ácido benzoico, foi descoberta através de uma simplificação molecular da cocaína (BARREIRO; FRAGA, 2015) e tem grande importância para a área farmacêutica. As benzamidas são bem conhecidas por seus diversos efeitos farmacológicos, como antimicrobianos, antiparasitas, anestésicos locais, antiarrítmicos, analgésicos, efeitos antipsicóticos e antidepressivos (GURGU *et al.*, 2017). Um exemplo de analgésico é a metoclorpramida (Figura 1), esse medicamento previne náuseas e vômitos. A S-(-)-Remoxiprida (Figura 2) é um antipsicótico, sendo aplicado no controle da esquizofrenia.

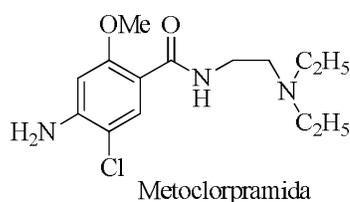


Figura 1

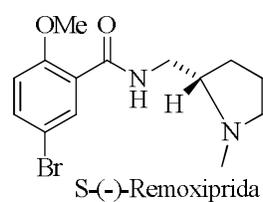


Figura 2

A esquizofrenia está entre as mais graves doenças mentais caracterizadas pela coexistência positiva (por exemplo, alucinações e delírios), negativo (por exemplo, retirada social, anedonia e pobreza de pensamento e conteúdo da fala) e cognitivo (por exemplo, atenção prejudicada) (YANG *et al.*, 2016).

Os medicamentos que ajudam no tratamento da esquizofrenia, assim como outras doenças psicóticas, agridem muito o organismo dos pacientes, portanto, Yang dedicou-se a desenvolver um agente farmacológico que amenize os efeitos colaterais e gere bons resultados no tratamento. Através da síntese de derivados de benzamida, obteve-se dois compostos (Figuras 3 e 4), eficientes na reversão da hiperatividade e com baixos efeitos colaterais.

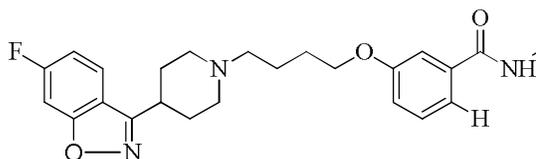


Figura 3

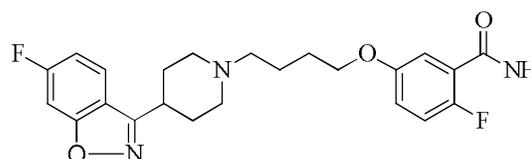


Figura 4

O câncer é outra doença bastante estudada para fins de seu controle e há uma grande procura pela sua cura definitiva. O câncer ocupa o segundo lugar em causa de mortes no mundo. O Instituto Nacional do Câncer (Inca) aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer no Brasil em 2016 e 2017, dos quais cerca de 180 mil serão de pele não-

melanoma. Aliabadi sintetizou e avaliou biologicamente a *N*-5-(piridina-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida (Figura 5) na inibição da lipoxigenase como um potencial agente anticâncer (ALIBADI et al., 2017).

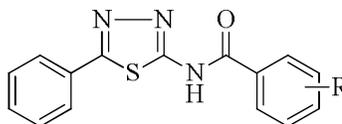


Figura 5

As lipoxigenases são enzimas, encontradas em leucócitos, no coração, no cérebro, nos pulmões e no baço, são oxidases de função mista da família do citocromo. Essas enzimas catalisam a adição de oxigênio molecular aos ácidos graxos poliinsaturados contendo o sistema *cis,cis*-1,4-pentadieno (Axelrod et al., 1981; Mack et al., 1987). O composto contendo um substituinte nitro em posição *meta* no anel da amida (Figura 6) mostraram uma notável atividade inibidora contra a célula de câncer de intestino. Já, o derivado contendo um átomo de cloro em posição *para* (Figura 7), apresentaram atividade contra neuroblastoma. Além disso, a benzamida com o substituinte metoxila em posição *orto* (Figura 8), apresenta atividades contra carcinoma de próstata.

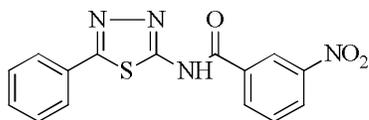


Figura 6

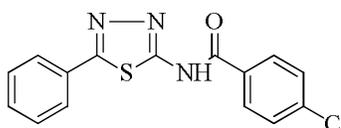


Figura 7

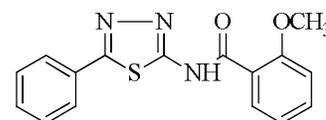


Figura 8

Outro grupo de compostos orgânicos com importantes funções terapêuticas são os organocalcogênicos (que contém átomos de S, Se e Te), sendo muito versáteis para a química orgânica. Alguns derivados de selênio e enxofre são conhecidos por apresentar propriedades antivirais e anticancerígenas (PARNHAM; GRAF, 1991; KANDA et al., 1999; NOGUEIRA, 2004). Por muitos anos o selênio foi visto como um elemento altamente tóxico, porém, após muitos estudos, percebeu-se que o selênio é um elemento essencial a saúde humana. Entre as muitas funções deste elemento no organismo, destaca-se sua ação protetora contra os efeitos nocivos do mercúrio (TEODORO, 2006).

Os compostos de organoselênio constituem um poderoso sistema de defesa celular contra o estresse oxidativo, pois podem formar uma linha efetiva de defesa contra espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (SAUER et al., 2017).

Ademais, algumas substâncias orgânicas contendo átomos de telúrio possuem características de semicondutores. Huang descreveu uma metodologia válida para síntese de nanorádios de telúrio multifuncionais para terapia de câncer, eficiente e combinatória (HUANG et al., 2017)

Devido a notável importância das benzamidas e dos organocalcogênios, atrelada às inúmeras propriedades farmacológicas de seus derivados, torna-se de grande interesse para a comunidade científica, a realização de pesquisas voltadas ao aprimoramento e ao desenvolvimento de metodologias sintéticas para a preparação destas classes de substâncias orgânicas. Neste sentido, métodos sintéticos baseados na utilização de sais de metais de transição como catalisadores ou mediadores emergem como uma das ferramentas sintéticas mais úteis para a preparação de uma variedade de substâncias das mais variadas classes (SEECHURN et al, 2014).

Há uma crescente utilização de sais de metais de transição como catalisadores em síntese orgânica, pois, as catálises promovidas por metais de transição apresentam reações com melhor rendimento e seletividade e ocorrem em condições brandas (ORTIZ, 2007, p. 20).

Dessa forma, o objetivo desse trabalho de conclusão de curso é estudar e desenvolver uma metodologia, com a utilização de sais de cobre como catalisador, em reações de acoplamento entre benzamidas propargílicas e disselenetos de diorganoíla, para obtenção de benzamidas organocalcogeno-propargílicas. Para tanto, busca-se condições de reação brandas, econômica e ambientalmente favoráveis e com rendimentos satisfatórios.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FUNCIONALIZAÇÃO DE ALCINOS TERMINAIS ATRAVÉS DE REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CATALISADAS POR SAIS DE COBRE

A química orgânica é a química dos compostos de carbono, fazendo parte dos nossos alimentos, das roupas, dos medicamentos e da constituição de toda a natureza (SOLOMONS; FRYHLE, 2001). Os químicos têm adquirido conhecimento para sintetizar milhões de substâncias orgânicas não encontradas na natureza, incluindo tecidos, plásticos, borrachas, medicamentos e até objetos como filmes fotográficos e supercolas (BRUICE, 2006).

Estudos em laboratório vêm sendo realizados para a construção de novos métodos de síntese de compostos orgânicos, pretendendo-se buscar alternativas mais versáteis, eficientes e de forma rápida, utilizando a química limpa. A química limpa ou Química Verde consiste na utilização de um conjunto de princípios que reduzem ou eliminam o uso ou a geração de substâncias perigosas durante o planejamento, manufatura e aplicação de produtos químicos (ANASTAS; WARNER, 1998).

Um dos empecilhos encontrados em sínteses orgânicas é o tempo que se leva para o material de partida ser totalmente consumido, pois o objetivo em uma síntese química é haver um maior rendimento na obtenção do produto desejado, para tanto, quanto menor o tempo de reação, menor será a perda em purificações, portanto mais puro será o produto obtido. Uma das maneiras de diminuir esse tempo é pela redução de energia de ativação (energia cinética que as partículas reagentes devem possuir para que sua colisão resulte na formação de um complexo ativado levando a formação de produto) é a utilização de catalisadores. Catalisador é uma substância que aumenta a velocidade da reação, mas ele próprio não é consumido (SHRIVER; ATKINS, 2008).

