



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

JEAN CARLO KAZMIERCZAK

**SÍNTESE DE 3-ORGANOSELANIL-BENZO[*b*]FURANOS VIA REAÇÕES DE
CICLIZAÇÃO DE 2-ALQUINIL-FENOIS PROMOVIDAS POR CuI**

CERRO LARGO – RS

2017

JEAN CARLO KAZMIERCZAK

**SÍNTESE DE 3-ORGANOSELANIL-BENZO[*b*]FURANOS VIA REAÇÕES DE
CICLIZAÇÃO DE 2-ALQUINIL-FENOIS PROMOVIDAS POR CuI**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação
apresentado como requisito para obtenção de grau de
Licenciado em Química pela Universidade Federal da
Fronteira Sul.

Orientador: Prof.º Benhur de Godoi

CERRO LARGO

2017

Kazmierczak, Jean Carlo

Síntese de 3-organoselanil-benzo[b]furanos via reações de ciclização de 2-alquinil-fenois promovidas por CuI/ Jean Carlo Kazmierczak. -- 2017.

46 f.:il.

Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Química Licenciatura , Cerro Largo, RS, 2017.

1. Ciclização de alcinos terminais. 2. CuI como catalisador. 3. Benzo[b]furanos. 4. Disselenetos de diorganoílas. 5. Sais de cobre. I. Godoi, Prof. Dr. Benhur de, orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III. Título.

JEAN CARLO KAZMIERCZAK

SÍNTESE DE 3-ORGANOSELANIL-BENZO[b]FURANOS VIA REAÇÕES DE
CICLIZAÇÃO DE 2-ALQUINIL-FENOIS PROMOVIDAS POR CuI

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:
01/12/17.



Prof. Dr. Benhur de Godoi



Profª. Drª. Adriane Sperança



Prof. Dr. Ildemar Mayer

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Keila e Arlindo, e aos meus irmãos, Laís e Gabriel, por todo incentivo e apoio prestado durante a minha jornada acadêmica.

Meu especial agradecimento ao Professor Benhur, sempre vou ser grato pela oportunidade de trabalhar com você. Obrigado por todos os ensinamentos, pela orientação, pelos conselhos, pelo incentivo, pelo apoio, pelos puxões de orelha e, acima de tudo, pela amizade.

Aos meus amigos de longa data e aos amigos do Laboratório 105, desde o início da Iniciação Científica até o momento, agradeço pelo apoio, pelo companheirismo e pelos momentos de descontração.

Aos Professores Ildemar Mayer e Adriane Sperança, membros da Banca Examinadora, por terem aceito ao convite para desempenhar este papel, dispondo de seu tempo e conhecimento para analisar este trabalho.

A todos os professores que fizeram parte da minha jornada acadêmica. Todos, de alguma maneira ou outra, contribuíram para que este momento se tornasse realidade.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação. Muito obrigado.

RESUMO

Este trabalho descreve um método alternativo para a síntese de derivados de 3-organocalcogeno-benzo[*b*]furanos através de reações de ciclização intramolecular de 2-alkinil-fenóis promovidas por iodeto de cobre e disselenetos de diorganoíla, possibilitando a síntese de treze derivados de 3-organoselanil-benzo[*b*]furanos em rendimentos que variaram de 24 a 72%. As reações de ciclização foram realizadas em condições ambientes e em ausência de base, vantagens do ponto de vista econômico e operacional. A metodologia se mostrou eficiente utilizando tanto disselenetos de diorganoíla quanto 2-alkinil-fenóis portadores de substituintes com grupos doadores de elétrons, grupos retiradores e neutros, porém não se mostrou eficiente ao utilizar dissulfetos e diteluretos de diorganoíla. Com o intuito de verificar a aplicabilidade sintética dos heterociclos obtidos, o 2-fenil-3-fenilselanil-benzo[*b*]furano foi submetido a reações de troca calcogênio-lítio, permitindo a síntese do 2-fenil-benzo[*b*]furano e do 2-fenil-3-benzoil-benzo[*b*]furano em rendimentos de 65 e 73%, respectivamente, e a reação de bromação, formando o 3,5-dibromo-2-fenil-benzo[*b*]furano em rendimento de 63%.

Palavras-chave: benzo[*b*]furanos. Cobre. Heterociclos. Ciclização. Disselenetos de diorganoíla.

ABSTRACT

This work describes an alternative method for the synthesis of 3-organochalcogen-benzo[*b*]furans derivatives through intramolecular cyclization reactions of 2-alkynyl-phenols promoted by copper iodide and diorganyl diselenides, allowing the synthesis of thirteen 3-organo-selanyl-benzo[*b*]furan derivatives ranging from 24 to 72% yields. The cyclization reactions were performed under ambient conditions and absence of base, advantages from an economic and operational point of view. The methodology proved to be efficient using both diorganyl diselenides and 2-alkynyl-phenols bearing electron-donor, withdrawing and neutral groups, but it wasn't efficient to use diorganyl disulfides and ditellurides. In aim to verify the synthetic applicability of the obtained heterocycles, the 2-phenyl-3-phenylselanyl-benzo[*b*]furan was submitted to lithium-chalcogen exchange reactions, allowing the synthesis of 2-phenyl-benzo[*b*]furan and 2-phenyl-3-benzoyl-benzo[*b*]furan in yields of 65 and 73%, respectively, and the bromination reaction to form 3,5-dibromo-phenylbenzo[*b*]furan in yield of 63%.

Keywords: benzo[*b*]furans. Copper. Heterocycles. Cyclization. Diorganyl diselenides.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Bases púricas e pirimidínicas do DNA.....	10
Figura 2 - Estrutura química de heterociclos com atividade biológica conhecida.	11
Figura 3 - Estrutura química de benzo[<i>b</i>]furanos com atividades farmacológicas.	11
Figura 4 - Estrutura de compostos organocalcogênios com propriedades farmacológicas.....	12
Figura 5 - Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 400 MHz.	31
Figura 6 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 100 MHz.....	31
Figura 7 - Espectro de RMN ^1H do composto 3b em CDCl_3 a 400 MHz.	32
Figura 8 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em CDCl_3 a 100 MHz.....	32
Figura 9 - Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3 a 400 MHz.	33
Figura 10 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em CDCl_3 a 100 MHz. ...	33
Figura 11 - Espectro de RMN ^1H do composto 3d em CDCl_3 a 400 MHz.	34
Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3 a 100 MHz....	34
Figura 13 - Espectro de RMN ^1H do composto 3e em CDCl_3 a 400 MHz.	35
Figura 14 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e em CDCl_3 a 100 MHz....	35
Figura 15 - Espectro de RMN ^1H do composto 3f em CDCl_3 a 400 MHz.	36
Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em CDCl_3 a 100 MHz.....	36
Figura 17 - Espectro de RMN ^1H do composto 3g em CDCl_3 a 400 MHz.	37
Figura 18 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3g em CDCl_3 a 100 MHz....	37
Figura 19 - Espectro de RMN ^1H do composto 3h em CDCl_3 a 400 MHz.	38
Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h em CDCl_3 a 100 MHz....	38
Figura 21 - Espectro de RMN ^1H do composto 3i em CDCl_3 a 400 MHz.	39
Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i em CDCl_3 a 100 MHz.	39
Figura 23 - Espectro de RMN ^1H do composto 3j em CDCl_3 a 400 MHz.	40

Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3 a 100 MHz.	40
Figura 25 - Espectro de RMN ^1H do composto 3k em CDCl_3 a 400 MHz.	41
Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3k em CDCl_3 a 100 MHz. ...	41
Figura 27 - Espectro de RMN ^1H do composto 3l em CDCl_3 a 400 MHz.	42
Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3l em CDCl_3 a 100 MHz.	42
Figura 29 - Espectro de RMN ^1H do composto 3m em CDCl_3 a 400 MHz. ...	43
Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3m em CDCl_3 a 100 MHz. ...	43
Figura 31 - Espectro de RMN ^1H do composto 4a em CDCl_3 a 400 MHz.	44
Figura 32 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 4a em CDCl_3 a 100 MHz. ...	44
Figura 33 - Espectro de RMN ^1H do composto 4b em CDCl_3 a 400 MHz.	45
Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 4b em CDCl_3 a 100 MHz. ...	45
Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto 5a em CDCl_3 a 400 MHz.	46
Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a em CDCl_3 a 100 MHz. ...	46

SUMÁRIO

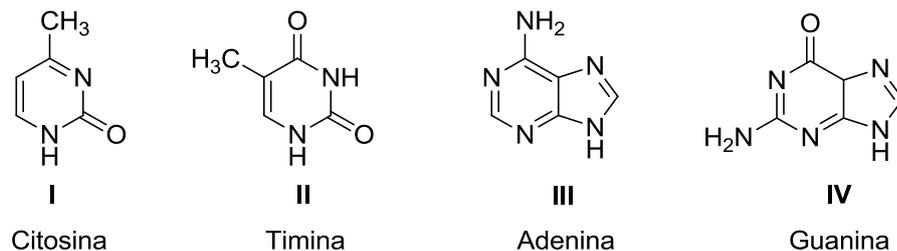
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 Reações de ciclização de alcinos catalisadas por iodeto de cobre.....	14
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	18
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
5. REFERÊNCIAS	29
6. ANEXOS.....	31

1. INTRODUÇÃO

Heterociclos são compostos cíclicos que possuem um ou mais heteroátomos em sua estrutura, geralmente anéis de cinco ou seis membros, sendo os mais usuais o oxigênio, nitrogênio e enxofre.

Muitos compostos heterocíclicos podem ser encontrados na natureza e são essenciais para a vida, desempenhando um papel vital no metabolismo das células, pois fazem parte de nucleosídeos (Figura 1), presentes no DNA de todos os seres vivos. Esta classe de compostos tem grande importância pelo fato de possuir uma vasta aplicação no campo biológico, sendo possível observar a presença de heterociclos na estrutura de diversos fármacos e agroquímicos (ARORA et al., 2012).

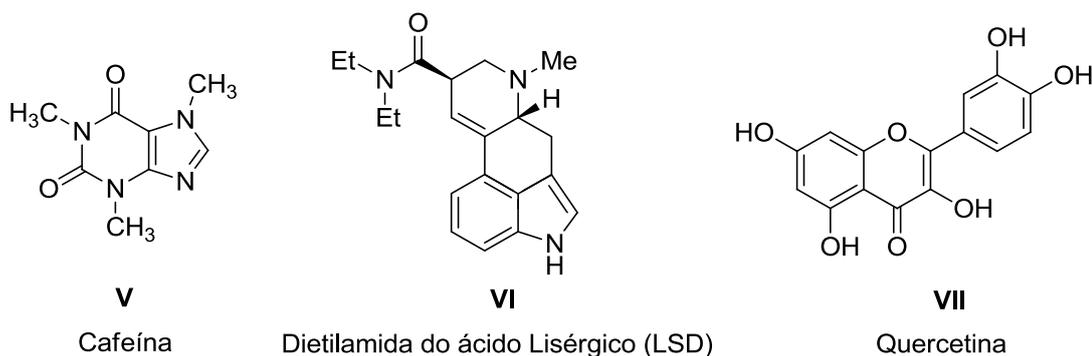
Figura 1 - Bases pirimidínicas e púricas do DNA.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A cafeína **V** é um heterociclo presente no café, uma das bebidas mais consumidas no mundo, e no corpo humano atua como estimulante do sistema nervoso central (MCLELLAN; CALDWELL; LIEBERMAN, 2016). Já a dietilamida do ácido lisérgico **VI**, conhecido como LSD, é um droga semi-sintética que foi obtida pela primeira vez em 1938 por Albert Hofmann sendo considerada como o alucinógeno de maior efeito já produzido (PASSIE et al., 2008). A quercetina **VII** é um flavonoide antioxidante presente em uma grande variedade de alimentos, como na maçã, cebola, brócolis e nozes, e, também em algumas bebidas, como no vinho tinto, chá preto e na cerveja (BEHLING; SENDÃO, 2004) (Figura 2).

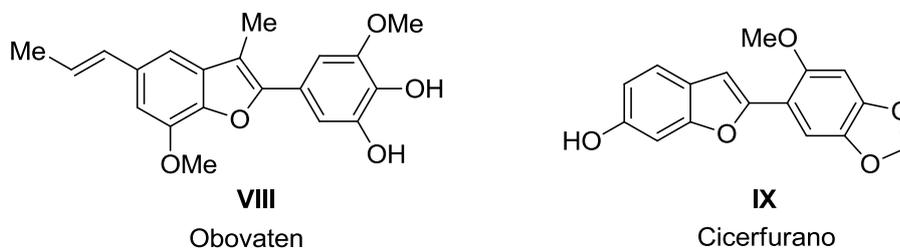
Figura 2 - Estrutura química de heterociclos com atividade biológica conhecida.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Uma classe muito importante de heterociclos são os benzo[*b*]furanos, moléculas que apresentam um anel benzênico fundido com um furano, pois muitos de seus derivados apresentam propriedades interessantes, como o Obovaten **VIII**, um benzo[*b*]furano que possui atividade contra células cancerígenas (TSAI; HSIEH; DUH, 1998), e, o Cicerfurano **IX**, um antifúngico obtido das raízes das plantas do grão-de-bico (*Cicer arietinum L.*) (ASLAM et al., 2006; STEVENSON; VEITCH, 1998) (Figura 3).

Figura 3 - Estrutura química de benzo[*b*]furanos com atividades farmacológicas.

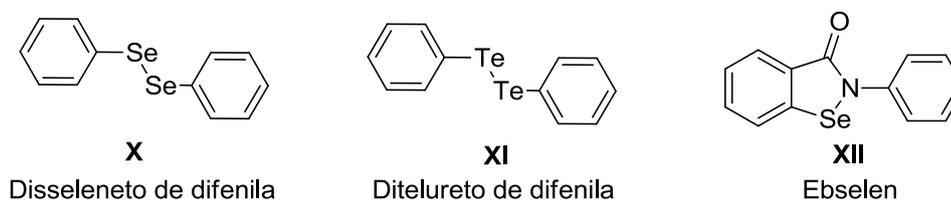


Fonte: Elaborado pelo autor.