Os catalisadores afetam os tipos de colisões (o mecanismo) que levam à reação. Os catalisadores têm papel crucial em nossas vidas. A fisiologia da maioria dos seres vivos depende de enzimas, as moléculas de proteínas que atuam como catalisadores, aumentando as velocidades de determinadas reações bioquímicas (BROWN; LEMAY; BURSTEN, 2005)

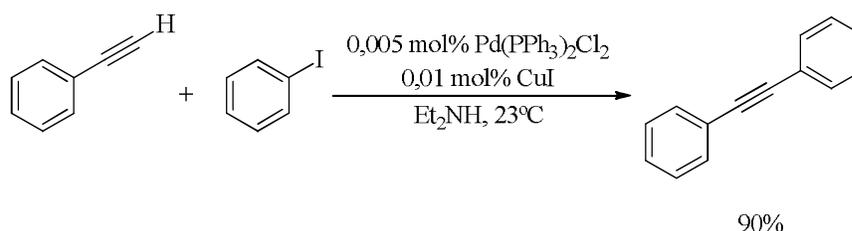
As reações catalisadas por sais de metais de transição desempenham um papel vital na produção de muitos produtos químicos de importância industrial, onde a catálise homogênea (reagentes e catalisadores encontram-se na mesma fase) está crescendo rapidamente, como evidenciado pela atribuição de três Prêmios Nobel em Química durante a última década -

catálise quiral (2001; Noyori, Sharpless e Knowles), metátese de olefinas (2005; Grubbs, Chauvin e Schrock) e acoplamento cruzado (2010; Heck, Suzuki e Negishi).

Neste contexto, a escolha de sais de cobre, um dos metais nobres mais abundantes, além de colaborar para a química verde, apresenta baixo custo, pois outros sais de metais como Paládio (Pd), Rutênio (Ru) e Ouro (Au) possuem uma maior toxicidade e o custo é relativamente alto. A utilização de cobre como catalisador, em reações de acoplamento envolvendo a formação de ligações carbono-carbono (C-C), carbono-nitrogênio (C-N) e carbono-oxigênio (C-O), teve início nos anos de 1900 pelos trabalhos desenvolvidos por Ullmann e Goldberg. Os autores realizaram o acoplamento carbono-carbono (C-C) entre duas moléculas de *o*-bromo-nitrobenzeno na presença de cobre metálico (CARIN et al., 2014).

Desde o desenvolvimento destes métodos, inúmeros esforços têm sido dedicados para desenvolver sistemas catalíticos eficientes. As reações de acoplamento cruzado de alquila-alquinila catalisadas por Pd, Co, Fe, Ni e Cu atraíram um interesse considerável nas últimas duas décadas (INDUKURI; RIANT, 2017).

A reação de acoplamento cruzado de Sonogashira é uma das metodologias mais importantes dentro da química orgânica sintética, através da qual viabiliza-se a formação de novas ligações carbono-carbono (Csp²-Csp). Essa reação foi desenvolvida pelos químicos Kenkichi Sonogashira, Yasuo Tohda e Nobue Hagihara em 1975 (Esquema 1). O mecanismo exato da reação de Sonogashira está longe de ser totalmente compreendido (WANG et al., 2017).



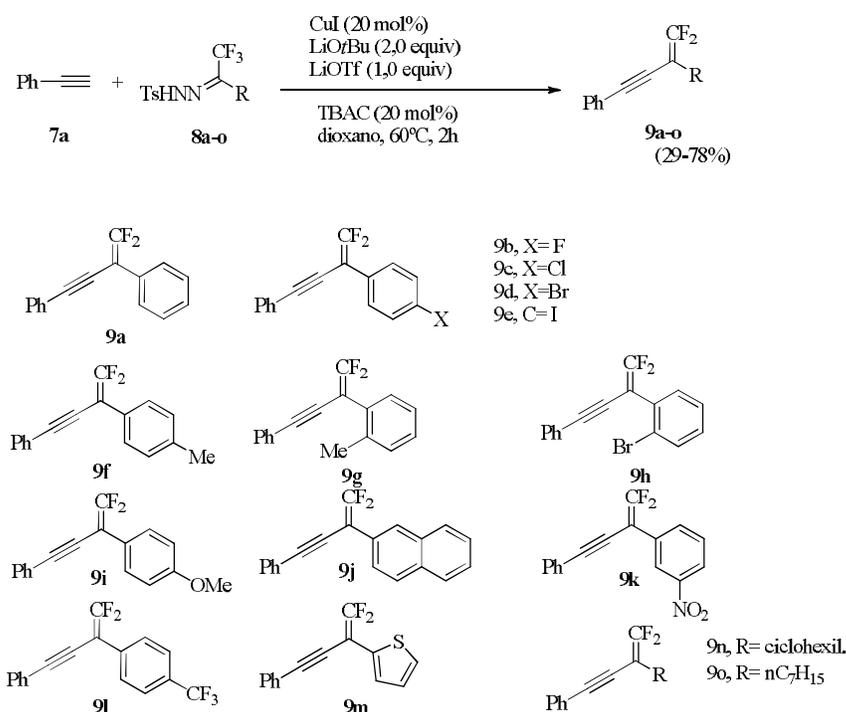
Fonte: SEECHURN; DEANGELIS; COLACOT, 2017.

Esquema 1

Zhang *et al.* (2015), descreveu um processo de formação de ligação C-C através da reação de acoplamento catalisada por iodeto de cobre entre alquinos terminais e trifluorometilcetona *N*-tosilhidrazona envolvendo a β -eliminação do flúor (ZHANG et al., 2015). Zhang *et al.* (2015) concluíram através do escopo das reações, que estas não são

influenciadas exclusivamente pela natureza eletrônica dos substituintes, por exemplo, a *N*-tosil-hidrazona substituída com tiofeno formou o produto (tabela 1, exemplo **9m**), mas com baixo rendimento. Notavelmente, a reação também é aplicada a *N*-tosil-hidrazonas com diferentes substituintes alquila (tabela 1, exemplos **9b-9e**), obtendo os produtos com bons rendimentos.

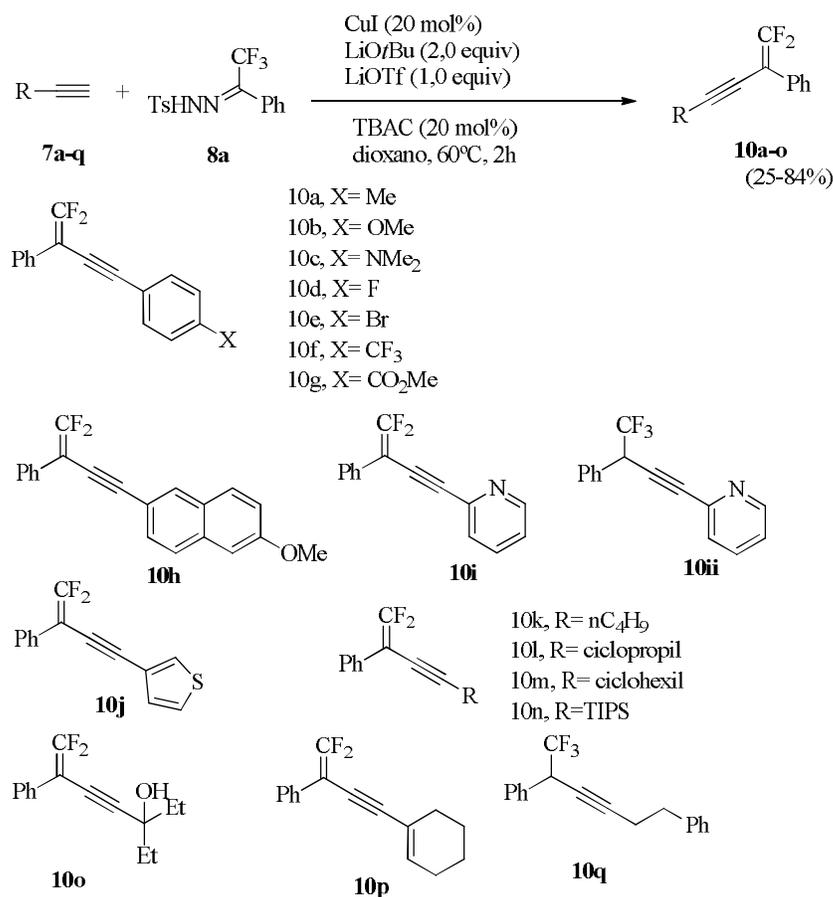
Tabela 1: Formação de ligação C-C através da reação de acoplamento catalisada por iodeto de cobre entre alquinos terminais e trifluorometilcetona *N*-tosilhidrazona envolvendo a β -eliminação do flúor