Paralelamente aos benzo[*b*]furanos, destacam-se os organocalcogênios, compostos que apresentam em sua estrutura átomos de enxofre, selênio ou telúrio, sendo importante objeto de estudo pelo fato de apresentarem propriedades farmacológicas importantes. O Disseleneto de difenila **X** é um organocalcogênio que possui dois átomos de selênio em sua estrutura e apresenta inúmeras propriedades tais como atividades anti-inflamatórias (NOGUEIRA et al., 2003) e antioxidantes (BORGES et al., 2006). O Ditelureto de difenila **XI** apresentou propriedades antifúngicas contra *Candida albicans*, pelo fato de causar danos permanentes em suas células e impedindo sua proliferação (ROSSETI et al., 2010). Na mesma classe

de compostos destaca-se também o Ebselen **XII**, um heterociclo que se mostra um efetivo agente neuroprotetor (DAWSON et al., 1995) (Figura 4).

Figura 4 - Estrutura de compostos organocalcogênios com propriedades farmacológicas.

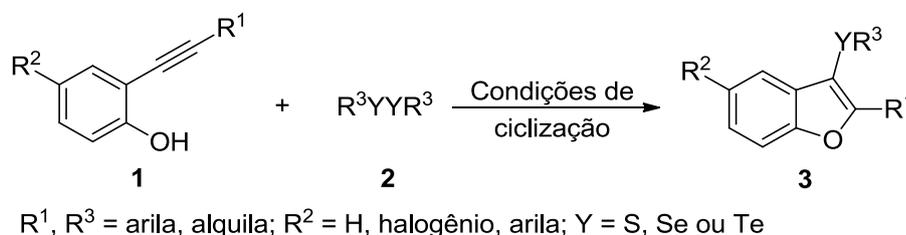


Fonte: Elaborado pelo autor.

Por conta da grande relevância dos compostos heterocíclicos, objetivou-se neste trabalho realizar uma revisão bibliográfica em periódicos especializados, visando a análise de metodologias de ciclização de alcinos terminais que empregam iodeto de cobre (I) como catalisador para a síntese de diferentes substâncias heterocíclicas.

Além disso, buscou-se desenvolver uma metodologia sintética alternativa para a obtenção de 3-organocalcogeno-benzo[*b*]furanos **3** a partir da reação de ciclização intramolecular de 2-alkinil-fenóis **1**, em presença de dicalcogenetos de diorganoíla **2** diferentemente substituídos. Dessa forma, seria possível a obtenção de derivados de benzo[*b*]furanos contendo um grupo organocalcogênio na posição C-3 do núcleo heterocíclico, bem como diferentes grupos ligados a posição C-2 da unidade heterocíclica, utilizando sais de cobre (I) como catalisador destas transformações químicas (Esquema 1).

Esquema 1 - Síntese de 3-organocalcogeno-benzo[*b*]furanos.

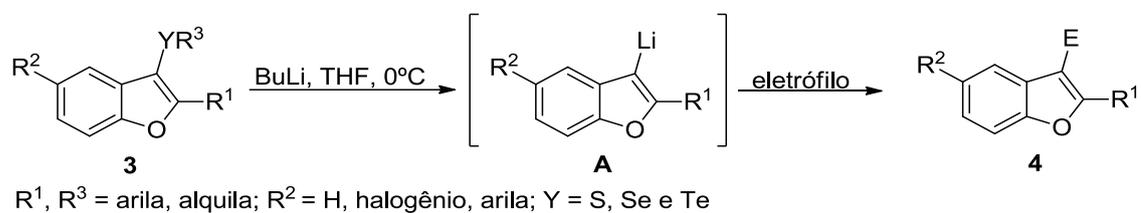


Fonte: Elaborado pelo autor.

Almejou-se ainda verificar a aplicabilidade sintética dos compostos **3**, empregando BuLi para promover a troca calcogênio/lítio, possibilitando a captura do

intermediário litiado **A** utilizando espécies eletrofílicas para obtenção de benzo[*b*]furanos **4** com diferentes funcionalidades na posição C-3 do núcleo heterocíclico (Esquema 2).

Esquema 2 - Aplicabilidade sintética de 3-organocalcogeno-benzo[*b*]furanos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

2. REVISÃO DA LITERATURA

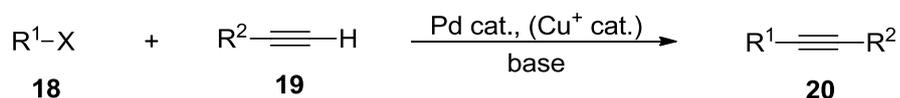
2.1 Reações de ciclização de alcinos catalisadas por iodeto de cobre

Em síntese orgânica, as reações de ciclização de alcinos utilizando metais de transição como catalisadores se mostram muito importantes pelo fato de originar uma grande variedade de heterociclos.

A síntese de diversos compostos heterocíclicos via reação de ciclização catalisada por metais de transição, utilizando alcinos contendo um grupo ou átomo nucleofílico próximo a ligação tripla é um processo muito importante em síntese orgânica. Estudos demonstram que a anelação intramolecular de álcoois, ácidos carboxílicos, aminas, amidas e imidas a partir de substratos alquinílicos tem se mostrado efetiva utilizando metais de transição como catalisadores. (PATIL; YAMAMOTO, 2004)

A reação de acoplamento cruzado de Sonogashira (Esquema 3), publicada em 1975 e desenvolvida por Kenkichi Sonogashira, Yasuo Tohda e Nobue Hagihara (SONOGASHIRA; TOHDA; HAGIHARA, 1975), possibilita a formação de novas ligações entre Csp^2 - Csp (MAHENDAR et al., 2014). Este tipo de reação consiste no acoplamento entre alcinos terminais com haletos de arila, vinila e heteroarila, empregando o uso de complexo de paládio-fosfano como catalisador em presença de quantidade catalítica de sal de cobre (I) e utilizando uma base como solvente ou em excesso (CHINCHILLA; NÁJERA, 2007).

Esquema 3 – Reação de Sonogashira.



R^1 = arila, vinila e heteroarila; R^2 = arila, heteroarila, alquênica, alquila, SiR_3 ;
 X = I, Br, Cl, OTf

Fonte: SONOGASHIRA; TOHDA; HAGIHARA, 1975.

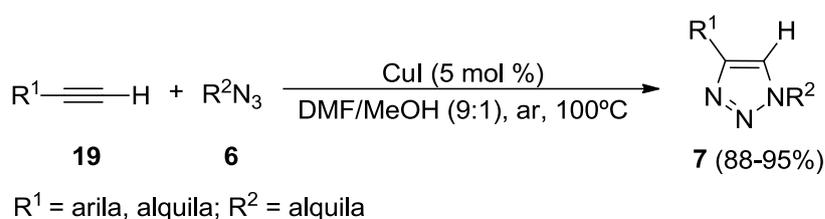
O sal de cobre (I), geralmente o iodeto de cobre (I), é utilizado como cocatalisador, acelerando ainda mais a reação e possibilitando a alquinição em temperatura ambiente (CHINCHILLA; NÁJERA, 2007).

Comumente, reações de ciclização de alcinos utilizam como base a reação de Sonogashira, possibilitando que sejam desenvolvidas novas metodologias para a síntese de heterociclos. Porém, grande parte dessas reações utilizam Pd(PPh₃)₄ ou Pd(PPh₃)₂Cl₂ como catalisadores, sendo estes compostos relativamente caros e difíceis de recuperar após as reações pois decompõem-se na fração aquosa (RAMBABU et al., 2013).

Recentemente foram desenvolvidas metodologias eficientes empregando somente o uso de cobre como catalisador em reações com alcinos. Um dos compostos utilizado em pesquisas recentes na síntese de heterociclos, o iodeto de cobre (I), mostrou-se eficiente para reações de ciclização de alcinos e favorável pelo fato de ser barato, pouco tóxico, estável ao ar em comparação a outros metais de transição utilizados como catalisadores, por exemplo o paládio, prata e ouro. (KHOSHKHOLGH et al., 2009).

No ano de 2004, Jin et al. relataram a formação de NH 1,2,3-triazóis **7** heterociclos que possuem dois átomos de carbono e três átomos de nitrogênio em sua estrutura, a partir da reação de alcinos terminais **19** não ativados com azidas alquílicas **6**, utilizando iodeto de cobre (I) como catalisador e mistura de DMF/MeOH como solvente, entre 10 a 24 horas, obtendo produtos com 88 a 95% de rendimento (JIN; KAMIJO; YAMAMOTO, 2004) (Esquema 4).

Esquema 4 - Síntese de 1,2,3-triazóis.

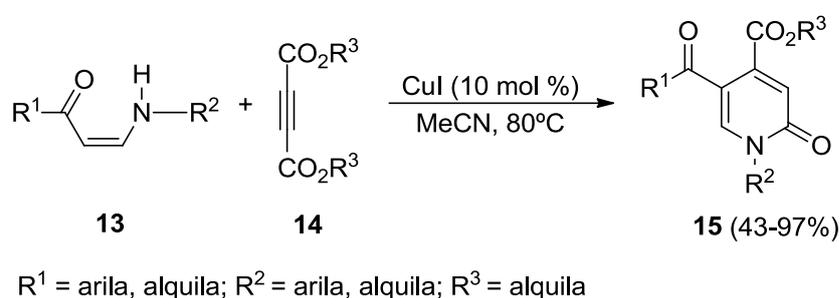


Fonte: JIN; KAMIJO; YAMAMOTO, 2004.

Fonte: OUYANG et al., 2011.

Shao relatou que a ciclização de enaminonas **13** com alcinos **14**, utilizando iodeto de cobre (I) como catalisador, forma piridonas substituídas **15** em rendimentos satisfatórios em um período de tempo curto (Esquema 7). A reação sem o uso do sal ocorre, porém necessita de um tempo maior de reação, além de apresentar rendimento inferior (SHAO et al., 2012).

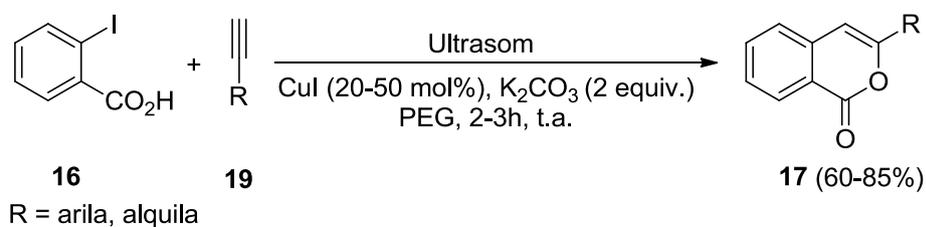
Esquema 7 – Síntese de piridonas substituídas.



Fonte: SHAO et al., 2012.

Chary desenvolveu uma metodologia para ciclização de ácido *o*-iodobenzoico **16** com um alcino terminal **19**, possibilitando a formação de uma variedade de isoumarinas **17**, utilizando iodeto de cobre (I) em um sistema de ultrassom. Neste caso, a utilização de baixas quantidades catalíticas de sal de cobre (I) levaram a baixos rendimentos, sendo necessário a utilização de 20 a 50 mol% de iodeto de cobre (I) (CHARY et al., 2013) (Esquema 8).

Esquema 8 – Síntese de isoumarinas.



Fonte: CHARY et al., 2013.

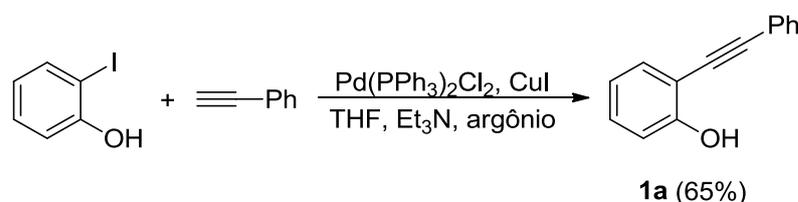
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Considerando-se que os compostos heterocíclicos apresentam grande importância devido a vasta aplicabilidade no campo biológico e, pelo fato de estarem presentes na estrutura de diversos fármacos e agroquímicos, torna-se necessário o desenvolvimento de novas metodologias e protocolos eficientes para a obtenção dos mesmos.

Com base neste pressuposto, objetivou-se neste trabalho desenvolver uma metodologia alternativa para a síntese de derivados de 3-organocalcogeno-benzo[*b*]furanos **3** a partir de 2-alkinil-fenóis **1** submetidos à reação de ciclização intramolecular, em presença de dicalcogenetos de diorganoíla **2** diferentemente substituídos, além de verificar a aplicabilidade sintética dos compostos **3**.

Inicialmente, fez-se necessário o preparo do substrato padrão 2-fenil(etinil)fenol **1a** (Esquema 9) a partir de 2-iodo-fenol (10mmol), através da reação de acoplamento do tipo Sonogashira, catalisada por Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 mol%) e CuI (4 mol%) em THF (30 mL) e Et₃N (15 mmol) como base, utilizando fenilacetileno (2,5 equiv.) como alcino terminal.

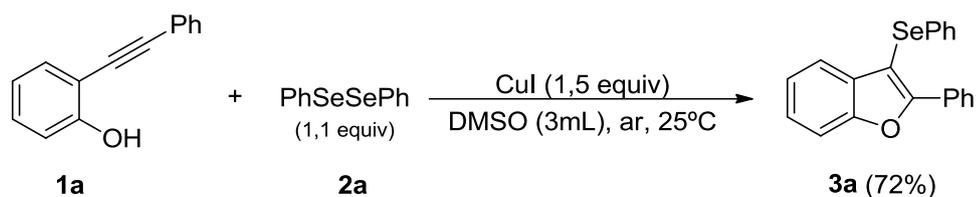
Esquema 9



Fonte: Elaborado pelo autor.

O 2-fenil(etinil)fenol **1a** foi submetido às condições de ciclização para formação do heterociclo **3a**, com base nas condições experimentais descritas no Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de Ana Maria Spohr Recchi, que se baseiam no uso de CuI (1,5 equiv.), PhSeSePh **2a** (1,1 equiv.) em DMSO (3mL) como solvente, realizado em temperatura e atmosfera ambiente e sem a necessidade do uso de bases, por 20 horas (Esquema 10).

Esquema 10



Fonte: Elaborado pelo autor.

Para testar a eficiência da reação resolveu-se verificar o desempenho de diferentes sais de cobre (I) e cobre (II), conforme a tabela 1.

Tabela 1 – Variação dos sais de cobre para síntese do benzo[*b*]furano **3a**.

#	[Cu] 1,5 equiv.	Rendimento (%)
1	CuI	72
2	CuCl	30
3	CuBr	53
4	CuBr ₂	9
5	CuO	-
6	CuO _{nano}	-
7	-	-

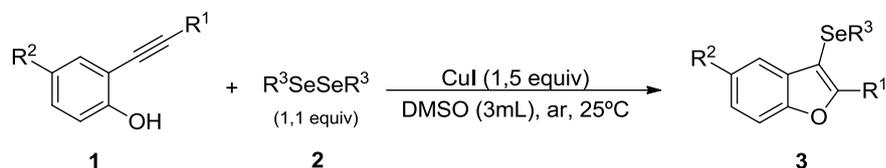
Fonte: Elaborado pelo autor.

Utilizando CuCl e CuBr os rendimentos se mostraram mais baixos que utilizando o iodeto de cobre (Tabela 1, entradas 2-3). Já utilizando Cu(II), como os sais CuBr₂, CuO e CuO_{nano}, os rendimentos foram muito baixos ou não houve a formação do produto desejado (Tabela 1, entradas 4-6). Pode-se destacar ainda que na ausência do sal de cobre, não foi observada a formação de produto (Tabela 1, entrada 7), demonstrando que a utilização de cobre é fundamental para que a reação ocorra. Através da análise dos dados expressos na Tabela 1 e Esquema 10, fica evidente que o CuI se mostrou o sal mais eficiente para a ciclização do composto **1a** levando ao heterociclo desejado **3a** em 72% de rendimento (Tabela 1, entrada 1), conforme estudos realizados por Recchi et al em seu TCC (Esquema 10).

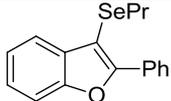
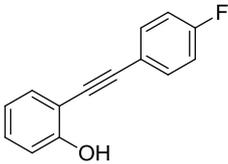
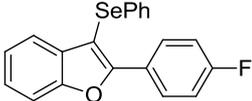
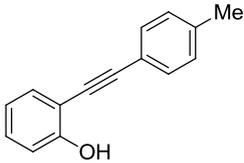
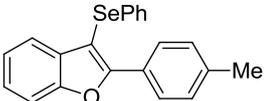
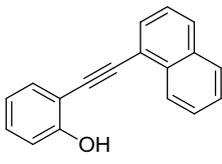
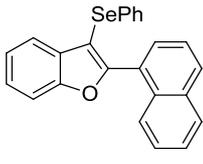
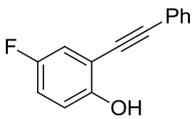
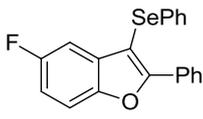
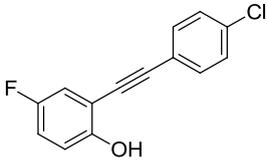
Após ter fixado os melhores parâmetros de reação para formação do heterociclo **3a**, buscou-se variar o dicalcogeneto de diorganoíla **2** com o objetivo de

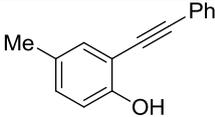
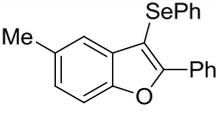
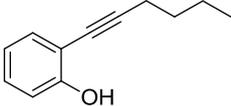
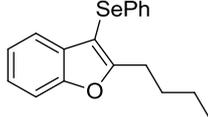
estudar o escopo e as limitações da metodologia, conforme apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Escopo das reações de ciclização de 2-alquinilfenóis **1** catalisados por CuI



#	2-alquinil-fenóis 1	$(R^3Se)_2$	Produto 3	Rend. (%) (h)
1		$(PhSe)_2$ 2a		72 (20)
2	1a	$(p\text{-}FC_6H_4Se)_2$ 2b		57 (22)
3	1a	$(p\text{-}ClC_6H_4Se)_2$ 2c		61 (24)
4	1a	$(p\text{-}MeC_6H_4Se)_2$ 2d		63 (20)
5	1a	$(n\text{-}BuSe)_2$ 2e		30 (24)

6	1a	(n-PrSe) ₂		32 (24)
		2f	3f	
7		(PhSe) ₂		47 (22)
	1b	2a	3g	
8		2a		57 (22)
	1c		3h	
9		2a		57 (22)
	1d		3i	
10		2a		63 (22)
	1e		3j	
11		2a		61 (22)
	1f		3k	

12		2a		24 (24)
	1g		3i	
13		2a		55 (23)
	1h		3m	

Fonte: Elaborado pelo autor.

Conforme a Tabela 2, realizando a variação de disselenetos de diorganoíla, pode-se observar que a reação ocorre com grupos retiradores e doadores de elétrons vinculados aos grupos arila ligados aos átomos de selênio (entradas 2-4), levando a formação dos produtos desejados em bons rendimentos, sugerindo que a reação não é sensível a efeitos eletrônicos nestes substratos.

Também se realizou a reação utilizando um substrato contendo grupos alquílicos ligados aos átomos de selênio (Tabela 2, entradas 5-6), obtendo os produtos **3e** e **3f** em rendimentos baixos, indicando que a reação ocorre, porém não tão eficientemente quando utilizado grupos arílicos ligados ao substrato.

Com o intuito de observar a influência eletrônica dos anéis ligados diretamente ao Csp da ligação tripla dos 2-alkinil-fenóis **1**, buscou-se variar os grupos doadores e retiradores de elétrons do anel aromático. Utilizando um grupo retirador de elétrons obteve-se o produto **3g**, porém houve um decréscimo no rendimento da reação (Tabela 2, entrada 7), enquanto utilizando um grupo doador de elétrons obteve-se o produto **3h** em bom rendimento (Tabela 2, entrada 8).

Buscou-se verificar a influência de efeitos estéricos no comportamento da ciclização submetendo o 2-alkinil-fenol **1d** às condições de ciclização. Pode-se concluir que a reação não é sensível ao efeito estérico de um grupo volumoso ligado ao Csp do alcino, levando a formação do produto **3i** em rendimento de 57% (Tabela 2, entrada 9).

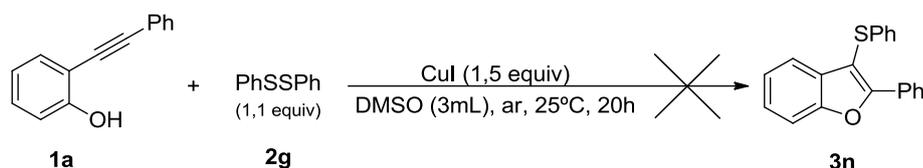
A reação se mostrou sensível aos efeitos dos grupos ligados diretamente no anel fenólico (Tabela 2, 10-12). Utilizando um grupo retirador de elétrons obteve-se

os produtos **3j** e **3k** em bons rendimentos. Porém, utilizando um grupo doador de elétrons, obteve-se o produto **3l** em rendimento inferior.

Ainda, buscou-se testar a tolerância da reação utilizando um grupo alquila ligado diretamente ao Csp da ligação tripla do 2-alcinil-fenol **1h**. Após este ser submetido a reação de ciclização, o produto **3m** foi isolado obtendo 55% de rendimento (Tabela 2, 13).

Após realizar a síntese de moléculas utilizando disselenetos de diorganoíla, buscou-se utilizar outros dicalcogenetos de diorganoíla. Reagiu-se o dissulfeto de difenila **2b** com o 2-alcinil-fenol **1a** sob condições padrão, porém o produto **3n** não foi formado (Esquema 11).

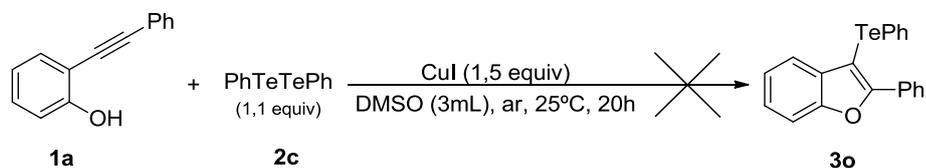
Esquema 11



Fonte: Elaborado pelo autor.

Ao realizar a reação utilizando ditelureto de difenila, o produto **3o** também não foi obtido, indicando uma limitação no desenvolvimento da metodologia, pois a reação não ocorre utilizando substratos que contenham enxofre ou telúrio (Esquema 12).

Esquema 12

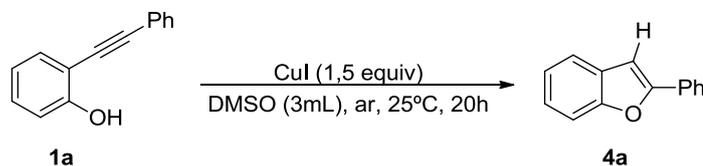


Fonte: Elaborado pelo autor.

Tendo desenvolvido o escopo da metodologia de ciclização, buscou-se estudar um mecanismo de reação para este processo de ciclização. Inicialmente, o substrato **1a** foi submetido às condições de ciclização sem a presença de dicalcogenetos de diorganoíla **2** (Esquema 13). Através deste experimento, pode-se constatar a formação do composto **4a**, por análises em Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas (CG-EM), em que um hidrogênio se encontra

ligado no carbono C-3, ao invés de um calcogênio. Este resultado confirma a importância do sal de cobre (I) como promotor do processo de ciclização.

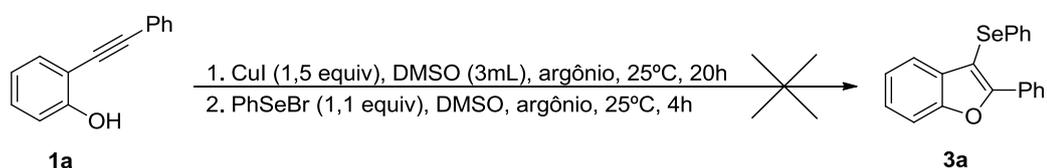
Esquema 13



Fonte: Elaborado pelo autor.

Com o intuito de verificar se dicalcogenetos podem atuar como fontes eletrofílicas substituindo uma ligação Csp^2-Cu pela fração do organocalcogenio, reagiu-se o 2-alkinil-fenol **1a** com o iodeto de cobre (I) em atmosfera inerte até o total consumo do substrato e, posteriormente, adicionou-se à reação o PhSeBr, este atuando como espécie eletrofílica de selênio. Utilizando este método o benzo[*b*]furano **3a** não foi obtido (Esquema 14). Este resultado descarta a possibilidade de que um intermediário nucleofílico de Csp^2-Cu esteja atuando neste processo.

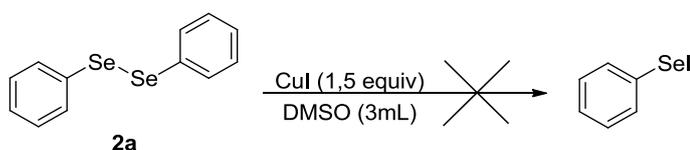
Esquema 14



Fonte: Elaborado pelo autor.

A formação *in situ* de uma espécie eletrofílica de selênio também foi investigada. Para tanto, reagiu-se o PhSeSePh **2a** com o iodeto de cobre (I) às condições de ciclização sem a presença do substrato **1** (Esquema 15). Contudo, não foi possível observar a formação da espécie eletrofílica de PhSel através de análises em CG-EM.

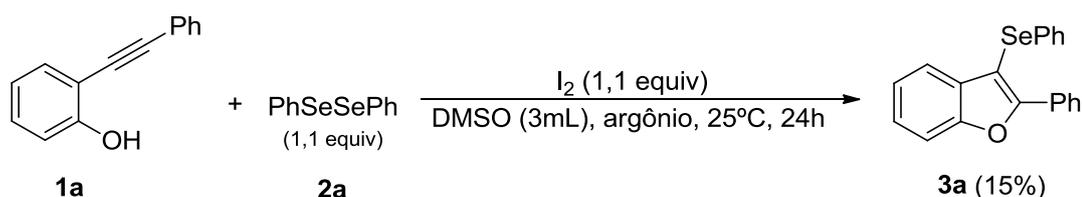
Esquema 15



Fonte: Elaborado pelo autor.

Para dar suporte a esta ideia, o substrato **1a** foi submetido a reação de ciclização eletrofílica, no qual a fonte eletrofílica foi PhSeI, proveniente da reação entre PhSeSePh **2a** com iodo molecular. Utilizando os parâmetros de reação padrão, o benzo[*b*]furano **3a** foi isolado em 15% de rendimento (Esquema 16), provando que a ciclização intramolecular poderia ser promovida por uma espécie eletrofílica de selênio.

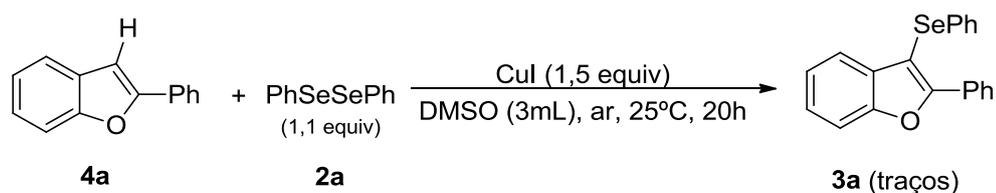
Esquema 16



Fonte: Elaborado pelo autor.

Além disso, o composto **4a** foi submetido a condição de reação de ciclização utilizando iodeto de cobre e PhSePhSe **2a**, obtendo o benzo[*b*]furano **3a** como produto (Esquema 17), porém apenas traços foram detectados pelo processo de CG-EM. Este resultado não permite que se descarte a possibilidade de o processo de ciclização estar passando por um processo de ativação de C-H, o qual é relatado em presença de sais de paládio (ROSARIO et al., 2013).