Em seguida, o escopo dos alquinos foi investigado com uma série de alquinos terminais. Nas condições padrão, a reação de acoplamento faz com que o correspondente 1,1-di flúor-1,3-eninos (tabela 2, exemplos **10a-q**) com bons rendimentos. Uma série de alquinos aromáticos para-substituídos foi examinada, usando a 2-etinilpiridina foi adicionada a essa ação, além do esperado produto 1,1-di flúor-1,3-enileno (tabela 2, exemplo **10i**), o produto trifluorometilado (tabela 2, exemplo **10ii**) também foi isolado. A formação de (tabela 2, exemplo **10i**) é atribuída à proteólise (hidrólise de proteína com ruptura de ligações peptídicas) do intermediário organocobre, que é gerado a partir da inércia do intermediário carbeno (I) intermediário. O 3-etiniltiofeno também foi encontrado como substrato adequado, dando o produto (tabela 2, exemplo **10j**) com um rendimento de 61%. Do mesmo modo, uma

série de alquinos substituídos com substituintes alquila foi examinada, e em todos os produtos correspondentes podem ser obtidos de forma moderada para bons rendimentos. Em particular, com o alquino protegido com TIPS como substrato, o produto correspondente (tabela 2, exemplo **10n**) poderia ser isolado em 88%. Notavelmente, grupo hidroxilo livre e grupo alcenil também toleram a reação (tabela 2, exemplos **10o e 10p**).

Tabela 2:

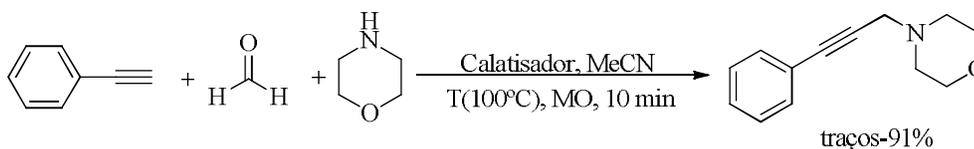


Fonte: ZHANG et al., 2015

Dessa maneira, desenvolveu-se um método eficaz para a síntese de 1,1-difluoro-1,3-enines através de combinações cruzadas de 4-metil-*N'*-(2,2,2-trifluoro-1-feniletildiene) benzeosulfonhidrazona com etinilbenzeno. A reação usa materiais de partida prontamente disponíveis e mostra boa tolerância ao grupo funcional (ZHANG et al., 2015).

A palavra polímero foi inventada por Jons Jakob Berzelius no ano de 1827, para denominar macromoléculas (alta massa molecular) que são formadas a partir da união de monômeros (baixa massa molecular). Durante os últimos 60 anos ou mais, os químicos têm aprendido a formar polímeros sintéticos pela polimerização de monômeros por meio de reações químicas controladas (BROWN et al., 2005). A grande maioria desses polímeros sintéticos tem esqueleto de ligações carbono-carbono porque os átomos de carbono têm habilidade excepcional em formar ligações fortes e estáveis entre si.

Yu et al., com o objetivo de obter como produto a 4-(3-(fenilprop-2-in-1-il)morfolina testou diferentes polímeros de cobre como catalisadores. Para isso, em um primeiro momento, utilizou MeCN como solvente e em uma temperatura de 100°C para a obtenção 4-(3-(fenilprop-2-in-1-il)morfolina (Esquema 2). Quatro polímeros de coordenação foram construídos sob as reações solvotérmicas entre CuX₂ (X = NO₃, Cl, Br, I) e calix [4] areno (L) funcionalizado com tetra-piridil. Esses compostos exibem diferentes arquiteturas, como redes de cadeia 1D, dupla cadeia e 2D, o que demonstra que uma mudança nas espécies de aniões desempenhou um papel crucial no processo de auto-montagem.



Catalisador: C₅₃H₄₈Cu₂N₆O₁₁, C₂₆H₂₂Cl₂CuN₂O₂, C₅₂H₄₄Br₃Cu₃N₄O₄, C₅₂H₄₄Cu₃I₃N₄O₄.

Fonte: Yu et al., 2017.

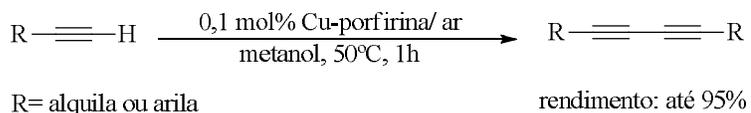
Esquema 2

O catalisador que se apresentou mais eficiente foi o C₅₂H₄₄Br₃Cu₃N₄O₄, pelo seu excelente rendimento de 91%. A reação da morfolina com os grupos doadores de elétrons e retiradores de elétrons de fenilacetileno p-substituído é obtido os produtos desejados com altos rendimentos de 92% e 94%. Vale ressaltar que as reações com alquinos aromáticos policíclicos bloqueados com esterilidade, tais como 9-etinilfenantreno e 1-etinilpireno, também prosseguiram suavemente para dar os produtos com altos rendimentos. Além disso, outras aminas secundárias representativas, tais como pirrolidina e N-benzil-etanamina, também foram adequadas para esta transformação e produziram excelentes rendimentos. Esses resultados indicaram que tanto o efeito eletrônico de substituintes quanto os efeitos

Com relação ao escopo dos compostos diazo, a substituição na fenila que envolve grupos doadores de elétrons ou retiradores elétrons na posição *orto* e *para* resultou em bons rendimentos. Geralmente, para os diazoacetatos de fenilo para-substituídos, os diazoacetatos deficiente em elétrons deram os produtos correspondentes em rendimentos mais elevados do que os produtos derivados de diazoacetatos ricos em elétrons. O uso de diazoacetato de orto-Cl-fenilo e diazoacetato de orto-Me-fenilo proporcionou 53% e 45% de rendimento, respectivamente, indicando que o efeito estérico era prejudicial à reação. Infelizmente, os anéis de fenila dos substratos diazo com um forte grupo de retiradores de elétrons, como um nitro ou trifluoro-metilo não são adequados na reação. Além disso, o diazoacetato de etilo e os diazoacetatos de alquila não são tolerados. Nota-se que todos os produtos foram obtidos em configuração *Z* e nenhum isômero *E* foi detectado. Atualmente, não sabemos o motivo exato da seletividade *Z* dos produtos. A estereoseletividade provavelmente é atribuída à configuração dos alenoatos. A estrutura dos produtos foi determinada por análise de RMN e confirmada posteriormente pela análise de raios-X.

Yan et al. (2017) desenvolveram uma reação em cascata em direção à síntese rápida de heterocíclicos de sete membros. A reação envolve um acoplamento cruzado catalisado por cobre de alquinos terminais com diazoacetatos e adição de Michael intramolecular sequencial. Esta reação pode ser operada em um potenciômetro a partir de materiais de partida prontamente disponíveis em condições de reação suave, o que é o melhor possível para o sistema de anel médio.

Em busca de uma maneira mais limpa para o acoplamento em alcinos terminais e a formação de 1,3-dienes, Scheng utilizou o acoplamento de cobre do tipo Glaser-Hay. (SCHENG et al., 2016). Embora, o método seja eficiente, o resultado foi melhor com a utilização da porfirina como ligante nos acoplamentos de Glaser-Hay (Esquema 5). E também o ligante ajudou no desempenho do catalisador de cobre.