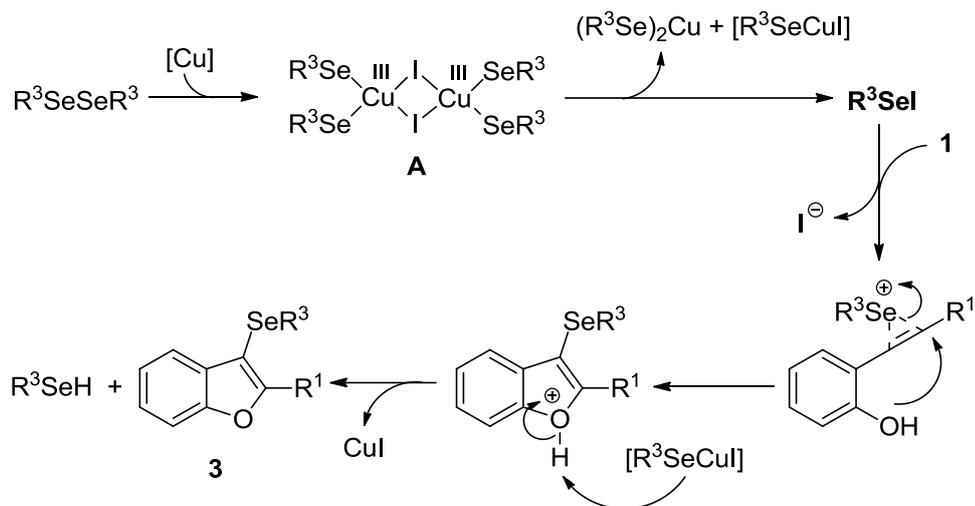
Esquema 17



Fonte: Elaborado pelo autor.

Com base nos experimentos realizados bem como nos relatos da literatura, esboçou-se um possível mecanismo para as reações de ciclização eletrofílicas utilizando iodeto de cobre (I) e disselenetos de diorganoíla (Esquema 18).

Esquema 18

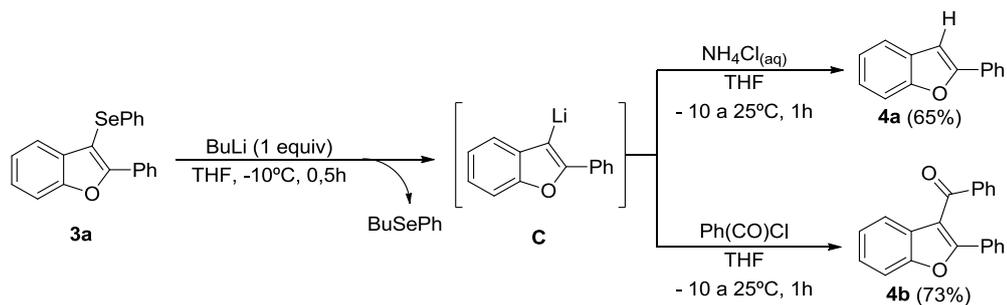


Fonte: Elaborado pelo autor.

Inicialmente ocorre a formação de um complexo tetra coordenado de cobre (III) a partir de reação entre o disseleno de diorganoíla e o cobre proveniente do sal. Posteriormente há a formação *in situ* do R^3SeI a partir da decomposição do complexo de cobre **A** pelo deslocamento do $(R^3Se)_2Cu$ e do $[R^3SeCuI]$. Subsequentemente, o mecanismo segue uma rota de ciclização eletrofílica típica, via ativação do alcino pelo R^3SeI eletrofílico, e subsequente ataque do oxigênio ao C_{sp} ativado, e após a desprotonação origina-se o produto **3**.

Com a intenção de explorar a aplicabilidade sintética dos grupos organoselenila como potencial sítio reativo para o preparo de novas substâncias, empregou-se o 2-fenil-3-fenilselenil-benzo[*b*]furano **3a** como precursor em reações de troca organocalcogeno-lítio. Para a realização dessas reações empregou-se butillítio como reagente com o intuito de formar o intermediário organometálico **C**, o qual fora submetido *in situ* a reações com diferentes eletrófilos, como cloreto de amônio e cloreto de benzoíla, para realizar a troca do lítio ligado na posição C-3 por diferentes grupos, originando os benzo[*b*]furanos **4a** e **4b** com 65% e 73% de rendimento, respectivamente (Esquema 19).

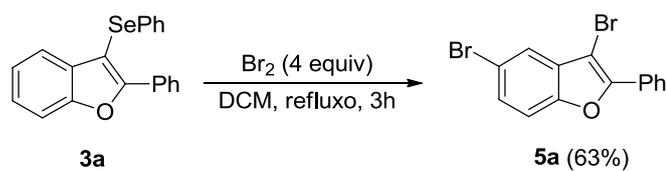
Esquema 19



Fonte: Elaborado pelo autor.

Por fim, se realizou a introdução de halogênio no benzo[*b*]furano **3a**, frente a reação de bromação, pelo fato de a ligação carbono-halogênio ser facilmente substituída em diversos protocolos sintéticos, sendo especialmente útil em reação de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição. Através desta reação o benzo[*b*]furano **5a** foi obtido com 63% de rendimento (Esquema 20).

Esquema 20



Fonte: Elaborado pelo autor.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos objetivos propostos neste trabalho, sendo inicialmente desenvolver uma metodologia eficiente para a síntese de derivados de 3-organocalcogeno-benzo[*b*]furanos **3**, realizou-se o teste de uma variedade de sais de cobre (I) e cobre (II) (Tabela 1), em que demonstraram menor eficiência em relação ao iodeto de cobre (I).

Fixou-se a condição descrita por Recchi et al em seu TCC como ideal para realização deste trabalho, partindo de 2-alquinil-fenóis **1** em presença de dicalcogenetos de diorganoíla **2** com CuI (1,5 equiv.) em DMSO (3mL) como solvente, realizado em temperatura e atmosfera ambiente e sem a necessidade do uso de bases, por 20 horas.

A metodologia proposta mostrou-se eficiente para a reação de ciclização intramolecular de 2-alquinil-fenóis **1** e disselenetos de diorganoíla **2a-2f**, possibilitando o desenvolvimento de uma série de derivados de 3-organocalcogeno-benzo[*b*]furanos **3a-3m**, apresentando rendimentos de 24 a 72%. Porém, ao realizar a reação utilizando o dissulfeto de difenila **3p** e ditelureto de difenila **3q** os produtos esperados não foram obtidos, evidenciando uma limitação do escopo à compostos contendo enxofre e telúrio.

Do ponto de vista econômico e operacional, cabe ressaltar que as reações foram realizadas em condições amenas, já que não houve a necessidade do uso de temperatura elevada, atmosfera inerte e bases para realizá-las.

Além disso, com base em testes mecanísticos, propôs-se uma rota para a reação de ciclização intramolecular utilizando iodeto de cobre (I), além de explorar a aplicabilidade sintética dos grupos organoselenila como potencial sítio reativo para o preparo de novas substâncias a partir do 2-fenil-3-fenilselanil-benzo[*b*]furano **3a**, através de reações de troca calcogênio-lítio e bromação.

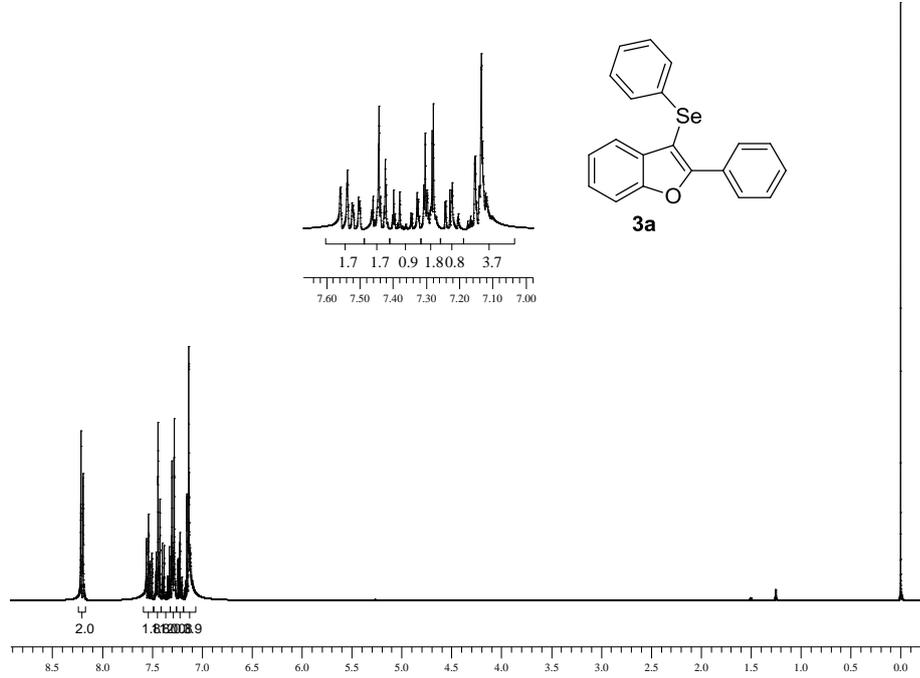
5. REFERÊNCIAS

- ARORA, PRAGI; ARORA VARUN; LAMBA,H,S; WADHWA, D. Importance of Heterocyclic Chemistry: a Review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 3, n. 9, p. 2947–2954, 2012.
- ASLAM, S. N. et al. Synthesis of cicerfuran, an antifungal benzofuran, and some related analogues. **Tetrahedron**, v. 62, n. 17, p. 4214–4226, 2006.
- BEHLING, E. B.; SENDÃO, M. C. Flavanóide Quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. **Alim. Nutri**, v. 25, n. 3, p. 285–292, 2004.
- BORGES, L. P. et al. Acute liver damage induced by 2-nitropropane in rats : Effect of diphenyl diselenide on antioxidant defenses. v. 160, p. 99–107, 2006.
- CHARY, R. G. et al. Cu-catalyzed coupling-cyclization in PEG 400 under ultrasound: a highly selective and greener approach towards isocoumarins. **RSC Advances**, v. 3, n. 25, p. 9641, 2013.
- CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. The Sonogashira reaction: A booming methodology in synthetic organic chemistry. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 3, p. 874–922, 2007.
- DAWSON, D. A. et al. The neuroprotective efficacy of ebselen (a glutathione peroxidase mimic) on brain damage induced by transient focal cerebral ischaemia in the rat. **Neuroscience Letters**, v. 85, p. 65–69, 1995.
- JIN, T.; KAMIJO, S.; YAMAMOTO, Y. Copper-catalyzed synthesis of N-unsubstituted 1,2,3-triazoles from nonactivated terminal alkynes. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 18, p. 3789–3791, 2004.
- KHOSHKHOLGH, M. J. et al. Copper(I) iodide catalyzed domino Knoevenagel hetero-Diels-Alder reaction of terminal acetylenes: Synthesis of pyrano[2,3-c]pyrazoles. **Synlett**, n. 1, p. 55–58, 2009.
- LIU, F.; MA, D. Assembly of conjugated enynes and substituted indoles via CuI/amino acid-catalyzed coupling of 1-alkynes with vinyl iodides and 2-bromotrifluoroacetanilides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 13, p. 4844–4850, 2007.
- MAHENDAR, L. et al. [Cu]-catalyzed domino sonogashira coupling followed by intramolecular 5-exo-dig cyclization: Synthesis of 1,3-dihydro-2-benzofurans. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 18, p. 8566–8576, 2014.
- MCLELLAN, T. M.; CALDWELL, J. A.; LIEBERMAN, H. R. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 71, p. 294–312, 2016.
- NOGUEIRA, C. W. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of diphenyl diselenide. **Inflammation Research**, v. 52, n. 2, p. 56–63, 2003.
- OUYANG, H. C. et al. CuI/I₂-promoted electrophilic tandem cyclization of 2-ethynylbenzaldehydes with ortho -benzenediamines: Synthesis of iodoisoquinoline-fused benzimidazoles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 1, p. 223–228, 2011.

- PASSIE, T. et al. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: A review. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, v. 14, n. 4, p. 295–314, 2008.
- PATIL, N. T.; YAMAMOTO, Y. Synthesis of cyclic alkenyl ethers via intramolecular cyclization of O-alkynylbenzaldehydes. Importance of combination between CuI catalyst and DMF. **Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 15, p. 5139–5142, 2004.
- RAMBABU, D. et al. Pd/C-Cu mediated direct and one-pot synthesis of γ -ylidene butenolides. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 17, p. 2151–2155, 2013.
- RECCHI, A. M. S. Síntese de 3-organocalcogeno-benzo[*b*]furanos via reações de ciclização de 2-alquinil-fenóis mediadas por cobre. 2015. 25 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química Licenciatura) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Cerro Largo, 2015.
- ROSARIO, A. R. et al. Copper oxide nanoparticle-catalyzed chalcogenation of the carbon-hydrogen bond in thiazoles: Synthesis of 2-(organochalcogen) thiazoles. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 355, n. 14–15, p. 2960–2966, 2013.
- ROSSETI, I. B. et al. *Candida albicans* growth and germ tube formation can be inhibited by simple diphenyl diselenides [(PhSe)₂, (MeOPhSe)₂, (p-Cl-PhSe)₂, (F₃CPhSe)₂] and diphenyl ditelluride. **Mycoses**, v. 54, p. 506–513, 2010.
- SHAO, Y. et al. Copper-catalyzed selective synthesis of highly substituted pyridones by the reaction of enamines with alkynes. **Synthesis (Germany)**, v. 44, n. 21, p. 3301–3306, 2012.
- SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 16, n. 50, p. 4467–4470, 1975.
- STEVENSON, P. C.; VEITCH, N. C. A 2-arylbenzofuran from roots of *Cicer bijugum* associated with fusarium wilt resistance. **Phytochemistry**, v. 48, p. 947–951, 1998.
- TSAI, I.-L.; HSIEH, C.-F.; DUH, C.-Y. Additional Cytotoxic Neoligans from *Persea Obovatifolia*. v. 48, n. 8, p. 1371–1375, 1998.

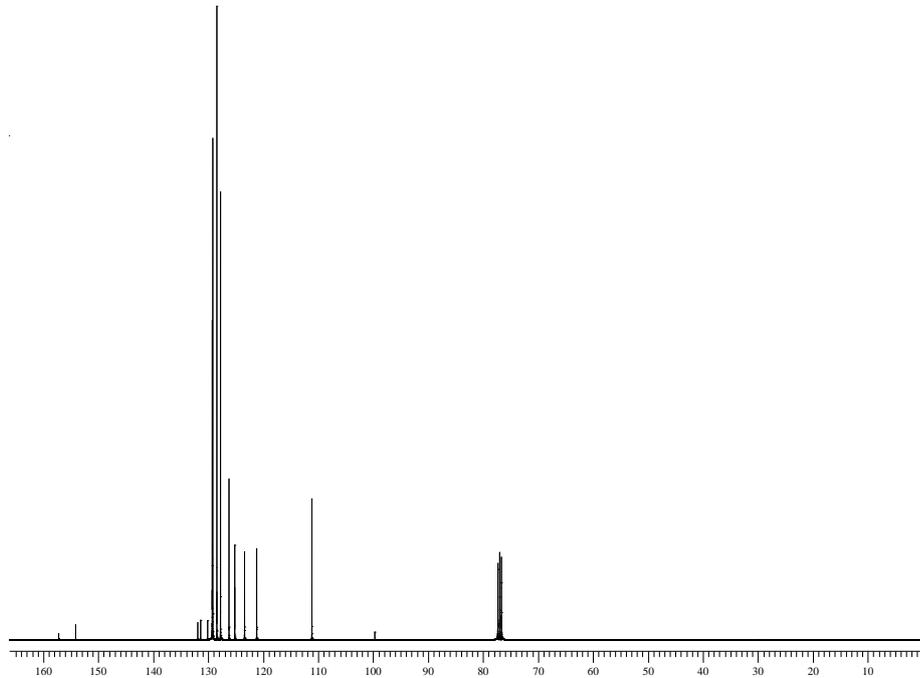
6. ANEXOS

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

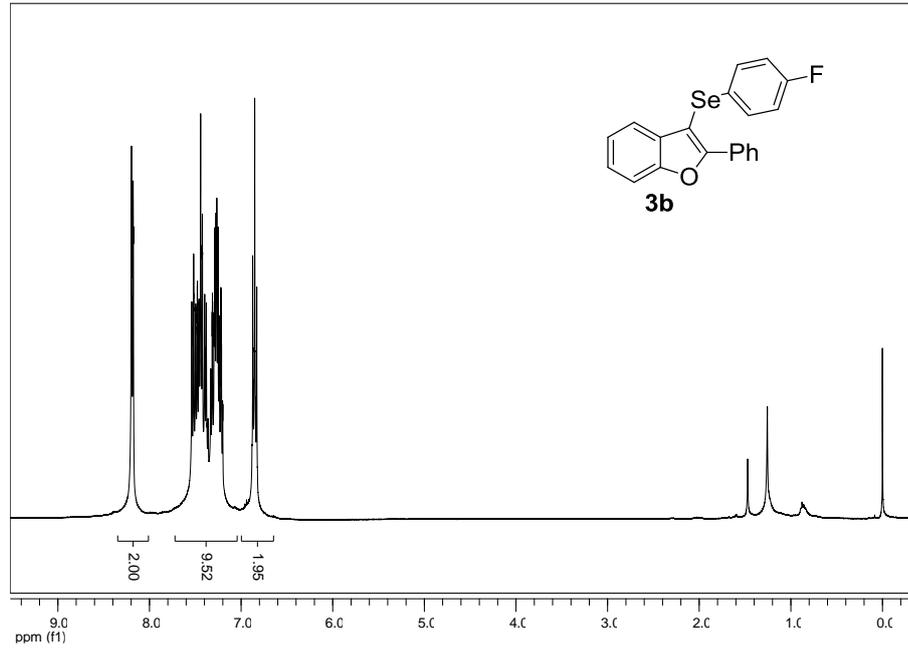


Fonte: Elaborado pelo autor

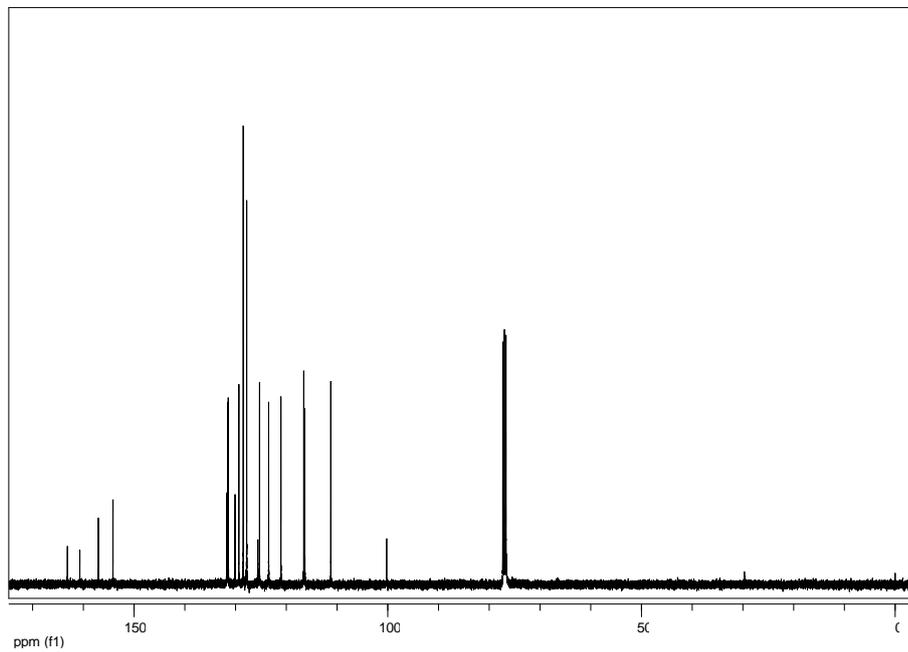
Figura 6 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz.



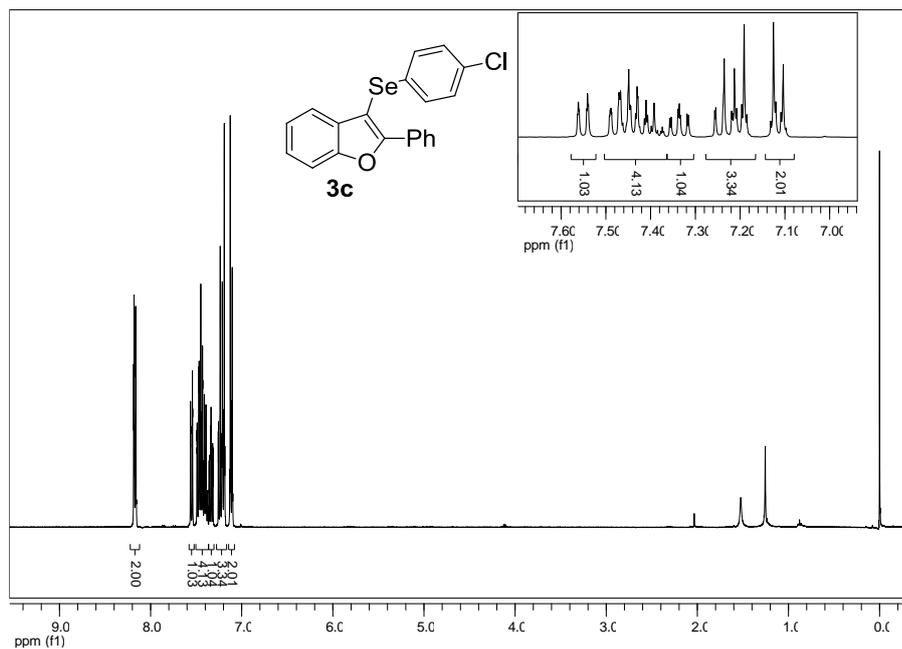
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 7 - Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 a 400 MHz.

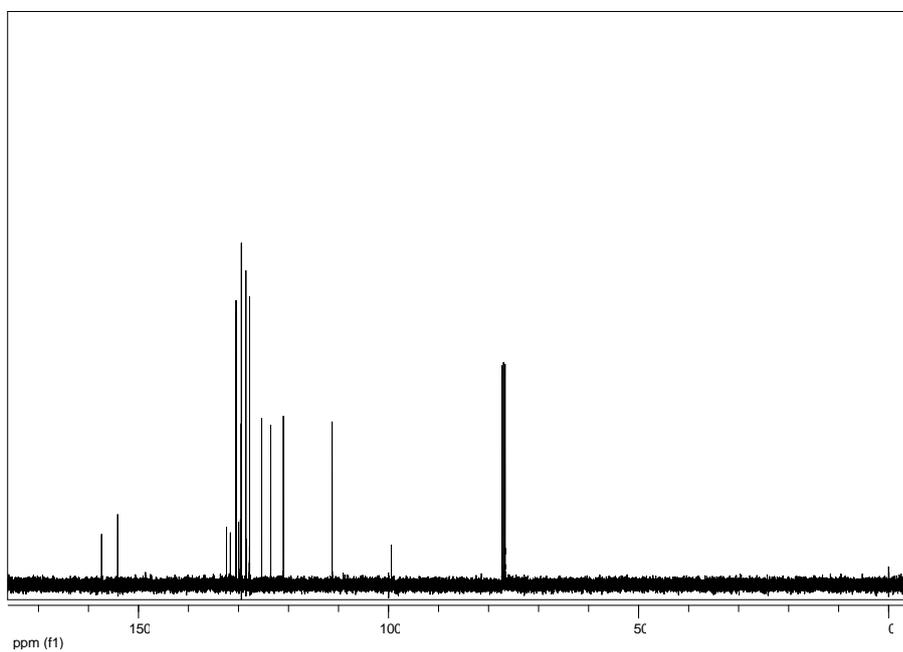
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 8 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 a 100 MHz.

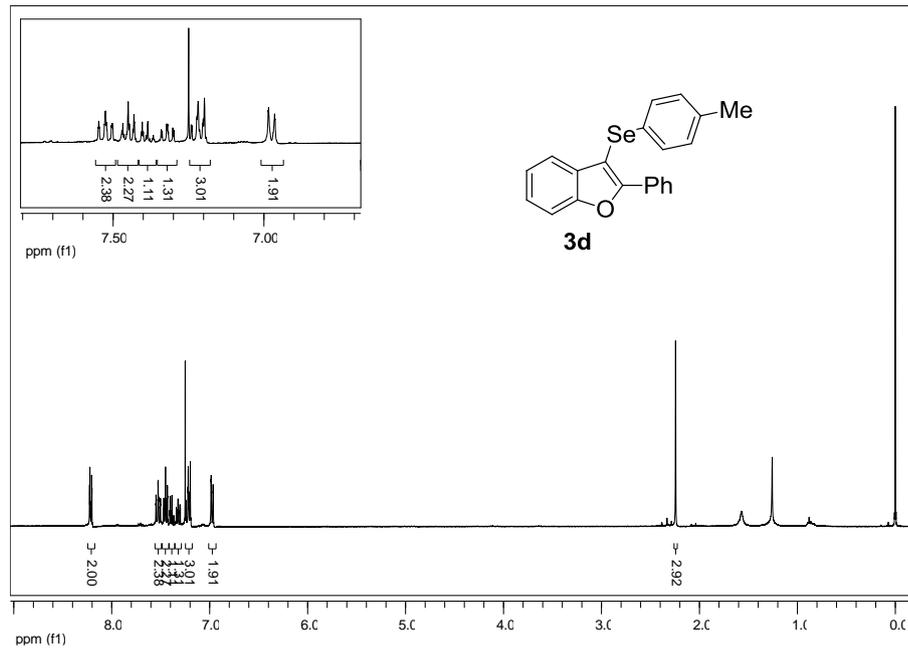
Fonte: Elaborado pelo autor.

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

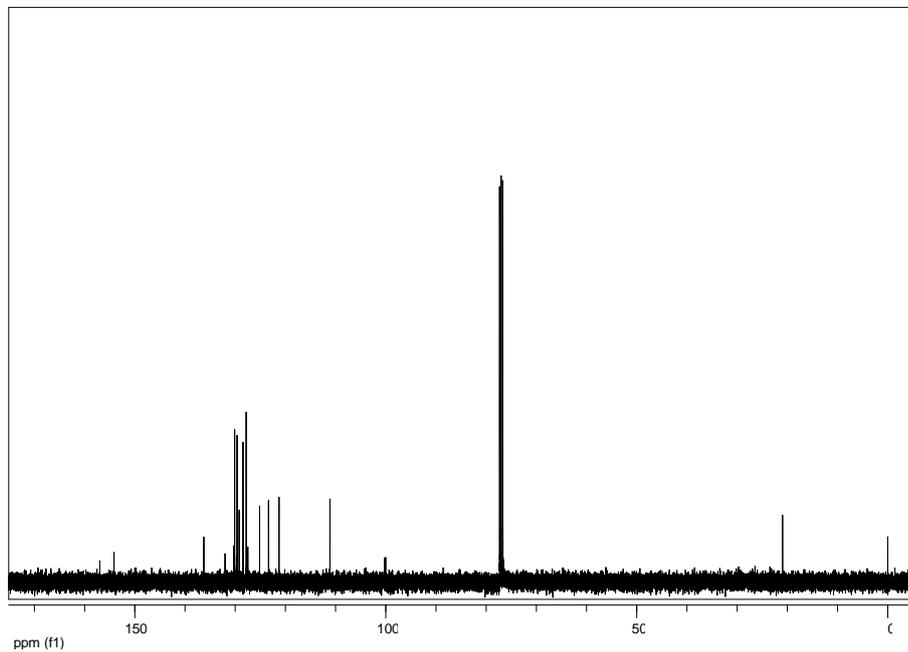
Fonte: Elaborado pelo autor.

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

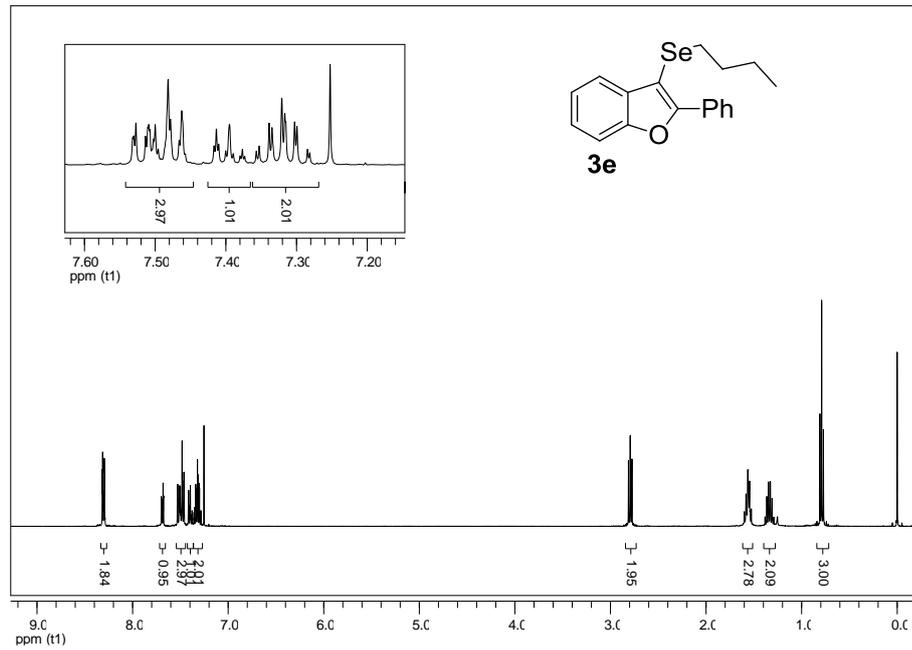
Fonte: Elaborado pelo autor.