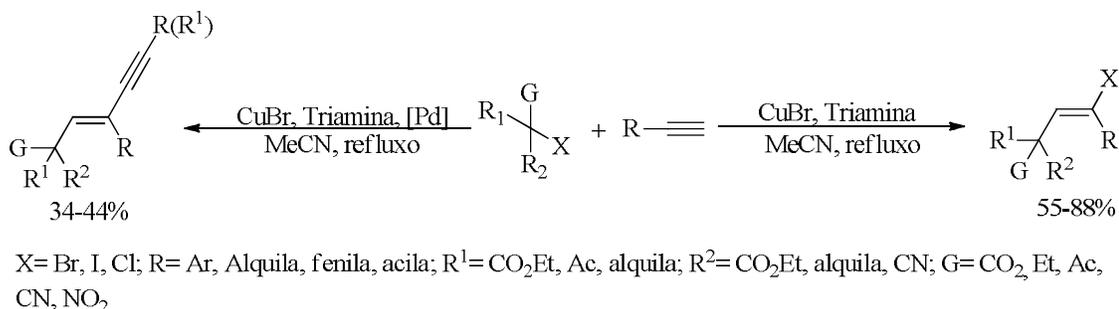


Fonte: SCHENG et al., 2016

Esquema 5

Che et al. (2015), propôs um protocolo para realização de reações de carbohalogenação de alquinos, incluindo cloro esterificação, cloro acetilação, bromo

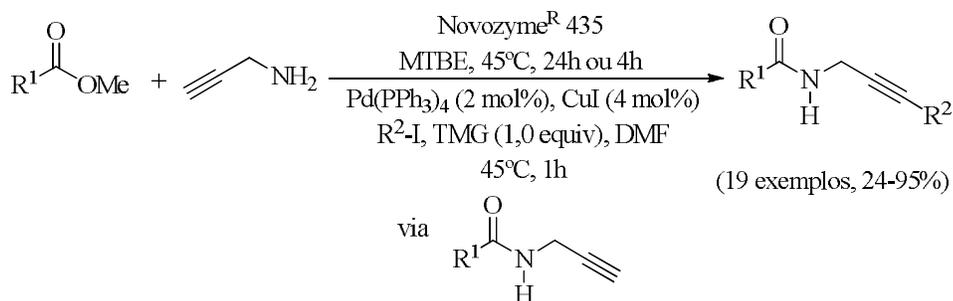
alquilação, bromo cianação, bromo arilação e haloacilação (CHE et al., 2015). Escolheram haletos de alquila, em vista da sua importância em blocos de construção na química orgânica, por causa da ampla aplicação em reações de acoplamento cruzado catalisadas com metais de transição (Esquema 6). Os resultados demonstraram uma alta regioseletividade na carbohalogenação de alquinos terminais catalisada por cobre, fornecendo como produtos alquinos contendo carbono quaternário com bons rendimentos.



Fonte: CHE et al., 2015.

Esquema 6

As propargilamidas são de grande interesse para a área farmacêutica. As propargilamidas derivadas das proteínas inibem as proteases de cisteína, enquanto os propargilados com núcleos rígidos ativos liberam a gonadotrofina homodimérica estruturalmente modificada, dímeros antagonistas do receptor hormonal (GnRHR), com funcionalidades rígidas como o bistriazol com um polietileno hidrofílico separador de glicol (PEG) ou um sistema de arilo propargilado como um “spacer” (Esquema 7) (HASSAN; ULLRICH; MÜLLER, 2015).



R¹ = *p*-MeOC₆H₄CH₂CH₂, C₆H₅CH₂, C₆H₅CH₂CH₂, E-C₆H₅CH=CH, C₆H₅CC, C₆H₅OCH₂, C₆H₅NHCH₂, C₆H₅SCH₂, *p*-HOC₆H₄CH₂CH₂, (CH₂)₅NCH₂, Me(CH₂)₅CH₂, F₃CCONHCH₂, ClCH₂, 2-furil, 2-tienil, *p*-(MeO₂CCH₂CH₂)C₆H₄OCH₂.
R² = Ph, *p*-MeO₂CC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄, *p*-H₃CCOC₆H₄, 2-tienil, 5-OHC-2-furil.

Fonte: HASSAN; ULLRICH; MÜLLER, 2015.

Esquema 7

Através dessa síntese consecutiva demonstrada pelos químicos Hassan, Ullrich e Müller, há uma gama de exemplos a serem produzidos, levando ao desenvolvimento de novas propostas metodológicas.

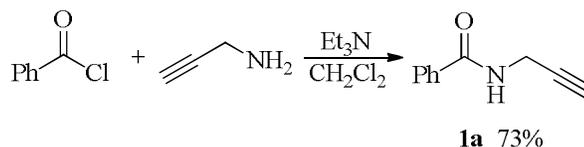
3.0 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DE REAÇÃO

Neste Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) foi proposta uma revisão teórica sobre o uso de catalisadores de cobre em reações de acoplamento cruzado. Através disso, estudou-se metodologias relacionadas com a utilização de sais de cobre em reações de acoplamento cruzado em alcino terminais como base para a síntese de benzamidas organocalcogeno-propargílicas.

Devido à importância dos derivados de benzamidas e organocalcogênios, muito atrelada ao seu amplo potencial farmacológico, torna-se crucial o desenvolvimento de novos protocolos e metodologias para a sua síntese.

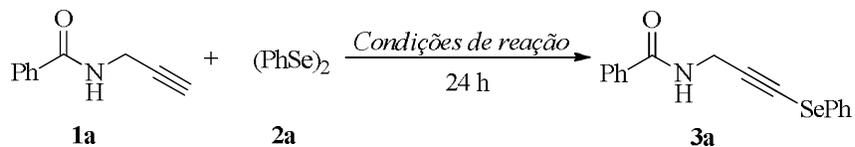
Dessa forma, primeiramente, realizou-se a síntese do material de partida. A benzamida propargílica **1a** foi preparada através da reação de substituição acílica entre a amina propargílica (5 mmol) e o cloreto de benzoíla (5,1 mmol), utilizando trietilamina (0,82 mL) como base e diclorometano (8 mL) como solvente, sob atmosfera de argônio. O cloreto de benzoíla e a trietilamina foram adicionadas a 0°C. A reação ficou sob agitação magnética por 1 hora a temperatura ambiente (Esquema 8) (WIPF; AOYAMA; BENEDUM, 2004).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Esquema 8

De posse do substrato **1a**, este foi empregado como material de partida padrão na realização dos estudos para a determinação de uma condição ideal para promover o acoplamento cruzado, utilizando sais de cobre, entre a amida **1a** e o disseleneto de difenila **2a** para a formação da benzamida fenilseleno-propargílica **3a** (Esquema 9). Assim, foram avaliados parâmetros como temperatura, espécies e quantidades de sais de cobre a serem usados como catalisador, solventes, bases e ligantes (Tabela 3).



Esquema 9

Tabela 3: Tabela de otimização.

#	CuX _n (mol%)	(PhSe) ₂ (equiv)	Base (equiv)	Ligante (mol%)	Solvente (3 mL)	T (°C)	Rend. (%)
1	CuI (10)	(1,0)	-	-	DMSO	25	63
2	CuI (10)	(0,75)	-	-	DMSO	25	56
3	CuI (10)	(0,5)	-	-	DMSO	25	56
4	CuI (10)	(0,6)	-	-	DMSO	25	56
5	CuI (10)	(1,5)	-	-	DMSO	25	61
6	CuI (10)	(2,0)	-	-	DMSO	25	59
7	CuI (15)	(1,0)	-	-	DMSO	25	59
8	CuI (5)	(1,0)	-	-	DMSO	25	25
9	CuI (10)	(1,0)	-	-	DMF	25	25
10	CuI (10)	(1,0)	-	-	MeCN	25	-
11	CuI (10)	(1,0)	-	-	THF	25	-
12	CuI (10)	(1,0)	-	-	CH ₂ Cl ₂	25	-
13	CuI (10)	(1,0)	-	-	Et ₂ O	25	-
14	CuI (10)	(1,0)	-	-	Acetona	25	traços
15	CuI (10)	(1,0)	-	-	EtOH	25	-
16	CuI (10)	(1,0)	-	-	Glicerol	80	-
17	CuI (10)	(1,0)	-	-	DMSO	40	29
18	CuI (10)	(1,0)	-	-	DMSO	80	-
19	CuCl (10)	(1,0)	-	-	DMSO	25	60
20	CuBr ₂ (10)	(1,0)	-	-	DMSO	25	-

21	CuO (10)	(1,0)	-	-	DMSO	25	-
22	CuBr (10)	(1,0)	-	-	DMSO	25	-
23	CuI (10)	(1,0)	K ₂ CO ₃ (1,0)	-	DMSO	25	48
24	CuI (10)	(1,0)	KOH (1,0)	-	DMSO	25	-
25	CuI (10)	(1,0)	Li ₂ CO ₃ (1,0)	-	DMSO	25	66
26	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (1,0)	-	DMSO	25	63
27	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (0,5)	-	DMSO	25	56
28	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (1,5)	-	DMSO	25	63
29	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (2,0)	-	DMSO	25	62
30	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (1,0)	Et ₃ N (20)	DMSO	25	70
31	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (1,0)	Piridina (20)	DMSO	25	67
32	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (1,0)	1,10-Fenantrolina (10)	DMSO	25	70
33	CuI (10)	(0,6)	NaHCO ₃ (1,0)	-	DMSO	25	74
34	CuI (10)	(0,75)	NaHCO ₃ (1,0)	-	DMSO	25	87

Para dar início aos estudos de otimização, utilizou-se o CuI como catalisador numa quantidade de 10 mol% e DMSO como solvente numa quantidade de 3 mL. Nas seis primeiras reações a quantidade de CuI e o solvente foram mantidos constantes, variando-se a quantidade de disseleneto de difenila (PhSeSePh) (Tabela 3, reações 1-6). Os rendimentos diminuíram tanto com quantidades menores quanto com quantidade maiores que 1 equivalente de PhSeSePh (Tabela 3, reações 1-6).

A partir disso, utilizou-se 1 equivalente de PhSeSePh e variou-se a quantidade de CuI (Tabela 3, reações 7 e 8), podendo observar que a quantidade de 10 mol% continuou apresentando o melhor rendimento. Consequente, empregou-se diferentes solventes na reação (Tabela 3, reações 9-16), como MeCN, THF, CH₂Cl₂, Et₂O, EtOH e glicerol não havendo formação de produto, com o uso de acetona houve traços do produto (Tabela 1, reação 14).

Após , a temperatura foi aumentada (Tabela 3, reações 17 e 18) e com 40°C o rendimento diminui, já com 80°C não observou-se a formação do produto. Então, testou-se diferentes sais de cobre como catalisadores (Tabela 3, reações 19-22). O cloreto de cobre

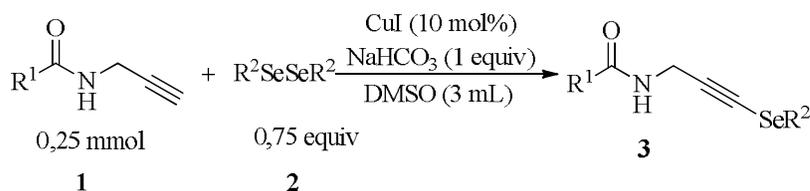
(CuCl) resultou em 60% de rendimento, utilizando os sais CuBr₂, CuO, CuBr não houve formação do produto.

Além disso, testou-se diferentes bases na reação (Tabela 3, reações 23-26). O melhor rendimento obtido foi com bicarbonato de sódio (NaHCO₃), o qual resultou em um rendimento de 69%. Sabendo-se qual a melhor base a ser utilizada, variou-se as suas quantidades na reação (Tabela 3, reações 27-29), e a quantidade de 1 equivalente foi a melhor.

Através desses resultados, o próximo passo foi utilizar ligantes (Tabela 3, reações 30-32), os rendimentos foram satisfatórios, tanto com Et₃N quanto com piridina e com 1,10-fenantrolina, no entanto, como o rendimento foi o mesmo com ou sem ligantes, então decidiu-se continuar sem a sua utilização. Novamente, testou-se a quantidade de PhSeSePh (Tabela 3, reações 33 e 34) frente a utilização de NaHCO₃, sendo que 0,75 equivalente foi a que resultou no melhor rendimento.

3.2 ESTUDO DO ESCOPO E LIMITAÇÕES DA METODOLOGIA

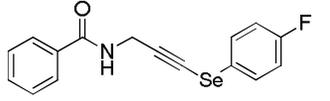
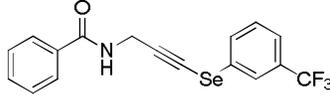
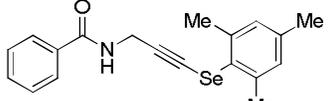
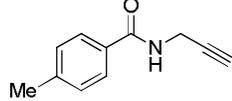
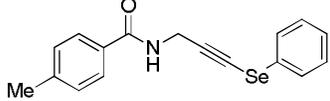
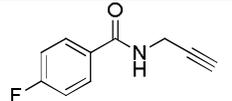
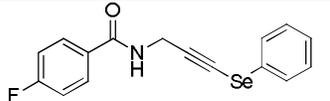
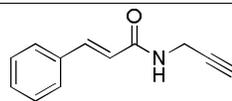
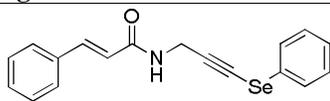
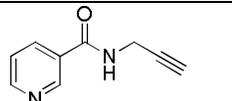
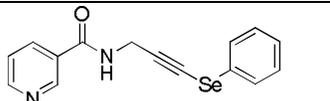
Uma vez determinada a condição ideal de reação para obtenção da amida fenilseleno-propargílica **3a** a generalidade e a abrangência do sistema catalítico foram testadas (Tabela 4), frente à utilização de diferentes disselenetos de diorganoíla **2** e benzamidas propargílicas **1** (Esquema 10).



Esquema 10

Tabela 4 – Abrangência e escopo da reação de acoplamento.

#	Benzamida propargílica 1	(R ² Se) ₂ 2	Produto 3	Rend. % / t (h)
1		(C ₆ H ₅ Se) ₂ 2a		87 / (24)
2	1a	(<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ Se) ₂ 2b		45 / (24)

3	1a	(<i>p</i> -FC ₆ H ₄ Se) ₂ 2d	 3c	80 / (24)
4	1a	(<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ Se) ₂ 2e	 3d	59 / (48)
5	1a	(2,4,6-(Me) ₃ C ₆ H ₄ Se) ₂ 2f	 3e	49 / (24)
6	 1b	2a	 3f	52 / (24)
7	 1c	2a	 3g	64 / (24)
8	 1d	2a	 3h	47 / (24)
9	 1e	2a	 3i	80 / (24)

Assim, utilizou-se disselenetos com diferentes grupos arila ligados ao átomo de selênio (Tabela 4, reações 2-4) e observou-se que os substituintes desativantes, que retiram elétrons por indução, levaram aos produtos com melhores rendimentos que grupos doadores de elétrons. Na reação 1 não há substituintes no anel benzênico ligado diretamente ao selênio, e o rendimento foi melhor do que com a presença de substituintes no anel.

Após a utilização de diferentes disselenetos variou-se as amidas propargílicas e usou-se como substrato padrão o disseleneto de difenila. O substituinte flúor no anel da amida propargílica, orientado em *para* apresentou um melhor rendimento quando comparado um doador fracamente ativante (Tabela 4, reações 6 e 7).

O ácido cinâmico é eficaz como agente terapêutico antimicrobiano e antifúngico (EKMEKCIOGLU, 2017). O composto **3h**, derivado do ácido cinâmico apresentou um rendimento de 47%. Já o produto **3i**, derivado do ácido nicotínico teve um ótimo rendimento

de 80%. O ácido nicotínico é capaz de curar a pelagra. A pelagra é uma doença que começa com dermatite e, por fim, causa insanidade e morte (BRUICE, 2006).

Os compostos obtidos forma caracterizados por espectrometria de massas e por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Esta pesquisa se propôs a encontrar uma metodologia sintética para a preparação de benzamidas organocalcogeno-propargílicas. Diversas condições foram testadas, como a utilização de base, as quantidades de cada reagente, parâmetros de temperatura, solventes e diferentes sais de cobre.

Verificou-se qual a melhor condição para obtenção da benzamida organocalcogeno-propargílica **3a**, através de testes de otimização, sendo com 0,25 mmol de amida propargílica **1a**, 0,75 equivalente de disseleneto de difenila **2a**, 10mol% de CuI como catalisador, 1 equivalente de base NaHCO₃ e 3mL de DMSO como solvente, em temperatura e atmosfera ambiente. Pode-se concluir, que dessa maneira, esta metodologia é economicamente favorável, pois o sal de metal CuI é abundante e relativamente barato, não houve a necessidade de reação com atmosfera inerte e nem da utilização de ligantes. Também, nessa síntese há uma grande economia de átomos e colabora com a Química Verde, pois reduz a quantidade de resíduos.

Através da revisão da literatura observamos que há muita pesquisa sobre catalisadores de sais cobre e metodologias que ampliam a sua eficiência e síntese. Os trabalhos são novos e trazem consigo uma vasta aplicação tanto na área industrial, como farmacêutica e biológica.