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

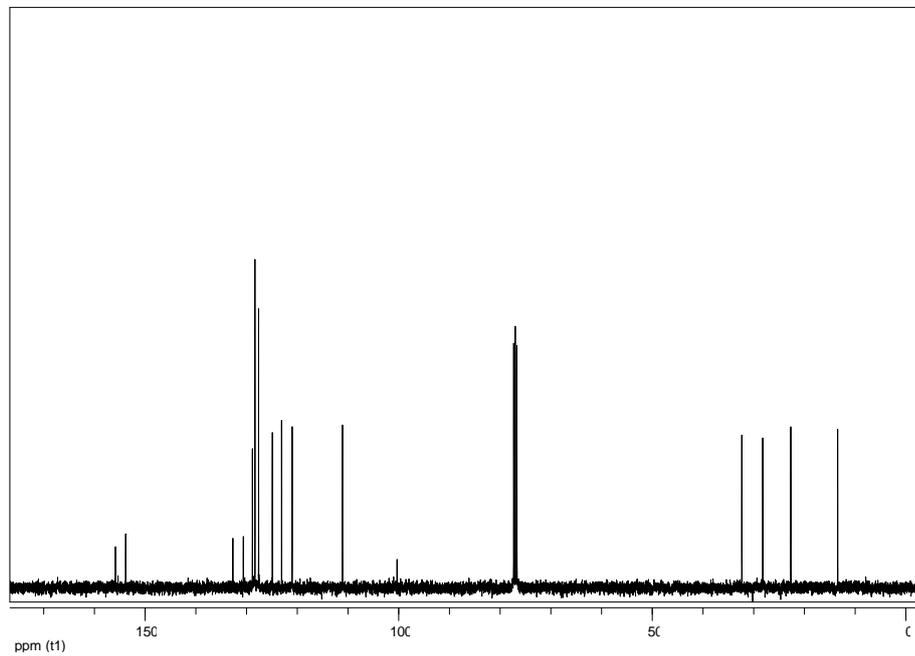
Fonte: Elaborado pelo autor.

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

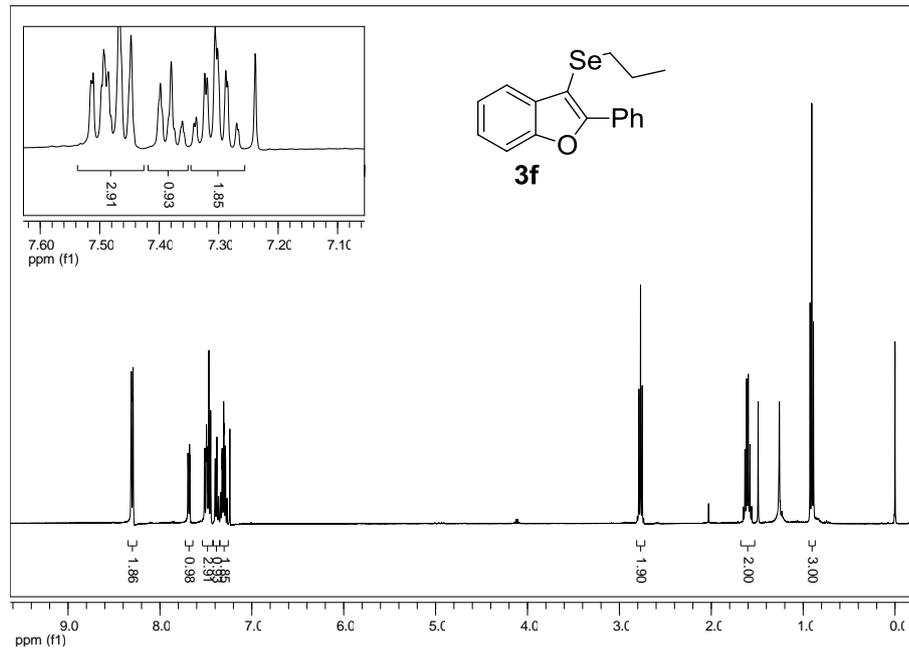
Fonte: Elaborado pelo autor.

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

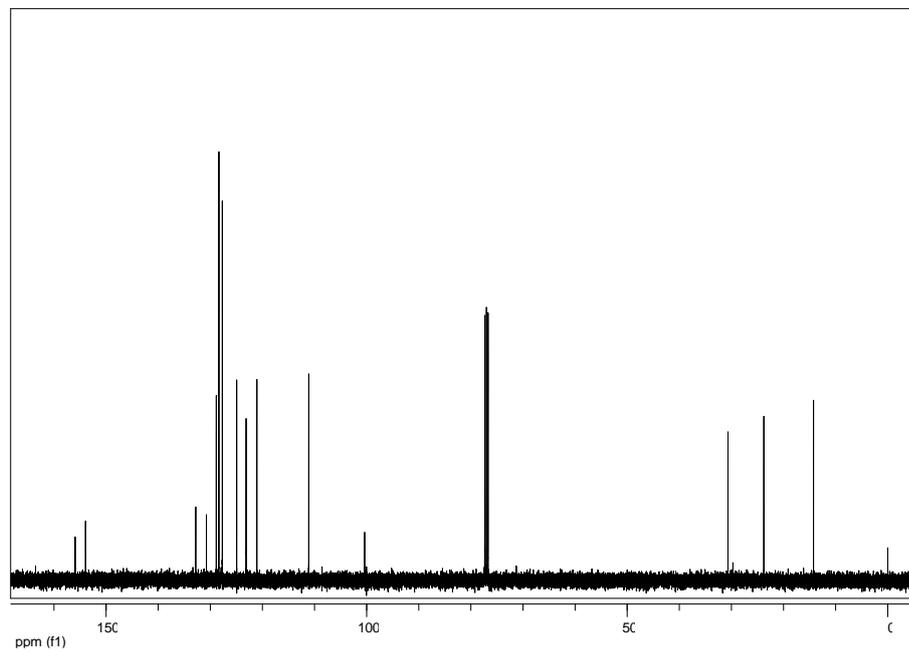
Fonte: Elaborado pelo autor.

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

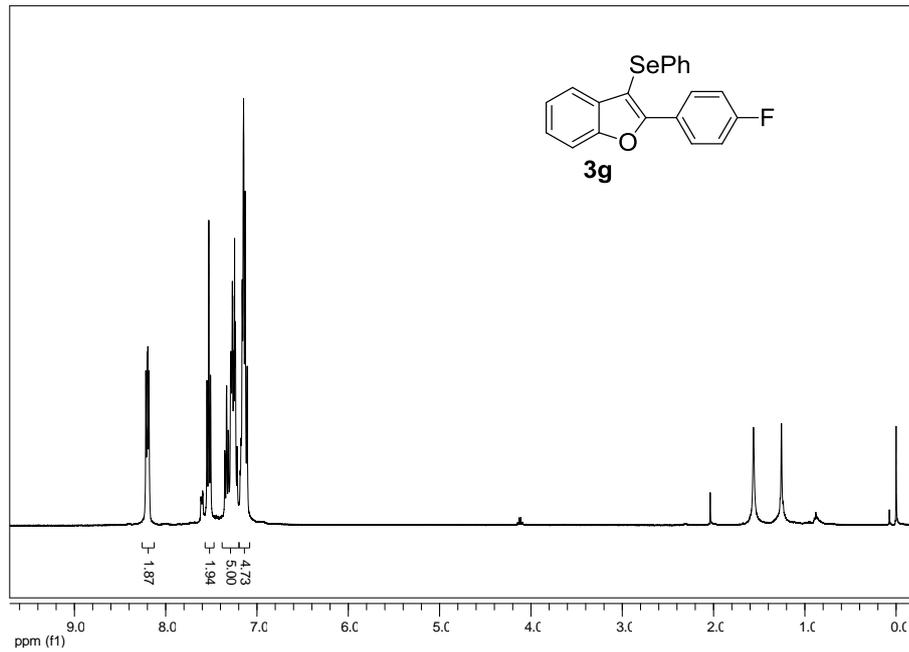
Fonte: Elaborado pelo autor.

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

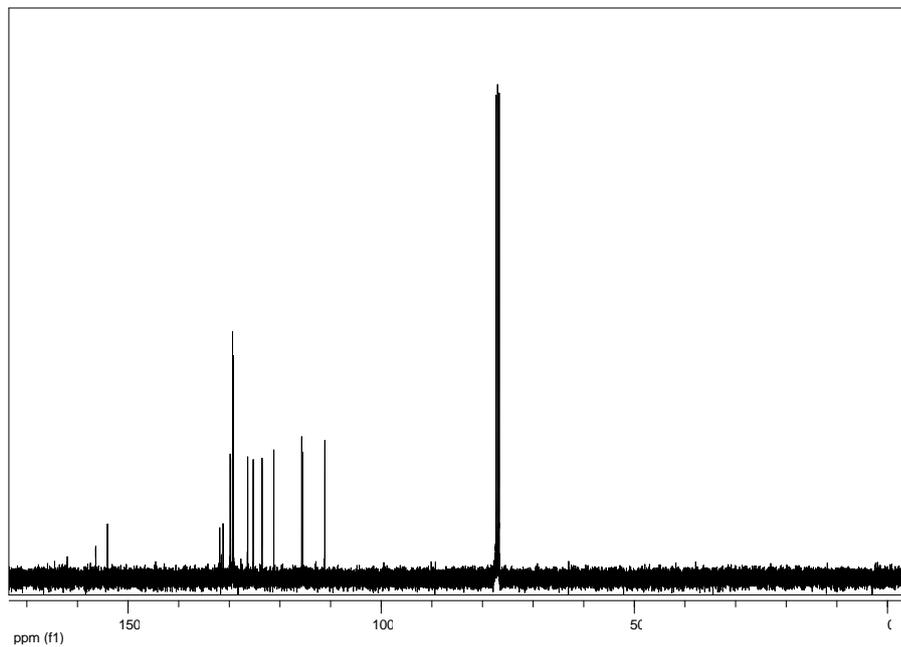
Fonte: Elaborado pelo autor.

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

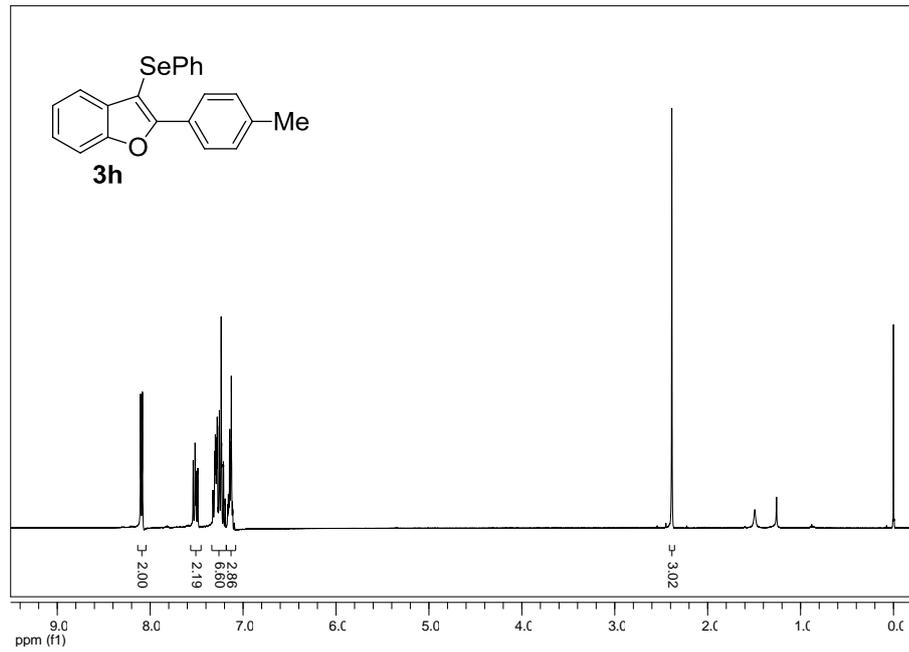
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 17 - Espectro de RMN ^1H do composto **3g** em CDCl_3 a 400 MHz.

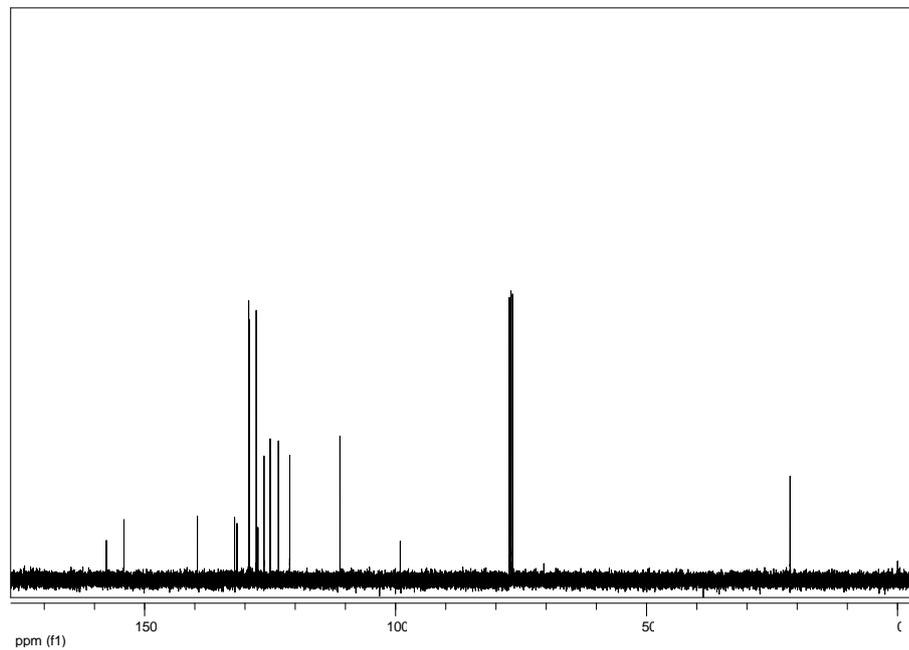
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 18 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** em CDCl_3 a 100 MHz.