A síntese de benzamidas organocalcogeno-propargílica através de acoplamento cruzado com sais de cobre resultou em 9 derivados **3a-3i** com rendimentos de 45 até 87%. Com isso, através dessa pesquisa desenvolveu-se um método para a preparação de benzamidas organocalcogeno-propargílicas, utilizando quantidades catalíticas de CuI, sem o uso de metais de alto custo, como o paládio, por exemplo. Futuramente, pretende-se aumentar o escopo da metodologia e avaliar a reatividade dos compostos frente a diferentes transformações químicas, avançando nas pesquisas sobre a utilização de amidas organocalcogeno-propargílicas.

5. REFERÊNCIAS

AXELROD, V.; CHEESBROUGH, T.M.; LAASKO, S. Lipoxigenase from soybeans. **Methods In Enzymology**, New York, v.71, p.441-451, 1981.

ALIABADI, Alireza et al. Synthesis and Biological Evaluation of N-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol2-yl)benzamide Derivatives as Lipoxigenase Inhibitor with Potential Anticancer Activity. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 16, n. 1, p. 165-172, 2017.

ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. Green Chemistry: Theory and Practice. **Oxford University Press**: New York, 1998, p.30.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 2015.

BROWN, Theodore L.; LEMAY, H. Eugene Jr.; BURSTEN, Bruce E. **Química: a Ciência Central**. São Paulo: Pearson Prentice Hall , 2005.

BRUICE, Paula Yurkanis. **Química orgânica**. 1. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.

BRUICE, Paula Yurkanis. **Química orgânica**. 2. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.

CHE, Chao; ZHENG, Hanliang; Zhu, Gangguo. Copper-Catalyzed trans-Carbohalogenation of Terminal Alkynes with Functionalized Tertiary Alkyl Halides. **Organic Letters**, v.17, n. 6 p. 1617–1620, 2015.

EKMEKCIOGLU, C; FEYERTAG, J.; MARKTL, W. Cinnamic acid inhibits proliferation and modulates brush border membrane enzyme activities in Caco-2 cells. **Cancer Lett.** V. 128, p. 137-144, 1998.

GURGU, Horea et al. Synthesis and biological evaluation of new N-(2dimethylaminoethyl)—((n)substituted phenyl-2-(4methyk/methoxy-phenoxyethyl)Benzamides. **Farmacia**, v. 65, n. 4, p. 494, 2017.

HASSAN, Sidra; ULLRICH, Anja; MÜLLER, Thomas J. J. Consecutive three-component synthesis of (hetero)arylated propargyl amides by chemoenzymatic aminolysis–Sonogashira coupling sequence. **Org. Biomol. Chem.**, v. 13, p. 1571–1576, 2015.

HUANG, Wei et al. High-Yield Synthesis of Multifunctional Tellurium Nanorods to Achieve Simultaneous Chemo-Photothermal Combination Cancer Therapy. **Adv. Funct. Mater**, v. 27, p. 1701388, 2017.

INDUKURI, Kiran; Riant, Olivier. Transmetalation of Alkylzirconocenes in Copper-Catalyzed Alkyl–Alkynyl Cross-Coupling Reactions. **Adv. Synth. Catal.**, v. 359, p. 2425, 2017.

KANDA, T; Engman, Lars; COTGREAVE, Ian A.; POWIS, Garth. Novel water-soluble diorganyl tellurides with thiol peroxidase and antioxidant activity. **The Journal of Organic Chemistry**, v.64, p. 8161-8169, 1999.

LUCCHESI, Angélica Maria. MARZORATI, Liliana. Catálise de Transferência de fase. **Química Nova**, v. 23, n.5, p. 641, 2000.

SAUER, André C. et al. Synthesis and antioxidante properties of organosulfur and organoselenium compounds derived from 5-substituted-1,3,4-oxadiazole/ thiadiazole-2-thiols. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p.87, 2017.

SHENG, Wen-Bing et al. Copper porphyrin-catalyzed aerobic oxidative coupling of terminal alkynes with high TON. **Tetrahedron Letters**, v. 57, p. 1641–1643, 2016.

SEECHURN, Carin C. C. Johansson; DEANGELIS, Andrew; COLACOT, Thomas. Introduction to New Trends in Cross-Coupling. **Royal Society of Chemistry**, n.21, 2015.

SHRIVER, Duward; ATKINS, Peter. **Química Inorgânica**. Porto Alegre: Artmed editor S.A., 2008.

SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. **Tetrahedron Lett.** 1975, 16, 4467.

TEODORO, Danielle Matos Diniz. **Avaliação dos teores de mercúrio e selênio em pescados da região amazônica**. 2006. 66 f. Curso de Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Universidade Federal do Pará, Belém, 2006.

WANG, Xingbao et al. Mechanistic Insights into the Copper-Cocatalyzed Sonogashira Cross-Coupling Reaction: Key Role of an Anion. **Organometallics**, v. 36, p. 1042–1048, 2017.

WIPF, Peter; AOYAMA, Yasunori; BENEDUM, Tyler E. A Practical Method for Oxazole Synthesis by Cycloisomerization of Propargyl Amides. **Organic Letters**, v. 6, n. 20, p. 3593-3595, 2004.

YAN, Shenghu; CAO, Shengyu; SUN, Jiangtao. Synthesis of seven-membered heterocycles via copper-catalyzed cross-coupling of terminal alkynes with diazo compounds and sequential Michael addition. **Org. Biomol. Chem**, v. 15, n. 5272–5274, 2017.

YANG, Feipu et al. Synthesis, structure–activity relationships, and biological evaluation of a series of benzamides as potential multireceptor antipsychotics. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, p. 3141, 2016.

YU, Cai-Xia et al. Construction of Four Copper Coordination Polymers Derived from a Tetra-Pyridyl-Functionalized Calix[4]arene: Synthesis, Structural Diversity, and Catalytic Applications in the A3 (Aldehyde, Alkyne, and Amine) Coupling Reaction. **Cryst. Growth Des**, v. 17, n. 10, p. 5441–5448, 2017.

ZHANG et al. Cu(I)-Catalyzed Cross-Coupling of Terminal Alkynes with Trifluoromethyl Ketone N-Tosylhydrazones: Access to 1,1-Difluoro1,3-enynes. **Organic Letters**, v. 17, p.2474, 2015.

6. PARTE EXPERIMENTAL – MÉTODOS E REAGENTES

Procedimento para a preparação da amida propargílica (Esquema 13):

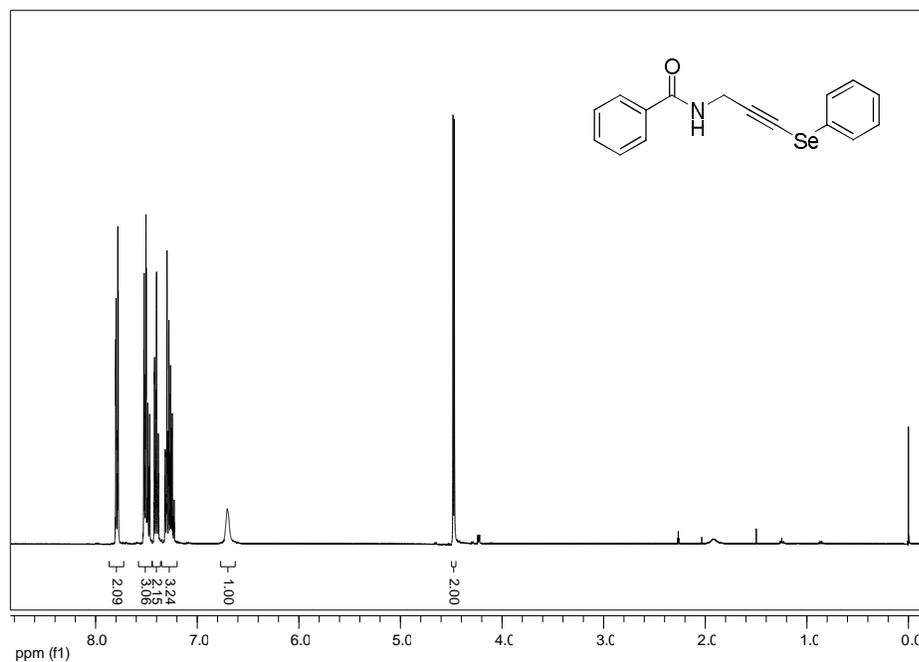
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se a propargilamina (5,0 mmol; 0,275g) em diclorometano (8 mL). Então, adicionou-se o cloreto de benzoíla (5,1 mmol; 0,58 mL) e em seguida a Et₃N (0,82 mL), ambos a temperatura de 0 °C. Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética por 1 hora, a temperatura ambiente (25 °C). Após esse período, abriu-se o sistema de reação e adicionou-se HCl 1M (50 ml). Extraiu-se a fase orgânica com diclorometano (3 x 30 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio (30 mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO₄). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um rota-evaporador. Fez-se a purificação através de coluna cromatográfica de sílica gel. O produto foi obtido como um sólido esbranquiçado em 73% de rendimento.