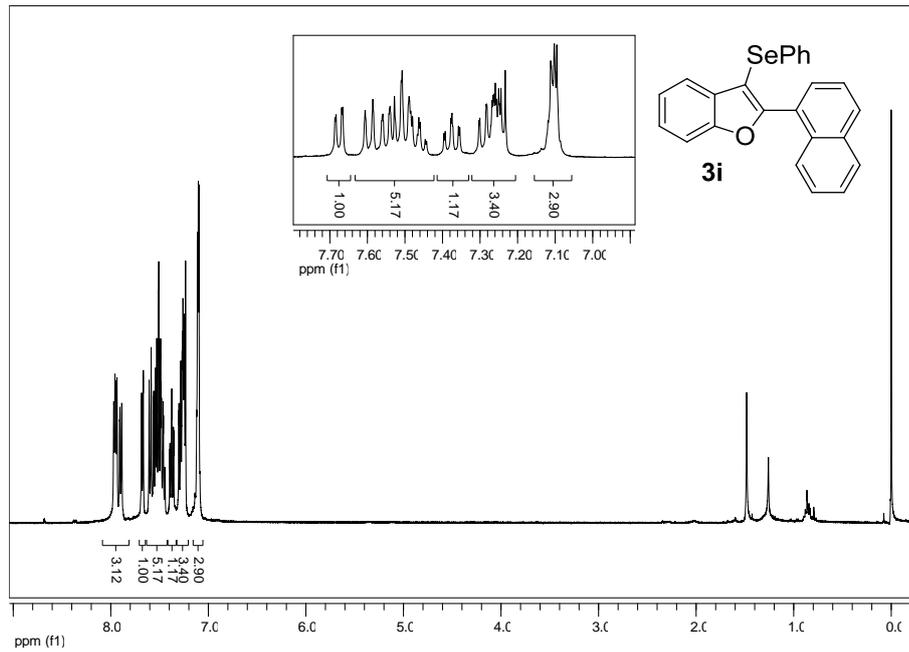
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 19 - Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em CDCl_3 a 400 MHz.

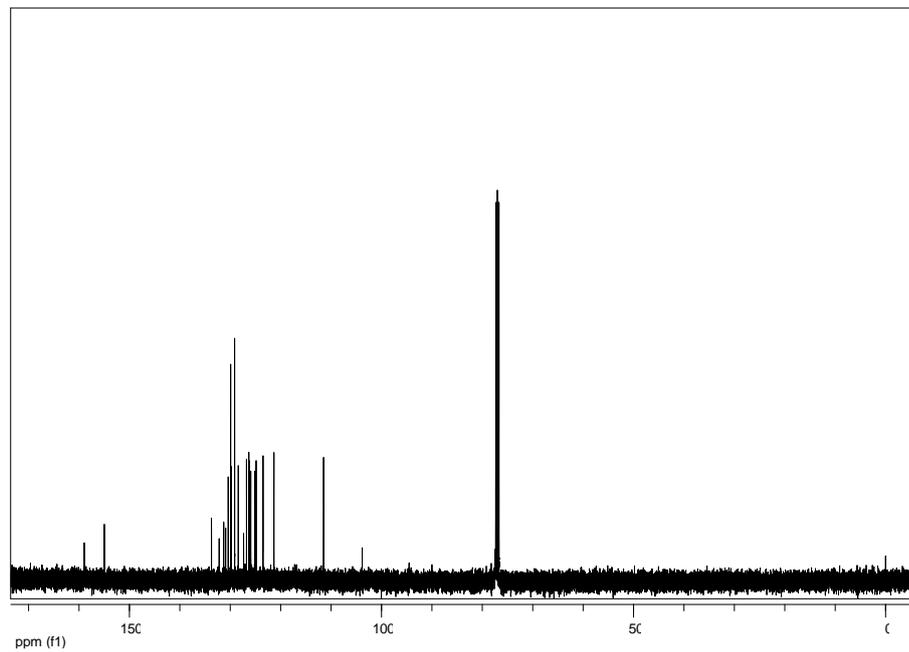
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** em CDCl_3 a 100 MHz.

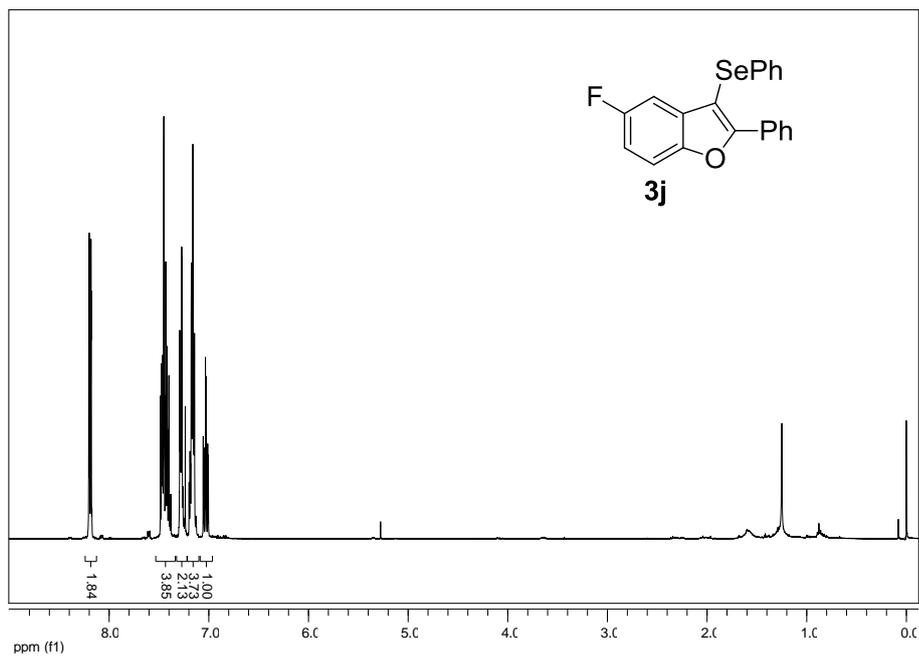
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 21 - Espectro de RMN ^1H do composto **3i** em CDCl_3 a 400 MHz.

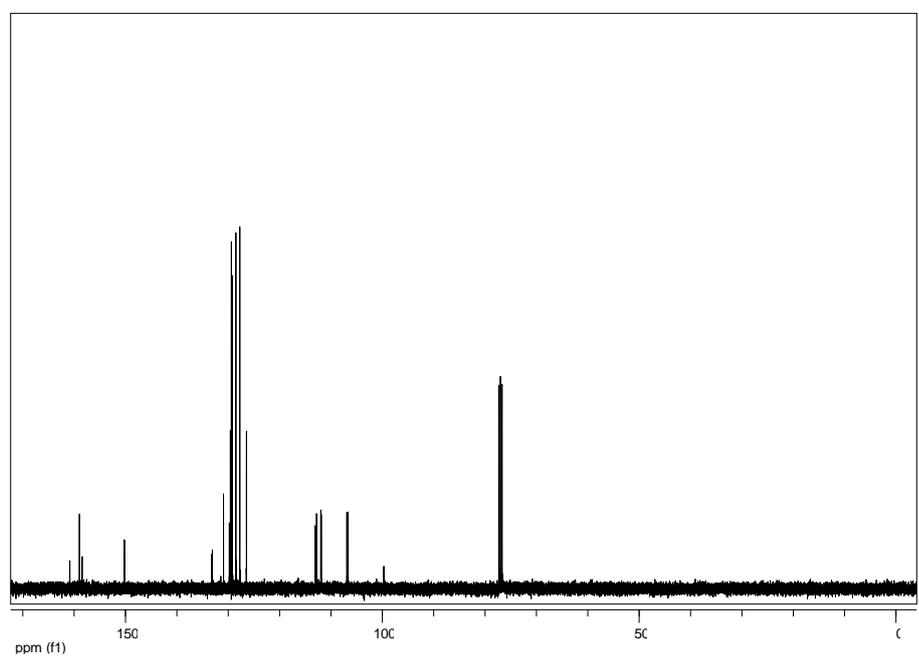
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** em CDCl_3 a 100 MHz.

Fonte: Elaborado pelo autor.

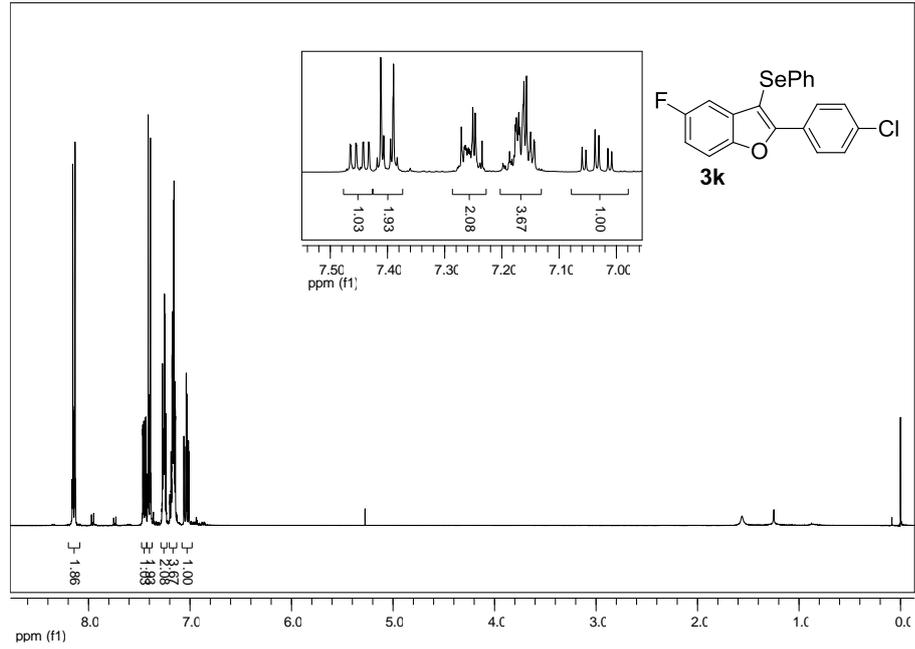
Figura 23 - Espectro de RMN ^1H do composto **3j** em CDCl_3 a 400 MHz.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** em CDCl_3 a 100 MHz.

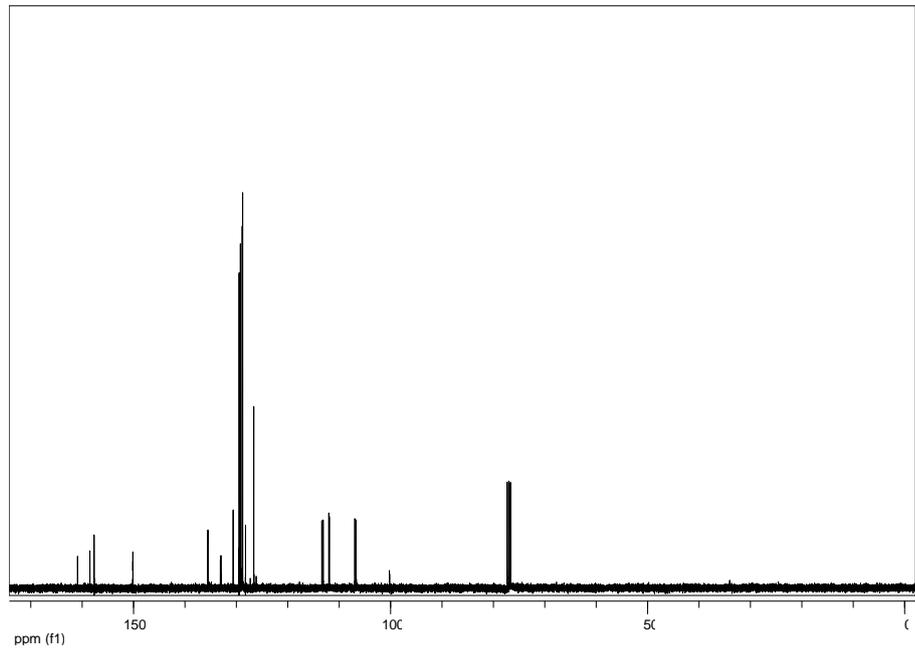
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 25 - Espectro de RMN ^1H do composto **3k** em CDCl_3 a 400 MHz.

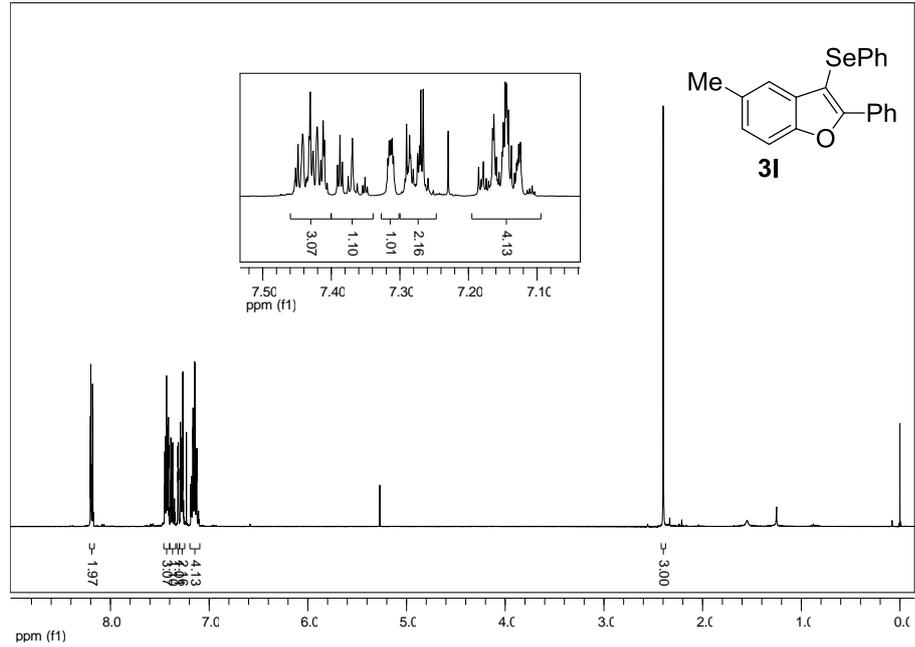


Fonte: Elaborado pelo autor.