Procedimento para a preparação da benzamida fenilseleno-propargílica (Esquema 14):

Em um tubo de ensaio, sob atmosfera ambiente, adicionou-se a amida propargílica (0,25mmol: 0,04g) em DMSO (3mL), o bicarbonato de sódio (0,25mmol: 0,021g), o disseleneto de difenila (0,75eq: 0,058g) e o iodeto de cobre (10%). Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética por 24 horas, a temperatura ambiente (25°C). Após esse período, abriu-se o sistema de reação e adicionou-se NH₄Cl (em torno de 10mL). Extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3x 30mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO₄). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um rota-evaporador. Fez-se a purificação através de coluna cromatográfica de sílica gel. O produto foi obtido com 69% de rendimento.

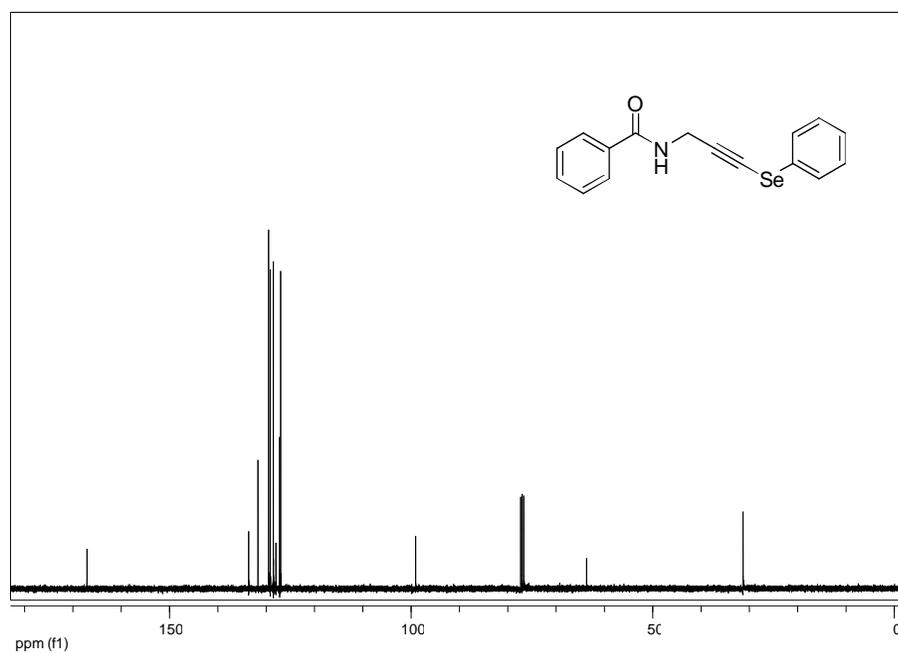
7. ANEXOS

Figura 9 – Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHz.

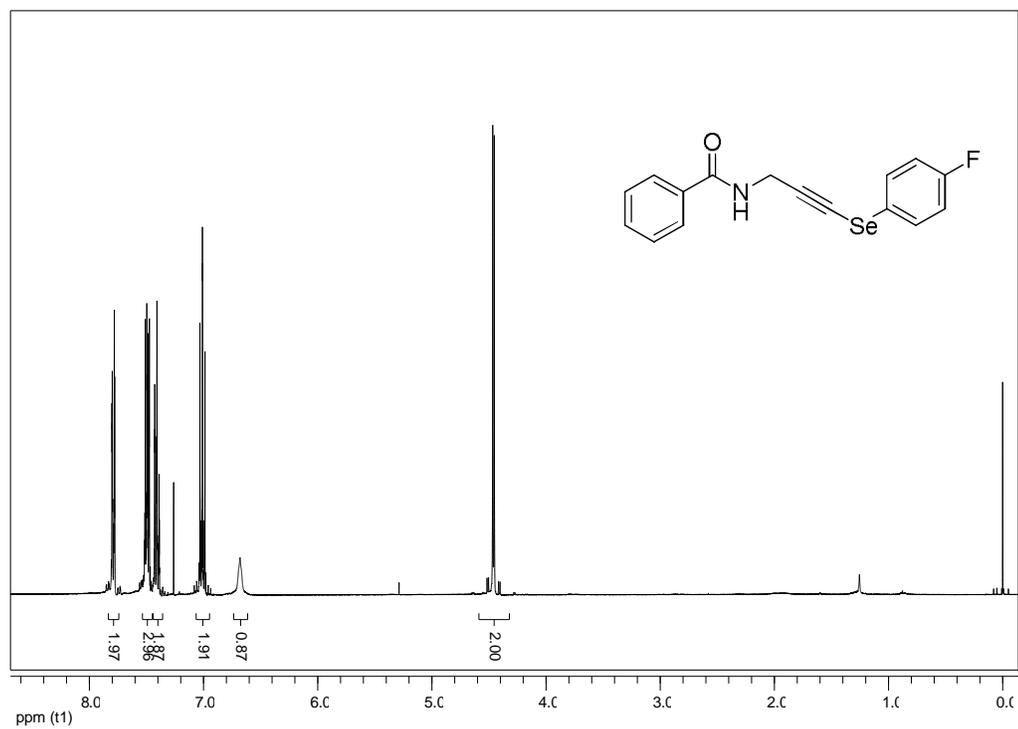


Fonte: Elaborado pelo autor

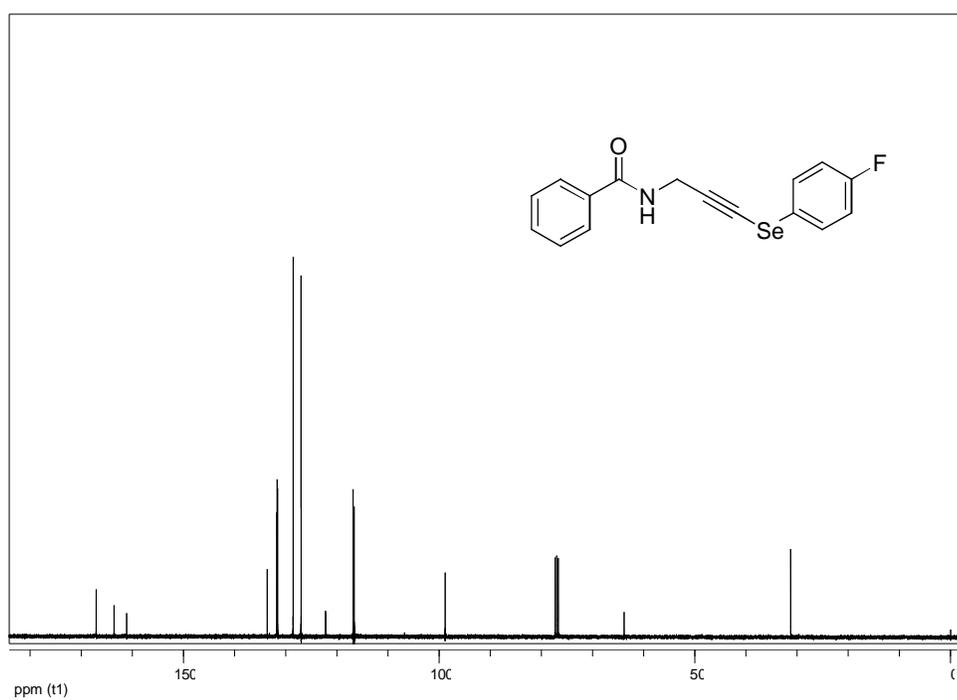
Figura 10 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz.