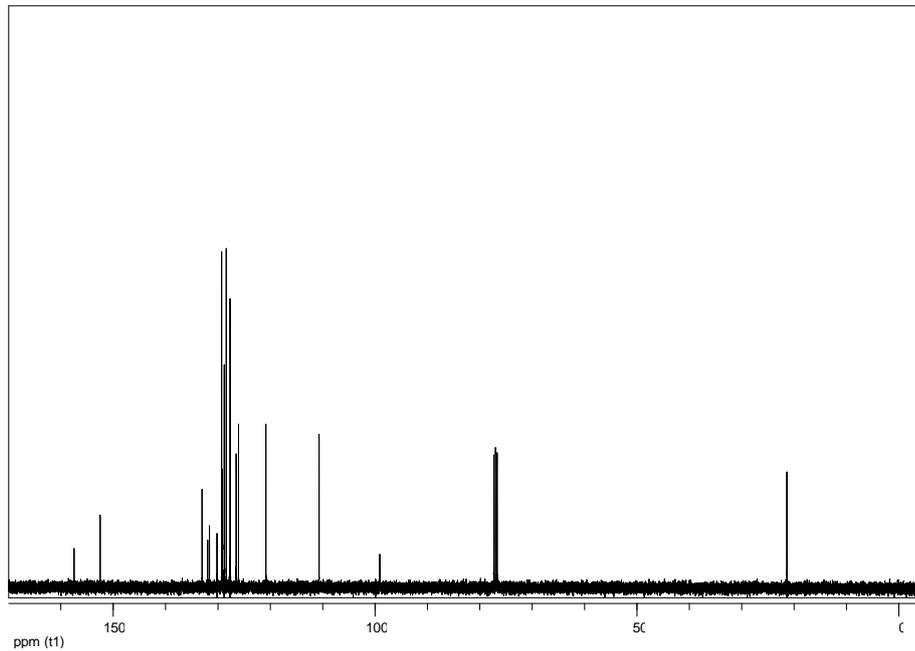
Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** em CDCl_3 a 100 MHz.



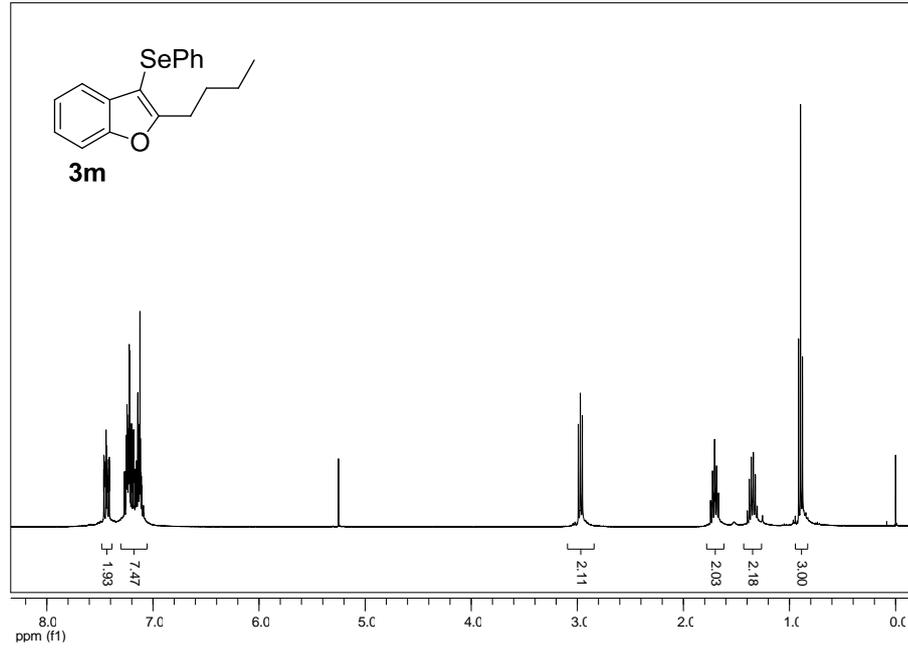
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 27 - Espectro de RMN ^1H do composto **3I** em CDCl_3 a 400 MHz.

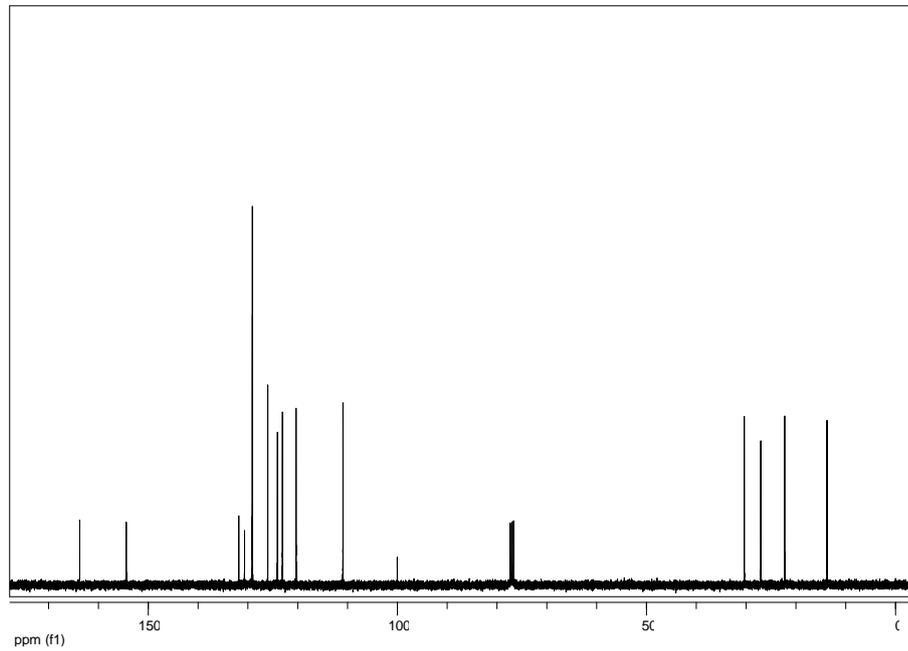
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3I** em CDCl_3 a 100 MHz.

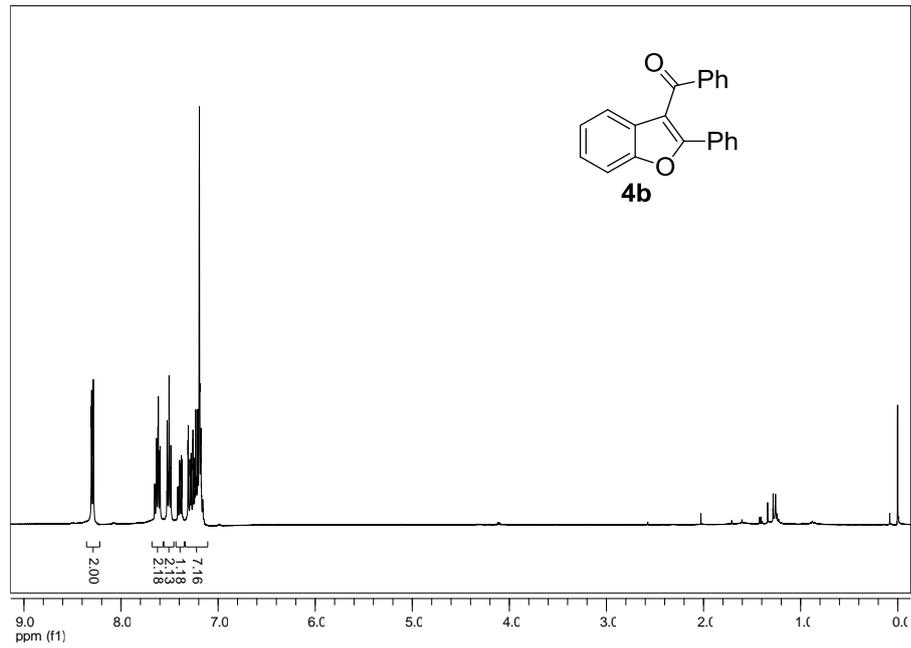
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 29 - Espectro de RMN ^1H do composto **3m** em CDCl_3 a 400 MHz.

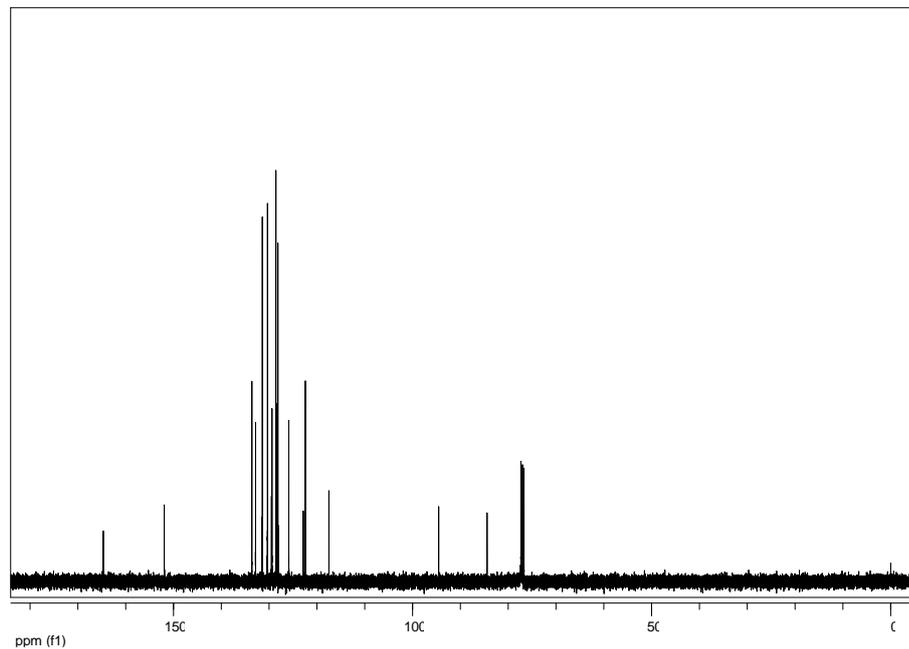
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3m** em CDCl_3 a 100 MHz.

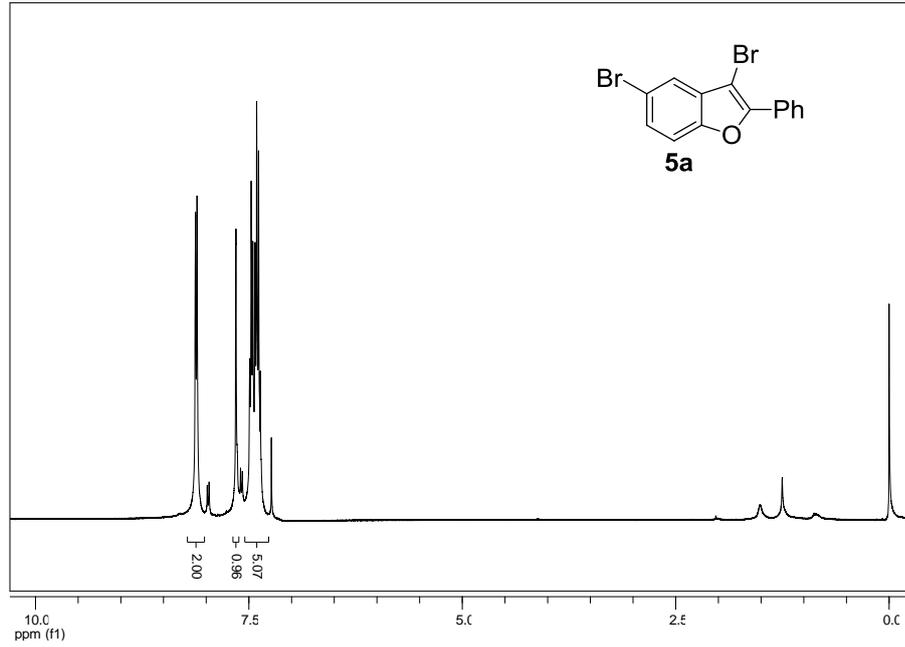
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 33 - Espectro de RMN ^1H do composto **4b** em CDCl_3 a 400 MHz.

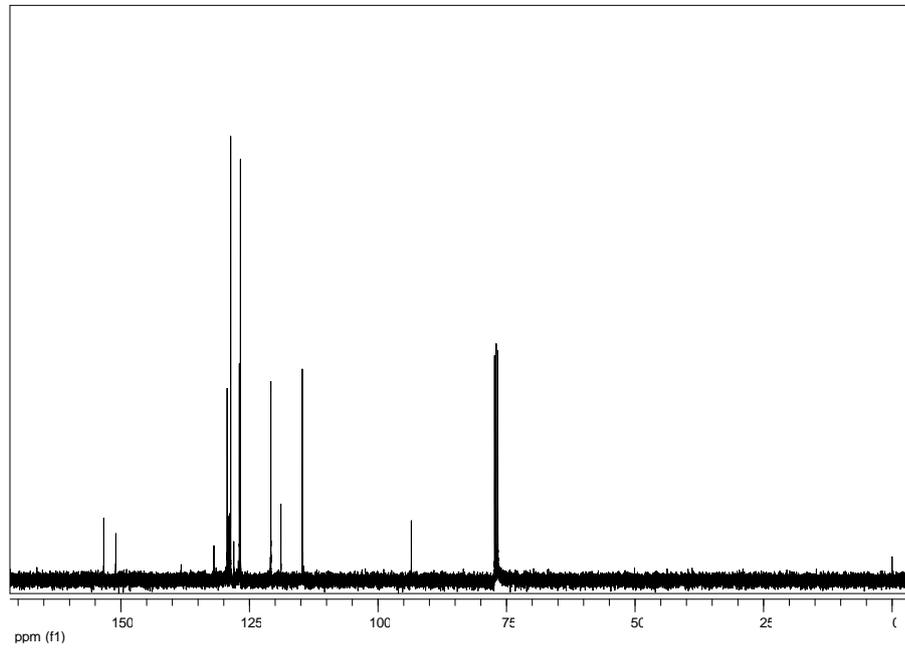
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** em CDCl_3 a 100 MHz.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz.

Fonte: Elaborado pelo autor.