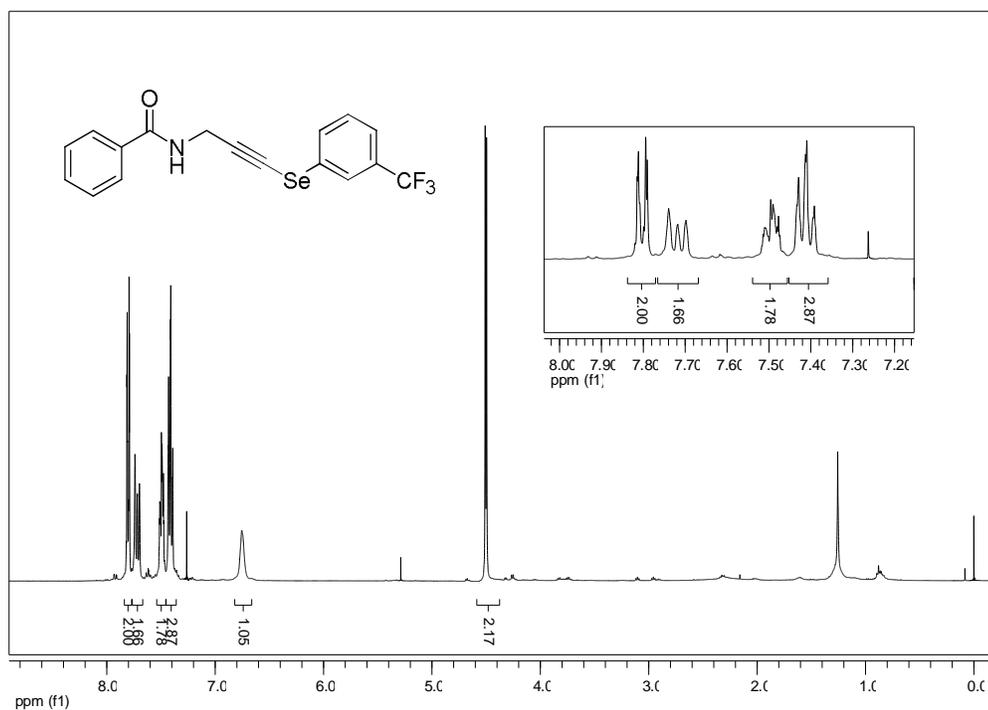
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 11 – Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 MHz.

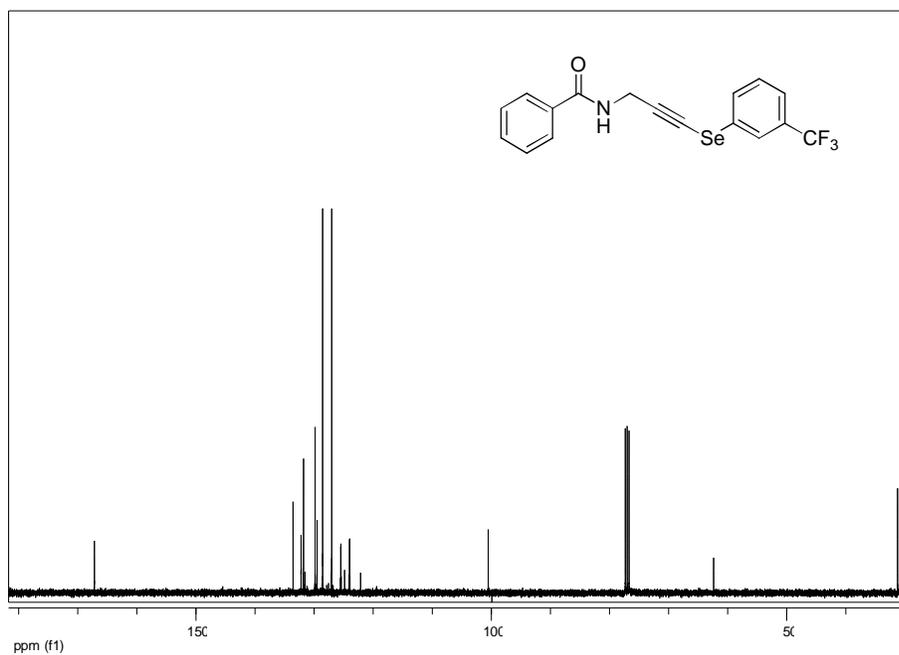
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 12 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz.

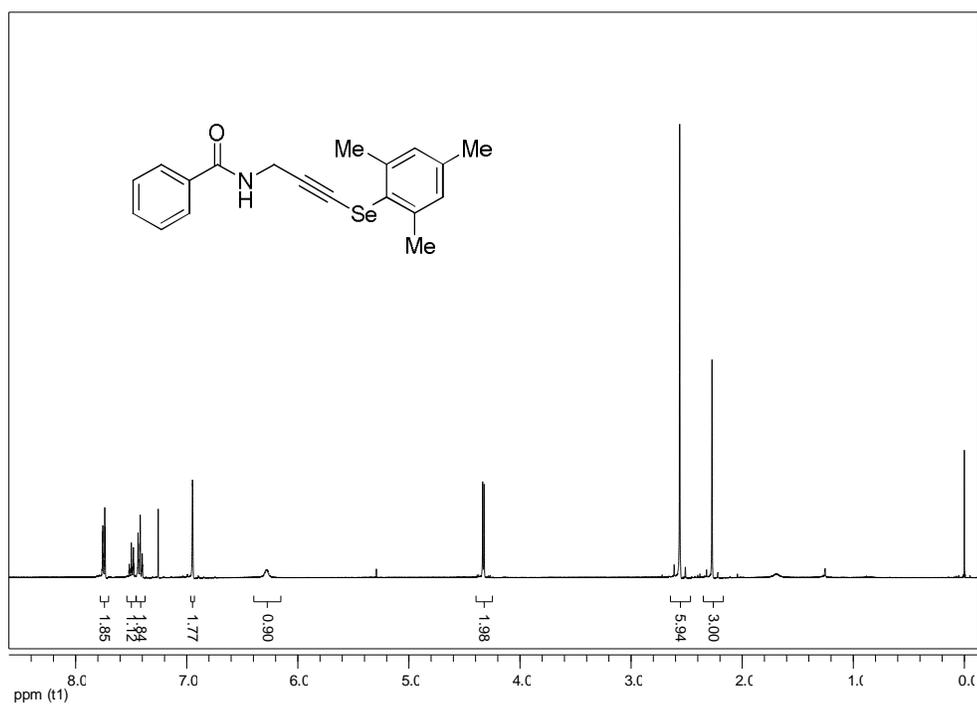
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 13 – Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 400 MHz.

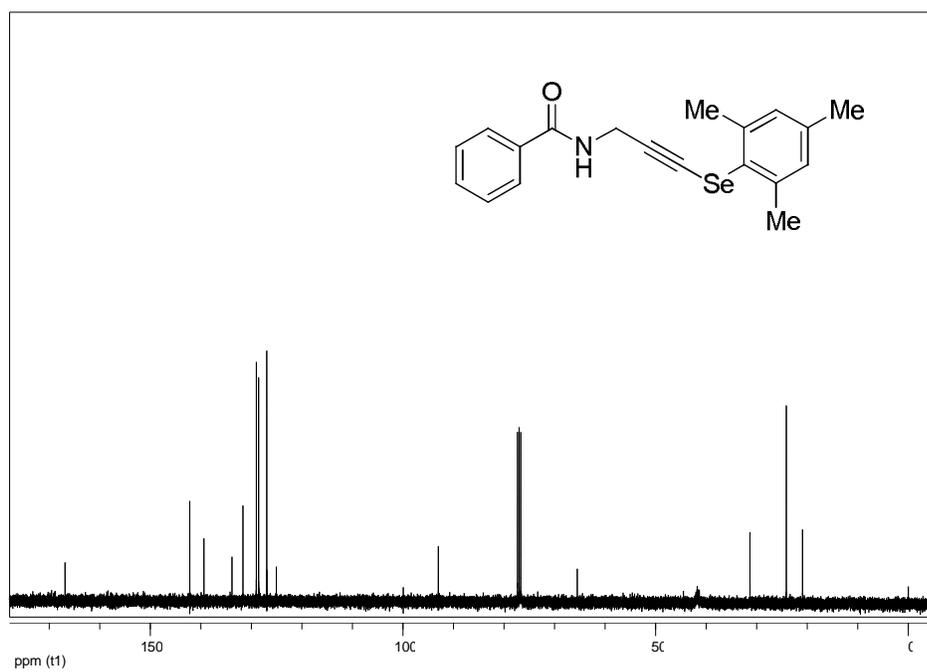
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 14 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 100 MHz.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 15 – Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 a 400 MHz.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 16 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 100 MHz.

Fonte: Elaborado pelo autor.